



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

4-AMİNO-3,5-DİMETİLPİRAZOLDEN TÜREYEN SÜBSTİTÜE ÜRE,
TİYOÜRE VE HİDRAZONLARIN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKÜMANTASYON BİRİMİ

BEDİA KAYMAKÇIOĞLU
DOKTORA TEZİ

102786

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof.Dr. Sevim ROLLAS

102786

İSTANBUL-2001

Bilimsel düşünceyi geliştirici ve yapıcı eleştiriler ile tezimin planlanmasından yazımına kadar her aşamada önemli katkılarda bulunan Sevgili Hocam Sayın Prof.Dr. Sevim Rollas'a gösterdiği anlayış ve destek için teşekkürlerimi sunarım.

Antitüberküloz aktivite çalışmasının yapılmasındaki katkılarından dolayı Dr. Joseph A. Maddry'e, antikonvulsan aktivite çalışmasındaki yardımlarından dolayı Doç.Dr. Feyza Kartal-Aricioğlu ve Araş. Gör. Eylem İlktaç-Körceğez'e, bileşiklerin Infrared Spektrumlarının alınmasına imkan sağlayan Prof.Dr. Sumru Özkırımlı'ya teşekkür ederim.

Tezimin yazılımındaki yardımlarından dolayı eşim Ecz. Ahmet Kaymakçioğlu'na, manevi desteklerinden dolayı Koçyiğit ve Kaymakçioğlu ailelerine şükranlarımı sunarım.

Ayrıca tez çalışmalarımı "Doktora Tez Projeleri" kapsamında destekleyen (proje no: SA 45/1999) Marmara Üniversitesi Araştırma Fonu'na teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Pirazol ve 4-Aminopirazoller Hakkında Genel Bilgiler	8
4.2. Sübstitüe Pirazol Türevlerinin Farmakolojik Etkileri	20
4.3. Aktif C-H Bileşiklerinin Arildiazonyum Tuzları ile Kenetlenme Ürünleri Hakkında Genel Bilgiler	23
4.4. N,N'-Disübstitüe Tiyoüreler	28
4.5. N,N'-Disübstitüe Üreler	43
5. GEREÇ VE YÖNTEM	55
5.1. Araç ve Gereçler	55
5.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	55
5.1.2 Kullanılan Elektronik Cihazlar	55
5.2. Yöntemler	56
5.2.1. 3-(Fenilazo)-2,4-pentandion (Madde A1)	56
5.2.2. 4-(Fenilazo)-3,5-dimetilpirazol (Madde B1)	57
5.2.3. 3-(4-Karbetoksifenilazo)-2,4-pentandion (Madde A2)	57
5.2.4. 4-(4-Karbetoksifenilazo)-3,5-dimetilpirazol (Madde B2)	57
5.2.5. 4-Amino-3,5-dimetilpirazol [1]	58
5.2.6. 4-Amino-1,3,5-trimetilpirazol [2]	58

5.2.7. 4-Amino-3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol'den hareketle	
kazanılan kenetlenme ürünleri [3a-e, 6a-b]	59
5.2.8. N-Sübstitüe-N'-(3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-	
tiyoüre'ler [4a-m, 7a-b]	59
5.2.9. N-Sübstitüe-N'-(3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-	
üre'ler [5a-b, 8]	59
5.3. Kromatografik Çalışmalar	60
5.4. Aktivite Çalışmaları	61
6. BULGULAR	63
6.1. 4-Amino-3,5-dimetilpirazol [1]	63
6.2. 4-Amino-1,3,5-trimetilpirazol [2]	64
6.3. 4-Amino-3,5-dimetilpirazolden kazanılan hidrazonlar	67
6.3.1. 1-Fenil-1,2,3-butantrion 2-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-	
hidrazon [3a]	67
6.3.2. 6-Metil-2,3,4-heptantrion 3-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-	
hidrazon [3b]	70
6.3.3. 2,3,4-Pentantrion 3-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-	
hidrazon [3c]	73
6.3.4. Etil 2-[(3,5-dimetilpirazol-4-il)hidrazono]-3-	
oksobütirat [3d]	75
6.3.5. Metil 2-[3(3,5-dimetilpirazol-4-il)hidrazono]-4-metoksi-	
3-oksobütirat [3e]	78
6.4. N-Sübstitüe N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre'ler ve özellikleri ...	80
6.4.1. N-Metil-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre [4a]	80
6.4.2. N-Etil-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre [4b]	83
6.4.3. N-Propil -N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre [4c]	85
6.4.4. N-Sikloheksil -N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre [4d]	88
6.4.5. N-Benzil -N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre [4e]	90
6.4.6. N-Fenil -N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre [4f]	92

6.4.7. N-(2-Fluorofenil) -N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-	
tiyoüre [4g]	94
6.4.8. N-(3-Fluorofenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-	
tiyoüre [4h]	96
6.4.9. N-(4-Klorofenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-	
tiyoüre [4i]	98
6.4.10. N-(4-Metilfenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-	
tiyoüre [4j]	100
6.4.11. N-(4-Metoksifenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-	
tiyoüre [4k]	102
6.4.12. N-(4-Nitrofenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-	
tiyoüre [4l]	104
6.4.13. N-(3-Trifluorometilfenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-	
tiyoüre [4m]	106
6.5. N-Süstitüe-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)üre'ler	109
6.5.1. N-(2-Etoksifenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-	
üre [5a]	109
6.5.2. N-Fenil-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-üre [5b]	111
6.6. 4-Amino-1,3,5-trimetilpirazolden kazanılan hidrazonlar	113
6.6.1. 2,3,4-Pentantrion 3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-	
hidrazon [6a]	113
6.6.2. Metil 2-[3(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)hidrazono]-4-metoksi-	
3-oksobütirat [6b]	116
6.7. N-Süstitüe-N'-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)tiyoüre'ler	119
6.7.1. N-Propil-N'-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)tiyoüre [7a]	119
6.7.2. N-Fenil-N'-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)tiyoüre [7b]	122
6.8. N-(2-Etoksifenil)-N'-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)üre [8]	124
6.9. Kromatografik Bulgular	127
6.10. Biyolojik Aktivite Bulguları	128
6.10.1. Antitüberküloz Aktivite Bulguları	128

	Sayfa
6.10.2. Antikonvulsan Aktivite Bulguları	129
7. TARTIŞMA	135
7.1. 4-Amino-3,5-dimetilpirazol/ 4-amino-1,3,5-trimetilpirazol	135
7.2. 4-Amino-3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol'den kazanılan hidrazonlar	142
7.3. N-Süstitüe-N'-(3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol-4-il)tiyoüre'ler	167
7.4. N-Süstitüe-N'-(3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol-4-il)üre'ler	185
8. SONUÇ	193
9. KAYNAKLAR	197
10. ÖZGEÇMİŞ	223

Kısaltmalar ve Simgeler

DMSO-d₆ : Döterodimetilsülfoksit

d: Dublet

e.b.: Eğilme bandı

e.d.: Erime derecesi

E.D.: Erime derecesi

F₂₅₄ : 254 nm'de floresans gösteren silikajel

g.b.: Gerilme bandı

G.M.: Grand mal

Hz: Hertz

¹H-NMR: Proton nüklear magnetik rezonans

IR: Infrared

i.p: Intraperitoneal

J: Etkileşme değişmezi

LogP: Partisyon katsayısı

MHz: Megahertz

MES: Maksimal elektroşok

MIK: Minimum inhibitör konsantrasyonu

M.A.: Molekül ağırlığı

m: Multiplet

ppm: Parts per million (milyonda bir)

q: Quarted (kuartet)

PTZ: Pentilentetrazol

Rf: Retensiyon faktörü

RZ: Retensiyon zamanı

s: Singlet

t: Triplet

TMS: Tetrametilsilan

UV: Ultraviyole

y.s: Yaygın singlet

ν maks: Maksimum absorpsiyon gösteren dalga sayısı

δ : Kimyasal kayma

λ_{maks} : Maksimum absorpsiyon gösteren dalga boyu

ε : Maksimum absorpsiyon gösteren dalga boyundaki molar absorbtivite katsayısı



i. Şemaların listesi

- 1-Şema 7.1.: Sentezlenen bileşikler
- 2-Şema 7.2.: Kullanılan aminlerin sentezi
- 3-Şema 7.3.: Madde 2'nin kütle parçalanma yolları
- 4-Şema 7.4.: Madde 3a'nın kütle parçalanma yolları
- 5-Şema 7.5.: Madde 3b'nin kütle parçalanma yolları
- 6-Şema 7.6.: Madde 3c'nin kütle parçalanma yolları
- 7-Şema 7.7.: Madde 3d'nin kütle parçalanma yolları
- 8-Şema 7.8.: Madde 3e'nin kütle parçalanma yolları
- 9-Şema 7.9.: Madde 6a'nın kütle parçalanma yolları
- 10-Şema 7.10.: Madde 6b'nin kütle parçalanma yolları
- 11-Şema 7.11.: Madde 4a'nın kütle parçalanma yolları
- 12-Şema 7.12.: Madde 4b'nin kütle parçalanma yolları
- 13-Şema 7.13.: Madde 4c'nin kütle parçalanma yolları
- 14-Şema 7.13.: Madde 4d'nin kütle parçalanma yolları
- 15-Şema 7.14.: Madde 4m'nin kütle parçalanma yolları
- 16-Şema 7.15.: Madde 7a'nın kütle parçalanma yolları
- 17-Şema 7.16.: Madde 5b'nin kütle parçalanma yolları
- 18-Şema 7.17.: Madde 8'in kütle parçalanma yolları

ii. Tabloların listesi

- 1-Tablo 6.1.: Sentezlenen bileşiklerin Retensiyon Zamanı değerleri
- 2-Tablo 6.2.: Sentezlenen bileşiklerin antitüberküloz aktivite sonuçları
- 3-Tablo 6.3.: Farelerde intraperitoneal yolla antikonvulsan aktivite tarama sonuçları
- 4-Tablo 6.4.: Antikonvulsan aktivite taranması yapılan bileşiklerin logP değerleri
- 5-Tablo 6.5.: Sentezlenen bileşikler
- 6-Tablo 7.1.: Hidrazon türevlerinin (3a-e, 6a-b) IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandlar

- 7-Tablo 7.2.: Hidrazon türevlerinin (3a-e, 6a-b) ^1H -NMR spektrum verileri
- 8-Tablo 7.3.: Hidrazon türevlerinde (3a-e, 6a-b) A, B, C parçalanma yolları ile kazanılan iyonlar ve bağıl bollukları
- 9-Tablo 7.4.: Tiyoüre türevlerinin (4a-m, 7a-b) IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandlar
- 10-Tablo 7.5.: N¹'de alifatik sübstitüent taşıyan tiyoüre türevlerinin (4a-d, 7a) ^1H -NMR verileri
- 11-Tablo 7.6.: N¹'de aromatik halka taşıyan tiyoüre türevlerinin (4e-m, 7b) ^1H -NMR verileri
- 12-Tablo 7.7.: Tiyoüre türevlerinin (4a-d, 4m, 7a) parçalanması ile oluşan iyonlar ve bağıl bollukları
- 13-Tablo 7.8.: Üre türevlerinin (5a-b, 8) IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandlar
- 14-Tablo 7.9.: Üre türevlerinin (5a-b,8) ^1H -NMR verileri

1. ÖZET

Yapısında çeşitli sübstitüentler içeren pirazol türevlerinin antikonvulsan, antibakteriyal, hipoglisemik, analjezik, antiinflamatuvar ve antitümoral etki gösterdikleri bilinmektedir. Ayrıca literatürlerde hidrazon yapısı içeren maddelerin antimikrobiyal, tiyoüre ve ürelerin antikonvulsan, antihipertansif, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, anti-HIV etkilerinin bulunduğu kaydedilmiştir. Hem pirazol ana yapısının hem de eklenecek grupların önemli farmakolojik aktivitelerin bulunması sentezlenecek bileşiklerin seçiminde önemli etken olmuştur.

Bu çalışmada 4-amino-3,5-di/1,3,5-trimetilpirazolden hareketle yeni hidrazon, tiyoüre ve üre türevleri sentezlenmiştir. 4-Amino-3,5-dimetilpirazol (1) ve 4-amino-1,3,5-trimetilpirazol (2), 4-(fenilazo)-3,5-dimetilpirazol ve 4-(4-karbetoksifenilazo)-1,3,5-trimetilpirazol'un etanollü ortamda hidrazin hidrat ile redüksiyonuyla elde edilmiştir. Madde 1 ve 2'nin diazonyum tuzlarının sodyum asetatlı ortamda asetilaseton, etil asetoasetat, 1-benzoilaseton, 6-metilheptan-2,4-dion ve metil 4-metoksiasetoasetat ile kenetlenmesiyle 3a-e, 6a-b maddeleri elde edilmiştir. Ayrıca madde 1 ve 2'nin sübstitüe izotiyosiyanatlar yada izosiyanatlar katımı sonucu tiyoüre türevi 4a-m, 7a-b ve üre türevi 5a-b, 8 maddeleri kazanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları elementel analiz, UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektral analizleri yardımıyla aydınlatılmıştır. Hidrazon türevlerinin (3a-e, 6a-b) ¹H-NMR spektrumlarında hidrazon NH protonları 11.50-15.00 ppm arasında sinyal vermiştir. Ancak 3a, 3d ve 3e bileşiklerinde hidrazon protonlarının üç farklı alanda saptanması bileşiklerin izomerlerinin bulunduğunu göstermiştir. Tiyoüre türevlerinin (4a-m, 7a-b) ¹H-NMR spektrumlarında da N¹'de alkil grubu içeren bileşiklerde N¹-H protonları 6.75-7.10 ppm, N²-H protonları 8.40-8.70 ppm arasında sinyal vermiştir. N¹'de aril içeren bileşiklerde ise bu protonlar syn(Z) ve anti (E) izomerleri nedeniyle 8.40-10.05 ppm'ler arasında yaygın pikler halinde gözlenmiştir.

Tüm bileşikler *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv suşuna karşı 6.25µg/ml konsantrasyonda test edilmiştir. Hidrazon türevlerinden etil 2-[(3,5-dimetilpirazol-4-il)hidrazono]-3-oksobütirat (**3d**) % 29 ve metil 2-[(3,5-dimetilpirazol-4-il)hidrazono]-4-metoksi-3-oksobütirat (**3e**) %28 inhibisyon göstermişlerdir. İncelenen tiyoüre ve üre türevlerinin ise belirgin bir inhibisyon göstermediği tespit edilmiştir.

Antikonvulsan aktivite tarama kapsamında prototip olarak seçilen madde **4a**, **4f**, **4g**, **4l** ve **7b**'nin Pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan konvulsiyonlara karşı incelenmiştir. Test edilen bileşiklerden 25mg/kg dozda **4a** %40, **4l** %30 ve **4f**, **4g**, **7b** ise %50'lik bir koruma sağlamışlardır. Ayrıca madde **4l** denenen 50 ve 100 mg/kg dozlarda doza bağımlı koruma göstermiştir.

2. SUMMARY

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED UREA, THIOUREA AND HYDRAZONES FROM 4-AMINO-3,5-DIMETHYLPYRAZOLE AND STUDYING THE BIOLOGICAL ACTIVITIES

The anticonvulsant, antibacterial, hypoglycemic, analgesic, antiinflammatory and antitumoral effects of substituent form of pyrazole derivatives is known. It was recorded that the compounds containing hydrazone, thiourea and urea groups have antimicrobial, antihypertensive, antiinflammatory and anti-HIV effects. Identification of pyrazole main structure and pharmacological activity of substituents is an important factor to decide synthesis of new compounds.

In this search, compounds containing hydrazone, thiourea and urea substituents were synthesized from the 4-amino 3,5-di/1,3,5-trimethylpyrazoles. 4-amino-3,5-dimethylpyrazole (**1**) and 4-amino-1,3,5-trimethylpyrazole (**2**) were obtained from the reduction of 4-(phenylazo)-3,5-dimethylpyrazole and 4-(4-carboxyphenylazo)-1,3,5-trimethylpyrazole with hydrazine hydrate in ethanolic medium. Aryldiazonium salts of the compounds **1** and **2** coupled with acetylacetone, 1-benzoylacetone, ethyl acetoacetate, 6-methyl heptane-2,4-dione and methyl 4-methoxyacetoacetate in the presence of sodium acetate to give **3a-e** and **6a-b**. Furthermore thiourea (**4a-m**, **7a-b**) and urea (**5a-b**, **8**) derivatives were obtained by the addition of compounds **1** and **2** to substituted isothiocyanates or isocyanates.

The synthesized compounds were elucidated using elemental analysis and UV, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and Mass spectroscopy. $^1\text{H-NMR}$ spectra of the coupling products (**3a-e**, **6a-b**) exhibited a hydrazone NH group at 11.00-15.00 ppm. Observing hydrazone protons of compounds **3a**, **3d** and **3e** in three different fields proves the existence of isomers of **3a**, **3d** and **3e**. In the $^1\text{H-NMR}$ spectra of the thiourea derivatives, the compounds containing alkyl groups

attached to N¹ showed the N¹-H and N²-H protons at 6.75-7.10 and 8.40-8.70 ppm respectively. The same protons of the compounds containing aryl group at N¹ position were observed by wide spread peak at 8.40-10.05 ppm, because of the syn or anti isomers.

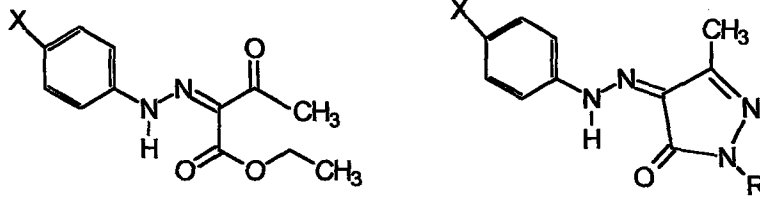
The synthesized molecules were tested to antituberculosis activity against *Mycobacterium tuberculosis* at 6.25 µg/ml concentration. Both hydrazone products, ethyl 2-[(3,5-dimethylpyrazole-4-yl)hydrazono]-3-oxobutyrate (**3d**) and methyl 2-[(3,5-dimethylpyrazole-4-yl)hydrazono]-4-methoxy-3-oxobutyrate (**3e**) showed activity towards *Mycobacterium tuberculosis* at 29% and 28% respectively. Thiourea and urea derivatives were also searched for antituberculosis activity but no remarkable activity was observed.

The compounds **4a**, **4f**, **4g**, **4l** and **7b** were chosen as prototypes searched the anticonvulsant activity against PTZ induced seizures. For 25 mg/kg dose, anticonvulsant protection of examined compounds are as following: **4a** 40%, **4l** 30% and **4f**, **4g**, **7b** 50%. Compound **4l** showed dose-dependent anticonvulsant protection at 50 and 100 mg/kg doses.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Mycobacterium tuberculosis'in neden olduğu tüberküloz son yıllarda artış gösteren bir hastalıktır. Hastalık etkeni yavaş büyüyen, çoğalmaksızın uzun süre canlı kalabilen, hücre içinde yerleşme eğilimi gösteren ve tedavi sorunu olan bir bakteridir. Ayrıca aside dayanıklı *M.tuberculosis* suşlarında antitüberküloz ilaçlara karşı oldukça kolay rezistans gelişir. Rezistans gelişimi primer ve sekonder rezistans şeklindedir. Tüberkülozda ilaçla tedavi için iki veya daha fazla ilacın kombine olarak kullanılması gerekir. Böylece daha güçlü terapötik etkinlik oluşturulması, primer rezistansın kırılması ve sekonder rezistans gelişmesinin önlenmesi hedeflenir (90).

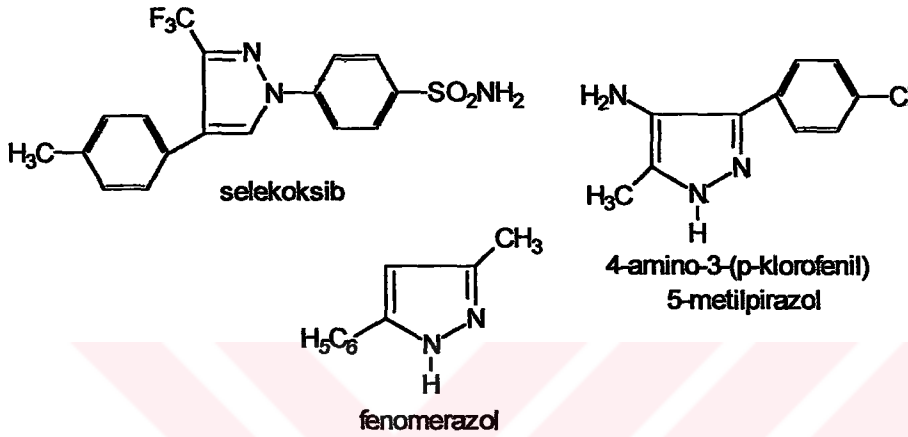
Çalışmamızda *M.tuberculosis*'e karşı etkili ve rezistans gelişimine engel olabilecek yeni bir etken madde geliştirmeyi tasarladık. Daha önce Anabilim Dalımız'da yapılan bir çalışmada (102) etil asetoasetat kullanılarak hazırlanan kenetlenme ürünleri ve bunlardan hareketle kazanılan 4-arilhidrazono-2-pirazolin-5-on'ların *M.tuberculosis*'e karşı 12.5µg/ml konsantrasyonda kaydedeğer aktivite göstermesi, bizi 4-aminopirazollerden yeni hidrazon türevleri sentezlemeye yöneltmiştir.



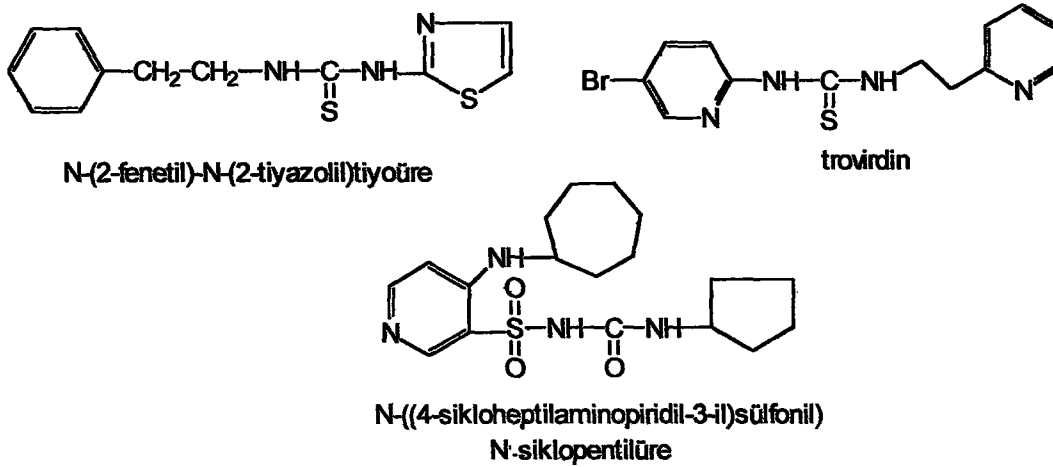
Ayrıca yapısında tiyoüre ve üre taşıyan maddelerin de belirgin antitüberküloz aktivite göstermesi (22,39,71,95,152), sentezlenecek bileşiklerin seçiminde etkili olmuştur.

Literatür araştırmamız sonucunda planladığımız bileşiklerin yapısında yer alan grupların antitüberküloz aktivite dışında önemli farmakolojik aktivitelerinin de bulunduğunu tespit ettik. Bunlara örnek olarak , pirazol çekirdeği taşıyan

kuvvetli hipoglisemik etkili 3,5-dimetilpirazol (139), antikonvulsan aktiviteye sahip 3-metil-5-fenilpirazol (fenomerazol) (139) ve 4-amino-3-(p-klorofenil)-5-metilpirazol (104,105), kas gevşetici, antikonvulsan ve trankilizan etkili 4-amino-3-fenil-5-metilpirazol (147), tedaviye yeni giren ve antiinflatuvar bir ilaç olarak kullanılan 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzen-sülfonamid (selekoksib) (146) verilebilir.



Tiyöüre ve üre grubu maddelerden aşağıda formülleri görülen N-[2-(2-piridil)etil]-N'-[2-(5-bromo)piridil]tiyöüre'nin (trovirdin) yüksek anti HIV-1 aktivite göstererek faz-1 klinik çalışmalara alındığı (26), N-(2-fenetil)-N'-(2-tiyazolil)tiyöüre'nin spesifik HIV-2 inhibitörü olduğu (9), N-[(4-sikloheptilaminopiridil-3-il)sülfonil]-N'-siklopentilürenin güçlü bir antikonvulsan olduğu (112) bildirilmektedir.



Tez kapsamında, sentezlenecek bileşiklerin antitüberküloz aktivitelerinin "Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility" (TAACF)'de taratılması ve imkanlar ölçüsünde literatürde verilen diğer aktivitelerin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmanın konu ile ilgili literatüre ve bilime katkısı olacağı gibi aktif bir bileşik bulunması halinde yeni bir ilaç geliştirmeye de katkısı olacaktır.



4. GENEL BİLGİLER

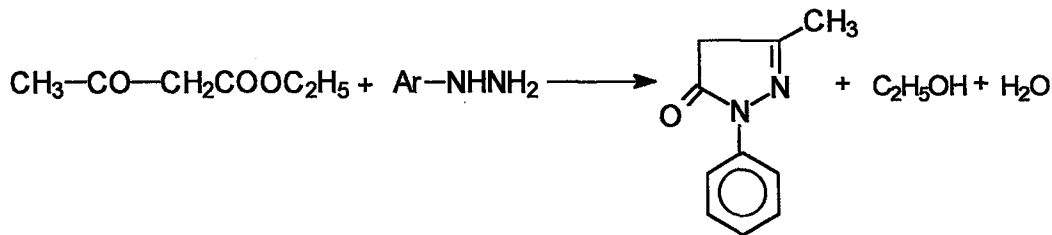
4.1. Pirazol ve 4-Aminopirazoller Hakkında Genel Bilgiler

Pirazol halkası iki azot atomu taşıyan 5 üyeli bir doymamış halka olup birbirinden ayrılamayan 3 olası tautomerisi bulunmaktadır.

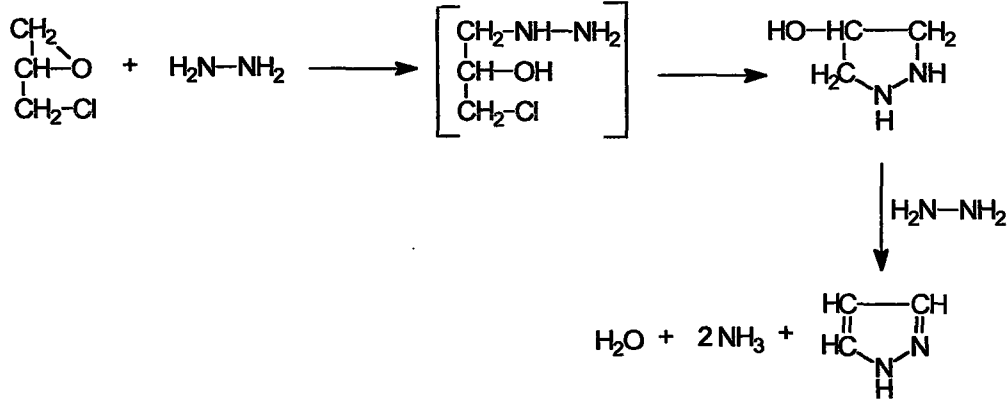


Pirazol halkası azot üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftinin halkadaki π elektron mezomerisine katılması nedeniyle aromatik karakter taşımakta ve 4.konumdan kolaylıkla elektrofilik sübstitüsyona uğrayarak halo, nitro, sülfö türevlerini verebilmektedir.

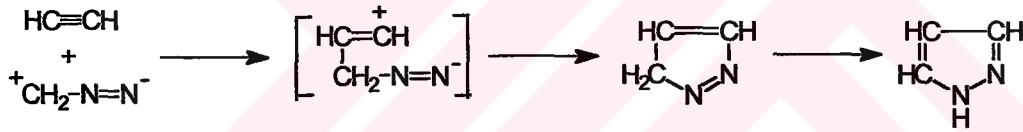
Pirazol yapısındaki ilk bileşik 1883 yılında Knorr (92) tarafından etil asetoasetat ile fenilhidrazinin tepkimesi sonucu kazanılan 1-fenil-3-metil-5-pirazolon'dur. Daha sonraki yıllarda çeşitli aktivitelere sahip çok sayıda pirazol türevi bileşik sentezlenmiştir.



Sübstitüent taşımayan pirazol halkasının sentezi için değişik metodlar verilmiş olup bunlardan biri epiklorhidrin'in çinko klorür varlığında hidrazin ile ısıtılması (6);



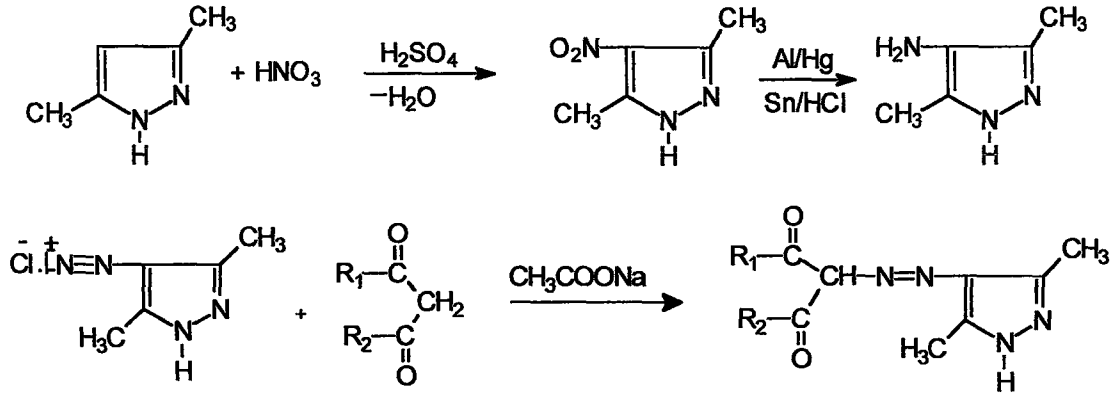
diğeri ise (145) diazometanın soğuk eterli çözeltisinden asetilen gazı geçirilmesidir.



Sübstitüe pirazollerin sentezi ise çoğunlukla bir 2-diketon olan asetilaseton'dan hareketle yapılmaktadır. Nitekim Ergenç ve Rollas (50-52) pirazoller üzerinde yaptıkları çalışmalarda sübstitüe pirazolleri asetilaseton ve sübstitüe hidrazinlerden kazanmışlardır.

4-Amino-3,5-dimetilpirazol ilk kez 1914 yılında Morgan ve Reilly (132) tarafından 3,5-dimetilpirazol'ün nitrolanması ve mütakiben redüklenmesi sonucu kazanılmıştır. Araştırmacılar elde ettikleri 4-aminopirazol türevinin diazonyum tuzunu hazırlayarak sodyum asetat varlığında asetilaseton, benzoilaseton ve etil asetoasetatla kenetleyerek 4-azopirazol türevlerini de sentezlemişlerdir. 1923

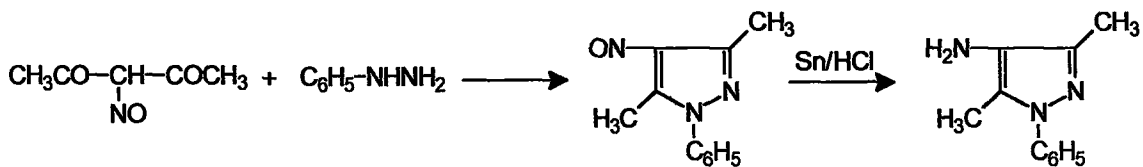
yılında Morgan ve Ackerman da (131) aynı yöntemle 4-amino-3,5-dimetilpirazol'ü elde etmişlerdir.



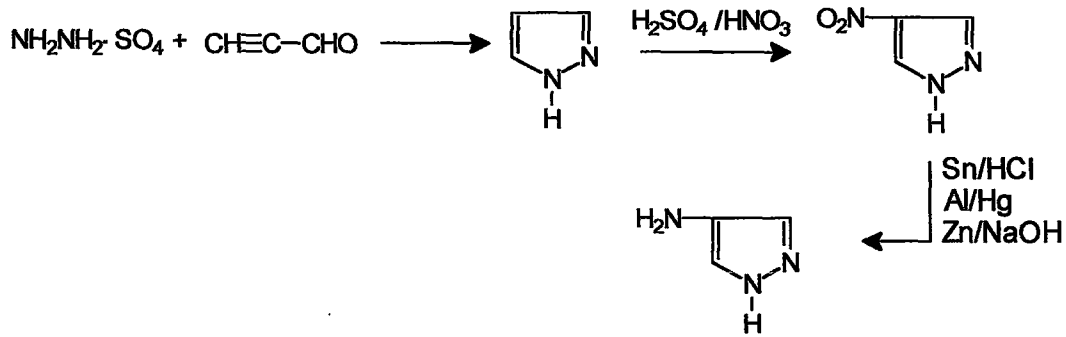
$\text{R}_1 = \text{CH}_3$

$\text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, \text{OC}_2\text{H}_5$

Reilly ve Macsweeney (151) ise isonitrosoasetilaseton'la fenilhidrazin'i reaksiyona sokarak 4-nitrosopirazol türevini kazanmışlar sonra Sn/HCl yardımıyla nitroso grubunu redüksiyona uğratarak 4-amino-1-fenil-3,5-dimetilpirazol'ü elde etmişlerdir.

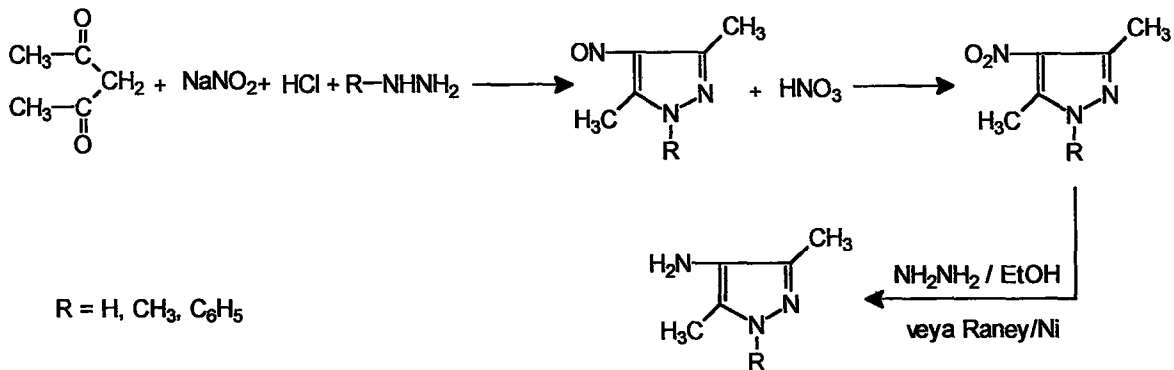


Hüttel ve ark. (83) 2-propinaldehit ile hidrazinsülfat'ın tepkimesinden oluşan pirazolü kazanmışlar ve H₂SO₄ ve HNO₃ yardımıyla nitroladıktan sonra da Sn/HCl veya Zn/NaOH yada Al-Hg/CH₃COOH ile redükleyerek 4-aminopirazol'ü elde etmişlerdir.

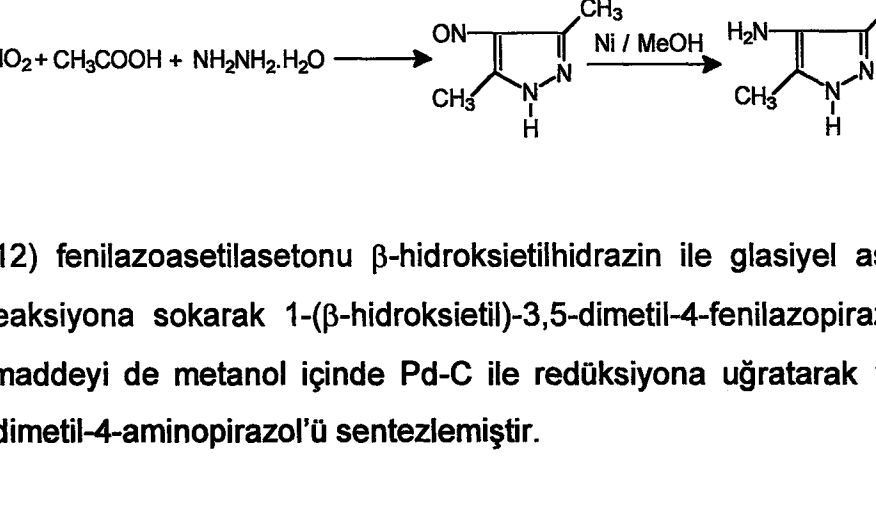


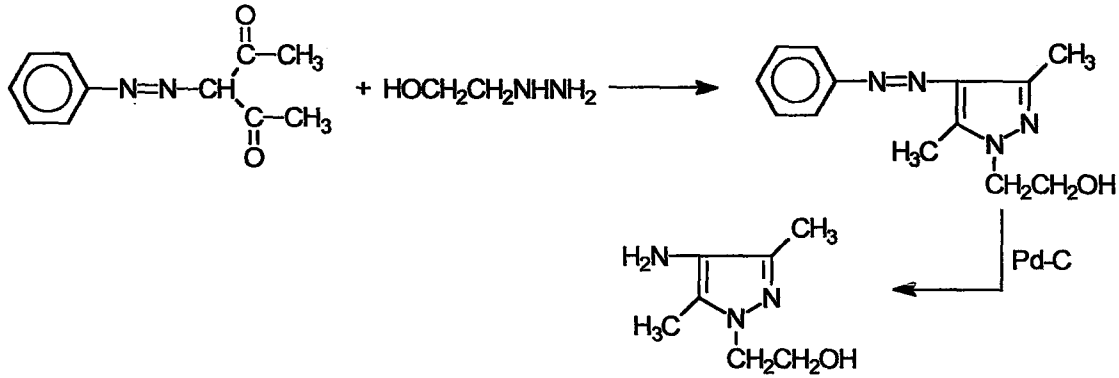
Ruccia (161,162) 3,5-dimetil-4-nitrozopirazol'ü hidrazin hidrat ile reaksiyona sokarak 4-amino-3,5-dimetilpirazol'ü ve beraberinde 4-4'-azopirazol türevini elde ettiğini bildirmiştir. Ancak 3,5-dimetil-4-nitrozopirazol'ün hidrazinin aşırısı ile düşük ısıda muamele ettiğinde sadece 4-amino-3,5-dimetil pirazol'ün oluştuğunu, 4-4'-azopirazol türevini de $\text{SnCl}_2 / \text{HCl}$ ile redükleyerek 4-amino-3,5-dimetil pirazol'ü kazandığını belirtmiştir.

