



YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kinolinil Subs. Bar. ve Tıy. Asid Tür. Sent.

Yüksek Lisans Tezi

ALPER AKINCI

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
KÜTÜPHANE VE DOKÜMANTASYON
DAİRE BAŞKANLIĞI

Yer No (DDC): R 361-444

Kayıt No : 2961
Geldiği Yer : Fen Bilim Inst.
Tarih : 27.03.06
Fiyat : 7.55
Fatura No : -
Ayniyat No : 1/2
Ek :



YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

XI-959

KİNOLİNİL SUBSTİTUE
BARBİTÜRİK VE TİYOBARBİTÜRİK ASİD
TÜREVLERİNİN SENTEZİ

444

Kimyager Alper AKINCI

F.B.E Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında
Hazırlanan

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Şeniz KABAN (Y.T.Ü.)

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU (İ.Ü.)

Prof. Dr. Huriye Kuzu (Y.T.Ü.)

İSTANBUL, 2005

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTIMA LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
AÇIKLAMALAR LİSTESİ.....	viii
ÖNSÖZ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. BARBİTÜRİK ASİD	2
2.1 Genel Bilgi.....	2
2.2 Adlandırma.....	2
2.3 Genel Sentez Yöntemi.....	4
2.4 Özellikleri.....	6
2.4.1 Fiziksel Özellikleri	6
2.4.2 Tautomerlik (Keto-Enol Tautomerliği).....	7
2.4.3 Rezonans Yapısı	8
2.5 Reaksiyonları.....	9
2.5.1 Halojenlendirme	11
2.5.2 Açillendirme, Alkillendirme ve Dealkillendirme.....	11
2.5.3 Yükseltgeme.....	13
2.5.4 Kenetlenme.....	14
2.5.5 Karbonil Bileşikleri ile Reaksiyonları	14
2.5.5.1 Barbitürik Asidlerin 5-iliden Türevleri	15
2.5.5.2 5,5'-İlidenbisbarbitürik Asid Türevleri.....	18
2.5.5.3 İntramoleküler Halkalanma	19
2.5.5.4 Üç Bileşenli Kondenzasyonlar	20
2.5.6 Hidroliz ve Dehidrasyon.....	22
2.6 Bazı Önemli Türevleri.....	23
2.6.1 Veronal	23
2.6.2 Luminal.....	24
2.6.3 Diğer Türevleri	25
2.7 Son Yıllarda Gerçekleştirilen Çalışmalar	27
3. KNOEVENAGEL REAKSİYONU	33
3.1 Genel Bilgi.....	33
3.2 Tarihçe.....	34
3.3 Knoevenagel Reaksiyonu.....	36
3.4 Mekanizma ve Örnekler	37

4.	DENEYSSEL ÇALIŞMALARDA KULLANILAN YÜKSELTGENLER.....	46
4.1	SELENYUM DİOKSİD	46
4.1.1	Genel Bilgi.....	46
4.1.2	Selenyum Dioksidin Özellikleri	48
4.1.3	Selenyum Dioksid Yükseltgenmelerine Etkiyen Faktörler	48
4.1.3.1	Çözücüler.....	49
4.1.3.2	Sıcaklık, reaksiyon süresi ve diğer değişkenler.....	49
5.	MATERYAL.....	50
5.1	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler	50
5.2	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	51
5.3	Kullanılan Barbitürik Asid Türevlerinin Özellikleri ve Spektroskopik Analiz Verileri.....	52
5.3.1	1,3-Dimetil-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-pirimidintrion (Fluka 39565)	52
5.3.1.1	Özellikleri (Fluka, 2002)	52
5.3.1.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	52
5.3.2	1,3-Dietil-2-tiyobarbitürik Asid %99 (Acros 17174).....	56
5.3.2.1	Özellikleri (Acros, 2001).....	56
5.3.2.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	56
6.	DENEYSSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER VE BULGULAR.....	59
6.1	Genel Bilgi.....	59
6.2	Hetaril Substitue Karboksaldehidlerin Hazırlanması ve Özellikleri	60
6.2.1	Kinolin-4-karboksaldehid (Bileşik 1).....	60
6.2.1.1	Özellikleri	60
6.2.1.2	Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri	61
6.2.2	Kinolin-2-karboksaldehid (Bileşik 2).....	65
6.2.2.1	Özellikleri	65
6.2.2.2	Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri	66
6.2.3	6-Metilkinolin-2-karboksaldehid (Bileşik 3).....	70
6.2.3.1	Özellikleri	70
6.2.3.2	Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri	71
6.2.4	4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin hazırlanması (Bileşik 4).....	75
6.2.4.1	Özellikleri	76
6.2.4.2	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri	77
6.3	Hetaril Substitue 1,3-Dimetilbarbitürik Asidlerin Sentezi	81
6.3.1	1,3-Dimetil-5-(kinolin-4-ilmetlen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (Bileşik 5). 82	
6.3.1.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri	83
6.3.2	1,3-Dimetil-5-(kinolin-2-ilmetlen)pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (Bileşik 6). 89	
6.3.2.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri	90
6.3.3	1,3-Dimetil-5-[(6-metilkinolin-2-il)metilen]pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (Bileşik 7)	95
6.3.3.1	Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri	96
6.3.4	1,3-Dimetil-5-[(4,6-dimetilkinolin-2-il)metilen]pirimidin-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-trion (Bileşik 8)	102
6.3.4.1	Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri	103
6.4	Hetaril Substitue 1,3-Dietil-2-tiyobarbitürik Asidlerin Sentezi	109
6.4.1	1,3-Dietil-5-(kinolin-4-ilmetlen)-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6(1 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-dion (Bileşik 9)	110

6.4.1.1	Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri	111
6.4.2	1,3-Dietil-5-(kinolin-2-ilmetlen)-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6(<i>1H,5H</i>)-dion (Bileşik 10)	117
6.4.2.1	Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri	118
6.4.3	1,3-Dietil-5-[(6-metilkinolin-2-il)metilen]-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6(<i>1H,5H</i>)-dion (Bileşik 11)	124
6.4.3.1	Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri	125
6.4.4	1,3-Dietil-5-[(4,6-dimetilkinolin-2-il)metilen]-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6(<i>1H,5H</i>)-dion (Bileşik 12)	131
6.4.4.1	Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri	132
7.	ÇALIŞMA HAKKINDA GENEL BİLGİ, TARTIŞMA VE SONUÇ	138
	KAYNAKLAR.....	148
	İNTERNET KAYNAKLARI.....	150
	ÖZGEÇMİŞ.....	151

KISALTMA LİSTESİ

Ar	Aril	27
^{13}C NMR	Karbon 13 nükleer magnetik rezonans	44
detba	1,3-Dietil-2-tiyobarbitürik asid	53
dmba	1,3-Dimetilbarbitürik asid	54
DMF	Dimetilformamid	55
DMSO	Dimetilsülfoksit	55
FTIR	Fourier transform infrared	57
M^+	Moleküler iyon piki	58
MS	Kütle spektrumu	61
H NMR ve PMR	Proton nükleer magnetik rezonans	62
Ph	Fenil	63
R	Alkil	63
THPM	Tetrahidropirimidin	64
TLC	İnce tabaka kromatografisi	65
TMS	Tetrametilsilan	67
UV	Ultraviyole	68
Sekil 6.8	Kinolin-2-karboksaldehidin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (Brügel, 1967)	69
Sekil 6.9	Bileşik 3'ün moleküler modeli	71
Sekil 6.10	6-Metilkinolin-2-karboksaldehidin UV spektrumu (CHCl_3)	72
Sekil 6.11	6-Metilkinolin-2-karboksaldehidin IR spektrumu (KBr)	73
Sekil 6.12	6-Metilkinolin-2-karboksaldehidin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	74
Sekil 6.13	Bileşik 4'ün moleküler modeli	75
Sekil 6.14	4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin UV spektrumu (CHCl_3) (Şirafçanoğlu, 1993)	78
Sekil 6.15	4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin IR spektrumu (KBr)	79
Sekil 6.16	4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (Şirafçanoğlu, 1993)	80
Sekil 6.17	Bileşik 5'in moleküler modeli	83
Sekil 6.18	Bileşik 5'in UV spektrumu (CHCl_3)	84
Sekil 6.19	Bileşik 5'in IR spektrumu (KBr)	85
Sekil 6.20	Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu (DMSO- D_6)	86
Sekil 6.21	Bileşik 5'in ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- D_6)	87
Sekil 6.22	Bileşik 5'in MS spektrumu	88
Sekil 6.23	Bileşik 6'ün moleküler modeli	90
Sekil 6.24	Bileşik 6'ün UV spektrumu (CHCl_3)	91
Sekil 6.25	Bileşik 6'ün IR spektrumu (KBr)	92
Sekil 6.26	Bileşik 6'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3 + CHCl_3)	93
Sekil 6.27	Bileşik 6'ün MS spektrumu	94
Sekil 6.28	Bileşik 7'ün moleküler modeli	96
Sekil 6.29	Bileşik 7'ün UV spektrumu (CHCl_3)	97
Sekil 6.30	Bileşik 7'ün IR spektrumu (KBr)	98
Sekil 6.31	Bileşik 7'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	99
Sekil 6.32	Bileşik 7'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	100
Sekil 6.33	Bileşik 7'ün MS spektrumu	101
Sekil 6.34	Bileşik 8'in moleküler modeli	103
Sekil 6.35	Bileşik 8'in UV spektrumu (CHCl_3)	104
Sekil 6.36	Bileşik 8'in IR spektrumu (KBr)	105
Sekil 6.37	Bileşik 8'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3 + CHCl_3)	106
Sekil 6.38	Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 + CHCl_3)	107

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1	Barbitürik asid ile gerçekleştirilen Knoevenagel reaksiyonlarının gelişimi	27
Şekil 3.2	Bazı karbonil bileşiklerine ait pK _a değerleri	44
Şekil 5.1	1,3-Dimetil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintrionun UV spektrumu (CHCl ₃).....	53
Şekil 5.2	1,3-Dimetil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintrionun IR spektrumu (KBr)	54
Şekil 5.3	1,3-Dimetil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintrionun ¹ H ve ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (Pouchert ve Behnke, 1993)	55
Şekil 5.4	1,3-Dietil-2-tiyobarbitürik asidin UV spektrumu (CHCl ₃)	57
Şekil 5.5	1,3-Dietil-2-tiyobarbitürik asidin IR spektrumu (KBr).....	58
Şekil 6.1	Bileşik 1'in moleküler modeli.....	61
Şekil 6.2	Kinolin-4-karboksaldehidin UV spektrumu (CHCl ₃) (Şırlağancı, 1993)	62
Şekil 6.3	Kinolin-4-karboksaldehidin IR spektrumu (KBr).....	63
Şekil 6.4	Kinolin-4-karboksaldehidin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (Atlas of Spectral data, 1973)	64
Şekil 6.5	Bileşik 2'nin moleküler modeli.....	66
Şekil 6.6	Kinolin-2-karboksaldehidin UV spektrumu (CHCl ₃)	67
Şekil 6.7	Kinolin-2-karboksaldehidin IR spektrumu (KBr).....	68
Şekil 6.8	Kinolin-2-karboksaldehidin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (Brügel, 1967)	69
Şekil 6.9	Bileşik 3'ün moleküler modeli.....	71
Şekil 6.10	6-Metilkinolin-2-karboksaldehidin UV spektrumu (CHCl ₃)	72
Şekil 6.11	6-Metilkinolin-2-karboksaldehidin IR spektrumu (KBr).....	73
Şekil 6.12	6-Metilkinolin-2-karboksaldehidin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	74
Şekil 6.13	Bileşik 4'ün moleküler modeli.....	77
Şekil 6.14	4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin UV spektrumu (CHCl ₃) (Şırlağancı, 1993)	78
Şekil 6.15	4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin IR spektrumu (KBr)	79
Şekil 6.16	4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) (Şırlağancı, 1993).....	80
Şekil 6.17	Bileşik 5'in moleküler modeli.....	83
Şekil 6.18	Bileşik 5'in UV spektrumu (CHCl ₃).....	84
Şekil 6.19	Bileşik 5'in IR spektrumu (KBr).....	85
Şekil 6.20	Bileşik 5'in ¹ H NMR spektrumu (DMSO-D ₆).....	86
Şekil 6.21	Bileşik 5'in ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-D ₆).....	87
Şekil 6.22	Bileşik 5'in MS spektrumu	88
Şekil 6.23	Bileşik 6'nın moleküler modeli.....	90
Şekil 6.24	Bileşik 6'nın UV spektrumu (CHCl ₃)	91
Şekil 6.25	Bileşik 6'nın IR spektrumu (KBr).....	92
Şekil 6.26	Bileşik 6'nın ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃ +CHCl ₃)	93
Şekil 6.27	Bileşik 6'nın MS spektrumu	94
Şekil 6.28	Bileşik 7'nin moleküler modeli.....	96
Şekil 6.29	Bileşik 7'nin UV spektrumu (CHCl ₃)	97
Şekil 6.30	Bileşik 7'nin IR spektrumu (KBr).....	98
Şekil 6.31	Bileşik 7'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	99
Şekil 6.32	Bileşik 7'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	100
Şekil 6.33	Bileşik 7'nin MS spektrumu	101
Şekil 6.34	Bileşik 8'in moleküler modeli.....	103
Şekil 6.35	Bileşik 8'in UV spektrumu (CHCl ₃).....	104
Şekil 6.36	Bileşik 8'in IR spektrumu (KBr).....	105
Şekil 6.37	Bileşik 8'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃ +CHCl ₃)	106
Şekil 6.38	Bileşik 8'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃ +CHCl ₃)	107

Şekil 6.39 Bileşik 8'in MS spektrumu	108
Şekil 6.40 Bileşik 9'un moleküler modeli	111
Şekil 6.41 Bileşik 9'un UV spektrumu (CHCl ₃)	112
Şekil 6.42 Bileşik 9'un IR spektrumu (KBr).....	113
Şekil 6.43 Bileşik 9'un ¹ H NMR spektrumu (DMSO-D ₆)	114
Şekil 6.44 Bileşik 9'un ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-D ₆)	115
Şekil 6.45 Bileşik 9'un MS spektrumu	116
Şekil 6.46 Bileşik 10'un moleküler modeli.....	118
Şekil 6.47 Bileşik 10'un UV spektrumu (CHCl ₃)	119
Şekil 6.48 Bileşik 10'un IR spektrumu (KBr).....	120
Şekil 6.49 Bileşik 10'un ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	121
Şekil 6.50 Bileşik 10'un ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	122
Şekil 6.51 Bileşik 10'un MS spektrumu	123
Şekil 6.52 Bileşik 11'in moleküler modeli.....	125
Şekil 6.53 Bileşik 11'in UV spektrumu (CHCl ₃)	126
Şekil 6.54 Bileşik 11'in IR spektrumu (KBr).....	127
Şekil 6.55 Bileşik 11'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	128
Şekil 6.56 Bileşik 11'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	129
Şekil 6.57 Bileşik 11'in MS spektrumu	130
Şekil 6.58 Bileşik 12'nin moleküler modeli.....	132
Şekil 6.59 Bileşik 12'nin UV spektrumu (CHCl ₃)	133
Şekil 6.60 Bileşik 12'nin IR spektrumu (KBr).....	134
Şekil 6.61 Bileşik 12'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	135
Şekil 6.62 Bileşik 12'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	136
Şekil 6.63 Bileşik 12'nin MS spektrumu	137

AÇIKLAMALAR LİSTESİ

Anestetik	Uyuşturucu
Antikonvulsant	Kas gevşetici
Hipnotik	Uyku etkisi
Osteoporosis	Kemik erimesi
Sedatif	Sakinleştirici

ÖNSÖZ

Tez çalışma konumu belirleyerek bu tezin hazırlanması sırasında tecrübeleri ile bana yol gösteren, benden engin bilgisini esirgemeyen, çalışmalarımı bilgi ve fikirleri ile destekleyen Değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Şeniz Kaban'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Sentezlenmiş olan bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için proton ve ^{13}C nükleer magnetik rezonans spektrumlarını çeken Erzurum Atatürk Üniversitesi'nden Sayın Yrd. Doç. Dr. Cavit Kazaz'a, laboratuvar çalışmalarında bilgi ve emeğini ve kütle spektrumlarının alınmasında katkılarını esirgemeyen Sayın Arş. Gör. Yük. Kim. H. Kerim Beker ve Sayın Yük. Kim. Tuncay Gezin'e teşekkürlerimi belirtmeyi bir borç bilirim.

Yüksek lisans eğitimi alabilmem için beni destekleyen ve Kalite Kontrol Laboratuvarı'ndaki FTIR ve UV analitik cihazlarını kullanmama izin veren Bilim İlaç San. ve Tic. A.Ş. 'deki yöneticilerime teşekkür ederim.

Ayrıca maddi ve manevi her zaman yanımda olan aileme en içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

Son bölümde ise sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları ultraviyole, infrared, proton ve ^{13}C nükleer magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi verileri ile aydınlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Metilkinolin, Pirimidin, 1,3-Dimetilbarbitürik asid, 1,3-Dietil-2-tyobarbitürik asid, Knoevenagel Kondenzasyonu.

ÖZET

Heterohalkalılar ve türevleri, organik kimyanın oldukça hızlı gelişme gösteren ve gün geçtikçe önemini arttıran bir bölümünü oluşturmaktadırlar. Halka üyesi olarak azot, kükürt ve oksijen gibi element atomlarından bir ya da daha fazla sayıda içeren heterohalkalı bileşikler, doğada yaygın halde bulunmakta olup, hem endüstrinin çeşitli alanlarında hem de tıpta kullanılmaktadırlar.

Yapılan literatür araştırmaları doğrultusunda, bu çalışmada, çeşitli kinolinil gruplarını substituent olarak içeren ve bu nedenle potansiyel olarak yararlı olabilecek bazı yeni pirimidintrion türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma üç bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde reaksiyonlarda kullanılacak olan heteroaromatik karboksaldehidler 4-metilkinolin, 2-metilkinolin, 2,6-dimetilkinolin ve 2,4,6-trimetilkinolinin ılımlı bir yükseltgen olan selenyumdioksit ile dioksanlı ortamda yükseltgenmesinden hazırlanmıştır.

Çalışmanın esas hedefi olan ikinci bölümde, Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonundan yararlanılarak, bu aldehidlerin her biri 1,3-dimetilbarbitürik asid ve 1,3-dietil-2-tiyobarbitürik asid ile metanollü ortamda reaksiyona sokulmuş; ve böylece bazı yeni bileşikler sentezlenmiştir.

Son bölümde ise sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları ultraviyole, infrared, proton ve ¹³C nükleer magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi verileri ile aydınlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Metilkinolin, Pirimidin, 1,3-Dimetilbarbitürik asid, 1,3-Dietil-2-tiyobarbitürik asid, Knoevenagel Kondenzasyonu.

ABSTRACT

Heterocyclic compounds and their derivatives, which are developing quite rapidly and becoming more important day by day, constitute a branch of organic chemistry. Heterocyclic compounds containing atoms of the elements such as nitrogen, sulfur and oxygen as ring members are commonly used in various fields of industry as analytical reagents, ligands, dyestuffs, pharmaceutical substances and bioindicators.

According to the literature surveys made, this research is aimed for the synthesis of some new pyrimidinetrione derivatives containing various quinolinyl groups as substituent, and thus, they may be potentially useful.

The study consists of three steps. In the first step, heteroaromatic carboxaldehydes to be used in the reactions have been prepared by the oxidation of 4-methylquinoline, 2-methylquinoline, 2,6-dimethylquinoline and 2,4,6-trimethylquinoline with selenium dioxide, which is a mild oxidant, in the medium of dioxane.

In the second step which is the main goal of this research, via Knoevenagel condensation reaction, each of these aldehydes were subjected to one-pot reaction with 1,3-dimethylbarbituric acid or 1,3-diethyl-2-thiobarbituric acid and thus some new pyrimidinetrione or 2-thioxopyrimidinedione compounds have been synthesized.

In the last step, the structures of the all synthesized compounds have been identified by using ultraviolet, infrared, proton nuclear magnetic resonance, ^{13}C nuclear magnetic resonance and mass spectroscopical data.

Keywords: Methylquinoline, Pyrimidine, 1,3-Dimethylbarbituric acid, 1,3-Diethyl-2-thiobarbituric acid, Knoevenagel Condensation.

1. GİRİŞ

Günümüzde yapılmakta olan kimyasal araştırmaların bir çoğu biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin ölçülmesi yönünde yoğunlaştırılmıştır. Organik kimyanın en önemli sınıflarından birini oluşturan heterohalkalı sistemler bu tür özelliklere sahip bileşikleri bünyesinde bulundurmaktadır. Yapılarında heteroatom olarak iki tane azot içeren barbitürik asid ve türevlerinin hipnotik, sedatif ve anestetik ilaçlar gibi klasik tıbbî uygulamalarının yanı sıra, özellikle son yıllarda anti-tümör, anti-kanser, anti-osteoporosis gibi uygulamalarda da kullanıldıkları bilinmektedir.

Hedeflediğimiz çalışma, biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve dolayısıyla bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlatılmıştır. Bu amaçla 1,3-dimetilbarbitürik asid ve 1,3-dietil-2-tiyobarbitürik asid ile dört farklı heteroaromatik aldehid reaksiyona sokularak, yeni türevleri elde edilmiştir.

Tüm bu reaksiyonlarla ilgili olarak, tezin teorik kısmını oluşturan ilk üç bölümde, araştırma konusunu kapsayan barbitürik asidler ile Knoevenagel reaksiyonları ve çalışmalarımızda kullandığımız yükseltgene ilişkin genel bilgiler verilmiştir.

(2.1)

Barbitürik asid ve türevleri farmakolojide önemli bir yere sahip olup, hipnotik, sedatif ve anestetik ilaçlar gibi klasik tıbbî uygulamalarının yanı sıra, özellikle son yıllarda yapılan yayınlarda belirtildiği üzere anti-tümör, anti-kanser, anti-osteoporosis gibi uygulamalara bağlı olarak önemli ölçüde biyolojik aktiviteleri son dönem geneli bir spektrum göstermektedir (İrsöz, 2001).

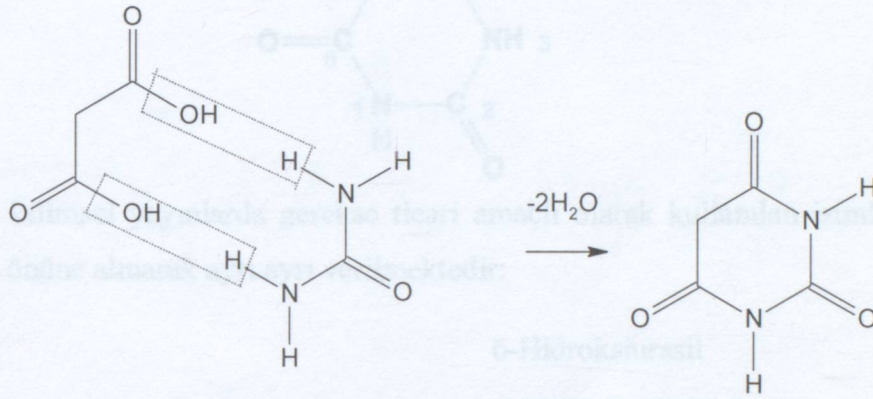
2.2 Adlandırma

Heterohalkalı bileşiklerin IUPAC kurallarına uygun olarak adlandırılmalarında Haantzsch-Widman sisteminde yararlanılmaktadır. Bu sisteme göre, barbitürik asid izoleet 1 ve 3 konumlarında azot atomlarını içeren doymamış karakterde 6 üyeli bir halkaya sahip olduğu için "1,3-diazin" ya da IUPAC'ın de kabul ettiği "primidin" genel ismini almaktadır.

2. BARBİTÜRİK ASİD

2.1 Genel Bilgi

Karbonil bileşiklerinin hidroksipirimidin türevleri ile kondenzasyon reaksiyonları organik kimyanın son yıllarda önemli bir alanını oluşturmuştur. Hidroksipirimidin yapısında olan barbitürük asid, malonik asid ile ürenin reaksiyonu sonucu sentezlenmektedir ([1]):



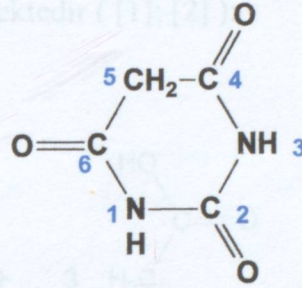
(2.1)

Barbitürük asid ve türevleri farmakolojide önemli bir yere sahip olup, hipnotik, sedatif ve anestetik ilaçlar gibi klasik tıbbî uygulamalarının yanı sıra, özellikle son yıllarda yapılan yayınlarda belirtildiği üzere anti-tümör, anti-kanser, anti-osteoporosis gibi uygulamalara başlanmış olması açısından biyolojik aktiviteleri son derece geniş bir spektrum göstermektedir (Jursic, 2001).

2.2 Adlandırma

Heterohalkalı bileşiklerin IUPAC kurallarına uygun olarak adlandırılmalarında Hantzsch-Widman sisteminden yararlanılmaktadır. Bu sisteme göre, barbitürük asid iskeleti 1 ve 3 konumlarında azot atomlarını içeren doymamış karakterde 6 üyeli bir halkaya sahip olduğu için "1,3-diazin" ya da IUPAC'in de kabul ettiği "pirimidin" genel ismini almaktadır.

Barbitürük asid ve türevleri 2, 4 ve 6 konumlarında üç tane karbonil grubu içerdikleri için, keton yapısına sahiptirler ve adlandırma yapılırken üç tane keton anlamına gelen -trion ekini almakta; 1, 3 ve 5 konumlarında ekstra hidrojen atomları içerdikleri için pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)trion şeklinde adlandırılmaktadırlar. Bu bileşiğe, kısaca, IUPAC tarafından da kabul edilmiş olan "barbitürük asid" adı verilmektedir:



Aşağıda gerek bilimsel yayınlarda gerekse ticari amaçlı olarak kullanılan isimler tautomer yapıları da göz önüne alınarak ayrı ayrı verilmektedir:

Barbitürük asid

6-Hidroksiurasil

Malonilüre

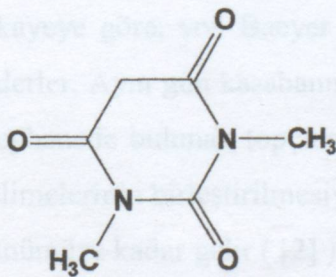
2,4,6-Pirimidintriol

2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-Pirimidintrion

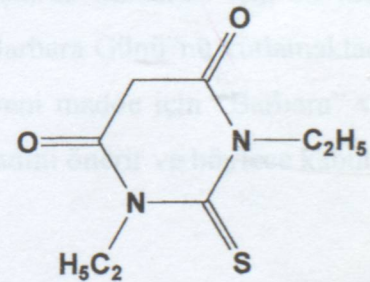
2,4,6-Trihidroksipirimidin

Trioksoheksahidropirimidin

Herhangi bir substituent varlığında, substituentin konumu da belirtilerek bileşik, ya pirimidintriol ya da barbitürük asid türevi olarak adlandırılmaktadır:



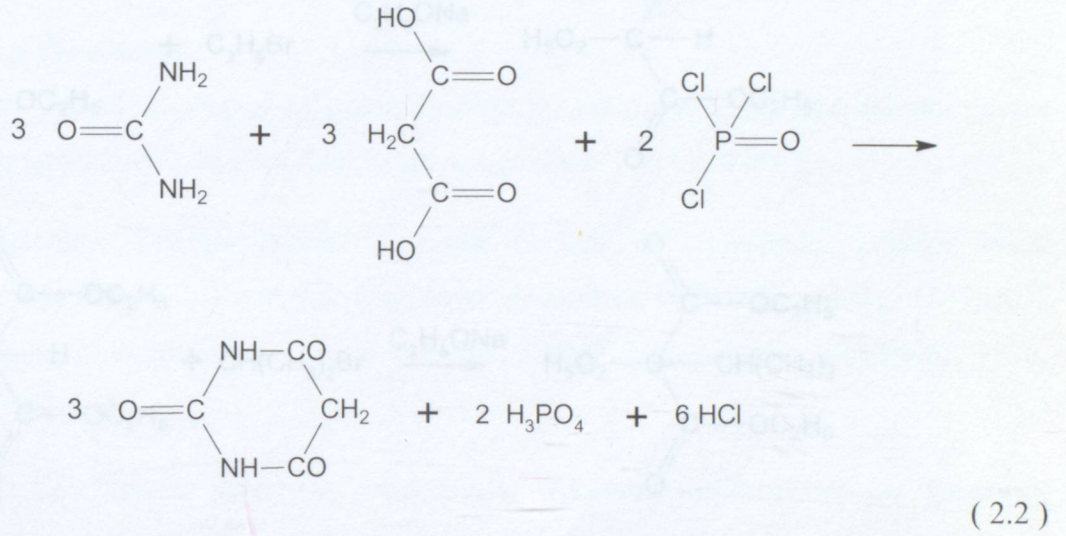
1,3-Dimetilpirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)trion



1,3-Dietil-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6(1*H*,5*H*)dion

2.3 Genel Sentez Yöntemi

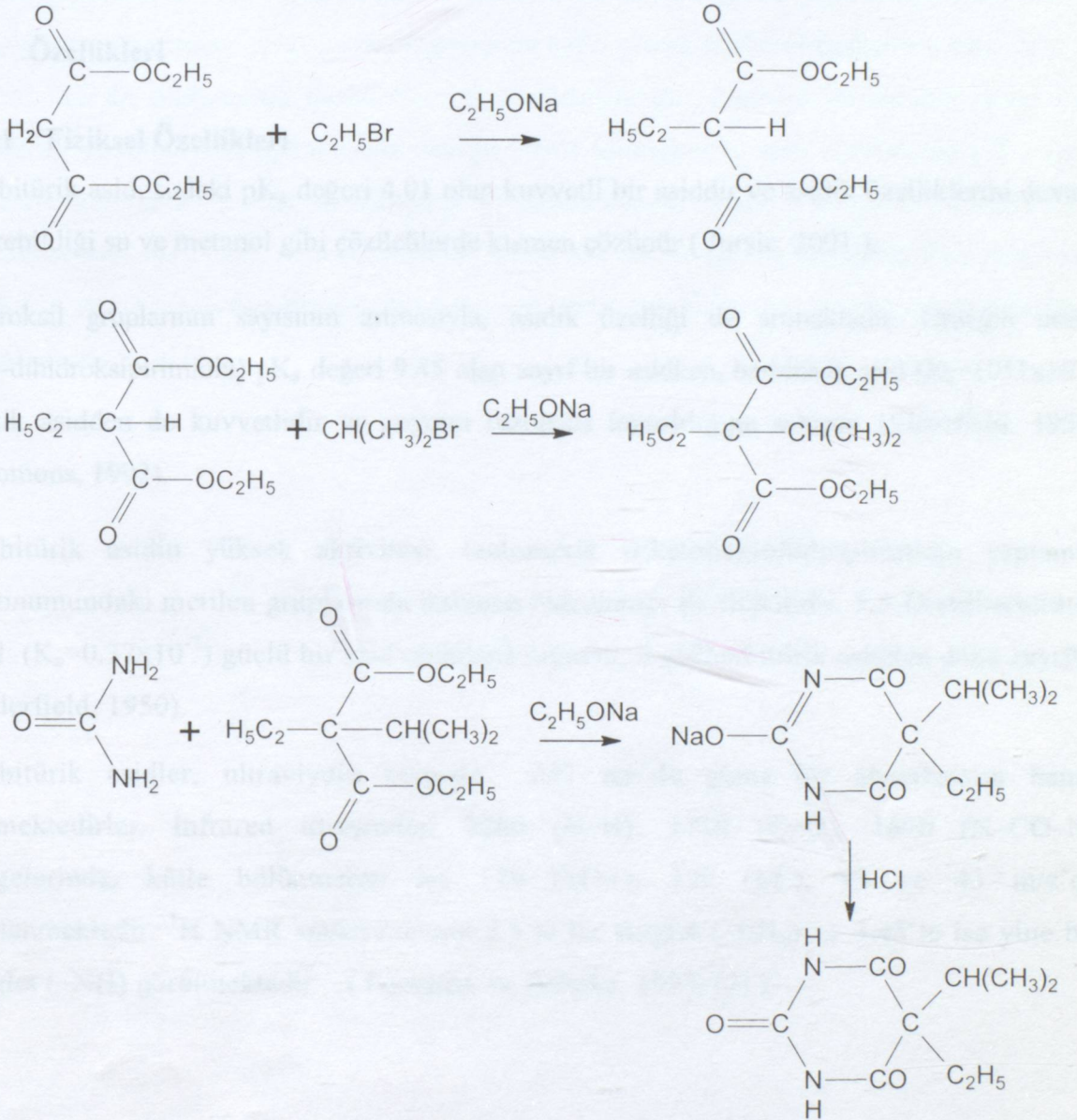
Barbitürik asid ilk kez 1864 yılında, Alman kimyacı Adolf von Baeyer tarafından üre (hayvan dışkı ürünü) ile malonik asidin (elma asidinden türeyen) reaksiyonu sonucu sentezlenmişse de, ilk kez 1879 yılında Fransız kimyacı Edouard Grimaux tarafından yayınlanmıştır. Buna göre, malonik asidin üre ile kondenzasyonu, genelde fosfor oksiklorür tarafından tutulan 2 mol su ile sonuçlanmaktadır. Bu reaksiyonda, fosfor oksiklorür yerine asetik anhidridi de kullanılabilir ([1]; [2]):



Barbitürik asidin adını nasıl aldığına dair birçok hikaye bulunmaktadır. En çok kabul gören hikayeye göre, von Baeyer ve çalışma arkadaşları buluşlarını kutlamak için bir meyhaneye giderler. Aynı gün kasabanın topçular birliği de “Saint Barbara Günü”nü kutlamaktadır. Aynı meyhanede bulunan topçular birliğinden bir asker, bu yeni madde için “Barbara” ve “urea” kelimelerinin birleştirilmesiyle oluşan “barbitürik asid” adını önerir ve böylece kabul edilerek günümüze kadar gelir ([2]).

Bugün de hala 50 yıl öncesinde olduğu gibi barbitürik asid türevleri, üre ile alkilenmiş malonik asid esterlerinin kondenzasyonu sonucu sentezlenmektedir. Kondenzasyon sırasında ortamda, etil alkol ya da izopropil alkolde çözülmüş az miktarda sodyum veya diğer metal alkoksitler bulunmaktadır. Kondenzasyon, genelde reaksiyon karışımının bir otoklavda birkaç saat karıştırılmasıyla gerçekleşmektedir. Oluşan ürün, hidroklorik asid ile nötrleştirilmekte ve uygun çözücüler ile kristallendirilerek saflaştırılmaktadır. Bu sentezde kullanılan substitue malonik asid esterlerinin hazırlanması oldukça zahmetli olmaktadır.

Alkillenmiş malonatlar, genelde dietil esterin alkil halojenürler ile reaksiyonundan oluşmaktadır. Fakat, çoğu durumda, esterin alkillendirilmesi sonucu mono- ve dialkil türevlerinin karışımı ve reaksiyona girmeden kalan başlangıç maddesinin bir kısmı elde edilmektedir. Dolayısıyla, bu ürün karışımından saf monoalkil bileşiğini izole etmek gerekmektedir ([1]):



(2.3)

Barbitürük asidin 5 nolu C atomundaki disubstitusyona ek olarak, imid hidrojenlerinden birinin ya da her ikisinin substitusyonu ya da başlangıç maddesi olarak çeşitli konfigürasyonlardaki ürenin kullanılması, N-substitue barbitürük asidlerin sentezlenmesini

sağlamaktadır.

Üre yerine tiyüenin substitue malonik asid esterleri ile kondenzasyonu sonucu, 2 numaralı karbon atomuna bağlı oksijen yerine kükürt atomunun bulunduğu tiyobarbitürik asidler elde edilmektedir. Tiyobarbitürik asid ilk kez 1887 senesinde A. Michael tarafından sentezlenmiştir. İlk disubstitue türevi olan 5,5-dietil-2-tiyobarbitürik asid ise 1904 senesinde E. Fischer tarafından sentezlenmiştir ([1]).

2.4 Özellikleri

2.4.1 Fiziksel Özellikleri

Barbitürik asid, sudaki pK_a değeri 4.01 olan kuvvetli bir asiddir ve asidik özelliklerini devam ettirebildiği su ve metanol gibi çözücülerde kısmen çözünür (Jursic, 2001).

Hidroksil gruplarının sayısının artmasıyla, asidik özelliği de artmaktadır. Örneğin urasil (2,4-dihidroksipirimidin) pK_a değeri 9.45 olan zayıf bir asidken, barbitürik asid ($K_a=1051 \times 10^{-7}$) asetik asidden de kuvvetlidir ve anyonu rezonans kararlılığına sahiptir (Elderfield, 1950; Solomons, 1992).

Barbitürik asidin yüksek aktivitesi, tautomerik triketoheksahidropirimidin yapısının 5-konumundaki metilen gruplarında bulunan hidrojenler ile ilişkilidir. 5,5-Dietilbarbitürik asid ($K_a=0.37 \times 10^{-7}$) güçlü bir asid olmasına rağmen, 5-etilbarbitürik asidden daha zayıftır (Elderfield, 1950).

Barbitürik asidler, ultraviyole bölgede 257 nm'de geniş bir absorpsiyon bandı vermektedirler. İnfrared titreşimleri 3200 (N-H), 1710 (C=O), 1690 (N-CO-N) bölgelerinde, kütle bölünmeleri ise 129 (M+1), 128 (M⁺), 85 ve 43 m/z'de gözlenmektedir. ¹H NMR spektrumunda 2.5'te bir singlet (-CH₂) ve 3.45'te ise yine bir singlet (-NH) görülmektedir (Pouchert ve Behnke, 1993; [3]).

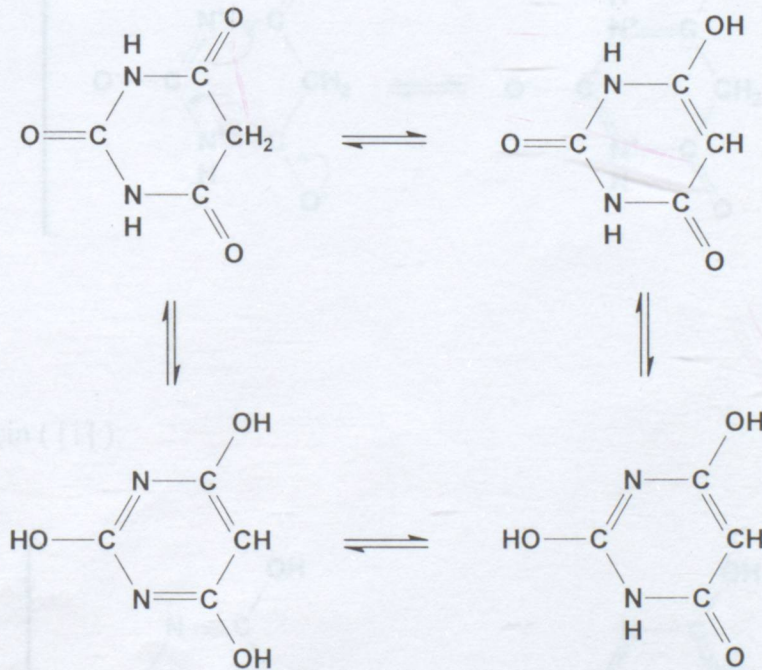
Pirimidinrion bileşiklerinde keto-enol tautomerliğinin yanı sıra baktam-faktin tautomerliği de

2.4.2 Tautomerlik (Keto-Enol Tautomerliği)

Barbitürik asid, birbiriyle dinamik bir denge halinde olan dört farklı konfigürasyonda bulunabilmektedir. Keto yapısında 2, 4 ve 6 numaralı karbon atomları karbonil bağının bir parçasıdır. Enol yapısında ise bu karbon atomları, aktif hidrojenlerin komşu bağlardan göçünden dolayı hidroksil grupları ile birleşmiş şekilde bulunmaktadır.

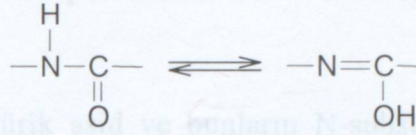
2.4.1 Razonans Yapısı

Asidik çözeltilerde keto yapısı, bazik ortamlarda ise başlıca enolik yapı ortaya çıkmaktadır. Çözücüye ve hidrojen iyonu konsantrasyonuna bağlı olarak karbonil bağlarının biri, ikisi ya da her üçü de enolizasyon işleminden etkilenebilmektedir. Genelde, molekülün mono-enol yapısının şekildeki konfigürasyonda olduğu kabul edilmekte ve sulu sistemlerde pH 5 ile 8 arasında iken bileşik büyük bir olasılıkla bu yapıda bulunmaktadır. Her ne kadar tautomerik izomerler ayrı ayrı izole edilememişlerse de, Wood ve Anderson yaptıkları fizikokimyasal ölçümler ve UV analizleri sonucunda barbitürik asidin başlıca mono-enol yapısında olduğunu ispatlamışlardır ([1]).



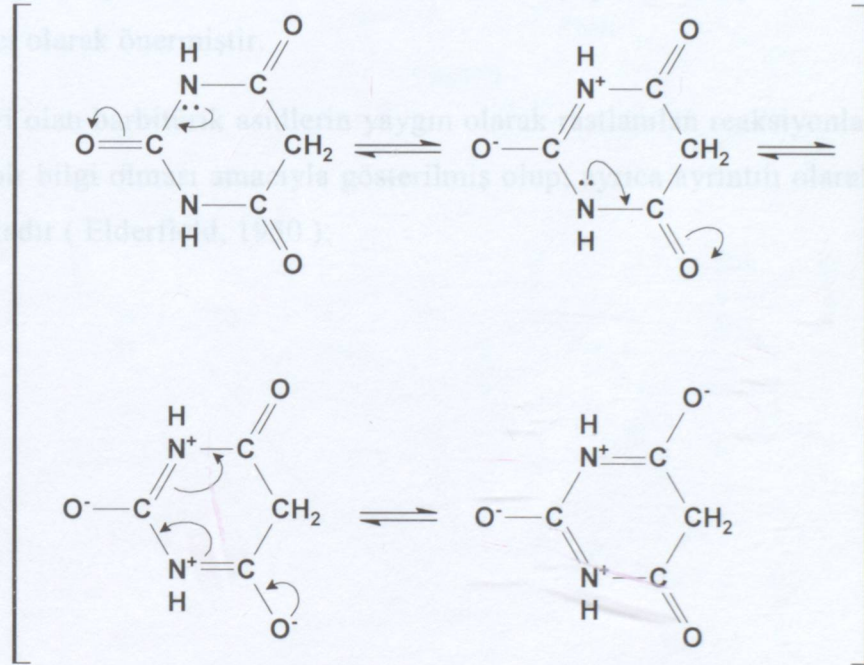
(2.4)

Pirimidintrion bileşiklerinde keto-enol tautomerliğinin yanı sıra laktam-laktim tautomerliği de bulunmakta yani amido-imidol tautomerik sistemi gözlenmektedir (Beyer, 1952; Finar, 1986):



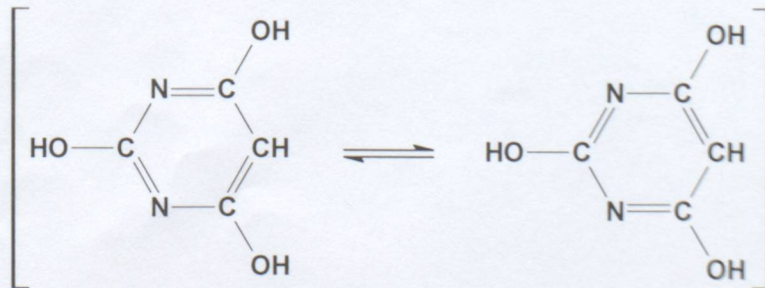
2.4.3 Rezonans Yapısı

Keto yapısı için ([1]):



(2.5)

Enol yapısı için ([1]):



(2.6)

2.5 Reaksiyonları

Barbitürik asid ve türevleri, 5-konumunda verdikleri özel substitusyon reaksiyonları hariç tutulacak olursa, hidropirimidinlerin verdikleri bütün reaksiyonları gerçekleştirebilmektedirler.

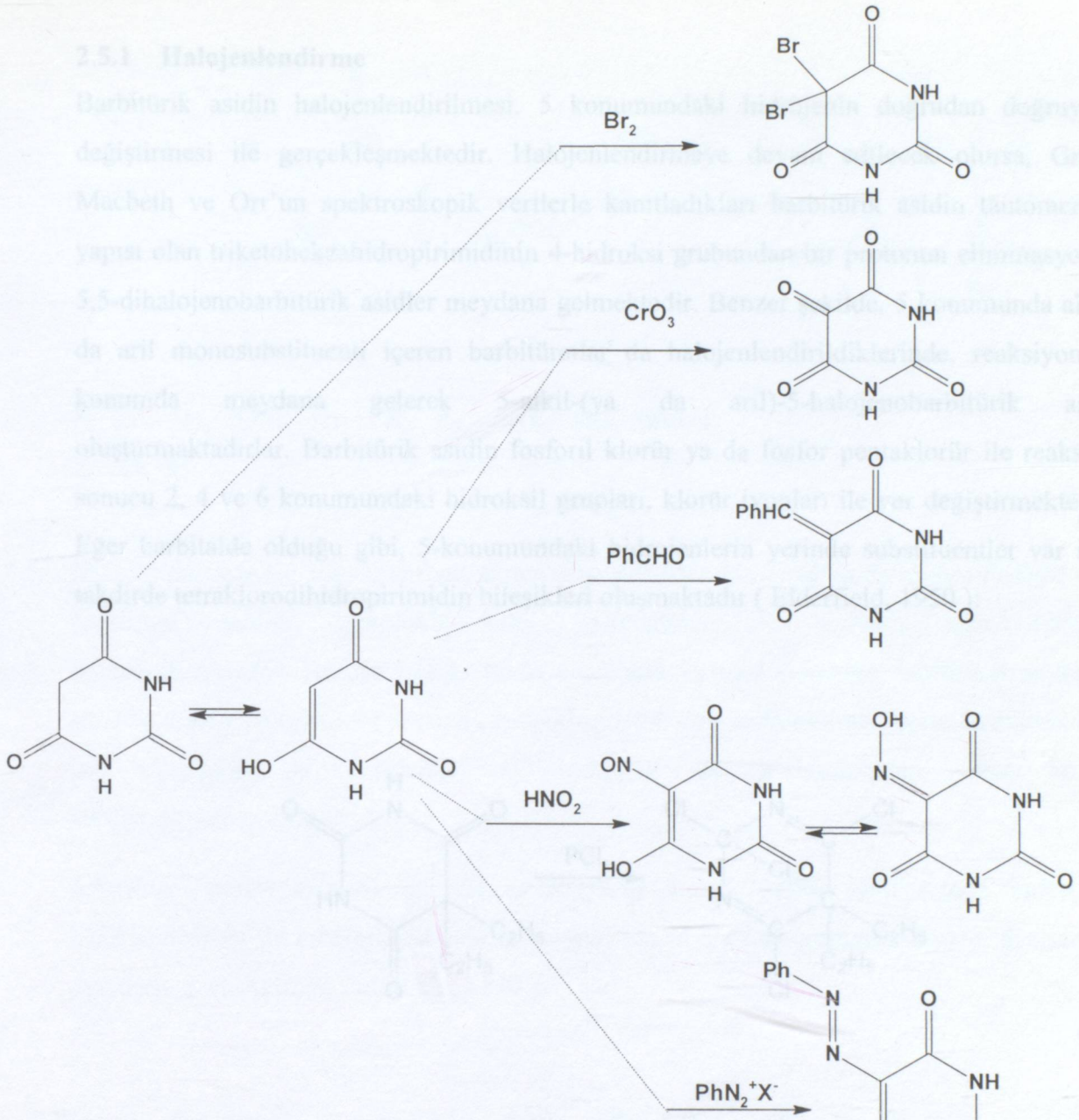
Barbitürik asid, 2-tiyobarbitürik asid ve bunların N-substitue türevleri, formaldehid ve birçok aldehidle kolayca kondanse olmalarına rağmen, ketonlarla kondenzasyon reaksiyonlarını gerçekleştirememektedirler. Özellikle α,β -doymamış aromatik aldehidler, bu reaksiyonu en iyi şekilde verirler. Akabori, 1,3-dimetilbarbitürik asidi, aromatik aldehidlerle oluşturduğu ürünlerin karakteristik kristal yapısına sahip olmaları nedeniyle aldehid belirteci olarak önermiştir.

Pirimidin türevi olan barbitürik asidlerin yaygın olarak rastlanılan reaksiyonları aşağıdaki şemada toplu bir bilgi olması amacıyla gösterilmiş olup; ayrıca ayrıntılı olarak örneklerle de açıklanmaktadır (Elderfield, 1950):



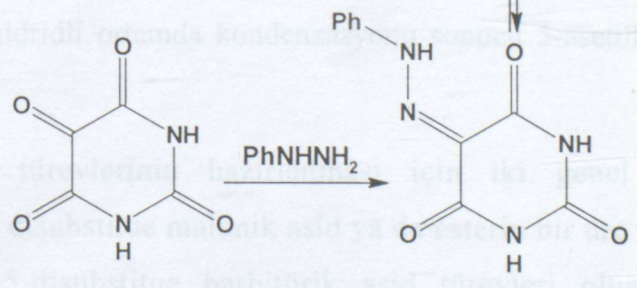
2.5.1 Halojenlendirme

Barbitürik asidin halojenlendirilmesi, 5 konumundaki karbonyl grubundan dejenya ya da değişimi ile gerçekleşmektedir. Halojenlendirme için kullanılan reaktifler, Graham, Macbeth ve Orr'un spektroskopik testlerle kantladıkları barbitürik asidin tautomerik bir yapıda olan triketoformhidropirimidinin 4-karbonyl grubundan bir protonun eliminasyonu ile 5,5-dihalojenobarbitürik asitler meydana gelir. Benzer şekilde, barbitürik asidin tautomerik bir yapıda olan triketoformhidropirimidinin 4-karbonyl grubundan bir protonun eliminasyonu ile 5,5-dihalojenobarbitürik asitler meydana gelir. Benzer şekilde, barbitürik asidin tautomerik bir yapıda olan triketoformhidropirimidinin 4-karbonyl grubundan bir protonun eliminasyonu ile 5,5-dihalojenobarbitürik asitler meydana gelir.



2.5.2 Açılendirme, Alkilendirme ve Dealkilendirme

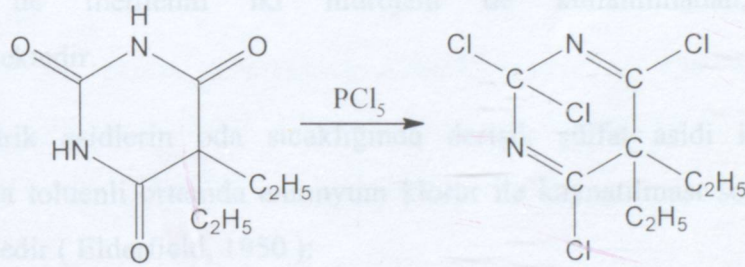
Barbitürik asit, benzoik anhidrid ile 175°C'de 5 saat süreyle 5-alkilobarbitürik asit elde edilir. Bu reaksiyon, N-alkilobarbitürik asitler ile de benzer sonuçlar verir. Ayrıca, malonik asit ile asetik anhidridin kullanılarak 5-asetilobarbitürik asit meydana gelmektedir. 5,5-Disubstitüe barbitürik asit türevlerinin elde edilmesi için iki temel yöntem bulunmaktadır. Birinci yöntemde, barbitürik asit ve bir alkanonun (örneğin, 2-asetilaseton) bir arada tavlama (Elderfield, 1950) reaksiyon sonucunda 5,5-disubstitüe barbitürik asit türevleri oluşmaktadır.



(2.7)

2.5.1 Halojenlendirme

Barbitürik asidin halojenlendirilmesi, 5 konumundaki hidrojenin doğrudan doğruya yer değiştirmesi ile gerçekleşmektedir. Halojenlendirmeye devam edilecek olursa, Graham, Macbeth ve Orr'un spektroskopik verilerle kanıtladıkları barbitürik asidin tautomerik bir yapısı olan triketoheksahidropirimidinin 4-hidroksi grubundan bir protonun eliminasyonu ile 5,5-dihalojenobarbitürik asitler meydana gelmektedir. Benzer şekilde, 5 konumunda alkil ya da aril monosubstituenti içeren barbitüratlar da halojenlendirildiklerinde, reaksiyon aynı konumda meydana gelerek 5-alkil-(ya da aril)-5-halojenobarbitürik asitleri oluşturmaktadırlar. Barbitürik asidin fosforil klorür ya da fosfor pentaklorür ile reaksiyonu sonucu 2, 4 ve 6 konumundaki hidroksil grupları, klorür iyonları ile yer değiştirmektedirler. Eğer barbitalde olduğu gibi, 5-konumundaki hidrojenlerin yerinde substituentler var ise bu takdirde tetraklorodihidropirimidin bileşikleri oluşmaktadır (Elderfield, 1950):

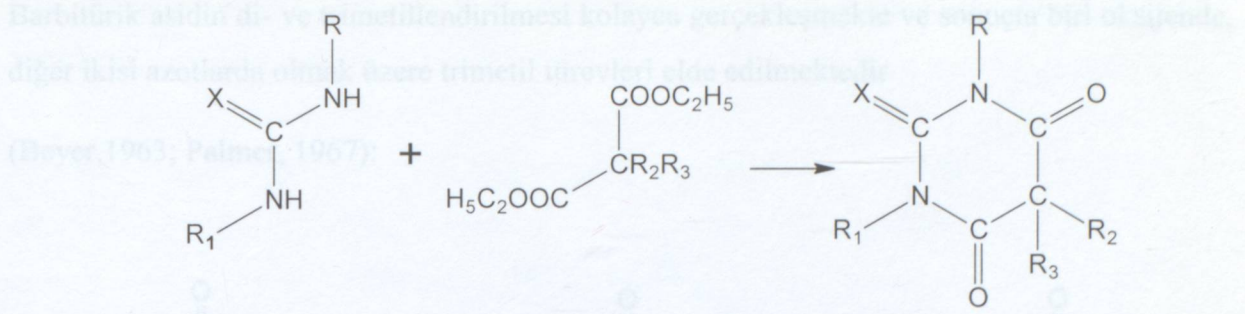


(2.8)

2.5.2 Açillendirme, Alkillendirme ve Dealkillendirme

Barbitürik asid, benzoik anhidrid ile 175°C'de 5 saat ısıtılacak olursa 5-benzoilbarbitürik asid elde edilir. Bu reaksiyon, N-alkilbarbitürik asitler ile de benzer sonuçlar vermektedir. Ayrıca ürenin, malonik asid ile asetik anhidridli ortamda kondenzasyonu sonucu 5-asetilbarbitürik asid meydana gelmektedir.

5,5-Disubstitue barbitürik asid türevlerinin hazırlanması için iki genel yöntem bulunmaktadır. Birinci yöntemde, disubstitue malonik asid ya da esterin bir üre türeviyle verdiği reaksiyon sonucunda 5,5-disubstitue barbitürik asid türevleri oluşmaktadır (Elderfield, 1950):



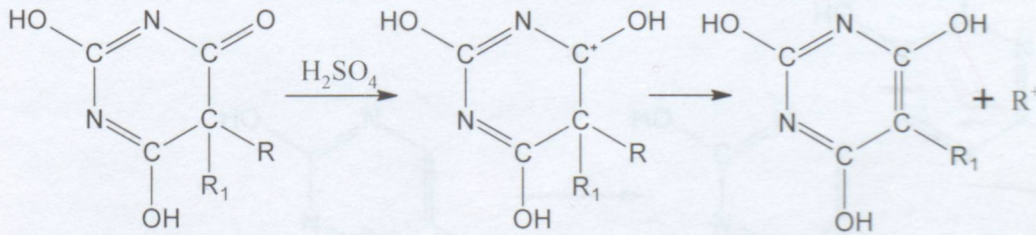
R, R₁ = H, alkil, aril ; R₂, R₃ = alkil, aril, hetaril

X = O, S

(2.9)

İkinci yöntemde ise 5 nolu karbon atomundan substitue olmamış ya da monosubstitue olmuş barbitürük asitler, genellikle alkil halojenürler ile sodyum tuzu varlığında alkilendirilmektedirler. Bu işlem, düşük sıcaklıkta ve sulu çözeltide, barbitürat anyonu ile alkil ve aralkil halojenürler arasında gerçekleşmekte ama arilendirme yapılamamaktadır. Her iki yöntemde de metilenin iki hidrojeni de kullanılmadan, azot atomları alkilendirilememektedir.

5,5-Dialkilbarbitürük asitlerin oda sıcaklığında derişik sülfat asidi içinde birkaç gün bekletilmesi ya da toluenli ortamda amonyum klorür ile kaynatılması sonucu, dealkilasyon meydana gelmektedir (Elderfield, 1950):



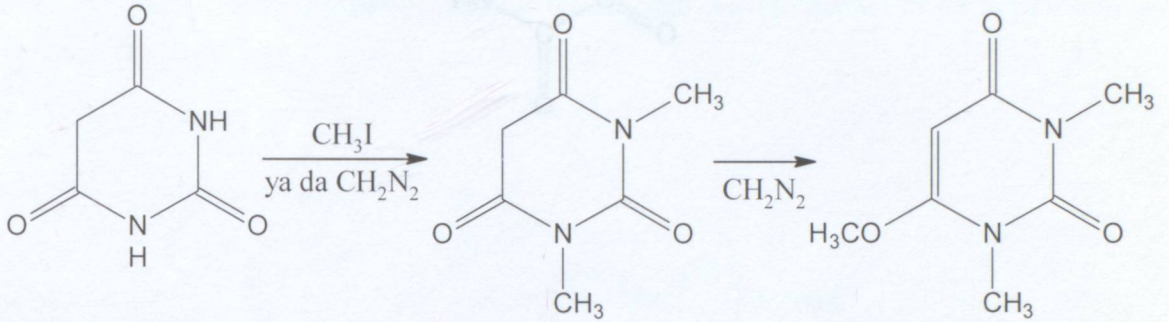
R, R₁ = hidrojen, alkil, aril

(2.10)

(2.10)

Barbitürük asidin di- ve trimetillendirilmesi kolayca gerçekleşmekte ve sonuçta biri oksijende, diğer ikisi azotlarda olmak üzere trimetil türevleri elde edilmektedir

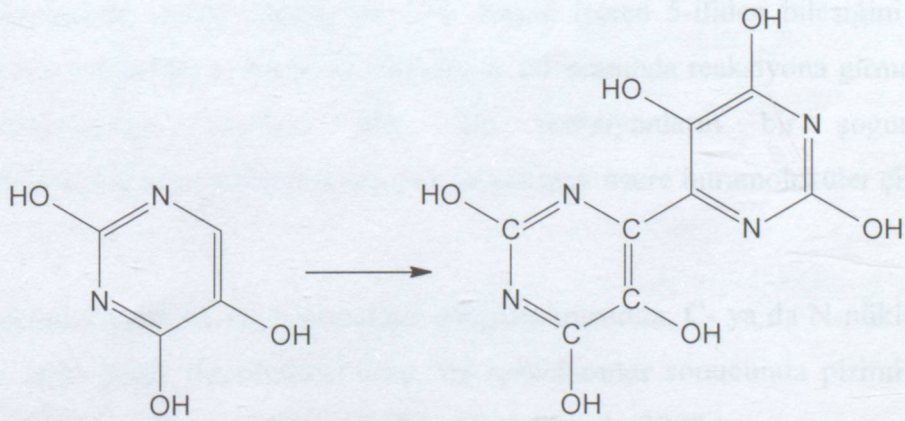
(Beyer,1963; Palmer, 1967):



(2.11)

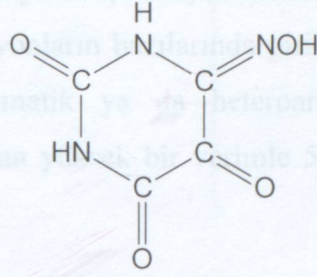
2.5.3 Yükseltgeme

İzobarbitürük asid ve benzer bileşiklerin yükseltgenmesi, 4 (ya da 6) konumunda gerçekleşmektedir. Örneğin izobarbitürük asid, potasyum ferrisiyanür ile 4,4'-biizobarbitürük aside yükseltgenmektedir (Elderfield, 1950; Palmer, 1967):



(2.12)

Eğer yükseltgen olarak nitrit asidi kullanılırsa, izoviolurik asid oluşmaktadır (Elderfield, 1950):



2.5.4 Kenetlenme

Barbitürük asidin benzendiazonyum klorür ile reaksiyonu sonucu, daha önce verdiğimiz semada görüleceği üzere, alloksan ve fenilhidrazin yapısında olan iki tautomer karışımı elde edilmektedir (Palmer, 1967).

