

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**3,4-DİHİDROPİRİMİDİN-2-ON BİLEŞİKLERİNİN
HETEROJEN ASİT KATALİZÖRLERİYLE SENTEZİ
VE KARAKTERİZASYONU**

DOKTORA TEZİ

Şenol BEŞOLUK

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU

HAZİRAN 2007

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**3,4-DİHİDROPİRİMİDİN-2-ON BİLEŞİKLERİNİN
HETEROJEN ASİT KATALİZÖRLERİYLE SENTEZİ
VE KARAKTERİZASYONU**

DOKTORA TEZİ

Şenol BEŞOLUK

Enstitü Anabilim Dalı: KİMYA

Bu tez 21 / 06 /2006 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Tuncel ÖZDEN
Jüri Başkanı**

**Prof. Dr. Oktay ARSLAN
Üye**

**Doç. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU
Tez Danışmanı**

**Doç Dr. Ahmet TUTAR
Üye**

**Yrd. Doç. Dr. Kenan TUNÇ
Üye**

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmanın deneysel kısmı Fen-Edebiyat Fakóltesi Kimya Bölümü Araştırma Labaratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmayı titizlikle yöneten, çalışma süresince bilgi ve tecrübelerinden bolca yararlandığım değerli hocam Sayın Doç.Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bana sürekli destek olan Sayın Doç.Dr. Mustafa ARSLAN, Yrd.Doç.Dr. Mehmet NEBİOĞLU, Yrd.Doç.Dr. İzzet KURBANOĞLU, Öğretim Görevlisi Mustafa Zengin ve Araştırma Görevlisi Hülya DUYMUŐ'a teşekkür ederim.

Katkılarını esirgemiyen tüm Kimya Bölümü öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Beni yetiştiren anneme, babama ve üzerimde emeği olan bütün öğretmenlerime teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca ihmal ettiğim kızlarım Duygu, Dilan, Deniz'e; gösterdiği sabır ve anlayışından dolayı eşim Ayla BEŞOLUK'a teşekkür ediyorum.

HAZİRAN 2007

Şenol BEŞOLUK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
EKLER LİSTESİ	ix
ÖZET	xvi
SUMMARY	xvii
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİ	4
2.1. Primidin Bileşikleri	4
2.2. Dihidropirimidinler(DHPM)	6
2.2.1. Dihidropirimidinlerin spektroskopik özellikleri	7
2.2.1.1. ¹ H NMR spektroskopisi	7
2.2.1.2. ¹³ C NMR spektroskopisi	8
2.2.1.3. Kütle spektroskopisi	9
2.2.2. Dihidropirimidinlerin sentezi	11
2.2.2.1. Biginelli kondenzasyonu	11
2.2.2.2. Atwal modifikasyonu	12
2.2.2.3. Didropirimidin sentezinde diğer yöntemler	13
2.2.2.4. Reaktanların yapısal çeşitliliği	15

2.2.3. Dihidropirimidinlerin stereokimyası ve konformasyonu ..	17
2.2.4. Dihidropirimidinlerin sentezinde son uygulamalar	19
2.2.5. Dihidropirimidin bileşiklerinin verdiği reaksiyonlar	24
2.2.6. Dihidropirimidinlerin biyolojik önemi	27
2.2.6.1. Kalp damar sistemine etkileri	27
2.2.6.2 Prostat bezine etkileri	30
2.2.6.3. Hücre bölünmesine etkileri	31
2.2.6.4. Çeşitli biyolojik etkiler	33
2.3. Katı Destekli Katalizörler	35
2.3.1. Zirkonyumfosfat $[Zr(H_2PO_4)_2]$ katalizörü	36
2.3.2. Alumina sülfürik asit (ASA) katalizörü..	36
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE METOD	37
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	37
3.2. Deneysel Çalışmalar	38
3.2.1. Zirkonyumfosfat $[Zr(H_2PO_4)_2]$ katalizörünün hazırlanması	38
3.2.2. Alumina sülfürik asit ($Al_2O_3-OSO_3H$) katalizörünün hazırlanması	38
3.2.3. Yöntem A: Dihidropirimidin türevlerinin $Zr(H_2PO_4)_2$ katalizörü ile sentezi	39
3.2.4. Yöntem B: Dihidropirimidin türevlerinin ASA katalizörü ile sentezi	40
BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR	41
4.1. Etil Asetoasetat, Üre ve Aldehitler ile Dihidropirimidinlerin Sentezi	41
4.2. Asetilaseton, Üre ve Aldehitler ile Dihidropirimidinlerin Sentezi.....	52

4.3. Etil Asetoasetat, Tiyöüre ve Aldehitler ile Dihidropirimidinlerin Sentezi	54
4.4. Asetilaseton, Tiyöüre ve Aldehitler ile Dihidropirimidinlerin Sentezi	56
4.5. Etilasetoasetat, Metilüre ve Aldehitler ile Dihidropirimidinlerin Sentezi	58
4.6. Asetilaseton, Metilüre ve Aldehitler ile Dihidropirimidinlerin Sentezi	60
BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR	62
BÖLÜM 6.	
TARTIŞMA VE ÖNERİLER	73
KAYNAKLAR	77
EKLER	92
ÖZGEÇMİŞ	180

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Ar-	: Aromatik
ASA	: Alumina sülfürik asit
⁰ C	: Santigrat derece
d	: dublet (ikili)
dd	: dubletin dubleti
DMA	: Dimetilasetamit
DMF	: N,N- Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsulfoksit
g	: gram
m	: multiplet (çoklu)
mg	: miligram
MHz	: Megahertz
ml	: mililitre
Mmol	: milimol
MW	: Mikrodalga
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
PEG	: Polietilenglikol
PPE	: Polifosfatester
ppm	: milyonda bir
p-TSA	: para-Toluensülfonikasit
s	: singlet (tekli)
TMS	: Tetrametilsilan
δ	: Kimyasal kayma
US	: Ultrason

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Diazinlerin yapısı	4
Şekil 2.2.	Pirimidin türevleri	4
Şekil 2.3.	Pirimidin bazları	5
Şekil 2.4.	Thiamin vitamininin yapısı	5
Şekil 2.5.	Barbitürik asit ve orotik asitin yapısı	6
Şekil 2.6.	5-Etoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on	6
Şekil 2.7.	Dihidropirimidin yapısında yer alabilecek substituentler ve yerleşme pozisyonları	7
Şekil 2.8.	Biginelli bileşiklerinde moleküler iyonun izleyebileceği genel parçalanma yolları	10
Şekil 2.9.	Biginelli dihidropirimidon sentezi	11
Şekil 2.10.	Biginelli reaksiyonunun mekanizması	12
Şekil 2.11.	Biginelli reaksiyonunun Atwal-modifikasyonu	13
Şekil 2.12.	Shutalev ve ark. tarafından geliştirilen dihidropirimidin sentezi	14
Şekil 2.13.	Bazı alternatif DHPM sentez yöntemleri	14
Şekil 2.14.	Biginelli reaksiyonunda kullanılan çeşitli alternatif reaktanlar ...	16
Şekil 2.15.	Bir dihiropirimidininin tercih edebileceği konformasyonlar	17
Şekil 2.16.	Kalsiyum kanalı etkileşiminde dihidropirimidinlerin ve dihidropiridinlerin yapısal ve sterik konumları	18
Şekil 2.17.	Kalsiyum kanalı modulatörü DHMP'lerin yapıları	28
Şekil 2.18.	Kalsiyum kanalı modulatörü bisiklik DHPM'lar	29
Şekil 2.19.	Kalsiyum kanal blokörü olan DHMP'lerin genel yapı-aktivite ilişkisi	29
Şekil 2.20.	Seçici α_{1a} adrenerjik reseptör antagonisti DHPM türevleri	31
Şekil 2.21.	Antimitotik özellik gösteren bazı DHPM molekülleri	33
Şekil 2.22.	Batzalladin A ve B moleküllerinin yapısı	34
Şekil 5.1.	Sentezlenen dihidropirimidinon türevlerinin genel yapısı	63

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Dihidropirimidinlerde bulunan çeşitli protonların kimyasal kayma değerleri	8
Tablo 2.2.	Dihidropirimidin sentezinde son uygulamalar	19
Tablo 2.3.	Son yıllarda Biginelli reaksiyonunda kullanılan çeitli katalizörler ve reaksiyon ortamları	23
Tablo 2.4.	Dihidropirimidon bileşiklerinin verdiği bazı reaksiyonlar	24
Tablo 5.1.	Zirkonyum fosfat katalizörlüğünde çözücüsüz ortamda dihidropirimidinonların sentezi	63
Tabl 5. 2.	Alumina sülfürik (ASA) katalizörlüğünde çözücüsüz ortamda dihidropirimidinonların sentezi	64

EKLER LİSTESİ

Ek Şekil 1.	Etil 6-metil-2okso-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroprimidin-5-karboksilatın (1e) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃) ...	93
Ek Şekil 2.	Etil 6-metil-2okso-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroprimidin-5-karboksilatın (1e) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	94
Ek Şekil 3.	Etil 6-metil-2okso-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroprimidin-5-karboksilatın (1e) kütle spektrumu	95
Ek Şekil 4.	Etil 6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (2e) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆).....	96
Ek Şekil 5.	Etil 6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (2e) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆).....	97
Ek Şekil 6.	Etil 6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (2e) kütle spektrumu ..	98
Ek Şekil 7.	Etil (4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidroprimidin-5-karboksilatın (3e) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	99
Ek Şekil 8.	Etil (4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidroprimidin-5-karboksilatın (3e) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	100
Ek Şekil 9.	Etil (4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidroprimidin-5-karboksilatın (3e)kütle spektrumu	101
EkŞekil 10.	Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (4e) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	102

Ek Şekil 11	Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (4e) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	103
Ek Şekil 12.	Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (4e) kütle spektrumu	104
Ek Şekil 13.	Etil 4-(2,5-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (5e) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	105
Ek Şekil 14.	Etil 4-(2,5-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (5e) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	106
Ek Şekil 15.	Etil 4-(2,5-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (5e) kütle spektrumu	107
Ek Şekil 16.	Etil 4-(2,3-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (6e) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	108
Ek Şekil 17.	Etil 4-(2,3-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (5e) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	109
Ek Şekil 18.	Etil 4-(2,3-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (5e) kütle spektrumu ...	110
Ek Şekil 19.	Etil 6-metil-2-okso-4-(2,4,5-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (7e) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	111
Ek Şekil 20.	Etil 6-metil-2-okso-4-(2,4,5-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (7e) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	112
Ek Şekil 21.	Etil 6-metil-2-okso-4-(2,4,5-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (7e) kütle spektrumu	113
Ek Şekil 22.	Etil 6-metil-2-okso-4-(2,4,6-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (8e) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	114

Ek Şekil 23.	Etil 6-metil-2-okso-4-(2,4,6-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (8e) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	115
Ek Şekil 24.	Etil 6-metil-2-okso-4-(2,4,6-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (8e) kütle spektrumu	116
Ek Şekil 25.	Etil 4-(3-hidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5- karboksilatın (9e) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	117
Ek Şekil 26.	Etil 4-(3-hidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (9e) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	118
Ek Şekil 27.	Etil 4-(3-hidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5- karboksilatın (9e) kütle spektrumu.....	119
Ek Şekil 28.	Etil 4-(4-hidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5- karboksilatın (10e) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆).....	120
Ek Şekil 29.	Etil 4-(4-hidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5- karboksilatın (10e) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	121
Ek Şekil 30.	Etil 4-(4-hidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5- karboksilatın (10e) kütle spektrumu....	122
Ek Şekil 31.	Etil 4-(3,4-dihidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (11e) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	123
Ek Şekil 32.	Etil 4-(3,4-dihidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (11e) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	124
Ek Şekil 33.	Etil 4-(3,4-dihidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (11e) kütle spektrumu ...	125
Ek Şekil 34.	Etil 6-metil-2-okso-4- <i>p</i> -tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın(12e) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃) ..	126
Ek Şekil 35.	Etil 6-metil-2-okso-4- <i>p</i> -tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın(12e) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃) ..	127

Ek Şekil 36.	Etil 6-metil-2-okso-4- <i>p</i> -tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın(12e) kütle spektrumu	128
Ek Şekil 37.	Etil 4-(4-klorofenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (13e) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	129
Ek Şekil 38.	Etil 4-(4-klorofenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (13e) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃) ...	130
Ek Şekil 39.	Etil 4-(4-klorofenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (13e) kütle spektrumu ...	131
Ek Şekil 40.	Etil 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (14e) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	132
Ek Şekil 41.	Etil 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (14e) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	133
Ek Şekil 42.	Etil 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (14e) kütle spektrumu	134
Ek Şekil 43.	Etil 6-metil-2-okso-4-(2,3,4-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (15e) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	135
Ek Şekil 44.	Etil 6-metil-2-okso-4-(2,3,4-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (15e) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	136
Ek Şekil 45.	Etil 4-etil-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (16e) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆).....	137
Ek Şekil 46.	Etil 4-etil-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (16e) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆).....	138
Ek Şekil 47.	Etil 4-isopropil-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (17e) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	139

Ek Şekil 48.	Etil 4-isopropil-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (17e) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆).....	140
Ek Şekil 49.	5-Asetil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onun (1a) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆).....	141
Ek Şekil 50.	5-Asetil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onun (1a) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	142
Ek Şekil 51.	5-Asetil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onun (1a) kütle spektrumu	143
Ek Şekil 52.	5-Asetil-6-metil-4- <i>p</i> -tolil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (12a) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆).....	144
Ek Şekil 53.	5-Asetil-6-metil-4- <i>p</i> -tolil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (12a) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	145
Ek Şekil 54.	5-Asetil-6-metil-4- <i>p</i> -tolil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (12a) kütle spektrumu	146
Ek Şekil 55.	5-Asetil-4-(4-klorofenil)-6-metil- -3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onun (13a) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	147
Ek Şekil 56.	5-Asetil-4-(4-klorofenil)-6-metil- -3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onun (13a) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	148
Ek Şekil 57.	5-Asetil-4-(4-klorofenil)-6-metil- -3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onun (13a) kütle spektrumu	149
Ek Şekil 58.	Etil 6-metil-4-fenil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (1e-t) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	150
Ek Şekil 59.	Etil 6-metil-4-fenil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (1e-t) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆) .	151
Ek Şekil 60.	Etil 6-metil-4-fenil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (1e-t) kütle spektrumu	152
Ek Şekil 61.	Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-6-metil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (4e-t) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	153
Ek Şekil 62.	Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-6-metil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (4e-t) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	154

Ek Şekil 63.	Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-6-metil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (4e-t) kütle spektrumu	155
Ek Şekil 64.	Etil 6-metil-2-tiyookso-4- <i>p</i> -tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (12e-t) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	156
Ek Şekil 65.	Etil 6-metil-2-tiyookso-4- <i>p</i> -tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (12e-t) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆).....	157
Ek Şekil 66.	Etil 6-metil-2-tiyookso-4- <i>p</i> -tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (12e-t) kütle spektrumu	158
Ek Şekil 67.	Etil 4-(3-hidroksifenil)-6-metil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (9e-t) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	159
Ek Şekil 68.	Etil 4-(3-hidroksifenil)-6-metil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (9e-t) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	160
Ek Şekil 69.	1-(6-metil-4-fenil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)etanonun (1a-t) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	161
Ek Şekil 70.	1-(6-metil-4-fenil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)etanonun (1a-t) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	162
Ek Şekil 71.	1-(6-metil-4-fenil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)etanonun (1a-t) kütle spektrumu	163
Ek Şekil 72.	1-(6-metil-2-tiyookso-4- <i>p</i> -tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)etanonun (12a-t) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	164
Ek Şekil 73.	1-(6-metil-2-tiyookso-4- <i>p</i> -tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)etanonun (12a-t) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	165
Ek Şekil 74.	Etil 1,6-dimetil-2-okso-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (1e-m) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d ₆)	166
Ek Şekil 75.	Etil 1,6-dimetil-2-okso-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (1e-m) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d ₆)	167
Ek Şekil 76.	Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-1,6-dimetil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (4e-m) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	168

Ek Şekil 77.	Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-1,6-dimetil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (4e-m) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	169
Ek Şekil 78.	Etil 1,6-dimetil-2-okso-4- <i>p</i> -tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-Karboksilatın (12e-m) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	170
.Ek Şekil 79.	Etil 1,6-dimetil-2-okso-4- <i>p</i> -tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-Karboksilatın (12e-m) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	171
Ek Şekil 80.	Etil 4-(4-klorofenil)-1,6-dimetil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5- Karboksilatın (13e-m) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	172
Ek Şekil 81.	Etil 4-(4-klorofenil)-1,6-dimetil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5- Karboksilatın (13e-m) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	173
Ek Şekil 82.	5-asetil-1,6-dimetil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (1a-m) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	174
Ek Şekil 83.	5-asetil-1,6-dimetil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (1a-m) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	175
Ek Şekil 84.	5-asetil-1,6-dimetil-4- <i>p</i> -tolil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (12a-m) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃)	176
Ek Şekil 85.	5-asetil-1,6-dimetil-4- <i>p</i> -tolil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (12a-m) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃)	177
Ek Şekil 86.	5-asetil-4-(4-klorofenil)-1,6-dimetil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (13a-m) ¹ H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl ₃) ..	178
Ek Şekil 87.	5-asetil-4-(4-klorofenil)-1,6-dimetil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (13a-m) ¹³ C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl ₃) ...	179

ÖZET

Anahtar Kelimeler: 3,4-Dihidropirimidin-2-on, Biginelli kondenzasyonu, Zirkonyum fosfat, Alumina sülfürik asit, Katı asit katalizörü, Çözücüsüz ortam reaksiyonları.

Dihidroprimidinonlar ve türevleri (Biginelli bileşikleri olarak adlandırılırlar) ve farmakolojik özelliklerinden ötürü oldukça fazla ilgi çekmektedirler. Bu bileşikler antibakteriyel, antiviral, antitümör, anti-enflamatuar aktiviteler gösterirler. Bunlardan bazıları kalsiyum kanal blokörü, antihipertansif ajan, α_{1a} -antagonisti ve nöropeptid Y antagonisti olarak kullanılırlar. Bazı deniz canlılarından izole edilen Batzelladin A ve B'nin yapısında dihidroprimidin iskeletinin yer aldığı bulunmuştur, bu alkaloidlerin, HIV gp-120 proteinin CD4 hücrelerine bağlanmasını inhibe eden düşük moleküler ağırlıklı ilk doğal ürünler oldukları rapor edilmiştir. 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on bileşiklerinin sentezi ilk kez 1983'de Biginelli tarafından etil asetoasetat, benzaldehit ve ürenin tek kapta kondensasyonu ile kuvvetli asidik şartlarda gerçekleştirilmiştir. Ancak bu yöntem özellikle substitue aromatik ya da alifatik aldehitlerle uygulandığında, sıklıkla düşük verim sağlamaktadır. Biginelli reaksiyonunun, ürünlerinin öneminden ötürü, yeni katalizörler kullanarak daha iyi ve ılıman şartlarda gerçekleştirilmesini sağlayacak çalışmalar ilgi çekmeye devam etmektedir. Bu çalışmada, iki ayrı heterojen asit katalizörü çözücüsüz ortamlarda kullanılmıştır, birincisi zirkonyum fosfat ikincisi ise alümina sülfürik asit katalizörüdür. Çeşitli 3,4-dihidroprimidinlerin sentezi zirkonyum fosfat ile 90 °C'de gerçekleştirilerek yüksek verim elde edilmiştir ve katalizör kolayca geri kazanılarak tekrar kullanıldığında aktivitesinin azalmadığı görülmüştür. Aynı reaksiyonlar alümina sülfürik asit katalizörü ile oda sıcaklığında gerçekleştirilmiş ve katalizörün yüksek aktivitesi gözlenmiştir. Her iki katalizör ile de çözücüsüz ortamda yüksek verim elde edilmiştir. Elde edilen ürünlerin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektrumları alınarak yapıları doğrulanmıştır.

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF 3,4-DIHYDROPYRIMIDIN-2-ONES BY HETEROGENEOUS ACID CATALYSTS

SUMMARY

Key words: 3,4-Dihydropyrimidin-2-ones, Biginelli condensation, Zirconium phosphate, Alumina sulfuric acid, Solid acid catalyst, Solvent-free reactions.

Dihydropyrimidinones and their derivatives have attracted considerable interest because of their pharmaceutical and therapeutic properties, such as antibacterial, antiviral, anti-tumor, anti-inflammatory activities. Some of them have been successfully used as calcium channel blockers, antihypertensive agents, α_{1a} -antagonists and neuropeptide Y antagonists. Additionally, their particular structure has been found in Batzelladine A and B which are the first low molecular weight natural products reported in the literature to inhibit the binding of HIV gp-120 to CD4 cells. The original procedure was reported by Biginelli in 1983, involving one-pot protocol often provides low yields of the products, when substituted aromatic or aliphatic aldehydes are employed. Due to the importance of Biginelli reaction products, the discovery and introduction of better and milder conditions using new catalysts has been under attention. In this study, two different heterogeneous acid catalysts are used in solvent free conditions, the first catalyst is zirconium phosphate, and the second is alumina sulfuric acid. The synthesis of various 3,4-dihydropyrimidinones at 90 °C in the presence of zirconium phosphate were performed in good yields. And the catalyst was recovered easily and reused without loss of its activity. The same reactions were also carried out at room temperature by using alumina sulfuric acid as a catalyst and the catalyst exhibited remarkable reactivity. These methods not only afforded the products in high yield but also avoided the problems associated with catalyst cost, handling, safety and pollution. $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and Mass spectrum of all the final products were elucidated.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Dihidropirimidin bileşikleri antiviral, antitümör, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antihipertansif aktivitelerinden ötürü farmakolojik öneme sahiptir. Bu bileşiklerin kalsiyum iyonu kanalı blokörü, insan α_{1a} adrenerjik reseptörleri seçici inhibitörü, platelet aktive edici faktör inhibitörü ve etkili HIV gp 120 CD4 inhibitörü olarak etki gösterdikleri belirlenmiştir. Bir dihidropirimidin türevi olan monastrol, mitoz hücre bölünmesini bloke ettiği için yeni bir antikanser ajanı olarak ilgi çekmektedir [1].

İlk defa Biginelli tarafından 1893'de 3,4-dihidropirimidinlerin one-pot multikomponent sentezi (aynı kapta tek seferde çeşitli reaktanlardan ürün eldesi) gerçekleştirilmiş olmasına rağmen, Biginelli'nin adıyla anılan reaksiyon ancak son yıllarda hak ettiği ilgiyi görmüştür. Biginelli, etil asetoasetat, benzaldehit ve üreden asidik şartlarda 3,4-dihidropirimidin-2-on bileşiğinin one-pot sentezini gerçekleştirmiştir [2].

Biginelli reaksiyonunda en çok kullanılan etil asetoasetat bir β -dikarbonil bileşiğidir. İki karbonil arasında doymuş bir karbon atomu olan bileşiklere β -dikarbonil bileşikler denir. Bu bileşikler organik sentezlerde son derece yararlı ve gerekli reaktiflerdir. β -dikarbonil bileşikler kimyasında, iki karbonil grubu arasındaki karbona bağlı protonların asitliği önemli rol oynar. Bu protonların pKa değeri 9–11 arasındadır. Son zamanlarda, Biginelli reaksiyonu β -dikarbonil bileşiklerinin yerine siklik β -diketonlar, β -ketolaktonlar, siklik β -diesterler ya da β -diamitler, benzosiklik ketonlar ve α -ketoasitler kullanılarak da gerçekleştirilmiştir [3]. Ayrıca c-glikozillenmiş substratlar kullanılarak glikozillenmiş dihidropirimidinon bileşikler sentezlenmiştir [4]. Üre yerine tiyoüre kullanılarak dihidropirimidinonun S-analogları elde edilmiştir [5]. Benzaldehitin yerine de elektron salan ya da çeken gruplara sahip çeşitli aromatik ve alifatik aldehitler kullanılarak reaksiyon gerçekleştirilmiştir [6].

Biginelli reaksiyonunun yürütülmesinde çok çeşitli katalizörler kullanılmaktadır. Lewis asitleri, Bronsted asitleri, $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ [7], LiBr [8], amonyum tuzu [9], kil [10], NH_2SO_3H (ultrason) [11], $FeCl_3 / Si-MCM-41$ (mikrodalgada) [12], Lantanit triflatlar [13] bunlardan bazılarıdır. Bu metodların bir kısmı verimlilik, katalizör yükleme, promoter kararlılığı, yüksek sıcaklık, uzun reaksiyon zamanı, çevre kirliliği gibi çeşitli sınırlılıklara sahiptir [14].

İlaç geliştirme süreçlerinde one-pot multikomponent reaksiyonları oldukça önem kazanmıştır. Çünkü konvansiyonel lineer tipdeki reaksiyonlara göre daha az çözücü kullanma, ürün saflaştırma kolaylığı, çevre kirliliğine yol açmama, zamandan tasarruf ve düşük maliyet gibi avantajlar sağlamaktadır [15].

Katı destekli katalizörlerin reaksiyon ortamından kolaylıkla çekilebilmesi ve tekrar kullanılabilmesi onların organik sentezlerdeki kullanımını önemli hale getirmiştir. Ayrıca bu yöntem ile çok daha seçici reaksiyonlar daha kısa sürede gerçekleştirilebilmektedir. Sürekli akışkan reaktörlerde kullanılabildiklerinden ve çevresel zararları en aza indirdiklerinden dolayı laboratuvar uygulamalarının yanı sıra endüstride de kullanım alanı bulmaktadır. Bu katalizörler çözücüsüz ortam reaksiyonlarında kullanıldıklarında çevreyi korumaya sağladıkları katkı artmaktadır. Çünkü organik çözücülerin birçoğu çevreye oldukça fazla zarar vermektedir [16].

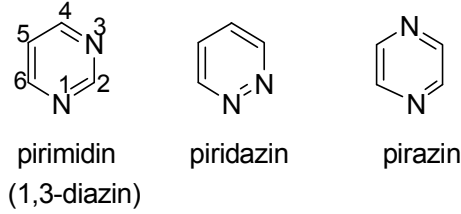
Yakın zamanlarda çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde 3,4-dihidropirimidin-2-on bileşiklerinin kullanılmaya başlanması bu bileşiklerin sentezini önemli hale getirmiştir. Bu bileşiklerin birçoğu, Biginelli reaksiyonu temel olarak alınıp reaktanlar ve katalizörlerde değişiklikler yapılarak sentezlenebilmektedir. Ancak geliştirilen yöntemlerin çeşitli sorunlara sahip olması bu konuda yeni araştırmaların yapılması ihtiyacını ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada, β -dikarbonil bileşikleri, benzaldehit türevleri ve üreden (tiyoüre, metil üre) yeni heterojen asit katalizörleri kullanarak 3,4-dihidropirimidin-2-on bileşiklerinin one-pot sentezinin çözücüsüz ortamda gerçekleştirilmesi planlanmış olup; yüksek verim sağlayabilecek, kolaylıkla geri kazanılarak tekrar kullanılabilen, çevre kirliliğine yol açmayan, yüksek sıcaklık ve uzun reaksiyon zamanına ihtiyaç duymayan, düşük maliyetli yeni heterojen asit katalizörleri sentezleyerek yeni metotlar geliştirmek amaçlanmıştır. Bu şekilde gerçekleştirilecek sentezlerin ilaç sanayisi için önemli olacağı düşünülmektedir. Bu amaca yönelik olarak yapılan çalışmada iki ayrı heterojen asit katalizörü çözücüsüz ortamlarda kullanılmıştır. Birincisi zirkonyum fosfat ikincisi ise alümina sülfürik asit katalizörüdür. Çeşitli 3,4-dihidropirimidinlerin sentezi zirkonyum fosfat ile 90 °C'de gerçekleştirilerek yüksek verim elde edilmiştir ve katalizör kolayca geri kazanılarak tekrar kullanıldığında aktivitesinin azalmadığı görülmüştür. Aynı reaksiyonlar alümina sülfürik asit katalizörü ile oda sıcaklığında gerçekleştirilmiş ve katalizörün yüksek aktivitesi gözlenmiştir. Her iki katalizör ile de çözücüsüz ortamda yüksek verim elde edilmiştir. Elde edilen ürünlerin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve Kütle spektrumları alınarak yapıları doğrulanmıştır.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ

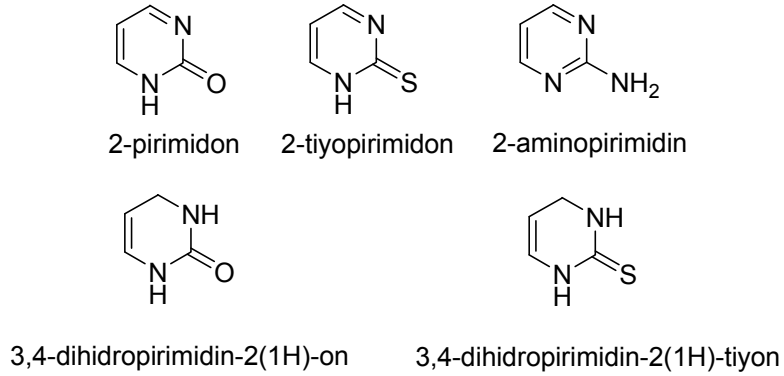
2.1. Pirimidin Bileşikleri

Halka içinde iki azot atomu içeren altı üyeli sistemler diazinler olarak adlandırılırlar, bunlar; pirimidin, piridazin ve pirazin (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Diazinlerin Yapısı

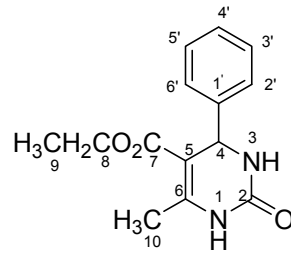
Pirimidin iskeleti içeren çok çeşitli bileşikler vardır, bunlara genel olarak pirimidin türevleri denir. Bunların bir kısmı doğal ürünler iken, diğerleri laboratuvarlarda sentezlenmiştir. Halkaya oksijen, kükürt ve amino grubu gibi yapıların bağlanması ile çok çeşitli pirimidin türevleri elde edilebilir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Pirimidin Türevleri

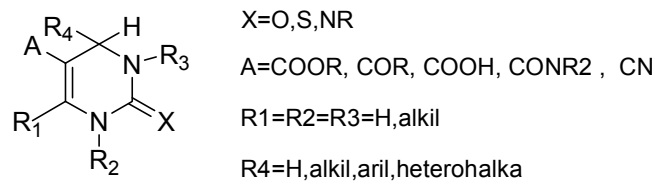
2.2. Dihidropirimidinler(DHPM)

3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on bileşiklerinin ilk sentezi 1893 yılında Pietro Biginelli tarafından gerçekleştirildiği için bu bileşikler ve bunların çok çeşitli türevleri Biginelli bileşikleri olarak anılırlar. Şekil 2.6'da ilk sentezlenen dihidropirimidin olan 5-Etoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on bileşiğinin yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.6. 5-Etoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on

Dihidropirimidinlerin yapısının, klinik önemi olan dihidropiridinlerden nifedipin türü kalsiyum kanalı blokerlerine benzemesinden ötürü son yirmi yılda bu bileşiklere olan ilgi artmış olup bunların sentezi ve biyolojik aktiviteleri üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların önemli bölümünde Biginelli reaksiyonun özüne sadık kalınarak reaktantlarda ve şartlarda değişiklikler yapılarak çok çeşitli dihidropirimidinler elde edilmiştir. Bu bileşiklerin genel formülasyonu şekil 2.7'de gösterilmiştir.



Şekil 2.7. Dihidropirimidin yapısında yer alabilecek substituentler ve yerleşme pozisyonları

2.2.1. Dihidropirimidinlerin spektroskopik özellikleri

2.2.1.1. ¹H NMR spektroskopisi

¹H NMR spektrumu almak için gereken örnek miktarı eski cihazlarda 5-25 mg iken çağdaş Fourier Transform NMR cihazlarında bu miktar 0,1-10 mg arasındadır. Bileşiklerin NMR spektrumları çözeltiler halinde alındığından molekül yapısında proton içermeyen ya da protonları döteryum ile değiştirilmiş çözücülerin kullanılması gerekir. CDCl₃ düşük polariteli dihidropirimidinler için uygun bir çözücüdür. Ancak aromatik halkaya bağlı hidroksil grubu veya nitro grubu gibi ilave polar yapılar içeren dihidropirimidinler için çözücü olarak daha yüksek polariteye sahip olan DMSO-d₆ kullanılmaktadır [14].

Dihidropirimidinlerin proton sinyalleri genellikle 0-10 ppm aralığında ortaya çıkar farklı proton gruplarının kimyasal kayma değerleri tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1 Dihidropirimidinlerde bulunan çeşitli protonların kimyasal kayma değerleri

Kimyasal Kayma(ppm)	Proton Türleri
1.0-1,5	-COOCH ₂ -CH ₃ (üç proton triplet)
2.0-2,5	C6-CH ₃ , Ar-CH ₃ (üç proton singlet)
2.5-3,0	Ar-N-CH ₃ (üç proton singlet)
3.0-3.5	N1-CH ₃ (üç proton singlet)
3.5-4.0	Ar-O-CH ₃ (üç proton singlet)
4.0-4.5	- COOCH ₂ - (iki proton quartet)
5.0-5.5	C4-H (bir proton singlet)
7.0-8.0	Ar-H, N3-H (multiplet)
8.5-9.5	Ar-OH, N1-H (singlet)

2.2.1.2. ¹³C NMR spektroskopisi

Bugün mevcut modern cihazlar sayesinde ¹³C NMR spektrumları, ¹H NMR spektrumları gibi kolay ve kısa sürede ölçülebilmektedir. ¹³C NMR analizi için gerekli olan minimum madde miktarı 3-5 mg olsa da iyi bir spektrumun daha kısa bir sürede alınabilmesi için 10-50mg kadar numunenin kullanılması önerilmektedir. Sabit çözücü içerisinde numune miktarının artırılması istenirse çözünürlük problemi ve çözelti viskozitesinin artması gibi sorunlar çıkar. Çözelti viskozitesinin artması cihazın rezölüsyonunu azaltır. ¹³C NMR ile ¹H NMR ölçümleri organik bileşiklerin yapı tayininde birbirlerini en iyi şekilde tamamlayan yöntemlerdir. ¹H NMR spektrumlarında protonun doğrudan bağlı olduğu karbon atomları gözlenemezken bunlar ¹³C NMR spektroskopisi ile çok kolay gözlenebilmekte ve karakteristik pikler vermektedir. Dihidropirimidinlerin yapısındaki eşdeğer olmayan karbon atomlarının toplam sayısı ¹³C NMR spektrumundan kolayca belirlenebilir [19].

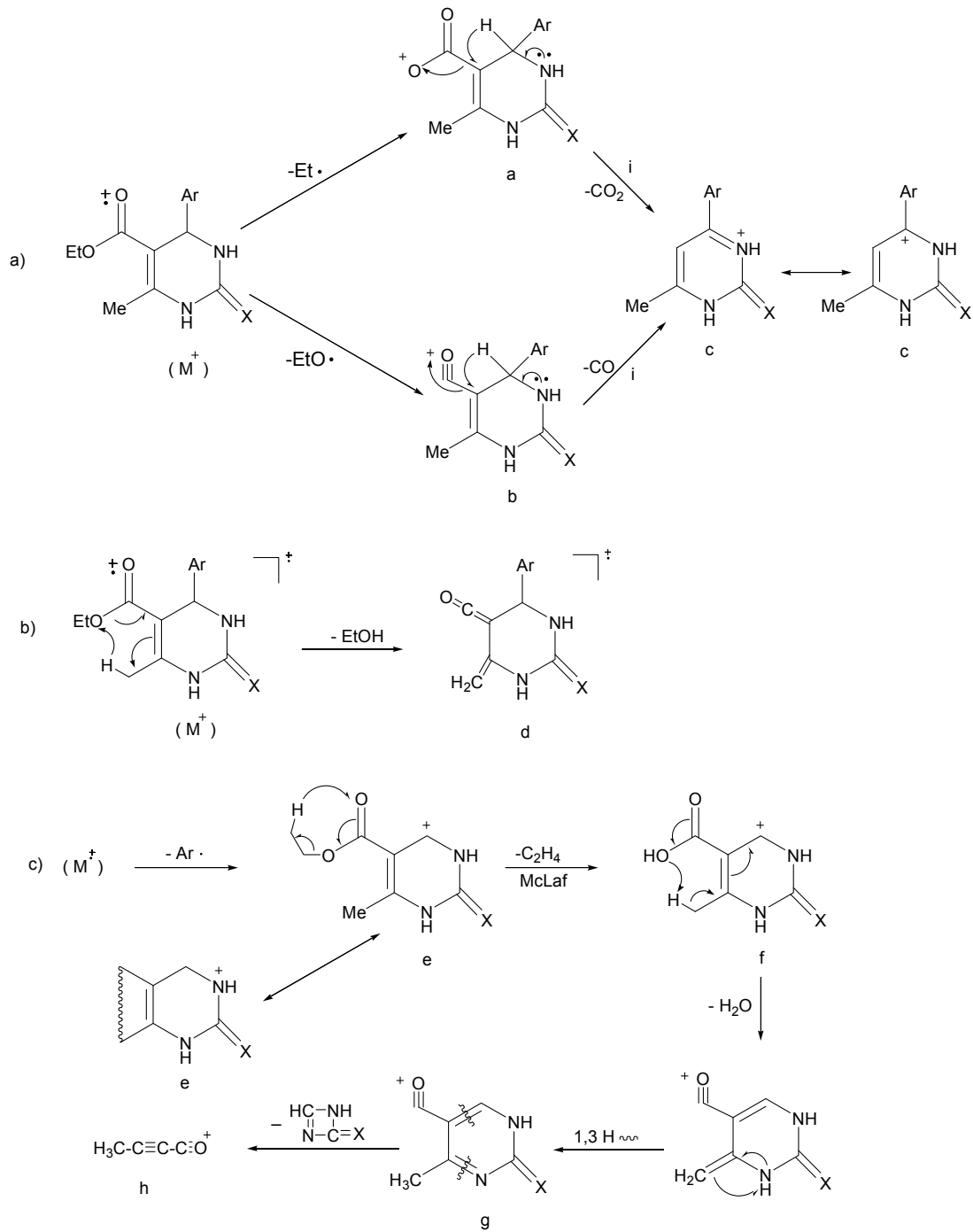
Pirimidin halkasına bağlı ester grubunun karbonu δ 160-190 ppm civarında gözlenirken C2 karbonil grubu karbonu δ 150-160 ppm arasında gözlenir. C6 karbonu δ 140-150 ppm, C5 karbonu δ 100-110 ppm civarında sinyal verirlerken C4 karbonu δ 45-55 ppm civarında gözlenir. Aromatik karbonlar δ 125-145 ppm arasında gözlenmektedir. Ancak takılan gruplar bu değerleri değiştirir, oksijene bağlı olanlar aşağı alana kayarlar. Aromatik -OCH₃ karbonları δ 50-60 ppm, aromatik -CH₃ δ 15-20 ppm arasında rezonans olurlar.

2.2.1.3. Kütle spektroskopisi

Kütle spektroskopisi bileşiklerin yapı özelliklerini, özellikle molekül ağırlığının belirlenmesinde önemli bir metoddur. Kütle spektrumu molekülün elektron bombardımanı ile oluşan fragmentlere karşılık gelen sinyallerden oluşur. Bir molekül ya da iyonun parçalanma yolu bileşiğin karbon iskeletine ve yapıda bulunan işlevsel gruplara bağlıdır. Bileşiklerin molekül ağırlığını belirlemek için kütle spektrumunda önce moleküler iyonu (M^+), sonrada moleküler iyonun parçalanma yolunu belirleyerek, parçalanmadan oluşan düşük molekül ağırlıklı temel piklere ait iyonlar tespit edilir [20].

Biginelli bileşiklerinin kütle spektrometresindeki fragmentasyonları bileşiğin okso-(O-Biginelli) ya da tiyookso (S-Biginelli) olmasına ve aromatik halkaya takılan gruplara bağlı olmakla beraber moleküler iyonun takip edebileceği karakteristik iki ana fragmentasyon yolu olduğu bildirilmiştir. Bunlardan birinde ester grubunun kaybı ile rezonans kararlı iyon oluştuğu, diğer yolda ise önce aromatik halka radikalinin kaybı ile rezonans kararlı bir iyon oluştuğu daha sonra McLafferty düzenlenmesiyle birlikte C_2H_2 kaybı gerçekleştiği ve oluşan iyondan su kaybı ile parçalanmanın devam ettiği bunlara ilaveten etoksi karbonil grubu içeren Biginelli bileşikleri için $[M-Et]^+$ iyonunun da karakteristik olarak yüksek sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir [21].

O-Biginelli bileşiklerinin moleküler iyonlarının kararlılığının bunların karşılığı olan S-Biginelli bileşiklerinin moleküler iyonlarının kararlılığından az olması dikkat çekicidir. Karbonil grubuna bağlı X atomunun Oksijen ya da Kükürt olması dışında başkaca bir fark içermeyen bu yapılarıdaki kararlılık farkının nedeni tiyono gruplarındaki (C=S) polaritesinin karbonil gruplarındaki (C=O) polariteden az olması ve moleküler iyonu daha kararlı kılması olarak açıklanabilir. Biginelli bileşikleri için görülebilecek genel parçalanma yolları şekil 2.13'de gösterilmiştir.



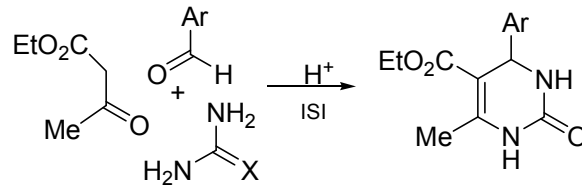
Şekil 2.8. Biginelli bileşiklerinde moleküler iyonun izleyebileceği genel parçalanma yolları [21]

2.2.2. Dihidropirimidinlerin Sentezi

İlk sentezi Biginelli tarafından gerçekleştirilen bu bileşiklerin biyolojik öneminin yıllar sonra anlaşılmasıyla çok sayıda çalışma birbirini izlemiş ve çeşitli sentez metodları geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden Biginelli kondenzasyonu ve Atval modifikasyonu yaygın olarak uygulanmaktadır.

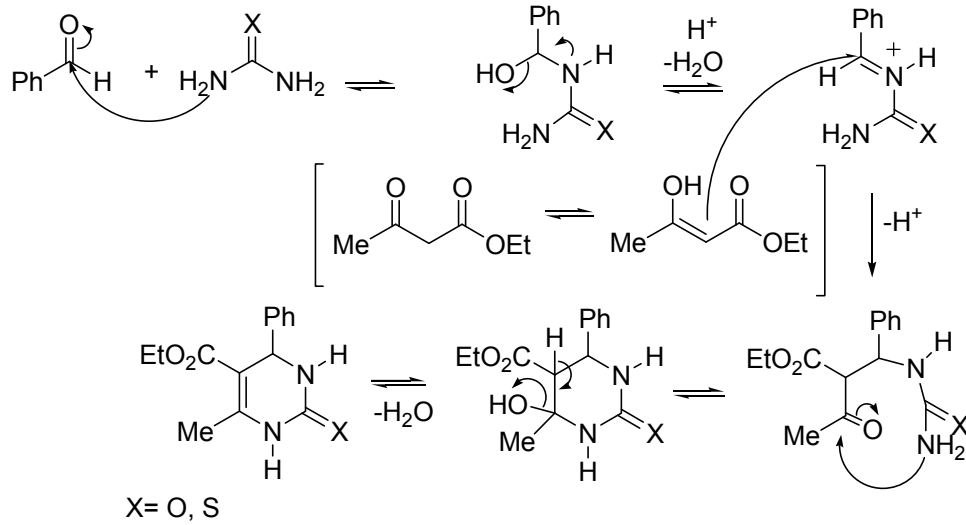
2.2.2.1. Biginelli kondenzasyonu

Klasik Biginelli reaksiyonu, üç bileşenin asit katalizörlüğünde one-pot (tek kapta) siklokondenzasyonudur. Bir 1,3-dikarbonil bileşiği ile bir aromatik aldehit ve üre yada tiyoüre etanol içinde katalitik miktarda HCl ilave edilerek refluks edilir reaksiyon sonunda bir dihidropirimidon türevi oluşur (Şekil 2.9) [22]. Orjinal Biginelli protokolünde özellikle büyük gruplar takılmış olan aldehitler yada tiyoüre kullanıldığında düşük verimlerin elde edilmesi en önemli sorundur. Son yıllarda bu sorun önemli ölçüde aşılmıştır. Lewis-asit katalizörlerinin kullanımı, çözücüsüz ortam reaksiyonları ve mikrodalga yardımı ile verim artırılmıştır [1].



Şekil 2.9. Biginelli dihidropirimidon sentezi

Biginelli reaksiyonunun mekanizması çeşitli araştırma grupları tarafından incelenmiş, ilk mekanizma önerisi 1933'de Folkers ve Johnson tarafından yapılmıştır [23], onlara göre ilk adım aldehit ve ürenin kondenzasyonu ile N,N-benzilidin bisüre oluşumudur. Ancak 1973'de Sweet ve Fisekis, benzaldehit ve etil asetoasetatın asit katalizi ile aldol kondenzasyonunun reaksiyonunun ilk ve hızlı belirleyen adımı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ilk önerilen mekanizmanın doğruluğunu desteklemiştir [24, 25, 26], reaksiyon mekanizması şekil 2.10'de gösterilmiştir.

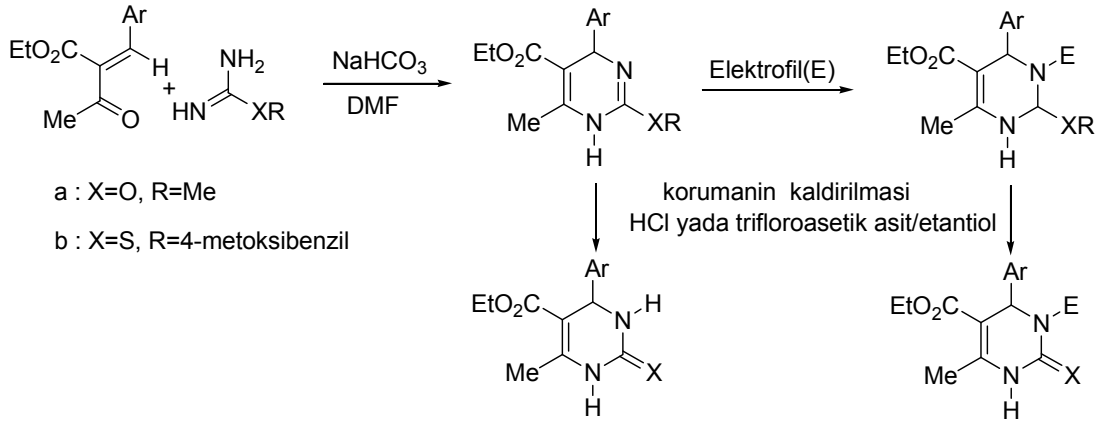


Şekil 2.10. Biginelli reaksiyonunun mekanizması

2.2.2.2. Atwal Modifikasyonu

Klasik Biginelli reaksiyonunun, alifatik ve orto-substitüe aromatik aldehitler ile düşük verim sağlama ve asit duyarlı grupların kaybı gibi sorunlara sahip olması daha verimli yöntem arayışlarını gerekli kılmış ve 1987'de Atwal ve ekibi tarafından, Atwal modifikasyonu olarak adlandırılan alternatif bir yöntem geliştirilmiştir [27, 28].

Bu yöntemde ilk önce bir aldehit ile etil asetoasetattan standart Knoevenagel kondenzasyonu ile doymamış ketoester (enon) hazırlanır. Daha sonra doymamış ketoester ile uygun şekilde korunmuş üre ya da tiyoüre türevinin hafif bazik ortamda kondenzasyonu gerçekleştirilir. HCl (a için) ya da trifloraasetik asit/etantiol (b için) ile korumanın kaldırılmasıyla hedeflenen Biginelli bileşiği yüksek verimle elde edilir. Ayrıca istendiği takdirde koruma kaldırılmadan evvel oluşan 1,4-dihidropirimidin, çeşitli elektrofiller ile N3 noktasından regiospesifik olarak alkilenebilir ya da açılabilir ve ardından koruma kaldırılarak özellikle farmakolojik öneme sahip DHMP analogları elde edilebilir [29]. Bu metod reaksiyon öncesinde doymamış ketoesterin sentezlenmesini gerektirmesine rağmen güvenilirliği ve geniş uygulanabilirliği nedeniyle klasik Biginelli kondenzasyonuna güçlü bir alternatiftir. Atwal modifikasyonu şekil 2.11'de gösterilmiştir.

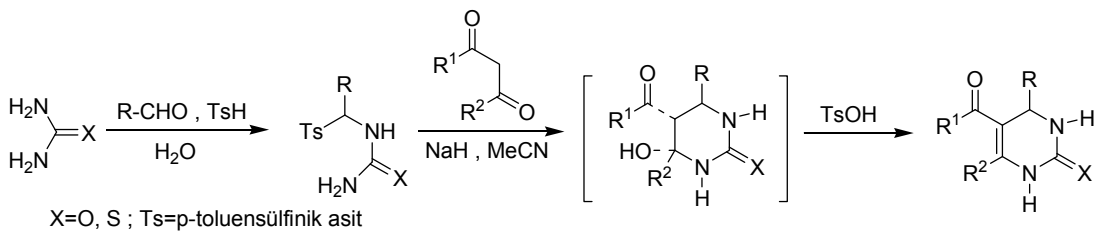


Şekil 2.11. Biginelli reaksiyonunun Atwal-modifikasyonu

Literatürde rapor edilen DHPM analoglarının büyük bir çoğunluğu yukarıda belirtilen her iki protokole görede sentezlenmiştir. Son yıllarda her iki yöntem de katı-faz sentezine adapte edilmiştir, ya 1,3-dikarbonil ya da üre (tiyoüre) bileşeni katı desteğe bağlanabilmektedir.

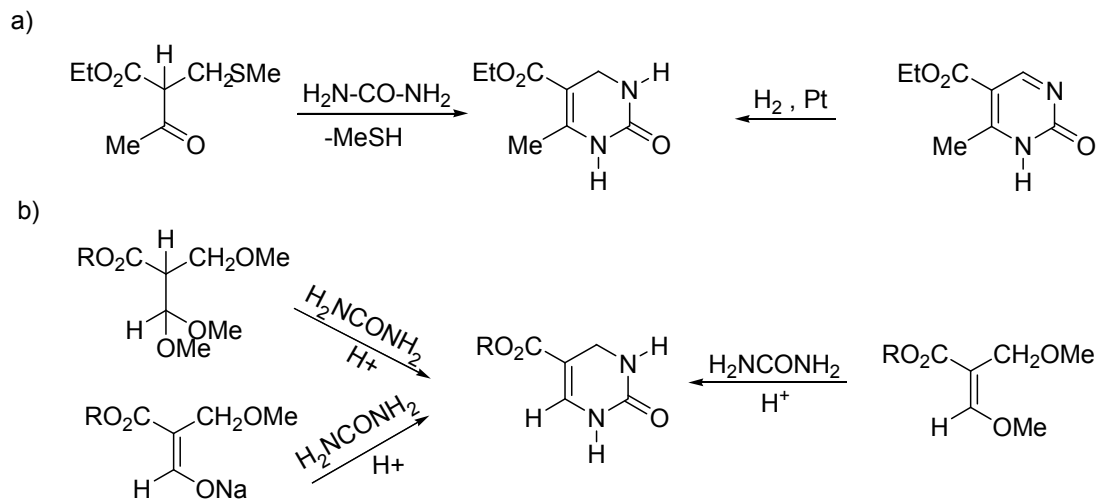
2.2.2.3. Didropirimidin sentezinde diğer yöntemler

Dihidropirimidinlerin sentezi için yeni bir yaklaşım Shutalev ve ark. tarafından önerilmiştir [30]. Bu sentez α -tosil-substitüe üre (ya da tiyoüre) ile asetoasetatın enolatı (in situ hazırlanmış) ya da 1,3-dikarbonil bileşiğinin kondenzasyonuna dayanır. Oluşan heksahidropirimidini izole etmeye gerek yoktur ve doğrudan dihidropirimidine dönüştürülebilir (şekil 2.12). Bu yöntem özellikle alifatik aldehytler ve tiyoüreler kullanıldığında hedeflenen bileşiğin yüksek verimle elde edilmesinde iyi çalışır.



Şekil 2.12. Shutalev ve ark. tarafından geliştirilen dihidropirimidin sentezi

DHPM sentezi yapmak için izlenecek başka metodlarda bulunmaktadır ancak bunlar çeşitli sınırlılıklara sahiptirler ve yaygın olarak kullanılmazlar. Örneğin substitüe asetoasetat ile üre reaksiyona girip MeSH ayrıldığında bir DHPM oluşur, aynı ürün pirimidinin platin katalizörlüğünde halojenlenmesi ile elde edilebilir (şekil 2.13a). Altıncı pozisyonunda hidrojen atomu bulunan DHMP elde etmek için çeşitli prekürsörler asit katalizörlüğünde üre ile kondanse edilebilirler (şekil 2.13b), diğer bir yol ise etil propiolat ($\text{H-C}\equiv\text{C-CO}_2\text{Et}$) ile N-metil üre ve benzaldehitin kondenzasyonudur [2].



Şekil 2.13. Bazı alternatif DHPM sentez yöntemleri

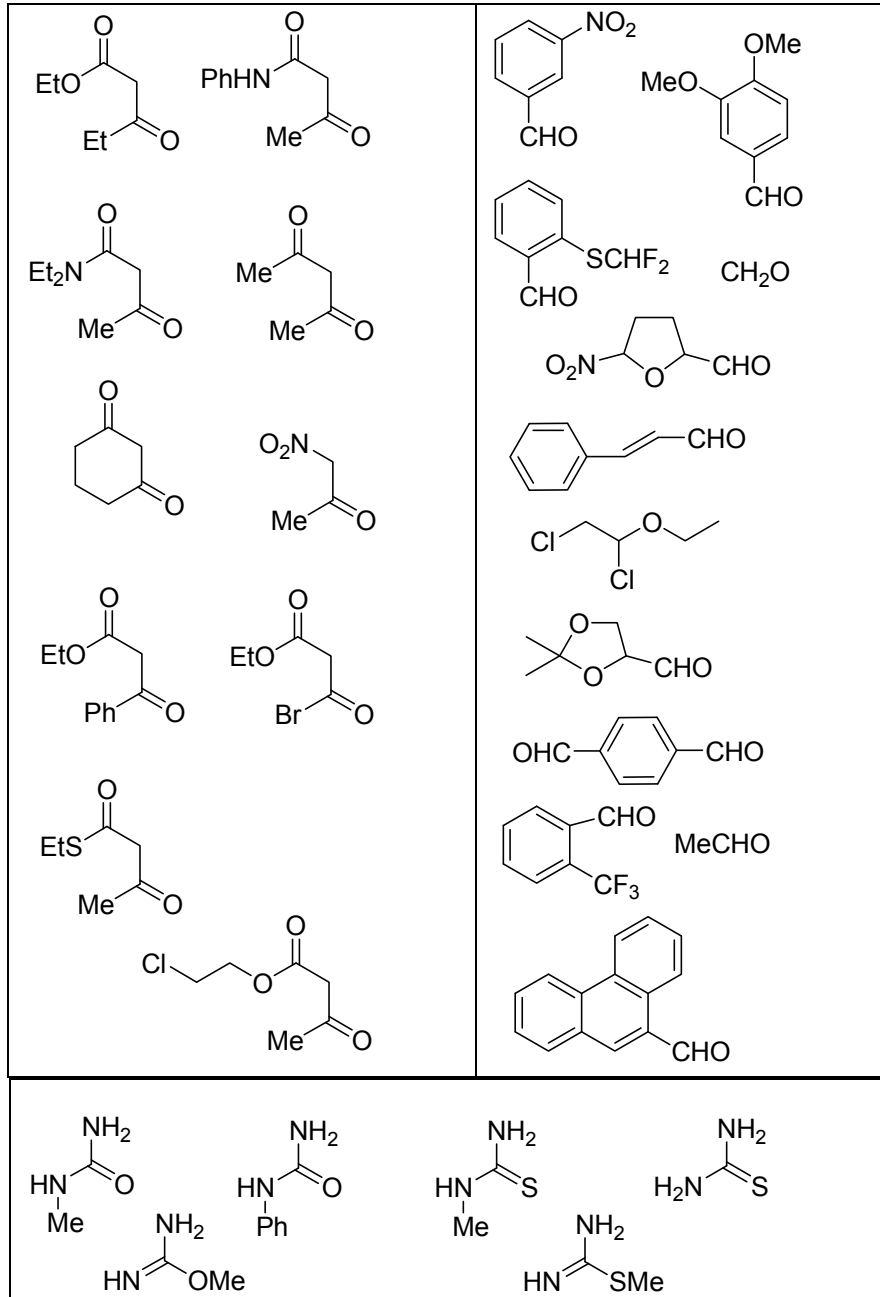
2.2.2.4. Reaktanların yapısal çeşitliliği

Klasik Biginelli siklokondensasyon reaksiyonunda yer alan üç bileşende de değişiklikler yapılarak çok çeşitli dihidropirimidin türevleri sentezlenmiştir. Biginelli reaksiyonunda kullanılan reaktanların çeşitli örnekleri şekil 2.14 de gösterilmiştir. Benzaldehit yerine çok çeşitli substitüe aromatik, alifatik ve heterosiklik aldehytler kullanılmıştır. Karbonhidrat türevi aldehytler kullanılarak 4. pozisyonunda şeker türevleri içeren C-nükleosit analogları olan pirimidinlerin elde edilmesi ilgi çekicidir [31]. Standart Biginelli reaksiyonundaki aldehyt yerine kullanılabilen maddelerden biriside α - β -dikloroetil etil eterdir, böylece dihidropirimidinin 4-klorometil türevi elde edilir [32]. Metilen üre ile etil asetoasetatın reaksiyonu ile 4. pozisyonuna grup takılmamış türev hazırlanmıştır, bazı durumlarda korunmamış aldehytler yerine aldehyt diasetatlar kullanılmıştır [2].

β -ketoester bileşeni olarak sıklıkla kullanılan alkil asetoasetatlardan başka, benzil asetoasetat, (-)-mentil asetoasetat, β -kloroetil asetoasetat, 2-furnilmetil asetoasetat, etiltiyo-asetoasetat, gibi asetoasetik asit esterleri de Biginelli reaksiyonunda kullanılmıştır [33]. Benzoilasetik asit esterleri, etil 4-bromoasetoasetat ve etil triflorometilasetoasetat gibi reaktanlar kullanıldığında 6. pozisyonda çeşitli fonksiyonel gruplar bulunan dihidropirimidinler elde edilir [34]. Esterlerin yerine birincil, ikincil ve üçüncül gruplar asetoasetamitler kullanılarak pirimidin-5-karboksiamitler elde edilir [35].

Üre bileşeni yerine substitüe üreler ve tiyoüreler kullanılabilir. Monosubstitüe üreler ve tiyoüreler ile yalnızca N-1 substitüe dihidropirimidinler oluşur [36]. Standart Biginelli reaksiyonu ile N-3 pozisyonundan alkillenmiş ürünler elde edilemez ayrıca N-N'-disubstitüe üreler bu şartlarda reaksiyon vermezler. Alternatif reaktanların bir kısmı şekil 2.14 de gösterilmiştir.

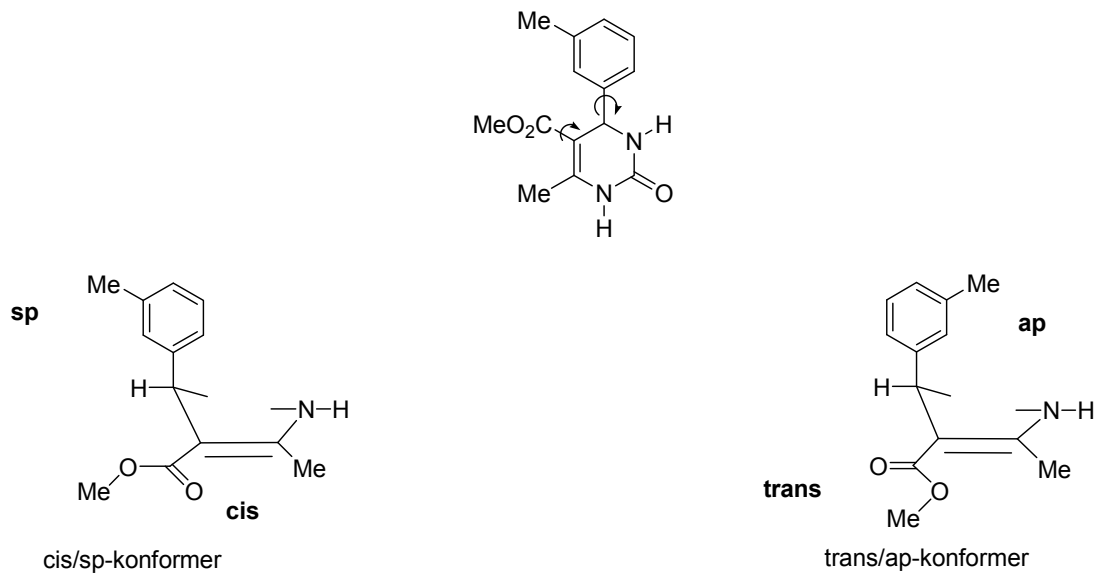
Çözücü olarak orijinal reaksiyonda kullanılan etanolün dışında, asetik asit, tetrahidrofuran, dioksan, asetonitril, N-metilpirrolidon ve N,N-dimetilformamid gibi çeşitli çözücüler kullanılmış, ayrıca çözücüsüz ortam reaksiyonlarında gerçekleştirilmiştir [37].



Şekil 2.14. Biginelli reaksiyonunda kullanılan çeşitli alternatif reaktanlar [36]

2.2.3. Dihidropirimidinlerin stereokimyası ve konformasyonu

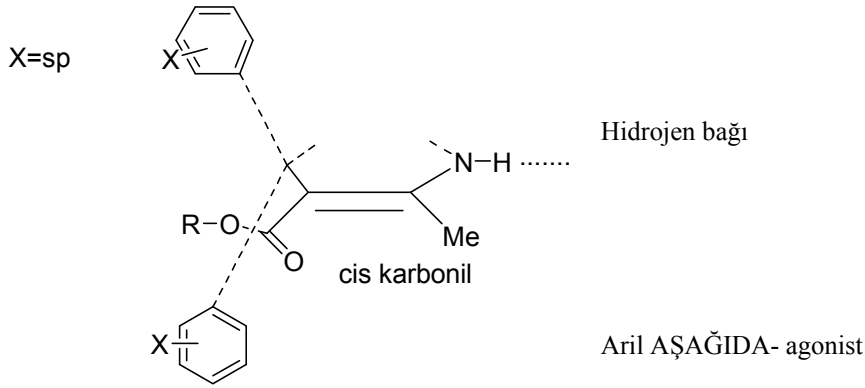
Dihidropirimidinler ile biyolojik hedeflerin moleküler düzeyde etkileşimlerini açıklayabilmek için öncelikle bu bileşiklerin konfigürasyonu ve konformasyonu hakkında bilgiye ihtiyaç vardır. Biginelli bileşiklerinin C-4 pozisyonundaki karbon asimetric olduğu için bu bileşikler bir stereomerkeze sahiptirler. Bu bileşiklerin kiral oluşu uzun yıllar göz ardı edilmiş ancak son on yılda konfigürasyonları ve konformasyonları üzerine çeşitli araştırmalar NMR spektroskopisi, CD spektroskopisi, X-ışınları difraksiyonu ve teorik hesaplamalar yolu ile yapılmıştır [38, 39, 40, 41, 42]. Genel olarak dihidropirimidinler konformasyonel açıdan oldukça esnek moleküllerdir. Aril halkaları ve ester grupları dönebilirler ve böylece dihidropirimidin halkasının konformasyonu değişir (şekil 2.15). Örneğin şekilde model olarak alınan bileşiğin geometrisi için dört ayrı local minima bulunmuştur : (a) dihidropirimidin halkasının çift bağı ile ester grubu koplanar düzenleme içindedir (C5=C6 çift bağına göre karbonil grubu *cis* ya da *trans* pozisyonundadır) ve (b) C4-aril halkasının metil substitüenti C4-H ile ya *syn*- (sp) ya da antiperiplanar (ap) düzenlenmesindedir (şekil 2.15) [41]. Dört konformasyonun hepsinde de aril halkası yarı kayık benzeri dihidropirimidin halkasının eksenine dik pozisyonundadır. Genellikle *cis*/sp en düşük enerjiye sahip konformasyondur.



Şekil 2.15. Bir dihidropirimidin için tercih edilebileceği konformasyonlar

Rovnyak ve arkadaşları kalsiyum kanalı modulatörü olan dihidropirimidinlerin ve dihidropiridinlerin modülasyonunun (antagoniste karşı agonist aktivite) C4-aril grubunun konfigürasyonuna (R- yada S-) bağlı olduğunu ve bunun bir “moleküler anahtar” gibi çalıştığını; aril grubu yukarıda olduğunda antagonist, aşağıda olduğunda ise agonist aktivite göstereceğini ileri sürmüşler ve bir model geliştirmişlerdir (şekil 2.16) [38]. BayK 8644 molekülünün (şekil 2.17) enantiyomerlerinin farklı farmakolojik aktivitesi örnek gösterilebilir; R-enantiomeri kalsiyum antagonisti etkisi gösterirken, S-enantiomeri kalsiyum agonisti etkisi gösterir.

Aril YUKARIDA-antagonist



Şekil 2.16. Kalsiyum kanalı etkileşiminde dihidropirimidinlerin ve dihidropiridinlerin yapısal ve sterik konumları [38]

Dihidropirimidinlerin biyolojik aktivitelerinin önemli ölçüde stereomerkezdeki mutlak konfigürasyonuna bağlı olduğunu gösteren diğer bir örnek de SQ 32926 molekülüdür (şekil 2.17), bu bileşiğin sadece (R)-enantiomeri tedavi edici düzeyde antihipertansif etki göstermektedir [43]. Biyolojik aktivitelerindeki farklılıklarından ötürü rasemik dihidropirimidinlerin, enantiyomerlerine ayrılması (yarılması) önem kazanmış ve bu konuda birçok çalışma yapılarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Enantioseçici HPLC [39], diastereomerik tuzların fraksiyonel kristalizasyonu [33], kiralseçici kullanılarak kapiller elektroforez [44] ve asetilenmiş bileşiklerin enantioseçici enzimatik deasetilasyonu [45] gibi yöntemler ile enantiomerik saflıkta dihidropirimidinler elde edilmiştir.

2.2.4. Dihidropirimidinlerin sentezinde son uygulamalar

Dihidropirimidinlerin önemli biyolojik aktivitelerinin tespit edilmesine paralel olarak, özellikle son on beş yılda dihidropirimidin türevlerinin sentezine olan ilgi de artmıştır. Farklı katalizör sistemleri ve çıkış maddeleri kullanılarak, çeşitli çözücüler ile veya çözücüsüz ortamlarda, değişen sıcaklıklarda ve sürelerde gerçekleşen dihidropirimidin sentez yöntemleri geliştirilmiştir. Reaksiyon süresi, sübstitüentlerin türü ve pozisyonu, kullanılan reaktiflerin maliyeti ve çevreye etkisi, katalizörün tekrar kullanılabilirliği açısından bakıldığında her bir metodun kendine özgü avantajları bulunmaktadır. Bu çalışmaların en önemli örnekleri tablo 2.2’de verilmiştir, ayrıca reaktanlar ve ürünler açısından klasik Biginelli reaksiyonuna benzeyen ancak farklı katalizörlerin ve reaksiyon şartlarının uygulandığı son yıllarda gerçekleştirilen birçok çalışma da tablo 2.3’de belirtilmiştir.

