

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ALKENİL PİRİMİDO[1,2-a]PİRİMİDİNLERİN SENTEZİ ve
FUROPİRİMİDO[1,2-a]PİRİMİDİNLERE DÖNÜŞTÜRÜLMESİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Sibel ARIBALI

KİMYA ANABİLİM DALI

**ANKARA
2016**

Her Hakkı Saklıdır

TEZ ONAYI

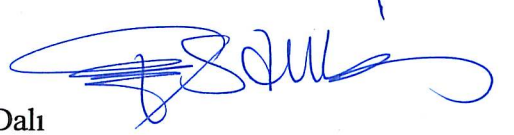
Sibel ARIBALI tarafından hazırlanan “Alkenil Pirimido[1,2-a]pirimidinlerin Sentezi ve Furopirimido[1,2-a]pirimidinlere Dönüştürülmesinin Araştırılması” adlı tez çalışması 24/10/2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ
Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı



Jüri Üyeleri :

Başkan : Prof. Dr. Fatma SEVİN DÜZ
Hacettepe Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı



Üye : Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ
Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı



Üye : Prof. Dr. Sebla DİNÇER
Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı



Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. İbrahim DEMİR
Enstitü Müdürü V.

ETİK

Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez içindeki bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, bilgilerin üretilmesi aşamasında bilimsel etiğe uygun davrandığımı, yararlandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi beyan ederim.

24.10.2016

Sibel ARIBALI

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ALKENİL PİRİMİDO[1,2-a]PİRİMİDİNLERİN SENTEZİ ve FUROPİRİMİDO[1,2-a]PİRİMİDİNLERE DÖNÜŞTÜRÜLMESİNİN ARAŞTIRILMASI

Sibel ARIBALI

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ

Bu tez çalışmasında, alkenil pirimido[1,2-a]pirimidinlerin sentezi ve furopirimido[1,2-a]pirimidinlere dönüştürülmesi reaksiyonları araştırılmıştır.

Araştırmaların ilk aşamasını, farklı fonksiyonlu gruplar içeren 2-aminopirimidin bileşiklerinin sentezi oluşturmaktadır. Halojenleme ve nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonlarından yararlanılarak değişik sübstituentler içeren 2-aminopirimidin bileşikleri yüksek verimlerle sentezlenmiştir. İkinci aşamada, allil ve siklohekzenil gibi alkenil grupları içeren aktif malonat esterlerinin sentezi birkaç farklı basamak üzerinden gerçekleştirilmiştir. Takip eden aşamada farklı 2-aminopirimidinler ile aktif malonat esterlerinin kondenzasyon reaksiyonları üzerinden 2-hidroksi-3-alkenil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on bileşikleri sentezlenmiştir. Son aşamada ise, elde edilen 2-hidroksi-3-alkenil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on türevlerinin yan zincir üzerinden furo halkalaşma reaksiyonları çalışılmıştır. İyot ve güçlü bir asit olan CF₃COOH varlığında furopirimidopirimidin bileşikleri ilk kez tarafımızdan sentezlenmiştir.

Sonuç olarak, tez kapsamında hedeflenen furopirimido[1,2-a]pirimidin türevleri sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları, uygun spektral analiz yöntemleri (IR, GC-MS ve H-¹NMR) kullanılarak aydınlatılmıştır.

Ekim 2016, 129 sayfa

Anahtar Kelimeler: Alkenilpirimido[1,2-a]pirimidinler, Furopirimidopirimidinler, Halkalaşma, Kondenzasyon

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF ALKENYL PYRIMIDO[1,2-a]PYRIMIDINES and INVESTIGATION OF THEIR CONVERSION TO FUROPYRIMIDO[1,2- a]PYRIMIDINES

Sibel ARIBALI

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ

In this thesis, synthesis of alkenyl pyrimido[1,2-a]pyrimidines and their conversion reactions to furopyrimido[1,2-a]pyrimidines have been investigated.

In the first stage of studies, the synthesis of 2-aminopyrimidine compounds containing different functional groups were investigated. These compounds containing various substituents was synthesized with high yields utilising halogenation and nucleophilic substitution reactions. In second stage, synthesis of active malonate esters containing different alkenyl groups such as allyl and cyclohexenyl was carried out via several consecutive reaction steps. The following stage includes the condensation reactions between of 2-aminopyrimidines and active malonate esters to synthesize 2-hydroxy-3-alkenyl-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one compounds. Finally, the alkenyl and hydroxyl groups located on the main molecule attracted with each other to form intramolecular furo ring in presence of appropriate reagents. In the presence of iodine and strong acid CF_3COOH , furopyrimidopyrimidine compounds were synthesized for the first time.

Consequently, within the thesis, convenient synthesis of target furopyrimido[1,2-a]pyrimidine derivatives was obtained successfully. Structures of the resulting compounds were elucidated using spectroscopic methods (IR, GC-MS, $^1\text{H-NMR}$).

October 2016, 129 pages

Key Words: Alkenylpyrimido[1,2-a]pyrimidines, Furopyrimidopyrimidines, Cyclization, Condensations

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımı en iyi koşullarda yürütebilmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, araştırmalarımın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyen, sonsuz hoşgörüsü ve anlayışıyla desteğini esirgemeyen saygı değer hocam, Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ'ye (Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı) sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Lisansüstü eğitimim boyunca aynı laboratuvar ortamını paylaştığım, çalışmamın ilk gününden itibaren her aşamada yanımda olan hocalarım Arş. Gör. Duygu BAYRAMOĞLU, Dr. Deniz YİĞİT'e ve Arş. Gör. Dr. Gülbin KURTAY'a laboratuvar arkadaşlarım Onur YILDIRIM'a, Melis AYKAN'a, Merve ÖZTÜRK'e, Ecem Özlem BOLAT'a ve Dr. Burak DERKUŞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatım boyunca beni maddi ve manevi her konuda destekleyen, bu noktalara gelmemde büyük pay sahibi olan ve arkamda güçlerini daima hissettiğim annem Şükran ARIBALI, babam Hayri ARIBALI ve kardeşim Selçuk ARIBALI'ya çok teşekkür ederim.

Sibel ARIBALI

Ankara, Ekim 2016

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI SAYFASI	
ETİK	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL KAVRAMLAR	3
2.1 Pirimidin Bileşiklerinin Sentezi	3
2.2 Çok Halkalı Pirimidin Türevleri	7
2.2.1 Fuopirimidinler	7
2.2.2 Pirolopirimidinler	10
2.2.3 Piridopirimidinler	12
2.2.4 Pirimidopirimidinler	15
2.2.4.1 Pirimido[1,6-a]pirimidinler	17
2.2.4.2 Pirimido[4,5-d]pirimidinler	18
2.2.4.3 Pirimido[5,4-d]pirimidinler	20
2.2.4.4 Pirimido[1,2-a]pirimidinler	21
2.2.5 Fuopirimidopirimidinler	26
2.3 Biyolojik Etkinliğe Sahip Pirimidin Türevi Bileşikler.....	28
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	32
3.1 Materyal	32
3.1.1 Spektral analizler	32
3.1.2 Kimyasal maddeler	32
3.2 Yöntem	33
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	37
4.1 Farklı Gruplar İçeren 2-Aminopirimidin Türevlerinin Sentezi.....	37
4.1.1 2-Amino-4,6-dimetilpirimidin sentezi	37
4.1.2 2-Amino-4-hidroksi-6-metilpirimidin sentezi.....	37

4.1.3 2-Amino-4,6-dihidroksipirimidin	38
4.1.4 2-Amino-4-klor-6-metilpirimidin Sentezi	39
4.1.5 2-Amino-4-metil-6-morfolinpirimidin sentezi	39
4.1.6 2-Amino-4-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin	40
4.2 1,2-Dibromsikloheksan Sentezi	40
4.3 Dietil-2-(2-siklohekzenil)malonat Sentezi	41
4.4 Malonik Asit Türevlerinin Sentezi	42
4.5 Bis(2,4,6-triklorfenil) Malonat Türevlerinin Sentezi	43
4.6 Pirimido[1,2-a]pirimidin Türevlerinin Sentezi	45
4.7 Furopirimido[1,2-a]pirimidin Türevlerinin Sentezi	47
4.7.1 CF ₃ COOH varlığında Furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin Bileşiklerinin Sentezi	47
4.7.2 İyot varlığında furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin Bileşiklerinin Sentezi ...	49
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	51
5.1 Farklı 2-Aminopirimidin Bileşiklerinin Sentezi	51
5.2 Alkenilmalonat Esterlerinin Sentezi	55
5.3 3-Alkenil-2-hidroksipirimido[1,2-a]pirimidin Türevlerinin Sentezi	61
5.4 Furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin Türevlerinin Sentezi	67
5.5 Değerlendirme	78
KAYNAKLAR	81
EKLER	86
EK 1 2-amino-4,6-dimetilpirimidinin IR spektrumu	88
EK 2 . 2-Amino-4-hidroksi-6-metilpirimidinin IR spektrumu	89
EK 3 2-amino-4,6-dihidroksipirimidin IR spektrumu	90
EK 4 2-Amino-4-klor-6-metilpirimidinin IR spektrumu	91
EK 5 2-Amino-4-metil-6-morfolinpirimidinin IR spektrumu	92
EK 6 2-Amino-4-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidinin IR Spektrumu	93
EK 7 1,2-Dibromsikloheksanın GCMS Spektrumu	94
EK 8 Dietil-2-(2-siklohekzenil)malonatın IR Spektrumu	95
EK 9 Dietil-2-(2-siklohekzenil)malonik asitin IR Spekturumu	96
EK 10 Dietil allilmalonik asitin IR Spekturumu	97
EK 11 Bis(2,4,6-triklorfenil) dietil-2-(2-siklohekzenil)malonatın IR Spektrumu ...	98

EK 12 Bis(2,4,6-triklorfenil) dietil-2-(2-sikloheksenil)malonatın ¹ H-NMR Spektrumu.....	99
EK 13 Bis(2,4,6-triklorfenil) allilmalonatın IR Spektrumu	100
EK 14 Bis(2,4,6-triklorfenil) allilmalonatın ¹ H-NMR Spektrumu	101
EK 15 3-(sikloheks-2-en-1-il)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on'un IR Spektrumu	102
EK 16 3-(sikloheks-2-en-1-il)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on'un ¹ H-NMR Spektrumu	103
EK 17 3-(sikloheks-2-en-1-il)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on IR Spektrumu	104
EK 18 3-(sikloheks-2-en-1-il)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on ¹ H-NMR Spektrumu	105
EK 19 3-(allil)-2-hidroksi-4h-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on'un IR Spektrumu ..	106
EK 20 3-(allil)-2-hidroksi-4h-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on'un ¹ H-NMR Spektrumu.....	107
EK 21 3-(allil)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on'un IR Spektrumu.....	108
EK 22 3-(allil)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on'un ¹ H NMR Spektrumu	109
EK 23 6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un IR Spektrumu	110
EK 24 6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un ¹ H-NMR Spektrumu	111
EK 25 6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un GCMS Spektrumu.....	112
EK 26 2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un IR Spektrumu	113
EK 27 2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un ¹ H-NMR Spektrumu	114
EK 28 2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un GCMS Spektrumu.....	115
EK 29 2-metil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un IR Spektrumu.....	116
EK 30 2-metil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un GCMS Spektrumu.....	117
EK 31 2,8-dimetil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un IR Spektrumu.....	118

EK 32 2,8-dimetil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un GCMS Spektrumu.....	119
EK 33 2-(iyodometil)-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un IR Spektrumu	120
EK 34 10-iyodo-2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3- d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un IR Spektrumu	121
EK 35 10-iyodo-2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3- d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un GCMS Spektrumu	122
EK 36 2-(iyodometil)-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un IR Spektrumu	123
EK 37 2-(iyodometil)-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un ¹ HNMR Spektrumu.....	124
EK 38 2-(iyodometil)-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un GCMS Spektrumu.....	125
EK 39 2-(iyodometil)-8-metil-2H-furo[2,3-d]pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4 (3H)-on'un IR Spektrumu	126
EK 40 2-(iyodometil)-8-metil-2H-furo[2,3-d]pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4 (3H)-on'un ¹ H-NMR Spektrumu	127
EK 41 2-(iyodometil)-8-metil-2H-furo[2,3-d]pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4 (3H)-on'un GCMS Spektrumu	128
ÖZGEÇMİŞ.....	129

SİMGELER DİZİNİ

DMF	N,N'-Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
CCl ₄	Karbontetraklorür
MeCN	Asetonitril
Et ₃ N	Trietilamin
DIEA	N,N'-diizopropiletilamin
NMP	N-metil-2proliden
[BMIm]Br	1-bütil-3-metylimidazol bromür
IR	Kızıl ötesi
GC-MS	Gaz kromatografi-kütle spektrometresi
¹ H-NMR	Proton nükleer manyetik rezonans spektrometresi
İTK	İnce tabaka kromatografisi
MW	Mikrodalga

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Diazin bileşikleri.....	3
Şekil 2.2 Pirimidin halkasının rezonans yapısı	4
Şekil 2.3 Pirimidin türevi nükleik asit bazları ve Vitamin B1	4
Şekil 2.4 Barbitürik asit türevlerinin sentezi.....	5
Şekil 2.5 Biginelli'nin dihidropirimidin sentezi	5
Şekil 2.6 2-amino-4-hidroksipirimidin sentezi	6
Şekil 2.7 2-Merkaptopirimidin sentezi.....	6
Şekil 2.8 2-amino-4-aril-1,6-dihidro-6-oksopirimidin-5-karbonitril bileşiklerinin sentezi	7
Şekil 2.9 Furopirimidinlerin yapısal izomerleri	8
Şekil 2.10 Furo[2,3-d]pirimidin türevi sentezi.....	8
Şekil 2.11 Furo[2,3-d]pirimidin karboksilat bileşiklerinin sentezi	9
Şekil 2.12 4b,5,6,7,8,8a-hekzahidrobenzofuro[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion sentezi	9
Şekil 2.13 Pirolopirimidinlerin yapısal izomerleri.....	10
Şekil 2.14 2-fenil-N-(piridin-4-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amin sentezi	11
Şekil 2.15 Pirolo[2,3-d]pirimidin bileşiğinin sentezi	12
Şekil 2.16 Piridopirimidin yapı izomerleri.....	13
Şekil 2.17 Pirido[2,3-d]pirimidin bileşiğinin sentezi	14
Şekil 2.18 Farklı süstitüentler içeren pirido[2,3-d]pirimidin türevlerinin sentezi	14
Şekil 2.19 4H-pirido[1,2-a]pirimidin türevlerinin sentezi	15
Şekil 2.20 Pirimidopirimidinlerin yapısal izomerleri.....	15
Şekil 2.21 Pirimido[1,6-a]pirimidin.....	16
Şekil 2.22 3-etil-8-izopropil-6-metil-2-vinil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on	16
Şekil 2.23 Pirimido[1,6-a]pirimidin türevlerinin sentezi	17
Şekil 2.24 Pirimido[1,6-a]pirimidin-8-on bileşiklerinin sentezi	17
Şekil 2.25 Pirimido[4,5-d]pirimidin türevlerinin sentezi	18
Şekil 2.26 Pirimido[4,5-d]pirimidin-2,4-dion türevlerinin sentezi	19
Şekil 2.27 Farklı süstitüentler içeren pirimido[4,5-d]pirimidin türevlerinin sentezi	19
Şekil 2.28 Pirimido[5,4-d]pirimidin sentezi.....	20
Şekil 2.29 Pirimido[5,4-d]pirimidin türevlerinin sentezi	21
Şekil 2.30 3,4-dihidro-6,8-dimetilpirimido[1,2-a]pirimidin-2-on HBr tuzu.....	22
Şekil 2.31 3-etil-1-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-5-yum perklorat sentezi	22
Şekil 2.32 Pirimido[1,2-a]pirimidin sentezi.....	23
Şekil 2.33 Pirimido[1,2-a]pirimidin türevlerinin sentezi	23
Şekil 2.34 Pirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerinin sentezi.....	24
Şekil 2.35 Pirimido[1,2-a]pirimidin türevlerinin sentezi	25
Şekil 2.36 Pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on sentezi	26
Şekil 2.37 2-(iyodometil)-2,3,6,7-tetrahidrobenzofuran-4(5H)-on bileşiklerinin sentezi.....	27
Şekil 2.38 Furo[3,2-c]-1,8-naftiridinlerin sentezi	27
Şekil 2.39 Furo[2,3-d]pirido[1,2-a]pirimidinlerin sentezi	27
Şekil 2.40 4-Amino-5-floropirimidin-2-(1-H)-on (5-Flusitozin).....	28
Şekil 2.41 2,6-diamino-4-(piperidin-1-il)pirimidin-1-oksit (Minoksidil).....	29

Şekil 2.42 1,2,3,6-Tetrahidro-2,6-dioksimiprimidin-4-karboksilik asit (Orotik asit)	29
Şekil 2.43 (2S)-2-[(4-[(2,4-Diaminopiteridin-6-il)metil](metil)-amino}benzoil) amino] pentandioik asit (Metotreksat)	30
Şekil 2.44 (S)-2-(4-(2-(2-amino-4-okso-4,7-dihidro-3H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-yl)etil) benzamido) pentandioik asit (Pemetrekset)	30
Şekil 2.45 2,2',2'',2'''-(4,8-di(piperidin-1-il)pirimido[5,4-d]pirimidin-2,6-diil)bis (azanetril)tetraetanol (Dipridamol)	30
Şekil 2.46 1-[(2R,4S5S)-4-Azido-5-(hidrometil)oksolan-2-il]-5-metilpirimidin-2,4-dion (Zidovudin)	31
Şekil 3.1 Farklı 2-aminopirimidin türevleri	34
Şekil 3.2 Allil ve siklohekzenil bis(2,4,6-triklorfenil)malonat Ester Sentezi	35
Şekil 3.3 Pirimido[1,2-a]pirimidin türevlerinin sentezi	35
Şekil 3.4 Furopirimido[1,2-a]pirimidin sentez reaksiyonu	36
Şekil 5.1 2-amino-4,6-dimetilpirimidin'in sentez reaksiyonu	52
Şekil 5.2 2-amino-4-hidroksi-6-metilpirimidin sentezine ait reaksiyon	52
Şekil 5.3 2-amino-4,6 dihidroksi pirimidin reaksiyonu	53
Şekil 5.4 2-Amino-4-klor-6-metilpirimidin sentezi	54
Şekil 5.5 2-Amino-4-metil-6-morfolinpirimidin sentezi.....	54
Şekil 5.6 2-Amino-4-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin sentezi.....	55
Şekil 5.7 1,2-Dibromsiklohekzan sentezi	56
Şekil 5.8 Dietil-2-(2-siklohekzenil)malonat sentezi	57
Şekil 5.9 Dietil-2-(2-siklohekzenil)malonat hidroliz reaksiyonu.....	57
Şekil 5.10 Dietil allilmalonat hidroliz reaksiyonu	58
Şekil 5.11 Bis(2,4,6-triklorfenil)-2-(2-siklohekzenil)malonat sentezi.....	59
Şekil 5.12 Bis(2,4,6-triklorfenil) 2-(2-siklohekzenil)malonat bileşiği.....	59
Şekil 5.13 Bis(2,4,6-triklorfenil)allilmalonat sentezi.....	60
Şekil 5.14 Bis(2,4,6-triklorfenil)allilmalonat bileşiği	61
Şekil 5.15 3-(siklohekz-2-en-1-il)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on Sentezi	62
Şekil 5.16 3-(siklohekz-2-en-1-il)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on bileşiği	62
Şekil 5.17 3-(siklohekz-2-en-1-il)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on sentezi	63
Şekil 5.18 3-(siklohekz-2-en-1-il)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on bileşiği	64
Şekil 5.19 3-(allil)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on sentezi.....	65
Şekil 5.20 3-(allil)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on bileşiği	65
Şekil 5.21 3-(allil)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on sentezi.....	66
Şekil 5.22 3-(allil)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on bileşiği	66
Şekil 5.23 3 6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidinon (149a) sentezi	69
Şekil 5.24 4 6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin6-on (149a) bileşiği	69
Şekil 5.25 5 2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on (149b) sentezi.....	70
Şekil 5.26 6 2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on (149b) bileşiği	71

Şekil 5.27 7 2-metil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on (149c) sentezi.....	71
Şekil 5.28 2,8-dimetil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on (149d) sentezi.....	72
Şekil 5.29 Siklohekzenil grubu içeren pirimidopirimidin türevi bileşiklerin iyot ile furo halka kapanması (167, 168).....	74
Şekil 5.30 Allil grubu içeren pirimidopirimidin türevi bileşiklerin iyot ile furo halka kapanması (169, 170)	75
Şekil 5. 31 10-iyodo-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido [1,2-a]pirimidin-6-on (167) sentezi.....	75
Şekil 5.32 10-iyodo-2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro [2,3-d] pirimido[1,2-a] pirimidin-6-on (168) sentezi	75
Şekil 5.33 2-(iyodometil)-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on (169) sentezi	76
Şekil 5.34 2-(iyodometil)-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on (169) bileşiği	77
Şekil 5.35 2-(iyodometil)-8-metil-2H-furo[2,3-d]pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4 (3H)-on (170) sentezi	77
Şekil 5.36 2-(iyodometil)-8-metil-2H-furo[2,3-d]pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4 (3H)-on (170) bileşiği.....	78

1. GİRİŞ

Diazinler sınıfının bir üyesi olan aromatik heterohalkalı yapıdaki pirimidin bileşikleri doğada çok yaygın şekilde bulunmaktadır. Bunlar arasında en bilinen türevleri hayati önem taşıyan urasil, timin, sitozin gibi nükleik asit bazlarıdır. Bunun yanı sıra pirimidin halkasının farklı sübstitüent içeren türevlerinin veya iki halkalı türevlerinin bazı koenzim ve vitaminlerle yapısal benzerlik gösterdikleri de bilinmektedir. Özellikle B grubu vitaminleri (tiamin, riboflavin, folik asit vb), virüs kökenli hastalıkların tedavisinde kullanılan sülfadiazinler, barbitürük asit ve türevleri olan barbitüratlar, pirimidin halkası ihtiva eden önemli bileşiklerdendir. Yaşamın temelini oluşturan bu bileşiklerin yapısında bulunmasından ve diğer bazı önemli bileşiklere olan yapısal benzerliğinden ötürü, pirimidin türevlerinin biyolojik etkinliklerinin olabileceği düşünülmüş ve sentezine yönelik çalışmalar yıllar içinde oldukça ilgi çeken bir konu haline gelmiştir.

Bu doğrultuda yürütülen araştırmalar sonucunda elde edilen veriler, pirimidin halkasının gerek değişik sübstitüentler içeren türevlerinin gerekse iki ya da üç halkalı türevlerinin antiviral, antibakteriyel, anti-kanser, anti-HIV, anti-alerjik ve anti tümör gibi çok farklı alanlarda önemli etkilerinin olduğunu göstermiştir. Bu nedenle bu halka sistemine sahip moleküllerin sentezine olan ilgi her geçen gün artmaktadır.

İki pirimidin halkasının farklı şekilde kaynaşmalarıyla pirimidopirimidin bileşikleri elde edilmektedir. Pirimido[1,6-a]pirimidinler, pirimido[4,5-d]pirimidinler, pirimido[5,4-d]pirimidinler ile pirimido[1,2-a]pirimidinler bu heterohalkalı pirimidinlerin yapı izomerleridir. Pirimidopirimidinler, yukarıda da bahsedildiği gibi biyolojik etkinlikleri yüksek bileşiklerdir. Bu nedenle farklı araştırma grupları bu bileşiklerin sentezi ve türevlendirilmesine yönelik sayısız çalışma yayınlamışlardır. Yürütülen detaylı literatür araştırması sonucunda pirimidopirimidin halka izomerleri arasında pirimido[1,2-a]pirimidinlerin sentezi ile ilgili sınırlı sayıda çalışmanın literatürde yer aldığı belirlenmiştir. Tez kapsamında pirimido[1,2-a]pirimidinlerin alkenil türevlerinin sentezi ve devamında molekülün yan zincirinde bulunan alkenil ve hidroksil gruplarının

halkalaşma tepkimesi ile furo yapısını oluşturduğu turevlerinin sentezi hedeflenmiştir. Tez kapsamında, literatürde yer almayan furopirimido[1,2-a]pirimidin turevlerinin sentezi amaçlanmıştır.

Tez alışması kapsamında ilk olarak farklı sübstitüentler içeren 2-aminopirimidin bileşiklerinin sentezi planlanmıştır. Bu sentez için literatürde gerçekleştirilen benzer çalışmalardan yararlanılması düşünölmüştür.

İkinci aşamada, pirimidopirimidin halkası oluşturmak için gereken alkenil gruplarına sahip aktif malonat esterleri; allil bis(2,4,6-triklorfenil) malonat ve siklohekzenil bis(2,4,6-triklorfenil) malonat ve takiben pirimidopirimidin bileşikleri sentezlenecektir.

Araştırmanın son aşamasında ise elde edilen 3-alkenilpirimido[1,2-a]pirimidin turevlerinin uygun reaktifler ile tepkimesinden yan zincir üzerinde furo halkasının oluşturulması ve bu şekilde furopirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerinin sentezinin gerçekleştirilmesi planlanmıştır.

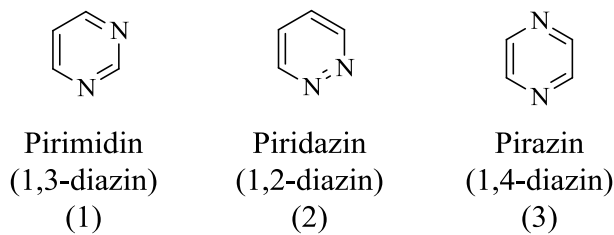
2. KURAMSAL KAVRAMLAR

Bu tez çalışmasında; farklı süstitüentler içeren 2-aminopirimidin türevleri ile aktif malonat esterlerinin halkalaşma reaksiyonları sonucu 2-hidroksi-3-alkenil-4H-pirimido[1,2-a] pirimidin-4-on bileşiklerinin sentezlenmesi ve bu bileşiklerin uygun reaktifler varlığında yan zincir üzerinde furo halkasının oluşturulması ile furopirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerinin sentezinin gerçekleştirilmesi amaçlanmaktadır.

Tez kapsamında sentezleri hedeflenen furopirimidopirimidin bileşikleri ve bu bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan pirimidin ve pirimidopirimidin bileşiklerinin sentezine yönelik literatür taramasının sonuçlarına aşağıda yer verilmiştir.

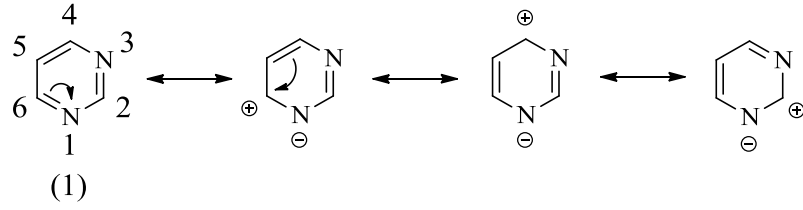
2.1 Pirimidin Bileşiklerinin Sentezi

Pirimidin (**1**); yapısında iki azot atomu içeren altı üyeli heterosiklik bir bileşiktir. Pirimidin, azot atomlarının halka içerisinde farklı konumlarda yer alması sonucunda piridazin (1,2-diazin) (**2**) ve pirazin (1,4-diazin) (**3**) olmak üzere iki farklı yapısal izomere sahiptir (**Şekil 2.1**).



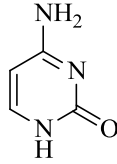
Şekil 2.1 Diazin bileşikleri

Pirimidin (**1**) halkasının rezonans yapısından dolayı 2-,4- ve 6- konumlarında elektron yoğunluğu azdır. Bu nedenle nükleofiller 2-,4- ve 6- konumlarından halkaya etki ederken, elektrofiller ise 5- konumundan etki etmektedir (**Şekil 2.2**).

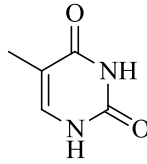


Şekil 2.2 Pirimidin (1) halkasının rezonans yapısı

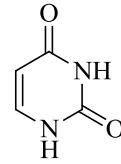
Nükleik asit bazları, vitaminler, koenzimler gibi hayati önem taşıyan doğal bileşiklerin yapısında bulunan veya bu bileşiklerle yapısal benzerlik taşıyan pirimidin türevlerinin biyolojik etkinlikleri oldukça yüksektir (**Şekil 2.3**). Bu nedenle biyolojik etkinliklerinin araştırılması ve biyolojik olarak etkin türevlerinin sentezi oldukça ilgi çeken bir konu olmuştur. Bu amaçla yapılan çalışmalar sonucunda pirimidin türevi bileşiklerin, antikonvülsan, antibakteriyel, antifungal, antiviral ve anti-kanser özellikli farmakolojik etkilerinin bulunduğu belirlenmiştir. Ayrıca kozmetik sektöründe de kırışıklık tedavisi, saç diplerinin güçlendirilmesi, gri saç oluşumunun engellenmesi için epidermis tabakasının güçlendirilmesi gibi etkilerinin de bulunduğu bilinmektedir (Akbaş 2010).



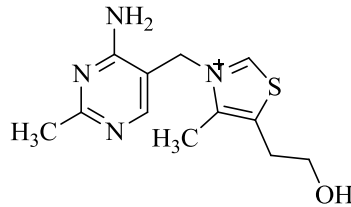
2-oksi-4-amino pirimidin
(Sitozin)
(4)



2,4-dioksi-5-metil pirimidin
(Timin)
(5)



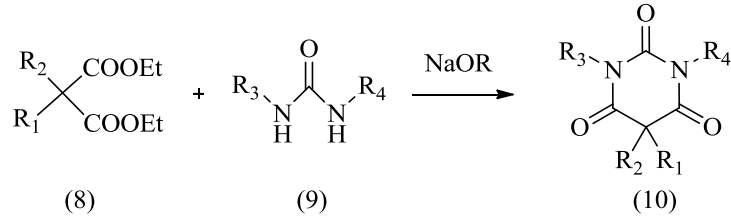
2,4-dioksi pirimidin
(Urasil)
(6)



3-((4-amino-2-metilpirimidin-5-il)metil)-5-(2-hidroksietil)-4-metiltiazol-3-iyum
(7)

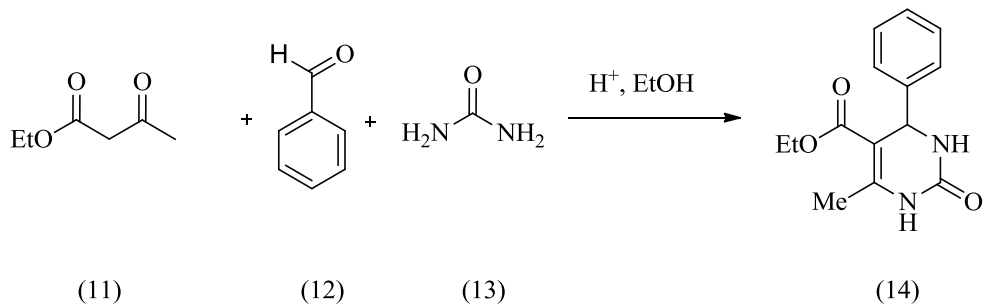
Şekil 2.3 Pirimidin türevi nükleik asit bazları ve Vitamin B1

Literatürde pirimidin türevi bileşiklerin sentezine ait birçok çalışma bulunmaktadır. Bu sentez yöntemlerinden bazılarına ait örnekler aşağıda verilmiştir. İlk pirimidin sentezi dietil malonat türevleri **(8)** ve ürenin **(9)** bazik ortamdaki kondenzasyon reaksiyonları sonucunda Baeyer (1863) tarafından barbitürik asit bileşiklerinin **(10)** eldesi ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.4 Barbitürik asit (10) türevlerinin sentezi

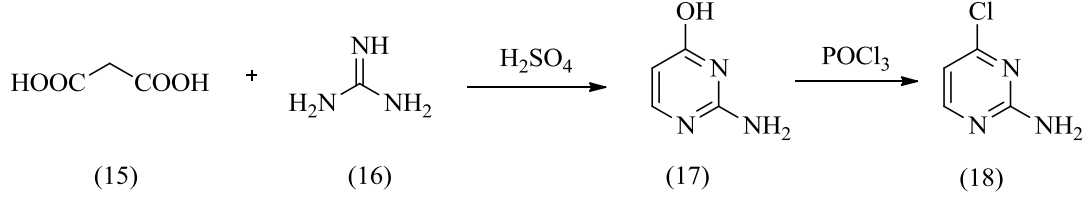
Aldehit, dikarbonil bileşiği ve üre/tiyoüre'nin tek adımda gerçekleşen siklokondenzasyon reaksiyonu Biginelli reaksiyonu olarak bilinmektedir. Bu reaksiyon ile etilasetoasetat **(11)**, benzaldehit **(12)** ve üre **(13)**'yi kullanarak elde edilen dihidropirimidin **(14)** türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve yapılan çalışmalar bu bileşik türünün antiviral, antibakteriyel, antitümör, antiinflamatuvar gibi biyolojik etkinliklere sahip olduğunu göstermiştir (Biginelli 1893).



Şekil 2.5 Biginelli'nin dihidropirimidin sentezi

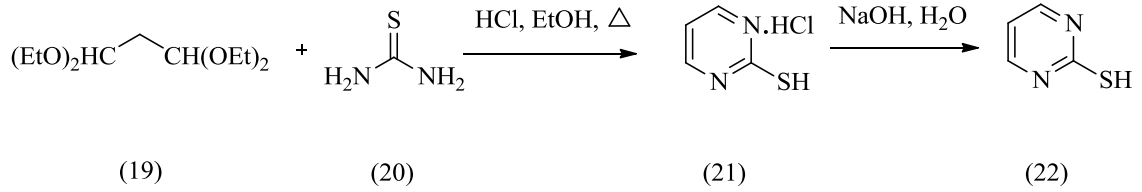
Pirimidin halkasının türevlendirmesine yönelik gerçekleştirilen bir çalışmada, malonik asit **(15)** ve guanidin **(16)**'in halkalaşma reaksiyonu ile 2-aminopirimidin türevi **(17)**

elde edilmiş ve fosforoksiklorür ile tekrar reaksiyonu ile bu ürünün klorlu türevinin **(18)** sentezi gerçekleştirilmiştir (Roblin vd. 1940).



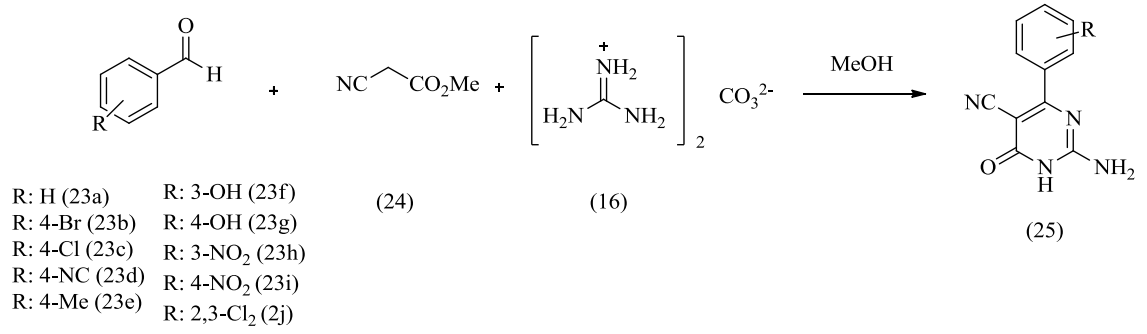
Şekil 2.6 2-amino-4-klorpirimidin (18) sentezi

Bir diğer çalışmada ise, tiyüre **(20)**'nin 1,1,3,3-tetraetoksipropan **(19)** ile etil alkol ve hidroklorik asit içindeki reaksiyonu sonucunda 2-merkaptopirimidin hidroklorür **(21)** elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşiğin kuvvetli bir baz ile muamele edilmesi ile hedef ürün 2-merkaptopirimidin **(22)**'nin sentezi % 80–85 verimlerle gerçekleştirilmiştir (Copenhaver 1956).



Şekil 2.7 2-Merkaptopirimidin (22) sentezi

Bararjanian ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise aromatik aldehitler **(23)**, metil siyanoasetat **(24)** ve guanidin karbonat tuzunun **(16)** basit ve etkili reaksiyonu sonucunda 2-amino-4-aril-1,6-dihidro-6-okspirimidin-5-karbonitril türevleri **(25)** % 36-62 arasında değişen verimlerle sentezlenmiştir.



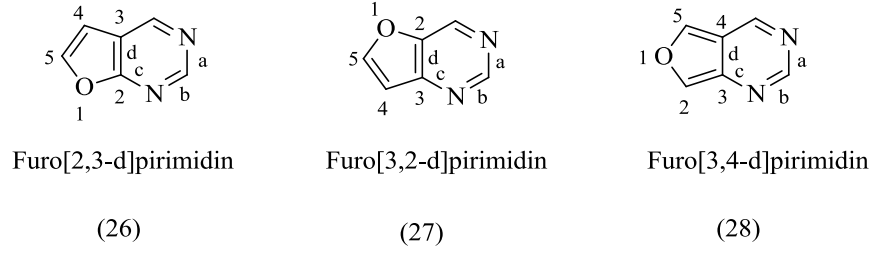
Şekil 2.8 2-amino-4-aril-1,6-dihidro-6-oksopirimidin-5-karbonitril (25) bileşiklerinin sentezi

2.2 Çok Halkalı Pirimidin Türevleri

Pirimidin ve farklı fonksiyonlu grupları içeren türevlerinin antikonvülsan, antibakteriyel, antifungal, antiviral ve anti-kanser gibi önemli biyolojik etkinliklerinin olduğunun belirlenmesi üzerine araştırmalar pirimidinlerin iki ya da üç halkalı türevlerinin sentezi üzerine yönelmiştir. Bu bileşikler çoğunlukla en az bir heteroatom içeren bitişik halkalı yapılardan oluşmaktadır. Heterohalkalı pirimidinler olarak ifade edilen bileşiklerin sentezi genel olarak alkenil veya allilsüstitüe pirimidinler ve dipirimidinlerin kondenzasyon reaksiyonları ile gerçekleştirilmektedir. Bu heterohalkalı pirimidin türevlerine fuopirimidinler, pirolopirimidinler, piridopirimidinler ve pirimidopirimidinler gibi yapılar örnek verilebilmektedir.

2.2.1 Fuopirimidinler

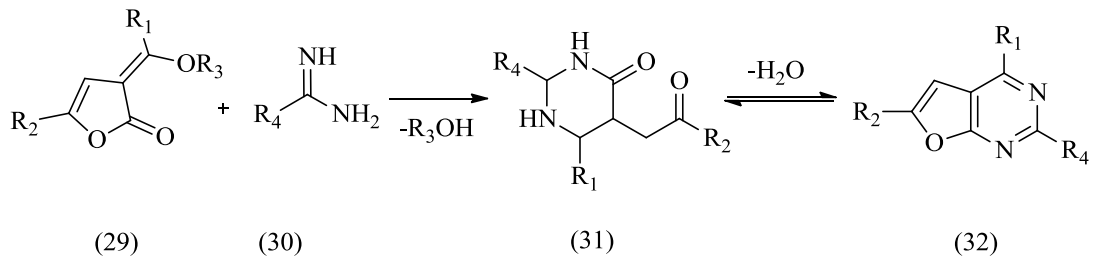
Fuopirimidinler; furan ve pirimidin halkalarının farklı pozisyonlarda kaynaşmaları sonucunda elde edilen iki halkalı pirimidin türevlerindendir. Fuopirimidinlerin literatürde bilinen üç farklı yapı izomeri bulunmaktadır. Bunlar; furo[2,3-d]pirimidin (26), furo[3,2-d]pirimidin (27) ve furo[3,4-d]pirimidin (28) bileşikleridir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9 Fuopirimidinlerin yapısal izomerleri

Furan ve pirimidin içeren bu heterohalkalı bileşiklerin sentezi için iki ayrı yöntem öne sürülmektedir. Bunlardan ilki; furan halkasından çıkılarak fuopirimidin eldesi iken ikincisi; pirimidin halkası üzerinde furan halkasının oluşturulmasıdır. Literatür araştırmaları sonucunda ikinci yöntemin daha çok tercih edildiği belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, yapı izomerleri arasında furo[2,3-d]pirimidin türevlerinin daha yüksek biyolojik etkinlik göstermeleri nedeni ile araştırmaların bu bileşik üzerinde yoğunlaştığı belirlenmiştir. Aşağıda fuopirimidin türevi bileşiklerin sentezine ait birkaç örnek verilmiştir.

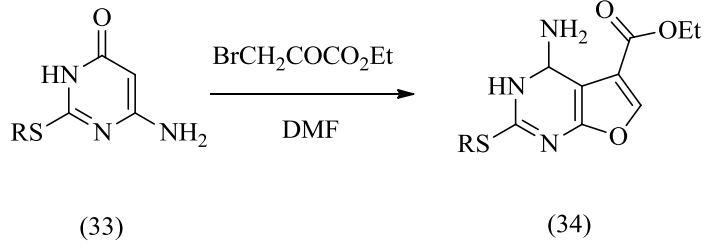
Furan halkasının başlangıç maddesi olarak kullanıldığı bir çalışmada, Wolfers ve arkadaşları (1973) bütürolakton türevi **(29)** ile diazometan **(30)**'nın katılma reaksiyonu sonucu 3-açilbütürolakton **(31)** elde etmiş ve bu üründen bir molekül su ayrılması ile hedef ürün furo[2,3-d]pirimidin **(32)** türevinin sentezini gerçekleştirmiştir (%25-30).



Şekil 2.10 Furo[2,3-d]pirimidin (32) türevi sentezi

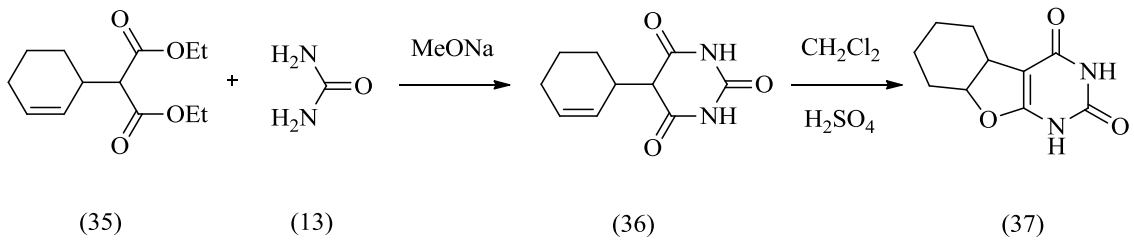
Başlangıç maddesi olarak pirimidin halkasının kullanıldığı ikinci yöntem esas alınarak gerçekleştirilen çalışmada ise, etil brompiruvat ile pirimidin türevinin **(33)** ılıman

koşullardaki kondenzasyon reaksiyonu sonucunda pirimidin halkası üzerinde furan halkası oluşturularak oldukça iyi verimlerde furo[2,3-d]pirimidin **(34)** sentezlenmiştir (Masevicius vd. 2009).



Şekil 2.11 Furo[2,3-d]pirimidin karboksilat bileşiklerinin (34) sentezi

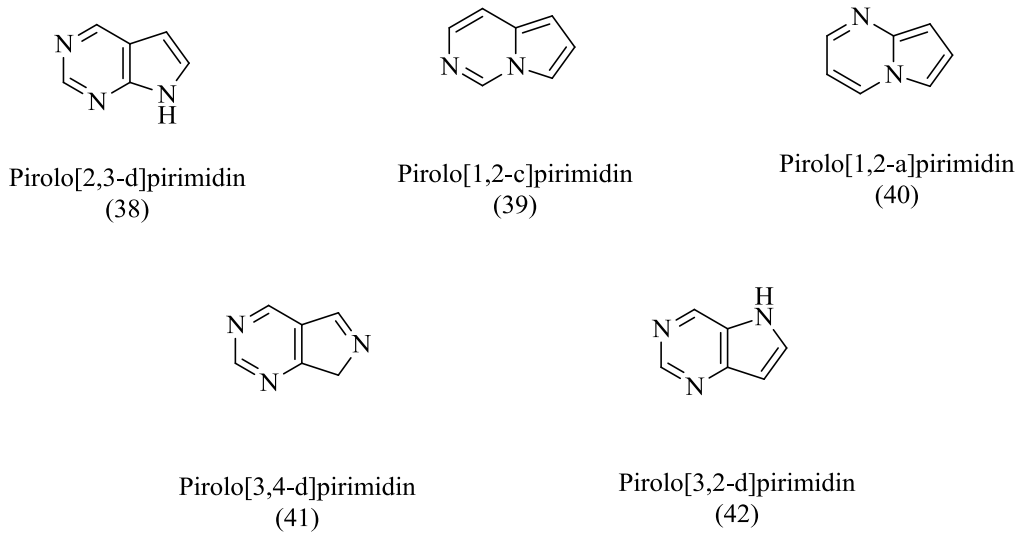
Fuopirimidinler ile ilgili grubumuz tarafından birtakım sentez çalışmaları yürütülmüş ve oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu doğrultuda, dietil-2-(2-sikloheksenil)malonat esteri **(35)** ile ürenin **(13)** güçlü bir baz olan MeONa ortamındaki reaksiyonu sonucu %78 verimle 5-(2-sikloheksenil)barbitürik asit **(36)** elde edilmiştir. Devam eden basamakta bu bileşiğin sülfürik asit ortamında gerçekleştirilen kondenzasyon reaksiyonu sonucu pirimidin halkası üzerinde furan yapısı oluşturularak hedef ürün furo[2,3-d]pirimidin **(37)** türevinin eldesi iyi verimlerle gerçekleştirilmiştir (Yalçın 2003).



Şekil 2.12 4b,5,6,7,8,8a-hekzahidrobenzofuro[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-dion (37) Sentezi

2.2.2 Pirolopirimidinler

Pirol ve pirimidin halkalarının farklı konumlarda kaynaşması ile iki halkalı pirimidin türevi olan pirolopirimidinler elde edilmektedir. Bu bileşiklerin de diğer heterohalkalı pirimidin türevlerinde olduğu gibi halka kaynaşma yerlerine göre farklı yapı izomerleri bulunmaktadır. Aşağıda bu bileşiklere ait yapı izomerleri görülmektedir (**Şekil 2.13**).

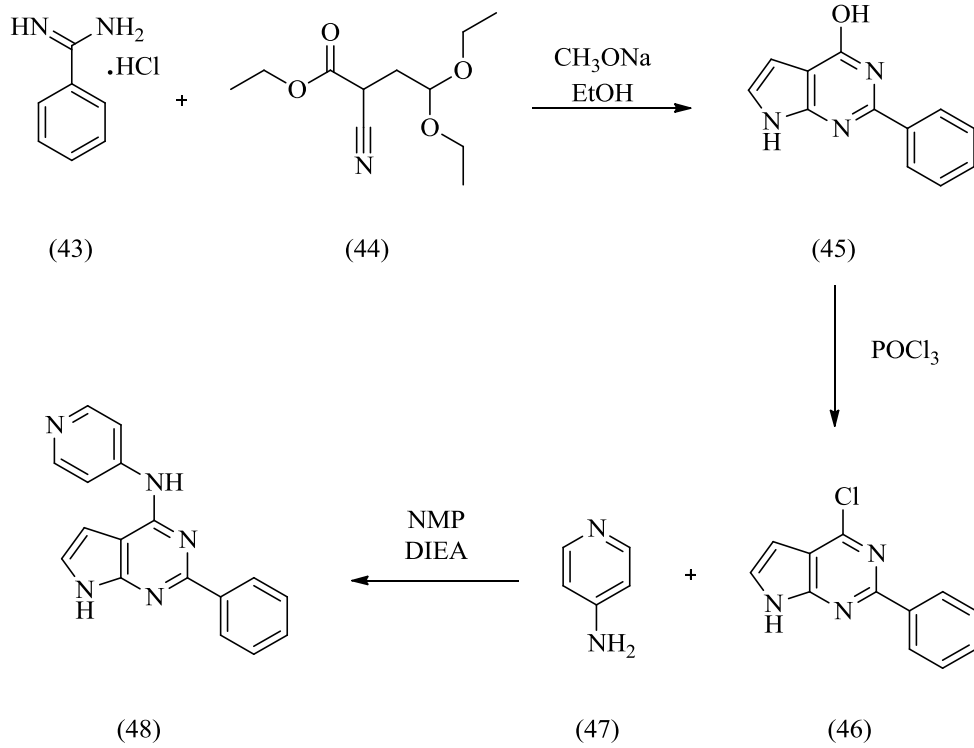


Şekil 2.13 Pirolopirimidinlerin yapısal izomerleri

Fuopirimidinler gibi pirolopirimidinlerin sentezi de iki ayrı yöntem ile gerçekleştirilmektedir. Pirol halkasından çıkılarak pirolopirimidinler elde edilebildiği gibi, pirimidin halkası üzerinde pirol halkası oluşturularak da pirolopirimidinlerin eldesi gerçekleştirilmektedir. Pirolopirimidinlerin sentezine ait bazı çalışmalar aşağıda verilmiştir.