Torf ve ark. (184) asetilaseton'u hidrazin, metilhidrazin ve fenilhidrazin ile reaksiyona sokarak sübstitüe-3,5-dimetilpirazollerini sentezlemişlerdir. Araştırmacılar asetilaseton'u NaNO_2 ve HCl varlığında hidrazin türevleri ile muamele ettiklerinde ise 4-nitrozopirazol türevlerini elde ettiklerini, nitrozo grubunda önce HNO_3 ile nitroya, sonra da nitro grubunu hidrazin ile etanolü ortamda ya da Raney Nikeli ile redükleyerek amine dönüştürdüklerini bildirmişlerdir.

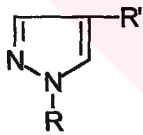


$$\text{PtO}_2 + \text{H}_2 \longrightarrow \text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3 \xrightarrow{\text{NH}_2\text{NH}_2} \text{4-amino-1-methyl-1H-pyrazol-5-one}$$





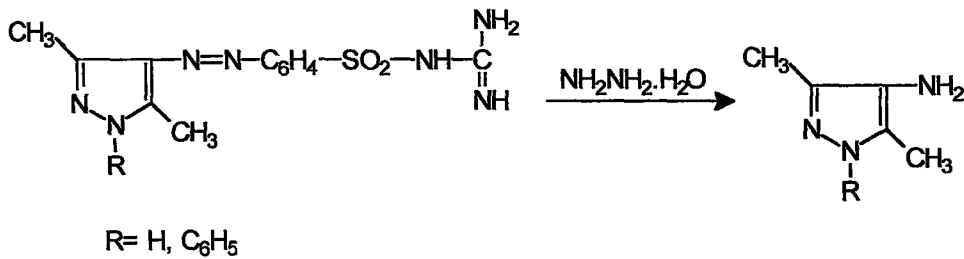
1970 yılında Bianchi ve ark. (13) yaptıkları bir başka çalışmada, sentezledikleri 1-sübstitüe-4-aminopirazol türevlerinin farmakolojik etkilerini test etmişler, ancak kaydedeğer bir aktivite tespit edemediklerini bildirmişlerdir.



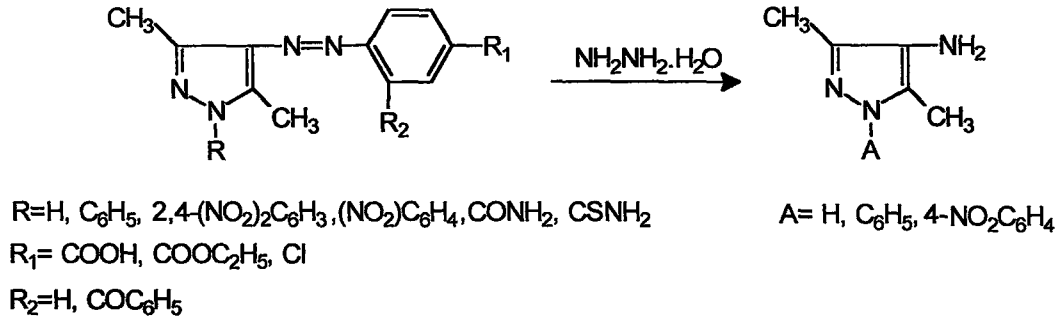
$\text{R} = \text{PhCH}_2, \text{PhC}_2\text{H}_4, \text{PhC}_3\text{H}_6, \text{sübstitüe fenil}$

$\text{R}' = \text{N=NPh}, \text{NO}_2, \text{sübstitüe amin}$

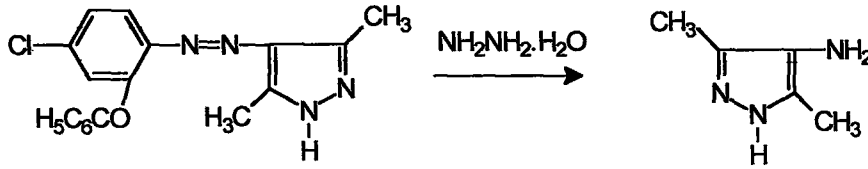
Ergenç ve Rollas (50) 3,5-dimetil/1-fenil-3,5-dimetil-4-(p-sülfaguanidino-fenilazo)pirazol'leri hidrazin hidrat ile etanollü ortamda redüksiyona uğratarak 4-amino-3,5-dimetilpirazol ve 4-amino-3,5-dimetil-1-fenilpirazol'ü sentezlemişlerdir.



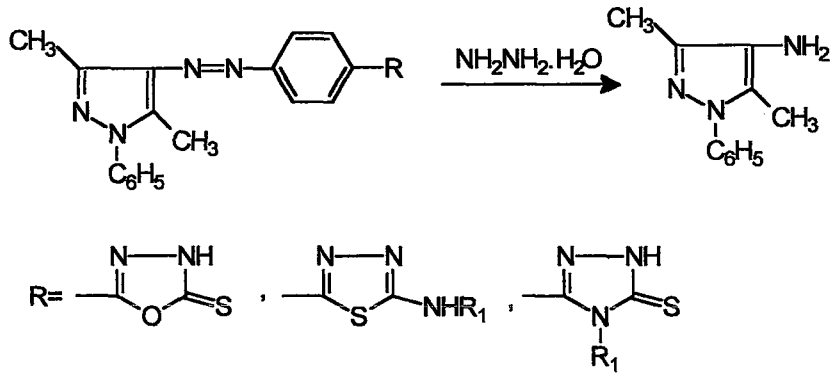
Aynı araştırmacılar 1975 yılında yaptıkları iki ayrı çalışmada (51,53) ise sentezledikleri bazı azopirazollerin etanollü ortamda fazla miktarda hidrazin hidrat ile redüksiyonunu yaparak kantitatif miktarlarda 4-aminopirazollerini sentezlediklerini bildirmişlerdir.



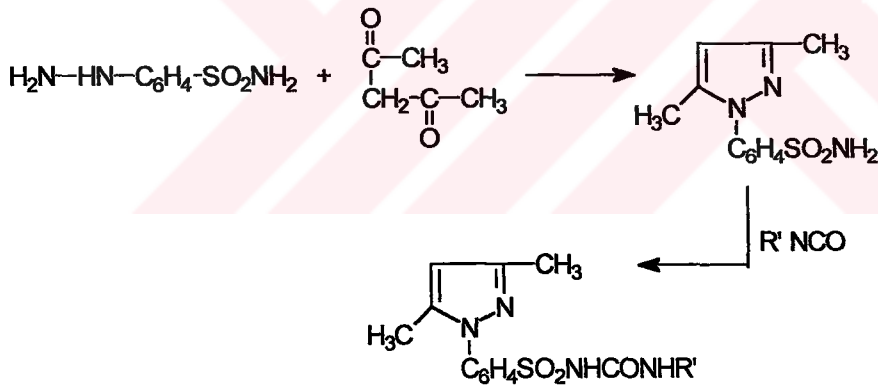
Ergenç ve ark.'da (55) sentezledikleri 3,5-dimetil-4-(o-benzoil-p-klorofenilazo)pirazol'ü hidrazin hidrat ile etanollü ortamda redüksiyona uğratarak 4-amino-3,5-dimetilpirazol'ü kazandıklarını bildirmişlerdir.



Rollas da azopirazoller üzerine yaptığı çalışmalarda (157-159) çeşitli 4-azopirazollerini etanollü ortamda hidrazin hidrat ile redüksiyona uğratarak 3,5-dimetil-1-fenilpirazol'ü elde etmiştir.

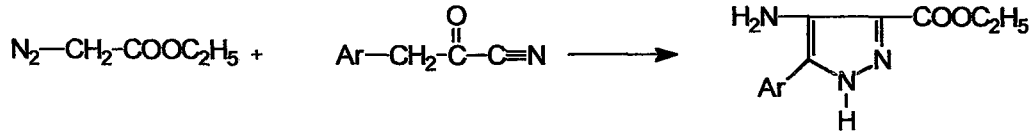


Soliman (170) p-sülfamilfenilhidrazin'i eşit molde 2,4-pentandion ile muamele ederek 1-(p-sülfamilfenil)-3,5-metilpirazol'ü sentezlemiştir. Bu maddeyi de çeşitli izosiyanatlarla reaksiyona sokarak p-(3,5-dimetilpirazol-1-il)benzen-sülfonilüre türevlerini kazanmış ve bileşiklerin hipoglisemik etkileri olduğunu tespit etmiştir.

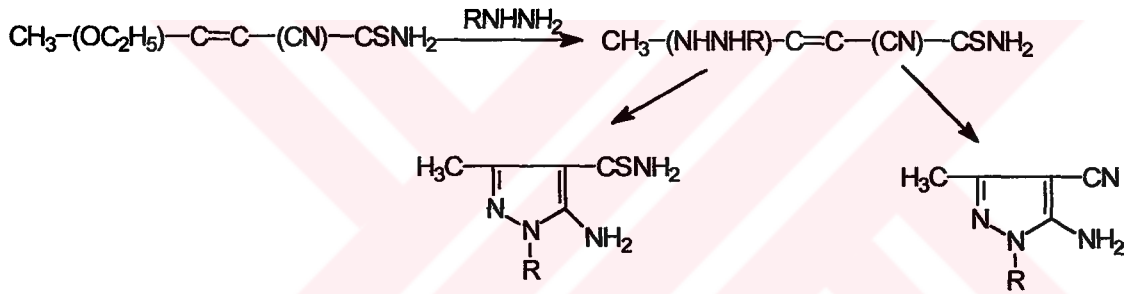


Soliman ve ark. 1983 yılında gerçekleştirdikleri iki ayrı çalışmada ise 3,5-dimetilpirazol (171) ve 3,4,5-trimetilpirazol'ün (172) yeni sülfonilüre türevlerini hazırlamışlar ve hipoglisemik aktivitelerini incelemişlerdir. Aktivite çalışmalarını sonucunda 3,5-dimetil türevinin 3,4,5-trimetil türevinden daha yüksek aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.

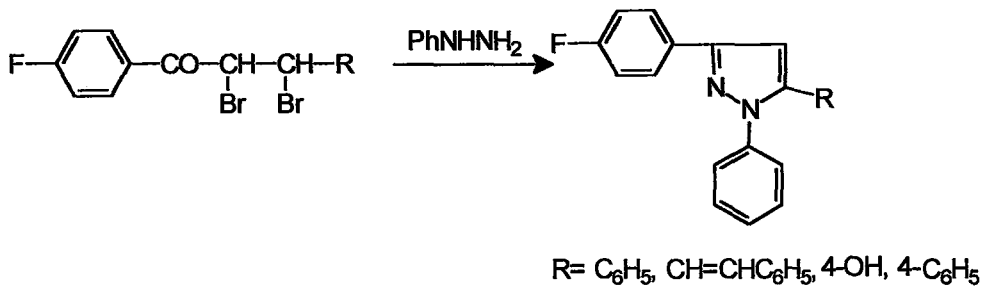
Tarzia ve ark. (178) arilasetonitril ve etildiazoasetat'tan hareketle 4-amino-5-aril pirazol-3-karboksilat'ı sentezlemişler ve bileşiğin zayıf antiinflamatuvar etkisinin bulunduğunu kaydetmişlerdir.



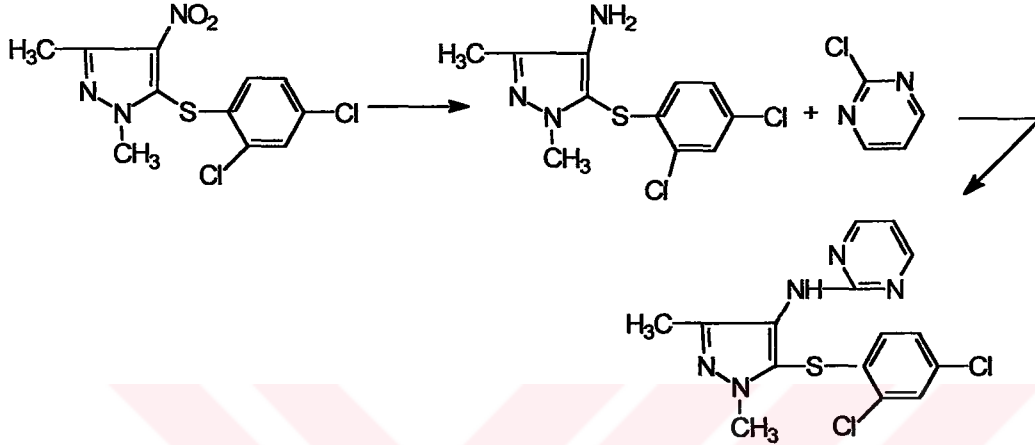
Giori ve ark. (70) süstitüe hidrazinleri 2-siyano-3-etoksi tiyokrotonamid ile muamele etmişler ve oluşan ara ürünleri kuvvetli baz varlığında ısıtarak 5-aminopirazol türevlerini kazanmışlardır.



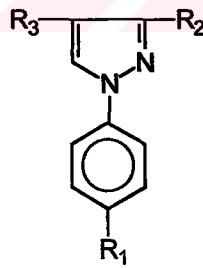
Nargund ve ark. (136) 4-(fluorofenil) dibromositril keton'ları piridin'li ortamda fenilhidrazin ile yağ banyosunda 6-8 saat ısıtarak N-fenil-5-süstitüe-3-(p-fluorofenil)pirazollerini sentezlemişler ve bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin olduğunu bildirmişlerdir.



Nakajima ve ark. (135) 1994 yılında yaptıkları bir çalışmada 5-(2,4-diklorofeniltiyo)-1,3-dimetil-4-nitropirazol'ü redüksiyona uğratarak 4-aminopirazol türevini elde etmişler, bu bileşiğide 2-kloropirimidin ile reaksiyona sokarak 5-(2,4-diklorofeniltiyo)-4- (2-pirimidinilamino)-1,3-dimetilpirazol'ü kazanmışlardır.



Talley ve ark. (177) sentezledikleri 1,3,5-trisübstitüepirazol türevlerinin siklooksijenaz II üzerinde inhibe edici etkilerinin bulunduğunu bildirmişlerdir.

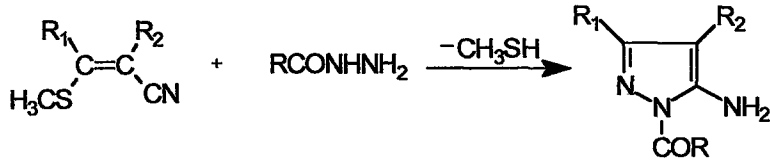


R₁= Aril, heteroaril

R₂= sulfamil

R₃= NH₂, CN , açıl , açilamino

Andanappa ve ark. (3) açıl/araçilhidrazinleri etil bis(metiltiyo)metilen siyanoasetat yada 2-merkapt-2-metiltiyo-1-siyanoakrilik asit amidi ile reaksiyona sokarak 3 ve 4 konumlarında farklı sübstitüentler taşıyan bir seri 1-açıl/araçil pirazol türevlerini sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bileşiklerin analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir.

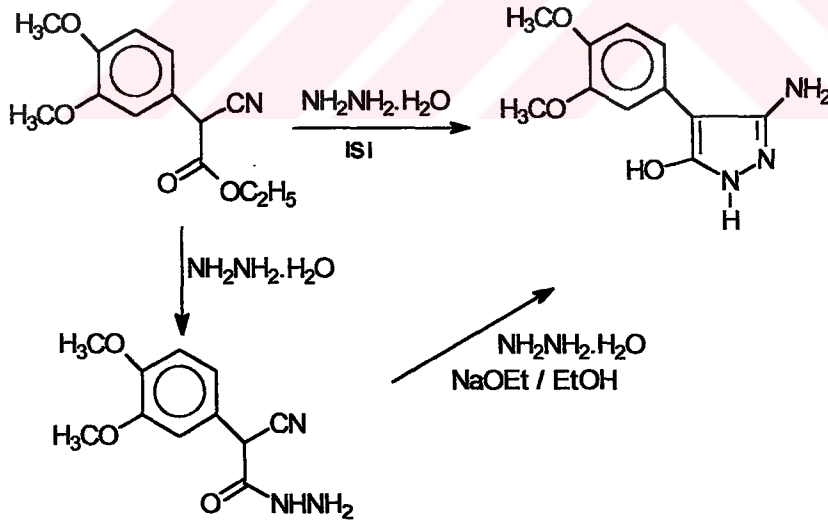


R= Fenil , fenetil , sikloheksil

R₁= SH , SCH₃

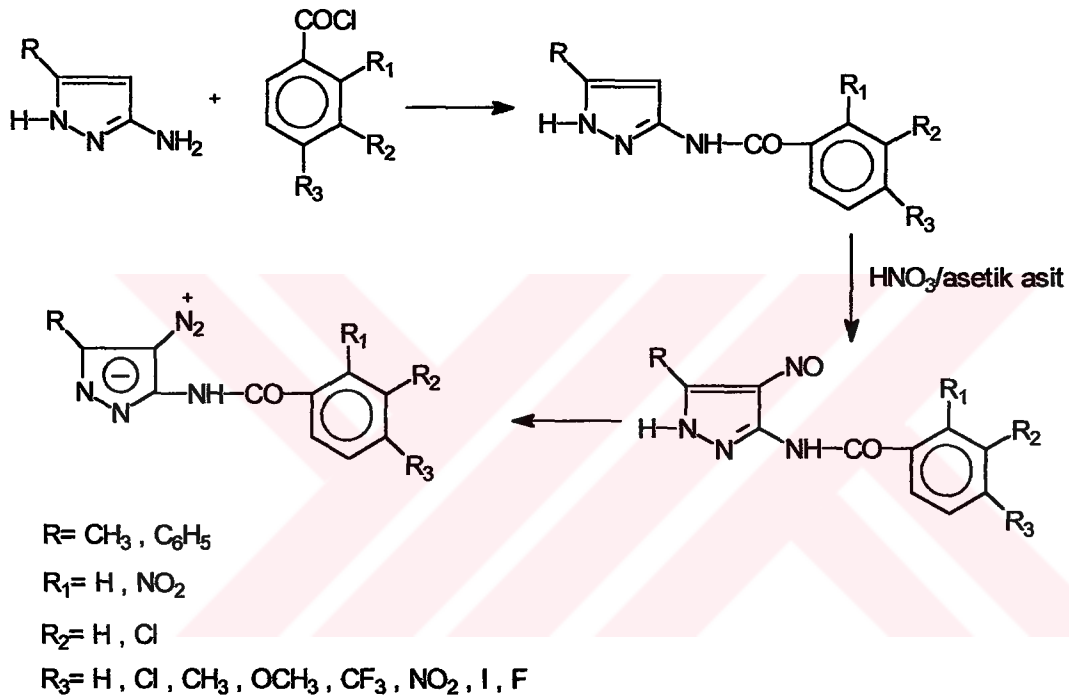
R₂=CONH₂ , COOC₂H₅

El-Hawash ve El-Mallah (43) etil α-siyano-3,4-dimetoksifenilasetatı etanollü ortamda hidrazin hidrat ile 0°C'de karıştırarak önce α-siyano-3,4-dimetoksifenilasetik asit hidraziti'ni elde etmişler sonra bu maddeyi hidrazin hidrat ile sodyumetilat ve etanol varlığında geri çeviren soğutucu altında ısıtarak 3-amino-4-(3,4-dimetoksifenil)-1H-pirazol-5-ol'ü sentezlemişlerdir. Sonuç maddeye etil α-siyano-3,4-dimetoksifenilasetat'ı doğrudan hidrazin hidrat ile geri çeviren soğutucu altında ısıtarak ulaştıklarını da bildirmişlerdir.



Sentezini gerçekleştirdikleri bileşiklerin antiinflamatuvar etkilerinin yanısıra ülser oluşturma risklerinin de oldukça düşük oranda olduğunu tespit etmişlerdir.

Daidone ve ark. (30) 3-aminopirazol'ü sübstitüe benzoil klorür ile muamele ederek kazandıkları amid bileşiğini asetik asid'li ortamda nitrik asit ile reaksiyona sokarak 4-diazopirazol türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezi yapılan 4-diazopirazol türevlerinin retrovirüslere karşı etkileri bakıldığında kaydedeğer bir aktivite gözlenmediği ancak aynı bileşiklerin anti-HIV ve antibakteriyel etkilerinin olduğu bildirilmiştir.



Sentezlediğimiz bileşiklerin ana yapısını pirazol halkasının oluşturması nedeniyle pirazol halkasından kaynaklanan önemli farmakolojik etkiler ayrı bir başlık altında ele alınmıştır.

4.2. Sübstitüe Pirazol Türevlerinin Farmakolojik Etkileri

Pirazol türevlerinin farmakolojik etkilerine bakıldığında çok çeşitli aktiviteler içerdikleri gözlenmektedir. 1967'de Orth (139) pirazollerin biyolojik aktiviteleri üzerine hazırladığı derlemde 3,5-dimetilpirazol'ün ve bunun karboksilik asit metabolitinin yağ ve glikoz metabolizması üzerine yoğun etkisi olduğunu; 3,5-dimetil-4-bromo ve 1,3,5-trimetil-4-nitropirazol'ün de kas gevşetici etkisi bulunduğunu; basit histamin izomeri olan 3-(2-aminoetil)pirazol (betazol) ve 1-benzil-4-(2-aminoetil) pirazol'ün gastrik sekresyon üzerine histaminden daha fazla etki gösterdiğini; 3-metil-5-fenilpirazol'ün (fenomerazol) antikonvulsan etkisinin bulunduğunu ; 4-aminopirazollerin deneysel olarak oluşturulan tümörlerde etkili olduğu ve ayrıca antikonvulsan etkilerinin de olduğunu; 3-fenil-5-aminopirazol ve 1-isopropil/1-(2-hidroksimetil)-5-aminopirazol'ün kas gevşetici etkisinin bulunduğunu; 1-(m-nitrofenil)-4-isotiyosiyanato-3,5-dimetilpirazol'ün yüksek antifungal aktivite gösterdiğini bildirmiştir.

Batulin (8) ise 1,3,5-trimetil-4-nitropirazol'ün Santral Sinir Sistemi üzerine etkili olup meprobamat'tan 4 kat, mefenesin'den 6 kat ve fenobarbital'den de 10 kat daha etkili bulunduğunu kaydetmiştir.

Polevoi ve ark. (147) 50 pirazol türevinin farelerde Santral Sinir Sistemi üzerine olan etkisini incelemişler ve bu bileşiklerden 3-fenil-5-metil-4-aminopirazol'ün güçlü trankilizan, kas gevşetici, antikonvulsan etkisinin bulunduğunu bildirmişlerdir.

Bacleseanu ve ark. (5) 3,5-dimetil pirazol'ün karaciger pürivik asidini düşürdüğünü, Redekopp ve ark. (150) ise büyüme hormonu salınımını etkilediğini saptamışlardır.

Soliman (170) 3,5-dimetilpirazol'ün ve bunun aktif metaboliti olan 5-metil-pirazol-3-karboksilik asid'in kuvvetli hipoglisemik aktiviteye sahip olmasından hareketle sentezlediği 3,5-dimetilpirazolün sülfonilüre türevlerinin de kuvvetli hipoglisemik etki gösterdiklerini tespit etmiştir.

Ealas ve Omeljaniuk (38) pirazol ana çekirdeğinin farelerde tiroid fonksiyonlarına etki ettiğini ve plazmada T₃ düzeyini düşürürken T₄ düzeyine etki etmediğini belirtmişlerdir.

1984 yılında Tolf ve ark. (183), 1994 yılında Eisses (40) 4 konumunda değişik sübstitüentlerin yer aldığı pirazol türevlerini sentezmişler ve *in vitro* olarak karaciğer alkol dehidrogenaz (LADH) enzimi üzerine inhibitör etkisini incelemişlerdir. 4 Konumunda n-alkil grubu taşıyan yapıların yüksek inhibitör aktivite gösterdiğini, dallanmış alkil yada sikloalkil grublarının ise daha düşük aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Tarzia ve ark. (178) sentezini gerçekleştirdikleri 4-amino-5-arilpirazol-3-karboksilik asit türevlerinin antiagregan aktiviteye sahip olduklarını ayrıca ülser yapıcı etkilerinin bulunmamasını da ilginç bulduklarını kaydetmişlerdir.

Giori ve ark. (70) elde ettikleri 4-tiyosiyanato ve 4-alkiltiyo-5-amino pirazollerin kaydadeğer antifugal, Bernard ve ark. (10) da 3,5-dimetil-1-fenilpirazol tiyoasetik asid'in antitüberküloz aktivitelerinin bulunduğunu saptamışlardır.

Menozzi ve ark. (118) hazırladıkları çok sayıda 1-fenil-1H-pirazol ve 4-karboksi-1-fenilpirazol propanoik asid türevlerinin salisilik asid'le kıyaslanabilir derecede antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilerinin olduğunu ayrıca antiagregan aktivite gösterdiklerini de belirtmişlerdir.

Bruno ve ark. (19) 4-amino-3,5-difenil-1-(2-alkilamino)etil pirazol türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerden bazılarının lokal anestezik, analjezik, antiinflamatuvar ve antiagregan aktiviteye sahip olduğunu ifade etmişlerdir . Aynı araştırma grubu yaptıkları bir başka çalışmada (20) ise sentezledikleri 1-aril-3,4-difenil-5-aminopirazol türevlerinin bazılarında analjezik ve antiaritmik aktivite bulduklarını bildirmişlerdir .

Andanappa ve ark. (3) 3 ve 4 konumlarında farklı sübstitüentler taşıyan 1-açıl/araçıl pirazol türevlerinin fenil butazon ve asetilsalisilik asit kadar güçlü analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin bulunduğunu tespit etmişlerdir.

El-Hawash ve El-Mallah (43) N-sübstitüe-5-amino-4-(3,4-dimetoksifenil)-3-hidroksipirazol türevlerini hazırlamışlar ve bu bileşiklerin antiinflamatuvar etkilerinin bulunmasının yanında ülser oluşturma risklerinin de oldukça düşük oranda olduğunu kaydetmişlerdir.

Ochi ve ark. (137) 3-(difluorometil)1-(4-metoksifenil)-5-(4-metilsülfinil)-fenilpirazol'ün (FR140423) hem siklooksijenaz I ve II' yi inhibe etmesi hem de mide-bağırsak sistemi üzerine yan etkilerinin bulunmaması nedeniyle antiinflamatuvar ilaç olarak kullanılmaya aday bir bileşik olduğunu belirtmişlerdir. Migliari ve ark. (126) da sentezledikleri bir seri pirazol türevinin antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkisi olduğunu bildirmişlerdir.

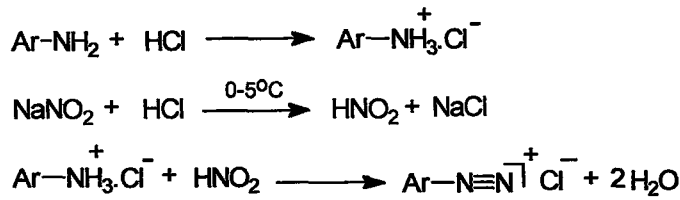
Lankau ve ark.(104-105) benzoilaseton ve hidrazin hidrattan hareketle elde ettikleri 4-aminopirazollerin farelerde uygulanan Maksimal Elektroşok (MES) testinde $ED_{50}=24$ mg/kg değeri ile oldukça yüksek antikonvulsan aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

El-Emary ve Bakhite (41) 4 konumunda farklı sübstitüent taşıyan 1,3-difenilpirazollerin *Bacillus cereus*'a karşı güçlü inhibitör aktivite gösterdiğini kaydetmişlerdir.

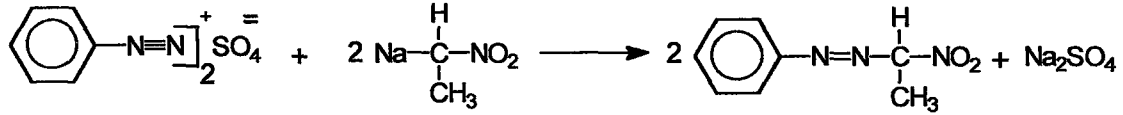
Daidone ve ark. (30) sentezini yaptıkları 4-diazo pirazol türevlerinin mikromolar konsantrasyonda bile infekte MT-4 hücrelerinde anti-HIV aktivite gösterdiklerini , Gram pozitif ve negatif bakterilere karşı da inhibitör aktivite sergilediklerini ifade etmişlerdir. Bileşikler antifungal aktivite açısından da incelenmiş ve 200 nM konsantrasyonda ümit verici sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir.

4.3. Aktif C-H Bileşiklerinin Arildiazonyum Tuzları ile Kenetlenme Ürünleri Hakkında Genel Bilgiler

Aktif C-H bileşiklerinin kenetlenmesinde kullanılan arildiazonyum tuzları, primer aromatik aminlerin asitli ortamda nitroz asitle soğukta verdiği reaksiyon sonucu elde edilir (82,119,165). Diazolama reaksiyonu yürütülürken primer aromatik aminin üç mol fazlası asit içeren sulu çözeltisi hazırlanır, karışım 0-5°C'ye soğutulur ve üzerine sodyum nitrit çözeltisi ilave edilir. Aromatik diazonyum tuzları alifatik diazonyum tuzlarına göre halka ile azot arasındaki rezonanstan dolayı daha dayanıklıdır (27,81,113).

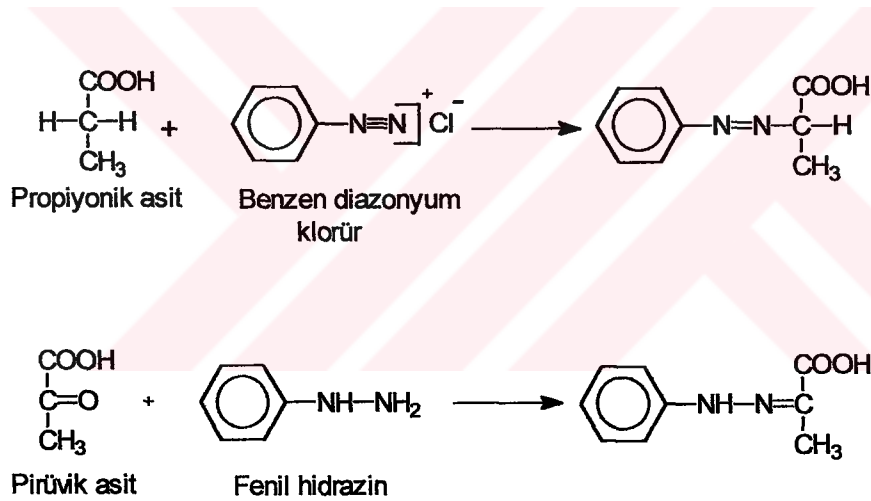


Aril diazonyum tuzlarının alifatik aktif C-H bileşikleriyle kenetlenmesi ilk kez Meyer ve Ambühl (124) tarafından ortaya konmuştur. Bu çalışmada araştırmacılar benzen diazonyum sülfat ile nitroetan sodyum bileşiğinin reaksiyonundan azo yapısı taşıyan renkli bir bileşik elde ettiklerini bildirmişlerdir.

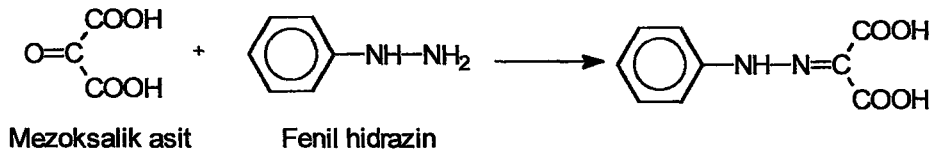
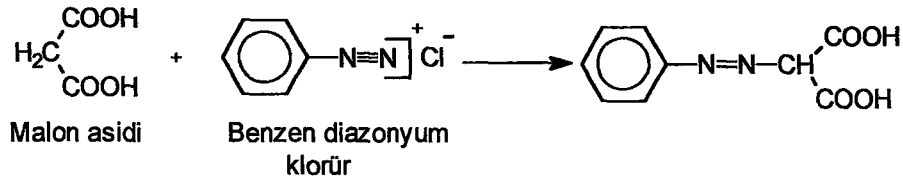


İlerleyen yıllarda nitroparafinlerin (64,123,125,204) ve etilasetoasetat'ın (121) diazonyum tuzları ile kenetlenme ürünlerini konu alan araştırmalar yapılmıştır.

Başlangıçta kenetlenme ürünlerinin azo yapısında olduğu kabul edilirken 1887'de Japp ve Klingemann (87) propiyonik asit ile benzendiazonyum klorür'den oluşan ürünün ve pirüvik asit ile fenilhidrazin'den kazanılan hidrazonun aynı yapıda olduğunu saptamışlardır.

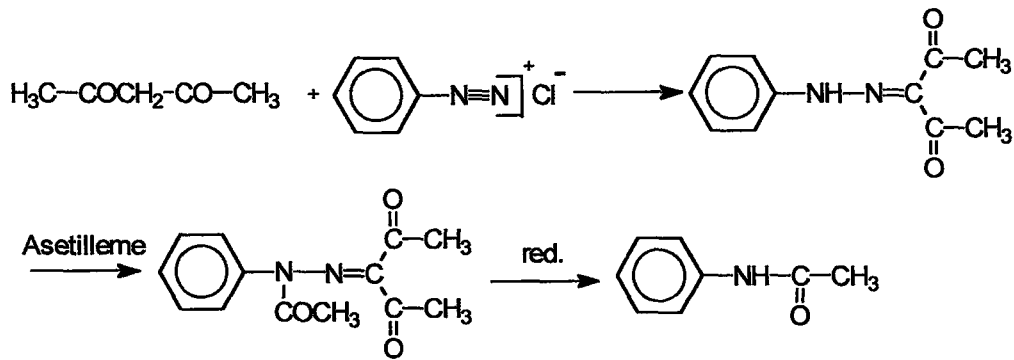


R.Meyer'in (120) 1888'te benzendiazonyum klorür ile malon asidi arasındaki reaksiyondan oluşan maddenin , mezoksalik asid ile fenil hidrazin'den kazanılan ürün ile aynı özelliklerde olduğunu bildirmesi üzerine, V.Meyer (122) bu bileşiklerin yapı bakımından da aynı olduklarını ve bu durumun fenilazomalonik asit'teki karbon üzerinde bulunan hidrojenin fenilhidrazonomezoksalik asit'teki azota kaymasından kaynaklandığını belirtmiştir.



Beyer ve Claisen'de (11) benzendiazonyum klorür ile asetondan elde ettikleri ürünün hidrazon yapısında olduğunu belirtmişler ancak bir genelleme yapmamışlardır.

Pechmann da (144) asetilaseton ile benzendiazonyum klorür'ün kenetlenmesi sonucu kazanılan maddede yaptığı asetilleme ve bunu müteakiben uyguladığı redüktif bölünme sonucunda asetanilidi elde etmesine dayanarak söz konusu maddenin hidrazon yapısında olduğunu bildirmiştir.



Bülow ve Schlotterbeck (24) aromatik halkada stabilize edici grupları taşıyan aril diazonyum tuzlarının kenetlenme ürünlerinin azo formunda olduğunu

belirtmişlerdir. Bülow ve Ganghofer (23) ise hidrazon yapısını savunmuşlar ancak karbonil grubu içeren aktif alifatik C-H bileşiklerindeki aktif hidrojenlerden birinin keton grubu üzerine kayması durumunda kenetlenme ürününün azo-enol yapısında olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Chattaway ve Lye (28) 1933 yılında benzoilaseton ve fenildiazonyum klorür'ün tepkimesi sonucu yüksek bir verimle hidrazon yapısının teşekkül ettiğini saptamışlardır.

Yapı aydınlatılmasında spektral yöntemlerin kullanılmaya başlanması ile birlikte hidrazonlar üzerindeki araştırmalar artarak sürmüştür. Stevens ve Ward (174) asetaldehidfenilhidrazon ile benzenazotean'ın UV spektrumlarını karşılaştırarak bu maddelerin hidrazon formunda oldukları sonucuna varmışlardır. Fodor ve Szarvas da (61) benzer çalışmada elde ettikleri bileşiklerin UV bulguları doğrultusunda hidrazon yapısında olduklarını bildirmişlerdir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda aril diazonyum tuzlarının aktif hidrojen bileşikleriyle sodyum asetatlı ortamda nötre yakın pH'da verdikleri kenetlenme ürünlerinin hidrazon yapısında teşekkül ettiği UV, IR, ¹H-NMR ve Kütle spektral verileri ile kanıtlanmıştır.

Ergenç ve Rollas 1974 yılında yaptıkları bir çalışmada sülfaguanidin'in (50), 1975 yılında ise p-aminobenzoik asit ve benzokain'in (52) diazonyum tuzlarını asetilasetonla sodyum asetatlı ortamda kenetleyerek p-(asetilasetonilidenhidrazino)sulfaguanidin, p-(asetilasetonilidenhidrazino)benzoik asit ve etil p-(asetilasetonilidenhidrazino)benzoat'ı sentezlemişlerdir.

Ergenç ve ark. (55) 1975 yılında 2-amino benzofenonun diazonyum tuzunu asetilasetonla, 1976 yılında ise (46) 2-amino-5-klorobenzofenon ve 2-amino-5-nitro benzofenonun diazonyum tuzlarını aktif hidrojen bileşikleriyle olan

asetoasetanilid, asetilfenetidin, asetoasetil-2,4-diksilid ve asetoasetilnaftilid ile reaksiyona sokarak hidrazon yapısında bileşikler elde ettikleri bildirmişlerdir.

