P(HEMA)-SO_3H KATALİZLİ BİGİNELLİ REAKSİYONU

Mamadou Lamıne BERTHE

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

P(HEMA)-SO_3H KATALİZLİ BİGİNELLİ REAKSİYONU

Mamadou Lamıne BERTHE
0009-0006-8638-0965

Prof. Dr. Nevin ARIKAN ÖLMEZ
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

BURSA – 2024
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

P(HEMA)-SO_3H KATALİZLİ BİGİNELLİ REAKSİYONU

Mamadou Lamine BERTHE

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Nevin ARIKAN ÖLMEZ

Dihidropirimidinonlar (DHPM)'ler farmasötik ve medikal kimyada çok önemli bileşiklerdir. Dihidropirimidinonların sentezi için en yaygın kullanılan yöntem, Biginelli reaksiyonu olarak bilinen, etil asetoasetat, aril aldehit ve üre (veya tiyoüre)' nin multikomponent reaksiyonudur. Asidik koşullar gerektiren klasik Biginelli reaksiyonunda genellikle H_2SO_4, HCl, HF gibi sıvı mineral asitler kullanılır. Fakat bunların birçok dezavantajından dolayı son yıllarda, polimer destekli asit katalizörler, korozif ve zehirli olmaması, katalitik miktarlarda kullanılarak yüksek verimlerle ürün elde edilmesi, basit süzme veya santrifüjleme ile reaksiyon karışımından kolaylıkla ayrılması, geniş bir sıcaklık ve basınç aralığını tolere etmesi, ucuz ve tekrar kullanılabilirliğinin yüksek olması gibi avantajları sebebiyle dikkat çekmektedir.
Bu çalışmada, heterojen katı asit katalizörü olarak poli(hidroksietil metakrilat) [P(HEMA)] mikroküre destekli sülfürik asit [P(HEMA)-SO_3H] hazırlanarak Biginelli reaksiyonunda katalitik aktivitesi araştırılmıştır. Sentezlenen P(HEMA)-SO_3H katalizörü FTIR, SEM, BET ve EDX analizleri ile karakterize edilmiştir. Mikrokürelerin spesifik yüzey alanı ve gözenek hacminin sırasıyla 26,61 m^2/g ve 0,0392 cm^3/g, gözenek boyutunun ise 9,43-63,37 A° aralığında olduğu belirlenmiştir. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün asitliği, standartlaştırılmış NaOH çözeltisi ile titrasyonu sonucunda 8,09 ± 0,09 mmol H^+/g P(HEMA)-SO_3H olarak belirlenmiştir. Katalizörün katalitik aktivitesinin belirlenmesi amacıyla, model olarak seçilen Biginelli reaksiyonunda katalizör miktarı, sıcaklık ve çözücü parametreleri araştırılarak reaksiyon koşulları optimize edilmiştir. En uygun reaksiyon koşulu, çözücüsüz ortamda % 40 mol katalizör oranı ve 60 °C olarak belirlenmiştir. Optimize edilen reaksiyon koşullarında yirmi adet 3,4-dihidropirimidinon/tiyon yüksek verimlerle sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler, erime noktası, ^{1}HNMR ve ^{13}CNMR verileri ile karakterize edilmiştir. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün yeniden kullanılabilirliği de araştırılarak katalitik aktivitesinde belirgin bir azalma olmaksızın dört kez yeniden kullanılabileceği ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Multikomponent reaksiyonlar, Biginelli Reaksiyonu, Dihidropirimidinonlar (DHPMs), Polimer destekli asit katalizörler, P(HEMA) mikroküreler

2024, xv + 99 sayfa.

ABSTRACT

MSc Thesis

P(HEMA)-SO_3H CATALYZED BIGINELLI REACTION

Mamadou Lamıne BERTHE

Bursa Uludag University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Nevin ARIKAN ÖLMEZ

Dihydropyrimidinones (DHPMs) are very important compounds in pharmaceutical and medicinal chemistry. The known most widely used method for the synthesis of dihydropyrimidinones is the Biginelli reaction, which is a multicomponent reaction of ethyl acetoacetate, aryl aldehyde and urea (or thiourea). Since the classical Biginelli reaction requires acidic conditions, liquid mineral acids such as H_2SO_4, HCl, HF are usually used. However, due to many disadvantages of mineral acids, in recent years, polymer-supported acid catalysts have drawn a particular attention. They provide advantages such as being non-corrosive and non-toxic, obtaining high yields of product using catalytic quantities, easy separation from the reaction mixture by simple filtration or centrifugation, tolerating a wide range of temperatures and pressures, being inexpensive and highly reusable.

In this study, poly(hydroxyethyl methacrylate) [P(HEMA)] microsphere supported sulfuric acid [P(HEMA)-SO_3H] was prepared as a heterogeneous solid acid catalyst and its catalytic activity was investigated in Biginelli reaction. The synthesized P(HEMA)-SO_3H catalyst was characterized by FTIR, SEM, BET and EDX analysis. It was determined that the specific surface area and pore volume of the microspheres were 26,61 m^2/g and 0,0392 cm^3/g, respectively, and the pore size was in the range of 9,43-63,37 A°. The acidity of P(HEMA)-SO_3H catalyst was determined as 8,09 ± 0,09 mmol H^+/g P(HEMA)-SO_3H by titration with standardized NaOH solution. In order to determine the catalytic activity of the catalyst, the reaction conditions were optimized by investigating the amount of catalyst, temperature and solvent parameters in the Biginelli reaction selected as a model. The optimum reaction condition was determined as 40 mol% catalyst ratio and 60 °C in solvent-free medium. Twenty 3,4-dihydropyrimidinones/thiones were synthesized in high yields under the optimized reaction conditions. The synthesized compounds were characterized by melting point, ^{1}HNMR and ^{13}CNMR data. The reusability of the P(HEMA)-SO_3H catalyst was also investigated and it was demonstrated that it can be reused four times without any significant decrease in its catalytic activity.

Keywords: Multicomponent reactions, Biginelli Reaction, Dihydropyrimidinones (DHPMs), Polymer supported acid catalysts, P(HEMA) microspheres.

2024, xv + 99 pages.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez danışmanlığımı üstlenen, değerli zamanını bana ayıran ve her konuda destek olan, bilgi ve deneyimlerini bana en iyi şekilde aktaran, çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Nevin ARIKAN ÖLMEZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca farklı bakış açıları ve bilimsel katkılarıyla beni aydınlatan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Bursa Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümünün değerli öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans eğitimim süresince tüm sıkıntılarımı ve sevinçlerimi paylaştığım, sürecin her anını benimle yaşayan anlayışlı ve sabırlı ailem'e teşekkürlerimi sunarım.

FHIZ-2023-1428 no'lu "P(HEMA)-SO_3H katalizli Biginelli reaksiyonu ile dihidropirimidinonların sentezi" konulu proje ile deneylerime maddi destek sağlayan Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca Yüksek Lisans eğitimim sürecinde vermiş oldukları burstan dolayı Yurtdışı Türkler ve Akraba Topluluklar (YTB) Başkanlığı'na teşekkürlerimi sunarım.

Mamadou Lamine BERTHE

04/11/2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET viii
ABSTRACT ix
TEŞEKKÜR x
ŞEKİLLER DİZİNİ xiv
ÇİZELGELER DİZİNİ xv
1. GİRİŞ 1
2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI 3
2.1. Katalizör 3
2.2. Çok Bileşenli Reaksiyonlar 4
2.3. Dihidropirimidinonlar 5
2.4. Biginelli Reaksiyonu 7
2.4.1. Bronsted asitleri 7
2.4.2. Lewis asitleri 9
2.4.3. İyonik Sıvılar 12
2.4.4. Biyokatalizörler 14
2.4.5. Katı destekli asit katalizörler 15
2.4.6. Polimer destekli asit katalizörler 16
2.4.7. Nanokatalizörler 18
2.4.8. Mikrodalga destekli Biginelli Reaksiyonu 20
2.5. Biginelli reaksiyonunun mekanizması 22
3. MATERYAL ve YÖNTEM 26
3.1. MATERYAL 26
3.1.1. Çalışmada kullanılan Cihazlar 26
3.1.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar 27
3.2 YÖNTEM 28
3.2.1 P(HEMA) mikroküreleri sentezi 28
3.2.2. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün hazırlanması 28
3.2.3. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün asit kapasitesinin belirlemesi 29
3.2.4. 3,4-Dihidropirimidinonların sentezi 29
3.2.5. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün tekrar kullanabilirliğinin belirlenmesi 29
4. BULGULAR ve TARTIŞMA 38
4.1. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün hazırlanması ve karakterizasyonu 38
4.1.1. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün hazırlanması 38
4.1.2. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün karakterizasyonu 38
4.1.3. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün asit kapasitesinin belirlenmesi 43
4.2. P(HEMA)-SO_3H katalizli Biginelli Reaksiyonu ile 3,4-Dihidropirimidinon/tiyon'ların sentezi 44
5. SONUÇ 51
KAYNAKLAR 52
EKLER 65
EK 1 4a-t Bileşiklerinin FT-IR, ^{1}HNMR, ^{13}C NMR Spektrumları 65
EK 2 P(HEMA)-SO_3H katalizörünün BET analiz sonuçları 65
EK 1. 4a-t Bileşiklerinin FT-IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR Spektrumları 66
EK 2.1 P(HEMA)-SO_3H katalizörünün BET analiz sonuçları 98
ÖZGEÇMİŞ 99

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	Açıklama
α	Alfa
Å	Angström
β	Beta
n	Frekans, dalga sayısı (cm-1)
d	Delta, kimyasal kayma değeri
°C	Santigrat
σ	Sigma
%	Yüzde
µg/ml	mililitre başına mikrogram

Kısaltmalar	Açıklama
Ar	Aril
ATR	Azaltılmış Toplam Yansıma
BET	Brunaur-Emmett-Teller
DHPM	Dihidropirimidinon
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMSO-d_6	Döteryum dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribor Nükleik Asit
EDX	Enerji Dağılımı X-Işını
$FeCl_3.6H_2O$	Klorür hekzahidrat
FT-IR	Kızılötesi Spektroskopisi
GaI_3	Galiyum ıodure
HBF_4	Fluoroborik Asit
H_2SO_4	Sülfürik Asit
HCl	Klorhidrik Asit
HEMA	hidroksietil metakrilat
IL	İyonik Sıvı
$InCl_3$	İndiyum(III) klorür
IUPAC	Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği
K	Kelvin
$LaCl_3.H_2O$	Klorür heptahidrat
Lit	Litteratür
M	Metal
MCR	Multikomponent reaksiyonları
MCM-41	Mobil Composition of Matter No 41
MCF-7	İnsan meme kanseri (human breast cancer)
MeCN	Asetonitril
MHz	Megahertz
Mt	Montmorilloniti
MW	Mikro dalga
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
P_2O_5	Fosfor pentoksit
$PdCl_2$	Paladyum klorür

PGO	Fosfat Grafen Oksit
P(HEMA)	Poli (hidroksietil metakrilat)
pH	Hidrojenin gücü
PEG-SO_3H	Sülfonatlı Polietilen Glikol
PPA	Polifosforik Asit
PTSA	p-toluensülfonik asi
R	Alkil grubu
RHA	Pirinç Kabuğu Külü (Rice Husk Ash)
RNA	Ribonüleik Asit
SBA-15	Santra Barbara Amorphous Mezogözenekli Silika
$SbCl_3$	Antimon triklorür
SEM	Tramalı Elektron Mikroskobu
TFA	Trifloroasetik
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce-tabaka kromatografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 2.2.1.	Çok bileşenli reaksiyonların şematik gösterimi a) Çok basamaklı reaksiyon b) çok bileşenli reaksiyon	4
Şekil 2.3.1.	Nükleik asitlerin yapısında bulunan pirimidin türevleri	5
Şekil 2.3.2.	İlaç olarak kullanılan bazı 3,4-dihidropirimidinon türevleri	6
Şekil 2.4.1.	Klasik Biginelli reaksiyonu	7
Şekil 2.4.1.1.	Bronsted asit katalizli Biginelli reaksiyonuna bazı örnekler	9
Şekil 2.4.1.3.	$PdCl_2$/TFA katalizli spirofuran-hidropirimidinon bileşiklerinin diastereoseçici sentezi	10
Şekil 2.4.1.4.	Lewis asit katalizli Biginelli reaksiyonuna bazı örnekler	11
Şekil 2.4.1.5.	(4-sülfobutil)-tris (4-sülfofenil)fosfoniyum hidroen sülfat sentezi	13
Şekil 2.4.4.1.	Enzim katalizli Biginelli reaksiyonlarına örnekler	15
Şekil 2.4.4.2.	SBA-Pr-SO_3H yapısı	16
Şekil 2.4.6.1.	MCM-41-SO_3H katalizli Biginelli reaksiyonu	17
Şekil 2.4.6.2.	PEG-OSO_3H katalizli Biginelli reaksiyonu	18
Şekil 2.4.7.1.	Fe_3O_4@SBA-15katalizli Biginelli reaksiyonu	19
Şekil 2.4.7.2.	$Fe_3O_4SiO_2$-APTMS-Fe(OH_2) katalizli Biginelli reaksiyonu	20
Şekil 2.4.7.3.	K_2CO_3-NPs katalizli Biginelli reaksiyonu	20
Şekil 2.4.8.1.	Benzil halojenürlerden dihidropirimidinonların sentez mekanizması	22
Şekil 2.4.8.2.	ZnO/CuO katalizli Biginelli reaksiyonu	22
Şekil 2.5.1.	Folker ve Johnson tarafından önerilen mekanizma (iminyum mekanizması)	23
Şekil 2.5.2.	Sweet ve Fissekis tarafından önerilen mekanizma (knovenagel mekanizması)	24
Şekil 4.1.1.1.	P(HEMA)-SO_3H katalizörünün sentezi	38
Şekil 4.1.2.1.	P(HEMA) (**a**) ve P(HEMA)-SO_3H katalizörünün (**b**) FTIR spektrumları	39
Şekil 4.1.2.2.	P(HEMA) mikroküre (**a, c**) ve P(HEMA)-SO_3H katalizörünün (**b, d**) farklı büyütme oranlarında SEM görüntüleri	40
Şekil 4.1.2.3.	P(HEMA)-SO_3H katalizörünün EDX spektrumu	41
Şekil 4.1.2.4.	P(HEMA) ve PHEMA-SO_3H mikro küreler için 77.40 K'de azot'un adsorpsiyon/desorpsiyon izotermleri (a ve c) ve ortalama gözenek çapına göre Dv(d) ile elde edilen gözenek boyutu dağılımı (b ve d)	42

ÇİZELGELER DİZİNİ

			Sayfa
Çizelge	4.1.2.1.	P(HEMA) ve PHEMA-SO_3H mikro kürelerin BET yüzey alanı, gözenek hacmi ve gözenek boyutu	42
Çizelge	4.1.3.1.	0,1 N NaOH çözeltisinin ayarlanması	44
Çizelge	4.2.1.	Biginelli Reaksiyon koşulunun optimizasyonu	45
Çizelge	4.2.2.	P(HEMA)-SO_3H katalizörünün tekrar kullanılabilirliği	46
Çizelge	4.2.3.	3,4-Dihidropirimidinon/tiyon bileşiklerinin sentezi (4a-t)	47
Çizelge	4.2.4.	Biginelli reaksiyonunda kullanılan bazı katı destekli sülfonik asit katalizörlerinin karşılaştırılması	50

1. GİRİŞ

Organik reaksiyonların çoğu bir ya da iki başlangıç maddesinin birbirleri ile reaksiyonlarını içeren klasik organik reaksiyonlardır. İkiden daha fazla sayıda başlangıç maddesinin kullanıldığı reaksiyonlar ise "Çok bileşenli reaksiyonlar" olarak adlandırılır. Çok bileşenli reaksiyonlar (MCR'ler), üretkenliklerinin fazla olması, verim yüksekliği, kolay uygulanması, Karmaşık moleküllerin hızlı ve yüksek verimde sentezi, yüksek atom ekonomisi, total sentezler için kullanımı gibi avantajları nedeniyle diğer tüm reaksiyon türleri arasında önemli bir yere sahiptir. Biginelli reaksiyonu, β-ketoester, aldehit ve üre'nin asit katalizörü beraberinde siklokondenzasyonu ile 3,4-Dihidropirimidin-2(1H)-on'ların (DHPM's) sentezlendiği çok bileşenli bir reaksiyondur. İlk kez 1893'de Pietro Biginelli tarafından keşfedilen reaksiyon 1929 yılında Hinkel ve Hey tarafından üre yerine tiyoüre kullanılarak modifiye edilmiştir.
Biginelli reaksiyon ürünleri, Dihidropirimidinon (DHPM)'lar anti-tümör, anti-bakteriyal, anti-viral, anti-inflamatuar, anti-hipertensif, adrenerjik antagonists, kalsiyum kanal blokeri, Antifungal, Antioksidan, HIVgp-120-CD_4 inhibitörü, α1a-antagonist gibi çok çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı oldukça ilgi çekici bileşiklerdir.

Klasik Biginelli koşullarında etanol içerisinde güçlü asidik koşullar nedeniyle reaksiyon çoğunlukla düşük verimle sonuçlanmakta ve izolasyon aşaması zor olmaktadır. Asidik koşullar gerektiren bu reaksiyonlarda genellikle H_2SO_4, HCl, HF gibi sıvı mineral asitler kullanılır. Bu katalizörler reaksiyon ortamında çözünebilen yani homojen ortam sağlayan maddelerdir. Fakat bunların korozif ve zehirli olmaları, rejenerasyonlarının zor ve bir daha kullanılamamaları, daha maliyetli olmaları ve çevreyi tehdit edici özellikleri gibi dezavantajları vardır. Biginelli reaksiyonunun verimliliğini artırmak için uygulanan varyasyonların birçoğu, mikrodalga ışıması ve ultrason ışıması gibi farklı reaksiyon koşulları ve katalizörlerdir. Lewis asitleri, triflatlar, birçok metal tuzları, iyonik sıvılar, biyokatalizörler, killer, mineraller, alümina, silika, siklodekstrinler, heteropoliasitler, heteropolianyonlar, organokatalizörler, polimerler gibi katalizörler Biginelli reaksiyonunun iyileştirilmesi ve modifikasyonu için kullanılmıştır. Bunlar arasında polimer destekli asit katalizörlerin kullanıldığı yöntemler, korozif ve zehirli olmaması,

katalitik miktarlarda kullanılarak yüksek verimlerle ürün elde edilmesi, basit süzme veya santrifüjleme ile reaksiyon karışımından kolaylıkla ayrılması, geniş bir sıcaklık ve basınç aralığını tolere etmesi, ucuz ve geri kazanılıp tekrar kullanılabilir olması gibi avantajları sebebiyle çok daha ilgi çekici görünmektedir.

Bu çalışmada, polimer destekli asit katalizör olarak laboratuvarımızda geliştirdiğimiz ve daha önce Ritter reaksiyonunda başarıyla uyguladığımız poli(hidroksietil metakrilat) [P(HEMA)] mikroküre destekli sülfürik asit [P(HEMA)-SO_3H] katalizörünün Biginelli reaksiyonundaki katalitik aktivitesi incelenerek 3,4-Dihidropirimidinonların sentezi için yeni bir yöntem ortaya konmuştur.

2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Katalizör

Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC), katalizörü "reaksiyonda genel standart gibi enerji değişimini değiştirmeden bir reaksiyonun hızını artıran bir madde" olarak tanımlamıştır (McNaught ve Wilkinson 1997). Kataliz, kimyada önemli bir alandır ve kimya endüstrisinin yaklaşık % 90'ı, adımlardan en az birinde bir katalizör içeren kimyasal işlem içerir (Baumann ve Westermann 2016). Günümüzde, çevresel sorunlar ve birçok avantajı sebebiyle, katalizörler daha da önemli hale gelmiştir (Somorjai ve Rioux 2005). Kataliz, tehlikeli maddelerin kullanımını ve oluşumunu en aza indiren veya engelleyen kimyasal ürünlerin ve yöntemlerin geliştirilmesini sağlayan yeşil kimyanın temel unsurlarından biridir. Katalitik sistemlerde yeni katalizörlerin tasarımı ve kullanımı, hem çevrenin korunması hem de ekonomik açıdan büyük faydalar sağlamaktadır. Kataliz, organik reaksiyonlarda geçiş durumunun kararlılığını, bir nükleofilin reaktivitesini, bir elektrofilin nükleofilik saldırıya duyarlılığını veya bir grubu daha zayıf bir baza dönüştürerek ayrılma yeteneğini arttırarak yeni reaksiyon yolları sağlar (Arends ve ark. 2007). Katalizör, yunanca kökenli bir kelimeden türetilmiş olup, 1794 yılında kimyager Elizabeth Fulhame ilk kez kataliz terimini icat etmiş ve kitabında kullanmıştır.

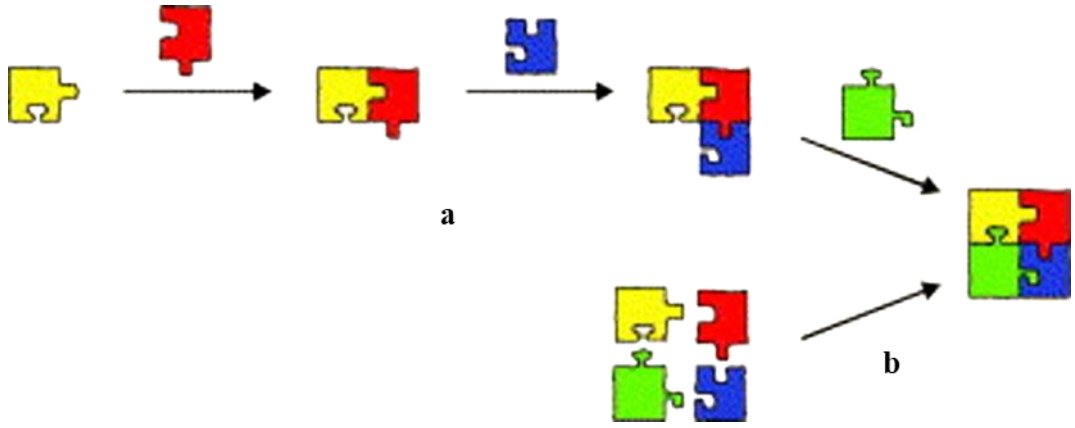
Dahha sonra, 1811'de Rus kimyager Gottlieb Kirchhoff, ilk kez bir organik reaksiyonda katalizör kullanmıştır. 1835 yılında İsveçli kimyager Jons Jakob Berzelius, belirli maddelerin hızlandırdığı reaksiyonları tanımlamak için kataliz terimini kullanmıştır. (Sheldon ve ark.2000)

Kimyasal reaksiyonlarda kullanılan maddenin doğasına ve fiziksel durumuna göre, başlıca homojen, heterojen, homojen katalizörler ve biyokatalizörler olmak üzere üç tip katalizör vardır. Reaksiyonda kullanılan katalizörün ve reaktanların aynı fazda olduğu kataliz, homojen kataliz olarak adlandırılır. Homojen katalizin ana dezavantajı, katalizörü üründen ve çözücüsünden ayırmanın zorluğudur ve hem ürünün hem de kullanılan

katalizörün bozulmasına yol açabilir (Pinault ve Bruce 2003). Heterojen katalizde, reaktantlar ve katalizör farklı fazlardadır, genellikle heterojen katalizörler katıdır ve reaktantlar gaz veya sıvıdır, bu da reaksiyonun sonunda reaksiyon fazlarının katalizörden ayrılmasını kolaylaştırır ve homojen katalize göre açık bir avantajdır. Reaksiyon sonunda katalizörün basit bir süzme ile uzaklaştırılabilmesi gibi bir avantaja sahiptir (Davies ve ark. 2001).

2.2. Çok Bileşenli Reaksiyonlar

Çok bileşenli reaksiyonlar, (multikomponent reaksiyonlar, MCRs), ikiden fazla başlangıç maddesinin (üç, dört veya daha fazla) kullanıldığı ve başlangıç maddelerindeki atomların çoğunun son ürüne dahil edildiği tek-kap reaksiyonlardır (Şekil 2.2.1.) (Ugi 1994; Rocha ve ark. 2020; Zhong ve ark. 2022; Yazdani ve ark. 2022). Çok bileşenli reaksiyonlar, ardışık çok basamaklı reaksiyonların sayısını en aza indirmesi ve iyi verimlerle ürün elde edilmesi gibi sentetik kimyada geleneksel bir veya iki bileşenli reaksiyonlara göre çeşitli avantajlar sunar (Tang ve ark. 2018; Dömling ve Ugi 2000; Mohlala ve ark. 2021). Bu reaksiyonlar, medikal kimyaya yönelik organik sentezlerde, ilaç keşfinde, yeşil kimyada, polimerizasyonda istenen ürünlerin sentezi ve hazırlanması için tercih edilen yollardan biri olmaya devam etmektedir.



Şekil 2.2. 1. Çok bileşenli reaksiyonların şematik gösterimi a) Çok basamaklı reaksiyon b) çok bileşenli reaksiyon

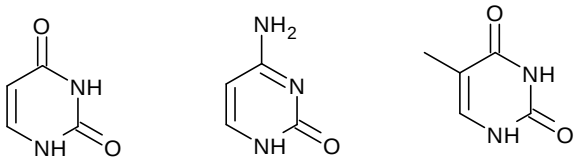
Yeşil kimya, tehlikeli maddelerin kullanımını veya üretimini azaltan veya ortadan kaldıran kimyasal ürün ve yöntemlerin geliştirilmesini ifade eder. Yeşil sürdürülebilir kimya uygulamaları laboratuvarlarda güvenli bir ortam sağlar. Bu anlamda, istenilen ürünlerin sentezi ve hazırlanması için verimli ve ekonomik kimyasal yöntemlerin kullanılması çok önemlidir. Yeşil bir üretim süreci için en iyi bilinen ve önerilen uygulamalardan bazıları, yeşil çözücülerin kullanımı, çözücüsüz reaksiyonlar, güvenli sıcaklıklarda çalışma, biyokatalizörlerin, fotokatalizlerin, güvenli katalizörlerin kullanılması veya katalizörsüz reaksiyonların kullanımıdır (Anastas ve Warner 1998). "Yeşilliği" arttırmaya yönelik bilinen yöntemlerden biri, medikal ve endüstriyel ürünlerin üretiminde çok bileşenli reaksiyonların kullanılmasıdır ve güvenli uygulamaları ve çevre dostu yöntemleri ile bu alanda büyük yarar sağlarlar.

Ugi, Passerini, van Leusen, Strecker, Hantzsch ve Biginelli reaksiyonu gibi çok bileşenli reaksiyonlar, biyolojik aktif "ilaç benzeri" birçok bileşiğin sentezinde oldukça başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (Dömling ve ark. 2010).

Biginelli reaksiyonu, aldehit, β-keto ester ve üre (veya tiyoüre)'in kondenzasyonu ile önemli terapötik ve farmakolojik aktiviteye sahip bileşik sınıfları arasında yer alan 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on'ların sentezini içeren çok bileşenli bir reaksiyondur.

2.3. Dihidropirimidinonlar

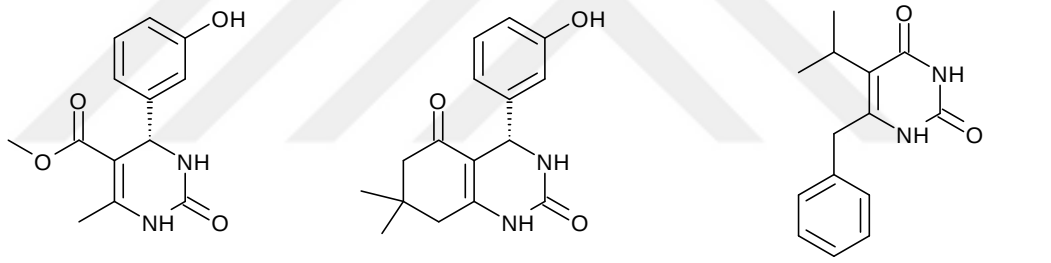
Heterohalkalı bileşikler kimyası, organik kimyanın önemli bir dalıdır ve modern yayınların yaklaşık üçte birini oluşturur. Heterohalkalı bileşikler biyolojik sistemimizde hayati bir role sahip olup birçok biyolojik aktif molekülün, doğal ürünün önemli parçasıdırlar. Heterohalkalı bir bileşik olan pirimidin, pek çok doğal bileşiğin yapısında bulunur. Tüm organizmaların canlılık işlevleri ve biyolojik aktiviteleri için gerekli talimatları taşıyan DNA ve RNA'nın yapısında bulunan nükleik asitlerden urasil, sitozin ve timin, pirimidin türevleridir **(şekil 2.3.1.).**



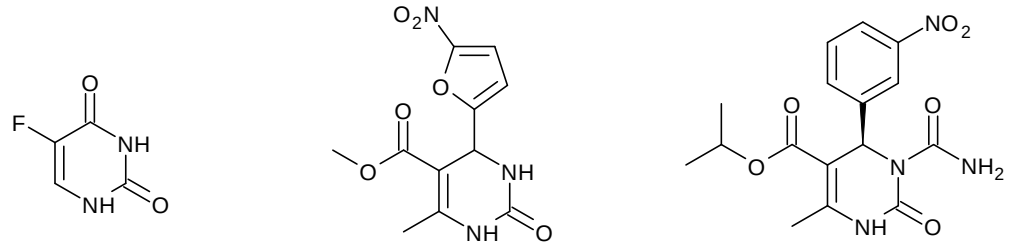
Urasil Sitozin Timin

Şekil 2.3. 1. Nükleik asitlerin yapısında bulunan pirimidin türevleri

Pirimidin türevlerinin medikal kimyada çok çeşitli uygulamaları vardır. Son yıllarda dihidropirimidinon halkası taşıyan birçok molekül sentezlenmiş antiviral, anti-tümör, antibakteriyal, anti-inflamatuar, kardiyovasküler, antihipertansif, adrenerjik antagonistler, kalsiyum kanal blokeri, antifungal, antioksidan, HIVgp-120-CD4 inhibitörü, α1a-antagonist gibi çok çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı ilk sentezinden bu yana özellikle medikal kimyada önemli ürünler haline gelmiştir **(şekil 2.3.2.)** (Kappe 2000; Nagarajaiah ve ark. 2016).



(S)-Monastrol A (antitümör) Dimetilenastron (antitümör) Emivirin J (AIDS tedavisi)



5-Floroasil D (antitümör) Nitraktin G (antiviral) (R) SQ 32926 F (antihipertansif)

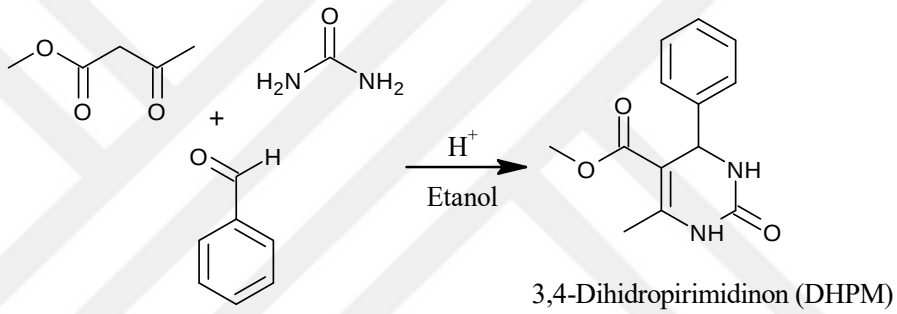
Şekil 2.3. 2. İlaç olarak kullanılan bazı 3,4-dihidropirimidinon türevleri

Dihidripirimidin-2-on(tiyon) bileşiklerinin sentezi için geliştirilen sentetik yöntemlerden en basit olanı, Biginelli tarafından 1893 yılında bildirilen ve β-dikarbonil bileşiklerinin,

aldehitler ve üre veya tiyoüre ile katalitik miktarda asit kullanılarak gerçekleştirilen kondenzasyon reaksiyonudur (Biginelli 1891).

2.4. Biginelli Reaksiyonu

İlk kez 1891 yılında Pietro Biginelli tarafından rapor edilen Biginelli reaksiyonu, benzaldehit, etil asetoasetat ve ürenin kondenzasyonu ile dihidropirimidinonların (DHPM's) sentezini içeren çok bileşenli bir reaksiyondur **(şekil 2.4.1.)** (Biginelli 1891). 1929 yılında Hinkel ve Hey, üre yerine tiyoüre kullanarak yöntemi modifiye etmişlerdir (Hinkel ve Hey 1929).



3,4-Dihidropirimidinon (DHPM)

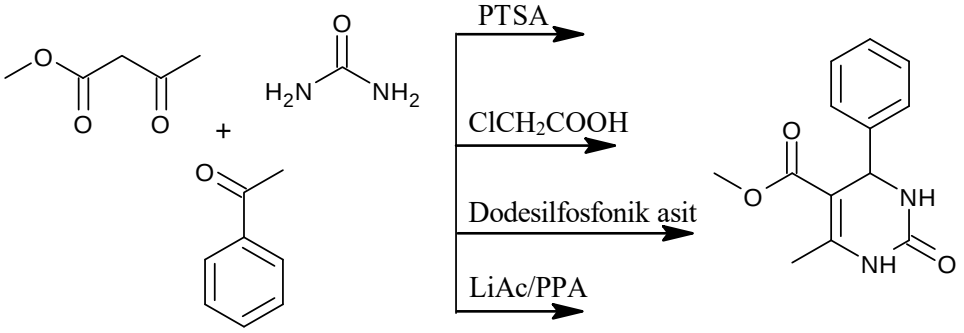
Şekil 2.4.1. Klasik Biginelli reaksiyonu

2.4.1. Bronsted asitleri

Biginelli reaksiyonunda bu güne kadar hidroklorik asit dışında H_2SO_4, p-toluensülfonik asit, metansülfonik asit, HBF_4, molibdofosforik asit, fenilboronik asit, PEG-SO_3H, borik asit, silika sülfürik asit, asetik asit, formilfenilboronik asit, trifloroasetik asit, triflorometan sülfonik asit gibi birçok protik asit kullanılmıştır.

Jin ve arkadaşları, aldehitler, β-ketoesterler ve ürenin p-toluensülfonik asit (PTSA) katalizli tek-kap kondenzasyon reaksiyonu ile dihidropirimidinler'i sentezlemişler ve klasik Biginelli reaksiyon koşulları ile kıyaslandığında verimlerin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (Jin ve ark. 2002). Aynı yılda Bose ve arkadaşları, yine p-toluensülfonik asit'i katalizör olarak kullanmışlar ve birlikte öğütme (Toda

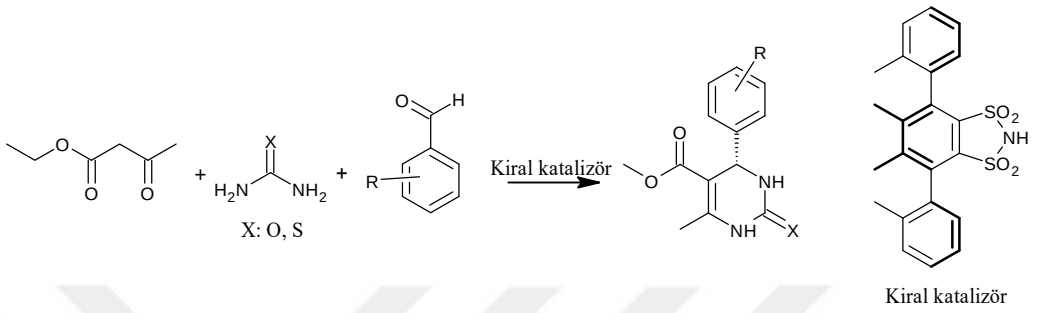
yöntemi) yöntemi ile oda sıcaklığında bir kaç dakikada yüksek verimlerle dihidropirimidinleri elde etmişlerdir (Bose ve ark. 2002). Yu ve arkadaşları, katalizör olarak kloroasetik asit kullanarak 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on türevlerini yüksek verimlerle elde etmişlerdir. Klasik Biginelli reaksiyon koşullarıyla karşılaştırıldığında, mükemmel verim ve kısa reaksiyon süresi gibi avantajlara sahip bir yöntem olarak rapor edilmiştir (Yu ve ark. 2007). Bir başka çalışmada, Dodesilfosfonik asit katalizörlüğünde, çözücüsüz koşullarda Biginelli kondensasyonu ile dihidropirimidinonlar sentezlenmiştir. Yöntem, yüksek verim, kısa reaksiyon süreleri, kolay çalışma ve nispeten orta asidik ve güvenli katalizör kullanımı olmak gibi çeşitli avantajlara sahiptir (Ghassamipour ve Sardarian, 2010). 2012 yılında, Sachdeva ve Dwivedi, çözücüsüz koşullar altında katalitik miktarlarda lityum-asetat ve (polifosforik asit) PPA kullanarak aldehitler, 1,3-dikarbonil bileşikleri ve üre/tiyoüre reaksiyonu yoluyla 3, 4-dihidropirimidin-2(1H)-onlar ve tiyonların (DHPM'ler) sentezi için yeni, basit ve etkili bir yöntemi ilk kez rapor etmişlerdir. Ayrıca, Biginelli kondenzasyonunu katalize etmek için lityum-asetat ve PPA'nın karşılaştırmalı katalitik aktivitesi de incelenmiştir. En iyi verim % 73 / % 0,5 eşdeğer lityum-asetat/PPA kullanıldığında elde edilmiştir. Ayrıca, farklı çözücüler denenerek, THF'nin PPA katalizli reaksiyon için ve CH_3CN ise lityum-asetat için çok daha iyi bir çözücü olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, çözücüsüz koşullar altında reaksiyon 10-15 dakika içinde tamamlanarak % 90-95 verimlerle dihidropirimidinonlar elde edilmiştir **(Şekil 2.4.1.1.)** (Sachdeva ve Dwivedi 2012).



Şekil 2.4.1. 1. Bronsted asit katalizli Biginelli reaksiyonuna bazı örnekler

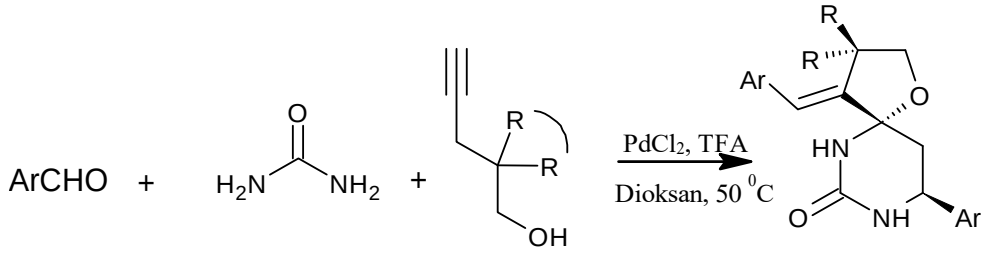
Barbero ve arkadaşları, kiral katalizör olarak 1,2-benzenedisülfonimidin'in kiral bir türevi olan (−)-4,5-dimetil-3,6-bis(o-tolil)-1,2-benzenedisülfonimidin'i kullanmışlar ve

yüksek enantiyomerik saflıkta dihidropirimidinleri elde etmişlerdir. Sonuç olarak, çözücü kullanmadan, ılıman reaksiyon koşullarında, kısa reaksiyon sürelerinde hedef dihidropirimidinler yeterli saflıkta elde edilmiştir. Ayrıca, kiral katalizör reaksiyon karışımından kolayca geri kazanılarak katalitik aktivite kaybı olmadan yeniden kullanılmıştır (Barbero ve ark. 2017).



Şekil 2.4.1. 2. Asimetrik Biginelli reaksiyonu

Bir başka çalışmada, paladyum klorür ve trifloroasetik asidin eş kataliziyle enolize olabilen bir karbonil eşdeğeri gibi davranan alkinol'ün (tiyo)üre ve aromatik aldehitlerle reaksiyonundan iyi verimlerde ve mükemmel diastereoseçiciliklerde çeşitli spirofuran-hidropirimidinon bileşikleri elde edilmiştir (Yu ve ark. 2019).



Şekil 2.4.1. 3. $PdCl_2$/TFA katalizli spirofuran-hidropirimidinon bileşiklerinin diastereoseçici sentezi

2.4.2. Lewis asitleri

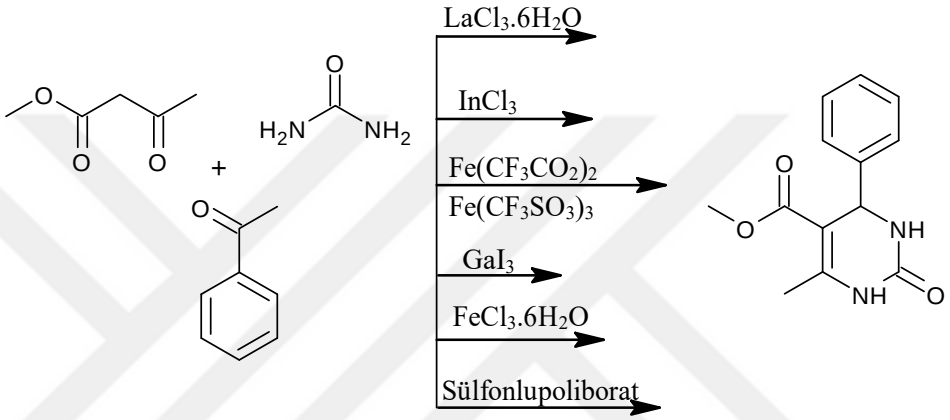
Bu güne kadar Biginelli reaksiyonunda Li, Bi, Fe, Cu, Zn, Ru, Rh, W, Mo, Mg, Co, Ni, Sb, Yb, La, Zr, Ce, Sm, Sc, V, Cd, Al, Ag, Nd, Ca, I, B, Sr, Si, Nd, Nb, K, Na, Ga, Pb,

Sn gibi metallerin halojenürleri, triflatları ve diğer tuzları Lewis asitleri olarak kullanılmış ve oldukça iyi verimlerle ve kısa sürelerde dihidropirimidinonlar elde edilmiştir.
Lu ve arkadaşları, katalizör olarak lantan klorür heptahidrat ($LaCl_3.H_2O$) kullanarak klasik Biginelli reaksiyon koşullarına göre çok daha iyi bir verimle bir aldehit, β-keto ester ve üre veya tiyoüreden 3,4-dihidropirimidinonların sentezini gerçekleştirmişlerdir (Lu ve ark., 2000).

Ranu ve akadaşları, $InCl_3$'ün iki ve üç bileşenli kondenzasyon reaksiyonları için çok etkili bir katalizör olduğunu bildirmiştir. Ayrıca 1,3-dikarbonil bileşiği, aldehit ve ürenin dihidropirimidin-2(1H)-on'lara tek kap kondenzasyonu için dikkate değer bir katalitik aktivitesi olduğunu rapor etmişlerdir. Reaksiyon, THF içerisinde katalitik miktarda indiyum (III) klorür (% 10 mol) ile gerçekleştirilmiş ve dikarbonil bileşiği, aldehit ve üre'den karşılık gelen 3,4-dihiropirimidinonlar iyi verimlerle elde edilmiştir (Ranu ve ark. 2000). Adibi ve arkadaşları, $Fe(CF_3CO_2)_3$ ve $Fe(CF_3SO_3)_3$'ün geri dönüştürülebilir, higroskopik olmayan potansiyel Lewis asit katalizörleri olarak çözücüsüz ortamda Biginelli ve Hantzsch kondenzasyonu yoluyla sırasıyla, 3,4-dihidropirimidinonların veya bunların sülfür analoglarının ve 1,4-dihidropiridinlerin tek kap sentezi için kullanılabileceğini göstermişlerdir. Son derece kararlı ve higroskopik olmamaları, kolay hazırlanmaları, yüksek verim, kısa reaksiyon süresi ve kolay izole edilebilmeleri bu katalizörlerin diğer avantajları olarak ortaya konmuştur (Adibi ve ark. 2007). 2010 yılında, Dapeng ve arkadaşları çözücü olarak THF kullanarak GaI_3 katalizörü varlığında dihidropirimidinonları elde etmeye çalışmış ancak, eser miktarda ürün elde etmişlerdir.
Daha sonra, asetonitril, benzen, toluen ve etanol gibi farklı çözücüler denenerek etanol içerisinde 2 saatte % 82 verimle ürün elde edilmiştir.

