



YENİ 1-(4,6-DİFENİLİRİMİDİN-2-İL)-3-FENİLÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ

BAHAR ZORLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANA BİLİM DALI

Prof. Dr. MUSTAFA CEYLAN

AĞUSTOS 2021

Her hakkı saklıdır

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ 1-(4,6-DİFENİLPIRİMİDİN-2-İL)-3-FENİLÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ

BAHAR ZORLU

TOKAT
AĞUSTOS 2021

Her hakkı saklıdır



Bu tez çalışması;

Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (BAP) tarafından 2020/47 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdığı yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Bahar ZORLU

20 AĞUSTOS 2021

Bahar ZORLU tarafından hazırlanan “**YENİ 1-(4,6-DİFENİL PİRİMİDİN-2-İL)-3-FENİL ÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 20 AĞUSTOS 2021 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü KİMYA ANA BİLİM DALI nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman

Prof. Dr. Mustafa CEYLAN

Üye

Doç. Dr. M. Burcu GÜRDERE

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Üye

Doç. Dr. Hayreddin GEZEĞEN

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun
..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

ONAY

.....

Prof. Dr. Mehmet GÜNEŞ

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

---/---/20--

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ 1-(4,6-DİFENİLİRİMİDİN-2-İL)-3-FENİLÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ

BAHAR ZORLU

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM
ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. MUSTAFA CEYLAN

Bu çalışmada, asetofenon ve benzaldehit türevlerinden başlangıç bileşikler olan kalkon türevleri (**3a-e**) hazırlandı. Elde edilen kalkon türevleri NaOH varlığında guanidin ile reaksiyona sokularak 4,6-diarilpirimidin-2-amine türevleri (4a-e) elde edildi. 4,6-Diarilpirimidin-2-amin türevlerinin DMF içerisinde ilgili arilizosiyanat türevleri 80°C’de etkileştirilmesi ile hedef bileşikler olan 1-(4,6-diarilpirimidin-2-il)-3-arilüre türevleri (5-9a-e) elde edildi. Elde edilen tüm bileşiklerin yapıları spektroskopik metotlar (IR, ¹H-, ¹³C-NMR) kullanılarak aydınlatıldı.

ANAHTAR KELİMELELER: Kalkon, Fenilüre, 1-(4,6-Difenilpirimidin-2-il)-3-Fenilüre, Pirimidin.

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF NEW 1- (4,6-DIPHENYLPYRIMIDIN-2-IL) -3-PHENYLURE DERIVATIVES

BAHAR ZORLU

TOKAT GAZIOSMANPAŞA UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

SUPERVISOR: Prof. Dr. MUSTAFA CEYLAN

In this study, chalcone derivatives, which are starting compounds, were prepared from acetophenone and benzaldehyde derivatives. The obtained chalcone derivatives were reacted with guanidine in the presence of NaOH to obtain 4,6-diarylpyrimidine-2-amine derivatives (4a-e). The target compounds 1-(4,6-diarylpyrimidin-2-yl)-3-arylurea derivatives (5-9a-e) were obtained by reacting 4,6-Diarylpyrimidin-2-amine derivatives with the corresponding aryl isocyanate derivatives in DMF at 80°C. The structures of all compounds obtained were elucidated using spectroscopic methods (IR, ¹H-, ¹³C-NMR).

KEYWORDS: Chalcone, Phenylurea, 1-(4,6-Diphenylpyrimidin-2-yl)-3-Phenylurea, Pyrimidine.

ÖNSÖZ

Bu Yüksek lisans tez çalışmasını gerçekleştirirken, çalışmalarım boyunca gösterdiği sabır, tecrübe ve sınırsız bilgisinden faydalandığım danışman hocam Prof. Dr. Mustafa CEYLAN'A,

Karşılaştığım tüm sıkıntılara çözüm yolu bulan ve beni her zaman destekleyen Doç. Dr. Meliha Burcu GÜRDERE' ye,

Tüm görüş ve tecrübeleri ile hayata ve çalışmalarına büyük katkı sağlayan Prof. Dr. Yakup BUDAK' a,

Laboratuvar çalışmalarım boyunca eli hep üzerimde olan tüm zorluklarımda, yardımını istediğim her konuda yanımda olan canım arkadaşım Arş. Gör. Begüm Berna ÖZBEK' e,

Hayatımda 12 yıl boyunca her zaman yanımda olan ve beni her konuda destekleyen ve her zaman yanımda olduğunu bildiğim sevgili eşim Müjdat ZORLU' ya, sonsuza kadar her konuda destekleyeceğim ve seveceğim kızım Amine Rahel Zorlu'ya ve tüm hayatım boyunca beni her konuda destekleyen Aileme sonsuz teşekkürler...

Bahar ZORLU

TOKAT 2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER.....	vi
TABLOLAR.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ	1
2.LİTERATÜR ÖZETLERİ	3
2.1. Pirimidin.....	3
2.2. Pirimidin ve Pirimidin Türevi Bileşiklerin Sentez Yöntemleri.....	7
2.3. Üre.....	7
2.4. Fenilüre Birimi İçeren Bileşikler	8
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	11
3.1. Kullanılan Materyaller	11
3.1.1. Araç ve malzemeler	11
3.1.2. Kimyasallar.....	11
3.1.3. Saflaştırma	11
3.1.4. Cihazlar.....	11
3.2. DeneySEL Kısım	11
3.2.1. Kalkon türevlerinin sentez yöntemleri	11
3.2.2. Fenilpirimidin-2-amin ve türevlerinin sentezi.....	12
3.2.3. 1-(4,6-Difenilpirimidin-2-il)-3-fenilüre türevleri sentezi	12
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	18
4.1. Kalkon Türevlerinin Fiziksel ve Spektroskopik Verileri	18
4.1.1. (E)- Kalkon türevleri	18
4.2. Amin Türevlerinin Fiziksel Ve Spektroskopik Verileri	18
4.2.1. 4,6-di-p-tolyl-1,2-dihidropirimidin-2-amin (4a)	18
4.2.2. 4,6-bis(4-metoksifenil)pirimidin-2-amin (4b).....	19
4.2.3. 4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-amin (4c)	19
4.2.4. 4,6-bis(4-klorofenil)pirimidin-2-amin (4d)	20
4.2.5. 4,6-bis(4-bromofenil)pirimidin-2-amin (4e)	20
4.3.Fenilüre Birimi içeren Bileşiklerin Fiziksel ve Spektroskopik Verileri.....	20
4.3.1. 1-(4,6-di-p-tolylpirimidin-2-il)-3-fenilüre (5a)	20

4.3.2. 1-(4,6-bis(4-metoksifenil)pirimidin-2-il)-3-fenilüre (5b).....	22
4.3.3. 1-(4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-il)-3-fenilüre (5c).....	22
4.3.4. 1-(4,6-bis(4-klorofenil)pirimidin-2-il)-3-fenilüre (5d).....	23
4.3.5. 1-(4,6-bis(4-bromofenil)pirimidin-2-il)-3-fenilüre (5e)	23
4.3.6. 1-(4,6-bis(4-metoksifenil)pirimidin-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (6b)	23
4.3.7. 1-(4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (6c)	23
4.3.8. 1-(4,6-di-p-tolilpirimidin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (7a)	24
4.3.9. 1-(4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (7c).....	24
4.3.10. 1-(4,6-bis(4-klorofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (7d)	24
4.3.11. 1-(4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (8c)	24
4.3.12. 1-(4,6-bis(4-bromofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-(trifloromethyl)fenil)üre (8e) 25	
4.3.13. 1-(4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-il)-3-(3-kloro-4-(triflorometil)fenil)üre (9c).....	25
4.3.14. 1-(4,6-bis(4-clorofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-kloro-3(triflorometil)fenil)üre (9d)	25
4.3.15. 1-(4,6-bis(4-bromofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)üre (9e).....	25
5. SONUÇ.....	27
6. KAYNAKLAR	29
7. EKLER.....	32
8. ÖZGEÇMİŞ.....	61

ŞEKİLLER

Şekil 7. 1: 4,6-bis(4-metoksifenil)pirimidin-2-amin (4b) bileşiğinin a) ¹ H-NMR b) ¹³ C-NMR c)IR Spektrumu	32
Şekil 7. 2: 4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-amine (4c) bileşiğinin a) ¹ H-NMR b) ¹³ C-NMR c)IR Spektrumu	34
Şekil 7. 3: 4,6-bis(4-klorofenil)pirimidin-2-amine (4d) bileşiğinin a) ¹ H-NMR b)IR Spektrumu	35
Şekil 7. 4: 4,6-bis(4-bromofenil)pirimidin-2-amine (4e) bileşiğinin a) ¹ H-NMR b) ¹³ C-NMR c) IR Spektrumu	37
Şekil 7. 5: 1-(4,6-di-p-tolylpirimidin-2-il)-3-fenilüre (5a) bileşiğinin a) ¹ H-NMR b) ¹³ C-NMR c) IR Spektrumu	39
Şekil 7. 6: 1-(4,6-bis(4-metoksifenil)pirimidin-2-il)-3-fenilüre (5b) bileşiğinin a) ¹ H-NMR b) ¹³ C-NMR c) IR Spektrumu	41
Şekil 7. 7:1-(4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-il)-3-fenilüre (5c) bileşiğinin a) ¹ H-NMR b) ¹³ C-NMR c)IR Spektrumu	42
Şekil 7. 8:1-(4,6-bis(4-klorofenil)pirimidin-2-il)-3-fenilüre (5d) bileşiğinin a) ¹ H-NMR b) ¹³ C-NMR c) IR Spektrumu	44
Şekil 7. 9:1-(4,6-bis(4-bromofenil)pirimidin-2-il)-3-fenilüre (5e) bileşiğinin a) ¹ H-NMR b) ¹³ C-NMR c)IR Spektrumu	46
Şekil7.10:1-(4,6-bis(4-metoksifenil)pirimidin-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (6b) bileşiğinin a) ¹ H-NMR b)IR Spektrumu	47
Şekil 7. 11: 1-(4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (6c) bileşiğinin a) ¹ H-NMR b) ¹³ C-NMR c)IR Spektrumu	49
Şekil 7. 12: 1-(4,6-di-p-tolylpirimidin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (7a) bileşiğinin a) ¹ H-NMR b) ¹³ C-NMR c) IR Spektrumu	51
Şekil 7. 13: 1-(4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (7c) bileşiğinin a) ¹ H-NMR b)R Spektrumu	52
Şekil 7. 14:1-(4,6-bis(4-klorofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (7d) bileşiğinin a) ¹ H-NMR b) ¹³ C-NMR c) IR Spektrumu	54
Şekil 7. 15: 1-(4,6-bis(4-florofenil)pyrimidin-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (8c) bileşiğinin a) ¹ H-NMR b)IR Spektrumu	55
Şekil 7. 16. 1-(4,6-bis(4-bromofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-triflorometil)fenil)üre (8e) bileşiğinin a) ¹ H-NMR b) ¹³ C-NMR c) IR Spektrumu	56
Şekil 7.17: 1-(4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-il)-3-(3-kloro-4-(triflorometil)fenil)üre (9c) bileşiğinin a) ¹ H-NMR b)IR Spektrumu	57

Şekil 7.18: 1-(4,6-bis(4-klorofenil)pirimidin-2-il)-3-(3-kloro-4-(triflorometil)fenil)üre (9d)	
bileşiğinin a) ¹ H-NMR b) ¹³ C-NMR c)IR Spektrumu.....	59
Şekil 7. 19. 1-(4,6-bis(4-bromofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)üre (9e)	
bileşiğinin a) ¹ H-NMR b) ¹³ C-NMR c)IR Spektrumu.....	60



TABLÖLAR

Tablo 1: Sentezlenen kalkon türevleri.....	13
Tablo 2: Sentezlenen amin türevli bileşikler.....	14
Tablo 3: Sentezi yapılan üre türevli bileşikler	15



SİMGELER VE KISALTMALAR

DMSO	Dimetilsülfoksit
DMF	Dimetilformamit
CDCl ₃	Dötörokloroform
d	Dublet
m	Multiplet
s	Singlet
t	Triplet
dd	dubletin dubleti
dt	dubletin tripleti
E.N.	Erime noktası
IR	Infrared
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
ppm	Milyonda bir kısım (NMR spektrumunda ölçü birimi)

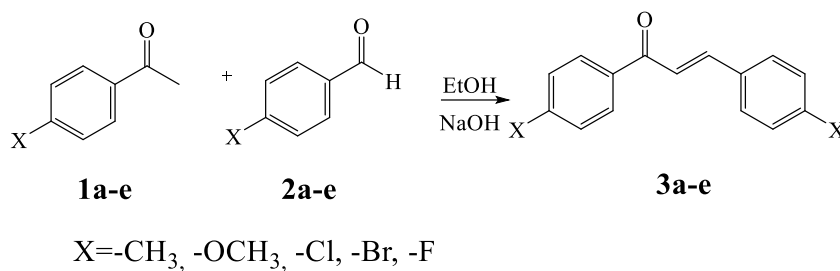
GİRİŞ

İlaç tasarımında ki amaç, tedavide kullanılan ilaçtan daha güçlü olmasına karşın daha az toksik ve yan etkileri en aza indirilmiş, yararlı tedavi edici bileşikler geliştirmektir. Hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların hemen hemen hiçbiri ideal özelliklere sahip olmadığı için sürekli olarak ilaç olabileceği düşünülen yeni etken bileşiklerin sentezleri yapılmaya çalışılmaktadır (Taşçı M., 2019).

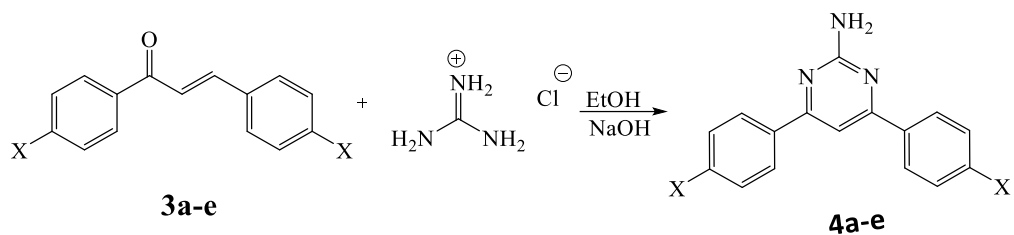
Son zamanlarda ilaç etken maddesi olması için sentezlenen birçok bileşiğin yapısında pirimidin birimi içeren kalkon türevlerinin olduğu ve taşıdıkları süstituentlerin çeşidine göre de antitüberküloz (Chitre ve ark., 2011), antikanser (Xie Fve ark., 2009), antikonvulsan (Nail T. Ve ark., 2007), antibakteriyel (Deshmuhk M. B., 2009) ve antiviral (Huckova D. ve dig.,2004) gibi önemli farmakolojik aktiviteler gösterdikleri literatürlerde belirtilmiştir (Gurdere M. B., 2017).

Bu bilgiler doğrultusunda pirimidin yapısı içeren yeni fenilüre türevlerinin de biyolojik aktivite göstermelerini beklemek mümkündür. Bundan dolayı bu çalışmada kalkon türevlerinden yola çıkarak yeni bir sınıf olan fenilüre türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu yapılmıştır.

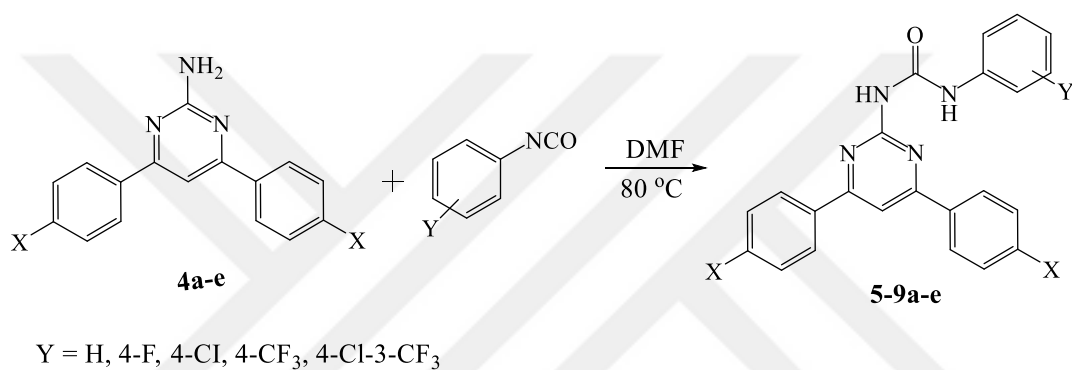
Bu çalışma da öncelikle, benzaldehit (**1a-e**) ve asetofenon (**2a-e**) türevleri kullanılarak kalkon (**3a-e**) türevleri sentezlendi.



Sentezlenen kalkon (**3a-e**) türevleri etanolde çözüldü. Karışıma guanidin ilave edilerek 15 dk reflüks edildi üzerine %50'lik NaOH damlatılarak 6 saat daha reflüks işlemine devam edildi. Reaksiyon karışımı 0°C de soğutularak oluşan katı süzülerek ayrıldı, etanolde kristallendirilerek 4,6-difenilpirimidin-2-amin (**4a-e**) türevleri elde edildi.



Son sentez aşamasında, elde edilen 4,6-difenilpirimidin-2-amin (**4a-e**) türevleri ve arilizosiyanat türevleri DMF çözülerek 80°C 6-24 saat ısıtıldı. Gerekli saflaştırma işlemlerinden sonra 1-(4,6-difenilpirimidin-2-il)-3-fenilüre (**5-9a-e**) türevleri elde edildi.



2. LİTERATÜR ÖZETLERİ

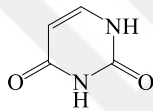
2.1. Pirimidin

Pirimidin, benzen yapısına benzeyen ve meta konumunda (1,3 konumu) iki azot atomu içeren halkalı heterosiklik aromatik bir bileşiktir. Pirimidin, 22,5°C erime ve 124°C kaynama noktasına sahip renksiz bir bileşiktir.

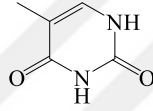


10 (Pirimidin)

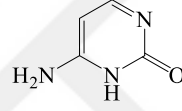
Pirimidin diazinlerin en önemli üyelerindendir. Bu halkalı yapı canlı organizmalarda yaygın olarak bulunur. En yaygın örneği DNA ve RNA yapılarında bulunan Urasil (**11**), Timin (**12**), ve Sitozin (**13**) dir (Dansena H. Ve dig., 2015).



11 (Urasil)

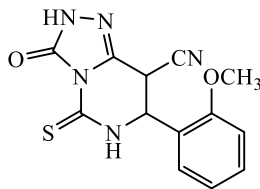


12 (Timin)



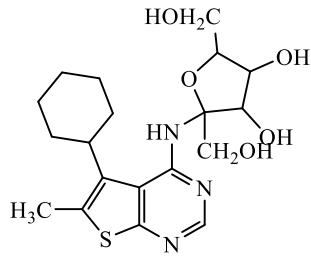
13 (Sitozin)

Pirimidin türevleri biyolojik aktiviteye sahip olup çeşitli farmakolojik özellikler gösterirler ve bundan dolayı organik bileşiklerin önemli bir gurubunu oluştururlar. Sahip oldukları bu özelliklerden dolayı da tıp biliminde geniş bir alan oluştururlar. Bu özellikler antikanser, antiviral, antibakteriyel, antifungal, antikonvulsan, antimikrobiyal, antitüberkuloz gibi aktiviteleri içerir (Kaur N. ve dig.,2012). Yapısında pirimidin birimi içeren ve farklı biyolojik aktivite sergileyen bazı moleküller aşağıda örnek olarak verilmiştir (Fandıklı S.,2016).



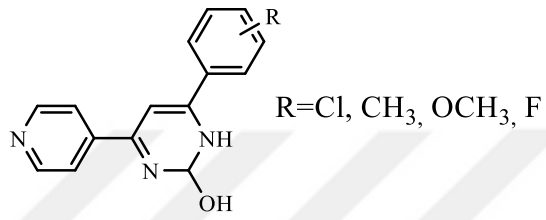
14

Antikanser Aktivite (Fatalla ve diger.,2009)



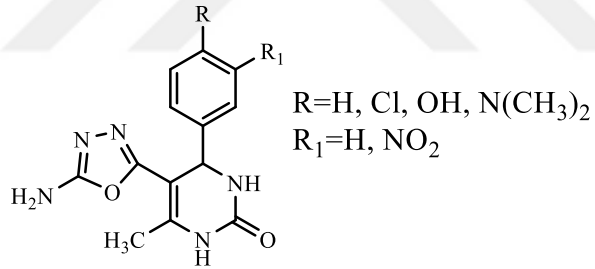
15

Antikanser Aktivite (Verma ve dig.,2014)



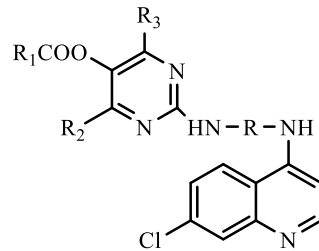
16

Antitüberkiloz aktivite (Kachroo ve ark., 2014)



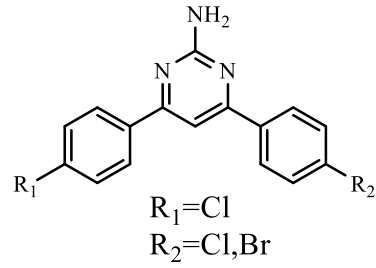
17

Antifungal(mantar önleyici) aktivite (Andrews ve Mansur., 2013)



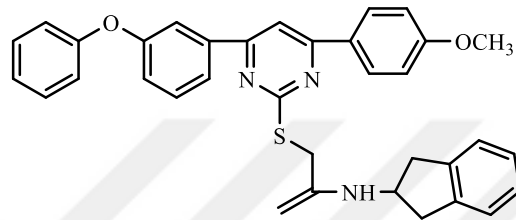
18

Antiplazmodiyal aktivite (Singh ve dig.,2012)



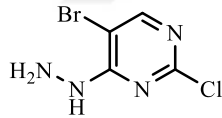
19

Antioksidan aktivite (Bano ve dig.,2012)



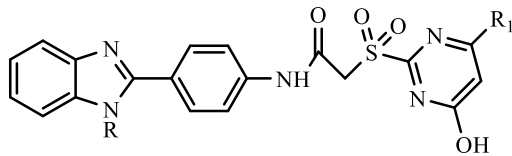
20

Antimikrobiyal aktivite (Gupta ve dig.,2013)



21

Antikünlönsan aktivite (Mohana ve dig.,2013)

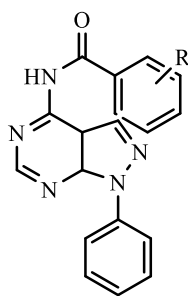


$R = -\text{H}, -\text{CH}_3$

$R_1 = -\text{CH}_3, -\text{Ph}, -\text{CF}_3$

22

Antibakteriyel aktivite (Gullapelli ve dig.,2014)

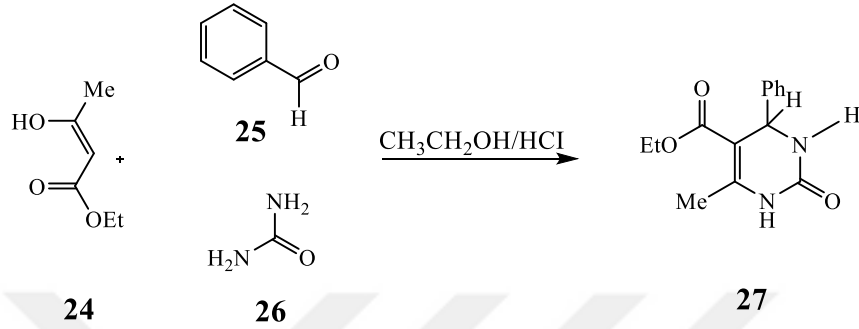


23

Anti-inflamatuar aktivite (Kota ve dig.,2011)

2.2. Pirimidin ve Pirimidin Türevlerini Sentez Yöntemleri

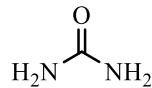
Pirimidin türevlerinin sentezi için literatürde çeşitli yöntemler bildirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanları, Biginelli reaksiyonu (Akbaş E ve ark., 2019) ve α,β -doymamış karbonil bileşiklerine üre katılmasıdır.



Biginelli Reaksiyonu

2.3. Üre

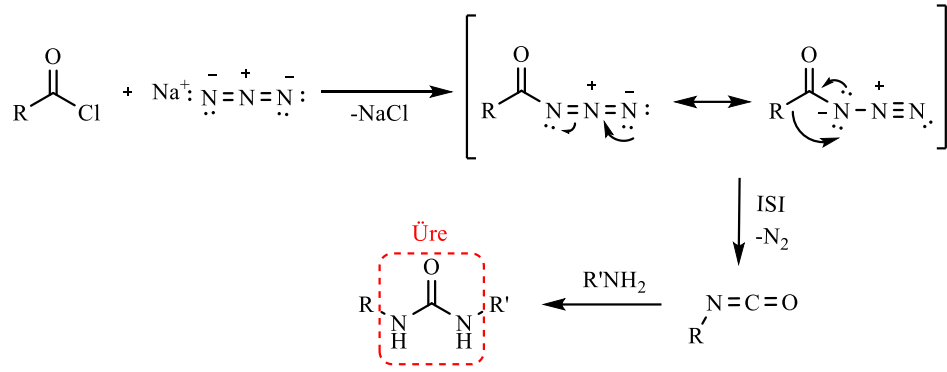
Üre (28), $\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$ formülüne sahip organik bir bileşiktir, 60,06 g/mol molekül ağırlığına, 132 °C erime sıcaklığına sahiptir ve oda sıcaklığında renksiz bir maddedir. Üre karbonik asidin diamidi, karbamik asidinin de amididir ve bundan dolayı da karbamid olarak da bilinir.



28 (Üre)

Üre ilk defa 1828 de laboratuvarında Wöhler tarafından sentezlenmiştir ancak çoğu canlının vücudunda da doğal olarak üretilmektedir. Üre, fizyolojik önemi bulunan bir bileşiktir. Memelilerin vücudunda protein maddelerinin yakılması sonucu meydana gelen amonyak, karaciğerde karbondioksitle üreye dönüşür (Sönmez F.,2012) ve kana geçen üre idrar ile dışarıya atılır (Aslan O. N., 2020).

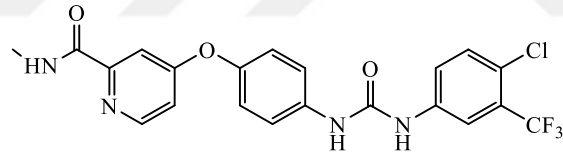
Üre bileşiğinin sentezi için literatürlerde çok yöntem vardır. Bunlardan bir tanesi Curtius düzenlemesidir.



