

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÜÇ HALKALI DİHİDROPİRİMİDOKİNOLİNLERİN YENİ TÜREVLERİNİN
SENTEZ YÖNTEMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Özge OCAK

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA
2024

Her hakkı saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ÜÇ HALKALI DİHİDROPRİMİDOKİNOLİNLERİN YENİ TÜREVLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Özge OCAK

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ

Tez kapsamında dihidropirimido[4,5-*b*]kinolinin yeni türevlerinin sentezi ve reaksiyon koşullarının araştırılması hedeflenip, biyolojik aktivite çalışmaları da gerçekleştirilmiştir.

Tez çalışması kapsamında 1,3-dimetilbarbitürik asit, anilin/toluidin ve çeşitli benzaldehit türevlerinden yola çıkarak, klasik ısıtma tekniği, ultrases ve mikrodalga gibi farklı teknikler ile tek basamakta kondenzasyon reaksiyonları araştırılmıştır. Kullanılan teknikler ile birlikte sıcaklık, süre, katalizör gibi parametreler değiştirilerek hedef bileşikler için optimal sentez koşulları belirlenmiştir. Önerilen sentez reaksiyonunun her aşaması incelenerek belirlenen koşulların reaksiyon mekanizmasına etkileri incelenmiştir. Ayrıca kullanılan başlangıç maddelerin üzerinde bulunan sübstitüenlerin ürün verimlerine etkileri de incelenmiştir. Tez kapsamında hedeflenen dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin bileşikleri iyi verimlerle sentezlenmiş ve kolon kromatografisi ile saf bir şekilde izole elde edilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin ev FT-IR, MS, NMR gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Tez kapsamında sentezlenen dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin türevlerinin potansiyel biyolojik aktiflikleri nedeniyle antioksidan etkinlikleri de tez kapsamında incelenmiştir.

Ocak 2024, 83 sayfa

Anahtar Kelimeler: Kinolin bileşikleri, dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin bileşikleri, 1,3-dimetil barbitürik asit, halkalaşma reaksiyonları

ABSTRACT

Master Thesis

INVESTIGATION OF SYNTHETIC REACTIONS OF NEW DIHYDROPYRIMIDOQUINOLINE DERIVATIVES

Özge OCAK

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

Supervisor: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ

In this thesis, it is aimed to synthesize new derivatives of dihydropyrimido[4,5-*b*]quinoline and investigate the reaction conditions, and biological activity studies were also carried out.

Within the scope of the thesis, single-step condensation reactions were investigated using different heating techniques such as classical heating technique, microwave heating and ultrasound activation, starting from 1,3-dimethylbarbituric acid, aniline/toluidine and various benzaldehyde derivatives. Optimal synthesis conditions for target compounds were determined by changing parameters such as temperature, time and catalyst along with the techniques used. Each stage of the proposed synthesis reaction was examined and the effects of the determined conditions on the reaction mechanism were examined. Additionally, the effects of the substituents on the starting materials used were also examined on the product yields. Dihydropyrimido[4,5-]quinoline compounds targeted within the scope of the thesis were synthesized in good yields and isolated in pure form by column chromatography. The structures of the synthesized compounds were elucidated by spectroscopic methods such as FT-IR, MS, NMR. The antioxidant activities of the dihydropyrimido[4,5-*b*]quinoline derivatives synthesized within the scope of the thesis were also examined within the scope of the thesis due to their potential biological activity.

January 2024, 83 pages

Key Words: Quinoline compounds, dihydropyrimido[4,5-*b*]quinoline compounds, 1,3-dimethyl barbituric acid, cyclization reactions

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının ortaya çıkmasında en büyük katkıları olan ve bana her zaman destek olup bilgilerini sunan, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜ ve Arş. Gör. Dr. Duygu BAYRAMOĞLU ‘na teşekkürlerimi sunarım.

Sevgili laboratuvar arkadaşım Ebru KADERLİ’ye; yüksek lisans hayatım süresince bana yardımcı olan Begüm BAŞBUĞ’a ve bu süreçte beni usanmadan motive eden dostum SEREN BULUN’a teşekkür ederim.

Bu zor sürecimde desteğini eksik görmeyen, her zaman arkamı döndüğümde bana bakıyor olan annem Ayfer OCAK ve babam Erdal OCAK’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte beni TUBİTAK 1001 projesi ile maddi ve eşsiz bilgileriyle manevi olarak destekleyen Prof. Dr. Hilal GÖKTAŞ ‘a ve laboratuvar çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Sena HAMARAT ve Arş. Gör. Mustafa TÜFEKÇİ’ye teşekkür ederim.

Özge OCAK
Ankara, Ocak 2024

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI

ETİK.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	3
2.1 Genel Bilgiler	3
2.2 Pirimido[4,5- <i>b</i>]kinolin türevlerinin sentezi.....	6
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	13
3.1 Materyal	13
3.1.1 Spektral analizler	13
3.1.2 Kimyasal maddeler	14
3.2 Yöntem	14
3.3 Bileşiklerin Biyolojik Aktivliklerinin Belirlenmesi.....	15
3.3.1 Antioksidan aktivite çalışmaları	15
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	17
4.1 Dihidropirimidokinolin Türevlerinin Sentezi	17
4.1.1 5-(4-bromofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolin-2,4 (1H,3H)-dion sentezi (18)	22
4.1.2 5-(4-klorofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolin-2,4 (1H,3H)-dion sentezi (19)	22
4.1.3 5-(4-florofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolin-2,4 (1H,3H)-dion sentezi (20)	23
4.1.4 5-(4-nitrofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolin-2,4 (1H,3H)-dion sentezi (21)	24
4.1.5 5-(4-hidroksifenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolin- 2,4(1H,3H)-dion sentezi (22)	24
4.1.6 5-(4-metoksifenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolin-2,4 (1H,3H)-dion sentezi (23)	25

4.1.7 5-(4-bromfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4 (1H,3H)-dion sentezi (24)	25
4.1.8 5-(4-klorfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4 (1H,3H)-dion sentezi sentezi (25).....	25
4.1.9 5-(4-florfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4 (1H,3H)-dion sentezi (26)	26
4.1.10 5-(4-nitrofenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin- 2,4(1H,3H)-dion sentezi (27)	27
4.1.11 5-(4-hidroksifenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin- 2,4(1H,3H)-dion sentezi (28)	27
4.1.12 5-(4-metoksifenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin- 2,4(1H,3H)-dion sentezi (29)	27
4.2 Biyolojik Aktivite Çalışmaları	28
4.2.1 Antioksidan aktivite çalışmaları	28
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	30
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	48
EKLER.....	52
ÖZGEÇMİŞ.....	83

SİMGELER DİZİNİ

)))	Ultrasonik ses dalgası
Ar	Aromatik
ATR	Zayıflatılmış toplam yansıma
CDCl ₃	Döterokloroform
ç	Çoklu
DABCO	1,4-diazabisiklo[2.2.2]oktan
DMSO-d ₆	Dimetil sülfoksit-D ₆
FDA	Food and Drug Administration
GC-MS	Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometresi
GO	Grafen oksit
H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
i	ikili
İTK	İnce tabaka kromatografisi
j	Eşleşme sabiti
MİK	minimal inhibisyon konsantrasyonu
MNP	Manyetik nanoparçacıklar
<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -Toluensülfonik asit
RNA	Ribonükleik asit
SBA-15	Santa Barbara Amorf
t	Tekli
TEBAC	Trietil benzil amonyum klorür
TMS	Tetrametilsilan
TMSCl	trimetilsilil klorür
ü	Üçlü
β-CD	β-siklodekstrin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Biyolojik Aktif Pirimidin Türevleri	3
Şekil 2.2 Biyolojik Aktif Barbitürik Asit Türevleri	4
Şekil 2.3 Biyolojik Aktif Kinolin Türevleri	5
Şekil 2.4 Dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolinin ilk sentezi	7
Şekil 2.5 TEBAC katalizli dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolinin sentezi.....	7
Şekil 2.6 SBA-Pr-SO ₃ H katalizli dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolinin sentezi	8
Şekil 2.7 L-pirolin katalizli dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolinin sentezi	8
Şekil 2.8 Fotokataliz yöntemi ile dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolinin sentezi.....	9
Şekil 2.9 β-CD katalizli dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolinin sentezi.....	9
Şekil 2.10 GO katalizli dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolinin sentezi.....	10
Şekil 2.11 L-pirolin-Mn-Anderson katalizli dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolinin sentezi ..	10
Şekil 2.12 DABCO katalizli dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolinin sentezi.....	11
Şekil 2.13 p-TSA katalizli dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolinin sentezi.....	11
Şekil 2.14 Asetik asit katalizli dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolinin sentezi.....	12
Şekil 3.1 Dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolin bileşikler genel sentez reaksiyonu.....	15
Şekil 4.1 Sentezlenen dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolin bileşikler	21
Şekil 5.1 5-(4-hidroksibenziliden)-1,3-dimetilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	34
Şekil 5.2 5-(4-hidroksibenziliden)-1,3-dimetilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion ine ait 1 H-NMR spektrumu	35
Şekil 5.3 5-(4-hidroksibenziliden)-1,3-dimetilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion bileşiğine ait FT-IR spektrumu.....	36
Şekil 5.4 1,3-dimetilbarbitürik asit ile anilin reaksiyonu	37
Şekil 5.5 Dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolin türevleri için önerilen genel sentez mekanizması	38
Şekil 5.6 1,3-Dimetilbarbitürik asit ve aldehitin Knoevenagel kondenzasyonu.....	39
Şekil 5.7 Alken ara ürüne ait İTK görüntüsü	40
Şekil 5.8 Alken ara ürün ve anilin Michael tipi katılma reaksiyonu.....	40
Şekil 5.9 Hedef ürünün İTK görüntüsü.....	41
Şekil 5.10 (5-(4-bromfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolin-2,4 (1H,3H)-dion) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	43
Şekil 5.11 (5-(4-bromfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolin-2,4 (1H,3H)-dion) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	44
Şekil 5.12 (5-(4-bromfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5- <i>b</i>]kinolin-2,4 (1H,3H)-dion bileşiğine ait beklenen proton ve karbon NMR değerleri.....	45

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1 Mikrodalga yöntemi kullanılarak değiştirilen parametreler	18
Çizelge 4.2 Ultrases yöntemi kullanılarak değiştirilen parametreler	19
Çizelge 4.3 Klasik ısıtma yöntemi ile değiştirilen parametreler	20
Çizelge 4.4 Dihidropirimido[4,5-b]kinolin türevlerinin DPPH radikalini süpürücü etkileri.....	29
Çizelge 5.1 Sentezlenen ürünlere ait bilgiler	31
Çizelge 5.2 Sentezlenen α,β -doymamış ara alken (A) yapısının ait verimler.....	39
Çizelge 5.3 Süstitüe başlangıç bileşiklerinin verim üzerindeki etkisinin karşılaştırılması	41

1. GİRİŞ

Bu tez çalışmasında; tek kapta, yeni metotlarla dihidropirimido[4,5-*b*]kinolinlerin yeni türevlerinin sentezinin gerçekleştirilmesi ve bu bileşiklerinin yapılarının spektroskopik yöntemlerle aydınlatılıp, antioksidan aktivitelerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Pirimidinin iki ya da üç halkalı türevlerinin biyolojik aktivite gösterdikleri literatür çalışmalarında yer almaktadır. Üç halkalı türevleri içerisinde yer alan dihidropirimido[4,5-*b*]kinolinler ise geniş biyolojik aktiviteye sahip önemli gruplardan birisidir. Literatürde yer alan dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin türevlerinin sentezlenmesinde uygulanan yöntemlerde; genellikle pahalı katalizör kullanımı, uzun deney süreleri gibi faktörlerin bulunması nedeniyle, bu tez kapsamında düşük maliyetli ve çevre dostu bir uygulama esas alınarak yeni sentez yöntemlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu tez çalışmasında dihidropirimido[4,5-*b*]kinolinlerin sentezinin; 1,3-dimetilbarbitürik asit, anilin türevleri ve farklı süstitüentler içeren aromatik aldehitlerle kondenzasyon reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir. Sentezlenmesi hedeflenen moleküllerin yüksek antioksidan, antikanser, antimikrobiyal, antibakteriyel, antiviral vb. aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin türevlerinin sentezi büyük önem taşımaktadır. Ancak dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin türevlerinin sentezlenmesinde uygulanan yöntemlerin genellikle çok basamaklı sentez aşamalarını içermesi, pahalı toksik katalizörlerin kullanılması nedeniyle bu tez kapsamında çevreci bir katalizör ile ekonomik, kolay deney yöntemi ve yüksek verimler için farklı metotların araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla farklı teknikler (ultrases, klasik ısıtma, mikrodalga) kullanılarak hedef moleküllerin sentezi araştırılmıştır.

Dihidropirimido[4,5-*b*]kinolinlerin iyi verimlerle sentezinin araştırılması amacıyla ultrases, klasik ısıtma ve mikrodalga tekniklerinden yararlanılarak, farklı çözücü, katalizör, sıcaklık gibi parametreler değiştirilip optimum koşulların belirlenmesi bu tez kapsamında hedeflenmektedir.

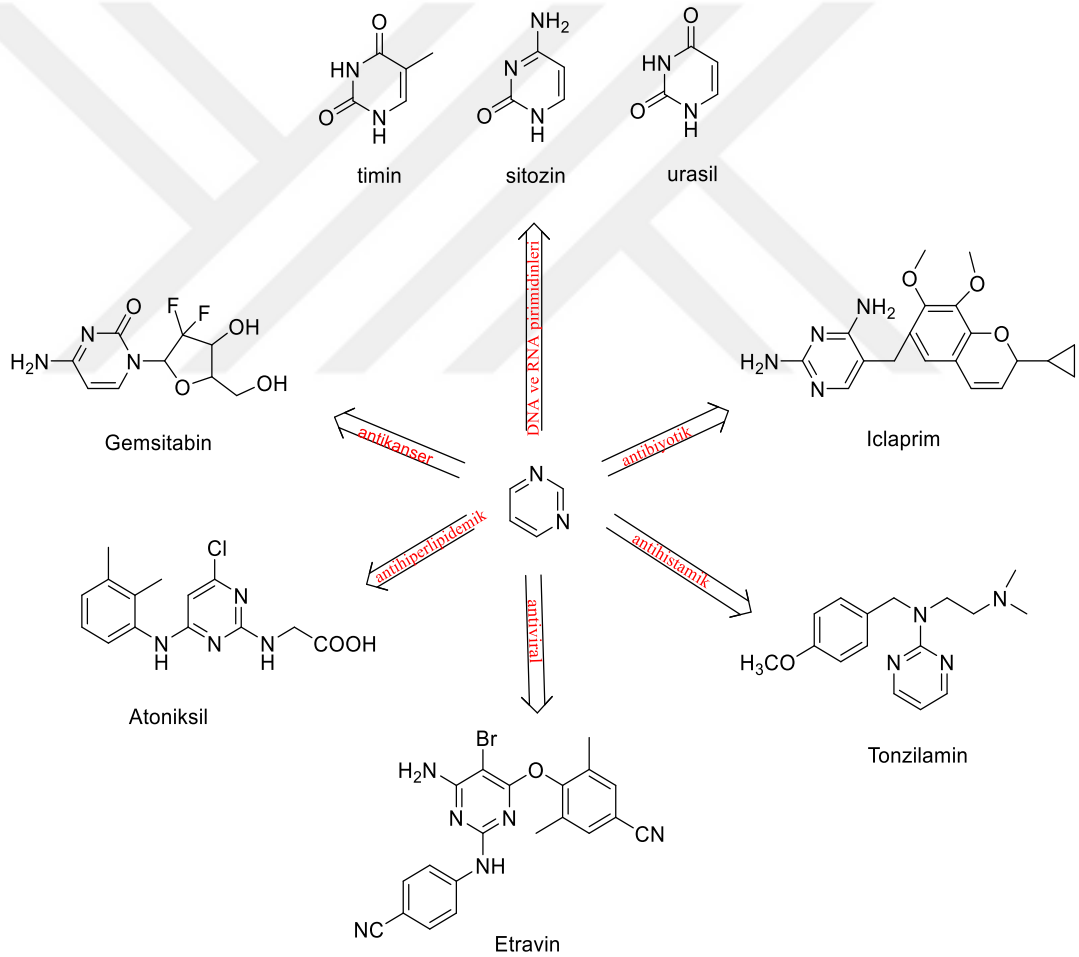
İyi verimlerle sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, NMR, GC-MS ile aydınlatılıp ve biyolojik aktivite çalışmaları kapsamında antioksidan etkinlikleri incelenecektir.



2. KURAMSAL TEMELLER

2.1 Genel Bilgiler

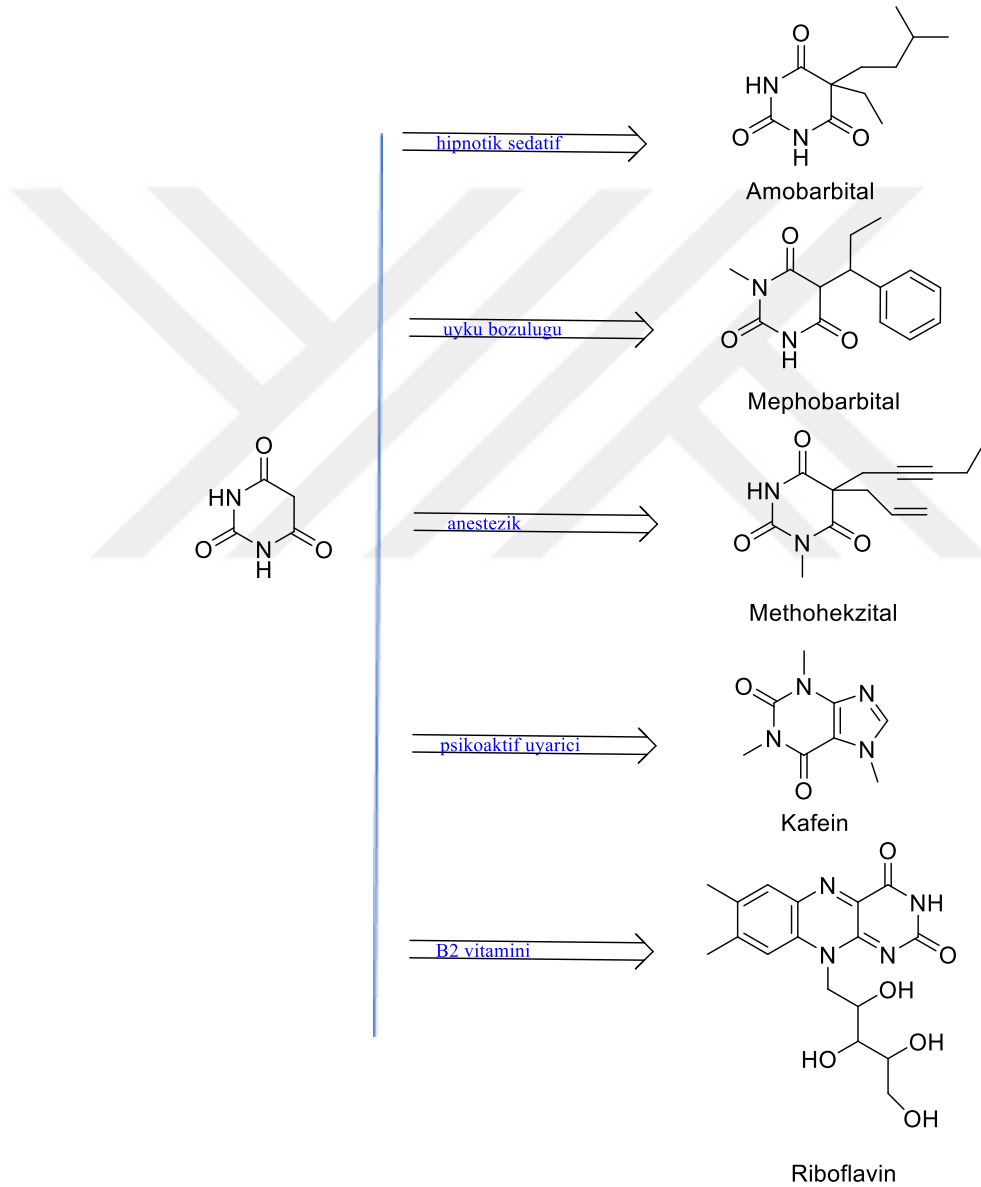
Tüm canlı organizmalarda bulunan DNA ve RNA nükleik asitlerin yapı taşı ve birçok doğal ürünün de çekirdek yapısını oluşturan pirimidinler, farmasötik kimya alanındaki kullanımlarının yanı sıra göstermiş oldukları geniş biyolojik aktiviteleri sayesinde her zaman ilgi odağı olmayı başarmış önemli bir heterohalkalı bileşik grubudur (Ziarani, 2016).



Şekil 2.1 Biyolojik Aktif Pirimidin Türevleri

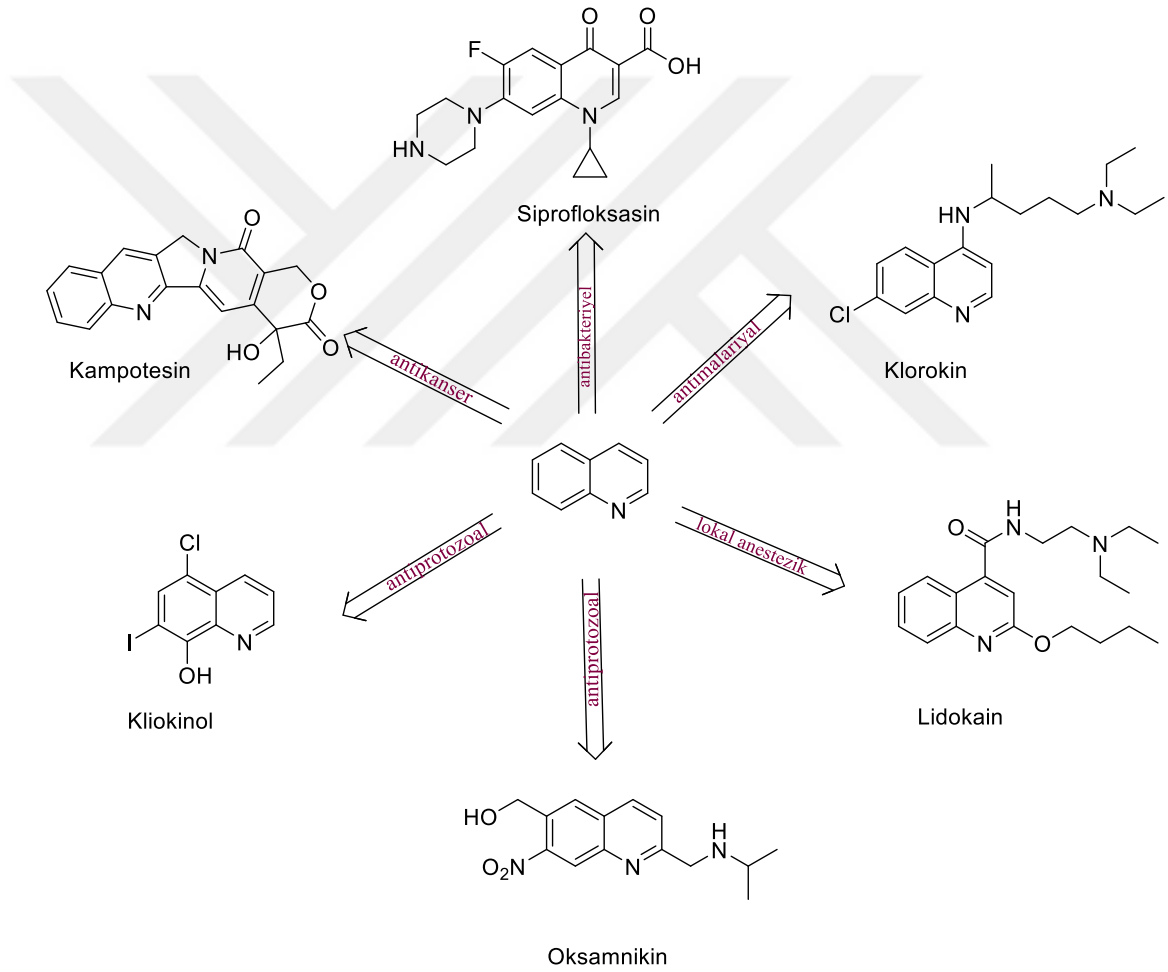
Etki spektrumları oldukça geniş bir yelpazeye yayılan pirimidinlerin iki ve üç halkalı türevlerinin de benzer şekilde çok çeşitli alanlarda aktivite gösterdiği yapılan

çalışmalarla ortaya konmuştur. Özellikle iki ve üç halkalı türevlerinin önemli ilaç etken moleküllerin yapısında bulunduğu bilinmektedir. Bu nedenle ilaç araştırmalarında pirimidin ve kondanse türevleri önemli bir yere sahiptir. Bu bileşiklerin birçok türevi günümüzde, kanser ilaçları (metotreksat gibi), sedatif-hipnotik (barbitüratlar gibi) ilaçlar, antibakteriyel ve antiviral ilaçlar (asiklovir gibi) olarak kullanılmaktadır (Ling vd. 2021).



Şekil 2.2 Biyolojik Aktif Barbitürik Asit Türevleri

Pirimidinlerin üç halkalı önemli yapıları arasında pirimidopiridin, pirimidopteridin, pirimidopiridazin, pirimidobenzotiyazol gibi bileşikler bulunurken bunlar arasında öne çıkan bir diğer değerli türev ise pirimidokinolinlerdir. Bunun sebebi; kinolin türevlerinin, antitümör, antibakteriyel, antimalaryal (sıtma tedavisi), antiplatelet vb. gibi çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı her dönem araştırmaların odağında yer alması ve büyük ilgi görmesidir. Bunlar arasında piyasada ticari olarak kullanıma sunulmuş olan Norfloksasin, Levofloksasin gibi birçok antibiyotik ve bağışıklık sistemini koruyan ilaçların iskelet sisteminde kinolin halkasının bulunduğu bilinmektedir (Kaur vd. 2021).



Şekil 2.3 Biyolojik Aktif Kinolin Türevleri

Pirimidokinolinler, hem pirimidin hem de kinolin gibi iki etkin çekirdek sistemini aynı halka iskeleti üzerinde birleştirerek etki potansiyeli çok daha gelişmiş önemli heterosiklik kompleks yapılar olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllardaki çalışmalar bu bileşiklerin

geniş biyolojik, tıbbi ve farmakolojik özelliklere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bunlar arasında, antitümör, antialerjik, antioksidan, antifungal, antimikrobiyal, antibakteriyel ve antiviral aktivite çalışmaları başı çekmektedir (Andrades-Lagos,2023).

Bahsedilen farklı araştırma alanlarındaki uygulamalarından dolayı, bu bileşiklerin sentezi için alternatif yöntemlerin geliştirilmesi; **pirimidokinolin** molekülünün yapısal modifikasyonu ile etki mekanizmalarının genişletilmesinin amaçlandığı çalışmaların varlığı güncel araştırma konularından biri haline gelmiştir. Bu bağlamda gerek pirimidokinolin halkasının sentezi ve gerekse halkada yer alacak sübstituentlerin çeşitlendirilmesi; bahsi geçen moleküllerin farmakolojik ve biyolojik etkinliklerinin artırılması açısından her dönem ilgi çekmektedir. Bundan dolayı yeni pirimidokinolin türevlerinin sentezine yönelik çalışmalar oldukça önemli olup, bu konu ile ilgili çok sayıda çalışma hali hazırda sürdürülmektedir.