Ayrıca, reaksiyon çözücüsüz olarak da gerçekleştirilmiş ve % 10 mol GaI_3 katalizörlüğünde 100 °C'de % 95 verimle etkili bir şekilde dihidropirimidinonlar elde edilmiştir (Dapeng ve ark. 2010). Lu ve Ma ise aynı yılda demir (III) klorür hekzahidrat ($FeCl_3.6H_2O$) katalizörlüğünde, aldehitler, β-keto ester ve üre'nin tek kap kondenzasyonu ile klasik Biginelli reaksiyon koşullarına göre çok daha yüksek verimlerle dihidropirimidinonlar'ı elde etmişlerdir (Lu ve Ma, 2010). 2016 yılında Khatri ve

arkadaşları, sülfatlanmış poliboratın hem Brønsted hem de Lewis asit katalizörü olarak kullanımını rapor etmişlerdir. Bu çalışmalarında, üç bileşenli Biginelli reaksiyonu yoluyla 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on/tiyon sentezi için yüksek verimli bir yöntem geliştirmişlerdir. 100°C'de çözücüsüz koşullarda % 83-94 verimlerle ürünler elde edilmiştir. Katalizör yükünün artırılmasının ürün verimini artırdığı ve reaksiyon süresini azalttığı ortaya konmuştur. Geri kazanılan katalizör, katalitik aktivitede önemli bir kayıp olmadan dört kez tekrar kullanılmıştır **(Şekil 2.4.1.4.)** (Khatri ve ark. 2016).



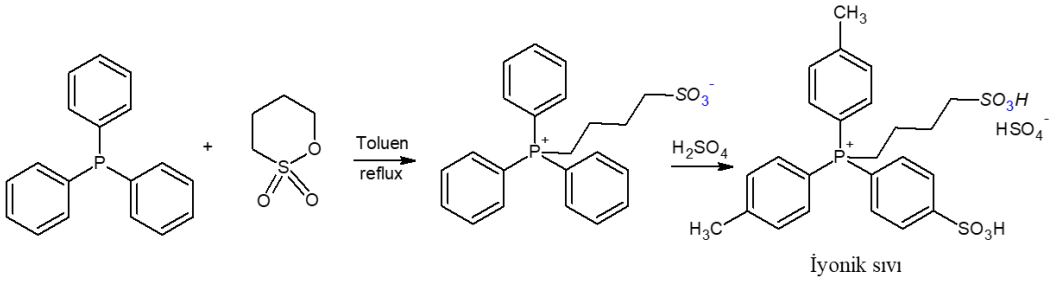
Şekil 2.4.1. 4. Lewis asit katalizli Biginelli reaksiyonuna bazı örnekler

Bunların dışında, Lewis asit katalizörü olarak Mangan asetat dihidrat ($Mn(OAc)_3.2H_2O$) (Kumar ve ark., 2001), Lityum bromür (LiBr) (Maiti ve ark.2003), Borik Asit (Tu ve ark., 2003), Vanadyum(III) klorür (VCl_3) (Sabtiha ve ark, 2003), İndiyum(III) Halojenürler (Fu ve ark. 2003), Bakırterflat ($Cu(OTf)_2$) (Paraskar ve ark, 2003), İndiyum terflat ($In(OTf)_3$) (Gosh ve ark., 2004), Bakır bromür ($CuBr_2$) (Zhou ve ark., 2006), Bakır iyodür (CuI) (Kalita ve Phukan 2007), 12-Tungstofosforik asit ($H_3PW_{12}O_{40}$) (Davoodnia ve ark., 2007), Seryum (IV) Amonyum Nitrat ($(NH_4)_2[Ce(NO_3)_6]$) (Sadek ve ark., 2010), Demir (III) Tosilat ($Fe(OTs)_3$) (Starcevich ve ark., 2013) da Biginelli reaksiyonunda başarıyla uygulanmıştır.

2.4.3. İyonik Sıvılar

Yeşil kimyanın on iki ilkesine uyan ve organik sentezlerde katalizör veya çözücü veya her ikisi olarak yaygın şekilde kullanılan iyonik sıvılar (IL), günümüzün yeşil çözücüsü olarak kabul edilir (Suresh ve Sandhu, 2011). Son yıllarda, Biginelli reaksiyonunda iyonik sıvıların kullanımı, reaksiyon hızını artırmak veya sentetik yöntemi daha çevreci hale getirmek için çok fazla ilgi çekmektedir.

Peng ve arkadaşları, çözücüsüz ve nötr koşullarda katalizör olarak 1-n-butil-3-metilimidazolyum tetrafloroborat ($BMImBF_4$) veya hekzaflorofosforat ($BMImPF_6$) gibi iyonik sıvıları kullanarak tek kapta 3,4-Dihidropirimidin-2(1H)-onları yüksek verimlerle sentezlemişlerdir (Peng ve ark. 2001). Dihidropirimidinonların sentezinde, $[Bmim]Cl{\times}2AlCl_3$ (Sushilkumar ve ark. 2004), [Bmim]Sac (Ming ve ark. 2006), $[C_4mim][HSO_4]$ (Dong ve ark. 2007), $[Bmim][FeCl_4]$ (Chen ve Peng, 2008), tri-(2-hidroksietil) amonyum asetat (Sunil ve ark. 2009), $[Hmim][HSO_4]$ (Garima ve ark. 2010), gibi çeşitli iyonik sıvılar rapor edilmiştir. Janardhan ve arkadaşları, 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onlar ve tiyonların tek kap sentezi için katalizör olarak çoklu sülfonik asit gruplarına sahip yeni bir iyonik sıvı rapor etmişlerdir. Yüksek verim, kısa reaksiyon süresi, basit çalışma ve izolasyon koşulları, katalizörün yeniden kullanılabilirliği ve yeşil koşullar bu yöntemin avanajları olarak ortaya konmuştur **(Şekil 2.4.1.5.)** (Janardhan ve ark. 2012).



Şekil 2.4.1.5. (4-sülfobutil)-tris (4-sülfofenil)fosfoniyum hidroen sülfat sentezi

2013 yılında Zhu ve arkadaşları tarafından çözücüsüz koşullarda Brønsted asidik iyonik sıvı [Btto][p-TSA] beraberinde aldehitler, β-ketoesterler ve üre veya tiyoürenin Biginelli

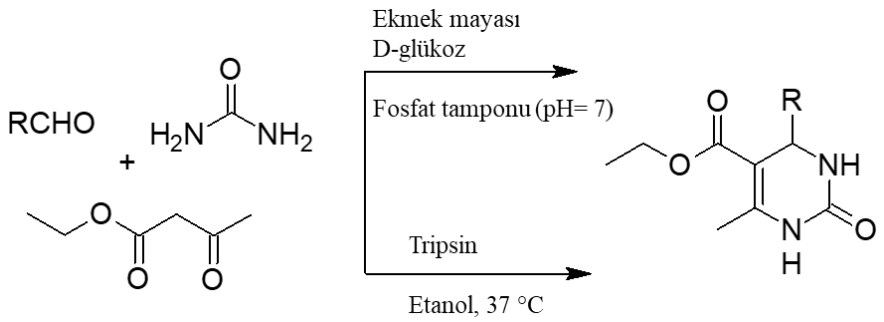
kondenzasyonu gerçekleştirilerek kısa sürede oda sıcaklığında yüksek verimlerle diihidropirimidinon/tiyon bileşikleri elde edilmiştir (Zhu ve ark. 2013). Başka bir çalışmada, homojen ve heterojen koşullar altında iyonik karakterli Bronsted ve Lewis asit katalizörleri, 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on'ların sentezi için test edilmiştir. Metal içeren iyonik sıvılar, makul sonuçlarla (homojen sistemler) katalizör olarak kullanılmıştır. Heterojen katalizörler (zeolit β ve zeolit β üzerinde desteklenen $H_3PW_{12}O_{40}$) de iyi ila mükemmel sonuçlarla beklenen ürünleri vermiştir. Anyon kısmında bir heteropoliasit bulunan fonksiyonelleştirilmiş iyonik sıvıların (homojen sistem) az miktarda kullanımı iyi sonuçlar vermiştir. Çalışmada iyonik sıvıların etkisi elektrosprey iyonizasyon (tandem) kütle spektrometrisi ve DFT hesaplamaları ile ortaya konmuştur (Haline ve ark. 2013). Freitas ve arkadaşları, katalitik bir sistem olarak heteropoliasitler ve iyonik sıvıların kombinasyonunun Biginelli reaksiyonundaki aktivitesini incelemişlerdir. Zeolit destekli heteropoliasitlerin asidik kuvveti ve pozitif iyonik sıvı etkisi bu kombinasyonu 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on/tiyon türevlerinin çok bileşenli sentezi için etkili bir katalitik sistem haline getirmiştir.

Reaksiyonun mekanizması ayrıca iyonik sıvıların varlığında ve yokluğunda araştırılmış ve çok önemli iki özellik ortaya çıkarılmıştır: mekanizma üç olasılık arasından yalnızca bir reaksiyon yolundan ilerleyecek şekilde ayarlanabilir ve reaksiyonun kinetiği iyonik sıvının varlığında önemli ölçüde daha hızlıdır (Freitas ve ark. 2019). Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise, organokatalizör olarak (L)-Prolinamid içeren imidazolium bazlı iyonik sıvılar sentezlenmiş ve katalitik aktiviteleri incelenmiştir. [BF4]- anyonu (%5 mol) ve p-toluensülfonik asit (%5 mol) ile beraber adamantil (L)-prolinamid içeren kiral iyonik sıvı, Biginelli reaksiyonunu katalize ederek oda sıcaklığında iyi verimlerle %75-85 ee'de çeşitli kiral 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-on bileşiklerinin elde edilmesini sağlamıştır. Çalışmada ayrıca, olası bir reaksiyon mekanizması ve geçiş durumları veya ara ürünler önerilmiş ve FT-NMR spektroskopisi ve DFT hesaplamaları ile desteklenmiştir (Deepa ve ark. 2022).

2.4.4. Biyokatalizörler

Biyokatalizörler birçok reaksiyon koşuluna ve substrata uyumlu oldukları için enzim katalizi organik kimyada oldukça aktif bir araştırma alanıdır, Bu nedenle, biyo-katalizin çok bileşenli reaksiyonlara uygulanması olağan ve mantıklı bir gelişmedir. Biyokatalizörler ayrıca, ilaç geliştirme ve keşfinde, kombinatoryal kimyada ve ilgili araştırma alanlarında benzersiz bir araç olarak ortaya çıkmaktadır.

Kumar ve arkadaşları ekmek mayasını katalizör olarak kullanmış ve Biginelli bileşiklerinin fermente maya koşulları altında yüksek verimle sentezlenebileceğini göstermişlerdir (Kumar ve Maurya 2007). Daha sonra, Wohlgemuth ve arkadaşları, üre veya tiyoürenin, sulu fosfat tamponunda benzaldehit türevleri ve 1,3-ketoester'in kondenzasyonunda biyokatalizör olarak Saccharomyces cerevisiae'yi kullanmışlar ve yüksek verimlerle 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-onları sentezlemişlerdir (Wohlgemuth 2010). 2011 yılında başka bir çalışmada domuz pankreasından elde edilen tripsin katalizör olarak kullanılmış ve etil asetoasetat, aromatik aldehit ve üre (tiyoüre)'nin Biginelli reaksiyonu sonucunda 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-on(tiyon) bileşikleri) **(Şekil 2.4.4.1.)** sentezlenmiştir (Li ve ark. 2011).



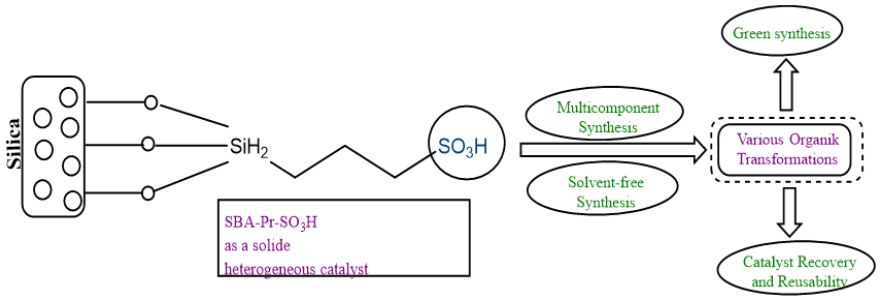
Şekil 2.4.4. 1. Enzim katalizli Biginelli reaksiyonlarına örnekler

Sharma ve arkadaşları, monastrol dahil olmak üzere bazı biyolojik aktif 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onların doğrudan sentezi için katalizör olarak sığır serum albümini (BSA) kullanarak, basit ve etkili bir yöntem rapor etmişlerdir. Ayrıca

katalizörün geri dönüşebilir ve gram ölçekli çalışmalara uygun olduğunu göstermişlerdir (Sharma ve ark. 2013). Xie ve arkadaşları, vinil asetattan tripsin katalizli transesterifikasyonla reaksiyon ortamında oluşturulan asetaldehit kullanarak ilk enzim katalizli Biginelli reaksiyonunu geliştirmiş ve iki aşamalı bir kaskad reaksiyon için tek kap stratejisinde bir enzimin iki katalitik aktivitesini birleştirmiştir (Xie ve ark. 2014). Bir başka çalışmada ise bir dizi yeni dihidropirimidin-2(1H)-on biyokatalitik olarak hazırlanmıştır. Kolin klorür ve üre karışımından oluşan ötektik bir çözücüde Rhizopus oryzae lipazının uygun kombinasyonuyla beklenen ürünler iyi verimlerle elde edilmiştir (Borse ve ark. 2012; López-Iglesias ve Gotor-Fernández, 2015).

2.4.5. Katı destekli asit katalizörler

Günümüzde, katı asit katalizörlerin katalizör olarak kullanımı, aşındırıcı ve toksik olmaması, katalitik miktarlarda kullanılması, basit filtrasyon veya santrifüjleme ile reaksiyon karışımından kolayca ayrılması, geniş bir sıcaklık ve basınç aralığına tolerans göstermesi, ucuz olması ve tekrar kullanılabilir olması gibi avantajları nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Bu tür katalizörlerin hazırlanması için alüminyum oksitler, silika jel, MgO, TiO_2, ZrO_2, alüminosilikatlar, zeolitler, aktif karbon ve seramikler gibi çeşitli katı destek malzemeleri kullanılmıştır (Kokel ve ark. 2019). Vekariya ve Patel, yeşil bir strateji olarak, Sülfonik asitle işlevselleştirilmiş silika (SBA-Pr-SO_3H)'yı (şekil 2.4.5.1.) hazırlamışlar ve Biginelli reaksiyonunda kullanmışlardır. Sülfonik asitle işlevselleştirilmiş silikanın geri kazanılabilir ve etkinliğini kaybetmeden birkaç kez kullanılabilir olduğunu rapor etmişlerdir (Vekariya ve Patel 2015).



Şekil 2.4.4. 2. SBA-Pr-SO_3H yapısı

Kolvari ve arkadaşları, katı destek olarak nano-ZrO_2 kullanmışlar ve klorosülfonik asitle reaksiyonundan yeni bir asit katalizör olarak Nano-ZrO_2 sülfürik asit [n-ZrO_2–SO_3H (n-ZrSA)]sentezleyerek karakterize etmişlerdir. Toksik olmaması, yüksek kararlılığı ve tekrar kullanılabilirliği gibi avantajları olan n-ZrSA'nın, çözücüsüz koşullarda aldehit, β-diketoester ve üre (veya tiyoüre) reaksiyonu ile 3,4-dihidropirimidin-2(1H)on türevlerinin sentezi için kullanılabilecek etkili bir katalizör olduğunu rapor etmişlerdir. (Kolvari ve ark. 2016). 2021 yılında Belferdi ve arkadaşları, Biginelli reaksiyonunda heterojen bir katalizör olarak Mt-M kullanmışlardır. Burada Mt, bir Cezayir montmorilloniti, M ise Cu^{2+}, Ni^{2+}, Cr^{3+}, Co^{2+}, Fe^{2+} ve Fe^{3+} katyonlarıdır. Montmorillonit doğal bir heterojen katalizördür, bol miktarda bulunur, ucuzdur ve yeşil kimya konseptine uygundur. Çalışmada, katyon değişiminin reaksiyon verimi ve kinetiği üzerindeki etkisi incelenmiştir.

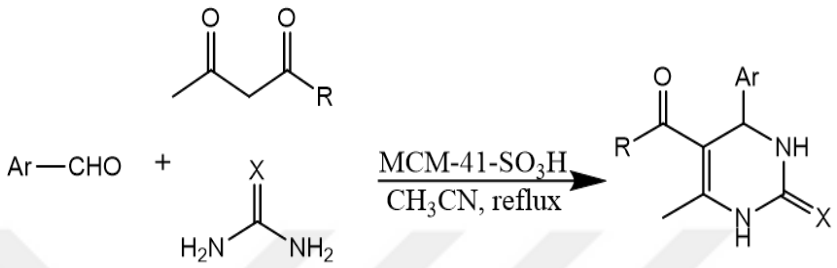
Sonuç olarak, katyonlar arasında Fe^{3+} ve Co^{2+}'nin Biginelli reaksiyonunda katalitik aktivitesinin yüksek olduğu ve iyi verimlerle dihidropirimidinlerin elde edildiği ortaya konmuştur (Belferdi ve ark. 2021). Başka bir çalışmada, katalizör olarak hidroklorik asit, heterojen katı silika sülfürik asit (SSA) veya p-toluensülfonik asit (TsOH) kullanılarak Biginelli reaksiyonu üzerinden yeni bir pirimido[1,2-g]purin-7,8-dikarboksilat, pirimido[2,1-e]purin-8,9-dikarboksilat ve pirimido[1,6-a]pirimidin-3,4-dikarboksilat sınıfı bileşikler sentezlenmiştir (Bouguessa ve ark. 2021).

2.4.6. Polimer destekli asit katalizörler

Polimer destekli asit katalizörlerin kullanıldığı yöntemler, korozif ve zehirli olmaması, katalitik miktarlarda kullanılarak yüksek verimlerle ürün elde edilmesi, basit süzme veya santrifüjleme ile reaksiyon karışımından kolaylıkla ayrılması, geniş bir sıcaklık ve basınç aralığını tolere etmesi, ucuz ve geri kazanılıp tekrar kullanılabilir olması gibi avantajları sebebiyle çok daha ilgi çekici görünmektedir.

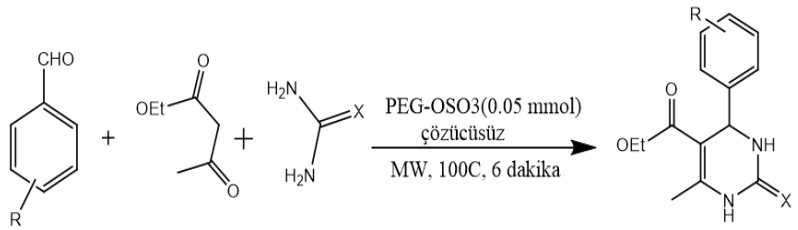
Mahdavinia ve Sepehrian, heterojen katalizör olarak, sülfonik asit ile modifiye edilmiş MCM-41 (MCM-41-R-SO_3H) hazırlamış ve karakterize etmiştir. Çalışmada, MCM-41-

R-SO_3H katalizörünün 3,4-dihidropirimidinonların/tiyonların tek-kap sentezi için uygun ılıman ve etkili bir yöntem olduğu rapor edilmiştir. Katalizörün aynı zamanda reaksiyon sonunda katalizörün basit bir süzme ile ortamdan ayrılabileceği ve geri kazanılan katalizörün aktivitede önemli bir azalma olmadan 5 kez tekrar kullanılabildiğini bildirmişlerdir **(Şekil 2.4.6.1.)** (Mahdavinia ve Sepehrian 2008).



Şekil 2.4.6. 1. MCM-41-SO_3H katalizli Biginelli reaksiyonu

2009 yılında Zheng-Jun Quan ve çalışma arkadaşları, etkin bir katalizör olarak PS-PEG-SO_3H kullanarak Biginelli reaksiyonu yoluyla 3,4-dihidropirimidonlar sentezlemişlerdir. (Quan ve ark. 2009). Bir başka çalışmada, korozif olmayan, iyi bir yüzey aktif madde olarak da kabul edilen ekonomik ve çevreyle uyumlu olan polietilenglikol (PEG)'in sülfonik asit ile fonksiyonelleştirilmesi ile geri dönüştürülebilir, biyolojik olarak bozunabilir bir polimer destekli katalizör olarak PEG-OSO_3H sentezlenmiştir. Katalizör Biginelli reaksiyonu ile 3,4-dihidropirimidinonların sentezinde başarıyla kullanılmıştır (Vekariya ve Patel 2015).



Şekil 2.4.6. 2. PEG-OSO_3H katalizli Biginelli reaksiyonu

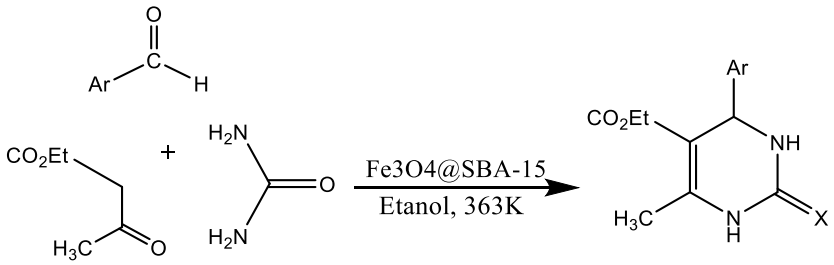
Rahmatpour ve Donyapeyma, optimum koşullar altında çeşitli aldehitler, etil asetoasetat ve üre/tiyoürenin tek-kap reaksiyonu ile 3,4-dihidro pirimidin-2(1H)-onlar/tiyonların sentezi için yeni bir makromoleküler Lewis asit katalizörü olarak MBA çapraz bağlı

poli(N-vinil-2-pirolidon) destekli Demir (III) klorür kullanarak yeşil bir sentetik yöntem geliştirmiştir. Yöntem, basit, yüksek verimli, zaman kazandıran ve çevre dostu bir süreçtir. Katalizörün sıcaklığa dayanıklı olduğu ve kolayca hazırlanıp geri kazanılabildiği, iyi bir verimlilikle dört defaya kadar tekrar kullanılabildiği ve aktivitesini kaybetmeden en az 6 ay saklanabildiği rapor edilmiştir (Rahmatpour ve Donyapeyma 2021).

2.4.7. Nanokatalizörler

Nanomalzemeler, ayırt edici fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle son zamanlarda kimya ve malzeme biliminde çok fazla ilgi görmektedir. Bunlar, tehlikeli metaller ve boyalar gibi çeşitli kirleticilerin filtrelenmesinde, adsorpsiyonunda ve bozunmasında çok sayıda kullanıma sahiptir.

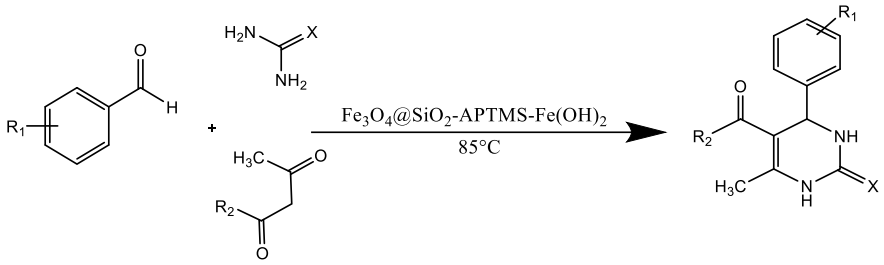
2012 yılında Mondal ve arkadaşları, manyetik olarak geri kazanılabilir süperparamanyetik Fe_3O_4 nanopartikül destekli mezogözenekli SBA-15 (Fe_3O_4@mezogözenekli SBA-15) katalizörünü sentezlemişler ve Biginelli kondenzasyonunda mükemmel katalitik aktivitesi oldurapor etmişlerdir. Ayrıca katalizörün aktivitede önemli bir kayıp olmadan birkaç kez tekrar kullanıldığı bildirilmiştir **(şekil 2.4.7.1.)** (Mondal ve ark. 2012).



Şekil 2.4.7. 1. Fe_3O_4@SBA-15katalizli Biginelli reaksiyonu

Kalbasi ve arkadaşları, yeni ve ucuz bir organik-inorganik hibrit asit katalizörü olarak bentonit/PS-SO_3H nanokompozitlerinin hazırlanması ve karakterizasyonunu rapor etmişlerdir. Bu yeni katalizörün asidik özelliği, çözücü içermeyen koşullar altında

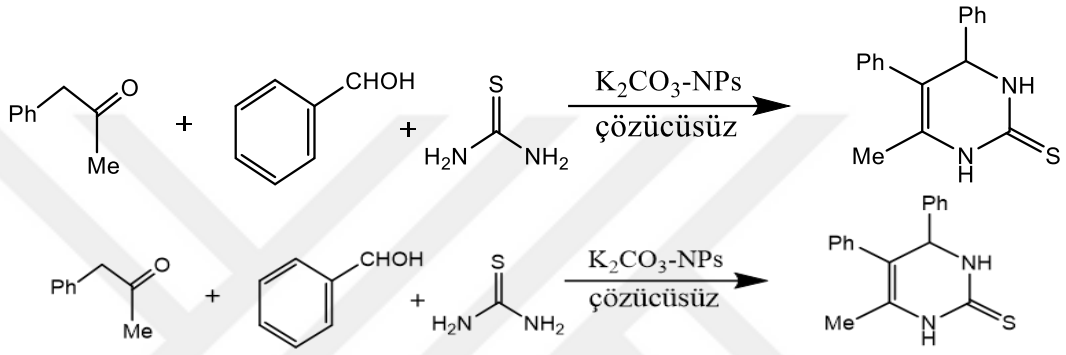
dihidropirimidinonların sentezi ile test edilmiştir. Bentonit/PS çeşitli miktarlarda klorosülfonik asit (17.4, 18.3, 19.2, 20.0 ve 20.9 mmol) kullanılarak sülfonlanmıştır. Bentonit/PS nanokompozitleri (2 g) 50 mL, üç boyunlu, yuvarlak tabanlı bir cam reaktörde 20 mL asetonitril içinde dağıtılmıştır. Katalizörün avantajlarının kolay hazırlanma, yüksek termal stabilite, yüksek katalizör aktivitesi, iyi yeniden kullanılabilirlik ve çevre dostu olduğu sonucuna varmışlardır (Kalbasi ve ark. 2012). 2014 yılında Girija ve arkadaşları, Fe_3O_4 nanoparçacık destekli Ni (II) kompleksleri kullanarak dihidropirimidinonların daha çevreci hazırlanması için hızlı ve verimli bir yöntem geliştirmişlerdir. Katalizörün etkinliği, çok çeşitli elektron salıcı ve elektron çeken fonksiyonel gruplara sahip çeşitli sübstitüe benzaldehitler ile test edilmiş ve aromatik halkadaki grupların doğası ve pozisyonunun reaksiyon üzerinde çok fazla etkisi olmadığı belirlenmiştir (Girija ve ark. 2014). Sheykhan ve arkadaşları tarafından demir iyonu (Lewis asidi) ve hidroksit (Brønsted bazı) ile fonksiyonelleştirilmiş manyetik interfaz katalizörü hazırlanarak Biginelli reaksiyonundaki uygulamasını yapmışlardır. Katalizörün geri dönüştürüldüğünü ve birkaç kez (yedi kez) yeniden kullanıldığını göstermişlerdir **(şekil 2.4.7.2.)** (Sheykhan ve ark. 2017).



Şekil 2.4.7. 2. $Fe_3O_4SiO_2$-APTMS-$Fe(OH_2)$ katalizli Biginelli reaksiyonu

Bir başka çalışmada, yeni bir pirinç kabuğu külü indirgenmiş grafen oksit nanokompozit (RHA-G) ve Biginelli reaksiyonunda katalitik uygulamaları bildirilmiştir. Katalizörün yeniden kullanılabilirliğini, katalitik aktivitesinde sadece % 4 gibi bir azalma ile 7 kez kullanılabilmiştir. % 10 mol katalizör kullanılarak çözücüsüz koşullar altında iyi verimlerle dihidripirimidinonlar sentezlenmiştir (Narayanan ve ark. 2019). 2020 yılında Ghanbarian ve arkadaşları, $AgNdSiW_{11}$'in katalitik aktivitesini ilk kez araştırmışlardır. Katalizör, $EtOH/H_2O$ çözücü sistemi kullanılarak Biginelli reaksiyonu ile 3,4-

dihidropirimidin-2-(1H)-onların sentezinde başarıyla kullanılmıştır (Ghanbarian ve ark. 2020). Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise, dihidropirimidinonları elde edebilmek için katalizör olarak K_2CO_3-NP'ler kullanılmış ve iyi verimlerle ürün elde edilmiştir. Çalışmada dikarbonil yerine fenilaseton kullanılmış ve karşılık gelen diidropirimidinonalar elde edilmiştir **(şekil 2.4.7.3.).** Ayrıca, sentezlenen bileşiklerden bazılarının Staphylococcus aureus'a karşı orta düzeyde aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Mohammed ve ark. 2022).



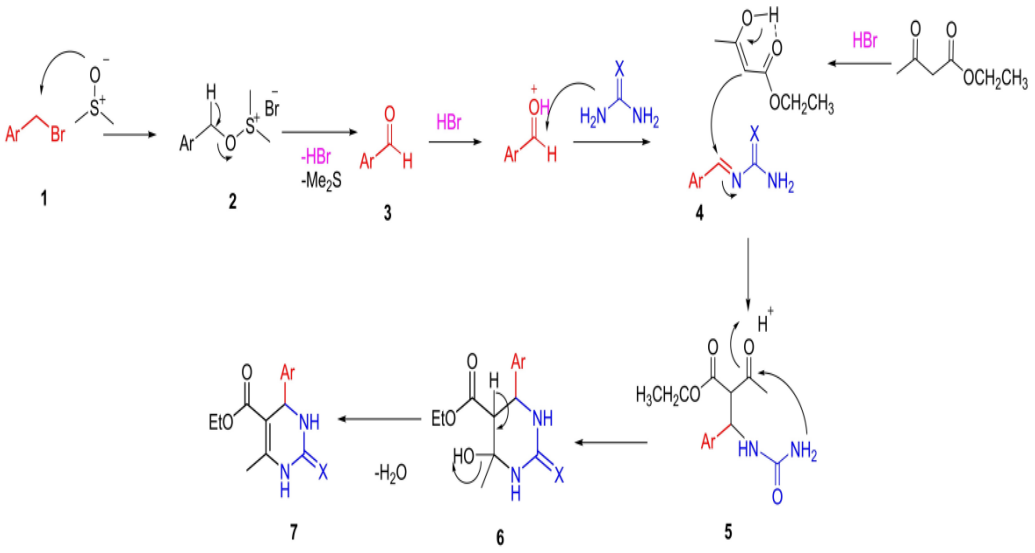
Şekil 2.4.7. 3. K_2CO_3-NPs katalizli Biginelli reaksiyonu

Deveshegowda ve arkadaşları, Biginelli reaksiyonunda nano-zirkonyum dioksit kullanarak yeni biyoaktif dihidropirimidinonları sentezlemişlerdir. Reaksiyonun, Zr merkezinde 0,52e kısmi pozitif yük ve oksijen merkezinde -0,23e negatif yük bulunan nano-zirkonyum dioksitin polarize yüzeyi tarafından katalize edildiği belirlenmiştir. Ayrıca sentezlenen dihidropirimidinonların, MCF-7 hücre soyuna karşı sitotoksisiteleri test edilmiş ve bileşiklerin sırasıyla 11,8 ve 15,8 µM IC_{50} değerleriyle proliferasyonu inhibe ettiğini ortaya koymuşlardır (Deveshegowda ve ark. 2023).

2.4.8. Mikrodalga destekli Biginelli Reaksiyonu

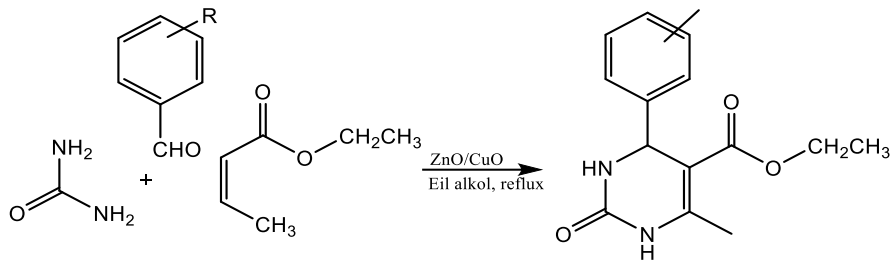
Geleneksel yaklaşımlara kıyasla, mikrodalga (MW) destekli sentetik yöntemler, reaksiyonların daha hızlı, yüksek verimli ve daha kısa sürede gerçekleştirilmesine olanak tanır. Mikrodalga ışınımı kullanılarak DHPM'lerin sentezine yönelik yüksek verimli çok sayıda yöntem bildirilmiştir.

Yadav ve arkadaşları, kuru asetik asit katalizörlüğünde 650 W'da mikrodalga ışınlanması ile 90-95 °C sıcaklıkta 6-8 dakika gibi kısa bir sürede aldehit, β-ketoester ve üre'nin kondenzasyonu ile dihidropirimidinleri sentezlemişlerdir (Yadav ve ark. 2000). Shaabani ve Bazgir, Meldrum asidi veya barbitürik asit türevleri gibi bir β-diamidin katalizörü kullanarak çözücüsüz ortamda mikrodalga ışınlaması kullanarak aldehit, üre ve halkalı β-diester'in Biginelli reaksiyonu ile spiro-bitişik heterohalkalı bileşikleri yüksek verimlerle sentezlemişlerdir (Shaabani ve Bazgir, 2004). Başka bir çalışmada, Cu $(OTf)_2$ katalizörlüğünde mikrodalga destekli verimli, temiz ve çevre dostu bir yöntem geliştirmişlerdir. Mikrodalga ışınlandırması ile reaksiyon süreleri önemli ölçüde kısalmış ve ürün verimleri artmıştır. Bu yeşil yöntem, potansiyel biyolojik aktif çok çeşitli dihidropirimidonların sentezi kullanabileceğini rapor etmişlerdir (Pasunooti ve ark. 2011). Achary ve arkadaşları ise dihidropirimidinonların sentezi için etkili bir yöntem olan mikrodalga ışınlandırmasını heterojen katalizör olarak fosfat fonksiyonelleştirilmiş GO (PGO) nanokatalizörü kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Reaksiyon, geleneksel katalizörlere kıyasla daha kısa sürede gerçekleştirilmiştir. Katalizör, çözücüsüz sistemde minimum aktivite kaybıyla beş reaksiyon döngüsünden sonra mükemmel bir kararlılık göstermektedir (Achary ve ark. 2018). Malik ve arkadaşları, üre, benzil bromür ve etil asetoasetat'ın katalizörsüz ve MW ışınlaması altında dimetilsülfoksit (DMSO) içerisinde Kornblum oksidasyonunu takiben Biginelli reaksiyonu yoluyla iyi verimlerle dihidropirimidinonları sentezlemişlerdir. Yöntem, benzil molekülündeki aromatik halkada elektron çeken veya elektron salan gruplar olduğunda da iyi verimlerle yürümüştür. Ayrıca çalışmada reaksiyon için uygun bir mekanizma önerilmiştir **(şekil 2.4.8.1.).** Buna göre öncelikle, benzilbromür dimetil sülfoksitle reaksiyona girerek alkoksisülfonyum iyonu verir. Daha sonra, aldehit üre ile HBr katalizli kondensasyona uğrar ve bir imin ara ürünü oluşur. Etil asetatoasetat ile nükleofilik katılma ve ardından molekül içi siklokondensasyon ve dehidratasyon ile dihidropirimidon halkası oluşur (Malik ve ark 2020).



Şekil 2.4.8. 1. Benzil halojenürlerden dihidropirimidinonların sentez mekanizması

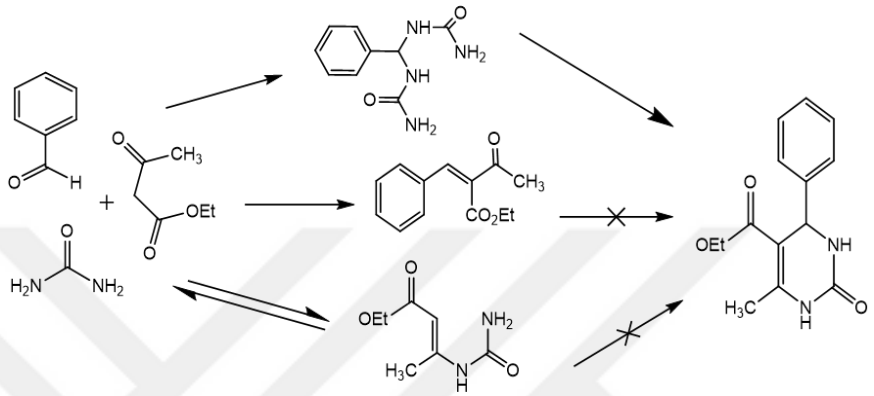
Son yıllarda yapılan bir çalışmada, Zn(II) ve Cu(II) tuzları katalizör olarak kullanılmış ve mikrodalga destekli Biginelli reaksiyonu ile diidroirimidinonlar sentezlenmiştir. Reaksiyonda % 2 mol katalizör kullanılarak 75°C'de etanol içerisinde gerçekleştirilmiştir **(şekil 2.4.8.2.).** Yöntem, düşük maliyeti, kısa reaksiyon süresi, izolasyon kolaylığı ve yüksek verim ile diidropirimidinonların sentezi için oldukça kullanışlı bir yol olarak rapor edilmiştir (Paul ve ark. 2023).



Şekil 2.4.8. 2. ZnO/CuO katalizli Biginelli reaksiyonu

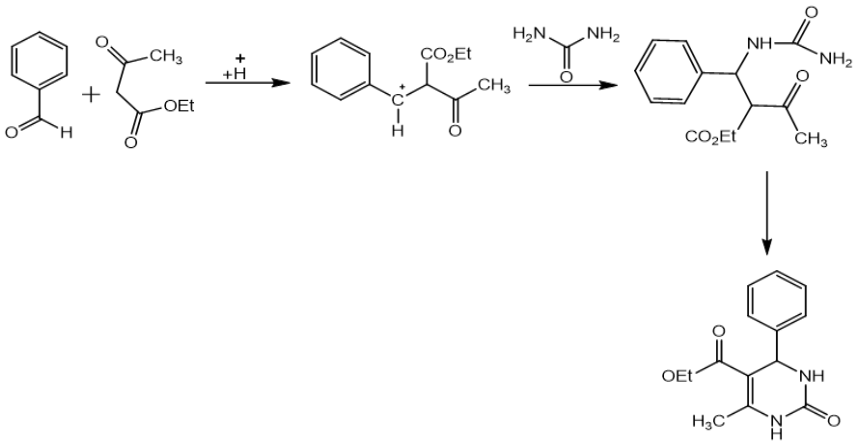
2.5. Biginelli reaksiyonunun mekanizması

1893'teki ilk raporundan bu yana, Biginelli reaksiyonu için bir dizi mekanizma ileri sürülmüştür. Biginelli reaksiyonun ilk mekanizması 1933 yılında Folker ve Johnson tarafından ortaya konmuştur **(şekil 2.5.1.).** Reaksiyon koşulları altında büyük kararlılığı nedeniyle aldehit ve üre'nin kondensasyonundan oluşan N,N'-benziliden-bisüre'nin Biginelli ürününe dönüşebilen tek ara ürün olduğunu belirtmişlerdir (Folker ve Johnson 1933).



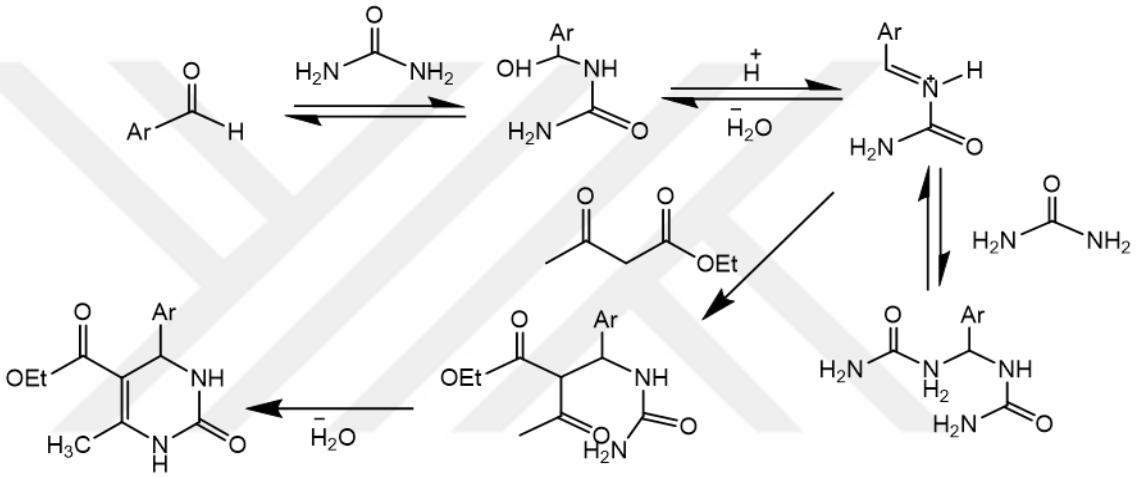
Şekil 2.5. 1. Folker ve Johnson tarafından önerilen mekanizma (iminyum mekanizması)

Sweet tarafından 1973 yılında önerilen mekanizmaya göre **(şekil 2.5.2.),** etilasetoasetat ve aril aldehitin aldol kondenzasyonu, karbenyum iyonuna yol açan hız sınırlayıcı basamaktır. Ürenin nükleofilik ilavesi, istenen ürünü vermek üzere hızla dehidrate olarak ana ürünü verir (Sweet ve Fissekis 1973).