Tablo 2.2. Dihidropirimidin sentezinde son uygulamalar

	Kaynak
	46
	47
	48

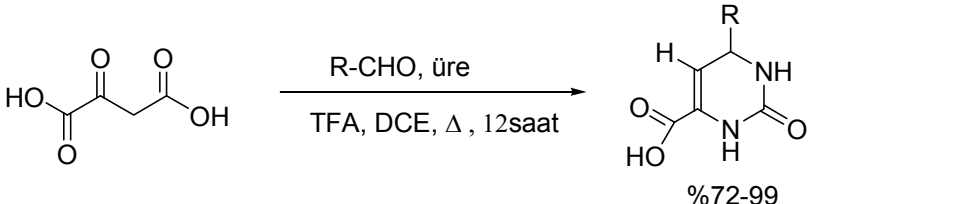
Tablo 2.2. (Devam) Dihidropirimidin sentezinde son uygulamalar

	Kaynak
	49
	50
	51
	52
	53
	54

Tablo 2.2. (Devam) Dihidropirimidin sentezinde son uygulamalar

		Kaynak
<p>1) ArCHO, LiOTf MeCN, 80 °C</p> <p>2) LiOTf, MeCN, 80 °C</p> <p>3) HF/Pyridine</p> <p>4) TMSOEt</p>		55
<p>HCl, etanol reflüks, 24 saat</p> <p>%56-75</p>		56
<p>Mg(ClO₄)₂, etanol reflüks, U.S., 4-8.5 saat</p> <p>%59-91</p>		57
<p>CuCl, BF₃.Et₂O AcOH, 12-24saat</p> <p>58 59</p>		58 59
<p>CuCl, BF₃.Et₂O AcOH, 12-24saat</p>		
<p>1. [SO₃]₃Yb³⁺ SO₃H</p> <p>2. NMe₃OH</p> <p>%61-80</p>		60

Tablo 2.2. (Devam) Dihidropirimidin sentezinde son uygulamalar

	Kaynak
 <p>Reaction scheme showing the synthesis of a dihydropyrimidin derivative. The starting material is a 1,3-dicarbonyl compound (malonate derivative) with two carboxylic acid groups. It reacts with an aldehyde (R-CHO) in the presence of TFA and DCE, heated (Δ) for 12 hours. The product is a dihydropyrimidin derivative with a carboxylic acid group and a carbonyl group, and a yield of 72-99%.</p>	61

Tablo 2.3. Son yıllarda Biginelli reaksiyonunda kullanılan çeitli katalizörler ve reaksiyon ortamları

Katalizör veya Des. Met.	Reaksiyon Ortamı	Süre	Ver.(%)	Kay.
Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O	CH ₃ CN-refluks	2-4 saat	75-96	7
LiBr	CH ₃ CN-refluks	3-5 saat	72-94	8
NH ₄ Cl	100 ⁰ C	3 saat	42-90	9
Montmorillonit KSF	130 ⁰ C	48 saat	70-88	10
NH ₂ SO ₃ H	US., 25-30 ⁰ C	25-60 dk.	86-96	11
FeCl ₃ /Si-MCM-41	MW	3-5 dk.	72-94	12
Yb(OTf) ₃	100 ⁰ C	20 dk.	81-99	13
12-Molibdofosforik asit	AcOH-refluks	4-6 saat	50-80	62
<i>p</i> -toluensulfonik asit	MW-150 W	15 dk.	92	63
H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ /SiO ₂	CH ₃ CN, 80 ⁰ C	1-1.5 saat	50-95	64
PhB(OH) ₂	CH ₃ CN-refluks	18 saat	60-97	65
Sr(NO ₃) ₂	AcOH-refluks	6 saat	50-87	66
Nafion NR-50	CH ₃ CN-refluks,N ₂ at.	3-6 saat	74-96	67
Heulandit zeoliti (HTMA)	AcOH, 100 ⁰ C	4-12 saat	44-87	68
RuCl ₃	100 ⁰ C	0.5-1.5saa	74-91	69
12-Tungstofosforik asit	AcOH-refluks	6-7 saat	40-75	70
PS-g-PEG, (LPOS)	MW,150W,120 ⁰ C	10 dk.	80-86	71
CeO ₂ /vinilpiridin polimer	H ₂ O, 80 ⁰ C	4.5-10 saa	51-92	72
Sr(OTf) ₂	70 ⁰ C	4 saat	86-97	73
PANI-HBF ₄ -DHS tuzu	Etanol-refluks	6 saat	97	74
MCl ₂ /FAP, (M:Zn,Cu,Ni)	Toluen-refluks	72 saat	30-90	75
I ₂ -Al ₂ O ₃	MW, 90 ⁰ C	1 dk.	65-90	76
FeCl ₃ /Si(OEt) ₄	2-PrOH-refluks	2-19 saat	71-94	77
SiO ₂ -NaHSO ₄	CH ₃ CN-refluks	1.5-2.5saa	80-93	78
CdCl ₂	CH ₃ CN-refluks	3.3-6 saat	81-92	79
I ₂	Toluen-refluks	3-5 saat	69-95	80
PVP-DVP-Cu(II)kompleksi	Metanol-refluks	24 saat	65-88	81
<i>p</i> -TSA	grinding	15 dk.	94	82
Silika Sülfürik Asit	Etanol-refluks	6 saat	86-96	83
H ₃ BO ₃	Glacial AcOH,100 ⁰ C	0.5-2 saat	86-97	84
N-bütül-N,N-dimetil- α -feniletilamonyum bromür	100 ⁰ C	20-65 dk.	86-99	85
Cu(OTf) ₂	CH ₃ CN, 25 ⁰ C	6-12 saat	60-95	86
In(III)Cl, In(III)Br	Etanol-refluks	6-36 dk.	42-96	87
Ferrihidrit silika arojel	Etanol-refluks	84 saat	34-70	88
TMSCl/NaI	CH ₃ CN, r.t.	30-60 dk.	83-98	89
VCl ₃	CH ₃ CN-refluks	2 saat	80-96	90
ZrCl ₃	Etanol-refluks	4-6 saat	83-96	91
PEG	a)H ⁺ /CH ₃ CN-refluks b)MW 400W	a)18 saat b)1-2.5dk.	72-94 74-88	92
-	100-105 ⁰ C	1 saat	78-85	93
CeCl ₃ ·7H ₂ O	a)Etanol-refluks b)Su-refluks c)Çözücüsüz ortam	2.5-5 saat	80-95 73-90 65-80	94
In(III)Br	Etanol-refluks	7 saat	70-97	95

Tablo 2.3. (Devam) Son yıllarda Biginelli reaksiyonunda kullanılan çeitli katalizörler ve reaksiyon ortamları

Katalizör veya Des. Met.	Reaksiyon Ortamı	Süre	Ver. (%)	Kay.
CAN	US, metanol-refluks	3-7 saat	85-92	96
BMImBF ₄ veyaBMImPF ₆	100 °C	30 dk.	77-98	97
Yb(OTf) ₃	MW, AcOH/EtOH ₁ (3:1)	10-20 dk.	18-92	98
Zeolite	Toluen-refluks	12 saat	42-80	99
InCl ₃	THF-refluks	6-9 saat	75-94	100
LaCl ₃ ·7H ₂ O	EtOH-refluks	5 saat	56-97	101
TFA	CH ₃ CN-refluks	1.5-12saat	68-95	102
PPE	MW	1.5 dk.	61-95	103
BF ₃ ·OEt ₂ , CuCl ₂ , AcOH	THF-refluks	8-18 saat	70-96	104
HCl	US, Etanol	2-5 dk.	90-95	105
HCl	MW, Etanol	11x1dk.	65-88	106
PPE	THF-refluks	15 saat	75-94	107

2.2.5. Dihidropirimidin bileşiklerinin verdiği reaksiyonlar

Dihidropirimidin bileşikleri ile yükseltgenme, indirgenme, N-alkilasyonu, S-alkilasyonu, N-açılması, C-5 pozisyonundaki ester grubunun hidrolizi, C-6 pozisyonunun bromlanarak aktive edilmesi, halka dönüşümleri, Friedel-Crafts açılması ve intramoleküler Michael katılması gibi reaksiyonların gerçekleştirilebilmesi sonucunda çok çeşitli dihidropirimidin türevleri elde edilebilmektedir. Bu reaksiyonların bazıları tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Dihidropirimidon bileşiklerinin verdiği bazı reaksiyonlar

	Kaynak
	108
	109

Tablo 2.4. (Devam) Dihidropirimidon bileşiklerinin verdiği bazı reaksiyonlar

	Kaynak
<p> $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Ph})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ $\xrightarrow[\text{R=H, Ph}]{\text{POCl}_3/\text{PCl}_5}$ $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Ph})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ $+$ $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Ph})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Cl})\text{H}$ </p>	110
<p> $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Ph})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ $\xrightarrow[\text{Adams-Pt/asetik asit, rt}]{\text{Raney-Ni, 145 }^\circ\text{C yada}}$ $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Ph})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ </p> <p> $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Ph})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ $\xrightarrow[\text{Raney-Ni, 175 }^\circ\text{C}]{\text{Raney-Ni}}$ $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Ph})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ </p> <p> $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Ph})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ $\xrightarrow[\text{CuBaCrO, 200 }^\circ\text{C}]{\text{CuBaCrO}}$ $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Ph})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ </p> <p> $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Ph})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ $\xrightarrow[\text{Raney-Ni, 145 }^\circ\text{C}]{\text{Raney-Ni}}$ $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Ph})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ </p> <p> $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Ph})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ $\xrightarrow[\text{CuBaCrO, 200 }^\circ\text{C}]{\text{CuBaCrO}}$ $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Ph})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ </p>	111 112
<p> $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Ar})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ $\xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3 \text{ yada Piridin}]{\text{Alkil-X}}$ $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Ar})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{S-alkil})\text{H}$ </p> <p>R = H, Me</p>	113
<p> $\text{R-OC}-\text{C}(\text{Ar})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ $\xrightarrow[\text{baz}]{\text{Alkil-I}}$ $\text{R-OC}-\text{C}(\text{Ar})=\text{N}(\text{Alkil})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ $\xrightarrow{(\text{MeO})_2\text{SO}_2}$ $\text{R-OC}-\text{C}(\text{Ar})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ </p> <p>R = OEt, NEt₂</p>	114 33
<p> $\text{R}^2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{Ar})=\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ $\xrightarrow[\text{dioksan, r.t., 1 saat}]{\text{R}^4\text{OH, TMAD, TBP}}$ $\text{R}^2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{Ar})=\text{N}(\text{R}^4)-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ </p>	115
<p> $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Ph})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ $\xrightarrow[\text{H}^+]{\text{DMF/POCl}_3}$ $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Ph})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ $\xrightarrow{\text{Ac}_2\text{O}}$ $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Ph})=\text{N}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ </p>	35

Tablo 2.4. (Devam) Dihidropirimidon bileşiklerinin verdiği bazı reaksiyonlar

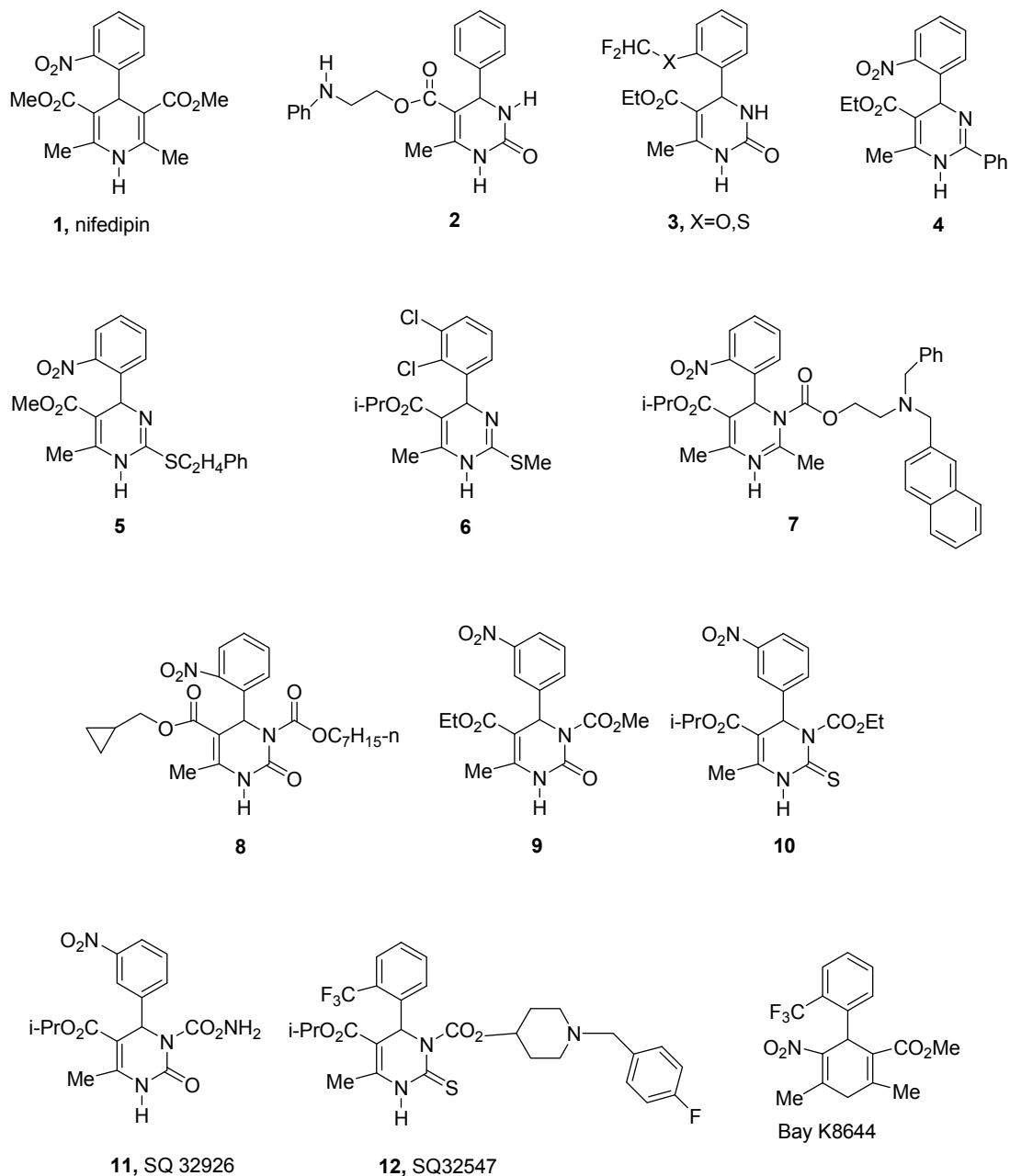
	Kaynak
	114
	116
	33
<p>$R^1 = R^2 = H, Me; R^3 = H, Me, Ph, \text{heterohalka}; Nu = I, OEt, OPh, NR_2$</p>	117
	117
<p>$R = H, Me, PhCH_2$</p>	118
	35
	119

2.2.6. Dihidropirimidinlerin biyolojik önemi

Biginelli bileşikleri kalp-damar sistemi, prostat bezi, hücre bölünmesi üzerinde çeşitli etkilere sahiptirler, ayrıca antitümör, antiviral etki gibi çeşitli biyolojik aktiviteler gösterirler. Bu bileşiklerin, biyolojik etkinliği önceden bilinen nifedipin molekülüne (1) yapısal benzerliğinden ötürü benzer etkilerinin olabileceği düşüncesi bu konudaki çalışmaların başlamasına yol açmıştır.

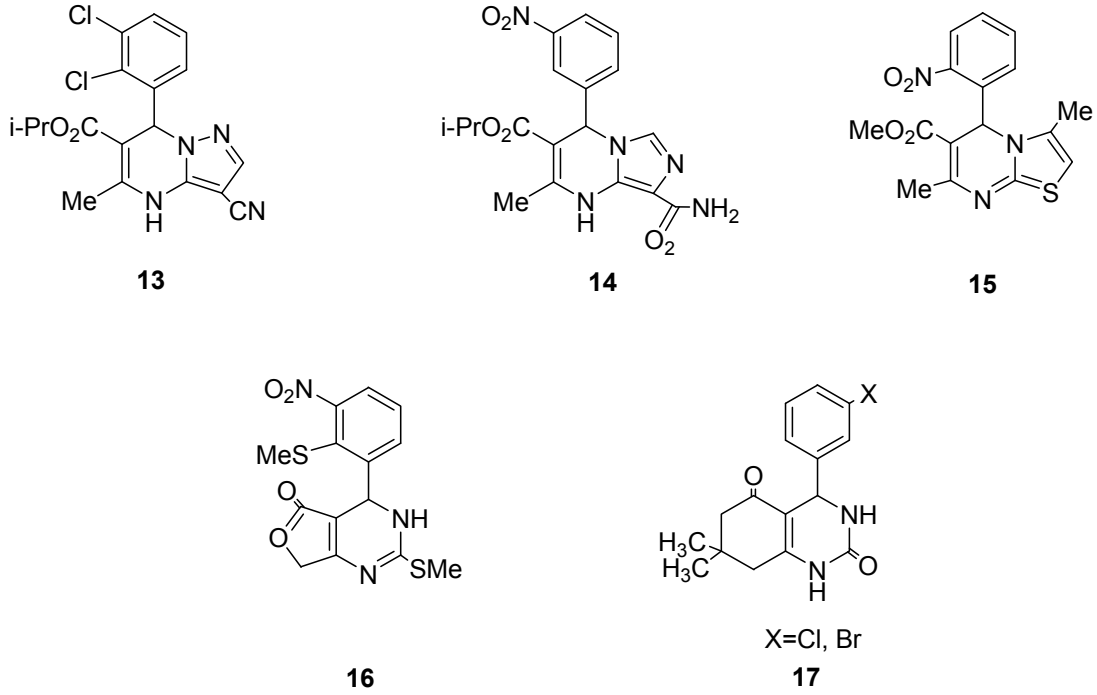
2.2.6.1. Kalp damar sistemine etkileri

DHPM'lerin kardiovasküler aktivitesi ilk kez 1978'de Khanina tarafından farkedilmiştir ve tip 2'nin β -aminoetil esterlerinin orta düzeyde hipotansif aktivitesi ve koroner gevşetici özellikleri rapor edilmiştir [120]. Böyle bir etki göstermelerinin nedeni kalsiyum kanallarına bağlanarak bazı kasların kasılmasını engellemeleridir. Aynı ekip tip 3'ün diflorometoksi substitue analoglarının benzer düzeyde kardiovasküler aktivitesini göstermiştir. 1980'lerin ortalarında araştırmacıların ilgisi 4-aril-1,4-dihidropirimidin-5-karboksilat kalsiyum kanal blokerlerinin üzerinde yoğunlaşmıştır. 4, 5, 6 gibi maddelerin kalsiyum kanal blokeri olduğu gösterilmiş ancak canlı ortamda önemsenecek düzeyde antihipertansif etki göstermemişlerdir [121]. Dihidropirimidin halkası üzerinde yapılan başka çalışmalarda N3 pozisyonuna ester grubu içeren yapıların bağlanması ile elde edilen DHPM'lerin 7–10 uzun süreli vazodilatif etkiye ve yavaş ortaya çıkan hipotansif aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir [122]. N3 substitue DHPM'lerin en yüksek potansiyele sahip olanlarından biri olan 10 Atwal ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup tiyoüre türevidir. Ancak bu maddeler hızlı metabolize oldukları için canlı içindeki etki düzeyleri düşüktür [123]. Bu sorunu çözmek için N3 substituentlerin modifiye edilmesiyle sentezlenen DHPM'lerden 11 (SQ 32926) ve 12 (SQ 32547) ağızdan alındığında aktiftirler ve uzun süre devam edebilen antihipertansif aktivite gösterirler [1, 43, 124]. Bu bileşikler şekil 2.17'de gösterilmiştir.



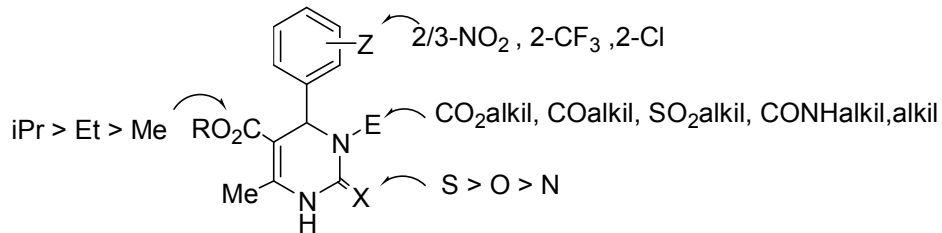
Şekil 2.17. Kalsiyum kanalı modulatörü DHMP' lerin yapıları

Monosiklik DHPM'lerin yanı sıra, bazı bisiklik türevlerinin de kalsiyum kanalını bloke edici (tutucu) aktivite gösterdiği bildirilmiştir [125, 126]. Bu bileşiklerin bazıları şekil 2.18'de gösterilmiştir.



Şekil 2.18. Kalsiyum kanalı modulatörü bisiklik DHPMlar

Rovnyak ve arkadaşları tarafından yapılan detaylı farmokolojik çalışmalar N3-fonksiyonlandırılmış DHMP kalsiyum kanal blokörlerinin **8-12** yapı-aktivite ilişkisini aydınlatmıştır. In vitro optimum aktivite için orto ve/veya meta aromatik substitüsyon gereklidir. Potensiyeli belirleyen ana etmen C5 ester alkil grubunun varlığıdır. Ayrıca N3 substituentinin bulunması aktivite için kesin gereklidir, 2-hetero atomu S>O>N sırasında potensiyeli etkilemektedir. Yapı aktivite ilişkisi şekil 2.19’da gösterilmiştir.



Şekil 2.19. Kalsiyum kanal blokörü olan DHMPların genel yapı-aktivite ilişkisi

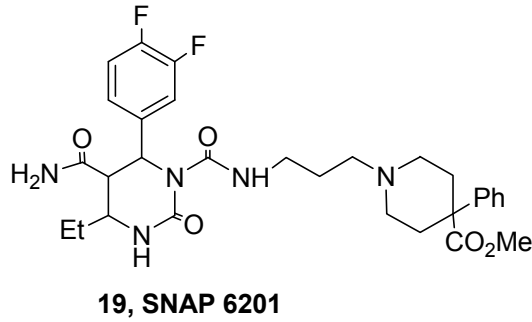
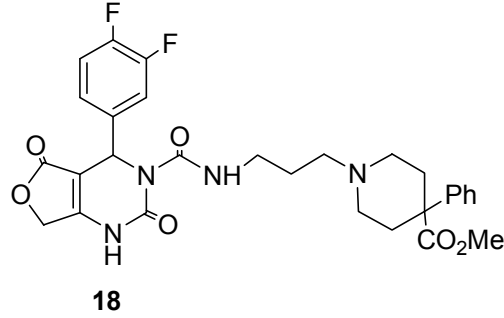
DHPM'ların çoğunun biyolojik aktiviteleri için C4 steromerkezin mutlak sterokimyası kritik öneme sahiptir. DHMP türevleri **11** ve **12** bileşiklerinin özellikle (R)-enantiomerlerinin antihipertansif etki gösterebildiği bildirilmiştir [43, 124]. Rovnyak ve arkadaşları yaptıkları çalışmada R- ve S- enantiomerlerinin birbirine zıt etki (antagonist-agonist) gösterebileceklerini bildirmişlerdir. Ayrıca optimum aktivite için, kayık benzeri dihidropirimidin halkasını dik kesen 4-aril grubunun substitüentinin C4-Hidrojenine göre syn-periplanar konformasyonda olması ve C5-C6 çift bağına göre karbonil grubunun cis-karbonil ester konformasyonun gerekli olduğu ileri sürülmüştür [38].

2.2.6.2 Prostat bezine etkileri

Voltaj kapılı kalsiyum kanalları, zar depolarizasyonuna bağlı olarak hücreye kalsiyum iyon girişine aracılık ederler ve böylelikle salgılama, kasılma ve gen ifadesi gibi hücresel aktiviteleri başlatan transmembran proteinlerdir. Farmokolojik ve elektrofizyolojik çalışmaların sonuçlarına göre L-, N-, P/Q-, R- ve T-tipi şeklinde altgruplara ayrılmıştır. Bütün voltaj kapılı kalsiyum kanalları, por (geçit) oluşturan α_1 altbirimi, disülfid bağlı $\alpha_2\delta$ altbirimi ve hücre içinde yer alan β alt biriminden oluşur, sadece iskelet kaslarının L-tipi kanalı ayrıca transmembran γ alt birimi içerir. L-tipi kanalların diğer önemli bir özelliği ise tedavi amaçlı uygulanan çeşitli kimyasallarla etkileşerek kalsiyum girişinin bloke edilebilmesine olanak sağlamasıdır. Bu olanağı sağlayan kısmı ise α_1 biriminin özel bölgeleridir [127]. α_1 reseptörünün üç alttipi α_{1a} , α_{1b} ve α_{1d} olarak tanımlanmıştır. Bu alttürlerin dokulardaki dağılımı farklılık gösterir, α_{1a} reseptörü idrar yolları dokularında yoğun olarak bulunurken, damarlarda seyrek görülür. Bu nedenle α_1 reseptörlerine seçici olarak bağlanabilen kimyasallar belli bir sorunun tedavisinde kullanılabilirler [128].

Prostat bezinin yaşlılarda devamlı büyüyerek genişlemesi, benign prostat hiperplazisi (BPH) olarak tanımlanır ve 60 yaş üstü erkeklerde %50, 70 yaş üzeri erkeklerde %70, 80 yaşüstü erkeklerde %85 düzeyinde görülür. Prostatın büyümesi üretrayı sıkıştırıp daraltarak idrar akışını zorlaştırır, α_{1a} seçici reseptör antagonistleri prostat ve üretradaki düz kas gerilimini azaltarak idrar akışını artırır. Seçici olmayan α_1 reseptör antagonistleri, kan basıncının düşmesi gibi yan etkilere yol açabilirler [129],

ancak seçici olanlarda istenmeyen yan etkilerin görülme olasılığı çok daha düşüktür. Çeşitli dihidropirimidinonların seçici olarak α_{1a} -adrenerjik reseptörlerine bağlanarak antogontist etki gösterdiği bilinmektedir [1, 128, 129, 130,], bunlardan başlıcaları şekil 2.20’de gösterilmiştir.



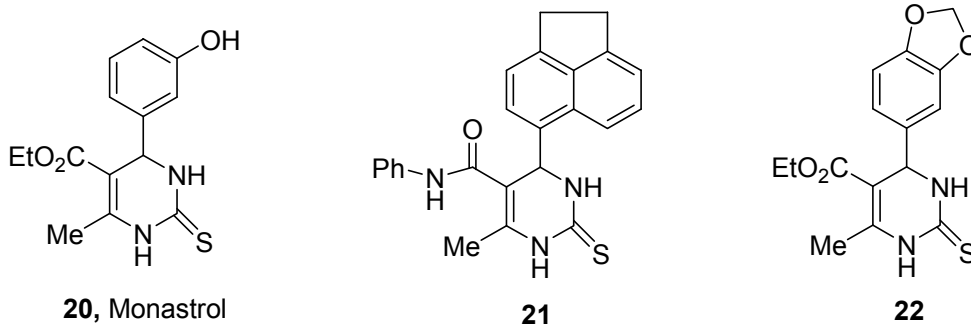
Şekil 2.20. Seçici α_{1a} adrenerjik reseptör antagonisti DHPM türevleri

2.2.6.3. Hücre bölünmesine etkileri

Kanser tedavisi için ilaç geliştirirken genel strateji hücre döngüsünü mitoz aşamasında durdurmaktır. Mikrotübüllerin kısalmasını (depolimerizasyon) ya da uzamasını (polimerizasyon) engelleyen bileşikler hücre döngüsünü mitozda durdurur. Çünkü kromozomların hareket edebilmesi için normal mikrotübül dinamiklerinin devamı gerekir. Tubulin proteinine bağlanarak iğ ipliği oluşumunu engelleyen çeşitli ilaçlar kanser tedavisinde kullanılmaktadır.

Mayer ve ark. 16320 küçük molekülü tarayarak hayvan hücrelerinde normal çift kutuplu iplik oluşumunu inhibe ederek hücre döngüsünü durduran, hücre zarlarını geçebilen ve yapısal olarak nispeten basit olan DHPM **20** molekülünü tesbit ettiler.

Çalışmaların ilerletilmesiyle, DHPM **20** (monastrol) bileşiğinin mitotik kinesin Eg5 motor aktivitesini spesifik olarak inhibe ettiği böylece mitozu durdurduğu tespit edilmiştir. Monostrol, hücreye girebilen ve mitotik kinesin Eg5'i spesifik olarak inhibe edebilen tek moleküldür. Bu nedenle yeni bir antikanser ilacının geliştirilmesine yol açabilir [131].



Şekil 2.21. Antimitotik özellik gösteren bazı DHPM molekülleri

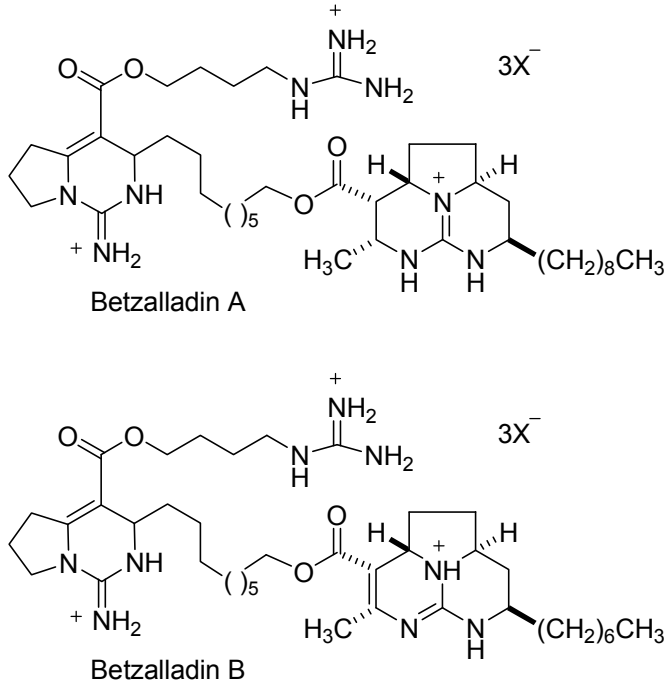
Monastrolun antimitotik aktivitesi çok yüksek olmamakla beraber yapısal benzerleri daha iyi aktivite gösterebilir. Rasemik monostrol, enantiomerlerine ayrılarak üzerinde farmakolojik çalışmalar yapılmaktadır [39]. DHPM **21** molekülünün mikrotübülleri destabilize edici özelliği gözlenmiştir [132].

Russowsky ve arkadaşları monastrol ve çeşitli türevlerinin antiproliferatif aktivitelerini yedi ayrı insan kanser hücre türü üzerinde çalışarak etkililiklerini göstermişlerdir. Ancak diğerlerinden farklı olarak kolon kanseri (HT-29) hücreleri üzerinde 3,4-metilendioksi **22** türevinin monastrol'den otuz kat daha fazla etkili olduğunu bildirmişlerdir [133].

2.2.6.4. Çeşitli biyolojik etkiler

Yünleri, güvelere karşı korumak için 1930'da bazı DHPM'lerin patenti alınmıştır. 1940'lı yıllarda ise DHPM'lerin antiviral aktiviteleri dikkat çekmiştir. Özellikle nitraktinin trachoma grup virüslere karşı iyi aktivite gösterdiği ayrıca antibakteriyel etkisinde olduğu belirlenmiştir. Bazı basit yapıları DHPM'lerin antitümör ajanı olarak farelerde Walker carcinosarcoma karşıtı aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Antikarsinojenik, kan pulcuklarının kümelenmesini inhibe edici (trombositlerin adenosin alımını inhibe edici), antienflamatuar, analjezik, grup 2 metabotropik glutamat reseptör antagonisti ve nöropeptid Y (NPY) antagonisti olarak aktivite gösteren çeşitli DHPM bileşikleri bildirilmiştir [1, 2, 134, 135, 136, 137].

Bir sünger olan *Batzella* sp. tarafından üretilen batzelladin A ve B molekülleri (şekil 2.22) HIVgp-120 glikoproteininin, CD4 hücre yüzey reseptör proteinlerine bağlanmasını inhibe eder. Bu maddeler kullanılarak AIDS virüsünün CD4 hücrelerine bağlanmasının engellenebilmesi olasılığı batzelladin A ve B sentezine, dolayısıyla dihidropirimidinlere ilgiyi arttırmıştır. Çünkü batzelladin molekülleri, dihidropirimidin çekirdeği içermektedir [138].



Şekil 2.22. Betzalladin A ve B moleküllerinin yapısı [139, 140]

Dihidropirimidinonların anti-stafilokok etkisi Brands ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir ve bu çalışma dirençli stafilokoklara karşı mücadelede ihtiyaç duyulan yeni bir sınıf antibiyotiğin üretilebilme yolunu açmıştır [141].

Çok yakın zamanda yayınlanan iki yeni çalışma, dihidropirimidinlerin iki yeni özelliğini ortaya koymuştur. Stefani ve arkadaşları bazı dihidropirimidinonların güçlü antioksidan aktivitesi olduğu bildirmişlerdir [142]. Blackburn ve arkadaşları ise hücre zarını geçebilen bazı dihidropirimidinonların, yağ asiti taşıyıcı protein 4 (FATP4) inhibitör aktivitesi gösterdiğini, özellikle S-enantiomerlerin potansiyelinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu özellik yağların emilimini engellemek ve obezite ile mücadele etmede oldukça önemli olabilir [143].

2.3. Katı Destekli Katalizörler

Organik reaksiyonlarda kullanılan homojen katalizörlerin reaksiyon ortamından uzaklaştırılması, tekrar kullanımının mümkün olmayışı ve oluşturduğu atığın yok edilmesi ciddi ekonomik ve çevresel sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, heterojen katalizörlerin kullanımına olan ilgi giderek artmaktadır. Heterojen katalizörlerde katı destek materyal olarak çoğunlukla alümina, silika, kil ve sentetik polimer malzemeler kullanılmaktadır [16].

Organik reaksiyonlarda kullanılan katı destekli katalizörlerin en önemli avantaj ve dezavantajları aşağıda özetle verilmiştir [144,145].

Avantajlar:

- Katalizör reaksiyon ortamından süzülerek kolaylıkla uzaklaştırılabilir.
- Katalizörün geri kazanımı oldukça düşük maliyetli, çevre açısından duyarlı ve yüksek verimlidir.
- Pahalı ve hazırlanması zaman alan katalizörler dikkate alındığında otomasyon ve sürekli akışkan reaktörlerde etkin olarak kullanılabilir.
- Zehirli, zararlı ve patlayıcı reaktiflerin katı destek materyal üzerinde sabitlenmesiyle bu etkilerinin en aza indirgenmesi mümkündür.
- Katı destek üzerinde tutulan reaktifler farklı reaksiyon verirler, bu yüzden gerçekleşen reaksiyonlar oldukça seçicidir ve reaksiyonları kontrol edebilme olanağı sağlar.

Dezavantajlar:

- Bazı reaktiflerin katı destek materyal ile etkileşimi iyi olmayabilir.
- Katalizörün katı destekten geri sökülmesi garantisizdir.
- Bazı durumlarda polimerik destek materyalin hazırlanması çok pahalı olabilir.
- Sert reaksiyon şartlarında destek materyalin dayanıklılığı zayıf olabilir.
- Polimer desteğin kendisinin neden olduğu yan reaksiyonlar meydana gelebilir.

2.3.1. Zirkonyumfosfat [$Zr(H_2PO_4)_2$] katalizörü

Zirkonyum fosfat, asit katalizi gerektiren ve suyla ilintili olan hidroliz ve esterleşme gibi çeşitli organik reaksiyonlarda başarıyla kullanılmıştır [146]. Zirkonyum fosfat yüksek yüzey alanına sahip, aşırı miktarda su varlığına toleranslı, reaksiyon ortamında çözünmeyen ve oldukça fazla çökeldiği için reaksiyon bitiminde ortamdan kolaylıkla çekilebilen, kalsinasyon ve yıkama gibi özel işlemler gerektirmeden tekrar tekrar kullanılabilen bir katalizördür [147]. Bu nedenlerden ötürü, zirkonyum fosfat özellikle su ile ilintili reaksiyonlarda avantajlar sağlayan, elde edilmesi kolay ve ucuz olan iyi bir katı asit katalizörüdür.

2.3.2. Alumina-sülfürik asit (ASA) katalizörü

Alumina sülfürik asit katalizörü sülfürik asit gibi kuvvetli asitlerin etkinliğine sahip ancak onların neden olabileceği olumsuzluklara (korozyon, yan reaksiyonlara yol açma, asit duyarlı bileşikler bozma gibi) yol açmayan etkili, kolay hazırlanabilen, oldukça düşük maliyetli iyi bir heterojen asit katalizörüdür. Bu katalizör karboksilik asitler ile alkollerin esterleşme reaksiyonlarında başarılı sonuçlar vermiştir. Ucuzluğu, kolay elde edilebilir olması organik çözücülerde çözünmemesi ve reaksiyon sonrası basit işlemlerle ayrılabilmesi bu katalizörü ilgi çekici kılmıştır [148].

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOD

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak IKA Labortechnik ve ISOPAD marka ısıtıcı karıştırıcılar kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı.

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları ELECTROTHERMAL IA 9100 marka dijital erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edildi.

¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları VARIAN Mercury Plus model, 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

Kütle spektrumları Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'nde MICROMASS Quattro LC-MS-MS cihazında alındı.

Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Fluka, Merck, Alfa Easer, Lancaster, Riedel-de Haen, J.B. Baker ve Sigma firmalarından temin edildi.

3.2. Deneysel Çalışmalar

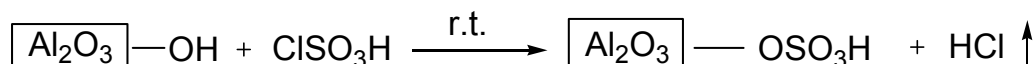
3.2.1. Zirkonyum fosfat [Zr(H₂PO₄)₂] katalizörünün hazırlanması

500 ml'lik bir beherde 5 g (15,5 mmol) ZrOCl₂.8H₂O ile 200 ml'lik sulu çözelti hazırlandı, başka bir beherde ise 3,57 g (31 mmol) NH₄H₂PO₄ ile 100 ml'lik sulu çözelti hazırlanarak diğer çözeltinin üzerine karıştırarak ve yavaşça ilave edildi. Oluşan çökelti cam krozede süzülüp, 200 ml su ile yıkandıktan sonra etüvde 100 °C'de 1 gecelik kurutmanın ardından elde edilen katı, madde havanda dövülerek ince

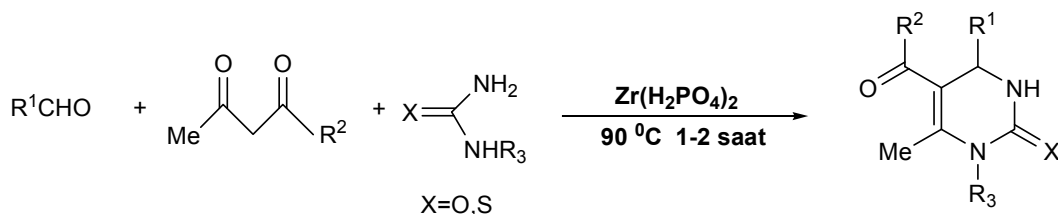
toz haline getirildi ve kurutma işlemi tekrarlanarak katalizör kullanıma hazır hale getirildi [147].

3.2.2. Alumina sülfürik asit ($\text{Al}_2\text{O}_3\text{-OSO}_3\text{H}$) katalizörünün hazırlanması

500 mililitrelik bir nuçe erlenin içine 51g (510 mmol) alumina konup üzerine 14 ml (210mmol) klorosülfonik asit içeren damlatma hunisi oturtulur HCl gazı çıkışı için bir ucu erlene takılan hortumun diğer ucu su dolu bir beherin içine bırakılır. Klorosülfonik asit 30 dakikalık bir zaman diliminde, oda sıcaklığında damla damla ilave edilir. Reaksiyonda açığa çıkan HCl gazı kapdan ayrılır. Asit ilavesinin tamamlanmasından sonra karışım 1 saat süreyle çalkalanır ve 67 g alumina sülfürik asit (ASA) katalizörü beyaz bir katı olarak elde edilir [148].



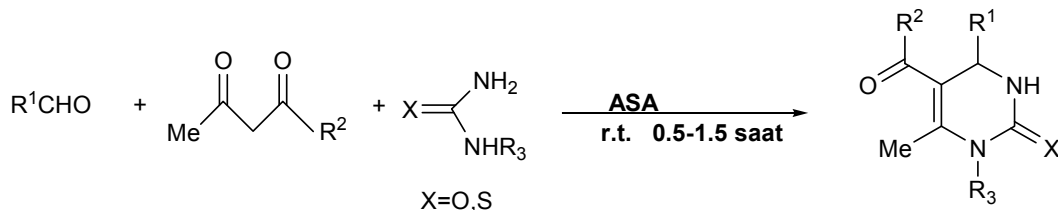
3.2.3. Yöntem A: Dihidropirimidin türevlerinin $\text{Zr}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ katalizörü ile sentezi



Aldehit (3mmol), etil asetoasetat veya asetilaseton (3mmol), üre, tiyoüre ya da metilüre (4.5mmol) ile katalizör (0.06 g; 0.2 mmol) bir deney tüpüne alınıp magnetik karıştırıcı kullanılarak 90°C sıcaklıkta, yağ banyosunda 1–2 saat süre ile karıştırıldı. Yağ banyosundan çıkarılan tüp soğutulduktan sonra içindekiler 50 g döğülmüş buz üzerine ilave edilerek karıştırıldı. Oluşan çökelti cam krozede süzüldü, ürünün reaksiyona girmeyen kısmını uzaklaştırmak için 20 ml soğuk su ile yıkandı ve etüvde kurutulduktan sonra sıcak etil alkolde çözüldü. Çözelti içindeki katalizör süzülerek uzaklaştırıldı. Süzüntü içindeki dihidropirimidinon türevi kristallendirilerek

saflaştırıldı. Elde edilen bileşiklerin yapıları ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları ile doğrulandı ve erime noktaları belirlendi.

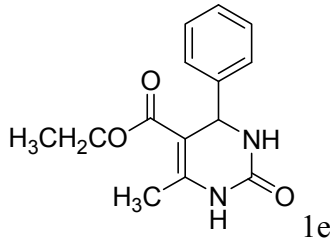
3.2.4. Yöntem B: Dihidropirimidin türevlerinin ASA katalizörü ile sentezi



Aldehit (3mmol), etil asetoasetat veya asetilaseton (3mmol), üre, tiyoüre ya da metilüre (4.5mmol) ile katalizör (0.2 g; 0.6 mmol) bir test tüp içine alınıp magnetik karıştırıcı kullanılarak oda sıcaklığında 0.5–2 saat süre ile ortam katılışp magnet dönemeyecek hale gelene kadar karıştırıldı. Oluşan katı 50 ml buzlu suyun içine konarak karıştırıldı. Çökelti cam krozede süzöldü, artan üreyi uzaklaştırmak için 20 ml soğuk su ile yıkandı ve sıcak etil alkolde çözüldü. Çözelti içindeki katalizör süzölerek uzaklaştırdıldı. Süzöntü içindeki dihidropirimidinon türevi kristallendirilerek saflaştırıldı. Elde edilen bileşiklerin yapıları ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları ile doğrulandı ve erime noktaları belirlendi.

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

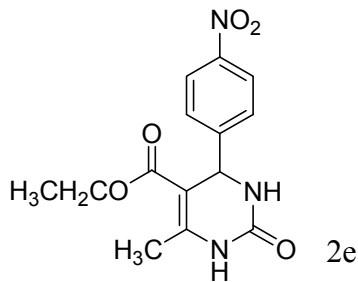
4.1. Etil Asetoasetat, Üre ve Aldehitler Ile Dihidropirimidinlerin Sentezi



Etil 6-metil-2-okso-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat
[5-etoksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on]

0.318 g (3 mmol) benzaldehit, 0.39 g (3 mmol) etil asetoasetat ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 88 verimle 0.69 g (2.65 mmol), yöntem B'ye göre % 92 verimle 0.72 g (2.77 mmol) 1e elde edildi. E.n. 207-208 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 1, Ek Şekil 2 ve Ek Şekil 3'de verilmiştir.

¹NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=1.16 (3H, t, J=7.03 Hz, CH₃CH₂O), 2.35 (3H, s, CH₃), 4.07 (2H, q, J=7.03, CH₃CH₂O), 5.41 (1H, d, J=2.35 Hz, CH), 5.66 (1H, s, NH), 7.27-7.33 (5H, m, Ar CH), 7.95 (1H, s, NH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ=14.36, 18.95, 56.01, 60.27, 101.36, 126.83, 128.21, 128.95, 143.91, 146.43, 153.37, 165.85. MS, m/z: [M+1]⁺ 261,04 (C₁₄H₁₆N₂O₃ için hesaplanan 260.12).

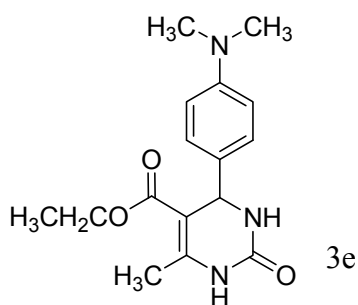


Etil 6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat
[5-etosikarbonil-6-metil-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on]

0.453 g (3 mmol) 4-nitro benzaldehit, 0.39 g (3 mmol) etil asetoasetat ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 77 verimle 0.70 g (2.3 mmol), yöntem B'ye göre % 86 verimle 0.79 g (2.61 mmol) 2e elde edildi. E.n. 210-211 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 4, Ek Şekil 5 ve Ek Şekil 6'da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 1.09 (3H, t, J=7.03 Hz, CH₃CH₂O), 2.27 (3H, s, CH₃), 3.99 (2H, q, J=7.03 Hz, CH₃CH₂O), 5.28 (1H, d, J=3.22 Hz, CH), 7.51(2H, d, J=8.49 Hz, Ar CH), 7.91 (1H, s, NH), 8.22 (2H, d, J=8.49, Ar CH), 9.38 (1H, s, NH).
¹³C NMR (75 MHz, d₆-DMSO): δ 14.73, 18.57, 54.34, 60.09, 98.82, 124.54, 128.35, 147.38, 150.10, 152.44, 152.68, 165.73.

MS, m/z: [M+1]⁺ 306.07 (C₁₄H₁₅N₃O₅ için hesaplanan 305.10).



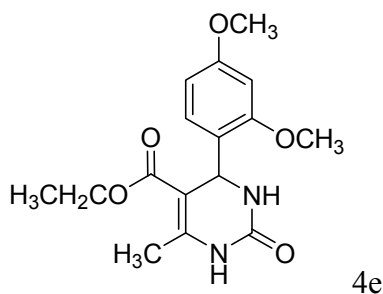
Etil (4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat

0.447 g (3 mmol) 4-(dimetilamino)-benzaldehit, 0.39 g (3 mmol) etil asetoasetat ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 81 verimle 0.74 g (2.4

mmol), yöntem B'ye göre % 83 verimle 0.76 g (2.5 mmol) 3e elde edildi. E.n. 256-257 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 7, Ek Şekil 8 ve Ek Şekil A.9'da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 1.09 (3H, t, J=7.04 Hz, CH₃CH₂O), 2.20 (3H, s, CH₃), 2.82 (6H, s, (CH₃)₂N), 3.95 (2H, q, J=7.04Hz, CH₃CH₂O), 5.01 (1H, d, J=3.22 Hz, CH), 6.63 (2H, d, J=8.08 Hz, Ar CH), 7.01 (2H, d, J=8.08 Hz, Ar CH), 7.59 (1H, s, NH), 9.09 (1H, s, NH). ¹³C NMR (75 MHz, d₆-DMSO): δ 14.83, 18.42, 40.88, 53.96, 59.78, 100.53, 112.89, 127.56, 133.32, 148.25, 150.42, 152.98, 166.15.

MS, m/z: [M+1]⁺ 304.12 (C₁₆H₂₁N₃O₃ için hesaplanan 303.16).

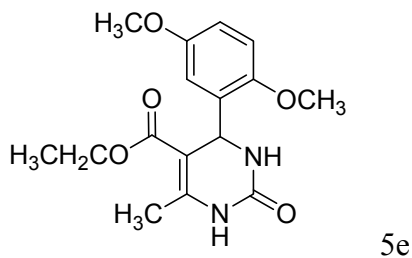


Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat [5-eteksikarbonil-6-metil-4-(2,4-dimetoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on]

0.498 g (3 mmol) 2,4-dimetoksibenzaldehit, 0.39 g (3 mmol) etil asetoasetat ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 91 verimle 0.87 g (2.7 mmol), yöntem B'ye göre % 73 verimle 0.70 g (2.2 mmol) 4e elde edildi. E.n. 210-211 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 10, Ek Şekil 11 ve Ek Şekil 12'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.11 (3H, t, J=7.03 Hz, CH₃CH₂O), 2.39 (3H, s, CH₃), 3.77 (3H, s, CH₃O), 3.83 (3H, s, CH₃O), 4.05 (2H, q, J=7.03 Hz, CH₃CH₂O), 5.64 (1H, d, J=2.93 Hz, CH), 5.77 (1H, s, NH), 6.37 (1H, dd, J=8.2 Hz, J'=2.34 Hz, Ar CH), 6.44 (1H, d, J=2.34 Hz, Ar CH), 6.94 (1H, d, J=8.2 Hz, Ar CH), 8.45 (1H, s, NH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.43, 18,73, 49.78, 55.57, 55.59, 60.08, 98.75, 98.96, 103.91, 122.77, 127.48, 148.36, 154.15, 158.01, 160.75, 166.17.

MS, m/z: [M+1]⁺ 321.17 (C₁₆H₂₀N₂O₅ için hesaplanan 320.14).

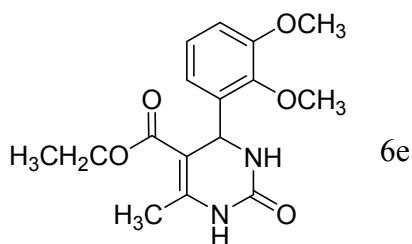


Etil 4-(2,5-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat [5-etoksikarbonil-6-metil-4-(2,5-dimetoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on]

0.498 g (3 mmol) 2,5-dimetoksibenzaldehit, 0.39 g (3 mmol) etil asetoasetat ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 94 verimle 0.90 g (2.8 mmol), 5e elde edildi. E.n. 214-216 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 13, Ek Şekil 14 ve Ek Şekil 15'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.12 (3H, t, J=7.03 Hz, CH₃CH₂O), 2.40 (3H, s, CH₃), 3.71 (3H, s, CH₃O), 3.82 (3H, s, CH₃O), 4.06 (2H, q, J=7.03 Hz, CH₃CH₂O), 5.68 (1H, d, J=2.93 Hz, CH), 5.85 (1H, s, NH), 6.64 (1H, d, J=2.64 Hz, Ar CH), 6.75 (2H, m, Ar CH), 8.55 (1H, s, NH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.44, 18.77, 50.07, 55.89, 55.95, 60.12, 98.28, 111.36, 112.28, 114.02, 131.16, 148.82, 151.16, 153.75, 154.07, 166.18.

MS, m/z: [M+1]⁺ 321.17 (C₁₆H₂₀N₂O₅ için hesaplanan 320.14).

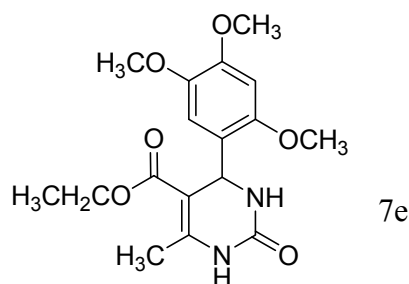


Etil 4-(2,3-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat [5-etoksikarbonil-6-metil-4-(2,3-dimetoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on]

0.498 g (3 mmol) 2,3-dimetoksibenzaldehit, 0.39 g (3 mmol) etil asetoasetat ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 85 verimle 0.82 g (2.5 mmol), 6e elde edildi. E.n. 185-186 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 16, Ek Şekil 17 ve Ek Şekil 18'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.11 (3H, t, $J=7.03$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.39 (3H, s, CH_3), 3.86 (3H, s, CH_3O), 3.90 (3H, s, CH_3O), 4.04 (2H, q, $J=7.03$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.65 (1H, s, NH), 5.70 (1H, d, $J=2.63$ Hz, CH), 6.70 (1H, d, $J=1.46$ Hz, Ar CH), 6.73 (1H, d, $J=1.76$ Hz, Ar CH), 6.90 (1H, t, Ar CH), 8.56 (1H, s, NH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.42, 18.77, 50.38, 56.06, 60.09, 60.94, 98.73, 112.55, 118.96, 124.40, 136.07, 146.52, 148.54, 152.96, 153.61, 166.02.

MS, m/z : $[\text{M}+1]^+$ 321.10 ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ için hesaplanan 320.14).

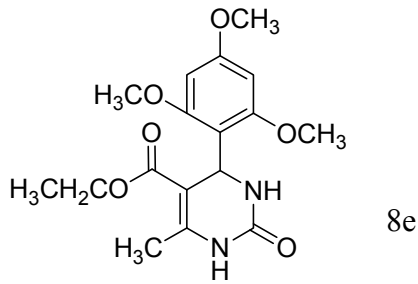


Etil 6-metil-2-okso-4-(2,4,5-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat
[5-etoksikarbonil-6-metil-4-(2,4,5-trimetoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on]

0.588 g (3 mmol) 2,4,5-dimetoksibenzaldehit, 0.39 g (3 mmol) etil asetoasetat ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 80 verimle 0.84 g (2.4mmol), 7e elde edildi. E.n. 208-209 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 19, Ek Şekil 20 ve Ek Şekil 21'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.05 (3H, t, $J=7.03$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.25 (3H, s, CH_3), 3.35 (3H, s, CH_3O), 3.62 (3H, s, CH_3O), 3.76 (3H, s, CH_3O), 3.92 (2H, q, $J=7.03$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.38 (1H, d, $J=3.07$, CH), 6.62 (1H, s, Ar CH), 6.67 (1H, s, Ar CH), 7.22 (1H, s, NH), 9.90 (1H, s, NH). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ 14.78, 18.36, 50.03, 56.48, 56.93, 57.27, 59.61, 98.45, 99.24, 113.61, 124.20, 142.76, 149.04, 149.85, 151.99, 152.79, 166.07.

MS, m/z : $[\text{M}+1]^+$ 351.07 ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ için hesaplanan 350.15).

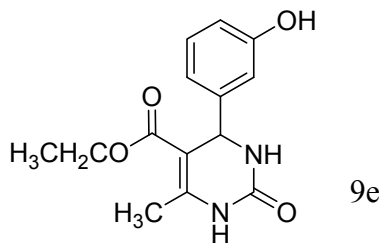


Etil 6-metil-2-okso-4-(2,4,6-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat
[5-etoksikarbonil-6-metil-4-(2,4,6-trimetoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on]

0.588 g (3 mmol) 2,4,6-dimetoksibenzaldehit, 0.39 g (3 mmol) etil asetoasetat ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 76 verimle 0.80 g (2.3 mmol), yöntem B'ye göre % 86 verimle 0.90 g (2.5 mmol) 8e elde edildi. E.n. 255-256 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 22, Ek Şekil 23 ve Ek Şekil 24'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.99 (3H, t, J=7.03 Hz, CH₃CH₂O), 2.14 (3H, s, CH₃), 3.70 (6H, s, 2 adet CH₃O), 3.74 (3H, s, CH₃O), 3.82 (2H, q, J=7.03 Hz, CH₃CH₂O), 5.74 (1H, d, J=1.17, CH), 6.16 (2H, s, Ar CH), 6.91 (1H, s, NH), 8.95 (1H, s, NH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 14.63, 18.46, 45.58, 55.78, 56.19, 59.11, 91.38, 96.74, 114.22, 148.58, 152.80, 159.62, 160.62, 166.52.

MS, m/z: [M+1]⁺ 351.09 (C₁₇H₂₂N₂O₆ için hesaplanı 350.15).



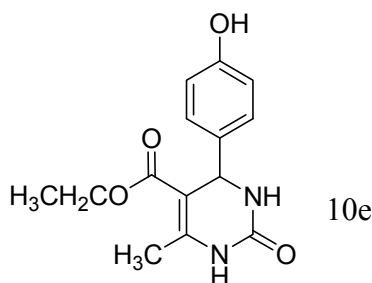
Etil 4-(3-hidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat

0.366 g (3 mmol) 3-hidroksibenzaldehit, 0.39 g (3 mmol) etil asetoasetat ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 58 verimle 0.48 g (1.7

mmol), yöntem B'ye göre % 52 verimle 0.43 g (1.5 mmol) 9e elde edildi. E.n. 184-186 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 25, Ek Şekil 26 ve Ek Şekil 27'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (3H, t, CH₃CH₂O), 2.23 (3H, s, CH₃), 4.00 (2H, q, CH₃CH₂O), 5.05 (1H, d, CH), 6.65 (3H, m, Ar CH), 7.09 (1H, t, Ar CH), 7.70 (1H, s, NH), 9.16 (1H, s, NH), 9.37 (1H, s, -OH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 14.78, 18.46, 54.48, 59.88, 100.04, 113.74, 114.84, 117.55, 129.98, 146.93, 148.78, 152.91, 158.02, 166.07.

MS, m/z: [M+1]⁺ 276.94 (C₁₄H₁₆N₂O₄ için hesaplanan 276.11).

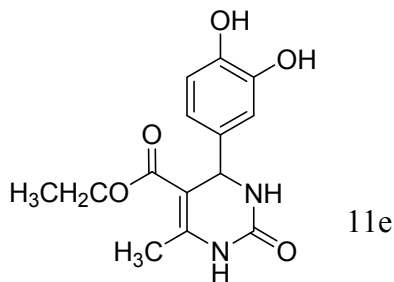


Etil 4-(4-hidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat [5-etoksikarbonil-6-metil-4-(4-hidroksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on]

0.366 g (3 mmol) 4-hidroksibenzaldehit, 0.39 g (3 mmol) etil asetoasetat ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 86 verimle 0.71 g (2.57 mmol), yöntem B'ye göre % 68 verimle 0.52 g (1.88 mmol) 10e elde edildi. E.n. 236-237 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 28, Ek Şekil 29 ve Ek Şekil 30'da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 (3H, t, CH₃CH₂O), 2.22 (3H, s, CH₃), 3.95 (2H, q, CH₃CH₂O), 5.02 (1H, d, CH), 6.66 (2H, d, Ar CH), 7.01 (2H, d, Ar CH), 7.63 (1H, s, NH), 9.12 (1H, s, NH), 9.34 (1H, s, -OH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 13.99, 17.62, 53.27, 58.99, 99.53, 114.83, 127.87, 135.30, 147.68, 152.03, 156.40, 165.28.

MS, m/z: [M+Na]⁺ 299.03 (C₁₄H₁₆N₂O₄ için hesaplanan 276.11).

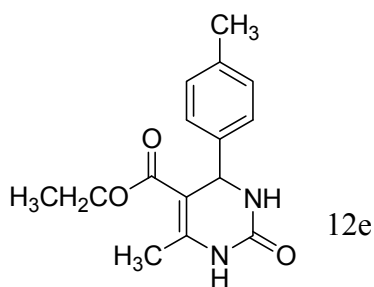


Etil 4-(3,4-dihidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat [5-etoksikarbonil-6-metil-4-(3,4-dihidroksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on]

0.414 g (3 mmol) 3,4-dihidroksibenzaldehit, 0.39 g (3 mmol) etil asetoasetat ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 89 verimle 0.78 g (2.67 mmol), yöntem B'ye göre % 72 verimle 0.63 g (2.16 mmol) 11e elde edildi. E.n. 243-244 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 31, Ek Şekil 32 ve Ek Şekil 33'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.08 (3H, t, CH₃CH₂O), 2.22 (3H, s, CH₃), 3.98 (2H, q, CH₃CH₂O), 4.98 (1H, d, CH), 6.50 (1H, d, Ar CH), 6.62 (2H, d, Ar CH), 7.60 (1H, s, NH), 8.78 (1H, s, -OH), 8.88 (1H, s, -OH), 9.10 (1H, s, NH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 14.81, 18.43, 54.18, 59.80, 100.51, 114.38, 115.84, 117.83, 136.68, 145.17, 145.63, 148.18, 152.90, 166.15.

MS, m/z: [M+1]⁺ 293.01 (C₁₄H₁₆N₂O₅ için hesaplanan 292.11).

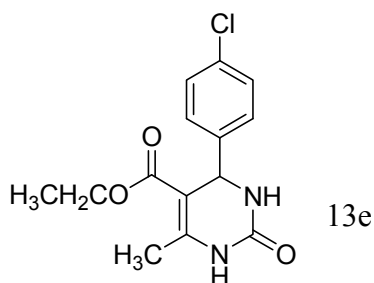


Etil 6-metil-2-okso-4-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat [5-etoksikarbonil-6-metil-4-(4-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on]

0.36 g (3 mmol) *p*-tolilaldehit, 0.39 g (3 mmol) etil asetoasetat ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 81 verimle 0.67 g (2.45 mmol), yöntem B'ye

göre % 84 verimle 0.69 g (2.51 mmol) 12e elde edildi. E.n. 216-217 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 34, Ek Şekil 35 ve Ek Şekil 36'de verilmiştir.

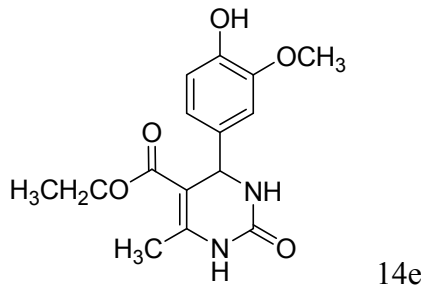
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (3H, t, CH₃CH₂O), 2.31 (6H, s, 2 adet CH₃), 4.05 (2H, q, CH₃CH₂O), 5.35 (1H, d, CH), 5.92 (1H s, NH), 7.10 (2H, d, Ar CH), 7.18 (2H, d, Ar CH), 8.43 (1H, s, NH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.40, 18,84, 21.35, 55.56, 60.22, 101.67, 126.72, 129.56, 137.84, 141.11, 146.49, 153.89, 165.96. MS, m/z: [M+1]⁺ 275.00 (C₁₅H₁₈N₂O₃ için hesaplanan 274.13).



Etil 4-(4-klorofenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat [5-etoksikarbonil-6-metil-4-(4-klorofenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on]

0.42 g (3 mmol) 4-klorobenzaldehyt, 0.39 g (3 mmol) etil asetoasetat ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 92 verimle 0.81 g (2.75 mmol), yöntem B'ye göre % 81 verimle 0.72 g (2.44 mmol) 13e elde edildi. E.n. 214-215 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 37, Ek Şekil 38 ve Ek Şekil 39'da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (3H, t, CH₃CH₂O), 2.32 (3H, s, CH₃), 4.06 (2H, q, CH₃CH₂O), 5.36 (1H, d, CH), 6.13 (1H s, NH), 7.22-7.29 (4H, m, Ar CH), 8.45 (1H, s, NH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.41, 18,87, 55.25, 60.39, 101.27, 128.24, 129.09, 133.94, 142.45, 146.81, 153.76, 165.70. MS, m/z: [M+1]⁺ 295.00 (C₁₄H₁₅ClN₂O₃ için hesaplanan 294.73).

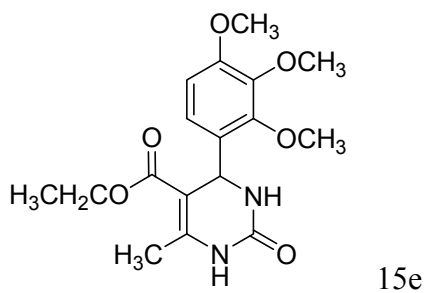


Etil 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat

0.46 g (3 mmol) 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit(vanilin), 0.39 g (3 mmol) etil asetoasetat ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 89 verimle 0.82 g (2.66 mmol), yöntem B'ye göre % 64 verimle 0.59 g (1.92 mmol) 14e elde edildi. E.n. 238-239 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 40, Ek Şekil 41 ve Ek Şekil 42'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.07 (3H, t, CH₃CH₂O), 2.23 (3H, s, CH₃), 3.72 (3H, s, CH₃), 4.00 (2H, q, CH₃CH₂O), 5.05 (1H, d, CH), 6.62 (1H, d, Ar CH), 6.70 (1H, d, Ar CH), 6.79 (1H, d, Ar CH), 7.64 (1H, s, NH), 8.92 (1H, s, -OH), 9.13 (1H, s, NH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 14.84, 18.42, 54.21, 56.19, 59.82, 100.19, 111.48, 115.93, 118.92, 136.59, 146.44, 147.90, 148.61, 152.93, 166.13.

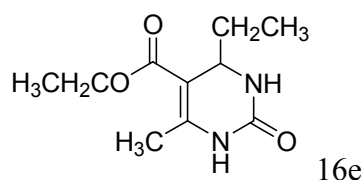
MS, m/z: [M+1]⁺ 307.03 (C₁₅H₁₈N₂O₅ için hesaplanan 306.12).



Etil 6-metil-2-okso-4-(2,3,4-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat
[5-etoksikarbonil-6-metil-4-(2,3,4-trimetoksifenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on]

0.588 g (3 mmol) 2,4,6-dimetoksibenzaldehit, 0.39 g (3 mmol) etil asetoasetat ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem B'ye göre % 90 verimle 0.95 g (2.7 mmol) 15e elde edildi. E.n. 198-200 °C. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil 43 ve Ek Şekil 44'de verilmiştir.

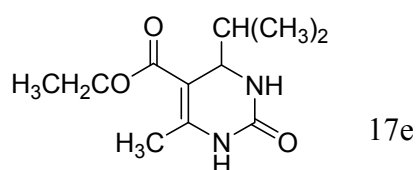
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.02 (3H, t, CH₃CH₂O), 2.23 (3H, s, CH₃), 3.66-3.78 (9H, m, 3 adet CH₃O), 3.88 (2H, q, CH₃CH₂O), 5.33 (1H, d, CH), 6.70 (1H, d, Ar CH), 6.78 (1H, d, Ar CH), 7.30 (1H, s, NH), 9.08 (1H, s, NH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 14.74, 18.48, 50.07, 56.44, 59.66, 60.84, 61.38, 98.91, 108.16, 128.81, 130.56, 142.22, 148.99, 151.53, 152.54, 153.45, 165.99.



Etil 4-etil-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat
[5-etoksikarbonil-4-etil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on]

0.17 g (3 mmol) propinaldehit, 0.39 g (3 mmol) etil asetoasetat ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 32 verimle 0.22 g (0.96 mmol), yöntem B'ye göre % 23 verimle 0.146 g (0.69 mmol) 16e elde edildi. E.n. 180-181 °C. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil 45 ve Ek Şekil 46'da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.76 (3H, t, CH₃CH₂), 1.14 (3H, t, CH₃CH₂O), 1.36 (2H, t, CH₃CH₂), 2.13 (3H, s, CH₃), 3.97-4.56 (3H, m, CH₃CH₂O ve CH), 7.26 (1H, s, NH), 8.89 (1H, s, NH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 9.19, 14.91, 18.39, 30.29, 51.97, 59.73, 99.37, 149.16, 153.51, 166.19.

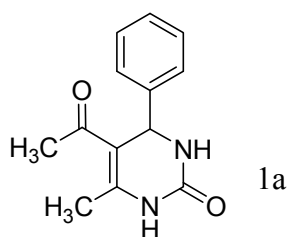


Etil 4-isopropil-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat
[5-etoksikarbonil-4-izopropil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on]

0.22 g (3 mmol) izobütiraldehit, 0.39 g (3 mmol) etil asetoasetat ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 67 verimle 0.46 g (0.2 mmol) B17e elde edildi. E.n. 191-193 °C. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil 47 ve Ek Şekil 48'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 0.70 (3H, d, J=6.44 Hz, CH₃), 0.77 (3H, d, J=6.74 Hz, CH₃), 1.14 (3H, t, J=7.04 Hz, CH₃CH₂O), 1.62 (1H m, CH), 2.13 (3H, s, CH₃), 3.93 (1H, d, CH), 4.01 (2H, q, J=7.03 Hz, CH₃CH₂O), 7.27 (1H, s, NH), 8.87 (1H, s, NH), ¹³C NMR (75 MHz, d₆-DMSO): δ 14.87, 16.60, 18.40, 19.17, 35.24, 56.15, 59.72, 98.75, 149.19, 153.83, 166.45.

4.2. Asetilaseton, Üre ve Aldehitler ile Dihidropirimidinlerin Sentezi

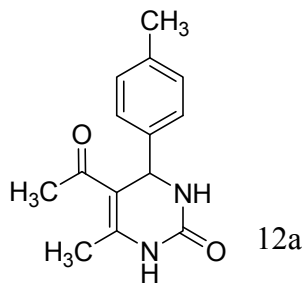


5-Asetil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on

0.318 g (3 mmol) benzaldehit, 0.30 g (3 mmol) asetilaseton ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 95 verimle 0.65 g (2.82 mmol), yöntem B'ye göre % 90 verimle 0.62 g (2.70 mmol) 1a elde edildi. E.n. 236-237 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 49, Ek Şekil 50 ve Ek Şekil 51'de verilmiştir.

¹NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 2.10 (3H, s, CH₃), 2.29 (3H, s, CH₃), 5.25 (1H, d, CH), 7.23-7.35 (5H, m, arom CH), 7.84 (1H, s, NH), 9.20 (1H, s, NH). ¹³C NMR (75 MHz, d₆-DMSO): δ 19.61, 31.02, 54.46, 110.25, 127.11, 128.04, 129.21, 144.91, 148.85, 152.83, 194.96.

MS, m/z: [M+1]⁺ 230.95 (C₁₃H₁₄N₂O₂ için hesaplanan 230.11).

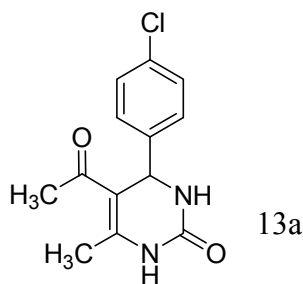


5-Asetil-6-metil-4-*p*-tolil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on

0.36 g (3 mmol) *p*-tolilaldehit, 0.30 g (3 mmol) asetilaseton ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 92 verimle 0.67 g (2.74 mmol), yöntem B'ye göre % 84 verimle 0.61 g (2.5 mmol) 12a elde edildi. E.n. 230-231 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 52, Ek Şekil 53 ve Ek Şekil 54'de verilmiştir.

¹NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 2.08 (3H, s, CH₃), 2.26 (3H, s, CH₃), 2.27 (3H, s, CH₃), 5.21 (1H, d, CH), 7.12 (4H, s, arom CH), 7.80 (1H, d, NH), 9.17 (1H, s, NH).
¹³C NMR (75 MHz, d₆-DMSO): δ 19.56, 21.33, 30.92, 54.21, 110.21, 127.04, 129.73, 137.19, 141.98, 148.66, 152.83, 195.01.

MS, m/z: [M+1]⁺ 244.90 (C₁₄H₁₆N₂O₂ için hesaplanan 244.29).



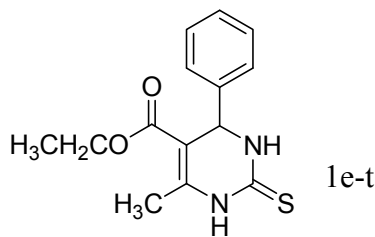
5-Asetil-4-(4-klorofenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on

0.42 g (3 mmol) 4-klorobenzaldehit, 0.30 g (3 mmol) asetilaseton ve 0.27 g (4.5 mmol) üre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 97 verimle 0.76 g (2.88 mmol) 13a elde edildi. E.n. 228-230 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 55, Ek Şekil 56 ve Ek Şekil 57'de verilmiştir.

^1NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 2.10 (3H, s, CH_3), 2.26 (3H, s, CH_3), 5.22 (1H, d, CH), 7.22 (2H, d, arom CH), 7.37 (2H, d, arom CH), 7.86 (1H, s, NH), 9.23 (1H, s, NH). ^{13}C NMR (75 MHz, d_6 -DMSO): δ 19.68, 31.14, 53.70, 110.16, 128.99, 129.16, 132.50, 143.88, 149.20, 152.74, 194.80.

MS, m/z: $[\text{M}+1]^+$ 264.11 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ için hesaplanan 264.07).

4.3. Etil Asetoasetat, Tiyöüre ve Aldehitler ile Dihidropirimidinlerin Sentezi

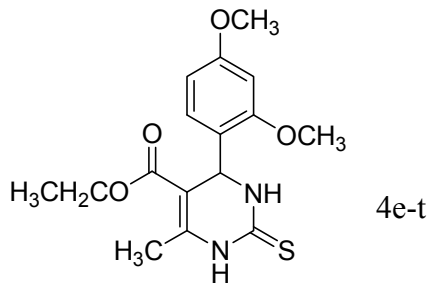


Etil 6-metil-4-fenil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat [5-Eteksikarbonil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiyon]

0.318 g (3 mmol) benzaldehit, 0.39 g (3 mmol) etilasetoasetat ve 0.34 g (4.5 mmol) tiyöüre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 82 verimle 0.68 g (2.46 mmol), yöntem B'ye göre % 90 verimle 0.74 g (2.68 mmol) 1e-t elde edildi. E.n. 208-209 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 58, Ek Şekil 59 ve Ek Şekil 60'da verilmiştir.

^1NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.10 (3H, t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.29 (3H, s, CH_3), 4.01 (2H, q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.17 (1H, d, CH), 7.21-7.37 (5H, m, arom CH), 9.68 (1H, s, NH), 10.36 (1H, s, NH). ^{13}C NMR (75 MHz, d_6 -DMSO): δ 14.67, 17.85, 54.71, 60.29, 101.35, 127.07, 128.38, 129.26, 144.17, 145.74, 165.80, 174.88.

MS, m/z: $[\text{M}+1]^+$ 277.00 ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan 276.09).