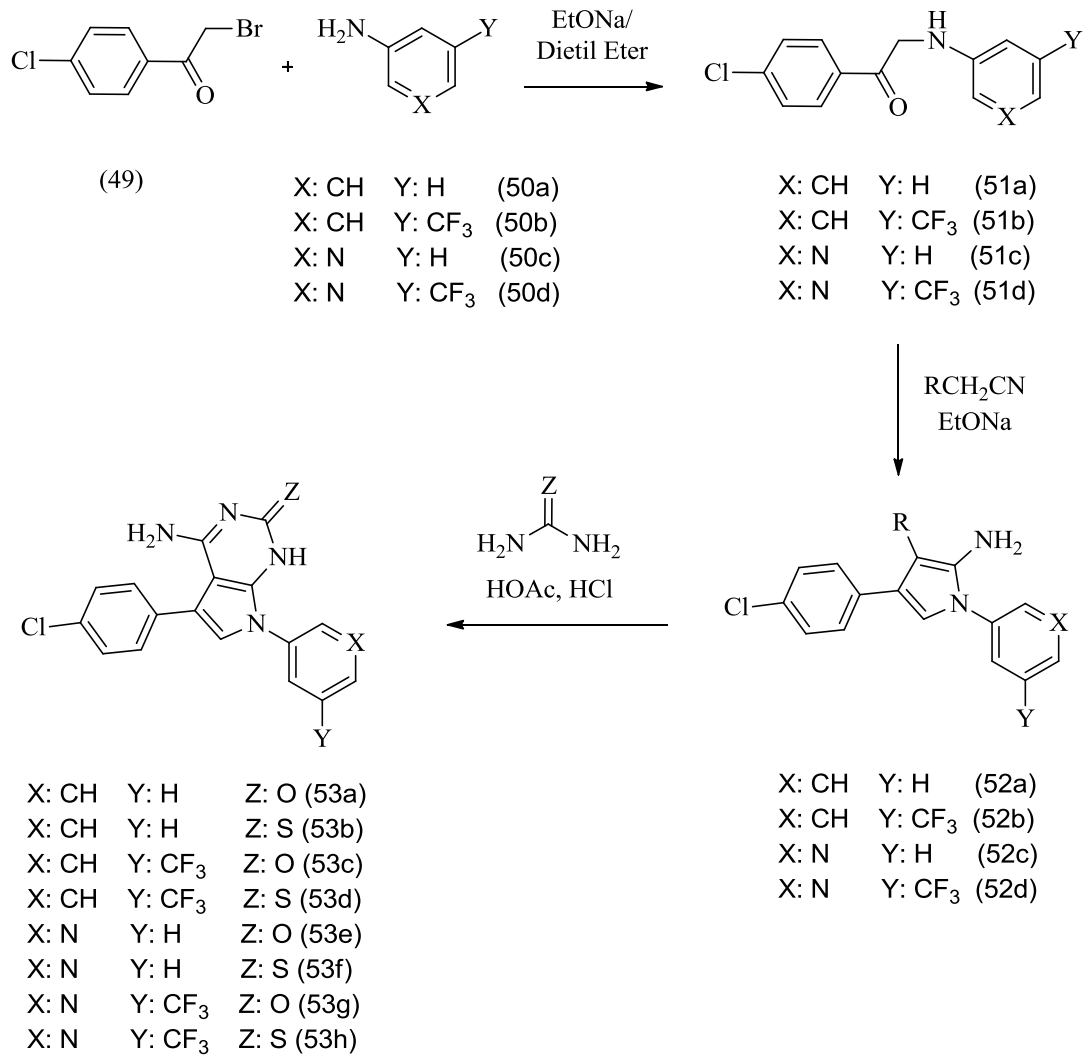
Pirolopirimidinlerin sentezi üzerine yapılan bir çalışmada, benamidin hidroklorür (**43**) ve etil-2-siyano-4,4-dibütoksibütirat (**44**)'ın halkalaşma reaksiyonu ile 2-fenil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-ol (**45**) sentezlemiş ve bu bileşiğin fosforoksiklorür ile yer değiştirme reaksiyonu sonucu 4-klor-2-fenil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin (**46**) elde etmiştir. Daha sonra bu bileşiğin 4-aminopiridin (**47**), N,N'-diizopropiletilamin ve N-

metil-2-pirolidon ile reaksiyonu sonucunda 2-fenil-N-(piridin-4-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amin **(48)** bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Sundee vd. 2004).



Şekil 2.14 2-fenil-N-(piridin-4-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-amin **(48)** sentezi

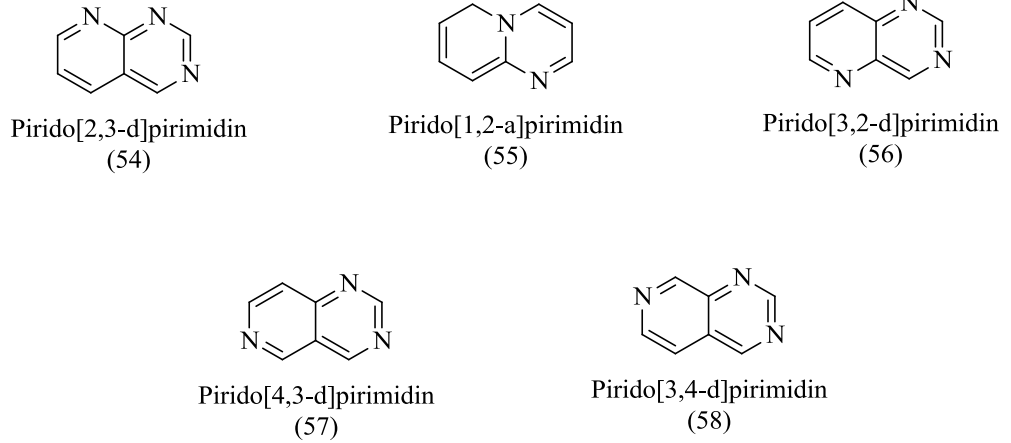
Başka bir çalışmada ise antiinflamatuvar etkinliği bulunan pirololo[2,3-d]pirimidin türevleri % 82 verim ile sentezlenmiştir. İlk olarak 2-brom-1-(4-klorfenil)etanon **(49)** bileşiğinin 3-triflormetil anilin ya da 3-amino piridin **(50)** kullanarak dietil eter içindeki reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bileşiğin **(51)** malononitril ve etil siyanoasetat ile sodyum etoksit içindeki reaksiyonu sonucunda pirol türevi **(52)** sentezlenmiştir. Elde edilen pirol türevinin üre ya da tiyoüre ile asetik asit-HCl içindeki reaksiyonu sonucunda hedef ürün pirololo[2,3-d]pirimidin **(53)** bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Sarg vd. 2015).



Şekil 2.15 Pirolo[2,3-d]pirimidin bileşiğinin (53) sentezi

2.2.3 Piridopirimidinler

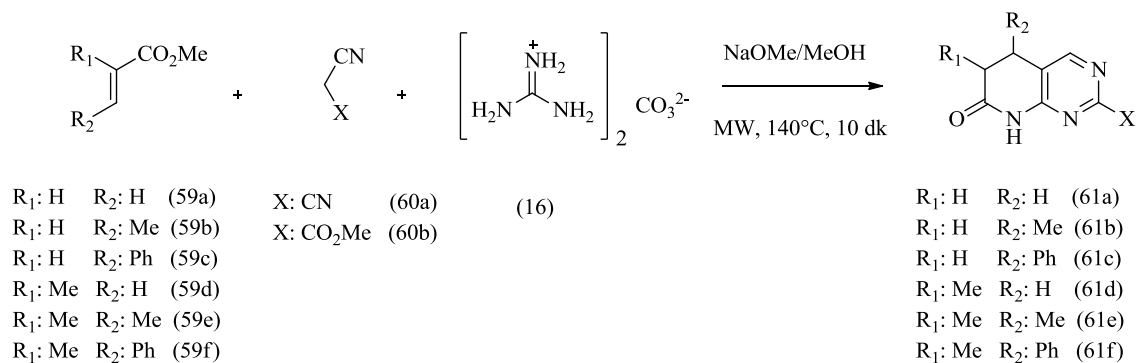
Piridin ve pirimidin halkalarının kaynaşması ile bir diğer heterohalkalı pirimidin türevidir. Bu bileşiklerin kaynaşma bölgelerindeki farklılıklar ile elde edilen yapı izomerleri aşağıda gösterilmektedir (Şekil 2.16).



Şekil 2.16 Piridopirimidin yapı izomerleri

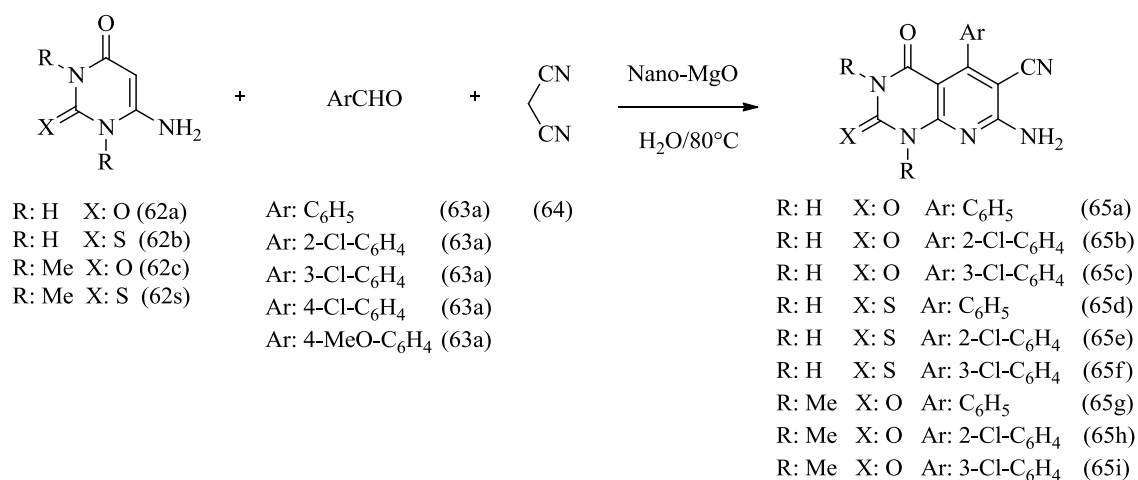
Diğer pirimidin türevi heterohalkalı bileşiklerde olduğu gibi piridopirimidinlerin sentezi için de iki ayrı yöntem bulunmaktadır. Bunlardan ilki piridin halkasından çıkılarak pirido pirimidinlerin eldesi iken, ikincisi pirimidin halkası üzerinde pirol halkası oluşturmaktır. Literatür araştırmaları sonucunda ikinci yöntemin daha çok tercih edildiği gözlemlenmiştir. Bu bileşiklerin diğer türevlerden daha öne çıkmasının sebebi, biyolojik etkinliği bulunan kinolon türevi bileşiklere benzerlikleridir. Bu nedenle sentezlerine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır, bu çalışmalara ait birkaç örnek aşağıda verilmiştir.

Klasik senteze önemli bir alternatif olan mikrodalga enerjisinden yararlanılarak gerçekleştirilen çalışmada, α,β - doymamış esterler **(59)** metil siyanoasetat **(60)** ve guanidin karbonat tuzu **(16)**'nın bazik ortamda yürütülen kondenzasyon reaksiyonu sonucunda hedeflenen pirido[2,3-d]pirimidin türevinin **(61)** sentezi 10 dk gibi oldukça kısa bir sürede başarılı şekilde gerçekleştirilmiştir (Borrell vd. 2003).



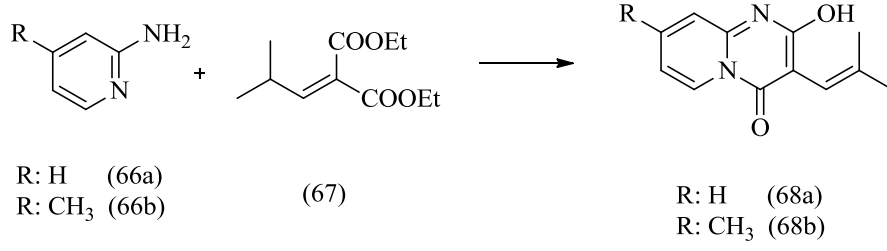
Şekil 2.17 Pirido[2,3-d]pirimidin bileşiğinin sentezi

Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada, farklı sübstitüentler içeren 6-aminourasil türevleri **(62)** ile aril aldehytler **(63)** ve malonanitril'in **(64)** MgO nanokristalleri ile reaksiyonu sonucunda yüksek verimlerde (% 84-96) pirido[2,3-d]pirimidin **(65)** türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Amaneh ve Masoud 2015).



Şekil 2.18 Farklı sübstitüentler içeren pirido[2,3-d]pirimidin (65) türevlerinin sentezi

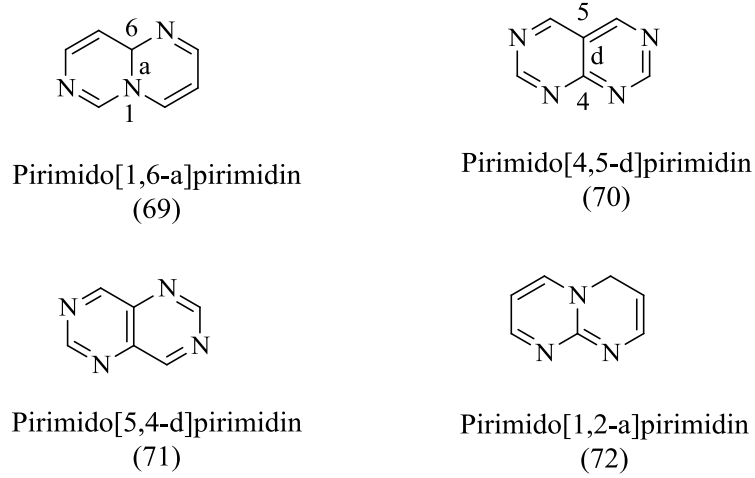
Güllü ve Utley (1999) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise, 2-aminopiridin **(66)** ve dietil izopropilmetilen malonat esteri **(67)** ile halkalaşma reaksiyonu sonucu 4H-pirido[1,2-a]pirimidin türevi **(68)** sentezi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.19 4H-pirido[1,2-a]pirimidin (68) türevlerinin sentezi

2.2.4 Pirimidopirimidinler

Pirimidopirimidinler; iki pirimidin halkasının birbirlerine göre farklı konumlardan kaynaşması sonucunda meydana gelen heterohalkalı pirimidin sınıfının bir üyesidir. Kaynaşma yerlerindeki farklılıklar sonucunda literatürde dört farklı yapı izomeri bulunmaktadır (Şekil 2.20).



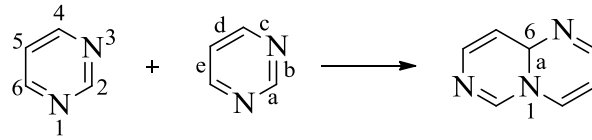
Şekil 2.20 Pirimidopirimidinlerin yapısal izomerleri

Pirimidopirimidinlerin adlandırılmasında kullanılan yöntem aşağıda verilmiştir.

a. En fazla heteroatomu bulunduran halka temel alınır. Halkadaki heteroatom sayıları aynı ise halka büyüklüğüne bakılır ve büyük olan halka esas alınır.

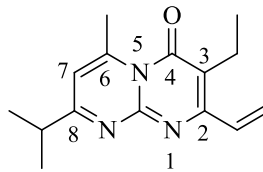
- b. Kaynaşmış halkalar ayrı ayrı değerlendirilir. Temel halka bağları harflerle numaralandırılırken, diğer halka atomları ise rakamlarla numaralandırılır ve kaynaşma yerlerinin en küçük numara ya da harf almasına dikkat edilir.
- c. Kaynaşma yerlerinin belirlenmesi, temel halkanın küçük harf yönünden başlanarak büyük harf yönüne takibi ile sağlanır.
- d. Pirimidopirimidin halkası üzerindeki sübstitüenler, halkalar ortak düşünülüp temel halkada ki en uygun heteroatom üzerinden başlanarak numaralandırılması ile belirlenir (Özyavaş 2009).

Örnek 1. Kaynaşma yerlerinin belirlenmesi



Şekil 2.21 Pirimido[1,6-a]pirimidin

Örnek 2. Halka üzerinde bulunan sübstitüent yerlerinin belirlenmesi



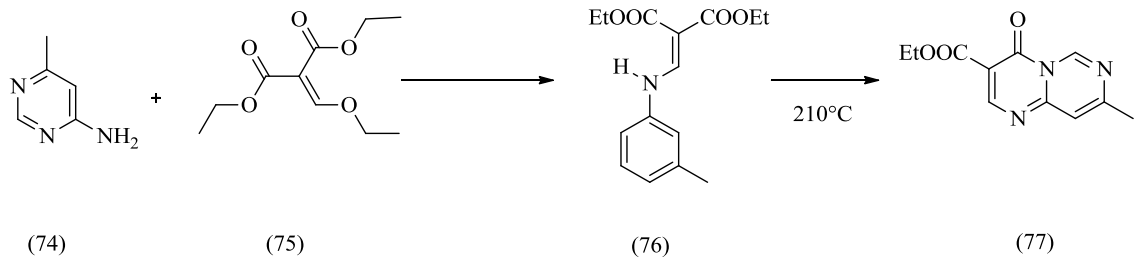
(73)

Şekil 2.22 3-etil-8-izopropil-6-metil-2-vinil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on (73)

Yapılan literatür araştırmaları sonucunda, pirimidopirimidinlerin biyolojik etkinliklerinin oldukça yüksek olduğu, özellikle antiviral, antibakteriyel, anti-kanser, anti-HIV, anti-alerjik ve anti tümör gibi etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Tüm bu özelliklerinden ötürü bu halka sistemine sahip moleküllerin sentezine olan ilgi her geçen gün artmaktadır. Aşağıda bu bileşiklerin ve yapı izomerlerinin sentezine yönelik gerçekleştirilen çalışmalara yer verilmiştir.

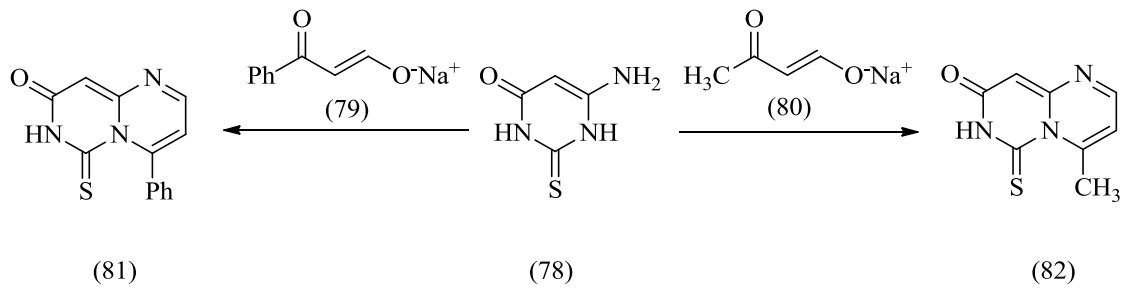
2.2.4.1 Pirimido[1,6-a]pirimidinler

Pirimidopirimidin sınıfının ilk üyesi olan pirimido[1,6-a]pirimidin türevlerinin sentezi üzerine yapılan bir çalışmada, ilk olarak 4-aminopirimidin türevleri **(74)** ile dietil etoksimetilenmalonatın **(75)** katılma basamağı üzerinden aktif malonat bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir **(76)**. Elde edilen bu ara yapının yüksek sıcaklıkta ısıtılması sonucunda molekül içi halkalaşma reaksiyonu ile hedeflenen pirimido[1,6-a]pirimidin türevleri **(77)** sentezlenmiştir (Matsumoto vd. 1980).



Şekil 2.23 Pirimido[1,6-a]pirimidin türevlerinin **(77)** sentezi

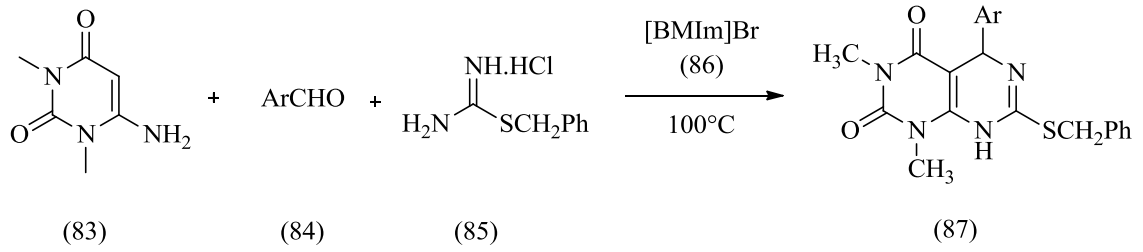
Pirimido[1,6-a]pirimidin türevi bileşiklerin sentezi ve biyolojik aktiflikleri üzerine yapılan bir diğer çalışmada ise, 6-aminotiyourasil **(78)** bileşiğinden yola çıkılmıştır. Asiklik ketonların sodyum tuzları **(79, 80)** ile piperidin asetat ve asetik asit içinde gerçekleştirilen reaksiyonu sonucunda 4-metil-6-tiyokso-6,7-dihidro-8H-pirimido[1,6-a]pirimidin-8-on **(82)** ve 4-fenil-6-tiyokso-6,7-dihidro-8H-pirimido[1,6-a]pirimidin-8-on **(81)** bileşikleri elde edilmiştir (Osama vd. 2012).



Şekil 2.24 Pirimido[1,6-a]pirimidin-8-on bileşiklerinin **(81, 82)** sentezi

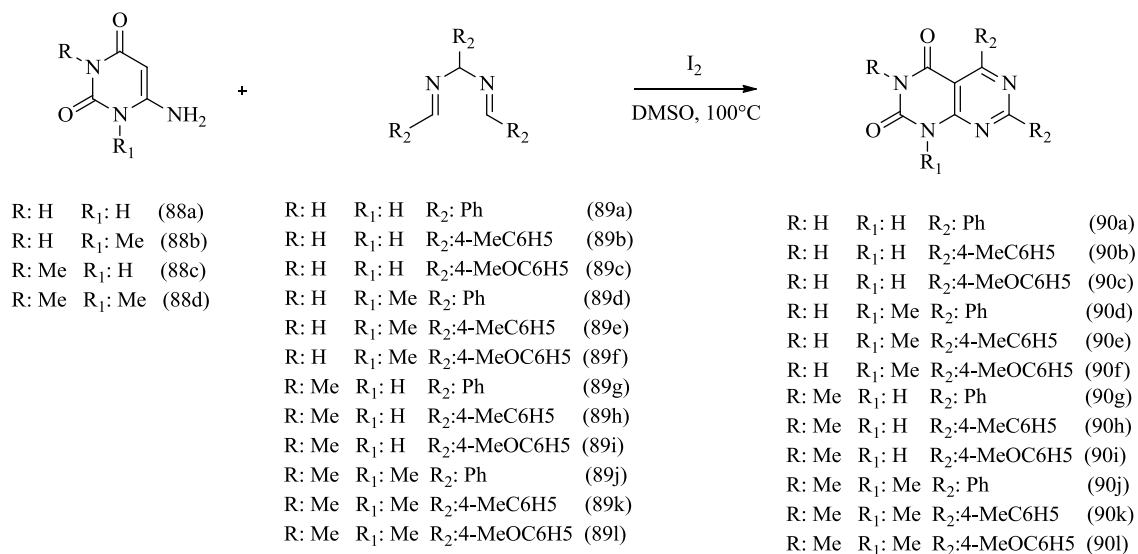
2.2.4.2 Pirimido[4,5-d]pirimidinler

Pirimidopirimidin bileşikleri arasında, üzerinde en çok araştırmanın yapıldığı izomeri pirimido[4,5-d]pirimidinlerdir. Bunun en önemli sebebi olarak yüksek biyolojik etkinliğe sahip olmaları gösterilmektedir. Yürütülen çalışmalardan birkaçına burada örnek verilmiştir. Bunlardan bir tanesi; çözücüsüz ortamda 6-amino-1,3-dimetilurasil **(83)**, aromatik aldehit **(84)** ve 2-benzilizotiyoüre. HBr tuzunun **(85)** 1-bütill-3-metilimidazolyum bromür ([BMIm]Br) **(86)** iyonik sıvı ortamında tek basamakta gerçekleştirilen termal reaksiyonları sonucunda pirimido[4,5-d]pirimidin **(87)** bileşikleri elde edilmiştir (Ayoob ve Seyyedeh 2013).



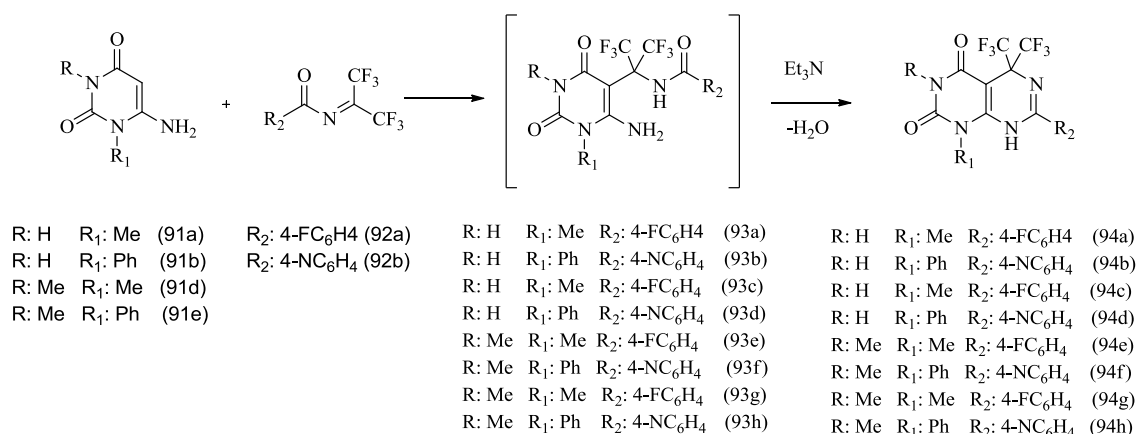
Şekil 2.25 Pirimido[4,5-d]pirimidin türevlerinin (87) sentezi

Pirimido[4,5-d]pirimidinlerin eldesi için katalizör varlığında gerçekleştirilen bir çalışmada, 6-aminopirimidin-2,4(1H,3H)-dion ve 6-amino-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-dion bileşiklerinin **(88)** N,N'-bis(arilmetiliden)arilmetan **(89)** bileşiklerinin iyot katalizörlüğündeki kondenzasyon reaksiyonu ile pirimido[4,5-d]pirimidin-2,4-dion **(90)** türevleri sentezlenmiştir (Firouz vd. 2014).



Şekil 2.26 Pirimido[4,5-d]pirimidin-2,4-dion türevlerinin (90) sentezi

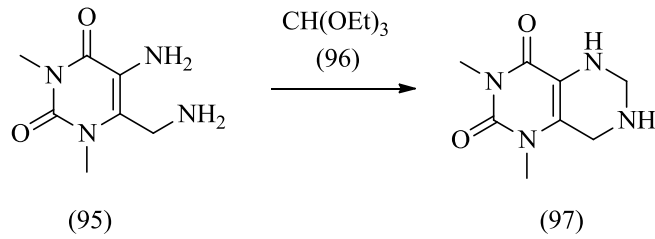
Yakın dönemde pirimido[4,5-d]pirimidin türevi bileşiklerin sentezi ve antibakteriyel, antifungal etkinlikleri ile ilgili yapılan bir çalışmada, farklı süstitüentler içeren urasil türevinin (91), N-açilimin türevleriyle (92) reaksiyonundan ilk aşamada monohalkalı ara ürün (93) elde edilmiştir. Devam eden basamalta bu bileşiğin trietilamin varlığında halkalaşma reaksiyonu denenmiş ve sonucunda %70-93 verimlerle pirimido[4,5-d]pirimidin (94) bileşikleri sentezlenmiştir (Alexey vd. 2016).



Şekil 2.27 Farklı süstitüentler içeren pirimido[4,5-d]pirimidin türevlerinin (94) sentezi

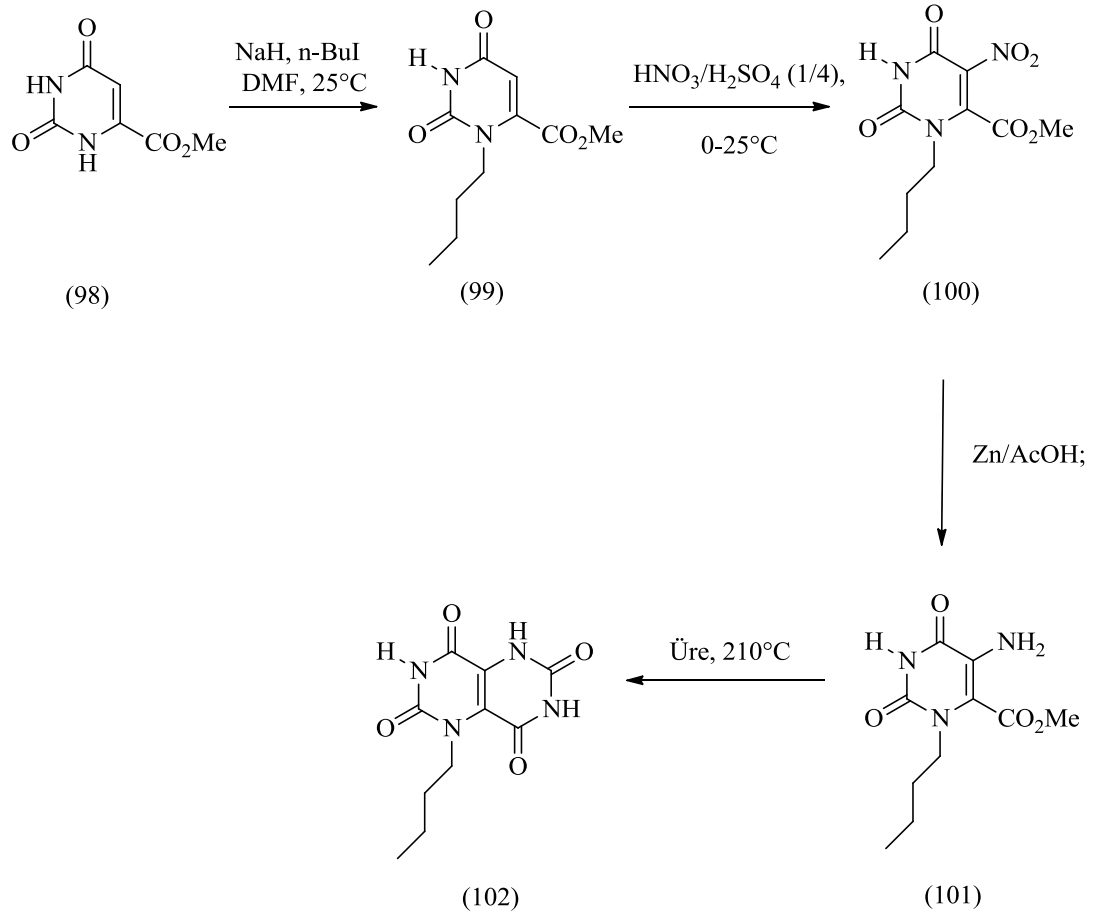
2.2.4.3 Pirimido[5,4-d]pirimidinler

Pirimido[5,4-d]pirimidin sentezine yönelik yapılan bir çalışmada, 5-aminopirimidin türevi **(95)** ve trietil ortoformat **(96)** bileşiğinin reaksiyonu sonucunda heterohalkalı pirimidin türevi olan hedef ürünün **(97)** eldesi iyi verimler ile gerçekleştirilmiştir (Hirato vd. 1981).



Şekil 2.28 Pirimido[5,4-d]pirimidin (97) sentezi

Metil-2,6-diokso-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-karboksilat **(98)** bileşiğinden çıkılarak, önce kuvvetli baz NaH ve n-BuI ile reaksiyonundan katılma ürünü **(99)** elde edilmiştir. Bu bileşiğin kuvvetli asit ortamındaki reaksiyonu sonucunda nitro grubu içeren pirimidin türevi **(100)** sentezlenmiştir. Devam eden basamakta ilk olarak Zn/AcOH ile indirgeme ürünü **(101)** ve ardından üre ile reaksiyonları sonucunda %30 verimle pirimido[5,4-d]pirimidinlerin **(102)** sentezi gerçekleştirilmiştir (Xianhai vd. 2012).



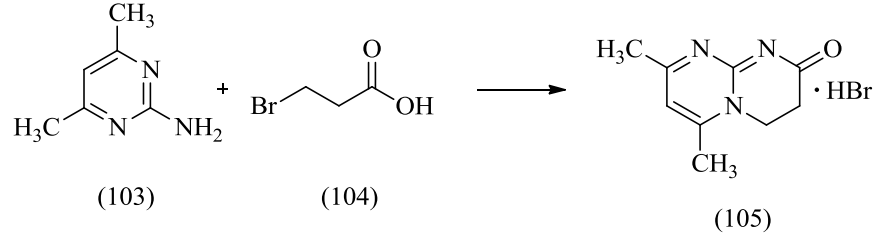
Şekil 2.29 Pirimido[5,4-d]pirimidin türevlerinin (102) sentezi

2.2.4.4 Pirimido[1,2-a]pirimidinler

Pirimidopirimidin bileşiklerinin yapı izomerleri arasında son sınıf olan pirimido[1,2-a]pirimidinler, üzerinde sınırlı sayıda çalışmanın yapıldığı bir gruptur. Aşağıda sentezi gerçekleştirilmiş olan pirimido[1,2-a]pirimidin türevlerinden bir kısmına ait örnekler bulunmaktadır.

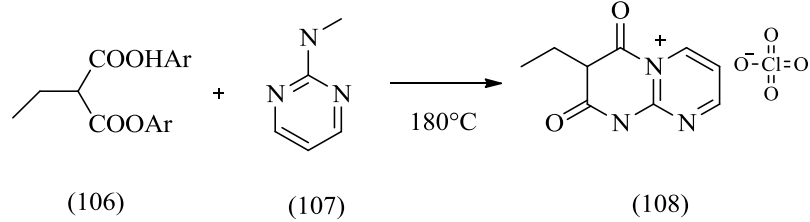
Literatürde pirimido[1,2-a]pirimidinlerin sentezi ile ilgili ilk çalışma Hurd ve Hayao (1955) tarafından yapılmıştır. 2-Amino-4,6-dimetilpirimidin (**103**) ve 3-brompropionik asidin (**104**) termal reaksiyonu sonucu, 3,4-dihidro-6,8-dimetilpirimido[1,2-a]pirimidin-

2-on HBr tuzu (**105**) halinde %32 verimle pirimido[1,2-a]pirimidinlerin ilk örnek bileşiği olarak sentezlenmiştir.



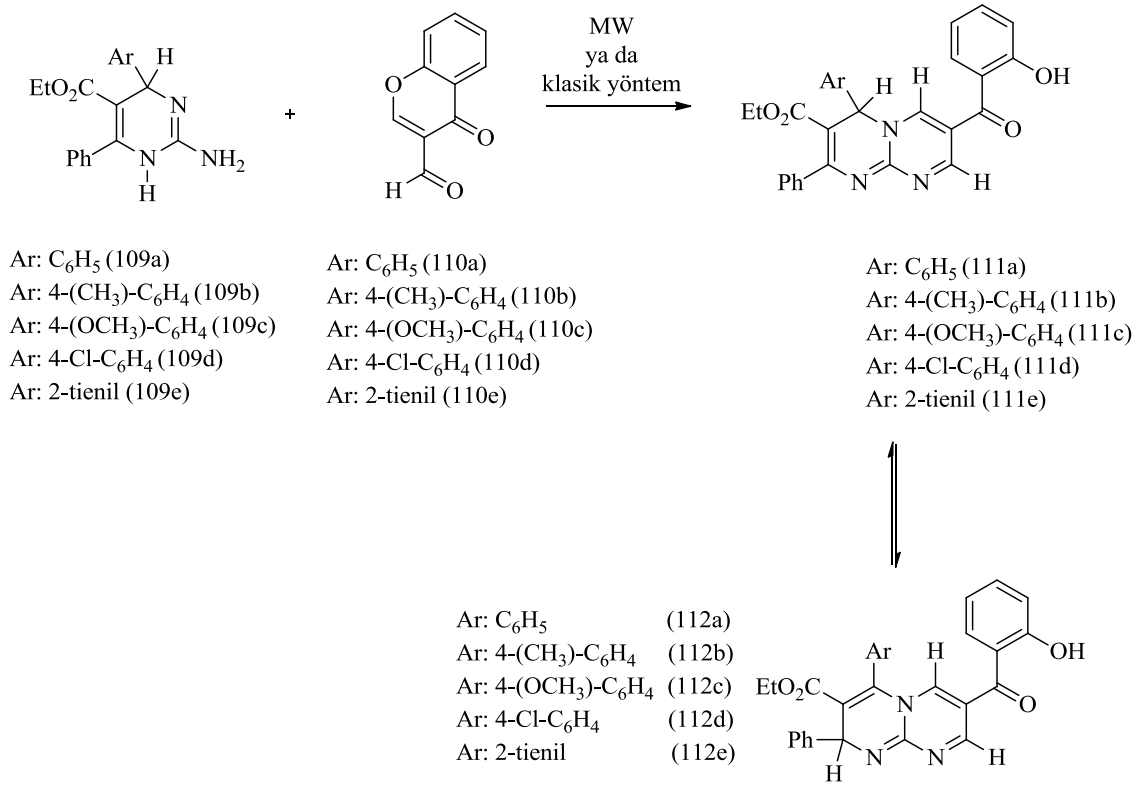
Şekil 2.30 3,4-dihidro-6,8-dimetilpirimido[1,2-a]pirimidin-2-on HBr (**105**) tuzu

Bir diğer çalışmada, 2,4,6-triklorfenol içeren malonat türevi (**106**) ile pirimidin türevinin (**107**) yüksek sıcaklıkta tek basamakta gerçekleşen halkalaşma reaksiyonu sonucunda pirimido[1,2a-]pirimidin türevinin (**108**) sentezi % 60 gibi iyi bir verim ile gerçekleştirmiştir (Kappe 1991).



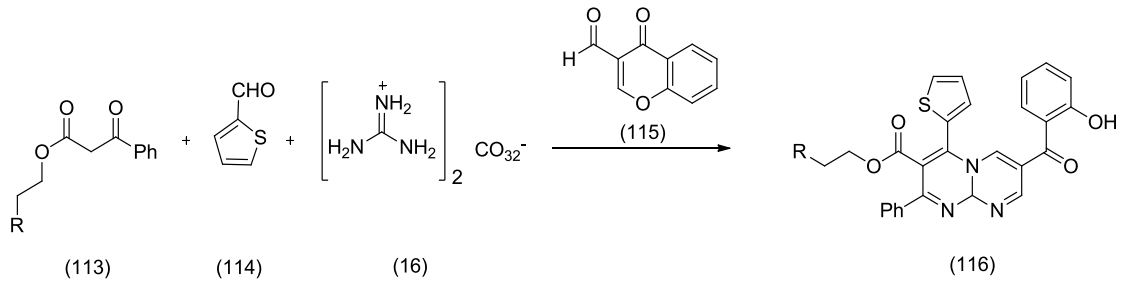
Şekil 2.31 3-etil-1-metil-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-5-yum perklorat (**108**) sentezi

Klasik ısıtma yöntemine paralel olarak mikrodalga enerjisi kullanılarak gerçekleştirilen çalışmada 2-amino-4-aril-1,4-dihidro-6-fenilpirimidin-5-karboksilat (**109**) ve 3-formilkromon (**110**)'un etanol içindeki reaksiyonu ile pirimido[1,2-a]pirimidin türevleri (**111**, **112**) sentezlenmiştir. Klasik yöntem ile % 60-80 arasında verimler elde ederken, mikrodalga yöntemi ile % 95'lere varan oldukça iyi verimlerle hedef ürünler elde edilmiştir (Jean Jacques vd. 2001).



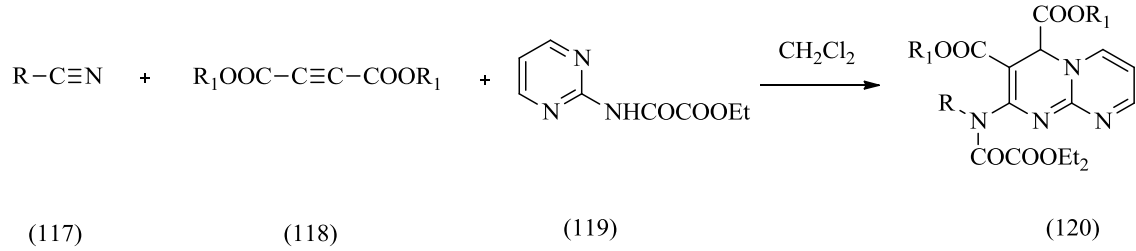
Şekil 2.32 Pirimido[1,2-a]pirimidin (112) sentezi

Halka üzerinde değişik süstitüentlerin bulunduğu pirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerinin sentezi ile ilgili yapılan bir çalışmada, süstitüe β -keto-esteri (**113**), tiyofen-2-karboksaldehit (**114**) ve guanidin karbonat tuzunun (**16**) 3-formilkromon (**115**) ile kondenzasyon reaksiyonu sonucunda pirimido[1,2-a]pirimidin (**116**) türevleri sentezlenmiştir (Wyatt vd. 2006).



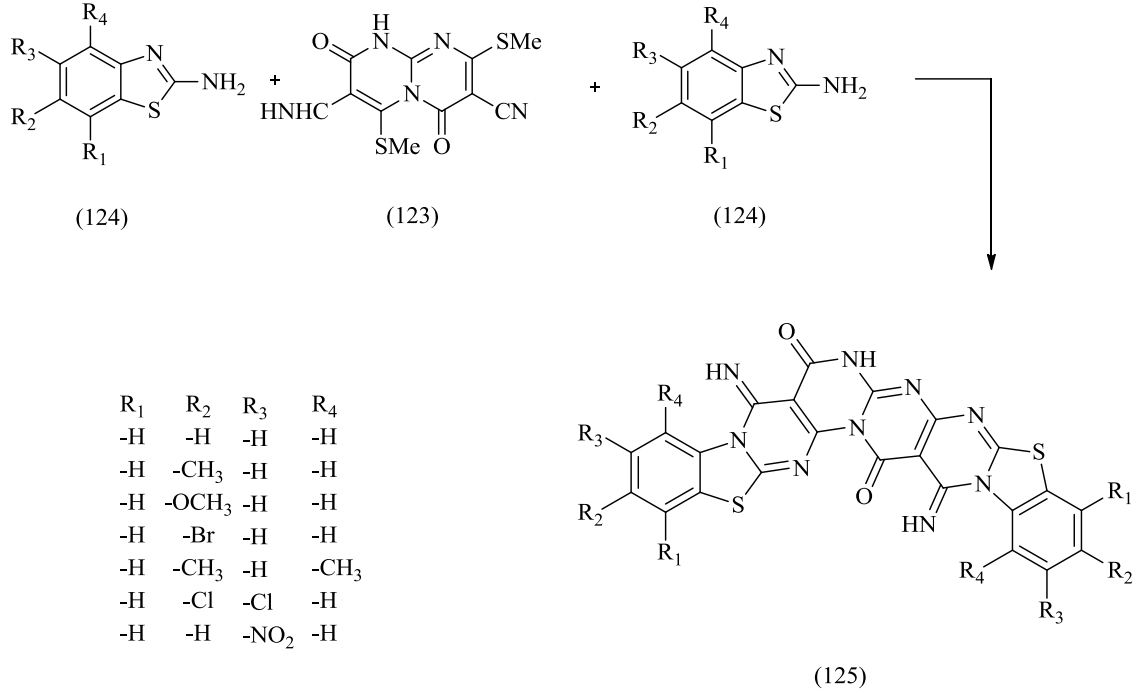
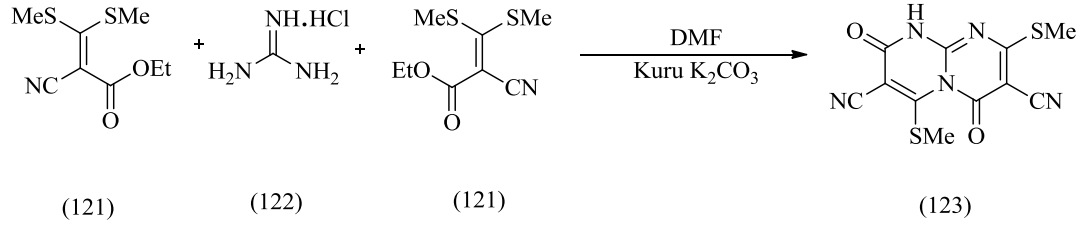
Şekil 2.33 Pirimido[1,2-a]pirimidin türevlerinin (116) sentezi

Pirimidopirimidin bileşiklerinin sentezinde mikrodalga enerjisi yaygın şekilde kullanılmaktadır. Buna bir örnek olarak izonitril **(117)** türevlerinin farklı sübstitüentler içeren dialkil asetilenkarbonoksilat **(118)** ile amitlerin **(119)** kuru diklormetan içindeki kondenzasyon reaksiyonları verilebilir. Reaksiyonlar sonucunda %72 gibi yüksek bir verimle hedef ürün **(120)** sentezlenmiştir (Adib vd. 2007).



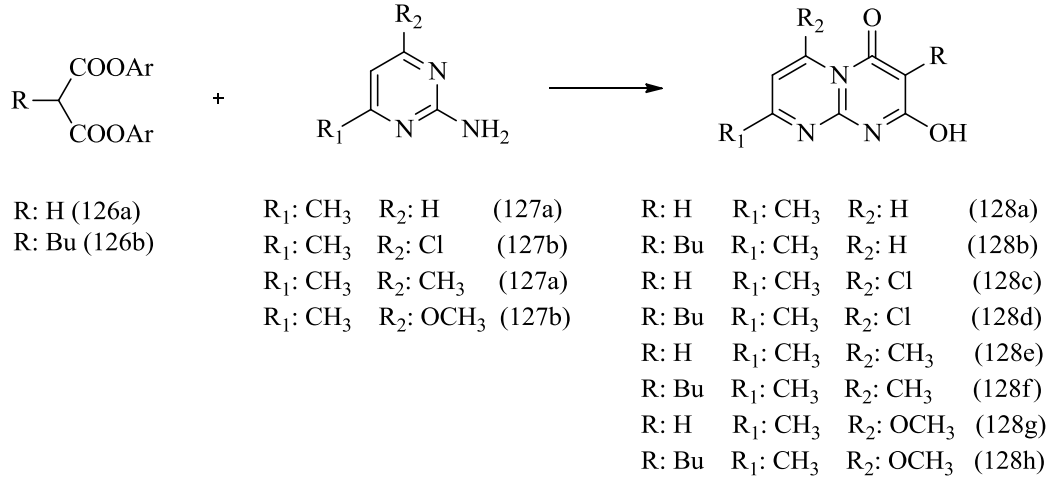
Şekil 2.34 Pirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerinin (120) sentezi

Yakın bir zamanda gerçekleştirilmiş bir başka çalışmada, guanidin hidroklorürden **(122)** çıkılarak etil 2-siyano-3,3-bis(metiltiyo)akrilat **(121)** ile reaksiyonu sonucu pirimido[1,2-a]pirimidin türevi **(123)** bileşikler sentezlenmiş ve çalışmanın devamında elde edilen ürünün 2-amino benzotiazol **(124)** türevleri ile kondenzasyon reaksiyonundan biyolojik olarak aktiflik gösteren ürünler **(125)** elde edilmiştir (Balasaheb vd. 2015)



Şekil 2.35 Pirimido[1,2-a]pirimidin türevlerinin (125) sentezi

Son olarak pirimidopirimidin türevlerinin sentezine ilişkin bir başka çalışmada, farklı 2-aminopirimidin türevleri (127) ile 2,4,6-triklorfenol içeren malonat esterlerinin (126) ılıman koşullar altında gerçekleştirilen halkalaşma reaksiyonları sonucunda % 41-82 arasındaki verimlerle pirimido[1,2-a]pirimidin (128) türevi bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Güllü 2010).

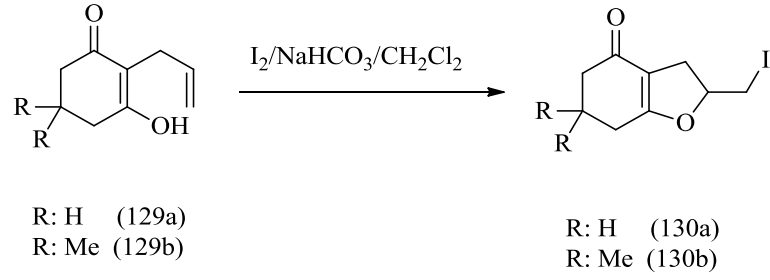


Şekil 2.36 Pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on (128) sentezi

2.2.5 Fuopirimidopirimidinler

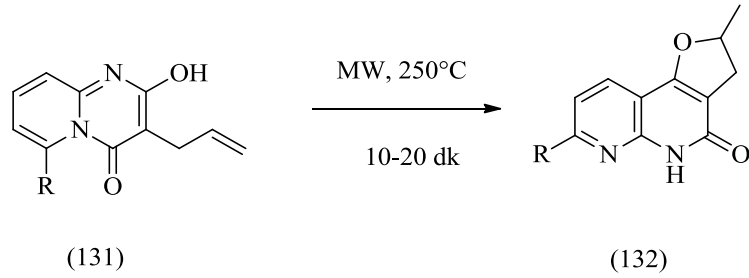
Bu tez çalışmasında pirimido[1,2-a]pirimidin türevlerinin uygun reaktifler varlığında yan zincir üzerinde furo halkasının oluşturulması ve bu şekilde fuopirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerinin sentezi amaçlanmıştır. Literatürde yapılan araştırmalarda, tez çalışmasında hedeflendiği gibi yan zincirde bulunan alkenil ve hidroksil gruplarının halkalaşması ile yapısında bir oksijen atomu içeren beş üyeli heteroaromatik bileşik furan halkasının oluşturulduğu bilinmektedir. Pirel ve tiyofen de furan ile birlikte beş üyeli aromatik heterosiklik grubuna aittir. Ancak furan molekülündeki oksijen daha elektronegatif olduğundan diğer yapılara göre halkadaki rezonans enerjisi daha düşüktür yani daha az aromatiktir. Bundan dolayı furan molekülü daha kolay reaksiyon verebilme eğilimindedir. Bu nedenle de özellikle ilaç kimyasında büyük yapıli moleküllerin sentezinde biyolojik etkinlik için kullanılmaktadır. Aşağıda sentezi gerçekleştirilmiş olan furan halkası oluşumuna ait birkaç örnek bulunmaktadır.

Farklı süstitüentler içeren alkenil-β-dikarbonil bileşiklerinin **(129)** kullanıldığı bir çalışmada, iyot varlığında termal koşullarla gerçekleştirilen reaksiyonu sonucunda furo halkası içeren bileşikler **(130)** % 85'e varan verimlerle elde edilmiştir (Ferraz vd. 2001).



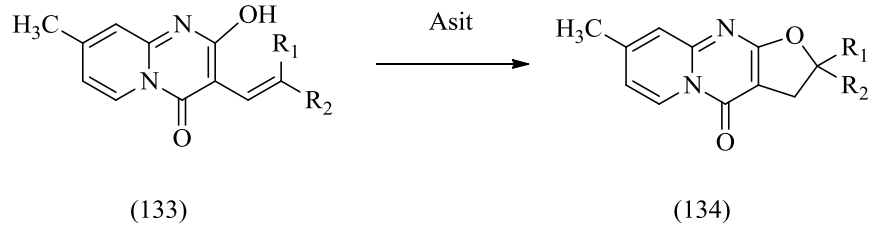
Şekil 2.37 2-(iyodometil)-2,3,6,7-tetrahydrobenzofuran-4(5H)-on bileşiklerinin sentezi

Fuopirimidopirimidin bileşiklerinin sentezine örnek teşkil edecek bir çalışma olan furo[3,2-c]-1,8-naftiridinlerin eldesi **(132)**, ilk kez grubumuz tarafından mikro dalga yöntemi kullanılarak termal reaksiyon şartları altında % 75-94 arasındaki verimlerle gerçekleştirilmiştir (Güllü ve Yiğit, 2011).



