

151656

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**5-HETARİLMETİLENBARBİTÜRİK ASİD  
TÜREVLERİNİN KNOEVENAGEL REAKSİYONU İLE  
SENTEZİ**

**Kimyager Sinem ZORBOZAN**

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

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Tez Danışmanı**

: Prof. Dr. Şeniz KABAN (YTÜ)

**Jüri Üyeleri**

: Prof. Dr. Mustafa BULUT (MÜ)

Doç. Dr. Belkız BİLGİN ERAN (YTÜ)

*Şeniz Kaban*  
*Mustafa Bulut*  
*Belkız Bilgin Erhan*

**İSTANBUL, 2004**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMA LİSTESİ .....	i
ŞEKİL LİSTESİ.....	ii
AÇIKLAMALAR LİSTESİ .....	iv
ÖNSÖZ .....	v
ÖZET .....	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ .....	1
2. KNOEVENAGEL REAKSİYONLARI .....	2
2.1 Genel Bilgi .....	2
2.2 Tarihçe.....	3
2.3 Knoevenagel Reaksiyonu.....	5
2.4 Mekanizma ve Örnekler .....	6
3. BARBİTÜRİK ASİD .....	15
3.1 Genel Bilgi .....	15
3.2 Adlandırma.....	15
3.3 Genel Sentez Yöntemi.....	17
3.4 Özellikleri.....	19
3.4.1 Fiziksel Özellikleri .....	19
3.4.2 Tautomerlik (Keto-Enol Tautomerliği).....	20
3.4.3 Rezonans Yapısı.....	21
3.5 Reaksiyonları.....	22
3.5.1 Halojenlendirme .....	24
3.5.2 Açillendirme, Alkillendirme ve Dealkillendirme.....	24
3.5.3 Yükseltgeme.....	26
3.5.4 Kenetlenme.....	27
3.5.5 Karbonil Bileşikleri ile Reaksiyonları.....	27
3.5.5.1 Barbitürik Asitlerin 5-iliden Türevleri .....	28
3.5.5.2 5,5'-İlidenbisbarbitürik Asid Türevleri.....	31
3.5.5.3 İnamoleküler Halkalanma.....	32
3.5.5.4 Üç Bileşenli Kondenzasyonlar .....	33
3.5.6 Hidroliz ve Dehidrasyon .....	35
3.6 Bazı Önemli Türevleri.....	36
3.6.1 Veronal .....	36
3.6.2 Luminal .....	37
3.6.3 Diğer Türevleri.....	38
3.7 Son Yıllarda Gerçekleştirilen Çalışmalar.....	40

4.	MATERYAL.....	46
4.1	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler.....	46
4.2	Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	47
4.3	5-Hetarilmetilenbarbitürük Asid Türevlerinin Sentezinde Kullanılan Heteroaromatik Aldehidlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri.....	48
4.3.1	Pirrol-2-karboksaldehid.....	48
4.3.1.1	Özellikleri.....	48
4.3.1.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	49
4.3.2	5-Metil-2-furaldehid.....	52
4.3.2.1	Özellikleri.....	52
4.3.2.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	53
4.3.3	2-Tiyofenkarboksaldehid .....	56
4.3.3.1	Özellikleri.....	56
4.3.3.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	57
4.3.4	3-Metiltiyofen-2-aldehid .....	60
4.3.4.1	Özellikleri.....	60
4.3.4.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	61
4.4	Kullanılan Barbitürük Asid Türevlerinin Özellikleri ve Spektroskopik Analiz Verileri ..	64
4.4.1	1,3-Dimetil-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )pirimidintrion .....	64
4.4.1.1	Özellikleri.....	64
4.4.1.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	65
4.4.2	1,3-Dietil-2-tiyobarbitürük Asid .....	68
4.4.2.1	Özellikleri.....	68
4.4.2.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	69
5.	DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER ve BULGULAR.....	71
5.1	Genel Bilgi .....	71
5.2	Hetaril Substitue 1,3-Dimetilbarbitürük Asidlerin Sentezi.....	73
5.2.1	1,3-Dimetil-5-(1 <i>H</i> -pirrol-2-ilmetilen)-2,4,6-trionheksahidropirimidin (Bileşik 1) .....	73
5.2.1.1	Spektroskopik Analiz Verileri.....	75
5.2.2	1,3-Dimetil-5-[(5-metil-2-furil)metilen]-2,4,6-trionheksahidropirimidin (Bileşik 2)...	81
5.2.2.1	Spektroskopik Analiz Verileri.....	82
5.2.3	1,3-Dimetil-5-(tiyen-2-ilmetilen)-2,4,6-trionheksahidropirimidin (Bileşik 3) .....	88
5.2.3.1	Spektroskopik Analiz Verileri.....	89
5.2.4	1,3-Dimetil-5-[(3-metiltiyen-2-il)metilen]-2,4,6-trionheksahidropirimidin (Bileşik 4)...	95
5.2.4.1	Spektroskopik Analiz Verileri.....	96
5.3	Hetaril Substitue 1,3-Dietil-2-tiyobarbitürük Asidlerin Sentezi .....	103
5.3.1	1,3-Dietil-5-(1 <i>H</i> -pirrol-2-ilmetilen)-4,6-dion-2-tiyoksoheksahidropirimidin (Bileşik 5).....	103
5.3.1.1	Spektroskopik Analiz Verileri.....	104
5.3.2	1,3-Dietil-5-[(5-metil-2-furil)metilen]-4,6-dion-2-tiyoksoheksahidropirimidin (Bileşik 6).....	110
5.3.2.1	Spektroskopik Analiz Verileri.....	111
5.3.3	1,3-Dietil-5-(tiyen-2-ilmetilen)-4,6-dion-2-tiyoksoheksahidropirimidin (Bileşik 7).....	117
5.3.3.1	Spektroskopik Analiz Verileri.....	118
5.3.4	1,3-Dietil-5-[(3-metiltiyen-2-il)metilen]-4,6-dion-2-tiyoksoheksahidropirimidin (Bileşik 8).....	124
5.3.4.1	Spektroskopik Analiz Verileri .....	125

6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	131
KAYNAKLAR.....	141
ÖZGEÇMİŞ.....	144





## KISALTMA LİSTESİ

Ar	Ar
<sup>13</sup> C NMR	Karbon 13 nükleer magnetik rezonans
CTMAB	Setiltrimetilamonyum bromür
DMF	Dimetilformamid
FTIR	Fourier transform infrared
M <sup>+</sup>	Moleküler iyon piki
MS	Kütle spektrumu
<sup>1</sup> H NMR ve PMR	Proton nükleer magnetik rezonans
Ph	Fenil
R	Alkil
TLC	İnce tabaka kromatografisi
TMS	Tetrametilsilan
UV	Ultraviyole



## ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1	Bazı karbonil bileşiklerine ait pKa değerleri .....	13
Şekil 3.1	Barbitürik Asid ile gerçekleştirilen Knoevenagel reaksiyonlarının gelişimi .....	40
Şekil 4.1	Pirrol-2-karboksaldehid'in UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	49
Şekil 4.2	Pirrol-2-karboksaldehid'in IR spektrumu (KBr) .....	50
Şekil 4.3	Pirrol-2-karboksaldehid'in <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	51
Şekil 4.4	5-Metil-2-furaldehid'in UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	53
Şekil 4.5	5-Metil-2-furaldehid'in IR spektrumu (KBr) .....	54
Şekil 4.6	5-Metil-2-furaldehid'in <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	55
Şekil 4.7	2-Tiyofenkarboksaldehid'in UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	57
Şekil 4.8	2-Tiyofenkarboksaldehid'in IR spektrumu (KBr) .....	58
Şekil 4.9	2-Tiyofenkarboksaldehid'in <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	59
Şekil 4.10	3-Metiltiyofen-2-aldehid'in UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	61
Şekil 4.11	3-Metiltiyofen-2-aldehid'in IR spektrumu (KBr) .....	62
Şekil 4.12	3-Metiltiyofen-2-aldehid'in <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	63
Şekil 4.13	1,3-Dimetil-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-pirimidintron'un UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	65
Şekil 4.14	1,3-Dimetil-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-pirimidintron'un IR spektrumu (KBr) .....	66
Şekil 4.15	1,3-Dimetil-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-pirimidintron'un <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	67
Şekil 4.16	1,3-Dietil-2-tiyobarbitürik asid'in UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	69
Şekil 4.17	1,3-Dietil-2-tiyobarbitürik asid'in <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	70
Şekil 5.1	Bileşik 1'in moleküler modeli .....	75
Şekil 5.2	Bileşik 1'in UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	76
Şekil 5.3	Bileşik 1'in IR spektrumu (KBr) .....	77
Şekil 5.4	Bileşik 1'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	78
Şekil 5.5	Bileşik 1'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	79
Şekil 5.6	Bileşik 1'in MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	80
Şekil 5.7	Bileşik 2'nin moleküler modeli .....	82
Şekil 5.8	Bileşik 2'nin UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	83
Şekil 5.9	Bileşik 2'nin IR spektrumu (KBr) .....	84
Şekil 5.10	Bileşik 2'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	85
Şekil 5.11	Bileşik 2'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	86
Şekil 5.12	Bileşik 2'nin MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	87
Şekil 5.13	Bileşik 3'ün moleküler modeli .....	89
Şekil 5.14	Bileşik 3'ün UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	90
Şekil 5.15	Bileşik 3'ün IR spektrumu (KBr) .....	91
Şekil 5.16	Bileşik 3'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	92
Şekil 5.17	Bileşik 3'ün <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	93
Şekil 5.18	Bileşik 3'ün MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	94
Şekil 5.19	Bileşik 4'ün moleküler modeli .....	96
Şekil 5.20	Bileşik 4'ün UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	97
Şekil 5.21	Bileşik 4'ün IR spektrumu (KBr) .....	98
Şekil 5.22	Bileşik 4'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	99
Şekil 5.23	Bileşik 4'ün <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	100
Şekil 5.24	Bileşik 4'ün MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	101
Şekil 5.25	Bileşik 5'in moleküler modeli .....	104
Şekil 5.26	Bileşik 5'in UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ) .....	105
Şekil 5.27	Bileşik 5'in IR spektrumu (KBr) .....	106
Şekil 5.28	Bileşik 5'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	107
Şekil 5.29	Bileşik 5'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	108

Şekil 5.30	Bileşik 5'in MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	109
Şekil 5.31	Bileşik 6'nın moleküler modeli .....	111
Şekil 5.32	Bileşik 6'nın UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	112
Şekil 5.33	Bileşik 6'nın IR spektrumu (KBr) .....	113
Şekil 5.34	Bileşik 6'nın <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	114
Şekil 5.35	Bileşik 6'nın <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	115
Şekil 5.36	Bileşik 6'nın MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	116
Şekil 5.37	Bileşik 7'nin moleküler modeli .....	118
Şekil 5.38	Bileşik 7'nin UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	119
Şekil 5.39	Bileşik 7'nin IR spektrumu (KBr) .....	120
Şekil 5.40	Bileşik 7'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	121
Şekil 5.41	Bileşik 7'nin <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	122
Şekil 5.42	Bileşik 7'nin MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	123
Şekil 5.43	Bileşik 8'in moleküler modeli .....	125
Şekil 5.44	Bileşik 8'in UV spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	126
Şekil 5.45	Bileşik 8'in IR spektrumu (KBr) .....	127
Şekil 5.46	Bileşik 8'in <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	128
Şekil 5.47	Bileşik 8'in <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	129
Şekil 5.48	Bileşik 8'in MS spektrumu (CHCl <sub>3</sub> ).....	130



## **AÇIKLAMALAR LİSTESİ**

Antikonvulsant

Kas gevşetici

Hipnoz etkisi

Uyutucu etki



## ÖNSÖZ

Tez çalışma konumu belirleyen, çalışmamın uygulamasını yönlendiren, değerlendirilmesini sağlayan, her konuda bilgilendiren ve desteğini esirgemeyen Değerli Hocam Prof. Dr. Şeniz Kaban'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Sentezlenmiş olan bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için nükleer magnetik rezonans spektrumlarını çeken Erzurum Atatürk Üniversitesinden Yrd. Doç. Dr. Cavit Kazaz'a, kütle spektrumlarının alınmasında katkıda bulunan Sayın Tuncay Gezgin ve Şerif Cansever'e sonsuz teşekkürlerimi belirtmeyi bir borç bilirim.

Ayrıca, her zaman maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



## 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 bir şekilde bulunmakta olup, hem endüstrinin çeşitli alanlarında hem de tıpta kullanılmaktadırlar. Gerçekleştirilen literatür araştırmaları sonucunda, bu tür bileşiklerin biyolojik aktiviteye sahip olmaları nedeniyle biyokimyasal ve farmakolojik araştırmalarda büyük ilgi gördükleri anlaşılmıştır.

Bu nedenle, çalışma hem heterohalkalı bileşik sınıfına katkıda bulunmak hem de biyokimyasal ve farmakolojik araştırmalarda yararlı olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi amacıyla başlatılmıştır.

Yapılan çalışmada 1,3-dimetilbarbitürik asid ve 1,3-dietil-2-tiyobarbitürik asidin sırasıyla dört farklı heteroaromatik aldehid ile Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu sonucu yüksek bir verimle 5-hetarilmetilenbarbitürik asid türevleri sentezlenmiştir.

Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları ultraviyole, infrared, nükleer magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

**Anahtar kelimeler :** Biyolojik Aktivite, Knoevenagel Kondenzasyonu, Barbitürik Asid.

## **ABSTRACT**

Heterocyclic compounds and their derivatives constitute a branch of organic chemistry which develops quite rapidly and becomes more important day by day. Heterocyclic compounds containing one or more of the element atoms such as nitrogen, sulfur and oxygen, are commonly found in nature and used widely in various fields of industry and pharmaceuticals. As a result of the data obtained from the literature investigations, it has been discovered that these compounds draw great attention in biochemical and pharmaceutical researches due to their biological activities.

For this reason, this study was initiated both for contributing to the heterocyclic compound class and for synthesizing new compounds which may be useful in biochemical and pharmaceutical researches.

In the study, 5-hetarylmethylenebarbituric acid derivatives were synthesized as a result of Knoevenagel condensation reaction of four different heteroaromatic aldehydes with 1,3-dimethylbarbituric acid and 1,3-diethyl-2-thiobarbituric acid, respectively, in a good yield.

The structures of the synthesized compounds were clarified using ultraviolet, infrared, nuclear magnetic resonance and mass spectral data.

**Keywords :** Biological activity, Knoevenagel Condensation, Barbituric Acid.

## 1. GİRİŞ

Günümüzde yapılmakta olan kimyasal araştırmaların bir çoğu biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin ölçülmesi yönünde yoğunlaştırılmaktadır. 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 belirtilmektedir.

Hedeflenen 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, 5-hetarilmetilenbarbitürik asid türevleri elde edilmiştir.

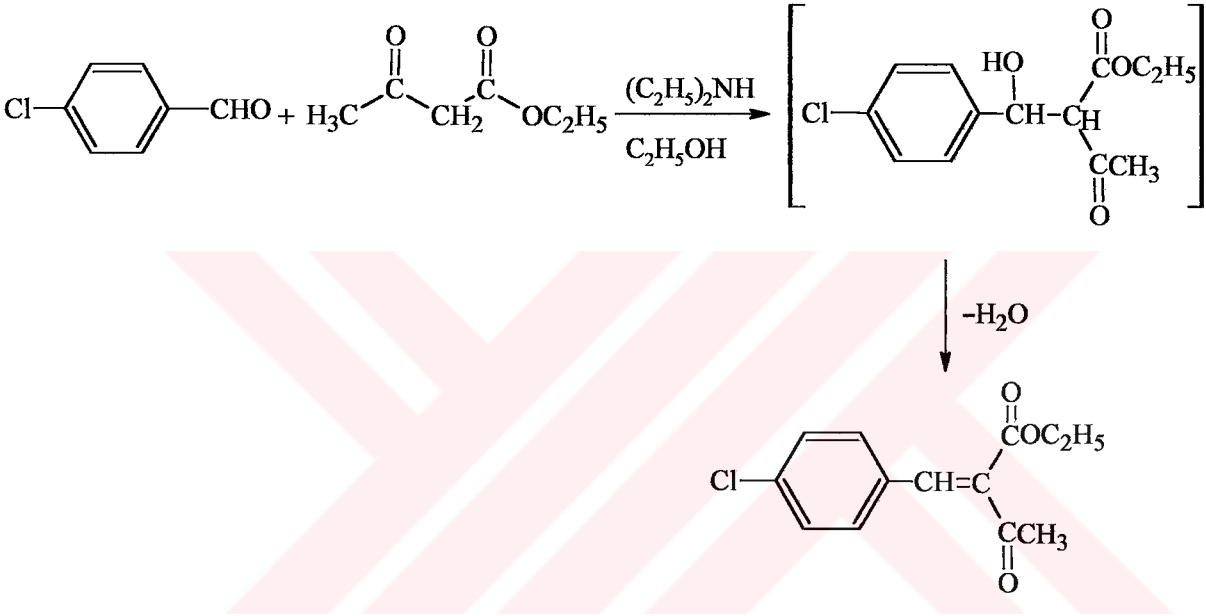
Ayrıca, tezin teorik kısmını oluşturan ilk iki bölümde Knoevenagel reaksiyonları hakkında ve barbitürik asid türevleri ile ilgili genel bilgiler verilmiştir.



## 2. KNOEVENAGEL REAKSİYONLARI

### 2.1 Genel Bilgi

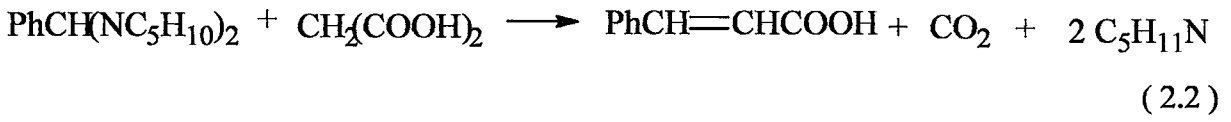
Aktif hidrojen bileşikleri, aldehidler ve ketonlarla kondenze olmaktadır. **Knoevenagel Kondenzasyonu** olarak bilinmekte olan bu aldol benzeri kondenzasyonlar, genellikle bir baz katalizörlüğünde gerçekleşmektedir. Örneğin ( Solomons, 1992 ) :



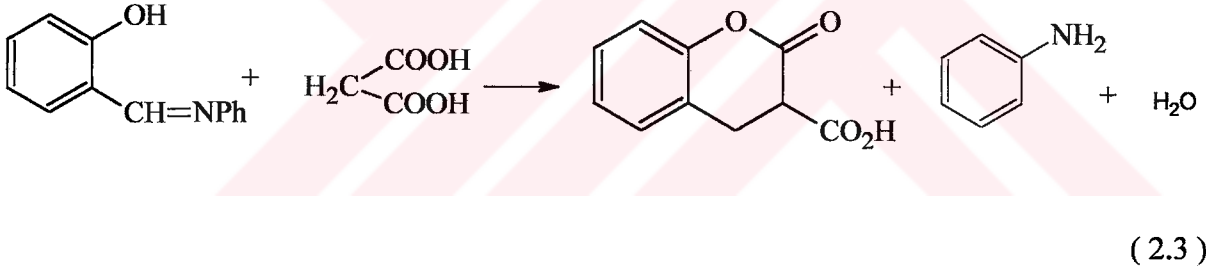
(2.1)

## 2.2 Tarihçe

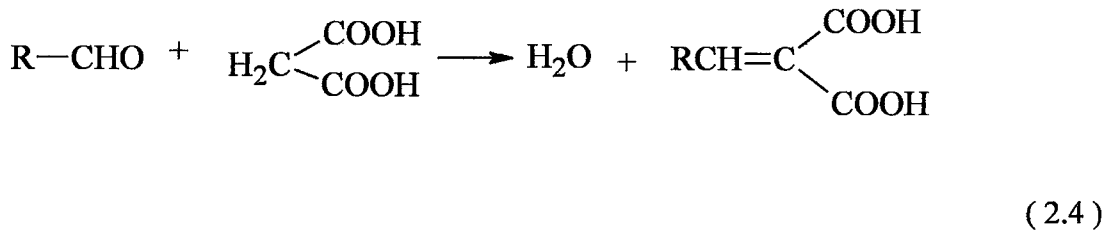
İlk defa Emil Knoevenagel\* tarafından 1896 ve 1898 yıllarında yapılan çalışmalarda, aldehid türevlerinin malonik asid ve türevleri ile verdiği reaksiyonlar incelenmiştir. Bu araştırma sırasında reaksiyonların nasıl yürüdüğü ve ne tür ürünlerin oluşabileceği bilinmediği için, Knoevenagel elde ettiği ürünlerden hareketle düşüncelerini açıklamış ve bazı görüşler ileriye sürmüştür. Örneğin, benzilidenbisamin ile malonik asidi reaksiyona sokarak CO<sub>2</sub> çıkışı sonucu tarçın asidini sentezlemiştir :



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

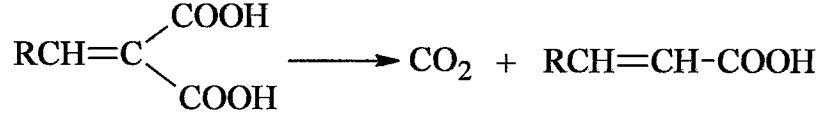


Yine bu makalede, reaksiyon ortamında çeşitli bazları kullanarak gerçekleştirdiği pek çok deneme sonucunda, malonik asid ile bir aldehidin kondenzasyon reaksiyonu vermek üzere birbirleriyle etkileştiğini ileri sürmüştür:



\* 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 asidleri de elde etmiştir:

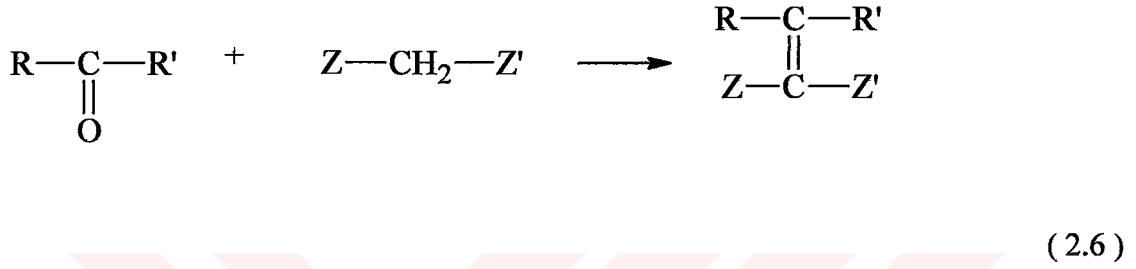


(2.5)

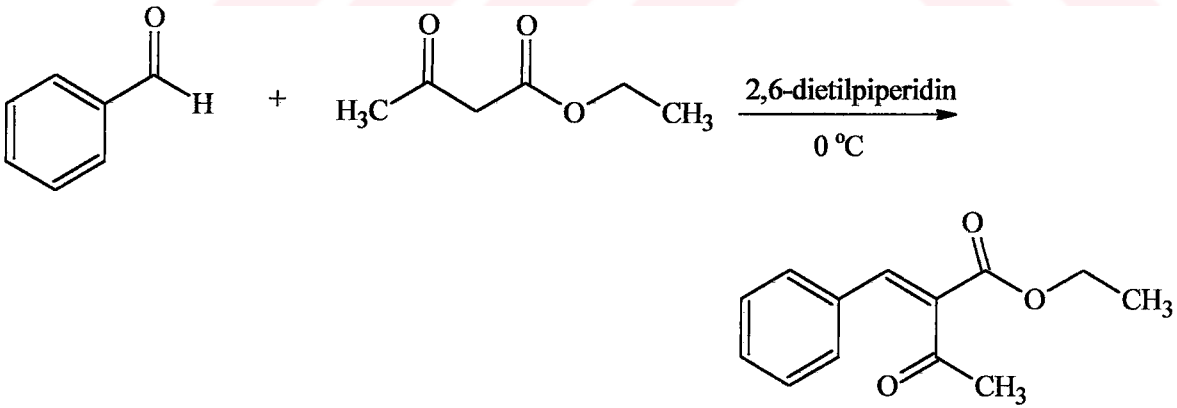
Daha sonraki yıllarda, çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan bir çok çalışma sonucunda da Knoevenagel'in ileri sürdüğü görüşlerin doğruluğu benimsenmiş ve bu tip reaksiyonlar "Knoevenagel Reaksiyonu" olarak adlandırılmıştır ( Knoevenagel, 1898; [1] ).

### 2.3 Knoevenagel Reaksiyonu

Genellikle  $\alpha$ -hidrojençermeyen aldehid 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 verilmektedir.  $Z$  ve  $Z'$  CHO, COR, COOH, COOR, CN, NO<sub>2</sub>, SOR, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>OR veya benzeri gruplar olabilmektedir. Bazı durumlarda, örneğin,  $Z = COOH$  olduğunda ürünün dekarboksilasyonu da meydana gelmektedir:



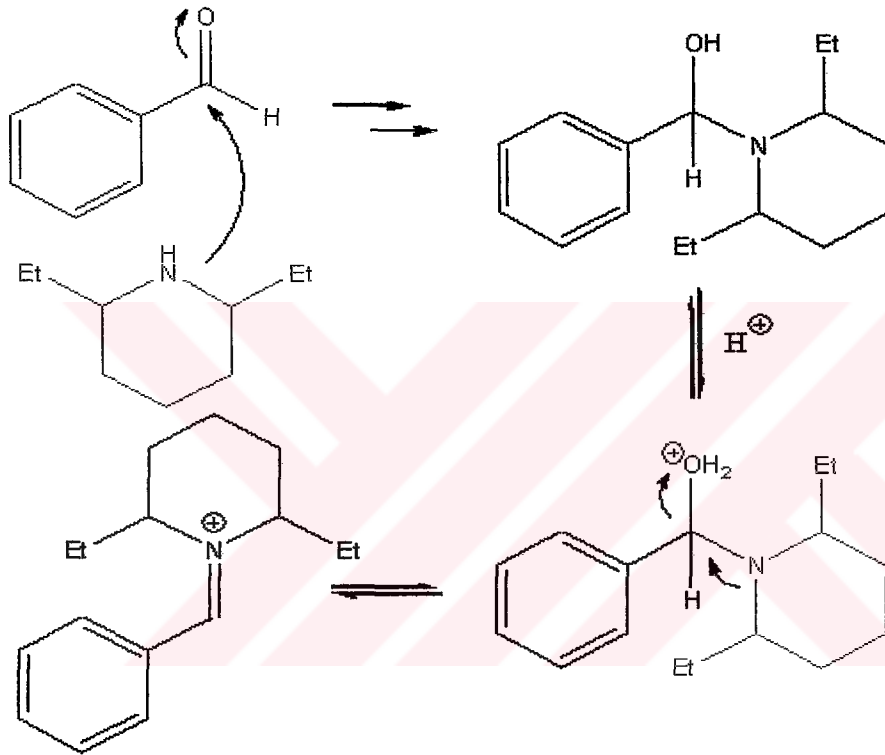
Knoevenagel reaksiyonu, aldol reaksiyonunun modifiye edilmiş bir şeklidir. Özellikle aromatik aldehid zincirlerinin uzamasında kullanılan bir reaksiyondur (March, 1985).  
Örneğin:



(2.7)

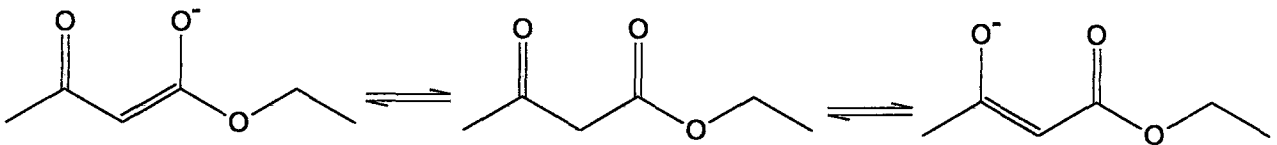
## 2.4 Mekanizma ve Örnekler

Reaksiyonun mekanizması karmaşıktır, fakat olabildiğince net açıklanabilmektedir. Bölüm 2.3'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 :



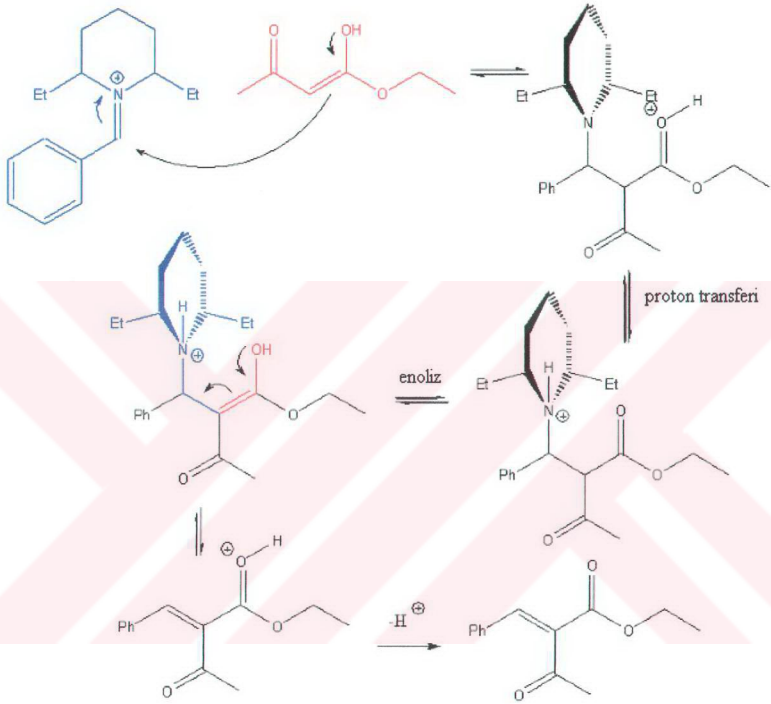
(2.8)

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



(2.9)

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



(2.10)

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

Bu tür reaksiyonlarda:

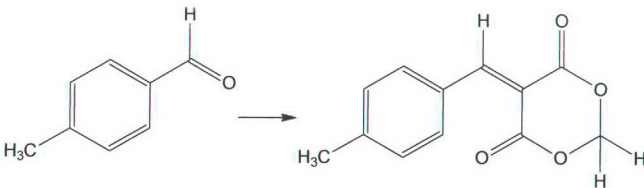
- Genellikle, baz olarak katalitik miktarda amin kullanılmaktadır.
- Ürünler ve oranlar, genellikle sterik faktörler tarafından yönlendirilmektedir.
- Ketonlar, aldehidlere göre daha yavaş reaksiyon vermektedir.
- Asid katalizörlerle LiBr, zeolit ve geçiş metali içeren bileşikler de kullanılmaktadır.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

Bu tip reaksiyonların bir çoğunda başlangıç maddelerini çözmek için genellikle organik bir çözücü kullanılmaktadır. Böylece her bir molekül çözücü içerisinde kolaylıkla hareket edebilmekte ve 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 anlaşılamamışsa da, katı bir kütlein 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.

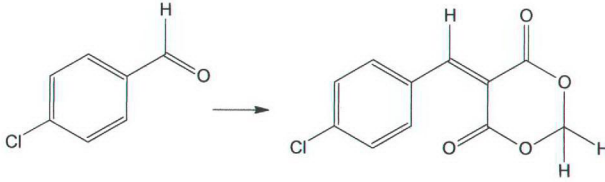
Bu nedenle, çözücüsüz reaksiyonların gerçekleşmesi için (örneğin, başlangıç maddelerinin tamamının katı olması ya da başlangıç maddelerinin birisinin katı olup, diğerinin içinde çözünememesi gibi durumlarda) özel karışımlar hazırlanmalıdır. Katı reaktifleri daha küçük parçalara ayırmak ve daha kolay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

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



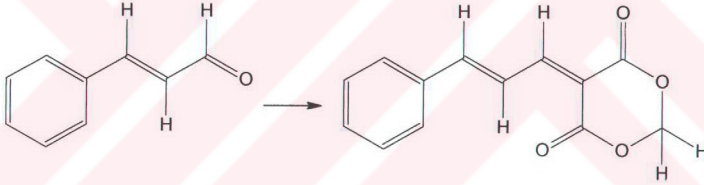
( 2.11 )

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

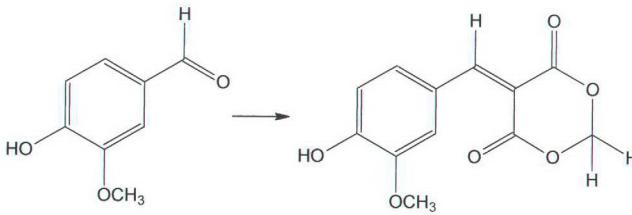


( 2.12 )

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



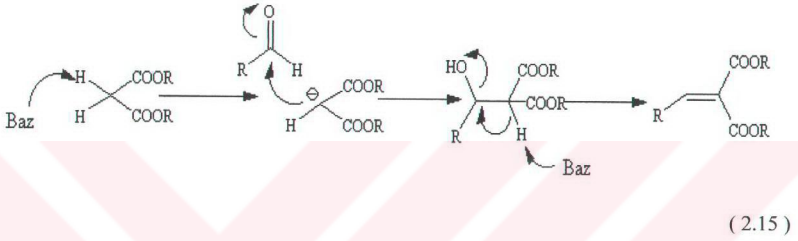
( 2.13 )



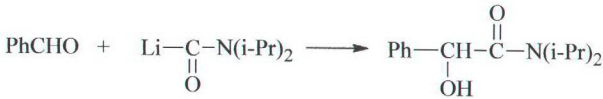
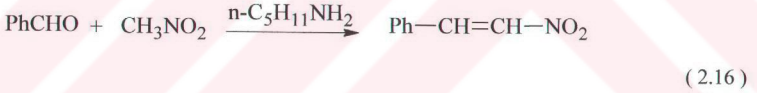
( 2.14 )



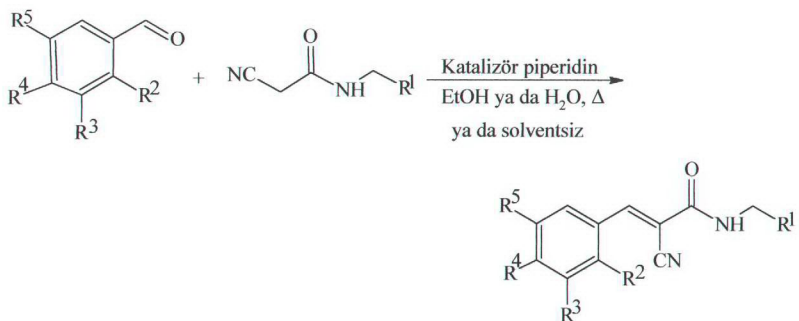
Yeterince kuvvetli bir baz kullanıldığında reaksiyon  $\text{CH}_3\text{Z}$  veya  $\text{RCH}_2\text{Z}$  gibi sadece tek bir Z içeren bileşiklerle de oluşabilmektedir.  $\text{CHCl}_3$ , 2-metilpiridinler, uç asetenler, siklopentadienler gibi diğer aktif hidrojenli bileşikler de kullanabilmektedir. Aslında, bir baz ile hidrojenin uzaklaştırılabildiği C-H bağına içeren bütün bileşikler, Knoevenagel reaksiyonunu verebilmektedirler :



Aşağıda bazı örnekler verilmektedir:

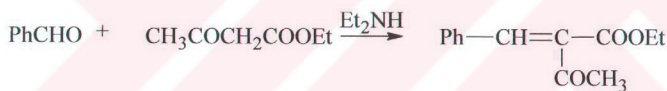


(2.17)

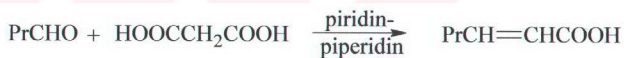


( 2.18 )

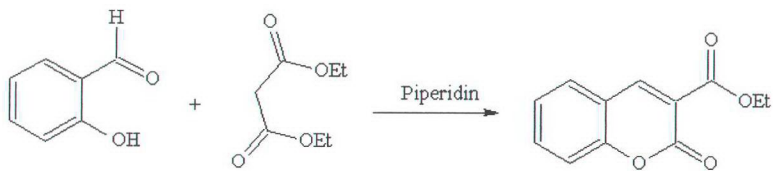
Yapısında tek bir Z içeren bileşiklerden farklı olarak, ZCH<sub>2</sub>Z' formundaki bir reaktan kullanıldığında ise; aldehydlerin ketonlardan daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmiştir :



( 2.19 )



( 2.20 )



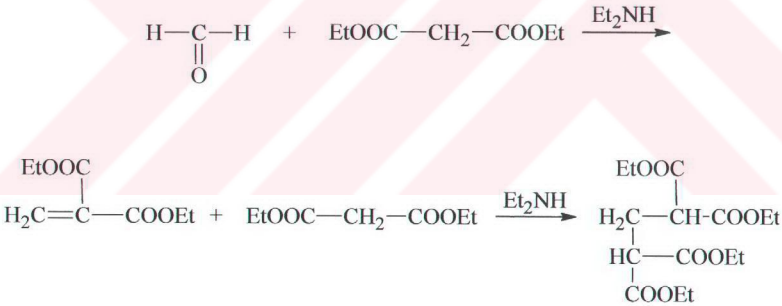
( 2.21 )

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

ZCH<sub>2</sub>Z' 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<sub>a</sub>= 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. Alkoksidler 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 :



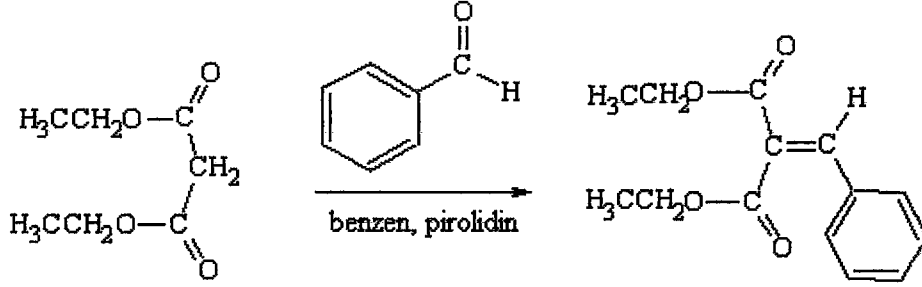
( 2.22 )

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

Şekil 2.1 Bazı karbonil bileşiklerine ait pKa değerleri

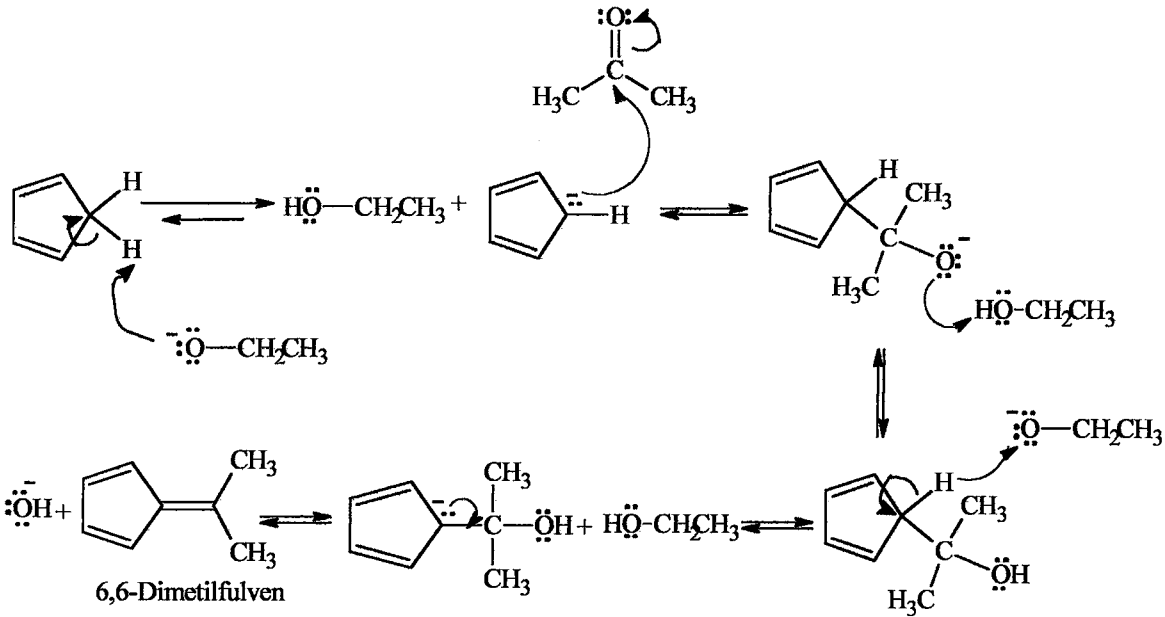
Asidik Bileşik	Konjuge Baz	pKa
		13.3
		11
		10.7
		8.9
		8.5
		5

Bazlar, çoğunlukla da aminler, Şekil 2.1'deki bileşiklerden ve benzeri moleküllerden önemli miktarda enolatları oluşturabilmektedirler. Örneğin; akseptör bir aldehid ile kondenzasyon gerçekleştirildiğinde  $\alpha,\beta$ -doymamış bir ester elde edilmektedir :



( 2.23 )

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 katılabilmektedir. Bunun sonucu olarak, “fulvenler” olarak bilinen oldukça güzel renkli bileşikler sentezlenmektedir ( March, 1985; Jones, 1997; [2-5] ):

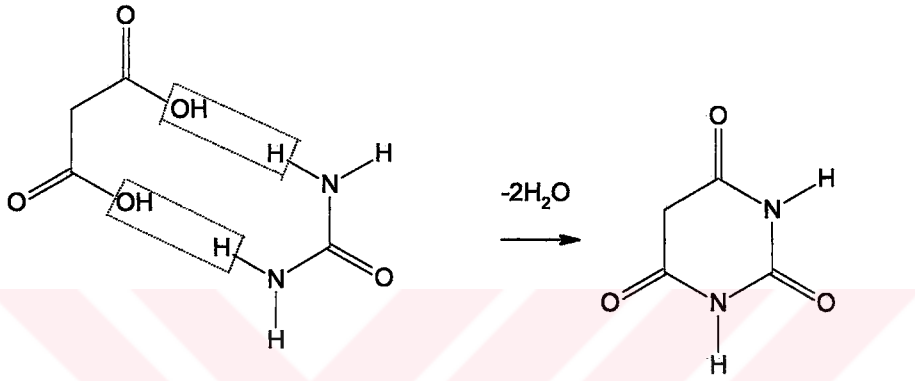


( 2.24 )

### 3. BARBİTÜRİK ASİD

#### 3.1 Genel Bilgi

Karbonil bileşiklerinin hidrokspirimidin türevleri ile kondenzasyon reaksiyonları organik kimyanın son yıllarda önemli bir alanını oluşturmaktadır. Hidrokspirimidin yapısında olan barbitürük asid, malonik asid ile ürenin reaksiyonu sonucu sentezlenmektedir ( [6] ):



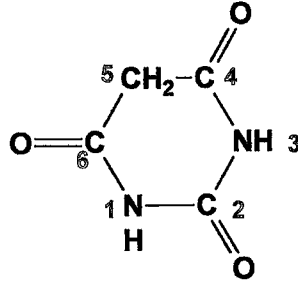
( 3.1 )

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 ).