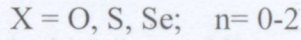
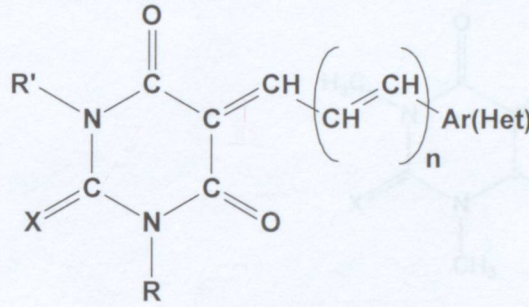
2.5.5 Karbonil Bileşikleri ile Reaksiyonları

Karbonil grubunun hidrokspirimidin ile reaksiyonunda iki çeşit kondenzasyon olanağı bulunur. Birinci durumda, her iki bileşenin de 1:1 oranında reaksiyona girmesiyle 5-hidroksialkil (ya da aralkil) hidrokspirimidin türevleri oluşur ve bu da molekül içi dehidrasyon sonucunda aktive edilmiş bir C=C bağımlı içeren 5-iliden bileşiğini oluşturur. İkinci durumda ise pirimidin ve karbonil bileşiğinin 2:1 oranında reaksiyona girmesiyle 5,5'-ilidenbishidrokspirimidin meydana gelir. Bu reaksiyonların bir çoğunda 5,5'-ilidenbishidrokspirimidinler, poliçiklik yapıları oluşturmak üzere intramoleküler çiklizasyona uğrarlar.

Hidrokspirimidinlerin büyük bir bölümünün oluşturulmasında, C- ya da N-nükleofili olan üçüncü bir bileşiğe gerek duyulmakta olup, bu reaksiyonlar sonucunda pirimidin içeren heterohalkalı sistemler oluşturulabilmektedir (Moskvin vd., 2002).

2.5.5.1 Barbitürik Asidlerin 5-iliden Türevleri

Azot atomlarında substituent içeren ya da içermeyen barbitürik asidler ile 2-tiyo- ve 2-seleno-analogları vermiş oldukları reaksiyonların bazılarında pirimidin karakterini bir C nükleofil olarak kullanırlar. Örneğin, aromatik ya da heteroaromatik aldehydler gibi karbonil bileşikleriyle olan reaksiyonlarından yüksek bir verimle 5-arilmetilen (ya da hetarilmetilen) barbitürik asidler elde edilir:

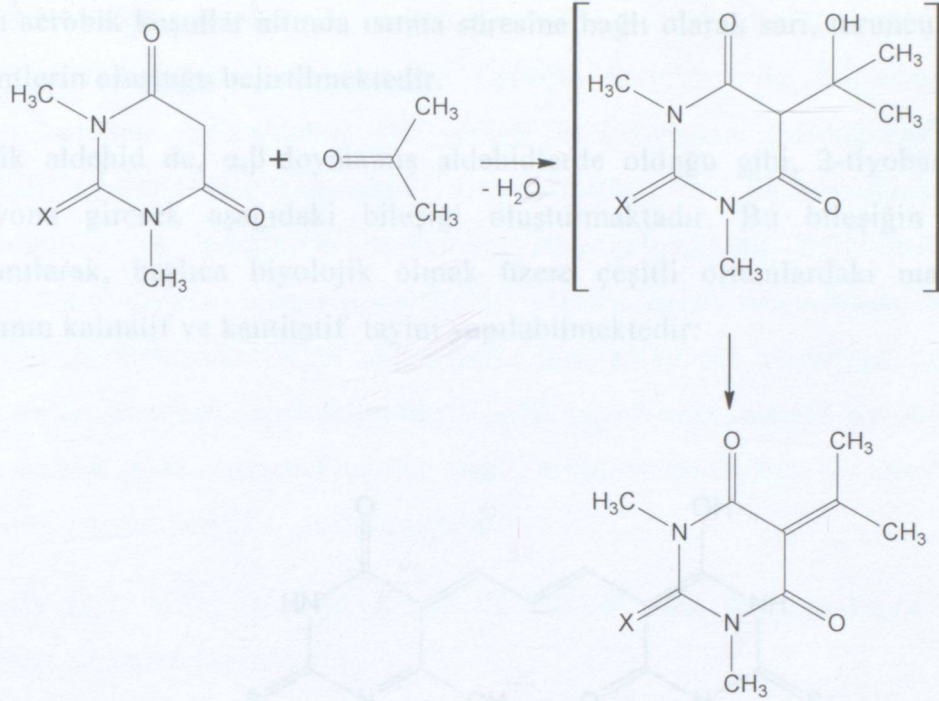


Çoğu durumda kullanılan çözücünün karakteri, reaksiyonun gerçekleşmesini ve ilerleyişini etkiler. Örneğin yukarıdaki bileşik, su, sulu dioksan, sulu DMF, çeşitli alkoller, asetik asid, asetik asid anhidrid ya da asetik asid ve asetik asid anhidrid karışımı gibi çözücülerde elde edilebilir. Ayrıca reaksiyon, hiç çözücü kullanılmadan, mikrodalga ışın altında, KSF varlığında da gerçekleştirilebilir.

Kondenzasyon reaksiyonunun susuz $ZnCl_2$ gibi bazı Lewis asidleriyle de kolaylaştırıldığı belirtilmektedir. Barbitürik asidin birçok benzaldehid türevi ile kondenzasyon reaksiyonu trimetilklorosilan varlığında, DMF'de gerçekleştirilebilir.

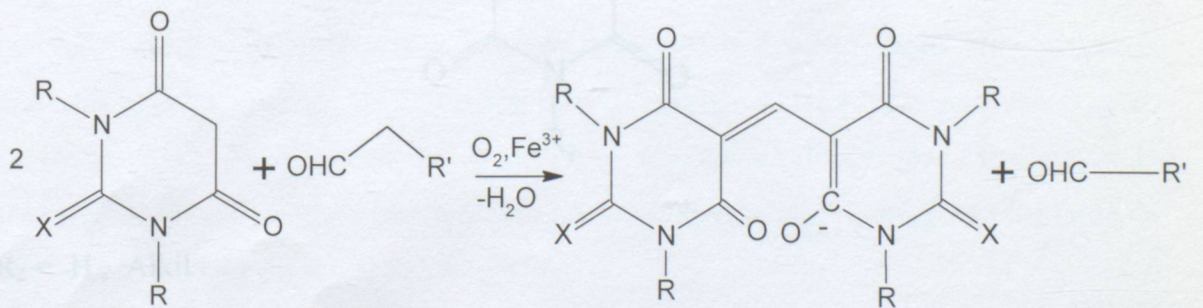
Reaksiyonun genel yürüyüşü aşağıda gösterilmekte olup, bazı yayınlarda ara ürün olan hidroksimetil bileşiğinin de reaksiyon ortamından izole edilebildiği belirtilmektedir (Moskvin vd., 2002):

Alkanallar, Dalkazaller ve 2,4-alkadimeller'in 2-tiyobarbitürük asid ile reaksiyonu sonucu aerobik koşullar altında ortaya çıkması sebebiyle (başlı başına) malonik asit ya da kırmızı pigmentlerin oluşumunda belirtilmektedir.



(2.13)

Doymuş alifatik aldehydler, barbitürük asidle renkli maddeleri (kromojenler) oluşturmaktadırlar. Ara ürün olan 5-alkiliden barbitürük asidin aerobik koşullar altında oksidatif degradasyonu sonucu, son ürün renkli olarak meydana gelmektedir. Örneğin, barbitürük asid türevleri ile alifatik aldehydlerin hava oksijeni ve Fe^{3+} iyonları varlığındaki reaksiyonunun aşağıda gösterildiği şekilde ilerlediği belirtilmektedir:



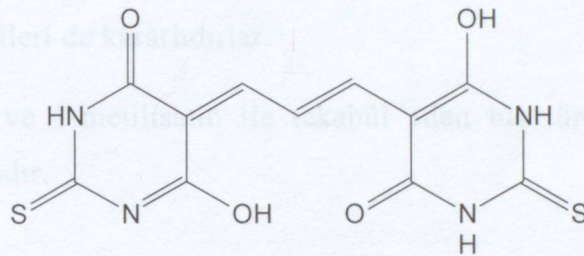
X = O, S

R = H, Alkil ; R' = Alkil

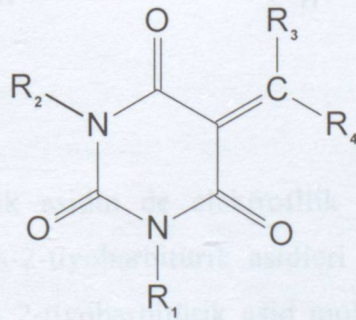
(2.14)

Alkanallar, 2-alkenaller ve 2,4-alkadienaller'in 2-tiyobarbitürik asid ile reaksiyonu sonucu aerobik koşullar altında ısıtma süresine bağlı olarak sarı, turuncu ya da kırmızı pigmentlerin oluştuğu belirtilmektedir.

Malonik aldehyd de, α,β -doymamış aldehydlerde olduğu gibi, 2-tiyobarbitürik asidle reaksiyona girerek aşağıdaki bileşiği oluşturmaktadır. Bu bileşiğin oluşumundan yararlanılarak, başlıca biyolojik olmak üzere çeşitli ortamlardaki malonik aldehyd miktarının kalitatif ve kantitatif tayini yapılabilmektedir:



Barbitürik asidlerin aseton ve butanon gibi basit ketonlarla ısıtılması sonucu kendilerine karşı gelen 5-alkiliden türevlerinin de izole edildiği açıklanmaktadır (Moskvin vd., 2002):



$R_1, R_2 = H, \text{ Alkil}$

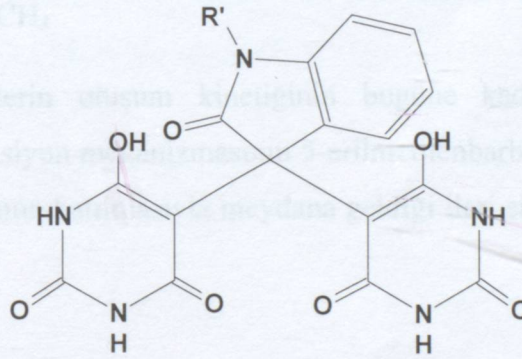
$R_3 = CH_3$

$R_4 = CH_3, CH_2CH_3$

2.5.5.2 5,5'-İlidenbisbarbitürik Asid Türevleri

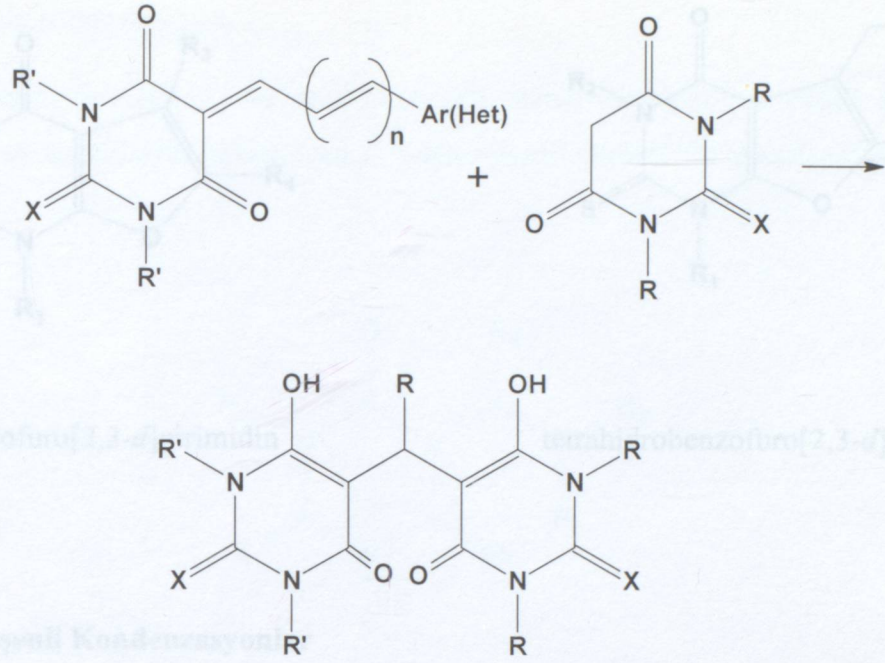
5,5'-ilidenbisbarbitürik asidlerin oluşumu; aldehid ile pirimidin türevinin 1:2 oranındaki reaksiyonu sonucu gerçekleşmektedir. Örneğin barbitürik ve 2-tiyobarbitürik asidin piridinli ortamda benzaldehid ile verdiği reaksiyondan 5,5'-benzilidenbis[(2-tiyo)-barbitürik] asidlerin tuzu oluşmakta, 2-tiyobarbitürik asid ile benzaldehidin anilindeki reaksiyonundan ise dianilinyum tuzları meydana gelmektedir. Barbitürik asid yalnızca elektron çekici grupları içeren aldehidlerle bu reaksiyonları verebilirken, 2-tiyobarbitürik asid daha az elektrofilik olan aldehidlerle bile kolaylıkla reaksiyon verebilmektedir. Oluşan bu tuzlar, asidlendirildiklerinde triçiklik yapı 5-arilmetilen(2-tiyo)barbitürik ve (2-tiyo)barbitürik aside dönüşmektedirler. Ama barbitürik asidin bazı bis türevleri sadece tuz halindeyken değil, kendileri de kararlıdır.

Barbitürik asid, isatin ve 1-metilisatin ile tekabül eden bis türevlerini isatinin $C^3=O$ grubundan oluşturmaktadır.



$R' = H, CH_3$

Bunun yanı sıra; 2-tiyobarbitürik asidin de elektrofilik özelliği fazla olan aromatik aldehidlerle, alkollü ortamda, bis-2-tiyobarbitürik asidleri oluşturduğu açıklanmaktadır. Bu durumun büyük bir olasılıkla 2-tiyobarbitürik asid molekülünün reaksiyon sırasında ara ürün olarak meydana gelen asid molekülüne katılmasıyla gerçekleştiği kaynaklarca da belirtilmektedir (Moskvin vd., 2002):



$X = \text{O}, \text{S}$ $\text{R} = \text{H}, \text{Ar}$

$n = 0 - 2$

$\text{R}' = \text{H}, \text{CH}_3$

(2.15)

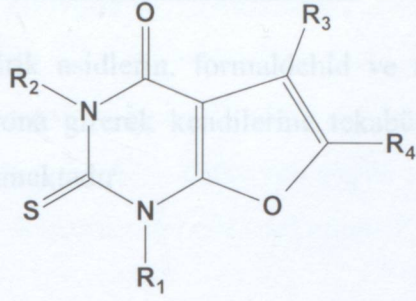
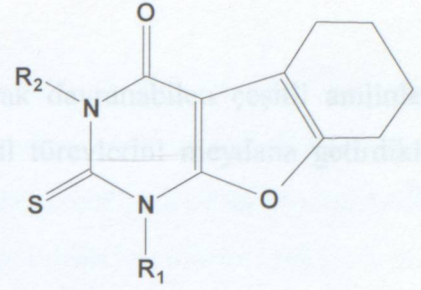
5,5'-İlidenbarbitürik asitlerin oluşum kinetiğinin bugüne kadar araştırılmamış olduğu açıklanmakla beraber reaksiyon mekanizmasının 5-arilmetilenbarbitürik asitdeki C=C bağına bir barbitürik asid anyonunun katılmasıyla meydana geldiği ileri sürülmektedir (Moskvin vd., 2002).

2.5.5.3 İntramoleküler Halkalanma

Barbitürik asid ve farklı reaktif gruplar içeren karbonil bileşiklerinin kondenzasyonu sonucu, değişik pirimidin türevleri içeren heteroçiklik sistemler oluşmaktadır.

Alifatik haloarbonil bileşiklerinin barbitürik asidin 5-konumundaki karbon atomunu alkilasyona uğrattığı ve bunların karbonil grubunun da, pirimidin halkasının 6-konumundaki karboniyle bir eter bağı oluşturduğu belirtilmektedir. Örneğin, 1,3-diaril-2-tiyobarbitürik asidin; kloroaseton ile 1,3-diaril-6-metil-4-okso-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidrofuro [2,3-*d*]pirimidinleri ($\text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_4 = \text{Me}$), 2-bromoçikloheksanon ile de tetrahydrobenzofuro [2,3-*d*]pirimidinleri meydana getirdiği açıklanmaktadır (Moskvin vd., 2002):

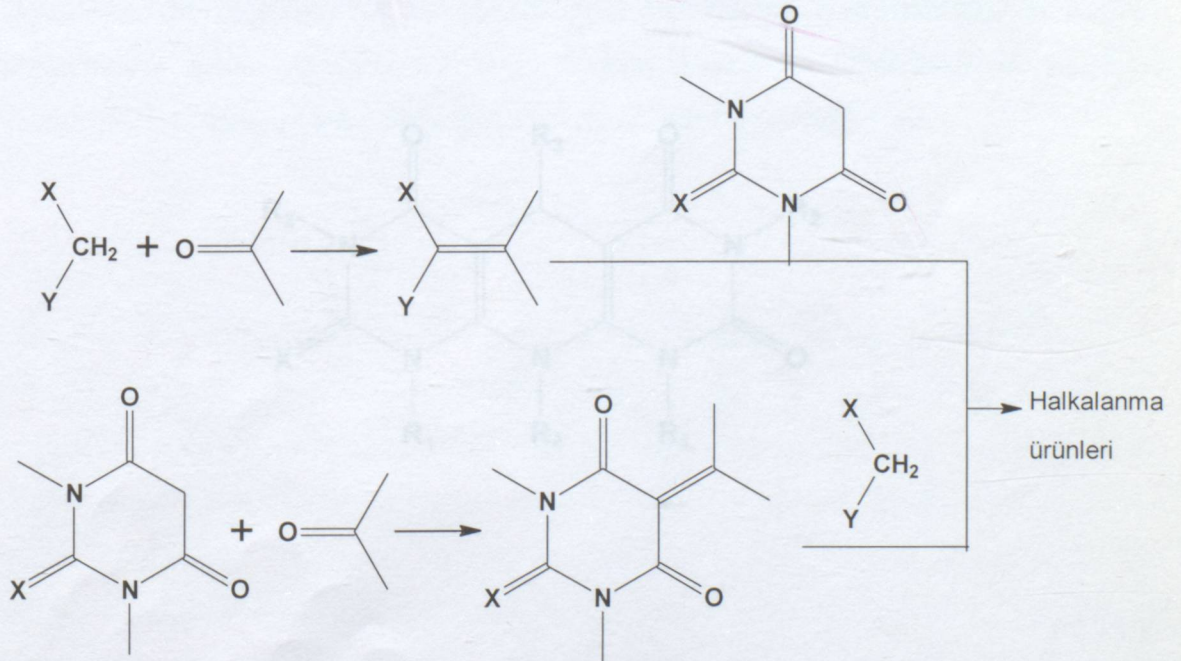
(2.16)

tetrahydrofuro[2,3-*d*]pirimidintetrahydrobenzofuro[2,3-*d*]pirimidin

2.5.5.4 Üç Bileşenli Kondenzasyonlar

C-Nükleofilleri ile Kondenzasyon:

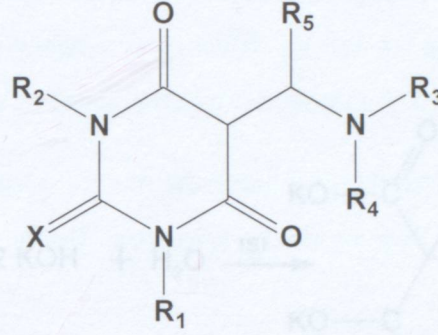
Barbitürik asitlerin, karbonil bileşikleri ve C-nükleofilleri ile verdiği kondenzasyon reaksiyonlarının aşağıda gösterilen 2 yol üzerinden gerçekleştiği ve halkalanma ürünlerini oluşturduğu belirtilmektedir (Moskvın vd., 2002):



(2.16)

N-Nükleofilleri ile Kondenzasyon:

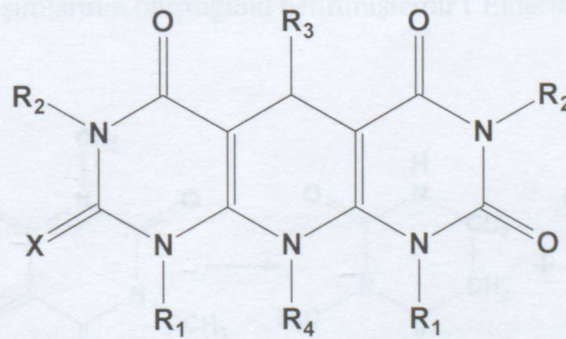
Barbitürik asidlerin, formaldehid ve azot nükleofili olarak davranabilen çeşitli anilinlerle reaksiyona girerek kendilerine tekabül eden 5-aminometil türevlerini meydana getirdikleri açıklanmaktadır:



R₁, R₂ = alkil, aril

(2.17)

N-Nükleofiller iki pirimidin sisteminin bir piridin halkasında birleşmesini sağlayan kısımlar olarak davranırlar. Örneğin barbitürik asidler aromatik aldehydler ve amonyak ya da substitue anilinler ile reaksiyona girerek pirido[2,3-*d*:6,5-*d'*]dipirimidin bileşiklerini oluştururlar (Moskvın vd., 2002):



(2.18)

2.6.2 Luminal

2.6 Bazı Önemli Türevleri

Barbitürik asidin kendi başına farmakolojik olarak aktif olmadığı, ancak 5-konumuna alkil, aril ya da alçıklık grupların bağlanmasıyla oluşan türevlerinin aktivite gösterdiği belirtilmektedir. Disubstitusyon o kadar önemlidir ki; molekülün hipnotik, ağrı kesici ve anestetik özellikler kazanmasını sağlayabilmektedir. Barbitüratların oldukça kuvvetli uyku verici olduğu ama buna karşılık bağımlılık yapıcı ve aşırı alındığında ölüme yol açabildiği için tehlikeli olduğu belirtilmektedir (Solomons, 1992; [6]).

Beyindeki sinir sinyallerini inhibe ederek merkezi sinir sistemini etkileyen barbitüratlar, kullanıldıkları ilaçlarda; uzun süreli, kısa-orta süreli ve çok kısa süreli olmak üzere 3 farklı şekilde etki etmektedirler.

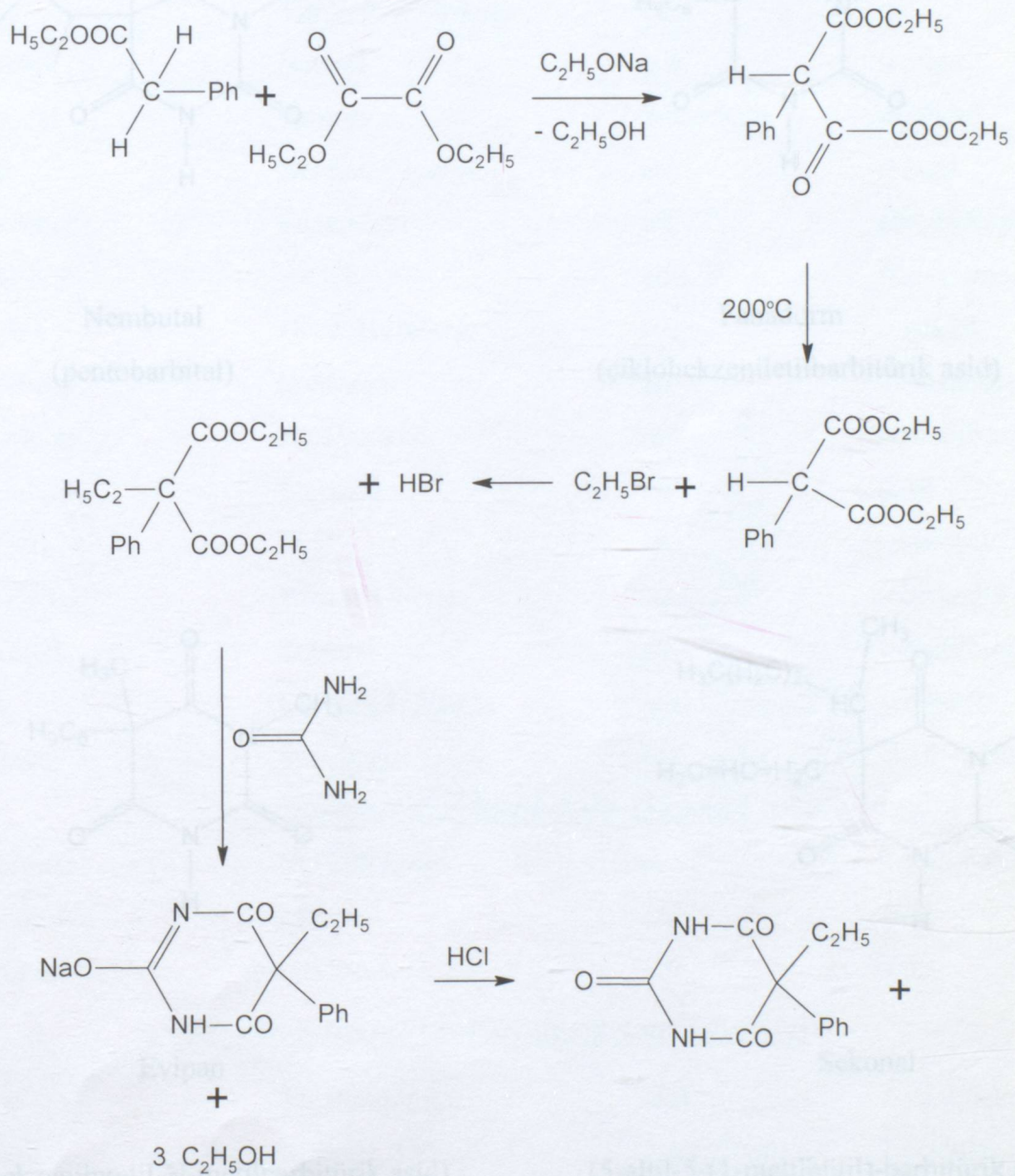
Uzun süreli etkiyen ilaçlar (8-16 saat), peptik ülserleri, yüksek kan basıncını kontrol etmede ve epilepsi tedavisinde anti-konvulsant olarak kullanılmaktadırlar. Örneğin, Veronal (barbital), Luminal (pennobarbital), Mebaral (mephobarbital) ve Gemonil (methabarbital). Kısa-orta süreli etkiyen ilaçlar (4-6 saat) ise uyku hapi olarak kullanılan barbitüratlardır. Örneğin, Alurate (aprobarbital), Amytal (amobarbital), Butisol Sodyum (butabarbital), Dial (diallybarbituric acid), Nembutal (pentobarbital), Sekonal (sekobarbital) ve Tuinal (amobarbital ve sekobarbital). Çok kısa sürede etkiyen barbitüratlar (hemen) kasları gevşetmekte, refleksleri zayıflatmakta ve hafıza zayıflığına sebep olmaktadır. Örneğin, Fentothal Sodyum (tiyopental), Brevital (sodyum methohexital) ve Surital (sodyum thiamylal) ([9,10]).

2.6.1 Veronal

Barbitürik asidin sentezlenmesinden 40 sene sonra, 1903 yılında Baeyer'in öğrencilerinden Emil Fischer ve Joseph von Mering, barbitürik asidin 1882'den beri bilinen dietil analogunu klinik araştırmalar için kullanmışlar ve böylece uyutucu etkisini keşfetmişlerdir. von Mering sentezledikleri bu yeni maddeye, dünyadaki en huzurlu yer olarak kabul ettiği İtalya'nın şehri Verona'dan esinlenerek "Veronal" ismini vermiştir. Böylece dietilbarbitürik asid tıp dünyasında "Veronal" ticari ismiyle tanınmıştır. Halâ günümüzde kullanılan en iyi ağrı kesici ilaçlardandır ve çoğunlukla sodyum tuzu halinde kullanılır. Bu tarihten sonra tıbbi açıdan aktif birçok barbitürik asid türevi sentezlenmiştir ([6]; [7]).

2.6.2 Luminal

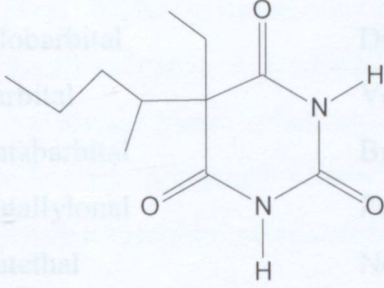
5-Feniletilbarbitürük asid, 1911 yılında I.G.Farben laboratuvarlarında sentezlenmiş ve bundan 1 sene sonra Geissler ve Hauptmann tarafından yayınlanmıştır. Antikonvulsant özelliği olan ve Luminal ticari adıyla bilinmekte olan bu bileşiğin sentezi aşağıda gösterildiği gibidir. ([6]):



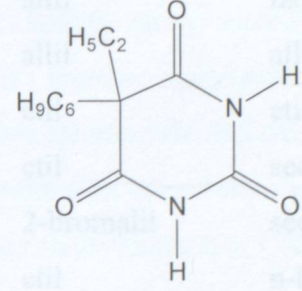
(2.19)

2.6.3 Diğer Türevleri

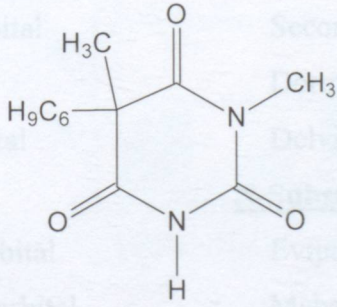
Barbitürik asidin tıpta kullanılmakta olan birçok türevi sentezlenmiştir. Bunlardan bazıları aşağıda verilmiştir (Beyer, 1963; Solomons, 1992; [6]):



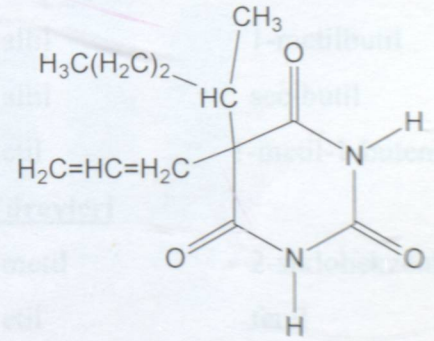
Nembutal
(pentobarbital)



Fanadorm
(çiklohekzeniletilbarbitürik asid)



Evipan
(çiklohekzenilmethyl-N-metilbarbitürik asid)



Sekonal
[5-allyl-5-(1-metilbütül)-barbitürik asid]

İsim	Ticari İsim	5-Pozisyonundaki Substituen	
		R ₁	R ₂

5,5-Disubstitue Barbitürik Asid Türevleri

allylbarbituric acid	Sandoptal	allil	izobutil
amobarbital	Amytal	etil	izoamil
aprobarbital	Alurate	allil	izopropil
allobarbital	Dial, Malilum	allil	allil
barbital	Veronal, Barbitone	etil	etil
butabarbital	Butisol	etil	sec-butil
butallylonal	Pernoston	2-bromalil	sec-butil
butethal	Neonal, Soneryl	etil	n-butil
cyclobarbital	Phanodern	etil	siklohekzenil
cyclopal		allil	siklopentenil
hexethyl	Ortal, Hexethal	etil	n-hekzil
heptabarbital	Medomin	etil	1-sikloheptenil
pentobarbital	Nembutal	etil	1-metilbutil
phenobarbital	Luminal	etil	fenil
probarbital	Ipral	etil	izopropil
propallylonal	Nostal, Noctal	izopropil	2-bromalil
secobarbital	Seconal	allil	1-metilbutil
talbutal	Dormal, Lotusate	allil	sec-butil
vinbarbital	Delvinal	etil	1-metil-1-butenil

N-Substitue Barbitürik Asid Türevleri

Hexobarbital	Evipan, Evipal	metil	2-siklohekzenil
Mephobarbital	Mebaral	etil	fenil
Metharbital	Gemonil	etil	etil

5,5-Disubstitue-2-tiyobarbitürik Asid Türevleri

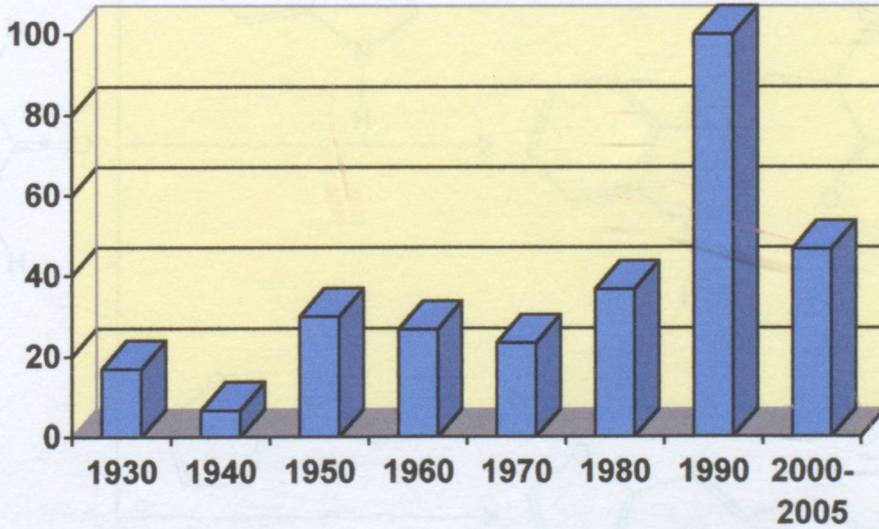
kemithal	Thialbarbitone	allil	2-siklohekzenil
methitural	Neraval, Thiogenal	1-metilbutil	2-(metiltiy)etil
thiamylal	Surital	allil	1-metilbutil
thiopental	Pentothal	etil	1-metilbutil

2.7 Son Yıllarda Gerçekleştirilen Çalışmalar

Oldukça kuvvetli bir asid olan barbitürük asid ve türevleri, aktif bir metilen grubuna sahip olmaları nedeniyle Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu verirler. Çok eski zamanlardan beri yapılan reaksiyonlarda önce alifatik aldehydlerle ve daha sonra aromatik aldehydlerle mono- ve di-substitue kondenzasyon ürünleri elde edilmiştir.

Yapılan bütün çalışmalarda sentetik kimyacıların tek hedefi mono-substitue ürünlerin kantitatif miktarda elde edilebilmesi yönünde olmuştur. Bu amaçla, reaksiyonlar çeşitli asid ve baz katalizörlerin kullanılmasıyla, çözücülü ya da çözücüsüz ortamda, infrared ışığın etkisi gibi koşullar denenmek suretiyle gerçekleştirilmiştir. Yapılan tüm çalışmalar, reaksiyonlarda kullanılan aldehydin aktivitesinin oldukça önemli olduğunu ortaya çıkarmıştır (Jursic, 2001).

Barbitürük asidle gerçekleştirilen Knoevenagel reaksiyonlarının yıllara göre gelişimini gösteren bir grafik aşağıda verilmektedir:

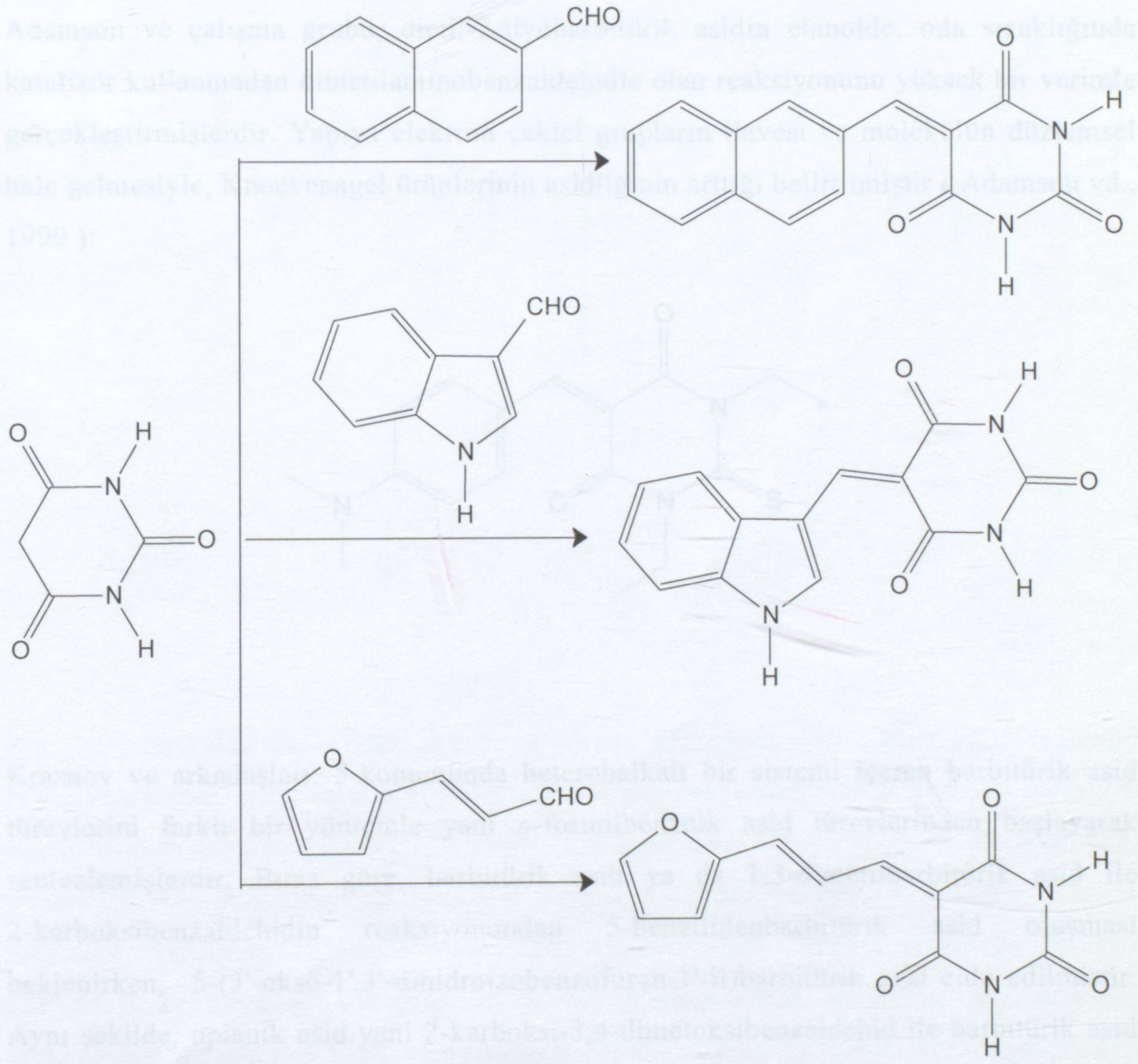


Şekil 3.1 Barbitürük asid ile gerçekleştirilen Knoevenagel reaksiyonlarının gelişimi

Grafikten de görüleceği üzere, barbitürük asid türevlerinin, tıbbî açıdan önemi nedeniyle, sentezlerine ilişkin çalışmalar 1990'lı yıllardan itibaren yoğun bir şekilde artmış bulunmaktadır ([3]).

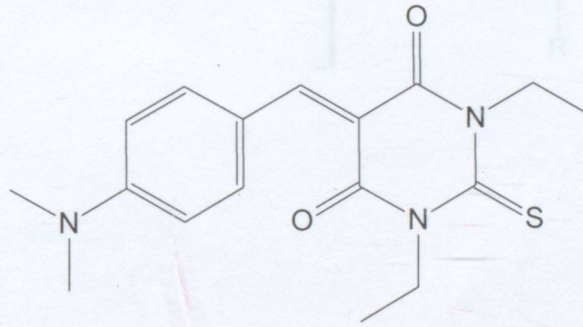
Aromatik aldehydlerin kullanıldığı bu tip reaksiyonlar 1980'li yıllardan itibaren çalışılmaya başlanmış, heteroaromatik aldehydlerle olan araştırmalar ise ancak son yıllarda

ele alınmıştır. Nitekim, Jursic 2001 yılında yapmış olduğu bir çalışmada α,β -konjuge aromatik aldehydlerin yanı sıra bazı aromatik ve heteroaromatik aldehydleri kullanarak reaksiyonları hem sulu hem de metanollü ortamda, laboratuvar sıcaklığında oldukça uzun bir sürede (1-5 gün) gerçekleştirmiştir (Jursic, 2001):

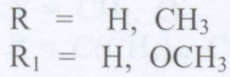
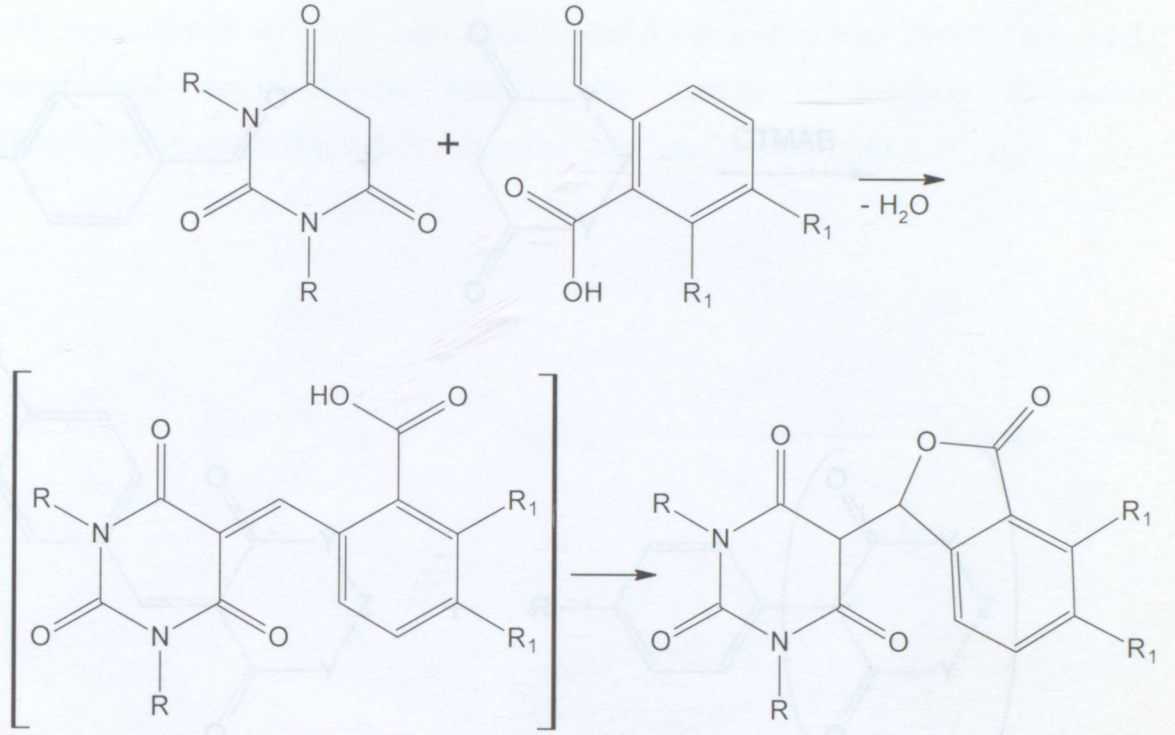


(2.20)

Benzaldehid ile barbitürik asid ya da 1,3-dialkil substitue barbitürik asidlerin sulu ya da etanollü ortamdaki reaksiyonları birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Örneğin 1,3-dietil-2-tiyobarbitürik asid ile 4-(dimetilamino)benzaldehyd arasındaki reaksiyondan 1,3-dietil-5-[4-(dimetilamino)benziliden]-2-tiyobarbitürik asid, merosiyanin boyalarına ilişkin yapılan araştırmanın bir parçası olarak sentezlenmiştir. Bu tür reaksiyonlarda dietilbarbitürik asid türevlerinin birçoğunun, genellikle benzenli ortamda ve morfolinin katalizörlüğü altında elde edilmiş olduğu kaynaklarda belirtilmektedir. Bununla beraber Adamson ve çalışma grubu, dietil-2-tiyobarbitürik asidin etanolde, oda sıcaklığında katalizör kullanmadan dimetilaminobenzaldehidle olan reaksiyonunu yüksek bir verimle gerçekleştirmişlerdir. Yapıya elektron çekici grupların ilavesi ve molekülün düzlemsel hale gelmesiyle, Knoevenagel ürünlerinin asidliğinin arttığı belirtilmiştir (Adamson vd., 1999):

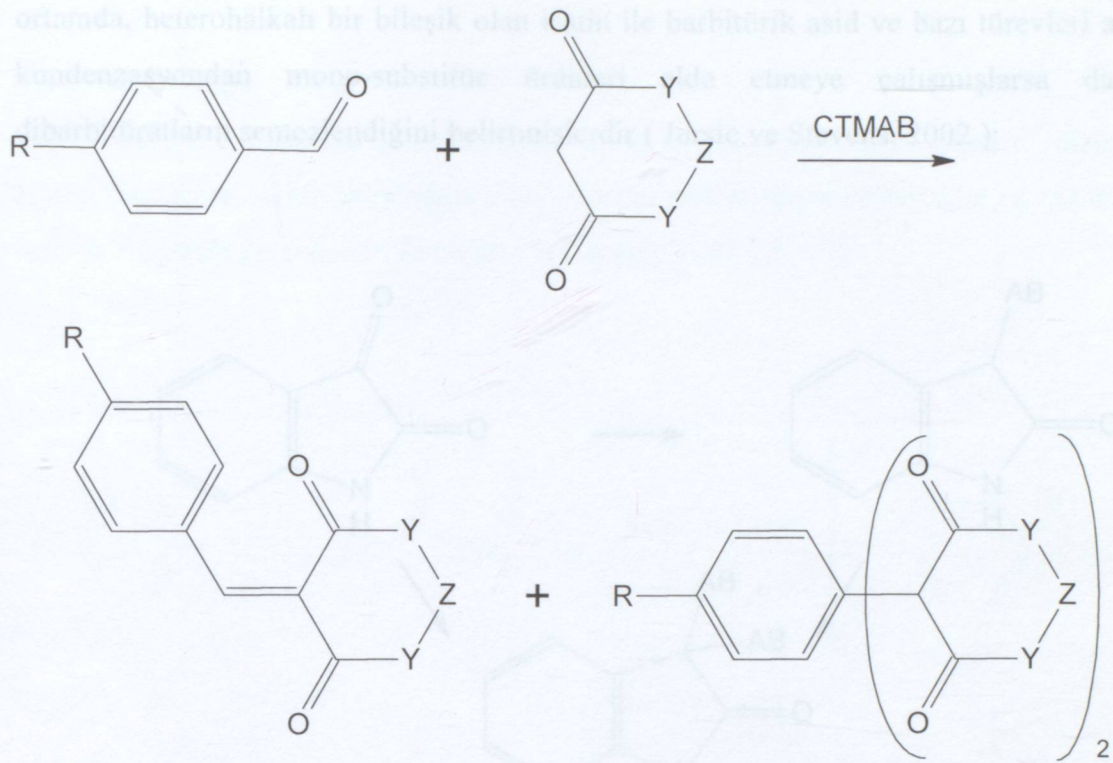


Krasnov ve arkadaşları, 5-konumunda heterohalkalı bir sistemi içeren barbitürik asid türevlerini farklı bir yöntemle yani *o*-formilbenzoik asid türevlerinden başlayarak sentezlemişlerdir. Buna göre, barbitürik asid ya da 1,3-dimetilbarbitürik asid ile 2-karboksibenzaldehidin reaksiyonundan 5-benzilidenbarbitürik asid oluşması beklenirken, 5-(3'-okso-1',3'-dihidroizobenzofuran-1'-il)barbitürik asid elde edilmiştir. Aynı şekilde, opianik asid yani 2-karboksi-3,4-dimetoksibenzaldehid ile barbitürik asid ya da 1,3-dimetilbarbitürik asid arasındaki reaksiyondan beklenen benziliden bileşiği yerine, ürün olarak 5-(4',5'-dimetoksi-3'-okso-1',3'-dihidroizobenzofuran-1'-il)barbitürik asidin oluştuğu belirtilmektedir. Araştırmacılar, reaksiyon sırasında ara ürün olarak meydana gelen 5-*o*-karboksibenzilidenin izole edilemediğini ve bu bileşikte bulunan karboksi grubu ile çifte bağın intramoleküler etkileşmesi sonucu halka kapanmasıyla ürünün oluştuğunu açıklamışlardır (Krasnov vd., 2002):



(2.21)

Ren ve arkadaşları çiklik aktif metilen bileşikleri ile olan Knoevenagel reaksiyonlarının sulu ortamda setiltrimetilamonyum bromürün (CTMAB) katalitik etkisi altında gerçekleştirmişler, CTMAB'nin suda misel oluşturduğunu, moleküllerin miselin hidrokarbon zincirine toplandığını ve reaksiyonun buradaki hidrofobik çevrede meydana geldiğini belirtmişlerdir. Bu reaksiyondaki başlıca faktörün primer hidrofobik zincire bağlı olduğunu ve bu hidrokarbon zinciri ne kadar uzun olur ise reaksiyonun da o kadar hızlı ve verimin o derece yüksek olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca, elde ettikleri sonuçlara göre, katyonik yüzey aktif maddelerin, anyonik olanlara oranla çok daha etkin olduğunu da açıklamışlardır (Ren vd., 2002):

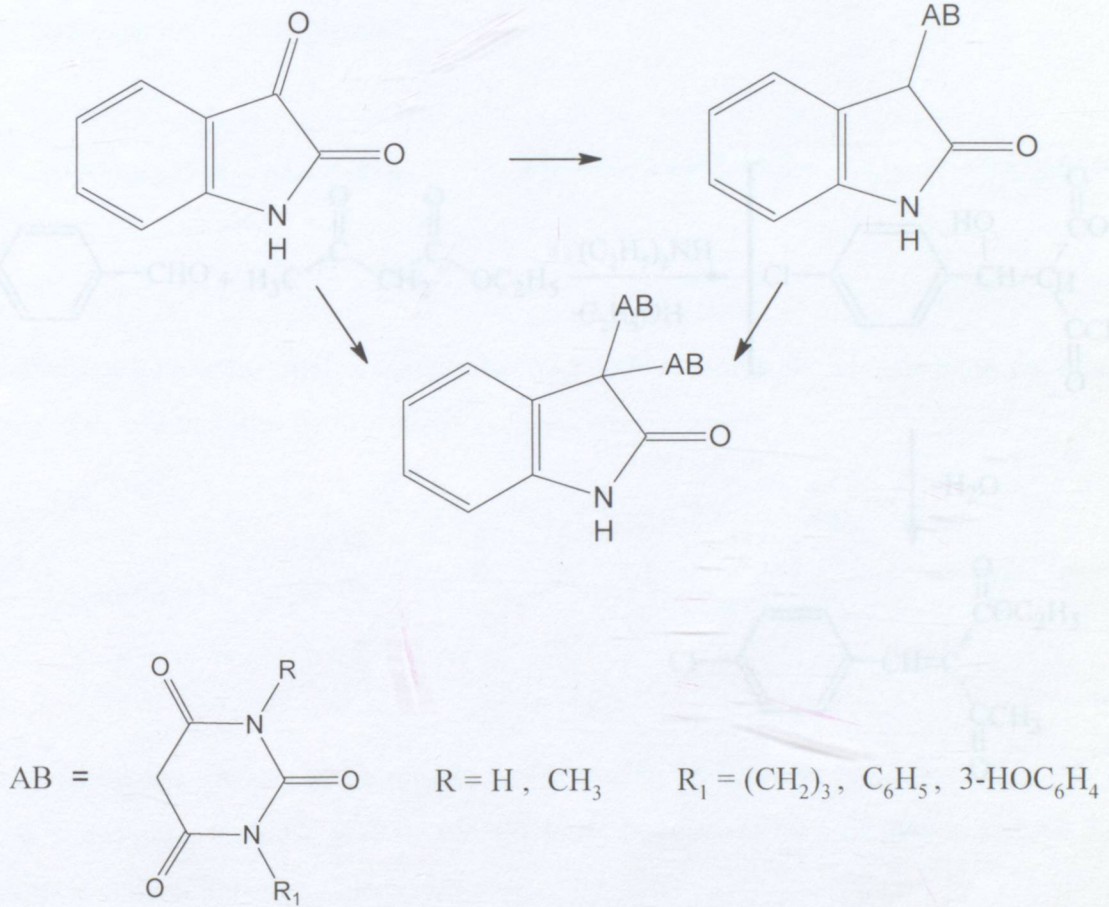


R = H, NO₂, OCH₃, N(CH₃)₂, OH
 Y = CH₂, O
 Z = C(CH₃)₂, C=O

(2.22)

Jursic ve Stevens, bu konularla ilgili son çalışmalarında, metanollü ya da asetik asidli ortamda, heterohalkalı bir bileşik olan isatin ile barbitürik asit ve bazı türevleri arasındaki kondenzasyondan mono-substitue ürünleri elde etmeye çalışmışlardır da sadece dibarbitüratların sentezlendiğini belirtmişlerdir (Jursic ve Stevens, 2002):

Kondenzasyonu olarak bilinsmekte olan bu aidi benzer kondenzasyonlar, genellikle bir baz katalizöründe gerçekleşir. Örneğin (Solomon, 1992):

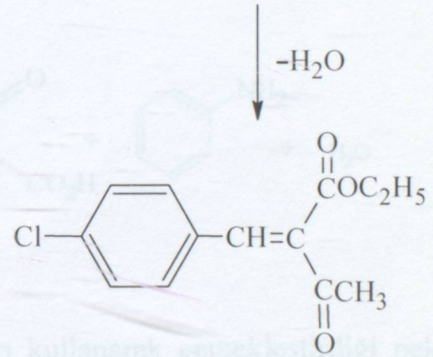
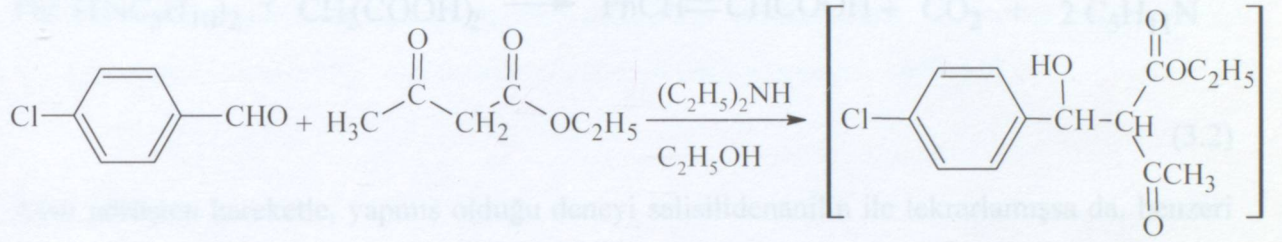


(2.23)

3. KNOEVENAGEL REAKSİYONU

3.1 Genel Bilgi

Aktif hidrojen bileşikleri, aldehidler ve ketonlarla kondenze olurlar. **Knoevenagel Kondenzasyonu** olarak bilinmekte olan bu aldol benzeri kondenzasyonlar, genellikle bir baz katalizörlüğünde gerçekleşir. Örneğin (Solomons, 1992) :

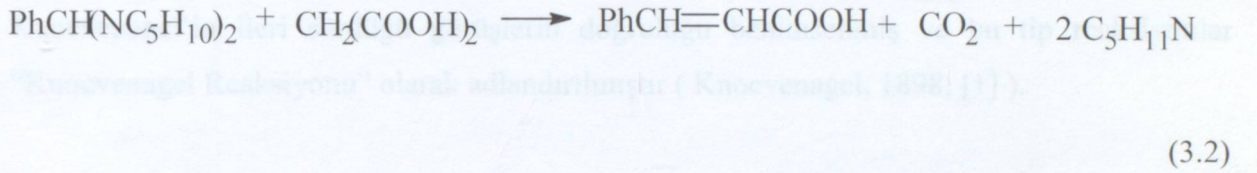


(3.1)

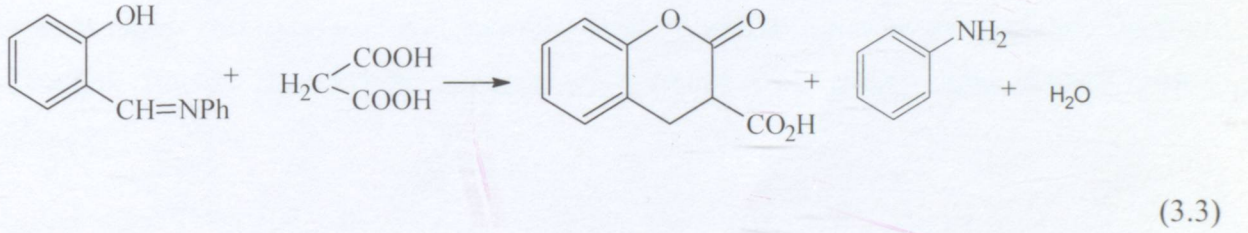


3.2 Tarihçe

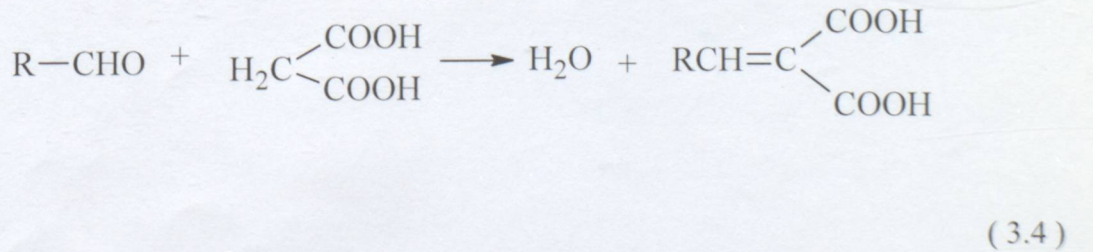
İlk defa Emil Knoevenagel* tarafından 1896 ve 1898 yıllarında yapılan çalışmalarda, aldehid türevlerinin malonik asid ve türevleri ile verdiği reaksiyonlar incelenmiştir. Bu araştırma sırasında reaksiyonların nasıl yürüdüğü ve ne tür ürünlerin oluşabileceği bilinmediği için, Knoevenagel elde ettiği ürünlerden hareketle düşüncelerini açıklamış ve bazı görüşler ileriye sürmüştür. Örneğin, benzilidenbisamin ile malonik asidi reaksiyona sokarak CO₂ çıkışı sonucu tarçın asidini sentezlemiştir:



Aynı görüşten hareketle, yapmış olduğu deneyi salisilidenanilin ile tekrarlamışsa da, benzeri sonuçları elde edemediğini ifade etmiştir:

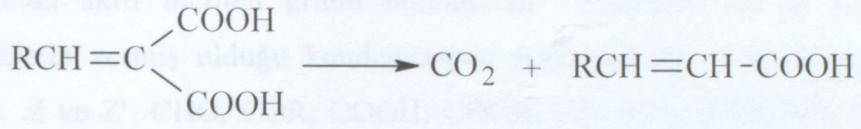


Yine bu makalede, reaksiyon ortamında çeşitli bazları kullanarak gerçekleştirdiği pek çok deneme sonucunda, malonik asid ile bir aldehidin kondenzasyon reaksiyonu vermek üzere birbirleriyle etkileştiğini ileri sürmüştür:



* Heinrich Emil Albert Knoevenagel (18 Haziran 1865 - 11 Ağustos 1921), "Knoevenagel Kondenzasyon Reaksiyonu" nu bulan bir Alman kimyagerdir. Hanover 'de doğmuştur. Doktora tezini Goettingen 'de vermiş, Heidelberg Üniversitesi 'nde profesör olmuştur.

Bununla beraber, denemelerin bazılarında dekarboksilasyon sonucu oluşan doymamış karakterdeki karboksilli asitleri de elde etmiştir:

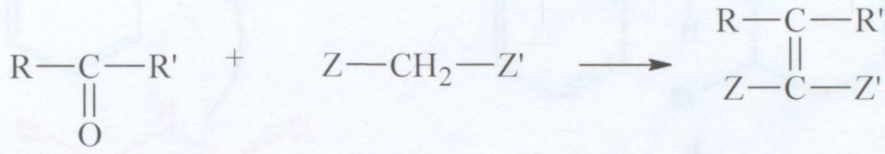


(3.5)

Daha sonraki yıllarda, çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan bir çok çalışma sonucunda da Knoevenagel'in ileri sürdüğü görüşlerin doğruluğu benimsenmiş ve bu tip reaksiyonlar "Knoevenagel Reaksiyonu" olarak adlandırılmıştır (Knoevenagel, 1898; [1]).

