

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DIHİDROPIRİDİN VE 3,4-DİHİDROPIRİMİDİN-2-ON
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YÜKTRANSFER
KOMPLEKSLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nurcan BERBER

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mustafa ARSLAN

Haziran 2007

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DIHİDROPIRİDİN VE 3,4-DİHİDROPIRİMİDİN-2-ON
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YÜKTRANSFER
KOMPLEKSLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nurcan BERBER

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mustafa ARSLAN

Bu tez 11 / 06 /2007 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mustafa ARSLAN

Jüri Başkanı

**Doc.Dr. Mustafa
KÜÇÜKİSLAMOĞLU**

Üye

Yrd.Doc.Dr. Yusuf ATALAY

Üye

TEŞEKKÜR

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

Çalışma boyunca göstermiş oldukları büyük yardımlardan ve bilgilerini esirgemediklerinden dolayı Sayın Öğretim Görevlisi Mustafa ZENGİN, Doç. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Mehmet NEBİOĞLU, Araştırma Görevlisi Hülya DUYMUŞ ve Öğretim Görevlisi Şenol BEŞOLUK' a ayrı ayrı teşekkür ederim.

Laboratuardaki çalışmalarım sırasında desteklerini gösteren çalışma arkadaşlarım Hayriye GENÇ ve Araştırma Görevlisi Fatih SÖNMEZ' e; çalışmalarımda bana destek ve yardımcı olan eşim Araştırma Görevlisi Ahmet Ali BERBER' e teşekkür ediyorum.

Yaşamım boyunca maddi ve manevi her türlü desteği esirgemeyen aileme teşekkürü bir borç bilirim.

HAZİRAN 2007
Nurcan BERBER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ÖZET	xi
SUMMARY	xii
BÖLÜM 1.....	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.....	3
2.1. Pirimidin Bileşikleri.....	3
2.2. Dihidropirimidinler(DHPM).....	5
2.2.1. Monastrol.....	8
2.3. 1,4-Dihidropiridinler.....	8
2.3.1. Nifedipine.....	9
2.3.2. Nitrendipine.....	10
BÖLÜM 3.....	
ULTRAVİYOLE SPEKTROSKOPİSİ.....	11
3.1. Ultraviyole ve Görünür Alan Spektroskopisi.....	11
3.2. Elektronik Uyarma.....	11
3.3. Ultraviyole Spektroskopisinin uygulamaları.....	12
3.4. Yük Transfer Kompleksleri.....	13
3.5. Kompleksin Denge Sabitinin Belirlenmesi.....	14
3.6. Kompleks Stokiometrisinin Belirlenmesi.....	14

3.7. Komplekslerin Termodinamik Değerlerinin Belirlenmesi.....	15
BÖLÜM 4.	
MATERYAL VE METOD.....	16
4.1. Kullanılan Bileşikler ve Cihazlar.....	16
4.2. Kullanılan Dihidropirimidin(DHPM) ve Dihidropiridin Sentezi	16
4.2.1. Dihidropirimidin türevi monastrol' ün ASA katalizörü ile sentezi.....	16
4.2.2. 4-(3-Nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5- dikarboksilikasitdietil ester sentezi (DHP).....	17
4.3. Deneyde Kullanılan Bileşiklerin Spektrumlarının Belirlenmesi...	17
4.4. Kompleks Oluşumlarının Belirlenmesi.....	17
4.5. Komplekslerin Stokiometrisinin Belirlenmesi.....	17
4.6. Komplekslerin Denge Sabitlerinin Belirlenmesi.....	18
4.7. Komplekslerin Termodinamik Sabitlerinin Belirlenmesi.....	18
BÖLÜM 5.	
DENEYSEL BULGULAR.....	19
5.1. Deneyde Kullanılan Monastrol ve DHP' in Sentezi.....	19
5.1.1. Etil 4-(3-hidroksifenil)-6-metil-2-tiyookso-1,2,3,4- tetrahidropirimidin-5-karboksilat [monastrol].....	19
5.1.2. 4-(3-Nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5- dikarboksilikasitdietil ester [DHP].....	19
5.2. Deneyde Kullanılan Bileşiklerin Spektrumları.....	20
5.3. Kompleks Oluşum Spektrumları.....	24
5.4. Komplekslerin Stokiometrileri.....	27
5.4.1. DHP -TCNE kompleksinin stokiometrisi.....	27
5.4.2. DHP- DDQ kompleksinin stokiometrisi.....	28
5.4.3. DHP- Pikrik asit kompleksinin stokiometrisi.....	28
5.4.4. Monastrol- DDQ kompleksinin stokiometrisi.....	28
5.4.5. Monastrol- TCNQ kompleksinin stokiometrisi.....	29
5.4.6. Monastrol- I ₂ kompleksinin stokiometrisi.....	29

5.5. Komplekslerin Denge Sabitlerinin Belirlenmesi.....	29
5.5.1. DHP -TCNE kompleksinin denge sabiti.....	29
5.5.2. DHP –Pikrik asit kompleksinin denge sabiti.....	31
5.5.3. Monastrol-DDQ kompleksinin denge sabiti.....	32
5.5.4. Monastrol-TCNQ kompleksinin denge sabiti.....	33
5.5.5. Monastrol- I ₂ kompleksinin denge sabiti.....	34
5.6. Komplekslerin Termodinamik Sabitlerinin Belirlenmesi.....	35
5.6.1. DHP- TCNE kompleksinin termodinamik sabitleri.....	35
5.6.2. DHP-Pikrik asit kompleksinin termodinamik sabitleri.....	36
5.6.3. Monastrol- DDQ kompleksinin termodinamik sabitleri	37
5.6.4. Monastrol- TCNQ kompleksinin termodinamik sabitleri...	38
5.6.5. Monastrol- I ₂ kompleksinin termodinamik sabitleri.....	39
BÖLÜM 6.	40
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
6.1. EDA komplekslerinin Absorbsiyon Dalga Boyları.....	40
6.2. EDA komplekslerinin Stokiyometrilere.....	41
6.3. EDA komplekslerinin Denge sabitleri.....	44
6.4. Komplekslerin Termodinamik Sabitleri.....	46
6.5. Öneriler.....	46
KAYNAKLAR.....	49
EKLER.....	52
ÖZGEÇMİŞ.....	57

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

λ	: Dalga boyu nm
ΔH	:Reksiyon entalpisi
ΔS	: Reksiyon entropisi
ΔG°	:Serbest Entalpi
ϵ	: Molar absorplama katsayısı
ABS	: Absorbans
DHP	: Dihidropridin
[A]	: Akseptör konsantrasyonu mol/L
[D]	: Donor konsantrasyonu mol/L
DDQ	: 2,3-diklor-5,6-disiyanobenzokinon
EDA	: Elektron donör akseptör
K_{CT}	: Yük transfer kompleksinin denge sabiti
TCNE	: Tetrasiyanoetilen
TCNQ	: 7,7,8,9,-Tetrasiyanokinodimetan
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Diazinlerin Yapısı	3
Şekil 2.2.	Primidin Türevler.....	3
Şekil 2.3.	Primidin Bazları.....	4
Şekil 2.4.	Thiamin Vitamininin yapısı.....	4
Şekil 2.5.	Barbitürik asit ve orotik asidin yapısı.....	4
Şekil 2.6.	Biginelli reaksiyonunun mekanizması.....	5
Şekil 2.7.	Dihidroprimidin yapısında yer alabilecek substituentler ve yerleşme pozisyonları.....	6
Şekil 2.8.	Kalsiyum kanalı modülatörü DHPM' lerin yapıları.....	7
Şekil 2.9.	Hantzsch prosedürüne göre 1,4-DHP sentezi.....	9
Şekil 5.1.	$5 \cdot 10^{-3}$ M DHP' nin kloroformdaki spektrumu.....	20
Şekil 5.2.	$5 \cdot 10^{-3}$ M TCNE' nin kloroformdaki spektrumu.....	21
Şekil 5.3.	$5 \cdot 10^{-3}$ M DDQ' nun kloroformdaki spektrumu.....	21
Şekil 5.4.	10^{-3} M Pikrik Asidin kloroformdaki spektrumu.....	22
Şekil 5.5.	$5 \cdot 10^{-3}$ M Monastrol' ün asetonitrildeki spektrumu.....	22
Şekil 5.6.	$5 \cdot 10^{-3}$ M DDQ' nun asetonitrildeki spektrumu.....	23
Şekil 5.7.	$5 \cdot 10^{-3}$ M TCNQ' nun asetonitrildeki spektrumu.....	23
Şekil 5.8.	10^{-3} M I_2 ' nin asetonitrildeki spektrumu.....	24
Şekil 5.9.	DHP- TCNE kompleksinin kloroformdaki spektrumu.....	24
Şekil 5.10.	DHP- DDQ kompleksinin kloroformdaki spektrumu.....	25
Şekil 5.11.	DHP- Pikrik asit kompleksinin kloroformdaki spektrumu.....	25
Şekil 5.12.	Monastrol- DDQ kompleksinin asetonitrildeki spektrumu.....	26
Şekil 5.13.	Monastrol- TCNQ kompleksinin asetonitrildeki spektrumu.....	26
Şekil 5.14.	Monastrol- I_2 kompleksinin asetonitrildeki spektrumu.....	27

Şekil 5.15.	DHP-TCNE kompleksinin 500nm’de 22°C(±1)de Benesi-Hildebrand grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi.....	30
Şekil 5.16.	DHP-Pikrik Asit kompleksinin 495nm’de 22°C(±1) de Benesi-Hildebrand grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi....	31
Şekil 5.17.	Monastrol-DDQ kompleksinin 546nm’de 22°C(±1) de Benesi-Hildebrand grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi....	32
Şekil 5.18.	Monastrol-TCNQ kompleksinin 742nm’de 22°C(±1) de Benesi-Hildebrand grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi....	33
Şekil 5.19.	Monastrol-I ₂ kompleksinin 370 nm’da 22°C(±1) de Benesi-Hildebrand grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi.....	34
Şekil 5.20.	DHP-TCNE kompleksinin 500 nm’de Van’t Hoff Grafiği ile termodinamik sabitlerinin belirlenmesi.....	35
Şekil 5.21.	DHP-pikrik Asit kompleksinin 495nm’de Van’t Hoff Grafiği ile termodinamik sabitlerinin belirlenmesi.....	36
Şekil 5.22.	Monastrol-DDQ kompleksinin 546nm’de Van’t Hoff Grafiği ile termodinamik sabitlerinin belirlenmesi.....	37
Şekil 5.23.	Monastrol-TCNQ kompleksinin 742nm’de Van’t Hoff Grafiği ile termodinamik sabitlerinin belirlenmesi.....	38
Şekil 5.24.	Monastrol-I ₂ kompleksinin 370nm’de Van’t Hoff Grafiği ile termodinamik sabitlerinin belirlenmesi.....	39
Şekil 6.1.	DHP-TCNE kompleksinin 500 nm de (±1) de Job Metodu ile stokiometrisinin belirlenmesi.....	41
Şekil 6.2.	DHP-DDQ kompleksinin 700 nm de (±1) de Job Metodu ile stokiometrisinin belirlenmesi.....	42
Şekil 6.3.	DHP-Pikrik Asit kompleksinin 495 nm de (±1) de Job Metodu ile stokiometrisinin belirlenmesi.....	42
Şekil 6.4.	Monastrol-DDQ kompleksinin 546 nm de (±1) de Job Metodu ile stokiometrisinin belirlenmesi.....	43
Şekil 6.5.	Monastrol-TCNQ kompleksinin 742 nm de (±1) de Job Metodu ile stokiometrisinin belirlenmesi.....	43
Şekil 6.6.	Monastrol-I ₂ kompleksinin 370 nm de (±1) de Job Metodu ile stokiometrisinin belirlenmesi.....	44

Şekil 6.7. DDQ' nun 700 nm de 2 şer dakika ara ile bozunma grafiği.... 45

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 5.1.	5.10 ⁻³ M DHP- 5.10 ⁻³ M TCNE kompleksi Job grafiği için deneysel veriler.....	27
Tablo 5.2.	5.10 ⁻³ M DHP- 5.10 ⁻³ M DDQ kompleksi Job grafiği için deneysel veriler.....	28
Tablo 5.3.	10 ⁻³ M DHP- 10 ⁻³ M Pikrik Asit kompleksi Job grafiği için deneysel veriler.....	28
Tablo 5.4.	5.10 ⁻³ M Monastrol -5.10 ⁻³ M DDQ kompleksi Job grafiği için deneysel veriler.....	28
Tablo 5.5.	5.10 ⁻³ M Monastrol -5.10 ⁻³ M TCNQ kompleksi Job grafiği için deneysel veriler.....	29
Tablo 5.6.	10 ⁻³ M Monastrol -10 ⁻³ M I ₂ kompleksi Job grafiği için deneysel veriler.....	29
Tablo 5.7.	DHP-TCNE kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler.....	30
Tablo 5.8.	DHP-Pikrik Asit kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler.....	31
Tablo 5.9.	Monastrol-DDQ kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler.....	32
Tablo 5.10.	Monastrol-TCNQ kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler.....	33
Tablo 5.11.	Monastrol- I ₂ kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler.....	34
Tablo 5.12.	5.10 ⁻³ M DHP-5.10 ⁻³ MTCNE kompleksinin termodinamik sabitlerinin belirlenmesi için kimyasal veriler.....	35
Tablo 5.13.	5.10 ⁻³ M DHP-5.10 ⁻³ M Pikrik Asit kompleksinin termodinamik sabitlerinin belirlenmesi için kimyasal veriler.....	36

Tablo 5.14.	5.10 ⁻³ M Monastrol- 5.10 ⁻³ M DDQ kompleksinin termodinamik sabitlerinin belirlenmesi için kimyasal veriler.....	37
Tablo 5.15.	5.10 ⁻³ M Monastrol- 5.10 ⁻³ M TCNQ kompleksinin termodinamik sabitlerinin belirlenmesi için kimyasal veriler....	38
Tablo 5.16.	5.10 ⁻³ M Monastrol-10 ⁻³ M I ₂ kompleksinin termodinamik sabitlerinin belirlenmesi için kimyasal veriler.....	39
Tablo 6.1.	Elektron donör akseptör komplekslerin maksimum absorpsiyon verdikleri dalga boyları.....	40
Tablo 6.2.	Komplekslerin denge sabiti değerleri.....	44
Tablo 6.3.	DDQ' nun 700 nm de 2 şer dakika ara ile bozunma değerleri...	45
Tablo 6.4.	Komplekslerin termodinamik sabitleri.....	46
Tablo 6.5.	Benesi-Hildebrand grafiği deneysel toplu sonuçları.....	47
Tablo 6.6.	Benesi-Hildebrand grafiği deneysel toplu sonuçları.....	48

ÖZET

Anahtar Kelimeler: DHP, monastrol, TCNQ, TCNE, DDQ, I₂ ve yük transfer kompleksler.

Bu çalışmanın amacı; Dihidropiridin ve 3,4-dihidropirimidin-2-on bileşiklerinin elektron donör akseptör komplekslerinin nasıl oluşturduğunu incelemektir. Elektron akseptör olan TCNE, DDQ, pikrik asit ve I₂ ile elektron donörler olan DHP ve Monastrol'ün elektron donör akseptör kompleksleri Spektrofotometrik olarak incelendi. Kompleks stokiometrilere Job Metodu, komplekslerin denge sabitleri Benesi-Hildebrand denklemi ve Termodinamik sabitleri Van't Hoff denklemi ile hesaplandı.

DHP -TCNE Kompleksi 500 nm de maksimum absorbanı verdi. Kompleksin denge sabiti 184.162 L mol⁻¹, termodinamik sabitleri ΔH : -4404.17 cal. mol⁻¹, ΔS : -14.3 cal. mol⁻¹, ΔG° : -3036.2 cal. mol⁻¹ dir. DHP -Pikrik Asit Kompleksi 495 de maksimum absorbanı verdi. Kompleksin denge sabiti 12.346 L mol⁻¹, termodinamik sabitleri ΔH : -1906.34 cal. mol⁻¹, ΔS : -4.891 cal. mol⁻¹, ΔG° : -1463.1 cal. mol⁻¹ dir. Monastrol-DDQ Kompleksi 546 nm de maksimum absorbanı vermiştir. Kompleksin denge sabiti 45.95 L mol⁻¹, termodinamik sabitleri ΔH : -588,39 cal. mol⁻¹, ΔS : -4.59 cal. mol⁻¹, ΔG° : -2228.1 cal. mol⁻¹ dir. Monastrol-TCNQ Kompleksi 742 nm de maksimum absorbanı verdi. Kompleksin denge sabiti 491.4 L mol⁻¹, termodinamik sabitleri ΔH : -3619.1 cal. mol⁻¹, ΔS : -15.406 cal. mol⁻¹, ΔG° : -3607 cal. mol⁻¹ dir. Monastrol- I₂ Kompleksi 370 nm de maksimum absorbanı vermiştir. Kompleksin denge sabiti 625 L mol⁻¹, termodinamik sabitleri ΔH : -221.50 cal. mol⁻¹, ΔS : -5.19 cal. mol⁻¹, ΔG° : -3747.5 cal. mol⁻¹ dir.

SYNTHESIS OF DIHIDROPIRIDIN AND 3,4-DIHIDROPIRIMIDIN-2-ON COMPOUNDS AND INVESTIGATION OF CHARGE TRANSFER COMPLEXES SUMMARY

Key Words: DHP, Monastrol, TCNQ, TCNE, DDQ, I₂ ve yük transfer charge transfer complexes.

The purpose of this study is to examine how Dihydropyridine ve 3,4-dihydropirimidin-2-on. Electron donor acceptor complexes of DHP and Monastrol as electron donors with TCNE, DDQ, picric acid and I₂ as electron acceptors have been examined spectrophotometricly. Stoichiometries of the complexes were determined by Job's method. Equilibrium constants of the complexes were calculated by Benesi-Hildebrand equation. Thermodynamic constants of the complexes were calculated by Van't Hoff equation.

EDA complexes of DHP -TCNE gave a maximum absorption at 500 nm. Equilibrium constant of the complex is 184.162 L mol⁻¹, thermodynamic constants of the complex; ΔH : -4404.17 cal. mol⁻¹, ΔS : -14.3 cal. mol⁻¹, ΔG° : -3036.2 cal. mol⁻¹. EDA complexes of DHP -Picric Asid gave a maximum absorption at 495 nm. Equilibrium constant of the complex is 12.346 L mol⁻¹, thermodynamic constants of the complex; ΔH : -1906.34 cal. mol⁻¹, ΔS : -4.891 cal. mol⁻¹, ΔG° : -1463.1 cal. mol⁻¹. EDA complexes of Monastrol-DDQ gave a maximum absorption at 546 nm. Equilibrium constant of the complex is 12.346 L mol⁻¹, thermodynamic constants of the complex; ΔH : -588,39 cal. mol⁻¹, ΔS : -4.59 cal. mol⁻¹, ΔG° : -2228.1 cal. mol⁻¹. EDA complexes of Monastrol-TCNQ gave a maximum absorption at 742 nm. Equilibrium constant of the complex is 12.346 L mol⁻¹, thermodynamic constants of the complex; ΔH : -3619.1 cal. mol⁻¹, ΔS : -15.406 cal. mol⁻¹, ΔG° : -3607 cal. mol⁻¹. EDA complexes of Monastrol-TCNQ gave a maximum absorption at 370 nm. Equilibrium constant of the complex is 625 L mol⁻¹, thermodynamic constants of the complex; ΔH : -221.50 cal. mol⁻¹, ΔS : -5.19 cal. mol⁻¹, ΔG° : -3747.5 cal. mol⁻¹ dir.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Dihidropiridin ve 3,4-dihidropirimidin-2-on bileşikleri antiviral, antitümör, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antihipertansif aktivitelerinden ötürü farmakolojik öneme sahiptir. Bu bileşiklerin kalsiyum iyonu kanalı blokeri, insan α_{1a} adrenerjik reseptörleri seçici inhibitörü, platelet aktive edici faktör inhibitörü ve etkili HIV gp 120 CD 4 inhibitörü olarak etki gösterdikleri belirlenmiştir. Bir dihidropirimidin türevi olan monastrol, mitoz hücre bölünmesini bloke ettiği için yeni bir antikanser ajanı olarak ilgi çekmektedir[1]. Yakın zamanlarda çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde dihidropirimidin ve 3,4-dihidropirimidin- 2-on bileşiklerinin kullanılmaya başlanması bu bileşiklerin sentezini önemli hale getirmiştir. Bu bileşiklerin birçoğu Biginelli ve Hantzsch 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[2].

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 tek basamakta (aynı kapta) sentezi gerçekleştirmiştir[3].

1,4-dihidropirimidinler ilk olarak Arthur Hantzsch tarafından 1882 'de bulunmuştur ve uygulanmıştır. 1,4-dihidropiridinlerinin çoğu Hantzsch prosedürüne göre hazırlanmıştır. Bu prosedür oldukça basit ve ürünlerin izolasyonu oldukça kolaydır. Ayrıca, prosedür ılımlı olarak simetrik dihidropiridinler de iyi bir şekilde çalışmakta, fakat asimetrik dihidropiridinler de istenilen ürünlerin verimi hızlıca düşmektedir[4]. Bu nedenle de ürün verimi daha yüksek ve uygulanması daha pratik olan yeni 1,4-

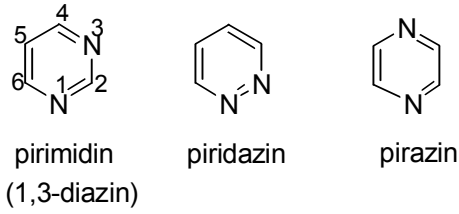
dihidropirimidin ve 3,4-dihidropirimidin-2-on bileşikleri sentezlenip, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve Kütle spektrumlarına bakılarak yapıları doğrulanmıştır.