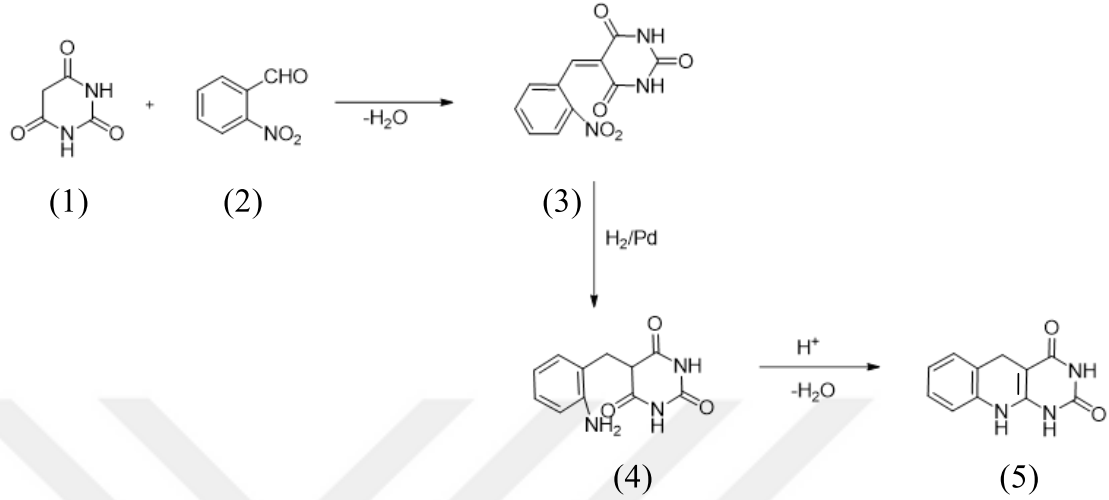
Pirimido[4,5-*b*]kinolin-2,4-dion halkasını içeren bileşikler, antimalaryal, anti-bakteriyel, analjezik, anti-tümör vb. gibi geniş uygulama alanına sahiptirler. Aşağıda bu bileşiklerin sentez çalışmalarına ait literatür özetine yer verilmiştir.

2.2 Pirimido[4,5-*b*]kinolin türevlerinin sentezi

Pirimidokinolinler, hem pirimidin hem de kinolin çekirdeğini içeren, kaynaşmış heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfıdır. Pirimidin halkasının 4. ve 5. atomları ile kinolin halkasının 2. ve 3. atomlarının bağlanmasıyla meydana gelen hibrit molekül, deazaflavinlere yapısal olarak benzerliği nedeniyle güncel çalışma konuları arasında yer almaktadır.

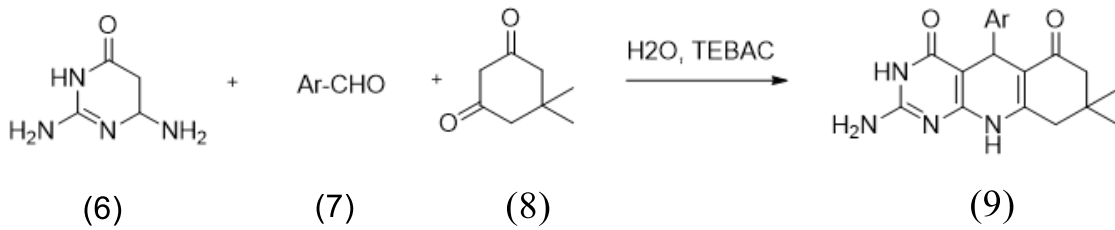
Pirimidokinolinler ilk olarak H. Fenner ve P. Michaelis tarafından 1970'li yıllarda 2-nitrobenzaldehit (2) ve barbitürik asit (1) kullanılarak sentezlenmiştir. İki basamakta gerçekleştirilen sentezde de ilk önce barbitürik asit ve 2-nitrobenzaldehit HCl asit içerisinde yaklaşık 5 saat ısıtılmıştır. Daha sonra karışıma NaOH ilave edilerek katı

oluştugu gözlenmiş ve bu katılar MeOH ile yıkandığında hedef ürün (5) saf bir şekilde izole edilmiştir (Fenner, 1972).



Şekil 2.4 Dihidropirimido[4,5-*b*]kinolinin ilk sentezi

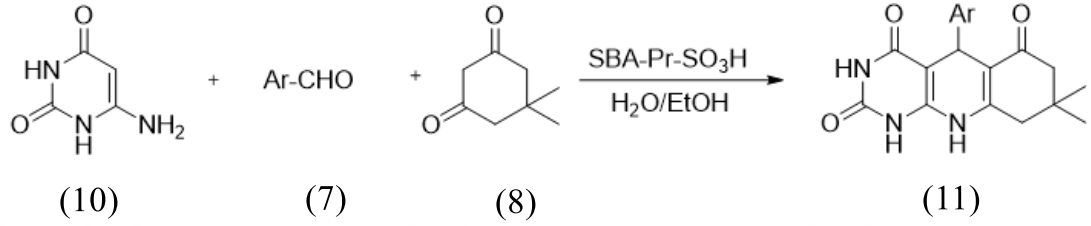
Pirimido[4,5-*b*]kinolin bileşiklerini yüksek verimlerle sentezlemek için çevreye zarar vermeyen, pahalı katalizörlerin kullanılmadığı, reaksiyon koşullarının rahat ve ürün izolasyonunun kolay olduğu bir yöntem tasarlayan Shi vd., 6-aminopirimidin (6), aromatik alditler (7), 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (8) başlangıç maddelerini kullanarak hedef bileşiği (9) sentezlemişlerdir. Çözücü olarak suyun kullanıldığı reaksiyonda katalizör olarak ise TEBAC tercih edilmiştir (Shi vd. 2005).



Şekil 2.5 TEBAC katalizli dihidropirimido[4,5-*b*]kinolinin sentezi

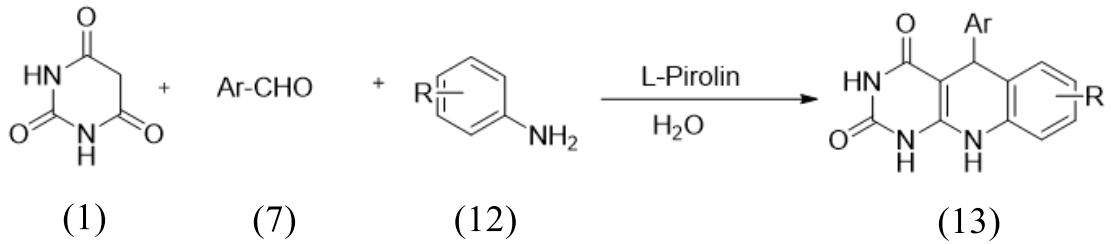
Organik sentezlerde özellikle çoklu bileşen reaksiyonlarında heterojen katalizörlerin kullanımı büyük önem taşımaktadır. Yüksek yüzey alanı, geniş gözenek boyutu, yüksek kimyasal ve termal stabilitesi, yüksek seçiciliği ve kolay izolasyonu nedeniyle katalizör

olarak kullanılan SBA-15 (Santa Barbara Amorf) Ziarani ve çalışma ekibi tarafından sülfonik asitle fonksiyonlaştırılıp hedef bileşiği sentezlemek için kullanılmıştır. 6-Aminourasil (10), aromatik aldehytler (7) ve dimedon (8) başlangıç maddeleri kullanılarak pirimido[4,5-*b*]kinolin bileşikleri(11), >%75 verimlerle elde edilmiştir (Ziarani, 2006).



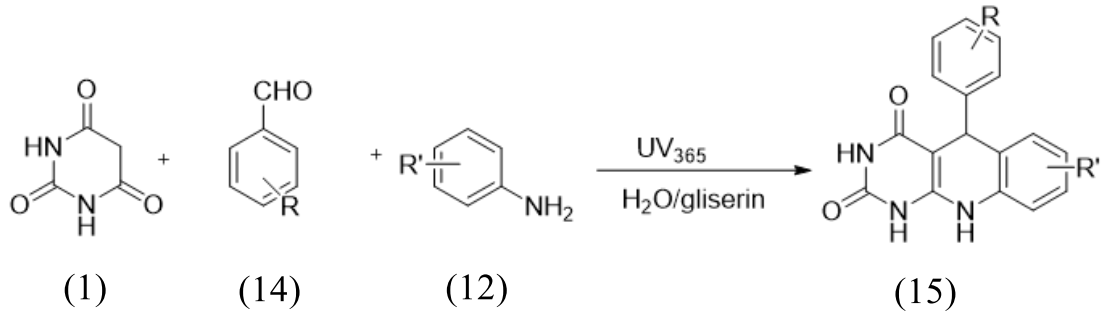
Şekil 2.6 SBA-Pr-SO₃H katalizli dihidropirimido[4,5-*b*]kinolinin sentezi

Sentez çalışmalarında toksik olmayan bir katalizör kullanarak çevreci bir yaklaşım benimseyen Khalafi-Nezhad ve çalışma arkadaşları tiyobarbitürik asit/ barbitürik asit (1), aromatik aldehytler (7) ve anilin türevlerinden (12) yola çıkarak L-pirolin ile pirimido[4,5-*b*]kinolin (13) türevlerini sentezlemişler ve anilin halkasında bulunan grupların ürün verimi üzerine etkilerini detaylı incelemişlerdir (Khalafi-Nezhad, 2012).



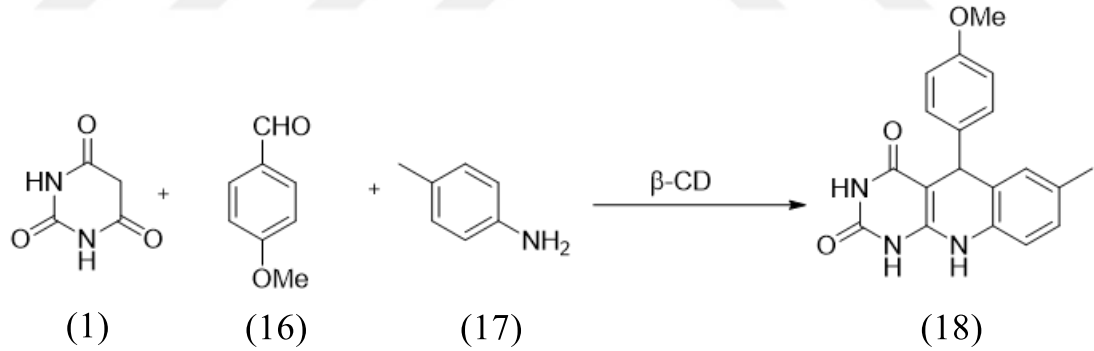
Şekil 2.7 L-pirolin katalizli dihidropirimido[4,5-*b*]kinolinin sentezi

Nongthombam ve ekip arkadaşları pirimido[4,5-*b*]kinolin-2,4-dion sentezi için katalizör kullanmadan fotokimyasal bir sentez çalışması gerçekleştirmiş ve UV₃₆₅ ışığından yararlanmışlardır. Fotokataliz tekniğinin kullanılmış olması ve hedef bileşiklerin yüksek verimlerle sentezlendiği göz önüne alındığında yapılan çalışma bu bileşiklerin sentezi için önemli bir alternatif geliştirmiştir (Nongthombam, 2018).



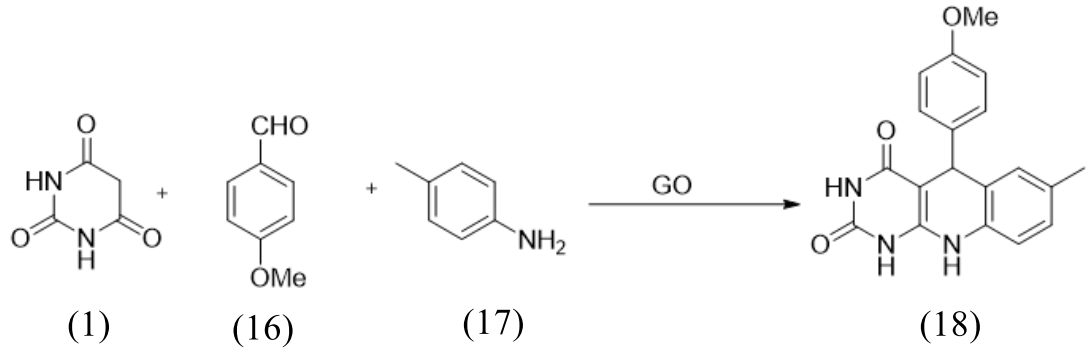
Şekil 2.8 Fotokataliz yöntemi ile dihidropirimido[4,5-*b*]kinolinin sentezi

Çok bileşenli reaksiyonlar ile yürütülen sentezlerin ortak noktası; pahalı, toksik katalizörlerin kullanımı, uzun deney süreleri ve zorlayıcı deney şartları gerektirmesidir. Bu olumsuz durumları iyileştirmek adına araştırmacılar, çevreci yaklaşımlarda bulunmuşlardır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada pirimido[4,5-*b*]kinolin-2,4-dion sentezi için çevre dostu ve geri dönüştürebilir katalizör olarak β -siklodekstrin (β -CD) kullanmışlardır. Hedef bileşiği yüksek verimlerle (> %78) sentezlemişlerdir (Reddy vd. 2018).



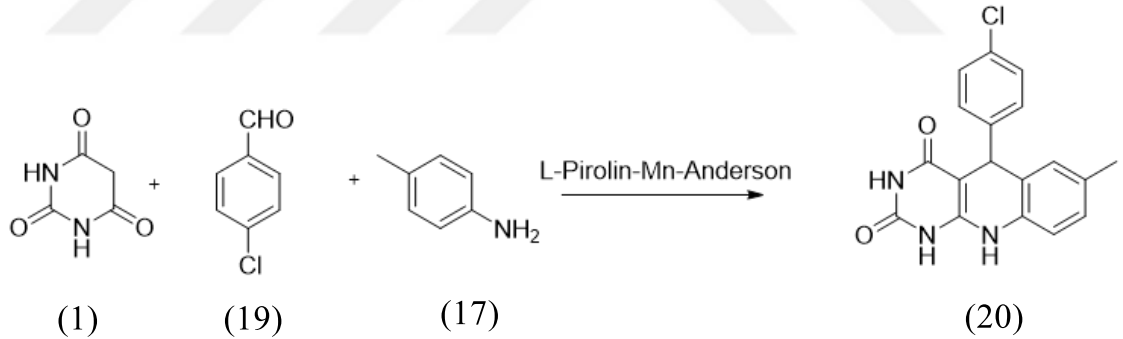
Şekil 2.9 β -CD katalizli dihidropirimido[4,5-*b*]kinolinin sentezi

İki boyutlu ince katmanlı bir nanoyapı olan grafen oksit (GO), benzersiz kimyasal özellikleri, yüksek mekanik ve termal direnci nedeniyle son yıllarda organik sentez çalışmalarında büyük ilgi görmektedir. Pirimido[4,5-*b*]kinolin-2,4-dion sentezi için bir başka araştırma grubu, 4-metilanilin (17), 4-metoksibenzaldehit (16) ve barbitürik asit (1) başlangıç maddelerini kullanarak bu katalizörün etkinliğini incelemişlerdir (Singha vd. 2020).



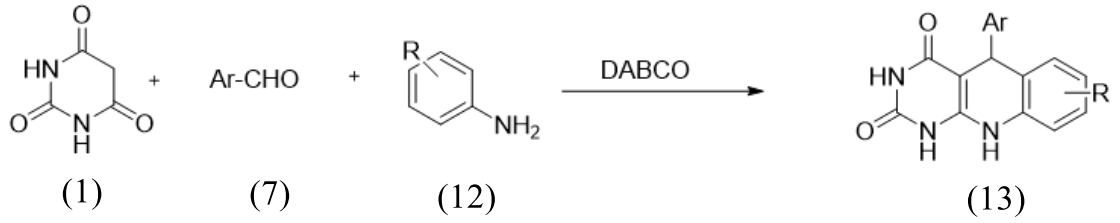
Şekil 2.10 GO katalizli dihidropirimido[4,5-*b*]kinolinin sentezi

Yapılan diğer bir çalışmada katalizör etkinliği araştırılmıştır. Bu amaçla katalitik olarak aktif Anderson tipi polioksometalat ile organokatalizör olan L-pirolinin kovalent kombinasyonu sonucu organik/inorganik hibrit çift işlevli moleküler katalizör ilk aşamada oluşturulmuştur. Daha sonra ilgili katalizör eşliğinde; 4-klorbenzaldehit (19), barbitürik asit (1) ve anilin türevleri (anilin,toluidin) (17) kullanılarak pirimido[4,5-*b*]kinolin bileşikleri (20) yüksek verimlerle (>%90) elde edilmiştir (Dai , 2023).



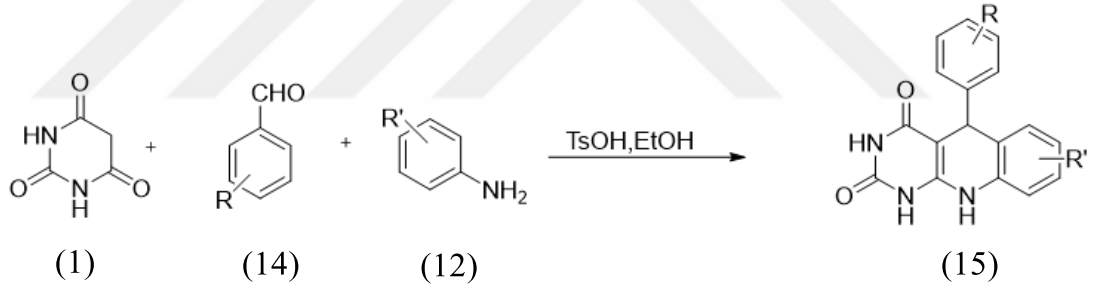
Şekil 2.11 L-pirolin-Mn-Anderson katalizli dihidropirimido[4,5-*b*]kinolinin sentezi

Mikrodalga destekli organik sentez, özellikle daha kısa reaksiyon süreleri sağlaması gibi bazı avantajları nedeniyle akademik ve endüstriyel araştırma laboratuvarlarında giderek daha popüler bir teknik haline gelmiştir. Bu avantajları sebebiyle mikrodalga ile sentez yöntemini benimseyen araştırma grubu; ayrıca reaksiyon verimliliğini arttırmak amacıyla çevre dostu bir katalizör olan 1,4-Diazabisiklo[2.2.2]oktan (DABCO) kullanmışlardır (Mosslemina, 2014).



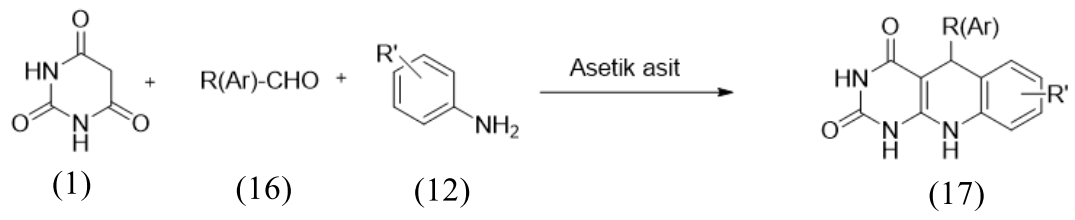
Şekil 2.12 DABCO katalizli dihidropirimido[4,5-*b*]kinolinin sentezi

Barbitürük asit, aromatik aldehyitler ve anilin türevleriyle gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise katalizör olarak uygun maliyetli, güçlü bir organik asit olan p-toluensülfonik asit (p-TSA) kullanılmıştır. Sentezlenen pirimido[4,5-*b*]kinolin türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri *Dickeya sp* ve *Fusarium oxysporum* bakterileri üzerinde çeşitli konsantrasyonlarda incelenmiştir. Yapısında nitro gruplarını bulunduran pirimido[4,5-*b*]kinolinlerin en yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Madhvia, 2021) .



Şekil 2.13 p-TSA katalizli dihidropirimido[4,5-*b*]kinolinin sentezi

Tek basamakta pirimido[4,5-*b*]kinolin türevlerini sentezlemek amaçlı yeni bir yaklaşım geliştiren Aknin ve ekip arkadaşları barbitürük asit (1), farklı konumlardan sübstitüe anilin (12) ve alifatafik/aromatik aldehyit (16) başlangıç maddelerini kullanarak asetik asit içerisinde reaksiyonu gerçekleştirmişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucu, anilinin meta konumunda elektron salıcı grupların bulunması aromatik elektrofilik halkalaşmaya olanak sağladığını bildirmişlerdir (Aknin vd. 2009).



Şekil 2.14 Asetik asit katalizli dihidropirimido[4,5-*b*]kinolinin sentezi

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu bölümde, tez çalışmasında kullanılan materyal ve yöntemler hakkında bilgi verilmiştir.

3.1 Materyal

3.1.1 Spektral analizler

FTIR spektrumları, Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR spektrometresi ve Shimadzu Infinity 1 spektrometresi ile potasyum bromür (KBr) pelleti hazırlanarak veya ATR kiti kullanılarak doğrudan alınmıştır (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü).

NMR spektrumları, Varian Mercury 400-500 MHz High Performance Digital FT-NMR spektrofotometresi kullanılarak CDCl_3 , CD_3OD ve DMSO-d_6 çözücülerinde alınmıştır. Tetrametilsilan (TMS) iç standart olarak kullanılmıştır (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı).

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

Mikrodalga organik sentez çalışmalarında CEM Discovery S-Class (Dynamic Mode) Mikrodalga Sentez Cihazı kullanılmıştır.

Ultrasonik sentez çalışmalarının sonik banyoda gerçekleştirilen aşamaları, 50/60 Hz frekanslı Elmasonic S70 H'de ultrasonikasyon yöntemiyle yapılmıştır. 220-240 V ve 750 W gücüyle çalışılmıştır (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü).

İnce tabaka kromatografisi (TLC, Merck, 20x20, Silica Gel 60 F254) ürün dağılımının belirlenmesinde kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin saflaştırması için kolon kromatografisi kullanılmıştır (ISOLAB Silica Gel 60).

3.1.2 Kimyasal maddeler

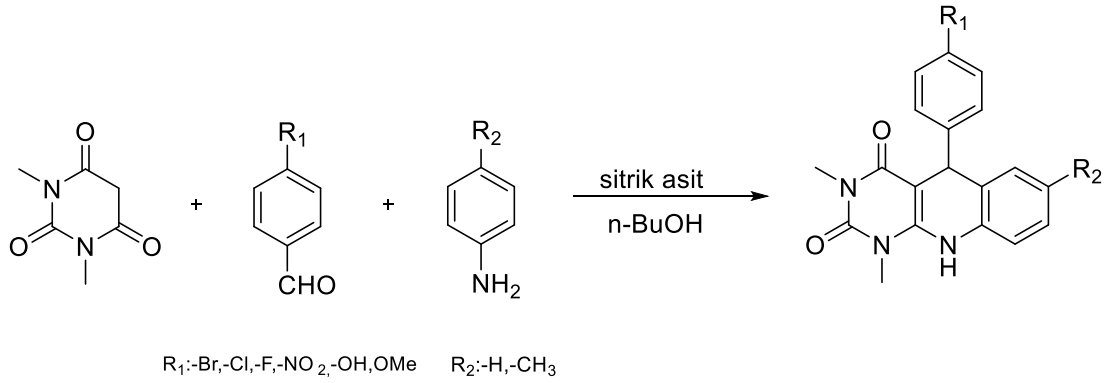
Başlangıç maddesi olarak kullanılan 1,3-dimetilbarbitürik asit, anilin/toluidin ve benzaldehit türevleri ticari olarak satın alınmıştır.

Deney sonrası ayırma saflaştırma işlemlerinde kullanılan etil asetat, kloroform, dietil eter, diklormetan, metil alkol, etil alkol, n-hekzan gibi çözücüler damıtılarak kullanılmıştır. Deney sonrası ayırma saflaştırma işlemlerinde organik çözücüler kurutma amaçlı olarak sodyum sülfat (Na_2SO_4) kullanılmıştır.

3.2 Yöntem

Tez çalışması kapsamında hedeflenen dihidropirimidokinolin türevlerinin sentezi için geleneksel ısıtma tekniği, ultrases ve mikrodalga yöntemleri araştırılmıştır ve bileşiklerin başarılı verimlerle eldesi için sentez koşulları incelenmiştir. Bu noktada klasik ısıtma tekniği ile hedeflenen moleküllerin sentezi iyi verimlerle gerçekleştirilmiştir.

Tez kapsamında hedeflenen bileşikler; sitrik asit katalizörlüğünde, 1,3-dimetil barbitürik asit, anilin/toluidin ve çeşitli benzaldehit türevleri kullanılarak n-BuOH içerisinde klasik ısıtma ile tek basamakta sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentez reaksiyonu Şekil 3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1 Dihidropirimido[4,5-b]kinolin bileşikleri genel sentez reaksiyonu

3.3 Bileşiklerin Biyolojik Aktivliklerinin Belirlenmesi

3.3.1 Antioksidan aktivite çalışmaları

Sentezlenen moleküllerinin *in vitro* antioksidan aktiviteleri 2,2-Difenil-1-pikril hidrazil (DPPH) serbest radikal süpürücü etki yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir (Brand-Williams ,1994). Radikal süpürücü aktivitenin tayin edilmesi sırasında sentezlenen moleküllerin 0.1mM ve 1mM konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmıştır. Benzer şekilde referans antioksidan madde olarak kullanılan Askorbik asit de aynı konsantrasyonlarda harılanarak deneyler gerçekleştirilmiştir. Radikal kaynağı, DDPH için 0,15mM yapılan optimizasyon çalışmaları ile çalışma konsantrasyonu olarak seçilmiştir. Optimizasyon çalışmalarının tamamlanması sonrasında her bir molekül için yukarıda belirtilen konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmış, DPPH ile iyice karıştırılarak karanlıkta 30 dakika inkübe edilmiştir. Sentezlenen bileşikler ve standart madde birlikte 96 kuyucuklu mikroyuğa uygulanarak ve mikroyuğa okuyucuda 517nm’de absorbans ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

Yapılan deneyler sonucunda radikal süpürücü etki;

$$\text{DPPH Radikalini Süpürücü Etki (\%İnbisyon)} = \left[\frac{(A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}})}{A_{\text{kontrol}}} \times 100 \right]$$

Formülüne göre hesaplanmıştır. Bu formülde, A_{kontrol} =Kontrol çözeltisinin 517 nm dalga boyundaki absorbansını, $A_{\text{örnek}}$ =Test edilen bileşğin 517 nm dalga boyundaki absorbansını ifade etmektedir.

Tüm örnekler için deneyler 3 tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirilmiştir ve elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu bölümde materyal ve yöntem kısmında bahsedilen dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin türevlerinin sentezi ile ilgili planlanan çalışmalara ait araştırma bulgularına yer verilmiştir.

4.1 Dihidropirimidokinolin Türevlerinin Sentezi

Tez kapsamında hedeflenen dihidropirimidokinolin türevlerinin sentezi çok bileşenli reaksiyon türüne bir örnek olarak değerlendirilmektedir. Literatür çalışmaları incelendiğinde başlangıç maddeleri olarak barbitürik asit/tiyobarbitürik asit, anilin türevleri ve çeşitli sübstitüe aldehitlerin kullanıldığı Bölüm 2 'de detaylı bir şekilde açıklanmıştır. Tez kapsamında özgün bileşikler elde edilmek istendiği için literatürde olmayan başlangıç maddesi olarak 1,3-dimetilbarbitürik asit kullanılmıştır. Hedeflenen bileşiklerin iyi verimlerle elde edilebilmesi için farklı teknikler kullanılarak, önerilen reaksiyon için deneysel parametrelerin optimizasyon çalışmaları yürütülmüştür. Bu amaçla 4-klorbenzaldehit, 1,3-dimetil barbitürik asit ve anilin kullanılarak model bir deney oluşturulmuş ve optimizasyon çalışmaları buradan devam ettirilmiştir.

Optimizasyon Çalışmaları

i. *Mikrodalga Yöntemi Denemeleri:* Mikrodalga ışınlarını kullanarak, organik reaksiyonlarda verim, hız, seçicilik ve tekrarlanabilirlik gibi önemli avantajlar sağlayan bu yöntem son yıllarda sıklıkla kullanılan bir teknik olmuştur. Literatür araştırmaları sırasında da; barbitürik asitten yola çıkılarak dihidropirimido[4,5-*b*]kinolinlerin mikrodalga enerjisi kullanarak sentezine ait çalışmalara rastlanmıştır. Bu amaçla literatür verileri dikkate alınarak hedef ürünlerin sentezi için farklı sürelerde, değişik sıcaklıklarda ve katalizör örnekleri çeşitlendirilerek çok sayıda deneme yapılmıştır. Ancak yürütülen tüm optimizasyon çalışmalarına rağmen reaksiyonun Knoevenagel kondenzasyon basamağında kalmış olduğu ve olefinik ara ürünün (5-benziliden-1,3-dimetilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion) (**A**) oluştuğu belirlenmiştir. Şekil 5.3'de önerilen mekanizmada gösterilen **A** bileşiği reaksiyon ortamında turuncu renkte ve katı formda elde edilmiştir.

