

1-AMİNO-5-BENZOİL-4-FENİL-1H-PİRİMİDİN-2-ON BİLEŞİĞİNİN BAZI KARBONİL REAKTİFLERİYLE REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ

Zülbiye ÖNAL ve Behzat ALTURAL

Erciyes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 38039 KAYSERİ

Özet: 1-Amino-5-benzoil-4-fenil-1H-pirimidin-2-on **1** bileşiği, 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin asetofenonsemikarbazon ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir [1,2,3]. Bu çalışmada **1** bileşiğinin, etilasetoasetat, benzalasetofenon, siyanoasetik asit, benzil, benzoin, asetilklorür, benzoilklorür gibi reaktiflerle reaksiyonları araştırıldı. Böylece yeni pirimidin türevi bileşikler (**1a-f**) elde edildi. Elde edilen bileşiklerin yapıları elementel analiz, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, spektrumları yardımıyla aydınlatıldı.

Anahtar kelimeler: Ketimin, amid, katılma-kondezasyon.

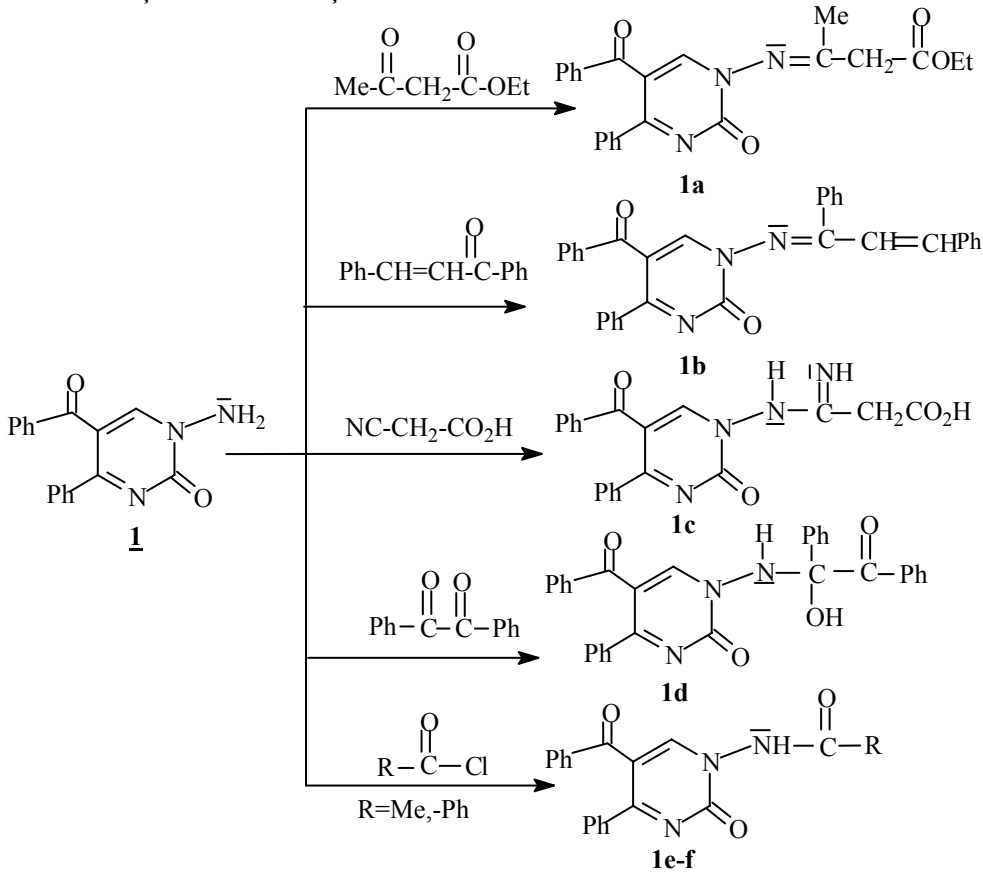
THE INVESTIGATIONS OF THE REACTIONS OF CARBONYL REACTIVES WITH 1-AMINO-5-BENZOYL-4-PHENYL-1H-PYRIMIDINE-2-ONE