Elde edilen dihidropirimidin ve 3,4-dihidropirimidin-2-on bileşiklerinden, çeşitli akseptörler kullanılarak kompleks yapıları oluşturulup; oluşan komplekslerin stokiometrisi (Job metodu), denge sabiti (Benesi-Hildebrand) ve termodinamik değerleri (Van't Hoff yöntemi) hesaplandı.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

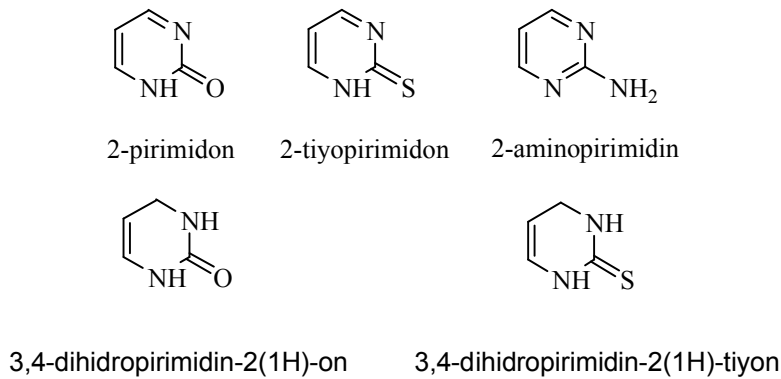
2.1. Pirimidin Bileşikleri

Halka içinde iki azot atomu içeren altı üyeli sistemler diazinler olarak adlandırılırlar, bunlar; pirimidin, piridazin ve pirazin'dir.



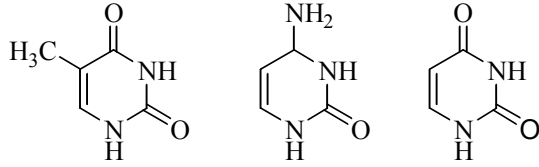
Şekil 2.1 Diazinlerin Yapısı

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



Şekil 2.2 Pirimidin Türevler

Birçok doğal ürün pirimidinlerden elde edilir. Doğada bulunan en önemli diazinlerden olan timin, sitozin ve urasil gibi pirimidin bazları çekirdek asitlerinin yapısında yer alır(Şekil 2.3)[2].



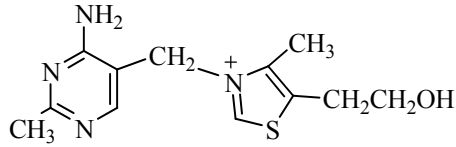
Timin

Sitozin

Urasil

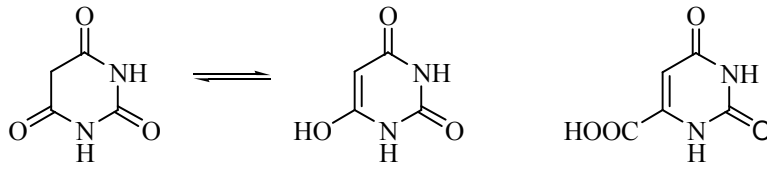
Şekil 2.3 Pirimidin Bazları

Bazı pirimidin nükleosit analogları antiviral etki gibi çeşitli biyolojik aktiviteler gösterirler. Ayrıca pirimidin halkası thiamin vitamininin (vitamin B₁) yapısında da yer alır(Şekil 2.4)



Şekil 2.4 Thiamin Vitamininin yapısı

Barbitürik asit ve orotik asitde önemli doğal pirimidin türevleridir, bazı barbitürik asit türevleri (barbitüratlar) tedavi amacıyla kullanılırlar. Orotik asit ise doğal pirimidin türevlerinin biosentezinde kullanılan anahtar bileşiktir, ayrıca bazı metabolik sorunların giderilmesinde de kullanılırlar (şekil 2.5)[6].



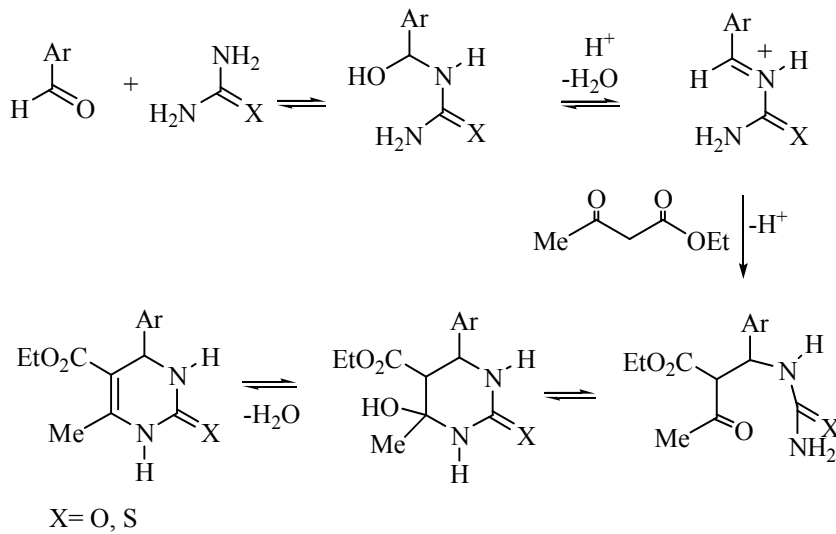
Barbitürik asit

Orotik asit

Şekil 2.5. Barbitürik asit ve orotik asidin yapısı

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[7]. Biginelli tarafından 1893'de 3,4-Dihidropirimidinlerin one-pot multikomponent sentezi (aynı kaptaki tek seferde çeşitli reaktanlardan ürün eldesi) gerçekleştirilmiş olmasına rağmen ancak son yıllarda gerekli önemini kazanabilmiştir[3]. Klasik Biginelli reaksiyonu, üç bileşenin asit katalizörlüğünde one-pot (tek kaptaki) siklokondenzasyonudur. Bir 1,3-dikarbonil bileşiği ile bir aromatik aldehit ve üre yada tiyüre etanol içinde katalitik miktarda HCl ilave edilerek reflüks edilmesi sonucunda bir dihidropirimidon türevi oluşur[8]. Biginelli reaksiyonunun mekanizması çeşitli araştırma grupları tarafından incelenmiş, ilk mekanizma önerisi 1933'de Folkers ve Johnson tarafından yapılmıştır[9].



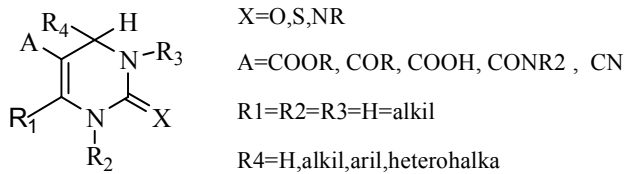
Şekil 2.6. Biginelli reaksiyonunun mekanizması

Biginelli reaksiyonunun yürütülmesinde çok çeşitli katalizörler kullanılmaktadır; Lewis asitleri, Bronsted asitleri, $Mn(OAc)_3$, LiBr, amonyum tuzu, katı destekler, kil, NH_2SO_3H (ultrason), $CeCl_3$, $FeCl_3$ / Si-MCM-41(mikrodalgada), Lantanit triflatlar, ZnI_2 bunlardan bazılarıdır[10]. Biginelli bileşikleri kalp-damar sistemini, 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 yapısal benzerliğinden ötürü benzer etkilerinin olabileceği düşüncesi bu konudaki çalışmaların başlamasına yol açmıştır[11].

3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on bileşikleri de antiviral, antitümör, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antihipertansif aktivitelerinden ötürü farmakolojik öneme sahiptir. Bu bileşiklerin kalsiyum iyonu kanalı blokeri, insan α_{1a} adrenerjik reseptörleri seçici inhibitörü, platelet aktive edici faktör inhibitörü ve etkili HIV gp 120 CD 4 inhibitörü olarak etki gösterdikleri belirlenmiştir. Bir dihidropirimidin türevi olan monastrol, mitoz hücre bölünmesini bloke ettiği için yeni bir anti kanser ajanı olarak ilgi çekmektedir[7].

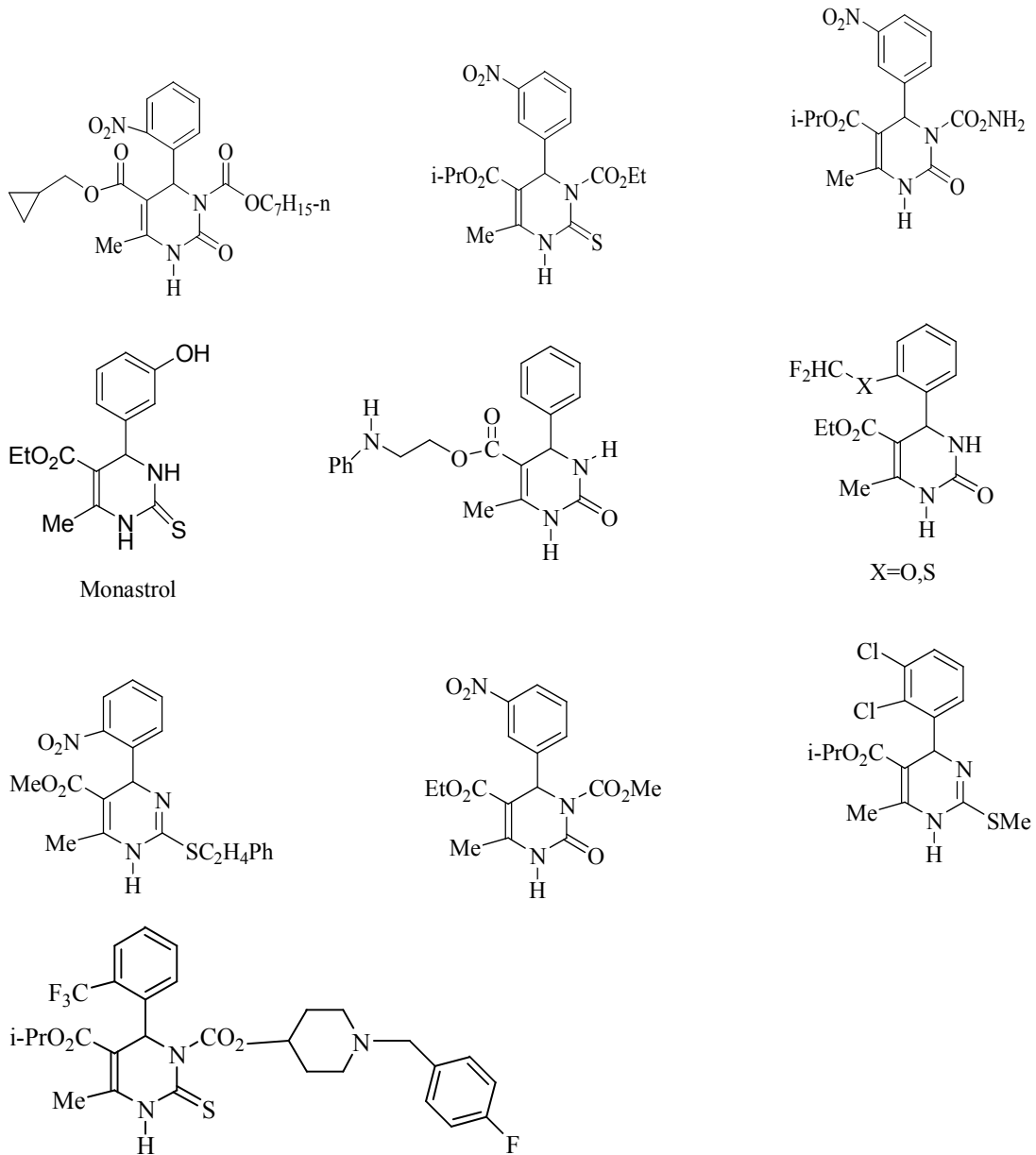
Dihidropirimidinlerin yapısının, klinik önemi olan dihidropiridinlerden nifedipin türevi kalsiyum kanalı blokerlerine benzemesinden ötürü son yirmi yılda bu bileşiklere olan ilginin artmasından dolayı bunların sentezi ve biyolojik aktiviteleri üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların önemli bölümünde Biginelli reaksiyonun özüne sadık kalınarak reaktanlarda ve şartlarda değişiklikler yapılarak çok çeşitli dihidropirimidinler elde edilmiştir. Bu bileşiklerin genel formülasyonu şekil 2.7' de gösterilmiştir[12].



Şekil 2.7. Dihidropirimidin yapısında yer alabilecek substituentler ve yerleşme pozisyonları

Klasik Biginelli siklokondensasyon reaksiyonunda yer alan üç bileşende de değişiklikler yapılarak çok çeşitli dihidropirimidin türevleri sentezlenmiştir. 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[13]. Standart Biginelli reaksiyonundaki aldehyt yerine kullanılabilen maddelerden biriside α - β -dikloroetil eterdir. Böylece dihidropirimidinin 4-klorometil türevi elde edilir[14]. Metilen üre ile etil asetoasetattın reaksiyonu ile 4. pozisyonuna grup takılmamış türev hazırlanmıştır, bazı durumlarda korunmamış aldehytler yerine

aldehit diasetatlar kullanılmıştır[3]. 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[15]. Üre bileşeni yerine de substitüe üreler ve tiyoüreler kullanılmıştır[16].



şekil 2.8. Kalsiyum kanalı modülatörü DHPM' lerin yapıları

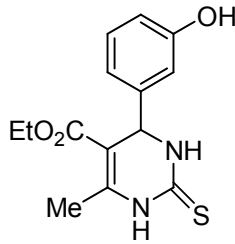
Dihidropirimidin bileşikleri ile yükseltgenme, indirgenme, N-alkilasyonu, S-alkilasyonu, N-açılması, C-5 pozisyonundaki ester grubunun hidrolizi, C-6

pozisyonun bromlanarak aktive edilmesi, halka dönüşümleri, intramoleküler Friedel-Crafts açılması ve intramoleküler Michael katılması gibi reaksiyonların gerçekleştirilebilmesi sonucunda çok çeşitli dihidropirimidin türevleri elde edilebilmektedir[11]. En yaygın kullanılan kalsiyum kanal blokerleri; verapamil, diltiazem ve nifedipine'dir[17].

2.2.1. Monastrol

Bir dihidropirimidin türevi olan monastrol, mitoz hücre bölünmesini bloke ettiği için yeni bir anti kanser ajanı olarak ilgi çekmektedir[1]. Bu nedenle de yeni bir anti kanser ilacının üretimin de kullanılabilir[18]. Russowsky ve arkadaşları monastrol ve çeşitli türevlerinin antiproliferatif aktivitelerini yedi ayrı insan kanser hücresi türü üzerinde çalışarak etkililiklerini göstermişlerdir[19].

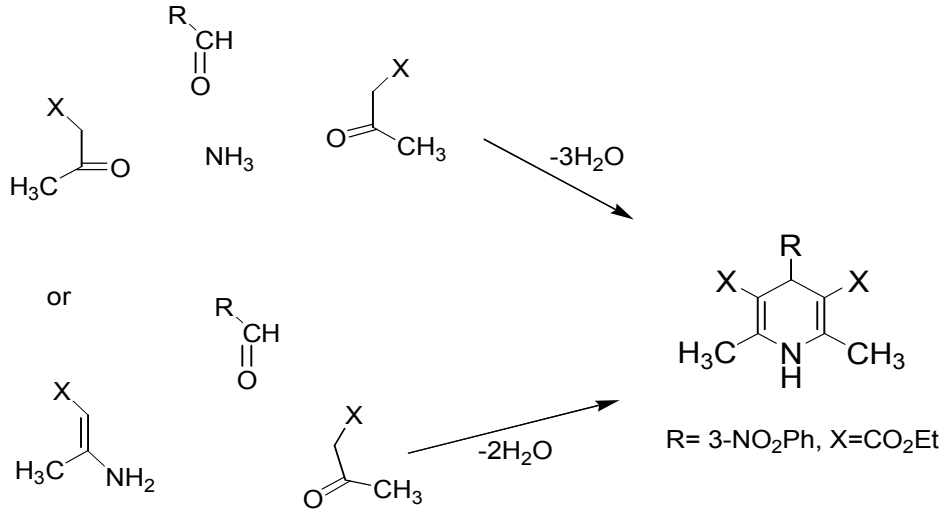
Monastrolun antimitotik aktivitesi çok yüksek olmamakla beraber yapısal benzerleri daha iyi aktivite gösterebilir[20].



Monastrol

2.3.1. 4-Dihidropiridinler

1,4-dihidropirimidinler ilk olarak Arthur Hantzsch tarafından 1882 'de bulunmuştur ve uygulanmıştır[4]. Bu reaksiyon amonyak ve etilasetoasetatın asetik asit veya alkol içerisinde herhangi bir aldehit ile uzun bir süre reflux edilmesiyle gerçekleşmektedir[5,21].

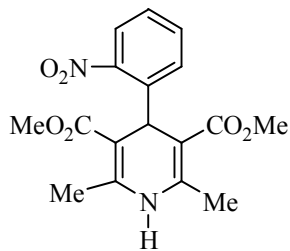


Şekil 2.9 Hantzsch prosedürüne göre 1,4-DHP sentezi

4-aril-1,4-dihidropiridinler, 1975’de klinikal gelişimlerinden bu yana en çok çalışılan organik kalsiyum kanal modülatörü olmuşlardır. Bunlar hipertansiyon veya anjin gibi bir çok hastalıkların tehlikelerini önlemede kullanılırlar[22]. Ayrıca, 4-aril-1,4-dihidropiridinleri içeren ilaçların damar genişletici, bronşları rahatlatıcı ve sinirleri koruyucu etkileri vardır[8].

2.3.1. Nifedipine

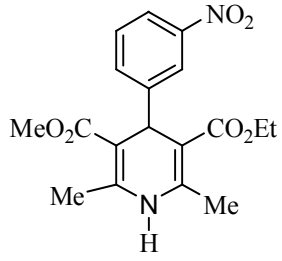
En yaygın kalsiyum kanal blokese olup, arteryel düz kas relaksasyonu ile kan basıncını düşürür[23], damar düz kas hücre membranlarında özellikle voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını bloke eder. Damar genişletici etkisi belirgindir. Ayrıca nifedipin türevi ilaçların sodyum ve su artırıcı etkisi vardır[24]. Etkisini; Periferik vasküler direnci azaltarak gösterir[25].



Nifedipine

2.3.2. Nitrendipine

DHP türevi vazoselektif bir kalsiyum antagonistidir. Nifedipine benzerlik gösterir. DHP türevi ilaçların vücuttan atılımı kolay olmaktadır. Hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır[24].



Nitrendipine

BÖLÜM 3. ULTRAVİYOLE SPEKTROSKOPİSİ

3.1. Ultraviyole ve Görünür Alan Spektroskopisi

UV spektrumu 200- 400 nm aralığını kapsamaktadır. Bunun nedeni ise, atmosferdeki karbondioksitin 200 nm nin altında belirgin olmasıdır[26]. Bu spektroskopiler, elektronik spektroskopiler olarak da adlandırılır[27]. Elektronik spektroskopiler ışınlarının enerjileri, değerlik orbitalleri arasındaki elektron geçişlerinin enerjileri düzeyinde olduğundan, bu bölgedeki fotonların soğurulması ile elektronik enerji düzeyleri arasında geçiş olur ve madde uyarılır. Elektromanyetik dalgaların uygun enerjili fotonunu soğuran maddenin bir elektronu, daha yüksek enerjili bir düzeye çıkar. Bu şekilde de madde uyarılmış olur. Elektronun uyarılması için gerekli enerji, uygun enerjili fotonun soğurulmasından sağlanır. Madde tarafından enerji soğurulduğu için, spektrumun buna karşı gelen dalga boyunda bir soğurma piki oluşur. Soğurma şiddeti, uyarılan atom veya moleküllerin sayısı ile orantılıdır. Soğurma bandının yeri, özellikle soğurmanın en yüksek yerine gelen dalga boyu, soğurmanın şiddeti ve soğurmaya yol açan elektronik geçişin türü hakkında bilgi verir[28].

Elektromanyetik ışınım görünüşte birbiriyle çelişen iki özelliğe birden sahiptir. Yani hem dalga hem de parçacık karakterindedir. Elektromanyetik ışınım, elektrik ve manyetik alanlardan oluşan bir dalga olarak açıklana bildiği gibi, kuant veya foton adı verilen parçacıklardan ibaret olduğu şeklinde de açıklanabilir.

3.2 Elektronik Uyarma

Bir molekül tarafından mor ötesi ışınımın soğurulması, elektronik uyarıma neden olur ve bir elektron düşük enerjili bir elektronik düzeyden daha yüksek enerjili bir düzeye geçer. Mor ötesi spektrumlarında elektronların türüne göre temel ve uyarılmış düzeyler arasındaki geçişlerin enerjileri farklıdır. Atom gruplarında soğurma yapan

değerlik elektronları 3 türdür: Bağ yapmış σ (sigma), π (pi) ve bağ yapmamış n elektronları. Uyarılmış düzeyler $*$ ile işaretlenir. Pek çok molekül için π enerji düzeyleri, σ enerji düzeylerinden daha yüksektir ve bağ yapmamış n elektronları σ elektronlarından daha yüksek enerji düzeyinde bulunur. Temel ve uyarılmış düzeyler arasındaki enerji farkı ΔE ile gösterilirse $\Delta E \sigma \rightarrow \sigma^* > \Delta E n \rightarrow \sigma^* \sim \Delta E \pi - \pi^* > \Delta E n - \pi^*$ dir. $\sigma \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \sigma^*$ geçişleri önemli değildir[27].