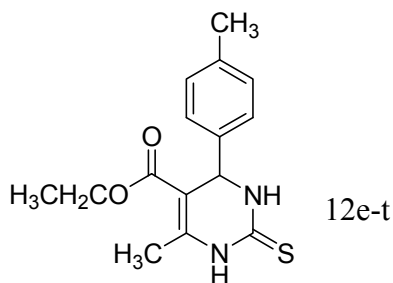


Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-6-metil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat
[5-Etoksikarbonil-4-(2,4-dimetoksifenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiyon]

0.498 g (3 mmol) 2,4-dimetoksibenzaldehit, 0.39 g (3 mmol) etilasetoasetat ve 0.34 g (4.5 mmol) tiyöüre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 93 verimle 0.93 g (2.76 mmol), yöntem B'ye göre % 90 verimle 0.90 g (2.6 mmol) 4e-t elde edildi. E.n. 163-164 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 61, Ek Şekil 62 ve Ek Şekil 63'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 1.02 (3H, t, CH₃CH₂O), 2.24 (3H, s, CH₃), 3.69 (3H, s, CH₃O), 3.73 (3H, s, CH₃O), 3.88 (2H, q, CH₃CH₂O), 5.37 (1H, d, CH), 6.42 (1H, d, Ar CH), 6.50 (1H, Ar CH), 6.89 (1H, d, Ar CH), 9.18(1H, s, NH), 10.17 (1H, s, NH). ¹³C NMR (75 MHz, d₆-DMSO): δ 14.66, 17.69, 49.67, 55.86, 56.16, 60.01, 99.11, 100.25, 105.20, 123.91, 129.18, 145.61, 158.34, 160.89, 165.90, 174.64.

MS, m/z: [M+1]⁺ 337.14 (C₁₆H₂₀N₂O₄S için hesaplanan 336.11).

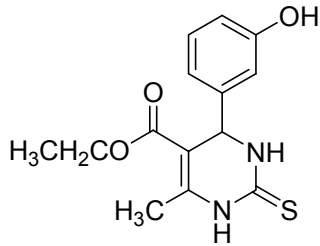


Etil 6-metil-2-tiyookso-4-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat
[5-Etoksikarbonil-6-metil-4-(4-metilfenil)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiyon]

0.36 g (3 mmol) p-tolilbenzaldehit, 0.39 g (3 mmol) etilasetoasetat ve 0.34 g (4.5 mmol) tiyoüre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 79 verimle 0.69 g (2.38 mmol), yöntem B'ye göre % 80 verimle 0.69 g (2.37 mmol) 12e-t elde edildi. E.n. 192-193 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 64, Ek Şekil 65 ve Ek Şekil 66'da verilmiştir.

¹³C NMR ve Kütle spektrumları Şekil A.34, Şekil A.35 ve Şekil A.36'de verilmiştir ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 1.10 (3H, t, CH₃CH₂O), 2.26 (3H, s, CH₃), 2.29 (3H, s, CH₃), 3.99 (2H, q, CH₃CH₂O), 5.14 (1H, d, CH), 7.08-7.16(4H, m, Ar CH), 9.64 (1H, d, NH), 10.33 (1H, s, NH). ¹³C NMR (75 MHz, d₆-DMSO): δ 14.71, 17.83, 21.35, 54.40, 60.25, 101.46, 126.98, 129.75, 137.59, 141.27, 145.58, 165.82, 174.79.

MS, m/z: [M+1]⁺ 291.04 (C₁₅H₁₈N₂O₂S için hesaplanan 290.11).



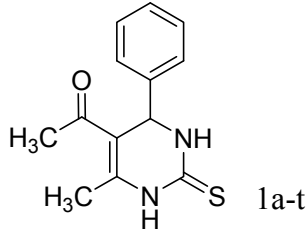
9e-t

Etil 4-(3-hidroksifenil)-6-metil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat
[Monastrol]

0.366 g (3 mmol) 3-hidroksibenzenal, 0.39 g (3 mmol) etilasetoasetat ve 0.34 g (4.5 mmol) tiyoüre kullanarak, yöntem B'ye göre % 75 verimle 0.658 g (2.25 mmol) 9e-t elde edildi. E.n. 183-184 °C. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil 67 ve Ek Şekil 68'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (3H, t, CH₃CH₂O), 2.25 (3H, s, CH₃), 3.97 (2H, q, CH₃CH₂O), 5.06 (1H, s, CH), 6.60-6.64 (3H, m, Ar CH), 7.08 (1H, t, Ar CH), 9.42 (1H, s, -OH), 9.57 (1H, s, NH), 10.27 (1H, s, NH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 14.70, 17.82, 54.61, 60.27, 101.44, 113.89, 115.28, 117.68, 130.16, 145.47, 145.50, 158.11, 165.85, 174.83.

4.4. Asetilaseton, Tiyöüre ve Aldehitler ile Dihidropirimidinlerin Sentezi

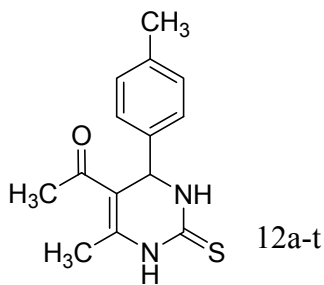


1-(6-metil-4-fenil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)etanon

0.318 g (3 mmol) benzaldehit, 0.3 g (3 mmol) asetilaseton ve 0.34 g (4.5 mmol) tiyöüre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 73 verimle 0.53 g (2.15 mmol), yöntem B'ye göre % 76 verimle 0.56 g (2.28 mmol) 1a-t elde edildi. E.n. 233-235 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektrumları Ek Şekil 69, Ek Şekil 70 ve Ek Şekil 71'de verilmiştir.

¹NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 2.16 (3H, s, CH₃), 2.33 (3H, s, CH₃), 5.29 (1H, d, CH), 7.22-7.35 (5H, m, arom CH), 9.78 (1H, s, NH), 10.30 (1H, s, NH). ¹³C NMR (75 MHz, d₆-DMSO): δ 18.96, 31.14, 54.43, 111.13, 127.24, 128.40, 129.33, 143.59, 145.30, 174.74, 195.47.

MS, m/z: [M+1]⁺ 246.95 (C₁₃H₁₄N₂OS için hesaplanan 246.08).

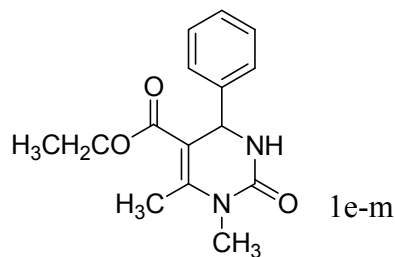


1-(6-metil-2-tiyookso-4-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)etanon

0.36g (3 mmol) p-tolilbenzaldehit, 0.3 g (3 mmol) asetilaseton ve 0.34 g (4.5 mmol) tiyöüre kullanılarak, yöntem B'ye göre % 70 verimle 0.546 g (0.21 mmol) 12a-t elde edildi. E.n. 222-224 °C. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil 72 ve Ek Şekil 73'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.87 (3H, s, CH_3), 2.06 (3H, s, CH_3), 2.13 (3H, s, CH_3), 5.09 (1H, d, CH), 6.85-6.97 (4H, m, arom CH), 8.93 (1H, s, NH), 9.45 (1H, s, NH). ^{13}C NMR (75 MHz, d_6 -DMSO): δ 18.97, 21.20, 30.37, 55.25, 110.74, 126.99, 129.52, 137.83, 139.66, 144.12, 174.30, 195.65.

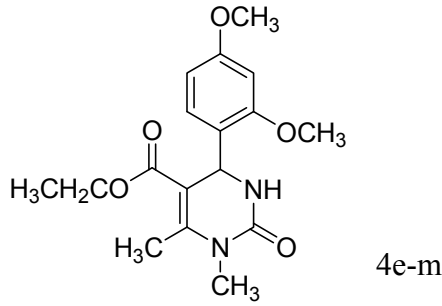
4.5. Etilasetoasetat, Metilüre ve Aldehitler ile Dihidropirimidinlerin Sentezi



Etil 1,6-dimetil-2-okso-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat

0.318 g (3 mmol) benzaldehit, , 0.39 g (3 mmol) etilasetoasetat ve 0.33 g (4.5 mmol) metilüre kullanılarak, yöntem A'ya göre % 97 verimle 0.798 g (0.291 mmol), yöntem B'ye göre % 92 verimle 0.757 g (0.276 mmol) 1e-m elde edildi. E.n. 175-176 °C. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil 74 ve Ek Şekil 75'de verilmiştir.

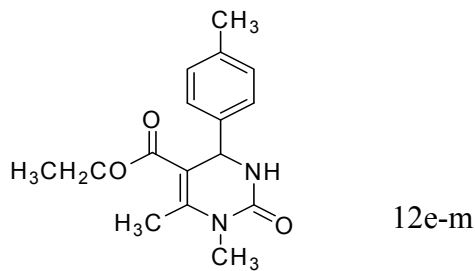
^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.07 (3H, t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.45 (3H, s, CH_3), 3.06(3H, s, CH_3), 3.98 (2H, q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.11 (1H, s, CH), 7.16-7.31 (5H, m, arom CH), 7.95 (1H, s, NH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.41, 16.80, 30.57, 54.00, 60.65, 104.40, 126.44, 128.01, 128.91, 143.58, 149.63, 154.28, 166.33.



Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-1,6-dimetil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat

0.498 g (3 mmol) 2,4-dimetoksibenzaldehit, 0.39 g (3 mmol) etilasetoasetat ve 0.33 g (4.5 mmol) metilüre kullanılarak, yöntem B'ye göre % 86 verimle 0.862 g (2.58 mmol) 4em elde edildi. E.n. 151-152 °C. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil 76 ve Ek Şekil 77'de verilmiştir.

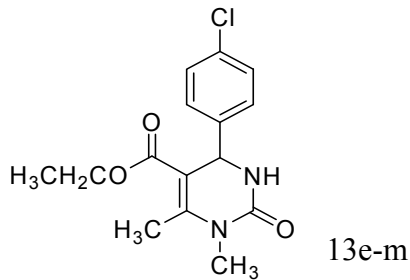
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.06 (3H, t, CH₃CH₂O), 2.53 (3H, s, CH₃), 3.11 (3H, s, CH₃), 3.71 (3H, s, CH₃O), 3.75 (3H, s, CH₃O), 4.01 (2H, q, CH₃CH₂O), 5.52 (1H, s, CH), 5.86 (1H, s, NH), 6.29 (1H, d, Ar CH), 6.38 (1H, s, Ar CH), 6.85 (1H, d, Ar CH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.38, 16.71, 30.40, 48.44, 55.53, 60.20, 98.90, 101.88, 103.75, 122.32, 127.40, 150.96, 154.56, 158.16, 160.69, 166.46.



Etil 1,6-dimetil-2-okso-4-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat

0.36 g (3 mmol) *p*-tolilbenzaldehyt, 0.39 g (3 mmol) etilasetoasetat ve 0.33 g (4.5 mmol) metilüre kullanarak, yöntem B'ye göre % 86 verimle 0.743 g (2.58 mmol) 12e-m elde edildi. E.n. 119-120 °C. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil 78 ve Ek Şekil 79'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (3H, t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.28 (3H, s, CH_3), 2.47 (3H, s, CH_3), 3.18 (3H, s, N- CH_3), 4.08 (2H, q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.32 (1H, d, CH), 6.13 (1H s, NH), 7.04-7.12 (4H, m, Ar CH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.41, 16,75, 21.32, 30.52, 53.57, 60.38, 104.58, 126.31, 129.50, 137.57, 140.73, 149.44, 154.45, 166.38.

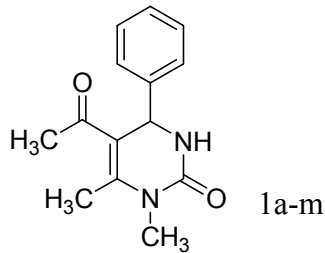


Etil 4-(4-klorofenil)-1,6-dimetil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat

0.42 g (3 mmol) 4-klorobenzaldehit, 0.39 g (3 mmol) etilasetoasetat ve 0.33 g (4.5 mmol) metilüre kullanarak, yöntem B'ye göre % 83 verimle 0.768 g (2.49 mmol) 13e-m elde edildi. E.n. 133-135 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek Şekil 80 ve Ek Şekil 81'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.14 (3H, t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.48 (3H, s, CH_3), 3.17 (3H, s, N- CH_3), 4.05 (2H, q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.33 (1H, s, CH), 6.38 (1H s, NH), 7.14-7.24 (4H, m, Ar CH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.42, 16,79, 30.57, 53.28, 60.53, 104.02, 127.87, 128.98, 133.64, 142.14, 149.94, 154.28, 166.15.

4.6. Asetilaseton, Metilüre ve Aldehitler ile Dihidropirimidinlerin Sentezi

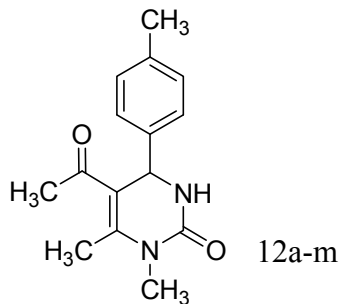


5-asetil-1,6-dimetil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on

0.318 g (3 mmol) benzaldehit, 0.3 g (3 mmol) asetilaseton ve 0.33 g (4.5 mmol) metilüre kullanarak, yöntem B'ye göre % 94 verimle 0.688 g (2.82 mmol) 1a-m elde edildi. E.n. 156-157 °C. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil 82 ve Ek Şekil 83'de verilmiştir.

¹NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.11 (3H, s, CH₃), 2.44 (3H, s, CH₃), 3.17 (3H, s, N-CH₃), 5.30 (1H, d, CH), 6.62 (1H, d, NH), 7.18-7.27 (5H, m, arom CH).

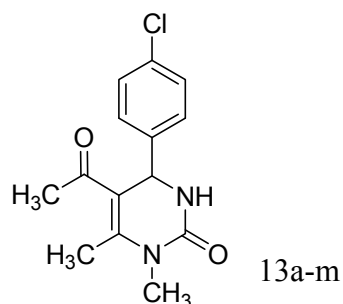
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 17.38, 30.57, 30.61, 54.45, 113.09, 126.55, 128.34, 129.25, 142.40, 148.95, 154.18, 196.89.



5-asetil-1,6-dimetil-4-p-tolil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on

0.36 g (3 mmol) p-tolilbenzaldehit, 0.3 g (3 mmol) asetilaseton ve 0.33 g (4.5 mmol) metilüre kullanarak, yöntem B'ye göre % 83 verimle 0.643 g (2.49 mmol) 12a-m elde edildi. E.n. 138-140 °C. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları Ek Şekil 84 ve Ek Şekil 85'de verilmiştir.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.10 (3H, s, CH_3), 2.29 (3H, s, CH_3), 2.45 (3H, s, CH_3), 3.18 (3H, s, CH_3), 5.26 (1H, d, CH), 6.38 (1H, d, NH), 7.08 (4H, s, arom CH).
 $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 17.34, 21.34, 30.53, 30.55, 54.30, 113.14, 126.48, 129.91, 138.13, 139.47, 148.76, 154.09, 196.97.



5-asetil-4-(4-klorofenil)-1,6-dimetil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on

0.42 g (3 mmol) 4-klorobenzaldehit, 0.3 g (3 mmol) asetilaseton ve 0.33 g (4.5 mmol) metilüre kullanarak, yöntem B'ye göre % 67 verimle 0.56 g (2.01 mmol) 13a-m elde edildi. E.n. 149-151 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ ve $^{13}\text{C NMR}$ spektrumları Ek Şekil 86 ve Ek Şekil 87'de verilmiştir.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.10 (3H, s, CH_3), 2.42 (3H, s, CH_3), 3.13 (3H, s, N- CH_3), 5.26 (1H, d, CH), 7.09-7.23 (5H, m, 4 adet arom CH ve NH).

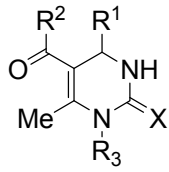
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 17.47, 30.61, 30.68, 53.42, 113.07, 127.98, 129.24, 133.93, 141.02, 149.28, 154.33, 196.59.

BÖLÜM 5. SONUÇLAR

1,3-dikarbonil bileşiği olarak etil asetoasetat ya da asetilaseton ile çeşitli aldehitler ve üre türevleri kullanılarak $Zr(H_2PO_4)_2$ katalizörlüğünde konvansiyonel ısıtma ile yirmidört farklı dihidropirimidin bileşiği elde edildi. Çözücü seçimi için etanol, asetonitril ve su denendi. Ayrıca çözücüsüz ortamda da reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyonun çözücüsüz ortamda 90 °C' de kısa sürede ve yüksek verimle gerçekleşmesi çözücülerin yol açacağı çevre kirliliğini ve maliyeti ortadan kaldırdığı için reaksiyonların çözücüsüz ortamda gerçekleştirilmesine karar verildi. Reaksiyon sıcaklığına karar verebilmek için çeşitli sıcaklıklar denendi daha düşük sıcaklıklarda verimin azaldığı, daha yüksek sıcaklıklarda ise yan ürün oluşumunun arttığı gözlemlendi. Katalizörün suyun çözücü olduğu ortamda da çalışması ve iyi düzeyde verim sağlaması ilgi çekici olmasına karşın, uzun reaksiyon süresi gerektirmesi nedeniyle tercih edilmemiştir (su içinde 6 saat refluks edildiğinde % 80 verimle 1e sentezlenmiştir).

$Zr(H_2PO_4)_2$ katalizörü reaksiyon ortamından ayrıldıktan sonra tekrar alkol ile yıkayıp 100 °C' de bir gece kurutularak kayıpsız geri kazanıldı. Katalizörün tekrar kullanılabilirliği 1e sentezinde denendi. Ardışık üç deneme sonunda % 88, 87 ve 86 verimle reaksiyon gerçekleştirildi.

Bu yöntem ile çoğunlukla bir saat içinde yüksek verimle hedeflenen ürünler elde edildi. Ancak üre yerine tiyoüre kullanıldığında reaksiyonların daha geç gerçekleştiği, metilüre kullanıldığında ise daha cabuk gerçekleştiği görüldü. Ayrıca p-NO₂ veya m-OH grubu içeren benzaldehit türevleri ve alifatik aldehitlerin yer aldığı reaksiyonlarda verimin daha düşük olduğu görüldü (Tablo 5.1).



Şekil 5.1 Sentezlenen dihidropirimidinon türevlerinin genel yapısı

Tablo 5.1. Zirkonyum Fosfat katalizörlüğünde çözücüsüz ortamda dihidropirimidinonların sentezi

Ürün	R ₁	R ₂	R ₃	X	Süre (saat)	Verim (%)	E.n.. (°C)	
							Gözlenen	Literatür
1e	Ph	OEt	H	O	1	88	207-208	206 ⁶
2e	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄	OEt	H	O	1	77	210-211	209-212 ⁶
3e	4-N,N-(Me)-C ₆ H ₄	OEt	H	O	1	82	256-257	257-258 ⁸⁴
4e	2,4-(OMe)- C ₆ H ₃	OEt	H	O	1	91	210-211	-
5e	2,5-(OMe)- C ₆ H ₃	OEt	H	O	1	94	214-216	212 ⁸⁵
6e	2,3-(OMe)- C ₆ H ₃	OEt	H	O	1	85	185-186	-
7e	2,4,5-(OMe)- C ₆ H ₃	OEt	H	O	1	80	208-209	-
8e	2,4,6-(OMe)- C ₆ H ₃	OEt	H	O	1	76	255-256	-
9e	3-(OH)-C ₆ H ₄	OEt	H	O	1	58	184-186	167-170 ⁶
10e	4-(OH)-C ₆ H ₄	OEt	H	O	1	86	236-237	236-238 ⁵⁰
11e	3,4-(OH)-C ₆ H ₃	OEt	H	O	1	89	243-244	-
12e	4-(Me)-C ₆ H ₄	OEt	H	O	1	81	216-217	215-216 ⁹⁵
13e	4-(Cl)-C ₆ H ₄	OEt	H	O	1	92	214-215	213-215 ⁶
14e	4-(OH)-3-(OMe)- C ₆ H ₃	OEt	H	O	1	89	238-239	232-233 ¹¹
16e	CH ₃ CH ₂	OEt	H	O	1	43	180-181	-
17e	(CH ₃) ₂ CH	OEt	H	O	1	67	191-193	194 ⁶⁷
1a	Ph	Me	H	O	1	95	236-237	234-235 ¹⁴⁹
12a	4-(Me)-C ₆ H ₄	Me	H	O	1	92	232-233	228-299 ¹⁴⁹
13a	4-(Cl)-C ₆ H ₄	Me	H	O	1	97	228-230	215-216 ¹⁴⁹
1e-t	Ph	OEt	H	S	2	82	208-209	208-210 ⁹⁵
4e-t	2,4-(OMe)- C ₆ H ₃	OEt	H	S	2	93	163-164	-
12e-t	4-(Me)-C ₆ H ₄	OEt	H	S	2	79	192-193	192-194 ⁹⁵
1a-t	Ph	Me	H	S	1.5	73	233-235	183(dec.) ⁶
1e-m	Ph	OEt	CH ₃	O	0.5	97	175-176	176-178 ¹⁰³

Benzer reaksiyonlar çözücüsüz ortamda ve oda sıcaklığında alumina sülfürik asit katalizörü ile denendi. Kısa sürede, yüksek verimle ve yüksek saflıkta yirmisekiz ayrı dihidropirimidin bileşiği elde edildi (Tablo 5.2).

Tablo 5. 2. Alumina sulfuric acid (ASA) katalizörlüğünde çözücüsüz ortamda dihidropirimidinonların sentezi

Ürün	R ₁	R ₂	R ₃	X	Süre (saat)	Verim (%)	E.n.. (°C)	
							Gözlenen	Literatür
1e	Ph	OEt	H	O	1	86	207-208	206 ⁶
2e	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄	OEt	H	O	1	87	210-211	209-212 ⁶
3e	4-N,N-(Me)-C ₆ H ₄	OEt	H	O	1	78	256-257	257-258 ⁸⁴
4e	2,4-(OMe)- C ₆ H ₃	OEt	H	O	1	71	210-211	-
8e	2,4,6-(OMe)-C ₆ H ₂	OEt	H	O	1	86	255-256	-
9e	3-(OH)-C ₆ H ₄	OEt	H	O	1	52	184-186	167-170 ⁶
10e	4-(OH)-C ₆ H ₄	OEt	H	O	1	68	236-237	236-238 ⁵⁰
11e	3,4-(OH)-C ₆ H ₃	OEt	H	O	1	72	243-244	-
12e	4-(Me)-C ₆ H ₄	OEt	H	O	1	84	216-217	215-216 ⁹⁵
13e	4-(Cl)-C ₆ H ₄	OEt	H	O	1	81	214-215	213-215 ⁶
14e	4-(OH)-3-(OMe)- C ₆ H ₃	OEt	H	O	1	64	238-239	232-233 ¹¹
15e	2,3,4-(OMe)-C ₆ H ₂	OEt	H	O	1	90	198-200	-
16e	CH ₃ CH ₂	OEt	H	O	1	23	180-181	-
1a	Ph	Me	H	O	1	90	236-237	234-235 ¹⁴⁹
12a	4-(Me)-C ₆ H ₄	Me	H	O	1	84	230-231	228-229 ¹⁴⁹
1e-t	Ph	OEt	H	S	1.5	90	208-209	208-210 ⁹⁵
4e-t	2,4-(OMe)- C ₆ H ₃	OEt	H	S	1.5	90	163-164	-
9e-t	3-(OH)-C ₆ H ₄	OEt	H	S	1.5	75	183-184	183-184 ⁶
12e-t	4-(Me)-C ₆ H ₄	OEt	H	S	1.5	80	192-193	192-194 ⁹⁵
1a-t	Ph	Me	H	S	1.5	76	232-233	183(dec.) ⁶
12a-t	4-(Me)-C ₆ H ₄	Me	H	S	1.5	70	222-224	-
1e-m	Ph	OEt	CH ₃	O	0.5	92	175-176	176-178 ¹⁰³
4e-m	2,4-(OMe)- C ₆ H ₃	OEt	CH ₃	O	0.5	86	151-152	-
12e-m	4-(Me)-C ₆ H ₄	OEt	CH ₃	O	0.5	86	119-120	-
13em	4-(Cl)-C ₆ H ₄	OEt	CH ₃	O	0.5	83	133-135	-
1a-m	Ph	Me	CH ₃	O	0.5	94	156-157	-
12a-m	4-(Me)-C ₆ H ₄	Me	CH ₃	O	0.5	83	138-140	-
13a-m	4-(Cl)-C ₆ H ₄	Me	CH ₃	O	0.5	67	149-151	-

1e'nin ^1H NMR spektrumunda (Ek Şekil 1) C-9 karbonuna bağlı üç proton komşu -CH₂ protonlarının etkisiyle triplet olarak 1.16 ppm'de görülmektedir. C-10 karbonuna bağlı üç proton 2.34 ppm'de singlet vermiştir. C-8 karbonuna bağlı iki proton komşu -CH₃ protonlarının etkisiyle 4.07 ppm'de kvartet olarak görülmektedir. C-4 karbonuna bağlı tek proton komşu N-H protonunun etkisiyle 5.39–5.40 ppm'de dublet vermiştir. N-3 protonu 5.66 ppm'de singlet vermiştir, bu protonun kimyasal kayma değeri çözücü etkisiyle değişmektedir. Çözücü olarak DMSO-d₆ kullanıldığında bu pikin aşağı alana kaydığı gözlenmiştir. Aromatik halkaya ait beş proton 7.27–7.32 ppm arasında multipler olarak görülmektedir. N-1 protonu konjugasyonun etkisiyle N-3 protonuna göre daha fazla aşağı alanda rezonans olarak 7.95 ppm'de singlet vermektedir. 1e'nin C-9, C-10, C-4, C-8, C-5, C-2' ve 6', C-4', C-3' ve 5', C-1' ve C-6 karbonları sırasıyla 14.3, 18.9, 56.0, 60.2, 101.6, 126.8 (2C), 128.2, 128.9 (2C), 143.9 ve 146.4 ppm'de, C-2 ve C-7 karbonil gurubu karbonları ise sırasıyla 153.3 ve 165.8 ppm'de rezonans olmaktadır (Ek Şekil 2). 1e'nin kütle fragmentlerinden (M+1)⁺ ve molekülden fenil grubu ile -C₂H₄ gurubunun ayrılmasıyla oluşan iyonun piki sırasıyla m/z 261.04 ve 155.88 olarak görülmektedir (Ek Şekil 3).

2e'nin 4' karbonuna nitro grubu bağlı olması nedeniyle 1e'den farklı olarak dört aromatik protona sahiptir ve ^1H NMR spektrumunda biri 7.50 ppm'de diğeri 8.22 ppm'de olamk üzere aromatik karbonlara ait iki adet dublet pik görülmektedir, nitro grubu bu pikleri aşağıya kaydırmıştır. Ayrıca çözücünün DMSO-d₆ olması nedeniyle N-H protonların aşağı alana kaymış ve N-1 protonu 7.91 ppm'de, N-2 protonu ise 9.38 ppm'de görülmektedir (Ek Şekil 4). Aromatik halkaya bağlı olan nitro grubu ^{13}C NMR spektrumunda C-4' ve C-1' piklerini aşağı alana kaydırarak sırasıyla 150.1 ve 152.4 ppm'de rezonans olmasına yol açar (Ek Şekil 5). 2e'nin kütle spektrumunda (M+1)⁺ piki ve molekülden substitue aromatik grup ile -C₂H₄ grubunun ayrılmasıyla oluşan iyonun piki sırasıyla m/z 306.07 ve 155.82 olarak görülmektedir (Ek Şekil 6).

2e'den farklı olarak 3e'nin proton NMR spektrumunda 2.88 ppm'de 4' karbonuna bağlı -N(CH₃)₂ grubunun altı protonluk singlet piki görülmektedir. Ayrıca 2e'de aşağı alana kaymış olan aromatik protonlara ait iki adet dublet pik 3e'de yukarı alana kayarak 6.62 ve 7.01 ppm'de görülmektedir (Ek Şekil 7). 3e'nin karbon NMR

spektrumunda $-N(CH_3)_2$ grubunun karbonları 40.8 ppm'de görülmektedir. Bu grup bağlı olduğu 4' karbonunu aşağı alana kaydırarak 148.2 ppm'de, orto pozisyonundaki 3' ve 5' karbonlarının para pozisyonundaki 1' karbonunu yukarı alana kaydırarak sırasıyla 127.5 ve 133.3 ppm'de rezonans olmalarına yol açtığı görülmektedir (Ek Şekil 8). 3e'nin kütle spektrumunda $(M+1+Na)^+$, $(M+Na)^+$, $(M+2)^+$ ve $(M+1)^+$ pikleri sırasıyla m/z 327.14, 226.14, 305.13 ve 304.12 olarak verilmektedir (Ek Şekil 9).

4e'de aromatik halkaya biri 2', diğeri 4' karbonuna olmak üzere iki tane metoksi grubu bağlıdır ve mezomerik etki induktif etkiden daha baskın olduğu için halkaya elektron verici bir gruptur. Bu nedenle üç adet aromatik protona ait pikler yukarı alana kayarak 6.35-6.95 ppm arasında görülmektedir. Metoksi grupları protonları 3.77 ve 3.83 ppm'de singlet vermektedirler (Ek Şekil 10). ^{13}C NMR spektrumunda metoksi grubu karbonları 55.5 ppm'de rezonans olmaktadır. Bu gruplar halkada bağlı oldukları karbonları (ipso) aşağı alanda, orto ve para konumlarındaki karbonların ise yukarı alanda rezonans olmalarına yol açmaktadır. Her iki metoksi grubuna göre de meta konumunda olan 6' karbonu ise beklendiği gibi çok az etkilenerek 127.4 ppm'de rezonans olmaktadır. 3', 5' ve 1' karbonları yukarı alana kayarak 98.7, 103.9 ve 122.7 ppm'de rezonans olurken 2' ve 4' karbonları aşağı alana kayarak 158.0 ve 160.7 ppm'de rezonans olmaktadır (Ek Şekil 11). Kütle spektrumunda $(M+1)^+$ molekülünden aromatik halka ile $-C_2H_4$ grubunun ayrılmasıyla oluşan iyonunun piki sırasıyla m/z 321.17 ve 155.88 olarak görülmektedir (Ek Şekil 12).

5e'nin aromatik halkasının 2' ve 5' karbonlarına bağlı olan metoksi grupları proton ve karbon NMR spektrumlarında (Ek Şekil 13 ve 14), 4e'de görülen türde etkiler olmuştur. 2' ve 5' karbonları aşağı alana kayarak 153.7 ve 154.0 ppm'de rezonans olurken, 1', 3', 4' ve 6' karbonları yukarı alana kayarak 131.1, 114.0, 112.2 ve 111.3 ppm'de rezonans olmaktadır. 5e'nin kütle spektrumunun 4e ile aynı olduğu görülmektedir (Ek Şekil 15).

6e'de 2' ve 3' karbonuna bağlı olan metoksi grupları N-3 protonunu yukarı alana kaydırırlar ve 5.65 ppm'de rezonans olmaktadır (Ek Şekil 16). ^{13}C NMR spektrumunda metoksi gruplarının etkisiyle 2' ve 3' karbonlarının aşığı alana kayarak 146.5 ve 148.5 ppm'de rezonans oldukları 4', 5', 6' ve 1' karbonlarının yukarı alana kayarak sırasıyla 112.5, 118.9, 124.4 ve 136.0 ppm'de rezonans oldukları görülmektedir (Ek Şekil 17). Kütle spektrumunda $(\text{M}+1)^+$ piki m/z 321.1 olarak görülmektedir (Ek Şekil 18).

7e'nin ^1H NMR spektrumunda üç adet metoksi grubuna ait pikleri 3.35, 3.62 ve 3.76 ppm'de singlet, iki adet aromatik proton ise 6.62 ve 6.67 ppm'de singlet olarak görülmektedir. Ayrıca N-3 protonu 6e ve 5e'ye göre aşığı alana kayarak 7.23 ppm'de rezonans olmaktadır (Ek Şekil 19). ^{13}C NMR spektrumunda metoksi gruplarının bağlı olduğu 2', 4' ve 5' karbonları aşığı alana kayarak sırasıyla 151.9, 149.0 ve 142.7 ppm'de rezonans olurken 6', 5' ve 3' karbonları yukarı alana kayarak 124.2, 113.6 ve 99.2 ppm'de rezonans olmaktadır (Ek Şekil 20). Kütle spektrumunda $(\text{M}+1)^+$ ve $(\text{M}+23)^+$ pikleri sırasıyla m/z 351.7 ve 373.9 olarak görülmektedir (Ek Şekil 21).

8e'nin ^1H NMR spektrumunda iki metoksi grubunun protonları 3.70 ppm'de, üçüncü metoksi protonları ise 3.74 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. 3' ve 5' aromatik karbonlarına bağlı olan iki eşdeğer proton ise 6.16 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır (Ek Şekil 22). ^{13}C NMR spektrumunda metoksi gruplarının bağlı olduğu 2', 6' ve 4' karbonları aşığı alanlara kayarak 160.6, 159.6 ve 152.8 ppm'de rezonans olurken 1', 3' ve 5' karbonları yukarı alana kayarak 114.2, 96,7 ve 91.3 ppm'de rezonans olmaktadır (Ek Şekil 23). Kütle spektrumunda $(\text{M}+23)^+$ ve aromatik halka ile $-\text{C}_2\text{H}_4$ gruplarının ayrılmasıyla oluşan iyona ait pikler m/z 373.09 ve 155.84 olarak görülmektedir.

9e'nin ^1H NMR spektrumunda 3' karbonuna bağlı $-\text{OH}$ protonuna ait pik singlet olarak 9.37 ppm'de görülmektedir (Ek Şekil 25). ^{13}C NMR spektrumunda $-\text{OH}$ grubunun bağlı olduğu 3' karbonu aşığı alana kayarak 158.0 ppm'de, bu gruba orto konumunda olan 2' ve 4' karbonları ile para konumunda olan 6' karbonu yukarı alana kayarak sırasıyla 114.8, 113.7 ve 117.5 ppm'de rezonans olurlar. Hidroksil grubuna

göre meta pozisyonunda olan 1' ve 5' karbonlarının rezonanslarında önemli sayılabilecek değişiklik olmaz (Ek Şekil 26). Kütle spektrumunda (M+1)⁺ ve molekülden aromatik halka ile -C₂H₄ grubunun kopmasıyla oluşan fragmentler sırasıyla m/z 276.94 ve 155.79 olarak görülmektedir (Ek Şekil 27).

10e'nin ¹H NMR spektrumunda 4' karbonuna bağlı -OH protonuna ait pik singlet olarak 9.34 ppm'de görülmektedir (Ek Şekil 28). ¹³C NMR spektrumunda -OH grubunun etkisiyle 4' karbonu aşağı alana kayarak 156.4 ppm'de, 1' karbonu yukarı alana kayarak 135.3 ppm'de, eş değer olan 3' ve 5' karbonları yukarı alana kayarak 114.8 ppm'de, meta pozisyonundaki eşdeğer 2' ve 6' karbonları ise önemli bir değişiklik olmadan 122.7 ppm'de rezonans olmaktadır (Ek Şekil 29). Kütle spektrumunda (M+Na)⁺ iyon piki m/z 299.03 olarak görülmektedir (Ek Şekil 30).

11e'nin ¹H NMR spektrumunda 3' ve 4' karbonuna bağlı -OH protonlarının pikleri 8.88 ve 8.78 ppm'de singlet olarak görülmektedir (Ek Şekil 31). ¹³C NMR spektrumunda -OH gruplarının etkisiyle bağlı olduğu 3' ve 4' karbonu aşağı alana kayarak 145.1 ve 145.6 ppm'de, 2', 5', 6' ve 1' karbonları yukarı alana kayarak 114.3, 115.8, 117.8 ve 136.6 ppm'de rezonans olurlar (Ek Şekil 32). Kütle spektrumunda (M+1)⁺ ve bu iyondan -EtO grubu ayrılmasıyla oluşan iyonun pikleri sırasıyla m/z 293.01 ve 248.12 olarak görülmektedir (Ek Şekil 33).

12e'nin ¹H NMR spektrumunda 4' karbonuna bağlı metil grubunun protonları ile 10-C'ye bağlı protonlar aynı yerde, 2,31 ppm'de singlet olarak rezonans olurlar (Ek Şekil 34). ¹³C NMR spektrumunda 4' karbonuna bağlı metil grubunun karbonunun 21.3 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Bu grubun etkisiyle bağlı olduğu 4' karbon aşağı alana kayarak 137.8 ppm'de para konumunda olan 1' karbonu yukarı alana kayarak 141.1 ppm'de rezonans olur. Diğer aromatik karbonlarda ise değişiklik görülmez (Ek Şekil 35). Kütle spektrumunda (M+23)⁺ ve (M+1)⁺ iyon pikleri sırasıyla m/z 297.02 ve 275.00 olarak görülmektedir (Ek Şekil 36).

13e'nin ^{13}C NMR spektrumunda 4' karbonuna bağlı olan klorun etkisiyle bu karbon aşağı alana kayarak 133.9 ppm'de rezonans olurken diğer aromatik karbonlarda önemli değişiklik olmaz (Ek Şekil 38). Kütle spektrumunda $(\text{M}+\text{Na})^+$ ve $(\text{M}+1)^+$ iyon pikleri sırasıyla m/z 317.02 ve 295.00 olarak görölmektedir (Ek Şekil 39).

14e'nin ^1H NMR spektrumunda metoksi grubunun protonları 3.71 ppm'de singlet ve -OH grubunun protonu 8.92 ppm'de singlet olarak görölmektedir (Ek Şekil 40). ^{13}C NMR spektrumunda metoksi grubunun bağlı olduğu 3' karbonu ve hidroksi grubunun bağlı olduğu 4' karbonu aşağı alana kayarak sırasıyla 148.6 ve 146.4 ppm'de, 1', 5', 6' ve 2' karbonları yukarı alana kayarak sırasıyla 136.5, 118.9, 115.9 ve 111.4 ppm'de rezonans olmaktadır (Ek Şekil 41). Kütle spektrumunda $(\text{M}+1)^+$ ve $(\text{M}+23)^+$ iyon pikleri sırasıyla m/z 373.03 ve 329.05 olarak görölmektedir (Ek Şekil 42).

15e'nin ^1H NMR spektrumunda üç adet metoksi grubunun protonları 3.70-3.75 ppm'de rezonans olmaktadır (Ek Şekil 43). ^{13}C NMR spektrumunda metoksi gruplarının karbonları 56.4, 59.6 ve 60.8 ppm'de rezonans olmaktadır. Metoksi gruplarının bağlı olduğu 4', 2' ve 3' karbonları sırasıyla 151.5 ve 142.5 ppm'de rezonans olmaktadır (Ek Şekil 44).

16e aromatik halka içermemektedir, onun yerine C-4 karbonuna etil grubu bağlıdır ve bunun CH_3 protonları 0.76 ppm'de triplet verirken CH_2 protonları ise 1.37 ppm'de kuvartet olarak rezonans olmaktadır (Ek Şekil 45). ^{13}C NMR spektrumunda 1' ve 2' karbonları sırasıyla 30.2 ve 9.1 ppm'de rezonans olmaktadır (Ek Şekil 46).

17e'nin ^1H NMR spektrumunda 1' Karbonuna bağlı olan iki metil grubunun protonları 0,69 ve 0,77 ppm'de dublet olarak, 1' karbonunun tek protonu ise 1.62 ppm'de rezonans olmaktadır (Ek Şekil 47). ^{13}C NMR spektrumunda 1' karbonu 35.2 ppm'de ona bağlı olan iki metil grubunun karbonları ise 19.1 ve 16.6 ppm'de rezonans olmaktadır (Ek Şekil 48).

b bileşiklerindeki ester grubunun yerini a bileşiklerinde keton grubu almıştır. Bu nedenle 1b'den farklı olarak 1a'nın ^1H NMR spektrumunda 4.07 ppm'de $-\text{CH}_2$ 'ye ait olan kvartet piki görülmez. Ayrıca 1.16 ppm'de görülen triplet $-\text{CH}_3$ piki a bileşiklerinde singlet olarak 2.10 ppm'de görülür (Ek Şekil 49). 1b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda 165.8 ppm'de rezonans olan C-7 karbonunun, 1a bileşiğinde aşağı alana kayarak 194.9 ppm'de rezonans olmaktadır. 1b bileşiğinde 14.3 ve 18.9 ppm'de rezonans olan metil karbonları 1a bileşiğinde aşağı alana kayarak 19.6 ve 31.0 ppm'de görülmektedir (Ek Şekil 50). Kütle spektrumunda $(\text{M}+1)^+$ ve $(\text{M}-\text{COCH}_3+\text{H})^+$ iyon pikleri m/z 230.95 ve 188.02 olarak görülmektedir (Ek Şekil 51).

12a'nın ^1H NMR spektrumunda aromatik halkaya bağlı metil protonları 2.26 ppm'de rezonans olmaktadır. Aromatik halkaya bağlı dört proton singlet olarak 7.12 ppm'de görülmektedir (Ek Şekil 52). ^{13}C NMR spektrumunda halkaya bağlı metilin karbonu 21.3 ppm'de rezonans olurken metil grubunun bağlı olduğu 4' karbonu aşağı alana kayarak 137.1 ppm'de rezonans olmaktadır (Ek Şekil 53). Kütle spektrumunda $(\text{M}+1)^+$ ve $(\text{M}-\text{COCH}_3+\text{H})^+$ iyon pikleri sırasıyla m/z 244.90 ve 202.91 olarak görülmektedir (Ek Şekil 54).

13a'nın ^{13}C NMR spektrumunda klorun bağlı olduğu 4' karbonu aşağı alana kayarak 132.5 ppm'de rezonans olmaktadır, diğer aromatik karbonların kimyasal kayma değerlerinde önemli bir değişiklik görülmemektedir (Ek Şekil 56). Kütle spektrumunda $(\text{M})^+$ piki m/z 264.11 olarak görülmektedir (Ek Şekil 57).

1e-t'nin ^1H NMR spektrumu 1e'nin spektrumuna benzerdir (Ek Şekil 58). Aynı benzerlik ^{13}C NMR spektrumunda da görülür. Ancak 1e'nin C-2 karbonu 153.3 ppm'de rezonans olurken 1e-t'nin 2-C karbonu 165.8 ppm'de rezonans olmaktadır. Bu fark birinin karbonil, diğerinin tiyonil grubu olmasından ötürüdür. Kükürt karbonun aşağı alanda rezonans olmasına yol açmaktadır (Ek Şekil 59). Kütle spektrumunda $(\text{M}+1)^+$ iyonu ve bu iyondan aril ve $-\text{C}_2\text{H}_4$ gruplarının ayrılmasıyla oluşan iyonun pikleri sırasıyla m/z 277.00 ve 171.87 olarak görülmektedir (Ek Şekil 60).

4e-t'nin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları 4e ile benzerdir. Ancak N-H protonları aşağı alana kayar. Ayrıca C-2 karbonun rezonansı aşağı alana kayarak 165.9 ppm'de görülür (Ek Şekil 61 ve 62). Kütle spektrumunda $(\text{M}+1)^+$ piki m/z 337.14 olarak görülmektedir (Ek Şekil 63).

12e-t ve 12e'nin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarının benzer olmasına karşın N-H protonları ve C-2 karbonu 12e'ye göre daha aşağı alanda rezonans olmaktadır (Ek Şekil 64 ve 65). Kütle spektrumunda $(\text{M}+1)^+$ piki m/z 291.04 olarak görülmektedir (Ek Şekil 66).

9e-t ve 9e'nin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları benzerdir. Kükürtün elektronegativitesi oksijenden küçük olduğundan ve kükürt üzerinde bulunan serbest elektronların uyarılma enerjileri oksijene göre daha düşük olduğu için komşu N-H protonları ve bağlı olduğu C-2 karbonunun kimyasal kayma değerleri aşağı alana kaymıştır (Ek Şekil 67 ve 68).

1a-t ve 1a bileşiklerin tek farkı C-2 karbonuna birincide kükürt, ikincide ise oksijen bağlı olmasıdır. Bu nedenle ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları benzerdir. Ancak 1a-t'nin C-2'ye komşu bulunan N-H protonların ve C-2 karbonun kimyasal kayma değerleri daha aşağı alanda görülmektedir. 1a-t'nin N-1 protonu 9.78 ppm'de N-3 protonu 10.30 ppm'de ve C-2 karbonu 174.7 ppm'de rezonans olmaktadır (Ek Şekil 69 ve 70). Kütle spektrumunda $(\text{M}+1)^+$ piki m/z 246.95 olarak görülmektedir (Ek Şekil 71).

12a-t'nin ^1H NMR spektrumunda N-1 ve N-3 protonları 12a'ya göre aşağı alana kayarak sırasıyla 8.93 ve 9.45 ppm'de görülmektedir (Ek Şekil 72). ^{13}C NMR spektrumunda da C-2 karbonun aşağı alana kayarak 174.3 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir (Ek Şekil 73).

1e-m'nin ^1H NMR spektrumunda N-1 azotuna metil grubu bağlı olduğu için N-1 proton piki görülmez. Ancak azota bağlı metil protonları 3.34 ppm'de singlet olarak görülürler (Ek Şekil 74). ^{13}C NMR spektrumunda N-1 metil grubu karbonu 30.5 ppm'de rezonans olur (Ek Şekil 75).

4e-m'nin ^1H NMR spektrumunda N-1 azotuna bağlı metil protonları 3.12 ppm'de singlet olarak görölürler (Ek Şekil 76). ^{13}C NMR spektrumunda N-1 metil karbonu 30.4 ppm'de görölür (Ek Şekil 77).

12e-m ve 13e-m'nin ^1H NMR spektrumlarında N-1 metil protonları 3.18 ppm'de görölürler (Ek Şekil 78 ve 80). ^{13}C NMR spektrumlarında N-1 metil karbonun piki 30.5 ppm'de görölür (Ek Şekil 79 ve 81).

1a-m, 12a-m ve 13a-m'nin ^1H NMR spektrumlarında N-1 azotuna bağlı metil protonları sırasıyla 3.17, 3.18 ve 3.13 ppm'de görölür (Ek Şekil 82, 84 ve 86). ^{13}C NMR spektrumlarında N-1 metil karbonu sırasıyla 30.6, 30.5 ve 30.6 ppm'de görölür (Ek Şekil 83, 85 ve 87).

BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Bu çalışmada dihidroprimidin sentezi için farklı katalizörlerin kullanıldığı iki ayrı yöntem önerilmiştir. Konvansiyonel organik sentezlerde genellikle homojen katalizörler kullanılmaktadır ancak bunların reaksiyon ortamından ayrılması ve tekrar kullanılmaları çoğunlukla mümkün değildir. Oysaki heterojen katalizörler reaksiyon ortamından kolayca ayrılarak, sıkça tekrar kullanılabilirler. Bu da çevre kirliliğinin önlenmesi ve ekonomik verimlilik açısından oldukça önemlidir [90]. Bu çalışmada kullanılan her iki katalizörün de heterojen olması, hazırlanışlarının, reaksiyon ortamına eklenmelerinin ve reaksiyondan sonra ürünlerden ayrılarak geri kazanılmalarının son derece kolay olması geliştirilen yöntemlerin önemini artırmaktadır. Katalizörler yüksek aktiviteye sahip olduklarından reaksiyon süreleri kısadır. Ayrıca reaksiyonların çözücüsüz ortamda yapılması hem çevre kirliliğini azaltmak hem de büyük ölçekte yapıldığında maliyetleri düşürmek açısından önemlidir. Çözücüsüz ortam reaksiyonlarının açık kaplarda gerçekleştirilebilmesi nedeniyle basınç artışı gibi sorunlar oluşmaz bu da büyük ölçekli üretim sistemlerinde önemli kolaylıklar sağlar.

Elektron salan ya da elektron çeken grupların takılı olduğu aromatik aldehitler ile yüksek saflıktaki ürünler yüksek verimle elde edilmiştir. Nitro, eter, hidrosil ve halojen gibi çeşitli fonksiyonel gruplar reaksiyon şartlarında korunmuştur. Kuvvetli asidik şartlar ya da yüksek sıcaklıklarda özellikle asite duyarlı alifatik ve α , β -doymamış aldehitler, bozuldukları ya da polimerize oldukları için çok düşük verimle reaksiyona katılırlar ve yan ürünler oluştururlar [150]. Bu türden aldehitler ile ılıman reaksiyon şartlarında nispeten yüksek verim elde etmek mümkündür. Bu çalışmada uygulanan her iki yöntemle de aromatik aldehitlerin, aromatik halkasına takılı grupların özelliklerinden önemli ölçüde etkilenmeden yüksek verim sağlanmıştır. Bu da klasik Biginelli yöntemlerine göre önemli bir gelişmedir.

Reaksiyonu azot atmosferinde gerçekleştiren çalışmalar [93] olmasına karşın bizim yaptığımız çalışmada, çok daha kısa süre yüksek verim sağlanması nedeni ile azot atmosferi kullanmaya gerek görülmemiştir.

Her iki yöntem için de reaksiyona giren maddelerin en uygun mol oranlarının tespit etmek için farklı oranlarda aldehit, etil asetoasetat, üre (tioüre) ve katalizör ile denemeler yapılmıştır. Reaktanların mol oranı sırası ile 1:1:1.5 olduğunda en iyi sonuçlar elde edilmiştir ve bu durum yağılan bazı çalışmalar ile uyumludur [62, 66, 79].

$Zr(H_2PO_4)_2$ katalizörünün reaksiyon ortamından kolaylıkla ayrılıp ilave işlemler gerektirmeden sadece etüvde kurutularak tekrar tekrar kullanılabilmesi ve aktivitesinin azalmaması önemli bir üstünlüktür. Ayrıca reaksiyonun bu katalizör ile 80–90 °C de gerçekleştirilmesi istenmeyen yan ürünlerin oluşumunun azaltılması bakımından da önemlidir. Çünkü sıcaklık arttıkça yan ürün oluşumu artmaktadır.

Ma ve ark., lantanit triflatların katalizörlerini kullanarak yaptıkları denemelerde katalizörün suyun çözücü olduğu ortamda 6 saatlik reflüks işleminden sonra %24 verim elde ettiklerini rapor etmişlerdir [13]. Bizim yaptığımız denemelerde ise su çözücü olarak kullanıldığında zirkonyum fosfat katalizörü ile 6 saatlik reflüks sonunda %80 verimle 1e ürünü elde edilmiştir.

Alumina sülfürik asit (ASA) katalizörünün reaksiyonu oda sıcaklığında gerçekleştiriyor olması başlı başına önemli bir unsurdur. Reaksiyonun hem oda sıcaklığında hem de çözücüsüz ortamda gerçekleşiyor olması maliyetleri ve kirlilik oluşumunu önemli ölçüde azaltmaktadır. Ayrıca sıcaklık arttıkça oluşma oranı artan turuncu renkli ve yapışkan yan ürünler oda sıcaklığında hiç oluşmamaktadır. Örneğin 1e'nin saf kristalleri beyazdır ancak bu bileşiği 100 °C ve üzerindeki sıcaklıklarda asit katalizörlerde sentezlediğimizde turuncu renkli yan ürünleri içeren bir karışım oluşur. Bu madde alkolde birkaç kez kristallendirildiğinde beyaz 1e kristalleri elde edilebilir ki bu durum süreyi ve maliyeti artırır ancak verimi düşürür.

Alümina sülfirik asit katalizörü ile reaksiyonun oda sıcaklığında gerçekleştirilmesi, reaksiyon sırasında ısı çıkışının başka hiçbir yöntemle gerek olmadan kolaylıkla tespit edilmesini sağlamaktadır. Reaksiyonun ekzotermik oluşu Bose ve ark. tarafından yapılan çalışma ile uyumludur [82].

Dihidroprimidin türevlerinin sentezini oda sıcaklığında gerçekleştiren çalışmaların oranı oldukça düşüktür ve bu çalışmaların birçoğunda çözücü kullanılmıştır [52, 86, 89]. Çözücü kullanılmayan çeşitli çalışmalarda ise reaksiyon ortamının sıcaklığı, oda sıcaklığına kıyasla oldukça yüksektir [9, 69, 73]. Ayrıca 100 °C ve üzerindeki reaksiyon sıcaklıklarının reaksiyon sırasında açığa çıkan suyun hızla buharlaşmasını sağladığı bunda reaksiyon hızına olumlu etki ettiği belirtilmiştir [9]. Oysa bu çalışmada alümina sülfirik asit katalizörü ile oda sıcaklığında ve çözücsüz ortamda reaksiyonlar yüksek verimle ve kısa sürede gerçekleştirilmiştir. Bu da geliştirilen yöntemlerin önemli avantajlarından biridir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda, 6 saat [6], 48 saat [10], 4–24 saat [14], 3–6 saat [79], 12 saat [99] ve 5–12 saat [150] gibi oldukça uzun reaksiyon süreleri olduğu görülmektedir. Bunlarla kıyaslandığında yaptığımız çalışmanın 0.5–2 saatlik reaksiyon süresinin oldukça kısa olduğu söylenebilir.

Her iki katalizörlede önemli sayıda bileşik yüksek verimle elde edilmiştir. Ancak alifatik aldehitler, 4-nitrobenzeldehit ve 3-hidroksibenzeldehit'in kullanıldığı sentezlerde verim nispeten düşük kalmıştır. Metil ürenin reaktivitesinin üreden büyük olduğu, ürenin de tiyoüreden daha aktif olduğu gözlemlendi. Bu da reaksiyon mekanizmasında ilk adımında aldehite bağlanacak olan azotun aktifleştirilmesiyle ilgilidir. Ayrıca asetilaseton ile gerçekleşen sentezlerin etil asetoasetatın yer aldığı sentezlerden daha hızlı gerçekleştiği gözlemlendi.

Çözücsüz ortam reaksiyonlarının sağladığı faydalar yanında bir takım sorunları da bulunmaktadır. Reaksiyona giren maddelerin bir bölümünün veya ürün ya da ürünlerden bir bölümünün katı olması durumunda, ortamın homojen karıştırılmasıyla ilgili sorunlar oluşabilmektedir. Bu çalışmada üre kristalleri havanda dövülerek ince toz haline getirildi böylelikle iyi karışmasının yanı sıra reaksiyon temas yüzeyi de

arttırılmıştır. Ayrıca her iki katalizöründe oldukça ince toz halinde olması reaksiyon yüzeyini artırma ve reaksiyon ortamının iyi karıştırılabilmesi açısından oldukça önemlidir.

Sentezlenen bileşikler çeşitli çözücülerde iyi çözünebilmektedir. Ancak reaksiyon sonrasında katalizör taneciklerinin etrafında toplanan ürünleri çözüp ayırabilmek için ısıtmak gerekmektedir. Bu nedenle etil alkolün diğer birçok çözücünden daha az uçucu olması burada önem kazanmaktadır ve tercih nedenlerinden biri olmaktadır. Ancak kristallendirmede çözücü miktarını iyi ayarlamak gerekmektedir. Özellikle ilave polar yan gruplara sahip bileşikler alkolde fazlaca iyi çözünerek çözücü içinde kalabilirler. Bu da elde edilen saf madde miktarını azaltır.

Dihidroprimidin bileşiklerinin önemli biyolojik aktivitelere sahip olması bu bileşiklere olan ilginin devam etmesini sağlayacaktır. Ancak biyolojik aktivite açısından enantiomerik saflık son derece önemlidir, bu doğrultuda yapılacak çalışmaların yararlı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] KAPPE, O.C., "Biologically Active Dihydropyrimidinones of the Biginelli-Type-a Literature Survey", *Eur.J.Med.Chem.*, 2000, 35, 1043-1052.
- [2] KAPPE, O.C., "100 Years of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis", *Tetrahedron*, 1993, 49, 6937-6963.
- [3] SHAABANI, A., BAZGİR, A., "Microwave-assisted efficient synthesis of spiro-fused heterocycles under solvent free condition", *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45 2575-2575.
- [4] DONDONI, A., MASSI, A., SABBATINI, S., BERTOLASI, V., "Three-Component Biginelli Condensation Reaction Using C-Glycosylated Dihydropyrimidinone Glycoconjugates and the Synthesis of C-Glycosylated Monastrol Analogues", *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 6979-6994.
- [5] DONDONI, A., MASSI, A., SABBATINI, S., "Improved Synthesis and Preparative Scale Resolution of Racemic Monastrol", *Tetrahedron, Lett.*, 2002, 43, 5913-5916.
- [6] SALEHI, P., DABIRI, M., ZOLFIGOL, A.M., FARD, B.A.M., "Silica Sulfuric acid : an Efficient and Reusable Catalyst for the One-Pot Synthesis of 3,4-dihydropyrimidine-2(H)-ones", *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 2889-2891.
- [7] KUMAR, K.A., KASTHURIAIAH, M., REDDY, C.S., REDDY, D., "Mn(OAc)₃·2H₂O-Mediated Three-Component, One-Pot, Condensation Reaction: An Efficient Synthesis of 4-aryl-substituted 3,4-dihydropyrimidin-2-ones", *Tetrahedron Letters*, 2001, 42, 7873-7875.
- [8] MAITI, G., KUNDU, P., GUIN, C., "One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones Catalysed by Lithium Bromide: An Improved Procedure for the Biginelli Reaction", *Tetrahedron Letters*, 2003, 44, 2757-2758.
- [9] SHAABANI, A., BAZGİR, A., TEIMOURI, F., "Ammonium Chloride-Catalyzed One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2-(1H)-ones under Solvent-Free Conditions", *Tetrahedron Letters*, 2003, 44, 857-859.

- [10] BIGI, F., CARLONI, S., FRULLANTI, B., MAGGI, R., SARTORI, G., "A Revision of the Biginelli Reaction under Solid Acid Catalysis. Solvent-free Synthesis of Dihydropyrimidines over Montmorillonite KSF", *Tetrahedron Letters*, 1999, 40, 3465-3468.
- [11] LI, J.T., HAN, J.F., YANG, J.H., LI, T.S., "An Efficient Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2-ones Catalyzed by $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ Under Ultrasound Irradiation", *Ultrasonics Sonochemistry*, 2003, 10, 119-122.
- [12] CHOUDARY, V.R., TILLU, V.H., NARKHEDE, V.S., BORATE, H.B., WAKHARKAR, R.D., "Microwave Assisted Solvent-free Synthesis of Dihydropyrimidinones by Biginelli Reaction over Si-MCM-41 Supported FeCl_3 Catalyst", *Catalysis Communications* 2003, 4, 449-453.
- [13] MA, Y., QIAN, C., WANG, L., YANG, M., "Lanthanide Triflate Catalyzed Biginelli Reaction. One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones under Solvent-Free Conditions" *J. Org. Chem.* 2000,65, 3864-3868.
- [14] GHOSH, R., MAITI, S., CHAKRABORTY, A., "In(OTf)₃-catalysed One-pot Synthesis of 3,4-dihydropyrimidine-2(H)-ones", *J. Mol.Cat. A: Chem.*, 2004, 217, 47-50.
- [15] RAFIEE, E., JAFARI, H., "A Practical and Green Approach Towards Synthesis of Dihydropyrimidinones : Using Heteropoly Acids as Efficient Catalysts", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, 16, 2463-2466.
- [16] DE MIGUEL, Y.R., "Supported Catalysts and Their Applications in Synthetic Organic Chemistry", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 4213-4221.
- [17] JOULE, A.J., MILLS, K., "Heterocyclic Chemistry", Blackwell Science, London, 2000.
- [18] EICHER, T., HAUPTMANN, S., "The Chemistry of Heterocycles", Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
- [14] GHOSH, R., MAITI, S., CHAKRABORTY, A., "In(OTf)₃ catalysed one pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 2004, 217, 47-50.
- [19] BALCI, M., "Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi", METU PRESS, Ocak 2000.
- [20] ERDİK, E., "Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler", Gazi Kitabevi, Ekim 1998.

- [21] Li, Q.R., XUE, S., YIN, H., "Characterization of 4-Aryl-5-ethoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thiones by EI-TOF Mass Spectrometry", *CHEM. RES. CHINESE U.*, 2006, 22(1), 40-44.
- [22] BIGINELLI, P., "Aldehyde-Urea Derivatives of Aceto- and Oxaloacetic Acids", *Gazz. Chim. Ital.*, 1893, 23, 360-413.
- [23] FOLKERS, K., JOHNSON, T.B., "Researches on Pyrimidines. CXXXVI. The Mechanism of Formation of Tetrahydropyrimidines by the Biginelli Reaction¹", *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, 55, 3784-3791.
- [24] KAPPE, C.O., "A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyliminium Ion Intermediate", *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 7201-7204.
- [25] JENNER, G., "Effect of High Pressure on Biginelli Reactions. Steric Hindrance and Mechanistic Considerations", *Tetrahedron Letters*, 2004, 45, 6195-6198.
- [26] STADLER, A., KAPPE, C.O., "Microwave-mediated Biginelli Reactions Revisited. On the Nature of Rate and Yield Enhancements", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2000, 1363-1368.
- [27] O'REILLY, B.C., ATWAL, K.S., "Synthesis of Substituted 1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-oxo-5-pyrimidinecarboxylic acid esters: The Biginelli Condensation Revisited", *Heterocycles*, 1987, 26, 1185-1188.
- [28] O'REILLY, B.C., ATWAL, K.S., GOUGOUTAS, J.Z., MALLEY, M.F., "Synthesis of Substituted 1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-thioxo-5-pyrimidinecarboxylic acid esters", *Heterocycles*, 1987, 26, 1189-1192.
- [29] ATWAL, K.S., ROVNYAK, G.C., O'REILLY, B.C., SCHWARTZ, J., "Substituted 1,4-Dihydropyrimidines. 3. Synthesis of Selectively Functionalized 2-Hetero-1,4-dihydropyrimidines", *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 5898-5907.
- [30] SHUTALEV, A.D., KISHKO, E.A., SIVOVA, N.V., KUZNETSOV, A., YU, A., "New Synthesis of 5-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-2-thiones/ones", *Molecules*, 1998, 3, 100-106.
- [31] VALPUESTRA, F.M., LOPEZ, H.F.J., LUPION, C.T., "Biginelli Type Reactions with Tetroses Derivatives", *Heterocycles*, 1988, 27, 2133-2140.
- [32] ASHBY, J., GRIFFITHS, D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1975, 657-662.

- [33] KAPPE, C.O., URAY, G., ROCHGER, P., LINDNER, W., KRATKY, C., KELLER, W., "Facile Preparation and Resolution of a Stable 5-Dihydropyrimidinecarboxylic Acid", *Tetrahedron*, 1992, 48, 5473-5480.
- [34] CHIBA, T., SATO, H., KATO, T., "Synthesis of Thiazoline, Thiophene and 1,3-dithiolane Using Ethyl 4-haloacetate", *Heterocycles* 1984, 22, 493-496.
- [35] KAPPE, C.O., ROSCHGER, P., "Synthesis and Reactions of Biginelli-Compounds", *J. Heterocycl. Chem.*, 1989, 26, 55-64.
- [36] KAPPE, C.O., "Recent Advances in the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. New Tricks from an Old Dog", *Acc. Chem. Res.*, 2000, 33, 879-888.
- [37] KAPPE, C.O., STADLER, A., "Building Dihydropyrimidine Libraries via Microwave-Assisted Biginelli Multicomponents Reactions", *Methods in Enzymology*, 2003, 369, 197-223.
- [38] ROVNYAK, G.C., KIMBAL, S.D., BEYER, B., CUCINOTTA G., DIMARCO, J.D., GOUGOUTAS, J., HEDBERG, A., MALLEY M., MCCARTHY J.P., ZHANG R., MORELAND, S., "Calcium Entry Blockers and Activators : Conformational and Structural Determinants of Dihydropyrimidine Calcium Channel Modulators", *J. Med. Chem.* 1995, 38, 119-129.
- [39] KAPPE, C.O., SHISHKIN, O.V., URAY, G., VERDINO, P., "X-Ray Structure, Conformational Analysis, Enantioseparation, and Determination of Absolute Configuration of the Mitotic Kinerin Eg5 Inhibitor Monastrol", *Tetrahedron*, 2000, 56, 1859-1862.
- [40] KRENN, W., VERDINO, P., URAY, G., FABER, K., KAPPE, C.O., "Determination of Absolute Configuration in 4-Aryl-3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinones by High Performance Liquid Chromatography and CD Spectroscopy", *Chirality*, 1999, 11, 659-662.
- [41] KAPPE, C.O., FABIAN, W.M.F., SEMONES, M.A., "Conformational Analysis of 4-Aryl-Dihydropyrimidine Calcium Channel Modulators. A Comparison of Ab Initio, Semiempirical and X-Ray Crystallographic Studies", *Tetrahedron*, 1997, 2803-2816.
- [43] ATWAL, K.S., SWANSON, B.N., UNGER, S.E., FLOYD, D.M., MORELAND, S., HEDBERG, A., O'REILLY, B.C., "Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers, III: 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic Acid Esters as Orally Effective Antihypertensive Agents", *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 806-811.

- [44] LECNÍK, O., SCHMID, M.G., KAPPE, C.O., GUBITZ, G., "Chiral Separation of Pharmacologically Active Dihydropyrimidinones with Carboxymethyl- β -cyclodextrin", *Electrophoresis*, 2001, 22, 3198-3202.
- [45] PRASAD, A.K., MUKHERJEE, C., SINGH, S.K., BRAHMA, R., SINGH, R., SAXENA, R.K., OLSEN, C.E., PARMAR, V.S., "Novel Selective Biocatalytic Deacetylation Studies on Dihydropyrimidinones", *J. Mol. Cat. B : Enzymatic*, 2006, 40, 93-100.
- [46] MABRY, J., GANEM, B., "Studies on the Biginelli Reaction: a Mild and Selective Route to 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones via Enamin Intermediates" *Tetrahedron Letters*, 2000, 47, 55-56.
- [47] AZIZIAN, J., MOHAMMADI, A.A., ARIMI, A.R., MOHAMMADIZADEH, M.R., "KAl(SO₄)₂.12H₂O Supported on Silica Gel as a Novel Heterogeneous System Catalyzed Biginelli Reaction One-pot Synthesis of Di-hydropyrimidinones under Solvent-free Conditions" *Applied Catalysis A:General*, 2006, 300, 85-88.
- [48] SINGH, K., ARORA, D., SINGH, S., "Dowex-Promoted General Synthesis of N,N'-disubstituted-4-aryl-3,4-dihydropyrimidinones Using a Solvent-Free Biginelli Condensation Protocol", *Tetrahedron Letters*, 2006, 47, 4205-4207.
- [49] HASSANI, Z., ISLAMI, M.R., KALANTARI, M., "An Efficient One-Pot Synthesis of Octahydroquinazoline Derivatives Using Catalytic Amount of H₂SO₄ in Water", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, 16, 4479-4482
- [50] BOSE, A.K., MANHAS, M.S., PEDNEKAR, S., GANGULY, S.N., DANG, H., HE, W., MANDADI, A., "Large Scale Biginelli Reaction via Water-Based Biphasic Media: a Green Chemistry Strategy", *Tetrahedron Letters*, 2005, 46, 1901-1903.
- [51] BYK, G., KABHA, E., "Anomalous Regioselective Four-Member Multicomponent Biginelli Reaction II: One-Pot Parallel Synthesis of Spiro Heterobicyclic Aliphatic Rings", *J. Comb. Chem.* 2004, 6, 596-603.
- [52] BOSE, D.S., KUMAR, R.K., FATIMA, L., "A Remarkable Rate Acceleration of the One-Pot Three-Component Cyclocondensation Reaction at Room Temperature: An Expedient Synthesis of Mitotic Kinesin Eg5 Inhibitor Monastrol", *Synlett*, 2004, 2, 279-282.
- [53] MARTINS, M.A.P., TEIXEIRA, M.V.M., CUNICO, W., SCAPIN, E., MAYER, R., PEREIRA, C.M.P., ZANATTA, N., BONACORSO, H.G., PEPPE, C., YUAN, Y.F., "Indium(III)bromide Catalyzed One-Pot Synthesis of Trichloromethylated tetrahydropyrimidinones", *Tetrahedron Letters*, 2004, 45, 8991-8994.

- [54] WANG, Z.T., XU, L.W., XIA, C.G., WANG, H.Q., "Novel Biginelli-Like Three-Component Cyclocondensation Reaction: Efficient Synthesis of 5-unsubstituted 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones", *Tetrahedron*, 2004, 45, 7951-7953.
- [55] LUSCH, M.J., TALLARICO, J.A., "Demonstration of the Feasibility of a Direct Solid-Phase Split-Pool Biginelli Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidinones", *Org. Lett.*, 2004, 6, 3237-3240.
- [56] ABELMAN, M.M., SIMITH, S.C., JAMES, D.R., "Cyclic Ketones and Substituted α -Keto Acids as Alternative Substrates for Novel Biginelli-like scaffold Syntheses", *Tetrahedron Letters*, 2003, 44, 4559-4562.
- [57] ZHANG, X., LI, Y., LIU, C., WANG, J., "An Efficient synthesis of 4-Substituted Pyrazolyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-(thio)ones Catalyzed by $Mg(ClO_4)_2$ Under Ultrasound Irradiation", *Journal Molecular of Catalysis A: Chemical*, 2006, 253, 207-211.
- [58] DONDONI, A., MASSI, A., "Decoration of Dihydropyrimidine and Dihydropyridine Scaffolds with Sugars via Biginelli and Hantzsch Multicomponent Reactions: An Efficient Entry to a collection of Artificial Nucleosides", *Molecular Diversity*, 2003, 6, 261-270.
- [59] DONDONI, A., MASSI, A., SABBATINI, S., "Towards the Synthesis of C-glycosylated Dihydropyrimidine Libraries via the Three-Component Biginelli Reaction. A Novel Approach to Artificial Nucleosides", *Tetrahedron Letters*, 2001, 42, 4495-4497.
- [60] DONDONI, A., MASSI, A., "Parallel Synthesis of Dihydropyrimidinones Using Yb(III)-resin and Polymer-Supported Scavengers under Solvent-free Conditions. A Green Chemistry Approach to the Biginelli Reaction" *Tetrahedron Letters*, 2001, 42, 7975-7978.
- [61] BUSSOLARI, J.C., McDONNELL, P.A., "A New Substrate for the Biginelli Cyclocondensation: Direct Preparation of 5-Unsubstituted 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones from a β -Keto Carboxylic Acid", *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 6777-6779.
- [62] HERAVI, M.M., BAKHTIARI, K., BAMOHARRAM, F.F., "12-Molybdophosphoric acid: A Recyclable Catalyst for the Synthesis of Biginelli-type 3,4-Dihydropyrimidine-2(1H)-ones", *Catalysis Communications*, 2006, 7, 373-376.
- [63] MANHAS, M.S., GANGULY, S.N., MUKHERJEE, S., JAIN, A.K., BOSE, A.K., "Microwave Initiated Reactions: Pechmann Coumarin Synthesis, Biginelli Reaction, and Acylation", *Tetrahedron Letters*, 2006, 47, 2423-2425.