Abstract: The 1-amino-5-benzoyl-4-phenyl-1H-pyrimidine-2-one **1** was obtained by starting from 4-benzoyl-5-phenyl-2,3-furandione and acetophenonsemicarbazone. In this study, the investigations were extended to reactions of **1** with ethylacetoacetate, benzalacetophenon, cyanoacetic acid, benzyl, benzoin, acetylchloride, benzoylchloride. Thus, some new pyrimidine derivatives (**1a-f**) were synthesized. The structures of these compounds were determined by the IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spectroscopic data and elemental analyses.

Key words: Ketimine, amide, addition-condensation.

1. GİRİŞ

1 Bileşiğinin daha önce izosiyanatlar ve 1,3-dikarbonil bileşikleri ile reaksiyonları yapılarak pirimidin türevi bileşikler elde edilmiştir [4,5]. Bu bileşikler biyolojik ve farmokolojik yönden önemi olduğu düşünülen bileşiklerdir [6,7,8]. Bu nedenle çalışmamızda **1** bileşiğinin çeşitli karbonil bileşikleri, asitklorürleri, siyanoasetik asit gibi reaktiflerle reaksiyonlarını araştırarak, yeni pirimidin türevi bileşikler elde etmeyi amaçladık. Bu bileşiklerin açık formülleri ve reaksiyon denklemleri şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1: Reaksiyonların Genel Denklemi

2. Materyal ve Metod

Deneylelerimizde kullanılan başlıca kimyasal maddeler, Fluka, Merck, Sigma, gibi firmaların üretimleridir. Çözücüler destile edilerek ve uygun kurutma vasıtalarıyla etkileştirilerek saflaştırıldı. Reaksiyonlar, reaktiflerin ya etüvde sabit sıcaklıkta direk etkileştirilerek, ya da çözücü ortamında kaynatılarak yapıldı. Reaksiyonların ilerleyişi DC Alufolien Kieselgel 60 1254 Nerk TLC levhaları ile kontrol edildi. Erime noktaları Buchi 510 erime noktası ile tayin edildi. Buchi RE 111 marka rotavapor, Nüve marka FN 500 model etüvden (0-300 °C) yararlanıldı. Elementel analiz EA 1108 CHNS-O marka cihazla, IR spektrumları, Perkin Elmer 421 ve Shimadzu 435 V-0.4 marka cihazlarla KBr tekniğiyle, ¹H-NMR spektrumları ise Gemini-Varian 200 MHz, ¹³C-NMR spektrumları ise Gemini-Varian 200 MHz, ¹³C-NMR spektrofotometreleriyle alındı. Literatüre göre okzalilklorür ve dibenzoilmetandan, 4-benzoil-2,3-furandionun sentezi yapıldı [1,2,3]. Sentezi yapılan bileşiğin asetofenonsemikarbazon ile etkileşmesi sonucu oluşan pirimidin türevinin, hidroliziyle **1** bileşiği elde edilmiştir [9,10].

