T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Yüksek Lisans Tezi

MULTİFONKSİYONEL YENİ HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Ahmet YALKIN

Tez Danışmanı
Doç. Dr. İrfan KOCA

Yozgat 2017

T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Yüksek Lisans Tezi

MULTİFONKSİYONEL YENİ HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Ahmet YALKIN

Tez Danışmanı
Doç. Dr. İrfan KOCA

Bu çalışma, Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 6601-FEF/16-16 kodu ile desteklenmiştir.

Yozgat 2017

T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ ONAYI

Enstitümüzün Kimya Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı 70110113013 numaralı öğrencisi Ahmet YALKIN 'ın hazırladığı "**Multifonksiyonel Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi**" başlıklı tezi ile ilgili tez savunma sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri gereğince 23/08/2017 Çarşamba günü saat 13:00'da yapılmış, tezin onayına oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Serkan YAVUZ

Jüri Üyesi : Doç. Dr. İrfan KOCA

(Danışman)

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜMÜŞ

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun ..15../.09.../.2017 tarih ve 22. sayılı Enstitü Yönetim Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

..15./09.../2017

Doç. Dr. Fuat KÖKSAL
Müdür

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET ..... **iii**

ABSTRACT ..... **iv**

TEŞEKKÜR ..... **v**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **vi**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vii**

GİRİŞ **1**

1. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI **3**

1.1. Pirimidin Bileşikleri 3

1.2. Pirimidin Bileşiklerinin Tarihçesi 4

1.3. Pirimidin Bileşiklerinin Reaksiyonları 6

1.3.1. Azot atomuna katılma Reaksiyonları 7

1.3.2. Yer Değiştirme Reaksiyonları 8

1.3.3. Oksitleyicilerle reaksiyonlar 8

1.3.4. Nükleofilik reaktiflerle reaksiyonlar 9

1.3.5. Hidrür ile hidrofilik yer değiştirme Reaksiyonları 9

1.3.6. Diazinlerin C-Metal Reaksiyonları 10

1.3.7. İndirgen Reaktiflerle Reaksiyonlar 12

1.3.8. Radikallerle olan Reaksiyonlar 12

1.3.9. Elektrosiklik Reaksiyonlar 13

1.3.10. Diazin N-Oksitler 13

1.3.11. Oksi Diazinler 14

1.4. Pirimidin Bileşiklerinin Biyolojik Aktivite Özellikleri 14

1.4.1. Anti-kanser aktivite 16

1.4.2. Antibakteriyel ve Antifungal aktivite 17

1.4.3. Antitüberküler aktivite 18

1.4.4. Antibiyotik aktivite 19

1.4.5. Antiviral aktivite 19

1.4.6. Antikonvülsan aktivite 20
1.4.7. Analjezik aktivite 20
1.4.8. Antipiretik aktivite 21
1.4.9. Kardiyovasküler aktivite 21
1.4.10. Antihipertansif aktivite 22
1.4.11. Antihistaminik ve antialerjik etkinlik 22
1.4.12. Non-steroid anti-inflamatuvar aktivite 23
1.4.13. Merkezi Sinir Sistemi (CNS) aktivite 23
1.4.14. Antihiperuriselemik Aktivite 24
2. MATERYAL VE METOT 25
2.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler 25
2.2. Deneylerde Kullanılan Araç ve Cihazlar 25
2.3. Deneylerde Kullanılan Metotlar 26
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR 28
3.1. Giriş 28
3.2. 4-Etoksikarbonil-5-fenil-2,3-dihidro-2,3-furandion (1) bileşiğinin sentezi 29
3.3. 1 Bileşiğinin Etil üre ile Reaksiyonu 29
3.4. 2 Bileşiğinin Hidroliz Reaksiyonu 30
3.5. 3 Bileşiğinin Tiyonil klorür ile Reaksiyonu 32
3.6. 4 Bileşiğinin Aromatik Amin Bileşikleri ile Reaksiyonları ve 5 (Pirimidin Karboksamit) Bileşiğinin Sentezi İçin Genel Prosedür 35
3.6.1. 4 Bileşiğinin Anilin ile Reaksiyonu (5a) 36
3.6.2. 4 Bileşiğinin p-toluidin ile Reaksiyonu (5b) 39
3.6.3. 4 Bileşiğinin o-toluidin ile Reaksiyonu (5c) 42
3.6.4. 4 Bileşiğinin o-anisidin ile Reaksiyonu (5d) 45
3.6.5. 4 Bileşiğinin 4-Floroanilin ile Reaksiyonu (5e) 48
3.6.6. 4 Bileşiğinin 4-Bromoanilin ile Reaksiyonu (5f) 51
3.6.7. 4 Bileşiğinin Benzilamin ile Reaksiyonu (5g) 54
3.6.8. 4 Bileşiğinin Naftilamin ile Reaksiyonu (5h) 57

4. BULGULAR 61

4.1. 1-Etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksilik asit (3) 61

4.2. 1-Etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karbonil klorür (4) 61

4.3. Pirimidin-5-karboksamit (5a-h) Sentezi için Genel Prosedür 62

4.3.1. 1-Etil-2-okso-*N*,4-difenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5a) 62

4.3.2. 1-Etil-2-okso-4-fenil-*N*-p-tolil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5b) 62

4.3.3. 1-Etil-2-okso -4-fenil-*N*-o-tolil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5c) 63

4.3.4. 1-Etil- *N*-(2-metoksifenil)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5d) 63

4.3.5. 1-Etil-*N*-(4-florofenil)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5e) 64

4.3.6. 1-Etil-*N*-(4-bromofenil)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5f) 64

4.3.7. *N*-Benzil-1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5g) 64

4.3.8. 1-Etil-*N*-(naftalin-1-il)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5h) 65

5. TARTIŞMA VE SONUÇ 66

KAYNAKLAR 72

ÖZGEÇMİŞ 82

MULTİFONKSİYONEL YENİ HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Ahmet YALKIN

Bozok Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

2017; Sayfa: 82

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İrfan KOCA

ÖZET

Son yıllarda pirimidin bileşikleri ile ilgili heterosiklik bileşikler kimyası alanında yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Çok sayıda pirimidin bileşiği organik kimyacılar tarafından sentezlenmiş ve işlevselliği ön plana çıkarılmaya çalışılmıştır. Bu amaçla organik kimya, farmasötik kimya ve tıp anabilim dallarını kapsayan disiplinler arası çalışmalarla çok sayıda bilimsel makale ve patent yayınlanmıştır. Ayrıca pirimidin bileşikleri DNA'nın yapısını oluşturan ve genetik kodlarımızı belirleyen şifrelerin de kodlarıdır. Bu nedenle canlılarda genetik yapının gizli kalmış detaylarını bulmak için pirimidin halkasının yapısının ve özelliklerinin çözümlenmesine fazlasıyla ihtiyaç duyulmaktadır. Pirimidin bileşikleri ile ilgili çalışmalar bu özellikleri nedeniyle oldukça önem taşımaktadır. Çalışmamızda beş basamakta gerçekleştirilen seri reaksiyonlar sonucunda pirimidin halkası içeren yeni amit türevleri sentezlenmiştir. Bu sentezde literatüre göre elde edilen pirimidin asit klorür bileşiği ile aromatik aminlerin reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve hedef bileşikler olan pirimidin karboksamit türevleri sentezlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları Elementel Analiz, FT-IR, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pirimidin, Karboksamit, Pirimidin karboksamit, Amit

SYNTHESIS OF NOVEL MULTIFUNCTIONAL HETEROCYCLIC COMPOUNDS

Ahmet YALKIN

Bozok University,
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Master of Science Thesis,

2017; Page: 82

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. İrfan KOCA

ABSTRACT

In recent years, intensive studies have been carried out in the field of chemistry of heterocyclic compounds related to pyrimidine compounds. Numerous pyrimidine compounds have been synthesized by organic chemists and attempted to predominantly function. To this end, numerous scientific papers and patents have been published in interdisciplinary studies in organic chemistry, pharmaceutical chemistry and medicine. In addition, pyrimidine compounds are codes that constitute the structure of DNA and determine our genetic codes. For this reason, there is a great need for the resolution of the structure and properties of the pyrimidine ring in order to find hidden details of the genetic make-up in living organisms. The studies on pyrimidine compounds are very important because of these properties. n our work, new amide derivatives containing the pyrimidine ring were synthesized as a result of the series of five reactions. In this synthesis, the reaction of aromatic amines with the pyrimidine acid chloride compound obtained according to the literature was carried out and pyrimidine carboxamide derivatives which are the target compounds were synthesized.

The structures of the synthesized compounds were elucidated using elementel analysis, FT-IR, ^{1}H-NMR and ^{13}C-NMR spectroscopy techniques.

Keywords: Pyrimidine, Carboxamide, Pyrimidine carboxamide, Amide

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tez çalışmalarım süresince değerli bilgilerini benimle payşalaşan, bu süreçte yol göstericiliği ile ön plana çıkan saygıdeğer danışman hocam Sayın Doç. Dr. İrfan Koca'ya, tez çalışmam süresince yardımlarını ve ilgisini esirgemeyen beni her konuda yönlendiren değerli hocam, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜMÜŞ'e gönülden teşekkürü bir borç bilirim.

Kimya Bölümü öğretim üyelerinden değerli hocam Sayın'e Arş. Gör. Mehmet YAKAN'a, Arş. Gör. İ. Evren KIBRIZ'a, tez çalışmalarımda ve hazırlanmasında desteklerini gördüğüm kıymetli arkadaşlarım Muhammet ER'e, Volkan KAMACI'ya, Şahin ÖZDEMİR'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince NMR analizlerinin alınması hususunda emeği geçen Prof. Dr. Nermin ŞİMŞEK KUŞ ve Arş. Gör. Dr. Özgür YILMAZ'a teşekkür ederim.

Ayrıca, öğrenim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aynı zamanda öğretmenlerim de olan babam Resul YALKIN'a, annem Hatice YALKIN'a müteşekkirim.

Yüksek Lisans çalışmalarım esnasında her türlü fedakârlığa katlanarak yanımda olan, desteğini esirgemeyen sevgili çocuklarım; Ömer Can YALKIN ve Ela Bilge YALKIN'ın anneleri, kıymetli eşim Mümüne KARAKUŞ YALKIN'a teşekkür ederim.

Yüksek Lisans Tez çalışmalarımı maddi olarak destekleyen; kurumsal olarak Bozok Üniversitesi Proje Koordinasyon Uygulama ve Araştırma Merkezi (BAP)'ne ve kıymetli çalışanlarına teşekkür ederim.

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin **(5a-h)** reaksiyon denklemi ve bazı özellikleri .. 67

Tablo 5.2. Sentezlenen bileşiklerin **(5a-h)** FTIR verileri (ATR, cm^{-1}) 69

Tablo 5.3. Sentezlenen bileşiklerin **(5a-h)** ^{1}H NMR verileri (ppm)..... 70

Tablo 5.4. Sentezlenen bileşiklerin **(5a-h)** ^{13}C NMR verileri (ppm) 71

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. Azin bileşikleri 3
Şekil 1.2. Pirimidin (**2**) halkasındaki pozisyonların elektron yoğunluğu 3
Şekil 1.3. Pürin ve pirimidin bazları 4
Şekil 1.4. Ürik asit (**12**) ve Alloksan (**13**) bileşikleri 5
Şekil 1.5. Bazı pirimidin bileşikleri 5
Şekil 1.6. Folik asit (**15**) ve Tiyamin (**16**) bileşiklerinin yapısı 6
Şekil 1.7. Riboflavin bileşiğinin yapısı 6
Şekil 1.8. Diazinlerin dialkilasyon reaksiyonu 7
Şekil 1.9. Pirimidinlerin oksidasyon reaksiyonu 7
Şekil 1.10. Pirimidinlerin halojenlenme reaksiyonu 8
Şekil 1.11. Pirimidinlerin oksitleyicilerle reaksiyonu 9
Şekil 1.12. Pirimidinlerin nükleofilik reaktiflerle reaksiyonu 9
Şekil 1.13. Diazinlerin grignard reaktifleri ve DDQ ile olan reaksiyonu 10
Şekil 1.14. Diazinlerin C–H Metal Reaksiyonu 10
Şekil 1.15. Diazinlerin 4-(trimetilsilil)pirimidin bileşiğine dönüştürülmesi 11
Şekil 1.16. Diazinlerin C–H Metal Reaksiyonu 11
Şekil 1.17. Diazinlerin metoksi grupları varlığında lityumlanma reaksiyonu 11
Şekil 1.18. 5-bromopirimidinin C-4 pozisyonunda lityumlanma reaksiyonu 12
Şekil 1.19. Pirimidin bileşiğinin indirgen reaktiflerle reaksiyonu 12
Şekil 1.20. Pirimidin ve türevlerinin radikallerle reaksiyonu 13
Şekil 1.21. Diazinlerin dienofillerle elektrosiklik reaksiyonu 13
Şekil 1.22. Pirimidin *N*–oksitlerin sentez reaksiyonu 14
Şekil 1.23. Oksi Diazin bileşiklerine bazı örnekler 14
Şekil 1.24. Biyolojik aktif pirimidin bileşikleri 15
Şekil 1.25. Anti-kanser aktivite gösteren pirimidin bileşikleri 16
Şekil 1.26. Aurora-A kinaz inhibitörü olan bir pirimidin bileşiği 17
Şekil 1.27. Anti-kanser özellik gösteren pirimidin bileşikleri 17
Şekil 1.28. Antibakteriyel ve Antifungal aktivite gösteren bazı pirimidin bileşikleri 18
Şekil 1.29. Antibakteriyel aktivite gösteren bazı pirimidin bileşikleri 18
Şekil 1.30. Antitüberküler aktivite gösteren pirimidin bileşiği 18

Şekil 1.31. Antibiyotik aktivite gösteren pirimidin bileşikleri 19
Şekil 1.32. Antiviral aktivite gösteren pirimidin bileşikleri 20
Şekil 1.33. Antikonvülsan aktivite gösteren pirimidin bileşikleri..... 20
Şekil 1.34. Analjezik aktivite gösteren pirimidin bileşikleri 21
Şekil 1.35. Antipiretik aktivite gösteren pirimidin bileşikleri (**82**, **83**)..... 21
Şekil 1.36. Kardiyovasküler aktivite gösteren pirimidin bileşikleri (**11**, **84**) 22
Şekil 1.37. Antihipertansif aktivite gösteren pirimidin bileşikleri 22
Şekil 1.38. Antihistaminik aktivite gösteren pirimidin bileşiği 23
Şekil 1.39. Anti-inflamatuvar aktivite gösteren pirimidin bileşikleri 23
Şekil 1.40. Anti-depresan aktivite gösteren pirimidin bileşikleri 24
Şekil 1.41. Antihiperuriselemik aktivite gösteren pirimidin bileşikleri 24
Şekil 3.1. Tez kapsamında sentezlenen yapılara genel bir bakış 28
Şekil 3.2. 1 Bileşiğinin sentezi 29
Şekil 3.3. 2 Bileşiğinin sentezi 29
Şekil 3.4. 3 Bileşiğinin sentezi 30
Şekil 3.5. 3 Bileşiğinin FT-IR spektrumu..... 30
Şekil 3.6. 3 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu..... 31
Şekil 3.7. 3 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 32
Şekil 3.8. 4 Bileşiğinin sentezi 32
Şekil 3.9. 4 Bileşiğinin FT-IR spektrumu..... 33
Şekil 3.10. 4 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu..... 34
Şekil 3.11. 4 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 35
Şekil 3.12. Pirimidin Karboksamit bileşiklerinin sentezi 36
Şekil 3.13. 5a bileşiğinin sentezi..... 36
Şekil 3.14. 5a Bileşiğinin FT-IR spektrumu 37
Şekil 3.15. 5a Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu..... 38
Şekil 3.16. 5a Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 39
Şekil 3.17. 5b Bileşiğinin sentezi..... 39
Şekil 3.18. 5b Bileşiğinin FT-IR spektrumu 40
Şekil 3.19. 5b Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 41
Şekil 3.20. 5b Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 42
Şekil 3.21. 5c Bileşiğinin sentezi 42

Şekil 3.22. 5c Bileşiğinin IR spektrumu 43
Şekil 3.23. 5c Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 44
Şekil 3.24. 5c Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 45
Şekil 3.25. 5d Bileşiğinin sentezi 45
Şekil 3.26. 5d Bileşiğinin IR spektrumu 46
Şekil 3.27. 5d Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 47
Şekil 3.28. 5d Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 48
Şekil 3.29. 5e Bileşiğinin sentezi 48
Şekil 3.30. 5e Bileşiğinin IR spektrumu 49
Şekil 3.31. 5e Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 50
Şekil 3.32. 5e Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 51
Şekil 3.33. 5f Bileşiğinin sentezi 51
Şekil 3.34. 5f Bileşiğinin IR spektrumu 52
Şekil 3.35. 5f Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 53
Şekil 3.36. 5f Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 54
Şekil 3.37. 5g Bileşiğinin sentezi 54
Şekil 3.38. 5g Bileşiğinin IR spektrumu 55
Şekil 3.39. 5g Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 56
Şekil 3.40. 5g Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 57
Şekil 3.41. 5h Bileşiğinin sentezi 57
Şekil 3.42. 5h Bileşiğinin IR spektrumu 58
Şekil 3.43. 5h Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 59
Şekil 3.44. 5h Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 60
Şekil 5.1. Pirimidin esterinin (**2**) sentez mekanizması 68
Şekil 5.2. Pirimidin karboksamit (**5a-5h**) bileşiklerinin sentez mekanizması 68

GİRİŞ

Heterosiklik bileşikler, halka içi atomlarından en az biri hetero-atom (O, N, S) olan halkalı bileşiklerdir. Heterosiklik bileşikler, 3'lü, 4'lü, 5'li, 6'lı veya daha büyük halkalı yapıda olabilir. Üçlü ve dörtlü halkalı heterosiklik bileşikler, açı gerginliğinden dolayı fazla kararlı yapıya sahip değillerdir. Beşli halkada tek hetero-atom içeren, iki hetero-atom içeren, üç hetero-atom içeren ve dört hetero-atom içeren önemli bileşikler vardır.

Altılı halkalı heterosiklik bileşiklerde, halkada tek veya daha çok hetero-atom bulunabilir. Altılı halkalı heterosiklik bileşiklerden "S" içerenler kararsız olduğundan önemli değildir. Altılı halkada tek hetero-atom olarak "N" içeren piridin, "O" içeren pirilyum katyonudur. Piridin, suda ve organik çözücülerde çözünen kötü kokulu bir sıvıdır. Organik kimyada ve endüstride çözücü olarak, bazik katalizör olarak ve bazı piridin türevlerini sentezlemek için kullanılır. Önemli piridin türevlerinden bazıları: Piridoksin (vitamin B_6), nikotinik asit (niasin), nikotinamit adenin dinükleotid (NAD^+) ve nikotinamit adenin dinükleotid fosfat ($NADP^+$) yapılarıdır.

Altılı halkada hetero-atom olarak iki azot içeren heterosiklik bileşikler, piridazin (1,2-diazin), pirimidin (1,3-diazin), pirazin (1,4-diazin) ve bunların benzen halkası ile bitişik türevleridir. Pirimidin (1,3-diazin) halka sistemi, doğada en yaygın bulunan bir heterosiklik halka sistemidir. Vitamin B1 (tiyamin)'de, riboflavinde ve folik asitte pirimidin halkası vardır. Yaşamın özünü oluşturan nükleik asitlerde bulunan urasil, timin ve sitozin, pirimidin türevleridirler. Pirimidinin imidazol bitişik halkalı türevleri pürinler olarak bilinirler. Yaşamın özünü oluşturan nükleik asitlerde bulunan adenin ve guanin, pürin türevleridirler. Kahve ve çayın etkin bileşiği olan kafein, çayda bulunan teofilin ve teobromin de pürin türevidirler.

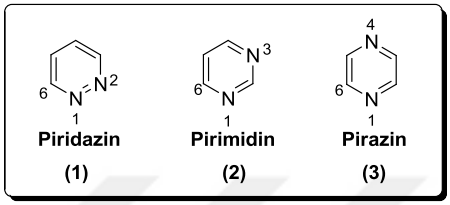
Heterosiklik bileşiklerin yaşam için gerekli olan birçok doğal bileşiğin yapısında bulunmaları ve birçok heterosiklik bileşiğin ilaç aktif özellik göstermesi, bu tür bileşiklerin önemini artırmış ve araştırmacıların ilgisini bu yöne çekmiştir. Bu yüzden heterosiklik bileşikler içerisinde önemli bir yer tutan pirimidin bileşiklerinin sentez prosedürleri üzerine detaylı literatür araştırmaları yapılmıştır. Yapılan araştırmalar ışığında çalışmamız farklı sübstitüe gruplar içeren yeni pirimidin

türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu olarak belirlenmiş ve bu yönde deneysel çalışmalar yapılmıştır.

1. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

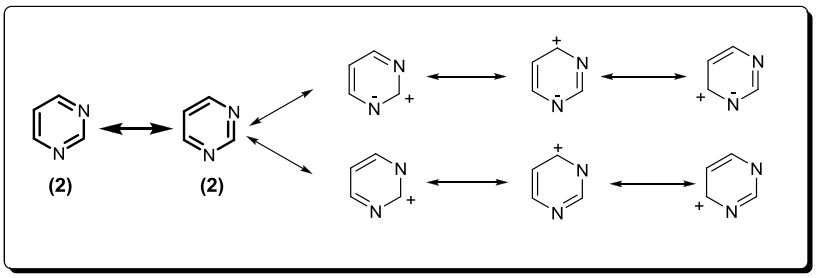
1.1. Pirimidin Bileşikleri

Azot atomu içeren altı üyeli halkalı bileşikler azinler olarak adlandırılırlar. Azinlerden iki adet azot atomu içerenler üç adet yapı izomerine sahiptirler. Bunlar; piridazin (**1**), pirimidin (**2**) ve pirazin (**3**) bileşikleridir.



Şekil 1.1. Azin bileşikleri

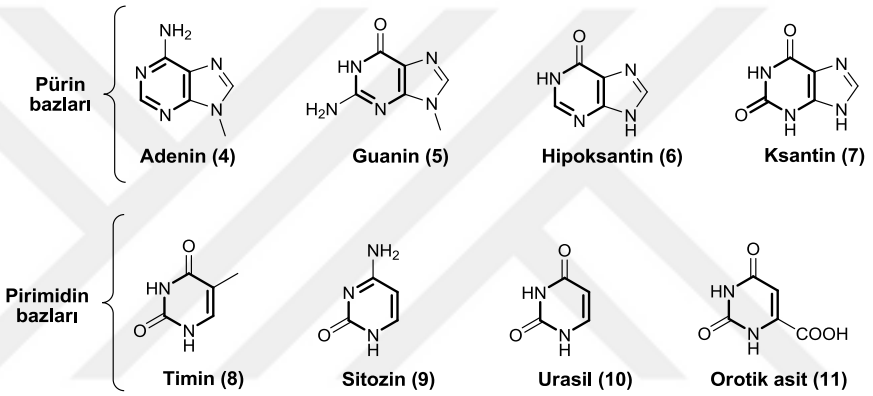
Diazinler içerisinde en yaygın bulunan ve biyolojik önemi olan ise pirimidin bileşiğidir. Pirimidinin kimyasal formülü $C_4H_4N_2$, donma noktası; 20-22^oC, kaynama noktası; 123-124^oC, yoğunluğu; 1,016 g/cm^3 olan heteroaromatik bir bileşiktir. Pirimidin halkası düzlemsel bir yapıda olup, halka azotlarında bulunan serbest elektron çiftleri halka düzlemine dik rezonansa katılmamaktadır [1]. Pirimidin halkasında bulunan azot atomları halkadan elektron çekerek elektron yoğunluğunu azalttığı için pirimidin bileşikleri benzen ve piridine göre elektrofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonlarını daha zor verir.



Şekil 1.2. Pirimidin (**2**) halkasındaki pozisyonların elektron yoğunluğu

Pirimidin ve türevi bileşikler farmakolojik ve biyolojik açıdan kıymetli bileşiklerdir. Bu özellikleri; hidrojen bağı yapabilmeleri ve pi (π) bağına sahip olmalarından kaynaklanmaktadır. Yapılarında NH_2 ve OCH_3 grupları bulunduran primidinler,

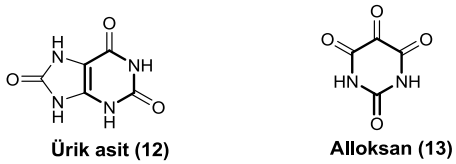
üzerinde en çok çalışılan pirimidin türevleridir. DNA ve RNA'yı oluşturan nükleotitler pirimidin ve pürin bileşiklerinin birer çeşididir. Pirimidinler hem DNA hem de RNA yapılarında aktif olarak rol oynarlar. Pirimidinler altı atomdan oluşan tek halkadan ibaretken, pürinler biri altı diğeri beş atomdan oluşan iki halkanın kaynaşmasından oluşmaktadır. Dört adet pürin ve dört adet pirimidin bazı mevcuttur. Sitozin (**9**) hem DNA hem de RNA'da, urasil ise sadece RNA da bulunmaktadır. Timin normalde DNA'da bulunmasına rağmen bazen urasil (**10**) gibi t-RNA yapısına katılmaktadır. Orotik asit (**11**) nükleotit yapısına katılmazken pirimidinlerin sentezinde rol almaktadır [2].



Şekil 1.3. Pürin ve pirimidin bazları

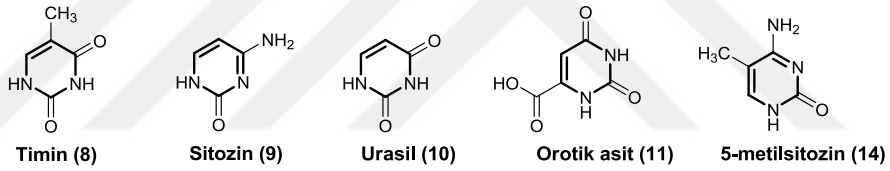
1.2. Pirimidin Bileşiklerinin Tarihçesi

Pürin türevi olan Ürik asit (**12**) 1776 lı yıllarda Scheele tarafından böbrek taşından ilk defa saf olarak izole edilmiştir. Ürik asitin (**12**) metabolizmada parçalanması sonucu pirimidin bileşikleri elde edilmektedir. İlk pirimidin bileşiği olan Alloksan (**13**) ürik asidin nitrik asit ile reaksiyonundan Brugnatelli tarafından 1818 yılında sentezlenmiştir. 1870'lerin başında Mischeer, Kırım savaşında yaralananların bakımı sırasında bir hastaneden elde edilen bandajları incelemiştir. Bu inceleme sonucunda büyük moleküllerin yapısında bulunan fosfor ve azot atomlarının her ikisini de içeren bir madde elde etmiştir. Hücre çekirdeklerine benzediği için onu nüklei olarak isimlendirmiştir. Bir protein ve bir asit bileşiğinden çekirdek ayrıldıktan sonra böylece, nükleik asit kavramı ortaya çıkmıştır [3-5].



Şekil 1.4. Ürik asit (**12**) ve Alloksan (**13**) bileşikleri

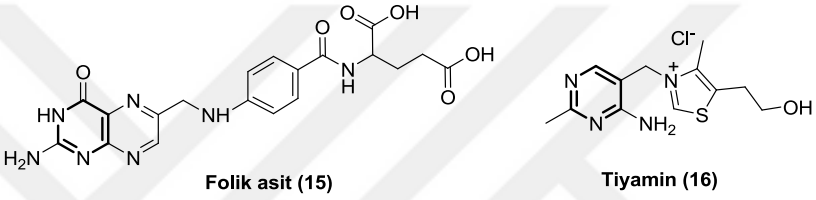
Pirimidinlerle ilgili sistematik çalışmalar Pinner tarafından başlatılmıştır. Pinner pirimidin ismini bu halkaya veren ilk kişidir. Pirimidinin, benzen ve piridin moleküllerine olan yapısal benzerliğine ilk o dikkat çekmiştir. Bu nedenle düzgün altıgen şeklinde bir halka sistemini tasvir etmiştir. Bu periyotta ilk pirimidinler A. Kossel tarafından doğal kaynaklardan izole edilerek yapıları sentezlerle belirlenmiştir. 1910'da Kossel, 'Nükleik maddeleri içeren protein üzerindeki çalışması yoluyla yapılan hücre kimyasına ait bilgilerimize katkılarının tanınması' çalışmasıyla ilaç alanında Nobel ödülü almıştır.