Şekil 2.38 Furo[3,2-c]-1,8-naftiridinlerin (132) sentezi

Bir başka çalışmada ise, 3-alkenilprido[1,2-a]pirimidinlerin **(133)**, furo[2,3-d]prido[1,2-a]pirimidinlere **(134)** dönüştürülmesi incelenmiş ve kuvvetli asitler varlığında ılıman koşullardaki reaksiyonları sonucunda furo halkası ihtiva eden hedef ürünler çok yüksek verimlerle sentezlenmiştir (Utley vd. 1999).

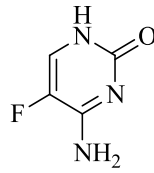


Şekil 2.39 Furo[2,3-d]prido[1,2-a]pirimidinlerin (134) sentezi

2.3 Biyolojik Etkinliğe Sahip Pirimidin Türevi Bileşikler

İnsan yaşamı için oldukça önemli doğal bileşiklerin yapısında bulunan veya bu yapılara benzerlik gösteren pirimidin türevi bileşiklerin biyolojik aktivite gösterdiği yapılan çalışmalar sonucunda belirlenmiştir. Özellikle değişik halka sistemleri ile kaynaşmış türevlerinin farklı hastalıkların tedavisinde etkin şekilde kullanılmalarından ötürü bu bileşiklerin türevlendirilmesi ve sentezi oldukça önem taşımaktadır. Bu bölümde, piyasada hali hazırda kullanılmakta olan farklı pirimidin ve pirimidopirimidin halkası içeren türevlerin örneklerine yer verilmiştir.

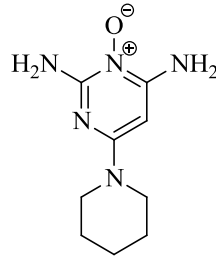
Duschinsky vd. (1957) tarafından yapılan bir çalışma ile sentezlenen 5-Flusitozin (**135**) anti tümör tedavisinde kullanılmak üzere sentezlenmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalar ile (1963) antifungal etkinliği olduğu belirlenmiş ve mantar tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (1972).



(135)

Şekil 2.40 4-Amino-5-floropirimidin-2-(1-H)-on (5-Flusitozin) (135)

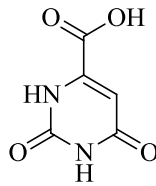
Minoksidil (**136**), ilk olarak ülser tedavisinde kullanılmak üzere 1950’li yılların sonunda sentezlenmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda vazodilatör etkinliğe sahip olduğu belirlenmiş ve kellik tedavinde kullanılmaya başlanmıştır (Upjohn 1963).



(136)

Şekil 2.41 2,6-diamino-4-(piperidin-1-il)pirimidin-1-oksit (Minoksidil) (136)

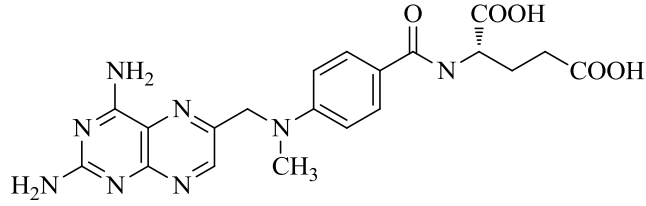
Orotik asit (**137**) ilk olarak Biscaro ve Belloni tarafından süttten izole edilerek elde edilmiştir. Önceleri B13 vitamini olarak bilinen bu bileşiğin literatür araştırmalarında vitamin olarak kabul edilmediği ve kan kolesterol seviyesini düşürücü etkisi olduğu belirlenmiştir. Karaciğer sorunlarını ve erken yaşlanmayı önlediği, ayrıca multipl skleroz (MS) tedavisine yardımcı olduğu bilinmektedir (1990).



(137)

Şekil 2.42 1,2,3,6-Tetrahidro-2,6-dioksiipirimidin-4-karboksilik asit (Orotik asit) (137)

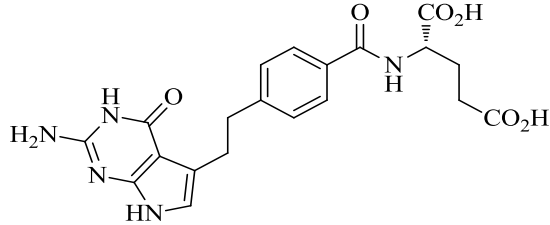
Pirimidopirimidin halkasına sahip Metotreksat (**138**), folik asit antimetaboliti olarak etki gösteren antineoplastik bir ilaçtır. 1947 yılında keşfedilen ve önceleri kanser tedavisinde kullanılan bu bileşiğin, sedef hastalığının tedavisinde de etkili olduğu görülmüş ve günümüzde iltihaplı eklem romatizmasının tedavisinde çok yaygın olarak kullanılmaktadır.



(138)

Şekil 2.43 (2S)-2-[(4-{[(2,4-Diaminopiteridin-6-il)metil](metil)-amino}benzoil)amino] pentandioik asit (Metotreksat) (138)

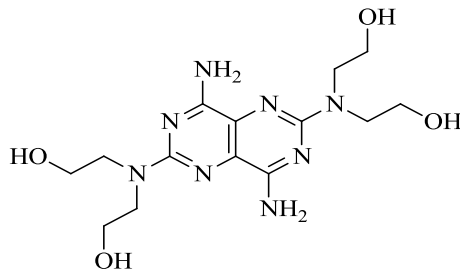
Piyasada Alimta ismi ile satılan, pirolopirimidin yapısındaki Pemetrekset **(139)** antikanser etkiye sahiptir ve Malign plevral mezotelyoma ile akciğer kanseri tedavisinde kullanılmaktadır (Edward 2004).



(139)

Şekil 2.44 (S)-2-(4-(2-(2-amino-4-okso-4,7-dihidro-3H-pirol[2,3-d]pirimidin-5-yl)etil) benzamido) pentandioik asit (Pemetrekset) (139)

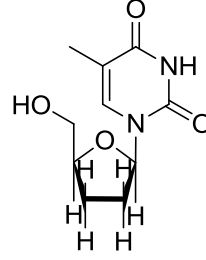
Dipridamol **(140)** ise, pirimidopirimidin türevi bir bileşiktir. Vasodilatör ve antiplatelet ilaçların yapısında bulunur. Eczanelerde prisentin, kardisent, tromboliz ve vazodil isimleri ile satılan ilaçların etken maddesini oluşturmaktadır.



(140)

Şekil 2.45 2,2',2'',2'''-(4,8-di(piperidin-1-il)pirimido[5,4-d]pirimidin-2,6-diil)bis (azanetrit)tetraetanol (Dipridamol) (140)

1964’de potansiyel anti kanser ilacı olarak geliştirilen Zidovudin **(141)** ilaç etken maddesi bir pirimidin bileşigidir ve piyasada Retrovir, Combivir, Trizivir isimli ilaçların yapısında bulunmaktadır. Antiretroviral enfeksiyonlar ile birlikte anneden fetusa HIV bulaşmasını engellemek amacıyla, HIV enfeksiyon tedavisinde de kullanılmaktadır.



(141)

Şekil 2.46 1-[(2R,4S5S)-4-Azido-5-(hidrometil)oksolan-2-il]-5-metilpirimidin-2,4-dion (Zidovudin) (141)

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Spektral analizler

Tez çalışması kapsamında sentezlenen katı ürünlerin erime noktasını tayin etmek için Electrothermal Model No: 9300 Erime Noktası Tayin Cihazı (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü) kullanılmıştır.

Bileşiklerin yapısal karakterizasyonları için ilk adım olarak yararlanılan FT-IR analizleri, Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü) ile Shimadzu Infinity FT-IR Spectrometer (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü) spektrometre cihazları, KBr pelleti hazırlanarak veya ATR kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

¹H-NMR spektrumları, Yüksek Performanslı Varian Mercury 400 MHz High Performance Digital FT-NMR ve Bruker 400 MHz spektrofotometreleri kullanılarak CDCl₃ veya DMSO-d₆ içerisinde alınmıştır. Kimyasal kayma değerleri (δ) iç standart olarak kullanılan tetrametilsilana (TMS) (0.00ppm) karşı verilmiştir (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı).

GC-MS analizleri, Agilent Technologies 6890N Network GC System gaz kromatografi ve Agilent Technologies 5975B VL MSD kütle spektrometresi kullanılarak yapılmıştır (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü).

3.1.2 Kimyasal maddeler

Alkil malonat esterleri, 2-aminopirimidin türevleri ve bu bileşiklerin halkalaşma reaksiyonu ürünlerinin ve veriminin ortamdaki nemden etkilendiği yapılan çalışmalar sonucu tespit edilmiştir. Bu nedenle reaksiyonlarda kullanılan cam malzemelerin, çözücülerin ve çıkış maddelerinin neminin uzaklaştırılmasına dikkat edilmiştir.

Diklormetan (40 °C), kloroform (60-62 °C), aseton (53-55 °C) damıtılarak saflaştırılmış ve inert atmosfer sağlanan, içerisinde moleküler elek bulunan şişelerde muhafaza edilmiştir.

Mutlak etil alkol hazırlamak için; tek ağızlı bir balon içine temiz, kuru magnezyum (1,5g – 300mL etanol için) üzerine iyot (0,15g – 300mL etanol için) ve etanol (300mL) ilave edilip bir gece kaynatılarak magnezyum etoksit hazırlanmıştır. Daha sonra balona eğik soğutucu ve tuzak takılarak 78°C’de etil alkol damıtılmış ve inert atmosfer sağlanan, içerisinde moleküler elek bulunan şişede muhafaza edilmiştir.

Vakum desikatöründe muhafaza edilerek nemi uzaklaştırılan Na₂SO₄ kullanıldı.

2-Aminopirimidin, 4-metil-2-aminopirimidin ve 2,4,6-Triklorfenol etil alkolde kristallendirilerek kullanılmıştır.

POCl₃ her kullanımdan önce damıtılarak (105 °C) taze halde kullanılmıştır.

Bis(2,4,6-triklorfenil) malonat ester türevleri İTK’ları alınarak saflıkları kontrol edilmiştir. Safsızlık bulunan aktif malonat esterleri etanol ile yıkama yapılarak saflaştırılmıştır.

3.2 Yöntem

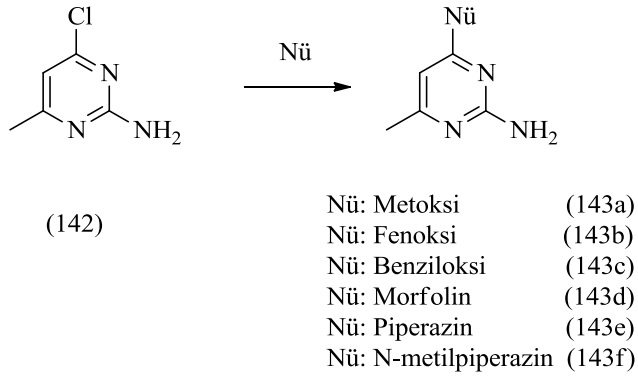
Bu tez çalışmasında; farklı süstitüentler içeren 2-aminopirimidin türevleri ile aktif malonat esterlerinin halkalaşma reaksiyonları sonucu 2-hidroksi-3-alkenil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on bileşiklerinin sentezlenmesi ve bu bileşiklerin uygun reaktifler varlığında yan zincir üzerinde furo halkasının oluşturulması ile furopirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerinin sentezinin gerçekleştirilmesi amaçlanmaktadır.

Tez çalışması kapsamında ilk olarak farklı sübstitüentler içeren 2-aminopirimidin bileşiklerinin sentezi hedeflenmektedir. Bu sentez için literatürde gerçekleştirilen benzer çalışmalardan yararlanılması düşünülmektedir.

İkinci aşamada, pirimidopirimidin halkası oluşturmak için gereken alkenil gruplarına sahip aktif malonat esterleri; allil bis(2,4,6-triklorfenil) malonat ve siklohekzenil bis(2,4,6-triklorfenil) malonat ve takiben pirimidopirimidin bileşikleri sentezlenecektir.

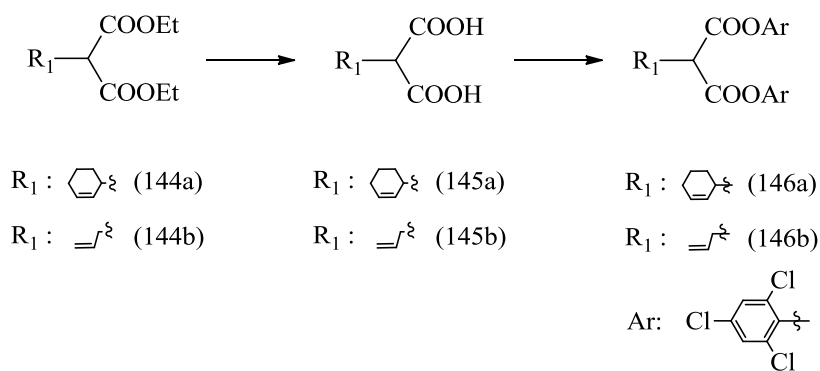
Araştırmanın son aşamasında ise elde edilen pirimido[1,2-a]pirimidin türevlerinin uygun reaktifler varlığında yan zincir üzerinde furo halkasının oluşturulması ve bu şekilde furopirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerinin sentezinin gerçekleştirilmesi planlanmıştır

Bu amaçla araştırmanın üç aşamada yürütülmesi planlanmıştır. Literatürde gerçekleştirilen benzer çalışmalardan yararlanılarak farklı sübstitüentler içeren 2-aminopirimidin bileşiklerinin **(143)** sentezi araştırmanın birinci aşamasını oluşturmaktadır.

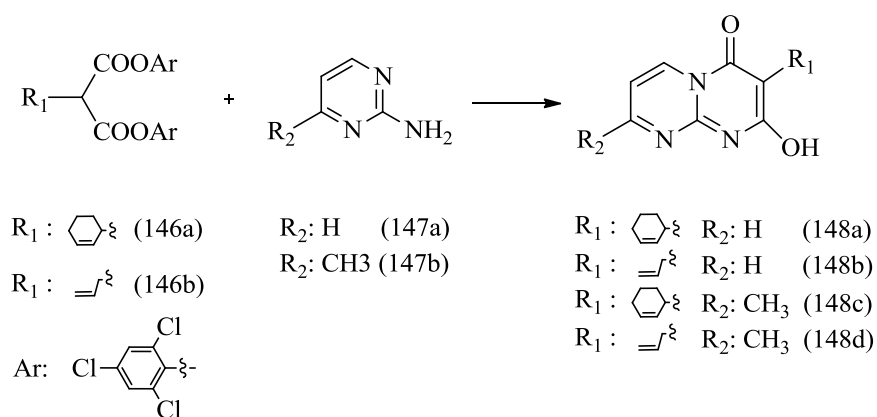


Şekil 3.1 Farklı 2-aminopirimidin türevleri

Araştırmanın ikinci aşamasında, pirimidopirimidin halkası oluşturmak için gerekli alkenil gruplarına sahip malonat esterlerinden **(144)** allil ve siklohekzenil bis(2,4,6-triklorfenil) malonat esterlerinin **(146)** eldesi ve sonrasında farklı 2-aminopirimidin türevleri ile halkalaşma reaksiyonu sonucu pirimido[1,2-a]pirimidin türevlerinin sentezinin gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir.

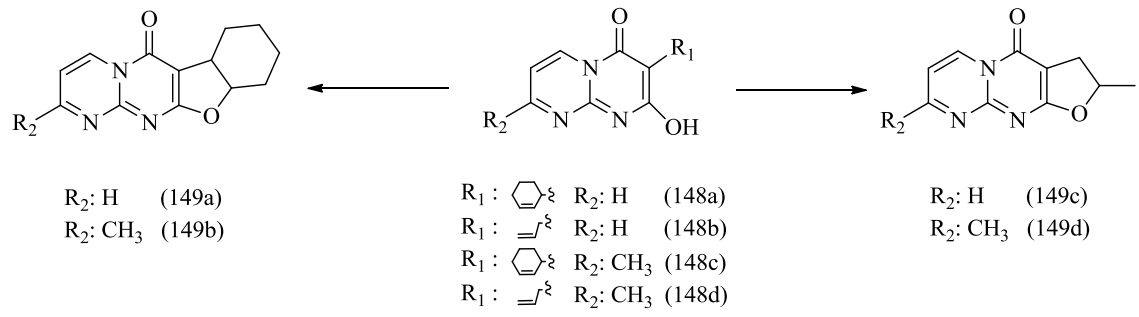


Şekil 3.2 Allil ve siklohekzenil bis(2,4,6-triklorfenil)malonat Ester Sentezi



Şekil 3.3 Pirimido[1,2-a]pirimidin türevlerinin sentezi

Araştırmanın son aşamasında ise elde edilen pirimido[1,2-a]pirimidin türevlerinin uygun reaktifler varlığında yan zincir üzerinde furo halkasının oluşturulması ve bu şekilde fuopirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerinin sentezinin gerçekleştirilmesi planlanmıştır.



Şekil 3.4 Furo[3,2-b]pyrimido[1,2-a]pirimidin sentez reaksiyonu

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Tez çalışmasının bu bölümünde, literatürde bilinmeyen yeni bir bileşik grubu olan furopirimido[1,2-a]pirimidin türevlerinin sentezine ait araştırma bulguları yer almaktadır.

4.1 Farklı Gruplar İçeren 2-Aminopirimidin Türevlerinin Sentezi

Farklı gruplar içeren 2-aminopirimidin türevleri sentezlenirken daha önce literatürde gerçekleştirilmiş olan çalışmalardan yararlanılmıştır.

4.1.1 2-Amino-4,6-dimetilpirimidin (103) sentezi

Tek ağızlı bir balon ve geri soğutucu takılmış deney düzeneğine ilk olarak bir havanda toz haline getirilmiş guanidinhidroklörür (**150**) (5g; 0,052 mol) ve asetil aseton (**151**) (5,2g; 0,052 mol) ilave edildi. Aynı bir beherde hazırlanmış olan Na₂CO₃ (6,5g; 0,0624 mol) çözeltisi balona eklenip sıcak su banyosu içinde reaksiyon başlatıldı. 5 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı ve beyaz renkli katılar (**103**) süzülerek EtOH'dan kristillendirilerek, desikatörde kurutuldu.

E.n. : 151°C (Lit E.n: 151-153°C, Habeeb 2009)

Verim : % 77

IR spektrumu (ATR), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3398-3312 (oş, N-H gerilmesi), 2940-2924 (oş, alifatik C-H gerilmesi), 1630 (ş, C=N gerilmesi), 1570-1462 (ş, aromatik C=C eğilmesi)

4.1.2 2-Amino-4-hidroksi-6-metilpirimidin (153) sentezi

Tek ağızlı bir balonun ağzına yerleştirilen geri soğutucu ile yağ banyosunda başlatılan deneyde ilk olarak balon içerisine guanidinhidroklörür (**150**) (10g; 0,104 mol) ve etil

asetoasetat (**152**) (15g; 0,104 mol) ilave edildi. Bir beherde hazırlanmış olan Na_2CO_3 (13g; 0,124 mol) çözeltisi balona eklenip 110°C 'de reaksiyon başlatıldı. Yaklaşık 6,5 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Beyaz renkli katılar (**153**) süzüldü ve etanolden kristallendirilip desikatörde kurutuldu.

E.n. : $> 250^\circ\text{C}$ (Lit E.n: $>250^\circ\text{C}$, Braker 1947)

Verim : % 70

IR spektrumu (ATR), $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3316-3172 (o, N-H gerilmesi), 3600-2600 (g, O-H gerilmesi), 2998 (oş, alifatik C-H gerilmesi), 1656 (ş, C=N gerilmesi), 1408 (ş, alifatik C-H eğilmesi).

4.1.3 2-Amino-4,6-dihidroksipirimidin (**155**) sentezi

İlk olarak iki ağızlı balon, damlatma hunisi, geri soğutucu, azot gazı düzeneği ve gaz tuzağı ile deney düzeneği kuruldu ve bek alevi kullanarak sistemdeki nem uzaklaştırıldı. Sodyum parçaları (1,09g; 0,046 mol) balona eklendi ve üzerine damla damla yavaş bir şekilde MeOH (25 mL) ilave edildi. Sodyum parçaları harcandıktan sonra elde edilen NaOMe üzerine dietil malonat (**154**) (3,2g; 0,02mol) ve guanidinhidroklorür (**150**) (2g; 0,02mol) ilave edildi. Reaksiyon 80°C 'de bir gece devam ettirildikten sonra sonlandırıldı. Alkolün fazlası damıtılarak uzaklaştırıldı. Beyaz renkli katılar su ile çözülerek reaksiyona girmeden kalan çıkış maddesini uzaklaştırmak için eter ile ekstrakte edildi ve su-buz banyosunda der.HCl ile pH 2'ye ayarlandı. Oluşan bej renkli katılar (**155**) süzülerek vakum desikaötöründe kurutuldu.

E.n. : $> 300^\circ\text{C}$ (Lit E.n: $>300^\circ\text{C}$, Braker 1947)

Verim : % 92

IR spektrumu (ATR), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3336-3152 (ş, N-H gerilmesi), 3400-2600 (g, O-H gerilmesi), 2850 (oş, alifatik C-H gerilmesi), 1676 (ş, C=N gerilmesi), 1554 (ş, aromatik C=C iskelet gerilmesi), 1336-1258 (ş, C-H eğilmesi)

4.1.4 2-Amino-4-klor-6-metilpirimidin (142) sentezi

Yağ banyosunda geri soğutucu altında tek ağızlı balona ilk olarak 2-amino-4-hidroksi-6-metilpirimidin (**153**) (5g; 0,039mol) konuldu. Üzerine POCl_3 (18,5mL; 0,19mol) ilave edildi ve 120°C 'de reaksiyon başlatıldı. 1 gece boyunca devam ettirilen reaksiyon sonlandırıldı ve POCl_3 fazlası vakum damıtması ile uzaklaştırıldı. Kalan kısım buzlu suya döküldü ve buz-su banyosu içinde doy. Na_2CO_3 ile pH 8'e ayarlandı. Oluşan sarı renkli katılar (**142**) etanolden kristallendirildi ve vakum desikatöründe kurutuldu.

E.n. : $180-183^\circ\text{C}$ (Lit E.n: $182-184^\circ\text{C}$, Braker 1947)

Verim : % 60

IR spektrumu (ATR), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3416-3310 (ş, N-H gerilmesi), 2980 (zş, alifatik C-H gerilmesi), 1616 (ş, C=N gerilmesi), 1550 (ş, aromatik C=C gerilmesi), 1474-1384 (ş, alifatik C-H eğilmesi), 786-612 (ş, C-Cl gerilmesi)

4.1.5 2-Amino-4-metil-6-morfolinpirimidin (157) sentezi

Tek ağızlı balon ve geri soğutucudan oluşan deney düzeneğine balona öncelikle 2-amino-4-klor-6-metilpirimidin (**142**) (2g; 0,014mol) konuldu. Üzerine etanol ilave edilerek çözüldü. Daha sonra Et_3N (1,4g; 0,014mol) ve morfolin (**156**) (1,8g; 0,021mol) eklenerek 90°C 'de reaksiyon başlatıldı. 18 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı ve turuncu renkli süspansiyondan EtOH 'ün fazlası damıtılarak uzaklaştırıldı. Kalan kısım buzlu suya dökülerek buz-su banyosu içinde Na_2CO_3 ile pH:10 ayarlandı. Oluşan krem renkli katılar (**142**) süzülerek, desikatör içinde kurutuldu.

E.n. : 170-174°C (Lit E.n: 176-177°C, Phillips 1951)

Verim: % 54

IR spektrumu (KBr pelleti), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3330-3230 (oş, N-H gerilmesi), 2968-2912-2858 (oş, alifatik C-H gerilmesi), 1740 (ş, aromatik C-H gerilmesi), 1656 (C=N gerilmesi), 1538 (ş, aromatik C=C iskelet gerilmesi), 1418 (ş, alifatik C-H gerilmesi), 1116 (oş, C-N gerilmesi)

4.1.6 2-Amino-4-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin (159) sentezi

Yukarıdakine benzer şekilde hazırlanan deney sisteminde tek ağızlı balona öncelikle 2-amino-4-klor-6-metilpirimidin (**142**) (2,5g; 0,017mol) konuldu. Üzerine N-metilpiperazin (**158**) (5,21g; 0,052mol) eklenerek 145°C'de reaksiyon başlatıldı. Reaksiyon 5 saat sonra sonlandırıldığında üzerine su eklenerek CH₂Cl₂ (3x10mL) ile çekme yapıldı. Na₂SO₄'de kurutularak döner buharlaştırıcıda çözücü uzaklaştırıldı ve oluşan sarı-turuncu renkli katılar (**159**) desikatör içinde kurutuldu.

E.n. : 153°C (Lit E.n: 156°C, Lespagnol 1965)

Verim : % 61

IR spektrumu (KBr pelleti), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3314-3188 (oş, N-H gerilmesi), 2942-2856-2800 (oş, alifatik C-H gerilmesi), 1732 (ş, aromatik C-H gerilmesi), 1658 (C=N gerilmesi), 1542-1462 (ş, C=C iskelet gerilmesi), 1370-1292-1224 (oş, C-N gerilmesi)

4.2 1,2-Dibromsikloheksan (162) Sentezi

Bu bileşiğin sentezi için öncelikle iki ağızlı balon, geri soğutucu, damlatma hunisi, tuzak, buz banyosu ve termometreden oluşan deney düzeneği kuruldu. İki ağızlı balona sikloheksan (**160**) (24,6g; 0,3mol; 30,4mL), karbonditetraklorür (60mL) ve mutlak etil alkol (4mL) konuldu. Damlatma hunisi içine bromun (**161**) (42g; 0,3mol; 14mL) karbonditetraklorür içindeki (15mL) çözeltisi ilave edildi. Sıcaklık -1 °C'yi geçmeyecek şekilde termometre ile reaksiyon süresince sürekli kontrol edildi ve brom çözeltisi

reaksiyon balonuna damla damla ilave edildi (brom çözeltisi damlatıldıkça bromun renginin hemen kaybolduğu gözlemlendi). Brom ilavesi tamamlandıktan sonra (reaksiyon sonunda renksiz karışım gözlemlendi) karbontetraklorür döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalıntı su ile yıkandı ve Na₂SO₄ ile kurutuldu. Ham ürün düşük basınç altında damıtılarak saflaştırıldı ve renksiz ürün **(162)** elde edildi.

K.n.: 100 °C (Lit K.n: 101-102°C, Buckles 1957)

Verim: % 87

Kütle Spektrumu m/e: (M⁺, C₆H₁₀Br₂, m.k: 241.9), 240.9 (33,3), 159 (63,3), 119 (6,6), 53.1 (16,6).

4.3 Dietil-2-(2-siklohekzenil)malonat (144a) Sentezi

Bu bileşiğin iyi bir verimle sentezlenmesi için bütün reaktiflerin çok saf ve kuru olması, kullanılan cam malzemelerin de çok iyi kurutulmuş olması gerekmektedir. Dietil-2-(2-siklohekzenil)malonat **(144a)** sentezi azot atmosferi altında gerçekleştirildi. Öncelikle iki ağızlı balon, azot girişi için adaptör, geri soğutucu, damlatma hunisi ve tuzak ile deney düzeneği kuruldu. Düzenek bek alevi ile hafifçe ısıtılırken azot geçişi sağlanarak ortamdaki nem uzaklaştırıldı. İki ağızlı balona alınan sodyum parçaları (8,44g; 0,36mol) üzerine damla damla daha önce hazırlanmış olan mutlak etil alkol (140mL) damlatılarak sodyum etoksit hazırlandı. Sodyum etoksit üzerine karıştırılarak dietil malonat **(154)** (27,7g; 0,17mol; 27mL) ve ardından 1,2-dibromsiklohekzan **(162)** (40,4g; 0,16mol; 22mL) ilave edildi. 18 saat boyunca kaynatma işleminden sonra reaksiyon sonlandırıldı (balon çeperlerinde sarı renkli katılar gözlemlendi). Etil alkolün fazlası damıtılarak geri kazanıldı. Balonda kalan sarımsı katı üzerine çok az miktarda su ilave edilip çözüldü, buz banyosu içinde bulunan bir behere alındı ve damla damla der. HCl ilave edilerek nötralleştirildi, eter ile ekstrakte edildi ve eter fazı su ile yıkanıp Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Eter geri kazanıldıktan sonra kalan ham ürün vakum destilasyonu ile saflaştırıldı ve renksiz ürün **(144a)** elde edildi.

K.n.: 146-148 °C

Verim: 32,081g (% 80)

IR spektrumu (KBr pelleti), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2976-2934 (ş, alifatik C-H gerilmesi), 1732 (ş, C=O gerilmesi), 1454 (ş, C=C iskelet gerilmesi), 1244-1162 (ş, C-O gerilmesi)

4.4 Malonik Asit Türevlerinin (145) Sentezi

Dietil-2-(2-siklohekzenil)malonik asit (**145a**), dietil-2-(2-siklohekzenil)malonatın (**144a**) hidroliz reaksiyonu ile elde edilirken, dietil allilmalonik asit (**145b**) ise ticari olarak temin edilen dietil allilmalonatın (**144b**) hidroliz reaksiyonu ile elde edildi

Malonik asit türevleri sentezi: 100mL'lik tek ağızlı balon ve geri soğutucu kullanılarak kurulan sistemde balona ilk olarak dietil malonat türevi (26, 139) (30g; 0,12mol) konuldu ve üzerine 20 ml EtOH yavaş yavaş eklendi. Bir süre soğuk su banyosu içinde karıştırıldıktan sonra üzerine KOH'in (**163**) (0,37mol) 20 mL saf su içindeki çözeltisi yavaş yavaş eklendi. Yağ banyosunda 1 gece boyunca kaynatma işleminden sonra reaksiyon sonlandırıldı (100°C). EtOH fazlası su banyosunda damıtıldı. Elde edilen bazik çözeltiye eter ile çekme işlemi yapılarak reaksiyona girmeden kalan çıkış maddesi ortamdan uzaklaştırıldı. Geriye kalan sulu çözelti buz banyosu içinde der. HCl ile asitlendirildi (pH=2) Yaklaşık 1 saat buz banyosu içinde karıştırıldı. Ürünün katı olduğu durumlarda ürün süzülüp ayrıldı, katı olmadığı durumlarda ise eter ile çekme yapıldı. Eter fazı Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve döner buharlaştırıcı yardımıyla ortamdan uzaklaştırıldı. Elde edilen beyaz renkli katı ürün (**145a**, **145b**) vakum desikatöründe kurutuldu.

Dietil-2-(2-siklohekzenil)malonik asit (145a)

E.n: 162-166 °C (Lit E.n: 165°C, Mousseron 1945)

Verim: % 76

IR spektrumu (KBr pelleti), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3600-2400 (g, oş, O-H gerilmesi), 3080-3028 (o, C=C gerilmesi), 2932-2872 (oş, alifatik C-H gerilmesi), 1706 (ş, C=O gerilmesi), 1400 (ş, alifatik C-H eğilmeleri), 1254 (ş, C-O gerilmesi)

Dietil allilmalonik asit (145b)

E.n: 102 °C (Lit E.n: 105°, Zakharova 2003)

Verim: % 82

IR spektrumu (KBr pelleti), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3400-2400 (g, oş, karboksilik asit O-H gerilmesi), 2908 (oş, alifatik C-H gerilmesi), 1702 (ş, C=O gerilmesi), 1420 (ş, alifatik C-H eğilmeleri), 1272-1188 (ş, C-O gerilmesi)

4.5 Bis(2,4,6-triklorfenil) Malonat (146) Türevlerinin Sentezi

Bis(2,4,6-triklorfenil)malonat türevlerinin (**146a**, **146b**) sentezi uygun dietil alkil malonatların hidrolizi ile elde edilen malonik asit türevlerinin 2,4,6-triklorfenol (**165**) ile esterleşme reaksiyonuyla gerçekleştirildi. Tek ağızlı balon, geri soğutucu, yağ banyosu ile deney düzeneği kuruldu. Balona ilk olarak 2,4,6-triklorfenol (**164**) (0,087 mol) ve üzerine 15 mL POCl_3 ile malonik asit (**145a**, **145b**) (0,034 mol) eklendi. Başlangıçta bej renkli homojen görünen karışımda, karıştırıldıkça ve sıcaklık arttıkça berrak kıvılcılturuncu renk gözlemlendi. Oluşan karışımda HCl gazı çıkışı tamamlanincaya kadar (5-6 saat) geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra balondaki karışım bir beher içindeki buzlu suya dökülerek, buz banyosunda doygun Na_2CO_3 çözeltisi ile bazik yapıldı (pH= 9-10). Bir süre karıştırılan vizon renkli katılar vakum pompası ile süzülüp ayrıldı, yağimsı oluştuğu durumlarda ise kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroform fazı Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve döner buharlaştırıcı yardımıyla ortamdan uzaklaştırıldı. Elde edilen katı ürün (**146a**, **146b**) etanol ile yıkandı ve vakum desikatöründe kurutuldu.

Bis(2,4,6-triklorfenil) siklohekz-2-en-1-il malonat (146a)

Dietil-2-(2-siklohekzenil)malonik asidin 2,4,6-triklorfenol ile POCl_3 varlığında 100 °C'deki esterleşme reaksiyonu ile sentezlendi.

E.n. : 113-116 °C (Lit E.n: 115°C, Güllü 2010)

Verim : % 82

IR spekturumu (KBr pelleti), $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3076 (o, C=C gerilmesi), 2928-2848 (oş, alifatik C-H gerilmesi), 1788 (ş, C=O gerilmesi), 1566-1444 (ş, alifatik C-H eğilmeleri), 1324-1230 (ş, C-O gerilmesi)

^1H -NMR Spektrumunda (400 MHz, CDCl_3 , TMS), δ/ppm : 1,8 (pç, $J=5.6$ Hz, 6H, $\text{H}_{a,b,c}$), 2,1 (ü, $J=3.2$ Hz, 1H, H_f), 3,2 (ç, $J=3.2$ Hz, 1H, H_g), 4 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, H_d), 5,8 (ç, $J=6.8$ Hz, 1H, H_e), 7,4 (d, $J=3.2$ Hz 4H, H_h)

Bis(2,4,6-triklorfenil) allilmalonat (146b)

Allilmalonik asidin 2,4,6-triklorfenol ile POCl_3 varlığında 90 °C' deki esterleşme reaksiyonu ile sentezlendi.

E.n. : 85 °C (Lit E.n: 80-85°C, Güllü 2010)

Verim : % 86

IR spekturumu (KBr pelleti), $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3084 (oş, C=C gerilmesi), 2982 (oş, alifatik C-H gerilmesi), 1756 (ş, C=O gerilmesi), 1458 (ş, alifatik C-H eğilmeleri), 1220 (ş, C-O gerilmesi)

^1H -NMR Spektrumunda (400 MHz, CDCl_3 , TMS), δ/ppm : 3,0 (ü, $J=7.2$ Hz, 2H, H_d), 4,15 (ü, $J=7.2$ Hz, 1H, H_e), 5,2 (ii, $J=10.4$ Hz, H_a), 5,35 (ii, $J=14.8$ Hz, 1H, H_b), 5.95 (pç, 1H, H_c), 7.48 (t, 4H, H_f)

4.6 Pirimido[1,2-a]pirimidin Türevlerinin Sentezi

Tezin hedef bileşiklerinden olan 2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on türevleri ilk defa alkenil bis(2,4,6-triklorfenil)malonat esterleri (**146a**, **146b**) ve farklı 2-aminopirimidin türevleri (144, 146) ile halkalaşma reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir (Güllü 2010). İlk olarak alil bis(2,4,6-triklorfenil) malonat ester (**146b**) veya siklohekzenil bis(2,4,6-triklorfenil) malonat ester (**146a**) (5 mmol) iki ağızlı balona alındı ve susuz aseton içerisinde çözüldü. Üzerine 2-aminopirimidin türevi (**147**) (5 mmol) eklendi ve azot atmosferi altında, balona geri soğutucu ve tuzak takılarak oda sıcaklığında reaksiyon başlatıldı. İTK ile kontrol edilerek çıkış maddesi tükenene dek reaksiyon sürdürüldü. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çöken sarı renkli katılar süzüldü ve 2,4,6-triklorfenol (**164**) ile monoamit ürün varsa ortamdan uygun çözücüler ile yıkanarak uzaklaştırılması sonucu ürün saflaştırıldı.

3-(sikloheks-2-en-1-il)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on (148a)

E.n. : 212 °C (Lit E.n: 212-214°C, Güllü, 2010)

Verim : % 76

IR Spekturumu (KBr pelleti), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3600-2800 (g, O-H gerilmesi), 2929-2857 (oş, alifatik C-H gerilmesi), 1668 (ş, C=O gerilmesi), 1617 (ş, C=N gerilmesi), 1441 (ş, aromatik C=C eğilmesi)

^1H NMR Spekturumu (400 MHz, [D6]DMSO, TMS), δ/ppm : 2 (pç, $J=4$ Hz, 6H, $\text{H}_{i,h,g}$), 3,8 (t, 1H, H_d), 5,5 (pç, $J=10.8$ Hz, 1H, H_f), 6,6 (pç, $J=8.8$ Hz, 1H, H_e), 8,2 (i, $J=4.8$ Hz, 1H, H_b), 9 (t, 1H, H_c), 9,2 (i, $J=4.8$, 1H, H_a)

3-(sikloheks-2-en-1-il)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on (148c)

E.n. : 230-232 °C (Lit E.n: 232-234°C, Güllü 2010)

Verim : % 79

IR Spekturumu (KBr pelleti), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3600-2400 (g, O-H gerilmesi), 3432 (oş, O-H nem), 2886-2826 (oş, alifatik C-H gerilmesi), 1776-1752 (ş, C=O gerilmesi), 1626 (ş, C=N gerilmesi), 1538-1444 (ş, aromatik C=C eğilmesi)

^1H NMR Spekturumu (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, TMS), δ/ppm : 2 (pç, $J=6.8$ Hz, 6H, $\text{H}_{\text{i,h,g}}$), 2,8 (t, 3H, H_{c}), 3,9 (pç, $J=2.4$ Hz, 1H, H_{d}), 5,6 (pç, $J=9.6$ Hz, 1H, H_{f}), 5,8 (pç, $J=2.4$ Hz, 1H, H_{e}), 7,1 (i, $J=7.2$, 1H, H_{b}), 9,2 (i, $J=6.4$, 1H, H_{a})

3-(allil)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on (148b)

E.n. : 234 °C (Lit E.n: 234-236°C, Güllü 2010)

Verim : % 83

IR Spekturumu (KBr pelleti), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3600-2400 (g, O=H gerilmesi), 2974-2916 (oş, alifatik C-H gerilmesi), 1790 (ş, C=O gerilmesi), 1606 (ş, C=N gerilmesi), 1532-1418 (ş, aromatik C=C eğilmesi)

^1H NMR Spekturumu (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, TMS), δ/ppm : 3,05 (i, $J=6$ Hz, 2H, H_{d}), 4,85 (ii, $J=1.2$ Hz, 1H, H_{b}), 5 (ii, $J=2.4$ Hz, 1H, H_{a}), 5,8 (pç, $J=6.4$ Hz, 1H, H_{c}), 6,5 (pç, çıkış maddesine ait H) 7,4 (i, $J=4$ Hz, 1H, H_{f}), 8,2 (i, çıkış maddesine ait H), 9 (t, 1H), 9,2 (ii, $J=2.4$ Hz, 1H, H_{g}), 12,6 (t, 1H, OH)

3-(allil)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on (148d)

E.n. : 244-247 °C

Verim : % 80

IR Spekturumu (KBr pelleti), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3400-2400 (g, O=H gerilmesi), 2824 (oş, alifatik C-H gerilmesi), 1780-1756 (ş, C=O gerilmesi), 1622 (ş, C=N gerilmesi), 1542-1428 (ş, aromatik C=C eğilmesi)

¹H NMR Spekturumu (400 MHz, [D6]DMSO, TMS), δ /ppm : 2,6 (t, 3H, H_g), 3,05 (i, J=6 Hz, 2H, H_d), 4,8 (i, J=1.2 Hz, 1H, H_b), 5 (i, J=2.4 Hz, 1H, H_a), 5,8 (pç, J=6.4 Hz, 1H, H_c), 7,35 (i, J=7.2 Hz, 1H, H_f), 9,05 (i, J=6.8 Hz, 1H, H_e), 12,5 (t, 1H, OH)

4.7 Furopirimido[1,2-a]pirimidin Türevlerinin Sentezi

Fuopirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerinin sentezi, pirimido[1,2-a]pirimidin türevlerinin uygun reaksiyon süresinde asit ortamında ya da iyot kullanılarak oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonları sonucunda elde edilmiştir.

4.7.1 CF₃COOH varlığında Furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin Bileşiklerinin Sentezi

2-Hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on türevi (1mmol) iki ağızlı bir balona alınıp mutlak CH₂Cl₂ ile çözüldü ve üzerine CF₃COOH (150) (2mL) eklendi. Azot atmosferi altında, oda sıcaklığında reaksiyon başlatıldı. TLC ile kontrol edilerek çıkış maddesi bitinceye dek (22,5 saat) reaksiyon ılıman koşullarda sürdürüldü. Reaksiyon tamamlanınca karışım bir behere alındı ve buz banyosu içinde doy. Na₂CO₃ ile nötralize edildi (ph=8-9). CHCl₃ (4x20mL) ile çekme yapıldı ve çözücü Na₂SO₄ üzerinde kurutulup döner buharlaştırıcıyla uzaklaştırıldı. Kırmızı renkli katıya EtOAc ile flash kolon kromatografisi uygulanarak ürün saflaştırıldı. Elde edilen ürünlerin yapı analizleri IR, ¹H-NMR, MS spektrumları değerlendirilerek yapılmıştır.

6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on (149a)

E.n. : 225°C

Verim : % 22

IR Spekturumu (KBr pelleti), $\nu_{\max}$ /cm⁻¹: 3060 (oş, aromatik C-H gerilmesi), 2932-2856 (oş, alifatik C-H gerilmeleri), 1704 (ş, C=O gerilmesi), 1464 (oş, C=C iskelet gerilmesi), 1294 (oş, C-O gerilmesi)

¹H NMR Spekturumu ([D6] CHCl₃), δ/ppm: 9.3 (ii, J=2.4 Hz, 1H, H_c), 9 (pç, J=2.4 Hz, 1H, H_a), 7.2 (d, J=4 Hz, 1H, H_b), 5 (pç, 1H, H_i), 3.5 (pç, 1H, H_d).

Kütle Spekturumu m/e: (M⁺, C₁₃H₁₃N₃O₂, m.k: 243.1), 243.1 (40), 200 (100), 122 (6,25).

2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on (149b)

E.n. : 181-182°C

Verim : % 32

IR Spekturumu (KBr pelleti), ν_{max}/cm⁻¹: 2936-2860 (oş, alifatik C-H gerilmeleri), 1704 (ş, C=O gerilmesi), 1510 (oş, C=N gerilmesi), 1458 (oş, C=C iskelet gerilmesi), 1302 (oş, C-O gerilmesi)

¹H NMR Spekturumu ([D6] CHCl₃), δ/ppm: = : 9.2 (i, J=6.8 Hz, 1H, H_c), 7 (i, J=6.4 Hz, 1H, H_b), 4.9 (pç, J=4.4, 1H, H_i), 3.5 (d, J=7.6, 1H, H_d), 2.7 (t, 3H, H_a).

Kütle Spekturumu m/e: (M⁺, C₁₄H₁₅N₃O₂, m.k: 257.1), 257.1 (56), 214.1 (100), 93.1 (12,5).

2-metil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on (149c)

E.n. : 195°C

IR Spekturumu (KBr pelleti), ν_{max}/cm⁻¹: 3070 (oş, aromatik C-H gerilmesi), 2974-2938 (oş, alifatik C-H gerilmeleri), 1688 (ş, C=O gerilmesi), 1580 (oş, C=N gerilmesi), 1450 (oş, C=C iskelet gerilmesi)

Kütle Spekturumu m/e: (M⁺, C₁₀H₉N₃O₂, m.k: 203.1), 203.1 (100), 174.1 (10), 131.1 (42,5), 80.1 (25).

2,8-dimetil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on (149d)

E.n. : 179°C

IR Spekturumu (KBr pelleti), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3066 (oş, aromatik C-H gerilmesi), 2936-2860 (oş, alifatik C-H gerilmeleri), 1702 (ş, C=O gerilmesi), 1628 (oş, C=N gerilmesi), 1512-1462 (oş, C=C iskelet gerilmesi), 1294 (oş, C-O gerilmesi)
Kütle Spektrogramu m/e: (M^+ , $C_{11}H_{11}N_3O_2$, m.k: 217.1), 217.1 (100), 160.1 (12,5), 145.1 (37,5), 93.1 (25).

4.7.2 İyot varlığında furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin Bileşiklerinin Sentezi

Furo halkasının oluşumu için kullanılan bir diğer yöntemde; 2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on türevi (1mmol) iki ağızlı bir balona alınıp susuzlaştırılmış mutlak CH_2Cl_2 ile çözüldü. Üzerine kuru Na_2CO_3 (160) (1,5 mmol) ve I_2 (159) (1,5 mmol) eklendi. TLC ile kontrol edilerek çıkış maddesi bitinceye dek (20 saat) reaksiyon ılıman koşullarda sürdürüldü. Reaksiyon tamamlanınca karışım ayırma hunisine alındı ve önce su ile (2x20mL) daha sonra sodyumtiyosülfat çözeltisi (3x20mL) ile çekme yapıldı. İyotun vermiş olduğu mor renk sodyumtiyosülfat ile yıkama sonrası kayboldu. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kırmızı-turuncu renkli katıya EtOAc ile kolon kromatografisi uygulanarak ürünler saflaştırıldı. Elde edilen ürünlerin yapı analizleri IR, 1H -NMR, MS spektrumları değerlendirilerek yapılmıştır.

2-(iyodometil)-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on (167)

E.n. : 161°C

Verim : % 57

IR Spekturumu (KBr pelleti), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3098 (oş, aromatik C-H gerilmesi), 2968 (oş, alifatik C-H gerilmeleri), 1696 (ş, C=O gerilmesi), 1592 (oş, C=N gerilmesi), 1466-1324 (oş, C=C iskelet gerilmesi), 540-486 (oş, C-I gerilmesi)
 1H NMR Spektrogramu ($[D_6]$ $CHCl_3$), δ/ppm : 9.4 (ii, $J=3.6$ Hz, 1H, Ha), 9 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, Hc), 7.2 (d, $J=4$ Hz, 1H, Hb), 5.1 (pç, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.5 (i, $J=4$ Hz, 2H, Hf) (i, $J=6$ Hz, 1H, Hd₁), 3.1 (i, $J=6$ Hz, 1H, Hd₂)
Kütle Spektrogramu m/e: (M^+ , $C_{10}H_8N_3O_2I$, m.k: 328.09), 203.1 (100), 131.1 (43,1), 79.1 (42,9), 28.1 (93,9).

2-(iyodometil)-8-metil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on (168)

E.n. : 149°C

Verim : % 50

IR Spekturumu (KBr pelleti), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3066 (oş, aromatik C-H gerilmesi), 2956 (oş, alifatik C-H gerilmeleri), 1700 (ş, C=O gerilmesi), 1596 (oş, C=N gerilmesi), 1332 (oş, C=C iskelet gerilmesi), 532-492 (C-I gerilmesi)

^1H NMR Spekturumu ([D6] CHCl_3), δ/ppm : 9.2 (ii, $J=7.2$ Hz, 1H, Ha), 7 (i, $J=7.2$ Hz, 1H, Hb), 5 (pç, $J=1.2$ Hz, 1H, He), 3.5 (i, $J=6$ Hz, 1H, Hd₁), 3.4 (pç, $J=4.4$ Hz, 2H, Hf), 3.1 (i, $J=4$ Hz, 1H, Hd₂)

Kütle Spekturumu m/e: (M^+ , $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{I}$, m.k: 343.1), 215.1 (100), 144.1 (50), 28.1 (61,1).

10-iyodo-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on (169)

IR Spekturumu (KBr pelleti), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2944 (oş, alifatik C-H gerilmeleri), 1720 (ş, C=O gerilmesi), 1630 (oş, C=N gerilmesi), 1440 (oş, C=C iskelet gerilmesi)

10-iyodo-2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on (170)

IR Spekturumu (KBr pelleti), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2968-2862 (oş, alifatik C-H gerilmeleri), 1686 (ş, C=O gerilmesi), 1454 (oş, C=C iskelet gerilmesi), 1272 (oş, C-O gerilmesi)

Kütle Spekturumu m/e: (M^+ , $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{I}$, m.k: 383.1), 382 (100), 191.1 (16,6).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tez çalışmasında; farklı süstitüentler içeren 2-aminopirimidin türevleri ile aktif malonat esterlerinin halkalaşma reaksiyonları sonucu 2-hidroksi-3-alkenil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on bileşiklerinin sentezlenmesi ve bu bileşiklerin uygun reaktifler varlığında yan zincir üzerinde furo halkasının oluşturulması ile furopirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerinin sentezinin gerçekleştirilmesi araştırılmıştır.

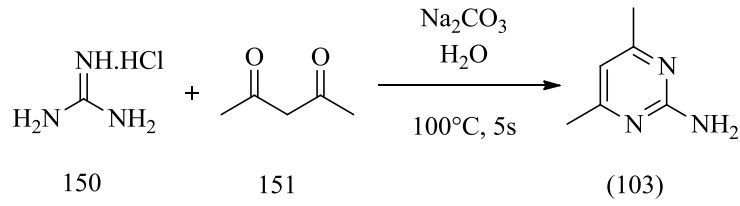
Bu amaçla ilk olarak, hedeflenen halka sisteminde başlangıç maddesi olarak kullanılan 2-aminopirimidin bileşiklerinin değişik süstitüentler içeren türevleri, literatür çalışmalarından yararlanılarak sentezlenmiştir. Devamında ise allil ve siklohekzenil bis(2,4,6-triklorfenil)malonat esterlerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve bu bileşiklerin kondenzasyon reaksiyonları üzerinden pirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerinin eldesi sağlanmıştır. Son aşamada ise; sentezlenen pirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerinin uygun reaktifler varlığında furopirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerine dönüştürülmesi incelenmiştir.