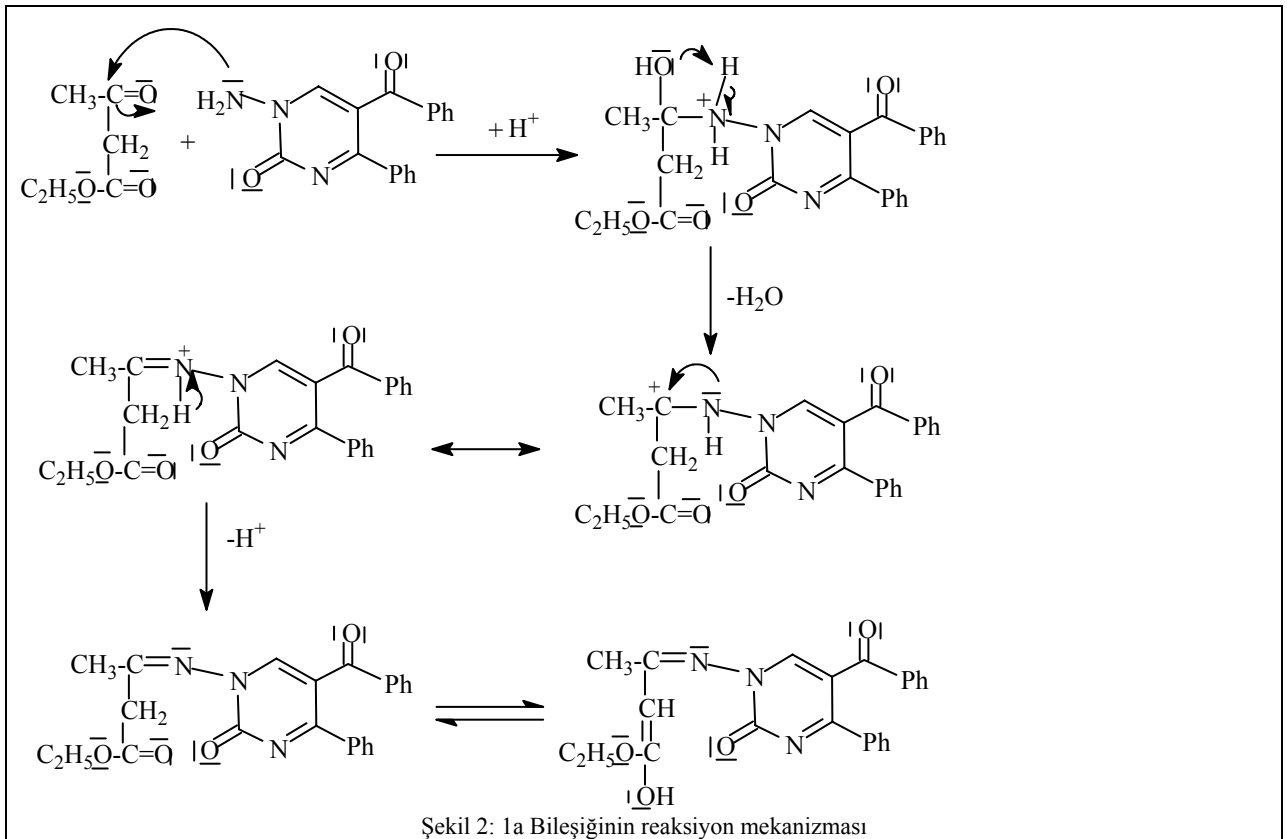
3. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada nükleofilik özellik gösteren **1** bileşiğinin çeşitli reaktiflerle reaksiyonları incelenmiştir. **1** bileşiğindeki amino grubunun 1,3-dikarbonil bileşikleriyle nükleofilik katılma-kondenzasyon reaksiyonları yapılmıştır [5]. **1** bileşiğinin farklı şartlardaki reaksiyonlarından (pirimidinil-amino)-ketimin türevi (**1a-b**), imino-propanoik asit türevi (**1c**), pirimidinil-amino-1,2-difenil-1-hidroksi-2-okso etan (**1d**), amid türevi (**1e-f**) bileşikler sentez edildi.