Şekil 1.5. Bazı pirimidin bileşikleri

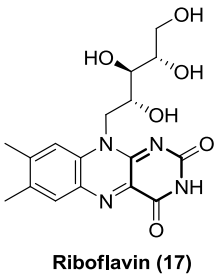
Timin (**8**); 1893 yılında sığırların dalak veya timüs bezinde bulunan hidrolizat enziminden izole edilmiştir. 8 yıl sonra bu bileşik sentetik olarak elde edilmiştir [6]. Sitozin (**9**); 1894'te buzağı timüs bezinin hidrolizinden izole edilmiştir. 1903 yılından sonra bu bileşiğin yapısı aydınlatılmıştır. Urasil (**10**); 1900'de ringa balığının sperminin hidrolizinden ilk defa elde edilmiştir. Kısa bir süre sonra sığırın timüs bezi, dalağı veya buğday tohumundan elde edilmiştir. Yapısı 1901'de sentezle ortaya çıkarılmıştır [7-9]. Orotik asit (**11**); 1905'te ilk sentezlenmesinden çok kısa bir süre sonra inek sütünün peynir altı suyundan elde edilmiştir. 1930 yılında doğal ve sentetik orotik asitin benzerliği doğrulanmıştır. 5-Metil Sitozin (**14**); 1901 yılında sentezlenmiş ve tüberküloz basilinin hidrolizatından izolasyonu neticesinde 1925 yılında yayınlanmıştır. Bununla birlikte 1950 yılında timus, buğday tohumu ve diğer kaynakların deoksiribonükleotit kısımlarının hidroliziyle izole edilmiştir (Şekil 1.5.) [10-11].

Folik asit (**15**), vücudun tüm biyolojik olaylarında yer alan DNA ve kan hücrelerinden alyuvar oluşumu, alyuvar metabolizması, hücre büyüme ve yenilenmesi, kas yapılması için dışarıdan vücuda alınması gereken önemli bir B vitaminidir. Bağışıklık sisteminin güçlenmesinde ve çalışmasında gereklidir. Işık ve oksidasyona duyarlıdır. Özellikle hamilelik döneminde annenin folik asit ihtiyacı vardır. Bazı kaynaklarda folik asite folat da denilmektedir [12]. Tiyamin (**16**), bir diğer adıyla B1 vitaminidir. Thio-vitamin (sülfür içeren vitamin) anlamına gelmekte olup suda çözülebilen B kompleks vitaminlerinden birisidir. Renksiz bir bileşiktir. İlk keşfedilen B vitaminidir. 1926 yılında saf olarak elde edilmiştir (Şekil 1.6.) [13].



Şekil 1.6. Folik asit (**15**) ve Tiyamin (**16**) bileşiklerinin yapısı

Riboflavin, yani B2 vitamini, pentoz şekeri olan ribitol ve lumikromdan oluşmaktadır. Görünür ve uv ışında bozulurken, göz yorgunluğu, kataraktın önlenmesi ve tedavisi için gereklidir. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasına yardımcı olurken, deri dokularının, tırnakların ve saçların oksijen kullanımına destek vermektedir. Ayrıca kepek giderici etkisiyle de bilinmektedir (Şekil 1.7.) [14].



Şekil 1.7. Riboflavin bileşiğinin yapısı

1.3. Pirimidin Bileşiklerinin Reaksiyonları

Pirimidin bileşiğinin verdiği bazı reaksiyonlar sınıflandırılarak aşağıda verilmiştir.

1.3.1. Azot atomuna katılma Reaksiyonları

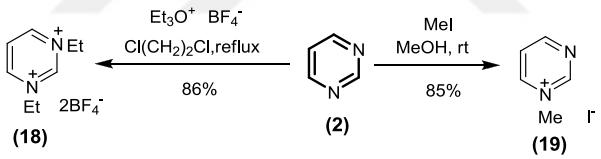
Pirimidin bileşiklerinin azot atomuna katılma reaksiyonları protonlanma reaksiyonu, alkilasyon reaksiyonu ve oksidasyon reaksiyonu olarak sınıflandırılmıştır.

1.3.1.1. Protonlanma Reaksiyonu

Diazinler; piridazin, pirimidin ve pirazin, piridinden daha zayıf baz özelliği gösteren maddelerdir. Bazlıktaki bu azalmanın ikinci azot atomu tarafından mezomerik ve indüktif olarak elektron çekmeden kaynaklı bir kararsızlık durumu olduğu düşünülmektedir.

1.3.1.2. Alkilasyon

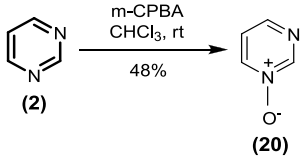
Diazinler piridinlerden kıyaslanabilir bir şekilde daha az mono- kuaterner tuzları vermek üzere alkil halojenürlerle reaksiyon vermektedir. Dialkilasyon basit alkil halojenürlerle gerçekleştirilemez. Buna rağmen daha reaktif tri alkil oksonyum tetrafloro boratlar di kuarterner tuzlara dönüştürebilmektedir (Şekil 1.8.).



Şekil 1.8. Diazinlerin dialkilasyon reaksiyonu

1.3.1.3. Oksidasyon

Şekil 1.9.'daki oksidasyon reaksiyonu kolay şekilde gerçekleşmesine rağmen pirimidinler için bu reaksiyonun verimi düşüktür. Sübstitüe azinlerin *N*-oksidasyonunun regiokimyası alkilasyon gibi faktörlerle yürütülmektedir. Ortamın asitliği oksidasyonun regiokimyasını etkileyebilmektedir.



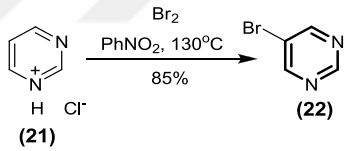
Şekil 1.9. Pirimidinlerin oksidasyon reaksiyonu

1.3.2. Yer Değiştirme Reaksiyonları

Pirimidin bileşikleri yer değiştirme reaksiyonlarına yatkın olan heterosiklik yapılardır. Çok sayıda pirimidin bileşiği bu yer değiştirme reaksiyonlarıyla sentezlenmiştir. Pirimidinlerin elektrofilik sübstitüsyonuna (yer değiştirme) direnç üç muhtemel yönlenme ile karşımıza çıkmaktadır. Pirimidin bileşiğinde elektronları aktive eden sübstitüentler elektrofilik sübstitüsyonun daha kolay bir şekilde yürümesini sağlamaktadır.

1.3.2.1. Halojenleme reaksiyonu

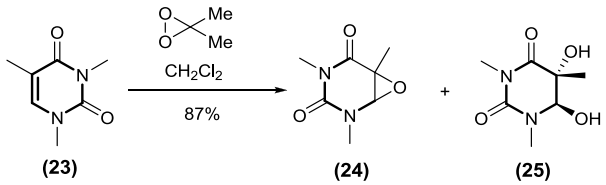
Piridinyum klorür (**21**) bileşiğinin brom molekülüyle 130°C'de nitrobenzen eşliğinde gerçekleştirilen reaksiyonunda 5-bromopirimidin (**22**) bileşiği elde edilmiştir. Bu reaksiyon % 85 verimle gerçekleşmiştir. Bu klasik aromatik elektrofilik sübstütüsyonlardan ziyade katılma ve eleminasyon reaksiyonlarını kapsamaktadır. Pirimidinlerin halojenasyonuyla ilgili Şekil 1.10.'daki proses iyi bir örnek teşkil etmektedir.



Şekil 1.10. Pirimidinlerin halojenlenme reaksiyonu

1.3.3. Oksitleyicilerle reaksiyonlar

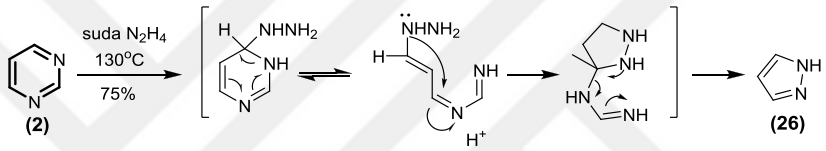
Diazinler genellikle halka karbon atomlarında oksidatif saldırılara karşı dirençlidir. Buna rağmen alkali oksidasyon ajanları başlangıç nükleofilik katılmalar vasıtasıyla elde edilen ara ürünler yoluyla parçalanma meydana getirebilmektedir. Alkil sübstitüentleri ve bitişik aromatik halkalar karbosiklik asit kalıntılarına okside edilebilir. Bir oksijen atomu çeşitli bakterileri kullanmak suretiyle boş C-2 ve C-4 pozisyonlarında pirimidinlerde ortaya çıkabilir. Böylece dimetildioksiran, *N*,*N*–dialkilurasile (**24**, **25**) dönüşmektedir.



Şekil 1.11. Pirimidinlerin oksitleyicilerle reaksiyonu

1.3.4. Nükleofilik reaktiflerle reaksiyonlar

Diazinler nükleofilik katılmalara karşı çok duyarlıdır. Örneğin sulu alkali çözeltide ısıtıldıkları zaman parçalanmaktadırlar. Sıcak hidrazinlerle reaksiyonlar neticesinde ise pirazollere (**26**) dönüşmektedirler.



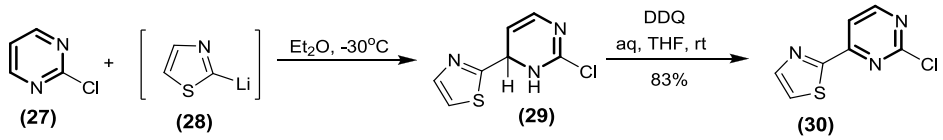
Şekil 1.12. Pirimidinlerin nükleofilik reaktiflerle reaksiyonu

1.3.5. Hidrür ile hidrofilik yer değiştirme Reaksiyonları

Pirimidin bileşikleri hidrür yapısı ile yer değiştirme reaksiyonlarını alkilleme, arilleme ve aminasyon reaksiyon türleri üzerinden vermektedir.

1.3.5.1. Alkilleme ve Arilleme reaksiyonu

Diazinler kolay bir şekilde alkil ve aril lityumlar (**28**), grignard reaktifleri ile potasyum permanganat ya da 2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon (DDQ) gibi reaktiflerle oksidasyon yoluyla aromatize edilerek dihidro katılma ürünleri vermektedirler. Organolityumlarla reaksiyonlarda pirimidinler C-4 pozisyonunda reaksiyon vermektedirler. 2-kloropirimidin (**27**) bileşiği tiyazol halkası içeren bir aril lityum türevi (**28**) olan reaktifle reaksiyona girdiğinde son basamakta tiyazolil pirimidin (**30**) bileşiği elde edilmiştir.



Şekil 1.13. Diazinlerin Grignard reaktifleri ve DDQ ile olan reaksiyonu

1.3.5.2. Aminasyon

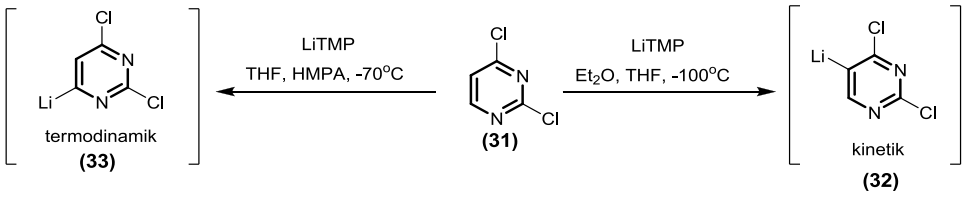
Chichibabin reaksiyonu piridinlerden çok daha az olmak üzere birkaç durumda normal koşullar altında uygulanabilir. Bu diazinlerin daha düşük aromatikliğinin bir sonucudur. Ancak başlangıçta katılma çok kolay olmasına rağmen rearomatizasyon zordur. Buna karşılık 4-aminopiridazin, 4-aminopirimidin ve 2-aminopiridazinlerin yüksek verimleri $KMnO_4$ vasıtasıyla oksidasyon sonucu elde edilebilmektedir.

1.3.6. Diazinlerin C-Metal Reaksiyonları

Diazin bileşiklerine metallerin bağlanması C-Metal Reaksiyonları üzerinden farklı reaksiyon mekanizmaları üzerinden yürümektedir.

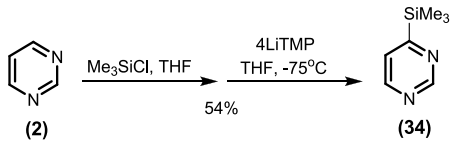
1.3.6.1. Direk Halkanın C–H Metal Reaksiyonu

Diazinler 164°C'de sodyum metoksit, döteryum metoksitle tüm halka pozisyonlarında H/D değişimi vermektedirler. Diazinler azot atomuna bitişik olarak lityumlanabilmektedir.



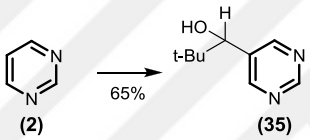
Şekil 1.14. Diazinlerin C–H Metal Reaksiyonu

Pirimidin bileşiğinin seri reaksiyonlar sonucunda dört nolu pozisyonundaki karbon atomuna trimetilsilil grubunun bağlanması direk halkanın C–H Metal Reaksiyonuna iyi bir örnektir.



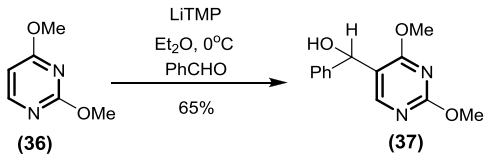
Şekil 1.15. Diazinlerin 4-(trimetilsilil)pirimidin bileşiğine dönüştürülmesi

Diazinlerin her birinin direk çinkolanması bir çinko diamit/lityumamit karışımı kullanarak pirazin ve pirimidinlerin C-4 pozisyonlarında, oda sıcaklığında THF çözücüsünde gerçekleştirilmektedir. Bu reaksiyon piridazinlerde C-3 pozisyonunda kaynatma yapılarak gerçekleştirilmektedir. Piridazinler ve pirimidinler ayrıca çinko iyodürle bir fosfazen bazı kullanmak suretiyle direk olarak çinkolanmaktadır.



Şekil 1.16. Diazinlerin C–H Metal Reaksiyonu

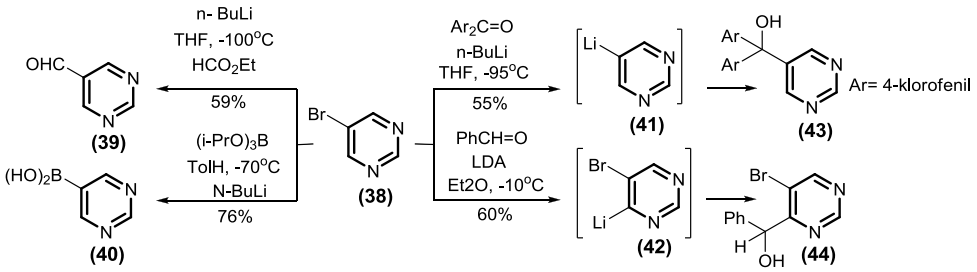
Diazinlerin lityumlanma reaksiyonları metoksi, metil tiyo, kloro, hatta iyodo ve çeşitli karboksamitler gibi gruplar varlığında basittir. Böyle türevler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.



Şekil 1.17. Diazinlerin metoksi grupları varlığında lityumlanma reaksiyonu

1.3.6.2. Metal-Halojen Değişimi

Litiyo-diazinler, alkil lityumlarla halojen değişimi vasıtasıyla elde edilmektedir. Ancak halkaya nükleofilik atağı engellemek amacıyla çok düşük sıcaklıklar bu reaksiyon için kullanılmaktadır. Aşağıda 5-bromopirimidinin (**38**) C-4 pozisyonunda lityumlandığı örnek gösterilmektedir.

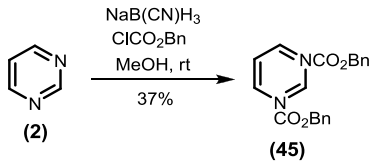


Şekil 1.18. 5-bromopirimidinin C-4 pozisyonunda lityumlanma reaksiyonu

Litiyo pirimidinler, pirazinler, piridazinler palladyum katalizör kullanılarak daha dayanıklı çinko bileşiklerine dönüştürülmektedir. Diazin grignard reaktifleri 0° C'de kullanılmaktadır. Hatta bazı durumlarda oda sıcaklığında bile kullanılmaktadır.

1.3.7. İndirgen Reaktiflerle Reaksiyonlar

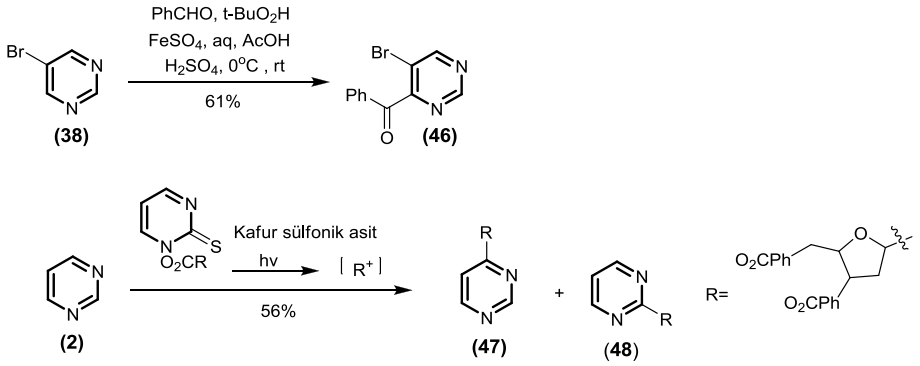
Pirazin ve piridazinler sıcak etanolde sodyum ile hekzahidro türevlerine indirgenebilirken, bu koşullar altında piridazin N–N bağının indirgenme suretiyle bölünmesi eğilimine sahiptir. Kuarterner tuzların dihidro bileşiklerine kısmi indirgenmesi borohidritlerle gerçekleştirilir. Ancak bu proses piridinyum tuz kimyasından daha az gerçekleştirilmiştir.



Şekil 1.19. Pirimidin bileşiğinin indirgen reaktiflerle reaksiyonu

1.3.8. Radikallerle olan Reaksiyonlar

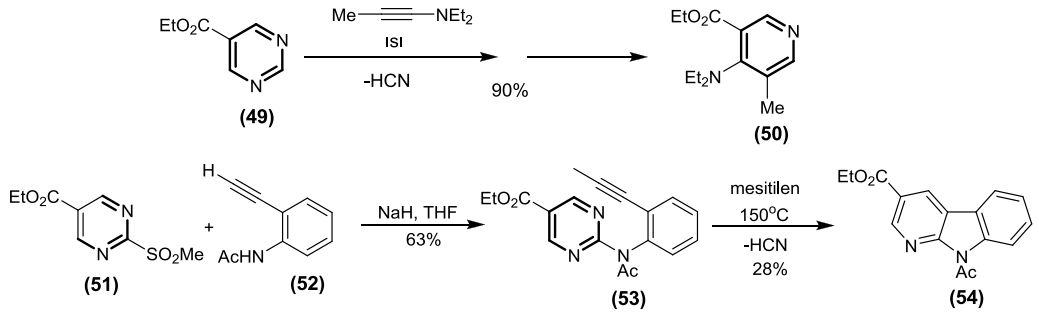
Nükleofilik radikaller Minisci koşulları altında diazinlere kolay bir şekilde katılmaktadır. Pirimidinlere katılmalar sık sık C-4 pozisyonuna karşı C-2 pozisyonunda daha az seçicilik göstermektedir. Piridazinler de benzer reaksiyonları C-3 pozisyonunda sübstitüent olmadığı zaman C-4 pozisyonu için seçicilik şeklinde göstermektedir.



Şekil 1.20. Pirimidin ve türevlerinin radikallerle reaksiyonu

1.3.9. Elektrosiklik Reaksiyonlar

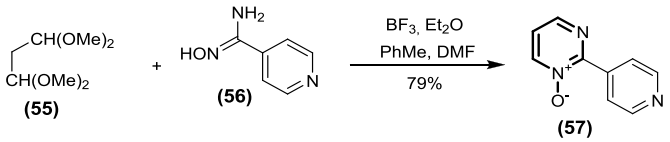
Diazinlerin tümü elektron çekici sübstütientlere sahip oldukları zaman dienofillerle Inverse Electron Demand Diels–Alder (IEDDA) katılma reaksiyonlarını vermektedir. İntramoleküler reaksiyonlar çok hızlı bir şekilde meydana gelirken, bu reaksiyonlara aktive edici sübstitüentlerin varlığına bazı zamanlarda gerek duyulmamaktadır. Bu prosesin artık ürünleri Şekil 1.21'de görüldüğü gibi benzen ve piridin ürünlerini elde etmek amacıyla çoğunlukla N ya da HCN kaybetmektedir.



Şekil 1.21. Diazinlerin dienofillerle elektrosiklik reaksiyonu

1.3.10. Diazin *N*-Oksitler

Piridazin ve pirazin *N*–oksitler oksidasyon yoluyla çok kolay bir şekilde elde edilmesine rağmen, pirimidin *N*–oksitleri bu şartlarda elde etmek çok zordur.

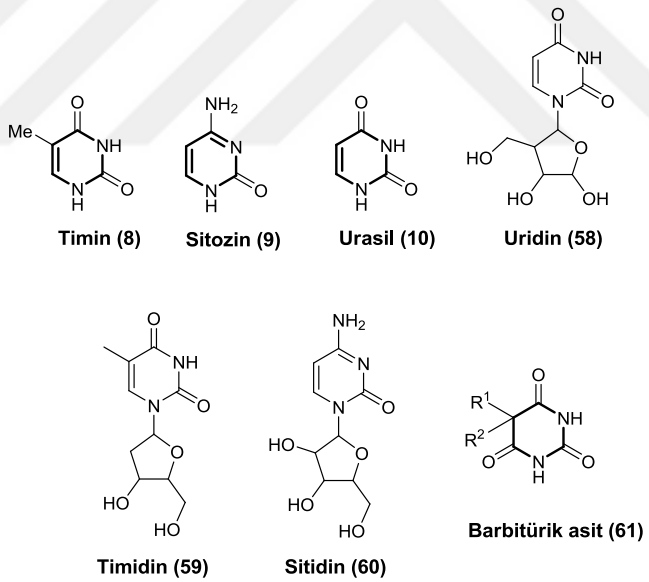


Şekil 1.22. Pirimidin *N*–oksitlerin sentez reaksiyonu

Piridazin ve pirazin *N*-oksitler elektrofilik sübstitüsyon reaksionlarında piridin benzerleri gibi davranmaktadır. *N*–oksit grupları yer seçici lityumlamaya izin vermek için aktive edici bir sübstitüent olarak kullanılmaktadır.

1.3.11. Oksi Diazinler

Bu zamana kadar doğal olarak meydana gelen diazinlerin en önemlileri; timin (**8**), sitozin (**9**), urasil (**10**), uridin (**58**), timidin (**59**), sitidin (**60**) ve barbitürik asit (**61**) gibi bileşiklerdir [1].

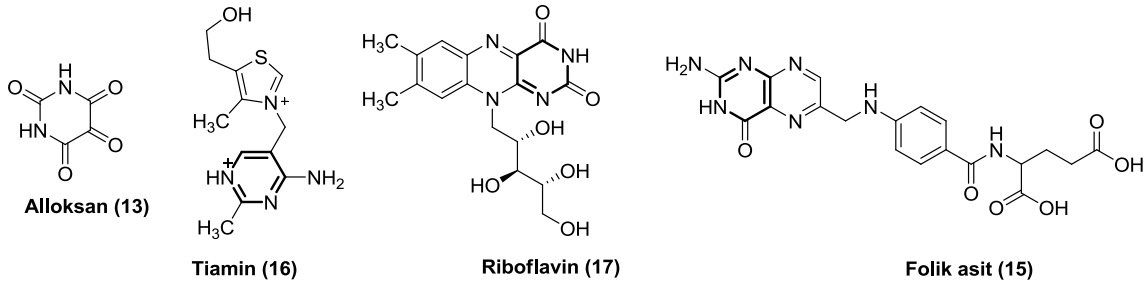


Şekil 1.23. Oksi Diazin bileşiklerine bazı örnekler

1.4. Pirimidin Bileşiklerinin Biyolojik Aktivite Özellikleri

Heterosiklik kimya çok kompleks ve organik kimyanın çeşitli dallarından biridir. Farmasötik alanında, tarım ve endüstride bu bileşiklerin yaygın uygulamalarından dolayı kimyanın bu alanı hızla gelişmektedir [16-17]. Kozmetik, reprografi, bilgi depolama, plastik, elektronik, optik ve malzeme bilimlerinde uygulamalar

bulmaktadırlar [17]. Azot, kükürt ve oksijen heterosiklik halkalardaki en yaygın heteroatomlardır. Nükleik asitlerde azot içeren heterosiklik bileşikler pürinler ve pirimidinler olmak üzere iki ana gruptan oluşmaktadır. Pirimidinler benzen halkasında iki azot atomu içeren altı üyeli heterosiklik aromatik organik bileşiklerdir [18]. Onlar doğada çeşitli formlarda bulunmaktadırlar. Nükleik asitlerin hayati bileşenleri olmasının yanı sıra antibiyotiklerden vitaminlere kadar çok sayıda doğal bileşiğin yapı taşıdır. Nükleik asitlerin hidrolizi sitozin, timin ve urasil gibi birkaç pirimidini verir. Sitozin (**9**) hem DNA'da hem de RNA'da mevcutken, Urasil (**10**) sadece RNA'da, Timin (**8**) de sadece DNA'da mevcuttur [19]. Biyokimyada yüzlerce pirimidin içeren bileşik bulunmuştur. Bu iskelet üzerinde mümkün olan farklı değişiklikler, çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı bilim insanları için ilginç bir konu olmaya devam etmektedir. Pirimidin türevleri, nükleik asitlerin kemoterapide bugünkü kullanımına önemli katkı maddeleri olarak keşfedildikleri günlerden itibaren uzun bir geçmişi vardır. Bunların çeşitli hidro ve okso türevleri biyolojik sistemlerde özellikle önemlidir. Pirimidin çekirdeği, Alloksan'da (**13**) bulunmaktadır ve bir takım hayvanlarda diabetojenik etkileri nedeniyle bilinmektedir. Pirimidin çekirdeği aynı zamanda tiamin gibi vitaminlerin önemli bir bölümünü oluşturur [20], Riboflavin (**17**) ve folik asit (**15**). Ayrıca Riboflavin ve Folik asitte pirimidin çekirdeği içeren önemli yapılar olarak karşımıza çıkmaktadır.



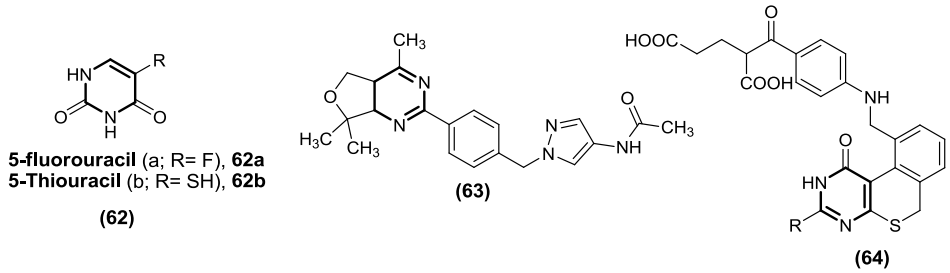
Şekil 1.24. Biyolojik aktif pirimidin bileşikleri

Literatür taraması pirimidin türevlerinin, ilaç keşif protokolleri için onları popüler aday yapacak geniş bir farmakolojik etkinlik yelpazesine sahip olduğunu göstermektedir. Çeşitli pirimidin analoglarının, anti hiperürisemik etkiye sahip olduğu bulunmuştur [24-25]. Ayrıca bu bileşikler antikanser [26-27], Anti-inflamatuar [28-29], anti bakteriyel, antifungal [30-31], antiviral [32-33],

antioksidant [34-35], antikonvülsan [36-37], anti tuberküler [37], antibiyotik [38], analjezik [39], antipiretik [40], antihipertansif [41], antihistaminik, antialerjik [42], anti leysmanial [43], antidiabetik [44] ve antiherbisit [45] gibi biyolojik aktiviteler gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan başka çalışmalarda, pirimidin bileşiklerinin merkezi sinir sistemi (CNS) ile ilgili hastalıklarda antidepresan özelliklere sahip olduğu [46], ayrıca kalsiyum kanal blokerleri olarak ta davranabildiği karşımıza çıkmaktadır [47].

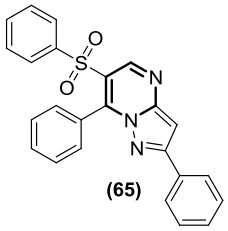
1.4.1. Anti-kanser aktivite

Sübstitüe pirimidinler kanser tedavisi için umut verici aktivite göstermektedir. Yapısal modifikasyon pirimidin halkasında veya eklenmiş şeker gruplarında olabilmektedir. Hazırlanan ilk metabolit 5-florourasil (**62a**), ayrıca bazı faydalı antineoplastik etkinlikler gösteren 5-Tiyourasil'i (**62b**) takip eden bir pirimidin türevidir. [48-49]. Rapamisin (mTOR) kinazın memeli hedefinin inhibitörleri kuvaterner dihidrofuropirimidin türevleridir. 4-Asetamido pirazol kısmı olan bileşiğin en güçlü inhibitör olduğu [50]. Trisiklik benzo[4,5]tiyeno [2,3-d] pirimidin iskeleti ikili timidil sentaz inhibitörü ve dihidrofolat redüktaz (DHFR) inhibitörü gibi davranmaktadır.