- [64] RAFIEE, E., SHAHBAZI, F., "One-pot Synthesis of Dihydropyrimidones Using Silica-supported Heteropoly Acid as an Efficient and Reusable Catalyst: Improved Protocol Conditions for the Biginelli Reaction", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2006, 250, 57-61.
- [65] DEBACHE, A., BOUMOUD, B., AMIMOUR, M., BELFAITAH, A., RHOUATI, S., CARBONI, B., "Phenylboronic Acid as a Mild and Efficient Catalyst for Biginelli Reaction", *Tetrahedron Letters*, 2006, 47, 5697-5699.
- [66] LIU, C., WANG, J., LI, Y., "One-pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-(thio)ones using Strontium(II)nitrate as a Catalyst", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2006, 258, 367-370.
- [67] JOSEPH, J.K., JAIN, S.L., SAIN, B., "Ion Exchange Resins as Recyclable and Heterogeneous solid acid catalysts for the Biginelli Condensation: An Improved Protocol for the Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2-ones", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2006, 247, 99-102.
- [68] TAJBAKHSI, M., MOHAJERANI, B., HEVARI, M.M., AHMADI, A.N., "Natural HEU Type Zeolite Catalyzed Biginelli Reaction for the Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)one Derivatives", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2005, 236, 216-219.
- [69] DE, S.K., GIBBS, R.A., "Ruthenium(III)Chloride-Catalyzed One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2-(1H)-ones under Solvent-Free Conditions", *Synthesis*, 2005, 11, 1748-1750.
- [70] HERAVI, M.M., DERIKVAND, F., BAMOHARRAM, F.F., "A Catalytic Method for Synthesis of Biginelli-type 3,4-Dihydropyrimidin-2-(1H)-one Using 12-Tungstophosphoric Acid", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2005, 242, 173-175.
- [71] LEGEAY, J.C., EYNDE, J.J.V., BAZUREAU, J.P., "Ionic Liquid Phase Technology Supported the Three Component Synthesis of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and Biginelli 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones under Microwave Dielectric Heating", *Tetrahedron* 2005, 61 12386-12397.
- [72] SABITHA, G., REDDY, K.B., YADAV, J.S., SHAILAJA, D., SIVIDU, K.S., "Ceria/vinylpyridine Polymer Nanocomposite: an Ecofriendly Catalyst for the Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones", *Tetrahedron Letters*, 2005, 46, 8221-8224.
- [73] SU, W., LI, J., ZHENG, Z., SHEN, Y., "One-pot Synthesis of Dihydropyrimidones Catalyzed by Strontium(II)triflate under Solvent-free Conditions", *Tetrahedron Letters*, 2005, 46, 6037-6040.

- [74] PALANIAPPAN, S., JOHN, A., "A Novel Polyaniline-Fluoroboric Acid-Dodecylhydrogensulfate Salt: Versatile Reusable Polymer Based Solid Acid Catalyst for Organic Transformations", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 233, 9-15.
- [75] EL BADAoui, H., BAZI, F., TAHIR, R., LAZREK, H.B., SEBTI, S., "Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones Catalysed by Fluorapatite Doped with Metal Halides", *Catalysis Communications*, 2005, 6, 455-458.
- [76] SAXENA, I., BORAH, D.C., SARMA, J.C., "Three Component Condensations Catalyzed by Iodine-alumina for the Synthesis of Substituted 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones under Microwave Irradiation and Solvent-free Conditions", *Tetrahedron Letters*, 2005, 46, 1159-1160.
- [77] CEPANEC, I., LITVIC, M., BARTOLINCIC, A., LOVRIC, M., "Ferric Chloride/tetraethyl Orthosilicate as an Efficient System for Synthesis of Dihydropyrimidinones by Biginelli Reaction", *Tetrahedron*, 2005, 61, 4275-4280.
- [78] CHARI, M.A., SYAMASUNDAR, K., "Silicagel Supported Sodium Hydrogensulfate as a Heterogeneous Catalyst for High Yield Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones", *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2004, 221, 137-139.
- [79] NARSAIAH, A.V., BASAK, A.K., NAGAIHAH, K., "Cadmium Chloride: An Efficient Catalyst for One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones", *Synthesis*, 2004, 8, 1253-1256.
- [80] BHOSALE, R.S. BHOSALE, S.V., BHOSALE, S.V., WANG, T., ZUBAIDHA, P.K., "An Efficient, High Yield Protocol for the One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidin-2(1H)-ones Catalyzed by Iodine", *Tetrahedron Letters*, 2004, 45, 9111-9113.
- [81] YARAPATHI, R.V., KURVA, S., TAMMISHETTI, S., "Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)ones Using Reusable Poly(4-vinylpyridine-co-divinylbenzene)-Cu(II)complex", *Catalysis Communications*, 2004, 5, 511-513.
- [82] BOSE, A.J., PEDNEKAR, S., GANGULY, S.N., CHAKRABORTY, G., MANHAS, M.S., "A Simplified Green Chemistry Approach to the Biginelli Reaction Using Grindstone Chemistry", *Tetrahedron Letters*, 2004, 45, 8351-8353.
- [83] SALEHI, P., DABIRI, M., ZOLFIGOL, M.A., FARD, M.A.B., "Silica Sulfuric Acid: An Efficient and Reusable Catalyst for the One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones", *Tetrahedron Letters*, 2003, 44, 2889-2891.

- [84] TU, S., FANG, F., MIAO, C., JIAN, H., FENG, Y., SHI, D., WANG, X., "One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones Using Boric Acid as Catalyst", *Tetrahedron Letter*, 2003, 44, 6153-6155.
- [85] REDDY, K.R., REDDY, Ch.V., MAHESH M., RAJU, P.V.K., REDDY, V.V.N., "New Environmentally Friendly Solvent Free Synthesis of Dihydropyrimidinones Catalysed by N-butyl-N,N-dimethyl- α -phenylethylammonium Bromide", *Tetrahedron Letters*, 2003, 44, 8173-8175.
- [86] PARASKAR, A.S., DEWKAR, G.K., SUDALAI, A., "Cu(OTf)₂: A Reusable Catalyst for High-Yield Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones", *Tetrahedron Letter*, 2003, 44, 3305-3308.
- [87] FU, N-Y., YUAN, Y-F., PANG, M-L., WANG, J-T., PEPPE, C., "Indium(III)halides-catalyzed Preparation of Ferrocene-dihydropyrimidinones", *Journal of Organometallic Chemistry*, 2003, 672, 52-57.
- [88] MARTINEZ, S., MESEGUER, M., CASAS, L., RODRIGUEZ, E., MOLINS, E., MANAS, M.M., ROIG, A., SEBASTIAN, R.M., VALLRIBERA, A., "Silica Aerogel-iron Oxide Nanocomposites: Recoverable Catalysts in Conjugate Additions and in the Biginelli Reaction", *Tetrahedron*, 2003, 59, 1553-1556.
- [89] SABITHA, G., REDDY, G.S.K.K, REDDY, S., YADAV, J.S., "One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones Using Iodotrimethylsilane. Facile and New Improved Protocol for the Biginelli Reaction at Room Temperature", *Synlett*, 2003, 6, 858-860.
- [90] SABITHA, G., REDDY, G.S.K.K, REDDY, K.B., YADAV, J.S., "Vanadium(III)Chloride Catalyzed Biginelli Condensation: Solution Phase Library Generation of Dihydropyrimidin-2(2H)-ones", *Tetrahedron Letters*, 2003,44, 6497-6499.
- [91] REDDY, V., MAHESH, M., RAJU, P.V.K., BABU, T.R., REDDY, V.V.N., "Zirconium(IV)Chloride Catalyzed One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones", *Tetrahedron Letters*, 2002, 43, 2657-2659.
- [92] XIA, M., WANG, Y.G., "Soluble Polymer-Supported Synthesis of Biginelli Compounds", *Tetrahedron Letters*, 43, 7703-7705.
- [93] RANU, B.C., HAJRA, A., DEY, S.S., "A Practical and Green Approach towards Synthesis of Dihydropyrimidinones without Any Solvent or Catalyst", *Organic Process Research and Development*, 2002, 6, 817-818.

- [94] BOSE, D.S., FATÌMA, L., MEREYALA, H.B., “Green Chemistry Approaches to the Synthesis of 5-Alkoxy carbonyl-4-aryl-3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones by a Three-Component Coupling of One-Pot Condensation Reaction: Comparison of Ethanol, Water, and Solvent-free Conditions”, *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 587-590.
- [95] FU, N.Y., YUAN, Y.F., CAO, Z., WANG, S.W., WANG, J.T., PEPPE, C., “Indium(III) Bromide-Catalyzed Preparation of Dihydropyrimidinones: Improved Protocol Conditions for the Biginelli Reaction”, *Tetrahedron*, 2002, 85, 4801-4807.
- [96] YADAV, J.S., REDDY, B.V.S., REDDY, K.B., RAJ, K.S., PRASAD, A.R., “Ultrasound-Accelerated Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones with Ceric Ammonium Nitrate”, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 1939-1941.
- [97] PENG, J., DENG, Y., “Ionic Liquids Catalyzed Biginelli Reaction under Solvent-free Conditions” *Tetrahedron Letters*, 2001, 42, 5917-5919.
- [98] STADLER, A., KAPPE, C.O., “Automated library Generation Using Sequential Microwave-Assisted Chemistry. Application toward the Biginelli Multicomponent Condensation”, *J. Comb. Chem.* 2001, 3, 624-630.
- [99] RANI, V.R., SRINIVAS, N., KISHAN, M.R., KILKARNI, S.J., RAGHAVEN, K.V. “Zeolite-Catalyzed Cyclocondensation Reaction for the Selective Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones”, *Green Chemistry*, 2001, 2001, 3, 305-306
- [100] RANU, B.C., HAJRA, A., JANA, U., “Indium(III) Chloride-Catalyzed One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones by a Three-Component Coupling of 1,3-Dicarbonyl Compounds, Aldehydes, and Urea: An Improved Procedure for the Biginelli Reaction”, *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 6270-6272.
- [101] LU, J., BAI, Y., WANG, Z., YANG, B., MA, H., “One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(H)-ones Using Lanthanum Chloride as a Catalyst”, *Tetrahedron Letters*, 2000, 41, 9075-9078.
- [102] SING, K., SING, J., DEB, P.K., SING, H., “An Expedient Protocol of The Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis Using Carbonyl Equivalents”, *Tetrahedron* 1999, 55, 12873-12880.
- [103] KAPPE, C.O., KUMAR, D., VARMA, R.S., “Microwave-Assisted High-Speed Parallel Synthesis of 4-Aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones Using a Solventless Biginelli Condensation Protocol”, *Synthesis*, 1999, 10, 1799-1803.

- [104] HU, E.H., SIDLER, D.R., DOLLING, U.H., "Unprecedented Catalytic Three Component One-Pot Condensation Reaction: An Efficient Synthesis of 5-Alkoxy carbonyl-4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones", *J. Org. Chem.*, 1988, 63, 3454-3457.
- [105] ZHIDOVINOVA, M.S., FEDOROVA, O.V., RUSINOV, G.L., OVCHINNIKOVA, I.G., "Sonochemical Synthesis of Biginelli Compounds", *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2003, 52, 2527-2528.
- [106] DANDIA, A., SAHA, M., TANEJA, H., "Synthesis of Fluorinated Ethyl 4-aryl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-one/thione-5-carboxylates under Microwave Irradiation", *Journal of Fluorine Chemistry*, 1998, 90, 17-21.
- [107] KAPPE, C.O., FALSONE, S.F., "Polyphosphate Ester-Mediated Synthesis of Dihydropyrimidines. Improved Conditions for the Biginelli Reaction", *Synlett*, 1998, 718-720.
- [108] SLAVINSKAYA, V.A., DUBURS, G., SILE, D., KREILE, D., KHANINA, E.L., USSR Patent, 1978, 632,695 [*Chem. Abstr.* 1979, 90, 121631y].
- [109] KHANINA, E.L., DUBURS, G. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1982, 535-538.
- [110] KHANINA, E.L., LIEPIN'SH, E.E., MUTSENIETSE, D.Kh., DUBURS, G., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 668-671.
- [111] FOLKERS, K., JOHNSON, T.B., J. "Researches on Pyrimidines. CXXXI. The Reduction of 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidines", *Am. Chem. Soc.*, 1933, 55, 1140-1147.
- [112] FOLKERS, K., JOHNSON, T.B., J. "Hydrogenation of Cyclic Ureides under Elevated Temperatures and Pressures. 2-Keto-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines", *Am. Chem. Soc.*, 1934, 56, 1180-1185.
- [113] GHORAB, M.M., ABDEL-GAWAD, S.M., EL-GABY, M.S.A., "Synthesis and Evaluation of Some New Fluorinated Hydrquinazoline Derivatives as Antifungal Agents", *Il Farmaco*, 2000, 55, 249-255.
- [114] CHO, H., TAKEUCHI, Y., UDEA M., MIZUNO, A., "Regioselective Synthesis of N-Substituted Dihydropyrimidin-2(1H) or (3H)-one", *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 5405-5408.
- [115] DALLINGER, D., KAPPE, C.O., "Selective N1-Alkylation of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones Using Mitsunobu-Type Conditions", *Synlett*, 2002, 11, 1901-1903.

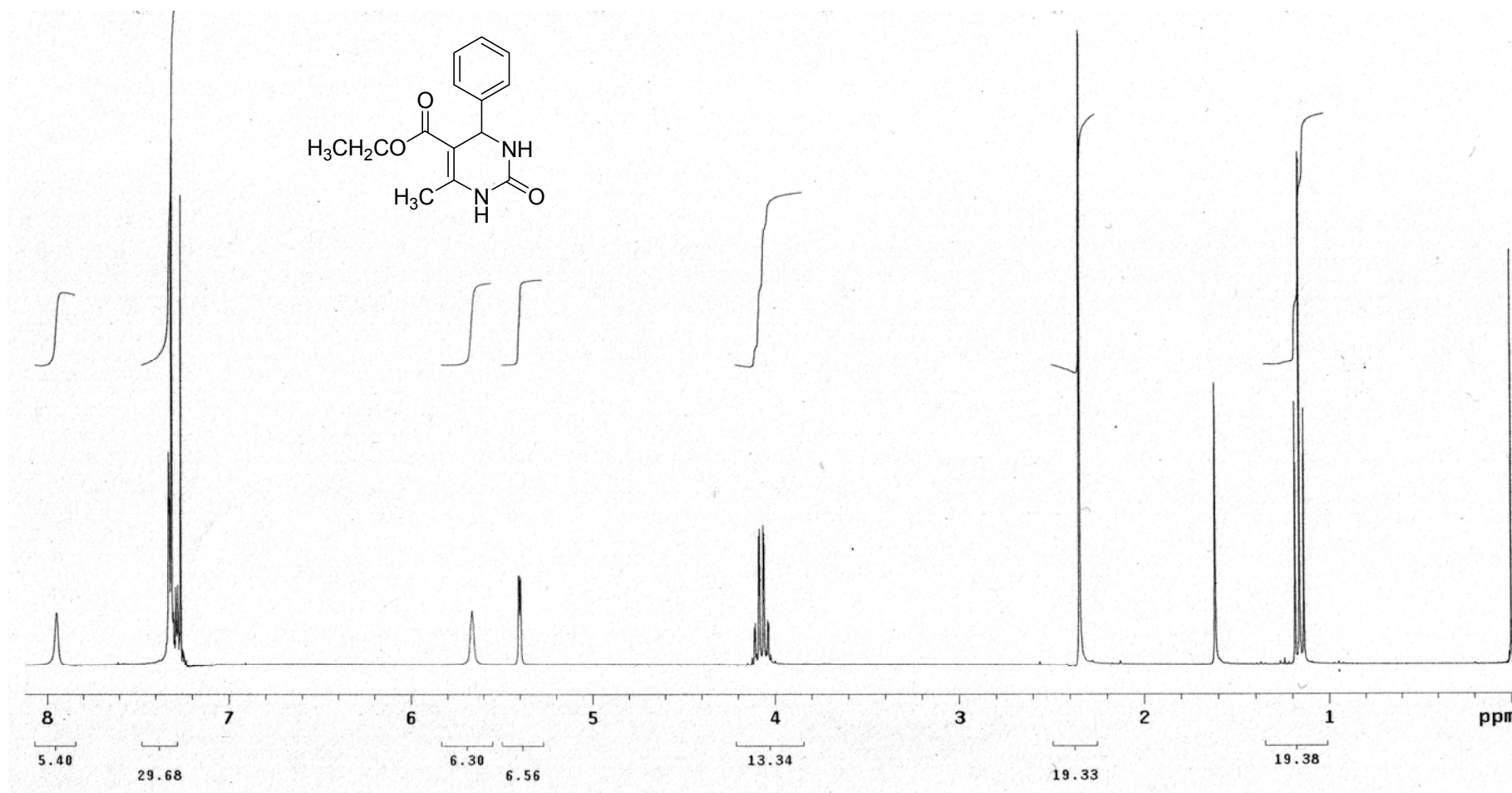
- [116] ZIGEUNER, G., KNOPP, C., BLASCHKE, H., *Monatsh. Chem.*, 1976, 107, 587-603.
- [117] ZIGEUNER, G., HAMBERGER, H., BLASCHKE, H., STERK, H., *Monatsh. Chem.*, 1966, 97, 1408-1421.
- [118] GEORGE, T, TAHILMANI, R., METHA, D.V., *Synthesis* 1975, 405-407
- [119] LOPEZ A.F.J., LOPEZ, S.J.A., MOLINA, M., *J. Carbohydr. Res.* 1981, 95, 113-116.
- [120] KHANINA, E.L., SILINIECE, G., OZOLS, J., DUBURS, G., KIMENIS, A., *Khim.-Farm. Zh.* 1978, 12, 72-74.
- [121] ATWAL, K.S., ROVNYAK, G.C., SCHWARTZ, J., MORELAND, S., HEDBERG, A., GOUGOUTAS, J.Z., MALLEY, M.F., FLOYD, D.M., "Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers: 2-Heterosubstituted 4-Aryl-1,4-dihydro-6-methyl-5-pyrimidinonecarboxylic Acid Esters as Potent Mimics of Dihydropyridines", *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 1510-1515.
- [122] CHO, H., UDEA, M., SHIMA, K., MIZUNO, A., HAYASHIMATSU, M., OHNAKA, Y., TAEUCHI, Y., HAMAGUCHI, M., AISA, K., HIDA, K., KAWAI, M., TAKEDA, M., ISHIHARA, T., FUNAHASHI, K., SATAH, F., MORITA, M., NOGUCHI, T., "Dihydropyrimidines : Novel Calcium Antagonists with Potent and Long-Lasting Vasodilative and Antihypertensive Activity", *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 2399-2406.
- [123] ATWAL, K.S., ROVNYAK, G.C., KIMBALL, S.D., FLOYD, D.M., MORELAND, S., SWANSON, B.N., GOUGOUTAS, J.Z., SCHWARTZ, J., SMILLIE, K.M., MALLEY, M.F., "Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers, II: 3-Substituted-4-aryl-1,4-dihydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic Acid Esters as Potent Mimics of Dihydropyridines", *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 2629-2635.
- [124] ROVNYAK, G.C., ATWAL, K.S., HEDBERG, A., KIMBALL, S.D., MORELAND, S., GOUGOUTAS, J.Z., O'REILLY, B.C., SCHWARTZ, J., MALLEY, M.F., "Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers. 4. Basic 3-substituted-4-Aryl-1,4-Dihydropyrimidine-5-Carboxylic Acid Esters as Potent Antihypertensive Agents", *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 3254-3263.
- [125] ATWAL, K.S., MORELAND, S., "Dihydropyrimidine Calcium Channel Blockers. 5. Bicyclic Dihydropyrimidines as Potent Mimics of Dihydropyridines", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1991, 1, 291-294.

- [126] YARIM, M., SARAC, S., KILIC, S.F., EROL, K., “ Synthesis and in Vitro Calcium Antagonist Activity of 4-aryl-7,7-dimethyl/1,7,7-trimethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinazoline-2,5-dione derivatives.”, *Il Farmaco*,2003,58,17-24.
- [127] SCHLEIFER, K., SCHLEIFER J., “Stereoselective Characterization of the 1,4-Dihydropyridine Binding Site at L-Type Calcium Channels in the Resting State and the Opened/Inactivated State”, *J.Med. Cham.*, 1999,42,2204-2211
- [128] BARROW, C.J., NANTERMET, P.G., SENICK, H.G, KRISTEN, G.L., KENNETH, R.E., GILBERT, K.F., STEELE, T.G., HOMNICK, C.F., FREIDINGER, R.M., RANSOM, R.W., KLING, P.S.S., OLAH, T.V., ELLIS, J.D., BARRISH, A., KASSAHUN, K., LEPPERT, P., NAGARATHNAM, D., FORRAY, C., “In vitro and In Vivo Evolution of Dihydropyrimidinone C-S Amides as Potent and Selective α_{1a} Receptor Antagonists for the Treatment of Benign Prostotic Hyperplasia”, *J.Med.Chem.*, 2000,43,2703-2718.
- [129] NAGARATHAM, D., MIAO, S.W., BHARAT, L., CHIU, G., FANG, J., DHAR, M., ZHANG, J., TYAGARAJAN, S., MARZABADI, M.R., ZHANG, F., WONG,W.C., SUN, W., TIAN, D., WETZEL, J.M., FORRAY, C., CHANG, R.S.L., BROTEN, T.P., RANSOM, R.W., SCHORN, T.W., CHEN, T.B., O'MALLEY, S., KLING, P., SCHNECK, K., BENDESK, R., HARRELL, C.M., VYAS, K.P., GLUCHOWSKI, C., “Design and Synthesis of Novel α_{1a} Adrenoceptor-Selective Antagonists. 1. Structure-Activity Relationship in Dihydropyrimidinones”, *J.Med.Chem.*, 1999,42,4764-4777.
- [130] LAGU,B., TIAN, D., CHIU, G., NAGARATHNAM, D., FANG, J., SHEN, Q., FORRAY, C., RANSOM, R.W., CHANG, R.S.L., VYAS, K.P., ZHANG, K., GLUCHOWSKI, C., “Synthesis and Evaluation of Furo [3,4-d] pyrimidinones as Selective α_{1a} -Adrenergic Reseptor Antagonists”, *Bioor. and Med.Chem.Let.*, 2000,10,175-178.
- [131] MAYER, T.U., KAPOOR, T.M., HAGGARTY, S.J., KING, R.W., SCHREIBER, S.Z., MITCHISON, T.J., “Small Molecule Inhibitor of Mitotic Spindle Bipolarity Identified in a Phenotype-Based Screen”, *Science*, 1999, 286, 971-974.
- [132] HAGGARTY, S.J., MAYER, T.U., MIYANOTO, D.T., FATHI, R., KING, R.W., MITCHISON, T.J., SCHREIBER, S.L., “Dissecting cellular processed using small molecules: Identification of colchicine-like, taxol-like and other small molecules that perturb mitosis”, *Chem.Biol.*, 200, 7, 275-286.

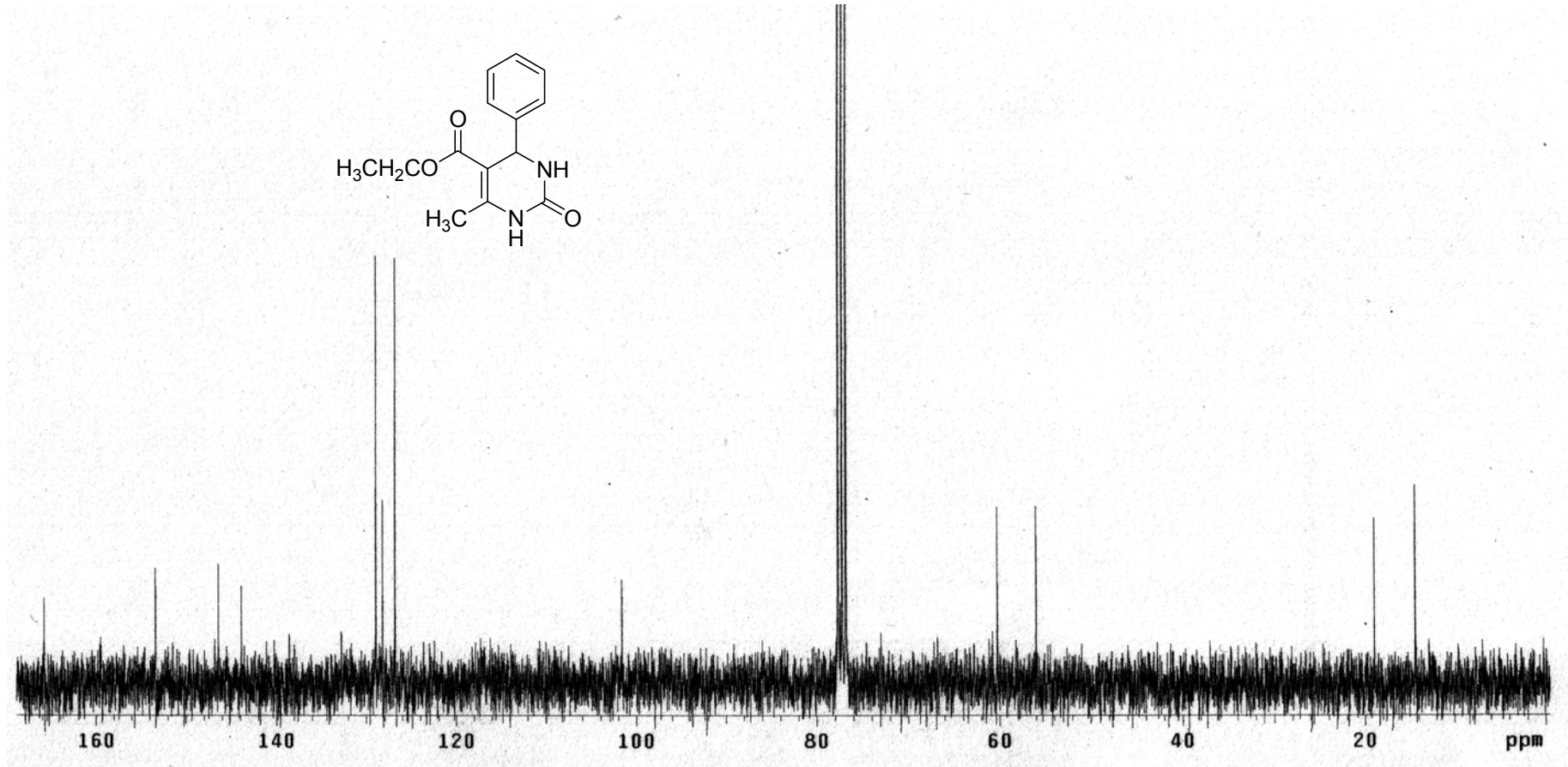
- [133] RUSSOWSKY, D., CANTO, R.F.S., SANCHES, S.A.A., D'OCA, M.G.M., de FÂTIMA, Â, PILLI, A.R., KOHN, L.K., ANTÔNIO, M.A., de CARVALHO, E.J., "Synthesis and Differential Antiproliferative Activity of Biginelli Compounds Against Cancer Cell Lines: Monastrol, oxo-monastrol and oxygenated Analogues", *Bioorg. Chem.*, 2006, 34, 173-182.
- [134] NAVROTSKI, M.B., "Synthesis and Study of the Antiviral and Cytotoxic Activity of 2-(Alkylthio)-6-Benzhydiyl-4(3H)- Pyrimidinones", *Phar.Chem.J.*, 2003,37,473-475.
- [135] BOZSING, D., SOHAR, P., GIGLER, G., KOVACS, G., "Synthesis and Pharmacological Study of Nem 3,4-dihydro-2H,6H-pyrimido-[2,1-6][1,3] thiazines", *Eur.J.Med.Chem.*, 1996,31,663-669.
- [136] WICHMAN, J., ADAM, G., KOLCZEWSKI, S., MVTEL, V., WOLTERING, T., "Structure-Activity Relationships of Substituted 5H-Thiazolo[3,2-a] Pyrimidines As Group 2 Metabotropic Glutamate Receptor Antagonists", *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 1999,9,1573-1576.
- [137] SADANANDEM, Y.S., SHETTY, M.M., DIWAN, P.V., "Synthesis and Biological Evaluation of New 3,4-dihydro-6-methyl-5-N-methyl-carbamoyl-4-(substituted phenyl)-2(1H)pyrimidinones and pyrimidinethiones", *Eur. J. Med. Chem.*, 1992, 27, 87-92.
- [138] PATIL, A., D., KUMAR, N., V., KOKKE, W.C., BEAN, M.F., FREYER, A.J., BROSSE, C.D., MAI, S., TRUNEH, A., FAULKNER, J.D., CARTE, B., BREEN, A.L., HERTZBERG, R.P., JOHNSON, R.K., WESTLEY, J.W., POTTS, B.C.M., "Novel Alkaloids from the Sponge *Batzella* sp.: Inhibitors of HIVgp 120- Human CD4 Binding", *J.Org.Chem.*, 1995,60,1182-1188.
- [139] SNIDER, B.B. and CHEN J., "Synthesis of the Tricyclic Portions of Betzaladines A, B and D. Revision of the Stereochemistry of Betzalladines A and D", *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 6977-6980.
- [140] SHIMOKAWA, J., ISHIWATA, T., SHIRAI, K., KOSHINO, H., TANATANI, A., NAKATA, T., HASHIMATO, Y., and NAGASAWA, K., "Total Synthesis of (+)-Batzelladine A and (-)-Batzelladine D, and Identification of Their Target Protein", *Chem. Eur. J.*, 2005, 11, 6878-6888.
- [141] BRANDS, M., ENDERMANN, R., GAHLMANN, R., KRUGER, J., RADDATZ, S., "Dihydropyrimidinones- A New Class of Anti-Staphylococcal Antibiotics", *Bioor.Med.Chem. Lett.*, 13,241-245.

- [142] STEFANI, H.A., OLIVEIRA, C.B., ALMEDIA, R.B., PEREIRA, C.M.P., BRAGA, R.C., CELLA, R., BORGES, V.C., SAVEGNAGO, L., NOGUEIRA, C.W., "Dihydropyrimidin-(2H)-ones Obtained by Ultrasound Irradiation: a New Class of Potential Antioxidant Agents", *Eur.J.Med.Chem.*, 2006,41,513-518.
- [143] BLACKBURN, C., GUAN, B., BROWN, J., CULLIS, C., CONDON, S.M., JENKINS, T.J. PELUSO, S., YE, Y., GIMENO, R.E., PUNREDDY, S., SUN, Y., WU,H., HUBBARD, B., KAUSHIK, V., TUMMINO, P., SANCHETTI, P., SUN, D.Y., DANIELS, T., TOZZO, E., BALANI, S.K., PRAKASH, R., "Identification and Characterization of 4-Aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones as Inhibitors of the Fatty Acid Transporter FATP4", *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 2006,16,3504-3509.
- [144] NEBİOĞLU, M., "Bazı Flavonoid Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu", Doktora Tezi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya, 2005.
- [145] SMITH, K., "Solid Supports and Catalysts in Organic Synthesis", Ellis Horwood and PTR Prentice Hall, New York, 1992.
- [146] TANABE, K., MISONO, M., ONO, Y., "New Acids and Bases", Kodansha-Elsevier, Tokyo, 1989, 118.
- [147] KAMIYA, Y., SAKATA, S., YOSHINAGA, Y., OHNISHI, R., OKUHARA, T., "Zirconium Phosphate with a High Surface Area as a Water-Tolerant Solid Acid", *Catalysis Letters*, 2004, 94, 45-47.
- [148] SHARGI, H., SARVARI, M.H., ESKANDARI, R., "Alumina sulfuric acid as a novel heterogeneous system for esterification of carboxylic acids in solvent free conditions", *Journal of Chemical Research*, 2005, 482-485.
- [149] YARIM, M., SARAÇ, S., ERTAN, M., BATU (SARNIÇ), Ö., EROL, K., "Synthesis, structural elucidation and pharmacological properties of some 5-acetyl-3,4-dihydro-6-methyl-4-(substituted phenyl)-2(1H)-pyrimidinones", *Il Farmaco*, 1999, 54, 359-363.
- [150] YADAV, J.S., REDY, B.S.V., SRİNİVAS, R., VENUGOPAL, C., RAMALINGAM, T., "LiClO₄-Catalyzed One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones: an Improved Protocol for Biginelli Reaction", *Synthesis*, 2001, 9, 1341-1345.

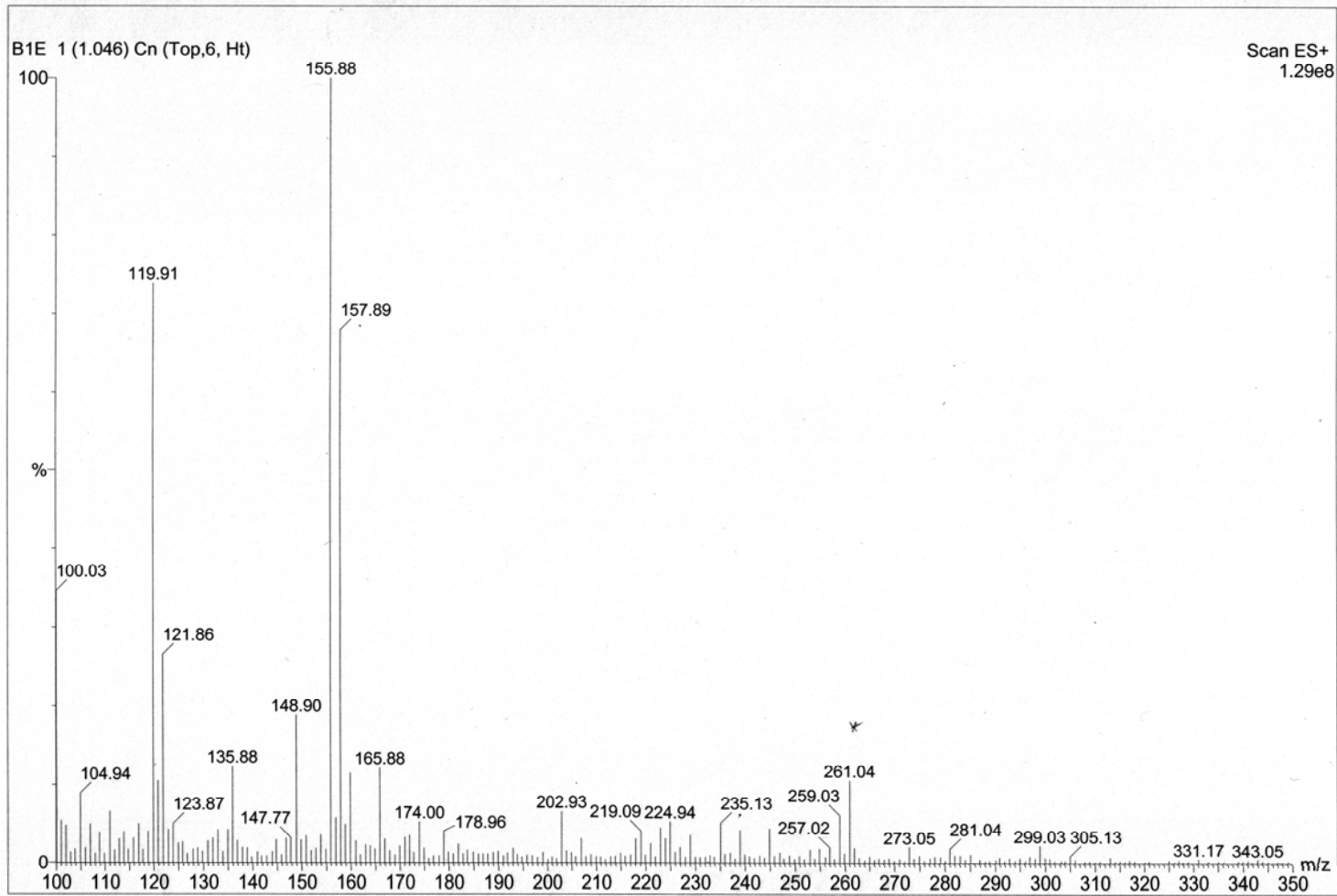
EKLER



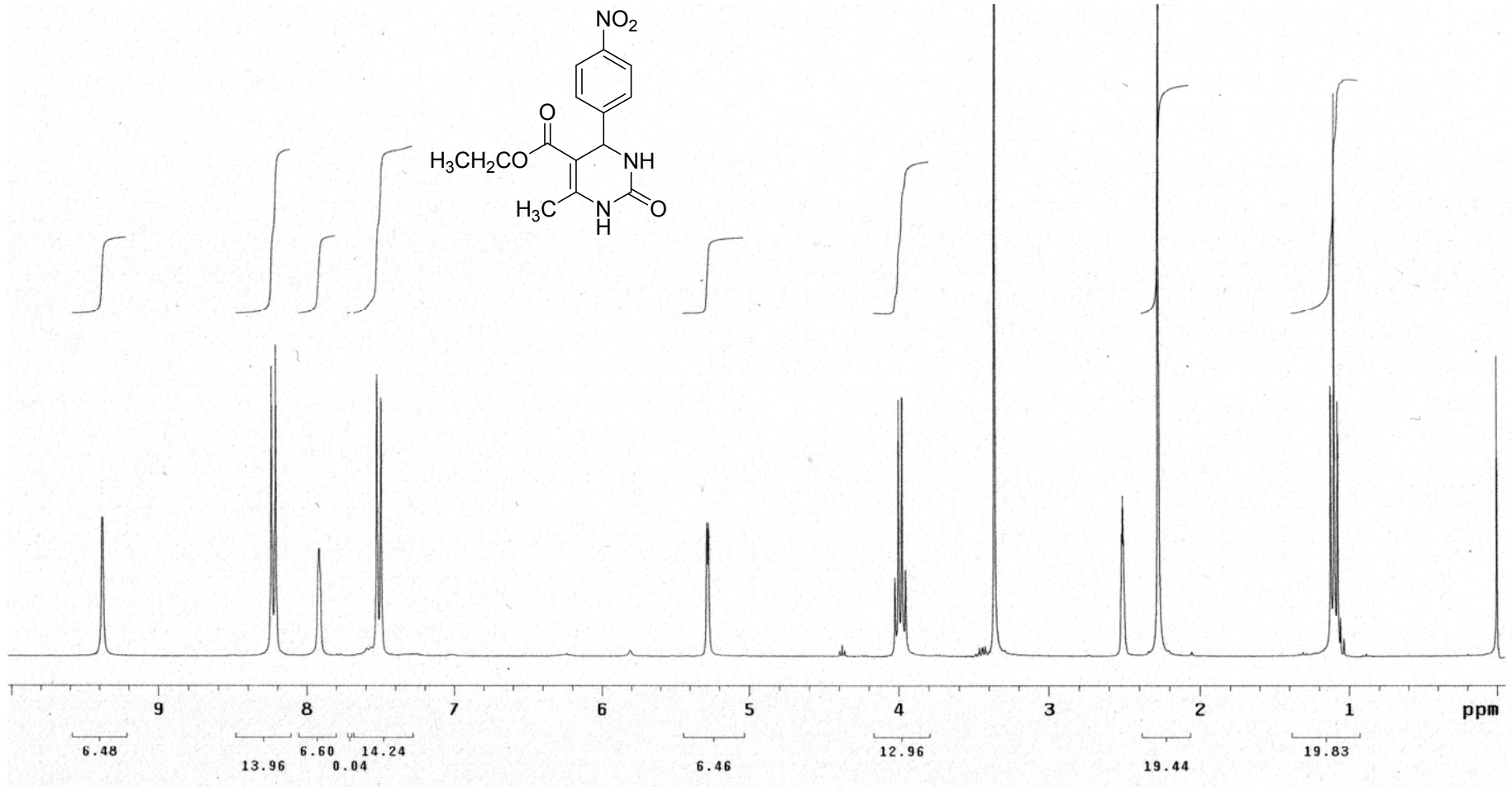
Ek Şekil 1. Etil 6-metil-2-okso-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (1e) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



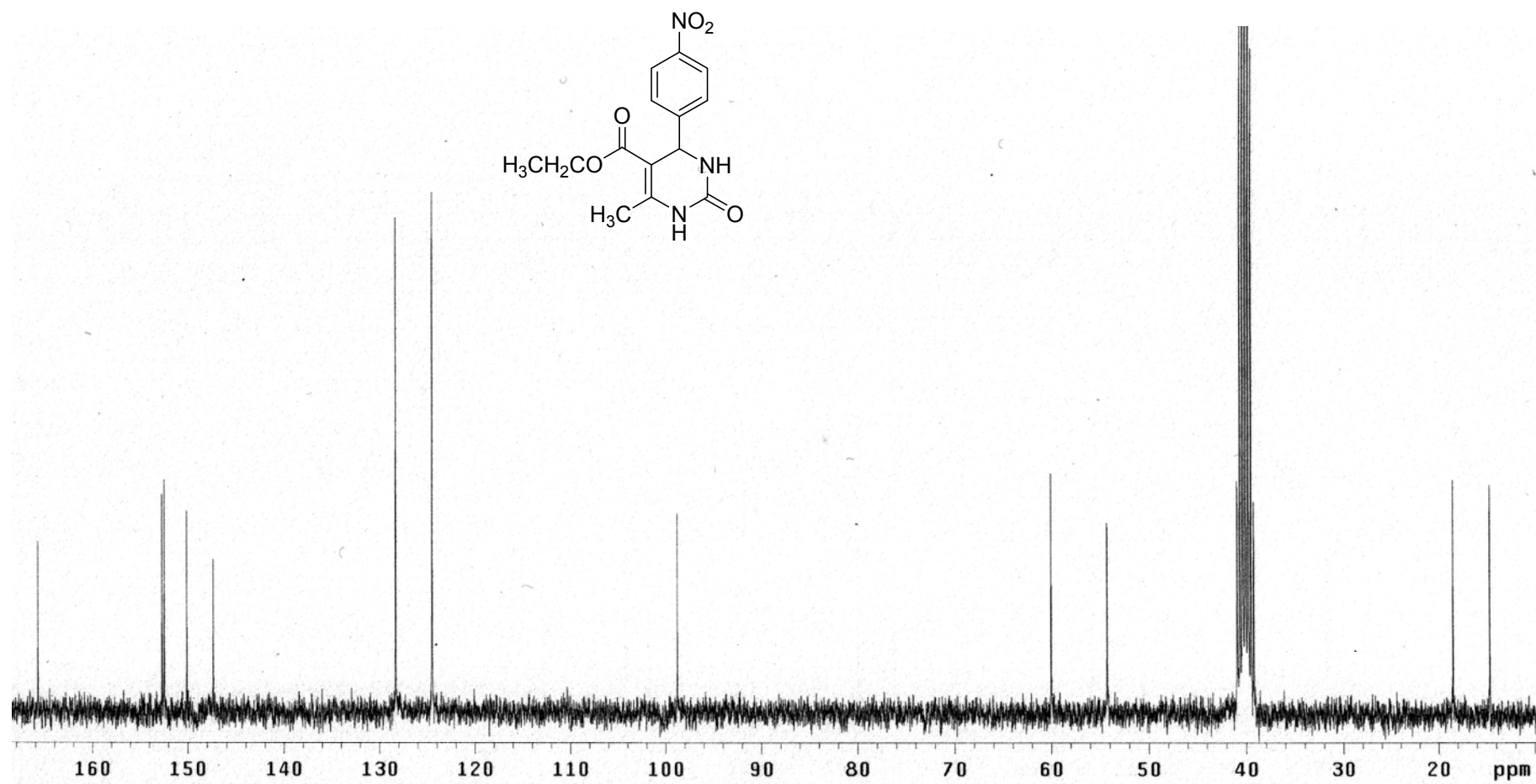
Ek Şekil 2. Etil 6-metil-2-okso-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (1e) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



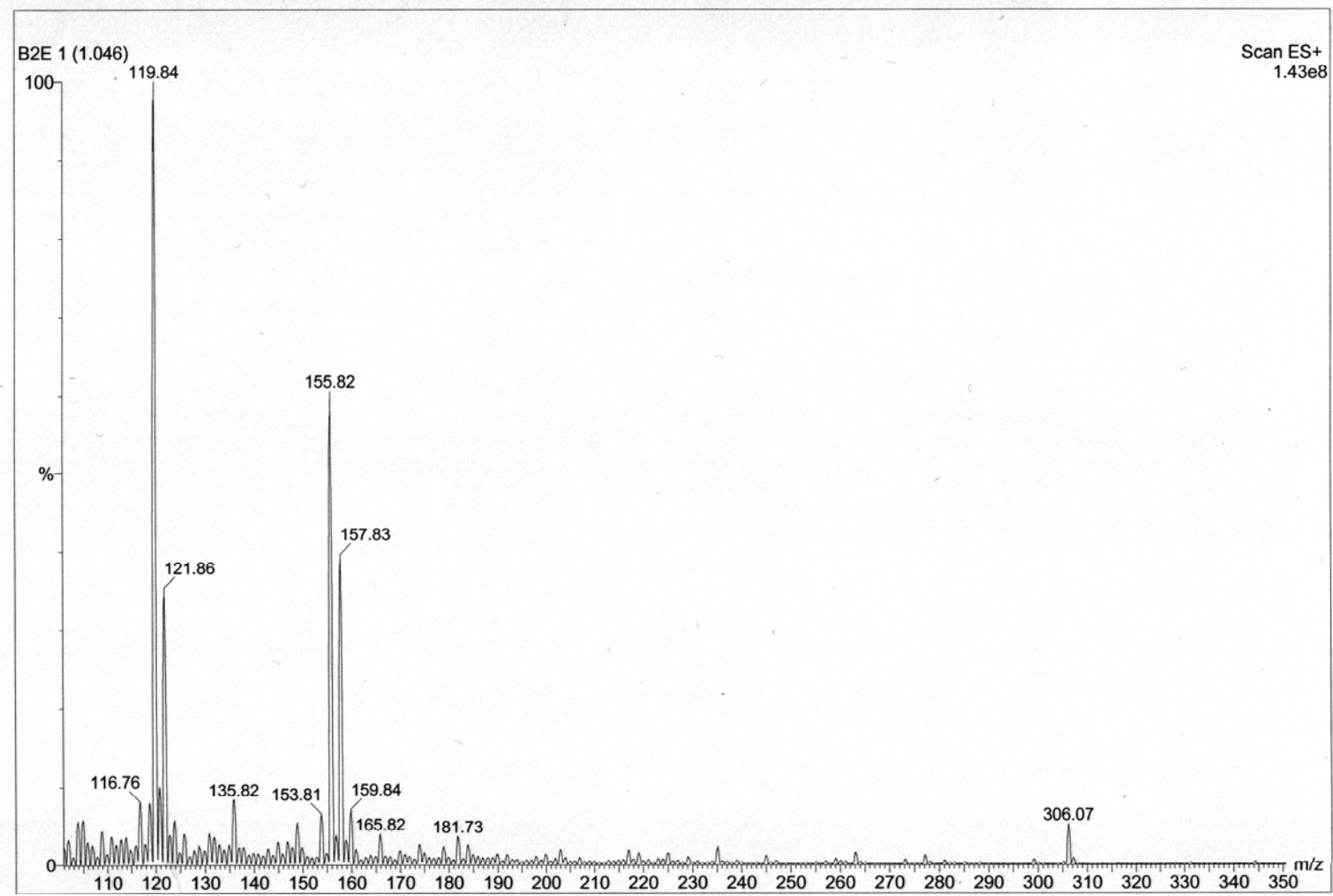
Ek Şekil 3. Etil 6-metil-2-okso-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroprimidin-5-karboksilatın (1e) kütle spektrumu



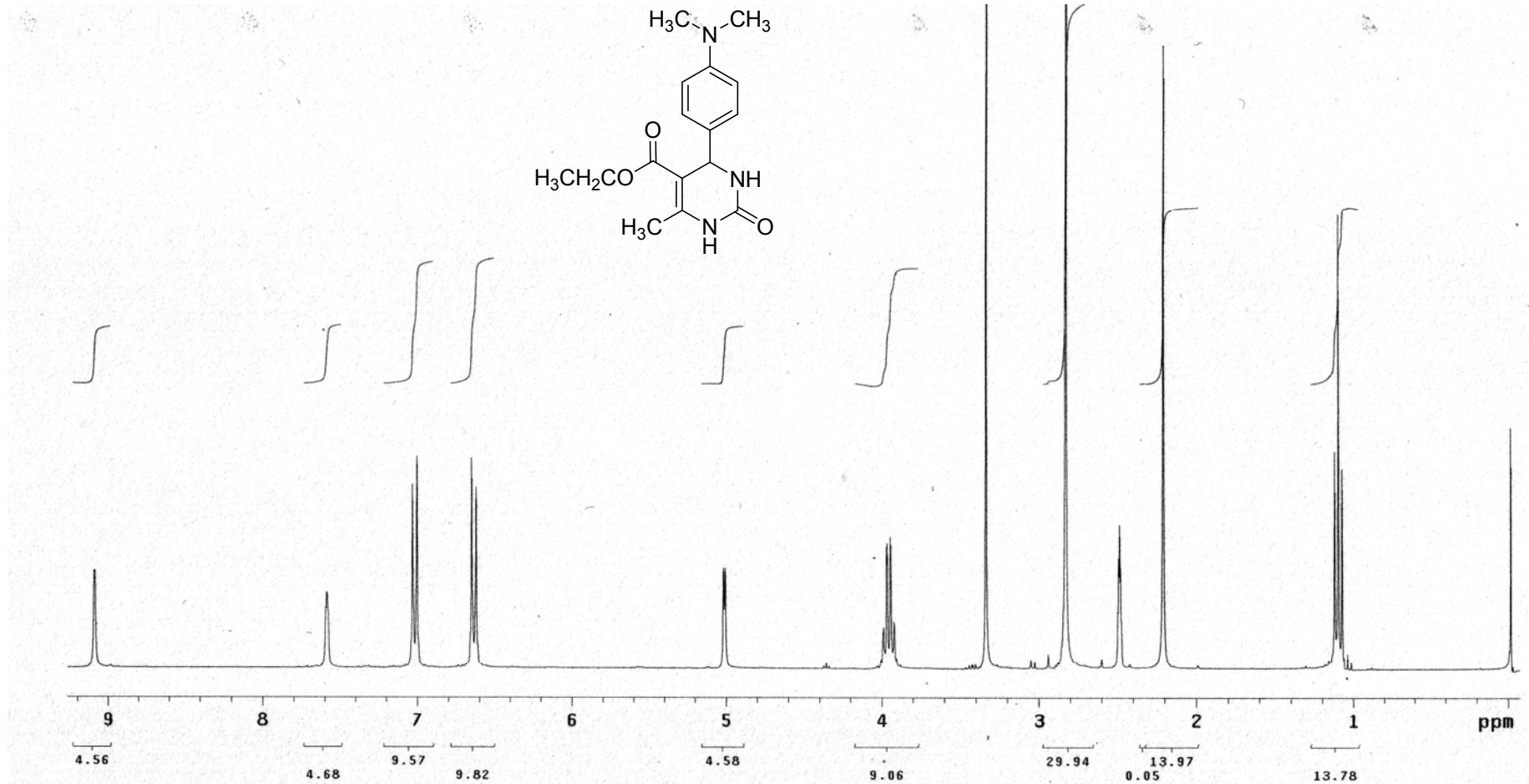
Ek Şekil 4. Etil 6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (2e) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



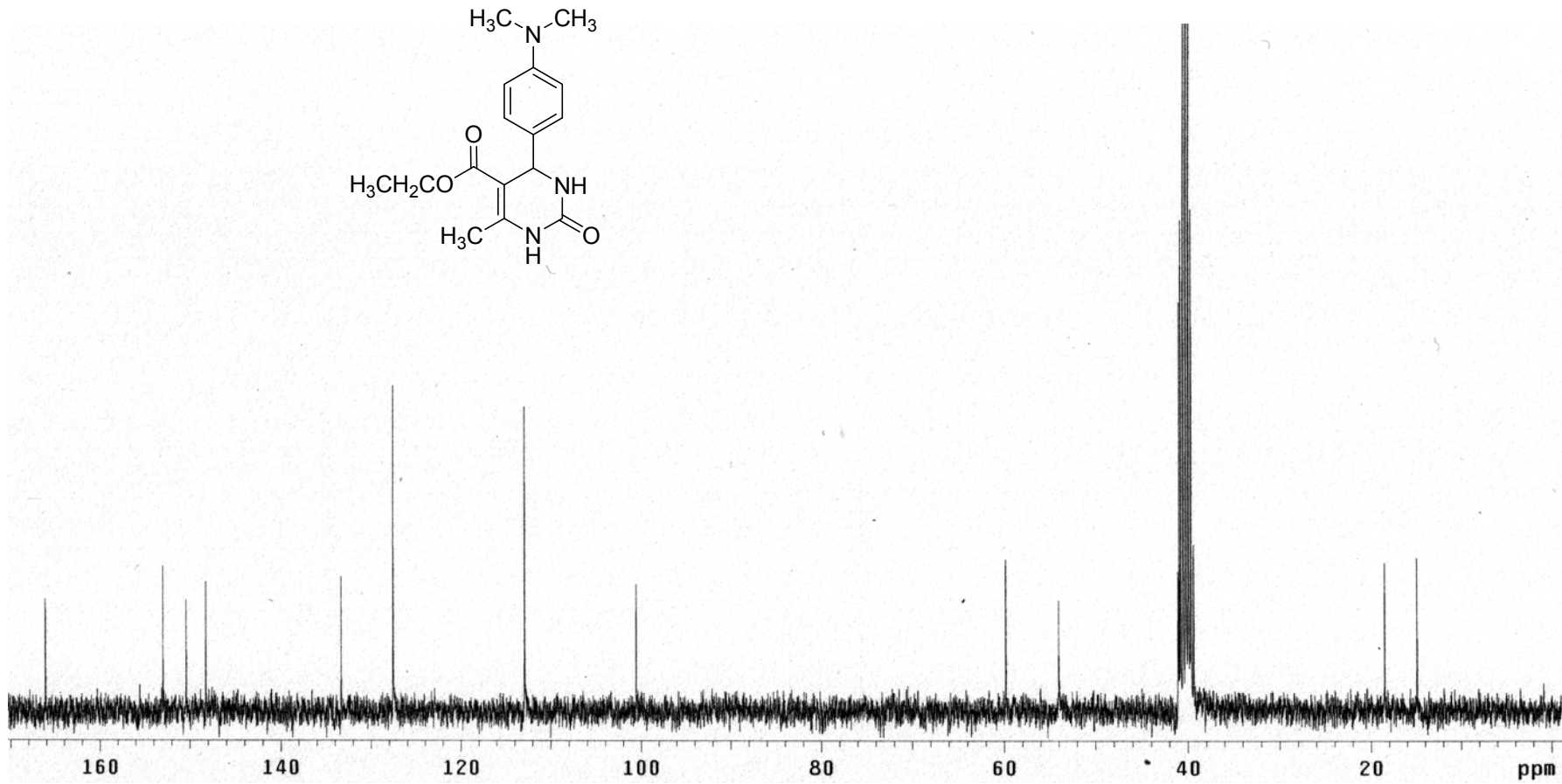
Ek Şekil 5. Etil 6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (2e) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



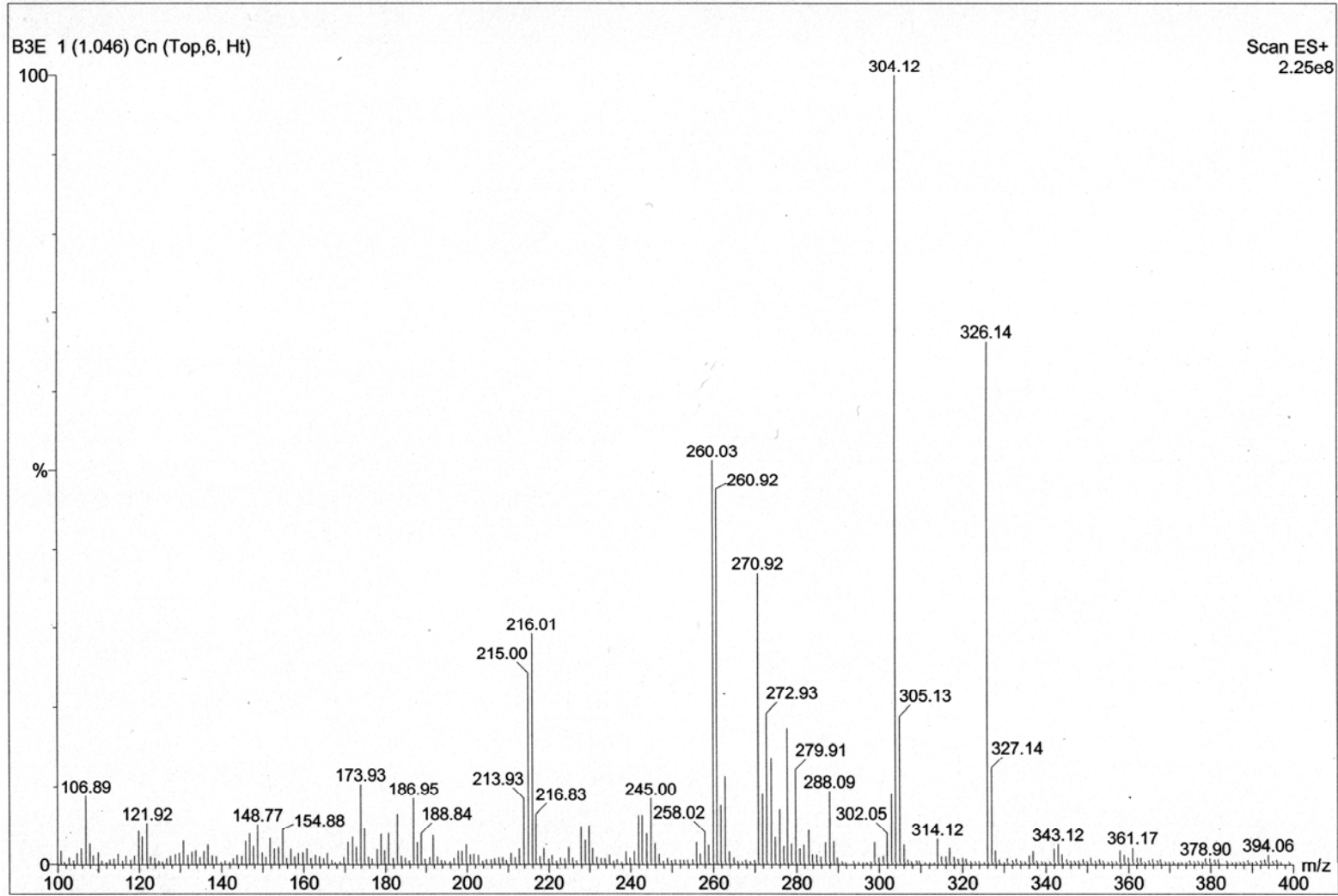
Ek Şekil 6. Etil 6-metil-4-(4-nitrofenil)-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (2e) kütle spektrumu



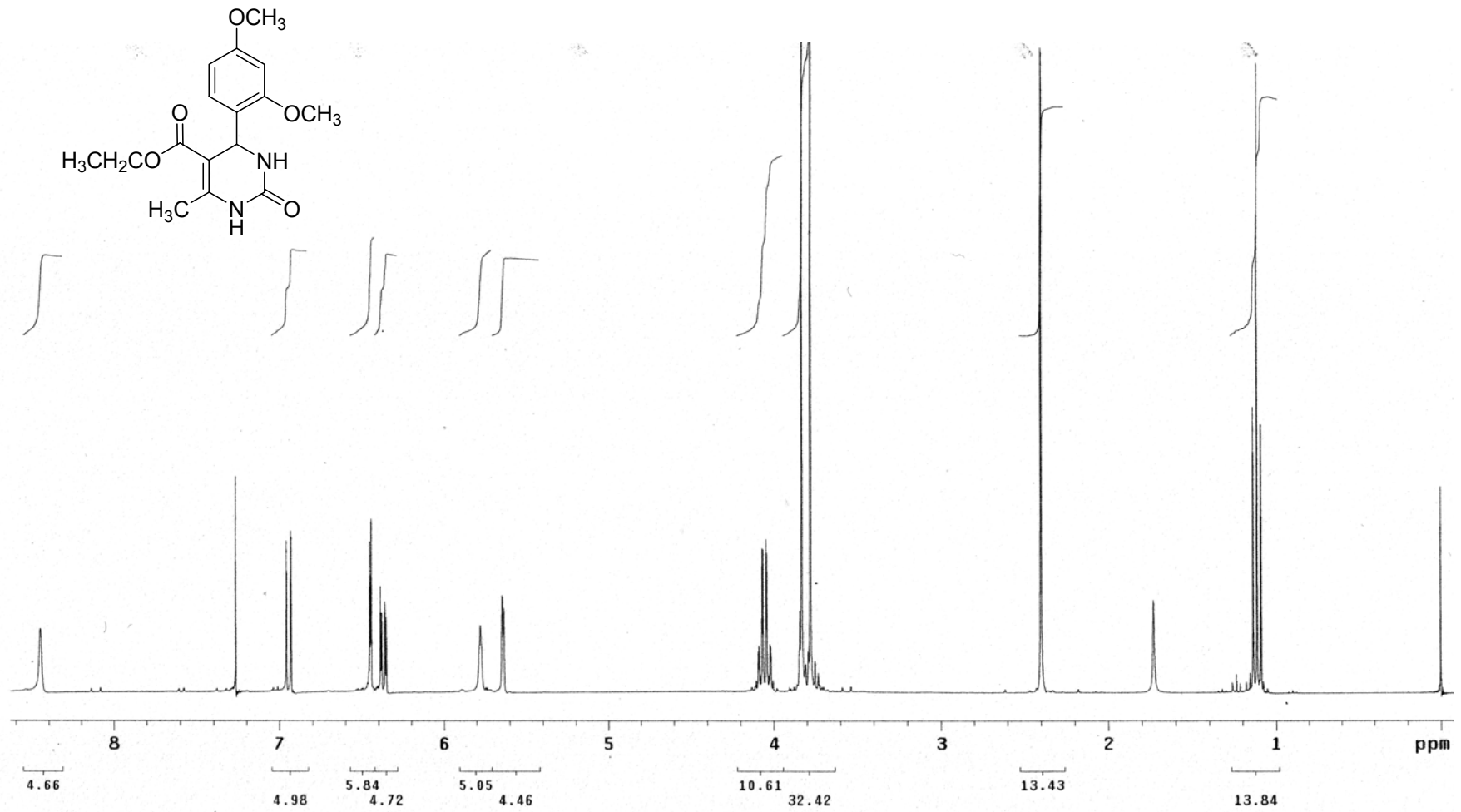
Ek Şekil 7. Etil (4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5- karboksilatın (3e) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



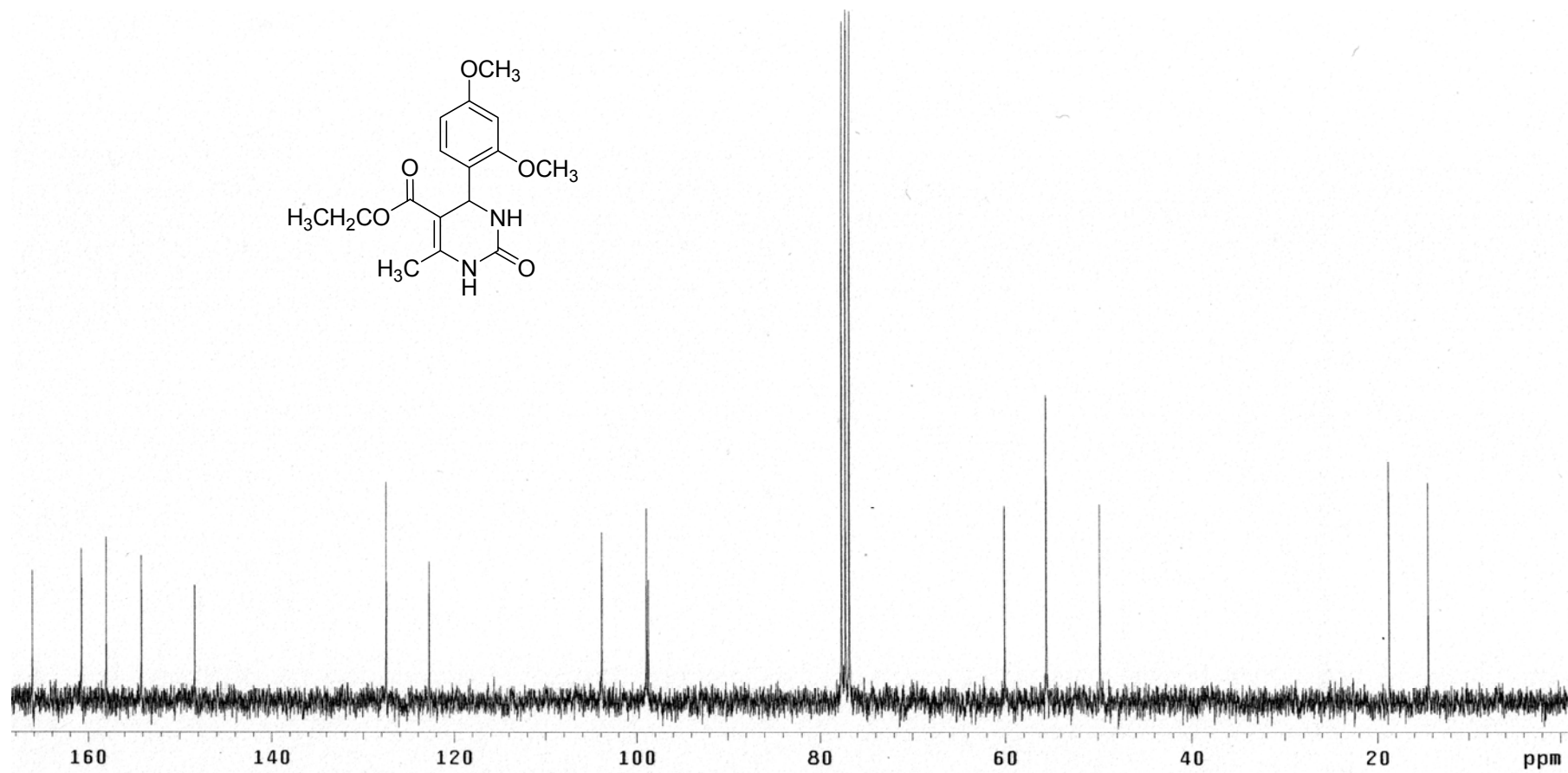
Ek Şekil 8. Etil (4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidroprimidin-5-karboksilatın (3e) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



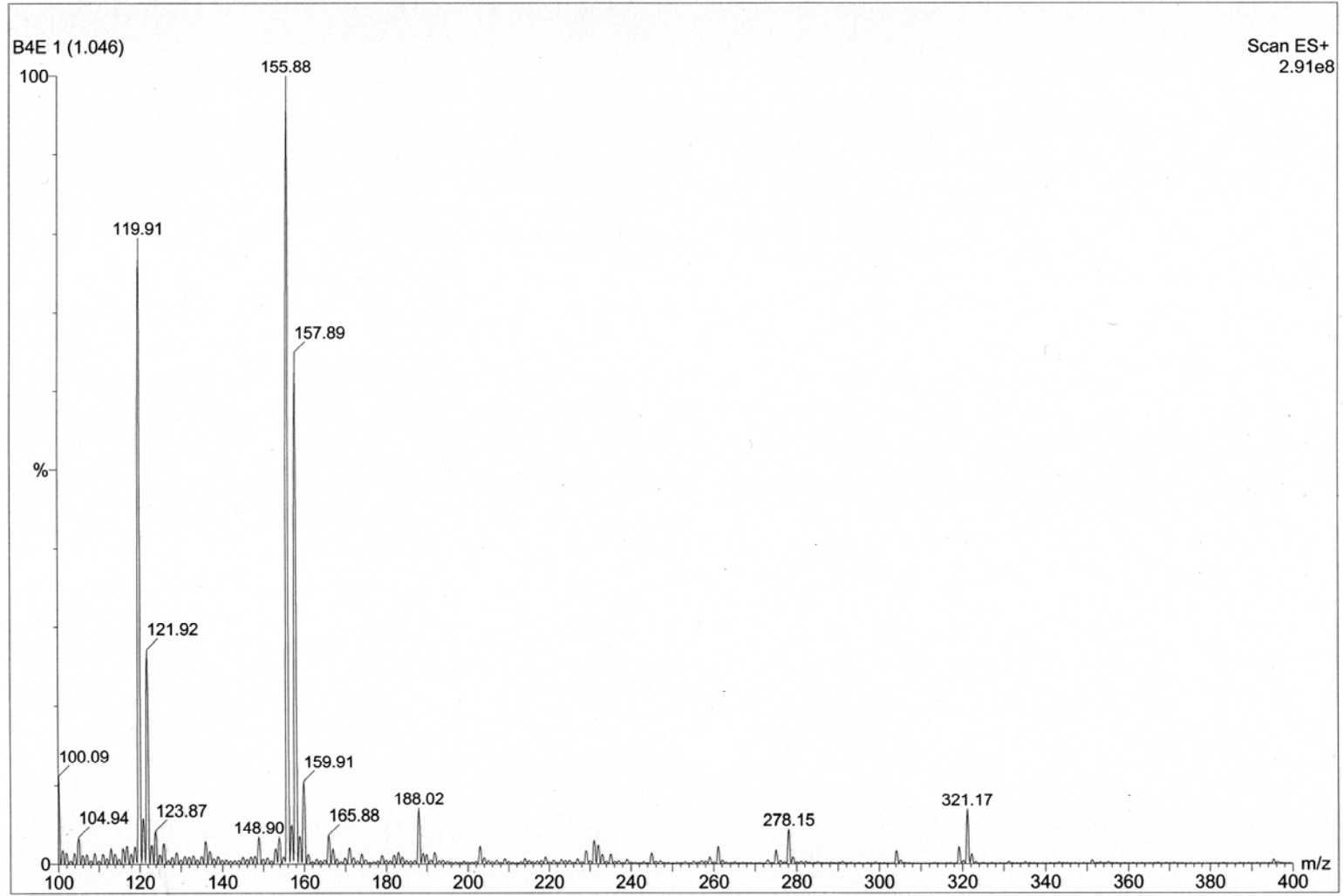
Ek Şekil 9. Etil (4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidroprimidin-5-karboxilatın (3e) kütle spektrumu