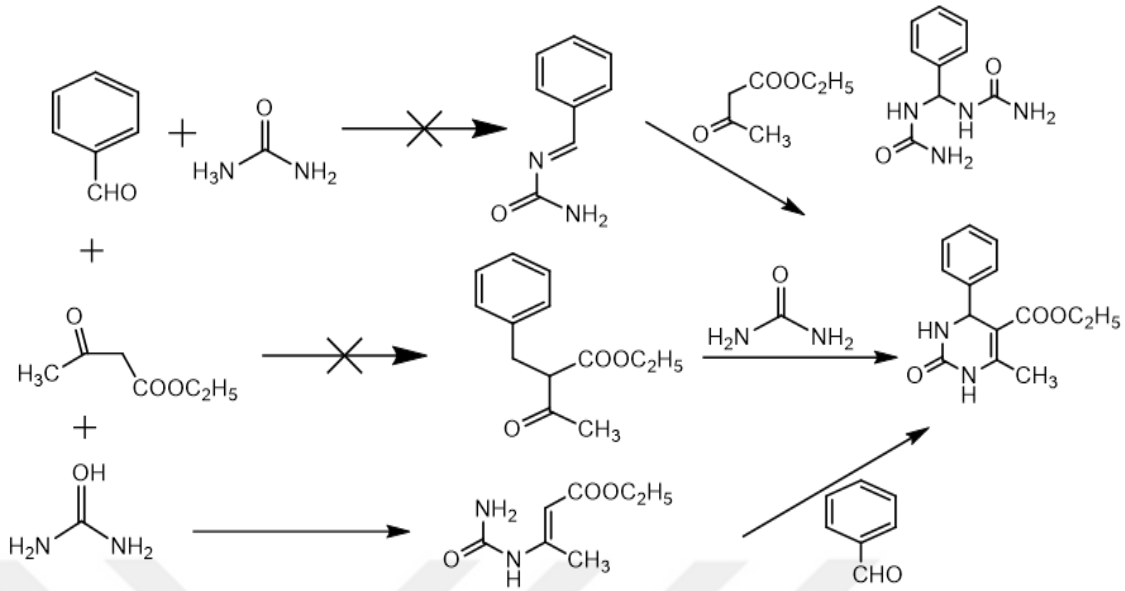
Şekil 2.5. 2. Sweet ve Fissekis tarafından önerilen mekanizma (knovenagel mekanizması)

Kappe 1997 yılında proton ve karbon NMR spektroskopisi kullanarak yeni bir asitle yaptığı çalışmada α,β-doymamış karbonillerin üre varlığında istenen ürünü vermediğini belirleyerek Sweet ve Fissekis tarafından önerilen karbenyum mekanizmasını elemiştir. Folker tarafından önerilen mekanizmayı tercih ederek (N-açiliminyum) reaksiyonun benzilidenebisüre araürünü üzerinden yürüdüğünü ve bu basamağın hız belirleyici olduğunu göstermiştir **(şekil 2.5.3.).** Böylece Kappe, Folker ve Johnson'ın birçok kişi tarafından benimsenen yeni mekanizmasını deteklemiş ve daha sonra yapılan birçok çalışmada da bu mekanizma deteklenmiştir (Kappe 1997).



Şekil 2.5. 3. Kappe tarafından önerilen mekanizma

Cepanec ve arkadaşları, katalizör olarak antimon (III) klorür ($SbCl_3$) kullanmışlar ve Biginelli ürünlerini elde etmişlerdir. Katalizör geri dönüştürülerek yeniden kullanılmıştır. %20 mol oranında katalizör kullanılmış ve reaksiyon asetonitril içerisinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, dihidropirimidinonlar iyi ila yüksek verimlerde elde edilmiştir. Ayrıca, Biginelli reaksiyonu için yeni bir mekanizma önermişlerdir **(şekil 2.5.4.)** (Cepanec ve ark. 2007).



Şekil 2.5. 4. Cepanec tarafından önerilen mekanizma (enamin mekanizması)

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. MATERYAL

3.1.1. Çalışmada kullanılan Cihazlar

Nükleer Magnetik Rezonans Spektromesi Çalışmada sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları Balıkesir Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi bünyesinde bulunan Agilent marka NMR 400 MHz Spektrometre cihazında alınmıştır.

İnfrared Spektrometresi Çalışmada sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları Bursa Uludağ Üniversitesi Fen–Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde PerkinElmar Spectrum 100 FTIR cihazında alınmıştır.

Erime Noktası Cihazı Katı bileşiklerin erime noktaları laboratuvarımızda bulunan Elektrotermal Digital **(BUCHI)** erime noktası cihazı ile belirlenmiştir.

3.1.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar

Aseton	MERCK	1.00014.2511
Aseton	TEKKİM	-
Asetonitril	MERCK	1.00030.2500
2,2′-Azobis(2-metilpropionitril)	SIGMA-ALDRICH	98 78-67-1
Benzaldehit	MERCK	8.01756.1000
4-Bromobenzaldehit	ALDRICH	1013226595
3,4-dimetoksibenzaldehit	ALDRICH	14,375,8
1,4-Dioksan	MERCK	1.03115.2500
Dimetilfomamid	TEKKİM	LB.TK.050151.01001
Etil asetoasetat	SIGMA ALDRICH	101548152
Etil asetat	TEKKİM	TK050140.02500
Etil alkol	SIGMA-ALDRICH	493511
Etil alkol	TEKKİM	-
Etilen glycol dimetakrilat	MERCK	335681-5ML
Fosforpentaoksit	MERCK	100540.1000
Fenolftalein	MERCK	LB.M.107233.0100
n-Hekzan	MERCK	1.04368.2511
Kloroform	MERCK	1.02445.2500
4-klorobenzaldehit	MERCK	8,02453.0250
Klorsülfonik asit	MERCK	8.00220,1000
Metanol	MERCK	8.22283
Metilen klorür	MERCK	1.06054.2500
4-metoksibenzaldehit	MERCK	8.22314.0250
3-Nitrobenzalddehit	MERCK	8.06765.0250
4-Nitrobenzaldehit	ALDRICH	13,017-6
Petrol eteri	ISOLAB	959.033.5002
Potasyum hidrojen ftalat	SIGMA-ALDRICH	1000904707
Polivinil alkol	MERCK	9002-89-5
2-Propanol	MERCK	1.09634.2500
ρ-tolualdehit	SIGMA ALDRICH	97104-87-0
Salısılaldehit	MERCK	105160
Sodyum hidroksit	MERCK	1.06462.1000
Tetrahidrofuran	MERCK	108114.2500
Tiyoüre	ZAG KİMYA	62-56-6
Toluen	MERCK	108325
3-tolialdehit	ALDRICH	T3,550-5
Üre	MERCK	108487.1000

3.2 YÖNTEM

3.2.1 P(HEMA) mikroküreleri sentezi

Süspansiyon polimerizasyonu yöntemiyle sentezlenen (Osman ve Cansev 2021) P(HEMA) mikroküreler, Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Biyokimya laboratuvarından temin edilmiştir.

0,2 g PVA'nın 50 mL saf su içinde çözülmesiyle dispersiyon fazı hazırlanır. HEMA (4 mL) ve çapraz bağlayıcı EGDMA (4 mL) 8 mL toluen içinde çözülerek karışıma 0,1 g AIBN (başlatıcı) ilave edilir. Hazırlanan organik faz, sulu fazda dağıtılır ve polimerizasyon reaktöründe 400 rpm'lik karıştırma hızında karıştırılır. Karışım reaktörde 65°C'de 4 saat ve 80 °C'de 2 saat polimerize edilir. P(HEMA) mikroküreler, etil alkol ve saf su ile yıkanarak reaksiyona girmemiş monomerler, uzaklaştırılır. Elde edilen mikroküreler, 50 °C'de vakum etüvünde kurutulur. Daha sonra, P(HEMA) mikroküreler elenerek çaplarına göre ayrılır.
Katalizörün hazırlanmasında 53-106 µm çapındaki P(HEMA) mikroküreler kullanılmıştır.

3.2.2. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün hazırlanması

Gaz tutucu sistem kurulmuş olan üç boyunlu balon içerisinde 10 g P(HEMA) mikroküreler 30 mL metilen klorür içerisinde dağıtılır. Üzerine, 30 mL metilen klorürde çözülerek hazırlanan klorsülfonik asit (0.1 mol, 11,65 g) çözeltisi oda sıcaklığında damla damla 30 dakika boyunca ilave edilir. Ekleme işlemi bittikten sonra karışım, HCl gazı çıkmayıncaya kadar karıştırılır. Daha sonra, açık kahverengi mikroküreler süzülerek birkaç kez metilen klorür ile yıkanır. Önce oda sıcaklığında, daha sonra 110 °C'de 4 saat kurutulur. Elde edilen P(HEMA)-SO_3H katalizörü, daha sonra kullanılmak üzere fosfor pentoksit (P_2O_5) üzerinde desikatörde saklanır.

3.2.3. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün asit kapasitesinin belirlemesi

Yaklaşık 0,200 g P(HEMA)-SO_3H mikroküre tartılarak 50 mL su içerisinde dağıtılır. Karıştırılarak potasyum hidrojen ftalat ile ayarlanmış 0,1006 N NaOH çözeltisi ile fenolftalein indikatörü kullanılarak titre edilir. Harcanan NaOH hacminden katalizörün H^+ miktarı hesaplanır. Titrasyon üç kez tekrarlanır ve sonuç üç deneyin ortalaması olarak verilir.

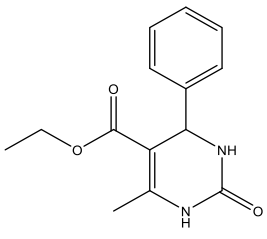
3.2.4. 3,4-Dihidropirimidinonların sentezi

1 mmol aromatik aldehit, 1 mmol etil asetoasetat, 1,2 mmol üre/tiyoüre ve P(HEMA)-SO_3H (50 mg, % 40 mol) katalizöründen oluşan karışım 60 °C'de çözücüsüz ortamda ısıtılır. Reaksiyon, TLC ile takip edilir (alkolaid sistemi) . Süre sonunda reaksiyon karışımı soğutularak kloroform içerisine alınır, katalizör süzülerek ayrılır ve kloroform ile birkaç kez yıkanır. Ürün etil alkolden kristallendirilir.

3.2.5. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün tekrar kullanabilirliğinin belirlenmesi

Model reaksiyon olarak belirlenen benzaldehit, etil asetoasetat ve üre'nin Biginelli reaksiyonunda P(HEMA)-SO_3H katalizörünün tekrar kullanılabilirliğinin belirlenmesi için her reaksiyon sonunda süzülerek ayrılan katalizör, kloroform ile birkaç kez yıkanır. 110 °C'de 4 saat etüvde kurutulur. Kurutulan katalizör tekrar model reaksiyonda kullanılır. Aynı işlem, katalizörün aktivitesinde belirgin bir şekilde düşme görülene kadar tekrar edilir.

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



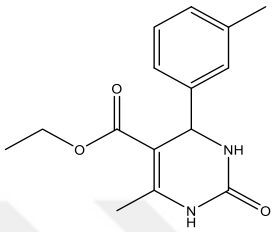
Verim % 79 (205,5 mg); beyaz katı, En. 204-206 °C, Lit: 206-207 °C (Quan ve ark. 2009).

FT-IR (ATR): ν_{N-H} 3233, 3110, cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (ester) 1721 cm^{-1}; ν_{C-O} (ester) 1698 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (amit) 1642 cm^{-1}. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,18 (s, 1H, NH); 7,72 (s, 1H, NH); 7,34-

7,23 (m, 5H, aromatik); 5,15 (s, 1H, CH); 3,98 (q, J= 8,0, 2H, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$); 2,25 (s, 3H, CH$_3$); 1,09 (t, J= 8,0Hz, 3H, OCH$_2$C<u>H</u>$_3$).

^{13}C NMR (100 MHz; DMSO-d_6) δ (ppm): 165,3; 152,1; 148,3; 144,9; 128,4; 127,2; 126,2; 99,3; 59,2; 54,0; 17,8; 14,1.

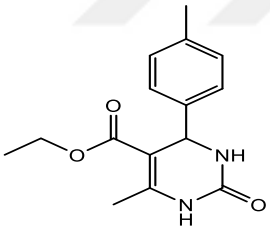
5-Etoksikarbonil-4-(3-metilfenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on 4b



Verim % 88 (240,6 mg); beyaz katı, En. 238-240 °C; Lit: 224-226 °C (Jiang ve You 2007).

FT-IR (ATR): ν$_{N-H}$ 3221 cm^{-1}; ν$_{C=O}$ (ester) 1700 cm^{-1} ; ν$_{C=O}$ (amit) 1649 cm^{-1}. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,15 (s; 1H; NH); 7,68 (s, 1H, NH) , 7,22-7,02 (m, 4H, Aromatik), 5,11 (s, 1H, CH), 3,99 (q, J=6,0 Hz, 2H, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$), 2,28 (s, 3H, CH$_3$), 2,25 (s, 3H, CH$_3$) 1,10 (t, J=6Hz, 3H, OCH$_2$C<u>H</u>$_3$). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 165,4; 152,1; 148,2; 144,9; 137,3; 128,3; 127,9; 123,3; 99,4; 59,1; 54,0; 21,1; 17,8; 14,1.

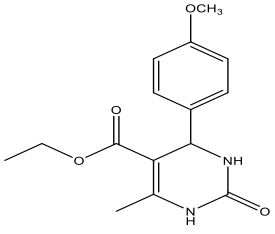
5-Etoksikarbonil-4-(4-metilfenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on 4c



Verim % 88 (240,8 mg); beyaz katı, En. 223-225 °C; Lit: 225-226 °C (Narsaiah ve ark. 2011).

FT-IR (ATR): ν$_{NH}$ 3238 cm^{-1}; ν$_{C=O}$ (ester) 1701 cm^{-1}; ν$_{C=O}$ (amit) 1645 cm^{-1}. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,14 (s, 1H,NH); 7,67 (s,1H, NH); 7,12 (m, 4H, aromatik); 5,11(s, 1H, NH); 3,98 (q, J= 8Hz, 2H, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$); 2,26 (s, 3H, CH$_3$); 2,24 (s, 3H, CH$_3$); 1,10 (t, J= 8Hz, 3H, OCH$_2$C<u>H</u>$_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 165,4; 152,2; 148,1; 142,0; 136,3; 128,9; 126,1; 99,5; 59,1; 53,7; 20,6; 17,7; 14,1.

5-Etoksikarbonil-4-(4-metoksifenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on 4d

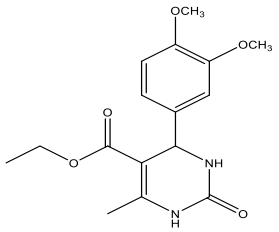


Verim % 91 (262,6 mg); hafif sarı katı, En. 212-214 °C; Lit: 208-209 °C (Chen ve Peng 2008).

FT-IR (ATR): ν$_{N-H}$ 3237 cm^{-1} ; ν$_{C=O}$(ester) 1704 cm^{-1} ; ν$_{C=O}$ (amit) 1648 cm^{-1}. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,13 (s, 1H, NH); 7,65 (s,1H, NH); 7,14 (d, J=8Hz, 2H, aromatik); 6,90 (d, J=8Hz, 2H, aromatik);

5,09 (s,1H, CH); 3,98 (q, J=8 Hz, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$); 3,72 (s, 3H, OCH_3); 2,30 (s, 3H, CH_3); 1,10 (t, J= 8Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 165,4; 158,5; 152,1; 148,0; 137,1; 127,4; 113,7; 99,6; 59,1; 55,1; 53,4; 17,7; 14,1.

5-Etoksikarbonil-4-(3,4-dimetoksilfenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on 4e

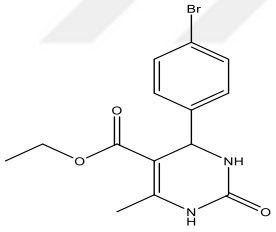


Verim % 100 (325,3 mg); sarı katı, En. 176-178 °C; Lit: 176–178 °C (Yadav ve ark. 2000).

FT-IR (ATR): ν_{N-H} 3251 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (ester) 1708 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (amit) 1654 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,13 (s, 1H, NH); 7,66 (s, 1H, NH); 6,85 (m, 3H, aromatik); 5,10 (s, 1H, CH); 4,00 (q, J=8Hz, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$); 2,25 (s, 3H, CH_3); 1,12 (t, J= 6Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 165,4; 148,5; 148,1; 148,1; 137,4; 118,0; 111,9; 110,6; 99,4; 59,1; 55,6; 55,5; 53,5; 17,7; 14,1.

5-Etoksikarbonil-4-(4-bromofenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on 4f

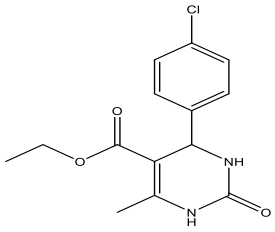


Verim % 81 (273,1 mg); beyaz katı; En. 228-230 °C Lit: 227-230 °C (Wang ve ark. 2015).

FT-IR (ATR): ν_{N-H} 3238 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (ester) 1701 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (amit) 1645 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,23 (s, 1H, NH); 7,75 (s, 1H, NH); 7,54-7,18 (m, 4H, aromatik); 5,13 (s, 1H, CH); 3,99 (q, J= 8Hz, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$); 2,25 (s, 3H, CH_3); 1,10 (t, J= 6Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 165,2; 151,9; 148,7; 144,2; 131,3; 128,5; 120,3; 98,8; 59,2; 53,5; 17,8; 14,1.

5-Etoksikarbonil-4-(4-kolorofenil)6-metil 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on 4g

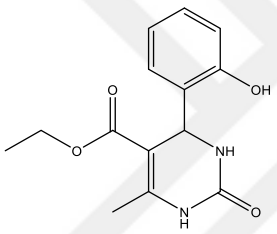


Verim % 90 (263,6 mg); beyaz katı; En. 223-225 °C, Lit: 222-224 °C (Fu ve ark. 2002).

FT-IR (ATR): ν_{N-H}3235 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (ester) cm^{-1}1701; $\nu_{C=O}$ (amit) 1645 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,23 (s, 1H, NH); 7,76 (s, 1H, NH); 7,40-7,24 (m, 4H, aromatik); 5,14 (s, 1H, CH); 3,99 (q, J=8Hz, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$); 2,25 (s, 3H, CH_3); 1,09 (t, J= 6Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 165,2; 152,0; 148,7; 143,8; 131,8; 128,4; 128,2; 98,9; 59,2; 53,4; 17,8; 14,0.

5-Etoksikarbonil-4-(2-hidroksifenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on 4h



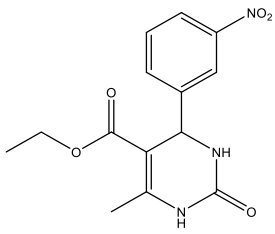
Verim % 78 (202,6 mg); En. 195-200 °C, Lit: 297-200 °C (Min ve ark. 2006).

FT-IR (ATR): ν_{NH} 3238 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (ester) 1671 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,56 (s, 1H, NH); 9,08 (s, 1H, NH); 7,23 (s, 1H, OH); 7,20-6,78 (m, 4H, aromatik); 5,47 (s, 1H, CH); 3,93 (q, J=8Hz, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$); 1,74 (s, 3H, CH_3); 1,04 (t, J= 6Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 168,4; 165,5; 154,7; 152,27; 129,9; 128,6; 125,4; 120,5; 116,5; 83,1; 47,7; 17,7; 14,0.

5-Etoksikarbonil-4-(3-Nitrofenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on 4i



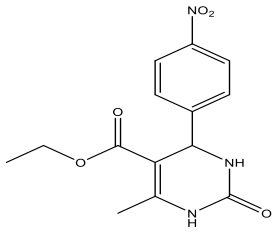
Verim % 61 (185,9 mg) ; beyaz katı 234-237 °C; En. Lit: 233-234 °C (Lei ve ark. 2011).

FT-IR (ATR): ν_{N-H} 3327 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ (ester) 1706 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (amit) 1657cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,35 (s, 1H, NH); 7,89 (s, 1H, NH); 8,23-8,21 (m, 2H, aromatik); 7,53-7,51 (m, 2H, aromatik); 5,29 (s, 1H, CH), 4,00 (q, J= 6Hz, 2H, $OC\underline{H}_2CH3$); 2,29 (s, 3H, CH_3), 1,11 (t, J= 6Hz,

3H,$OCH_2C\underline{H}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 165,1; 151,8; 149,4; 147,8; 147,8; 147,0; 133,0; 130,2; 122,3; 121,0; 98,4; 59,4; 53,6; 17,8; 14,0.

5-Etoksikarbonil-4-(4-nitrofenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on 4j

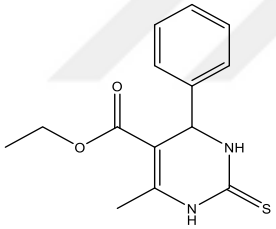


Verim % 93, (271,06 mg); hafıf sarı katı; En. 219-221 °C, Lit: 221-224°C (Hosseinzadeh ve ark. 2020).

FT-IR (ATR): ν_{N-H} 3221 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (ester) 1697 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (amit) 1638 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 **)** δ (ppm): 9,35 (s, 1H, NH); 8,22 (d, j= 8Hz 2H, aromatik); 7,89 (s, 1H, NH); 7,52 (d, J= 8Hz 2H, aromatik); 5,29 (s, 1H, CH); 4,00 (q, J= 8Hz, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$); 2,28 (s, 3H, CH3); 1,10 (t, J= 6Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 165,1; 152,0; 151,8; 149,4; 146,7; 127,7; 123,8; 98,2; 59,4; 53,7; 17,9; 14,0.

5-Etoksikarbonil-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiyon 4k

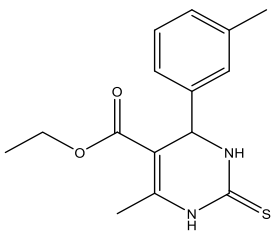


Verim % 85 (234,6 mg); beyaz katı; En. 204-206°C Lit: 204-206 °C (Shaterian ve Aghakhanizadeh 2013).

FT-IR (ATR): ν_{N-H} 3169 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (ester) 1667 cm^{-1} ; $\nu_{C=S}$ 1370 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,32 (s, 1H, NH); 9,64 (s, 1H, NH); 7,37-7,22 (m, 5H, aromatik); 5,19 (s, 1H, CH); 4,01 (q, J= 8Hz, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$); 3,33 (s, 1H, CH_3); 1,10 (t, J= 8Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 174,3; 165,1; 145,0; 143,5; 128,5; 127,6; 126,4; 100,8; 59,6; 54,1; 17,1; 14,0.

5-Etoksikarbonil-4-(3-metilfenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiyon 4l

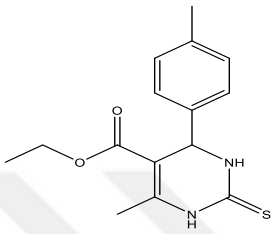


Verim % 77 (224,8 mg); beyaz katı; En. 193-195 °C Lit: 193-195 °C (Liu ve ark. 2016).

FT-IR (ATR): ν_{N-H} 3184 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (ester) 1658 cm^{-1}; $\nu_{C=S}$ 1370 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,28 (s, 1H, NH); 9,60 (s, 1H, NH); 7,25-7,00 (m, 5H, aromatik); 5,15 (s, 1H, CH); 4,02 (q, J= 4Hz, 2H, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$); 2,29 (s, 1H, CH$_3$); 2,28 (s, 1H, CH$_3$); 1,11 (t, J= 8Hz, 3H, OCH$_2$C<u>H</u>$_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): , 174,3; 165,1; 144,9; 143,5; 137,5; 128,5; 128,3; 127,0; 123,5; 100,8; 59,5; 54,1; 21,1; 17,2; 14,0.

5-Etoksikarbonil-4-(4-metilfenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiyon 4m

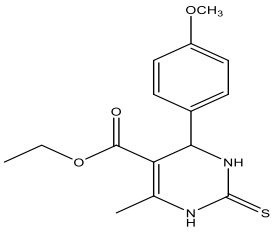


Verim % 79 (228,7 mg); beyaz katı, En. 198-200 °C Lit: 200–202 °C (Mohammed ve ark. 2021).

FT-IR (ATR): ν_{N-H}3170 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (ester) 1670 cm^{-1} ; $\nu_{C=S}$ 1371 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,29 (s, 1H, NH); 9,60 (s, 1H, NH); 7,15-71,00 (m, 4H, aromatik); 5,15 (s, 1H, CH); 4,02 (q, J= 4Hz, 2H, OCH$_2$CH$_3$); 2,29 (s, 3H, CH$_3$); 2,26 (s, 1H, CH$_3$); 1,11 (t, J= 6Hz, 3H, OCH$_2$CH$_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 174,2; 165,2; 144,8; 140,6; 136,9; 129,0; 126,3; 100,9; 59,5; 53,8; 20,63; 17,1; 14,0.

5-Etoksikarbonil-4-(4-metoksifenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiyon 4n

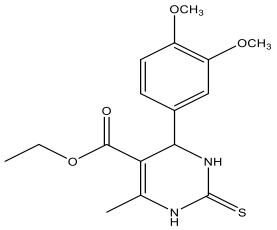


Verim % 84 (258,5 mg); En. 157-159 °C Lit: 153-155 °C (Shinde ve ark. 2008).

FT-IR (ATR) : ν_{N-H} 3167 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (ester) 1666 cm^{-1}; $\nu_{C=S}$ 1372 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,28 (s, 1H, NH); 9,59 (s, 1H, NH); 7,14 (d, J=8Hz, 2H, aromatik); 6,91-6,89 (d, J=8Hz, 2H, aromatik); 5,13 (s, 1H, CH); 4,01 (q, J=4Hz, 2H, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$); 2,95 (s, 1H, OCH$_3$); 2,30 (s, 3H,CH$_3$); 1,11 (t, J= 8Hz, 3H, OCH$_2$C<u>H</u>$_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 174,1; 165,2; 158,8; 144,7; 135,7; 127,6; 113,9; 101,0; 59,5; 55,1; 53,5; 17,1; 14,0.

5-Etoksikarbonil-4-(3,4-dimetoksifenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiyon 4o

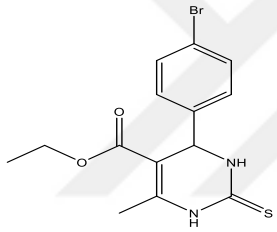


Verim % 77 (259,6 mg); sarı katı, En. 178-180°C Lit: 177-179°C (Mobinikhaledi ve ark. 2009).

FT-IR (ATR): ν_{N-H} 3167 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (ester) 1660 cm^{-1} ; $\nu_{C=S}$ 1373 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,29 (s, 1H, NH); 9,59 (s, 1H, NH); 6,93-6,70 (m, 3H, aromatik); 5,14 (s, 1H, CH), 4,03 (q, J=8Hz, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 2,29 (s, 3H, CH_3); 1,14-1,11 (t, J= 6Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 174,3; 165,1; 148,6; 148,4; 144,8; 136,0; 118,2; 112,0; 110,6; 100,9, 59,5, 55,5; 53,6; 17,1; 14,1.

5-Etoksikarbonil-4-(4-bromofenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiyon 4p

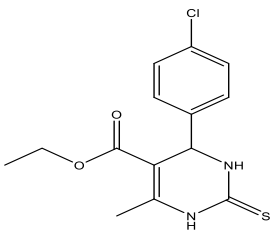


Verim % 83 (293,5 mg); sarı katı; En. 206-209 °C Lit: 215–217°C (Safari ve Gandomi-Ravandi 2014).

FT-IR (ATR): ν_{N-H} 3171 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (ester) 1667 cm^{-1}; $\nu_{C=S}$ 1371 cm^{-1}.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,38 (s, 1H, NH); 9,66 (s, 1H, NH); 7,56 (d, J= 8Hz, 2H, aromatik); 7,18 (d, J= 8Hz, 2H, aromatik); 5,17 (s, 1H, CH); 4,02 (q, J= 8Hz, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$); 2,29 (s, 3H, CH_3); 1,11 (t, J= 4Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 174,3; 165,0; 145,3; 142,8; 131,5; 128,6; 120,8; 100,3; 59,6; 53,6; 17,2; 14,0.

5-Etoksikarbonil-4-(4-klorofenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiyon 4q

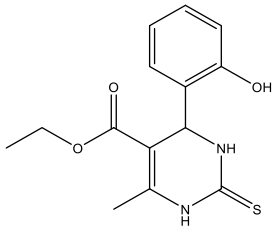


Verim % 80 (248,7 mg); hafif sarı; En. 197-199°C Lit: 192-194°C (Sibous ve ark. 2017).

FT-IR (ATR): ν_{N-H} 3172 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (ester) 1670 cm^{-1}; $\nu_{C=S}$ 1391 cm^{-1}. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,38 (s, 1H, NH); 9,66 (s, 1H, NH); 7,44-7,23 (m, 4H, aromatik); 5,19 (s, 1H, CH); 4,02 (q, J= 6Hz, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$); 2,31 (s, 1H, CH_3); 1,10 (t, J= 6Hz, 3H,

$OCH_2C\underline{H}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 174,3; 165,0; 145,3; 142,4; 132,3; 128,6; 128,3; 100,4; 59,6; 53,5; 17,2; 14,0.

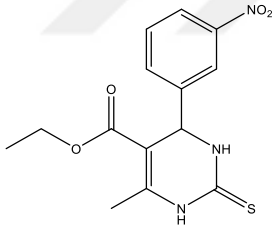
5-Etoksikarbonil-4-(2-hidroksifenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiyon 4r



Verim % 85, (248,4 mg); beyaz katı En. 221-223°C, Lit: 207–208
(Mohammadian ve Akhlaghinia 2017).
FT-IR (ATR): ν_{N-H} 3190 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (ester) 1720 cm^{-1}; $\nu_{C=S}$ 1380 cm^{-1}.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm):^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6 δ (ppm): 9,13 (s, 1H, NH), 7,24-6,82 (m, 4H, aromatik); 5,59 (s, 1H, CH); 4,17 (q, J= 4Hz, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$); 3,32 (s, 1H, CH_3); 1,23 (t, J= 6Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 176,5; 167,8, 150,5, 129,7; 128,7; 123,7; 120,8; 116,4; 81,4; 60,7; 48,2; 23,4; 14,0.

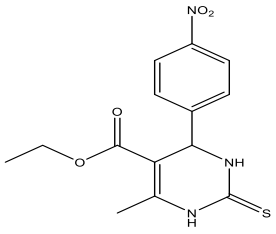
5-Etoksikarbonil-4-(3-nitrofenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiyon 4s



Verim % 65 (208,9 mg); hafif sarı; En. 217-219°C Lit: 212-213°C (Rui-Fang ve Chang-Tao 2002).
FT-IR (ATR): ν_{N-H} 3176 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ (ester) 1715 cm^{-1}; $\nu_{C=S}$ 1376 cm^{-1}.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,50 (s, 1H, NH); 9,76 (s, 1H, NH); 8,18-7,68 (m, 4H, aromatik); 5,35 (s, 1H, CH); 4,02 (q, J=8Hz, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$); 2,32 (s, 1H, CH_3); 1,11 (t, J= 6Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 174,6; 164,9; 147,9; 146,0; 145,5; 133,0; 130,4; 122,7; 121,2; 99,9; 59,8; 53,5; 17,2; 13,9.

5-Etoksikarbonil-4-(4-nitrofenil)-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tiyon 4t



Verim % 78 (249,5 mg); sarı katı ; En. 206-208°C Lit (202–204°C (Mashhoori ve ark. 2020).

FT-IR (ATR): ν_{N-H} 3168.53 cm^{-1}; $\nu_{C=O}$ (ester) 1675 cm^{-1}; $\nu_{C=S}$ 1371 cm^{-1}.

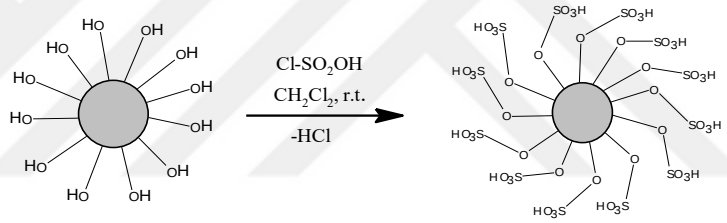
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,48 (s, 1H, NH); 9,75 (s, 1H, NH); 8,24 (d, J= 8Hz, 2H, aromatik); 7,50-7,48 (d, J= 8Hz, 2H, aromatik); 5,31 (s, 1H, CH); 4,02 (q, J= 8Hz, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$); 2,50 (s, 1H, CH_3); 1,10 (t, J= 8Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 174,5, 164,9, 150,4, 147,0; 145,9, 127,8, 124,0; 99,8; 59,8; 53,7; 17,2; 14,0.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün hazırlanması ve karakterizasyonu

4.1.1. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün hazırlanması

Katalizörün hazırlanmasında kullanılan poli(hidroksietil metakrilat) [P(HEMA)] mikroküreler Kimya Bölümü, Biyokimya Laboratuvarından temin edilmiştir. Çapı 53-106 μm aralığında olan P(HEMA) mikrokürelerin, klorsülfonik asit ile oda sıcaklığında tepkimesi sonucunda P(HEMA)-SO_3H mikroküreler sentezlenmiştir. **(şekil 4.1.1.1.)** (Arıkan Ölmez ve Osman, 2022). Katalizör, hazırlandıktan sonra P_2O_5 üzerinde desikatörde saklanarak her kullanımdan önce 110 °C'de 2 saat etüvde kurutularak aktive edilmiştir.

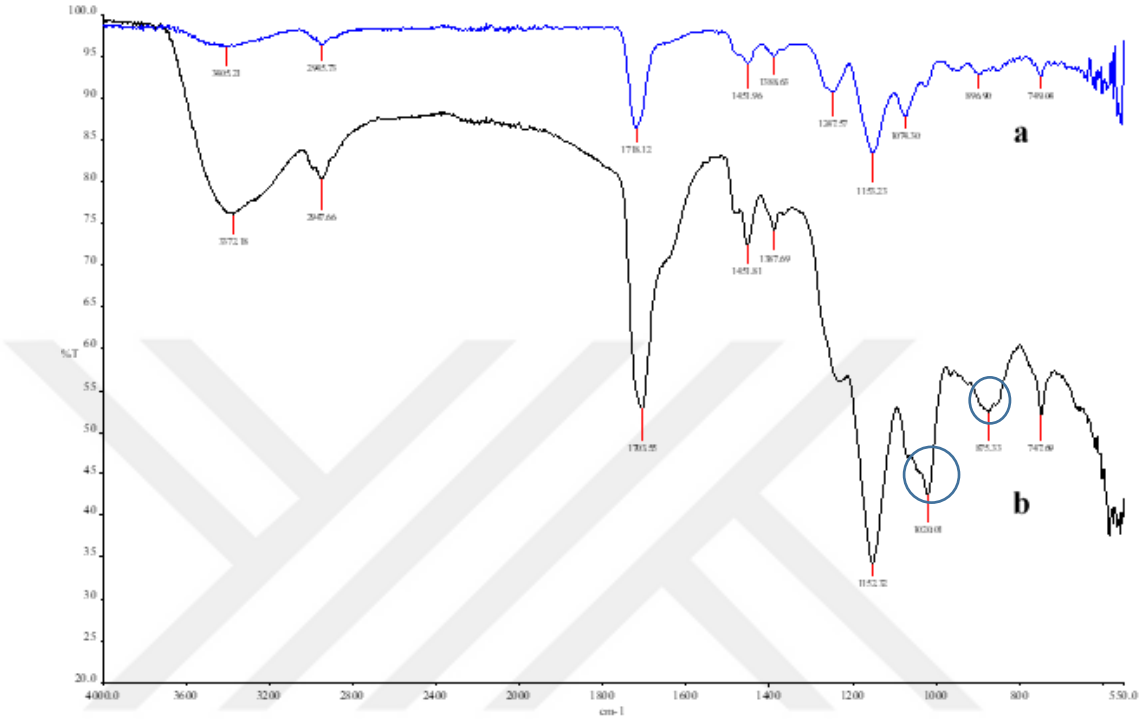


Şekil 4.1.1. 1. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün sentezi

4.1.2. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün karakterizasyonu

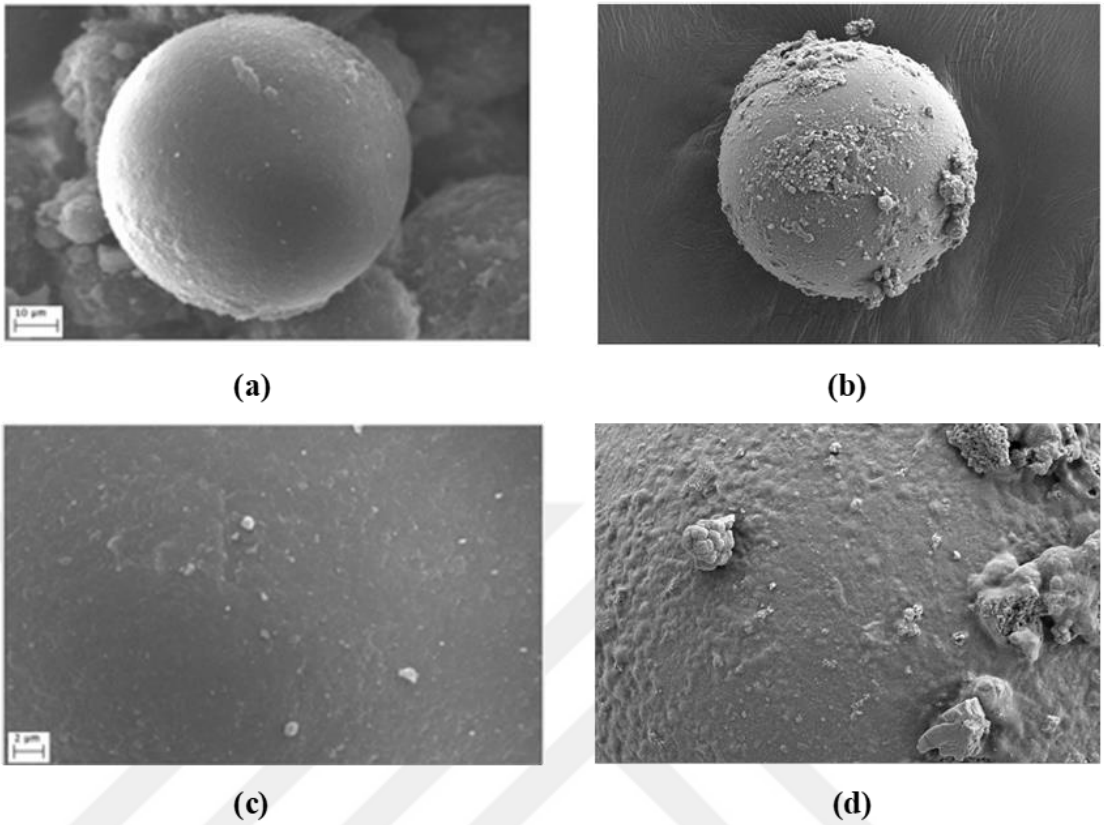
Sentezlenen P(HEMA)-SO_3H katalizörünün yapısının belirlenmesi amacıyla, öncelikle P(HEMA) ve P(HEMA)-SO_3H mikro kürelerin FTIR spektrumu alınarak analiz edilmiştir. P(HEMA) ve P(HEMA)-SO_3H katalizörünün FTIR spektrumları karşılaştırıldığında, P(HEMA) mikro kürelerinin spektrumunda 3405 cm^{-1}'de gözlenen O-H bağına ait titreşim bandının P(HEMA)-SO_3H katalizöründe sülfo grupları bağlandığında daha düşük bir frekansa (3372 cm^{-1}) kaydığı gözlenmiştir. Ayrıca, katalizörde hidrojen bağlarının artmasından dolayı O-H titreşim bandı daha yayvan olarak gözlenmektedir. Bunun dışında, sülfo grupları ile modifikasyondan sonra C=O bağına ait

titreşim bandı da daha düşük frekansa kaymıştır (1718'den 1703 cm^{-1}'e). Katalizörün FTIR spektrumunda 1020 ve 875 cm^{-1}'de gözlenen absorpsiyon bantları ise, sırasıyla S=O ve S–O bağlarının gerilme titreşimlerine karşılık gelmektedir **(Şekil 4.1.1.2.).**



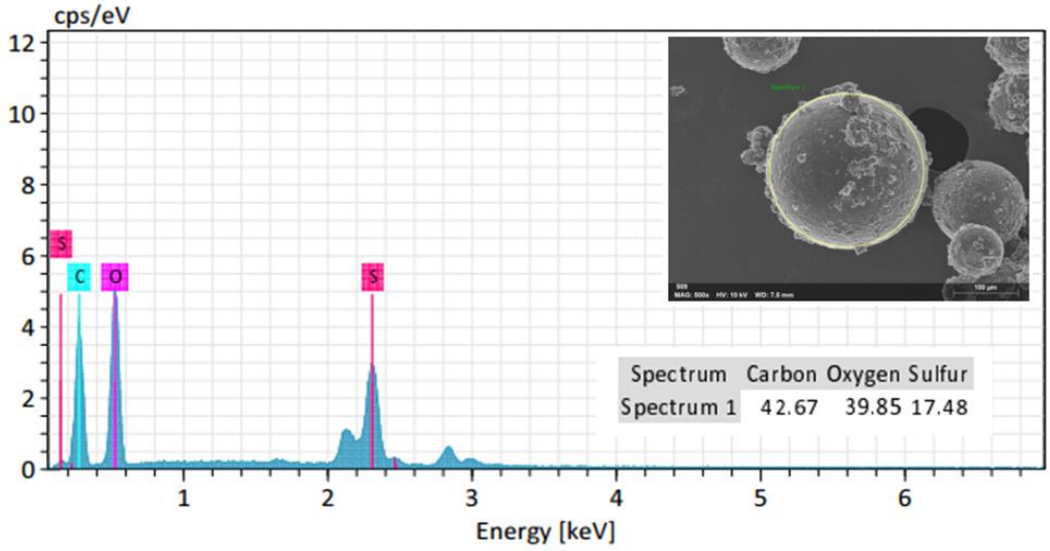
Şekil 4.1.2. 1. P(HEMA) (**a**) ve P(HEMA)-SO_3H katalizörünün (**b**) FTIR spektrumları

P(HEMA) mikroküreler, çapraz bağlanma derecesine bağlı olarak çözücülerde çözünmeyen ancak şişen çapraz bağlı polimer olup, gözenekli yapıları nedeniyle yüksek yüzey alanına sahiptirler. Mikroküre lerin yüzeyi, sülfolanmadan önce ve sonra SEM analizleri ile morfolojik olarak karakterize edilmiştir. P(HEMA) ve P(HEMA)-SO_3H katalizörünün SEM görüntüleri (**Şekil 4.1.2. 2.**'de) gösterilmiştir. P(HEMA)'ın SEM görüntülerinde süspansiyon polimerizasyonunun küresel formda polimerlerin oluşumunu sağladığı açıkça görülmektedir **(Şekil 4.1.2. 2. (a,c)).** Polimerizasyon sırasında oluşan gözenekler pürüzlü bir yüzeye neden olur ve bu da yüzey alanını artıran bir faktör olarak kabul edilir. P(HEMA)-SO_3H'in SEM fotoğraflarında gözlenen morfolojik değişiklikler **(Şekil 4.1.2.2. (b,d))** klorosülfonik asit ile reaksiyondan sonra modifikasyonun başarıyla gerçekleştiğini göstermektedir.