Saf olarak izole edilen katı maddenin yapı karakterizasyonu için çeşitli spektral analizler yapılmış ve ara ürünün yapısı aydınlatılmıştır. 5-Benziliden-1,3-dimetilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion bileşiğinin spektral analizleri Bölüm 5 ‘de detaylı bir şekilde açıklanmıştır.

Çizelge 4.1 Mikrodalga yöntemi kullanılarak değiştirilen parametreler

Süre		Katalizör	Sıcaklık
5 dk – 60 dk	DMF	SSA	120°
5 dk – 60 dk	DMF	p-TSA	120°
5 dk – 60 dk	DMSO	p-TSA	120°
5 dk – 60 dk	n-BuOH	p-TSA	120°
5 dk – 60 dk	n-BuOH	SSA	120°
5 dk – 60 dk	n-BuOH	Sitrik asit	120°

ii. *Ultrases Yöntemi Denemeleri* : Moleküler çarpışmayı ve bağların kolay reaksiyona girmesini etkinleştirdiği düşünüldüğü için ultrases dalgaları organik sentezlerde, son yıllarda aktifleştirici olarak kullanılmaktadır (D. Bayramoğlu, 2019). Bu yöntem sonik banyo veya sonik prop ile uygulanmaktadır. Bu amaçla tez kapsamında dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin türevleri için literatür verileri dikkate alınarak, model reaksiyon oluşturulmuştur. Sonik banyoda ultrases dalgaları uygulanarak farklı deneysel parametreler denenmiştir. Ancak Tablo 4.2’de özetlendiği gibi optimizasyon çalışmaları kapsamında yürütülen farklı deneysel çalışmalar sonucunda reaksiyonun Knoevenagel kondenzasyon ürünü oluşum basamağında kaldığı ve 5-benziliden-1,3-dimetilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (A) bileşiğinin turuncu renkte ve katı formda reaksiyon ortamında oluştuğu belirlenmiştir. Ara ürün devamında beklenen halkalaşma basamağını vermemiştir.

Çizelge 4.2 Ultrases yöntemi kullanılarak değiştirilen parametreler

Süre	Çözücü	Katalizör	Sıcaklık
3-6 saat	H ₂ O	p-TSA	90°
3-6 saat	DMF	p-TSA	90°
3-6 saat	DMSO	p-TSA	90°
3-6 saat	n-BuOH	p-TSA	90°
3-6 saat	n-BuOH	SSA	90°
3-6 saat	n-BuOH	Sitrik asit	90°

Özetle mikrodalga ve ultrases yöntemleri denemelerinde farklı sıcaklık, süre ve katalizör denemelerine rağmen hedef ürün için reaksiyon gerçekleşmemiştir. 4-Hidroksi benzaldehit, anilin ve 1,3-dimetil barbitürik asit kullanılan deneylerde elde edilen turuncu renkli katı izole edilip çeşitli spektral analizler yapılmış ve molekül yapısı net bir şekilde aydınlatılmıştır.

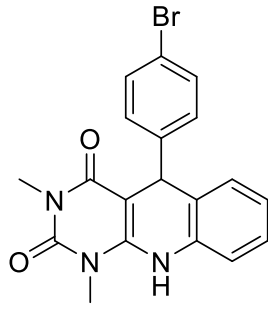
iii. Klasik Isıtma Yöntemi Denemeleri : Bir diğer yöntem olarak kullanılan teknik ise geri soğutucu altında kaynatma esasına dayanan klasik ısıtma yöntemidir. Diğer optimizasyon çalışmalarındakine benzer şekilde literatür verileri dikkate alınarak ve bir model reaksiyon üzerinden denemeler gerçekleştirilmiştir. Tablo 4.3’de özetlendiği gibi farklı süre, sıcaklık, katalizör kullanılarak optimizasyon çalışmaları yürütülmüştür. Klasik ısıtma tekniği kullanılarak ve ürün dağılımı İTK ile sürekli kontrol edilerek yürütülen çalışmalar sonucunda, reaksiyon ortamında ilk aşamada turuncu renkli bir katının oluştuğu (ara ürün) ancak ilerleyen sürelerde ara ürünün amin kaynağı olan anilin türevleri ile reaksiyona girerek hedeflenen halkalaşma ürününü verdiği belirlenmiştir. Bu yöntem ile yürütülen çalışmaların ara alken basamağında kalmadığı, hedeflendiği şekilde halkalaşma basamağının tamamlandığı spektral analizlerle de desteklenmiştir.

Çizelge 4.3 Klasik ısıtma yöntemi ile değiştirilen parametreler

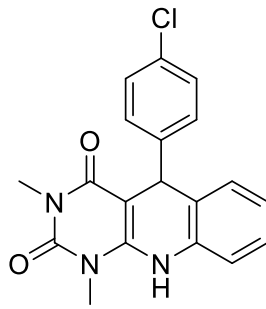
Süre	Çözücü	Katalizör	Sıcaklık
4-24 saat	H ₂ O	p-TSA	120°C
4-24 saat	DMF	p-TSA	120°C
4-24 saat	DMSO	p-TSA	120°C
4-24 saat	n-BuOH	p-TSA	120°C
4-24 saat	n-BuOH	SSA	120°C
4-24 saat	n-BuOH	Sitrik asit	120°C

Bu doğrultuda tek basamakta yürütülen halkalaşma reaksiyonlarında; başlangıç maddeleri olarak 1,3-dimetilbarbitürik asit (18), amin kaynağı anilin (12)/toluidin (17), ve benzaldehit türevleri (F, Cl vb.) kullanılmıştır. Reaksiyon klasik ısıtma yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bileşikler iyi verimlerle sentezlenmiştir.

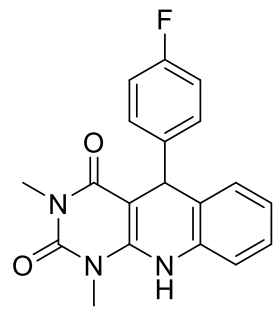
Klasik yöntemle gerçekleştirilen reaksiyonlarda ilk olarak 1,3-dimetil barbitürik asit (18)(1 mmol) ve benzaldehit türevi (1 mmol) ve anilin türevi (1mmol) reaksiyon kabına alınmış ve 10 ml n-BuOH içerisinde çözülmüştür. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 120°C’de 4-6 saat aralığında ısıtılmıştır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan karışım oda sıcaklığına kadar soğutulmuş ve üzerine saf su eklenerek, organik maddeler kloroform ile (3x CHCl₃ 15ml) ekstrakte edilmiştir. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutulmuş ve çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılmıştır. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen katı ham ürün hekzan:etil asetat (3:1) karışımı kullanılarak kolon kromatografisi tekniği ile saf olarak izole edilmiştir. Katı ürün vakum desikatöründe muhafaza edilmiştir. Elde edilen ürünlere ait karakterizasyon ve analiz sonuçlarına aşağıda yer verilmiştir.



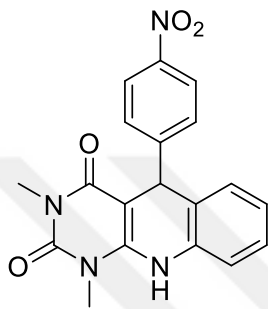
(18)



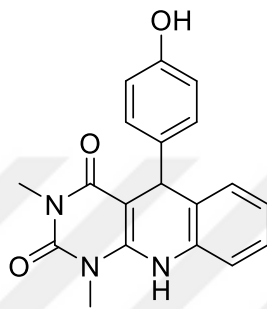
(19)



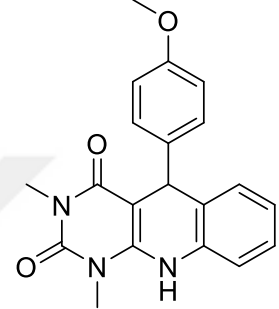
(20)



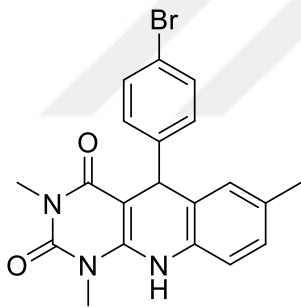
(21)



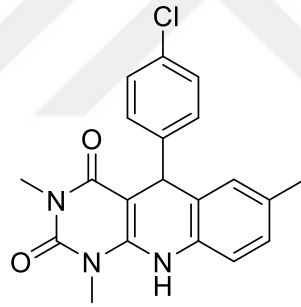
(22)



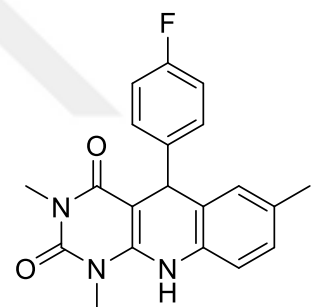
(23)



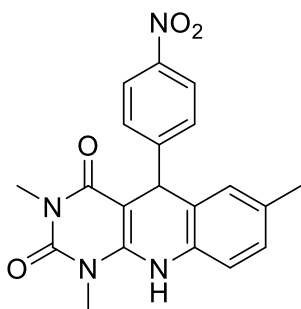
(24)



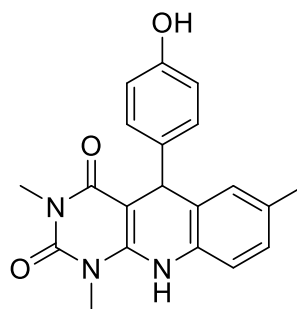
(25)



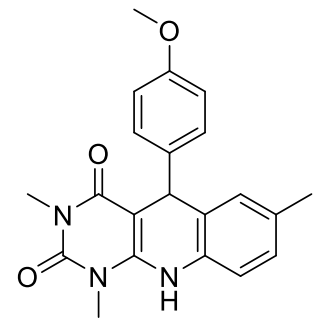
(26)



(27)



(28)



(29)

Şekil 4.1 Sentezlenen dihidropirimido[4,5-b]kinolin bileşikleri

4.1.1 5-(4-bromofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion sentezi (18)

Verim: %74

Erime noktası: 180 °C

IR ($\nu_{\text{mak}}/\text{cm}^{-1}$, KBr): 3212 (N-H gerilmesi), 3056 (aromatik C-H gerilmesi), 2904 (alifatik C-H gerilmesi), 1744 (C=O gerilmesi üreit karbonili), 1680 (C=O gerilmesi amit karbonili), 1596 (kondanse aromatik halka C=C gerilmesi), 1508 (aromatik C=C gerilmesi), 1160 (C-N-C gerilmesi), 754 (monosüstitüe benzen C-H düzlem dışı eğilmesi), 662 (aromatik C-Br gerilmesi)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 9.21 (t, 1H, NH), 7.41 – 7.37 (ç, 2H), 7.32 (i, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (ç, 5H), 6.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.18 (t, 1H), 3.51 (t, 3H), 3.11 (t, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 161.04, 151.24, 147.79, 146.15, 136.13, 131.50, 129.79, 129.66, 127.71, 124.55, 123.96, 119.54, 117.12, 85.89, 40.39, 30.43, 27.97.

GC-MS (M^+): 398,25(beklenen); (gözlenen) 395.0, 367.0, 311.0, 283.0, 231.1, 203.1, 143.6

4.1.2 5-(4-klorofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion sentezi (19)

Verim: %89

Erime noktası: 241°C

IR (ν_{max}/cm⁻¹, KBr): 3298 (N-H gerilmesi), 2956 (aromatik C-H gerilmesi), 2886 (alifatik C-H gerilmesi), 1694 (C=O gerilmesi üreit karbonili), 1660 (C=O gerilmesi amit karbonili), 1556 (kondanse aromatik halka C=C gerilmesi), 1534 (aromatik C=C gerilmesi), 1490 (C-N-C gerilmesi), 754 (monosüstitüe benzen C=H düzlem dışı eğilmesi), 662 (aromatik C- Cl gerilmesi)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9.21 (t, 1H), 7.32 (i, J = 14.2 Hz, 3H), 7.21 – 7.12 (ç, 3H), 6.94 (t, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (ü, J = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (ü, J = 8.0 Hz, 1H), 5.19 (t, 1H), 3.51 (t, 3H), 3.11 (t, 3H).

GC-MS(M⁺): 353,80(beklenen); (gözlenen) 353.0, 323.0 295.0, 242.0, 216.0, 185.0, 148.0

4.1.3 5-(4-florofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion sentezi (20)

Verim: %65

Erime noktası: 297 °C

IR (ν_{max}/cm⁻¹, KBr): 3296 (N-H gerilmesi), 2958 (aromatik C-H gerilmesi), 2880 (alifatik C-H gerilmesi), 1762 (C=O gerilmesi üreit karbonili), 1698 (C=O gerilmesi amit karbonili), 1612(kondanse aromatik halka C=C gerilmesi), 1532 (aromatik C=C gerilmesi), 1492 (C-N-C gerilmesi), 754 (monosüstitüe benzen C=H düzlem dışı eğilmesi)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9.19 (t, 1H), 7.31 (ü, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 – 7.21 (ç, 2H), 7.21 – 7.11 (ç, 2H), 7.00 (i, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (t, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 5.19 (i, 1H), 3.51 (t, 3H), 3.11 (t, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 162.28, 161.05, 159.88, 151.25, 146.09, 144.64, 144.61, 136.16, 129.62, 129.27, 129.19, 127.58, 124.99, 123.93, 117.06, 115.36, 115.15, 86.25, 30.40, 27.97.

GC-MS(M⁺): 337,35 (beklenen); (gözlenen) 335.2, 307.2, 249.1, 223.1, 167.6, 111.0

4.1.4 5-(4-nitrofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion sentezi (21)

Verim: %60

Erime noktası: 287°C

IR (ν_{max}/cm⁻¹, KBr): 3274 (N-H gerilmesi), 2962 (aromatik C-H gerilmesi), 2880 (alifatik C-H gerilmesi), 1694 (C=O gerilmesi karbonil), 1610(kondanse aromatik halka C=C gerilmesi), 1528 (aromatik C=C gerilmesi), 1490 (C-N-C gerilmesi), 1344 (aromatik C-NO₂ gerilmesi), 754 (monosüstitüe benzen C=H düzlem dışı eğilmesi).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9.34 (t, 1H), 8.11 (ü, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (ü, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (ü, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (i, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (i, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.39 (t, 1H), 3.56 (t, 2H), 3.14 (t, 3H).

GC-MS(M⁺): 364,35(beklenen); (gözlenen) 364.0, 334.0, 277.0, 242.0, 203.0, 185.0, 156.0

4.1.5 5-(4-hidroksifenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion sentezi (22)

Sentezi denenen 5-(4-hidroksifenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion bileşiği ham ürün olarak 0.391 g elde edilmiş ancak ürün başarılı bir şekilde izole edilememiştir.

4.1.6 5-(4-metoksifenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion sentezi (23)

Verim: %55

Erime noktası: 277°C

Sentezi denenen 5-(4-metoksifenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion 0.202 gram elde edilmiş ancak ürün başarılı bir şekilde saflaştırma işlemi gerçekleştirilememiştir.

4.1.7 5-(4-bromfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion sentezi (24)

Verim: %50

Erime noktası: 171°C

IR (v_{mak}/cm⁻¹, KBr): 3370 (N-H gerilmesi), 2886 (aromatik C-H gerilmesi), 1744 (C=O gerilmesi üreit karbonili), 1678 (C=O gerilmesi amit karbonili), 1616 (kondanse aromatik halka C=C gerilmesi), 1484 (aromatik C=C gerilmesi), 1506 (C-N-C gerilmesi), 1484 (C-H bükülme), 754 (monosüstitüe benzen C-H düzlem dışı eğilmesi)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9.19 (t, 1H), 7.35 – 7.24 (ç, 3H), 7.10 – 6.99 (ç, 4H), 5.18 (t, 1H), 3.55 (t, 3H), 3.16 (t, 3H), 2.22 (t, 3H).

GC-MS(M⁺): 412.28(beklenen); (gözlenen) 411.1, 381.1, 299.1, 254.2, 217.1, 150.6, 108.5

4.1.8 5-(4-klorfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion sentezi sentezi (25)

Verim: %70

Erime noktası: 276°C

IR ($\nu_{\text{mak}}/\text{cm}^{-1}$, KBr): 3288 (N-H gerilmesi), 2960 (aromatik C-H gerilmesi), 1696 (C=O gerilmesi üreit karbonili), 1596 (C=O gerilmesi amit karbonili), 1500 (kondanse aromatik halka C=C gerilmesi), 1528 (aromatik C=C gerilmesi), 1500 (C-N-C gerilmesi), 1478 (C-H bükülme), 754 (monosüstitüe benzen C=H düzlem dışı eğilmesi).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 9.13 (t, 1H), 7.27 – 7.19 (ç, 3H), 7.04 – 6.98 (ç, 2H), 6.97 (t, 2H), 5.13 (t, 1H), 3.50 (t, 3H), 3.10 (t, 3H), 2.16 (t, 3H).

GC-MS(M⁺): 367,83 (beklenen); (gözlenen) 365.1, 337.1, 279.1, 253.1, 204.1, 150.8, 108.6

4.1.9 5-(4-florfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion sentezi (26)

Verim: %84

Erime noktası: > 300°C

IR ($\nu_{\text{mak}}/\text{cm}^{-1}$, KBr): 3288 (N-H gerilmesi), 1696 (C=O gerilmesi üreit karbonili), 1596 (C=O gerilmesi amit karbonili), 1526 (kondanse aromatik halka C=C gerilmesi), 1528 (aromatik C=C gerilmesi), 1502 (C-N-C gerilmesi), 1478 (C-H eğilme), 754 (monosüstitüe benzen C=H düzlem dışı eğilmesi), 838 (aromatik C-F gerilmesi).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 9.19 (t, 1H), 7.35 – 7.24 (ç, 3H), 7.10 – 6.99 (ç, 4H), 5.18 (t, 1H), 3.55 (t, 3H), 3.16 (t, 3H), 2.22 (t, 3H).

GC-MS(M⁺): 351,37(beklenen); (gözlenen) 351.0, 349.0, 316.0, 291.0, 256.0, 224.0, 199.0, 142.0

4.1.10 5-(4-nitrofenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion sentezi (27)

Verim: %60

Erime noktası: 216 °C

IR (ν_{max}/cm⁻¹, KBr): 3372 (N-H gerilmesi), 1742 (C=O gerilmesi üreit karbonili), 1666 (C=O gerilmesi amit karbonili), 1602 (aromatik C=C gerilmesi), 1510 (C-N-C gerilmesi), 1464 (C-H bükülme), 754 (monosüstitüe benzen C=H düzlem dışı eğilmesi).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9.12 (t, 1H), 7.26 – 7.19 (ç, 3H), 7.04 – 6.97 (ç, 2H), 6.96 (ü, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.13 (t, 1H), 3.50 (t, 3H), 3.11 (t, 3H), 2.16 (t, 3H).

GC-MS(M⁺): 378.34 (beklenen); (gözlenen) 378.0, 374.0, 328.0, 281.0, 253.0, 193.0, 165.0, 139.0

4.1.11 5-(4-hidroksifenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion sentezi (28)

Sentezi hedeflenen 5-(4-hidroksifenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion bileşiği 0.134 gram elde edilmiş ancak başarılı bir şekilde saflaştırma işlemi gerçekleştirilememiştir.

4.1.12 5-(4-metoksifenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion sentezi (29)

Verim: %65

Erime noktası: 231 °C

IR ($\nu_{\text{mak}}/\text{cm}^{-1}$, KBr): 3312 (N-H gerilmesi), 1688 (C=O gerilmesi üreit karbonili), 1602 (C=O gerilmesi amit karbonili), 1532 (aromatik C=C gerilmesi), 1502 (C-N-C gerilmesi), 1460 (C-H bükülme), 754 (monosüstitüe benzen C=H düzlem dışı eğilmesi), 838 (aromatik C-F gerilmesi)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 9.10 (t, 1H), 7.19 (i, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.14 – 7.09 (ç, 2H), 6.95 (t, 2H), 6.77 – 6.72 (ç, 2H), 5.05 (t, 1H), 3.66 (t, 3H), 3.50 (t, 3H), 3.10 (t, 3H), 2.16 (t, 3H)

GC-MS(M⁺): 363,41(beklenen); (gözlenen) 363.0, 346.0, 333.0, 256.0, 233.0, 199.0, 171.0, 142.0

4.2 Biyolojik Aktivite Çalışmaları

4.2.1 Antioksidan aktivite çalışmaları

Optimizasyon çalışmaları tamamlandıktan sonra her bir molekül için bölüm 3.3.4’te belirtilen seri dilüsyonlar hazırlanmış, DPPH ile iyice karıştırılarak karanlıkta 30 dakika boyunca inkübe edilmiştir. Analiz sırasında kontrol çözeltisi olarak %70 metanol kullanılmış ve benzer şekilde hazırlanan örnekler ile standart maddeler, 96 kuyucuklu mikroyuvarla uygulanarak ve mikroyuvar okuyucuda 517 nm dalga boyunda absorbans ölçümleri yapılmıştır. Tüm deneyler üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.

Yapılan deneyler sonucunda radikal süpürücü etki;

$$\text{DPPH Radikalini Süpürücü Etki (\%İnbisyon)} = \left[\frac{(A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}})}{A_{\text{kontrol}}} \times 100 \right]$$

Formüle göre hesaplanmıştır. Bu formülde A_{kontrol} , kontrol çözeltisinin 517 nm dalga boyundaki absorbansını, $A_{\text{örnek}}$ ise test edilen bileşiğin 517 nm dalga boyundaki absorbansını ifade etmektedir. Elde edilen radikal süpürücü etki değerleri kullanılarak,

standart maddeler ve örnekler için DPPH radikalının %50'sini azaltmak için gereken konsantrasyonlar hesaplanmış ve tüm bileşiklerin antioksidan kapasiteleri IC50 değeri ile ifade edilmiş ve aşağıdaki tabloda sunulmuştur. Deneyler üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiş ve elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. radikal süpürücü etki kapasiteleri Çizelge 4.4'te sunulmuştur.

Çizelge 4.4 Dihidropirimido[4,5-b]kinolin türevlerinin DPPH radikalini süpürücü etkileri

Bileşik Kodu	0,1mM konsantrasyon	1,0mM konsantrasyon
18	6,65 $\pm$ 2,07	15,46 $\pm$ 1,94
19	23,12 $\pm$ 0,28	71,53 $\pm$ 0,91
20	24,57 $\pm$ 1,23	67,49 $\pm$ 1,42
21	25,58 $\pm$ 0,95	75,87 $\pm$ 0,11
24	15,61 $\pm$ 0,88	29,48 $\pm$ 1,70
25	28,76 $\pm$ 1,04	68,35 $\pm$ 2,01
26	27,60 $\pm$ 1,47	67,63 $\pm$ 0,47
27	17,63 $\pm$ 2,56	22,25 $\pm$ 0,57
29	20,66 $\pm$ 1,82	49,57 $\pm$ 1,65
Askorbik asit	21,53 $\pm$ 1,19	67,34 $\pm$ 1,02

Sentezlenen moleküllerin % radikal süpürücü etkileri 0.1mM konsantrasyonda %6,65 ile %28,76 arasında değişirken 1mM konsantrasyonda %15,46 ile %75,87 arasında değişmektedir. Sentezlenen moleküller arasında **19, 20, 21, 25 ve 26** numaralı bileşikler; yani kısaca klor, flor ve nitro süstitüe türevlerin hem 0.1mM hem de 1.0mM konsantrasyonlarda referans madde Askorbik asitten daha yüksek antioksidan aktivite göstermişlerdir.

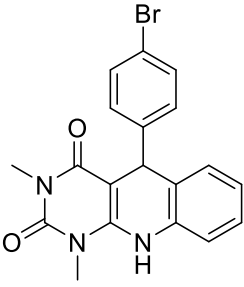
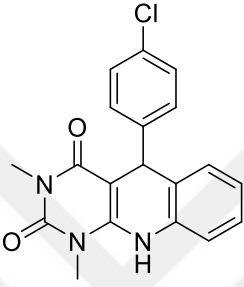
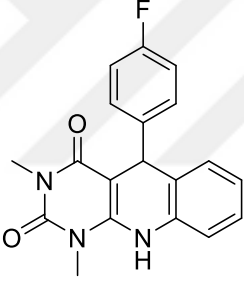
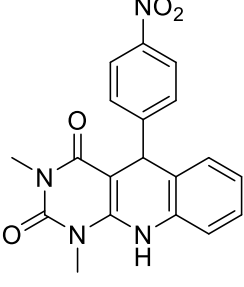
5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tez kapsamında planlanan çalışmaların temel amacı; farklı sübstituentlerle türevlendirilen aldehit ve anilinlerin, 1,3-dimetilbarbitürik asit ile halkalaşma reaksiyonlarının denenmesi ve bu şekilde; kinolin bileşiklerinin analogu olabilecek yeni dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin türevlerinin sentezlenmesidir. Bu amaç doğrultusunda literatür araştırmalarından da yararlanılarak çeşitli teknikler denenmiştir.

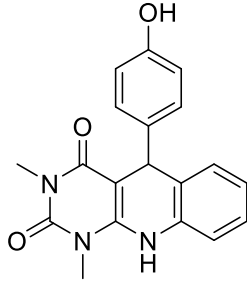
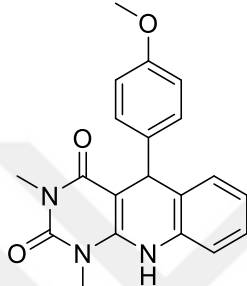
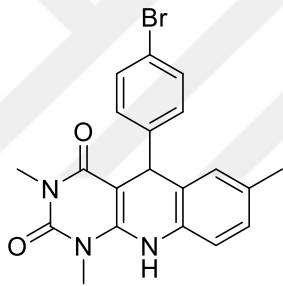
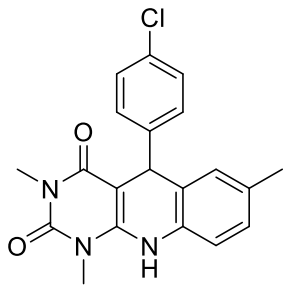
Çalışmaların ilk basamağını; dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin türevlerinin sentezi için deneysel koşulların optimizasyonu oluşturmuştur ve gerçekleştirilen çalışmaların devamında ise optimum koşullar altında dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin türevleri iyi verimlerle sentezlenmiştir.

Yapılan optimizasyon çalışmaları Bölüm 4.1’ de detaylı bir şekilde anlatılmıştır. Bu veriler sonucunda dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin bileşiklerinin sentezinde izlenecek deney prosedürü oluşturulmuştur ve Bölüm 4.1’de anlatıldığı gibi uygulanan yöntem sonucunda hedeflenen bileşikler iyi verimlerle elde edilmiştir.. Sentezlenen bileşiklere ait spektrumlara EKLER bölümünde yer verilmiştir. Sentezlenen dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin türevlerine ait FT-IR spektrumları incelendiğinde aromatik N-H grubuna ait gerilme pikleri 3312-3228 cm⁻¹’de, C=O ‘e ait gerilme pikleri 1696 cm⁻¹’de, aromatik C=C ‘a ait gerilme pikleri 1526-1532 cm⁻¹’de ve C-N-C ‘a ait gerilme pikleri ise 1500-1532 cm⁻¹’ de gözlenmiştir. Diğer bir karakterizasyon yöntemi olan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde ise 5 ppm civarında görülen CH protonu ve 9 ppm’de gözlenen tekli pik N-H grubunun varlığını ve dolayısıyla halkalaşma reaksiyonun gerçekleştiğini doğrulamaktadır.