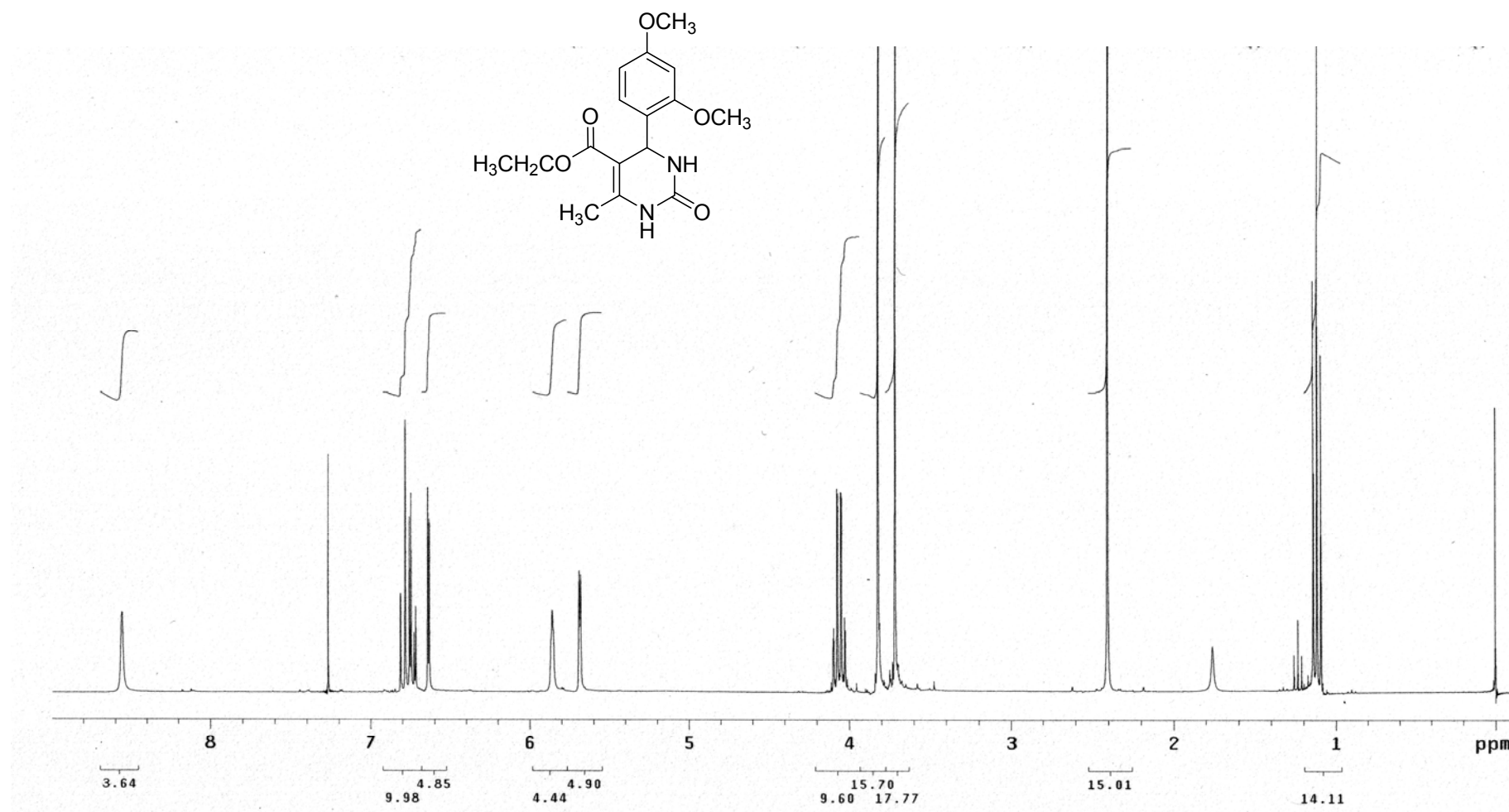
Ek Şekil 10. Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (4e) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



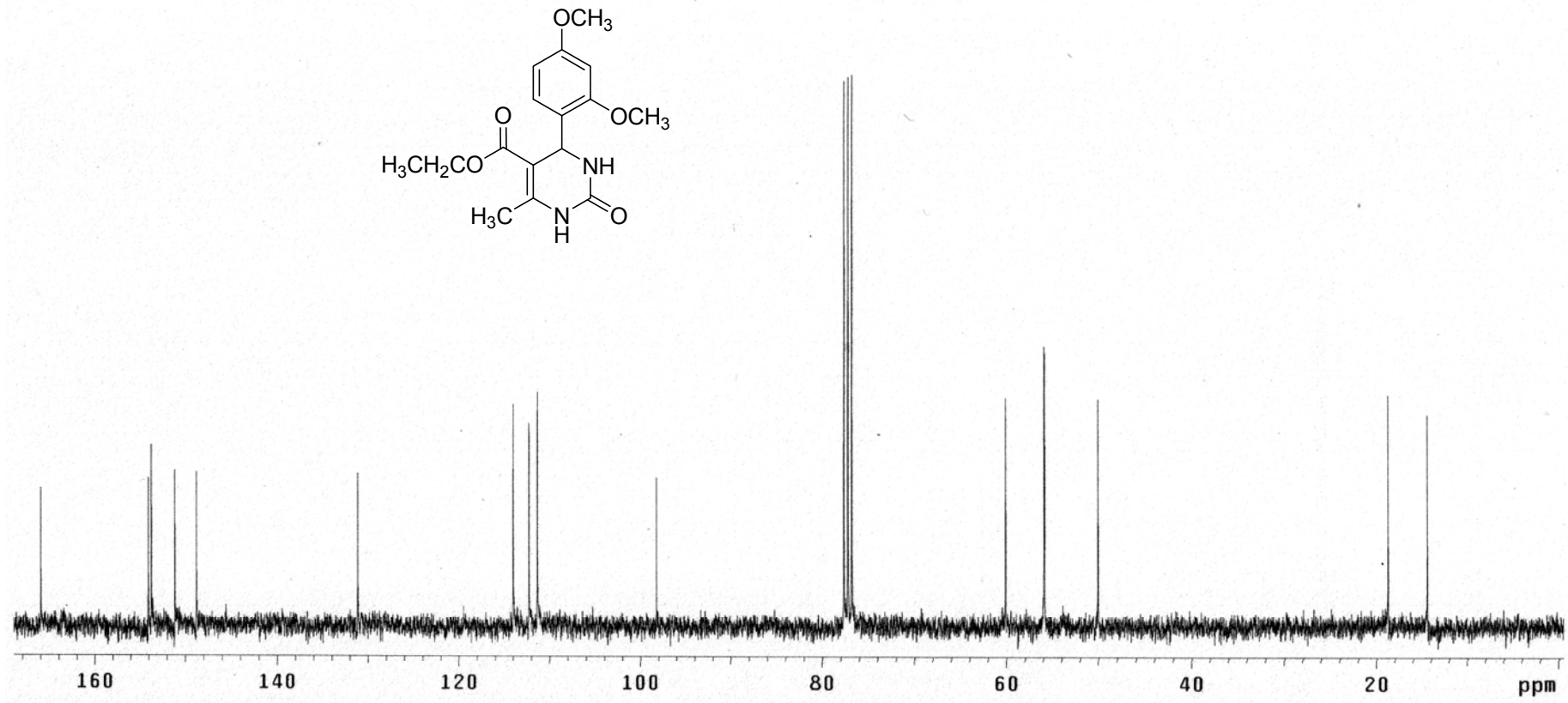
Ek Şekil 11. Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (4e) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



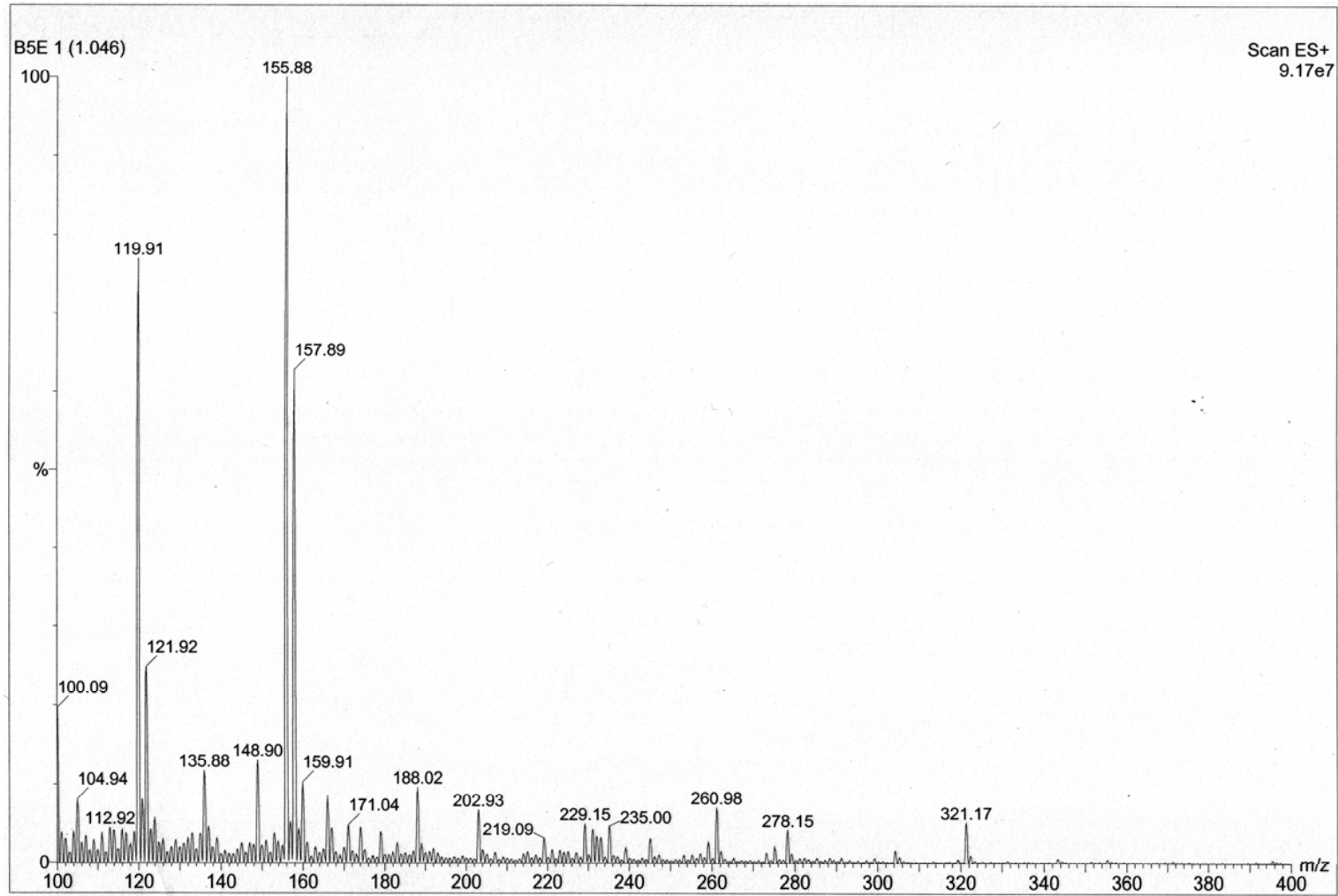
Ek Şekil 12. Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (4e) kütle spektrumu



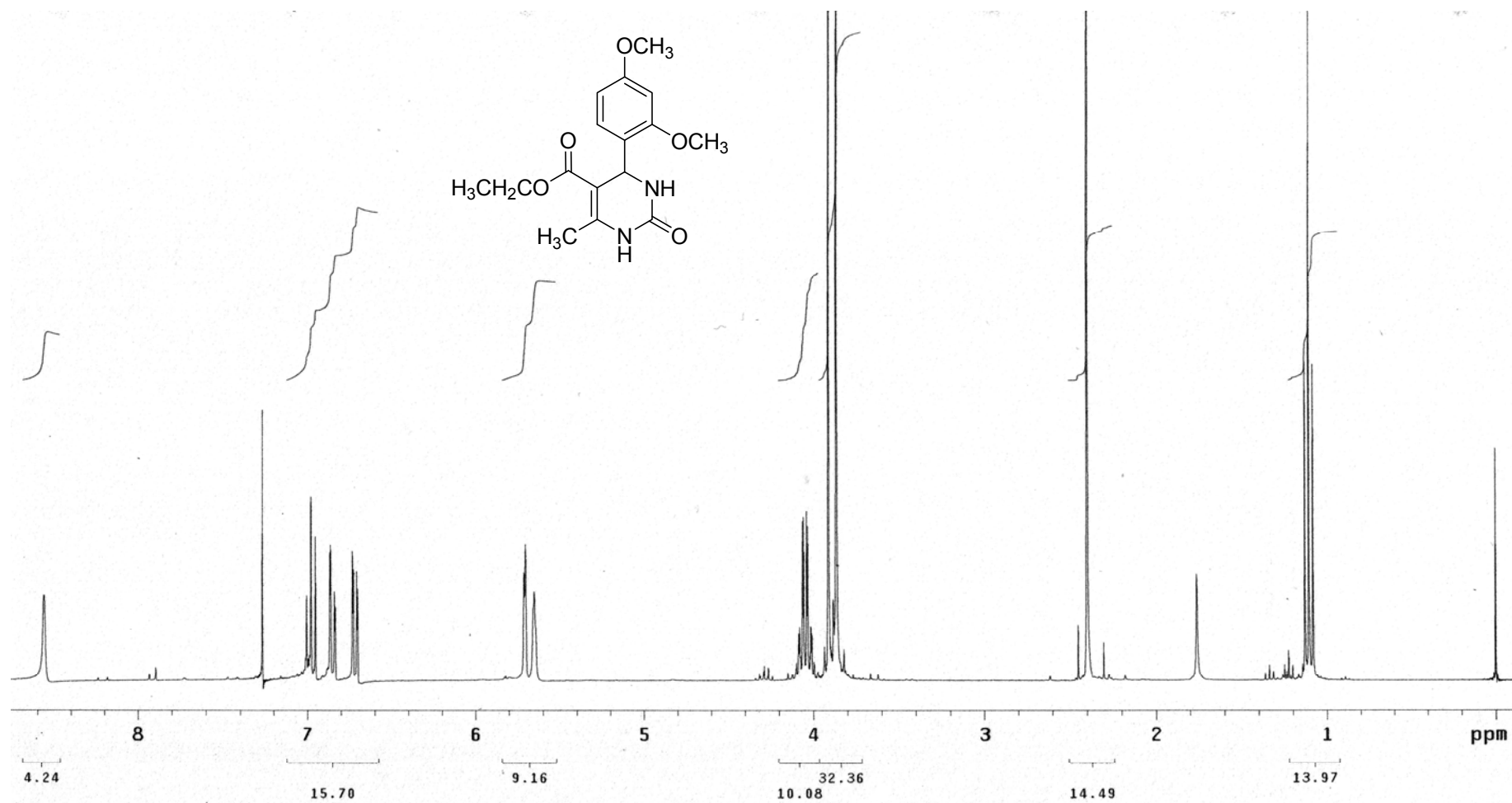
Ek Şekil 13. Etil 4-(2,5-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidpirimidin-5-karboksilatın (5e) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



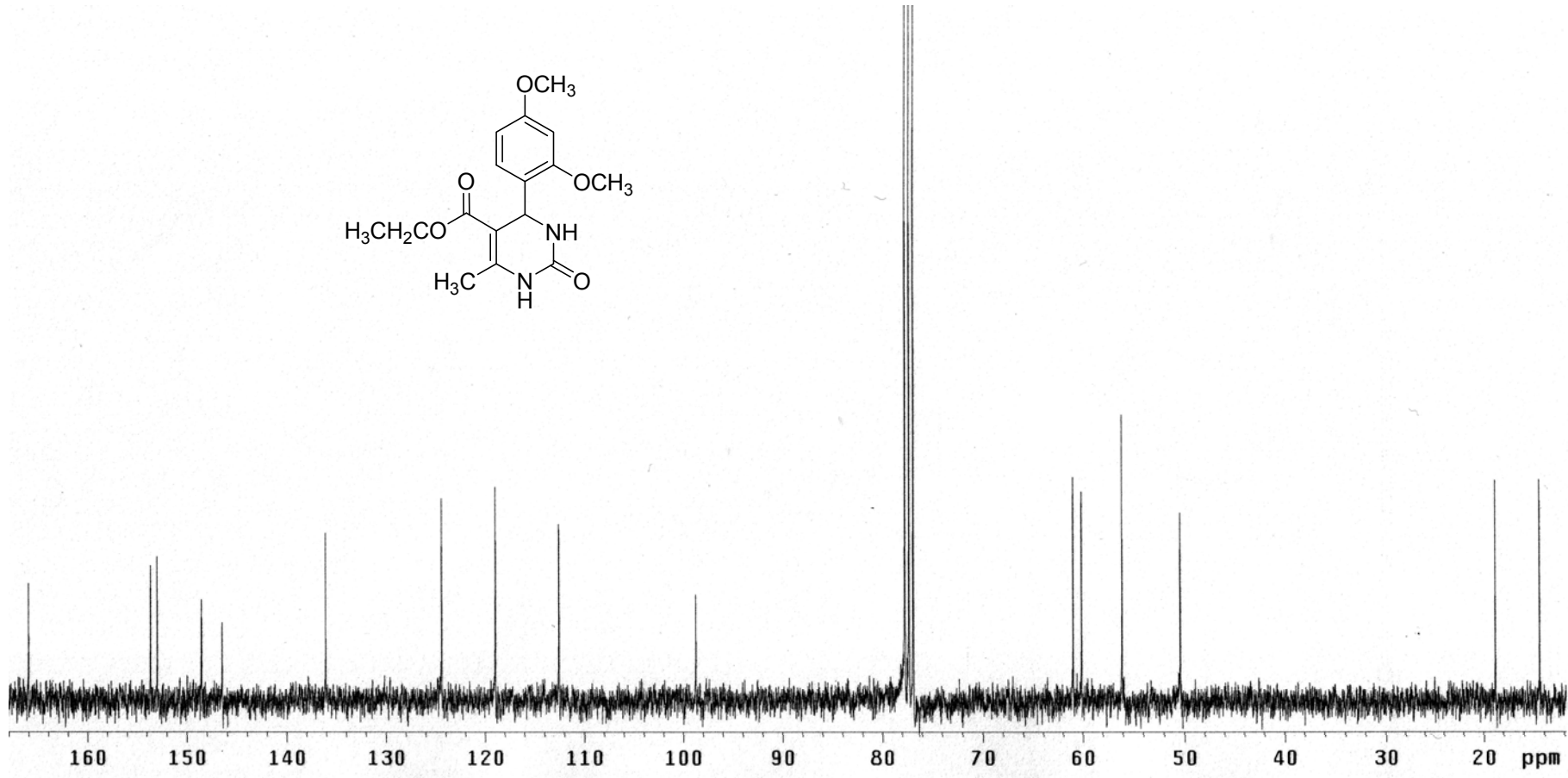
Ek Şekil 14. Etil 4-(2,5-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (5e) ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



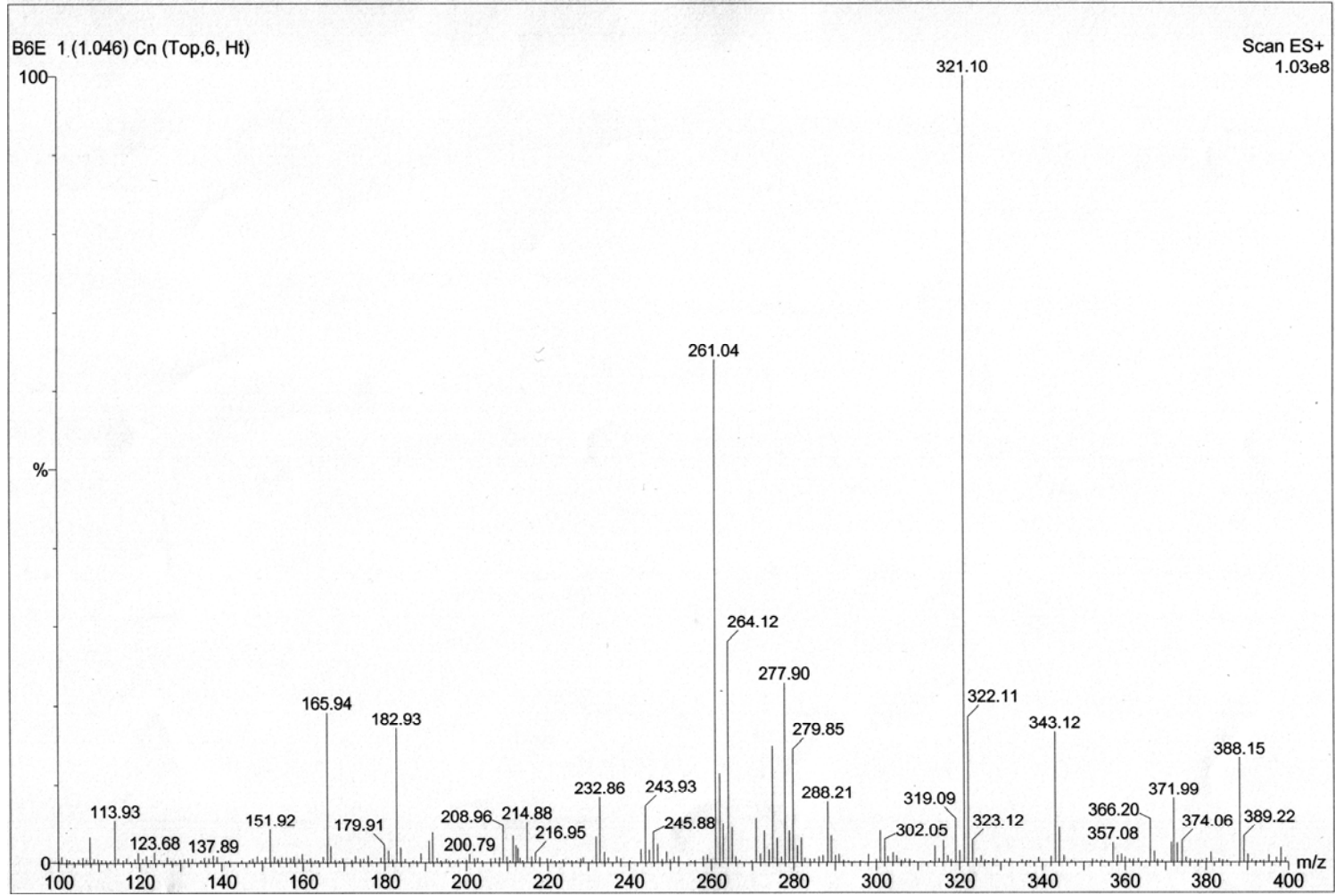
Ek Şekil 15. Etil 4-(2,5-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (5e) kütle spektrumu



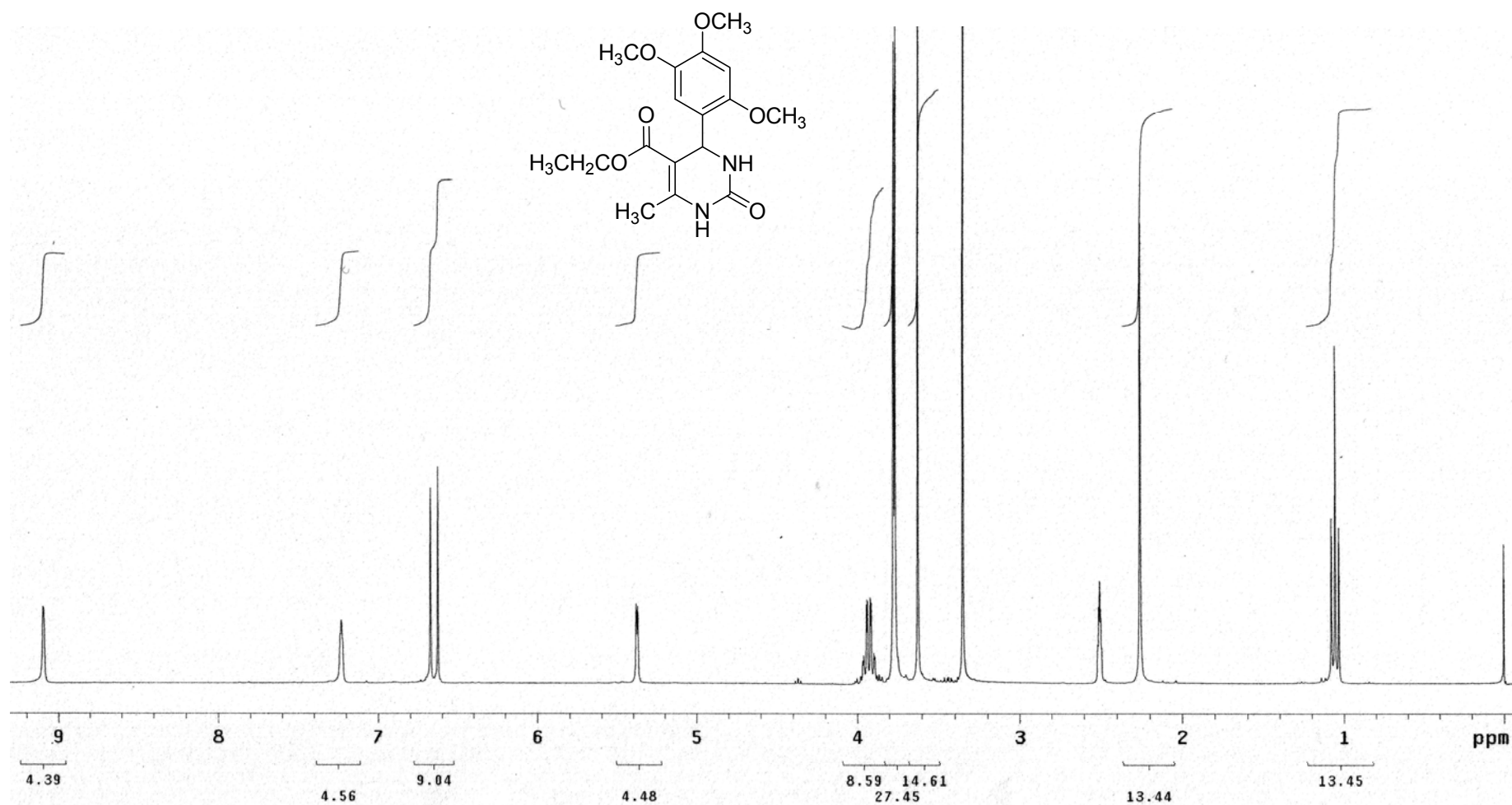
Ek Şekil 16. Etil 4-(2,3-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidpirimidin-5-karboksilatın (6e) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



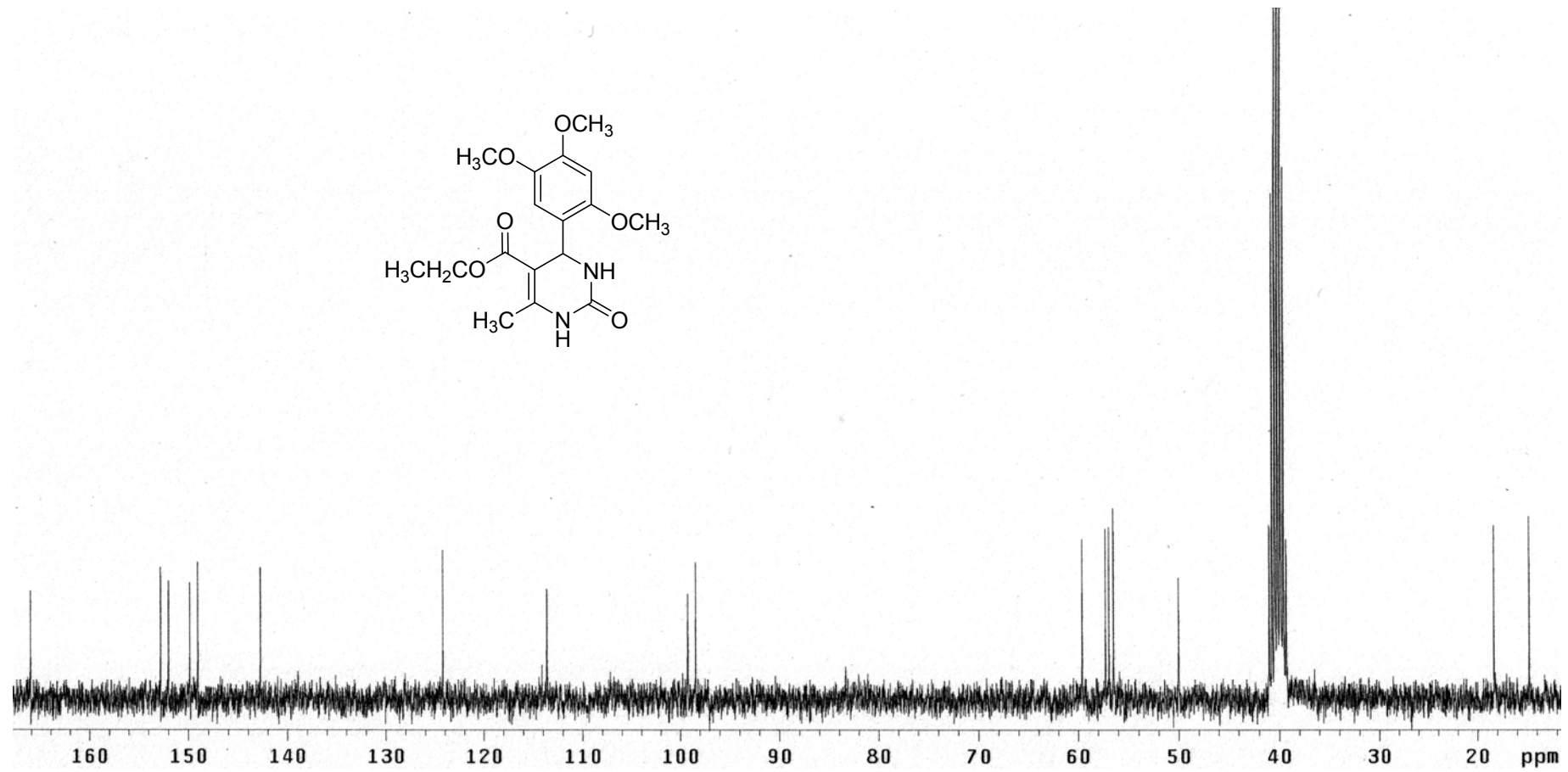
Ek Şekil 17. Etil 4-(2,3-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (5e) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



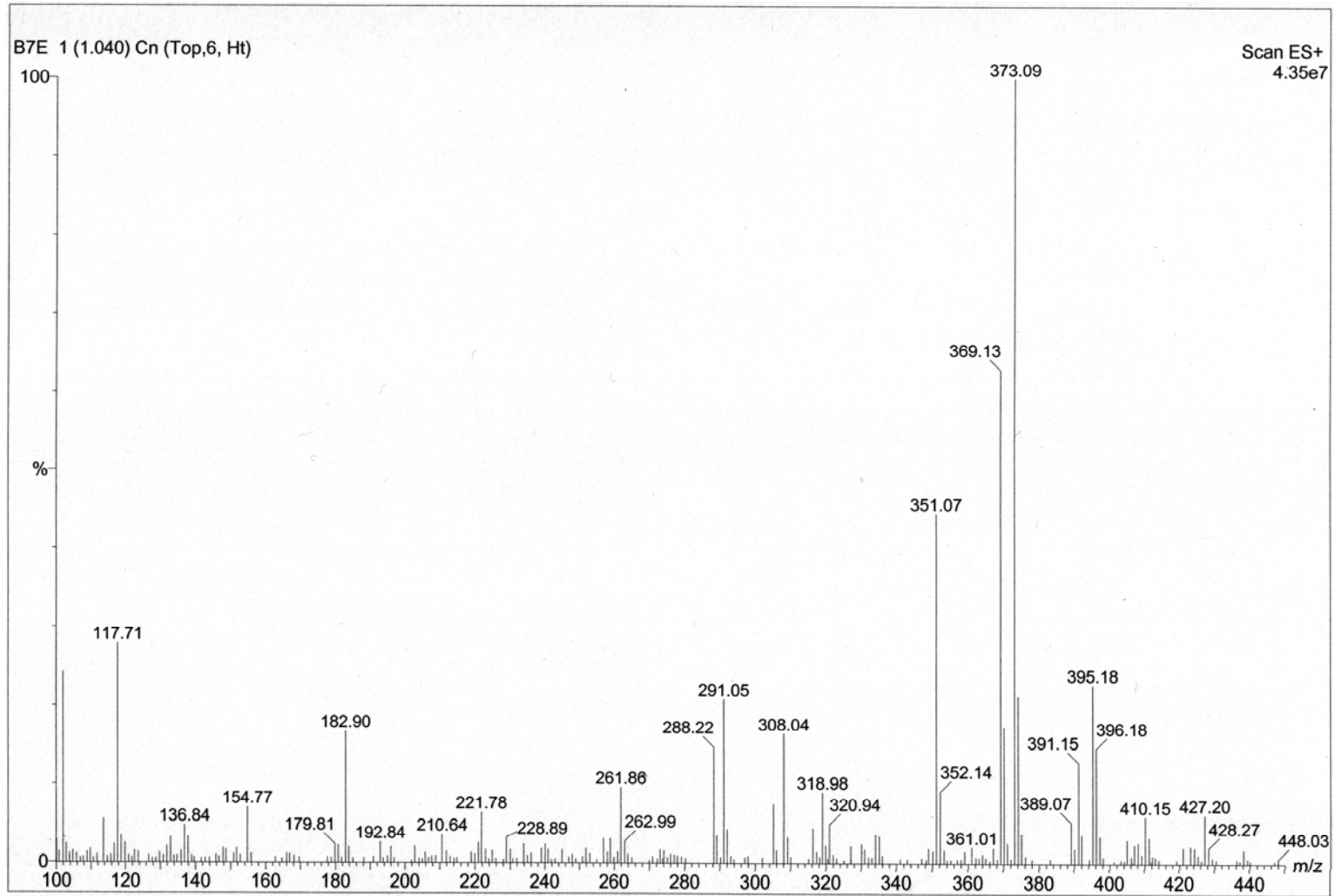
Ek Şekil 18. Etil 4-(2,3-dimetoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (5e) kütle spektrumu



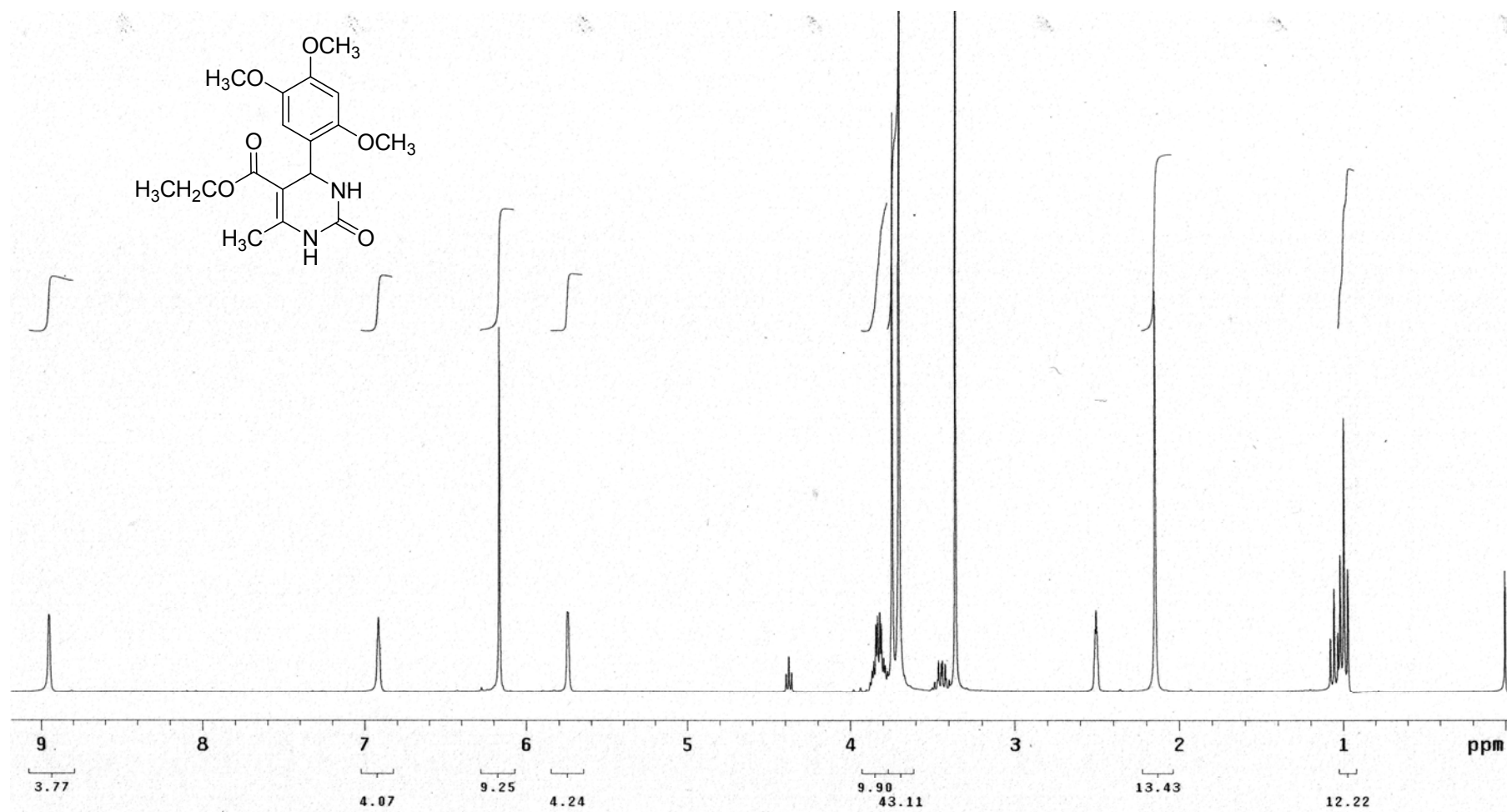
Ek Şekil 19. Etil 6-metil-2-okso-4-(2,4,5-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (7e) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



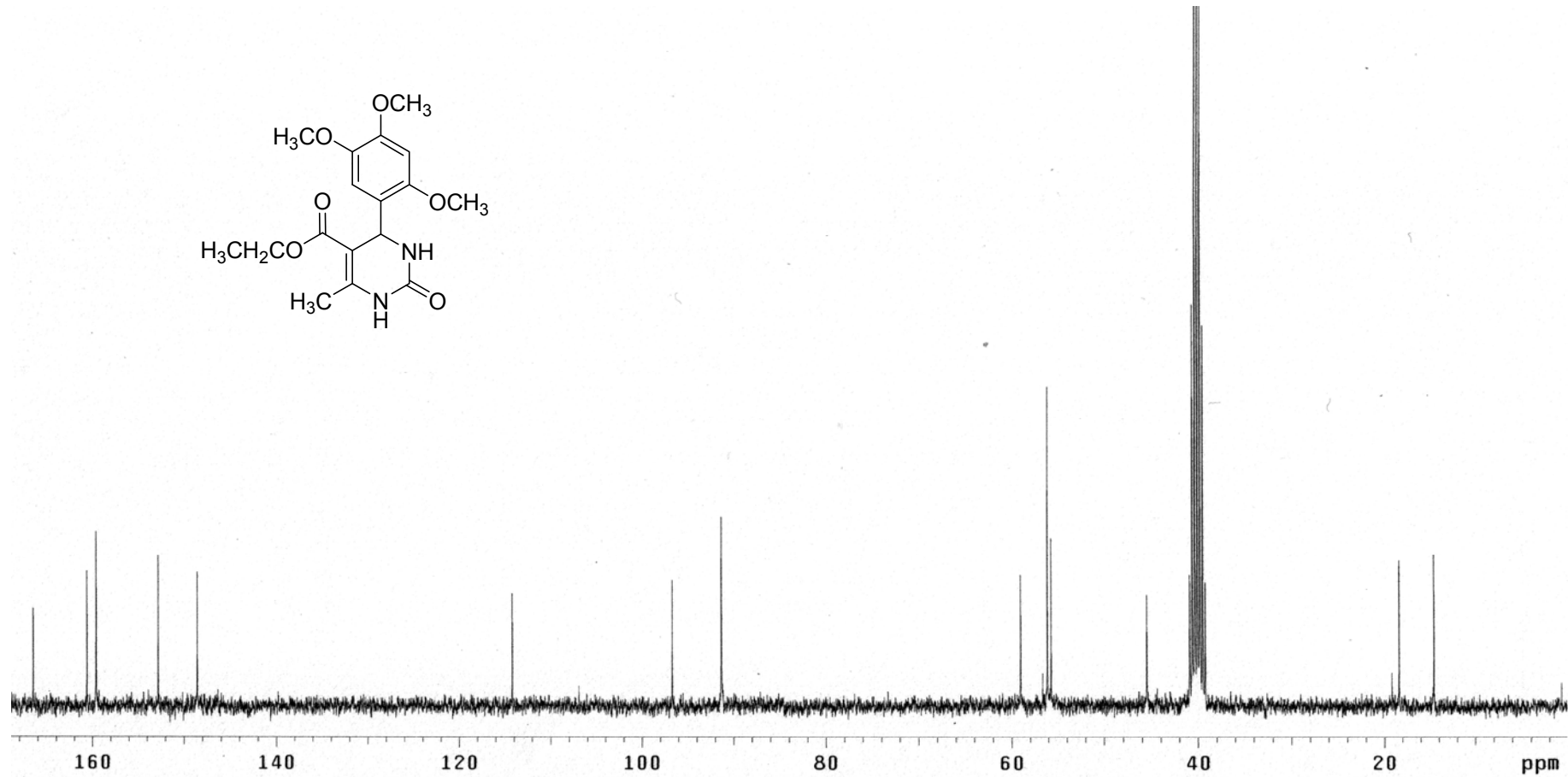
Ek Şekil 20. Etil 6-metil-2-okso-4-(2,4,5-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (7e) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



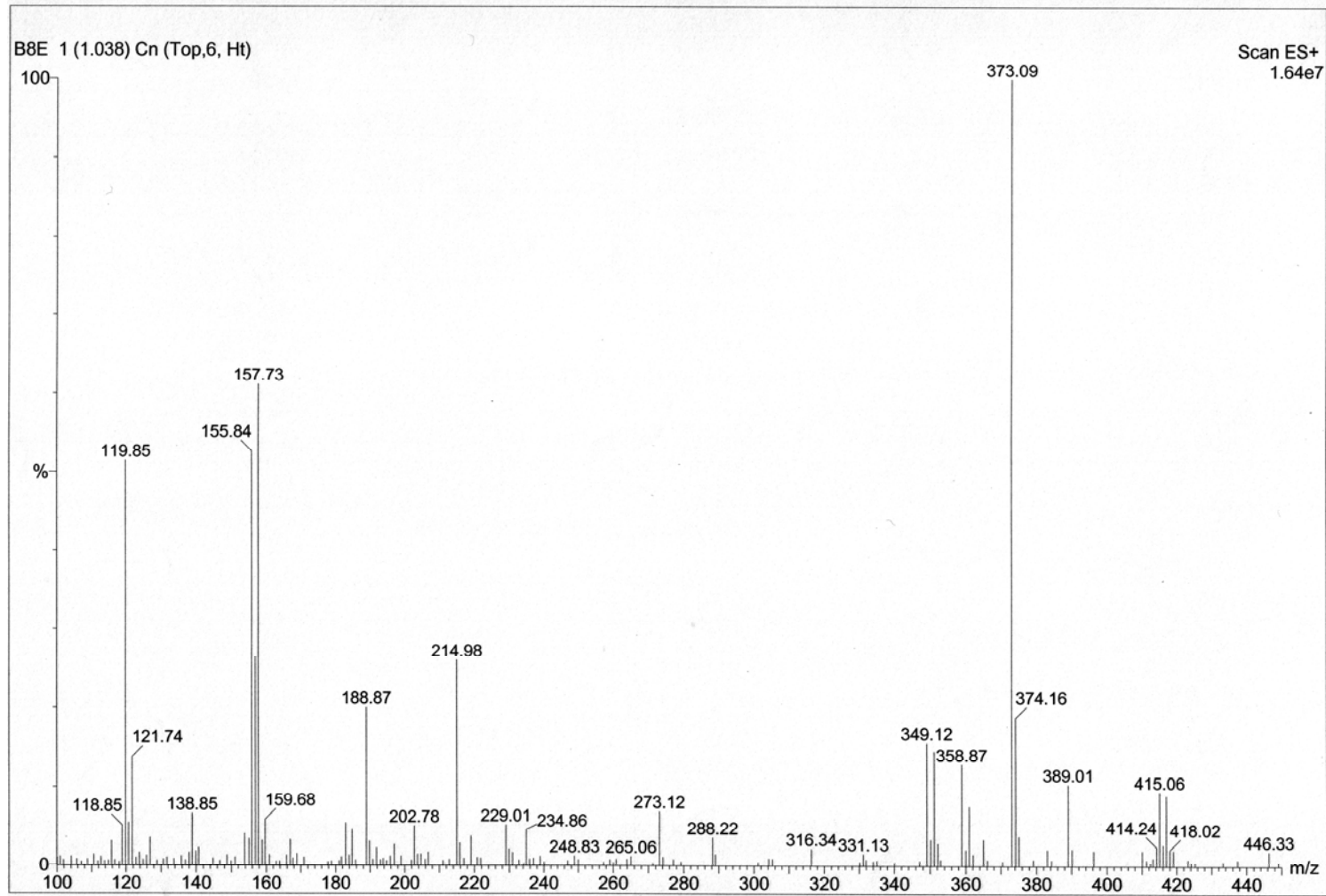
Ek Şekil 21. Etil 6-metil-2-okso-4-(2,4,5-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (7e) kütle spektrumu



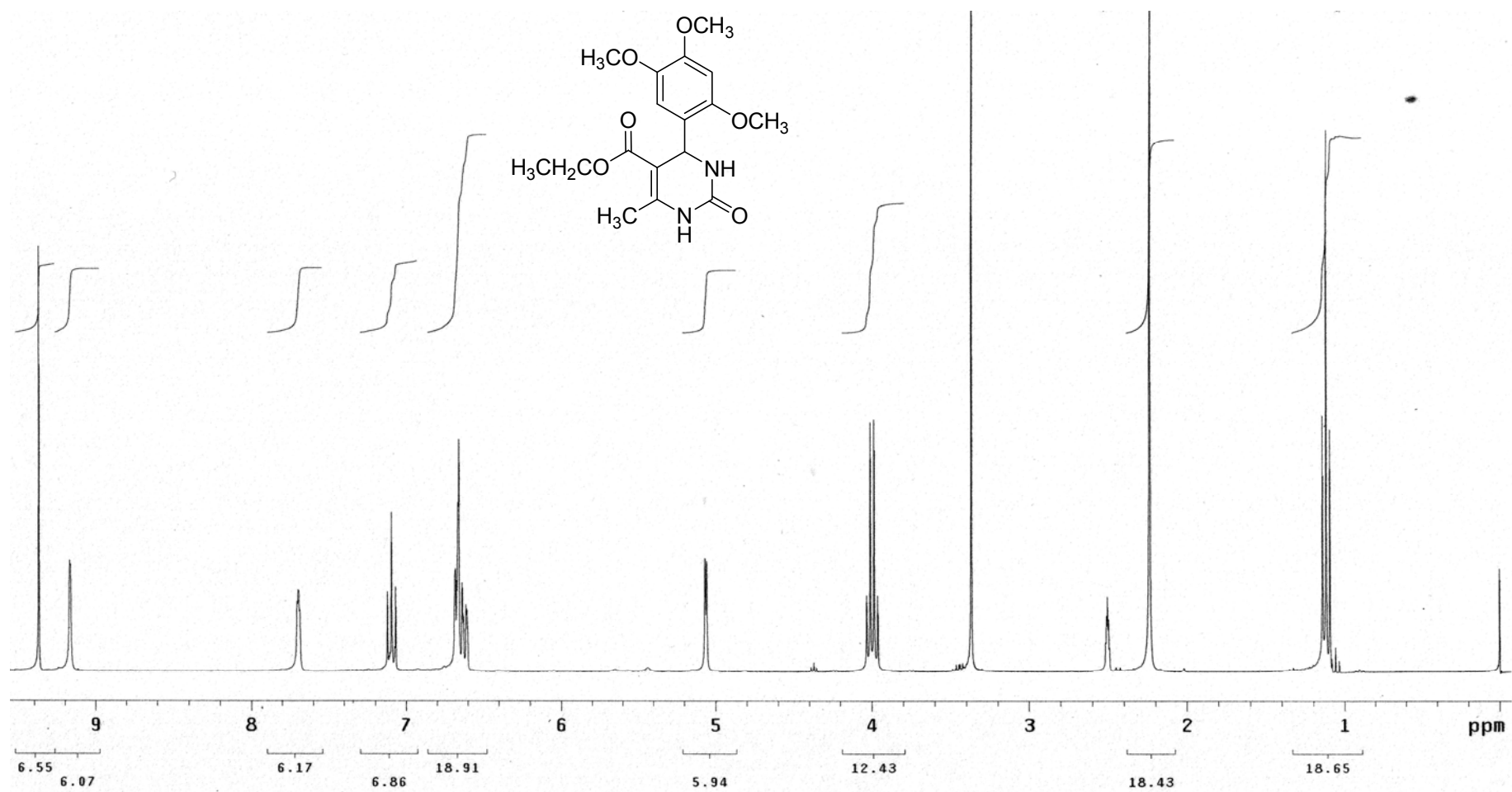
Ek Şekil 22. Etil 6-metil-2-okso-4-(2,4,6-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (8e) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



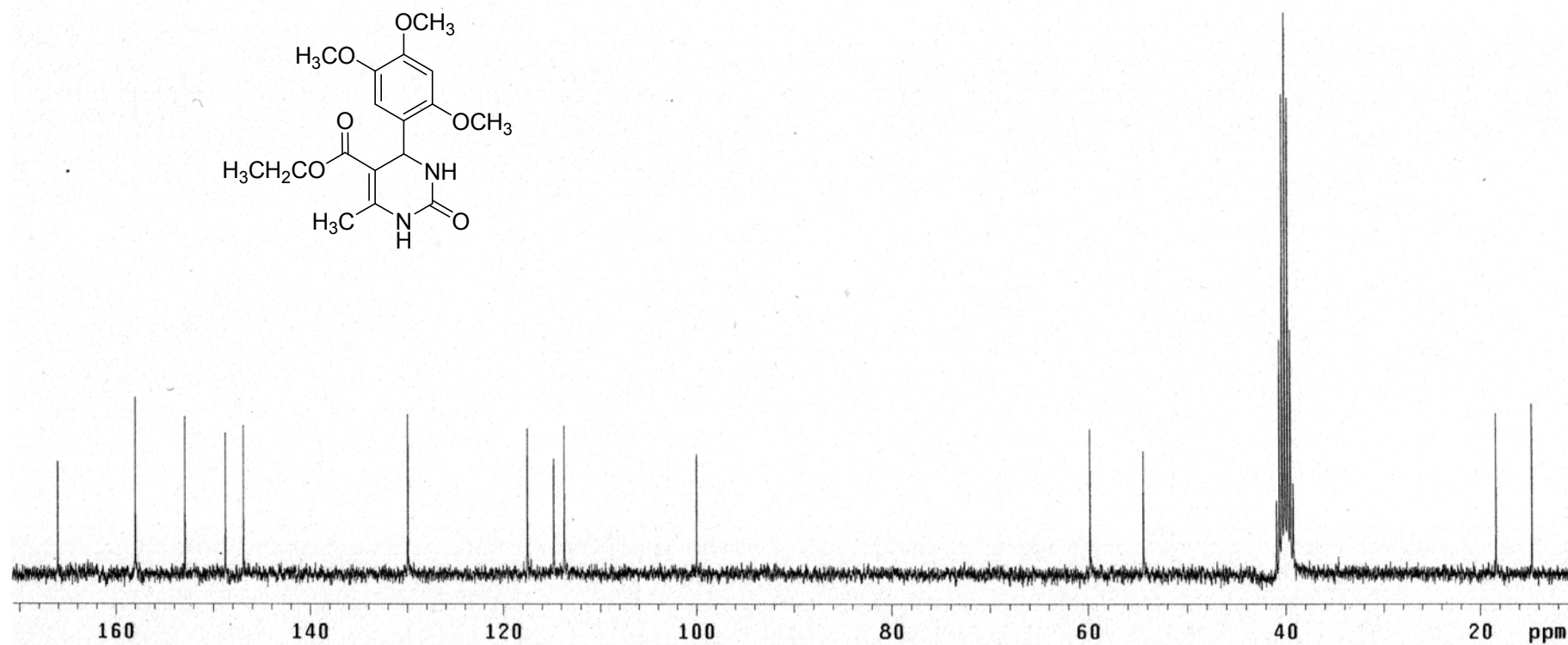
Ek Şekil 23. Etil 6-metil-2-okso-4-(2,4,6-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (8e) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



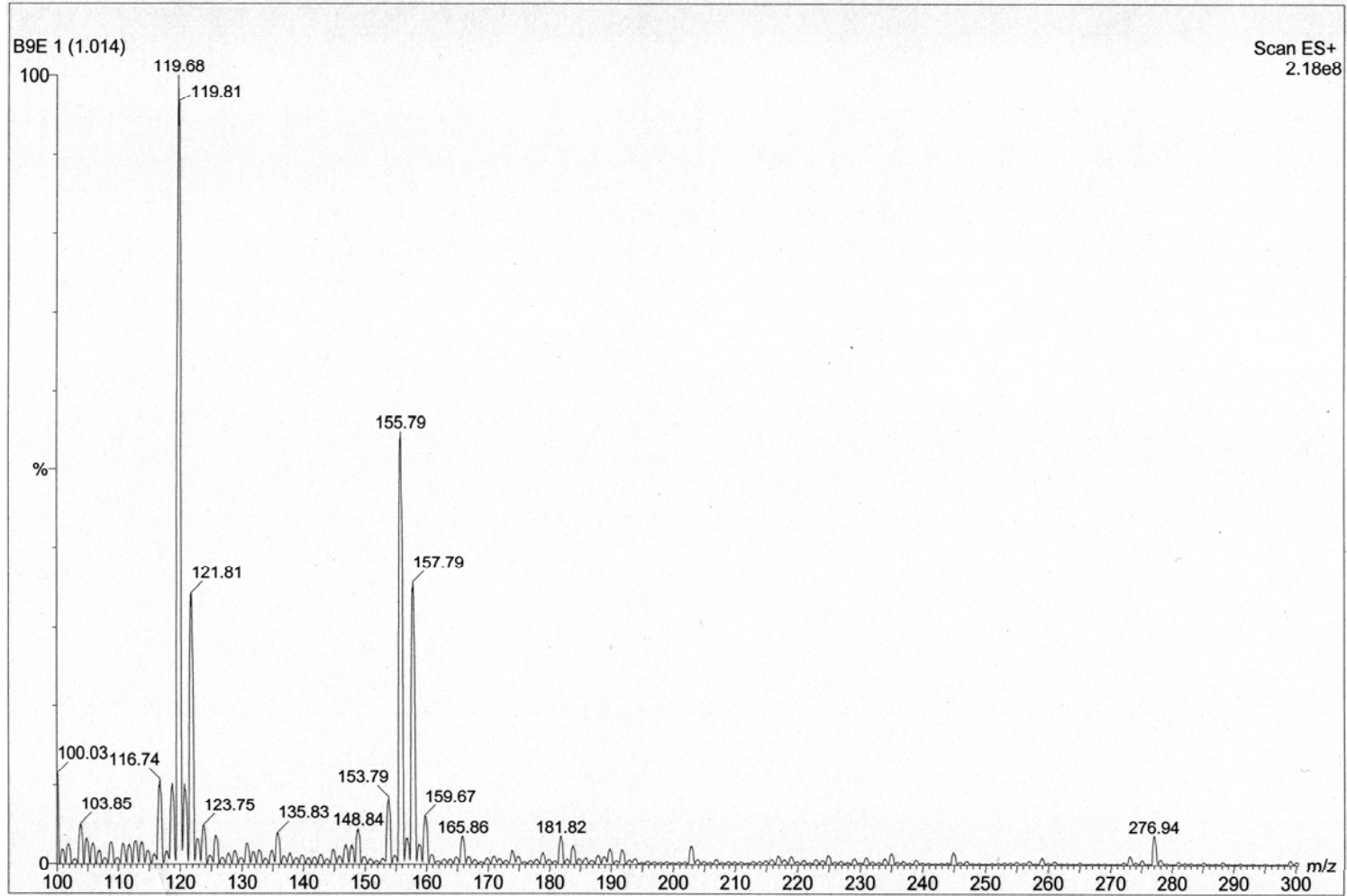
Ek Şekil 24. Etil 6-metil-2-okso-4-(2,4,6-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (8e) kütle spektrumu



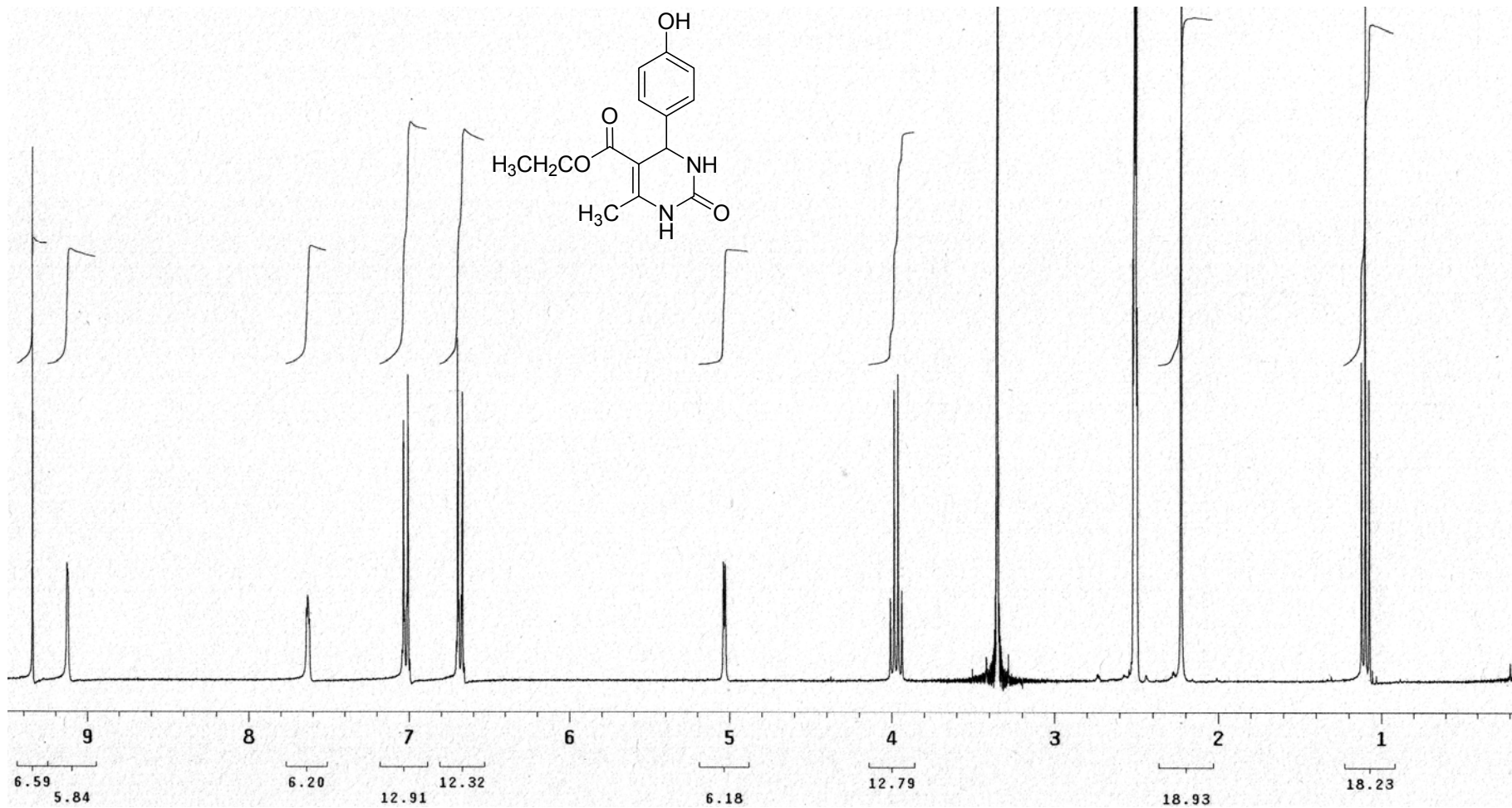
Ek Şekil 25. Etil 4-(3-hidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (9e) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



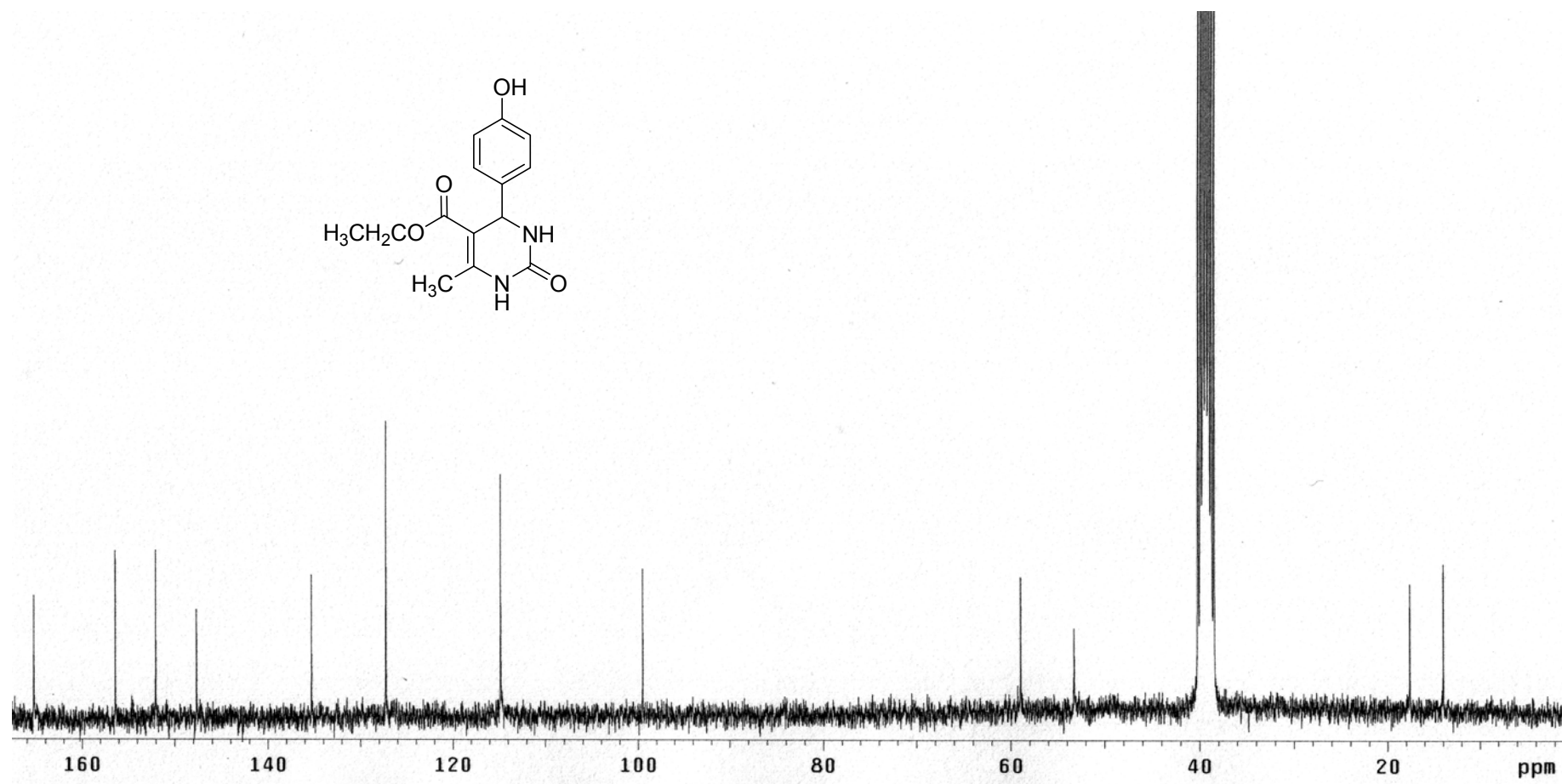
Ek Şekil 26. Etil 4-(3-hidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (9e) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



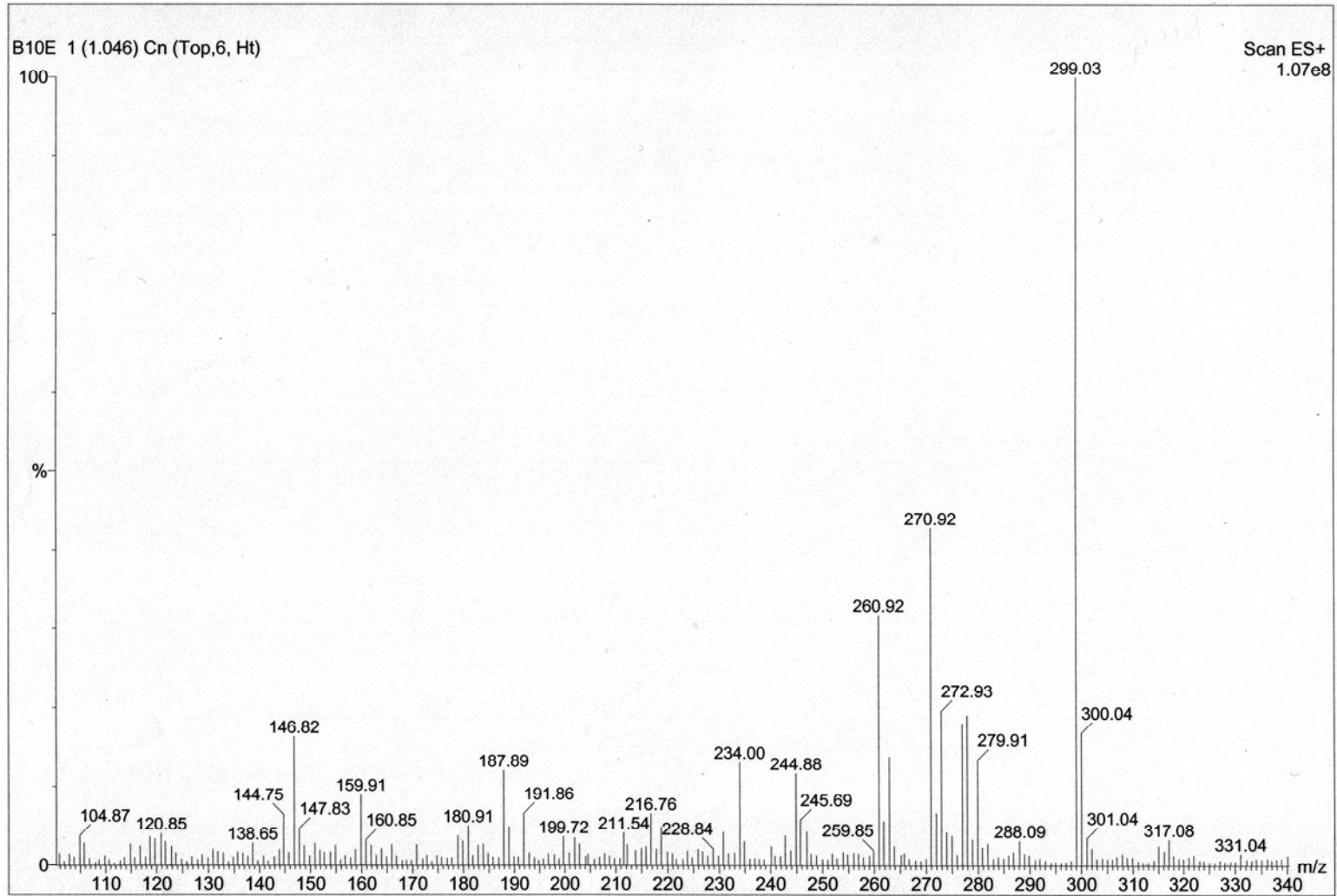
Ek Şekil 27. Etil 4-(3-hidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (9e) kütle spektrumu



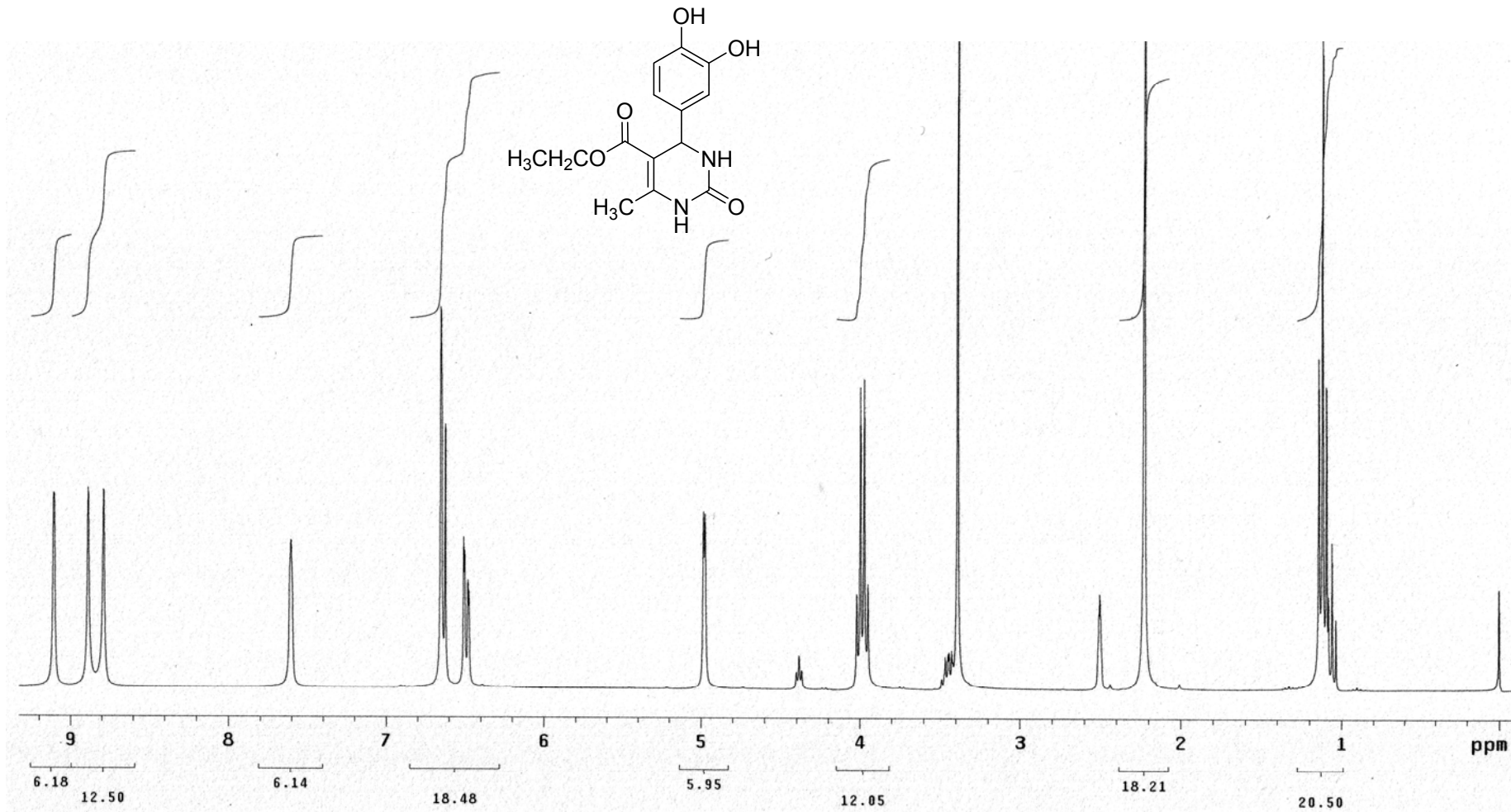
Ek Şekil 28. Etil 4-(4-hidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (10e) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