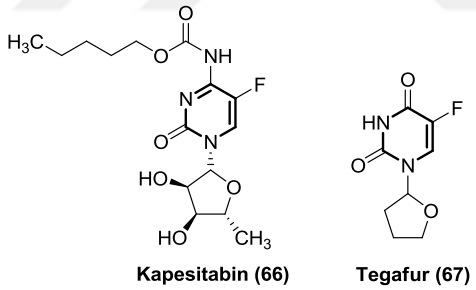
Şekil 1.25. Anti-kanser aktivite gösteren pirimidin bileşikleri

Fenilsülfonil grubu içeren pirimidin türevleri Aurora-A kinaz inhibitörü aktivitesi göstermektedir. Bu aktivite sayesinde söz konusu yapılar hücre döngüsü ilerlemesini etkin bir şekilde durdurmaktadır. 2,7-Difenil-6-(fenilsülfonil)pirazolo [l,5-a] pirimidin (**65**) ve *p*-metoksi analoglarınım HST116 kolon tümör hücre hattına karşı sitotoksik etkisi tespit edilmiştir. Ayrıca bu bileşik referans ilaç olarak Doksorubisine göre eşdeğer bir bileşiktir [51]. Bazı pirimidin bileşikleri meme kanseri tedavisinde potansiyel sitotoksisite açısından değerlendirilmiştir [52].



Şekil 1.26. Aurora-A kinaz inhibitörü olan bir pirimidin bileşiği

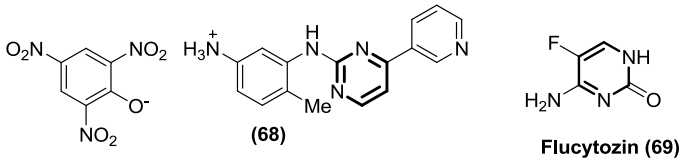
Kapesitabin (**66**) metastatik göğüs ve kolorektal kanserlerinin tedavisinde kullanılan ağızdan uygulanan bir kemoterapötik maddedir. Kapesitabin (**66**) bir ön ilaçtır ve enzimatik olarak tümör dokusunun büyümesinin inhibe edildiği ve yavaşlatıldığı tümörde pirimidin türevine dönüştürülür [53]. Bir dizi 4-anilino-2-(2-piridil) pirimidinlerin de apoptozun kuvvetli indükleyicileri olduğu bulunmuştur [54]. 5-Floro-1-(2-tetrahidrofuril)-urasil (Tegafur, **67**) 5-FU'ya kıyasla düşük toksisitesi nedeniyle kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [55-56]. Tegafur postoperatif kemoterapi olarak meme, gastrik ve kolorektal kanserler için ve çeşitli metastatik katı tümörlerin tedavisi için oral olarak kullanılmaktadır [57].



Şekil 1.27. Anti-kanser özellik gösteren pirimidin bileşikleri

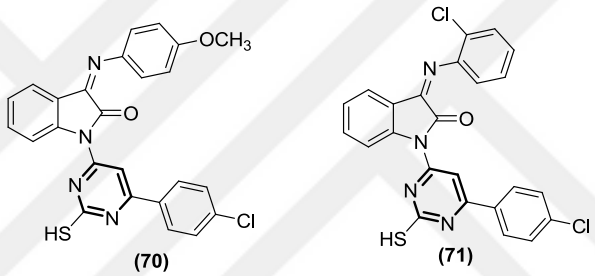
1.4.2. Antibakteriyel ve Antifungal aktivite

Pirimidin tuzu, yani, 4-metil-3-(4-Piridin-3-ilpirimidin-2-ilamino)-fenil amonyum-2,5-dikloro-4-hidroksi-3,6-dioksosikloheksa-l,4-dienolat klororanilik asitin (**68**) in vitro deneylerde anti bakteriyel ve anti fungal aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur [58]. Flucytozin (**69**), florlanmış bir pirimidin bileşiğidir ve ciddi sistemik enfeksiyonların tedavisinde nükleosidal antifungal madde olarak kullanılmaktadır [59].



Şekil 1.28. Antibakteriyel ve Antifungal aktivite gösteren bazı pirimidin bileşikleri

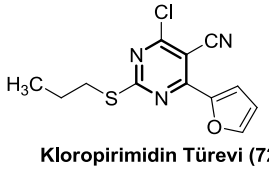
İndoline-2-on'un merkaptopirimidin (**70**) ve aminopirimidin (**71**) türevlerinin Gram-pozitif bakteri *Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis* ve Gram-negatif bakteriler *Salmonella typhi, Shigella dysenteriae, Pseudomonasmirabilis* ve *Escherichia Coli*'ye karşı in vitro antibakteriyel etkinlikleri çalışılmış ve önemli bulgular elde edilmiştir [60].



Şekil 1.29. Antibakteriyel aktivite gösteren bazı pirimidin bileşikleri

1.4.3. Antitüberküler aktivite

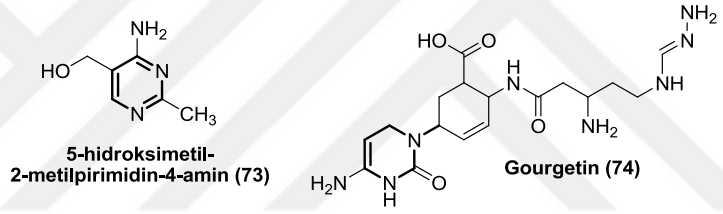
Tüberküloz çeşitli mikrobakteri türlerinin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. *Mycobacterium tuberculosis* 'de bir artış rifampicin gibi antimikrobiyal ilaçlarda direnci sınırlayarak, INH durumu daha da kötüleştirmektedir. Bu açıkça, tüberküloz tedavisinde daha etkili ilaçların gerekliliğini göstermektedir. Kloropirimidin türevlerinin (**72**) in vitro antitüberküloz aktivite sergilediği bulunmuştur [61].



Şekil 1.30. Antitüberküler aktivite gösteren pirimidin bileşiği

1.4.4. Antibiyotik aktivite

Antibakteriyel antibiyotikler, hedef özgünlüğüne göre kategorize edilmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotikler geniş bir bakteri yelpazesini etkilerken, gram-negatif veya gram pozitif gibi bakteriler, "Dar spektrum" antibiyotikleri olarak belirli bakteri türlerini hedeflemektedir. Antibiyotikler, bakteri hücre duvarını hedef almaktadır (Penisilinler, sefalosporinler) [62]. Ayrıca hücre zarı (polimiksinler) [63], ya da önemli bakteriyel enzimlere müdahale etmektedirler. Bunlar genellikle bakterisidal özelliktedir. Protein sentezini hedefleyen maddeler olan amino glikozitler, makrolidler ve tetrasiklinler genellikle bakteriyostatiktirler [64]. Pirimidin grupları içeren birkaç antibiyotik örneği vardır. 5-hidroksimetil-2-metilpirimidin-4-amin (**73**) bileşiği, birkaç stafilokok enfeksiyona karşı aktiftir [65]. Bir sitozin türevi olan Gourgetin (**74**), mikobakterilere karşı aktiftir [66].



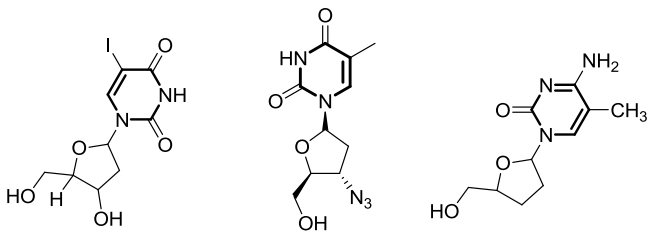
Şekil 1.31. Antibiyotik aktivite gösteren pirimidin bileşikleri

1.4.5. Antiviral aktivite

Son yıllarda, çeşitli patojenik virüslere karşı kemoterapötik maddeler olarak pirimidin türevlerinin sentezi üzerine giderek artan bir ilgi söz konusudur. Çeşitli pirimidin türevlerinin İnsan İmmün Yetmezlik Virüslerine (HIV), Hepatit B Virüslerine (HBV), Herpes Simpleks Virüslerine (HSV) ve İnfluenza virüslerine karşı tedavilerde yararlı olduğu bilinmektedir. HIV'in viral olarak kodlanmış ters transkriptaz enzimi Anti-AIDS ilaçlarının geliştirilmesi için önemli bir hedef oluşturmaktadır [67].

5-iyododeoksiüridin (**75**) türevi bileşikler viral enfeksiyonlar için yaygın şekilde kullanılmaktadır [68]. Azido grubunun ikame edildiği timidin analoğu olan Zidovudin (**76**), dideoksiriboz parçasının 3 konumunda, RNA tümör virüslerine karşı

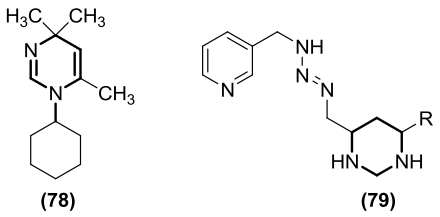
aktiftir (Retrovirüsler). Zalsitabin (**77**) başka bir kullanışlı ilaçtır ve Zidovudin ile kombinasyon halinde verilmektedir [69].



Şekil 1.32. Antiviral aktivite gösteren pirimidin bileşikleri

1.4.6. Antikonvülsan aktivite

Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar iki kategoriye ayrılmaktadır. Bunlar antikonvülsan olarak adlandırılan nöbetleri kaldırmak için kullanılan ilaçlar ve nöbetleri önlemek için profilaktik olarak kullanılan ilaçlardır. Pirimidin analogları önemli antikonvülsan aktivite göstermektedir. Bir dizi 2-aminopirimidin türevi ayrıca, izoniazid kaynaklı konvülsiyon testi kullanılarak antikonvulsan, aktivite açısından değerlendirilmiş ve etkili olduğu tespit edilmiştir [70-71].

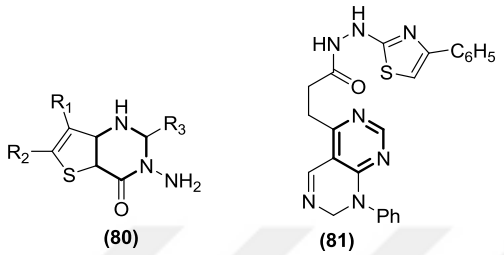


Şekil 1.33. Antikonvülsan aktivite gösteren pirimidin bileşikleri

1.4.7. Analjezik aktivite

Sübstitüe tiyeno pirimidin-4-on, Tiyenopirimido benzotiyazol ve tiyeno pirimidobenzo oksazoller, analjezik ve antienflamatuar etkinlikleri açısından taranmıştır [72]. Bu sübstitüe tiyeno [2,3-d] pirimidin-4(3*H*)-on'un (**80**) iyi analjezik etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca tiyazol halkası içeren başka bir pirimidin bileşiğinin (**81**) de yine güçlü analjezik aktivite gösterdiği tesbit edilmiştir [73-74].

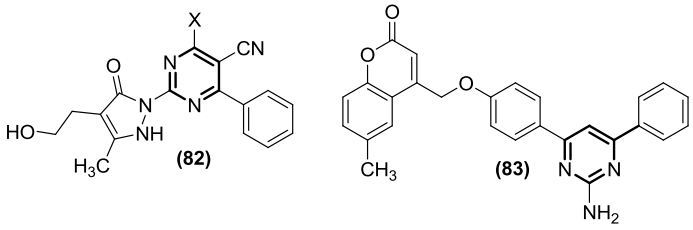
analjezik etkinlik açısından değerlendirilmiş ve bu türevlerden bazılarının standart ilaç pentazosin ile karşılaştırıldığında iyi analjezik etkinlik gösterdiği tesbit edilmiştir [74]. 2-[c]-fenil-l*H*-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il) asetohidrazid türevinin, standart ilaç diklofenak sodyum kullanılarak yapılan ve asetik asit tarafından başlatılan kıvrım testinde iyi analjezik etkinlik gösterdiği belirlenmiştir.



Şekil 1.34. Analjezik aktivite gösteren pirimidin bileşikleri

1.4.8. Antipiretik aktivite

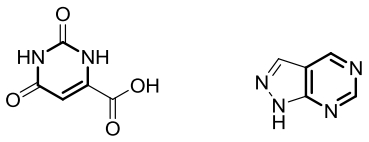
2-fenilpirazolo [l,5-a] pirimidin (**82**) bileşiklerinin antipiretik etkinliğe sahip oldukları bildirilmiştir. Bir pirimidin bileşiği olan 4-(4-(2-amino-6-fenil-pirimidin-4-il)-fenoksimetil)-6-metil-kromen-2-on'un (**83)** analjezik ve antipiretik etkileri araştırılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir [75-77].



Şekil 1.35. Antipiretik aktivite gösteren pirimidin bileşikleri (**82**, **83**)

1.4.9. Kardiyovasküler aktivite

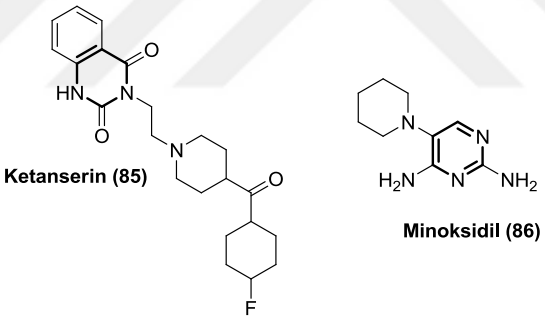
Literatürde pirimidin türevi bileşikleriyle ilgili kalp rahatsızlıklarının tedavisine yönelik yapılan çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan birisinde orotik asit (**11**) ve pirazolo [3,4-d] pirimidin türevlerinin (**84**) kardiyovasküler ajanlar gibi farmakolojik potansiyeli olduğu bildirilmiştir [78-79].



Şekil 1.36. Kardiyovasküler aktivite gösteren pirimidin bileşikleri (**11**, **84**)

1.4.10. Antihipertansif aktivite

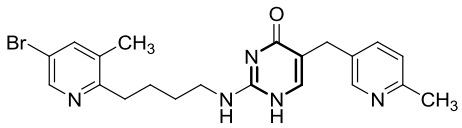
Çeşitli pirimidin halkası içeren ilaçlar antihipertansif aktivite sergilemiştir. Bir kinazolin türevi olan Prazosin, seçici bir α1-adrenerjik antagonisttir. Analogları olan Bunazosin, Terazosin ve Trimazosin güçlü antihipertansif ajanlardır [80]. Benzer etkileri ketanserin (**85**) bileşiği A1-adrenerjik ve serotonin-S2 reseptör antagonisti olarak göstermektedir. Bir triaminopirimidin türevi olan ve etki mekanizması Prazosin'e benzer olan Minoksidil (**86**), alopesi ve erkek kellik tedavisinde kullanılmaktadır [81].



Şekil 1.37. Antihipertansif aktivite gösteren pirimidin bileşikleri

1.4.11. Antihistaminik ve antialerjik etkinlik

Antihistamin, H1 histamin reseptörüne etki eden herhangi bir histamin antagonisti olarak tanımlanmaktadır. Temelastin (**87**) ikinci nesil H1 histamin reseptör antagonistidir. Diğer ikinci jenerasyon histamin Hl reseptörü antagonistinde olduğu gibi, Temelastin pratik olarak kan beyin bariyerlerine nüfuz etmemektedir. Böylece birinci nesil antihistaminikler olarak istenmeyen etkileri üretmemektedir [82].

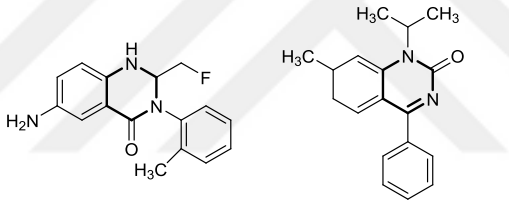


Temelastin (87)

Şekil 1.38. Antihistaminik aktivite gösteren pirimidin bileşiği

1.4.12. Non-steroid anti-inflamatuvar aktivite

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) iltihaplanma ve romatoid artrit gibi çeşitli ağrılı durumların tedavisinde çok önemli bir klinik kullanıma sahiptir. Afloqualone (**88**) bel ağrısı olan hastalar için başarılı bir anti-inflamatuvar madde olarak değerlendirilmiştir [83-84]. Bir kondanse pirimidin-2-on türevi olan Proquazone'un (**89**) iyi bir Non-steroid anti-inflamatuar aktivite (NSAID potansiyeli) gösterdiği rapor edilmiştir.



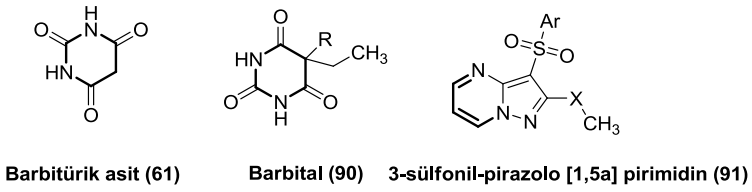
Afloqualone (88) Proquazone (89)

Şekil 1.39. Anti-inflamatuvar aktivite gösteren pirimidin bileşikleri

1.4.13. Merkezi Sinir Sistemi (CNS) aktivite

Barbitürik asit (2,4,6-trioksoheksahidropirimidin, **61**) merkezi sinir sistemi (CNS) depresanlarının bir grubunun önemli bileşiklerindedir. Barbitürik asit, Alman kimyager Adolf Von Baeyer tarafından keşfedilmiştir [85]. Barbitüratlar hafif sedasyondan toplam anesteziye kadar geniş bir yelpazede CNS depresan etkileri üretmektedir. Ayrıca anksiyolitikler, hipnotikler ve antikonvulsanlar olarak da etkilidirler. Barbitüratların başlıca etki mekanizması, memeli CNS'de ana inhibitör nörotransmitter olan gama-amino bütirik asit (GABAA) reseptörleri için afinite gösterdiği şeklindedir. 1903'te Barbital (Veronal, **90**) keşfedilmiş ve 1904'te yatıştırıcı ve hipnotik olarak pazarlanmıştır [86-87]. Yeni bir seri 3-sülfonil-pirazolo [1,5a] pirimidin (**91**) bileşiklerinin 5-HT6 reseptör antagonistik faaliyetleri test

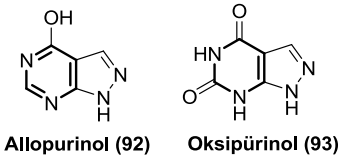
edilmiştir. Bu bileşiklerden bazıları güçlü antagonistler olarak karşımıza çıkmaktadır [88].



Şekil 1.40. Anti-depresan aktivite gösteren pirimidin bileşikleri

1.4.14. Antihiperuriselemik Aktivite

Allopurinol (l,5-dihidro-4*H*-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-on, **92**) en yaygın olarak kullanılan anti hiperurisemik ajandır. Allopurinol sentetik hidroksipirazolopirimidin bileşiklerinden birisidir. Bu bileşik gut hastalığının terapötik ve klinik tedavisinde, hiperürisemi ile ilişkili hastalıklarda, ayrıca iltihaplı rahatsızlıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır [89]. Allopurinol, XO tarafından in vivo olarak aktif metabolit bir ksantin analoğu olan Oksipürinol'e (**93**) hızla oksidize olmaktadır. Pirimidon bileşiklerinin serum ürik asit seviyelerine etkisi, hiperürisemik sıçanlarda denenmiştir [90]. Bu çalışmada serumun ürik asit düzeylerini azaltmada son derece etkili olduğu görülmüştür [91].



Şekil 1.41. Antihiperuriselemik aktivite gösteren pirimidin bileşikleri

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sigma-Aldrich, Merck, Fluka gibi firmalardan temin edilen reaktifler ve çözücüler analitik saflıkta olup deneylerde herhangi bir saflaştırma işlemlerine tabi tutulmadan kullanılmıştır.

2.2. Deneylerde Kullanılan Araç ve Cihazlar

Deneyler sırasında kullanılan araç ve cihazlar aşağıda sıralanmıştır.



LECO-932 CHNS-O Elementel analiz cihazı



Perkin Elmer Spectrum Two Model FTIR spektrometresi (ATR)



Electrothermal 9200 marka Erime noktası cihazı

Heidolph marka döner buharlaştırıcı





Bruker Avance 400 MHz NMR cihazı



Ecocell marka etüv (300°C)



Camag Marka UV Lambası

2.3. Deneylerde Kullanılan Metotlar

Bir reaksiyon için optimum şartlar belirlenirken incelenen en önemli parametreler; sıcaklık, zaman, konsantrasyon, çözücünün cinsi, katalizör, reaktiflerin yapısı ve aktifliğidir. Tez kapsamında yapılan çalışmalarda her bir sentez reaksiyonu için kurutma başlıklı geri soğutucu altında, uygun çözücülerde reaktiflerin

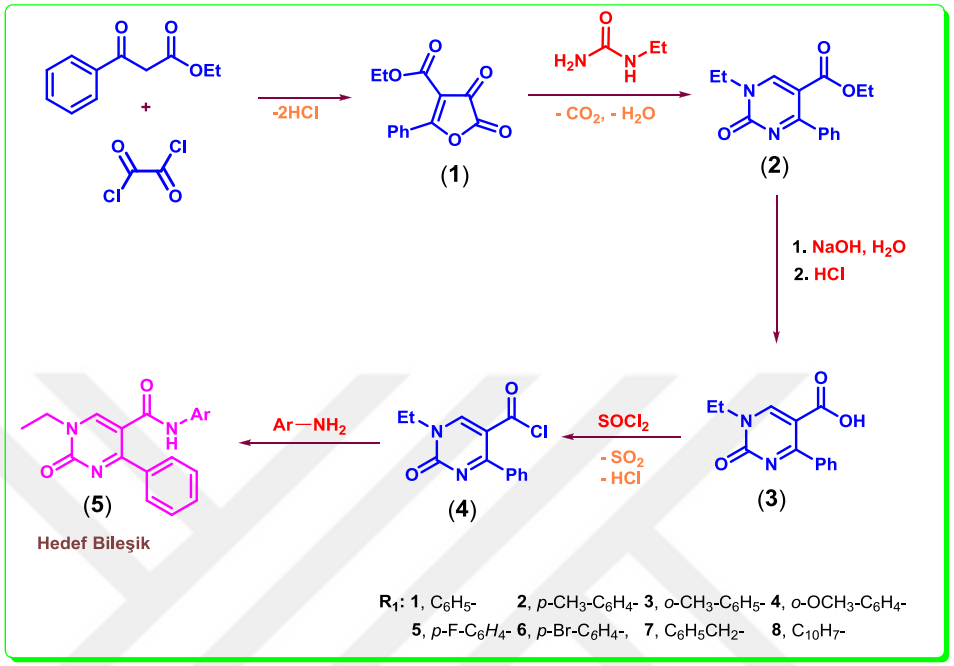
kaynatılmasıyla veya oda şartlarında karıştırılmak suretiyle, bu parametreler göz önüne alınarak, defalarca yapılan denemelerle, en uygun reaksiyon şartları belirlenmiştir. Reaksiyonların yürüyüşü ve sentezlenen ürünlerin saflığı ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip ve kontrol edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında ise; elementel analiz, FT-IR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR tekniklerinden faydalanılmıştır.

Elementel ve IR analizleri, Bozok Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde, NMR analizleri Mersin Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuarında yapılmıştır.

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Giriş

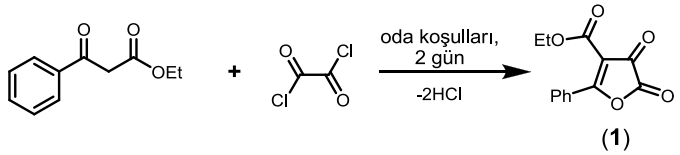


Şekil 3.1. Tez kapsamında sentezlenen yapılara genel bir bakış

Tez çalışmamızda hedef ürünlerin sentezlerine başlamadan önce sentez basamakları ile ilgili projeksiyon çizilmiş ve bu bağlamda gerekli deneysel çalışmalar literatüre uygun bir şekilde yapılmıştır. Hedef bileşiklerin sentezleri Şekil 3.1.'de verilen reaksiyon akış şeması dâhilinde beş basamakta gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla sentezimizin ilk basamağında etilbenzoilasetat bileşiği ile okzalil klorürün reaksiyonundan 2,3-furandion türevi (1) bileşik sentezlenmiştir [92]. 1 bileşiğinin etilüre reaktifi ile çözücülü ortamdaki kaynama sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonu neticesinde pirimidin esteri (2) elde edilmiştir [93]. Bir ester türevi olan 2 bileşiğinin de bazik ortamda hidrolizi ve sonrasında asitlendirilmesi neticesinde pirimidin halkası içeren bir karboksilik asit türevi (3) sentezlenmiştir. 3 bileşiğinin $SOCl_2$ reaktifi ile uygun deneysel şartlar dâhilinde etkileştirilmesi sonucunda pirimidin asit klorür bileşiği (4) elde edilmiştir [94]. 4 bileşiğinin farklı aromatik aminler ile katalitik miktardaki piridininin kullaılması neticesinde gerçekleştirilen reaksiyonu sonucunda literatürde daha önce yer almayan ve hedef ürünler olan pirimidin karboksamit türevleri (5a-5h) başarıyla sentezlenmiştir. Sentezlenen yeni

bileşiklerin karakterizasyonu elementel analiz, FT-IR, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR teknikleri ile yapılmıştır.

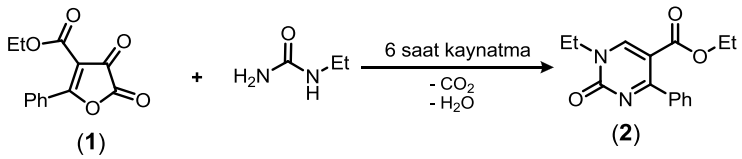
3.2. 4-Etoksikarbonil-5-fenil-2,3-dihidro-2,3-furandion (1) bileşiğinin sentezi



Şekil 3.2. 1 Bileşiğinin sentezi

20 mL etilbenzoilasetat 200 mL şilifli bir balon içerisine konuldu. Üzerine yavaş yavaş 16 mL okzalilklorür ilave edildikten sonra $CaCl_2$ başlığı takıldı. Sonra laboratuvar sıcaklığında karanlık bir ortamda 2 gün süreyle bekletildi. Süre tamamlandıktan sonra üzerine yaklaşık olarak 50 mL mutlak eter ilave edildi ve buzdolabında 30 dakika bekletildi. Süre tamamlandıktan sonra magnetik karıştırıcı yardımı ile ürünün çökmesi sağlandı. Sarı renkte çöken madde vakumlanarak süzüldü. Elde edilen madde vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde kurutuldu. Erime Noktası: 276°C, MA= 246,05 g/mol [92].

3.3. 1 Bileşiğinin Etil üre ile Reaksiyonu

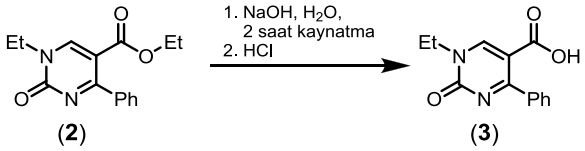


Şekil 3.3. 2 Bileşiğinin sentezi

1 Bileşiğinin etil üre ile reaksiyonu literatüre göre aşağıdaki gibi yapılmıştır [94]. 100 mL şilifli bir balon içerisine **1** bileşiğinden 2,46 g (10 mmol) tartılıp yaklaşık 30 mL benzende çözüldü. Üzerine, 0,88 g (10 mmol) etil üre ilave edildi ve $CaCl_2$ başlığı takılı geri soğutucu altında manyetik karıştırıcı kullanmak suretiyle 6 saat süreyle kaynatıldı. Süre tamamlandıktan sonra çözücü döner buharlaştırıcı vasıtasıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen yağımsı ürün üzerine mutlak eter ilave edildi. Magnetik karıştırıcı yardımı ile karıştırılarak çökmesi sağlandı. Beyaz renkte çöken madde

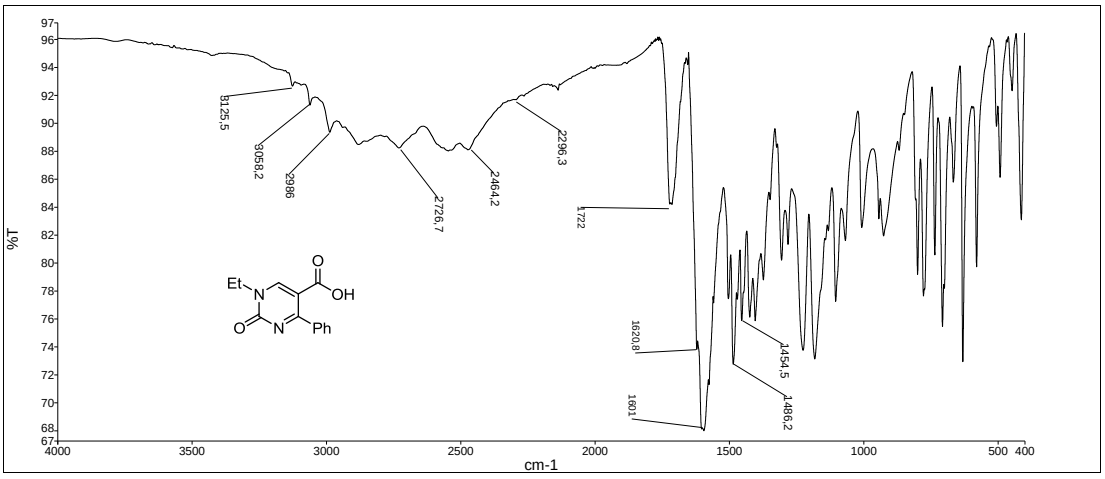
vakumlanarak süzüldü. Elde edilen madde vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde kurutuldu. Bu ürünün E.N.: 168-172°C olarak bulundu.