Şekil 1: Curtius Düzenlenmesi

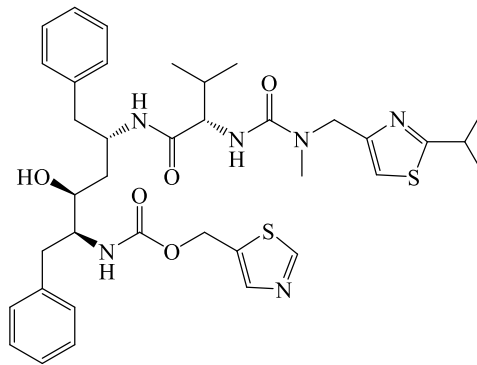
2.4. Fenilüre Birimi İçeren Bileşikler

Yapısında üre ve türevlerinin bulunduğu birçok bileşiğin tarım, sanayi ve tıp alanında kullanıldığı bilinmektedir (Özgeriş B., 2014). Üre türevlerinin kan basıncını artırma, antibakteriyel, antiviral, antioksidan, antimikrobiyal, antikansorejen aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (Raju ve dig., 2013). Örnek olarak Bayer ilaç üreticisinin Nexavar adı ile karaciğer kanseri tedavisinde uygulanan ilacın etken maddesi **29** (Sorafenib) fenilüre birimi içermektedir (El-Gamal ve dig.,2013).



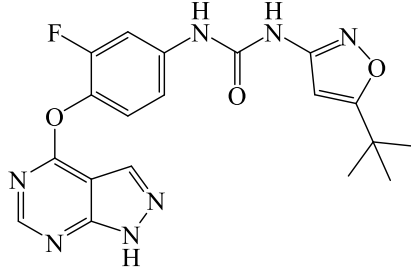
29 (Sorafenib)

Piyasada Norvir ismi ile bilinen ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun en ihtiyaç duyulan ilaç listesinde bulunan Ritonavir (**30**) ilacının da yapısında üre birimi içerdiği görülmektedir (Zeldin and Petruschke, 2004).



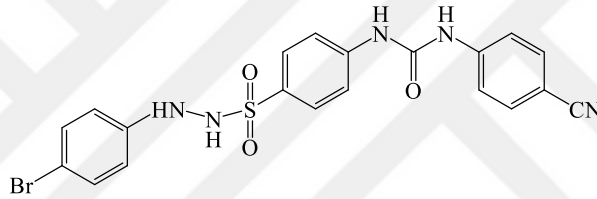
30 (Ritonavir)

Li ve ark. (2016), sedef hastalığı tedavisi için ilaç bulmaya yönelik yaptıkları çalışmalarda yapısında pirimidin ve üre birimi içeren türevlerden **31** nolu bileşiğin sedef hastalığı için ilaç olabileceği kanaatine varmışlardır.



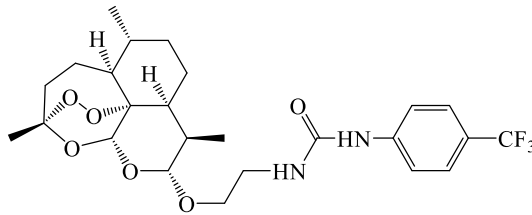
31

Lin ve ark (2018), fenilüre birimi içeren **32** nolu bileşiği sentezlemiş ve antitümör ilacı olarak kullanılabileceğini önermişlerdir.



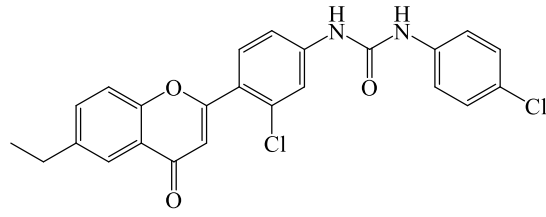
32

Luo ve ark. (2013), yapısında fenilüre birimi içeren bir bileşik serisi sentezlemiş ve farklı kanserli hücrelerde aktivitelerini incelemişler bunun sonucunda yapısında CF₃ grubu içeren **33** nolu bileşiğin en aktif olduğunu açıklamışlardır.



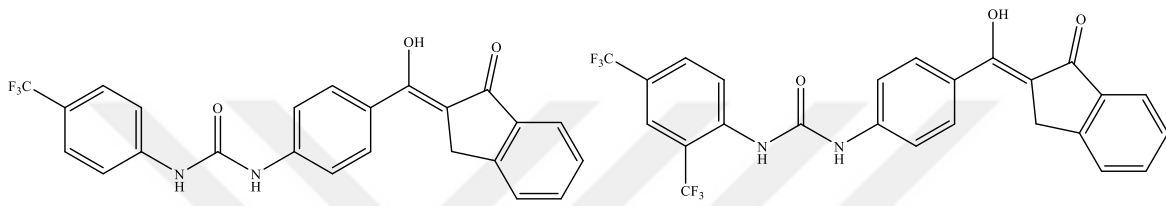
33

Jin F.ve ark. (2013) bir dizi fenilüre türevi hazırlamışlar ve bunların antitümör kinaz olabilme potansiyellerini araştırmışlardır. Sentezledikleri bileşiklerden **34** un kinaz aktivitesini test etmişler bunun sonucunda hastaların %66 sında enzimi inhibe ettiğini belirlemişlerdir.

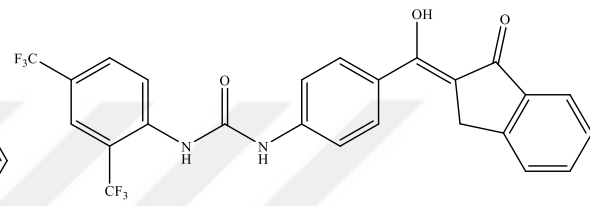


34

Gezegen ve ark. (2017) fenilüre birimi içeren bir seri yeni bileşik sentezlemişler ve bileşiklerin antikanser ve antiproliferatif aktivitesini incelemiş **35** ve **36** nolu bileşiklerin aktif bileşikler olduğunu rapor etmişlerdir.



35



36

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Yüksek lisans tezi projesi kapsamında gerçekleştirilen çalışmalar Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kimya Bölümü Kataliz ve Organik Sentez Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1. Kullanılan Materyaller

3.1.1. Araç ve Malzemeler

Manyetik karıştırıcı, döner buharlaştırıcı, cam malzemeler

3.1.2. Kimyasallar

Benzaldehit ve asetofenon türevleri, izosiyanat türevleri, guanidinyum klorür ve NaOH. Bu reaktifler ticari olarak (Merck ve Aldrich) temin edildi.

3.1.3. Saflaştırma

Elde edilen kalkon ve pirimidin türevleri etanol, fenilüre türevleri metanol ile kristallendirme yöntemi kullanılarak saflaştırılmıştır.

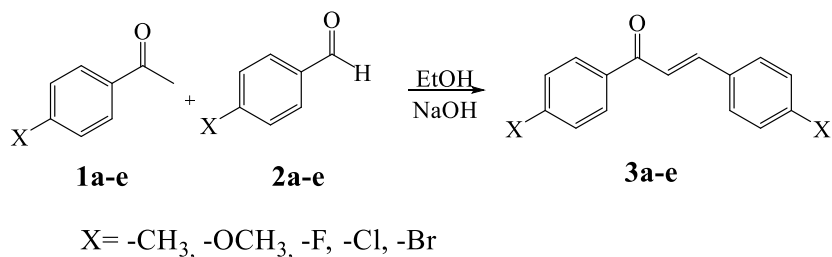
3.1.4. Cihazlar

^1H -NMR	Bruker 400 MHz Spektrometre
^{13}C -NMR	Bruker 400 MHz Spektrometre
IR	Jasco 430 FT/IR Spektrometre
Erime Noktası	Elektrotermal 9100 Erime Noktası Tayin Cihazı

3.2. Deneysel Kısım

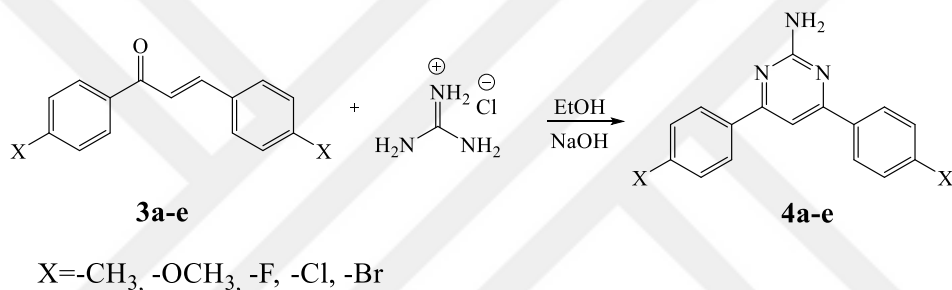
3.2.1. Kalkon türevlerinin sentezi

Benzaldehit ve asetofenon türevleri ekivalent miktarda ve 2,5 M lık NaOH varlığında etanol içerisinde oda sıcaklığında 3 saatlik karıştırmaya tabi tutuldu. Reaksiyon sonunda oluşan katı madde süzülerek etanolde kristallendirilerek kalkon türevleri (**3a-e**) elde edildi. Sentezlenen kalkon türevleri tablo 1’de verilmiştir.



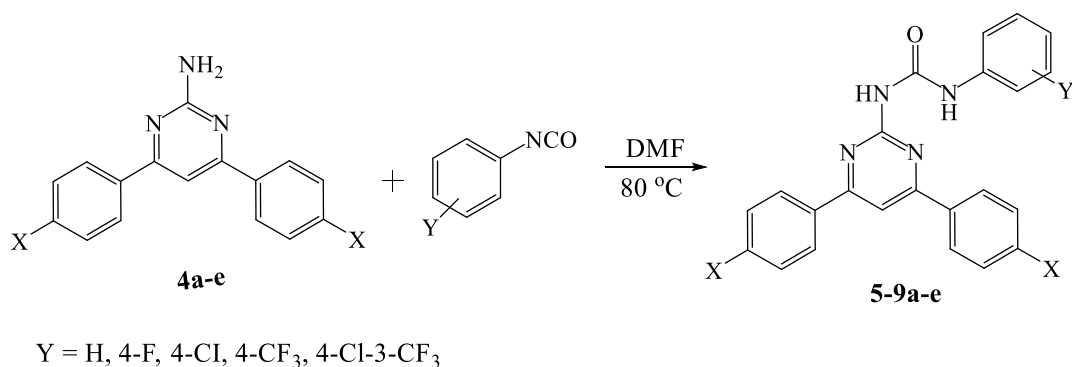
3.2.2. 2-Aminopirimidin türevlerinin sentezi

Sentezlenen kalkon türevleri etanolde çözüldü, karışıma guanidin ilave edilerek 15 dk reflüks edildikten sonra üzerine %50'lik NaOH damlatılarak 6 saat daha reflüks işlemine devam edildi. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutulduktan sonra oluşan katı süzülde ve etanolde kristallendirilerek 4,6-difenilpirimidin-2-amin türevleri (4a-e) elde edildi. Sentezlenen amin türevleri Tablo 2'de verilmiştir.

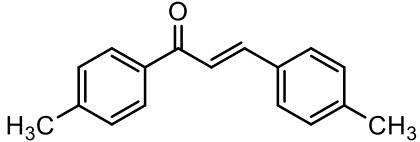
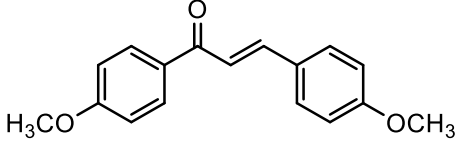
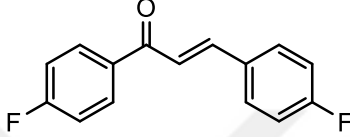
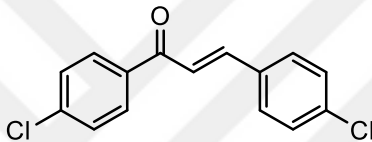
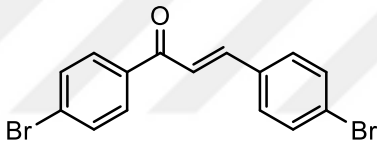


3.2.3. 1-(4,6-Difenilpirimidin-2-il)-3-fenilüre türevleri sentezi

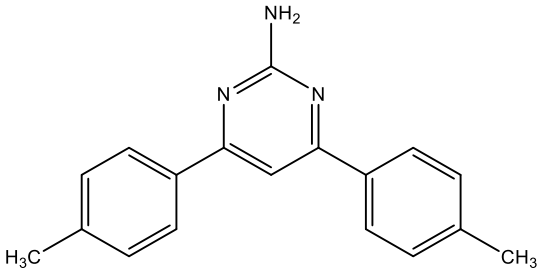
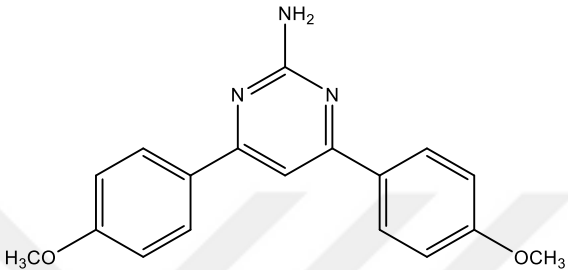
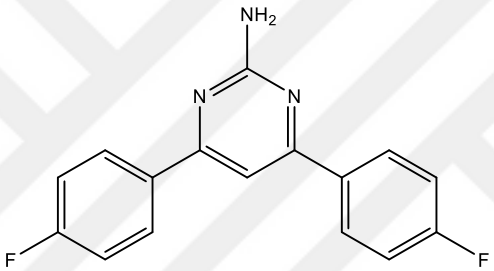
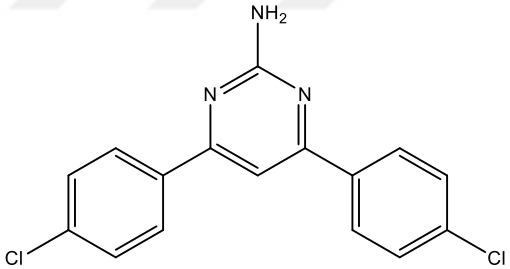
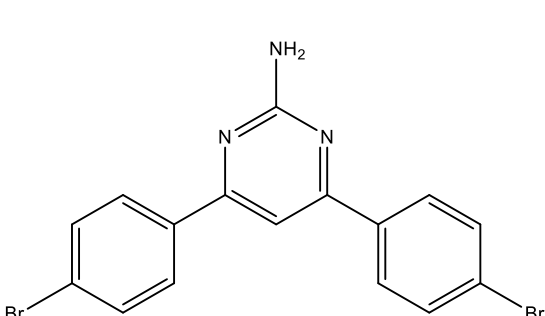
Son sentez aşamasında, elde edilen 4,6-difenilpirimidin-2-amin (4a-e) türevleri ile arilizosiyanat türevleri 2 ml N,N-dimetilformamid (DMF) çözülerek 80°C de 15 saat reflüks yapıldı. Reaksiyon takibi TLC ile yapılarak süre bitiminde reaksiyon bitirildi. Bitirilen karışım buzlu suya döküldü ve ardından oluşan katı madde süzülerek kurumaya bırakıldı. Kurutulan madde metanol kullanılarak kristallendirme yöntemi ile saflaştırıldı ve 1-(4,6-difenilpirimidin-2-il)-3-fenilüre türevleri elde edildi. Sentezlenen maddeler Tablo 3'de görülmektedir.



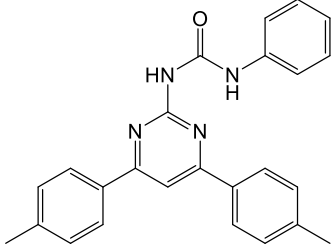
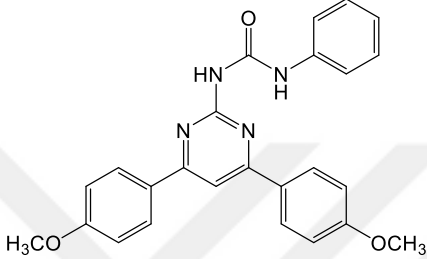
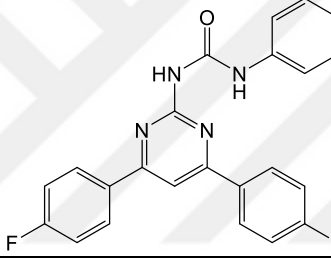
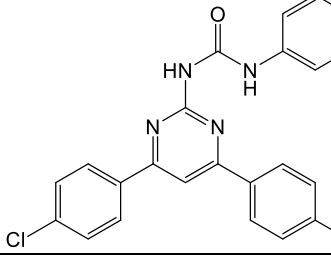
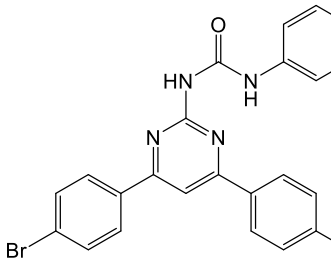
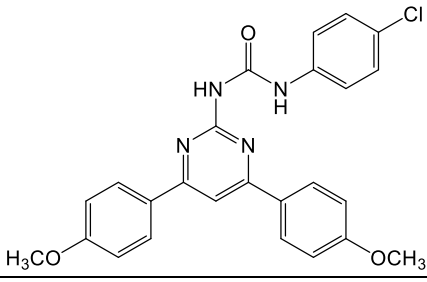
Tablo 1: Sentezlenen kalkon türevleri

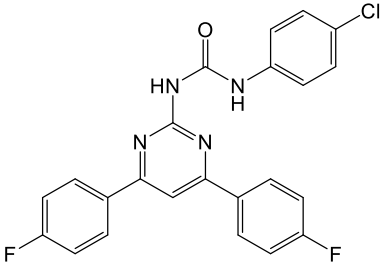
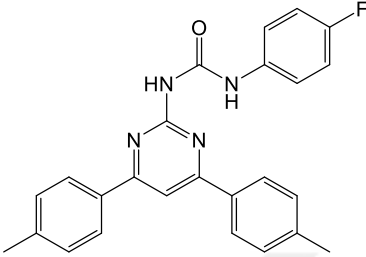
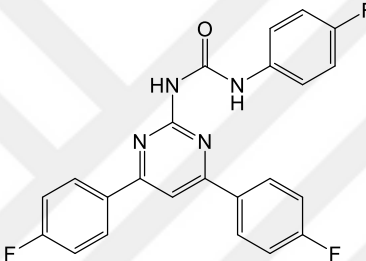
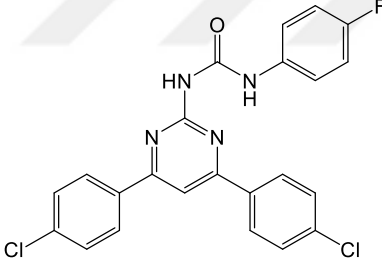
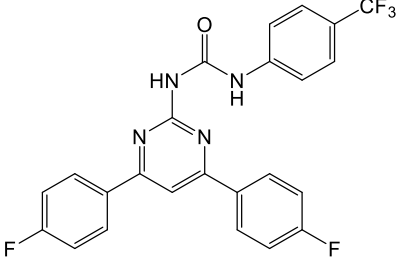
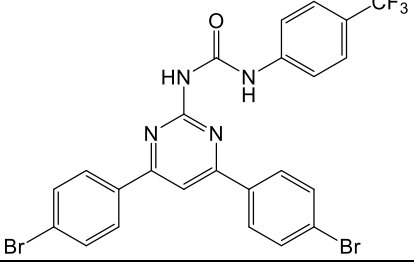
No	Bileşik No	Bileşik	Erime Noktası	Verim %
1	3a		112-116	%86
2	3b		139-141	% 81
3	3c		104-106	%89
4	3d		87-92	%92
5	3e		173-174	%91

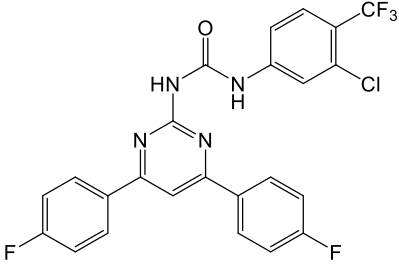
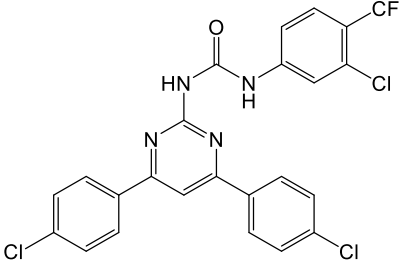
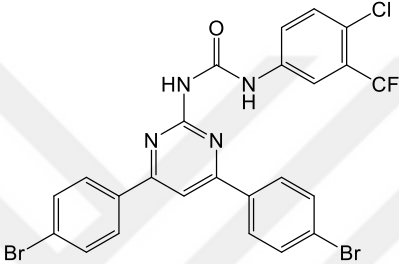
Tablo 2: Sentezlenen amin türevleri

No	Bileşik No	Bileşik	Erime Noktası	Verim %
1	4a		195-197	%54
2	4b		149-155	%62
3	4c		206-210	%28
4	4d		131-135	%88
5	4e		218-222	%54

Tablo 3: Sentezlenen fenilüre türevleri

No	Bileşik No	Bileşik	Erime Noktası	Verim %
1	5a		218-220	%49
2	5b		245-250	% 21
3	5c		166-170	%49
4	5d		197-200	%62
5	5e		275-280	%21
6	6b		147-150	%25

7	6c		202-205	%49
8	7a		155-157	%42
9	7c		216-220	%51
10	7d		199-201	%23
11	8c		184-188	%54
12	8e		206-210	%64

13	9c		188-192	%90
14	9d		201-204	%42
15	9e		200-203	%54

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. Kalkon Türevlerinin Fiziksel ve Spektroskopik Verileri

4.1.1. (E)- Kalkon türevleri

Sentezlenen kalkon türevlerinin yapı analizleri yapılmış ve literatürle uyumlu olduğu görülmüştür (Karaman I., ve ark., 2010).

4.2. Amin Türevlerinin Fiziksel Ve Spektroskopik Verileri

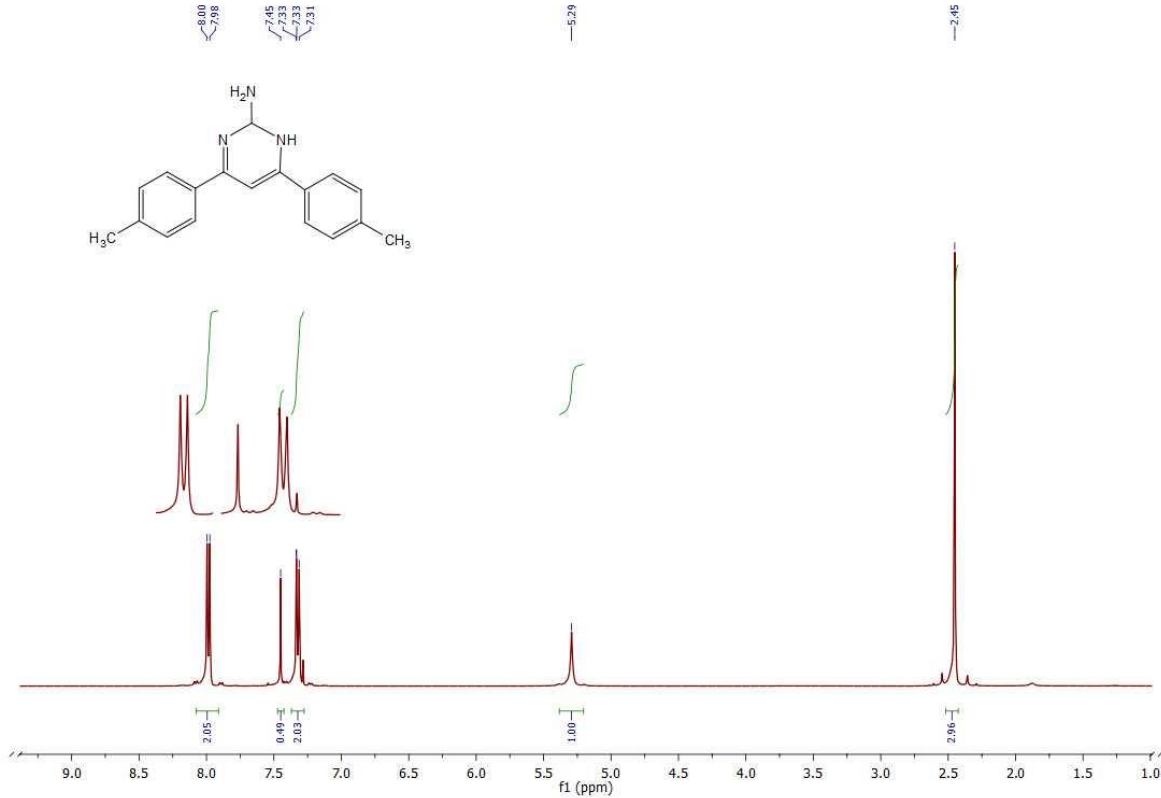
4.2.1. 4,6-Di-p-tolyl-1,2-dihidropirimidin-2-amin (4a)

Sarı renkli kristal, Erime Noktası:195-197, Molekül formülü: C₁₈H₁₇N₃

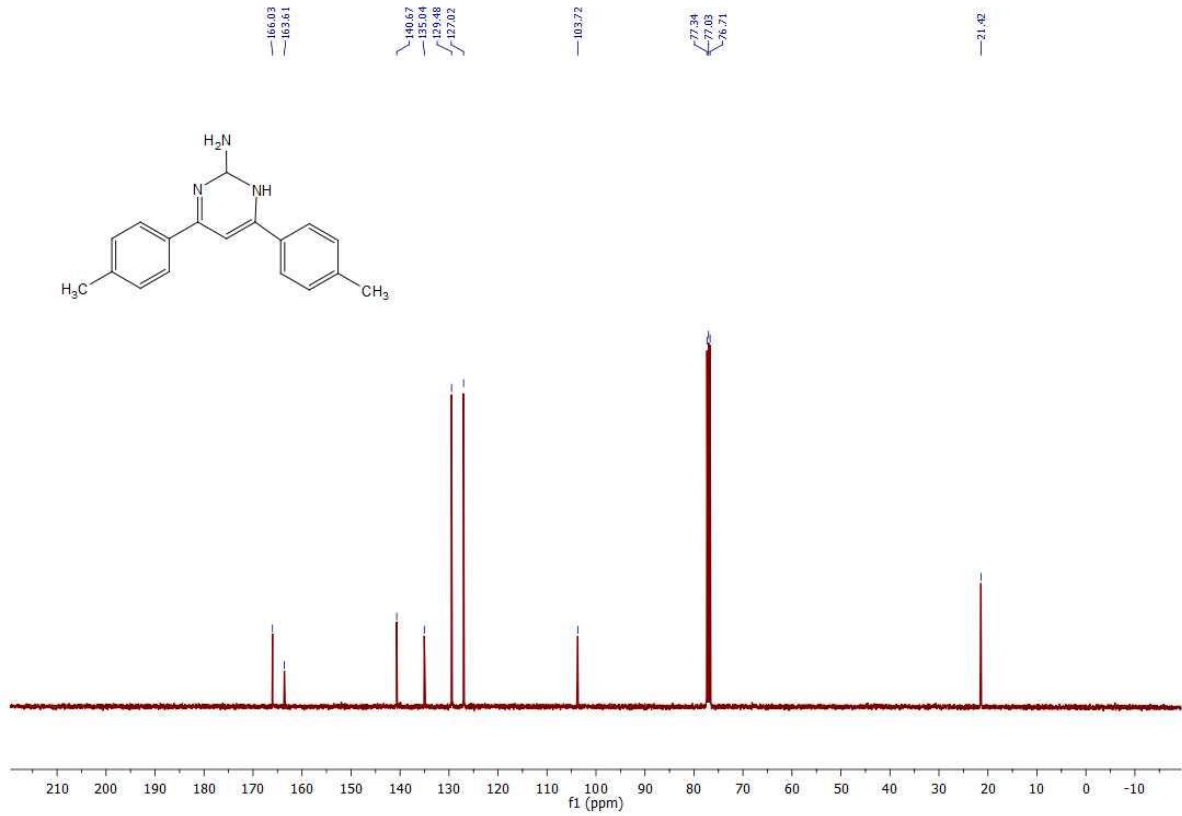
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,ppm): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.45 (s, 2H), 7.32 (d, 4H), 5.29 (s, 1H), 2.45 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.03(2C), 163.61, 140.67(2C), 135.04(2C), 129.48(4C), 127.02(4C), 103.72, 21.42(2C).