#### 3.2 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

Malonilüre

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

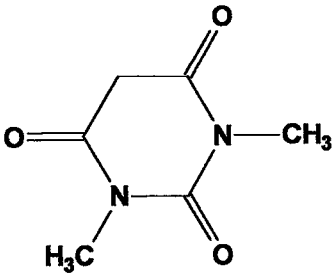
Trioksoheksahidropirimidin

6-Hidroksiurasil

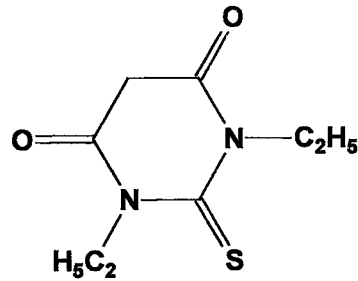
2,4,6-Pirimidintriol

2,4,6-Trihidroksipirimidin

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



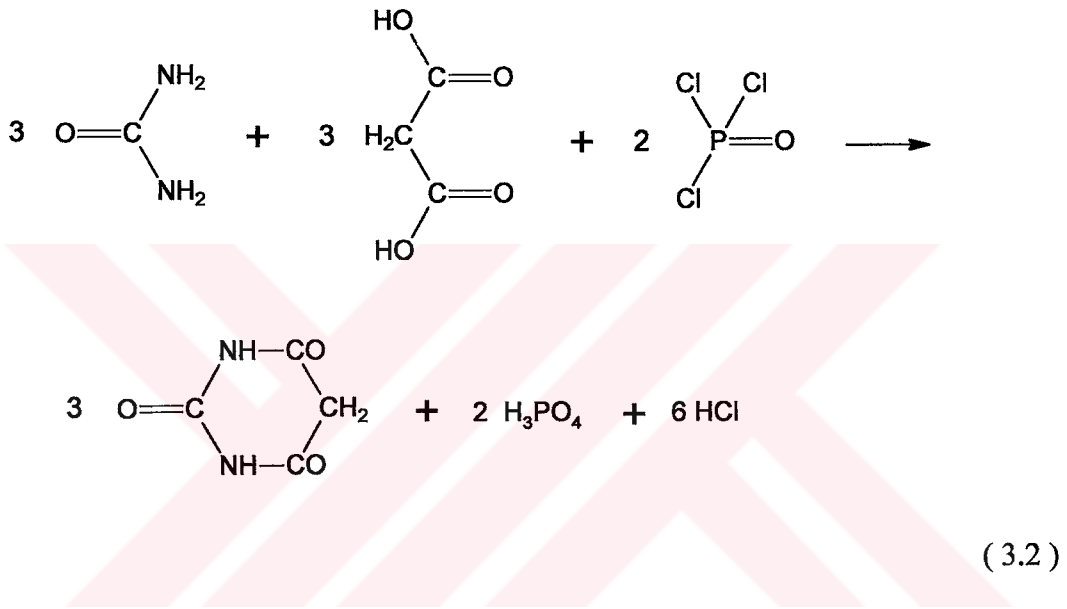
1,3-Dimetilpirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)trion



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

### 3.3 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 ( [6; 7] ):

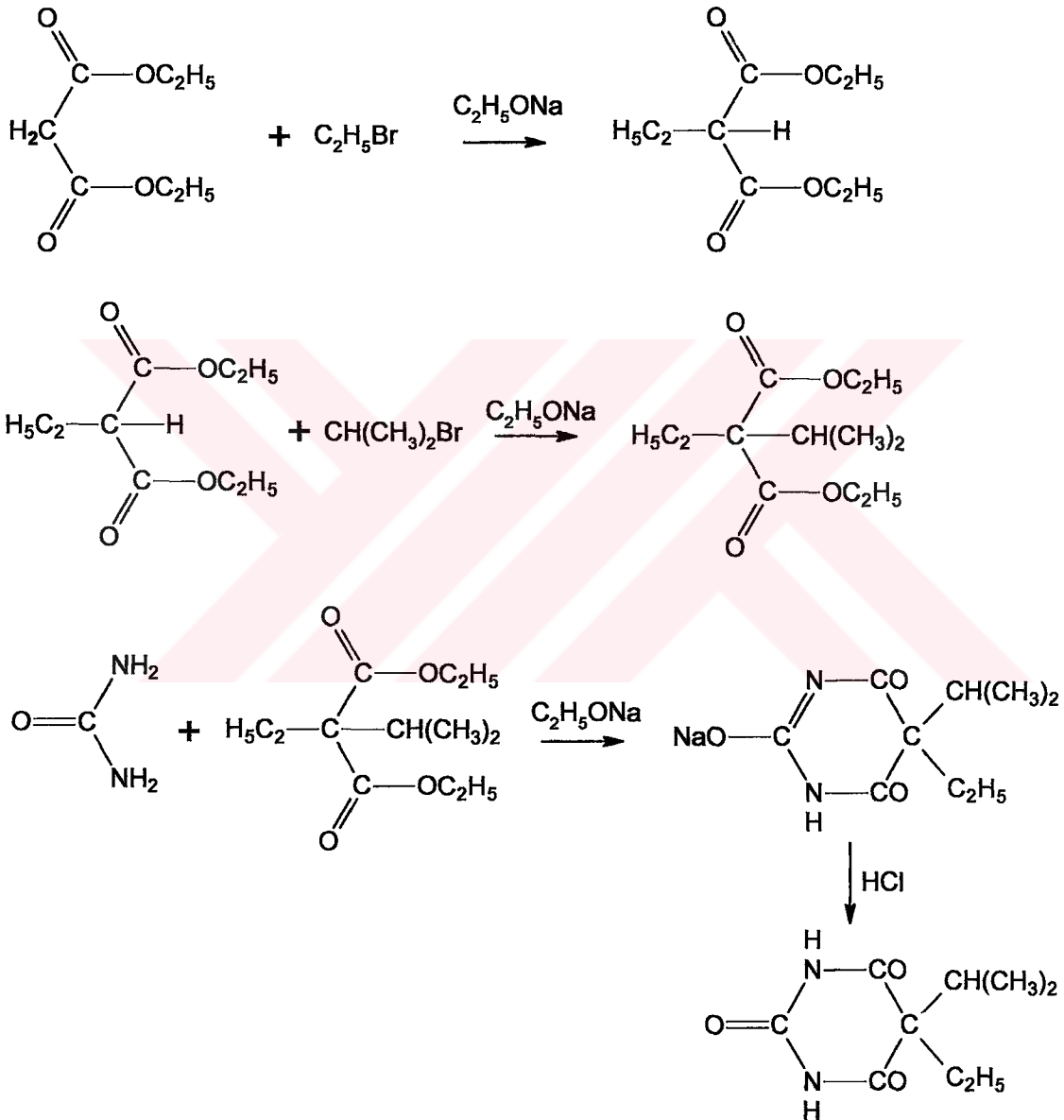


Barbitürik asidin adını nasıl aldığına dair birçok hikaye bulunmaktadır. En çok kabul gören hikayeye göre, von Baeyer ve çalışma arkadaşları buluşlarını kutlamak için bir meyhaneye giderler. Aynı gün kasabanın topçular birliği de “Saint Barbara Günü”nü kutlamaktadır. Aynı meyhanede bulunan topçular birliğinden bir asker, bu yeni madde için “Barbara” ve “urea” kelimelerinin birleştirilmesiyle oluşan “barbitürik asid” adını önerir ve böylece kabul edilerek günümüze kadar gelir ( [7] ).

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. Alkilenmiş malonatlar, genelde dietil esterin alkil halojenürler ile reaksiyonundan oluşmaktadır. Fakat, çoğu durumda, esterin alkilendirilmesi 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 ([6]):



(3.3)

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 tiyöürenin substitue malonik asid esterleri ile kondenzasyonu sonucu, 2 numaralı karbon atomuna bağlı oksijen yerine kükürt atomunun bulunduğu tiyobarbitürük asidler elde edilmektedir. Tiyobarbitürük asid ilk kez 1887 senesinde A. Michael tarafından sentezlenmiştir. İlk disubstitue türevi olan 5,5-dietil-2-tiyobarbitürük asid ise 1904 senesinde E. Fischer tarafından sentezlenmiştir ( [6] ).

### 3.4 Özellikleri

#### 3.4.1 Fiziksel Özellikleri

Barbitürük asid, sudaki pK 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 değeri 9.45 olan zayıf bir asidken, barbitürük asid ( $K_a=1051 \times 10^{-7}$ ) asetik asidden de kuvvetlidir ve anyonu rezonans kararlılığına sahiptir (Elderfield, 1950; Solomons, 1992).

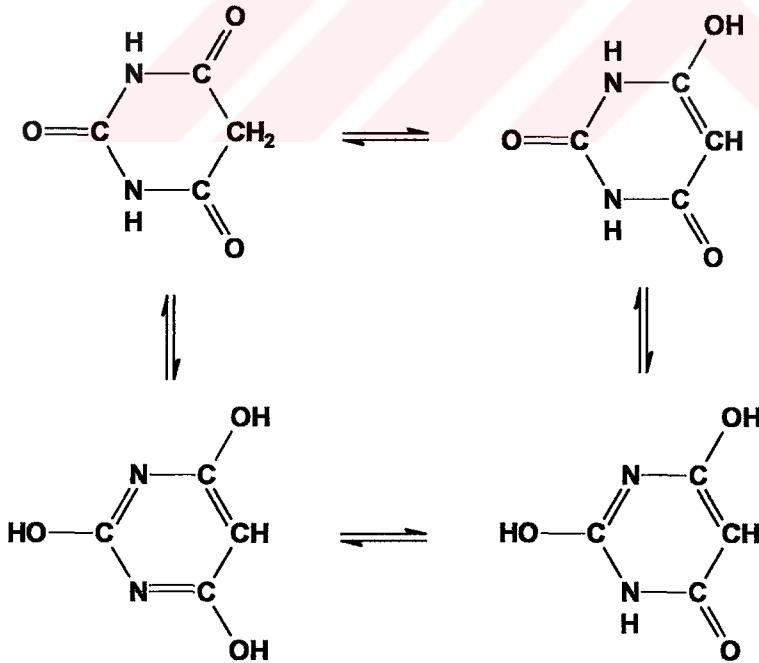
Barbitürük asidin yüksek aktivitesi, tautomerik triketoheksahidropirimidin yapısının 5-konumundaki metilen gruplarında bulunan hidrojenler ile ilişkilidir. 5,5-Dietilbarbitürük asid ( $K_a=0.37 \times 10^{-7}$ ) güçlü bir asid olmasına rağmen, 5-etilbarbitürük asidden daha zayıftır (Elderfield, 1950).

Barbitürük 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<sup>+</sup>), 85 ve 43 m/z'de gözlenmektedir. <sup>1</sup>H NMR spektrumunda 2.5'te bir singlet (-CH<sub>2</sub>) ve 3.45'te ise yine bir singlet (-NH) görülmektedir ( Pouchert ve Behnke, 1993; [8] ).

### 3.4.2 Taotomerlik ( Keto-Enol Tatomerliği )

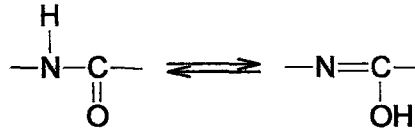
Barbitürük asid, birbiriyle dinamik bir denge halinde olan dört farklı konfigürasyonda bulunabilmektedir. Keto yapısında 2, 4 ve 6 numaralı karbon atomları karbonil bağının bir parçasıdır. Enol yapısında ise bu karbon atomları, aktif hidrojenlerin komşu bağlardan göçünden dolayı hidroksil grupları ile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

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 taotomerik izomerler ayrı ayrı izole edilememişlerse de, Wood ve Anderson yaptıkları fizikokimyasal ölçümler ve UV analizleri sonucunda barbitürük asidin başlıca mono-enol yapısında olduğunu ispatlamışlardır ( [6] ).



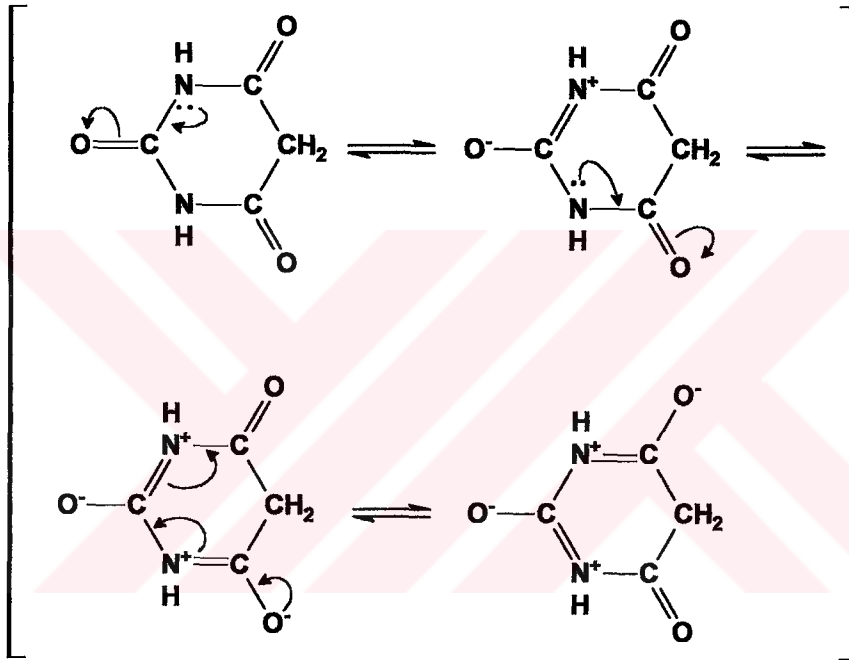
( 3.4 )

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



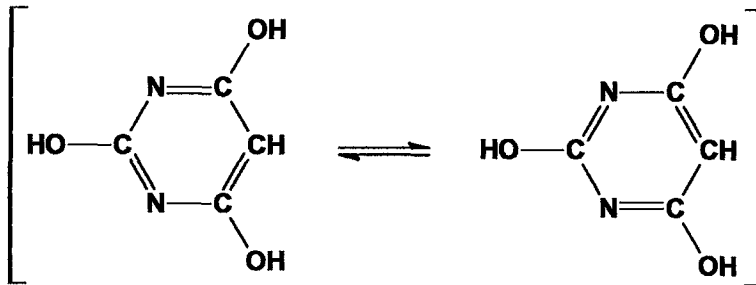
### 3.4.3 Rezonans Yapısı

Keto yapısı için ([6]):



(3.5)

Enol yapısı için ([6]):



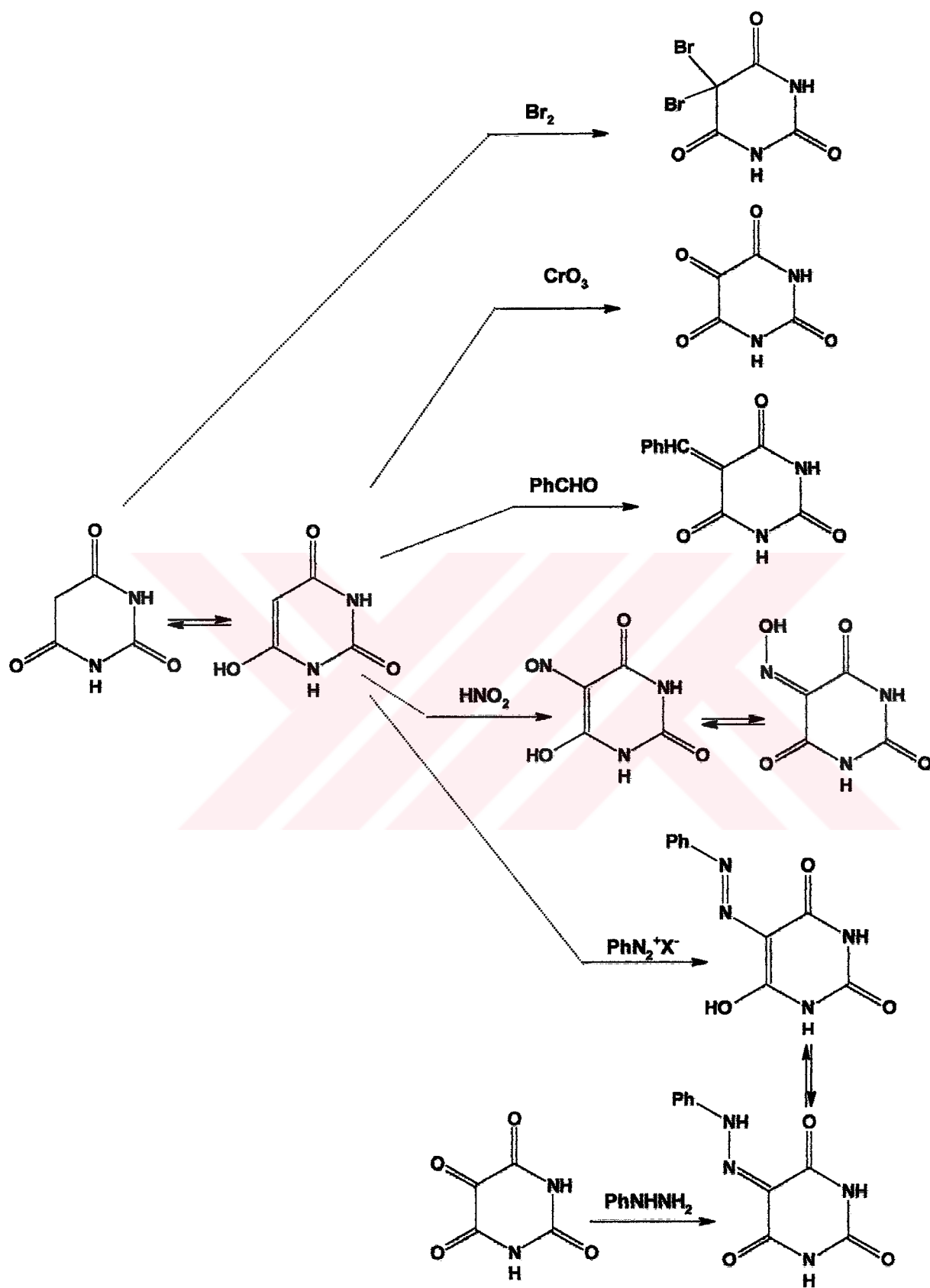
(3.6)

### 3.5 Reaksiyonları

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

Barbitürük asid, 2-tiyobarbitürük asid ve bunların N-substitue türevleri, formaldehid ve birçok aldehidle kolayca kondanse olmalarına rağmen, ketonlarla kondenzasyon reaksiyonlarını gerçekleştirememektedirler. Özellikle  $\alpha,\beta$ -doymamış aromatik aldehidler, bu reaksiyonu en iyi şekilde vermektedirler. Akabori, 1,3-dimetilbarbitürük asidi, aromatik aldehidlerle oluşturduğu ürünlerin karakteristik kristal yapısına sahip olmaları nedeniyle aldehid belirteci olarak önermiştir.

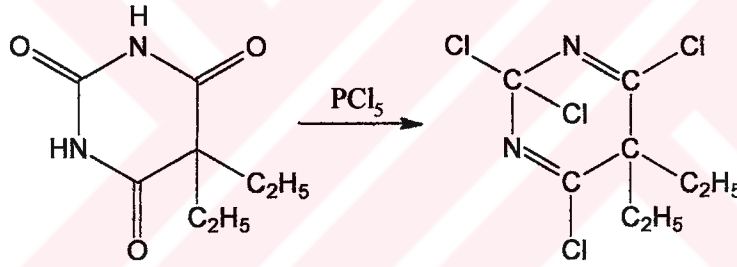
Pirimidin türevi olan barbitürük asidlerin yaygın olarak rastlanılan reaksiyonları aşağıdaki şemada toplu bir bilgi olması amacıyla gösterilmiş olup; ayrıca ayrıntılı olarak örneklerle de açıklanmaktadır ( Elderfield, 1950 ):



(3.7)

### 3.5.1 Halojenlendirme

Barbitürük asidin halojenlendirilmesi, 5 konumundaki hidrojenin doğrudan doğruya yer değiştirmesi ile gerçekleşmektedir. Halojenlendirmeye devam edilecek olursa, Graham, Macbeth ve Orr'un spektroskopik verilerle kanıtladıkları barbitürük asidin tautomerik bir yapısı olan triketoheksahidropirimidinin 4-hidroksi grubundan bir protonun eliminasyonu ile 5,5-dihalojenobarbitürük 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-halojenobarbitürük asitleri oluşturmaktadırlar. Barbitürük 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 ):



( 3.8 )

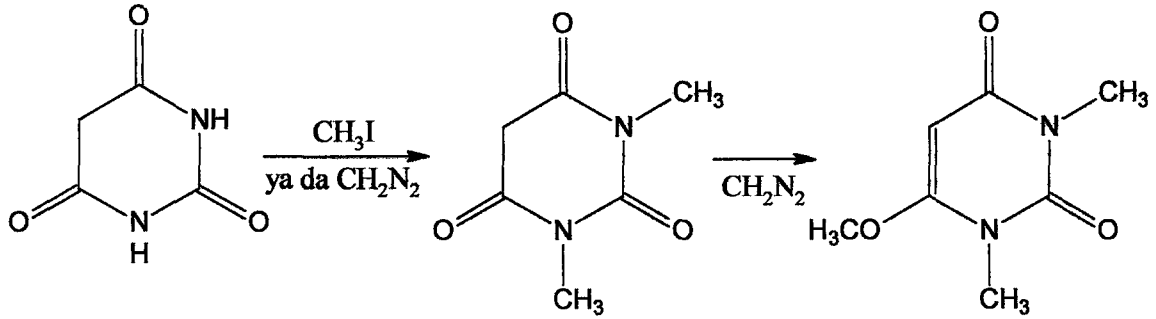
### 3.5.2 Açillendirme, Alkillendirme ve Dealkillendirme

Barbitürük asid, benzoik anhidrid ile 175°C'de 5 saat ısıtılacak olursa 5-benzoilbarbitürük asid elde edilmektedir. Bu reaksiyon, N-alkilbarbitürük asitler ile de benzer sonuçlar vermektedir. Ayrıca ürenin, malonik asid ile asetik anhidridli ortamda kondenzasyonu sonucu 5-asetilbarbitürük asid meydana gelmektedir.





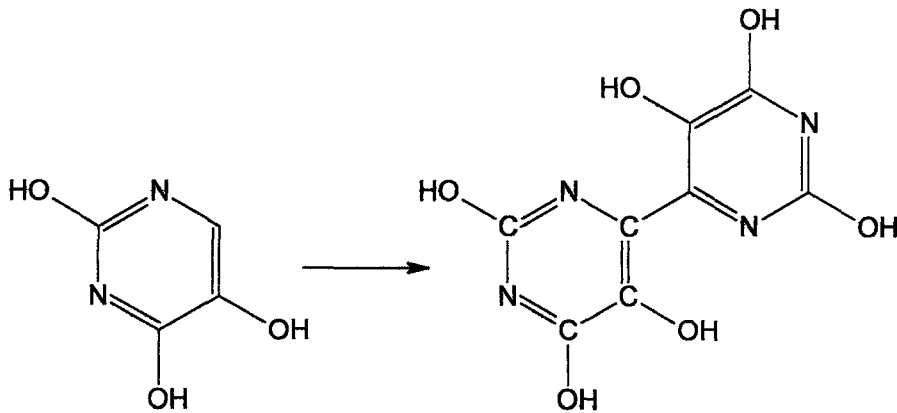
Barbitürük asidin di- ve trimetillendirilmesi kolayca gerçekleşmekte ve sonuçta biri oksijende, diğer ikisi azotlarda olmak üzere trimetil türevleri elde edilmektedir (Beyer,1963; Palmer, 1967):



( 3.11 )

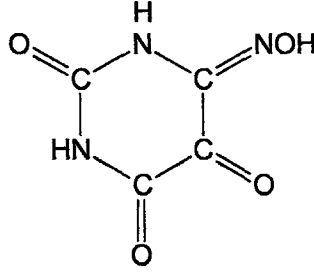
### 3.5.3 Yükseltgeme

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 ):



( 3.12 )

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



### 3.5.4 Kenetlenme

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

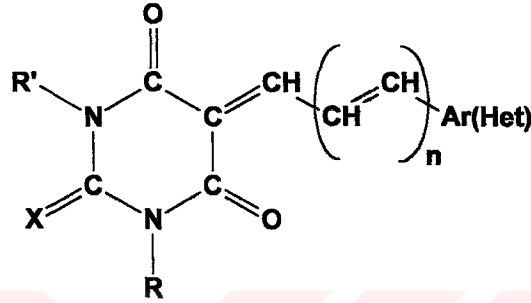
### 3.5.5 Karbonil Bileşikleri ile Reaksiyonları

Karbonil grubunun hidroksipirimidin ile reaksiyonunda iki çeşit kondenzasyon olanağı bulunmaktadır. Birinci durumda, her iki bileşenin de 1:1 oranında reaksiyona girmesiyle 5-hidroksialkil (ya da aralkil) hidroksipirimidin türevleri oluşmakta ve bu da molekül içi dehidrasyon sonucunda aktive edilmiş bir C=C bağımlı içeren 5-iliden bileşiğini oluşturmaktadır. İkinci durumda ise pirimidin ve karbonil bileşiğinin 2:1 oranında reaksiyona girmesiyle 5,5'-ilidenbishidroksipirimidin meydana gelmektedir. Bu reaksiyonların bir çoğunda 5,5'-ilidenbishidroksipirimidinler, poliçiklik yapıları oluşturmak üzere intramoleküler çiklizasyona uğramaktadırlar.

Hidroksipirimidinlerin 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 ).

### 3.5.5.1 Barbitürük Asidlerin 5-iliden Türevleri

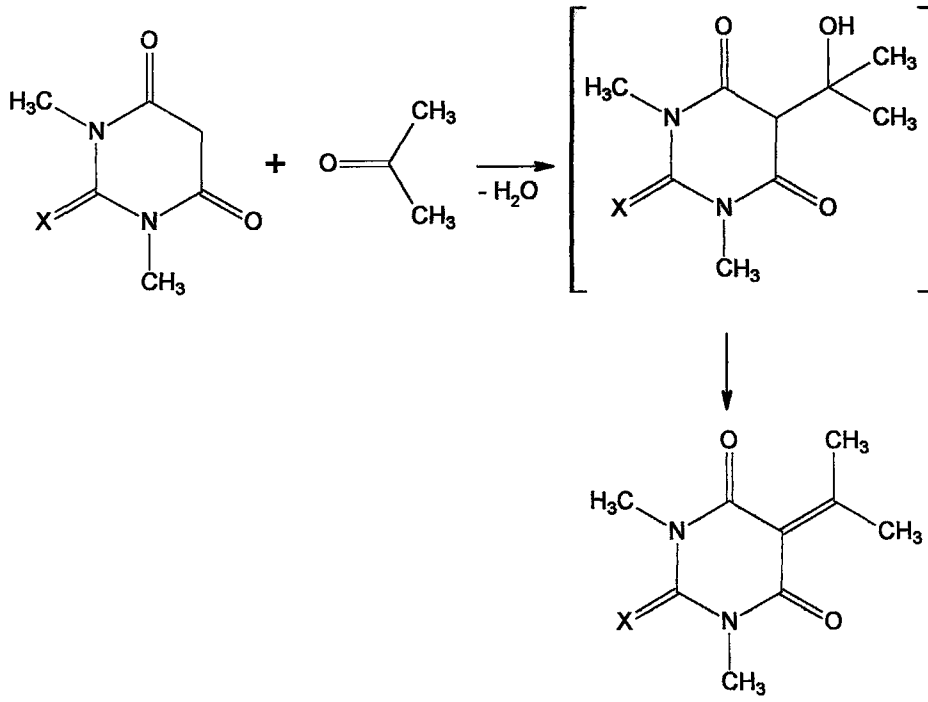
Azot atomlarında substituent içeren ya da içermeyen barbitürük asidler ile 2-tiyo- ve 2-seleno-analogları vermiş oldukları reaksiyonların bazılarında pirimidin karakterini bir C nükleofili olarak kullanmaktadırlar. Örneğin, aromatik ya da heteroaromatik aldehidler gibi karbonil bileşikleriyle olan reaksiyonlarından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



Çoğu durumda kullanılan çözücünün karakteri, reaksiyonun gerçekleşmesini ve ilerleyişini etkilememektedir. 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 edilebilmektedir. Ayrıca reaksiyon, hiç çözücü kullanılmadan, mikrodalga ışın altında, KSF varlığında da gerçekleşmektedir.

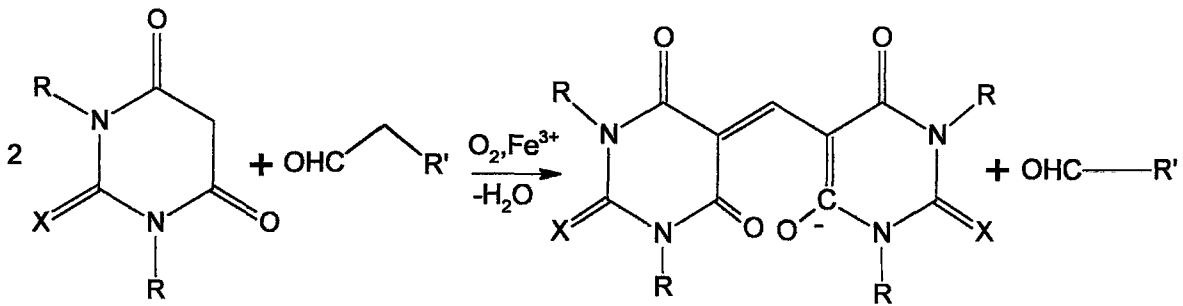
Kondenzasyon reaksiyonunun susuz  $ZnCl_2$  gibi bazı Lewis asidleriyle de kolaylaştırıldığı belirtilmektedir. Barbitürük asidin birçok benzaldehid türevi ile kondenzasyon reaksiyonu trimetilklorosilan varlığında, DMF’de gerçekleştirilmiştir.

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



( 3.13 )

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



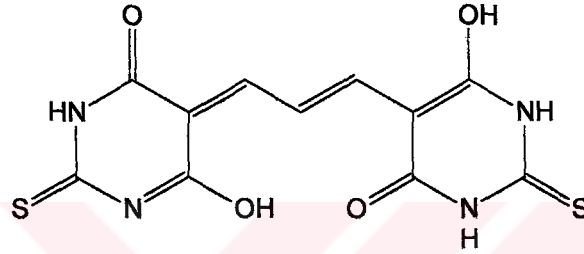
X = O, S

R = H, Alkil ; R' = Alkil

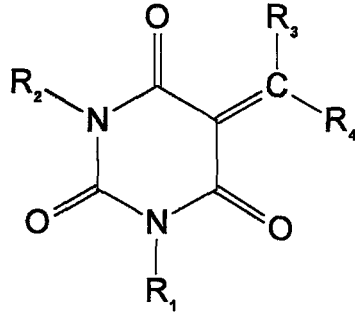
( 3.14 )

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

Malonik aldehid de,  $\alpha,\beta$ -doymamış aldehidlerde olduğu gibi, 2-tiyobarbitürük asidle reaksiyona girerek aşağıdaki bileşiği oluşturmaktadır. Bu bileşiğin oluşumundan yararlanılarak, başlıca biyolojikel olmak üzere çeşitli ortamlardaki malonik aldehid miktarının kalitatif ve kantitatif tayini yapılabilmektedir:



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



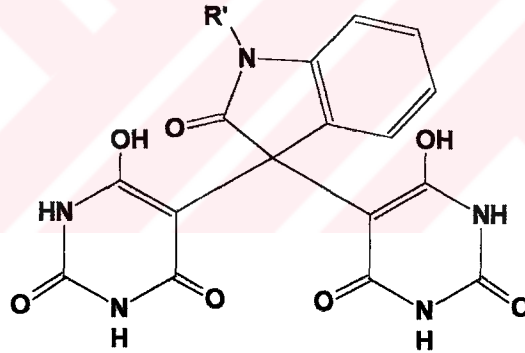
$R_1, R_2 = H, \text{ Alkil}$

$R_3 = CH_3, R_4 = CH_3, CH_2CH_3$

### 3.5.5.2 5,5'-İlidenbisbarbitürik Asid Türevleri

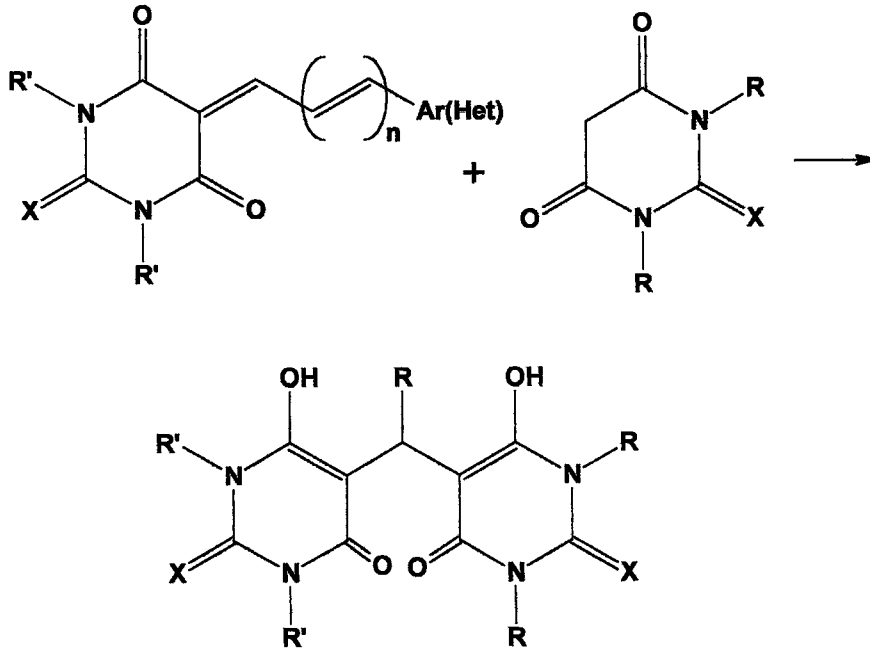
5,5'-ilidenbisbarbitürik asidlerin oluşumu; aldehid ile pirimidin türevinin 1:2 oranındaki reaksiyonu sonucu gerçekleşmektedir. Örneğin barbitürik ve 2-tiyobarbitürik asidin piridinli ortamda benzaldehid ile verdiği reaksiyondan 5,5'-benzilidenbis[(2-tiyo)-barbitürik] asidlerin tuzu oluşmakta, 2-tiyobarbitürik 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 ):

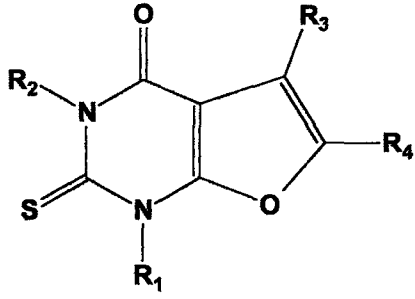
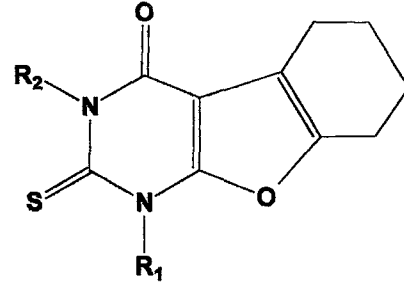


5,5'-İlidenbarbitürik asitlerin oluşum kinetiğinin bugüne kadar araştırılmamış olduğu açıklanmakla beraber reaksiyon mekanizmasının 5-arilmetilenbarbitürik asitdeki C=C bağına bir barbitürik asit anyonunun katılmasıyla meydana geldiği ileri sürülmektedir (Moskvin vd., 2002).

### 3.5.5.3 İntramoleküler Halkalanma

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

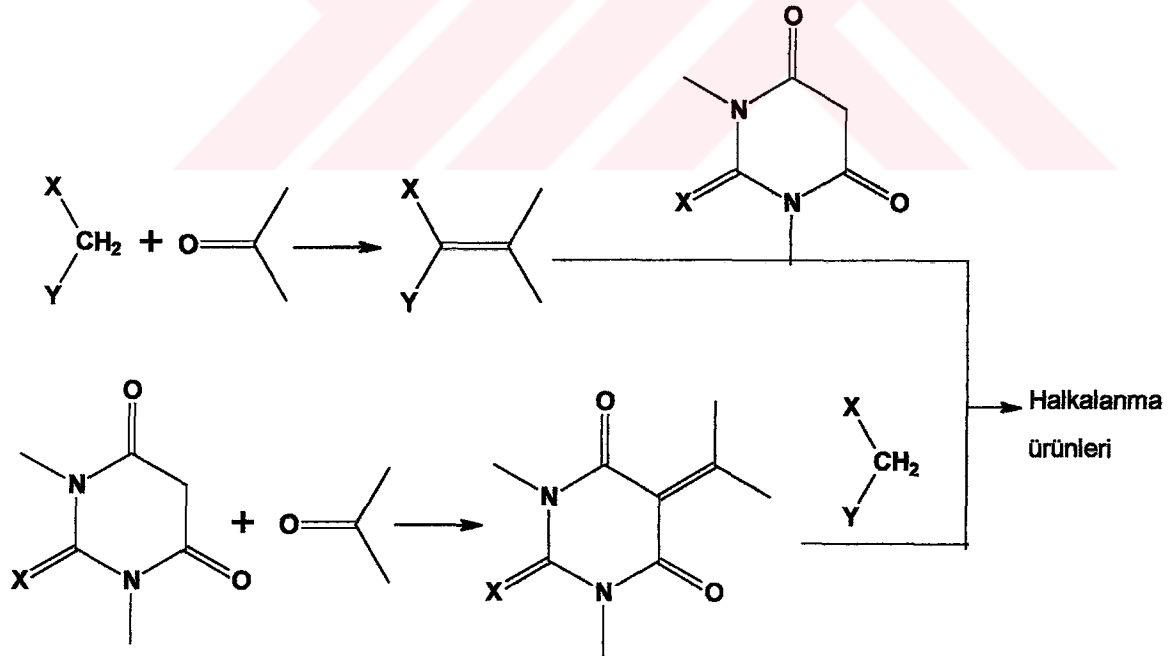
Alifatik halo karbonil bileşiklerinin barbitürik asidin 5-konumundaki karbon atomunu alkilasyona uğrattığı ve bunların karbonil grubunun da, pirimidin halkasının 6-konumundaki karboniliyle bir eter bağı oluşturduğu belirtilmektedir. Örneğin, 1,3-diaril-2-tiyobarbitürik asidin; kloroaseton ile 1,3-diaril-6-metil-4-okso-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidrofuro [2,3-*d*]pirimidinleri ( $R_3=H$ ,  $R_4=Me$ ), 2-bromoçikloheksanon ile de tetrahidrobenzofuro [2,3-*d*]pirimidinleri meydana getirdiği açıklanmaktadır (Moskvin vd., 2002):

tetrahidrofuro[2,3-*d*]pirimidintetrahidrobenzofuro[2,3-*d*]pirimidin

### 3.5.5.4 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 ):

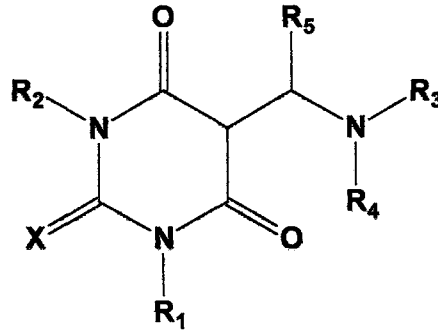


(3.16)

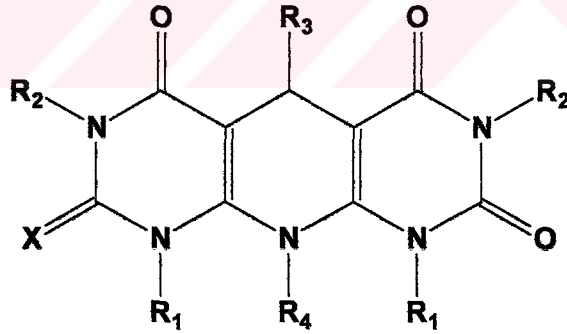


### N-Nükleofilleri ile Kondenzasyon:

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

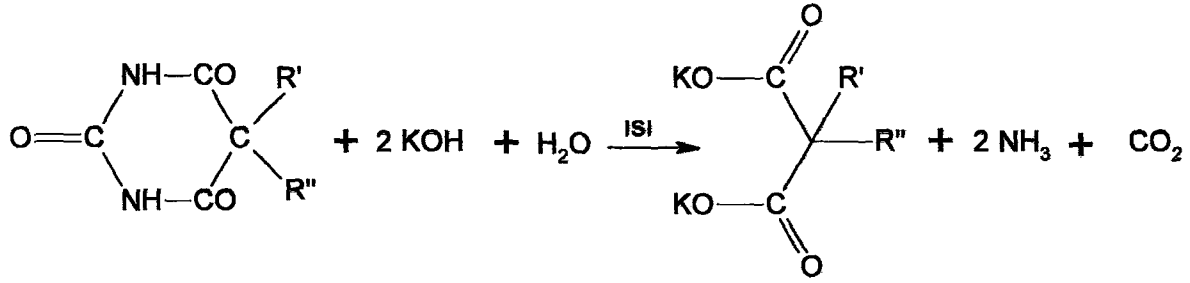


N-Nükleofiller iki pirimidin sisteminin bir piridin halkasında birleşmesini sağlayan kısımlar olarak davranmaktadırlar. Örneğin barbitürik asitler aromatik aldehydler ve amonyak ya da substitue anilinler ile reaksiyona girerek pirido[2,3-*d*:6,5-*d'*]dipirimidin bileşiklerini oluşturmaktadırlar ( Moskvin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



### 3.5.6 Hidroliz ve Dehidrasyon

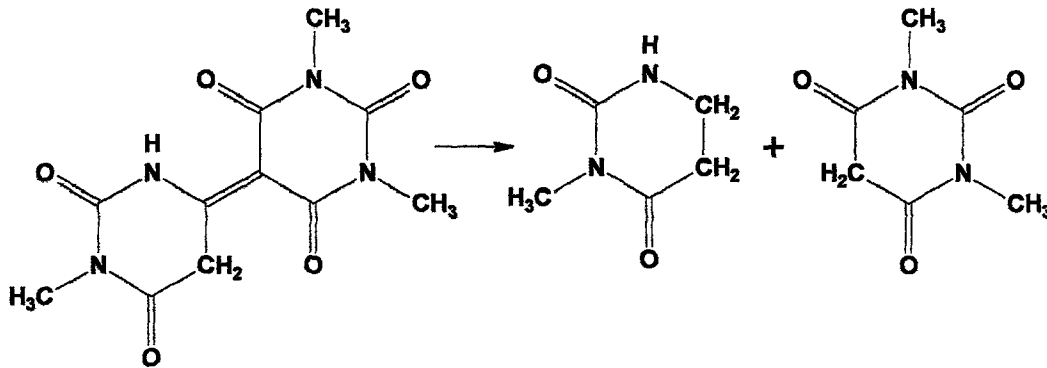
Barbitürük asid, ısı altında bir bazla reaksiyona sokulduğunda NH- ile CO- grupları arasındaki bağlar bazik hidroliz ile kolayca kırılmakta ve amonyak, karbon dioksit ile alkali malonat meydana gelmektedir. Eğer reaksiyon uygun şekilde kontrol altında gerçekleştirilirse, mikrokristaller halinde substitue malonik asid amidleri ya da dialkilasetilüre bileşikleri oluşmaktadır ([6]):



R', R'' = alkil, aril

(3.17)

Bunun dışında, barbitürük asidler ısıtıldıkları zaman, iki molekül barbitürük asidden 1 mol su çıkışı ile bibarbitürük asidleri meydana getirmektedirler. Hotchkiss ve Johnson bibarbitürük asid molekülündeki bu bağlanmanın, barbitürük asidlerden birinin C-4, diğerinin C-5 atomunda gerçekleştiğini vurgulamışlardır. Bu araştırmacılar bibarbitürük asid molekülünü metillendirmiş ve oluşan trimetilbibarbitürük asidin hidrojenlendirilmesi sonucu 1-metil-4,5-dihidroksiurasil ve 1,3-dimetilbarbitürük asid karışımlarının oluştuğunu belirtmişlerdir (Elderfield, 1950):



(3.18)

### 3.6 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.

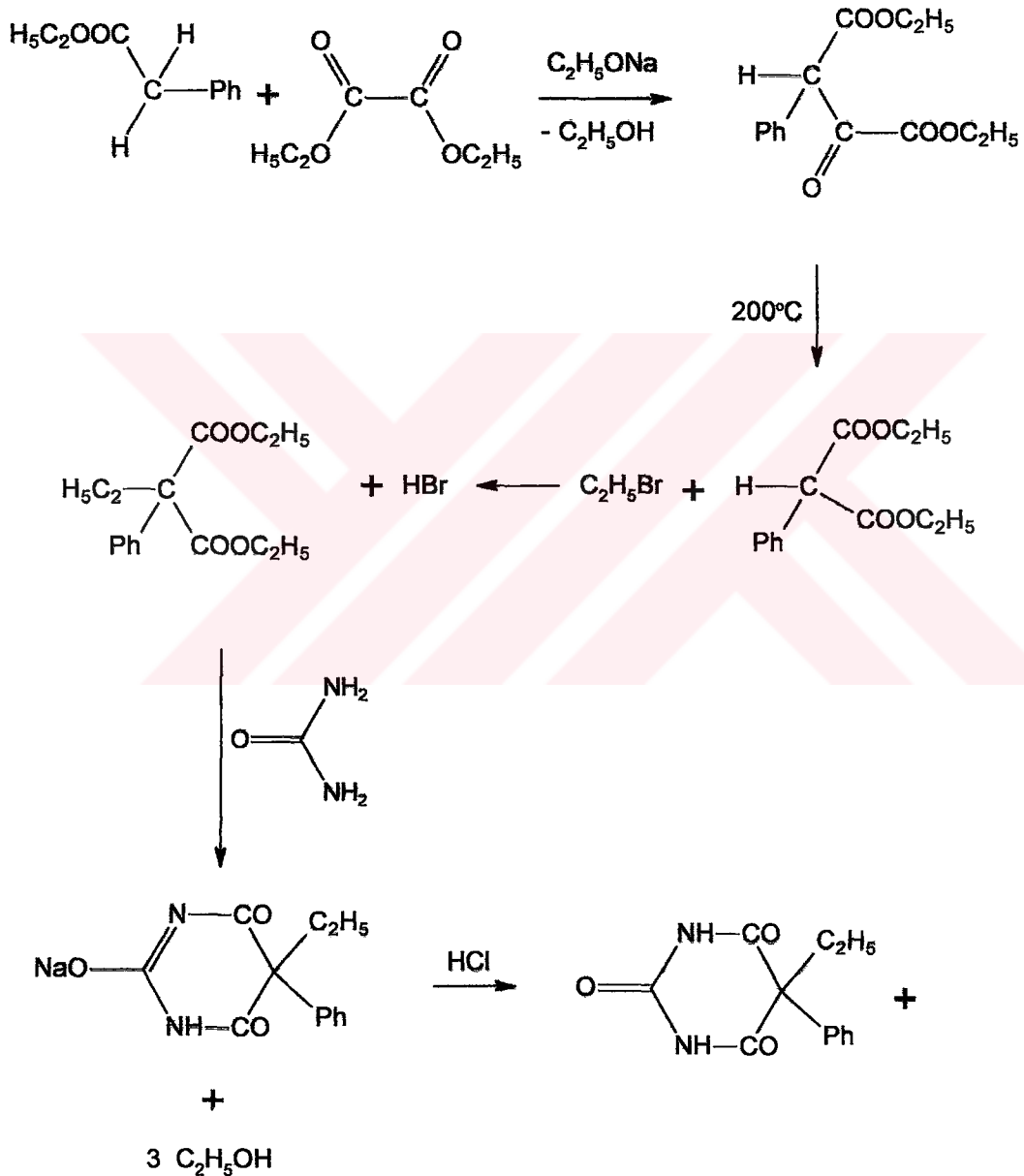
Uzun süreli etkiyen ilaçlar (8-16 saat), peptik ülserleri, yüksek kan basıncını kontrol etmede ve epilepsi tedavisinde anti-konvulsant olarak kullanılmaktadırlar. Örneğin, Veronal (barbital), Luminal (pennobarbital), Mebaral (mephobarbital) ve Gemonil (methabarbital). Kısa-orta süreli etkiyen ilaçlar (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] ).