Bu bölümde, bileşiklerin eldesine ait deneysel sonuçlar ve ürünlerin molekül-yapı analizleri aşağıda detaylandırılmıştır.

5.1 Farklı 2-Aminopirimidin Bileşiklerinin Sentezi

Farklı 2-aminopirimidin bileşikleri iki halkalı pirimidin türevlerinin eldesinde kullanılmak üzere sentezlenmiştir. Deney şartları ve ürünlerin yapı analizleri reaksiyonlar ile birlikte açıklanmıştır.

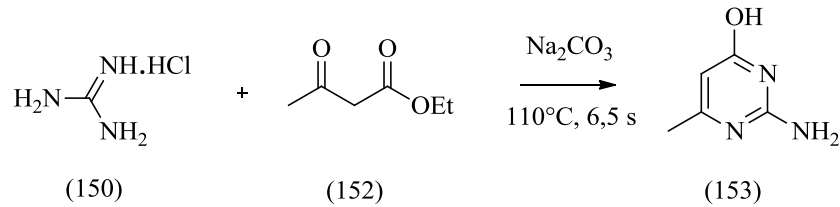
İlk olarak 2-amino-4,6-dimetilpirimidin (**103**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Literatür verilerinden yararlanılarak gerçekleştirilen çalışmada guanidinhidroklorür ve asetil aseton'un halkalaşma reaksiyonu sonucu %77 verimle ürün elde edilmiştir.



Şekil 5.1 2-amino-4,6-dimetilpirimidin'in (**103**) sentez reaksiyonu

Elde edilen ürünün erime noktası değeri literatür ile uyumludur ve IR spektrumunda (EK 1); 3398 cm^{-1} ve 3312 cm^{-1} 'de NH_2 gerilmesine ait ikili pik gözlenmektedir. 1630 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{N}$ gerilme piki ile 1570 cm^{-1} ve 1462 cm^{-1} 'de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilmelerine ait pikler gözlenmektedir. IR analizi yapıyı desteklemektedir.

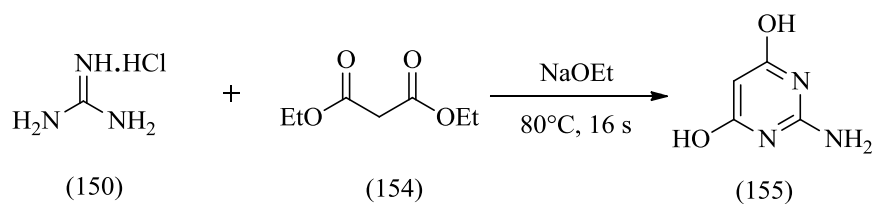
Mono hidroksi grubu bulunduran 2-aminopirimidin bileşikleri, yer değiştirme reaksiyonlarında kullanılmak üzere ihtiyaç duyulan 2-Amino-4-klor-6-metilpirimidin'in (**142**) eldesi için sentezlenmiştir. Guanidinhidroklorür (**150**) ve β -ketoesteri ile Na_2CO_3 varlığında kondenzasyon reaksiyonu ile % 70 verimle sentezlenmiştir.



Şekil 5.2 2-amino-4-hidroksi-6-metilpirimidin (**153**) sentezine ait reaksiyon

IR spektrumu detaylı incelendiğinde (EK 2); 3316 cm^{-1} ve 3172 cm^{-1} 'de NH_2 gerilmesine ait pikler gözlenmektedir. 3600 cm^{-1} 'den başlayarak 2600 cm^{-1} 'e kadar geniş yayvan pik hidroksi grubuna ait O-H gerilmesini göstermektedir. Ayrıca 1656 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{N}$ gerilme piki ile 1408 cm^{-1} ise aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilmelerine ait pikler gözlenmektedir. Spektrumdaki veriler yapıyı desteklemektedir. Ayrıca ürünün erime noktasının literatürdeki veri ile (Lit. e.n. : $> 250^\circ\text{C}$) aynı olması da yapının 2-amino-4-hidroksi-6-metilpirimidin olduğunu kanıtlamıştır.

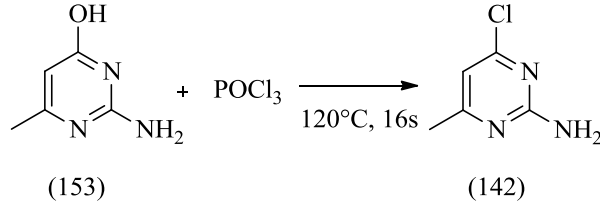
Dihidroksi grubu bulunduran 2-aminopirimidin, 2-amino-4-hidroksi-6-metilpirimidin'den **(153)** farklı olarak, güçlü bir baz olan NaOEt varlığında guanidinhidroklorür **(150)** ve dietilmalonat **(154)** esterinin kondenzasyon reaksiyonu sonucunda % 92 verimle sentezlenmiştir. Bu ürünün sentezinde kullanılan kimyasalların ve cam malzemelerin nemden uzaklaştırılmış ve kuru olmasına dikkat etmek gerekmektedir. Deney öncesi mutlak etanol kullanılarak NaOEt hazırlanmıştır. NaOEt hazırlandıktan sonra çıkış maddeleri ilave edilip reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Bu koşullar sağlandığında verimin % 80'lerden % 92'lere yükseldiği belirlenmiştir.



Şekil 5.3 2-amino-4,6-dihidroksi pirimidin **(155)** reaksiyonu

Ürünün IR spektrumunda (EK 3); 3336 cm^{-1} ve 3152 cm^{-1} de NH_2 gerilmelerine ait iki adet pik gözlenmektedir. 3400 cm^{-1} ve 2600 cm^{-1} arasındaki geniş yayvan pik O-H gerilmesine ait iken, 2850 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilmelerine ait pik yer almaktadır. Ayrıca 1646 cm^{-1} 'de C=N gerilme piki ile aromatik C=C gerilmelerine ait pikler de 1569 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. Erime noktasının ve literatürde elde edilen erime noktasının (Lit. e.n. : $> 300^\circ\text{C}$) aynı olması da yapının 2-amino-4,6-dihidroksipirimidin olduğunu desteklemektedir.

Nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarından yararlanılarak 2-aminopirimidin halkası üzerine elektron çekici ve elektron salıcı özelliklere sahip farklı sübstitüentlerin bulunduğu türevlerinin eldesi için 2-Amino-4-klor-6-metilpirimidin **(142)** bileşiği, 2-amino-4-hidroksi-6-metilpirimidin'in **(153)** POCl_3 varlığında klorlanması ile % 60 verimle sentezlenmiştir.

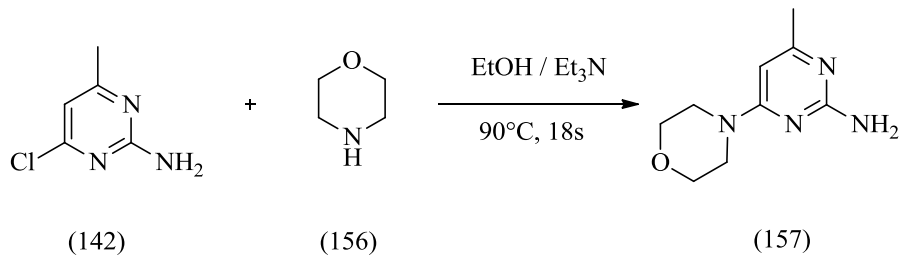


Şekil 5.4 2-Amino-4-klor-6-metilpirimidin (142) sentezi

Ürünün erime noktası (e.n. : 180-183°C) ve literatür erime noktası (E.n. : 184-186 °C, Braker, 1947) birbiriyle örtüşmektedir.

Sentezlenen ürünün IR spektrumunda (EK 4); 3416 ve 3310 cm⁻¹'deki ikili pik orta şiddette NH₂ gerilmesine aittir. 1616 cm⁻¹'de C=N gerilmesi, 1550 ve 1474 cm⁻¹'de ise C=C gerilmesi gözlenmiştir. Ayrıca 786 ve 612 cm⁻¹'de gözlenen pik C-Cl gerilmesine aittir. Beklenen yapı IR spekturumu yapı analizi ile desteklenmiştir.

Pirimidin (**1**) halkası üzerinde yer alan klor grubu, yer değiştirme reaksiyonları ile farklı nükleofillerin halka üzerine bağlanmasına imkan sağlamaktadır. Aşağıda görülen reaksiyonda morfolin (**156**) bileşiği bir nükleofil görevi görmekte ve halkadaki klor grubu ile yer değiştirmektedir. Bu amaçla 2-amino-4-klor-6-metilpirimidin (**142**) ve morfolin (**156**) EtOH varlığında Et₃N içerisinde 90°C sıcaklıkta 18 saat reaksiyona sokulmuş ve % 54 verimle ürün elde edilmiştir.

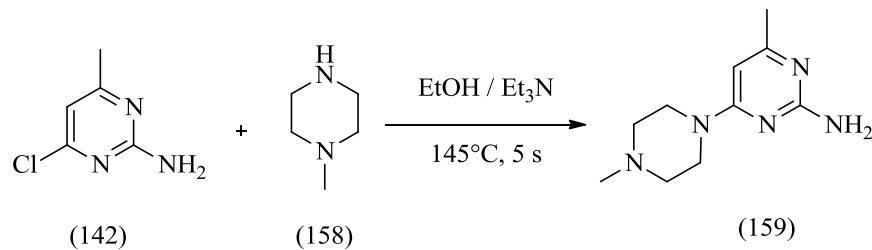


Şekil 5.5 2-Amino-4-metil-6-morfolinpirimidin (**157**) sentezi

2-Amino-4-metil-6-morfolinpirimidinin (**157**) IR spektrumunda (EK 5); NH₂ gerilmesine ait pikler 3330-3230 cm⁻¹'de yer almaktadır. 2968, 2912 ve 2858cm⁻¹'deki pikler alifatik C-H gerilmelerine aittir. C=N gerilmesine ait pik ve C=C iskelet

gerilmesine ait pikler sırasıyla 1656 cm^{-1} ve 1538 cm^{-1} 'de bulunurken, morfolindeki C-O-C gerilmesine ait pik 1116 cm^{-1} 'de yer almaktadır. Bunun yanı sıra ürünün erime noktasının e.n. : 210°C literatürde yer alan değerle örtüşüyor olması yapının 2-amino-4-metil-6-morfolinpirimidin (**157**) olduğunu desteklemektedir.

Bir diğer yer değiştirme örneği ise, 2-amino-4-klor-6-metilpirimidin (**142**) ve N-metilpiperazin (**158**) arasında gerçekleşmektedir. 145°C sıcaklıkta yürütülen deney sonucunda % 61 verimle ürün elde edilmiştir. Elde edilen ürünün yapı analizi IR spektrumu ile desteklenmiş ve ürünün erime noktası literatür verisiyle uyumlu olduğu belirlenmiştir.



Şekil 5.6 2-Amino-4-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin (**159**) sentezi

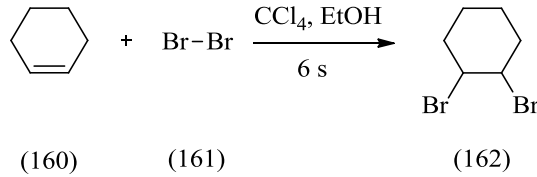
2-Amino-4-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin'in (**159**) IR spektrumunda (EK 6); NH_2 gerilmesine ait pikler 3330 ve 3230 cm^{-1} 'de yer almaktadır. Sırasıyla 2968 cm^{-1} , 2912 cm^{-1} ve 2858 cm^{-1} 'deki pikler alifatik C-H gerilmelerine aittir. C=N gerilmesine ait pik 1658 cm^{-1} 'de gözlenirken, C=C iskelet gerilmesine ait 1538 cm^{-1} ve 1418 cm^{-1} 'de bulunmaktadır. N-metilpiperazindeki C-N gerilmesine ait pikler 1370 cm^{-1} , 1292 cm^{-1} ve 1224 cm^{-1} 'de yer almaktadır.

5.2 Alkenilmalonat Esterlerinin Sentezi

Tezin ikinci aşamasında pirimidin türevlerinin eldesinde kullanılacak olan bis(triklorfenil) alkenil malonat esterleri (**146**) sentezlenerek elde edilmişlerdir. Bu amaçla kullanılan bis(triklorfenil) allil ve siklohekzenil malonatlardan aktif allil malonat (**146b**), ticari olarak temin edilen dietil allil malonatın (**144b**) hidrolizi ve daha sonrasında bis(triklorfenil) esterine dönüştürülmesiyle elde edilirken bis(triklorfenil)

siklohekzenilmalonat (**146a**) ise siklohekzenin (**160**) bromlanmasıyla 1,2-dibromsiklohekzan (**162**), bunun dietil malonat ile tepkimesinden dietil siklohekzenilmalonat ve sonrasında bis(triklorfenil) siklohekzenilmalonat (**146a**) adımları gerçekleştirilerek elde edildi. Aşağıda yapılan bu çalışmalar ve ürün analizleri kısaca değerlendirilmiştir.

1,2-Dibromsiklohekzanın (**162**) sentezi siklohekzanın (**160**) karbontetraklorür içinde brom (**161**) katılma reaksiyonu sonucunda % 87 verimle gerçekleştirilmiştir. Tüm reaksiyon boyunca sıcaklığın -1 ile -10°C arasında kalmasına dikkat edilmiştir. Ayrıca brom ilavesi yavaş yavaş yapıldı ve brom çözeltisi damlatıldıkça bromun renginin hemen kaybolduğu gözlemlendi. Ürünün yapı analizi MS spektrumu ve kaynama noktası ile tayin edilmiş ve yapıyı kanıtladığı görülmüştür.

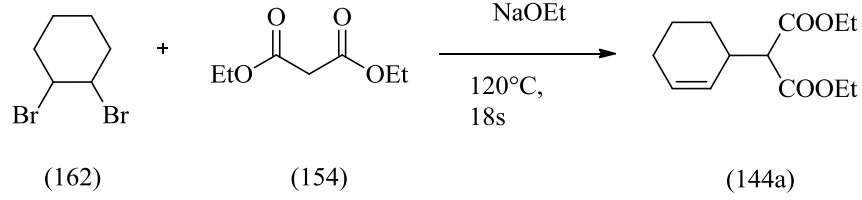


Şekil 5.7 1,2-Dibromsiklohekzan (162) sentezi

Kütle spektrumunda (EK 7); ürüne ait (M^+ , $C_6H_{10}Br_2$, m.k: 241.9) 240.9 (%33,3 bağıl bolluk) kütleli molekül iyon piki bulunmaktadır. Yüksek bağıl bolluğa sahip 79,1 kütleli temel pik yapıdan iki Brom'un kopmasıyla elde edilen $(C_6H_8)^+$ molekül parçasına aittir. Spektrumdaki parçalanmalar yapı ile uyumludur, yapıyı desteklemektedir.

Dietil-2-(2-siklohekzenil)malonat (**144a**) sentezi, dietil malonat (**154**) ve 1,2-dibromsiklohekzanın NaOEt varlığındaki reaksiyonu sonucunda % 80 verimle gerçekleştirilmiştir. Kullanılan NaOEt'in nemden etkilenmesinden dolayı iyi verim elde edebilmek için tüm reaktifler çok saf ve kuru, kullanılan cam malzemelerin de çok iyi kurutulmuş olması gerekmektedir. Mutlak etanol reaksiyon başlatılmadan önce hazırlanmış ve sodyum parçaları üzerine, balon etrafı soğuk su ile ıslatılmış bir bez ile sarılı iken yavaş yavaş eklenmiştir. NaOEt hazırlandıktan sonra çıkış maddeleri ilave

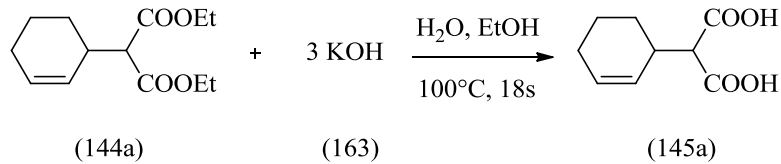
edilip reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ürünün yapı analizi IR spektrumu ve ürünün kaynama noktası ile tayin edilmiştir.



Şekil 5.8 Dietil-2-(2-siklohekzenil)malonat (144a) sentezi

Ürünün IR spekturmunda (EK 8) 2976 ve 2934 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilmesine ait pikler bulunmaktadır. 1732 cm^{-1} 'de karbonile ait C=O gerilmesi gözlenirken, 1454 cm^{-1} 'de C=C iskelet gerilmesi ve 1244 cm^{-1} ile 1162 cm^{-1} 'de C-O gerilmesine ait pikler bulunmaktadır. Ayrıca kaynama noktasının literatür kaynama noktası ile aynı olması da yapıyı desteklemektedir.

Bir sonraki aşamada dietil siklohekzenil malonat (**144a**) ve dietil allilmalonat (**144b**) benzer koşullarda hidroliz edilerek malonik asit türevlerine dönüştürülmüştür. Dietil-2-(2-siklohekzenil)malonat (**144a**) ve KOH çözeltisinin 1 gece süren reaksiyonu ile etoksi grupları yapıdan uzaklaştırılmış ve asit türevi dietil-2-(2-siklohekzenil)malonik asit (**145a**) elde edilmiştir. İlk denemeler sonucunda asit verimleri oldukça düşük elde edilmiştir. Bu sorunun, bazın yeterli gelmemesinden kaynaklandığı anlaşılmış ve reaksiyonda kullanılan bazın miktarı artırılarak tekrar yapılan denemeler sonucunda reaksiyon verimlerinin yükseldiği gözlenmiştir.

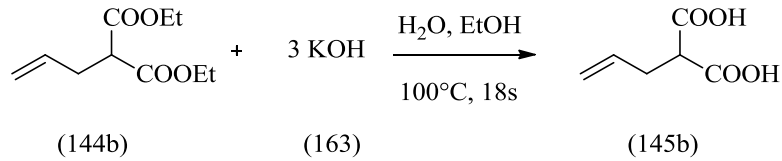


Şekil 5.9 Dietil-2-(2-siklohekzenil)malonat hidroliz reaksiyonu (145a)

Elde edilen ürünlerin yapı analizleri IR analizi ile yapılmış IR spektrumunda (EK 9); 3600 ile 2400 cm^{-1} arasında gözlenen geniş yayvan pik O-H gerilmesine aittir. 3080 ve 3028 cm^{-1} 'de gözlenen pikler C=C gerilmesine ait iken, 2932 ile 2872 cm^{-1} 'deki pikler alifatik C-H gerilmelerine aittir. 1706 cm^{-1} 'de C=O gerilmesi piki, 1400 cm^{-1} 'de C-H eğilmeleri ve 1254 cm^{-1} 'de ise C-O gerilmesine ait pikler gözlenmektedir.

Ürünün erime noktasının literatür erime noktası ile benzer olması yapının dietil-2-(2-siklohekzenil)malonik asit (**145a**) olduğunu desteklemektedir.

Benzer şekilde, dietil allilmalonik asit (**145b**), ticari olarak temin edilen dietil allilmalonatın (**144b**) hidroliz reaksiyonu ile elde edilmiştir. Hidroliz reaksiyonu, dietil allilmalonat (**144b**) ve KOH çözeltisinin yukarıda gösterilen çözücü ortamında 1 gece boyunca devam ettirilen termal reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ürünlerin yapı analizleri IR ve erime noktası ile tayini edilmiştir.

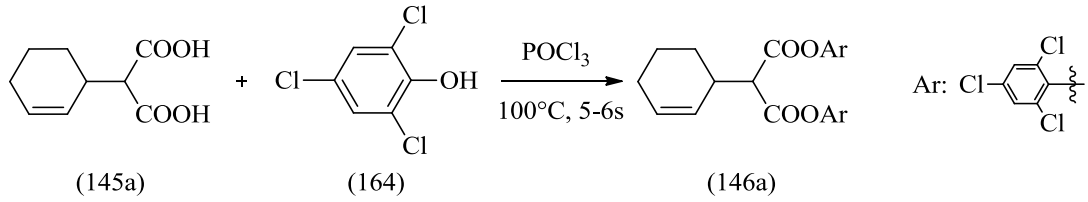


Şekil 5.10 Dietil allilmalonat hidroliz reaksiyonu (145b)

IR spektrumunda (EK 10); 3400 ile 2400 cm^{-1} arasında gözlenen geniş yayvan pik O-H gerilmesine aittir. 2908 cm^{-1} 'deki pik alifatik C-H gerilmesine aittir. 1702 cm^{-1} 'de C=O gerilmesi piki, 1420 cm^{-1} 'de C-H eğilmeleri ve 1272 ile 1188 cm^{-1} 'de ise C-O gerilmesine ait pikler gözlenmektedir.

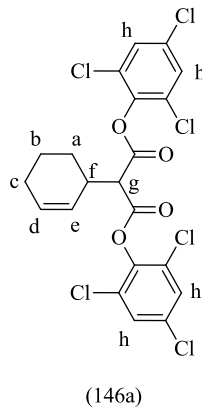
Elde edilen malonik asit türevleri bir sonraki aşamada, 2,4,6-triklorfenol (**164**) ile POCl_3 varlığında aktif malonat esterlerine dönüştürülmüştür. Tezin hedef molekülü olan pirimidopirimidin türevlerinin sentezi, öncelikle dietil allilmalonat (**144b**), dietil-2-(2-siklohekzenil)malonat (**144a**) ve başlangıç maddesi 2-aminopirimidin bileşikleriyle denenmiştir, ancak çıkış maddeleri tekrar edilmiştir. Daha sonra 2-aminopirimidinler ile malonat esterlerinin halkalaşma basamağında, yapıdan ayrılan grubun kolay ayrılan bir

grup olmasının reaksiyonu hızlandıracağından dietil malonat esterleri **(144)**, aktif malonat esterlerine **(145)** dönüştürülmüştür. Bu doğrultuda aşağıda görüldüğü üzere malonik asit bileşiği POCl₃ varlığında 100°C sıcaklıkta 2,4,6-triklorfenol **(164)** (2,5 eşd) ile esterleştirilerek bis(2,4,6-triklorfenil)-2-(2-siklohekzenil)malonat **(146a)** bileşiği sentezlenmiştir. POCl₃'ün nem ile parçalanarak fosforik asit oluşturması nedeni ile başlarda düşük verimlerle elde edilen ürün, POCl₃'ün her deney öncesi taze damıtılarak kullanılması ve 2,4,6-triklorfenol'ün **(164)** eşdeğerliğinin artırılması gibi ayrıntılara dikkat edilerek verimler % 80'lere yükseltilmiştir. Elde edilen ürünlerin yapı tayini IR, ¹H-NMR ve erime noktası ile yapılmıştır ve aşağıda detaylandırılmıştır.



Şekil 5.11 Bis(2,4,6-triklorfenil)-2-(2-siklohekzenil)malonat (146a) sentezi

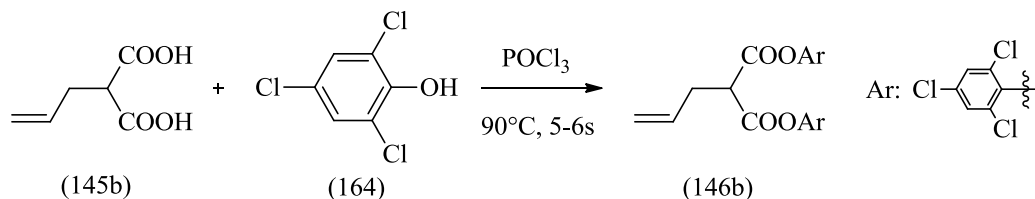
IR spekturumunda (EK 11), 3076 cm⁻¹'de gözlenen pik C=C gerilmesine, 2928 cm⁻¹ ve 2848 cm⁻¹'de gözlenen pikler alifatik C-H gerilmelerine aittir. 1788 cm⁻¹'deki pik C=O gerilmesine aittir. 1566 cm⁻¹ ve 1444 cm⁻¹'deki pikler alifatik C-H eğilmelerine, 1324 cm⁻¹ ve 1230 cm⁻¹'deki pik C-O gerilmesine aittir.



Şekil 5.12 Bis(2,4,6-triklorfenil) 2-(2-siklohezenil)malonat (146a) bileşiği

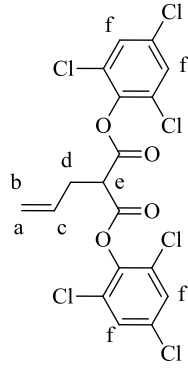
^1H -NMR Spektrumunda (EK 12); siklohekzenil yapısındaki alifatik $-\text{CH}_2$ karbonlarına ait Ha,b,c protonları (6H, $J=5.6$ Hz) 1,8 ppm'de pik çokluğu olarak görülmektedir. 2,1 ve 3,2 ppm'de $-\text{CH}'$ a ait Hf ve Hg protonları (2H, $J=3.2$ Hz) bulunmaktadır. 4 ppm'de alken karbonuna ait Hd protonu (1H, $J=8.8$ Hz) ikiye yarılmış olarak görülmektedir. Karbonil grubuna daha yakın olduğu için alken karbonuna ait He protonu ise 5,8 ppm'de (1H, $J=8.8$ Hz) pik çokluğu olarak görülmektedir. 7,4 ppm'de triklorfenole ait Hh protonları (4H) komşu karbon protonları olmadığı için hiç yarılmaya uğramadan tekli pik olarak görülmektedir.

Ürünün erime noktasının literatür erime noktası (Lit. e.n. : 115°C) ile aynı olması yapının bis(2,4,6-triklorfenil)dietil-2-(2-siklohekzenil)malonat (**146a**) olduğunu desteklemektedir. Benzer şekilde bis(2,4,6-triklorfenil)allilmalonat (**146b**) sentezi de allilmalonik asidin (**145b**) 2,4,6-triklorfenol (**164**) (2,5 eşd) ile POCl_3 varlığında 90°C 'deki esterleşme reaksiyonu ile sentezlenmiştir.



Şekil 5.13 Bis(2,4,6-triklorfenil)allilmalonat (146b) sentezi

IR spekturumunda (EK 13), 3084 cm^{-1} 'de gözlenen pik $\text{C}=\text{C}$ gerilmesine aittir. 2982 cm^{-1} 'de gözlenen pik alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilmesine aittir. 1756 cm^{-1} 'deki pik $\text{C}=\text{O}$ gerilmesine, 1458 cm^{-1} 'deki pik $\text{C}-\text{H}$ eğilmelerine ve 1220 cm^{-1} 'deki pik $\text{C}-\text{O}$ gerilmesine aittir.



(146b)

Şekil 5.14 Bis(2,4,6-triklorfenil)allilmalonat (146b) bileşiği

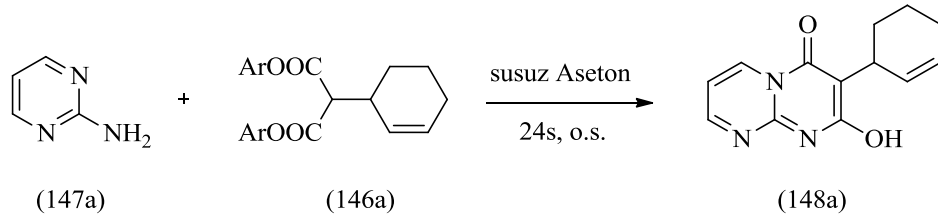
^1H -NMR Spektrumunda (EK 14); yapıdaki $-\text{CH}_2$ karbonuna ait Hd protonu (2H, $J=7.2$ Hz) 3 ppm'de üçe yarılmış olarak görülmektedir. 4,15 ppm'de $-\text{CH}$ 'a ait He protonu (1H, $J=7.2$ Hz) bulunmaktadır. 5,2 ppm'de alken karbonuna ait Ha protonu (1H, $J=10.4$ Hz) önce Hb protonu sonrada Hc protonu ile yarılmaya uğrayarak, ikilinin ikilisi şeklindeki yarıma ile görülmektedir. 5,35 ppm'de alken karbonuna ait diğer proton, Hb protonu da (1H, $J=14.8$ Hz) önce Ha protonu sonrada Hc protonu ile ikilinin ikilisi şeklindeki yarıma ile görülmektedir. Karbonil grubuna daha yakın olduğu için çift bağ karbonuna ait Hc protonu ise 5,95 ppm'de (1H, $J=8.8$ Hz) pik çokluğu olarak görülmektedir. 7,48 ppm'de triklorfenole ait Hf protonları (4H) komşu karbon protonları olmadığı için hiç yarılmaya uğramadan tekli pik olarak görülmektedir.

5.3 3-Alkenil-2-hidroksipirimido[1,2-a]pirimidin Türevlerinin Sentezi

Bu tez çalışmasının önemli hedef bileşiklerinden olan 3-alkenilpirimido[1,2-a]pirimidinlerin sentezi bir önceki aşamalarda gerçekleştirilen aktif malonat esterleri ile 2-aminopiridin (**147a**) ve 2-amino-4-metilpirimidinin (**147b**) tepkimeleri üzerinde araştırılmıştır. Öncelikle bu aminopirimidinlerin denenme nedeni, bu bileşiklerin ekonomik olarak temin edilebilmesi ve sterik engelliğin düşük olmasıdır.

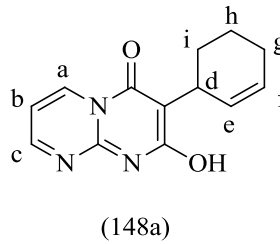
2-aminopirimidin (**147a**) ve 4-metil-2-aminopirimidin (**147b**) ile malonat esterlerinin halkalaşma reaksiyonları farklı sıcaklık ve sürelerde denenmiştir. Ancak halkalı ürünler elde edilemezken, İTK ile kontrol edildiğinde çıkış maddelerinin gözlemlendiği

belirlenmiştir. Bu reaksiyonun gerçekleşebilmesi için halkalaşma reaksiyonu sırasında daha kolay ayrılabilen bir grup olan 2,4,6-triklorfenol (**164**) ile aktif malonat esterlerinin sentezlenerek 2-aminopirimidin bileşikleriyle reaksiyonları denenmiştir. Nemden arındırılmış sistemde azot atmosferi altında susuz aseton varlığında gerçekleşen reaksiyonda ilk aşamada; $-NH_2$ grubu ile karbonil grubu arasında bir kondenzasyon ara basamağı gerçekleşmektedir. Devamında elektrofilik halka kapanma basamağı ve ayrılan grubun yapıdan uzaklaşması ile hedef molekül 3-(sikloheks-2-en-1-il)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on sentezlenmiştir. Reaksiyon, İTK ile sürekli takip edilmiş, oda sıcaklığında iki gün süren tepkime sonucunda gerçekleştirilmiş ve bu koşullarda iyi verimler elde edilmiştir. Tepkimeye sıcaklığın etkisi incelenmiş, farklı sıcaklıklarda yapılan tepkimeler sonucunda ürünün oda sıcaklığında daha uzun süreli tepkimelerde fazla olduğu görülmüştür. Ürünün yapısı IR, 1H -NMR ve erime noktası tayinleri ile aydınlatılmıştır.



Şekil 5.15 3-(sikloheks-2-en-1-il)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on (148a) Sentezi

IR spekturumunda (EK 15), 3600 cm^{-1} ile 2800 cm^{-1} arasındaki geniş yayvan pik O-H gerilmesi gerilmesine aittir. 2929 cm^{-1} ve 2857 cm^{-1} 'de gözlenen pik alifatik C-H gerilmelerine aittir. 1668 cm^{-1} 'deki pik C=O gerilmesine, 1617 cm^{-1} 'de gözlenen pik C=N gerilmesine ait iken, 1441 cm^{-1} 'deki aromatik C=C gerilmesine aittir.

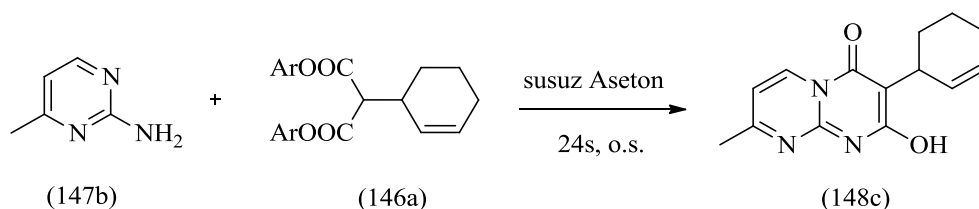


Şekil 5.16 3-(sikloheks-2-en-1-il)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on (148a) bileşiği

^1H -NMR Spektrumunda (EK 16); pirimidopirimidin yapısındaki -CH karbonlarına ait pikler sırası ile Ha protonu (1H, J=4.8 Hz) ikiye yarılmış olarak 9,2 ppm'de, Hb protonu (1H, J=4.8 Hz) ikinin ikilisi şeklinde yarılmış olarak 9 ppm'de ve Hc protonu (1H) ikiye yarılmış pik olarak 8,2 ppm'de gözlenmektedir. 6,6 ppm'de siklohekzenile ait çift bağ protonu He (1H, J=8.8 Hz) üçlü olarak gözlenmektedir. 5,5 ppm'de siklohekzenile ait diğer çift bağ protonu da Hf (1H, J=10.8 Hz) pik çokluğu olarak gözlenmektedir. 3,8 ppm'de (1H) siklohekzenil yapısında bulunan -CH protonuna ait Hd protonu tekli pik olarak bulunmaktadır. Ayrıca siklohekzenil yapısında ki alifatik karbonlara ait Hi,g,h protonları 2 ppm'de (6H, J=4 Hz) pik çokluğu olarak gözlenmektedir.

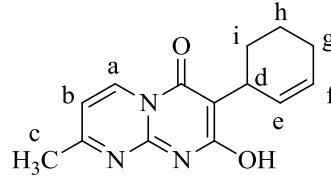
Ürünün erime noktasının literatür erime noktası ile aynı olması ve IR ile ^1H -NMR spektrumlarının yorumlamaları da yapının 3-(siklohekz-2-en-1-il)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on olduğunu desteklemektedir.

Sentezlenen halka sisteminin türevlendirilmesi amacıyla bu kez 2-amino-4-metilpirimidin (**147b**) bileşiği başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Özellikle 6-konumu açık olan türevler tercih edilmiştir. Bunun en önemli sebebi halka kapanma basamağında 6- konumunda bulunan ikinci sübstitüentlerin sterik engel yaratmasıdır. Benzer reaksiyon koşullarında 2-amino-4-metilpirimidin ve bis(2,4,6-triklorfenil)diethyl-2-(2-siklohekzenil)malonat (**146a**) aseton içinde, azot atmosferi altında ve ılıman koşullarda etkileştirilerek 3-(siklohekz-2-en-1-il)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on (**148c**) bileşiği sentezlenmiştir. Tepkime oda sıcaklığında iki gün karıştırılarak gerçekleştirilmiş ve ürünün yapısı IR, ^1H -NMR ve erime noktası tayinleri ile aydınlatılmıştır.



Şekil 5.17 3-(siklohekz-2-en-1-il)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on (**148c**) sentezi

IR spekturumunda (EK 17), 3600 cm^{-1} ile 2400 cm^{-1} arasındaki geniş yayvan pik O-H gerilmesi gerilmesine aittir. 2886 ve 2826 cm^{-1} 'deki pikler alifatik C-H gerilmesine aittir. 1776 ile 1752 cm^{-1} 'de tautomeriden kaynaklanan ikili karbonil pikine ait C=O gerilmesi gözlenmektedir. 1626 cm^{-1} 'de gözlenen pik C=N gerilmesine ait iken, 1538 ve 1444 cm^{-1} 'de aromatik C=C gerilmesine ait pikler gözlenmektedir.



(148c)

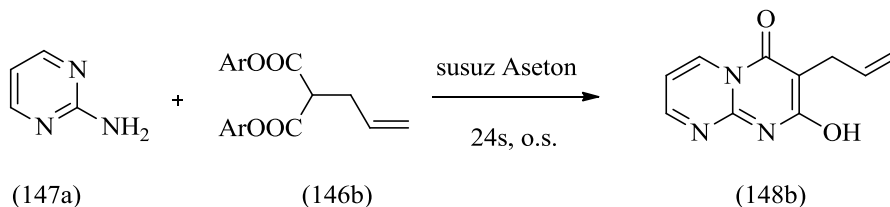
Şekil 5.18 3-(siklohekz-2-en-1-il)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on (148c) bileşiği

^1H -NMR Spektrumunda (EK 18); pirimidopirimidin halkasındaki CH karbonlarına ait pikler sırası ile Ha protonu (1H, $J=6.4\text{ Hz}$) ikiye yarılmış olarak $9,2\text{ ppm}$ 'de, Hb protonu (1H, $J=7.2\text{ Hz}$) ikiye yarılmış olarak $7,1\text{ ppm}$ 'de gözlenmektedir. $5,8\text{ ppm}$ 'de siklohekzenile ait çift bağ protonu He (1H, $J=2.4\text{ Hz}$) pik çokluğu olarak ve $5,5\text{ ppm}$ 'de siklohekzenile ait diğer çift bağ protonu Hf (1H, $J=9.6\text{ Hz}$) pik çokluğu olarak gözlenmektedir. $3,9\text{ ppm}$ 'de (1H) siklohekzenil yapısında bulunan CH protonuna ait Hd protonu çoklu pik olarak bulunmaktadır. Ayrıca metil grubuna ait Hc protonları $2,8\text{ ppm}$ 'de (3H) tekli pik olarak, siklohekzenil yapısında ki alifatik karbonlara ait Hi,g,h protonları ise 2 ppm 'de (6H, $J=4\text{ Hz}$) pik çokluğu olarak gözlenmektedir.

Spektral analiz sonucunda, metil grubunun 8-konumunda bulunduğu anlaşılmaktadır. Diğer bir deyişle metil grubunun sterik etkisi nedeniyle halkalaşmanın 2-amino-4-metilpirimidinin (**147b**) metil grubuna uzak olan 1-nolu azot üzerinden gerçekleştiği, diğer ürünün hiç oluşmadığı görülmektedir.

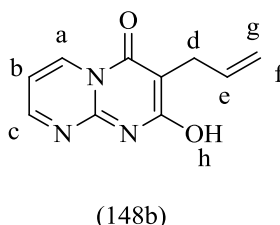
Pirimidopirimidin halkasının yan zincirindeki alkenil gruplarının farklandırılması amacı ile bu kez bis(2,4,6-triklorfenil)allilmalonat (**146b**) esteri ile 2-aminopirimidin (**147a**) reaksiyona sokulmuştur. Ilıman koşullarda ve azot atmosferi altında susuz aseton içinde

yürütülen deneyde 3-(allil)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on (**148b**) bileşiği sentezlenmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında iki gün karıştırılarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 5.19 3-(allil)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on (148b) sentezi

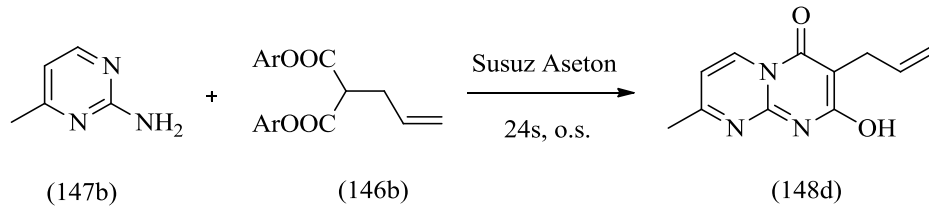
Ürünün yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$ ve erime noktası tayinleri ile aydınlatılmıştır. IR spekturumunda (EK 19), 3600 cm^{-1} ile -2400 cm^{-1} arasındaki geniş yayvan pik O-H gerilmesi gerilmesine aittir. 2974 ve 2916 cm^{-1} 'deki pikler alifatik C-H gerilmesine aittir. 1790 cm^{-1} 'de karbonil pikine ait C=O gerilmesi gözlenmektedir. 1606 cm^{-1} 'de gözlenen pik C=N gerilmesine ait iken, 1532 ve 1418 cm^{-1} 'de aromatik C=C eğilmesine ait pikler gözlenmektedir.



Şekil 5.20 3-(allil)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on (148b) bileşiği

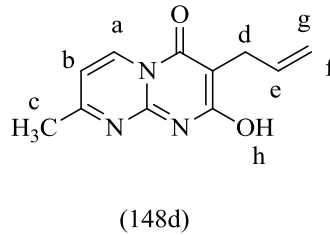
¹H-NMR Spektrumunda (EK 20); Pirimidopirimidin halkasındaki -CH karbonlarına ait pikler sırası ile Ha (1H, J=2.4 Hz) ve Hc (1H, J=4 Hz) protonları ikiye yarılmış olarak 9,2 ppm ve 9 ppm'de, Hb protonu (1H, J=4 Hz) ikinin ikilisi şeklinde yarılmış olarak 7,4 ppm'de bulunmaktadır. 6,5 ve 8,2 ppm'de gözlenen pikler çıkış maddesinden kalan protonlara aittir. 5,8 ppm'de alken çift bağ protonu He (1H, J=6.4 Hz) pik çokluğu olarak, 5 ppm'de de diğer çift bağ protonu Hg (1H, J=2.4 Hz) ikinin ikilisi şeklinde yarılarak gözlenmektedir. 4,8 ppm'de (1H, J=1.2 Hz) Hf protonu ikinin ikilisi şeklinde yarılarak gözlenmektedir. Alifatik CH₂ protonları Hd ise 3,05 ppm'de (2H, J=6 Hz) ikiye yarılmış olarak bulunmaktadır.

Halka sisteminin yan zincirden türevlendirilmesinin ardından, deneysel çalışmalar 2-amino-4-metilpirimidin (**147b**) ile yürütülmüş ve halka üzerine metil grubunun yer alması sağlanmıştır. Aynı reaksiyon koşullarında 3-(allil)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on (**148d**) bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiş ve karakteristik parlak sarı renkli katı ürün izole edilmiştir. Ürünün yapısı IR, ¹H-NMR ve erime noktası tayinleri ile aydınlatılmıştır.



Şekil 5.21 3-(allil)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on (148d) sentezi

IR spekturumunda (EK 21), 3600 cm⁻¹ ile 2400 cm⁻¹ arasındaki geniş yayvan pik O-H gerilmesi gerilmesine aittir. 2824 cm⁻¹'deki pik alifatik C-H gerilmesine aittir. 1780 cm⁻¹ ve 1756 cm⁻¹'de karbonil pikine ait C=O gerilmesi gözlenmektedir. 1622 cm⁻¹'de gözlenen pik C=N gerilmesine ait iken, 1428 cm⁻¹'de aromatik C=C eğilmesine ait pikler gözlenmektedir



Şekil 5.22 3-(allil)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on (148d) bileşiği

¹H-NMR Spektrumunda (EK 22); 12,6 ppm'de hidroksi grubuna ait Hh protonu gözlenmektedir. Pirimidopirimidin halkasındaki -CH karbonlarına ait pikler sırası ile Ha protonu (1H, J=2.4 Hz) ikiye yarılmış olarak 9,2 ppm'de ve Hb protonu (1H, J=4 Hz) ikiye yarılmış olarak 7,4 ppm'de bulunmaktadır. 5,8 ppm'de alken çift bağ protonu He (1H, J=6.4 Hz) pik çokluğu olarak, Diğer çift bağ protonu Hg (1H, J=2.4 Hz) ve Hf

(1H, J=1.2 Hz) ikiye yarılmış olarak 5 ppm ve 4,8 ppm'de gözlenmektedir. Alifatik CH₂ protonları Hd ise 3,05 ppm'de (2H, J=6 Hz) ikiye yarılmış olarak bulunmaktadır.

Sonuç olarak, aktif alkenilmalonat esterleri (**146**) ile 2-aminopirimidin (**147a**) ve 2-amino-4-metilpirimidinin (**147b**) tepkimeleri sonucunda dört farklı 3-alkenilpirimidopirimidin sentezi başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Diğer taraftan, 2-amino-4,6-dimetilpirimidin (**103**) ve benzeri 4- ve 6- konumlarında iki süstitüent içeren 2-aminopirimidinlerle benzer koşullarda yapılan tepkimelerde hedef ürünlerin ya hiç oluşmadığı ya da çok az miktarda oluştuğu gözlenmiştir. Bu nedenle furo türevlerinin sentezi ve tepkime koşullarının incelenmesi amacıyla bu dört farklı 3-alkenilpirimidopirimidinin yeterli olduğuna karar verilmiştir.

Tez çalışmasının ilk aşamasında sentezi gerçekleştirilmiş olan 2-aminopirimidin türevleri ve bis(2,4,6-triklorfenil)-2-(2-siklohezenil)malonat esterleri (**144a**) ile halkalaşma reaksiyonları da THF, CHCl₃, CH₂Cl₂, aseton gibi farklı çözücülerde ve sürelerde denenmiştir. Ancak halkalı ürünler elde edilemezken yağimsı ürün elde edilmiş, İTK ile kontrol edildiğinde de çıkış maddelerinin gözlemlendiği belirlenmiştir. Bu reaksiyonlarda kullanılan disüstitüe-2-aminopirimidin bileşiklerinden kaynaklı olarak halka kapanması sırasında sterik etkiden dolayı ürünlerin elde edilemediği düşünülmüştür.

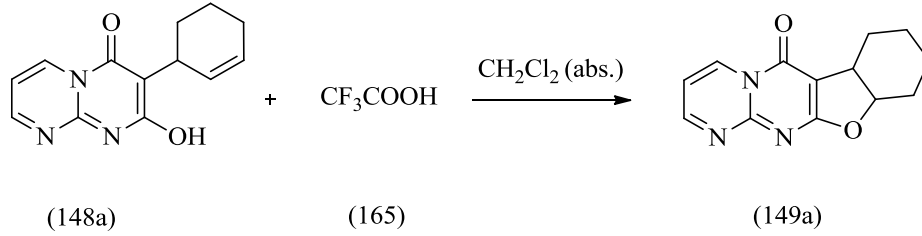
5.4 Furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin Türevlerinin Sentezi

Tez çalışmasının son basamağını oluşturan furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on bileşiklerinin sentezi, 3-alkenilpirimido[1,2-a]pirimidin-4-on bileşiklerinin yan zincirinde bulunan alkenil grupları ile halkanın 2-konumunda yer alan –OH grubunun uygun katalitik ortamda etkileşimi sonucu furo- halkasının oluşumu ile gerçekleşmektedir. Bu türden bir halkalaşma reaksiyonu için iki yöntem kullanılmıştır. Bunlardan ilki; kuvvetli bir asit olan CF₃COOH (**165**) varlığında halkalaşma reaksiyonları; diğeri ise I₂ (**166**) kullanılarak azot atmosferi altında gerçekleştirilen halkalaşma reaksiyonlarıdır.

Tez kapsamında sentezlenen pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on bileşikleri, yan zincir üzerinde bulunan alkenil grupları üzerinden halkalaştırılarak literatürde yer almayan yeni furopirimidopirimidin bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Özgün yapıdaki bu bileşiklerin sentezi için, literatürde bulunan benzer bir yöntem ile güçlü bir asit olan CF_3COOH (**165**) varlığında furo halkalaşma reaksiyonları gerçekleştirilmiştir (Güllü vd. 2003). Bu yöntemle göre yürütülen çalışmalarda reaksiyon parametreleri (sıcaklık, süre, derişim vs) detaylı şekilde çalışılmış ve optimum koşullar belirlenmiştir. İlk olarak çözücü ortamının belirlenmesine çalışılmıştır. CH_2Cl_2 , CHCl_3 gibi çözücüler denenmiştir. Maddelerin çözünürlüklerinin iyi olması ve çözücünün düşük kaynama noktasına sahip olmasından dolayı CH_2Cl_2 tercih edilmiştir. Devamında reaksiyon süresi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. İTK ile sürekli başlangıç maddesi ve ürün dağılımı kontrol edilerek en uygun süre belirlenmeye çalışılmış ve buna göre 22 saat sonunda en iyi verimle ürünün elde edildiği belirlenmiştir. Belirlenen reaksiyon süresi kısaltıldığında ürün veriminde düşüş olduğu tespit edilirken, belirlenen sürenin üzerine çıkıldığında ise verimde değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir. Ayrıca asitli ortamda gerçekleştirilen bu reaksiyonlarda ortamda nem bulunması durumunda halka yapısının hidroliz olarak parçalandığı ve ürünün elde edilemediği de belirlenmiştir. Bu nedenle reaksiyon ortamında kullanılan çözücünün susuz ve ortamın nemden uzaklaştırılmış olması da önem taşımaktadır.

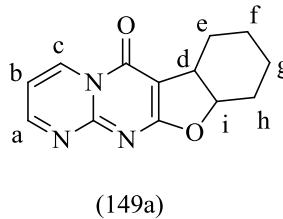
Reaksiyon ortamı ve tepkime şartlarına dikkat edilerek gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda hedef ürünler elde edilebilmiştir. Ancak yapısında allil grubu bulunduran pirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerinden elde edilen furopirimidopirimidinlerin izolasyonunda birtakım sıkıntılar yaşanmıştır. İTK ile kontrol edildiğinde çıkış maddelerinden farklı bileşiklere ait spotlar da gözlenmiş, kristallendirme ve kolon kromatografisi yöntemleri uygulanmış fakat ürünler saflaştırılamamıştır. Kütle spekturumunda halkalı ürünlere ait pikler gözlenmesiyle ürünün oluştuğu belirlenmiştir. Benzer şekilde siklohezenil grubu içeren pirimidopirimidin bileşiklerinden furo halkası içeren türevlerinin sentezinde ise, elde edilen ürünler EtOAc ile kolon kromatografi tekniği kullanılarak saflaştırılabilmektedir.

Aşağıda CF_3COOH (165) kullanılarak sentezi gerçekleştirilmiş furopirimidopirimidinlere ait IR, ^1H -NMR ve GCMS analiz sonuçlarına yer verilmiş ve detaylandırılmıştır.