Ergenç ve Özçekiç (48) 1981 yılında yaptıkları bir çalışmada aktif hidrojen bileşiği olarak seçilen monoklorasetonu etil p-aminobenzoat ve p-iyodoanilin'i ile kenetleyerek α -asetil- α -kloroformaldehit p-iyodo/karbetoksifenilhidrazonları kazanmışlardır. Ergenç ve Özdemir de (57) dietil malonatı çeşitli aromatik aminlerle reaksiyona sokarak hidrazonomalonik esterlerini elde etmişlerdir.

1990 yılında Ergenç ve ark. (58) p-amino benzoik asit , sülfanilamid, N,N-dimetilsülfanilamid'i etil- α -benzil- α -asetil etanoat ile potasyum hidroksitli ortamda reaksiyona sokarak etil 2-benzil-2-[N-(aril)hidrazono]etanoat türevlerini sentezlemişlerdir.

Çapan (25) yaptığı doktora çalışmasında, sübstitüe amin bileşiklerinin diazonyum tuzlarını sodyum asetatlı ortamda aktif hidrojen bileşiği olan metil 4-metoksiasetoasetat ile kenetleyerek metil 2-(fenil/sübstitüefenilhidrazono-4-metoksi-3-oksobutanoatları kazanmış ve bu ürünleride hidrazin hidrat yada fenilhidrazin ile asitli ortamda ısıtarak 4-(fenil/sübstitüefenilhidrazono)-3-metoksimetil-2-pirazolin-5-onları sentezlemiştir. Araştırmacı elde ettiği hidrazon yapısındaki bazı bileşiklerin antibakteriyal, antifungal ve insektisit etkilerini bulunduğunu bildirmiştir.

Pabuççuoğlu ve Rollas (140) çeşitli aromatik primer amin bileşiklerinin diazonyum tuzlarını asetilasetonla kenetleyerek 2,3,4-pentantrion-3-arilhidrazonları elde etmişlerdir.

1992 yılında Ergenç ve ark. (47) 6-metilheptan-2,4-dion ile sülfanilamid ve 4-aminobenzoik asidin diazonyum tuzlarını sodyum asetatlı ortamda pH 7.9 'da

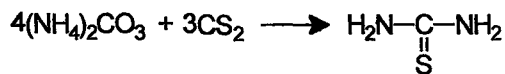
kenetleyerek 4-metil-2-oksavaleralehit p-sübstitüe fenil hidrazonları kazanmışlar ve oluşan ürünlerde hidrazon yapısının en stabil form olduğunu bildirmişlerdir.

G.Küçükğüzel ve ark. (100) hazırladıkları 4-(asetilasetonilidenhidrazono)-[(sübstitüe fenil/piridil)metilen]benzoik asit hidrazitlerinin *Mycobacterium fortuitum* ATCC 6841 suşuna karşı aktif olduğunu tespit etmişlerdir.

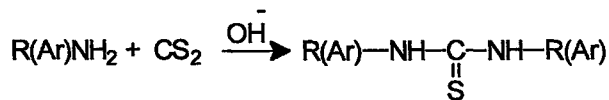
G.Küçükğüzel ve ark. 1999 ve 2000 yıllarında yaptıkları iki farklı çalışmada ise (101,102) etil asetoasetattan hareketle sentezledikleri etil 2-(arilhidrazono)-3-oksobütiratları glasiyel asetik asitli ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyona sokarak 3-metil-4-arilhidrazono-2-pirazolin-5-on'ları elde etmişlerdir. Araştırmacılar sentezledikleri bileşiklerin antimikrobiyal etkilerini incelemişler ve bazı bileşiklerde *M.tuberculosis*'e karşı kaydadeğer aktivite gözleendiğini ayrıca *C.albicans* suşuna karşı da antifungal etkinliğin olduğunu bildirmişlerdir.

4.4. N,N'-Disübstitüe Tiyoüreler

Inghilleri (85) 1912 yılında yaptığı bir çalışmada 3 kısım karbonsülfür ve 4 kısım amonyum karbonat'ı basınç altında 160°C'de 2 saat ısıtarak tiyoüreyi elde etmiştir. Bu yöntemle dietiltiyoüre'yide kazandığını belirtmiştir.



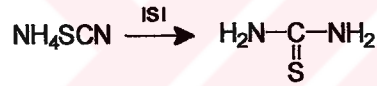
1926 yılında Flemming (60) eşit moldeki amin yada anilin'i karbonsülfür ile alkali ortamda reaksiyona sokarak simetrik tiyoüreleri sentezlemiştir.



Kuznetzov ve Aranovich (98) Flemming tarafından patent altına alınan sentez yöntemini kullanarak difeniltiyoüre'yi sentezlemişlerdir. Araştırmacılar reaksiyon esnasında ısıнын artırılması ile yan ürünlerin oluşmasının engellenebileceğini hatta reaksiyon karışımının su banyosunda 80°C'de 1 saat ısıtılması sonucu difeniltiyoüre'nin %98 verimle tek ürün olarak elde edilebileceğini bildirmişlerdir.

1939 yılında Shebuev'de (166) difeniltiyoüre'yi anilin ve karbonsülfür'ün reaksiyonu sonucu kazanmıştır.

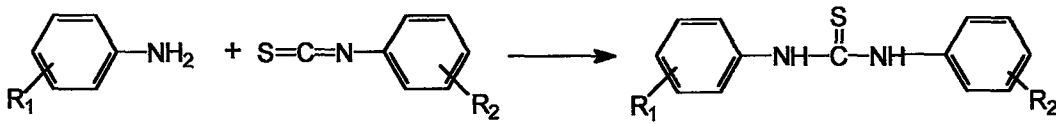
1943 yılında Klempt (91) amonyumtiyosiyanatı kendi erime derecesinde ısıtarak önce tiyoüre'ye dönüştürmüş sonra anilin'in hidroklorür tuzunun sulu çözeltisi ile sıcakta muamele ederek monofeniltiyoüre'yi sentezlemiştir. Klempt bu metodun kullanılarak teknikte üre ve tiyoüre sentezinin yapılabileceğini kaydetmiştir.



Tiyoürenin amonyumizotiyosiyanat'ın ergitilmesi ile sentezi için 1951 yılında Powers ve Koppers ayrı ayrı patent almışlar, siyanamid'in hidrojen sülfür ile reaksiyonu sonucu elde edilmesi yöntemi için ise Robin 1940, Kamp'da 1944 ve Lewis 1946 yılında patent almışlardır (197).

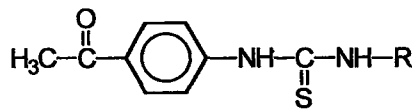
Eisman ve ark. (39) difenil tiyoürelerin antitüberküloz aktivite göstermelerinden hareketle 300'den fazla tiyoüre türevini *M. tuberculosis*'e karşı *in vitro* ve farede *in vivo* olarak test etmişlerdir. Araştırmacılar çok sayıda süstitüe tiyoürelerin infekte farelerde belirgin antitüberküloz aktivite gösterdiklerini, 1,3-difenil yapısında olup fenil halkasının 4 ve 4' konumlarında süstitüent taşıyan bileşiklerin diğer türevlere göre daha aktif olduklarını bildirmişlerdir.

Buu-Hoi ve ark. (22) çok sayıda N-N'-dimetiltiyoüre türevlerini tüberkülostatik aktivite ve influenza virüsüne karşı inhibitör özelliklerini test etmek amacıyla sentezlemişlerdir. Araştırmacılar sözkonusu simetrik olmayan tiyoürelerin sentezlerini eşit moldeki arilamin ve aril izotiyosiyanatın etanoldeki çözeltisini 45-50 °C'de ısıtarak, simetrik olan tiyoüreleri ise daha farklı bir yöntem kullanarak 2 mol arilamin, 0.5 mol kükürt, 2 mol CS₂ ve etanol karışımını geriçeviren soğutucu altında 24 saat reaksiyona sokarak elde ettiklerini belirtmişlerdir.



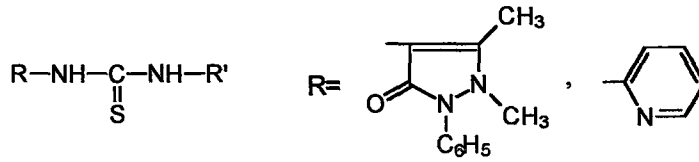
Hazırladıkları tiyoüre bileşiklerinin çoğunda *in vitro* tüberkülostatik aktivite gözlediklerini, en aktif bileşik olarak da N-(4-etilfenil)-N'-(4-izopentiloksifenil)-tiyoüre'yi bulduklarını ifade etmişlerdir.

1958 yılında Doub ve ark. (37) p-aminoasetofenon'u sübstitüe izotiyosiyanatlarla etanollü ortamda ısıtarak çok sayıda N-sübstitüe-N'-(p-asetilfenil)tiyoüreleri kazanmışlardır.

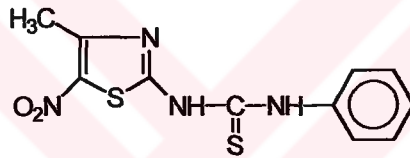


Glasser ve Doughty (71) 2-aminopiridin'i yada 4-aminoantipirin'i uygun izotiyosiyanatlarla absolu etanol veya benzen içinde geri çeviren soğutucu altında ısıtarak N-sübstitüe-N'-(2-piridil) ve N-sübstitüe-N'-(1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolon-4-il)tiyoüreleri sentezlemişlerdir. Elde ettikleri maddeleri *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı denemişler ve tüm bileşiklerin aktivite gösterdiğini, en yüksek

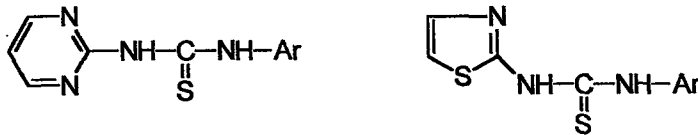
etkinin 5-pirazolon serisinden izopropoksifenil, 2-piridil serisinde de fenil ve oktil türevinde olduğunu belirtmişlerdir.

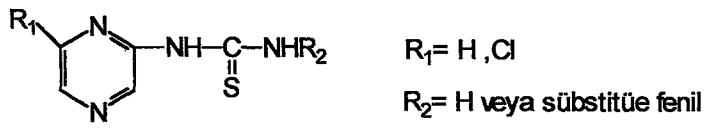


Puşcaru ve ark. (148) 4-metil-5-nitrotiyazol'ün tiyoüre türevini 2-amino-4-metilnitrotiyazol'ü piridin içinde fenil izotiyosiyanat ile geri çeviren soğutucu altında reaksiyona sokarak kazanmışlar ve bu bileşiğin *Trichomanas vaginalis*'e karşı etkili olduğunu kaydetmişlerdir.



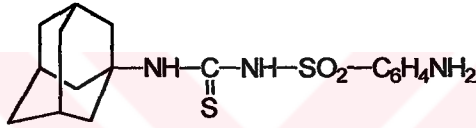
Bundeally ve ark. (21) sentezledikleri N-(2-pirimidinil)-N'-aril ve N-(2-tiyazolil)-N'-(p-alkoksifenil)tiyoüreleri antitüberküloz aktivite açısından test etmişler ve pirimidin halkası içeren tiyoürelerde nonsüstitüe benzen yada benzen halkasının para konumunda n-butoksi veya n-propoksi gruplarını taşıyan bileşiklerin, tiyazol türevleri içinde ise N-(metil/4-metil-2-tiyazolil)-N'-(propoksifenil/p-izopropoksifenil)tiyoüre'lerin en aktif bileşikler olduğunu bildirmişlerdir.





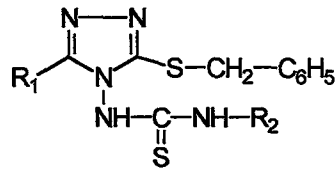
Ricciari ve ark. (152) çeşitli arilizotiyosiyanatları benzenli ortamda alkiltiyoeetilaminler ile ısıtarak N-alkiltiyoeetil-N'-ariltiyoeüleri elde etmişlerdir. Bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇ RV suşuna karşı etkilerini incelemişler ve kaydedeğer aktivite gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Winkelmann ve arkadaşları'da (198) sentezledikleri bir seri N,N'-bis-alkoksifeniltiyoeüelerin antitüberküloz aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Tilley ve ark. (181) bir seri 3-sübstitüe-1-adamantanil tiyoüleri sentezlemişler ve bileşiklerin *in vivo* ve *in vitro* olarak influenza tip A₂ /Asya/J 305 virüsüne karşı etkisine bakmışlar ve adamantanin ile karşılaştırılabilir ölçüde antiviral etkiye sahip olduklarını belirtmişlerdir.

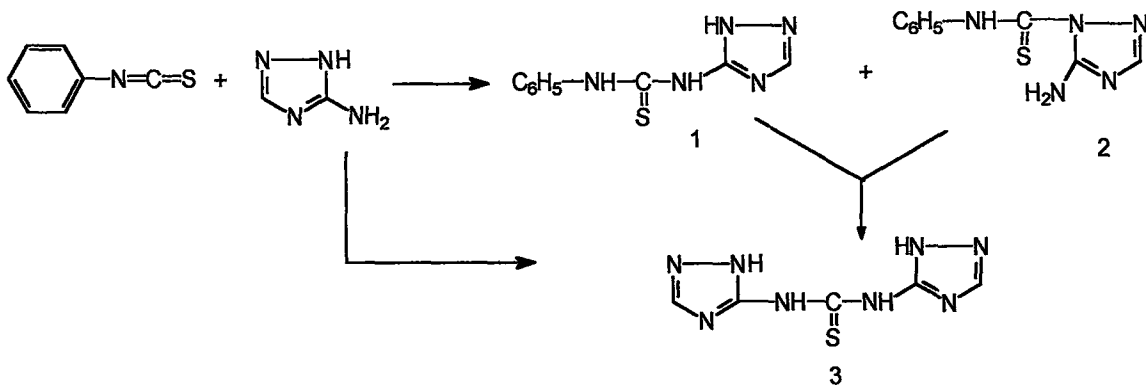


Galabov ve ark. (65) antiviral difenil tiyoüerler üzerinde yaptıkları yapı-etki çalışması ile NH grubunun varlığı, aromatik halkada elektron veren grupların yer alması, aromatik halkalar ile kükürt arasındaki mesafenin 6.68-6.75 Å arasında olması ve sübstitüe fenil halkasına bağlı -CS-NH grubunun trans şekilde bulunması gibi özelliklerin antiviral etki için gerekli olduğunu vurgulamışlardır.

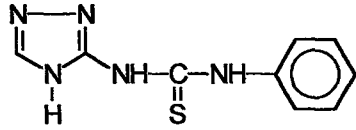
Hazzaa ve ark. (78) 1983 yılında yaptıkları bir çalışmada 5-(4-piridil veya ftalozin-4-aril)-3-benzilmerkapt-4-amino-4H-1,2,4-triazol'ün dimetilformamiddeki solüsyonunu çeşitli izotiyosiyanat bileşikleri ile iki saat 100 °C'de ısıtarak N-süstitüe-N'-[5-(4-piridil veya ftalozin-4-aril)]-3-benzilmerkapt-4H-1,2,4-triazol-4-il)tiyoüreleri elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik testleri sonucunda *S.aureus*'a karşı zayıf, *E.coli* ve *C.albicans*'a karşı ise etki tespit edilememiştir.



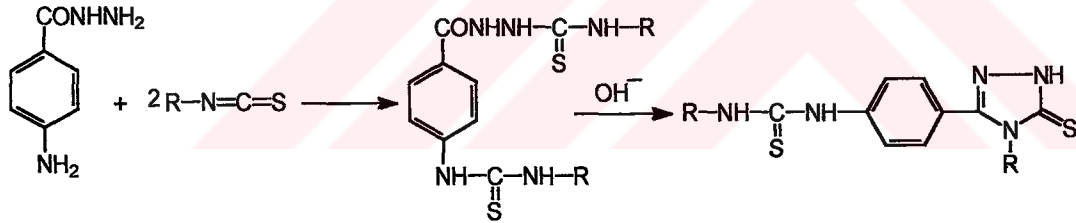
Kubata ve ark. (96) arilaminlerin asetondaki çözeltilerini uygun arilizotiyosiyanatlarla geri çeviren soğutucu altında ısıtarak N,N'-diariltiyoüreleri kazanmışlardır. Aynı araştırmacılar 3-amino-2H-1,2,4-triazolü fenil izotiyosiyanatla aseton içinde veya DMF içinde oda sıcaklığında sürekli muamele ederek yada 100 °C'de 3 saat ısıtarak N-(2H-1,2,4-triazol-3-il)-N'-feniltiyoüre ve 5-amino-1-[fenilamino(tiyokarbonil)]-2H-1,2,4-triazol'ü de elde etmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar 1 ve 2 maddelerini ortodiklorobenzen içinde ısıtarak yada doğrudan 3-amino-2H-1,2,4-triazolü fenil izotiyosiyanatla o-diklorobenzen içinde reaksiyona sokarak N,N'-bis(2H-1,2,4-triazol-3-il)tiyoüre (3) sentez ettiklerini bildirmişlerdir.



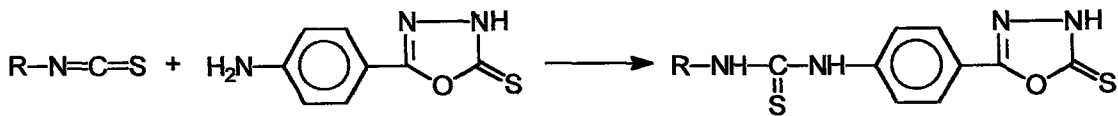
Emilsson ve ark. (44,45) 3-amino-4H-1,2,4-triazol ve fenilizotiyosiyanat'ı piridin-su (1:1) ortamında reaksiyona sokarak 1-fenil-3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyoüreyi elde etmişler, bu maddenin antihipertansif aktivite gösterdiğini ve tiyoüre grubundaki kükürt yerine oksijen atomunun getirilmesinin aktivite kaybına neden olduğunu ortaya koymuşlardır.



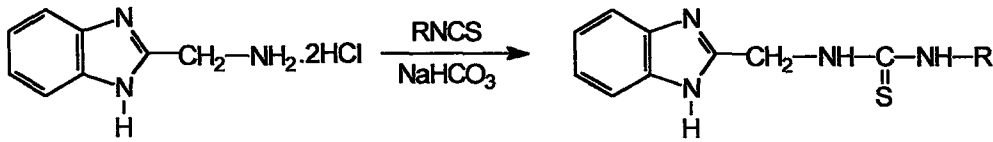
Vinshu ve ark. (192) 1-aril/alkil-3-[4-(4-aril/alkil-1,2,4-triazolin-3-tiyon-5-il)fenil]-tiyoüreleri sentezlemek için p-aminobenzoilhidrazini çeşitli izotiyosiyanatlarla etanol içinde geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtarak 1-(4-aril/alkiltiyoüreido)benzoil-4-aril/alkil tiyosemikarbazidi elde etmişler, bu maddeye sodyum hidroksit çözeltisi ilave edip geri çeviren soğutucu altında 3 saat ısıtarak tiyoüreleri kazanmışlardır.



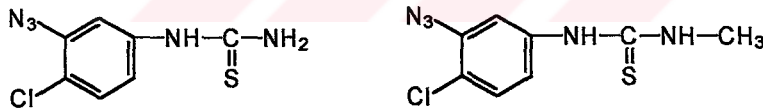
Rollas ve ark. (160) 5-(4-aminofenil)-3H-1,3,4-oksadiazol-2-tiyon ve değişik aril yada alkil izotiyosiyanatları dioksanlı ortamda geri çeviren soğutucu altında reaksiyona sokarak N-[4-(3H-1,3,4-oksadiazol-2-tiyon-5-il)fenil]-N'-sübstitüe tiyoüreleri elde etmişlerdir. Sentezlenen tiyoüre türevleri içinde etil, allil, siklohekzil, fenil ve fenetil bileşiklerinde antimikrobiyal etki bulmuşlardır.



Rida ve ark. (153) hidroklorür tuzu halindeki aminin NaHCO_3 ve eterdeki çözeltisine uygun izotiyosiyanatların etanoldeki çözeltilerini ilave etmek suretiyle N-(benzimidazol-2-il)metil-N'-alkil ve aril tiyoüreleri sentezlemişlerdir. Araştırmacılar bileşikler üzerinde yaptıkları *in vitro* antimikrobiyal etki taramasında maddelerin *E.coli* 5993 ve *C.albicans* 1216 suşlarına karşı etkisiz iken *S.aureus* 6538P'ye karşı etkili bulunduğunu ifade etmişlerdir.



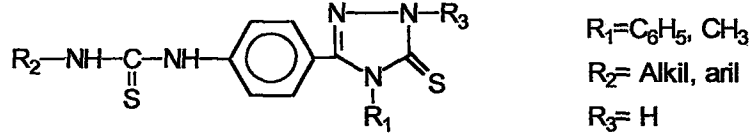
Lamotte ve ark. (103) elde ettikleri N-(3-azido-4-klorofenil)tiyoüre ve N-(3-azido-4-klorofenil)-N'-metiltiyoüre'nin ışığa karşı duyarlılık özelliklerinin olduğunu ve organizmada metabolik reaksiyonlar sonucu açığa çıkan ürenin hücreden kolaylaştırılmış diffüzyon ile atılımında rol oynayan taşıyıcı proteinin yapısının belirlenmesinde rol oynadığını bildirmişlerdir.



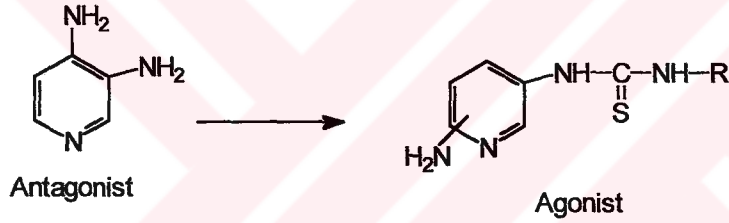
Moulard ve ark. (133) yaptıkları bir çalışmada yapısında -NCS- zinciri taşıyan bileşiklerin siklooksijenaz ve peroksidaz enzimleri üzerinde inhibe edici etkilerinin bulunduğunu kaydetmişlerdir.

Vidaluc ve ark. (190,191) sübstitüe tiyoürelerin sentezi için iki farklı yöntem kullandıklarını, birinci yöntemde tiyofosgen ve N-metilanilin diklorometandaki çözeltilerini soğukta azot gazı altında reaksiyona sokarak, ikinci yöntemde ise N-metilfenil izotiyosiyanat ve sübstitüe aminin diklorometandaki çözeltilerini azot gazı

İ.Küçüküzel ve ark. (99) 5-(4-aminofenil)-4-alkil/aril-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon'ları dioksan-metanol'lü (1:2) ortamda süstitüe izotiyosiyanatlar ile 4 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtarak N-süstitüe-N'-[4-(4-alkil/aril-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenil]tiyoüreleri sentez etmişlerdir.

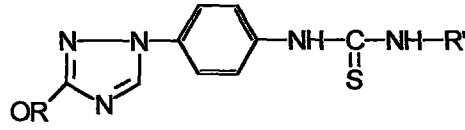


Takemoto ve ark. (176) potasyum kanal blokörü olarak etki eden 3,4-aminopiridin'in piridindeki çözeltisine süstitüe izotiyosiyanatları ilave ederek 14 saat karıştırmışlar ve N-(4-amino-3-piridil)-N'-süstitüe tiyoüreleri sentezlemişlerdir. Oluşan bu yeni ürünlerin 3,4-aminopiridin'in aksine K^+ kanal blokörü değil K^+ kanal açıcı etkilerinin olduğunu tespit etmişlerdir.

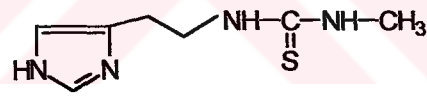
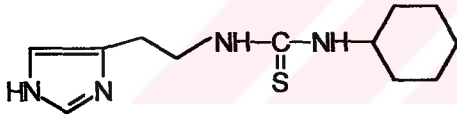


Todoulou ve ark. (182) ilgili izotiyosiyanatların susuz aseton'da çözeltilerine damla damla susuz aseton'da çözülmüş çeşitli amin çözeltilerini ilave ederek 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtmışlar ve N,N'-disüstitüe tiyoüreleri elde etmişlerdir. Sentezledikleri tiyoüre türevlerinden N-[4-(3-propoksi-1H-1,2,4-triazol-

1-il)fenil]-N'-(2-pirazil)tiyoüre'nin üst solunum yollarına neden olan virüslere karşı etki gösterdiğini, N-(1-adamatanil)-N'-[4-(3-etoksi-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]tiyoüre'nin ve N-(1-adamatanil)-N'-[4-(3-propoksi-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]tiyoüre'nin ise influenza A virusuna karşı etkili olduğunu kaydetmişlerdir. Araştırmacılar çok sayıda tiyoüre türevleri üzerinde yaptıkları yapı-etki çalışmasında NH-(C=S)-NH parçasının antiviral etki için esansiyal grup olduğunu belirtmişlerdir.

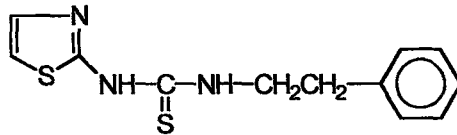


Ganellin ve ark. (66) histamin ve sikloheksil izotiyosiyanat'ı eşit molde absolü etanol içinde 1 saat geri çeviren soğutucu altında reaksiyona sokarak N¹-[2-(4(5)-imidazolil)etil]-N²-sikloheksiltiyoüre'yi elde etmişlerdir. Bu bileşiğin ilk histamin antagonisti olan burimamid'in sikloheksil analogu olup ondan daha etkili olduğu belirtilmiştir.

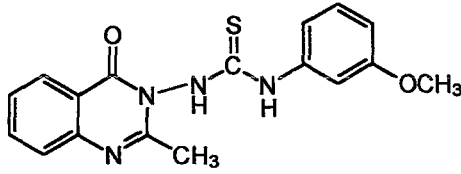


Burimamid

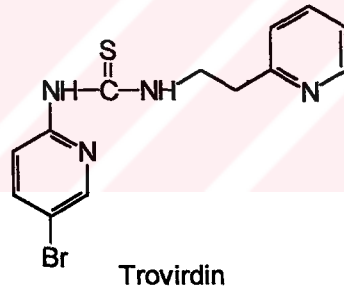
Bell ve ark. (9) eşit mollerde 2-fenetil izotiyosiyanat ile 2-aminotiyazolü dimetilformamid'li ortamda 12 saat ısıtarak N-(2-fenetil)-N'-(2-tiyazolil)tiyoüre'yi elde etmişler ve yapılan aktivite çalışmasında bileşiğin spesifik HIV-2 inhibitör aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.



Desai ve ark. (33) N¹-(2-metil-4(4H)-okso-3-kinazolinil)-N²-aril tiyoüreleri sentezlemişler ve bileşikler üzerinde yapılan anti-HIV etki çalışması sonucunda N²'de yer alan ve 3.konumunda metoksi grubu taşıyan fenilli türevin en yüksek aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

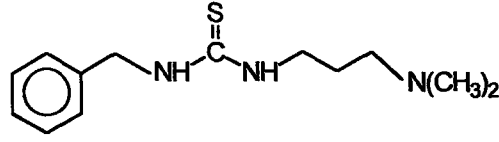


Cantrell ve ark. (26) yeni HIV-1 inhibitörü olarak sentezledikleri feniletiltiyazoliltiyoüre türevleri üzerinde yaptıkları yapı-etki çalışmasında N-[2-(2-piridil)etil]-N'-[2-(5-bromopiridil)]tiyoüre'nin hidroklorür tuzunun (trovirdin LY300046.HCl) oldukça yüksek anti HIV-1 aktivite gösterdiğini ve faz-1 klinik çalışmalarına alınarak ileride AIDS'e karşı kullanılabileceğini kaydetmişlerdir.

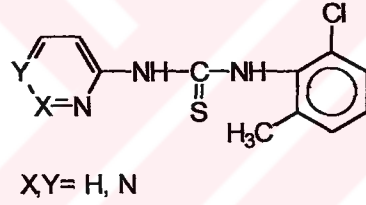


Lind ve ark. (108) sentezledikleri N-[2-(2-piridil)etil]-N'-[5-bromo-2-piridil)]-tiyoüre'nin güçlü anti-HIV aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

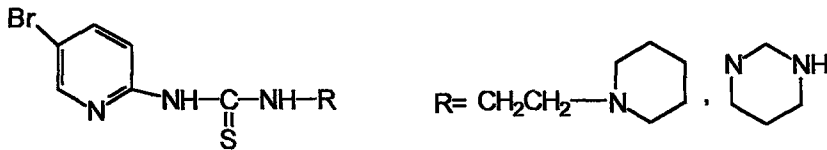
Ankersen ve ark. (4) iki aromatik yapı ve bir tersiyer amin grubu taşıyan büyüme hormonu salgılayıcı etkide bir seri tiyoüre bileşiği sentezlemişler ve bu bileşikler içerisinde N¹'de benzil ve N³ üzerinde ise 3-dimetilaminopropil sübstitüentlerini içeren yapının en yüksek aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.



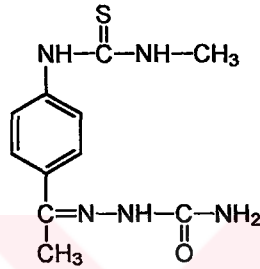
Heinisch ve ark. (79) 2-kloro-6-metilfenil izotiyosiyanat ile 2/3-aminopiridini azot gazı varlığında absölü tetrahidrofuran içinde ve geri çeviren soğutucu altında 6 saat reaksiyona sokarak N-(2-kloro-6-metilfenil)-N'-(2/3-piridil)tiyoüre'leri kazanmışlardır. Sentezlenen bileşikler üzerinde yapılan antikonvulsan etki çalışmasında maddelerin yeterli düzeyde antikonvulsan etki gösterdiklerini tespit etmişlerdir. Aynı araştırmacılar 2-kloro-6-metilfenil izotiyosiyanat'ı uygun aminodiazinlerin sodyum hidrür içeren çözeltilerini dimetilformamid'li ortamda muamele ederek % 43-98 verimle ilgili tiyoüreleri elde etmişlerdir. Bu bileşiklerden N-(2-kloro-6-metilfenil)-N'-(2,6-dikloro-4-pirimidinil)tiyoürenin diğerlerinin aksine konvülsiyon yapıcı etkisinin bulunduğunu göstermişlerdir.



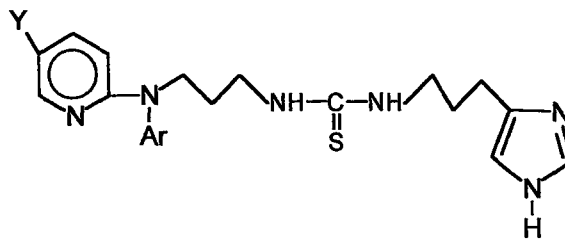
Mao ve ark. (112) nükleozit yapısında olmayan bazı tiyoüre bileşiklerini sentezlemişler ve bu maddelerin HIV virüsünün replikasyonunu düşük konsantrasyonda engellediğini, ayrıca herhangi bir sitotoksik etkilerinin olmadığını tespit etmişlerdir.



Pandeya ve ark. (142) sübstiüe semikarbazinlerin aril/alkil izotiyosiyanatlarla etanolü ortamda 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ile asetofenon semikarbazonun tiyoüre türevlerini sentezlediklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar bileşikler üzerinde antikonvulsan etki açısında yapılan yapı-etki çalışmasında tiyoüre azotlarının alkil grupları ile yapılan sübstitüsyonlarında aktif bileşikler oluşurken aril grupları ile sübstitüsyonda antikonvulsan etkinin ortadan kalktığını tespit etmişlerdir. Alkil grubu olarak metilin yer aldığı bileşiğin en aktif bileşik olduğunu da kaydetmişlerdir.



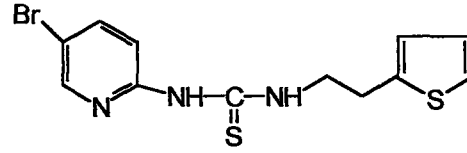
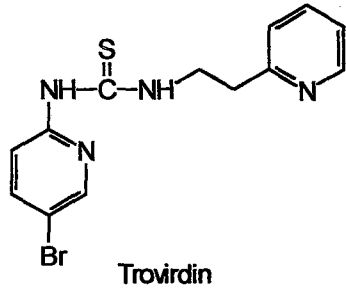
Liu ve ark. (109) sübstiüe aminlerin tetrahidrofuran'lı ortamda uygun izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokulması neticesinde bir seri tiyoüre türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerin bilinen en güçlü sst₄ selektif somatostatin reseptör agonisti olduğunu belirtmişlerdir.



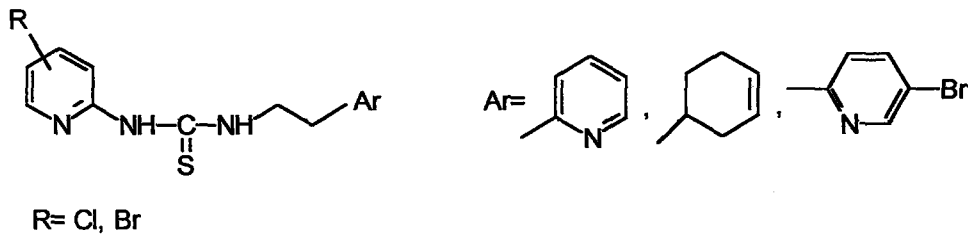
Y= H, Br, NO₂

Ar= 3,4-Cl₂C₆H₃, 4-BrC₆H₄, C₁₀H₇

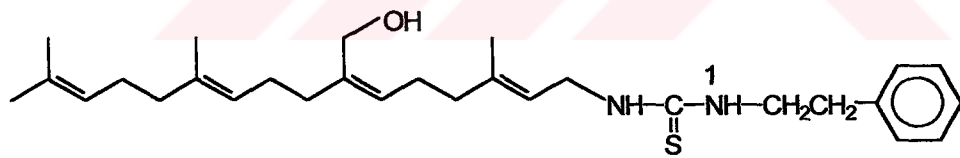
Uçkun ve ark. (186) anti-HIV etkili trovirdin'in yapısında bulunan piridin halkasının yerine farklı heterosiklik halkalar (tiyofen, pirolidin, imidazol, indol,



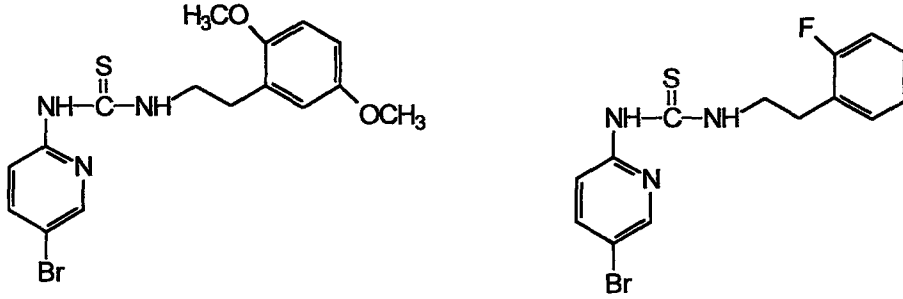
Uçkun ve ark. (187) aynı yıl yaptıkları bir başka çalışmada ise 5-bromo-2-aminopiridin'i 1,1-ditiyokarbonildiimidazol ile asetonitril'li ortamda 12 saat reaksiyona sokarak elde ettikleri ara ürünü dimetilformamid varlığında 2-amino bileşikler ile 100°C'de 15 saat ısıtarak ilgili tiyoüre türevlerini sentezlemişlerdir.



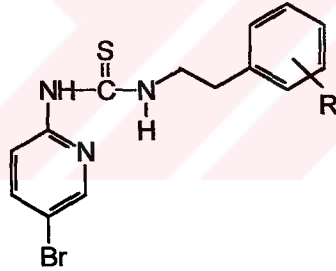
Kogen ve ark. (93) tiyoürenin üreza karşı inhibitör etki göstermesinden hareketle sentezledikleri bir seri tiyoüre türevi içerisinde N¹'de fenetil grubu bulunan bileşiğin *in vivo* olarak peptik ülserle karşı güçlü etki gösterdiğini ayrıca kuvvetli antibakteriyel aktiviteye de sahip olduğunu ifade etmişlerdir.



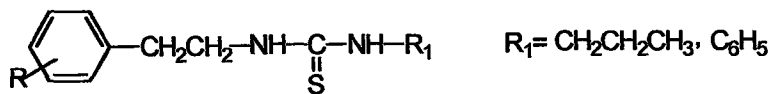
D'Cruz ve Uçkun (32) sentezledikleri iki yeni tiyoürenin HIV virüsü buluşma riski fazla olan kadınlarda anti-HIV ve spermid etkili bulunduğunu, ayrıca hücreye toksisitesinin az olması nedeniyle vajinal kontraseptif olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.



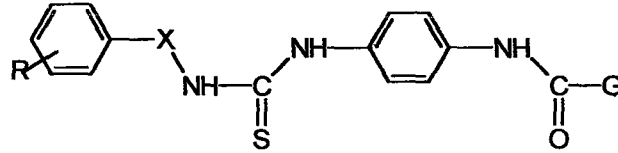
Dong ve ark. (36) sentezledikleri N-sübstitüefenetil-N'-(5-bromopiridil)tiyoüre türevleri üzerinde yapmış oldukları aktivite çalışmaları sonucunda bu bileşiklerin önemli ölçüde antioksidan etki gösterdiklerini aynı zamanda anti-HIV aktivitelerinin de bulunması nedeniyle AIDS tedavisinde kullanılabileceğini kaydetmişlerdir.



Dimmorck ve ark. (34) çeşitli primer aromatik aminleri fenil ve propil izotiyosiyanat'lar ile eterli ortamda 0°C'de yarım saat reaksiyona sokarak ilgili tiyoüre bileşiklerini sentezlemişlerdir. Elde edilen bileşiklerin antikonvulsan aktiviteleri olup nörotoksik etkilerinin bulunmadığı bildirilmiştir.