#### 3.6.1 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 dünyasına "Veronal" ticari ismiyle tanıtılmıştır. Halâ günümüzde kullanılan en iyi ağrı kesici ilaçlardandır ve çoğunlukla sodyum tuzu halinde kullanılmaktadır. Bu tarihten sonra tıbbi açıdan aktif birçok barbitürik asid türevi sentezlenmiştir ( [6]; [7] ).

### 3.6.2 Luminal

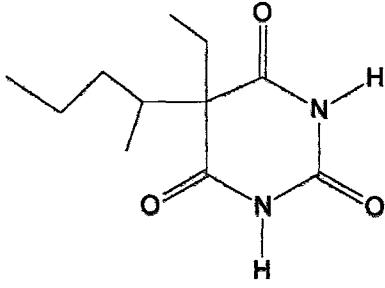
5-Feniletılbarbitürık asıd, 1911 yılda I.G.Farben labaratuvarlarında sentezlenmiş ve bundan 1 sene sonra Geıssler ve Hauptmann tarafından yayınlanmıştır. Antikonvulsant özelliği olan ve Luminal ticari adıyla bilinmekte olan bu bileşimin sentezi aşağıda gösterilmektedir ( [6] ):



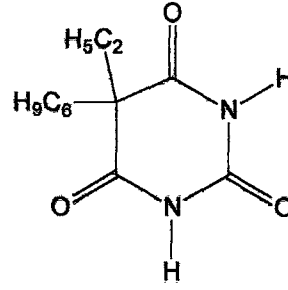
(3.19)

### 3.6.3 Diğer Türevleri

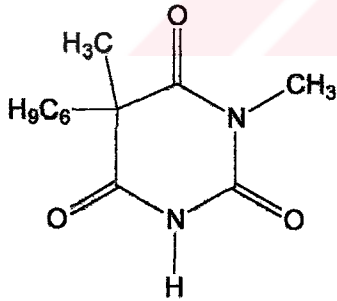
Barbitürük asidin tıpta kullanılmakta olan birçok türevi sentezlenmiş olup, bunlardan bazıları aşağıda verilmiştir (Beyer, 1963; Solomoms, 1992; [6]):



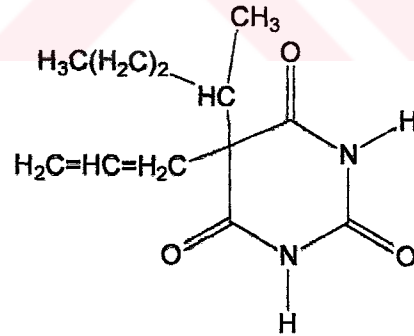
Nembutal  
(pentobarbital)



Fanadorm  
(çiklohekzeniletibarbitürük asid)



Evipan  
(çiklohekzenilmetil-N-metilbarbitürük asid)



Sekonal  
[5-allil-5-(1-metilbütül)-barbitürük asid]

İsim	Ticari İsim	5-Pozisyonundaki Substituent	
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b><u>5,5-Disubstitue Barbitürük Asid Türevleri</u></b>			
allylbarbituric acid	Sandoptal	alil	izobutil
amobarbital	Amytal	etil	izoamil
aprobarbital	Alurate	alil	izopropil
allobarbital	Dial, Malilum	alil	alil
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		alil	siklopentenil
hexethyl	Ortal, Hexethyl	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	alil	1-metilbutil
talbutal	Dormal, Lotusate	alil	sec-butil
vinbarbital	Delvinal	etil	1-metil-1-butenil

**N-Substitue Barbitürük Asid Türevleri**

hexobarbital	Evipan, Evipal	metil	2-siklohekzenil
mephobarbital	Mebaral	etil	fenil
metharbital	Gemonil	etil	etil

**5,5-Disubstitue-2-tiyobarbitürük Asid Türevleri**

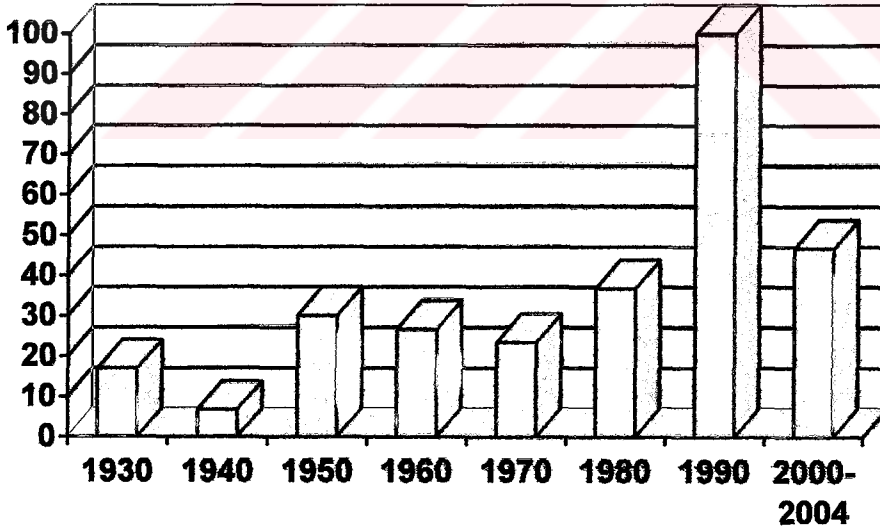
kemithal	Thialbarbitone	alil	2-siklohekzenil
methitural	Neraval, Thiogenal	1-metilbutil	2-(metiltiyo)etil
thiamylal	Surital	alil	1-metilbutil
thiopental	Pentothal	etil	1-metilbutil

### 3.7 Son Yıllarda Gerçekleştirilen Çalışmalar

Oldukça kuvvetli bir asid olan barbitürük asid ve türevleri, aktif bir metilen grubuna sahip olmaları nedeniyle Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu vermektedirler. 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 çıkarmaktadır ( Jursic, 2001 ).

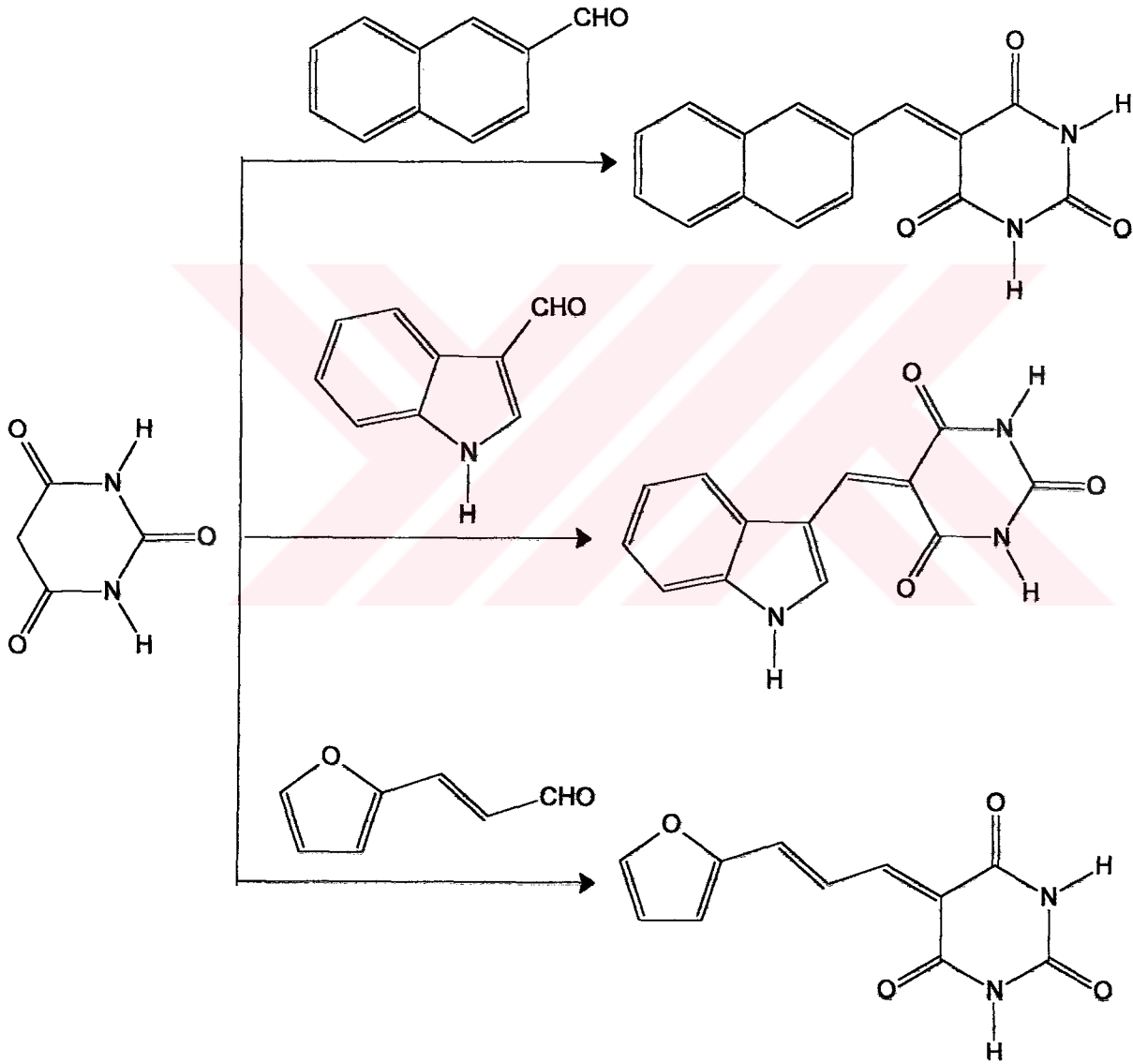
Barbitürük asidle gerçekleştirilen Knoevenagel reaksiyonlarının yıllara göre gelişimini gösteren bir grafik aşağıda verilmektedir:



Şekil 3.1 Barbitürük asid ile gerçekleştirilen Knoevenagel reaksiyonlarının gelişimi

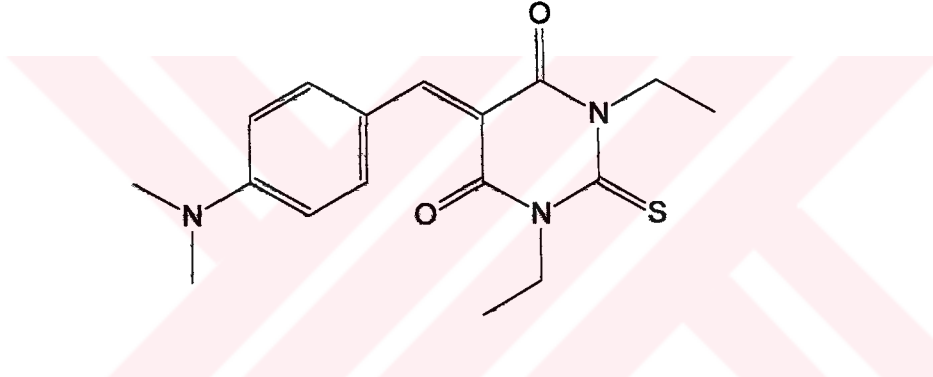
Grafikten de görüleceği üzere, barbitürük asid türevlerinin, tıbbî açıdan önemi nedeniyle, sentezlerine ilişkin çalışmalar 1990'lı yıllardan itibaren yoğun bir şekilde artmış bulunmaktadır ([3]).

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  $\alpha,\beta$ -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 ):

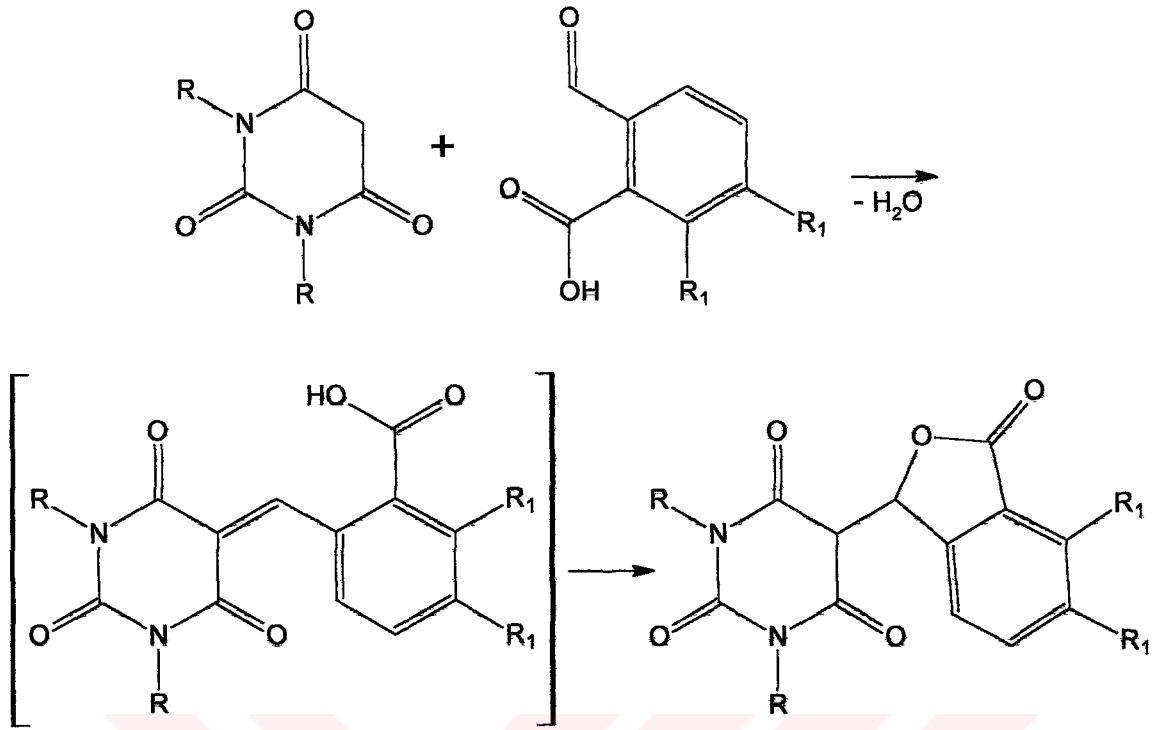




Benzaldehid ile barbitürük asid ya da 1,3-dialkil substitue barbitürük asidlerin sulu ya da etanollü ortamdaki reaksiyonları birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Örneğin 1,3-dietil-2-tiyobarbitürük asid ile 4-(dimetilamino)benzaldehyd arasındaki reaksiyondan 1,3-dietil-5-[4-(dimetilamino)benziliden]-2-tiyobarbitürük asid, merosiyanin boyalarına ilişkin yapılan araştırmanın bir parçası olarak sentezlenmiştir. Bu tür reaksiyonlarda dietilbarbitürük asid türevlerinin birçoğunun, genellikle benzenli ortamda ve morfolinin katalizörlüğü altında elde edilmiş olduğu kaynaklarda belirtilmektedir. Bununla beraber Adamson ve çalışma grubu, dietil-2-tiyobarbitürük 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 barbitürük asid türevlerini farklı bir yöntemle yani *o*-formilbenzoik asid türevlerinden başlayarak sentezlemişlerdir. Buna göre, barbitürük asid ya da 1,3-dimetilbarbitürük asid ile 2-karboksibenzaldehidin reaksiyonundan 5-benzilidenbarbitürük asid oluşması beklenirken, 5-(3'-okso-1',3'-dihidroizobenzofuran-1'-il)barbitürük asid elde edilmiştir. Aynı şekilde, opianik asid yani 2-karboksi-3,4-dimetoksibenzaldehid ile barbitürük asid ya da 1,3-dimetilbarbitürük asid arasındaki reaksiyondan beklenen benziliden bileşiği yerine, ürün olarak 5-(4',5'-dimetoksi-3'-okso-1',3'-dihidroizobenzofuran-1'-il)barbitürük 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 ):

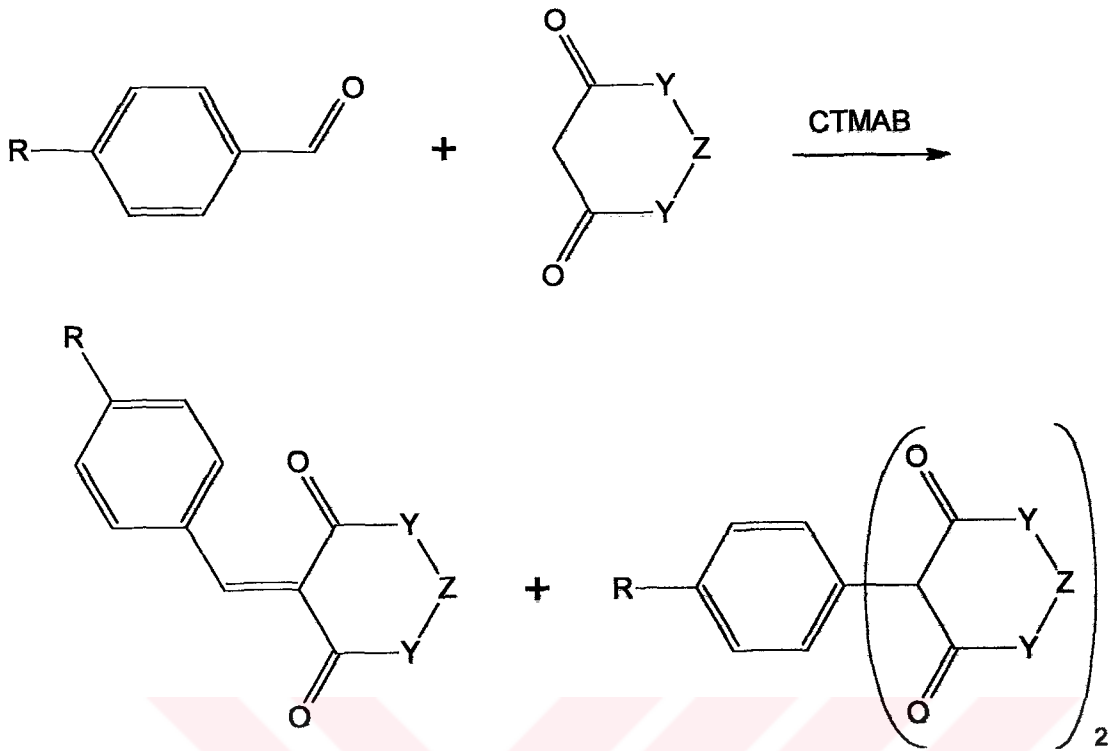


R = H, CH<sub>3</sub>

R<sub>1</sub> = H, OCH<sub>3</sub>

(3.21)

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 ):



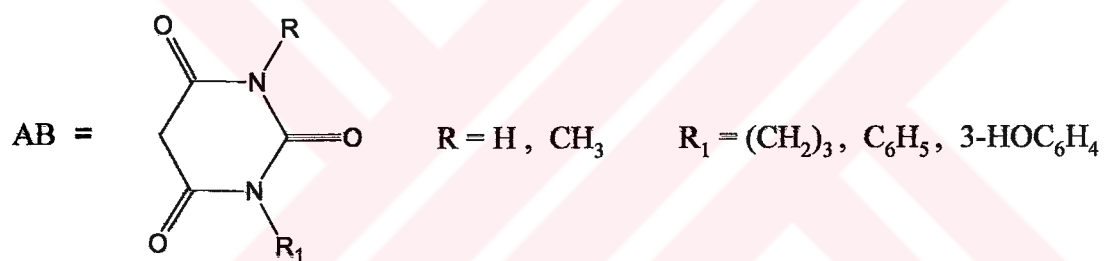
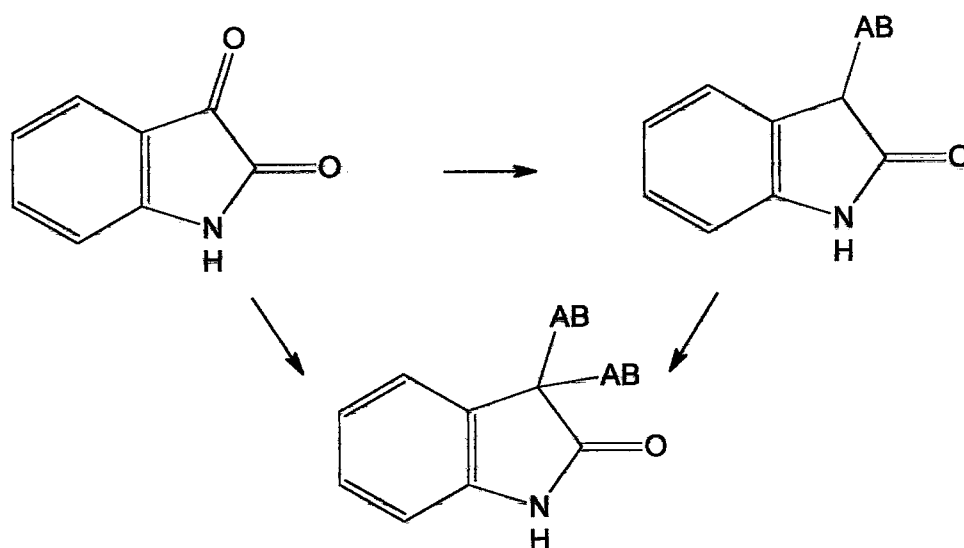
$R = \text{H}, \text{NO}_2, \text{OCH}_3, \text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{OH}$

$Y = \text{CH}_2, \text{O}$

$Z = \text{C}(\text{CH}_3)_2, \text{C}=\text{O}$

( 3.22 )

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



(3.23)

## 4. MATERYAL

### 4.1 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 "Philips PU 8700 UV/VIS" spektrofotometresinde kloroform içinde ölçüldü.

Ürünlerin ve başlangıç maddelerinin Fourier Transform Infrared (FTIR) spektrumları, ölçüme gereken saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak "Mattson 1000" ve "Jasco FT/IR-5300" marka FTIR spektrofotometrelerinde alındı.

Nükleer magnetik rezonans (PMR ve <sup>13</sup>C NMR) spektrumları, maddelerin çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak kloroform-D'de (CDCl<sub>3</sub>) "Varian 200 MHz Gemini" spektrofotometresinde sağlandı.

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

Sentezlenen yeni bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin UV ve FTIR spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantal Analiz 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.

## 4.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
Aseton	Merck	13
Benzen	Merck	1782
Dietil eter	Merck	926
1,3-Dietil-2-tiyobarbitürik asid	Acros	17174
1,3-Dimetilbarbitürik asid	Fluka	39565
Etil alkol	Teknik	—
n-Hekzan	Merck	4368
Kloroform	Merck	2431
Metil alkol	Merck	6011
Metilen klorür	Merck	6049
5-Metilfurfural	Merck	821522
3-Metiltiyofen-2-karboksaldehid	Aldrich	16,413-5
Petrol eteri (40-60°C)	Merck	909
Pirrol-2-karboksaldehid	Aldrich	P7,340-4
Tiyofen-2-karboksaldehid	Acros	13883
Toluen	Merck	8323

### 4.3 5-Hetarilmetilenbarbitürük Asid Türevlerinin Sentezinde Kullanılan Heteroaromatik Aldehidlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

#### 4.3.1 Pirrol-2-karboksaldehid , %98 (Aldrich P7,340-4)

2-Formilpirrol

$\alpha$ -Pirrolaldehid

1H-Pirrol-2-karboksaldehid

##### 4.3.1.1 Özellikleri (Weast, 1978)

Molekül ağırlığı : 95.10 g/mol

Kaynama noktası : 217-9 °C

Erime noktası : 43-6 °C

Kristal yapısı : rombik prizma (petrol eterinden)

Kırılma indisi  $n_D^{16}$  : 1.59

Çözünürlüğü : Benzen : çözünür

Kloroform : çözünür

Aseton : çözünür

Etil alkol : çözünür

##### 4.3.1.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl<sub>3</sub>) :  $\lambda_{max}$  288 nm.

FTIR(KBr) : 3157 (pirrol, N-H gerilimi), 3080 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2876 (aldehid, C-H gerilimi), 1651 (aldehid, C=O gerilimi), 1446 ve 1395 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1344 (pirrol, C-N eğilimi), 1140 ve 1038 (aromatik halka, düzlem içi =C-H eğilimleri), 859 ve 757 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm<sup>-1</sup>.

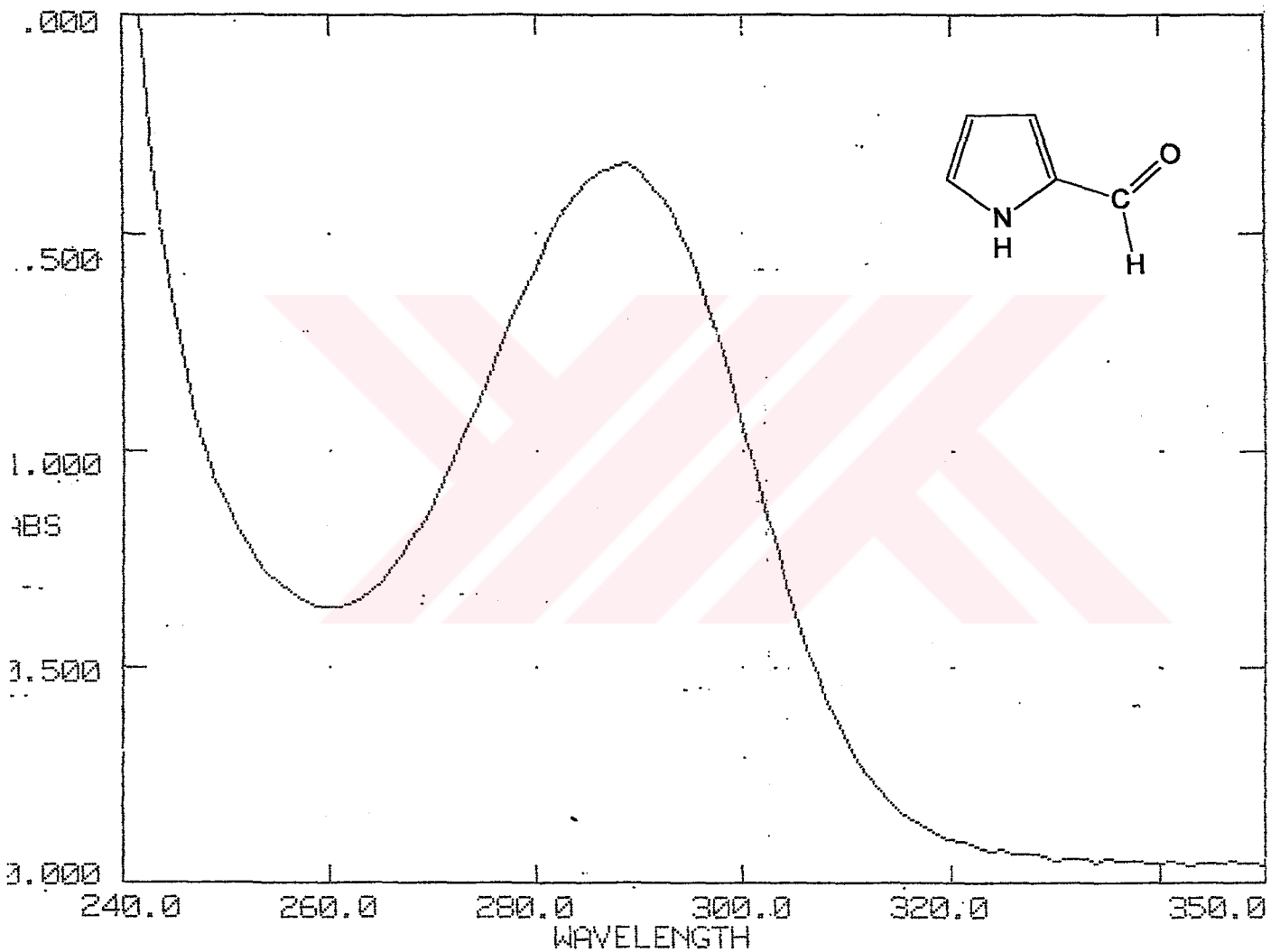
<sup>1</sup>H NMR :  $\delta$  6.30 (m, C4-H, 3H), 6.98 (m, C3-H, 1H), 7.17 (m, C5-H, 1H), 9.45 (s, CHO, 1H), 11.08 (yaygın s, N-H, 1H) ppm (Bhacca ve Johnson, 1962; Pouchert ve Behnke, 1993).

<sup>13</sup>C NMR :  $\delta$  111.28 (pirrol-C4), 122.09 (pirrol-C3), 127.26 (pirrol-C5), 132.83 (pirrol-C2), 179.50 (CHO) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).

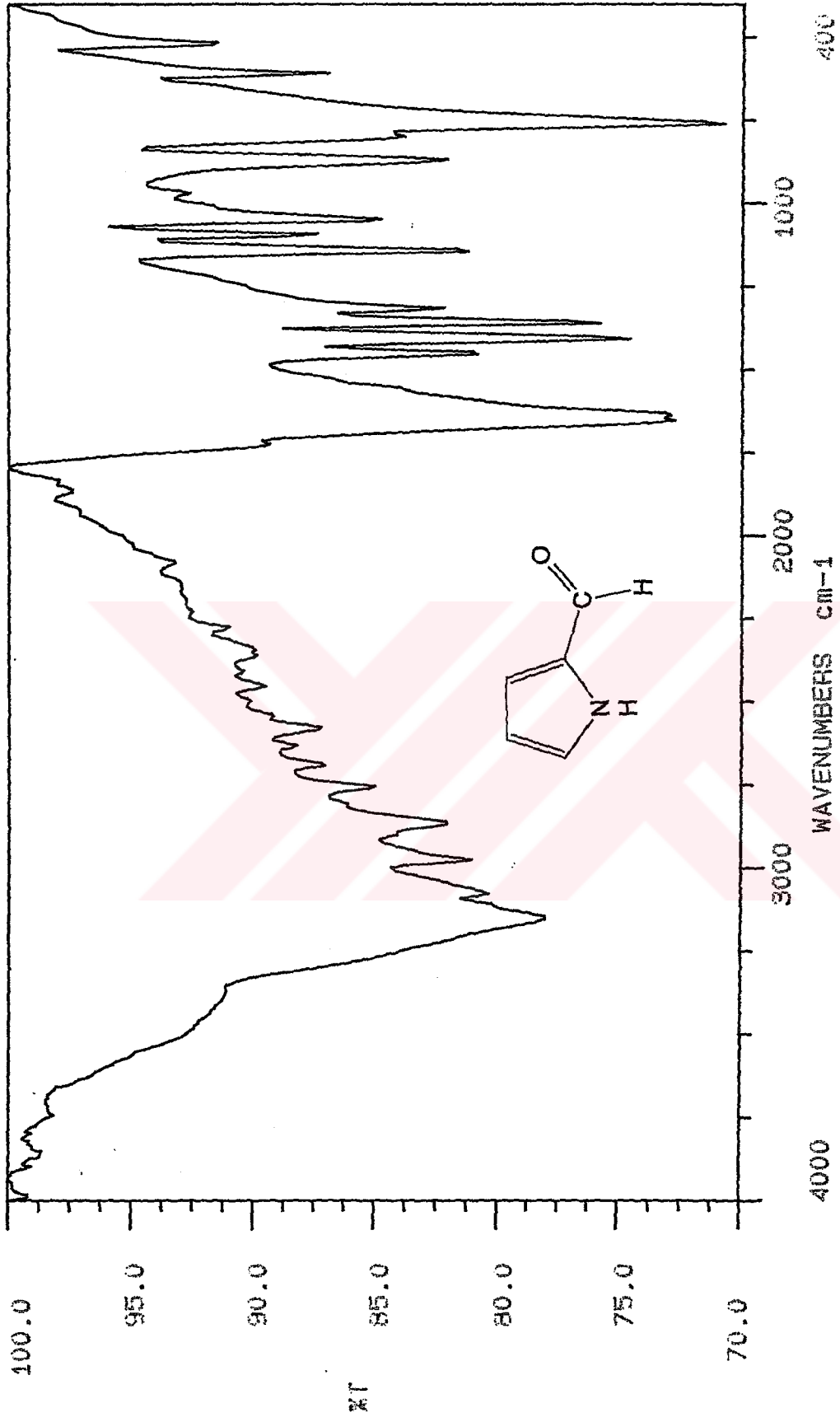
UNICAM UV2-100 UV/VISIBLE SPECTROMETER v3.00 PAGE 1

DATE: 03/06/04  
ID:TIME: 13:20:54  
OPERATOR:

SERIAL No: 022005

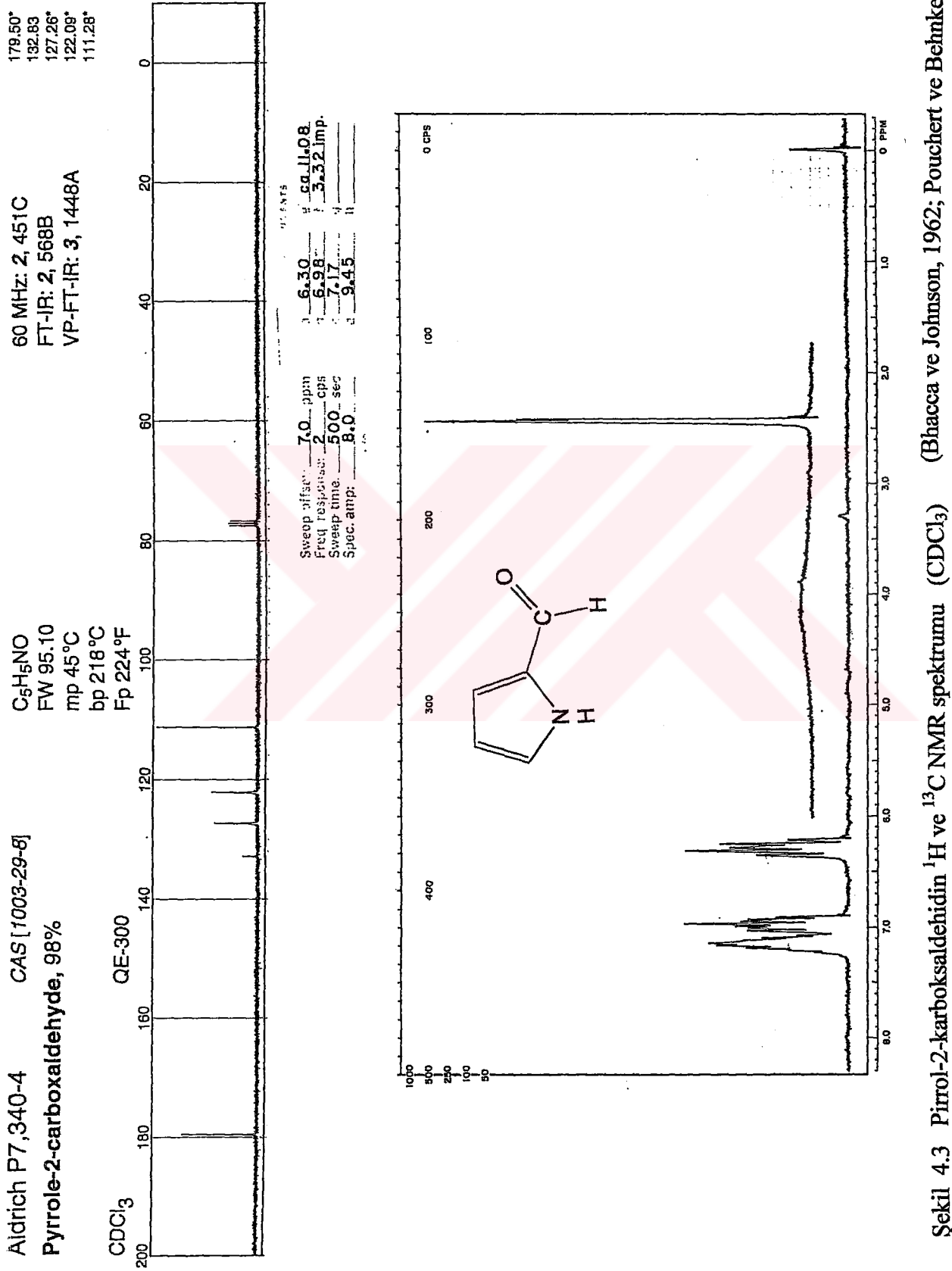
SCAN TYPE: INTELLISCAN  
BASELINE: USERSPEED: NORMAL  
BANDWIDTH: 2.0nmDATA INT: 1.0nm  
LAMP CHANGE: 325 nmŞekil 4.1 Pirrol-2-karboksaldehidin UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)





MATTSON 1000 FTIR SPECTROMETER

Şekil 4.2 Pirrol-2-karboksaldehidin IR spektrumu (KBr)



Şekil 4.3 Pirrol-2-karboksaldehidin <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (Bhacca ve Johnson, 1962; Pouchert ve Behnke, 1993)

### 4.3.2 5-Metil-2-furaldehid (Merck 821522)

5-Metil-2-furankarbaldehid

5-Metilfurfural

2-Formil-5-metilfuran

5-Metil-2-furankarboksaldehid

#### 4.3.2.1 Özellikleri (Weast, 1978)

Molekül ağırlığı : 110.11 g/mol

Kaynama noktası : 187 °C

Yoğunluğu : 1.103-1,106 (20°C / 4°C)

$n_D^{20}$  : 1.5264

Çözünürlüğü : Su : çözüdür

Etil alkol : çözüdür

#### 4.3.2.2 Spektroskopik Analiz Verileri

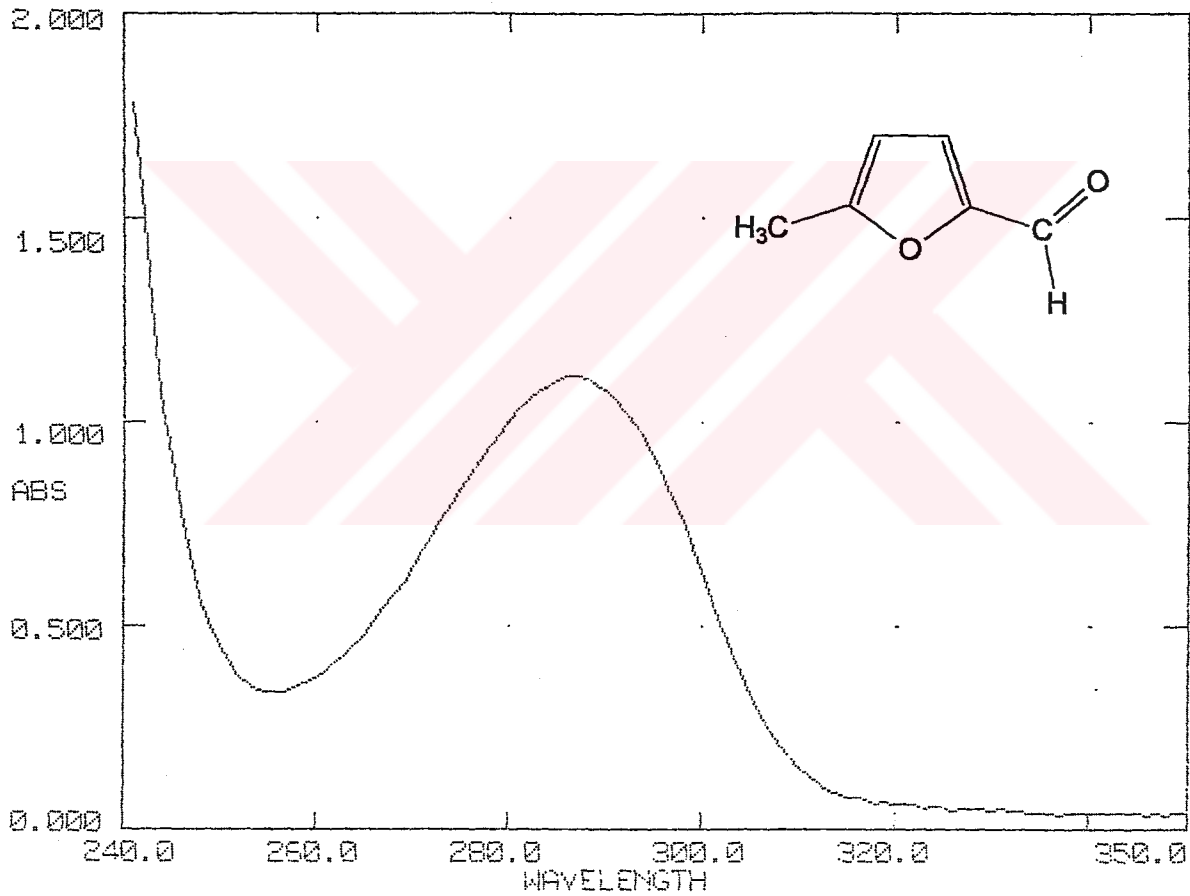
UV (CHCl<sub>3</sub>) :  $\lambda_{max}$  287 nm.