IR (KBr, cm⁻¹): 3473, 3283, 3157, 2865, 2837, 1533, 1361, 1176, 786, 685.



Şekil 4. 1. 4,6-di-p-tolyl-1,2-dihidropirimidin-2-amin (4a) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4. 2: 4,6-di-p-tolyl-1,2-dihidropirimidin-2-amin (**4a**) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

4.2.2. 4,6-bis(4-metoksifenil)pirimidin-2-amin (**4b**)

Sarı renkli kristal, Molekül formülü: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 3.90 (s, 6H).

IR (KBr, cm^{-1}): 3477, 3373, 3223, 3070, 2975, 2837, 2388, 2112, 1434, 1368, 1231, 1030, 819, 583.

4.2.3. 4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-amin (**4c**)

Sarı renkli kristal, Erime Noktası: 206-210, Molekül formülü: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3$

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (dd, $J = 8.3, 5.9$ Hz, 4H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (t, $J = 8.4$ Hz, 4H), 5.06 (s, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 165.18 (3C), 129.17 (4C), 129.08 (2C), 115.90 (4C), 115.69 (2C), 103.48.

IR (KBr, cm^{-1}): 3493, 3322, 3206, 2881, 2783, 1641, 1546, 1503, 1365, 1215, 1015, 814, 562.

4.2.4. 4,6-bis(4-klorofenil)pirimidin-2-amin (4d)

Sarı renkli kristal, Erime Noktası:200-205, Molekül formülü: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3$

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.42 (s, 1H), 5.23 (s, 2H).

IR (KBr, cm^{-1}): 3471, 3303, 2980, 1634, 1535, 1408, 1229, 1013, 801, 583,

4.2.5. 4,6-bis(4-bromofenil)pirimidin-2-amin (4e)

Sarı renkli kristal, Erime Noktası:220-222, Molekül formülü: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{N}_3$

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.29 (s, 1H) .

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.37 (3C), 136.86 (2C), 132.08 (4C), 129.52 (4C), 124.67 (2C), 102.03 (s).

IR (KBr, cm^{-1}): 3461, 3297, 2972, 2868, 1431, 1056, 1010, 862, 686, 584.

4.3.Fenilüre Birimi içeren Bileşiklerin Fiziksel ve Spektroskopik Verileri

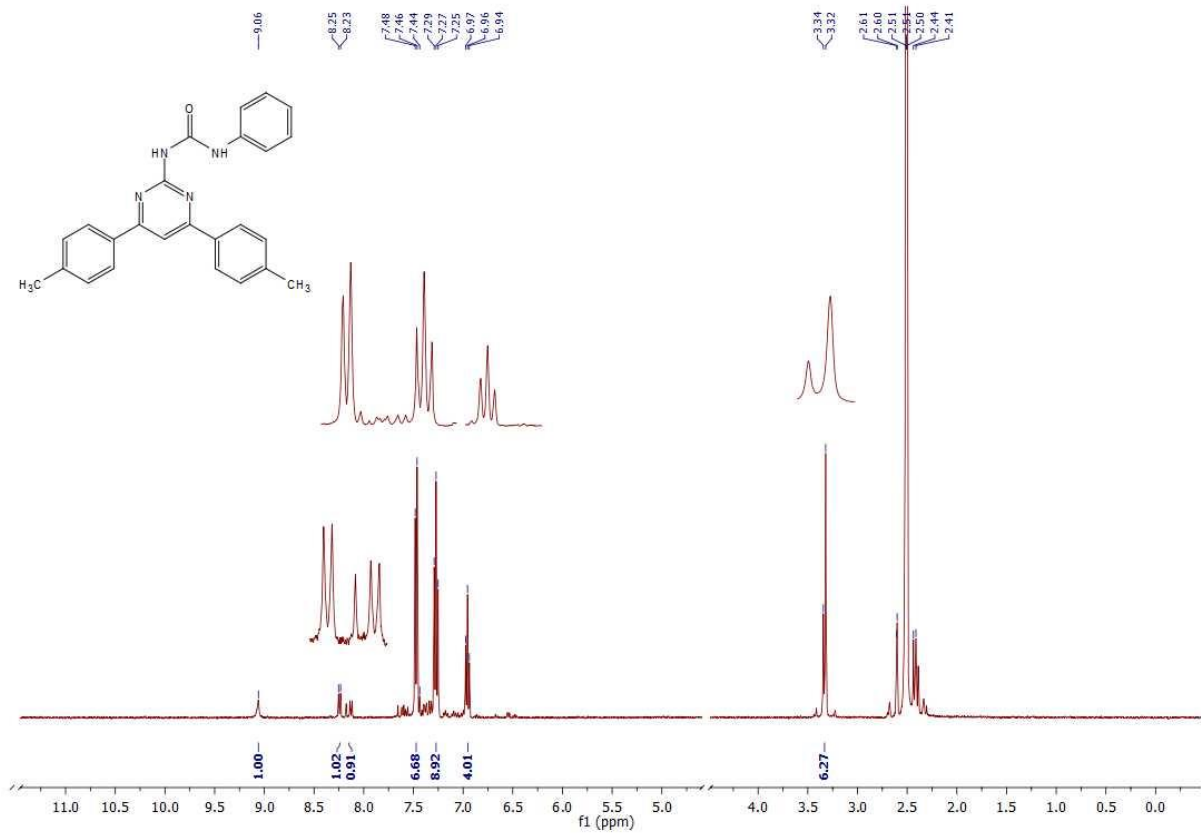
4.3.1. 1-(4,6-di-p-tolylpirimidin-2-il)-3-fenilüre (5a)

Beyaz renkli kristal, Erime noktası:218-220, Molekül formülü: $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$

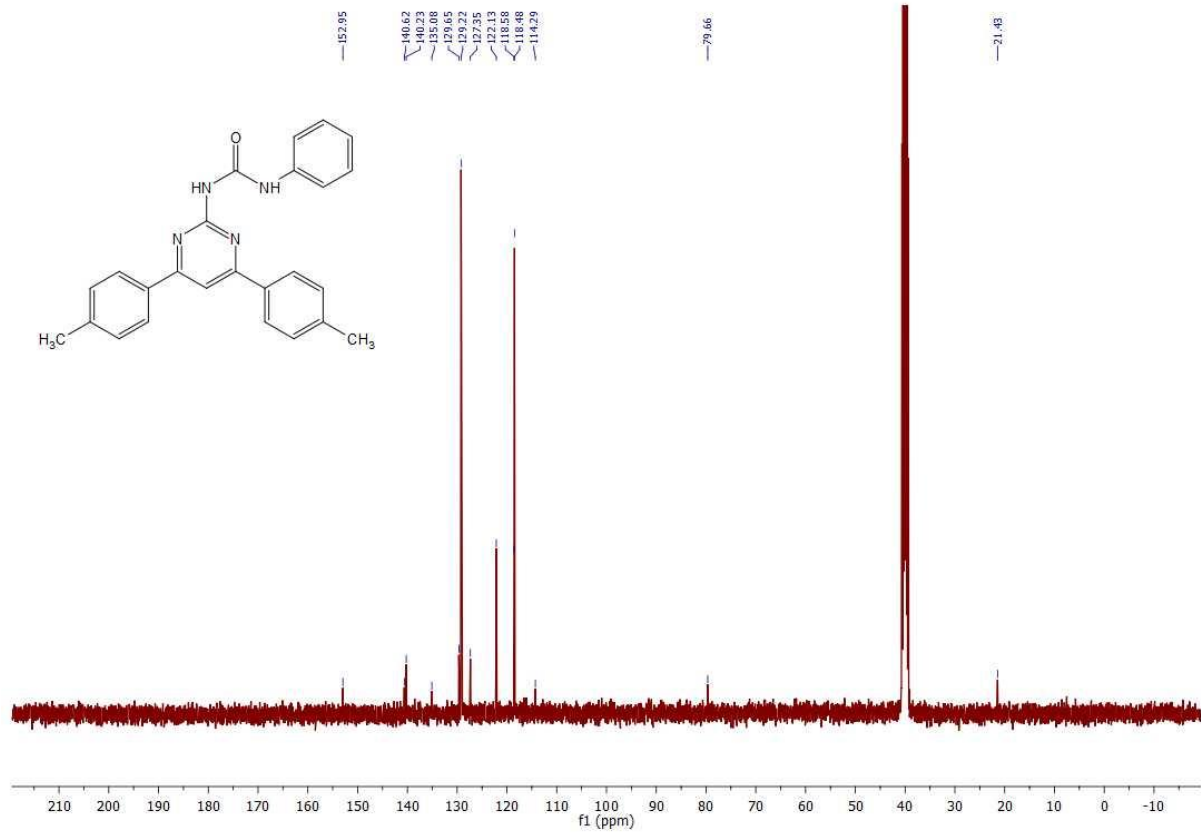
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.06 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 6H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 5H), 6.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 9.2 Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 152.95 (2C), 140.62 (2C), 140.23, 135.08, 129.65 (2C), 129.22 (4C), 127.35, 122.13 (2C), 118.58 (2C), 118.48 (4C), 114.29, 21.43 (2C).

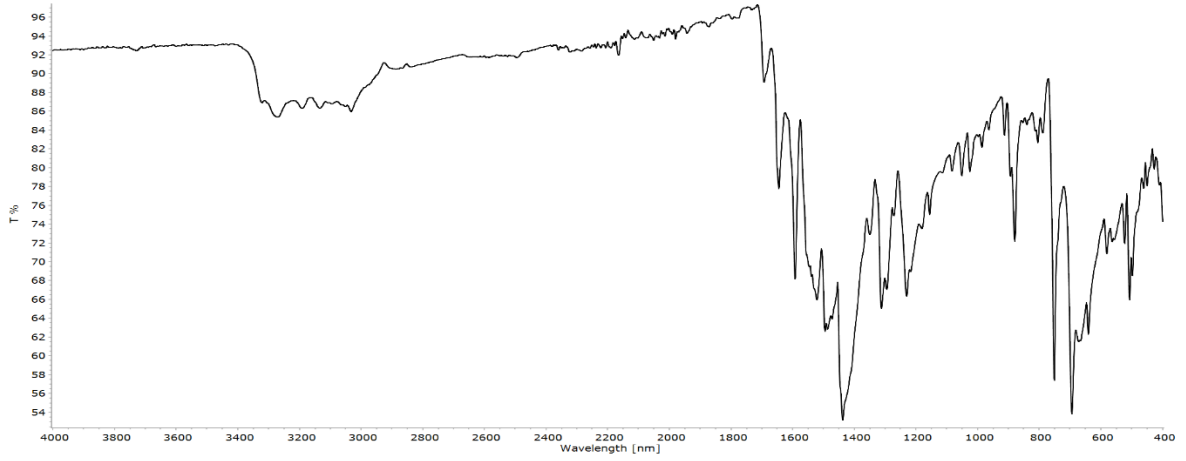
IR (KBr, cm^{-1}): 3323, 3271, 2894, 2845, 1591, 1522, 1491, 1442, 1318, 1234, 879, 751, 694.



Şekil 4. 3:1-(4,6-di-p-tolipirimidin-2-il)-3-fenilüre (5a) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4. 4: 1-(4,6-di-p-tolipirimidin-2-il)-3-fenilüre (5a) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 4. 5: 1-(4,6-di-p-tolipirimidin-2-il)-3-fenilüre (**5a**) bileşiğine ait IR spektrumu

4.3.2. 1-(4,6-bis(4-metoksifenil)pirimidin-2-il)-3-fenilüre (**5b**)

Beyaz renkli kristal, Erime noktası: 245-250, Molekül formülü: $C_{25}H_{22}N_4O_3$

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.30 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 4H), 8.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 4H), 7.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.67 (2C), 162.47 (2C), 158.58, 152.18, 139.12, 129.63 (3C), 129.54 (4C), 128.92 (2C), 119.59 (2C), 114.86 (4C), 105.45, 55.98 (2C).

IR (KBr, cm^{-1}): 3095, 3027, 2965, 2833, 1584, 1418, 1170, 1028, 878, 582, 507

4.3.3. 1-(4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-il)-3-fenilüre (**5c**)

Beyaz renkli kristal, Erime noktası: 245-250, Molekül formülü: $C_{23}H_{16}F_2N_4O$

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.77 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.8 (s, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.45 (2C), 164.38 (2C), 153.94, 138.72, 136.88 (2C), 132.08 (4C), 129.52 (4C), 129.08 (2C), 124.67 (2C), 120.08 (2C), 102.05.

4.3.4. 1-(4,6-bis(4-klorofenil)pirimidin-2-il)-3-fenilüre (5d)

Beyaz renkli kristal, Erime noktası:197-200, Molekül formülü: C₂₃H₁₆Cl₂N₄O

¹H NMR (400 MHz,) δ 8.61 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.27 (2C), 140.18 (2C), 136.51 (2C), 135.79 (2C), 129.28 (6C), 129.15 (4C), 122.27 (2C), 118.65 (2C), 102.12.

IR (KBr, cm⁻¹): 3305, 3188, 2972, 2866, 1638, 1555, 1361, 1055, 803

4.3.5. 1-(4,6-bis(4-bromofenil)pirimidin-2-il)-3-fenilüre (5e)

Beyaz renkli kristal, Erime noktası:275-280, Molekül formülü: C₂₃H₁₆Br₂N₄O

¹H NMR (400 MHz,) δ 11.43 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.29 (m, 5H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.38, 137.81 (2C), 132.51, 132.08 (2C), 129.92 (2C), 129.53 (2C), 129.36 (4C), 128.67 (4C), 125.78 (2C), 119.57, 118.27, 102.05.

IR (KBr, cm⁻¹): 3177, 3103, 2904, 2878, 1684, 1579, 1514, 1439, 1343, 1007, 812, 747

4.3.6. 1-(4,6-bis(4-metoksifenil)pirimidin-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (6b)

Beyaz renkli kristal, Erime noktası:147-150, Molekül formülü: C₂₅H₂₁ClN₄O₃

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.85 (s, 1H), 8.33–8.29 (m, 8H), 7.73 (s, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 8H), 6.77 (s, 2H), 3.32 (s, 6H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3325, 3189, 2974, 2836, 2359, 1644, 1561, 1438, 1359, 1235, 1173, 1028, 810, 579.

4.3.7. 1-(4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (6c)

Beyaz renkli kristal, Erime noktası:202-205, Molekül formülü: C₂₃H₁₅ClF₂N₄O

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃,ppm): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 6H), 6.65 (s, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 165.37, 164.38 (2C), 164.31 (2C), 162.90 (s), 134.24 (2C), 129.87 (4C), 129.78 (2C), 129.09 (s), 120.33 (s), 116.07 (2C), 115.86 (4C), 101.90 (C).

IR (KBr, cm^{-1}): 3287, 3208, 2880, 2840, 1562, 1506, 1439, 1215, 1008, 813, 562, 508.

4.3.8. 1-(4,6-di-p-tolilpirimidin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (7a)

Beyaz renkli kristal, Erime noktası:155-157, Molekül formülü: $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}$

^1H NMR (400 MHz,) δ 8.70 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 3H), 7.15 – 7.03 (m, 6H), 6.59 (s, 1H), 2.51 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 154.34 (2C), 144.19, 143.38, 135.62, 130.01 (2C), 129.81 (2C), 129.36 (2C), 129.09 (2C), 126.57 (2C), 121.48, 118.33 (4C), 52.39 (3C), 21.65 (2C).

IR (KBr, cm^{-1}): 3375, 3272, 2886, 2838, 1561, 1506, 1299, 1210, 1008, 819, 638, 564

4.3.9. 1-(4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (7c)

Beyaz renkli kristal, Erime noktası:216-220, Molekül formülü: $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 8H), 7.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.12 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H).

IR (KBr, cm^{-1}): 3271, 3082, 2885, 2839, 1562, 1506, 1403, 1210, 1153, 827, 753, 514

4.3.10. 1-(4,6-bis(4-klorofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (7d)

Beyaz renkli kristal, Erime noktası:199-201, Molekül formülü: $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}$:

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.46 (dd, $J = 9.1, 4.9$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.40 (2C), 153.23, 136.45 (2C), 135.82 (2C), 129.26 (4C), 129.16 (4C), 120.61 (2C), 120.53 (2C), 115.7($J_{\text{CF}} = 8.8$ Hz, 2C), 115.62 (s), 102.14 (s).

IR (KBr, cm^{-1}): 3706, 3289, 2970, 2866, 1739, 1553, 1493, 1367, 1206, 1055, 828, 629.

4.3.11. 1-(4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (8c)

Beyaz renkli kristal, Erime noktası:184-188, Molekül formülü: $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.24 (s, 1H), 8.37 – 8.24 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.8 Hz, 5H), 6.78 (s, 2H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3680,680,493,493,324,2866, 1601, 1545, 1503, 1324, 1156, 1057, 817, 562.

4.3.12. 1-(4,6-bis(4-bromofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (8e)

Beyaz renkli kristal, Erime noktası: , Molekül formülü: C₂₄H₁₅Br₂F₃N₄O

¹H NMR (400 MHz,) δ 9.25 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J* = 15.6, 6.3 Hz, 4H), 7.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 4H), 6.85 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.44 (2C), 152.59, 136.86, 132.57, 132.08 (5C), 129.92, 129.51 (4C), 126.57 (2C), 124.67, 118.61 (4C), 107.38, 102.04.

4.3.13. 1-(4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-il)-3-(3-kloro-4-(triflorometil)fenil)üre (9c)

Beyaz renkli kristal, Erime noktası: , Molekül formülü: C₂₄H₁₄ClF₅N₄O

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.4 Hz, 4H), 8.10 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 22.4, 9.8 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.79 (s, 2H).

4.3.14. 1-(4,6-bis(4-clorofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-kloro-3(triflorometil)fenil)üre (9d)

Beyaz renkli kristal, Erime noktası:201-204, Molekül formülü: C₂₄H₁₄Cl₃F₃N₄O

¹H NMR (400 MHz,) δ 9.37 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 8.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 11.2 Hz, 5H), 6.83 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.43, 164.26 (2C), 162.77, 152.80, 139.40, 136.50 (2C), 135.78 (2C), 132.48 (2C), 129.26 (4C), 129.13 (4C), 123.94, 123.28, 117.64, 102.11.

IR (KBr, cm⁻¹): 3471, 3305, 3179, 2866, 1739, 1636, 1361, 1227, 1055, 1012, 801.

4.3.15. 1-(4,6-bis(4-bromofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)üre (9e)

Beyaz renkli kristal, Erime noktası:, Molekül formülü: C₂₄H₁₄Br₂ClF₃N₄O

^1H NMR (400 MHz,) δ 9.40 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 5H), 8.09 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 5H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

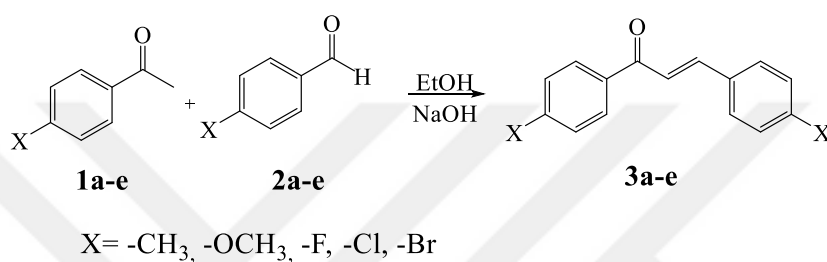
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.44, 164.38 (2C), 152.87, 139.47, 136.87 (2C), 132.50 (2C), 132.08 (4C), 129.52 (4C), 127.34, 127.04, 124.67 (2C), 123.98, 123.26, 102.04.



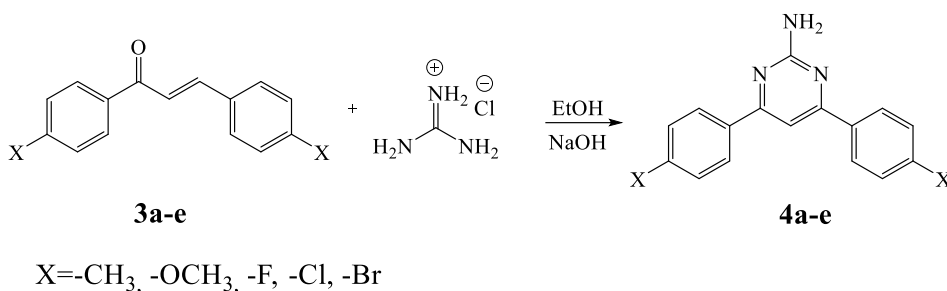
5. SONUÇ

Fenilüre yapısı içeren bileşiklerin çeşitli literatürlerde biyolojik aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir. Bundan dolayı bu bileşiklerin türevlerinin çalışmaları dikkate değer olduğu düşünülmekte ve buna yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu tez araştırmasında da yeni bir grup fenilüre birimi içeren bileşiklerin sentezi hedeflenmiştir.

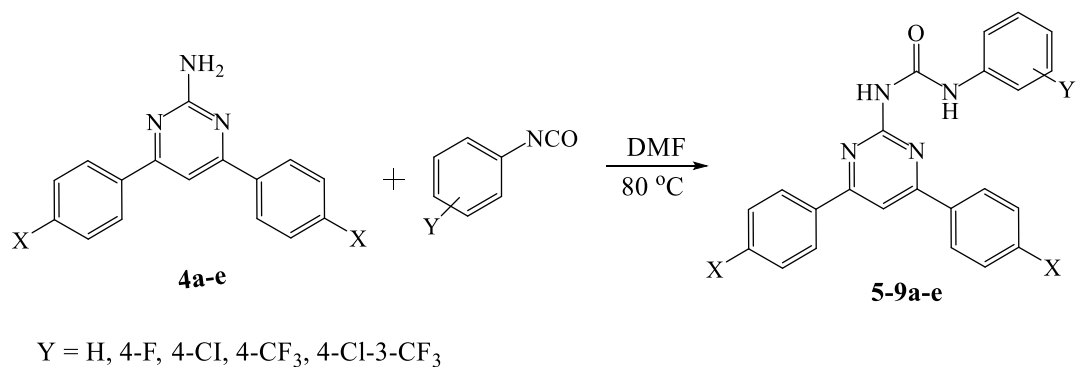
Çalışmalar kapsamında ilk olarak, aldehit (**1a-e**) ve keton (**2a-e**) türevleri kullanılarak kalkon (**3a-e**) türevleri yüksek verim ile sentezlendi.



Sentezlenen kalkon (**3a-e**) türevleri etanolde çözüldü. Karışıma guanidin eklenilerek 15 dk reflüks edildi üzerine %50lik NaOH damlatılarak 6 saat daha reflüks edildi. 0°C de soğutularak oluşan ham ürünün çökmesi sağlandı. Elde edilen ürün etanolde kristallendirilerek 4,6-difenilpirimidin-2-amin (**4a-e**) türevleri elde edildi.



Sentezin son aşamasında, elde edilen 4,6-difenilpirimidin-2-amin (**4a-e**) türevleri ve arilizosiyanat türevleri toluen de çözülerek 6-24 saat reflüks yapıldı. Gerekli saflaştırma işlemlerinden sonra 1-(4,6-difenilpirimidin-2-il)-3-fenilüre (**5-9a-e**) türevleri elde edildi.



Elde edilen bileşiklerin yapıları literatürler ve spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatıldı. Sonuç olarak 25 adet yeni fenilüre türevi bileşik sentezlenmiş oldu. Sentezlenen bu bileşikler biyoaktivite yönünden çeşitli çalışmalara destek olabilir özelliktedir.