3.4. 2 Bileşiğinin Hidroliz Reaksiyonu



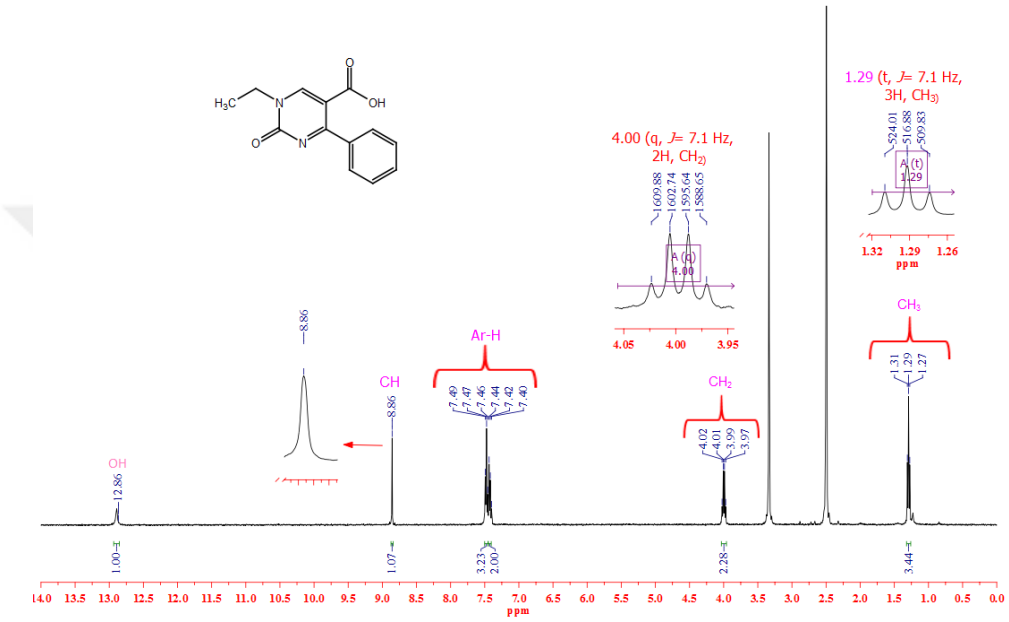
Şekil 3.4. 3 Bileşiğinin sentezi

Etil 1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksilat (**1**) (2,72 g, 10,00 mmol) ile NaOH (1,00 g, 25,00 mmol) 100 mL'lik balonda belirtilen miktarlarda karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 50 mL bütanol eklendi. Elde edilen karışım manyetik karıştırıcı üzerinde ve geri soğutucu altında iki saat süreyle kaynatıldıktan sonra karışım oda sıcaklığında kendi halinde soğumaya bırakıldı. Soğuyan karışıma 10 mL HCl-H_2O (hacim yüzde bileşim, 1:1) eklendi. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. Elde edilen karışım oda sıcaklığında bir saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon ortamında elde edilen katı madde su trompu yardımıyla vakum yapılarak süzüldü. Beyaz renkli ham ürün, saf su ile iyice yıkandıktan sonra DMF-H_2O (10:1) çözücü karışımı ile kristallendirme yapmak suretiyle saflaştırıldı ve pirimidin karboksilik asit **(3)** bileşiği elde edildi [94].



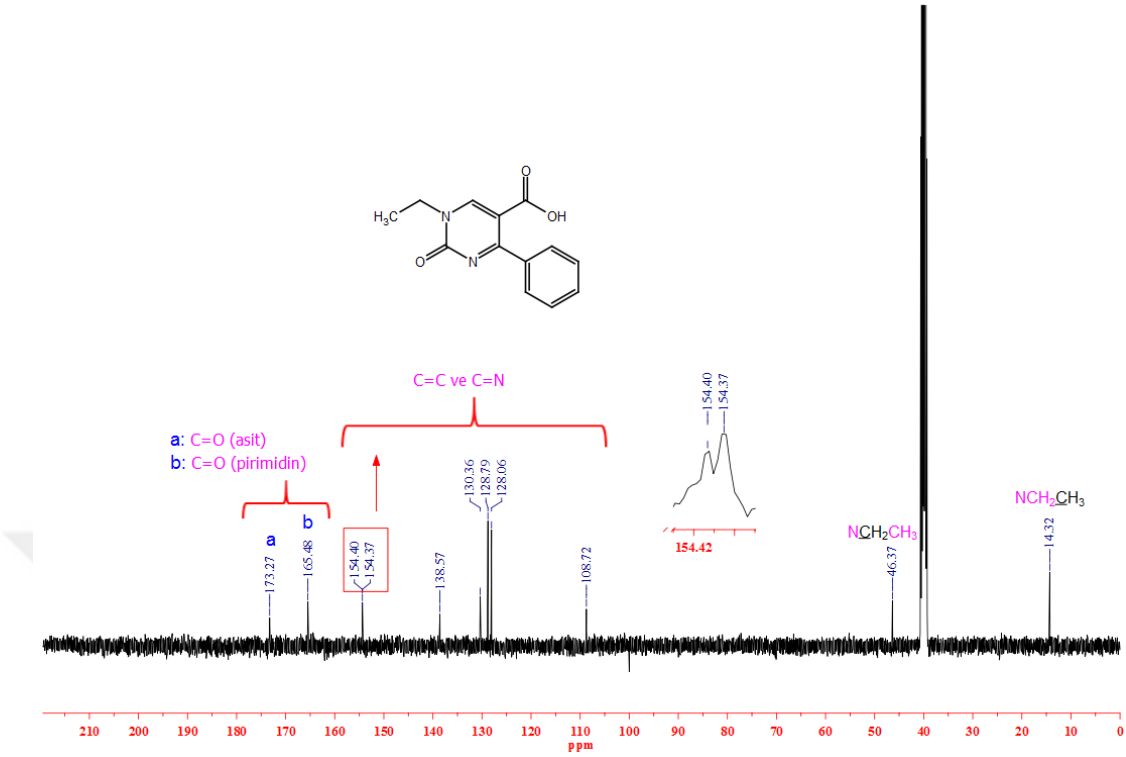
Şekil 3.5. 3 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3126-2296 cm^{-1} aralığındaki bantlar karboksilik asit grubunun O-H gerilme titreşimlerinden, 1722 cm^{-1} deki bant C=O (karboksilik asit) gerilme titreşiminden, 1621 cm^{-1} deki bant C=O (pirimidin halkası) gerilme titreşiminden, 1601-1454 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.6. 3 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

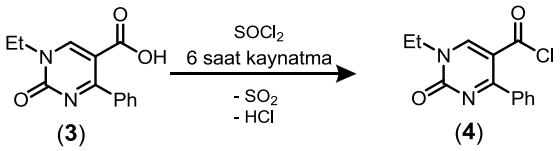
3 bileşiğinin DMSO-d_6 içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 3.6.); 12,86 ppm'de karboksilik asit grubundaki OH protonuna ait birli pik, 8,86 ppm'de pirimidin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 7,49-7,40 ppm aralığında aromatik beş tane hidrojen atomuna ait çoklu pikler, 4,00 ppm'de etil grubunun CH_2 protonlarına ait dörtlü pik (J=7,1 Hz) yer almaktadır. 1,29 ppm'de ise etil grubundaki CH_3 protonlarına ait üçlü pik (J= 7,1 Hz) görülmektedir.



Şekil 3.7. 3 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

3 bileşiğinin DMSO-d_6 içinde alınan ^{13}C-NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.7.) 173,3 ve 165,5 ppm'de sırasıyla C=O (karboksilik asit) ve C=O (pirimidin) gruplarının sinyalleri, 154,4-108,7 ppm aralığında yedi tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 46,4 ppm de $N\underline{C}H_2CH_3$ grubundaki metilen karbonunun sinyali, 14,3 ppm'de ise etil grubundaki CH_3 karbonuna ait sinyal yer almaktadır.

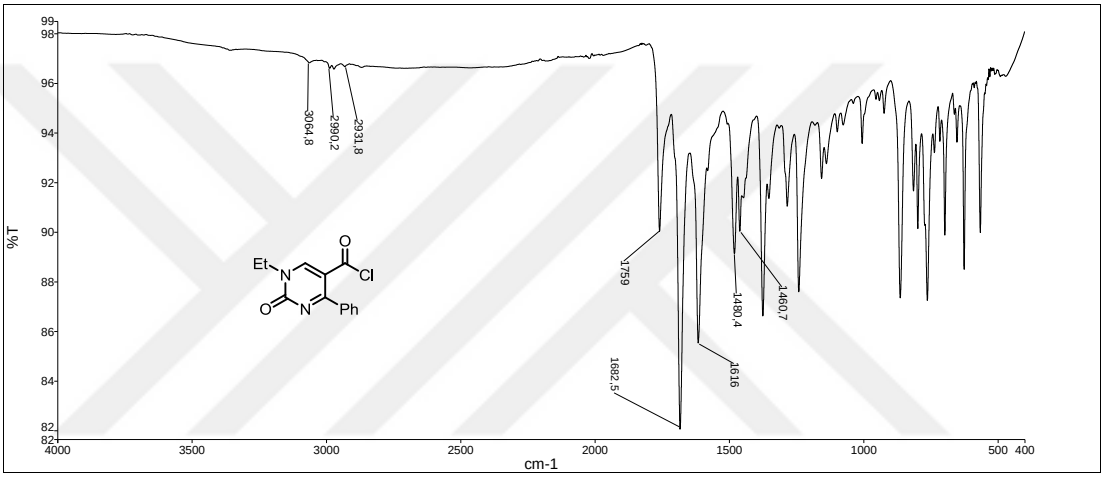
3.5. 3 Bileşiğinin Tiyonil klorür ile Reaksiyonu



Şekil 3.8. 4 Bileşiğinin sentezi

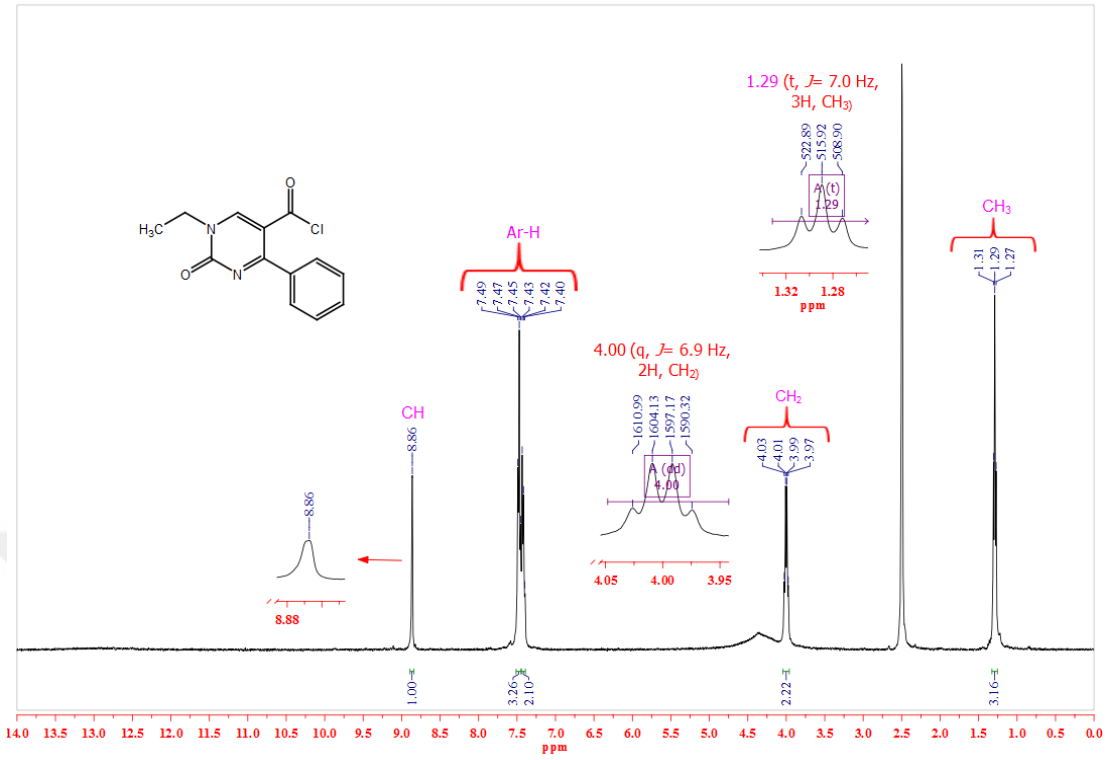
100 mL'lik reaksiyon balonuna 1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksilik asit **(3)** (2,44 g, 10,0 mmol) bileşiği konuldu. Daha sonra balon su banyosuna yerleştirilip $SOCl_2$ (2,98 g, 25,0 mmol) reaktifi damla damla karışıma

ilave edildi. Elde edilen karışım manyetik karıştırıcı üzerinde, geri soğutucu altında ve su banyosu düzeneğinde altı saat süreyle kaynatıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. Bu süre sonunda tepkime karışımının çözücüsü su banyosunu kullanmak suretiyle uzaklaştırıldı. Geride kalan katı madde dietiletere alınarak bir saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra su trompu yardımıyla vakum yapılarak süzüldü. Ham ürün, 55 °C'da sıcaklığı sabitlenmiş etüvde kurutuldu. Daha sonra vakum desikatöründe, P_2O_5 üzerinde, 3 gün bekletilerek çözücü buharları ve nemin maddeden olabildiğince uzaklaşması sağlandı [94].



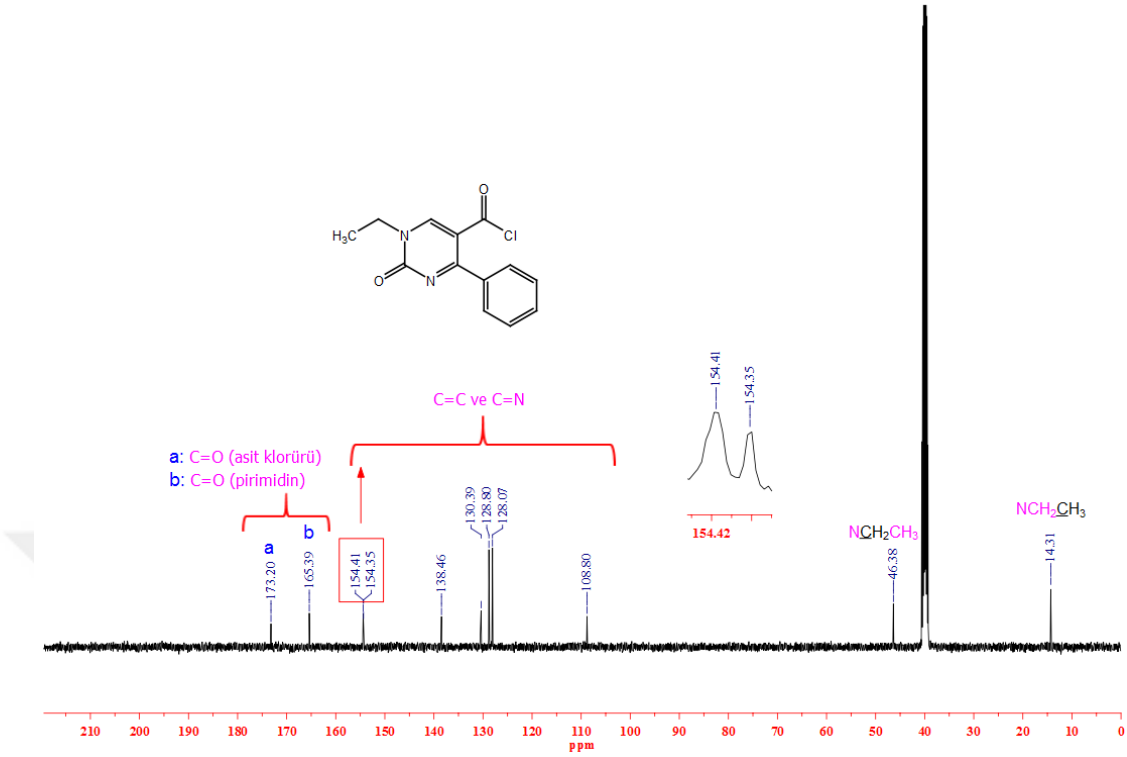
Şekil 3.9. 4 Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3065-2932 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1759 cm^{-1} deki bant C=O (karboksilik asit klorürü) gerilme titreşiminden, 1662 cm^{-1} deki bant C=O (pirimidin) gerilme titreşiminden,1616-1461 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.10. 4 Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

4 bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 3.10.); 8,86 ppm'de pirimidin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 7.49-7.40 ppm aralığında aromatik beş tane hidrojen atomuna ait çoklu pikler, 4,00 ppm'de etil grubunun CH_2 protonlarına ait dörtlü pik (J=6,9 Hz) yer almaktadır. 1,29 ppm'de ise etil grubundaki CH_3 protonlarına ait üçlü pik (J= 7,0 Hz) görülmektedir.

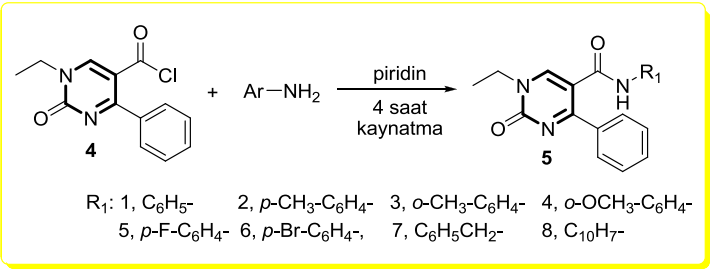


Şekil 3.11. 4 Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

4 bileşiğinin DMSO-d_6 içinde alınan ^{13}C-NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.11.) 173.2 ve 165.4 ppm'de sırasıyla C=O (asit klorürü) ve C=O (pirimidin) gruplarının sinyalleri, 154,4-108,8 ppm aralığında yedi tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 46,4 ppm de N$\underline{C}$H$_2$CH$_3$ grubundaki metilen karbonunun sinyali, 14,3 ppm'de ise etil grubundaki CH$_3$ karbonuna ait sinyal yer almaktadır.

3.6. 4 Bileşiğinin Aromatik Amin Bileşikleri ile Reaksiyonları ve 5 (Pirimidin Karboksamit) Bileşiğinin Sentezi İçin Genel Prosedür

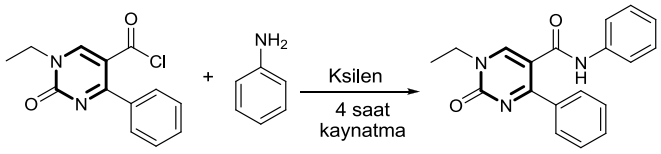
Karboksilli asit klorür grubu içeren **4** bileşiğinin çeşitli aromatik aminler ile reaksiyonları ile pirimidin-5-karboksamit (**5**) bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bileşikler için sentez metodu ve sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu aşağıdaki gibidir.



Şekil 3.12. Pirimidin Karboksamit bileşiklerinin sentezi

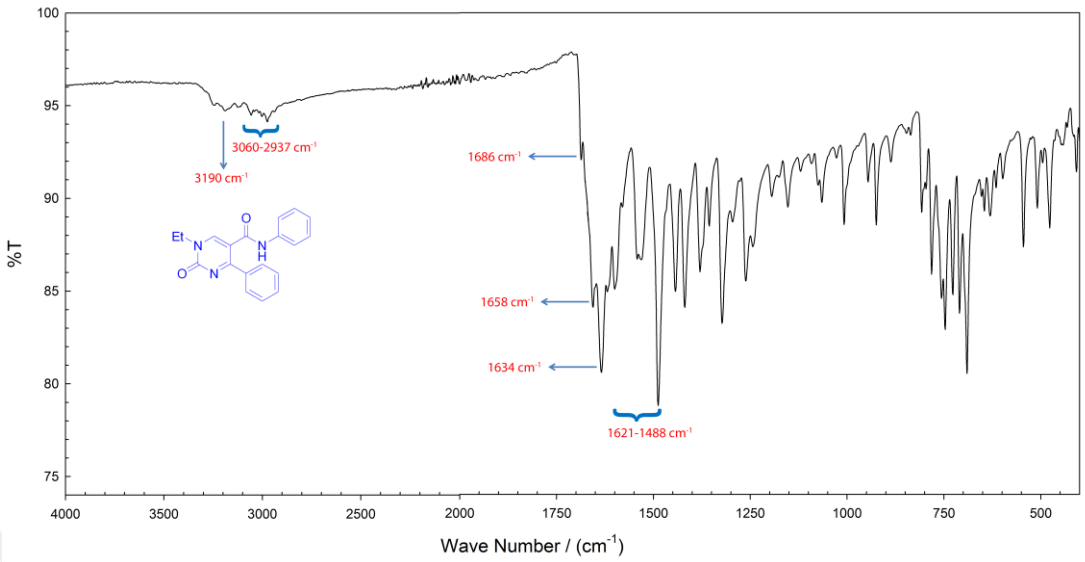
100 mL'lik tepkime balonuna 1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karbonil klorür **(4)** bileşiği (1 mmol), eşdeğer miktarda aromatik amin (1 mmol) ve 40 mL ksilen konularak konularak oda sıcaklığı koşullarında homojen bir karışım oluşturuldu. Bu karışıma katalitik miktarda piridin ilave edildi. Tepkime karışımı manyetik karıştırıcı üzerinde ve geri soğutucu altında 4 saat süreyle kaynatıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. Bu süre sonunda tepkime karışımının çözücüsü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. Geride kalan katı madde dietiletere alınarak bir saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra su trompu yardımıyla vakum yapılarak süzüldü. Ham ürün silikajel dolgulu kolonda kloroform-metanol (100:5) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Saflaştırılan ürün 55 °C'da sıcaklığı sabitlenmiş etüvde kurutuldu. Daha sonra vakum desikatöründe, P_2O_5 üzerinde, 3 gün bekletilerek çözücü buharları ve nemin maddeden olabildiğince uzaklaşması sağlandı [94].

3.6.1. 4 Bileşiğinin Anilin ile Reaksiyonu (5a)



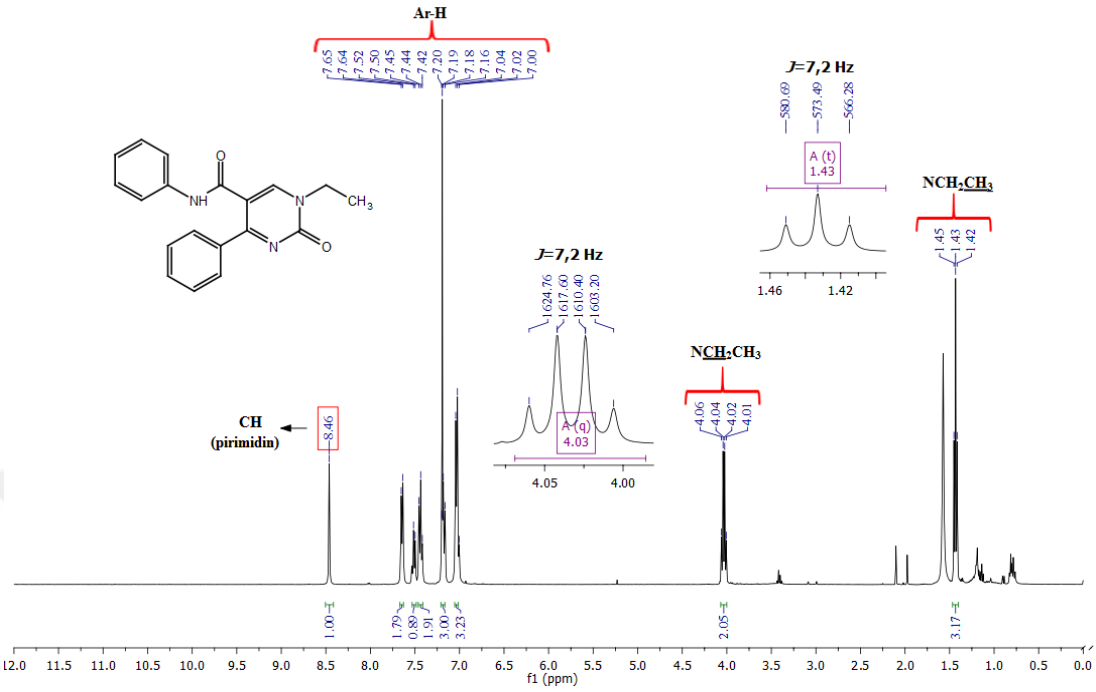
Şekil 3.13. 5a bileşiğinin sentezi

Genel sentez prosedürüne göre **(4)** ile anilin bileşiğinin tepkimesinden % 75 verimle elde edilmiştir. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan tepkime ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{19}H_{17}N_3O_2$ yapısına uyduğu belirlendi.



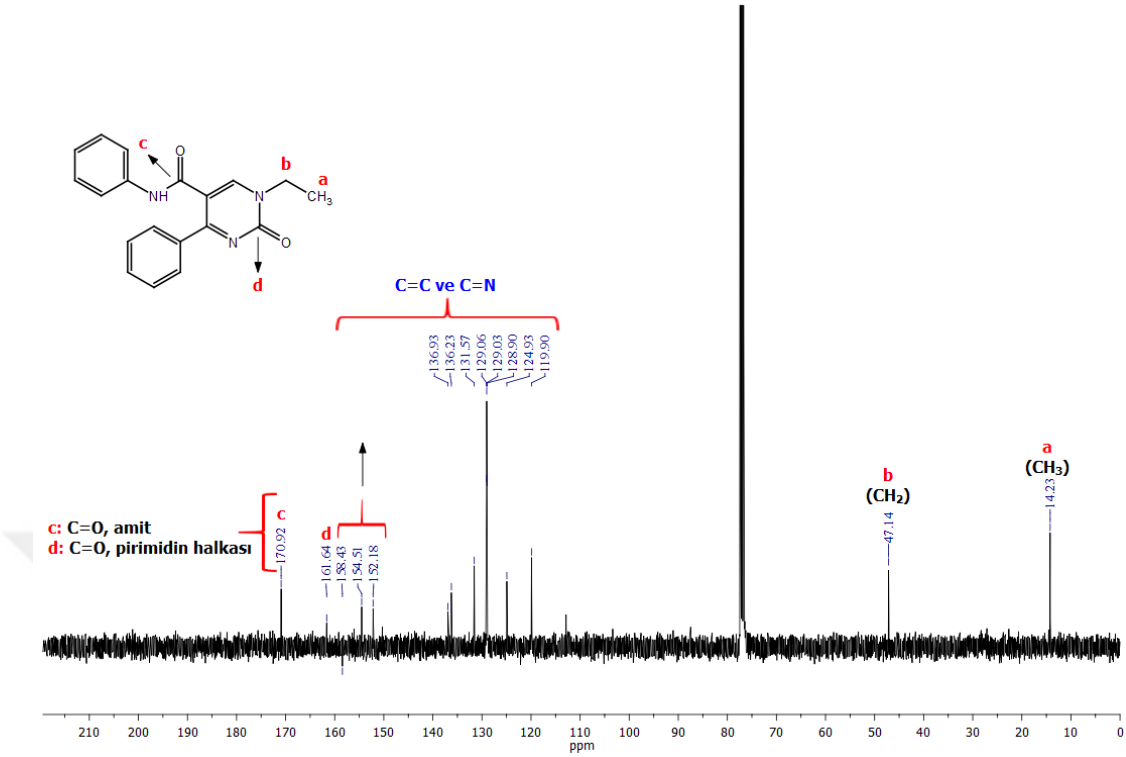
Şekil 3.14. 5a Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3190 cm^{-1} deki bant N-H gerilme titreşiminden, 3060-2937 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1658 cm^{-1} deki bant C=O (amit) gerilme titreşiminden, 1634 cm^{-1} deki bant C=O (pirimidin halkasındaki amit karbonili) gerilme titreşiminden, 1621-1488 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.15. 5a Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

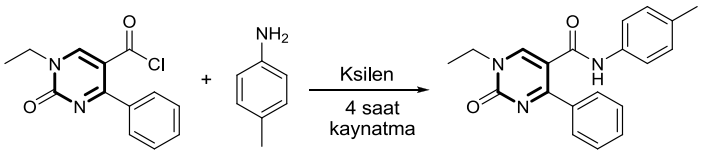
5a bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 3.15.); 8,46 ppm'de pirimidin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 7,65-7,00 ppm aralığında aromatik on tane hidrojen atomuna ait çoklu pikler, 4,03 ppm'de etil grubunun CH_2 protonlarına ait dörtlü pik (J=7,2 Hz) yer almaktadır. 1,43 ppm'de ise etil grubundaki CH_3 protonlarına ait üçlü pik (J= 7,2 Hz) görülmektedir.