FTIR(KBr) : 3131 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2927 (alkan, C-H gerilimi), 2825 (aldehid, C-H gerilimi), 1651 (aldehid, C=O gerilimi), 1523 ve 1421 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1395 (alkan, düzlem içi C-H eğilimi), 1293, 1191 ve 1012 (aromatik halka, düzlem içi =C-H eğilimleri), 808, 757 ve 695 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm<sup>-1</sup>.

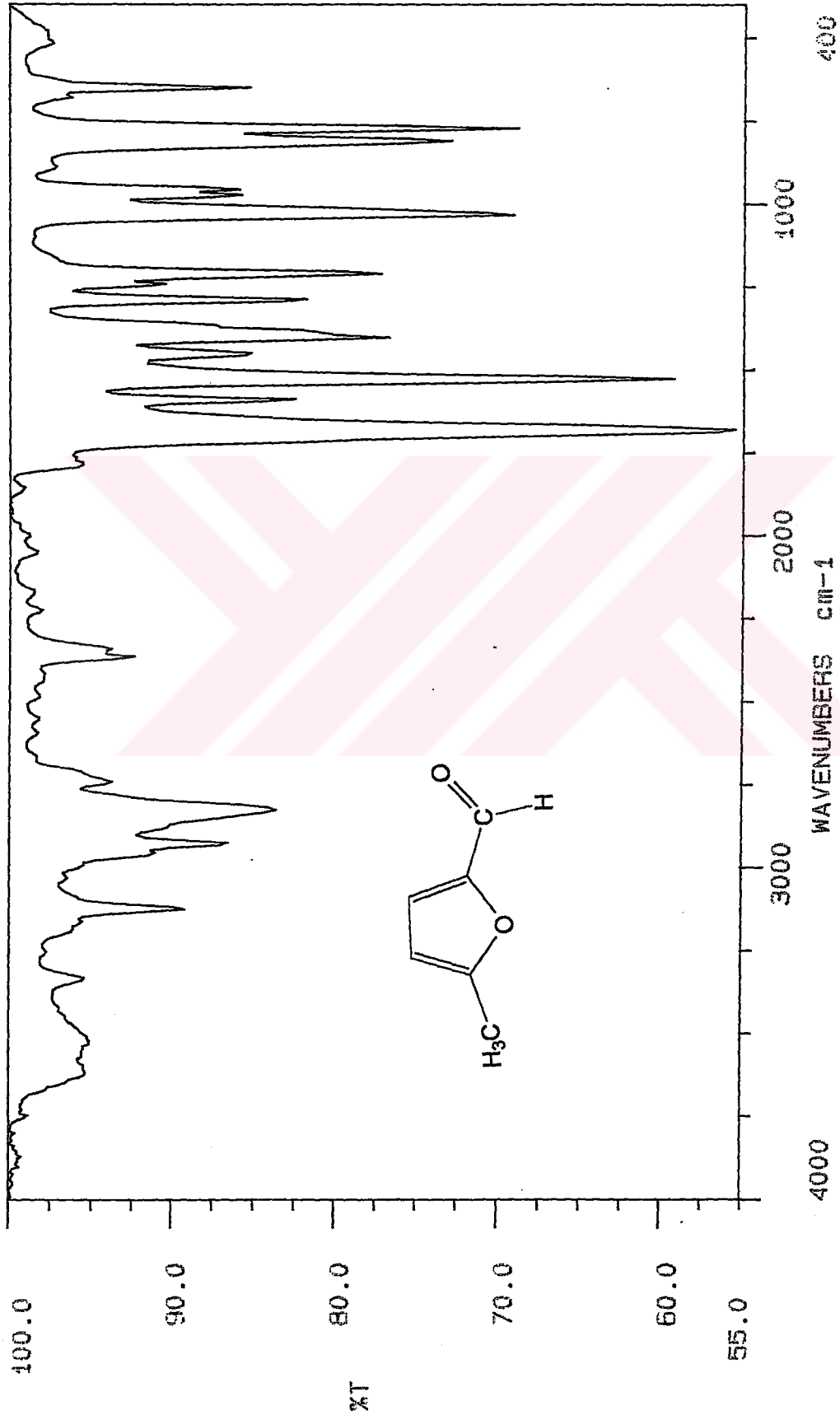
<sup>1</sup>H NMR :  $\delta$  2.43 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 6.25 (d, C4-H, 1H), 7.18 (d, C3-H, 1H), 9.5 (s, CHO, 1H) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).

<sup>13</sup>C NMR :  $\delta$  14.02 (CH<sub>3</sub>), 109.47 (furan-C4), 123.76 (furan-C3), 151.88 (furan-C2), 159.68 (furan-C5), 176.74 (CHO) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).

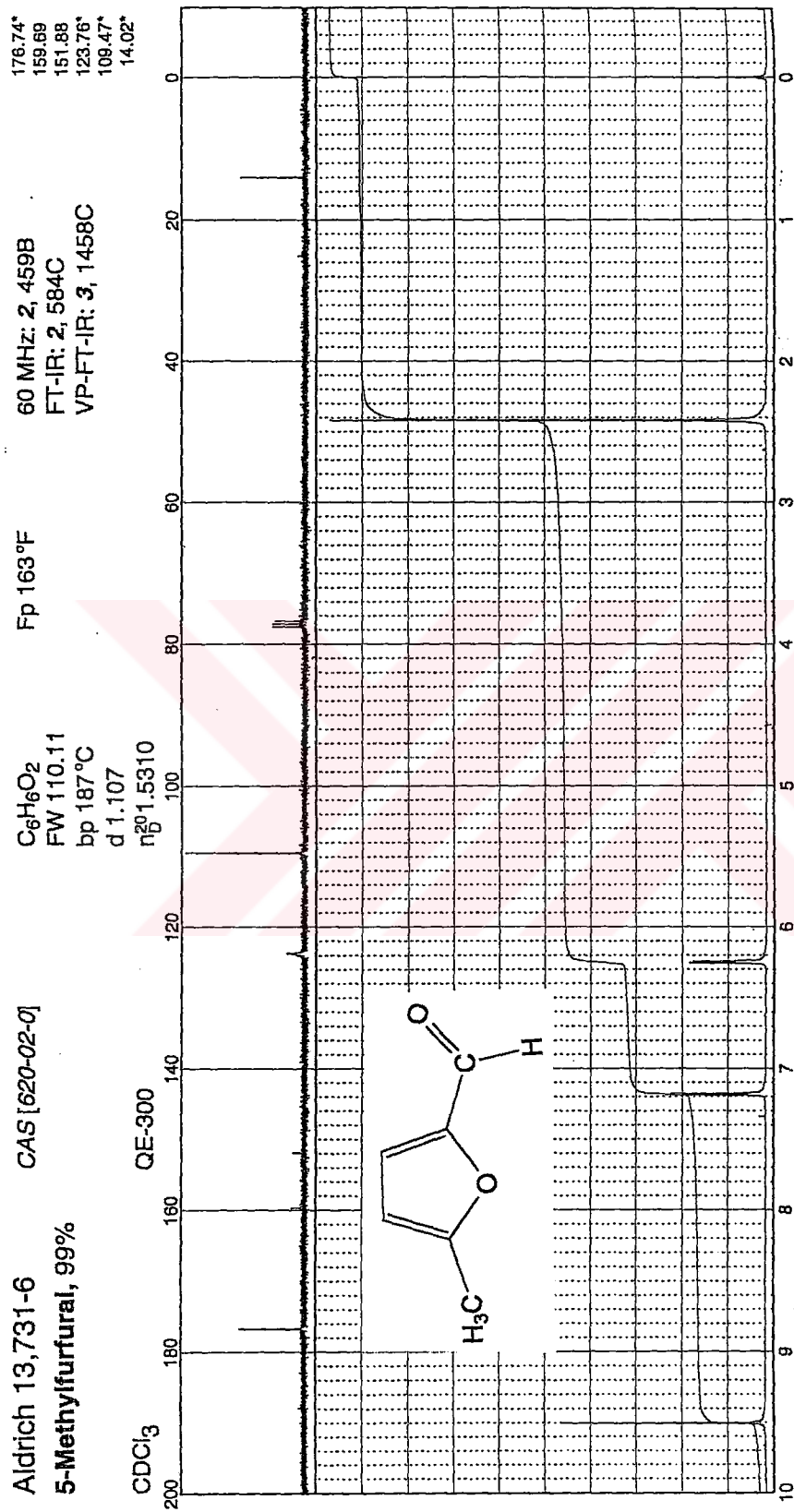
UNICAM UV2-100 UV/VISIBLE SPECTROMETER v3.00 PAGE 1  
DATE: 04/06/04 TIME: 13:52:28 SERIAL No: 022005  
ID: OPERATOR:  
SCAN TYPE: INTELLISCAN SPEED: NORMAL DATA INT: 1.0nm  
BASELINE: USER BANDWIDTH: 2.0nm LAMP CHANGE: 325 nm



Şekil 4.4 5-Metil-2-furaldehidin UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ )



Şekil 4.5 5-Metil-2-furaldehidin IR spektrumu (KBr)



Şekil 4.6 5-Metil-2-furaldehidin <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (Pouchert ve Behnke, 1993)

### 4.3.3 2-Tiyofenkarboksaldehid %98 ( Acros 13883 )

$\alpha$ -Tiyofenkarboksaldehid

2-Formiltiyofen

2-Tiyenilaldehid

Tiyofen-2-karbaldehid

#### 4.3.3.1 Özellikleri (Weast, 1978)

Molekül ağırlığı : 112.15 g/mol

Kaynama noktası : 198 °C

Yoğunluğu : 1.215 g/mL

$n_D^{20}$  : 1.5920

Çözünürlüğü : Su : çözünmez

Etil alkol : çözünür

Eter : çözünür

Benzen : çözünür

#### 4.3.3.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl<sub>3</sub>) :  $\lambda_{max}$  259, 286 nm.

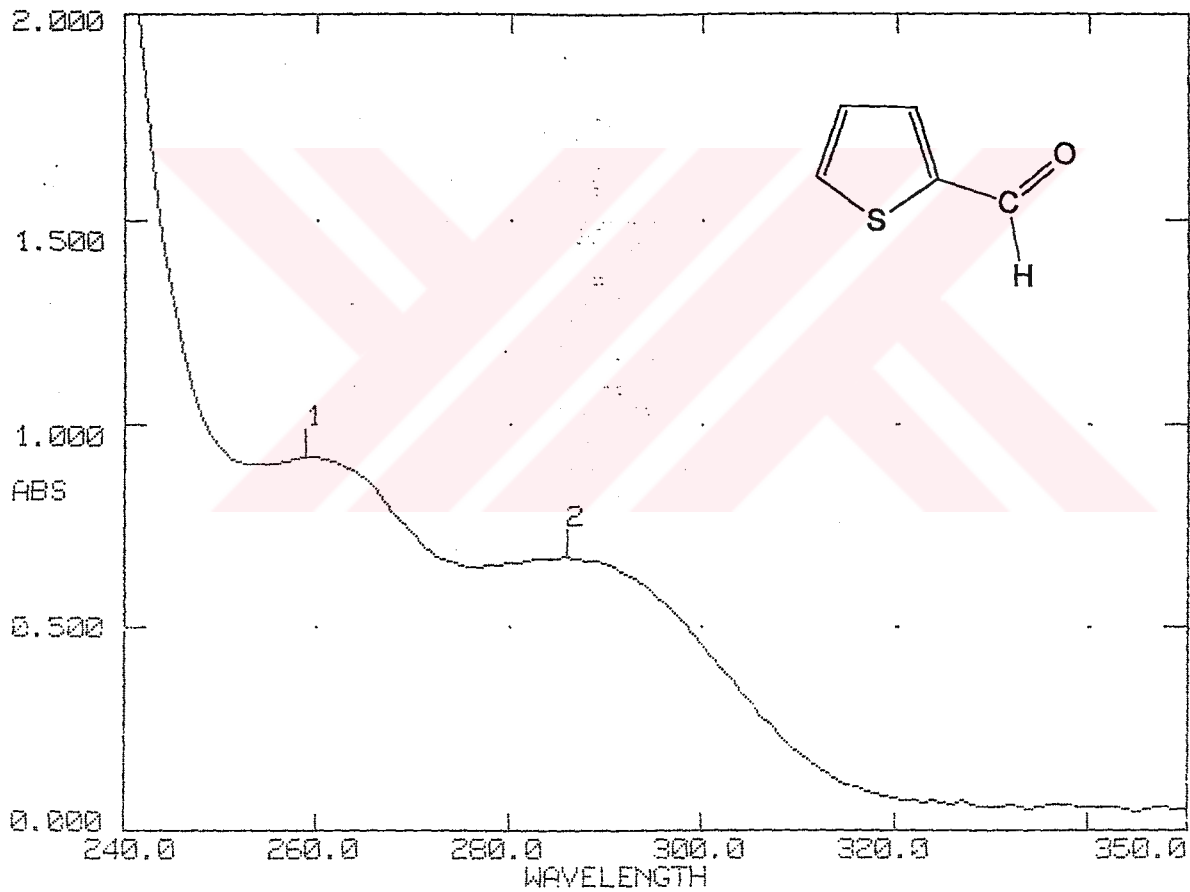
FTIR(KBr) : 3106 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2825 (aldehid, C–H gerilimi), 1676 (aldehid, C=O gerilimi), 1523 ve 1421 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1217 ve 1038 (aromatik halka, düzlem içi =C–H eğilimleri), 731 ve 655 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR :  $\delta$  7.22 (dd, C4-H, 1H), 7.74 (d, C3-H, 1H), 7.78 (d, C5-H, 1H), 9.92 (s, CHO, 1H) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).

<sup>13</sup>C NMR :  $\delta$  128.3 (tiyofen-C4), 135.07 (tiyofen-C5), 136.38 (tiyofen-C3), 143.88 (tiyofen-C2), 182.93 (CHO) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).

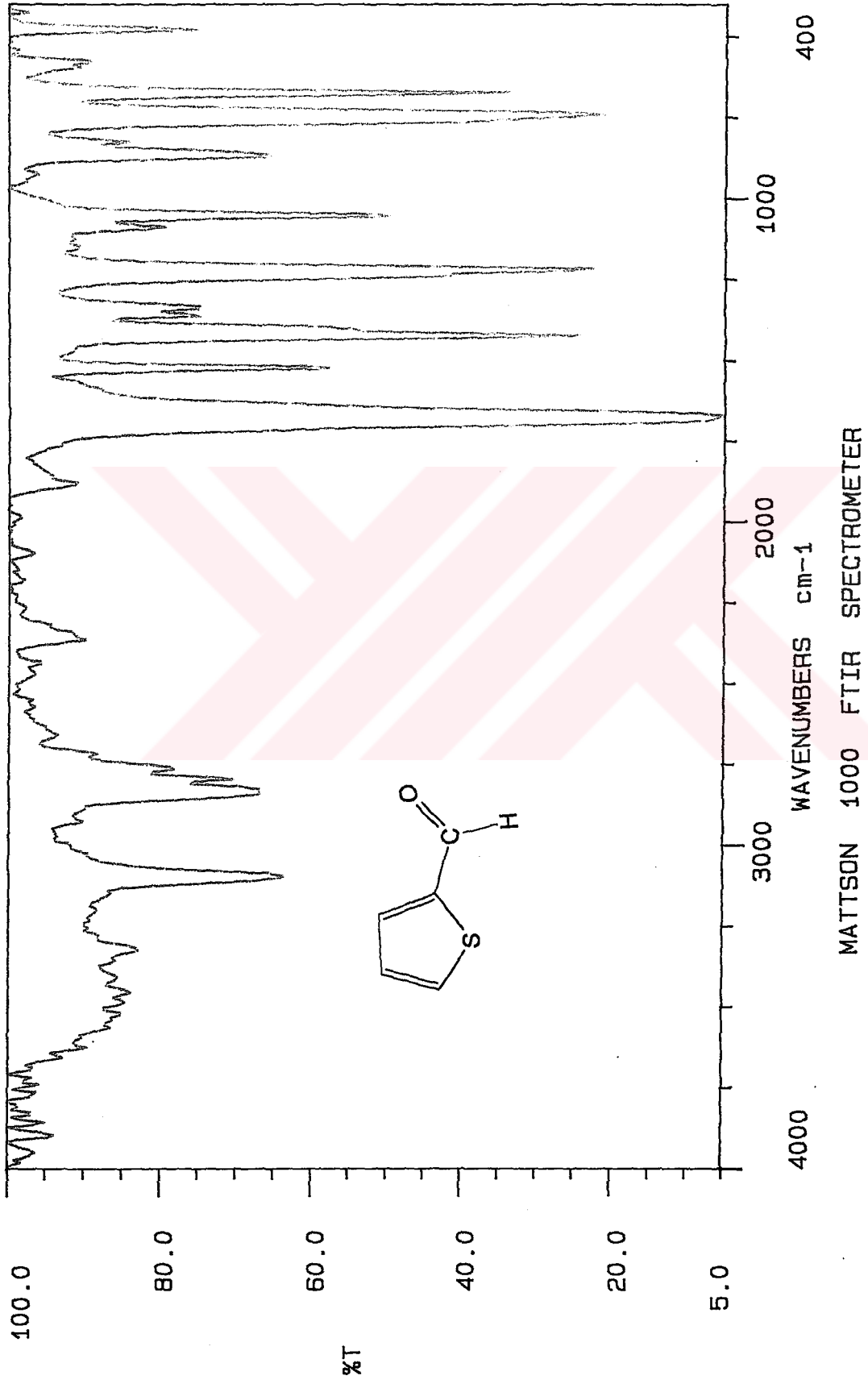
UNICAM UV2-100 UV/VISIBLE SPECTROMETER v3.00 PAGE 1  
DATE: 04/06/04 TIME: 13:35:50 SERIAL No: 022005  
ID: OPERATOR:  
SCAN TYPE: INTELLISCAN SPEED: NORMAL DATA INT: 1.0nm  
BASELINE: USER BANDWIDTH: 2.0nm LAMP CHANGE: 325 nm

		PEAKS									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
$\lambda$ nm	259.0	286.0									
ABS	0.921	0.673									

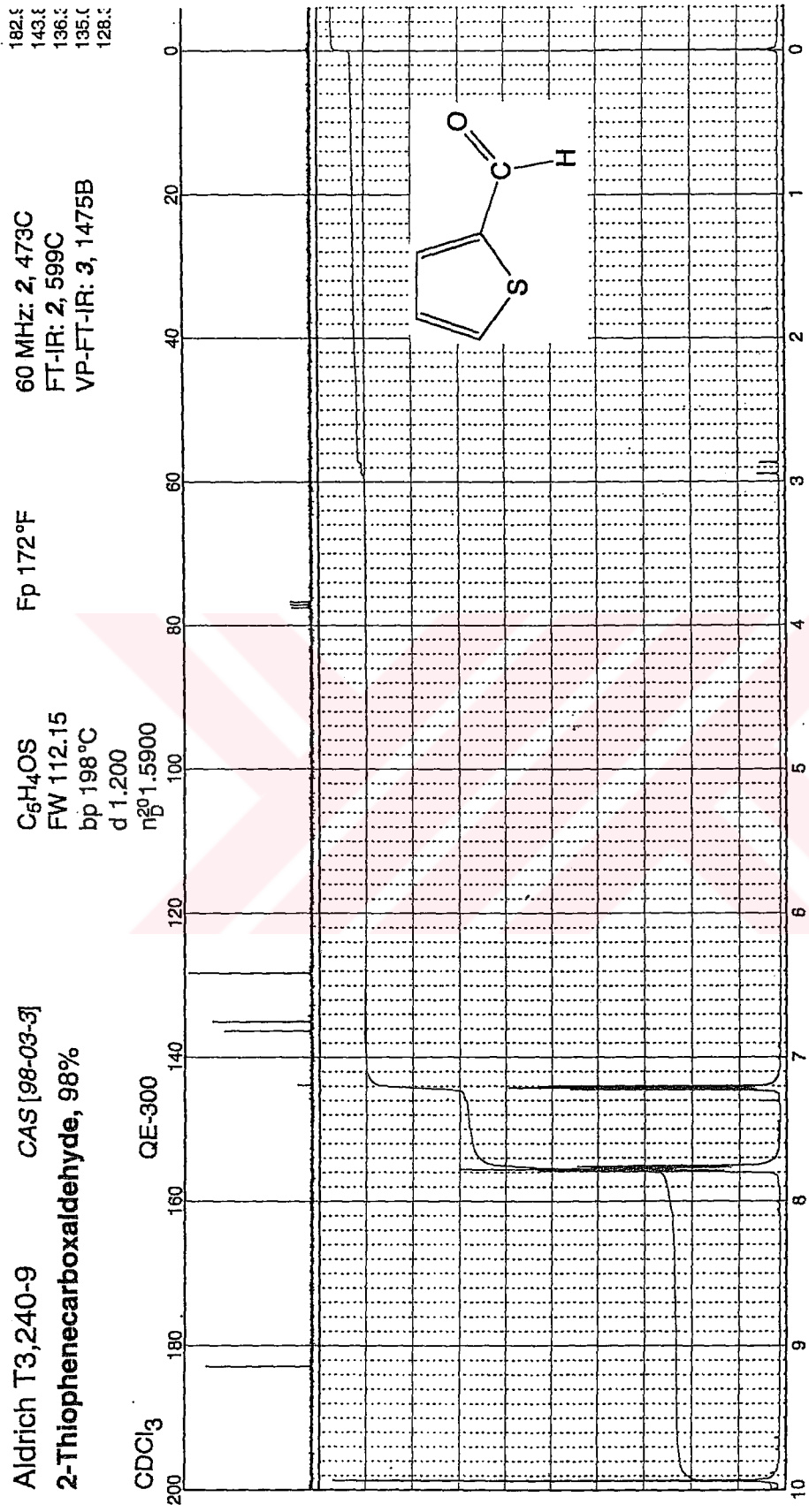


Şekil 4.7 2-Tiyofenkarboksaldehidin UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ )





Şekil 4.8 2-Tiyofenkarboksaldehidin IR spektrumu (KBr)



Şekil 4.9 2-Tiyofenkarboksaldehidin <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (Pouchert ve Behnke, 1993)

**4.3.4 3-Metiltiyofen-2-aldehid, teknik %90 (Aldrich 16,413-5)**  
**3-Metil-2-tiyofenkarboksaldehid**

**4.3.4.1 Özellikleri (Aldrich, 2000)**

Molekül ağırlığı : 126.18 g/mol

Parlama noktası : 82 °C

Yoğunluğu : 1,17

Kırılma indisi,  $n_D^{20}$  : 1.5860

**4.3.4.2 Spektroskopik Analiz Verileri**

**UV (CHCl<sub>3</sub>)** :  $\lambda_{max}$  277 nm.

**FTIR(KBr)** : 3106 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2927 (alkan, C-H gerilimi), 2825 (aldehid, C-H gerilimi), 1651 (aldehid, C=O gerilimi), 1523 ve 1421 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1395 (alkan, düzlem içi C-H eğilimi), 1242, 1217 ve 1038 (aromatik halka, düzlem içi =C-H eğilimleri), 731 ve 680 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm<sup>-1</sup>.

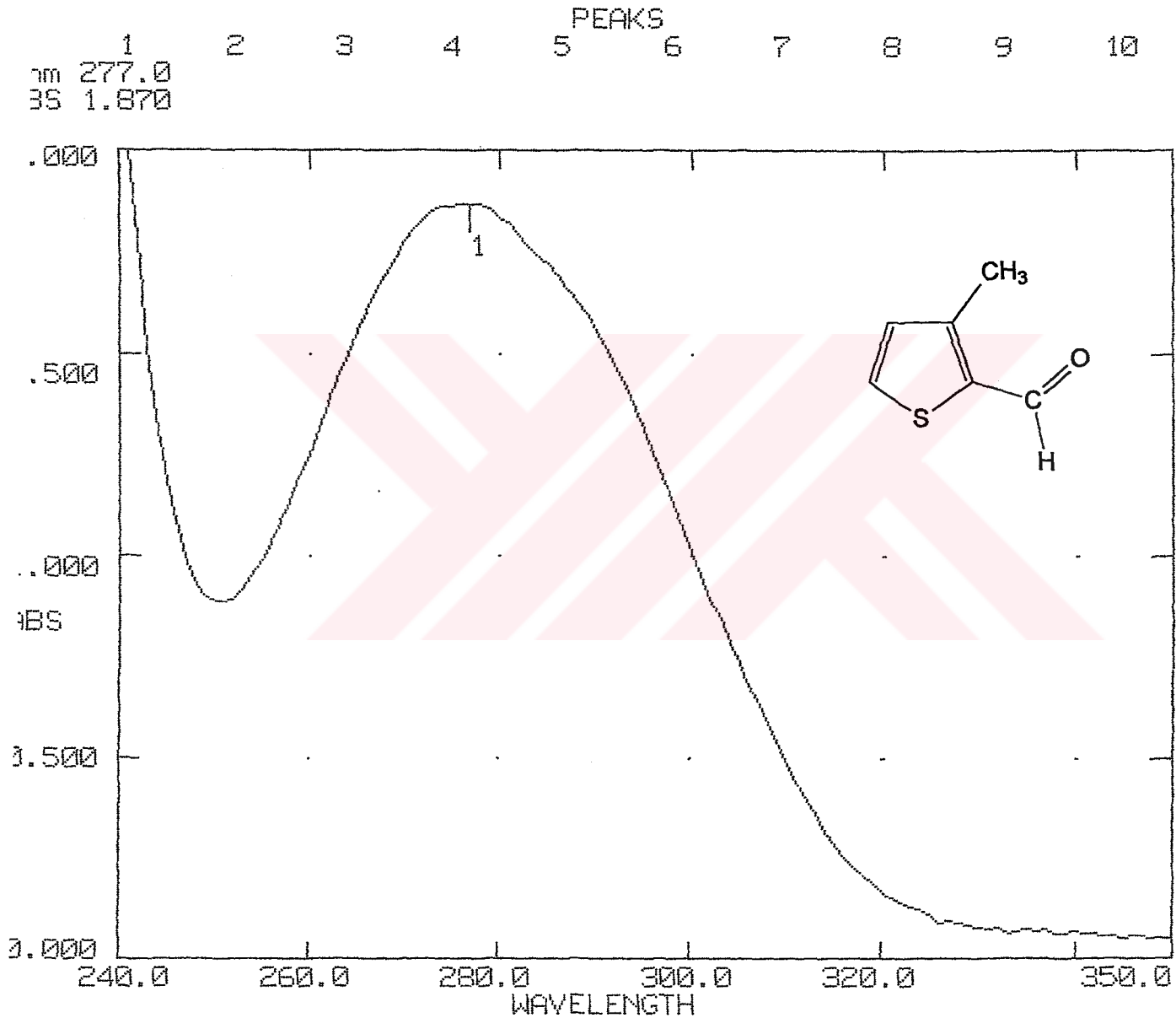
**<sup>1</sup>H NMR** :  $\delta$  2.58 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 6.98 (d, C4-H, 1H), 7.63 (d, C5-H, 1H), 9.85 (s, CHO, 1H) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).

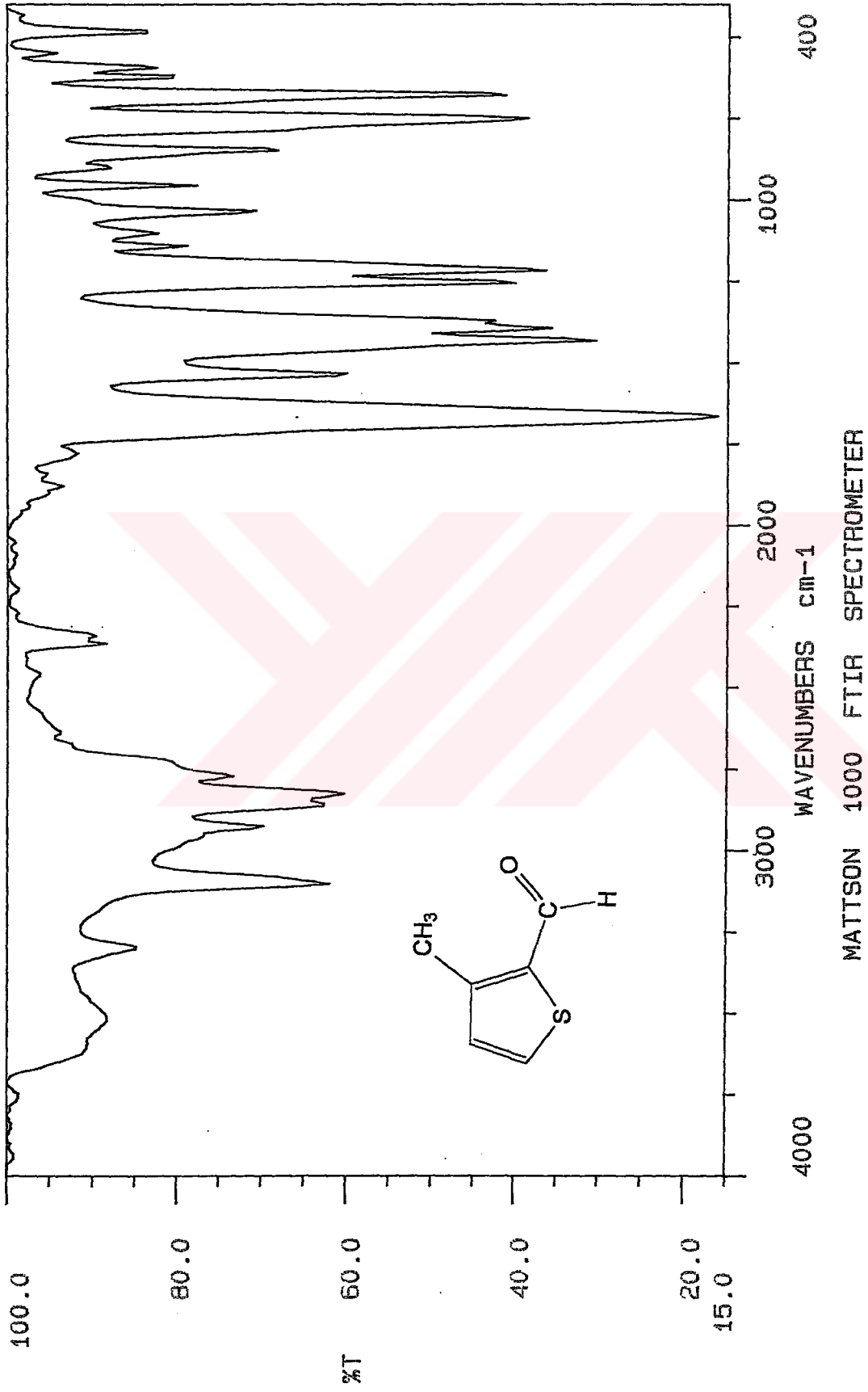
**<sup>13</sup>C NMR** :  $\delta$  14.14 (CH<sub>3</sub>), 131.72 (tiyofen-C4), 134.23 (tiyofen-C5), 137.51 (tiyofen-C2), 147.29 (tiyofen-C3), 182.22 (CHO) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).

UNICAM UV2-100 UV/VISIBLE SPECTROMETER V3.00 PAGE 1

DATE: 04/06/04  
D:TIME: 13:39:46  
OPERATOR:

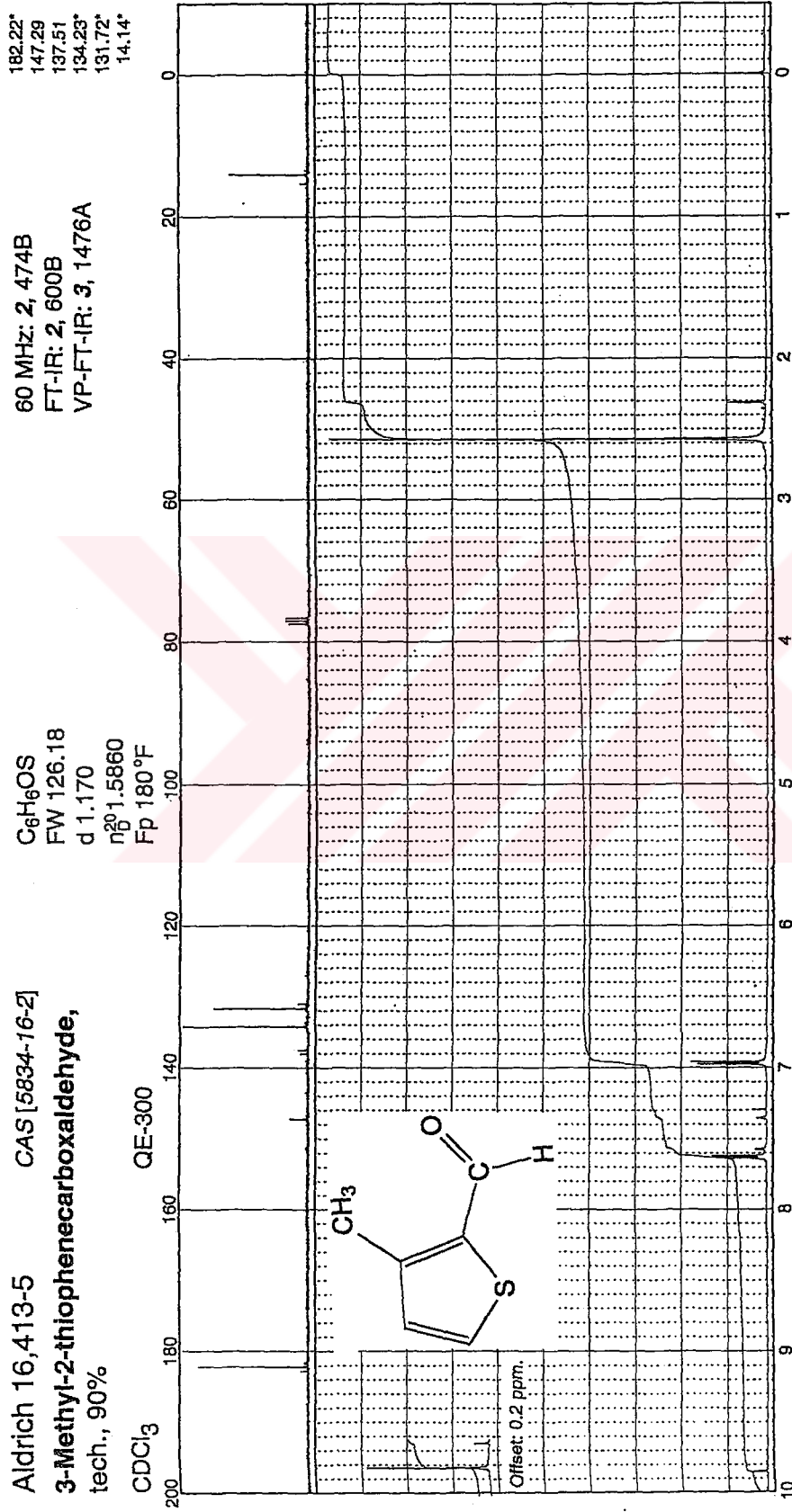
SERIAL No: 022005

SCAN TYPE: INTELLISCAN  
BASELINE: USERSPEED: NORMAL  
BANDWIDTH: 2.0nmDATA INT: 1.0nm  
LAMP CHANGE: 325 nmŞekil 4.10 3-Metiltiyofen-2-karboksaldehidin UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ )



MATTSON 1000 FTIR SPECTROMETER

Şekil 4.11 3-Metiltiyofen-2-karboksaldehidin IR spektrumu (KBr)



Şekil 4.12 3-Metiltiyofen-2-karboksaldehidin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ) (Pouchert ve Behnke, 1993)

#### 4.4 Kullanılan Barbitürik Asid Türevlerinin Özellikleri ve Spektroskopik Analiz Verileri

##### 4.4.1 1,3-Dimetil-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidintrion (Fluka 39565)

1,3-Dimetilbarbiturik Asid

1,3-Dimetil-6-hidroksiurasil

1,3-Dimetilmalonilüre

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

##### 4.4.1.1 Özellikleri (Fluka, 2002)

Molekül ağırlığı : 156.14 g/mol

Erime noktası : 121-123°C

Çözünürlüğü : Kloroform : çözünür  
Aseton : çözünür  
Etil alkol : çözünür

##### 4.4.1.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl<sub>3</sub>) :  $\lambda_{\max}$  241 nm.

FTIR(KBr) : 2978 ve 2927 (alkan, C–H gerilimleri), 1702 (N–CO–N, C=O gerilimi), 1676 (N–C=O, C=O gerilimi), 1472 ve 1370 (alkan, düzlem içi C–H eğilimleri), 1268 ve 1114 (=N–CH<sub>3</sub>, C–N gerilimleri) cm<sup>-1</sup>.

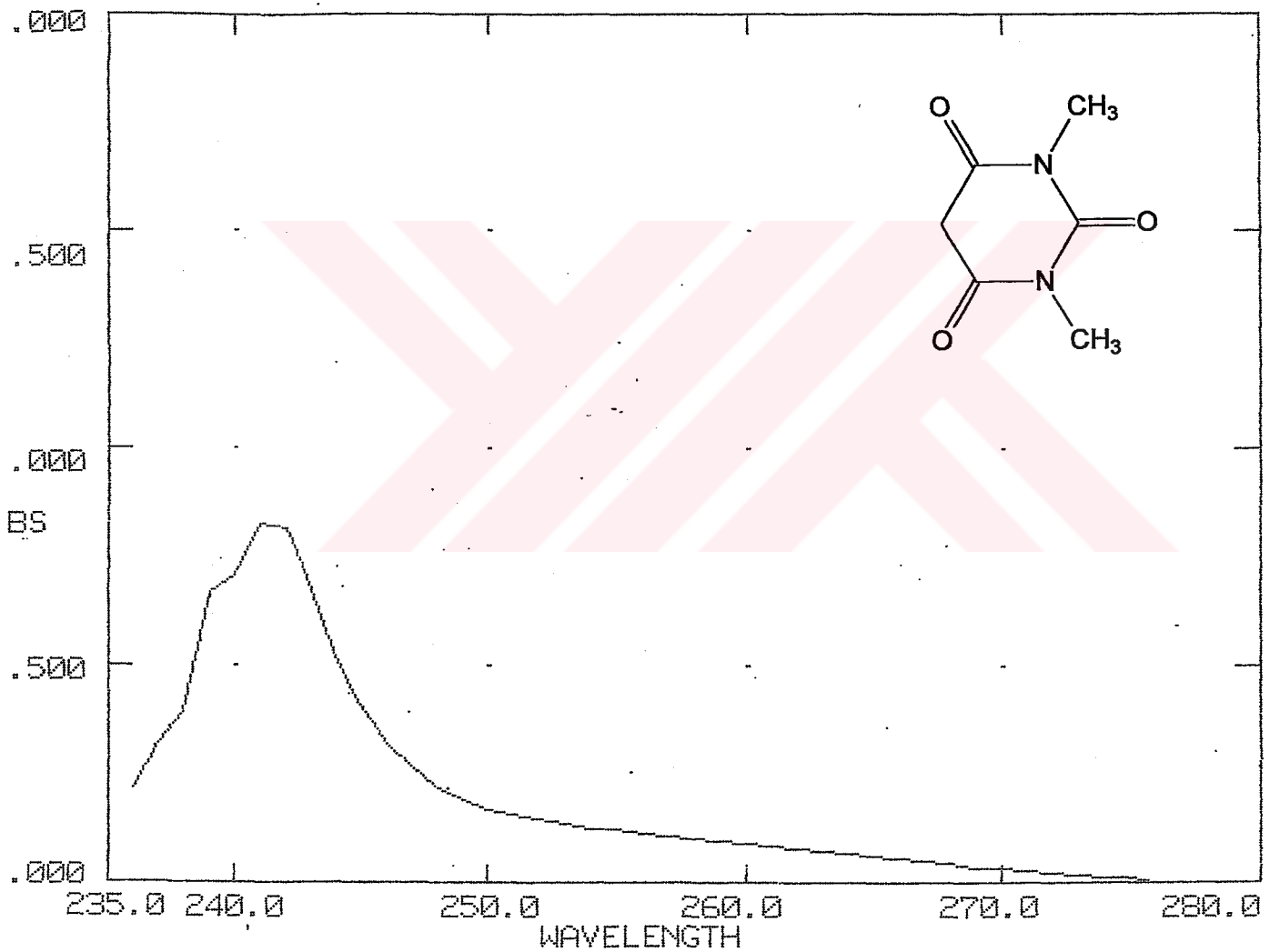
<sup>1</sup>H NMR :  $\delta$  3.30 (s, 2 x CH<sub>3</sub>, 6H), 3.68 (s, CH<sub>2</sub>, 2H) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).