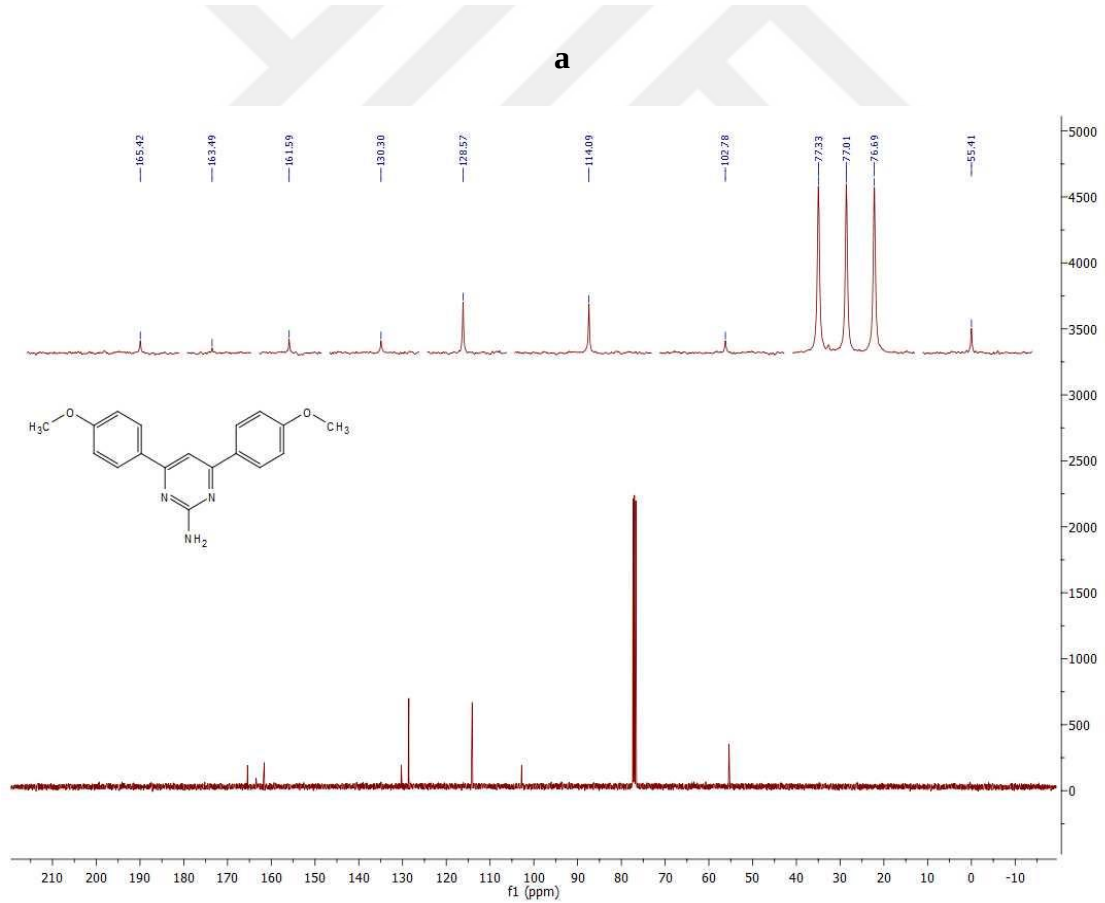
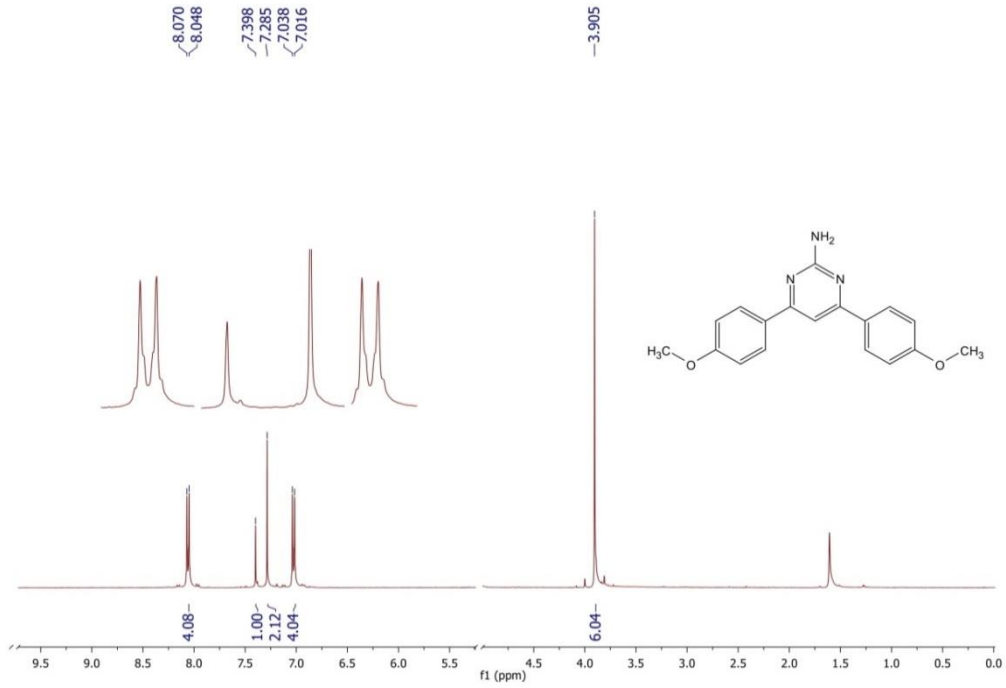
6. KAYNAKLAR

- Andrews, B., & Ahmed, M. (2013). Synthesis and characterization of pyrimidine bearing 1, 3, 4-oxadiazole derivatives and their potential antifungal action. *International Journal of Chemical Studies*, 1(4), 32-39.
- Aslan O. N. Tiyazol Temelli Hibrit Moleküllerin Sentezi Ve Antiproliferatif Özelliklerinin İncelenmesi. Phd tezi.
- Akbas, E., Celik, S., Ergan, E., & Levent, A. (2019). Synthesis, characterization, quantum chemical studies and electrochemical performance of new 4, 7-dihydrotetrazolo [1, 5-a] pyrimidine derivatives. *Journal of Chemical Sciences*, 131(4), 1-10.
- Bano, T., Kumar, N., & Dudhe, R. (2012). Free radical scavenging properties of pyrimidine derivatives. *Organic and Medicinal Chemistry Letters*, 2(1), 1-6.
- Dansena H., Hj D. ve Chandrakar K. 2015. Pharmacological Potentials Of Pyrimidine Derivative: A Review. *Asian Journal Of Pharmaceutical and Clinical Research*, 4(8),171-177.
- Deshmukh, M. B., Salunkhe, S. M., Patil, D. R., Anbhule, P. V. 2009, A novel and efficient one step synthesis of 2-amino-5-cyano-6-hydroxy-4-aryl pyrimidines and their anti-bacterial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(6), 2651-2654.
- Doğan, Ş. D. 2016. N-Aril-N'-Heteroaril-Substitue Üre Türevlerinin Sentezi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 16(2), 222-229.
- El-Gamal M. I., Park Y. S., Chi D. Y., Yoo K H., Oh C. H. 2013. New triarylpyrazoles as broad-spectrum anticancer agents: Desing, synthesis and biological evaluation. *European Journal of Chemistry*,65,315-322.
- Fathalla, O. A., Zeid, I. F., Haiba, M. E., Soliman, A. M., Abd-Elmoez, S. I., & El-Serwy, W. S. 2009. Synthesis, antibacterial and anticancer evaluation of some pyrimidine derivatives. *World J Chem*, 4(2), 127-132.
- Fandaklı, S. 2016. Pirimidin türevi bileşiklerin kalkonlardan mikrodalga yöntemi ile sentezi ve biyolojik aktiviteleri. Phd tezi.
- Gezegen, H., Hepokur, C., Tutar, U & Ceylan, M. (2017). Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1-(4-(Hydroxy(1-oxo-1,3-dihydro-2H-inden-2-ylidene)methyl)phenyl)-3-phenylurea Derivatives. *Chem. Biodiversity*, 14, e1700223.
- Gullapelli, K., Thupurani, M., Brahmeshwari, G. 2014. Synthesis and anti bacterial activity of 2-(4-aminophenyl) benzimidazole based pyrimidine derivatives. *Int J Pharm Biol Sci*, 5, 682-90.
- Gurdere M. B., Kamo E., Yağlıoğlu A. Ş., Budak Y. ve Ceylan M.,2017. Synthesis And İn Vitro Anticancer Evaluation Of 1,4-Phenylene-Bis-Pyrimidine-2-Amine Derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 41,263-271.

- Gupta, J. K., Sharma, P. K., Dudhe, R., Chaudhary, A., Mondal, S. C., & Verma, P. K. 2011. Synthesis and analgesic activity of novel pyrimidine derivatives of coumarin moiety. *Acta Poloniae Pharm. Drug Res*, 68(5), 785-93.
- Hockava D., Holy A., Masajidkova M., Andrei G., Snoeck R., Clercq E. D., ve Balzarini J., 2004. Synthesis and antiviral activity of 2,4-diamino-5-cyano-6-[2-(phosphonomethoxy)ethoxy]pyrimidine and related compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12(12), 3197-3202.
- Kachroo, M., Panda, R., & Yadav, Y. (2014). Synthesis and biological activities of some new pyrimidine derivatives from chalcones. *Pharm Chem*, 6(2), 352.
- Kaur N., Aggarwal A. A., Sharma N. ve Choudhary B. 2012. Synthesis and In-vitro Antimicrobial Activity of Pyrimidine Derivatives. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research* 4(3): 199-20.
- Karaman I., ve dig., 2010. Screening of biological activities of a series of chalcone derivatives against human pathogenic microorganisms. *Chemistry & biodiversity*, 7.2: 400-408.
- Kota, R. K.; Kompelly, K. K.; Surampudi, R.; Kulkarni, R. J. *Chem. Pharm. Res.* 2011, 3, 848-853
- Li, G.B., Ma, S., Yang, L.L., Ji, S., Fang, Z., Zhang, G., Wang, L.J., Zhong, J.M., Xiong, Y., Wang, J.H., Huang, S.Z., Li, L.L., Xiang, R., Niu, D., Chen, Y.C. ve Yang, S.Y., 2016. Drug Discovery against Psoriasis: Identification of a New Potent FMSlike Tyrosine Kinase 3 (FLT3) Inhibitor, 1-(4-((1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-3-(5-(tertbutyl)isoxazol-3-yl)urea, That Showed Potent Activity in a Psoriatic Animal Model. *Journal of Medicinal Chemistry*. 59, 8293-8305.
- Lin, S.Y., Yeh, T.K., Song, J.S., Hung, M.S., Cheng, M.F., Liao, F.Y., Li, A.S., Cheng, S.Y., Lin, L.M., Chiu, C.H., Wua, M.H., Lin, Y.J., Hsiao, W., Sun, M., Wang, Y.H., Huang, C.H., Tang, Y.C., Chang, H.H, Huang, Z.T., Chao, Y.S., Shih, C., Pan, S.L., Wua, S.Y., Kuo, C.C. ve Ueng, S.H., 2018. 4-Bromophenylhydrazinyl benzenesulfonylphenylureas as indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitors with in vivo target inhibition and anti-tumor efficacy. *Bioorganic Chemistry*. 77, 600-607.
- Luo, W., Xia, M. Y., Ikejima, T., Li, L. H., & Guo, C. 2013. Synthesis and evaluation in vitro of 1-[2-(10-dihydroartemisininoxy) ethyl]-3-phenylurea derivatives as potential agents against cancer. *Medicinal Chemistry Research*, 22(7), 3170-3176.
- Mohana, K. N., Kumar, B. N. P., & Mallesha, L. 2013. Synthesis and biological activity of some pyrimidine derivatives. *Drug invention today*, 5(3), 216-222.
- Özgeriş, B. 2014. Dopamin, Rotigotin, Ladostigil, Rasagilin Benzeri Bileşiklerin Sülfamid Ve Üre Türevlerinin Sentezi. Doktora tezi
- Raju, C.N., Reddy, R.C.K., Rasheed, S., Rao, D.S., Adam, S. ve Reddy, Y.V.R., 2013. New Urea and Thiourea Derivatives of Piperazine Doped with Febuxostat: Synthesis and Evaluation of Anti-TMV and Antimicrobial Activities. *The ScientificWorld Journal*. ID 682603, 1-10.

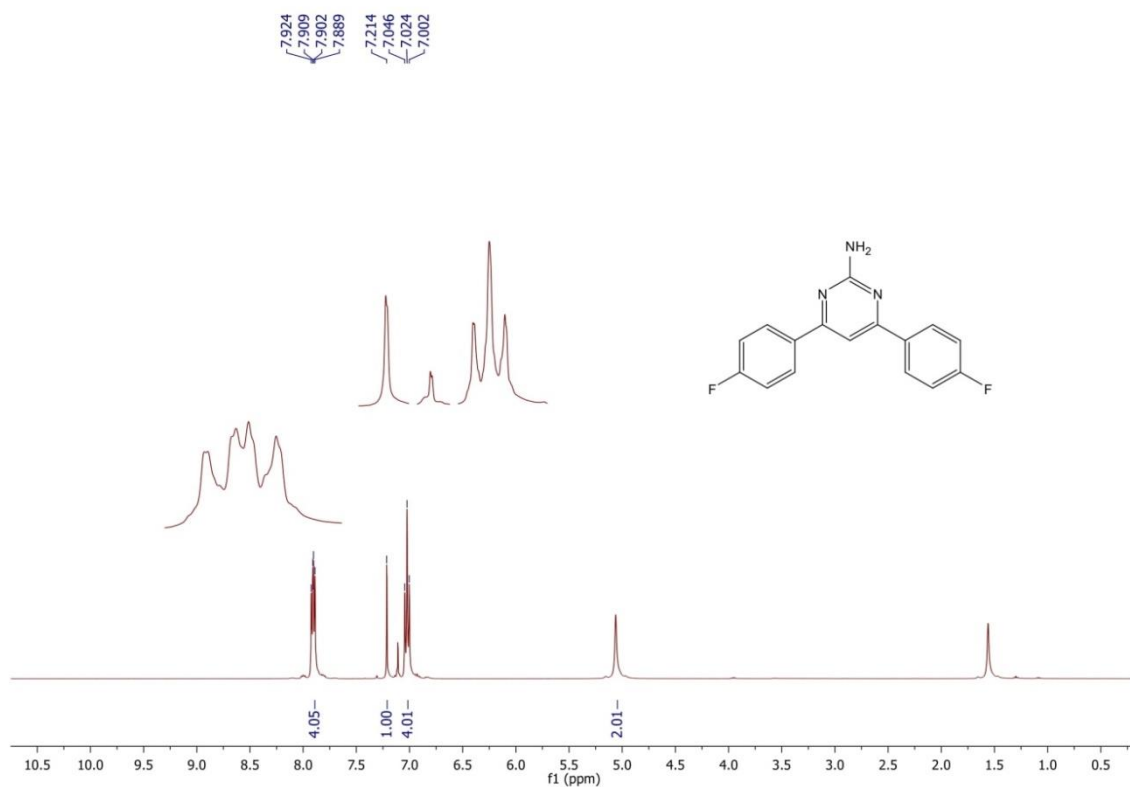
- Singh, K., Kaur, H., Chibale, K., Balzarini, J., Little, S., & Bharatam, P. V. 2012. 2-aminopyrimidine based 4-aminoquinoline anti-plasmodial agents. Synthesis, biological activity, structure–activity relationship and mode of action studies. *European journal of medicinal chemistry*, 52, 82-97.
- Sönmez, F. 2012. Üre/tiyoüre grupları taşıyan sakarin ve isatin türevlerinin sentezi ve polifenol oksidaz enzim inhibisyonlarının incelenmesi. Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Phd Tezi.
- Taşcı, M. 2019. Pirimidiniltiyoüre türevi bileşiklerin sentezi ve antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi. Phd tezi.
- Verma, A. K., Kumari, R., Singh, A. K., Sharma, B. B., Martin, A., & Kant, R. 2014. Synthesis, characterization and anticancer activity of novel n-(sugar pyranosyl) thienopyrimidine 4-amine derivatives. *International Research Journal of Pharmacy*, 5(12), 922-925.
- Xie F., Zhao H., Zhao L., Lou L., ve Hu Y., 2009. Synthesis and biological evaluation of novel 2,4,5-substituted pyrimidine derivatives for anticancer activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(1),275-278.
- Zeldin, R. K., & Petruschke, R. A. 2004. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 53(1), 4-9.

7. EKLER

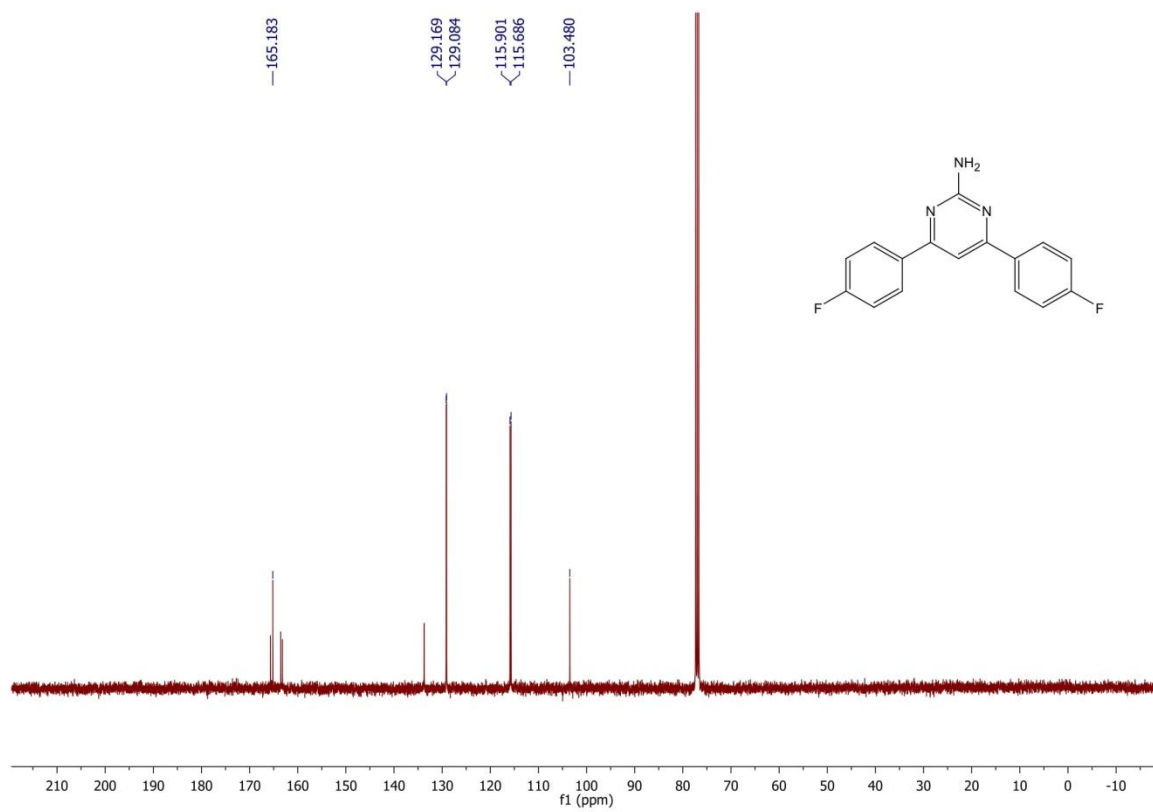


B

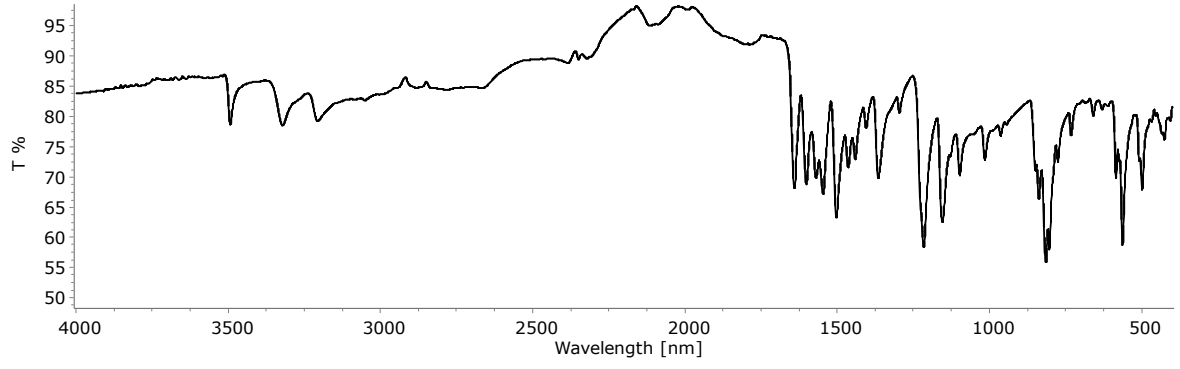
Şekil 7. 1: 4,6-bis(4-metoksifenil)pirimidin-2-amin (**4b**) bileşiğinin a) ¹H-NMR b) ¹³C-NMR c) IR Spektrumu



a

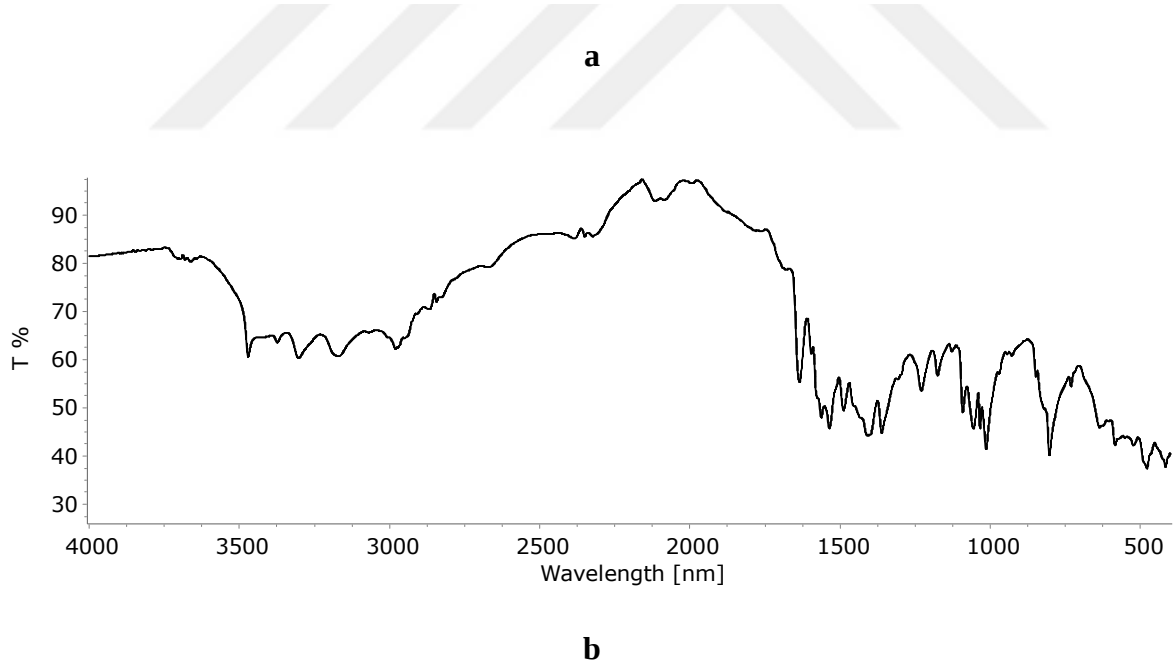
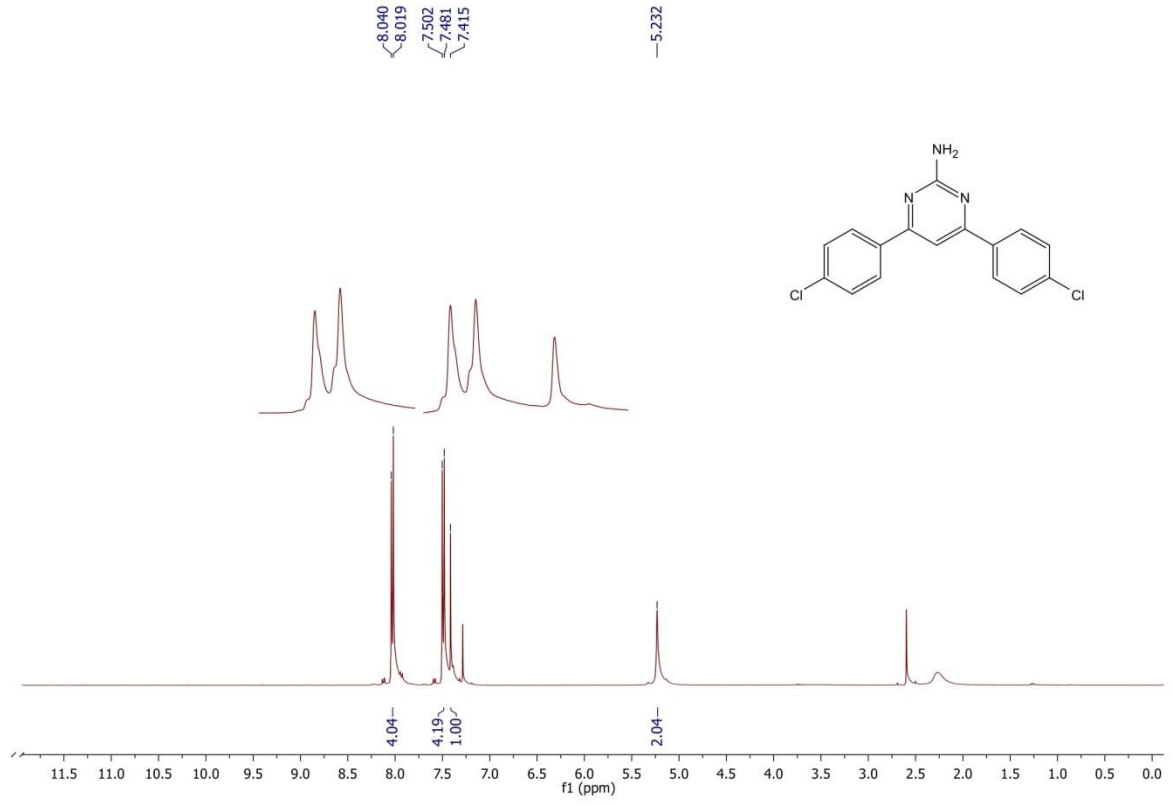