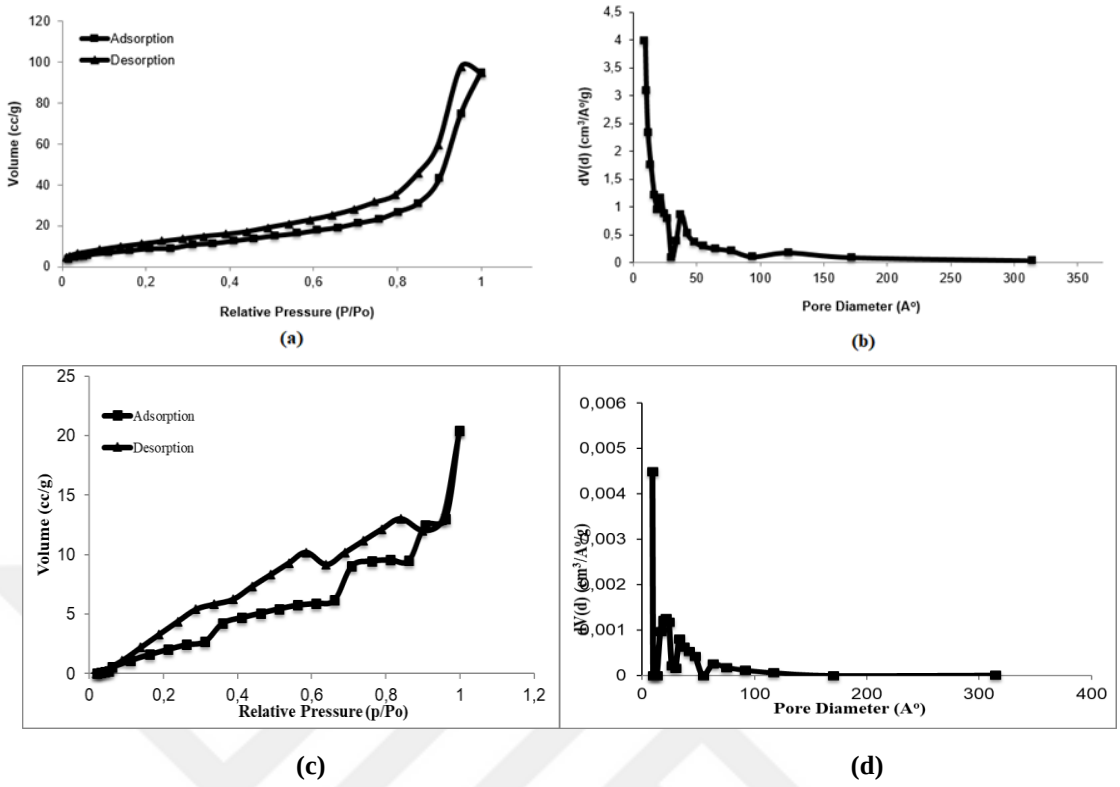
Şekil 4.1.2. 2. P(HEMA) mikroküre (**a, c**) ve P(HEMA)-SO_3H katalizörünün (**b, d**) farklı büyütme oranlarında SEM görüntüleri

Ayrıca, P(HEMA)-SO_3H katalizörünün EDX analizi yapılarak, polimer yüzeyinde kükürt atomlarının varlığı kanıtlanmıştır **(Şekil 4.1.2.3.).**



Şekil 4.1.2. 3. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün EDX spektrumu

Bunların dışında, P(HEMA) ve P(HEMA)-SO_3H katalizörünün spesifik yüzey alanı, gözenek hacmi ve gözenek boyutu dağılımı, BET izoterm analizi ile belirlenmiştir **(Şekil 4.1.2.4., Çizelge 4.1.2.1.).** P(HEMA) mikro küreleri için N_2 adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi ve karşılık gelen gözenek boyutu dağılım eğrisinden, mikro kürelerin özgül yüzey alanı 33,80 m^2/g gözenek hacmi 1,490 cm^3/g ve gözenek boyutu 9,18-122,59 A° olarak belirlenmiştir. Buna göre yüzey alanının oldukça yüksek olduğu görülmektedir. IUPAC'ın tanımına göre, adsorbanlar gözenek boyutuna göre, mikro gözenek (çap <2 nm), mezo gözenek (2–50 nm) ve makro gözenek (>50 nm) olmak üzere üç gruba ayrılır. P(HEMA) mikro küreler için elde edilen sonuçlar, mikro kürelerin hem mikro hem de mezo gözenek içerdiğini göstermektedir.



Şekil 4.1.2. 4. P(HEMA) ve PHEMA-SO_3H mikro küreler için 77.40 K'de azot'un adsorpsiyon/desorpsiyon izotermleri (**a ve c**) ve ortalama gözenek çapına göre Dv(d) ile elde edilen gözenek boyutu dağılımı **(b ve d**)

Çizelge 4.1.2. 1. P(HEMA) ve PHEMA-SO_3H mikro kürelerin BET yüzey alanı, gözenek hacmi ve gözenek boyutu

	BET yüzey alanı ($m^2\ g^{-1}$)	**Gözenek hacmi ($cm^3\ g^{-1}$)**	**Gözenek boyutu (A°)**
P(HEMA)	33,80	1,490	9,18-122,59
PHEMA-SO_3H	26,61	0,0392	9,43-63,37

P(HEMA)-SO_3H katalizörünün aynı koşullarda azot adsorplama kapasitesinin çok az olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, BET izoterm analiz sonuçları çok noktalı BET yerine tek noktalı BET analizi yapılarak verilmiştir. Analiz sonucunda, P(HEMA)-SO_3H mikro kürelerin özgül yüzey alanı 26,61 m^2/g, gözenek hacmi 0,0392 cm^3/g ve gözenek boyutu 9,43-63,37 A° olarak belirlenmiştir. P(HEMA) mikro kürelerin SO_3H grupları ile

modifikasyondan sonra spesifik yüzey alanının 33,80 m^2/g'den 26,61 m^2/g'ye düşmesi, gözenek boyutunun büyük ölçüde azaldığını açıkça göstermektedir. Gözenek hacmi ve gözenek boyutundaki belirgin azalma (**Çizelge 4.1.2.1.'de)** görülmektedir. Gözenek boyutundaki azalma, büyük olasılıkla sülfolama sırasında büyük iç gözeneklerin çökmesinden kaynaklanmıştır. Literatürde SO_3H gruplarını içeren çapraz bağlı polimerik katalizör için de benzer sonuçlar bildirilmiştir. Sülfonik asit ile fonksiyonelleştirilmiş hiper-çapraz bağlı polimer (HCBP-SO_3H) katalizör olarak azot içeren bisfosfonatların sentezinde kullanılmıştır (Reddy ve ark. 2019). HCBP'nin yüzey alanı 770 m^2/g iken, HCBP-SO_3H durumunda yüzey alanı 452 m^2/g olmuştur. Benzer olarak, N-heterohalkalı spiropiranların sentezi için kullanılan mezogözenekli iyonik etiketlenmiş çapraz bağlı poli(vinil imidazol) (PVI)-SO_3H katalizörünün spesifik yüzey alanı (1,8 m^2/g) da PVI' nın yüzey alanından (40,3 m^2/g) daha düşüktür (Sepehrmansourie ve ark. 2019)**.** Ayrıca, solketal sentezinde kullanılan sülfonatlı-mezo gözenekli polimer katalizörün sülfonik asit grubu sayısı arttıkça özgül yüzey alanının azaldığı bildirilmiştir (Churipard ve ark.2017)**.** Böylece, P(HEMA)-SO_3H katalizörünün spesifik yüzey alanındaki azalma, –SO_3H gruplarının P(HEMA) mikrokürelerine başarılı bir şekilde tutunduğunu açıkça göstermektedir.

4.1.3. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün asit kapasitesinin belirlenmesi

Hazırlanan katalizörün asit kapasitesinin belirlenmesi amacıyla, katalizör ayarlanmış 0,1 N NaOH çözeltisi ile titre edilmiştir. Deneyler üç tekrarlı olarak yapılmıştır. NaOH çözeltisi Sodyum hidrojenftalat ile ayarlanarak konsantrasyonu 0,1006 N olarak hesaplanmıştır **(Çizelge 4.1.3.1.).**

Çizelge 4.1.3. 1. 0,1 N NaOH çözeltisinin ayarlanması

	Potasyum hidrojenftalat kütlesi(g)	**Harcanan NaOH hacmi (mL)**	**Hesaplanan Normalite**
1	0,2028	10,0	0,0994
2	0,2250	11,0	0,1003
3	0,2164	10,4	0,102

ORTALAMA	**0,1006**

P(HEMA)-SO_3H katalizörü 20 mL suda dağıtılarak 0,1006 N NaOH ile titre edilmiştir. Titrasyon sonucunda katalizörün asit kapasitesi 8.09 ± 0.09 mmol H^+/g P(HEMA)-SO_3H olarak hesaplanmıştır **(Çizelge 4.1.3.2.).**

Çizelge 4.1.3. 2. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün 1,006 N NaOH ile titrasyonu

DENEYLER	**P(HEMA)-SO_3H Kütlesi (g)**	**Harcanan NaOH hacmi (mL)**	**Asit kapasitesi mmol H^+/g P(HEMA)-SO_3H**
1	0,2038	16,2	7,99
2	0,2025	16,4	8,15
3	0,2041	16,5	8,13
		ORTALAMA	**8,09 ± 0,09**

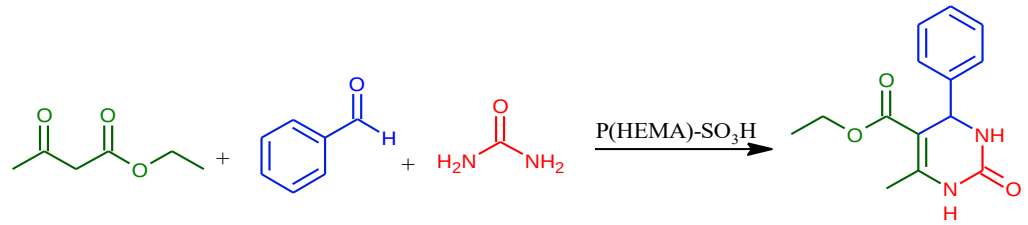
4.2. P(HEMA)-SO_3H katalizli Biginelli Reaksiyonu ile 3,4-Dihidropirimidinon/tiyon'ların sentezi

Çalışmanın bu aşamasında, P(HEMA)-SO_3H mikroküreleri katalitik aktivitesi Biginelli reaksiyonunda detaylı olarak incelenmiş ve 3,4-dihidropirimidiono/tiyon bileşikleri elde edilmiştir. Reaksiyon koşullarının optimizasyonu için etil asetoasetat, benzaldehit ve üre ile olan Biginelli reaksiyonu model reaksiyon olarak seçilmiştir. Reaksiyon, farklı katalizör miktarı, çözücü ve sıcaklıkta gerçekleştirilerek uygun reaksiyon koşulları araştırılmıştır **(Çizelge 4.2.1.).** Optimizasyon çalışmalarının tümünde 1 mmol başlangıç maddeleri alınarak reaksiyon gerçekleştirilmiştir ve reaksiyonlar İTK (alkaloid sistem) ile takip edilmiştir. Reaksiyon verimleri izole verimler olarak verilmiştir. Öncelikle, uygun katalizör miktarını belirlemek için 60 °C'de çözücüsüz ortamda farklı miktarlarda katalizör kullanılarak reaksiyon gerçekleştirilmiş ve 45 dakikada 1 mmol için 50 mg katalizör kullanıldığında en iyi verimle ürün elde edilmiştir. Daha sonra, 50 mg katalizör kullanılarak 60 °C'de farklı çözücülerde reaksiyon gerçekleştirildiğinde çözücülerden hiçbirinin reaksiyon süresi ve verim açısından çözücüsüz ortama göre avantajlı olmadığı görülmüştür. Sadece, dioksan:2-propanol karışımı kullanıldığında çözücüsüz

ortamdakine yakın bir verim elde edilmiştir. Sonuç olarak, yeşil kimya kriterlerinden olan hem maliyet hem de çevre dostu olması açısından çözücüsüz ortamda reaksiyonun gerçekleştirilmesine karar verilmiştir. Katalizör miktarı ve reaksiyon ortamına karar verildikten sonra reaksiyon farklı sıcaklıklarda gerçekleştirilerek verimler belirlenmiştir. 50 mg katalizör ve çözücüsüz ortamda farklı sıcaklıklarda reaksiyon gerçekleştirilmiş ve 60 °C'de 45 dakikada reaksiyon tamamlanmıştır. Daha yüksek sıcaklıklarda reaksiyon daha kısa sürede tamamlanmaktadır. Ancak, reaksiyon karışımında ürün dışında da bazı yan ürünler gözlenmektedir. Yan ürünlerin miktarı yapılarının belirlenmesine olanak sağlamayacak kadar azdır. Ancak sıcaklık arttıkça reaksiyon karışımı da daha karmaşık hale gelmektedir ve verimi düşürmektedir. Bu nedenle daha ılıman bir sıcaklık olarak 60 °C'ye karar verilmiştir. Sonuç olarak, 1 mmol başlangıç maddesi için, 50 mg P(HEMA)-SO_3H katalizörü, çözücüsüz ortam ve 60 °C sıcaklık, en uygun reaksiyon koşulu olarak, belirlenmiştir. **(Çizelge 4.2.1.'de)** en uygun reaksiyon koşulu koyu renkle işaretlenmiştir.

Ayrıca, P(HEMA)-SO_3H katalizörünün belirlenen koşullar altında model reaksiyon için tekrar kullanılabilirliği araştırılmıştır. Her reaksiyondan sonra süzülerek geri kazanılan katalizör tekrar kullanılmadan önce 110 °C'de aktive edilmiş ve katalitik aktivitesinde çok ciddi bir azalma olmadan dört kez yeniden kullanılmıştır **(Çizelge 4.2.1.).**

Çizelge 4.2. 1. Biginelli Reaksiyon koşulunun optimizasyonu



Etil asetoasetat Benzaldehit üre DHPM

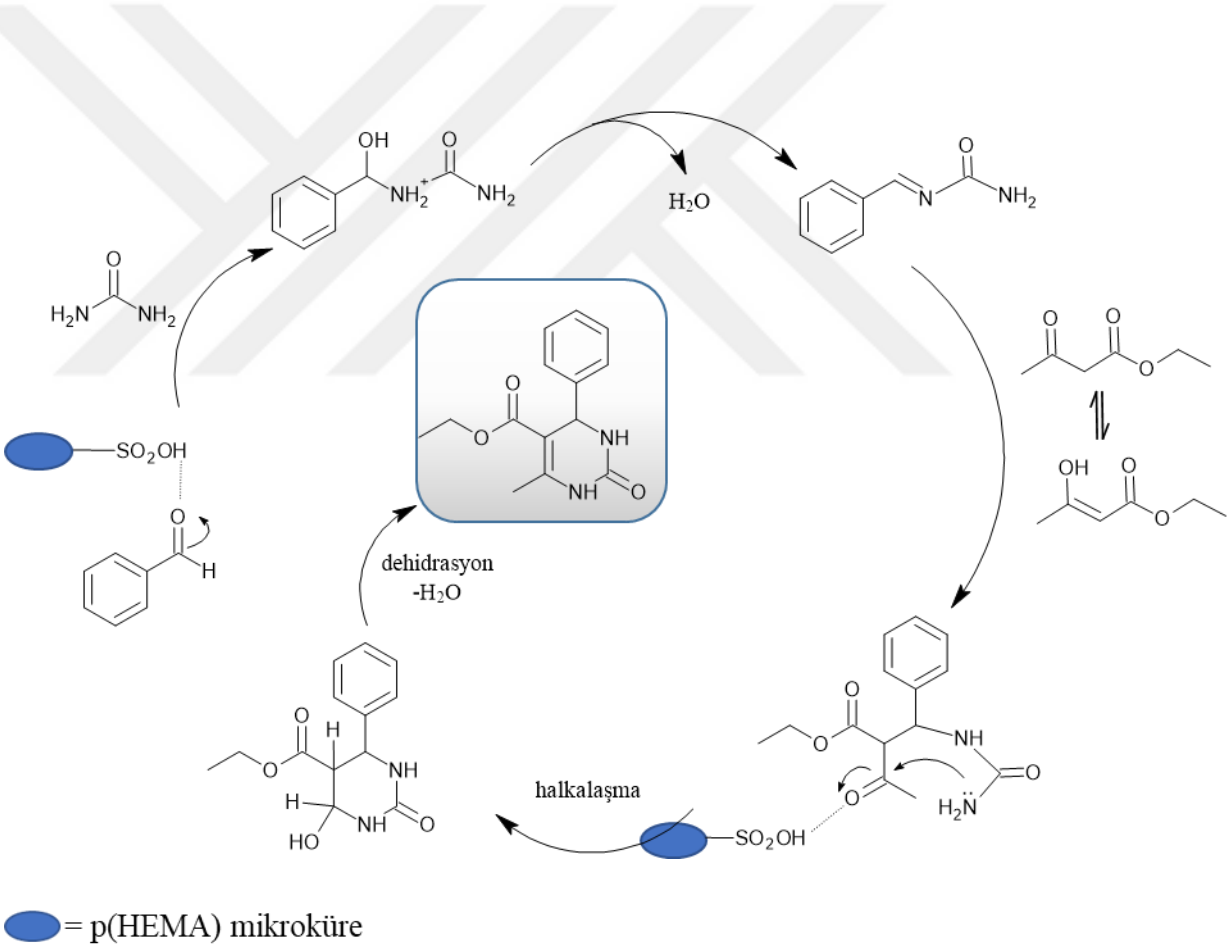
	Çözücü	Katalizör miktarı (mg)	Sıcaklık (°C)	Reaksiyon süresi (dak.)	Verim (%)
1	Çözücüsüz	25	60	45	71
2	**Çözücüsüz**	**50**	**60**	**45**	**79**
3	Çözücüsüz	100	60	45	30
4	Çözücüsüz	150	60	45	24
5	Etanol	50	Refluks	210	68
6	Asetonitril	50	Refluks	600	60
7	DMF	50	80	600	55
8	THF	50	Refluks	600	17
9	Dioksan:2-propanol (4:3)	50	80	600	77
10	Çözücüsüz	50	80	60	78
11	Çözücüsüz	50	rt	240	74
12	Çözücüsüz	50	40	270	75
14	Çözücüsüz	50	80	60	78
15	Çözücüsüz	50	100	50	72
16	Çözücüsüz	50	120	30	70

Çizelge 4.2. 2. P(HEMA)-SO_3H katalizörünün tekrar kullanılabilirliği

Deney	1	2	3	4
Verim (%)	79	71	67	62

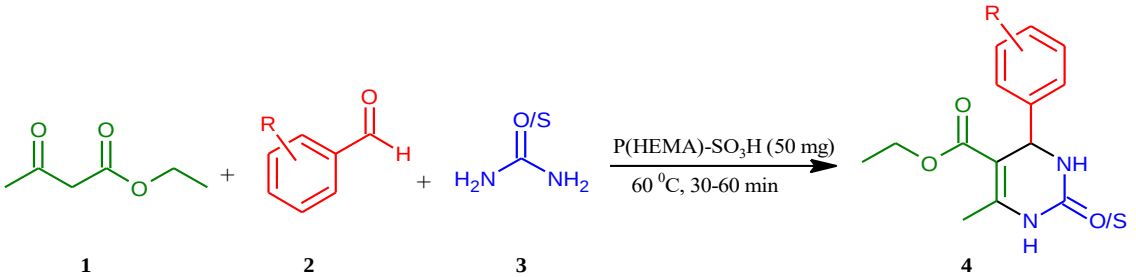
Daha sonra, optimize edilen reaksiyon koşullarında, etil asetoasetat, çeşitli aromatik aldehitler ve üre (veya tiyoüre) ile reaksiyon gerçekleştirilmiş ve karşılık gelen 3,4-dihidropirimidinon/tiyon bileşikleri sentezlenmiştir **(Çizelge 4.2.3).**

Reaksiyon kısa sürede (30-60 dakika) yüksek verimlerle (% 80-99) gerçekleşmiştir. Sadece aromatik aldehitlerde elektron çekici bir grup olan nitro grubu bulunduğunda reaksiyon daha uzun sürede (60 dakika) tamamlanmış ve daha düşük verimle (% 61-65) ürün elde edilmiştir. Genel olarak, yöntem farklı substituentler taşıyan aromatik aldehitlerin Biginelli reaksiyonu için oldukça uygundur. P(HEMA)-SO_3H katalizli Biginellli reaksiyonu için önerilen mekanizma **şekil 4.2.1.'de** gösterilmiştir.

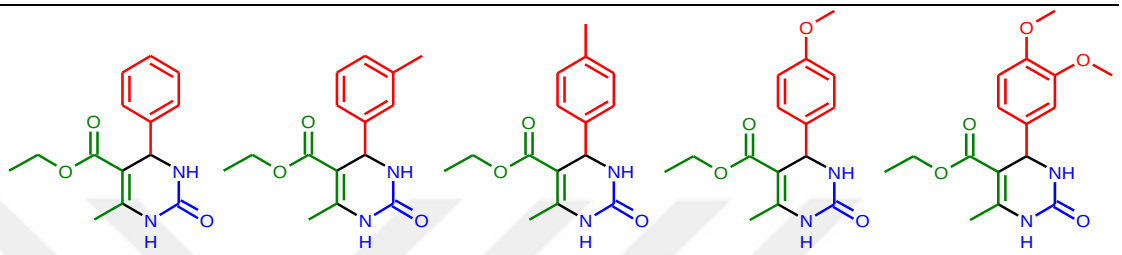


Şekil 4.2. 1. P(HEMA)-SO_3H katalizli Biginellli reaksiyonu için önerilen mekanizma

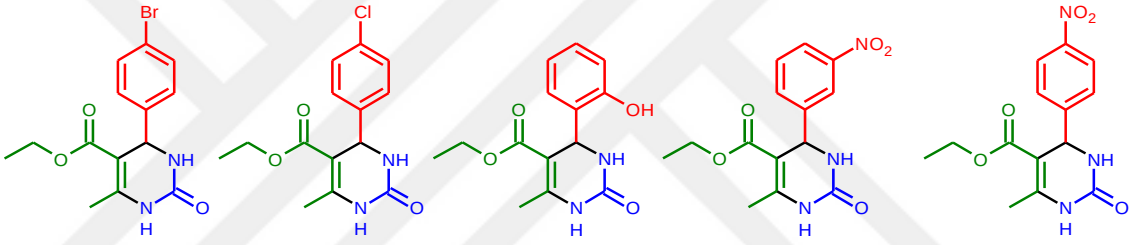
Çizelge 4.2.3. 3,4-Dihidropirimidinon/tiyon bileşiklerinin sentezi (**4a-t**)



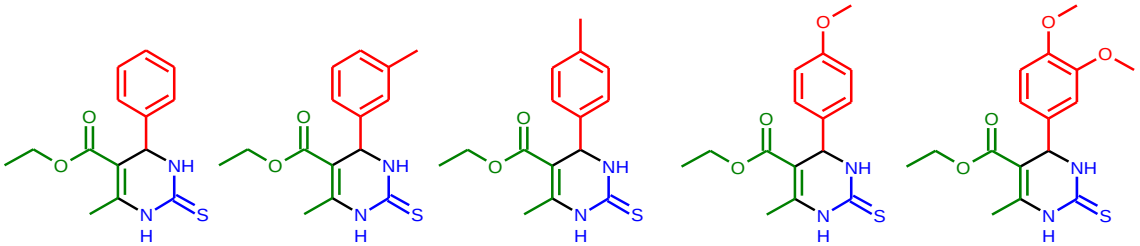
1 **2** **3** **4**



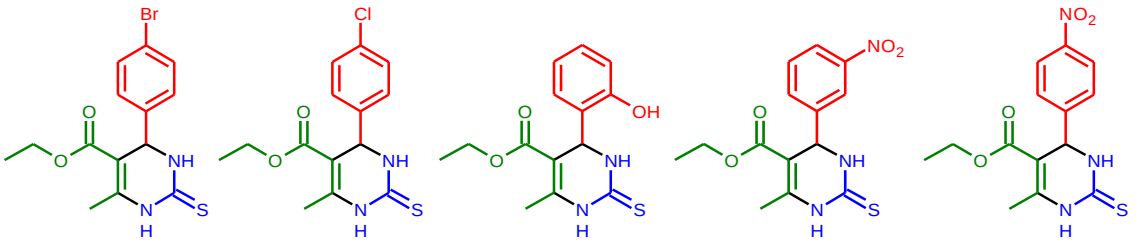
4a, % 79 **4b, % 88** **4c, % 88** **4d, % 91** **4e, % 99**



4f, % 81 **4g, % 90** **4h, % 78** **4i, % 61** **4j, % 93**



4k, % 85 **4l, % 77** **4m, % 79** **4n, % 84** **4o, % 77**



4p, % 83 **4q, % 80** **4r, % 85** **4s, % 65** **4t, % 78**

Sentezlenen tüm bileşikler, erime noktası ve FTIR, ^{1}HNMR, ^{13}C NMR verilerinin literatür verileri ile karşılaştırılmasıyla karakterize edildi. Bileşiklerin infrared spektrumlarında, yaklaşık 3200-3300 cm^{-1}'de N-H bağlarına ait titreşim bantları, ester karbonilin'e ait titreşim bantı yaklaşık 1720 cm^{-1}'de, üre tipi karbonile ait titreşim bandı ise yaklaşık 1650'cm^{-1}'de gözlenmiştir. 3,4-Dihidropirimidin-2-tiyon bileşiklerinde ester karboniline ait titreşim bandının biraz daha düşük frekansa (1658 cm-1) kaydığı gözlenmiştir. C=S bağına ait titreşim bandı da yaklaşık 1730 cm -1'de gözlenmiştir. Bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumlarında ise, karakteristik N-H protonları 9,18 ve 7,72 ppm'de, 13C NMR da ester (165 ppm) karbonil karbonları ve tiyokarbonil grubuna ait karbon pikleri (174 ppm) gözlenmiştir. Bütün spektral veriler literatür verileri ile uyumludur.

Son yıllarda, 3,4-Dihidropirimidinon/tiyon bileşiklerinin sentezi için Biginelli reaksiyonunda çok sayıda katı destekli asit katalizörleri kullanılmıştır. **(Çizelge 4.2.4)**, 5-etoksikarbonil-4-fenil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on bileşiğinin Biginelli reaksiyonu ile sentezi için kullanılan bazı katı destekli asit katalizörleri karşılaştırılmıştır. P(HEMA)-SO_3H katalizörü ile gerçekleştirilen reaksiyon verimi diğer katalizörlerle karşılaştırıldığında biraz daha düşük olsa da daha kısa sürede ürünün elde edildiği görülmektedir. Ayrıca, katalizörün tekrar kullanılabililirliği diğer katalizörlere kıyasla oldukça iyidir.

Çizelge 4.2. 3. Biginelli reaksiyonunda kullanılan bazı katı destekli sülfonik asit katalizörlerinin karşılaştırılması

Katalizör	Koşullar	Süre (saat)	Verim (%)	Tekrar kullanılabilirlik	Kaynaklar
SiO_2-O-SO_3H	Etanol/ refluks	6	91	-	Salehi ve ark.2003
PEG-SO_3H	MWI çözücüsüz/100 °C	6 dakika	91	-	Wang ve ark.2006
MCM-41-R-SO_3H	Asetonitril/ refluks	6	92	5	Mahdavinia ve Sepehrian 2008
PS–PEG–SO_3H	Dioksan:2-propanol (4:3) /80 °C	10	86	6	Quan ve ark. 2009
SBA-Pr-SO_3H	Çözücüsüz/80 °C	15 dakika	90	4	Ziarania ve ark. 2016
P(HEMA)-SO_3H	Çözücüsüz / 60 °C	2,5	79	4	Bu çalışma

5. SONUÇ

- ✓ P(HEMA) ve [P(HEMA)-SO_3H] mikroküreleri sentezi: P(HEMA) ve [P(HEMA)-SO_3H] mikroküreler, daha önceki çalışmamızda geliştirilen yöntemler ile sentezlendi.
- ✓ P(HEMA)-SO_3H katalizörünün karakterizasyonu ve asit kapasitesinin belirlenmesi: P(HEMA) mikroküre lerinin sülfo grupları ile kimyasal modifikasyonu ile sentezlenen P(HEMA)-SO_3H katalizörünün yapısı, FTIR, SEM ve EDX yöntemleri ile karakterize edildi. Katalizörün asit kapasitesi, ayarlanmış NaOH ile titrasyonu sonucunda 8.09 ± 0.09 mmol H^+/g P(HEMA)-SO_3H olarak belirlendi.
- ✓ Reaksiyon koşullarının optimizasyonu: Katalizörün Biginelli reaksiyonundaki katalitik aktivitesinin belirlenmesi için model bir reaksiyon seçilerek farklı koşullarda (sıcaklık, çözücü, katalizör miktarı gibi) reaksiyon gerçekleştirilerek karşılık gelen 3,4-dihidropirimidinon bileşiği sentezlendi. Optimizasyon çalışmaları sonucunda reaksiyonun çözücüsüz ortamda, 1 mmol subsrat için 50 mg katalizör oranında (% 40 mol) ve 60 °C'de en yüksek verimle yürüdüğü gözlendi.
- ✓ Katalizörün tekrar kullanılabilirliğinin belirlenmesi: Katalizörün model olarak seçilen reaksiyondan tekrar geri kazanılarak yeniden kullanılması ile aktivitesinde belirgin bir azalma olmadan en az dört kez kullanılabileceği belirlendi.
- ✓ P(HEMA)-SO_3H katalizli Biginelli reaksiyonu ile dihidropirimidinonların sentezi ve karakterizasyonu: Optimize edilen reaksiyon koşullarında etil asetoasetat ve üre/tiyoüre beraberinde farklı aromatik aldehitler kullanılarak yirmi adet 3,-dihidropirimidinon/tiyon bileşiği yüksek verimlerle elde edildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları analitik ve spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi.

Sonuç olarak, bu yüksek lisans tezi kapsamında, asit katalizli birçok reaksiyonda kullanılma potansiyeli olan, tekrar tekrar kullanılabilir, izolasyonu kolay katı asit katalizörü olan P(HEMA)-SO_3H, önemli bir bileşik sınıfı olan 3,4-dihidropirimidinonların sentezinde kullanılan Biginelli reaksiyonunda başarıyla uygulanmıştır.

KAYNAKLAR

Achary, L. S. K., Kumar, A., Rout, L., Kunapuli, S. V., Dhaka, R. S., & Dash, P. (2018). Phosphate functionalized graphene oxide with enhanced catalytic activity for Biginelli type reaction under microwave condition. *Chemical Engineering Journal*, 331, 300-310. http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2017.08.109

Adibi, H., Samimi, H. A., & Beygzadeh, M. (2007). Iron (III) trifluoroacetate and trifluoromethanesulfonate: Recyclable Lewis acid catalysts for one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones or their sulfur analogues and 1, 4-dihydropyridines via solvent-free Biginelli and Hantzsch condensation protocols. *Catalysis Communications*, 8(12), 2119-2124. https://doi.org/10.1016/j.catcom.2007.04.022

Alvim, H. G. O., Lima, T. B., Oliveira, H. C. B., Gozzo, F. C., Macedo, J. L., Abdelnur, P. V., Silva, W.A., & Neto, B. A. D. (2013).Ionic Liquid Effect over the Biginelli Reaction under Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. *The Journal of Organic Chemistry*. 3(7) 1420–1430. https://doi.org/10.1021/cs400291t

Anastas, P.T., Warner, J.C. (2023) Green Chemistry: Theory and Practice. *Oxford University Press*. https://doi.org/10.1093/oso/9780198506980.001.0001

Arends R, Sheldon U. Green Chemistry and Ctalysis. (2007). *Biocatalysis and Organic Chemistry*. 130(8), 978– 81. http://dnb.b-nb.de

Atwal, K. S., O'Reilly, B. C., Ruby, E. P., Turk, C. F., Aberg, G., Asaad, M. M., ... & Powell, J. R. (1987). Substituted 1, 2, 3, 4-tetrahydroaminonaphthols: antihypertensive agents, calcium channel blockers, and adrenergic receptor blockers with catecholamine-depleting effects. *Journal of medicinal chemistry*, 30(4), 627-635. https://doi.org/10.1021/jm00387a008

Bahekar, S. S., Kotharkar, S. A. & Shinde D. B. (2004). One-pot construction of dihydropyrimidinones in ionic liquids. *Mendeleev Communications*. 14(5), 210-212. https://doi.org/10.1070/MC2004v014n05ABEH001895

Barbero M., Cadamuroa, S. & Dughera, S. A Brønsted acid catalysed enantioselective Biginelli reaction. (2017). *Green Chemistry*. 19, 1529-1535. https://doi.org/10.1039/C6GC03274E

Baumann, I., Westermann, P. (2016). Microbial Production of Short Chain Fatty Acids from Lignocellulosic Biomass: Current Processes and Market. *BioMed Research International.* 1, 8469357. https://doi.org/10.1155/2016/8469357

Belferdi, F., Bouremmad, F., Shawuti, S., & Gulgun, M. A. (2021). Effect of the exchanged cation in an algerian montmorillonite used as a heterogeneous catalyst for biginelli reaction. Acta Chimica Slovenica, 68(2), 355-362. DOI: 10.17344/acsi.2020.6300

Bhosle, M. R., Deshmukh, A. R., Pal, S., Srivastava, A. K., & Mane, R. A. (2015). Synthesis of new thiazolylmethoxyphenyl pyrimidines and antihyperglycemic evaluation of the pyrimidines, analogues isoxazolines and pyrazolines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(11), 2442-2446. http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.03.068

Biginelli, P., Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers. (1891). Ber.Dtsch. Chem. Ges. 24, 1317-1319.

Blacquiere, J. M., Sicora, O., Vogels, C. M., Čuperlović-Culf, M., Decken, A., Ouellette, R. J., & Westcott, S. A. (2005). Dihydropyrimidinones containing boronic acids. *Canadian journal of chemistry*, 83(12), 2052-2059. https://doi.org/10.1139/v05-211

Borse, B. N, & Borude, Shukla, V. S. (2012). Synthesis of novel dihydropyrimidin-2 (1*H*)-ones derivatives using lipase and their antimicrobial activity. *Current Chemistry Letters. 1(2)*, 59–68. DOI: 10.5267/j.ccl.2012.3.001

Bose, A. K., Pednekar, S., Ganguly, S. N., Chakraborty, G., & Manhas, M. S. (2004) A simplified green chemistry approach to the Biginelli reaction using 'Grindstone Chemistry. *Tetrahedron Letters*. 45(45) 8351-8353. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.09.064

Bouguessa, I., Dehamchia, M., Bayou, S., Gouasmia, A., & Régaïnia, Z. Sılıca sulfurıc acıd catalyzed synthesıs of pyrımıdınes and new fused pyrımıdo-purınes via bıgınellı reactıon. *Journal of Chemistry and Technologies*. 29(4), 504-511. DOI: https://doi.org/10.15421/jchemtech.v29i4.241661

Boumoud, T., Boumoud, B., Rhouati, S., Belfaitah, A., Debache, A., & Mosset, P. (2008). An efficient and recycling catalyst for the one-pot three-component synthesis of substituted 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones. *Journal of Chemistry*, 5(4), 688-695. https://doi.org/10.1155/2008/2F132879

Cepanec, I., Litvić, M., Filipan-Litvić, M., & Grüngold, I. (2007). Antimony (III) chloride-catalysed Biginelli reaction: a versatile method for the synthesis of dihydropyrimidinones through a different reaction mechanism. *Tetrahedron*, 63(48), 11822-11827. https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.09.045

Chavan. S. S., Sharma, Y. O. & Degani, M.S. (2009). Cost-effective ionic liquid for environmentally friendly synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones. *Green Chemistry Letters and Reviews*. 2 (3) 175-179. DOI: 10.1080/17518250903252260

Chen, R. F., & Qian, C. T. (2002). One-Pot Syntheses of 3,4-Dihydropyrimidine-2 (1H)-thiones Catalyzed by La (OTf) 3. *Chinese Journal of Chemistry*, 20(5), 427-430. https://doi.org/10.1002/cjoc.20020200505

Chen, X., & Peng, Y. (2008). Chloroferrate (III) ionic liquid: efficient and recyclable catalyst for solvent-free synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2 (1 H)-ones. *Catalysis letters*, 122, 310-313. https://doi.org/10.1007/s10562-007-9377-1

Chitra, S., Devanathan, D., & Pandiarajan, K. (2010). Synthesis and in vitro microbiological evaluation of novel 4-aryl-5-isopropoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydropyrimidinones. *European journal of medicinal Chemistry*, 45(1), 367-371. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.09.018

Cornils, B., & Herrmann, W. A. (2003). Concepts in homogeneous catalysis: the industrial view. *Journal of Catalysis*, 216(1-2), 23-31. https://doi.org/10.1016/S0021-9517(02)00128-8

Davies, I. W., Matty, L., Hughes, D. L., & Reider, P. J. (2001). Are heterogeneous catalysts precursors to homogeneous catalysts?. *Journal of the American Chemical Society*, 123(41), 10139-10140. https://doi.org/10.1021/ja016877v

Davoodnia, A., Bakavoli, M., Barakouhi, G. & Tavakoli-Hoseini, N. (2007). A New Route to the Synthesis of Thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-One derivatives catalyzed by 12-TungstophoSphoric Acid (H3PW12O40). *Chinese Chemical Letters*. 18(12) 1483–1486. https://doi.org/10.1016/j.cclet.2007.10.013

Deepa, M. J. Aalam, & Dr. S. Singh. (2021). Enantioselective Biginelli Reaction Catalyzed by (*L*)-Prolinamide Containing Imidazolium Ionic Liquid. *European Chemical* 7(5) 03918. https://doi.org/10.1002/slct.202103918

Deveshegowda, S.N., Yang, J.-R., Xi, Z., Nagaraja, O., Fazl-Ur-Rahman, K., Narasimhachar, B.C., Sethi, G., Periyasamy, G., Madegowda, M., Rangappa, S.,Pandey, V., Lobie, P.E., & Basappa. B. (2022). Nano-ZrO2- Catalyzed Biginelli Reaction and the Synthesis of Bioactive Dihydropyrimidinones That Targets PPAR-γ in Human Breast Cancer Cells. *Catalysts.* 13, 228. https://doi.org/10.3390/catal13020228

Dijkstra, H. P., Van Klink, G. P., & Van Koten, G. (2002). The use of ultra-and nanofiltration techniques in homogeneous catalyst recycling. *Accounts of chemical research*, 35(9), 798-810. https://doi.org/10.1021/ar0100778

Dong, F., Jun, L., Xinli, Z., Zhiwen, Y., & Zuliang, L. (2007). One-pot green procedure for Biginelli reaction catalyzed by novel task-specific room-temperature ionic liquids. *Journal of Molecular Catalysis*. 274, 208–211 https://doi.org/10.1016/j.molcata.2007.05.014

Dömling, A. & Ugi, I. (2000). Multicomponent reactions with isocyanides. Angew. *Chemie International Edition*, 39(18), 3168-3210. https://doi.org/10.1002/1521-3773(20000915)39:18<3168::AID-ANIE3168>3.0.CO;2-U

Dzvinchuk, I. B., Makitruk, T. V., & Lozinskii, M. O. (2002). 2-Phenacylbenzothiazole in the Biginelli reaction. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 38, 1000-1007. https://doi.org/10.1023/A:1020990017914

Faizan, S., Roohi, T. F., Raju, R. M., Yuvaraj, S., & Kumar, B. P. (2023). A century-old one-pot multicomponent Biginelli reaction products still finds a niche in drug discoveries: Synthesis, mechanistic studies and diverse biological activities of dihydropyrimidines. *Journal of Molecular Structure*, 1291, 136020. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136020

Folkers, K., & Johnson, T. B. (1933). Researches on pyrimidines. CXXXVI. the mechanism of formation of tetrahydropyrimidines by the biginelli reaction1. *Journal of the American Chemical Society*, 55(9), 3784-3791. https://doi.org/10.1021/ja01336a054

Freitas, E. F., Souza, R. Y., Passos, S. T. A., Dias, J. A., Dias, S. C. L. & Neto, B. A. D. (2019). Tuning the Biginelli reaction mechanism by the ionic liquid effect: the combined role of supported heteropolyacid derivatives and acidic strength. *Royal Society of Chemistry*. 9,27125-27135. DOI: 10.1039/C9RA03336J

Fu, N. Y., Yuan, Y. F., Cao, Z., Wang, S. W., Wang, J. T., & Peppe, C. (2002). Indium (III) bromide-catalyzed preparation of dihydropyrimidinones: improved protocol conditions for the Biginelli reaction. *Tetrahedron*, 58(24), 4801-4807. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00455-6

Garima., Srivastava, V. P., & Yadav, L. D. S. (2010). Biginelli reaction starting directly from alcohols. *Tetrahedron Letters*, 51(49), 6436-6438. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.09.141

Ghanbarian, M., Beheshtiha, S. Y. S., Heravi, M. M., Mirzaei, M., Zadsirjan, V., & Lotfian, N. (2020). A nano-sized Nd–Ag@ polyoxometalate catalyst for catalyzing the multicomponent Hantzsch and Biginelli reactions. *Journal of Cluster Science*, 31, 1295-1306. https://doi.org/10.1007/s10876-019-01739-w

Ghassamipour, S., & Sardarian, A.R. (2010) One-Pot synthesis of dihydropyrimidinones by dodecylphosphonic acid as solid Bronsted Acid Catalyst under Solvent-Free Conditions via Biginelli condensation. *JOURNAL OF The Iranian Chemical Society*. 7(1), 237–242. https://doi.org/10.1007/BF03245884

Ghosh, R., Maiti, S., & Chakraborty, A. (2004). In(OTf)3-Catalyzed One-Pot Synthesis of 3,4 Dihydropyrimidin-2(lH)-Ones. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 217, 47–50. https://doi.org/10.1016/j.molcata.2004.02.025

Girija, D., Naik, H. B., Kumar, B. V., Sudhamani, C. N., & Harish, K. N. (2019). Fe_3O_4 nanoparticle supported Ni (II) complexes: A magnetically recoverable catalyst for Biginelli reaction. *Arabian journal of chemistry*, 12(3), 420-428. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.08.008

Hosseinzadeh, Z., Razzaghi-Asl, N., Ramazani, A., & Aghahosseini, H. (2020). Synthesis, cytotoxic assessment, and molecular docking studies of$_2$, 6-diaryl-substituted

pyridine and 3, 4-dihydropyrimidine-2 (1H)-one scaffolds. *Turkish Journal of Chemistry*, 44(1), 194-213. https://journals.tubitak.gov.tr/chem

Hurst, E. W., & Hull, R. (1960). Two new synthetic substances active against viruses of the psittacosis-lymphogranuloma-trachoma group. *Journal of Medicinal Chemistry*, 3(2), 215-229. https://doi.org/10.1021/jm50015a002

Janardhan B., Somarapu Vijaya Laxmi & Bavanthu Rajitha. (2011). One-pot synthesis of fused 3,4-dihydropyrimidin-2(1 H)-ones and thiones using a novel ionic liquid as an effi cient and reusable catalyst: improved protocol conditions for the Biginelli-like scaffolds. *Heterocyclic Communications*. 18(2). 93–97. https://doi.org/10.1515/hc-2011-0109

Jiang, C., & You, Q. D. (2007). An efficient and solvent-free one-pot synthesis of dihydropyrimidinones under microwave irradiation. *Chinese Chemical Letters*, 18(6), 647-650. https://doi.org/10.1016/j.cclet.2007.04.002

Jin, T., Zhang, S., & Li, T. (2002). *p*-toluenesulfonıc acıd-catalyzed efficıent synthesıs of dıhydropyrımıdınes: ımproved hıgh yıeldıng protocol for the bıgınellı reactıon. *Synthetic Communications*, *32*(12), 1847–1851. https://doi.org/10.1081/SCC-120004068

Kalita, H. R., & Phukan, P. (2007). CuI as Reusable Catalyst for the Biginelli Reaction. *Catalyse communication*. 8(2), 179-182. https://doi.org/10.1016/j.catcom.2006.06.004

Kappe, C. O. (1997). A reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. Support for an N-Acyliminium ion intermediate1. *The Journal of organic chemistry*, 62(21), 7201-7204. https://doi.org/10.1021/jo971010u

Kappe, C. O. (2000). Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog. *Accounts of Chemical Research*, 33(12), 879-888. https://doi.org/10.1021/ar000048h

Kappe, C. O., & Roschger, P. (1989). Synthesis and reactions of "biginelli-compounds". Part I. *Journal of heterocyclic chemistry*, 26(1), 55-64. https://doi.org/10.1002/jhet.5570260112

Khatri, C. K., Rekunge, D. S., & Chaturbhuj, G. U. (2016). Sulfated polyborate: a new and eco-friendly catalyst for one-pot multi-component synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2 (1 H)-ones/thiones via Biginelli reaction. *New Journal of Chemistry*, 40(12), 10412-10417. https://doi.org/10.1039/C6NJ03120J

Khanina, E. L., Silinietse, G. O., Ozol, Y. Y., Dubur, G. Y., & Kimenis, A. A. (1978). Synthesis and pharmacological investigation of some derivatives of 1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylic acid. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 12(10), 1321-1323. https://doi.org/10.1007/BF00779218

Klein, E., DeBonis, S., Thiede, B., Skoufias, D. A., Kozielski, F., & Lebeau, L. (2007). New chemical tools for investigating human mitotic kinesin Eg5. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(19), 6474-6488. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.06.016

Kokel, A., Schäfer, C., & Török, B. (2019). Organic synthesis using environmentally benign acid catalysis. *Current Organic Synthesis*, 16(4), 615-649.