Bu altı geçiştten en çok rastlananları ve tayinde kullanılanları $\pi - \pi^*$ ve $n - \pi^*$ geçişleridir. Çünkü bunlar düşük enerji geçişleridir. $\sigma \rightarrow \sigma^*$ geçişi ise çok enerji isteyen bir geçiştir. Bu geçiş çok kısa dalga boylu ışınlarla ve özel olarak yapılmış vakum UV cihazlarıyla gerçekleşir[29].

Sonuç olarak; temel düzeyden uyarılmış düzeye geçiş, basitçe en düşük enerjili boş bir molekül yörüngesinden (LUMO), en yüksek enerjili dolu bir molekül yörüngesine (HOMO) geçişe karşılık gelir. Fakat her bir elektronik düzeye titreşme düzeyleri ve her bir titreşme düzeyine dönme düzeyleri karşılık geldiğinden, elektronik uyarma titreşme ve dönme uyarmasına da yol açar ve sonuçta ince bir mor ötesi soğurma piki yerine, geniş bir mor ötesi bandı elde edilir[27].

3.3. Ultraviyole Spektroskopisinin Uygulamaları

Mor ötesi -görünür bölge spektroskopisi, organik kimyada en çok yapı analizinde ve kantitatif analizde kullanılır. Mor ötesi spektrumları yardımıyla hidrojen bağının şiddeti ölçülebilir, tautomeri dengeleri çalışılabilir ve reaksiyonların hız ve denge sabitleri hesaplanabilir.

Kantitatif analizde mor ötesi görünür bölge spektroskopisi oldukça değerli, basit ve ucuzdur. Burada yapılacak iş, Lambert-Beer yasasına göre (analizi yapılacak bileşiğin çalışılan derişim aralığında yasaya uyduğu kabul edilir.), $A = \epsilon.l.c$, c derişimine karşı A soğurganlığına karşılık gelen c derişimi bulunur. Eğer bileşik için ϵ değeri belliyse A soğurganlığı ölçülerek c derişimi hesaplanır.

$$A = \epsilon.l.c$$

A= Absorbans değeri

ϵ = Molar Absorptivite

L= Işığın çözelti içerisinde kat ettiği yol

C= Işığın geçtiği çözeltinin konsantrasyonu

Bu yolla ilaç ve gıda endüstrisinde kalite ve saflık kontrolü de yapılmaktadır. Vitaminlerin, alkaloidlerin ve steroidler gb. farmasotik preparatların analizinde mor ötesi spektroskopisi çok kullanılır. Çünkü bu bileşiklerde bulunan dien, polien, enon ve dienon gb. konjuge sistemler belirgin mor ötesi soğurmalarına neden olular. Proteinin biyolojik analizi için en çok uygulanan yöntem, 280 nm' deki soğurmasının ölçülmesine dayanır. Enzim aktifliği de mor ötesi spektrumunda ölçülmektedir.

Bir bileşik mor ötesi spektrumunda soğurma yapmıyorsa, mor ötesinde soğurma yapan bir başka bileşiğe, bir türevine veya bir kompleksine dönüştürülerek de analizi yapılabilir. Örneğin et ve balığın parçalanması sırasında trimetilamin açığa çıkar. Et ve balığın kalitesinin bulunması için pikrik asit ile etkileştirilir; bu yolla, trimetilamin, 358 nm de soğurma yapan pikrat türevine dönüştürülerek mor ötesi yapılabilir[27].

3.4. Yük Transfer Kompleksleri

Yük-transfer kompleksleri kimyasal reaksiyonlara ilaveten, canlı organizmalarda ve biyolojik ortamlarda da önemli derecede rol oynarlar. Yük transfer komplekslerinin oluşturulması ve yapılarının aydınlatılması, bir çok organik reaksiyonlarda, makromoleküler bileşiklerde ve elektriksel iletkenliklerde son derece önemlidir. Yük transfer komplekslerinin önemi anorganik kimyada özellikle büyüktür. Geçiş metal bileşiklerinin renkli olmalarının d orbitallerindeki elektron geçişlerinden ileri geldiği söylenebilir. Elektron geçişleri ile ilgili enerjinin, ışık spektrumunun görünür bölgesine (720- 400 nm) rastlaması halinde bileşikler renkli olarak görülür.

Elektron geçişleri başlıca iki türdür: Bunlardan birincisinde metalin d orbitallerinin birindeki elektron, yine metalin diğer bir d orbitaline geçer. Böyle geçişlere d-d geçişi denir. d-d geçişlerinde, atomdan atoma elektron göçü söz konusu değildir. İkinci tür elektron geçişlerine yük transfer geçişi denir.

Bu geçişlerde iki türdür. Birincisinde akseptör karakterli bir orbitalden donor ağırlıklı bir orbitale ($A \rightarrow D$) elektron geçişi olur. Diğerinde ise donor ağırlıklı bir orbitalden akseptör ağırlıklı bir orbitale ($D \rightarrow A$) elektron geçişi vardır. Atomdan atoma elektron geçişi söz konusu olduğundan, bu geçişlere yük transfer geçişleri denir[30]. Bu tür geçişte donor ve akseptör arasındaki etkileşimden hariç elektrostatik bir güç söz konusudur ki bu güç, hidrojen ve kovalent bağdan genellikle daha güçlüdür. Ayrıca bu güç kristal yapıların oluşumu için faydalıdır[31].

Yük transfer geçişlerinde atomların başlangıç ve son hallerindeki yüklerinde önemli derecede değişiklik olur. Yük transfer geçişleri izinli geçişler olduğundan olasılığı fazladır ve buna karşılık olan ışık soğurması çok şiddetlidir. d-d geçişleri ise genelde yasaklı geçişlerdir. Onun içinde ışık soğurması zayıftır. Kaba bir karşılaştırma yapılırsa, d-d geçişleri soluk renklere, yük transfer geçişleri de belirgin renklere neden olur denilebilir[30].

3.5. Kompleksin Denge Sabitinin Belirlenmesi

Denge sabitinin belirlenmesi çeşitli koşullar altında organik yük transfer komplekslerin büyük bir çoğunluğunda uygulanmaktadır[32]. Ayrıca denge sabitinin belirlenmesinde çoğunlukla seyreltik çözelti kullanılır. Genel anlamda donor ve akseptör gibi birbirini etkileyen türleri taşıyan çözeltiler yalnızca donor ve akseptörün absorpsiyonunu göstermezler. Genellikle ölçümler bileşen türlerinin zayıf absorblama yaptığı bölgede yapılır. Bir 1:1 EDA kompleksinin oluştuğu ideal bir sistemde kompleksin denge sabiti Benesi-Hildebrand denklemi ile belirlenir[32,33].

3.6. Kompleks Stokiometrisinin Belirlenmesi

Kompleks stokiometrisini bulmak için 3 yöntem vardır;

1. Mol oranı yöntemi
2. Eğim yöntemi
3. Job yöntem

mol oranı yönteminde; stokiometresi bilinmeyen kompleksin donorünün uygun konsantrasyonlarda bir çözelti hazırlanıp spektrumu alınır. Bu yöntemle bir donordan birden fazla kompleksin meydana gelip gelmediğine bakılır. Eğim oranı yöntemi de; oluşan kompleks bir tane ve zayıf olduğu zaman uygulanmaktadır.

Donor ve akseptörden oluşan bileşik için iyi bir çözücü ve iyi bir absorpsiyon maksimumu bulunabilirse böyle bir maddenin kaçar donor ve akseptörden meydana geldikleri bulunabilir. Bunu için donor ve akseptörden oluşan maddenin bir spektrumu alınır, bu spektrumun en şiddetli absorpsiyonunun dalga boyu belirlenir ve cihaz bu dalga boyuna ayarlanır. Donor ve akseptörün aynı konsantrasyonda birer çözeltisi hazırlanır ve farklı oranlarda karıştırılarak absorpsiyonları ölçülür. Ölçülen bu değerlere göre de akseptörün ml değerine karşı grafiğe geçilerek meydana gelen kompleksin 1:1 veya farklı oranlarda olduğu bulunabilir[29].

3.7. Komplekslerin Termodinamik Değerlerinin Belirlenmesi

Yük transfer komplekslerinin termodinamik sabitleri (ΔH , ΔS ve ΔG), komplekslerin oluşumlarının farklı sıcaklıklarda incelenmesiyle bulunabilir. Bunun içinde genellikle Van't Hoff ve Lambert-Beer denkleminde faydalanılır.

$$\ln ABS = -\Delta H/RT + \Delta S/R$$

$\ln ABS$ ye karşı T^{-1} (K) çizilen grafiğin eğiminden ΔH doğrusunun kesim noktasından ΔS ve $-RT\ln K$ denkleminde de ΔG hesaplanır[32,34].

BÖLÜM 4. MATERYAL VE METOD

4.1. Kullanılan Bileşikler ve Cihazlar

Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak IKA Labortechnik ve ISOPAD marka ısıtıcı karıştırıcılar kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı. Merck marka akseptörler (TCNE, DDQ, I₂, TCNQ ve Pikrik Asit) ve çözücüler (Kloroform ve Asetonitril) kullanıldı. Aldehit olarak Fluka marka 3-Nitrobenzaldehit kullanıldı. Bileşiklerin ve komplekslerin spektrumları Shimadzu UV-2401 PC UV-VIS Recording Spektrophotometer marka spektrofotometre kullanılarak alındı. Burada P/N-200-34442 UV okuma kuvvetleri kullanıldı. 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.

4.2. Kullanılan Dihidropirimidin(DHPM) ve Dihidropiridin Sentezi

4.2.1. Dihidropirimidin türevi monastrol' ün ASA katalizörü ile sentezi

3-hidroksi benzaldehit (3mmol), etil asetoasetat (3mmol), tiyoüre (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 katılaşım magnet dönemeyecek hale gelene kadar karıştırıldı. Oluşan katı 50 ml buzlu suya dökülerek karıştırıldı. Çökelti cam krozede süzülür, artan üreyi uzaklaştırmak için 20 ml soğuk su ile yıkandı ve etil alkolde çözüldü. Çözelti içindeki katalizör süzülerek uzaklaştırıldı. Süzüntü içindeki dihidropirimidinon türevi kristallendirilerek saflaştırıldı. Elde edilen bileşiklerin yapıları ¹H ve ¹³C NMR spektrumları ile doğrulandı ve erime noktaları belirlendi.

4.2.2. 4-(3-Nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilikasitdietil ester sentezi (DHP)

4mmol öğütülmüş üre ve 1.75 gr katalizör bir miktar silika ile güzelce karıştırıldı. Daha sonra etilasetoasetat ve diklorometan da çözülmüş 3-Nitrobenzaldehit beraber silikaya ilave edildi. Çözücü uzaklaştırıldı ve 5 dakika mikrodalga ısıtıldı. Isıtma işlemi bittikten sonra oluşan maddeyi silikadan almak için; diklorometanla çözüp süzüldü. Elde edilen bileşiklerin yapıları ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları ile doğrulandı ve erime noktaları belirlendi.

4.3. Deneyde Kullanılan Bileşiklerin Spektrumlarının Belirlenmesi

Oda sıcaklığında çözücü olarak kloroform ve asetonitril kullanılarak belirli molaritelerde Monastrol, DHP, TCNE, DDQ, I_2 , TCNQ ve Pikrik Asit çözeltileri hazırlandı. Spektrum okunmasında çözücü olarak kloroform ve asetonitril kullanıldı ve 300- 800 nm dalga boyları arasında bileşikler tarandı ve absorpsiyon değerleri alındı.

4.4. Kompleks Oluşumlarının Belirlenmesi

DHP, TCNE, DDQ ve Pikrik Asit' in kloroform da ve tekrardan Monastrol, DDQ, I_2 ve TCNQ' un asetonitrilde belirli molaritelerde çözeltileri hazırlandı. Her bir çözeltiden 1ml alınarak 3 ml' lik UV küvetlerinde toplam hacim 2 ml olacak şekilde DHP- TCNE, DHP- DDQ, DHP- Pikrik Asit, Monastrol- DDQ, Monastrol- TCNQ ve Monastrol- I_2 donör-akseptör çiftleri şeklinde UV küvetlerine doldurularak karışımların spektrumları alındı.

4.5. Komplekslerin Stokiometrisinin Belirlenmesi

DHP' nin, TCNE, DDQ ve Pikrik Asit ile ve Monastrol, DDQ, I_2 ve TCNQ ile oluşturdukları komplekslerin stokiometresi Job Yöntemi kullanılarak belirlendi. Bu yöntem uygulanırken, aynı konsantrasyondaki donör ve akseptörleri toplam hacim

2ml olacak şekilde 3 ml 'lik UV kuvvetlerine farklı yüzdelik dilimlerde karıştırıldı ve oluşan komplekslerin maksimum absorpsiyonda verdikleri dalga boylarındaki absorbans değerleri akseptörün hacim oranına karşı grafiğe geçirildi. Çizilen grafikte ise, maksimum absorbans değerine karşılık gelen akseptörün mol oranı, kompleksin stokiometrisini verir.

4.6. Komplekslerin Denge Sabitlerinin Belirlenmesi

Komplekslerin denge sabitlerinin belirlenmesinde çözeltiler hazırlanırken D/A veya A/D oranının yaklaşık 100/3 civarında olmasına özen gösterildi. DHP- TCNE için 5 ml $6 \cdot 10^{-4}$ M TCNE çözeltisi kloroform kullanılarak hazırlandı. Küvete $2 \cdot 10^{-2}$ M DHP tartıldı. Hazırlanan çözeltilerden 2ml alınarak küvette bulunan DHP üzerine ilave edildi ve kompleks oluşumu için bir süre bekledikten sonra maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyunda absorbans değeri kaydedildi. Daha sonra her defasında 0,2ml'lik porsiyonlar halinde TCNE çözeltisinden küvete ilave edilerek aynı işlemler tekrarlandı. Oluşan EDA kompleksinin denge sabiti aşağıda verilen Benesi-Hildebrand denklemi ile hesaplandı.

$$D/Abs = 1/K\epsilon[A] + 1/\epsilon \quad \text{veya} \quad A/Abs = 1/ K\epsilon[D] + 1/\epsilon$$

Bu denklemde [A]/ Abs değerlerinin 1/[D] değerlerine karşılık çizilen grafiğin eğiminden Kε değerleri hesaplandı.

4.7. Komplekslerin Termodinamik Sabitlerinin Belirlenmesi

Komplekslerini belirlemek için eşit molaritede donör ve akseptör çözeltileri hazırlandı. Ölçümler 7, 14, 21, 28 ve 35 °C de yapıldı. UV okumalarında DHP için kloroform Monastrol için asetonitril kullanılarak kör nokta belirlendi. Komplekslerin maksimum absorpsiyon verdikleri dalga boylarındaki absorbans değerleri kaydedildi ve Van't Hoff denklemi gereğince $\ln [Abs \times (d\epsilon)^2]$ ye karşı 1/T (K) grafiği çizildi. Burada dsf: ölçüm yapılan sıcaklıktaki doğrulma faktörüdür. Elde edilen grafiğin eğimi $-\Delta H/ R$, kesim noktası ise $\Delta S /R$ değerine karşılık gelir. Burada R: 1,987 cal.

mol^{-1} olarak alınır. Elde edilen grafiklerden ΔH ve ΔS değerleri hesaplandı. ΔG değeri ise $\Delta G = -RT \ln K$ formülü kullanılarak hesaplandı.

BÖLÜM 5. DENEYSEL BULGULAR

5.1. Deneyde Kullanılan Monastrol ve DHP' nin Sentezi

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

0.366 gr. (3 mmol) 3-hidroksibenzaldehit, 0,39 gr. (3 mmol) etilasetoasetat ve 0.34 gr. (4.5 mmol) tiyöüre kullanarak % 75 verimle 0.658 gr. (2.25 mmol) elde edildi. E.n. 183-184 °C. ^1H NMR ve ^{13}C NMR ları Ek 2-3 de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.10 (3H, t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.25 (3H, s, CH_3), 3.97 (2H, q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 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). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): 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.

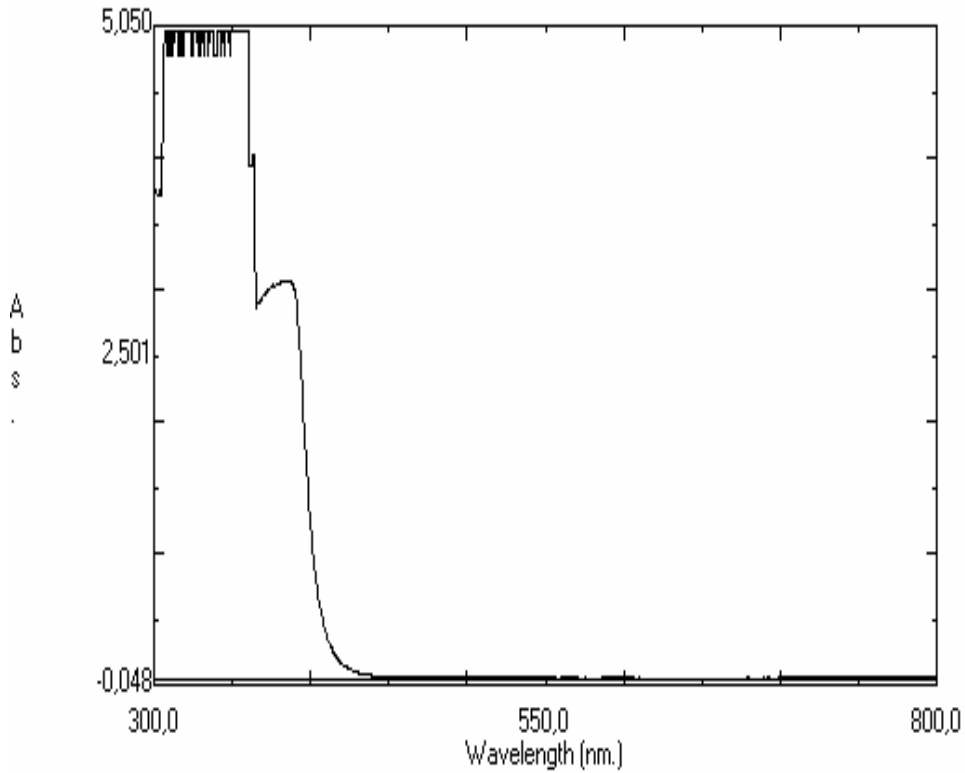
5.1.2. 4-(3-Nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilikasitdiethyl ester [DHP]

1 gr. (1 mmol) 3-Nitrobenzaldehyt, 1.70 gr. (4mmol) öğütölmüş üre, 1.45 gr. etilasetoasetat ve 1.75 gr katalizör kullanılarak %75 verimle 2.80 gr. ürün elde edildi. E.n. 117-118 °C. ^1H NMR ve ^{13}C NMR ları Ek 4-5 de verilmiştir. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.10 (6H, t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.25 (6H, s, CH_3), 4.06 (4H, q, CH_3CH_2), 5.06 (1H, s, CH), 5.8 (1H, s, NH), 7.08- 8.1 (1H, Ar CH). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 14.460, 19.893, 40.189, 60.22, 103.609, 121.561, 123.355, 128.803, 134.752, 144.867, 148.374, 150.114, 167.315.

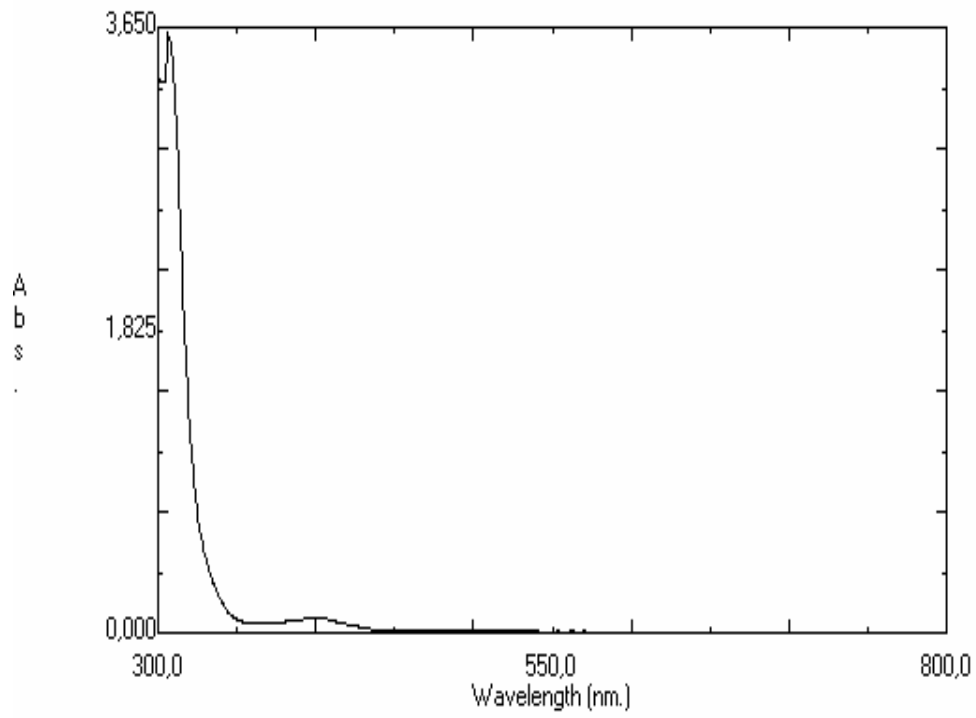
5.2. Denejde Kullanılan Bileşiklerin Spektrumları

Denejde, donör olarak kullanılan DHP ve akseptör olarak kullanılan TCNE, DDQ ve Pikrik asidin kloroformdaki spektrumları ile donör olarak kullanılan Monastrol ve TCNQ, DDQ, I₂ akseptörlerinin asetonitrildeki spektrumları aşağıda şekilde verilmektedir.