<sup>13</sup>C NMR :  $\delta$  28.43 (2x CH<sub>3</sub>), 39.39 (CH<sub>2</sub>), 151.83 (N–CO–N), 164.74 (2 x C=O) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).

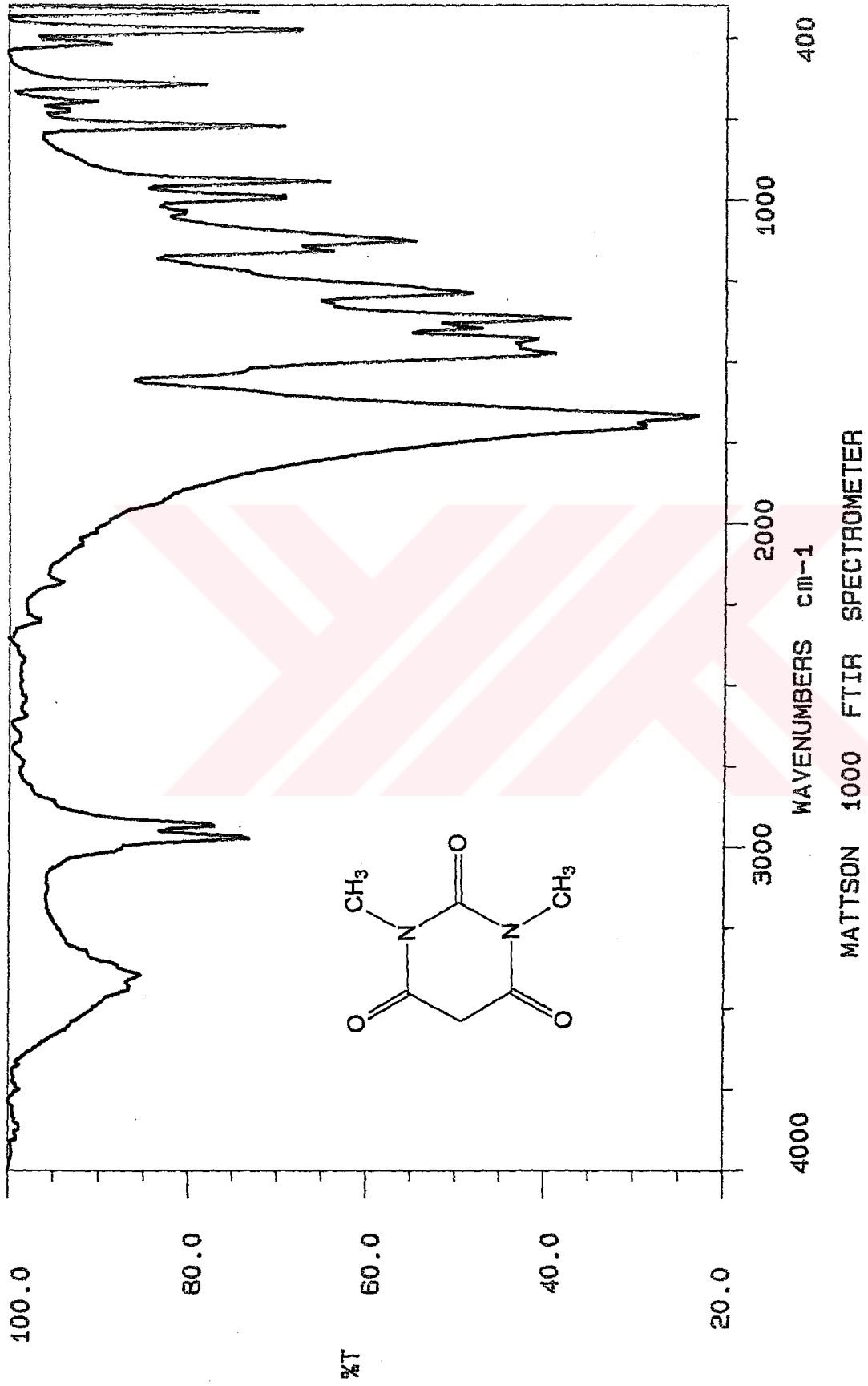
UNICAM UV2-100 UV/VISIBLE SPECTROMETER V3.00 PAGE 1

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

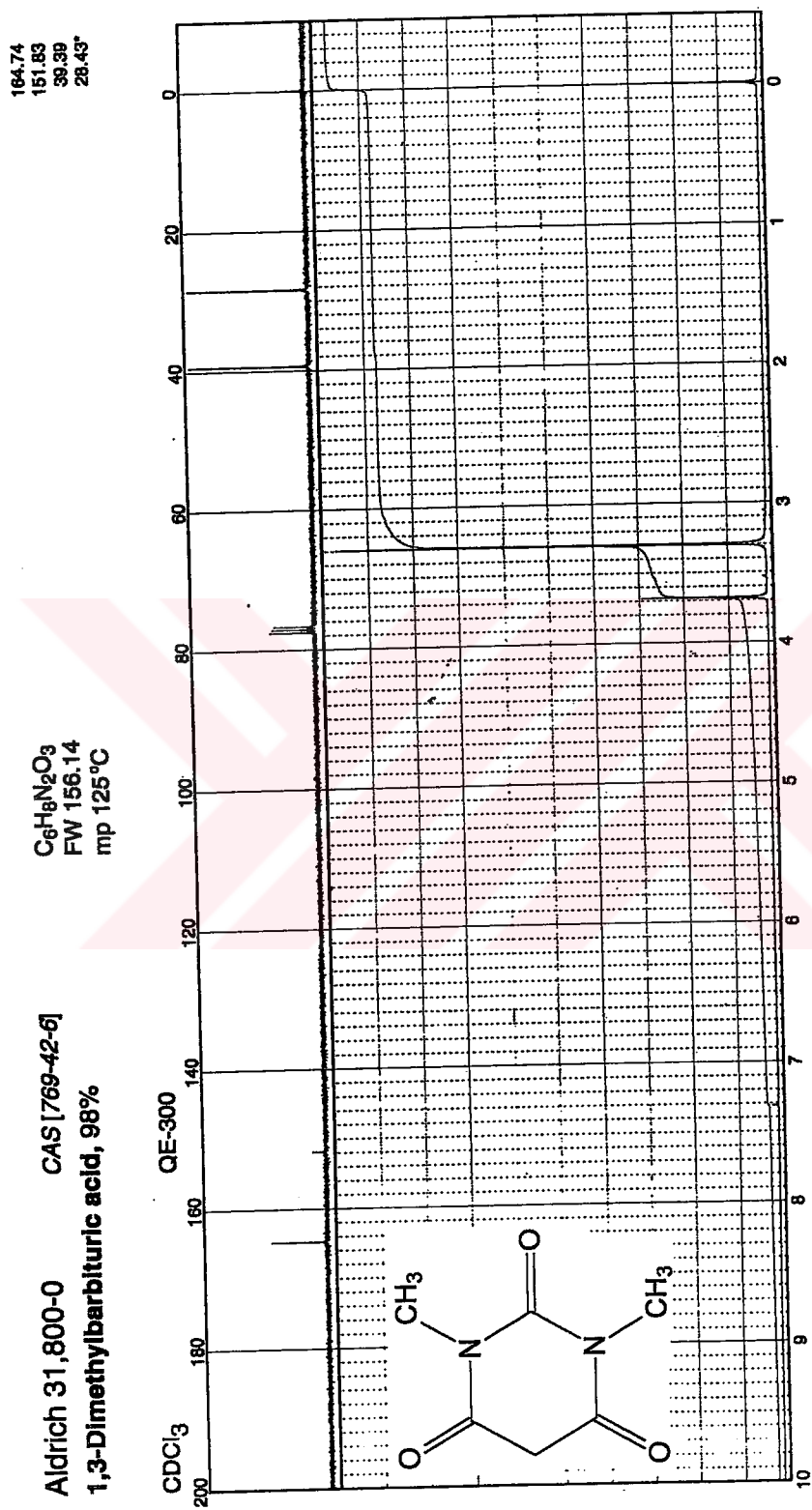
SERIAL No: 022005

SCAN TYPE: INTELLISCAN  
BASELINE: DEFAULTSPEED: NORMAL  
BANDWIDTH: 2.0nmDATA INT: 1.0nm  
LAMP CHANGE: 325 nmŞekil 4.13 1,3-Dimetil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintronun UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)





Şekil 4.14 1,3-Dimetil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintronun IR spektrumu (KBr)



Şekil 4.15 1,3-Dimetil-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-pirimidinonun <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) (Pouchert ve Behnke, 1993)

**4.4.2 1,3-Dietil-2-tiyobarbitürük Asid %99 (Acros 17174)**  
**1,3-Dietil-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6(1*H*,5*H*)dion**

**4.4.2.1 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

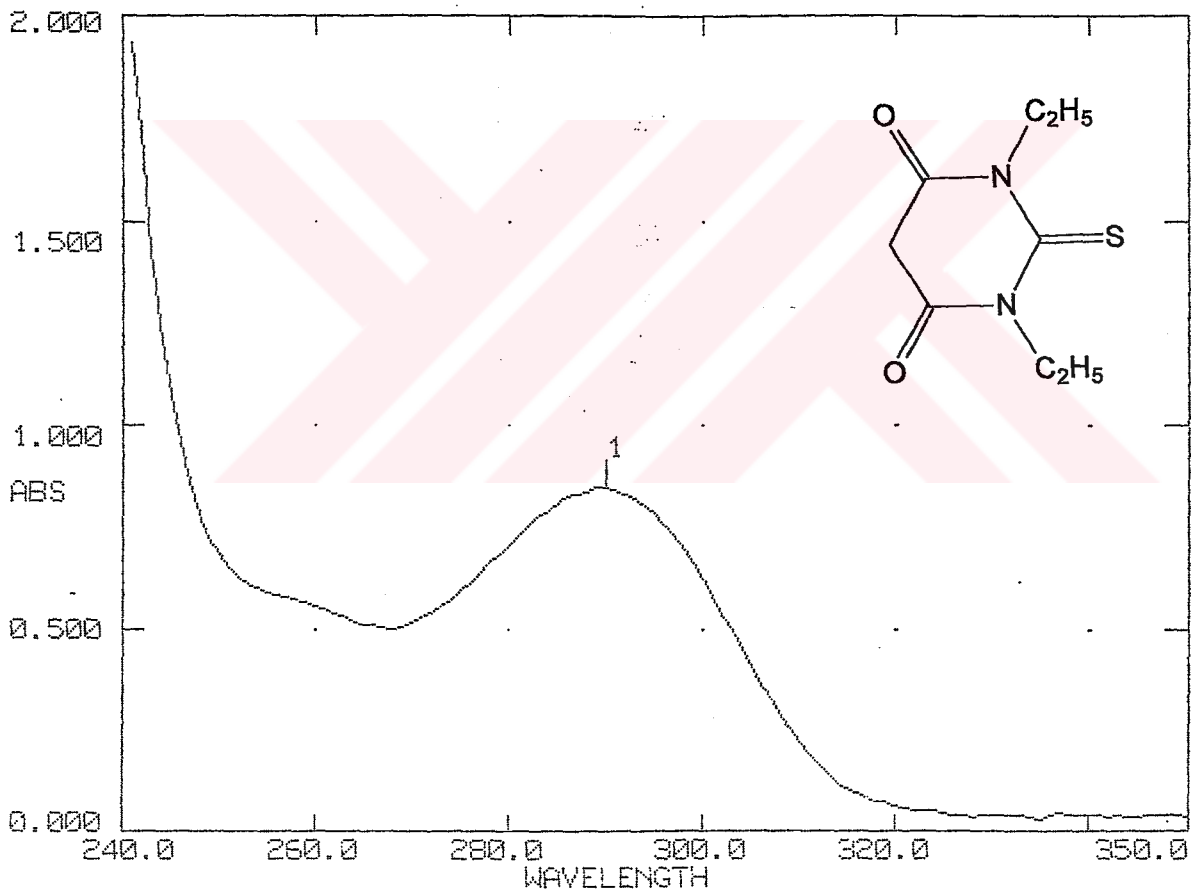
**4.4.2.2 Spektroskopik Analiz Verileri**

**UV (CHCl<sub>3</sub>)** :  $\lambda_{\max}$  290 nm.

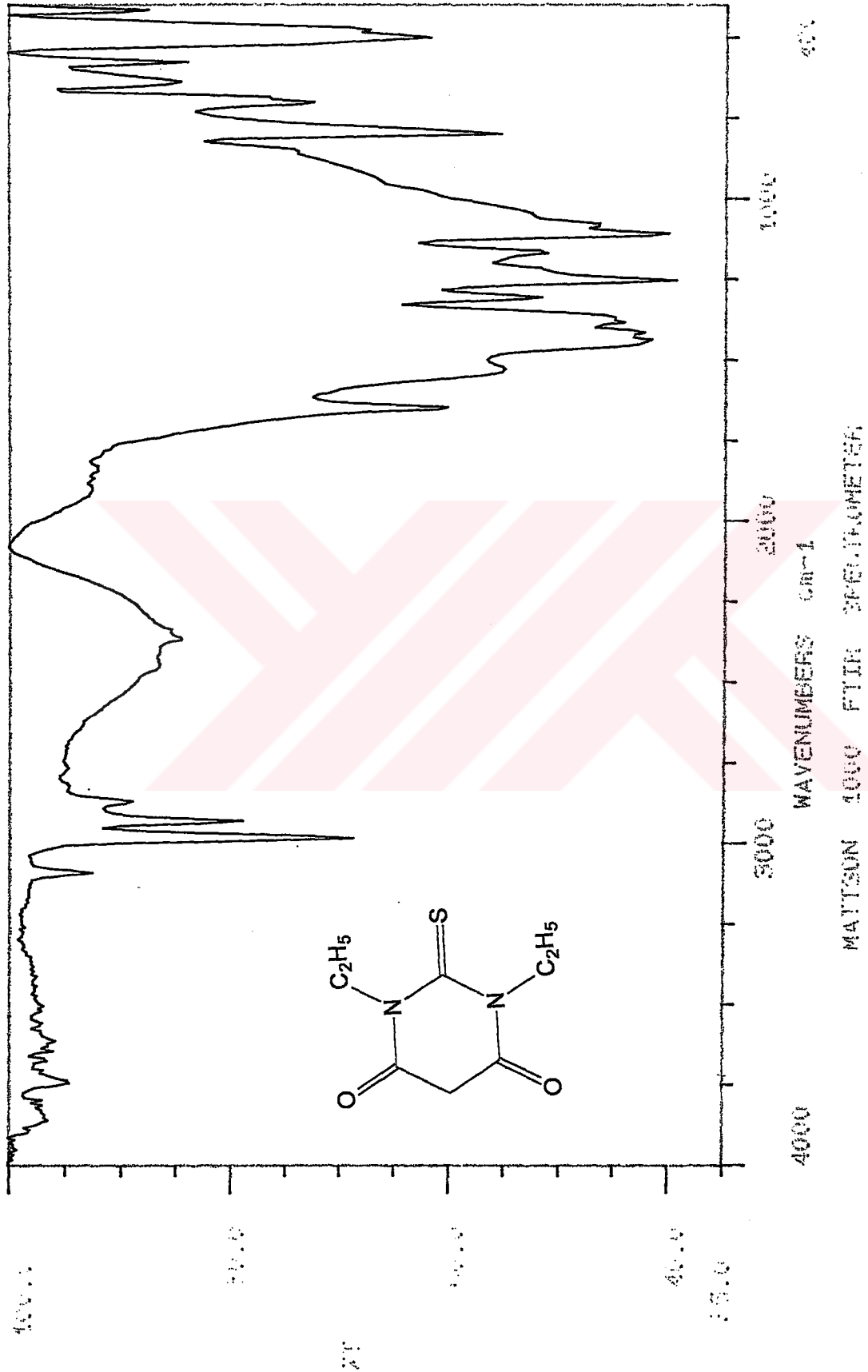
**FTIR(KBr)** : 2978 ve 2927 (alkan, C–H gerilimleri), 1651 (N–C=O, C=O gerilimi), 1446 ve 1375 (alkan, düzlem içi C–H eğilimleri), 1242 ve 1165 ( $\equiv$ N–CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C–N gerilimleri), 1089 (N–CS–N, C=S gerilimi) cm<sup>-1</sup>.

UNICAM UV2-100 UV/VISIBLE SPECTROMETER v3.00 PAGE 1  
DATE: 04/06/04 TIME: 13:30:00 SERIAL No: 022005  
ID: OPERATOR:  
SCAN TYPE: INTELLISCAN SPEED: NORMAL DATA INT: 1.0nm  
BASELINE: USER BANDWIDTH: 2.0nm LAMP CHANGE: 325 nm

PEAKS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\lambda_{\text{nm}}$	290.0									
ABS	0.848									



Şekil 4.16 1,3-Diethyl-2-tiyobarbitürik asidin UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)



Şekil 4.17 1,3-Diethyl-2-tiyobarbitirik asidin IR spektrumu (KBr)

## 5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER ve BULGULAR

### 5.1 Genel Bilgi

Organik kimyanın önemli bir alanını oluşturan heterohalkalı sistemler ve bunların substitue türevleri endüstride ve tıpta yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu sınıfta yer alan 5-hetarilmetilenbarbiturik asid türevleri anti-tümör, anti-konvulsant ve ağrı kesici gibi uygulamalarından dolayı tıbbî ve farmasötik kimyada oldukça önemli bir yere sahiptirler.

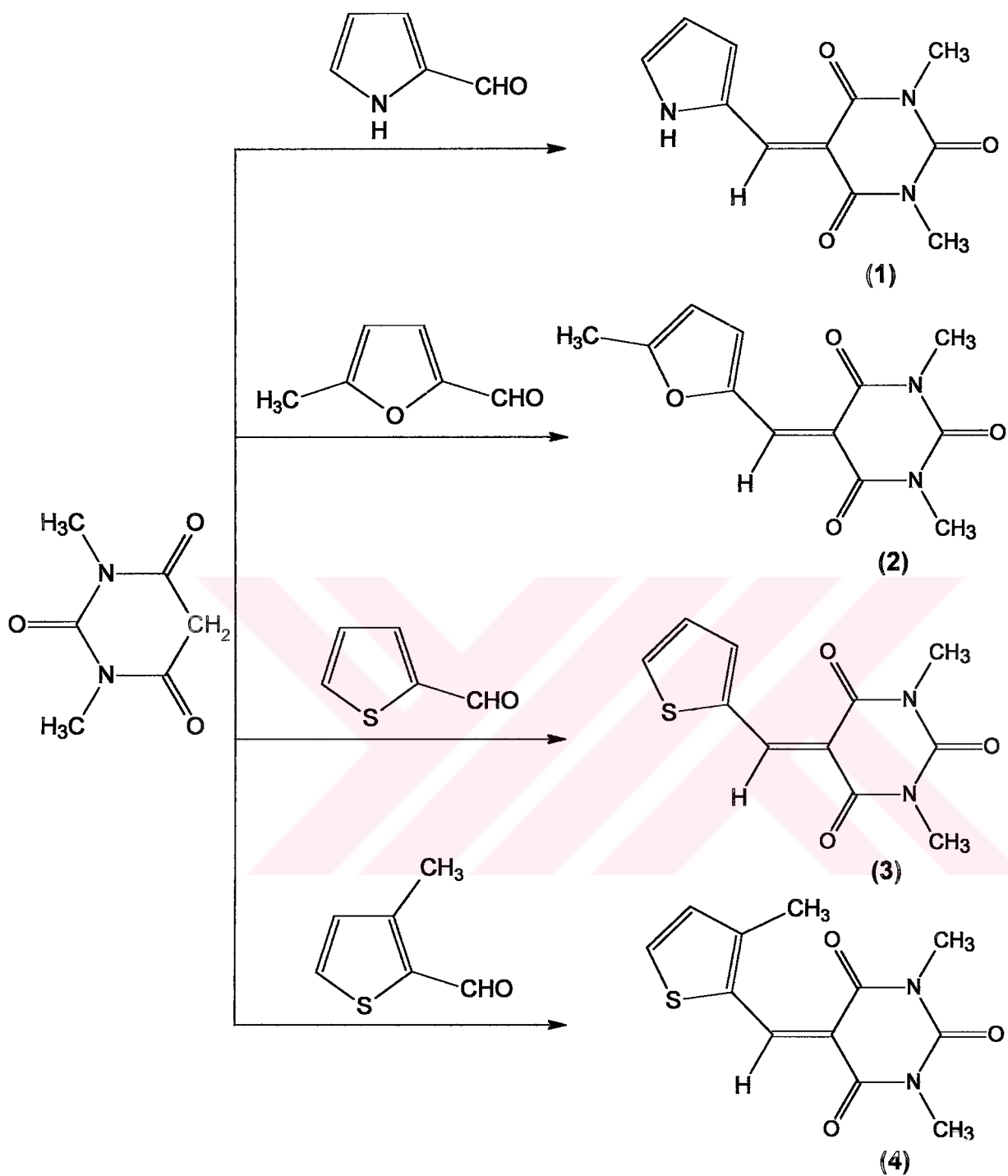
Geniş bir literatür çalışmasını takiben yapılan incelemelerin sonucu olarak bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlatılan bu araştırmada, bazı hetaril-substitue barbiturik asid türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma başlıca 3 bölümden meydana gelmektedir.

Birinci bölümde, dört adet 5 üyeli heteroaromatik aldehid, sırasıyla 1,3-dimetilbarbitürik asid ile reaksiyona sokularak yeni bir C=C bağının oluşumu ile 5-hetarilmetilen-1,3-dimetilbarbiturik asid türevleri elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar, oda sıcaklığında katalizörsüz ve ısı etkisi altında katalizör kullanılarak iki farklı koşulda gerçekleştirilmiştir.

İkinci bölümde ise, aynı heterohalkalı aldehidler sadece ısı etkisi altında Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonuna uğratılmış ve 5-hetarilmetilen-1,3-dietil-2-tiyobarbiturik asid türevleri sentezlenmiştir.

Üçüncü ve son bölümde, iyi bir verimle sentezlenmiş olan tüm bileşiklerin spektrofotometrik yöntemlerle yapılarının aydınlatılmasına ilişkin çalışmalar yapılmıştır.

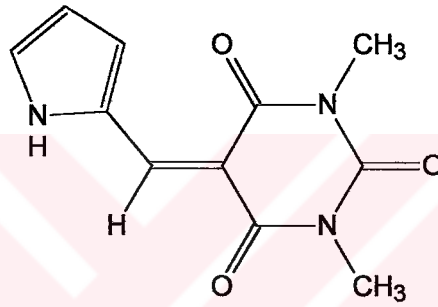


( 5.1 )

## 5.2 Hetaril Substitue 1,3-Dimetilbarbitürük Asidlerin Sentezi

5-Hetarilmetilen-1,3-dimetilbarbitürük asidlerin sentezi iki farklı işlem ile gerçekleştirilmiştir ve bu sentezlere ilişkin ayrıntılı bilgi ilk bileşik için verilmiştir. Sentezlenen diğer 3 bileşik ile ilgili bölümlerde ise, aksi işlemler olmadıkça, sadece fiziksel işlemler belirtilmiştir. Her iki işlemde de elde edilen maddelerin spektroskopik analiz verileri aynıdır.

### 5.2.1 1,3-Dimetil-5-(1*H*-pirrol-2-iletülen)-2,4,6-trionheksahidropirimidin (Bileşik 1) 1,3-Dimetil-5-(1*H*-pirrol-2-iletülen)pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion 5-(2-Pirrilmetiliden)-1,3-dimetilbarbiturik Asid



#### İşlem 1:

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 0.095 g (1.0 mmol) pirrol-2-karboksaldehidin etil alkoldeki çözeltisine, 0.156 g (1.0 mmol) 1,3-dimetilbarbiturik asidin etil alkoldeki çözeltisi katıldıktan sonra geri soğutucu altında su banyosu üzerinde ısıtılmakta olan karışıma 5 dakika sonra 1 mL piridin ilave edildi ve 2 saat kaynatıldı. Başlangıçta açık sarı olan reaksiyon karışımının rengi 10 dakika sonra koyulaşmaya başladı. Soğumaya bırakılan açık kahve renkli çöken ham ürün süzöldükten sonra, metilen klorürde çözölüp, kloroformda yürütölerek TLC kontrolü yapıldı.

0.196 g (%84), açık sarı renkli kısa çubuk kristaller, en. 160-1°C (etil alkolden kristallendirilerek).

Çözünörlüğü : Toluen : çözünmez  
Metilen klorür : çözünür  
Kloroform : çözünür  
Metil alkol : çözünür

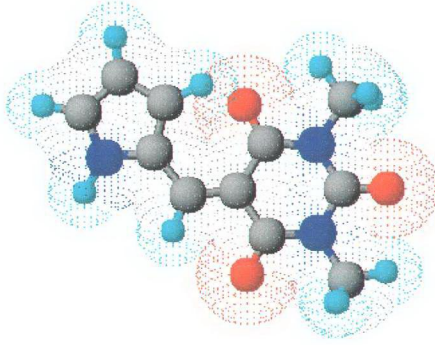


**İşlem 2:**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 0.095 g (1.0 mmol) pirrol-2-karboksaldehidin metil alkoldeki çözeltisine, 0.156 g (1.0 mmol) 1,3-dimetilbarbiturik asidin metil alkoldeki çözeltisinin katılmasıyla oluşan süspansiyon, oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Başlangıçta açık sarı olan reaksiyon karışımının rengi zamanla koyulaşmaya başladı. Oluşan çökelti süzüldü ve reaksiyona girmeden kalan 1,3-dimetilbarbitürik asidden kurtarmak amacıyla 50 mL su içerisine alınarak 1 saat daha karıştırıldı. Süzülerek ele geçen ham ürünün başlangıç maddeleri ile karşılaştırmalı TLC kontrolü metilen klorürde çözülerek kloroformda yapıldı.

0.158 g (%68), sarı renkli, şeffaf, kısa çubuk kristaller, en. 160-1°C.

Çözünürlüğü : Toluen : çözünmez  
Metilen klorür : çözünür  
Kloroform : çözünür  
Metil alkol : çözünür



Şekil 5.1 Bileşik 1'in moleküler modeli

### 5.2.1.1 Bileşik 1'in spektroskopik analiz verileri

$C_{11}H_{11}N_2O_3$  (233.24)

**UV (CHCl<sub>3</sub>)** :  $\lambda_{max}$  241, 296, 410 nm

**FTIR (KBr)** : 3259 (pirrol, N–H gerilimi), 3106 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2978 ve 2953 (alkan, C–H gerilimleri), 1727 (N–CO–N, C=O gerilimi), 1651 (N–C=O, C=O gerilimi), 1548 (alken, C=O ile konjuge C=C gerilimi), 1523 ve 1446 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1472 (alkan, düzlem içi C–H eğilimi), 1344 (pirrol, C–N eğilimi), 1140 ve 1063 (aromatik halka, düzlem içi =C–H eğilimleri), 1114 (=N–CH<sub>3</sub>, C–N gerilimi), 859 ve 782 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri)  $cm^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  3.35 (s, N–CH<sub>3</sub>, 3H), 3.37 (s, N–CH<sub>3</sub>, 3H), 6.51 (ddd, pirrol C4–H, 1H), 7.10 (m, pirrol C3–H, 1H), 7.37 (m, pirrol C5–H, 1H), 8.28 (s, C=CH, 1H), 13.2 (yaygın s, NH, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  29.24 ve 29.72 (2 x N–CH<sub>3</sub>), 106.60 (pirrol C4), 115.43 (pirrol C3), 130.45 (pirrol C5), 130.86 (pirrol C2), 132.13 (CH=C), 143.76 (CH=C), 152.37 (N–CO–N), 164.13 ve 164.59 (2 x C=O) ppm.

**MS (m/z)** : 235 (M+2), 234 (M+1), 233 (M<sup>+</sup>), 232 (M–1), 205, 176, 175, 147, 119, 105,

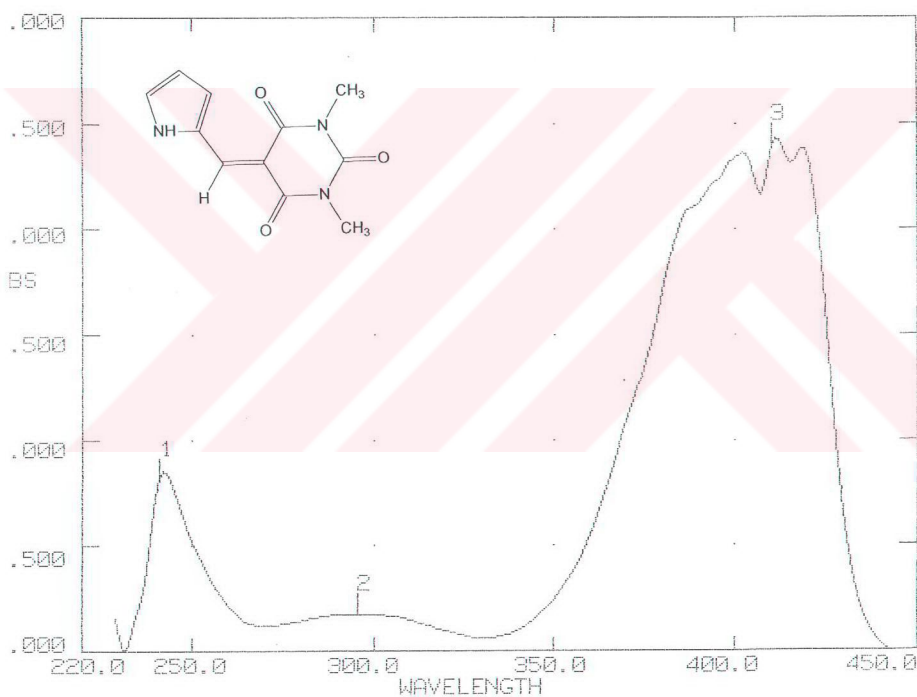
UNICAM UV2-100 UV/VISIBLE SPECTROMETER v3.00 PAGE 1

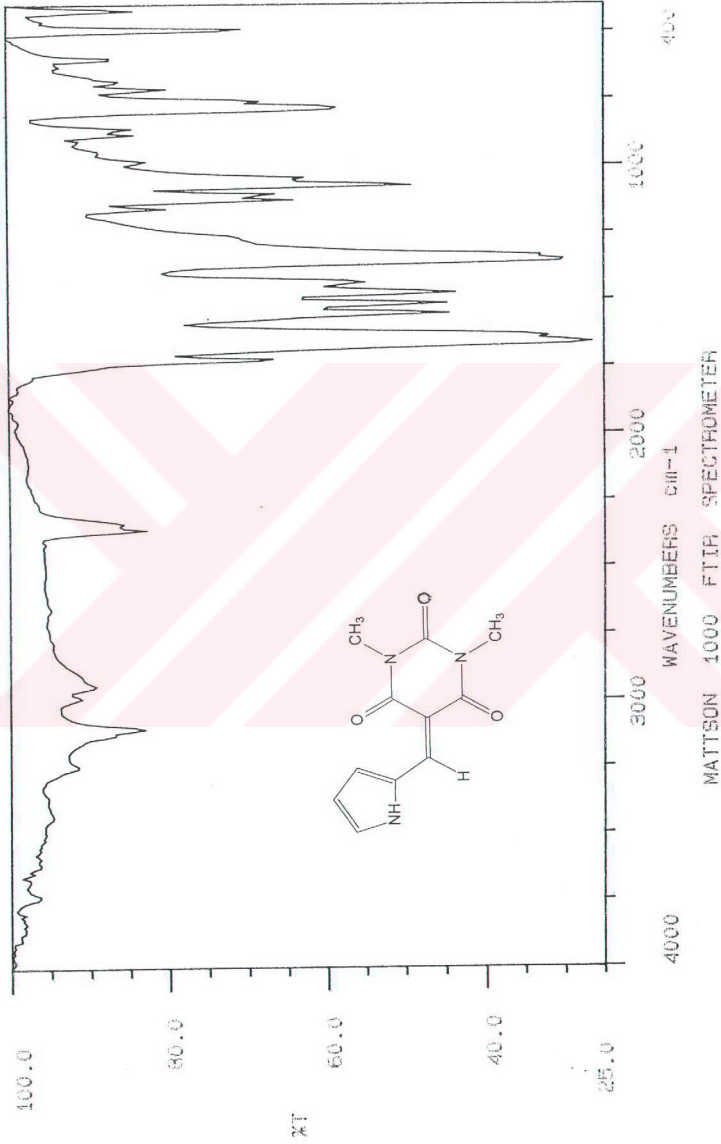
DATE: 16/03/04  
ID:TIME: 14:32:48  
OPERATOR:

SERIAL No: 022005

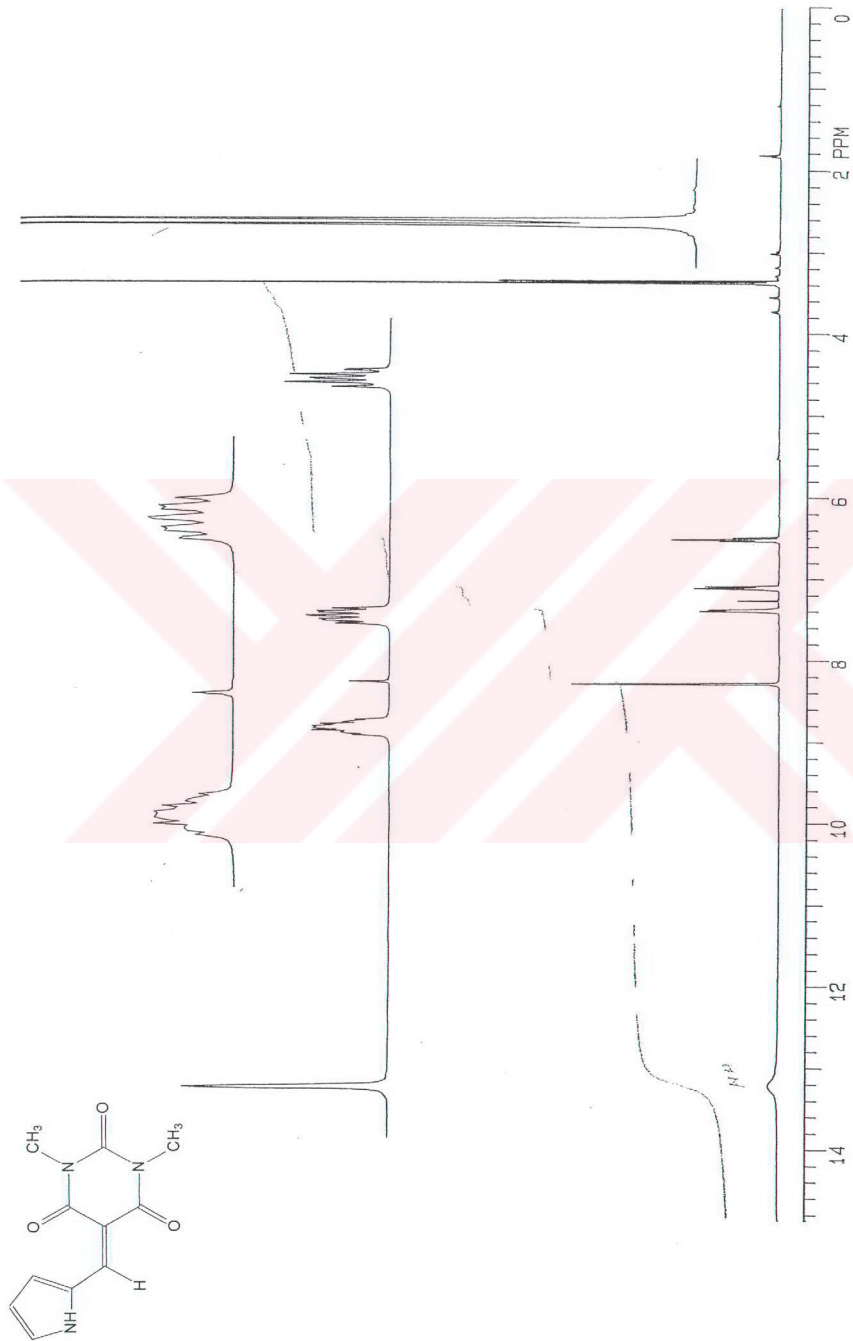
SCAN TYPE: INTELLISCAN  
BASELINE: DEFAULT  
SMOOTHING: MEDIUMSPEED: NORMAL  
BANDWIDTH: 2.0nmDATA INT: 1.0nm  
LAMP CHANGE: 325 nm

		PEAKS									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
nm		241.0	296.0	410.0							
BS		0.818	0.176	2.396							

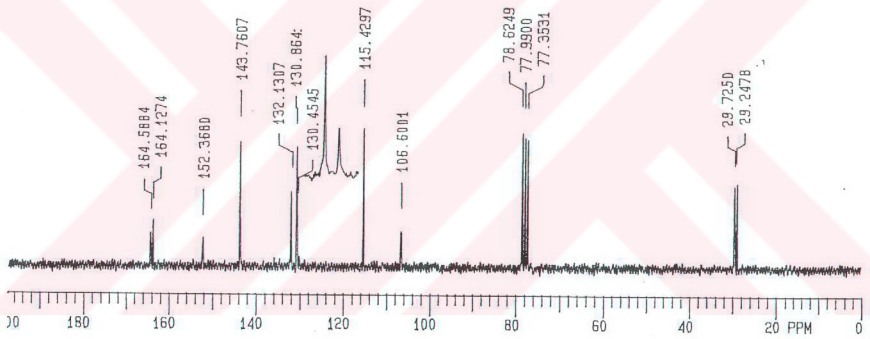
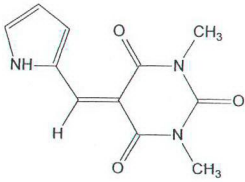
Şekil 5.2 Bileşik 1'in UV spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ )



Şekil 5.3 Bileşik 1'in IR spektrumu (KBr)



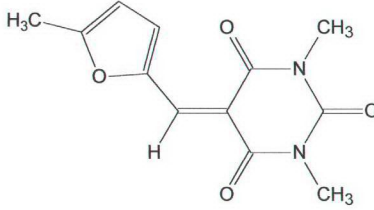
Şekil 5.4 Bileşik 1'in  $^1\text{H}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



Şekil 5.5 Bileşik 1'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

Şekil 5.6 Bileşik 1'in MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

**5.2.2 1,3-Dimetil-5-[(5-metil-2-furil)metilen]-2,4,6-trionheksahidropirimidin (Bileşik 2)**  
**1,3-Dimetil-5-[(5-metil-2-furil)metilen]pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion**  
**5-[2-(5-metilfurfuriliden)]-1,3-dimetilbarbiturik Asid**



**İşlem 1**'de belirtildiği şekilde 0.110 g (1.0 mmol) 5-metilfurfural ile 0.156 g (1.0 mmol) 1,3-dimetilbarbiturik asid arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.189 g (%76), turuncu renkli şeffaf, çubuk kristaller, en. 172-3°C (etil alkolden kristallendirilerek).

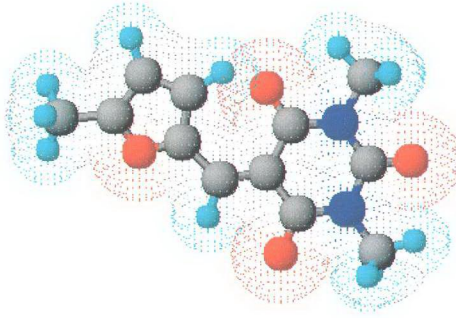
Çözünürlüğü : Toluen : çözünmez  
 Metilen klorür : çözünür  
 Kloroform : çözünür  
 Metil alkol : sıcakta çözünür

**İşlem 2**'de belirtildiği şekilde 0.110 g (1.0 mmol) 5-metilfurfural ile 0.156 g (1.0 mmol) 1,3-dimetilbarbiturik asid arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.218 g (%88), açık sarı renkli uzun çubuk kristaller, en. 172-3°C .

Çözünürlüğü : Toluen : çözünmez  
 Metilen klorür : çözünür  
 Kloroform : çözünür  
 Metil alkol : sıcakta çözünür





Şekil 5.7 Bileşik 2'nin moleküler modeli

### 5.2.2.1 Bileşik 2'nin spektroskopik analiz verileri

$C_{12}H_{12}N_2O_4$  (248.25)

**UV (CHCl<sub>3</sub>)** :  $\lambda_{max}$  241, 381 nm

**FTIR (KBr)** : 3182 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2950 ve 2927 (alkan, C–H gerilimleri), 1727 (N–CO–N, C=O gerilimi), 1676 (N–C=O, C=O gerilimi), 1548 (alken, C=O ile konjuge C=C gerilimi), 1421 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1370 (alkan, düzlem içi C–H eğilimi), 1217 (=N–CH<sub>3</sub>, C–N gerilimi), 1012 (aromatik halka, düzlem içi =C–H eğilimi), 808 ve 782 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri)  $cm^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  2.44 (s, aromatik halka, –CH<sub>3</sub>, 3H), 3.34 (s, N–CH<sub>3</sub>, 3H), 3.35 (s, N–CH<sub>3</sub>, 3H), 6.39 (d, furan C4–H, 1H), 8.30 (s, C=CH, 1H), 8.59 (d, furan C3–H, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  15.46 (aromatik halka –CH<sub>3</sub>), 28.96 ve 29.71 (2 x N–CH<sub>3</sub>), 110.31 (furan C4), 113.81 (furan C3), 131.58 (CH=C), 141.13 (CH=C), 151.23 (furan C2), 152.38 (furan C5), 161.90 (N–CO–N), 162.79 ve 163.95 (2 x C=O) ppm.