Şekil 5.23 3 6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin on (149a) sentezi

IR spekturumunda (EK 23), 3060 cm^{-1} 'de gözlenen pik aromatik C-H gerilmesine, 2932 cm^{-1} ile 2856 cm^{-1} 'de gözlenen pikler alifatik C-H gerilmelerine aittir. 1704 cm^{-1} 'de C=O gerilmesine ait pik, 1464 cm^{-1} 'de C=C iskelet gerilmesine ait pik ve 1294 cm^{-1} 'de C-O gerilmesine ait pik gözlemlenmektedir. Ürüne ait spektrum ve başlangıç maddesine ait IR spektrumu karşılaştırıldığında, 3600 cm^{-1} ile -2800 cm^{-1} arasında gözlenen geniş yayvan O-H gerilmesine ait pikin kaybolması ve 1780 cm^{-1} 'de gözlenen C=O gerilmesine ait pikin, ürüne ait spektrumda 1704 cm^{-1} 'lere kadar düşmesi, halkadaki hidroksi grubunun alkenil grubu ile etkileşerek furo halkasına dönüştüğünü desteklemektedir.

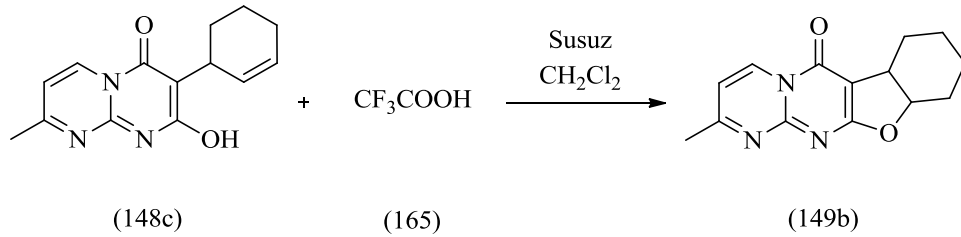


Şekil 5.24 4 6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin 6-on (149a) bileşiği

^1H -NMR Spektrumunda (EK 24); pirimidopirimidin yapısındaki -CH karbonlarına ait pikler sırası ile Hc (1H, J=2.4 Hz) ve Ha (1H, J=2.4 Hz) protonları ikiye yarılmış olarak 9,3 ppm ve 9 ppm'de, Hb protonu (1H, J= 4 Hz) dörde yarılmış olarak 7,2 ppm'de gözlenmektedir. Alifatik -CH'a ait Hi protonu (1H) pik çokluğu olarak elektronegatif

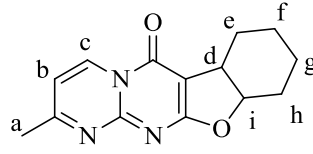
atoma komşu olduğu için 5 ppm’de gözlenmektedir. Diğer -CH’a ait Hd protonu da (1H) dörde yarılmış olarak 3,5 ppm’de gözlenmektedir. Sikloheksan yapısındaki alifatik karbonlara ait He,f,g,h protonları ise 2,1 ppm ile 1,4 ppm arasında (6H) pik çokluğu olarak gözlenmektedir.

Kütle spektrumunda (EK 25); Ürüne ait (M^+ , $C_{13}H_{13}N_3O_2$, m.k: 243.1) 243.1 (%40 bağıl bolluk) kütleli molekül iyon piki bulunmaktadır. Yüksek bağıl bolluğa sahip 200 kütleli temel pik yapıda sikloheksan halkasının parçalanarak yapıdan propil grubunun kopmasıyla elde edilen $(C_{10}H_7N_3O_2)^+$ molekül parçasına aittir. Furan, sikloheksan ve pirimidopirimidin halkalarının parçalanarak yapıdan hidroksi, sikloheksan, karbonil ve bir metil grubunun kopmasıyla oluşan 122 kütleli pik $(C_6H_8N_3)^+$ molekül parçasına aittir. Spektrumdaki parçalanmalar yapı ile uyumludur.



Şekil 5.25 5 2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on (149b) sentezi

IR spekturumunda (EK 26), 2936 cm^{-1} ile 2860 cm^{-1} ’de gözlenen pikler alifatik C-H gerilmelerine aittir. 1704 cm^{-1} ’de C=O gerilmesine ait pik, 1510 cm^{-1} ’de C=N gerilmesine, 1458 cm^{-1} ’de C=C iskelet gerilmesine ve 1302 cm^{-1} ’de C-O gerilmesine ait pikler gözlemlenmektedir. Ayrıca bu spektrum ve çıkış maddesine ait IR spektrumu karşılaştırıldığında, 3600 cm^{-1} ile 2400 cm^{-1} arasında gözlenen geniş yayvan O-H gerilmesine ait pikin kaybolması ve 1776 ile 1752 cm^{-1} ’de gözlenen C=O gerilmesine ait pikin, ürüne ait spektrumda 1704 cm^{-1} ’lere kadar düşmesi yapıda hidroksi grubunun alkenil grubu ile furo halkasına dönüştüğünü desteklemektedir.

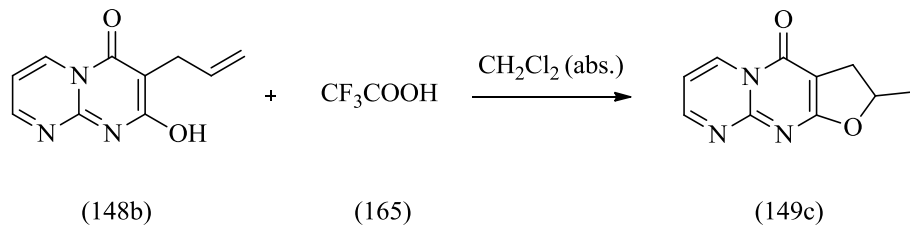


(149b)

Şekil 5.26 6 2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on (149b) bileşiği

^1H -NMR Spektrumunda (EK 27); pirimidopirimidin yapısındaki CH karbonlarına ait pikler sırası ile Hc protonu (1H, $J=6.8$ Hz) ikiye yarılmış olarak 9,2 ppm'de, Hb protonu (1H, $J=6.4$ Hz) ikiye yarılmış olarak 7 ppm'de ve metile ait Ha protonları (3H) tekli pik olarak 2,7 ppm'de gözlenmektedir. Furan halka oluşumu ile gözlenen Hi protonu (1H, $J=4.4$ Hz) dörde yarılmış olarak elektronegatif atoma komşu olduğu için 4,9 ppm'de ve diğer CH'a ait Hd protonu da (1H, $J=7,6$ Hz) dörde yarılmış olarak 3,5 ppm'de gözlenmektedir. Sikloheksan yapısındaki alifatik karbonlara ait He,f,g,h protonları ise 2,1 ppm ile 1,4 ppm arasında (6H) pik çokluğu olarak gözlenmektedir.

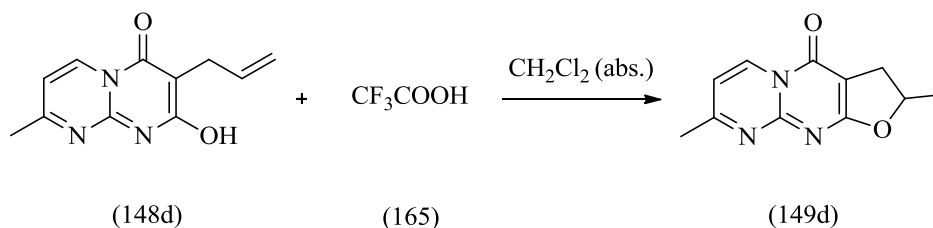
Kütle spektrumunda (EK 28); Ürüne ait (M^+ , $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$, m.k: 257.1) 257.1 (%56 bağıl bolluk) kütleli molekül iyon piki gözlenmektedir. 214.1 (%100 bağıl bolluk) kütleli temel pik yapıda sikloheksil halkasının parçalanarak yapıdan $-\text{C}_3\text{H}_6$ grubunun kopmasıyla elde edilen $(\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2)^+$ molekül parçasına aittir. Halkalı yapının parçalanarak sadece 2-aminopirimidin türevi molekülün kalması ile 93,1 (% 12,5 bağıl bolluk) kütleli pik $(\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_3)^+$ molekül parçasına aittir. Spektrumdaki parçalanmaların yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.



Şekil 5.27 7 2-metil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on (149c) sentezi

IR spekturumunda (EK 29), 3070 cm^{-1} 'de gözlenen pik aromatik C-H gerilmesine, 2974 ve 2938 cm^{-1} 'de gözlenen pikler alifatik C-H gerilmelerine aittir. 1688 cm^{-1} 'de C=O gerilmesine ait pik, 1580 cm^{-1} 'de C=N gerilmesine ait pik ve 1450 cm^{-1} 'de C=C iskelet gerilmesine ait pik gözlemlenmektedir. Ayrıca bu spektrum ve çıkış maddesine ait IR spekturumu karşılaştırıldığında, 3600 cm^{-1} ile 2400 cm^{-1} arasında gözlenen geniş yayvan O-H gerilmesine ait pikin kaybolması ve 1790 cm^{-1} 'de gözlenen C=O gerilmesine ait pikin, ürüne ait spektrumda 1688 cm^{-1} 'lere kadar düşmesi yapıda hidroksi grubunun alkenil grubu ile furo halkasına dönüştüğünü desteklemektedir.

Kütle spekturumunda (EK 30); Ürüne ait (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$, m.k: 203.1) 203.1 (% 100 bağıl bolluk) kütleli molekül iyon piki aynı zamanda temel piktir. 131.1 (% 42,5 bağıl bolluk) kütleli pik halkalı yapısının parçalanarak geriye 2-aminopirimidin türevi bileşik kalmasıyla elde edilen $(\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3)^+$ molekül parçasına, 80.1 (%25 bağıl bolluk) kütleli pik $(\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2)^+$ molekül parçasına ve 174.1 (%10 bağıl bolluk) kütleli pik $(\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2)^+$ molekül parçasına aittir. Spektrumdaki parçalanmalar yapı ile uyumludur.



Şekil 5.28 2,8-dimetil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on (149d) sentezi

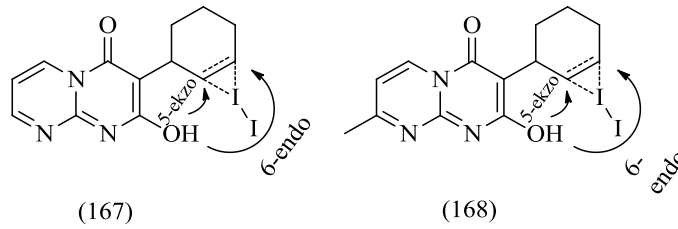
IR spekturumunda (EK 31), 3066 cm^{-1} 'de gözlenen pik aromatik C-H gerilmesine, 2936 ve 2860 cm^{-1} 'de gözlenen pikler alifatik C-H gerilmelerine aittir. 1702 cm^{-1} 'de C=O gerilmesine ait pik, 1628 cm^{-1} 'de C=N gerilmesine ait pik ve 1512 ,ile 14662 cm^{-1} 'de C=C iskelet gerilmesine ait pikler, 1294 cm^{-1} 'de ise C-O gerilmesine ait pik gözlemlenmektedir. Ayrıca bu spektrum ve çıkış maddesine ait IR spekturumu karşılaştırıldığında, 3400 cm^{-1} ile 2400 cm^{-1} arasında gözlenen geniş yayvan O-H gerilmesine ait pikin kaybolması ve 1780 ile 1756 cm^{-1} 'de gözlenen C=O gerilmesine ait pikin, ürüne ait spektrumda 1702 cm^{-1} 'lere kadar düşmesi yapıda hidroksi grubunun alkenil grubu ile furo halkasına dönüştüğünü desteklemektedir.

Kütle spektrumunda (EK 32); Ürüne ait (M^+ , $C_{10}H_{11}N_3O_2$, m.k: 217.1) 217.1 (% 100 bağıl bolluk) kütleli molekül iyon piki aynı zamanda temel piktir. 145.1 (% 42,5 bağıl bolluk) kütleli pik iki metil grubunun kopması ve furo halkasının parçalanarak hidroksi ve etil gruplarının kopmasıyla elde edilen $(C_7H_2N_3O)^+$ molekül parçasına aittir. 188,1 (% 12,5 bağıl bolluk) kütleli pik iki metil grubunun kopması elde edilen $(C_9H_6N_3O_2)^+$ molekül parçasına, 160.1 (%12,5 bağıl bolluk) kütleli pik $(C_7H_2N_3O_2)^+$ molekül parçasına ve 93.1 (%25 bağıl bolluk) kütleli pik $(C_4H_2N_3)^+$ molekül parçasına aittir. Spektrumdaki parçalanmalar yapı ile uyumludur.

Furan halkasının oluşumunda kullanılan bir diğer yöntemde, halkalaşma I_2 (**166**) varlığında gerçekleştirilmiştir. Benzer şekilde reaksiyon parametreleri ayrı ayrı değerlendirilerek en uygun koşullar belirlenmeye çalışılmıştır. Bu doğrultuda, reaksiyon ortamı için en uygun çözücünün CH_2Cl_2 olduğu, İTK ile sürekli olarak ürün dağılımı kontrol edilerek en uygun sürenin 20 saat olduğu belirlenmiştir. İlk denemeler sadece I_2 (**166**) varlığında yapılmıştır ancak reaksiyon sonunda ürünlerin yağimsı ayrıldığı gözlenmiştir. Mekanizma detaylı incelendiğinde, halkalaşma basamağında $-OH$ grubunun çift bağa saldırdığı ve devamında iyotlardan birinin halkaya katılırken diğerinin HI şeklinde açığa çıktığı görülmektedir. Ayrıca reaksiyona girmemiş iyotun ortamda bulunmasının da ürün oluşumunu olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Bunun üzerine reaksiyon ortamına kuru Na_2CO_3 ilave edilerek denemeler yapılmış ve daha iyi sonuçlar elde edildiği gözlenmiştir. Ortama ilave edilen bazın, açığa çıkan HI asidini nötralleştirerek ortam pH'sını tamponladığı düşünülmektedir. Sonuç olarak; azot atmosferi altında ılıman koşullarda CH_2Cl_2 çözücü ortamında I_2 ve Na_2CO_3 reaktifleri kullanılarak 20 saat yürütülen deneyler sonucunda hedeflenen furo bileşikleri iyi verimlerle sentezlenmiştir. Asit ile yapılan reaksiyonlarda olduğu gibi bu reaksiyonlarda da kullanılan çözücünün susuz ve ortamın nemden uzaklaştırılmış olmasına dikkat edilmiştir.

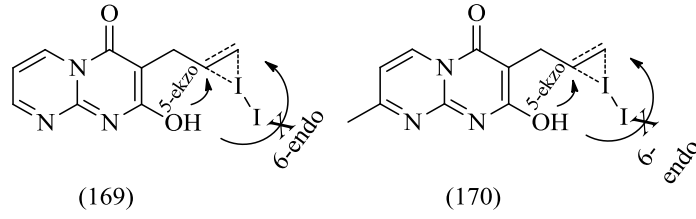
Pirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerinin siklohekzenil sübstitüe türevlerinin sentezinde ürünlerin elde edildiği farklı analizlerle belirlenmiş olsa da izolasyon aşamasında sorun yaşanmıştır. Furo halkasının oluşumu aşamasında, hidroksi grubunun siklohekzenil çift bağına katılması sırasında, yine hacimli bir grup olan iyodun sterik engel yaratması

halkalaşma basamağının enerjisini oldukça yükselttiği düşünülmektedir. Bundan dolayı, beklenen ürünün yanı sıra farklı ürünlerin de oluştuğu belirlenmiştir. Halkalaşma basamağının mekanizması değerlendirildiğinde, halka üzerindeki –OH grubunun alkenil yapısındaki çift bağa iki şekilde saldırarak 5-ekzo ve 6-endo ürünlerini oluşturduğu düşünülmektedir. Bu kapanma türlerinden 5-ekzo türü kapanmanın enerjisi daha düşük olup reaksiyon ortamında ana ürün şeklinde oluşmaktadır. Literatür araştırmalarına göre, geçmiş yıllarda allil substratların sadece 6-endo ürün verdiği (Orito vd. 1997) bilinirken, kalay klorür iyot ile gerçekleştirilen bir çalışmada alkenil ve hidroksi grubu içeren bileşiklerin furo halkası kapanma reaksiyonlarında ise sterik engelin etkisi ile sadece 5-ekzo ürün elde edildiği belirlenmiştir (Majumdar vd. 2007). Aşağıda şekil 5.31’de gösterildiği gibi iki farklı konumdan çift bağa katılma mümkündür. Ancak yapıda bulunan iyot grubu; gerek sterik engel gerekse elektrostatik etkileşimlerden ötürü her iki bağlanmanın da enerjisini yükseltmektedir. Ağırlıklı olarak 5-ekzo katılması gerçekleştiği analizlerle belirlenmiş olsa da bu katılma ürünü kolon kromatografi tekniği kullanılarak izole edilememiştir.



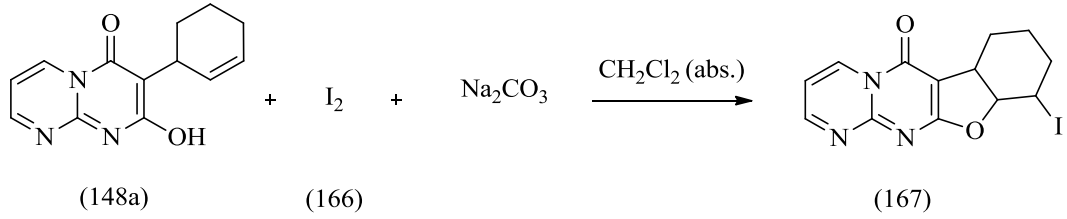
Şekil 5.29 Siklohekzenil grubu içeren pirimidopirimidin türevi bileşiklerin iyot ile furo halka kapanması (167, 168)

Yan zincirde allil grubu içeren pirimidopirimidin bileşiklerinin furo halkalaşma deneylerinde, yukarıda bahsedilen sterik etki ortadan kalkmıştır. Bu nedenle hidroksi grubunun 5-ekzo konumundan çift bağa yanaşması ve iyodun yapıdan uzaklaşması sırasında geçiş halinin enerjisi düştüğünden hedeflenen ürün elde edilebilmiştir. Ürün kolon kromatografi tekniği ile saflaştırılmıştır.



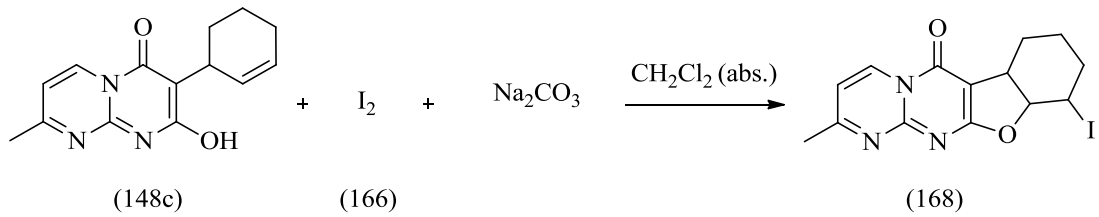
Şekil 5.30 Allil grubu içeren pirimidopirimidin türevi bileşiklerin iyot ile furo halka kapanması (169, 170)

Aşağıda iyot kullanılarak sentezi gerçekleştirilmiş furopirimidopirimidinlere ait IR, ^1H -NMR ve kütle spektrumlarının değerlendirilmesi ayrıntılı olarak verilmiştir.



Şekil 5. 31 10-iyodo-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on (167) sentezi

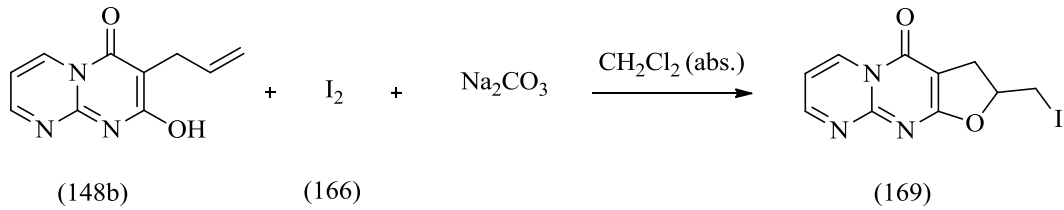
Yağımsı halde koyu turuncu renkte elde edilen ve saflaştırılamayan maddenin IR analizi yapılmıştır. IR spekturumunda (Ek 33), 2944 cm^{-1} 'de gözlenen pik alifatik C-H gerilmelerine aittir. 1720 cm^{-1} 'de C=O gerilmesine ait pik, 1630 cm^{-1} 'de C=N gerilmesine ait pik ve 1440 cm^{-1} 'de C=C gerilmesine ait pik gözlemlenmektedir. Ürüne ait spektrumda hidroksi pikinin kaybolmuş olması furo halkasının oluşumunun gerçekleşmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu bileşiğin izolasyonu ile ilgili çalışmalar tez sonrası grubumuz tarafından devam ettirilecektir.



Şekil 5.32 10-iyodo-2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on (168) sentezi

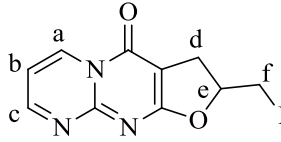
IR spekturumunda (EK 34), 2936 ile 2862 cm^{-1} 'de gözlenen pikler alifatik C-H gerilmelerine aittir. 1686 cm^{-1} 'de C=O gerilmesine ait pik, 1454 cm^{-1} 'de C=C gerilmesine ait pik ve 1272 cm^{-1} 'de C-O gerilmesine ait pik gözlemlenmektedir. Ürünün IR spektrumuna bakıldığında, çıkış maddesine ait hidroksi pikinin kaybolmuş olması furo halkasının oluştuğunu düşündürmektedir.

Kütle spektrumunda (EK 35); Ürüne ait (M^+ , $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{I}$, m.k: 383.1) 382 (% 100 bağıl bolluk) kütleli temel pik aynı zamanda molekül iyon pikidir. 191,1 (%16,6 bağıl bolluk) kütleli pik yapıdan iyotun kopması ve halkanın parçalanması ile elde edilen $(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2)^+$ molekül parçasına aittir. Spektrumdaki parçalanmaların yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.



Şekil 5.33 2-(iyodometil)-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on (169) sentezi

IR spekturumunda (EK 36), 3098 aromatik C-H gerilmesine ait pikler görülürken, 2968 cm^{-1} 'de pikler alifatik C-H gerilmelerine ait pikler gözlenmektedir. 1696 cm^{-1} 'de C=O gerilmesine ait pik, 1592 cm^{-1} 'de C=N gerilmesine, 1466 cm^{-1} ve 1324 cm^{-1} 'de C=C gerilmesine ve 540 cm^{-1} ile 486 cm^{-1} 'de C-I gerilmesine ait pikler gözlenmektedir. Ayrıca bu spektrum ve çıkış maddesine ait IR spektrumu karşılaştırıldığında, 3600 cm^{-1} ile 2400 cm^{-1} arasında gözlenen geniş yayvan O-H gerilmesine ait pikin kaybolması ve 1790 cm^{-1} 'de gözlenen C=O gerilmesine ait pikin, ürüne ait spektrumda 1696 cm^{-1} 'lere kadar düşmesi yapıda hidroksi grubunun alkenil grubu ile furo halkasına dönüştüğünü desteklemektedir.

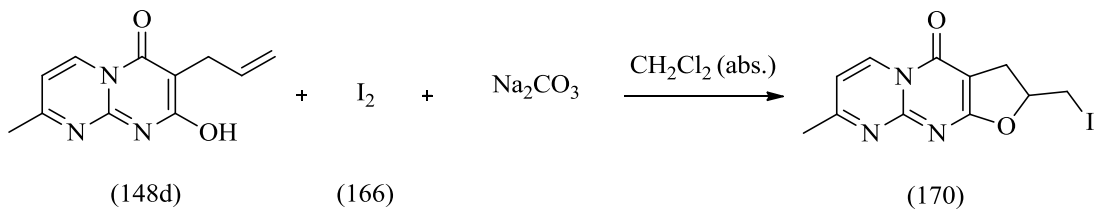


(169)

Şekil 5.34 2-(iyodometil)-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on (169) bileşiği

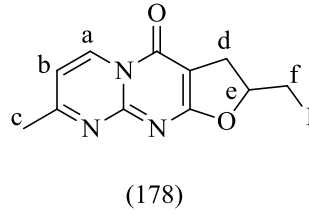
^1H -NMR Spektrumunda (EK 37); pirimidopirimidin yapısındaki -CH karbonlarına ait pikler sırası ile Ha protonu (1H, $J=3.6$ Hz) ikiye yarılmış olarak 9,4 ppm'de, Hc protonu (1H, $J=2.4$ Hz) ikiye yarılmış olarak 9 ppm'de ve Hb protonu (1H, $J=4$ Hz) dörde yarılmış olarak 7,2 ppm'de gözlenmektedir. Furo halkasının oluşumu ile gözlenen He protonu (1H, $J= 4.4$ Hz) pik çokluğu olarak oksijen atomuna komşu olduğu için 5,1 ppm'de bulunmaktadır. İyot atomuna komşu Hf protonu (2H, $J= 4$ Hz) ikiye yarılmış olarak 3,6 ppm'de, furan halkasındaki eş Hd protonları (2H, $J= 6$ Hz) ise farklı protonlar gibi davranarak, biri 3,4 ppm'de ikiye yarılmış olarak gözlenirken diğeri 3,1 ppm'de ikiye yarılmış olarak gözlenmektedir.

Kütle spektrumunda (EK 38); Ürüne ait (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2\text{I}$, m.k: 328.1) 202 (% 100 bağıl bolluk) kütleli temel pik molekülden bir iyot atomunun kopması ile elde edilen moleküle aittir. 131.1 (%43,1 bağıl bolluk) kütleli pik ($\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2$) $^+$ molekül parçasına, 79 (%42,9 bağıl bolluk) kütleli pik ($\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$) $^+$ molekül parçasına ve 28,1 (%93,9 bağıl bolluk) kütleli pik (C_2H_5) $^+$ molekül parçasına aittir. Spektrumdaki parçalanmaların yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.



Şekil 5.35 2-(iyodometil)-8-metil-2H-furo[2,3-d]pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4(3H)-on (170) sentezi

IR spekturumunda (EK 39), 3066 cm^{-1} 'de aromatik C-H gerilmesine ait pikler görülürken, 2956 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilmelerine ait pikler gözlenmektedir. 1700 cm^{-1} 'de C=O gerilmesine ait pik, 1596 cm^{-1} 'de C=N gerilmesine, 1332 cm^{-1} 'de C=C gerilmesine ve 532 cm^{-1} ile 492 cm^{-1} 'de C-I gerilmesine ait pikler gözlenmektedir. Ayrıca bu spektrum ve çıkış maddesine ait IR spektrumu karşılaştırıldığında, 3600 cm^{-1} ile 2400 cm^{-1} arasında gözlenen geniş yayvan O-H gerilmesine ait pikin kaybolması ve 1790 cm^{-1} 'de gözlenen C=O gerilmesine ait pikin, ürüne ait spektrumda 1700 cm^{-1} 'lere kadar düşmesi yapıda hidroksi grubunun alkenil grubu ile furo halkasına dönüştüğünü desteklemektedir.



Şekil 5.36 2-(iyodometil)-8-metil-2H-furo[2,3-d]pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4(3H)-on (170) bileşiği

^1H -NMR Spektrumunda (EK 40); pirimidopirimidin yapısındaki CH karbonlarına ait pikler sırası ile Ha protonu (1H, $J=7.2$ Hz) ikiye yarılmış olarak 9,2 ppm'de, Hb protonu (1H, $J=7.2$ Hz) ikiye yarılmış olarak 7 ppm'de gözlenmektedir. Furo halkasında bulunan He protonu (1H, $J= 1.2$ Hz) pik çokluğu olarak oksijen atomuna komşu olduğu için 5 ppm'de gözlenmektedir. İyot atomuna komşu Hf protonu (2H, $J= 4.4$ Hz) ikiye yarılmış olarak 3,4 ppm'de gözlenirken, furan halkasındaki eş Hd protonunları (2H, $J= 6.4$ Hz ve 4Hz) farklı protonlar gibi davranarak biri Hf protonu ile aynı bölgede 3,4 ppm'de gözlenirken diğer Hf protonu 3,1 ppm'de ikiye yarılmış olarak gözlenmektedir. Kütle spektrumunda (EK 41); Ürüne ait (M^+ , $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{I}$, m.k: 343.1) 215,1 (% 100 bağıl bolluk) kütleli pik temel pikdir ve yapıdan iyot atomunun kopması ile oluşur. 144,1 (% 50 bağıl bolluk) kütleli pik yapıdan metil grubu ve furan halkasının kopması ile elde edilen $(\text{C}_7\text{H}_2\text{N}_3\text{O})^+$ molekül parçasına ve 25,1 (%61,1) kütleli pik $(\text{C}_2\text{H}_5)^+$ molekül parçasına aittir. Spektrumdaki parçalanmaların yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

5.5 Değerlendirme

Bu tez çalışmasında; farklı süstitüentler içeren 2-aminopirimidin (**143**) bileşikleri ile aktif malonat esterlerinin (**146**) halkalaşma reaksiyonları sonucu 2-hidroksi-3-alkenil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on bileşiklerinin sentezi ve ardından bu bileşiklerin uygun reaktifler ile yan zincir üzerinde furo halkasının oluşturulması sonucunda furopirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerinin sentezinin gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmaların ilk basamağında, halojenleme ve nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonlarından yararlanılarak yapısında –metil, -hidroksi, -dihidroksi, -klor, -morfolin ve -N-metilpiperazin gibi değişik süstitüentler içeren, 2-aminopirimidin (**143**) türevleri yüksek verimlerle sentezlenmiştir.

İkinci basamakta, alkenil grupları içeren aktif malonat esterlerinin (**146**) sentezi için öncelikle allil malonat (**144b**) ve siklohekzenil malonat (**144a**) bileşiklerinin eldesi ve akabinde hidroliz, yer değiştirme ve 2,4,6-triklofenol (**164**) ile esterleştirme reaksiyonları gibi birbirini takip eden reaksiyon basamakları sonucunda bis(2,4,6-triklorfenil) allilmalonat (**146b**) ile bis(2,4,6-triklorfenil) 2-siklohekzenil malonat (**146a**) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Takip eden aşamada, farklı 2-aminopirimidin (**143**) türevleri ile kondenzasyon reaksiyonları üzerinden furopirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerinin sentezinde çıkış maddesi olarak kullanılacak olan farklı 2-hidroksi-3-alkenil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on bileşikleri iyi verimlerle sentezlenmiştir.

Araştırmanın son basamağında, sentezi gerçekleştirilmiş olan pirimido[1,2-a]pirimidin türevlerinin yan zincir üzerinden furo halkalaşma reaksiyonları incelenmiştir. Bu doğrultuda iyot (**166**) ve güçlü bir asit olan CF_3COOH (**165**) varlığında literatürde bulunmayan furopirimidopirimidin halkalaşma ürünleri sentezlenmiştir. Bu aşamada ilk olarak CF_3COOH (**165**) ve allilpirimidopirimidinler ile siklohekzenilpirimidopirimidinlerin reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve hedef ürünler elde edilmiştir. Ancak ürünlerin izolasyonunda, özellikle allil içerenlerde hedef ürünlerin yanı sıra farklı ürünlerin de oluştuğu belirlenmiştir. Siklohekzenil grubu içeren pirimidopirimidin bileşiklerinden furo halkası içeren türevlerinin sentezinde ise,

siklohekzenil halkasının yarattığı sterik engel katılmanın yalnızca 5-endo konumundan olmasını sağladığından hedeflenen ürün ana ürün olarak elde edilip izole edilebilmiştir.

Diğer bir yöntem ile gerçekleştirilen çalışmalar da ise, I₂ (**166**) reaktif olarak kullanılmış ve hedef ürünler elde edilmiştir. I₂ (**166**) ile gerçekleştirilen ilk denemelerde, açığa çıkan HI ve reaksiyona girmeden kalan iyotun ürün oluşumunu olumsuz etkilediği gözlemlenmiştir. Bunun üzerine reaksiyon ortamına, açığa çıkan HI'ü nötralleştirmek ve ortam pH'sını tamponlamak amacı ile kuru Na₂CO₃ ilave edilerek çalışmalar yapılmış ve daha iyi sonuçlar elde edildiği gözlenmiştir. Pirimido[1,2-a]pirimidin bileşiklerinin siklohekzenil süstitüe türevlerinden iyot ile gerçekleştirilen furo halka kapanma ürünlerinin, siklohekzenil halkasının sahip olduğu sterik engelden dolayı izolasyon aşamasında sorun yaşanmıştır. Ancak allil grubu içeren pirimidopirimidin bileşiklerinin iyot ile gerçekleştirilen furo halkalaşma deneyleri sonucunda, siklohekzenilde olduğu gibi sterik etkinin bulunmaması ve sadece iyotun bağlanması sırasında gerçekleşen sterik engelden dolayı 5-ekzo halka kapanması ile hedef ürünler iyi verimlerle elde edilmiş ve kolon kromatografi tekniği ile saflaştırılmıştır.

Sonuç olarak, tez kapsamında hedeflenmiş olan furopirimido[1,2-a]pirimidin türevlerinin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları, uygun spektral analiz yöntemleri (IR, GC-MS ve H-¹NMR) kullanılarak aydınlatılmıştır. Deneysel çalışmalarda başlangıç maddeleri olarak sadece 2-aminopirimidin (**147a**) ve 2-amino-4-metilpirimidin (**147b**) bileşikleri kullanılmıştır. Optimizasyon çalışmalarının uzun sürmesi ve saflaştırma aşamasında yaşanan problemlerden ötürü, sentezi gerçekleştirilmiş olan diğer 2-aminopirimidin bileşikleri ile benzer denemeler yetiştirilememiştir.

KAYNAKLAR

- Adams, R. R. and Whitemore, C. F. 1945. Heterocyclic Basic Compounds. J. Am. Chem. Soc, 67(5), 735-738.
- Ahmed, O. M. and Hussein, A. M. 2012. Antidiabetic and Antioxidant Effects of Newly Synthesized Pyrimido[1,6-A]Pyrimidine Derivatives in Neonatal Streptozotocin-Induced Diabetic Rats, Med Chem., 2:1.
- Akbaş, E. 2010. Biginelli Reaksiyonu ile Çeşitli Pirimidin Türevlerinin Sentezi ve İleri Kademe Reaksiyonlarının Araştırılması. Y.Y.Ü.F.F. Van.
- Aksinenko, A. Y. and Goreva, T. V. and Epishina, T. A. and Trepalin, S. V. and Sokolov, V. B. 2016. Synthesis of bis(trifluoromethyl)pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-diones and evaluation of their antibacterial and antifungal activities, Journal of Fluorine Chemistry, 188, 191–195.
- Antonin, H. and Ivan, V. and Milena, M., Graciela, A., Robert, S., Lieve N., Erik, D. C., Jan, B., 2002. J. Med. Chem., 45, 1918-1929.
- Arnold, D.M. and LaPorte, M.G. and Anderson, S.M. and Wipf, P. 2013. Condensation reactions of guanidines with bis-electrophiles: formation of highly nitrogenous heterocycles, Tetrahedron, 69, 7719-7731.
- Azizian, J. and Mohammadizadeh, M.R. 2006. Reactions of 6-Aminouracils: The First Simple, Fast and Highly Efficient Synthesis of bis(6-Aminopyrimidonyl)methanes (BAPMs) Using Thermal or Microwave-Assisted Solvent-Free Methods. Synthetic Communications, 36, 3631-3638.
- Bacelar, A. H. and Carvalho, M. A. and Proença, M. F. 2010. Synthesis and in vitro evaluation of substituted pyrimido[5,4-d]pyrimidines as a novel class of Antimycobacterium tuberculosis agents, European Journal of Medicinal Chem., 45, 3234-3239.
- Badvel1, S. and Gopireddy, R. R. and Shaik, T. B. and Hasti, S. and Tummaluru, V. R. and Chamarthi, N. R. 2015. An efficient one-pot three-component synthesis of pyrimido[4,5-d]pyrimidine derivatives in aqueous medium, Chemistry of Heterocyclic Compounds, 51(8), 749–753.
- Bararjanian, M. and Balalaie, S. and Rominger, F. and Barouti, S. 2010. Helv. Chim. Acta., 93, 777–784.
- Bay, S., Englert, A. and Nalivela, K. S. and Hashmi, A. S. K. and Larsen, M. H. 2015. Gold catalysis: Experimental mechanistic insights into the anellation of phenols with 1,3-dienes, J. Organometallic Chem., 795, 58-62.

- Bazgira, A. and Azimi, S. C. 2013. Facile one-pot synthesis of pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-diones in Ionic Liquid and study of their antibacterial activities, *Iranian Journal of Catalysis*, 3(1), 21-26.
- Bielawski, C. W. and Grubbs, R. H. 2000. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 39, 2903–2906.
- Dinçsönmez, A. 2004. Yüksek Lisans Tezi. A.Ü.F.F. 86 s. Ankara.
- Duschinsky, R. and Plevin, E. and Heidelberger, C. J. 1957. *J. Am. Chem. Soc.*, 79(16), 4559–4560.
- Eynde, J. J. V. and Hecq, N. and Kataevab, O. and Kappe, C.O. 2001. Microwave-mediated regioselective synthesis of novel pyrimido[1,2-a]pyrimidines under solvent-free conditions, *Tetrahedron*, 57, 1785-1791.
- Ferraz, H. M. C. and Sano, M. K. and Nunes, M. R. S. and Bianco, G. G. 2001. Synthesis of Cyclic Enol Ethers from Alkenyl- α -dicarbonyl Compounds, *J. Org. Chem.*, 67, 4122-4126.
- Galal S. A. and Abd El-All, A. S. and Hegab, K. H. and Magd-El-Din, A. A. and Youssef, N. S. and El-Diwani, H. I. 2010. Novel antiviral benzofuran-transition metal complexes, *European Journal of Medicinal Chem.*, 45, 3035-3046.
- Grosjean, S. and Triki, S. and Meslin, J. C. and Julienne, K. and Deniaud D. 2010. Synthesis of nitrogen bicyclic scaffolds: pyrimido[1,2-a]pyrimidine-2,6-diones, *Tetrahedron*, 66, 9912-9924.
- Güllü, M. 1993. Doktora Tezi, Department of Chemistry Queen Mary and Westfield.
- Güllü, M. and Utley, C. H. P. 1999. Electro-organic Reactions Part 49. The Synthesis and Stereoselective Electrochemical Hydroxylation of 2,3-dihydro-4H-furo[2,3-d]pyrido[1,2-a]pyrimidine-4-ones. *Acta. Chem. Scandinavica*, 53, 901-909.
- Güllü, M. ve Dinçsönmez, A. ve Özyavas, Ö. 2010. Facile Synthesis of Novel Pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-ones from Highly Reactive Malonates, *Eur. J. Org. Chem.*, 2113–2120.
- Güllü M., Uzun S. ve Yalçın S. 2003. Cyclisation of 3-alkenylpyrido[1,2-a]pyrimidines to furo[2,3-d]pyrido[1,2-a] pyrimidines. *Tetrahedron Letters*, 44(9); 1939-41.
- Güllü, M. ve Yiğit, D. 2011. Microwave-Assisted Synthesis of Furo[3,2-c]-1,8-naphthyridines, *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, 41:13, 1881-1888.

- Huang, X. and Zorn, N. and Palani, A. and Aslanian, R. 2012. Efficient and regioselective synthesis of pyrimido[5,4-d]pyrimidine-2,4,6,8(1H,3H,5H,7H)-tetraones with diversified substitutions, *Tetrahedron Letters*, 53, 7154–7158.
- Huang, Q. and Richardson, P. F. and Rui, E. and Rheingoldb, A. L. and Yanovskya, A. 2009. 6-Methylsulfanyl-4H-pyrimido[1,6-a]-pyrimidin-4-one, *Acta Cryst., Section E*65, o2572.
- Hussein, A. M. 2010. Novel Synthesis of Some New Pyrimido[1,6-a]pyrimidine and Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine Derivatives, *J. Heterocyclic Chem.*, 49, 466.
- Horwitz, J.P. and Chua, J. and Noel, M. 1964. *J. Org. Chem.*, 29(7), 2076-8.
- Jakub Modranka, Tomasz Janecki. 2011. Efficient synthesis of phosphorylated ortho-fused azaheterocycles, *Tetrahedron*, 67, 9595-9601.
- Jori, A. and Cecchetti, G. and Dolfini, E. and Monti, E. and Garattini, S. 1974. Effect of piribedil and one of its metabolites on the concentration of homovanillic acid in the rat brain. *European Journal of Pharmacology*, 27(2), 245-248.
- Kalyankar, B.D. and Ubale, P.N. and Vartale, S.P. 2015. Synthesis And Antimicrobial Evaluation Of Pyrimido Pyrimidine Derivatives, *International Journal Of Research In Pharmacy And Chem.*, 5(1), 208-214.
- Kappe, C. O. and Murphree, S. S. and Padwa, A. 1997. *Tetrahedron*, 53, 14179–14233.
- Komkov, A. V. and Baranin, S. V. and Dorokhov, V. A. 2014. Synthesis of new pyrimido[4,5-d]pyrimidine derivatives from 5-acetyl-6-methyl-4-methylsulfanylpurimidine-2(1H)-thiones and guanidine, *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, Vol. 63, No 2, 469-474.
- Lee, D. S., Sello, J. K., Schreiber, S. L. 2000. *Org. Lett.*, 2, 709–712.
- Majumdar, K. C. and Biswas, A. and Mukhopadhyay, P. P. 2007. Stannic Chloride–Iodine: An Efficient Reagent for Regioselective Synthesis of Furan–Fused Heterocycles, *Taylor and Francis Group Synthetic Communications*, 37, 2881–2890.
- Martin J. Deetz, Jeremiah P. and Malerich Alicia M. Beatty and Bradley D. Smith. 2001. One-step synthesis of 4(3H)-quinazolinones, *Tetrahedron Letters*, 42, 1851–1854.
- Mobinikhaledi, A. and Foroughifar, N. and Goodarzi ,F. 2004. Phosphorus, Sulfur, and Silicon, *J. Med. Chem.*179, 507– 512.
- Moeller, K. D. 2000. *Tetrahedron*, 56, 9527–9554.

- Moghaddam, F. M. and Khodabakhshi, M. R. and Aminaee, M. 2014. Highly efficient synthesis of pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,4-dione derivatives catalyzed by iodine, *Tetrahedron Letters*, 55, 4720–4723.
- Mont, N., Teixid'o, J. and Borrell, J. I. and Kappe, C. O. 2003. *Tetrahedron Lett.*, 44, 5385–5387.
- Northen, J. S. and Boyle, F. T. and Clegg, W. and Curtin, N. J. and Edwards, A. J. and Griffina, R. J. and Golding, B. T. 2002. Controlled stepwise conversion of 2,4,6,8-tetrachloropyrimido-[5,4-d]pyrimidine into 2,4,6,8-tetrasubstituted pyrimido[5,4-d]-Pyrimidines, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1, 108–115.
- Nuyttens, F. and Appendino, G. and DeClercq, P. J. 1991. *Synlett*, 526–528.
- Özyavaş, Ö. 2009. 2-Aminopirimidin Türevlerinin Sentezi ve Pirimido[1,2-a]pirimidinlere Dönüştürülmesi Yüksek Lisans Tezi A.Ü.F.F. 126 s. Ankara.
- Padwa, A., Murphree, S. S. 1991. *Org. Prep. Proc. Int.*, 23, 545–568.
- Paulvannan, K., Jacobs, J. W. 1999. *Tetrahedron*, 55, 7433–7240.
- Pedgaonkar, Y. Y., Lele, A. C., Desai, N. H. P., Degani, M. S. 2014. Studies On 5-Cyanouracils: Expedient Synthetic Protocol For Synthesis Of Novel Pyrido[2,3-D]Pyrimidine And Pyrimido [4,5-D]Pyrimidine Analogs With Potential Pharmacological Activity, *Int J Pharm Bio Sci.*, 5, 422 – 439.
- Rad, A.M. and Mokhtary, M. 2015. Efficient one-pot synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidines catalyzed by nanocrystalline MgO in water, *Int Nano Lett.*, 5, 109–123.
- Ribeiro, A. and Carvalho, M. A. and Proença, M. F. 2009. A Mild Approach to the Synthesis of 4-Amino-8-(arylamino)pyrimido[5,4-d]-pyrimidine 3-Oxides, *Eur. J. Org. Chem.*, 4867–4872.
- Rigby, J. H., Pigge, F. C. 1997. In *Organic Reactions*, Vol. 51, 351–478.
- Saravanan, K. and Barlow, H. C. and Barton, M. and Calvert, A. H. and Golding, B. T. and Newell, D. R. and Northen, J. S. and Curtin, N. J. and Thomas, H. D. and Griffin, R. J. 2011. Nucleoside Transport Inhibitors: Structure-Activity Relationships for Pyrimido[5,4-d]pyrimidine Derivatives That Potentiate Pemetrexed Cytotoxicity in the Presence of r1-Acid Glycoprotein, *J. Med. Chem.*, 54, 1847–1859.
- Sarg, M. T. and Koraa, M. M. and Bayoumi, A. H. and El Gilil, A. S. M. 2015. Synthesis of Pyrroles and Condensed Pyrroles as Anti-Inflammatory Agents with Multiple Activities and Their Molecular Docking Study, *Open Journal of Medicinal Chemistry*, 5, 49-96.

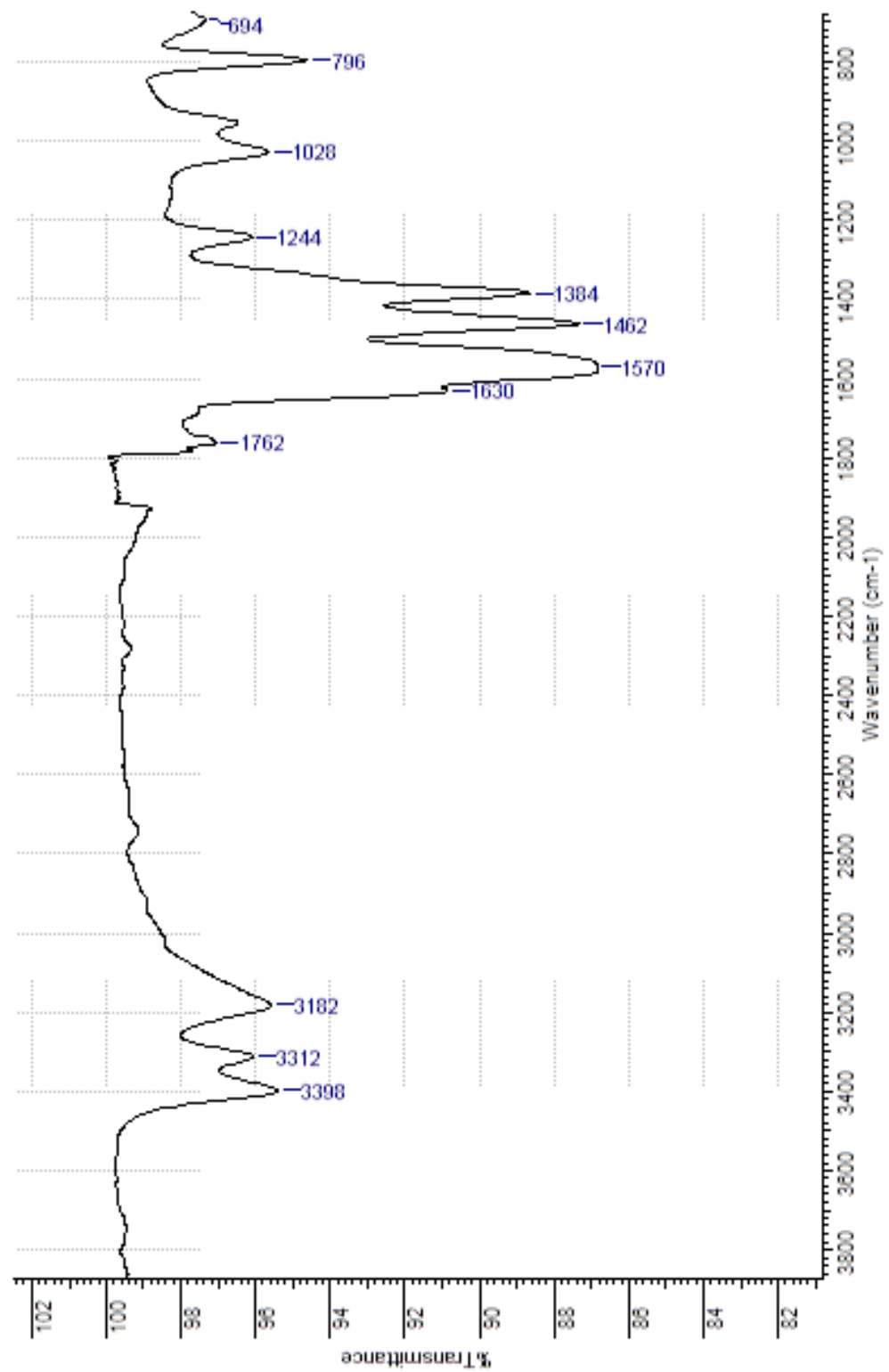
- Sekiya T. and Hiranuma, H. and Hata, S. and Mizogami, S. and Hanazuka, M. and Yamada, S. 1983. *J. Med Chem.*, 26(3), 411-6.
- Selvam, T. P. and James, C. R. and Dniandev, P.V. and Valzita, S. K. 2012. A mini review of pyrimidine and fused pyrimidine marketed Drugs, *Research in Pharmacy*, 2(4), 01-09.
- Sharma, V. and Chitranshi, N. and Agarwal, A. K. 2014. Significance and Biological Importance of Pyrimidine in the Microbial World. Hindawi Publishing Corporation International Journal of Medicinal Chemistry, Volume, 2027, 84-31
- Söyleyici, H.C. 2006. Yüksek Lisans Tezi A.M.Ü.F.F. 117s., Aydın.
- Tanis, S. P. and Robinson, E. D. and McMills, M. C. and Watt, W. J. 1992. *Am. Chem. Soc.*, 114, 8349–8362.
- Thomas, J. and Wiley, D. J. and Sons. 2009. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Fused Pyrimidines, 1-193.
- Törincsi, M. and Kolonits, P. and Pálosi, E. and Fekete, M. and Novák, L. 2008. Short and efficient method for the preparation of furo[3,2-f] quinoline, Issue in Honor of Prof Csaba Szantay, *Arkivoc* (iii), 43-53.
- Wallace, G.G. and Spinks, G.M. and Kane-Maguire, L.A.P. and Teasdale, P.R. 2003. Conductive electroactive polymers: Intelligent materials systems, CRC Press LLC, 230.
- Wang, H. and Wang, C. and Bannister, T. D. 2015. Preparation of tetrasubstituted pyrimido[4,5-d]pyrimidine diones, *Tetrahedron Letters*, 56, 1949–1952.
- Weber, L. and Illgen, K. and Almstetter, M. 1999. *Synlett*, 366–374.
- Wright, D. L. and Whitehead, C. R. and Sessions, E. H. and Ghiviriga, I. and Frey, D. A. 1999. *Org. Lett.*, 1, 1535–1538.
- Wyatt, E. E. and Fergus, S. and Galloway, W. R. J. D. and Bender, A. and Fox, D. J. and Plowright, A. T. and Jessiman, A. S. and Welch, M. and Spring, D. R. 2006. *Chem. Commun.*, 3296–3298.
- Xue, W. and Li, L. and Li, Q. and Wu, A. 2012. Novel furo[2,3-d] pyrimidine derivative as fluorescent chemosensor for HSO_4^- , *Talanta*, 88, 734– 738.
- Zhao, A. and Gao, X. and Wang J. and Ai, J. and Wang, Y. and Chen, Y. and Geng, M. and Zhang, A. 2011. Discovery of novel c-Met kinase inhibitors bearing a thieno[2,3-d]pyrimidine or furo[2,3-d]pyrimidine scaffold, *Bioorganic and Medicinal Chem.*, 19, 3906–3918.