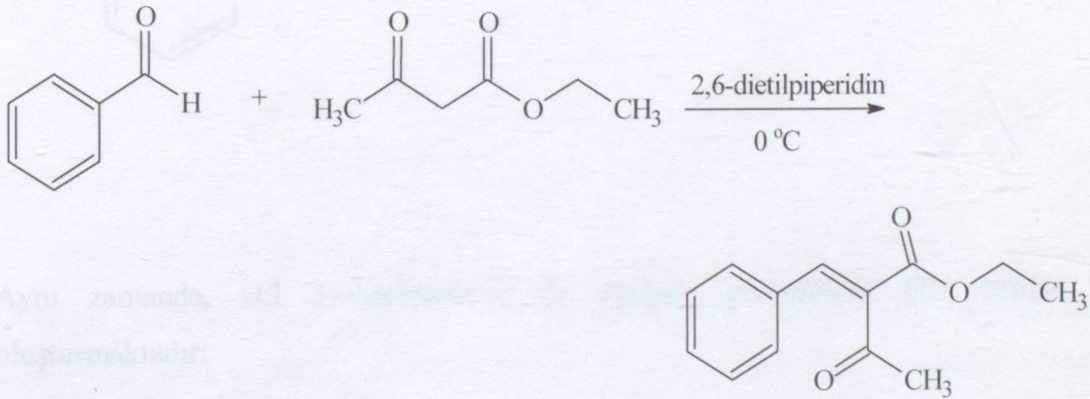
3.3 Knoevenagel Reaksiyonu

Genellikle α -hidrojeni içermeyen aldehyd veya ketonların, amonyak ya da aminlerin varlığında aktif metilen grubu bulunduran $Z-CH_2-Z'$ ya da $Z-CHR-Z'$ yapısındaki bileşiklerle vermiş olduğu kondenzasyon reaksiyonuna "Knoevenagel Reaksiyonu" adı verilir. Z ve Z' CHO, COR, COOH, COOR, CN, NO₂, SOR, SO₂, SO₂OR veya benzeri gruplar olabilmektedir. Bazı durumlarda, örneğin, Z = COOH olduğunda ürünün dekarboksilasyonu da meydana gelmektedir:



(3.6)

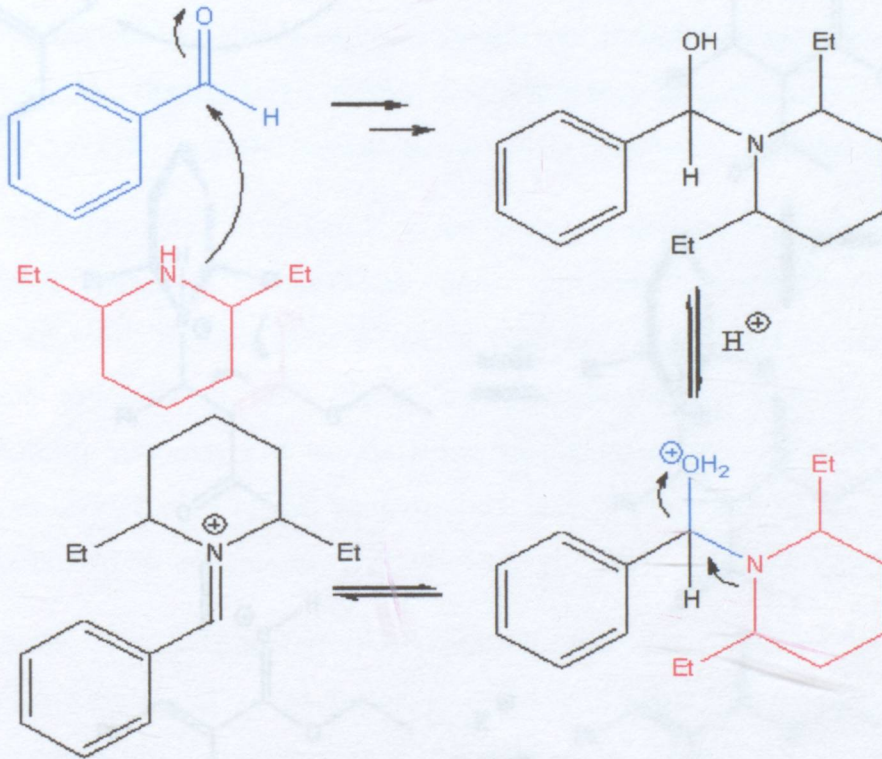
Knoevenagel reaksiyonu, aldol reaksiyonunun modifiye edilmiş bir şeklidir. Özellikle aromatik aldehyd zincirlerinin uzatılmasında kullanılan bir reaksiyondur (March, 1985). Örneğin:



(3.7)

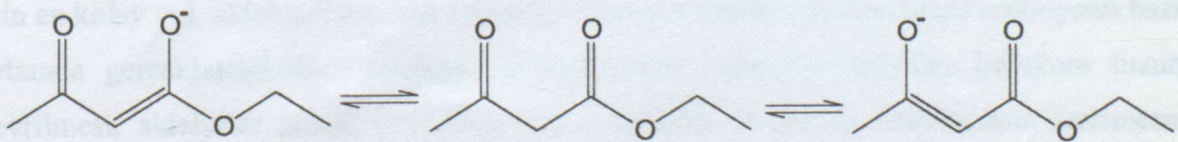
3.4 Mekanizma ve Örnekler

Reaksiyonun mekanizması karmaşıktır, fakat olabildiğince net açıklanabilmektedir. Bölüm 3.3'te verilen örnekte, benzaldehid ile bir 1,3-diketon olan etil 3-oksobutanoat ve baz olarak da 2,6-dietilpiperidin kullanılmaktadır. Reaksiyonun birinci basamağında, baz ortaklanmamış elektron çifti ile benzaldehid molekülünün karbonil karbonuna saldırmakta ve bir dizi aşama sonucunda zayıf bir asitle stabilize edilebilen iminyum tuzunu oluşturmaktadır :



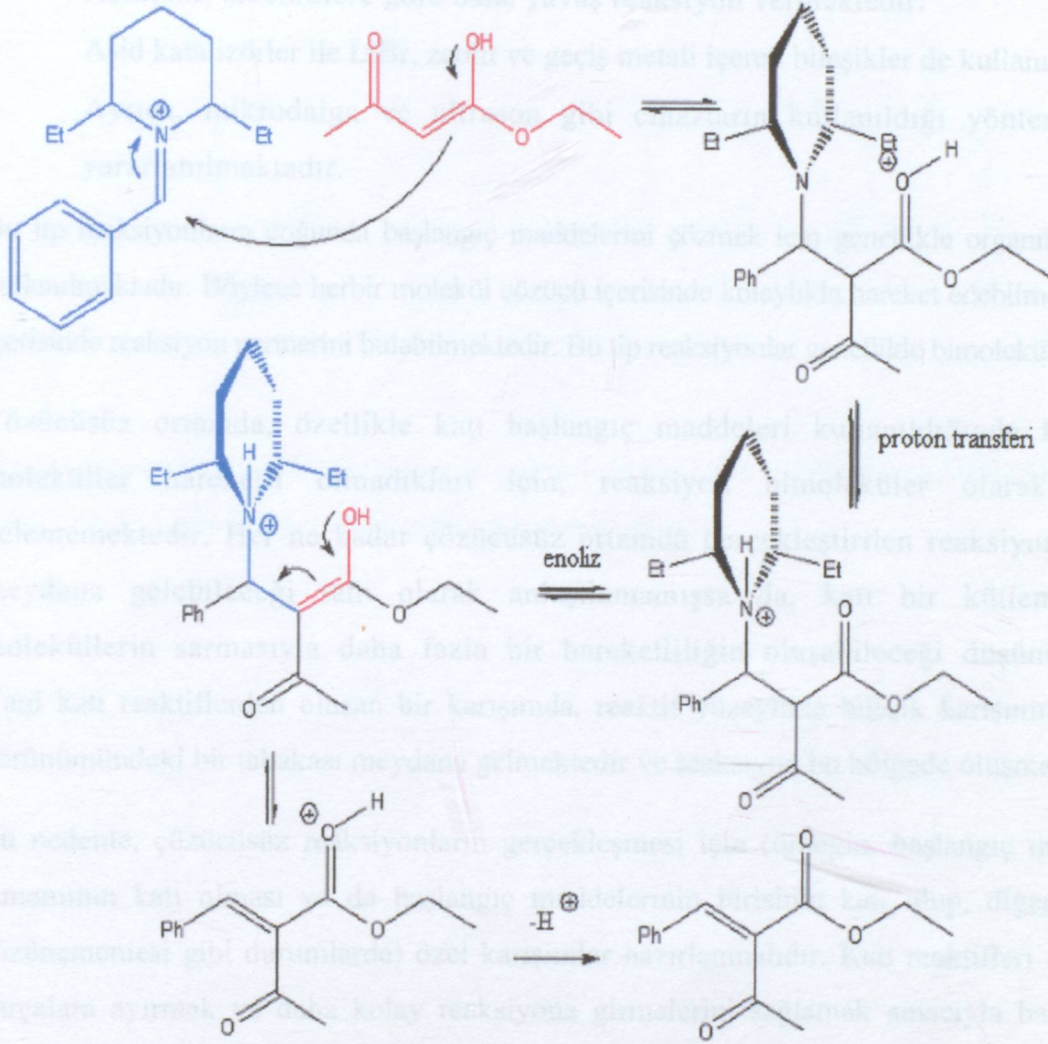
(3.8)

Aynı zamanda, etil 3-oksobutanoat da aşağıda gösterildiği gibi enolat iyonlarını oluşturmaktadır:



(3.9)

Bu enolatların her ikisinin de iminyum tuzuna saldırma tarzı aynıdır ve sadece tek bir ürün elde edilmektedir; yani her iki enol formu, aynı ürünü vermektedir:



(3.10)

Ortamda iminyum tuzu oluşmadan, reaksiyonun meydana gelmesi oldukça güçtür. Çünkü, reaksiyona giren bu iki madde nötraldir, nötr bir enol ile, nötr bir aldehyd oldukça yavaş reaksiyon vereceği için, bu iki maddeden birisinin pozitif yüklü olması gerekmektedir. Bunun için en kolay yol, aldehydin protonlanmasıdır. Bununla beraber Knoevenagel reaksiyonu bazik ortamda gerçekleştiğinden, aldehydin protonlanması mümkün değildir. İminyum tuzuna çevrilmesi, aldehydde pozitif yük meydana getirmekte ve bu da reaksiyonun ilerlemesini sağlamaktadır.

Bu tür reaksiyonlarda:

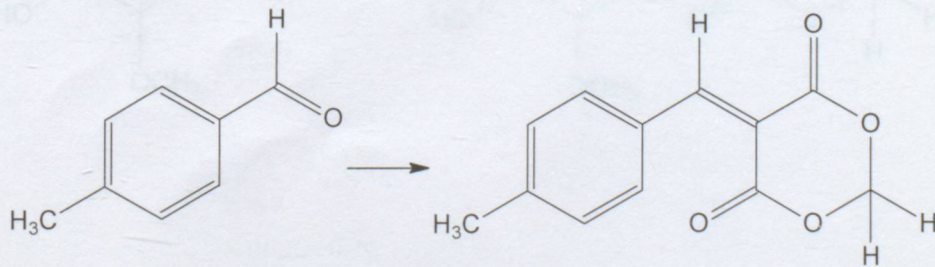
- Genellikle, baz olarak katalitik miktarda amin kullanılmaktadır.
- Ürünler ve oranlar, genellikle sterik faktörler tarafından yönlendirilmektedir.
- Ketonlar, aldehidlere göre daha yavaş reaksiyon vermektedir.
- Asid katalizörler ile LiBr, zeolit ve geçiş metali içeren bileşikler de kullanılmaktadır.
- Ayrıca, mikrodalga ve ultrason gibi cihazların kullanıldığı yöntemlerden de yararlanılmaktadır.

Bu tip reaksiyonların çoğunda başlangıç maddelerini çözmek için genellikle organik bir çözücü kullanılmaktadır. Böylece herbir molekül çözücü içerisinde kolaylıkla hareket edebilmekte, karışım içerisinde reaksiyon partnerini bulabilmektedir. Bu tip reaksiyonlar genellikle bimolekülerdir.

Çözücüsüz ortamda, özellikle katı başlangıç maddeleri kullanıldığında karışımdaki moleküller hareketli olmadıkları için, reaksiyon bimoleküler olarak meydana gelememektedir. Her ne kadar çözücüsüz ortamda gerçekleştirilen reaksiyonların nasıl meydana gelebileceği tam olarak anlaşılammışsa da, katı bir kütlenin etrafını moleküllerin sarmasıyla daha fazla bir hareketliliğin oluşabileceği düşünülmektedir. Yani katı reaktiflerden oluşan bir karışımda, reaktif yüzeyinde bileşik karışımının akışkan görünümündeki bir tabakası meydana gelmektedir ve reaksiyon bu bölgede oluşmaktadır.

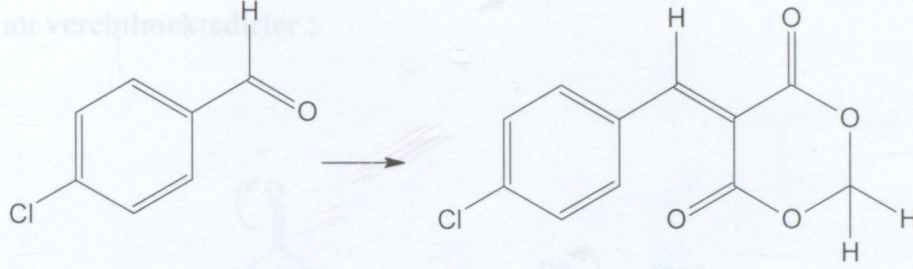
Bu nedenle, çözücüsüz reaksiyonların gerçekleşmesi için (örneğin, başlangıç maddelerinin tamamının katı olması ya da başlangıç maddelerinin birisinin katı olup, diğerinin içinde çözünememesi gibi durumlarda) özel karışımlar hazırlanmalıdır. Katı reaktifleri daha küçük parçalara ayırmak ve daha kolay reaksiyona girmelerini sağlamak amacıyla bazı mekanik cihazlar kullanılmaktadır (March, 1985; Jones, 1997; [2-5]).

Örneğin, 4-tolualdehid bir likittir; kendisi içinde iyi çözünebilen ve aktif metilen grubu içeren bir bileşikle (meldrum asidi) reaksiyona girdiğinde, yüksek verimle kondenzasyon ürününü oluşturmaktadır:



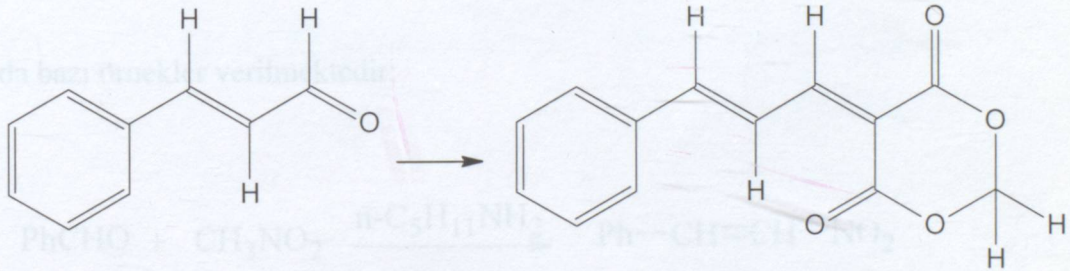
(3.11)

4-Klorobenzaldehid ise, katı bir madde olduğu için bir çözücü gibi davranmamakta ve reaksiyonun gerçekleşebilmesi için diğer reaktif ile mekanik olarak iyice karıştırılmalıdır:

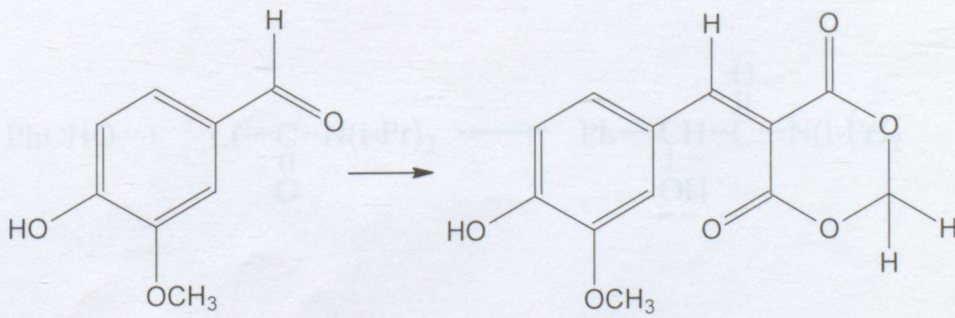


(3.12)

Ayrıca sinnamaldehyd (likit) ve vanilin (katı) doğadan izole edilebilen maddeler olup, bu bileşikler de Knoevenagel reaksiyonunu vermektedirler:

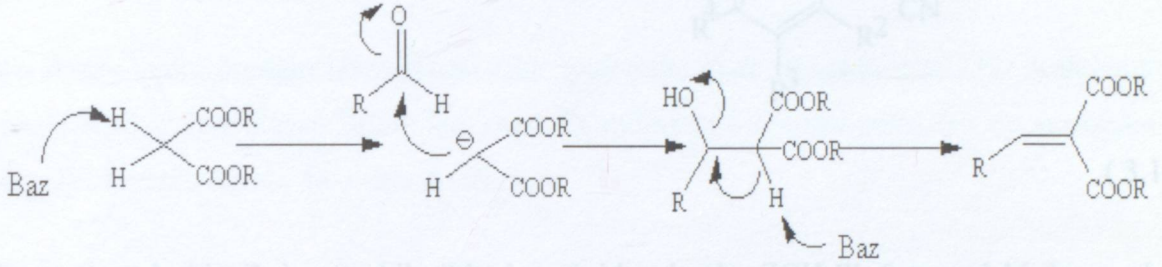


(3.13)



(3.14)

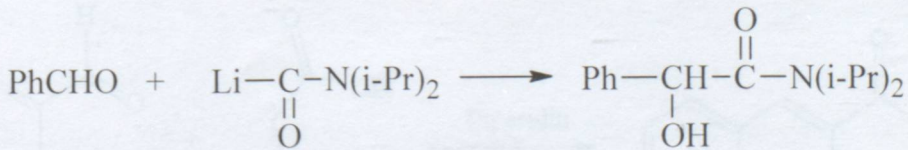
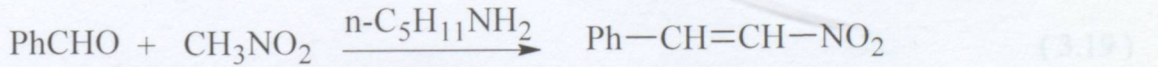
Yeterince kuvvetli bir baz kullanıldığında reaksiyon CH_3Z veya RCH_2Z gibi sadece tek bir Z içeren bileşiklerle de oluşabilmektedir. CHCl_3 , 2-metilpiridinler, uç asetilenler, siklopentadienler gibi diğer aktif hidrojenli bileşikler de kullanabilmektedir. Aslında, bir baz ile hidrojenin uzaklaştırılabildiği C-H bağımlı içeren bütün bileşikler, Knoevenagel reaksiyonunu verebilmektedirler :



Yapısında tek bir Z içeren bileşiklerden farklı olarak, ZCH_2Z formundaki bir reaktan kullanıldığında ise; aldehidlerin ketonlardan daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmiştir :

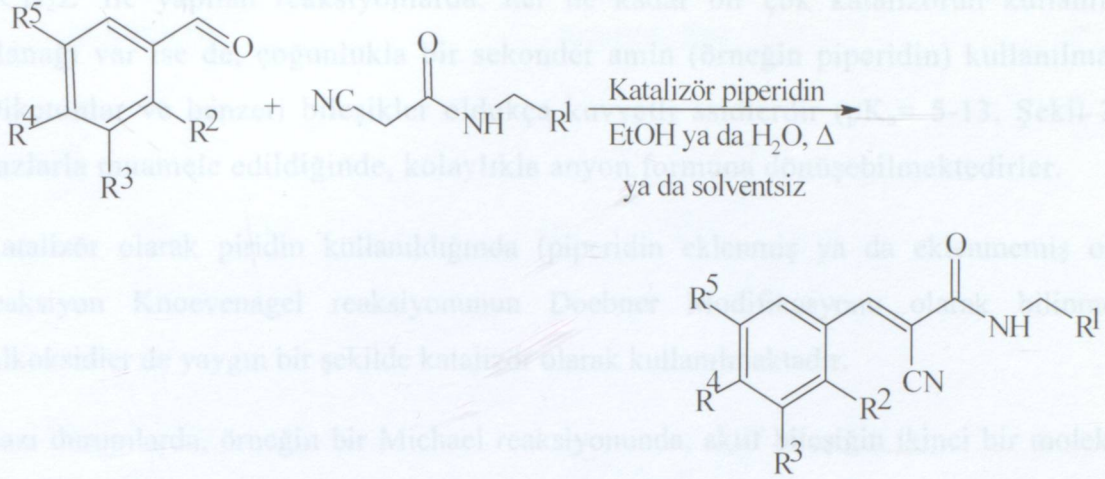
(3.15)

Aşağıda bazı örnekler verilmektedir:



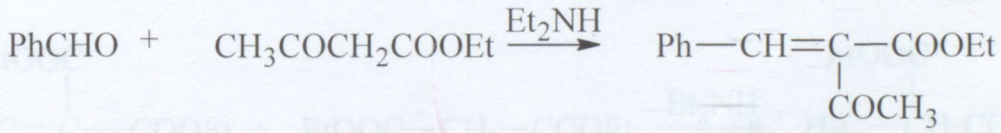
(3.17)

Hümanla beraber bazı ketonlarla da başarılı reaksiyonlara meydana gelmiş bulunmaktadır. Nitekim, sül malonun ketonlarla kondensasyonu sonucu oluşan alken, aldehidlerle karşılaştırıldığında daha yüksek verimle elde edilebilmektedir.

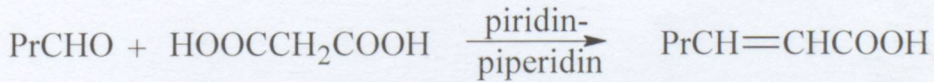


(3.18)

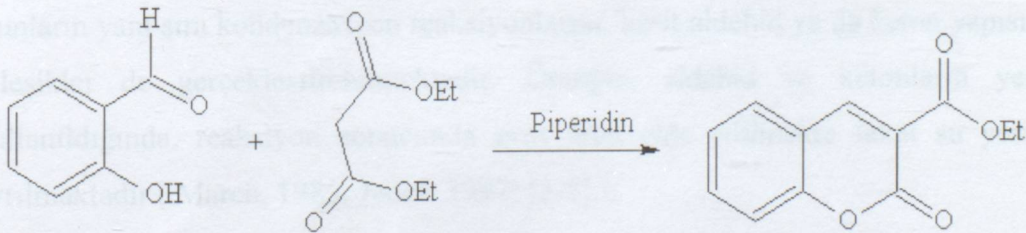
Yapısında tek bir Z içeren bileşiklerden farklı olarak, ZCH₂Z' formundaki bir reaktan kullanıldığında ise; aldehidlerin ketonlardan daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmiştir :



(3.19)



(3.20)



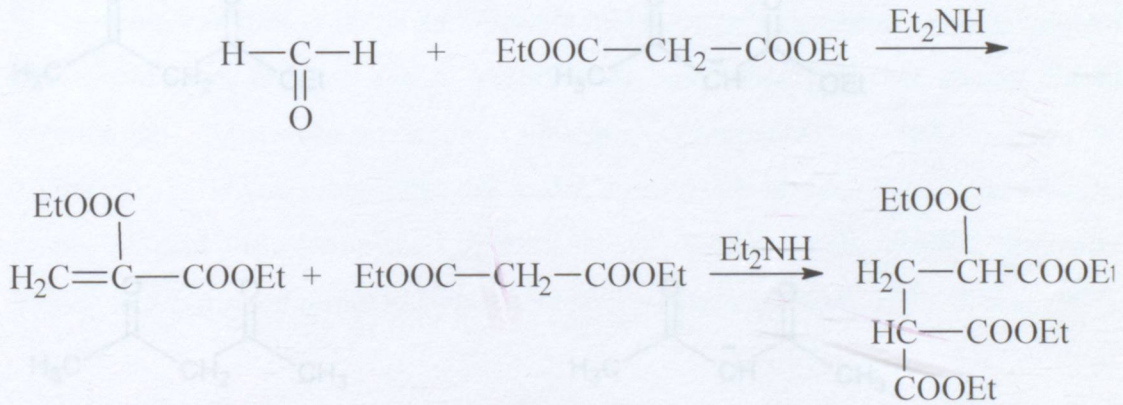
(3.21)

Bununla beraber bazı ketonlarla da başarılı reaksiyonların meydana geldiği belirtilmektedir. Nitekim, etil malonatın ketonlarla kondenzasyonundan oluşan alken, aldehidlerle çalışıldığında kadar yüksek bir verimle elde edilebilmektedir.

ZCH₂Z' ile yapılan reaksiyonlarda, her ne kadar bir çok katalizörün kullanılabilme olanağı var ise de, çoğunlukla bir sekonder amin (örneğin piperidin) kullanılmaktadır. Diketonlar ve benzeri bileşikler oldukça kuvvetli asidlerdir (pK_a= 5-13, Şekil 2.1) ve bazlarla muamele edildiğinde, kolaylıkla anyon formuna dönüşebilmektedirler.

Katalizör olarak piridin kullanıldığında (piperidin eklenmiş ya da eklenmemiş olabilir), reaksiyon Knoevenagel reaksiyonunun Doebner Modifikasyonu olarak bilinmektedir. Alkoksitler de yaygın bir şekilde katalizör olarak kullanılmaktadır.

Bazı durumlarda, örneğin bir Michael reaksiyonunda, aktif bileşiğin ikinci bir molekülünün reaksiyon sırasında oluşan ürüne katılması da mümkün olabilmektedir. Bu tip reaksiyonlar bazen asid katalizörlerle de oluşmaktadır :



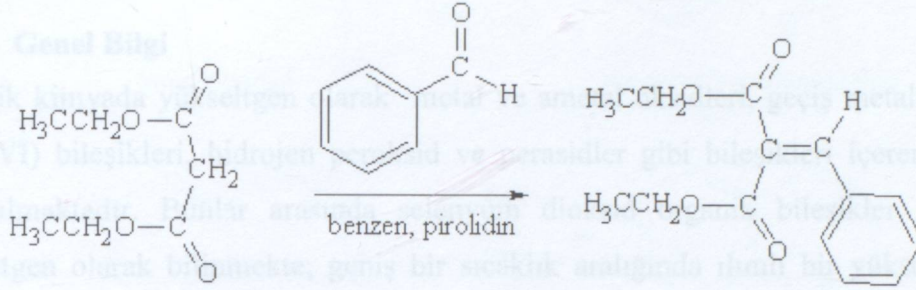
(3.22)

Bunların yanı sıra kondenzasyon reaksiyonlarını, basit aldehid ya da keton yapısında olmayan bileşikler de gerçekleştirebilmektedir. Örneğin, aldehid ve ketonların yerine iminler kullanıldığında, reaksiyon sonucunda aynı ürün elde edilmekte fakat su yerine bir amin ayrılmaktadır (March, 1985; Jones, 1997; [2-5]).

Asidik Bileşik	Konjuge Baz	pK _a
		13.3
		11
		10.7
		8.9
		8.5
		5

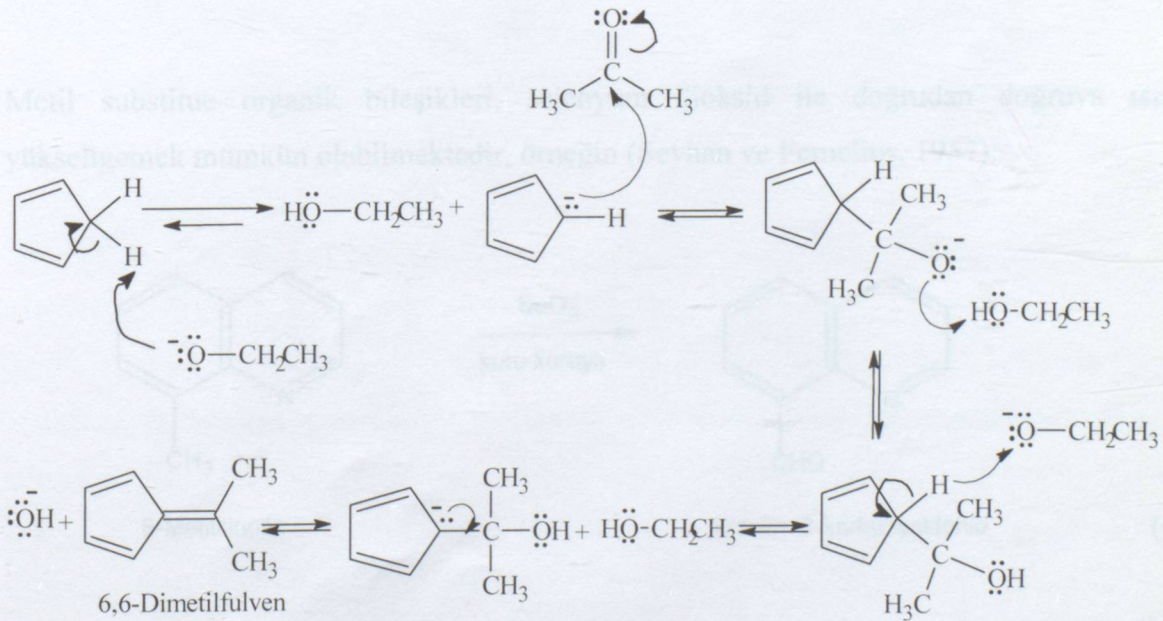
Şekil 3.2 Bazı karbonil bileşiklerine ait pK_a değerleri

Bazlar, çoğunlukla da aminler, Şekil 3.1'deki bileşiklerden ve benzeri moleküllerden önemli miktarda enolatları oluşturabilmektedirler. Örneğin; akseptör bir aldehid ile kondenzasyon gerçekleştirildiğinde α,β -doymamış bir ester elde edilmektedir :



(3.23)

Kavramsal olarak birbirine benzeyen birçok reaksiyon bulunmaktadır ki, bunlar kompleks bir anyonun karbonil grubuna katılmasıyla meydana gelmektedirler. Ancak, nükleofil olarak davranacak olan anyonik kısım, yukarıda da belirtildiği gibi, her zaman aldehid ya da ketonlardan oluşturulmamaktadır. Örneğin, siklopentadien ($pK_a = 16$) bir bazla etkileştiğinde, anyon oluşturabilecek kadar kuvvetli bir asiddir. Oluşan bu siklopentadienil iyonu, aldehid veya ketonlara katılabilir. Bunun sonucu olarak, “fulvenler” olarak bilinen oldukça güzel renkli bileşikler sentezlenmektedir (March, 1985; Jones, 1997; [2-5]):



(3.24)

4. DENEYSEL ÇALIŞMALARDA KULLANILAN YÜKSELTGENLER

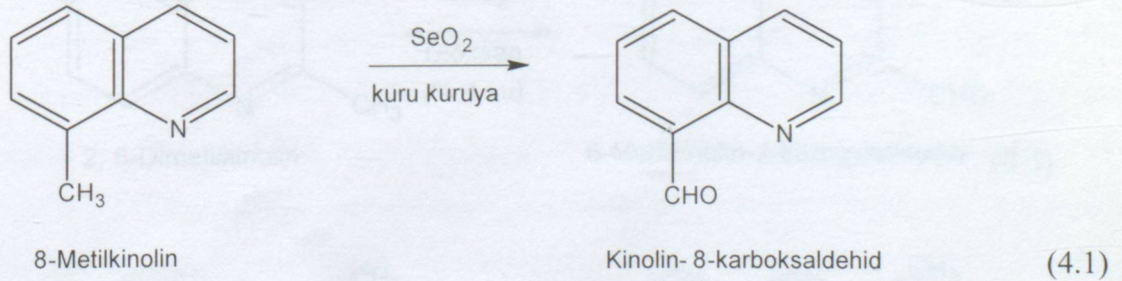
4.1 SELENYUM DİOKSİDİ

4.1.1 Genel Bilgi

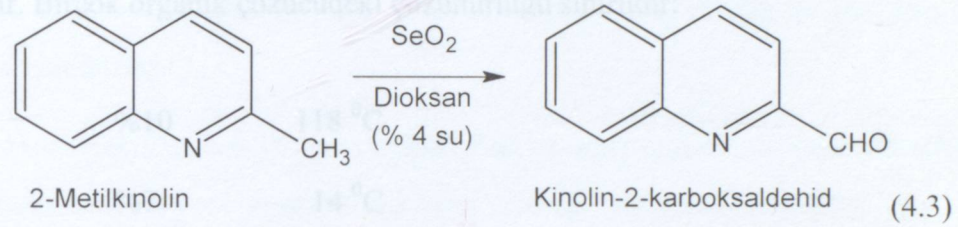
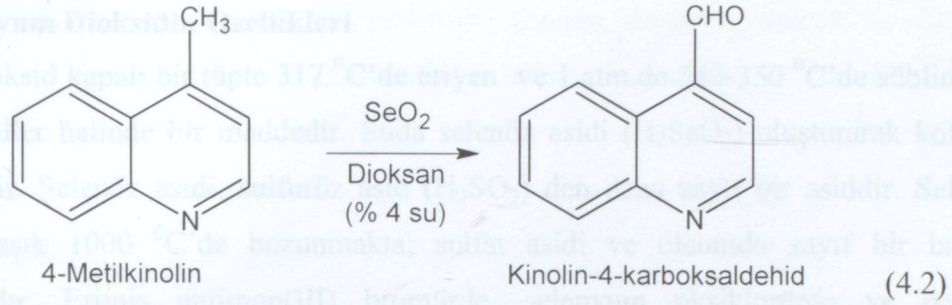
Organik kimyada yükseltgen olarak metal ve ametal oksidleri, geçiş metallere asetatları, krom(VI) bileşikleri, hidrojen peroksit ve perasitler gibi bileşikler içeren bir çok reaktif kullanılmaktadır. Bunlar arasında selenyum dioksit organik bileşikler için seçimli bir yükseltgen olarak bilinmekte; geniş bir sıcaklık aralığında ılımlı bir yükseltgenme reaktifi olarak kullanılmaktadır.

Metil-substitue heterohalkalı sistemler, çözücü sistemine veya kullanılan selenyum dioksit miktarına bağlı olarak aldehid ya da asitlere yükseltgenmektedirler. Bu tür yükseltgenme reaksiyonları, azot içeren heterohalkalı bileşiklerde karboçiklik bileşiklere oranla daha çok önem kazanmıştır. Çünkü halka azotu, genellikle bileşiğin heteroatoma göre o- ve p-konumlarındaki metil gruplarını aktive etmektedir. Bu nedenle saldırı, heteroatom içermeyen aromatik bileşiklerdekine oranla daha kolay olmaktadır. Piridin ve kinolinlerde 2- ve 4-konumlarındaki metil gruplarının aktif olmalarına karşılık, bu bileşiklerin 3-konumunda yer alan metil grupları selenyum dioksit tarafından etkilenmemektedir (Rabjohn, 1976).

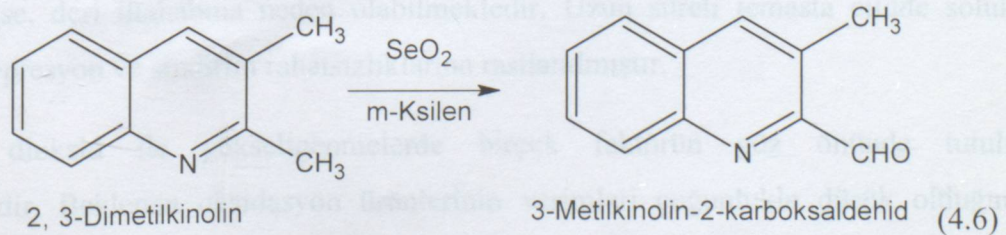
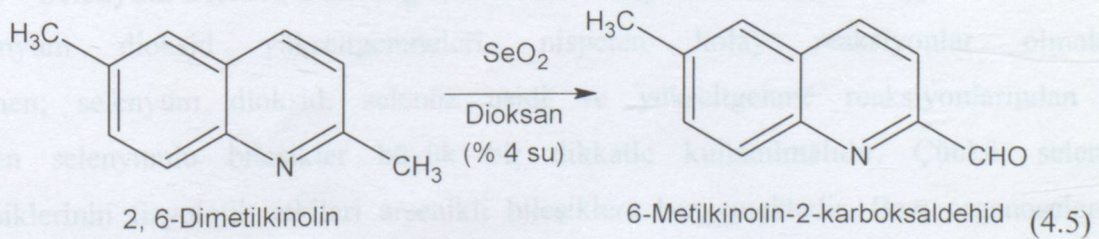
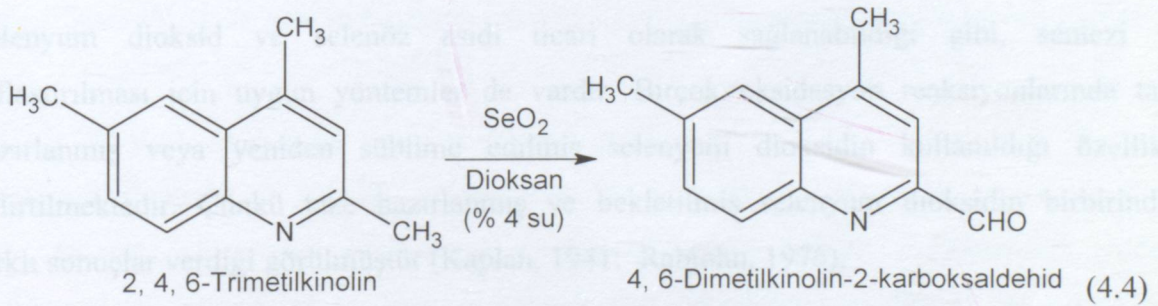
Metil substitue organik bileşikler, selenyum dioksit ile doğrudan doğruya ısıtarak yükseltgenmek mümkün olabilmektedir, örneğin (Seyhan ve Fernelius, 1957):



Ayrıca, 4-metilkinolinin selenyum dioksit ile oksidasyonundan kinolin-4-karboksaldehid, 2-metilkinolinden de kinolin-2-karboksaldehid sentezlenmiştir (Kaplan, 1941; Achremowicz, 1996):



Di- ve trimetil-substitue kinolin bileşiklerinde, aşağıdaki reaksiyonlardan görüleceği üzere, 2-metil grupları 3- ve 4-konumundaki ya da homoaromatik halkadaki metil gruplarından; 4-metil grupları da 3-metil gruplarından daha aktiftirler. Dolayısıyla SeO₂ ile gerçekleştirilen yükseltgenme reaksiyonlarından metil-substitue kinolin-2-karboksaldehidler elde edilmiştir (Şırlağancı,1993; Seyhan, 1957; Seyhan ve Fernelius, 1957):



4.1.2 Selenyum Dioksidin Özellikleri

Selenyum dioksid kapalı bir tüpte 317 °C'de eriyen ve 1 atm.de 340-350 °C'de süblime olan renksiz kristaller halinde bir maddedir. Suda selenöz asidi (H₂SeO₃) oluşturarak kolaylıkla çözünmektedir. Selenöz asidi, sulfuröz asid (H₂SO₃) den daha zayıf bir asiddir. Selenyum dioksid yaklaşık 1000 °C'de bozunmakta; sulfat asidi ve oleumda zayıf bir baz gibi davranmaktadır. Erimiş antimon(III) bromürde, selenyum oksiklorürde ve benzende çözünmektedir. Birçok organik çözücüdeki çözünürlüğü sınırlıdır:

Metil alkol	%10	118 °C
Etil alkol	%7	14 °C
Aseton	%4	15 °C
Asetik asid	%1	13 °C
Asetik anhidrid	hafifçe	12 °C

Selenyum dioksid ve selenöz asidi ticari olarak sağlanabildiği gibi, sentezi ve saflaştırılması için uygun yöntemler de vardır. Birçok oksidasyon reaksiyonlarında taze hazırlanmış veya yeniden süblime edilmiş selenyum dioksidin kullanıldığı özellikle belirtilmektedir. Çünkü taze hazırlanmış ve bekletilmiş selenyum dioksidin birbirinden farklı sonuçlar verdiği görülmüştür (Kaplan, 1941; Rabjohn, 1976).

4.1.3 Selenyum Dioksid Yükseltgenmelerine Etkiyen Faktörler

Selenyum dioksid yükseltgenmeleri, nispeten kolay reaksiyonlar olmalarına rağmen; selenyum dioksid, selenöz asidi ve yükseltgenme reaksiyonlarından elde edilen selenyumlu bileşikler büyük bir dikkatle kullanılmalıdır. Çünkü, selenyum bileşiklerinin fizyolojik etkileri arsenikli bileşiklere benzemektedir. Bazı organoselenyum bileşikleri diğer organometallerin yüksek toksiditesine sahiptir. İnorganik selenyum bileşikleri ise, deri iltahabına neden olabilmektedir. Uzun süreli temasta cildde solukluk, sinirlilik, depresyon ve sindirim rahatsızlıklarına rastlanılmıştır.

Selenyum dioksid ile yükseltgenmelerde birçok faktörün göz önünde tutulması gerekmektedir. Beklenen oksidasyon ürünlerinin verimleri çoğunlukla düşük olduğundan uygun koşullar altında çalışılırsa verimlerin daha yüksek olabileceği görülmektedir.

Reaksiyona giren maddelerin oranları, reaksiyon zamanı, sıcaklık, çözücü ve sistemdeki diğer maddelerin varlığı gibi değişkenler dikkat edilmesi gereken en önemli unsurlardır (Rabjohn, 1976).

4.1.3.1 Çözücüler

Selenyum dioksit ile yapılan yükseltgenme reaksiyonlarında en çok kullanılan çözücüler: dioksan, asetik asit, asetik anhidrid, etil alkol, *ters*-butil alkol, piridin ve bunların değişik oranlardaki karışımlarıdır.

Selenyum dioksitin alkoller, asitler, asid anhidridleri ve diğer bazı çözücülerle yükseltgen olarak kullanılabilen yeni selenyum bileşiklerini verdiği de unutulmamalıdır.

Yapılan birçok çalışmada, kullanılan çözücünün yapısının elde edilen ürünlere ve bunların verimlerine etki ettiği gözlenilmiştir. Bazı durumlarda, kullanılan çözücü, araürünlerle ya da işlem sırasında oluşan ilk ürünlerle reaksiyon verebilmektedir. Bu nedenle, yükseltgenme için çözücü seçiminde bu özellikler göz önünde bulundurulmalıdır.

Özellikle heterohalkalı sistemlerden aldehid ya da asid elde etmek için çözücü olarak toluen, ksilen, dioksan, asetik asit ve büyük molekülü alkoller kullanılmaktadır (Rabjohn, 1976).

4.1.3.2 Sıcaklık, reaksiyon süresi ve diğer değişkenler

Selenyum dioksit ile yapılan yükseltgenmelerde, sıcaklık, reaksiyon süresi ve diğer değişkenlerin reaksiyonun yürüyüşüne önemli etkilerinin olduğu ve genellikle şiddetli koşulların yükseltgenmeyi bir kademe daha ileriye götürdüğü kaynaklarda belirtilmektedir (Rabjohn, 1976).

5. MATERYAL

5.1 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Ürünlerin elde edilmesi ve kristallendirme işlemleri sırasında çözücülerin geriye kazanılması "Heidolph VV 2000" marka döner buharlaştırıcı (rotary evaporator) da yapıldı.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) fluoresans indikatörlü "Merck, 5554" silika jel tabaka ile "Desega Min UVIS, 50 Hz UVP" ultraviyole lamba kullanıldı.

İzole edilen saf maddelerin erime noktaları "Gallenkamp" model erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi; termometre düzeltilmesi yapılmadı.

Ultraviyole (UV) spektrumları "Shimadzu UV1601 UV/VIS" spektrofotometresinde kloroform içinde ölçüldü.

Ürünlerin ve başlangıç maddelerinin Fourier Transform Infrared (FTIR) spektrumları, ölçüme gereken saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak "Shimadzu FTIR 9300" marka FTIR spektrofotometresinde alındı.

Nükleer magnetik rezonans (PMR ve ^{13}C NMR) spektrumları, maddelerin çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak kloroform-D'de (CDCl_3) ve dimetilsulfoksit-D'de "Varian 200 MHz Gemini ve Varian 400 Mhz Mercury" spektrofotometresinde sağlandı.

Kütle (MS) spektrumları, 70 eV'luk "Shimadzu GC/MS QP 2000 A" ile elde edildi.

Sentezlenen yeni bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin UV ve FTIR spektrumları Bilim İlaç San.ve Tic A.Ş. Kalite Kontrol Laboratuvarı'nda; NMR spektrumları Atatürk Üniversitesi Enstrümantal Analiz Laboratuvarı-Erzurum'da; MS spektrumları ise Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde alındı.

Başlangıç maddelerinin NMR spektrumları ALDRICH ve VARIAN kataloglarından sağlandı.

Elde edilen yeni bileşiklerin moleküler modelleri "ACD Labs 2 (Chem Sketch 2.7-3D)" bilgisayar programında (C: siyah, H: açık mavi, N: koyu mavi, O: kırmızı, S: sarı) kullanılarak çizildi.

5.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
Asetilaseton	Merck	800023
Asetik asid glacial	Merck	56
Aseton	Merck	13
Benzen	Merck	1782
Dietil eter	Merck	926
1,3-Dietil-2-tiyobarbitürik asid	Acros	17174
1,3-Dimetilbarbitürik asid	Fluka	39565
2,6-Dimetilkinoin	Aldrich	14,402-9
1,4-Dioksan	Merck	3115
Etil alkol	Teknik	—
n-Hekzan	Merck	4368
Kalsiyum sülfat	Merck	2162
Karbon tetraklorür	Merck	2221
Kloroform	Merck	2431
Metalik selenyum	Merck	7714
Metil alkol	Merck	6011
2-Metilkinolin	Merck	805805
4-Metilkinolin	Aldrich	15,828-3
Metilen klorür	Merck	6049
p-Toluidin	Merck	808315
Petrol eteri (40-60°C)	Merck	909
Sodyum karbonat	Merck	6398
Sulfurik asid	Merck	713

5.3 Kullanılan Barbitürik Asid Türevlerinin Özellikleri ve Spektroskopik Analiz Verileri

5.3.1 1,3-Dimetil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintron (Fluka 39565)

1,3-Dimetilbarbiturik Asid

1,3-Dimetil-6-hidroksiurasil

1,3-Dimetilmalonilüre

1,3-Dimetil-2,4,6-pirimidintriol

(*dmba*)

5.3.1.1 Özellikleri (Fluka, 2002)

Molekül ağırlığı : 156.14 g/mol

Erime noktası : 121-123°C

Çözünürlüğü : Kloroform : çözünür

Aseton : çözünür

Etil alkol : çözünür

5.3.1.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl₃) : λ_{\max} 241 nm.

FTIR(KBr) : 2966 ve 2928 (alkan, C-H gerilimleri), 1693 ve 1659 (N-CO-N, C=O gerilimleri), 1470 ve 1419 (alkan, düzlem içi C-H eğilimleri), 1387 ve 1358 (N-CH₃, C-N gerilimleri) cm⁻¹.

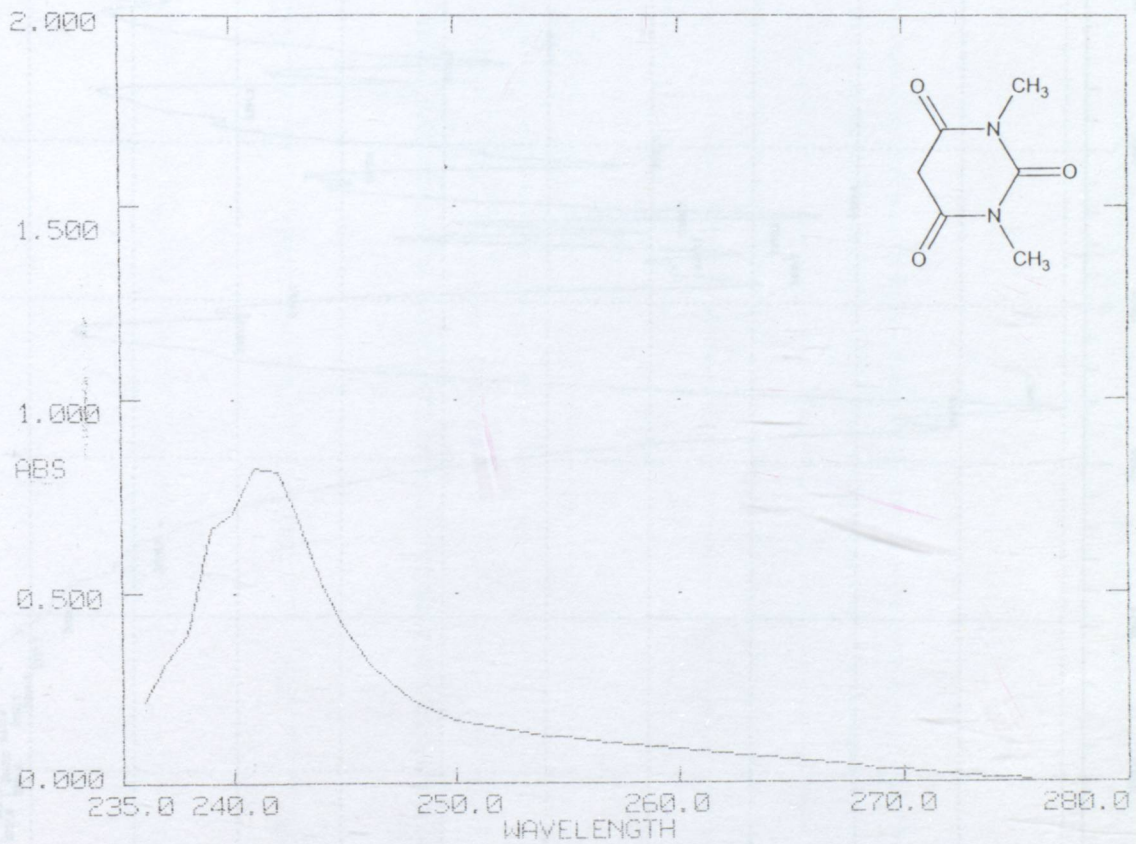
¹H NMR : δ 3.30 (s, 2 x CH₃, 6H), 3.68 (s, CH₂, 2H) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).

¹³C NMR : δ 28.43 (2 x CH₃), 39.39 (CH₂), 151.83 (N-CO-N), 164.74 (2 x C=O) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).

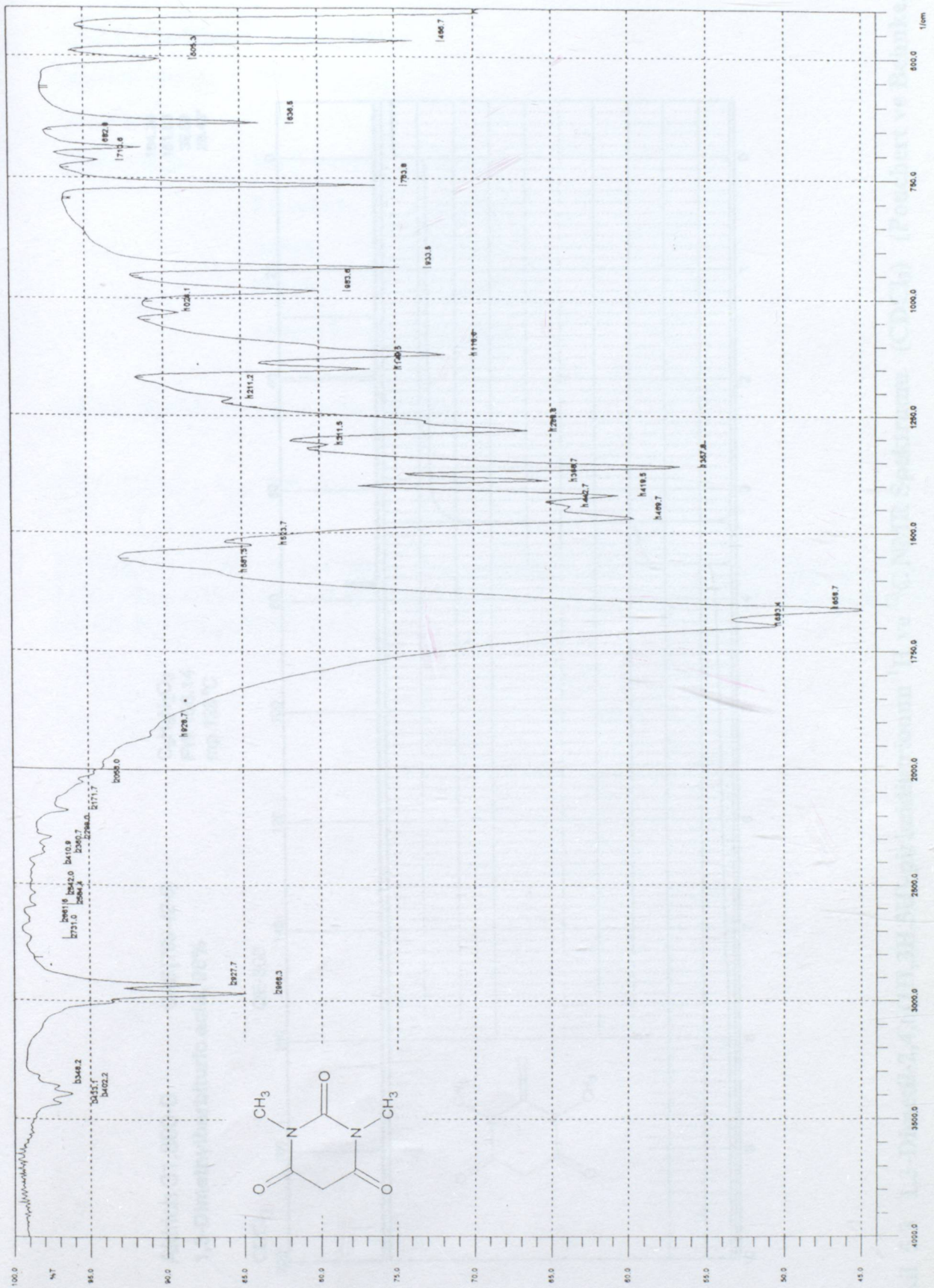
UNICAM UV2-100 UV/VISIBLE SPECTROMETER v3.00 PAGE 1

DATE: 04/06/04
ID:TIME: 14:03:00
OPERATOR:

SERIAL No: 022005

SCAN TYPE: INTELLISCAN
BASELINE: DEFAULTSPEED: NORMAL
BANDWIDTH: 2.0nmDATA INT: 1.0nm
LAMP CHANGE: 325 nm

Şekil 5.1 1,3-Dimetil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintrionun UV spektrumu (CHCl₃)

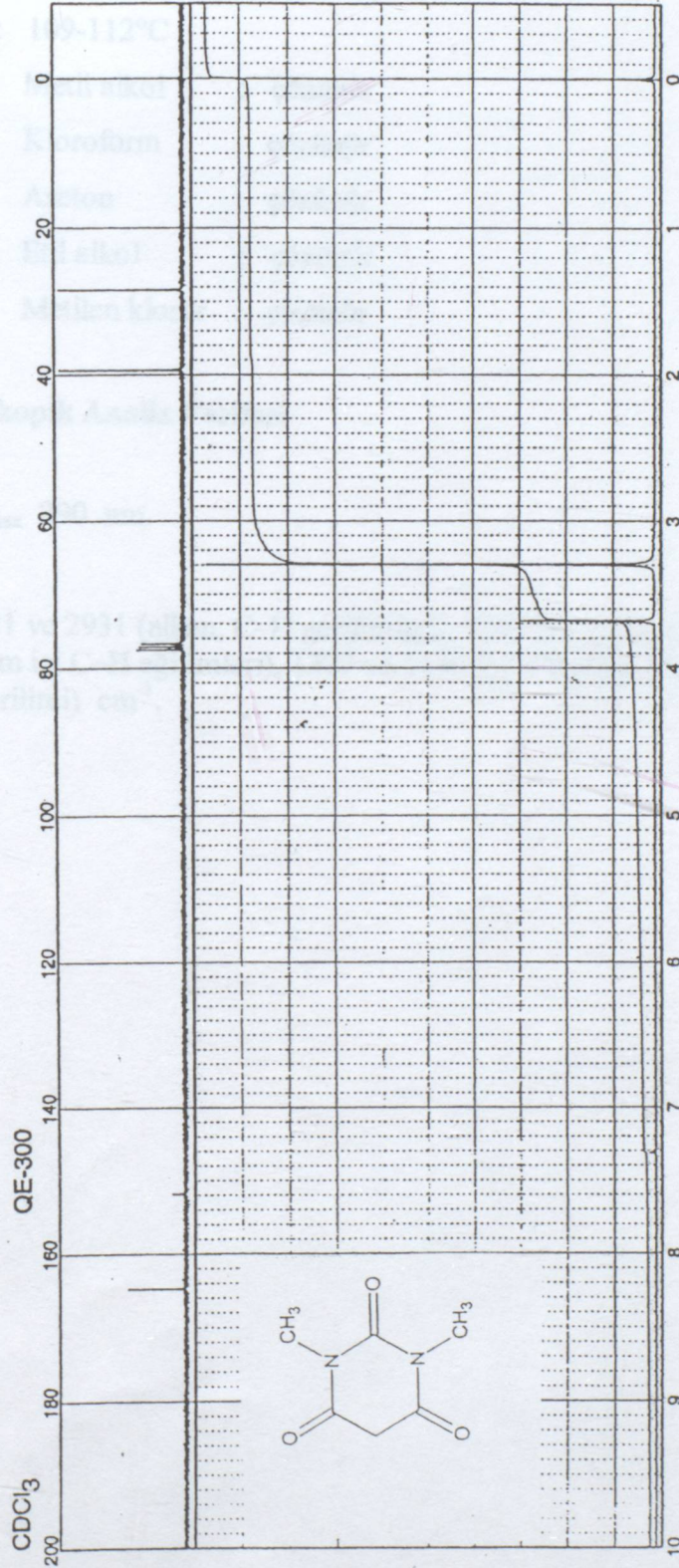


Şekil 5.2 1,3-Dimetil-2,4,6-(1H,3H,5H)-pirimidinonun IR spektrumu (KBr)

Aldrich 31,800-0 CAS [769-42-6]
 1,3-Dimethylbarbituric acid, 98%

$C_6H_8N_2O_3$
 FW 156.14
 mp 125°C

164.74
 151.83
 39.39
 28.43



Şekil 5.3 1,3-Dimetil-2,4,6-(1H,3H,5H)-pirimidintronun 1H ve ^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$) (Pouchert ve Behnke, 1993)

5.3.2 1,3-Dietil-2-tiyobarbitürik Asid %99 (Acros 17174)
1,3-Dietil-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6(1H,5H)dion
(detba)

5.3.2.1 Özellikleri (Acros, 2001)

Molekül ağırlığı : 200.25 g/mol

Erime noktası : 109-112°C

Çözünürlüğü : Metil alkol : çözünür

Kloroform : çözünür

Aseton : çözünür

Etil alkol : çözünür

Metilen klorür : çözünür

5.3.2.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl₃) : λ_{\max} 290 nm.

FTIR(KBr) : 2981 ve 2931 (alkan, C-H gerilimleri), 1647 (N-C=O, C=O gerilimi), 1435 ve 1410 (alkan, düzlem içi C-H eğilimleri), 1377 ve 1250 (N-CH₂CH₃, C-N gerilimleri), 1105 (N-CS-N, C=S gerilimi) cm⁻¹.