**MS (m/z)** : 250 (M+2), 249 (M+1), 248 (M<sup>+</sup>), 233, 220, 191, 176, 163, 162, 147, 134, 120, 106, 66.

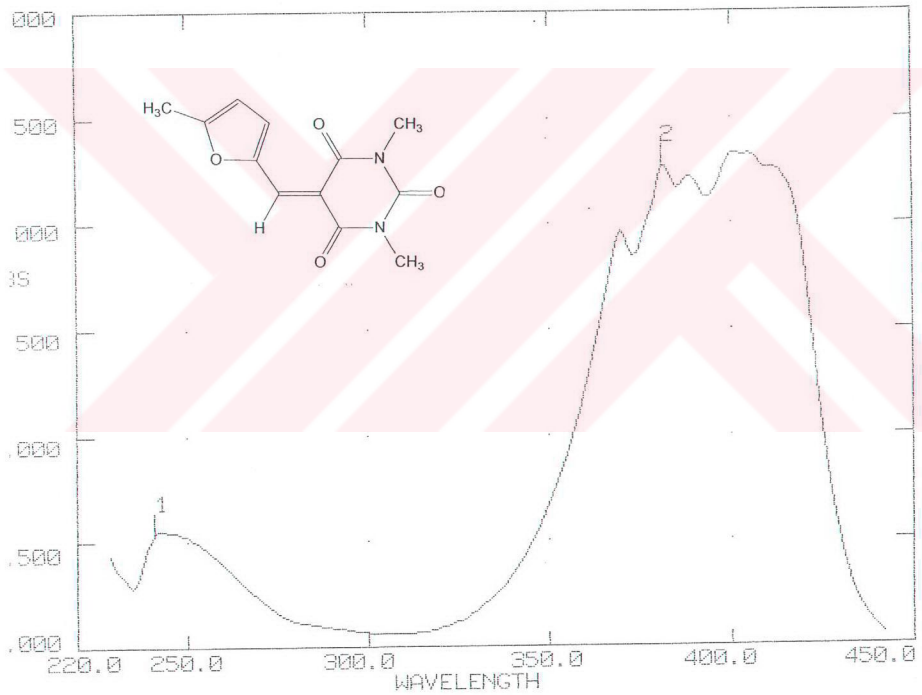
UNICAM UV2-100 UV/VISIBLE SPECTROMETER v3.00 PAGE 1

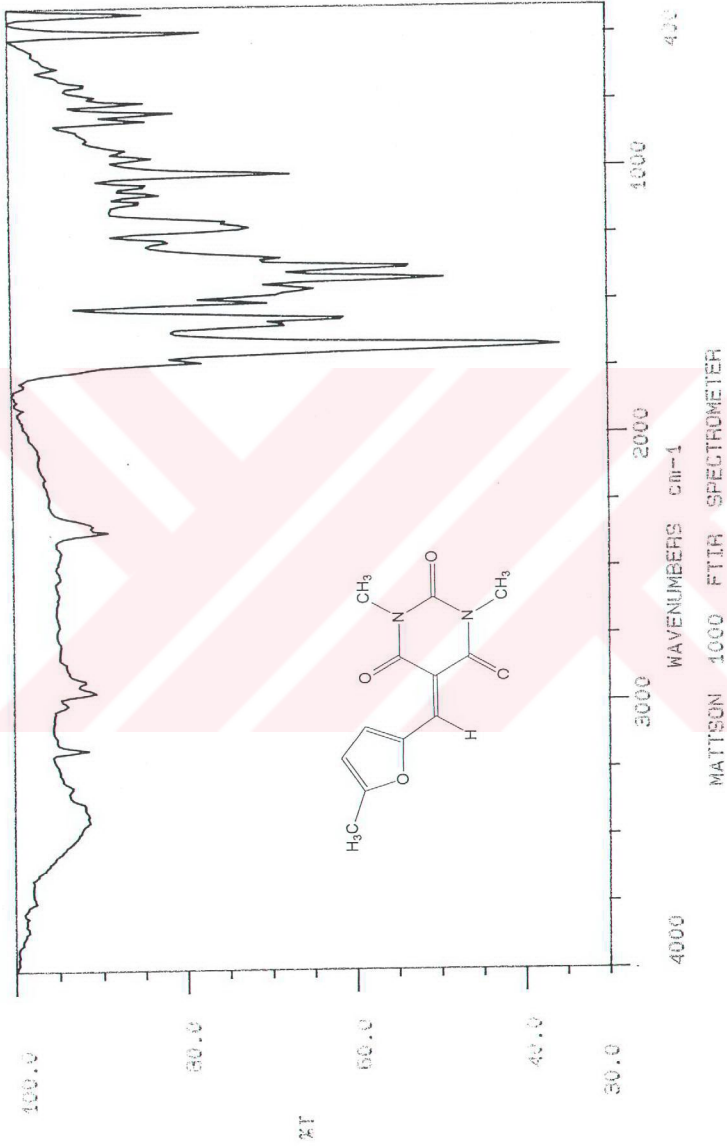
DATE: 16/03/04  
D:TIME: 14:46:38  
OPERATOR:

SERIAL No: 022005

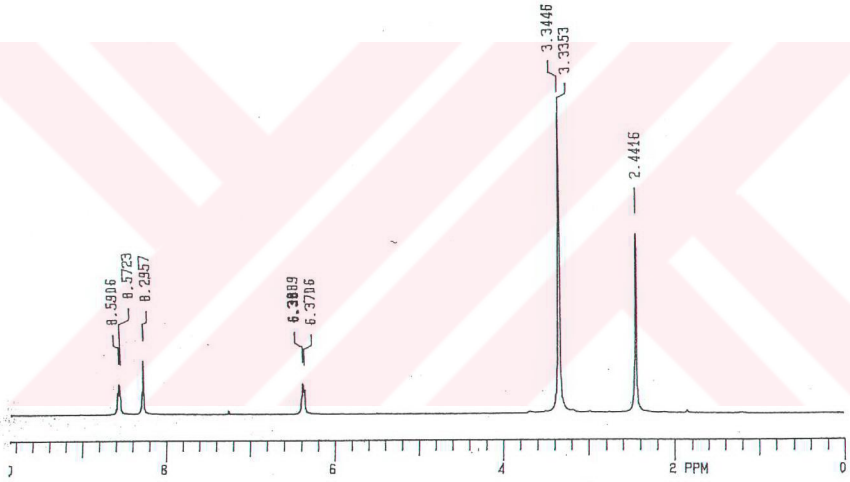
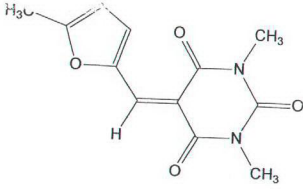
SCAN TYPE: INTELLISCAN  
BASELINE: DEFAULT  
SMOOTHING: MEDIUMSPEED: NORMAL  
BANDWIDTH: 2.0nmDATA INT: 1.0nm  
LAMP CHANGE: 325 nm

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Wavelength (nm)	241.0	381.0								
Intensity (Abs)	0.534	2.273								

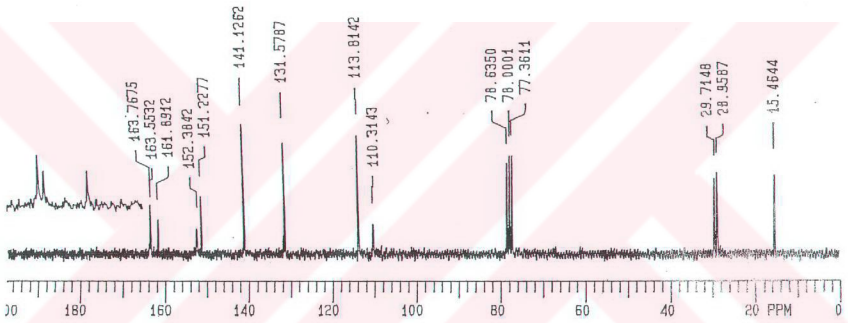
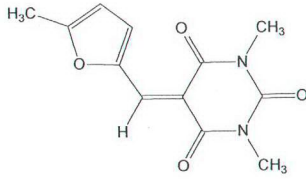
Şekil 5.8 Bileşik 2'nin UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)



Şekil 5.9 Bileşik 2'nin IR spektrumu (KBr)



Şekil 5.10 Bileşik 2'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

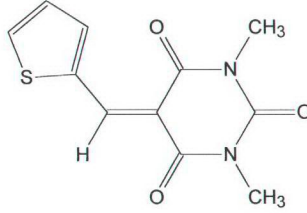


Şekil 5.11 Bileşik 2'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



Şekil 5.12 Bileşik 2'nin MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

**5.2.3 1,3-Dimetil-5-(tiyen-2-ilmetilen)-2,4,6-trionheksahidropirimidin (Bileşik 3)**  
**1,3-Dimetil-5-(tiyen-2-ilmetilen)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion**  
**5-(2-Tiyeniliden)-1,3-dimetilbarbitürik Asid**



**İşlem 1**'de belirtildiği şekilde, 0.11 g (1.0 mmol) tiyofen-2-karboksaldehid ile 0.156 g (1.0 mmol) 1,3-dimetilbarbitürik asid arasındaki reaksiyondan elde edildi.

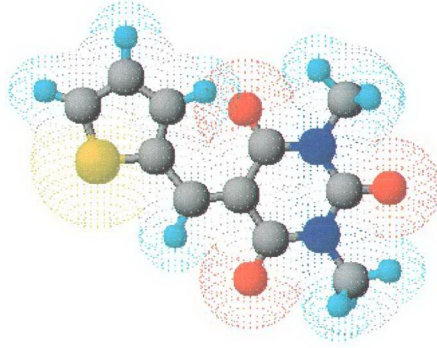
0.192 g (%77), koyu sarı renkli tabakamsı kristaller, en. 207-8°C (etil alkolden kristallendirilerek).

Çözünürlüğü : Toluen : çözünmez  
 Metilen klorür : çözünür  
 Kloroform : çözünür  
 Metil alkol : sıcakta çözünür

**İşlem 2**'de belirtildiği şekilde, 0.112 g (1.0 mmol) tiyofen-2-karboksaldehid ile 0.156 g (1.0 mmol) 1,3-dimetilbarbitürik asid arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.172 g (%69), açık sarı renkli tozumsu kristaller, en. 208°.

Çözünürlüğü : Toluen : çözünmez  
 Metilen klorür : çözünür  
 Kloroform : çözünür  
 Metil alkol : sıcakta çözünür



Şekil 5.13 Bileşik 3'ün moleküler modeli

### 5.2.3.1 Bileşik 3'ün spektroskopik analiz verileri

$C_{11}H_{10}N_2O_3S$  (250.29)

**UV (CHCl<sub>3</sub>)** :  $\lambda_{max}$  243, 371 nm

**FTIR (KBr)** : 3106 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2953 (alkan, C–H gerilimi), 1727 (N–CO–N, C=O gerilimi), 1651 (N–C=O, C=O gerilimi), 1548 (alken, C=O ile konjuge C=C gerilimi), 1472 ve 1319 (alkan, düzlem içi C–H eğilimleri), 1395 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1140 (=N–CH<sub>3</sub>, C–N gerilimi), 1063 (aromatik halka, düzlem içi =C–H eğilimi), 859 ve 757 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri)  $cm^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  3.37 (s, N–CH<sub>3</sub>, 3H), 3.38 (s, N–CH<sub>3</sub>, 3H), 7.25 (dd, tiyofen C4–H, 1H), 7.86 (dd, tiyofen C3–H, 1H), 7.96 (ddd, tiyofen C5–H, 1H), 8.69 (s, C=CH, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  29.02 ve 29.80 (2x N–CH<sub>3</sub>), 111.59 (tiyofen C3), 129.08 (tiyofen C4), 137.90 (tiyofen C5), 142.64 (tiyofen C2), 146.16 (CH=C), 149.17 (CH=C), 152.22 (N–CO–N), 162.60 ve 163.50 (2 x C=O) ppm.

**MS (m/z)** : 252 (M+2), 251 (M+1), 250 (M<sup>+</sup>), 249 (M-1), 222, 192, 164, 136, 122, 108.



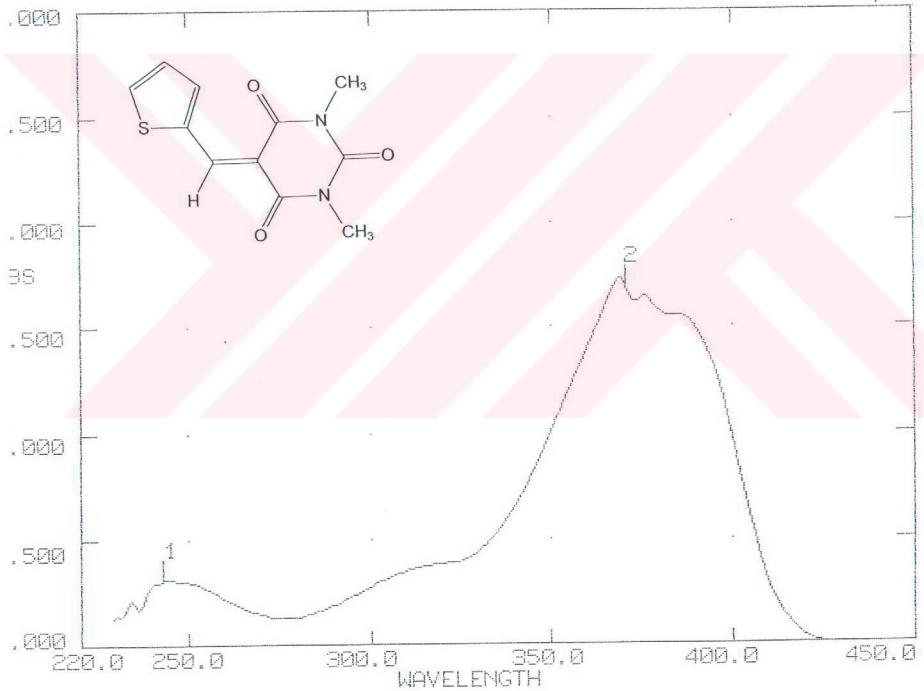
UNICAM UV2-100 UV/VISIBLE SPECTROMETER v3.00 PAGE 1

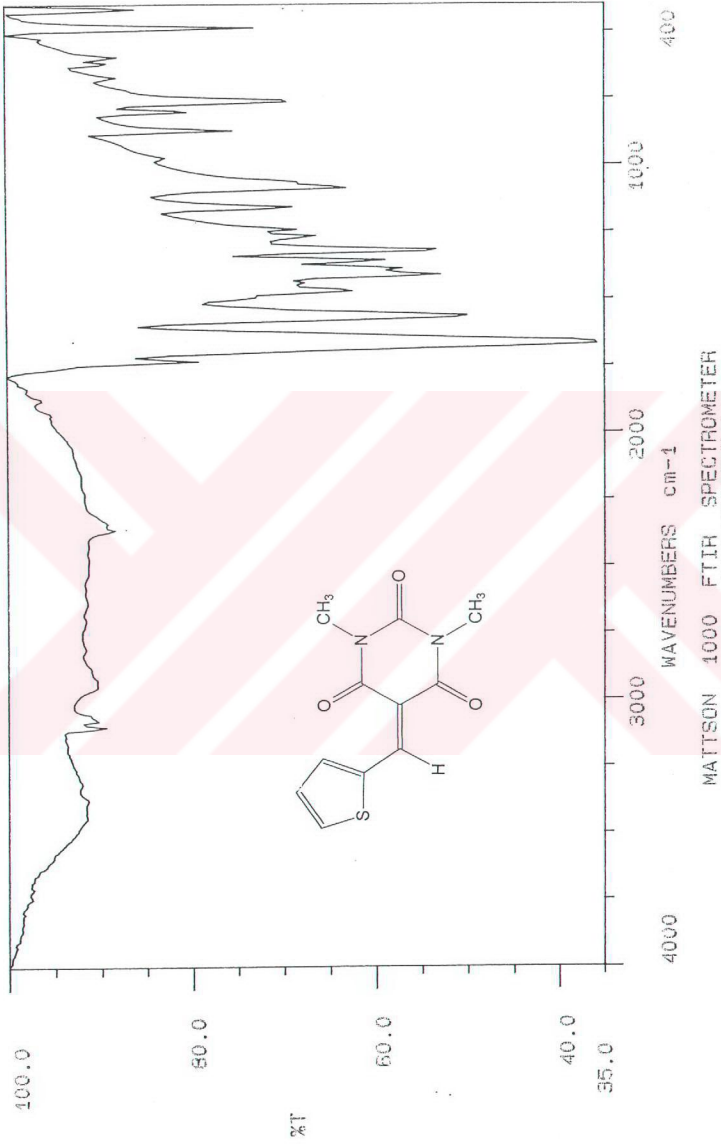
DATE: 16/03/04  
D:TIME: 14:40:04  
OPERATOR:

SERIAL No: 022005

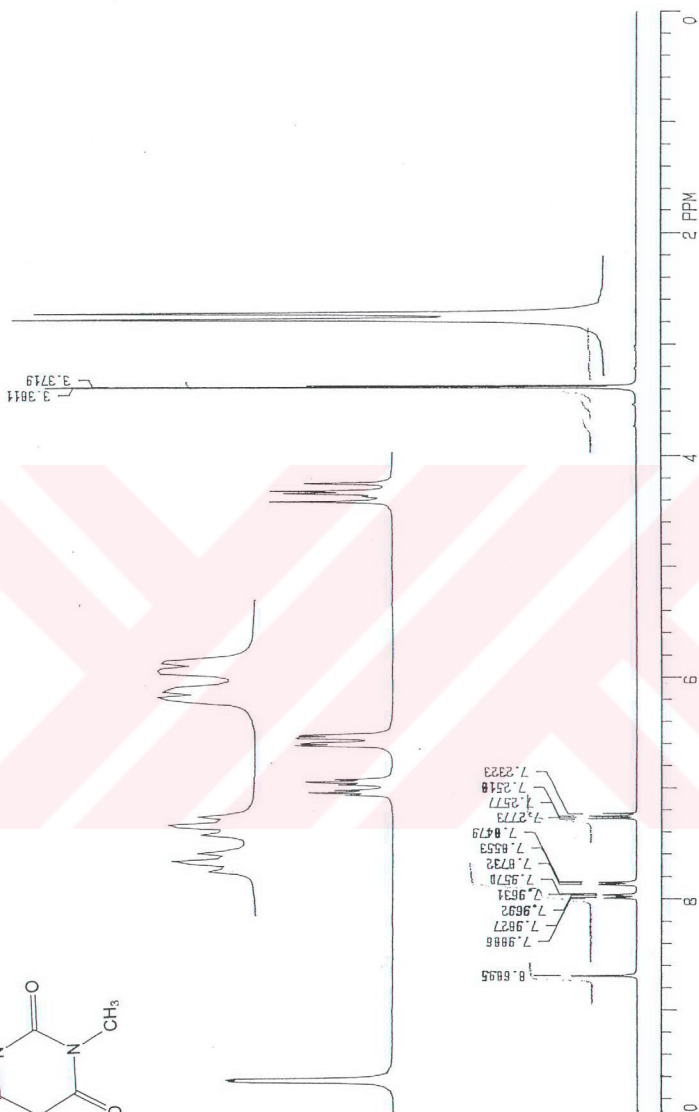
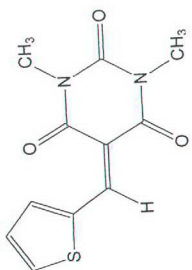
SCAN TYPE: INTELLISCAN  
BASELINE: DEFAULT  
SMOOTHING: MEDIUMSPEED: NORMAL  
BANDWIDTH: 2.0nmDATA INT: 1.0nm  
LAMP CHANGE: 325 nm

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Wm	243.0	371.0								
BS	0.309	1.692								

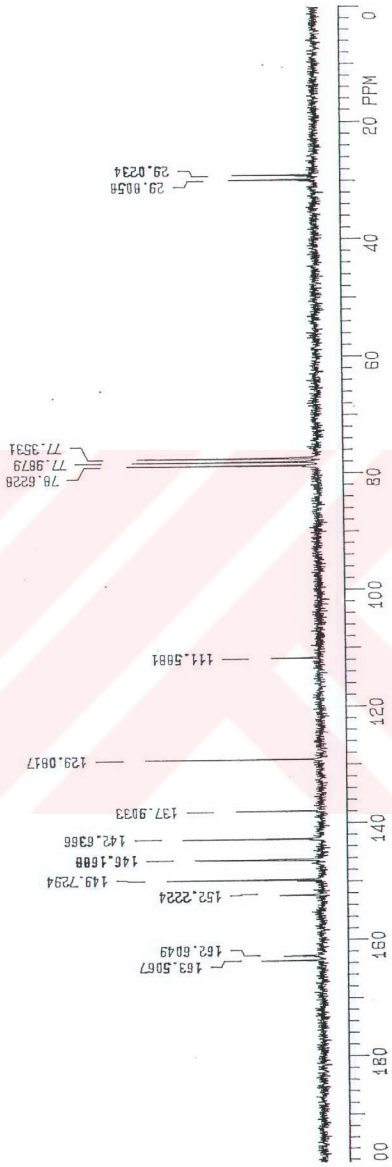
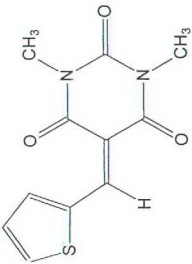
Şekil 5.14 Bileşik 3'ün UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)



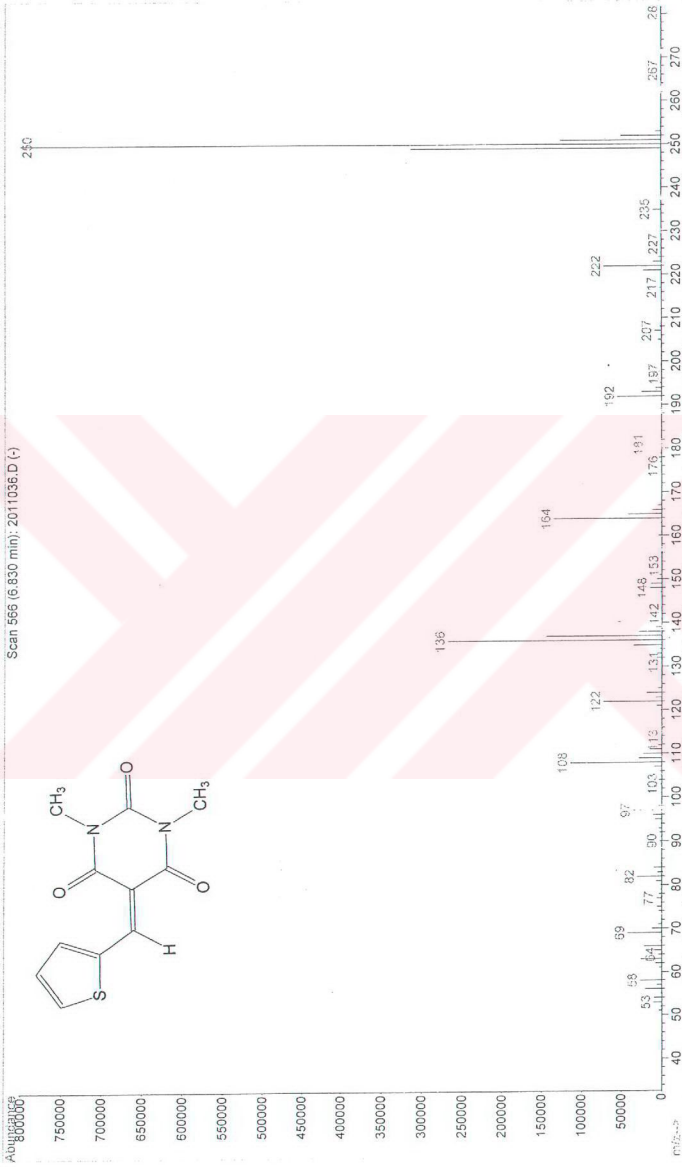
Şekil 5.15 Bileşik 3'ün IR spektrumu (KBr)



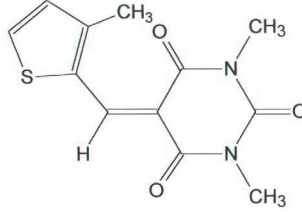
Şekil 5.16 Bileşik 3'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



Şekil 5.17 Bileşik 3'ün <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

Şekil 5.18 Bileşik 3'ün MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

**5.2.4 1,3-Dimetil-5-[(3-metiltiyen-2-il)metilen]-2,4,6-trionheksahidropirimidin (Bileşik 4)**  
**1,3-Dimetil-5-[(3-metil-2-tiyenil)metilen]pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion**  
**5-[2-(3-metiltiyeniliden)]-1,3-dimetilbarbiturik Asid**



**İşlem 1**'de belirtildiği şekilde, 0.126 g (1.0 mmol) 3-metiltiyofen-2-karboksaldehid ile 0.156 g (1.0 mmol) 1,3-dimetilbarbiturik asid arasındaki reaksiyondan elde edildi.

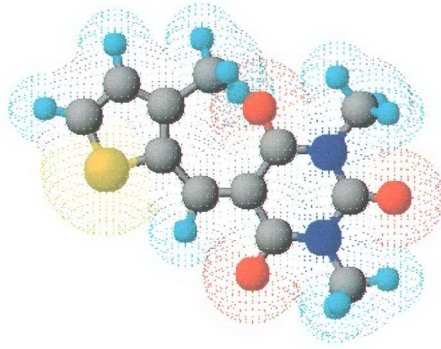
0.232 g (%88), açık sarı renkli iğne kristaller, en. 218-20°C (etil alkolden kristallendirilerek).

Çözünürlüğü : Toluen : çözünmez  
 Metilen klorür : çözünür  
 Kloroform : çözünür  
 Metil alkol : sıcakta çözünür

**İşlem 2**'de belirtildiği şekilde, 0.126 g (1.0 mmol) 3-metiltiyofen-2-karboksaldehid ile 0.156 g (1.0 mmol) 1,3-dimetilbarbiturik asid arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.185 g (%70), açık sarı renkli iğne kristaller, en. 219-21°C .

Çözünürlüğü : Toluen : çözünmez  
 Metilen klorür : çözünür  
 Kloroform : çözünür  
 Metil alkol : sıcakta çözünür



Şekil 5.19 Bileşik 4'ün moleküler modeli

#### 5.2.4.1 Bileşik 4'ün spektroskopik analiz verileri

**C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S** (233.24)

**UV (CHCl<sub>3</sub>)** : λ<sub>max</sub> 245, 388 nm

**FTIR (KBr)** : 3080 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2953 (alkan, C–H gerilimi), 1727 (N–CO–N, C=O gerilimi), 1651 (N–C=O, C=O gerilimi), 1548 (alken, C=O ile konjuge C=C gerilimi), 1472 ve 1344 (alkan, düzlem içi C–H eğilimleri), 1446 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1268 ve 1165 (=N–CH<sub>3</sub>, C–N gerilimleri), 1089 (aromatik halka, düzlem içi =C–H eğilimi), 859 ve 757 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 2.59 (s, aromatik halka, –CH<sub>3</sub>, 3H), 3.39 (s, N–CH<sub>3</sub>, 6H), 7.12 (d, tiyofen C4–H, 1H), 7.88 (d, tiyofen C5–H, 1H), 8.86 (s, C=CH, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)** : δ 16.69 (aromatik halka –CH<sub>3</sub>), 28.99 ve 29.76 (2 x N–CH<sub>3</sub>), 110.14 (tiyofen C4), 132.03 (tiyofen C5), 132.56 (tiyofen C2), 141.15 (tiyofen C3), 146.82 (CH=C), 152.32 (CH=C), 155.27 (N–CO–N), 162.80 ve 163.95 (2 x C=O) ppm.

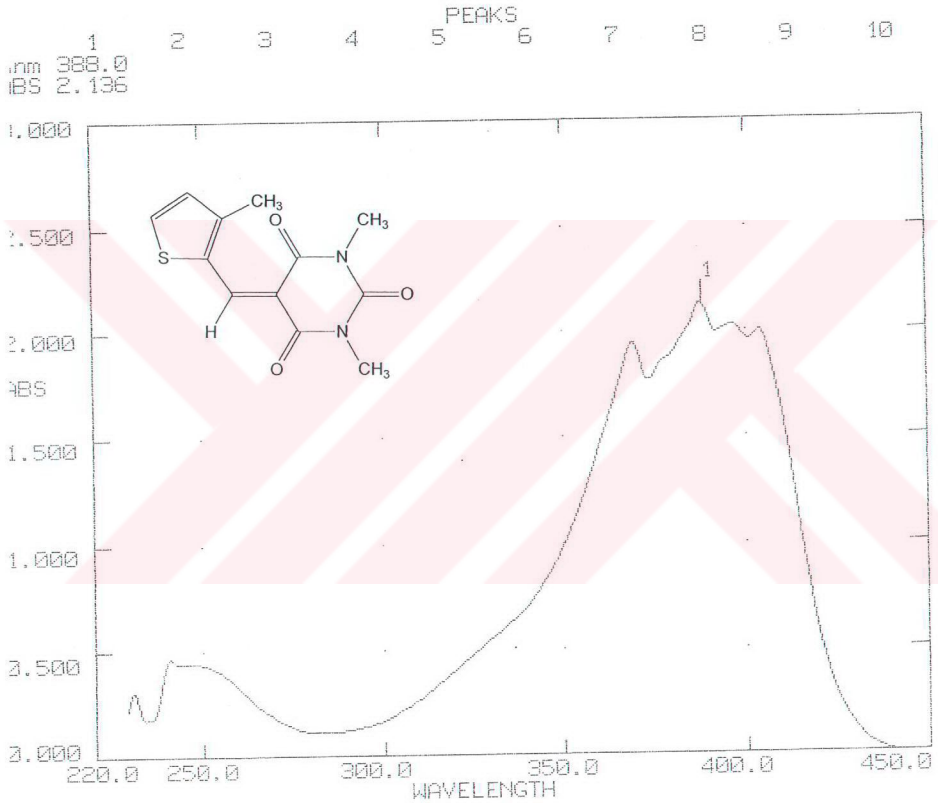
**MS (m/z)** : 266 (M+2), 265 (M+1), 264 (M<sup>+</sup>), 263 (M-1), 249, 236, 219, 207, 206, 192, 178, 163, 162, 150, 122, 121.

UNICAM UV2-100 UV/VISIBLE SPECTROMETER v3.00

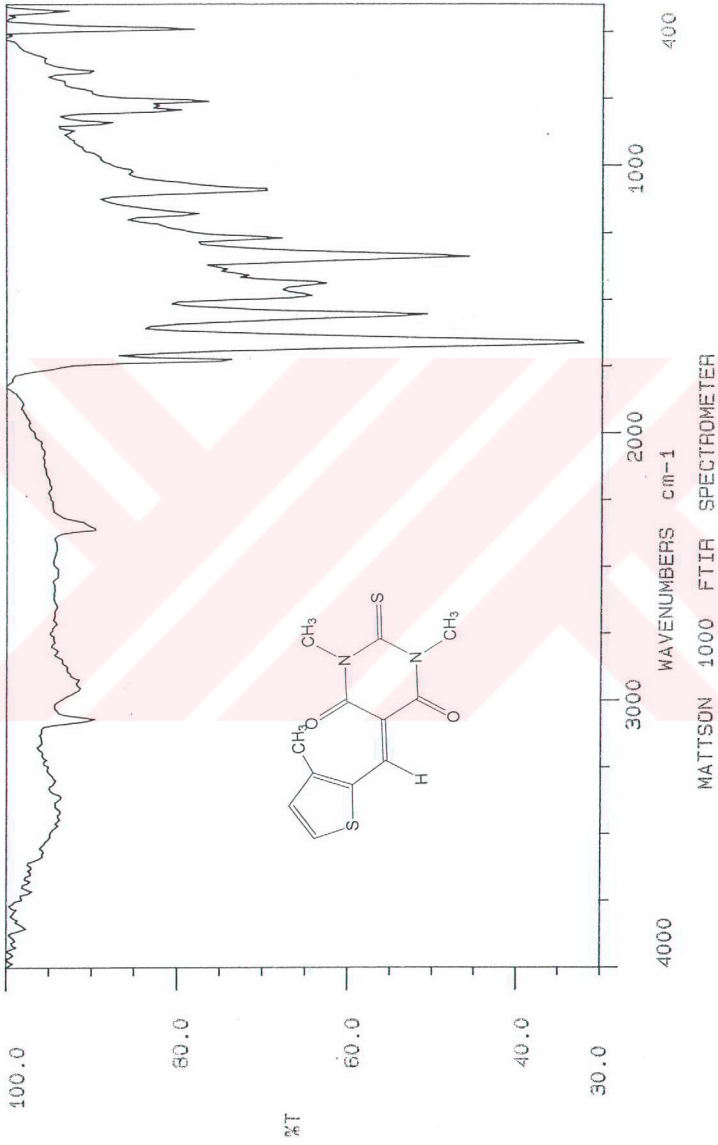
PAGE 1

DATE: 16/03/04  
ID:TIME: 14:27:28  
OPERATOR:

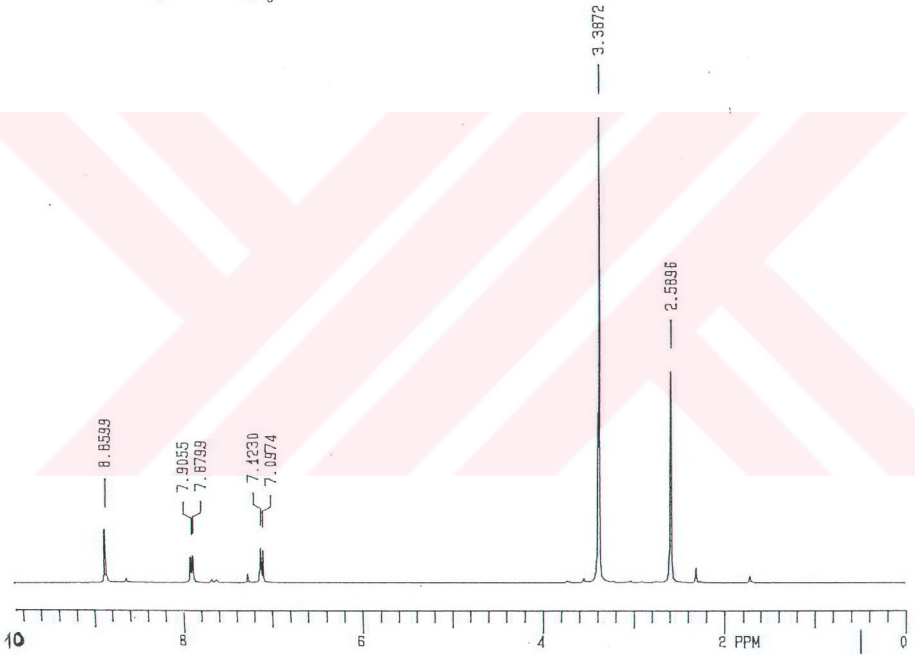
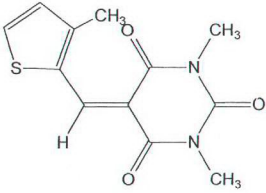
SERIAL No: 022005

SCAN TYPE: INTELLISCAN  
BASELINE: DEFAULT  
SMOOTHING: MEDIUMSPEED: NORMAL  
BANDWIDTH: 2.0nmDATA INT: 1.0nm  
LAMP CHANGE: 325 nmŞekil 5.20 Bileşik 4'ün UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

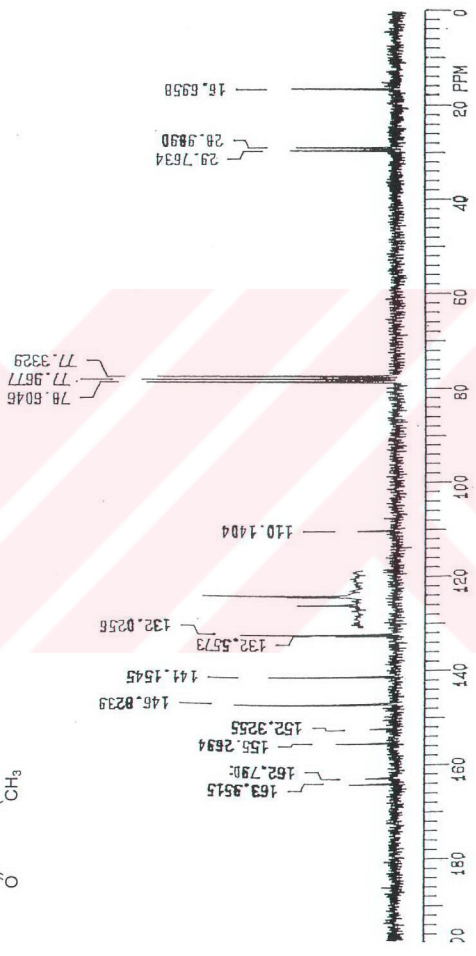
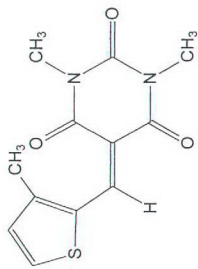




Şekil 5.21 Bileşik 4'ün IR spektrumu (KBr)

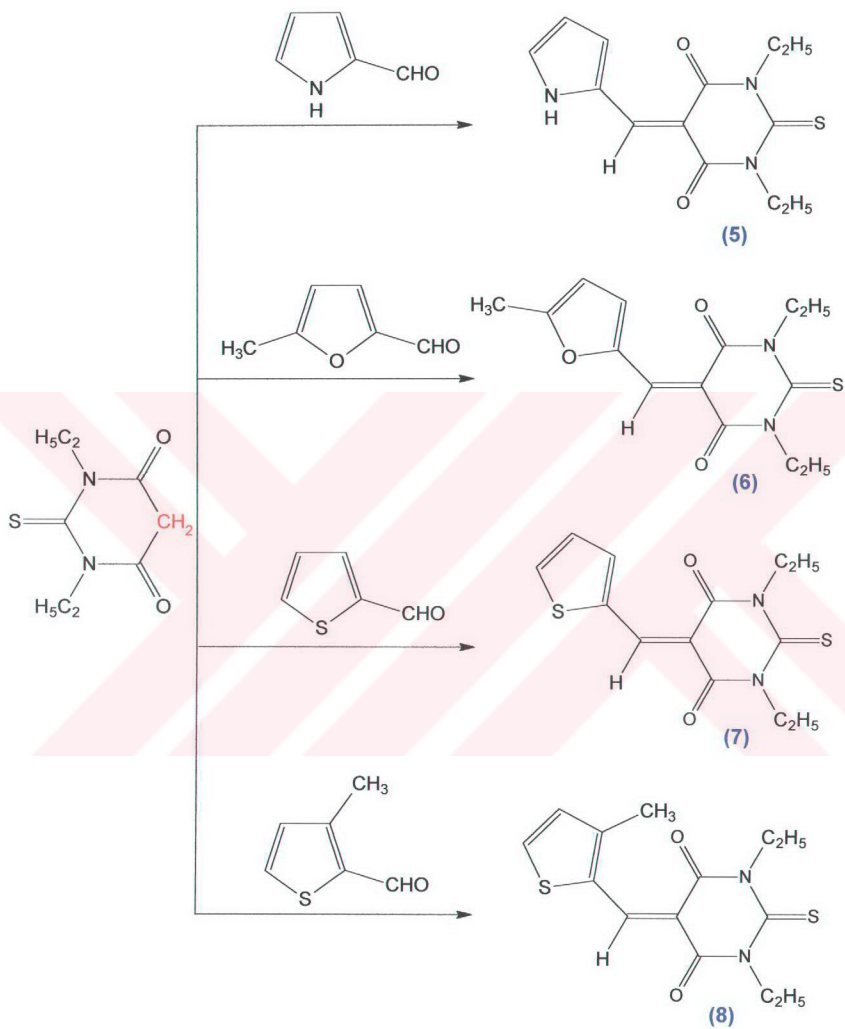


Şekil 5.22 Bileşik 4'ün <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



Şekil 5.23 Bileşik 4'ün <sup>13</sup>C NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

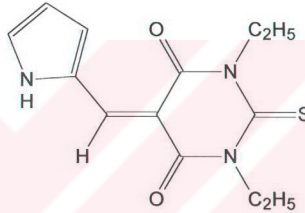
Şekil 5.24 Bileşik 4'ün MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)



### 5.3 Hetaril Substitue 1,3-Dietil-2-tiyobarbitürik Asidlerin Sentezi

Elde edilen 5-hetarilmetilen-1,3-dietil-2-tiyobarbitürik asidlerin sentezine ilişkin ayrıntılı bilgi “genel işlem” adı altında ilk bileşik için verilmiştir. Diğer 3 bileşik ile ilgili bölümlerde ise, aksi bir işlem olmadıkça, sadece fiziksel ölçümler belirtilmiştir.

#### 5.3.1 1,3-Dietil-5-(1*H*-pirrol-2-ilmtilen)-4,6-dion-2-tiyoksoheksahidropirimidin (Bileşik 5) 1,3-Dietil-5-(1*H*-pirrol-2-ilmtilen)-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6(1*H*,5*H*)dion 5-(2-pirrilmetiliden)-1,3-dietil-2-tiyobarbiturik Asid

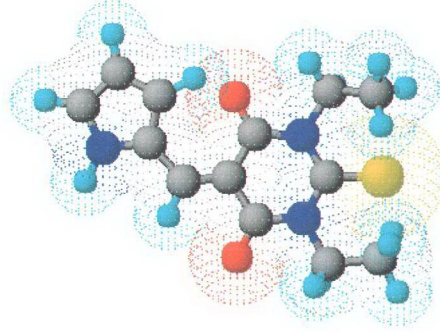


#### Genel İşlem:

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 0.095 g (1.0 mmol) pirrol-2-karboksaldehidin metil alkoldeki çözeltilisine, 0.200 g (1.0 mmol) 1,3-dietil-2-tiyobarbiturik asidin metil alkoldeki çözeltilisi katıldı ve karışım geri soğutucu altında su banyosu üzerinde 2.5 saat kaynatıldı. Başlangıçta açık sarı olan reaksiyon karışımının rengi 5 dakika sonra koyulaşmaya başladı. Soğutulduktan sonra oluşan ham ürün süzüldü; metilen klorürde çözülüp, kloroformda yürütülerek TLC kontrolü yapıldı.

0.263 g (%84), kahverengi renkli, şeffaf, tabaka kristaller, en. 163-5°C.

Çözünürlüğü : Toluen : çözünmez  
Metilen klorür : çözünür  
Kloroform : çözünür  
Metil alkol : sıcakta çözünür



Şekil 5.25 Bileşik 5'in moleküler modeli

### 5.3.1.1 Bileşik 5'in spektroskopik analiz verileri

$C_{13}H_{15}N_3O_2S$  (277.35)

**UV (CHCl<sub>3</sub>)** :  $\lambda_{max}$  313, 394 nm

**FTIR (KBr)** : 3106 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2978 ve 2927 (alkan, C-H gerilimleri), 1651 (N-C=O, C=O gerilimi), 1548 (alken, C=O ile konjuge C=C gerilimi), 1497 ve 1395 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1446 ve 1370 (alkan, düzlem içi C-H eğilmesi), 1344 (pirrol, C-N eğilimi), 1268 ve 1114 (N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C-N gerilimleri), 1100 (aromatik halka, düzlem içi =C-H eğilimi), 1063 (N-CS-N, C=S gerilimi), 782 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimi) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  1.29 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3H), 1.32 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3H), 4.55 (q, N-CH<sub>2</sub>, 2H), 4.59 (q, N-CH<sub>2</sub>, 2H), 6.56 (ddd, pirrol C4-H, 1H), 7.16 (ddd, pirrol C3-H, 1H), 7.45 (dd, pirrol C5-H, 1H), 8.31 (d, C=CH, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  12.50 ve 12.65 (2 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43.82 ve 44.25 (2 x N-CH<sub>2</sub>), 106.86 (pirrol C4), 115.44 (pirrol C3), 130.53 (pirrol C5), 131.02 (pirrol C2), 132.61 (CH=C), 143.90 (CH=C), 161.70 ve 161.74 (2 x C=O), 178.73 (C=S) ppm.