EKLER

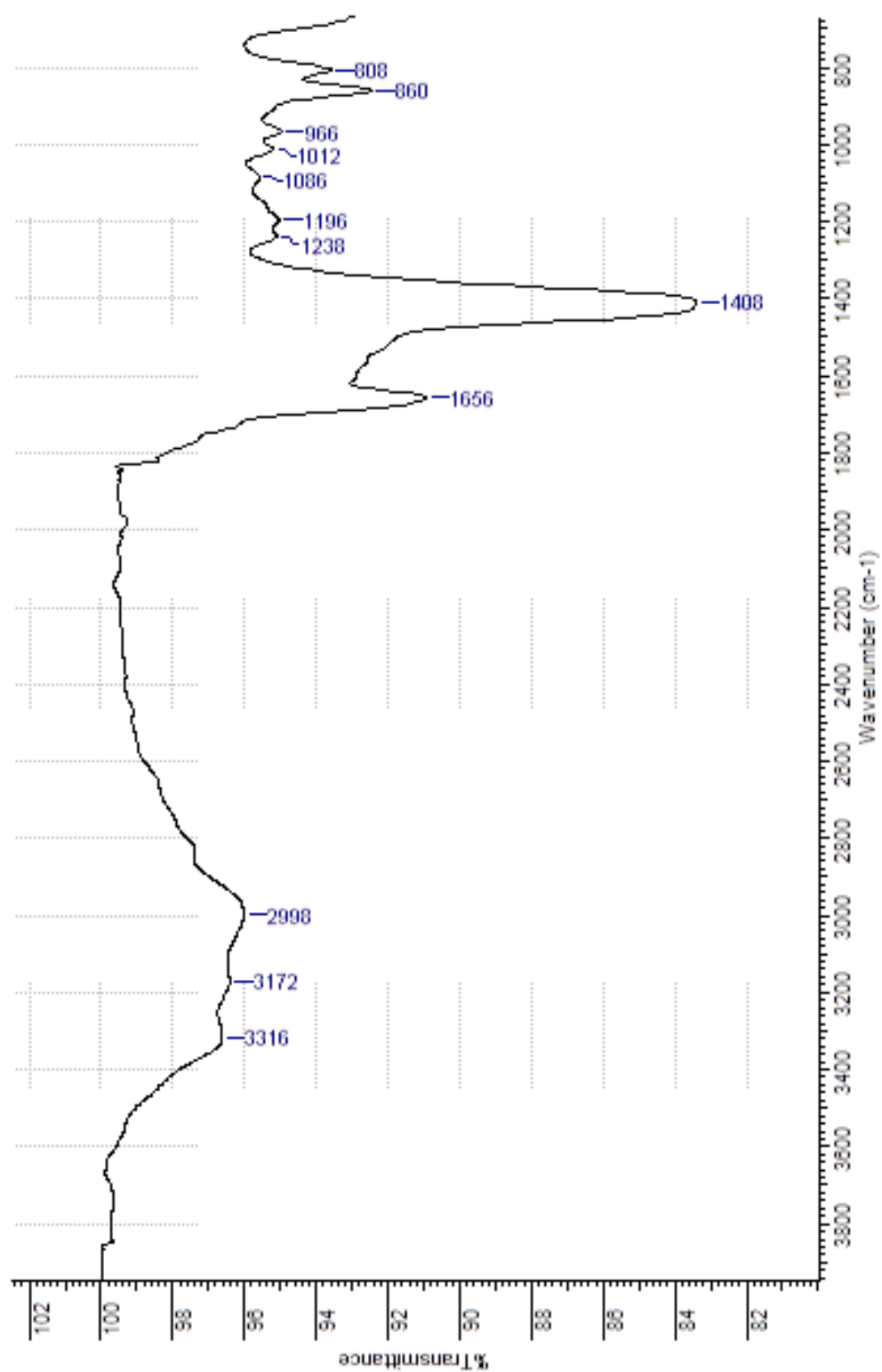
- EK 1 2-amino-4,6-dimetilpirimidinin IR spektrumu
- EK 2 . 2-Amino-4-hidroksi-6-metilpirimidinin IR spektrumu
- EK 3 2-amino-4,6-dihidroksipirimidin IR spektrumu
- EK 4 2-Amino-4-klor-6-metilpirimidinin IR spektrumu
- EK 5 2-Amino-4-metil-6-morfolinpirimidinin IR spektrumu
- EK 6 2-Amino-4-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidinin IR Spektrumu
- EK 7 1,2-Dibromsikloheksanın GCMS Spektrumu
- EK 8 Dietil-2-(2-siklohekzenil)malonatın IR Spektrumu
- EK 9 Dietil-2-(2-siklohekzenil)malonik asitin IR Spekturumu
- EK 10 Dietil allilmalonik asitin IR Spekturumu
- EK 11 Bis(2,4,6-triklorfenil) dietil-2-(2-siklohekzenil)malonatın IR Spektrumu
- EK 12 Bis(2,4,6-triklorfenil) dietil-2-(2-siklohekzenil)malonatın ¹H-NMR Spektrumu
- EK 13 Bis(2,4,6-triklorfenil) allilmalonatın IR Spektrumu
- EK 14 Bis(2,4,6-triklorfenil) allilmalonatın ¹H-NMR Spektrumu
- EK 15 3-(sikloheks-2-en-1-il)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on'un IR Spektrumu
- EK 16 3-(sikloheks-2-en-1-il)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on'un ¹H-NMR Spektrumu
- EK 17 3-(sikloheks-2-en-1-il)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on IR Spektrumu
- EK 18 3-(sikloheks-2-en-1-il)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on ¹H-NMR Spektrumu
- EK 19 3-(allil)-2-hidroksi-4h-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on'un IR Spektrumu
- EK 20 3-(allil)-2-hidroksi-4h-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on'un ¹H-NMR Spektrumu
- EK 21 3-(allil)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on'un IR Spektrumu
- EK 22 3-(allil)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on'un ¹H NMR Spektrumu
- EK 23 6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un IR Spektrumu
- EK 24 6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un ¹H-NMR Spektrumu

- EK 25 6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un GCMS Spektrumu
- EK 26 2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un IR Spektrumu
- EK 27 2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un ¹H-NMR Spektrumu
- EK 28 2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un GCMS Spektrumu
- EK 29 2-metil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un IR Spektrumu
- EK 30 2-metil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un GCMS Spektrumu
- EK 31 2,8-dimetil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un IR Spektrumu
- EK 32 2,8-dimetil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un GCMS Spektrumu
- EK 33 10-iyodo-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un IR Spektrumu
- EK 34 10-iyodo-2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un IR Spektrumu
- EK 35 10-iyodo-2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un GCMS Spektrumu
- EK 36 2-(iyodometil)-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un IR Spektrumu
- EK 37 2-(iyodometil)-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un ¹HNMR Spektrumu
- EK 38 2-(iyodometil)-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un GCMS Spektrumu
- EK 39 2-(iyodometil)-8-metil-2H-furo[2,3-d]pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4(3H)-on'un IR Spektrumu
- EK 40 2-(iyodometil)-8-metil-2H-furo[2,3-d]pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4(3H)-on'un ¹HNMR Spektrumu
- EK 41 2-(iyodometil)-8-metil-2H-furo[2,3-d]pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4(3H)-on'un GCMS Spektrumu

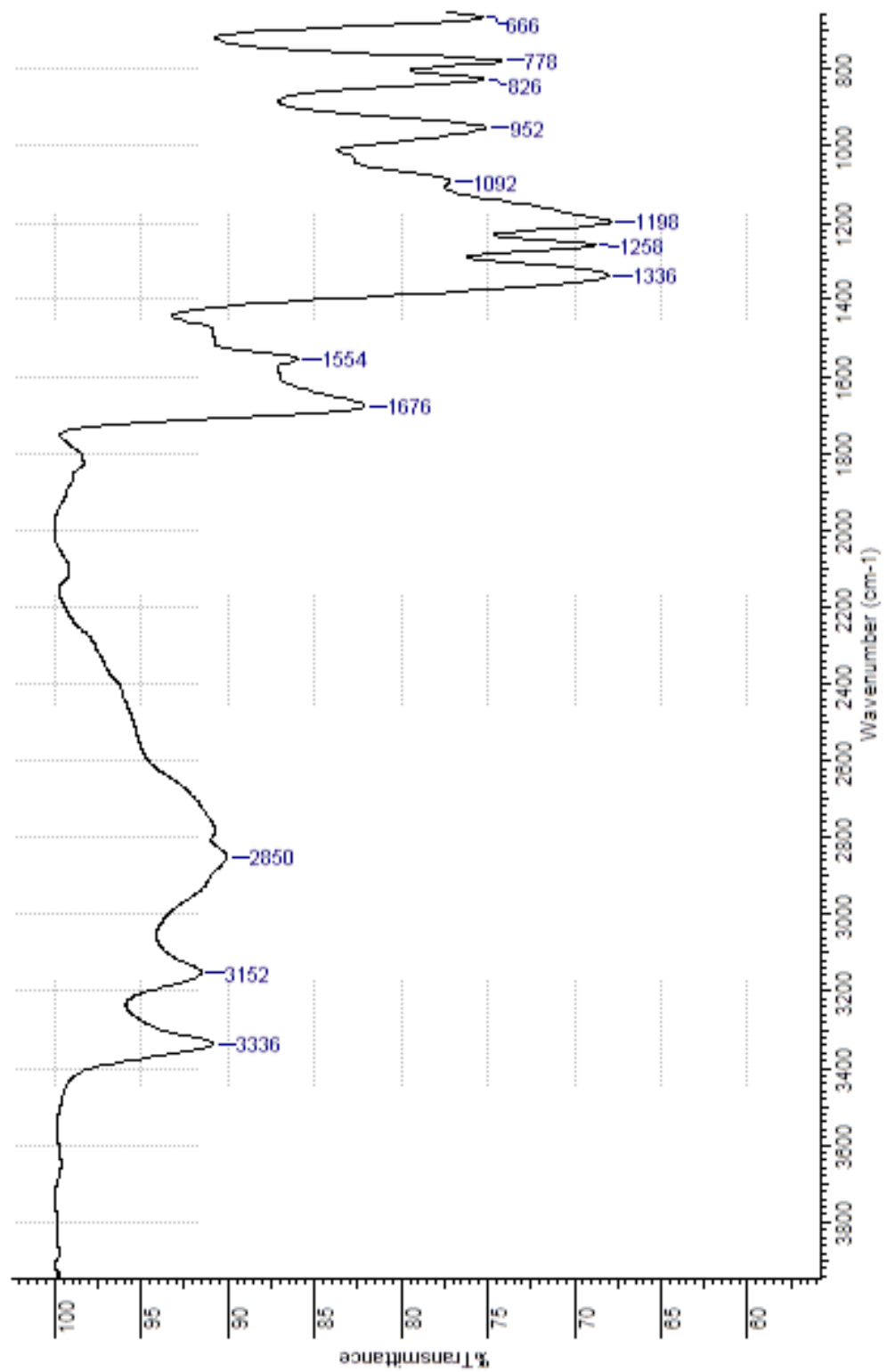
EK 1 2-amino-4,6-dimetilpirimidinin IR spektrumu



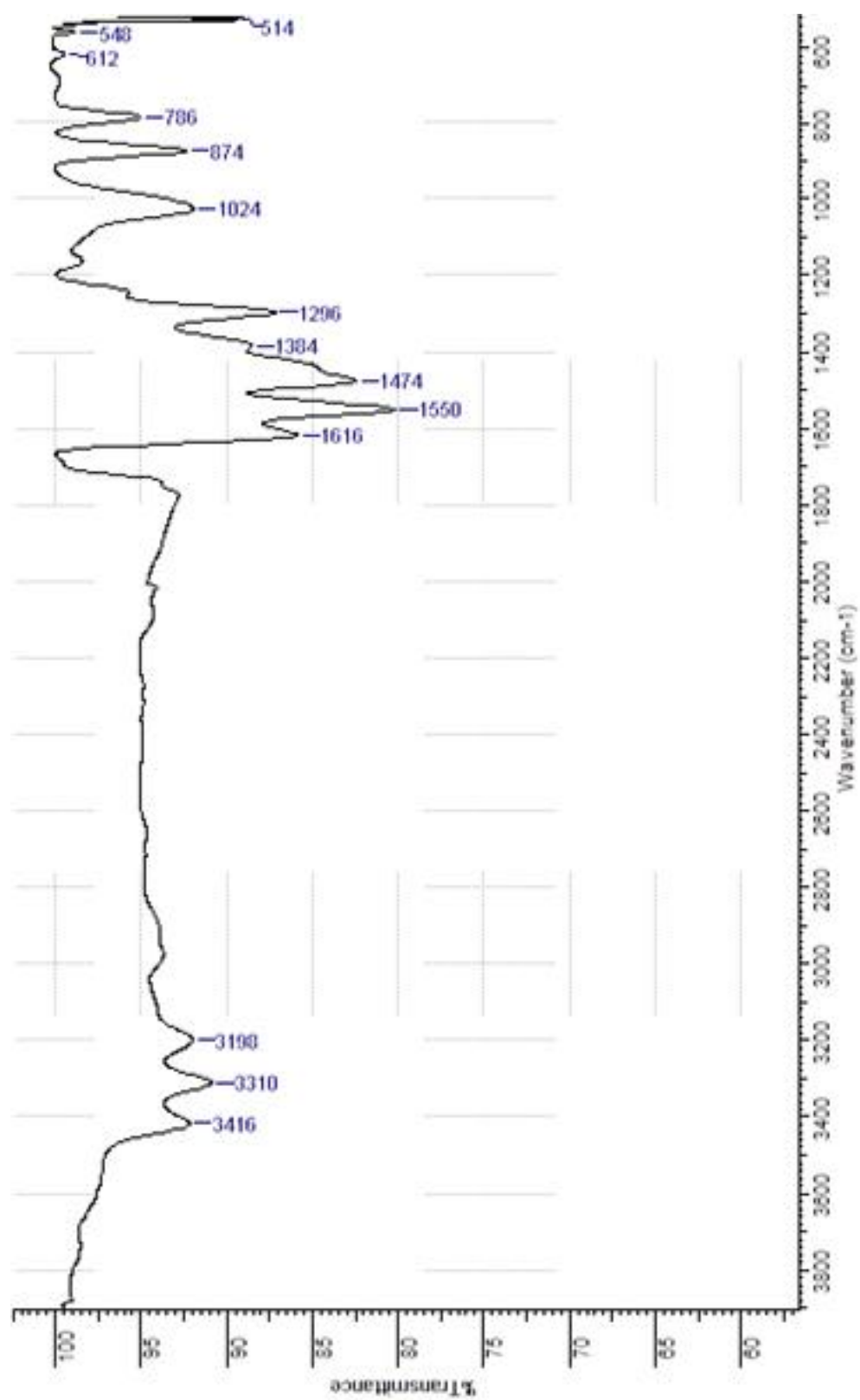
EK 2 2-Amino-4-hidroksi-6-metilpirimidinin IR spektrumu



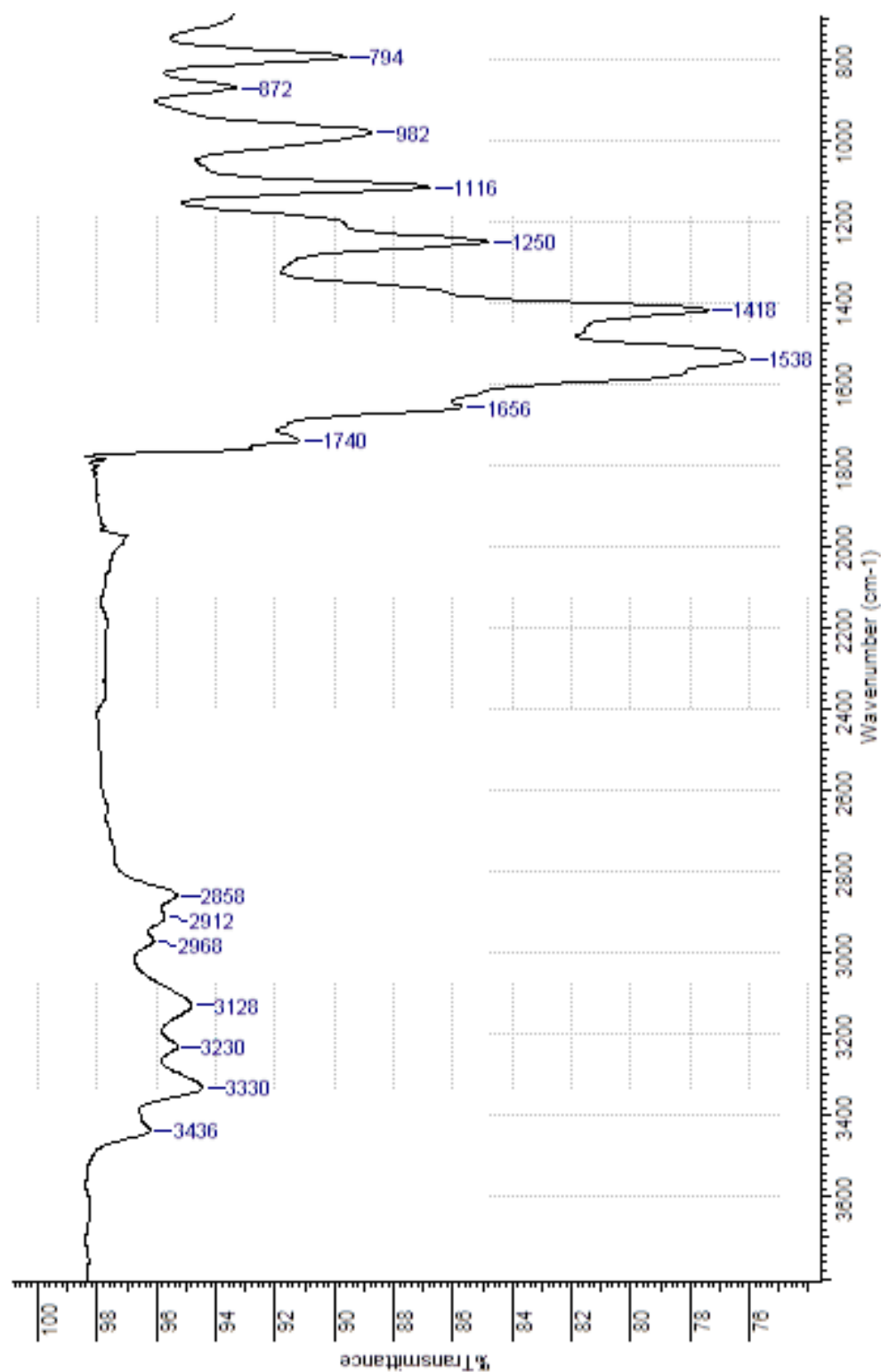
EK 3 2-amino-4,6-dihidroksipirimidinin IR spektrumu



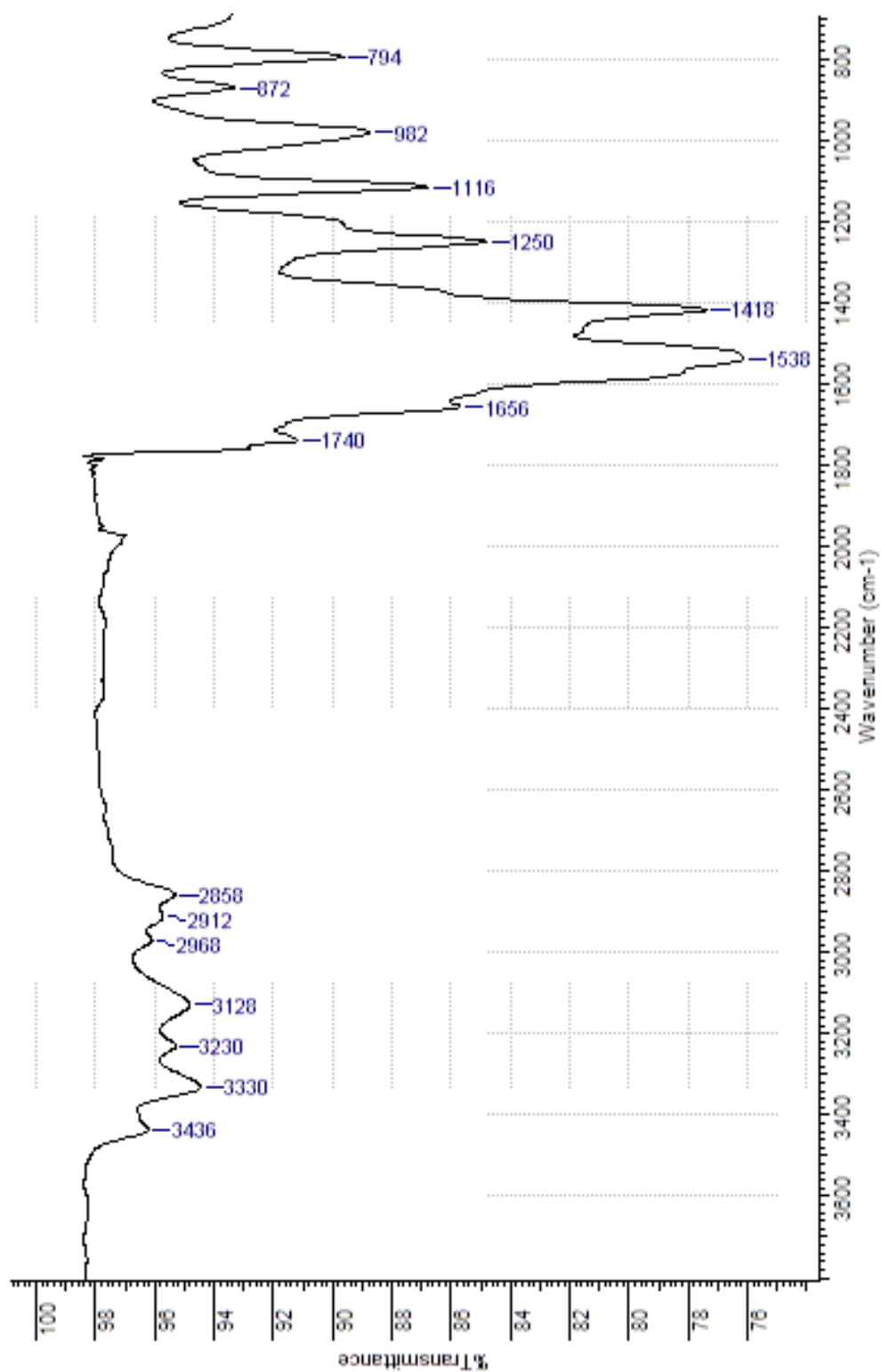
EK 4 2-Amino-4-klor-6-metilpirimidinin IR spektrumu



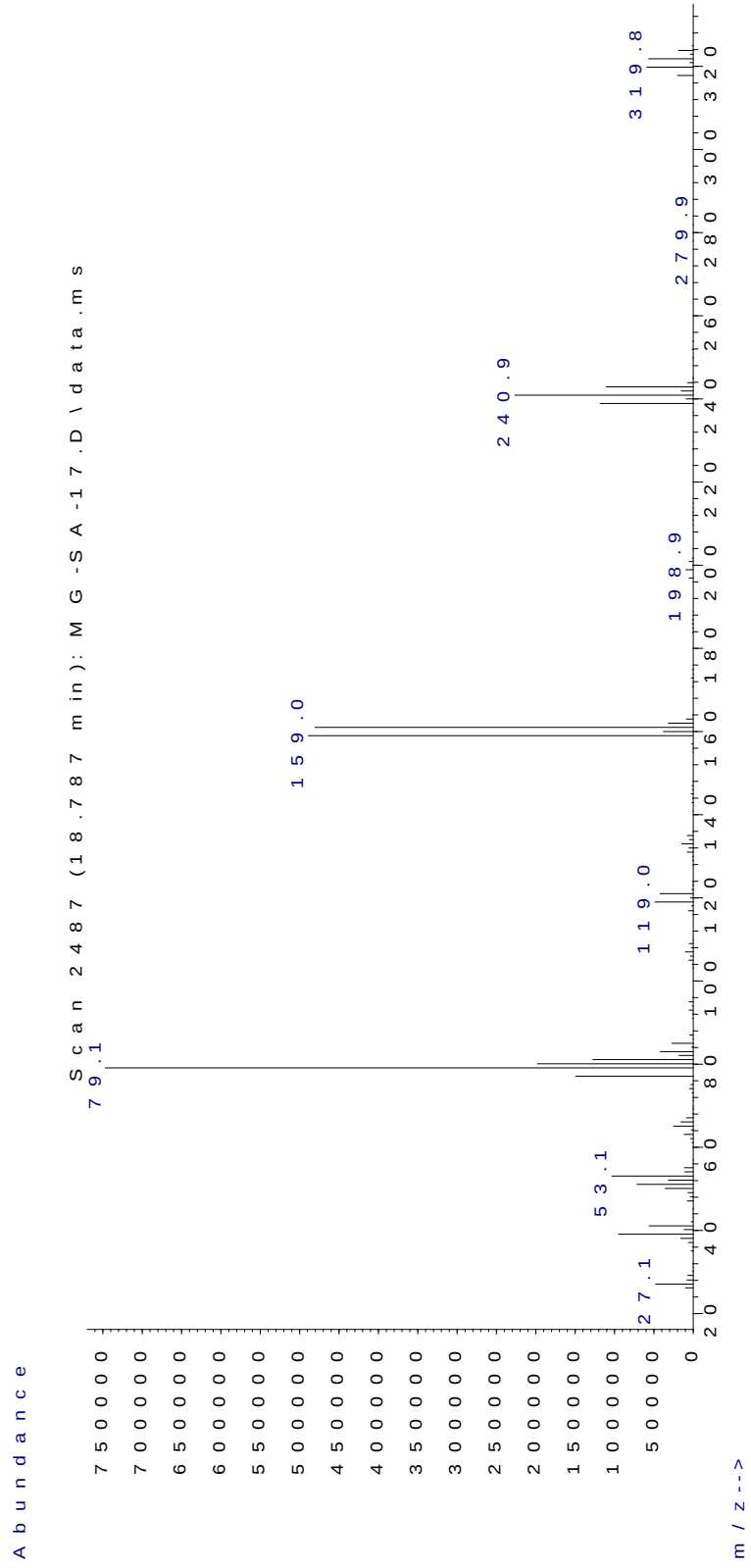
EK 5 2-Amino-4-metil-6-morfolinpirimidinin IR spektrumu



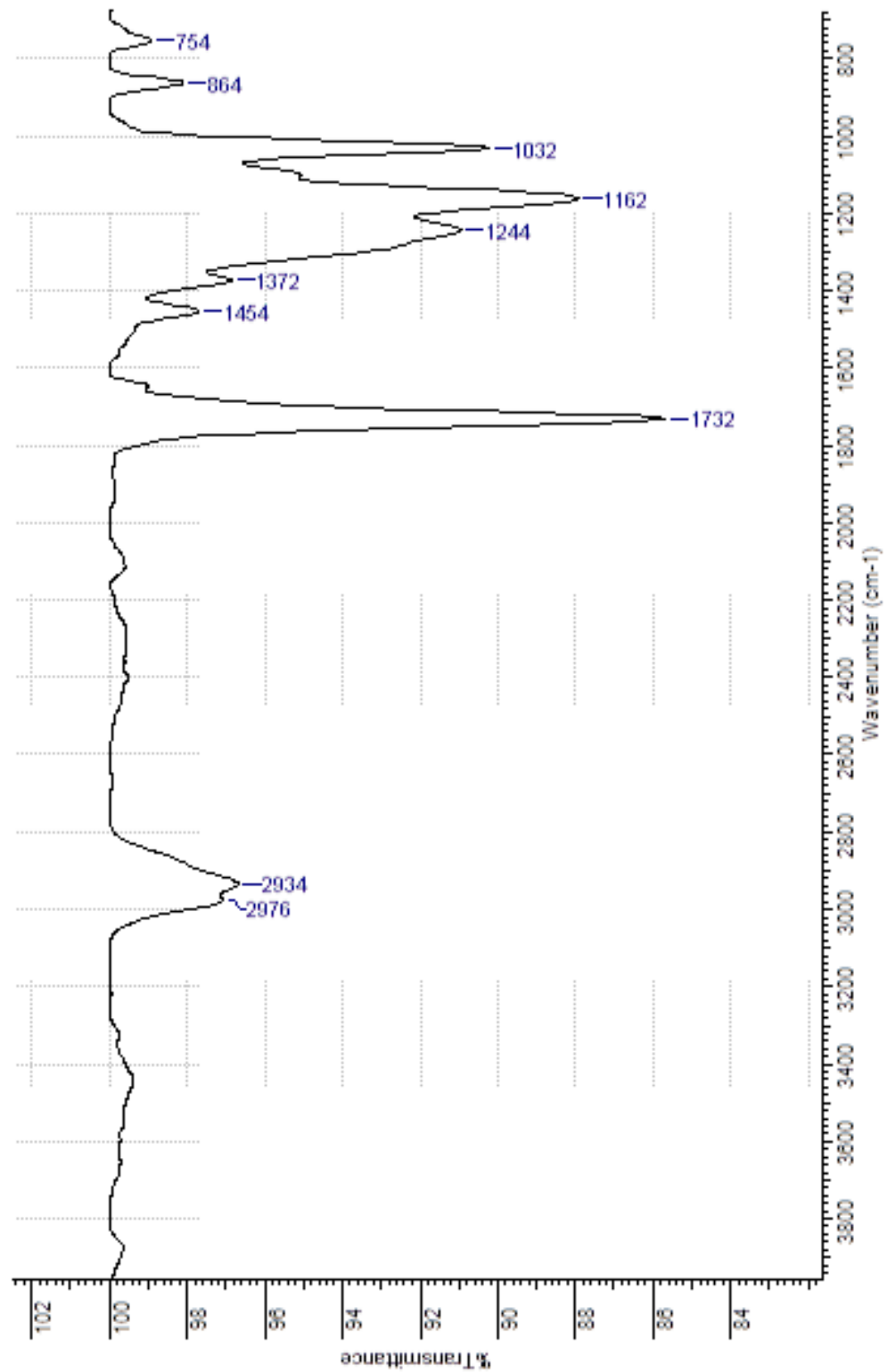
EK 6 2-Amino-4-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidinin IR Spektrumu



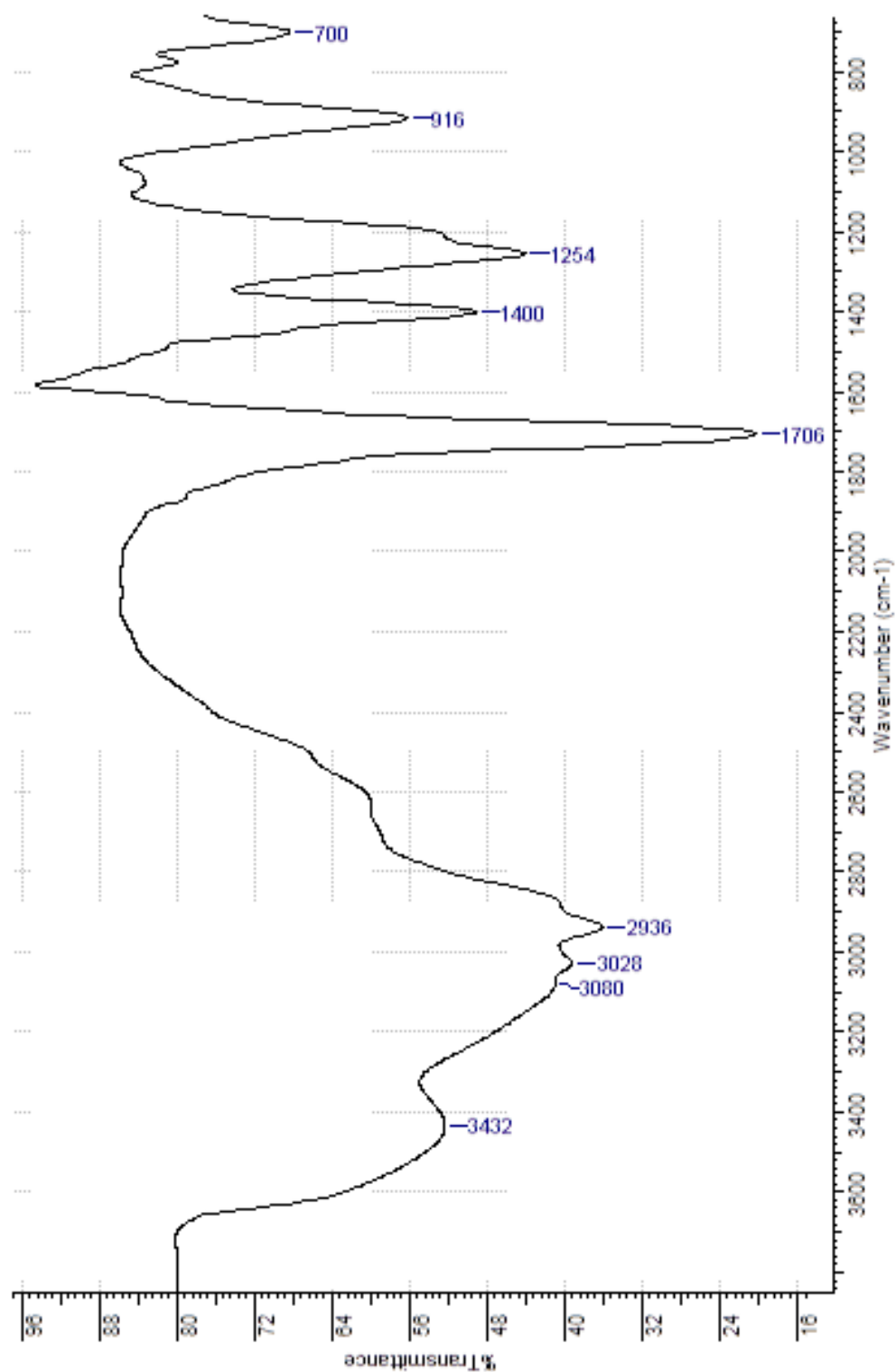
EK 7 1,2-Dibromsikloheksanın GCMS Spektrumu



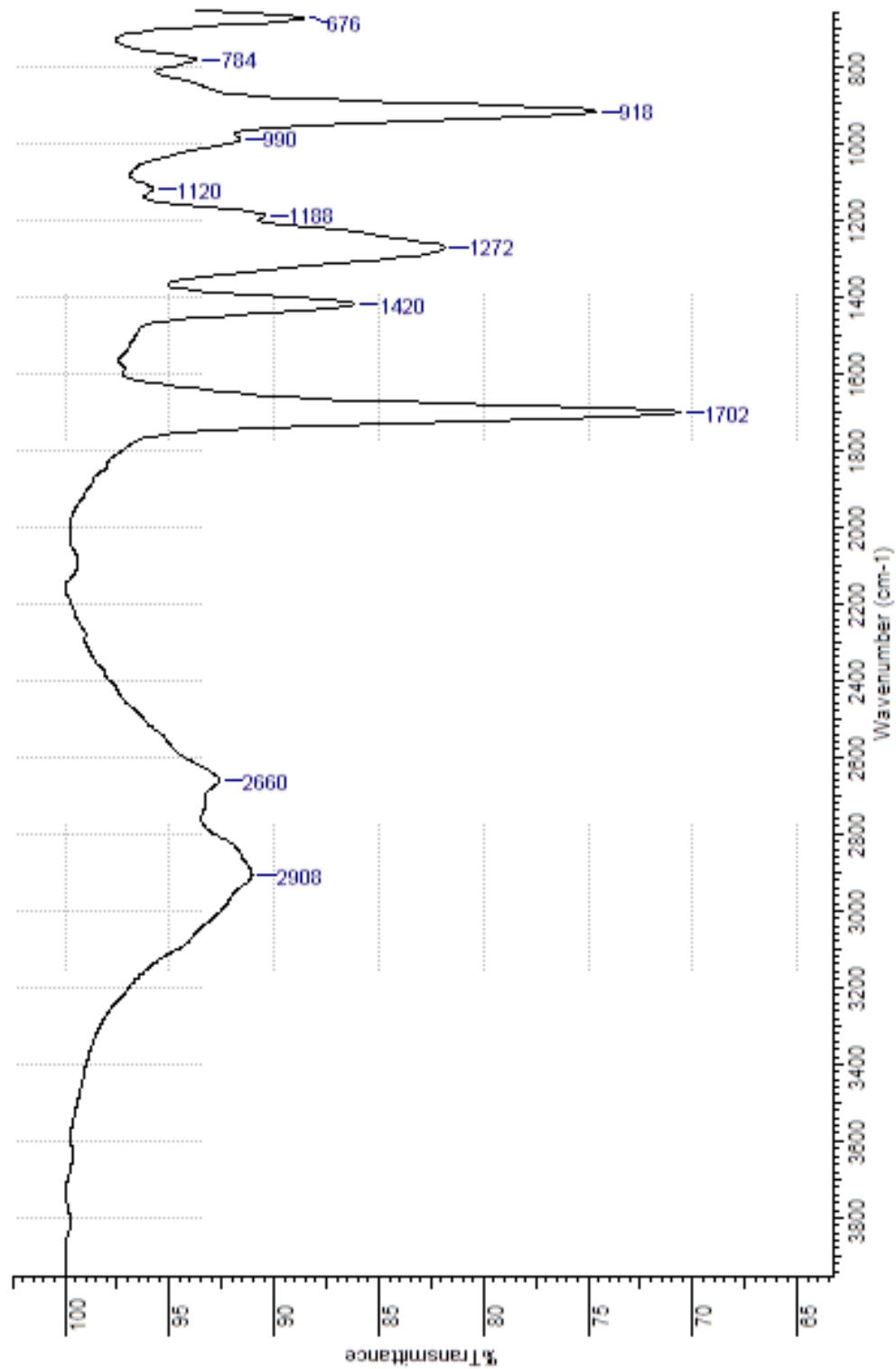
EK 8 Dietil-2-(2-siklohekzenil)malonatın IR Spektrumu



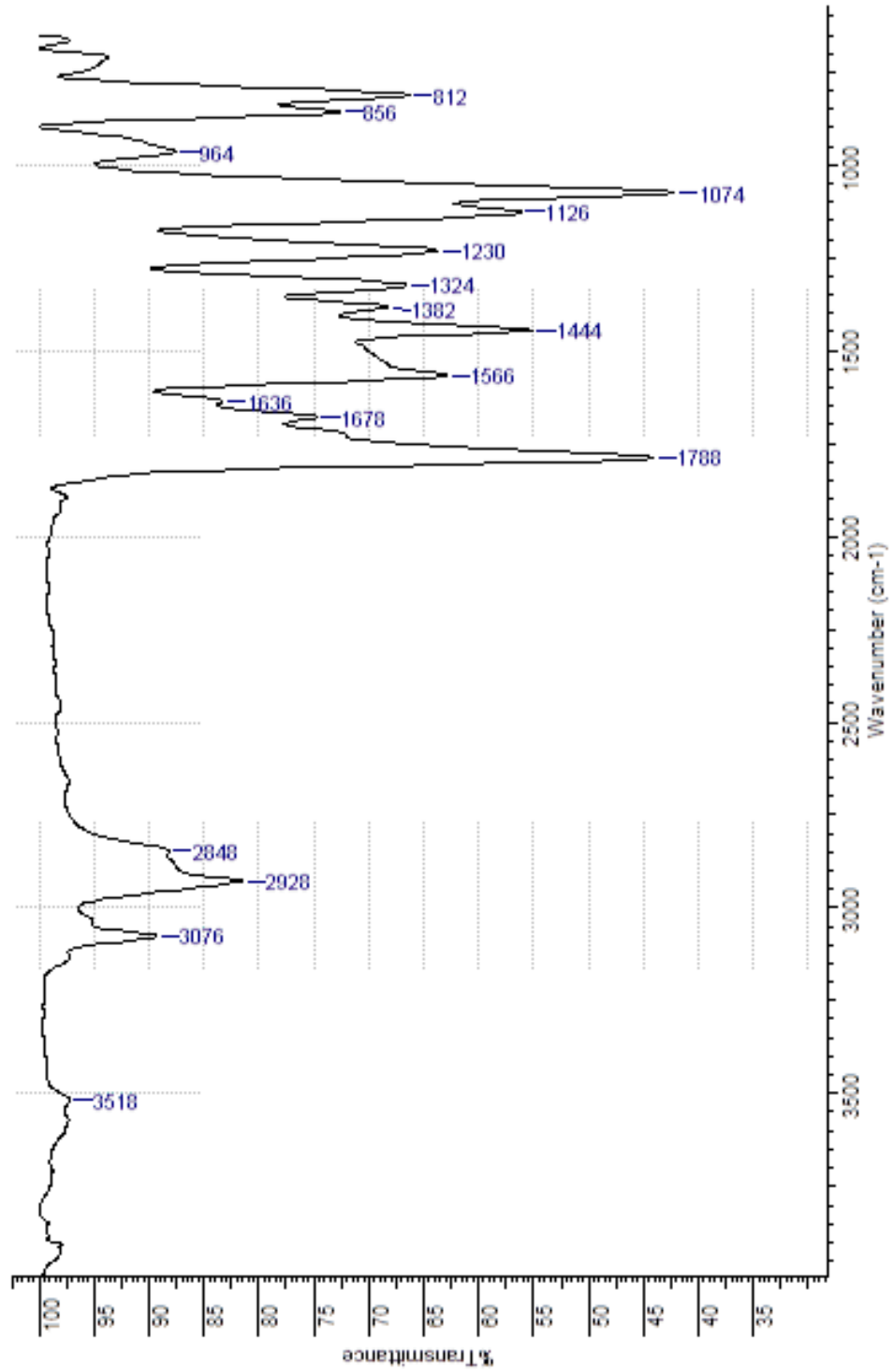
EK 9 Dietil-2-(2-siklohekzenil)malonik asitin IR Spekturumu



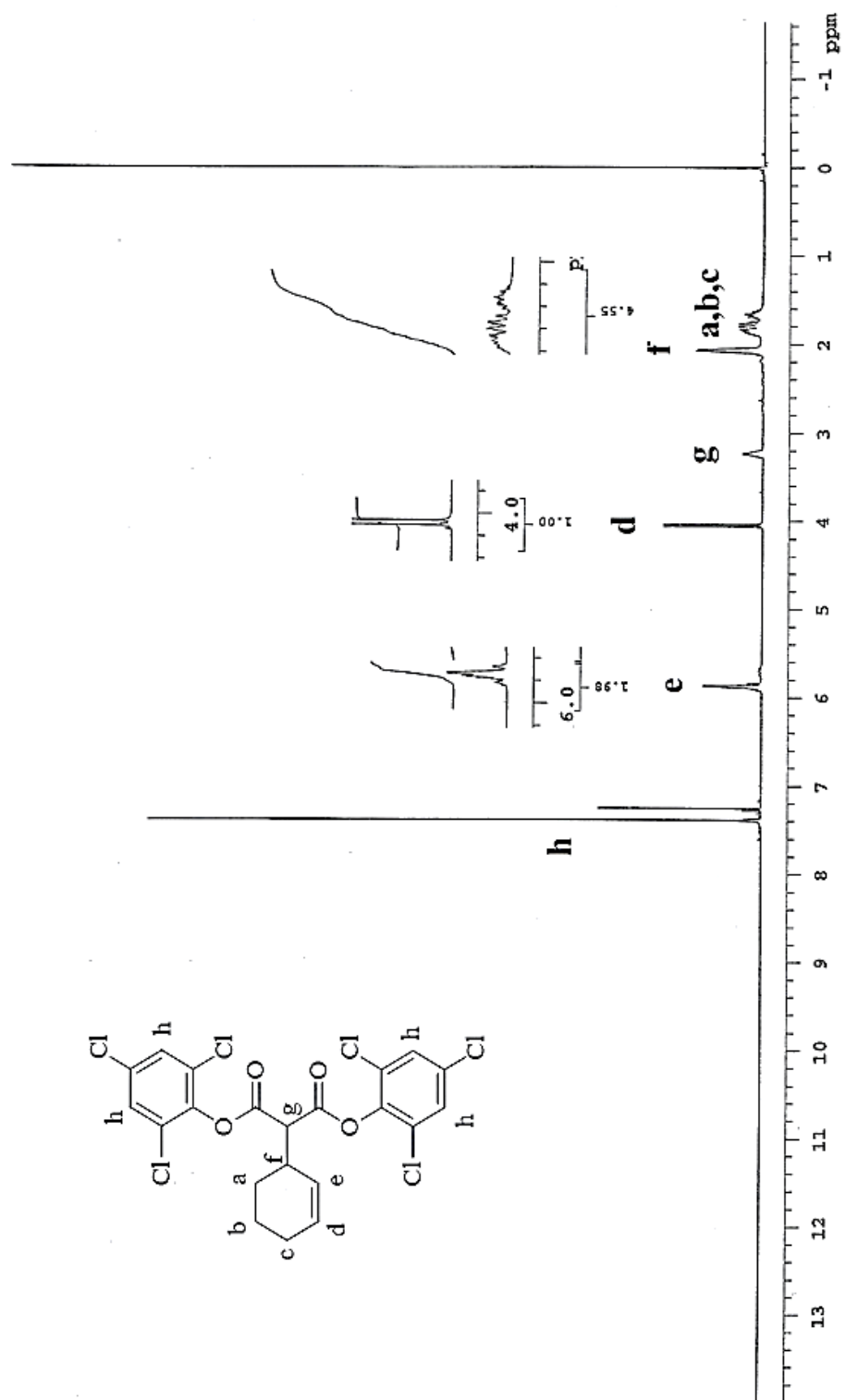
EK 10 Dietil allilmalonik asitin IR Spekturumu



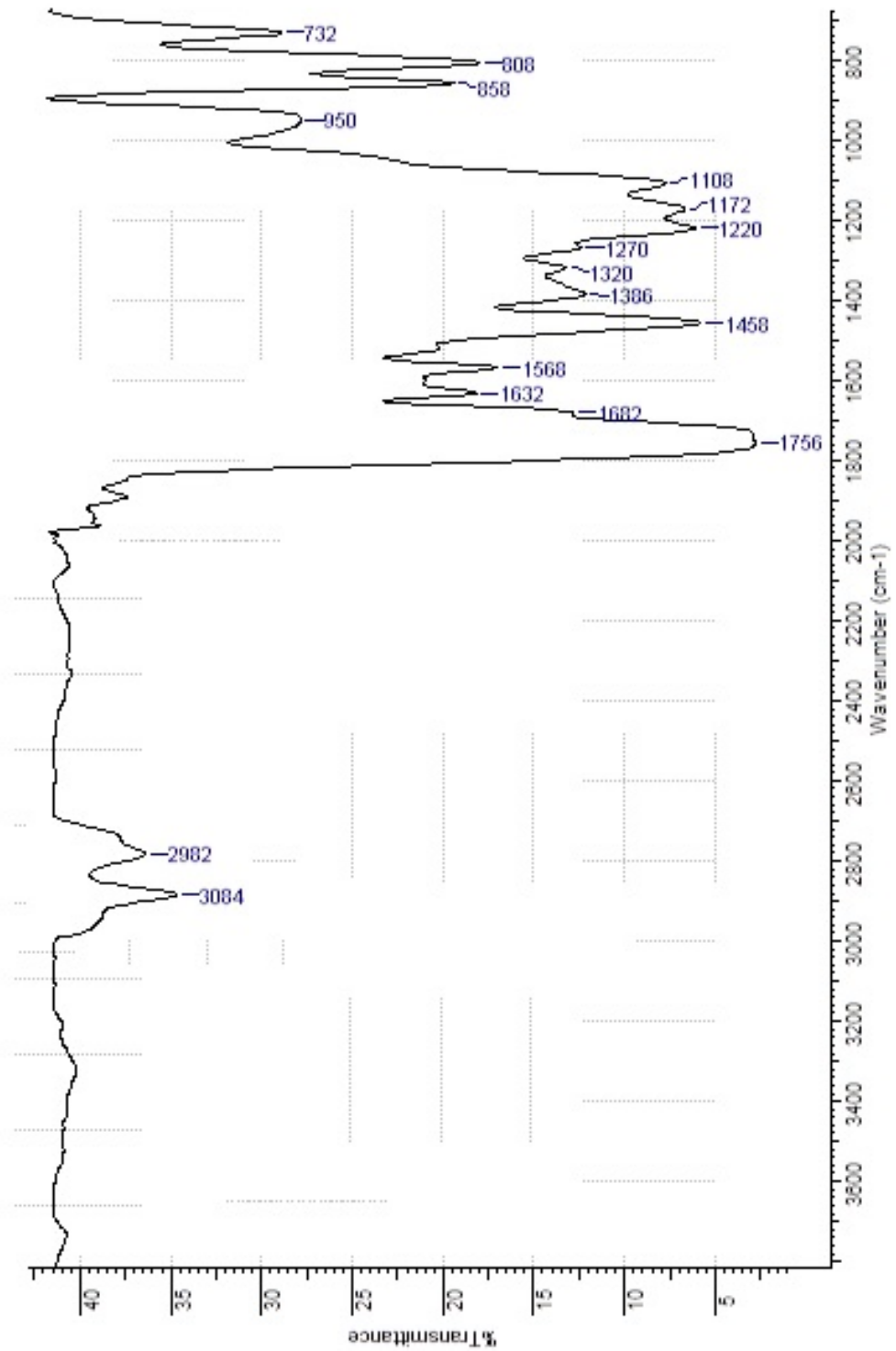
EK 11 Bis(2,4,6-triklorfenil) dietil-2-(2-siklohekzenil)malonatın IR Spektrumu