Şekil 3.16. 5a Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

5a bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınan ^{13}C-NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.16.) 170,9 ve 161,6 ppm'de sırasıyla C=O (amit) ve C=O (pirimidin) gruplarının sinyalleri, 158,4-119,9 ppm aralığında onbir tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 47,1 ppm de $N\underline{C}H_2CH_3$ grubundaki metilen karbonunun sinyali, 14,2 ppm'de ise CH_3 karbonuna ait sinyal yer almaktadır.

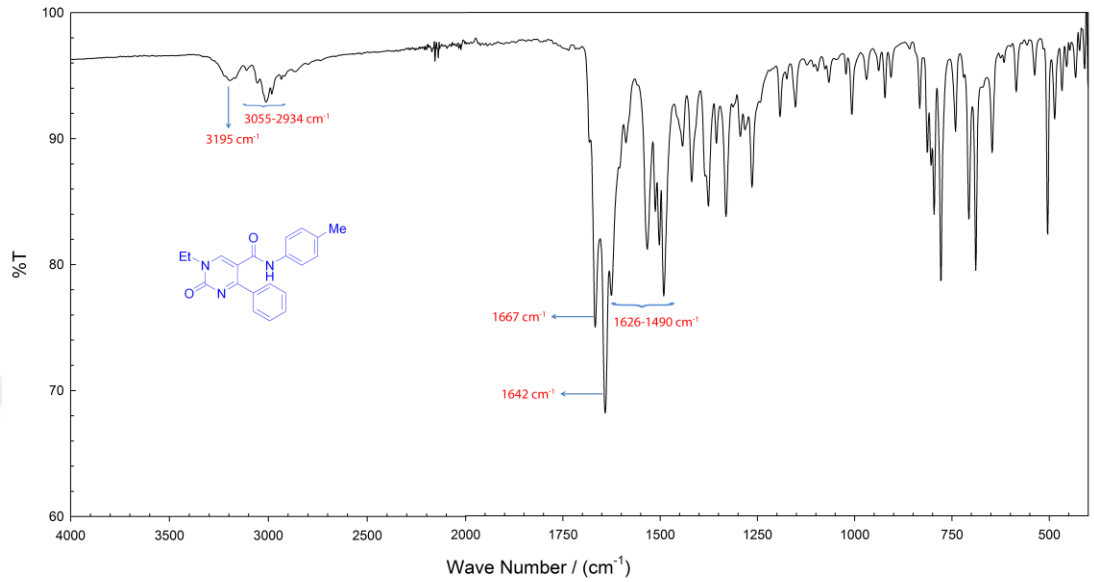
3.6.2. 4 Bileşiğinin *p*-toluidin ile Reaksiyonu (5b)



Şekil 3.17. 5b Bileşiğinin sentezi

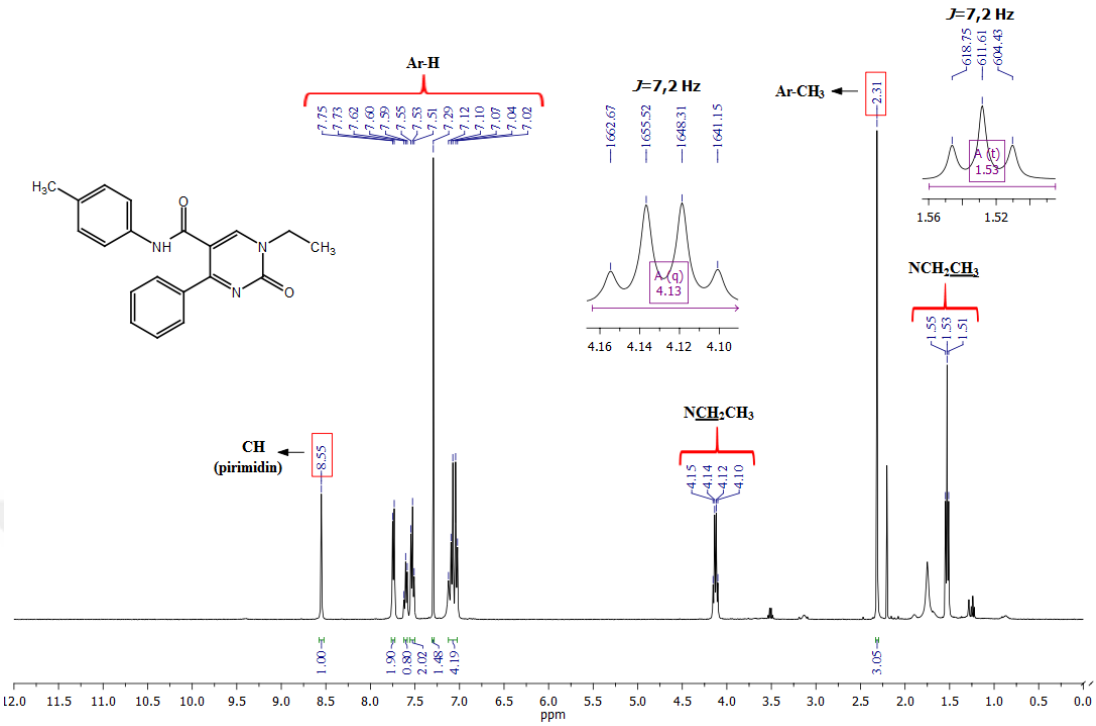
Genel sentez prosedürüne göre **(4)** ile *p*-toluidin bileşiğinin tepkimesinden % 78 verimle elde edilmiştir. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında

başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan tepkime ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{20}H_{19}N_3O_2$ yapısına uyduğu belirlendi.



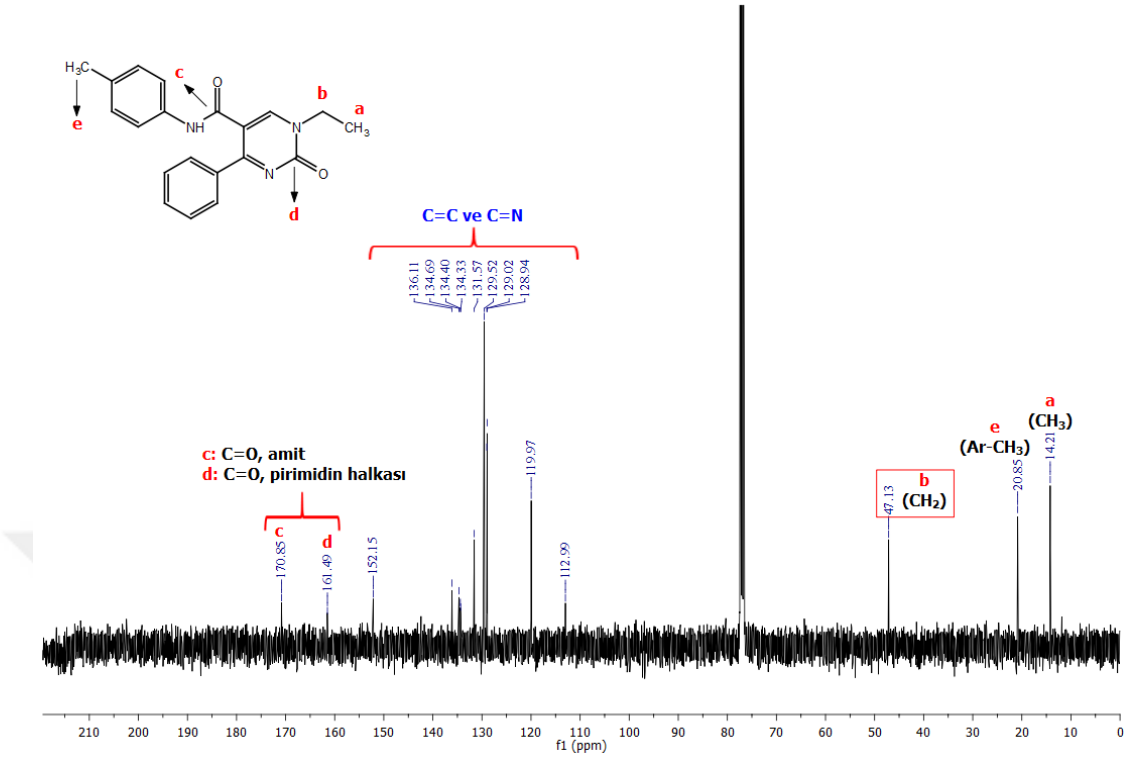
Şekil 3.18. 5b Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3195 cm^{-1} deki bant N-H gerilme titreşiminden, 3055-2934 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1667 cm^{-1} deki bant C=O (amit) gerilme titreşiminden, 1642 cm^{-1} deki bant C=O (pirimidin halkasındaki karbonil) gerilme titreşiminden, 1626-1490 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.19. 5b Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

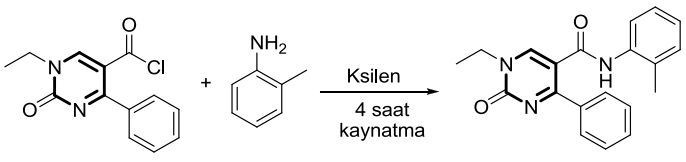
5b bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 3.19.); 8,55 ppm'de pirimidin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 7,75-7,02 ppm aralığında aromatik dokuz tane hidrojen atomuna ait çoklu pikler, 4,13 ppm'de etil grubunun CH_2 protonlarına ait dörtlü pik (J=7,2 Hz) yer almaktadır. 2,31 ppm de aromatik halkaya bağlı olan metil grubu protonlarına ait birli pik, 1,53 ppm'de ise etil grubundaki CH_3 protonlarına ait üçlü pik (J= 7,2 Hz) görülmektedir.



Şekil 3.20. 5b Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

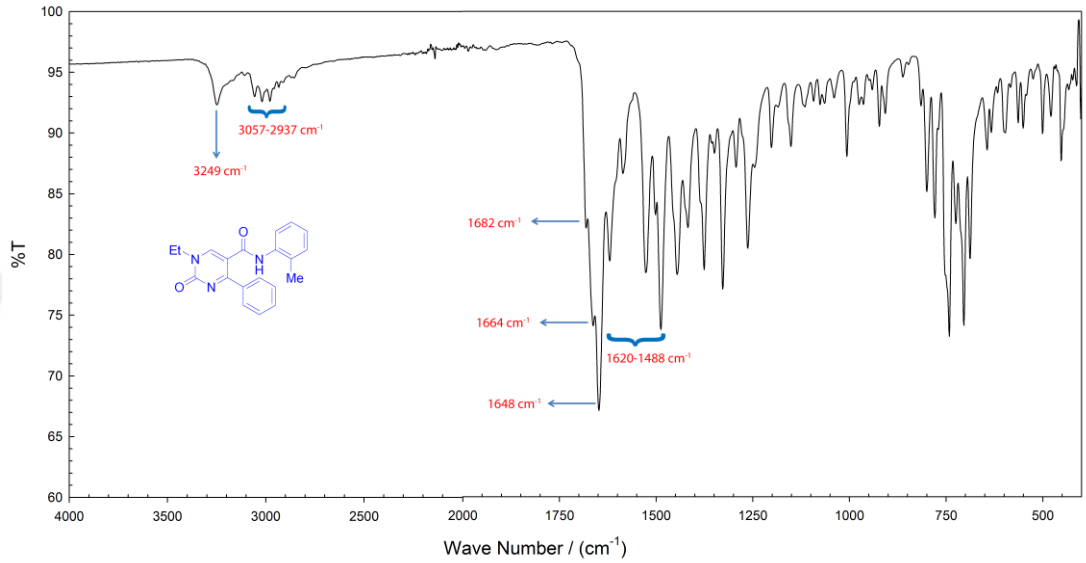
5b bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınan ^{13}C-NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.20.) 170,8 ve 161,5 ppm'de sırasıyla C=O (amit) ve C=O (pirimidin) gruplarının sinyalleri, 152,2-113,0 ppm aralığında onbir tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 47,1 ppm de $N\underline{C}H_2CH_3$ grubundaki metilen karbonunun sinyali, 20,8 ppm de aromatik halkaya bağlı olan CH_3 grubuna ait karbon atomunun sinyali, 14,2 ppm'de ise etil grubundaki CH_3 karbonuna ait sinyal yer almaktadır.

3.6.3. 4 Bileşiğinin *o*-toluidin ile Reaksiyonu (5c)



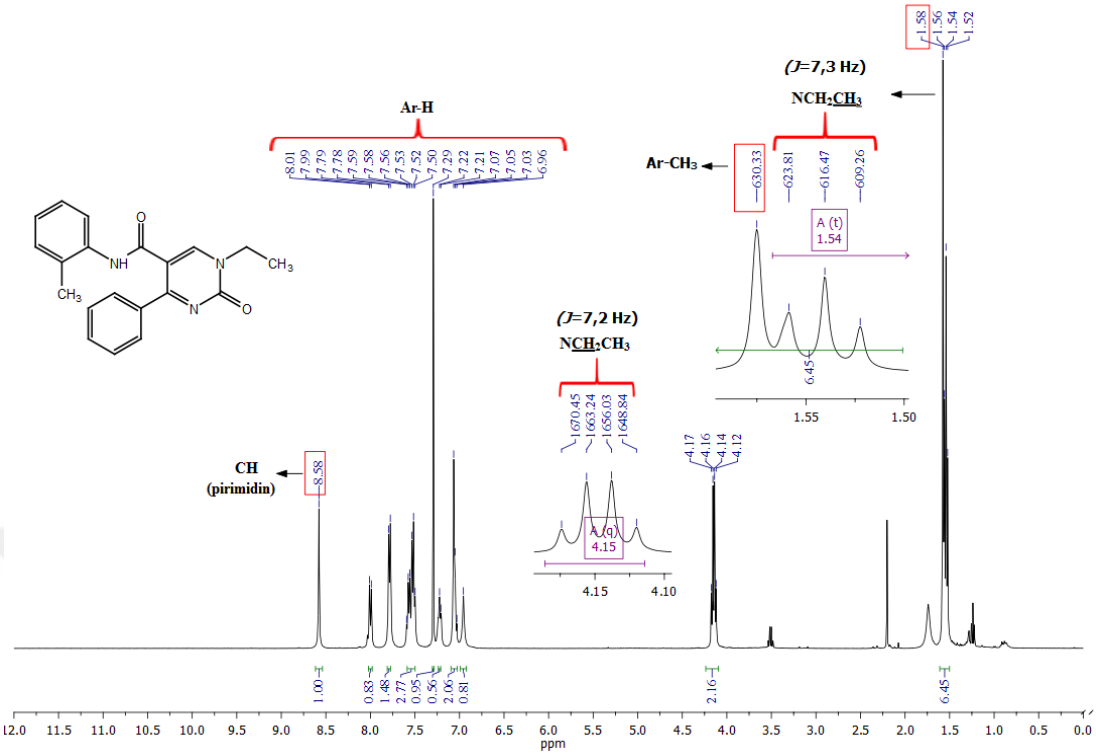
Şekil 3.21. 5c Bileşiğinin sentezi

Genel sentez prosedürüne göre **(4)** ile *o*-toluidin bileşiğinin tepkimesinden % 83 verimle elde edilmiştir. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan tepkime ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{20}H_{19}N_3O_2$ yapısına uyduğu belirlendi.



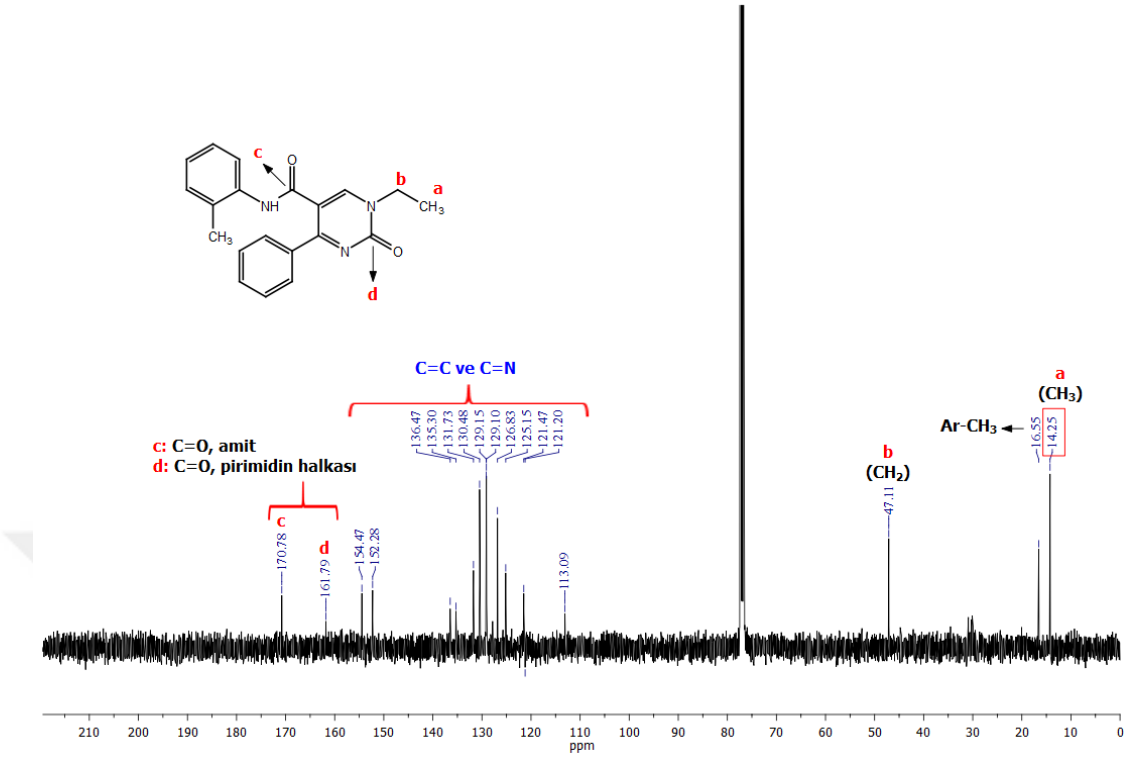
Şekil 3.22. 5c Bileşiğinin IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3249 cm^{-1} deki bant N-H gerilme titreşiminden, 3057-2937 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1664 cm^{-1} deki bant C=O (amit) gerilme titreşiminden, 1648 cm^{-1} deki bant C=O (pirimidin halkasındaki amit karbonili) gerilme titreşiminden, 1620-1488 cm^{-1} aralığındaki bantlar ise aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.23. 5c Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

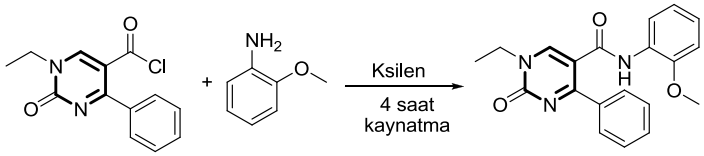
5c bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 3.23.); 8,58 ppm'de pirimidin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,01-6,96 ppm aralığında aromatik dokuz tane hidrojen atomuna ait çoklu pikler, 4,15 ppm'de etil grubunun CH_2 protonlarına ait dörtlü pik (J=7,2 Hz) yer almaktadır. 1,58 ppm de aromatik halkaya bağlı olan metil grubu protonlarına ait birli pik, 1,54 ppm'de ise etil grubundaki CH_3 protonlarına ait üçlü pik (J= 7,3 Hz) görülmektedir.



Şekil 3.24. 5c Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

5c bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınan ^{13}C-NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.24.) 170,8 ve 161,8 ppm'de sırasıyla C=O (amit) ve C=O (pirimidin) gruplarının sinyalleri, 154,5-113,1 ppm aralığında onüç tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 47,1 ppm de $N\underline{C}H_2CH_3$ grubundaki metilen karbonunun sinyali, 16,6 ppm de aromatik halkaya bağlı olan CH_3 grubuna ait karbon atomunun sinyali, 14,2 ppm'de ise etil grubundaki CH_3 karbonuna ait sinyal yer almaktadır.

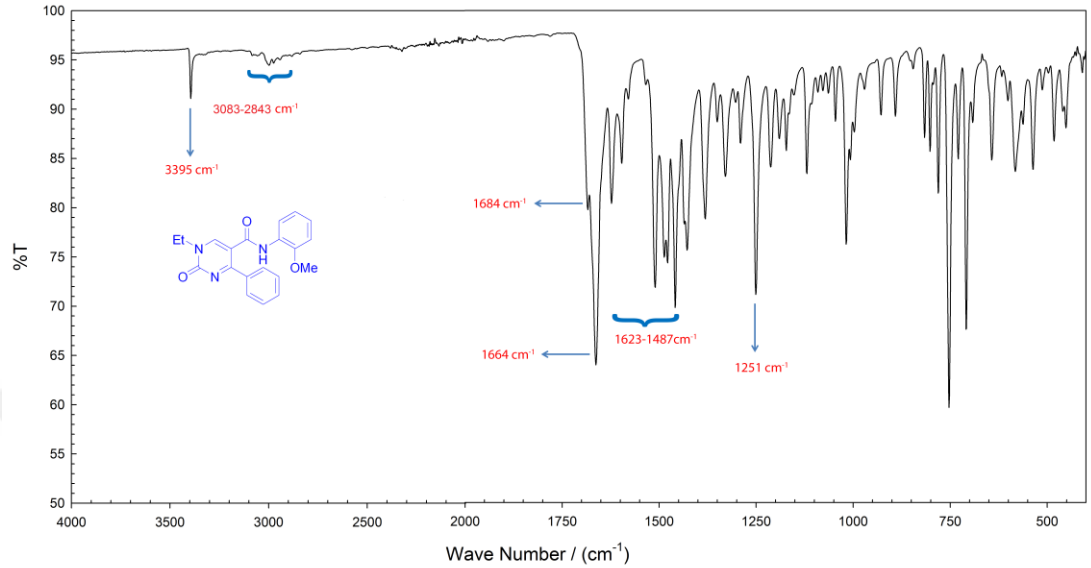
3.6.4. 4 Bileşiğinin *o*-anisidin ile Reaksiyonu (5d)



Şekil 3.25. 5d Bileşiğinin sentezi

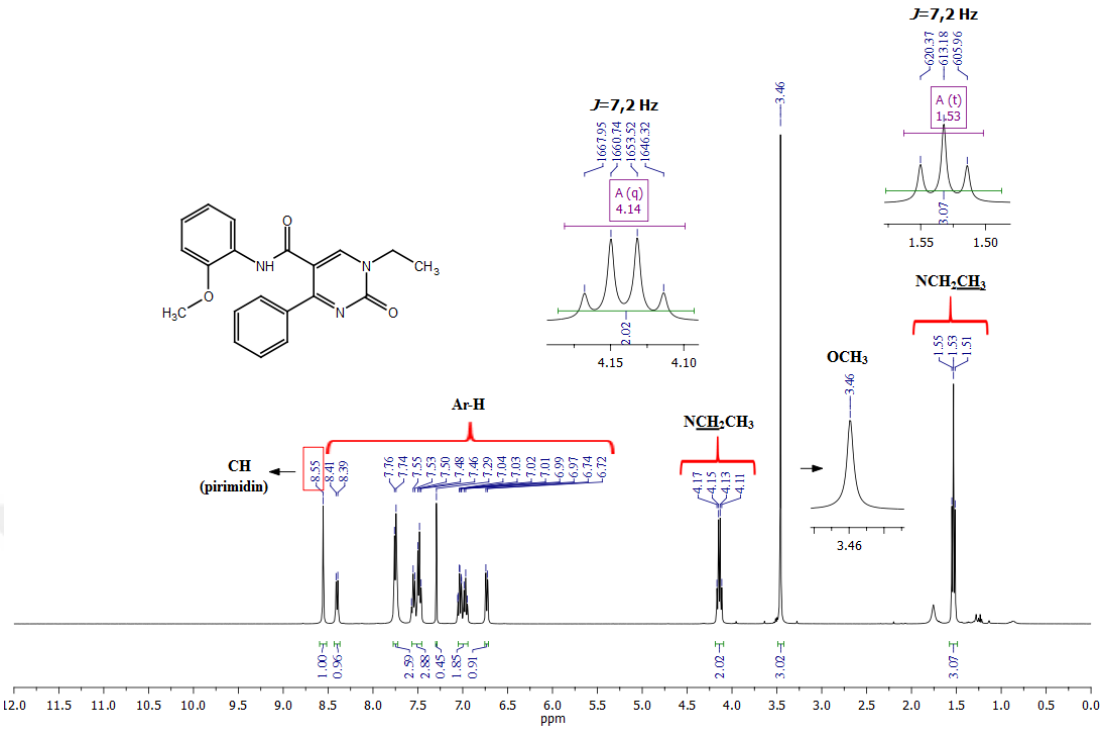
Genel sentez prosedürüne göre **(4)** ile *o*-anisidin bileşiğinin tepkimesinden % 79 verimle elde edilmiştir. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında

başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan tepkime ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{20}H_{19}N_3O_3$ yapısına uyduğu belirlendi.



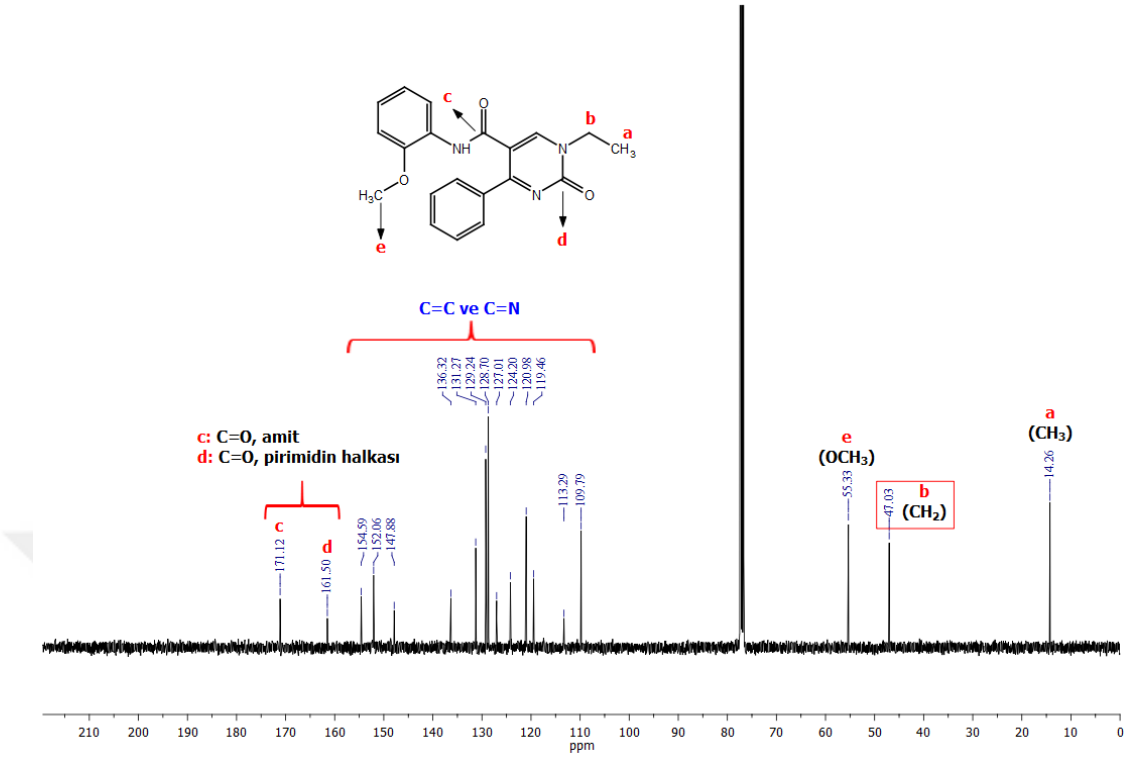
Şekil 3.26. 5d Bileşiğinin IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3395 cm^{-1} deki bant N-H gerilme titreşiminden, 3083-2843 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1684 cm^{-1} deki bant C=O (amit) gerilme titreşiminden, 1664 cm^{-1} deki bant C=O (pirimidin halkasındaki amit karbonili) gerilme titreşiminden, 1623-1487 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1251 cm^{-1} deki bant ise C-O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.27. 5d Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

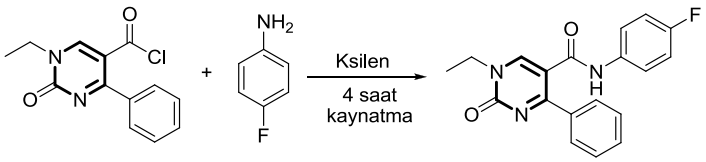
5d bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 3.27.); 8,55 ppm'de pirimidin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,41-6,72 ppm aralığında aromatik dokuz tane hidrojen atomuna ait çoklu pikler, 4,14 ppm'de etil grubunun CH_2 protonlarına ait dörtlü pik (J=7,2 Hz) yer almaktadır. 3,46 ppm de metoksi grubu protonlarına ait birli pik, 1,53 ppm'de ise etil grubundaki CH_3 protonlarına ait üçlü pik (J= 7,2 Hz) görülmektedir.