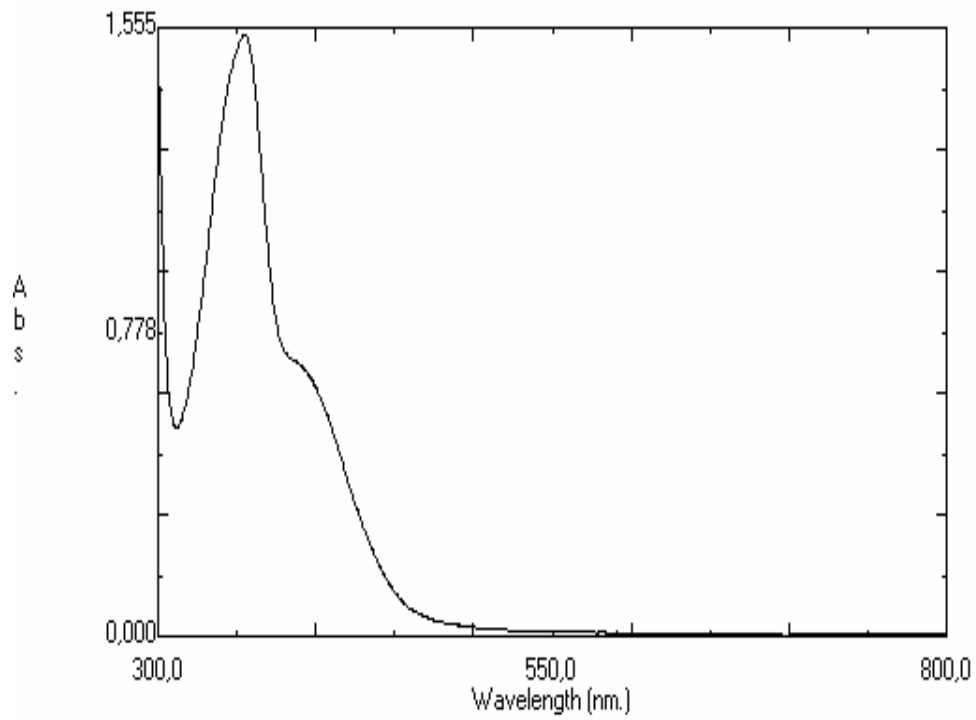
DHP, TCNE, DDQ ve Pikrik asidin kloroformdaki spektrumları Şekil 5.1- 5.4 de, Monastrol, DDQ, TCNQ ve I₂ nin spektrumları Şekil 5.5-5.8 de verilmiştir.



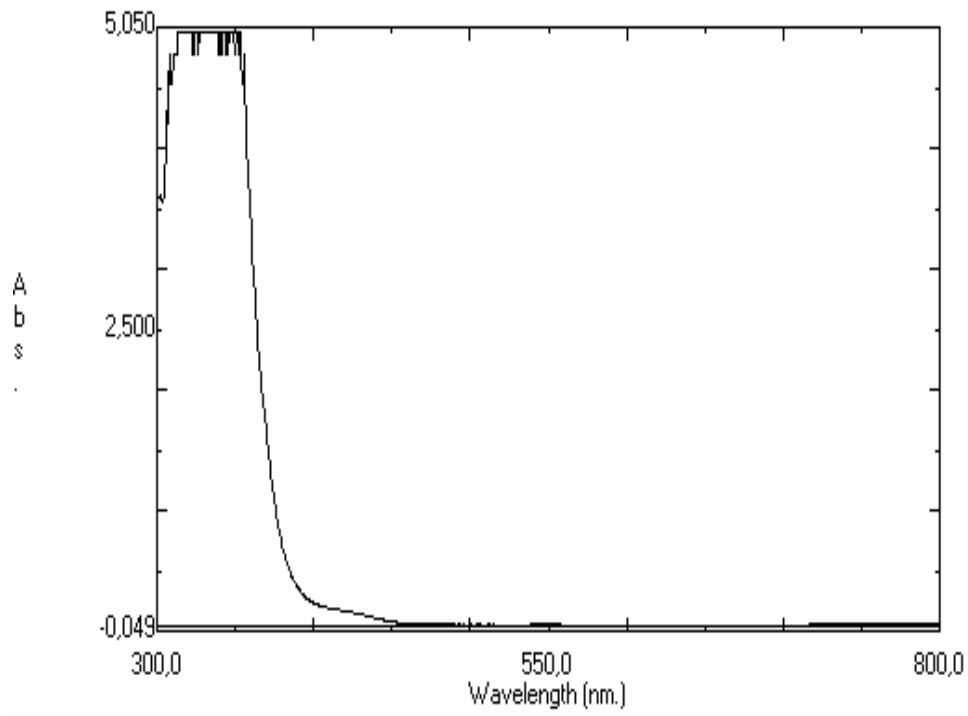
Şekil 5.1. $5 \cdot 10^{-3}$ M DHP' nin kloroformdaki spektrumu



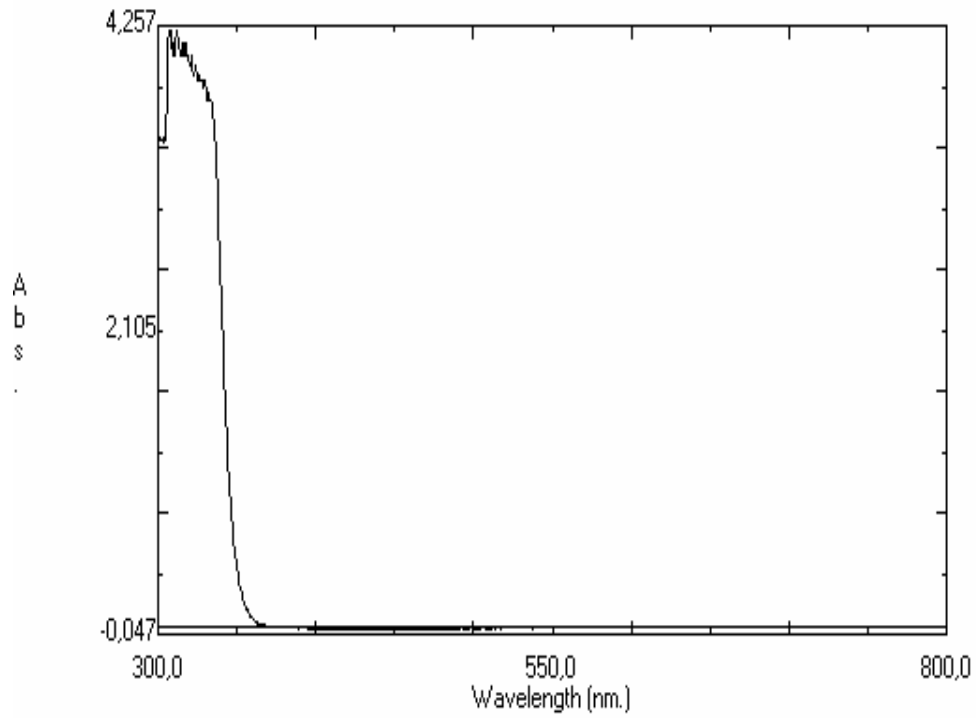
Şekil 5.2. 5.10^{-3} M TCNE' nin kloroformdaki spektrumu



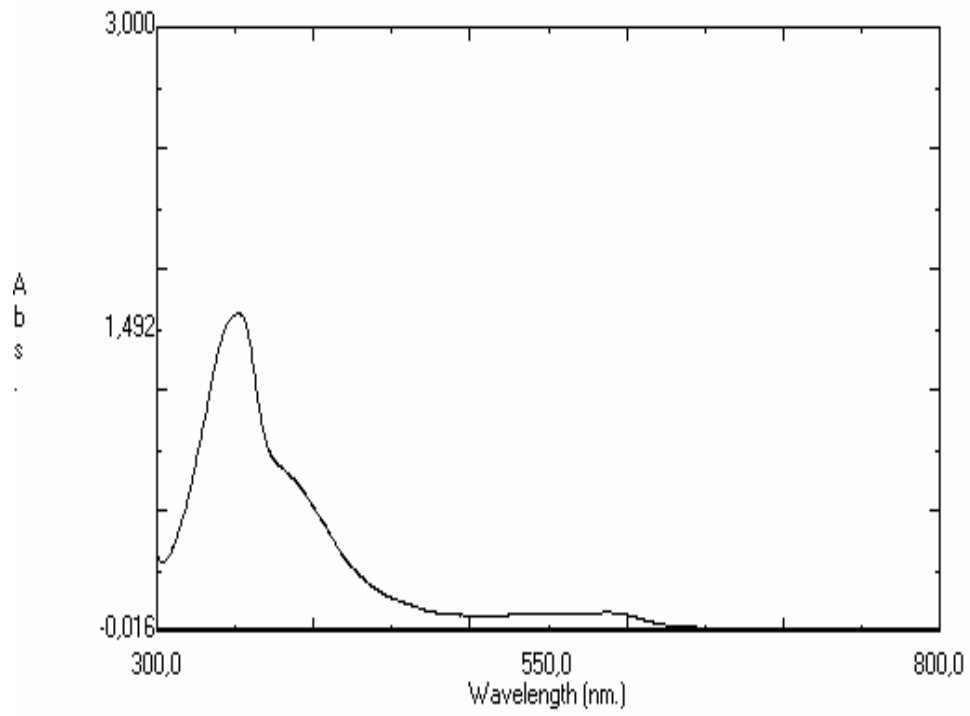
Şekil 5.3. 5.10^{-3} M DDQ' nun kloroformdaki spektrumu



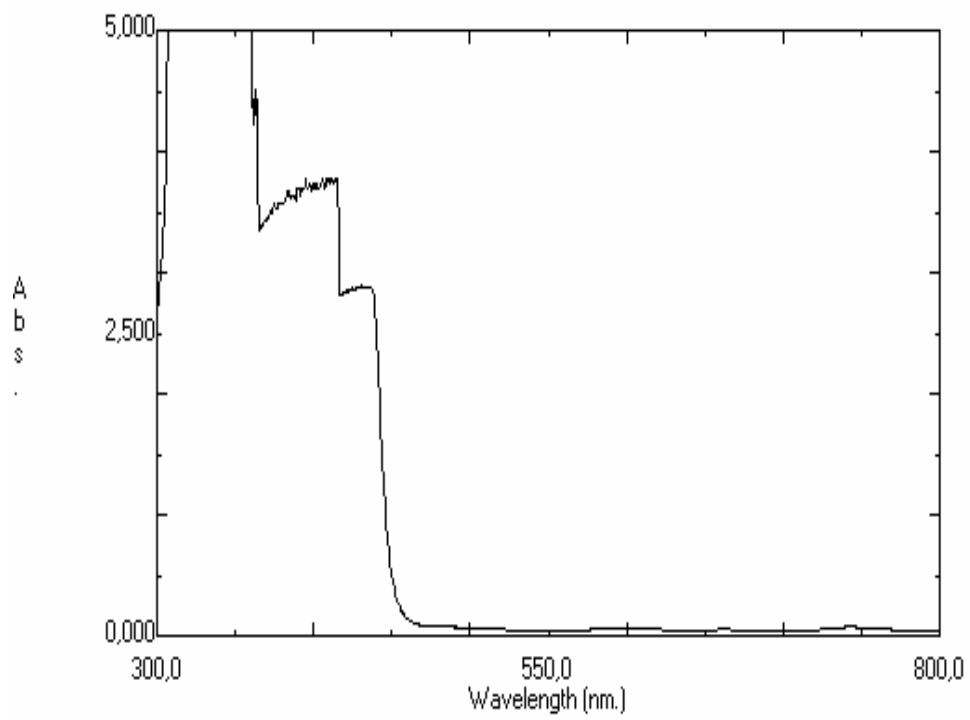
Şekil 5.4. 10^{-3} M Pikrik Asidin kloroformdaki spektrumu



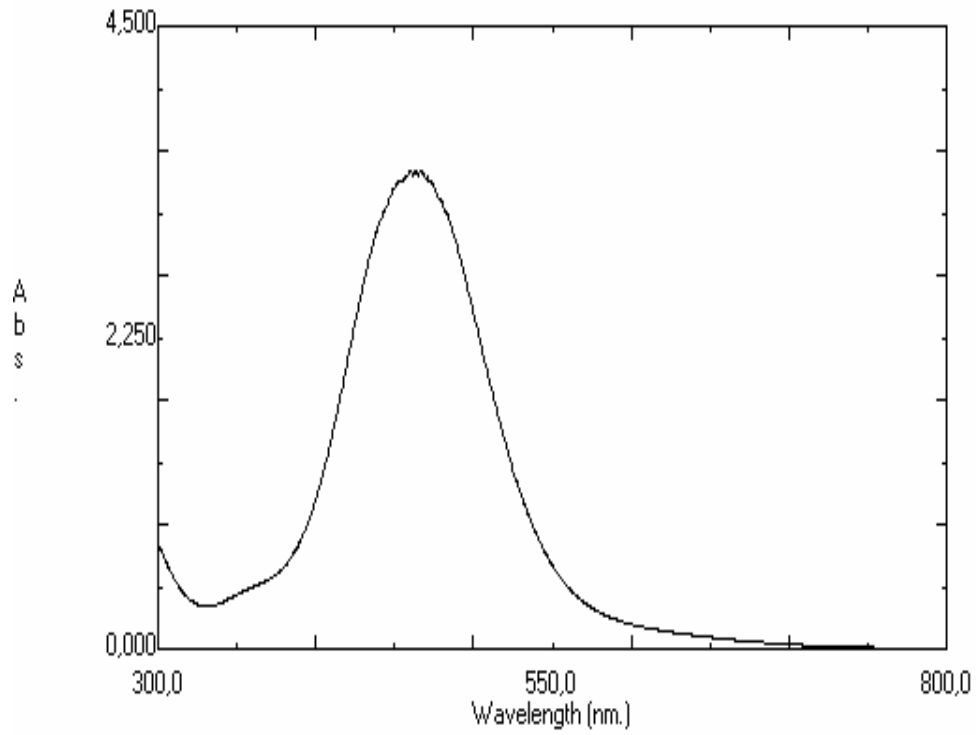
Şekil 5.5. 5.10^{-3} M Monastrol' ün asetonitrildeki spektrumu



Şekil 5.6. 5.10⁻³M DDQ' nun asetonitrildeki spektrumu



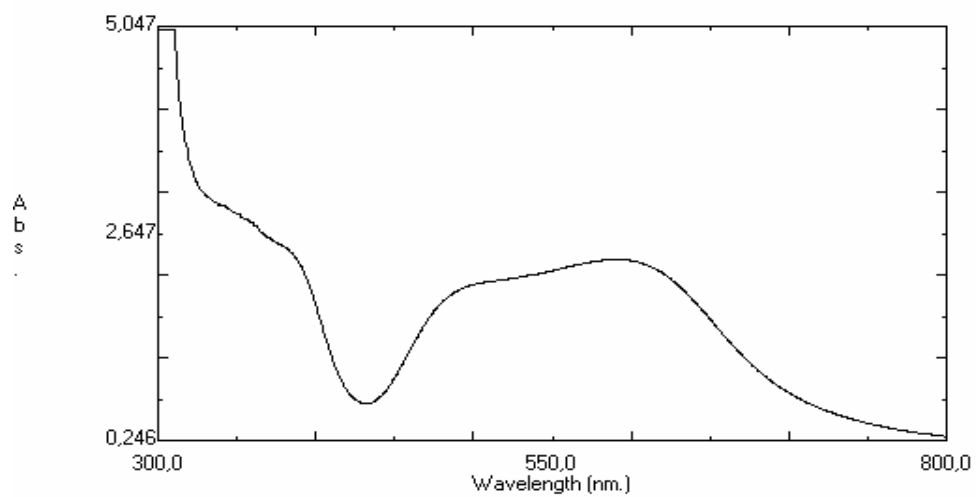
Şekil 5.7. 5.10⁻³M TCNQ' nun asetonitrildeki spektrumu



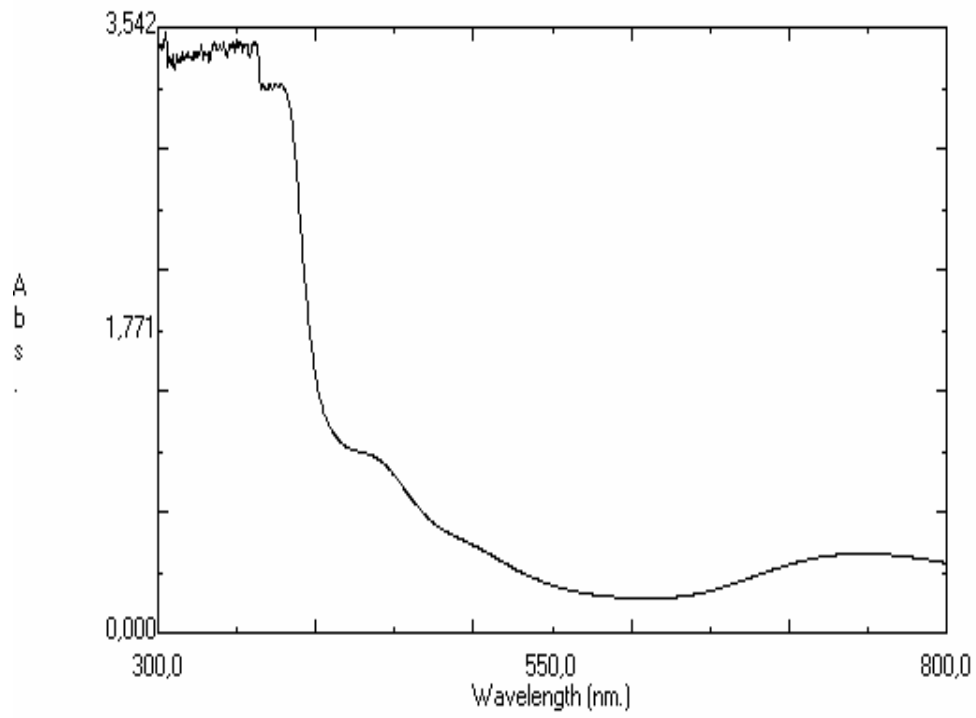
Şekil 5.8. 10^{-3} M I_2 ' nin asetonitrildeki spektrumu

5.3. Kompleks Oluşum Spektrumları

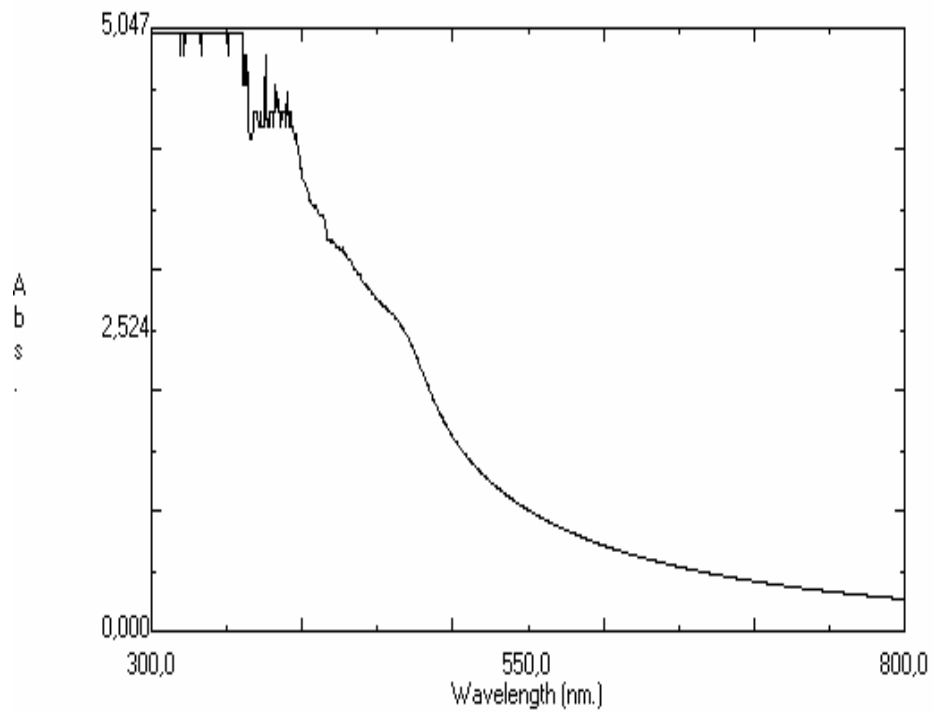
Donör ve akseptör çözeltilerinin belirli oranlarda karıştırılması ile oluşan EDA komplekslerinin spektrumları aşağıda Şekil 5.9- 5.13 de verilmiştir.