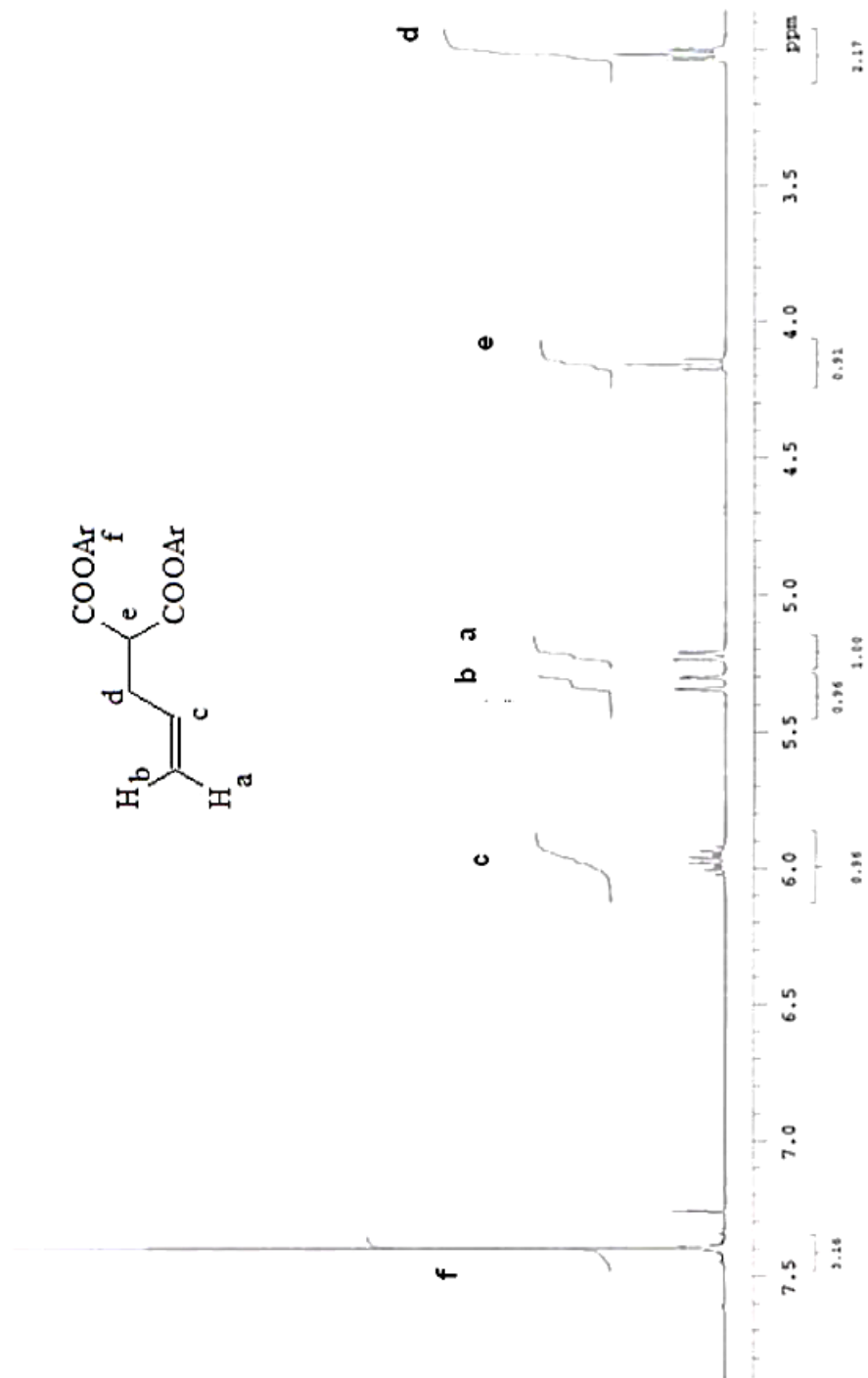
EK 12 Bis(2,4,6-triklorfenil) dietil-2-(2-siklohekzenil)malonatın ^1H -NMR Spektrumu



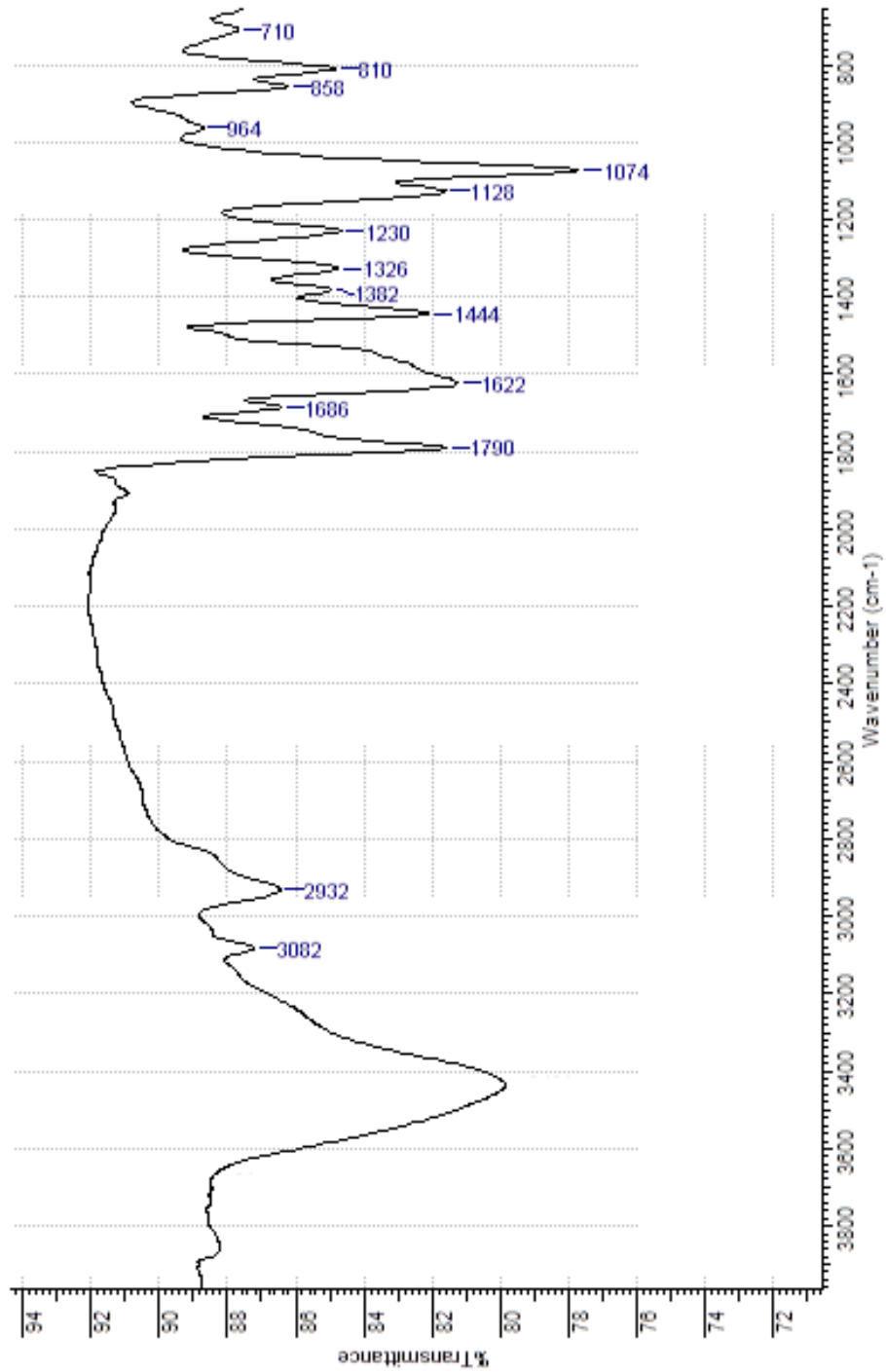
EK 13 Bis(2,4,6-triklorfenil) allilmalonatın IR Spektrumu



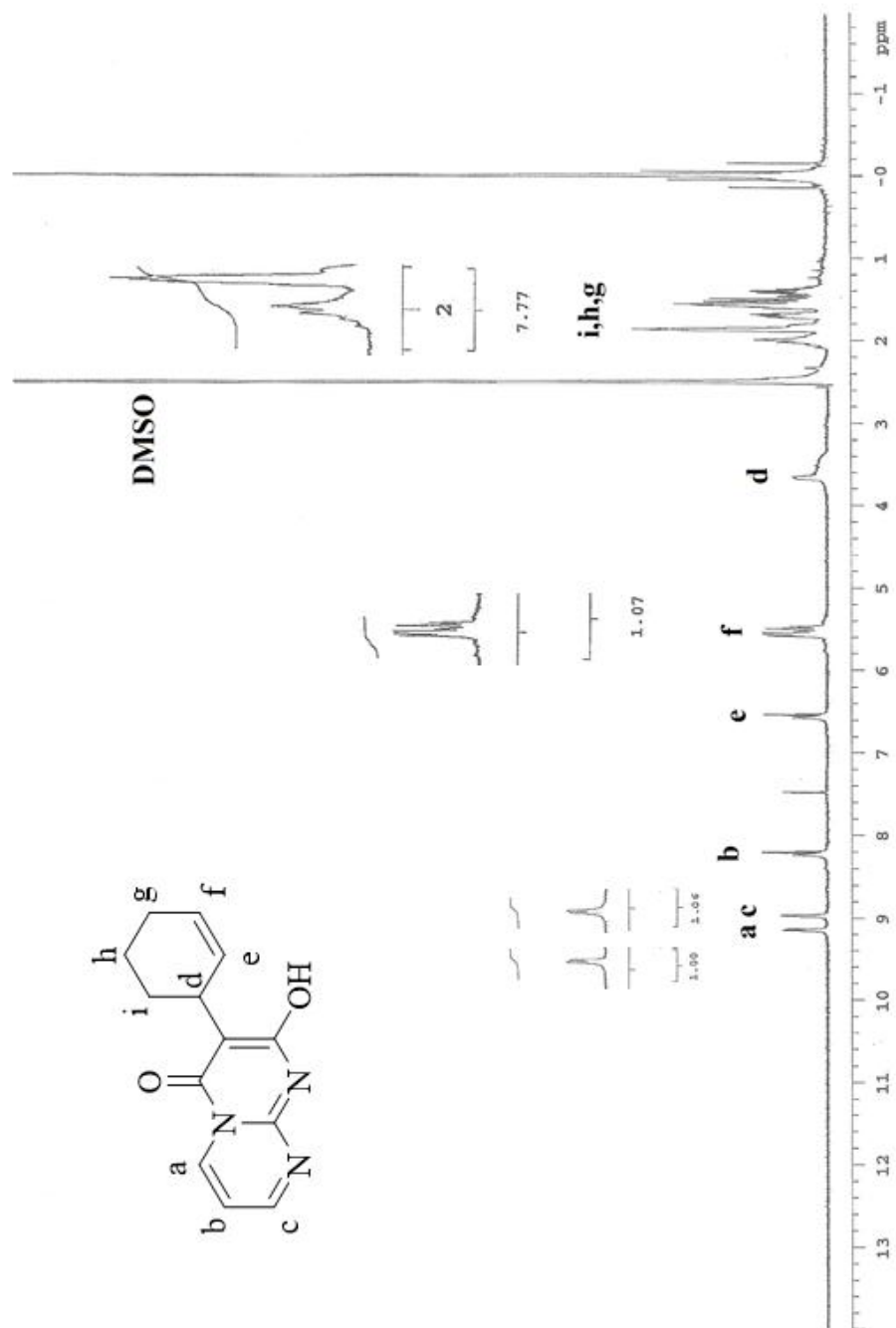
EK 14 Bis(2,4,6-triklorfenil) allilmalonatın ^1H -NMR Spektrumu



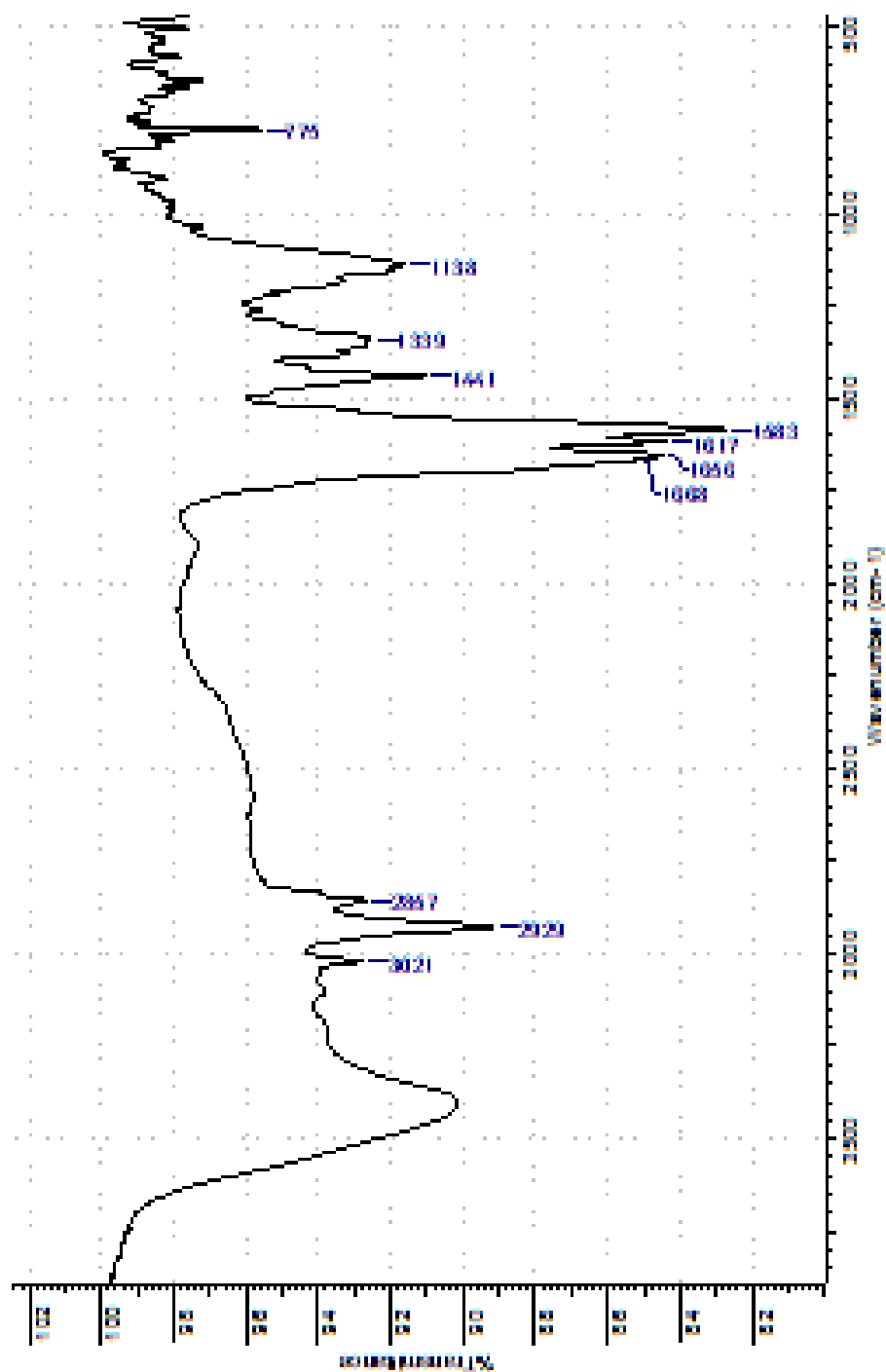
EK 15 3-(sikloheks-2-en-1-il)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on'un IR Spektrumu



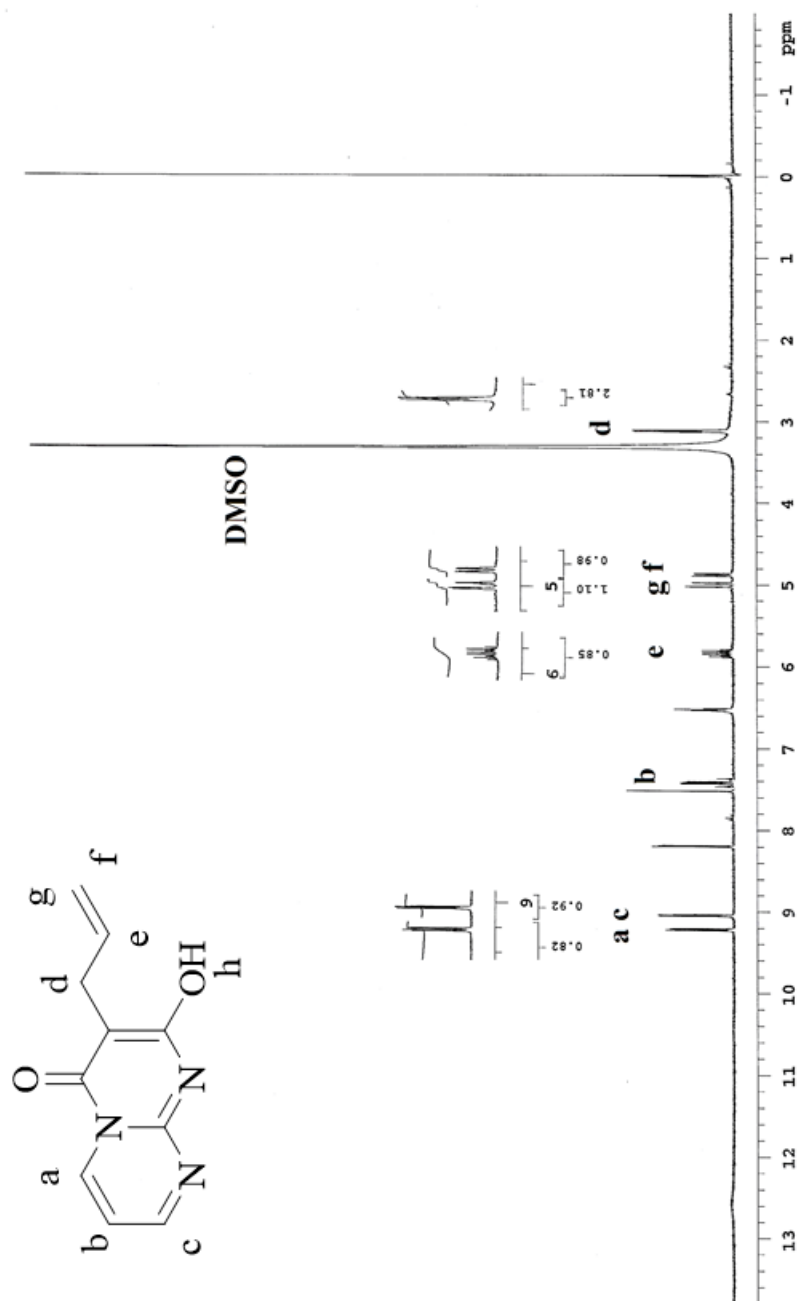
EK 16 3-(sikloheks-2-en-1-il)-2-hidroksi-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on'un
¹H-NMR Spektrumu



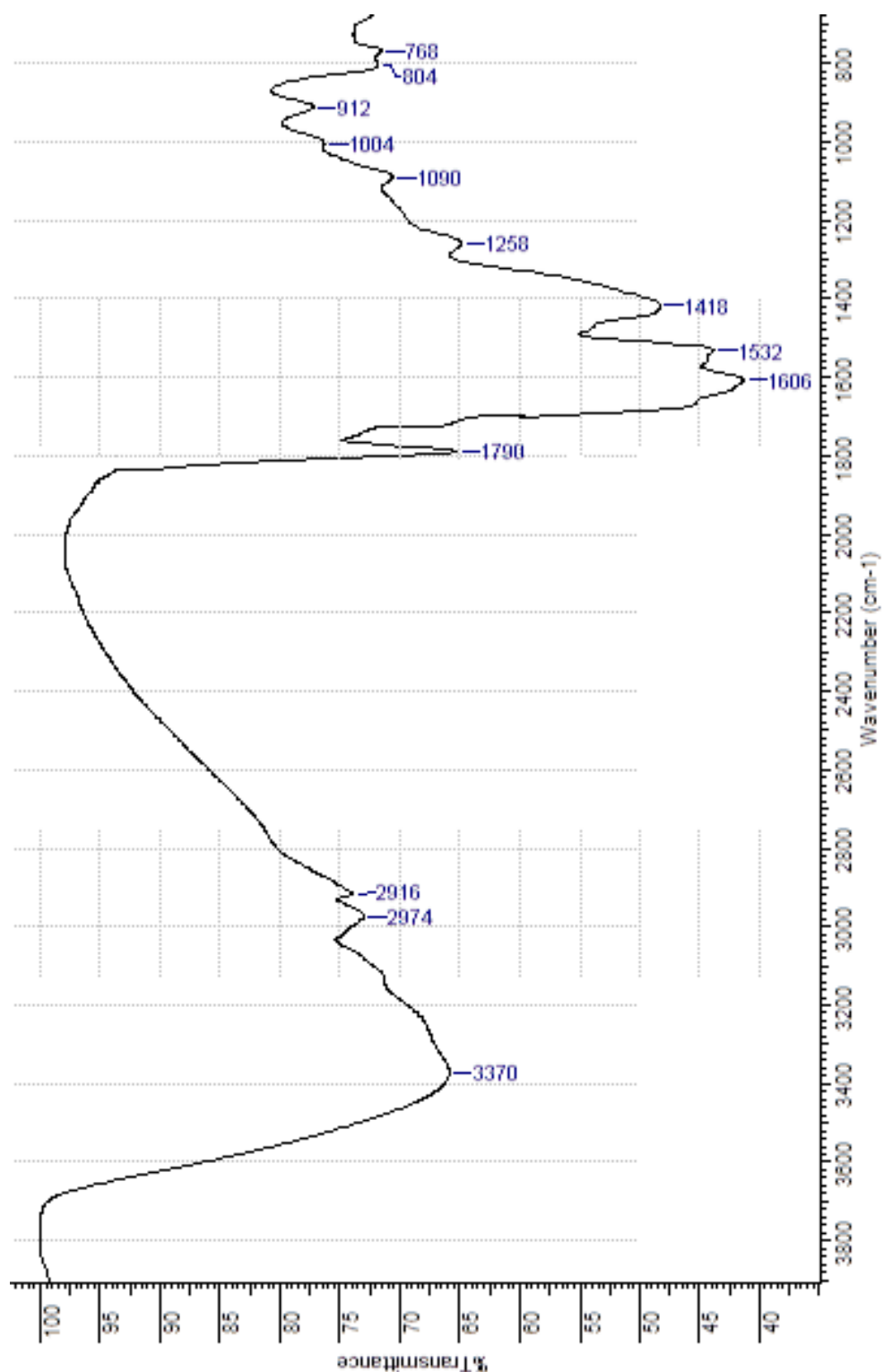
EK 17 3-(sikloheks-2-en-1-il)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on
IR Spektrumu



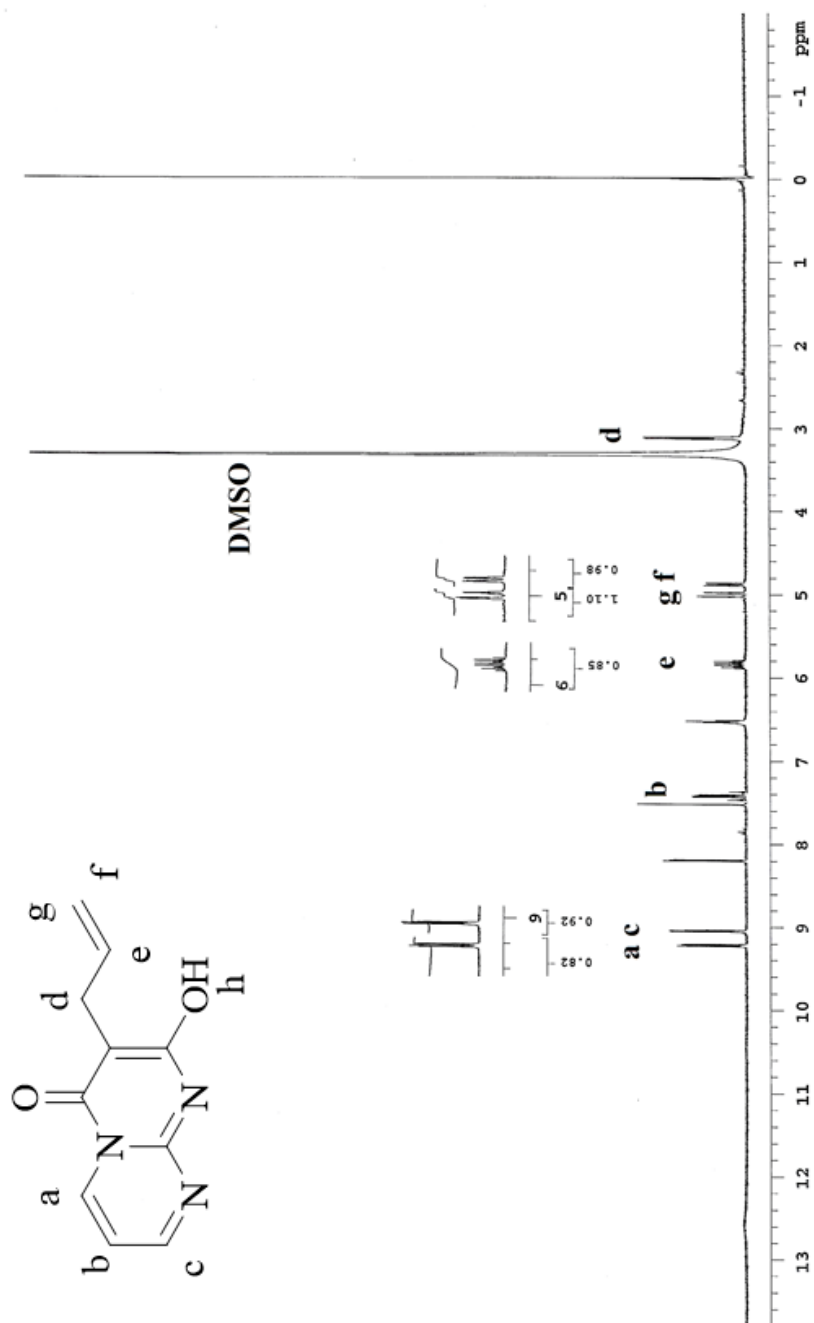
EK 18 3-(sikloheks-2-en-1-il)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on
¹H-NMR Spektrumu



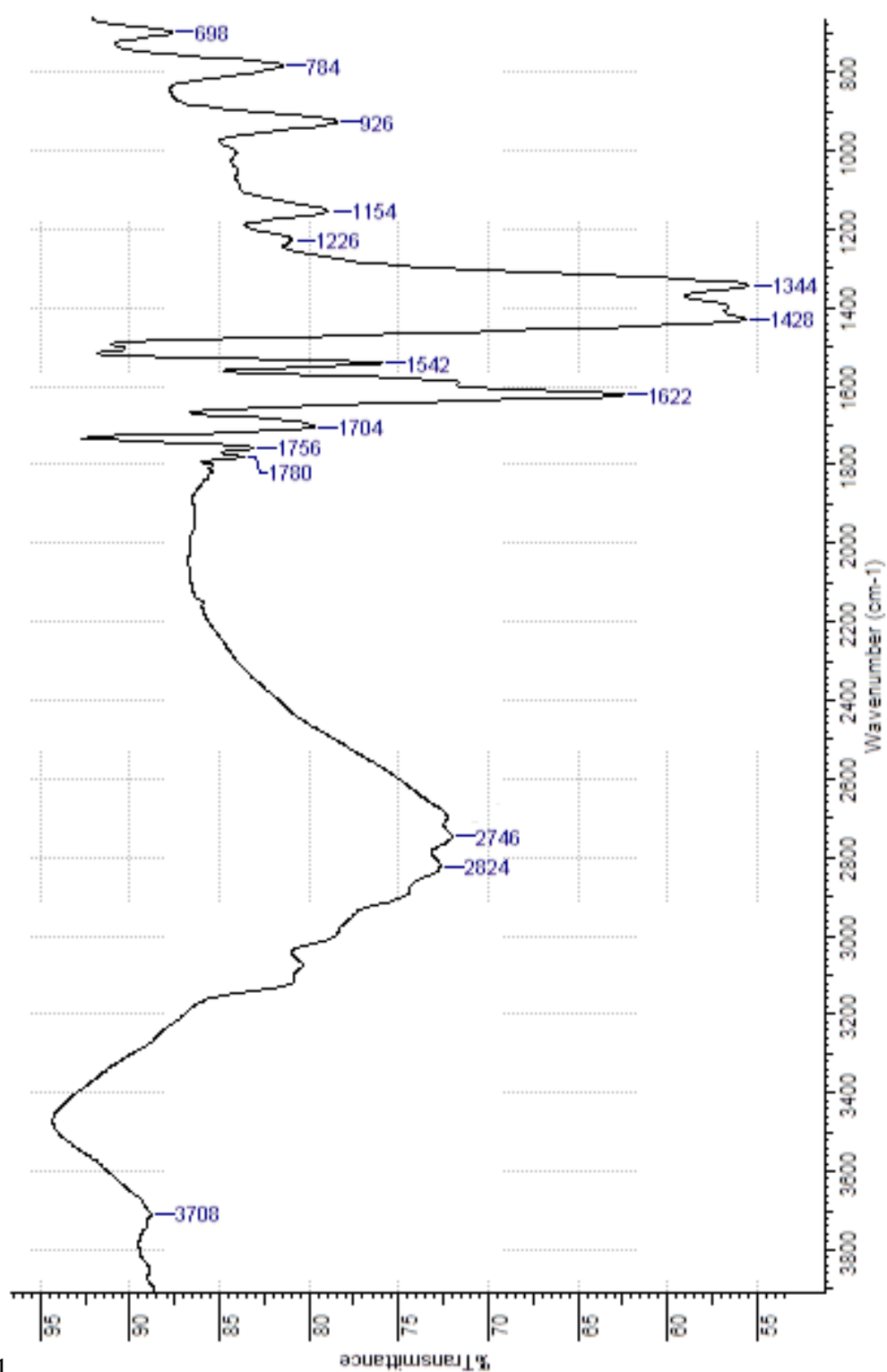
EK 19 3-(allil)-2-hidroksi-4h-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on'un IR Spektrumu



EK 20 3-(allil)-2-hidroksi-4h-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on'un ^1H -NMR
Spektrumu

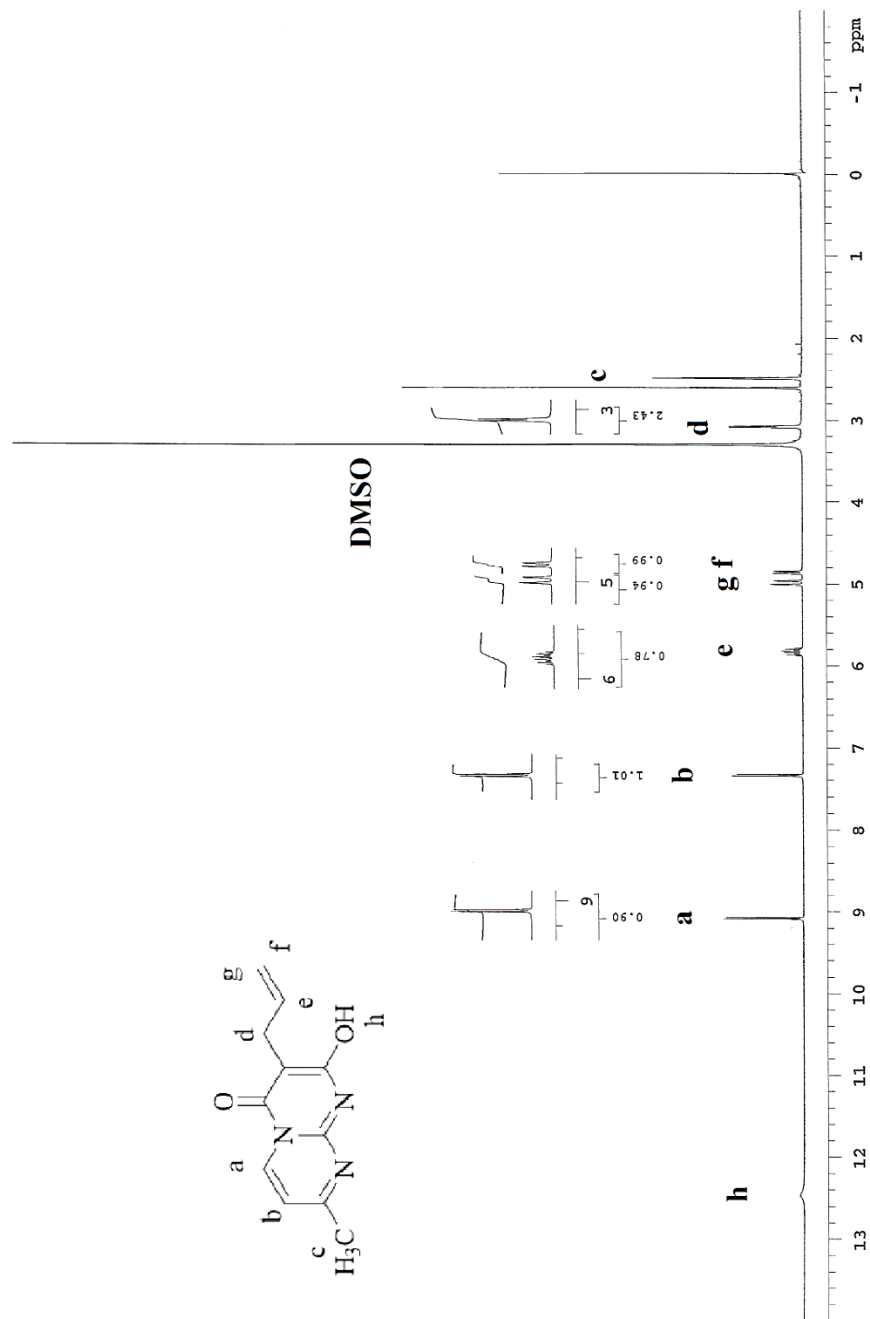


EK 21 3-(allil)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on'un IR Spektrumu

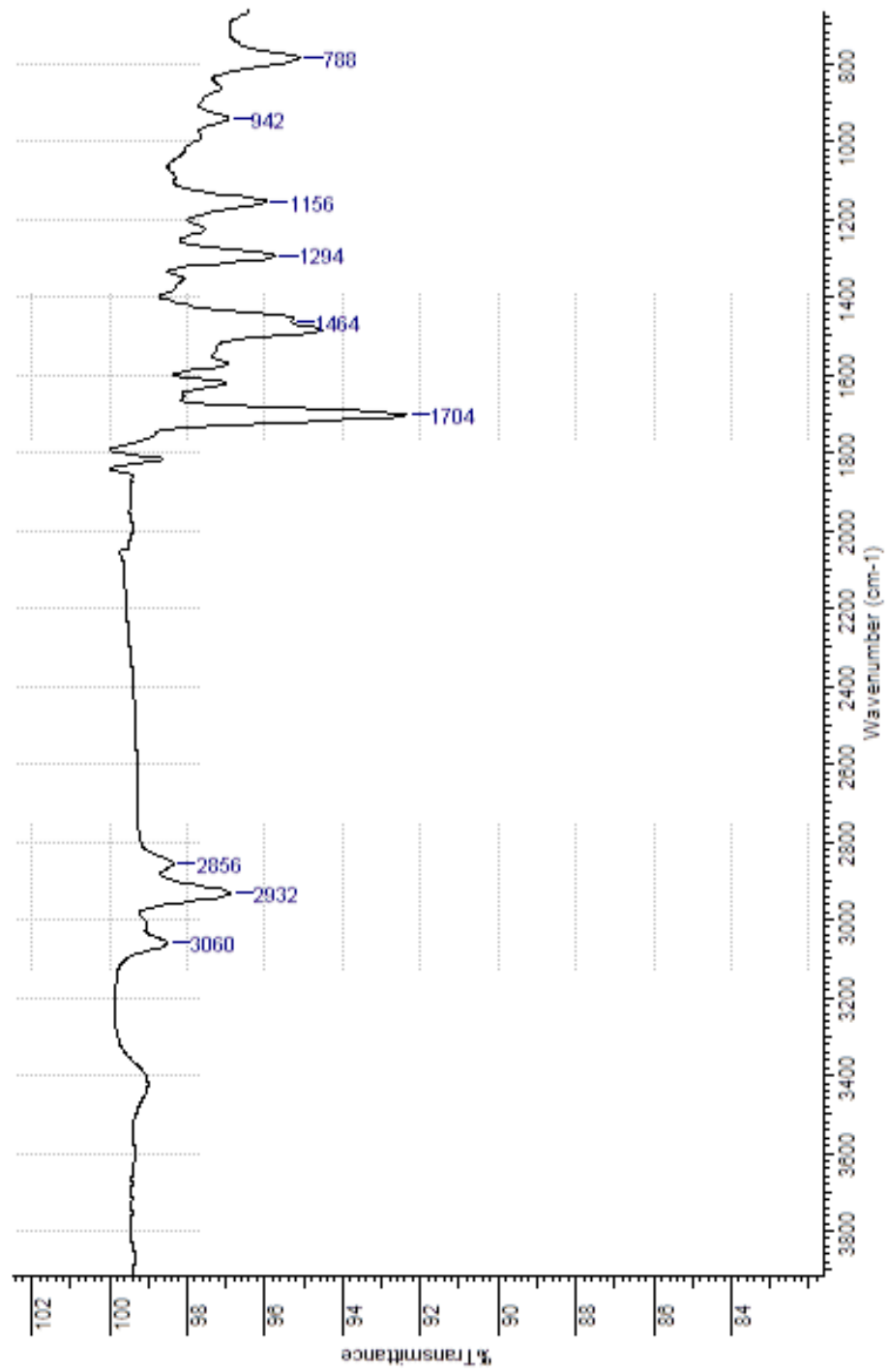


1

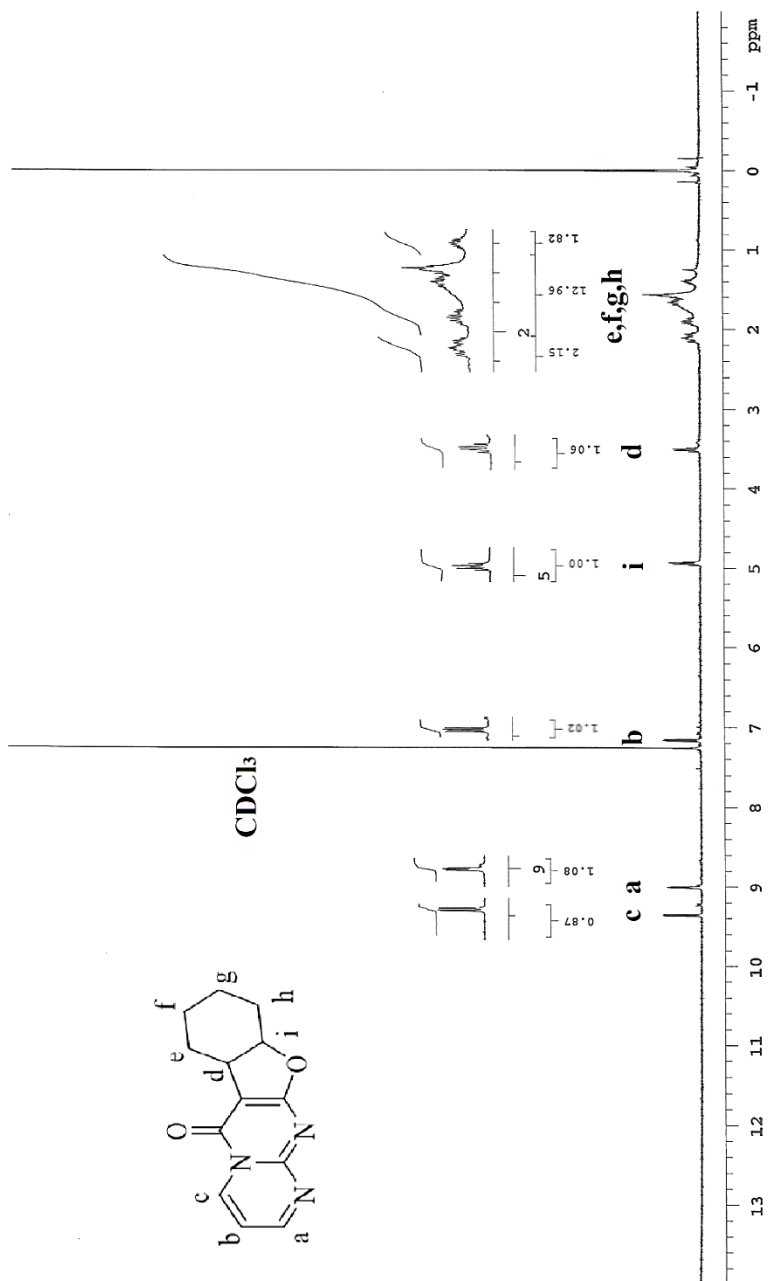
EK 22 3-(allil)-2-hidroksi-8-metil-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-on'un ^1H NMR Spektrumu



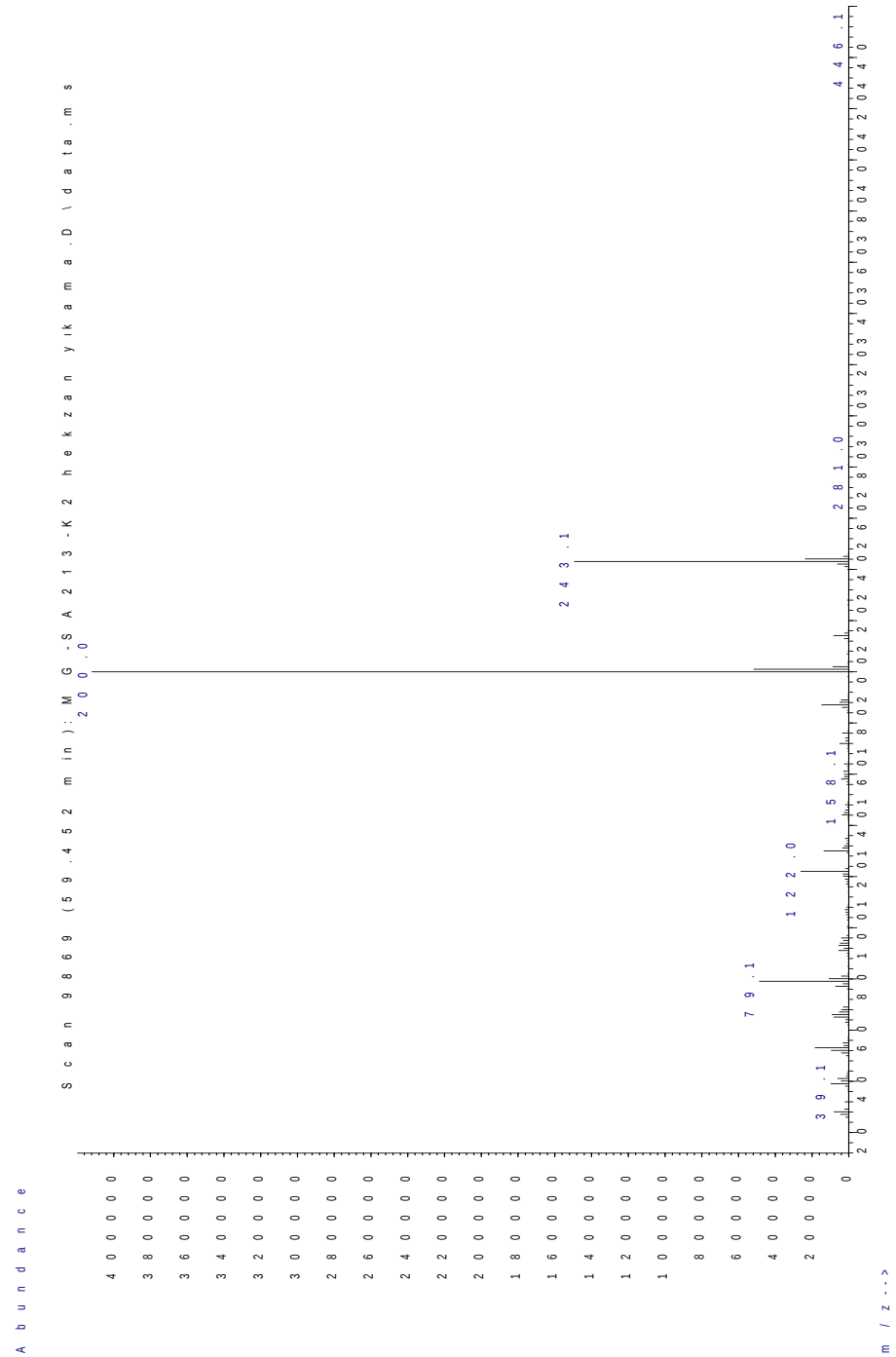
EK 23 6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un IR Spektrumu



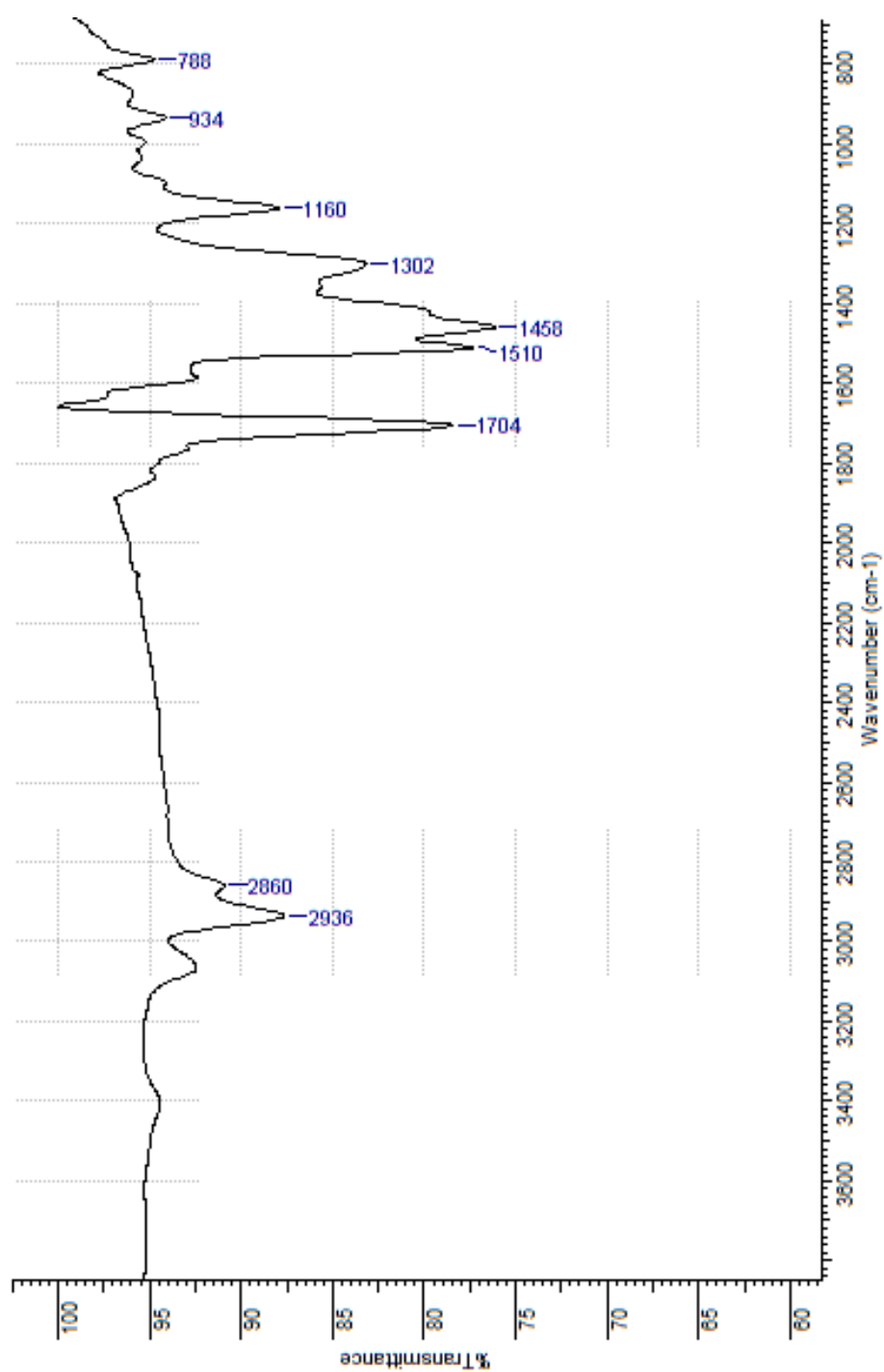
EK 24 6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un ^1H -NMR Spektrumu