**MS (m/z)** : 279 (M+2), 278 (M+1), 277 (M<sup>+</sup>), 276 (M-1), 251, 249, 248, 244, 217, 211, 190, 189, 147, 146, 119, 91.

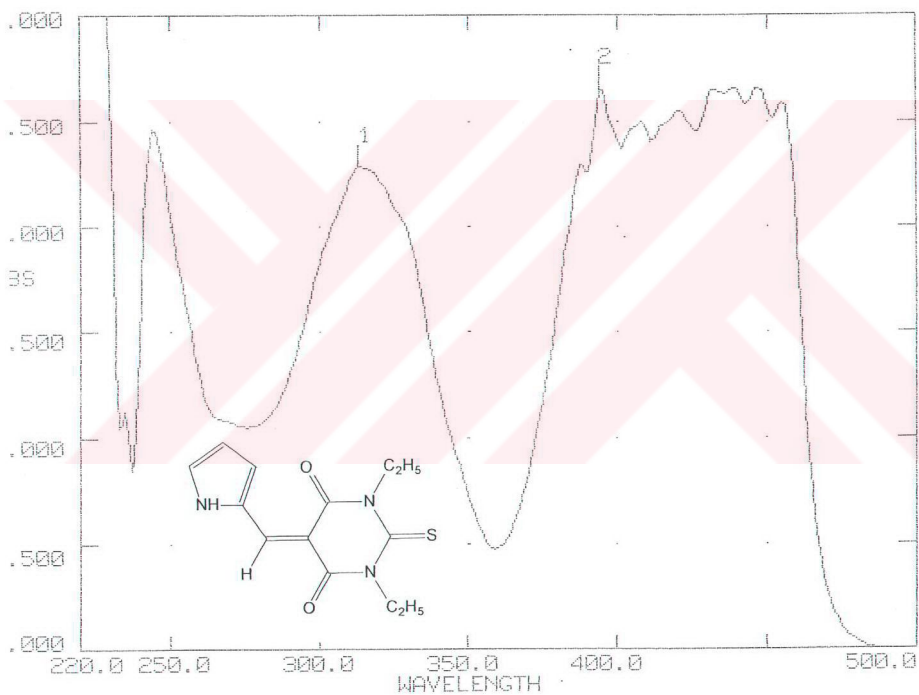
UNICAM UV2-100 UV/VISIBLE SPECTROMETER v3.00 · PAGE 1

DATE: 25/03/04  
ID:TIME: 13:52:16  
OPERATOR:

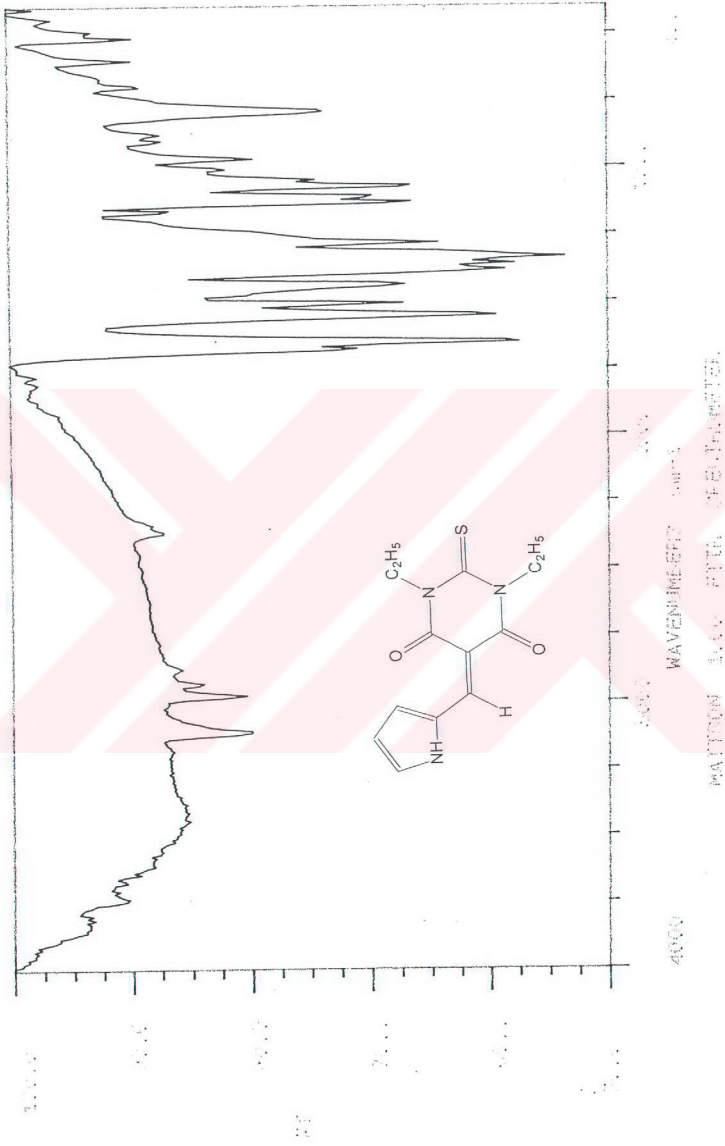
SERIAL No: 022005

SCAN TYPE: INTELLISCAN  
BASELINE: USER  
SMOOTHING: MEDIUMSPEED: NORMAL  
BANDWIDTH: 2.0nmDATA INT: 1.0nm  
LAMP CHANGE: 325 nm

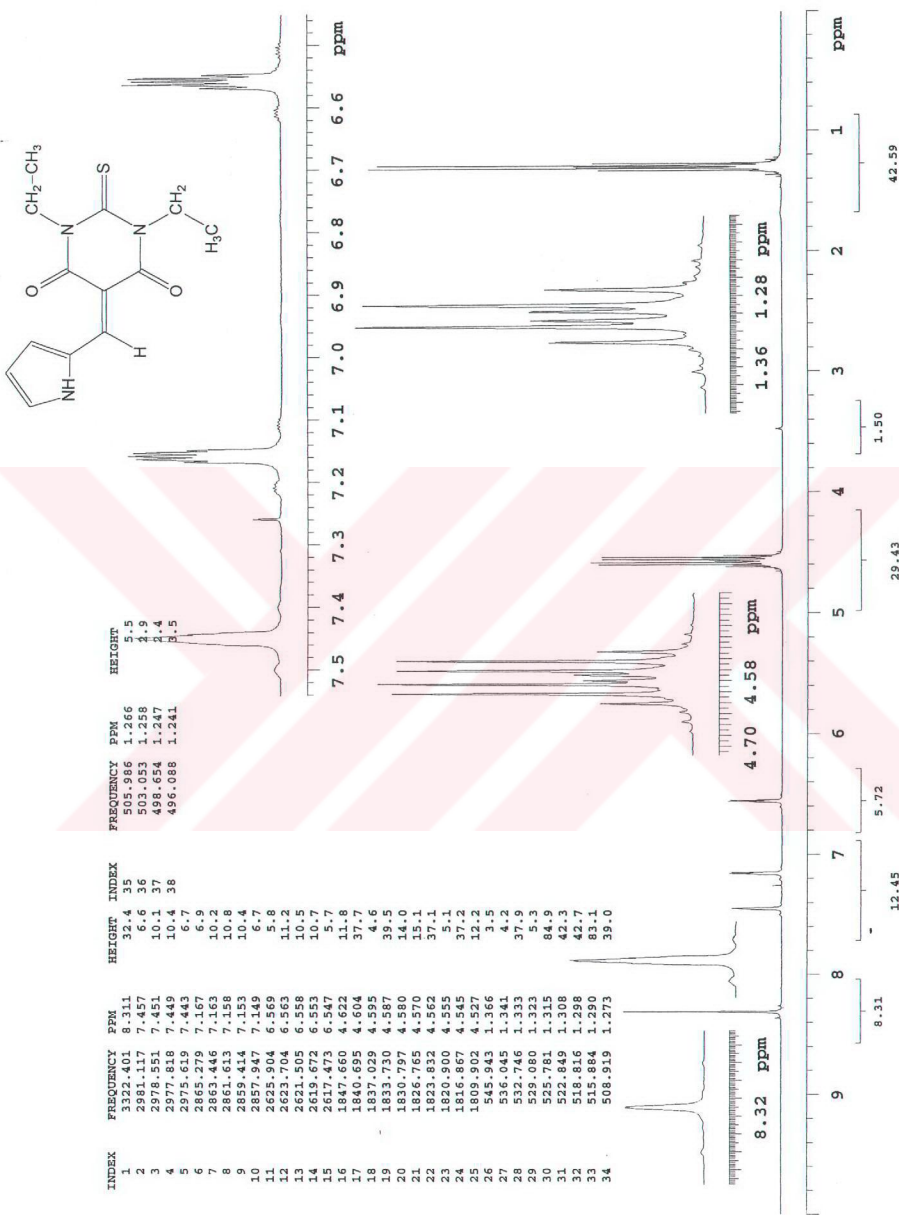
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
λm	313.0	394.0								
εS	2.288	2.662								

Şekil 5.26 Bileşik 5'in UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

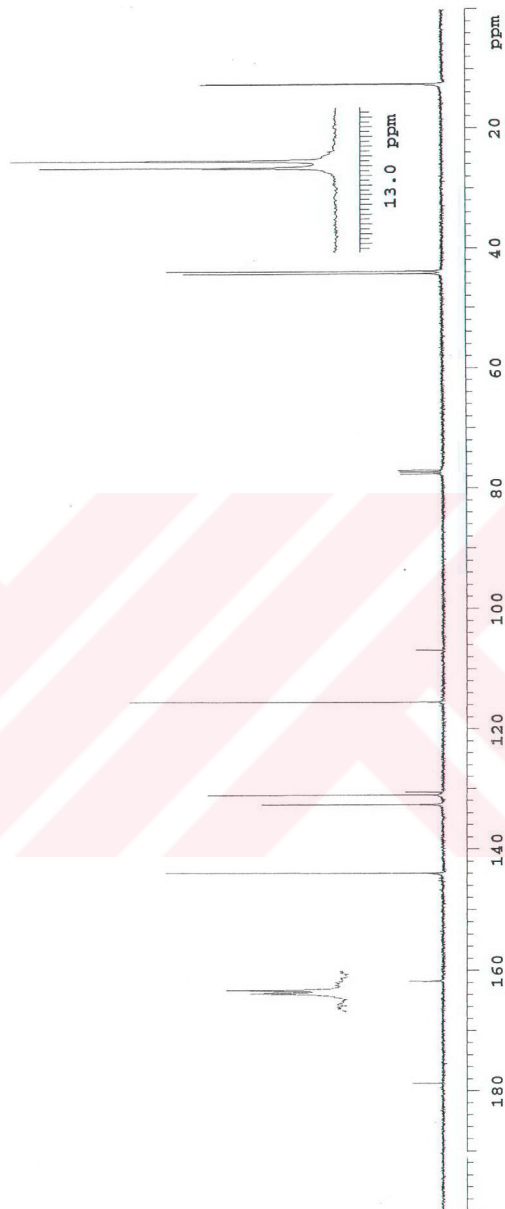
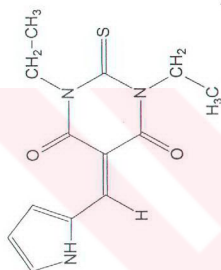




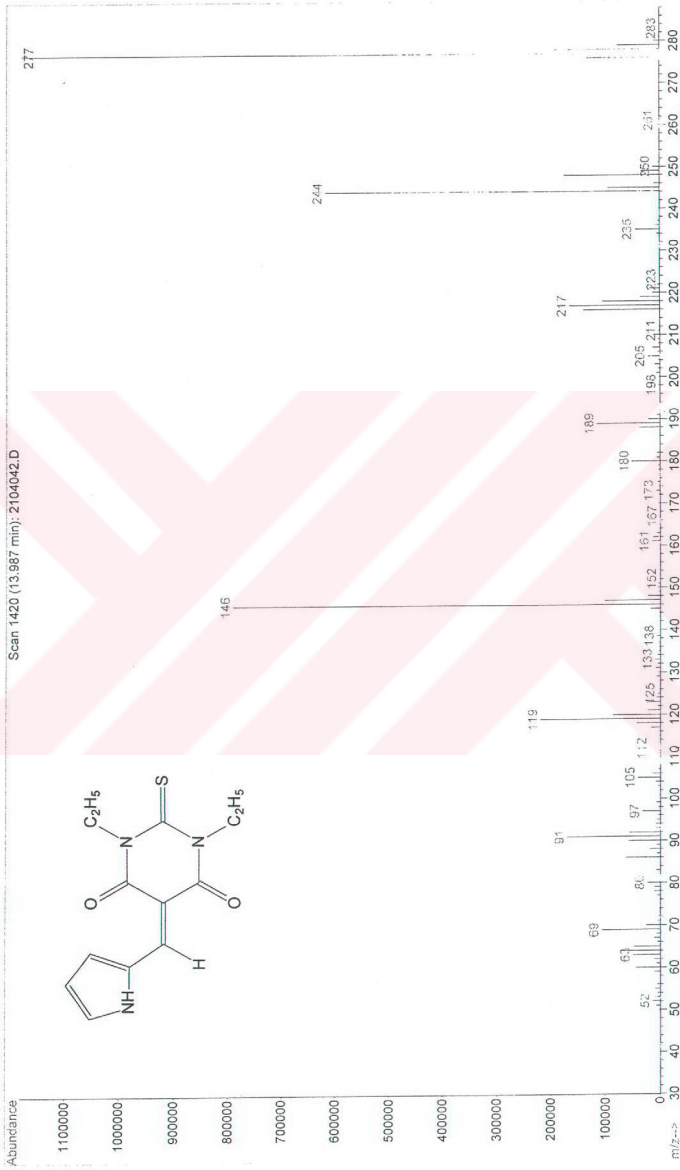
Şekil 5.27 Bileşik 5'in IR spektrumu (KBr)

Şekil 5.28 Bileşik 5'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

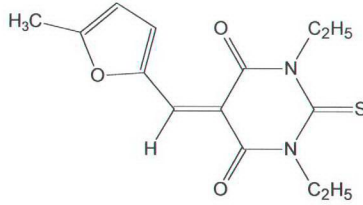
INDEX	FREQUENCY FPM	HEIGHT
1	1705.824	6.4
2	1628.656	7.9
3	1623.315	7.0
4	14465.748	56.8
5	13330.494	37.3
6	13171.040	48.1
7	13121.449	7.8
8	11604.725	64.3
9	10741.841	5.6
10	7801.472	8.7
11	7769.429	8.9
12	7737.385	9.1
13	4448.353	53.1
14	3703.823	56.7
15	3271.477	49.7
16	1256.978	48.5



Şekil 5.29 Bileşik 5'in  $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Şekil 5.30 Bileşik 5'in MS spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ )

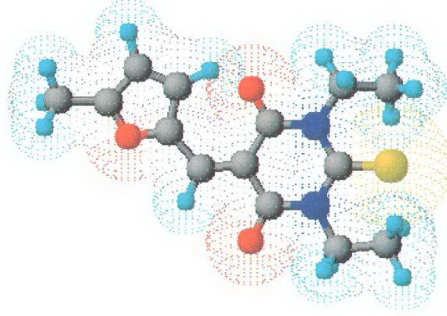
**5.3.2 1,3-Dietil-5-[(5-metil-2-furil)metilen]-4,6-dion-2-tiyoksoheksahidropirimidin (Bileşik 6)**  
**1,3-Dietil-5-[(5-metil-2-furil)metilen]-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6(1*H*,5*H*)dion**  
**5-[2-(5-metilfurfuriliden)]-1,3,dietil-2-tiyobarbitürük Asid**



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.110 g (1.0 mmol) 5-metilfurfural ile 0.200 g (1.0 mmol) 1,3-dietil-2-tiyobarbitürük asid arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.262 g (%90), sarı renkli uzun iğne kristaller, en. 154°C.

Çözünürlüğü : Toluen : çözünmez  
 Metilen klorür : çözünür  
 Kloroform : çözünür  
 Metil alkol : çözünür



Şekil 5.31 Bileşik 6'nın moleküler modeli

### 5.3.2.1 Bileşik 6'nın spektroskopik analiz verileri

$C_{14}H_{16}N_2O_3S$  (292.36)

**UV (CHCl<sub>3</sub>)** :  $\lambda_{max}$  242, 260, 418 nm

**FTIR (KBr)** : 3131 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2978 ve 2927 (alkan, C–H gerilimleri), 1651 (N–C=O, C=O gerilimi), 1574 ve 1497 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1548 (alken, C=O ile konjuge C=C gerilimi), 1395 (alkan, düzlem içi C–H eğilimi), 1293 (aromatik halka, düzlem içi =C–H eğilimi), 1217 ve 1114 (=N–CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C–N gerilimleri), 1038 (N–CS–N, C=S gerilimi), 782 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimi) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  1.30 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3H), 1.31 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3H), 2.49 (s, aromatik halka –CH<sub>3</sub>, 3H), 4.56 (q, N–CH<sub>2</sub>, 2H), 4.57 (q, N–CH<sub>2</sub>, 2H), 6.45 (ddd, furan C4–H, 1H), 8.37 (s, C=CH, 1H), 8.71 (d, furan C3–H, 1H) ppm.

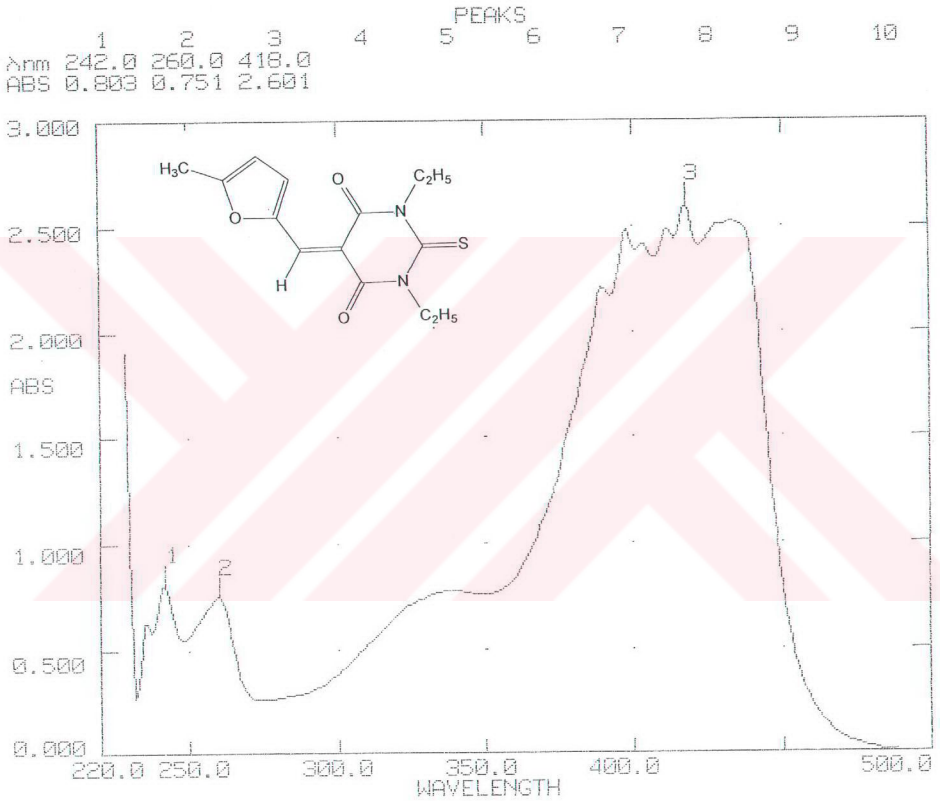
**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  12.61 ve 12.66 (2 x N–CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15.00 (aromatik halka CH<sub>3</sub>), 43.50 ve 44.20 (2 x N–CH<sub>2</sub>), 110.30 (furan C4), 113.69 (furan C3), 132.01 (CH=C), 141.48 (CH=C), 151.10 (furan C2), 159.20 (furan C5), 161.26 ve 164.15 (2 x C=O), 179.00 (C=S) ppm.

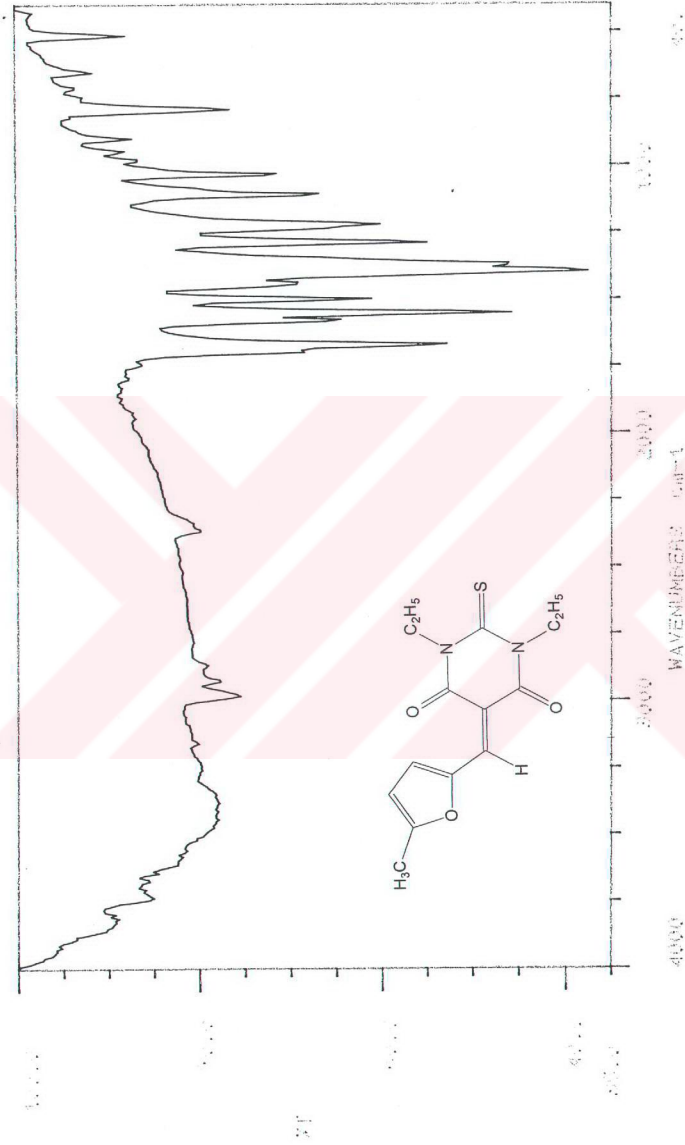
**MS (m/z)** : 294 (M+2), 293 (M+1), 292 (M<sup>+</sup>), 291 (M-1), 277, 264, 259, 234, 211, 205, 204, 162, 147, 134, 106.

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

DATE: 25/03/04  
ID:TIME: 14:10:44  
OPERATOR:

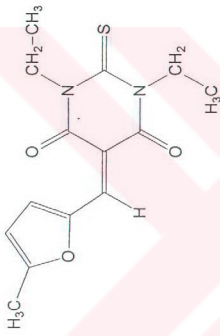
SERIAL No: 022005

SCAN TYPE: INTELLISCAN  
BASELINE: USER  
SMOOTHING: MEDIUMSPEED: NORMAL  
BANDWIDTH: 2.0nmDATA INT: 1.0nm  
LAMP CHANGE: 325 nmŞekil 5.32 Bileşik 6'nın UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

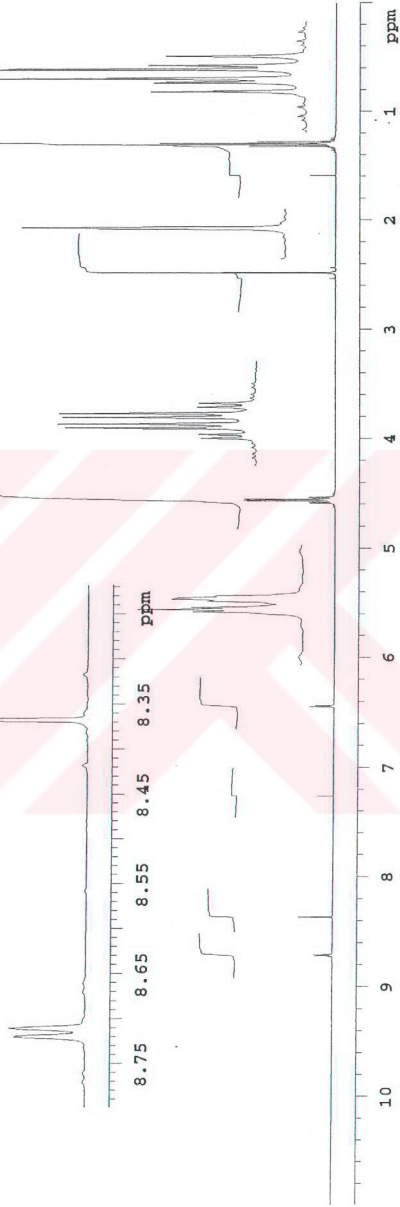


Şekil 5.33 Bileşik 6'nın IR spektrumu (KBr)

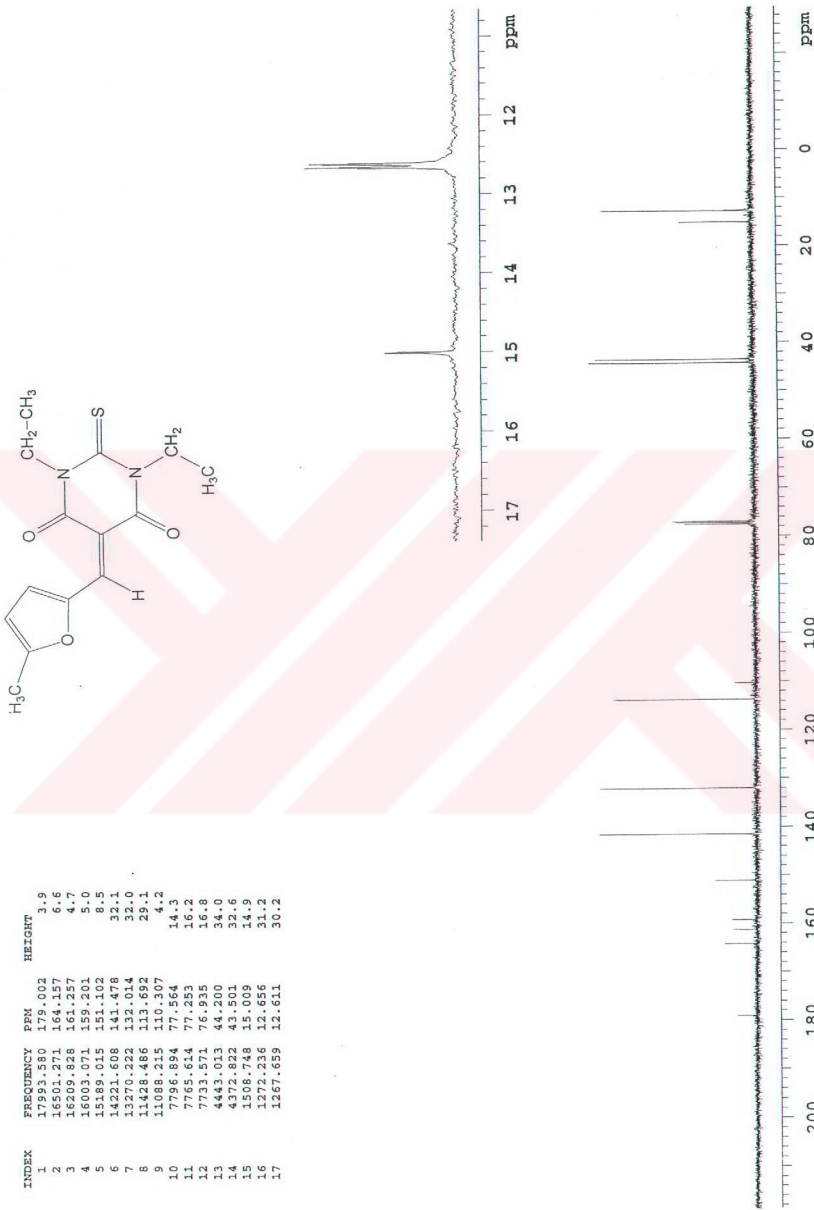


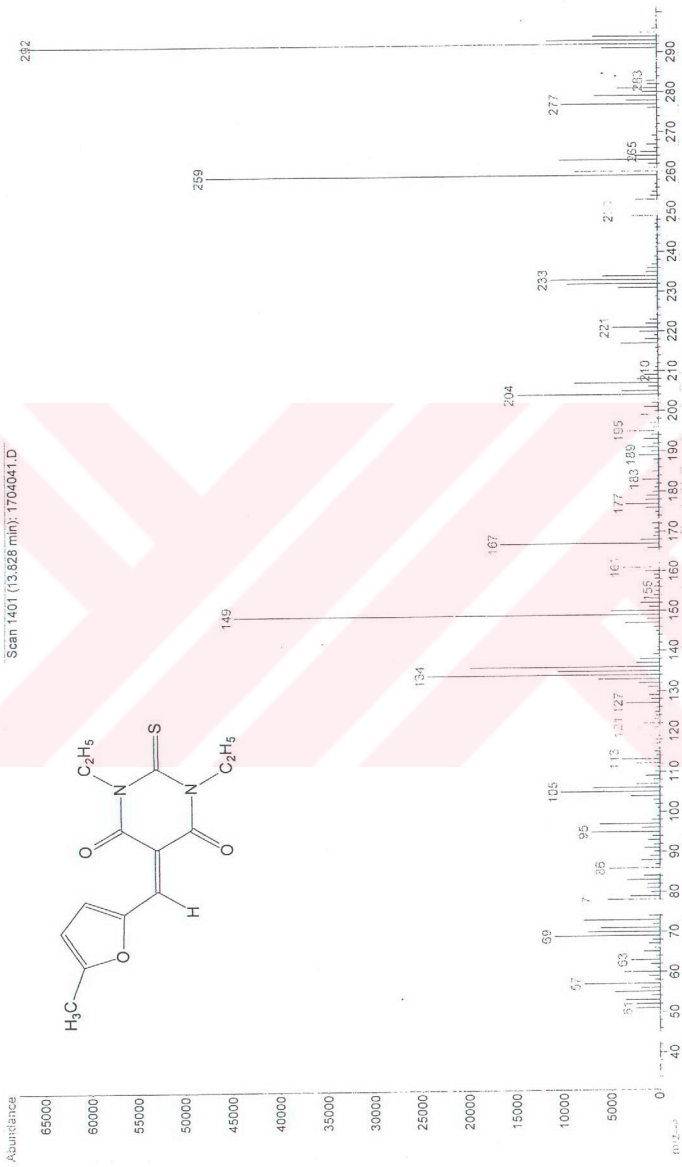


INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	3486.261	8.721	3.8
2	3482.229	8.711	4.2
3	3345.129	8.368	7.2
4	2901.970	7.258	3.5
5	2577.882	6.448	3.4
6	2577.149	6.447	5.1
7	2576.416	6.445	3.5
8	2574.216	6.439	3.0
9	2573.483	6.437	4.1
10	2572.383	6.435	2.7
11	1935.563	4.582	5.3
12	1935.298	4.582	5.6
13	1826.898	4.268	18.2
14	1826.032	4.268	18.5
15	1821.633	4.257	18.5
16	1819.067	4.250	18.9
17	1814.668	4.239	5.7
18	1812.102	4.233	5.5
19	993.234	2.485	46.5
20	636.854	1.593	5.4
21	530.547	1.327	18.0
22	525.781	1.315	17.7
23	523.892	1.310	43.0
24	518.816	1.289	36.3
25	516.617	1.282	18.3
26	511.465	1.279	16.3

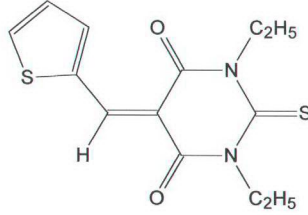


Şekil 5.34 Bileşik 6'nın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Şekil 5.35 Bileşik 6'nın  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Şekil 5.36 Bileşik 6'nın MS spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ )

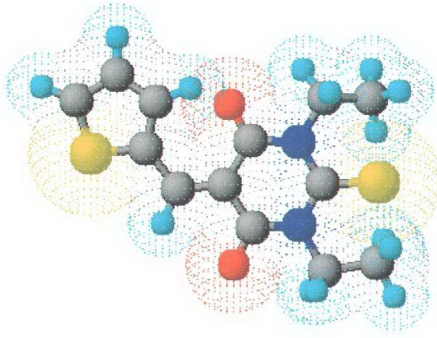
**5.3.3 1,3-Dietil-5-(tiyen-2-ilmetilen)-4,6-dion-2-tiyoksohekzahidropirimidin (Bileşik 7)**  
**1,3-Dietil-5-(tiyen-2-ilmetilen)-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6(1*H*,5*H*)dion**  
**5-(2-Tiyeniliden)-1,3-dimetil-2-tiyobarbiturik Asid**



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.112 g (1.0 mmol) tiyofen-2-karboksaldehid ile 0.200 g (1.0 mmol) 1,3-dietil-2-tiyobarbiturik asid arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.247 g (%84), sarı renkli uzun iğne kristaller, en. 164-5°C.

Çözünürlüğü : Toluen : çözünmez  
 Metilen klorür : çözünür  
 Kloroform : çözünür  
 Metil alkol : sıcakta çözünür



Şekil 5.37 Bileşik 7'nin moleküler modeli

### 5.3.2.2 Bileşik 7'nin spektroskopik analiz verileri

$C_{13}H_{14}N_2O_2S_2$  (294.40)

**UV (CHCl<sub>3</sub>)** :  $\lambda_{max}$  258, 321, 390 nm

**FTIR (KBr)** : 3080 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2978 ve 2927 (alkan, C–H gerilimleri), 1651 (N–C=O, C=O gerilimi), 1548 (alken, C=C ile konjuge C=C gerilimi), 1395 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1370 (alkan, düzlem içi C–H eğilimi), 1293 (aromatik halka, düzlem içi =C–H eğilimi), 1242 (=N–CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C–N gerilimi), 1089 (N–CS–N, C=S gerilimi), 885, 782 ve 757 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri)  $cm^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  1.29 (t, N–CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3H), 1.32 (t, N–CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3H), 4.56 (q, N–CH<sub>2</sub>, 2H), 4.57 (q, N–CH<sub>2</sub>, 2H), 7.29 (dd, tiyofen C4–H, 1H), 7.90 (dd, tiyofen C3–H, 1H), 8.02 (ddd, tiyofen C5–H, 1H), 8.73 (s, C=CH, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  12.59 ve 12.68 (2 x N–CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43.45 ve 44.23 (2 x N–CH<sub>2</sub>), 111.63 (tiyofen C3), 128.70 (tiyofen C4), 137.68 (tiyofen C5), 142.82 (CH=C), 145.92 (tiyofen C2), 150.28 (CH=C), 159.86 ve 161.11 (2 x C=O), 178.94 (C=S) ppm.

**MS (m/z)** : 296 (M+2), 295 (M+1), 294 (M<sup>+</sup>), 293 (M-1), 266, 265, 261, 236, 235, 212, 207, 206, 164, 138, 136, 108.

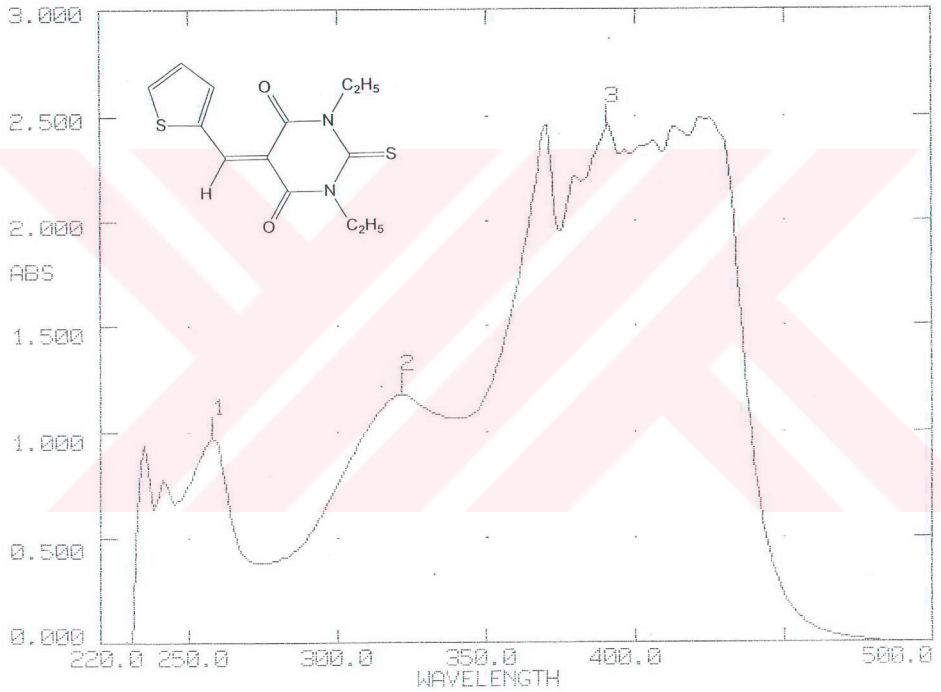
UNICAM UV2-100 UV/VISIBLE SPECTROMETER v3.00 PAGE 1

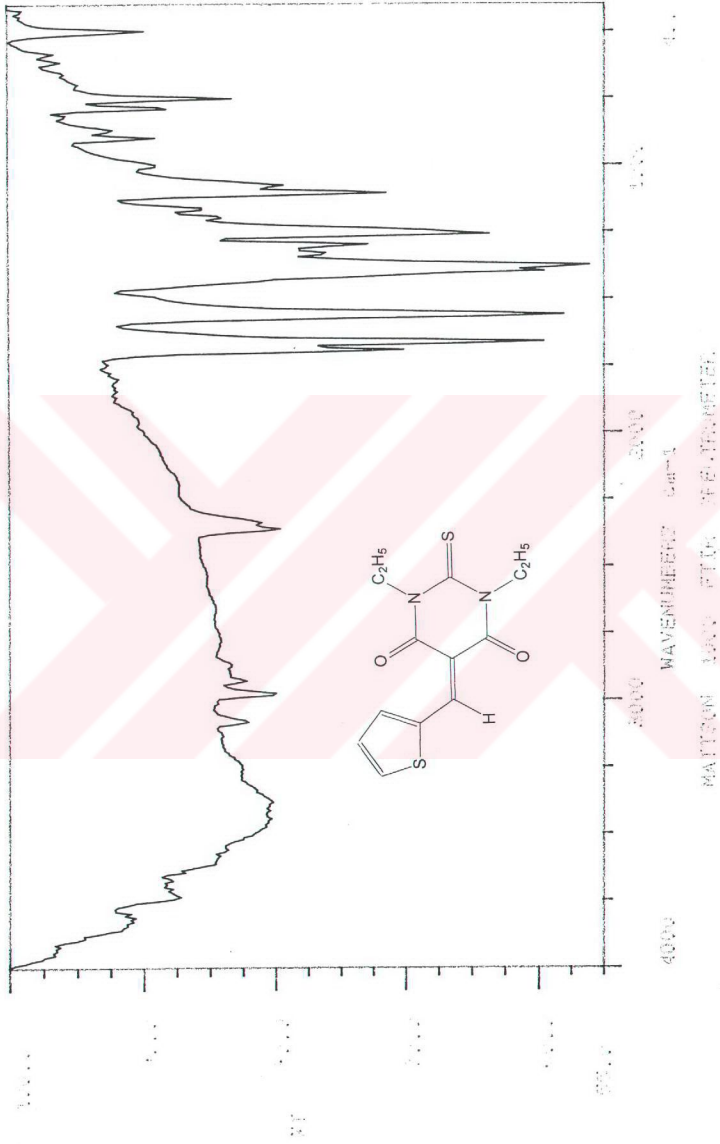
DATE: 25/03/04  
ID:TIME: 14:04:24  
OPERATOR:

SERIAL No: 022005

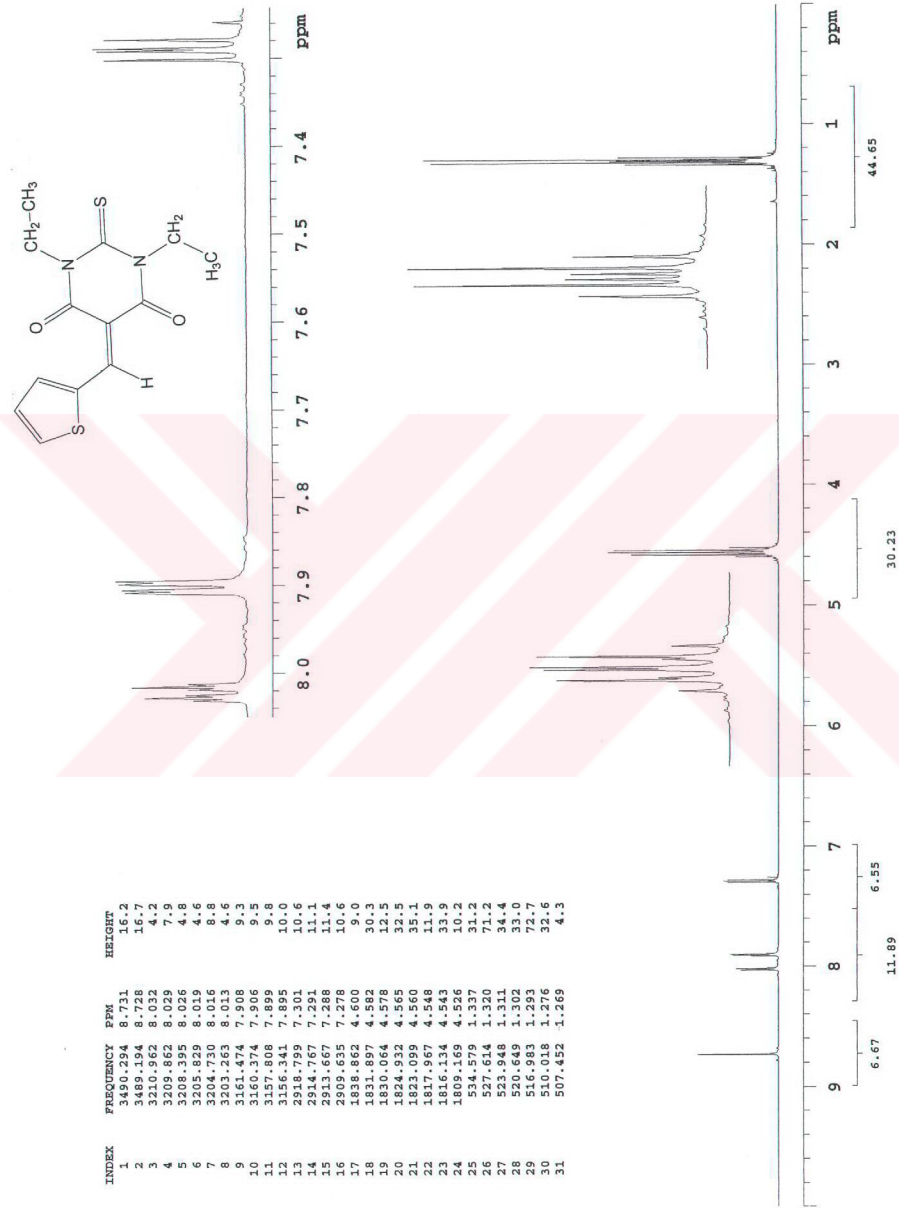
SCAN TYPE: INTELLISCAN  
BASELINE: USER  
SMOOTHING: MEDIUMSPEED: NORMAL  
BANDWIDTH: 2.0nmDATA INT: 1.0nm  
LAMP CHANGE: 325 nm

	PEAKS									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\lambda_{nm}$	258.0	321.0	390.0							
ABS	0.976	1.178	2.451							

Şekil 5.38 Bileşik 7'nin UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

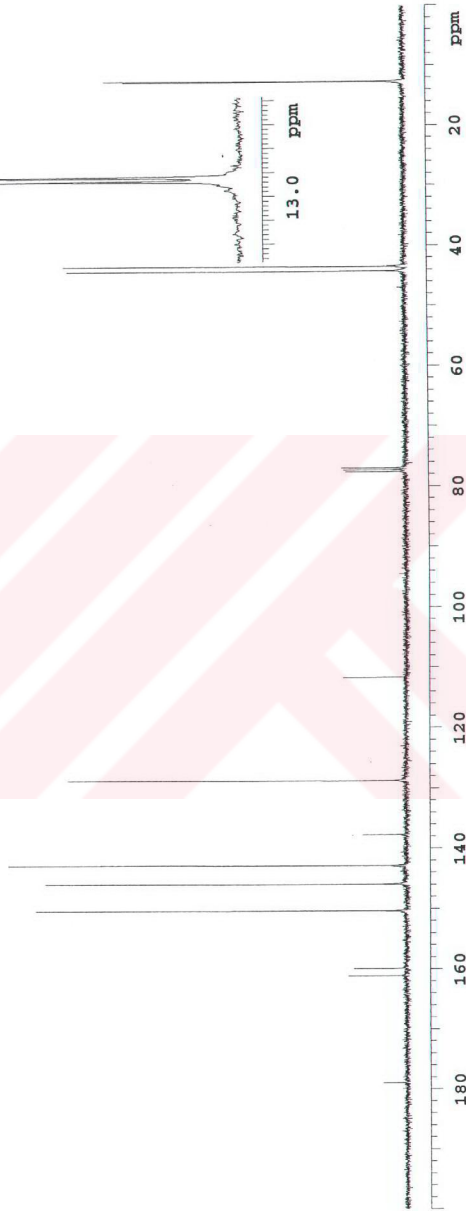
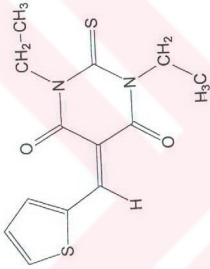


Şekil 5.39 Bileşik 7'nin IR spektrumu (KBr)

Şekil 5.40 Bileşik 7'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



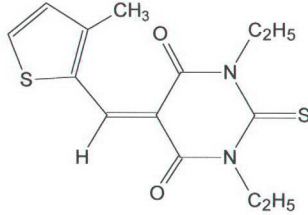
INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT %
1	178.942	5.0
2	163.912	12.0
3	160.947	10.9
4	151.061	76.3
5	146.679	74.4
6	143.566	82.0
7	138.393	9.0
8	129.375	69.8
9	122.966	13.0
10	78.079	12.4
11	77.865	12.8
12	43.024	76.9
13	42.024	69.6
14	43.674	70.3
15	12.745	57.6
16	12.661	61.7



Şekil 5.41 Bileşik 7'nin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Şekil 5.42 Bileşik 7'nin MS spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)

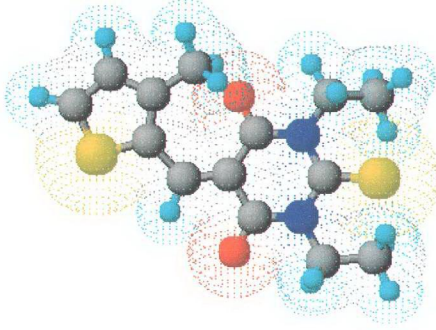
**5.3.4 1,3-Dietil-5-[(3-metiltiyen-2-il)metilen]-4,6-dion-2-tiyoksohekzahidropirimidin (Bileşik 8)**  
**1,3-Dietil-5-[(3-metiltiyen-2-il)metilen]-2-tiyoksodihidropirimidin-4,6(1*H*,5*H*)dion**  
**5-[2-(3-metiltiyeniliden)]-1,3-dietil-2-tiyobarbiturik Asid**



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0.126 g (1.0 mmol) 3-metiltiyofen-2-karboksaldehid ile 0.200 g (1.0 mmol) 1,3-dietil-2-tiyobarbiturik asid arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.256 g (%83), sarı renkli uzun iğnemsî kristaller, en. 156-8°C.