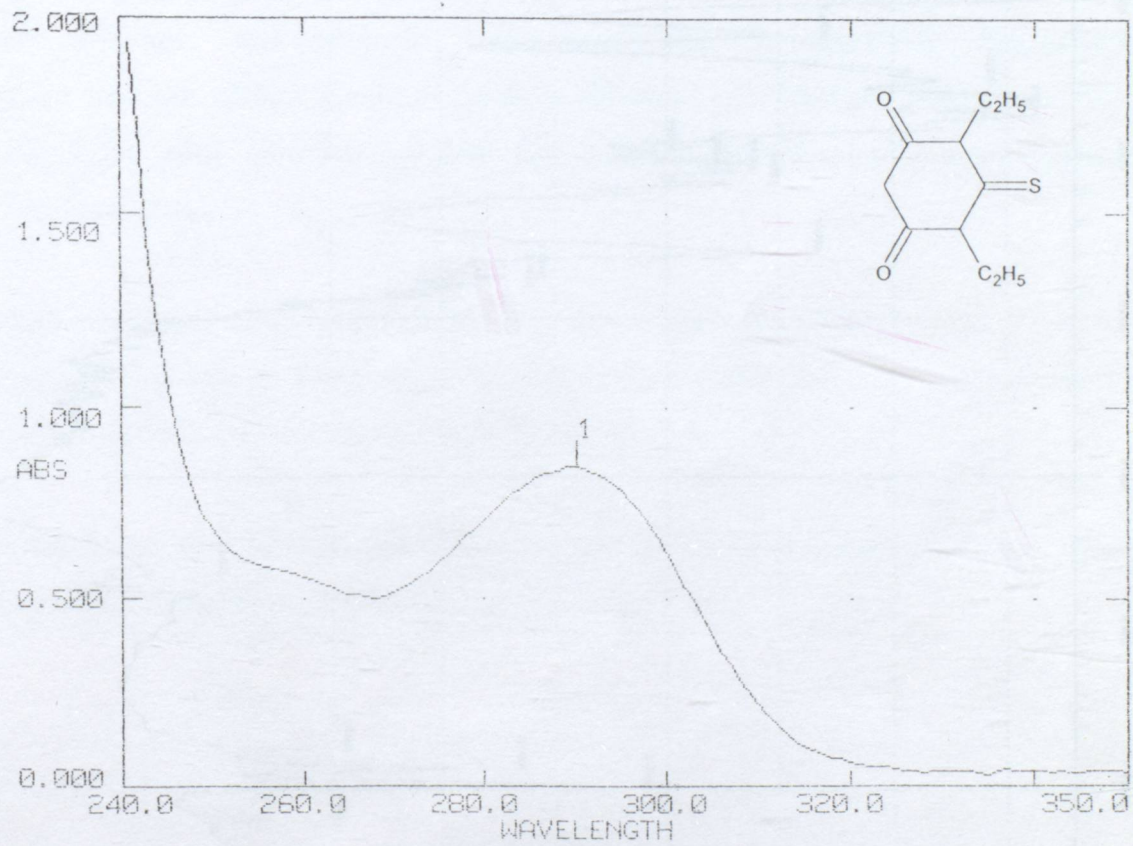
UNICAM UV2-100 UV/VISIBLE SPECTROMETER v3.00 PAGE 1

DATE: 04/06/04
ID:TIME: 13:30:00
OPERATOR:

SERIAL No: 022005

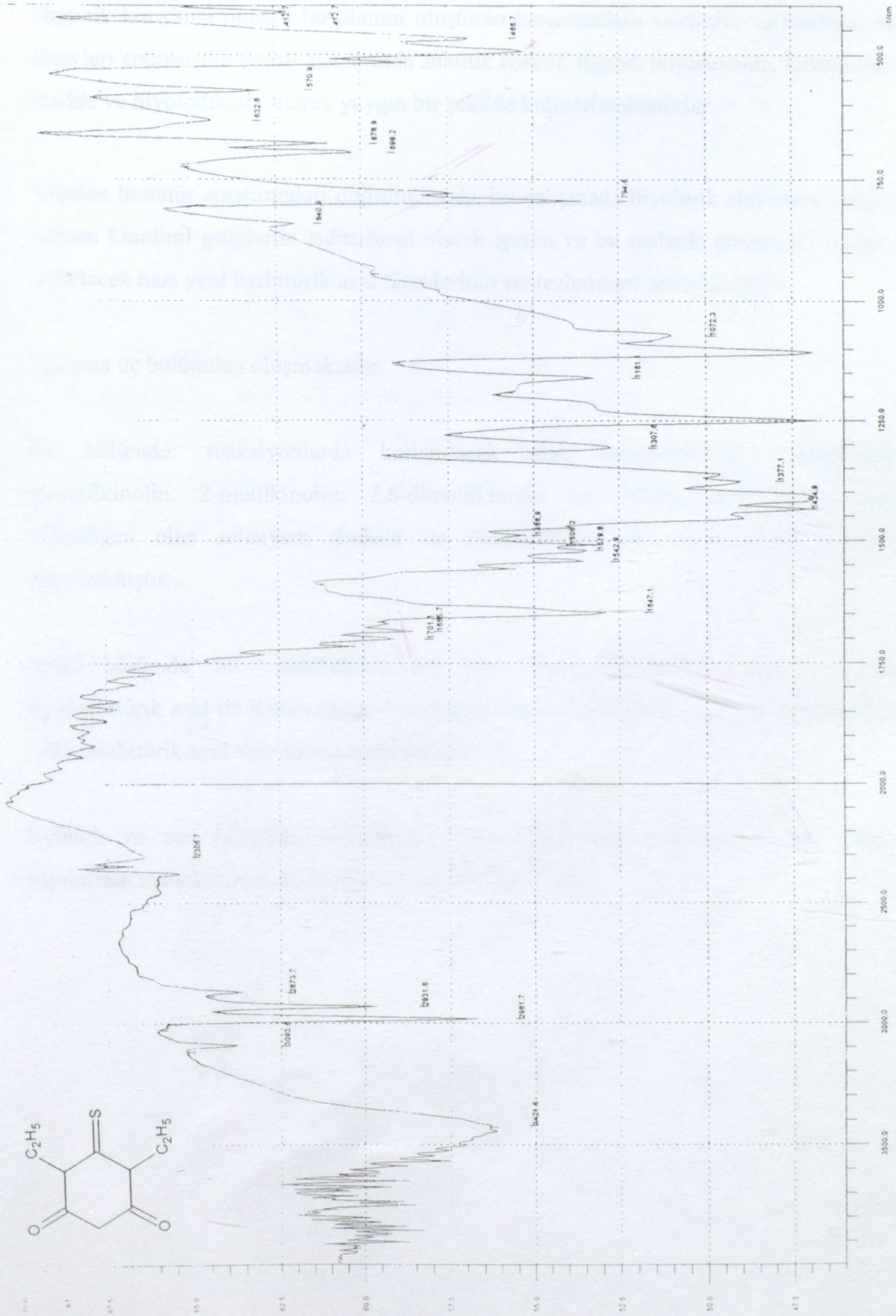
SCAN TYPE: INTELLISCAN
BASELINE: USERSPEED: NORMAL
BANDWIDTH: 2.0nmDATA INT: 1.0nm
LAMP CHANGE: 325 nm

PEAKS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
λ_{nm}	290.0									
ABS	0.848									

Şekil 5.4 · 1,3-Dietil-2-tiyobarbitürik asidin UV spektrumu (CHCl_3)

6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER VE BULGULAR

6.1 Genel Bilgi



Şekil 5.5 1,3-Diethyl-2-thiobarbituric asidin IR spektrumu (KBr)

6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER VE BULGULAR

6.1 Genel Bilgi

Organik kimyanın önemli bir alanını oluşturan heterohalkalı sistemler ve bunların substitue türevleri endüstrinin çeşitli alanlarında analitik reaktif, ligand, boyarmadde, farmasötik amaçlı madde ve biyoidikatör olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

Yapılan literatür araştırmaları doğrultusunda, bu çalışmada biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinen kinolinil gruplarını substituent olarak içeren ve bu nedenle potansiyel olarak yararlı olabilecek bazı yeni barbitürik asid türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma üç bölümden oluşmaktadır.

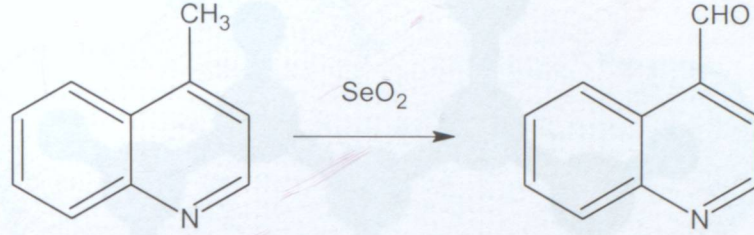
İlk bölümde: reaksiyonlarda kullanılacak olan heteroaromatik karboksaldehidler, 4-metilkinolin, 2-metilkinolin, 2,6-dimetilkinolin ve 2,4,6-trimetilkinolinin ılımlı bir yükseltgen olan selenyum dioksit ile dioksanlı ortamda oksidasyona uğratılmasıyla hazırlanmıştır.

İkinci bölümde: bu aldehidlerin her biri 1,3-dimetilbarbitürik asid ve 1,3-dietil-2-tiyobarbitürik asid ile Knoevenagel kondenzasyonuna uğratarak bazı yeni barbitürik asid ve 2-tiyobarbitürik asid türevleri sentezlenmiştir.

Üçüncü ve son bölümde: sentezlenen tüm bileşiklerin spektrofotometrik yöntemlerle yapılarının aydınlatılmasına ilişkin çalışmalar yapılmıştır.

6.2 Hetaril Substitue Karboksaldehydlerin Hazırlanması ve Özellikleri

6.2.1 Kinolin-4-karboksaldehid (Bileşik 1)



4-Metilkinolinin dioksandaki çözeltisine selenyum dioksit katıldıktan sonra reaksiyon karışımı yağ banyosunda geri soğutucu altında 105-110°C'de iki saat kaynatıldı. Kaynama sırasında rengi koyu kahve rengine dönüşen karışım sıcakken süzülerek metalik selenyumdan kurtarıldı ve çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Karışıma su buharı destilasyonu uygulanarak ham ürün elde edildi. Kinolin-4-karboksaldehid hidrat, etil alkol/su (50:50) karışımından kristallendirildi (Kaplan, 1941).

6.2.1.1 Özellikleri

Renksiz iğne kristaller (% 50.0), en. 82-3°C

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40-60 °C) : sıcakta çözünür

n-Hekzan : sıcakta çözünür

Karbon tetraklorür : çözünür

Benzen : çözünür

Metilen klorür : çözünür

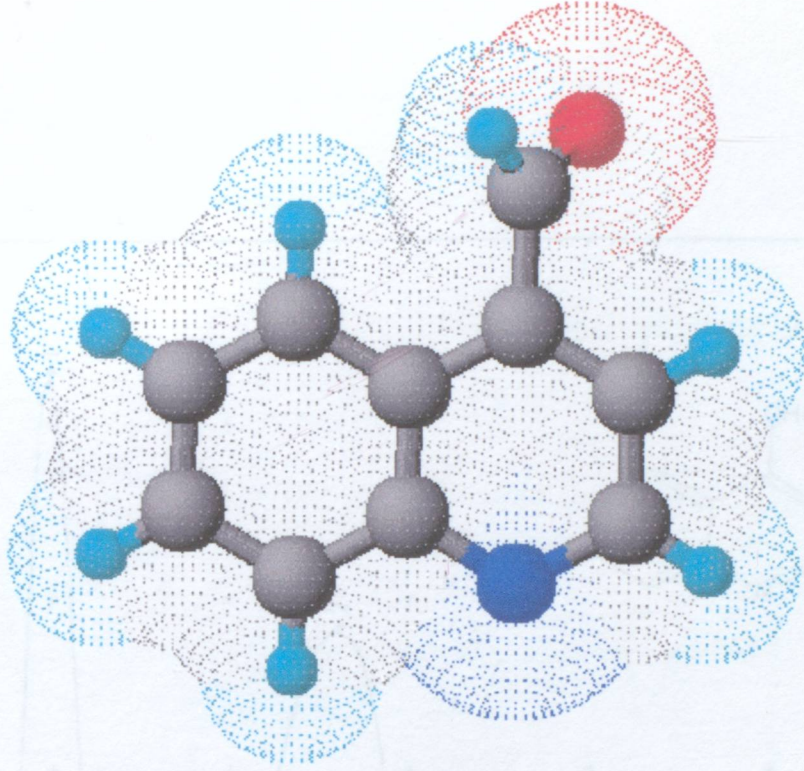
Kloroform : çözünür

Dietil eter : çözünür

Aseton : çözünür

Etil alkol : sıcakta çözünür

Su : sıcakta çözünür



Şekil 6.1 Bileşik 1'in moleküler modeli

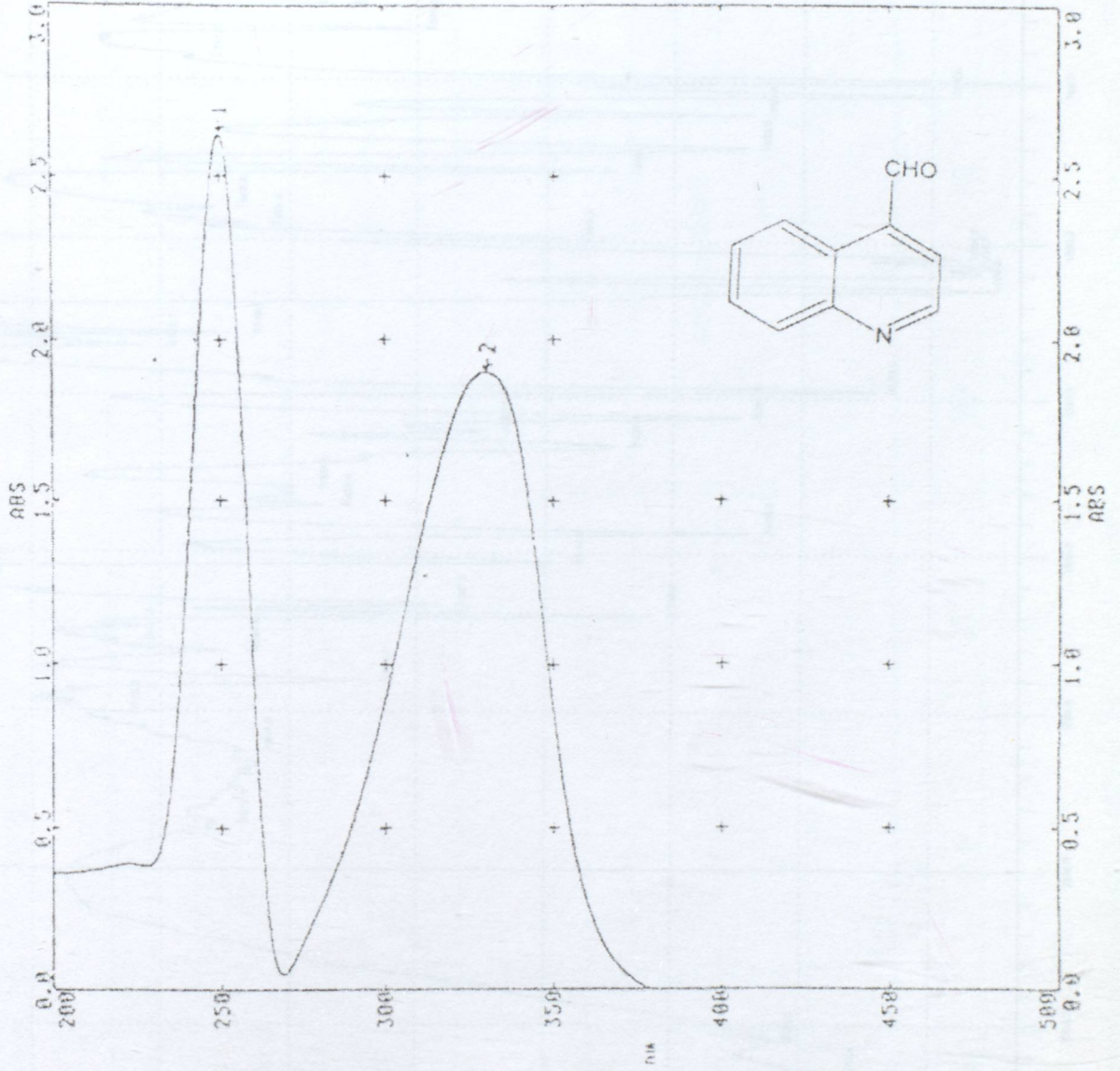
6.2.1.2 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl₃) : λ_{\max} 249.8, 330.2 nm (Şırlağancı, 1993).

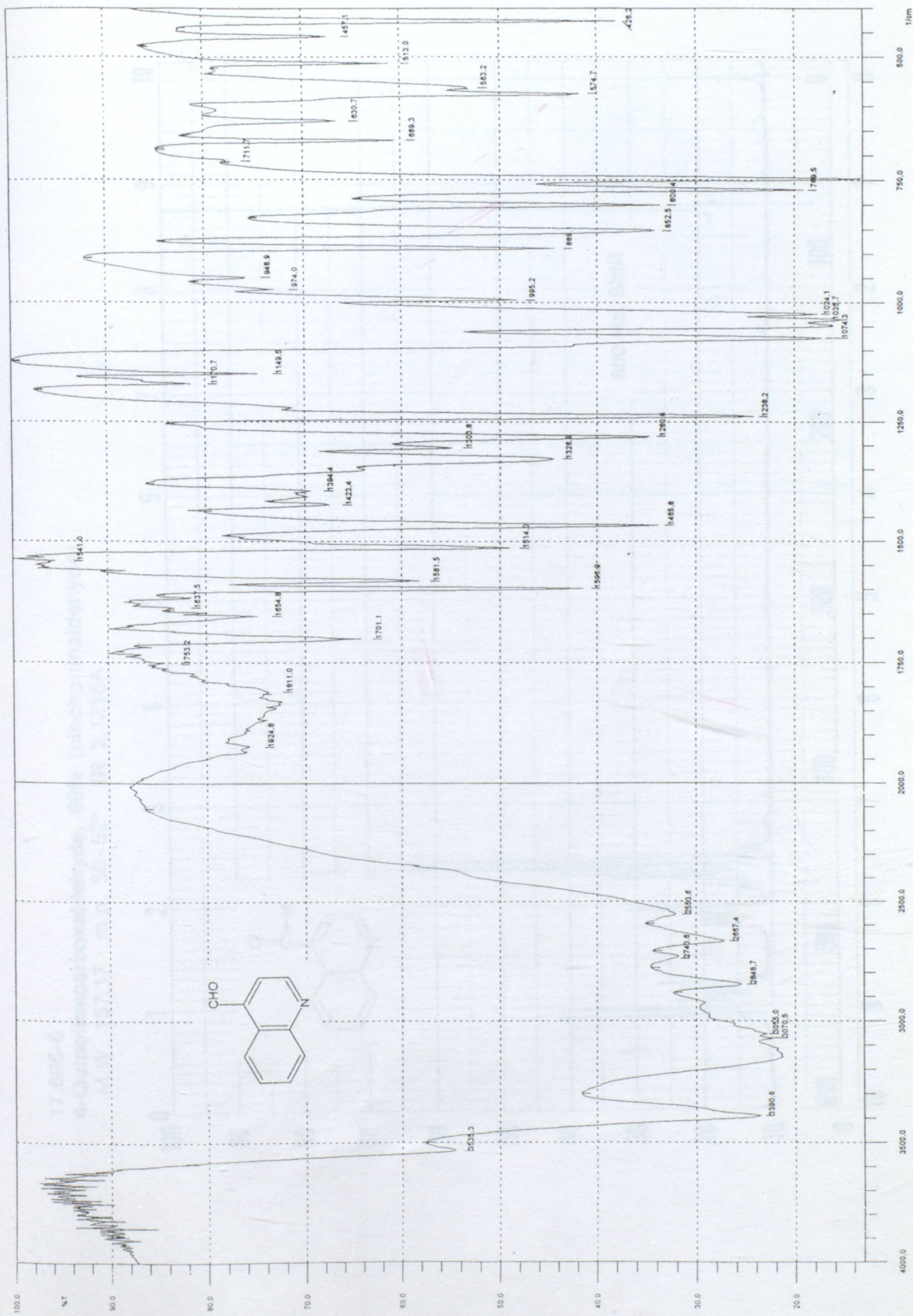
IR (KBr) : 3150-3055 (aromatik =C-H gerilimi), 2848 ve 2667 (aldehid C-H gerilimi), 1701 (aldehid konjuge C=O gerilimi), 1596, 1514 ve 1465 (C=C ve C=N gerilimi), 1238, 1074 ve 1035 (düzlem içi C-H eğilimleri), 852, 769 ve 749 (düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.40 – 9.15 (m, aromatik, 6H), 11.20 (s, CHO, 1H) ppm (Atlas of Spectral Data, 1973).

Şekil 6.2 Bileşik 1'in UV spektrometrisi (CHCl₃) (Şırlağancı, 1993)



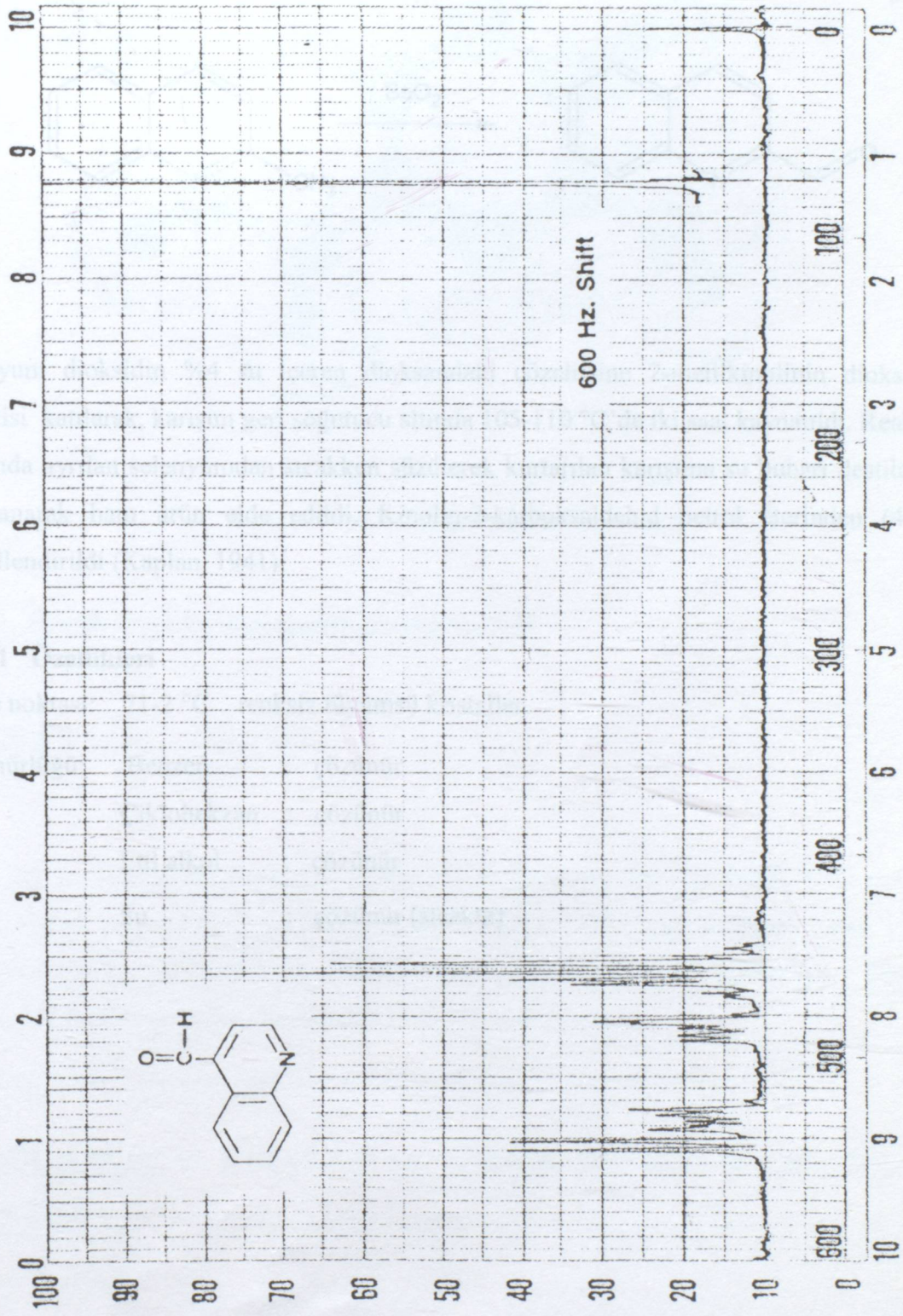
Şekil 6.2 Kinolin-4-karboksaldehidin (Bileşik 1) UV spektrumu (CHCl_3) (Şırlağancı, 1993)



Şekil 6.3 Kinolin-4-karboksaldehidin (Bileşik 1) IR spektrumu (KBr)

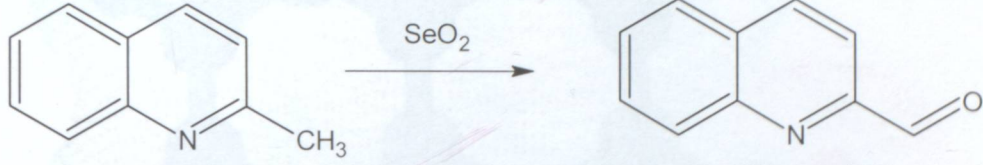
6.2.2 Kinolin-2-karboksialdehid (Bileşik 2)

17,696-6
4-Quinolincarboxaldehyde, 98% (cinchoninaldehyde)
M.W. 157.17 m.p. 50-52° IR 2,1216A



Şekil 6.4 Kinolin-4-karboksialdehidin (Bileşik 1) ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (Atlas of Spectral data, 1973)

6.2.2 Kinolin-2-karboksaldehid (Bileşik 2)

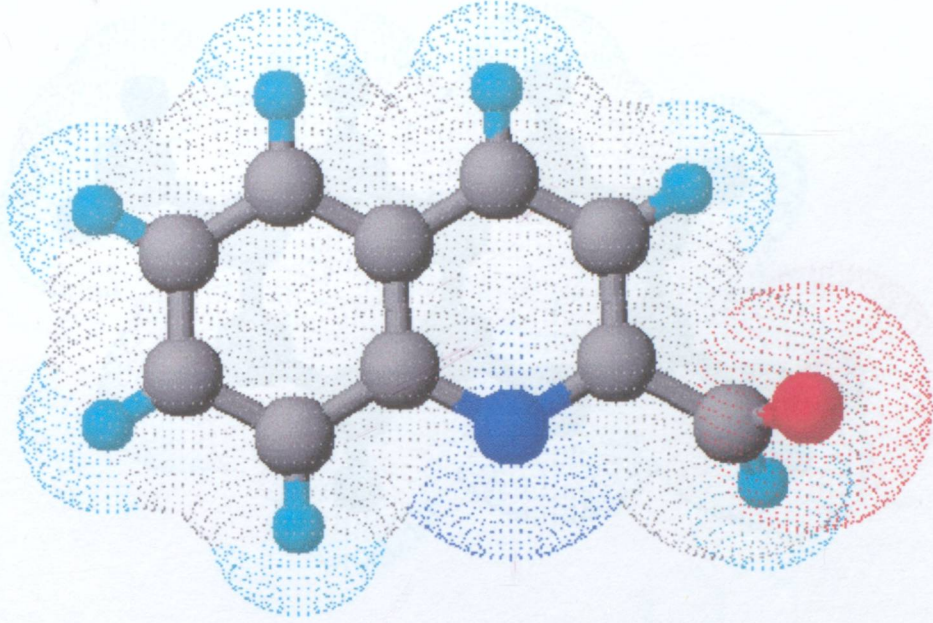


Selenyum dioksidin %4 su içeren dioksandaki çözeltisine 2-metilkinolinin dioksandaki çözeltisi katılarak, karışım geri soğutucu altında 105-110 °C'de iki saat kaynatıldı. Reaksiyon sırasında ayrılan selenyumdan sıcakken süzülerek kurtarılan karışıma su buharı destilasyonu uygulanarak ham ürün elde edildi. Kinolin-2-karboksaldehid petrol eterinden (40-60°) kristallendirildi (Kaplan, 1941).

6.2.2.1 Özellikleri

Erime noktası: 71-2 °C renksiz tüyümsü kristaller.

Çözünürlüğü: Benzen : çözünür
 Çikloheksan : çözünür
 Etil alkol : çözünür
 Su : çözünür (sıcakta)



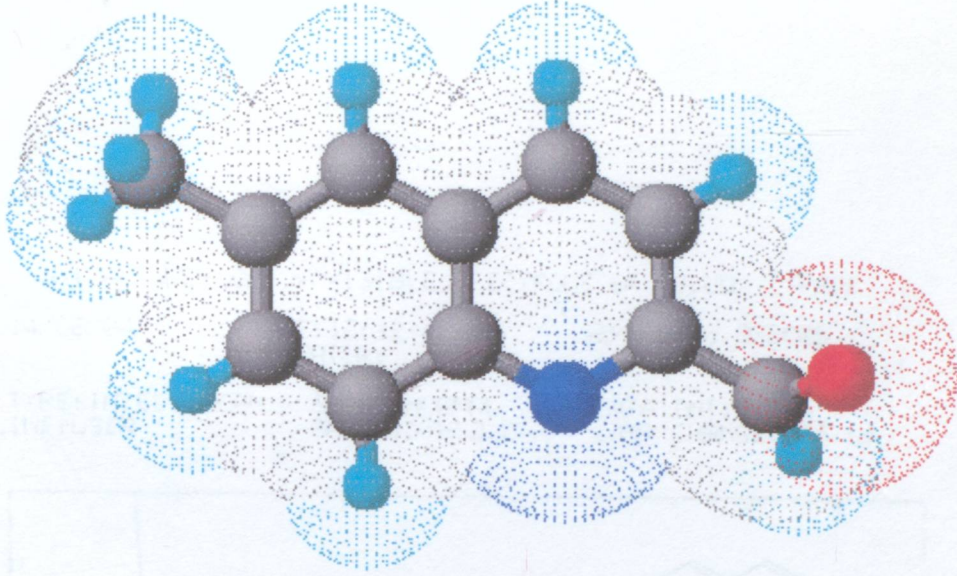
Şekil 6.5 Bileşik 2'nin moleküler modeli

6.2.2.2 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CH₃Cl) : λ_{\max} 294.0 nm.

IR (KBr) : 3050–3000 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2812 (aldehid, C–H gerilimi), 1709 (aldehid, konjuge C=O gerilimi), 1585, 1562 ve 1500 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1203 ve 1107 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 883, 837, 791 ve 748 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.47–8.23 (m, aromatik, 6H), 10.22 (s, CHO, 1H) ppm (Brügel, 1967).



Şekil 6.9 Bileşik 3'ün moleküler modeli

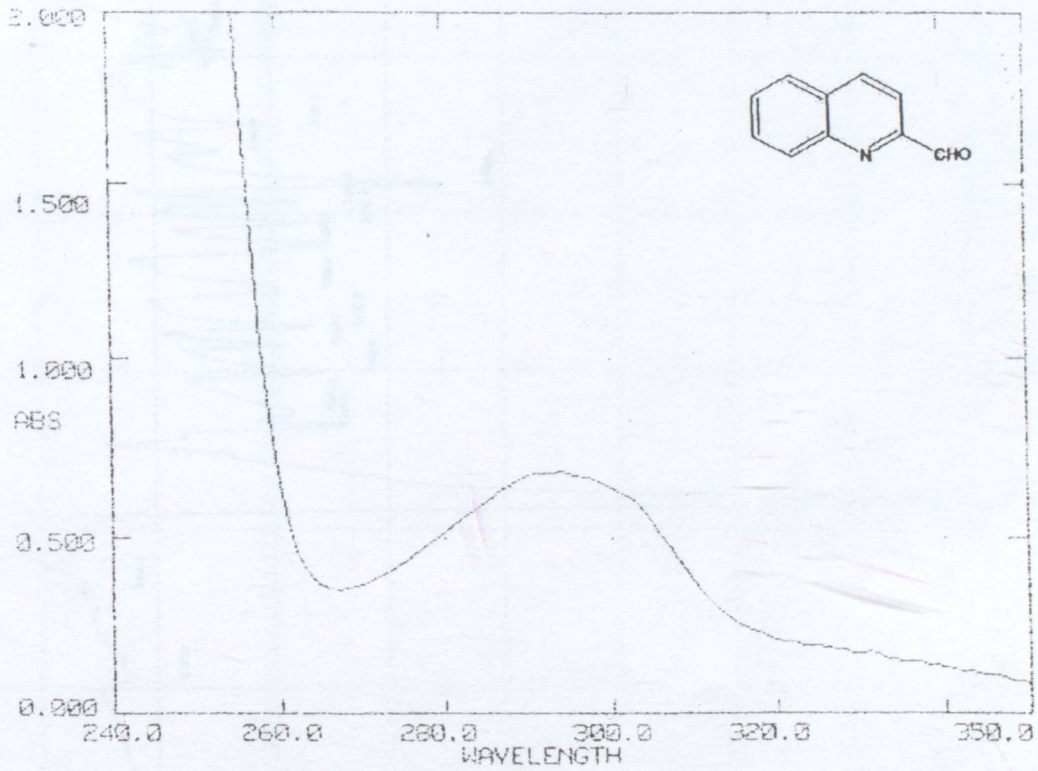
6.2.3.2 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl₃) : λ_{\max} 309.0 nm.

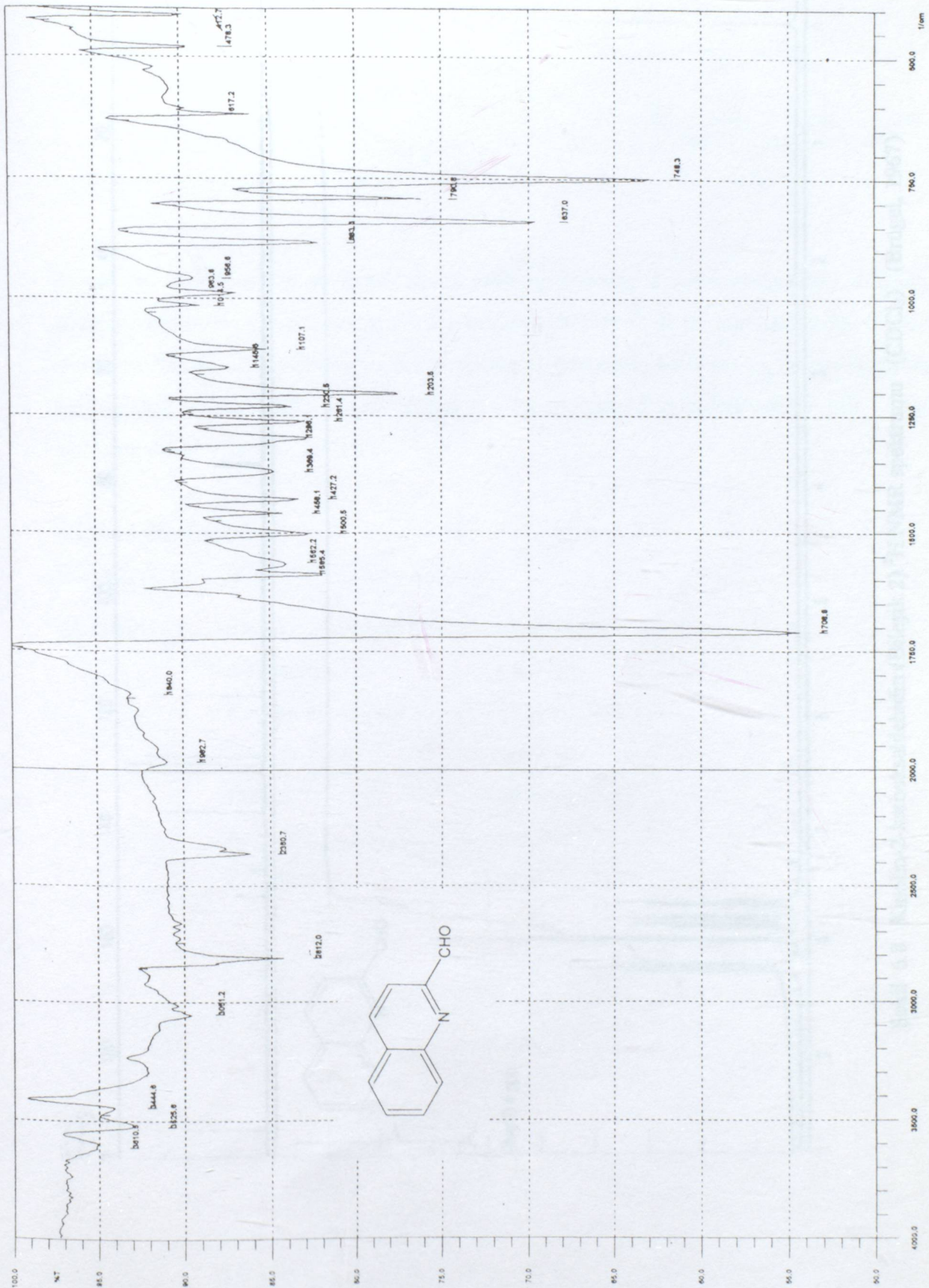
IR (KBr) : 3095–2990 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2922 (metil , C–H gerilimi), 2847 (aldehid, C–H gerilimi), 1701 (aldehid, konjuge C=O gerilimi), 1620, 1585, 1566 ve 1499 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1381 ve 1310 (metil, asimetrik ve simetrik C–H eğilimleri), 1267, 1211 ve 1109 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 841, 818, 771 ve 719 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.57 (s, CH₃ , 3H), 7.50 – 8.30 (m, aromatik, 5H), 10.21 (s, CHO, 1H) ppm.

ANITA UV2-100 UV/VISIBLE SPECTROMETER 3.00 PAGE 1
DATE: 14.06.04 TIME: 12:12:42 SERIAL No: 022005
ID: OPERATOR:
SCAN TYPE: INTELLISCAN SPEED: NORMAL DATA INT: 1.0nm
BASELINE: USER BANDWIDTH: 2.0nm LAMP CHANGE: 325 nm

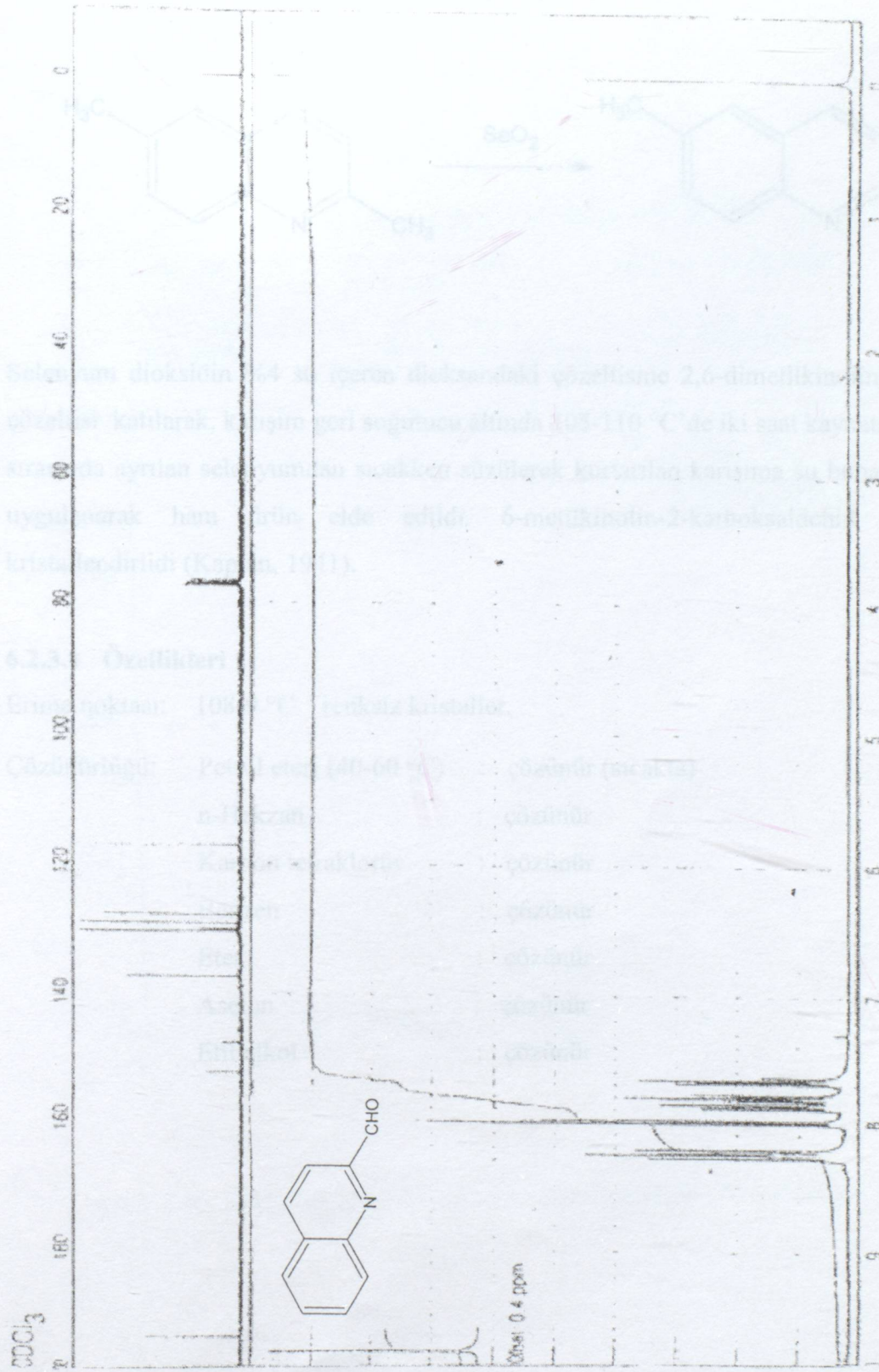


Şekil 6.6 Kinolin-2-karboksaldehidin (Bileşik 2) UV spektrumu (CHCl₃)

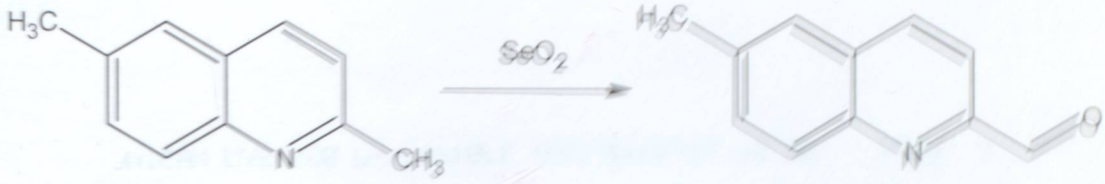


Şekil 6.7 Kinolin-2-karboxaldehidin (Bileşik 2) IR spektrumu (KBr)

6.2.1 6-Metilkinolin-2-karboksaldhid (Bileşik 3)

Şekil 6.8 Kinolin-2-karboksaldhidin (Bileşik 2) ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) (Brügel, 1967)

6.2.3 6-Metilkinolin-2-karboksaldehid (Bileşik 3)

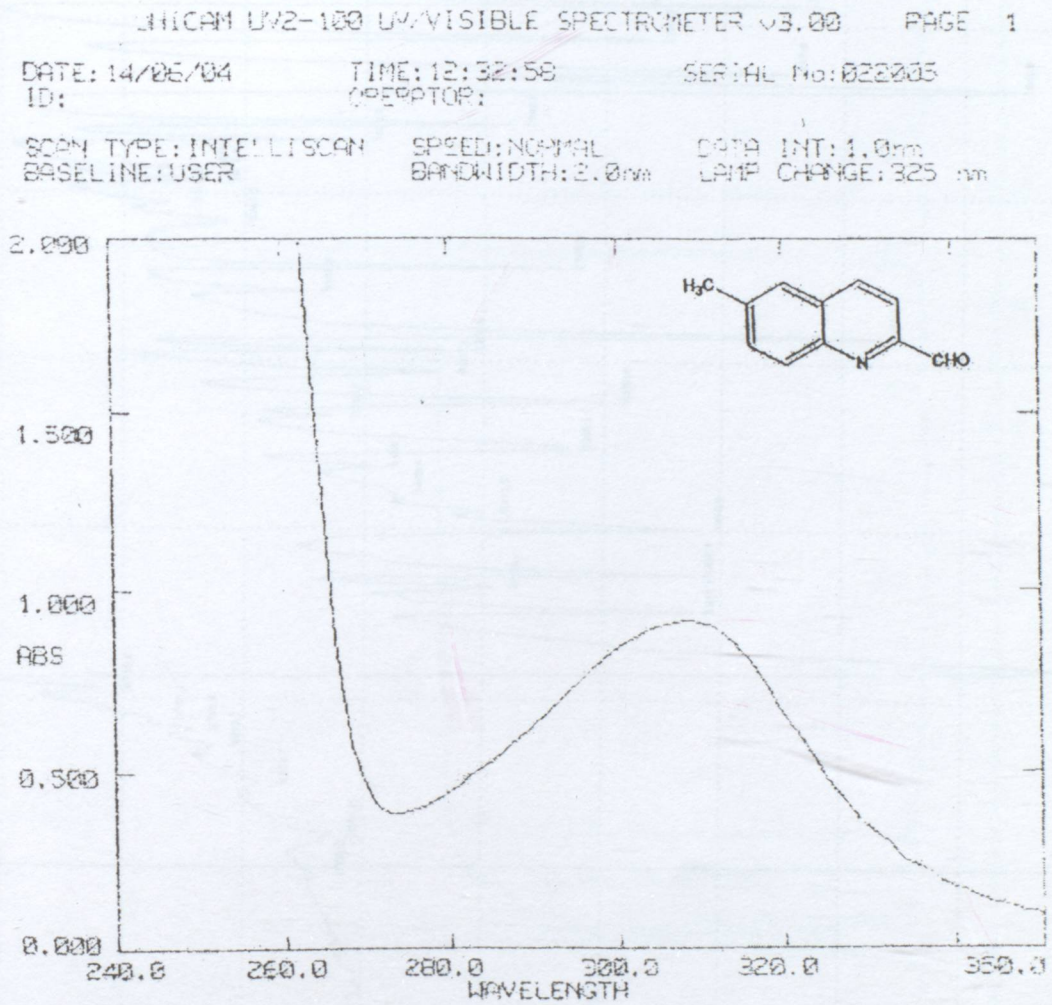


Selenyum dioksidin %4 su içeren dioksandaki çözeltisine 2,6-dimetilkinolinin dioksandaki çözeltisi katılarak, karışım geri soğutucu altında 105-110 °C'de iki saat kaynatıldı. Reaksiyon sırasında ayrılan selenyumdan sıcakken süzülerek kurtarılan karışıma su buharı destilasyonu uygulanarak ham ürün elde edildi. 6-metilkinolin-2-karboksaldehid etil alkolden kristallendirildi (Kaplan, 1941).

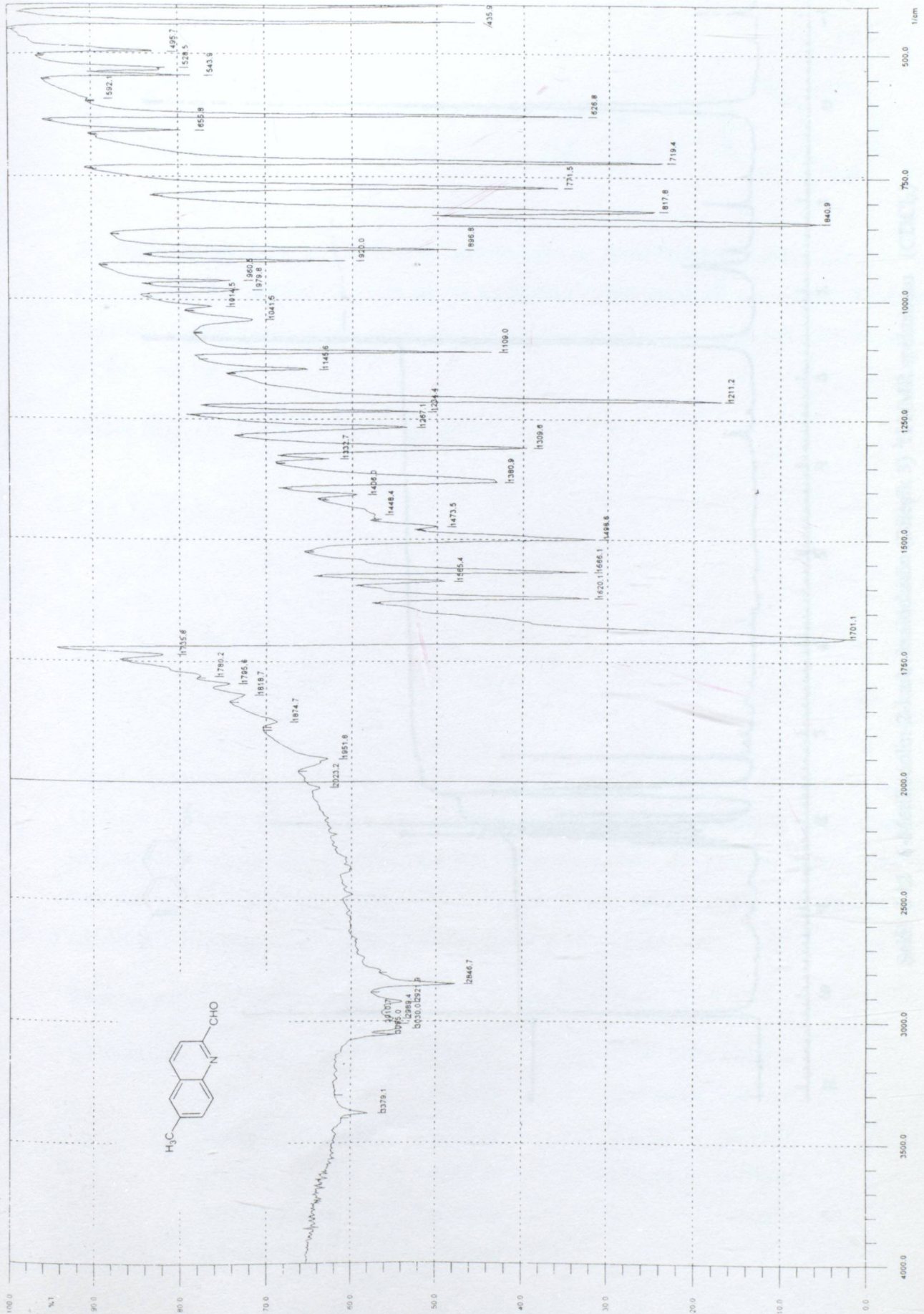
6.2.3.1 Özellikleri

Erime noktası: 108-9 °C renksiz kristaller.

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40-60 °C) : çözünür (sıcakta)
 n-Hekzan : çözünür
 Karbon tetraklorür : çözünür
 Benzen : çözünür
 Eter : çözünür
 Aseton : çözünür
 Etil alkol : çözünür



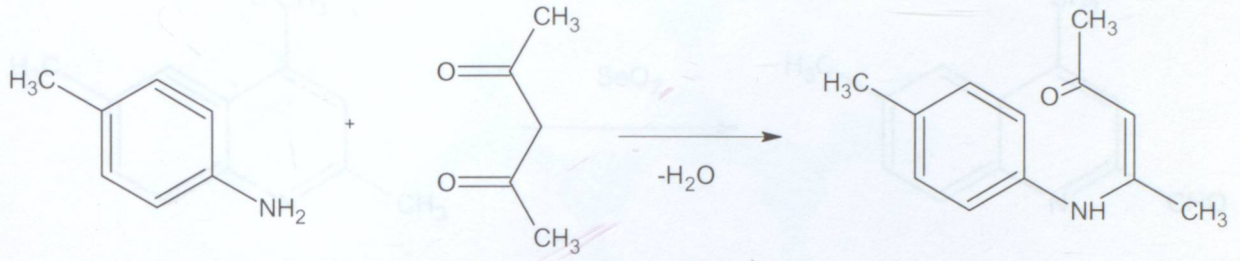
Şekil 6.10 6-Metilkinolin-2-karboksaldehidin (Bileşik 3) UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 6.11 6-Metilkinolin-2-karboksaldehidin (Bileşik 3) IR spektrumu (KBr)

6.2.4 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin hazırlanması (Bileşik 4)

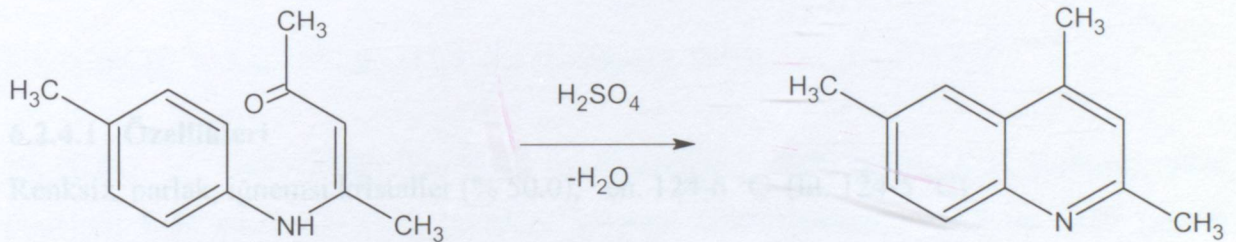
4-(p-Tollilamino)-3-penten-2-on (Enamin) :



Bir balon içinde bulunan p-toluidin, asetilaseton ve susuz kalsiyum sülfat karışımı geri soğutucu altında kısık bek alevinde sık sık kuvvetlice çalkalanarak bir saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra dietil eter ile çekilen enamin, n-hekzandan kristallendirildi (Furniss vd.,1996).

Saman rengi pul kristaller (%87), en. 65-7°C (lit. 67-8 °C).

2,4,6-Trimetilkinolin :

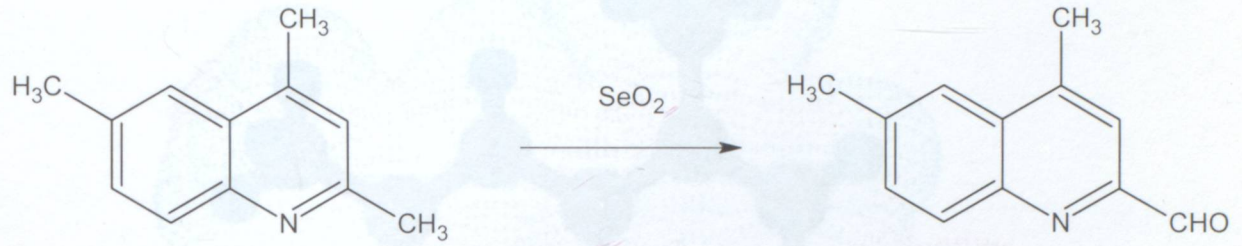


4-(p-Tollilamino)-3-penten-2-on, karıştırılmakta olan derişik sülfürik aside kısımlar halinde katılarak tamamen çözüldü. Bir saat su banyosu üzerinde ısıtılan karışım oda sıcaklığına soğutularak buzlu su içine döküldü ve ortam bazik olana kadar devamlı karıştırmak suretiyle katı sodyum karbonat ilave edildi. Çöken ham 2,4,6-trimetilkinolin dihidrat süzülerek etil alkol/su (1:1) karışımından kristallendirildi (Furniss vd.,1996).

Renksiz, parlak, uzun iğne kristaller (% 78.0), en.61-3 °C (lit. 64-5 °C).

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40-60 °C) : çözüdür
 n-Hekzan : çözüdür
 Karbon tetraklorür : çözüdür
 Benzen : çözüdür
 Metilen klorür : çözüdür
 Kloroform : çözüdür

Dietil eter : çözüdür
 Etil asetat : çözüdür
 Aseton : çözüdür
 Etil alkol : çözüdür
 Su : çözüdür

4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehid :

Yuvarlak dipli 150 mL'lik bir balon içine konulan 1.11 g (10.0 mmol) taze hazırlanmış selenyum dioksidin %4 su içeren dioksiddeki çözeltisine kısımlar halinde 1.71 g (10.0 mmol) 2,4,6-trimetilkinolinin dioksiddeki çözeltisi katıldı. Açık sarı renkli olan reaksiyon karışımı yağ banyosunda geri soğutucu altında 105-110 °C'de iki saat kaynatıldı. Kaynama sırasında rengi koyu kahverengine dönüşen karışım sıcakken süzülerek metalik selenyumdan kurtarıldı ve çözücünün aşırısı döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Karışıma su buharı destilasyonu uygulanarak ham ürün elde edildi. 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehid, etil alkol/su (1:1) karışımından kristallendirildi (Şırlağancı, 1993).

6.2.4.1 Özellikleri

Renksiz, parlak, iğnemsiz kristaller (% 50.0), en. 124-6 °C (lit. 124-5 °C)

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40-60 °C) : sıcakta çözünür

n-Hekzan : sıcakta çözünür

Karbon tetraklorür : çözünür

Benzen : çözünür

Metilen klorür : çözünür

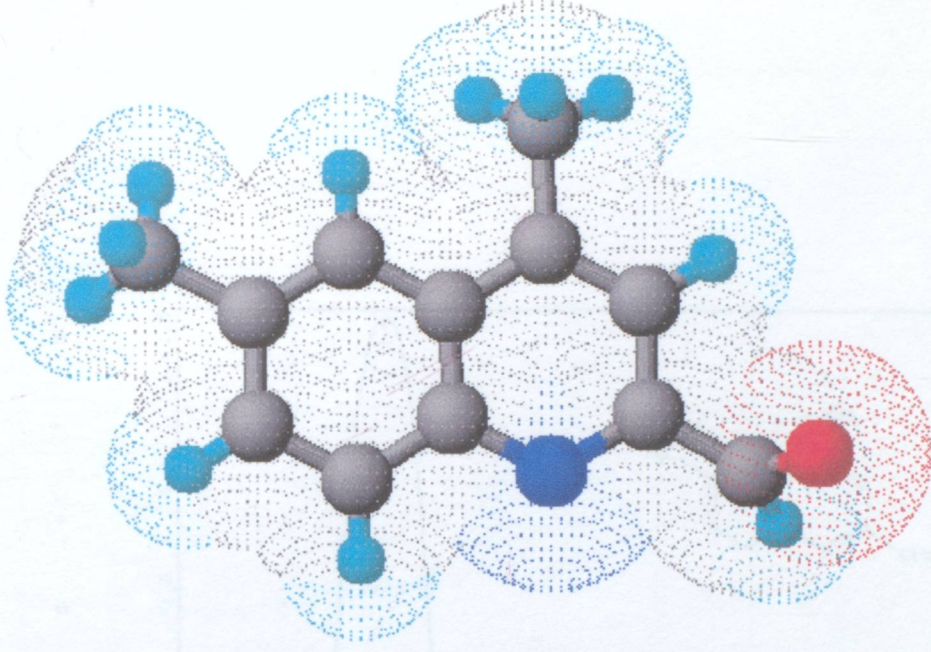
Kloroform : çözünür

Dietil eter : çözünür

Aseton : çözünür

Etil alkol : çözünür

Su : sıcakta çözünür



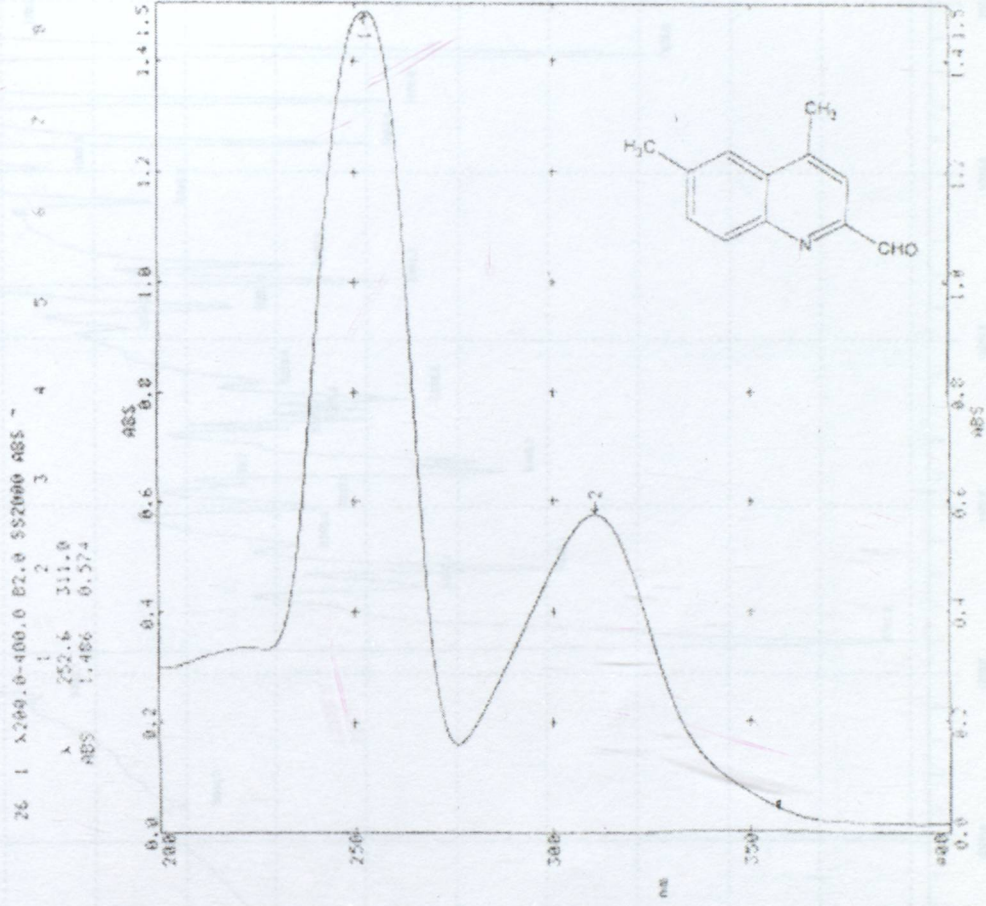
Şekil 6.13 Bileşik 4'ün moleküler modeli

6.2.4.2 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

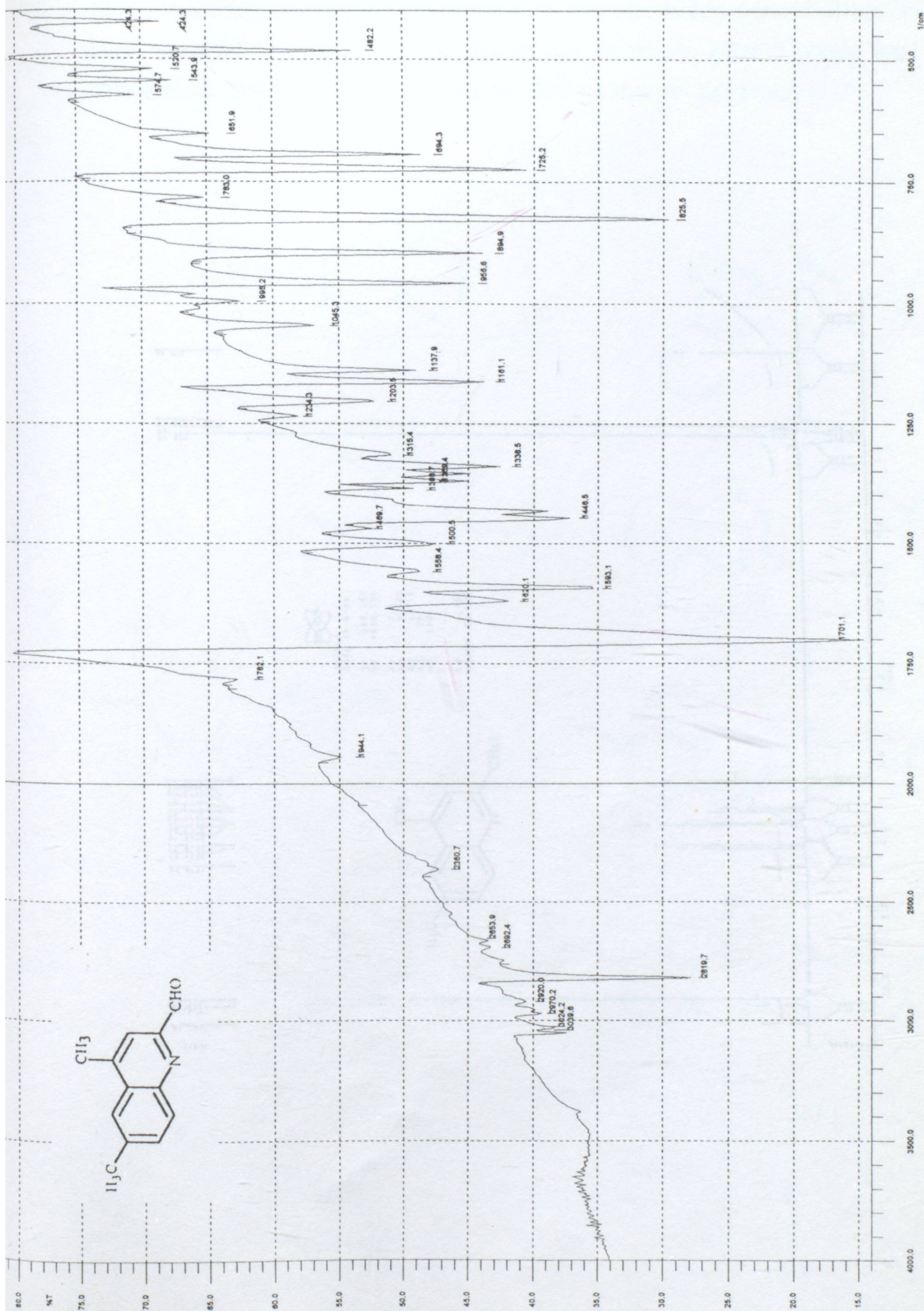
UV (CHCl₃) : λ_{\max} 252.6, 311.0 nm (Şırlağancı, 1993).