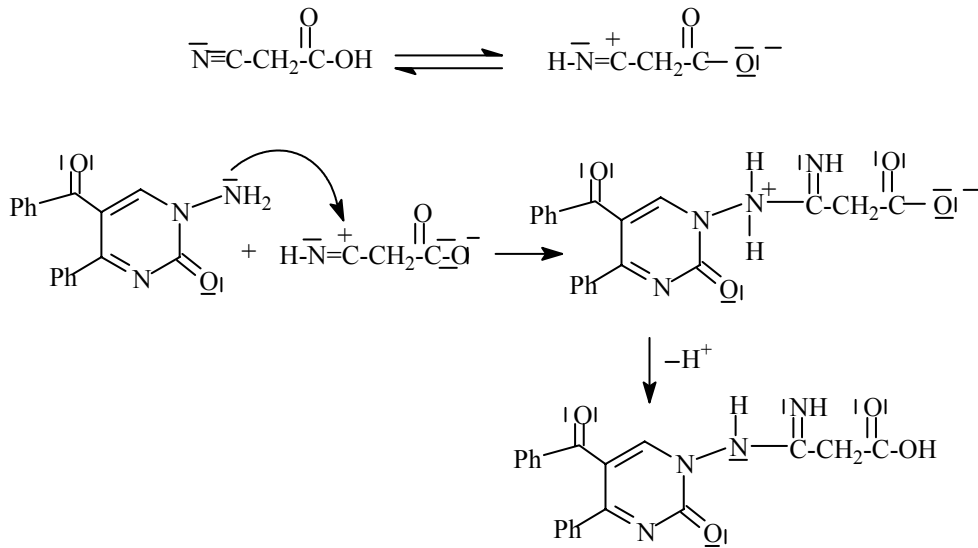
1a ve **1b** bileşiklerinin sentezinde, **1** bileşiğinin etilasetoasetat ve benzoasetofenon ile reaksiyonu katılma kondenzasyon şeklinde olup, direk reaksiyonla yapılmıştır. Reaksiyonlarda **1** bileşiğinin erime noktası ve etilasetoasetatın kaynama noktası dikkate alınmıştır. Reaksiyon süreleri 2 ile 5 saat arasında, reaksiyon sıcaklığı 120 °C ile 130 °C arasında değişmiştir. Reaksiyon verimleri sırasıyla % 30 ile % 70' dir. **1b** bileşiğinde, yapıdaki fenil gruplarının sterik engel oluşturması nedeniyle, verimin daha az olduğu düşünülmektedir.

Aynı zamanda reaksiyonlar çözücü ortamında da denenmiş olup, çözücü ortamında çok uzun sürede gerçekleşmektedir. **1** bileşiğinin çözünürlüğünün az olmasının reaksiyonların uzun sürede gerçekleşmesinde etkili olduğu düşünülmektedir.

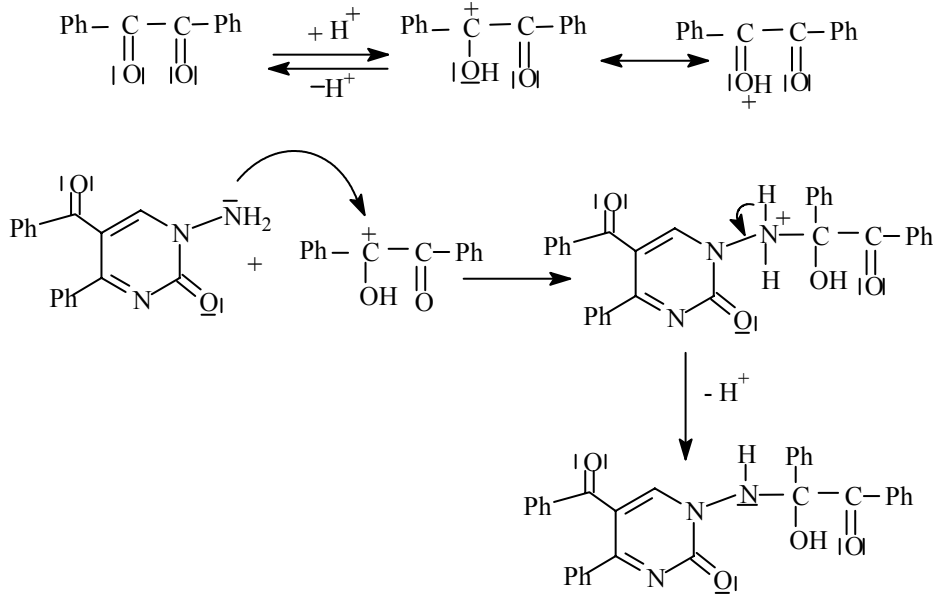
1a bileşiğinde keto-enol tautomerliği bulunduğu ¹H-NMR spektrumundan anlaşılmıştır ve spektrumdaki piklerin şiddetinden keto formunun daha fazla olduğu görülmüştür. ¹H-NMR spektrumunda enol formu için δ= 5.2 ppm'de =C-H- ve δ= 12.28 ppm'de -OH pikleri çok az gözlenmiştir [11,12,13,14]. **1b** bileşiğinin ise çözünürlüğünün fazla olması sebebi ile kristallendirme güclüğü ile karşılaşıldı.