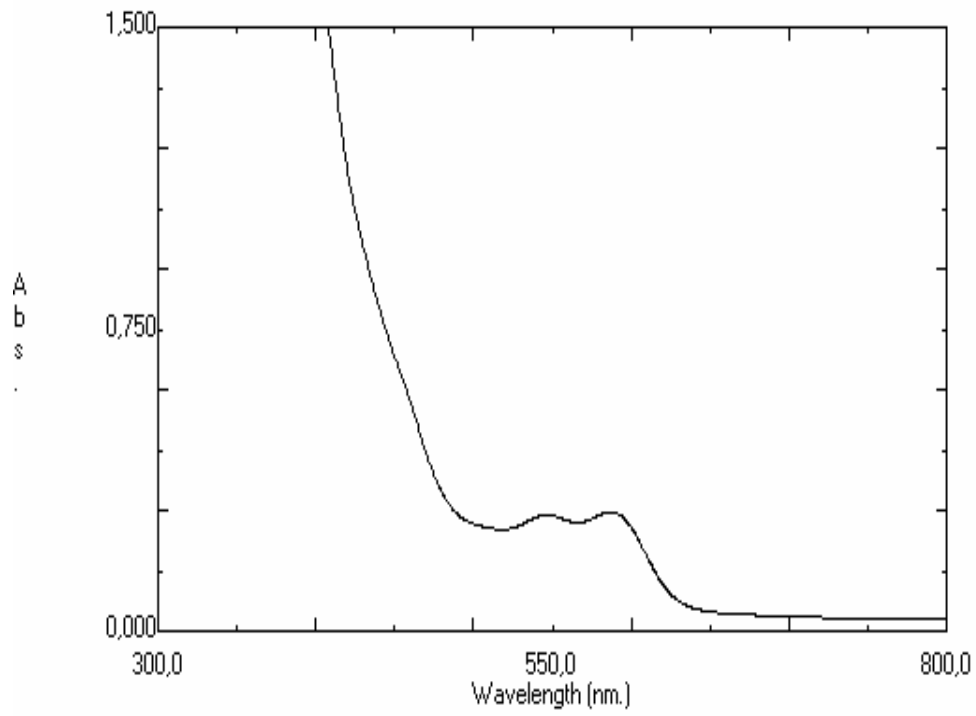
Şekil 5.9. DHP- TCNE kompleksinin kloroformdaki spektrumu



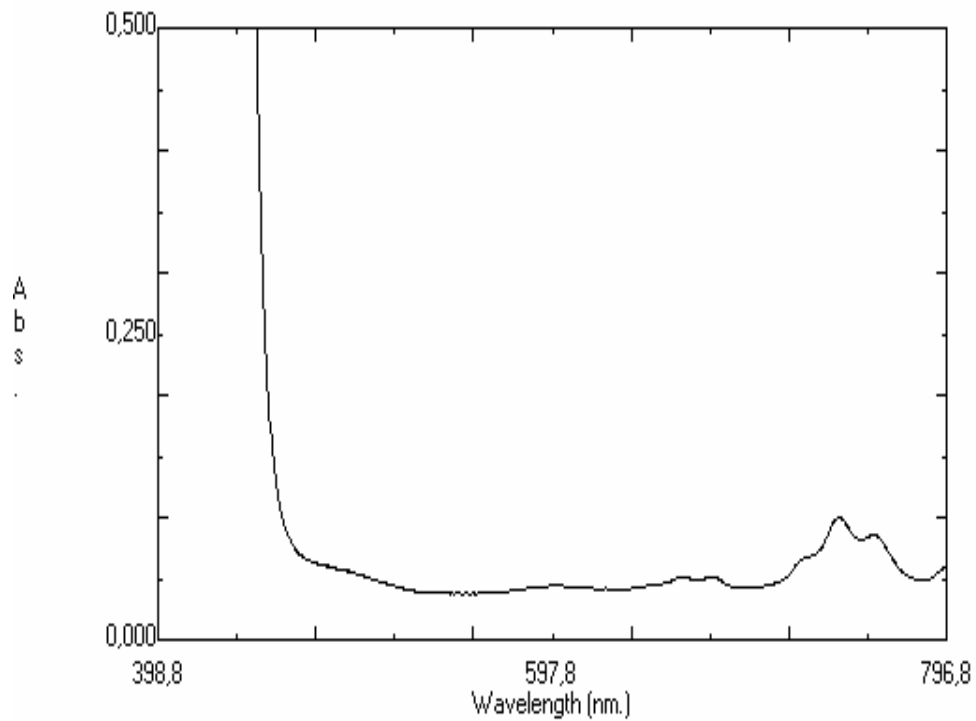
Şekil 5.10. DHP- DDQ kompleksinin kloroformdaki spektrumu



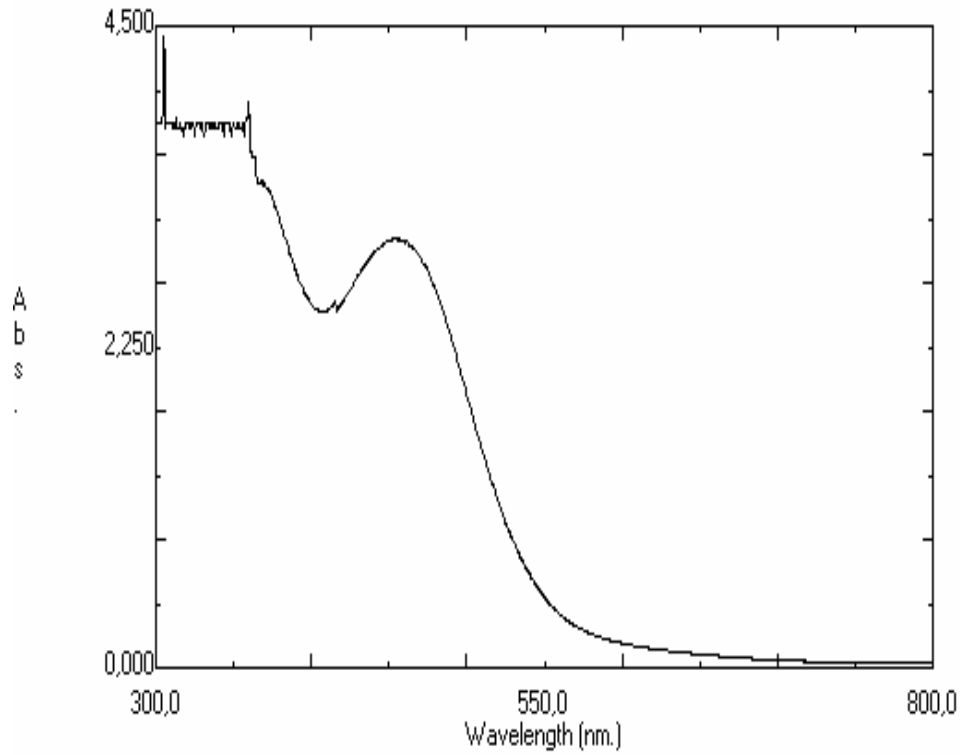
Şekil 5.11. DHP- Pikrik asit kompleksinin kloroformdaki spektrumu



Şekil 5.12. Monastrol- DDQ kompleksinin asetonitrildeki spektrumu



Şekil 5.13. Monastrol- TCNQ kompleksinin asetonitrildeki spektrumu



Şekil 5.14. Monastrol- I₂ kompleksinin asetonitrildeki spektrumu

5.4. Komplekslerin Stokiyometrilere

5.4.1. DHP -TCNE kompleksinin stokiyometresi

DHP -TCNE kompleksinin stokiyometrisini belirlemek için deneysel veriler Tablo 5.1 de verilmiştir.

Tablo 5.1. $5 \cdot 10^{-3}$ M DHP- $5 \cdot 10^{-3}$ M TCNE kompleksi Job grafiği için deneysel veriler

% TCNE	0	10	20	40	50	60	80	90	100
% DHP	100	90	80	60	50	40	20	10	0
ABS	-0,005	0,212	0,79	1,54	2,10	2,52	2,21	1,47	0,01

5.4.2. DHP- DDQ kompleksinin stokiometresi

DHP –DDQ kompleksinin stokiometrisini belirlemek için deneysel veriler Tablo 5.2 de verilmiştir.

Tablo 5.2. $5 \cdot 10^{-3}$ M DHP- $5 \cdot 10^{-3}$ M DDQ kompleksi Job grafiği için deneysel veriler

%DDQ	0	10	20	40	50	60	80	90	100
% DHP	100	90	80	60	50	40	20	10	0
ABS	-0,005	0,5	1,123	1,9	2,32	2,12	1,404	0,77	0,405

5.4.3. DHP- Pikrik asit kompleksinin stokiometresi

DHP–Pikrik Asit kompleksinin stokiometrisini belirlemek için deneysel veriler Tablo 5.3 de verilmiştir.

Tablo 5.3. 10^{-3} M DHP- 10^{-3} M Pikrik Asit kompleksi Job grafiği için deneysel veriler

%PİKRIK A.	0	10	20	40	50	60	80	90	100
% DHP	100	90	80	60	50	40	20	10	0
ABS	-0,008	0,033	0,08	0,145	0,199	0,16	0,09	0,05	0,03

5.4.4. Monastrol- DDQ kompleksinin stokiometresi

Monastrol-DDQ kompleksinin stokiometrisini belirlemek için deneysel veriler Tablo 5.4 de verilmiştir.

Tablo 5.4. $5 \cdot 10^{-3}$ M Monastrol - $5 \cdot 10^{-3}$ M DDQ kompleksi Job grafiği için deneysel veriler

% DDQ	0	10	20	40	50	60	80	90	100
% MONASTROL	100	90	80	60	50	40	20	10	0
ABS	-0,003	0,12	0,14	0,18	0,221	0,19	0,152	0,13	0,098

5.4.5. Monastrol- TCNQ kompleksinin stokiometresi

Monastrol- TCNQ kompleksinin stokiometrisini belirlemek için deneysel veriler Tablo 5.5 de verilmiştir.

Tablo 5.5. $5 \cdot 10^{-3} \text{M}$ Monastrol - $5 \cdot 10^{-3} \text{M}$ TCNQ kompleksi Job grafiği için deneysel veriler

%TCNQ	0	10	20	40	50	60	80	90	100
% MONASTROL	100	90	80	60	50	40	20	10	0
ABS	-0,021	0,003	0,011	0,02	0,02	0,015	0,01	0,004	-0,02

5.4.6. Monastrol- I_2 kompleksinin stokiometresi

Monastrol- I_2 kompleksinin stokiometrisini belirlemek için deneysel veriler Tablo 5.6 da verilmiştir.

Tablo 5.6. 10^{-3}M Monastrol - 10^{-3}M I_2 kompleksi Job grafiği için deneysel veriler

% I_2	0	10	20	40	50	60	80	90	100
% MONASTROL	100	90	80	60	50	40	20	10	0
ABSORPSİYON	0,012	1,657	2,12	2,92	3,23	2,88	1,94	1,19	0,19

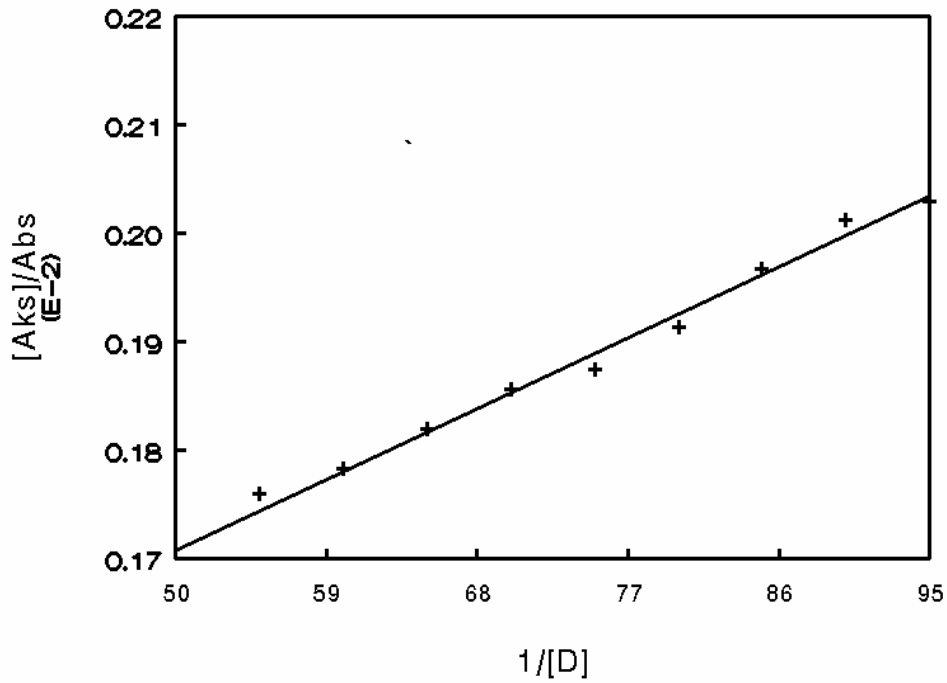
5.5. Komplekslerin Denge Sabitlerinin Belirlenmesi

5.5.1. DHP -TCNE kompleksinin denge sabiti

DHP -TCNE kompleksinin denge sabitini belirlemek için deneysel veriler Tablo 5.7 de, Benesi- Hildebrand grafiği Şekil 5.14 de verilmiştir.

Tablo 5.7. DHP-TCNE kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler

DHP mol/ L	Küvet Hacmi	ABS	TCNE/ABS	1/ DHP
2.10^{-2}	2	0,3542	$1,694.10^{-3}$	50
$9,09.10^{-3}$	2,2	0,3409	$1,760.10^{-3}$	55
$8,33.10^{-3}$	2,4	0,3365	$1,783.10^{-3}$	60
$7,69.10^{-3}$	2,6	0,3295	$1,8209.10^{-3}$	65
$7,14.10^{-3}$	2,8	0,3231	$1,857.10^{-3}$	70
$6,66.10^{-3}$	3	0,32	$1,875.10^{-3}$	75
$6,25.10^{-3}$	3,2	0,3135	$1,9138.10^{-3}$	80
$5,88.10^{-3}$	3,4	0,3050	$1,9672.10^{-3}$	85
$5,55.10^{-3}$	3,6	0,2980	$2,013.10^{-3}$	90
$5,26.10^{-3}$	3,8	0,2956	$2,0297.10^{-3}$	95

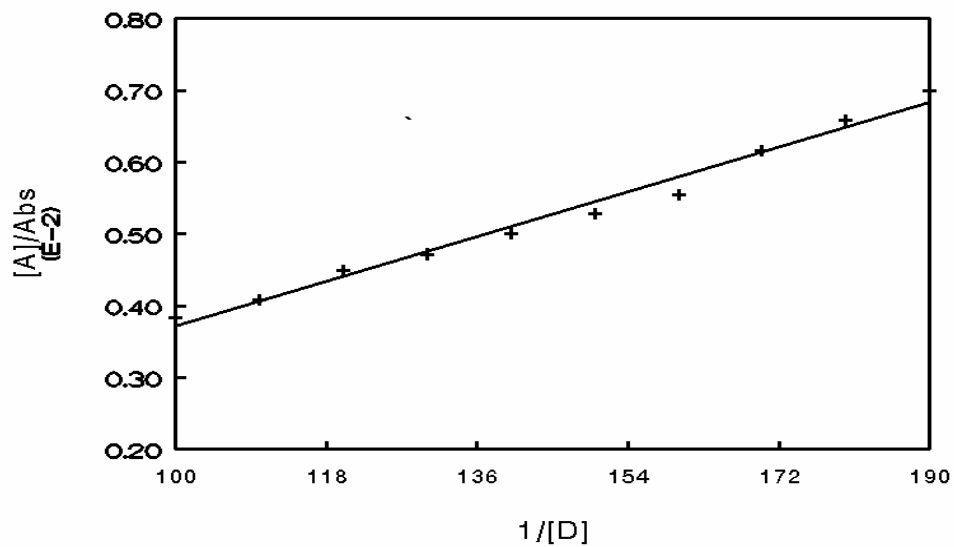
Şekil 5.15. DHP-TCNE kompleksinin 500nm'de $22^{\circ}C(\pm 1)$ de Benesi-Hildebrand grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi

5.5.2. DHP –Pikrik asit kompleksinin denge sabiti

DHP–Pikrik Asit kompleksinin denge sabitini belirlemek için deneysel veriler Tablo 5.8 de, Benesi- Hildebrand grafiği Şekil 5.15 de verilmiştir.

Tablo 5.8.DHP-Pikrik Asit kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler

DHP mol/ L	Küvet Hacmi	ABS	Pikrik Asit/ABS	1/ DHP
10^{-2}	2	0,0782	$3,8363.10^{-3}$	100
$9,09.10^{-3}$	2,2	0,0735	$4,08163.10^{-3}$	110
$8,33.10^{-3}$	2,4	0,0668	$4,4910.10^{-3}$	120
$7,69.10^{-3}$	2,6	0,0635	$4,7244.10^{-3}$	130
$7,14.10^{-3}$	2,8	0,0600	5.10^{-3}	140
$6,66.10^{-3}$	3	0,0567	$5,29.10^{-3}$	150
$6,25.10^{-3}$	3,2	0,0540	$5,555.10^{-3}$	160
$5,88.10^{-3}$	3,4	0,0487	$6,160.10^{-3}$	170
$5,55.10^{-3}$	3,6	0,0456	$6,5789.10^{-3}$	180
$5,26.10^{-3}$	3,8	0,0428	$7,0093.10^{-3}$	190



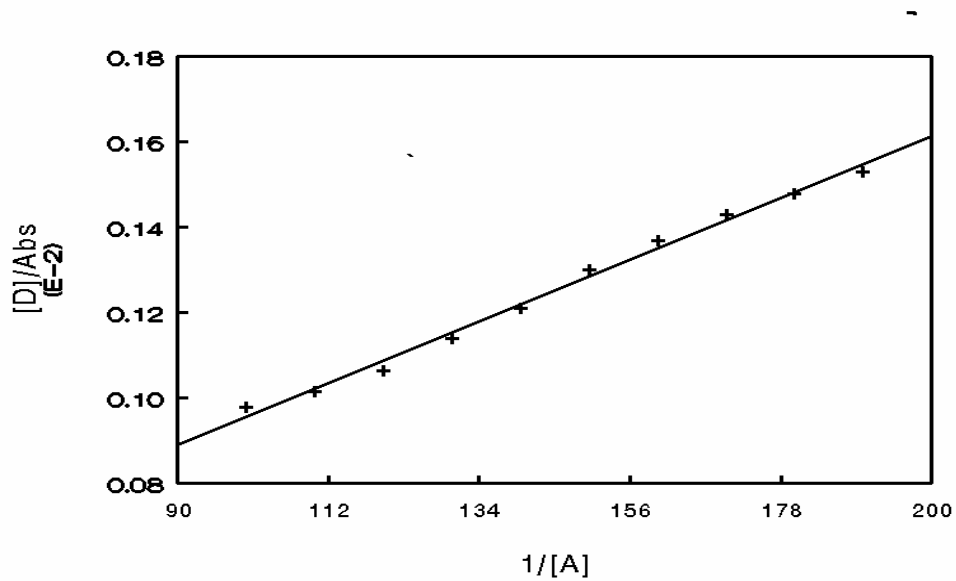
Şekil 5.16. DHP-Pikrik Asit kompleksinin 495nm’de 22°C(±1) de Benesi-Hildebrand grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi

5.5.3. Monastrol-DDQ kompleksinin denge sabiti

Monastrol-DDQ kompleksinin denge sabitini belirlemek için deneysel veriler Tablo 5.9 da, Benesi- Hildebrand grafiği Şekil 5.16 da verilmiştir.

Tablo 5.9. Monastrol-DDQ kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler

DDQ mol/ L	Küvet Hacmi	ABS	Monastrol/ABS	1/ DDQ
$2.10^{-2}.10^{-3}$	2	0,3062	$9,7975.10^{-4}$	100
$9,09.10^{-3}$	2,2	0,2954	$1,0155.10^{-3}$	110
$8,33.10^{-3}$	2,4	0,2805	$1,0695.10^{-3}$	120
$7,69.10^{-3}$	2,6	0,2622	$1,1441.10^{-3}$	130
$7,14.10^{-3}$	2,8	0,2461	$1,2190.10^{-3}$	140
$6,66.10^{-3}$	3	0,2306	$1,30095.10^{-3}$	150
$6,25.10^{-3}$	3,2	0,2183	$1,37425.10^{-3}$	160
$5,88.10^{-3}$	3,4	0,2096	$1,4313.10^{-3}$	170
$5,55.10^{-3}$	3,6	0,2021	$1,4844.10^{-3}$	180
$5,26.10^{-3}$	3,8	0,1953	$1,53609.10^{-3}$	190



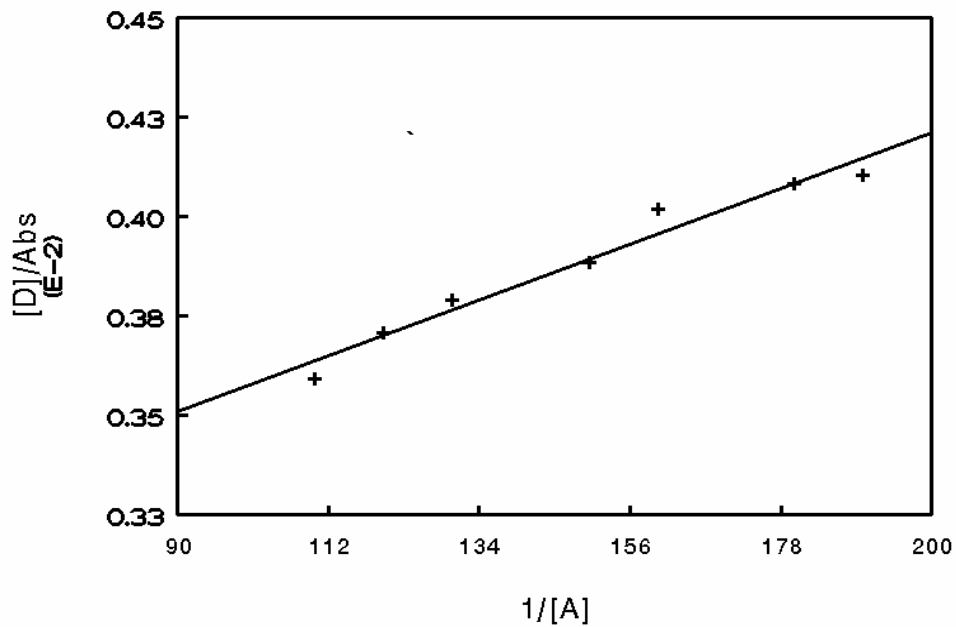
Şekil 5.17. Monastrol-DDQ kompleksinin 546nm'de $22^{\circ}C(\pm 1)$ de Benesi-Hildebrand grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi

5.5.4. Monastrol-TCNQ kompleksinin denge sabiti

Monastrol-TCNQ kompleksinin denge sabitini belirlemek için deneysel veriler Tablo 5.10 da, Benesi- Hildebrand grafiği Şekil 5.17 de verilmiştir.