IR (KBr) : 3040-2920 (aromatik, =C-H gerilimi), 2920 (alkan, C-H gerilimi), 2820 (aldehid, C-H gerilimi), 1701 (aldehid, konjuge C=O gerilimi), 1593 ve 1446 (azotlu heteroçiklik, C=C ve C=N gerilimi), 825 ve 725 (substitue halka, düzlemdışı =C-H eğilim salınımı) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.61 (s, 6-CH₃, 3H), 2.75 (s, 4-CH₃, 3H), 7.61-8.15 (m, aromatik, 4H), 10.18 (s, CHO, 1H) ppm (Şırlağancı, 1993).



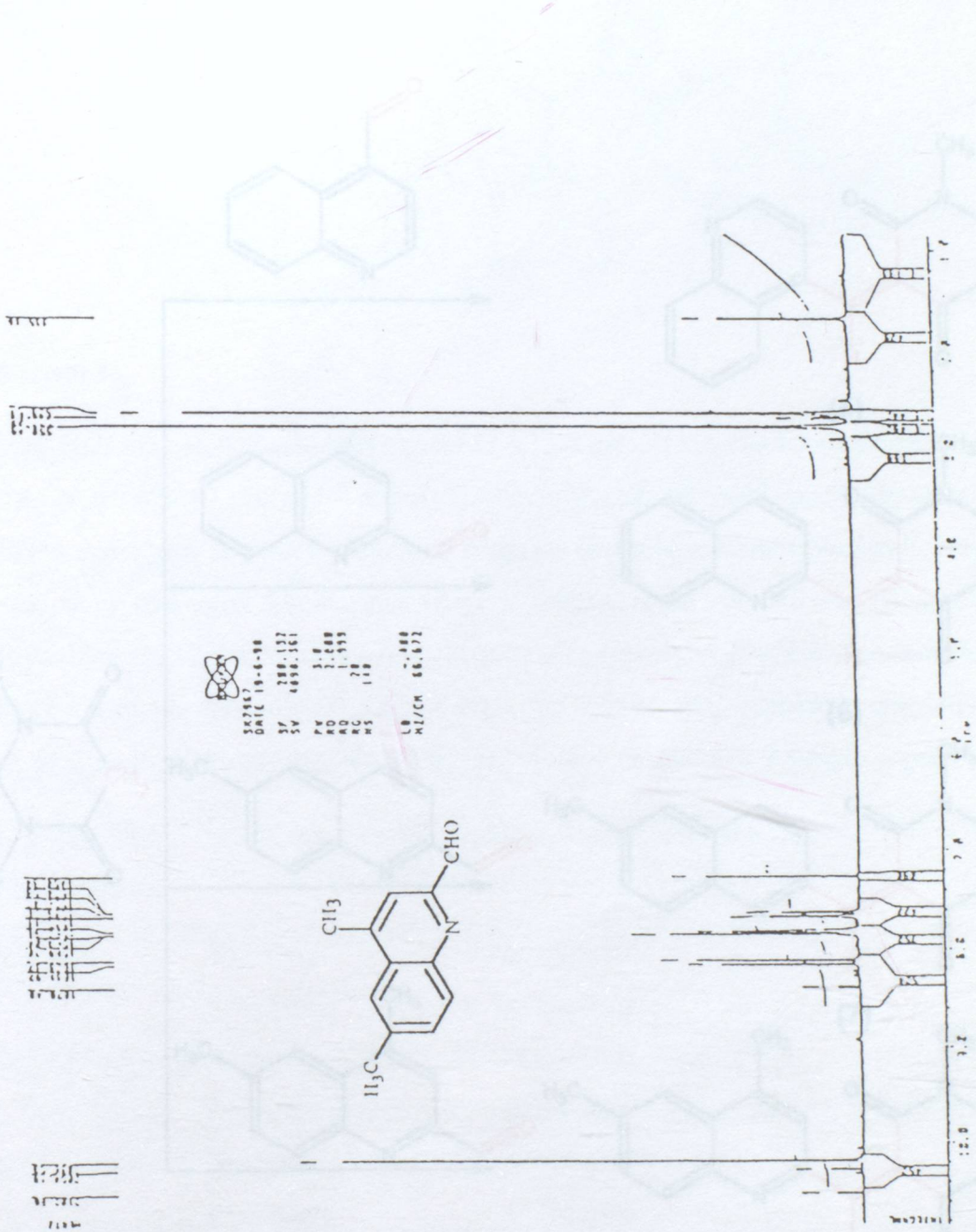
Şekil 6.14 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin (Bileşik 4) UV spektrumu (CHCl_3) (Şırlağancı, 1993)



Şekil 6.15 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin (Bileşik 4) IR spektrumu (KBr)

6.3 Heteril Substitue 1,3-Dimesilbarbitürik Asidlerin Sentezi

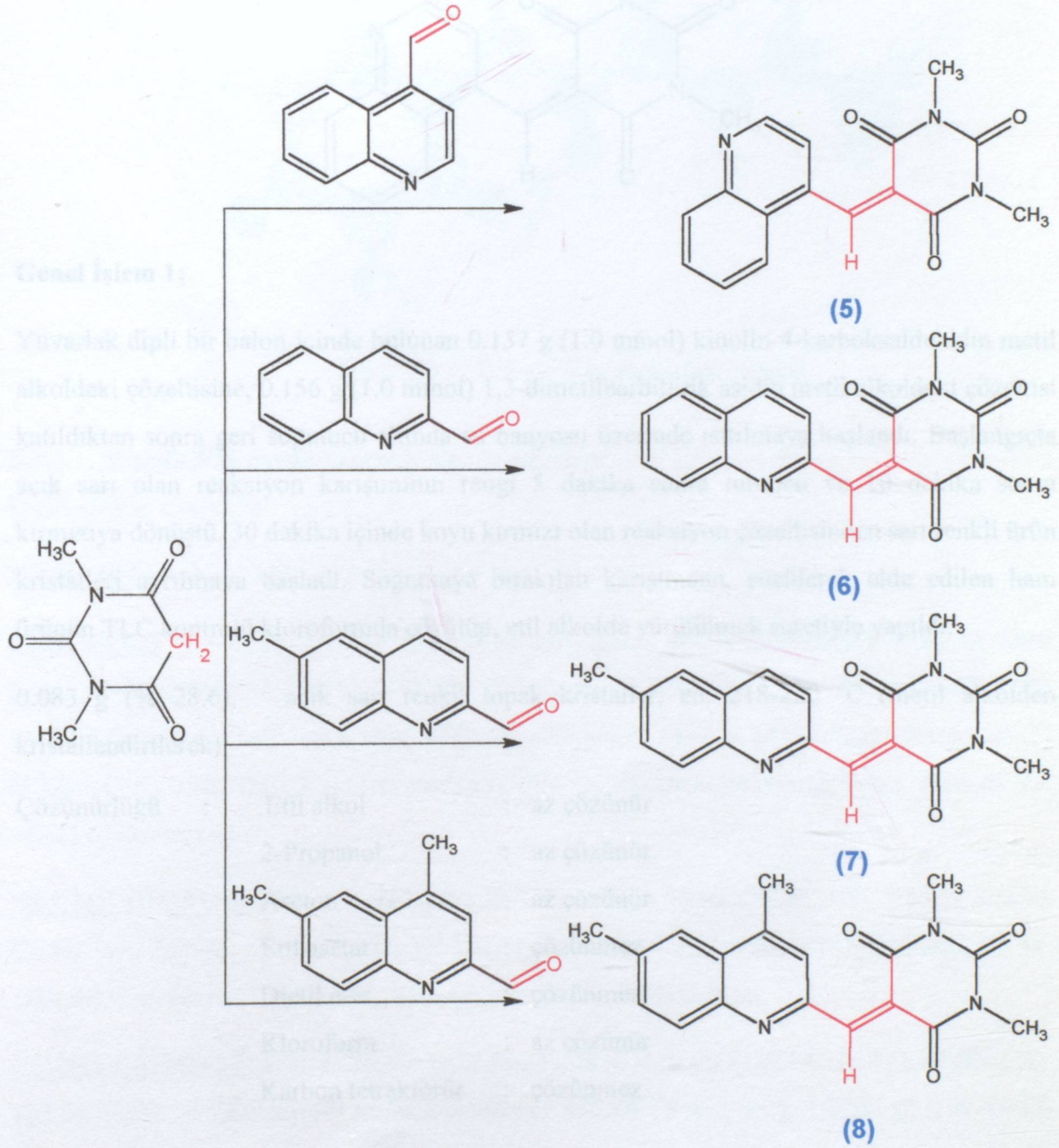
Ekle edilen 5-heterilmesilen 1,3-dimesilbarbitürik asid türevlerinin sentezine ilişkin ayrıntılı bilgi "genel işlem 1" adı altında ilk bileşik için verilmiştir. Diğer 3 bileşik için ilgili bölümlerinde, aynı bir işlem olarak, sadece fiziksel özellikler belirtilmiştir.



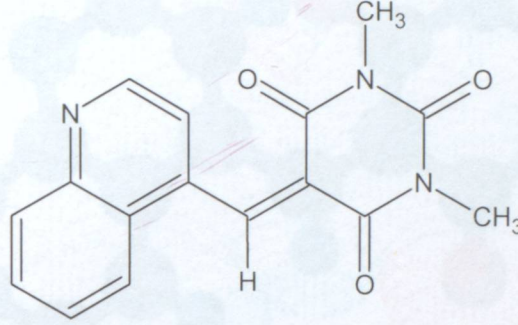
Şekil 6.16 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin (Bileşik 4) ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) (Şurlaganci, 1993)

6.3 Heteril Substitue 1,3-Dimetilbarbitürik Asidlerin Sentezi

Elde edilen 5-hetarilmetilen-1,3-dimetilbarbitürik asid türevlerinin sentezine ilişkin ayrıntılı bilgi “genel işlem 1” adı altında ilk bileşik için verilmiştir. Diğer 3 bileşik için, ilgili bölümlerinde, aksi bir işlem olmadıkça, sadece fiziksel ölçümler belirtilmiştir.



6.3.1 1,3-Dimetil-5-(kinolin-4-ilmetilen)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (Bileşik 5)
1,3-Dimetil-5-(kinolin-4-ilmetilen)-2,4,6-trionhekzahidropirimidin
5-(Kinolin-4-iliden)-1,3-dimetilbarbitürik Asid

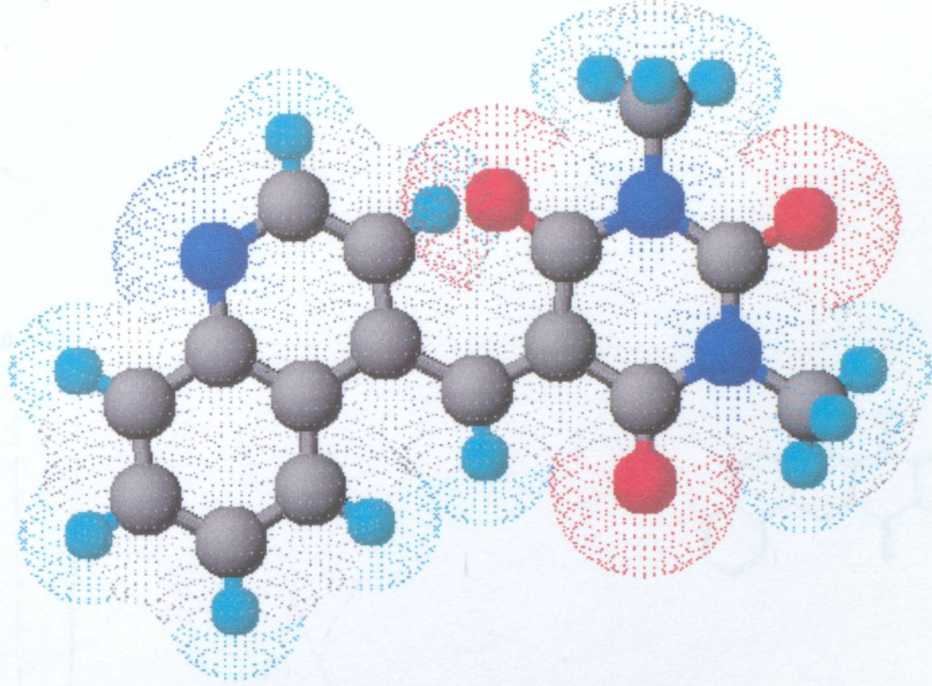


Genel İşlem 1:

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 0.157 g (1.0 mmol) kinolin-4-karboksaldehidin metil alkoldeki çözeltilisine, 0.156 g (1.0 mmol) 1,3-dimetilbarbiturik asidin metil alkoldeki çözeltilisi katıldıktan sonra geri soğutucu altında su banyosu üzerinde ısıtılmaya başlandı. Başlangıçta açık sarı olan reaksiyon karışımının rengi 5 dakika sonra turuncu ve 10 dakika sonra kırmızıya dönüştü. 30 dakika içinde koyu kırmızı olan reaksiyon çözeltilisinden sarı renkli ürün kristalleri ayrılmaya başladı. Soğumaya bırakılan karışımdan, süzülerek elde edilen ham ürünün TLC kontrolü kloroformda çözülüp, etil alkolde yürütülmek suretiyle yapıldı.

0.083 g (% 28.6), açık sarı renkli topak kristaller, en. 218-220 °C (metil alkolden kristallendirilerek).

Çözünürlüğü	:	Etil alkol	:	az çözünür
		2-Propanol	:	az çözünür
		Aseton	:	az çözünür
		Etil asetat	:	çözünmez
		Dietil eter	:	çözünmez
		Kloroform	:	az çözünür
		Karbon tetraklorür	:	çözünmez



Şekil 6.17 Bileşik 5'in moleküler modeli

6.3.1.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{16}H_{13}N_3O_3$ (295.293)

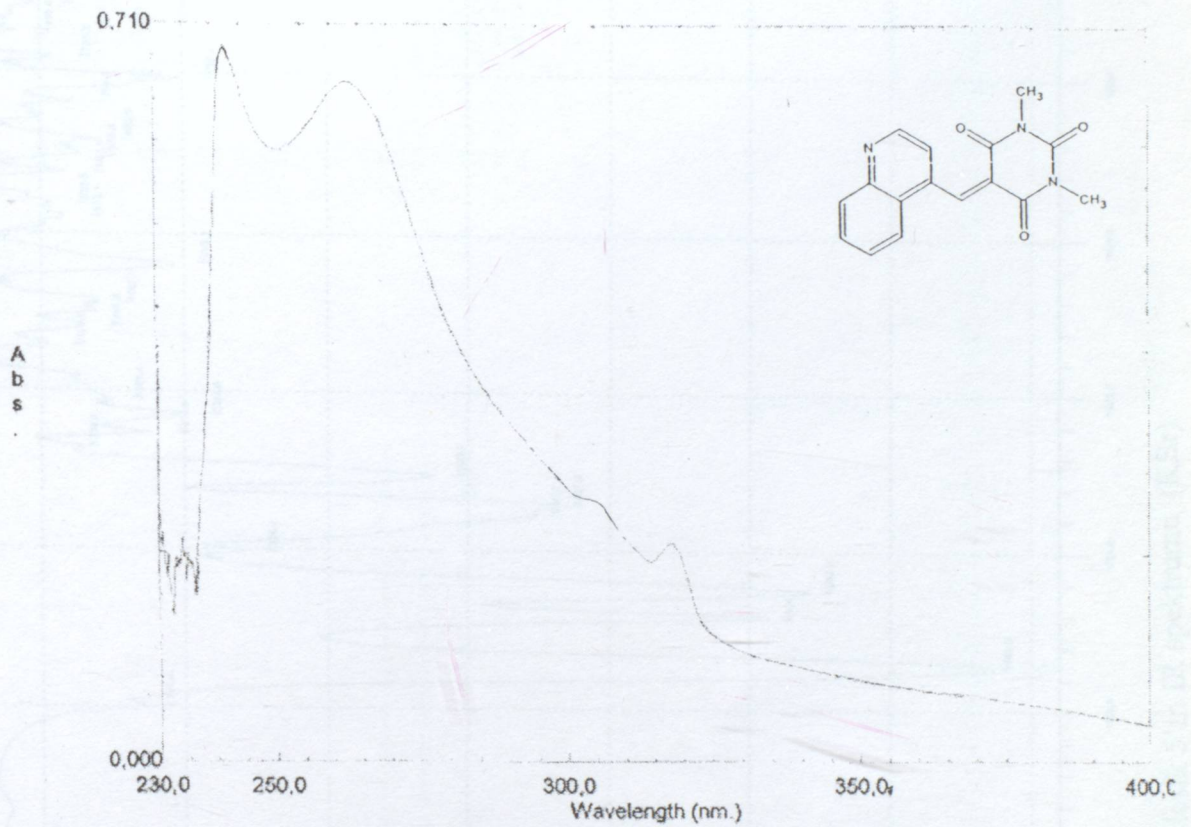
UV (CHCl₃) : λ_{max} 242, 262, 304, 318 nm.

FTIR (KBr) : 3116 ve 3035 (heteroaromatik halka, =C-H gerilimleri), 2954 ve 2889 (alkan, C-H gerilimleri), 1681 (N-CO-N, C=O gerilimi), 1604 (N-C=O, C=O gerilimi), 1562 ve 1504 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1442 ve 1427 (alkan, düzlem içi C-H eğilimleri), 1380 (N-CH₃, C-N gerilimi), 794 ve 756 (heteroaromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm^{-1} .

¹H NMR (DMSO-D₆) : δ 3.08 (s, 2 x N-CH₃, 6H), 6.95 (s, C=CH, 1H), 7.83 (t, kinolin C6-H, 1H), 7.90 (d, kinolin C3-H, 1H), 8.01 (t, kinolin C7-H, 1H), 8.13 (d, kinolin C5-H, 1H), 8.35 (d, kinolin C8-H, 1H), 9.06 (d, kinolin C2-H, 1H) ppm.

¹³C NMR (DMSO-D₆) : δ 28.46 ve 28.73 (2 x N-CH₃), 90.21 (C=CH), 122.17 (C=CH), 122.51 - 144.39 (kinolin-4-il karbon atomları), 151.86 (N-CO-N), 163.44 (2 x N-C=O) ppm.

MS (m/z) : 297 (M+2), 296 (M+1), 295 (M⁺), 280, 238, 237, 210, 209, 182, 181, 154, 153, 143, 142, 129, 128, 115.

A
b
s

0,000
230,0 250,0 300,0 350,0 400,0
Wavelength (nm.)

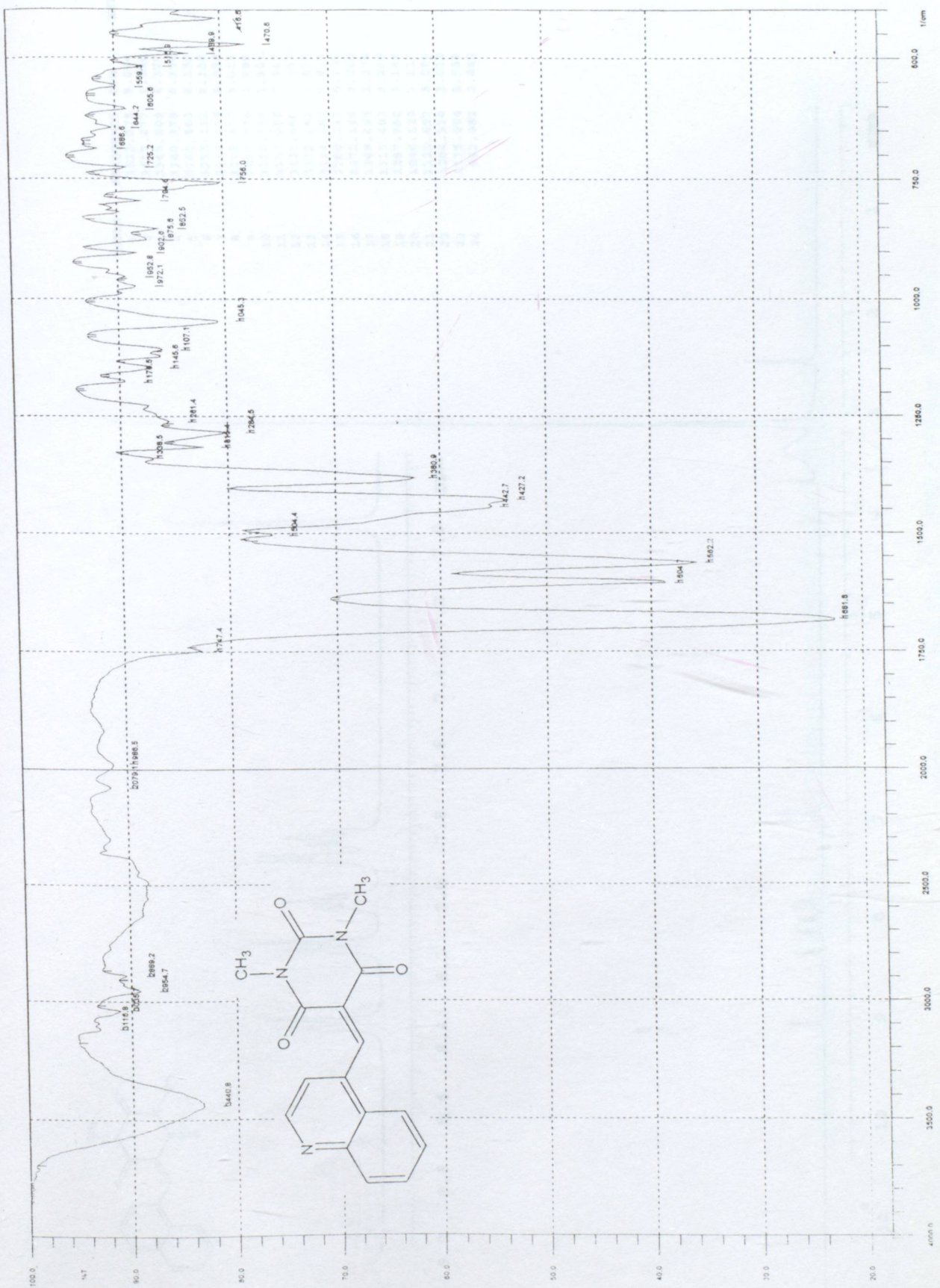
Point Pick

No.	Wavelength (nm.)	Abs.
1	242,00	0,6882
2	262,80	0,6554
3	304,30	0,2524
4	318,00	0,2113

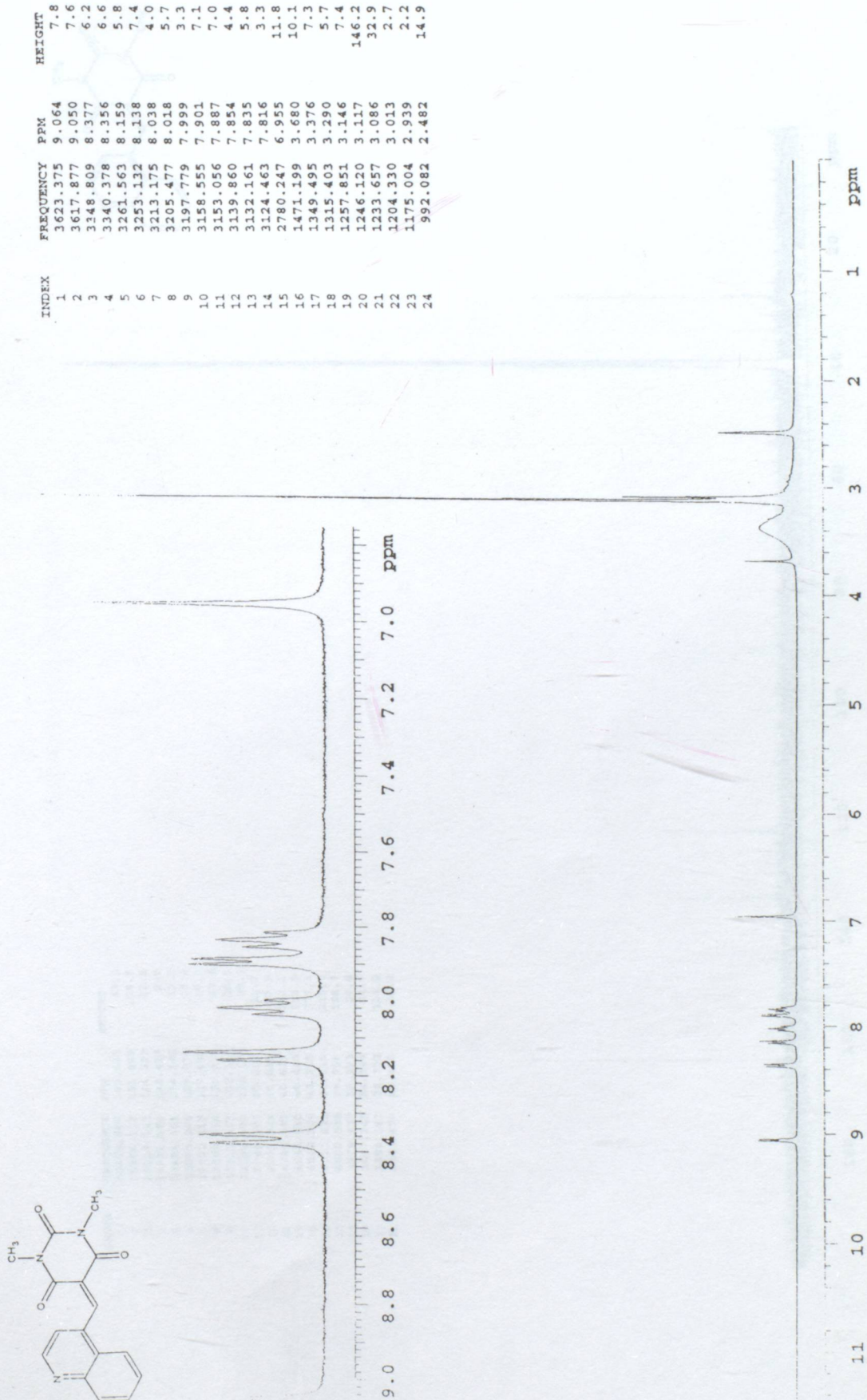
Created: 11:40 08.05.05
Data: Original

Measuring Mode: Abs.
Scan Speed: Slow
Slit Width: 2,0
Sampling Interval: 0,1

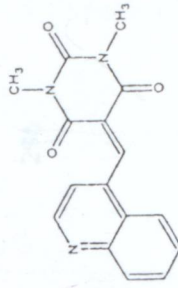
Şekil 6.18 Bileşik 5'in UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 6.19 Bileşik 5'in IR spektrumu (KBr)



Şekil 6.20 Bileşik 5'in ¹H NMR spektrumu (DMSO-D₆)

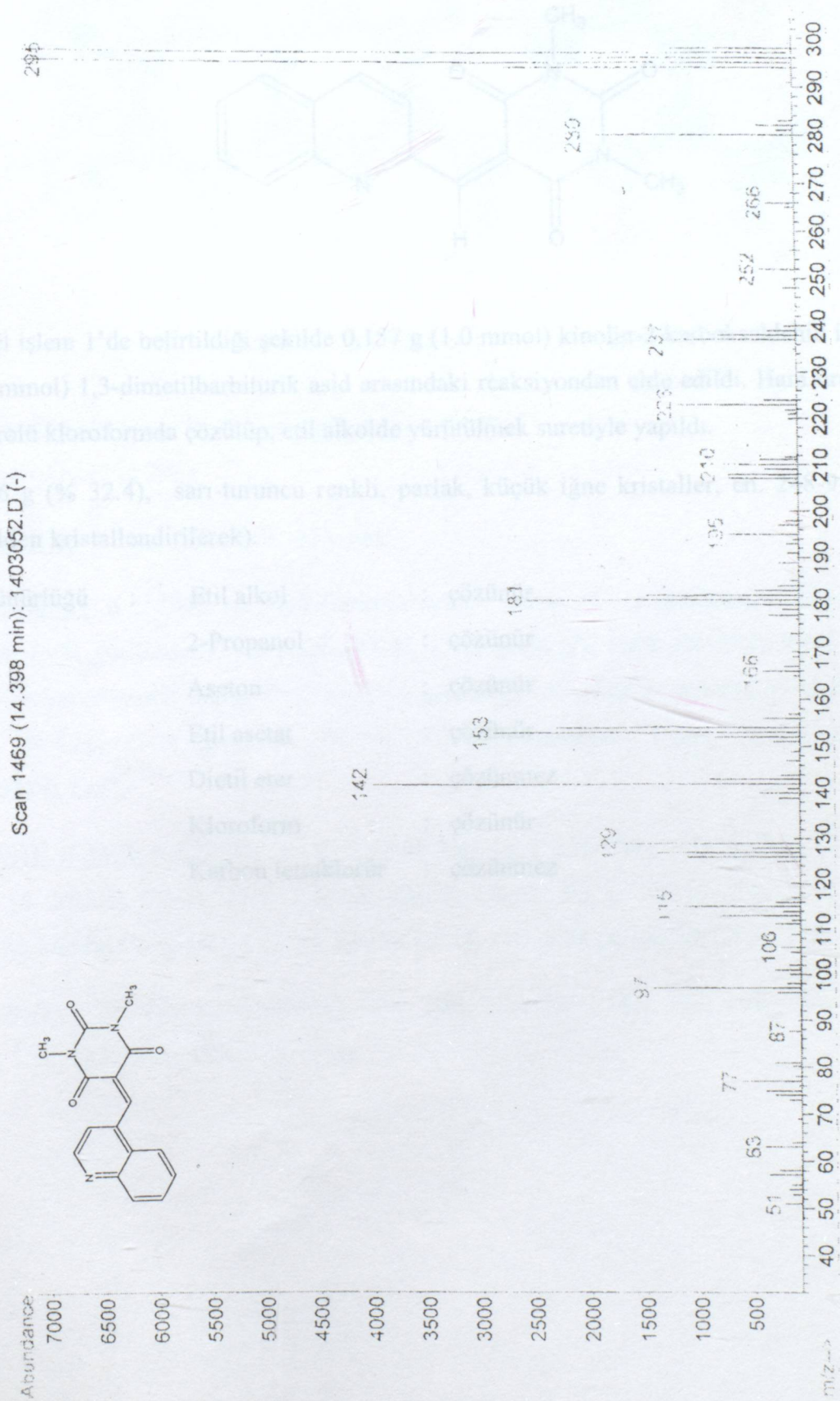


INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	16429.605	63.3
2	15266.122	26.6
3	14514.627	151.869
4	13913.194	22.8
5	13484.659	9.9
6	13045.206	138.419
7	12851.419	23.3
8	12660.684	129.775
9	12315.073	17.1
10	12281.503	125.949
11	6068.265	20.5
12	4105.844	11.2
13	4084.482	40.845
14	4063.882	151.1
15	4042.520	315.5
16	4021.921	371.4
17	4000.558	315.0
18	3979.959	158.7
19	3457.345	39.798
20	2888.193	50.8
21	2861.490	24.7
		114.5
		28.732
		13.0



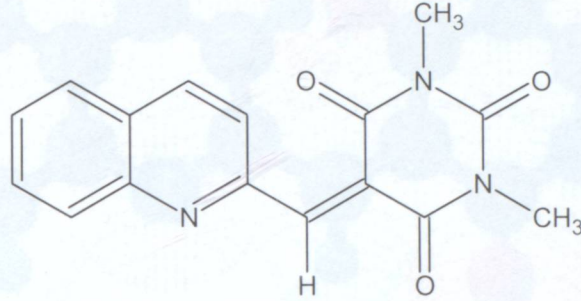
Şekil 6.21 Bileşik 5'in ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- D_6)

6.3.2 1,3-Dimetil-5-(kinolin-2-imetilen)pirimidin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trion (Bileşik 6)
 1,3-Dimetil-5-(kinolin-2-imetilen)-2,4,6-trionheksahidropirimidin
 5-(Kinolin-2-ilden)-1,3-dimetilbarbitürik Asid



Şekil 6.22 Bileşik 5'in MS spektrumu

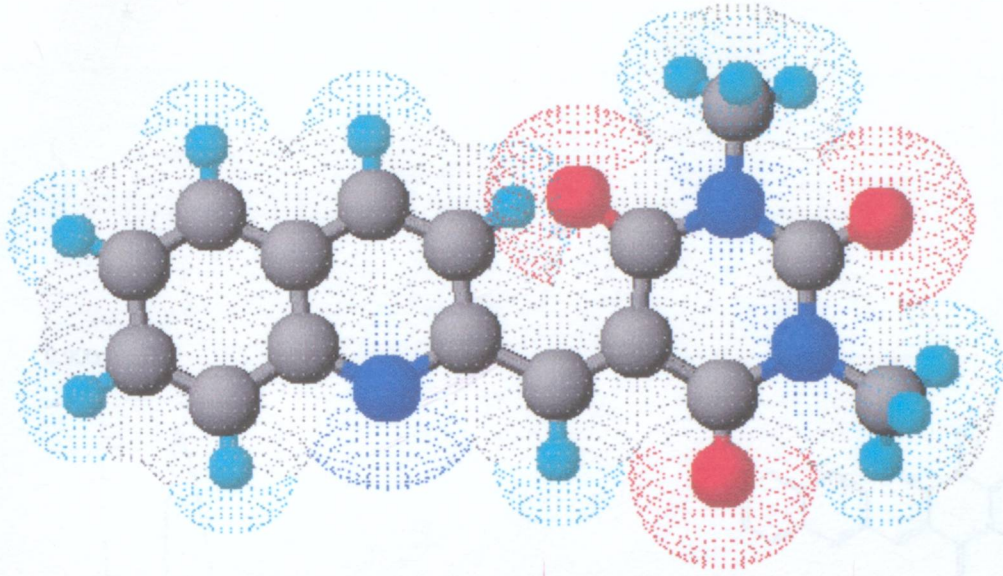
6.3.2 1,3-Dimetil-5-(kinolin-2-ilmetlen)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (Bileşik 6)
1,3-Dimetil-5-(kinolin-2-ilmetlen)-2,4,6-trionheksahidropirimidin
5-(Kinolin-2-iliden)-1,3-dimetilbarbitürik Asid



Genel işlem 1'de belirtildiği şekilde 0.157 g (1.0 mmol) kinolin-2-karboksaldehid ile 0.156 g (1.0 mmol) 1,3-dimetilbarbiturik asid arasındaki reaksiyondan elde edildi. Ham ürünün TLC kontrolü kloroformda çözülüp, etil alkolde yürütülmek suretiyle yapıldı.

0.096 g (% 32.4), sarı-turuncu renkli, parlak, küçük iğne kristaller, en. 248-9 °C (metil alkolden kristallendirilerek).

Çözünürlüğü	:	Etil alkol	:	çözünür
	:	2-Propanol	:	çözünür
	:	Aseton	:	çözünür
	:	Etil asetat	:	çözünür
	:	Dietil eter	:	çözünmez
	:	Kloroform	:	çözünür
	:	Karbon tetraklorür	:	çözünmez



Şekil 6.23 Bileşik 6'nın moleküler modeli

6.3.2.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

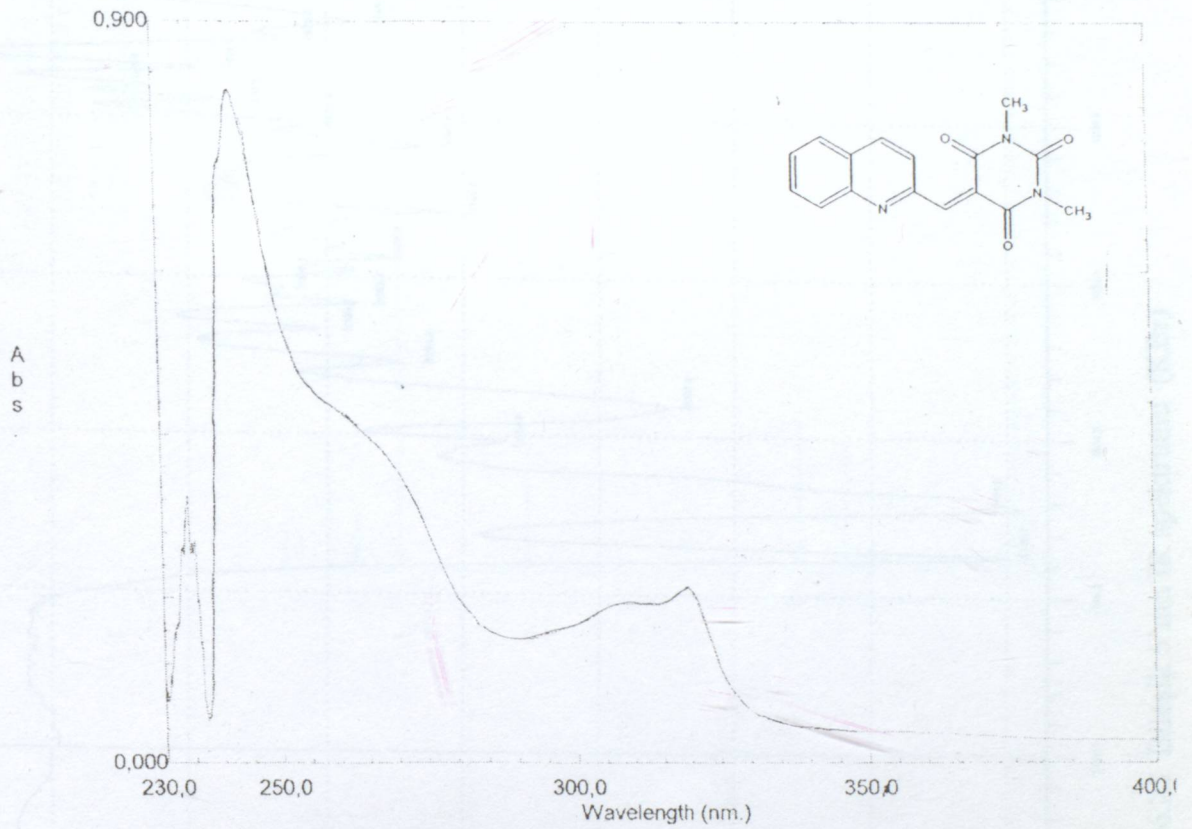
$C_{16}H_{13}N_3O_3$ (295.293)

UV (CHCl₃) : λ_{max} 242, 319, 353 nm.

FTIR (KBr) : 3066 ve 3030 (heteroaromatik halka, =C-H gerilimleri), 2954 ve 2931 (alkan, C-H gerilimleri), 1681 (N-CO-N, C=O gerilimi), 1608 (N-C=O, C=O gerilimi), 1515 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimi), 1454 (alkan, düzlem içi C-H eğilimi), 1384 (N-CH₃, C-N gerilimi), 771 ve 740 (heteroaromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm^{-1} .

¹H NMR (CDCl₃ + CHCl₃) : δ 2.92 ve 3.35 (s, 2 x N-CH₃, 6H), 6.03 (s, C=CH, 1H), 7.69 (d, kinolin C3-H, 1H), 7.73 (t, kinolin C6-H, 1H), 7.95 (t, kinolin C7-H, 1H), 7.97 (d, kinolin C5H, 1H), 8.23 (d, kinolin C4-H, 1H), 8.38 (d, kinolin C8-H, 1H) ppm.

MS (m/z) : 297 (M+2), 296 (M+1), 282, 268, 239, 209, 183, 182, 181, 169, 167, 155, 154, 153, 143, 142, 129, 128, 115.



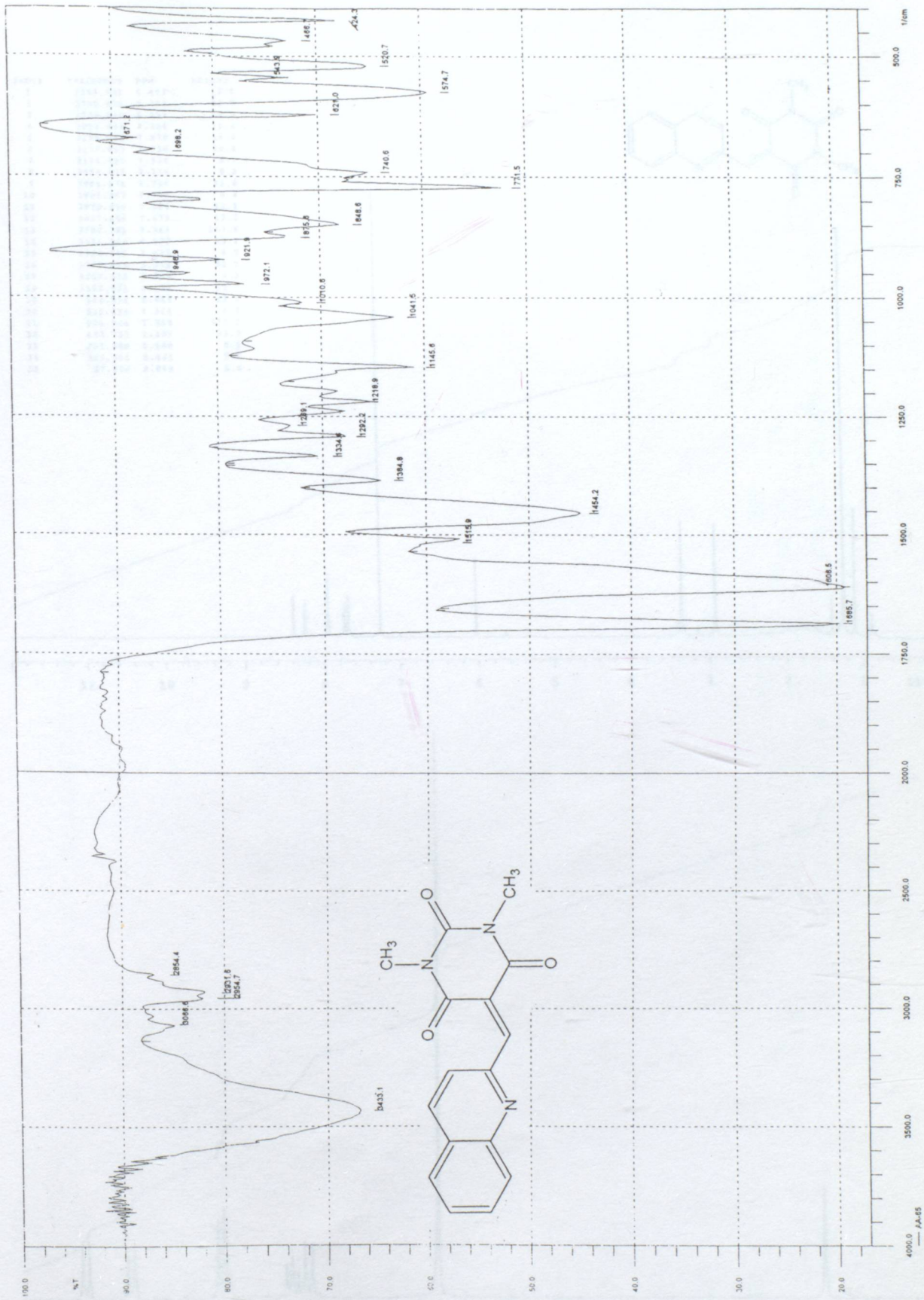
Peak Pick

No.	Wavelength (nm.)	Abs.
1	353,30	0,0378
2	319,20	0,2119
3	242,70	0,8188

Created: 13:13 21.07.05
Data: Original

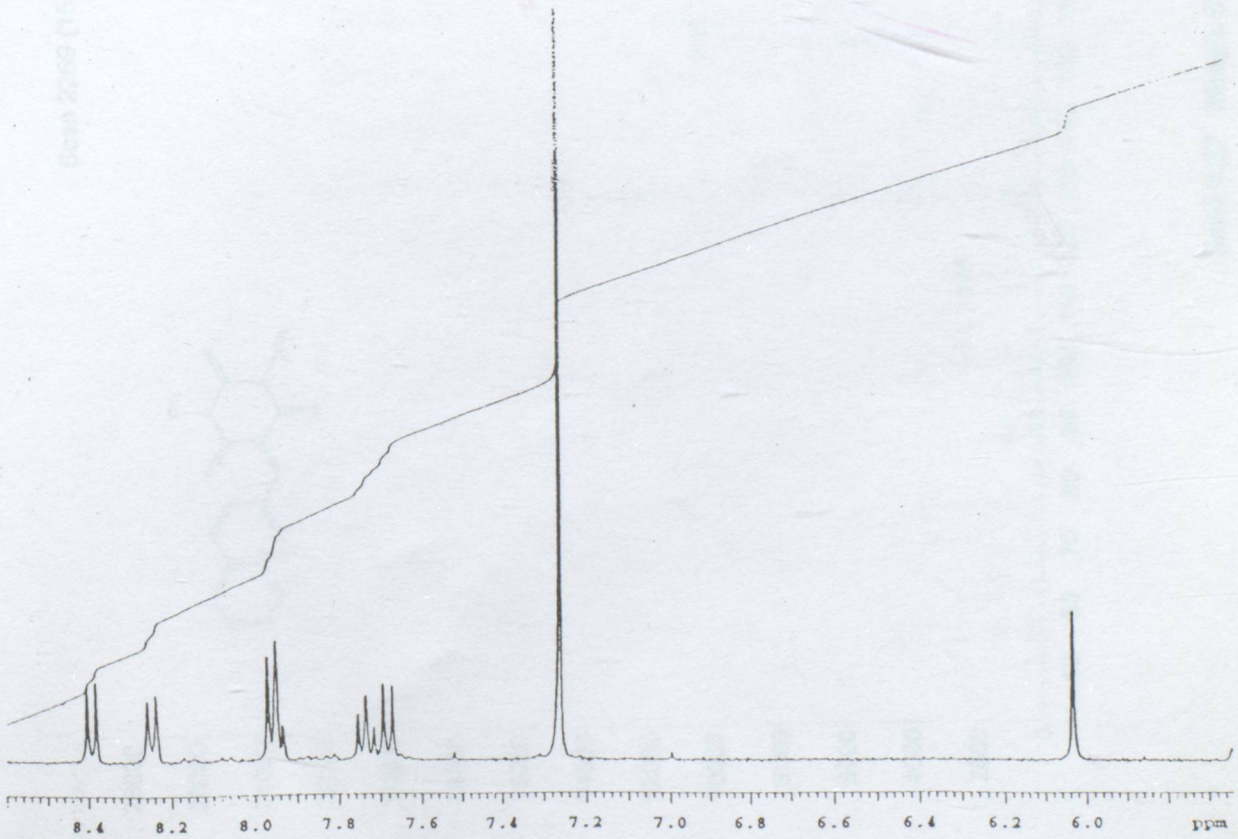
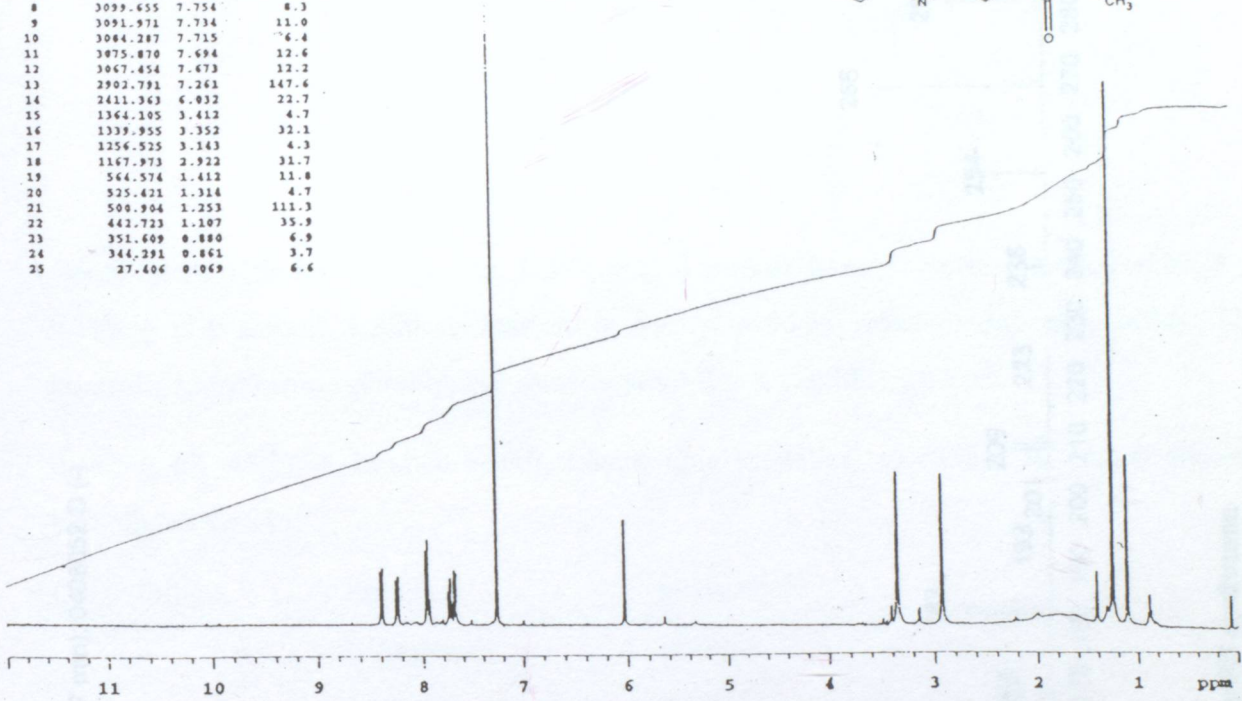
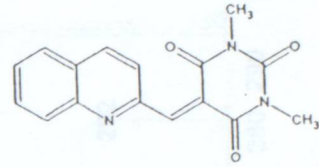
Measuring Mode: Abs.
Scan Speed: Slow
Slit Width: 2,0
Sampling Interval: 0,1

Şekil 6.24 Bileşik 6'nın UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 6.25 Bileşik 6'nın IR spektrumu (KBr)

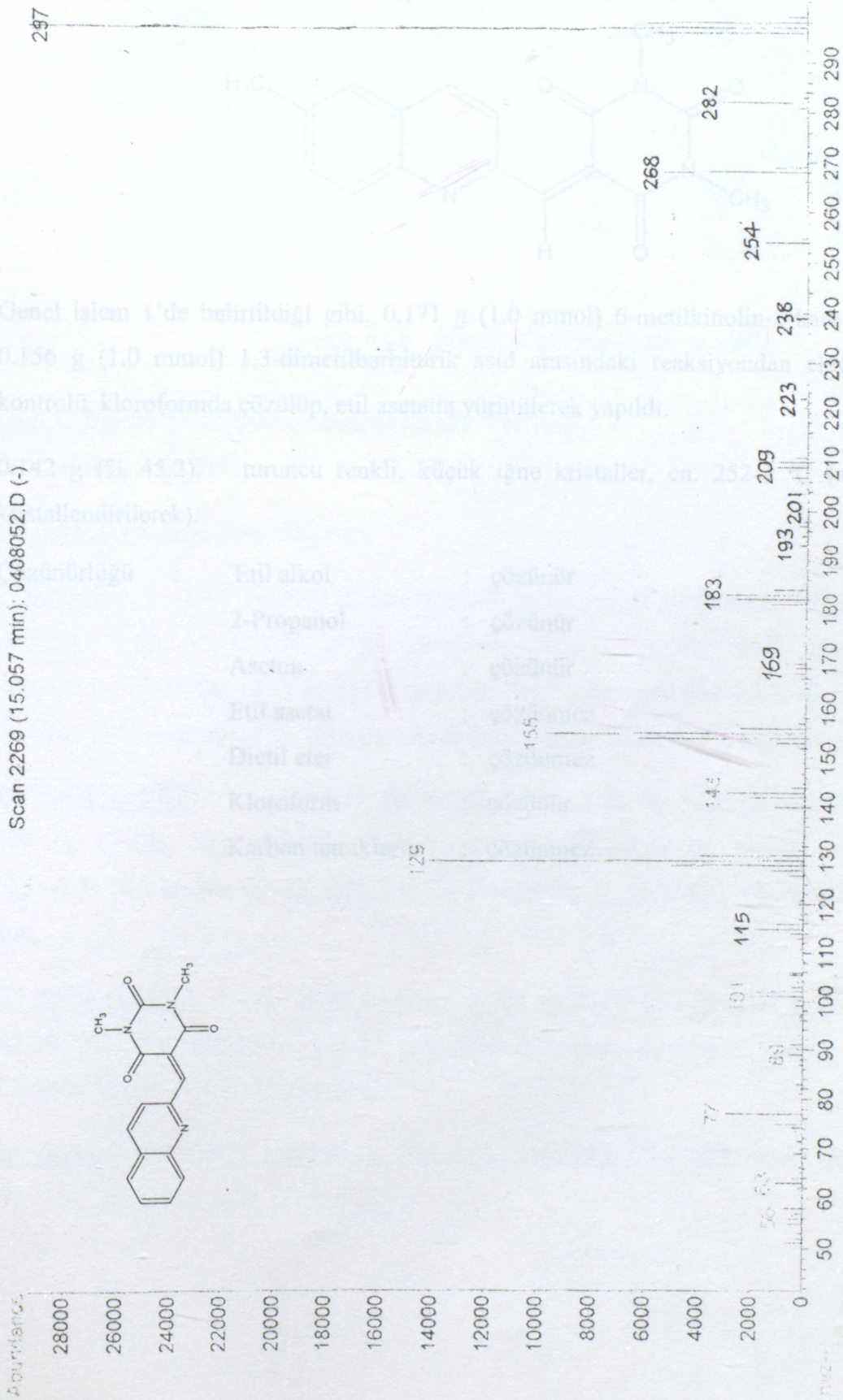
INDEX	FREQUENCY	PPM	WEIGHT
1	3359.091	6.403	17.5
2	3350.675	6.382	13.0
3	3300.910	6.257	10.5
4	3292.494	6.236	11.4
5	3184.012	7.970	16.6
6	3177.962	7.950	18.8
7	3171.741	7.934	6.7
8	3099.455	7.754	8.3
9	3091.971	7.734	11.0
10	3084.287	7.715	6.4
11	3075.870	7.694	12.6
12	3067.454	7.673	12.2
13	2902.791	7.261	147.6
14	2411.363	6.032	22.7
15	1364.105	3.412	4.7
16	1339.955	3.352	32.1
17	1256.525	3.143	4.3
18	1167.973	2.922	31.7
19	564.574	1.412	11.8
20	525.421	1.314	4.7
21	508.904	1.253	111.3
22	442.723	1.107	35.9
23	351.609	0.880	6.9
24	344.291	0.861	3.7
25	27.406	0.069	6.6



Şekil 6.26 Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3 + \text{CHCl}_3$)

6.3.3 1,3-Dimetil-5-[(6-metilkinolin-2-il)metilen]pirimidin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trion
(Bileşik 7)

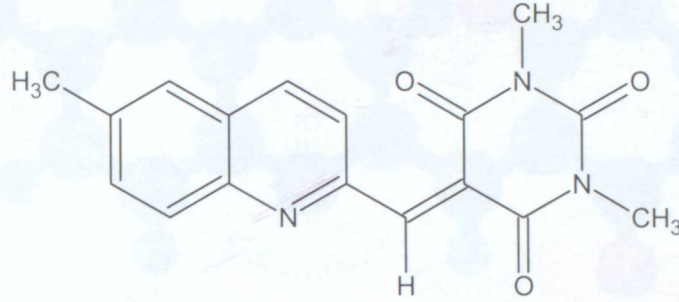
1,3-Dimetil-5-[(6-metilkinolin-2-il)metilen]-2,4,6-trionbexzaldropirimidin
5-[2-(6-Metilkinolin-2-İliyen)]-1,3-dimetilbarbitürik Asid



Şekil 6.27 Bileşik 6'nın MS spektrumu

6.3.3 1,3-Dimetil-5-[(6-metilkinolin-2-il)metilen]pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (Bileşik 7)

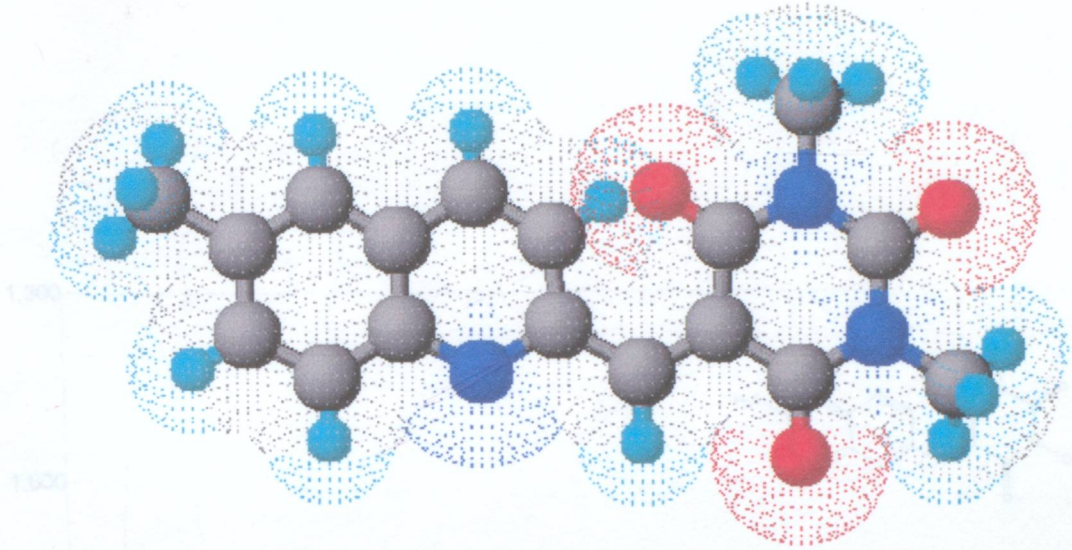
1,3-Dimetil-5-[(6-metilkinolin-2-il)metilen]-2,4,6-trionheksahidropirimidin 5-[2-(6-Metilkinolin-2-iliden)]-1,3-dimetilbarbitürik Asid



Genel işlem 1'de belirtildiği gibi, 0.171 g (1.0 mmol) 6-metilkinolin-2-karboksaldehid ile 0.156 g (1.0 mmol) 1,3-dimetilbarbitürik asid arasındaki reaksiyondan elde edildi. TLC kontrolü, kloroformda çözülüp, etil asetatla yürütülerek yapıldı.