Çizelge 5.1 Sentezlenen ürünlere ait bilgiler

18		5-(4-bromfenil)-1,3-dimetill-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion	
		VERİM %74	ERİME NOKTASI 180°C
19		5-(4-klorfenil)-1,3-dimetill-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion	
		VERİM %89	ERİME NOKTASI 241°C
20		5-(4-florfenil)-1,3-dimetill-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion	
		VERİM %65	ERİME NOKTASI 297°C
21		5-(4-nitrofenil)-1,3-dimetill-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion	
		VERİM %60	ERİME NOKTASI 287°C

Çizelge 5.1 Sentezlenen ürünlere ait bilgiler (devam)

22		5-(4-hidroksifenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion	
		VERİM %90*	ERİME NOKTASI >300°C
23		5-(4-metoksifenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion	
		VERİM %85*	ERİME NOKTASI 277°C
24		5-(4-bromfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion	
		VERİM %50	ERİME NOKTASI 171°C
25		5-(4-klorfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion	
		VERİM %70	ERİME NOKTASI 276°C

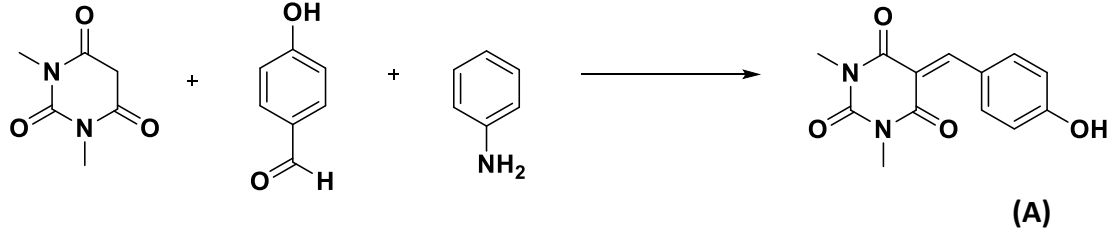
Çizelge 5.1 Sentezlenen ürünlere ait bilgiler (devam)

26		5-(4-florfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion	
		VERİM %84	ERİME NOKTASI >300°C
27		5-(4-nitrofenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion	
		VERİM %60	ERİME NOKTASI 216°C
28		5-(4-hidroksifenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion	
		VERİM %90*	ERİME NOKTASI 252°C
29		5-(4-metoksifenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion	
		VERİM %65	ERİME NOKTASI 231°C

-*: sentezlenen alken ara ürün verimi

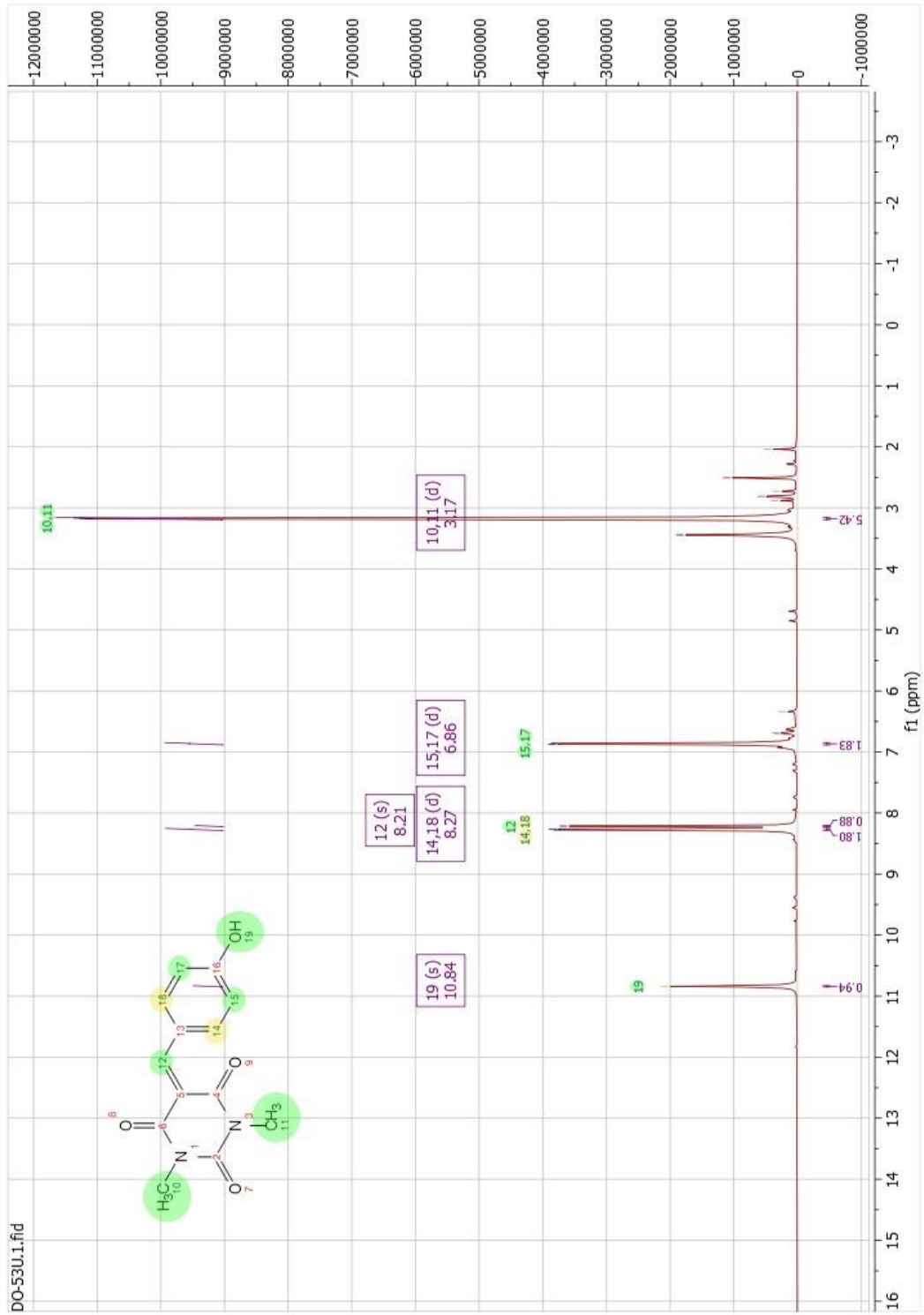
Sentezlenen hedef bileşikler için model bir deney tasarlanmış ve ayrıca literatürdeki bilgilerden de yararlanılarak genel sentez mekanizması önerilmiştir.

Bu doğrultuda model deney için 4-hidroksibenzaldehit ve 1,3-dimetil barbüterik asit, bir balon içerisinde reaksiyona sokulmuş ve turuncu renkte katı bir ara yapı (A) oluştuğu gözlenmiştir.

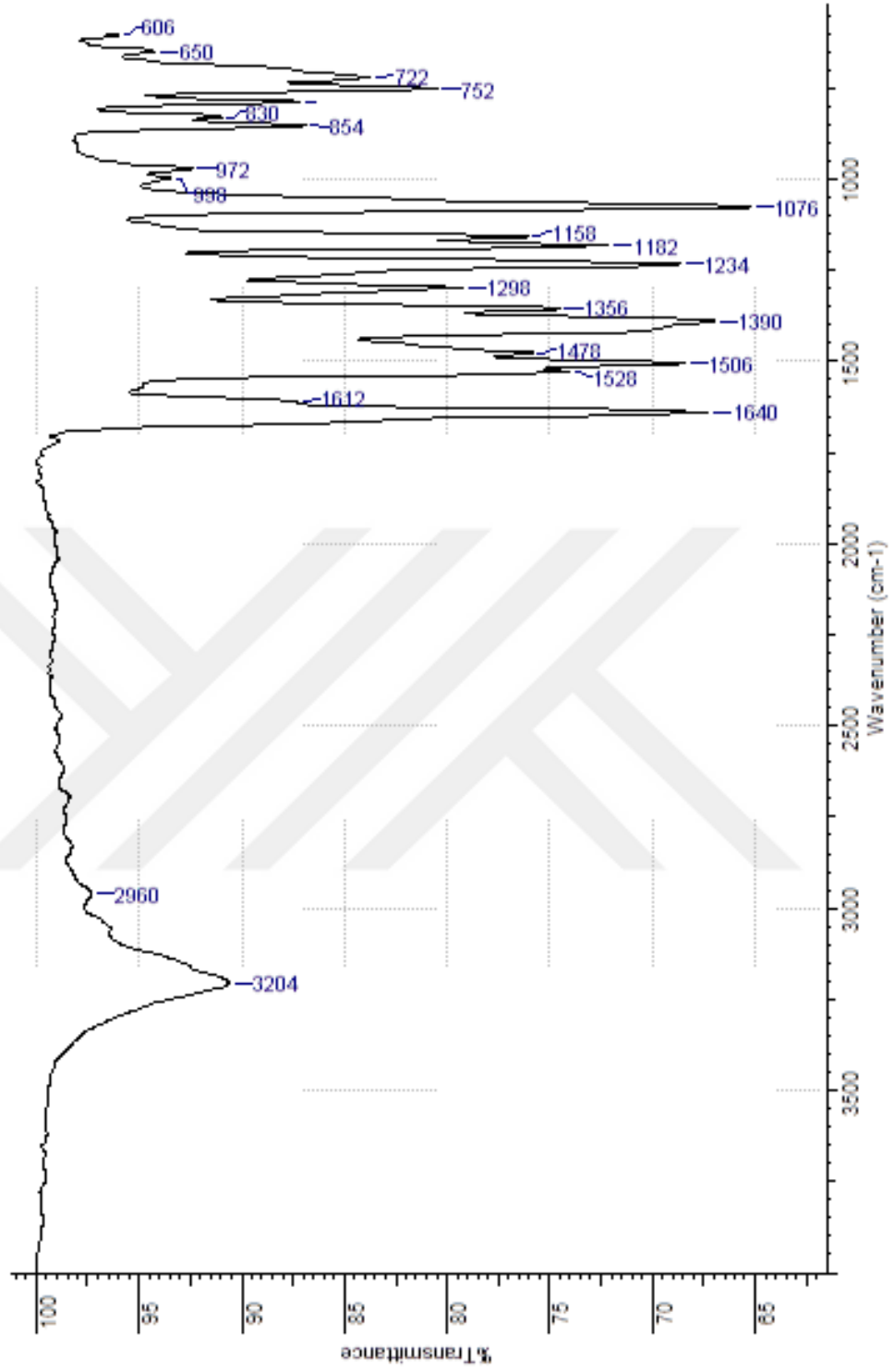


Şekil 5.1 5-(4-hidroksibenziliden)-1,3-dimetilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion bileşiğinin sentez reaksiyonu

Söz konusu ara yapı saf bir şekilde izole edilmiş ve yapısını aydınlatmak için spektral yöntemlerden yararlanılmıştır. FT-IR analizinde, reaksiyonda kullanılan benzaldehitin hidroksi piki 3204 cm^{-1} 'de 1640 cm^{-1} 'de alifatik C=C gerilmesi gözlenmektedir (Şekil 5.2). $^1\text{H-NMR}$ analizi incelendiğinde ise 10.84 ppm 'de hidroksi grubuna ait proton piki, 8.21 ppm 'de alifatik alken protonuna ait pik görülmektedir (Şekil5.2). Bu bilgiler doğrultusunda yapı aydınlatılmış ve hedef ürünün (A) olduğu belirlenmiştir.

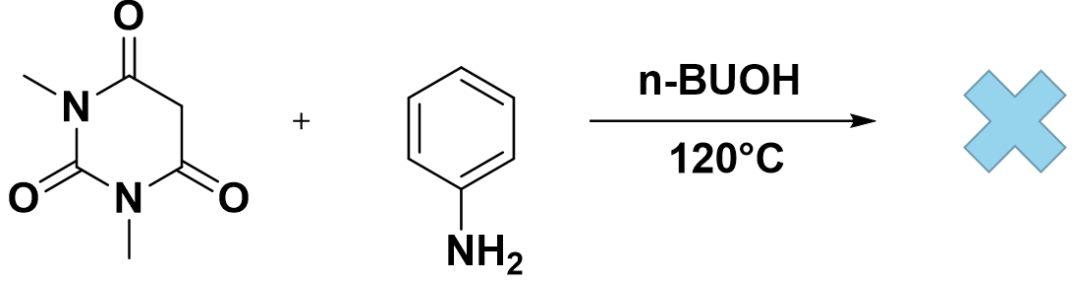


Şekil 5.2 5-(4-hidroksibenziliden)-1,3-dimetilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion ine ait ¹H-NMR spektrumu



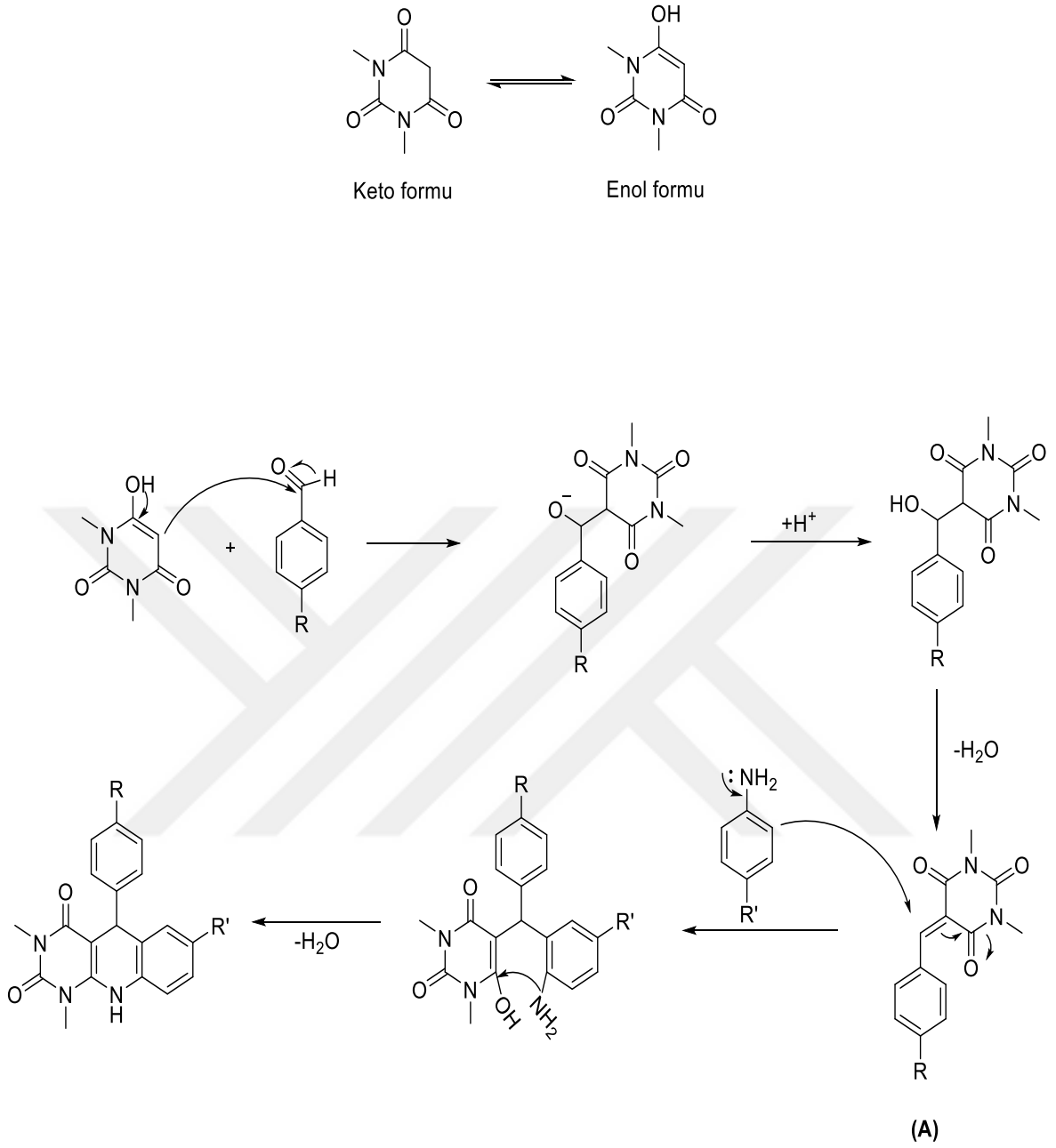
Şekil 5.3 5-(4-hidroksibenziliden)-1,3-dimetilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion bileşiğine ait FT-IR spektrumu

Aynı kořullarda deney 1,3-dimetil barbitirik asit ve anilin kullanarak da gerçekleştirilmiş ve herhangi bir ürün oluřumu gözlenmemiřtir.



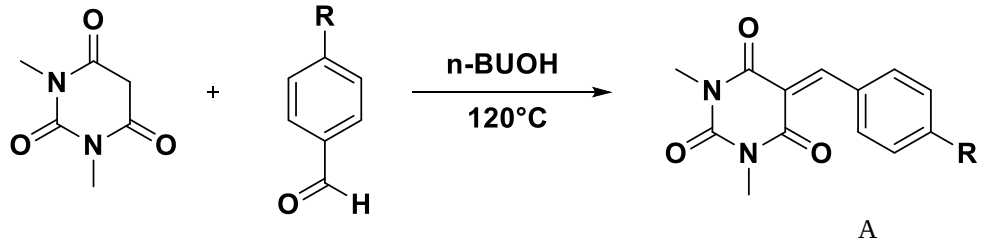
şekil 5.4 1,3-dimetilbarbitürik asit ile anilin reaksiyonu

Elde edilen veriler sonucu, teorik olarak öngörülen mekanizmanın deneysel çalışmalarla desteklenmesi sağlanmıştır. Önerilen sentez mekanizması şekil 5.5' de gösterilmektedir.



Şekil 5.5 Dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin türevleri için önerilen genel sentez mekanizması

Sentez mekanizması detaylı incelendiğinde dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin türevlerini iyi verimlerle elde etmek için oluşturulması gereken koşullar aydınlatıcı hale gelmiştir. Buna göre; katalizör olarak kullanılan sitrik asit hem aldehit hem de 1,3-dimetilbarbürük asitin karbonil gruplarını protonlayarak enolizasyon basamağında aktif şekilde görev almaktadır.



R: Br, Cl, F, NO₂, OH, OMe

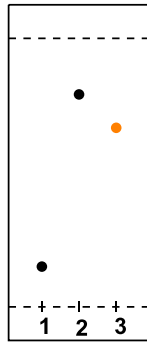
Şekil 5.6 1,3-Dimetilbarbitürik asit ve aldehitin Knoevenagel kondenzasyonu

Enolizasyon ve devamında aldehit ve 1,3-dimetilbarbitürik arasındaki Knoevenagel kondenzasyonu sonucu yüksek verimlerle oluşmaktadır.

Çizelge 5.2 Sentezlenen α,β -doymamış ara alken (A) yapısının ait verimler

R	VERİM
-Br	95
-Cl	92
-F	94
-NO ₂	86
-OH	82
-OMe	90

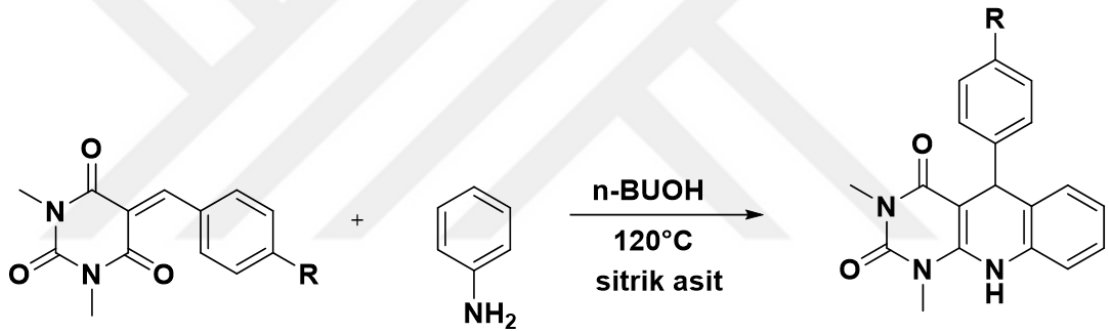
Reaksiyon ortamı İTK yöntemi ile sürekli kontrol edilmiş ve 5-benzileden türevi adı verilen alken ara ürünler yüksek verimlerle sentezlenerek izole edilmiştir.



- 1: 1,3-dimetilbarbitürük asit
2: benzaldehit türevleri
3: deney (alken ara ürün)

Şekil 5.7 Alken ara ürüne ait İTK görüntüsü

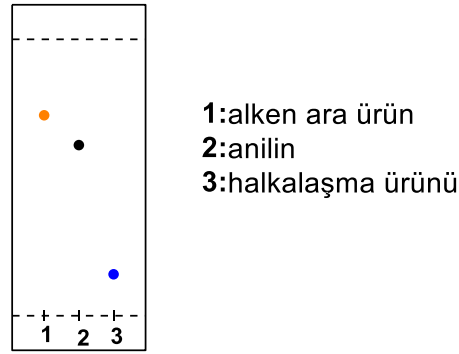
Daha sonra anilin türevinin α,β -doymamış ketona Michael tipi katılmasıyla ara ürün oluşmakta ve ara ürünün halkalaşması ve dehidrasyonu sonucu hedef ürünler meydana gelmektedir.



R: Br, Cl, F, NO₂, OH, OMe

Şekil 5.8 Alken ara ürün ve anilinin Michael tipi katılma reaksiyonu

Reaksiyon ortamı sürekli İTK ile kontrol edilerek ürün dağılımı belirlenmiştir. 4-5 saat aralığında hedeflenen bileşikler sitrik asit katalizörlüğünde sentezlenmiştir.



Şekil 5.9 Hedef ürünün İTK görüntüsü

Mekanizmanın başlangıç basamağı olan Knoevenagel kondenzasyonun gerçekleşmesi için aldehitin para konumunda bulunması gereken sübstitüentlerin ve ikinci basamak olan Michael tipi katılması için para konumunda bulunması gereken sübstitüentlerin hedef ürün için verim üzerinde etkinlikleri incelenmiş ve tabloda verilmiştir.

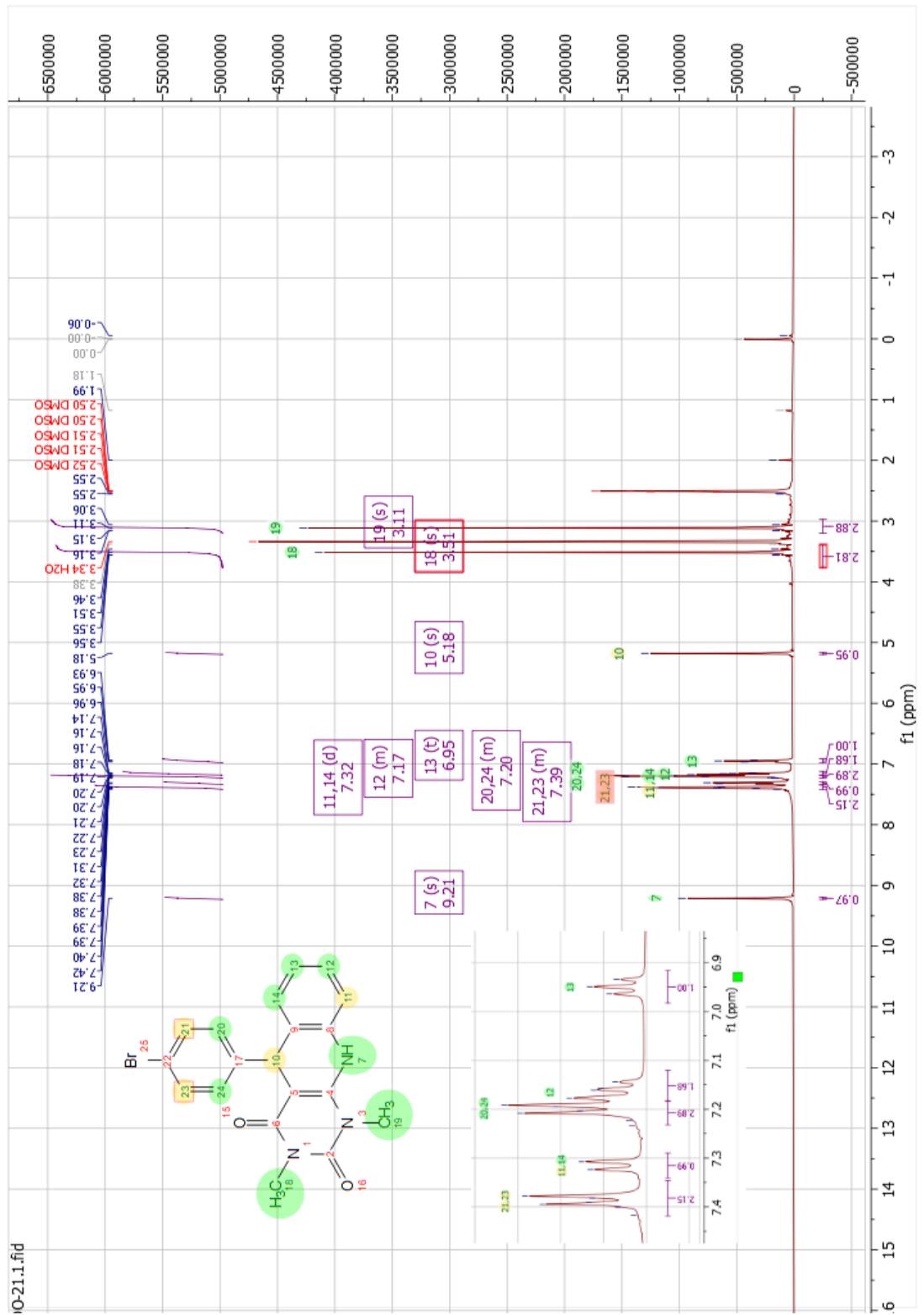
Çizelge 5.3 Sübstitüe başlangıç bileşiklerinin verim üzerindeki etkisinin karşılaştırılması

ANİLİN TÜREVLERİ BENZALDEHİT TÜREVLERİ	Verim (%)	
	Anilin	Toluidin
-Br	50	74
-Cl	70	90
-F	65	70
-NO ₂	60	60
-OH	90*	90*
-OMe	85*	65

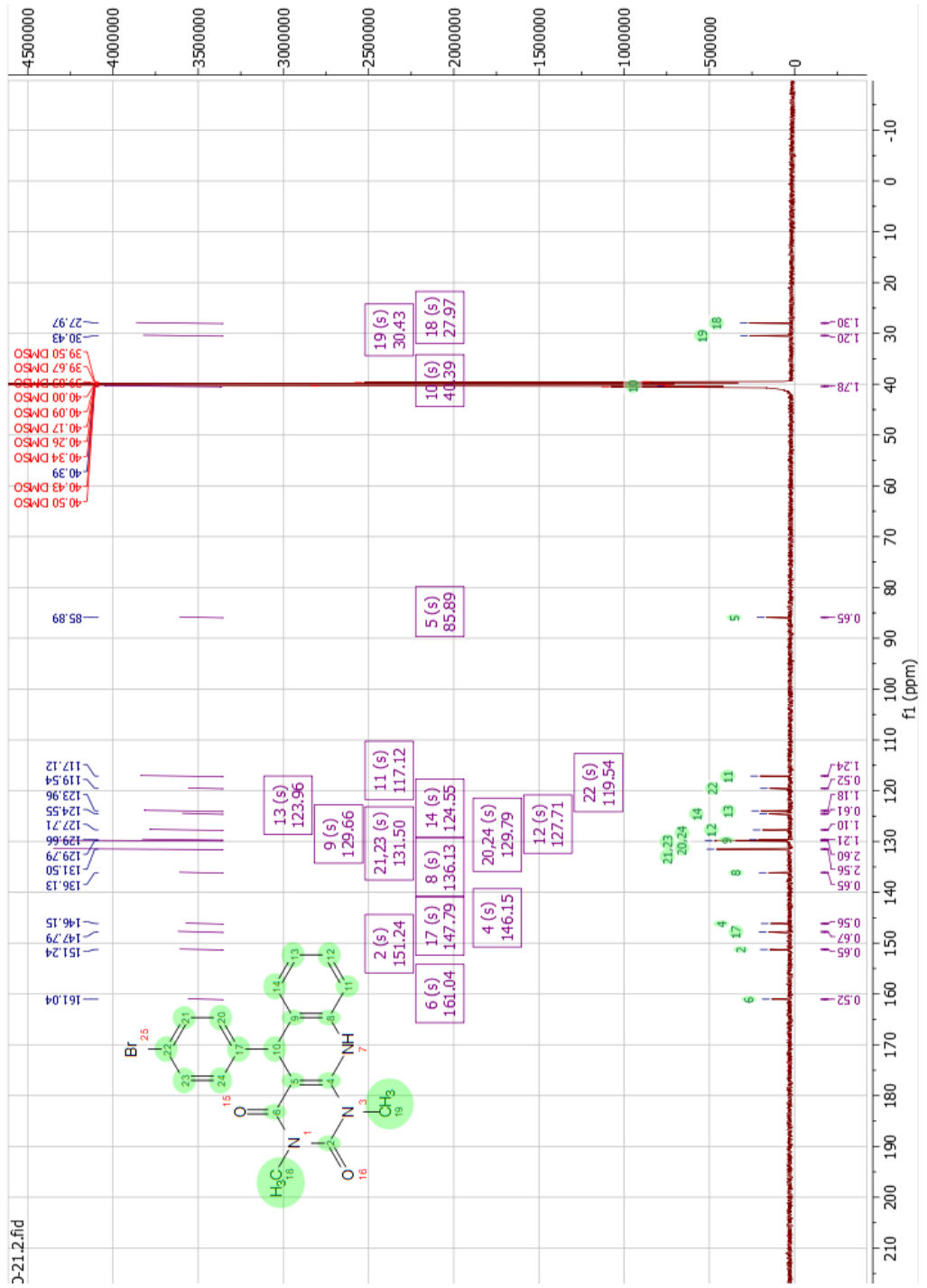
- *: sentezlenen ham ürüne ait verim

Halkalaşma reaksiyonlarında anilin halkasında ve aldehit molekülü üzerinde bulunan grupların reaksiyon mekanizmasına etkileri değerlendirilmiştir. Bu doğrultuda amin kaynağı olan anilin halkası üzerinde elektron salıcı grupların(+I) varlığının aminin nükleofilik gücünü artırdığı; bunun yanı sıra aromatik aldehitin yapısında bulunan elektron çekici (-I) grupların ise aldehit karbonunun elektrofilik karakterine pozitif etkide bulunduğu belirlenmiştir. Tabloda özetlendiği gibi anilinin para konumunda -H yerine -CH₃ grubunun bulunması hedef ürün için verimleri yükseltmektedir. Bunun sebebi -CH₃ grubunun anilin halkasının para konumunda elektron yoğunluğunu arttırması ve böylece halkayı aktif hale getirmesi olarak açıklanmaktadır. Aynı zamanda aldehitin para konumundaki sübstiüentler incelendiğinde -F,-Cl,-Br-NO₂ gibi indüktif olarak elektron çekici grupların (-I) halkayı deaktivate ederek karbonil (C=O) grubunun etkinliğini arttırarak Knoevenagel kondenzasyonun gerçekleşmesine olanak sağladığı belirlenmiştir. Kullanılan aldehitin para konumunda elektron verici (+I) -OH grubunun bulunduğu sentez ortamın da çalışıldığında reaksiyonun gerçekleşmemesi de bu kuramı doğrular niteliktedir.