1 bileşiğinin siyanoasetik asit ile reaksiyonundan yine bir asit türevi olan **1c** bileşiği sentez edilmiştir. Reaksiyon çözücü ortamında uzun süre kaynatılarak elde edilmiştir. Yıkama yoluyla saflaştırılmıştır. Bu reaksiyon sonucunda **1** bileşiğinin çözelti ortamında daha uzun sürede reaksiyon verdiği yapılan deneysel çalışmalardan anlaşılmıştır.

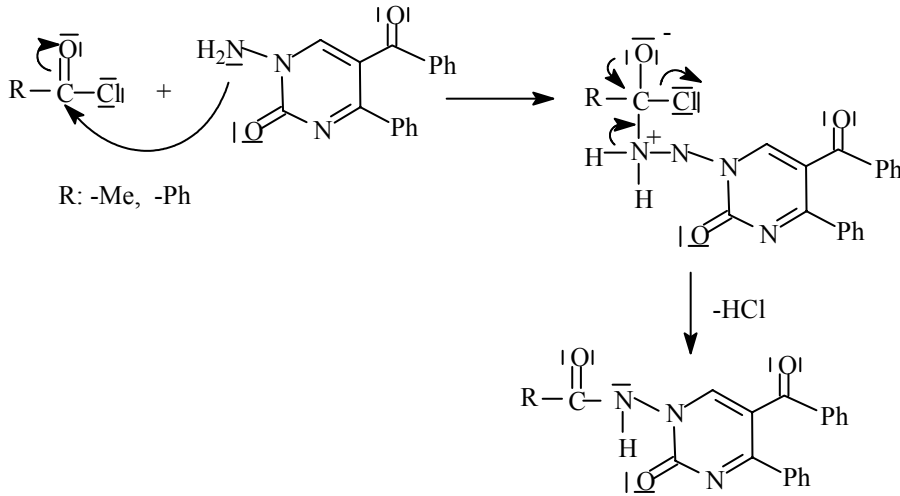


1 Bileşiğinin benz reaksiyon şeklinde anlaşılmıştır. Erim Bunun nedeni ben üzerinden gerçekleş spektrumlarında C gözlenmiştir.



Şekil 4: 1d Bileşiğinin Reaksiyon Mekanizması

Yine **1** bileşiğinin asetilklorür ve benzoilklorür ile reaksiyonları oda sıcaklığında 24 saat karıştırılarak yapılmış, **1e** ve **1f** bileşikler elde edilmiştir. Asitklorürlerinin aktif bileşikler olması, reaksiyonun oda şartlarında yapılmasında etkili olmuştur. Reaksiyon aminlerin açillenmesi mekanizmasına göre gerçekleşmiş olup, alkil amid ve aril amid yapısında bileşikler elde edilmiştir. **1e** ve **1f** bileşiklerinin sadece erime noktalarına bakılarak, elementel analizleri yapılmış ve IR spektrumları alınmıştır.