0.142 g (% 45.2), turuncu renkli, küçük iğne kristaller, en. 252-4 °C (metil alkolden kristallendirilerek).

Çözünürlüğü	:	Etil alkol	:	çözünür
		2-Propanol	:	çözünür
		Aseton	:	çözünür
		Etil asetat	:	çözünmez
		Dietil eter	:	çözünmez
		Kloroform	:	çözünür
		Karbon tetraklorür	:	çözünmez



Şekil 6.28 Bileşik 7'nin moleküler modeli

6.3.3.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{17}H_{15}N_3O_3$ (309.319)

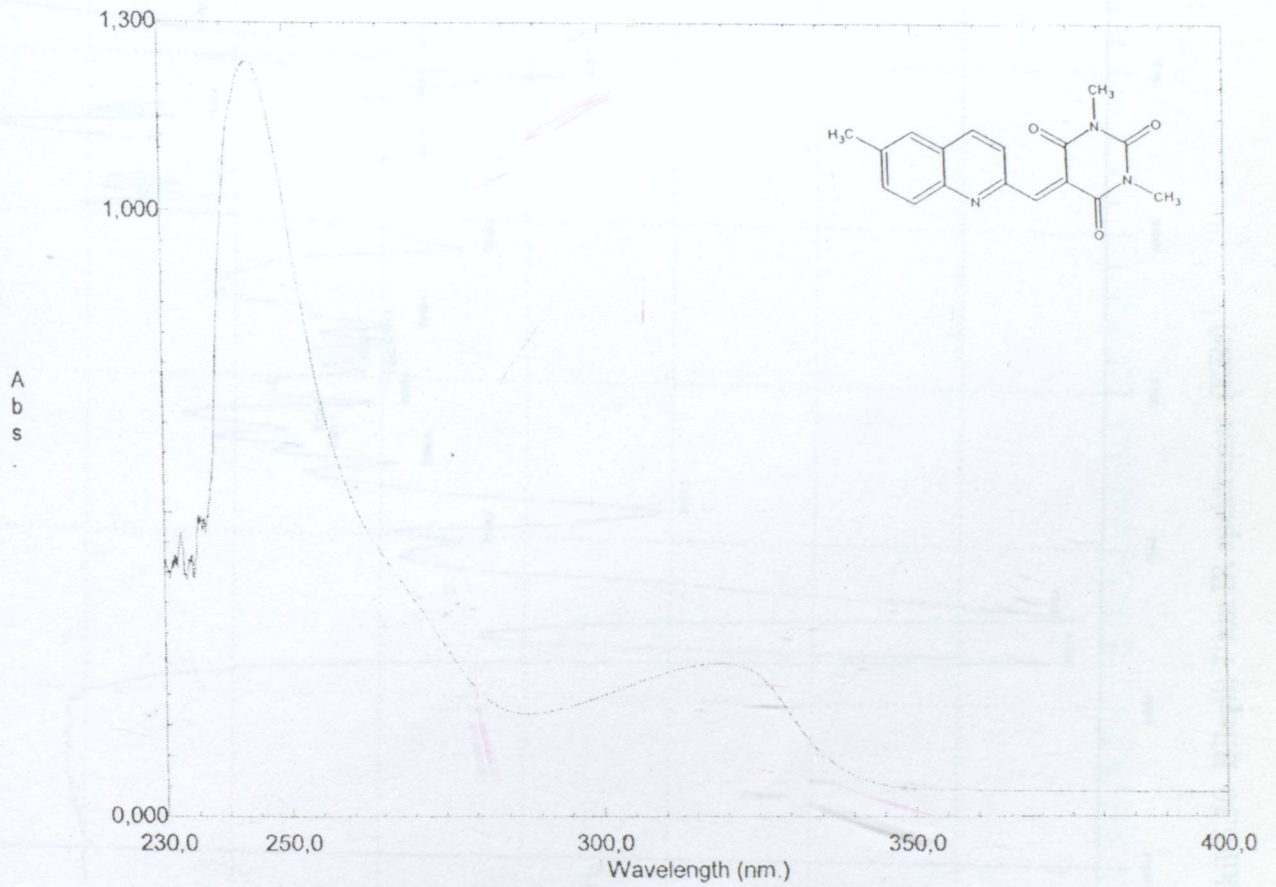
UV ($CHCl_3$) : λ_{max} 244, 319 nm.

FTIR (KBr) : 3101 ve 3047 (heteroaromatik halka, =C-H gerilimleri), 2954 (alkan, C-H gerilimi), 1681 (N-CO-N, C=O gerilimi), 1612 (N-C=O, C=O gerilimi), 1508 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimi), 1454 (alkan, düzlem içi C-H eğilimi), 1384 (N-CH₃, C-N gerilimi), 775 (heteroaromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimi) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$) : δ 2.59 (s, 6-CH₃, 3H), 2.93 ve 3.33 (s, 2 x N-CH₃, 6H), 5.99 (s, C=CH, 1H), 7.64 (d, kinolin C3-H, 1H), 7.70 (s, kinolin C5-H, 1H), 7.75 - 7.77 (dd, kinolin C7-H, 1H), 8.11 (d, kinolin C4-H, 1H), 8.27 (d, kinolin C8-H, 1H) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 21.87 (6-CH₃), 27.89 ve 28.20 (2 x N-CH₃), 85.72 (C=CH), 122.36 (C=CH), 123.30 - 152.77 (kinolin-2-il karbon atomları), 162.10 (N-CO-N), 163.60 ve 164.74 (2 x N-C=O) ppm.

MS (m/z) : 311 (M+2), 310 (M+1), 296, 282, 268, 253, 224, 223, 196, 195, 169, 168, 167, 157, 143, 142, 127, 115.



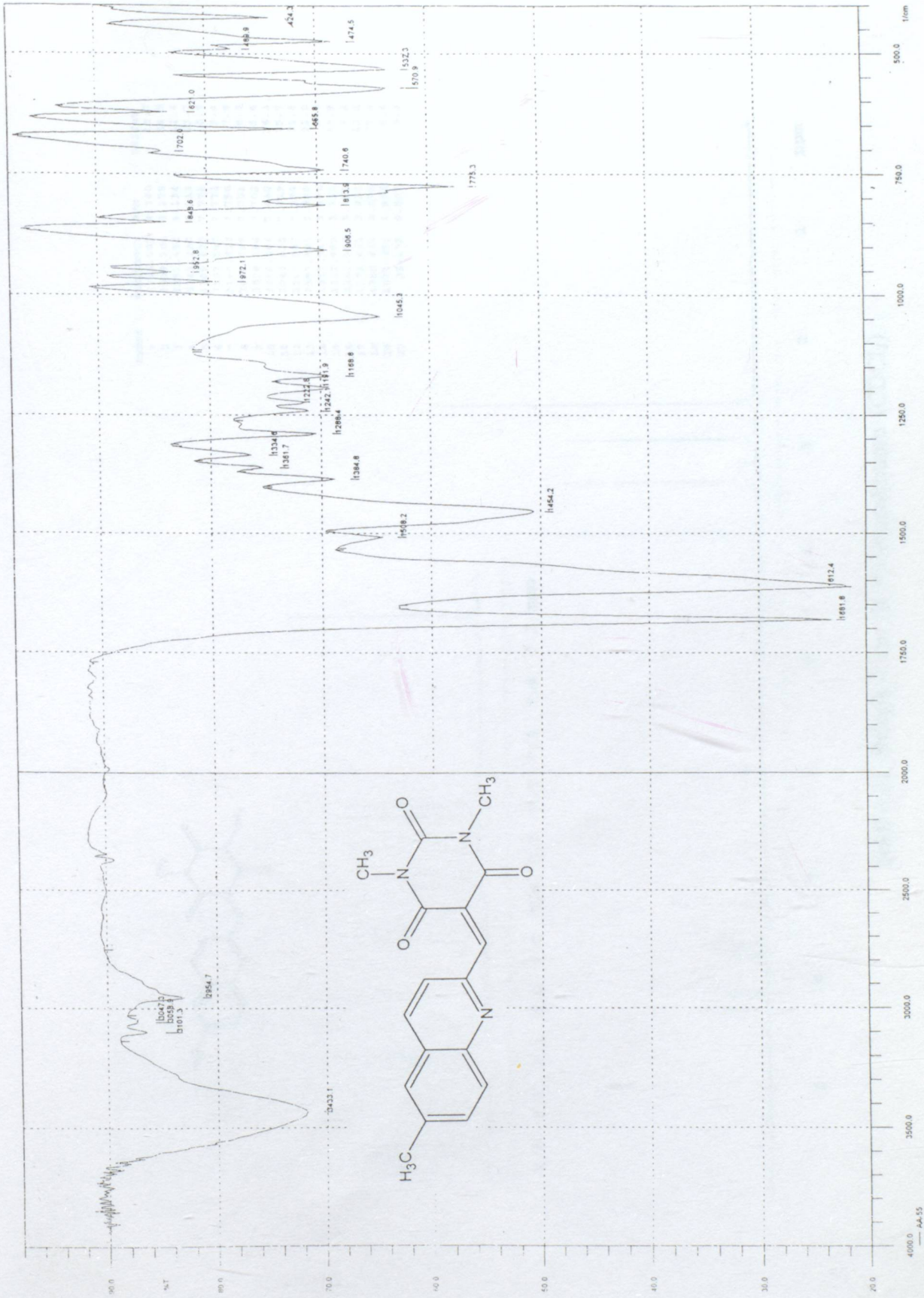
Point Pick

No.	Wavelength (nm.)	Abs.
1	243,90	1,2380
2	317,90	0,2515

Created: 10:00 06.08.05
Data: Original

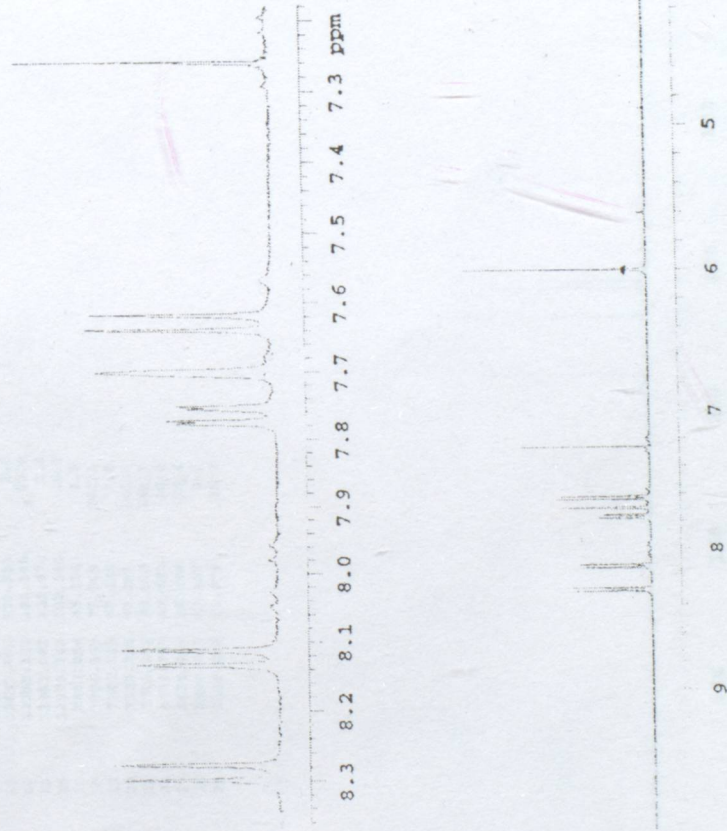
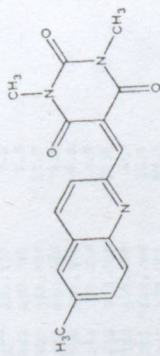
Measuring Mode: Abs.
Scan Speed: Fast
Slit Width: 2,0
Sampling Interval: 0,1

Şekil 6.29 Bileşik 7'nin UV spektrumu (CHCl₃)

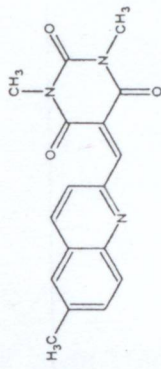


Şekil 6.30 Bileşik 7'nin IR spektrumu. (KBr)

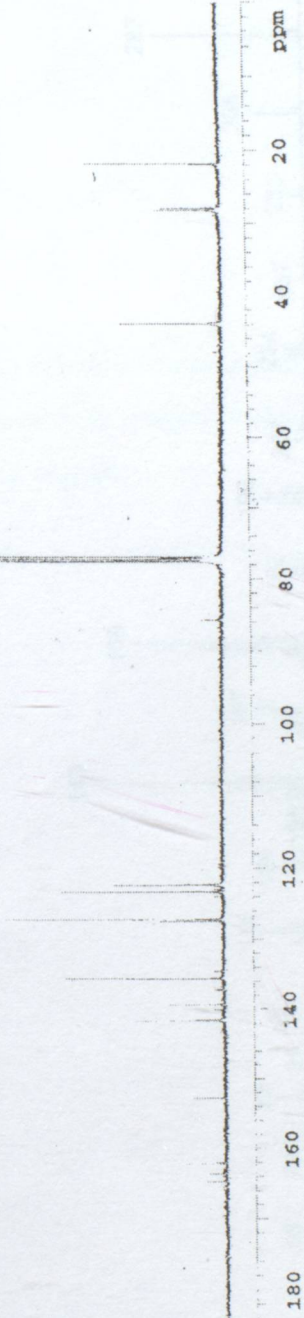
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	3318.002	8.300	13.7
2	3309.204	8.278	14.5
3	3251.652	8.114	12.4
4	3243.220	8.113	13.7
5	3209.420	7.778	8.9
6	3107.587	7.773	9.4
7	3100.622	7.756	7.8
8	3098.789	7.751	8.3
9	3078.994	7.702	15.4
10	3054.066	7.640	16.1
11	3045.635	7.619	15.3
12	2901.937	7.259	21.8
13	2897.893	5.998	31.0
14	1337.546	3.396	4.0
15	1332.985	3.314	43.9
16	1261.502	3.156	4.2
17	1171.651	2.931	43.4
18	1036.424	2.583	72.9
19	1021.394	2.553	4.4
20	26.136	0.069	3.3



Şekil 6.31 Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

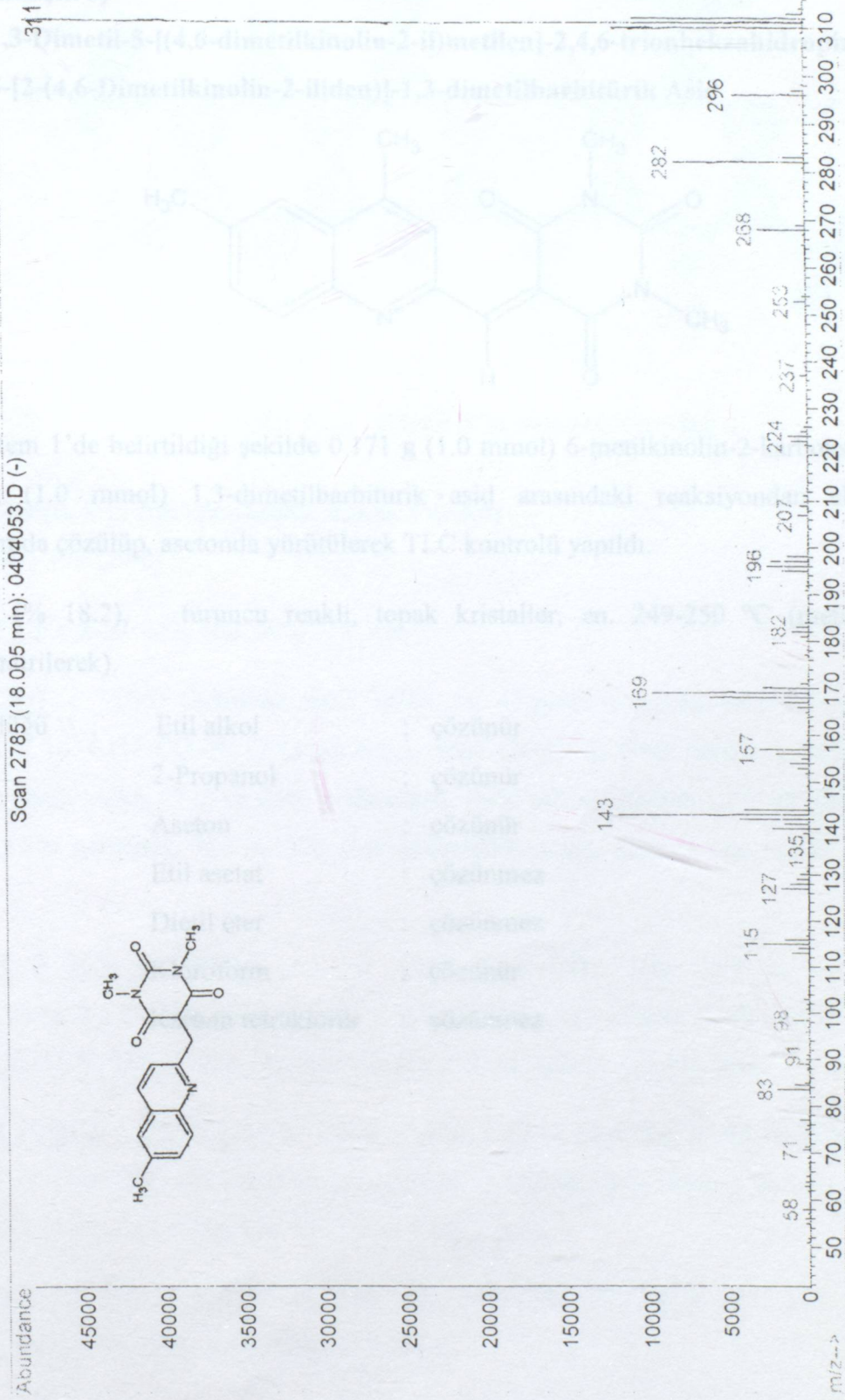


INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	16560.017	164.741
2	16445.376	163.603
3	16295.277	162.107
4	15356.862	152.772
5	14237.629	141.638
6	14081.990	140.089
7	14011.799	139.391
8	13795.124	137.236
9	13632.618	135.519
10	13525.044	134.548
11	12813.221	127.468
12	12784.230	127.179
13	12457.692	123.931
14	12395.131	123.308
15	12361.561	122.974
16	12289.763	122.360
17	8617.054	85.724
18	7795.369	77.549
19	7783.925	77.435
20	7763.325	77.211
21	7731.282	76.912
22	4410.969	43.881
23	2835.459	28.288
24	2804.119	27.897
25	2199.208	21.878



Şekil 6.32 Bileşik 7'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

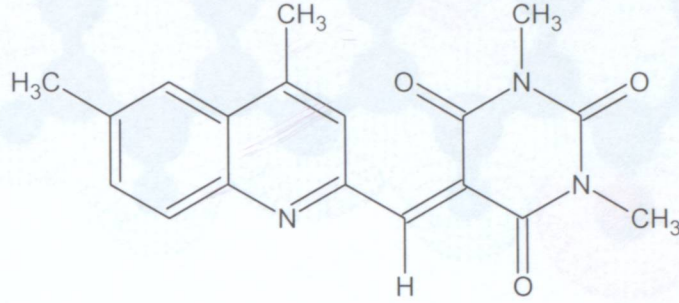
6.3.4 1,3-Dimetil-5-[(4,6-dimetilkinolin-2-il)metilen]pirimidin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trion (Bileşik 8)



Şekil 6.33 Bileşik 7'nin MS spektrumu

6.3.4 1,3-Dimetil-5-[(4,6-dimetilkinolin-2-il)metilen]pirimidin-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-trion
(Bileşik 8)

1,3-Dimetil-5-[(4,6-dimetilkinolin-2-il)metilen]-2,4,6-trionheksahidropirimidin
5-[2-(4,6-Dimetilkinolin-2-iliden)]-1,3-dimetilbarbitürik Asid



Genel işlem 1'de belirtildiği şekilde 0.171 g (1.0 mmol) 6-metilkinolin-2-karboksaldehid ile 0.156 g (1.0 mmol) 1,3-dimetilbarbitürik asid arasındaki reaksiyondan elde edildi. Kloroformda çözülüp, asetonda yürütülerek TLC kontrolü yapıldı.

0.060 g (% 18.2), turuncu renkli, topak kristaller, en. 249-250 °C (metil alkolden kristallendirilerek).

Çözünürlüğü : Etil alkol : çözünür

2-Propanol : çözünür

Aseton : çözünür

Etil asetat : çözünmez

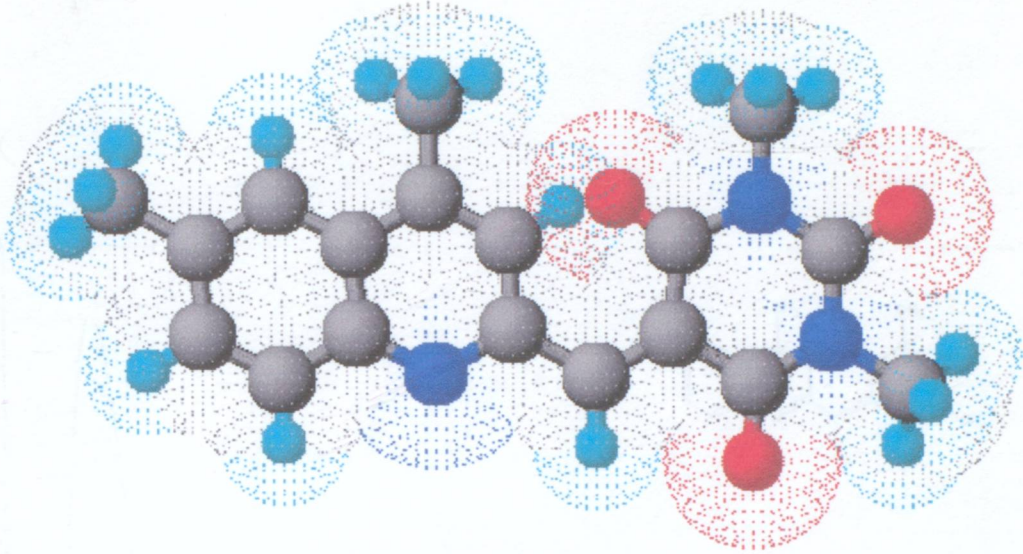
Dietil eter : çözünmez

Kloroform : çözünür

Karbon tetraklorür : çözünmez

¹³C NMR (CDCl₃ + CHCl₃) : δ 19.69 (4-CH₃), 22.13 (6-CH₃), 27.85 ve 29.91 (2 x N-CH₃), 85.72 (C-C10), 123.28 (C-C11), 123.71 - 150.30 (kinolin-2-il karbon atomları), 160.84 (N-CO-N), 163.99 ve 164.70 (2 x N-C=O) ppm.

MS (m/z) : 325 (M+2), 324 (M+1), 310, 296, 282, 267, 253, 238, 237, 210, 209, 183, 182, 181, 170, 157, 156, 142, 128, 115, 114.



Şekil 6.34 Bileşik 8'in moleküler modeli

6.3.4.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{18}H_{17}N_3O_3$ (323.346)

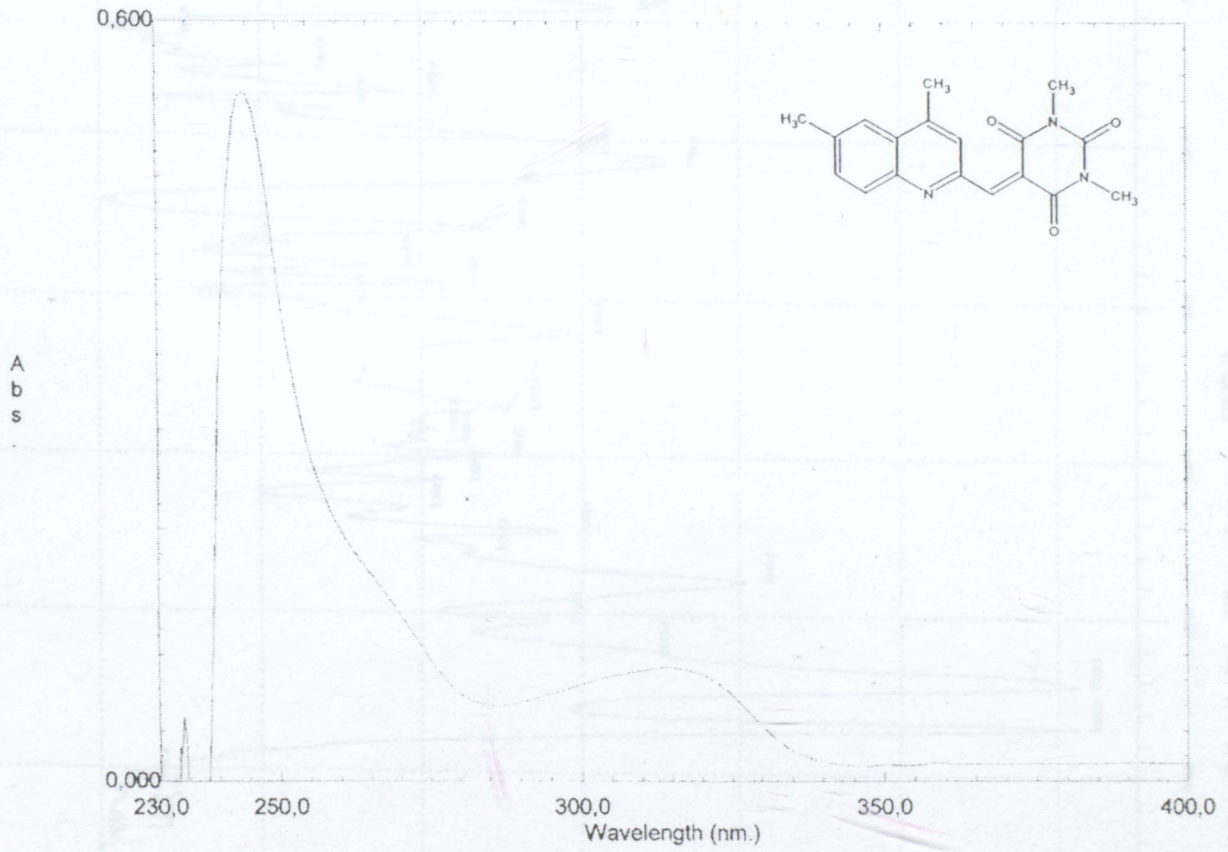
UV (CHCl₃) : λ_{max} 242, 262, 304, 318 nm.

FTIR (KBr) : 3055 (heteroaromatik halka, =C-H gerilimi), 2981 ve 2943 (alkan, C-H gerilimleri), 1674 (N-CO-N, C=O gerilimi), 1608 (N-C=O, C=O gerilimi), 1558 ve 1512 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1446 (alkan, düzlem içi C-H eğilimi), 1369 (N-CH₃, C-N gerilimi), 786 ve 775 (heteroaromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm^{-1} .

¹H NMR (CDCl₃ + CHCl₃) : δ 2.60 (s, 6-CH₃, 3H), 2.74 (s, 4-CH₃, 3H), 3.02 ve 3.24 (s, 2 x N-CH₃, 6H), 6.02 (s, C=CH, 1H), 7.54 (s, kinolin C3-H, 1H), 7.73 - 7.75 (dd, kinolin C7-H, 1H), 7.80 (s, kinolin C5-H), 8.12 (d, kinolin C8-H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃ + CHCl₃) : δ 19.69 (4-CH₃), 22.13 (6-CH₃), 27.85 ve 29.91 (2 x N-CH₃), 85.72 (C=CH), 122.29 (C=CH), 123.74 - 153.03 (kinolin-2-il karbon atomları), 160.84 (N-CO-N), 163.99 ve 164.70 (2 x N-C=O) ppm.

MS (m/z) : 325 (M+2), 324 (M+1), 310, 296, 282, 267, 253, 238, 237, 210, 209, 183, 182, 181, 171, 157, 156, 142, 128, 115, 114.



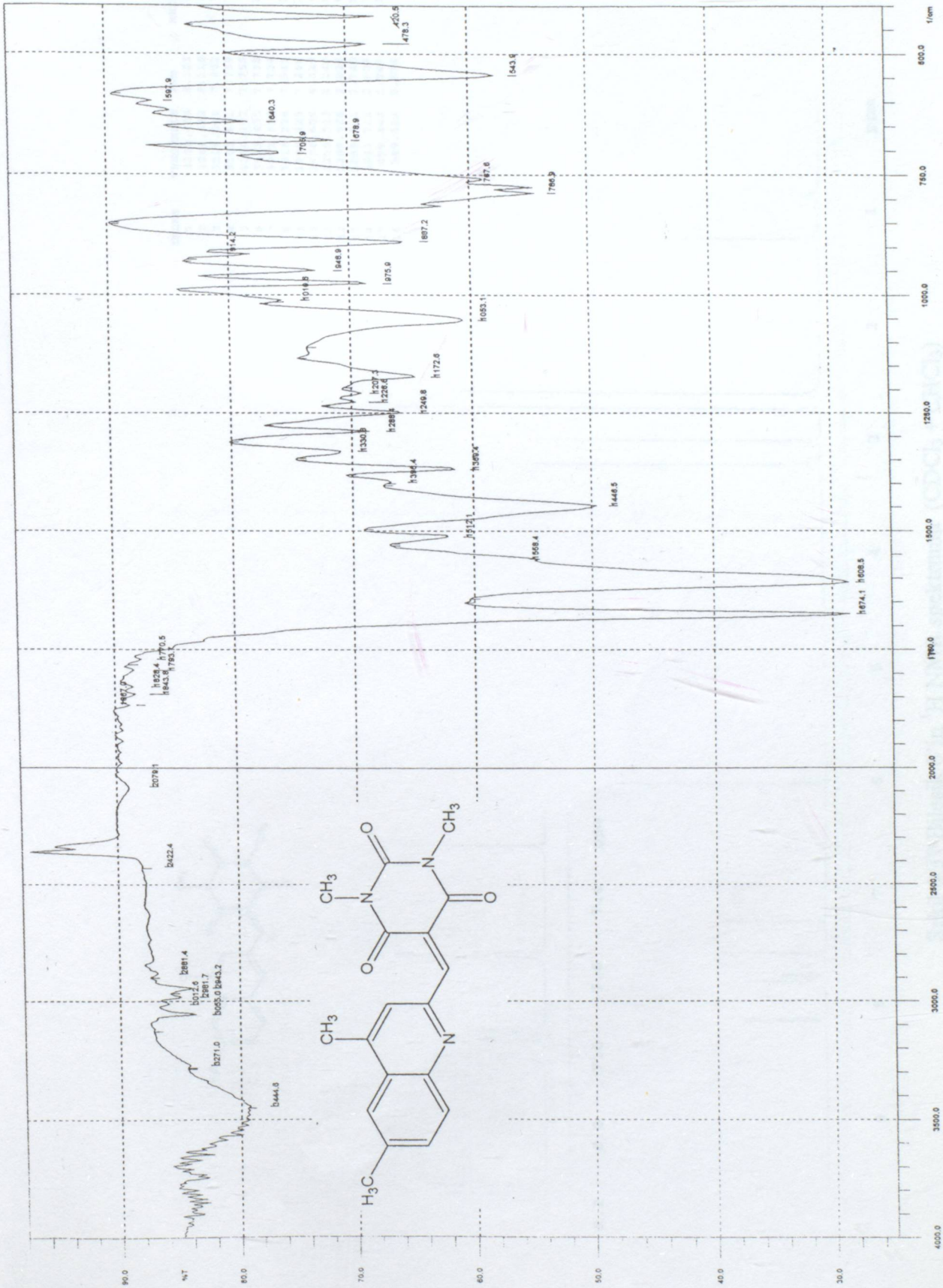
Point Pick

No.	Wavelength (nm.)	Abs.
1	244,00	0,5460
2	313,60	0,0896

Created: 13:36 30.04.05
Data: Original

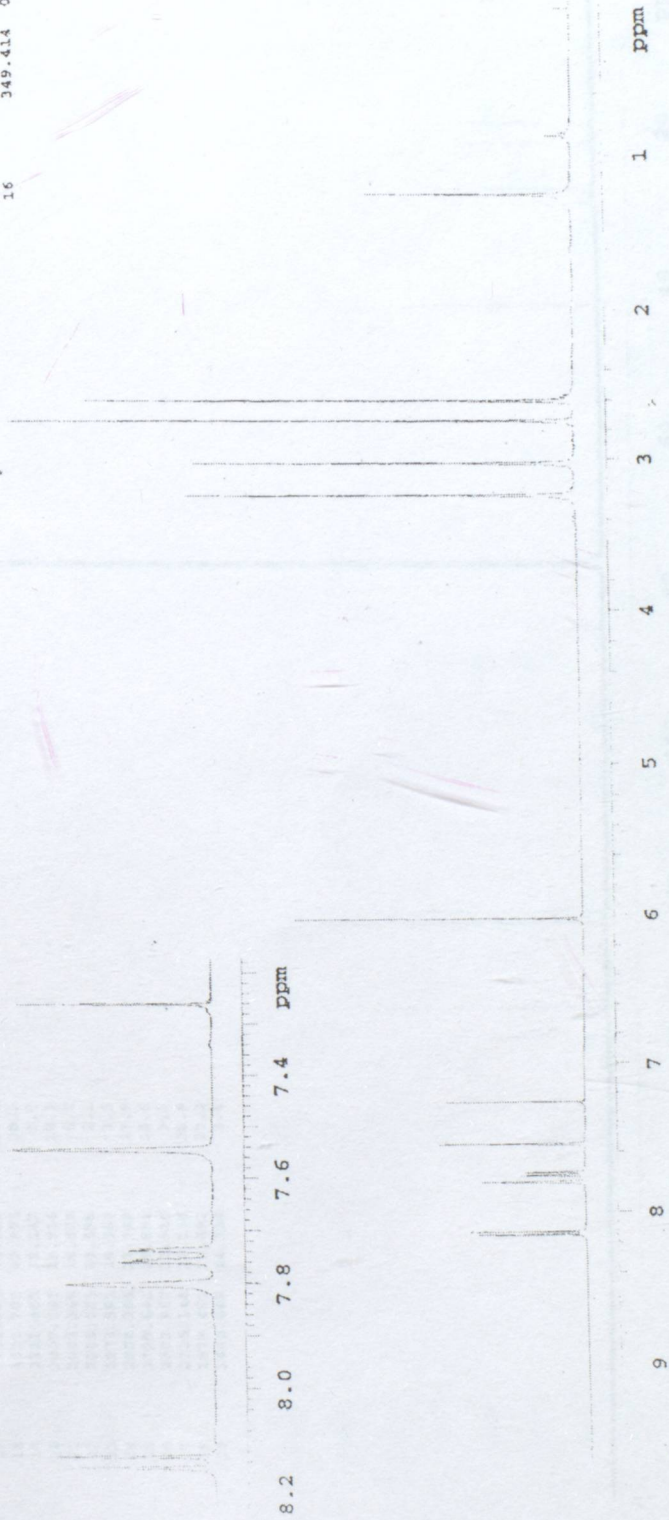
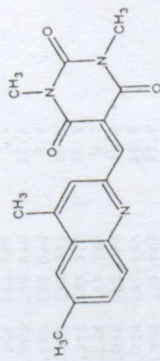
Measuring Mode: Abs.
Scan Speed: Slow
Slit Width: 2,0
Sampling Interval: 0,2

Şekil 6.35 Bileşik 8'in UV spektrumu (CHCl_3)

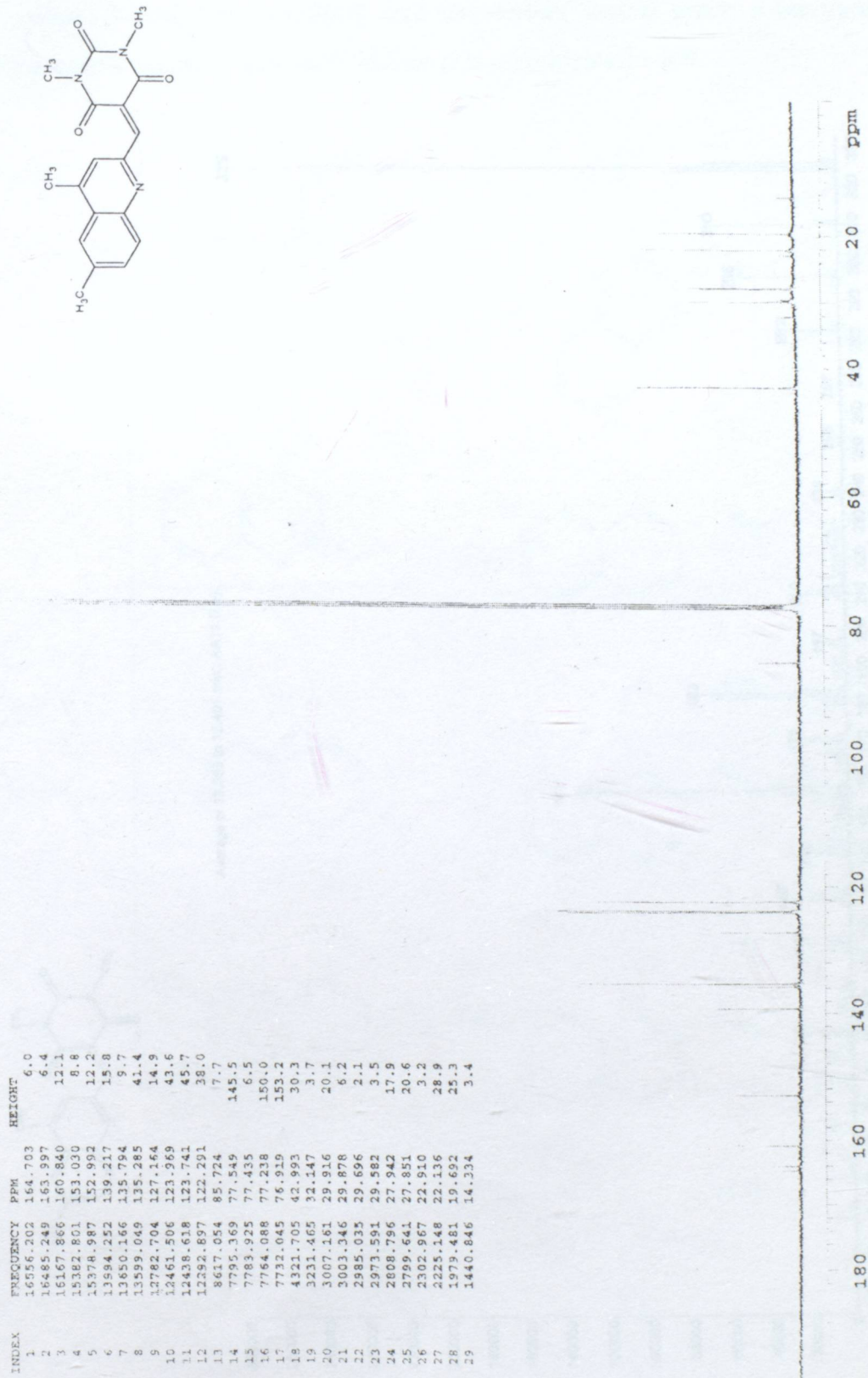


Şekil 6.3.6 Bileşik 8'in IR spektrumu (KBr)

INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	3258.464	8.151
2	3248.682	8.129
3	3119.049	7.802
4	3101.851	7.759
5	3100.387	7.755
6	3093.435	7.738
7	3091.608	7.734
8	3016.226	7.545
9	2992.425	7.260
10	2406.606	6.020
11	1295.312	3.240
12	1209.688	3.026
13	1095.511	2.740
14	1041.711	2.606
15	499.440	1.249
16	349.414	0.874



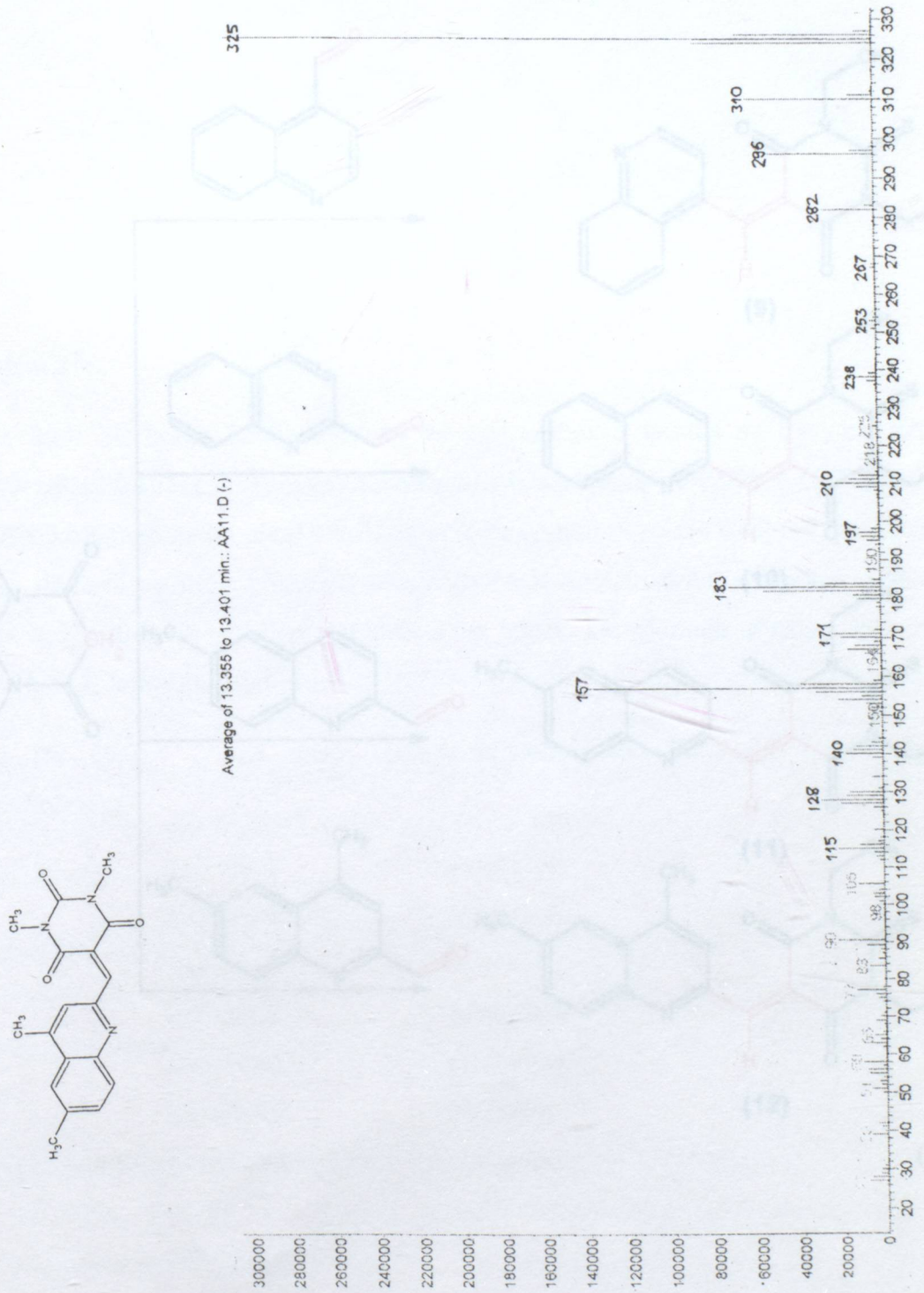
Şekil 6.37 Bileşik 8'in ^1H NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3 + \text{CHCl}_3$)



Şekil 6.38 Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3 + \text{CHCl}_3$)

6.4 Heteril Substitue 1,3-Dietil-2-iyobarbitirik Asidlerin Sentezi

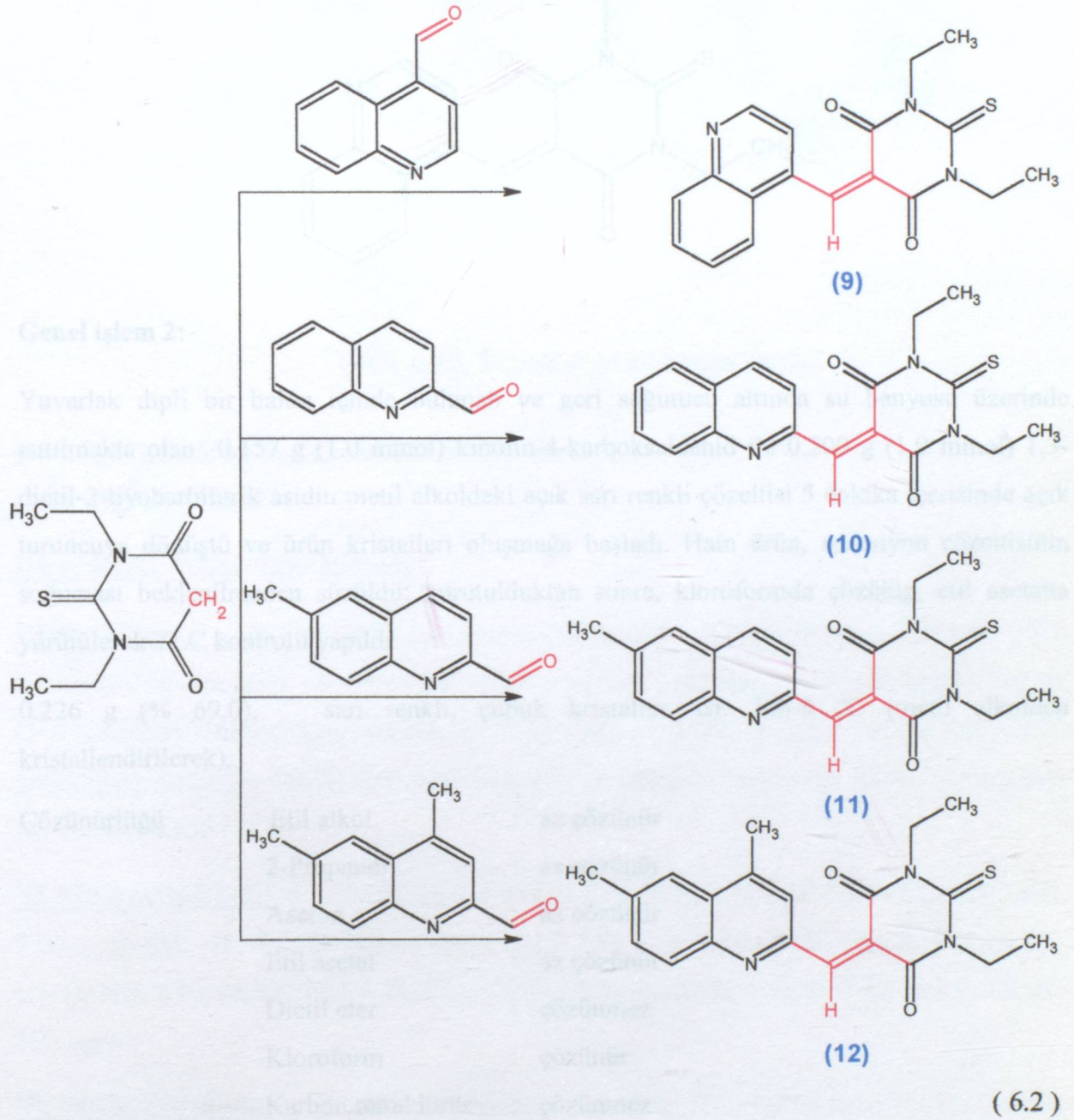
5-Hetarilmetilen-1,3-dietil-2-iyobarbitirik asid ilrevlerinin sentezi aynen 5-hetarilmetilen-1,3-dimetilbarbitirik asidlerin sentezinde olugu gibi goryokleptirilmistir.



Şekil 6.39 Bileşik 8'in MS spektrumu

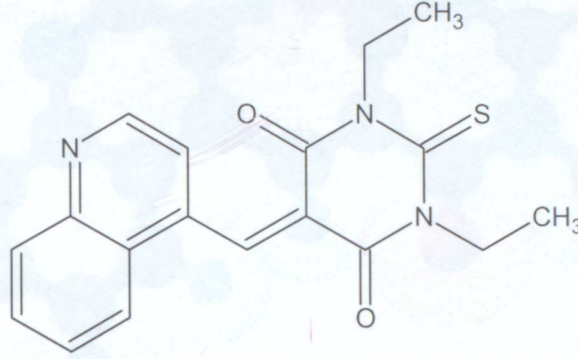
6.4 Hetaryil Substitue 1,3-Dietil-2-tiyobarbitürik Asidlerin Sentezi

5-Hetaryilmetilen-1,3-dietil-2-tiyobarbitürik asid türevlerinin sentezi aynen 5-hetaryilmetilen-1,3-dimetilbarbitürik asidlerin sentezinde olduğu gibi gerçekleştirilmiştir.



6.4.1 1,3-Dietil-5-(kinolin-4-ilmetlen)-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6(1H,5H)-dion (Bileşik 9)

**1,3-Dietil-5-(kinolin-4-ilmetlen)-4,6-dion-2-tiyoksoheksahidropirimidin
5-(Kinolin-4-iliden)-1,3-dietil-2-tiyobarbitürik Asid**

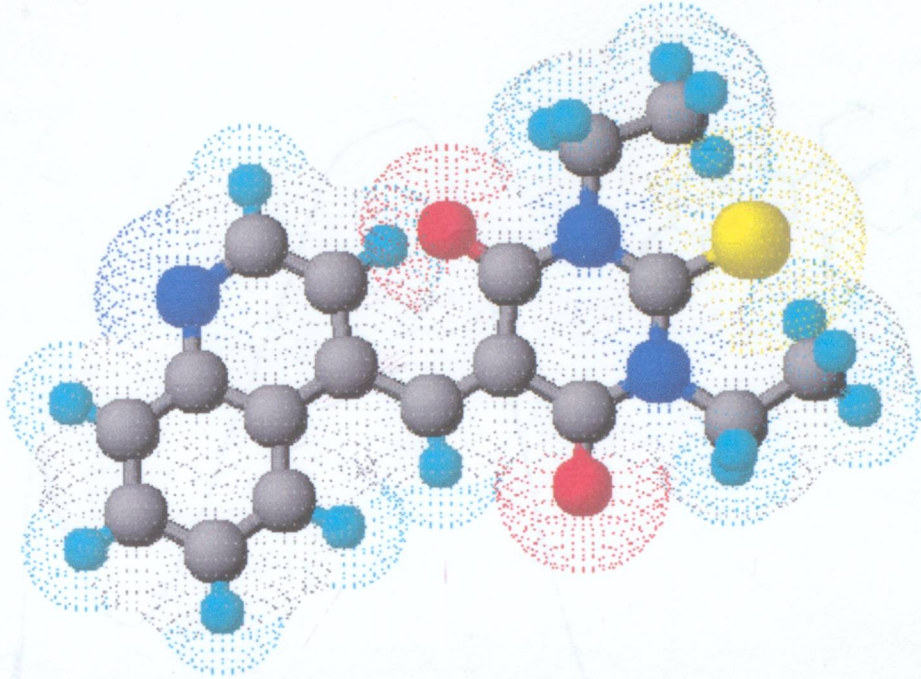


Genel işlem 2:

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan ve geri soğutucu altında su banyosu üzerinde ısıtılmakta olan 0.157 g (1.0 mmol) kinolin-4-karboksaldehid ile 0.200 g (1.0 mmol) 1,3-dietil-2-tiyobarbitürik asidin metil alkoldeki açık sarı renkli çözeltisi 5 dakika içerisinde açık turuncuya dönüştü ve ürün kristalleri oluşmağa başladı. Ham ürün, reaksiyon çözeltisinin soğuması beklenilmeden süzüldü; kurutulduktan sonra, kloroformda çözülüp, etil asetatta yürütülerek TLC kontrolü yapıldı.

0.226 g (% 69.0), sarı renkli, çubuk kristaller, en. 248-9 °C (metil alkolden kristallendirilerek).

Çözünürlüğü	:	Etil alkol	:	az çözünür
		2-Propanol	:	az çözünür
		Aseton	:	az çözünür
		Etil asetat	:	az çözünür
		Dietil eter	:	çözünmez
		Kloroform	:	çözünür
		Karbon tetraklorür	:	çözünmez



Şekil 6.40 Bileşik 9'un moleküler modeli

6.4.1.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{18}H_{17}N_3O_2S$ (339.413)

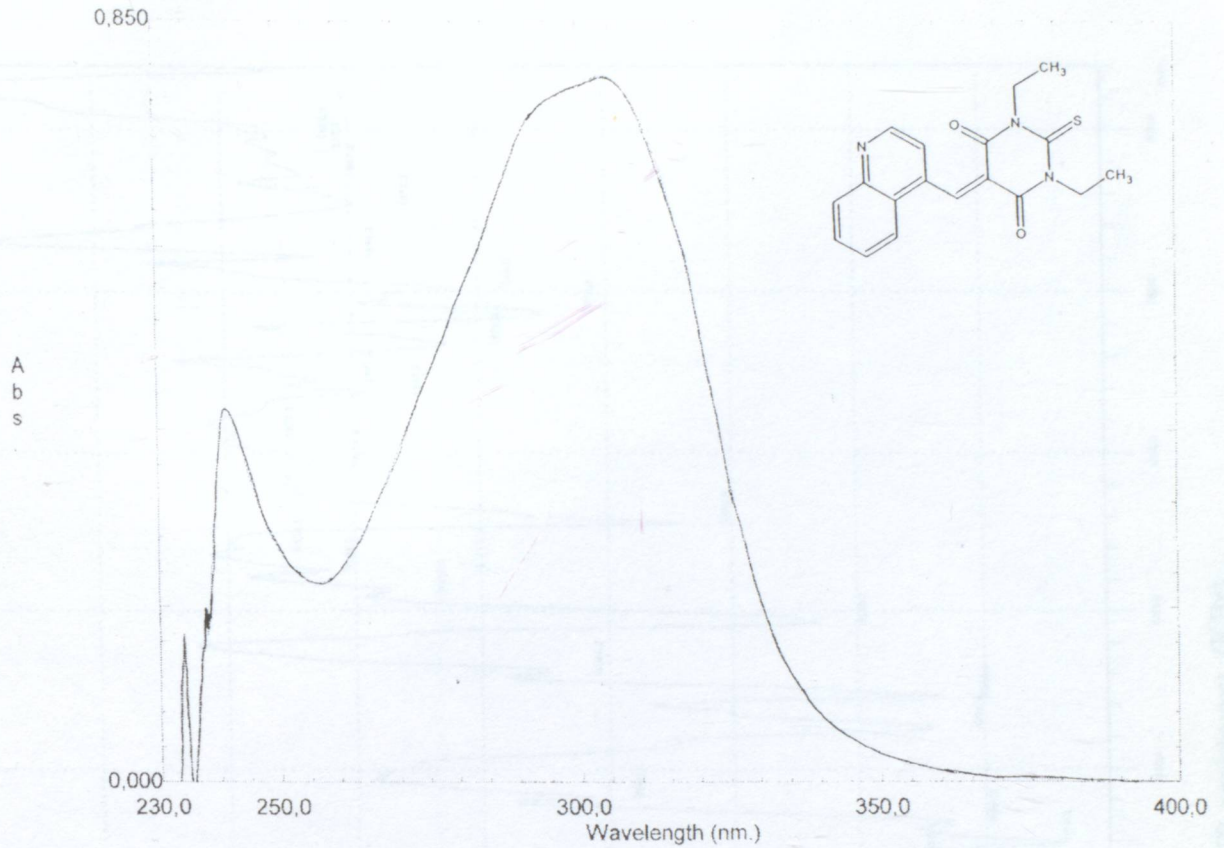
UV (CHCl₃) : λ_{max} 241, 304 nm.

FTIR (KBr) : 3085 ve 3055 (heteroaromatik halka, =C-H gerilimleri), 2974 ve 2927 (alkan, C-H gerilimleri), 1616 (N-C=O, C=O gerilimi), 1542 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimi), 1434 (alkan, düzlem içi C-H eğilimi), 1384 ve 1269 (N-CH₂CH₃, C-N gerilimleri), 1110 (N-CS-N, C=S gerilimi), 779 ve 744 (heteroaromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-D₆) : δ 1.12 (t, 2 x N-CH₂CH₃, 6H), 4.41 (qd, 2 x N-CH₂CH₃, 4H), 7.00 (s, C=CH, 1H), 7.83 (t, kinolin C6-H, 1H), 7.85 (d, kinolin C3-H, 1H), 8.03 (t, kinolin C7-H, 1H), 8.16 (d, kinolin C5-H, 1H), 8.25 (d, kinolin C8-H, 1H), 9.08 (d, kinolin C2-H, 1H) ppm.

¹³C NMR (DMSO-D₆) : δ 12.84 (2 x N-CH₂CH₃), 43.81 (2 x N-CH₂CH₃), 95.78 (C=CH), 122.07 (C=CH), 122.66 - 144.81 (kinolin-4-il karbon atomları), 161.97 ve 162.45 (2 x N-C=O), 175.14 (C=S) ppm.

MS (m/z) : 341 (M+2), 340 (M+1), 339 (M⁺), 311, 310, 306, 283, 254, 252, 210, 209, 199, 186, 182, 181, 169, 154, 153, 142, 128, 127, 116.