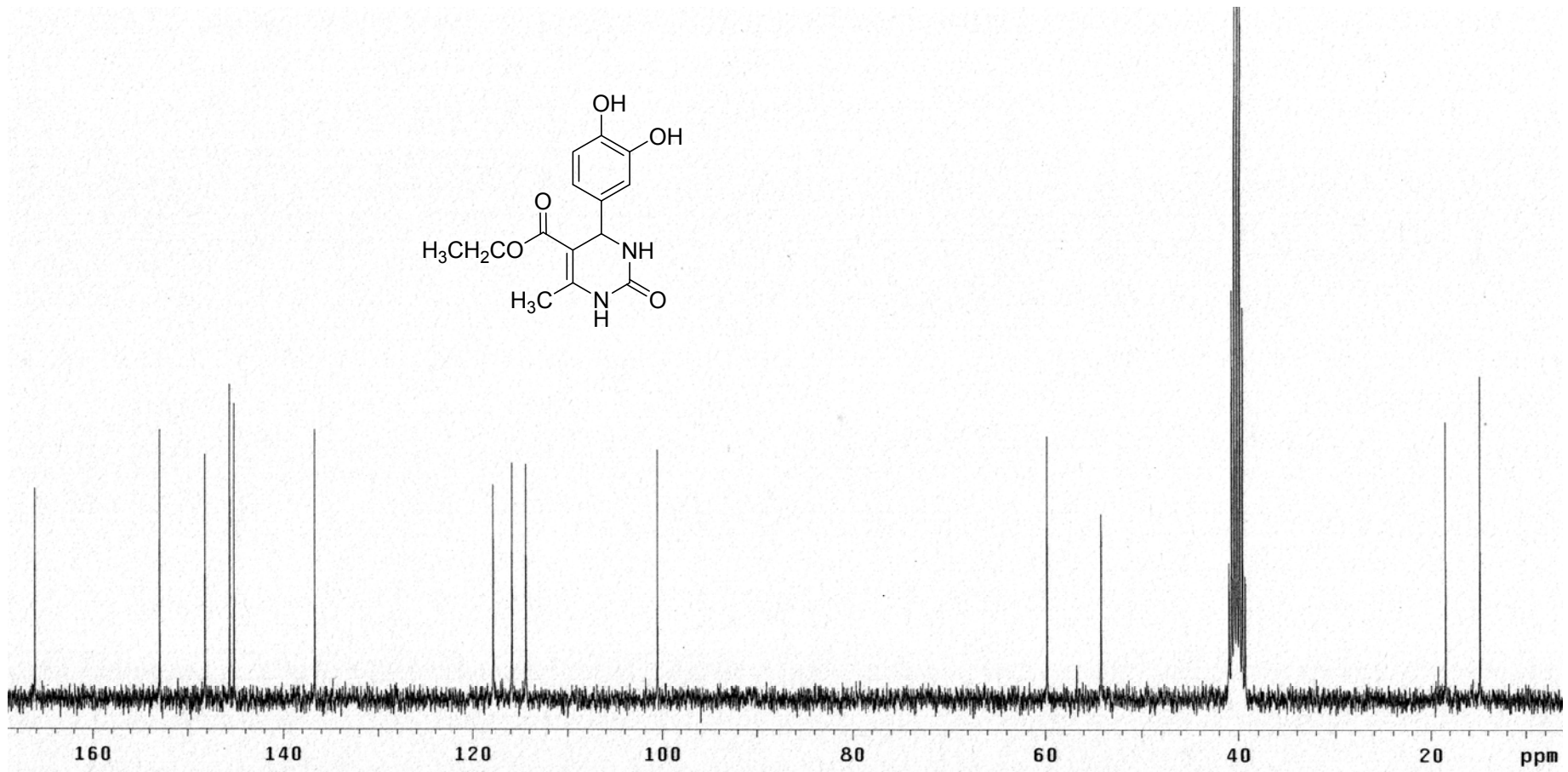
Ek Şekil 29. Etil 4-(4-hidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (10e) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d₆)



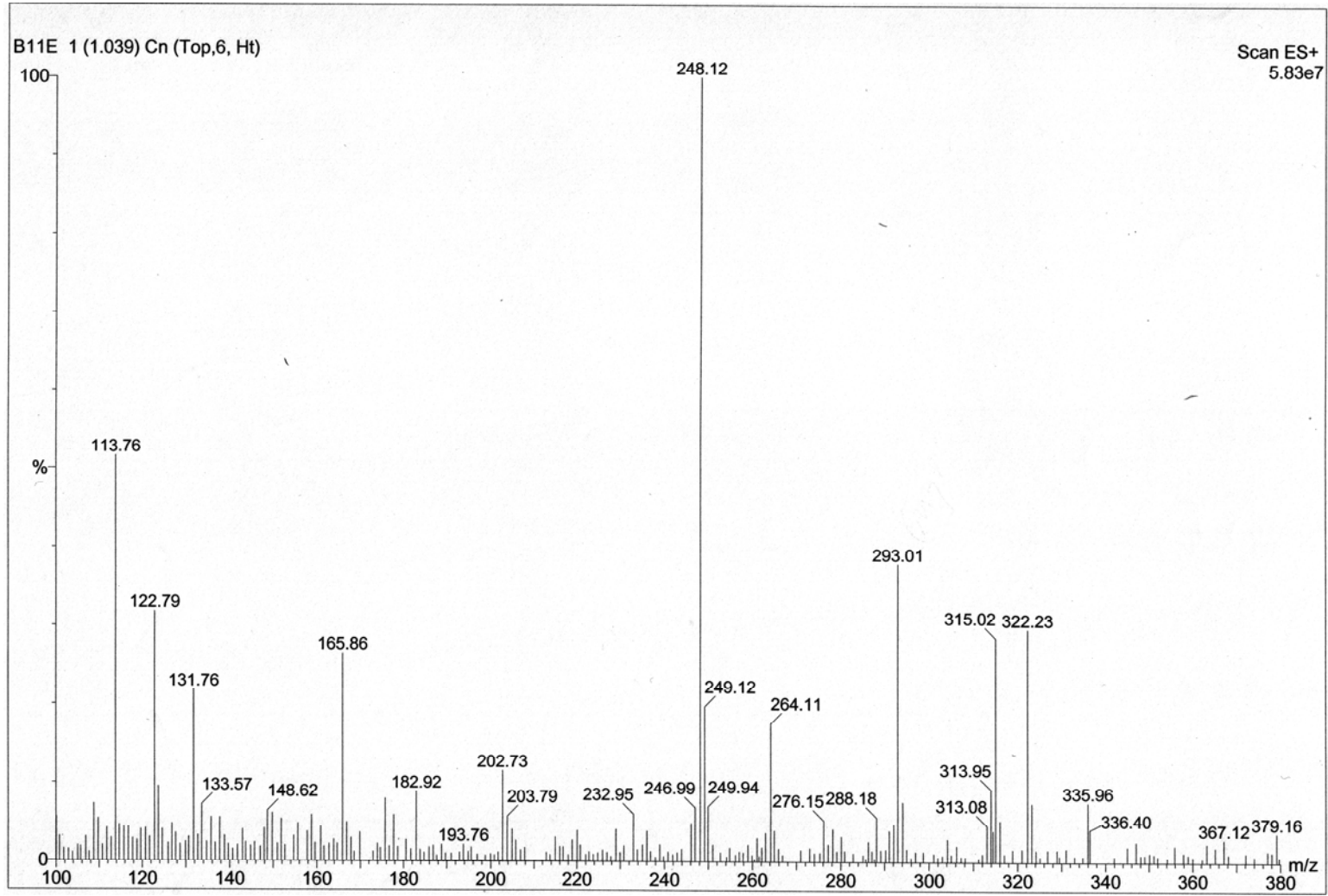
Ek Şekil 30. Etil 4-(4-hidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (10e) kütle spektrumu



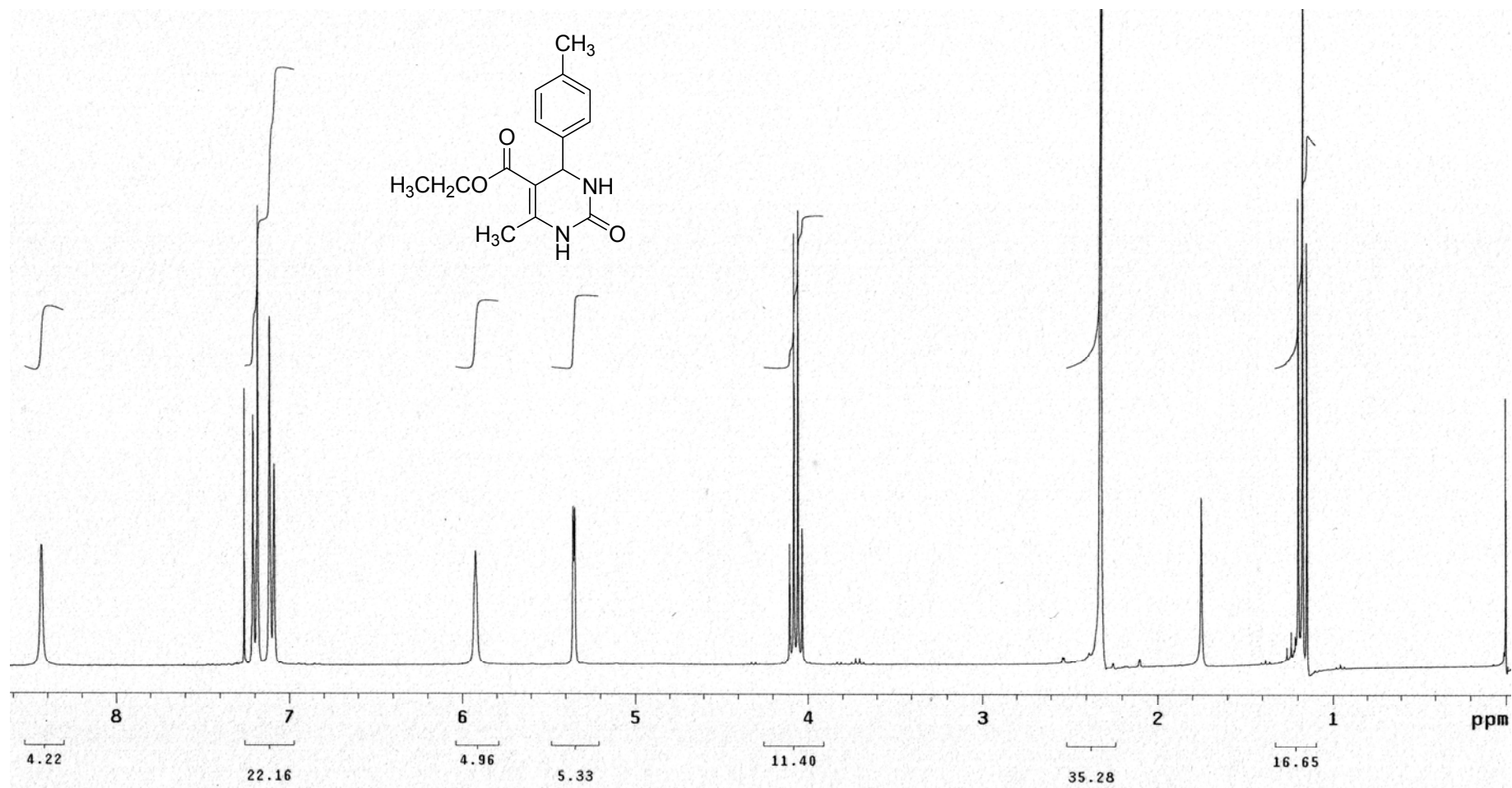
Ek Şekil 31. Etil 4-(3,4-dihidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (11e) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



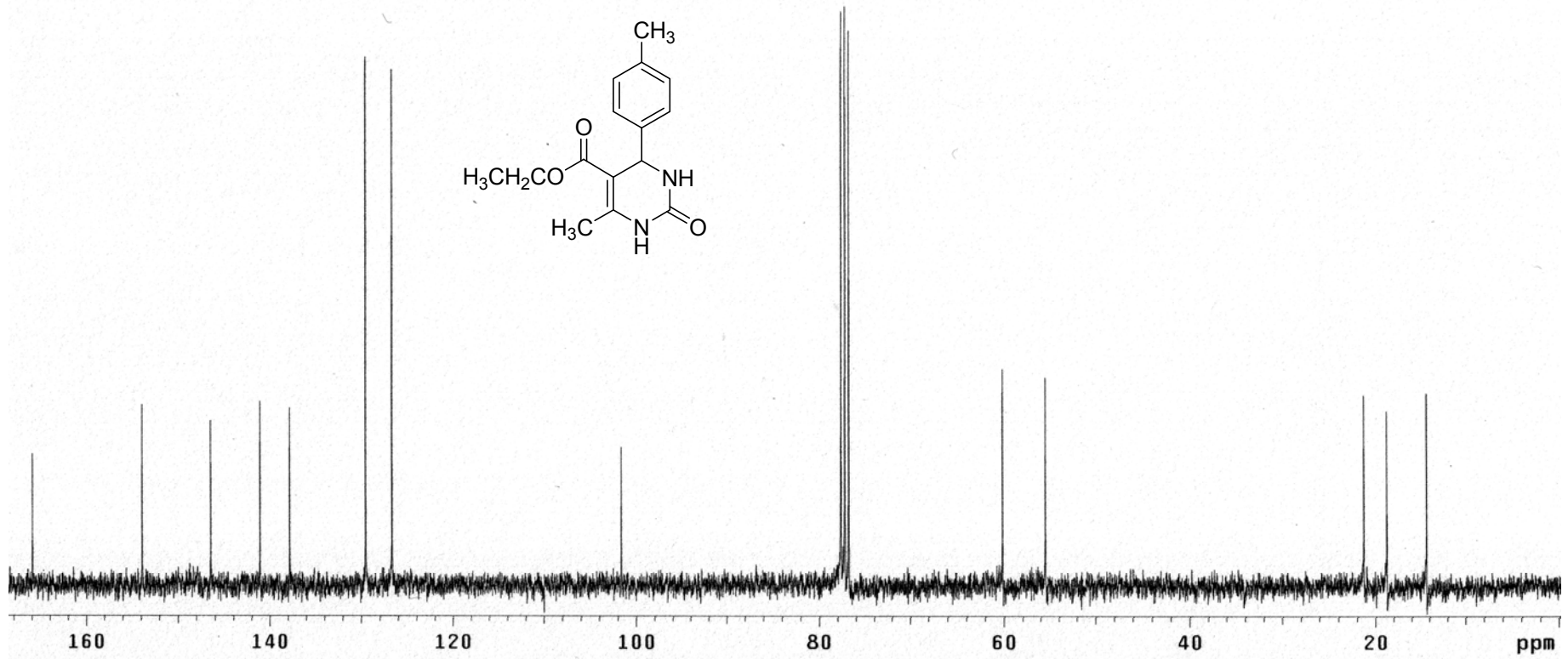
Ek Şekil 32. Etil 4-(3,4-dihidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (11e) ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d₆)



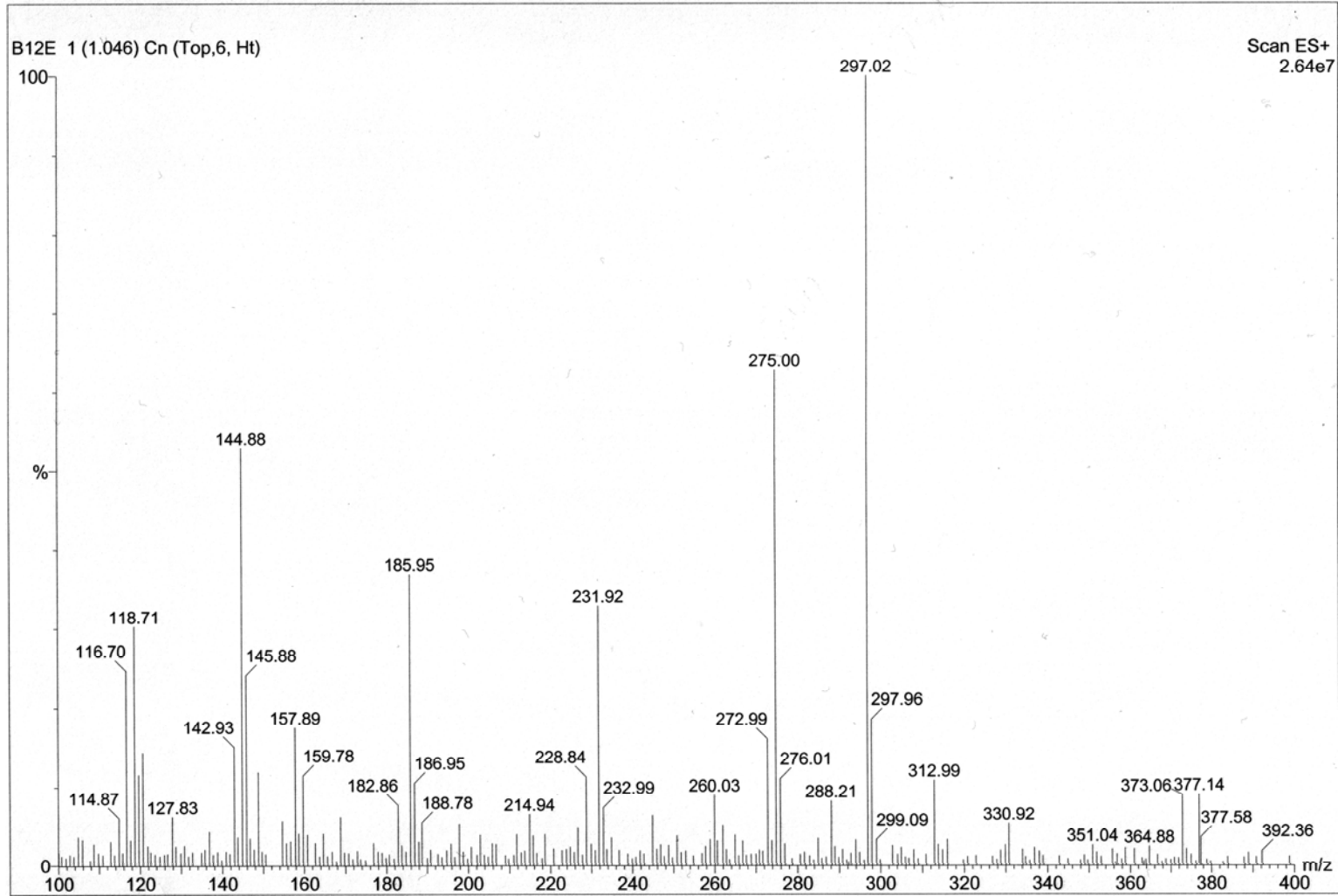
Ek Şekil 33. Etil 4-(3,4-dihidroksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (11e) kütle spektrumu



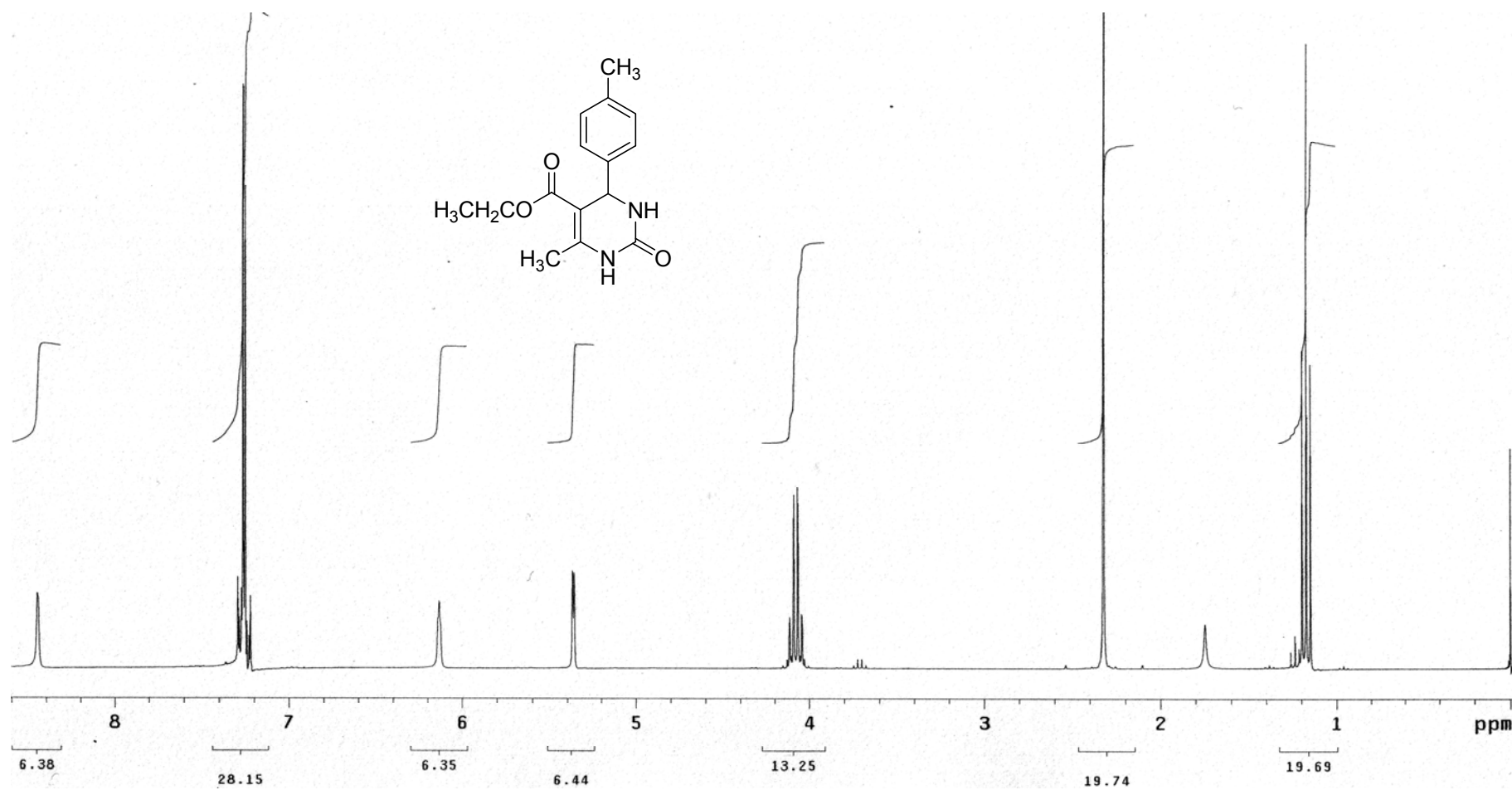
Ek Şekil 34. Etil 6-metil-2-okso-4-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (12e) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



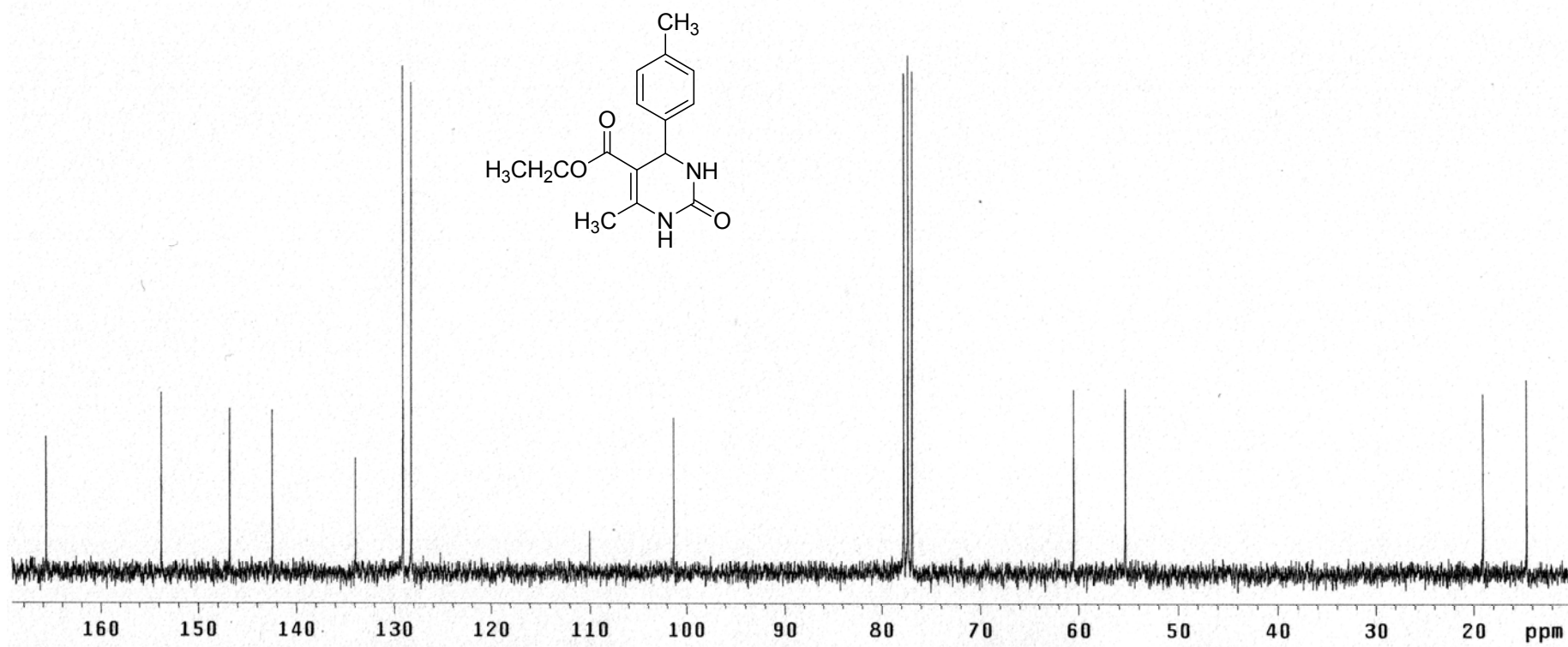
Ek Şekil 35. Etil 6-metil-2-okso-4-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (12e) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



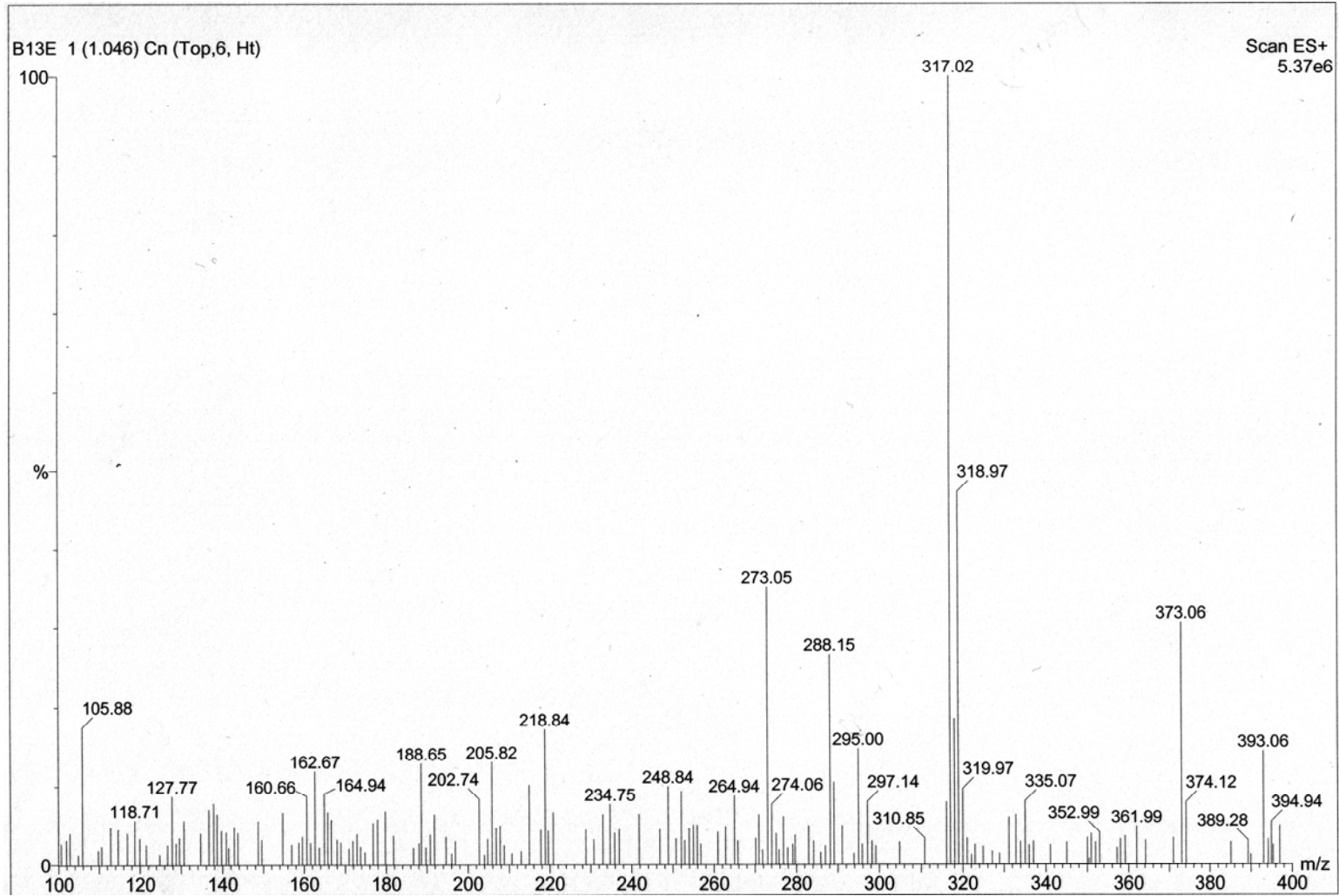
Ek Şekil 36. Etil 6-metil-2-okso-4-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (12e) kütle spektrumu



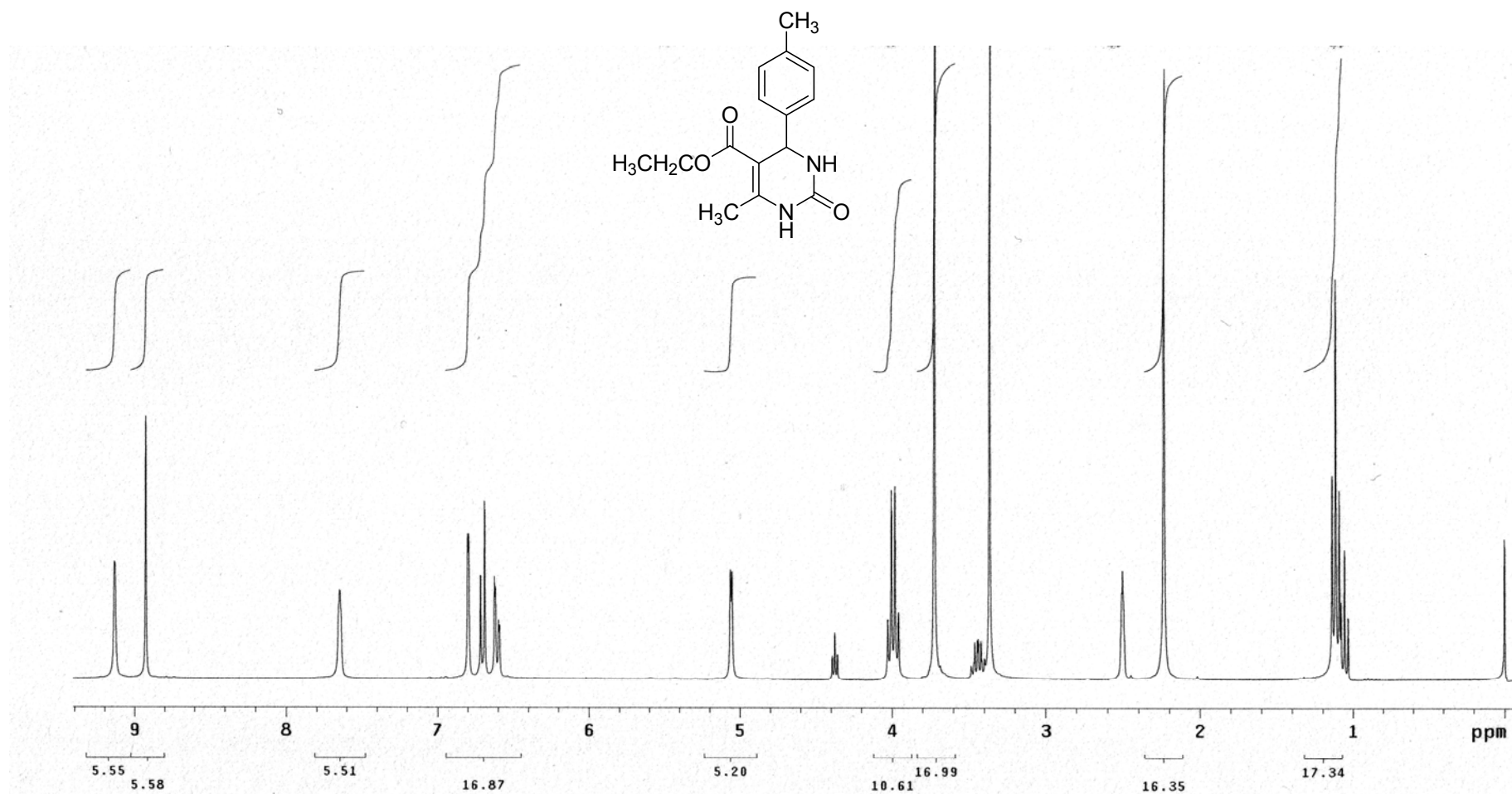
Ek Şekil 37. Etil 4-(4-klorofenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (13e) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



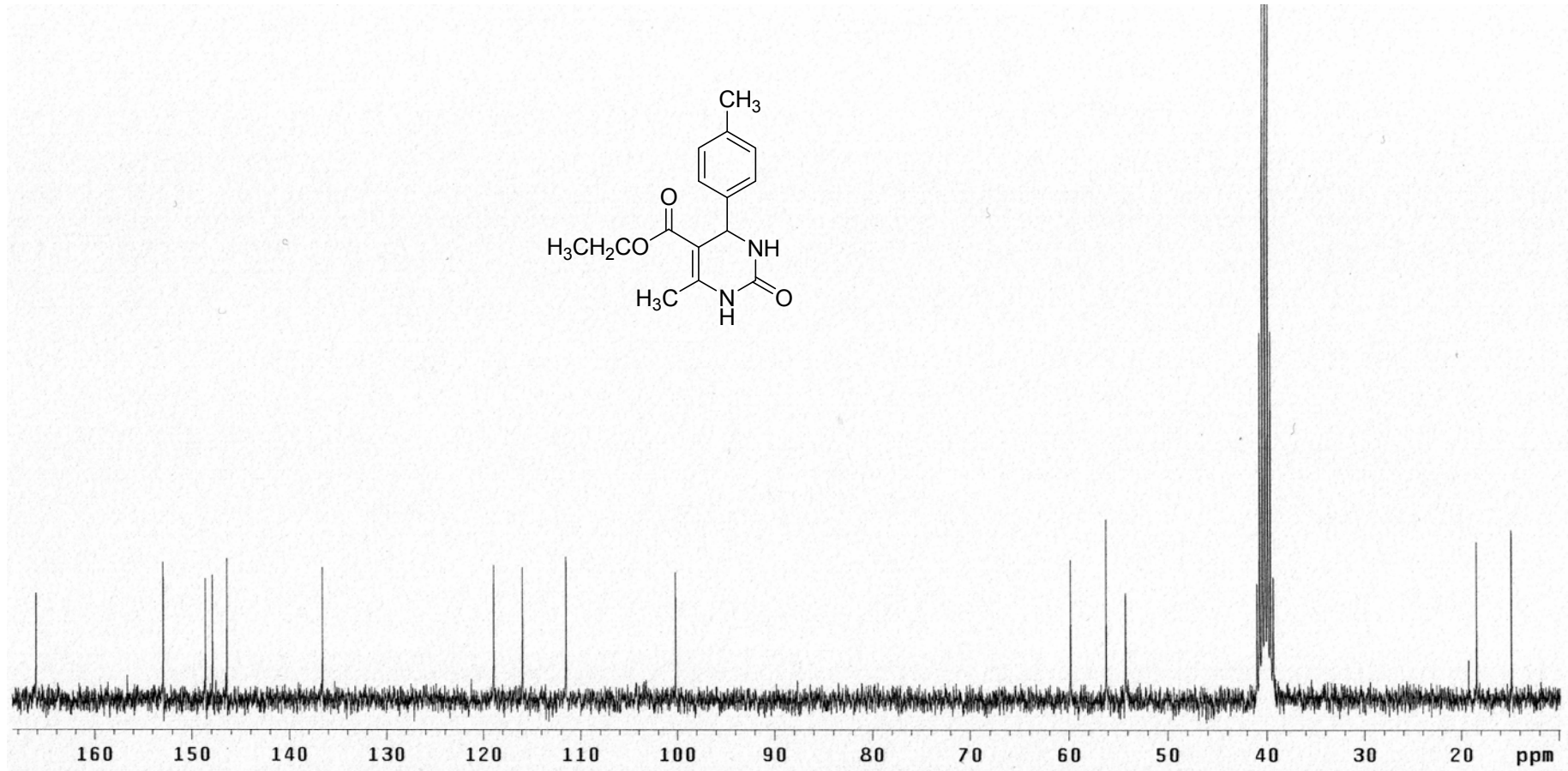
Ek Şekil 38. Etil 4-(4-klorofenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (13e) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



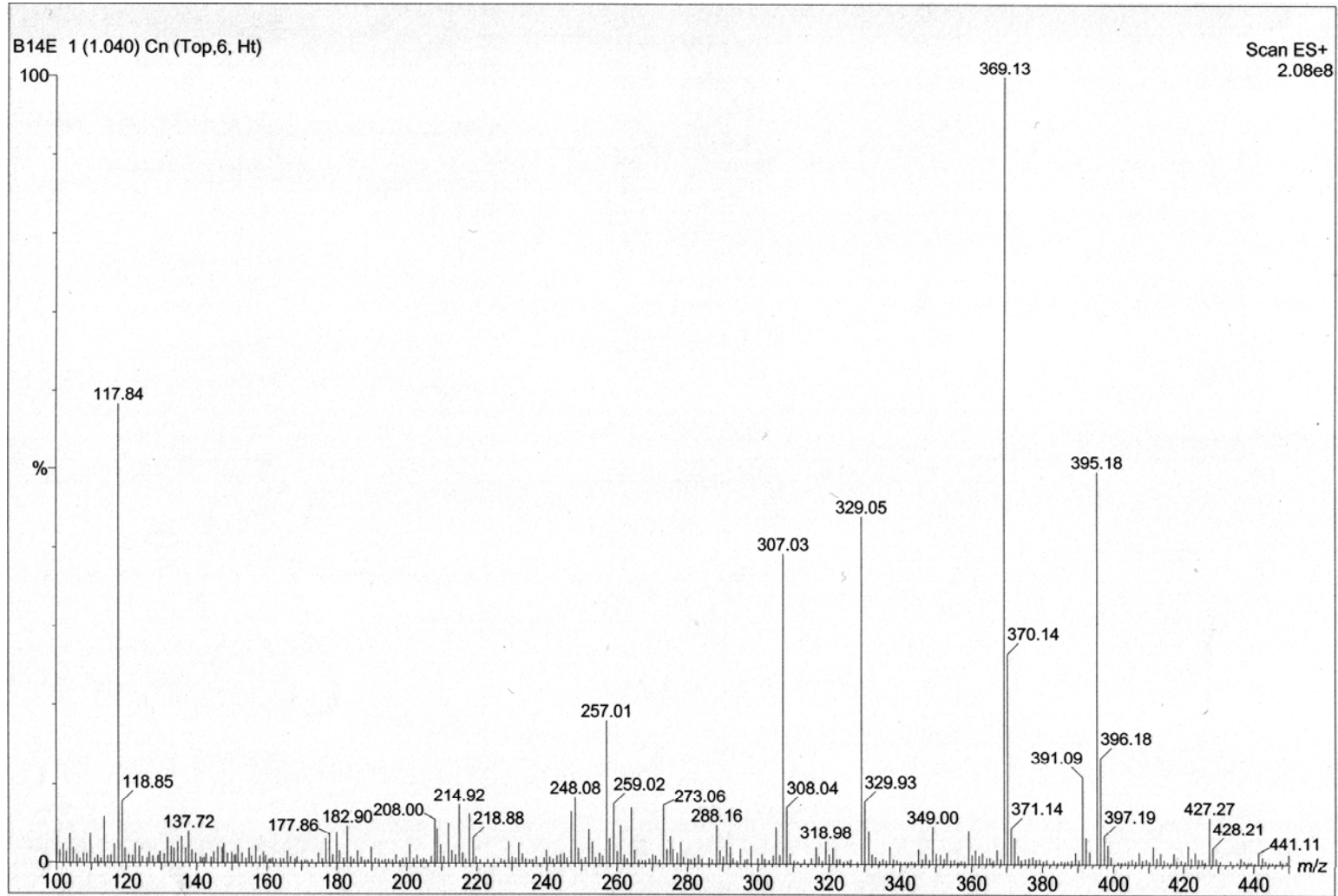
Ek Şekil 39. Etil 4-(4-klorofenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (13e) kütle spektrumu



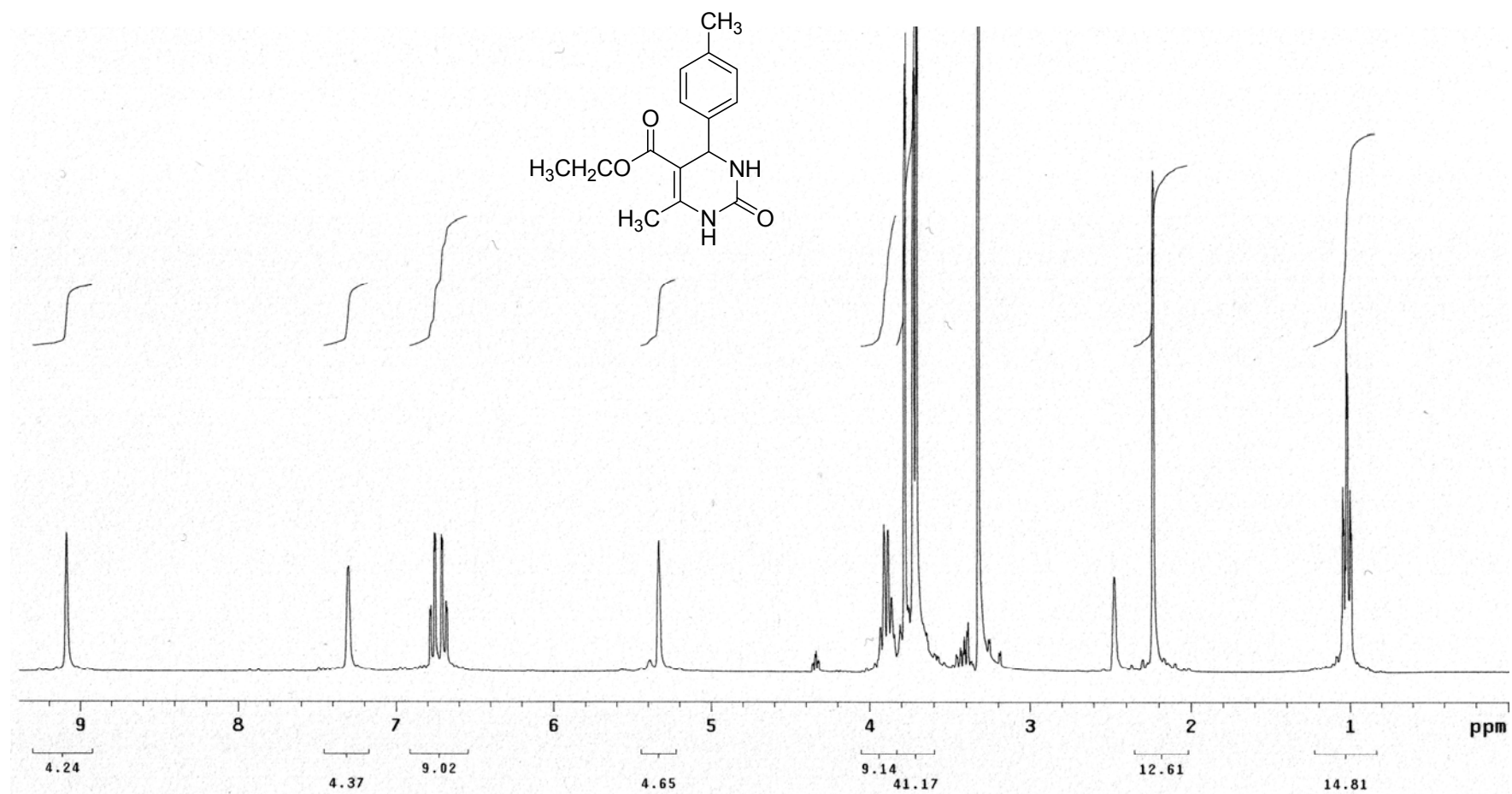
Ek Şekil 40. Etil 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (14e) ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)



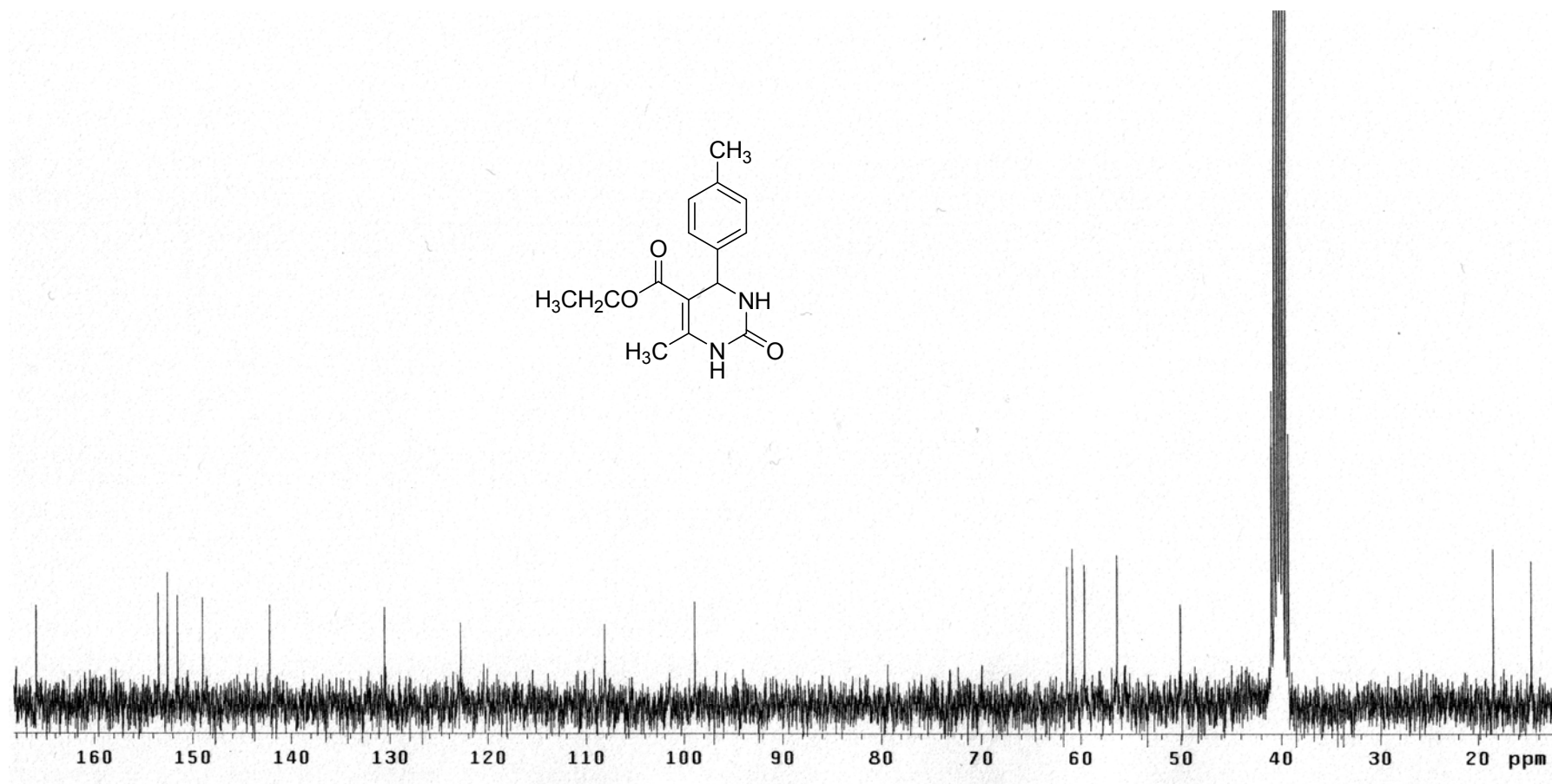
Ek Şekil 41. Etil 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (14e) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



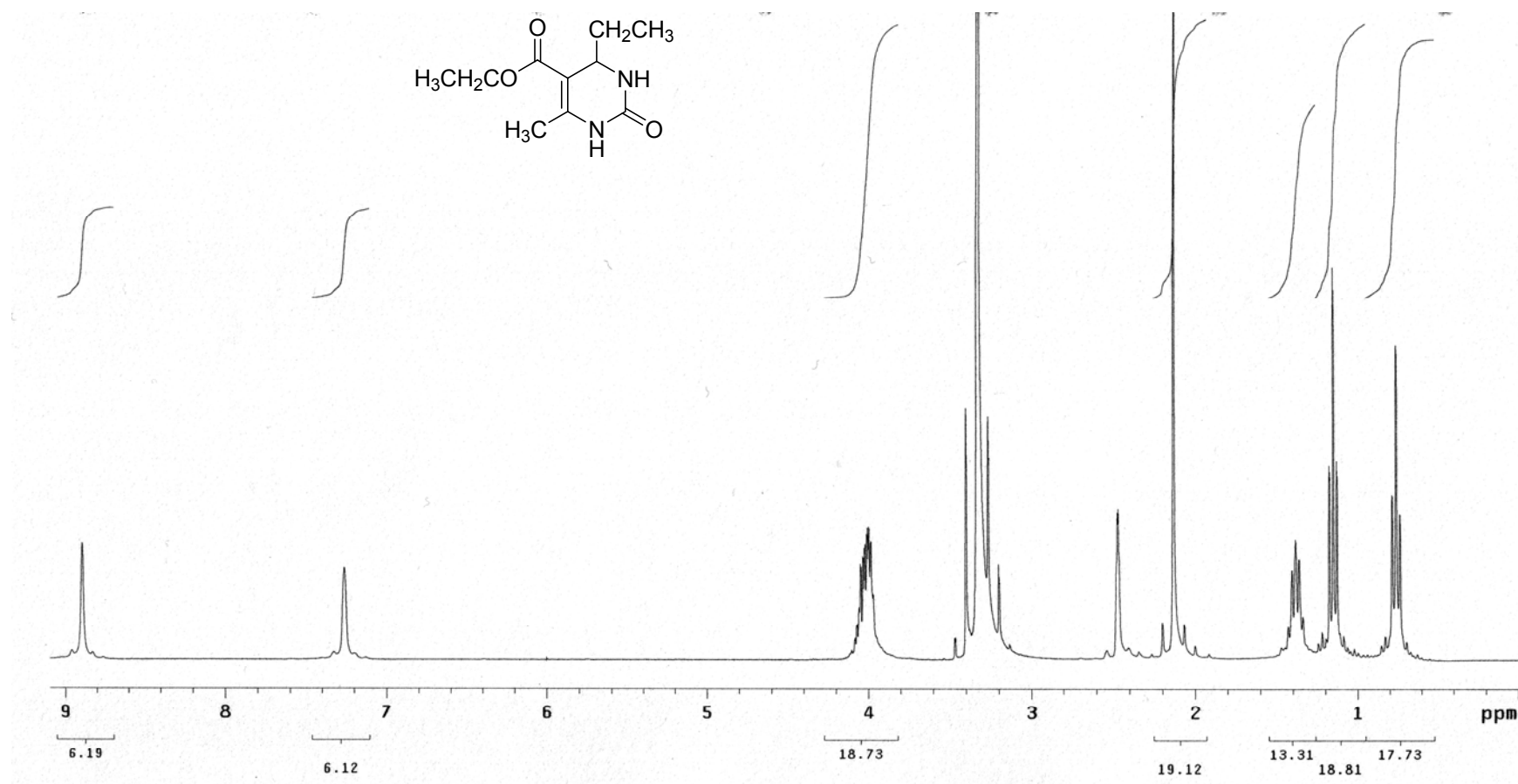
Ek Şekil 42. Etil 4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (14e) kütle spektrumu



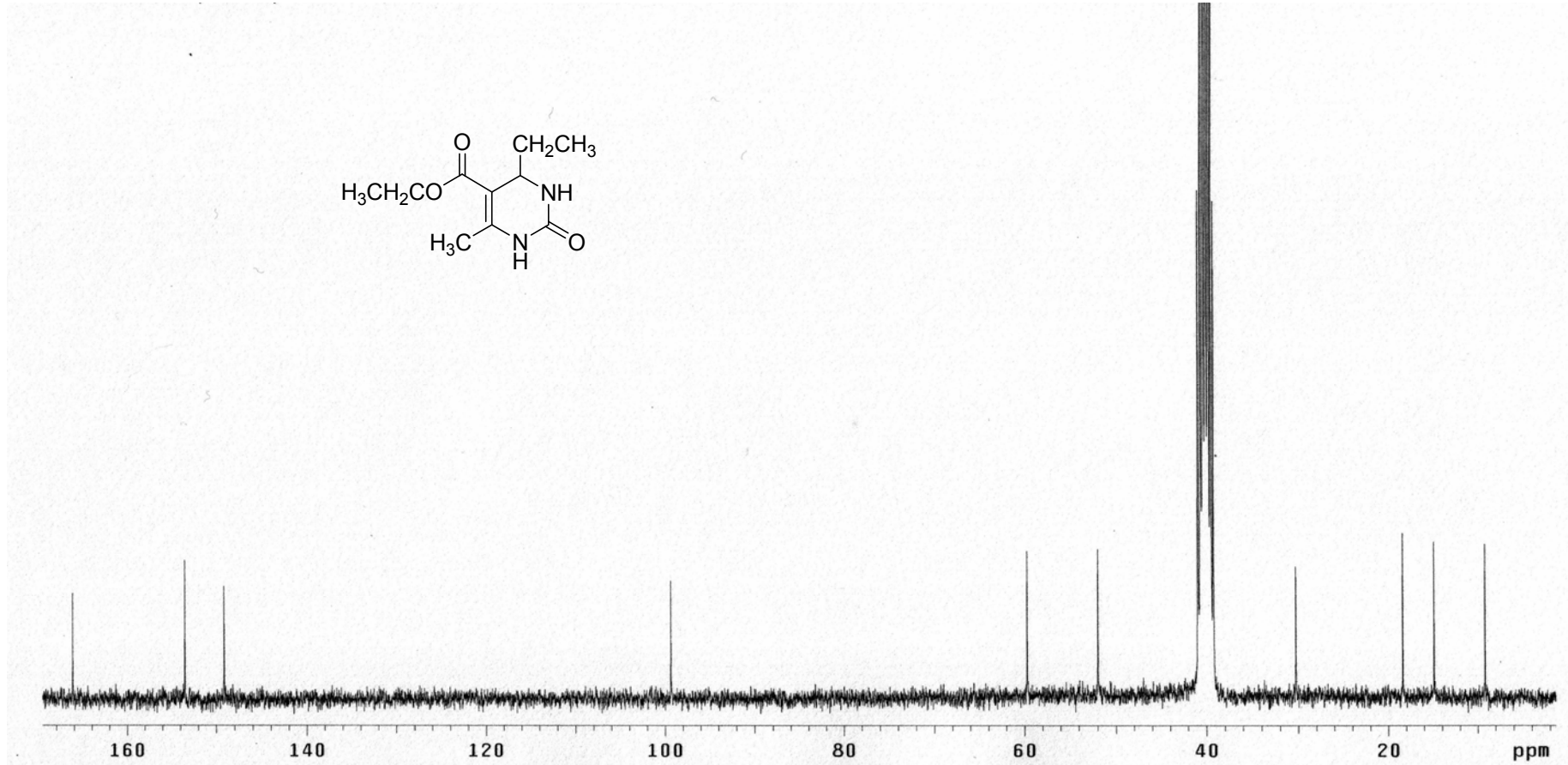
Ek Şekil 43. Etil 6-metil-2-okso-4-(2,3,4-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (15e) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



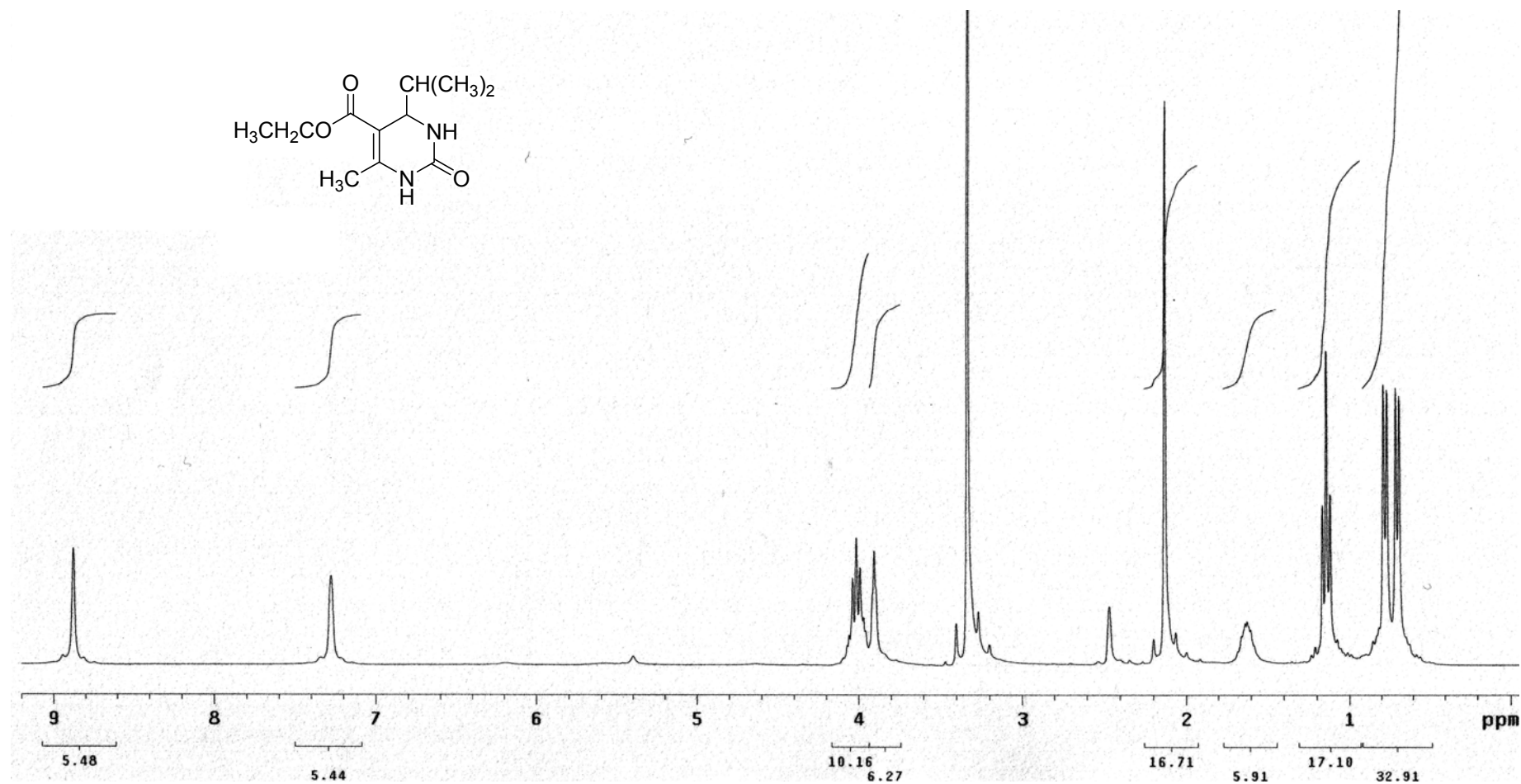
Ek Şekil 44. Etil 6-metil-2-okso-4-(2,3,4-trimetoksifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (15e) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



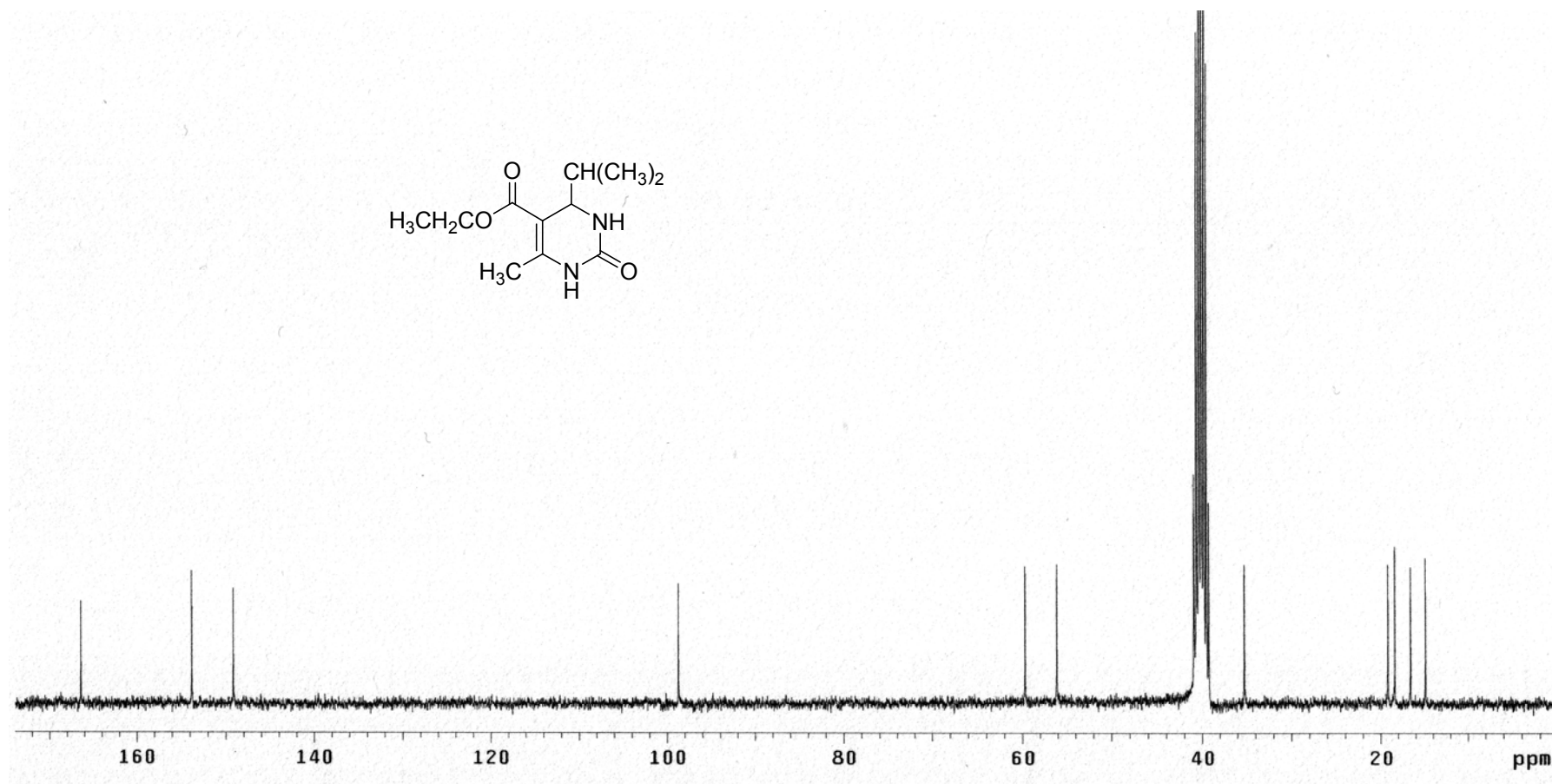
Ek Şekil 45. Etil 4-etil-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (16e) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



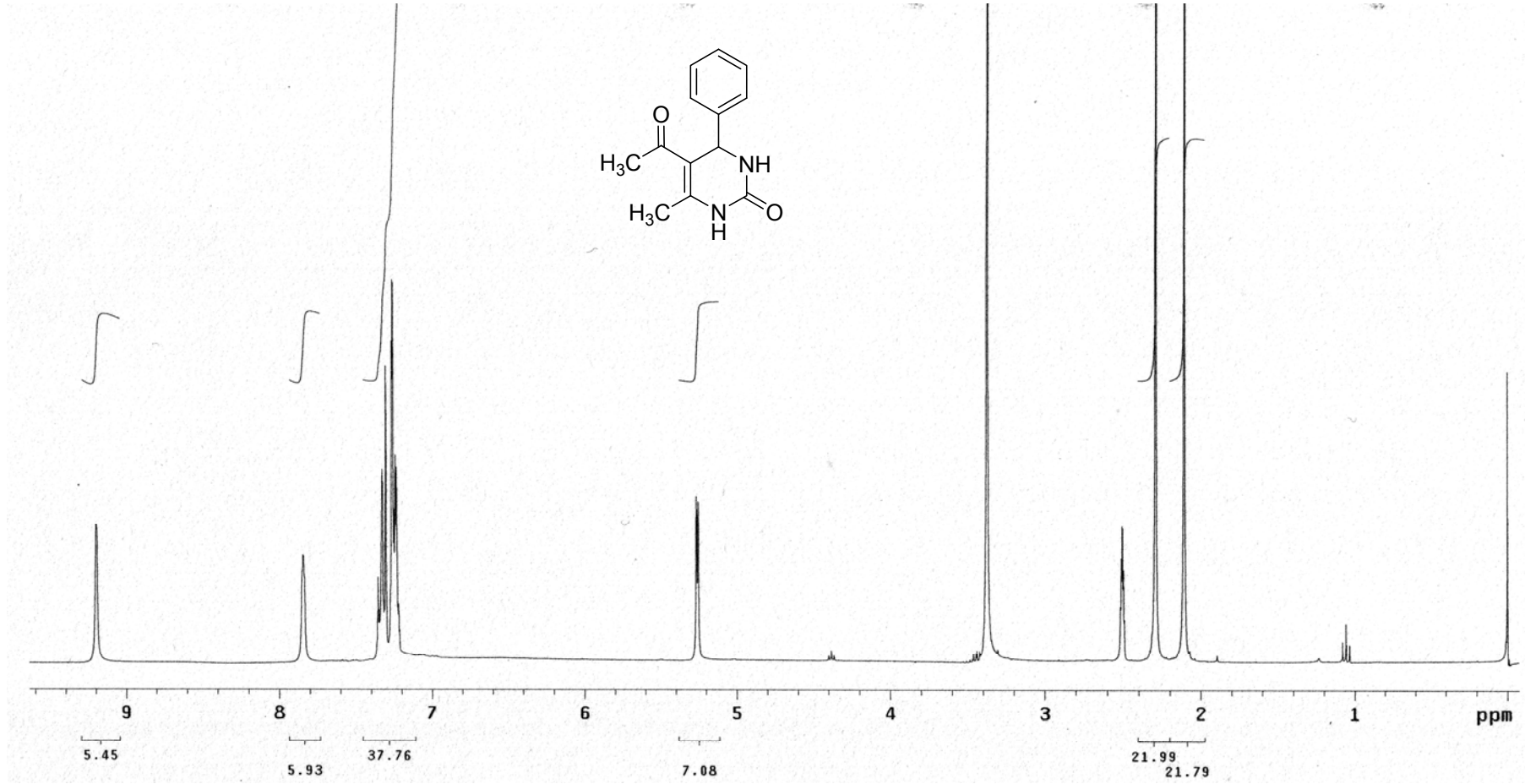
Ek Şekil 46. Etil 4-etil-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (16e) ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d₆)



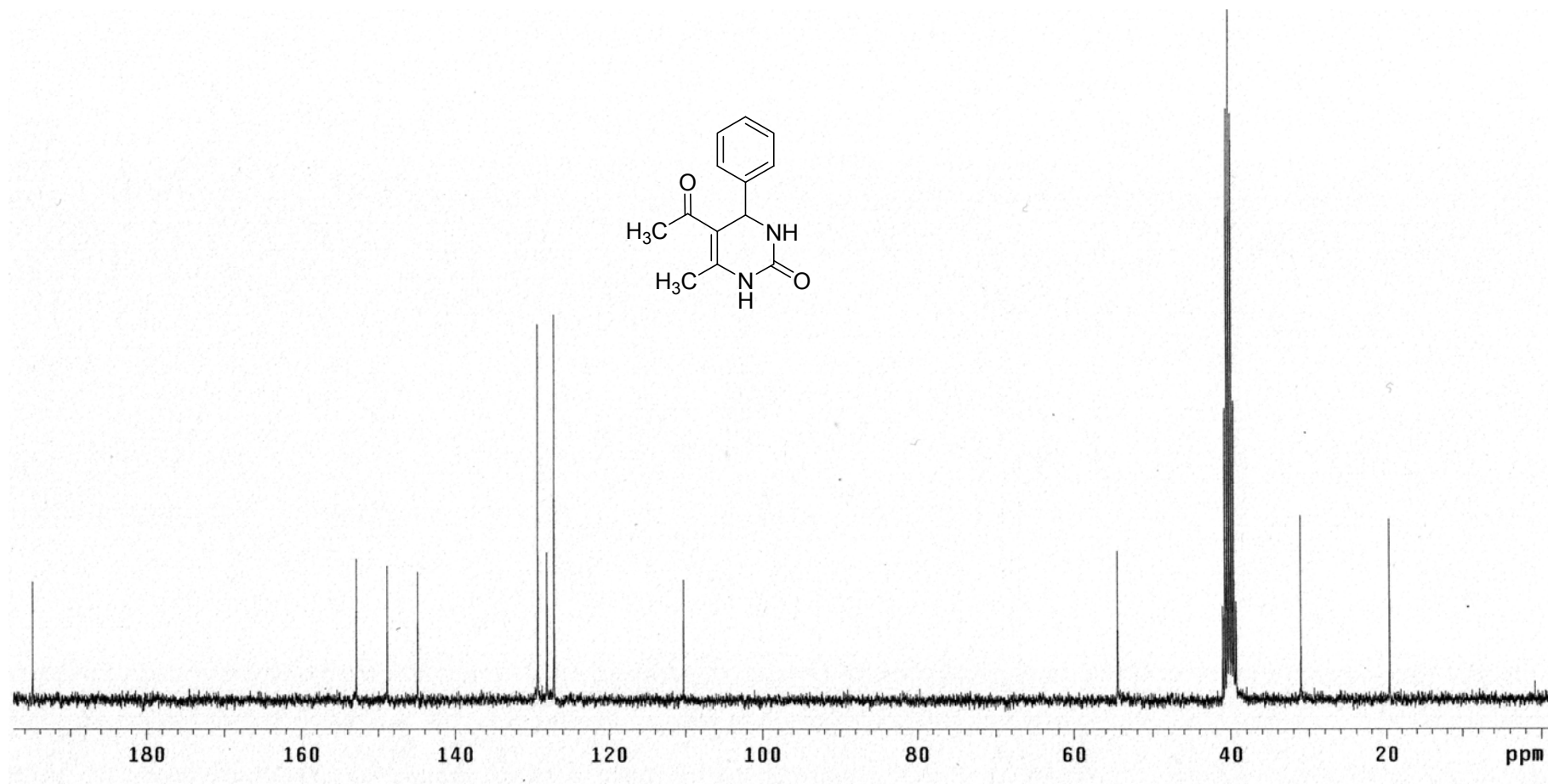
Ek Şekil 47. Etil 4-isopropil-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (17e) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