Sentezlenen her bir dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin bileşiğin yapısını aydınlatmak için FT-IR, NMR, GC-MS kullanılmıştır. Bölümün ilerleyen kısımlarında, yukarıda verilen çalışma planına uygun olarak sentezlenen bileşiklere ait spektral analiz sonuçları yorumlanmıştır. Analizler detaylı şekilde incelendiğinde spektrumlardan elde edilen verilerin molekül-yapı eşleşmelerini doğruladığı ve bunun sonucunda elde edilen ürünlerin dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin bileşikleri olduğu belirlenmiştir. Sentezlenen dihidropirimidokinolin bileşiklerine ait FTIR, ¹HNMR, GC-MS spektrum verileri EKLER bölümünde sunulmuştur. Bu spektrumlarda, bahsedilen türevlerin elde edildiğini gösteren karakteristik sinyaller açıkça tespit edilmiştir. Örnek olarak 5-(4-bromfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin-2,4(1H,3H)-dion (**18**) bileşiğe ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları şekil 5.4'te verilmiştir.

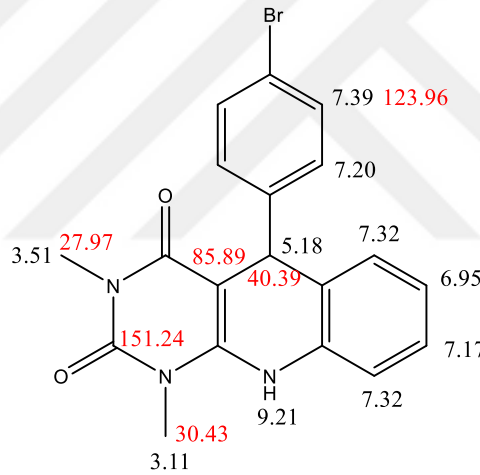


Şekil 5.10 (5-(4-bromfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin-2,4(1H,3H)-dion) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 5.11 (5-(4-bromfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

18 numaralı bileşik için ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; 9.19 ppm’de bulunan pikin NH protonuna ve 5.19’ da bulunan pikin para-sübstitüe fenil halkasının pirimodokinolin halkasıyla bağlantısında bulunan CH protonuna ait olduğu belirlenmiştir. Ayrıca 7.39 (J=6 Hz) ve 7.20 (J=6 Hz) ppm’de rezonansa gelen ve ikişer integrasyona sahip ikili piklerin, disübstitüe fenil halkasındaki aromatik protonlara ait olduğu belirlenmiştir. 3.51ppm ve 3.11 ppm’de gözlenen tekli ve üçer integrasyona sahip pikler ise azot atomuna bağlı metil (-CH₃) gruplarına ait olduğu gözlenmiştir. ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde 123,96 ppm’de disübstitüe karbon atomları,151.24 ppm’de karbonil gruplarına bağlı karbon atomlarına ve 30.43-27.97 ppm de ise metil gruplarına ait karbon atomları gözlenmiştir. Bu verilere dayanarak, tespit edilen tüm proton ve karbon atomlarının sinyalleri şekilde verilmiştir.



Şekil 5.12 (5-(4-bromfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion bileşiğine ait beklenen proton ve karbon NMR değerleri

İyi verimlerle sentezlenen dihidropirimido[4,5-b]kinolin türevlerinin (**18-29**), farmakolojik açıdan önemli moleküller arasında oldukları bilinmektedir. Özellikle antioksidan, antikanser aktiviteleri birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir (Andrades-Lagos,2023). Bu veriler doğrultusunda sentezlenen dihidropirimido[4,5-b]kinolin türevlerinden özellikle **19**, **20**, **21**, **25** ve **26** numaralı bileşiklerin antioksidan aktiviteleri araştırılmış ve elde edilen sonuçlar, referans olarak kullanılan askorbik asite göre daha olumlu sonuç göstermiştir. Buna göre yapısında klor, flor ve nitro gruplarını barındıran

(19, 20, 21, 25 ve 26 numaralı bileşikler) türevlerin diğer moleküllere göre daha yüksek radikal süpürücü kapasiteye sahip olduğu bulunmuştur. Antioksidan aktivite çalışmalarından elde edilen yüksek sonuçlar, bu bileşiklerin antikanser aktivite potansiyellerinin olma ihtimalini güçlendirmektedir. Tez sonrasında planlanan çalışmalar arasında bu bileşiklerin farklı kanser hatlarına karşı antikanser aktivitelerinin çalışılması yer almaktadır. Elde edilen sonuçların tatmin edici değerlerde çıkması halinde bir bilimsel makaleye dönüştürülerek etki değeri yüksek dergilerde yayımlanması planlanmaktadır.



6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir:

1. Tez kapsamında yürütülen çalışmalar sonucunda dihidropirimido[4,5-*b*]kinolinin altı farklı türevi (**18-29**) sentezlenmiştir.
2. Sentezlenen dihidropirimido[4,5-*b*]kinolin türev bileşikleri başarıyla izole edilmiştir. Elde edilen bu bileşiklerin antioksidan aktiviteleri çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda moleküllerin yüksek aktiviteye sahip olduğunu belirlenmiştir.
3. Sentez çalışmaları sırasında ara ürünlerin izole edilmesi ve yapılarının belirlenmesi, reaksiyon mekanizmasının anlaşılmasına katkı sağlamıştır.
4. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları, MS, ¹HNMR, ¹³CNMR, analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

KAYNAKLAR

- Afzal, O., Kumar, S., Haider, M. R., Ali, M. R., Kumar, R., Jaggi, M., & Bawa, S. (2015). A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 97, Issue 1, pp. 871–910). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.044>
- Aknin, K., Desbène-Finck, S., Helissey, P., & Giorgi-Renault, S. (2010a). A new synthetic approach to functionalize pyrimido[4,5-b]quinoline-2,4(1H, 3H)-diones via a three-component one-pot reaction. *Molecular Diversity*, 14(1), 123–130. <https://doi.org/10.1007/s11030-009-9154-8>
- Aknin, K., Desbène-Finck, S., Helissey, P., & Giorgi-Renault, S. (2010b). A new synthetic approach to functionalize pyrimido[4,5-b]quinoline-2,4(1H, 3H)-diones via a three-component one-pot reaction. *Molecular Diversity*, 14(1), 123–130. <https://doi.org/10.1007/s11030-009-9154-8>
- Bayramoğlu, D., Kurtay, G., & Güllü, M. (2020). Ultrasound-assisted rapid synthesis of 2-aminopyrimidine and barbituric acid derivatives. *Synthetic Communications*, 50(5), 649–658.
- Cheriyian, A. A., Thomas, L., & Singhal, A. (n.d.). Chemical Biology LETTERS Synthetic strategies and medicinal applications of Quinoline-Pyrimidine hybrids. In *Chemical Biology Letters Chem. Biol. Lett* (Vol. 2022, Issue 3). <https://pubs.thesciencein.org/cbl>
- Dai, G., Li, Q., Zang, D., & Wei, Y. (2023). A bifunctional molecular catalyst built up of l-proline grafted polyoxometalate for one-pot three-component green synthesis of heterocycles. *Green Chemistry*, 25(16), 6263–6269. <https://doi.org/10.1039/d3gc00951c>
- Dhinakaran, I., Padmini, V., & Bhuvanesh, N. (2015). N-aril 1, 4-dihidropiridin türevlerinin tek kapta sentezi ve biyolojik aktiviteleri. *Kimya Bilimleri Dergisi*, 127(12), 2201–2209. <https://doi.org/10.1007/s12039-015-0983-y>
- Dib, M., Ouchetto, H., Ouchetto, K., Hafid, A., & Khouili, M. (2021). Recent Developments of Quinoline Derivatives and their Potential Biological Activities. *Current Organic Synthesis*, 18(3), 248–269. <https://doi.org/10.2174/1570179417666201216162055>
- Entsch, B., Husain, M., Ballou, D. P., Massey, V., & Walshll, C. (n.d.). *Ixwe of February* 25 (Issue 4).
- Fenner unci Michaelis, H. P. (n.d.). *[Ph 1141 Dioxopyrimido-[4.5-b]dihydrochinolin-Derivate-5-Methylen-analoge*.
- Gouda, M. A., Abu-Hashem, A. A., Ameen, T. A., & Salem, M. A. (2022). Synthesis of Pyrimido[4, 5-b]quinolones from 6-Aminopyrimidin-4- (thi)one Derivatives (Part

- I). *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 20(6), 622–641.
<https://doi.org/10.2174/1570193x20666221104110606>
- Grimsley, G. R., Huyghues-Despointes, B. M. P., Pace, C. N., & Scholtz, J. M. (2006). Preparation of Urea and Guanidinium Chloride Stock Solutions for Measuring Denaturant-Induced Unfolding Curves. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2006(1), pdb.prot4241. <https://doi.org/10.1101/pdb.prot4241>
- <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1705349>
- Khalafi-Nezhad, A., Sarikhani, S., Shahidzadeh, E. S., & Panahi, F. (2012). L-Proline-promoted three-component reaction of anilines, aldehydes and barbituric acids/malononitrile: Regioselective synthesis of 5-arylpyrimido[4,5- b]quinoline-diones and 2-amino-4-arylquinoline-3-carbonitriles in water. *Green Chemistry*, 14(10), 2876–2884. <https://doi.org/10.1039/c2gc35765h>
- Khalafi-Nezhad, A., Sarikhani, S., Shaikhi Shahidzadeh, E., & Panahi, F. (n.d.). *ARTICLE TYPE L-proline-promoted three-component reaction of anilines, aldehydes and barbituric acids/malononitrile: Regioselective synthesis of 5-arylpyrimido[4,5-b]quinoline-diones and 2-amino-4-arylquinoline-3-carbonitriles in water Received* <https://doi.org/10.1039/c0xx00000x>
- Kiani, M., Hosainpure, M., & Zare, A. (2022). Study of Physicochemical and Catalytic Properties of Two Sulfonic Acid Functionalized Aminium-Based Ionic Liquids. *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 96(11), 2372–2380. <https://doi.org/10.1134/S0036024422110127>
- Knoll, M. A., Samardzic, E., Posch, W., & Lass-Flörl, C. (2022). Evaluation of Inoculum Preparation for Etest and EUCAST Broth Dilution to Detect Anidulafungin Polyresistance in *Candida glabrata*. *Am Soc Microbiol*, 66(8). <https://doi.org/10.1128/aac.00168-22>
- Madhvi, Utreja, D., & Kalia, A. (2022). Efficient p-Toluenesulfonic Acid-Catalyzed Synthesis of 5-Aryl-5,10-dihydropyrimido[4,5-b]quinoline-2,4(1H,3H)-diones and Their Antimicrobial Activity. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 58(9), 1327–1335. <https://doi.org/10.1134/S1070428022090196>
- Min, L., Liang, W., Bajsa-Hirschel, J., Ye, P., Wang, Q., Sun, X., Cantrell, C. L., Han, L., Sun, N., Duke, S. O., & Liu, X. (2023). Synthesis, Herbicidal Activity, Mode of Action, and In Silico Analysis of Novel Pyrido[2,3-d]pyrimidine Compounds. *Molecules*, 28(21). <https://doi.org/10.3390/molecules28217363>
- Moosavi-Zare, A. R., & Najafi, R. (2023). Multicomponent synthesis of pyrimido[4,5-b]quinolines over a carbocationic catalytic system. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43793-5>
- Mosslemin, M. H., Hzarenezhad, E., Shams, N., Rad, M. N. S., Anaraki-Ardakani, H., & Fayazipoor, R. (2014). Green synthesis of 5-aryl-(1H,3H,5H,10H)-pyrimido[4,5-b]quinoline-2,4- diones catalysed by 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane in water.

- Nongthombam, G. S., Kharmawlong, G. K., Kumar, J. E., & Nongkhlaw, R. (2018). UV365 light promoted catalyst-free synthesis of pyrimido[4,5-b]quinoline-2,4-diones in aqueous-glycerol medium. *New Journal of Chemistry*, 42(12), 9436–9442. <https://doi.org/10.1039/c8nj01459k>
- Parameswaran, K., Sivaguru, P., & Lalitha, A. (2013). Synthesis of novel bis(pyrimido[5,4-c]quinoline-2,4(1H,3H)-dione) and its derivatives: Evaluation of their antioxidant properties. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23(13), 3873–3878. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.04.068>
- Patel, A., Patel, S., Mehta, M., Patel, Y., Patel, R., Shah, D., Patel, D., Shah, U., Patel, M., Patel, S., Solanki, N., Bambharoliya, T., Patel, S., Nagani, A., Patel, H., Vaghasiya, J., Shah, H., Prajapati, B., Rathod, M., ... Patel, P. (2022). A review on synthetic investigation for quinoline- recent green approaches. In *Green Chemistry Letters and Reviews* (Vol. 15, Issue 2, pp. 336–371). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/17518253.2022.2064194>
- Pyatin, B. M., Glushkov, R. G., & Ordzhonikidze, S. (1970). *LAC TAM STUDIES XVII. LACTIM ETHERS OF SUBSTITUTED DIHYDROCARBOSTYRILS IN THE SYNTHESIS OF HYDROGENATED PYRIMIDO[4,5-b]QUINOLINES* (Vol. 4, Issue 6).
- Reddy, S. S., Reddy, M. V. K., & Peddiahgari, V. (2018). β -Cyclodextrin in Water: As an Efficient Green Protocol for the Synthesis of Pyrimido[4, 5-b]quinoline-diones. *ChemistrySelect*, 3(16), 4283–4288. <https://doi.org/10.1002/slct.201800208>
- Shi, D. Q., Niu, L. H., Yao, H., & Jiang, H. (2009). An efficient synthesis of pyrimido[4,5-b]quinoline derivatives via three-component reaction in aqueous media. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 46(2), 237–242. <https://doi.org/10.1002/jhet.57>
- Singha, R., Basak, P., Bhattacharya, M., & Ghosh, P. (2020). Graphene Oxide Catalyzed One-pot Synthesis of Pyrimido[4,5-b]quinolinone-2,4-diones and their Biological Evaluation. *ChemistrySelect*, 5(21), 6514–6525. <https://doi.org/10.1002/slct.202000989>
- Trilleras, J., Pacheco, D. J., Pérez-Gamboa, A., Quiroga, J., Ortiz, A., Gálvez, J., Nogueras, M., & Cobo, J. (2017). Computational and experimental study on molecular structure of benzo[g]pyrimido[4,5-b]quinoline derivatives: Preference of linear over the angular isomer. *Applied Sciences (Switzerland)*, 7(10). <https://doi.org/10.3390/app7100967>
- Tu, S., Jia, R., Jiang, B., Zhang, Y., & Zhang, J. (n.d.). *An Efficient One-pot Synthesis of Polyhydrobenzoacridine-1-one Derivatives under Microwave Irradiation without Catalyst*.

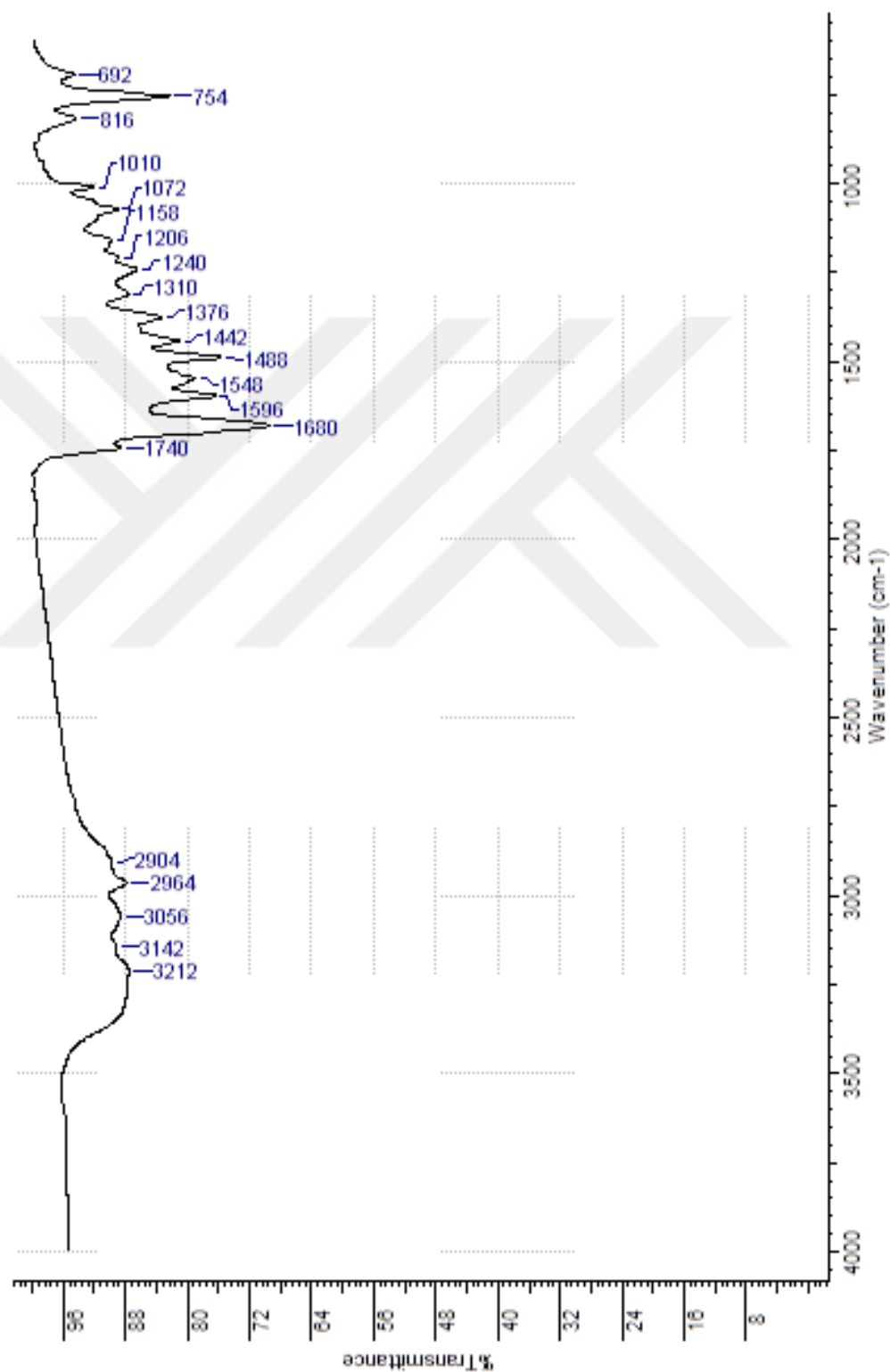
- Verma, C., Olasunkanmi, L. O., Obot, I. B., Ebenso, E. E., & Quraishi, M. A. (2016). 5-Arylpyrimido-[4,5-b]quinoline-diones as new and sustainable corrosion inhibitors for mild steel in 1 M HCl: A combined experimental and theoretical approach. *RSC Advances*, 6(19), 15639–15654. <https://doi.org/10.1039/c5ra27417f>
- Xia, K., Shen, G. Bin, & Zhu, X. Q. (2015). Thermodynamics of various F420 coenzyme models as sources of electrons, hydride ions, hydrogen atoms and protons in acetonitrile. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 13(22), 6255–6268. <https://doi.org/10.1039/c5ob00538h>
- Ziarani, G. M., Nasab, N. H., Rahimifard, M., Hajiashrafi, T., Badiei, A., & Soorki, A. A. (2017). IRANIAN JOURNAL OF CATALYSIS One-pot synthesis of tetrahydropyrimido[4,5-b]quinoline derivatives using sulfonic acid functionalized SBA-15 and their antimicrobial activities. In *Iranian Journal of Catalysis* (Vol. 7, Issue 1).

EKLER

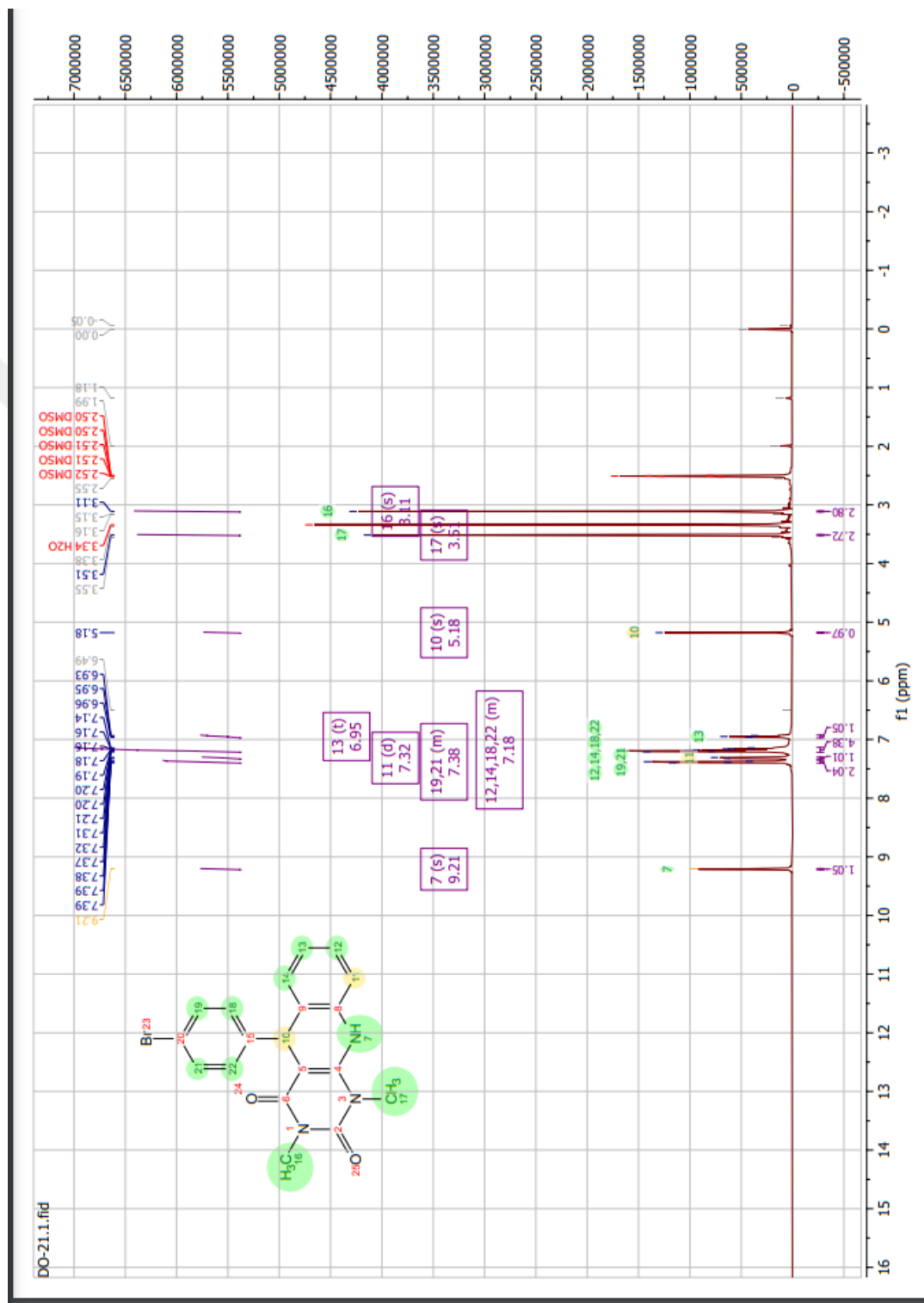
- EK 1 5-(4-bromofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion FT-IR Spektrumu
- EK 2 5-(4-bromofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion ¹H-NMR Spektrumu
- EK 3 5-(4-bromofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion ¹³C-NMR Spektrumu
- EK 4 5-(4-bromofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion GC-MS kromotogram
- EK 5 5-(4-klorfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion FT-IR Spektrumu
- EK 6 5-(4-klorfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion ¹H-NMR Spektrumu
- EK 7 5-(4-klorfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion GC-MS kromotogramı
- EK 8 5-(4-florfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion FT-IR Spektrumu
- EK 9 5-(4-florfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion ¹H-NMR Spektrumu
- EK 10 5-(4-florfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion ¹³C-NMR Spektrumu
- EK 11 5-(4-florfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion GC-MS kromogramı
- EK 12 5-(4-nitrofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion FT-IR Spektrumu
- EK 13 5-(4-nitrofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion ¹H-NMR Spektrumu
- EK 14 5-(4-nitrofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion GC-MS kromotogramı
- EK 15 5-(4-bromfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion FT-IR Spektrumu

- EK 16 5-(4-bromfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion ¹H-NMR Spektrumu
- EK 17 5-(4-bromfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion GC-MS kromotogramı
- EK 18 5-(4-klorfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion FT-IR Spektrumu
- EK 19 5-(4-klorfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion ¹H-NMR Spektrumu
- EK 20 5-(4-klorfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion GC-MS kromotogramı
- EK 21 5-(4-florfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion FT-IR Spektrumu
- EK 22 5-(4-florfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion ¹H-NMR Spektrumu
- EK 23 5-(4-florfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion FT-IR Spektrumu
- EK 24 5-(4-nitrofenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion FT-IR Spektrumu
- EK 25 5-(4-nitrofenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion ¹H-NMR Spektrumu
- EK 26 5-(4-nitrofenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion GC-MS kromogoramu
- EK 27 5-(4-metoksifenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion FT-IR Spektrumu
- EK 28 5-(4-metoksifenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion ¹H-NMR Spektrumu
- EK 29 5-(4-metoksifenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4(1H,3H)-dion GC-MS kromotogramı