Kumar, A., & Maurya, R. A. (2007). An efficient bakers' yeast catalyzed synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones. *Tetrahedron Letters*, 48(26), 4569-4571. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.04.130

Kumar, G., Bhargava, G., Kumar, Y., & Kumar, R. (2022). Eosin Y photocatalyzed access to Biginelli reaction using primary alcohols via domino multicomponent cascade: an approach towards sustainable synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones. *Journal of Chemical Sciences*, 134(2), 44. https://doi.org/10.1007/s12039-022-02039-z

Kumar, K. A. Kasthuraiah, M., Reddy, C. S., & Reddy, C. D. (2001). Mn(OAc)32H2O-Mediated Three-Component, One-Pot, Condensation Reaction: An Efficient Synthesis of 4-ArylSubstituted 3,4-Dihydropyrimidin-2-Ones. *Tetrahedron Letters*. 242, 7873–7875. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01603-3

Kolvari, E., Koukabi, N., Hosseini, M. M., Vahidian, M., & Ghobadi, E. (2016). Nano-ZrO2 sulfuric acid: a heterogeneous solid acid nano catalyst for Biginelli reaction under solvent free conditions. *Royal Society of Chemistry*. 6, 7419-7425 https://doi.org/10.1039/C5RA19350H

Kumar, KA., & Maurya, R.A. (2007). Bakers' yeast catalyzed synthesis of polyhydroquinoline derivatives via an unsymmetrical Hantzsch reaction. *Tetrahedron Letters. 48*, 3887–3890 https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.03.130

Li , W., Zhou. G., Zhang, P., Lai, Yi-feng., & Xu, S. (2011). One-pot synthesıs of dıhydropyrımıdıones vıa envıronmentally frıendly enzyme-catalyzed bıgınellı reactıon. *Japan Institute of Heterocyclic Chemistry.* 83 (9), 2067 – 2077. DOI: 10.3987/COM-11-12267

Li, D., Mao, H., An, L., Zhao, Z., & Zou, J. (2010). Gallium (III) Iodide-catalyzed Biginelli-type Reaction Under Solvent-free Conditions: Efficient Synthesis of Dihydropyrimidine-2 (1H)-one Derivatives. *Chinese Journal of Chemistry*, 28(10), 2025-2032. https://doi.org/10.1002/cjoc.201090338

Liu, Q., Xu, J., Teng, F., Chen, A., Pan, N., & Zhang, W. (2014). Studies on the Biginelli Reactions of Salicylaldehyde and 2-Hydroxy-l-naphthaldehyde. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 51(3), 741-746. https://doi.org/10.1002/jhet.1785

Liu, Q., Pan, N., Xu, J., Zhang, W., & Kong, F. (2013). Microwave-assisted and iodine-catalyzed synthesis of dihydropyrimidin-2-thiones via biginelli reaction under solvent-free conditions. *Synthetic Communications*, 43(1), 139-146. https://doi.org/10.1080/00397911.2011.593289

Liu, Z., Ma, R., Cao, D., & Liu, C. (2016). New Efficient Synthesis of 3, 4-Dihydropyrimidin-2 (1 H)-ones Catalyzed by Benzotriazolium-Based Ionic Liquids under Solvent-Free Conditions. *Molecules*, 21(4), 462. https://doi.org/10.3390/molecules21040462

López-Iglesias, M., & Gotor-Fernández, V. (2015). Recent advances in biocatalytic promiscuity: Hydrolase-catalyzed reactions for nonconventional transformations. *The Chemical Record*. *15*(4), 743–759. https://doi.org/10.1002/tcr.201500008

Lu, J., & Ma, H. (2000). Iron (III)-Catalyzed Synthesis of Dihydropyrimidinones. Improved Conditions for the Biginelli Reaction. *Synlett*. 1, 31, 64. DOI: 10.1055/s-2000-6469

Ma, Y., Qian, C., Wang, L., & Yang, M. (2000). Lanthanide triflate catalyzed Biginelli reaction. One-pot synthesis of dihydropyrimidinones under solvent-free conditions. *Journal of Organic Chemistry*, 65(12), 3864-3868. DOI: 10.1021/jo9919052

Mahdavinia, G. H., & Sepehrian, H. (2008). MCM-41 anchored sulfonic acid (MCM-41-R-SO_3H): A mild, reusable and highly efficient heterogeneous catalyst for the Biginelli reaction. *Chinese Chemical Letters*, 19(12), 1435-1439. https://doi.org/10.1016/j.cclet.2008.09.028

Maiti, G., Kundu, P., & Guin, C. (2003). One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones Catalyzed by Lithium Bromide: An Improved Procedure for the Biginelli Reaction. *Tetrahedron Letters*. 2003, 44, 2757–2758. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02859-9

Mamedov, V., Mustakimova, L., Gubaidullin, A., Vdovina, S., Litvinov, I., & Reznik, V. (2006). Dichloroacetylaroylmethanes as two-carbon synthons in the Biginelli reaction. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 42(9), 1414-1417. DOI: 10.17344/acsi.2020.6300

Mansoor, S. S., Shafi, S. S., & Ahmed, S. Z. (2016). An efficient one-pot multicomponent synthesis of 3,4-dihydropyrimidine-2-(1H)-ones/thiones/imines via a Lewis base catalyzed Biginelli-type reaction under solvent-free conditions. *Arabian Journal of Chemistry*, 9(1), 846-851. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.09.018

Mashhoori, M. S., Sandaroos, R., & Zeraatkar Moghaddam, A. (2020). Polymeric imidazolium ionic liquid-tagged manganese Schiff base complex: An efficient catalyst for the Biginelli reaction. *Research on Chemical Intermediates*, 46, 4939-4954. https://doi.org/10.1007/s11164-020-04230-8

Mohammadian, N., & Akhlaghinia, B. (2017). Punica granatum peel: an organocatalyst for green and rapid synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2 (1 H)-ones/thiones under solvent-free condition. *Research on Chemical Intermediates*, 43, 3325-3347. https://doi.org/10.1007/s11164-016-2828-9

Mohammed, S. M., Moustafa, A. H., Ahmed, N., El-Sayed, H. A., & Mohamed, A. S. A. (2022). Nano-K2CO3-Catalyzed Biginelli-Type Reaction: Regioselective Synthesis, DFT Study, and Antimicrobial Activity of 4-Aryl-6- methyl-5-phenyl-3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-thiones. *Russian Journal of Organic Chemistry. 58(1), 136-143.* https://doi.org/10.1134/S1070428022010195

Mohlala, R.L., Coyanis, E. M., Fish, M. Q., Fernandes, M. A., & Bode, M. L. (2021). Synthesis of 6-Membered-Ring Fused ThiazineDicarboxylates and Thiazole-Pyrimidines via One-Pot Three-Component Reactions. *Molecules*. 26(18), 5493. https://doi.org/10.3390/molecules26185493

Ming, L., Wei-Si, G., Li-Rong, W., Ya-Feng, L., & Hua-Zheng, Y. (2006). One-pot synthesis of Biginelli and Hantzsch products catalyzed by non-toxic ionic liquid (BMImSac) and structural determination of two products. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical.* 258, 133–138. https://doi.org/10.1016/j.molcata.2006.05.028

Mobinikhaledi, A., Zendehdel, M., Nasab, M. H., & Fard, M. A. B. (2009). An efficient synthesis of some novel bicyclic thiazolopyrimidine derivatives. *Heterocyclic Communications*. 15(6), 451-458. https://doi.org/10.1515/HC.2009.15.6.451

Mokale, S. N., Shinde, S. S., Elgire, R. D., Sangshetti, J. N., & Shinde, D. B. (2010). Synthesis and anti-inflammatory activity of some 3-(4, 6-disubtituted-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl) propanoic acid derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(15), 4424-4426. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.06.058

Mondal, J., Sen, T., & Bhaumik, A. (2012). Fe_3O_4@ mesoporous SBA-15: a robust and magnetically recoverable catalyst for one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2 (1 H)-ones via the Biginelli reaction. *Dalton Transactions*. 41(20), 6173-6181. https://doi.org/10.1039/C2DT30106G

Murthy, P. K., & Chatterjee, R. K. (1999). Evaluation of two in vitro test systems employing Brugia malayi parasite for prescreening of potential antifilarials. *Current Science*, 77(8), 1084-1089. https://www.jstor.org/stable/24103583

Nagarajaiah, H., Mukhopadhyay, A., & Moorthy, J. N. (2016). Biginelli reaction: an overview. *Tetrahedron Letters*, 57(47), 5135-5149. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.09.047

Narsaiah, A. V., Reddy, A. R., & Yadav, J. S. (2011). Samarium triflate–catalyzed Biginelli condensation: An improved method for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-

2 (1H)-ones. *Synthetic Communications*, 41(18), 2794-2799. https://doi.org/10.1080/00397911.2010.515355

Narayanan, D. P., Sankaran, S., & Narayanan, B. N. (2019). Novel rice husk ash-reduced graphene oxide nanocomposite catalysts for solvent free Biginelli reaction with a statistical approach for the optimization of reaction parameters. *Materials Chemistry and Physics*, 222, 63-74. https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2018.09.078

Nandurkar, N. S., Bhanushali, M. J., Bhor, M. D., & Bhanage, B. M. (2007). Y $(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$: A novel and reusable catalyst for one pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones under solvent-free conditions. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 271(1-2), 14-17. https://doi.org/10.1016/j.molcata.2007.02.021

Novokshonov, V. V., Novokshonova, I. A., Ushakov, I. A., & Medvedeva, A. S. (2006). Element-substituted propynals in the Biginelli reaction. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 42(11), 1492-1494. https://doi.org/10.1007/s10593-006-0271-3

Osman, B., & Cansev, A. (2021). Cibacron Blue F_3GA ile modifiye polimerik mikroküreler ile RuBisCO adsorpsiyonu. *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 23(2), 685-702. https://doi.org/10.25092/baunfbed.863764

Paraskar, A. S., Dewkar, G. K., & Sudalai, A. (2003). $Cu(OTf)_2$: A Reusable Catalyst for High-Yield Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones. Tetrahedron Letters. 44(16), 3305–3308. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00619-1

Pasunooti, K. K., Chai, H., Jensen, C. N., Gorityala, B. K., Wang, S., & Liu, X. W. (2011). A microwave-assisted, copper-catalyzed three-component synthesis of dihydropyrimidinones under mild conditions. *Tetrahedron Letters*, 52(1), 80-84. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.10.150

Paul, S., Gogoi, H. P., Singh, A., & Barman, P. (2023). Nanostructured metal oxides by facile thermal decomposition of Zinc (II) and Copper (II) Schiff base complexes: Microwave synthesis of complexes, characterization, DFT study, optical properties and application of its oxides in multicomponent Biginelli reaction. *Inorganic Chemistry Communications*, 153, 110760. https://doi.org/10.1016/j.inoche.2023.110760

Peng, J., & Deng, Y. (2001). Ionic Liquids Catalyzed Biginelli Reaction under Solvent-Free Conditions Ionic. *Tetrahedron Letters*. 42(34), 5917–5919. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01139-X

Pinault, N., & Bruce, D. W. (2003). Homogeneous catalysts based on water-soluble phosphines. *Coordination chemistry reviews*, 241(1-2), 1-25. https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00306-5

Qu, H., Li, X., Mo, F., & Lin, X. (2013). Efficient synthesis of dihydropyrimidinones via a three-component Biginelli-type reaction of urea, alkylaldehyde and arylaldehyde.

Beilstein journal of organic chemistry, 9(1), 2846-2851. https://doi.org/10.3762/bjoc.9.320

Quan, Z. J., Da, Y. X., Zhang, Z., & Wang, X. C. (2009). PS–PEG–SO_3H as an efficient catalyst for 3,4-dihydropyrimidones via Biginelli reaction. *Catalysis Communications*, 10(8), 1146-1148. https://doi.org/10.1016/j.catcom.2008.12.017

Rahmatpour, A., & Donyapeyma, G. (2022). Poly (N-vinyl-2-pyrrolidone)-supported ferric chloride: An effective reusable heterogeneous catalyst for one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2 (1 H)-ones/thiones via three-component Biginelli reaction. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 59(6), 997-1006. https://orcid.org/0000-0001-6524-7176

Ranu, B. C., Hajra, A., & Jana, U. (2000). Indium (III) chloride-catalyzed one-pot synthesis of dihydropyrimidinones by a three-component coupling of 1,3-dicarbonyl compounds, aldehydes, and urea: an improved procedure for the Biginelli reaction. *Journal of Organic Chemistry*, 65(19), 6270-6272. https://doi.org/10.1021/jo000711f

Rocha, R.O., Rodrigues, M.O., & Neto, B.A.D. (2020). Review on the Ugi Multicomponent Reaction Mechanism and the Use of Fluorescent Derivatives as Functional Chromophores. The Journal of Organic Chemistry. 5,(2) 972-979. https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03684

Sabitha, G., Reddy, G. S. K., Reddy, K. B., & Yadav, J. S. (2003). Vanadium(III) Chloride Catalyzed Biginelli Condensation: Solution Phase Library Generation of Dihydropyrimidin-(2H)- Ones. *Tetrahedron Letters.* 44(34), 6497–6499. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01564-8

Sadek, K. U., Al-Qalaf, F., Abdelkhalik, M. M., & Elnagdi, M. H. Cerium (IV) Ammonium Nitrate as an Efficient Lewis Acid for One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)- Ones and Their Corresponding 2(1H)-Thiones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 47, 284 –286. DOI 10.1002/jhet.259

Sachdeva, H., & Dwivedi, D. (2012). Lithium-acetate-mediated biginelli one-pot multicomponent synthesis under solvent-free conditions and cytotoxic activity against the human lung cancer cell line A549 and breast cancer cell line MCF7. *The Scientific World Journal*, 2012,1-9. doi:10.1100/2012/109432

Safari, J., & Gandomi-Ravandi, S. (2014). Titanium dioxide supported on MWCNTs as an eco-friendly catalyst in the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1 H)-ones accelerated under microwave irradiation. *New Journal of Chemistry*, 38(8), 3514-3521. https://doi.org/10.1039/C3NJ01618H

Saher, L., & Ighoubah, S. (2013) Preparatıon de produıts d'ınteret bıologıque developpement de nouvelles voıes d'acces aux produıts de bıgınellı (Yüksek lisans tezi), tps://dspace.ummto.dz/server/api/core/bitstreams/b5cb72e9-47fc-4c53-954b-5f6fef274040/content

Salehi, P., Dabiri, M., Zolfigol, M. A., & Fard, M. A. B. (2003). Silica sulfuric acid: an efficient and reusable catalyst for the one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones. *Tetrahedron Letters*, 44(14), 2889-2891. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00436-2

Shaterian, H. R., & Aghakhanizadeh, M. (2013). Brönsted reusable acidic ionic liquids catalyzed Biginelli reaction under solvent-free conditions. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 188(8), 1064-1070. https://doi.org/10.1080/10426507.2012.710676

Shinde, S. V., Jadhav, W. N., Lande, M. K., Gadekar, L. S., Arbad, B. R., Kondre, J. M., & Karade, N. N. (2008). Scolecite as a novel heterogeneous acid catalyst for an efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2 (1 H)-ones via multi-component Biginelli reaction. *Catalysis letters*. 125, 57-61. https://doi.org/10.1007/s10562-008-9508-3

Sıbous, S., Boukhrıs, S., Ghaılane, R., Habbadı, N., Hassıkou, A., & Souızı, A. (2017). Easy synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones using phosphate fertilizers MAP, DAP AND TSP as efficient catalysts. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, 4(2), 481-488. https://doi.org/10.18596/jotcsa.286900

Sheykhan, M., Yahyazadeh, A., & Ramezani, L. (2017). A novel cooperative Lewis acid/Brønsted base catalyst Fe_3O_4@ SiO_2-APTMS-Fe $(OH)_2$: An efficient catalyst for the Biginelli reaction. *Molecular Catalysis*, 435, 166-173. https://doi.org/10.1016/j.mcat.2017.03.032

Shaabani, A., & Bazgir, A. (2004). Microwave-assisted efficient synthesis of spiro-fused heterocycles under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters.* 45(12), 2575-2577. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.01.154

Sharma, U.K, Sharma, N., Kumar, R., & Sinha AK. (2012). Biocatalysts for multicomponent Biginelli reaction: bovine serum albumin triggered waste-free synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones. *Amino Acids*. 44(3), 1031-7. doi: 10.1007/s00726-012-1437-1.

Sheldon, R.A. (2000). Atom efficiency and catalysis in organic synthesis. *Pure and Applied Chemistry*. 130(8), 1233–46. https://doi.org/10.1351/pac200072071233

Somorjai, G.A., & Rioux, R.M. (2005). High technology catalysts towards 100% selectivity: Fabrication, characterization and reaction studies. *Catalysis Today.* 100(3-4), 201-215. https://doi.org/10.1016/j.cattod.2004.07.059

Starcevich, J. T. Laughlin, T. J. & Mohan, R. S. (2013). Iron (III) Tosylate Catalyzed Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones/Thiones via the Biginelli Reaction. *Tetrahedron Letters*. 54 (8), 983–985. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.12.032

Su, W., Li, J., Zheng, Z., & Shen, Y. (2005). One-pot synthesis of dihydropyrimidiones catalyzed by strontium (II) triflate under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, 46(36), 6037-6040. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.07.021

Suresh & Sandhu, J. S. (2011). Recent advances in ionic liquids : green unconventional Solvents of this century Part-II. Green Chemistry. *Letters and Reviews*. 4 (4) 289-310. https://doi.org/10.1080/17518253.2011.572294

Tabrizian, E., Amoozadeh, A., & Shamsi, T. (2016). A novel class of heterogeneous catalysts based on toluene diisocyanate: the first amine-functionalized nano-titanium dioxide as a mild and highly recyclable solid nanocatalyst for the Biginelli reaction. *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*. 119, 245-258. https://doi.org/10.1007/s11144-016-1047-0

Tang, X., Zhu, S., Ma,Y., Wen, R., Cen, L., Gong, P., & Wang, J. (2018). A Simple and Efficient Synthesis of Highly Substituted Indeno[1,2- b]pyrrole and Acenaphtho[1,2-b]pyrrole Derivatives by Tandem Three-Component Reactions. *Molecules*. 23(11), 3031. https://doi.org/10.3390/molecules23113031

Tietze, L. F. (1996). Domino reactions in organic synthesis. *Chemical reviews*, 96(1), 115-136. https://doi.org/10.1021/cr950027e

Tu, S., Fang, F., Miao, C., Jiang, H., Feng, Y., Shi, D., & Wang, X. (2003). One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones using boric acid as catalyst. *Tetrahedron Letters*. 44(32), 6153–6155. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01466-7

Ugi, I., Werner, B., & Dömling, A. (2003). The chemistry of isocyanides, their multicomponent reactions and their libraries. *Molecules*, 8(1), 53-66. https://doi.org/10.3390/80100053

Wang, J. H., Tang, G. M., Wang, Y. T., Cui, Y. Z., Wang, J. J., & Ng, S. W. (2015). A series of phenyl sulfonate metal coordination polymers as catalysts for one-pot Biginelli reactions under solvent-free conditions. *Dalton Transactions*, 44(40), 17829-17840. https://doi.org/10.1039/C5DT03135D

Wang, X., Quan, Z., Wang, F., Wang, M., Zhang, Z., & Li, Z. (2006). PEG-SO_3H as catalyst for 3,4-dihydropyrimidones via Biginelli reaction under microwave and solvent-free conditions. *Synthetic communications*, 36(4), 451-456.https://doi.org/10.1080/00397910500383519

Wohlgemuth, R. (2010). Biocatalysis—Key to sustainable industrial chemistry. Chemical biotechnology. 21(6), 713–724. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2010.09.016

Xie, Z-B., Wang, N., Wu, W-X., Le, Z-G., & Yu, X-Q. (2014). Trypsin-catalyzed tandem reaction: One-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones by in situ formed

acetaldehyde. *Journal of Biotechnology*. 170, 1-5. https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2013.10.031

Yadav, J. S., Reddy, B. S., Reddy, E. J., & Ramalingam, T. (2000). Microwave-assisted efficient synthesis of dihydro pyrimidines: improved high yielding protocol for the Biginelli reaction. *Journal of Chemical Research*, 7, 354-355.https://doi.org/10.3184/030823400103167633

Yazdani, H., Hooshmand, S.E., & Stenzel, M.H. (2022). Fusion of Cellulose and Multicomponent Reactions: Benign by Design. ACS Sustainable Chemistry and Engineering. 10(14), 4359-4373.
https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.2c00110

Yu S., Wu, J., Lan, H., Gao, L., Qian, H., Fan, Kaiqi., & Zhigang Yin. (2020). Palladium and Brønsted Acid Co-Catalyzed Biginelli-like Multicomponent Reactions via in Situ-Generated Cyclic Enol Ether: Access to Spirofuran-hydropyrimidinones. *Organic Letters*. 22(1), 102–105. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b04015

Yu, Y., Liu, D., Liu, C., & Luo, G. (2007). One-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones using chloroacetic acid as catalyst. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* .17 (12) 3508–3510. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.12.068

Zaheri, H. M, Javanshir, S., Hemmati, B., Dolatkhah, Z., & Fardpour, M. (2018). Magnetic core–shell Carrageenan moss/Fe_3O_4: a polysaccharide-based metallic nanoparticles for synthesis of pyrimidinone derivatives via Biginelli reaction. *Chemistry Central Journal*, 12(108), 1-11. https://doi.org/10.1186/s13065-018-0477-3

Zhang, M., Li, Y. Q., & Zhou, M. Y. (2006). Rapid Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidin-2-ones Using Zn $(NH_2SO_3)_2$ as a Catalyst under Microwave Irradiation. *Chinese Journal of Chemistry*, 24(2), 282-284. https://doi.org/10.1002/cjoc.200690054

Zhong, Y. (2022). Arylformylacetonitriles in Multicomponent Reactions Leading to Heterocycles. 48, 202201038. *European Journal of Organic Chemistry*. https://doi.org/10.1002/ejoc.202201038

Zhou, H., He, M., Liu, C., Jiang, H., & Luo, G. (2005). One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones Using $CuBr_2$ as Catalyst. Preparative Biochemistry Biotechnology. 36(4), 375–381. https://doi.org/10.1080/10826060600912682

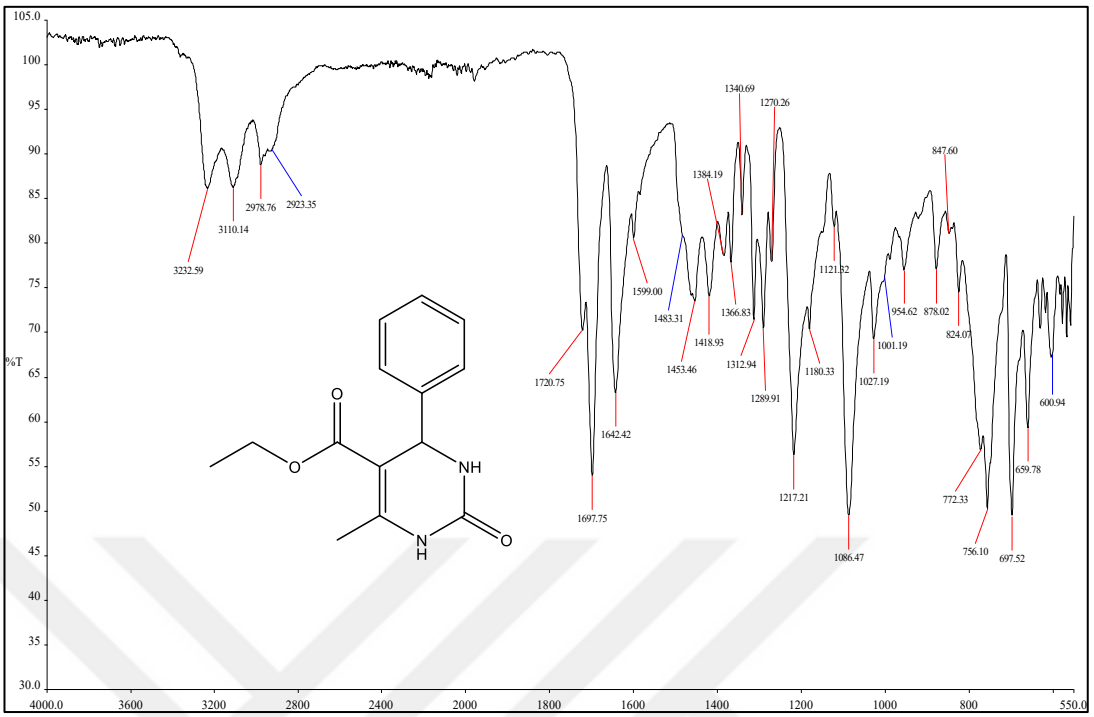
Zhu, A., Li, Q., Li, L., & Wang, J. (2013). One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydro-2(H)-Pyrimidinones Catalyzed by Reusable Acidic Choline-Based Ionic Liquids. Catalysis Letters. 143, 463–468. DOI 10.1007/s10562-013-0978-6

EKLER

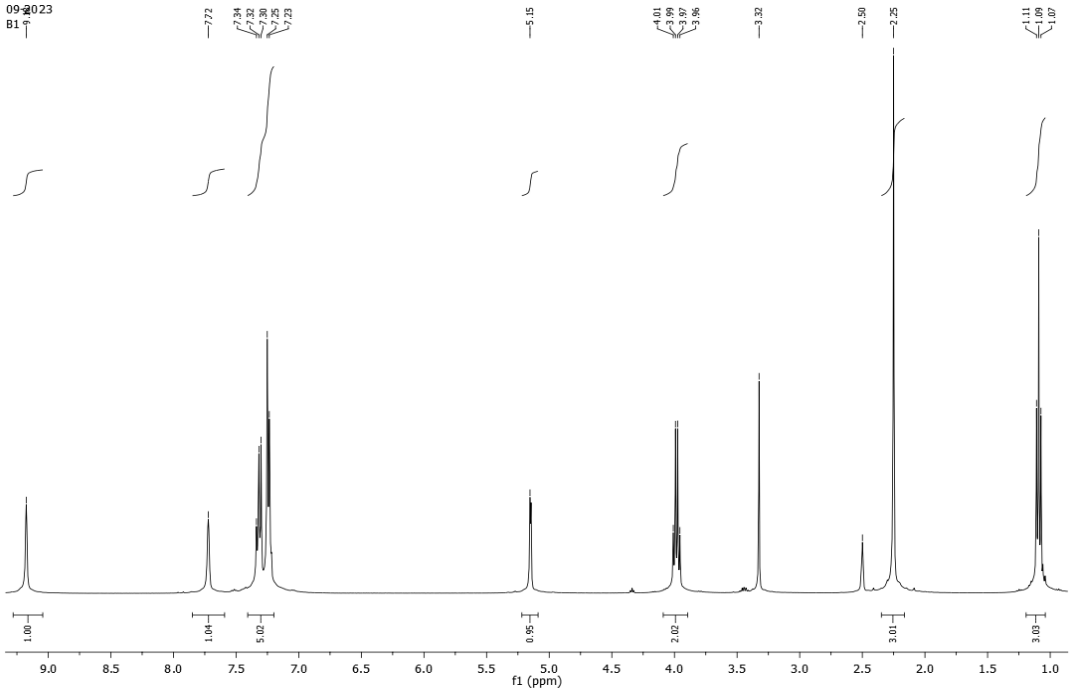
EK 1 **4a-t** Bileşiklerinin FT-IR, ^{1}HNMR, ^{13}C NMR Spektrumları

EK 2 P(HEMA)-SO_3H katalizörünün BET analiz sonuçları

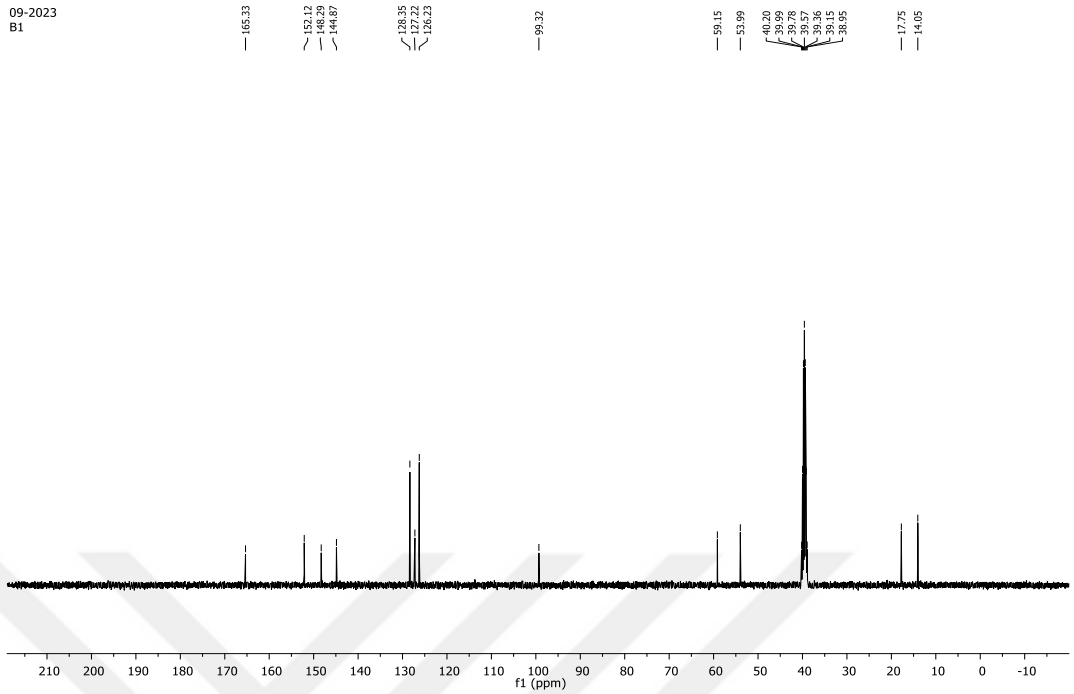
EK 1. 4a-t Bileşiklerinin FT-IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR Spektrumları



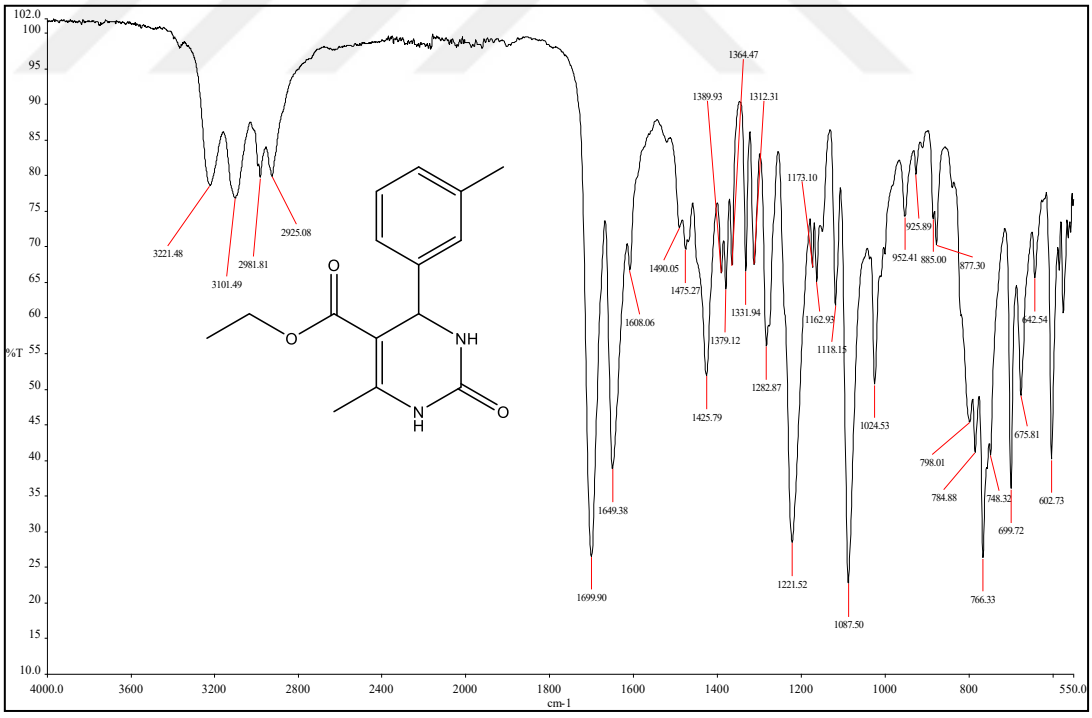
EK-1.1. 4a Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



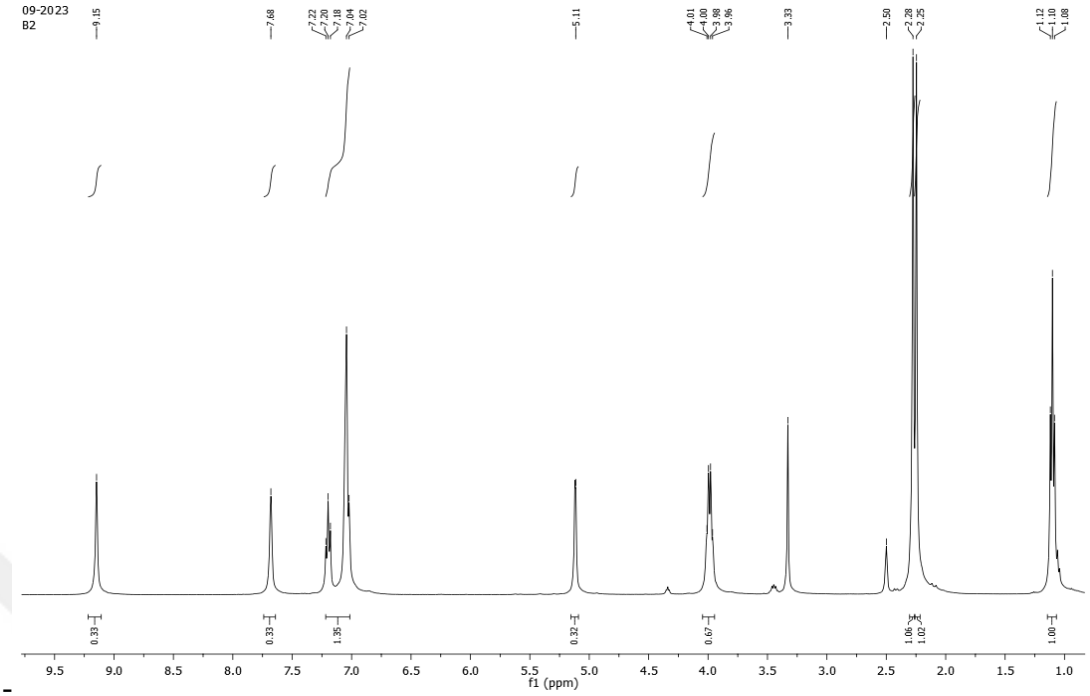
EK-1.2. 4a Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



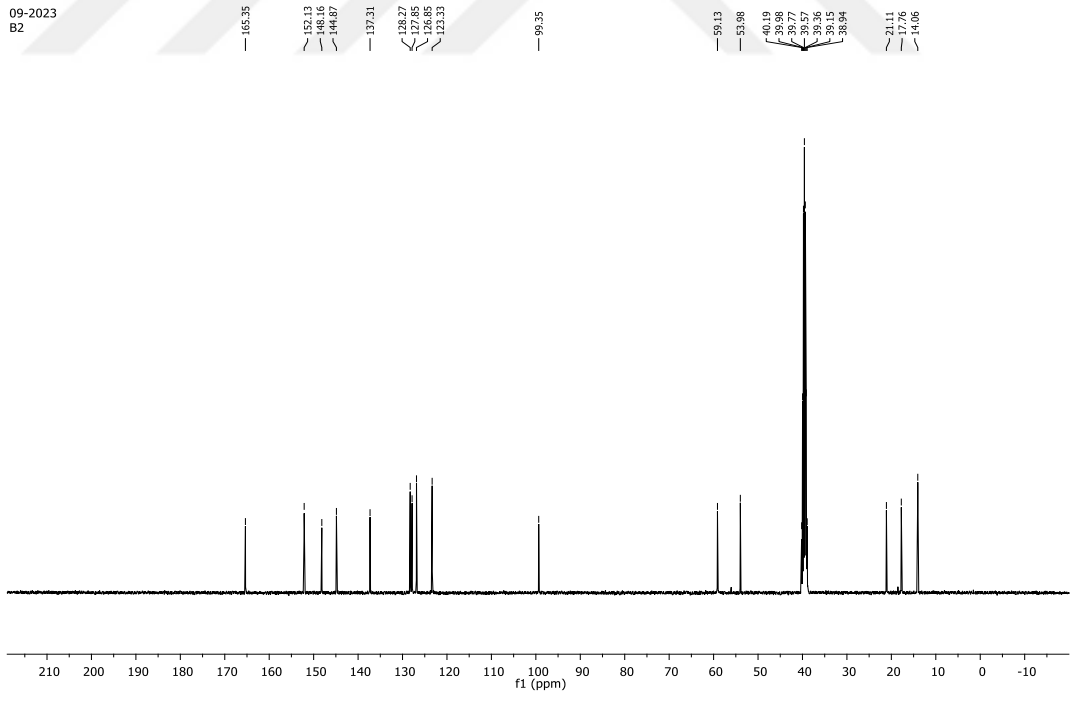
EK-1.3. 4a Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6



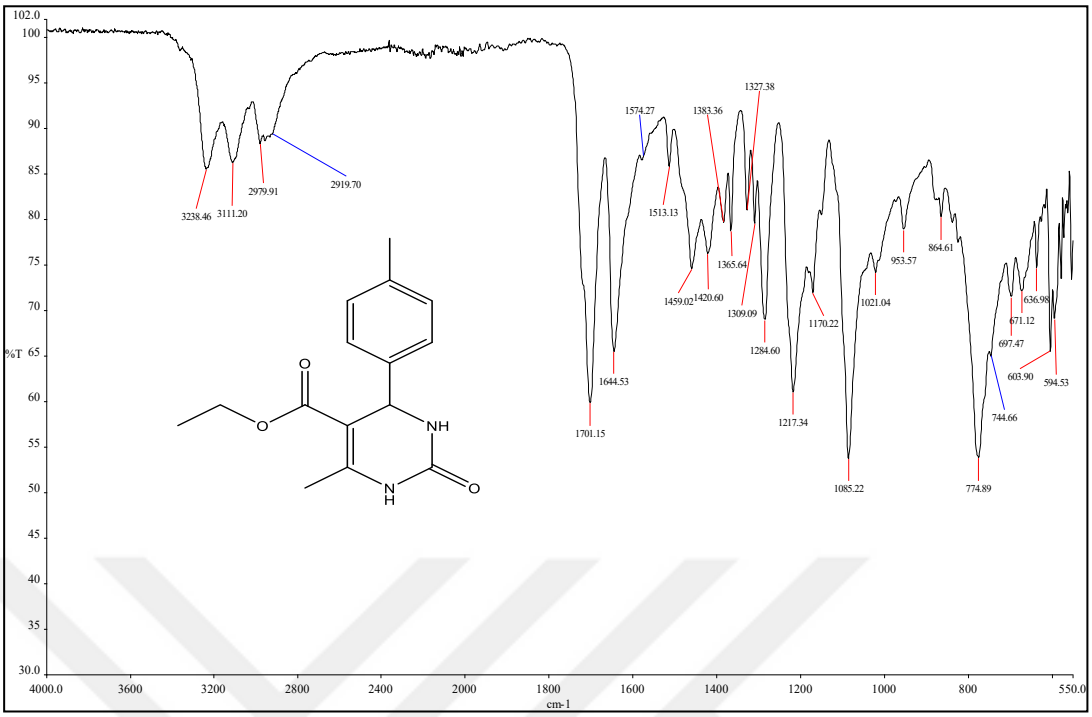
EK-1.4. 4b Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



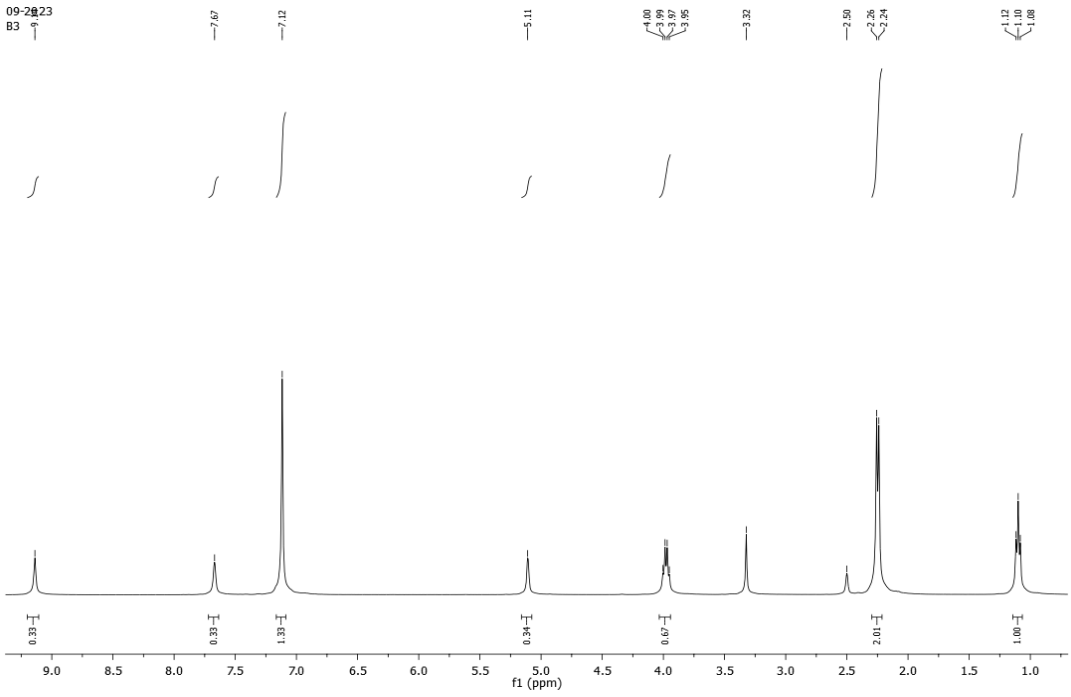
EK-1.5. 4b Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