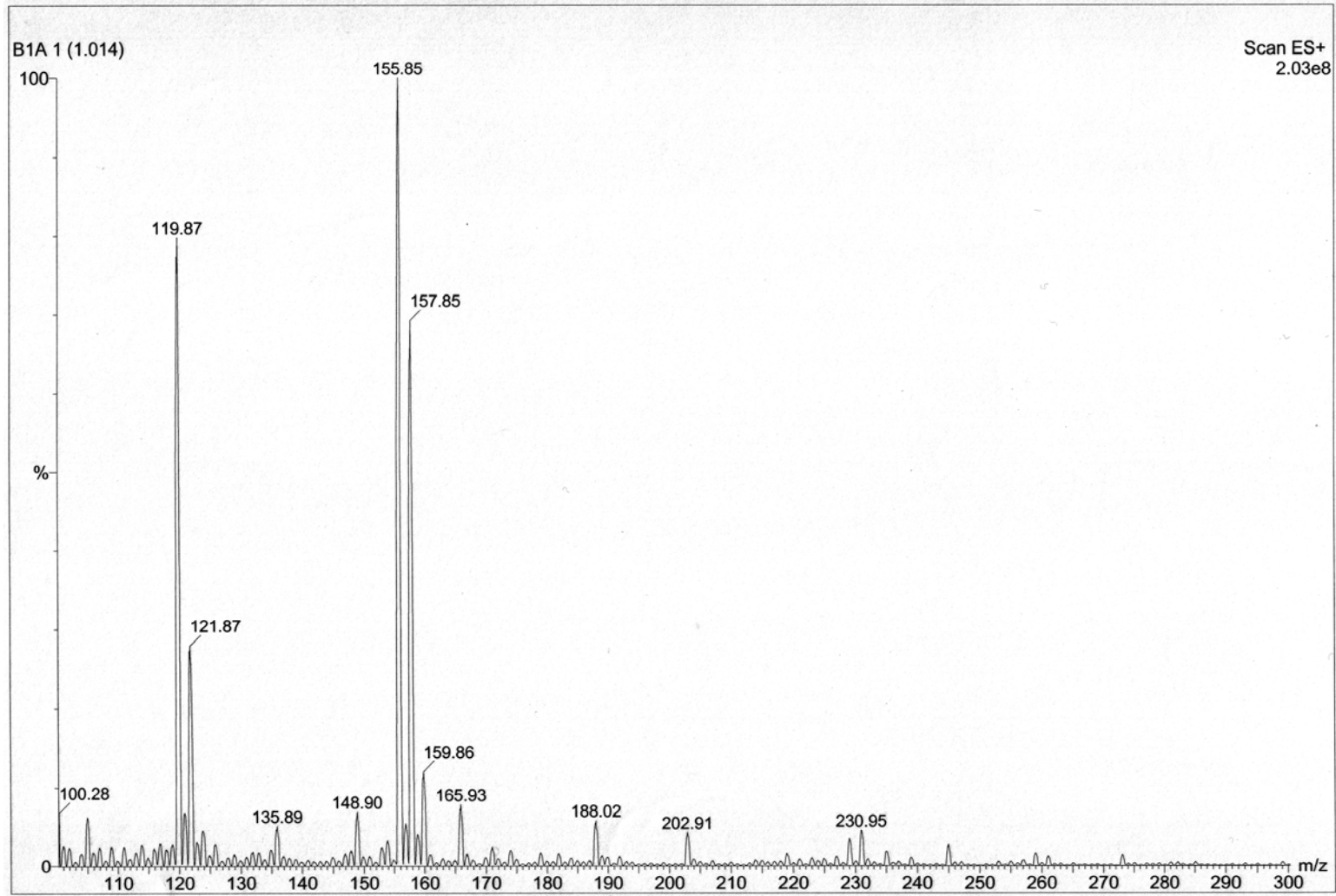
Ek Şekil 48. Etil 4-isopropil-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (17e) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)



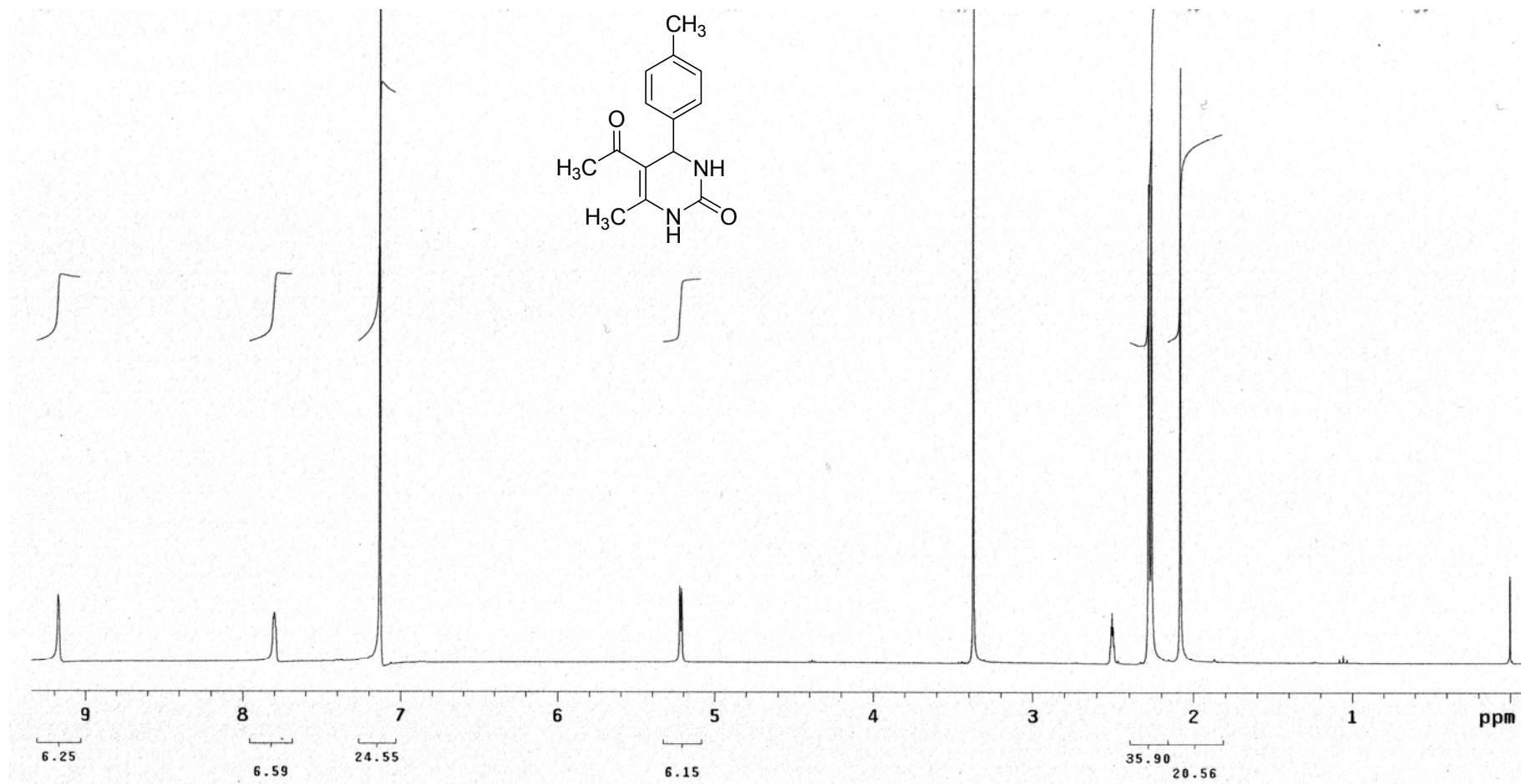
Ek Şekil 49. 5-Asetil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onun (1a) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



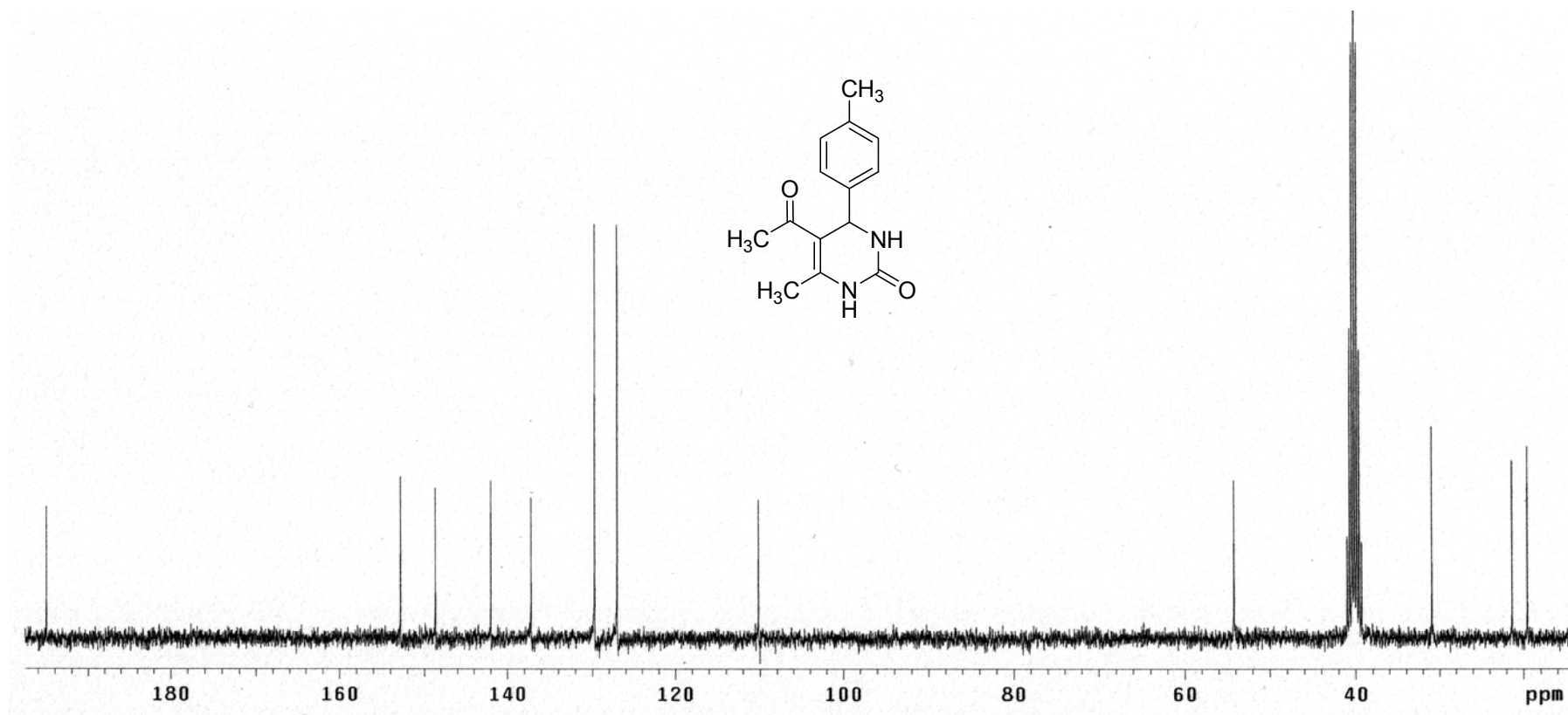
Ek Şekil 50. 5-Asetil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onun (1a) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



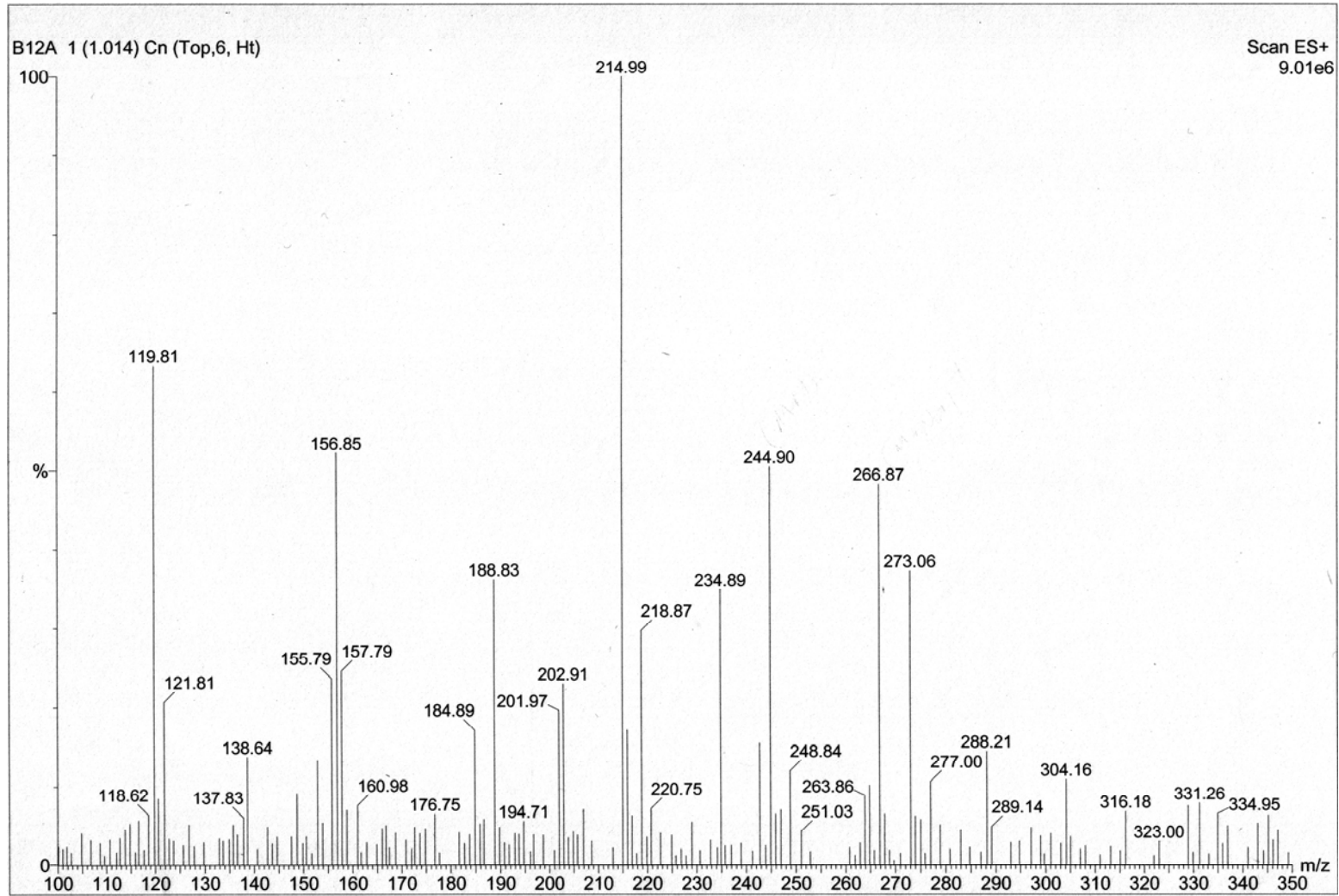
Ek Şekil 51. 5-Asetil-6-metil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onun (1a) kütle spektrumu



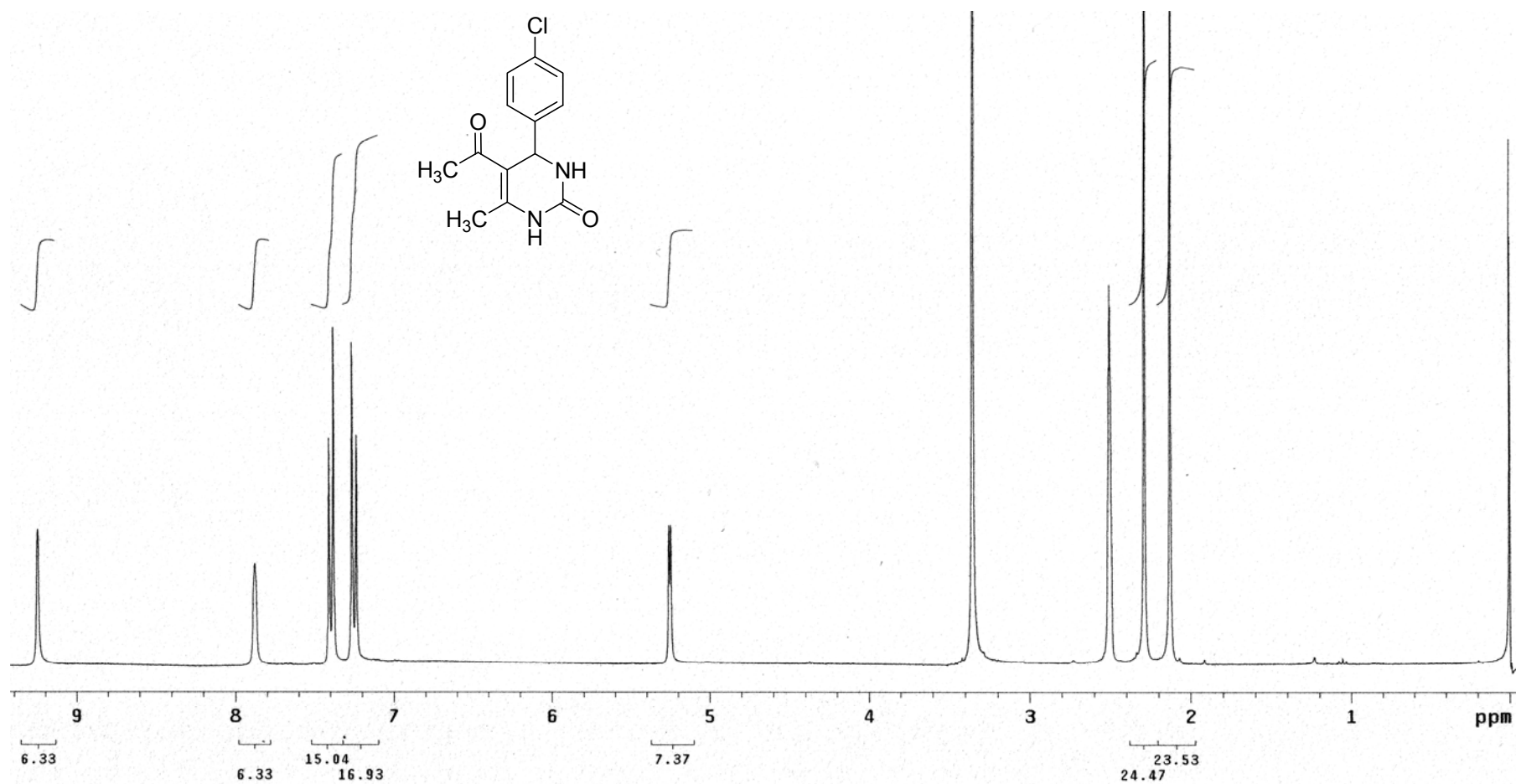
Ek Şekil 52. 5-Asetil-6-metil-4-*p*-tolil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (12a) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



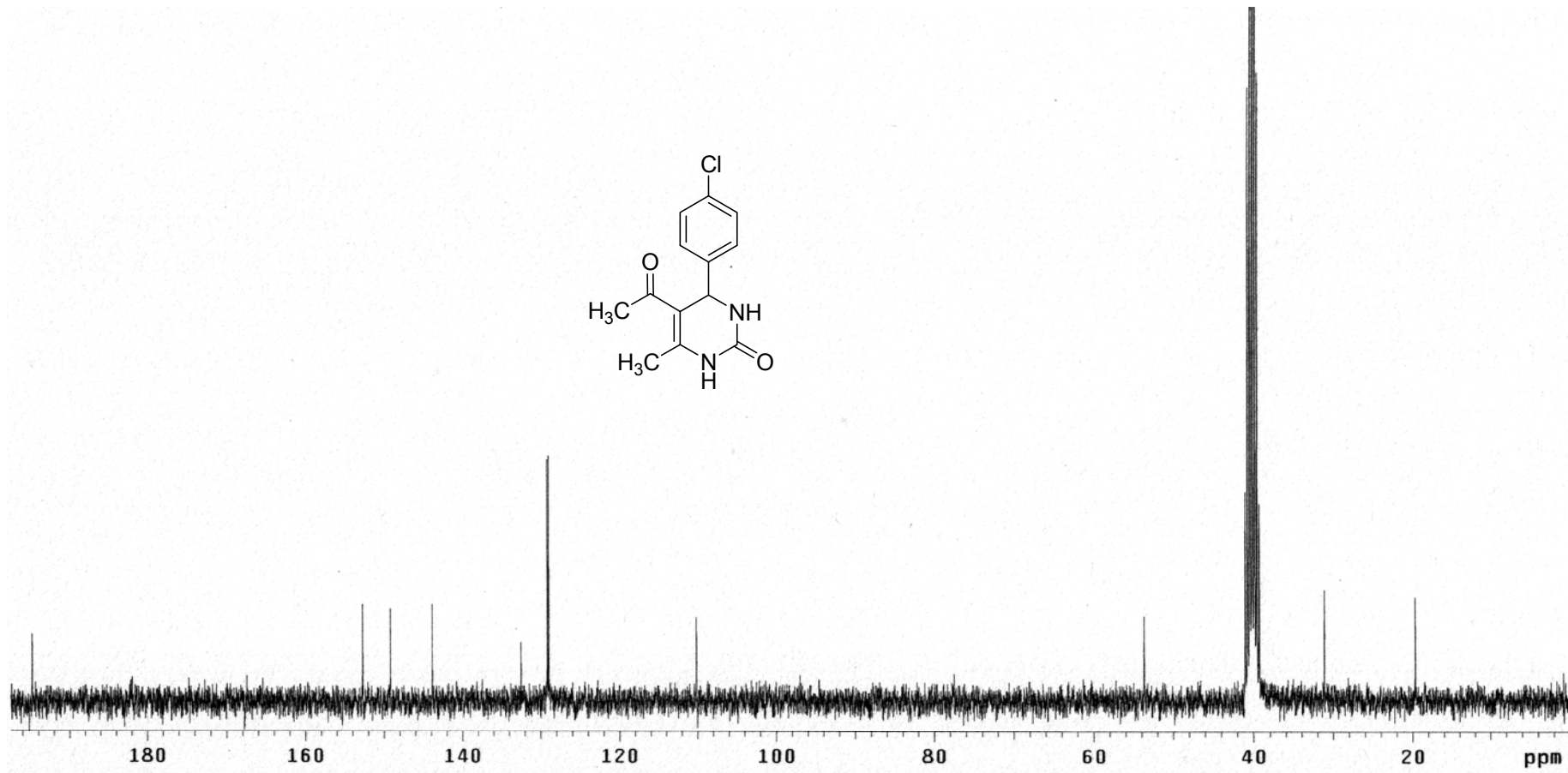
Ek Şekil 53. 5-Asetil-6-metil-4-*p*-tolil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (12a) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



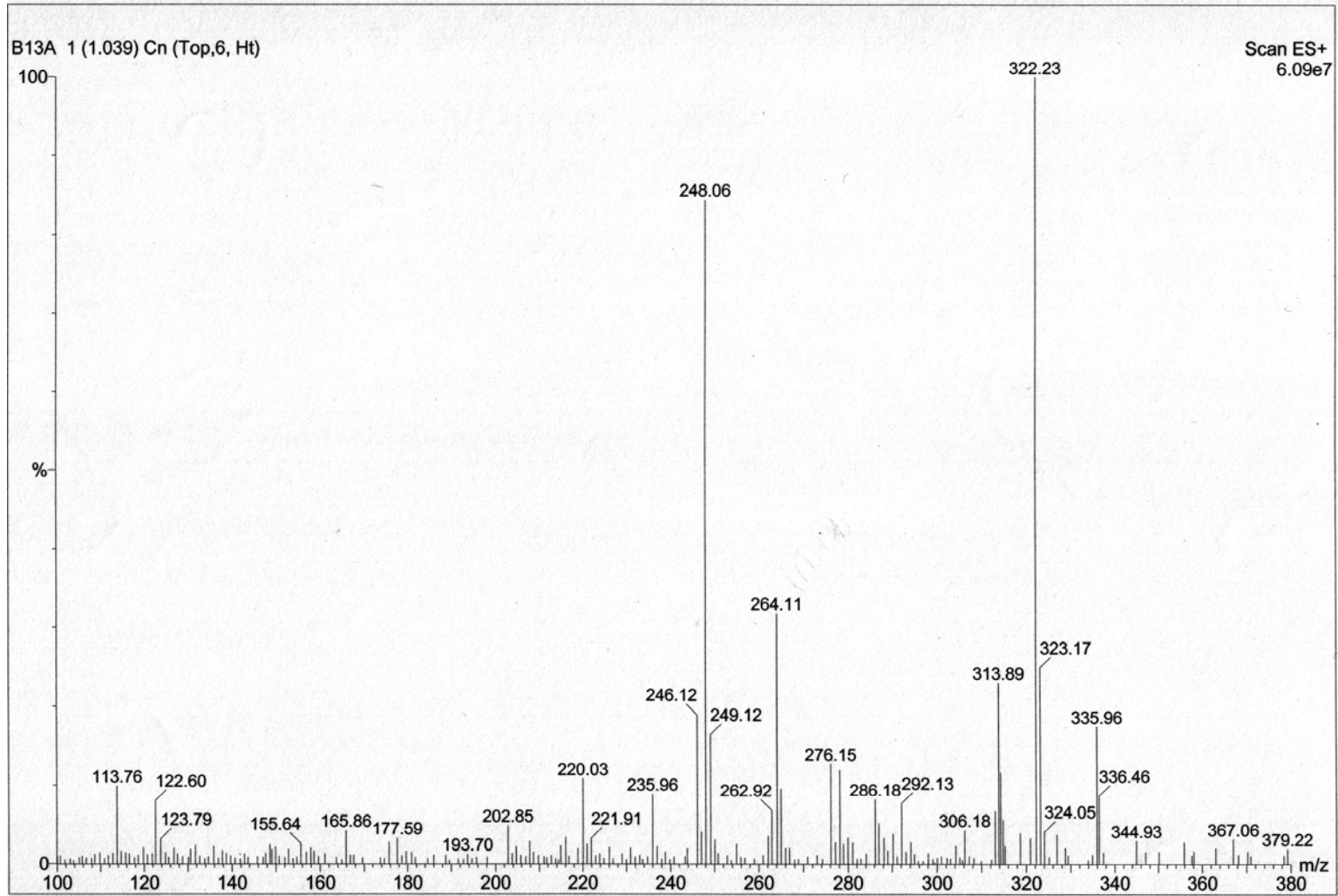
Ek Şekil 54. 5-Asetil-6-metil-4-*p*-tolil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (12a) kütle spektrumu



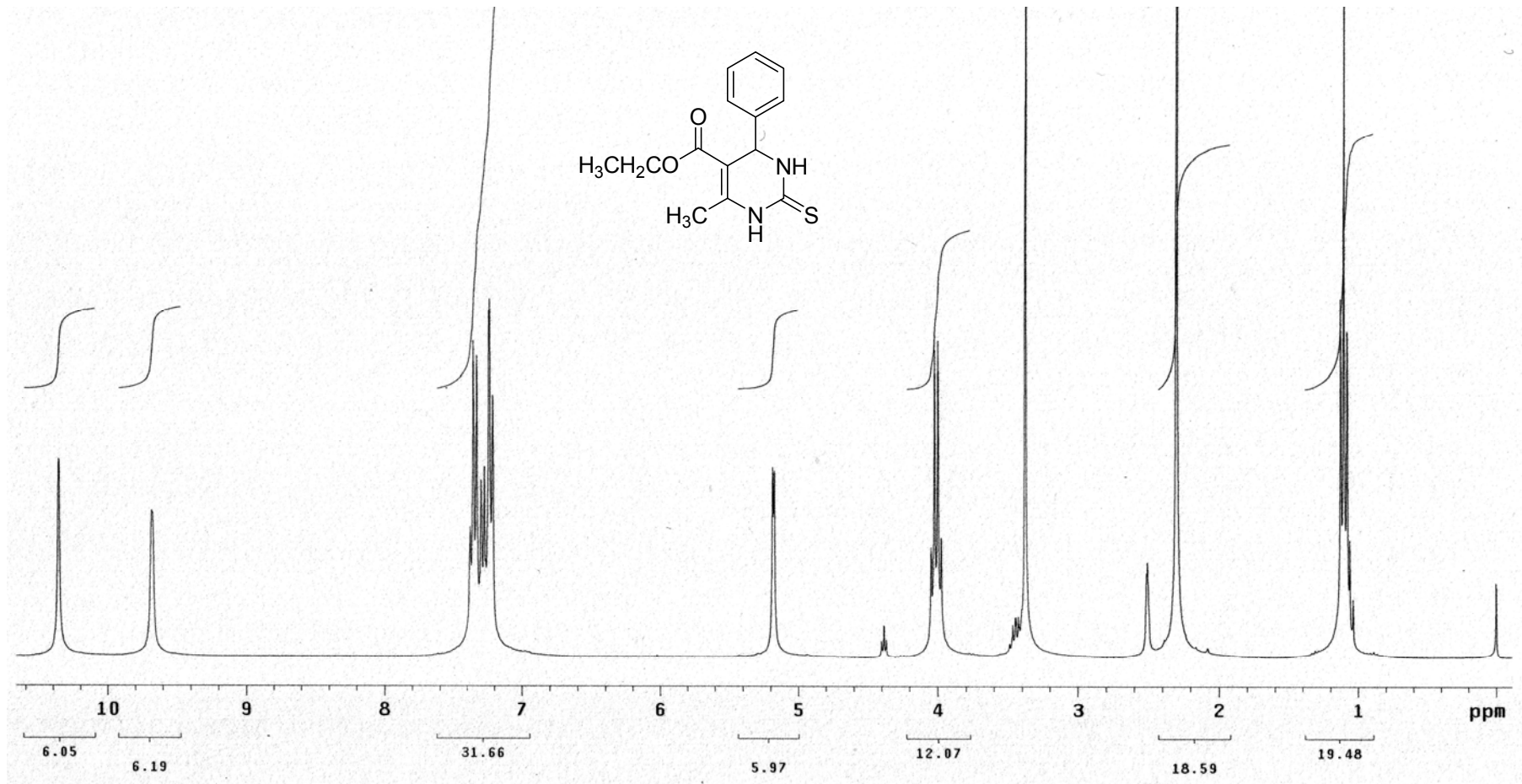
Ek Şekil 55. 5-Asetil-4-(4-klorofenil)-6-metil- -3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onun (13a) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



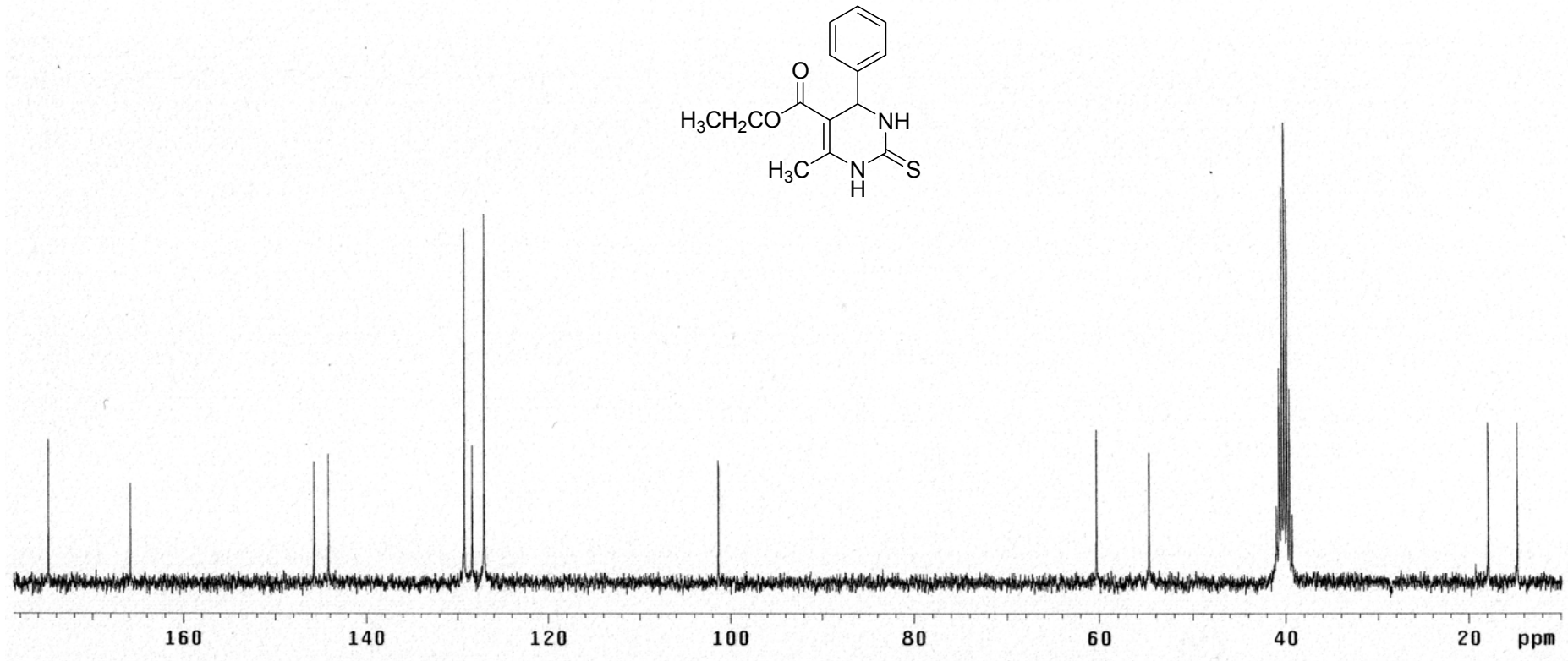
Ek Şekil 56. 5-Asetil-4-(4-klorofenil)-6-metil- -3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onun (13a) ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d₆)



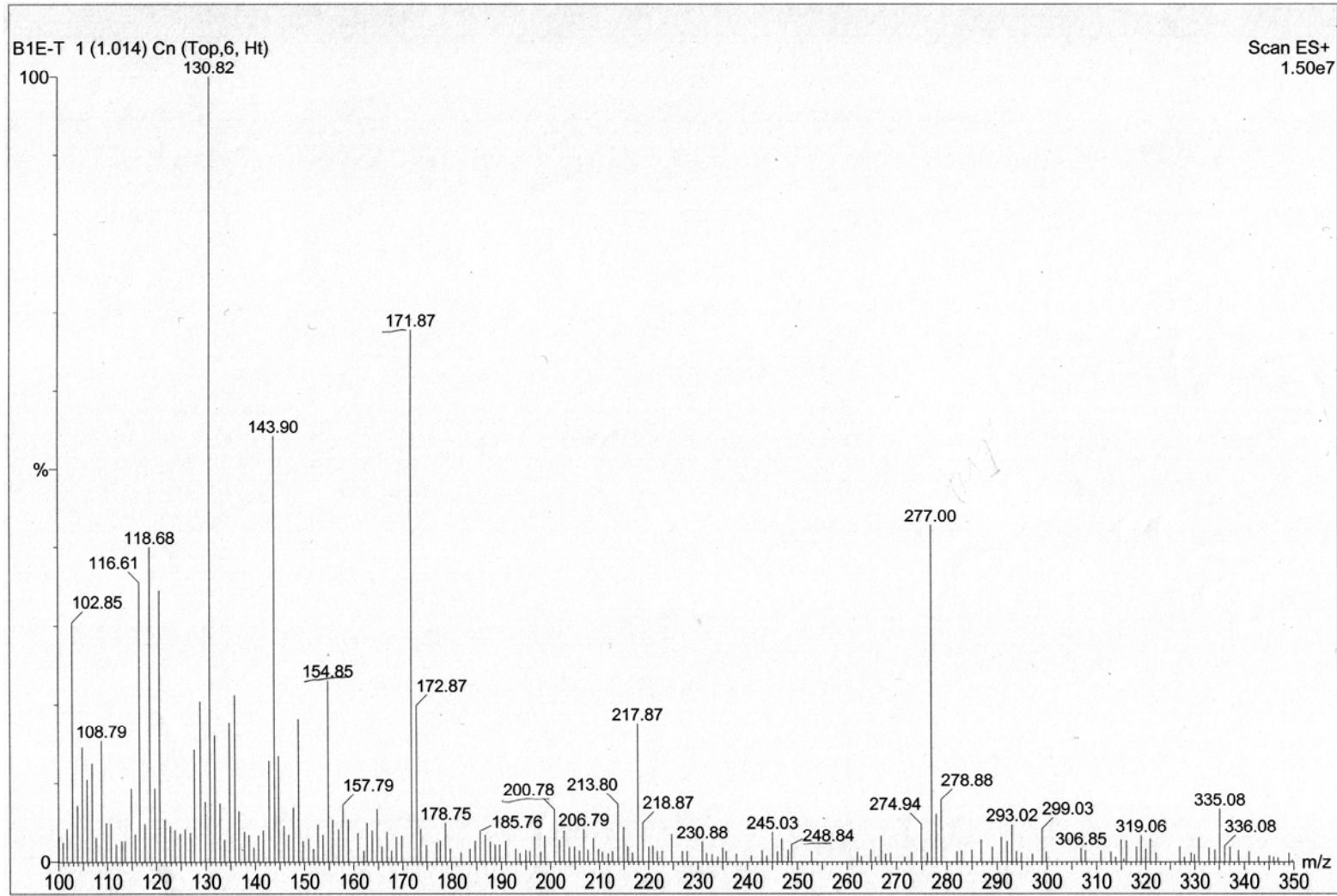
Ek Şekil 57. 5-Asetil-4-(4-klorofenil)-6-metil- -3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onun (13a) kütle spektrumu



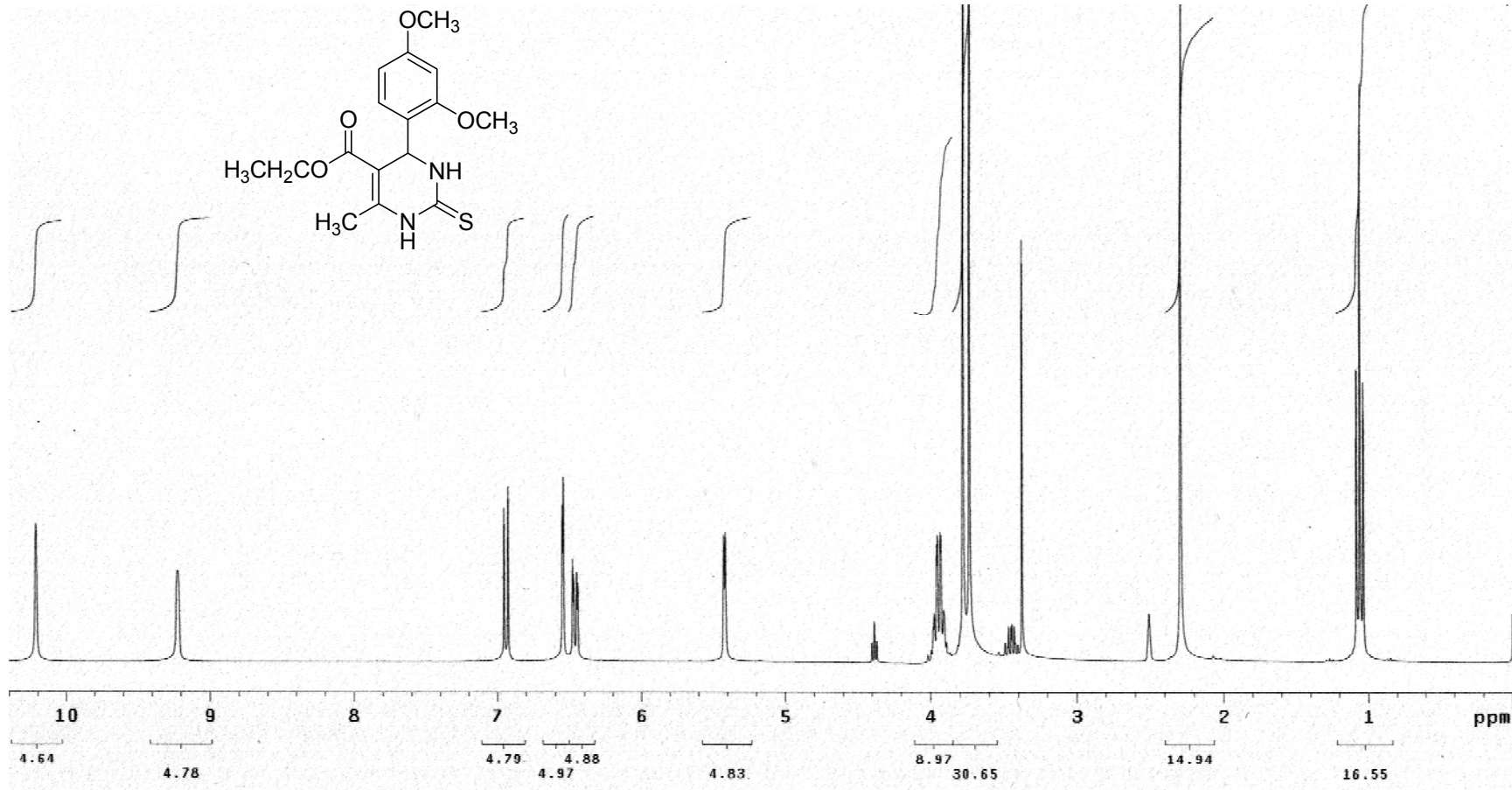
Ek Şekil 58. Etil 6-metil-4-fenil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (1e-t) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



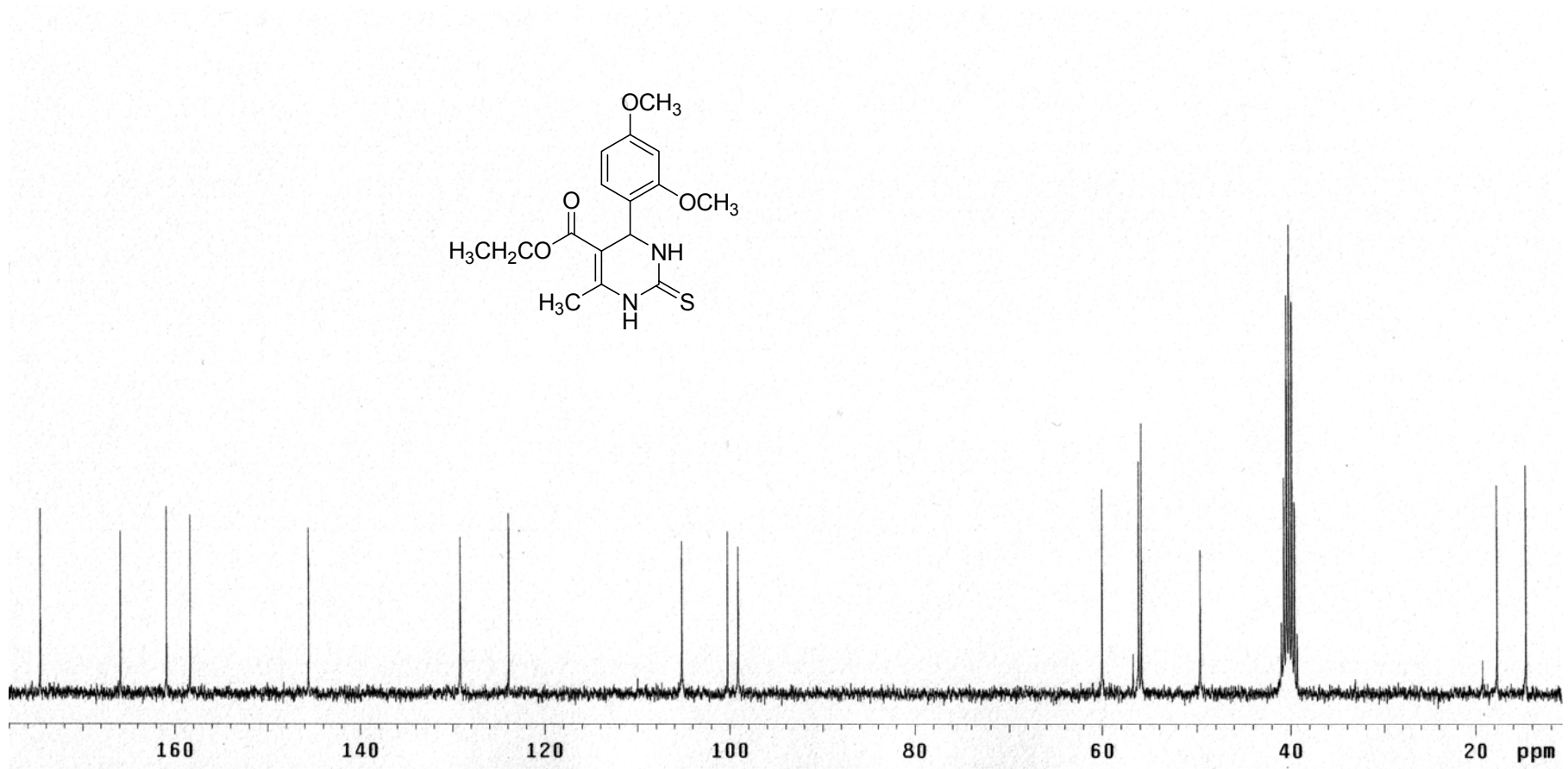
Ek Şekil 59. Etil 6-metil-4-fenil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (1e-t) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



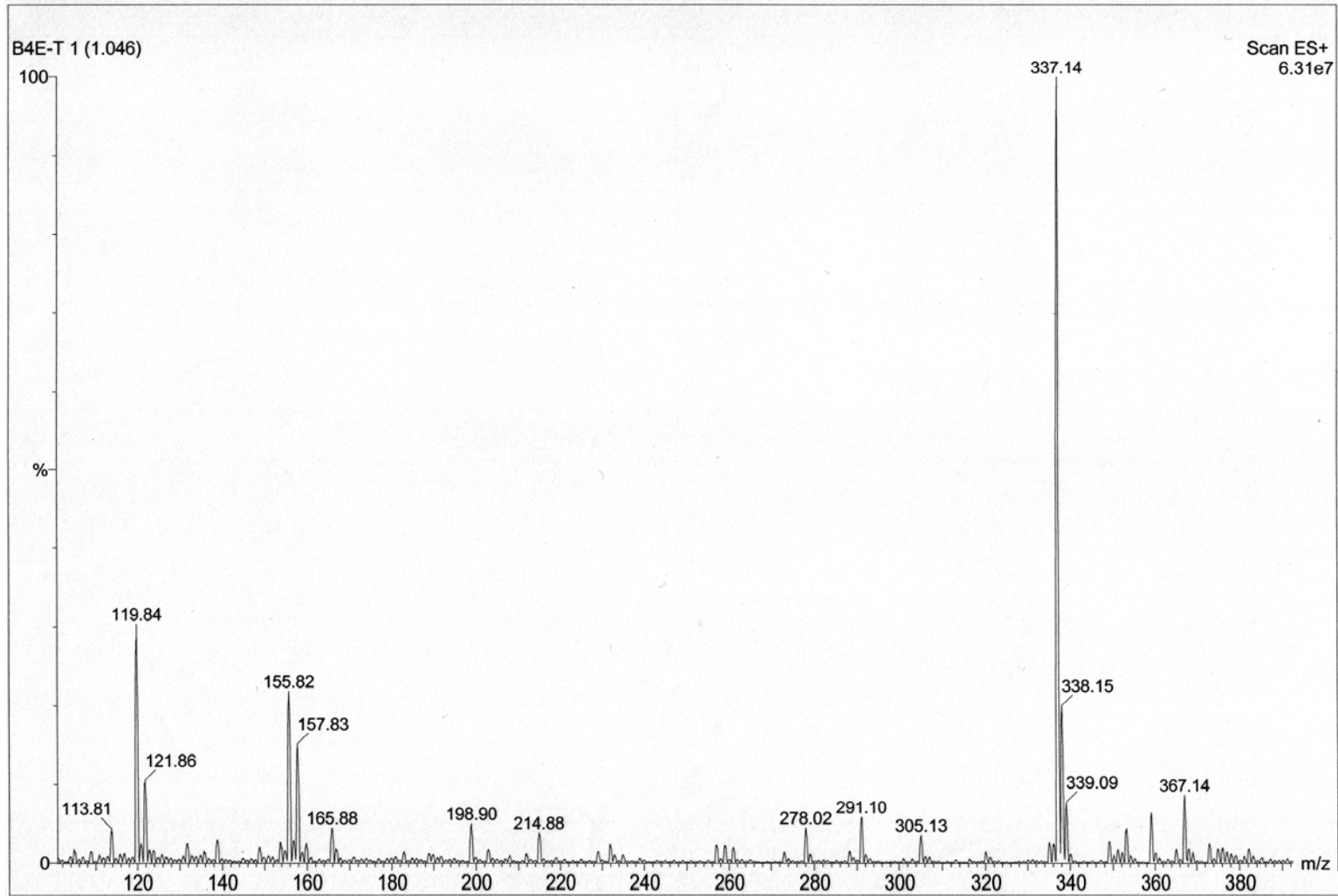
Ek Şekil 60. Etil 6-metil-4-fenil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (1e-t) kütle spektrumu



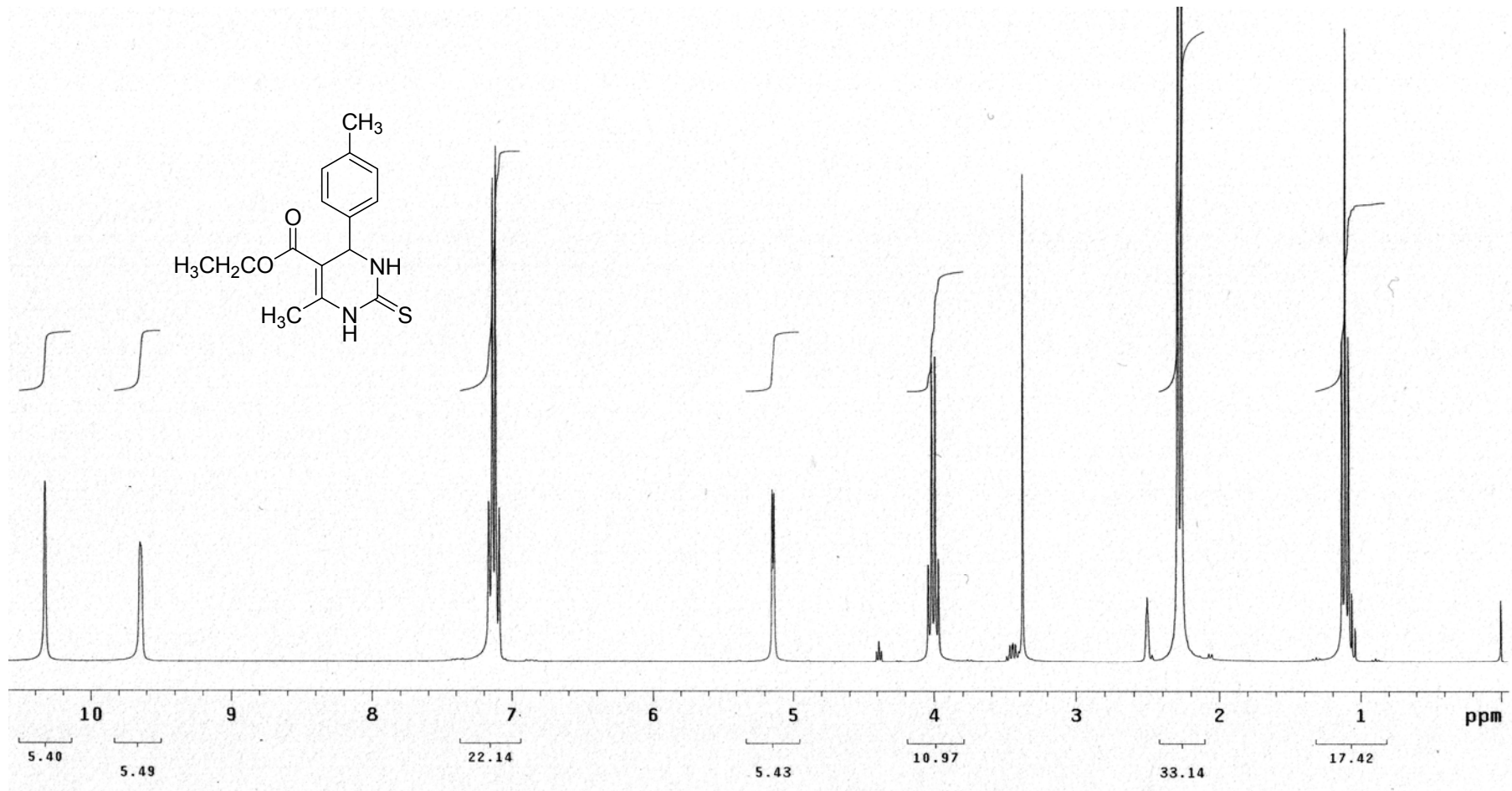
Ek Şekil 61. Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-6-metil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (4e-t) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



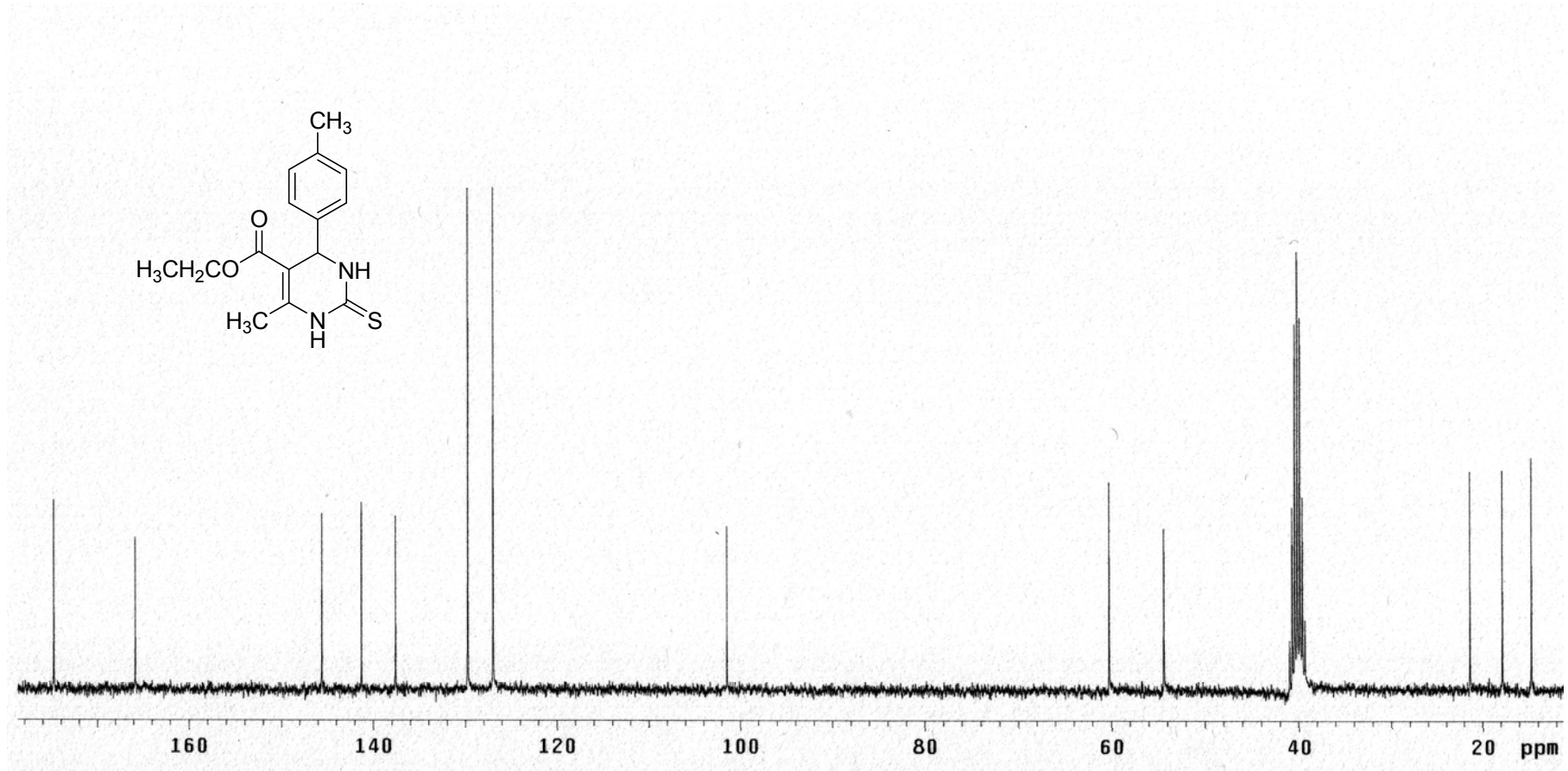
Ek Şekil 62. Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-6-metil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (4e-t) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)



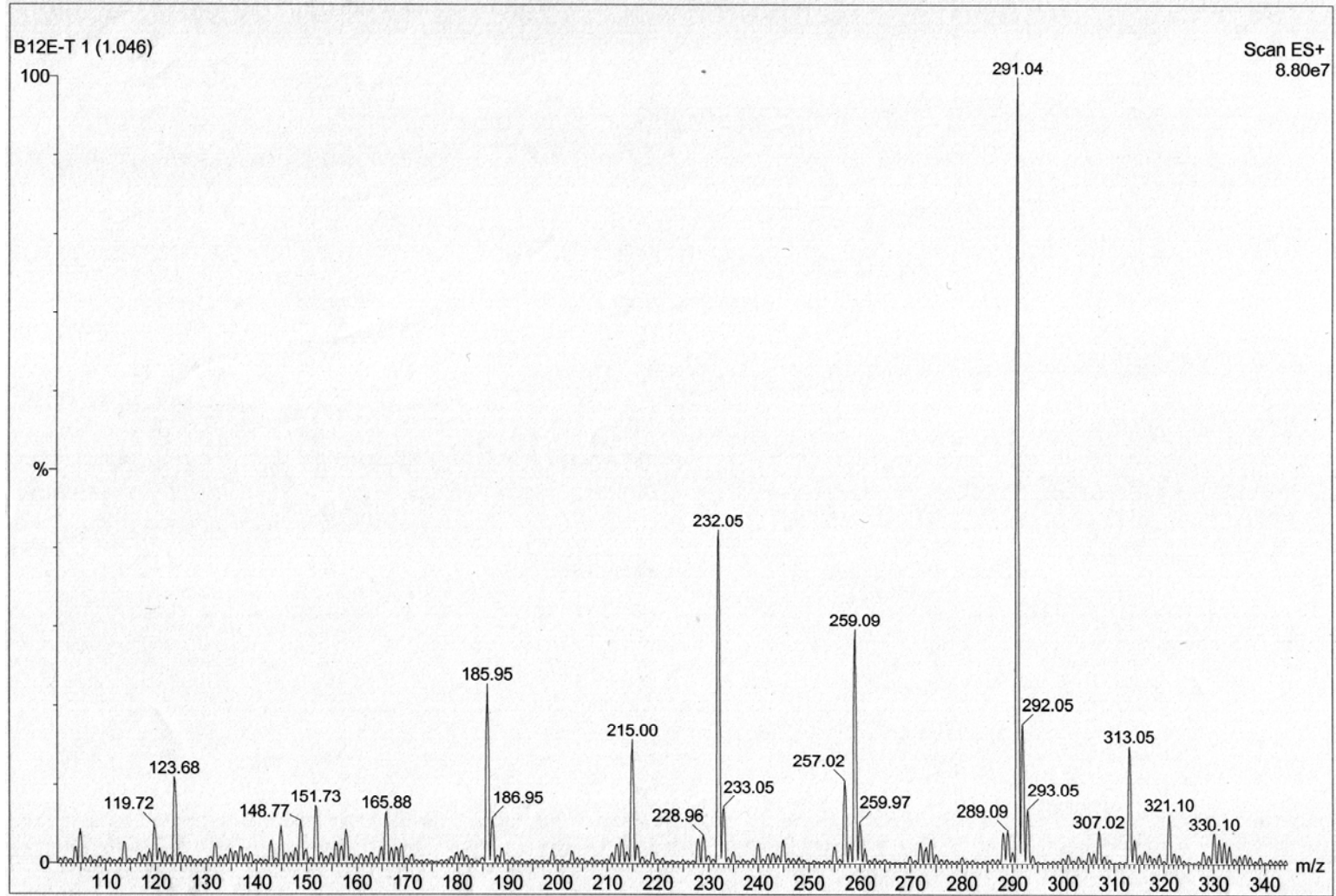
Ek Şekil 63. Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-6-metil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (4e-t) kütle spektrumu



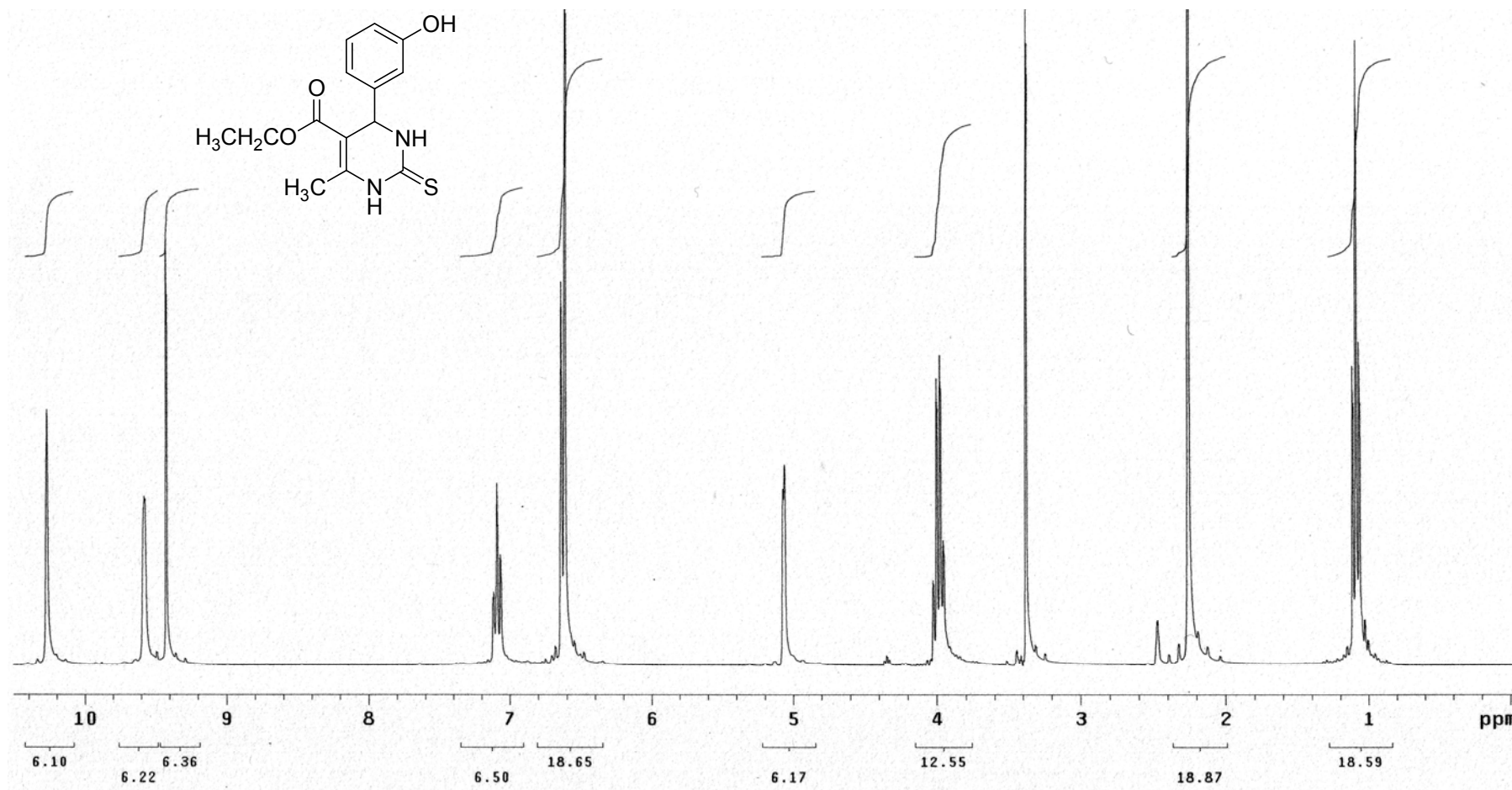
Ek Şekil 64. Etil 6-metil-2-tiyookso-4-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (12e-t) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



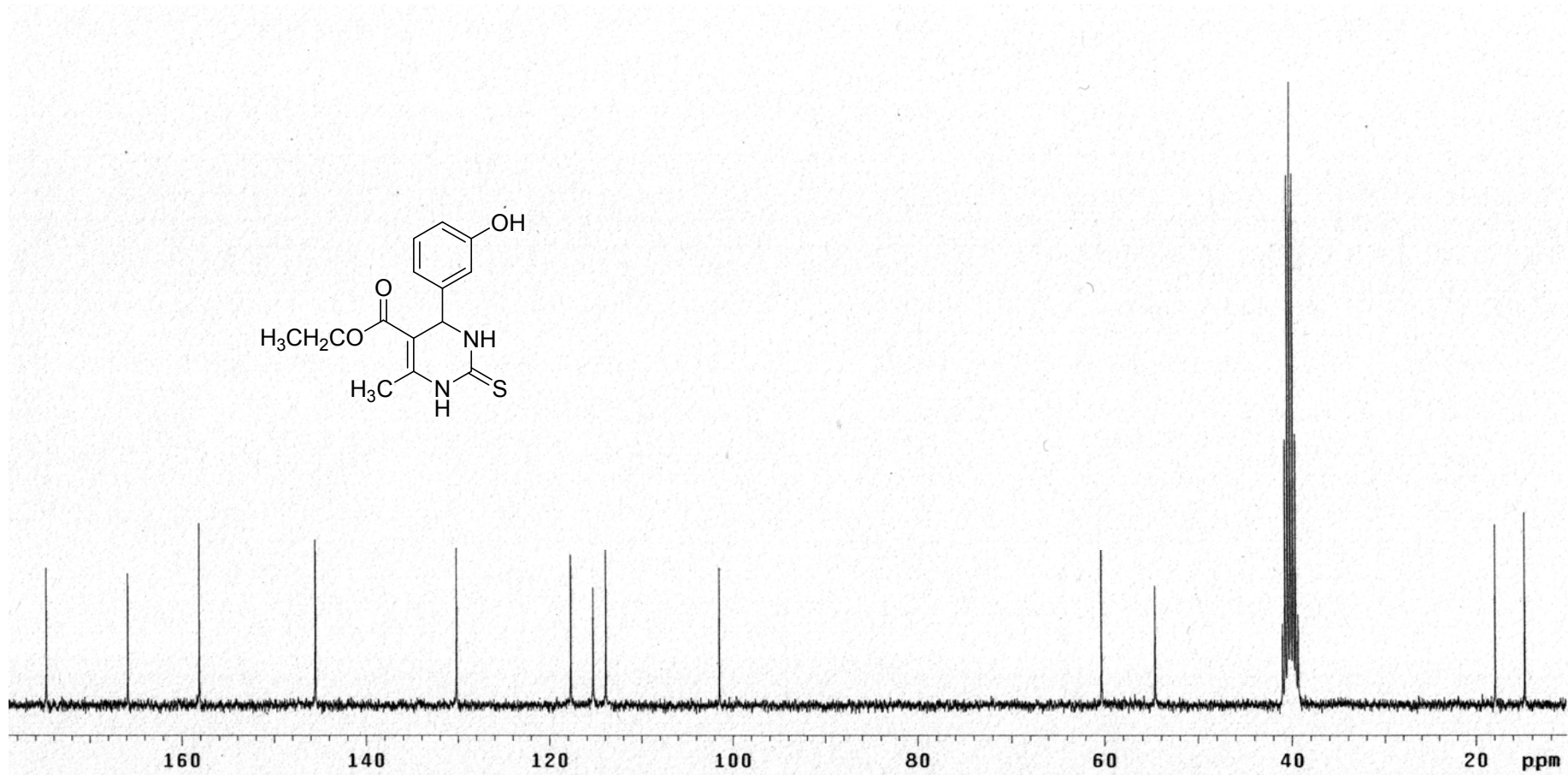
Ek Şekil 65. Etil 6-metil-2-tiyookso-4-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (12e-t) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



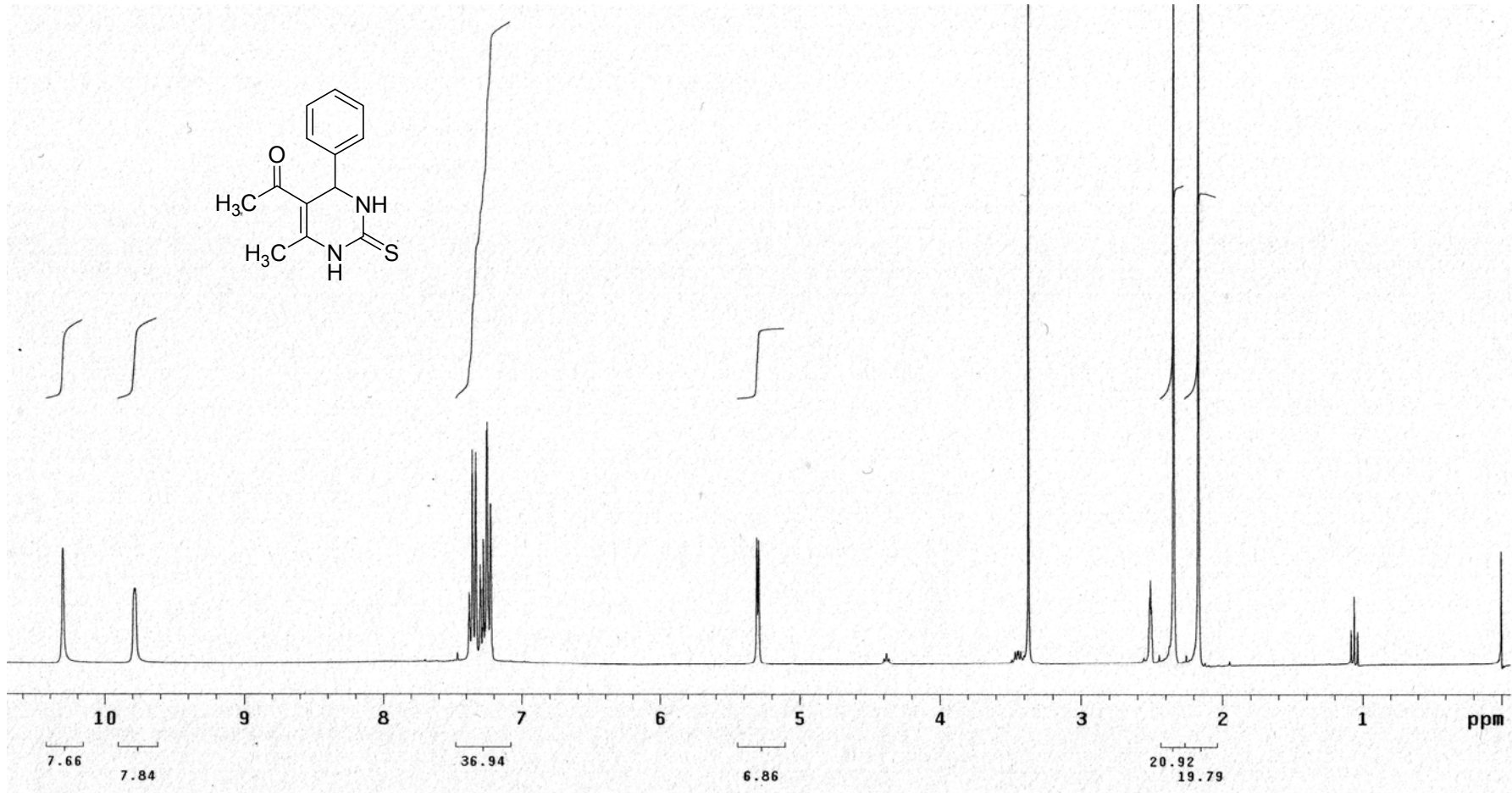
Ek Şekil 66. Etil 6-metil-2-tiyookso-4-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (12e-t) kütle spektrumu