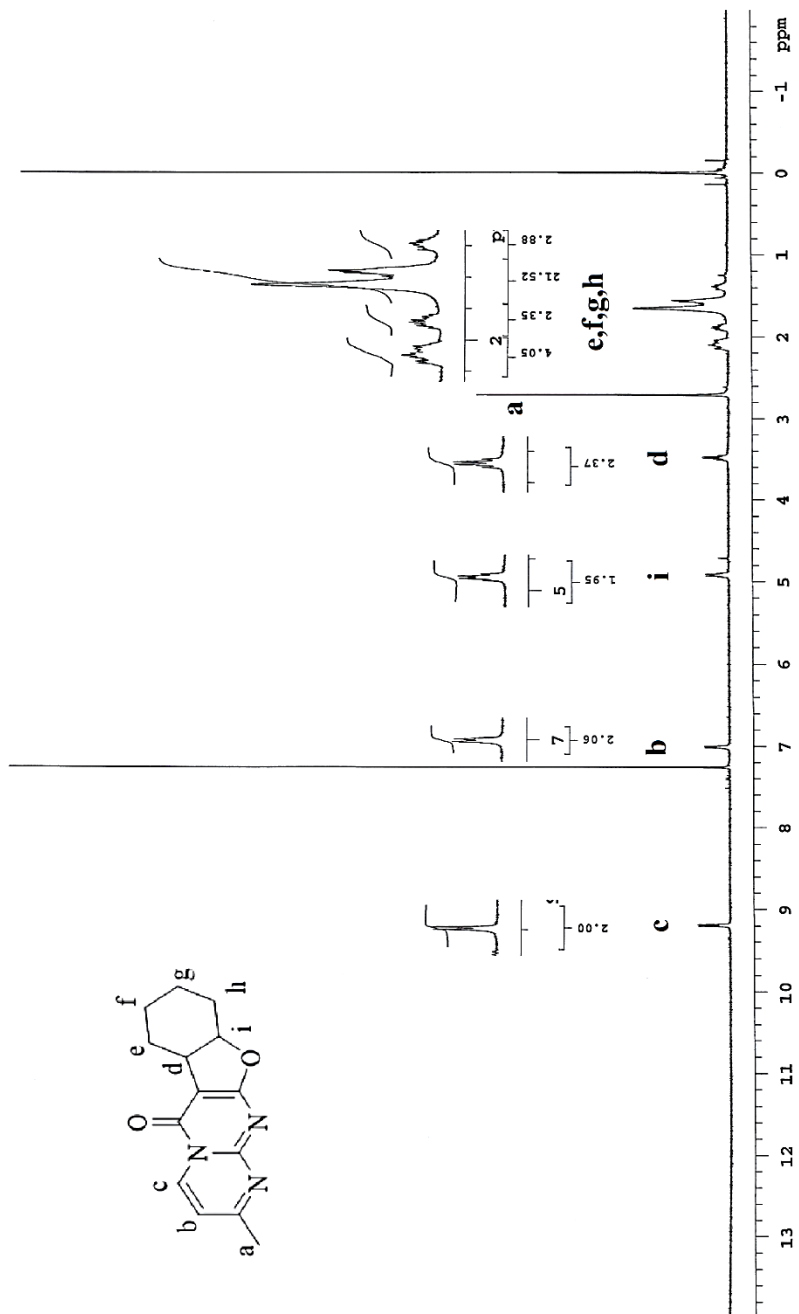
EK 25 6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un GCMS Spektrumu



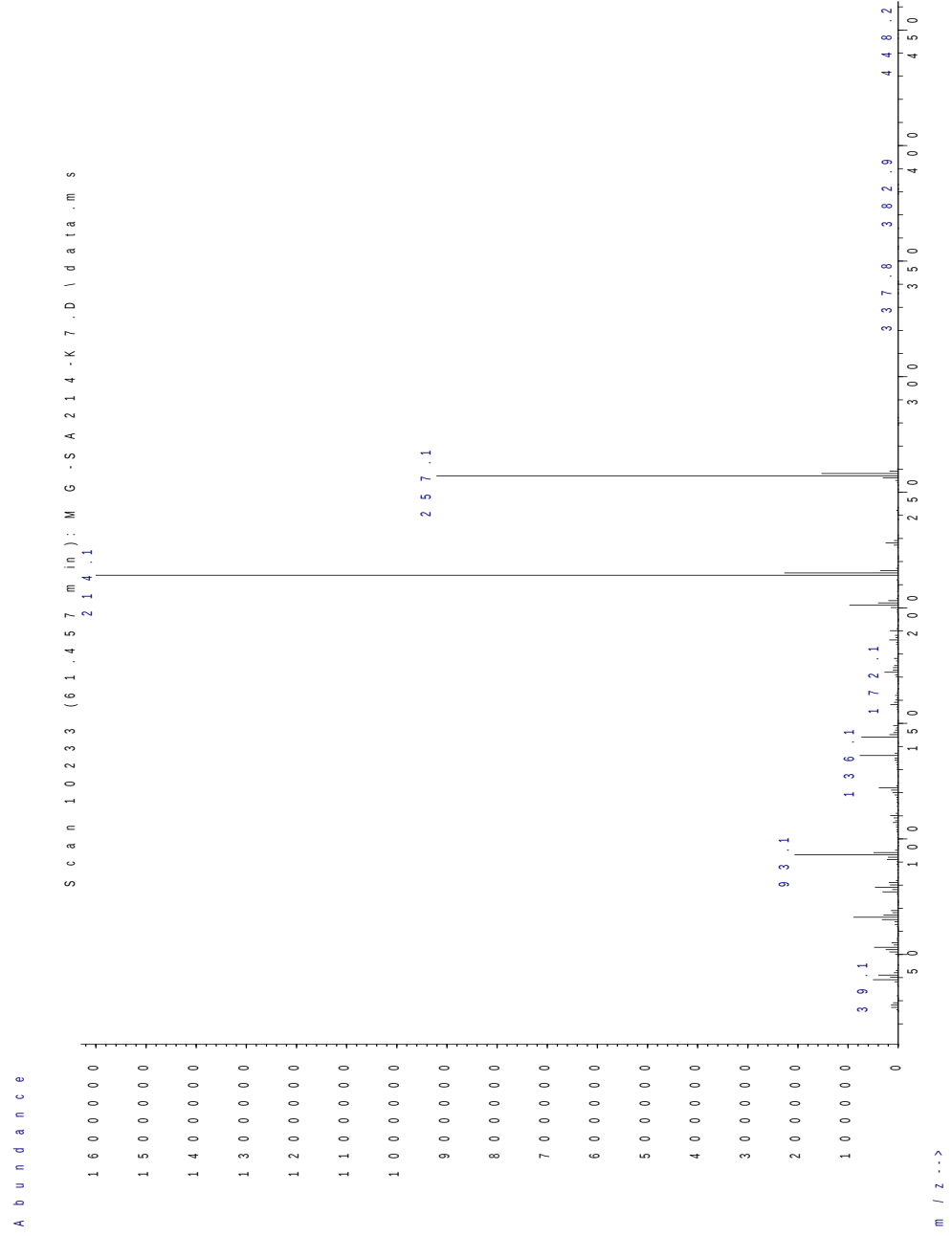
**EK 26 2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]
pirimidin-6-on'un IR Spektrumu**



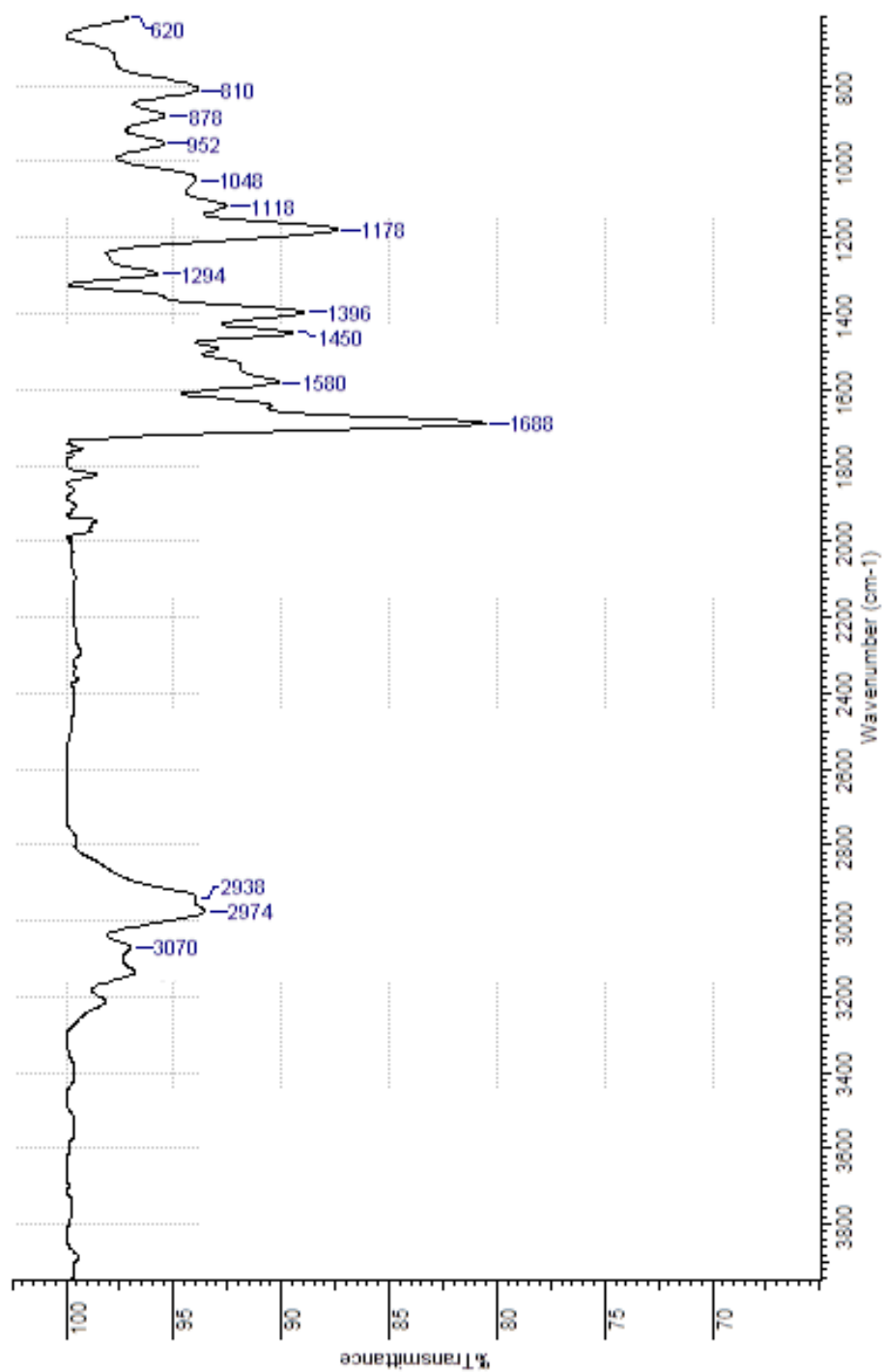
EK 27 2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]
pirimidin-6-on'un ^1H -NMR Spektrumu



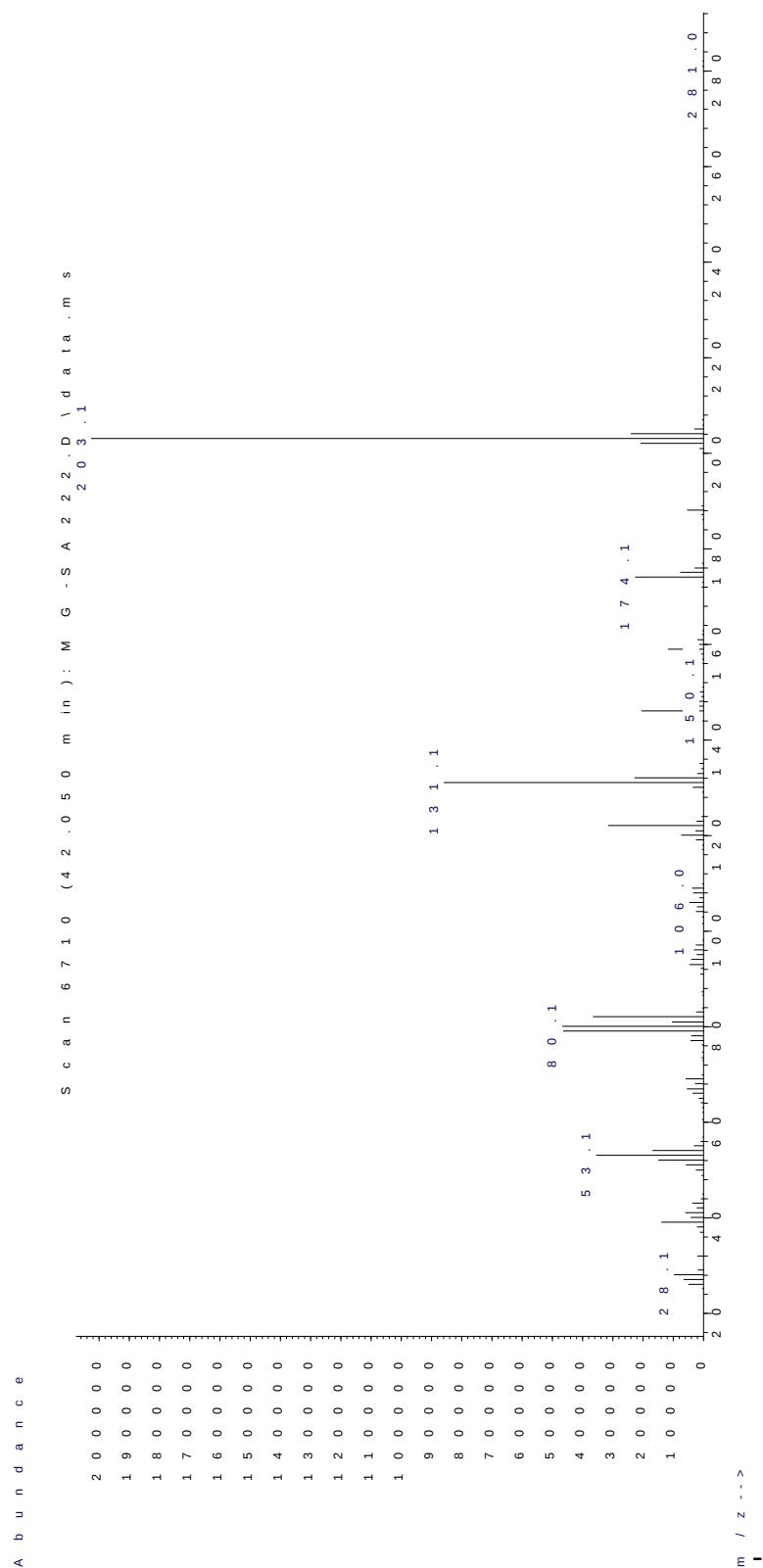
EK 28 2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]pirimido[1,2-a]
pirimidin-6-on'un GCMS Spektrumu



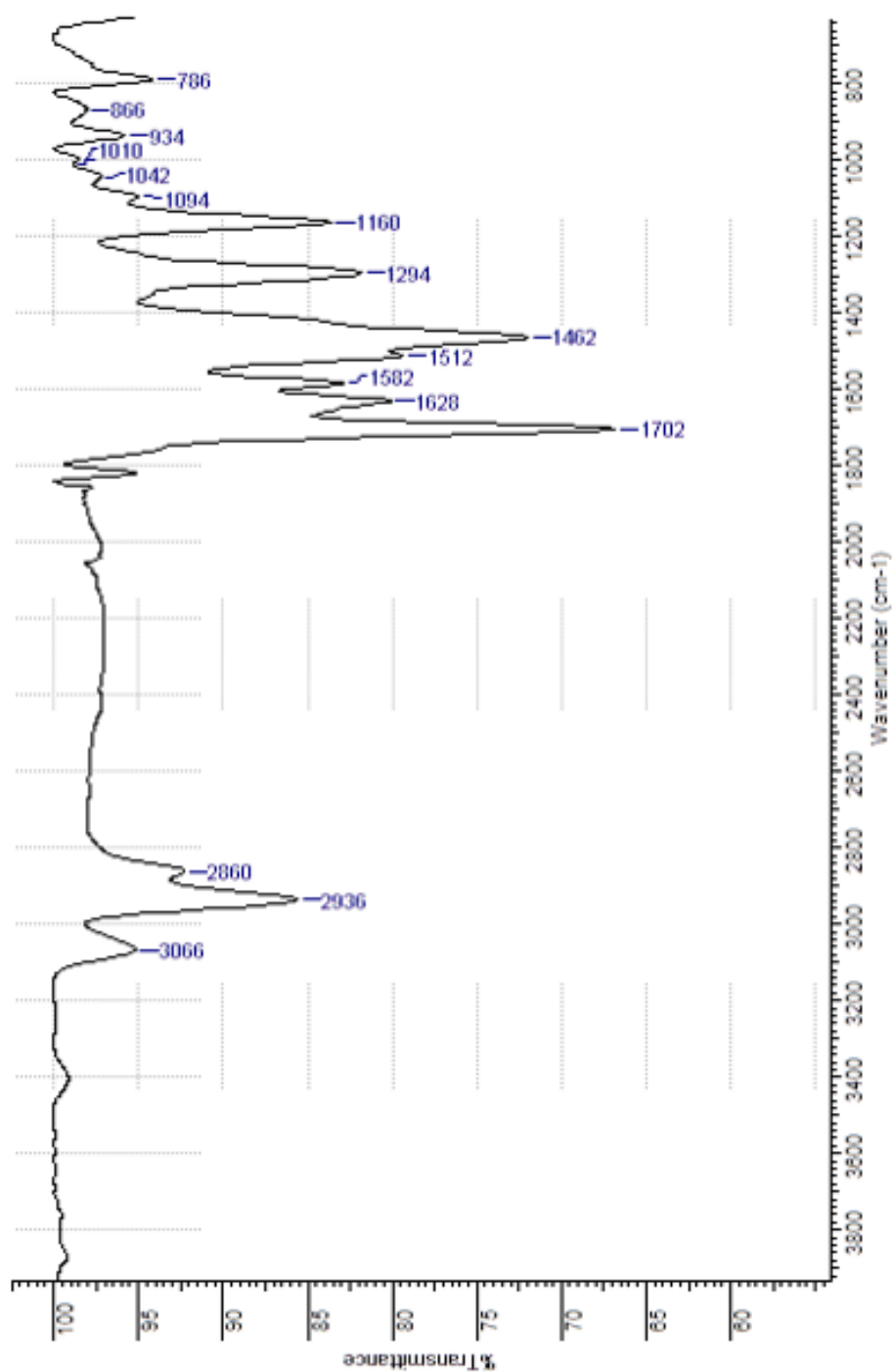
EK 29 2-metil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un IR Spektrumu



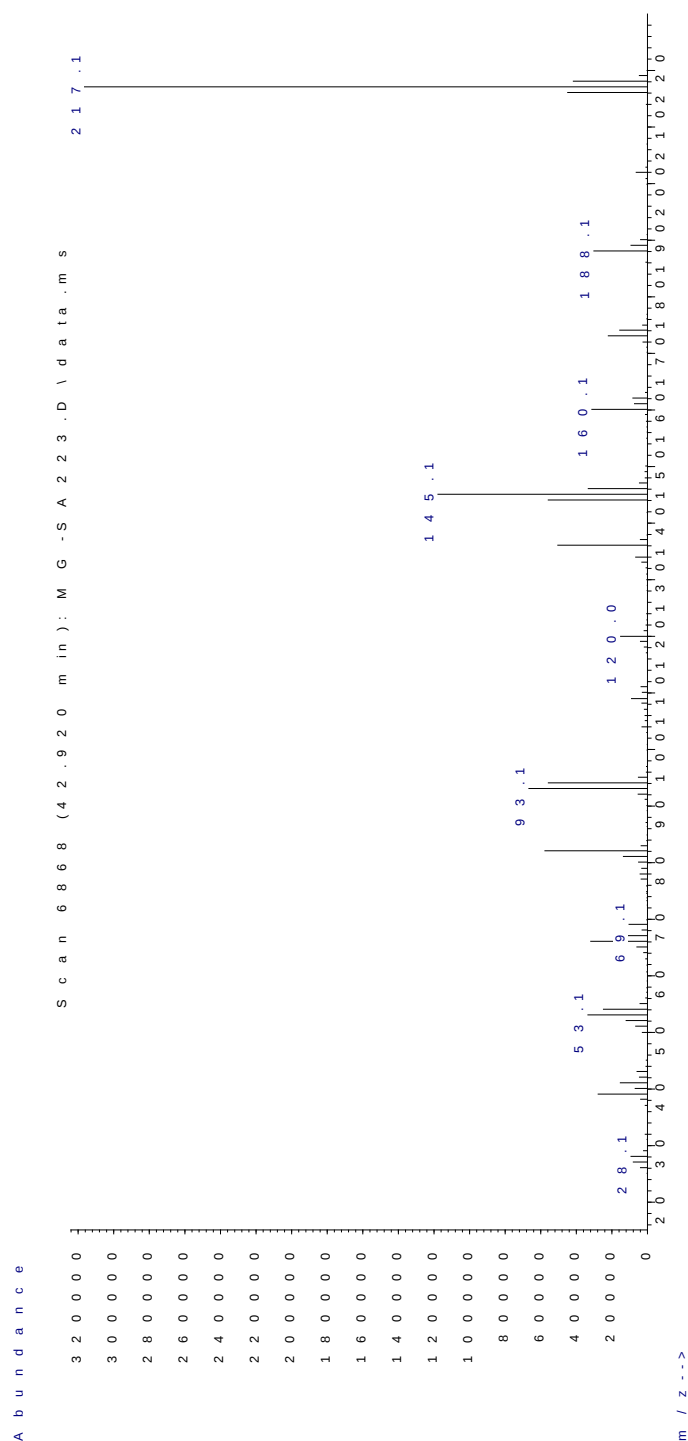
EK 30 2-metil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un GCMS Spektrumu



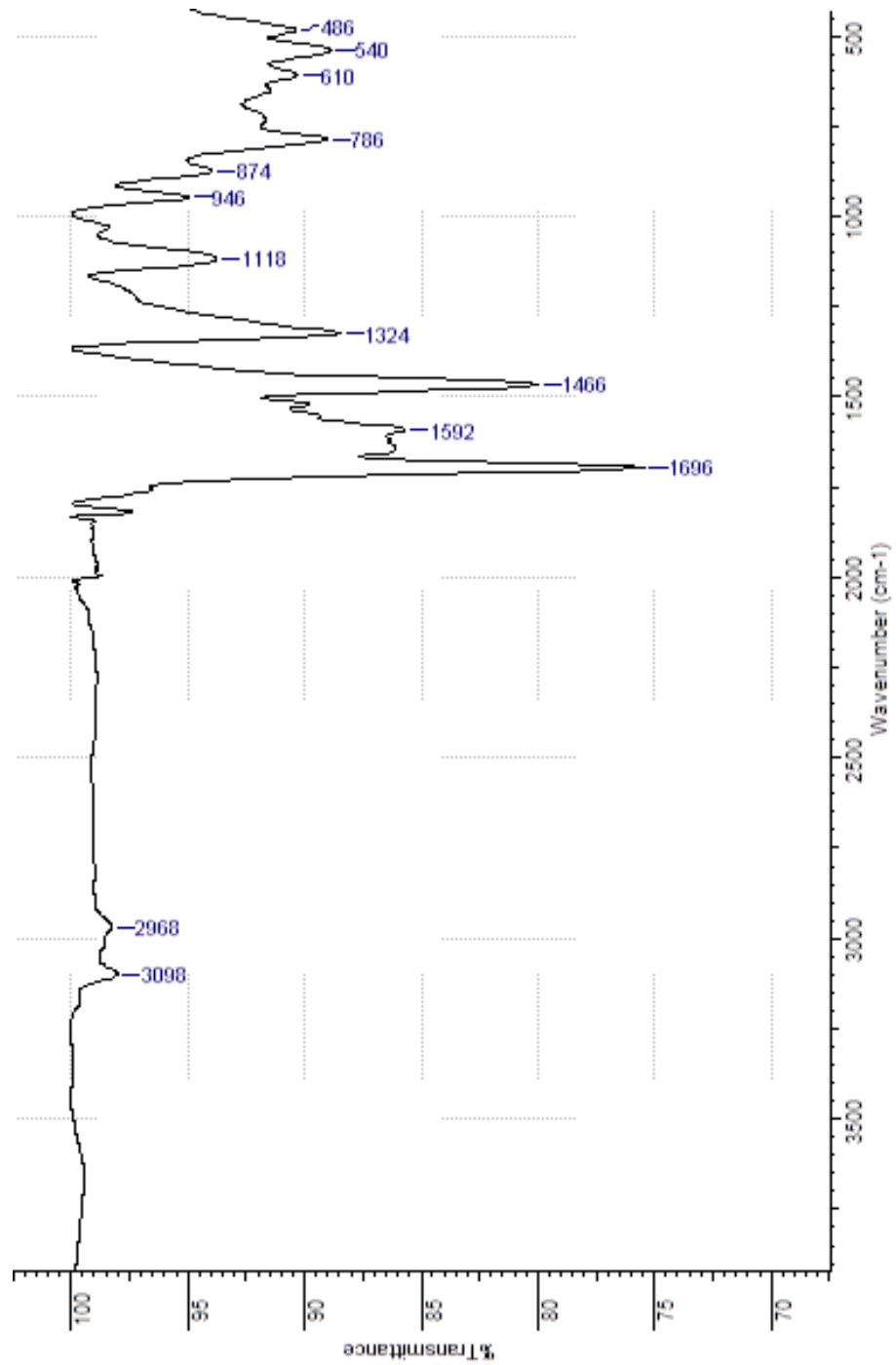
EK 31 2,8-dimetil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un IR Spektrumu



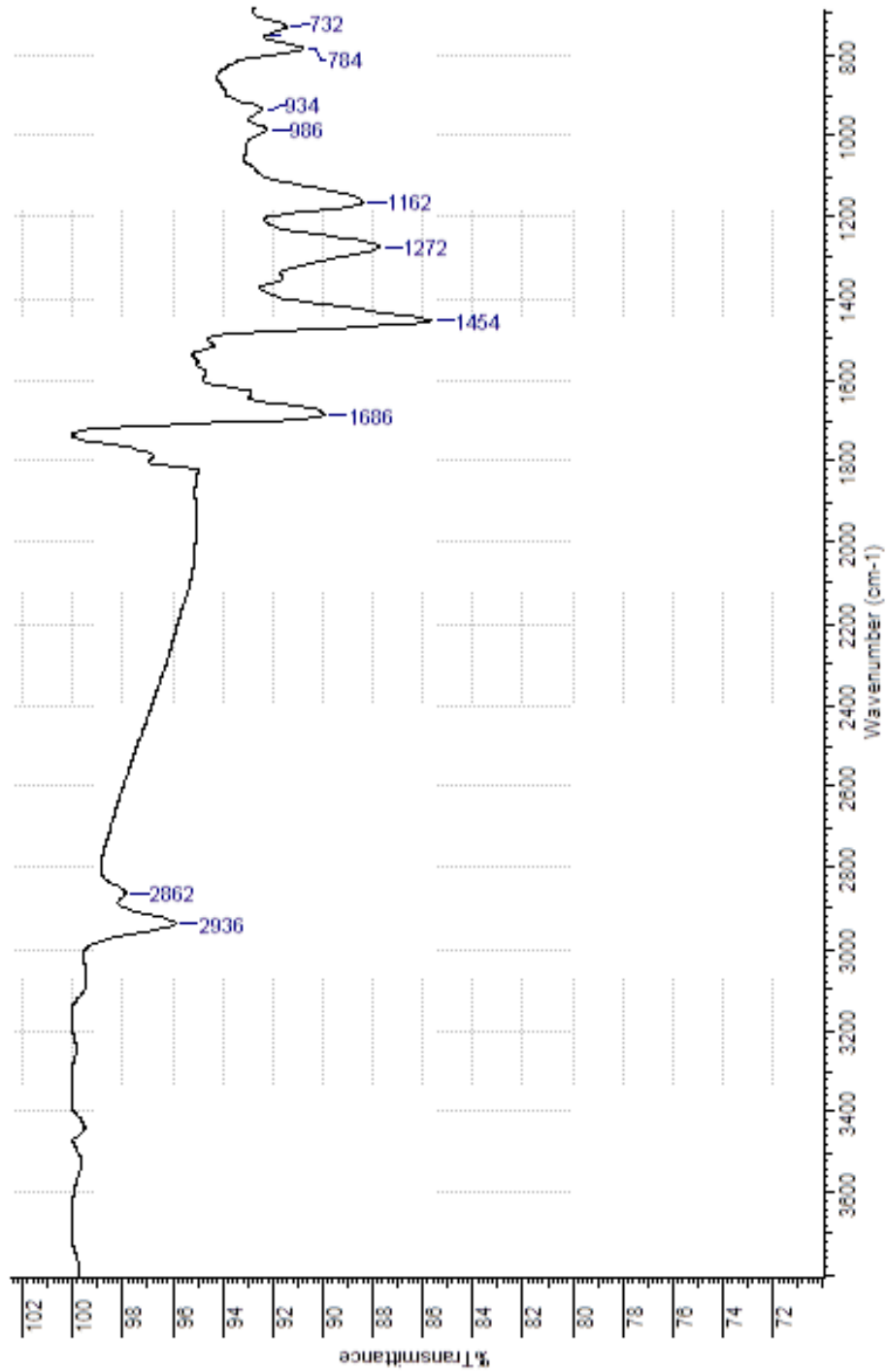
EK 32 2,8-dimetil-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un GCMS Spektrumu



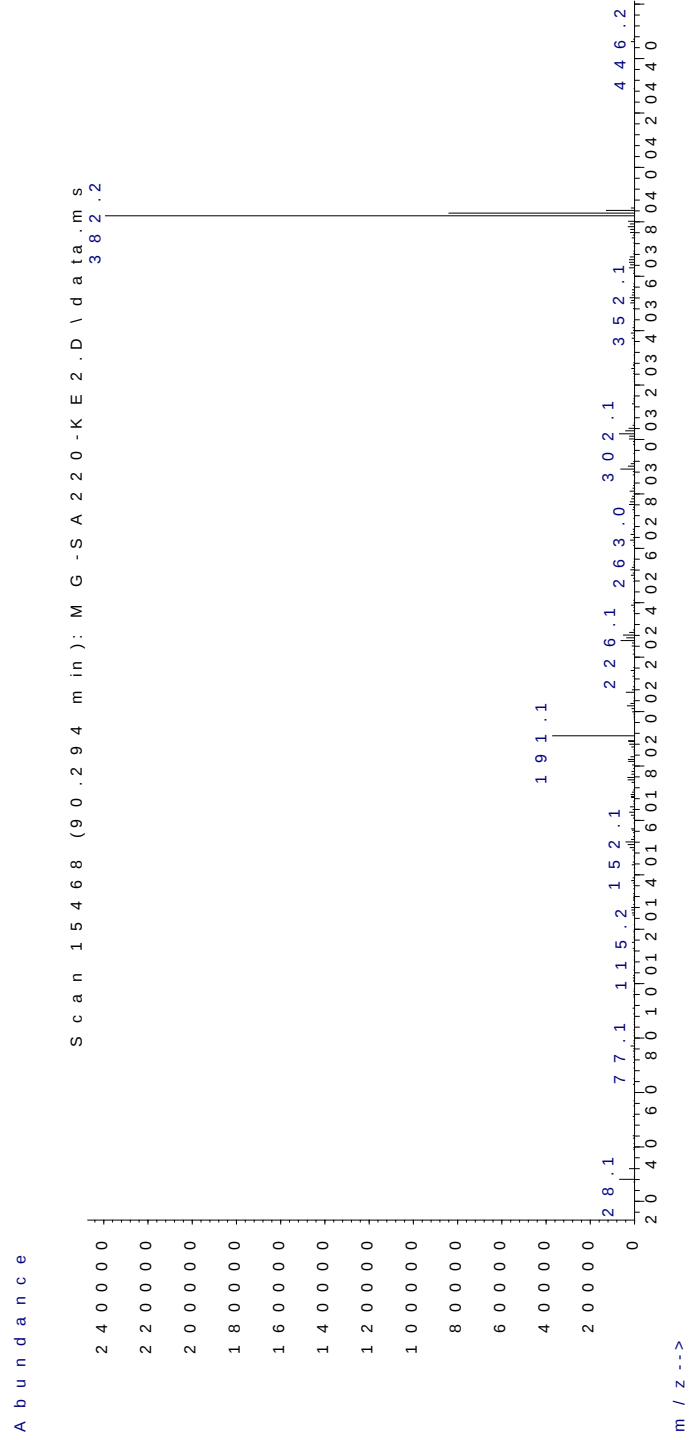
EK 33 2-(iyodometil)-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un IR Spektrumu



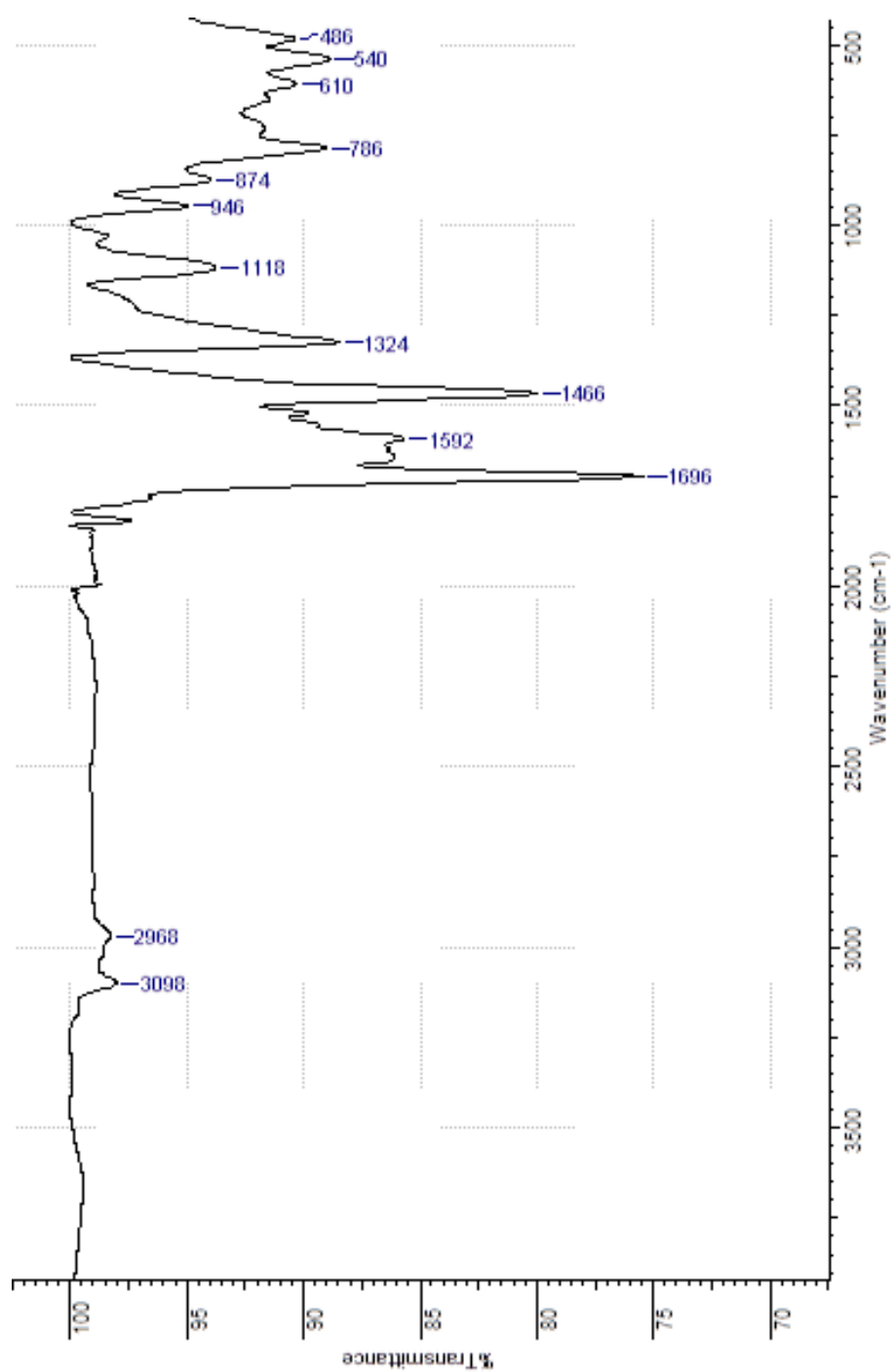
**EK 34 10-iyodo-2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]
pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un IR Spektrumu**



EK 35 10-iyodo-2-metil-6b,7,8,9,10,10a-hekzahidro-6H-benzofuro[2,3-d]
pirimido[1,2-a]pirimidin-6-on'un GCMS Spektrumu



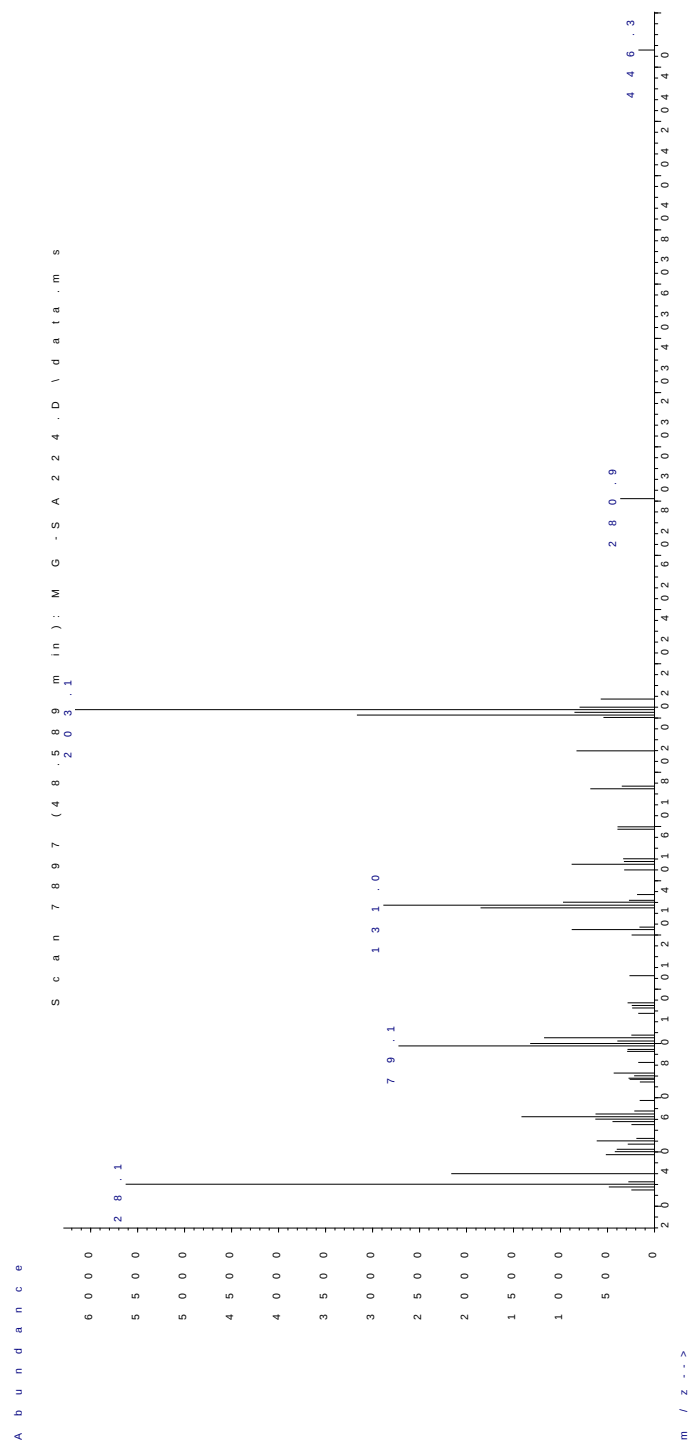
EK 36 2-(iyodometil)-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un IR Spektrumu



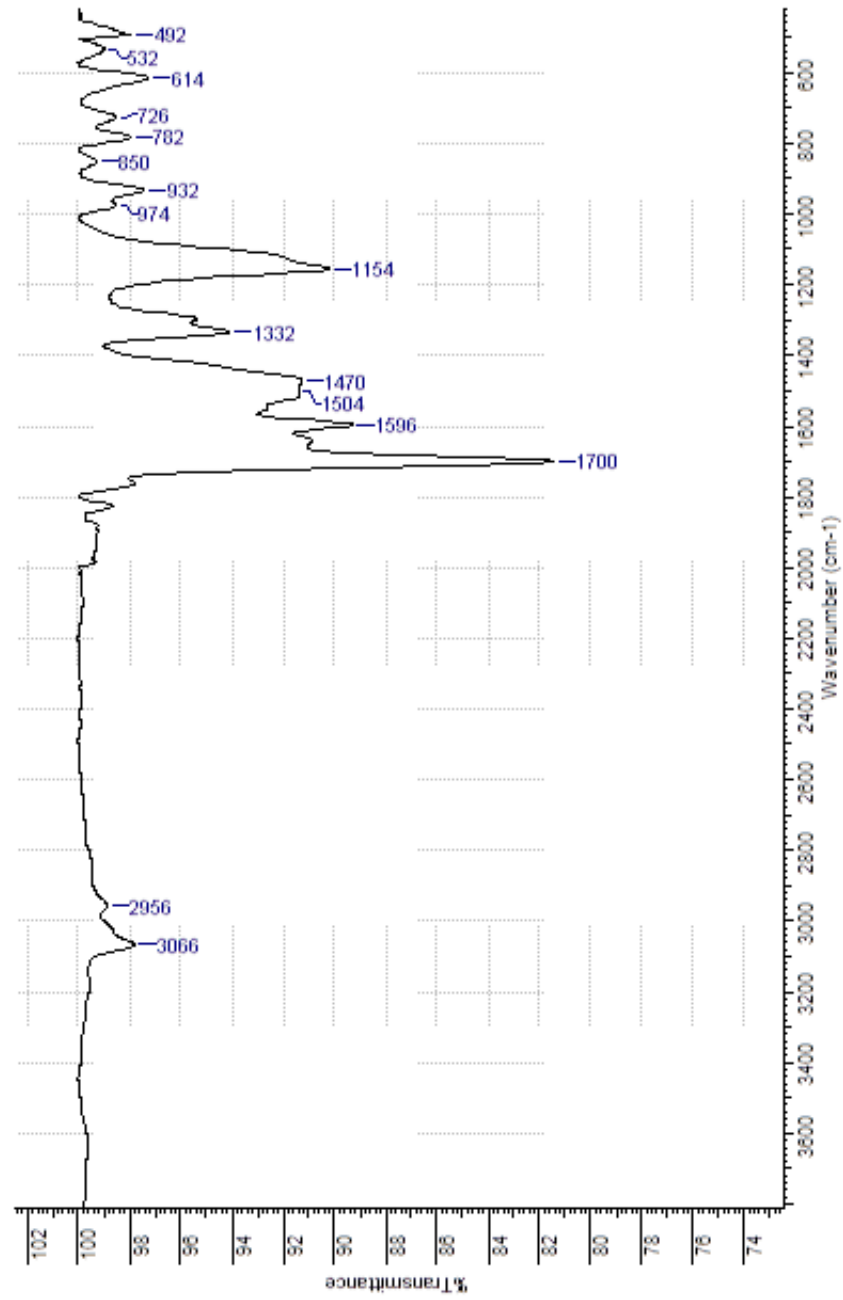
EK 37 2-(iyodometil)-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un ^1H NMR Spektrumu



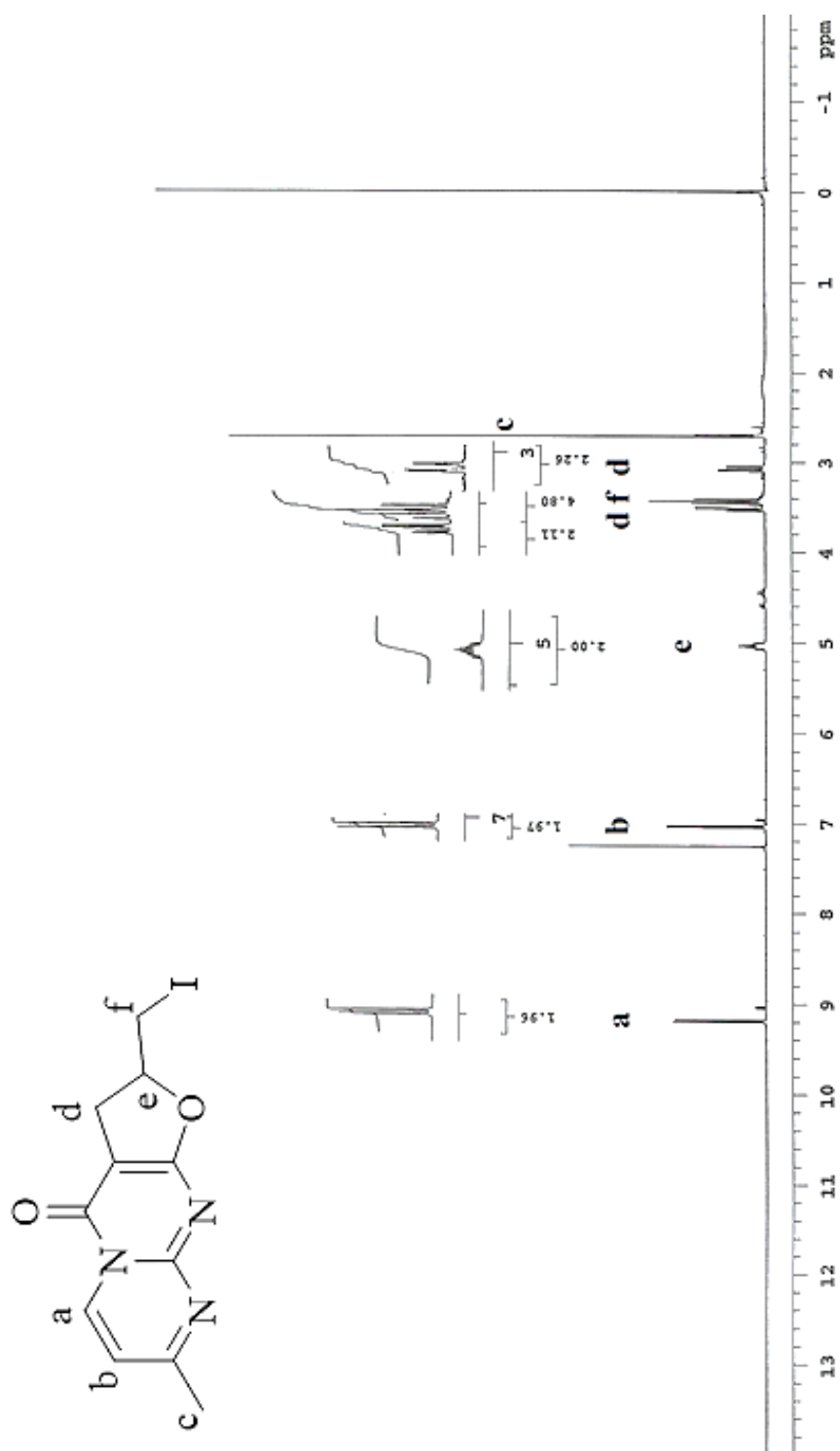
EK 38 2-(iyodometil)-2H-furo[2,3-d]pirimido[1,2-a]pirimidin-4(3H)-on'un GCMS Spektrumu



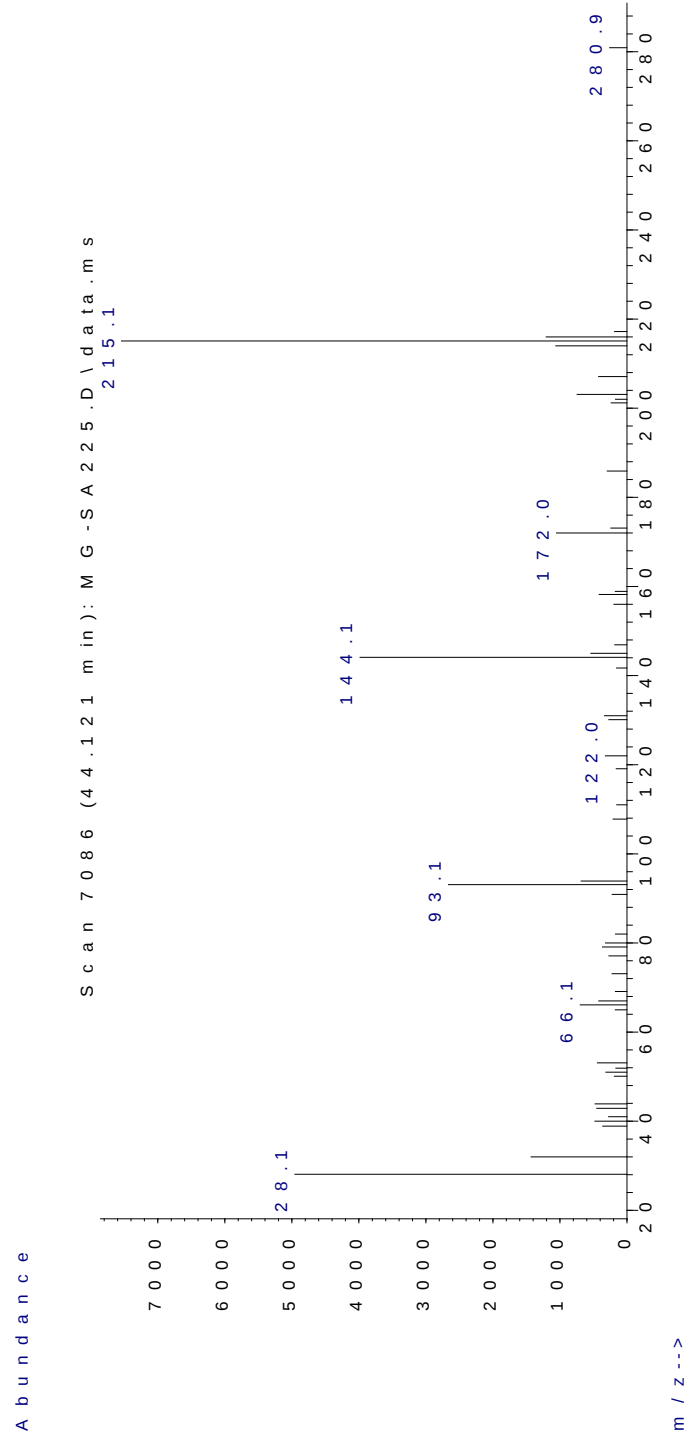
EK 39 2-(iyodometil)-8-metil-2H-furo[2,3-d]pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4(3H)-on'un IR Spektrumu



EK 40 2-(iyodometil)-8-metil-2H-furo[2,3-d]pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4(3H)-on'un ^1H -NMR Spektrumu



EK 41 2-(iyodometil)-8-metil-2H-furo[2,3-d]pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4(3H)-on'un GCMS Spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Sibel ARIBALI
Doğum yeri : Ludwigshafen / Almanya
Doğum Tarihi : 17/05/1990
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dil : İngilizce, Almanca

Eğitim Durumu

Lise : Polatlı Anadolu Lisesi (2005-2008)
Bülent Ecevit Anadolu Lisesi (2004-2005)
Lisans : Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi,
Pedagojik Formasyon Programı (2016)
Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü (2009-2013)
Anadolu Üniversitesi, Açıköğretim Fakültesi, ÇEKO (2013-)
Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü,
Kimya Anabilim Dalı (Eylül 2013-Kasım 2016)