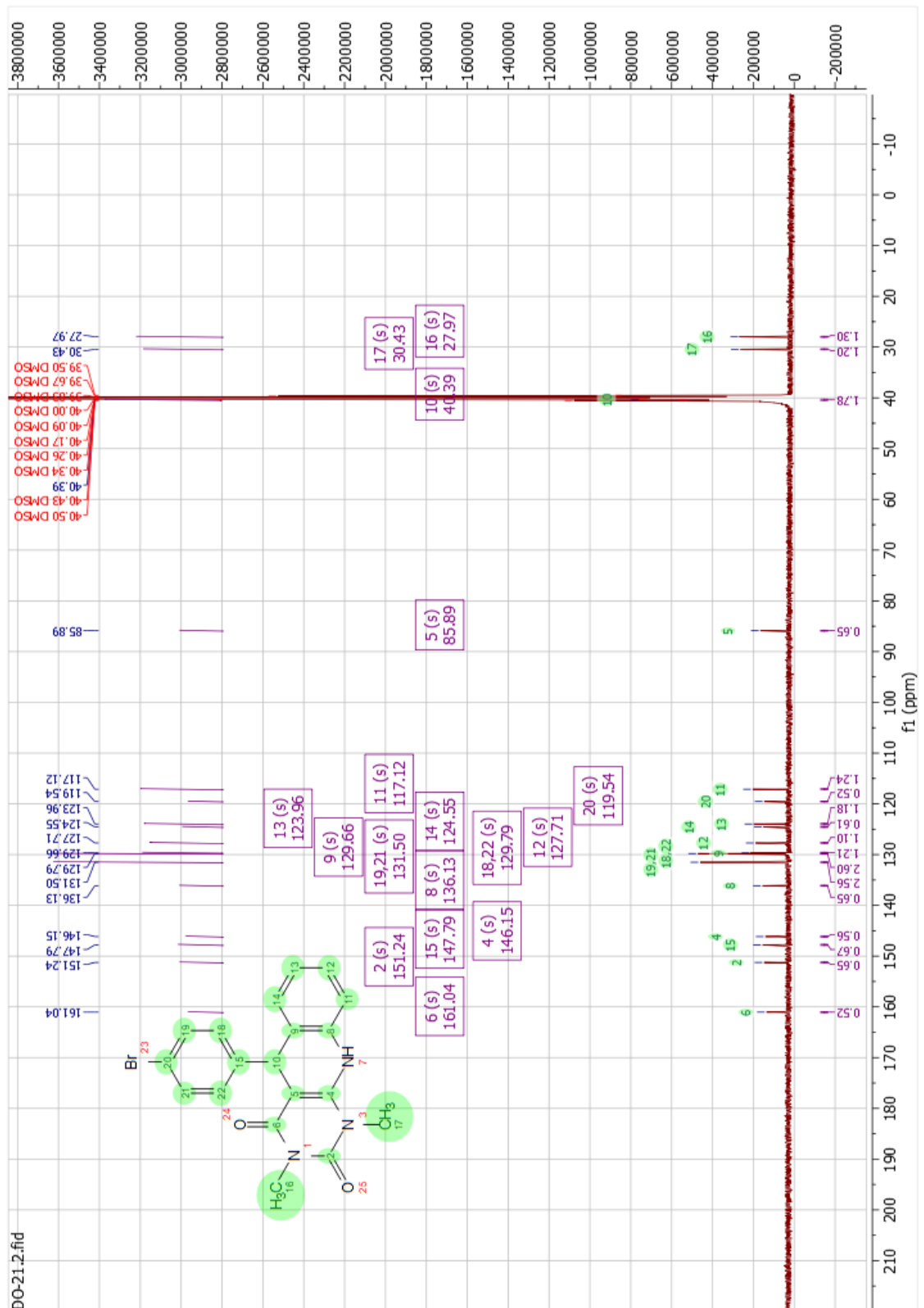
**EK 1 5-(4-bromofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin- 2,4
(1H,3H)-dion (18) FT-IR Spektrumu**



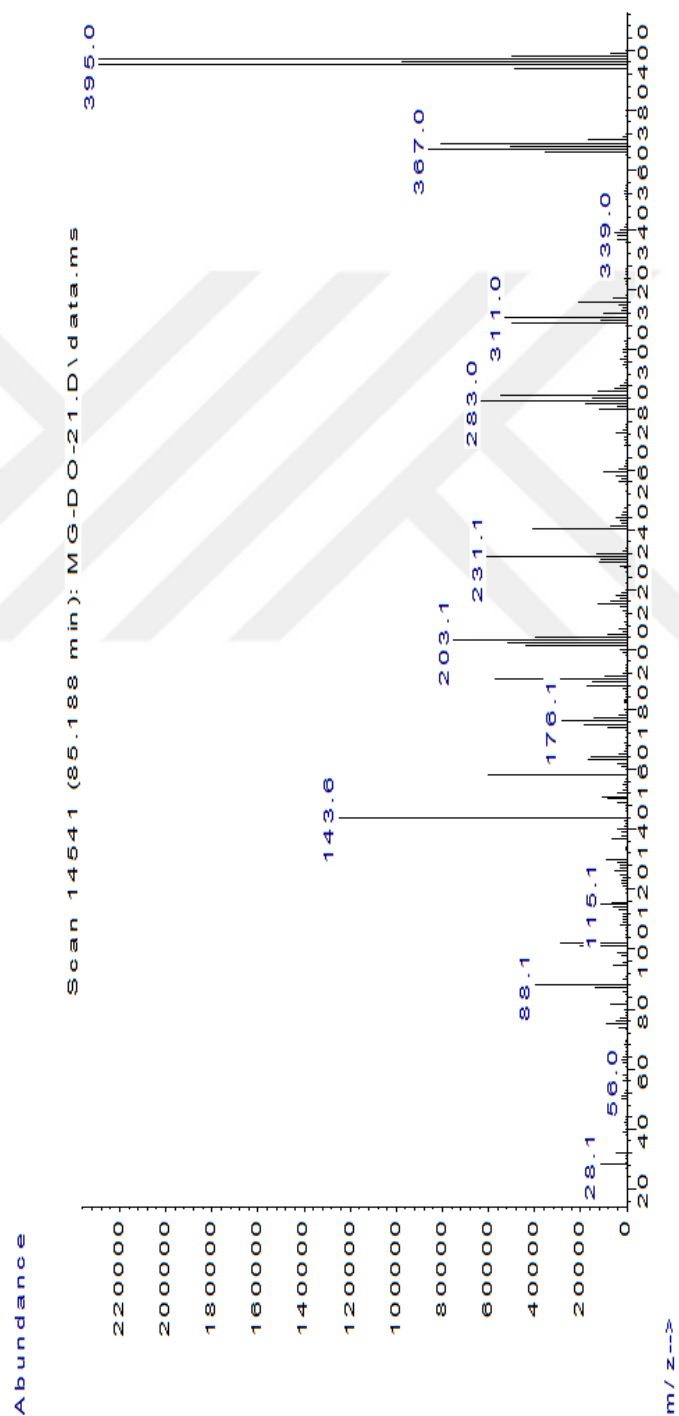
EK 2 5-(4-bromofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
1H,3H)-dion (18) ¹HNMR Spektrumu



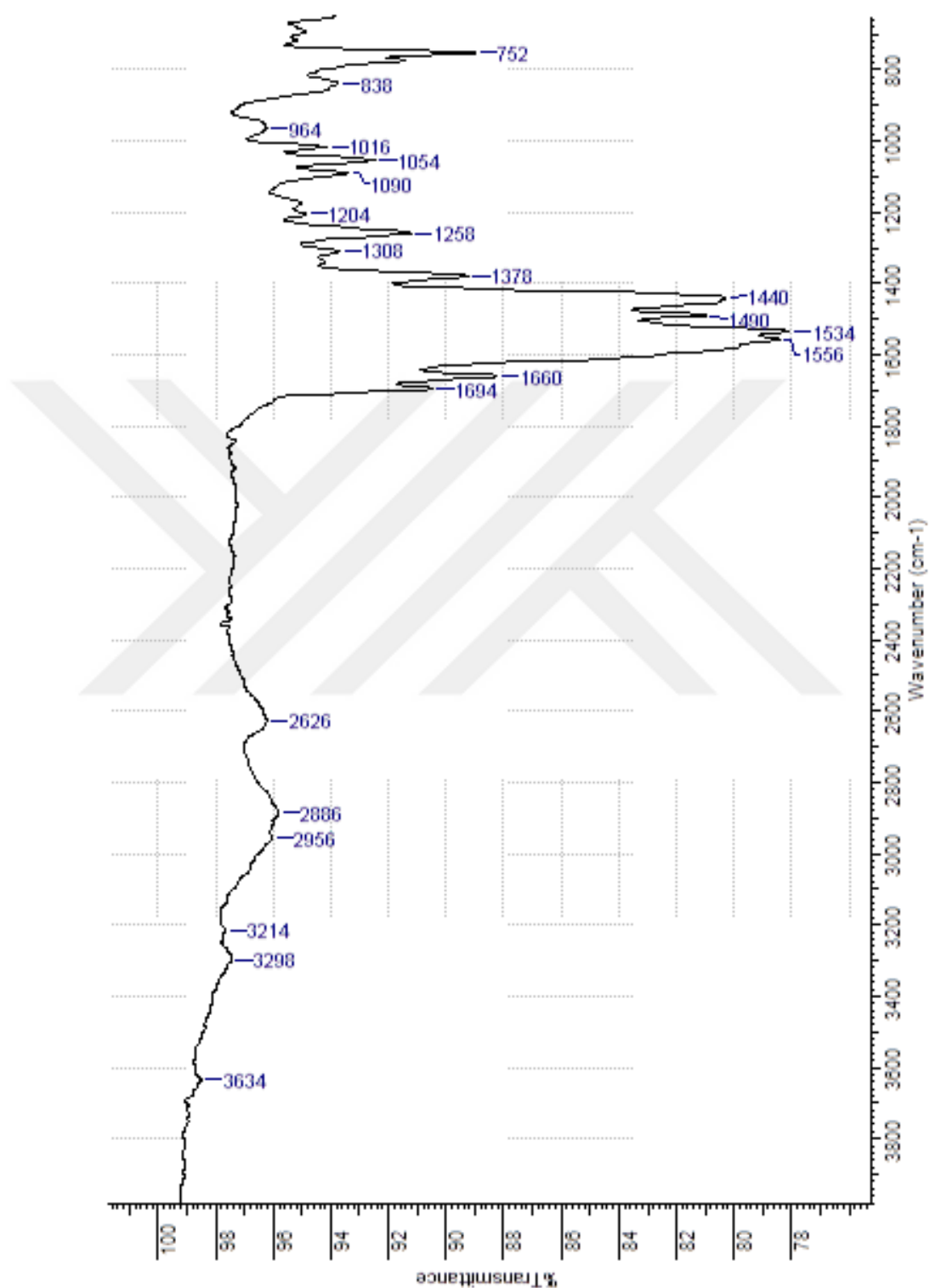
EK 3 5-(4-bromofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (18) ^{13}C -NMR Spektrumu



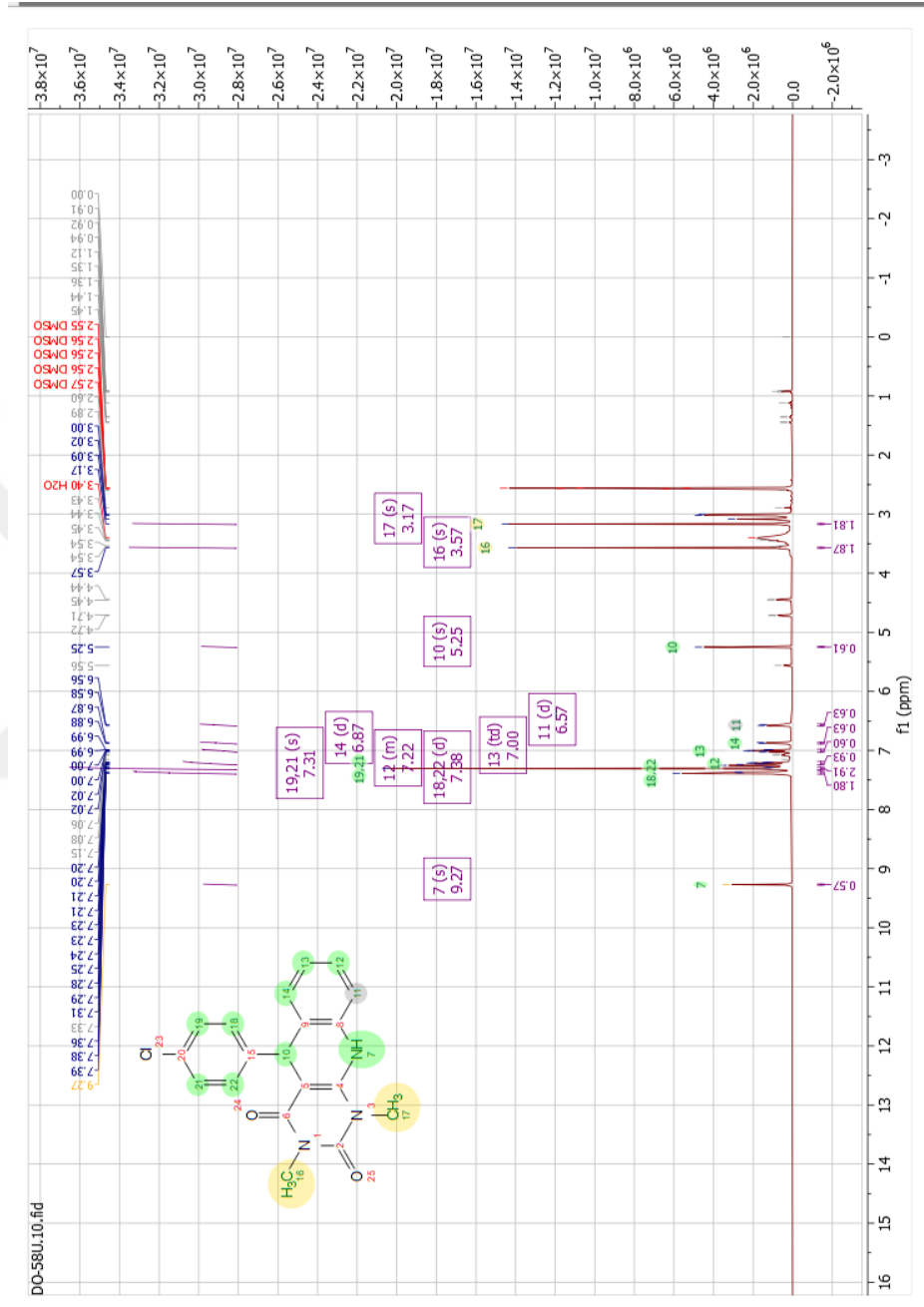
**EK 4 5-(4-bromofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (18) GC-MS kromotogram**



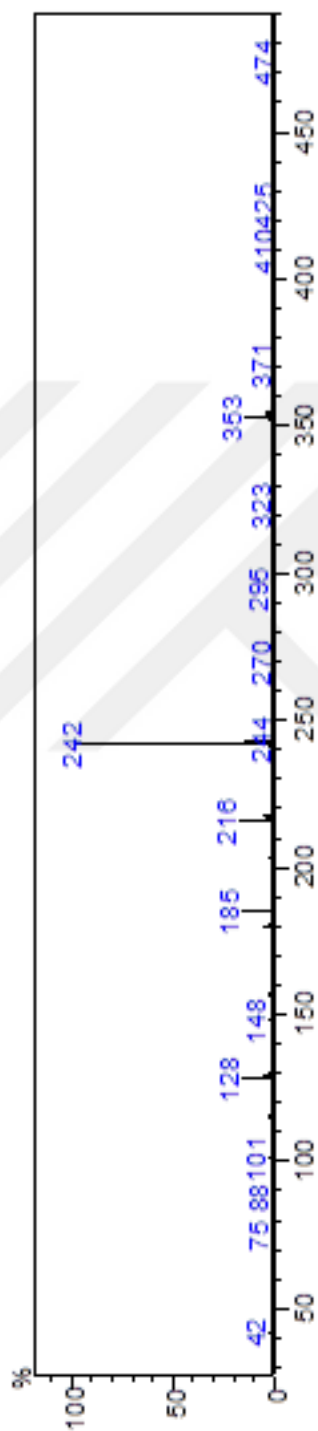
**EK 5 5-(4-klorfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin- 2,4
(1H,3H)-dion (19) FT-IR Spektrumu**



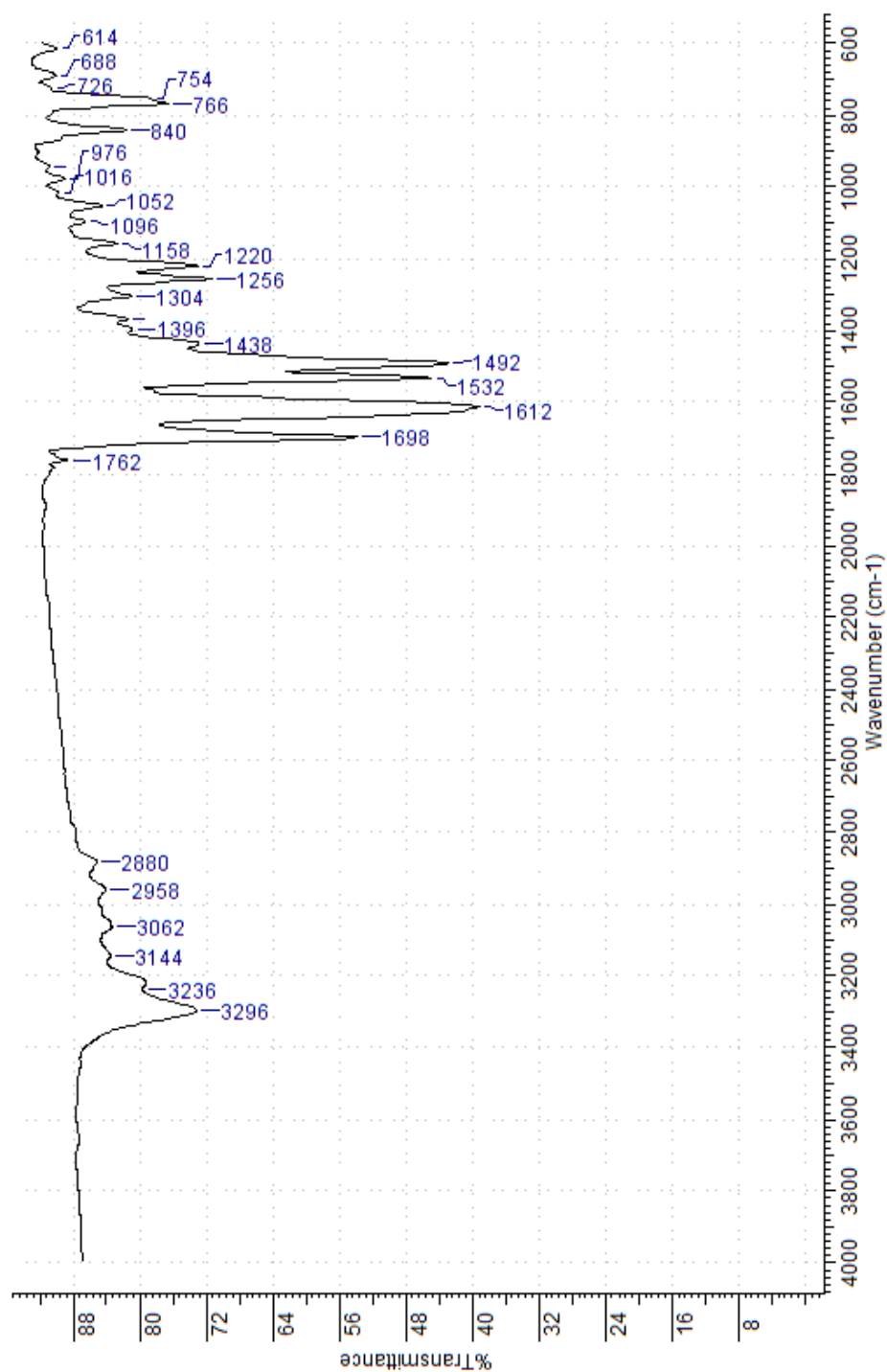
**EK 6 5-(4-klorfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (19) ¹H-NMR Spektrumu**



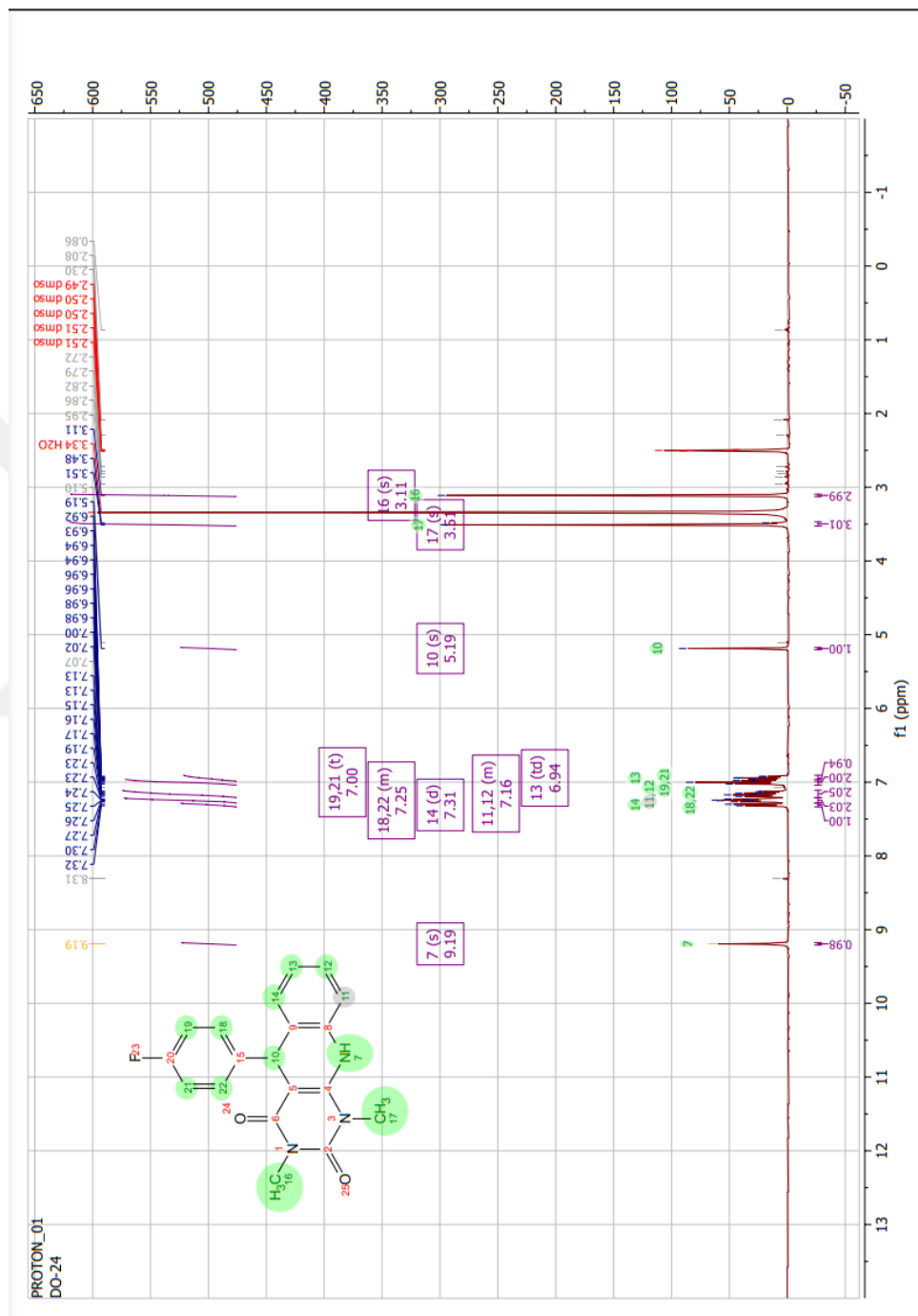
**EK 7 5-(4-klorfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (19) GC-MS kromotogramı**



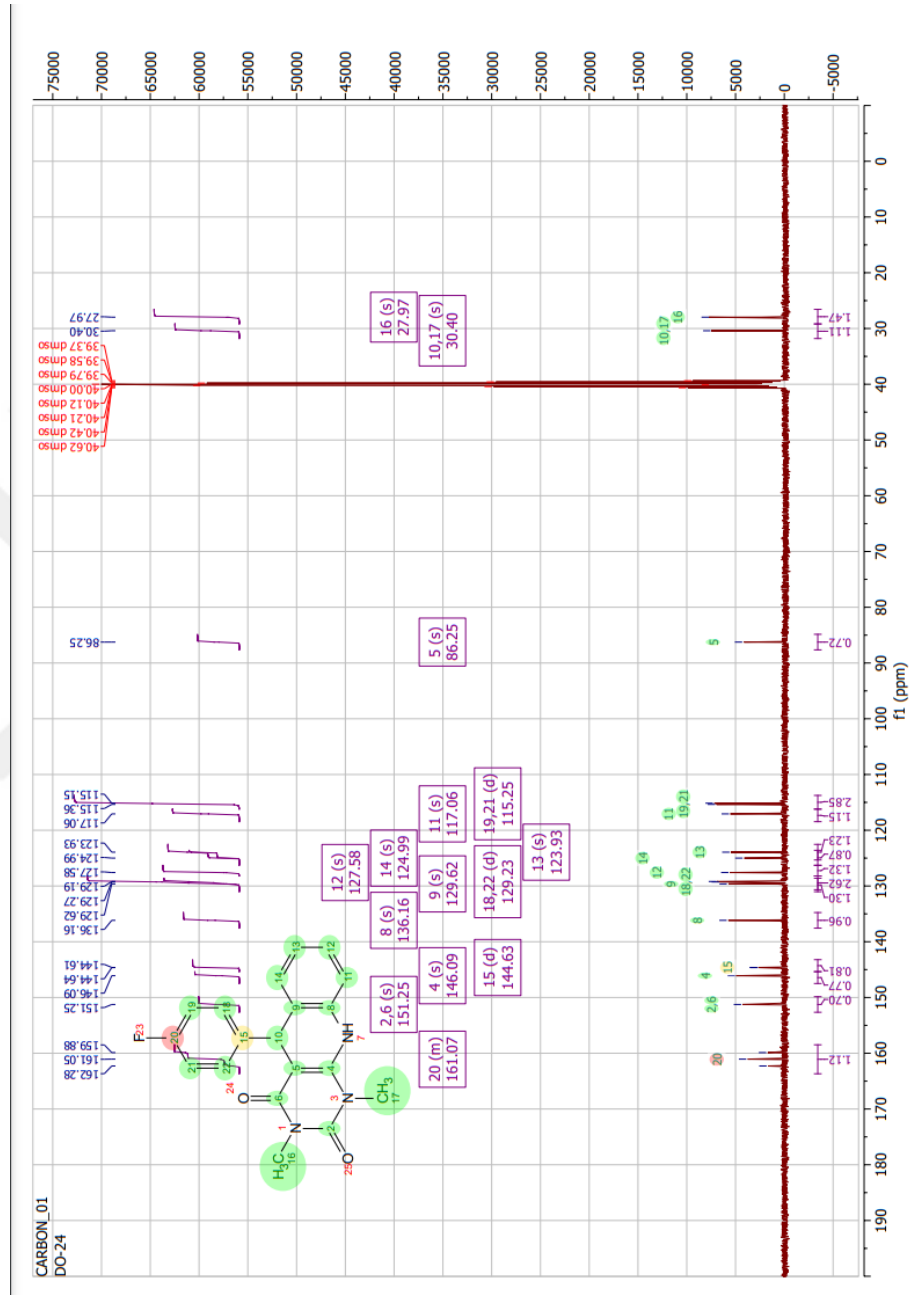
**EK 8 5-(4-florfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (20) FT-IR Spektrumu**