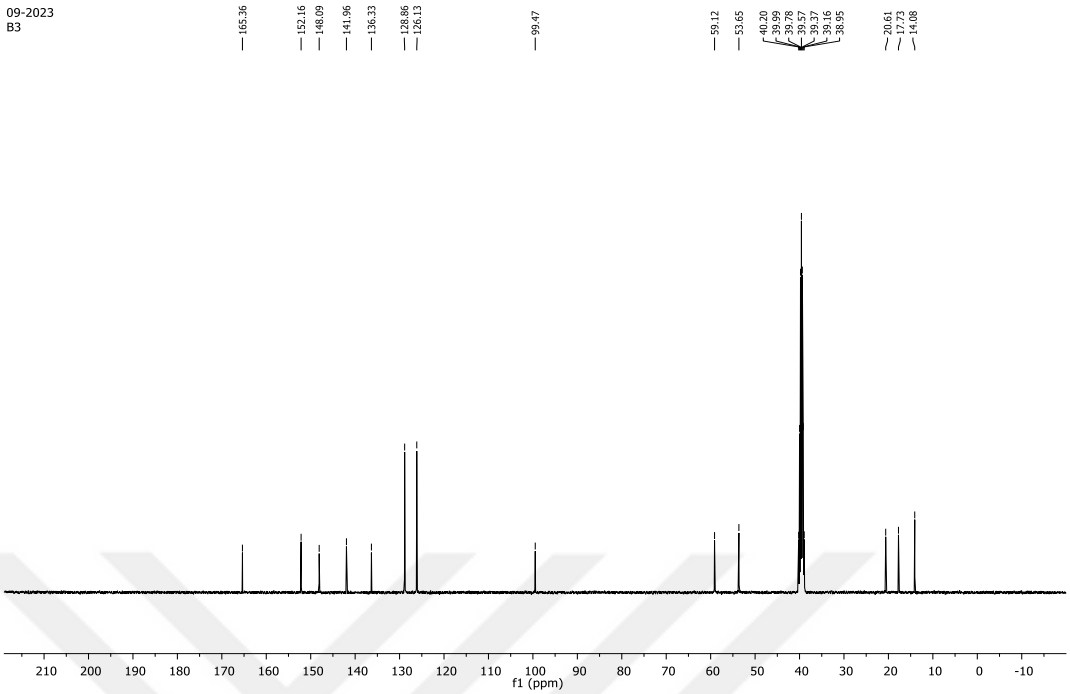
EK-1.6. 4b Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6)



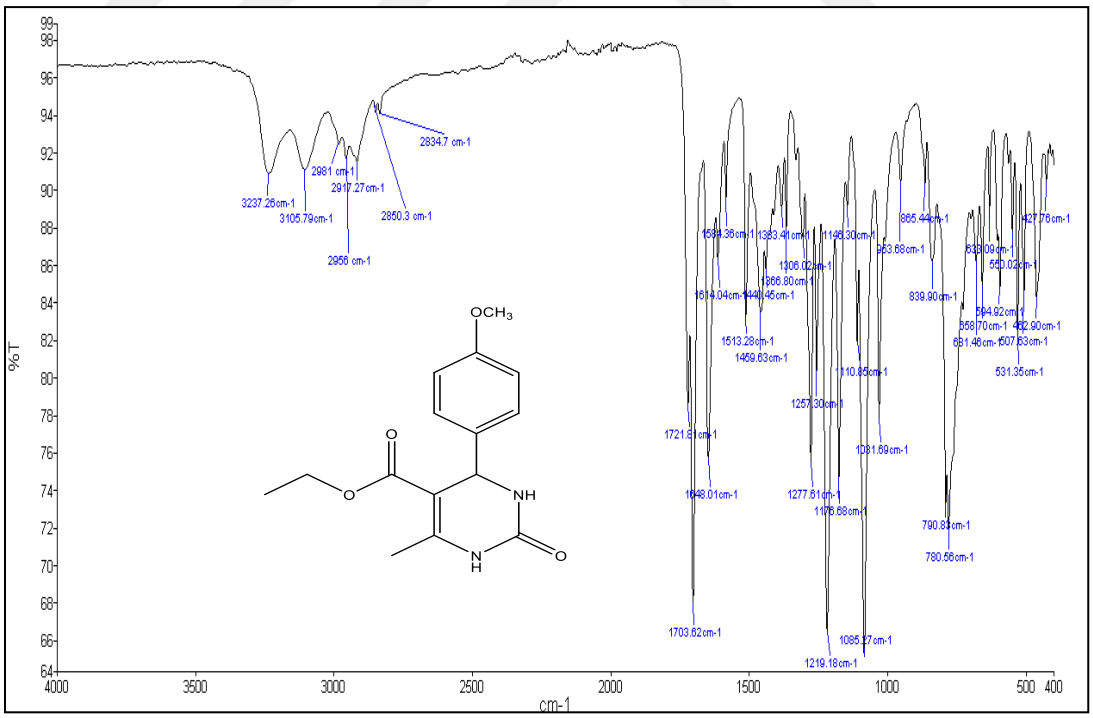
EK-1.7. 4c Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



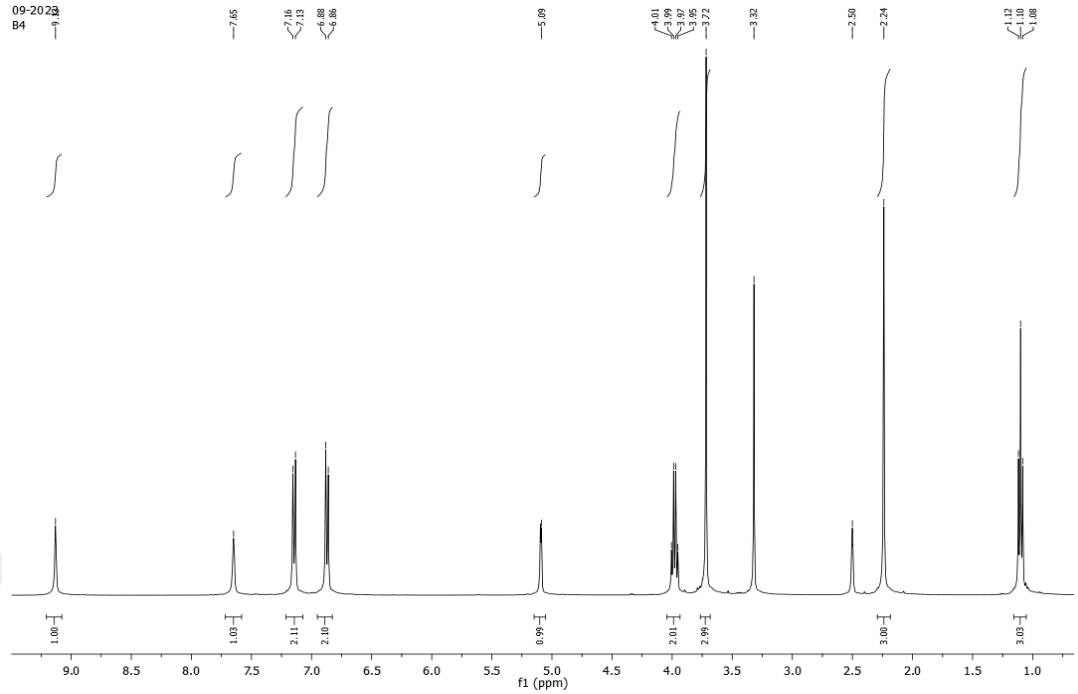
EK-1.8. 4c Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



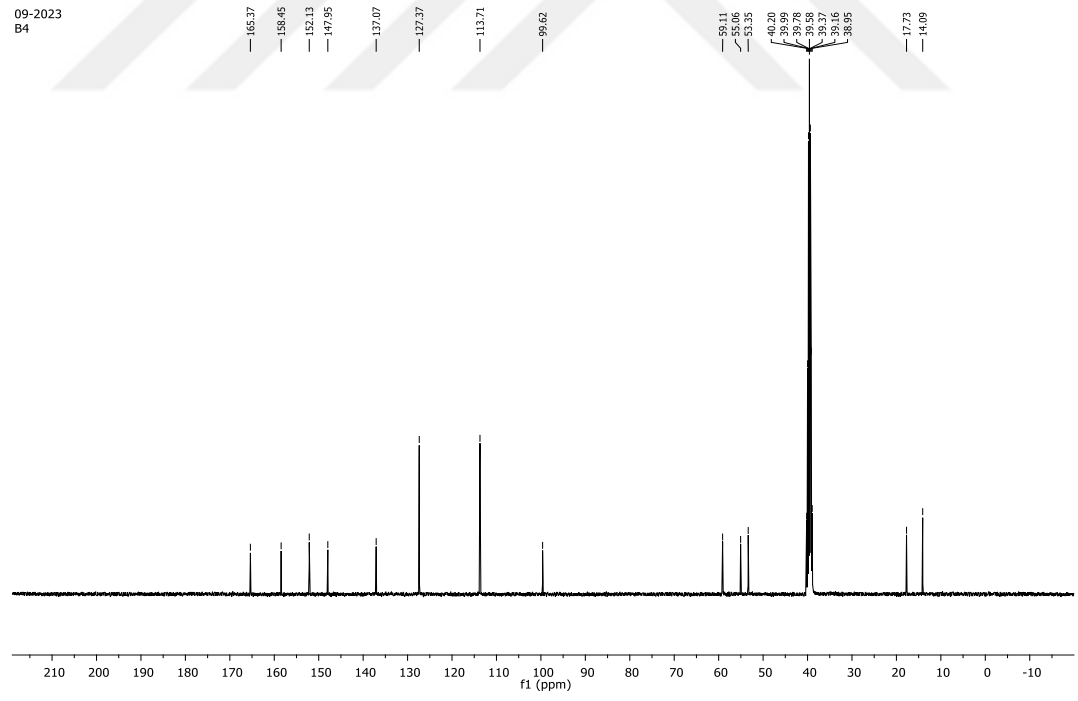
EK-1.9. 4c Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6)



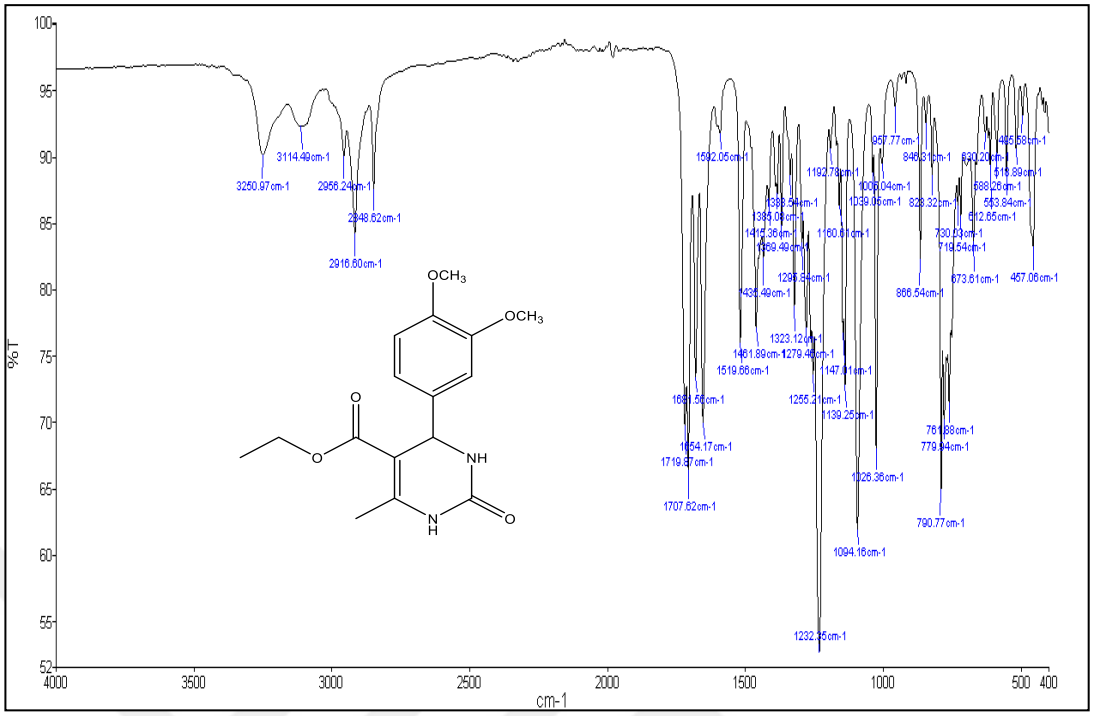
EK-1.10. 4d Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



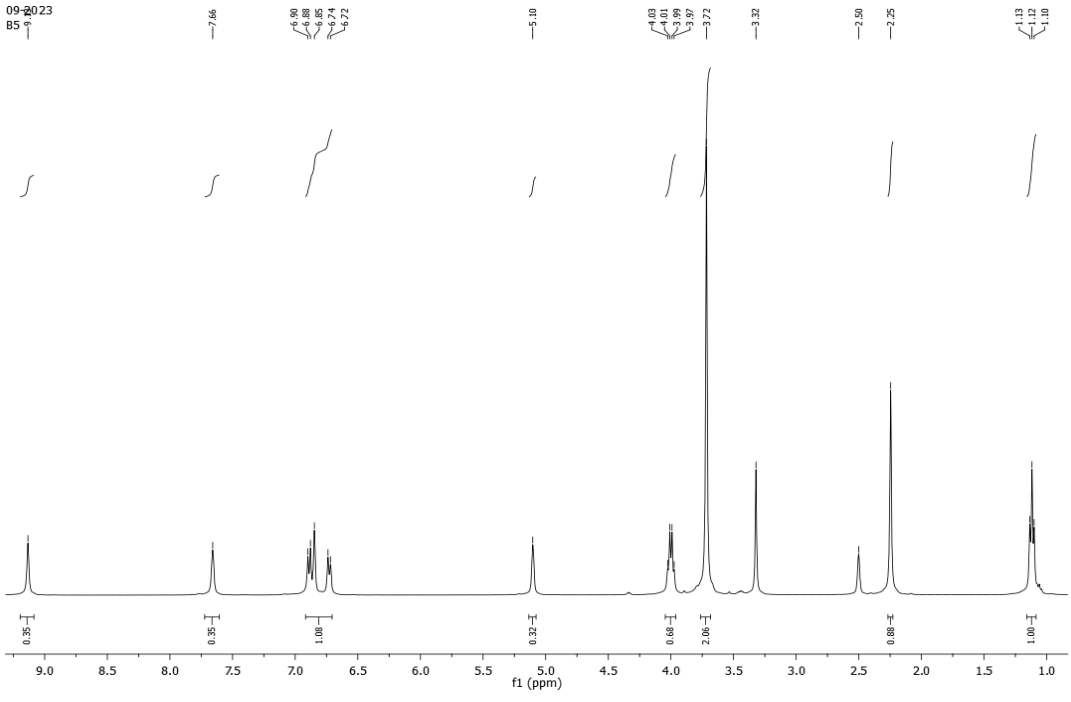
EK-1.11. 4d Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



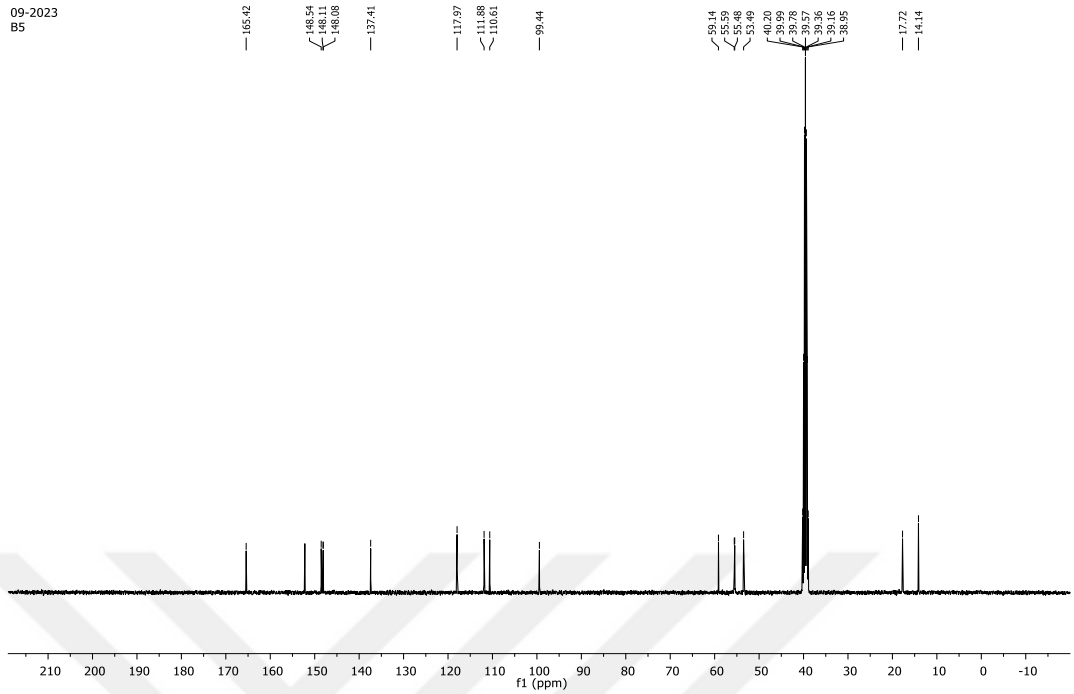
EK-1.12. 4d Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6)



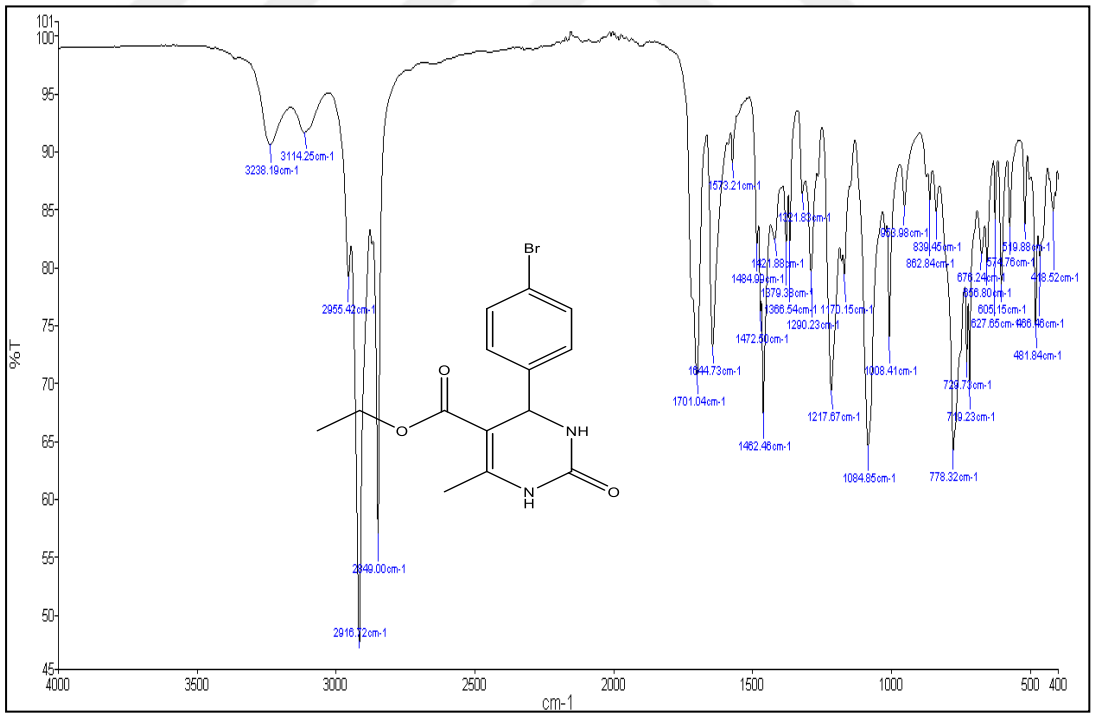
EK-1.13. 4e Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



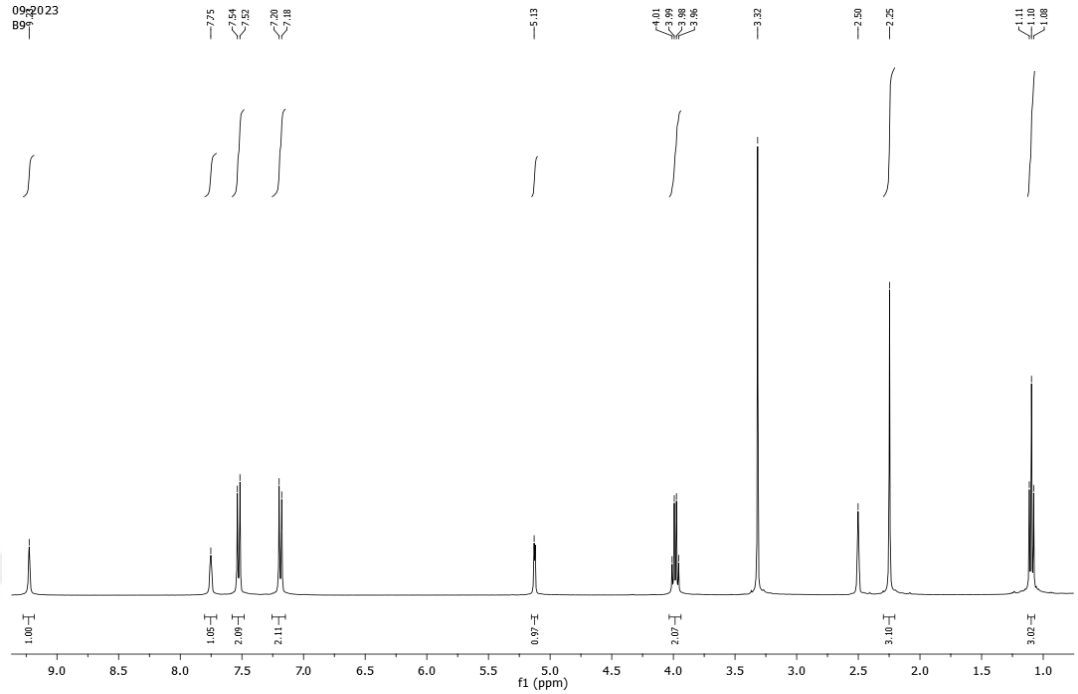
EK-1.14. 4e Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



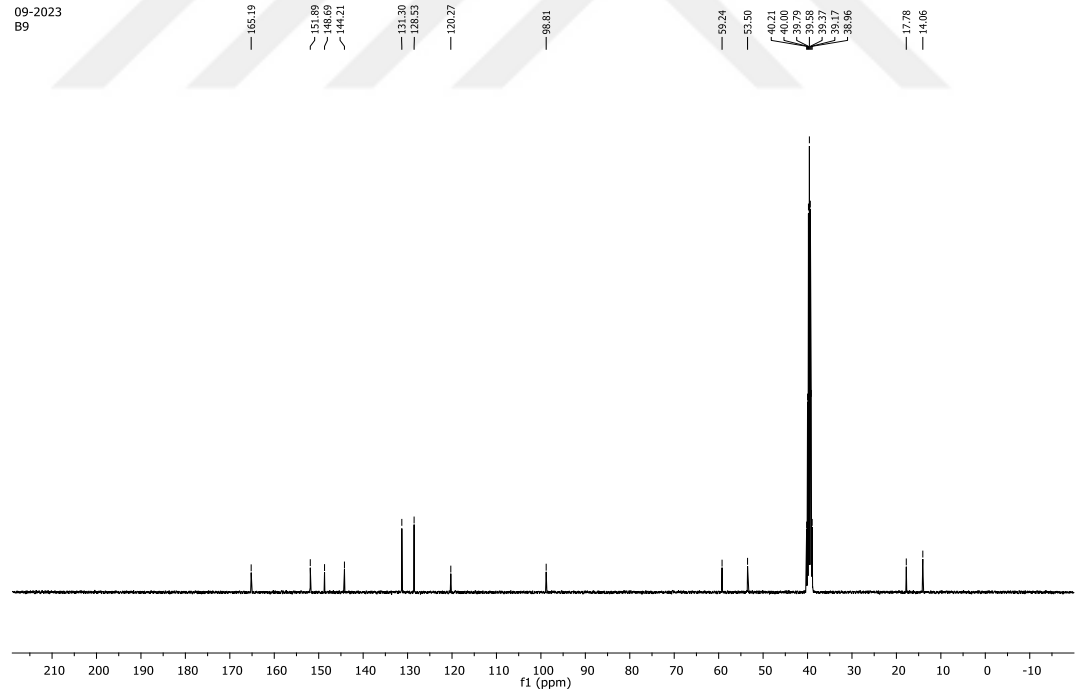
EK-1.15. 4e Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6)



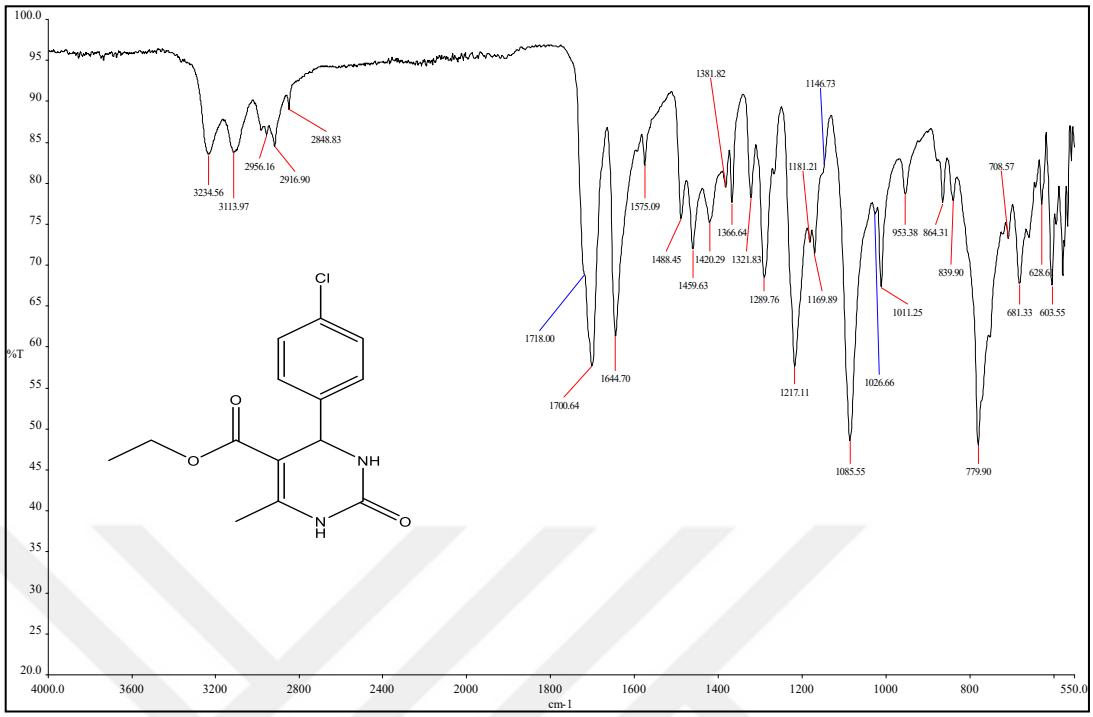
EK-1.16. 4f Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



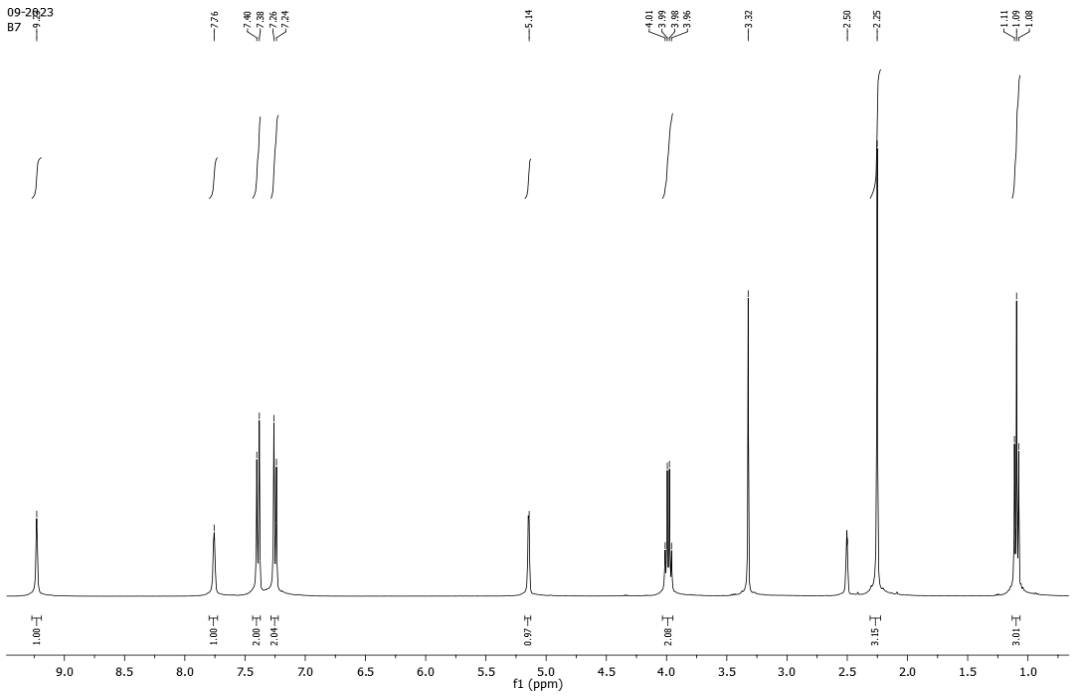
EK-1.17. 4f Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



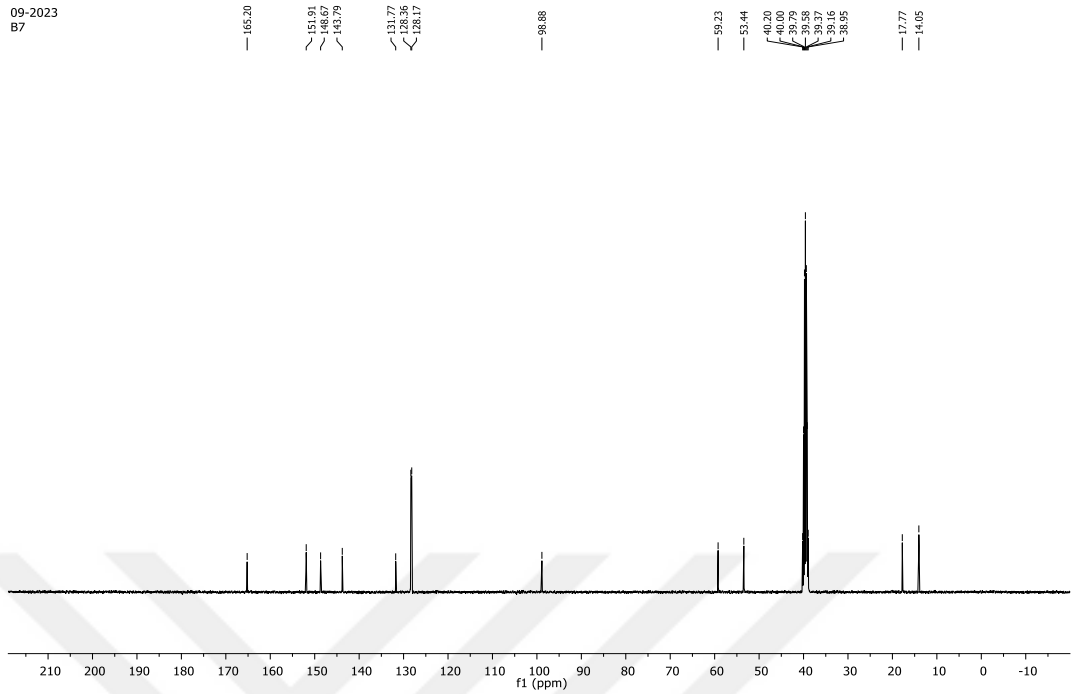
EK-1.18. 4f Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6)



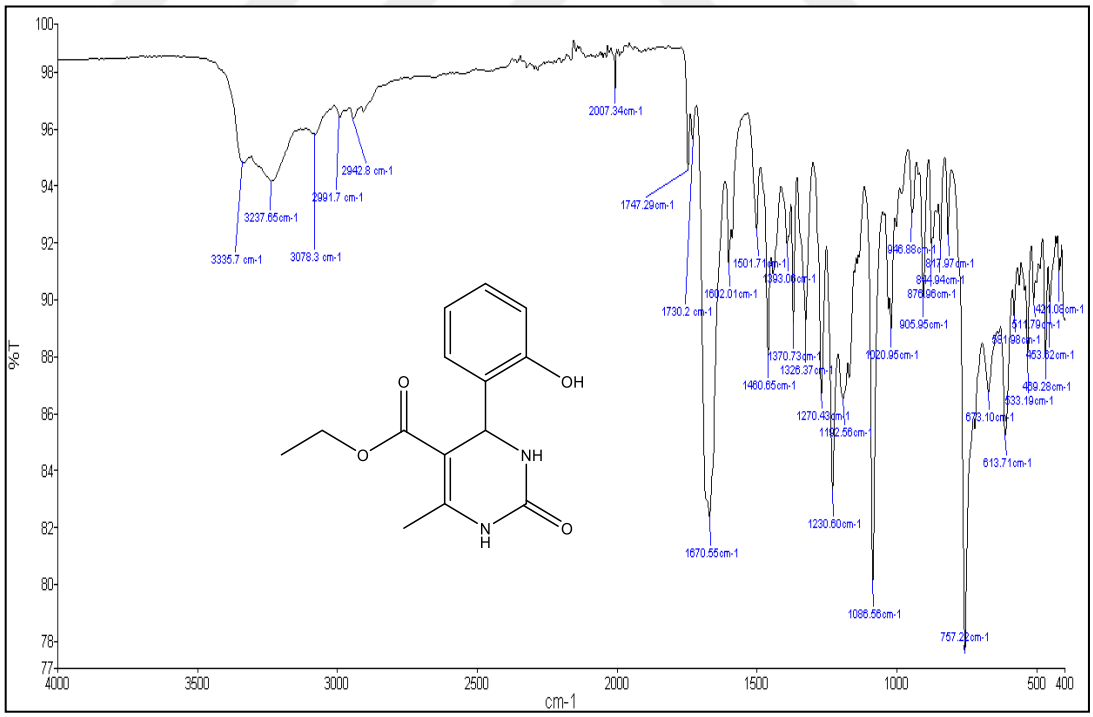
EK-1.19. 4g Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



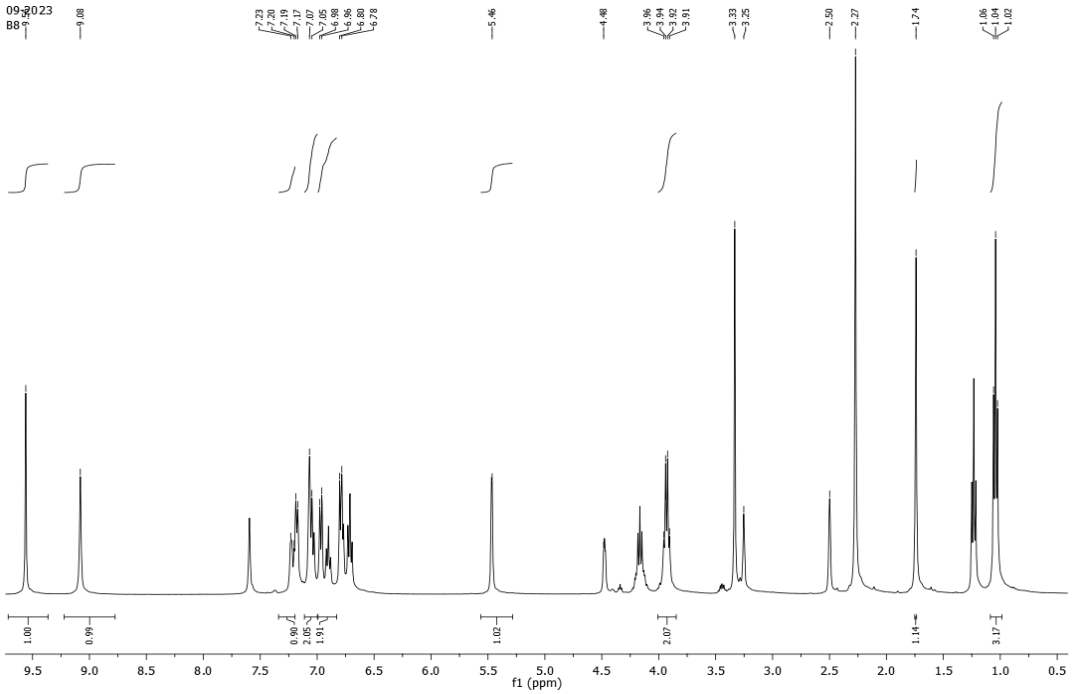
EK-1.20. 4g Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



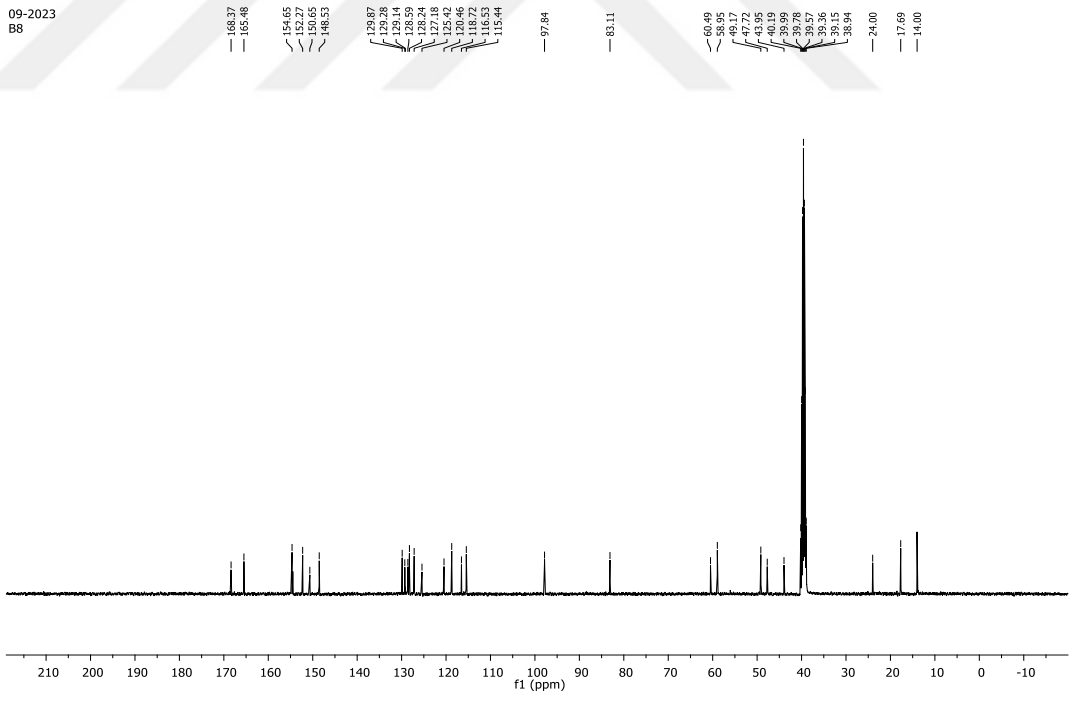
EK-1.21. 4g Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6)



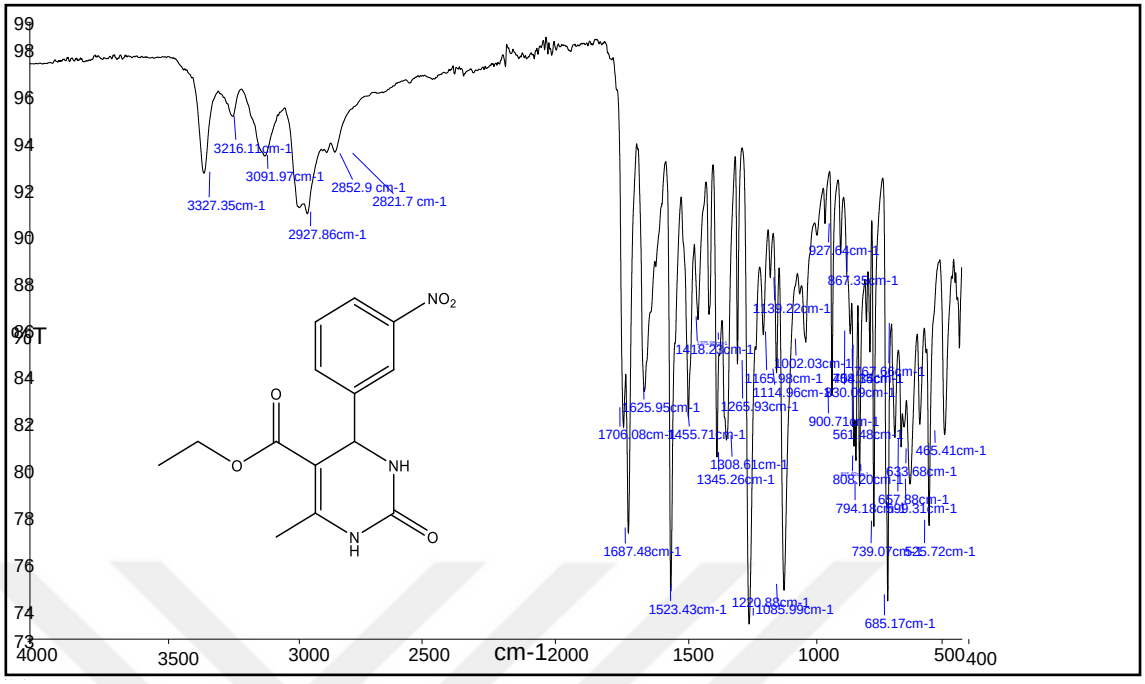
EK-1.22. 4h Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