Şekil 5: 1e ve 1f Bileşiklerinin reaksiyon mekanizması

4. Sentez ve Deneysel Veriler

5. N-(5-Benzoil-4-fenil-2-okso-1,2-dihidro-pirimidinil-amino)-1-etoksi-1-oksoetilmetilketimin (1a):

0.2 g 1-Amino-5-benzoil-4-fenil-1H-pirimidin-2-on **1** ve 1ml etilasetoasetat (1:14 mol), 0.05 g p-toluen sulfonik asit, şilifli bir balon içerisinde, CaCl_2 kurutma başlığı takılarak 130°C 'ye ayarlı etüve iki saat reaksiyona sokulur. Etilasetoasetatın fazlası rotavapordan atılır. Yağimsı ürün dietilerle karıştırılır. Çöken beyaz ham ürün süzülür, n-butanolden kristallendirilir ve kurutulur. Verim % 70, E.N=260 $^\circ\text{C}$.

IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3500-3400$ (karbonil overtonu), $3000-3150$ (alifatik ve aromatik C-H), $1720-1680$ (C=O), 1590 (C=C ve C=N), $1500-1400$ (fenil), $1100-1200$ (alifatik C-H eğilmesi), $800-640$ (pirimidin hal.isk.tit.)

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): δ = 0.77-0.84 (-OCH₂-CH₃'deki CH₃ triplet) J=5.06 Hz, 3.70-3.90 (-OCH₂-CH₃'deki CH₂ quartet) J=7.08 Hz, 2.46 (N=C-'deki CH₃ singlet), 3.35 (-CO-CH₂-CO-'daki CH₂ singlet), 7.32-7.76 (Arom.prot.). ¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): δ = 163.81 (C₂), 145.87 (C₈), 156.32 (C₁₀), 61.23 (C₉ ve C₁₁), 15.24 (C₁₂), 15.77 (C₁₃), 192.74 (C₁₄), 129.75-144.82 (Arom.C'lar). C₂₃H₂₁N₃O₄ (557.588 g/mol) için hesaplanan: C, 68.47; H, 5.24; N, 10.40. Bulunan: C, 68.70; H, 4.90; N, 10.73.

N-(5-Benzoil-4-fenil-2-okso-1,2-dihidro-pirimidinil)-1,3-difenil-2-etenilketimin (1b):

0.2 g 1-Amino-5-benzoil-4-fenil-1H-pirimidin-2-on **1** ve 0.4 g benzasetofenon (1:3 mol), 0.05 g p-toluen sulfonik asit, şilifli bir balonda homojen bir şekilde karıştırılır. CaCl₂ kurutma başlığı takılarak 120 °C 'ye ayarlı etüvde 5 saat reaksiyona sokulur. Soğutulur, dietileter ile karıştırılır. Çöken sarı ham ürün süzülerek n-butanolden kristallendirilir ve desikatörde P₂O₅ üzerinde kurutulur. Verim % 30, E.N=190 °C.

IR (KBr, cm⁻¹): ν = 3500-3400 (karbonil overtonu), 3000 (aromatik C-H), 1730 (C=O), 1650-1600 (C=C ve C=N), 780-680 (pirimidin hal.isk.tit.)

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): δ = 3.44-3.94 (-CH=CH'deki H'lar dublet) J=6.4, 6.58-7.82 (Arom.prot.) C₃₂H₂₃N₃O₂ (481.519g/mol) için hesaplanan: C, 79.82; H, 4.64; N, 8.93. Bulunan: C, 79.68; H, 4.64; N, 8.93.

3-(5-Benzoil-4-fenil-2-okso-1,2-dihidro-pirimidinil-amino)-3-imino-propanoik asit (1c):

0.2 g 1-Amino-5-benzoil-4-fenil-1H-pirimidin-2-on **1** ve 0.2 g siyanoasetikasit (1:4 mol) şilifli bir balona alınır. Benzen ortamında 10 saat kaynatılır. Çözücü rotavapordan atılır ve mutlak eter ile karıştırılır. Çöken sarı ham ürün süzülerek, sıcak petrol eterinden yıkanır, kurutulur. Verim % 50, E.N= 250 °C.