Şekil 3.28. 5d Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

5d bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınan ^{13}C-NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.28.) 171,1 ve 161,5 ppm'de sırasıyla C=O (amit) ve C=O (pirimidin) gruplarının sinyalleri, 154,6-109,8 ppm aralığında onüç tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 55,3 ppm de metoksi grubuna ait karbon atomunun sinyali, 47,0 ppm de $N\underline{C}H_2CH_3$ grubundaki metilen karbonunun sinyali, 14,3 ppm'de ise etil grubundaki CH_3 karbonuna ait sinyal yer almaktadır.

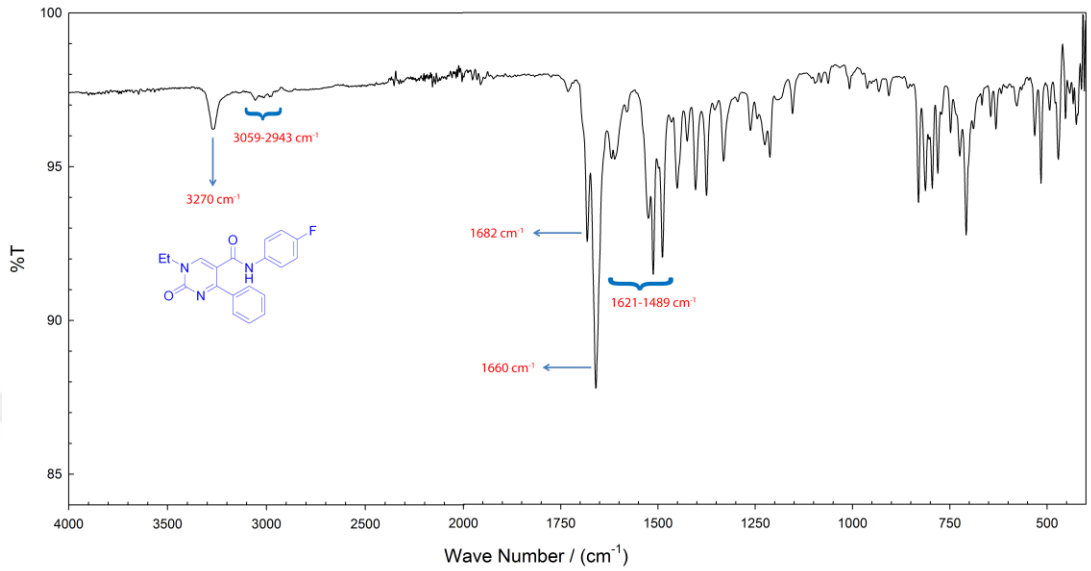
3.6.5. 4 Bileşiğinin 4-Floroanilin ile Reaksiyonu (5e)



Şekil 3.29. 5e Bileşiğinin sentezi

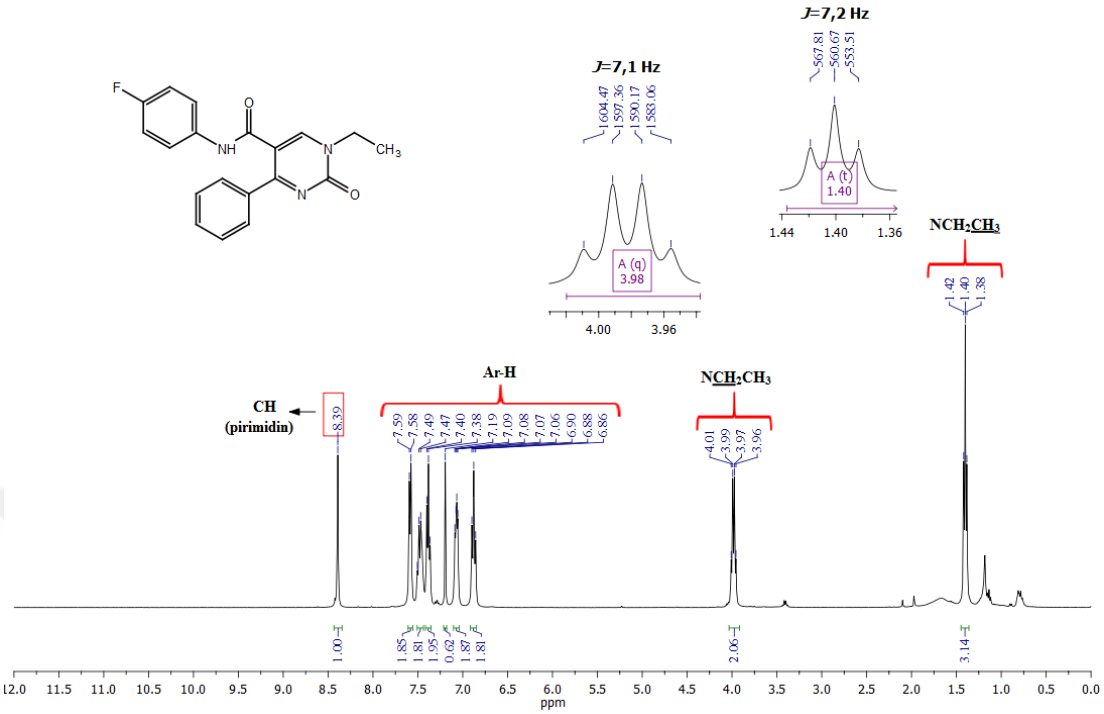
Genel sentez prosedürüne göre **(4)** ile 4-Floroanilin bileşiğinin tepkimesinden % 73 verimle elde edilmiştir. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında

başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan tepkime ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{19}H_{16}FN_3O_2$ yapısına uyduğu belirlendi.



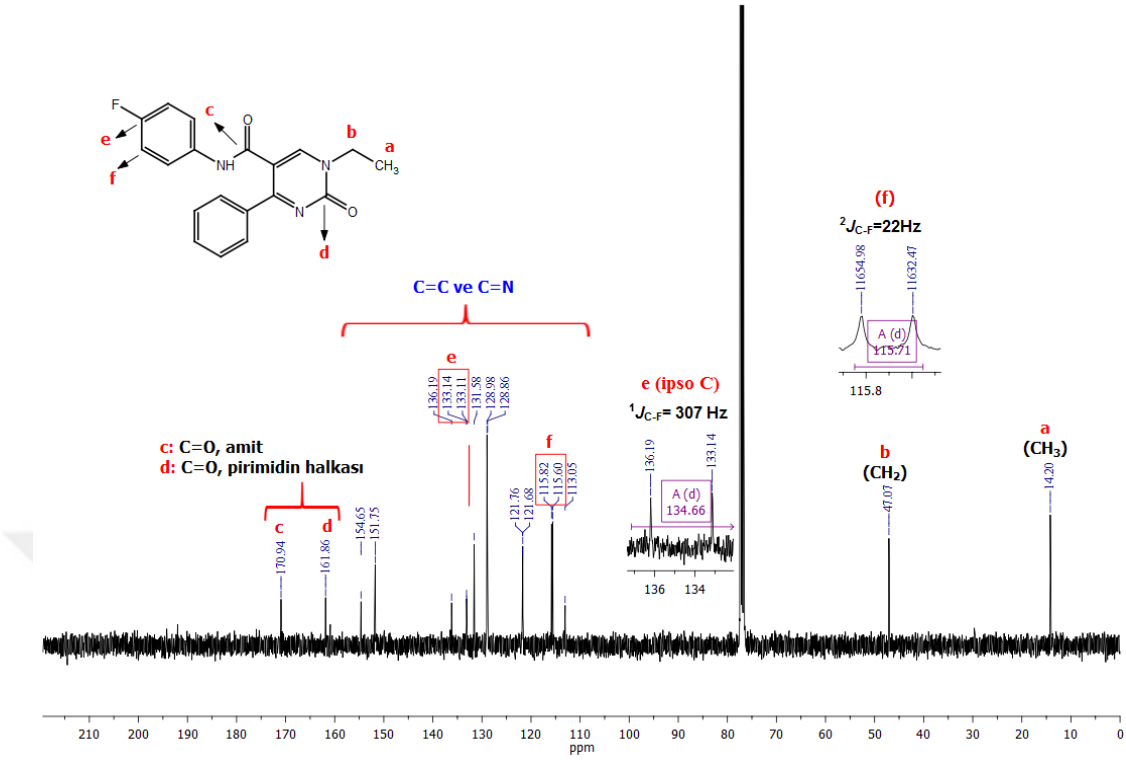
Şekil 3.30. 5e Bileşiğinin IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3270 cm^{-1} deki bant N-H gerilme titreşiminden, 3059-2943 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1682 cm^{-1} deki bant C=O (amit) gerilme titreşiminden, 1660 cm^{-1} deki bant C=O (pirimidin halkasındaki amit karbonili) gerilme titreşiminden, 1621-1489 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.31. 5e Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

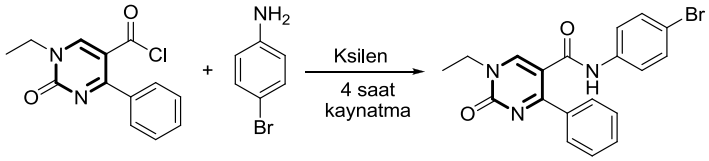
5e bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 3.31.); 8,39 ppm'de pirimidin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 7,59-6,86 ppm aralığında aromatik dokuz tane hidrojen atomuna ait çoklu pikler, 3,98 ppm'de etil grubunun CH_2 protonlarına ait dörtlü pik (J=7,1 Hz) yer almaktadır. 1,40 ppm'de ise etil grubundaki CH_3 protonlarına ait üçlü pik (J= 7,2 Hz) görülmektedir.



Şekil 3.32. 5e Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

5e bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınan ^{13}C-NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.32.) 170,9 ve 161,9 ppm'de sırasıyla C=O (amit) ve C=O (pirimidin) gruplarının sinyalleri, 154,6-113,0 ppm aralığında onbir tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 47,1 ppm de $N\underline{C}H_2CH_3$ grubundaki metilen karbonunun sinyali, 14,2 ppm'de ise etil grubundaki CH_3 karbonuna ait sinyal yer almaktadır.

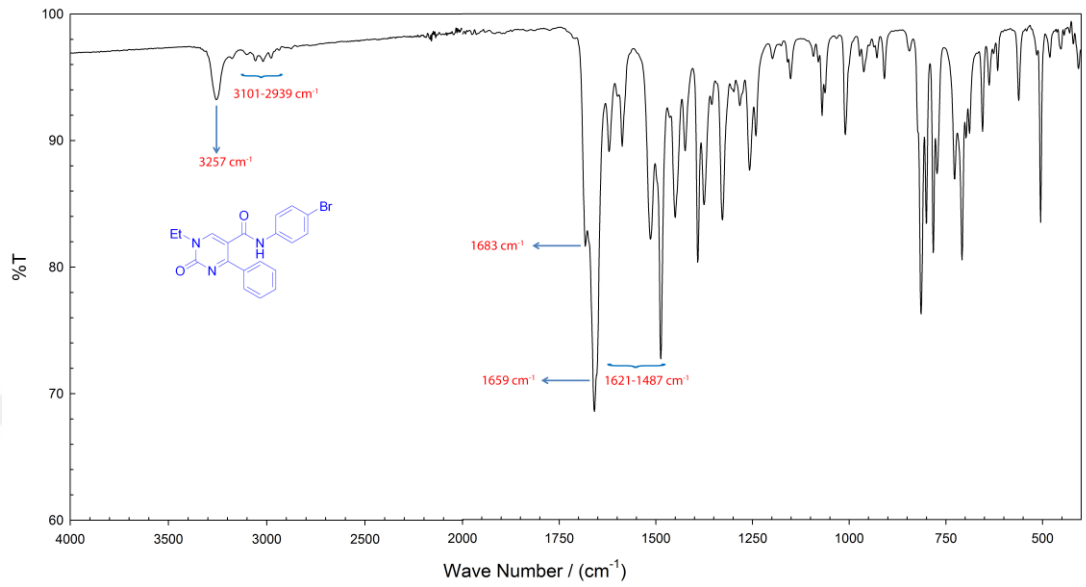
3.6.6. 4 Bileşiğinin 4-Bromoanilin ile Reaksiyonu (5f)



Şekil 3.33. 5f Bileşiğinin sentezi

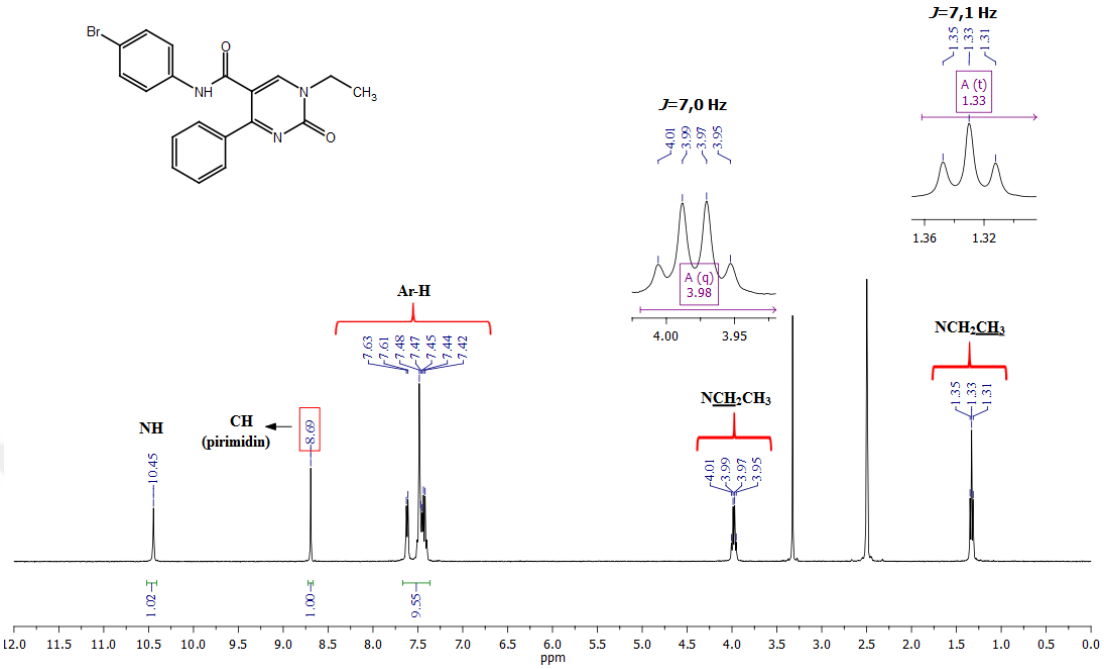
Genel sentez prosedürüne göre **(4)** ile 4-Bromoanilin bileşiğinin tepkimesinden % 81 verimle elde edilmiştir. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında

başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan tepkime ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{19}H_{16}BrN_3O_2$ yapısına uyduğu belirlendi.



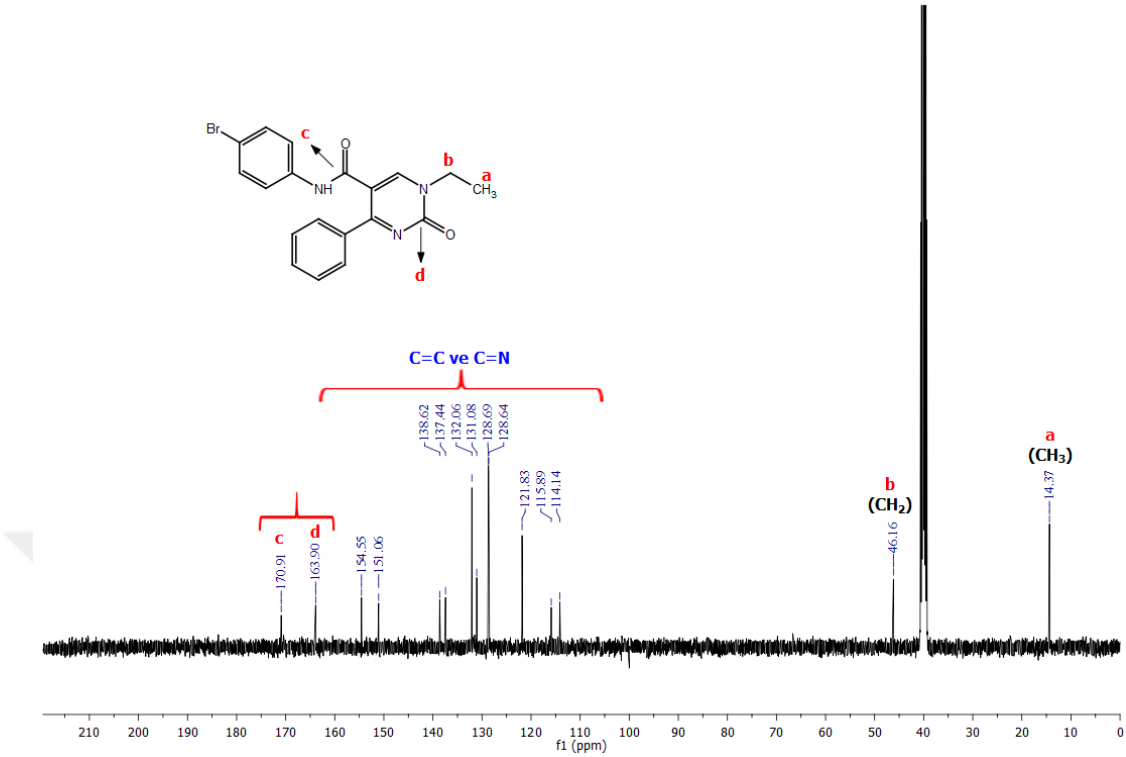
Şekil 3.34. 5f Bileşiğinin IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3257 cm^{-1} deki bant N-H gerilme titreşiminden, 3101-2939 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1683 cm^{-1} deki bant C=O (amit) gerilme titreşiminden, 1659 cm^{-1} deki bant C=O (pirimidin halkasındaki amit karbonili) gerilme titreşiminden, 1621-1487 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.35. 5f Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

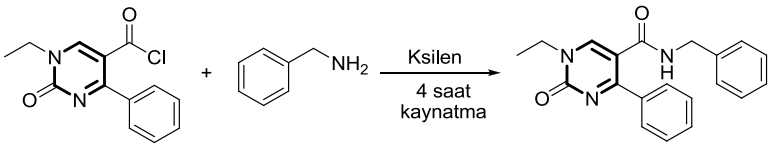
5f bileşiğinin DMSO-d_6 içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 3.35.); 10,45 ppm'de NH protonuna ait birli pik, 8,69 ppm'de pirimidin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 7,63-7,42 ppm aralığında aromatik dokuz tane hidrojen atomuna ait çoklu pikler, 3,98 ppm'de etil grubunun CH_2 protonlarına ait dörtlü pik (J=7,0 Hz) yer almaktadır. 1,33 ppm'de ise etil grubundaki CH_3 protonlarına ait üçlü pik (J= 7,1 Hz) görülmektedir.



Şekil 3.36. 5f Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

5f bileşiğinin DMSO-d_6 içinde alınan ^{13}C-NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.36.) 170,9 ve 163,9 ppm'de sırasıyla C=O (amit) ve C=O (pirimidin) gruplarının sinyalleri, 154,6-114,1 ppm aralığında onbir tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 46,2 ppm de N<u>C</u>H$_2$CH$_3$ grubundaki metilen karbonunun sinyali, 14,4 ppm'de ise etil grubundaki CH$_3$ karbonuna ait sinyal yer almaktadır.

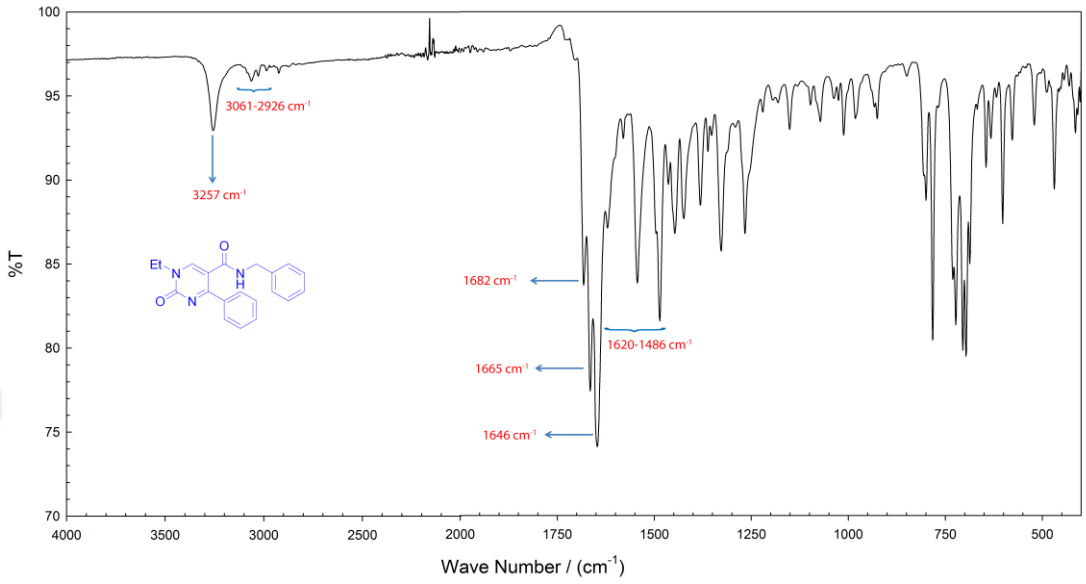
3.6.7. 4 Bileşiğinin Benzilamin ile Reaksiyonu (5g)



Şekil 3.37. 5g Bileşiğinin sentezi

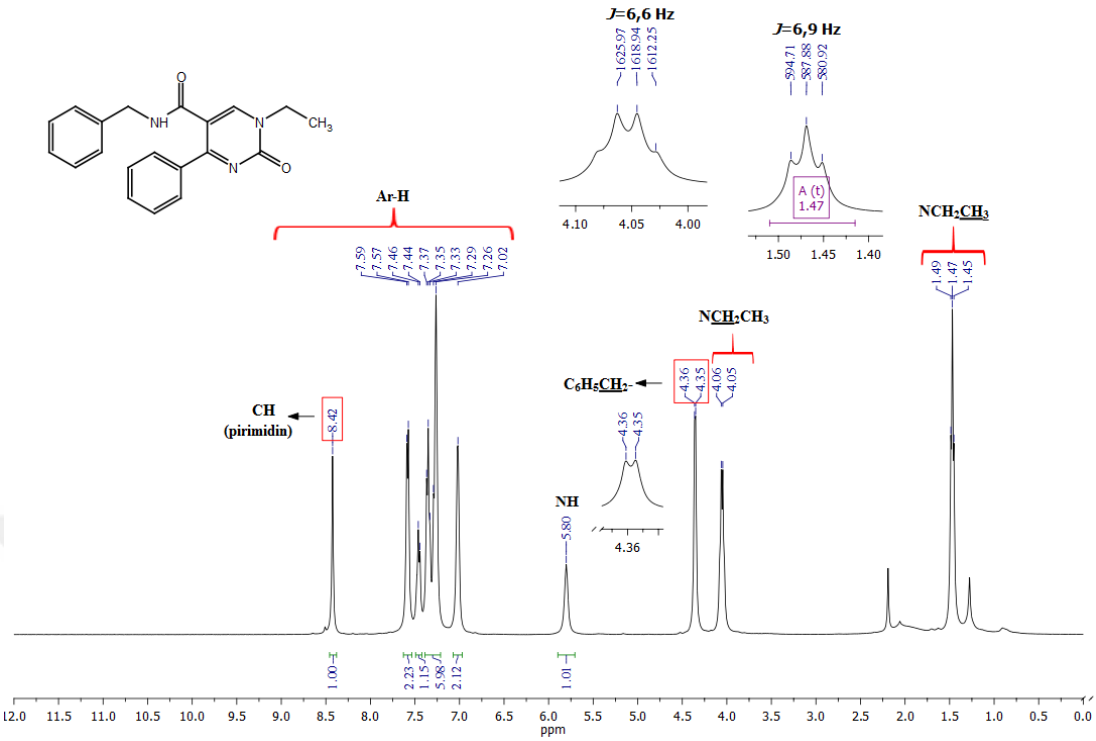
Genel sentez prosedürüne göre **(4)** ile benzilamin bileşiğinin tepkimesinden % 80 verimle elde edilmiştir. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında

başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan tepkime ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{20}H_{19}N_3O_2$ yapısına uyduğu belirlendi.



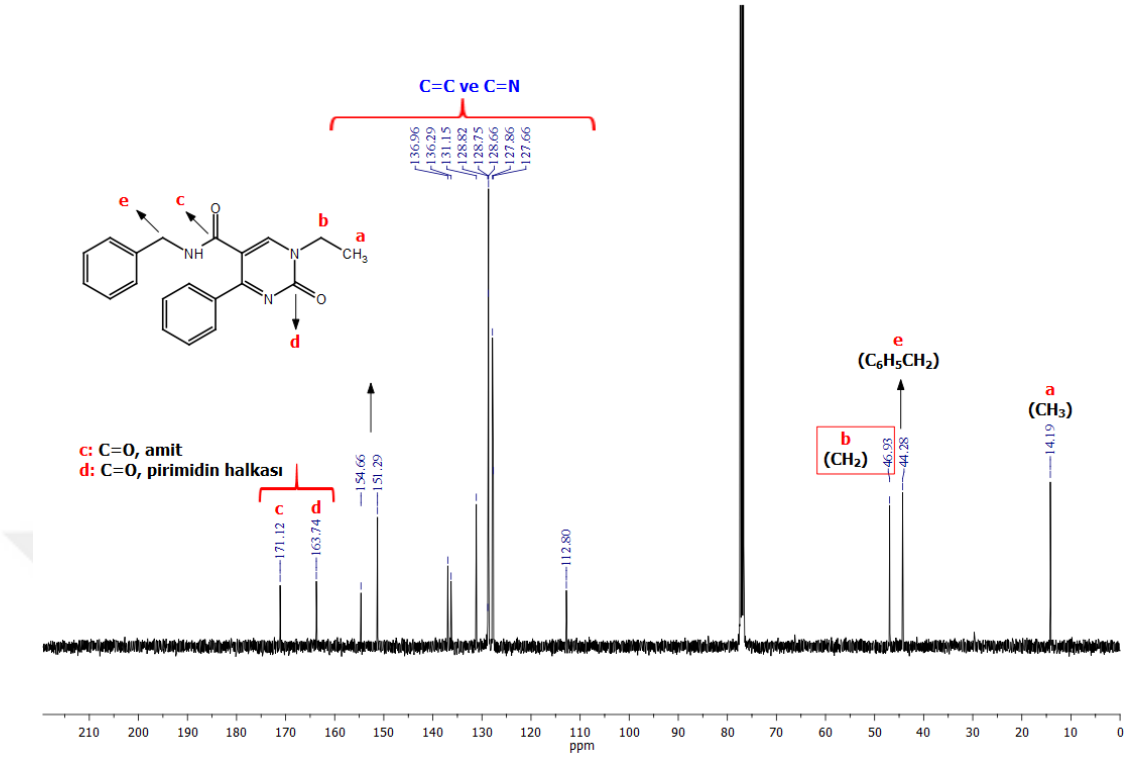
Şekil 3.38. 5g Bileşiğinin IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3257 cm^{-1} deki bant N-H gerilme titreşiminden, 3061-2926 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1665 cm^{-1} deki bant C=O (amit) gerilme titreşiminden, 1646 cm^{-1} deki bant C=O (pirimidin halkasındaki amit karbonili) gerilme titreşiminden, 1620-1486 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.39. 5g Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

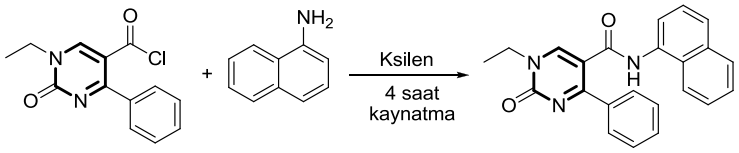
5g bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 3.39.); 8,42 ppm'de pirimidin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 7,59-7,02 ppm aralığında aromatik on tane hidrojen atomuna ait çoklu pikler, 5,80 ppm de NH grubu protonuna ait birli pik, 4,36 ppm de benzil grubu metilen protonlarına ait ikili pik, 4,06 ppm'de etil grubunun CH_2 protonlarına ait dörtlü pik (J=6,6 Hz) yer almaktadır. 1,47 ppm'de ise etil grubundaki CH_3 protonlarına ait üçlü pik (J= 6,9 Hz) görülmektedir.



Şekil 3.40. 5g Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

5g bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınan ^{13}C-NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.40.) 171,1 ve 163,7 ppm'de sırasıyla C=O (amit) ve C=O (pirimidin) gruplarının sinyalleri, 154,7-112,8 ppm aralığında onbir tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 46,7 ppm de $N\underline{C}H_2CH_3$ grubundaki metilen karbonunun sinyali, 44,3 ppm de benzil grubundaki metilen karbonuna ait sinyal, 14,2 ppm'de ise etil grubundaki CH_3 karbonuna ait sinyal yer almaktadır.