Tablo 5.10. Monastrol-TCNQ kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler

TCNQ mol/ L	Küvet Hacmi	ABS	Monastrol/ABS	1/ TCNQ
$9,09 \cdot 10^{-3}$	2,2	0,0826	$3,631 \cdot 10^{-3}$	110
$8,33 \cdot 10^{-3}$	2,4	0,0802	$3,7406 \cdot 10^{-3}$	120
$7,69 \cdot 10^{-3}$	2,6	0,0784	$3,8265 \cdot 10^{-3}$	130
$6,66 \cdot 10^{-3}$	3	0,0767	$3,9113 \cdot 10^{-3}$	150
$6,25 \cdot 10^{-3}$	3,2	0,0741	$4,0485 \cdot 10^{-3}$	160
$5,55 \cdot 10^{-3}$	3,6	0,0730	$4,1095 \cdot 10^{-3}$	180
$5,26 \cdot 10^{-3}$	3,8	0,0727	$4,1265 \cdot 10^{-3}$	190



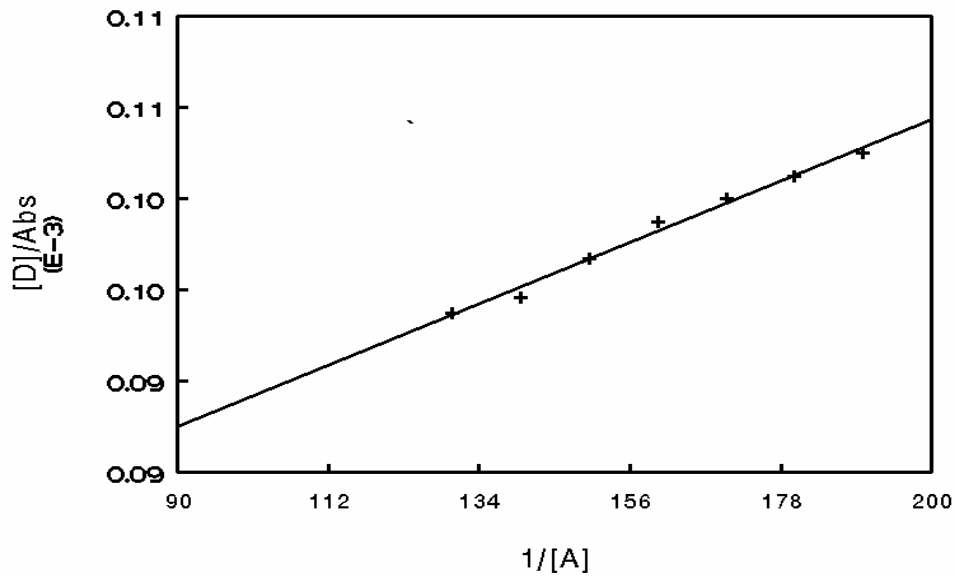
Şekil 5.18. Monastrol-TCNQ kompleksinin 742nm'de 22°C(±1) de Benesi-Hildebrand grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi

5.5.5. Monastrol- I₂ kompleksinin denge sabiti

Monastrol- I₂ kompleksinin denge sabitini belirlemek için deneysel veriler Tablo 5.11 de, Benesi- Hildebrand grafiği Şekil 5.18 de verilmiştir.

Tablo 5.11. Monastrol- I₂ kompleksinin denge sabitinin belirlenmesi için deneysel veriler

I ₂ mol/ L	Küvet Hacmi	ABS	Monastrol/ABS	1/ I ₂
$7,69 \cdot 10^{-3}$	2,6	3,09	$9,7087 \cdot 10^{-5}$	130
$7,14 \cdot 10^{-3}$	2,8	3,0686	$9,7764 \cdot 10^{-5}$	140
$6,66 \cdot 10^{-3}$	3	3,0181	$9,94002 \cdot 10^{-5}$	150
$6,25 \cdot 10^{-3}$	3,2	2,9790	$1,00704 \cdot 10^{-4}$	160
$5,88 \cdot 10^{-3}$	3,4	2,9341	$1,02246 \cdot 10^{-4}$	170
$5,55 \cdot 10^{-3}$	3,6	2,9091	$1,03124 \cdot 10^{-4}$	180
$5,26 \cdot 10^{-3}$	3,8	2,8729	$1,0442 \cdot 10^{-4}$	190



Şekil 5.19. Monastrol-I₂ kompleksinin 370 nm'da 22°C(±1) de Benesi-Hildebrand grafiği ile denge sabitinin belirlenmesi

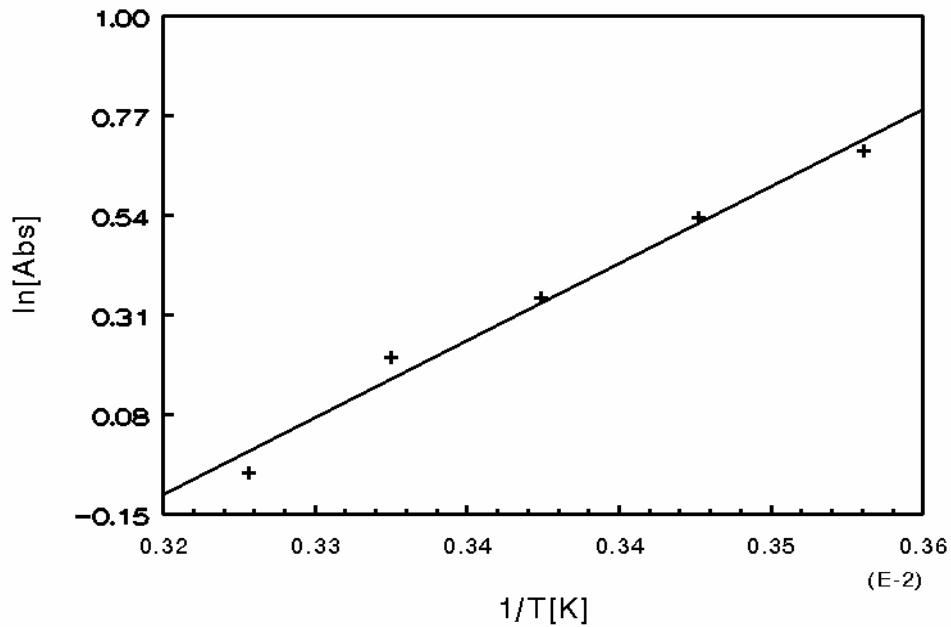
5.6. Komplekslerin Termodinamik Sabitlerinin Belirlenmesi

5.6.1. DHP- TCNE kompleksinin termodinamik sabitleri

DHP- TCNE kompleksinin termodinamik sabitlerini hesaplamak için deneysel veriler Tablo 5.12 de verilmiştir. Kompleksin Van't Hoff grafiği Şekil 5.19 da verilmiştir.

Tablo 5.12. $5.10^{-3}M$ DHP- $5.10^{-3}M$ TCNE kompleksinin termodinamik sabitlerinin belirlenmesi için kimyasal veriler

T ($^{\circ}C$)	T (K)	1/ T (K)	ABS	ln(ABS)
7	280	0,00357	2,0759	0,689
14	287	0,00348	1,7420	0,536
21	294	0,00340	1,4154	0,350
28	301	0,00332	1,2136	0,2124
35	308	0,00324	0,9125	-0,053



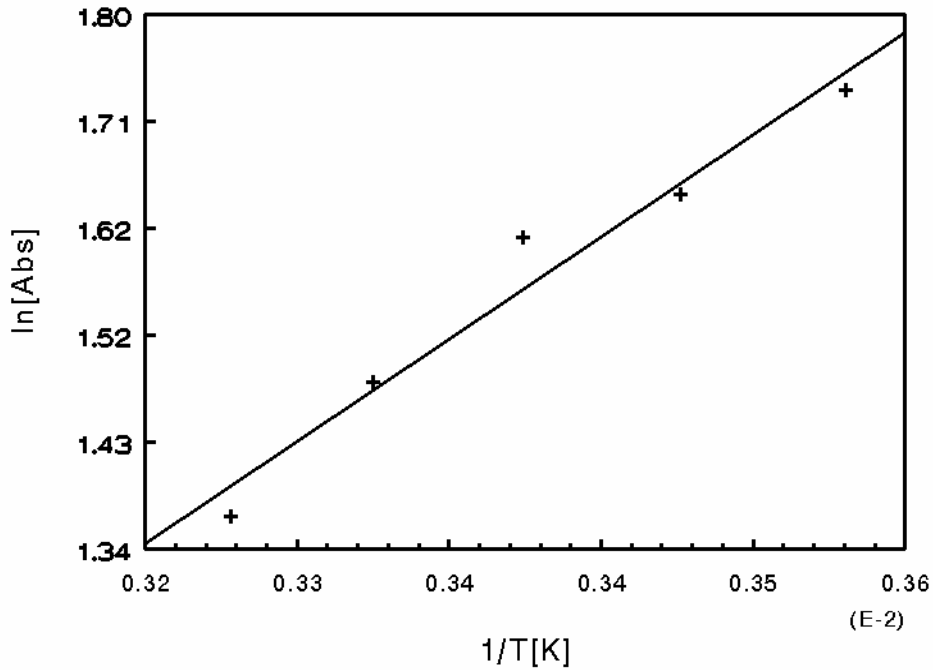
Şekil 5.20. DHP-TCNE kompleksinin 500 nm'de Van't Hoff Grafiği ile termodinamik sabitlerinin belirlenmesi

5.6.2. DHP-Pikrik asit kompleksinin termodinamik sabitleri

DHP- Pikrik Asit kompleksinin termodinamik sabitlerini hesaplamak için deneysel veriler Tablo 5.13 de verilmiştir. Kompleksin Van't Hoff grafiği Şekil 5.20 de verilmiştir.

Tablo 5.13. $5 \cdot 10^{-3} \text{M}$ DHP- $5 \cdot 10^{-3} \text{M}$ Pikrik Asit kompleksinin termodinamik sabitlerinin belirlenmesi için kimyasal veriler

T ($^{\circ}\text{C}$)	T (K)	1/ T (K)	ABS	ln(ABS)
7	280	0,00357	1,7350	0,51321
14	287	0,00348	1,6457	0,48126
21	294	0,00340	1,6087	0,48044
28	301	0,00332	1,4839	0,4147
35	308	0,00324	1,3680	0,3521



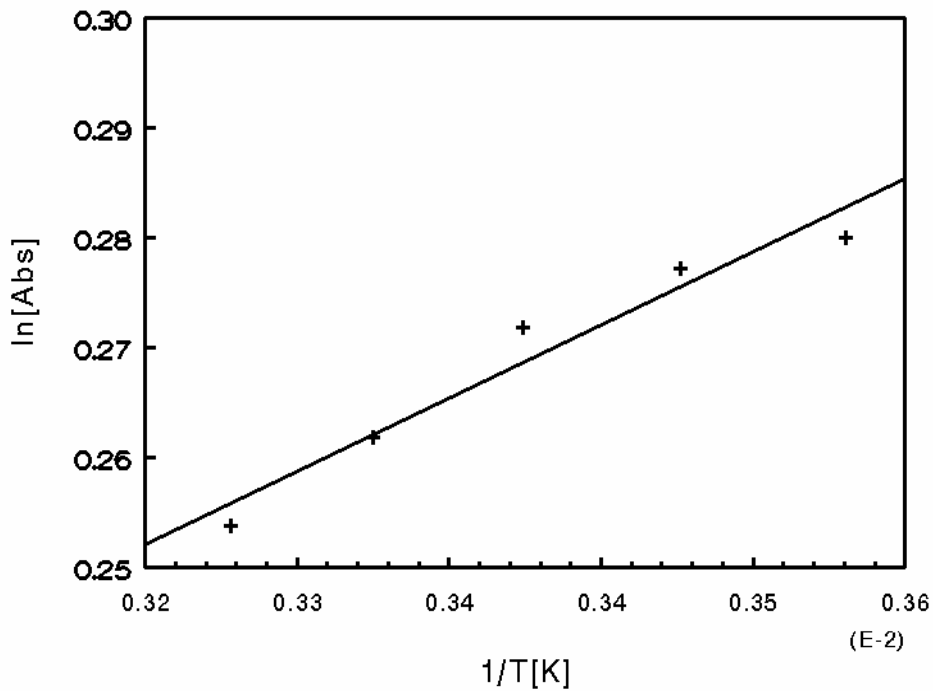
Şekil 5.21. DHP-pikrik Asit kompleksinin 495nm'de Van't Hoff Grafiği ile termodinamik sabitlerinin belirlenmesi

5.6.3. Monastrol- DDQ kompleksinin termodinamik sabitleri

Monastrol- DDQ kompleksinin termodinamik sabitlerini hesaplamak için deneysel veriler Tablo 5.14 de verilmiştir. Kompleksin Van't Hoff grafiği Şekil 5.21 de verilmiştir.

Tablo 5.14. $5 \cdot 10^{-3} \text{M}$ Monastrol- $5 \cdot 10^{-3} \text{M}$ DDQ kompleksinin termodinamik sabitlerinin belirlenmesi için kimyasal veriler

T ($^{\circ}\text{C}$)	T (K)	1/ T (K)	ABS	ln(ABS)
7	280	0,00357	0,2809	-1,2697
14	287	0,00348	0,2781	-1,2798
21	294	0,00340	0,2730	-1,2983
28	301	0,00332	0,2630	-1,3341
35	308	0,00324	0,2557	-1,3637



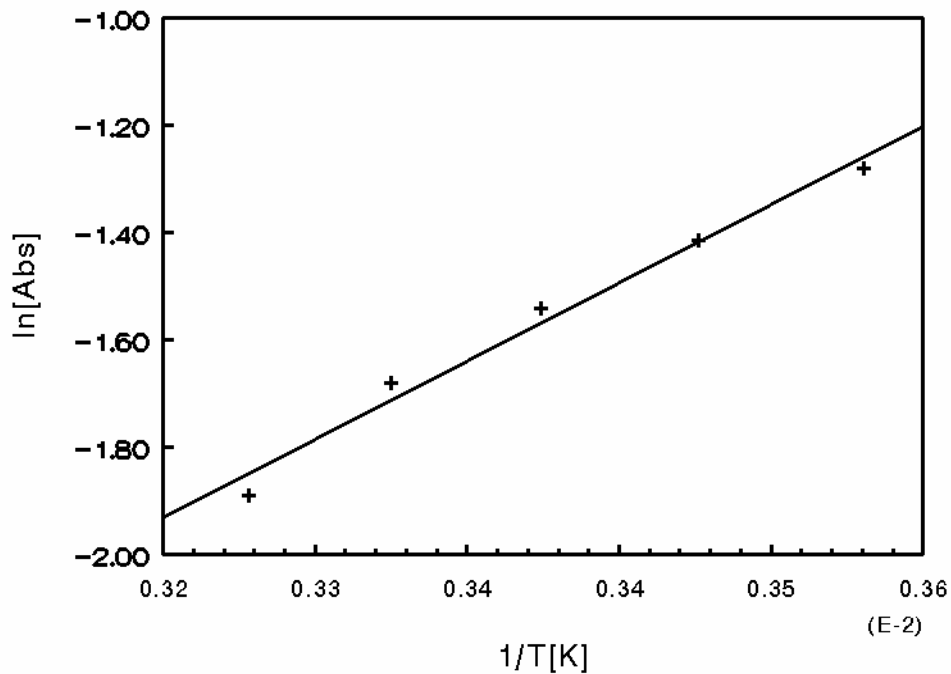
Şekil 5.22. Monastrol-DDQ kompleksinin 546nm'de Van't Hoff Grafiği ile termodinamik sabitlerinin belirlenmesi

5.6.4. Monastrol- TCNQ kompleksinin termodinamik sabitleri

Monastrol- TCNQ kompleksinin termodinamik sabitlerini hesaplamak için deneysel veriler Tablo 5.15 de verilmiştir. Kompleksin Van't Hoff grafiği Şekil 5.22 de verilmiştir.

Tablo 5.15. $5 \cdot 10^{-3}M$ Monastrol- $5 \cdot 10^{-3}M$ TCNQ kompleksinin termodinamik sabitlerinin belirlenmesi için kimyasal veriler

T ($^{\circ}C$)	T (K)	1/ T (K)	ABS	ln(ABS)
7	280	0,00357	0,2463	-1,2870
14	287	0,00348	0,2184	-1,4141
21	294	0,00340	0,1912	-1,5478
28	301	0,00332	0,1671	-1,6875
35	308	0,00324	0,1345	-1,8945



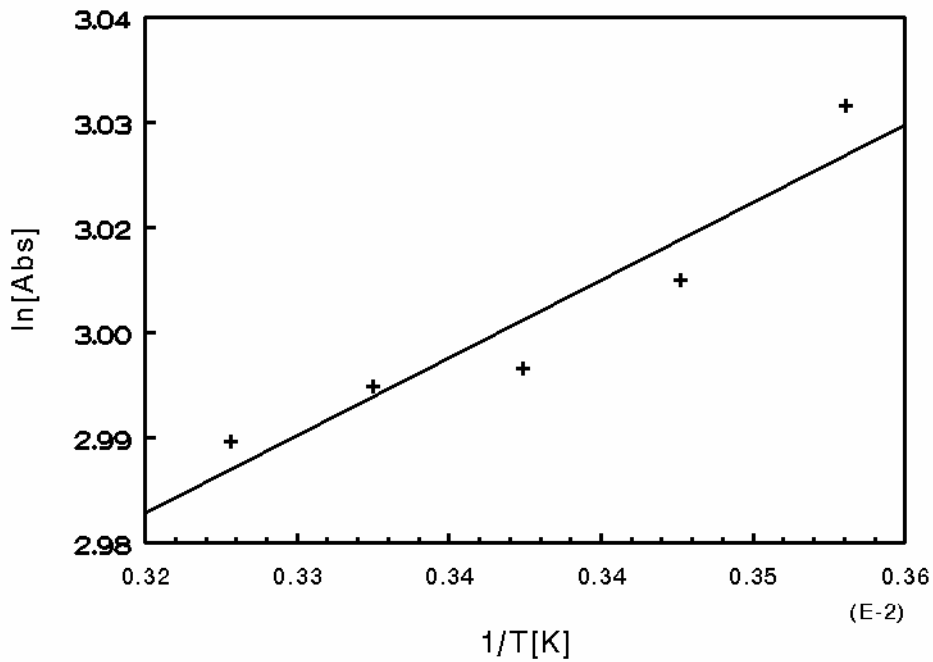
Şekil 5.23. Monastrol-TCNQ kompleksinin 742nm'de Van't Hoff Grafiği ile termodinamik sabitlerinin belirlenmesi

5.6.5. Monastrol- I₂ kompleksinin termodinamik sabitleri

Monastrol- I₂ kompleksinin termodinamik sabitlerini hesaplamak için deneysel veriler Tablo 5.16 da verilmiştir. Kompleksin Van't Hoff grafiği Şekil 5.23 de verilmiştir.

Tablo 5.16. 5.10⁻³M Monastrol-10⁻³M I₂ kompleksinin termodinamik sabitlerinin belirlenmesi için kimyasal veriler

T (°C)	T (K)	1/ T (K)	ABS	ln(ABS)
7	280	0,00357	3,0314	3,0314
14	287	0,00348	3,0176	3,0176
21	294	0,00340	3,0043	3,0043
28	301	0,00332	2,9979	2,9979
35	308	0,00324	2,9916	2,9916



Şekil 5.24. Monastrol-I₂ kompleksinin 370nm'de Van't Hoff Grafiği ile termodinamik sabitlerinin belirlenmesi

BÖLÜM 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. EDA komplekslerinin Absorpsiyon Dalga Boyları

Elektron donör akseptör komplekslerinin maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyları Tablo 6.1 de verilmektedir.