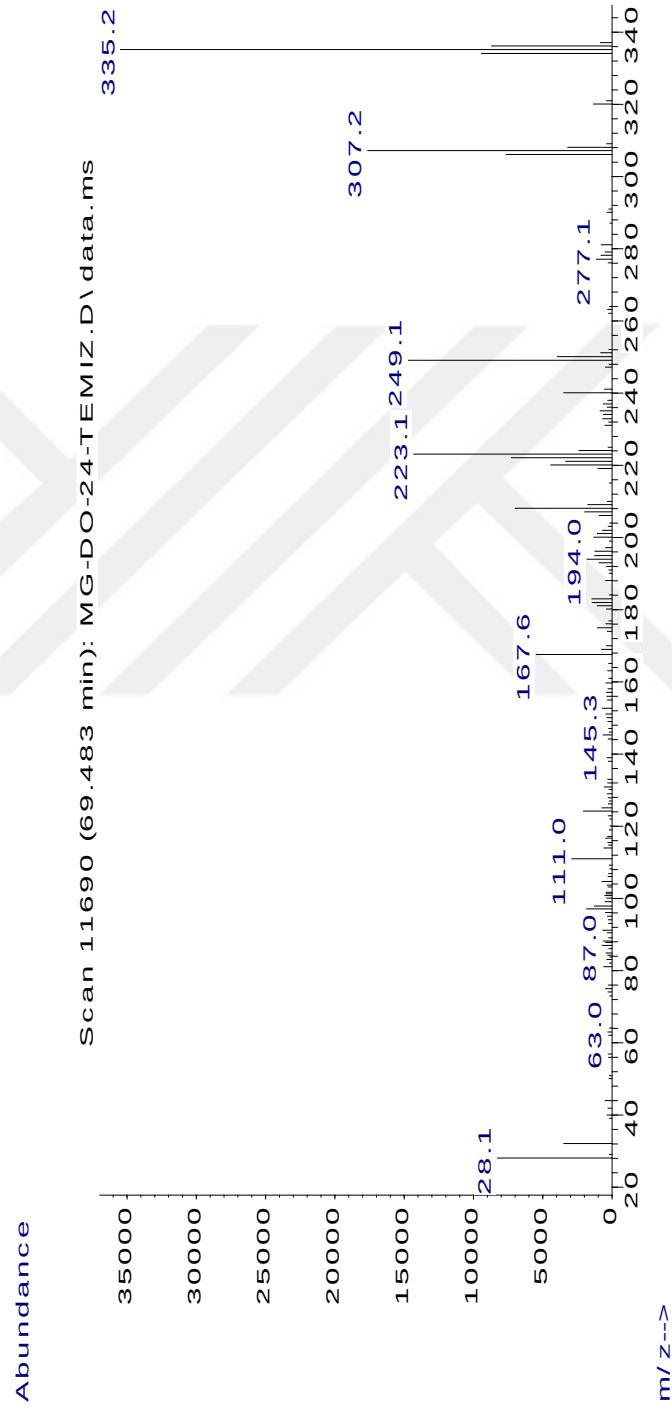
**EK 9 5-(4-florfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (20) ¹H-NMR Spektrumu**



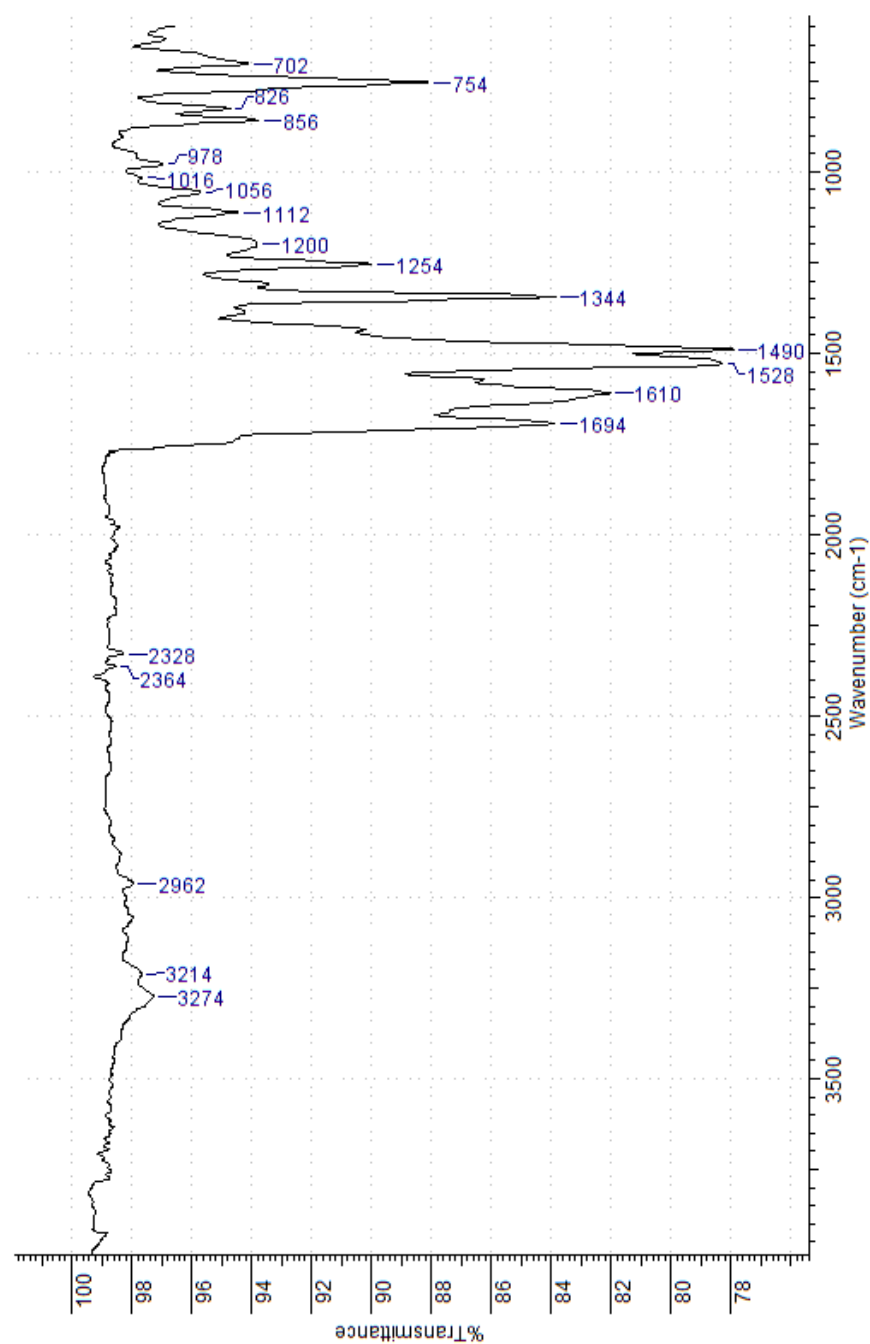
**EK 10 5-(4-florfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (20) ¹³C-NMR Spektrumu**



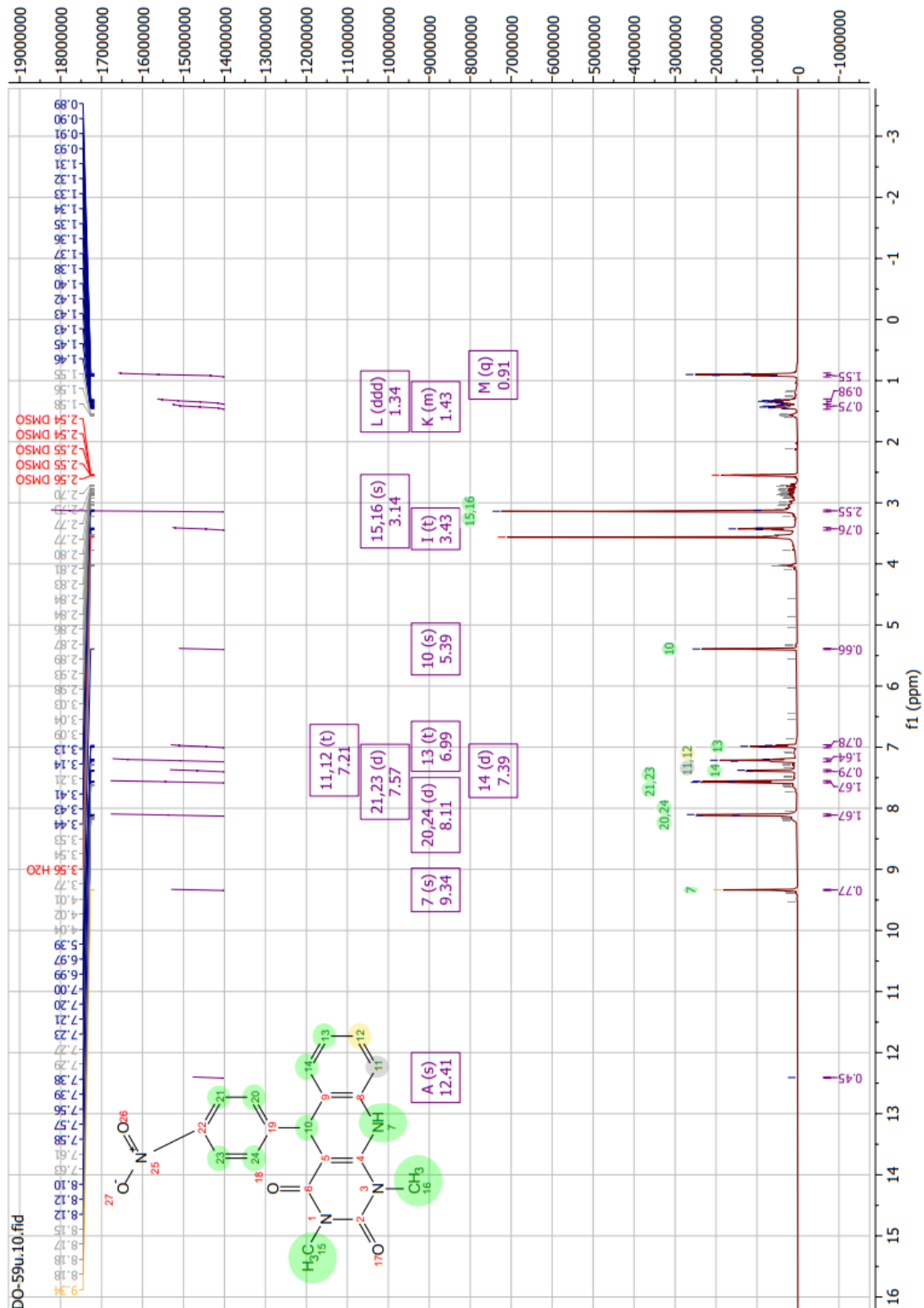
EK 11 5-(4-florfenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (20) GC-MS kromogramı



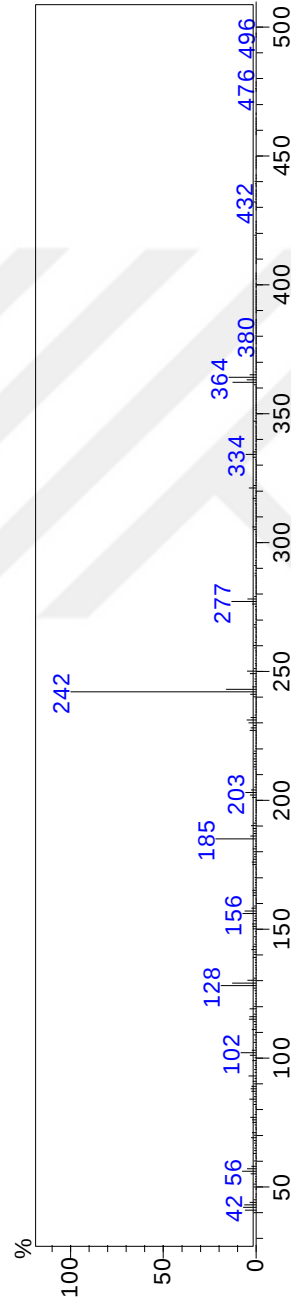
**EK 12 5-(4-nitrofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (21) FT-IR Spektrumu**



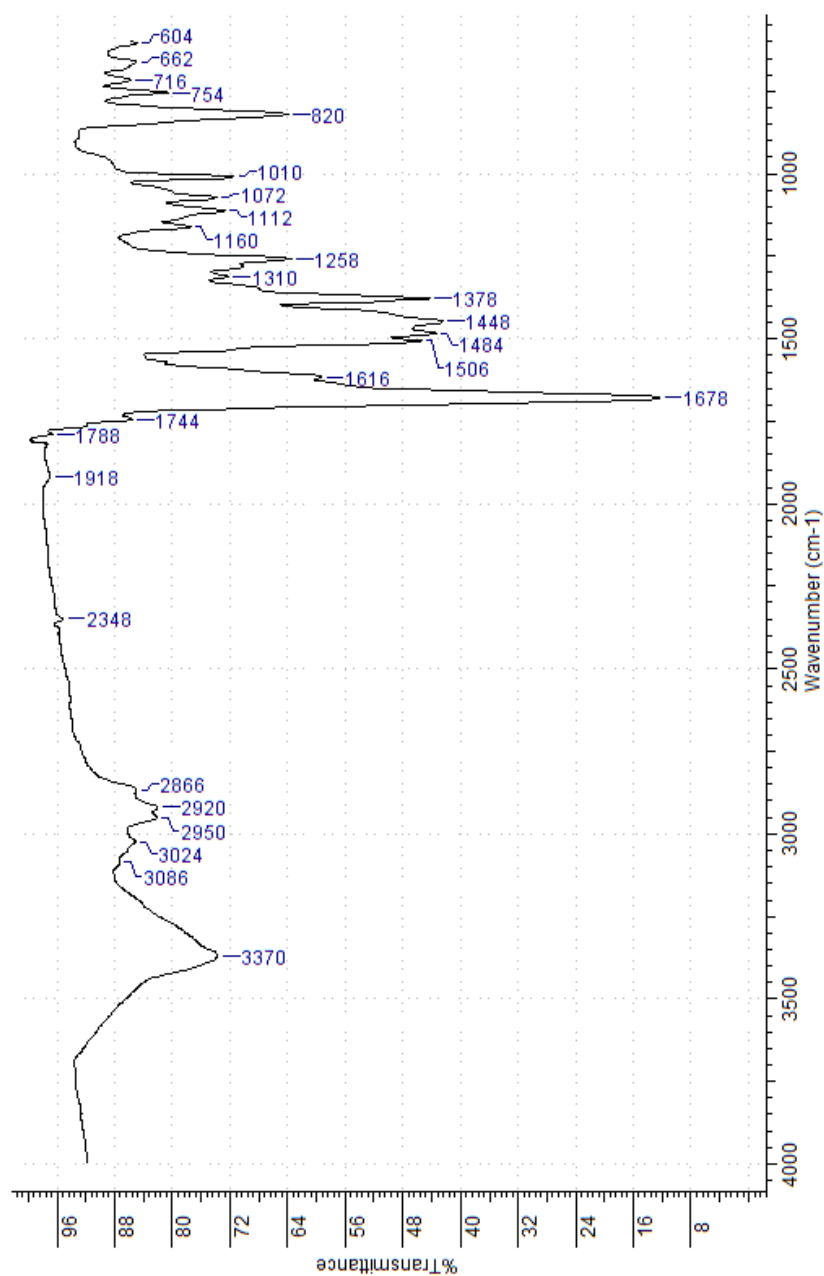
EK 13 5-(4-nitrofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (21) ¹H-NMR Spektrumu



**EK 14 5-(4-nitrofenil)-1,3-dimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (21) GC-MS kromotogramı**



**EK 15 5-(4-bromfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (24) FT-IR Spektrumu**



¹H NMR Spectrum (DMSO-d₆)

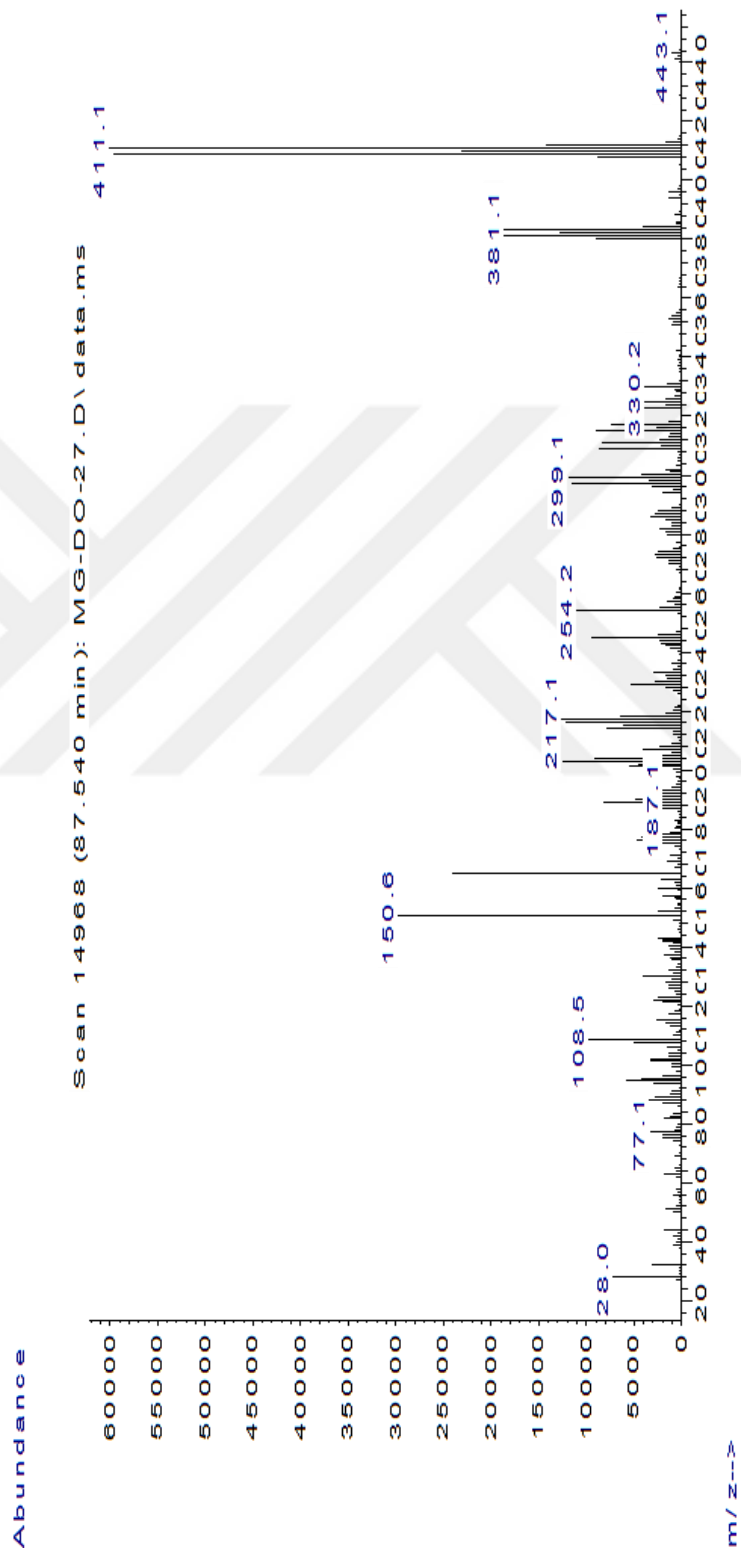
Chemical Structure: 2-bromo-4-methyl-6-(2-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl)pyrimidine. The structure is shown with atom numbering 1-26.

Peak Data:

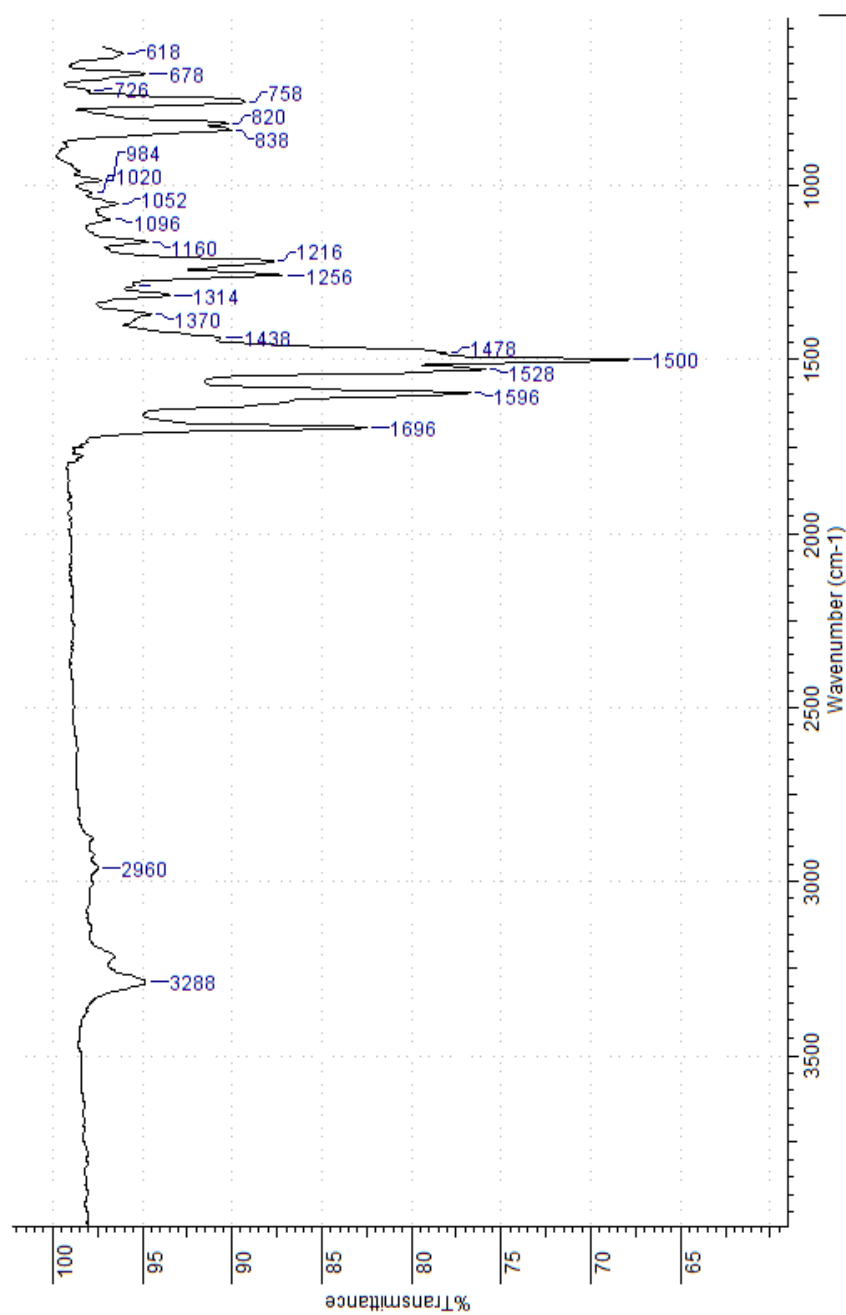
Chemical Shift (ppm)	Integration	Assignment
0.93	0.93	7H (aromatic)
3.21	3.21	3H (CH ₃ 25)
3.34	3.34	3H (CH ₃ 26)
7.04	7.04	12,14,18,22
7.28	7.28	11,19,21
9.19	9.19	7H (aromatic)
5.18	5.18	10H (aromatic)
2.74	2.74	26H (CH ₃ 24)
2.96	2.96	25H (CH ₃ 25)
2.85	2.85	24H (CH ₃ 26)

Solvent Peaks: DMSO (2.50 ppm), H₂O (3.39 ppm).

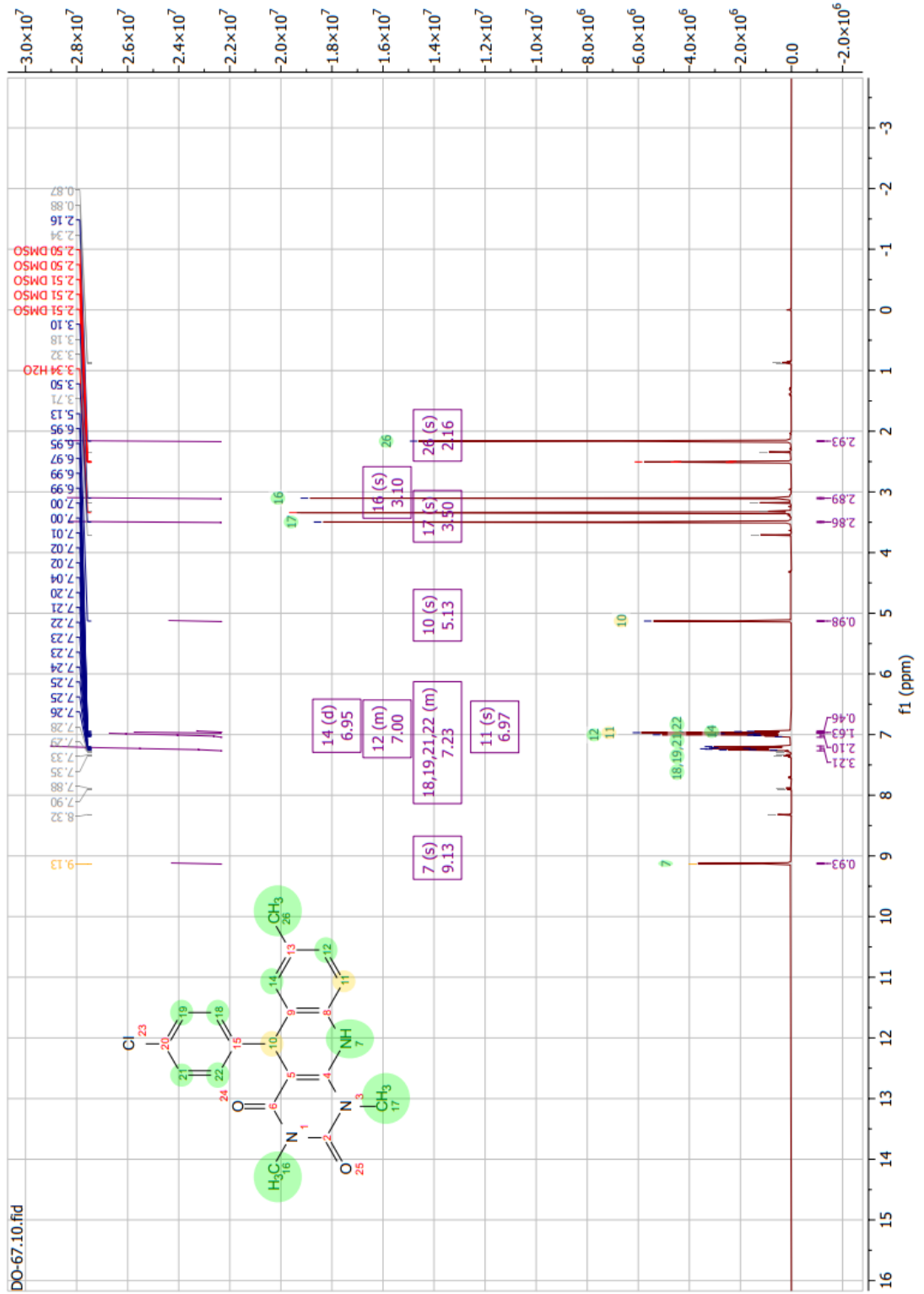
EK 17 5-(4-bromfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (24) GC-MS kromotogramı