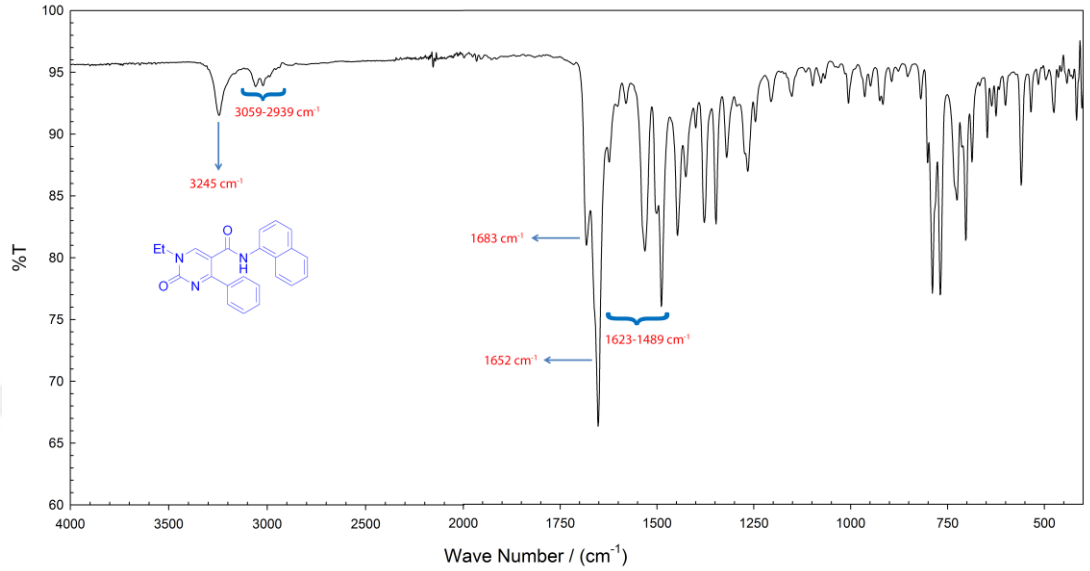
3.6.8. 4 Bileşiğinin Naftilamin ile Reaksiyonu (5h)



Şekil 3.41. 5h Bileşiğinin sentezi

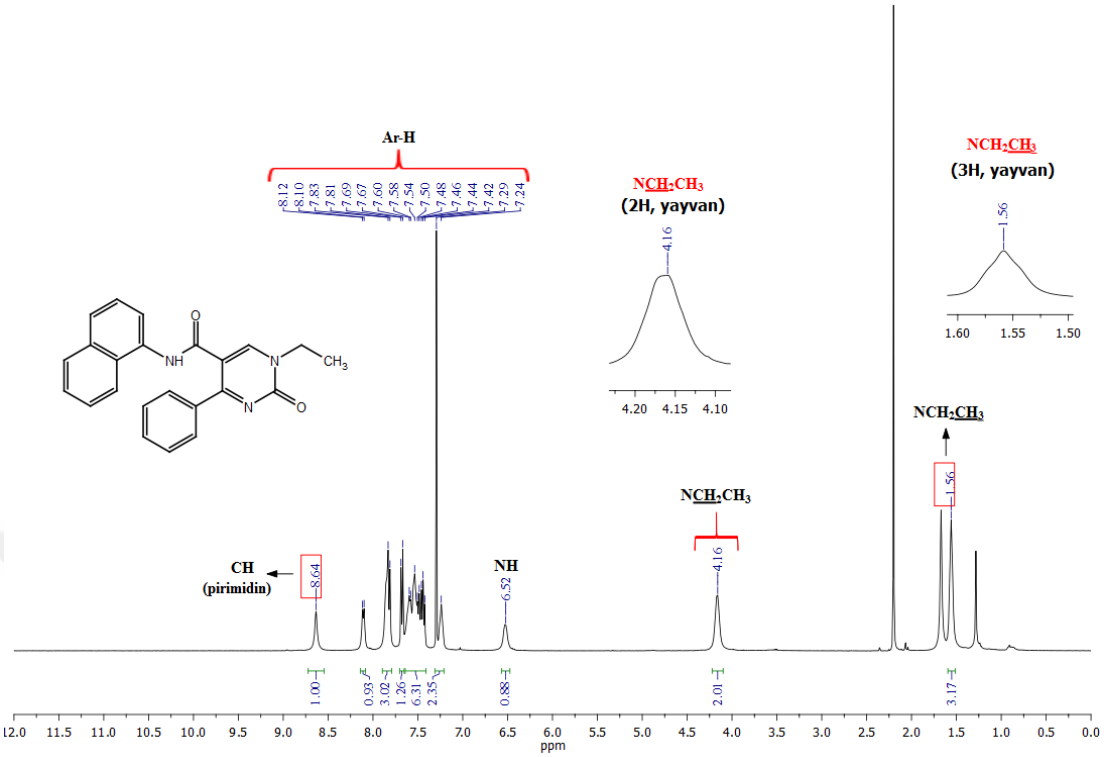
Genel sentez prosedürüne göre **(4)** ile α-naftilamin bileşiğinin tepkimesinden % 79 verimle elde edilmiştir. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında

başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan tepkime ürününün elementel analiz sonucuna göre kapalı formülünün $C_{23}H_{19}N_3O_2$ yapısına uyduğu belirlendi.



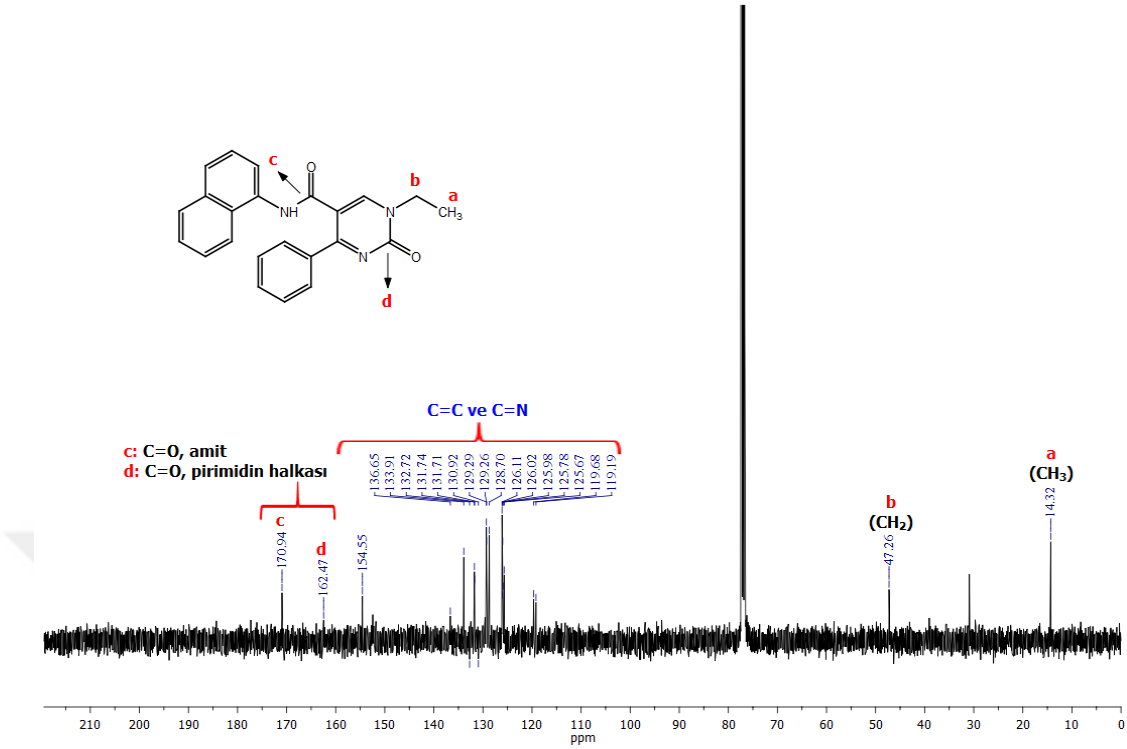
Şekil 3.42. 5h Bileşiğinin IR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3245 cm^{-1} deki bant N-H gerilme titreşiminden, 3059-2939 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1683 cm^{-1} deki bant C=O (amit) gerilme titreşiminden, 1652 cm^{-1} deki bant C=O (pirimidin halkasındaki amit karbonili) gerilme titreşiminden, 1623-1489 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.43. 5h Bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu

5h bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınan ^{1}H-NMR spektrumunda (Şekil 3.43.); 8,64 ppm'de pirimidin halkasındaki CH protonuna ait birli pik, 8,12-7,24 ppm aralığında aromatik oniki tane hidrojen atomuna ait çoklu pikler, 6,52 ppm de NH grubu protonuna ait birli pik, 4,16 ppm'de etil grubunun CH_2 protonlarına ait yayvan dörtlü pik yer almaktadır. 1,56 ppm'de ise etil grubundaki CH_3 protonlarına ait yayvan üçlü pik görülmektedir.



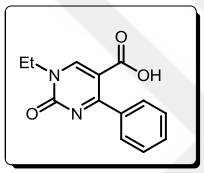
Şekil 3.44. 5h Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

5h bileşiğinin $CDCl_3$ içinde alınan ^{13}C-NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 3.44.) 170,9 ve 162,5 ppm'de sırasıyla C=O (amit) ve C=O (pirimidin) gruplarının sinyalleri, 154,6-119,2 ppm aralığında onyedi tane karbon atomuna ait aromatik C=C ve C=N gruplarının sinyalleri görülmektedir. 47,3 ppm de $N\underline{C}H_2CH_3$ grubundaki metilen karbonunun sinyali, 14,3 ppm'de ise etil grubundaki CH_3 karbonuna ait sinyal yer almaktadır.

4. BULGULAR

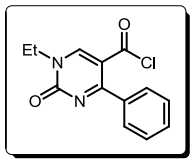
Bu araştırmada deneylerin nasıl yapıldığı, deney metotlarının ve sentezlenen yeni bileşiklerin reaksiyon şartlarının nasıl olduğu, bundan önceki deneysel çalışmalar bölümünde verildi. Ayrıca deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve yararlanılan alet ve cihazlar belirtilerek, spektrumların yorumları yapıldı. Bu bölümde ise, sentezlenen bileşiklerin reaksiyon verimleri, erime noktaları, elementel analiz sonuçları ve diğer spektroskopik analiz verileri belirtilmiştir. Literatüre göre yapılan **3** ve **4** bileşiklerinin sentezleri Bölüm 3.4 ve Bölüm 3.5.'de verilmiştir.

4.1. 1-Etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksilik asit (3)



Verim 0,537 g, 44%, E:N.: 248 ºC, FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3129-2883 (alifatik ve aromatik C-H), 1713 (C=O, asit), 1655 (C=O, pirimidin), 1621-1453 (C=C ve C=N). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, ppm): δ 12,86 (birli, 1H, OH), 8,86 (birli, 1H, CH, pirimidin), 7,49-7,40 (çoklu, 5H, Ar-H), 4,00 (dörtlü, *J*= 7,1 Hz, 2H, $N\underline{C}H_2CH_3$), 1,29 (üçlü, *J*= 7,1 Hz, 3H, $NCH_2\underline{C}H_3$). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, ppm): δ 173,3 (C=O, asit), 165,5 (C=O, pirimidin), 154,4, 154,4, 138,6, 130,4, 128,8, 128,1, 108,7 (C=C ve C=N), 46,4 ($N\underline{C}H_2CH_3$), 14,3 ($NCH_2\underline{C}H_3$). Molekül Formülü: $C_{13}H_{12}N_2O_3$ (244,25). Hesaplanan: C, 63,93; H, 4.95; N, 11,47. Bulunan: C, 63,87; H 4,66; N, 11,15 %.

4.2. 1-Etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karbonil klorür (4)



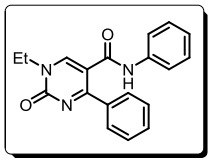
Verim 0,998 g, 76%, E.N.: 233-234 ºC, FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3059-2934 (alifatik ve aromatik C-H), 1760 (C=O, asit klorürü), 1683 (C=O, pirimidin), 1615-1461 (C=C ve C=N). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): δ 8,86 (birli, 1H, CH, pirimidin), 7,49-7,40 (çoklu, 5H, Ar-H), 4,00 (dörtlü, *J*= 6,9 Hz, 2H, $N\underline{C}H_2CH_3$), 1,29 (üçlü, *J*= 7,0 Hz, 3H, $NCH_2\underline{C}H_3$). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, ppm): δ 173,2 (C=O, asit klorürü), 165,4 (C=O, pirimidin), 154,4, 154,4, 138,5,

130,4, 128,8, 128,1, 108,8 (C=C ve C=N), 46,4 ($N\underline{C}H_2CH_3$), 14,3 ($NCH_2\underline{C}H_3$). Molekül Formülü: $C_{13}H_{11}ClN_2O_2$ (262,69). Hesaplanan: C, 59,44; H, 4,22; N, 10,66. Bulunan: C, 59,24; H 4,17; N, 10,73 %.

4.3. Pirimidin-5-karboksamit (5a-h) Sentezi için Genel Prosedür

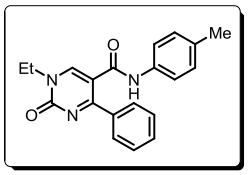
1 mmol pirimidin-5-karbonil klorür (**4**) bileşiği yaklaşık 40 mL ksilende çözüldü. Üzerine katalitik miktarda piridin eklendi. Karışıma 1 mmol aromatik amin eklendikten sonra $CaCl_2$ başlığı takılı geri soğutucu altında, manyetik karıştırıcı kullanmak suretiyle dört saat süreyle kaynatıldı. Reaksiyonun gidişatı İTK ile takip edildi. Reaksiyonun bitişine müteakip çözücü düşük basınç altında döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldı. Balonda kalan madde üzerine eter eklenerek soğukta bir saat süreyle karıştırıldıktan sonra çöken ham ürün su trompu yardımıyla süzüldü. Süzülen madde saf su ve metanolle yıkandıktan sonra kolon kromatoğrafisi (durgun faz: silikajel, elüent: kloroform-metanol (100:5) yöntemi ile saflaştırıldı.

4.3.1. 1-Etil-2-okso-*N*,4-difenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5a)



Verim 0,479 g, 75%, E.N.: 177 ºC, IR (ATR, cm^{-1}): 3190 (NH), 3060-2937 (alifatik ve aromatik C-H), 1686 (C=O, amit), 1634 (C=O, pirimidin), 1621-1488 (C=C ve C=N). ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 8,46 (birli, CH, pirimidin), 7,65-7,00 (çoklu, 10H, Ar-H), 4,03 (dörtlü, *J*= 7,2 Hz, 2H, $N\underline{C}H_2CH_3$), 1,43 (üçlü, *J*= 7,2 Hz, 3H, $NCH_2\underline{C}H_3$). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$): δ 170,9 (C=O, amit), 161,6 (C=O, pirimidin), 158,4; 154,5; 152,2; 136,9; 136,2; 131,6; 129,1; 129,0; 128,9; 124,9; 119,9 (C=C ve C=N), 47,1 ($N\underline{C}H_2CH_3$), 14,2 ($NCH_2\underline{C}H_3$). Molekül Formülü: $C_{19}H_{17}N_3O_2$ (319,38). Hesaplanan: C, 71,46; H, 5,37; N, 13,16. Bulunan: C, 71,65; H 5,44; N, 12,88 %.

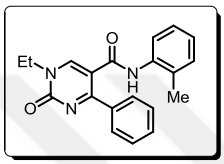
4.3.2. 1-Etil-2-okso-4-fenil-*N*-*p*-tolil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5b)



Verim 0,520 g, 78%, E.N.: 247 ºC, IR (ATR, cm^{-1}): 3195 (NH), 3055-2934 (alifatik ve aromatik C-H), 1667 (C=O, amit), 1642 (C=O, pirimidin), 1626-1490 (C=C ve C=N). ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 8,55 (birli, CH, pirimidin), 7,75-7,02 (çoklu,

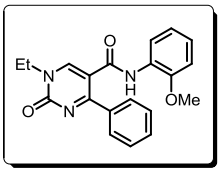
9H, Ar-H), 4,13 (dörtlü, *J*=7,2 Hz, 2H, N$\underline{CH_2}CH_3$). 2,31 (birli, Ar-CH_3, pirimidin), 1,53 (üçlü, *J*= 7,2 Hz, 3H, $NCH_2\underline{CH_3}$). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$): δ 170,8 (C=O, amit), 161,5 (C=O, pirimidin), 152,2; 136,1; 134,7; 134,4; 134,3; 131,6; 129,5; 129,0; 128,9; 120,0; 113,0 (C=C ve C=N), 47,1 (N$\underline{C}H_2CH_3$), 20,8 (Ar-CH_3), 14,2 ($NCH_2\underline{C}H_3$). Molekül Formülü: $C_{20}H_{19}N_3O_2$ (333,38). Hesaplanan: C, 72,05; H, 5,74; N, 12,60. Bulunan: C, 72,14; H 5,73; N, 12,35 %.

4.3.3. 1-Etil-2-okso -4-fenil-*N*-*o*-tolil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5c)



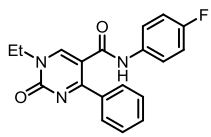
Verim 0,553 g, 83%, E.N.: 241 ºC, IR (ATR, cm^{-1}): 3249 (NH), 3057-2937 (alifatik ve aromatik C-H), 1682 (C=O, amit), 1648 (C=O, pirimidin), 1620-1488 (C=C ve C=N). ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 8,58 (birli, CH, pirimidin), 8,01-6,96 (çoklu, 9H, Ar-H), 4,15 (dörtlü, *J*= 7,2 Hz, 2H, N$\underline{CH_2}CH_3$), 1,58 (birli, 3H, Ar-CH_3), 1,54 (üçlü, *J*= 7,3 Hz, 3H, $NCH_2\underline{CH_3}$). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$): δ 170,8 (C=O, amit), 161,8 (C=O, pirimidin), 154,5, 152,3, 136,5; 135,3; 131,7, 130,5, 129,2, 129,1, 126,8, 125,2, 121,5, 121,2, 113,1 (C=C ve C=N), 47,1 (N$\underline{C}H_2CH_3$), 16,6 (Ar-CH_3), 14,2 ($NCH_2\underline{C}H_3$). Molekül Formülü: $C_{20}H_{19}N_3O_2$ (333,38). Hesaplanan: C, 72,05; H, 5,74; N, 12,60. Bulunan: C, 71,73; H 5,74; N, 12,29 %.

4.3.4. 1-Etil- *N*-(2-metoksifenil)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5d)



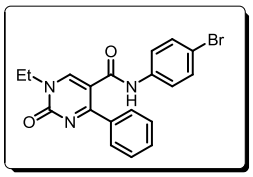
Verim 0,552 g, 79%, E.N.: 192 ºC, FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3395 (NH), 3083-2939 (alifatik ve aromatik C-H), 1684 (C=O, amit), 1664 (C=O, pirimidin), 1623-1487 (C=C ve C=N), 1251 (C-O-C). ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 8,55 (birli, CH, pirimidin), 8,41-6,72 (çoklu, 9H, Ar-H), 4,14 (dörtlü, *J*= 7,2 Hz, 2H, N$\underline{CH_2}CH_3$), 3,46 (birli, 3H, OCH_3), 1,53 (üçlü, *J*= 7,2 Hz, 3H, $NCH_2\underline{CH_3}$). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$): δ 171,1 (C=O, amit), 161,5 (C=O, pirimidin), 154,6; 152,1; 147,9; 136,3; 131,3; 129,2; 128,7; 127,0; 124,2; 121,0; 119,5; 113,3; 109,8 (C=C ve C=N), 55,3 (OCH_3), 47,0 (N$\underline{C}H_2CH_3$), 14,3 ($NCH_2\underline{C}H_3$). Molekül Formülü: $C_{20}H_{19}N_3O_3$ (349,38). Hesaplanan: C, 68,75; H, 5,48; N, 12,03. Bulunan: C, 68,81; H 5,70; N, 11,87 %.

4.3.5. 1-Etil-*N*-(4-florofenil)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5e)



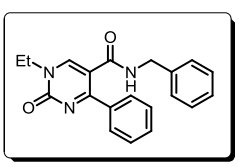
Verim 0,492 g, 73%, E.N.: 215 ºC, FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3270 (NH), 3059-2943 (alifatik ve aromatik C-H), 1682 (C=O, amit), 1660 (C=O, pirimidin), 1621-1489 (C=C ve C=N). H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 8,39 (birli, CH, pirimidin), 7,59-6,86 (çoklu, 9H, Ar-H), 3,98 (dörtlü, *J*= 7,1 Hz, 2H, $N\underline{CH_2}CH_3$), 1,40 (üçlü, *J*= 7,2 Hz, 3H, $NCH_2\underline{CH_3}$). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$): δ 170,9 (C=O, amit), 161,9 (C=O, pirimidin), 154,6; 151,8; 136,2; 133,1 (ikili, $^1J_{C\text{-}F}$= 307 Hz, ipso C); 131,6; 129,0; 128,9; 121,8; 121,7; 115,7 (ikili, $^2J_{C\text{-}F}$= 22 Hz); 113,0 (C=C ve C=N); 47,1 ($N\underline{C}H_2CH_3$); 14,2 ($NCH_2\underline{C}H_3$). Molekül Formülü: $C_{19}H_{16}FN_3O_2$ (337,35) Hesaplanan: C, 67,65; H, 4,78; N, 12,46. Bulunan: C, 67,75; H 4,87; N, 12,12 %.

4.3.6. 1-Etil-*N*-(4-bromofenil)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5f)



Verim 0,645 g, 81%, E.N.: 225 ºC, IR (ATR, cm^{-1}): 3257 (NH), 3101-2939 (alifatik ve aromatik C-H), 1683 (C=O, amit), 1659 (C=O, pirimidin), 1621-1487 (C=C ve C=N). ^1H NMR (DMSO-d_6, ppm): δ 10,45 (s, 1H, NH, 8,69 (s, 1H, CH, pirimidin), 7,63-7,42 (m, 9H, Ar-H), 3,98 (q, *J*= 7,0 Hz, 2H, $N\underline{CH_2}CH_3$), 1,33 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H, $NCH_2\underline{CH_3}$). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, ppm): δ 170,9 (C=O, amit), 163,9 (C=O, pirimidin), 154,6; 151,1; 138,6; 137,4; 132,1; 131,1; 128,7; 128,6; 121,8; 115,9; 114,1 (C=C ve C=N), 46,2 ($N\underline{C}H_2CH_3$), 14,4 ($NCH_2\underline{C}H_3$). Molekül Formülü: $C_{19}H_{16}BrN_3O_2$ (398,25). Hesaplanan: C, 57,30; H, 4,05; N, 10,55. Bulunan: C, 57,11; H 3,97; N, 10,43 %.

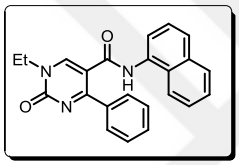
4.3.7. *N*-Benzil-1-etil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5g)



Verim 0,533 g, 80%, E.N.: 180 ºC, FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3257 (NH), 3061-2926 (alifatik ve aromatik C-H), 1682 (C=O, amit),

1646 (C=O, pirimidin), 1620-1486 (C=C ve C=N). ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 8,42 (birli, CH, pirimidin), 7,59-7,02 (çoklu, 10H, Ar-H), 5,80 (birli, 1H, NH), 4,36 (ikili, 2H, $C_6H_5\underline{CH_2}$-), 4,06 (dörtlü, *J*= 6,6 Hz, 2H, $N\underline{CH_2}CH_3$), 1,47 (üçlü, *J*= 6,9 Hz, 3H, $NCH_2\underline{CH_3}$). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$): δ 171,1 (C=O, amit), 163,7 (C=O, pirimidin), 154,7; 151,3; 137,0; 136,3; 131,2; 128,8; 128,8; 128,7; 127,9; 127,7; 112,8; 46,9 (C=C ve C=N), 46,7 ($N\underline{C}H_2CH_3$), 44,3 ($C_6H_5\underline{C}H_2$-), 14,2 ($NCH_2\underline{C}H_3$). Molekül Formülü: $C_{19}H_{16}N_3O_2$ (333,38). Hesaplanan: C, 72,05; H, 5,74; N, 12,60. Bulunan: C, 71,89; H 5,62; N, 12,48 %.

4.3.8. 1-Etil-*N*-(naftalin-1-il)-2-okso-4-fenil-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamit (5h)



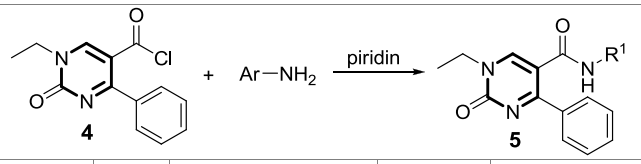
Verim 0,584 g, 79%, E.N.: 229 ºC, FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3245 (NH), 3059-2939 (alifatik ve aromatik C-H), 1683 (C=O, amit), 1652 (C=O, pirimidin), 1623-1489 (C=C ve C=N). ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 8,64 (birli, CH, pirimidin), 8,12-7,24 (çoklu, 12H, Ar-H), 6,52 (birli, 1H, NH), 4,16 (yayvan dörtlü, 2H, $N\underline{CH_2}CH_3$), 1,56 (yayvan üçlü, 3H, $NCH_2\underline{CH_3}$). ^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$): δ 170,9 (C=O, amit), 162,5 (C=O, pirimidin), 154,6; 136,6; 133,9; 132,7; 131,7; 131,7; 130,9; 129,3; 129,3; 128,7; 126,1; 126,0; 126,0; 125,8; 125,7; 119,7; 119,2 (C=C ve C=N), 47,3 ($N\underline{C}H_2CH_3$), 14,3 ($NCH_2\underline{C}H_3$). Molekül Formülü: $C_{23}H_{19}N_3O_2$ (369,42). Hesaplanan: C, 74,78; H, 5,18; N, 11,37. Bulunan: C, 74,87; H 5,10; N, 11,11 %.

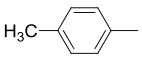
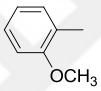
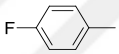
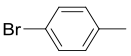
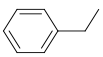
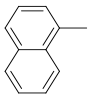
5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tez kapsamında hedef bileşiklerin sentezini başarabilmek için öncelikle 2,3-furandion bileşiği **(1)** sentezlenmiştir. Bu bileşik başlangıç noktası itibariyle çalışmamızın muhteviyatını oluşturmuştur. 2,3-furandion bileşiklerinin devam reaksiyonlarına literatürel açıdan bakıldığında önemli çalışmalar mevcuttur [95, 96].