b

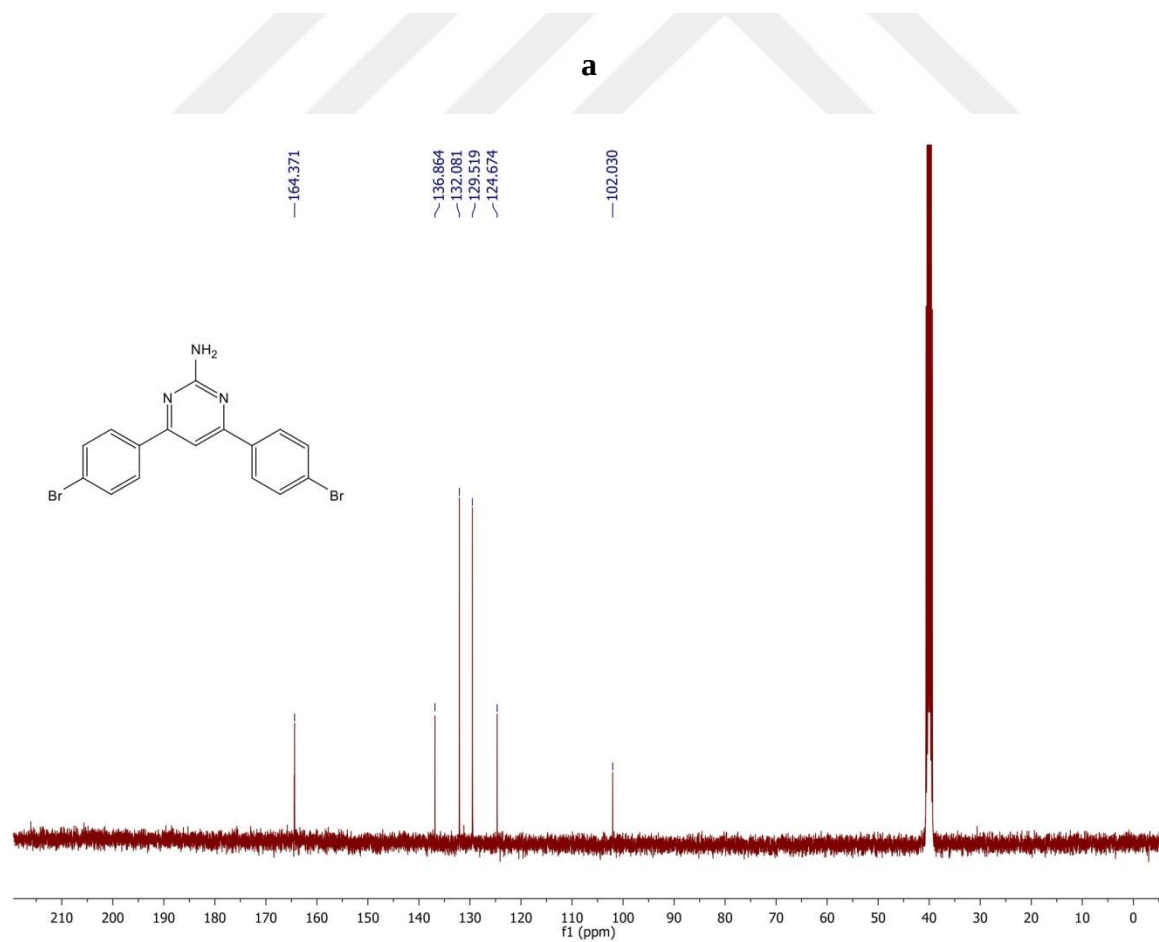
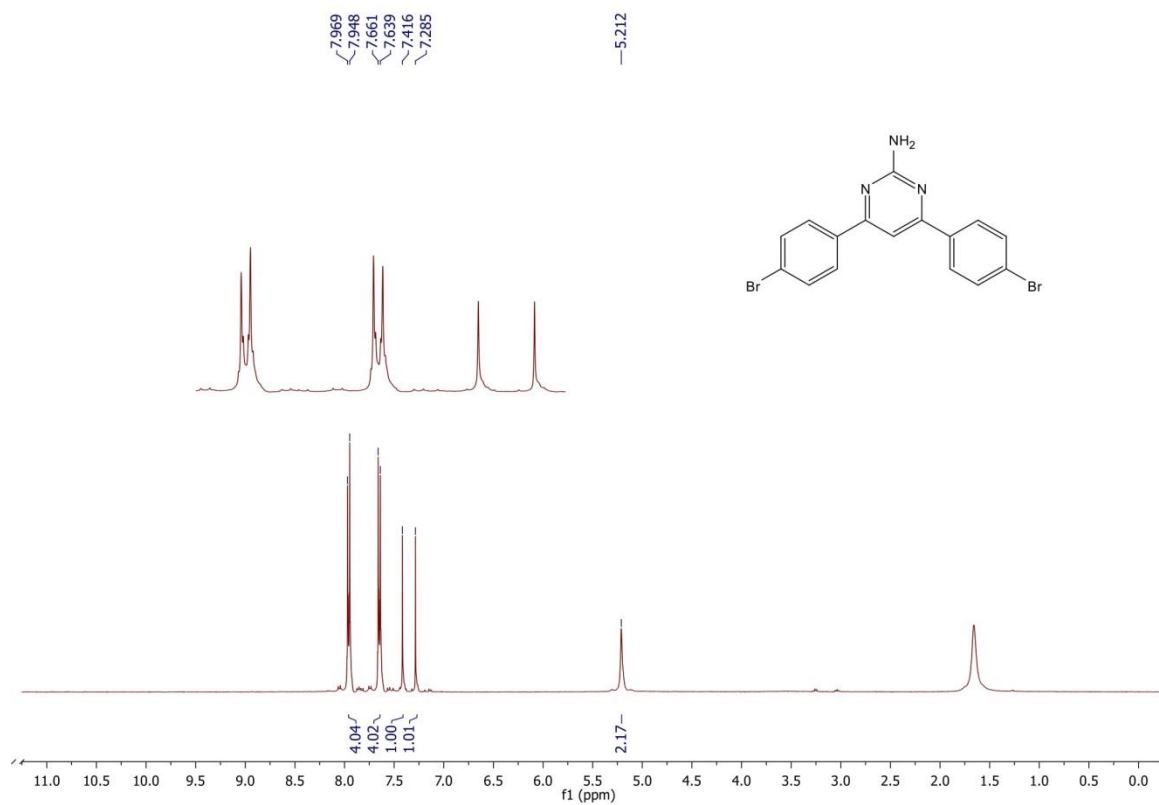


c

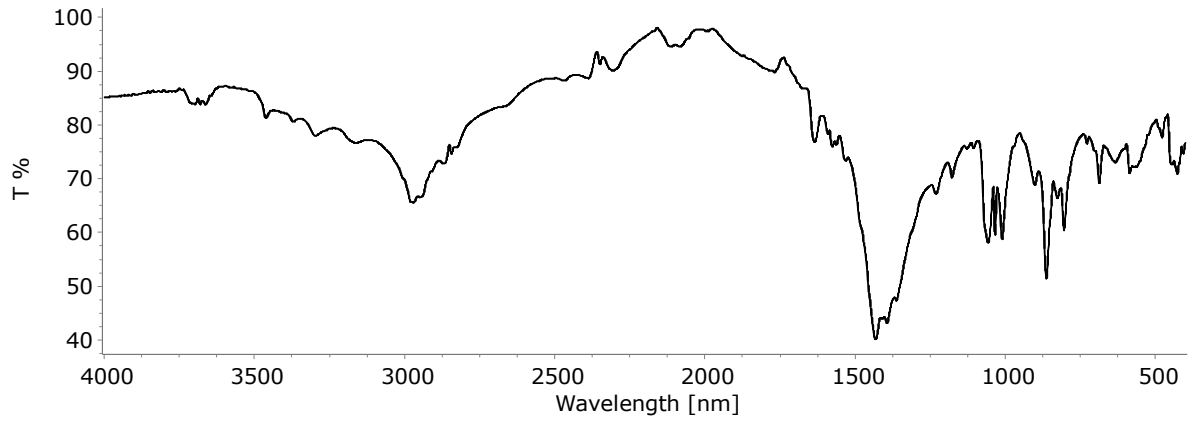
Şekil 7. 2: 4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-amine (**4c**) bileşiğinin a) ^1H -NMR b) ^{13}C -NMR c) IR Spektrumu



Şekil 7. 3: 4,6-bis(4-klorofenil)pirimidin-2-amine (**4d**) bileşiğinin a)¹H-NMR b)IR Spektrumu

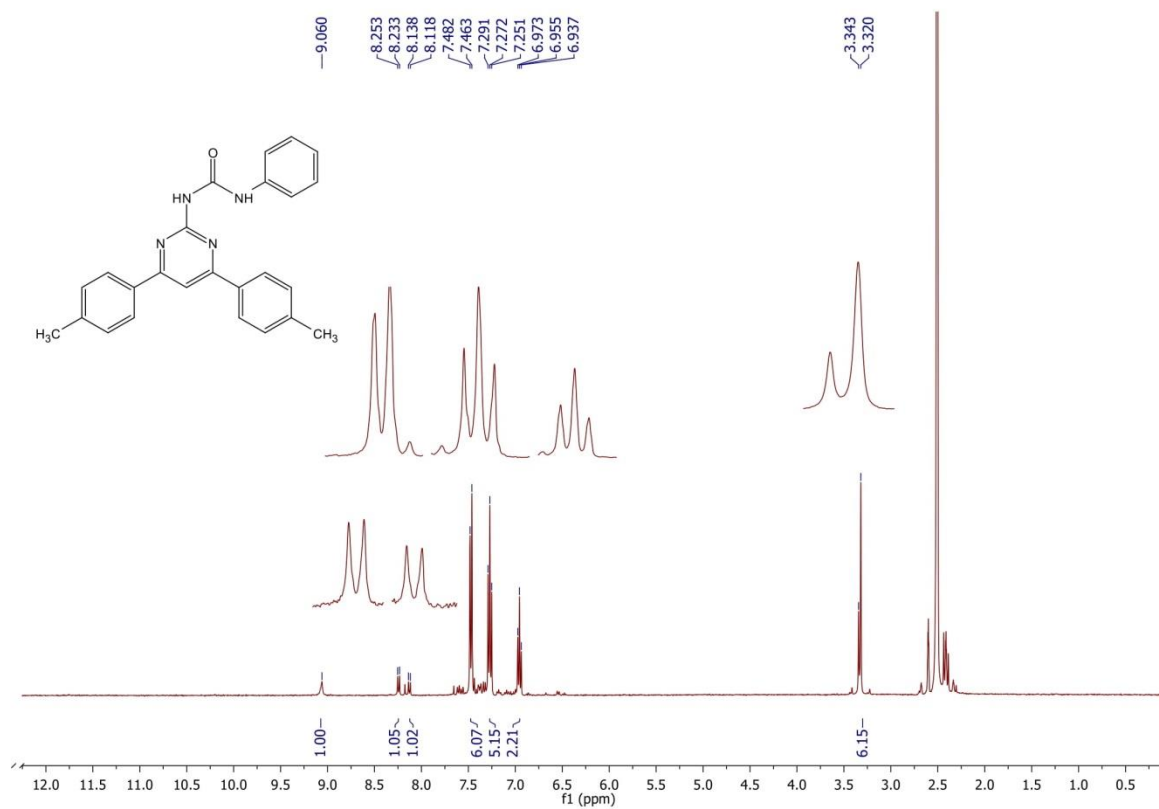


b

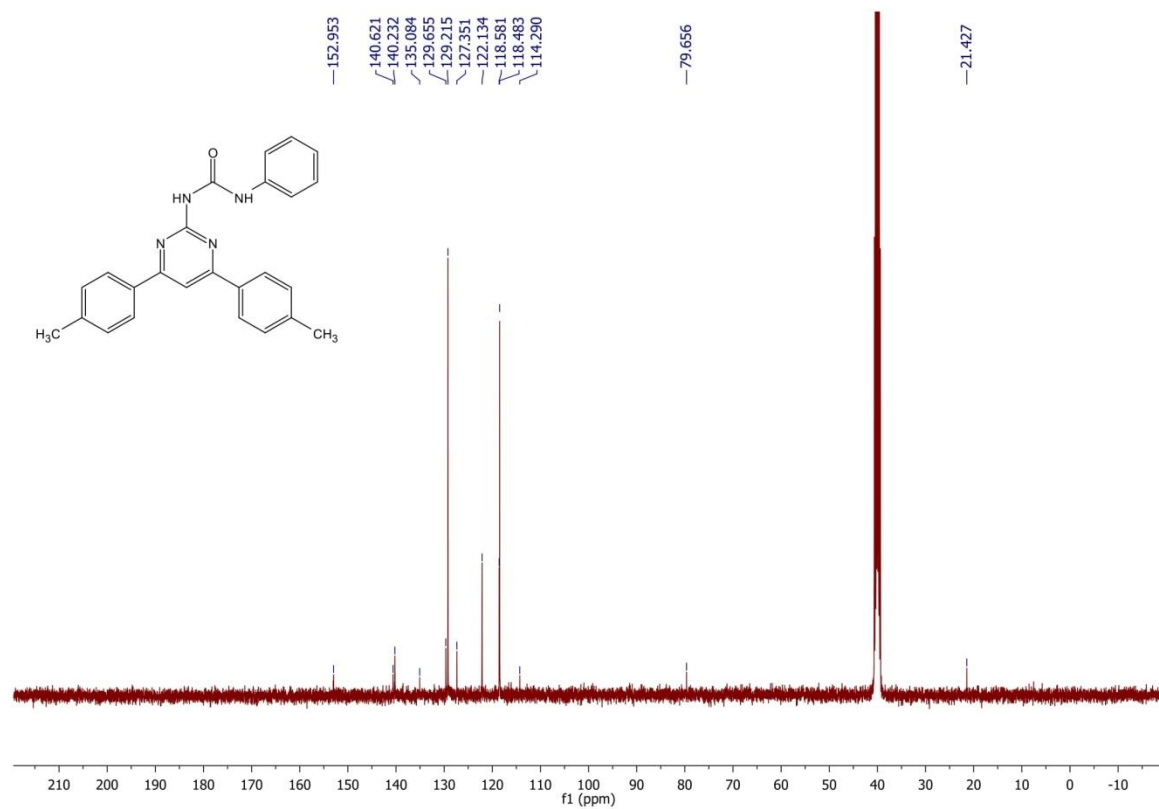


c

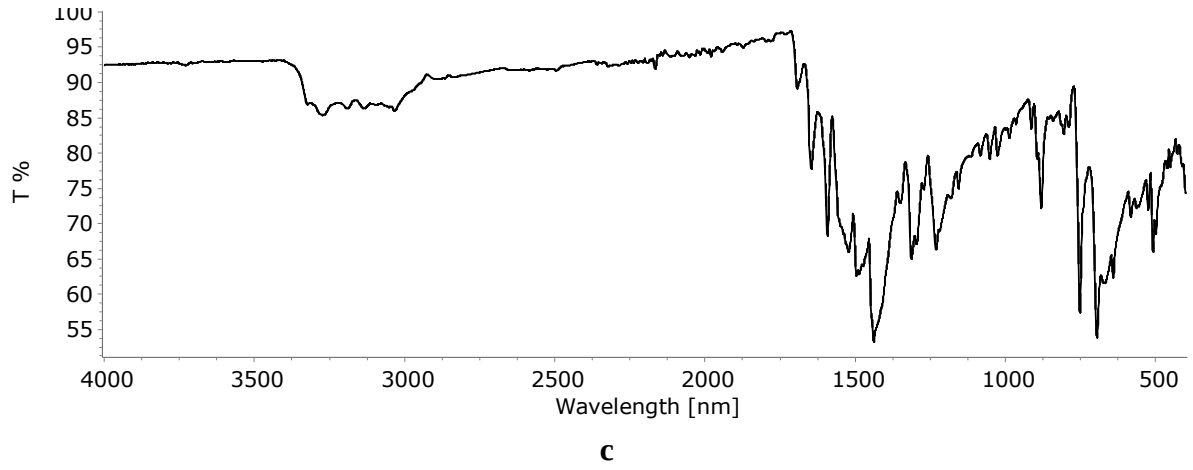
Şekil 7. 4: 4,6-bis(4-bromofenil)pirimidin-2-amine (**4e**) bileşiğinin a) ¹H-NMR b) ¹³C-NMR c) IR Spektrumu



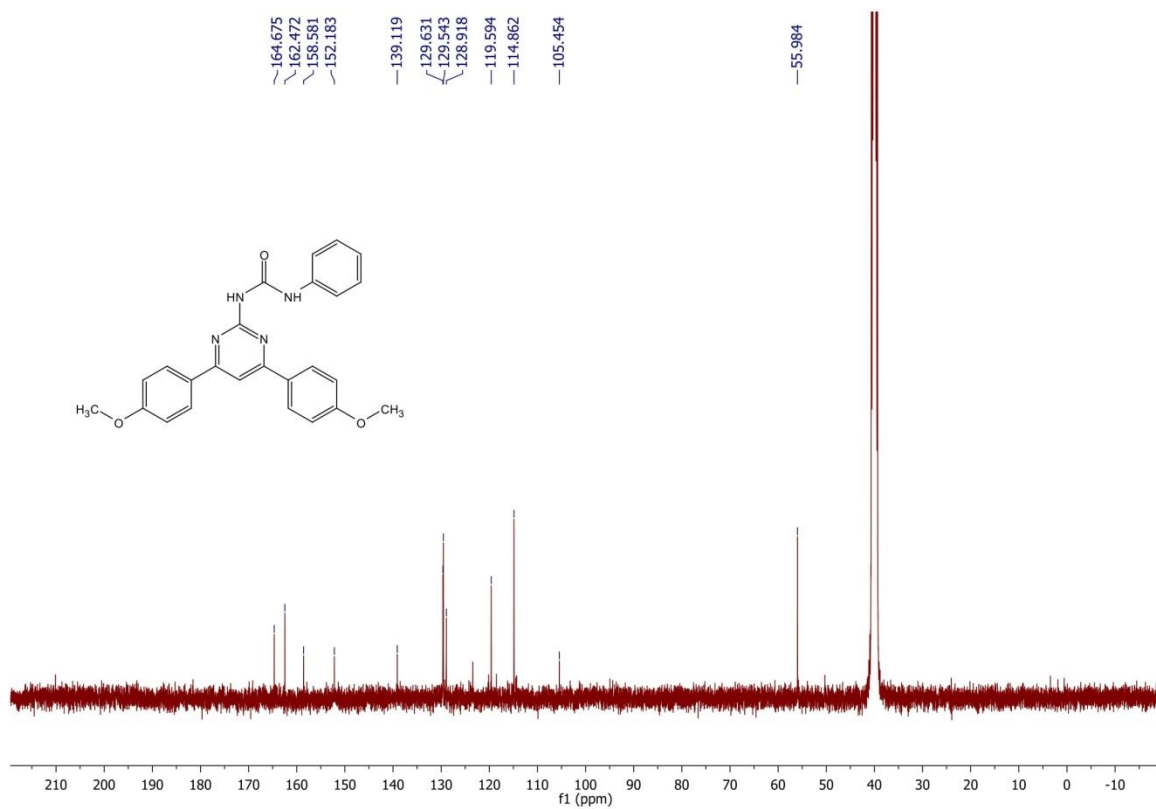
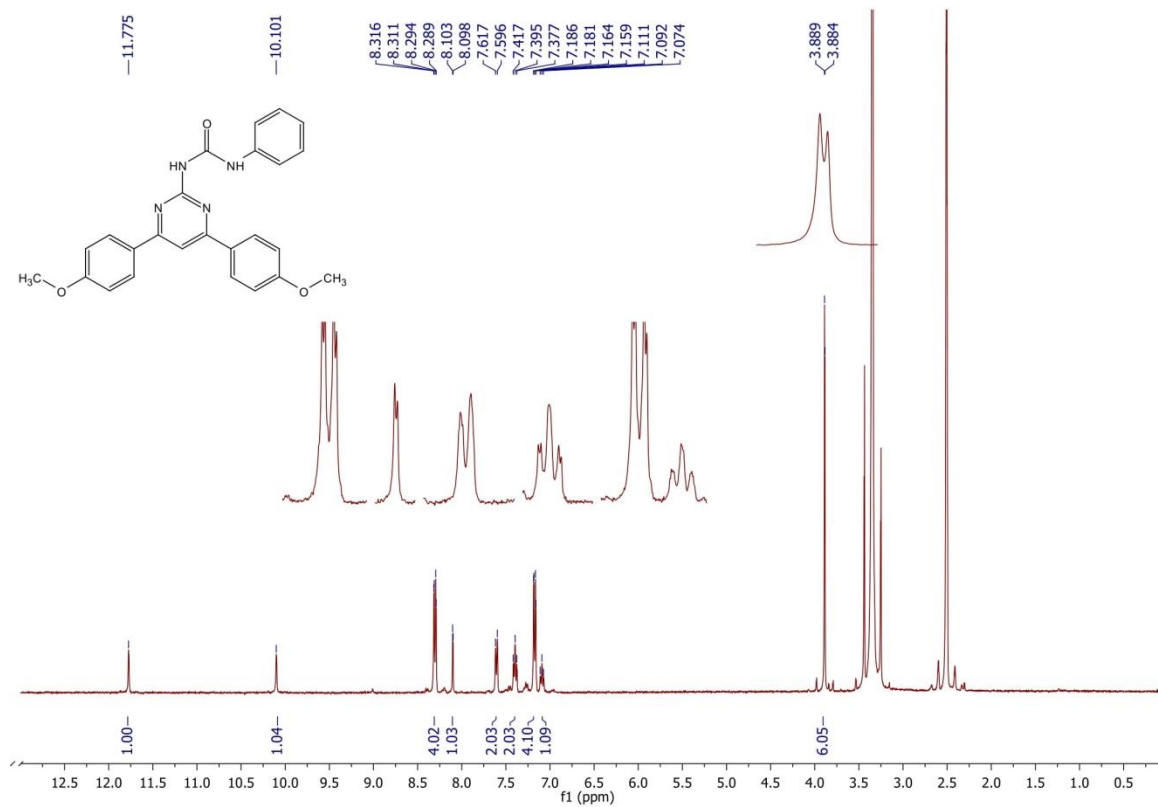
a



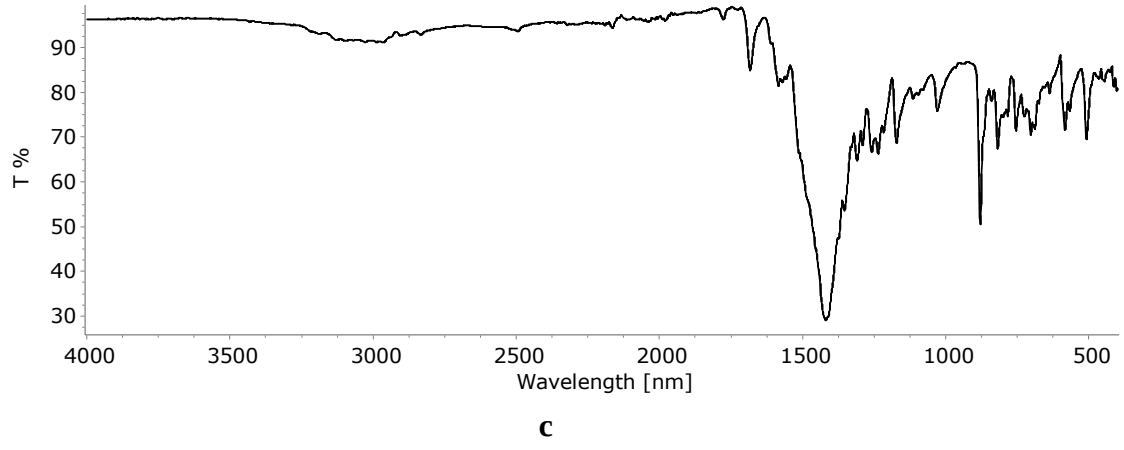
b



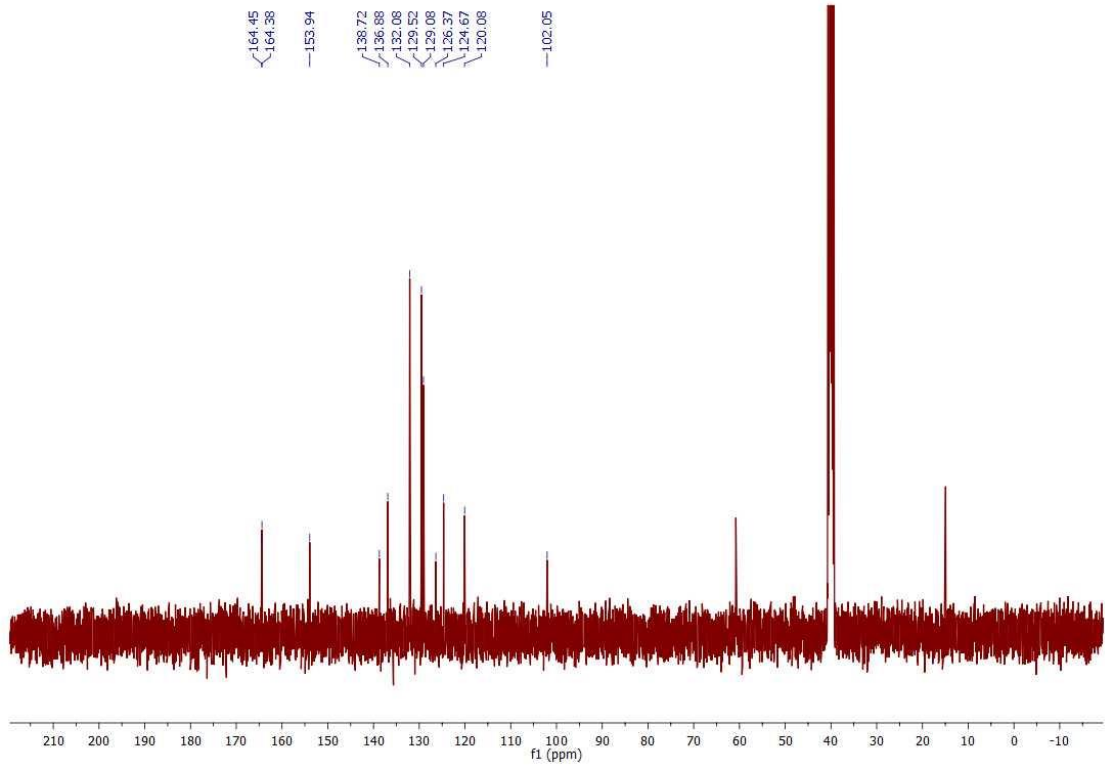
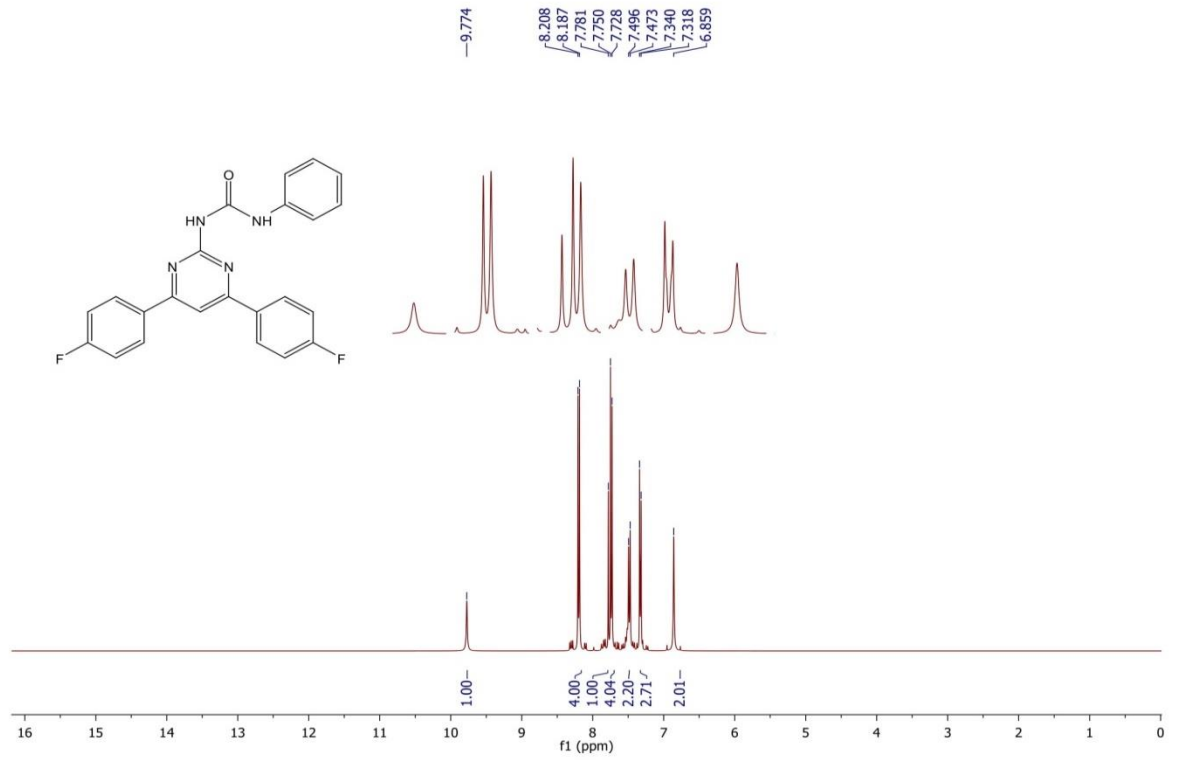
Şekil 7. 5: 1-(4,6-di-p-tolylpirimidin-2-il)-3-fenilüre (**5a**) bileşiğinin a) ^1H -NMR b) ^{13}C -NMR c) IR Spektrumu