Bloom ve ark. 2000 yılında yaptıkları dört farklı çalışmada (14-17), bir seri N,N-disübstitüefeniltiyoüre türevlerini sentezlemişler ve bileşikler üzerinde yapılan aktivite araştırmalarında viral enfeksiyonlarda rol oynayan bir çok viruse karşı düşük konsantrasyonlarda dahi etkili olduklarını tespit etmişlerdir.



R=COOCH₃, CF₃, CH₃, C₂H₅

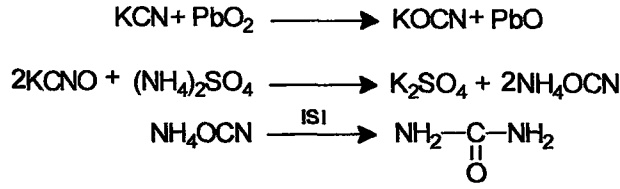
X= NH, alkil, alkenil grupları

G= Aromatik ve heterosiklik halkalar

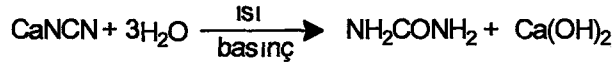
N,N-Disübstitüe tiyoüre türevlerinin genel aktivite profiline bakıldığında antitüberküloz, antimikrobiyal, antikonvulsan ve anti-HIV etkilerinin baskın olduğunu, ayrıca antihipertansif ve antihistaminik gibi aktivitelere de rastlandığı gözlenmektedir. Böylesine değişik aktivitelere sahip yapıların sentezlenmesi ve imkanlar ölçüsünde aktivite araştırılması yapılması planlanmıştır. Bu amaçla tüm bileşiklerin antitüberküloz ve prototip olarak seçilen bazı tiyoüre bileşiklerinde antikonvulsan etki araştırılması yapılmıştır.

4.5. N,N'-Disübstitüe Üreler

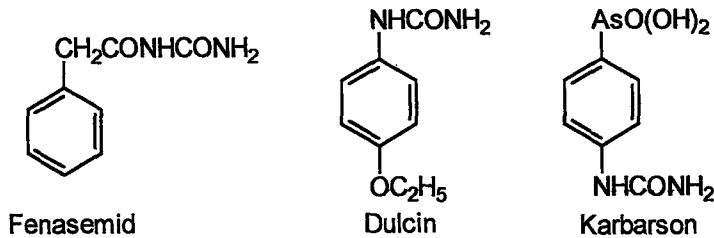
Üre 1828 yılında Wöhler (197) tarafından inorganik bir madde olan KCN'den hareketle elde edilmiş ilk organik maddedir. Böylece Wöhler organik maddelerinde laboratuvar ortamında sentez edilebileceğini göstermiştir.



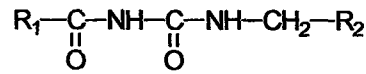
1912 yılında Fichter ve Becker (59) amonyum karbamat'ı alkali ortamda 130°C'de 18 saat ısıtarak üre'yi sentezlemişlerdir. Günümüzde ürenin sentezi için genelde kullanılan yöntem (68) ise kalsiyum siyanamid'in basınç altında su ile muamele edilmesidir.



Üre (68) osmotik diüretik etkili ve protein denatürasyonuna neden olduğu içinde keratolitik olarak topikal uygulanan ilaç formülasyonlarının içine dahil edilen bir maddedir. Ayrıca veterinerlikte antiseptik amaçlarda yararlanılmaktadır. Üre yapısında olup ilaç etken maddesi olarak kullanılan üre türevleri de bulunmaktadır. Üre'nin fenasetiklorür ile reaksiyonundan elde edilen fenilasetilüre (Fenasemid) (197) antiepileptik; fenetidin'in fosgen ve amonyak ile reaksiyonundan elde edilen 4-etoksifenilüre (Dulcin) (197) tatlandırıcı; arsanilik asid'in sodyum tuzunun potasyum siyanür ile reaksiyonundan elde edilen p-arsanofenilüre (Karbason) (68) antiameboik olarak kullanılmaktadır.



Spielman ve Richards (173) 1946 yılında açilüreleri çeşitli aminler ile formaldehit varlığında muamele ederek 1-açil-3-sübstitüe-metilüre'leri HCl tuzu halinde kazanmışlardır. Sentezlenen bütün bileşikler analjezik aktivite açısından incelenmiş ancak sadece 1-asetil-3-(1-piperidilmetil)üre'nin yeterli derecede analjezik etkisinin olduğu gözlenmiştir.



R₁= Asetil, butirol

R₂= 4-Metilpiperidil, 1-piperidil

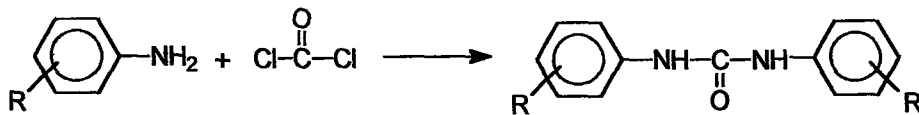
Hayashi ve Kuyama (77) etanol içinde çözülmüş primer alifatik aminlerin içerisinde CO₂ gazı geçirilip mütabiken 180-200°C'de 10-15 saat ısıtıldığında simetrik disübstitüe ürelerin elde edilebileceğini bildirmişlerdir.



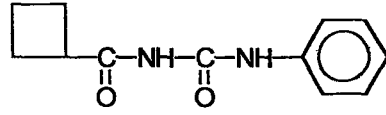
R= Propil, pentil, oktil, sikloheksil, fenetil

Mazourewitch (115) semikarbazid hidroklorür ile aromatik aminlerin aşırısını sıcakta reaksiyona sokarak N,N-diaril üre türevlerini sentezlemiştir.

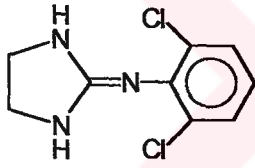
1961 yılında Kutepov ve ark. (97) sübstitüe difenilüreleri sentezlemek üzere benzen içerisinde çözülmüş sübstitüe anilini sulu sodyum karbonat çözeltisi varlığında 20-30 °C 'de fosgen ile reaksiyona sokmuşlardır.



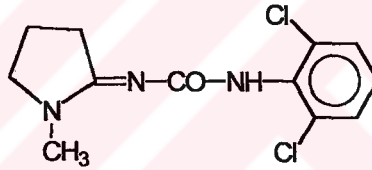
Zirvi ve ark. (203) siklobutan karboksilik asidin 100 üre türevini sentezlemişler ve merkezi sinir sistemini üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. 1-siklobutankarbonil-3-fenilüre'nin pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan konvulsiyonlara karşı koruyucu en aktif bileşik olduğunu kaydetmişlerdir.



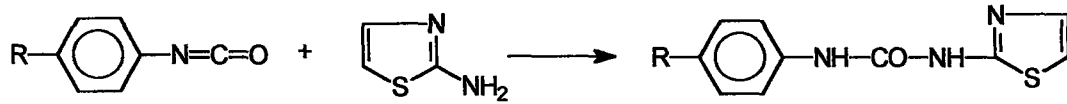
Rasmussen ve ark. (149) N-aril-N'-(1-metil-2-pirolidiniliden)üre türevlerini 2-imino-1-metilpirolidini tetrahidrofuran içerisinde arilizosiyanatlar ile 40 °C'de reaksiyona sokarak kazanmışlar ve farmakolojik aktivite açısından değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar aromatik halka olarak fenil yada 4-nitro, 3-bromo , 3-kloro , 3-floro ve 3-metil taşıyan fenil türevlerinin yer aldığı bileşiklerin anksiyolitik aktivite gösterdiklerini, fenil halkasının 2 ve 6 konumlarının metil, klor yada brom ile sübstitüe edilmesi durumunda ise kas gevşetici etkilerinin ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Ayrıca 2,6-diklorofenil üre analogunun antihipertansif ajan olarak kullanılan Klonidin'e yapı ve aktivite benzerliği olduğu da kaydedilmiştir.



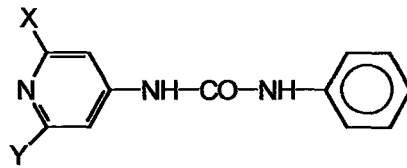
Klonidin



Zee-Cheng ve Cheng (201) 2-aminotiyazölü çeşitli izosiyanatlarla benzen içerisinde 2 saat reaksiyona sokarak %85 verimle N,N'-disübstitüeüre türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerin antilösemik aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.



Okamoto ve ark. (138) piridin halkasının 2 ve 6 konumlarında elektronegatif sübstitüent yer alan N-(4-piridil)-N'-fenilüre türevlerini sentezlemişler ve bitkilerde büyüme üzerine etkileri olduğunu bildirmişlerdir.

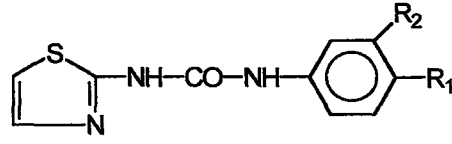


$XY = \text{Cl, Br, OCH}_3, \text{CH}_3$

Socha ve Kohout da (169) 2-etoksifenil izosiyanat ile çeşitli aminleri muamele ederek kazandıkları N,N'-disübstitüeürelerin herbisidal aktivite gösterdiklerini kaydetmişlerdir.

Jeffcoat ve ark. (88) N-(4-kloro-3-trifluorometilfenil)-N'-(4-klorofenil)üre'nin farede in vivo metabolizmasını incelemişler ve ana metabolizma yolunun aromatik halkada hidroksilasyon olduğunu, üre grubu azotları üzerinden N-hidroksilasyon ürünlerinin ise gözlenmediğini tespit etmişlerdir.

Walchshofer ve ark. (193) 2-aminotiyazol'ü sübstitüe fenil izosiyanatlar ile reaksiyona sokarak çeşitli N-fenil-N'-tiyazolilüre'leri sentezlemişlerdir. Araştırmacılar elde ettikleri bileşikleri *Syphacia obvelata* yada *Hymenolepis nona* ile infekte farelerde antihelmintik aktivite için test etmişler ve test edilen 14 bileşiğin genelinin *Syphacia obvelata*'ya karşı daha etkili olduklarını bildirmişlerdir.



$R_1 = \text{H, Cl, F, NO}_2$

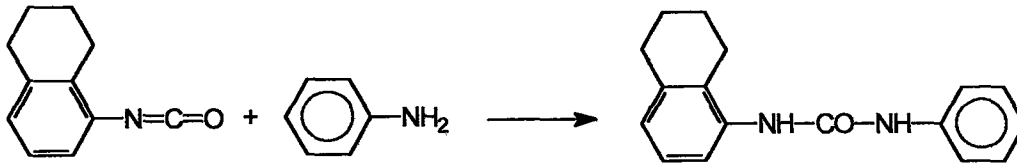
$R_2 = \text{H, Cl}$

Pavia ve ark. (143) eşit molde aminopiridin ile sübstitüe fenil izosiyanat'ı tetrahidrofuran içinde, oda sıcaklığında ve azot gazı altında 0.5-24 saat karıştırarak N-(sübstitüefenil)-N'-(4-piridinil)üreleri sentezlemişlerdir .

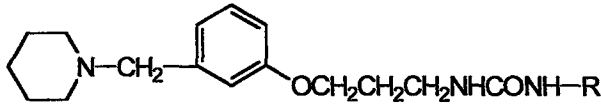


Elde ettikleri bileşiklerin yapı-etki çalışmalarında fenil halkasının 2 ve 6 konumlarına küçük ve lipofilik grupların eklenmesinin optimum antikonvulsan aktiviteyi sağladığını, nitekim en güçlü antikonvulsan etki gösteren maddenin N-(2-kloro-6-metil)-N'-(4-piridinil)üre olduğunu ve Cl 953 olarak adlandırılarak faz-I klinik denemelerine alındığını kaydetmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar 2 ve 3-piridinil türevlerini de sentezlemişler ancak 4-piridinil türevleri kadar etkili bulmadıklarını bildirmişlerdir.

Aman ve ark. (2) anilin ile 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftanil izosiyanat'ı benzen içerisinde 4 saat ısıtarak 3-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftanil)-1-fenilüre'yi kazanmışlar ve bileşiğin insektisid, mikrobisid ve akarısit etkilerinin olduğunu tespit etmişlerdir.

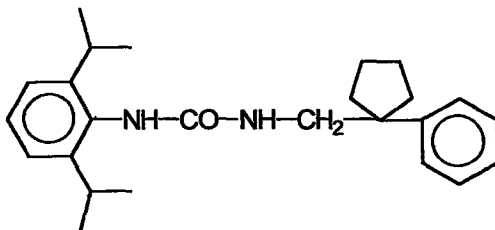


Miyashita ve ark. (129) yeni antiülser ajanlar geliştirilmesi hedefiyle 3-[3-(piperidinometil)fenoksi]propilamin'inin etanol içinde soğutulmuş çözeltisine damla damla sübstitüe izosiyanatları ilave etmişler ve oda ısısında 2.5 saat karıştırarak N-sübstitüefenil-N'-[3(3(piperidinometil)fenoksi)propil]üreleri sentezlemişlerdir. Bileşikler H_2 reseptör antagonisti, mide salgılarını azaltma ve mide mukozasını koruyucu aktiviteleri yönünden incelemişler ve kısa düz zincirli alkil grupları ile sübstitüe ürelerin aril grupları ile sübstitüe olanlara göre daha etkili olduklarını belirtmişlerdir.

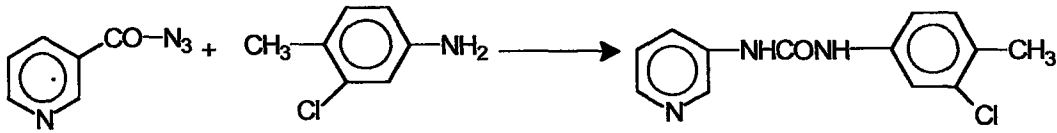


R= CH₃, C₂H₅, CH₂CH₂F, C₆H₅, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃,
3-NH₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄

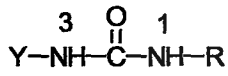
Trivedi ve ark. (185) 1994 yılında yaptıkları bir çalışmada, 1-fenilsikloalkilamin'leri etilasetat'lı ortamda sübstitüe fenil izosiyanatlarla oda ısısında 20 saat reaksiyona sokarak N-(sübstitüefenil)-N'-(1-fenilsikloalkil)üreleri sentezlemişlerdir. Araştırmacılar Kolesterol Açıl Transferaz İnhibitörü (ACAT) olarak bu serinin en aktif bileşiğinin N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-(1-fenilsiklopentil)metilüre olduğunu kaydetmişlerdir. Ayrıca fenil halkasına çok polar grupların getirilmesi ile yağda çözünürlüğün azaltılarak yüksek ACAT inhibitör etkinlik gösteren çok sayıda bileşiğin hazırlandığını da belirtmişlerdir.



Forbes ve ark. (63) nikotinoil azid'i toluen içinde 3-kloro-4-metilanilin ile geri çeviren soğutucu altında reaksiyona sokmuşlar süre bitiminde ortamı asitlendirerek N-(3-kloro-4-metilfenil)-N'-(3-piridil)üreyi hidroklorür tuzu halinde kazanmışlardır. Bileşiğin farelerde serotonin 5HT_{2C} reseptörlerini antagonize ederek antipsikotik etki gösterdiğini belirtmişlerdir.



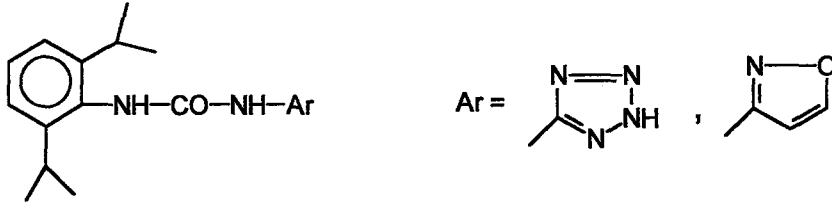
Vajragupta ve ark. (189) 2-amino-6-sübstitüe kinolin'i ve 2-aminopiridin'i ilgili izosiyanatlar ile oda ısısında karıştırarak yada 80°C'de ısıtarak karşılık gelen üre türevlerini sentezlemişlerdir. Elde edilen bileşikler üzerinde yapılan aktivite çalışmasında çok sayıda üre türevinin antihipertansif etki gösterdiğini , bu serinin en aktif bileşiğinin ise 1-n-propil-3-[2'-(6-metoksi)kinolil]üre olduğunu bildirmişlerdir.



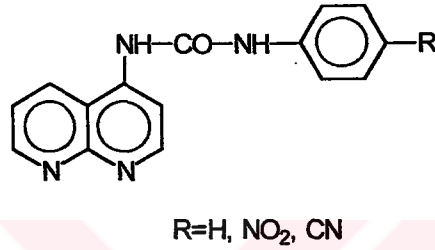
Y= 6-metil-2-kinolil , 6-metoksi-2-kinolil , 2-piridilmetil

R= CH₂=CHCH₂, CH₃OC₆H₅, CH₃(CH₂)₂, CH₃(CH₂)₆, CH₃(CH₂)₇

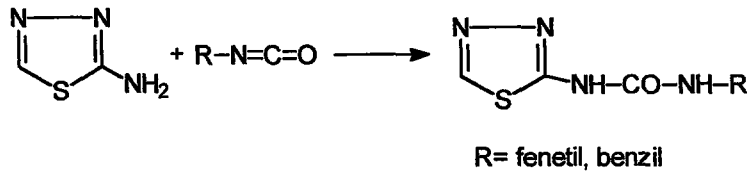
White ve ark. (195) 1996 yılında gerçekleştirdikleri bir çalışmada bir seri diaril sübstitüe heterosiklik üre türevlerini hazırlayarak *in vitro* Kolesterol Açıl Transferaz (ACAT) inhibe edici ve *in vivo* olarak da kolesterol diyeti ile beslenen hayvan modellerinde plazma total kolesterol düzeyini düşürücü etkilerini incelenmişlerdir. N-(2,6-diisopropilfenil)-N'-(sübstitüe tetrazol/isoksazol)üre'lerin oldukça etkili olduğu, tetrazol halkası taşıyanların hipokolesterolemili sıçanlara 10 mg/kg dozda uygulandığında total kolesterolü %52 oranında azalttığını, HDL kolesterolünü ise %113 arttırdığını bildirilmişlerdir.



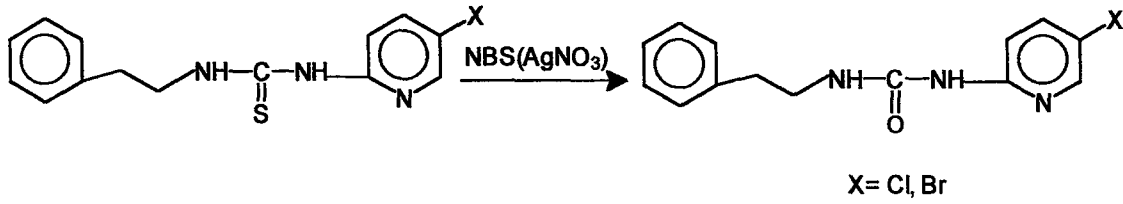
Harrigton ve Thompson (76) 1999 yılında N-(naftiridinil)-N'-fenilüre türevlerini sentezlemişler ve sentezlenen bileşiklerin antikonvulsan etki gösterdiklerini belirtmişlerdir.



Jacobsen ve ark. (86) tiyadiazol aminleri uygun izosiyanatlarla tetrahidrofuran içerisinde bir gece reaksiyona sokarak karşılık gelen üre türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin çeşitli atriitlerde etkili olup, kanser gelişiminde ve düzensiz doku bağlantılarında rol oynayan matrix metalloproteinaz'ı (MMPs) inhibe ettiklerini bildirmişlerdir.

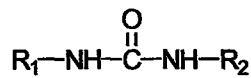


Högberg ve ark. (80) daha önce elde ettikleri tiyoüre bileşiklerinin karşılık gelen ürelere sentezleri için ilgili tiyoüre yapılarını N-bromosüksinimid yada gümüş nitrat ile dioksan-su'lu ortamda muamele etmişlerdir.



Araştırmacılar HIV-1 Reverse Transcriptase enzim inhibitörü aktivite gösteren bileşikler üzerinde yaptıkları yapı-etki çalışmasında cis izomeri olan ve ara zincirde etil grubu taşıyan bileşiklerin daha güçlü etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Sol tarafta yer alan fenil halkasının 2.konumunda hidroksil yada 3.konumunda asetil veya propil , 6.konumunda fluor içeren; sağ tarafta yer alan piridil halkasının 5. konumunda brom, klor veya siyano grubu taşıyan bileşiğin en güçlü HIV-1 inhibitörü olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar sentezlenen üre türevlerinin HIV/AIDS'e karşı ilaç olarak kullanılabilmesi için çalışmalarının devam ettiğini kaydetmişlerdir.

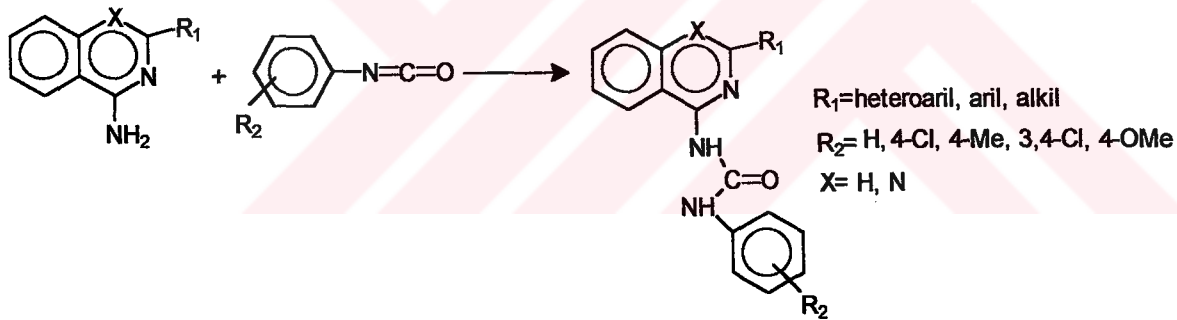
Dimmorck ve ark. (34) ilgili aminleri fenil izosiyanat, propil izosiyanat, etil izosiyanat ile eterli ortamda 0°C'de muamele ederek N,N'-disübstitüe üreleri sentezlemişlerdir. Çok sayıda sentezlenen bileşiğin farelerde antikonvulsan gösterdikleri ve bu bileşikler içerisinde N¹'de α -metil benzil grubu taşıyan ve intraperitonal yada oral olarak uygulanan ürelerin konvülsiyonlara karşı güçlü koruma gösterdiği, ayrıca nörotoksik etkilerinin de bulunmadığı belirtilmiştir. Araştırmacılar elde edilen bu yapıların yeni antikonvulsan bileşiklerin geliştirilmesinde prototip olarak kullanılabilceğini ifade etmişlerdir.



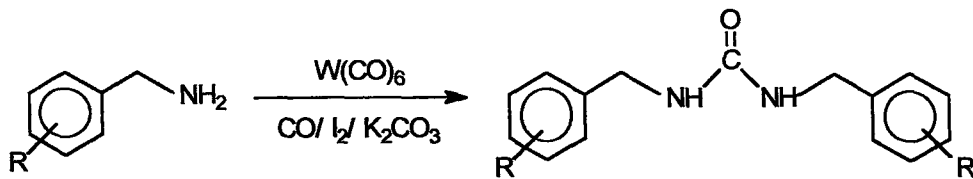
$R_1 = C_6H_5, C_6H_5CH_2, C_6H_5CH(CH_3), C_6H_5CONH$

$R_2 = H, (CH_2)_2CH_3, C_2H_5, C_6H_5$

Muijlwijk-Koezen ve ark. (134) sübstitüe izokinolinamin/kinozolaminleri eşit moldeki fenil izosiyanatlar ile asetonitril içinde 30-50°C'de 1 saat karıştırarak N-sübstitüefenil-N'-izokinolin-1-üre yada N-sübstitüefenil-N'-kinazolin-4-üre türevlerini elde etmişlerdir. Araştırmacılar sentezlenen izokinolin ve kinazolin ürelerin insanda Adenosin A₃ reseptörlerine bağlandığını tespit etmişlerdir. Yapı-reseptöre bağlanma oranı analizlerinde kinazolin halkasının 2 konumu yada izokinolin halkasında tekabül eden 3 konumuna fenil veya heteroaril sübstitüentlerinin getirilmesinin alifatik yada sübstitüent içermeyen halkaya oranla reseptöre ilgiyi artırdığı; fenil halkasında da 2 konumunda elektron verici grupların reseptöre bağlanmayı artırır iken elektron çekici grupların herhangi bir etkisi olmadığı belirtilmiştir. Sentezlenen türevler içerisinde N-(2-metoksifenil)-N'-(2-(3-piridil)kinazolin-4-il)üre'nin insanda etkin bir Adenosin A₃ reseptör antagonisti olması nedeniyle antiinflamatuvar, antiastmatik yada antiiskemik aktivitelerinin bulunduğunu bildirmişlerdir.



McCusker ve ark. (116) primer aminlerden CO ve metal katalizörü varlığında üre türevlerini sentezlemişlerdir. Oksidasyona karşı dayanıklı metal katalizörleri olan $[(\text{CO}_2)_2\text{W}(\text{NH})\text{I}_2]_2$ yada $\text{W}(\text{CO})_6$ kullanılarak diğer sentez yöntemlerine göre daha yüksek verimle sübstitüe ürelerin elde edilebileceğini bildirmişlerdir.



Organizmada tiyoürenin desülfürasyonla metaboliti olarak oluşan üreler aktivite açısından da tiyoürelerle benzerlik içindedirler. Üre kendisi osmotik diüretik ve keratolitik etkili ilaçların yapısında yer alırken, süstitüentlerin yer aldığı üre bileşiklerinin ise tiyoüreler gibi antikonvulsan, antimikrobiyal, anti-HIV, antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Ayrıca literatür araştırmasında süstitüe üre bileşiklerinde analjezik, antilösemik, antiiskemik ve antihipertansif etkilerde tespit edilmiştir.



5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araç ve Gereçler

5.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Anilin (Merck), Aseton (Merck), Asetilaseton (Merck), 1-Benzoilaseton (Sigma), Benzil izotiyosiyanat (Fluka), Benzokain (Merck), Etanol (Merck), Eter (Merck), Etil asetoasetat (Sigma), Etil izotiyosiyanat (Merck), 2-Etoksifenil izosiyanat (Aldrich), Fenil izosiyanat (Fluka), Fenil izotiyosiyanat (Sigma), 2-Fluorofenil izotiyosiyanat (Aldrich), 3-Fluorofenil izotiyosiyanat (Aldrich), Glasiyel asetik asit (Merck), Hidrazin hidrat (Fluka), Hidroklorik asit (Merck), 4-Klorofenil izotiyosiyanat (Fluka), Metanol (Merck), Metilhidrazin (BDH Chemicals), 4-Metilfenil izotiyosiyanat (Aldrich), 6-Metilheptan-2,4-dion (BDH Chemicals), Metil 4-metoksiasetoasetat (Fluka), 4-Metoksifenil izotiyosiyanat (Aldrich), 4-Nitrofenil izotiyosiyanat (Aldrich), Petrol eteri (Merck), Propil izotiyosiyanat (Aldrich), Sikloheksil izotiyosiyanat (Fluka), Silikajel (Merck Kieselgel 60 F- 0,2 mm), Sodyum asetat (Merck), Sodyum nitrit (Merck), Sodyum sülfat (Merck), 3-Trifluorometil izotiyosiyanat (Aldrich).

5.1.2. Kullanılan Elektronik Cihazlar

Ultraviyole Spektrofotometre Shimadzu UV 2100 S

Infrared Spektrofotometre Perkin Elmer 1600 FITR

Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometre Bruker AVANC-DPX 400

Kütle Spektrometre Fisons Instruments VG
Platform II LS-MS

Elementel Analiz Cihazı Leco CHNS-932

Erime Derecesi Aleti Büchi 530

Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografi Cihazı Waters Model 600

Enjektör : Rheodyne Model 7725

Dedektör : Waters, Model 481, UV Dedektör

Kaydedici : Unicam 4880 Chromatography Data Handling System

Kolon : Waters Novopak C₁₈ (150 mmx 3.9 mm ID)

5.2. Yöntemler

5.2.1. 3-(Fenilazo)-2,4-pentandion (Madde A1)

Literatürde (52) verilen yönteme göre çalışılarak 0.01 mol (1ml) anilinin 2ml der. HCl'deki çözeltisine soğukta 10 ml NaNO₂ çözeltisi damla damla ilave edilir. Oluşan diazonyum tuzunu ihtiva eden çözelti ve 0.01 mol (1ml) asetilaseton , 30 gr sodyum asetat ve 25 ml etanol(%50) içeren soğuk karışıma ilave edilir. Oluşan çökelti su ile yıkanarak süzülür, kurutulur ve etanolden billurlandırılır. Verim % 78.

Koyu sarı renkli, iğne şeklinde billuri bir maddedir, e.d. 78-80 °C. Su, eter ve kloromda çözünmez. Etanolde sıcakta çözünür.

5.2.2. 4-(Fenilazo)-3,5-dimetilpirazol (Madde B1)

Literatürde (51) verilen yönteme göre çalışılarak 0.9 g (4.4 mmol) madde A1 üzerine 1ml hidrazin hidrat (% 99) ve 5ml glasiyel asetik asit ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda 4 saat ısıtılır. Süre bitiminde ortama su ilave edilir, oluşan çökelti süzülerek alınır, kurutulur ve etanolden billurlandırılır. Verim % 83.

Sarı renkli, iğne şeklinde billuri bir maddedir, e.d. 126 °C. Etanolde çözünür, suda çözünmez.

5.2.3. 3-(4-Karbetoksifenilazo)-2,4-pentandion (Madde A2)

Literatürde (52) verilen yönteme göre çalışılarak 0.01 mol (1.65g) benzokainin 2ml der. HCl'deki çözeltisine soğukta 10 ml NaNO₂ çözeltisi damla damla ilave edilir. Oluşan diazonyum tuzunu ihtiva eden çözelti ve 0.01 mol (1ml) asetilaseton , 30 gr sodyum asetat ve 25 ml etanol (%50) içeren soğuk karışıma ilave edilir. Oluşan çökelti su ile yıkanarak süzülür, kurutulur ve etanolden billurlandırılır. Verim % 79.

Koyu sarı renkli amorf toz, e.d. 125 °C. Sıcakta etanolde çözünür. Su ve eterde çözünmez.

5.2.4. 4-(4-Karbetoksifenilazo)-1,3,5-trimetilpirazol (Madde B2)

Literatürde (51) verilen yönteme göre çalışılarak 0.9g (3.1 mmol) madde A2 üzerine 1ml metilhidrazin ve 5ml glasiyel asetik asit ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda 4 saat ısıtılır. Süre bitiminde ortama su

ilave edilir, oluşan çökelti süzülerek alınır, kurutulur ve etanolden billurlandırılır Verim % 85.

Parlak turuncu renkli billuri madde, e.d. 165 °C . Sıcakta etanolde çözünür. Su ve eterde çözünmez.

5.2.6. 4-Amino-3,5-dimetilpirazol [1]

Literatürde (51) verilen yönteme göre çalışılarak 1g (5 mmol) madde B1' in etanoldeki çözeltisine 0.7 ml hidrazin hidrat (% 99) ilave edilir ve 50 °C'de magnetik karıştırıcı üzerinde karıştırılır. Başlangıçta turuncu olan renk hafif pembeye dönünce İnce Tabaka Kromatografisi ile de kontrol edilerek reaksiyon bitirilir. Ortama bir miktar su ilave edilerek eterle ekstraksiyon yapılır (anilin ayrılır) ve sulu-alkollü ortamda kalan amin billurlandırılarak kazanılır. Verim % 82.

Parlak beyaz renkli pul şeklinde billuri madde, e.d. 209 °C. Su, etanol ve asetonda çözünür. Eter ve petrol eterinde çözünmez.

5.2.6. 4-Amino-1,3,5-trimetilpirazol [2]

Literatürde (51) verilen yönteme göre çalışılarak 1g (3.5 mmol) madde B2' nin etanoldeki çözeltisine 0.7 ml hidrazin hidrat (% 99) ilave edilir, 50 °C'de magnetik karıştırıcı üzerinde karıştırılır. Başlangıçta turuncu olan renk açık sarıya dönünce İnce Tabaka Kromatografisi ile de kontrol edilerek reaksiyon bitirilir. Ortama bir miktar su ilave edilerek eterle ekstraksiyon yapılır (benzokain ayrılır). Sulu-alkollü ortamda kalan amin çözücüsü yoğunlaştırılarak kazanılır. Verim % 66.

Turuncu renkli billuri madde, e.d. 98 °C. Su, etanol ve asetonda çözünür. Eter ve petrol eterinde çözünmez.

5.2.7. 4-amino-3,5-di/ 1,3,5-trimetilpirazol'den hareketle kazanılan kenetlenme ürünleri [3a-e, 6a-b]

0.01 mol primer aromatik amin bileşiğinin (Madde 1 veya 2) 2 ml derişik HCl'deki çözeltisine soğukta 10 ml NaNO₂ (%10) çözeltisi damla damla ilave edilir. Oluşan aril diazonyum tuzu ihtiva eden çözelti ve 0.01 mol uygun aktif hidrojen bileşiği , 50 g sodyum asetat ve 50 ml etanol (%50) içeren soğuk karışıma ilave edilir. Oluşan çökelti su ile yıkanarak süzölür , kurutulur ve uygun bir çözücü kullanılarak billurlandırılır (52).

5.2.8. N-Süstitüe-N'-(3,5-di/ 1,3,5-trimetilpirazol-4-il)tiyoüre'ler [4a-m, 7a-b]

0.085 Mol 100 ml susuz asetonda çözülmüş uygun izotiyosiyanat 100 ml susuz asetonda çözülmüş 0.085 mol amin üzerine damla damla ilave edilir. Karışım 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Çözücü vakum altında uçurulur, kalan madde uygun bir çözücünden billurlandırılır (182).

5.2.9. N-Süstitüe-N'-(3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol-4-il)üre'ler [5a-b, 8]

3.5 Mmol 4-amino-3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol 7.0 mmol fenil/2-etoksifenil izosiyanatla 80 °C'de iki saat ısıtılır. Süre bitiminde elde edilen katı ürün petrol eteri ile yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılır (189).

5.3. Kromatografik Çalışmalar

5.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi

Yapılan sentez çalışmaları süresince reaksiyon evreleri ve süresi , son ürünün saflığı İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) yardımıyla saptanmıştır. Reaksiyon ortamında alınan örnekler yada son ürün adsorban olarak 0.2 mm kalınlığındaki hazır silikajel F-254 (Merck) plakları ve değişik çözücü sistemleri kullanılarak kontrol edilmiştir.

Kullanılan Sistemler: S₁ : Kloroform-metanol (75:25)
S₂ : Petrol eteri-aseton (70:30)

Lekelerin belirlenmesi: Bileşiklere ait lekeler dalga boyu 254 nm olan UV ışık altında incelenmiş, verdikleri renkli lekeler işaretlenmiştir. Aromatik primer aminler UV ışık altında mor renk vermiş olup, DAC belirteci (200 mg 4-dimetilaminosinnamealdehit'in 50 ml 1M HCl ve 50 ml etanoldeki çözeltisi) ile mor renkli lekeler oluşturmuştur. Kenetlenme ürünleri UV ışık altında sarı, tiyoüre ve üre bileşikleri mor renk vermişler, püskürtülen DAC belirteci ile renkleri değişmemiştir.

5.3.2. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi

Elde edilen bütün maddelerin saflığı İnce Tabaka Kromatografisi yanında Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (YBSK) kullanılarak da tespit edilmiştir. Bu amaçla mobil fazda çözülerek hazırlanan örnekler uygun çözücü karışımlarının geçtiği sisteme injekte edilerek kolonda (Waters, Novopak C₁₈ 3.9x150 mm)

ayrımları gerçekleştirilmiş ve kolonda tutulma zamanları (Retansiyon Zamanı, RZ) tespit edilmiştir. Kullanılan çözücü sistemleri aşağıda verilmiştir.

Kullanılan Mobil Fazlar: M₁: Asetonitril : Su (50:50)

M₂: Asetonitril : Su (60:40)

M₃: Asetonitril : Su (70:30)

5.4. Aktivite Çalışmaları

5.4.1. Antitüberküloz Aktivite Araştırması*

BACTEC Radyometrik Hassasiyet Test Yöntemi: Bu yöntem, steril vücut sıvılarındaki mikroorganizmaları saptamak amacıyla kullanılmaktadır. Yöntemin esası, besiyerindeki ¹⁴C izotopu içeren bazı maddelerin örneğin 1 no'lu karbonu ¹⁴C izotopu ile işaretlenmiş palmitik asidin mikroorganizmalar ile metabolizması sonucu oluşturduğu ¹⁴CO₂ in miktarının saptanmasına dayanır. 37°C'de inkübasyona bırakılan tüplerde oluşan ¹⁴CO₂ miktarı ölçülerek büyüme indeksi (GI) birimine çevrilir (100 GI ünitesi: 0,025 µ Ci CO₂) ve belirli aralarla GI farkları (ΔGI) ölçülür. Kontrolün GI farkı, test bileşiğinkine kıyaslanarak aşağıdaki şekilde yorumlanır (84,106,180).

ΔGI kontrol > ΔGI bileşik = hassas

ΔGI kontrol < ΔGI bileşik = dirençli

BACTEC 460 radyometrik sistem kullanılarak BACTEC 12B ortamında *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇ Rv suşuna karşı 6.25 µg/ml konsantrasyonda yapılır ve %90 dan küçük inhibisyon (MIK > 6.25 µg/ml) gösteren bileşikler ileri

Bu araştırmada bütün bileşiklerin BACTEC 460 radyometrik sistem kullanılarak *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇ Rv'a karşı 6.25 µg/ml konsantrasyonunda *in vitro* antitüberküloz aktiviteleri araştırılmıştır.