IR (KBr, cm⁻¹): ν = 3400-3000 (-COOH), 1720 (C=O), 1640 (C=N), 1590 ve 1600 (N-H eğilmesi), 690-790 (pirimidin hal.isk.tit.). ¹H-NMR (CDCl₃, ppm): δ = 3.96 (-CH₂- singlet), 7.04-7.99 (Arom.prot.), 9.37 (N-H). C₂₀H₁₆N₃O₄ (376.22 g/mol) için hesaplanan: C, 63.82; H, 4.25; N, 14.89. Bulunan: C, 63.76; H, 4.37; N, 14.94.

1-(5-Benzoil-4-fenil-2-okso-1,2-dihidro-pirimidinil-amino)-1,2-difenil-1-hidroksi-2-okso etan (1d):

0.2 g 1-Amino-5-benzoil-4-fenil-1H-pirimidin-2-on **1** ve 1.32 g benzil (1:4 mol), 0.05 g p-toluen sulfonik asit, şilifli bir balonda homojen bir şekilde karıştırılır. CaCl₂ kurutma başlığı takılarak 135 °C 'ye ayarlı etüvde 2 saat reaksiyona sokulur. Soğutulduktan sonra dietileter ile karıştırılır. Çöken beyaz ham ürün süzülerek, n-butanolden kristallendirilir ve desikatörde P₂O₅ üzerinde kurutulur. Verim % 50, E.N= 248 °C.

IR (KBr, cm⁻¹): ν = 3400'de (N-H gerilme titreşimi) , 3000-2600 (-OH gerilme titreşimi), 1660 (C=O), 1600 (C=C ve C=N), 1500-1400 (aromatik halka), 800-700 (pirimidin hal.isk.tit.). ¹H-NMR (DMSO, ppm): δ = 3.41-3.43 (-OH piki 7.01-7.84 (Arom.prot.), 8.34 (pirimidin halkası protonu) , 12.44-12.55 (-NH). ¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): δ = 157.42 (C₂), 132.23 (C₄), 138.80 (C₅), 134.85 (C₆), 194.10 (C₁₀), 117.54-132.25(aromatik hal. Protonları). C₃₁H₂₃N₃O₄ (503.101 g/mol) için hesaplanan: C, 74.25; H, 4.59; N, 8.38. Bulunan: C, 73.95; H, 4.40; N, 9.00.

N-(5-Benzoil-4-fenil-2-okso-1,2-dihidro-pirimidin-1-il) asetamid (1e):

0.2 g 1-Amino-5-benzoil-4-fenil-1H-pirimidin-2-on **1** ve 0.3 ml asetilklorür (1:4 mol) oranlarında şilifli bir balona alınır. Üzerine 1 g CH₃COONa ve 2 ml su ilave edilir. CaCl₂ kurutma başlığı takılarak, oda sıcaklığında 24 saat karıştırılır. Reaktiflerin fazlası rotavapordan atılır ve dietieter ile karıştırılır. Çöken beyaz ham ürün süzülür ve saf su ile yıkanır. Etilalkolden kristallendirilir, desikatörde P₂O₅ üzerinde kurutulur. Verim % 50, E.N=280 °C.

IR (KBr, cm⁻¹): ν = 3200' de (-N-H), 3020 (-CH₃), 1730-1660 (C=O), 1610-1590 (C=C ve C=N), 1500-1450 (aromatik halka), 1320 (CH₃ eğilme), 800-670 (pirimidin hal.isk.tit.).

C₁₉H₁₅N₃O₃ (333.117 g/mol) için hesaplanan: C, 68.46; H, 4.50; N, 12.61. Bulunan: C, 68.51; H, 4.68; N, 12.37.