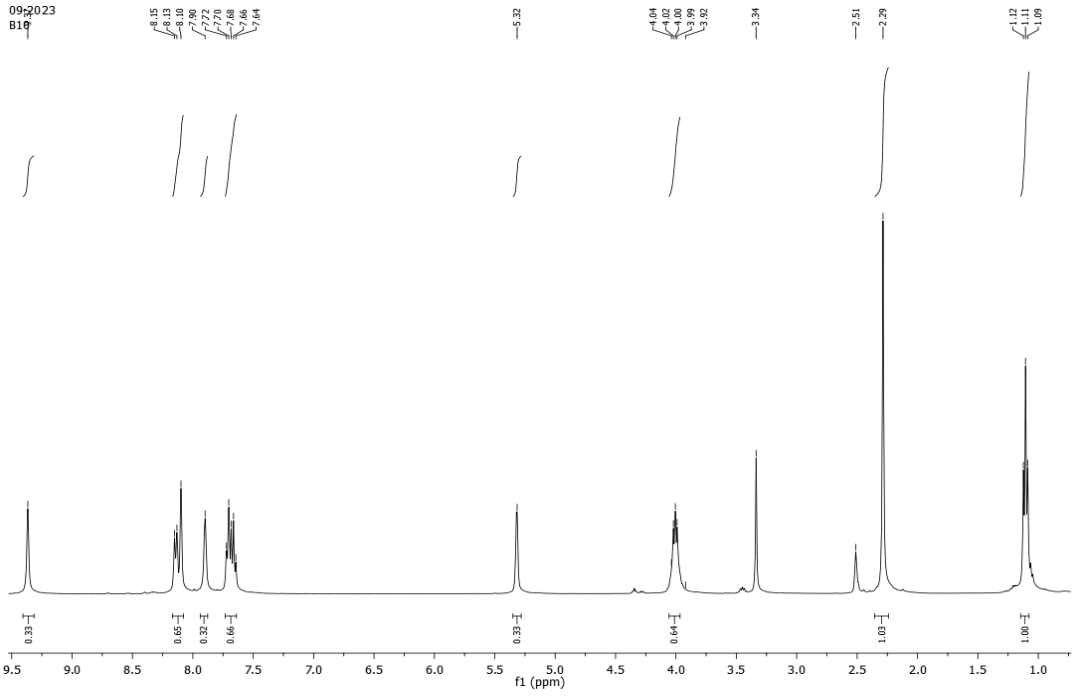
EK-1.23. 4h Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



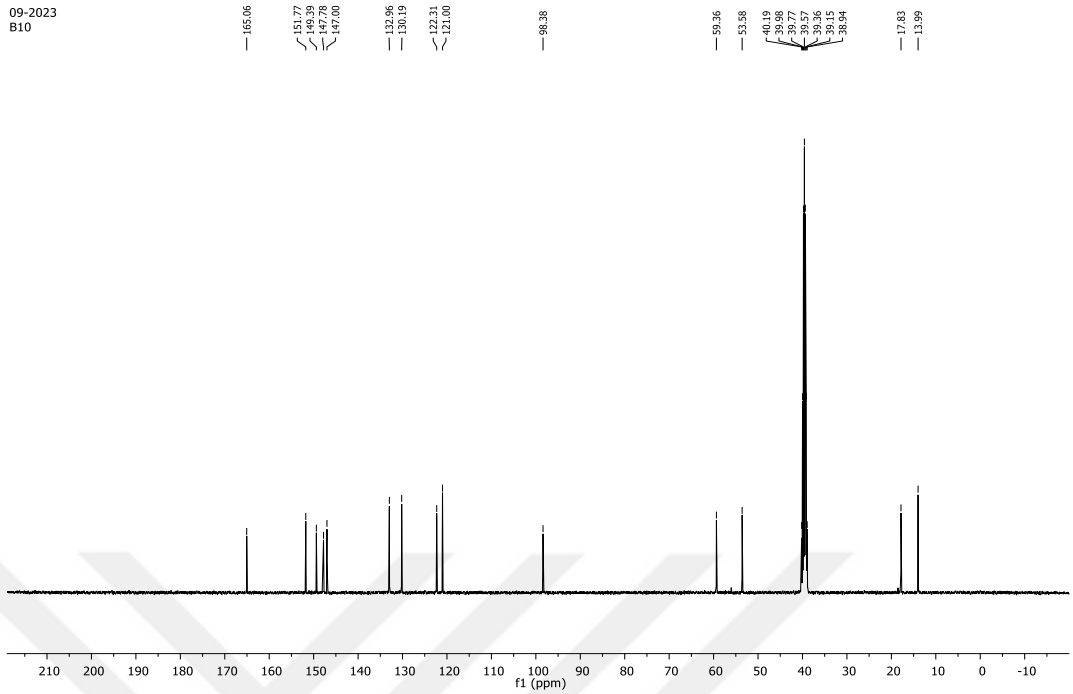
EK-1.24. 4h Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6)



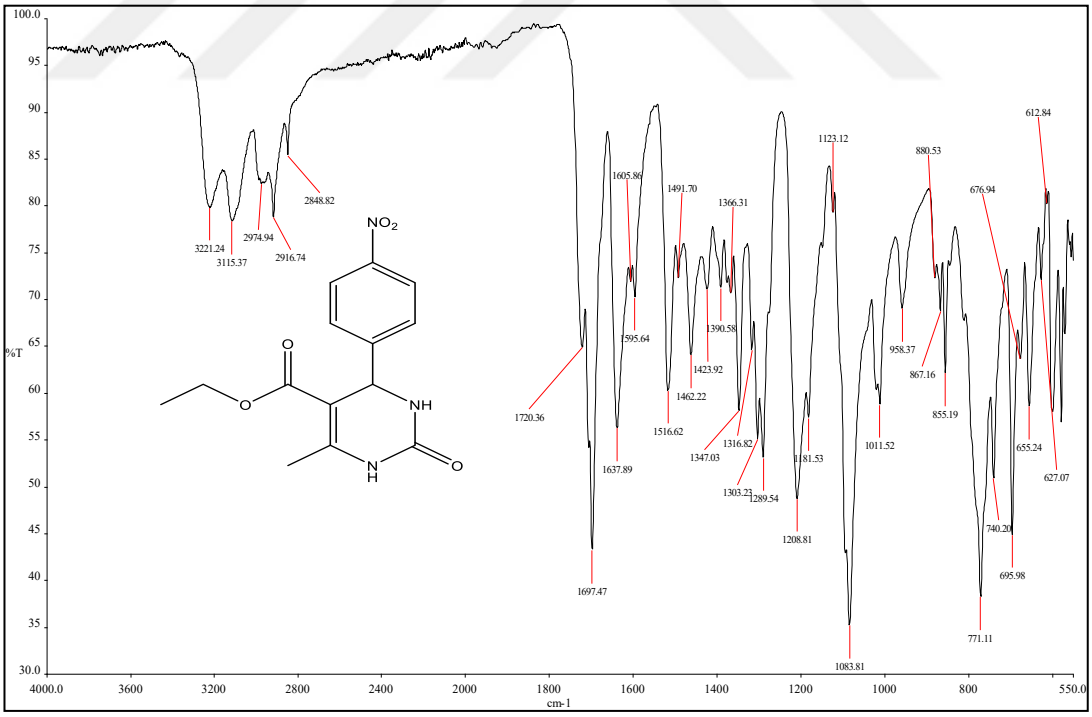
EK-1.25. 4i Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



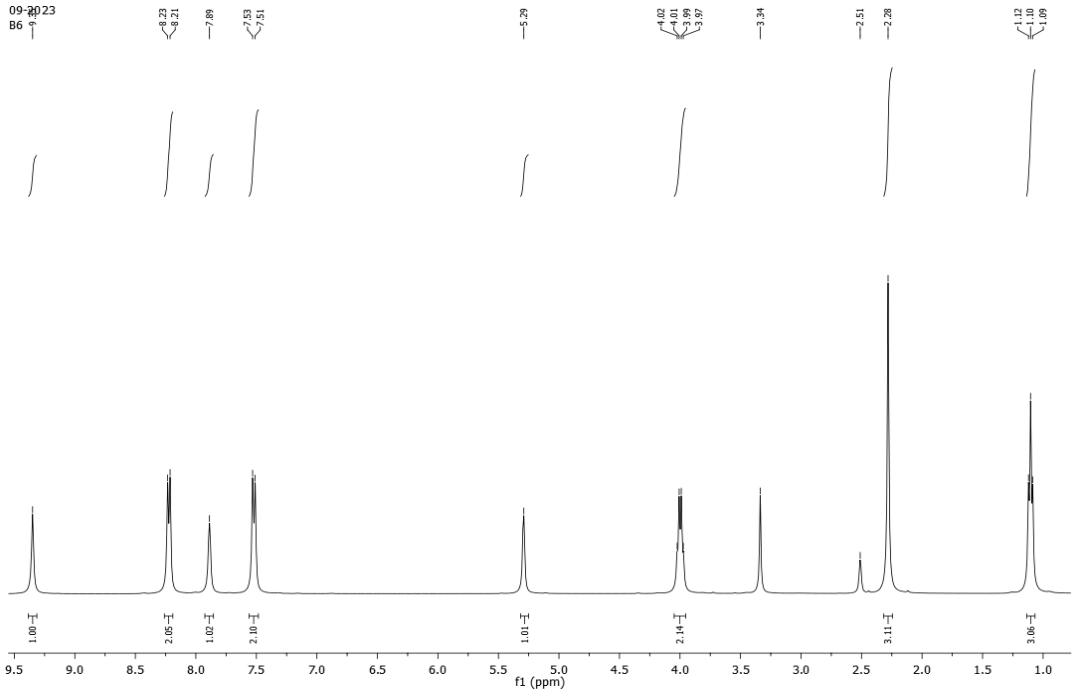
EK-1.26. 4i Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



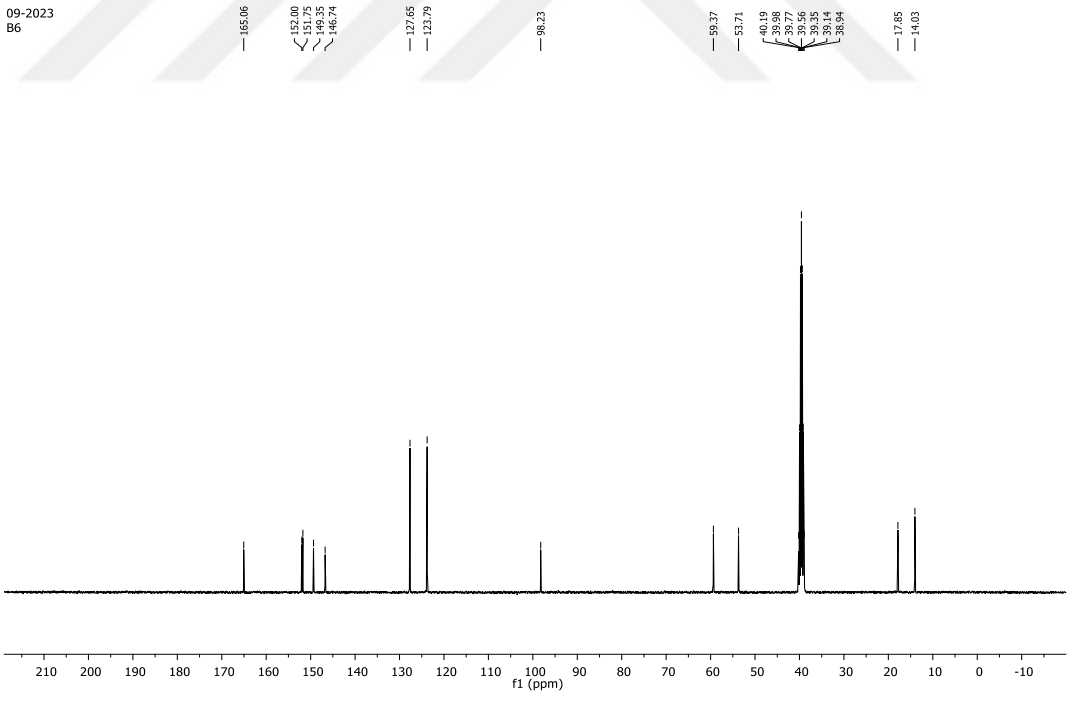
EK-1.27. 4i Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6)



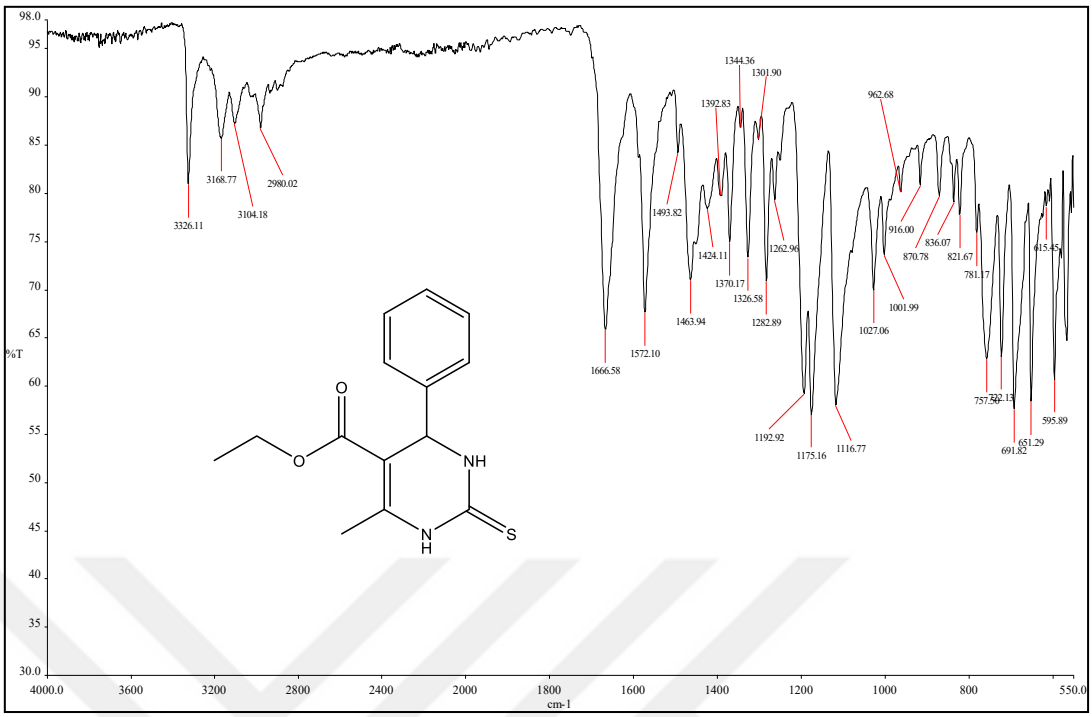
EK-1.28. 4j Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



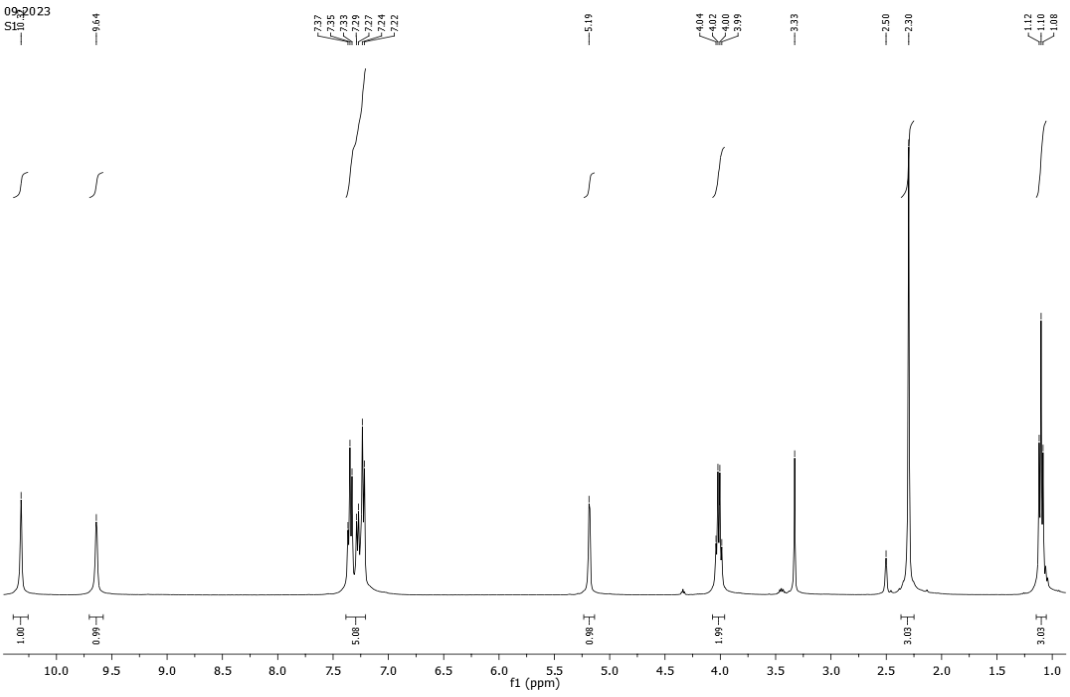
EK-1.29. 4j Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



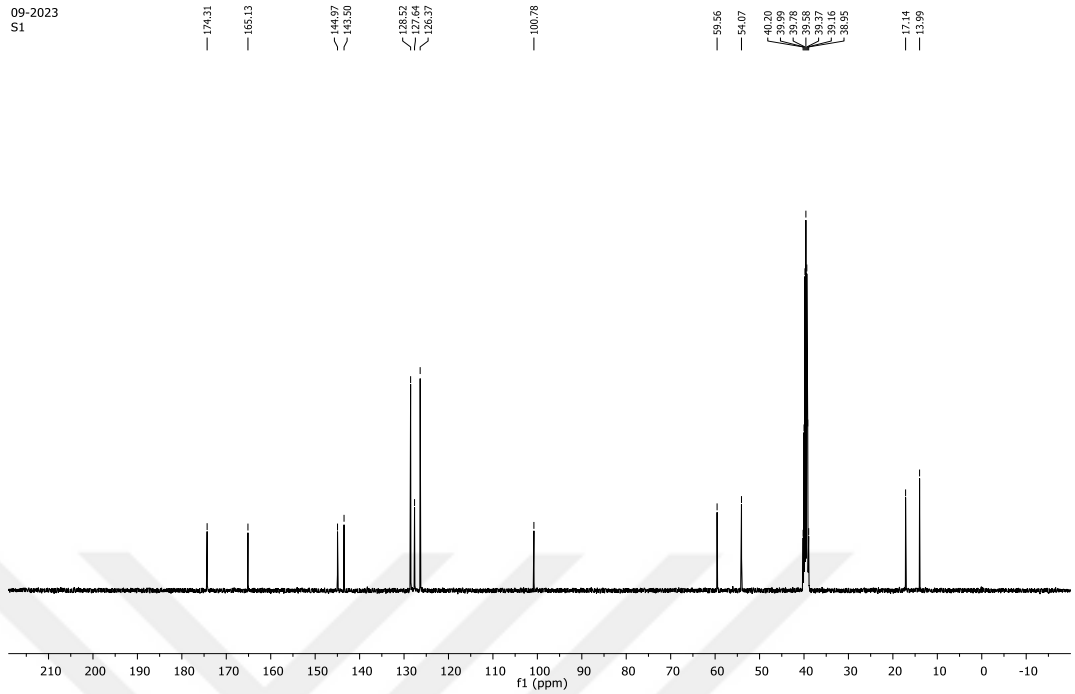
EK-1.30. 4j Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6)



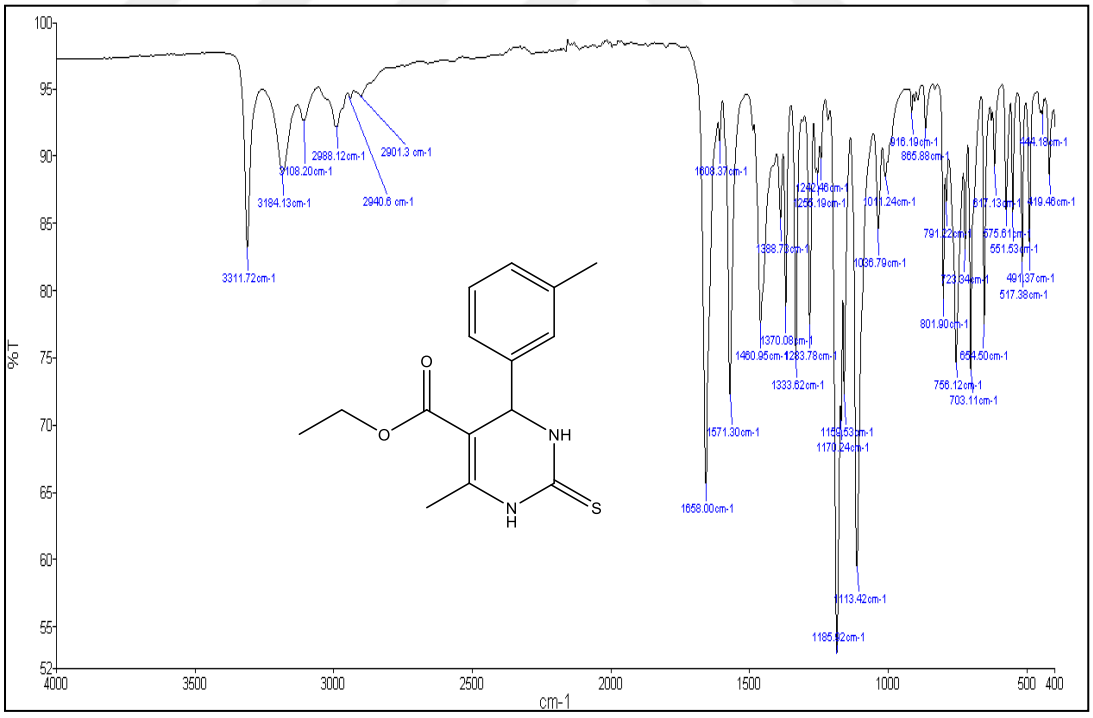
EK-1.31. 4k Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



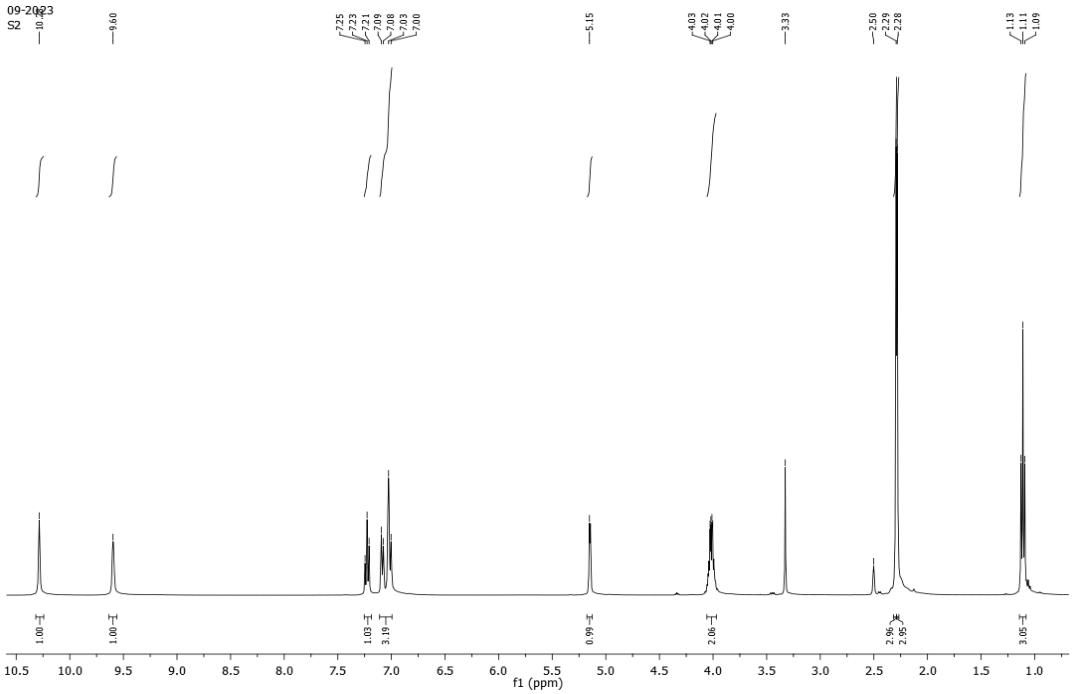
EK-1.32. 4k Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



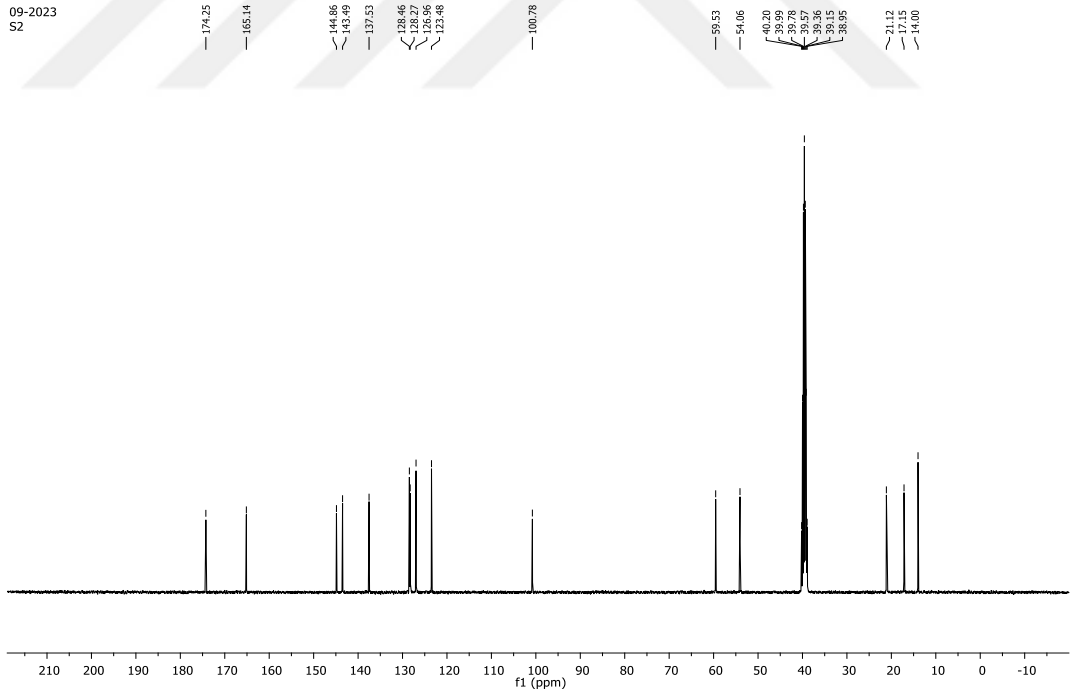
EK-1.33. 4k Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6)



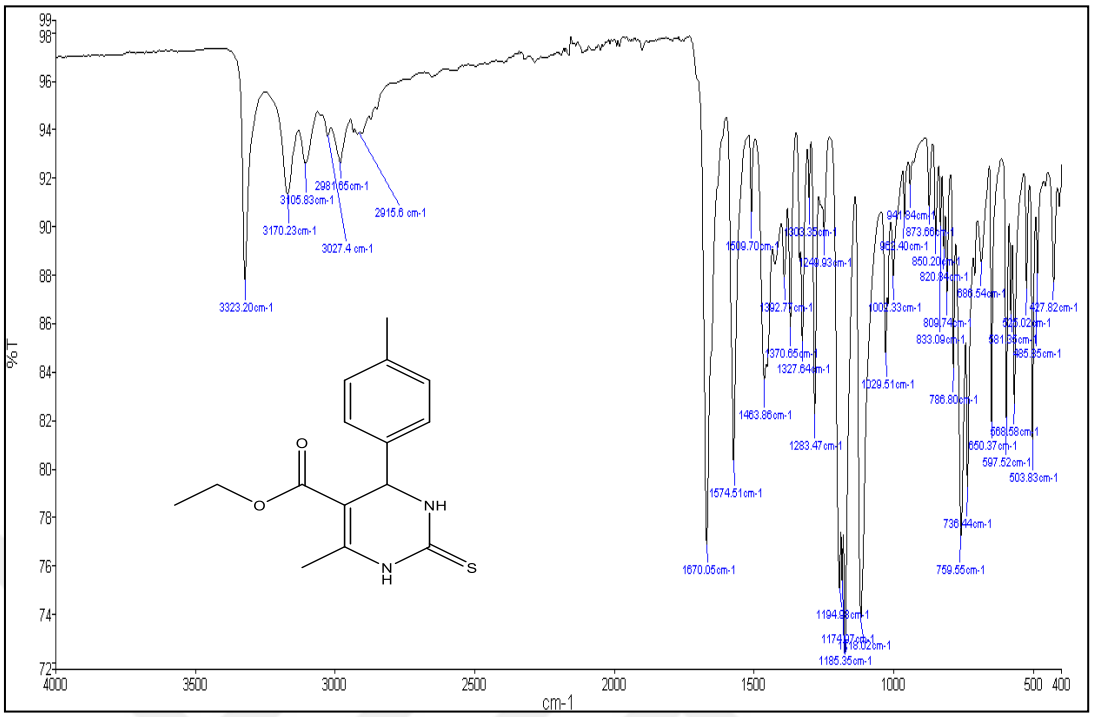
EK-1.34. 4l Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



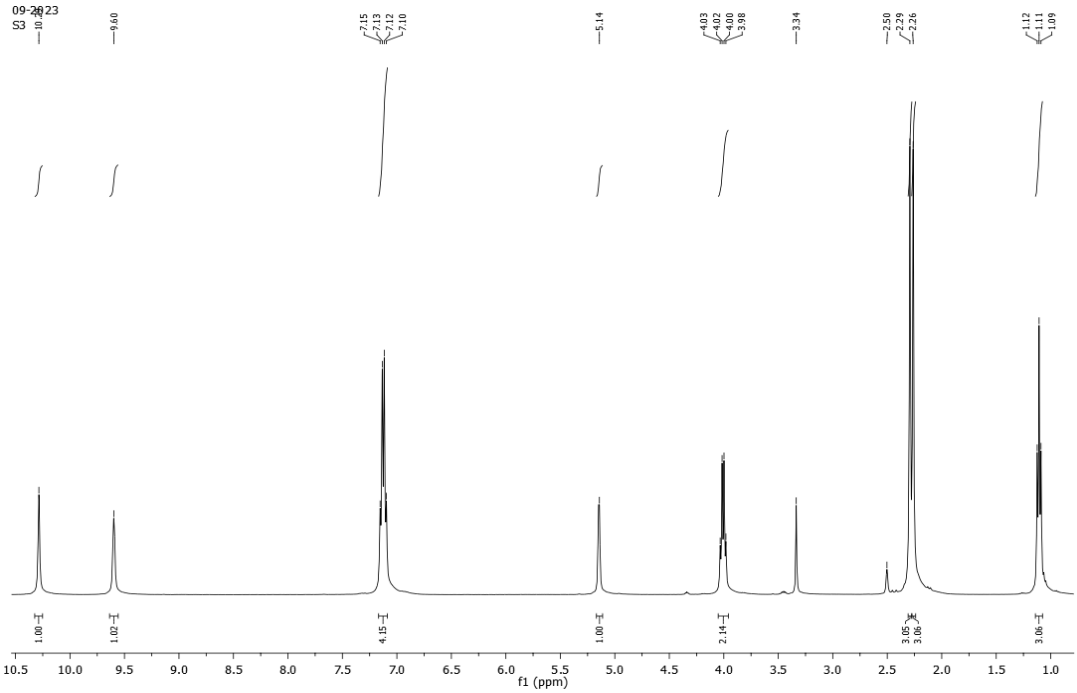
EK-1.35. 4l Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



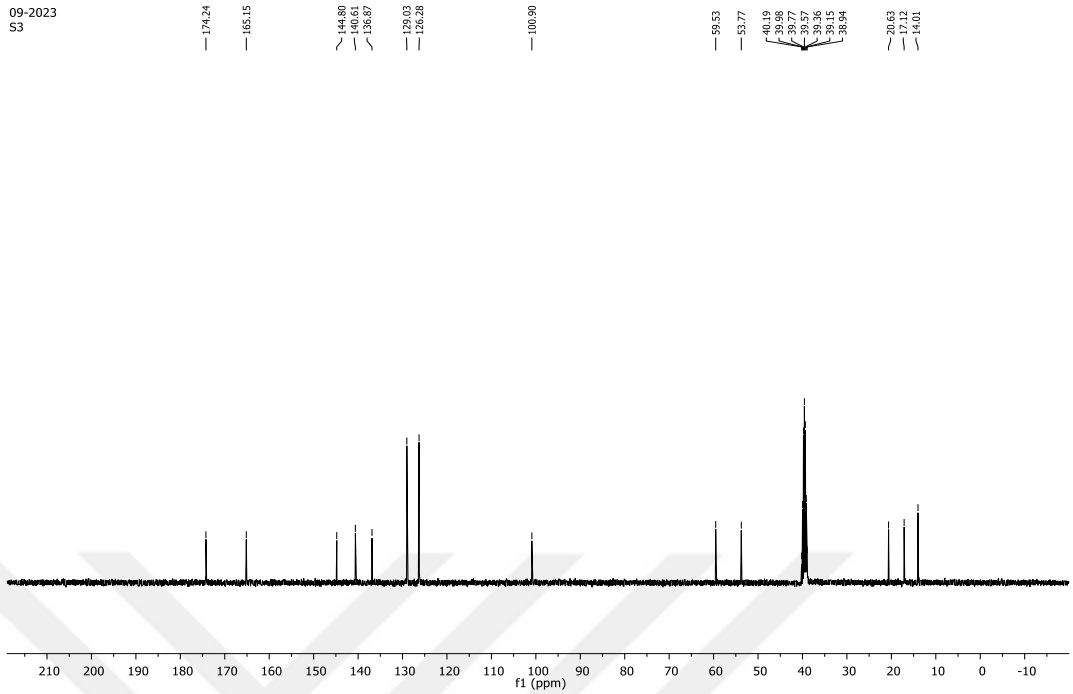
EK-1.36. 4l Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6)



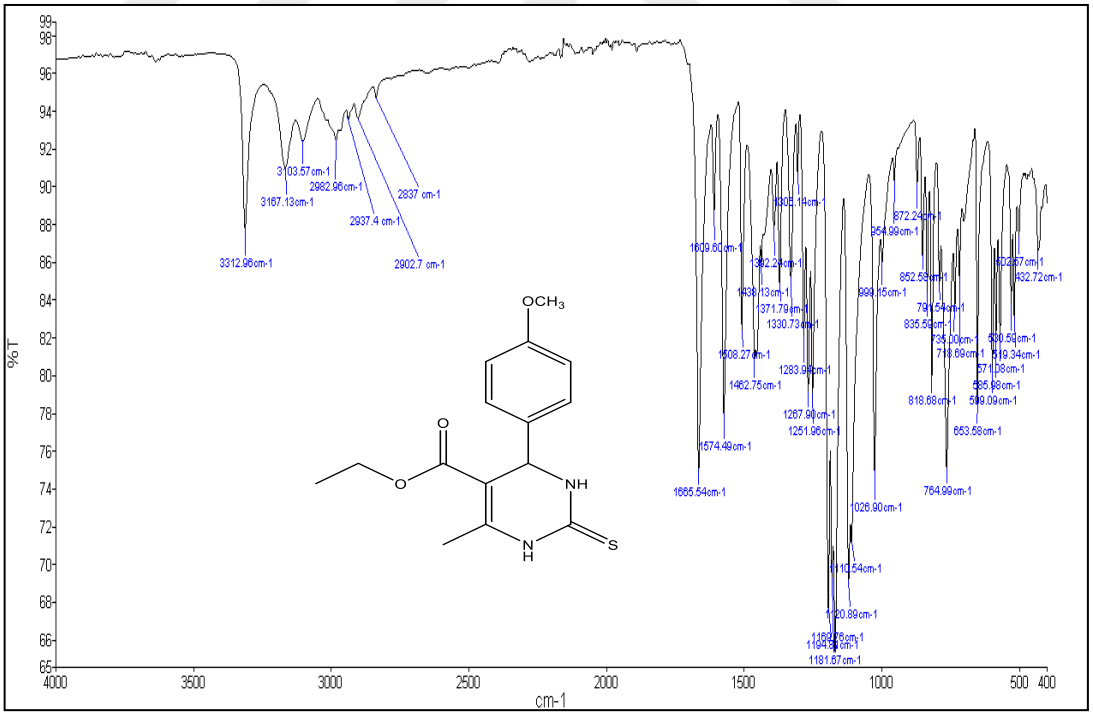
EK-1.37. 4m Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



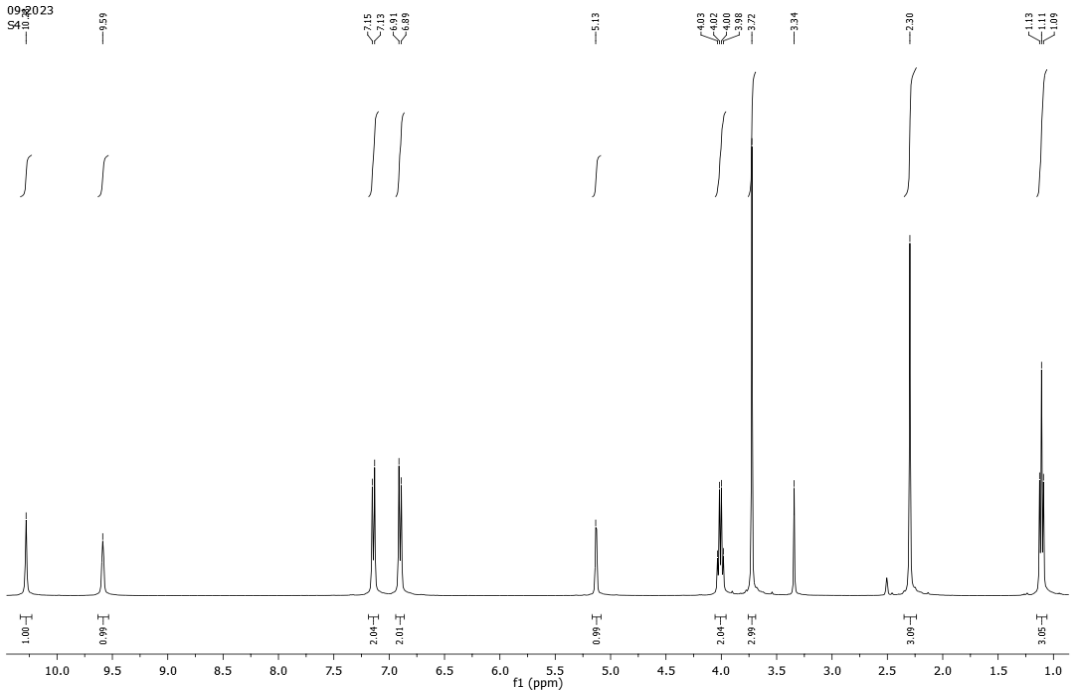
EK-1.38. 4m Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



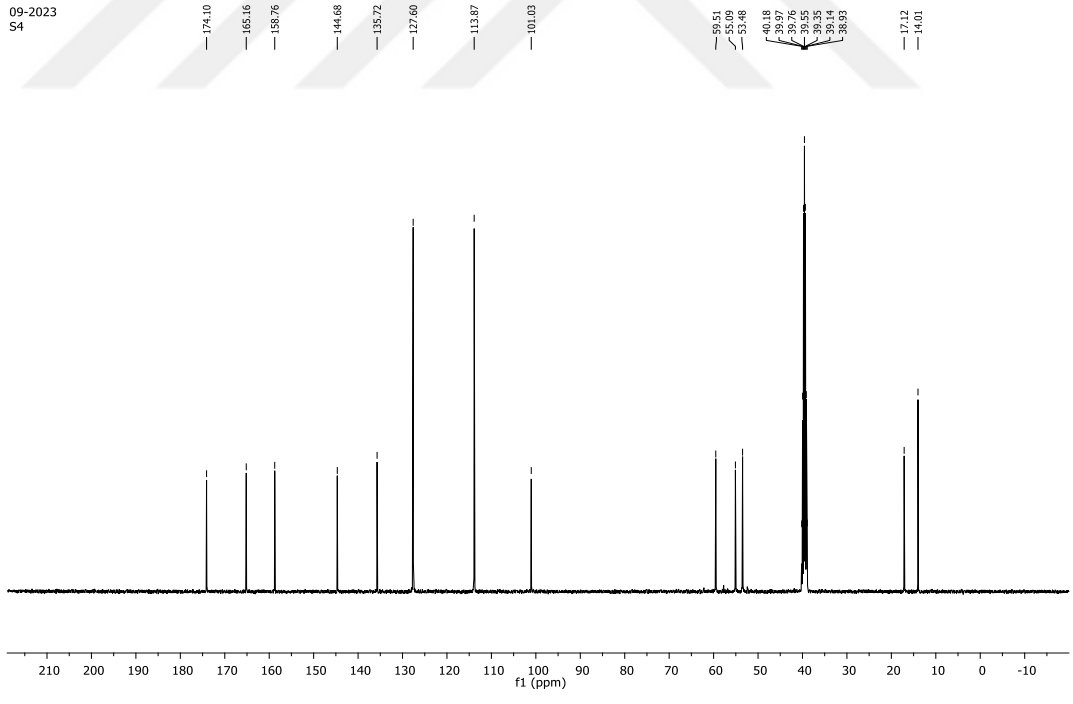
EK-1.39. 4m Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6)



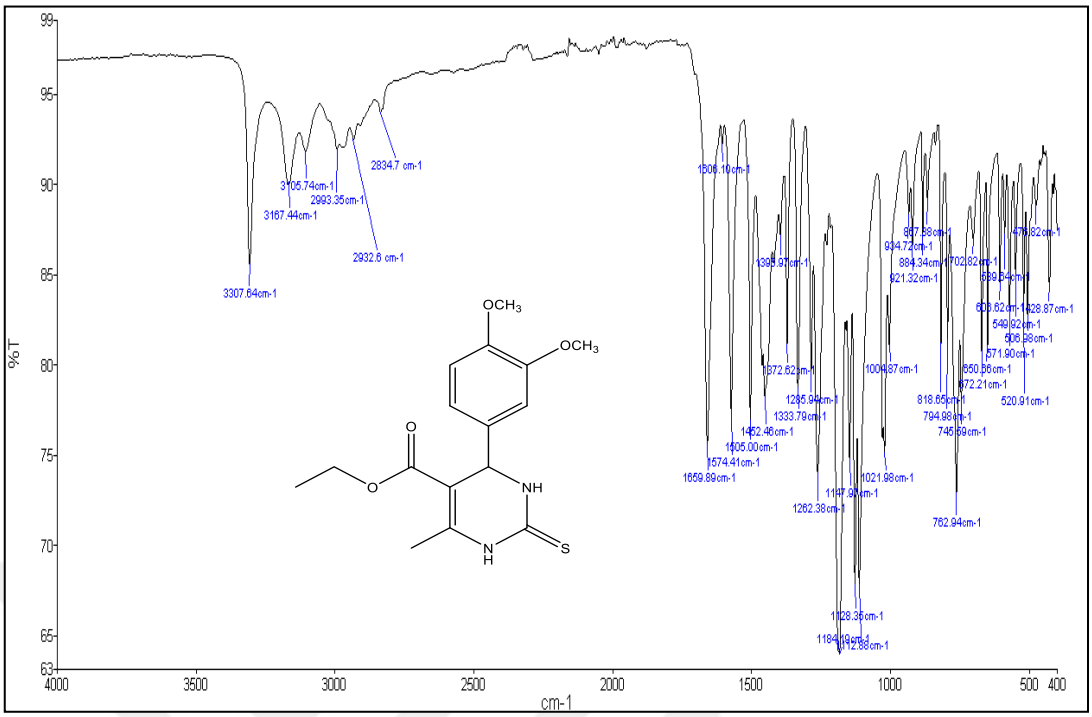
EK-.40. 4n Bileşiğinin FT-IR Spektrumun



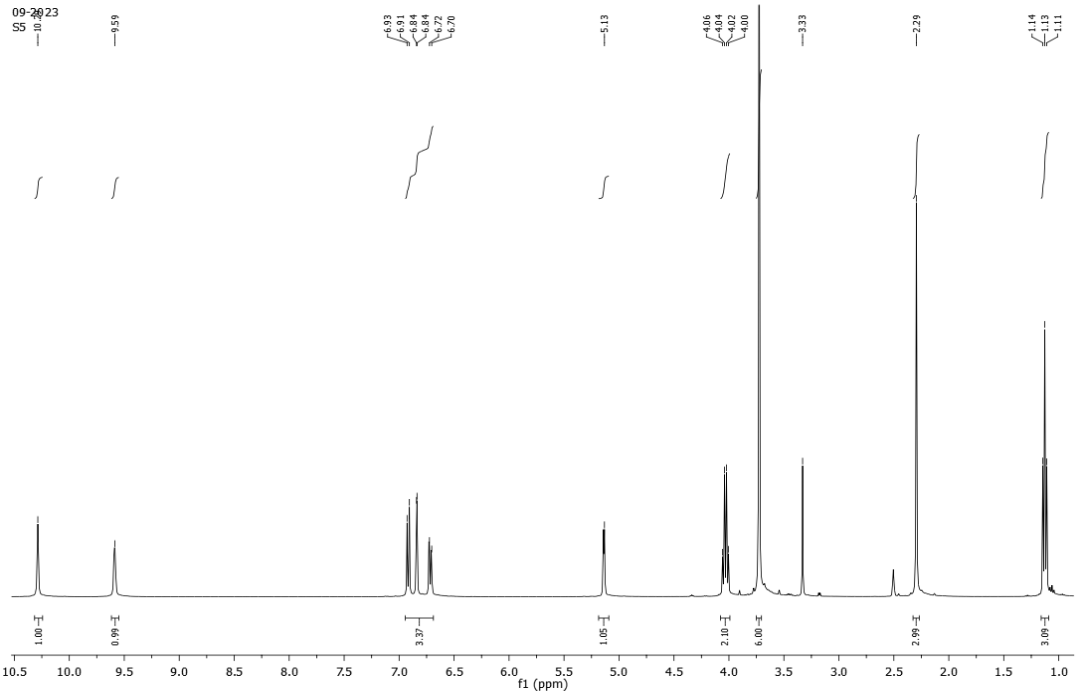
EK-1.41. 4n Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