5.4.2. Antikonvulsan Aktivite Araştırması**

Pentilentetrazol (PTZ) Modeli: Aktivitesi araştırılacak maddeler %5'lik arap zambında çözülerek dişi/erkek 25-35 g ağırlığındaki albino Balb/C farelere 10 gramı başına 0.1 ml olacak şekilde intraperitoneal (i.p) olarak enjekte edilir. 30 Dakika sonra farelere 55 mg/kg olacak şekilde serum fizyolojik içinde zlen pentilentetrazol i.p olarak uygulanır ve enjeksiyondan hemen sonra başlayarak 30 dakika süre ile pleksiglas kafes (30x30cm) içinde tutularak davranış değişikleri gözlenir. Konvulsiyon grandmal nöbet (GM) geçirip geçirmediği yada nöbet sonrasında ölüm olup olmadığı şeklinde değerlendirilir (31,35,94,107).

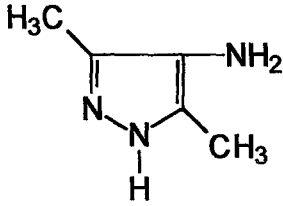
Tiyoüre türevlerinin antikonvulsan aktivitelerinin bulunmasından hareketle prototip olarak seçilen madde **4a**, **4f**, **4g**, **4l** ve **7b**'nin PTZ ile oluşturulan konvulsiyonlara karşı aktivitesi incelenmiştir.

*Antitüberküloz aktivite taranması Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility (TAACF) de yapılmıştır.

**Antikonvulsan etkinin araştırılması Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

6. BULGULAR

6.1. 4-Amino-3,5-dimetilpirazol [1]



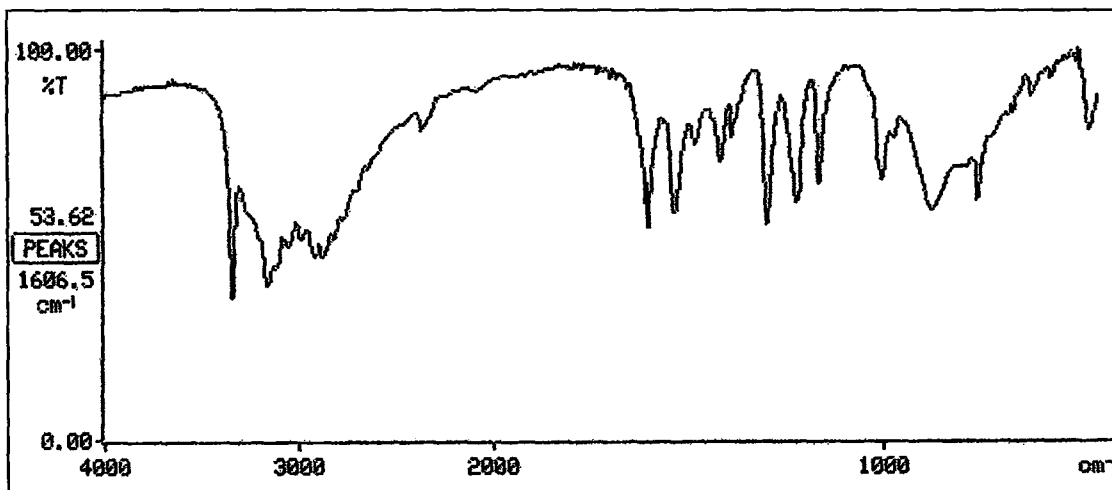
1,00 g (5 mmol) Madde B1 ve 0.7 ml hidrazin hidrat'tan hareketle 5.2.5-de verilen yönteme göre elde edilir. Sulu-alkollü ortamdan billurlandırılır. Verim % 82,00. Parlak beyaz renkli toz madde, e.d. 209 C (lit.e.d.203-205 [132]).

Su, etanol ve asetonda       r. Eterde       mez.

Spektral Bulgular:

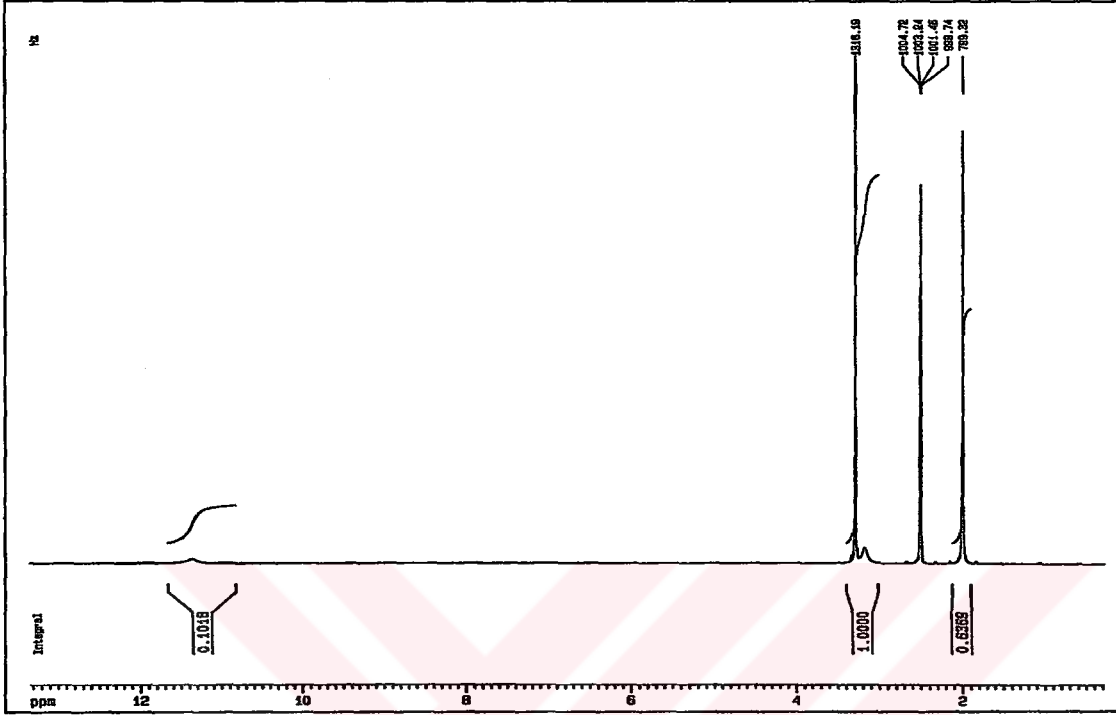
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 237 (32800) (100 ml'sinde 0.9 mg madde içeren etanollü     lti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3347 (primer amin grubu N-H gerilme bandı); 3163 (pirazol N-H gerilme bandı); 2882 (CH_3 grubu C-H gerilme bandı); 1684-1606 (primer amin N-H eğilme bandı).



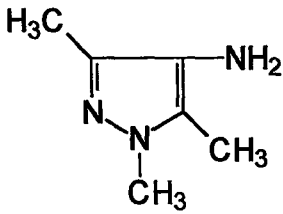
Şekil 1. Madde 1' in IR Spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm): 2.10 (s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 3.30 (s, 2H, NH₂) ; 11.40 (s, 1H, pirazol NH).



Şekil 2. Madde 1' in ¹H-NMR Spektrumu

6.2. 4-amino-1,3,5-trimetilpirazol [2]

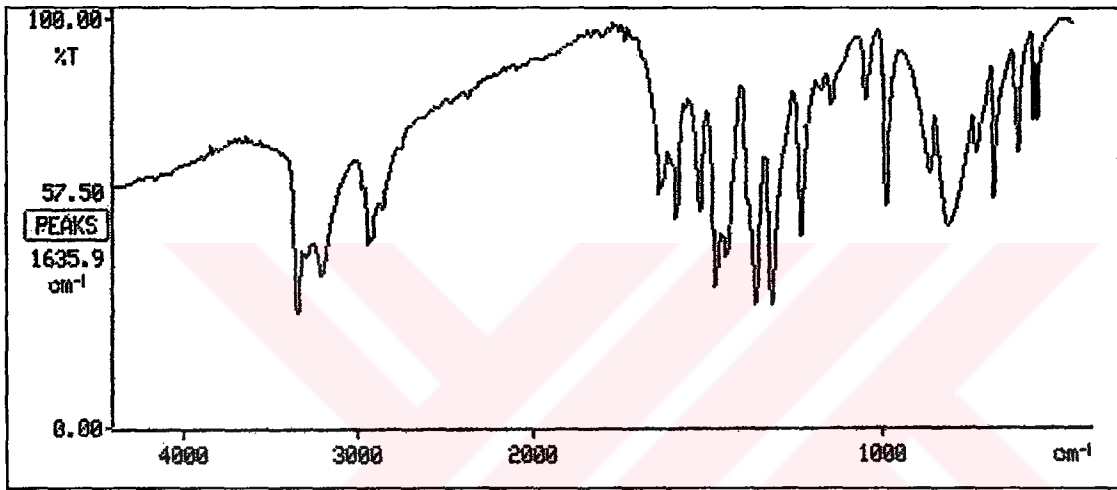


1,00 g (3.5 mmol) Madde B2 ve 0.7 ml metilhidrazin'den hareketle 5.2.6'da verilen yöntemle elde edilir. Sulu-alkollü ortamdan billurlandırılır. Verim % 66,20. Turuncu renkli toz madde, e.d. 98°C (lit.e.d.100-1°C [184]). Su, etanol ve asetonda çözünür. Eterde çözünmez.

Spektral Bulgular:

UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ) : 240 (19200) (100 ml'sinde 0.8 mg madde içeren etanolü çözelti).

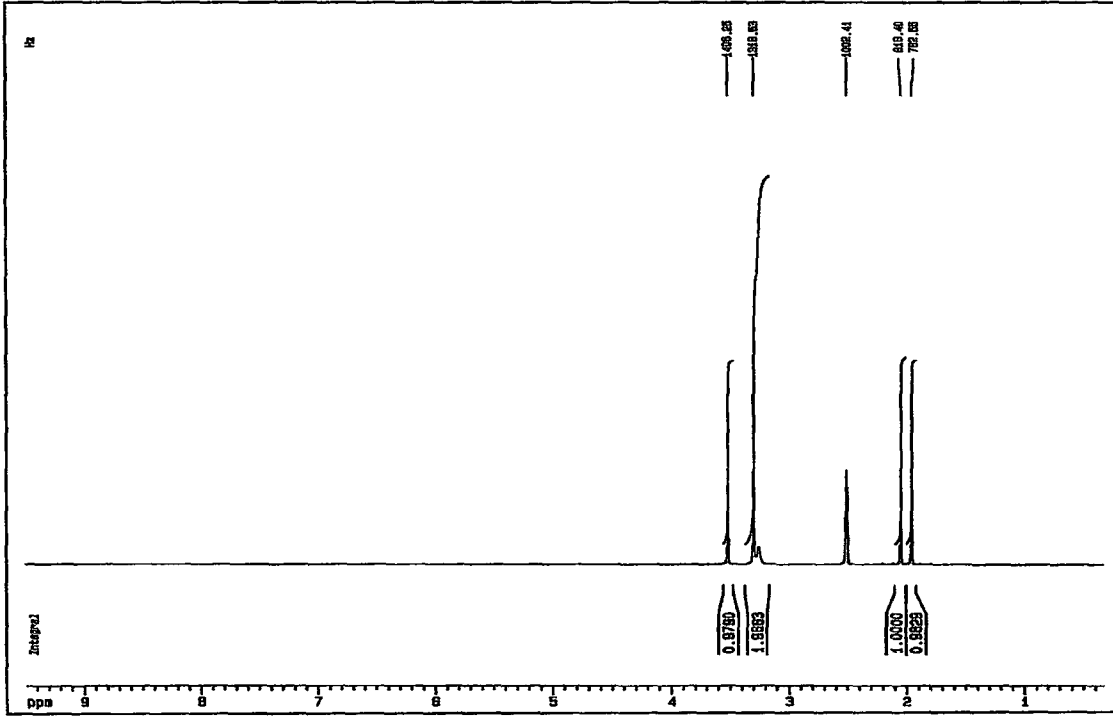
IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3345, 3209 (primer amin grubu N-H gerilme bandı); 2941 (CH_3 grubu C-H gerilme bandı); 1684-1635 (primer amin N-H eğilme bandı).



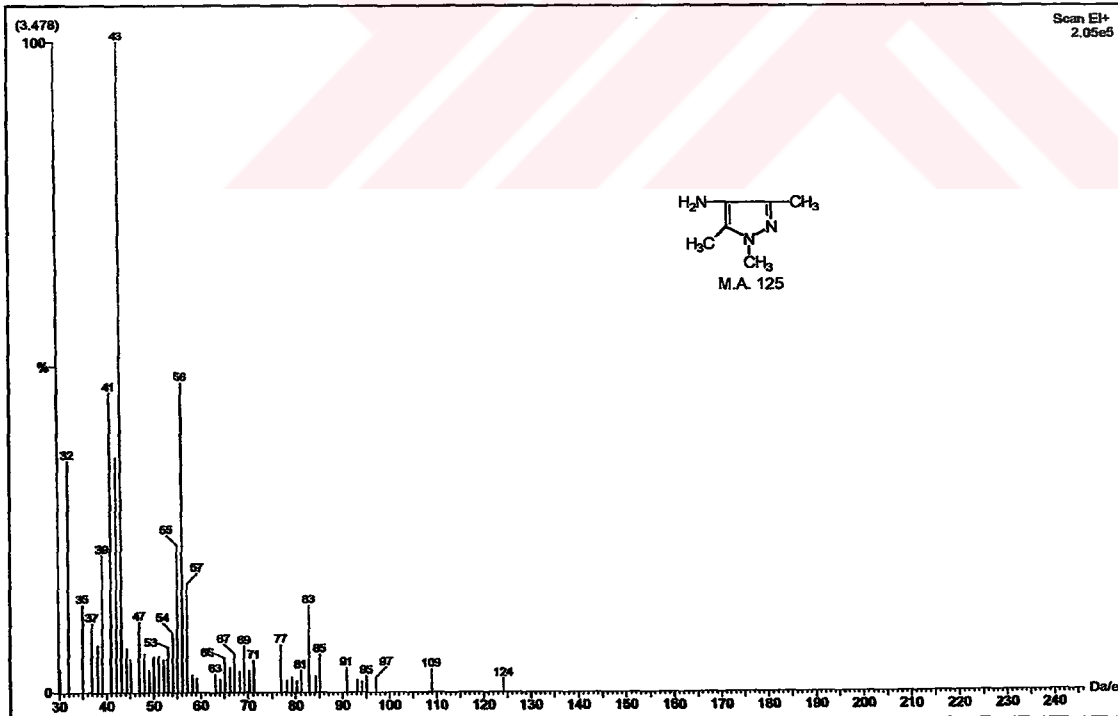
Şekil 3. Madde 2' nin IR Spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$), δ (ppm): 1.92 (s, 3H, pirazol 5-metil) ; 2.00 (s, 3H, pirazol 3-metil) ; 3.10 (s, 2H, NH_2) ; 3.47 (s, 3H, pirazol N- CH_3).

Kütle Spektrumu (EI, m/z): 124 (M^+-1), 109, 84, 66, 56, 55, 43 (%100), 39.



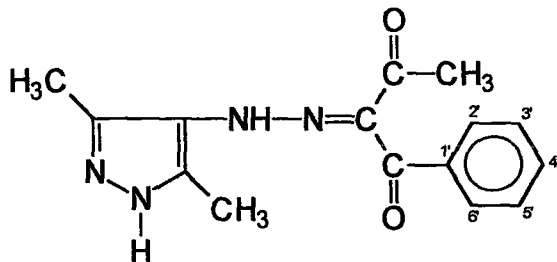
Şekil 4. Madde 2' nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 5. Madde 2'nin Kütle Spektrumu

6.3. 4-Amino-3,5-dimetilpirazol'den kazanılan hidrazonlar [3a-e]

6.3.1. 1-fenil-1,2,3-butantrion 2-(3,5-dimetilpirazol-4-il)hidrazon [3a]



0,21 g (1,90 mmol) Madde 1 ve 0,30 g 1-benzoilaseton'dan (1,90 mmol) hareketle 5.2.7'de verilen yöntemle göre elde edilir. Çökelek su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılır. Verim %41,00. Sarı renkli toz madde, e.d. 170-5°C (lit.ed. 169-170 [132]).

Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: C₁₅H₁₆N₄O₂ için

Hesaplanan : C, 63.36 ; H, 5.67 ; N, 19.70

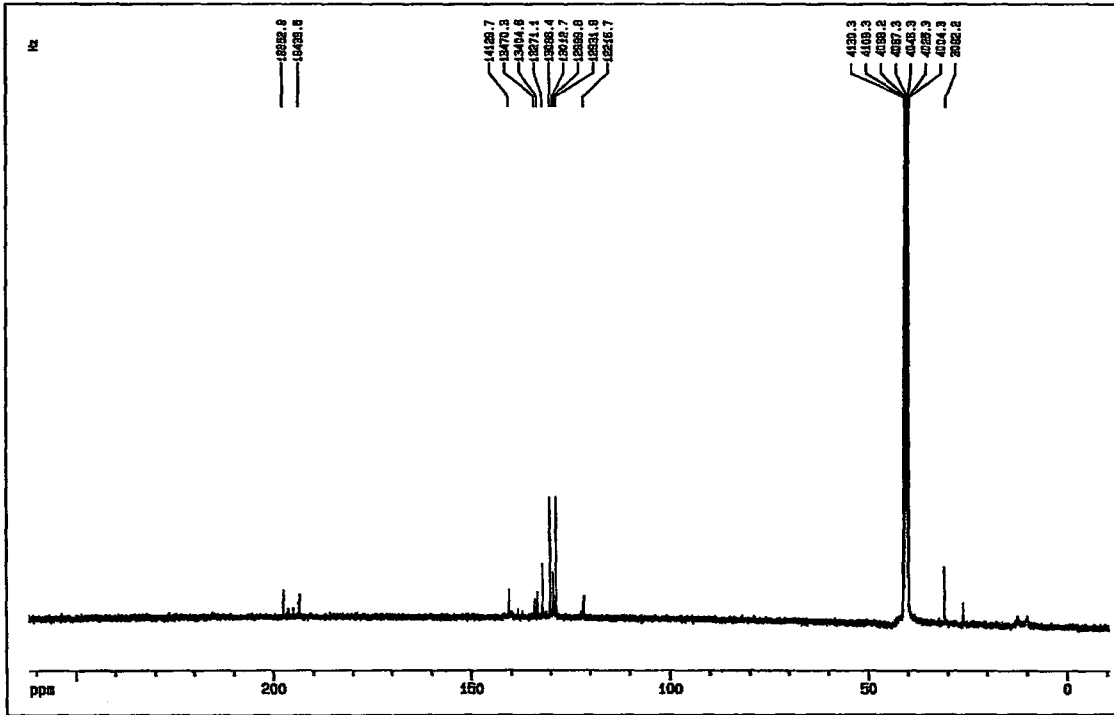
Bulunan : C, 62.47 ; H, 4.79 ; N, 18.98

Spektral Bulgular:

UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 399.8 (12000), 309.8 (4000, omuz), 229.6 (9900), 216.6 (8300, omuz), 204.6 (12000) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

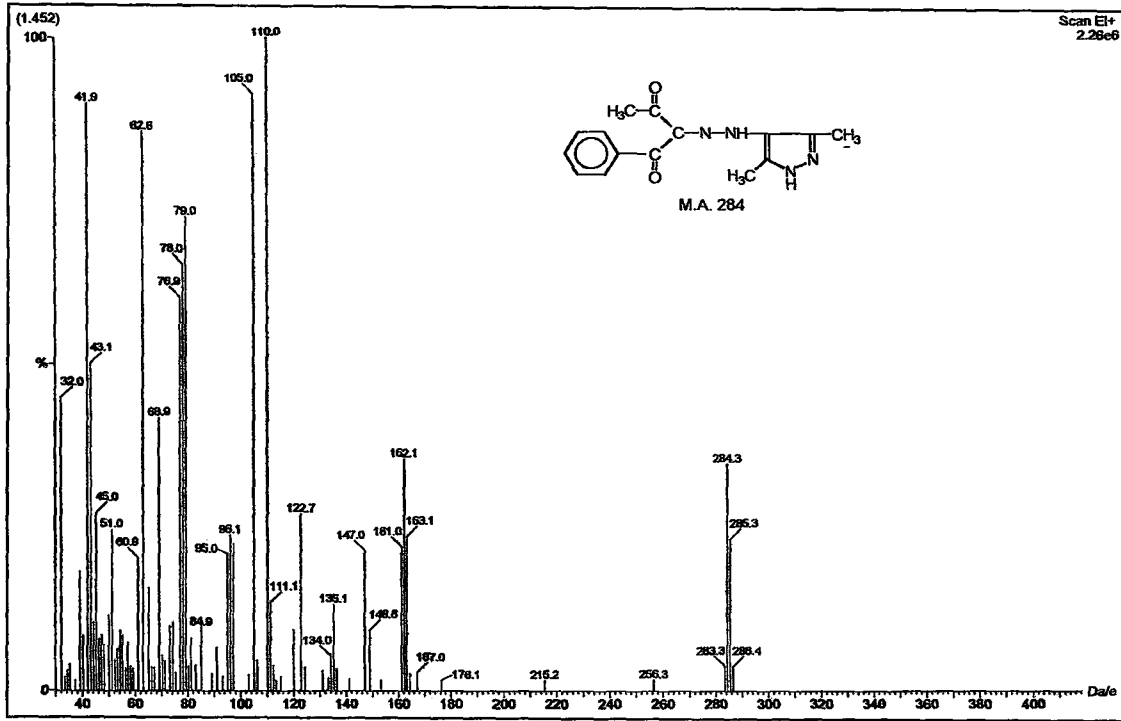
IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3173 (pirazol halkası ve hidrojen bağı yapmış hidrazon N-H gerilme bandı); 1605 (keton C=O); 1572-1444 (hidrazon ve pirazol C=N gerilme, hidrazon ve pirazol N-H eğilme bandı); 1297, 1213 (pirazol C-N gerilme bandı); 693 (monosüstitüe benzen).

(pirazol C5) ; 133.88 (pirazol C3) ; 140. 43 (hidrazon, C=N) ; 193.21 (-CO-CH₃) ; 197.32 (-CO-C₆H₅) .



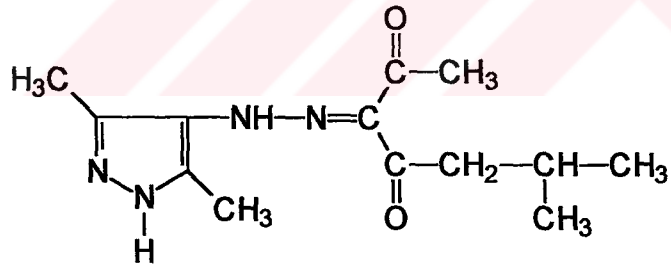
Şekil 8. Madde 3a' nın ¹³C-NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI, m/z): 284(M⁺), 169, 162, 161, 123, 111, 110, 105, 95, 80, 79, 78, 77, 42(%100), 41, 39, 32.



Şekil 9. Madde 3a' nın Kütle Spektrumu

6.3.2. 6-Metil-2,3,4-heptantrion 3-(3,5-dimetilpirazol-4-il)hidrazon [3b]



0,21 g (1,90 mmol) Madde 1 ve 0,25 ml 6-metilheptan-2,4-dion'dan (1,90 mmol) hareketle 5.2.7'de verilen yönteme göre elde edilir. Çökelek su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılır. Verim %53,67. Sarı renkli toz madde, e.d. 123-5°C.

Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: C₁₃H₂₀N₄O₂ için

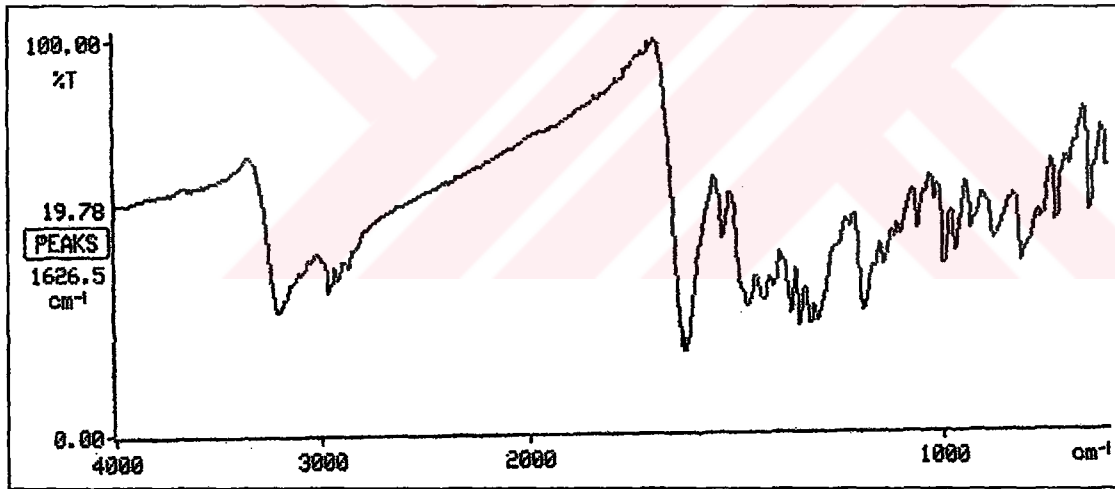
Hesaplanan : C, 59.09 ; H, 7.57 ; N, 21.21

Bulunan : C, 59.20 ; H, 6.63 ; N, 20.78

Spektral Bulgular:

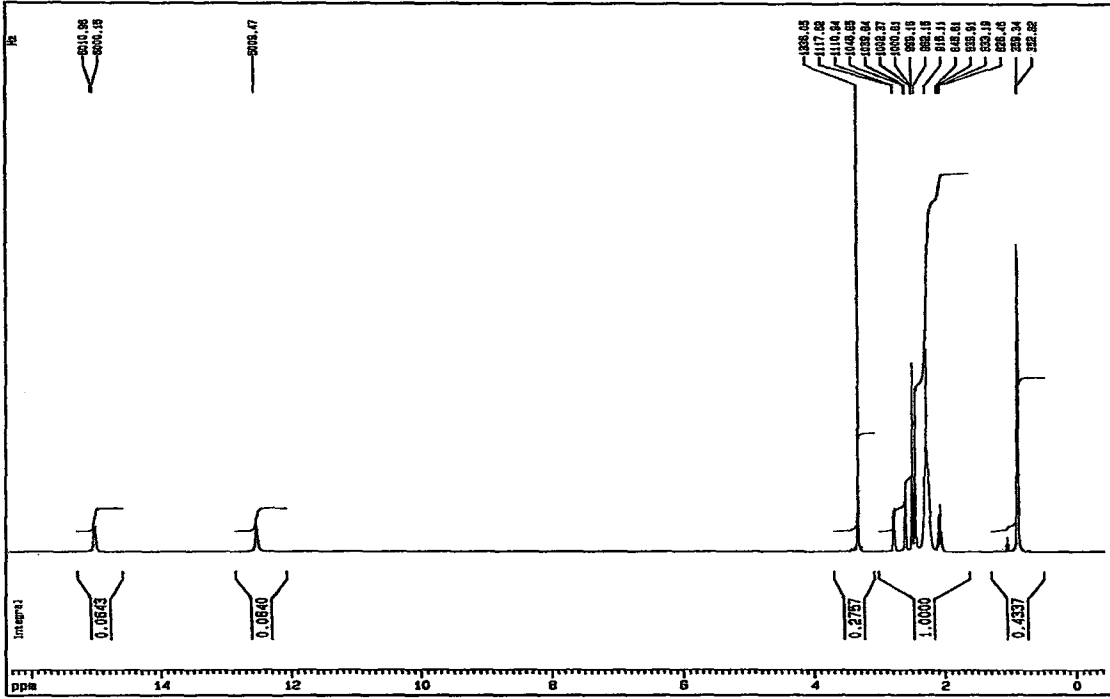
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 394.4 (13000), 269.6 (4600), 251.8 (4600, omuz), 232.0 (6400), 210.6 (3600, omuz), 203.6 (5100) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanolü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3217 (pirazol halkası ve hidrojen bağı yapmış hidrazon N-H gerilme bandı); 2971 (CH₃, CH₂ ve CH grubu C-H gerilme bandı) ; 1626 (keton C=O); 1533-1437 (hidrazon ve pirazol C=N gerilme, hidrazon ve pirazol N-H eğilme bandı) ; 1303-1195 (pirazol C-N gerilme bandı).



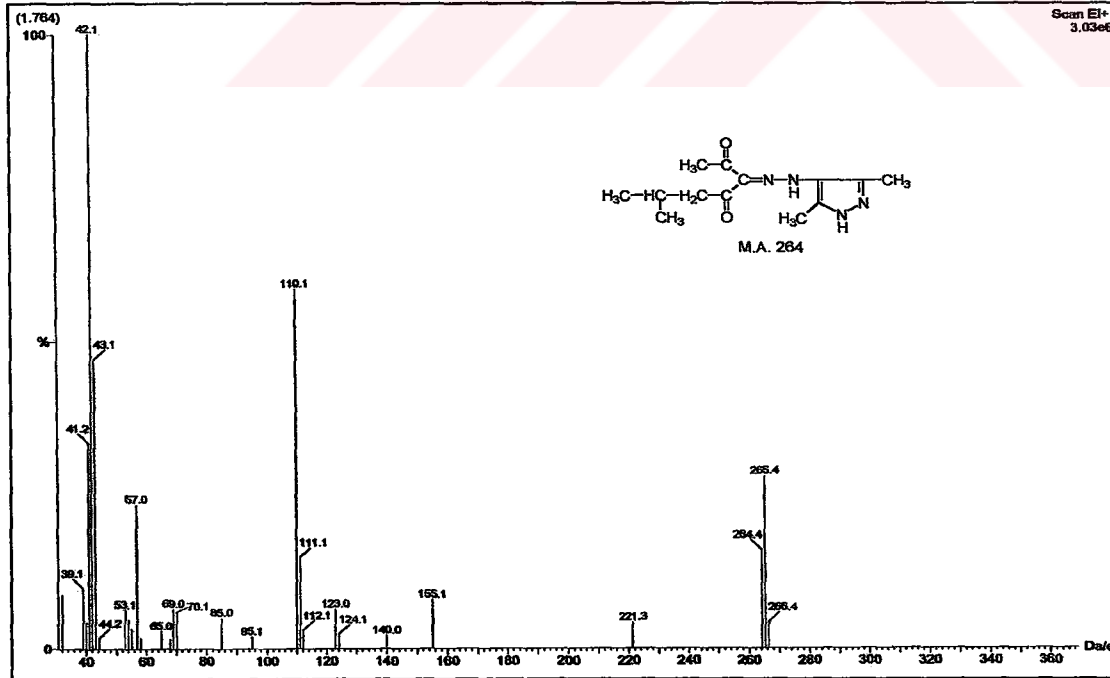
Şekil 10. Madde 3b' nin IR Spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm): 0.89 (d, 6H, J= 7 Hz -CH(CH₃)₂) ; 2.10 (m, 1H, -CH-) ; 2.28 (s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.50 (çözücü piki) ; 2.47 (s, 3H, -COCH₃) ; 2.60 (d, 1H, -CH₂-, J= 9 Hz) ; 2.80 (d, 1H, -CH₂-, J= 7 Hz) ; 3.35 (çözücü içindeki H₂O piki) 12.05 (s, 1H, pirazol NH) ; 14.58 (s, 1H, NH- hidrazon).



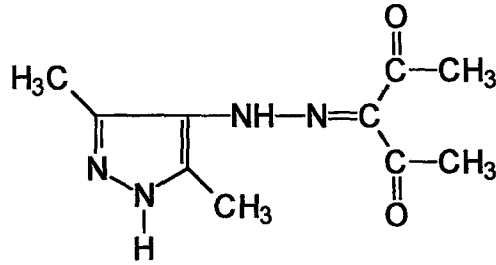
Şekil 11. Madde 3b' nin ¹H-NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI, m/z): 264(M⁺), 221, 155, 123, 111, 110, 95, 85, 57, 42(%100), 41, 39.



Şekil 12. Madde 3b' nin Kütle Spektrumu

6.3.3. 2,3,4-Pentantrion 3-(3,5-dimetilpirazol-4-il)hidrazon [3c]



0,21 g (1,90 mmol) Madde 1 ve 0,20 ml asetilaseton'dan (1,90 mmol) hareketle 5.2.7'de verilen yönteme göre elde edilir. Çökelek su ile yıkanır, kurutulur, etanolden billurlandırılır. Verim %63,64. Sarı renkli toz madde, e.d. 182-3 C (lit.e.d. 184 C [132]).

Su, petrol eteri ve kloroformda   z nmez. Etanolde ve dimetilsülfoksitte   z n r.

Analiz: C₁₀H₁₄N₄O₂ için

Hesaplanan : C, 54.04 ; H, 6.34 ; N, 25.21

Bulunan : C, 54.70 ; H, 5.24 ; N, 24.93

Spektral bulgular:

UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 393.6 (15000), 303.2 (2000, omuz), 270.0 (5000), 250.2 (4100, omuz), 232.8 (68000), 211.6 (3100, omuz) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü   zelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3209 (pirazol halkası ve hidrojen ba ı yapmış hidrazon N-H gerilme bandı); 1633 (keton C=O); 1542-1436 (hidrazon ve pirazol C=N gerilme, hidrazon ve pirazol N-H eğilme bandı) 1323, 1200 (pirazol C-N gerilme bandı).

(1.551)

100

42.2

63.2

(1.551)

100

53.1

54.1

69.1

64.9

70.1

71.1

80.1

99.0

110.1

111.2

123.1

124.2

135.1

149.1

161.2

167.2

179.2

222.3

224.3

Scan El+

3.77e5

1.80e5

CH₃-C(=O)-C(=N-NH)-C(=O)-CH₃

H₃C

M.A. 222

%

Da/e

41.2

53.1

54.1

69.1

52.1

55.1

70.1

110.1

111.2

123.1

149.1

223.3

224.3

222.3

0

40

60

80

100

120

140

160

180

200

220

240

260

280

300

320

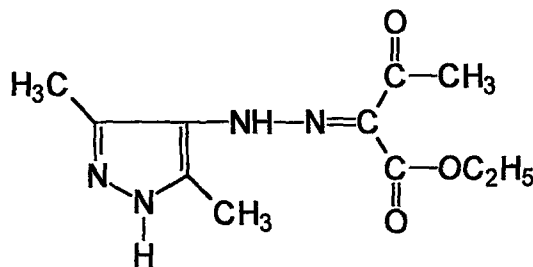
340

360

380

400

6.3.4. Etil 2-[(3,5-dimetilpirazol-4-il)hidrazono]-3-oksobütirat [3d]



75

Analiz: C₁₁H₁₆N₄O₃ için

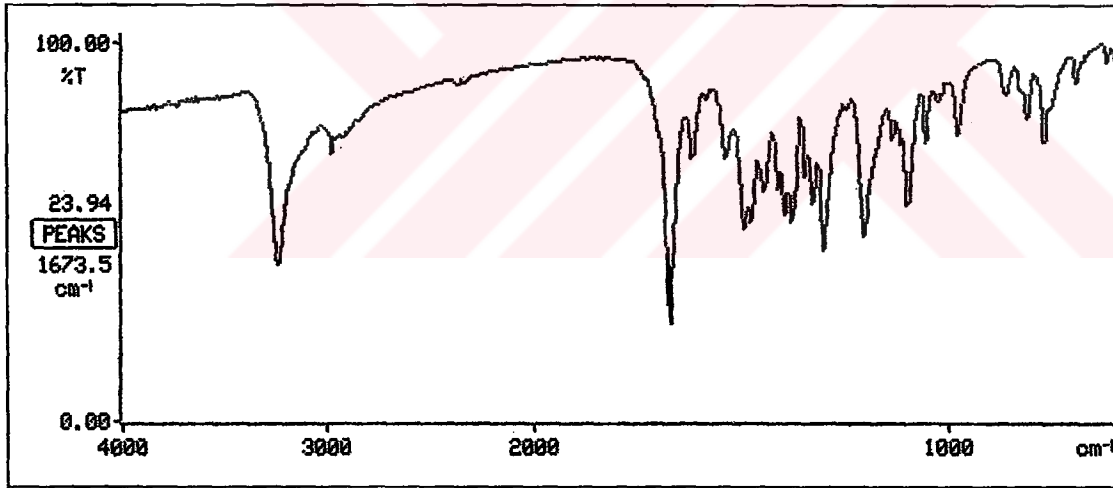
Hesaplanan : C, 52.37 ; H, 6.39 ; N, 22.20

Bulunan : C, 52.81 ; H, 5.37 ; N, 22.05

Spektral Bulgular:

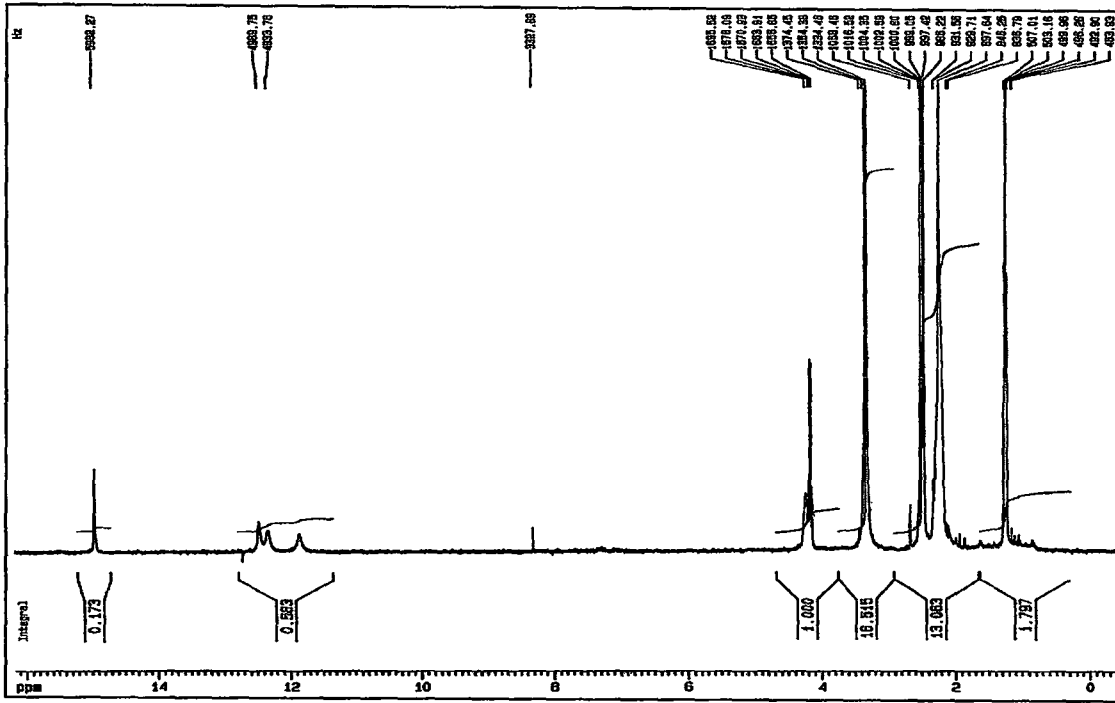
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 376.0 (5825), 231.6 (3760) (100 ml'sinde 1,1 mg madde içeren etanolü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3244 (pirazol halkası ve hidrojen bağı yapmış hidrazon N-H gerilme bandı); 2983 (CH₃ ve CH₂ grubu C-H gerilme bandı) ; 1673 (ester C=O); 1618 (keton C=O); 1539- 1444 (hidrazon ve pirazol C=N gerilme, hidrazon ve pirazol N-H eğilme bandı); 1348, 1327 (pirazol C-N gerilme bandı); 1204 (ester C-O gerilme bandı).