N-(5-Benzoil-4-fenil-2-okso-1,2-dihidro-pirimidin-1-il) benzamid (1f):

0.2 g 1-Amino-5-benzoil-4-fenil-1H-pirimidin-2-on **1** ve 0.3 ml benzoilklorür (1:4 mol) oranlarında şilifli bir balona alınır. Üzerine 1 g CH₃COONa ve 2 ml su ilave edilir. CaCl₂ kurutma başlığı takılarak, oda sıcaklığında 24 saat karıştırılır. Reaktiflerin fazlası rotavapordan atılır ve dietieter ile karıştırılır. Çöken beyaz ham ürün süzülür ve saf su ile yıkanır. n-Butanolden kristallendirilir, desikatörde P₂O₅ üzerinde kurutulur. Verim % 70, E.N= 275 °C.

IR (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3200$ ' de (-N-H), 3010 (arom. C-H), 1700-1660 (C=O), 1600 (C=C ve C=N), 1480-1360 (aromatik isk.tit.), 800-700 (pirimidin hal.isk.tit.). $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (395.396 g/mol) için hesaplanan: C, 72.91; H, 4.30; N, 10.63. Bulunan: C, 72.35; H, 4.39; N, 10.37.

Teşekkür: Çalışmalarımızda maddi destek sağlayan Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu'na teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Ziegler, E., Eder, M., Beleggratis, C., und Prewedourakis, E., Synthesen von Heterocylen, 103. Mitt: Über Reaktionen mit Oxalylehlorid, Monatsch. Chem., 98, 2249-2251, 1967.
2. Kollenz, G., Ziegler, E., Eder, M. und Prewedourakis, E., 49. Mitt: Über Reaktionen mit cyclischen Oxalylverbindungen, Monatsch. Chem., 101, 1597-1605, 1970.
3. Kollenz, G., Über Reaktionen mit cyclischen Oxalylverbindungen, Monatsch. Chem., 103, 947-950, 1972.
4. Altural, B. and Kollenz, G., Reaktions of Cyclic Oxalyl Compounds, Part 30 [1]: Some Reactions with N-Amino-pyrimidine Derivatives, Monatshefte für Chemie, 121, 677-682, 1990.
5. Önal, Z., Altural, B., Reactions of N-Aminopyrimidine Derivatives, with 1,3-Dicarbonyl Compounds, Turk J. Chem., 23, 401-405, 1999.
6. Cheng, C., C., Prog. Med. Chem., 67, 1969.
7. Mc Nair-Scott, D., B., Ulbricht, T., L., V., Rogerr, M., L., Chu, E. and Rose, C., Canser. Res., 19, 15, 1959.
8. Kleemann, A., Engel, J., Pharmazeugt, Wirkstoffe: 2. Au fl., Thereme, Stuttgart, New York, 25, 225, 375, 478, 1982.
9. Altural, B., Akçamur, Y., Sarıpınar, E., Yıldırım, İ. and Kollenz, G., Reactions of cyclics Oxalyl Compounds, Part 29 [1] A simple synthesis of functionalized 1H-pyrimidines, Monatshefte für Chemie, 120, 1015-1020, 1989.
10. Akçamur, Y., Altural, B., Sarıpınar, E., Kollenz, G., Kappe, O., Peters, E., M. and Von Schenering, H., G., A Convenient Synthesis of Functionalized 1H-pyrimidine-2-thiones [1], Journal of Heterocyclic Chem., 25, 1419-1422, 1988.
11. Erdik, E., Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Büro Kitabevi, Bölüm 4-5, Ankara, 1993.
12. Erdik, E., Obalı, M., Yükselişik, N., Öktemer, A., Pekel, T., İhsanoğlu, E., enel Organik Kimya, A. Ü.Fen-Fak. Yayınları No: 145, 572-575, Ankara, 1987.
13. Günzler, H., Böck, H., IR-Spektroskopie, Taschentext, 1975.
14. Peet, N., P., Sunder, S., Barbuchand, R., J., Whalon, M., R., Reinvestigation of the condensation of 2-Hydrazine benzothiazole with Ethyl Aceto asetate, J. Heterocyclic Chem., 25, 543, 1988.