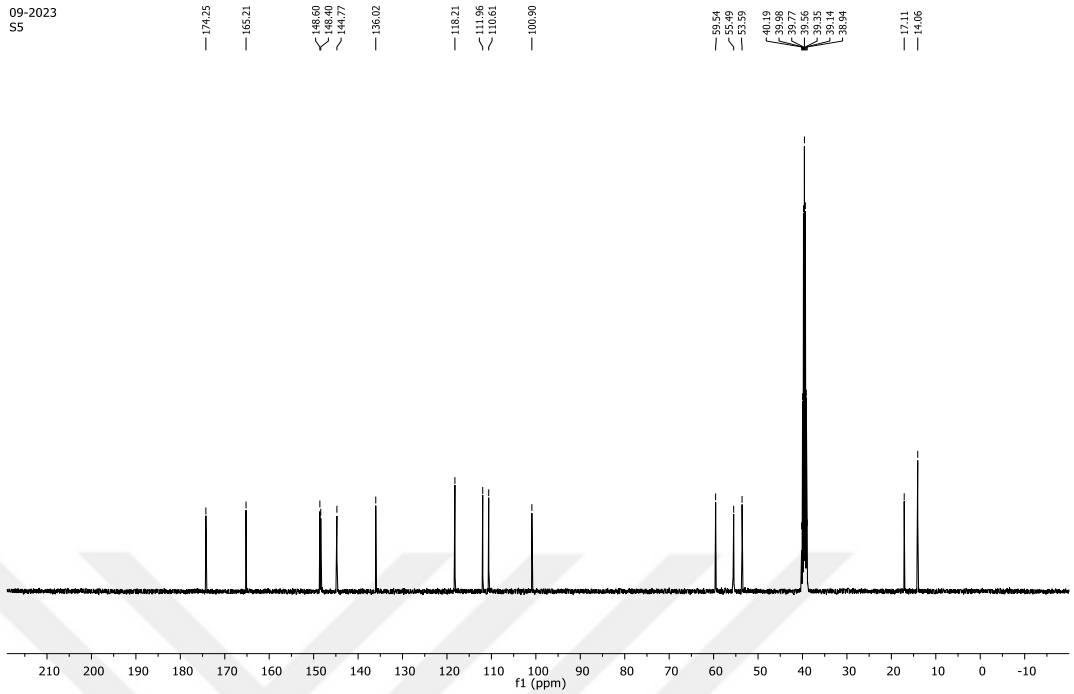
EK-1.42. 4n Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*6)



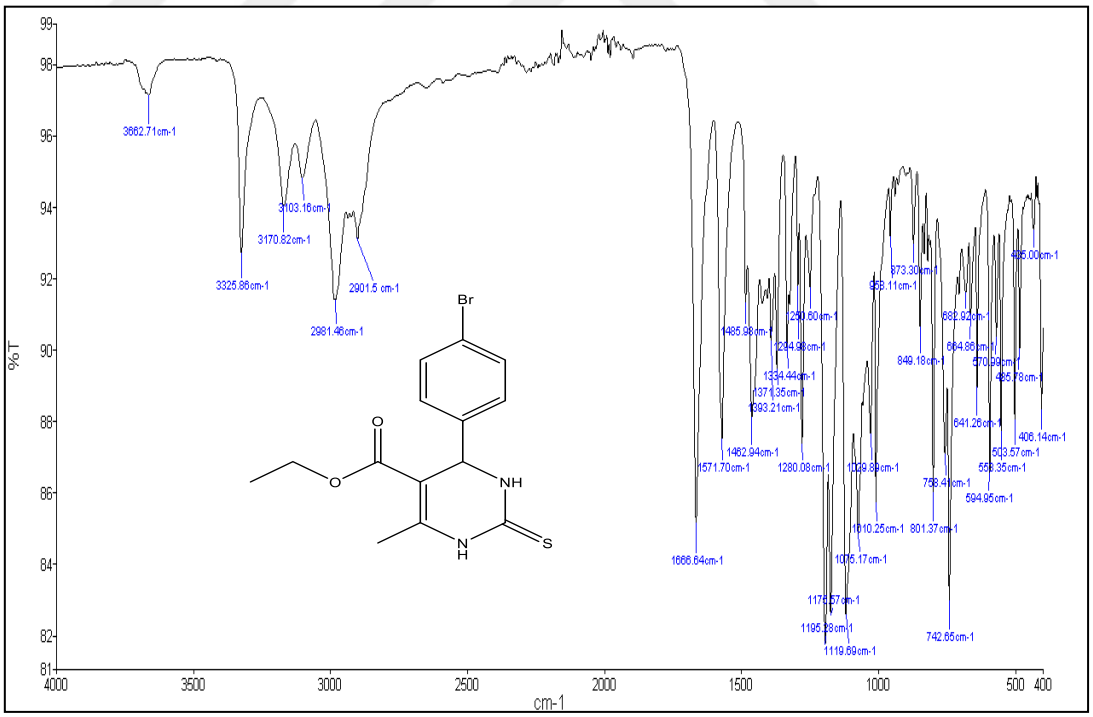
EK-1.43. 4o Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



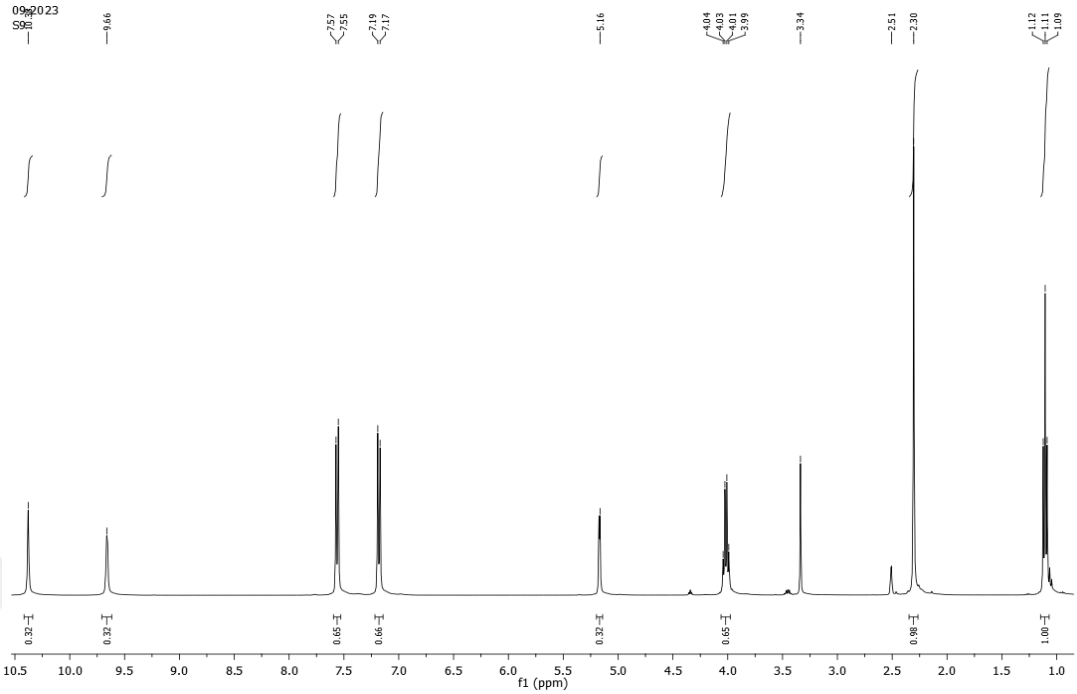
EK-1.44. 4o Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



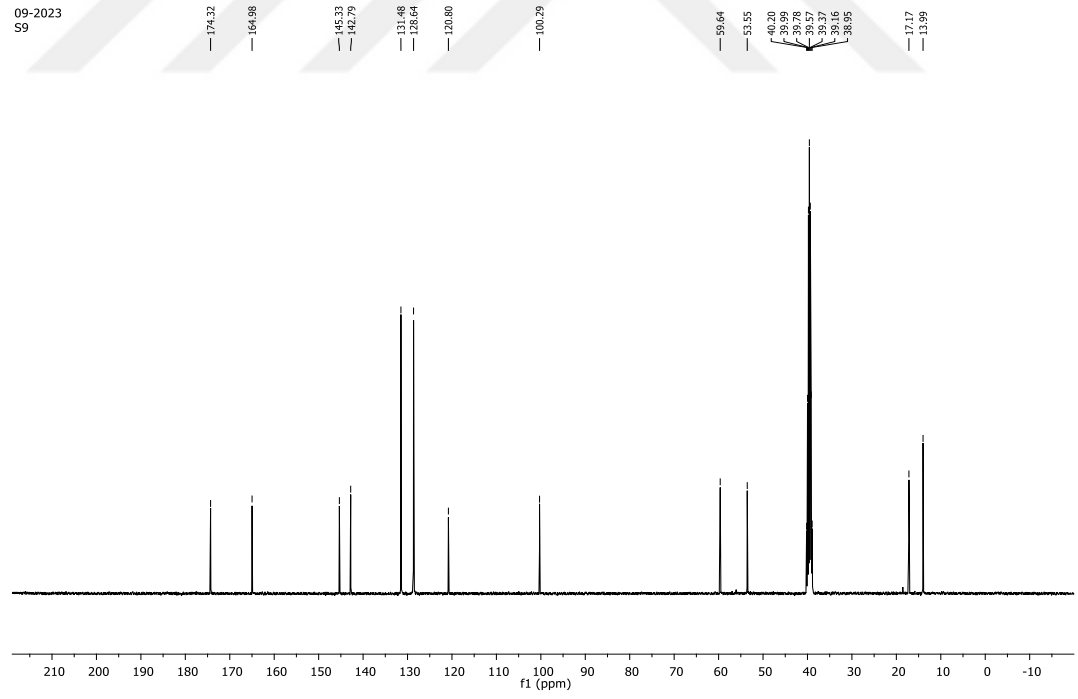
EK-1.45. 4o Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6)



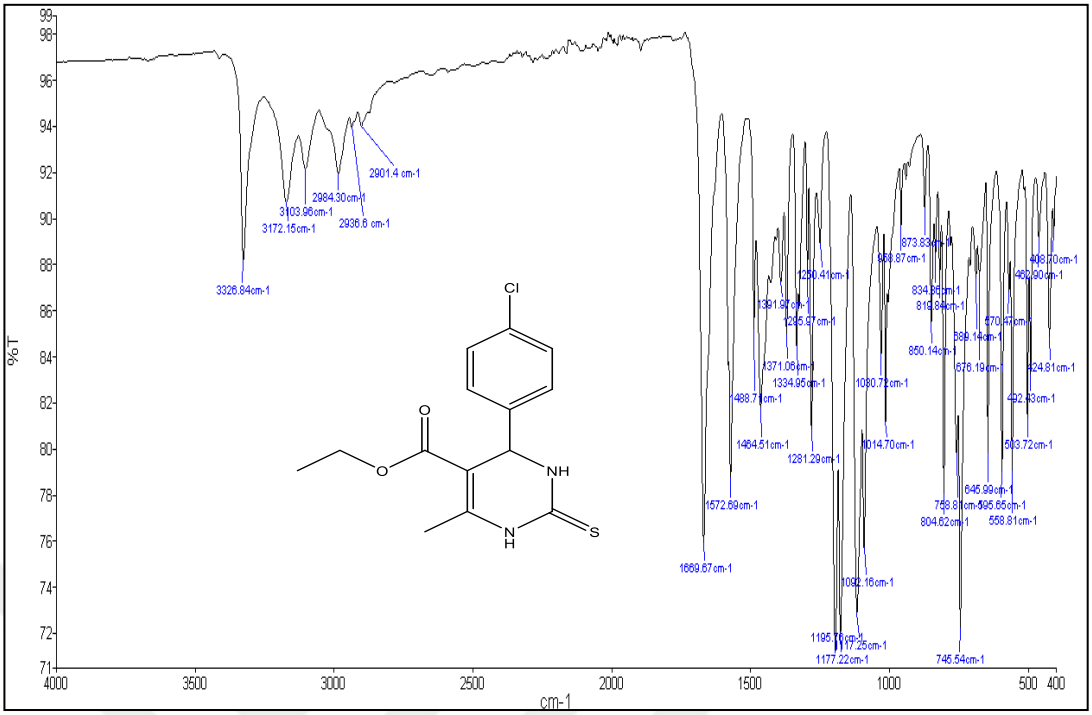
EK-1.46. 4p Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



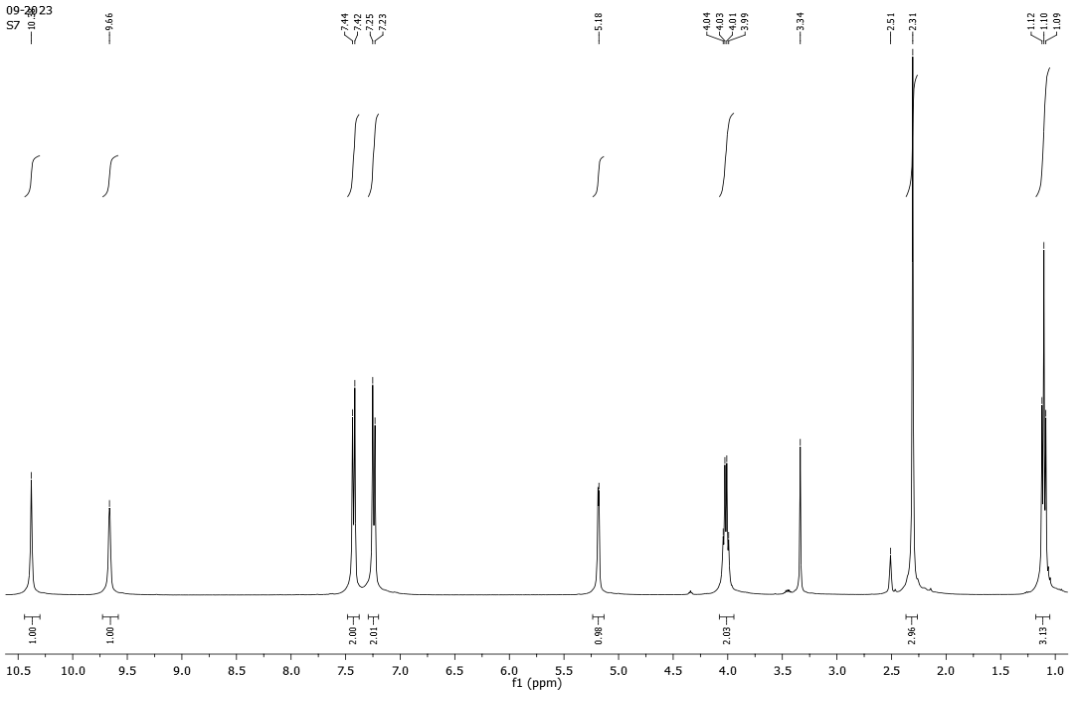
EK-1.47. 4p Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



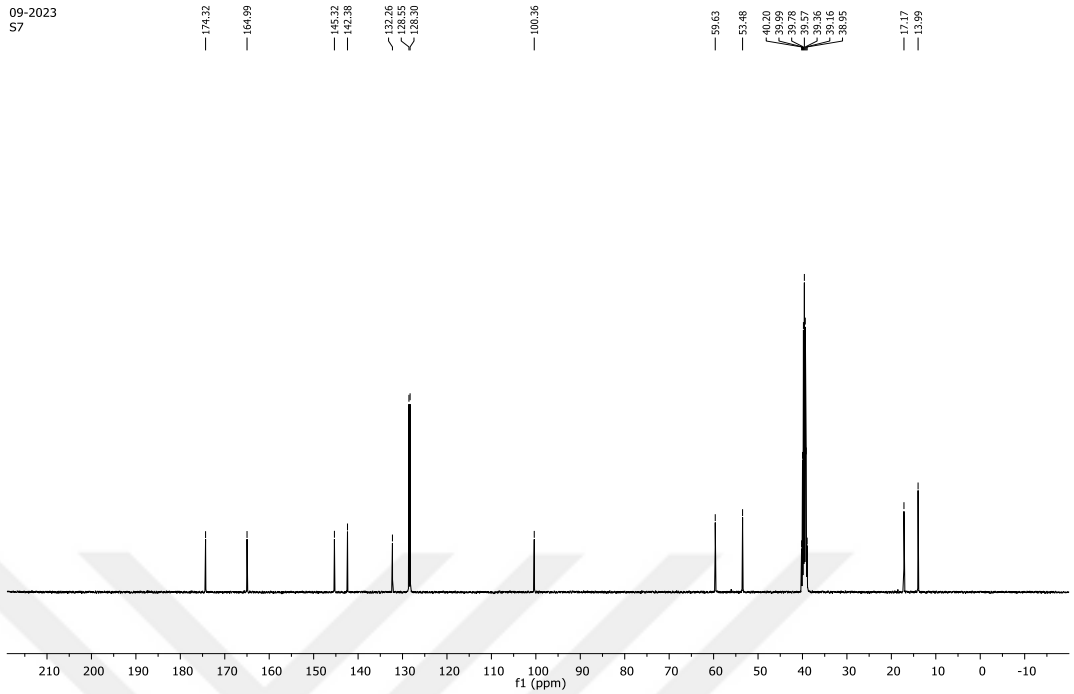
EK-1.48. 4p Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6)



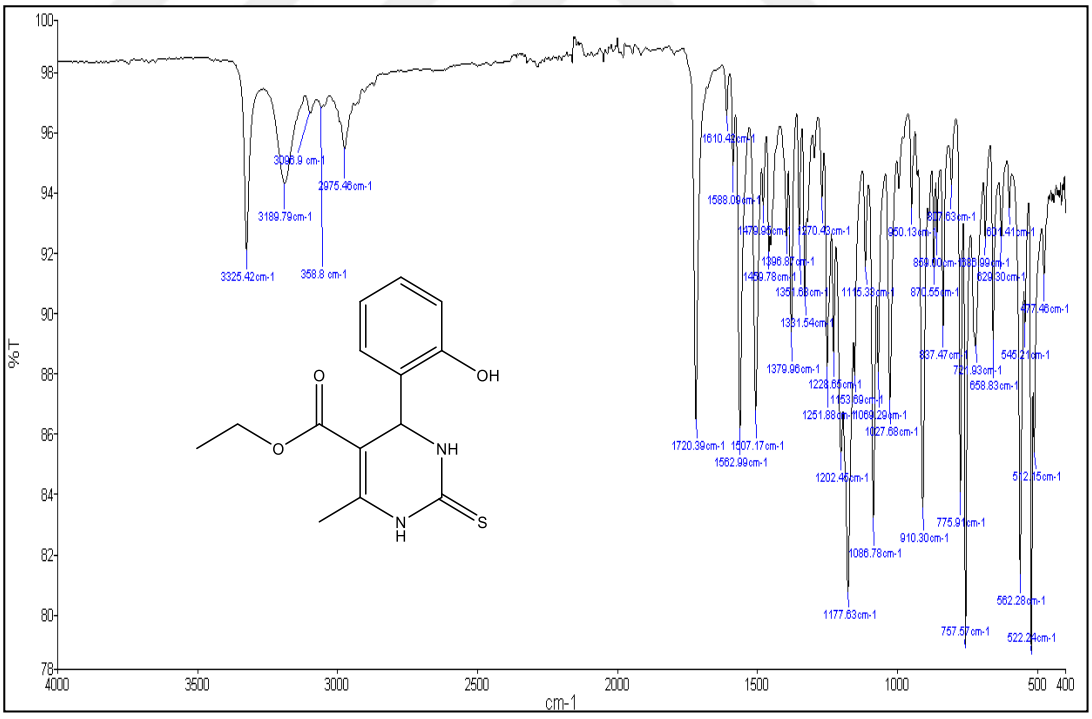
EK-1.49. 4q Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



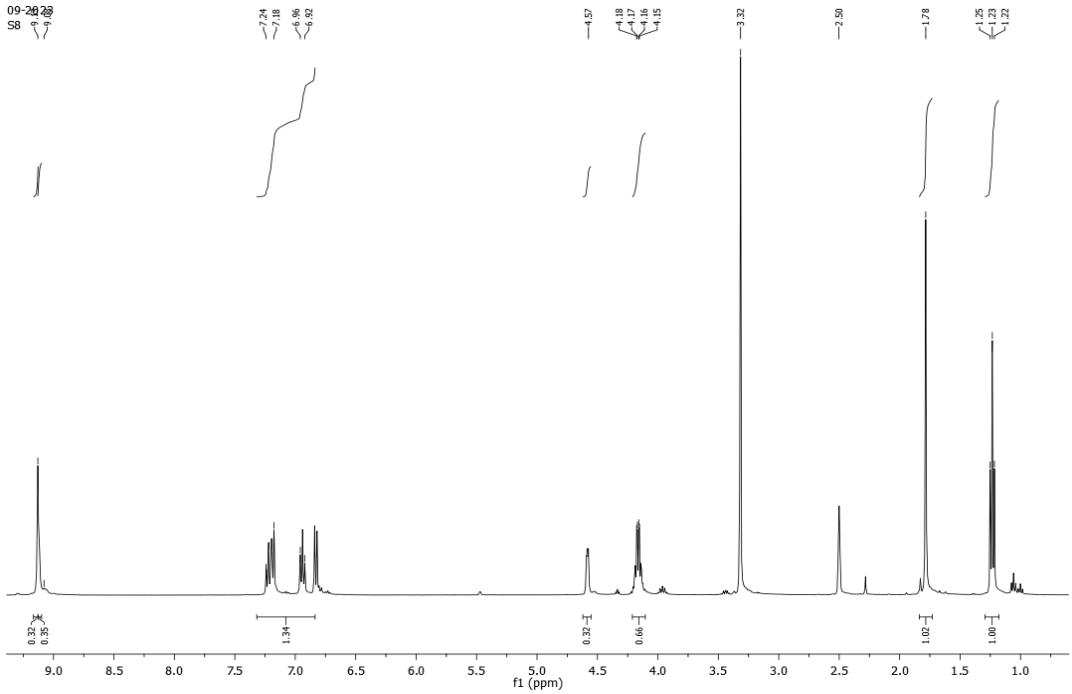
EK-1.50. 4q ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



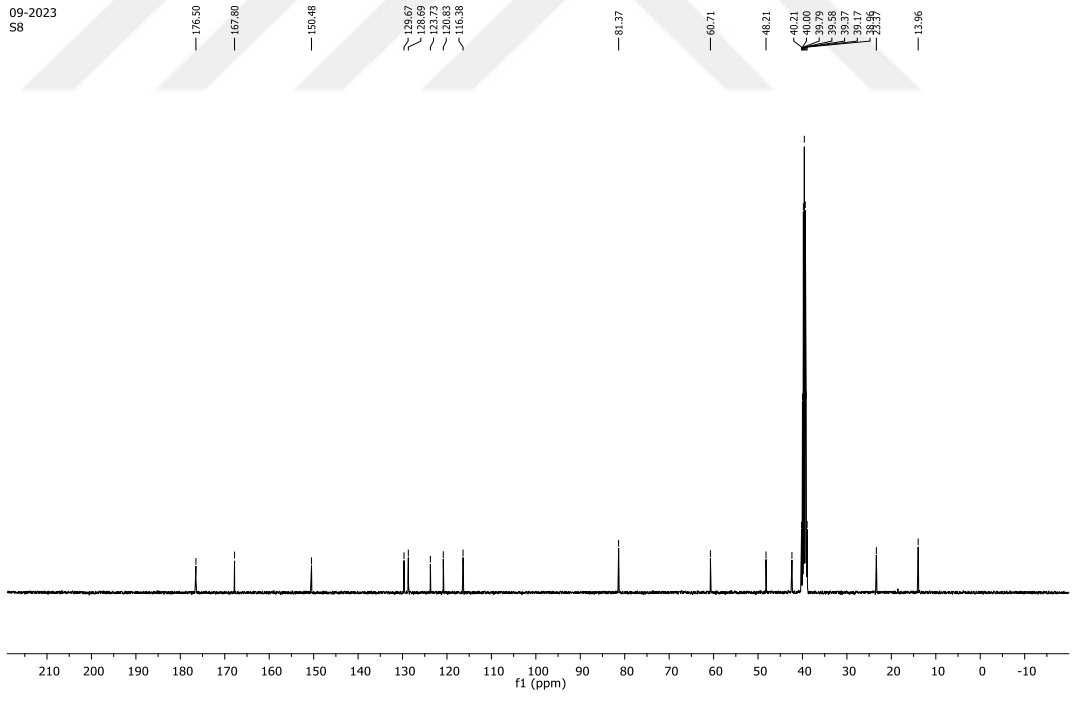
EK-1.51. 4q Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6)



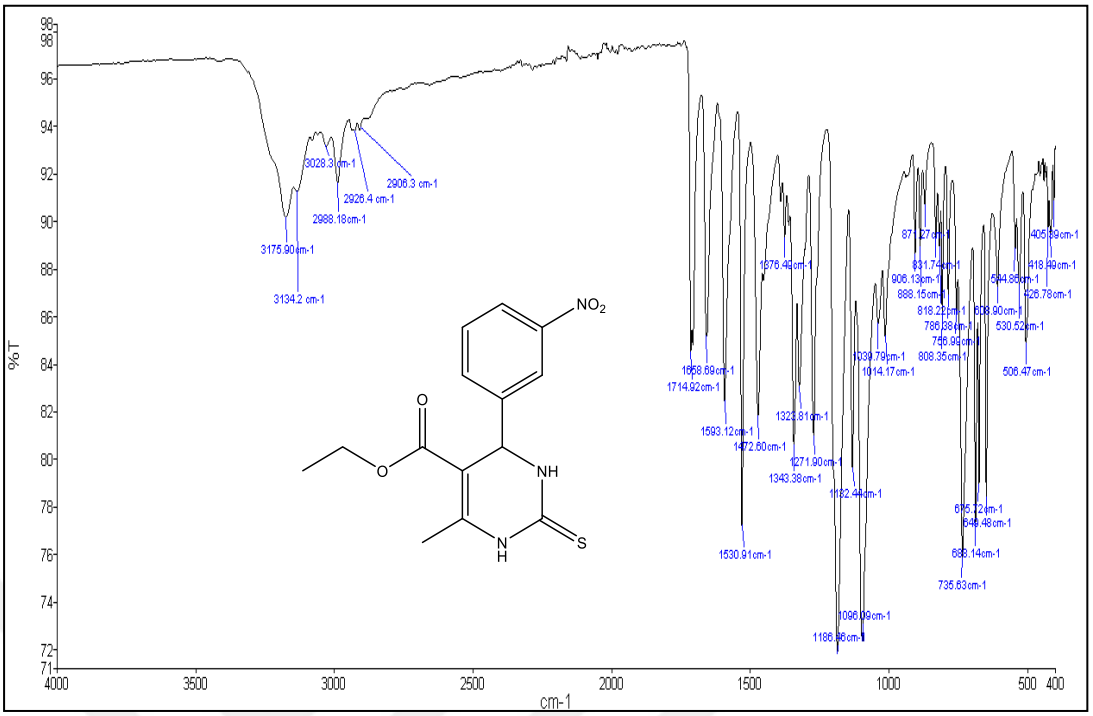
EK-1.52. 4r Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



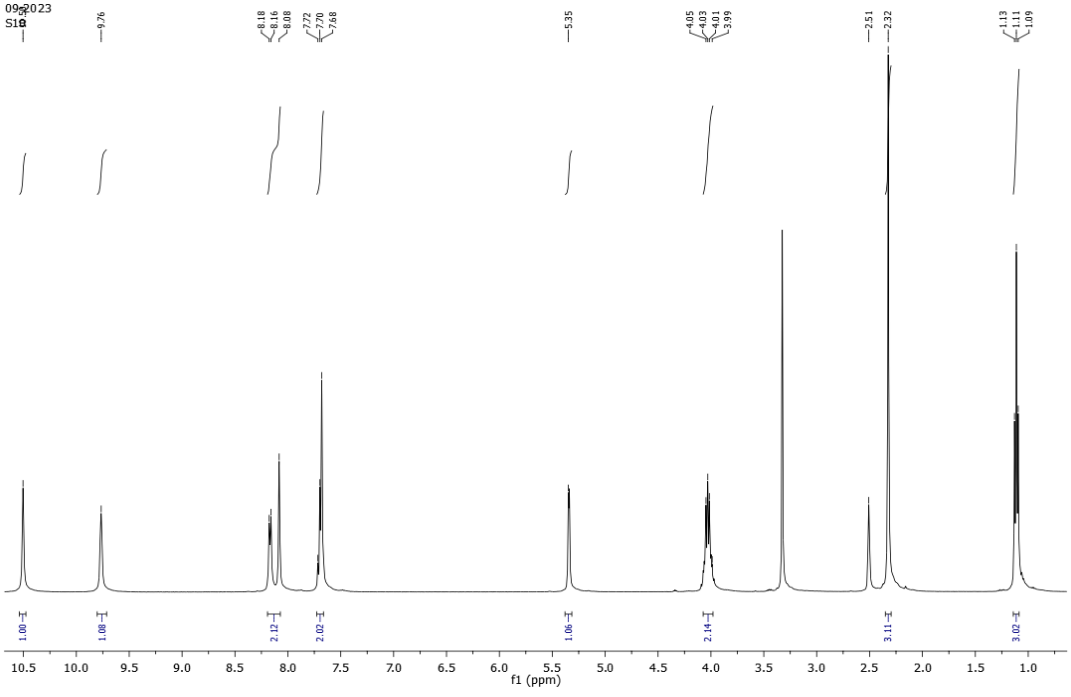
EK-1.53. 4r Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



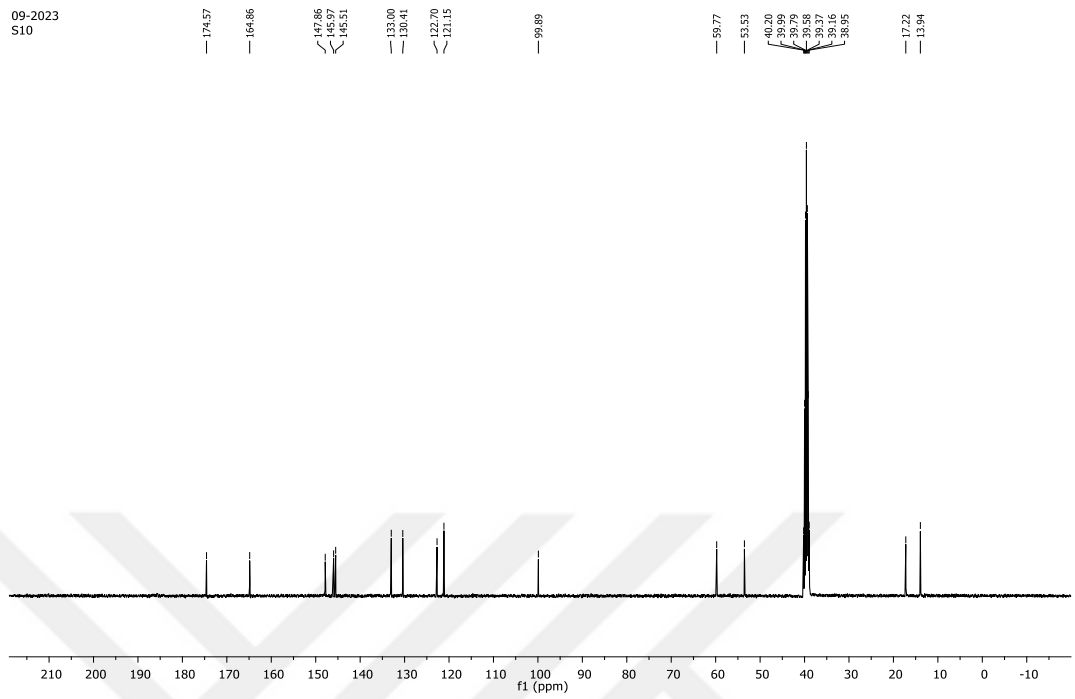
EK-1.54. 4r Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d_6)



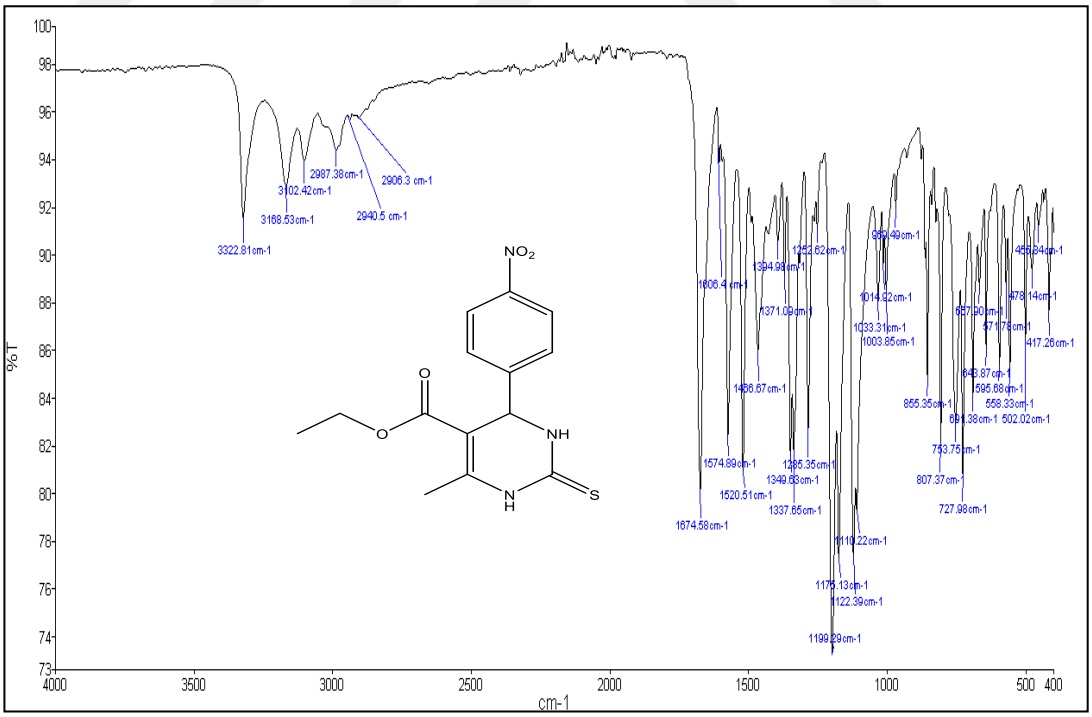
EK-1.55. 4s Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



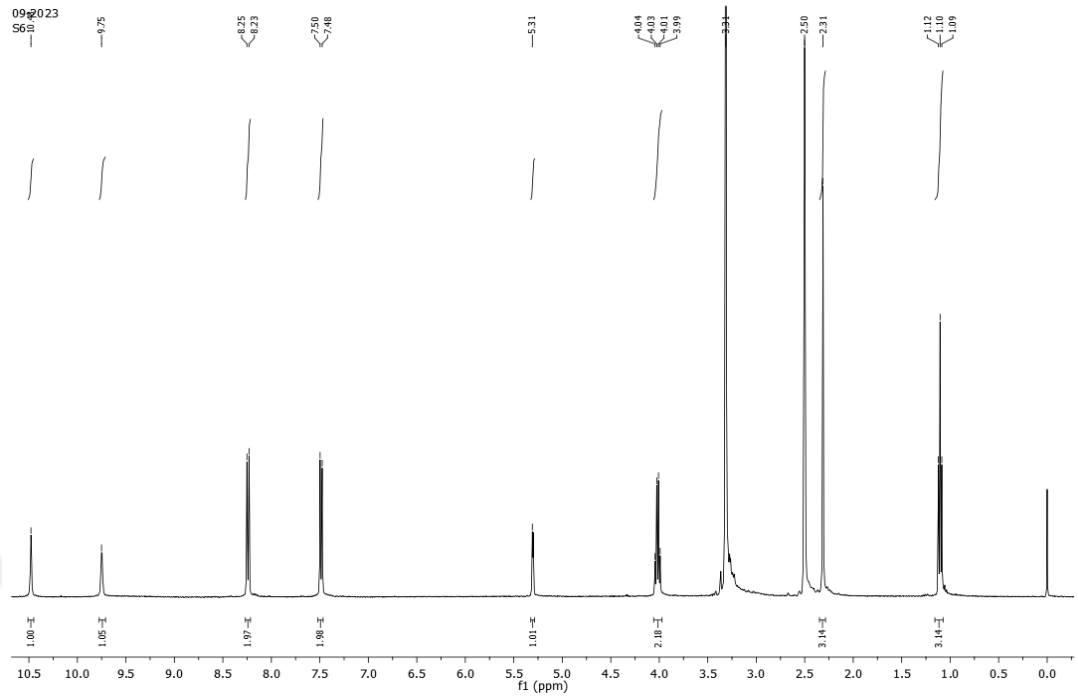
EK-1.56. 4s Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



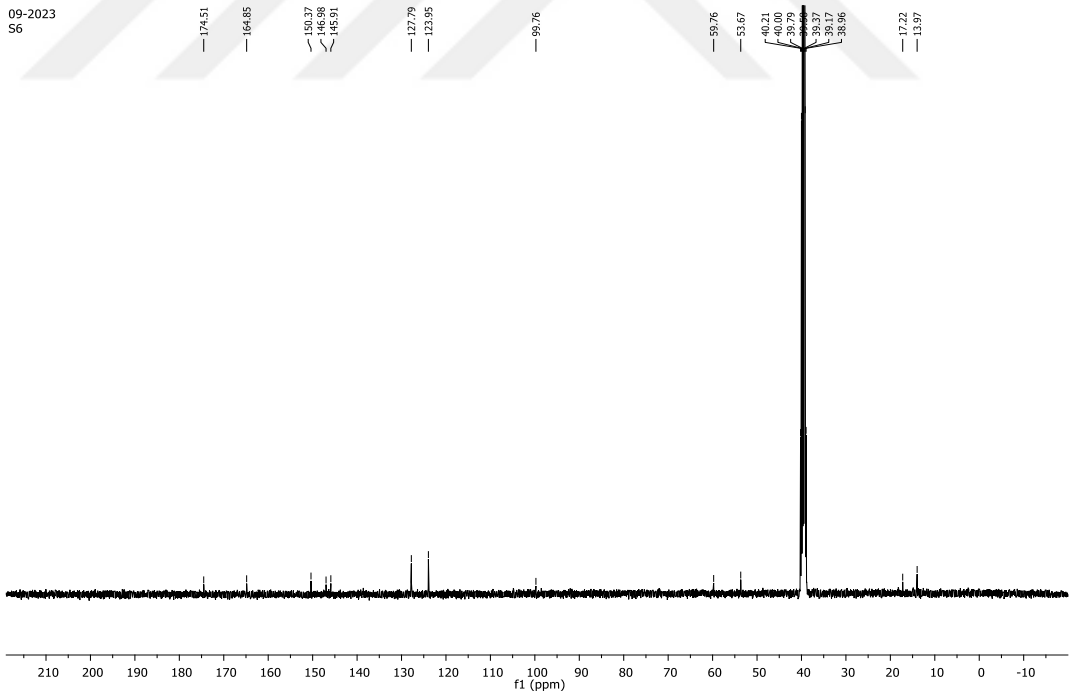
EK-1.57. 4s Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



EK-.58. 4t Bileşiğinin FT-IR Spektrumu



EK-1.59. 4t Bileşiğinin ^{1}H NMR Spektrumu (400 MHz,DMSO-d_6)



EK-1.60. 4t Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz,DMSO-d_6)

EK 2 P(HEMA)-SO_3H katalizörünün BET analiz sonuçları

File name: Y:\BET CIHAZI\N A OLMEZ(39409-01).RAW
Sample ID: 01 Description: M ARIKAN
Comments:
Operator: CA Sample weight: 0.1446 g
Analysis gas: NITROGEN X sect. area: 16.2 Å²/molec Non-ideality: 6.58e-05
Adsbate (DRP): Nitrogen Bath Temp.: 77.40
Outgas Temp: 120.0 °C Outgas Time: 16.0 hrs Analysis Time: 170.0 min
P/Po tolerance: 3 Equil. time: 2 End of run: 03/28/2023 13:07
Station #: 3 PC sw. version: 1.23

t-Method Micropore Analysis (de Boer)

P/Po	Thickness Å	Volume [cc/g] STP
1.1255e-01	3.77	0.093
1.6261e-01	4.12	0.123
2.1264e-01	4.45	0.125
2.6226e-01	4.77	0.174
3.1111e-01	5.08	0.462
3.6229e-01	5.43	0.512
4.1194e-01	5.78	0.616
4.6248e-01	6.16	0.623
5.1242e-01	6.57	0.644
5.6215e-01	7.02	0.688
6.1221e-01	7.52	0.708

Slope = 1.936E-01

Y - Intercept = -6.342E-01 cc/g

Micro-pore volume = -9.834E-04 cc/g

Micro-pore area = 1.746E+00 m²/g

External Surface Area = 3.002E+00 m²/g

Correlation Coefficient = 0.932412

File name: Y:\BET CIHAZI\N A OLMEZ(39409-01).RAW
Sample ID: 01 Description: M ARIKAN
Comments:
Operator: CA Sample weight: 0.1446 g
Analysis gas: NITROGEN X sect. area: 16.2 Å²/molec Nor
Adsbate (DRP): Nitrogen Bath Temp.: 77.40
Outgas Temp: 120.0 °C Outgas Time: 16.0 hrs Analysi
P/Po tolerance: 3 Equil. time: 2 End of run: 03
Station #: 3 PC sw. version: 1.23

SINGLE POINT BET

Single point area = 1.38 m²/g at P/Po = 0.31111

EK 2.1 P(HEMA)-SO_3H katalizörünün BET analiz sonuçları