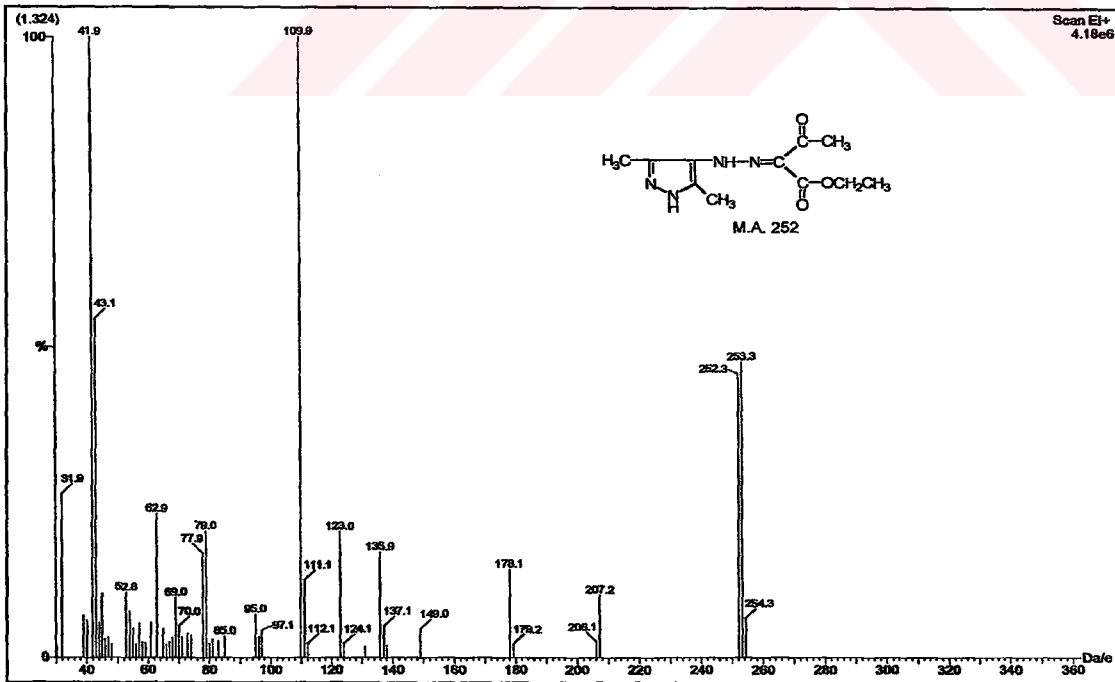
Şekil 16. Madde 3d' nin IR Spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm): 1.35 (t, 3H, CH₃-CH₂) ; 2.30 (s, 9H, pirazol 3,5-dimetil ve CH₃-CO-) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.40 (çözücü içindeki H₂O piki) ; 4.30 (q, 2H, -O-CH₂-) ; 12.40 (s, 1H, pirazol NH) ; 11.90, 12.30-15.00 (3s, 1H, NH- hidrazon).



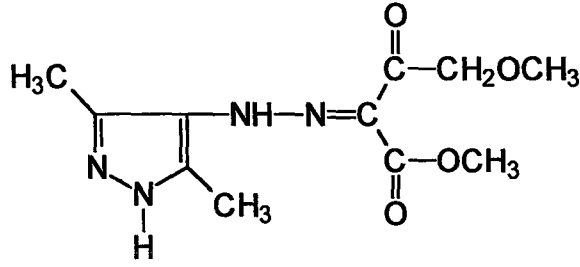
Şekil 17. Madde 3d' nin ¹H-NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI, m/z): 252(M⁺), 207, 179, 137, 111, 110(%100), 95, 80, 79, 42, 41, 39, 32.



Şekil 18. Madde 3d' nin Kütle Spektrumu

6.3.5. Metil 2-[(3,5-dimetilpirazol-4-il)hidrazono]-4-metoksi-3-okso-bütirat [3e]



0,21 g (1,90 mmol) Madde 1 ve 0,25 ml metil 4-metoksiasetoasetat'tan (1,90 mmol) hareketle 5.2.7'de verilen yöntemle göre elde edilir. Çökelek su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılır. Verim %27,63. Sarı renkli toz madde, e.d. 165-6°C.

Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: C₁₁H₁₆N₄O₄ için

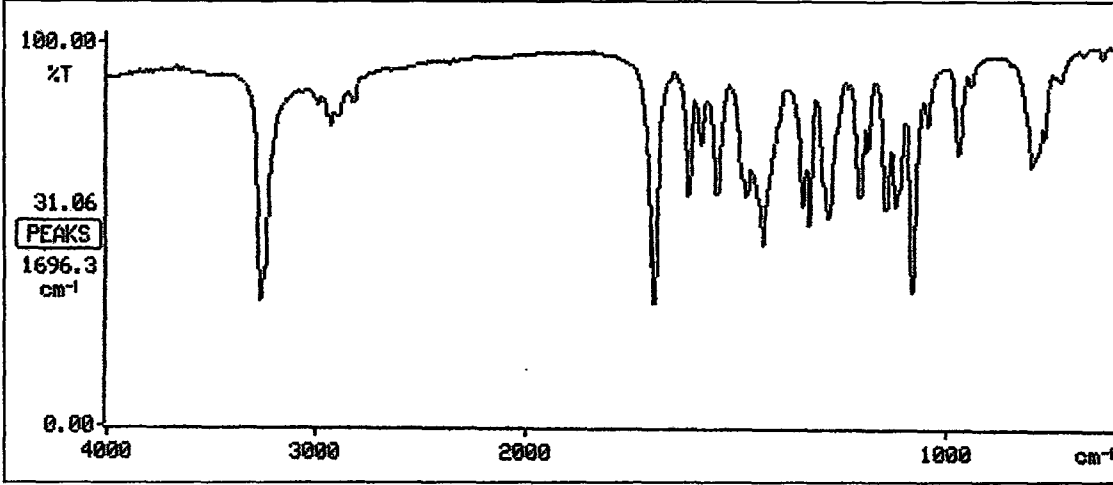
Hesaplanan : C, 49.24 ; H, 5.97 ; N, 20.89

Bulunan : C, 49.96 ; H, 4.80 ; N, 20.51

Spektral Bulgular:

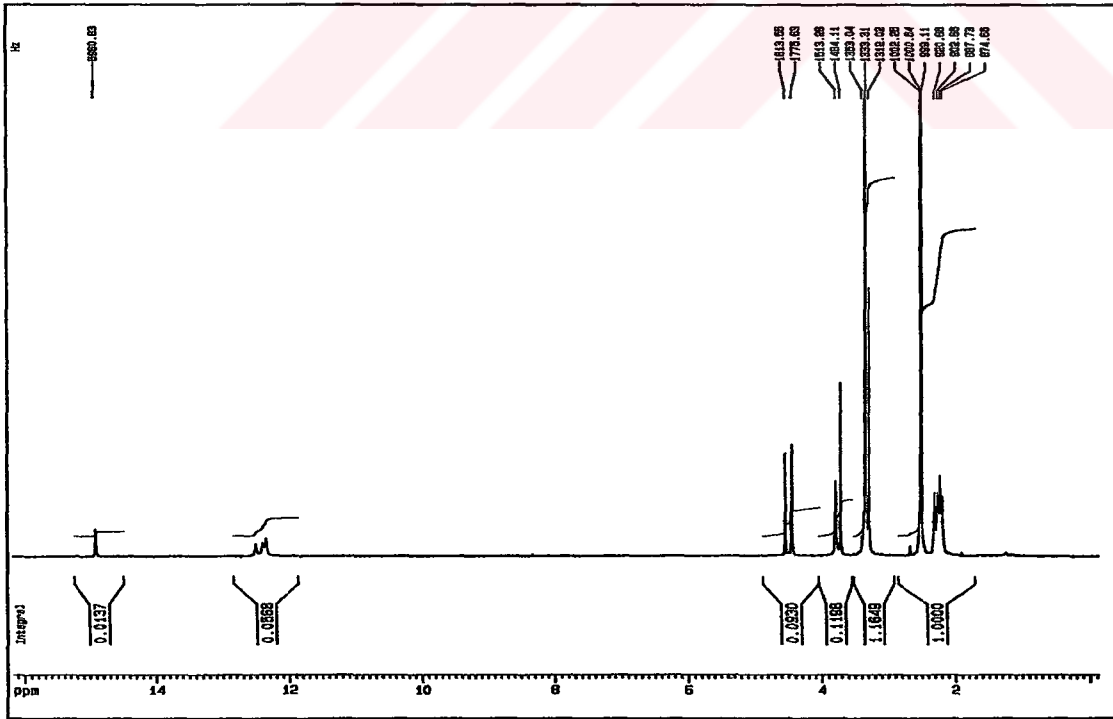
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 379.0 (11820), 230.6 (7044), 208.0 (3670, omuz), 202.0 (4627) (100 ml'sinde 0.9 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3273 (pirazol halkası ve hidrojen bağı yapmış hidrazon N-H gerilme bandı); 2935 (CH₃ grubu C-H gerilme bandı) ; 1696 (ester C=O gerilme bandı); 1614 (keton, C=O gerilme bandı); 1585-1437 (hidrazon ve pirazol C=N gerilme, hidrazon ve pirazol N-H eğilme bandı); 1281, 1207 (pirazol C-N gerilme bandı); 1207, 1189 (ester C-O gerilme bandı); 1146, 1047 (eter C-O-C gerilme bandı) .



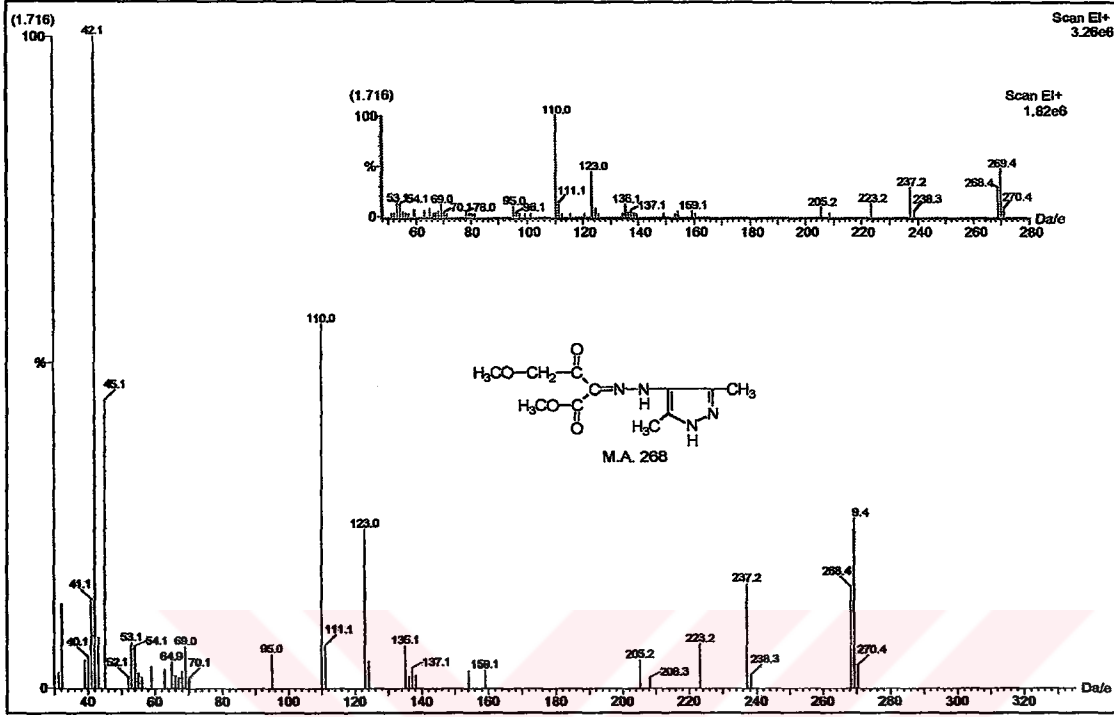
Şekil 19. Madde 3e' nin IR Spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm): 2.22 (2s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.35 (çözücü içindeki H₂O piki) ; 3.30-3.40 (s, 3H, O-CH₃, çözücü içindeki su piki ile birlikte) ; 3.65, 3.80 (2s, 3H, -COOCH₃) ; 4.40, 4.60 (2s, 2H, -CH₂-OCH₃) , 12.30 (s, 1H, pirazol NH) ; 12.40, 12.60-14.90 (3s, 1H, hidrazon-NH).



Şekil 20. Madde 3e' nin ¹H-NMR Spektrumu

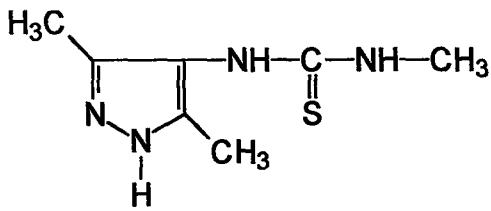
Kütle Spektrumu (EI, m/z): 268(M⁺), 237, 223, 205, 135, 123, 111, 110, 95, 63, 42, 41, 39.



Şekil 21. Madde 3e'nin Kütle spektrumu

6.4. N-Sübstitüe-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre'ler [4a-m]

6.4.1. N-Metil -N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre [4a]



0,19 g (1,70 mmol) Madde 1 ve 0,13 ml (1,70 mmol) metil izotiyo-siyanat'tan hareketle 5.2.8'de verilen yönteme göre elde edilir. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanır, etanolden billurlandırılır. Verim %65,00 . Beyaz renkli toz madde, e.d. 250-1°C.

Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: $C_7H_{12}N_4S$ için

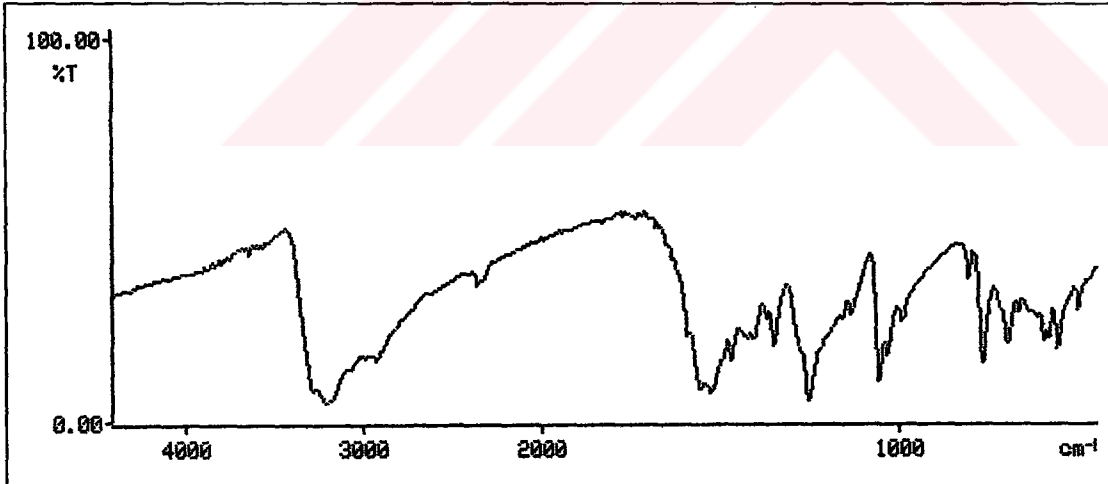
Hesaplanan : C, 45.64 ; H, 6.57 ; N, 30.41 ; S, 17.37

Bulunan : C, 46.07 ; H, 6.08 ; N, 29.70 ; S, 17.63

Spektral Bulgular:

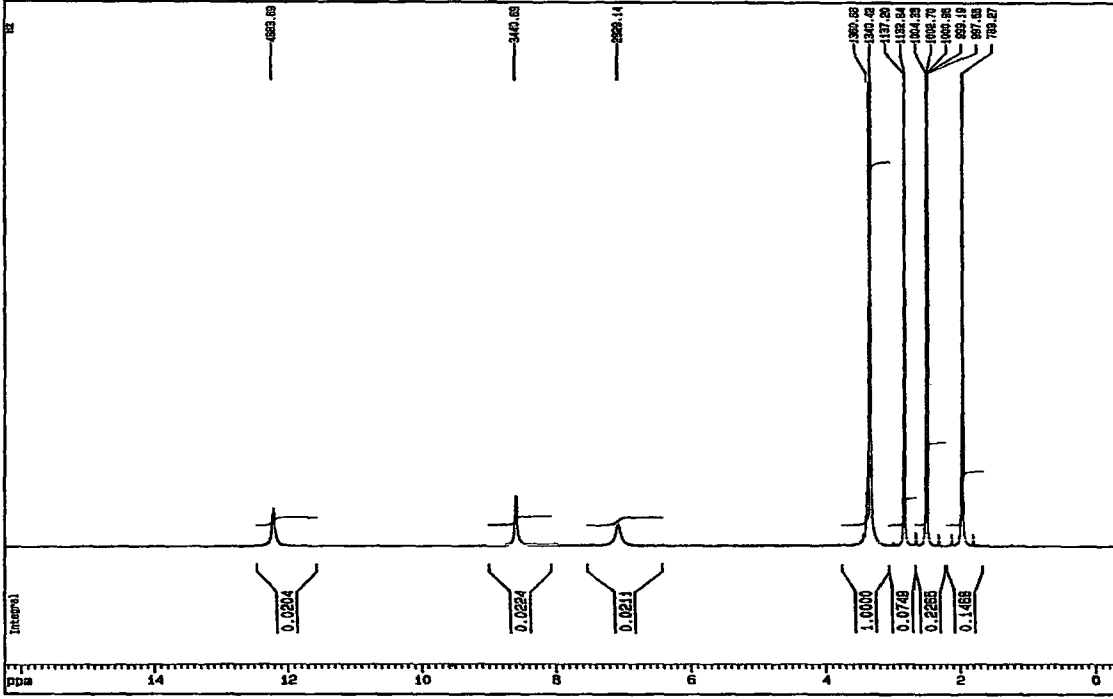
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 243.4 (16750) , 225.5 (10200, omuz), 208.0 (13200), 193.8 (3333, omuz) (100 ml'sinde 1.1 mg madde içeren etanolü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3208 (tiyoüre grubu ve pirazol halkası N-H gerilme bandı); 1530-1473 (pirazol halkası C=N gerilme, pirazol ve tiyoüre N-H eğilme bandı); 1355 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1255 (tiyoüre C-N gerilme bandı) .



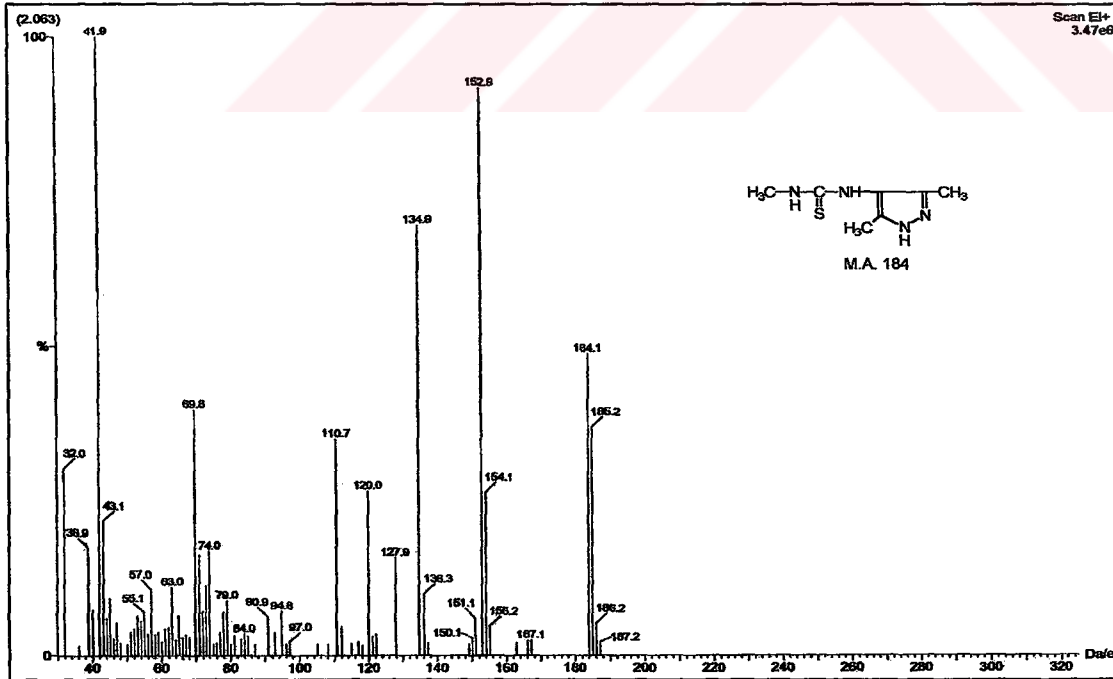
Şekil 22. Madde 4a' nın IR Spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 1.67 (s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.50 (çözücü piki) ; 2.67 (d, 3H, -CH₃) ; 3.40 (çözücü içindeki H₂O piki) ; 7.00 (s, 1H, NH) ; 8.70 (s, 1H, NH) ; 12.20 (s, 1H, pirazol NH).



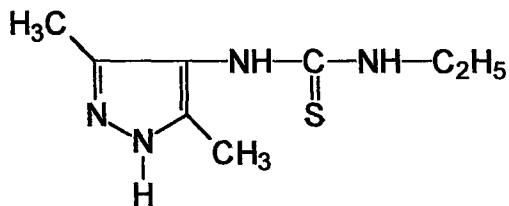
Şekil 23. Madde 4a' nın ¹H-NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI, m/z): 184(M⁺), 154, 153, 135, 120, 111, 95, 70, 42(%100), 41, 39.



Şekil 24. Madde 4a' nın Kütle Spektrumu

6.4.2. N-Etil -N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre [4b]



0,19 g (1,70 mmol) Madde 1 ve 0,15 ml (1,70 mmol) etil izotiyosiyanat'tan hareketle 5.2.8'de verilen yöntemle elde edilir. Sırasıyla önce kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanır sonra etanolden billurlandırılır. Verim % 51,12 . Krem renkli toz madde , e.d. 232-3 °C.

Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: C₈H₁₄N₄S için

Hesaplanan : C, 48.47 ; H, 7.12 ; N, 28.26 ; S, 16.14

Bulunan : C, 48.77 ; H, 6.33 ; N, 27.50 ; S, 15.17

Spektral Bulgular:

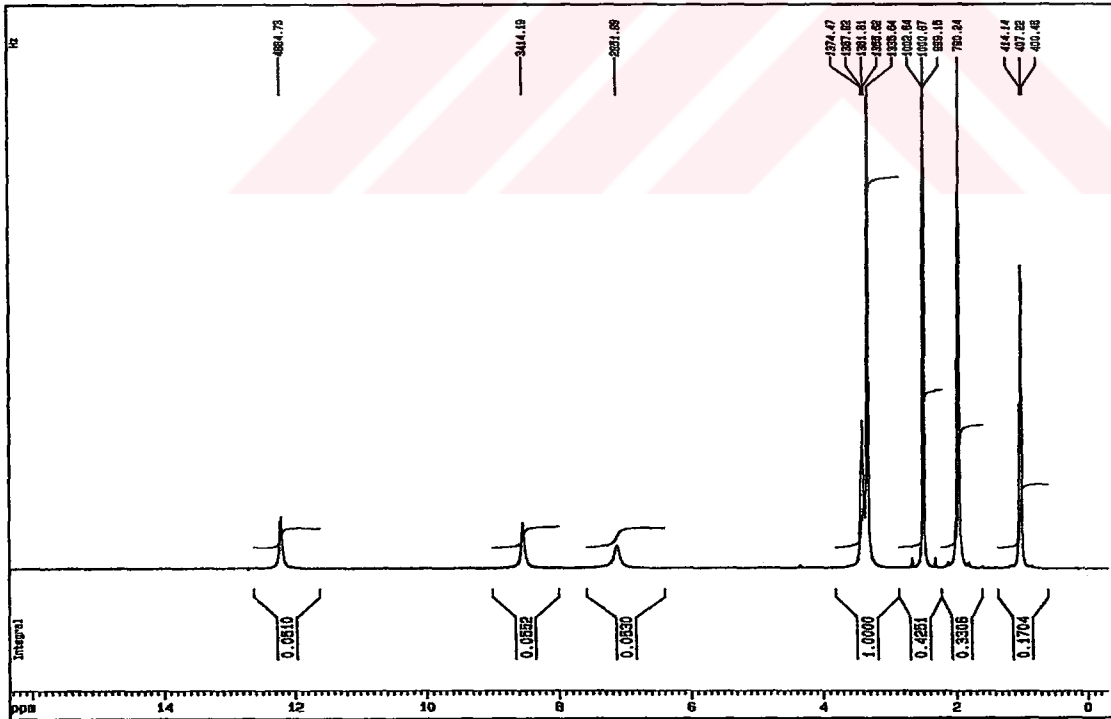
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 245.5 (18900), 228 (11000, omuz) , 209.4 (15000), 198.0 (4600, omuz) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3207 (tiyoüre grubu ve pirazol halkası N-H gerilme bandı); 2973 (CH₃ ve CH₂ grubu C-H gerilme bandı) ; 1557-1440 (pirazol halkası C=N gerilme, pirazol ve tiyoüre N-H eğilme bandı); 1332 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1297, 1249 (tiyoüre C-N gerilme bandı) .



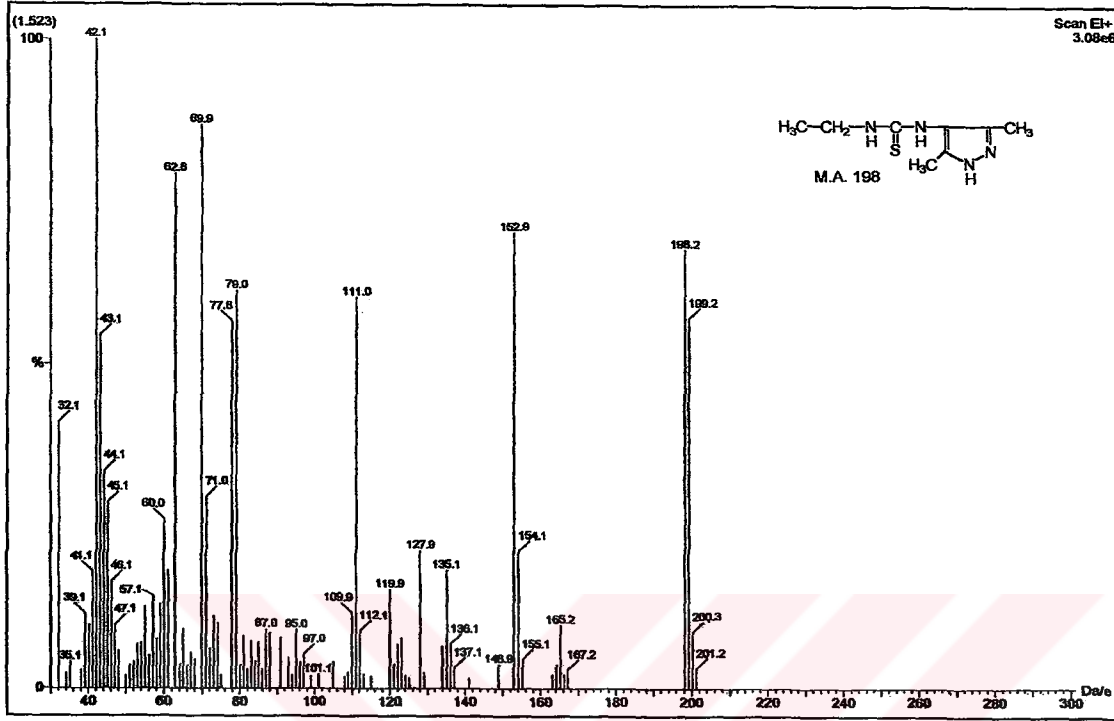
Şekil 25. Madde 4b' nin IR Spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm): 1.01 (t, 3H, CH₃-CH₂) ; 1.98 (s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.35 (çözücü içindeki H₂O piki) ; 3.43 (m, 2H, -CH₂-CH₃) ; 7.10 (s, 1H, NH) ; 8.50 (s, 1H, NH) ; 12.20 (s, 1H, pirazol NH).



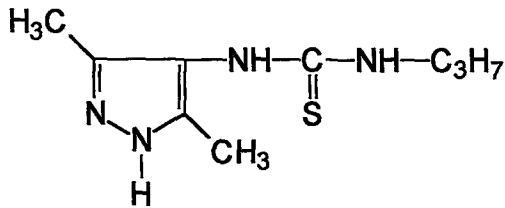
Şekil 26. Madde 4b' nin ¹H-NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI, m/z): 198(M⁺), 153, 121, 120, 111, 110, 95, 88, 85, 70, 42(%100), 41, 39, 32.



Şekil 27. Madde 4b' nin Kütle Spektrumu

6.4.3. N-Propil-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre [4c]



0,19 g (1,70 mmol) Madde 1 ve 0,17 ml (1,70 mmol) propil izotiyosiyanat'tan hareketle 5.2.8'de verilen yönteme göre elde edilir. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanır, etanolden billurlandırılır. Verim %45.05. Beyaz renkli toz madde, e.d. 227-8 °C.

Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: $C_9H_{16}N_4S$ için

Hesaplanan : C, 50.91 ; H, 7.60 ; N, 26.39 ; S, 15.10

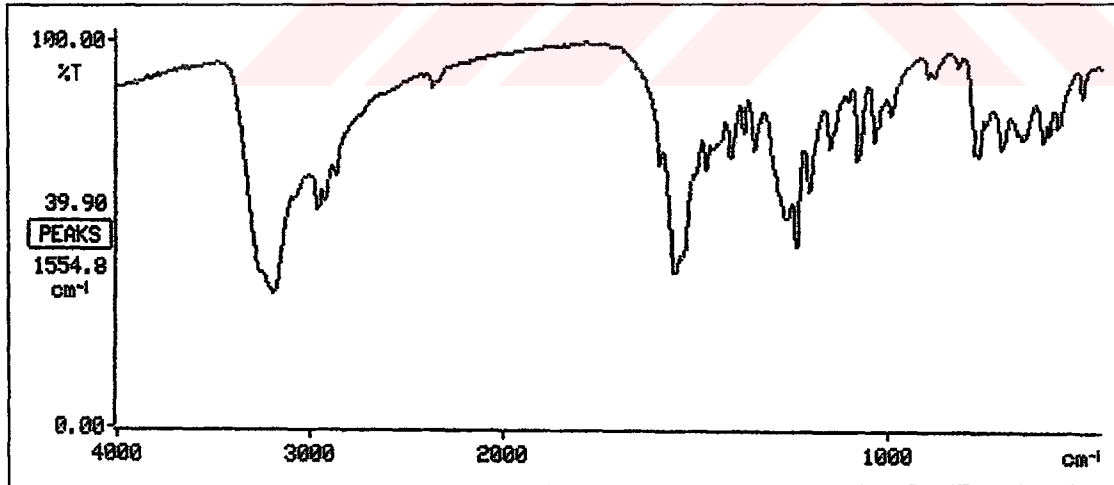
Bulunan : C, 50.40 ; H, 7.56 ; N, 25.88 ; S, 14.70

Spektral Bulgular:

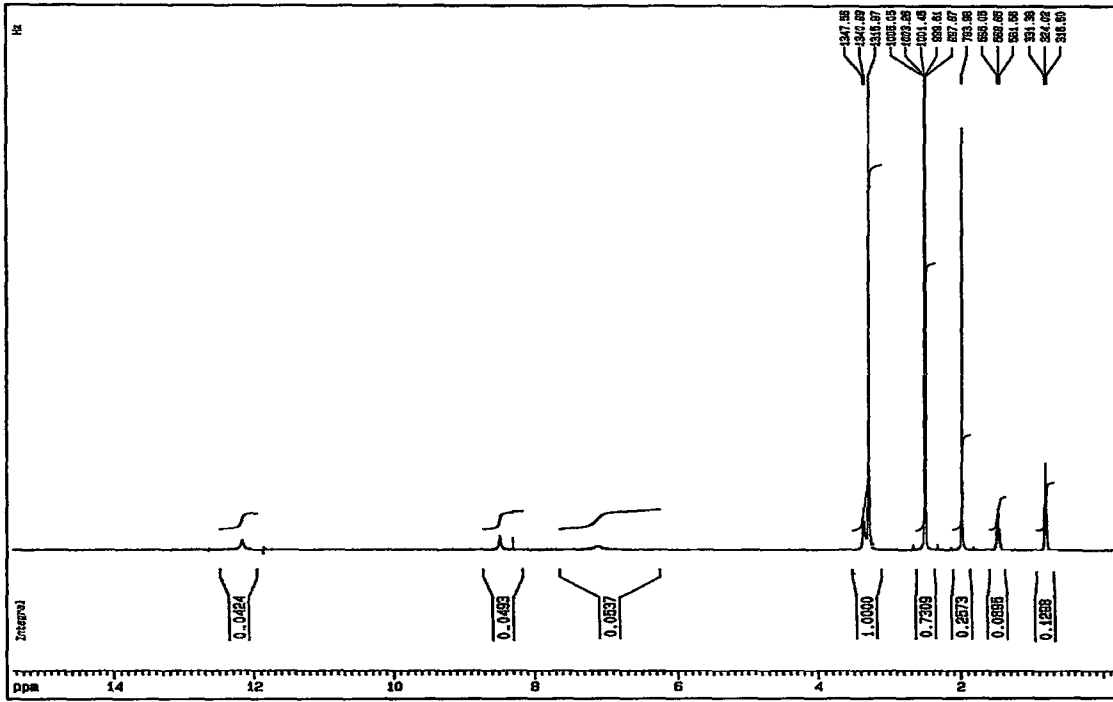
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 245.5 (20400), 228.5 (11800, omuz), 207.0 (16900) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3194 (tiyoüre grubu ve pirazol halkası N-H gerilme bandı); 2979 (CH_3 ve CH_2 grubu C-H gerilme bandı) ; 1554-1474 (pirazol halkası C=N gerilme, pirazol ve tiyoüre N-H eğilme bandı); 1350 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1268, 1242 (tiyoüre C-N gerilme bandı).

^1H -NMR Spektrumu (400MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 0.93 (t, 3H, $-CH_3$) ; 1.59 (q, 2H, $-CH_2-$) ; 2.10 (s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.30 (çözücü içindeki H_2O piki) ; 3.40 (s, 2H, $-CH_2-$) 7.10 (s, 1H, NH) ; 8.40 (s, 1H, NH) ; 12.10 (s, 1H, pirazol NH).

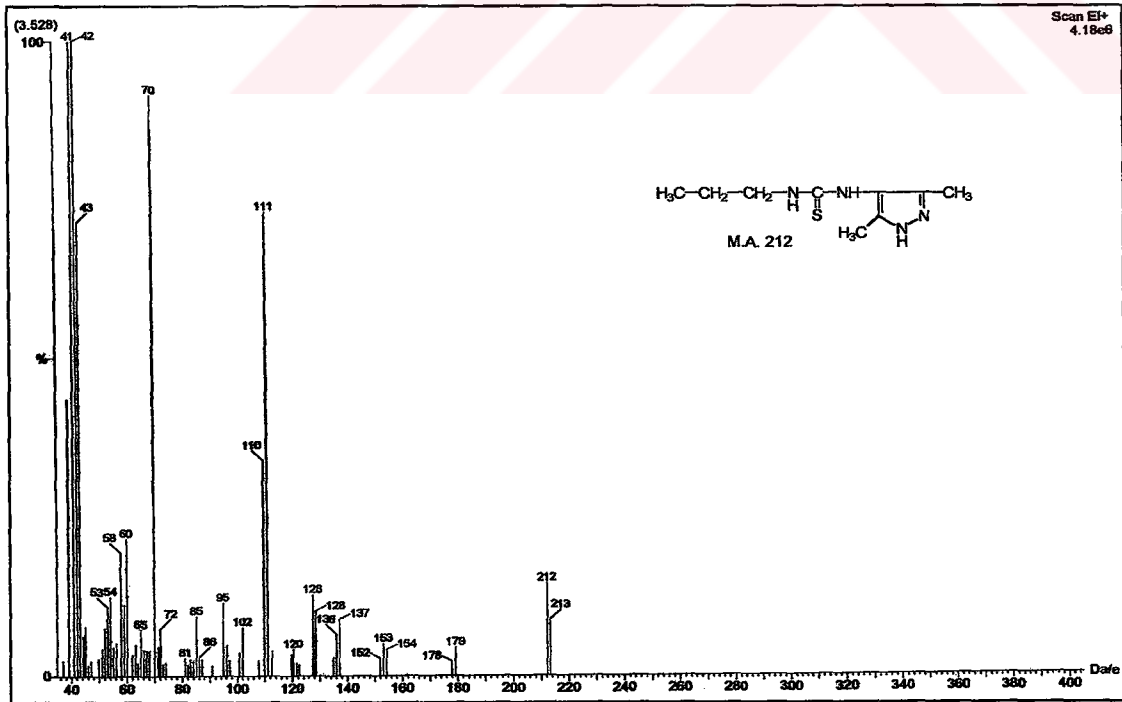


Şekil 28. Madde 4c' nin IR Spektrumu



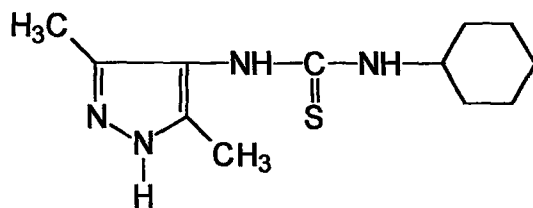
Şekil 29. Madde 4c' nin ¹H-NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI, m/z): 212(M⁺), 179, 153, 121, 111, 110, 95, 70, 42(%100), 41(%100), 39.