b

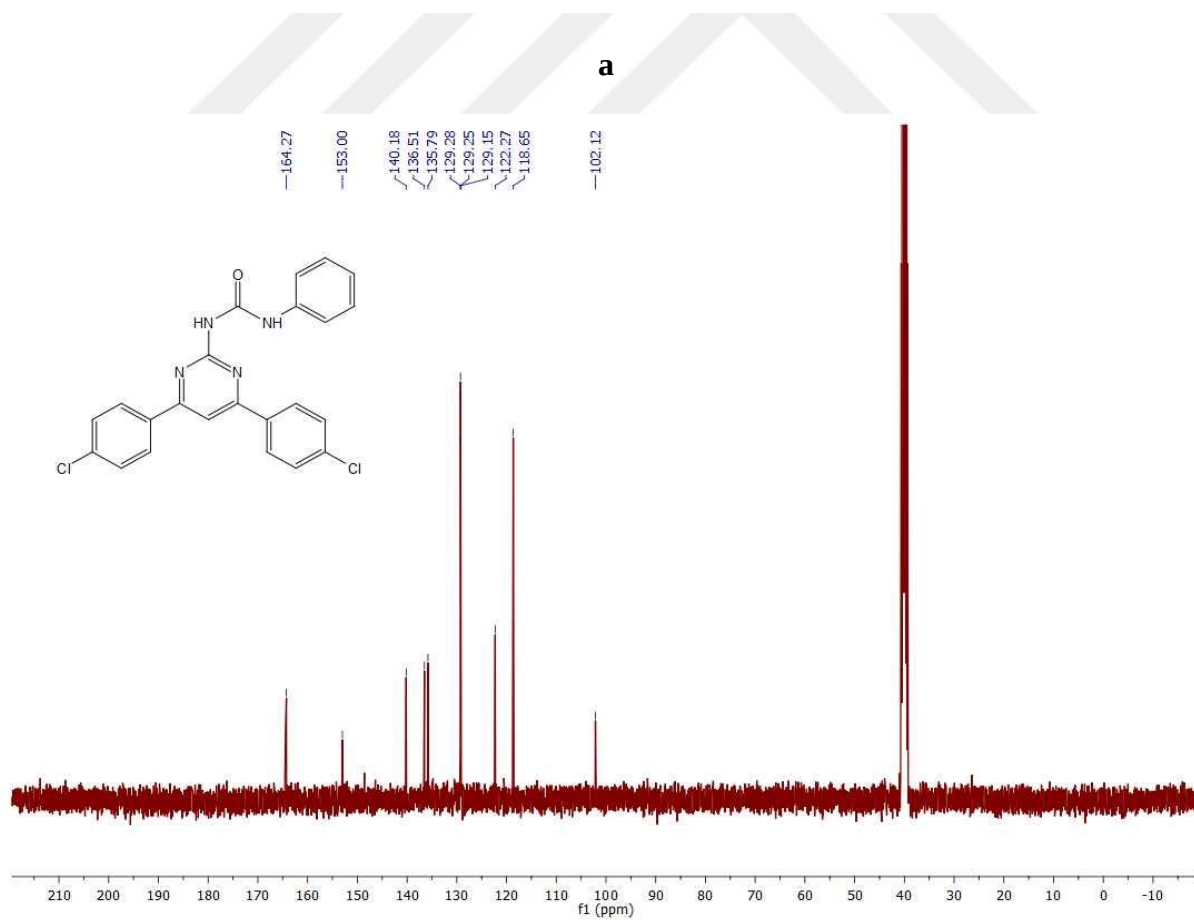
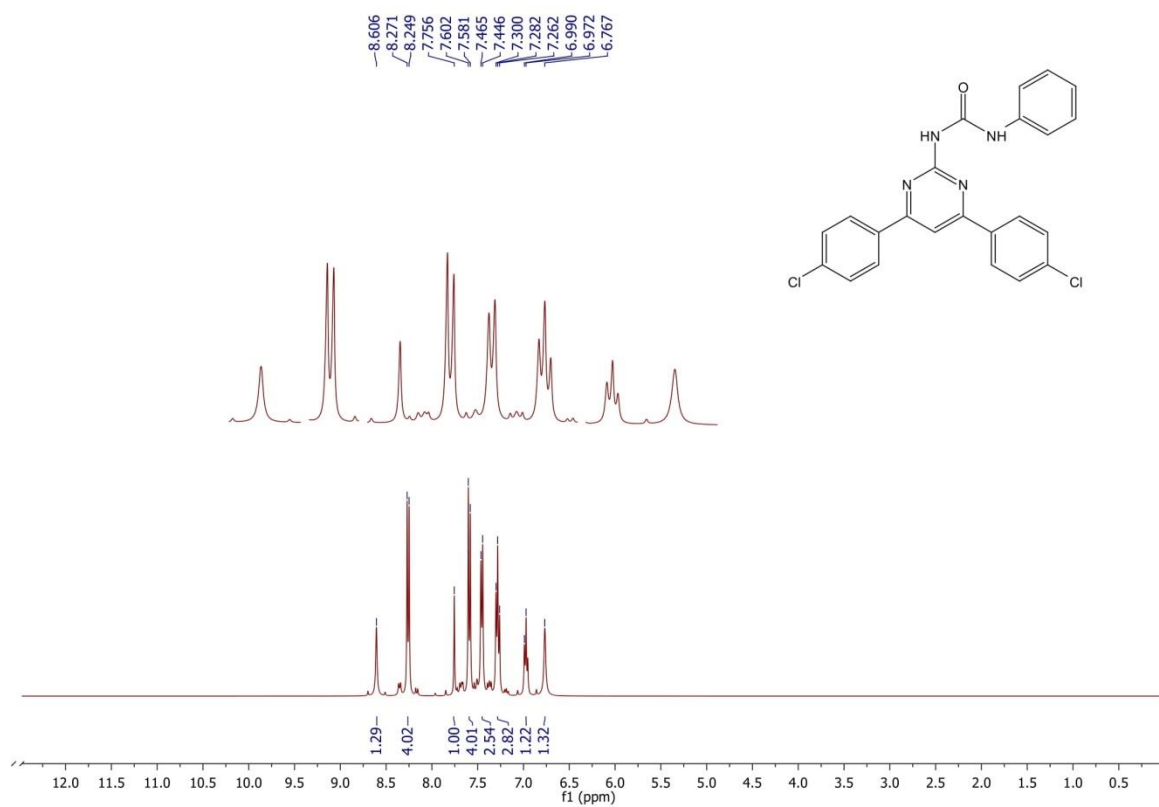


Şekil 7. 6: 1-(4,6-bis(4-metoksifenil)pirimidin-2-il)-3-fenilüre (**5b**) bileşiğinin a) ^1H -NMR b) ^{13}C -NMR c) IR Spektrumu

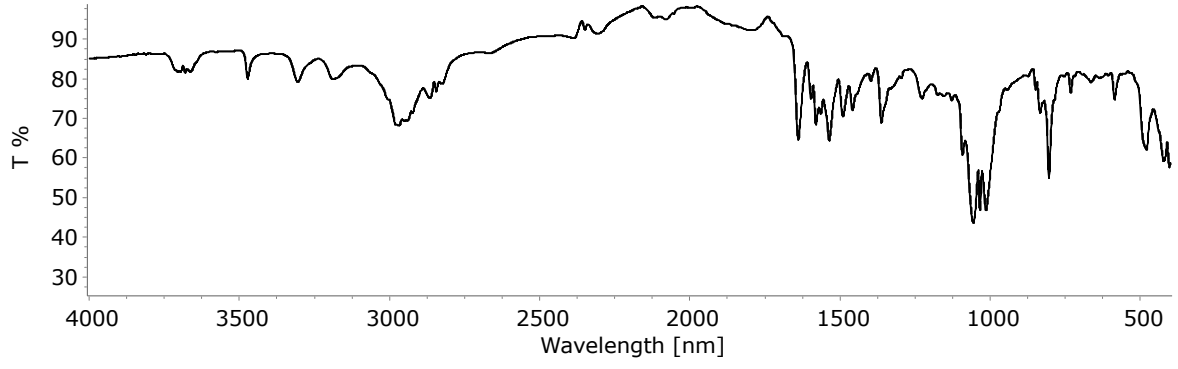


b

Şekil 7. 7:1-(4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-il)-3-fenilüre (**5c**) bileşiğinin a)¹H-NMR b)¹³C-NMR c)IR Spektrumu

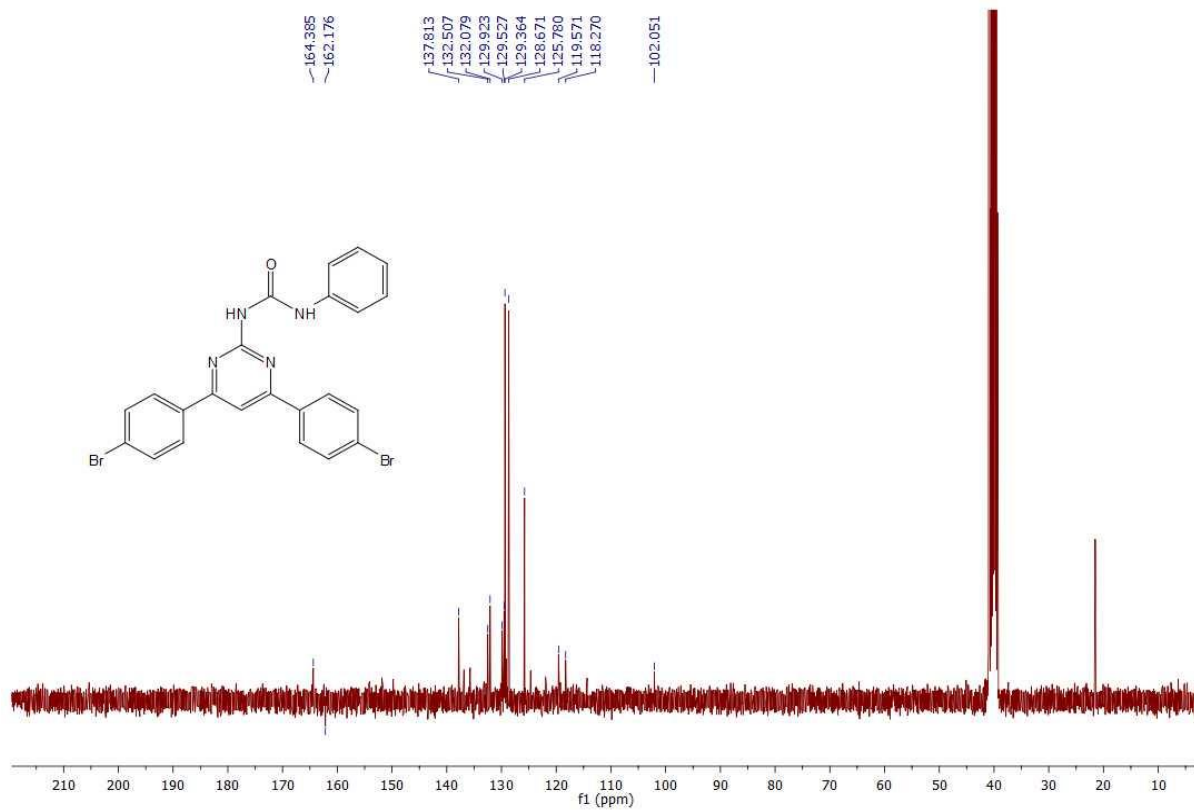
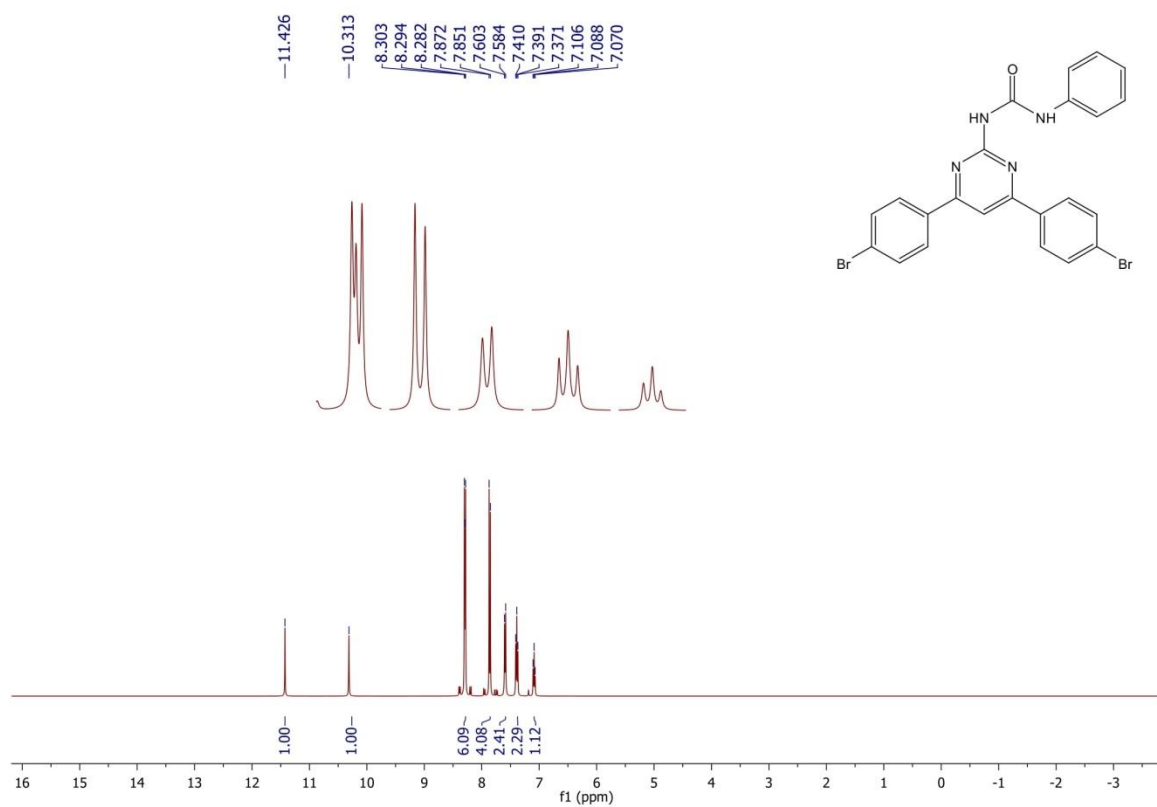


b

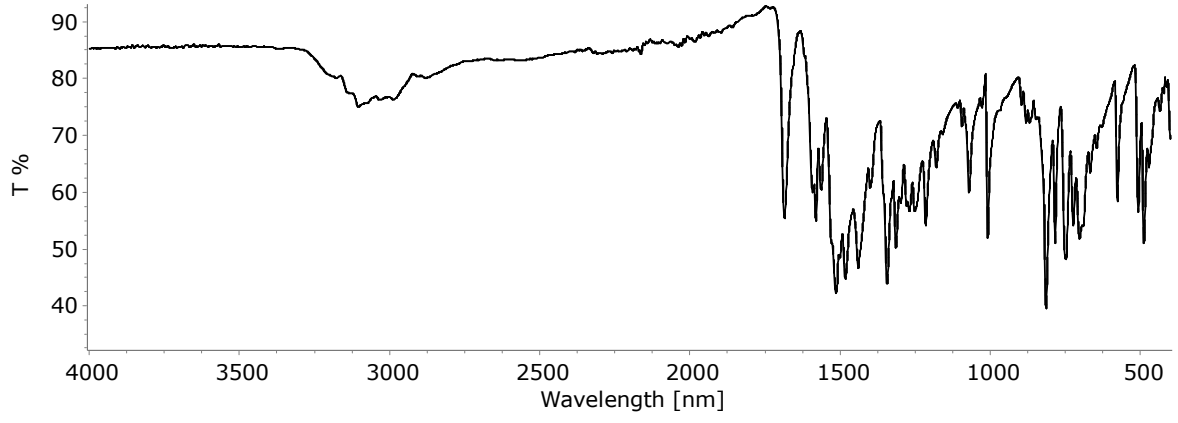


c

Şekil 7. 8:1-(4,6-bis(4-klorofenil)pirimidin-2-il)-3-fenilüre (**5d**) bileşiğinin a) ^1H -NMR b) ^{13}C -NMR c) IR Spektrumu

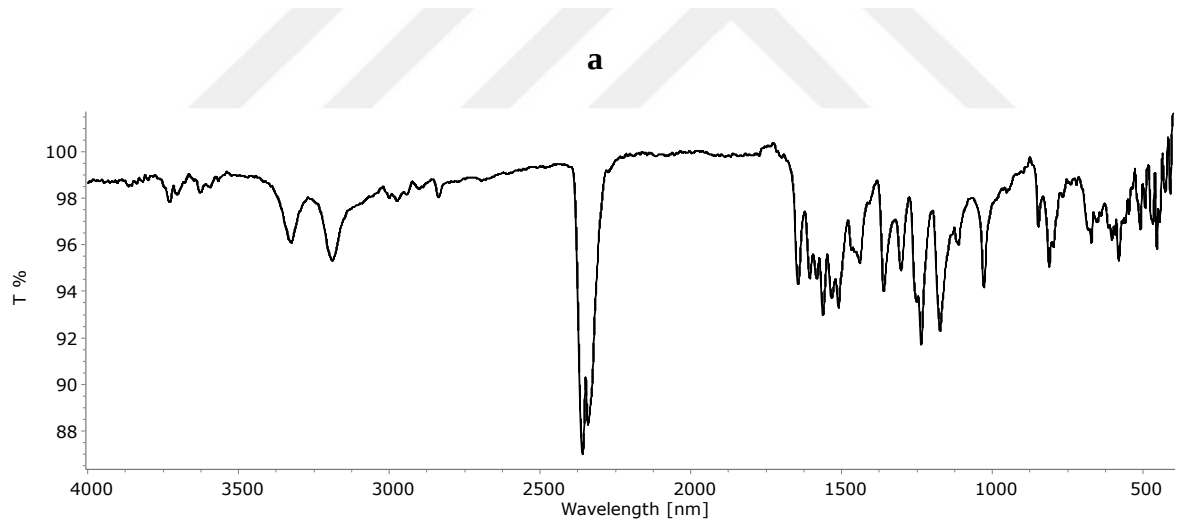
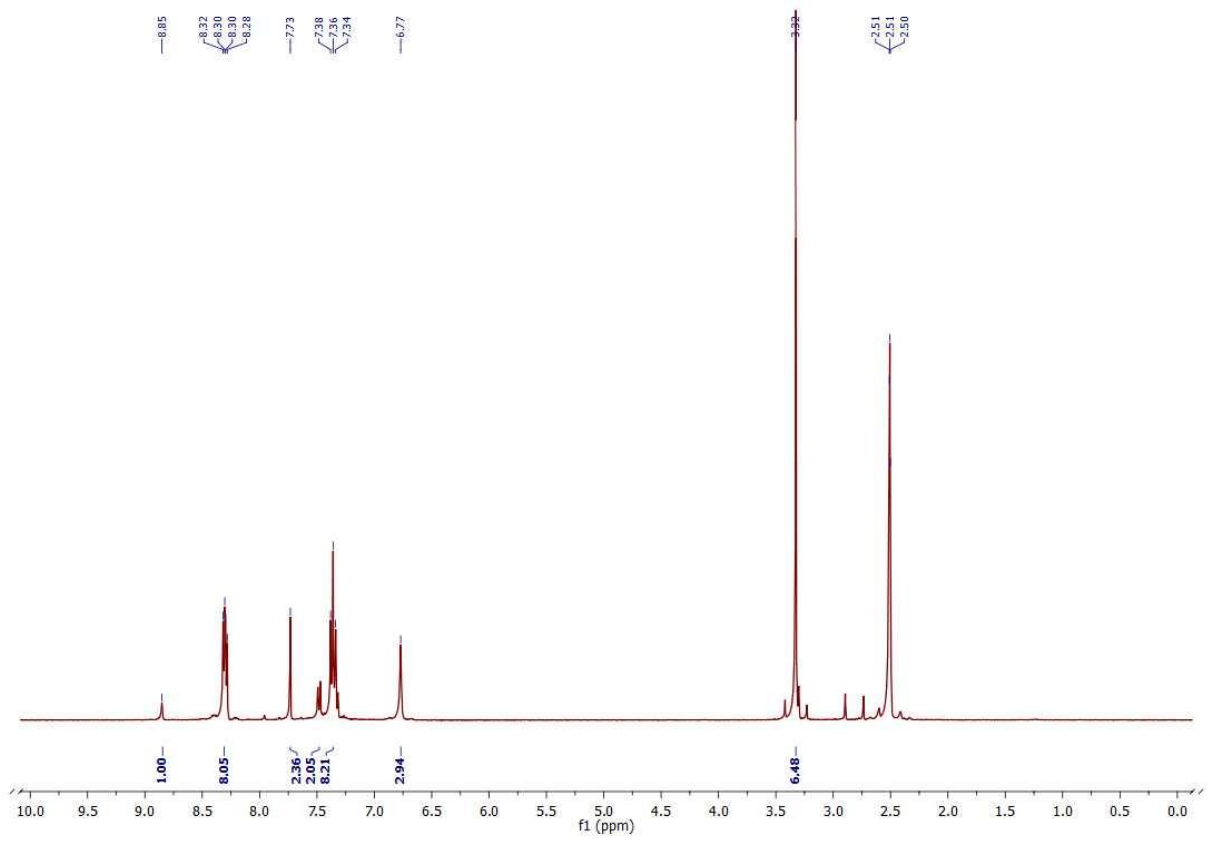


b

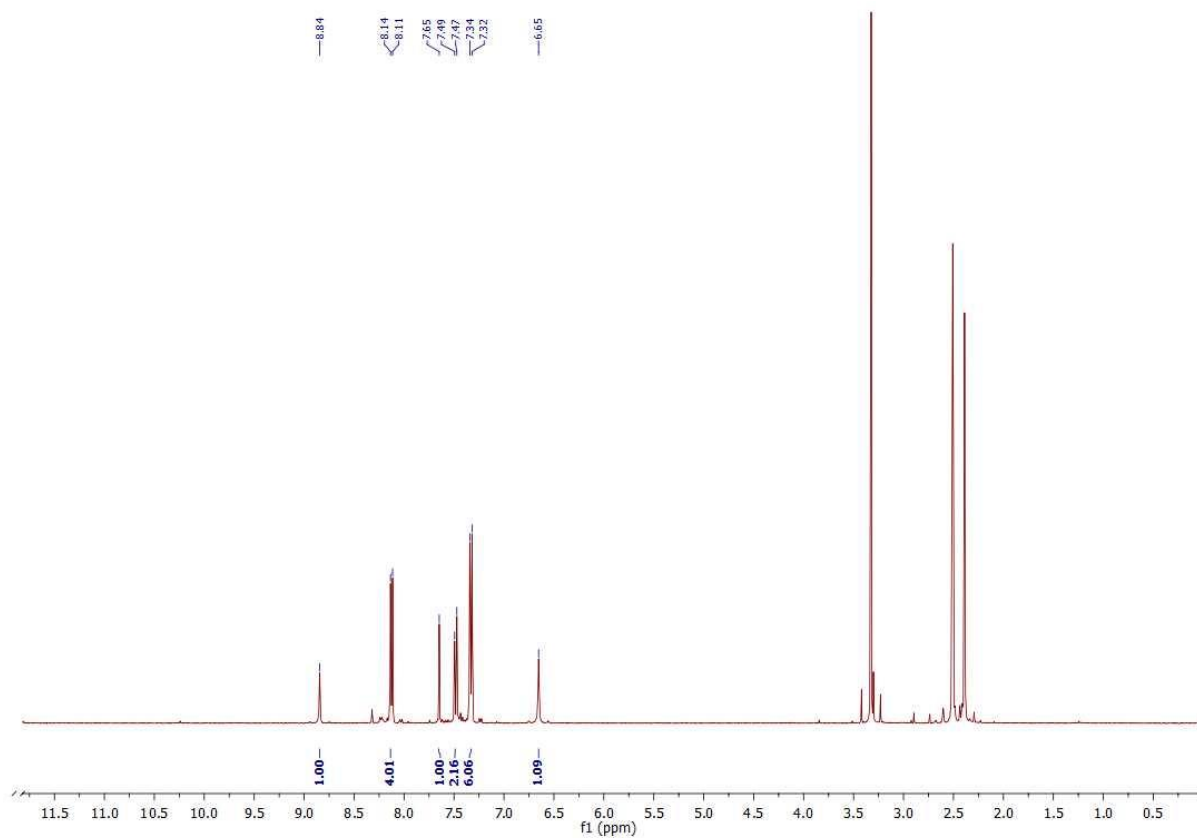


c

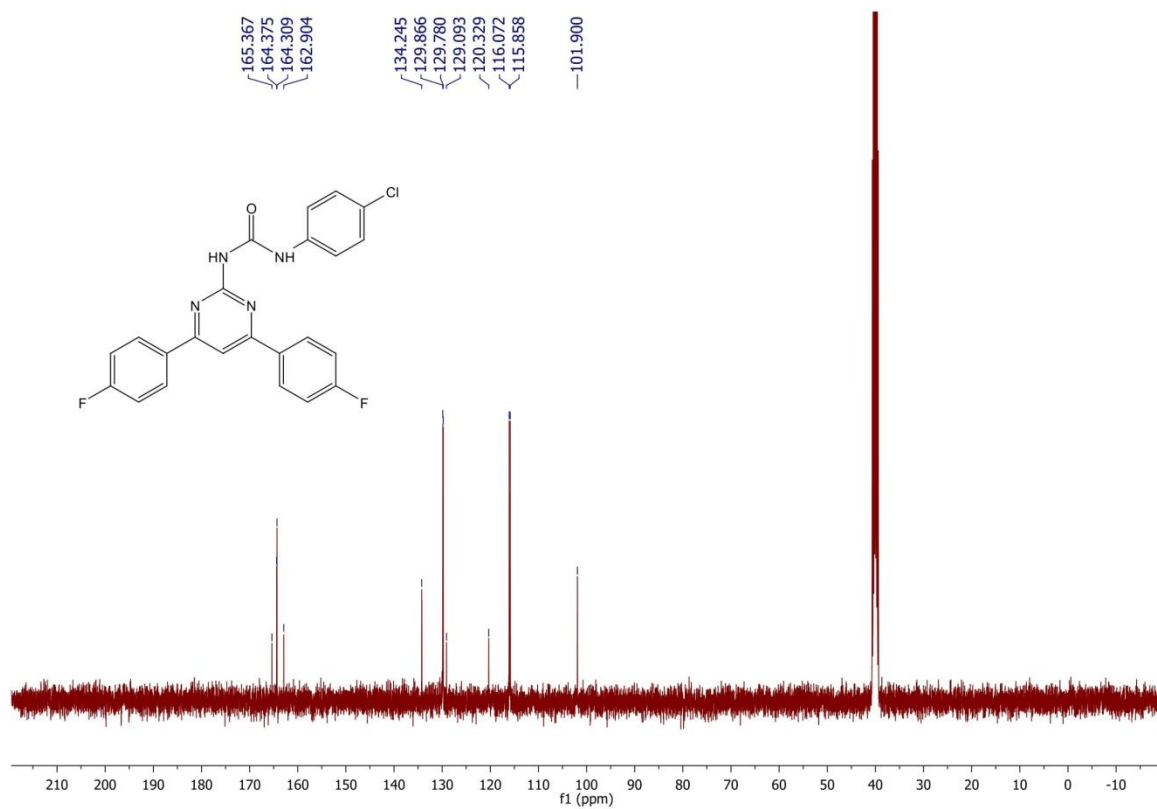
Şekil 7. 9.1-(4,6-bis(4-bromofenil)pirimidin-2-il)-3-fenilüre (5e) bileşiğinin a) ^1H -NMR b) ^{13}C -NMR c) IR Spektrumu