Çözünürlüğü : Toluen : çözünmez  
Metilen klorür : çözünür  
Kloroform : çözünür  
Metil alkol : sıcakta çözünür



Şekil 5.43 Bileşik 8'in moleküler modeli

### 5.3.2.3 Bileşik 8'in spektroskopik analiz verileri

$C_{14}H_{16}N_2O_2S_2$  (308.42)

**UV (CHCl<sub>3</sub>)** :  $\lambda_{max}$  240, 320, 430 nm

**FTIR (KBr)** : 3080 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2978 ve 2927 (alkan, C–H gerilimleri), 1651 (N–C=O, C=O gerilimi), 1548 (alken, C=O ile konjuge C=C gerilimi), 1421 ve 1395 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1344 (alkan, düzlem içi C–H eğilimi), 1293 (aromatik halka, düzlem içi =C–H eğilimi), 1268 (=N–CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C–N gerilimi), 1089 (N–CS–N, C=S gerilimi), 885, 782 ve 757 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri)  $cm^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  1.30 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3H), 1.32 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3H), 2.61 (s, aromatik halka –CH<sub>3</sub>, 3H), 4.55 (q, N–CH<sub>2</sub>, 2H), 4.59 (q, N–CH<sub>2</sub>, 2H), 7.14 (dd, tiyofen C4–H, 1H), 7.94 (d, tiyofen C5–H, 1H), 8.89 (d, C=CH, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  12.59 ve 12.69 (2 x NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.15 (aromatik halka CH<sub>3</sub>), 43.42 ve 44.25 (2 x N–CH<sub>2</sub>), 110.17 (tiyofen C4), 131.66 (tiyofen C3), 132.46 (tiyofen C5), 141.54 (CH=C), 147.39 (tiyofen C2), 155.28 (CH=C), 160.02 ve 161.58 (2 x C=O), 178.97 (C=S) ppm.

**MS (m/z)** : 310 (M+2), 309 (M+1), 308 (M<sup>+</sup>), 307 (M-1), 293, 280, 279, 275, 265, 264, 250, 249, 211, 178, 152, 150, 122, 121.

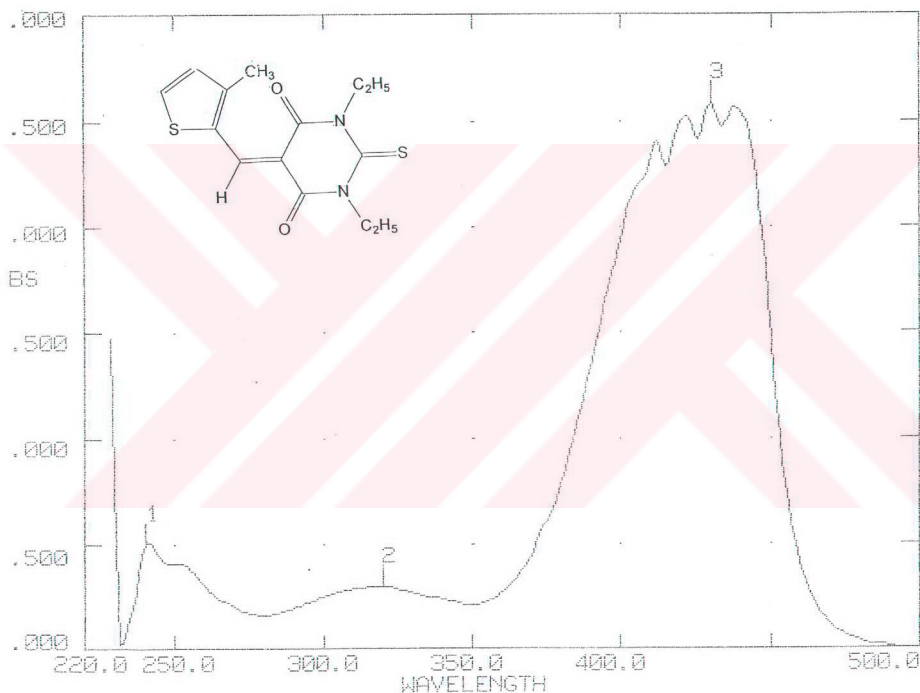
JNICAM UV2-100 UV/VISIBLE SPECTROMETER v3.00 PAGE 1

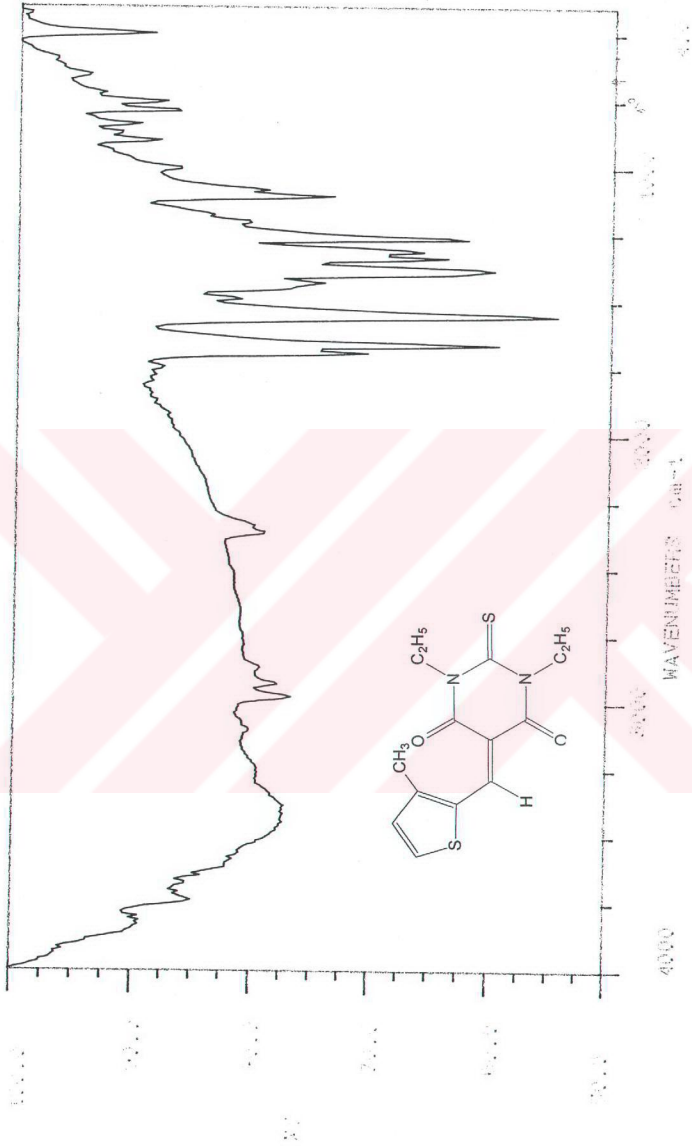
DATE: 25/03/04  
ID:TIME: 13:44:34  
OPERATOR:

SERIAL No: 022005

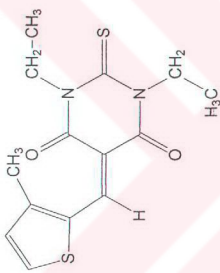
SCAN TYPE: INTELLISCAN  
BASELINE: USER  
SMOOTHING: MEDIUMSPEED: NORMAL  
BANDWIDTH: 2.0nmDATA INT: 1.0nm  
LAMP CHANGE: 325 nm

		PEAKS									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
nm		240.0	320.0	430.0							
35		0.505	0.298	2.586							

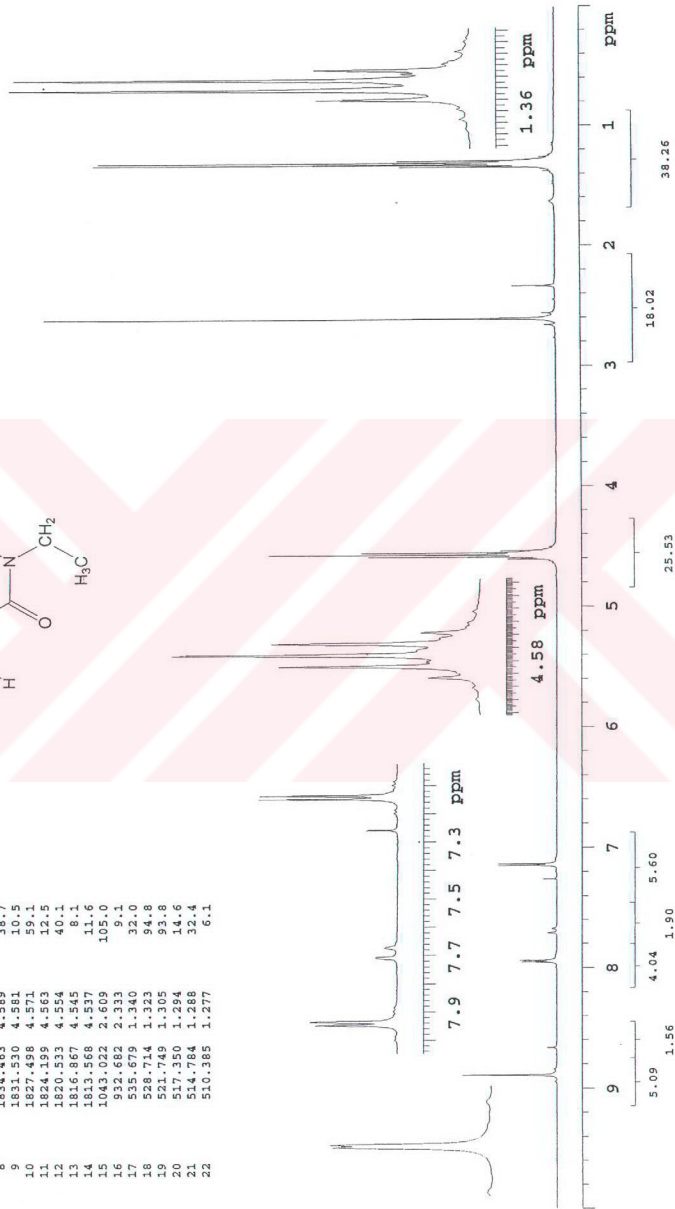
Şekil 5.44 Bileşik 8'in UV spektrumu (CHCl<sub>3</sub>)



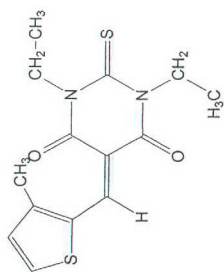
Şekil 5.45 Bileşik 8'in IR spektrumu (KBr)



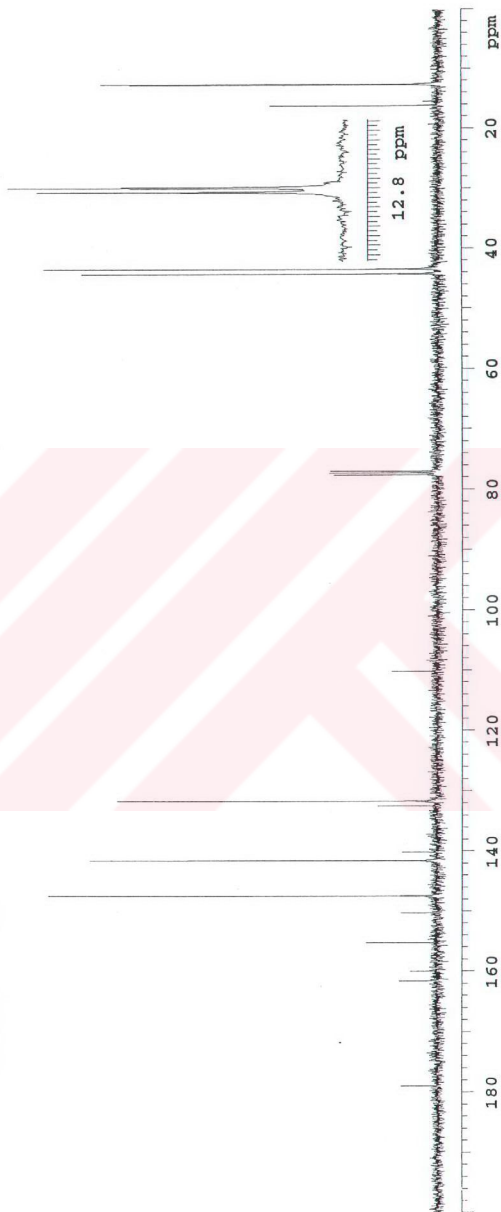
INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	3553.712	8.989
2	3552.612	8.987
3	3177.603	7.949
4	3172.837	7.937
5	2887.214	7.147
6	2882.449	7.135
7	1841.428	4.606
8	1834.463	4.589
9	1831.530	4.581
10	1824.498	4.561
11	1820.533	4.554
12	1816.867	4.545
13	1813.568	4.537
14	1043.022	2.609
15	932.682	2.333
16	535.679	1.340
17	528.714	1.323
18	521.749	1.305
19	517.350	1.294
20	514.784	1.288
21	510.385	1.277
22		



Şekil 5.46 Bileşik 8'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	17990.529	178.972
2	16242.634	161.584
3	16085.469	160.020
4	15608.632	155.277
5	15102.040	150.237
6	14815.937	147.391
7	14227.711	141.539
8	14088.093	140.150
9	13315.236	132.462
10	13234.364	131.657
11	11074.482	110.170
12	7759.262	77.275
13	7767.803	76.957
14	7735.859	76.957
15	4448.353	44.253
16	4365.193	43.425
17	1523.188	16.148
18	1276.051	12.694
19	1266.133	12.596



Şekil 5.47 Bileşik 8'in  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

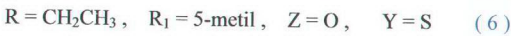
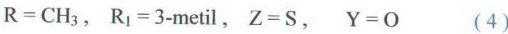
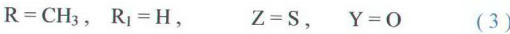
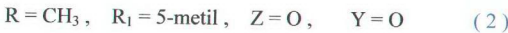
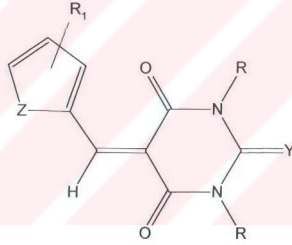


Şekil 5.48 Bileşik 8'in MS spektrumu ( $\text{CHCl}_3$ )

## 6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda heteroatom içeren sistemler üzerine yapılmakta olan biyokimyasal ve farmasötik amaçlı araştırmalar, ilgiyi yoğun bir şekilde üzerlerine çekmektedirler. Organik kimyanın en önemli sınıflarından birini oluşturan heterohalkalı sistemler ve bunların substitue türevleri, özellikle tıp alanında yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

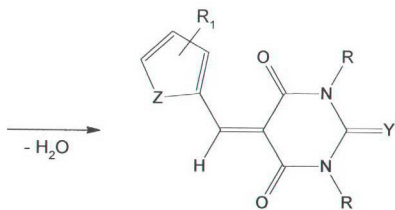
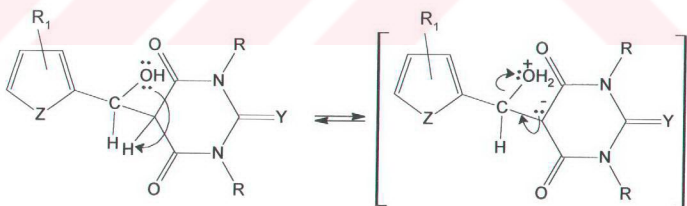
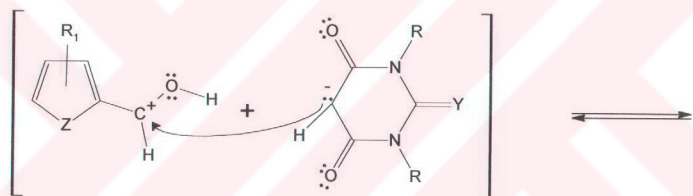
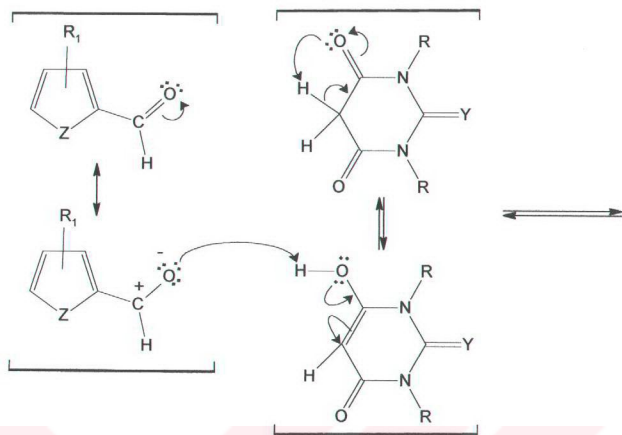
Literatür taramasını takiben yaptığımız incelemelerimizin sonucu olarak, özellikle farmakolojide barbitürik asid türevlerinden uzun yıllardan beri yaygın olarak yararlanıldığı ve son beş yıldaki yayınlarda da yazıldığı üzere bu tip bileşiklerin anti-tümör, anti-kanser, anti-osteoporosis uygulamalarda kullanılmaya başlandığı belirlenmiştir. Bu nedenle, bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlattığımız çalışmamızda, iki önemli barbitürik asid türevi olan 1,3-dimetilbarbitürik asid ve 1,3-dietil-2-tiyobarbitürik asidin, sırasıyla dört farklı heteroaromatik aldehid ile olan kondenzasyon reaksiyonlarından aşağıda gösterilen 5-hetarilmetilenbarbitürik asid türevleri elde edilmiştir:



Bu sentezlerde substrat olarak kullandığımız pirrol-2-, 5-metilfuran-2-, tiyofen-2- ve 3-metiltiyofen-2-karboksaldehid ile gerçekleştirdiğimiz Knoevenagel reaksiyonları, hem bazik bir katalizörün varlığında ve hem de katalizör kullanılmadan uygulanmış ve sonuçta her iki reaksiyondan da aynı ürünlerin elde edildiği gözlenmiştir.

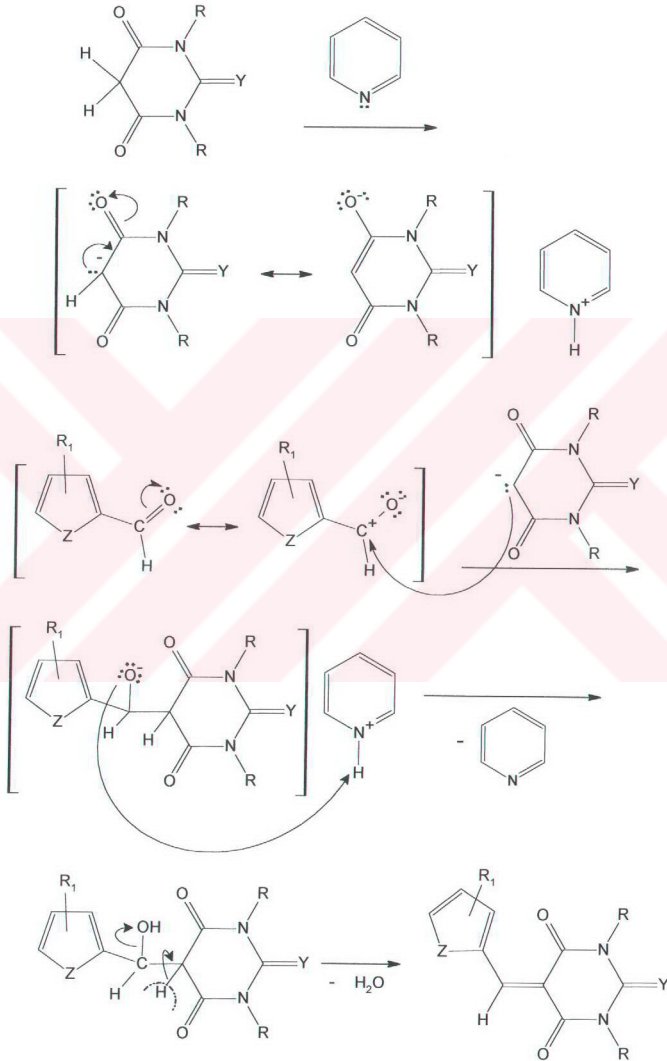
Katalizörsüz ortamda yapılan reaksiyonların mekanizması, aldehid molekülünün karbonil grubundaki  $\pi$  elektronların oksijene delokalizasyonu ile meydana gelen pozitif merkeze, reaktif görevini üstlenmiş olan pirimidindion molekülünün enolleşmesini takiben oluşan enolat iyonunun atağı ile ilerlemekte; ve su molekülünün ayrılmasıyla kondenzasyon tamamlanmaktadır. Aşağıda verilen mekanizmadan da görüleceği üzere, reaksiyonlardaki etkin görevi, reaktif molekülündeki aktif metilen grubu üstlenmiş bulunmaktadır.





(6.1)

Piridinin katalitik etkisi altında gerçekleştirilen reaksiyonlarda ise, bir baz olarak davranan piridin barbitürik asid türevlerinden enolat iyonunu kolaylıkla oluşturmakta ve böylece meydana gelen karbanyonun aldehid molekülündeki karbonil karbonuna hücumu ile reaksiyon meydana gelmektedir:



1,3-Dimetilbarbitürik asid ile oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonlardan elde edilen ürünlerin verimleri %68-88 arasında iken, piridin katalitik etkisi altında ısıtılarak yapılan kondenzasyondan ürünler %75-89'luk bir verimle elde edilmişlerdir. Bu veriler göz önüne alındığında, her ne kadar verimler arasındaki fark çok olmamakla beraber, reaksiyonların ısı etkisi altında katalizör varlığında ve katalizör kullanılmadan denemesi gerektiği görüşü ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, her iki olasılık da dikkate alınarak çok sayıda deneme yapılmış ve alkollü ortamda, katalizör kullanmaya gerek duyulmaksızın, verilen ısı enerjisinin sentezlerimizde gerçekleştirdiğimiz Knoevenagel reaksiyonu için optimum koşul olduğu belirlenmiştir. Nitekim, 1,3-dietil-2-tiyobarbitürik asid ile yapılan reaksiyonlardan ürünler %83-91'lik bir verimle sentezlenmişlerdir.

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 77, 84, 91, 98, 106, 113, 120 ve 127) incelendiğinde, özellikle C=O ile konjuge olan C=C gerilimine özgü absorpsiyon bandının  $1548\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmesinin yanı sıra reaktiflerde bulunan metil ve etil substituentleri ile 5-metilfurfural ve 3-metiltiyofen-2-karboksaldehid yapısındaki metil gruplarından ileri gelen gerilimler,  $2978\text{-}2927\text{ cm}^{-1}$  arasındaki bölgede ortaya çıkmaktadırlar. Bunlara ek olarak, reaktiflerde bulunan N-C=O'ya ait C=O gerilimlerine bileşiklerin tümünde  $1651\text{ cm}^{-1}$ 'de rastlanılmakta ve pirimidintron ile yapılan reaksiyonlardan elde edilen ürünlerde  $1727\text{ cm}^{-1}$ '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  $1089\text{ cm}^{-1}$ 'de yer alan C=S gerilimi ürünlerin spektrumlarında da  $1089\text{-}1038\text{ cm}^{-1}$  arasındaki bölgede gözlenilmektedir. Bütün bu belirtilen IR spektral verileri ürünlerin yapılarının belirlenmesine yardımcı olmaktadır (Colthup vd., 1975).

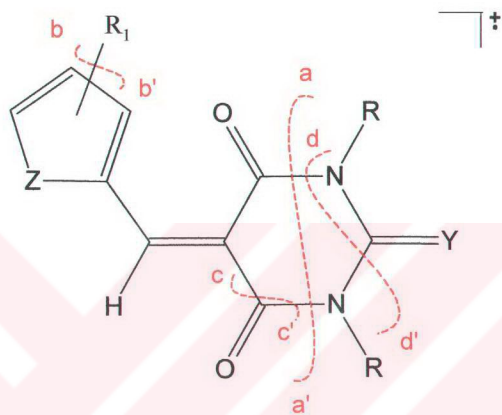
Yapıların kaynak verilerle karşılaştırmalı olarak aydınlatılmasının ikinci aşamasında, kloroform-D'de çözülen bileşiklerin PMR spektrumları TMS standardına göre alınmıştır. Bu spektrumlar (sayfa 78, 85, 92, 99, 107, 114, 121 ve 128) toplu halde incelendiğinde, 1,3-dimetilbarbitürik asidden oluşturulan ürünlerin spektrumlarında  $3.34\text{-}3.39\text{ ppm}$ 'de N-CH<sub>3</sub> singletleri ile 1,3-dietil-2-tiyobarbitürik asidin kullanılmasıyla sentezlenen bileşiklerin



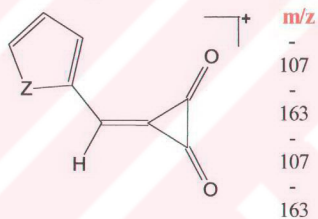
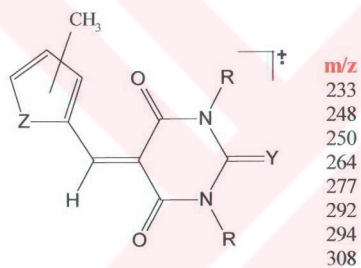
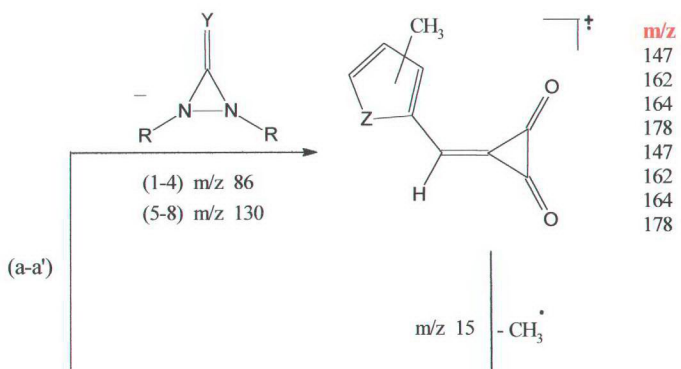
spektrumlarında da N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>'den ileri gelen CH<sub>3</sub> tripletleri 1.29-1.32 ppm'de ve CH<sub>2</sub> kuartetleri de 4.55-4.59 ppm'de gözlenilmektedir. Bunlardan daha da önemlisi, alkenil (C=CH) protonlarının birer singlet halinde, furan ve pirrol sistemlerini içeren türünlerde 8.28-8.37 ppm ve tiyofen sistemini içerenlerde ise 8.69-8.89 ppm arasındaki bölgede belirmesidir. Özellikle bu durum, kondenzasyonun gerçekleştiğini gösteren kesin bir kanıt oluşturmaktadır. Bütün bunların yanı sıra, 5-metilfurfural ile 3-metiltiyofen-2-karboksaldehitten sentezlenen ürünlerin spektrumlarında, metil gruplarına özgü kimyasal kaymaların birer singlet halinde görülmesi ve ayrıca heteroaromatik aldehydlerin spektrumlarında (sayfa 51, 55, 59 ve 63) 9.45-9.92 ppm arasında beliren CHO grubuna ait protonun karakteristik singletine ürünlerin spektrumlarında rastlanılmaması, kondenzasyonu destekleyen bir ek bilgidir. Spektrumlarda, hetari halkalarına ait protonların hem kendi aralarında ve hem de alkenil protonu ile uzak mesafe etkileşiminde olduğu gözlenilmekte ve bu konuda ayrıntılı bilgi sağlayabilecek PMR ölçümleri halen sürdürülmektedir. Diğer taraftan, tüm spektrumlardaki piklerin integrasyonu, sentezlenen ürünlerin yapılarını açıklamaya yardımcı olmaktadır.

Bu bileşiklerin <sup>13</sup>C NMR spektrumları incelendiğinde, heteroaromatik halka karbon atomlarının 106-160 ppm arasında, heksahidropirimidin iskeletindeki C=O gruplarına ait piklerin de 162-164 ppm'de ve C=S grubuna ait piklerin ise 178-179 ppm bölgesinde rezonans oldukları gözlenilmektedir (Pavia vd., 1979; Silverstein vd., 1981; Erdik 1993).

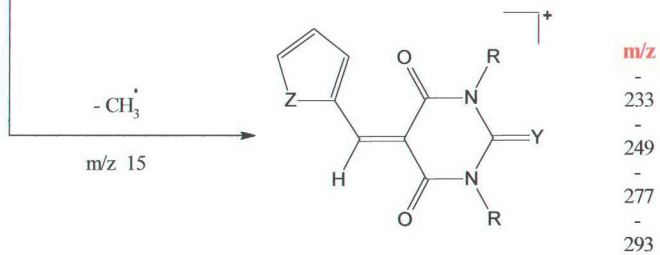
Belirlenen yapılara kesinlik kazandırmak amacıyla elde edilen maddelerin kütle spektral analizleri yaptırılmıştır. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8 nolu bileşiklerin MS spektrumları (sayfa 80, 87, 94, 101, 109, 116, 123 ve 130) incelendiğinde, her bir bileşik molekülünden bir elektronun kaybı ile meydana gelen ( $M + e \rightarrow M^+ + 2e$ ) moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranları sırasıyla 233, 248, 250, 264, 277, 292, 294 ve 308 olup bu değerler sentezlenen maddelerin molekül ağırlıkları ile tam bir uyum içindedir. Gerek bu moleküler pikler ve gerekse bunların kaynaklarca da desteklenen fragmantasyonu bileşiklerin önerilen yapılarını doğrulamaktadır (Lafferty, 1980):

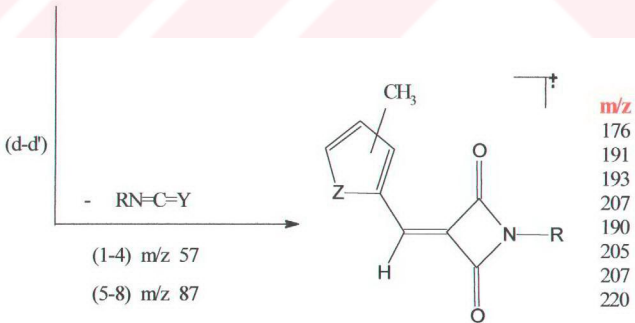
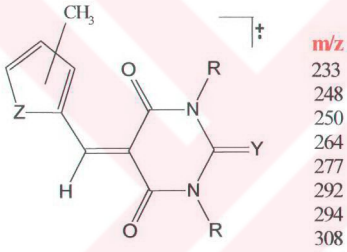
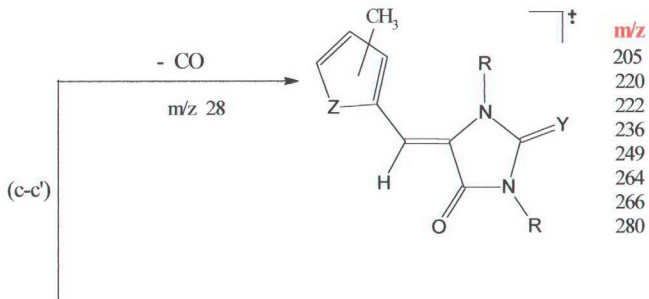






(b-b')

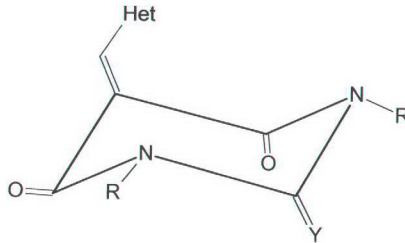




Mor ötesi analizlerinden organik yapılar hakkında elde edilebilecek bilgiler oldukça kısıtlı olmasına rağmen, diğer analiz verilerine katkıda bulunmaktadır. Spektrumlar, genel olarak  $\pi$ - $\pi^*$  ve  $\pi$ - $\pi^*$  geçişlerinin bir kombinasyonunu içermekte olup, konjugatif bir dizilişi de belirlemektedirler (Pavia vd., 1979; Kemp, 1979; Silverstein vd., 1981; Erdik, 1993).

**Sonuç :** Knoevenagel reaksiyonundan yararlanılarak yapılan bu çalışmada, sekiz adet 5-(hetarilmetilen)barbitürik asid türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bunlardan altı tanesi orijinal olup, yeni bileşiklerdir. 1933 yılında Akabori'nin 1,3-dimetilbarbitürik asidi bir aldehid reaktifi olarak denemesi sırasında 1,3-dimetil-5-[(5-metil-2-furil)metilen]-2,4,6-trionheksahidropirimidin bileşiğinin ele geçtiği, 1960 yılında da Treibs ve çalışma arkadaşının 1,3-dimetil-5-(1*H*-pirrol-2-iltmetilen)-2,4,6-trionheksahidropirimidin bileşiğini sentezlediği kaynaklarda belirtilmekle beraber bu araştırmacıların yayımladıkları makalelerinde sadece bileşiklerin erime noktaları ve elementel azot yüzdeleri gösterilmiş; bileşiklerin yapısını kanıtlayıcı herhangi bir spektral ölçüm değeri verilmemiştir. Bu nedenle, her iki bileşiğin de UV, IR, PMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR ve MS analizleri tarafımızdan yapılarak yapılarına kesinlik kazandırılmıştır (Akabori, 1933; Treibs ve Zimmer-Galler, 1960).

Bütün bu verilerin ışığı altında, sentezlemiş olduğumuz bileşiklerdeki tetrahidropirimidin yapısının, büyük bir olasılıkla aşağıda görüldüğü gibi iskemle konformerinde olduğu ve azot atomlarında bulunan alkil substituentlerinin birbirleriyle en az etkileşebilecekleri konum olan ekvatoryal-ekvatoryal konformerini tercih edeceği düşünülmektedir:



**KAYNAKLAR**

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 Hurthouse, M. B., (1999), "Reactions of 1,3-diethyl-2-thiobarbituric acid with aldehydes", J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1:2483-2488.

Akabori, S., (1933), "1,3-Dimethylbarbituric acid as an aldehyde reagent", Ber., 66B:139-143.

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.

Bhacca, N.S., Johnson L.F. and Shoolery J.N., (1962), Varian High Resolution NMR Spectra Catalog, Analytical Instrument Division of Varian Copyright Varian Associates.

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.

Fınar, I. L., (1986), Organic Chemistry Volume I:Fundamental Principles, 6<sup>th</sup> ed., Longman Group Ltd, Singapore, p. 339-349.

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  $\alpha,\beta$ -Conjugated and Aromatic Aldehydes with Barbituric Acid", J. Heterocyclic Chem., 38:655-657.

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.

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

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, 3<sup>rd</sup> 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 Kria Jr. G. S., (1979), Introduction to Spectroscopy, W. B. Saunders Company, Philadelphia.

Porter, Q. N. and Baldas, J., (1971), Mass Spectra of Heterocyclic Compounds, John Wiley and Sons Inc., New York.

Pouchert, C. J. and Behnke, J., (1993), The Aldrich Library of  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  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.

Silverstein, R. M., Bassler, G. C. and Morrill, T. C., (1981), Spectrometric Identification of Organic Compounds, 4<sup>th</sup> Ed., John Wiley and Sons Inc., New York.

Snell, F. D. ve Ettore, L. S., (1966), Encyclopedia of Industrial Chemical Analysis, 6:467-491, Interscience, John Wiley&Sons, Canada.

Solomons, T. W. G., (1992), 5<sup>th</sup> ed., John Wiley and Sons, Inc., New York.

Treibs, A. and Zimmer-Galler, R., (1960), "Über Barbituräsure-pyrrol-methine", Chem. Ber., 93:2547-2548.

Weast, C. R., (1978), CRC Handbook of Chemistry and Physics, 58<sup>th</sup> CRC Press Inc., USA.

**INTERNET KAYNAKLARI**

- [1] <http://www.sciencedaily.com/encyclopedia/emil-knoevenagel>
- [2] [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)
- [3] <http://people.bu.edu/jaylowe/Named%20reactions/K/Knoevenagel/Knoevenagel.htm>
- [4] <http://academic.reed.edu/chemistry/alan/201-202/lab-manual/Experiment-5/index.html>
- [5] <http://www.chem.ox.ac.uk/thirdyearcomputing/reactioninfo.asp?id=26>
- [6] [http://www.unodc.org/images/bulletin/bulletin\\_1957-01\\_1\\_pages004\\_img001\\_small](http://www.unodc.org/images/bulletin/bulletin_1957-01_1_pages004_img001_small)
- [7] [http://www.ch.ic.ac.uk/rzepa/mim/drugs/html/barbiturate\\_text.htm](http://www.ch.ic.ac.uk/rzepa/mim/drugs/html/barbiturate_text.htm)
- [8] <http://www.webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?Units=SI&Mask=100&ID=C67527>
- [9] <http://www.drugtext.org/library/books/recreationaldrugs/barbiturates.htm>
- [10] <http://www.google.com.tr/search?q=cache:kP22lQYdMxIJ:carbon.cudenver.edu/~yjkim/Classification.doc+veronal+luminal&hl=tr&ie=UTF-8&inlang=tr>

**ÖZGEÇMİŞ**

Doğum tarihi 26.07.1979

Doğum yeri İstanbul

Lise 1994-1997

Ar-El Koleji

Lisans 1997-2001

Yıldız Teknik Üniversitesi  
Fen-Edebiyat Fakültesi  
Kimya Bölümü

Yüksek Lisans 2001-2004

Yıldız Teknik Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı,  
Organik Kimya Programı

**Çalıştığı Kurum**

2003-2004

Re-Al Kimyasal Değerler San. Tic. Aş.