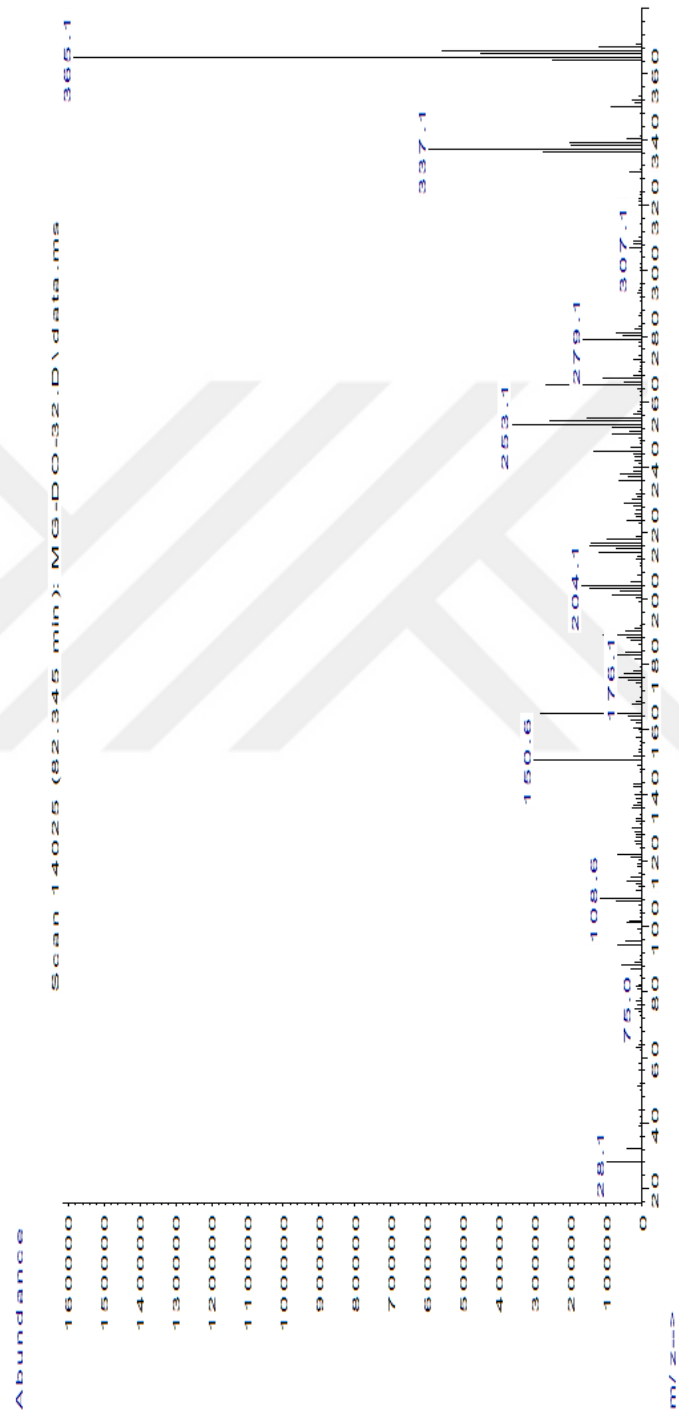
**EK 18 5-(4-klorfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (25) FT-IR Spektrumu**



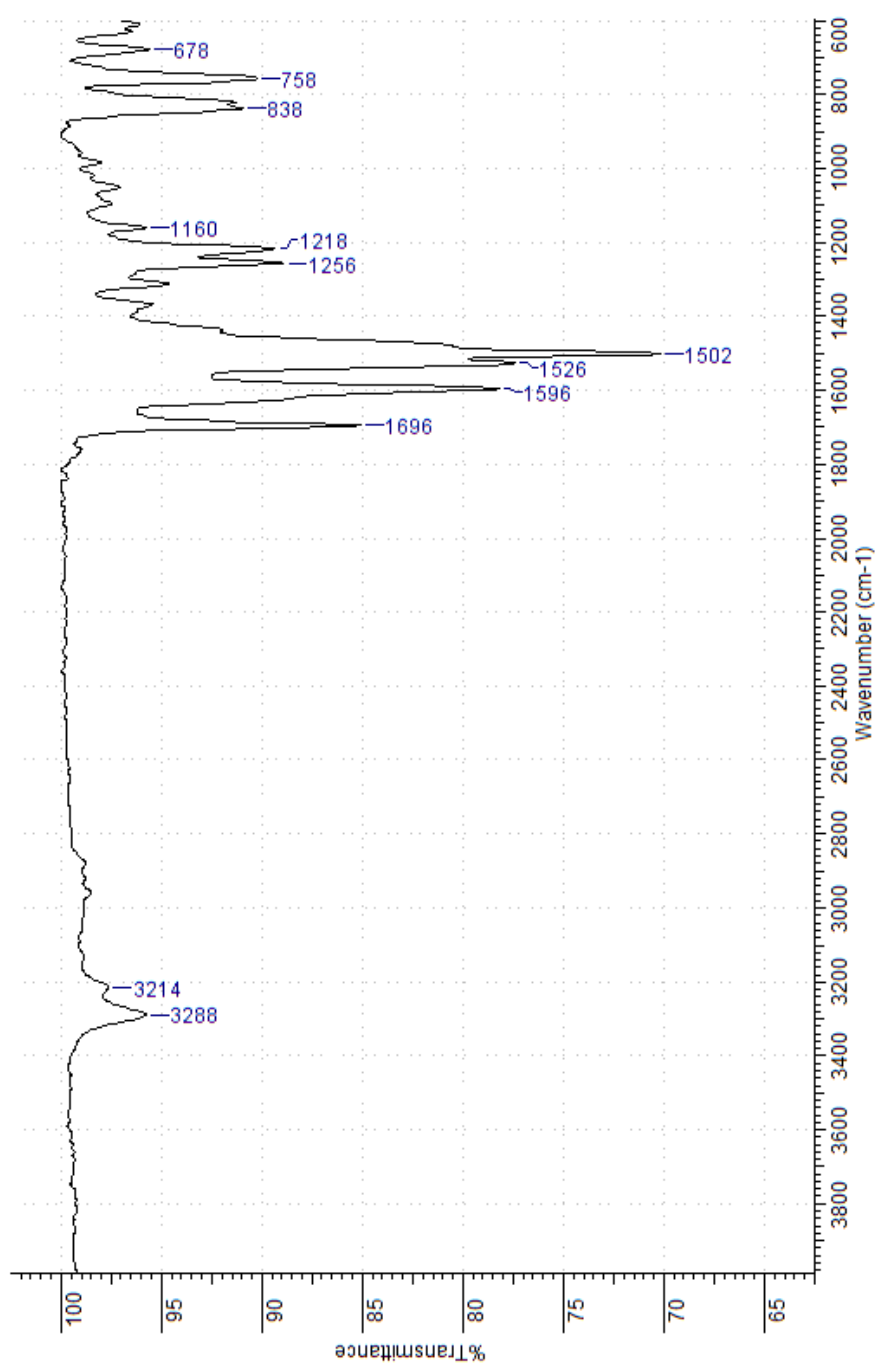
**EK 19 5-(4-klorfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (25) 1H-NMR Spektrumu**



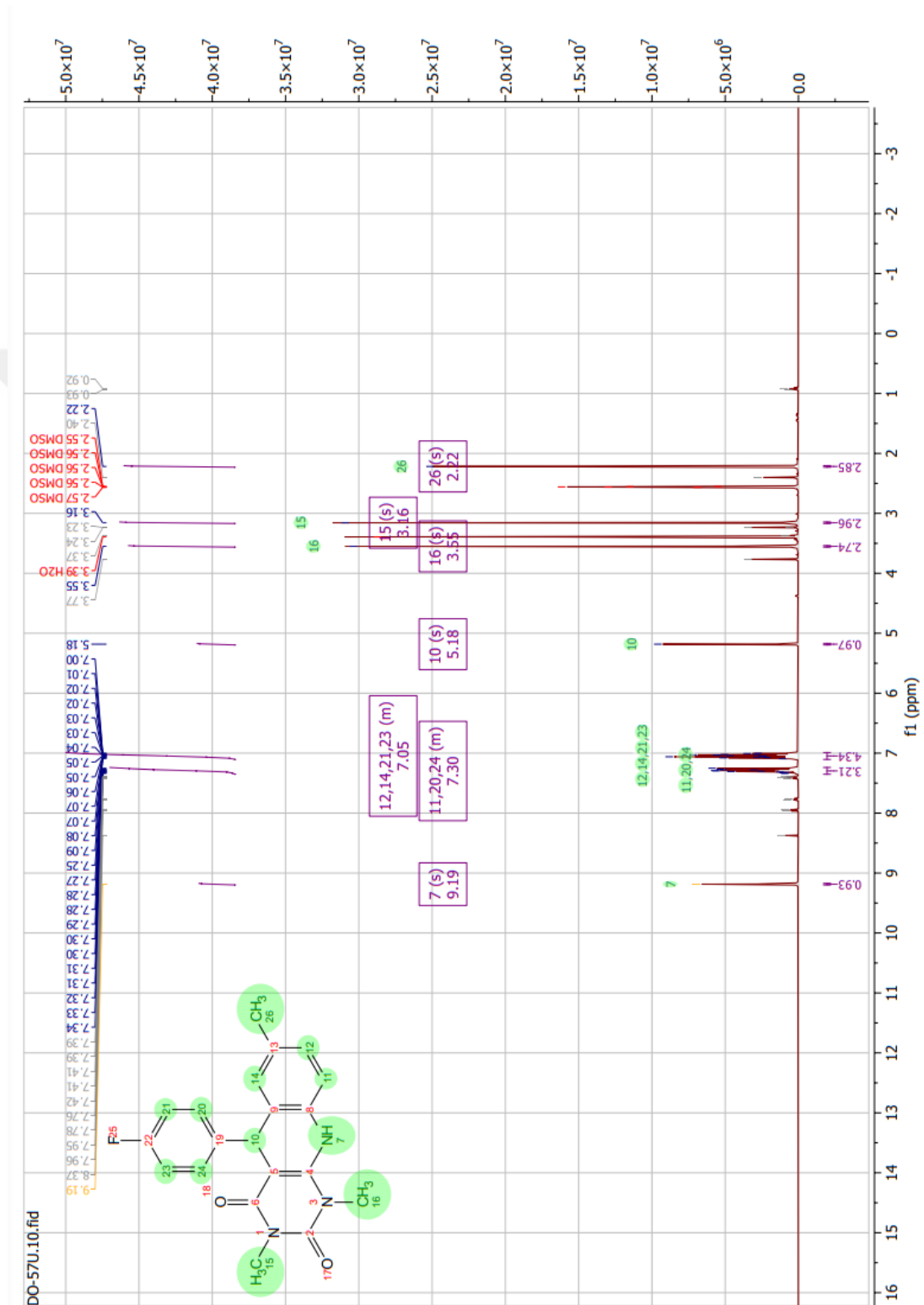
**EK 20 5-(4-klorfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (25) GC-MS kromotogramı**



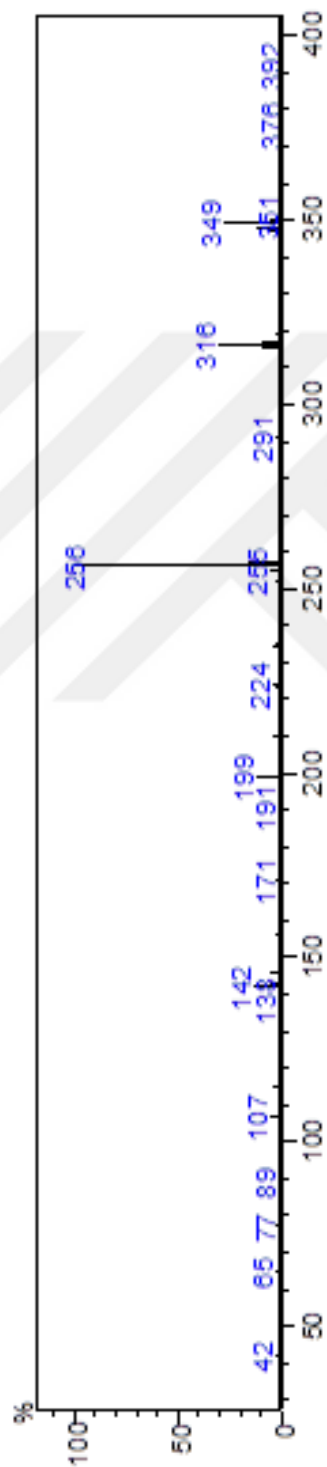
**EK 21 5-(4-florfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (26) FT-IR Spektrumu**



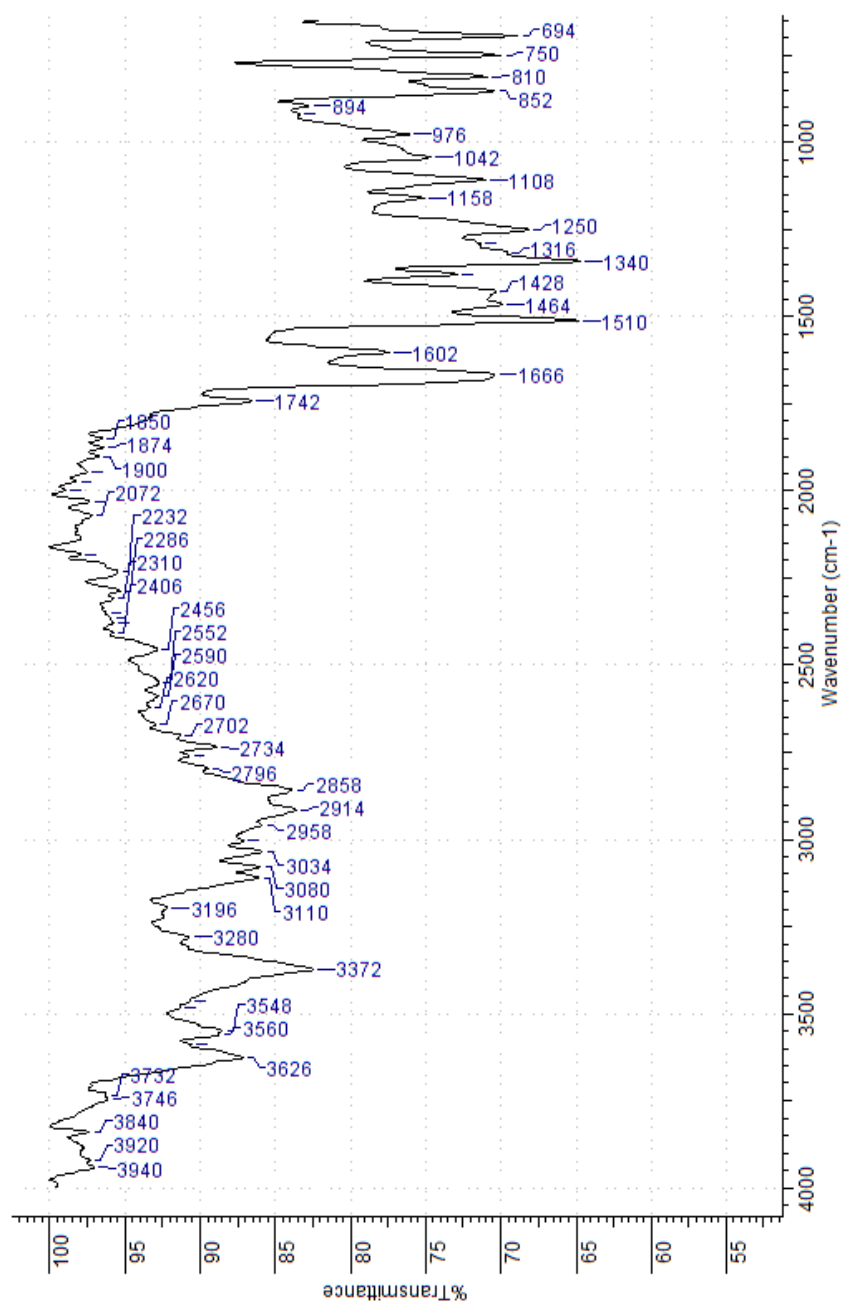
EK 22 5-(4-florfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (26) 1H-NMR Spektrumu



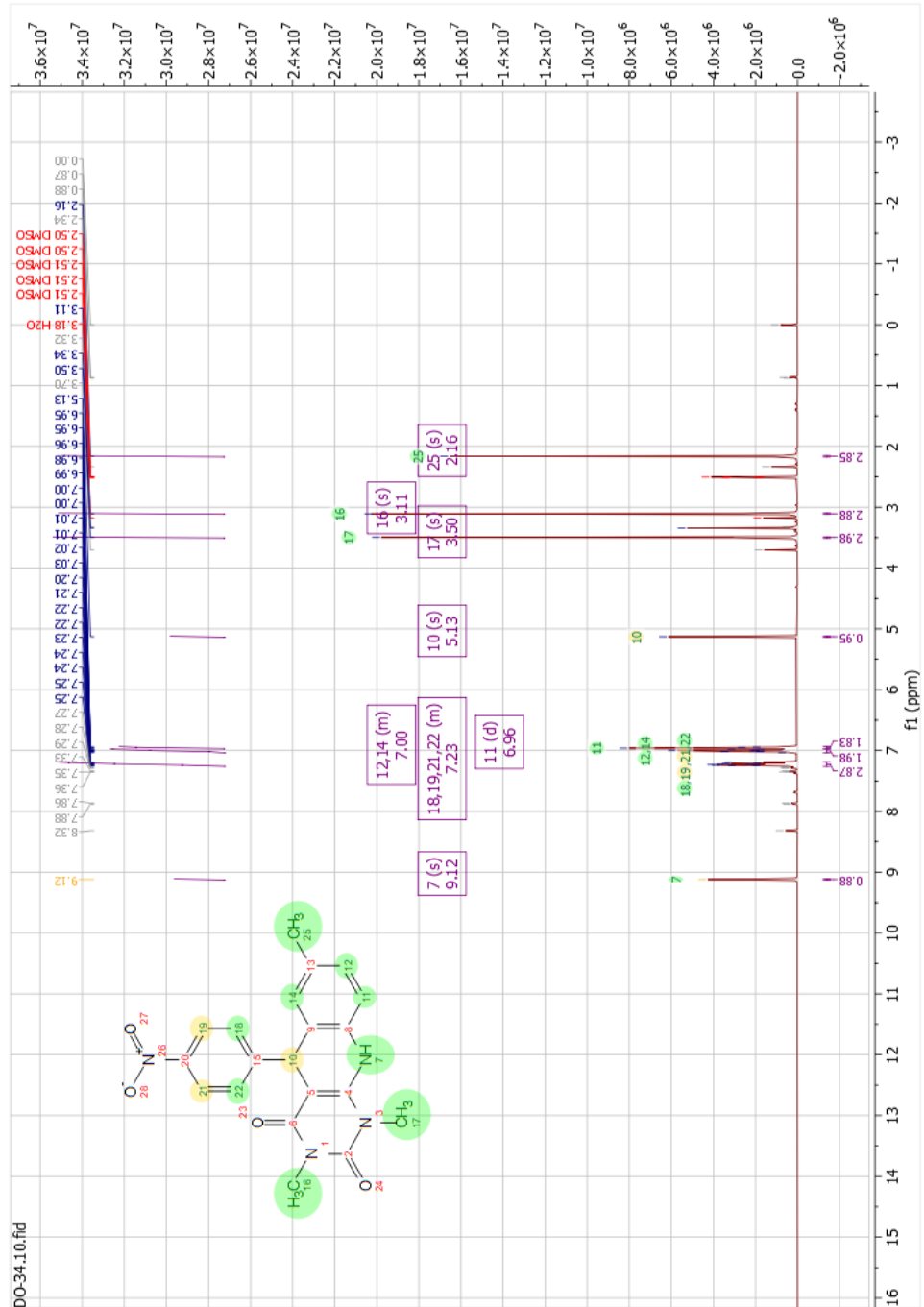
**EK 23 5-(4-florfenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (26) FT-IR Spektrumu**



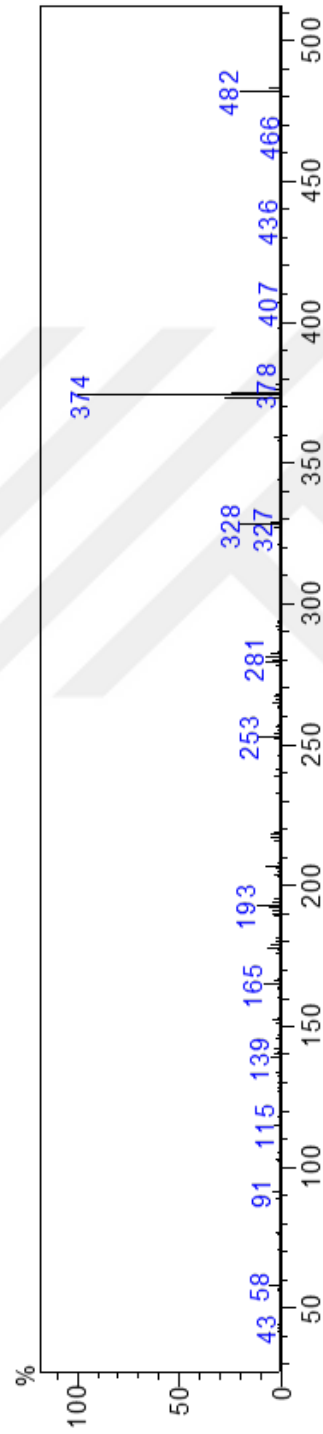
**EK 24 5-(4-nitrofenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (27) FT-IR Spektrumu**



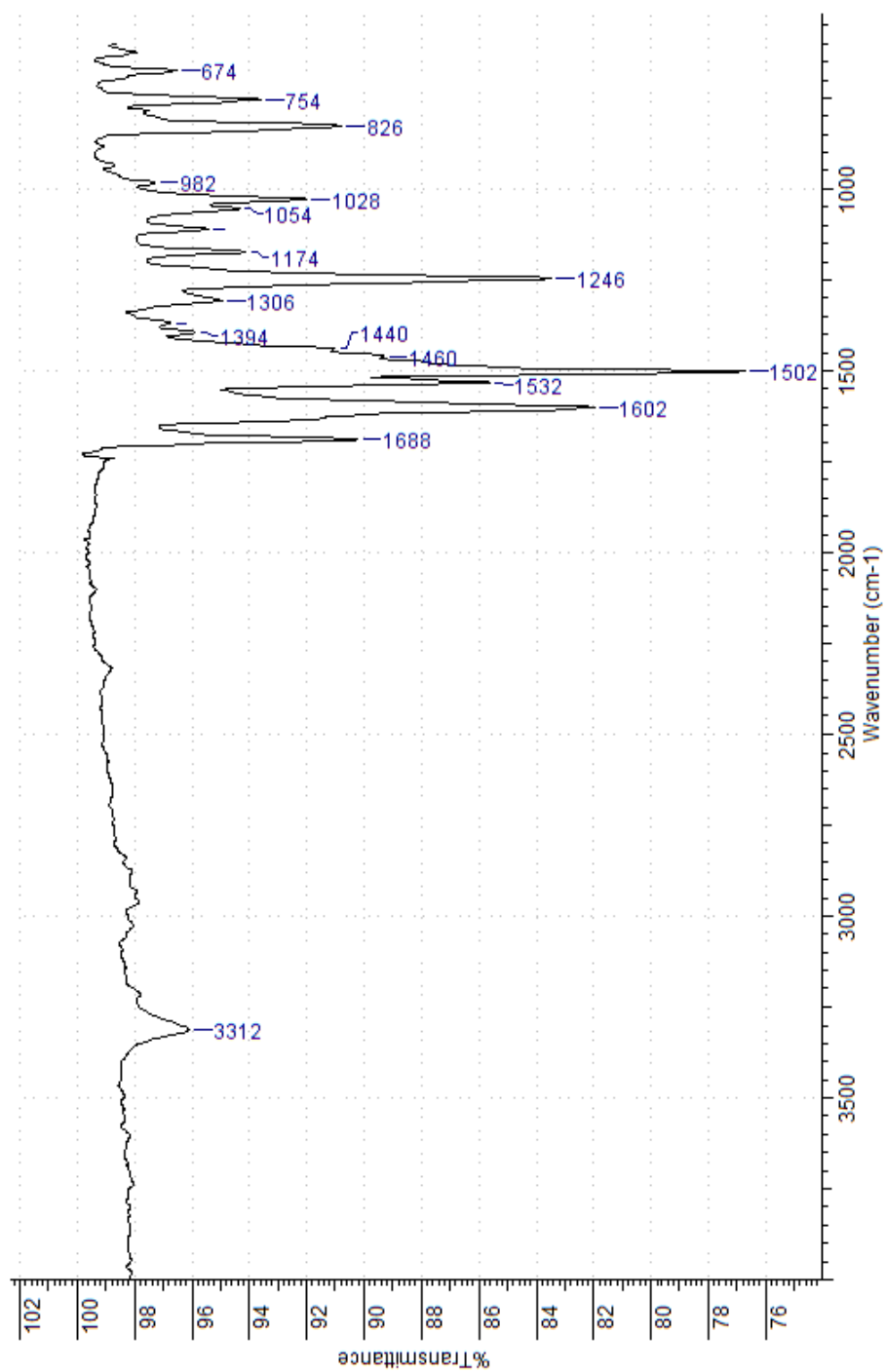
**EK 25 5-(4-nitrofenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (27) 1H-NMR Spektrumu**



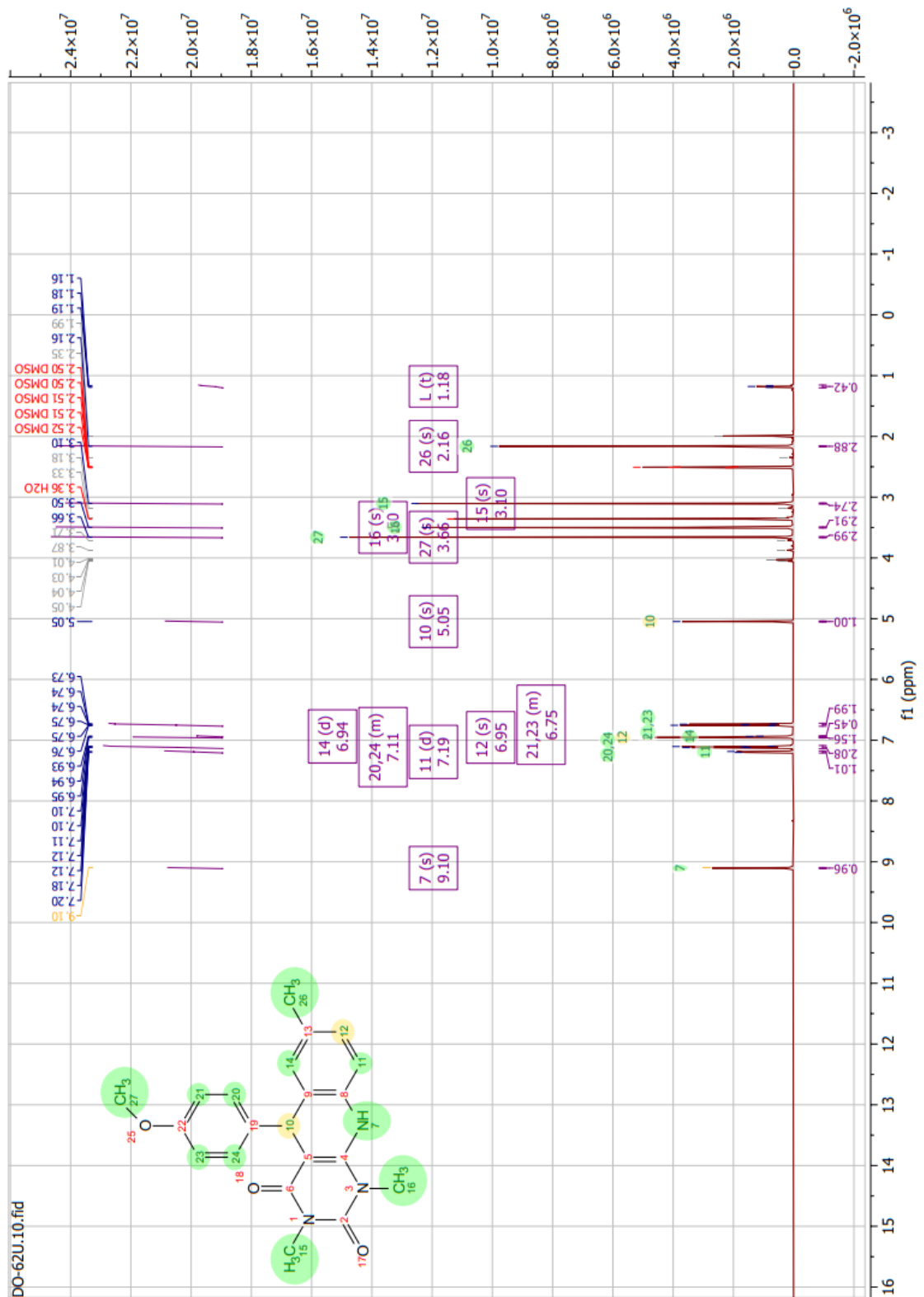
**EK 26 5-(4-nitrofenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (27) GC-MS kromogoramu**



**EK 27 5-(4-metoksifenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (29) FT-IR Spektrumu**



**EK 28 5-(4-metoksifenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (29) 1H-NMR Spektrumu**



**EK 29 5-(4-metoksifenil)-1,3,7-trimetil-5,10-dihidropirimido[4,5-b]kinolin-2,4
(1H,3H)-dion (29) GC-MS kromotogramı**