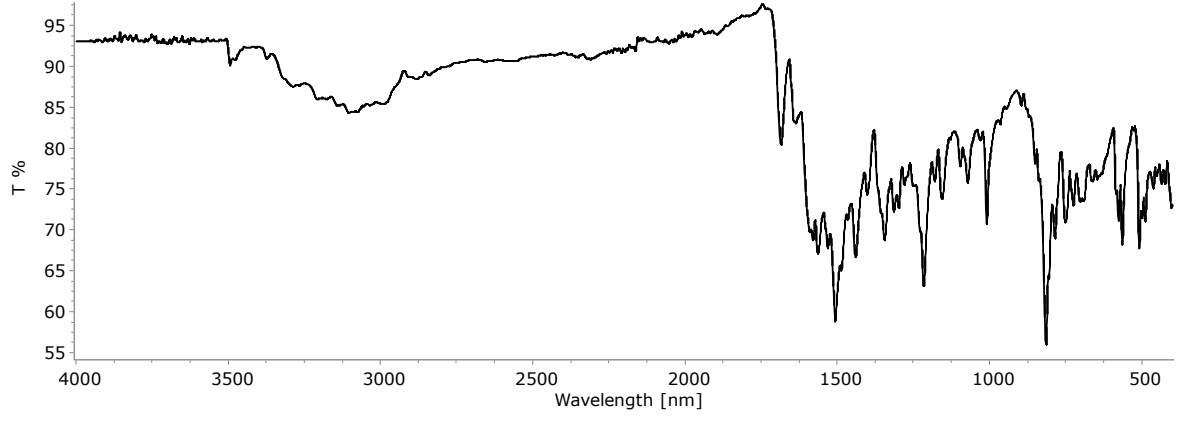
Şekil7.10:1-(4,6-bis(4-metoksifenil)pirimidin-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (**6b**) bileşiğinin a)¹H-NMR b)IR Spektrumu



a

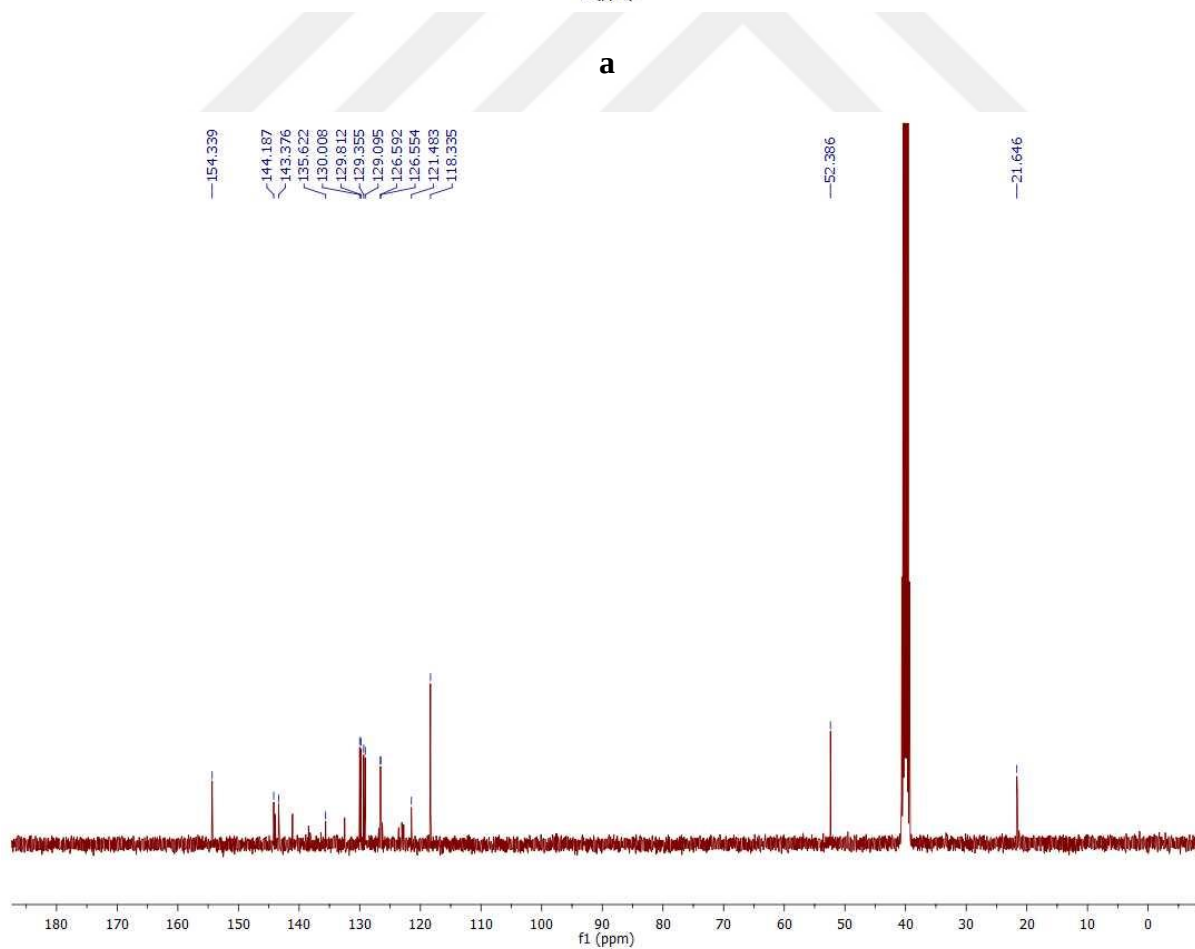
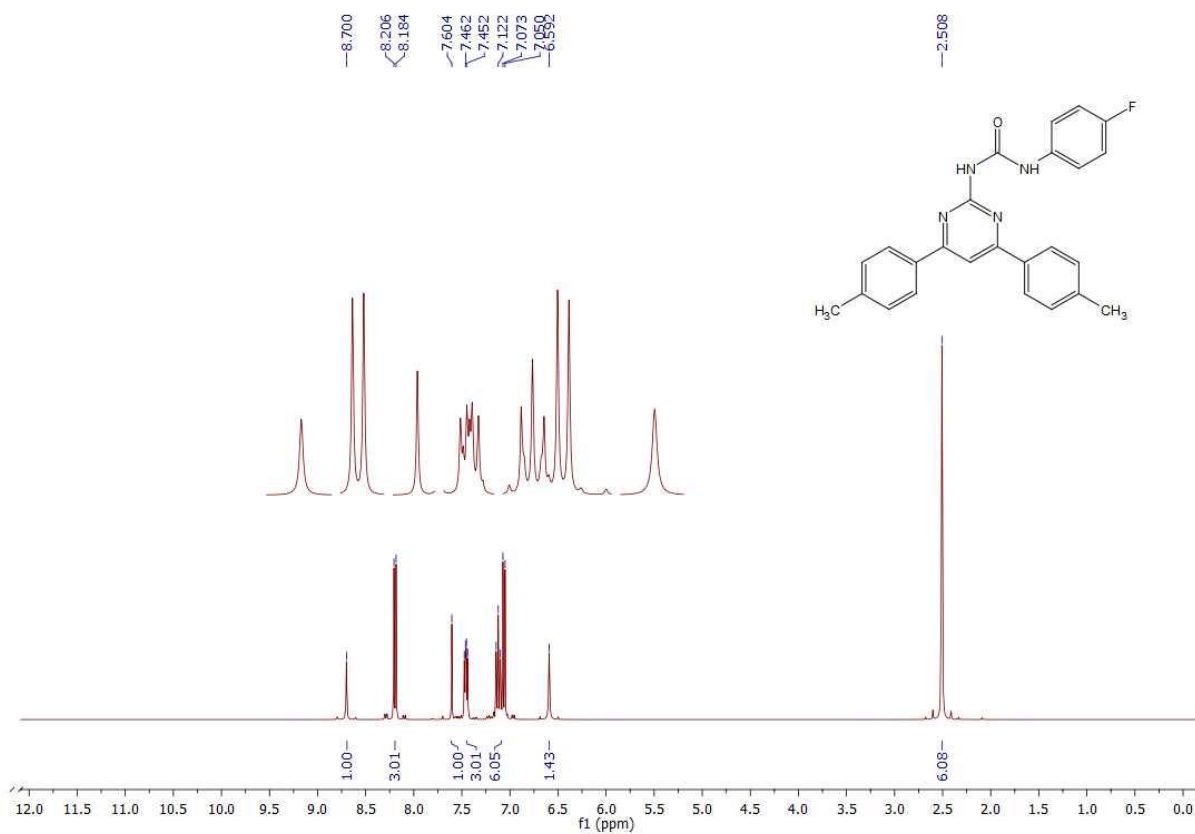


b

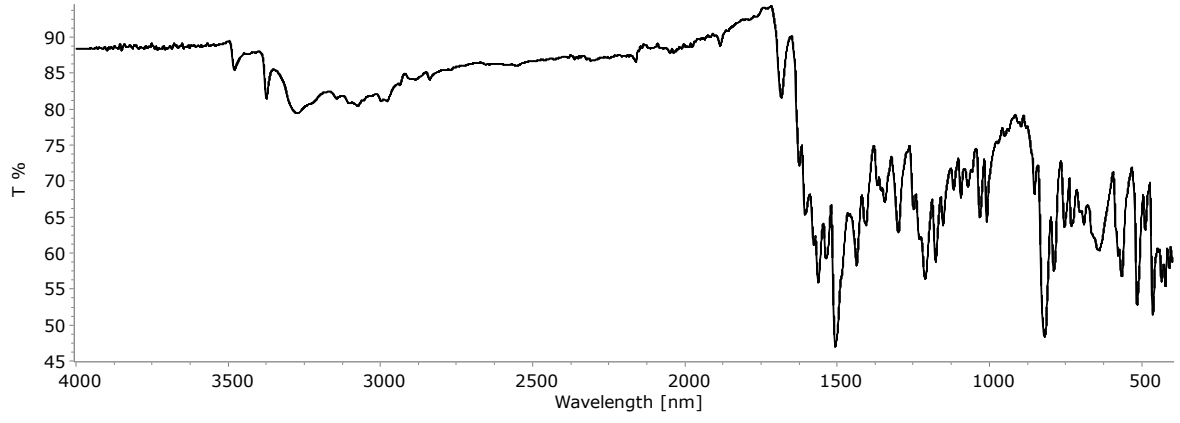


c

Şekil 7. 11: 1-(4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (**6c**) bileşiğinin a)¹H-NMR b) ¹³C-NMR c)IR Spektrumu

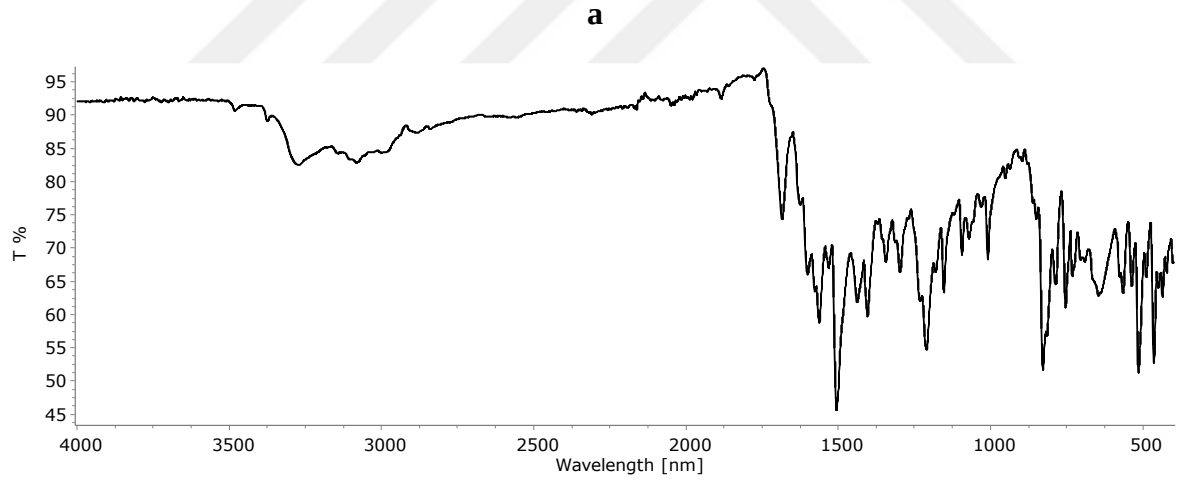
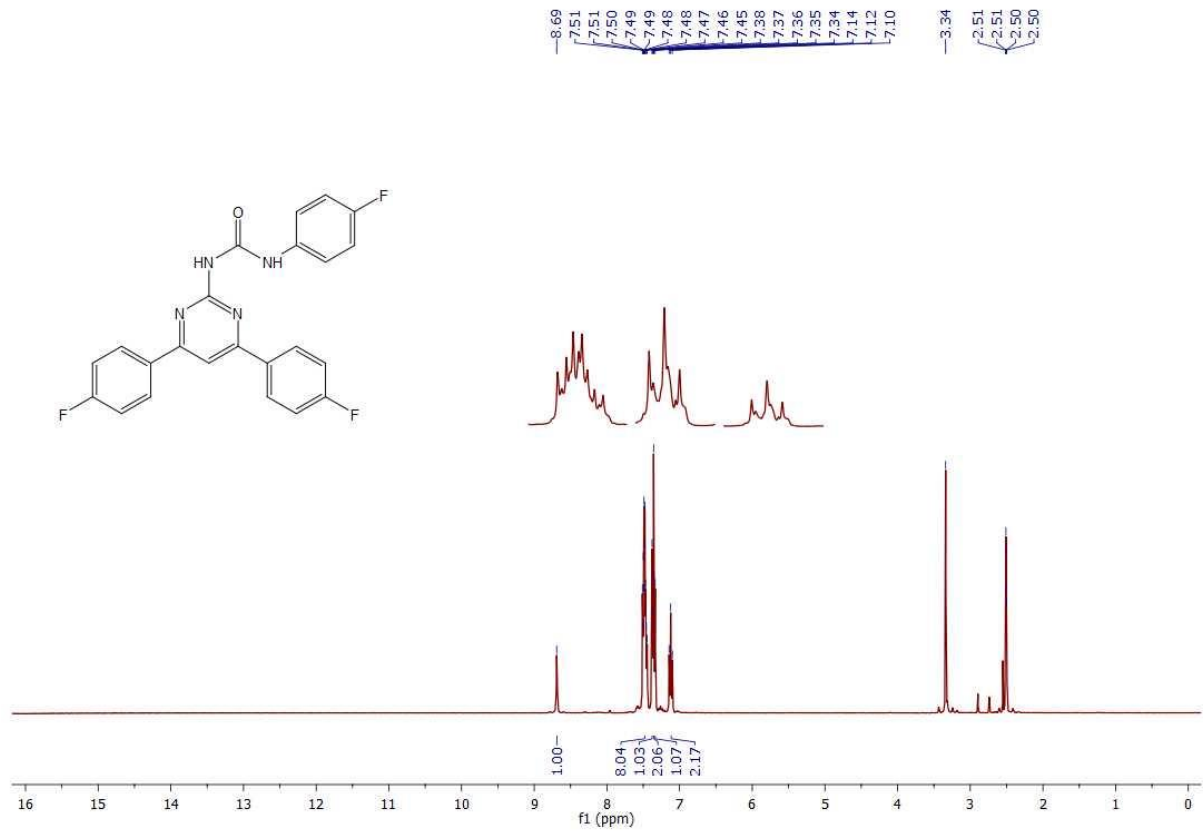


b

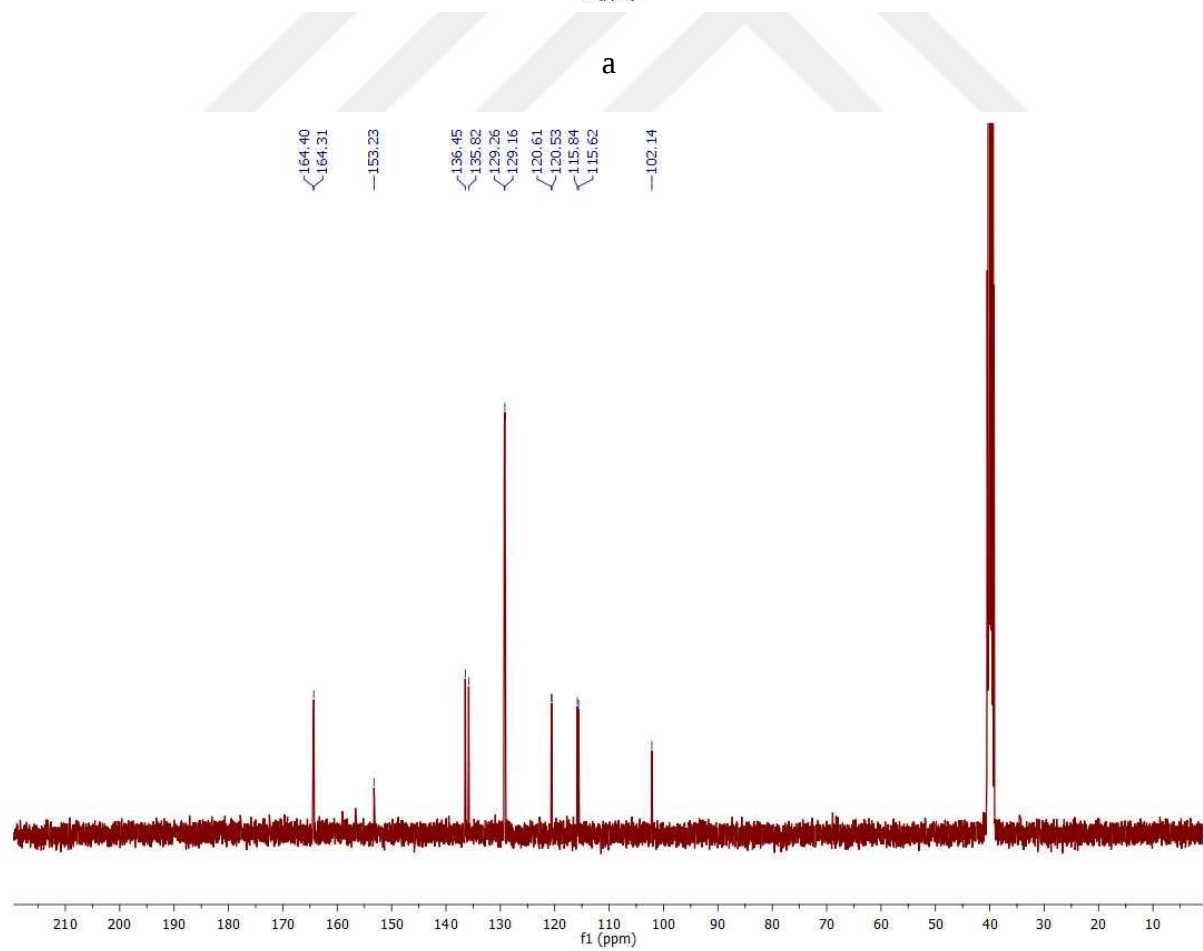
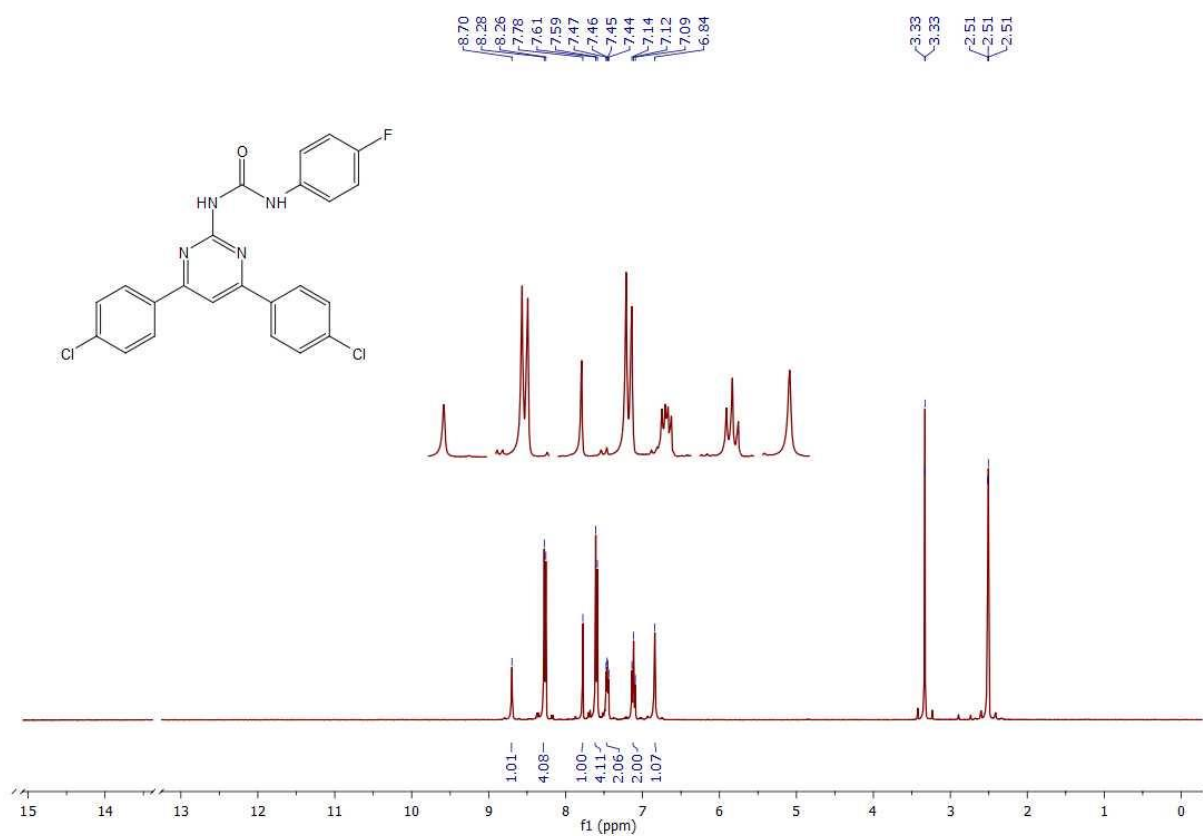


c

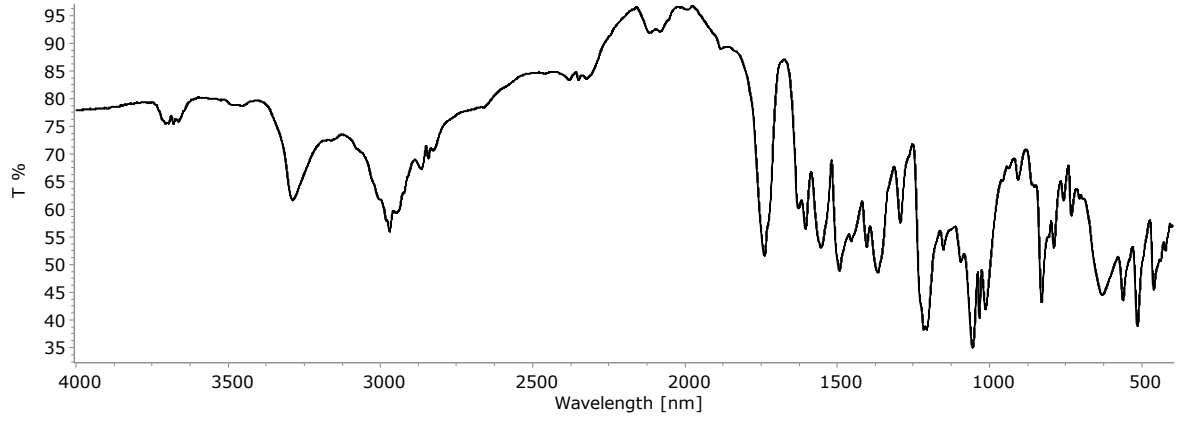
Şekil 7. 12: 1-(4,6-di-p-tolylpirimidin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (**7a**) bileşiğinin a) ^1H -NMR b) ^{13}C -NMR c) IR Spektrumu



Şekil 7. 13: 1-(4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (7c) bileşiğinin a) ¹H-NMR b) IR Spektrumu