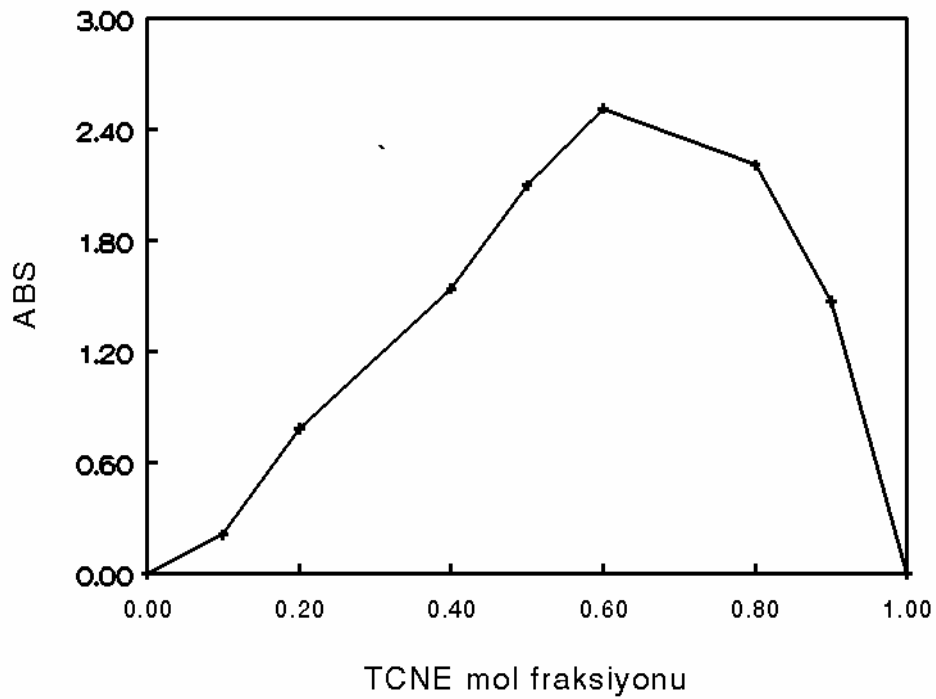
Tablo 6.1. Elektron donör akseptör komplekslerin maksimum absorpsiyon verdikleri dalga boyları

Kompleks	Maksimum Absorpsiyon Verdiği Dalga Boyu (nm)
DHP-TCNE	500
DHP- DDQ	700
DHP- Pikrik Asit	495
Monastrol- DDQ	546
Monastrol- TCNQ	742
Monastrol- I ₂	370

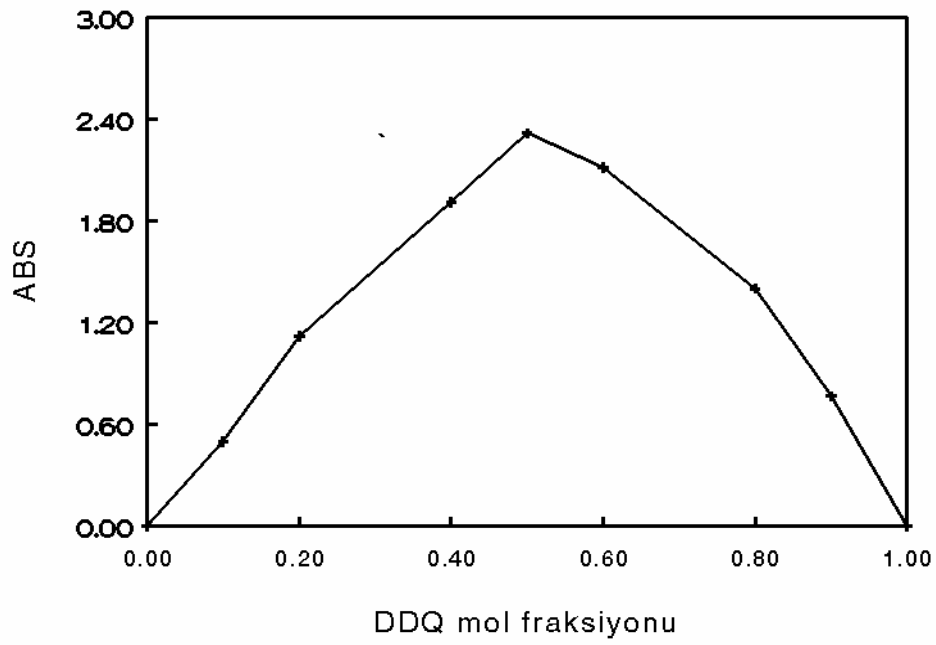
Elektronca zengin olan madde ile elektronca fakir olan madde etkileştiği zaman EDA kompleksi olarak bilinen zayıf kovalent olmayan etkileşme görülür. DHP ve Monastrol elektronca zengin TCNE, DDQ, TCNQ, Pikrik Asit ve I₂ elektronca fakirdir.

6.2. EDA komplekslerinin Stokiyometrilere

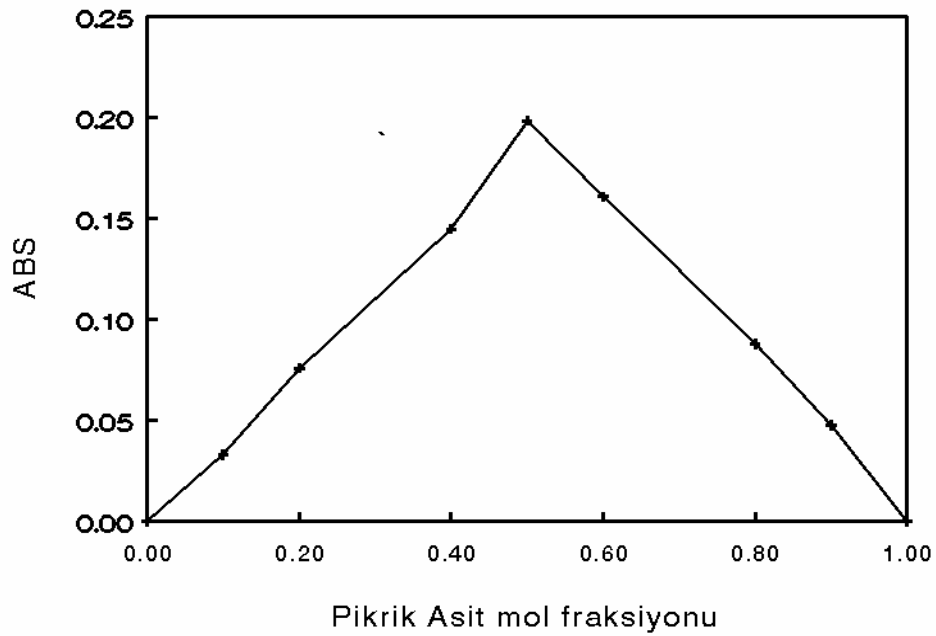
Komplekslerin stokiyometresi Job metoduyla belirlendi. Job metoduyla elde edilen veriler grafiğe geçirildiğinde DHP ve Monastrol ile DDQ, Pikrik Asit, TCNQ ve I₂ arasında oluşan EDA komplekslerinin stokiyometrilere 1:1 oranında olduğu bulundu. Ayrıca Mol oranına göre de donör ve akseptörler arasında 1:1 kompleks oluştuğu belirlendi. Ancak; DHP-TCNE kompleksinin stokiyometrilere 1:2 oranında olduğu bulundu. Kompleks stokiyometrilere belirlenmesinde kullanılan grafikler aşağıda Şekil 6.1-6.6 de verilmiştir.



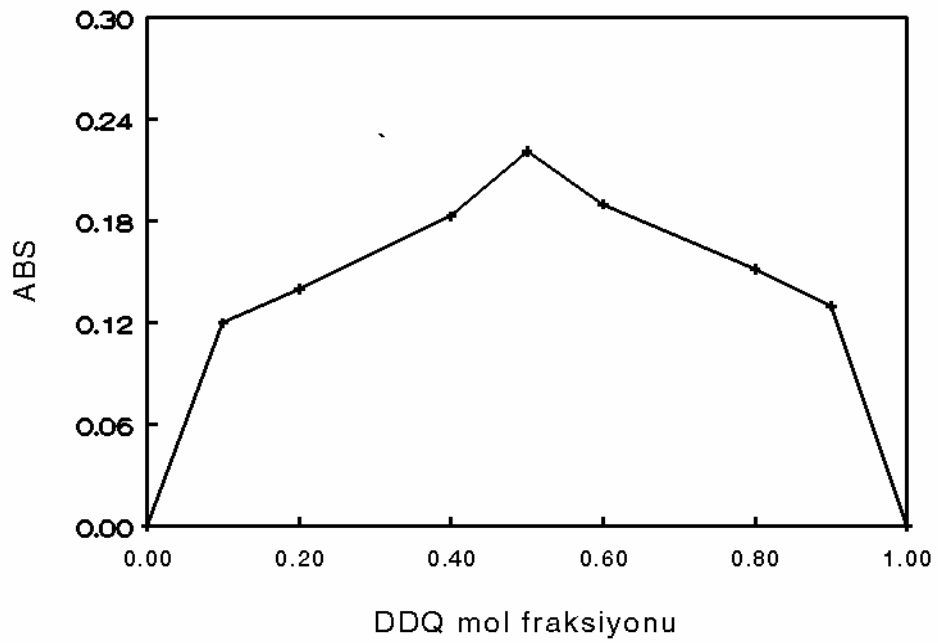
Şekil 6.1. DHP-TCNE kompleksinin 500 nm de (± 1) de Job Metodu ile stokiyometrisinin belirlenmesi



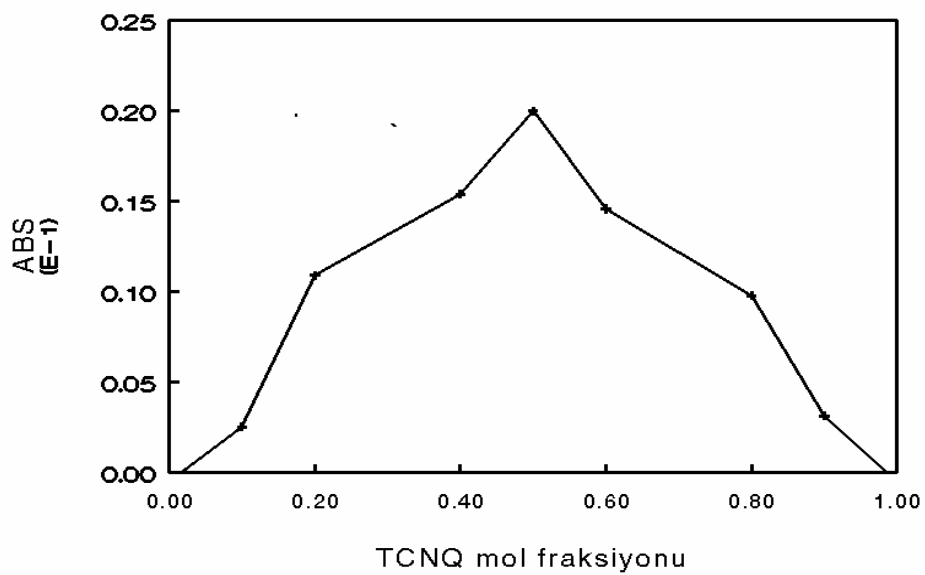
Şekil 6.2. DHP-DDQ kompleksinin 700 nm de (± 1) de Job Metodu ile stokiometrisinin belirlenmesi



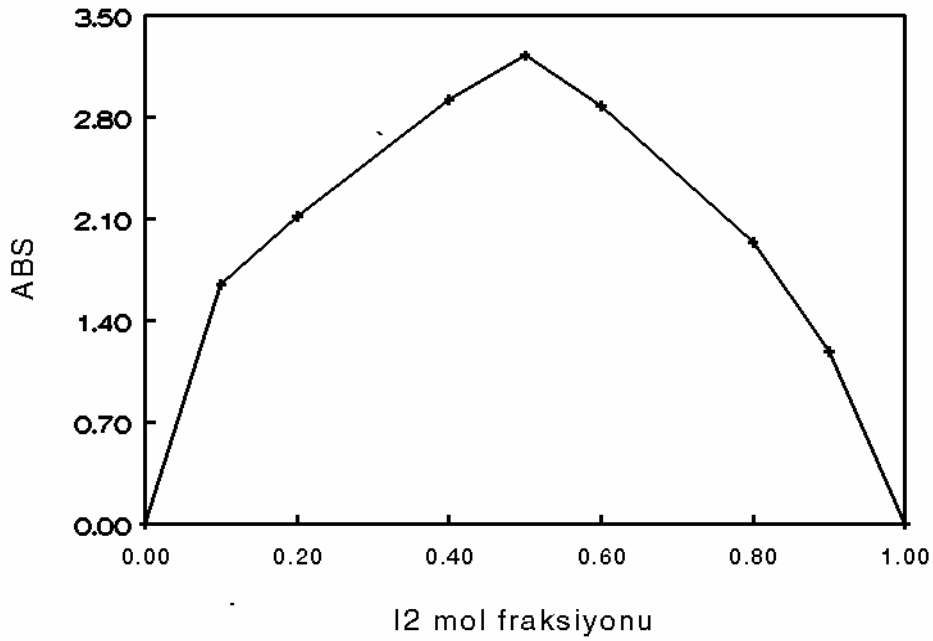
Şekil 6.3. DHP-Pikrik Asit kompleksinin 495 nm de (± 1) de Job Metodu ile stokiometrisinin belirlenmesi



Şekil 6.4. Monastrol-DDQ kompleksinin 546 nm de (± 1) de Job Metodu ile stokiometrisinin belirlenmesi



Şekil 6.5. Monastrol-TCNQ kompleksinin 742 nm de (± 1) de Job Metodu ile stokiometrisinin belirlenmesi



Şekil 6.6. Monastrol-I₂ kompleksinin 370 nm de (± 1) de Job Metodu ile stokiometrisinin belirlenmesi

6.3. EDA komplekslerinin Denge sabitleri

Komplekslerin denge sabitleri Benesiil-Hildebrand formülü ile hesaplandı. Komplekslerin denge sabitleri Tablo 6.2, Deneysel toplu sonuçlar Tablo 6.5 de verilmiştir.

Tablo 6.2. Komplekslerin denge sabiti değerleri

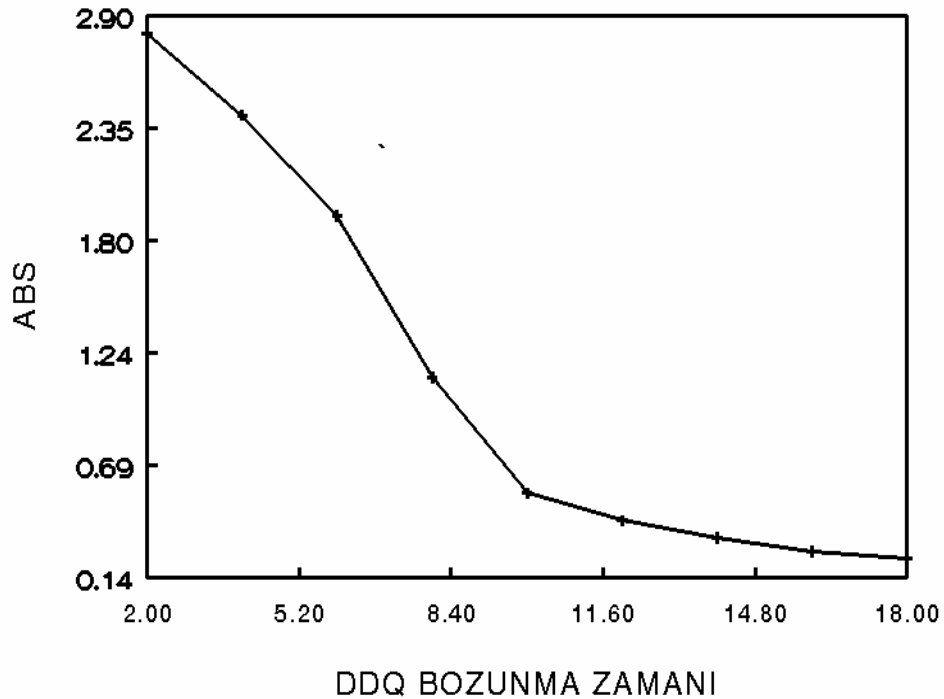
Kompleksler	Denge Sabiti K_{CT} değerleri ($L mol^{-1}$)
DHP-TCNE	183,81
DHP-Pikrik Asit	7,057
Monastrol-DDQ	45,92
Monastrol-TCNQ	491,8
Monastrol-I ₂	663,4

Yük transfer komplekslerini etkileyen faktörler; çözücü, donör, akseptör, sıcaklık ve gaz fazında meydana gelen kompleksler için basınçtır[35].

Ayrıca; DHP-DDQ kompleksi durdukça bozunduğundan dolayı denge sabitine bakılmadı, 2 dakika ara ile bozunma değerleri belirlendi. DHP'ler DDQ ile okside olduğundan kompleksleşme kaybolmaktadır. Bu değerler aşağıda Tablo 6.3 ve Şekilde 6.7 de verilmiştir gösterilmiştir.

Tablo 6.3. DDQ' nun 700 nm de 2 şer dakika ara ile bozunma değerleri

DDQ Bozunma Zamanı	2	4	6	8	10	12	14	16	18
Abs	2,8123	2,4137	1,9205	1,1264	0,5577	0,4234	0,3366	0,2691	0,236



Şekil 6.7. DDQ' nun 700 nm de 2 şer dakika ara ile bozunma grafiği

6.4. Komplekslerin Termodinamik Sabitleri

Komplekslerin termodinamik sabiti değerleri Van't Hoff denklemi ile hesaplandı. Komplekslerin termodinamik sabitleri Tablo 6.4, Deneysel toplu sonuçlar Tablo 6.6 da verilmiştir.

Tablo 6.4. Komplekslerin termodinamik sabitleri

Kompleksler	ΔS (calmol ⁻¹)	ΔH (calmol ⁻¹)	ΔG (calmol ⁻¹)
DHP-TCNE	-14,3	-4404,2	-3036,2
DHP-Pikrik Asit	-4,31	-2179,4	-1463,1
Monastrol-DDQ	-4,59	-588,4	-2228,1
Monastrol-TCNQ	-15,41	-3619,1	-3607
Monastrol-I ₂	5,2	-221,5	-3747,5

Burada ΔS değerlerinin negatif olması komplekslerin ekzotermik olduğunu gösteriyor. Komplekslerin stokiometrilere, denge ve termodinamik sabitleri literatür ile uyum içerisindedir[36].

6.5. Öneriler

Bu maddelerin farklı akseptörlerle yük transfer kompleksleri ve bunların fotokimyasal tepkimeleri araştırılabilir.

Tablo 6.5. Benesi-Hildebrand grafiği deneysel toplu sonuçları

Kompleksler	DHP TCNE	DHP Pikrik Asit	Monastrol DDQ	Monstrol TCNQ	Monastrol I ₂
Maksimum Absorpsiyon da verdikleri dalga boyu λ_{max} (nm)	500	495	546	742	370
Stokiometri	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1
Eğim	$7,29 \cdot 10^{-6}$	$3,5 \cdot 10^{-5}$	$6,554 \cdot 10^{-6}$	$6,104 \cdot 10^{-6}$	$1,221 \cdot 10^{-7}$
Kesim Noktası	0,00134	$2,47 \cdot 10^{-4}$	$3,01 \cdot 10^{-4}$	$3,002 \cdot 10^{-3}$	$8,1 \cdot 10^{-5}$
r^2	99	99	99	99	99
ϵ (L.mol ⁻¹ cm ⁻¹)	746,27	4048,6	3322,3	333,1	12345,7
KC	137174,2	28571,4	152557,63	163822	8190008,2
Denge Sabiti K _{CT} (L.mol ⁻¹)	183,81	7,057	45,92	491,82	663,4

Tablo 6.6. Benesi-Hildebrand grafiği deneysel toplu sonuçları

Kompleksler	DHP TCNE	DHP Pikrik Asit	Monastrol DDQ	Monstrol TCNQ	Monastrol I ₂
Maksimum Absorpsiyon da verdikleri dalga boyu λ_{max} (nm)	500	495	546	742	370
Eğim	2224,33	1100,7	297,166	1827,83	111,872
Kesim Noktası	-7,2234	-2,177	-2,32	-7,781	2,625
r^2	99	99	99	99	99
$\Delta H(\text{cal.mol}^{-1})$	-4404,2	-2179,4	-588,4	-3619,1	-221,5
$\Delta S(\text{cal.mol}^{-1})$	-14,3	-4,31	-4,59	-15,41	5,2
$\Delta G(\text{cal.mol}^{-1})$	-3036,2	-1463,1	-2228,1	-3607	-3747,5

KAYNAKLAR

- [1] KAPPE, O.C., "Biologically Active Dihydropyrimidinones of the Biginelli-Type-a Literature Survey", *Eur.J.Med.Chem.*, 35, 1043- 1052, 2000.
- [2] JOULE, A.J., MILLS, K., "Heterocyclic Chemistry", Blackwell Science, London, 2000.
- [3] KAPPE, O.C., "100 Years of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis" *Tetrahedron*, 49, 6937- 6963, 1993.
- [4] ZENOUS, A.M., OSKUİE, M.R., MOLLAZADEH, S. "Synthesis of Novel Asymmetrical 1,4-dihydropyridine Derivatives", *Taylor& Francis*, 35: 2895-2903, 2005.
- [5] SABİTHA, G., REDDY, K.K., REDDY, S., YADAV, J.S. "A novel TMSI-mediated synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines at ambient temperature", *Tetrahedron Lett.*, 44, 4129- 4131, 2003.
- [6] EICHER, T., HAUPTMANN, S., "The Chemistry of Heterocycles", Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
- [7] YADAV, J.S., REDDY, B.S.V., REDDY, T. P. " Unprecedented Synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines Under Biginelli Reaction Conditions", *Synthetic Commun.*, 31 (3), 425- 430, 2001.
- [8] SİVAMURUGAN, V., VİNU, A., PALANİCHAMY, M., MURUGESAN, V. "Rapid and Cleaner Synthesis of 1,4-dihydropyridines in Aqueous Medium", *Heteroatom Chemistry*, Volume 17, Number 4, 2006.
- [9] FOLKERS, K., JOHNSON, T.B., "Researches on Pyrimidines. CXXXVI. The Mechanism of Formation of Tetrahydropyrimidines by the Biginelli Reaction¹", *J. Am. Chem. Soc.*, 55, 3784- 3791, 1933.
- [10] 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.*, 217, 47- 50, 2004.
- [11] KHANINA, E.L., SILINIECE, G., OZOLS, J., DUBURS, G., KIMENIS, A., *Khim.-Farm. Zh.*, 12, 72- 74, 1978.