Point Pick

No.	Wavelength (nm.)	Abs.
1	241,20	0,4237
2	304,20	0,7882

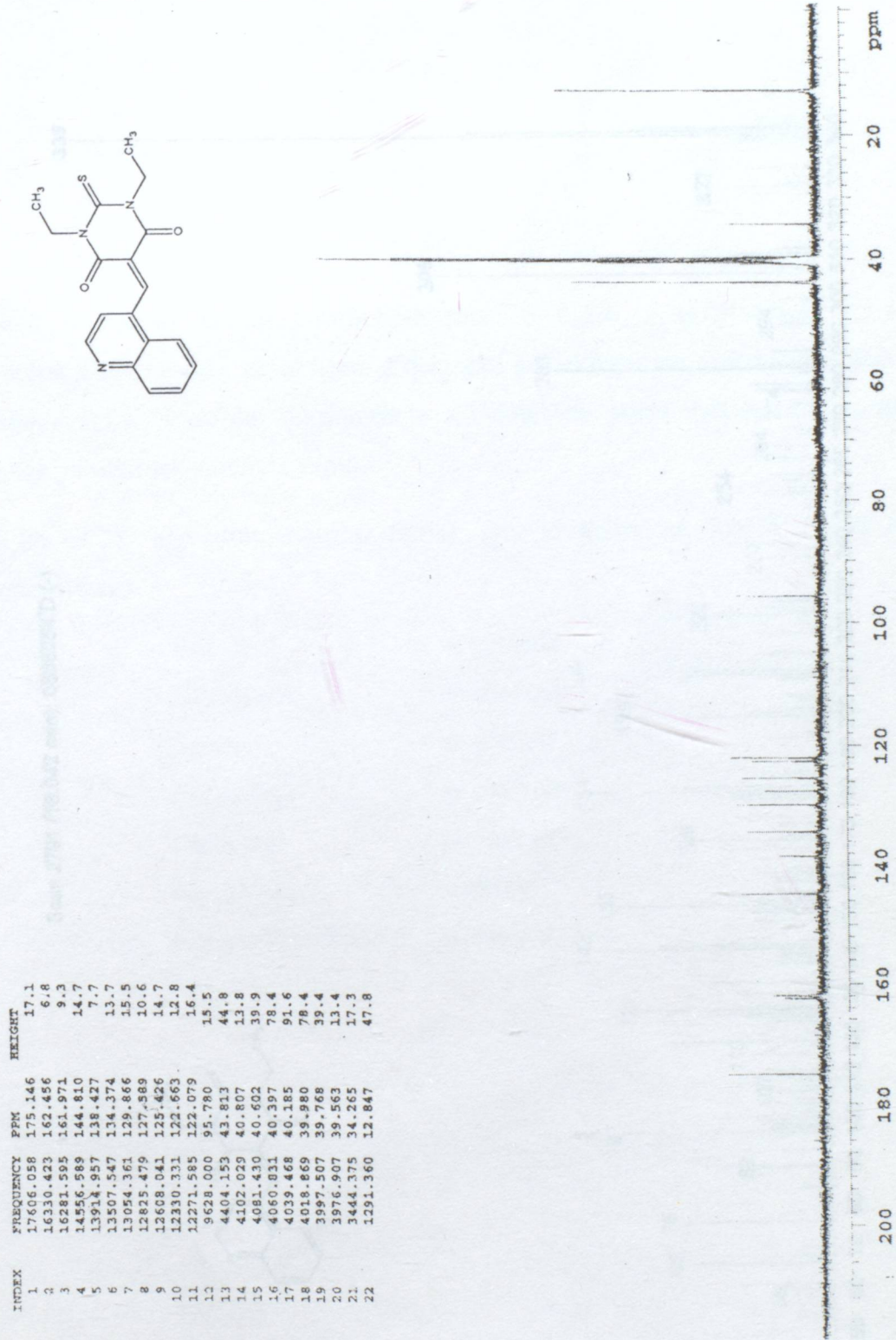
Created: 14:29 30.04.05
Data: Original

Measuring Mode: Abs.
Scan Speed: Slow
Slit Width: 2,0
Sampling Interval: 0,2

Şekil 6.41 Bileşik 9'un UV spektrumu (CHCl₃)



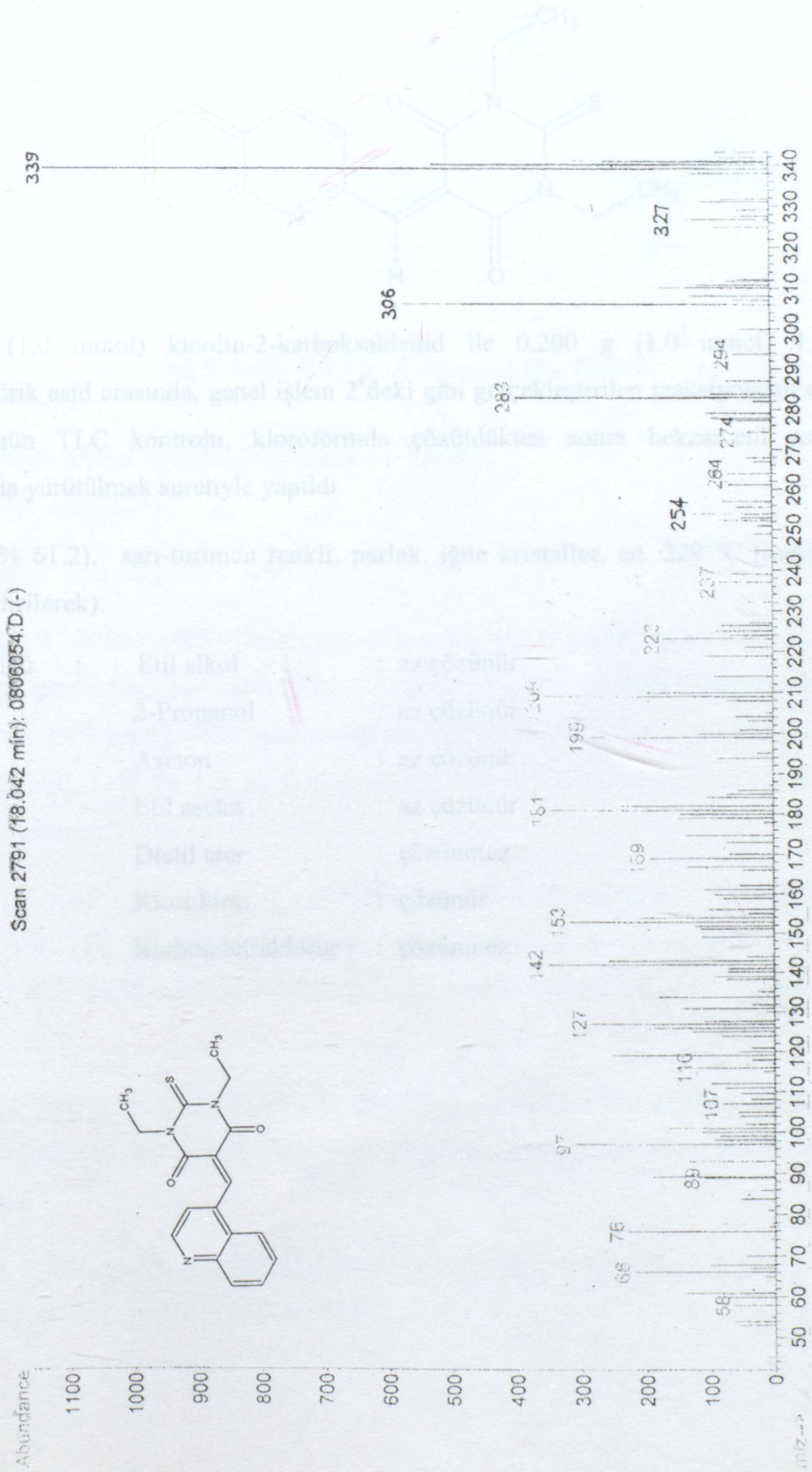
Şekil 6.43 Bileşik 9'un ¹H NMR spektrumu (DMSO-D₆)



Şekil 6.44 Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- D_6)

6.4.2 1,3-Dietil-5-(kinolin-2-ilmetil)-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6(1H,3H)-dion (Bileşik 10)

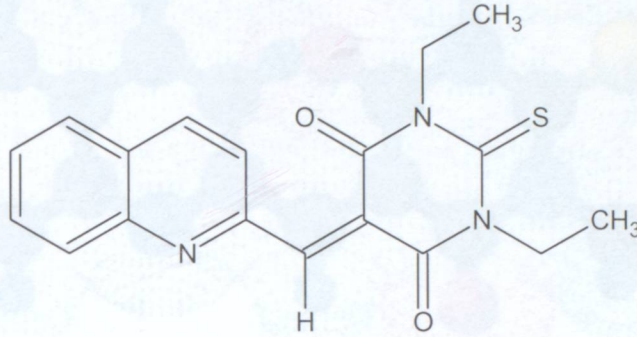
1,3-Dietil-5-(kinolin-2-ilmetil)-4,6-dion-2-tiyoksobekzohidropirimidin-5-(Kinolin-2-iliden)-1,3-dietil-3-tiyobarbitürik Asid



Şekil 6.45 Bileşik 9'un MS spektrumu

6.4.2 1,3-Dietil-5-(kinolin-2-ilmetilen)-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6(1H,5H)-dion (Bileşik 10)

**1,3-Dietil-5-(kinolin-2-ilmetilen)-4,6-dion-2-tiyoksoheksahidropirimidin
5-(Kinolin-2-iliden)-1,3-dietil-2-tiyobarbitürik Asid**



0.157 g (1.0 mmol) kinolin-2-karboksaldehid ile 0.200 g (1.0 mmol) 1,3-dietil-2-tiyobarbitürik asid arasında, genel işlem 2'deki gibi gerçekleştirilen reaksiyondan elde edilen ham ürünün TLC kontrolü, kloroformda çözüldükten sonra hekzan:etil asetat (1:1) karışımında yürütülmek suretiyle yapıldı.

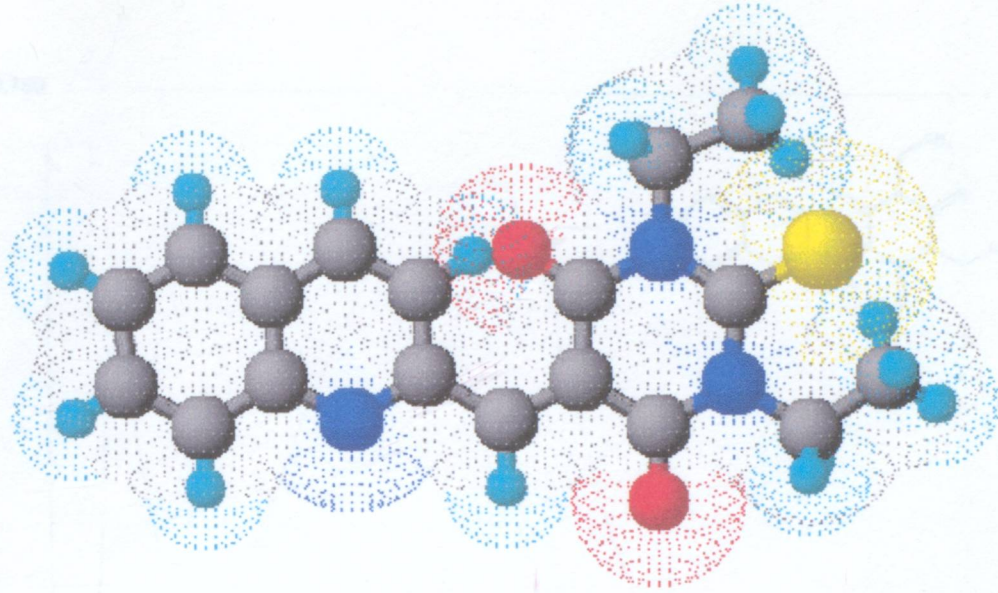
0.209 g (% 61.2), sarı-turuncu renkli, parlak, iğne kristaller, en. 229 °C (metil alkolden kristallendirilerek).

Çözünürlüğü	:	Etil alkol	:	az çözünür
		2-Propanol	:	az çözünür
		Aseton	:	az çözünür
		Etil asetat	:	az çözünür
		Dietil eter	:	çözünmez
		Kloroform	:	çözünür
		Karbon tetraklorür	:	çözünmez

¹H NMR (CDCl₃) : 8.69 (s, C=CH, 1H), 8.04 (d, kinolin C3-H, 1H), 8.20 (d, kinolin C4-H, 1H), 8.67 (d, kinolin C8-H, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : 4.12 (C-1-N-CH₂CH₃), 14.78 (C-3-N-CH₂CH₃), 95.20 (C=CH), 121.97 (C=CH), 122.33 - 141.85 (kinolin-2-iliden atomları), 162.42 (2 x N-C=O), 175.67 (C=S) ppm.

MS (m/z) : 341 (M⁺), 340 (M⁺-1), 339 (M⁺-2), 311, 310, 296, 278, 252, 231, 230, 219, 209, 195, 186, 185, 146, 153, 128, 115.



Şekil 6.46 Bileşik 10'un moleküler modeli

6.4.2.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{18}H_{17}N_3O_2S$ (339.413)

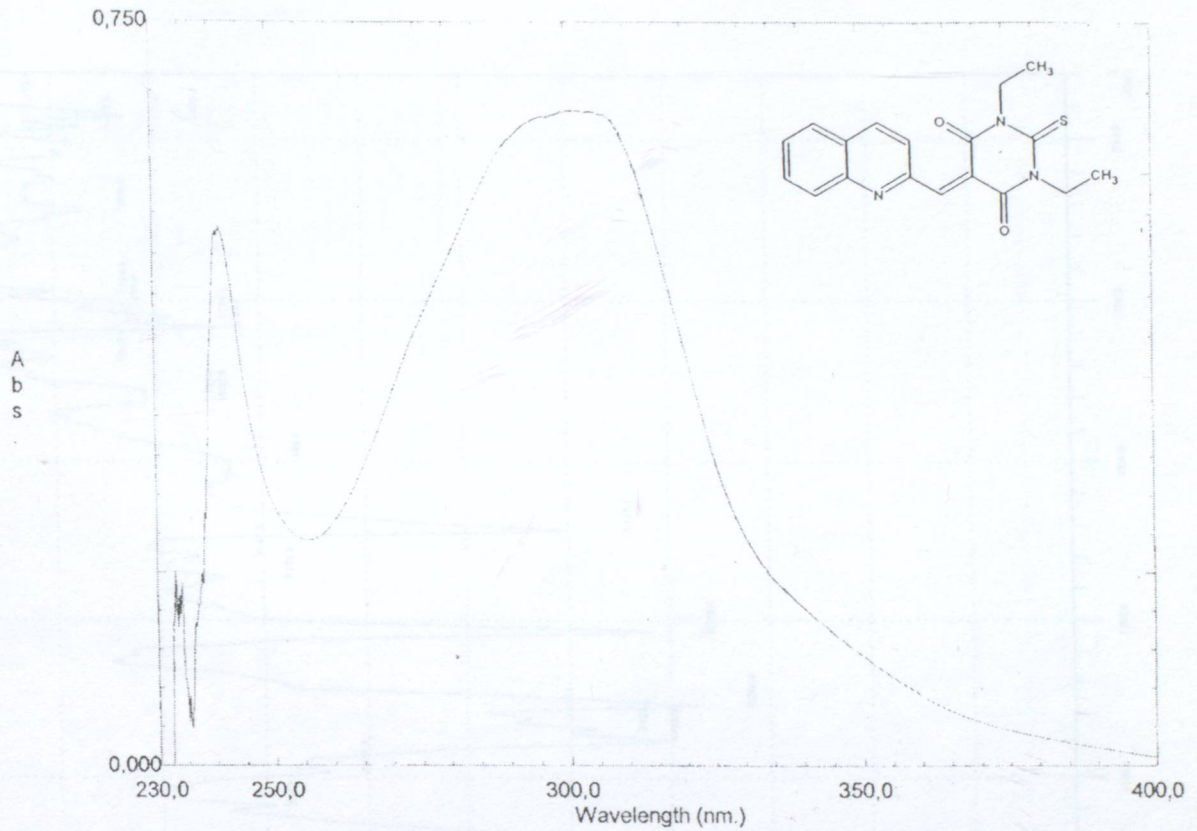
UV (CHCl₃) : λ_{max} 241, 301 nm.

FTIR (KBr) : 3066 ve 3031 (heteroaromatik halka, =C-H gerilimleri), 2977, 2931 ve 2904 (alkan, C-H gerilimleri), 1613 (N-C=O, C=O gerilimi), 1542 ve 1488 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1438 (alkan, düzlem içi C-H eğilimi), 1384 ve 1269 (N-CH₂CH₃, C-N gerilimleri), 1107 (N-CS-N, C=S gerilimi), 790 ve 775 (heteroaromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.14 (t, 2 x N-CH₂CH₃, 6H), 4.38 (dejenere, 2 x N-CH₂CH₃, 4H), 6.59 (s, C=CH, 1H), 7.71 (d, kinolin C3-H, 1H), 7.78 (t, kinolin C6-H, 1H), 7.91 (t, kinolin C7-H, 1H), 8.04 (d, kinolin C5-H, 1H), 8.20 (d, kinolin C4-H, 1H), 8.62 (d, kinolin C8-H, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 12.42 (2 x N-CH₂CH₃), 44.18 (2 x N-CH₂CH₃), 95.20 (C=CH), 121.97 (C=CH), 122.33 – 144.03 (kinolin-2-il karbon atomları), 162.42 (2 x N-C=O), 175.67 (C=S) ppm.

MS (m/z) : 341 (M+2), 340 (M+1), 339 (M⁺), 311, 310, 296, 278, 252, 251, 250, 239, 209, 195, 186, 181, 168, 153, 128, 115.



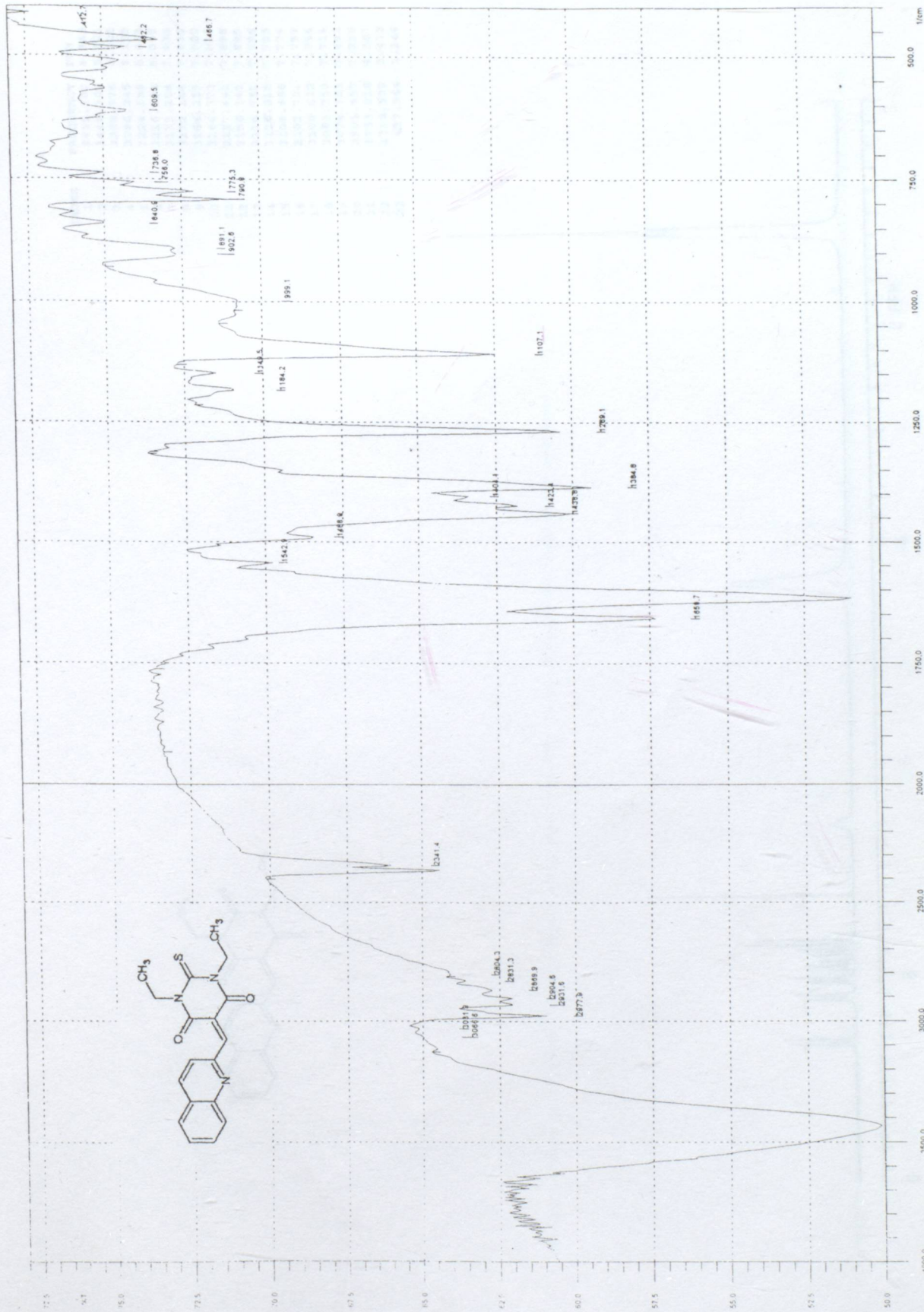
Point Pick

No.	Wavelength (nm.)	Abs.
1	241,40	0,5465
2	301,00	0,6613

Created: 14:40 30.04.05
Data: Original

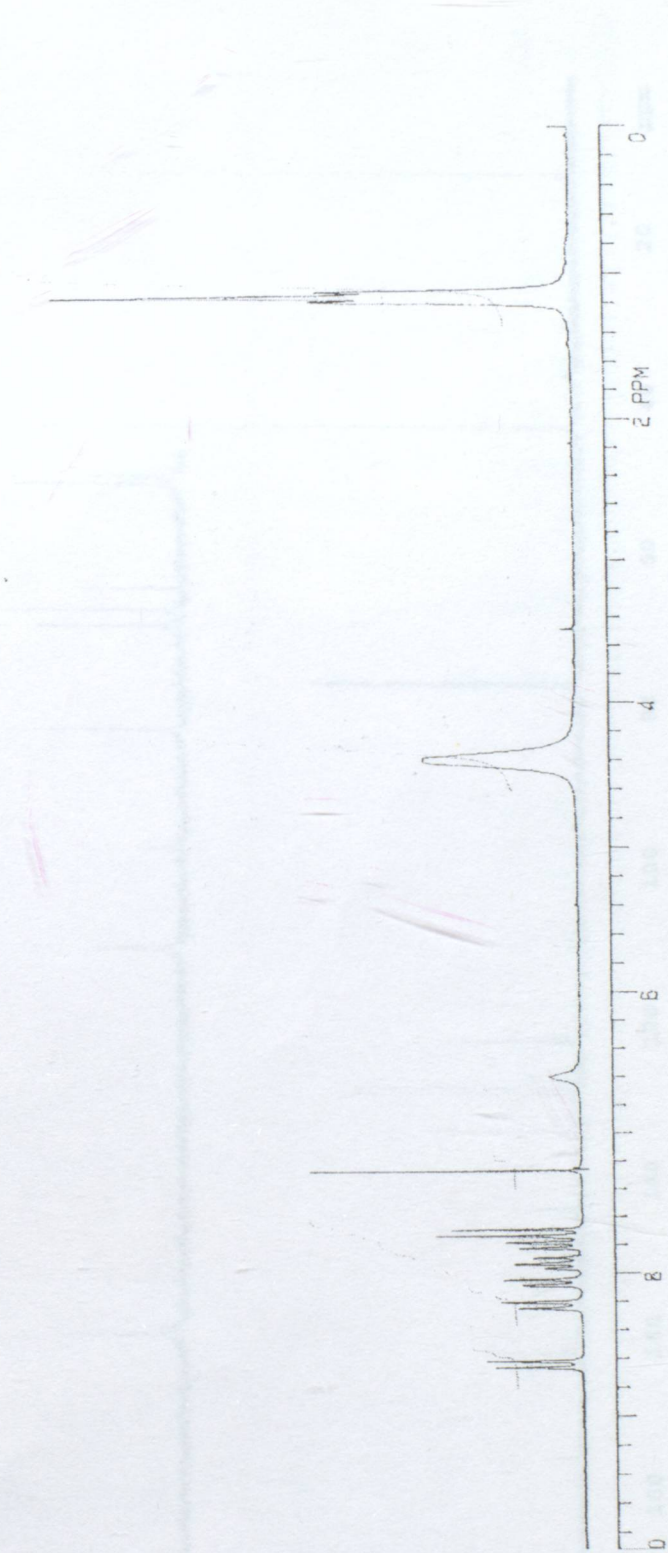
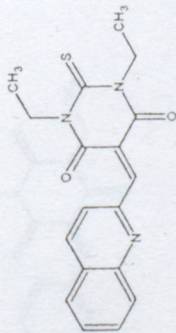
Measuring Mode: Abs.
Scan Speed: Slow
Slit Width: 2,0
Sampling Interval: 0,2

Şekil 6.47 Bileşik 10'un UV spektrumu (CHCl₃)

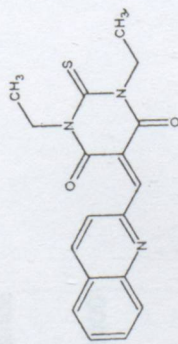


Şekil 6.48 Bileşik 10'un IR spektrumu (KBr)

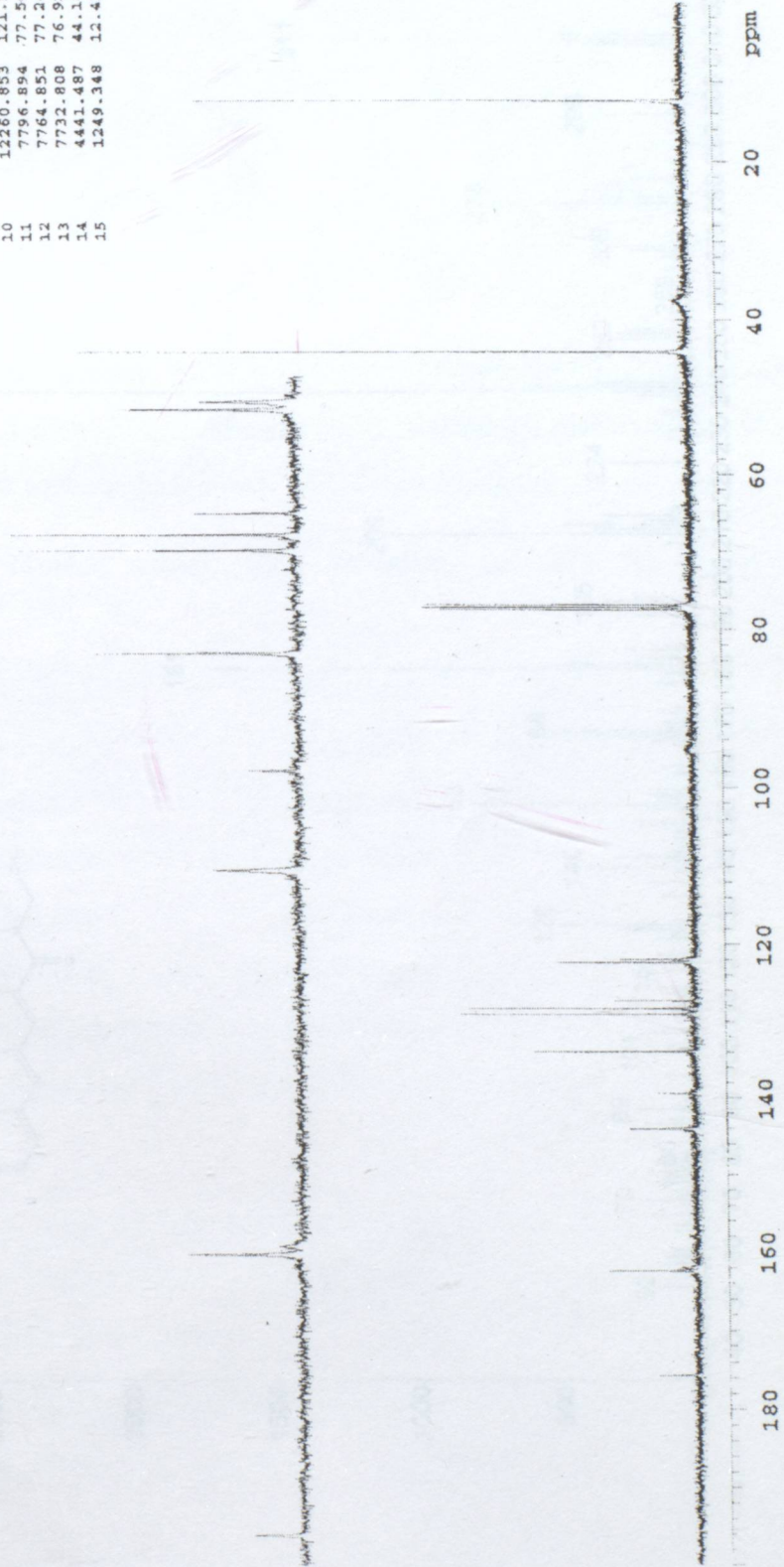
INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	3455.102	8.643
2	3446.304	8.621
3	3288.676	8.226
4	3280.245	8.205
5	3224.158	8.065
6	3216.004	8.045
7	3173.204	7.938
8	3172.104	7.935
9	3166.239	7.920
10	3164.773	7.917
11	3157.441	7.898
12	3156.341	7.895
13	3116.751	7.796
14	3116.018	7.795
15	3108.686	7.776
16	3101.721	7.759
17	3100.522	7.756
18	3081.759	7.714
19	3074.961	7.692
20	2901.937	7.259
21	1753.816	4.387
22	1390.538	3.478
23	457.964	1.146



Şekil 6.49 Bileşik 10'un ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

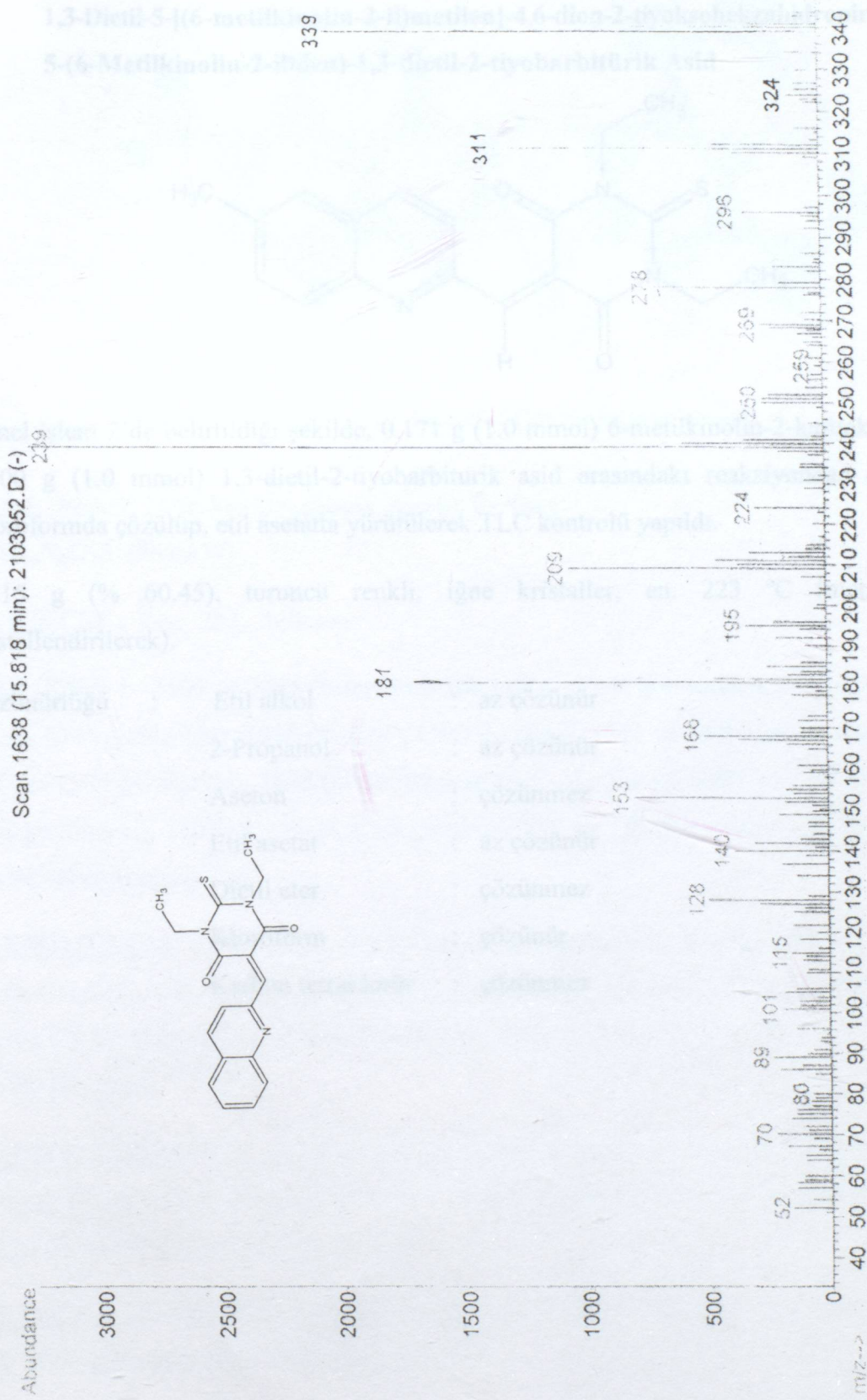


INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	17659.413	175.678
2	16327.321	162.426
3	14478.718	144.036
4	14014.088	139.414
5	13464.009	133.942
6	12976.490	129.092
7	12901.722	128.348
8	12800.251	127.339
9	12297.474	122.337
10	12260.853	121.973
11	7796.894	77.564
12	7764.851	77.246
13	7732.808	76.927
14	4441.487	44.184
15	1249.348	12.429



Şekil 6.50 Bileşik 10'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

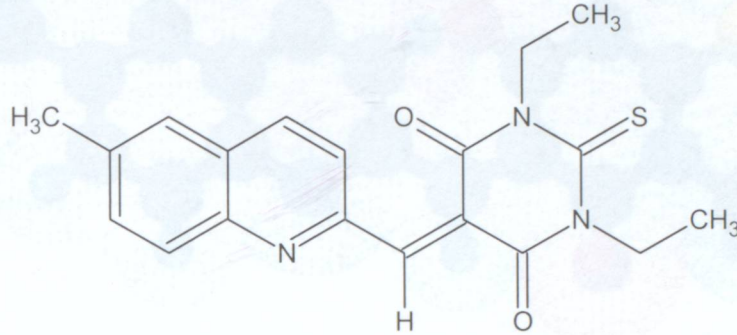
6.4.1 1,3-Dietil-5-[(6-metilkinolin-2-il)metil]-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6-dion (Bileşik 11)



Şekil 6.51 Bileşik 10'un MS spektrumu

6.4.3 1,3-Dietil-5-[(6-metilkinolin-2-il)metilen]-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6(1H,5H)-dion (Bileşik 11)

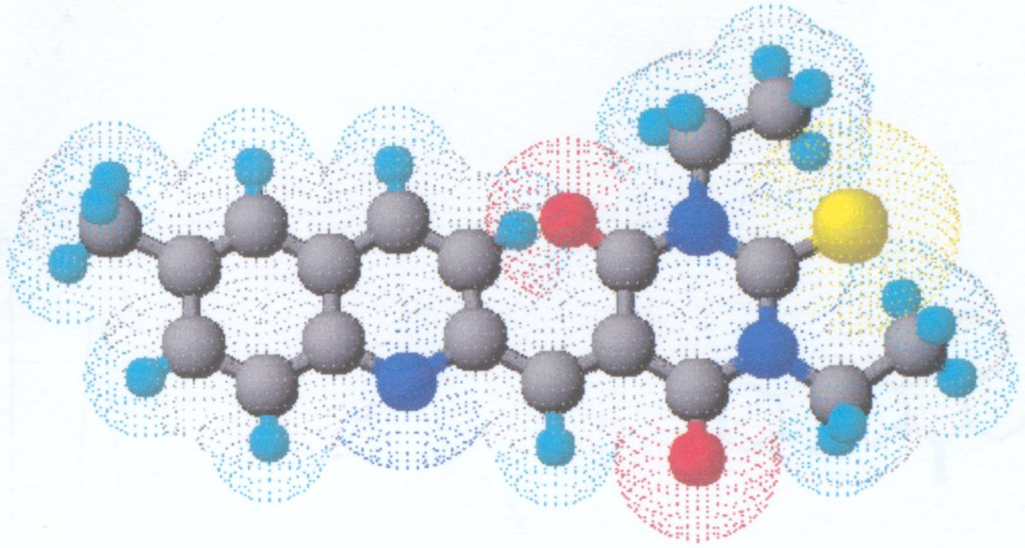
1,3-Dietil-5-[(6-metilkinolin-2-il)metilen]-4,6-dion-2-tiyoksoheksahidropirimidin-5-(6-Metilkinolin-2-iliden)-1,3-dietil-2-tiyobarbitürik Asid



Genel işlem 2'de belirtildiği şekilde, 0.171 g (1.0 mmol) 6-metilkinolin-2-karboksaldehid ile 0.200 g (1.0 mmol) 1,3-dietil-2-tiyobarbitürik asid arasındaki reaksiyondan elde edildi. Kloroformda çözülüp, etil asetatla yürütülerek TLC kontrolü yapıldı.

0.215 g (% 60.45), turuncu renkli, iğne kristaller, en. 223 °C (metil alkolden kristallendirilerek).

Çözünürlüğü :	Etil alkol	:	az çözünür
	2-Propanol	:	az çözünür
	Aseton	:	çözünmez
	Etil asetat	:	az çözünür
	Dietil eter	:	çözünmez
	Kloroform	:	çözünür
	Karbon tetraklorür	:	çözünmez



Şekil 6.52 Bileşik 11'in moleküler modeli

6.4.3.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{19}H_{19}N_3O_2S$ (353.439)

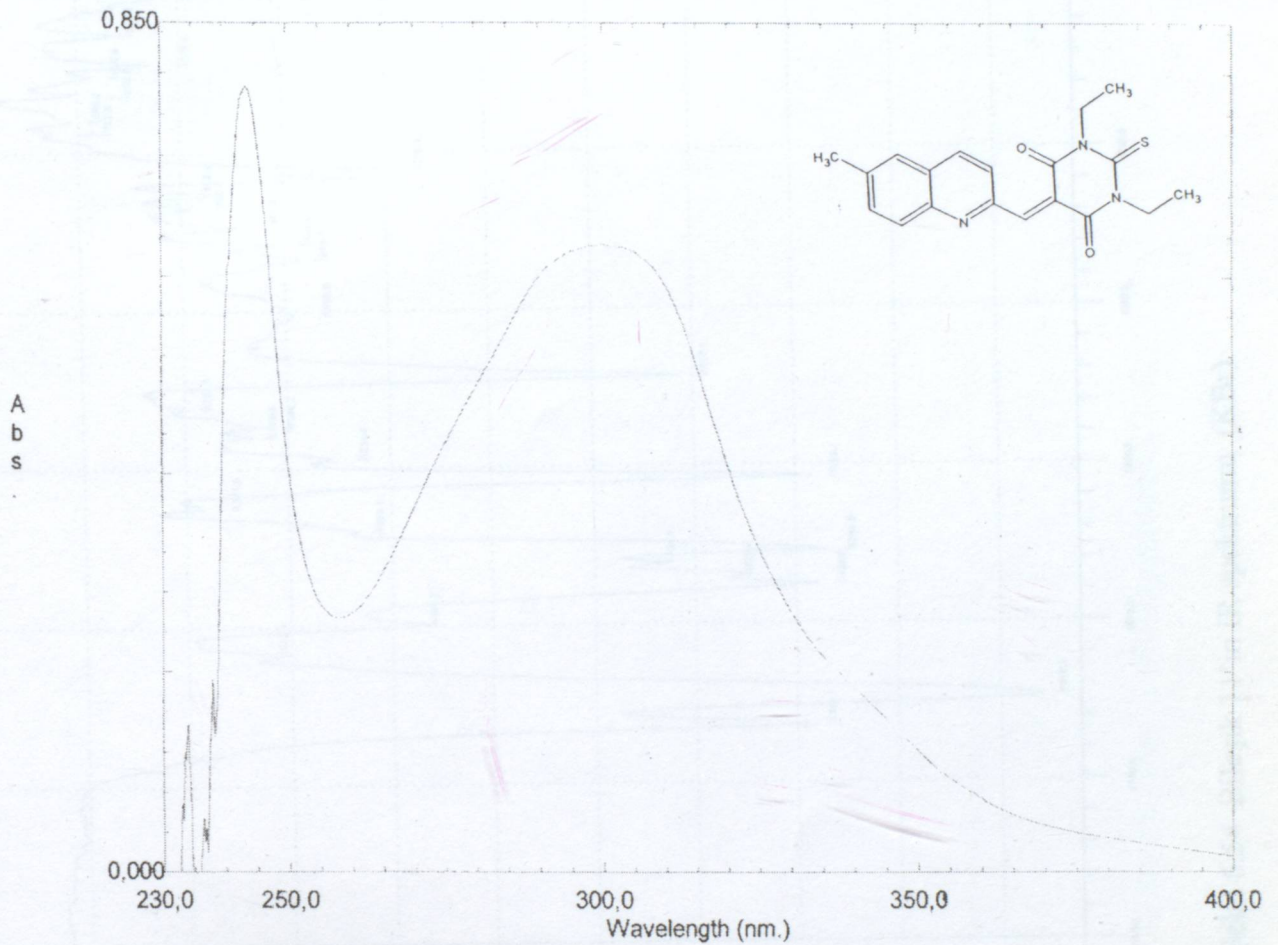
UV ($CHCl_3$) : λ_{max} 243, 300 nm.

FTIR (KBr) : 3109 ve 3035 (heteroaromatik halka, =C-H gerilimleri), 2977, 2931 ve 2904 (alkan, C-H gerilimleri), 1616 (N-C=O, C=O gerilimi), 1542 ve 1496 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1438 (alkan, düzlem içi C-H eğilimi), 1384 ve 1269 (N- CH_2CH_3 , C-N gerilimleri), 1107 (N-CS-N, C=S gerilimi), 790 ve 775 (heteroaromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$) : δ 1.13 (t, 2 x N- CH_2CH_3 , 6H), 2.59 (s, 6- CH_3 , 3H), 4.37 (dejenere, 2 x N- CH_2CH_3 , 4H), 6.62 (s, geniş, C=CH, 1H), 7.66 (d, kinolin C3-H, 1H), 7.71 - 7.73 (dd, kinolin C7-H, 1H), 7.80 (s, kinolin C5-H, 1H), 8.08 (d, kinolin C4-H, 1H), 8.53 (d, kinolin C8-H, 1H) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 12.41 (2 x N- CH_2CH_3), 21.84 (6- CH_3), 44.12 (2 x N- CH_2CH_3), 95.30 (C=CH), 121.42 (C=CH), 122.14 - 143.52 (kinolin-2-il karbon atomları), 160.77 ve 162.38 (2 x N-C=O), 175.64 (C=S) ppm.

MS (m/z) : 355 (M+2), 354 (M+1), 353 (M^+), 325, 324, 296, 281, 266, 253, 224, 223, 210, 209, 195, 181, 167, 158, 157, 142, 116.



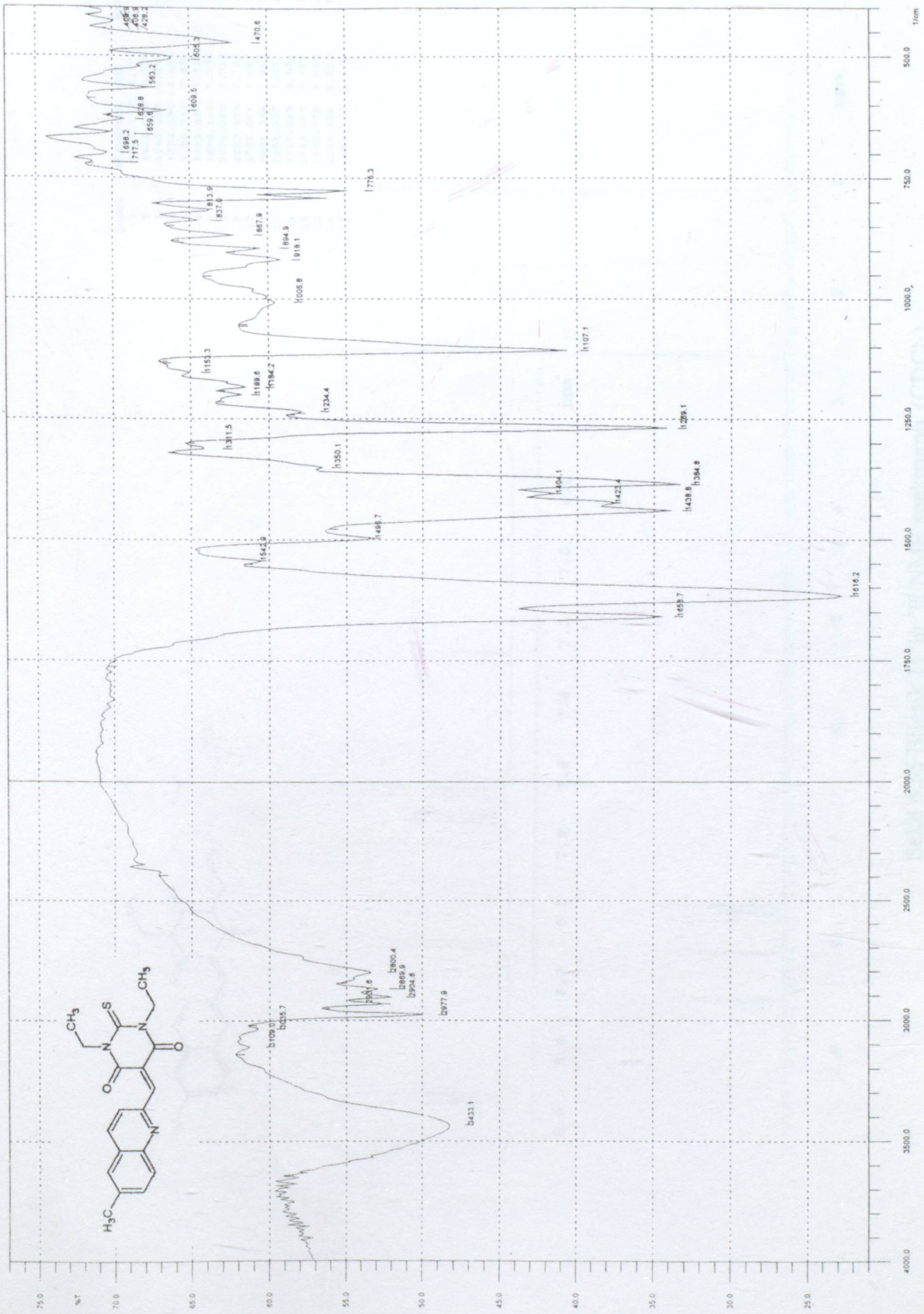
Point Pick

No.	Wavelength (nm.)	Abs.
1	243,60	0,7877
2	300,00	0,6322

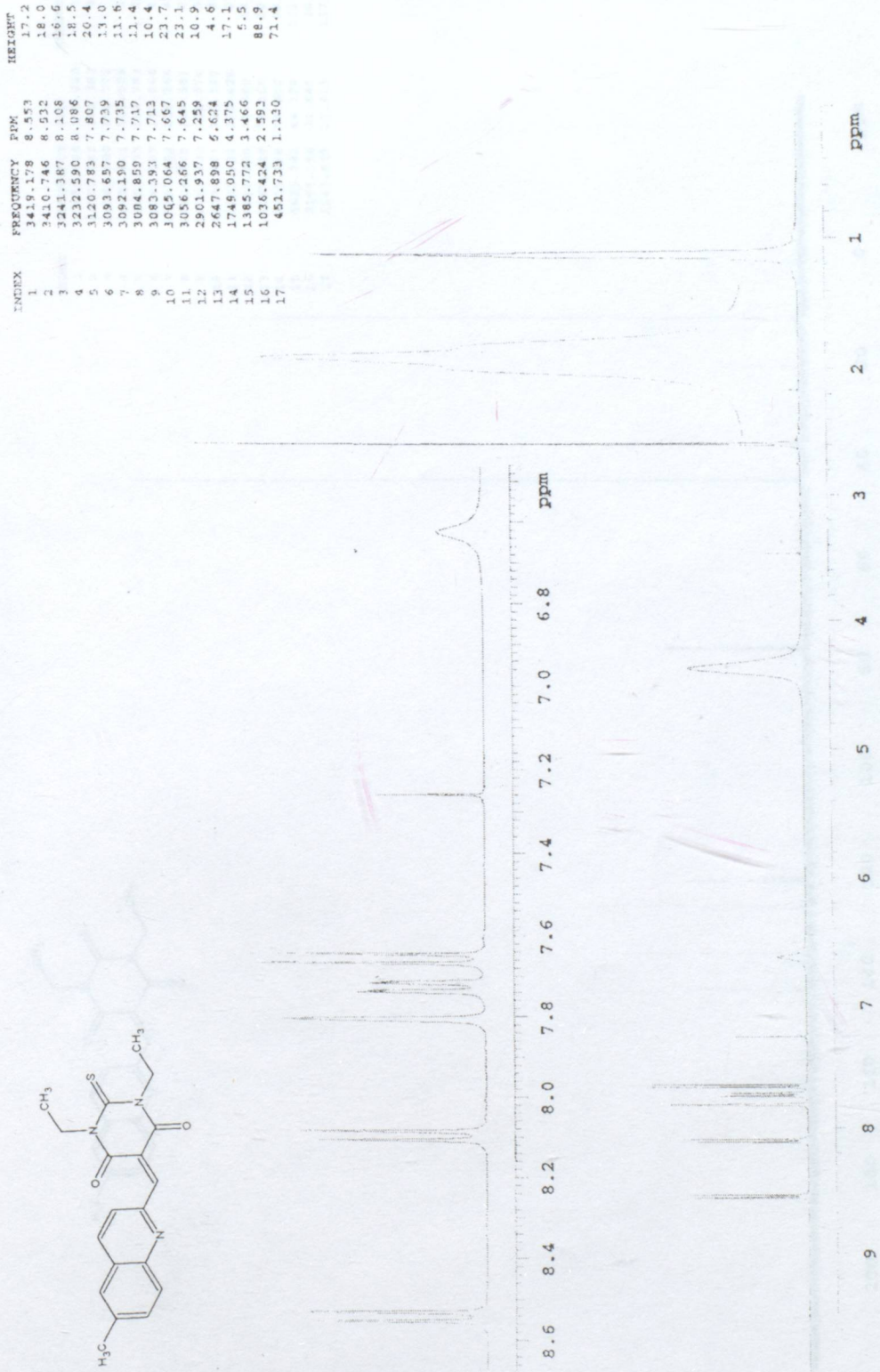
Created: 14:34 30.04.05
 Data: Original

Measuring Mode: Abs.
 Scan Speed: Slow
 Slit Width: 2,0
 Sampling Interval: 0,2

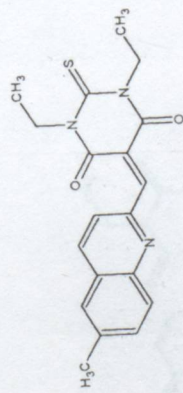
Şekil 6.53 Bileşik 11'in UV spektrumu (CHCl₃)



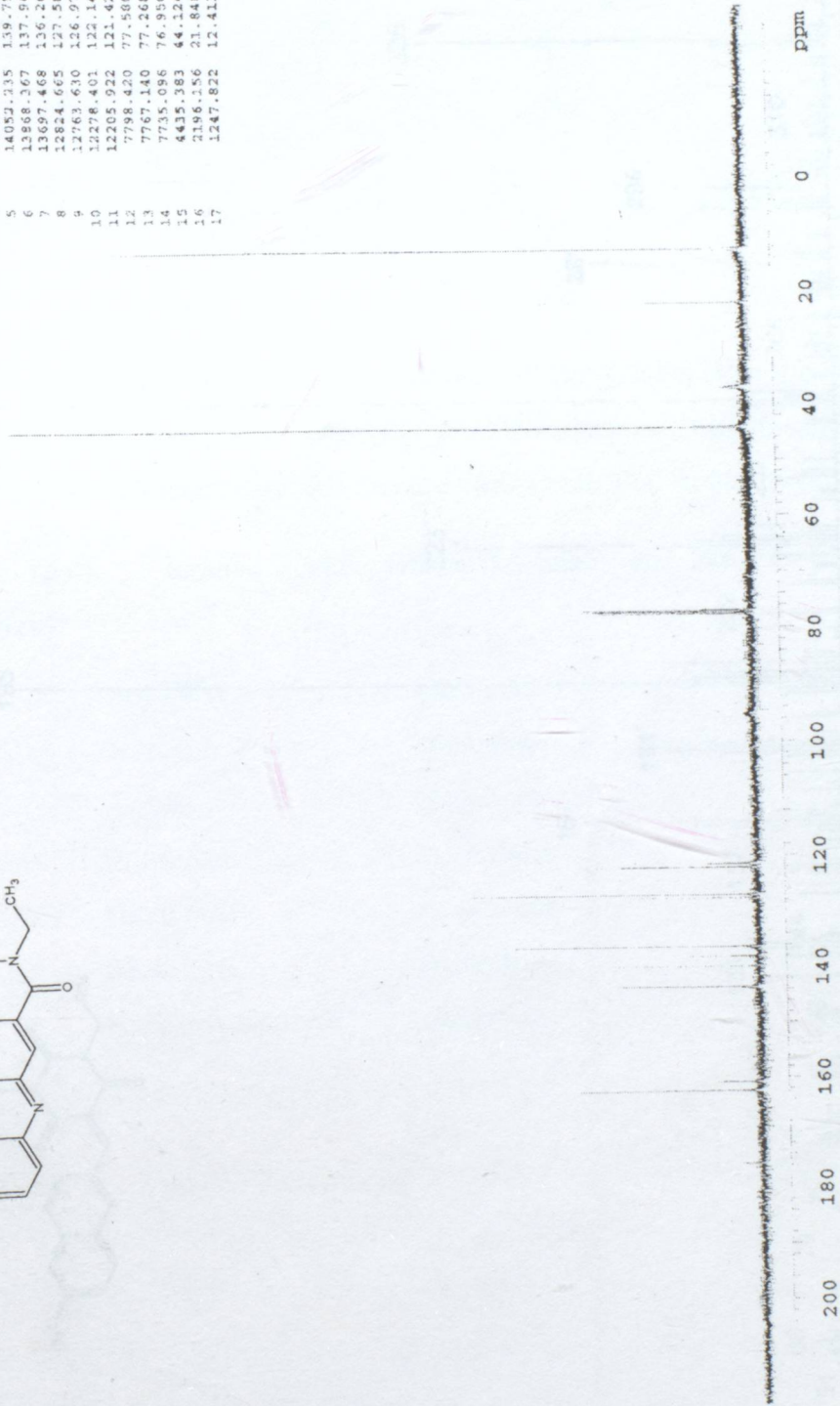
Şekil 6.54 Bileşik 11'in IR spektrumu (KBr)



Şekil 6.55 Bileşik 11'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

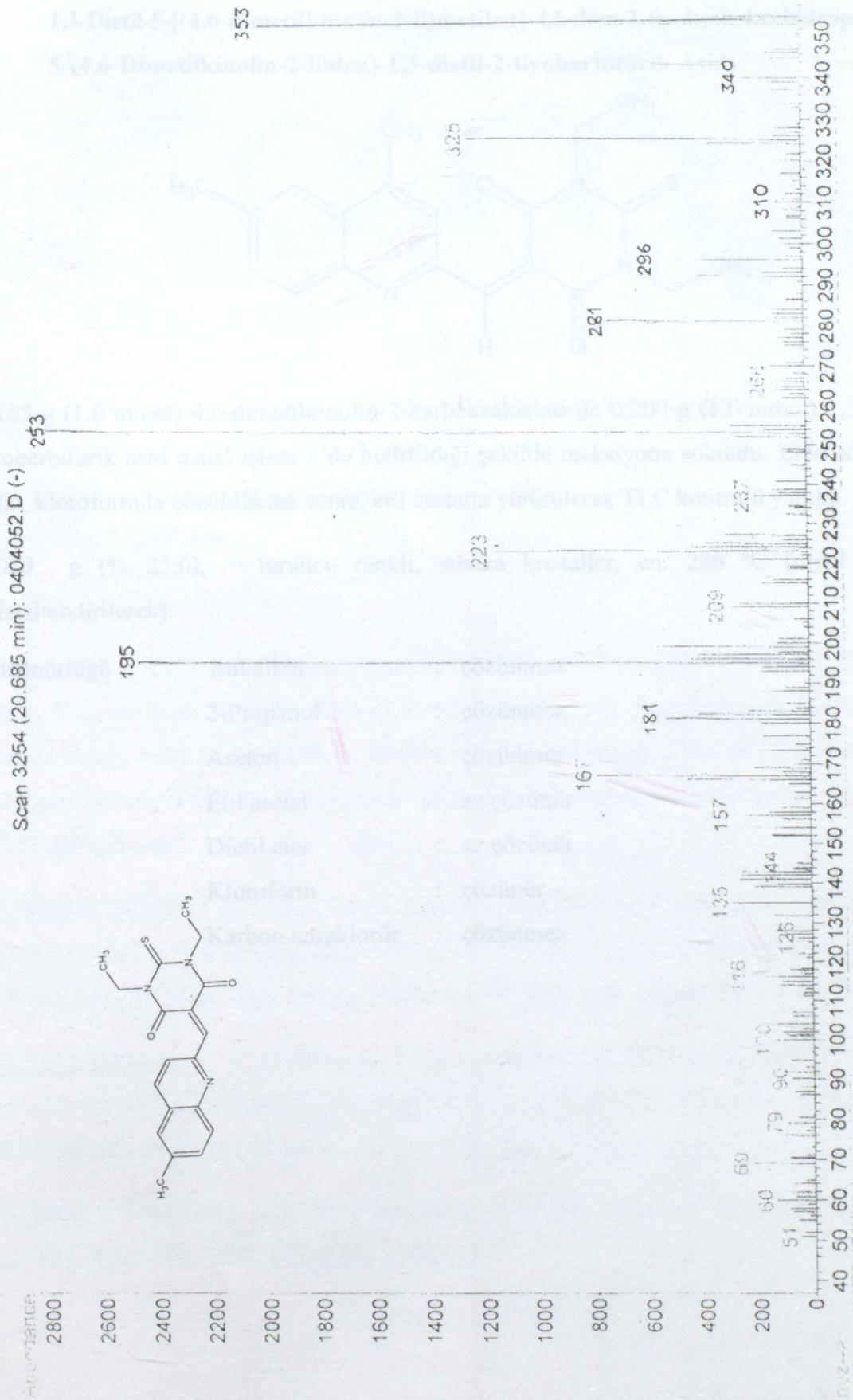


INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	17655.598	175.640
2	16322.743	162.381
3	16161.000	160.772
4	14427.601	143.528
5	14052.335	139.793
6	13868.367	137.964
7	13697.468	136.264
8	12824.665	127.581
9	12763.630	126.974
10	12278.401	122.147
11	12205.022	121.426
12	7798.420	77.590
13	7767.140	77.268
14	7735.096	76.950
15	4435.383	44.124
16	2196.156	21.848
17	1247.822	12.413



Şekil 6.56 Bileşik 11'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

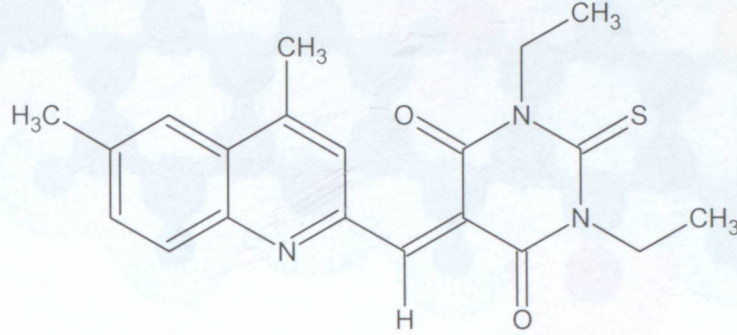
6.4.4 1,3-Dietil-5-[(4,6-dimetilkinolin-2-il)metil]-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6-(1H,5H)-dion (Bileşik 12)



Şekil 6.57 Bileşik 11'in MS spektrumu

6.4.4 1,3-Dietil-5-[(4,6-dimetilkinolin-2-il)metilen]-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6(1H,5H)-dion (Bileşik 12)

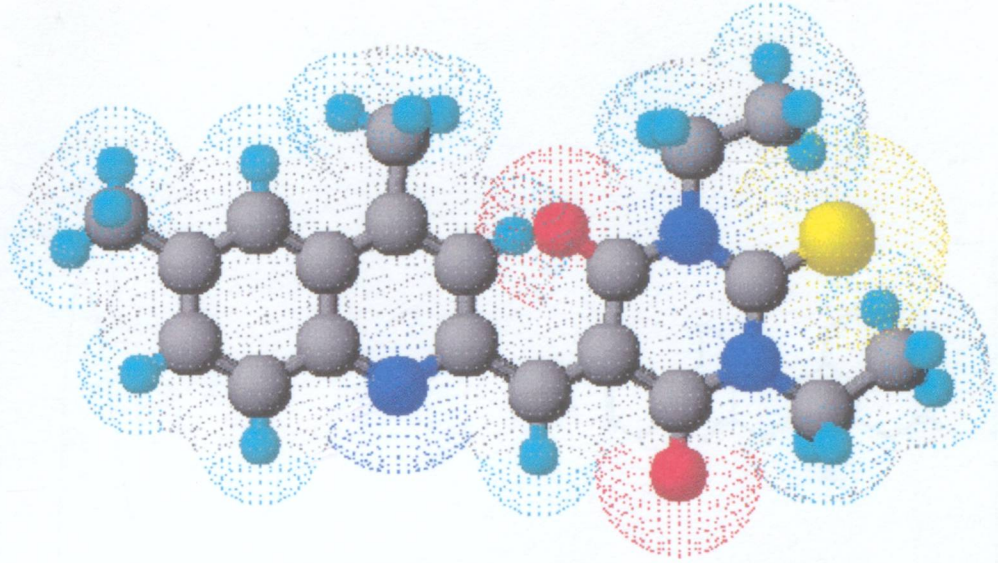
1,3-Dietil-5-[(4,6-dimetilkinolin-2-il)metilen]-4,6-dion-2-tiyoksoheksahidropirimidin-5-(4,6-Dimetilkinolin-2-iliden)-1,3-dietil-2-tiyobarbitürik Asid



0.185 g (1.0 mmol) 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehid ile 0.200 g (1.0 mmol) 1,3-dietil-2-tiyobarbitürik asid genel işlem 2'de belirtildiği şekilde reaksiyona sokuldu. Elde edilen ham ürün, kloroformda çözüldükten sonra, etil asetatla yürütülerek TLC kontrolü yapıldı.

0.069 g (% 25.0), turuncu renkli, tabaka kristaller, en. 286 °C (metil alkolden kristallendirilerek).