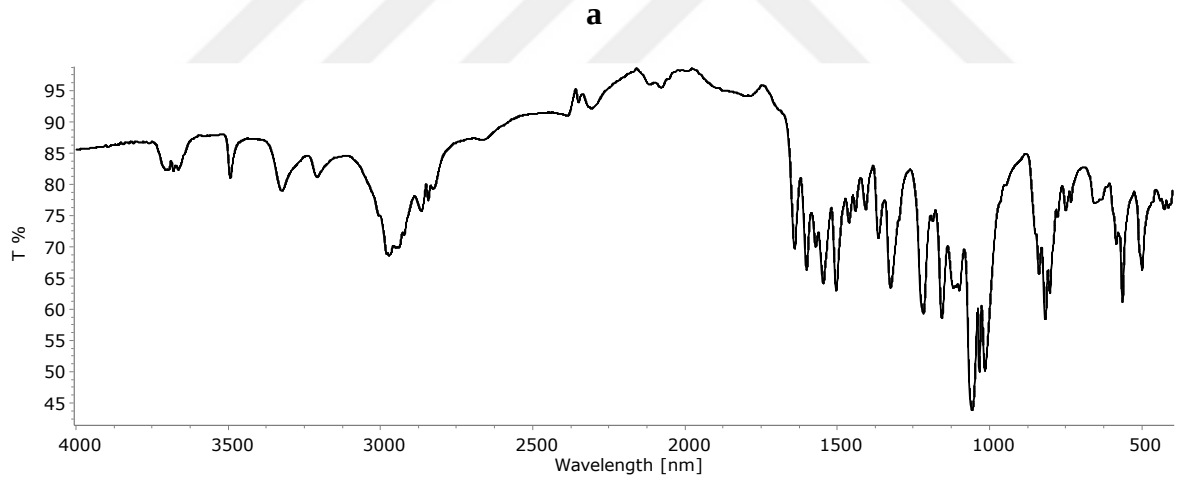
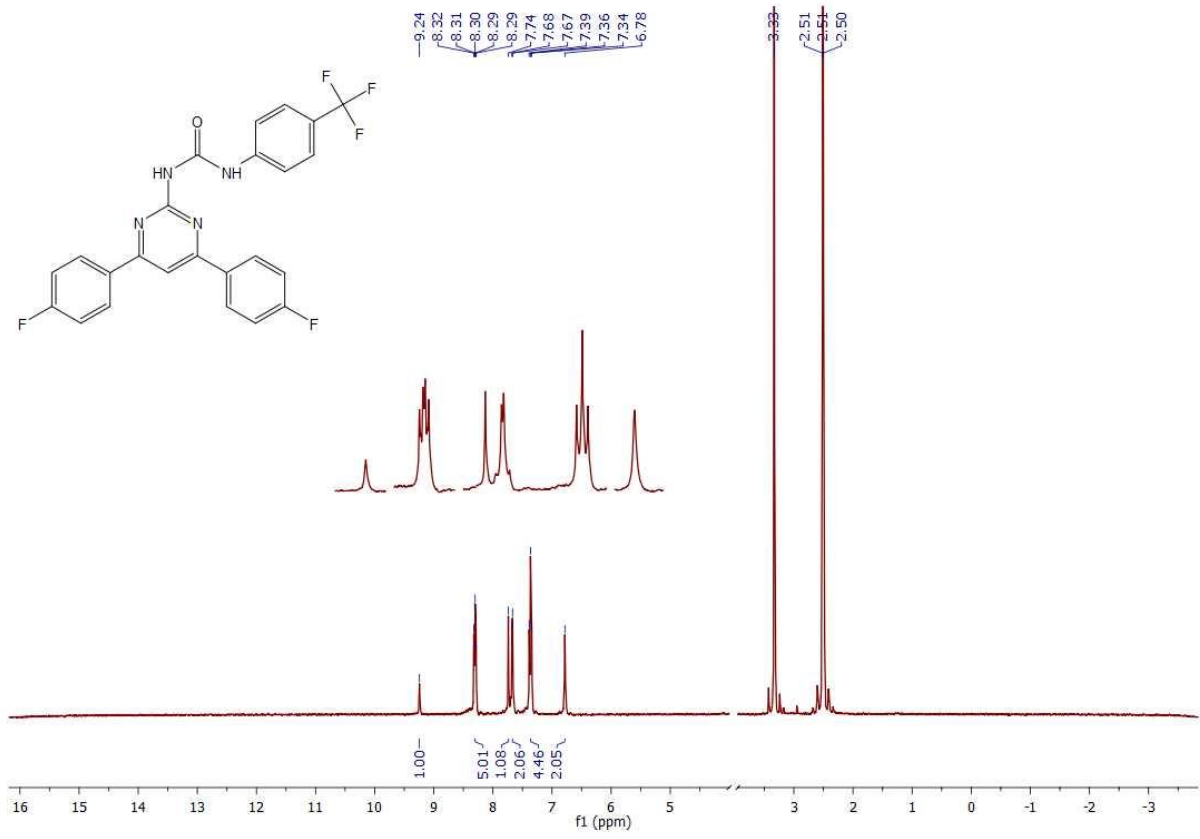


b

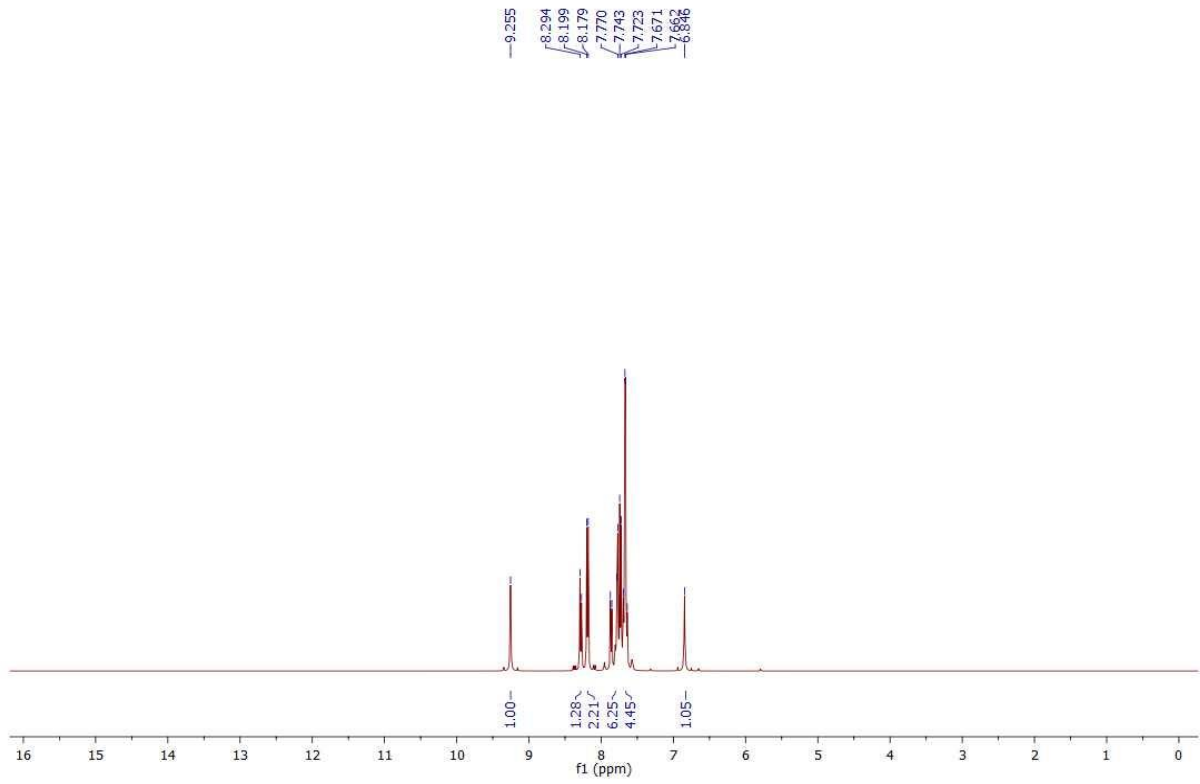


c

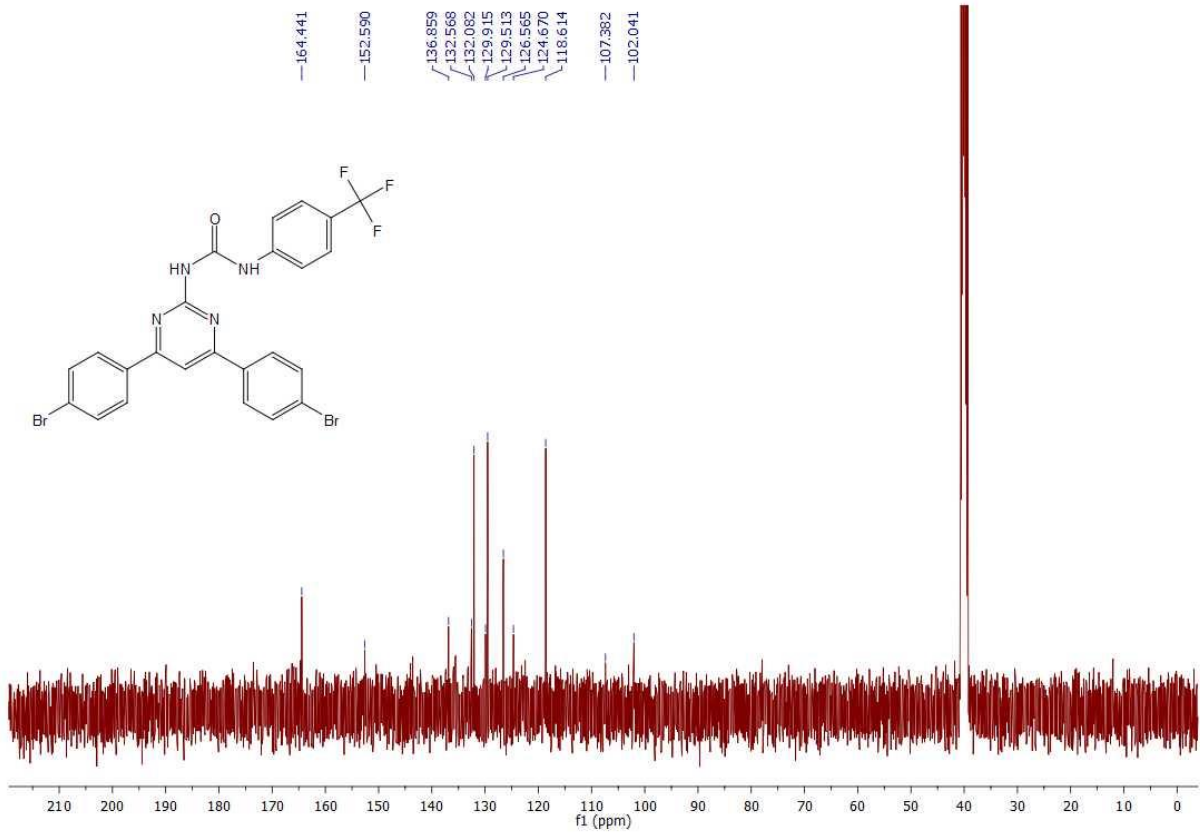
Şekil 7. 14:1-(4,6-bis(4-klorofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-florofenil)üre (**7d**) bileşiğinin a) ^1H -NMR b) ^{13}C -NMR c) IR Spektrumu



Şekil 7. 15: 1-(4,6-bis(4-florofenil)pyrimidin-2-il)-3-(4-(triflorometil)fenil)üre (**8c**) bileşiğinin a) ¹H-NMR b) IR Spektrumu

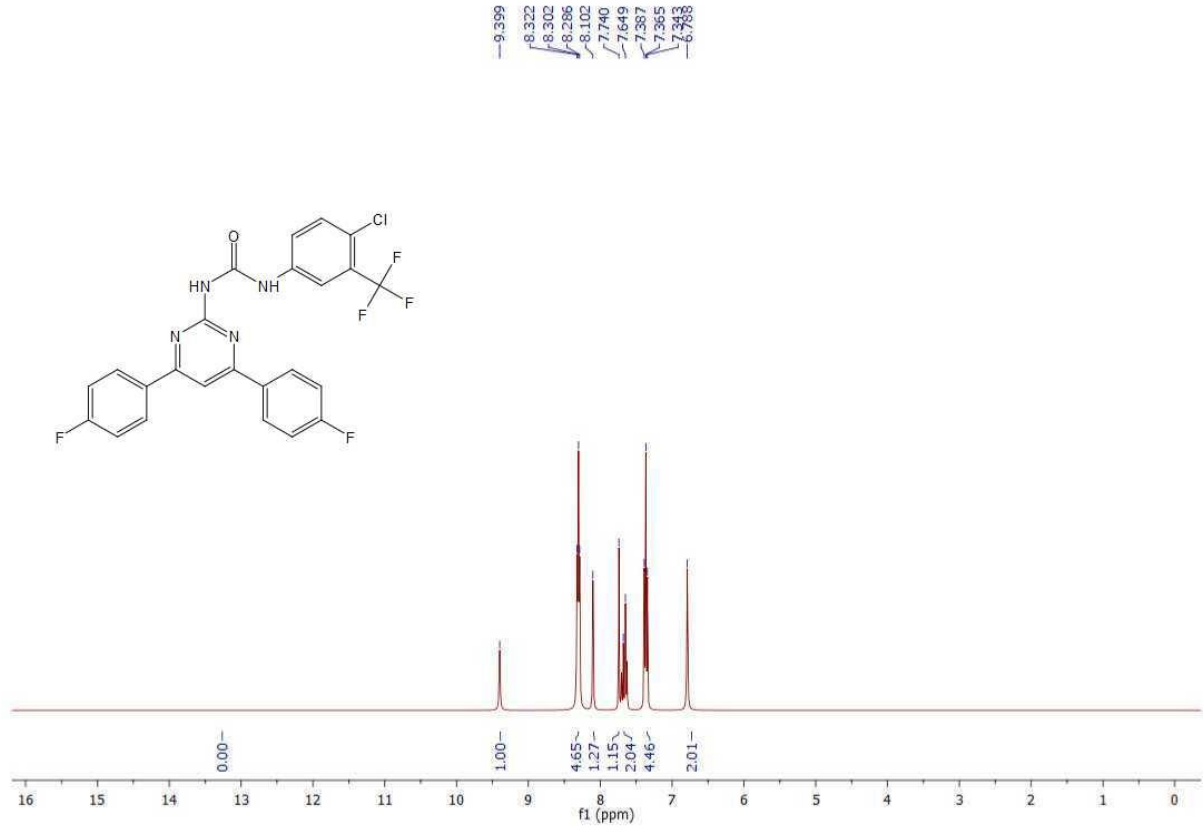


a



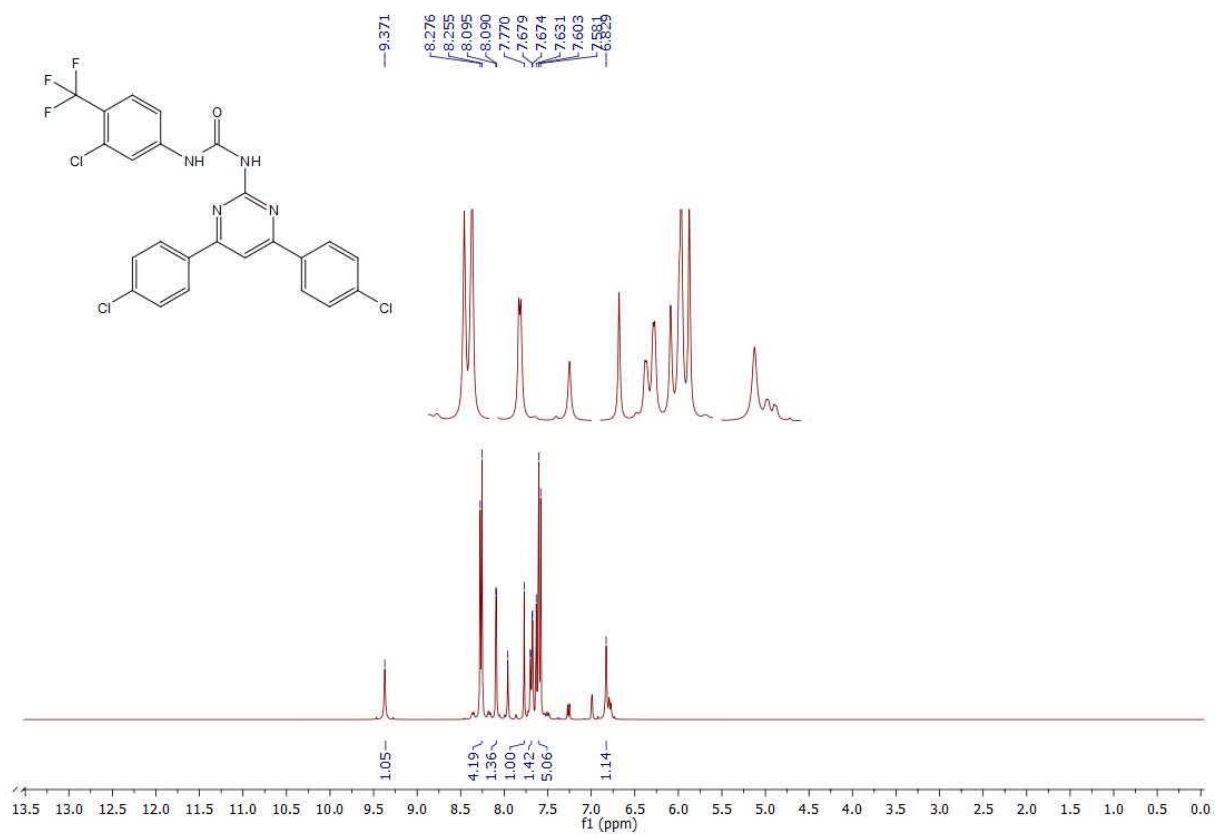
b

Şekil 7. 16. 1-(4,6-bis(4-bromofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-triflorometil)fenil)üre (**8e**) bileşiğinin a) ^1H -NMR b) ^{13}C -NMR c) IR Spektrumu

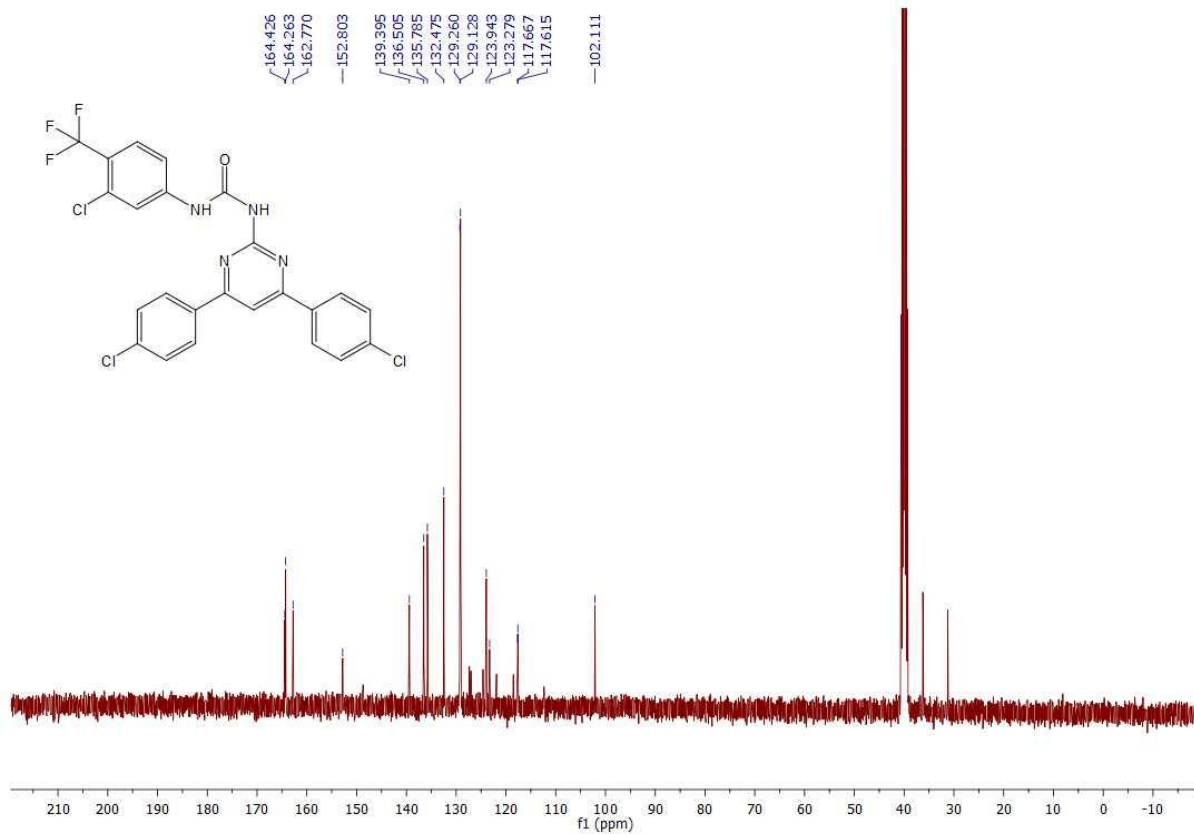


a

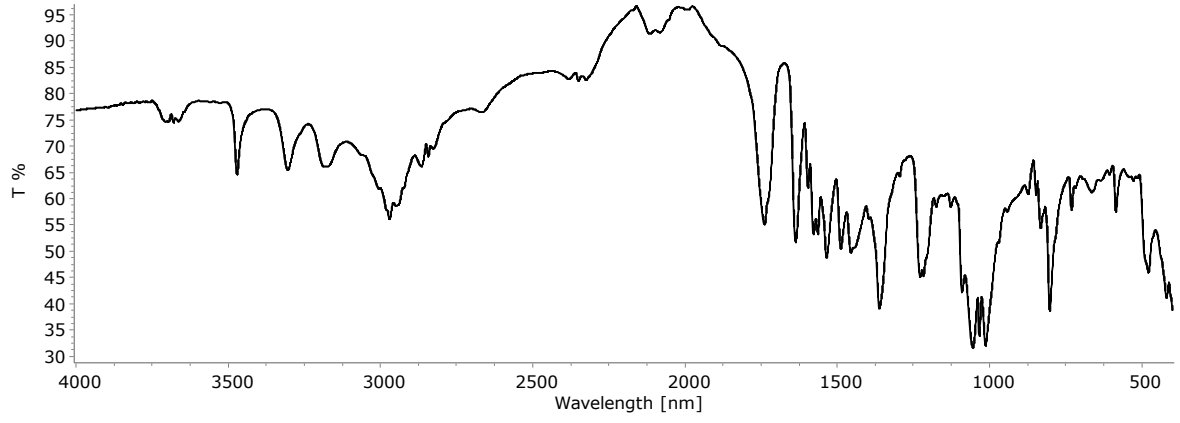
Şekil 7.17: 1-(4,6-bis(4-florofenil)pirimidin-2-il)-3-(3-kloro-4-(triflorometil)fenil)üre (**9c**) bileşiğinin a) ¹H-NMR b) IR Spektrumu



a

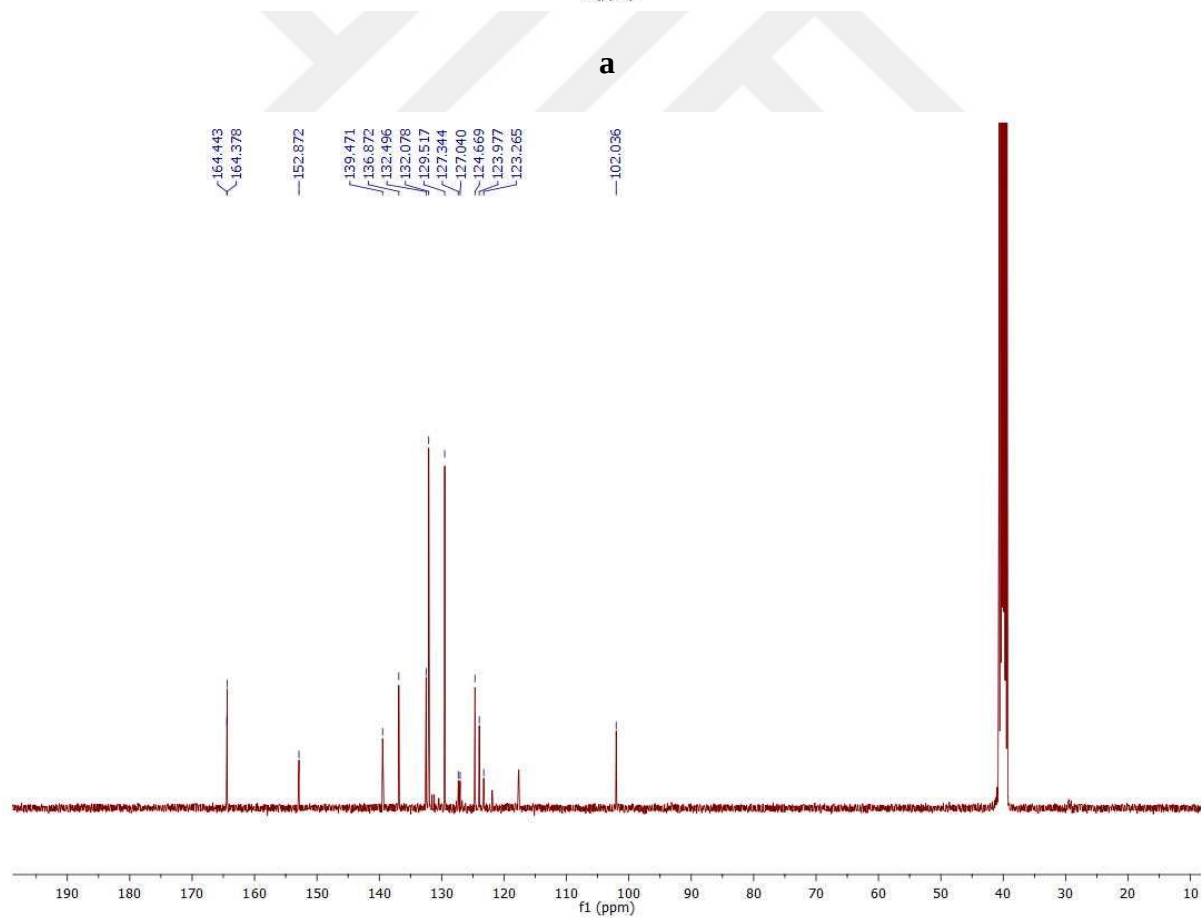
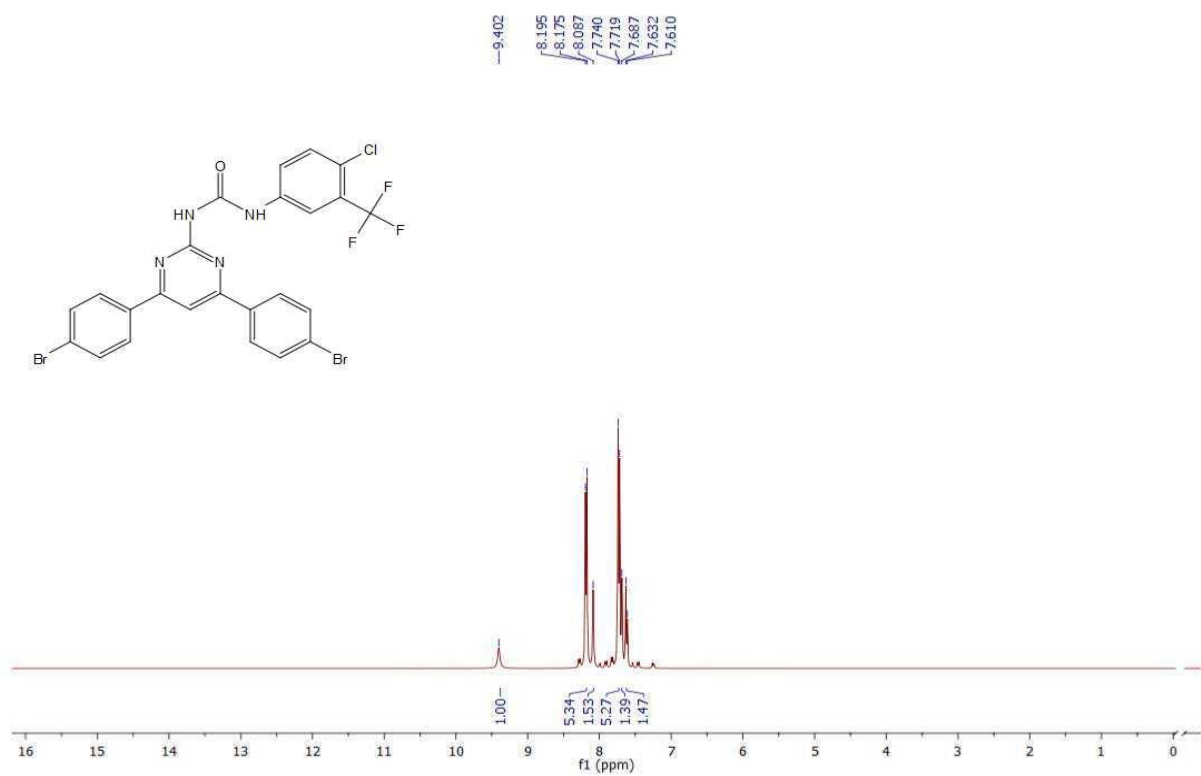


b



c

Şekil 7.18: 1-(4,6-bis(4-klorofenil)pirimidin-2-il)-3-(3-kloro-4-(triflorometil)fenil)üre (**9d**) bileşiğinin a) ^1H -NMR b) ^{13}C -NMR c) IR Spektrumu



b

Şekil 7. 19. 1-(4,6-bis(4-bromofenil)pirimidin-2-il)-3-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)üre (9e) bileşiğinin a)¹H-NMR b) ¹³C-NMR c)IR Spektrumu