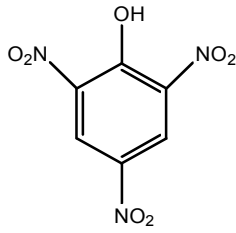
- [12] GHOSH, R., MAITI, S., CHAKRABORTY, A., "In(OTf)₃ catalysed one pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones", *J. of Mol. Cat. A: Chemical*, 217, 47- 50, 2004.
- [13] VALPUESTRA, F.M., LOPEZ, H.F.J., LUPION, C.T., "Biginelli Type Reactions with Tetroses Derivatives", *Heterocycles*, 27, 2133- 2140, 1988.
- [14] ERDİK, E., "Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler", Gazi kitabevi, Ekim 1998.
- [15] ASHBY, J., GRIFFITHS, D., *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, 657- 662, 1975.
- [16] KAPPE, C.O., "Recent Advances in the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. New Tricks from an Old Dog", *Acc. Chem. Res.*, 33, 879-888, 2000.
- [17] GÜZEL, Ö., PERK, E.C. " Köpekler de Genel Anestezi Prosedürü ve İntraoperatif Periyotta Rastlanan Kardiyak Ritim Bozukluklarının Tanısı ve Sağaltımı", İ. Ü.Vet.Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı, *Vet.Fak. Dergi yayımları*, 13. makale, İstanbul, 2002.
- [18] 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*, 286, 971- 974, 1999.
- [19] 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.*, 34, 173- 182, 2006.
- [20] 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*, 56, 1859- 1862, 2000.
- [21] CONSTANTIEUX, T., RODRÍGUEZ, J. "Utilisation of 1,3-dicarbonyl in Multicomponent Reactions", *J. Org. Chem.*, 4957- 4980, 2004.
- [22] KAPPE, C.O., FABIAN, W. M. F. "Conformation Analysis of 4-aryl-dihydropyrimidine Calcium Channel Modulators, a Comparison of Ab Initio, Semiempirical and X-Ray Crystallographic Studies", *Tetrahedron*, vol. 53, 8, 2803- 2816, 1997.
- [23] DEMİRKAN, O. "Yoğun Bakım da Maternal Mortalite ve Morbidite", *Maternal Mortalite ve Morbidite Sempozyumu*, 89- 112, İstanbul, 1999.
- [24] KAPLAN, N.M. "Klinik Hipertansiyon", Kanaat basımevi, İstanbul, 41- 132,

1998.

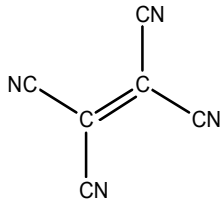
- [25] ÇALIŞKAN, S. “Çocuklar da Akut Hipertansiyon ve Tedavisi”, Pediatrik Aciller Sempozyumu, 187- 192, İstanbul, 2001.
- [26] UYAR, T. “Organik Kimya”, Güneş Yayıncılık, ANKARA, 2001.
- [27] ERDİK, E. “Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler”, Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Yayınları, ANKARA, 2005.
- [28] TUNALI, N.K., ÖZKAR, S. “Anorganik Kimya”, Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Yayınları, Yayın 59, ANKARA, 1997.
- [29] GÜNDÜZ, T. “İnstrümental Analiz”, Bilge Yayıncılık, 59- 88, Ankara, 1997.
- [30] GÖLCÜ, A., DOLAZ, M., SERİN, S. “Kükürt Atomu İçeren Bazı Bileşiklerin Yük- Transfer Komplekslerinin Spektrofotometrik Olarak İncelenmesi”, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Fen ve Mühendislik Dergisi, Cilt 3, Sayı 2, Kahramanmaraş, 2000.
- [31] http://en.wikipedia.org/wiki/Charge_transfer_complex
- [32] FOSTER, R. “Organik Charge Transfer Complexes”, Academic Pres, 1-100, Network, 1969.
- [33] TELEB, S.M., REFAT, M.S. “Spectroscopic studies on charge-transfer complexes”, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 1579-1586, 2004.
- [34] BHATTACHARYA, S., BANERJEE, M., AND MUKHERJEE, A.K. “Spectrophotometric and thermodynamic studies of [60]fullerene/methylbenzene charge transfer complexes”, Spectrochimica Acta Part A: Mol. and Biomol. Spectroscopy, 59 (13), 3147-3158, 2003.
- [35] ALKORTA, I., ELGUERO, J. “Charge Transfer Complexes Between Dihalogen Compounds and Electron Donor”, J.Phys. Chem. Part A, 102, 9278- 9285, 1998.
- [36] DUYMUŞ, H., ARSLAN, M., KUCUKİSLAMOĞLU, M., ZENGİN, M. “Charge transfer complex studies between some non-steroidal anti-inflammatory drugs and π -electron acceptors”, Spectrochimica Acta Part A 65 1120–1124, 2006.

EKLER

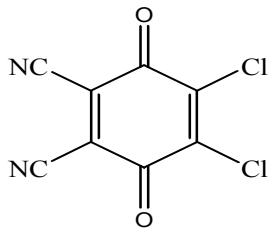
Ek 1. Deneyde kullanılan Akseptörlerin molekül şekilleri



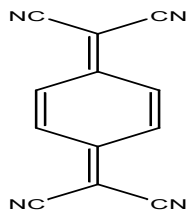
Şekil A.1. Pikrik asidin molekül şekli



Şekil A.2. Tetrasiyanoetilen' in (TCNE) molekül şekli

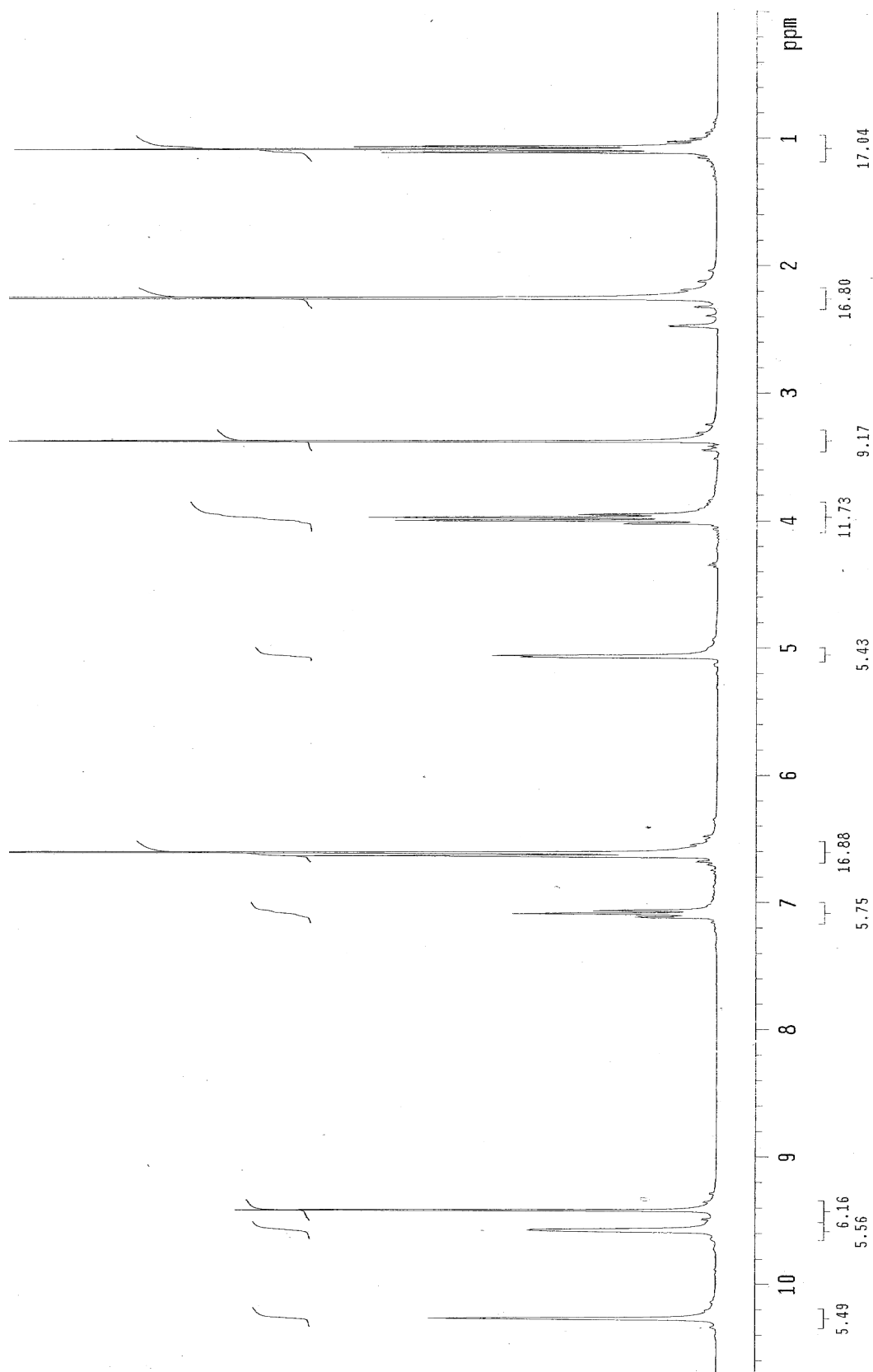


Şekil A.3. 2,3-5,6-diklorodisiyanobenzokinon' un (DDQ) molekül şekli

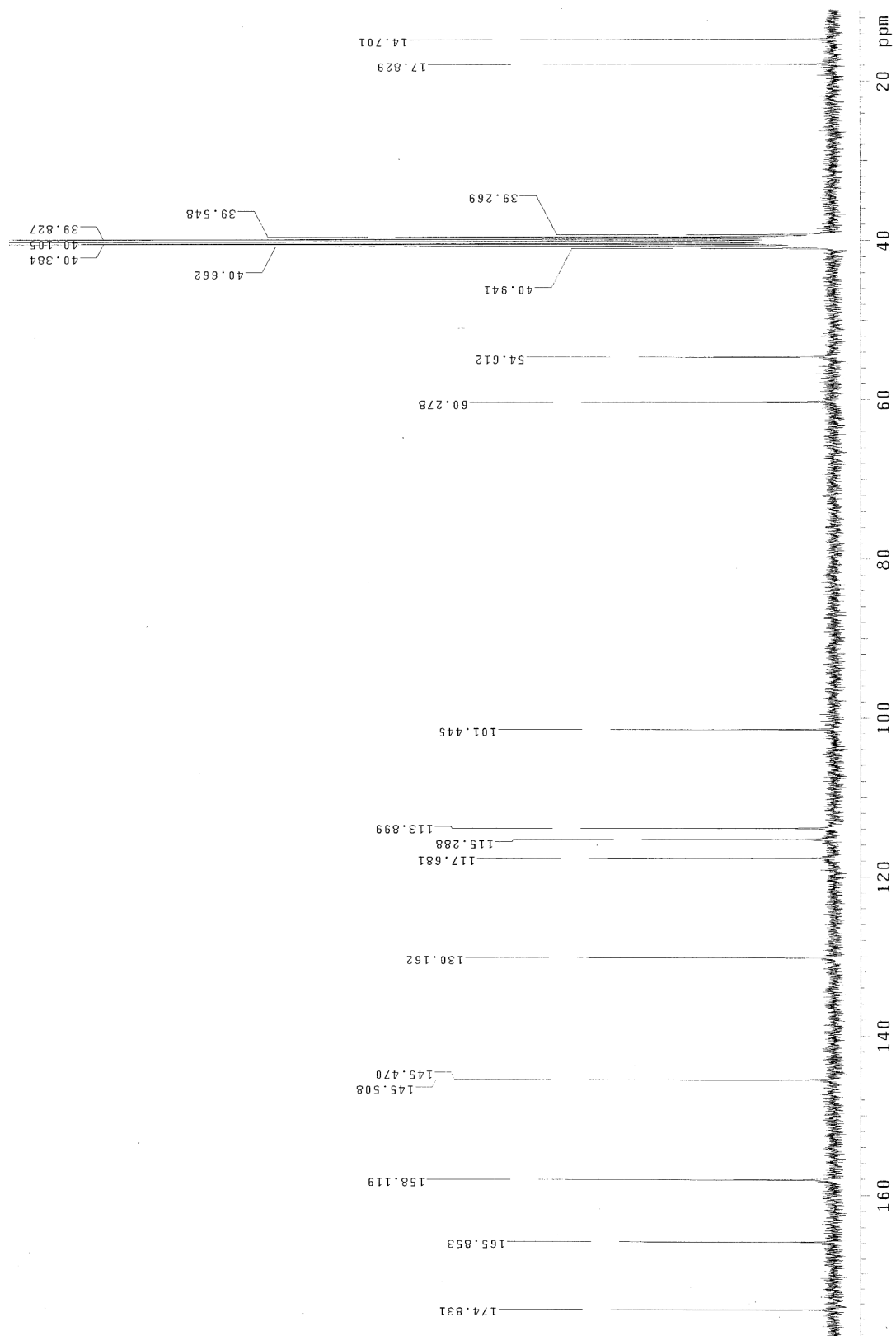


Şekil A.3. 7,7,8,8-Tetrasiyanoekinodimetan 'ın (TCNQ) molekül şekli

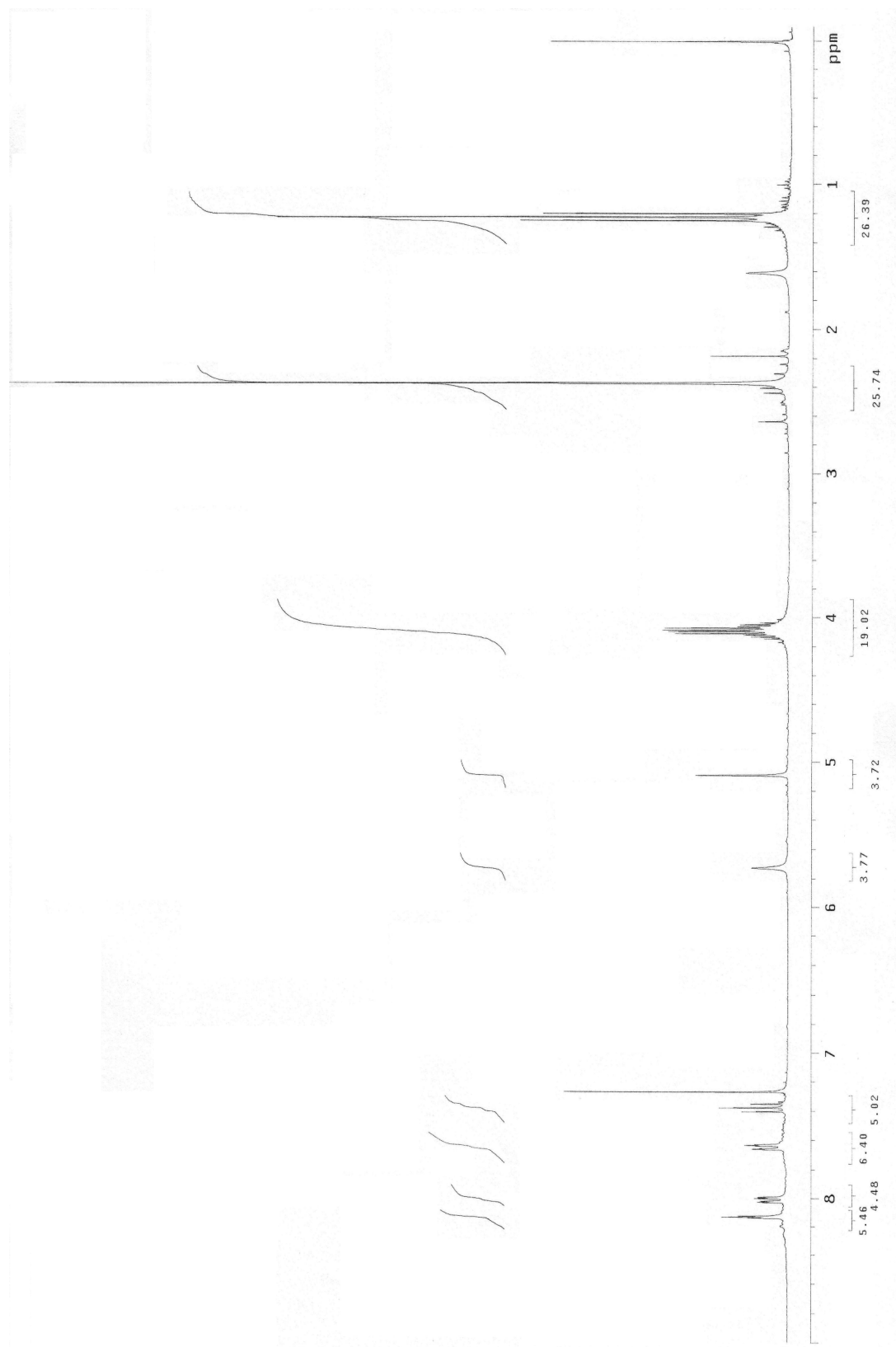
Ek 2. Etil 4-(3-hidroksifenil)-6-metil-2-tiyookso-1,2,3,4-tetrahidroprimidin-5-karboksilat [Monastrol] ün ^1H NMR



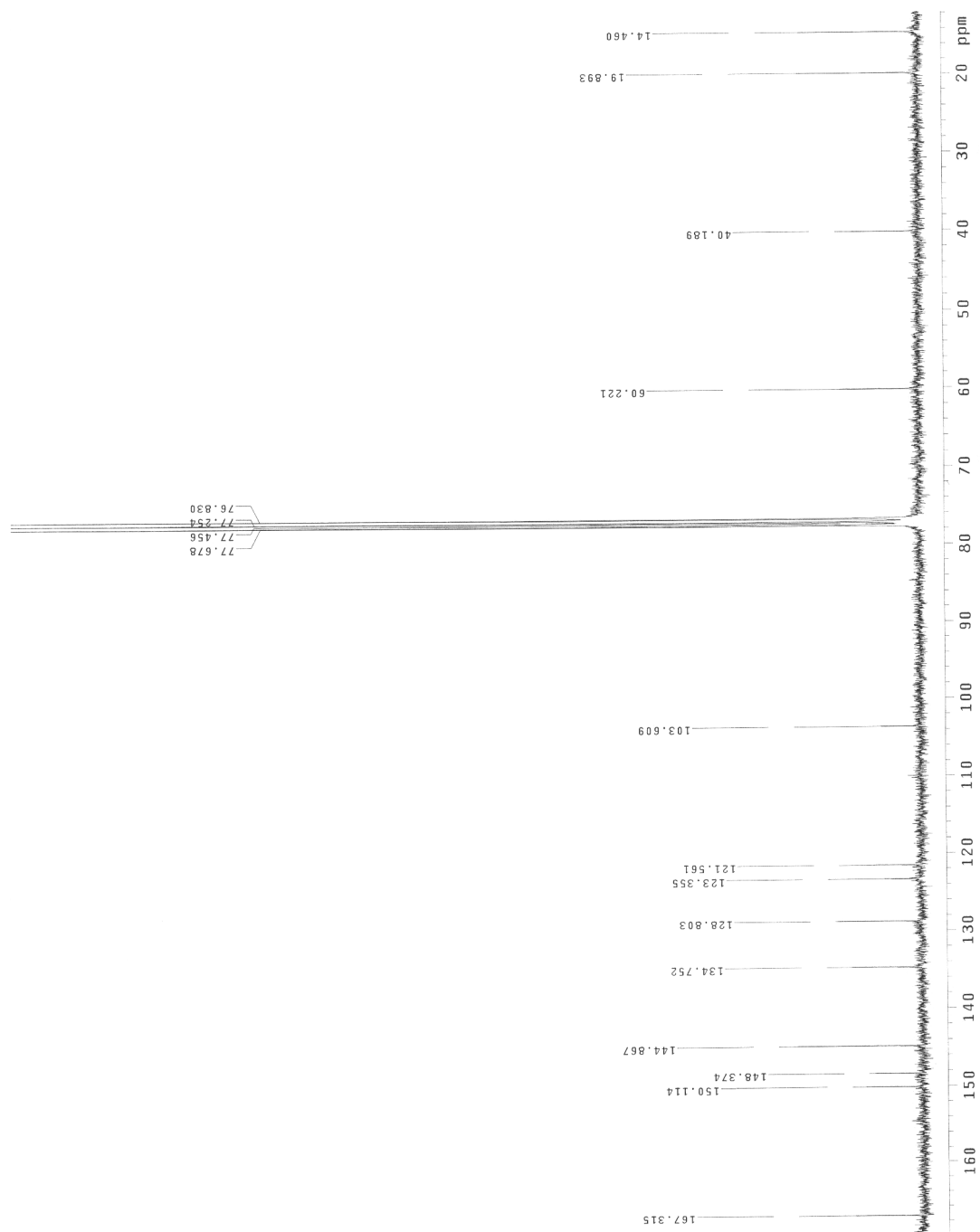
Ek 3. Etil 4-(3-hidroksifenil)-6-metil-2-tiyoookso-1,2,3,4-tetrahidroprimidin-5-karboksilat [Monastrol] ün ^{13}C NMR



Ek 4. 4-(3-Nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropridin-3,5-dikarboksilikasitdiethyl ester [DHP] ün ^1H NMR



Ek 5. 4-(3-Nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropridin-3,5-dikarboksilikasitdiyetil ester [DHP] ün ^{13}C NMR



ÖZGEÇMİŞ

Nurcan BERBER, 1983'de Adapazarı'nda doğdu. İlk ve orta öğretimini Yuvalıdere'de, lise öğrenimini Karasu'da tamamladı. 2005 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldu. 2005-2007 yılları arasında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında yüksek lisansını tamamladı.