Çözünürlüğü :	Etil alkol	:	çözünmez
	2-Propanol	:	çözünmez
	Aseton	:	çözünmez
	Etil asetat	:	az çözünür
	Dietil eter	:	az çözünür
	Kloroform	:	çözünür
	Karbon tetraklorür	:	çözünmez



Şekil 6.58 Bileşik 12'nin moleküler modeli

6.4.4.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{20}H_{21}N_3O_2S$ (367.466)

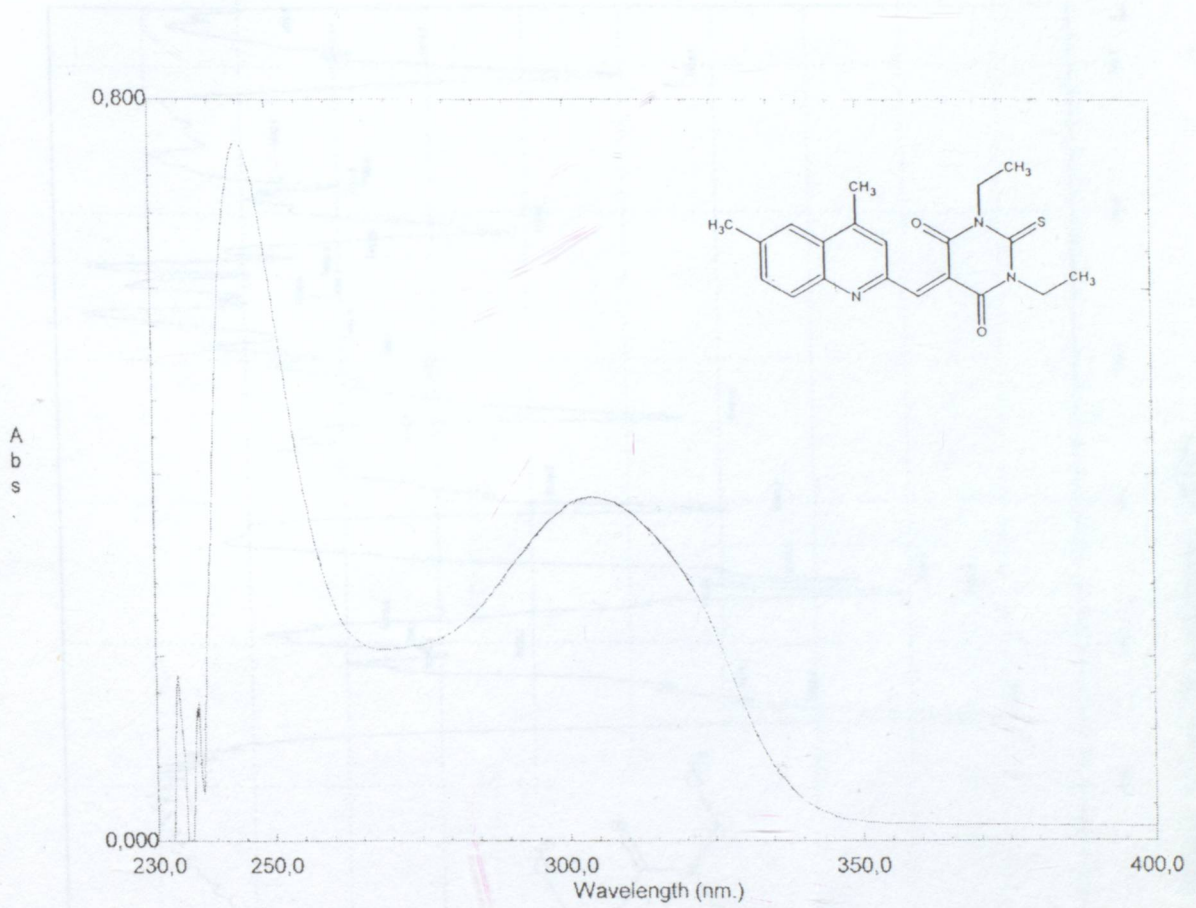
UV (CHCl₃) : λ_{max} 245, 304 nm.

FTIR (KBr) : 3070 ve 3047 (heteroaromatik halka, =C–H gerilimleri), 2974, 2927 ve 2904 (alkan, C–H gerilimleri), 1627 (N–C=O, C=O gerilimi), 1542 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimi), 1434 ve 1411 (alkan, düzlem içi C–H eğilimleri), 1388 ve 1269 (N–CH₂CH₃, C–N gerilimleri), 1103 (N–CS–N, C=S gerilimi), 783 (heteroaromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimi) cm^{-1} .

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.35 (t, 2 x N–CH₂CH₃, 6H), 2.61 (s, 6–CH₃, 3H), 2.75 (s, 4–CH₃, 3H), 4.63 (qd, 2 x N–CH₂CH₃, 4H), 6.00 (s, C=CH, 1H), 7.50 (s, kinolin C3–H, 1H), 7.76 - 7.78 (dd, kinolin C7–H, 1H), 7.82 (s, kinolin C5–H, 1H), 8.09 (d, kinolin C8–H, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 11.66 ve 12.77 (2 x N–CH₂CH₃), 19.53 (4–CH₃), 21.89 (6–CH₃), 42.78 ve 43.11 (2 x N–CH₂CH₃), 90.50 (C=CH), 112.63 (C=CH), 122.15 – 152.82 (kinolin-2-il karbon atomları), 161.25 ve 163.28 (2 x N–C=O), 175.73 (C=S) ppm.

MS (m/z) : 369 (M+2), 337, 336, 296, 282, 281, 267, 238, 237, 211, 210, 209, 183, 182, 181, 171, 170, 158, 157, 156, 128, 115.



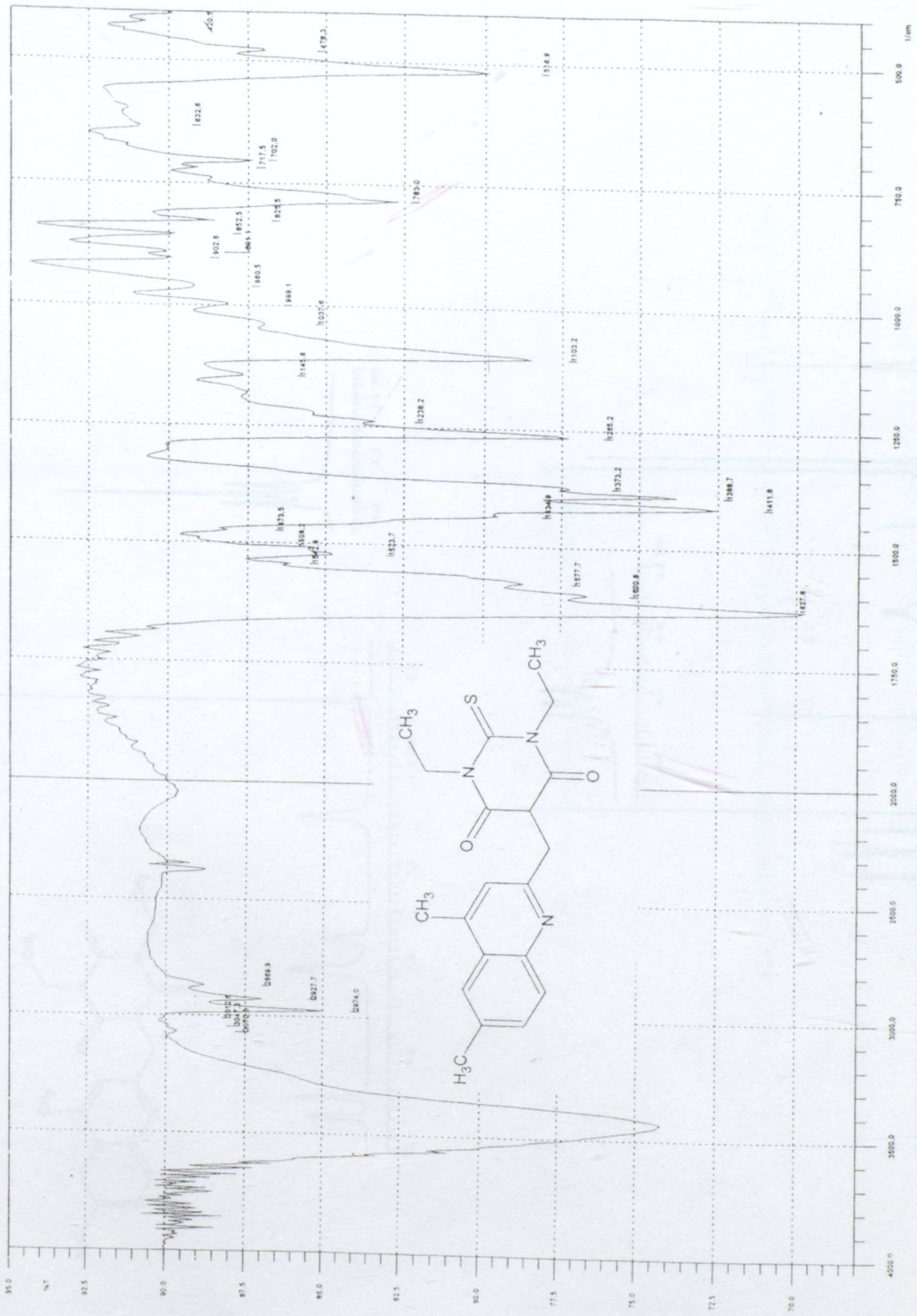
Point Pick

No.	Wavelength (nm.)	Abs.
1	245,00	0,7560
2	304,20	0,3755

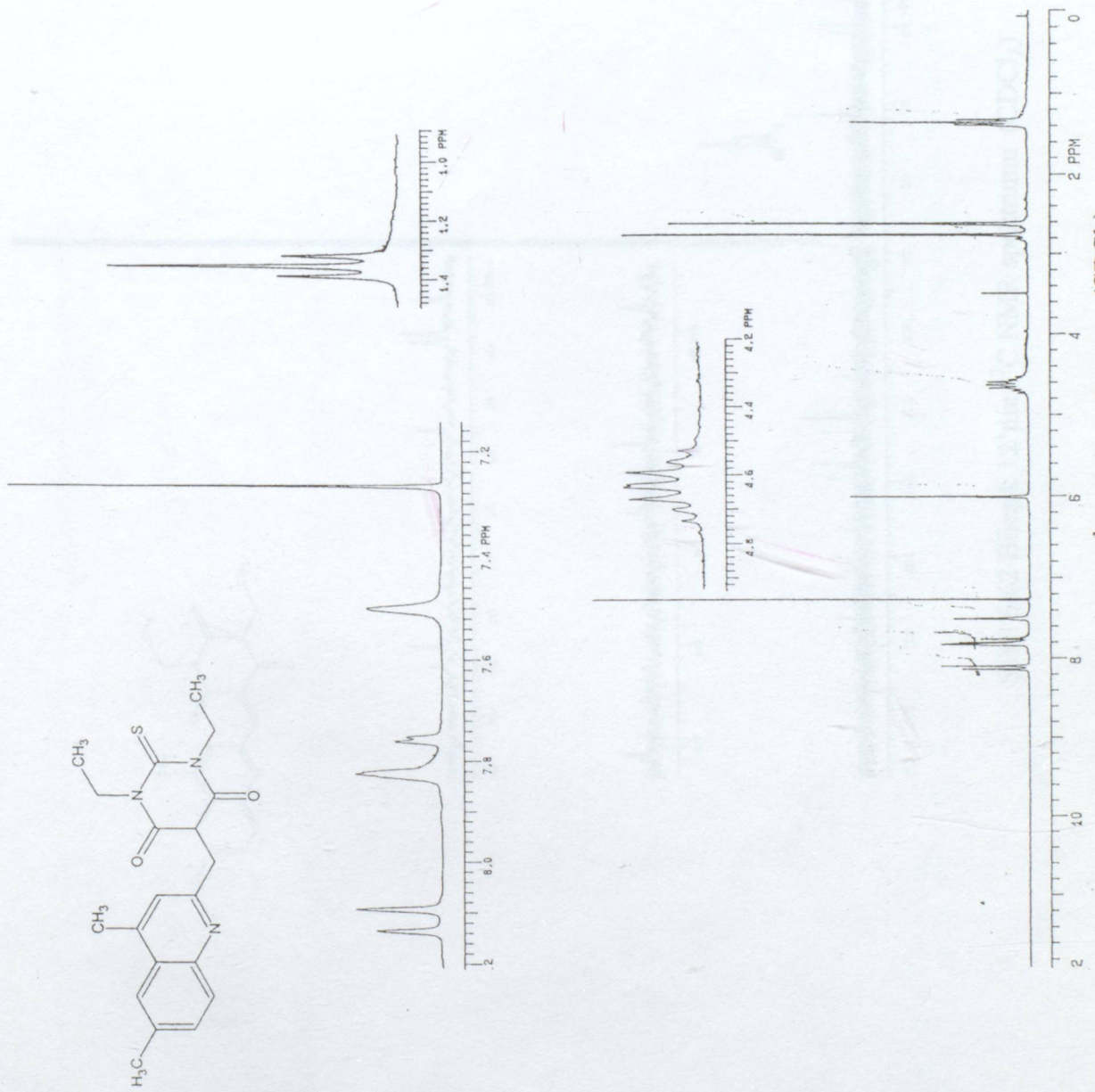
Created: 13:43 30.04.05
Data: Original

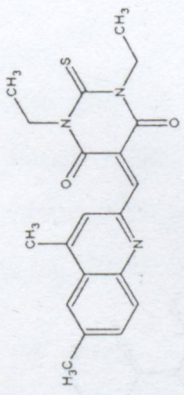
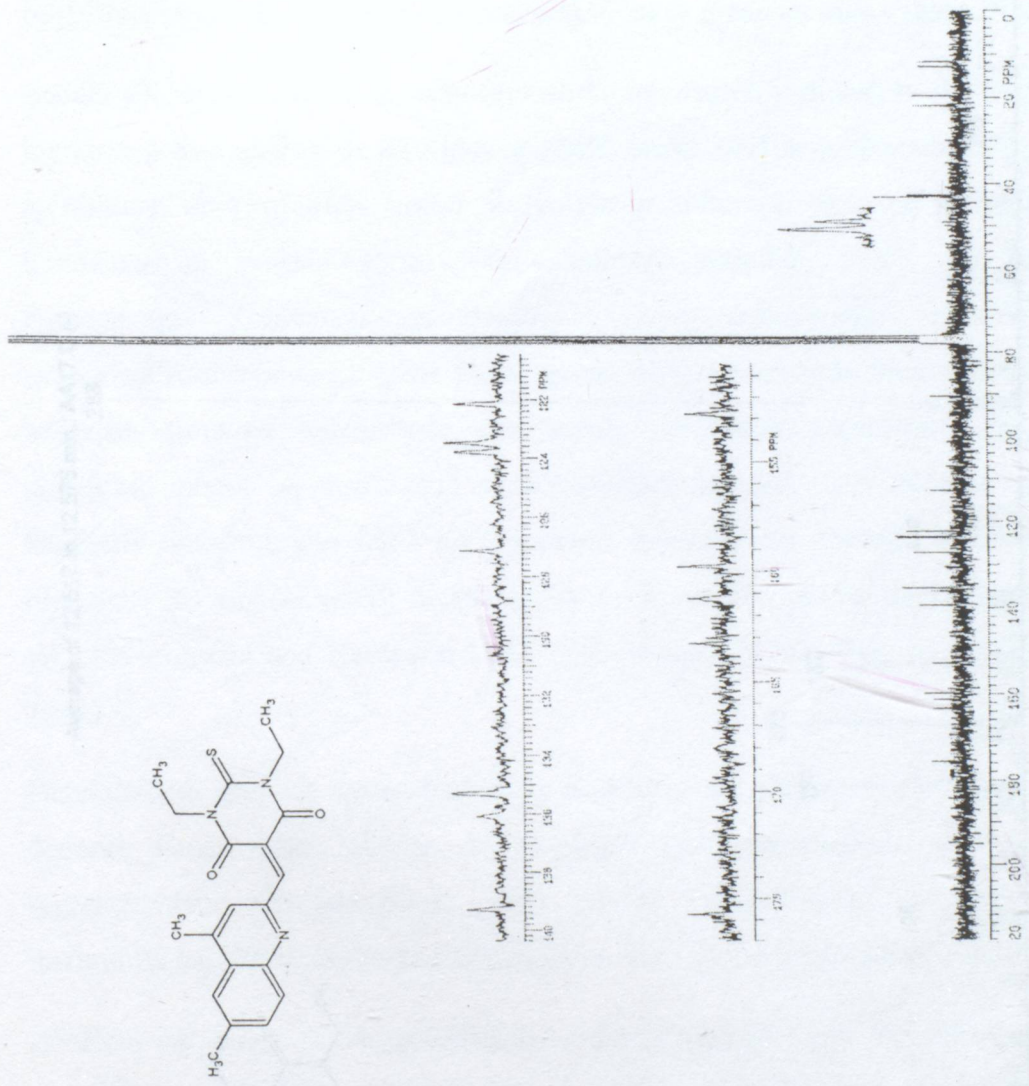
Measuring Mode: Abs.
Scan Speed: Slow
Slit Width: 2,0
Sampling Interval: 0,2

Şekil 6.59 Bileşik 12'nin UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 6.60 Bileşik 12'nin IR spektrumu (KBr)

Şekil 6.61 Bileşik 12'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 6.62 Bileşik 12'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

7. ÇALIŞMA HAKKINDA GENEL BİLGİ, TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan bu çalışmada, 5-konumunda heteroatomlu grupları taşıyan bazı bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Pirimidin halkası yapı taşı olarak farmasötik kimyada oldukça önemli bir yeri bulmaktadır. Bu tür bileşikler özellikle anti-tümör, anti-kanser ve anti-östrojenik etkiler başlatmış olması biyolojiksel aktivitelerinde oldukça geniş bir alanı kapsamaktadır.

Sadaki pK_a değeri 4.01 olan barbitürik asidin kendine özgü yapı taşı olarak bunların 2-tyo analogları da oldukça güçlü azidik özellik göstermektedir. İncelikleri aktif sükül grupları nedeniyle α-hidrojeni olmayan bu bileşikler kondenzasyon reaksiyonlarını vermektedirler. Bilindiği üzere

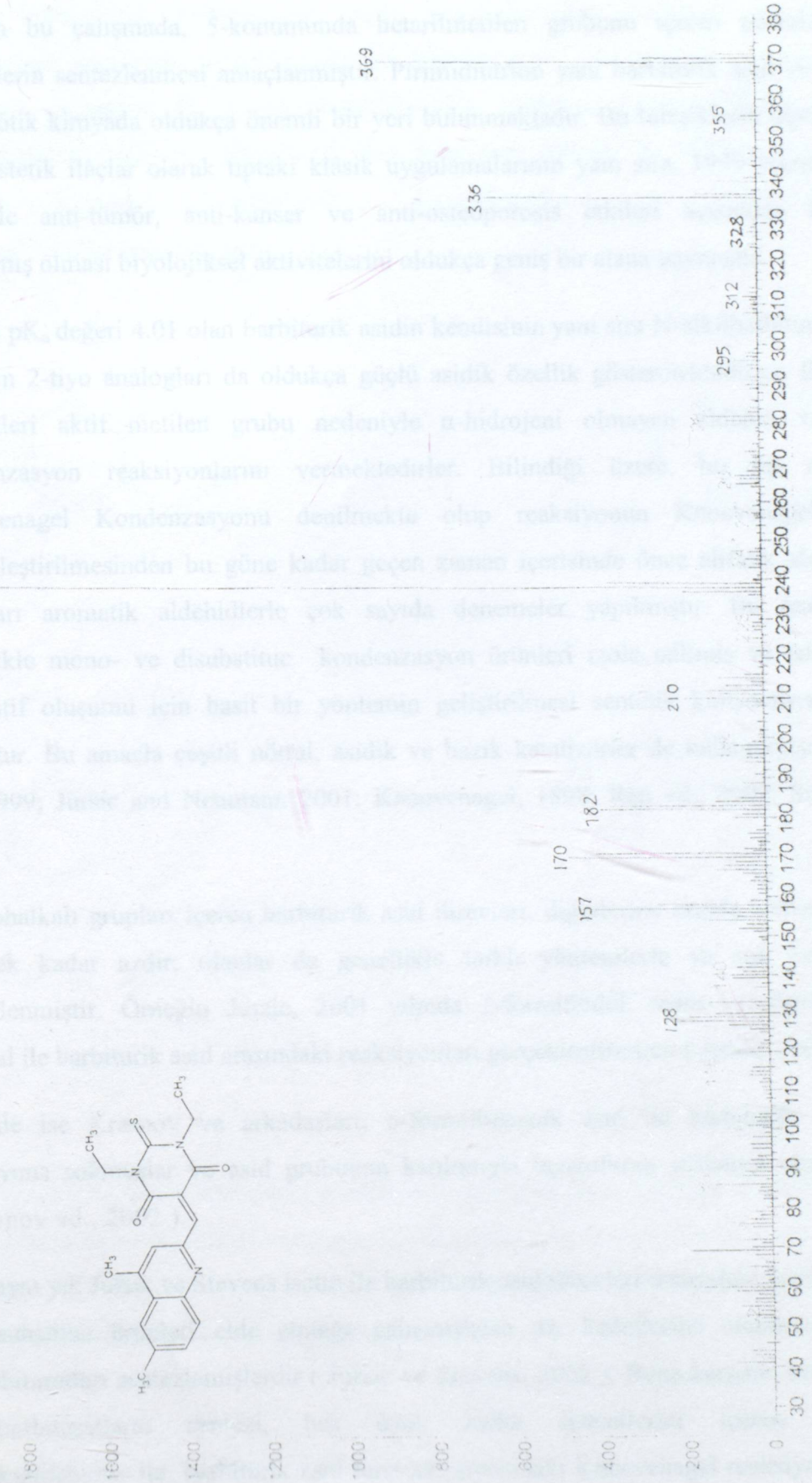
Knoevenagel Kondenzasyonu denitrasyon olup reaksiyonu K₂CO₃ kullanılarak gerçekleştirilmesinden bu güne kadar geçen zaman içerisinde bu tür reaksiyonları aromatik aldehydlerle çok sayıda denemeler yapılmıştır. Özellikle mono- ve disubstitüe kondenzasyon ürünleri çok sayıda katılaşma için basit bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla çok sayıda aldehyd ve bazik katalizörler de kullanılmıştır. Bu amaçla çok sayıda aldehyd ve bazik katalizörler de kullanılmıştır.

Heteroatomlu grupları taşıyan bazı bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Pirimidin halkası yapı taşı olarak farmasötik kimyada oldukça önemli bir yeri bulmaktadır. Bu tür bileşikler özellikle anti-tümör, anti-kanser ve anti-östrojenik etkiler başlatmış olması biyolojiksel aktivitelerinde oldukça geniş bir alanı kapsamaktadır.

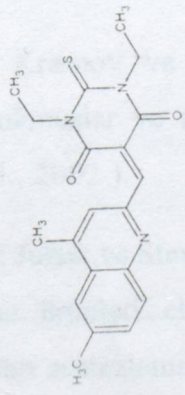
2002'de bir çalışmada, 5-konumunda heteroatomlu grupları taşıyan bazı bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Pirimidin halkası yapı taşı olarak farmasötik kimyada oldukça önemli bir yeri bulmaktadır. Bu tür bileşikler özellikle anti-tümör, anti-kanser ve anti-östrojenik etkiler başlatmış olması biyolojiksel aktivitelerinde oldukça geniş bir alanı kapsamaktadır.

Yapılan bu çalışmada, 5-konumunda heteroatomlu grupları taşıyan bazı bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Pirimidin halkası yapı taşı olarak farmasötik kimyada oldukça önemli bir yeri bulmaktadır. Bu tür bileşikler özellikle anti-tümör, anti-kanser ve anti-östrojenik etkiler başlatmış olması biyolojiksel aktivitelerinde oldukça geniş bir alanı kapsamaktadır.

Average of 12.517 to 12.575 min.: AA17.D (-)
238



Şekil 6.63 Bileşik 12'nin MS spektrumu



7. ÇALIŞMA HAKKINDA GENEL BİLGİ, TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan bu çalışmada, 5-konumunda hetarilmetilen grubunu içeren pirimidintrion tipi bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Pirimidintrion yani barbiturik asid ve türevlerinin farmasötik kimyada oldukça önemli bir yeri bulunmaktadır. Bu bileşiklerin hipnotik, sedatif ve anestetik ilâçlar olarak tıptaki klâsik uygulamalarının yanı sıra, 1999 yılından bu güne özellikle anti-tümör, anti-kanser ve anti-osteoporosis etkileri açısından kullanılmaya başlanmış olması biyolojikselsel aktivitelerini oldukça geniş bir alana yaymıştır.

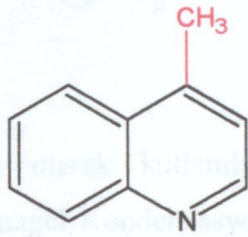
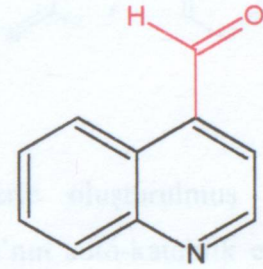
Sudaki pK_a değeri 4.01 olan barbiturik asidin kendisinin yanı sıra N-alkilbarbiturik asidler ve bunların 2-tiyo analogları da oldukça güçlü asidik özellik göstermektedirler. Bu bileşikler, içerdikleri aktif metilen grubu nedeniyle α -hidrojeni olmayan aldehid ve ketonlarla kondenzasyon reaksiyonlarını vermektedirler. Bilindiği üzere, bu tip reaksiyonlara Knoevenagel Kondenzasyonu denilmekte olup reaksiyonun Knoevenagel tarafından gerçekleştirilmesinden bu güne kadar geçen zaman içerisinde önce alifatik aldehidlerle ve sonraları aromatik aldehidlerle çok sayıda denemeler yapılmıştır. Bu reaksiyonlardan genellikle mono- ve disubstitue kondenzasyon ürünleri izole edilmiş ve tek bir ürünün kantitatif oluşumu için basit bir yöntemin geliştirilmesi sentetik kimyacıların ilgi odağı olmuştur. Bu amaçla çeşitli nötral, asidik ve bazik katalizörler de kullanılmıştır (Adamson vd., 1999; Jursic and Neumann 2001; Knoevenagel, 1898; Ren vd., 2002; Srivastava vd., 1981)

Heterohalkalı grupları içeren barbiturik asid türevleri, diğerlerine oranla hemen hemen yok denecek kadar azdır; olanlar da genellikle farklı yöntemlerle ve son beş yıl içinde sentezlenmiştir. Örneğin Jursic, 2001 yılında 3-formilindol, *trans*-3-(2-furil)akrolein ve furfural ile barbiturik asid arasındaki reaksiyonları gerçekleştirmiştir (Jursic, 2001).

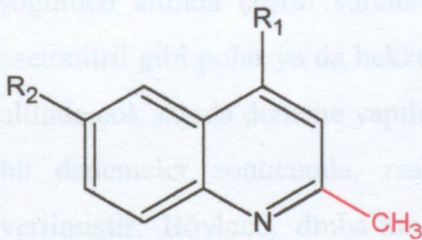
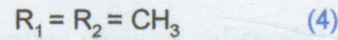
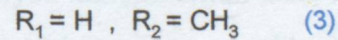
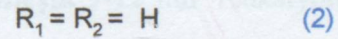
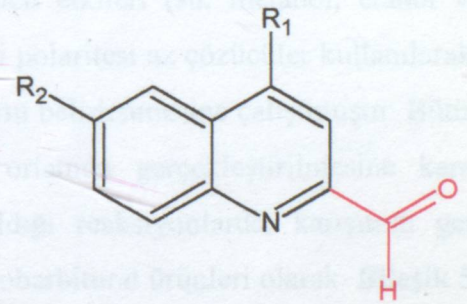
2002'de ise Krasnov ve arkadaşları, o-formilbenzoik asid ile barbiturik asid türevini reaksiyona sokmuşlar ve asid grubunun katılımıyla benzofuran sistemini oluşturmuşlardır (Krasnov vd., 2002).

Yine aynı yıl, Jursic ve Stevens isatin ile barbiturik asid türevleri arasındaki kondenzasyondan monosubstitue ürünleri elde etmeğe çalışmışlarsa da, hedeflerine ulaşamayarak sadece bisbarbituratları sentezlemişlerdir (Jursic ve Stevens, 2002). Buna karşılık, hetaril substitue monobarbituratların sentezi, beş üyeli halka sistemlerini içeren heterohalkalı karboksaldehidler ile barbiturik asid türevleri arasındaki Knoevenagel reaksiyonundan 2004 yılında çalışma grubumuz tarafından gerçekleştirilmiştir (Zorbozan vd., 2004).

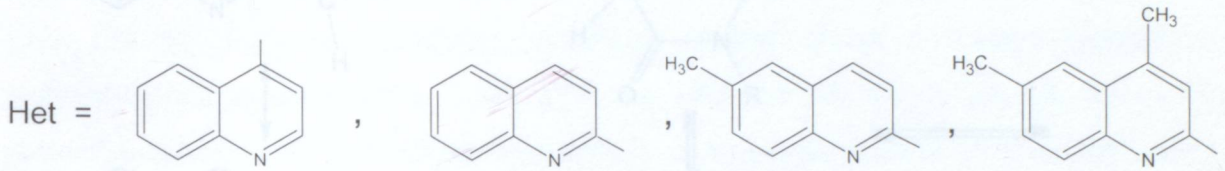
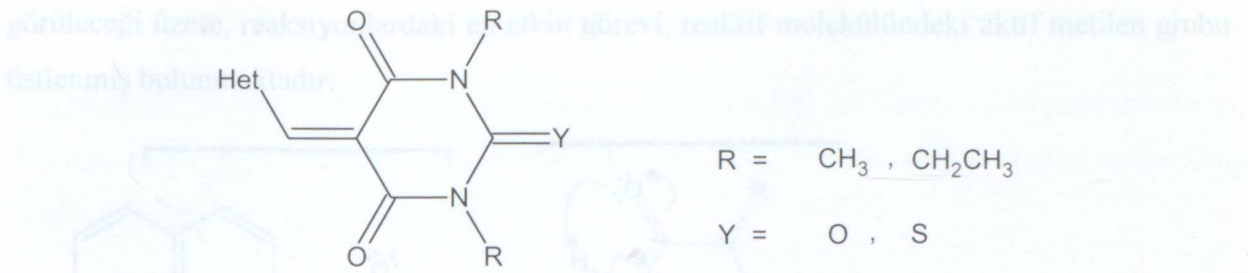
Bu belirttiğimiz bilgilerin ışığı altında başlattığımız araştırmamızda, bu tip bileşikler sınıfına katkıda bulunması hedeflenerek çeşitli kinolinimetilen gruplarını içeren pirimidin sistemlerinin sentezinin gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle, üç bölüm halinde planlanan çalışmada ilk olarak 4-metilkinolin, kinaldin, 2,6-dimetilkinolin ve 2,4,6-trimetilkinolin ılımlı bir yükseltgen olan selenyum dioksit ile oksidasyona uğratarak sırasıyla kinolin-4- , kinolin-2- , 6-metilkinolin-2- ve 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehidler hazırlanmıştır:


 $\xrightarrow{\text{SeO}_2}$


(1)


 $\xrightarrow{\text{SeO}_2}$


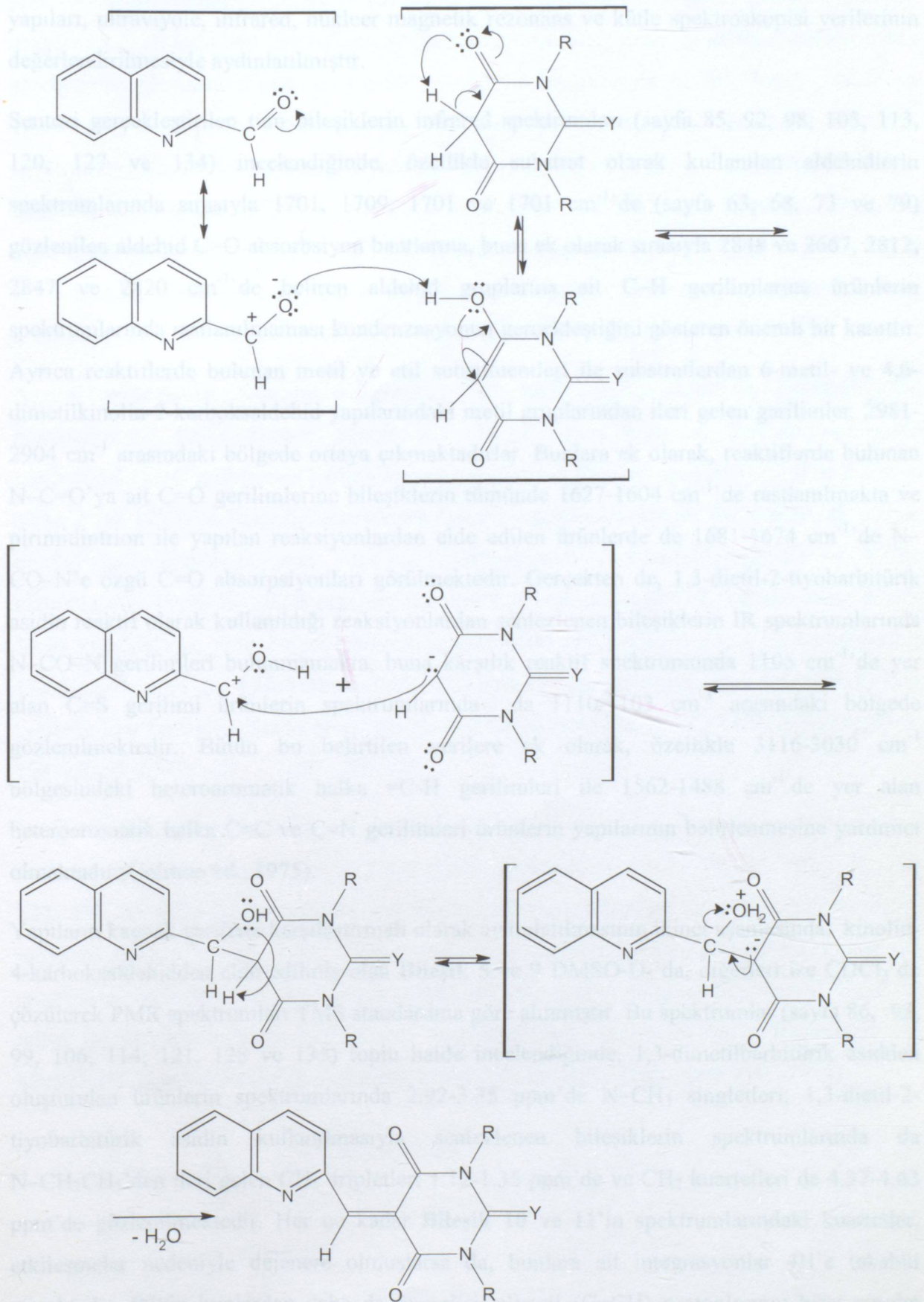
Yeni bileşiklerin sentezlenmesinin amaçlandığı ikinci ve esas bölümde ise, hazırlanmış olan bu dört hetarilkarboksaldehid sırasıyla 1,3-dimetilbarbiturik asid (dmba) ve 1,3-dietil-2-tiyobarbiturik asid (detba) ile kondenzasyona uğratarak aşağıda gösterilen sekiz adet orijinal 5-hetarilmetilenbarbiturik asid türevi sentezlenmiştir:



Substrat olarak kullanılmakta olan kinolinkarboksaldehidlerle oluşturulmuş olan bu Knoevenagel Kondenzasyonu reaksiyonlarında, dmba ve detba'nın auto-katalitik etkisinden yararlanılması düşünülmüş ve reaksiyonların katalizör kullanılmadan gerçekleştirilerek kinolinil-substitue monobarbituratların sentezlenmesi hedeflenmiştir. Bu nedenle, reaksiyonların oluşumu çeşitli sıcaklıklarda (oda sıcaklığında karıştırarak; ya da geri soğutucu altında çeşitli sürelerde kaynatarak) ve çözücü etkileri (su, metanol, etanol ve asetonitril gibi polar ya da heksan, toluen ve benzen gibi polaritesi az çözücüler kullanılarak) altında çok sayıda deneme yapılmış ve optimum koşulların belirlenmesine çalışılmıştır. Bütün bu denemeler sonucunda, reaksiyonların metanollu ortamda gerçekleştirilmesine karar verilmiştir. Böylece, dmba'nın reaktif olarak kullanıldığı reaksiyonlarda, karışımın geri soğutucu altında yarım saat kaynatılmasından sonra monobarbiturat ürünleri olarak **Bileşik 5-8**'in oluştuğu; detba'nın görev aldığı işlemlerde ise, **Bileşik 9-12**'nin reaksiyonun ilk beş dakikası içerisinde meydana geldiği gözlenilmiştir. Reaksiyon karışımlarının daha uzun süreli (2, 4, 6, 8, 12, 24 ve 48 saat) ısıtılmasıyla, monobarbituratların yanı sıra dibarbituratlarla birlikte kompleks yapıli bileşik karışımlarının oluştuğu yapılan spektral çalışmalar sonucunda görülmüştür.

Gerçekleştirmiş olduğumuz bu reaksiyonların mekanizması, aldehid molekülünün karbonil grubunda bulunan π elektronlarının oksijene delokalizasyonu ile meydana gelen pozitif merkeze, reaktif görevini üstlenmiş olan pirimidindion molekülünün enolleşmesini takiben oluşan enolat iyonunun atağı ile ilerlemekte; araürün olarak meydana gelen α -hidroksimetil türevinin dehidrasyonu ile da kondenzasyon tamamlanmakta ve böylece yeni bir C=C bağı oluşmaktadır. Aşağıda örnek olarak kinolin-2-il sistemi ile verilen mekanizmadan da

görülebileceği üzere, reaksiyonlardaki en etkin görevi, reaktif molekülündeki aktif metilen grubu üstlenmiş bulunmaktadır:



Son bölümde, kromatografik çalışmalar sonucunda tamamıyla saf olduğu belirlenen ürünlerin yapıları, ultraviyole, infrared, nükleer magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi verilerinin değerlendirilmesiyle aydınlatılmıştır.

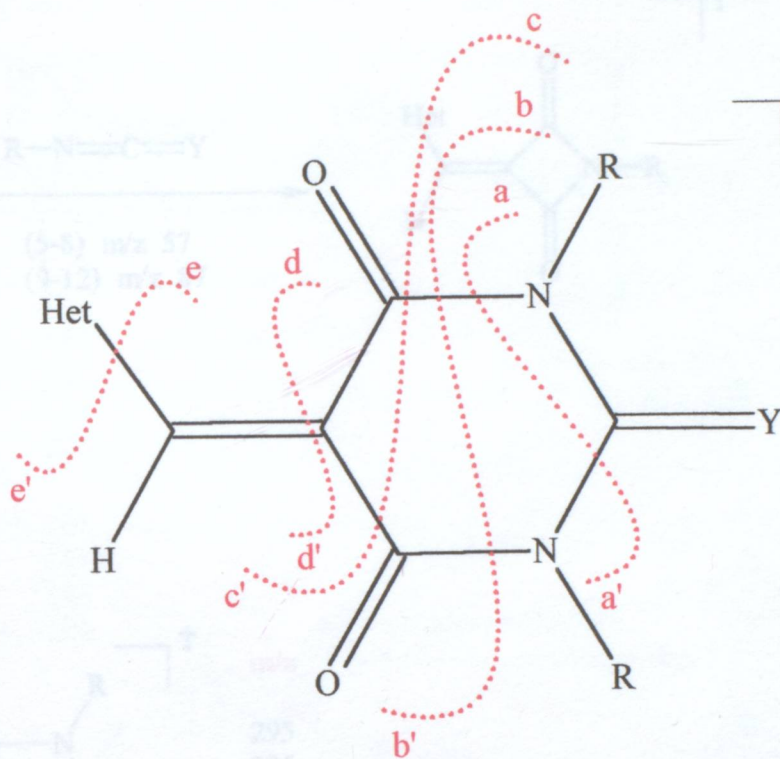
Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin infrared spektrumları (sayfa 85, 92, 98, 105, 113, 120, 127 ve 134) incelendiğinde, özellikle substrat olarak kullanılan aldehidlerin spektrumlarında sırasıyla 1701, 1709, 1701 ve 1701 cm^{-1} 'de (sayfa 63, 68, 73 ve 79) gözlenen aldehid C=O absorpsiyon bantlarına, buna ek olarak sırasıyla 2848 ve 2667, 2812, 2847 ve 2820 cm^{-1} 'de beliren aldehid gruplarına ait C-H gerilimlerine ürünlerin spektrumlarında rastlanılmaması kondenzasyonun gerçekleştiğini gösteren önemli bir kanıttır. Ayrıca reaktiflerde bulunan metil ve etil substituentleri ile substratlardan 6-metil- ve 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehid yapılarındaki metil gruplarından ileri gelen gerilimler, 2981-2904 cm^{-1} arasındaki bölgede ortaya çıkmaktadırlar. Bunlara ek olarak, reaktiflerde bulunan N-C=O'ya ait C=O gerilimlerine bileşiklerin tümünde 1627-1604 cm^{-1} 'de rastlanılmakta ve pirimidintrion ile yapılan reaksiyonlardan elde edilen ürünlerde de 1681-1674 cm^{-1} 'de N-CO-N'e özgü C=O absorpsiyonları görülmektedir. Gerçekten de, 1,3-dietil-2-tiyobarbitürik asidin reaktif olarak kullanıldığı reaksiyonlardan sentezlenen bileşiklerin IR spektrumlarında N-CO-N gerilimleri bulunmamakta, buna karşılık reaktif spektrumunda 1105 cm^{-1} 'de yer alan C=S gerilimi ürünlerin spektrumlarında da 1110-1103 cm^{-1} arasındaki bölgede gözlenilmektedir. Bütün bu belirtilen verilere ek olarak, özellikle 3116-3030 cm^{-1} bölgesindeki heteroaromatik halka =C-H gerilimleri ile 1562-1488 cm^{-1} 'de yer alan heteroaromatik halka C=C ve C=N gerilimleri ürünlerin yapılarının belirlenmesine yardımcı olmaktadır (Colthup vd., 1975).

Yapıların kaynak verilerle karşılaştırmalı olarak aydınlatılmasının ikinci aşamasında, kinolin-4-karboksaldehyden elde edilmiş olan **Bileşik 5** ve **9** DMSO-D₆'da, diğerleri ise CDCl₃'de çözülerek PMR spektrumları TMS standardına göre alınmıştır. Bu spektrumlar (sayfa 86, 93, 99, 106, 114, 121, 128 ve 135) toplu halde incelendiğinde, 1,3-dimetilbarbitürik asidden oluşturulan ürünlerin spektrumlarında 2.92-3.35 ppm'de N-CH₃ singletleri; 1,3-dietil-2-tiyobarbitürik asidin kullanılmasıyla sentezlenen bileşiklerin spektrumlarında da N-CH₂CH₃'den ileri gelen CH₃ tripletleri 1.12-1.35 ppm'de ve CH₂ kuartetleri de 4.37-4.63 ppm'de gözlenilmektedir. Her ne kadar **Bileşik 10** ve **11**'in spektrumlarındaki kuartetler, etkileşmeler nedeniyle dejenere olmuşlarsa da, bunlara ait integrasyonlar 4H'e tekabül etmektedir. Bütün bunlardan daha da önemlisi, alkenil (C=CH) protonlarının birer singlet

halinde, 5.99-7.00 ppm arasındaki bölgede belirmesidir. Bunların yanı sıra, 6-metilkinolin-2-ve 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehiden sentezlenen ürünlerin spektrumlarında, 2.59-2.61 ppm'de 6-metil- (**Bileşik 7, 8, 11 ve 12**) ile 2.74-2.75 ppm'de de 4-metil- (**Bileşik 8 ve 12**) gruplarına özgü kimyasal kaymaların singletler halinde görülmesi; ve ayrıca heteroaromatik aldehidlerin spektrumlarında (sayfa 64, 69, 74 ve 80) sırasıyla 11.20 , 10.22 , 10.21 ve 10.18 ppm'de beliren CHO grubuna ait protonun karakteristik singletine ürünlerin spektrumlarında rastlanılmaması, kondenzasyonu destekleyen birer kesin bilgidir. Diğer taraftan, tüm spektrumlardaki piklerin integrasyonu, sentezlenen ürünlerin yapılarını açıklamaya yardımcı olmaktadır. **6 ve 8** bileşiklerinin spektrumlarında 1.6 ppm civarında, **5 ve 9** bileşiklerinin spektrumlarında da 3.3 ppm civarında beliren pikler, çözücü olarak kullanılmış olan $CDCl_3$ ve $DMSO-D_6$ 'dan ileri gelen su sinyallerini göstermektedir.

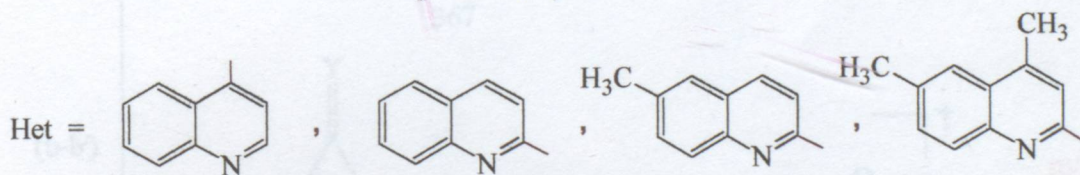
Ayrıca, sentezlenen tüm bu bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları da incelendiğinde, heteroaromatik halka karbon atomlarının 122-153 ppm arasında; heksahidropirimidin iskeletindeki $C=O$ gruplarının karbonlarına özgü piklerin 160-165 ppm'de ve $C=S$ grubuna ait piklerin ise 175 ppm bölgesinde rezonans oldukları gözlenilmektedir. Bu verilere ek olarak, kinolin halkalarında bulunan 6- CH_3 karbonlarının 21.84-22.13 ppm'de ve 4- CH_3 karbonlarının 19.53 ile 19.69 ppm'de; barbiturat yapılarındaki N- CH_3 karbonlarının 27.85-29.91 ppm'de; ve yine 2-tiyobarbiturat yapılarındaki N- CH_2CH_3 'e ait CH_3 karbonlarının 11.66-12.84 ppm ile CH_2 karbonlarının 42.78-44.18 ppm'de ortaya çıkan sinyalleri kaynak verilerle tam bir uyum içinde olup yapıları kanıtlamaktadır (Pavia vd., 1979; Silverstein vd., 1981; Erdik 1993).

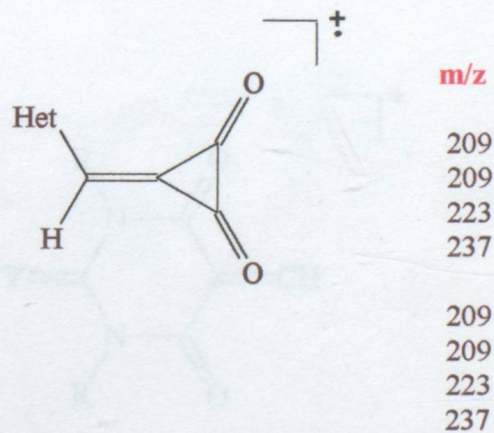
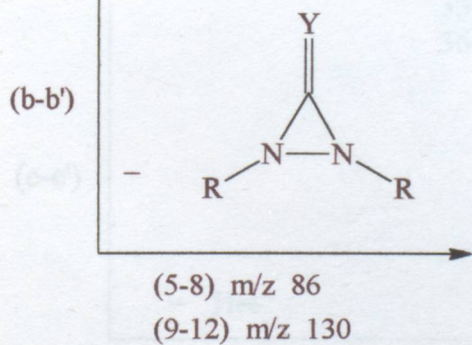
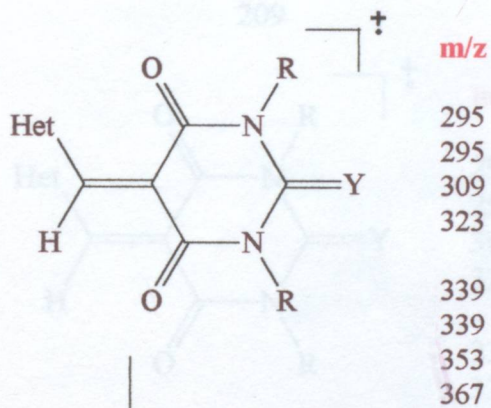
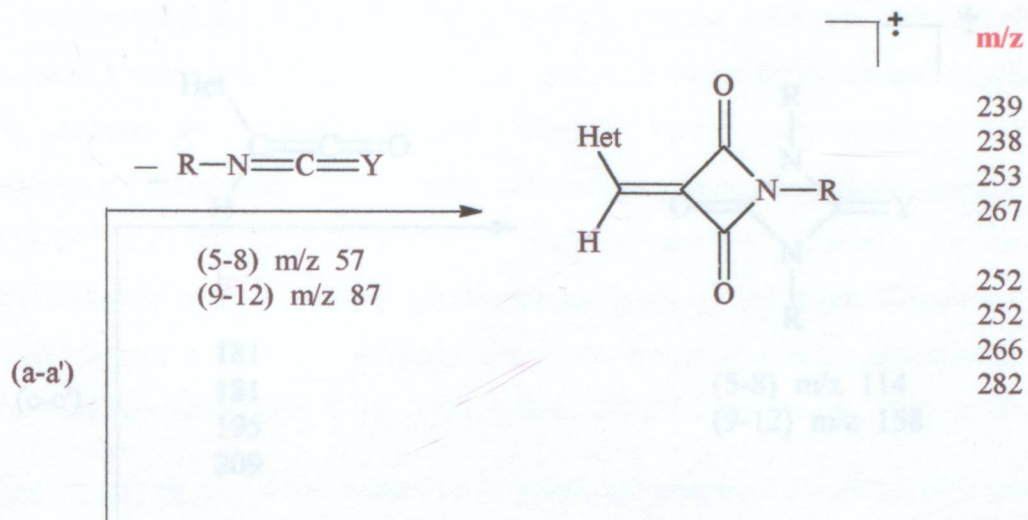
Belirlenen bu yapıları kesinlik kazandırmak amacıyla, sentezlenen maddelerin kütle spektral analizleri yaptırılmıştır. Bileşik 5-12'nin kütle spektrumları (sayfa 88, 94, 101, 108, 116, 123, 130 ve 137) incelendiğinde, her bir bileşik molekülünden bir elektronun kaybı ile meydana gelen ($M: + e \rightarrow M^+ + 2e$) moleküler iyon piklerinin yanı sıra içerdikleri element atomlarına özgü M+1 ve M+2 isotop pikleri ile M-1 pikleri de gözlenilmektedir. Gerek bu pikler ve gerekse bunların kaynaklarca da desteklenen aşağıda belirtilen fragmentasyonu bileşiklerin önerilen yapılarını doğrulamaktadır (Mc.Lafferty, 1980; Crews vd., 1998):



$\text{R} = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3$

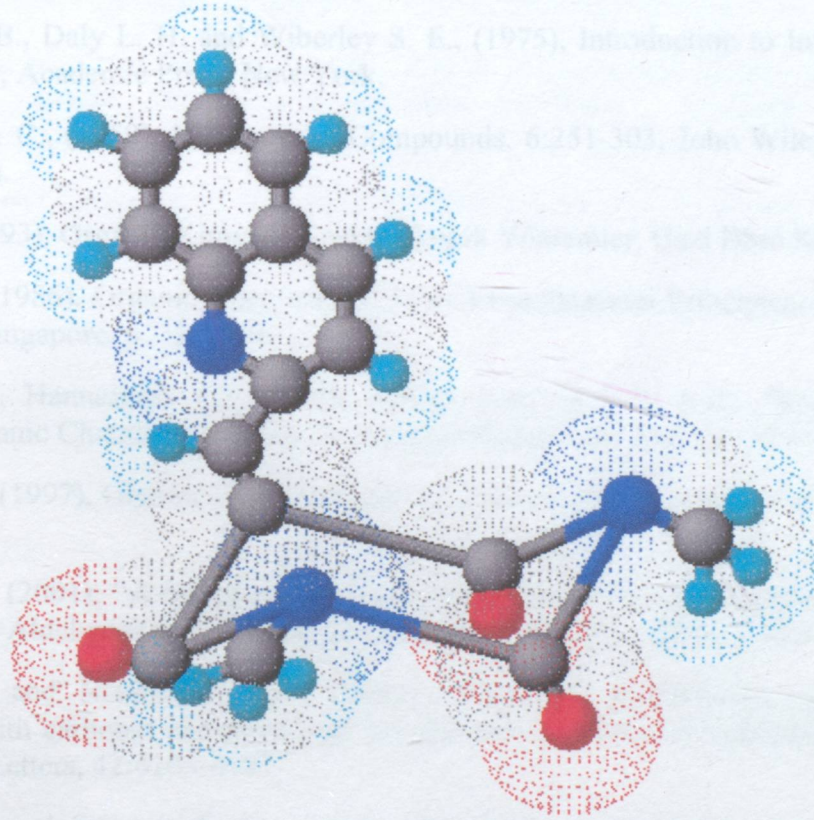
$\text{Y} = \text{O}, \text{S}$





Bileşiklere ilişkin UV analizlerinden, organik yapılar hakkında elde edilebilecek bilgiler oldukça kısıtlı olmasına rağmen, az da olsa diğer analiz verilerine katkı sağlanabilmektedir. Bu nedenle sentezlenen tüm yeni bileşikler kloroformda çözülerek UV spektrumları alınmıştır. Spektrumlar, genel olarak, bileşiklerin yapılarında bulunan kromoforlar nedeniyle 241-245 nm ile 300-304 nm'de $\pi-\pi^*$ ve $n-\pi^*$ geçişlerinin bir kombinasyonunu içermektedirler ki bu absorpsiyonlar kaynaklarca da belirtilen bölgelerde ortaya çıkmış olup konjugativ bir dizilişin yanı sıra heteroaromatik sistemlerin varlığını da desteklemektedirler (Pavia vd., 1979; Kemp, 1979; Silverstein vd., 1981; Erdik, 1993).

Sonuç olarak : Knoevenagel reaksiyonundan yararlanılarak yapılan bu araştırmada, sekiz yeni 5-(hetarilmetilen)barbitürik asid türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir.



Yapı aydınlatılması amacıyla yapılan spektral çalışmalardan sağlanan verilerin ışığı altında, sentezlemiş olduğumuz bileşiklerdeki tetrahidropirimidin yapısının, büyük bir olasılıkla yukarıda görüldüğü gibi, iskemle konformeri halinde olduğu ve azot atomlarında bulunan alkil substituentlerinin birbirleriyle en az etkileşebilecekleri konum olan ekvatoryal-ekvatoryal konformerini tercih edeceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Achremowicz, L., (1996), "A New Approach to the Oxidation of Methylquinolines with Selenium Dioxide", *Synthetic Communications*, 26(9): 1681.

Acros-Organics, Catalogue of Fine Chemicals, (2001), International edition, Belgium.

Adamson, J., Coe, B. J., Grassam, H. L., Jeffery, J. C., Coles, S. J. and Hurtshouse, M. B., (1999), "Reactions of 1,3-diethyl-2-thiobarbituric acid with aldehydes", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*:2483-2488.

Aldrich, Catalogue Handbook of Fine Chemicals, (2000), Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deisenhofen.

Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds, (1973), The Chemical Rubber.

Beyer, H., (1963), *Organic Chemistry*, Verlag Harri Deutsch, Frankfurt.

Crews, P., Rodriguez, J. and Jaspars, M., (1998), *Organic Structure Analysis*, Oxford University Press, New York.

Colthup, N. B., Daly L. H. and Wiberley S. E., (1975), *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*, Academic Press, New York.

Elderfield, R. C., (1959), *Heterocyclic Compounds*, 6:251-303, John Wiley&Sons Inc, New York-London.

Erdik, E., (1993), *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*, Gazi Büro Kitabevi, Ankara.

Finar, I. L., (1986), *Organic Chemistry Volume I: Fundamental Principles*, 6th ed., Longman Group Ltd, Singapore, p. 339-349.

Furniss, B.S., Hannaford, A.J., Smith, P.W.G. and Tatchell, A.R., "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th Ed., Longmann Group Ltd., London, 1996, p.864.

Jones, Jr. M. (1997), *Organic Chemistry*, W. W. Norton and Company, New York, p. 910-924.

Jursic, B. S., (2001), "A Simple Method for Knoevenagel Condensation of α,β -Conjugated and Aromatic Aldehydes with Barbituric Acid", *J. Heterocyclic Chem.*, 38:655-657.

Jursic, B.S., and Neumann, D.M., (2001), "Reductive C-alkylation of barbituric acid derivatives with carbonyl compounds in the presence of platinum and palladium catalyst", *Tetrahedron Letters*, 42:4103-4107.

Jursic, B. S. and Stevens, E. D., (2002), "Preparation of Dibarbiturates of Oxindole by Condensation of Isatin and Barbituric Acid Derivatives", *Tetrahedron Letters*, 43:5681-5683.

Kaplan, H., (1941), "The Use of Selenium Dioxide in the Preparation of Quinoline Aldehydes", *J. Am. Chem. Soc.*, 63: 2654-2655.

Kemp, W., (1986), *Qualitative Organic Analysis Spectrochemical Techniques*, Mc Graw-Hill Book Company Ltd., UK.

Knoevenagel, E., (1898) "Condensation von Malonsäure mit aromatischen Aldehyden durch Ammoniak und Amine", *Ber.* 31:2596-2619.

- Krasnov, K. A., Kartsev, V. G. and Santarovich, E. E., (2002), "Reaction of Barbituric, 2-Thiobarbituric Acids and Their Derivatives with 2-Carboxybenzaldehyde and Opianic Acid", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 38(6):702-709.
- March, J., (1985), *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, 3rd ed., John Wiley and Sons, Inc., New York.
- Mc Lafferty, F. W., (1980), *Interpretation of Mass Spectra*, W. A. Benjamin Inc., New York.
- Moskvin, A. V., Reznikova, N. R. and Ivin, B. A., (2002), "Condensation of Hydroxypyrimidines with Carbonyl Compounds: I. Barbituric Acids", *Russian Journal of Organic Chemistry*, 48(4):487-498.
- Palmer, M. H., (1967), *The Structure and Reactions of Heterocyclic Compounds*, Edward Arnold (Publishers) Ltd., London, p. 78-87.
- Pavia, D. L., Lampman, G. M. and Kriza Jr. G. S., (1979), *Introduction to Spectroscopy*, W. B. Saunders Company, Philadelphia.
- Pouchert, C. J. and Behnke, J., (1993), *The Aldrich Library of ¹³C and ¹H FT NMR Spectra*, Edition I, Aldrich Chemical Company Inc., United States of America.
- Ren, Z., Cao, W., Tong, W. and Jing, X., (2002), "Knoevenagel Condensation of Aldehydes with Cyclic Active Methylene Compounds in Water", *Synthetic Communications*, 32(13):1947-1952.
- Seyhan, M. and Fernelius, W. C., (1957), "Formazyl Complexes of the Quinoline Series", *J. Org. Chem.*, 22: 217.
- Seyhan, M., (1957), "Notiz über die Oxydation einiger Dimethyl-Chinoline mit Selendioxyd", *Chem. Ber.*, 90: 1386-1388.
- Silverstein, R. M., Bassler, G. C. and Morrill, T. C., (1981), *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 4th Ed., John Wiley and Sons Inc., New York.
- Solomons, T. W. G., (1992), 5th ed., John Wiley and Sons, Inc., New York.
- Srivastava, V.K., Satsangi, R.K., Shankar, K. And Kishor, K., (1981), "Some New 5-Substituted Benzylidene-1-phenyl-3-(2'-pyridinobutan-4'yl)thiobarbituric Acids as Psychopharmacological Agents", *Pharmazie*, 36:252-253.
- Şırlağancı, M., (1993), 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehid Sentezi, Kondenzasyon Reaksiyonları ve Formazan Sentezleri, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü (yayımlanmamış).
- Rabjohn, N., (1976), *Organic Reactions*, 24: 261.
- Zorbozan, S., Özokan, K.G., Kaban, Ş., (2004), "5[(2-Hetaril)metilen]pirimidin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trion Sentezleri", XVIII. Ulusal Kimya Kaongresi, 5-9 Temmuz 2004, Kars, 851.

INTERNET KAYNAKLARI

- [1] http://www.unodc.org/images/bulletin/bulletin_1957-01_1_pages004_img001_small
- [2] http://www.ch.ic.ac.uk/rzepa/mim/drugs/html/barbiturate_text.htm
- [3] <http://www.webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?Units=SI&Mask=100&ID=C67527>
- [4] <http://www.drugtext.org/library/books/recreationaldrugs/barbiturates.htm>
- [5] <http://www.google.com.tr/search?q=cache:kP22IQYdMxIJ:carbon.cudenver.edu/~yjkim/Classification.doc+veronal+luminal&hl=tr&ie=UTF-8&inlang=tr>
- [6] <http://www.sciencedaily.com/encyclopedia/emil-knoevenagel>
- [7] <http://people.bu.edu/jaylowe/Named%20reactions/K/Knoevenagel/Knoevenagel.htm>
- [8] [http://www.chem.shef.ac.uk/level-3/project-2001/knoevenagel_mech\(animated\).html](http://www.chem.shef.ac.uk/level-3/project-2001/knoevenagel_mech(animated).html)
- [9] <http://academic.reed.edu/chemistry/alan/201-202/lab-manual/Experiment-5/index.html>
- [10] <http://www.chem.ox.ac.uk/thirdyearcomputing/reactioninfo.asp?id=26>

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi	21.01.1974	
Doğum yeri	İstanbul	
Lise	1987-1990	İstanbul Şehremini Lisesi
Lisans	1990-1995	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak. Kimya Bölümü
Yüksek Lisans	2002-2005	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı

Çalıştığı kurumlar

1995-1996	Kutay Laboratuvar Malzemeleri Pazarlama A.Ş.
1998-Devam ediyor	Bilim İlaç San.ve Tic.A.Ş. Kalite Güvence Uzmanı