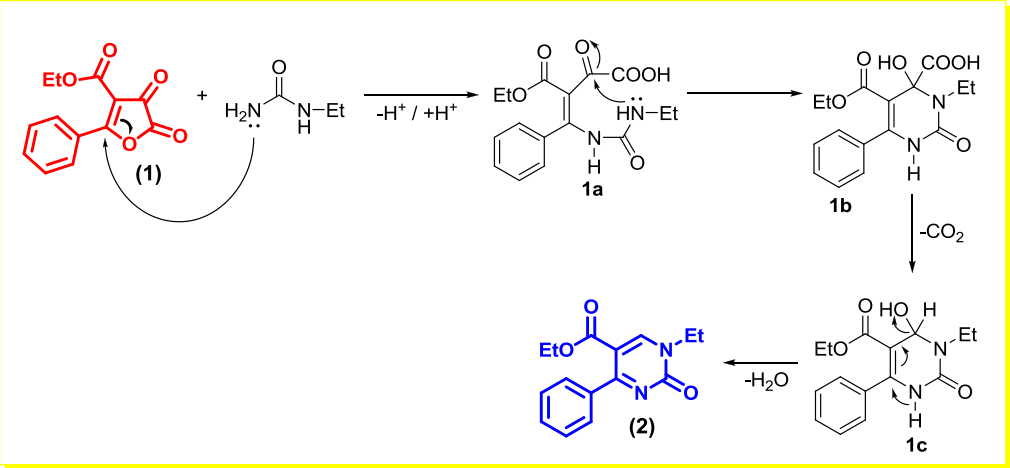
Bu çalışmada 2,3-furandion **(1)** bileşiğinden yola çıkılarak pirimidin esteri **(2)** literatüre göre sentezlenmiştir [93]. **2** bileşiğinin asidik hidrolizi ve devamında elde edilen bileşiğin klorlanması neticesinde sırasıyla pirimidin asiti (**3**) ve pirimidin asit klorürü (**4**) bileşikleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin (**3**, **4**) sentezi Koca ve grubu tarafından daha önce yapılmış olup sentez prosedürleri aynen kullanılmıştır [94]. Son basamakta pirimidin asit klorürü ile aromatik aminlerin katalitik miktarda piridin varlığında kimyasal reaksiyonu sonucu hedef bileşikler olan 8 tane pirimidin karboksamit türevi **(5a-h)** yeni bileşik sentezlenmiştir. Bu reaksiyonlarda elde edilen ürünlerin yapıları gerek elementel analiz gerekse FT-IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR spektrumlarıyla aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerin **(5a-h)** bazı özellikleri ve tepkime denklemi Tablo 5.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin **(5a-h)** reaksiyon denklemi ve bazı özellikleri



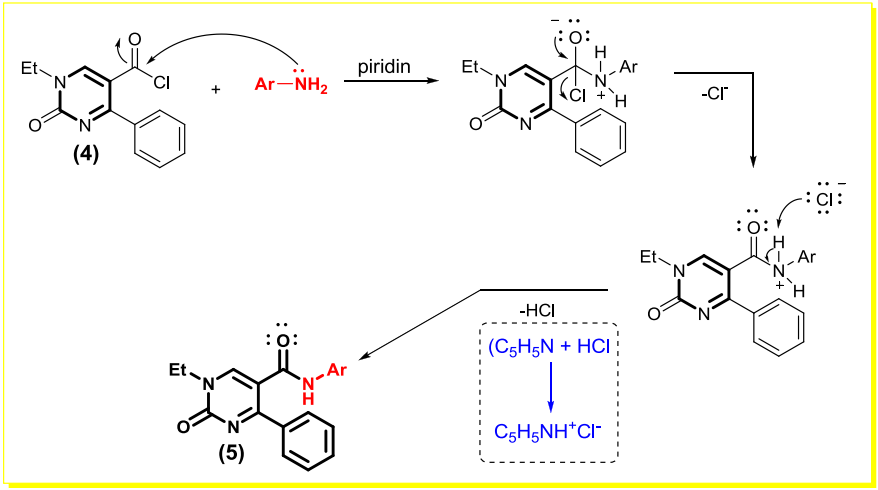
Madde	R^1	E.N (ºC)	Mol. Formülü (Mol. ağ.)	Verim	Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan) %		
					C	H	N
5a		177	$C_{19}H_{17}N_2O_2$ 319,38	75	71,46 (71,65)	5,37 (5,44)	13,16 (12,88)
5b		247	$C_{20}H_{19}N_3O_2$ 333,38	78	72,05 (72,14)	5,74 (5,73)	12,60 (12,35)
5c		241	$C_{20}H_{19}N_3O_2$ 333,38	83	72,05 (71,73)	5,74 (5,74)	12,60 (12,29)
5d		192	$C_{20}H_{19}N_3O_3$ 349,38	79	68,75 (66,81)	5,48 (5,70)	12,03 (11,87)
5e		215	$C_{19}H_{16}FN_3O_2$ 337,35	73	67,65 (67,75)	4,78 (4,87)	12,46 (12,12)
5f		225	$C_{19}H_{16}BrN_3O_2$ 398,25	81	57,30 (57,11)	4,05 (3,97)	10,55 (10,43)
5g		180	$C_{19}H_{19}N_3O_2$ 333,38	80	72,05 (71,89)	5,74 (5,62)	12,60 (12,48)
5h		229	$C_{23}H_{19}N_3O_2$ 369,42	79	74,78 (74,87)	5,18 (5,10)	11,37 (11,11)

Hedef bileşikler potansiyel biyolojik aktif pirimidin halkası içermektedir. Pirimidin halkasının 2,3-furandion bileşiğinden sentezine ilişkin ilgili reaksiyon mekanizması Şekil 5.1.'de verilmiştir. Bu reaksiyonda nükleofil olarak kullanılan etilüre reaktifi furan bileşiğinin iki nolu karbonuna atak yaparak halkanın açılmasını sağlamaktadır. Mekanizma **1a** yapısındaki azot atomunun halka içi nükleofilik atağı ile devam ederek **1b** yapısının oluşması ve buna müteakip oluşan ara yapıdan karbondioksit ayrılmasıyla **1c** yapısının oluşması ile sonuçlanmaktadır. **1c** yapısında da daha kararlı aromatik yapının oluşumunu tetikleyen süreç suyun yapıdan ayrılmasıyla sonuçlanmakta ve **2** bileşiğinin oluşumuyla nihayete ermektedir.



Şekil 5.1. Pirimidin esterinin (**2**) sentez mekanizması

Pirimidin asit klorür bileşiği **(4)** nin aromatik aminlerle olan reaksiyonu Şekil 5.2.'de görüldüğü gibi amin bileşiğinin nükleofilik atağı ile başlamakta ve asit klorür grubunun karboksamit grubuna dönüşmesiyle sona ermektedir. Bu reaksiyonun mekanizmasına bakıldığında görüleceği üzere HCl gazı açığa çıkmaktadır. Ayrıca reaksiyon ortamında katalitik miktarda kullanılan piridin sayesinde açığa çıkan HCI tutulmakta ve piridinyumklorür tuzu oluşmaktadır.

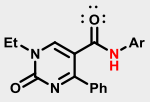
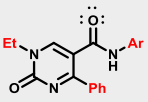
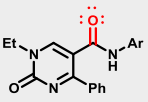
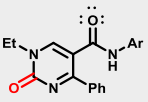
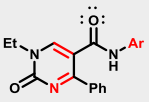


Şekil 5.2. Pirimidin karboksamit (**5a-5h**) bileşiklerinin sentez mekanizması

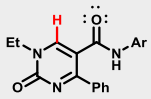
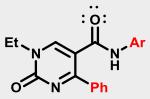
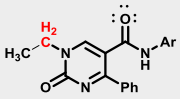
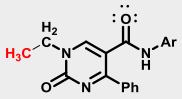
5a-5h bileşiklerinin yapıları ile spektral verileri karşılaştırıldığında moleküllere karşılık gelen sinyallerin yapılarla uyum içerisinde olduğu görülmektedir. Sentezi gerçekleştirilen yeni pirimidin-karboksamit türevleri **(5a-5h)** ile ilgili ayrıntılı FT-IR,

^{1}H NMR ve ^{13}C NMR verileri Tablo 5.2., Tablo 5.3. ve Tablo 5.4.'te verilmiştir. Tablo 5.2. incelendiğinde yapıyı karakterize eden NH, CO (amit), CO (pirimidin), alifatik ve aromatik CH gruplarına karşılık gelen bandların istenilen aralıkta olduğu görülmektedir. Bu bileşiklerde bulunan etil grubuna ait spesifik üçlü ve dörtlü ^{1}H NMR yarılmaları, NH protonuna ait birli sinyaller, aromatik ve alifatik CH'lara ait çoklu sinyaller Tablo 5.3.'te görüldüğü üzere beklendiği gibidir. Ayrıca yukarıda belirtilen gruplara ait ^{13}C NMR sinyalleri de Tablo 5.4.'te görüldüğü gibi molekül yapılarımızı doğrulamaktadır.

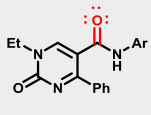
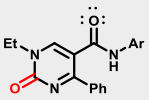
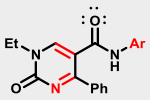
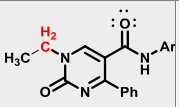
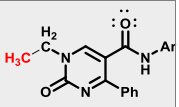
Tablo 5.2. Sentezlenen bileşiklerin **(5a-h)** FTIR verileri (ATR, cm^{-1})

Bileşik	**NH**	**Aromatik ve Alifatik CH**	**C=O (amit)**	**C=O (pirimidin)**	**C=C ve CN**
					
5a	3190	3060-2937	1686	1634	1621-1488
5b	3195	3055-2934	1667	1642	1626-1490
5c	3249	3057-2937	1682	1648	1620-1488
5d	3395	3083-2939	1684	1664	1623-1487
5e	3270	3059-2943	1682	1660	1621-1489
5f	3257	3101-2939	1683	1659	1621-1487
5g	3257	3061-2926	1682	1646	1620-1486
5h	3245	3059-2939	1683	1652	1623-1489

Tablo 5.3. Sentezlenen bileşiklerin **(5a-h)** ^{1}H NMR verileri (ppm)

ileşik	**CH**	**Aromatik CH**	**-N$\underline{CH_2}$CH$_3$**	**-NCH$_2\underline{CH_3}$**
				
5a	8,46	7,65-7,00	4,03	1,43
5b	8,55	7,75-7,02	4,13	1,53
5c	8,58	8,01-6,96	4,15	1,58
5d	8,55	8,41-6,72	4,14	1,53
5e	8,39	7,59-6,86	3,98	1,40
5f	8,69	7,63-7,42	3,98	1,33
5g	8,42	7,59-7,02	4,06	1,47
5h	8,64	8,12-7,24	4,16	1,56

Tablo 5.4. Sentezlenen bileşiklerin **(5a-h)** ^{13}C NMR verileri (ppm)

Bileşik	**C=O(Amit)**	**C=O(Pirimidin)**	**C=C ve CN**	**-N<u>CH$_2$</u>CH$_3$**	**-NCH$_2$<u>CH$_3$</u>**
					
5a	170,9	161,6	158,4-119,9	47,1	14,2
5b	170,8	161,5	152,8-113,0	47,1	20,8
5c	170,8	161,8	154,5-113,1	47,1	14,2
5d	171,1	161,5	154,6-115,7	47,0	14,3
5e	170,9	161,9	154,6-115,7	47,1	14,2
5f	170,9	163,9	154,6-114,1	46,2	14,4
5g	171,1	163,7	154,7-119,2	46,7	14,2
5h	170,9	162,5	154,6-119,2	47,3	14,3

Pirimidin bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri ile ilgili dikkat çekici özellikleri, sentezlediğimiz sekiz tane yeni bileşiğimizin önemini artırmaktadır. İleride bu bileşiklerin ilaç etken davranışlarıyla alakalı, yapılabilecek muhtemel disiplinlerarası çalışmalarla kapasitelerinin ortaya çıkarılması ve tez çalışmamızın alanında saygın dergilerde makale olarak yayınlanması hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

[1] Joule, J. A., Mills, K., Heterocyclic Chemistry, Fifth Edition, s253-274.

[2] Lagoja, I. M., Pyrimidine as constituent of natural biologically active compounds, Chemistry and Biodiversity, 2(1), 1-50, 2005.

[3] Brown, D. J., The Pyrimidines, Wiley-Interscience, New York, 1970.

[4] Scheele, V. Q., Examen Chemicum Calculi Urinari, OpussuIa, 2, 73, 1776.

[5] Brugnatelli, L., GioxnaIe di fisisa, chimisa, e distoria naturaIe, Pavia desada sesonda, 1, 117,1818.

[6] Kossel, A., Neumann, A., Bex. Dtssh. Chem. Ges., 26, 2753, 1893.

[7] Kossel, A., Neumann, A., Bex. Dtssh. Chem. Ges., 27, 2215, 1894.

[8] Kossel, A., Steudel, H., X. PhysioI. Chem., 38, 49. 1903.

[9] Ascoli, A., X. PhysioI. Chem., Sfi, 162, 1900.

[10] Biscaro, G., Belloni, E. L., Chem. XentxaIbIatt, 2, 63, 1905.

[11] Bachstez, M., Bex. Dtssh. Chem. Ges. 6, 1000-1007, 1930.

[12] Keum; N., Giovannucci, E. L., Folic Acid Fortification and Colorectal Cancer Risk; Am. J. Prev. Med., 46 (3), 65-72, 2014.

[13] Buchholz, M., Drotleff, A. M., Ternes; W., Thiamin (vitamin B1) and thiamin phosphate esters in five cereal grains during maturation; J. Cereal Sci., 56 (1), 109-114, 2012.

[14] Prasad, P. A., et al, K., Functional impact of riboflavin supplementation in urban school children, Nutr. Res., 10(3), 275-281, 1990.

[15] Kidwai, M., et al, Pyrimidines as anti-infective agents. Curr. Med. Chem. Anti-Infect Agents, 2, 269-286, 2003.

[16] Jain, K. S., et al, Biological and medicinal significance of pyrimidines. Curr. Sci., 90, 793-803, 2006.

[17] Valverde, M. G., Torroba, T., Sulfur-Nitrogen Heterocycles, Molecules, 10, 318-320, 2005.

[18] Barreca, M.L., et al. Discovery of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV-1 agents, Bioorg. Med. Chem. Lett., 11, 1793-1796, 2001.

[19] Agarwal, O. P., Organic chemistry, Reaction and Reagent, 735, 2006.

[20] Bettendorff, L., et al. Discovery of a natural thiamine adenine nucleotide. Nature. Chem. Biol., 3, 211-212, 2007.

[21] Zempleni, J., Galloway, J. R., McCormick, D. B., Pharmacokinetics of orally and intravenously administered riboflavin in healthy humans. Am. J. Clin. Nutr., 63, 54-66, 1996.

[22] Bailey, S. W., Ayling, J. E., The extremely slow and variable activity of dihydrofolate reductase in human liver and its implications for high folic acid intake. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 106, 15424-15429, 2009.

[23] Pacher, P., Nivorozhkin, A., Szabo, C., Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: Renaissance half a century after the discovery of allopurinol. Pharmaco. Rev., 58, 87-114, 2006.

[24] Evenas, J., et al, HTS followed by NMR based counterscreening. Discovery and optimization of pyrimidones as reversible and competitive inhibitors of xanthine oxidase. Bioorg. Med. Chem. Lett., 24, 1315-1321, 2014.

[24] Al Safarjalani, O.N., et al, 5-(Phenylthio)acyclouridine: a powerful enhancer of oral uridine bioavailability: relevance to chemotherapy with 5-fluorouracil and other uridine rescue regimens. Cancer. Chemother. Pharmacol, 55, 541-551, 2005.

[26] Devegowda, V.N., et al., Novel 6-N-arylcarboxamidopyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one derivatives as potential anti-cancer agents. Bioorg. Med. Chem. Lett., 20, 1630-1633, 2010.

[27] Goudar, V., et al, Synthesis of novel thienopyrimidines and evaluation for their anti-inflammatory activity. J. Chem. Pharm. Res., 4, 3100-3106, 2012.

[28] Kumaresan, S., et al, Synthesis, characterization and anti-inflammatory activity of some novel pyrimidin-2-amines on Carrageenan–induced paw edema in balb/c mice. J. Chem. Pharm. Res. 6, 593, 2014.

[29] Hussain, M. M. M., et al, Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel 2-Mercapto Pyrimidines. Inter. J. Pharm. Pharmacl. Sci. 5, 471-473, 2013.

[30] Kumar, D. B. A., et al, Microwave assisted facile synthesis of amino pyrimidines bearing benzofuran and investigation of their antimicrobial activity. Indian. J. Chem. 45, 1699-1703, 2006.

[31] Hilmy, K. M., et al, Synthesis and Biological Evaluation of pyrrolo [2, 3-d] pyrimidine derivatives as antibacterial and antiviral. J. American. Sci., 7, 308-314, 2011.

[32] Turner, B. G., Summers, M. F., Structural biology of HIV. J. Mol. Biol. 285, 1-32, 1999.

[33] Dudhe, R., Sharma, P. K., Verma, P. K., 2015a. Method development of potent pyrimidine derivatives having anticancer, antioxidant and antifungal activity. Int. J. Res. Dev. Pharm. L. Sci., 4, 1352-1356, 2015.

[34] Bano, T., Kumar, N., Dudhe, R., Free radical scavenging properties of pyrimidine derivatives. Org. Med. Chem. Lett., 2, 34, 2012.

[35] Sanchit, S., et al, Pyrimidine hydrazones as potent anticonvulsant. J. Pharm. Policy. Pract., 5(6), 2101-2108, 2016.

[36] Valarmathy, J., Joshua, L. S., Senthilkumar, K. L., Synthesis of 2-aminopyrimidine derivatives and evaluation for anti tubercular, anti-convulant and anti-inflammatory activity. Univ. Int. J. Chem. 2, 61-68, 2011.

[37] Chandrashekaraiah, M., et al, Synthesis of some new pyrimidine-azitidinone analogues and their antioxidant, in vitro antimicrobial, and antitubercular activities. J Chem., 1-9, 2014.

[38] Stanisaw. C., et al, Some biologically active pyrimidine derivatives are prazosin, quinethazone trimethotrexate, folic acid, riboflavin. Jord. J. Chem. 4, 1-15, 2009.

[39] Kumar, A., et al, Synthesis and anti-inflammatory-analgesic activities of some new 6-aryl-4-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl-2-S-benzylthiopyrimidines, Indian J. Het. Chem., 25(3-4), 317-324, 2016.

[40] El-Hawash, S. A., Badawey, el-S. A., El-Ashmawey, I. M., Nonsteroidal antiinflammatory agents-part 2 antiinflammatory, analgesic and antipyretic activity of some substituted 3- pyrazolin-5-ones and 1,2,4,5,6,7-3H-hexahydroindazol-3-ones. Eur. J. Med. Chem., 41, 155-165, 2006.

[41] Ganzevoort, W., et al, Plasma volume and blood pressure regulation in hypertensive pregnancy. J. Hypertens. 22, 1235-1242, 2004.

[42] Del Cuvillo, A., et al. Use of antihistamines in pediatrics. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 17, 28-40, 2007.

[43] Ram, V. J., Haque, N., Guru, P. Y., Chemotherapeutic agents XXV: synthesis and leishmanicidal activity of carbazolylpyrim- idines. E. J. Med. Chem. 27, 851-855, 1992.

[44] Lee, H. W., et al. Molecular design, synthesis, and hypoglycemic and hypolipidemic activities of novel pyrimidine derivatives having thiazolidinedione. E. J. Med. Chem. 40, 862-874, 2005.

[45] Fan, W. Q., Katritzky, A. R., 1,2,3-Triazoles In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. (Eds: Katritzky, A.R., Rees, C.W., E.F.V. Scriven)., Pergamon press: Oxford., 4, 1-126, 1996.

[46] Brunton, L. L., et al, In Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill, 2005.

[47] Kumar, B., et al, Thermal/microwave assisted synthesis of substituted tetrahydropyrimidines as potent calcium channel blockers. Indian. J. Chem. 41, 1526-1530, 2002.

[48] Callery, P., Gannett, P., Cancer and Cancer Chemotherapy: In Foye's Principles of Medicinal Chemistry (eds Williams DA and Lemke TL), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia., 934-935, 2002.

[49] Al Safarjalani, O. N., et al, 5-(Phenylthio)acyclouridine: a powerful enhancer of oral uridine bioavailability: relevance to chemotherapy with 5-fluorouracil and other uridine rescue regimens. Cancer. Chemother. Pharmacol., 55, 541-551, 2005.

[50] Cohen, F., et al, Potent, selective, and orally bioavailable inhibitors of mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase based on a quaternary substituted dihydrofuropyrimidine. J. Med. Chem., 54, 3426-3435, 2011.

[51] Shaaban, M. R., et al, Single step synthesis of new fused pyrimidine derivatives and their evaluation as potent Aurora-A kinase inhibitors. Eur. J. Med. Chem., 46, 3690-3695, 2011.

[52] Ibraham F. N., Samy A. El. A., Synthesis, reactivity and antitumor activity of some new pyrazolo[3,4-d] pyrimidine and their triazole derivatives. Der. Pharma. Chemica., 3, 229-238, 2011.

[53] Galmarini, C. M., Mackey, J. R., Dumontet, C., Nucleoside analogues and nucleobases in cancer treatment. Lancet Oncol., 3, 415-424, 2002.

[54] Sirisoma, N., et al, Discovery of substituted 4-anilino-2-(2-pyridyl)pyrimidines as a new series of apoptosis inducers using a cell- and caspase-based high throughput screening assay. Part 1: Structure–activity relationships of the 4-anilino group. Bioorg. Med. Chem. 14, 7761-7773, 2006.

[55] Yano, S., et al, Synthesis and evaluation of 6-methylene-bridged uracil derivatives. Part 2: Optimization of inhibitors of human thymidine phosphorylase and their selectivity with uridine phosphorylase. Bioorg. Med. Chem., 12, 3443-3450, 2004.

[56] Blokhina, N. G., Vozny, E. K., Garin, A. M., Results of treatment of malignant tumors with ftorafur. Cancer., 30, 390-392, 1972.

[57] Pedikian, A. Y., et al, A comparative study of oral tegafur and intravenous 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancers. Am. J. Clin. Oncol. 6, 181-186, 1983.

[58] Mallikarjunaswamy, C., Bhadregowda, D. G., Mallesha, L., Synthesis and antimicrobial activity of pyrimidine salts with chloranilic and picric acids. J. Chem., 1-5, 2013.

[59] Smith, J., Andes, D., Therapeutic drug monitoring of antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Ther. Drug. Monit. 30, 167-172, 2008.

[60] Mondal, P., Jana, S., Kanthal, L. K., Synthesis of novel mercapto-pyrimidine and amino-pyrimidine derivatives of indoline-2-one as potential antioxidant & antibacterial agents. The Pharma Research. 3, 17-26, 2010.

[61] Agarwal, N., et al, Chloropyrimidines as a newclass of antimicrobial agents. Bioorg. Med. Chem., 10, 869-874, 2002.

[62] Fleming, A., On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenza. Br. J. Exp. Pathol., 10, 226-236, 1929.

[63] Dixon, R.A., and Chopra, I., Polymyxin B and polymyxin B nonapeptide alter cytoplasmic membrane permeability in Escherichia coli. J. Antimicrob. Chemother., 18, 557-63, 1986.

[64] Champney, W.S., Bacterial ribosomal subunit synthesis: a novel antibiotic target. Curr. Drug. Targets. Infect. Disord., 1, 19-36, 2001.

[65] Reddick, J. J., et al, The mechanism of action of bacimethrin, a naturally occurring thiamin antimetabolite. Bioorg. Medi. Chem Lett. 11, 2245-2248, 2001.

[66] Singh, P., Kumar, R., Sharma, B. K., Quantitative structureactivity relationship study of 5-iodo- and diaryl-analogues of tubercidin: inhibitors of adenosine kinase. J. E. I. Medi. Chem., 18, 395-402, 2003.

[67] Turner, B. G., Summers, M. F., Structural biology of HIV. J. Mol. Biol. 285, 1-32, 1999.

[68] De Clercq, E., Antiviral drugs in current clinical use. J. Clin. Viro., 30, 115-133, 2004.

[69] Mitsuya, H., et al, 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. Proc. Natl. Acad. Scie. USA. 82, 7096-7100, 1985.

[70] Gupta, A. K., et al, Anticonvulsant activity of pyrimidine thiols. Indian. J. Pharmacol., 26, 227-228, 1994.

[71] Valarmathy, J., Joshua, L. S., Senthilkumar, K. L., Synthesis of 2-aminopyrimidine derivatives and evaluation for anti tubercular, anti-convulant and anti-inflammatory activity. Univ. Int. J. Chem. 2, 61-68, 2011.

[72] Russo, F., et al, Synthesis of new thienopyrimidobenzothiazoles and thienopyrimidobenzoxazoles with analgesic and antiinflammatory properties. Eur. J. Med. Chem., 29, 569-578, 1994.

[73] Ishwaarsinh, R. S., Ajay, P. S., Vikas, S. S., Indian. J. Heterocyclic. Chem. 10, 93, 2000.

[74] Goudgaon, N. M., Reddy, R. V., Analgesic and anti-inflammatory activities of 2-(4-fluorobenzylthio)-n-(substituted phenyl) Pyrimidine-4-amines. Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci., 4, 64-68, 2014.

[75] Pirisino, R., et al, Further investigations on the antinflammatory activity of some 2-phenylpyrazolol [1,5-a]pyrimidine compounds. Farmaco. Sci. 36, 682-91, 1981.

[76] El-Hawash, S. A., Badawey, el-S. A., El-Ashmawey, I. M., Nonsteroidal antiinflammatory agents-part 2 antiinflammatory, analgesic and antipyretic activity of some substituted 3- pyrazolin-5-ones and 1,2,4,5,6,7-3H-hexahydroindazol-3-ones. Eur. J. Med. Chem., 41, 155-165, 2006.

[77] Keri, R.S., et al, Analgesic,antipyretic and DNA cleavage studies of novel pyrimidine derivatives of coumarin moiety. Eur. J. Med. Chem. 45, 2597-2605, 2010.

[78] Novinson, T., et al, 2-(Alkylthio)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines as adenosine cyclic 3',5'-monophosphate phosphodiesterase inhibitors with potential as new cardiovascular agents. J. Med. Chem., 25, 420-426, 1982.

[79] Guccione, S., et al, Synthesis and NK-2 antagonist effect of 1,6-diphenyl-pyrazolo [3,4-d]-thiazolo[3,2-a]4H-pyrimidin-4-one. Bioorg. Med. Chem. Lett. 6, 59-64, 1996.

[80] Hara, H., et al, M., Bunazosin, a selective alpha1-adrenoceptor antagonist, as an anti-glaucoma drug: effects on ocular circulation and retinal neuronal damage. Cardiovasc. Drug Rev., 23, 43-56, 2005.

[81] Wong, W. M., Seifert, L., Minoxidil use in female alopecia. Ann. Pharmacother. 28, 890-891, 1994.

[82] Brown, E. A., et al, Pharmacological studies with SK&F 93944 (temelastine), a novel histamine HI-receptor antagonist with negligible ability to penetrate the central nervous system. Br. J. Pharmacol., 87, 569-578, 1986.

[83] Tani, J., et al, Studies on biologically active halogenated compounds. 1. Synthesis and central nervous system depressant activity of 2-(fluoromethyl)-3-aryl-4(3H)-quinazolinone derivatives. J. Med. Chem. 22, 95-99, 1979.

[84] Clissold, S. P., Beresford, R., Proquazone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in rheumatic diseases and pain states. Drugs., 33, 478-502, 1987.

[85] Baeyer, A., Untersuchungen über die Harnsäuregruppe. Ann. Chem. Pharm., 131, 291-302, 1864.

[86] Fischer, E., von Mering, J., Ueber eine neue Klasse von Schlafmitteln. Therap. Gegenw., 44, 97-101, 1903.

[87] Kwan, P., Brodie, M. J., Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st. century: A critical review. Epilepsia, 45, 1141-1149, 2004.

[88] Ivachtchenko, A. V., et al, 2-Substituted 5,6-dimethyl-3-phenylsulfonyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidines: new series of highly potent and specific serotonin 5-HT6 receptor antagonists. Eur. J. Med. Chem., 46, 1189-1197, 2011.

[89] Fields, M., Lewis, C. G., Lure, M. D., Allopurinol,an inhibitor of xanthine oxidase, reduces uric acid levels and modifies the signs associated with copper deficiency in rats fed fructose. Free. Radical. Biol. Med., 20, 595-600, 1996.

[90] Evenas, J., et al, HTS followed by NMR based counterscreening. Discovery and optimization of pyrimidones as reversible and competitive inhibitors of xanthine oxidase. Bioorg. Med. Chem. Lett., 24, 1315-1321, 2014.

[91] Sathisha, K. R., Gopala, S., Rangappa, K. S., Biological Activities Of Synthetic Pyrimidine Derivatives, World Journal of Pharmaceutical Research, 5(2), 1467-1491.

[92] El-Nabi, H. A. A.; Kollenz, G., Reactions of cyclic oxalyl compounds. Part 39. Reactions of 4-ethoxycarbonyl-5-phenyl-2,3-dihydrofuran-2,3-dione with heterocumulenes and Schiff bases, Monatshefte fuer Chemie, 128(4), 381-387, 1997.

[93] Ahmet, S., et al, Studies on the reactions of 4-ethoxycarbonyl-5-phenyl-2,3-dihydro-2,3-furandione with some NH nucleophiles, Turk. J. Chem., 28(5), 659-665, 2004.

[94] Koca, I; et al, Design and synthesis of pyrimidinyl acyl thioureas as novel Hsp90 inhibitors in invasive ductal breast cancer and its bone metastasis; Eur. J. Med. Chem., 122, 280-290, 2016.

[95] Ilhan, I., et al, Reactions of cyclic oxalyl compounds. Reaction of some furan-2,3-diones with various hydrazine derivatives; Asian J. Chem., 15(3,4), 1373-1379, 2003.

[96] Cam, S., et al, An Entry into Obtaining Pyrazole-, Chromone-, or Oxadiazole-Substituted 1*H*-Pyrazoles via 2,3-Furandiones; J. Heterocycl. Chem., 50(1), 211-216, 2013.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Kayseri´de doğan Ahmet YALKIN; İlkokulu Yazıçepni Köyü İlkokulu'nda, Orta Okulu Kayseri Sümer Orta Okulu'nda ve Liseyi Kayseri Kocasinan Lisesi'nde tamamlamıştır. Lisans eğitimini Erciyes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde bitirmiştir. 03/12/2002'de Yozgat İli Merkez İlçe Atatürk Lisesi'nde öğretmen olarak göreve başlamış olup; Yozgat-Musabeyli Şehit Mustafa Uğur İlköğretim Okulu, Mehmet Akif Ersoy İlkokulu'nda ve Yozgat Merkez Halk Eğitimi Merkezinde idarecilik görevlerinde bulunmuştur. 2014 yılında Mersin Mezitli İlçe Milli Eğitim Müdürlüğünde Şube Müdürü olarak atanan Ahmet YALKIN halen bu görevine devam etmektedir. 2014 yılında Bozok Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde Yüksek Lisans'a başlamıştır. Evli ve iki çocuk babasıdır.

İletişim Bilgileri

Adres: Merkez Mahallesi 52136 Sokak Aros 35 Sitesi A Blok 4/8

33330 Mezitli/MERSİN

Telefon: (324) 358 54 64

Cep: (535) 692 69 36

E-posta: yalkin66@gmail.com