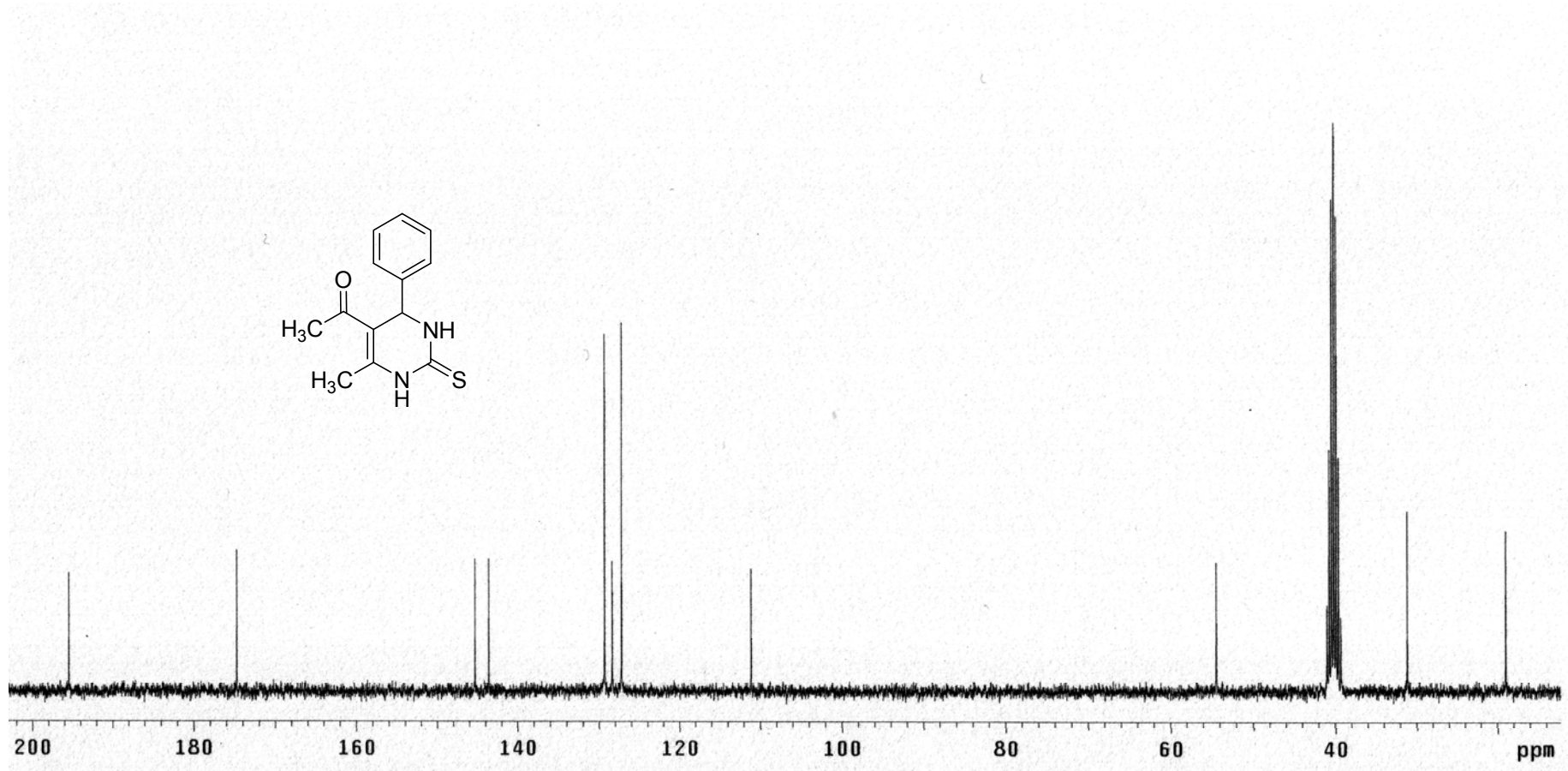
Ek Şekil 67. Etil 4-(3-hidroksifenil)-6-metil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (9e-t) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



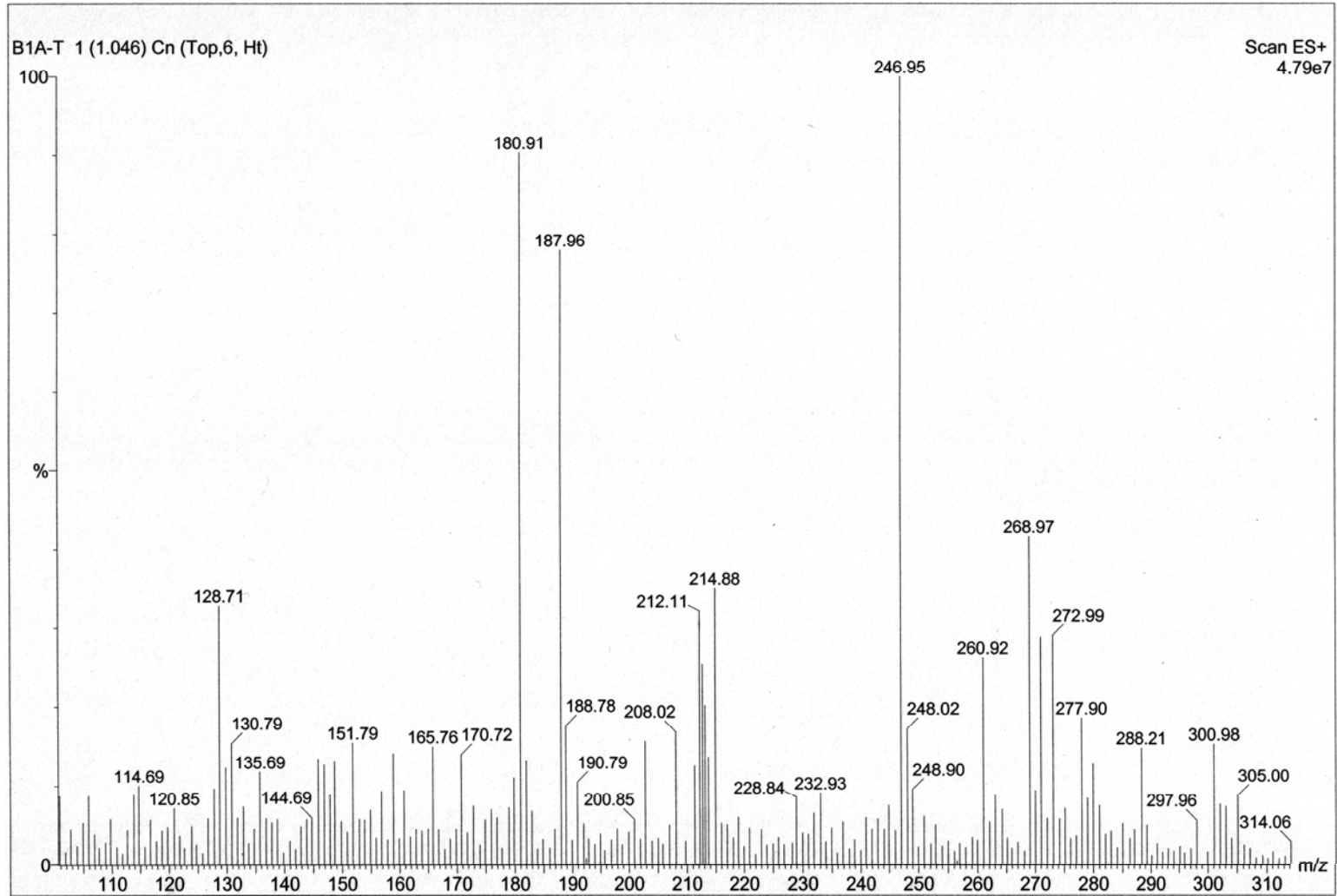
Ek Şekil 68. Etil 4-(3-hidroksifenil)-6-metil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (9e-t) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



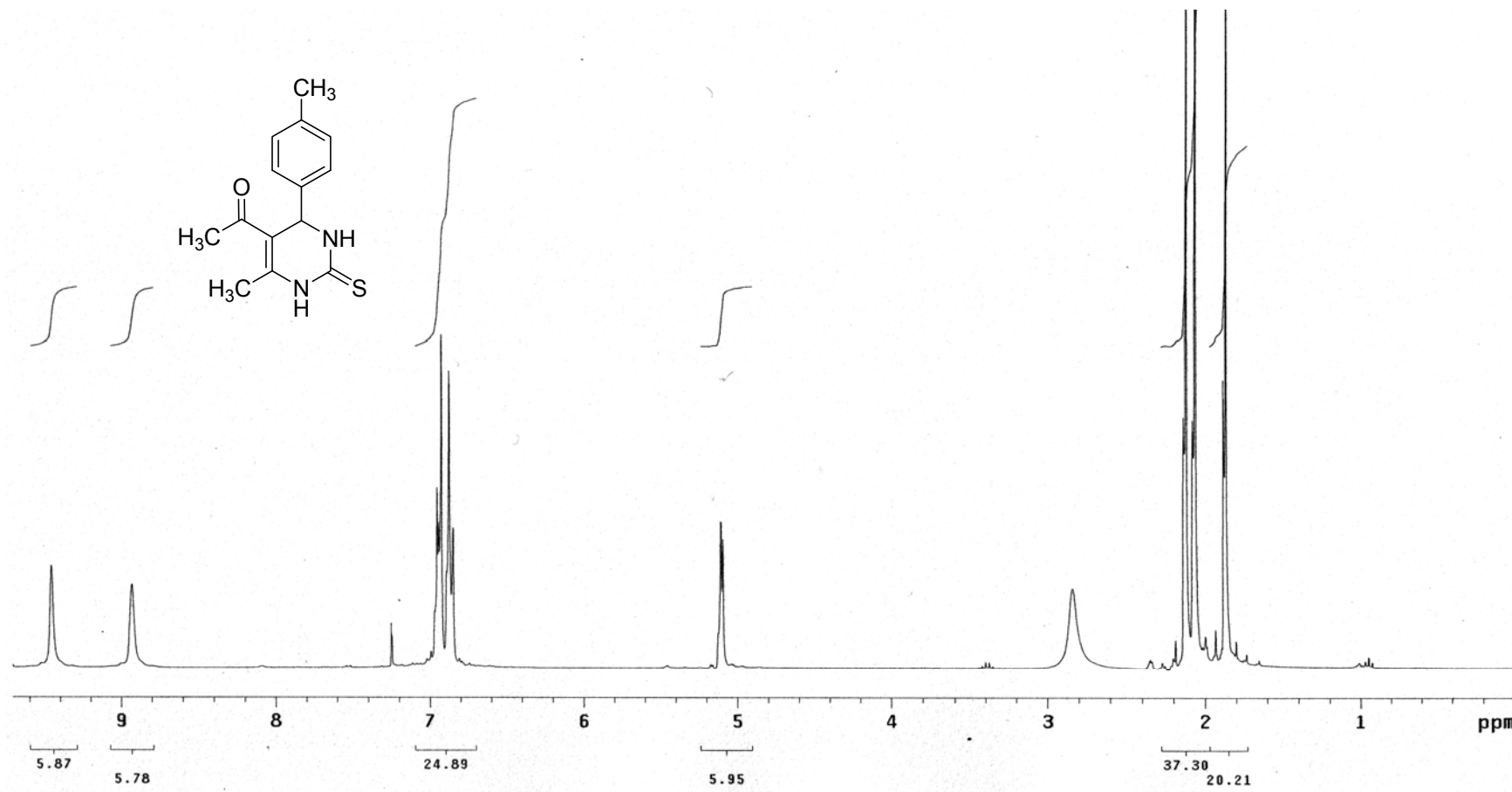
Ek Şekil 69. 1-(6-metil-4-fenil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)etanonun (1a-t) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



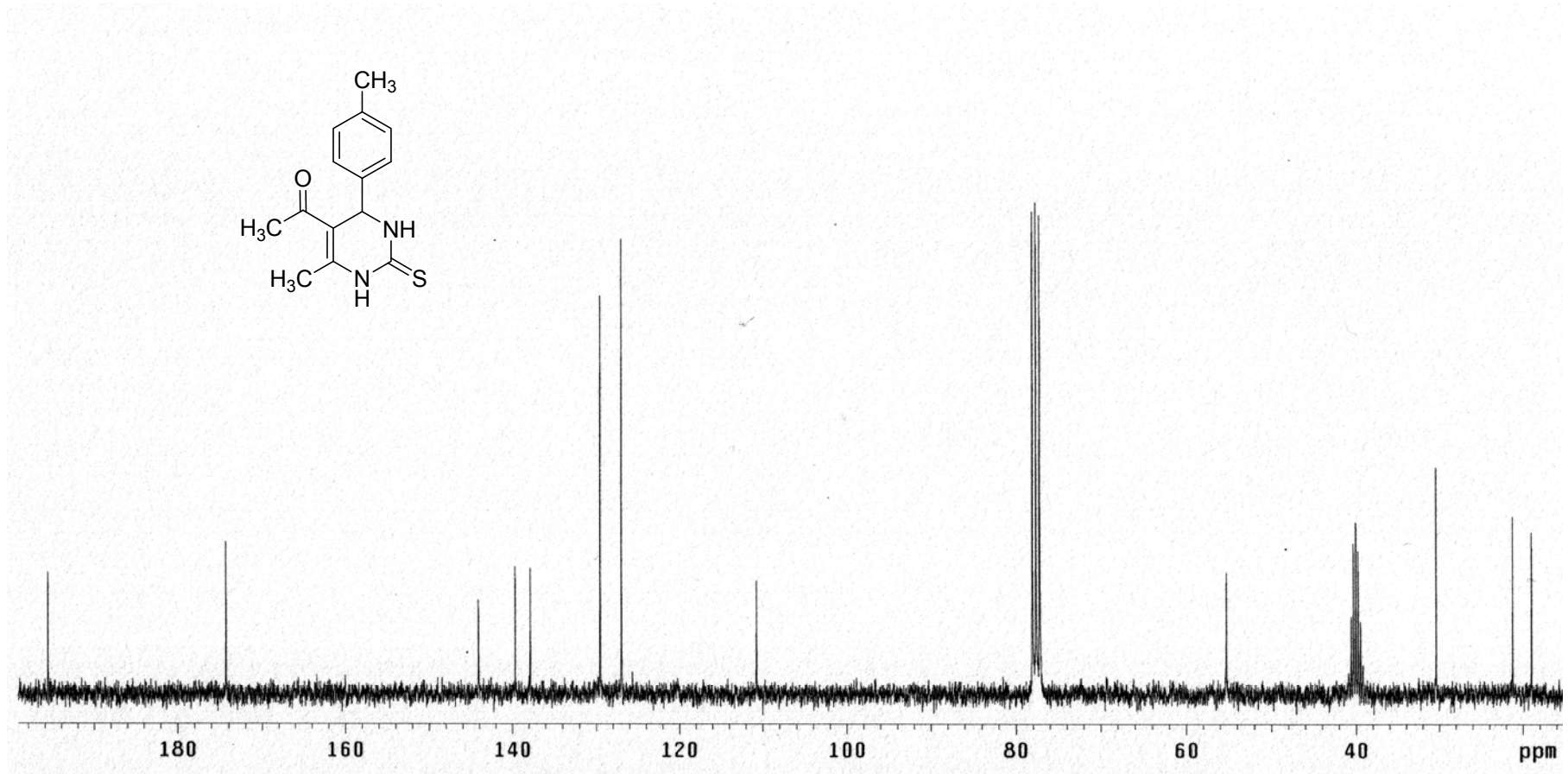
Ek Şekil 70. 1-(6-metil-4-fenil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)etanonun (1a-t) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



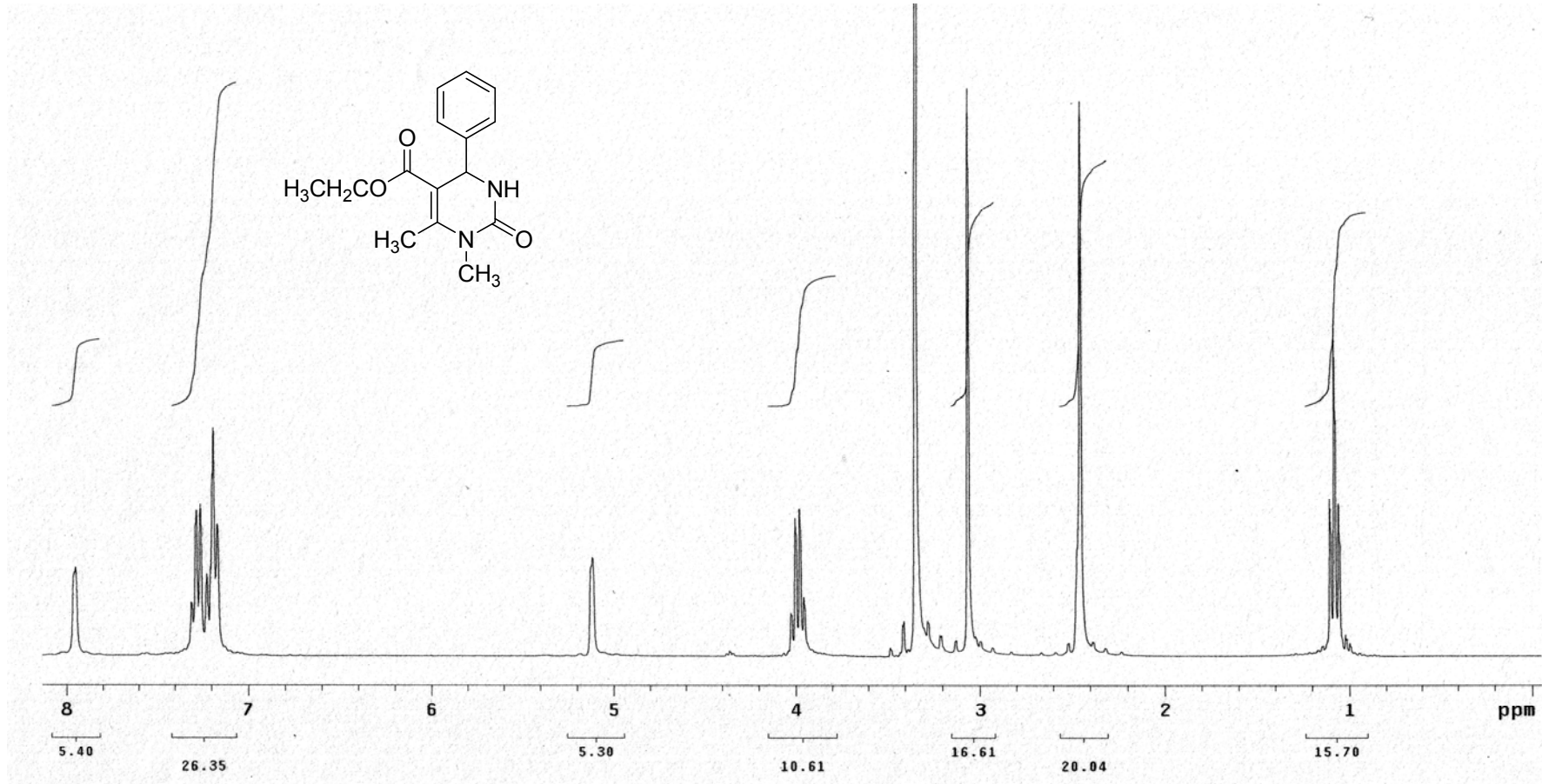
Ek Şekil 71. 1-(6-metil-4-fenil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)etanonun (1a-t) kütle spektrumu



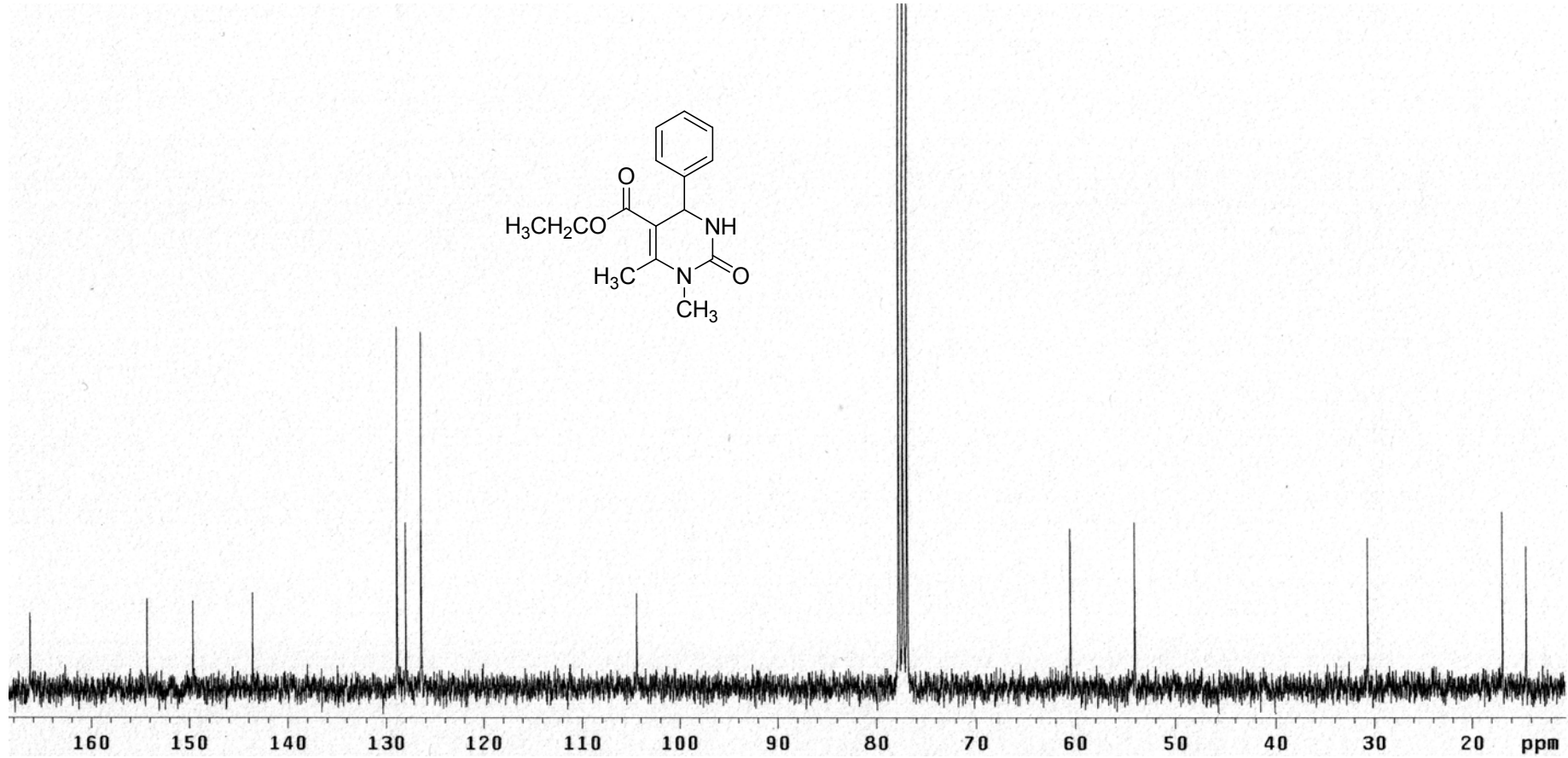
Ek Şekil 72. 1-(6-metil-2-tiyookso-4-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)etanonun (12a-t) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



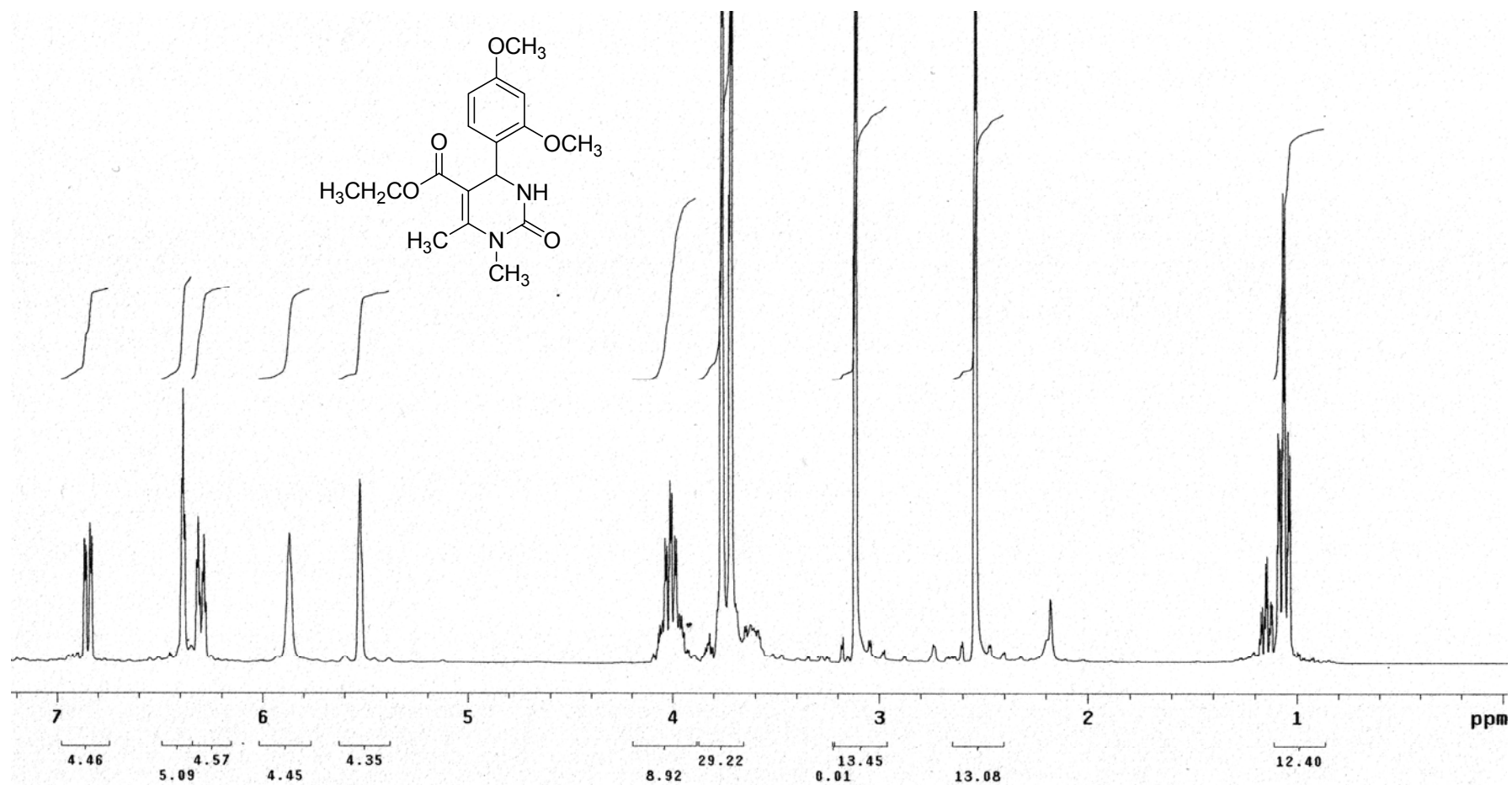
Ek Şekil 73. 1-(6-metil-2-tiyookso-4-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)etanonun (12a-t) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



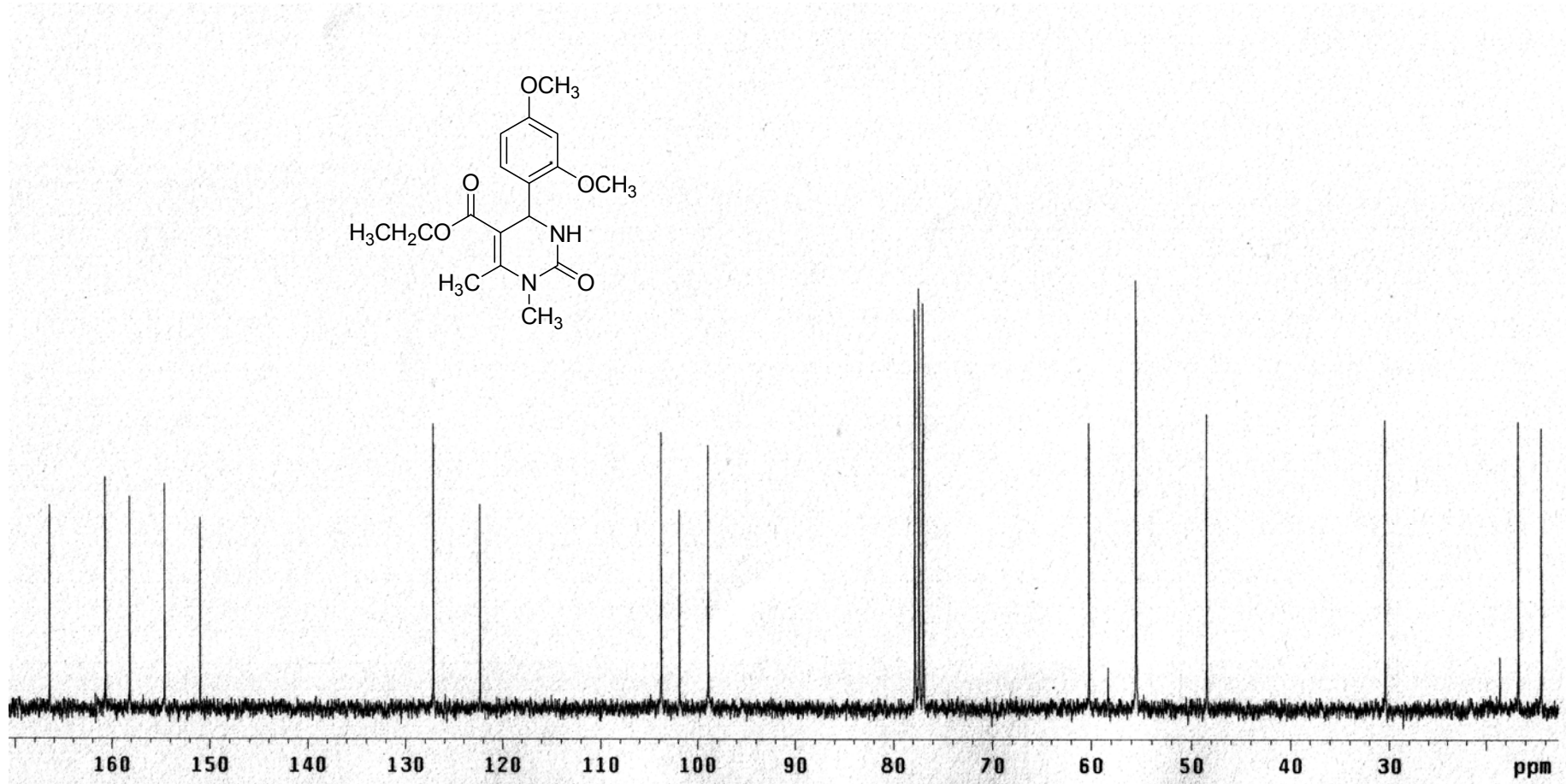
Ek Şekil 74. Etil 1,6-dimetil-2-okso-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (1e-m) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)



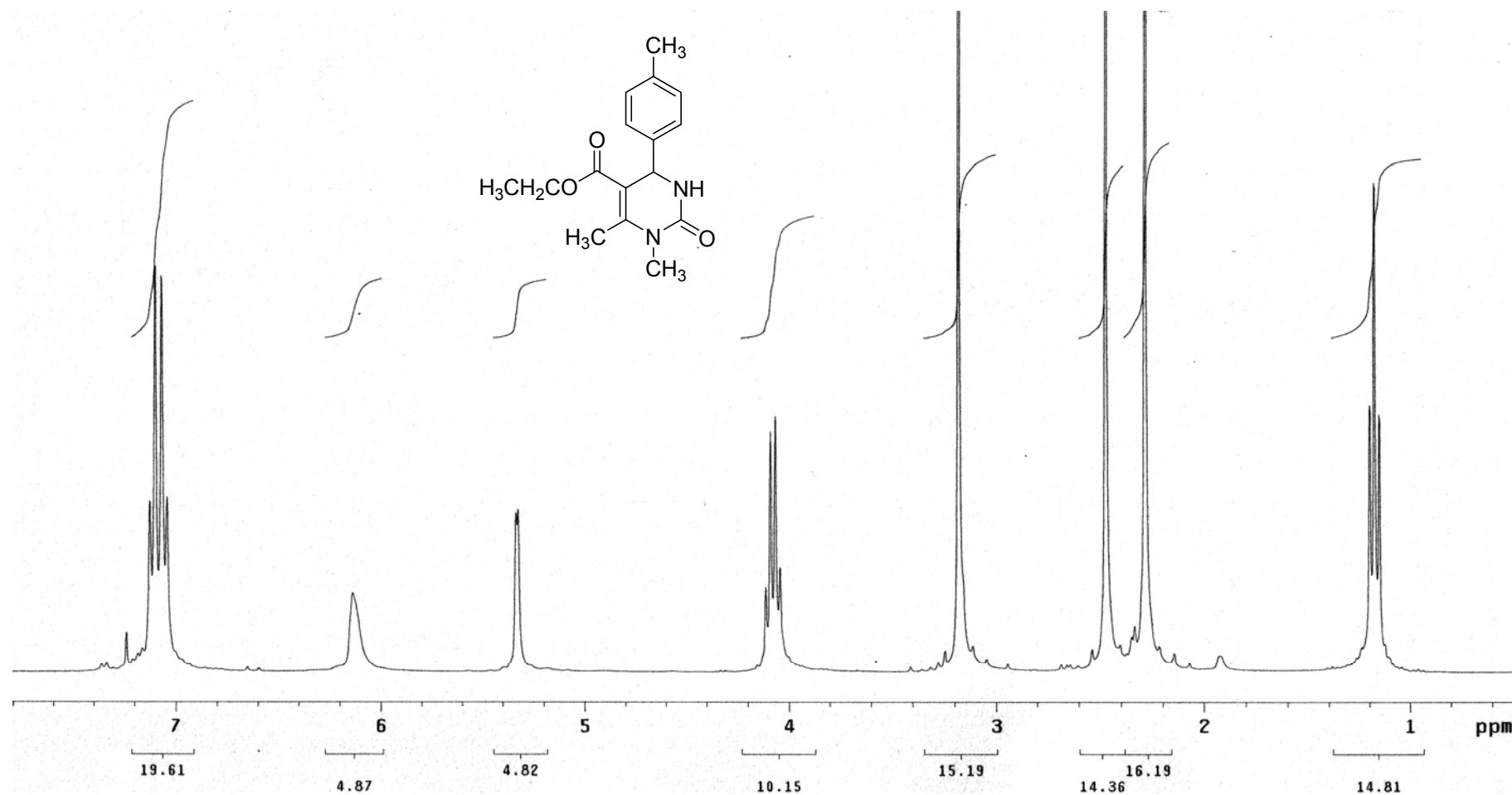
Ek Şekil 75. Etil 1,6-dimetil-2-okso-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilat (1e-m) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



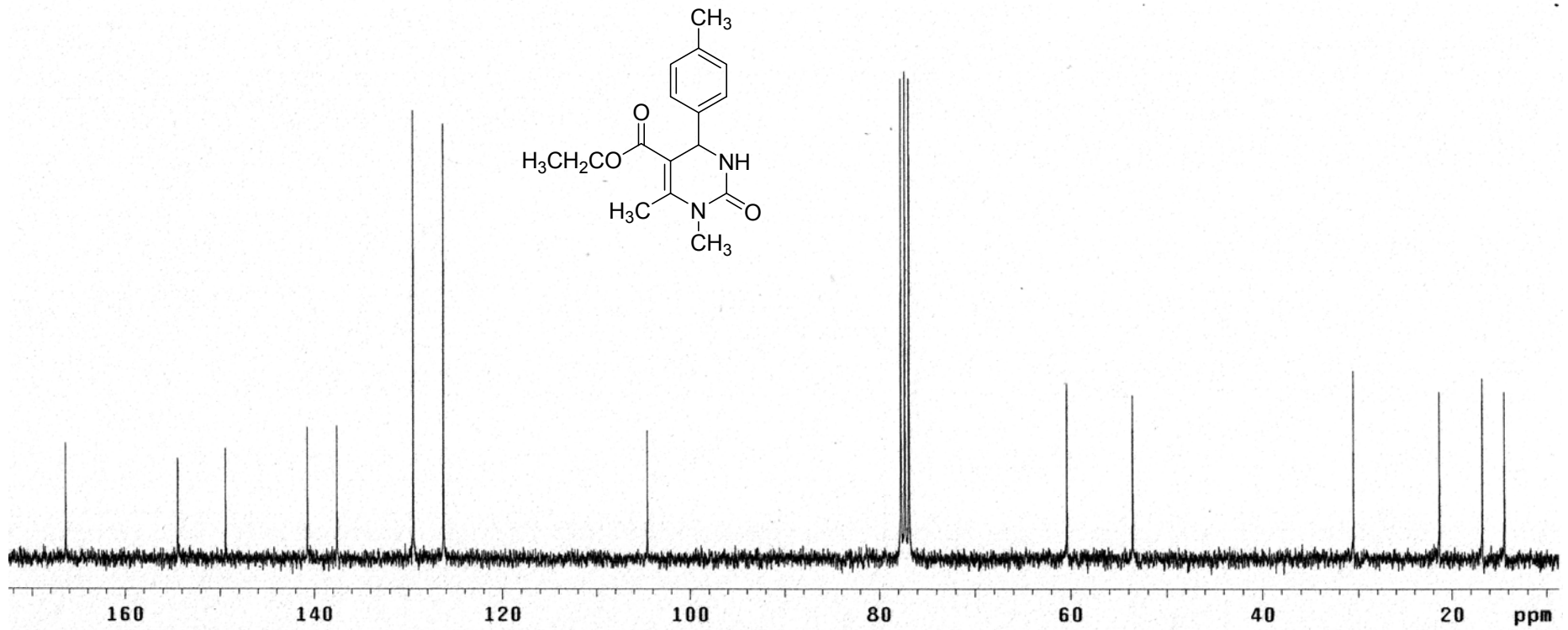
Ek Şekil 76. Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-1,6-dimetil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (4e-m) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



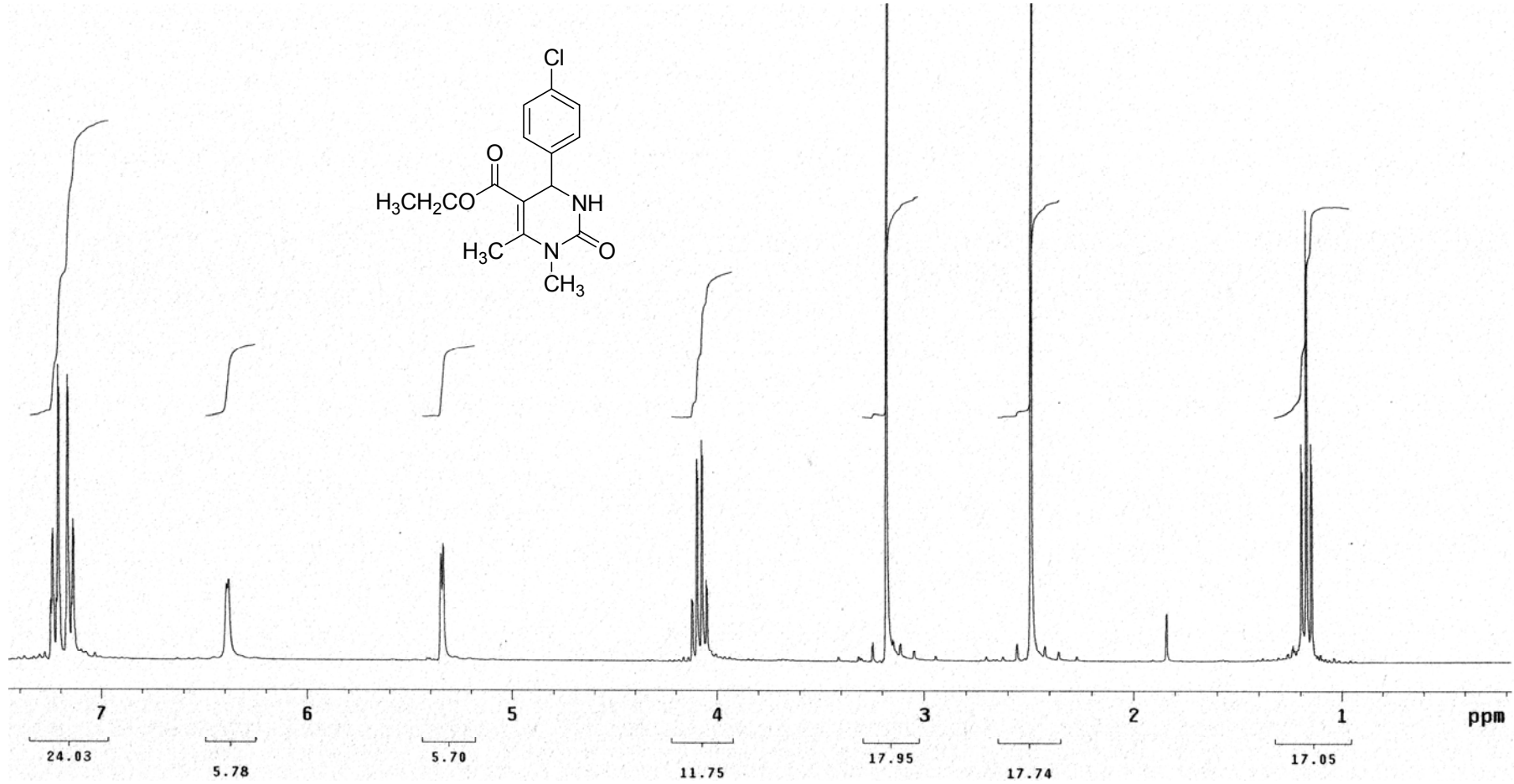
Ek Şekil 77. Etil 4-(2,4-dimetoksifenil)-1,6-dimetil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilatın (4e-m) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



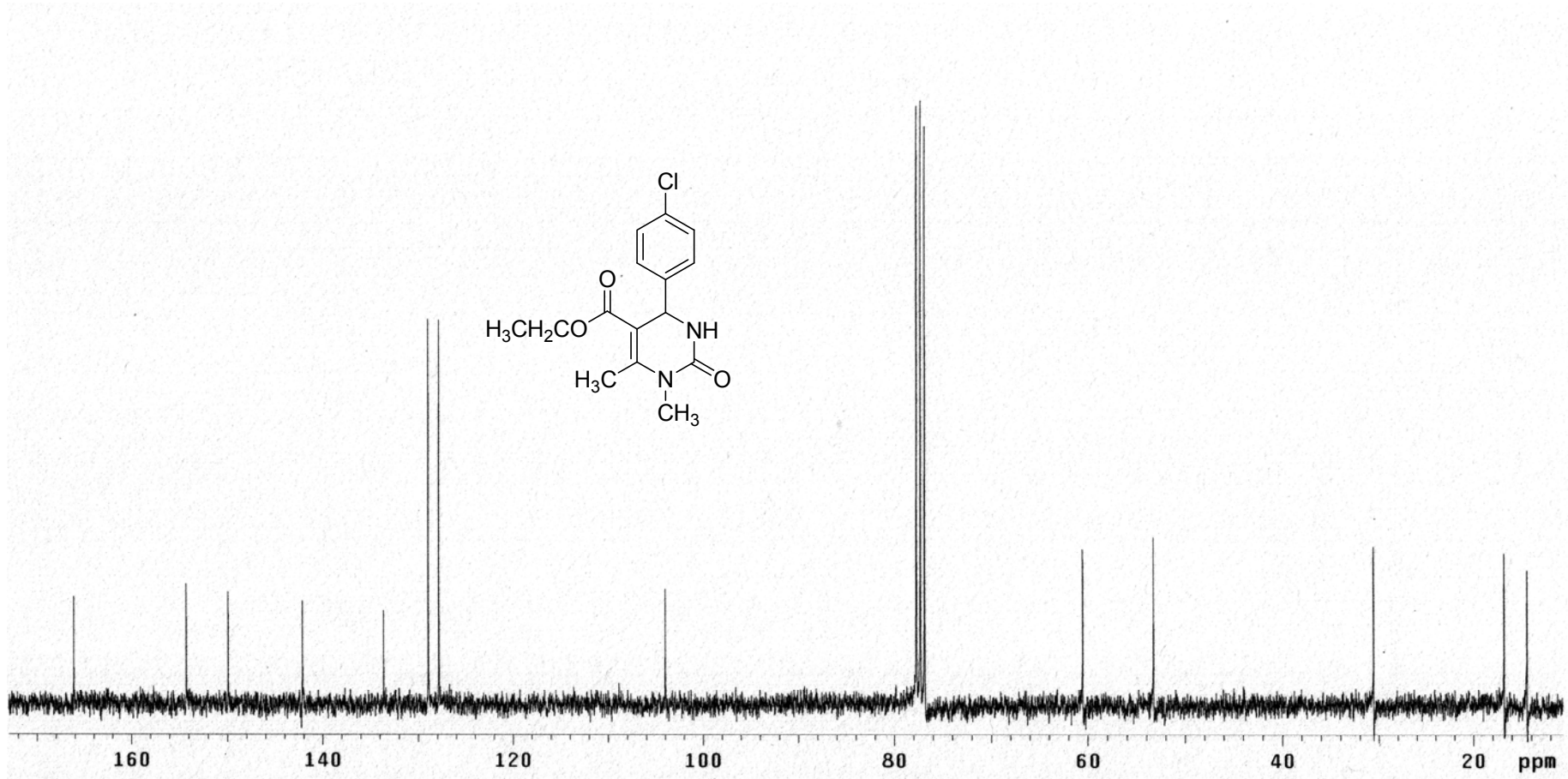
Ek Şekil 78. Etil 1,6-dimetil-2-okso-4-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-Karboksilatın (12e-m) ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



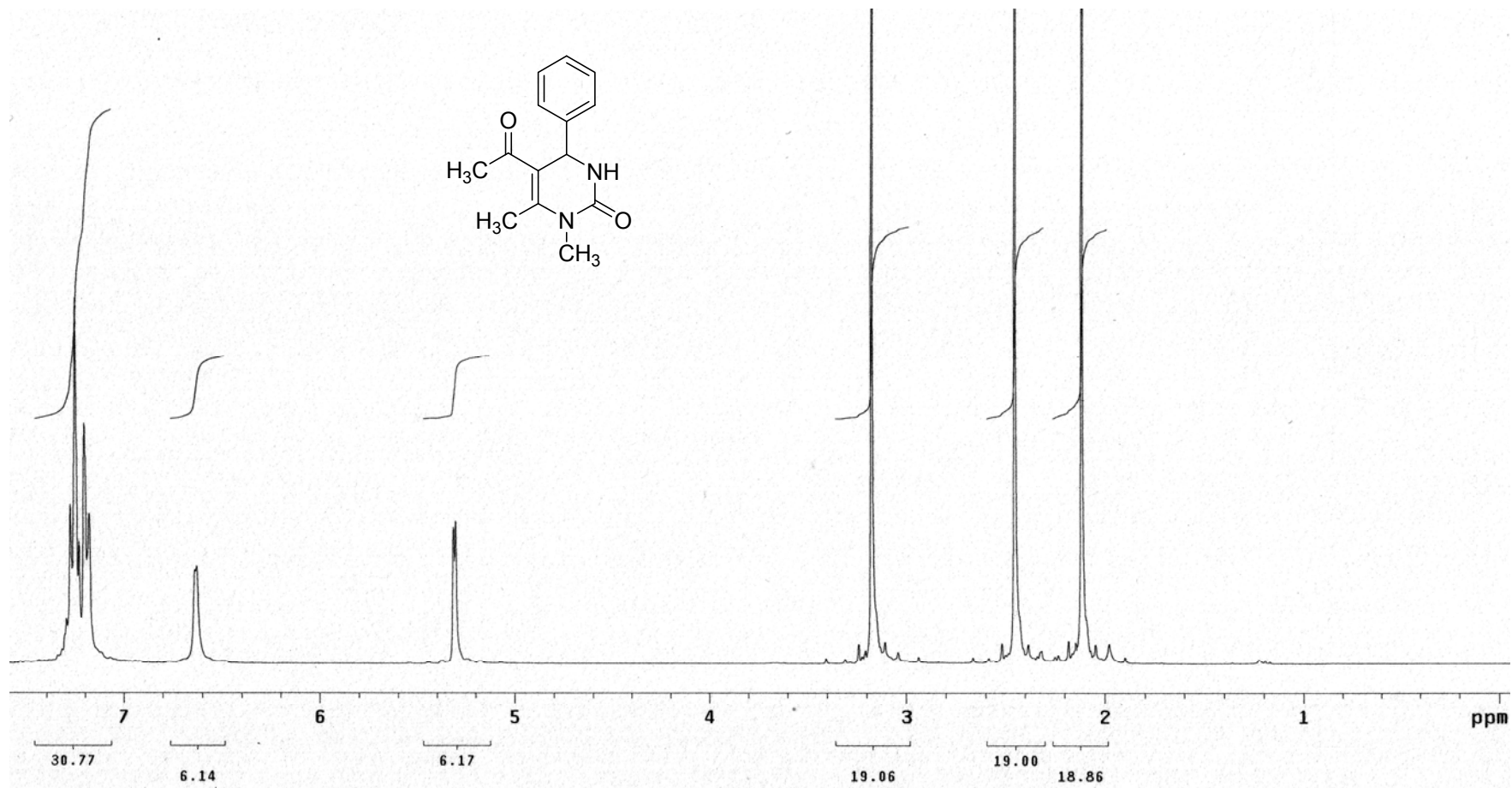
Ek Şekil 79. Etil 1,6-dimetil-2-okso-4-*p*-tolil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-Karboksilatın (12e-m) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



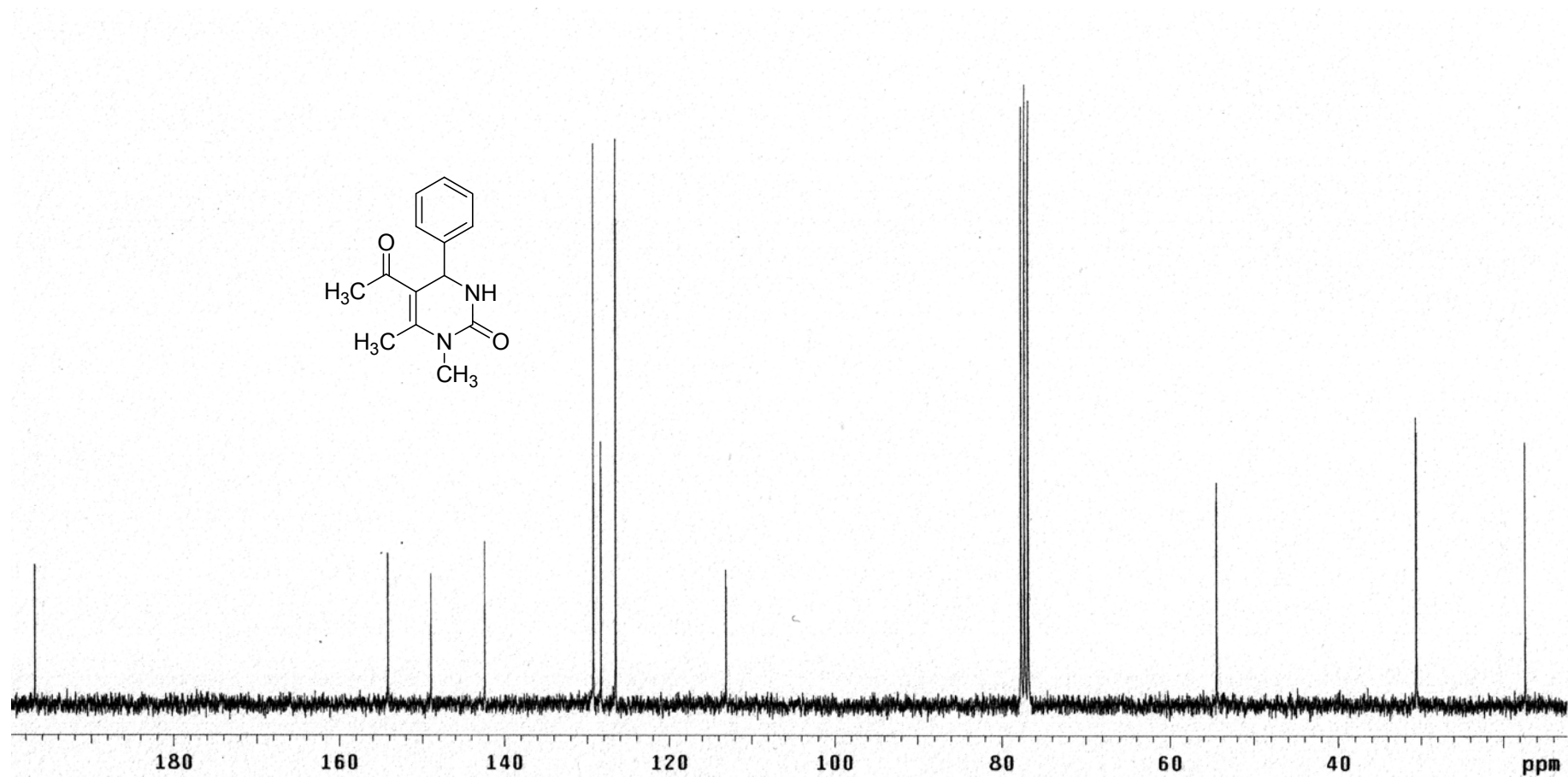
Ek Şekil 80. Etil 4-(4-klorofenil)-1,6-dimetil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-Karboksilatın (13e-m) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



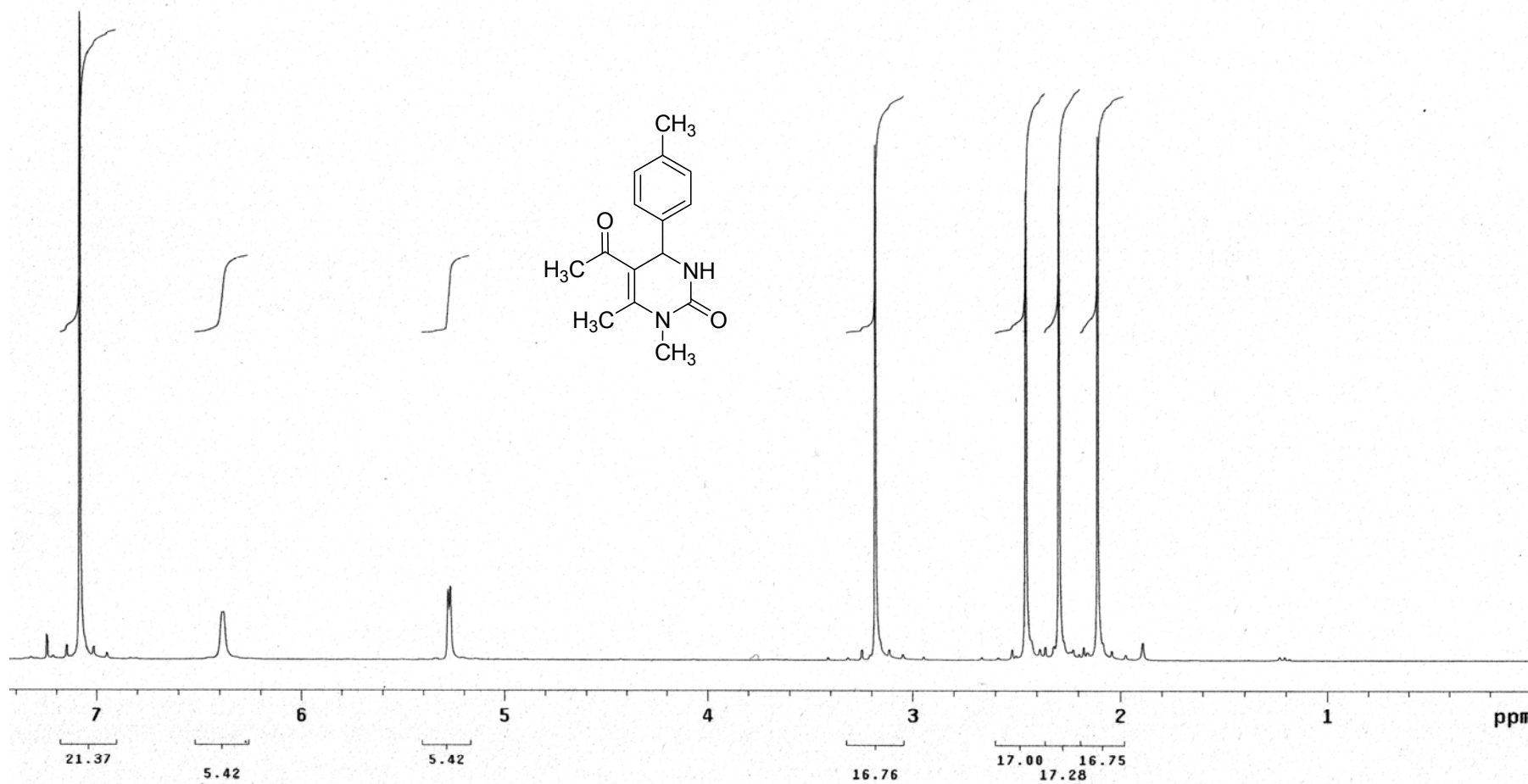
Ek Şekil 81. Etil 4-(4-klorofenil)-1,6-dimetil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-Karboksilatın (13e-m) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



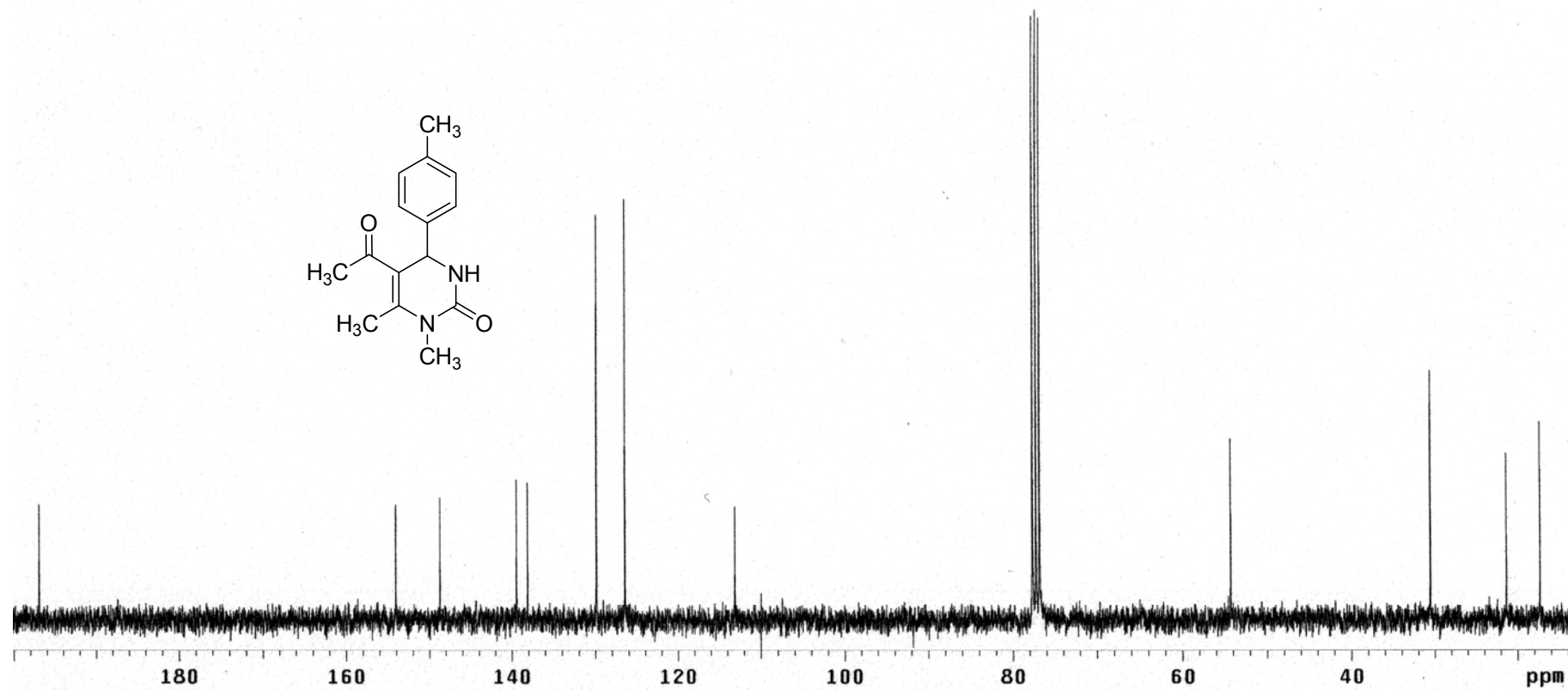
Ek Şekil 82. 5-asetil-1,6-dimetil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (1a-m) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



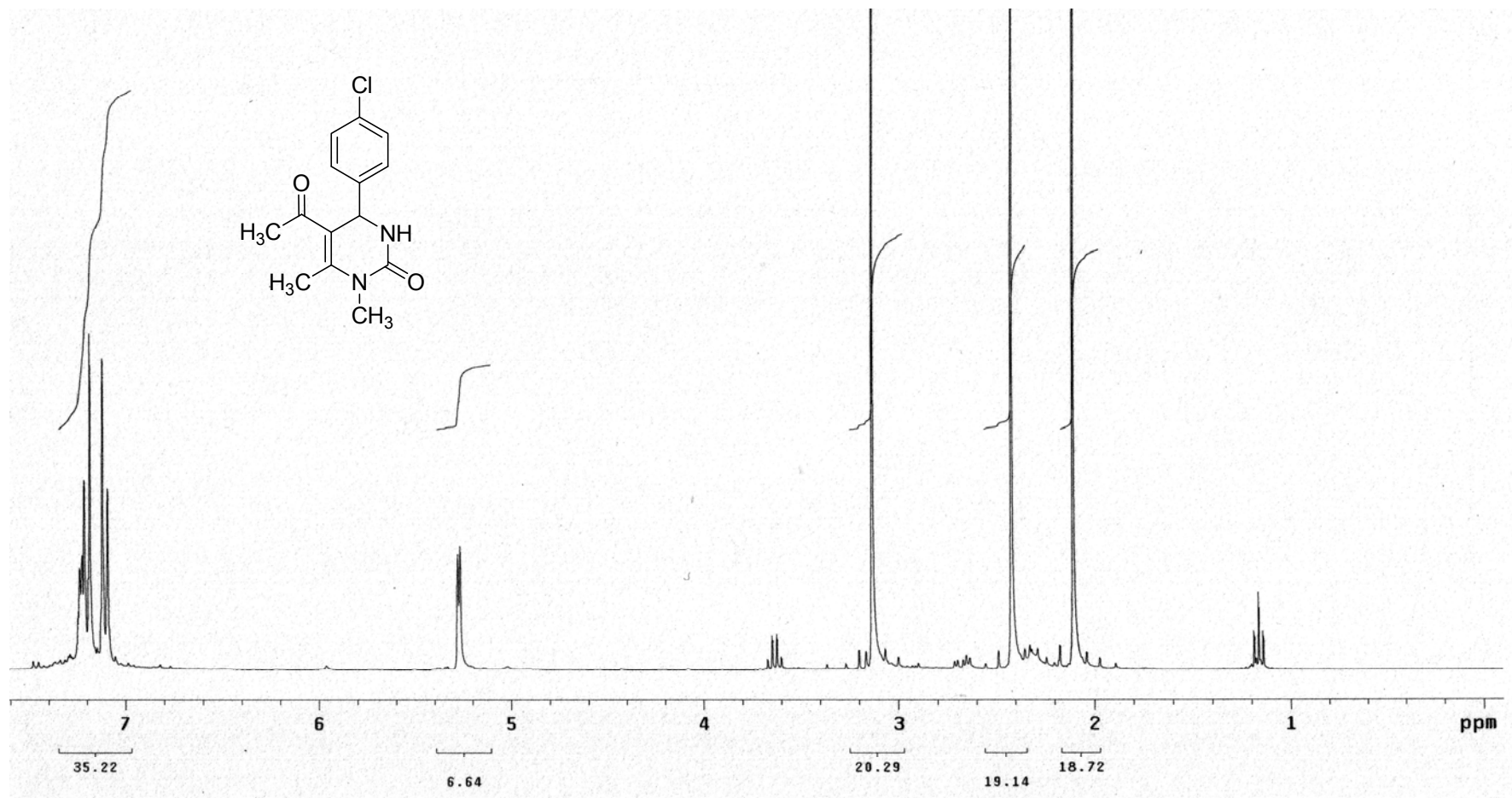
Ek Şekil 83. 5-asetil-1,6-dimetil-4-fenil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (1a-m) ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



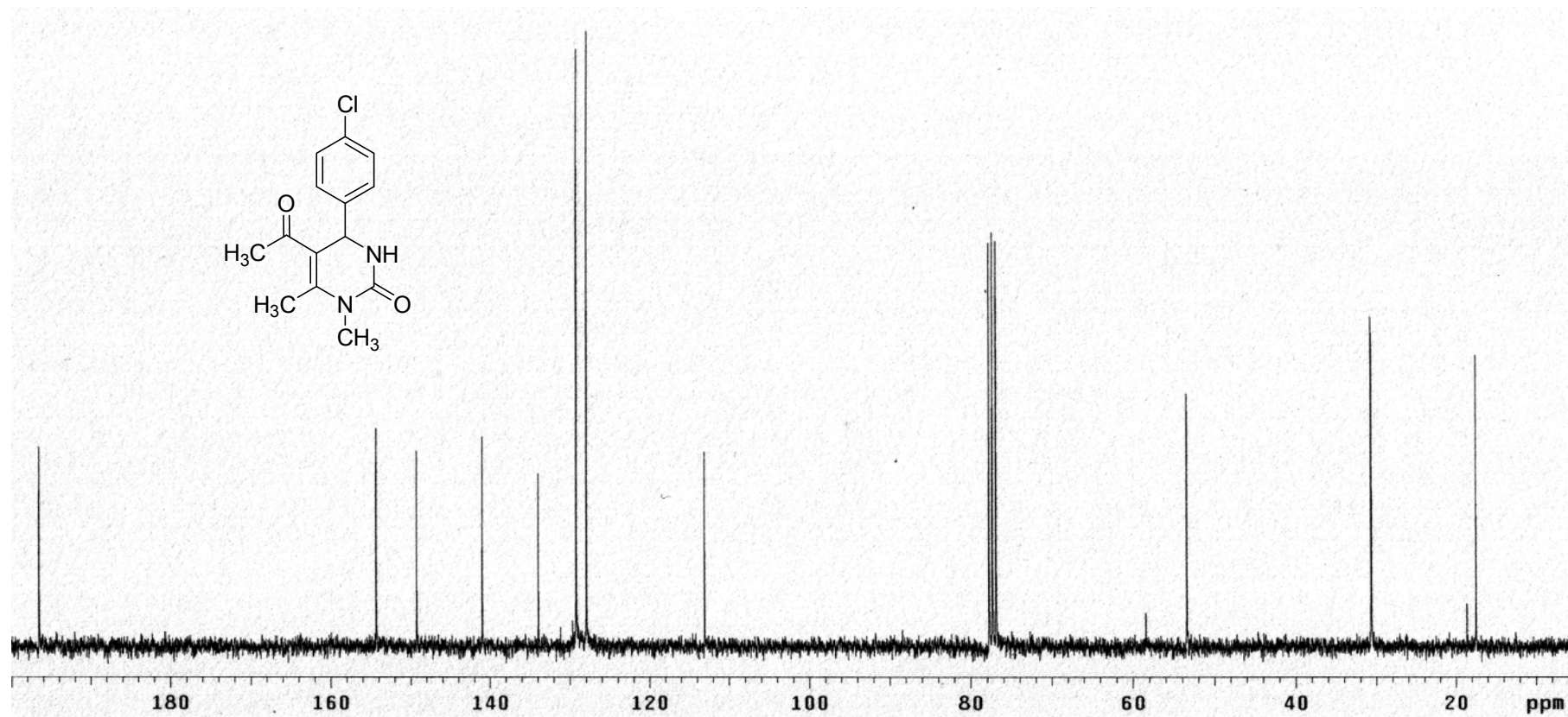
Ek Şekil 84. 5-asetil-1,6-dimetil-4-*p*-tolil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (12a-m) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



Ek Şekil 85. 5-asetil-1,6-dimetil-4-*p*-tolil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (12a-m) ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



Ek Şekil 86. 5-asetil-4-(4-klorofenil)-1,6-dimetil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (13a-m) ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



Ek Şekil 87. 5-asetil-4-(4-klorofenil)-1,6-dimetil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on (13a-m) ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)

ÖZGEÇMİŞ

Şenol Beşoluk 15.07.1964 tarihinde Sakarya'nın Hendek İlçesinde doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Hendek'te tamamladı. 1981 yılında Hendek Lisesinden mezun oldu ve aynı yıl O.D.T.Ü. Hazırlık Sınıfına başladı.1986 yılında O.D.T.Ü. Biyolojik Bilimler Bölümünü bitirdi. 1986–1989 yılları arasında İstanbul'da yabancı dille eğitim veren çeşitli liselerde öğretmenlik yaptı. 1989- 1999 yıllar arasında ise dersane işletmeciliği ve yöneticiliği yaptı.1996 yılında Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalında başladığı yüksek lisans öğrenimini 1999 yılında tamamladı. 2001 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalı Doktora programında bilimsel hazırlık sınıfına başladı. 2000 yılında SAÜ Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Eğitimi Anabilim Dalında Öğretim Görevlisi olarak çalışmaya başladı halen bu görevini sürdürmektedir. Şenol Beşoluk evli ve üç çocuk babasıdır.