Şekil 30. Madde 4c' nin Kütle Spektrumu

6.4.4. N-Sikloheksil- N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre [4d]



0,19 g (1,70 mmol) Madde 1 ve 0,23 ml (1,70 mmol) sikloheksil izotiyosiyanat'tan hareketle 5.2.8'de verilen yöntemle elde edilir. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanır, etanolden billurlandırılır. Verim %52,00 . Beyaz renkli toz madde, e.d. 251-3°C.

Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: C₁₂H₂₀N₄S için

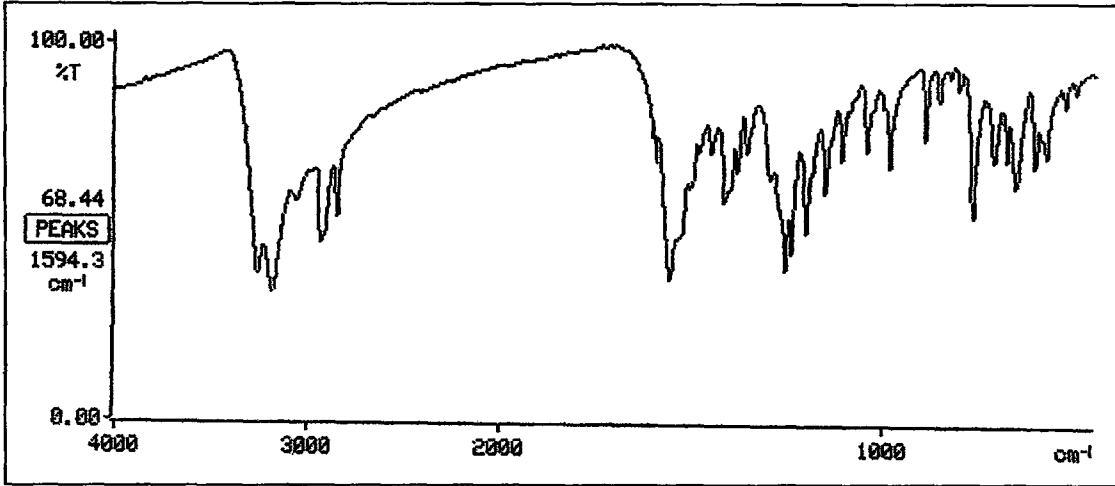
Hesaplanan : C, 57.12 ; H, 7.98 ; N, 22.20 ; S, 12.68

Bulunan : C, 57.01 ; H, 6.35 ; N, 21.72 ; S, 12.30

Spektral Bulgular:

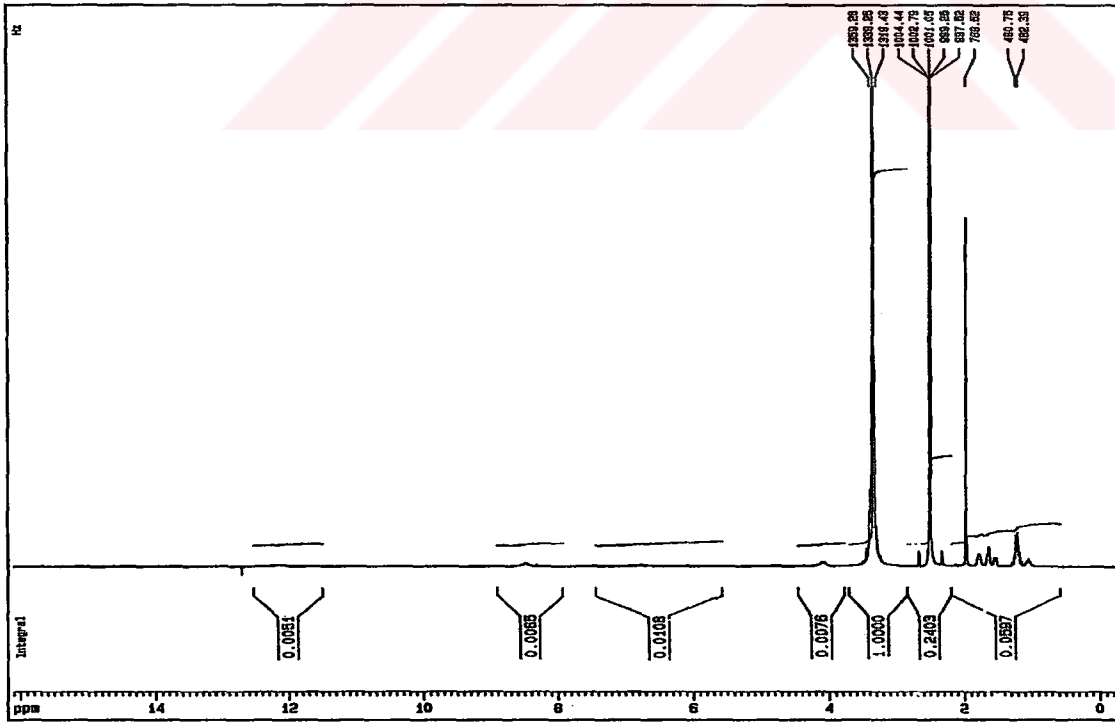
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 246.4 (18300) , 230.9 (11800, omuz), 208.0 (15200) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} . (cm⁻¹): 3260, 3186 (tiyoüre grubu ve pirazol halkası N-H gerilme bandı); 2937, 2848 (CH₃, CH₂ ve CH grubu C-H gerilme bandı) 1594-1450 (pirazol halkası C=N gerilme, pirazol ve tiyoüre N-H eğilme bandı); 1356 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1255 (tiyoüre C-N gerilme bandı) .



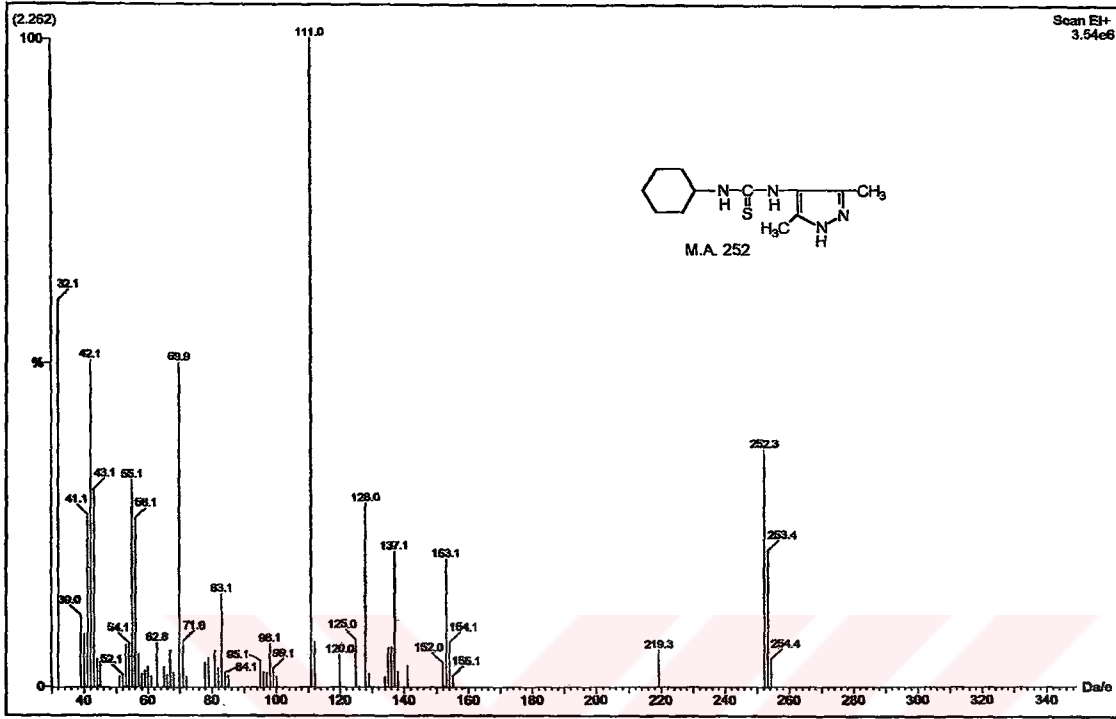
Şekil 31. Madde 4d' nin IR Spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm): 0.9-1.90 (m, 10H, siklohekzil protonları) ; 1.97 (s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.30 (çözücü içindeki H₂O piki) ; 4.10 (s, 1H, siklohekzilin 1.konumundaki proton) ; 6.75 (s, 1H, NH) ; 8.50 (s, 1H, NH) ; 12.00 (s, 1H, pirazol NH).



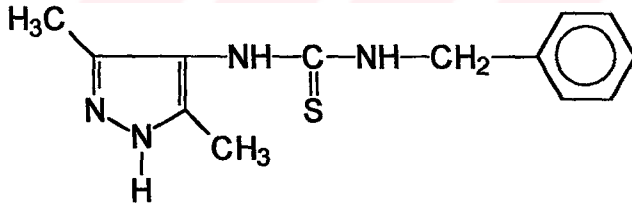
Şekil 32. Madde 4d' nin ¹H-NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI, m/z): 252(M⁺), 219, 153, 120, 111(%100), 110, 95, 70, 42, 41, 39, 32.



Şekil 33. Madde 4d' nin Kütle Spektrumu

6.4.5. N-Benzil- N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre [4e]



0,19 g (1,70 mmol) Madde 1 ve 0,25 ml (1,70 mmol) benzil izotiyosiyanat'tan hareketle 5.2.8'de verilen yöntemle elde edilir. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanır, etanolden billurlandırılır. Verim %64,10 . Krem renkli toz madde, e.d. 248-50°C.

Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: C₁₃H₁₆N₄S için

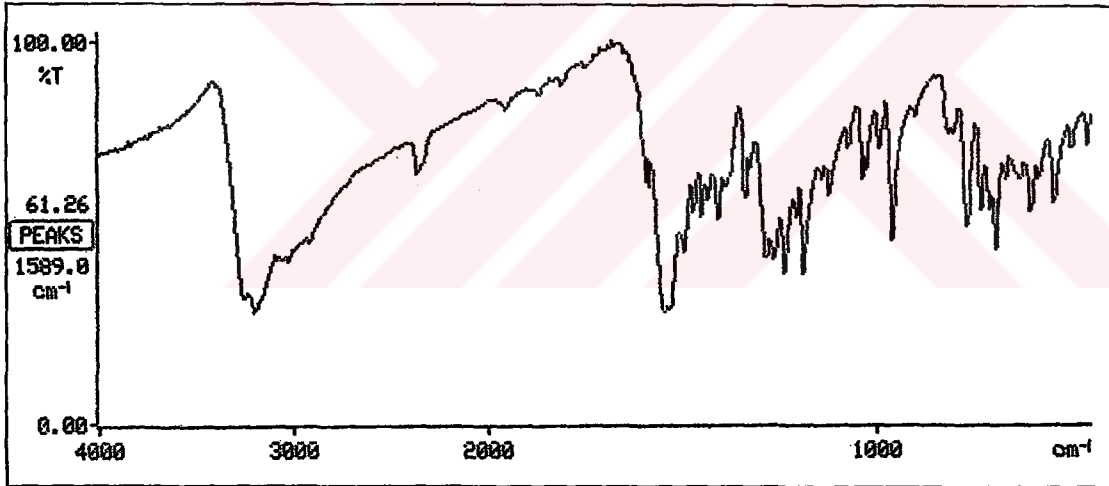
Hesaplanan : C, 59.98 ; H, 6.19 ; N, 21.52 ; S, 12.39

Bulunan : C, 60.05 ; H, 5.41 ; N, 21.15 ; S, 12.13

Spektral Bulgular:

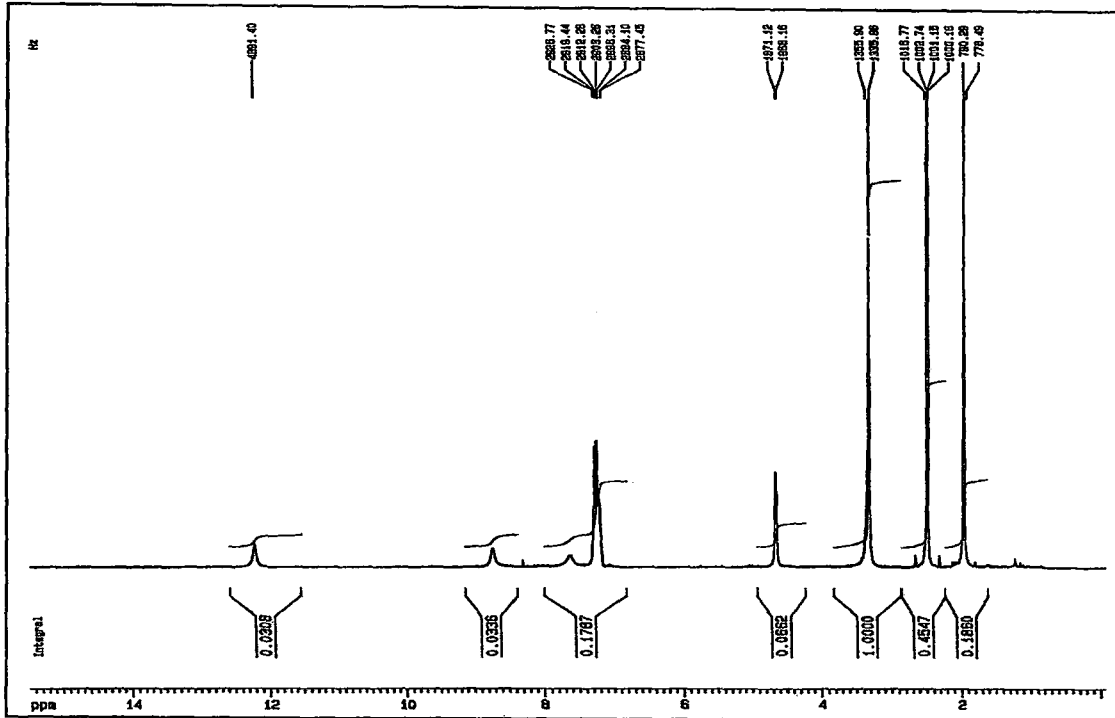
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 247.3 (20753) , 233.6 (14909, omuz), 208.7 (27610), 194.5 (5270, omuz) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanolü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3200 (tiyoüre grubu ve pirazol halkası N-H gerilme bandı); 1589-1495 (aromatik halka C=C ve pirazol halkası C=N gerilme, pirazol ve tiyoüre N-H eğilme bandı); 1340 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1286-1240 (tiyoüre C-N gerilme bandı) 696 (monosüstitüe benzen).



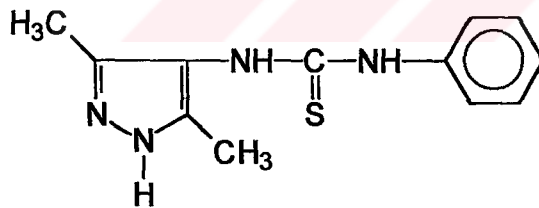
Şekil 34. Madde 4e' nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm): 2.00 (s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.35 (çözücü içindeki H₂O piki) ; 4.60 (d, 2H, -CH₂-C₆H₅) ; 7.40 (m, 5H, fenil protonları) ; 7.60 (s, 1H, NH) ; 8.75 (s, 1H, NH); 12.20 (s, 1H, pirazol NH).



Şekil 35. Madde 4e' nin ^1H -NMR Spektrumu

6.4.6. N-Fenil -N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre [4f]



0,19 g (1,70 mmol) Madde 1 ve 0,23 ml (1,70 mmol) fenil izotiyosiyanat'tan hareketle 5.2.8'de verilen yönteme göre elde edilir. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanır, etanolden billurlandırılır. Verim %74,57. Beyaz renkli kristalize madde, e.d. 212-4 C .

Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: $C_{12}H_{14}N_4S$ için

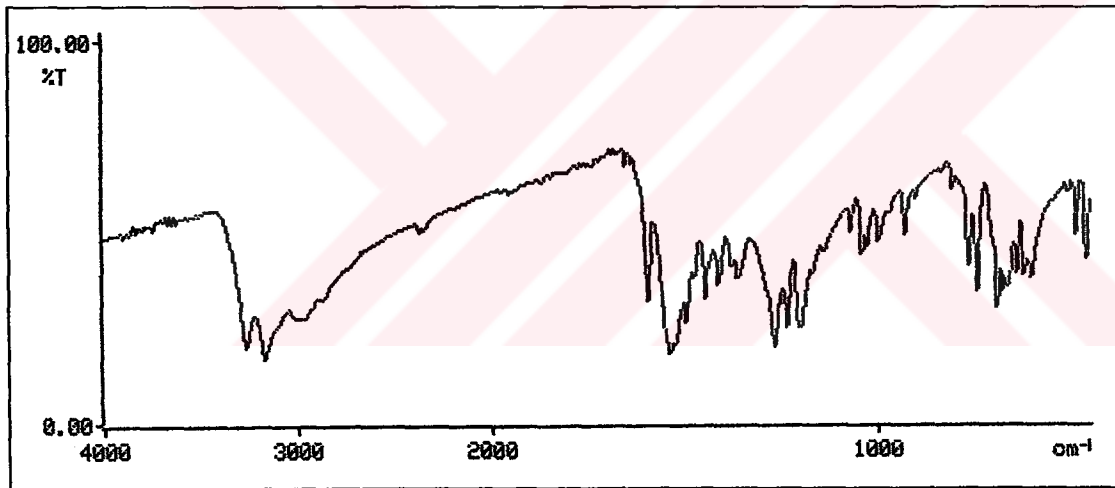
Hesaplanan : C, 58.53 ; H, 5.73 ; N, 22.75 ; S, 13.00

Bulunan : C, 58.57 ; H, 5.15 ; N, 22.27 ; S, 12.73

Spektral Bulgular:

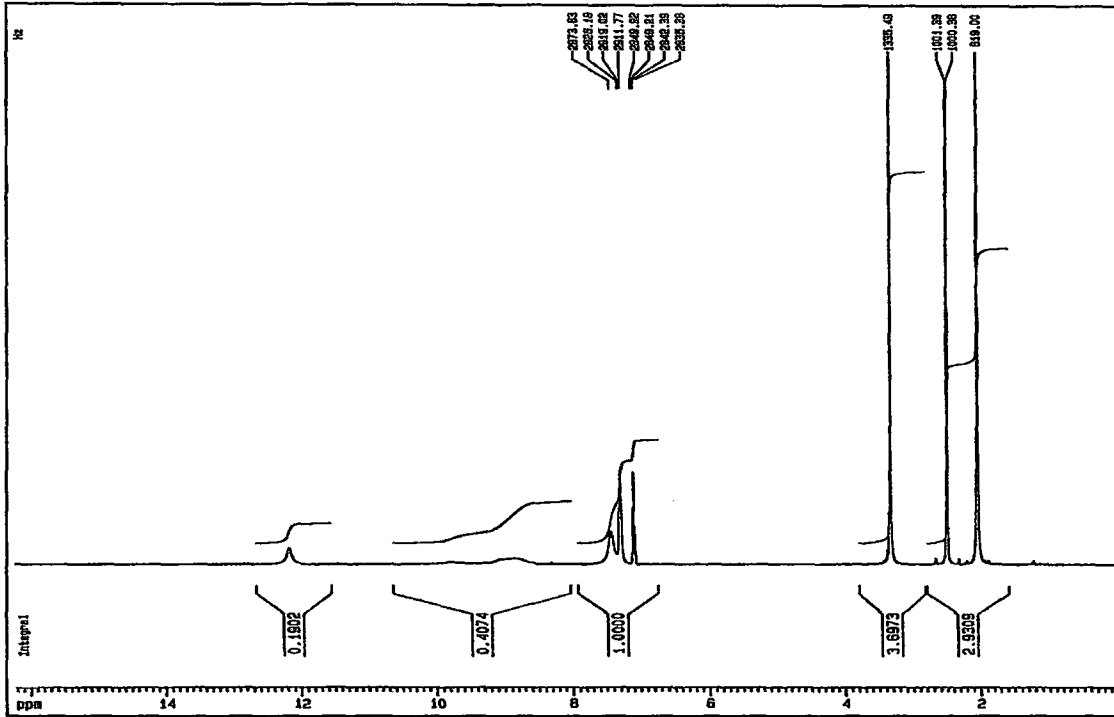
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ) : 252.9 (19670), 232.5 (17315, omuz), 208.0 (27425) (100 ml'sinde 0.9 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3270-3172 (tiyoüre grubu ve pirazol halkası N-H gerilme bandı); 1653-1450 (aromatik halka C=C ve pirazol C=N gerilme, pirazol ve tiyoüre N-H eğilme bandı); 1362 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1270, 1235 (tiyoüre C-N gerilme bandı) 693 (monosübstitüe benzen).



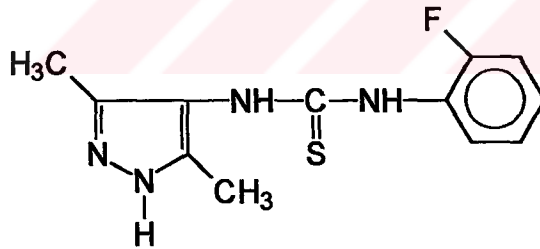
Şekil 36. Madde 4f' nin IR Spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm) : 2.04 (s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.35 (çözücü içindeki H_2O piki) ; 7.10-7.60 (m, 5H, fenil protonları) ; 8.80, 9.10, 9.80 (2H, NH-CS-NH) ; 12.20 (s, 1H, pirazol NH)



Şekil 37. Madde 4f nin ^1H -NMR Spektrumu

6.4.7. N-(2-Fluorofenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre [4g]



0,19 g (1,70 mmol) Madde 1 ve 0,24 ml (1,70 mmol) 2-fluorofenil izotiyosiyanat'tan hareketle 5.2.8'de verilen yöntemle elde edilir. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanır, etanolden billurlandırılır. Verim %65,00 . Beyaz renkli toz madde, e.d. 230 °C.

Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: $C_{12}H_{13}FN_4S$ için

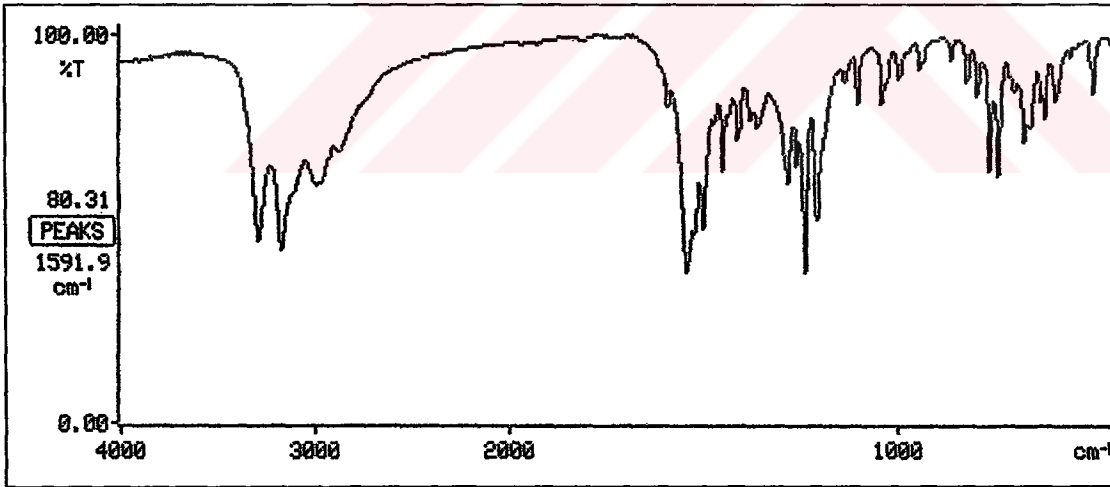
Hesaplanan : C, 54.54 ; H, 4.95 ; N, 21.20 ; S, 12.10

Bulunan : C, 54.22 ; H, 4.72 ; N, 20.69; S, 10.78

Spektral bulgular:

UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 254.0 (11600), 234.3 (10300, omuz), 223.4 (10800), 220.3 (9800, omuz), 206.4 (4400, omuz) (100 ml'sinde 1,3 mg madde içeren etanollü çözelti).

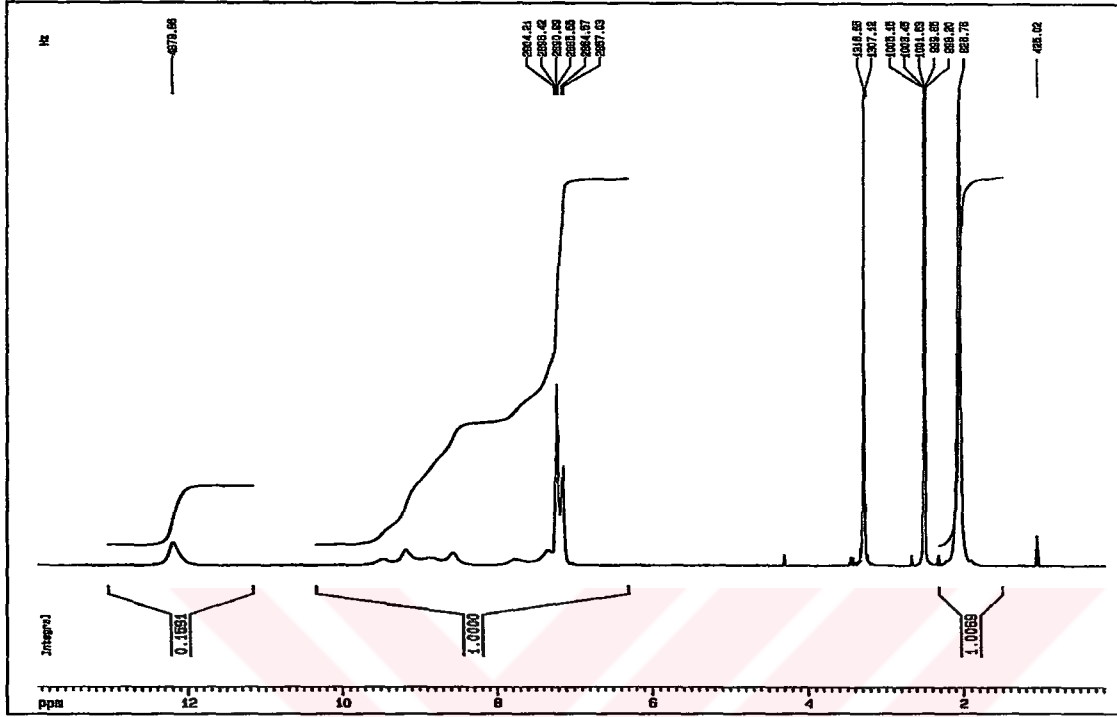
IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3291, 3172 (tiyoüre grubu ve pirazol halkası N-H gerilme bandı); 2982 (metil grubu C-H gerilme bandı) ; 1591-1453 (aromatik halka C=C ve pirazol halkası C=N gerilme, pirazol ve tiyoüre N-H eğilme bandı); 1362 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1284-1240 (tiyoüre C-N gerilme bandı); 1240-1041 (C-F gerilme bandı); 864, 823 (1,2-disübstitüe benzen).



Şekil 38. Madde 4g' nin IR Spektrumu

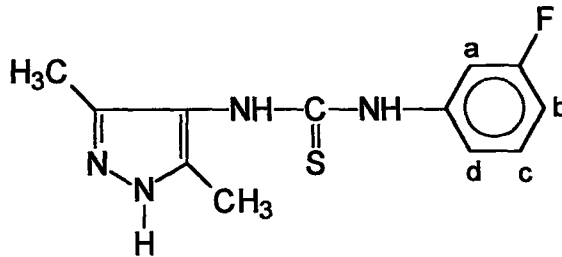
^1H -NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 2.31 (s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.35 (çözücü içindeki H_2O piki) ; 7.14-7.21 (m,

4H, fenil protonları) ; 8.60, 8.85, 9.20, 9.50 (2H, NH-CS-NH) ; 12.19 (s, 1H, pirazol NH).



Şekil 39. Madde 4g' nin ¹H-NMR Spektrumu

6.4.8. N-(3-Fluorofenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre [4h]



0,19 g (1,70 mmol) Madde 1 ve 0,24 ml (1,70 mmol) 3-fluorofenil izotiyosiyanat'tan hareketle 5.2.8'de verilen yöntemle göre elde edilir. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanır, etanolden billurlandırılır. Verim %33,67 . Beyaz renkli toz madde, e.d. 193-4°C.

Su, petrol eteri kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: $C_{12}H_{13}FN_4S$ için

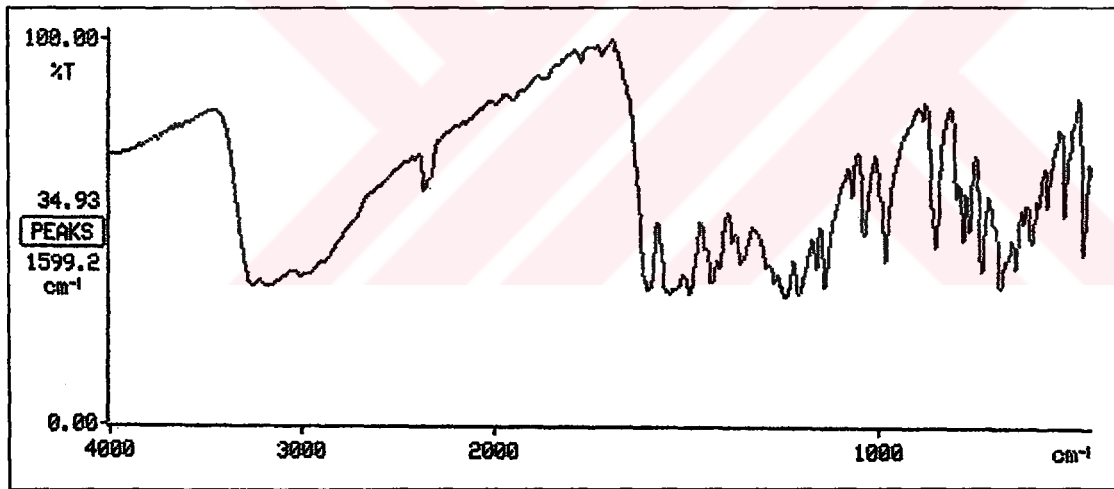
Hesaplanan : C, 54.54 ; H, 4.95 ; N, 21.20 ; S, 12.10

Bulunan : C, 54.60 ; H, 4.81 ; N, 20.80 ; S, 11.95

Spektral bulgular:

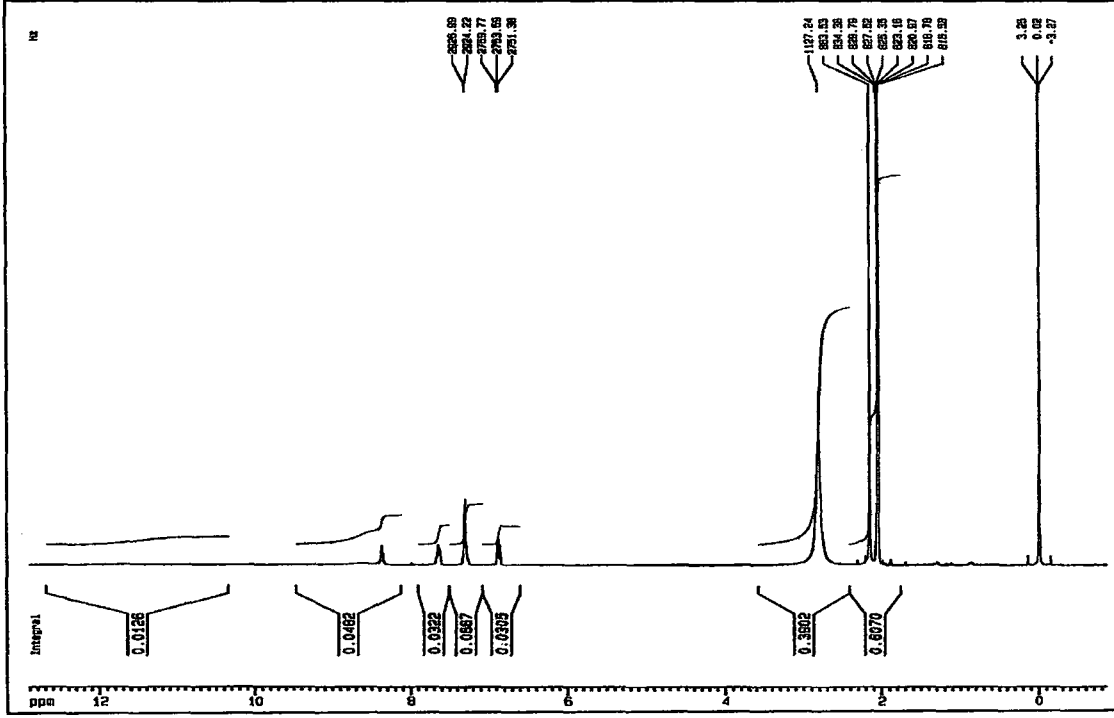
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 252.2 (14590), 233.0 (12333, omuz), 205.5 (21800) (100 ml'sinde 1.1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3173 (tiyoüre grubu ve pirazol halkası N-H gerilme bandı); 1600-1488 (aromatik halka C=C ve pirazol halkası C=N gerilme bandı, pirazol ve tiyoüre N-H eğilme bandı); 1243-1073 (C-F gerilme bandı); 1360 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1244, 1210 (tiyoüre C-N gerilme bandı); 851 (1,3-disüstitüe benzen).



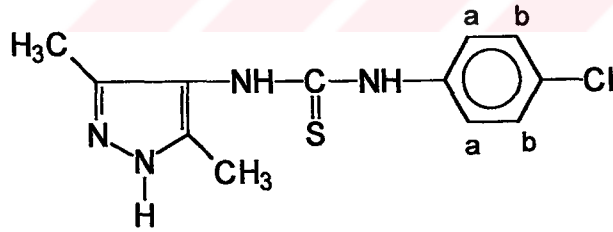
Şekil 40. Madde 4h' nin IR Spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (400 MHz) (Aseton- d_6 /TMS), δ (ppm): 2.20 (s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.75 (çözücü piki) ; 6.88 (m, 1H, b) ; 7.30 (m, 2H, a ve d) ; 7.65 (d, 1H, c, J=11 Hz) ; 8.40, 8.65 (2H, NH-CS-NH) ; 11.60 (s, 1H, pirazol NH).



Şekil 41. Madde 4h' nin ¹H-NMR Spektrumu

6.4.9. N-(4-Klorofenil)- N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre [4i]



0,19 g (1,70 mmol) Madde 1 ve 0,29 g (1,70 mmol) 4-klorofenil izotiyosiyanat'tan hareketle 5.2.8'de verilen yöntemle elde edilir. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanır, etanolden billurlandırılır. Verim %52,77 . Beyaz renkli toz madde, e.d. 212 °C.

Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: C₁₂H₁₃ClN₄S için

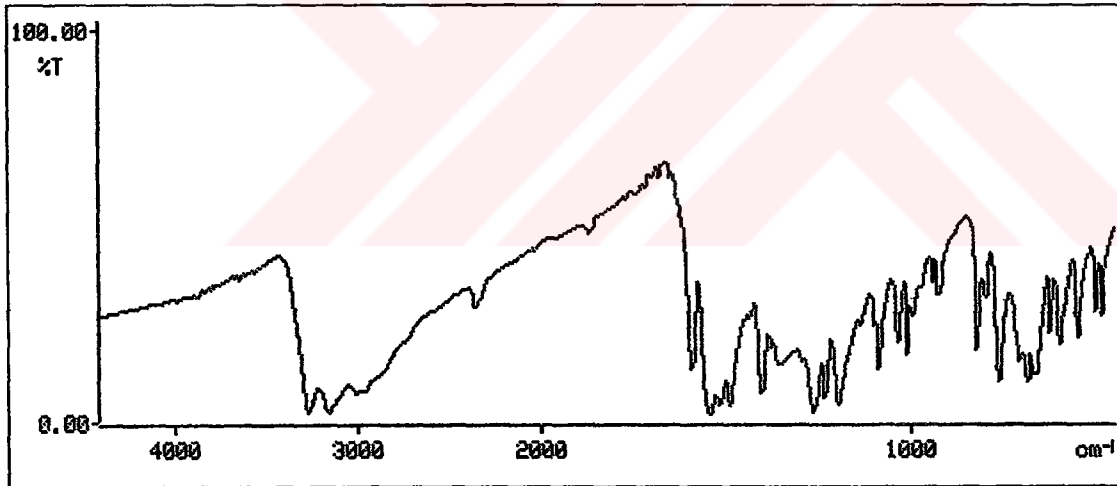
Hesaplanan : C, 51.34 ; H, 4.66 ; N, 19.96 ; S, 11.39

Bulunan : C, 52.00 ; H, 4.26 ; N, 19.85 ; S, 11.03

Spektral Bulgular:

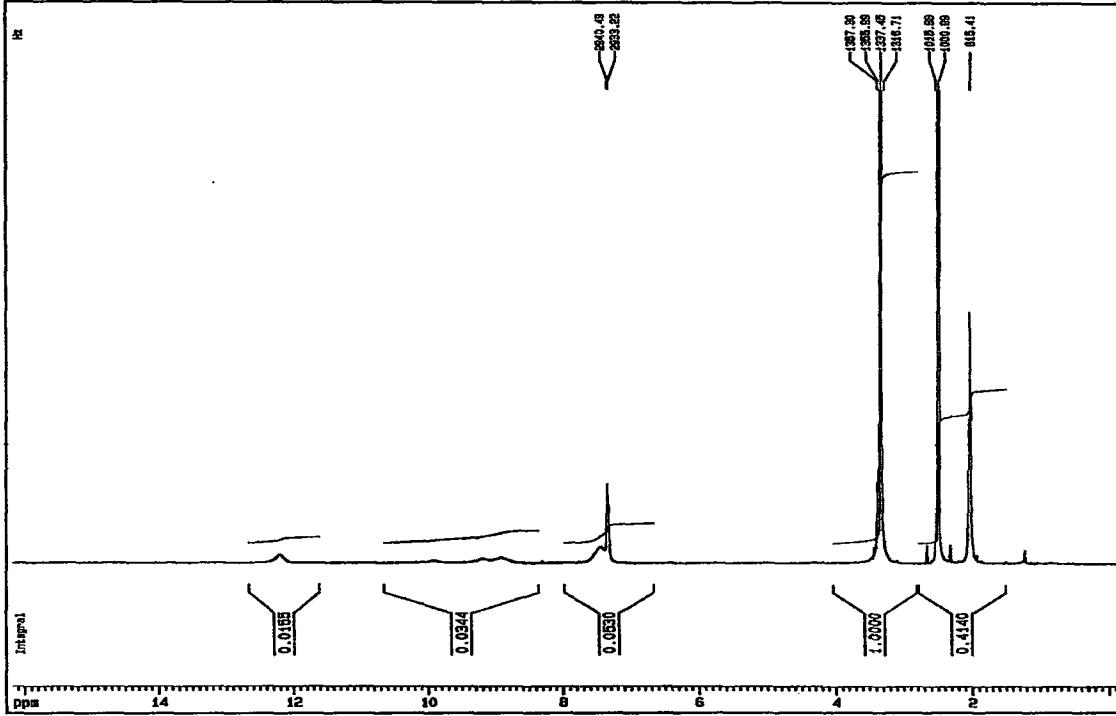
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 247.0 (17000) , 206.7 (21790), 231.3 (15300, omuz), 195.0 (7200, omuz), 194.3 (7400) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanolü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3273, 3160 (tiyoüre grubu ve pirazol halkası N-H gerilme bandı); 1595- 1492 (aromatik halka C=C ve pirazol halkası C=N gerilme , pirazol ve tiyoüre N-H eğilme bandı); 1404 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1266, 1235 (tiyoüre C-N gerilme bandı); 1089 (C-Cl gerilme bandı); 824 (1,4-disübstitüe benzen).



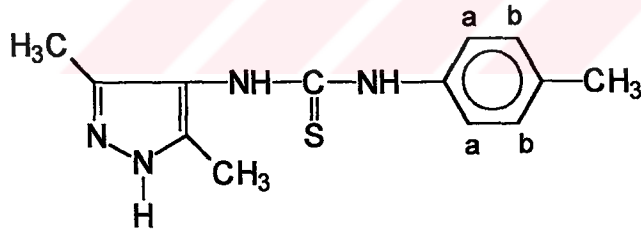
Şekil 42. Madde 4i' nin IR Spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm): 2.00 (s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.40 (çözücü içindeki H₂O piki) ; 7.40 (d, 2H, a, J= 7Hz) ; 7.60 (s, 2H, b) ; 8.90, 9.10, 9.90 (2H, NH-CS-NH) ; 12.20 (s, 1H, pirazol NH).



Şekil 43. Madde 4i' nin ^1H -NMR Spektrumu

6.4.10. N-(4-Metilfenil)- N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre [4j]



0,19 g (1,70 mmol) Madde 1 ve 0,25 g (1,70 mmol) 4-metilfenil izotiyosiyanat'tan hareketle 5.2.8'de verilen yöntemle göre elde edilir. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanır, etanolden billurlandırılır. Verim %65,00 . Beyaz renkli toz madde, e.d. 210-1°C.

Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: $C_{13}H_{16}N_4S$ için

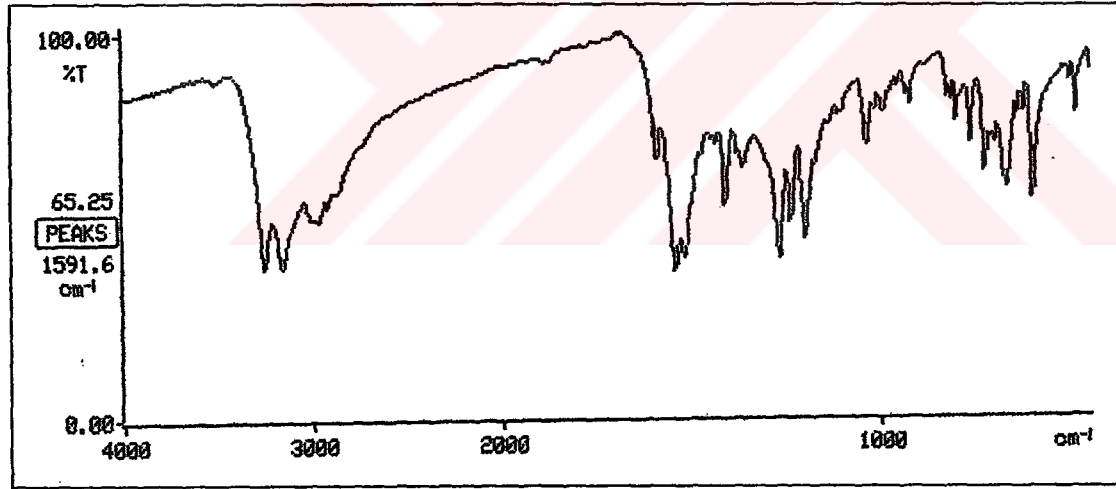
Hesaplanan : C, 59.98 ; H, 6.19 ; N, 21.52 ; S, 12.29

Bulunan : C, 59.60 ; H, 6.55 ; N, 21.03 ; S, 11.91

Spektral Bulgular:

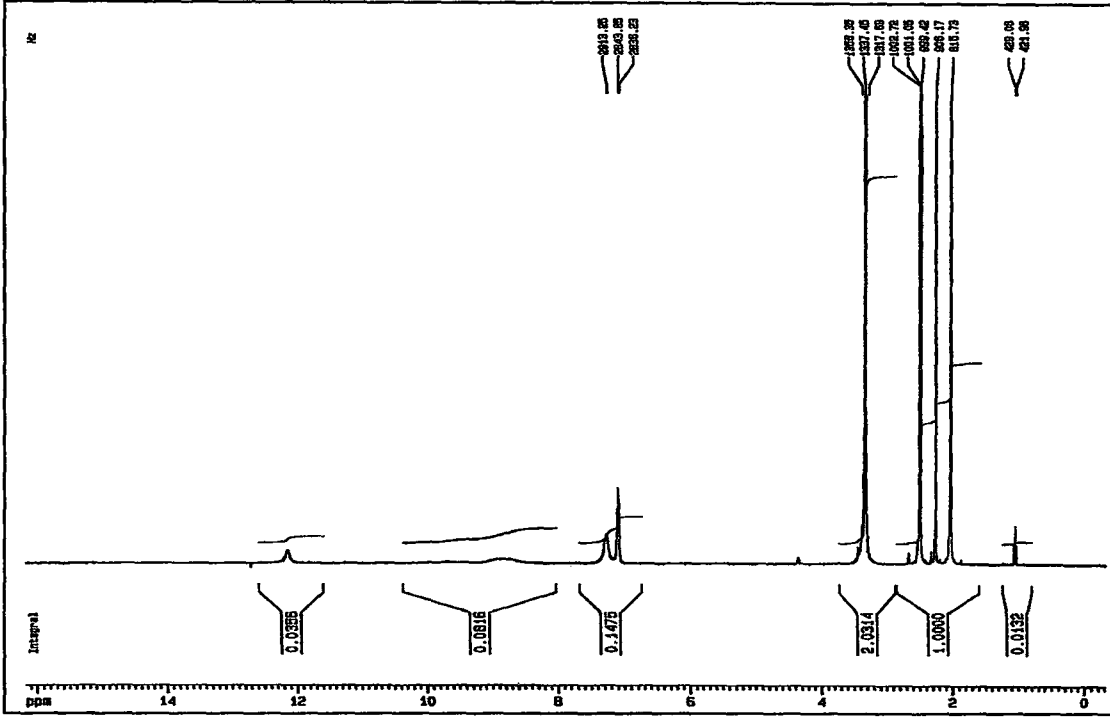
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 248.8 (13000), 232.9 (11600, omuz), 205.5 (19300) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3256, 3166 (tiyoüre grubu ve pirazol halkası N-H gerilme bandı); 2980 (CH_3 grubu C-H gerilme bandı) ; 1590-1543 (aromatik halka C=C ve pirazol halkası C=N gerilme bandı, pirazol ve tiyoüre N-H eğilme bandı); 1364 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1268, 1238 (tiyoüre C-N gerilme bandı); 816 (1,4-disübstitüe benzen).



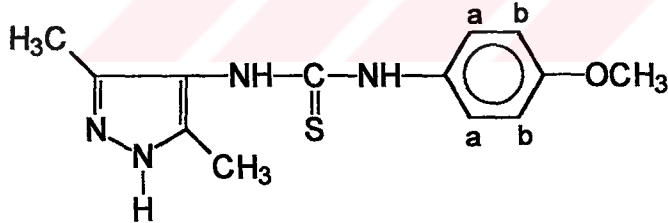
Şekil 44. Madde 4j' nin IR Spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 2.00 (s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.30 (s, 3H, CH_3 - C_6H_5) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.40 (çözücü içindeki H_2O piki) ; 7.10 (d, 2H, a, $J = 7$ Hz) ; 7.40 (s, 2H, b) ; 8.75, 9.00, 9.80 (2H, NH-CS-NH) ; 12.20 (s, 1H, pirazol NH).



Şekil 45. Madde 4j' nin ¹H-NMR Spektrumu

6.4.11. N-(4-Metoksifenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre [4k]



0,19 g (1,70 mmol) Madde 1 ve 0,24 ml (1,70 mmol) 4-metoksifenil izotiyosiyanat'tan hareketle 5.2.8'de verilen yöntemle elde edilir. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanır, etanolden billurlandırılır. Verim %40,24 . Beyaz renkli toz madde, e.d. 199-201°C.

Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: $C_{13}H_{16}N_4OS$ için

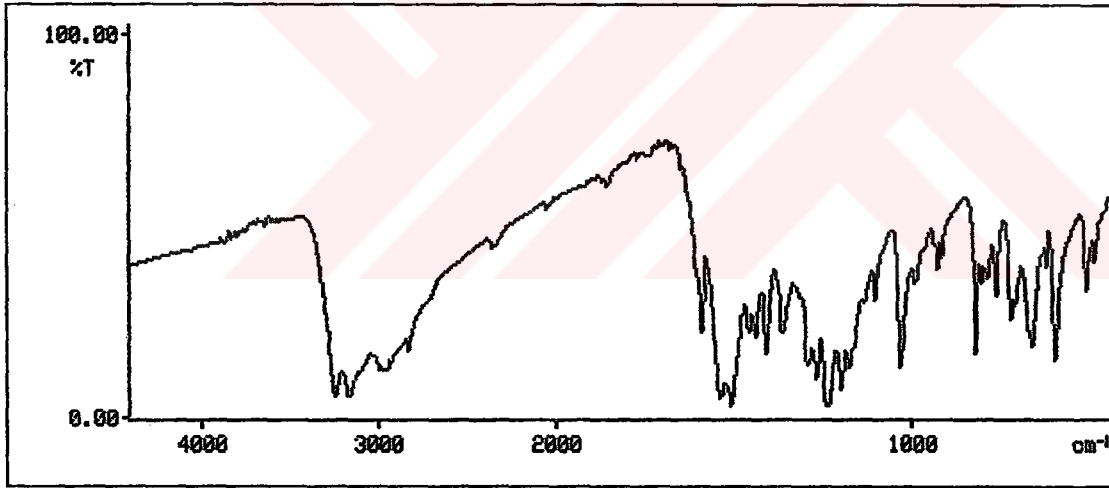
Hesaplanan : C, 56.51 ; H, 5.83 ; N, 20.28 ; S, 11.58

Bulunan : C, 56.77 ; H, 5.13 ; N, 19.77 ; S, 10.68

Spektral Bulgular:

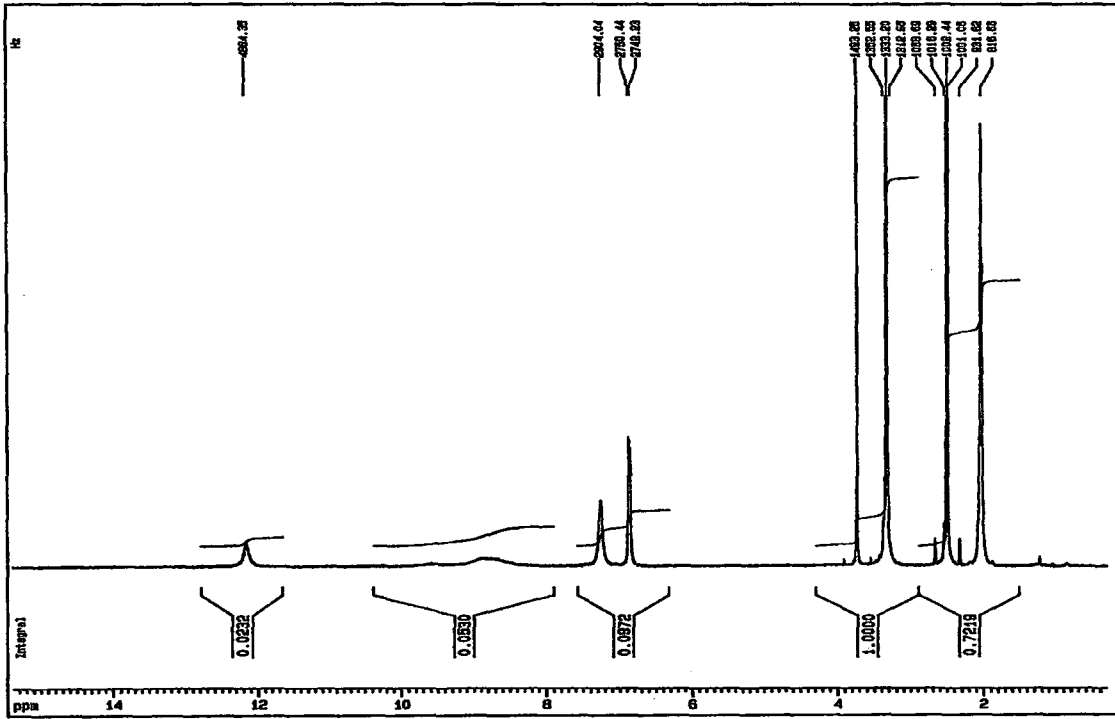
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 249.9 (14060), 229.2 (12123, omuz), 203.0 (18892) (100 ml'sinde 0.9 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3253, 3171 (tiyoüre grubu ve pirazol halkası N-H gerilme bandı); 3002 (CH_3 grubu C-H gerilme bandı) ; 1594-1512 (aromatik halka C=C ve pirazol halkası C=N gerilme bandı, pirazol ve tiyoüre N-H eğilme bandı); 1370 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 824 (1,4-disübstitüe benzen).



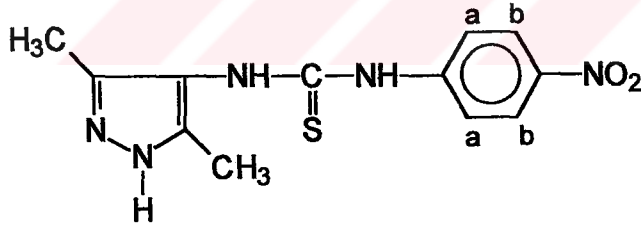
Şekil 46. Madde 4k' nin IR Spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 2.05 (s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.35 (çözücü içindeki H_2O piki) ; 3.73 (s, 3H, O- CH_3) ; 6.90 (d, 2H, a, $J=8$ Hz) ; 7.25 (s, 2H, b) ; 8.80, 9.50 (2H, NH-CS-NH) ; 12.10 (s, 1H, pirazol NH).



Şekil 47. Madde 4k' nin ¹H-NMR Spektrumu

6.4.12. N-(4-Nitrofenil)- N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre [4l]



0,19 g (1,70 mmol) Madde 1 ve 0,30 g (1,70 mmol) 4-nitrofenil izotiyosi-
yanat'tan hareketle 5.2.8'de verilen yöntemle göre elde edilir. Sırasıyla kaynar
su ve kaynar petrol eteri ile yıkanır, etanolden billurlandırılır. Verim %57,27 .
Beyaz renkli toz madde, e.d. 210-1°C.

Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde ve dimetilsülfoksitte
çözünür.

Analiz: $C_{12}H_{13}N_5O_2S$ için

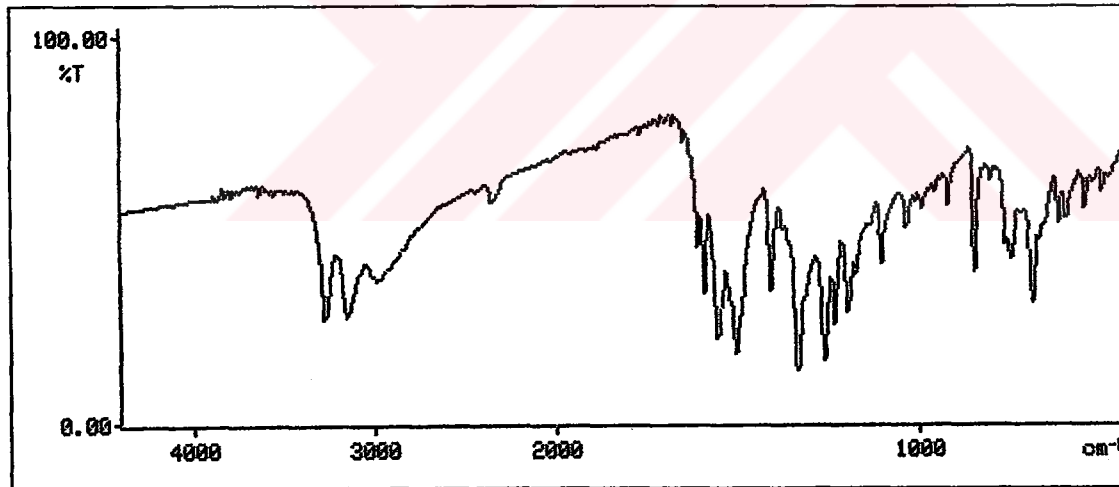
Hesaplanan : C, 49.48 ; H, 4.49 ; N, 24.05 ; S, 10.98

Bulunan : C, 49.73 ; H, 3.90 ; N, 23.59 ; S, 10.93

Spektral Bulgular:

UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ) : 337.6 (11170), 274.4 (6558, omuz), 229.0 (15000), 205.6 (15745) (100 ml'sinde 0,9 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3278, 3154 (tiyoüre grubu ve pirazol halkası N-H gerilme bandı); 2988 (CH_3 grubu C-H gerilme bandı) ; 1653-1508 (aromatik halka C=C ve pirazol halkası C=N gerilme bandı, pirazol ve tiyoüre N-H eğilme bandı, C- NO_2 asimetrik gerilme bandı); 1423-1340 (C- NO_2 simetrik gerilme bandı); 1340 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1267-1237 (tiyoüre C-N gerilme bandı); 850 (1,4-disübstitüe benzen).



Şekil 48. Madde 4l' nin IR Spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (400 MHz) ($DMSO-d_6/TMS$), δ (ppm): 2.04 (s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.35 (çözücü içindeki H_2O piki) ; 7.80 (d, 2H, b), 8.30 (s, 2H, a) ; 9.30, 9.40, 10.05 (2H, NH-CS-NH) ; 12.20 (s, 1H, pirazol NH).

Analiz: $C_{13}H_{13}F_3N_4S$ için

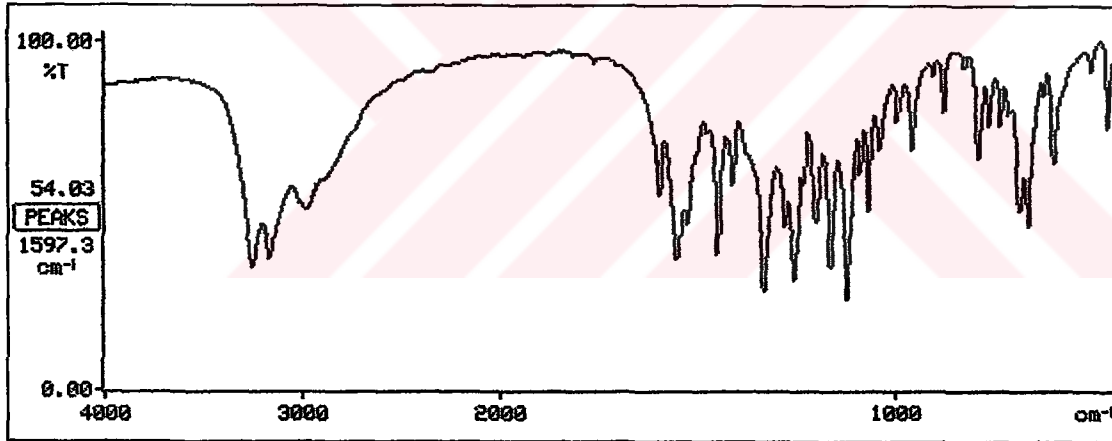
Hesaplanan : C, 49.68 ; H, 4.16 ; N, 17.83 ; S, 10.19

Bulunan : C, 49.78 ; H, 3.66 ; N, 17.47 ; S, 9.67

Spektral Bulgular:

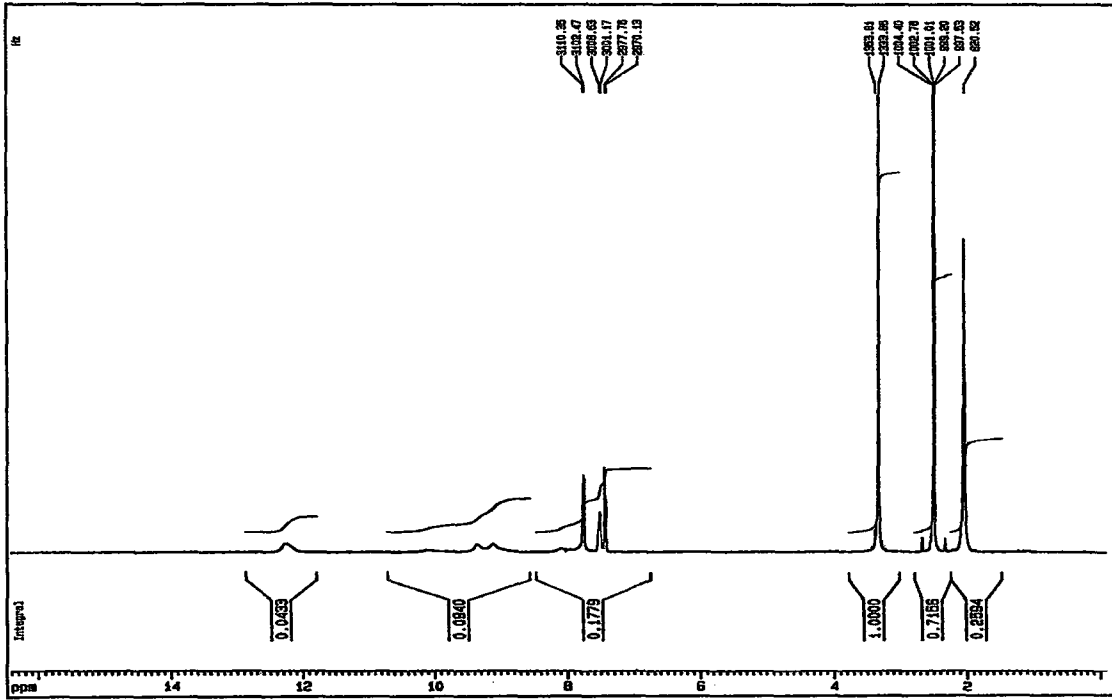
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 244.5 (15534), 206.5 (20943), 226.5 (13459, omuz) 194.4 (6729, omuz) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3260, 3170 (tiyoüre grubu ve pirazol halkası N-H gerilme bandı); 2987 (CH_3 grubu C-H gerilme bandı) ; 1597-1450 (aromatik halka C=C ve pirazol halkası C=N gerilme bandı, pirazol ve tiyoüre N-H eğilme bandı); 1335 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1073,1243 (C-F gerilme bandı); 1280, 1256 (tiyoüre C-N gerilme bandı); 828 (1,3-disüstitüe benzen).



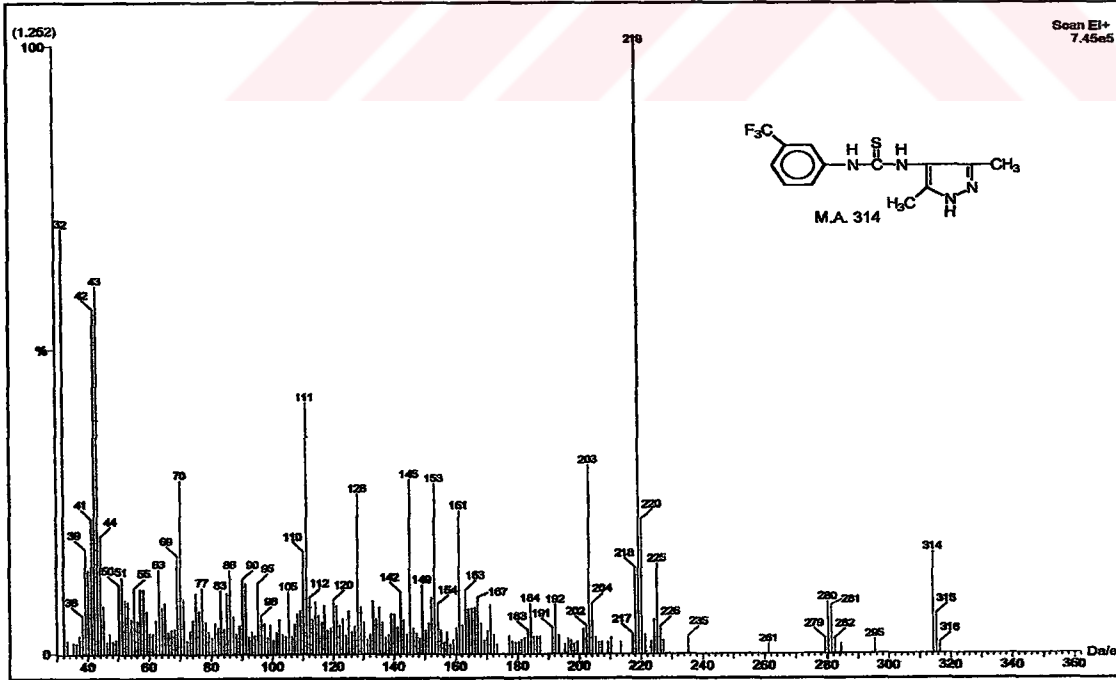
Şekil 50. Madde 4m' nin IR Spektrumu

^1H -NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 2.05 (s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.35 (çözücü içindeki H_2O piki) ; 7.40 (d, 1H, d, J= 7 Hz) ; 7.50 (t, 1H, c) ; 7.80 (d, 2H, a ve b, J= 8 Hz) ; 9.15, 9.40, 10.05 (2H, NH-CS-NH) ; 12.20 (s, 1H, pirazol NH).



Şekil 51. Madde 4m' nin ¹H-NMR Spektrumu

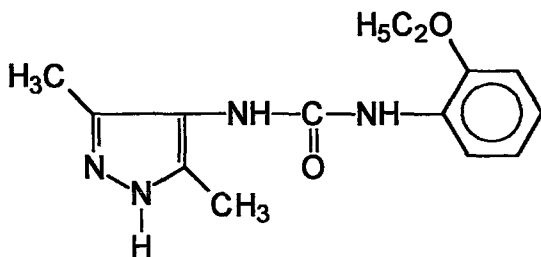
Kütle Spektrumu (EI, m/z): 314(M⁺), 282, 281, 220, 219(%100), 203, 153, 145, 121, 111, 110, 95, 77, 73, 69, 51, 43, 42, 41, 39, 32.



Şekil 52. Madde 4m' nin Kütle Spektrumu

6.5. N-Sübstitüe-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)üre'ler [5a-b]

6.5.1. N-(2-Etoksifenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)üre [5a]



0,19 g (1,70 mmol) Madde 1 ve 2-etoksifenil izosiyanat'tan hareketle 5.2.9'da verilen yöntemle göre elde edilir. Kaynar petrol eteri ile yıkanır ve etanolden billurlandırılır. Verim %48,78. Beyaz renkli toz madde, e.d. 198-200°C.

Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: C₁₄H₁₈N₄O₂ için

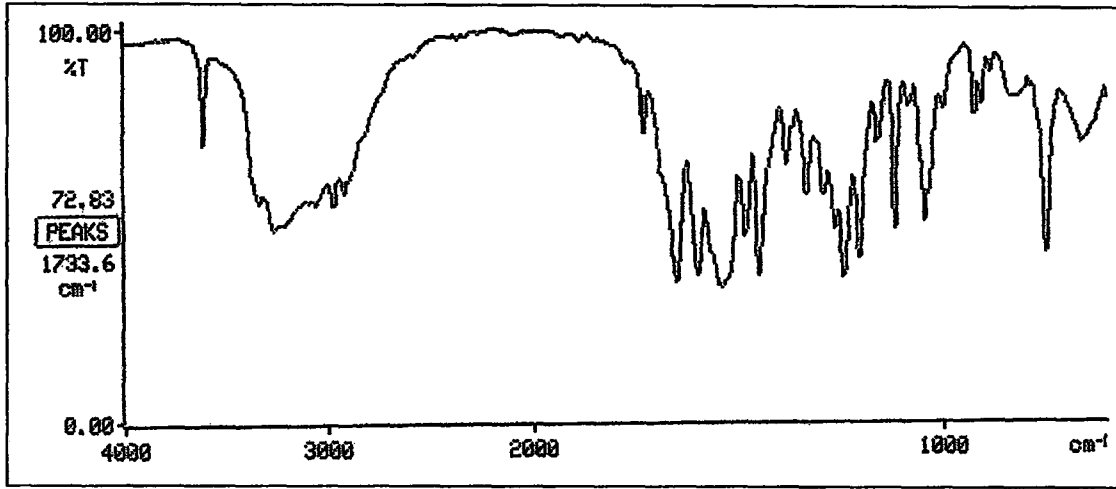
Hesaplanan : C, 61.12 ; H, 6.57 ; N, 20.42

Bulunan : C, 60.18 ; H, 5.91 ; N, 18.98

Spektral Bulgular:

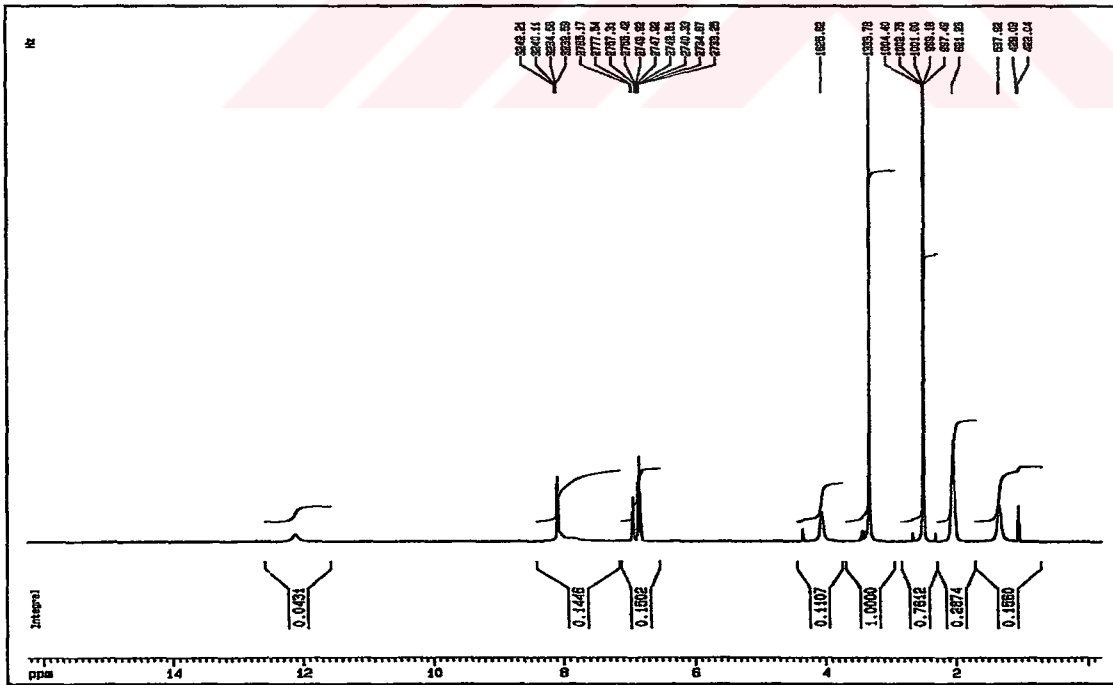
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 281.1 (1700), 242.4 (7600), 225.3 (3970, omuz), 207.5 (14720) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3620 (H₂O, O-H gerilme bandı); 3271 (üre grubu ve pirazol halkası N-H gerilme bandı); 2978-2925 (CH₃ ve CH₂ grubu C-H gerilme bandı) ; 1652-1440 (aromatik halka C=C, üre C=O ve pirazol halkası C=N gerilme , pirazol ve üre N-H eğilme bandı); 1383, 1335 (N-C-N asimetrik gerilme bandı); 830 (1,2-disübstitüe benzen).



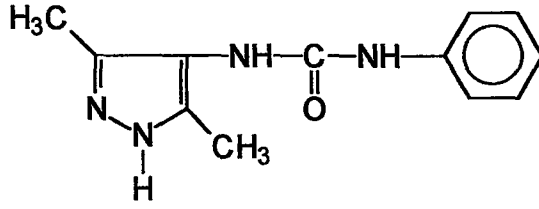
Şekil 53. Madde 5a' nın IR Spektrumu

¹H-NMR spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm): 1.34 (s, 3H, -CH₂-CH₃) ; 2.05 (s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.35 (çözücü içindeki H₂O piki) ; 4.06 (s, 2H, -CH₂-) ; 6.54-8.07 (m, 4H, fenil protonları) ; 8.10-8.07 (2H, NH-CO-NH, fenil halkası protonları ile birlikte) ; 12.00 (s, 1H, pirazol NH).



Şekil 54. Madde 5a' nın ¹H-NMR Spektrumu

6.5.2. N-Fenil-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)üre [5b]



0,19 g (1,70 mmol) Madde 1 ve fenil izosiyanat'tan hareketle 5.2.9'da verilen yönteme göre elde edilir. Kaynar petrol eteri ile yıkanır ve etanolden billurlandırılır. Verim %48,38. Beyaz renkli toz madde, e.d. > 250 C.

Su, petrol eteri ve kloroformda     nmez. Etanolde ve dimetilsülfoksitte     n r.

Analiz: C₁₂H₁₄N₄O için

Hesaplanan : C, 62.59 ; H, 6.13 ; N, 24.33

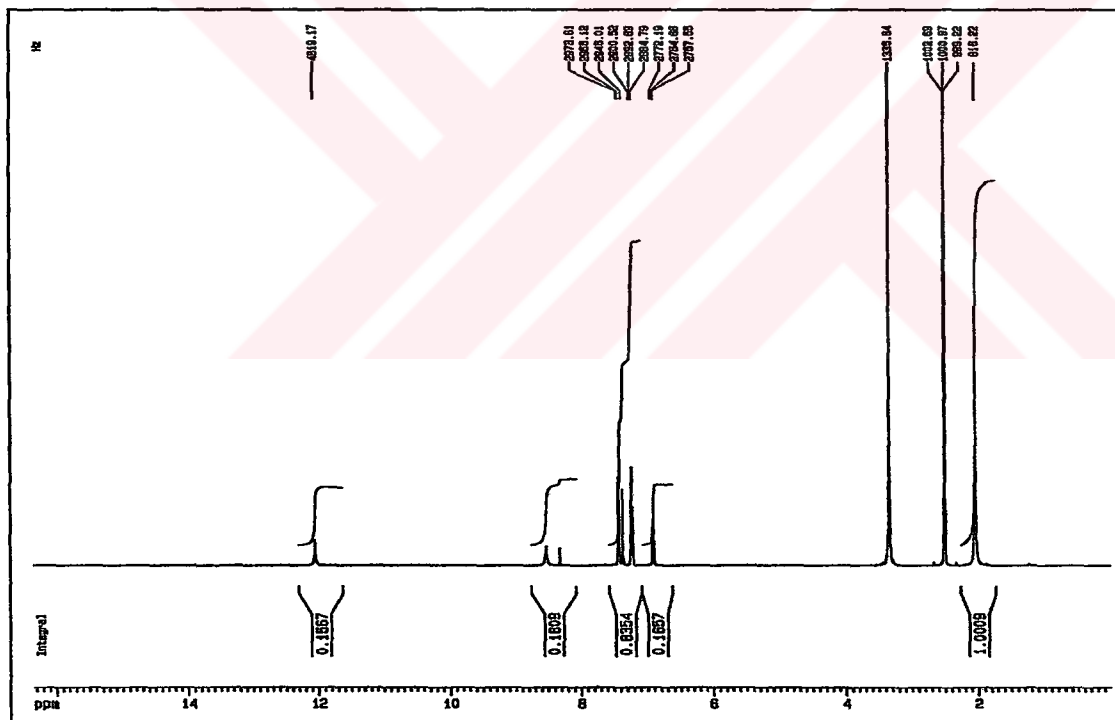
Bulunan : C, 62.34 ; H, 5.23 ; N, 23.78

Spektral Bulgular:

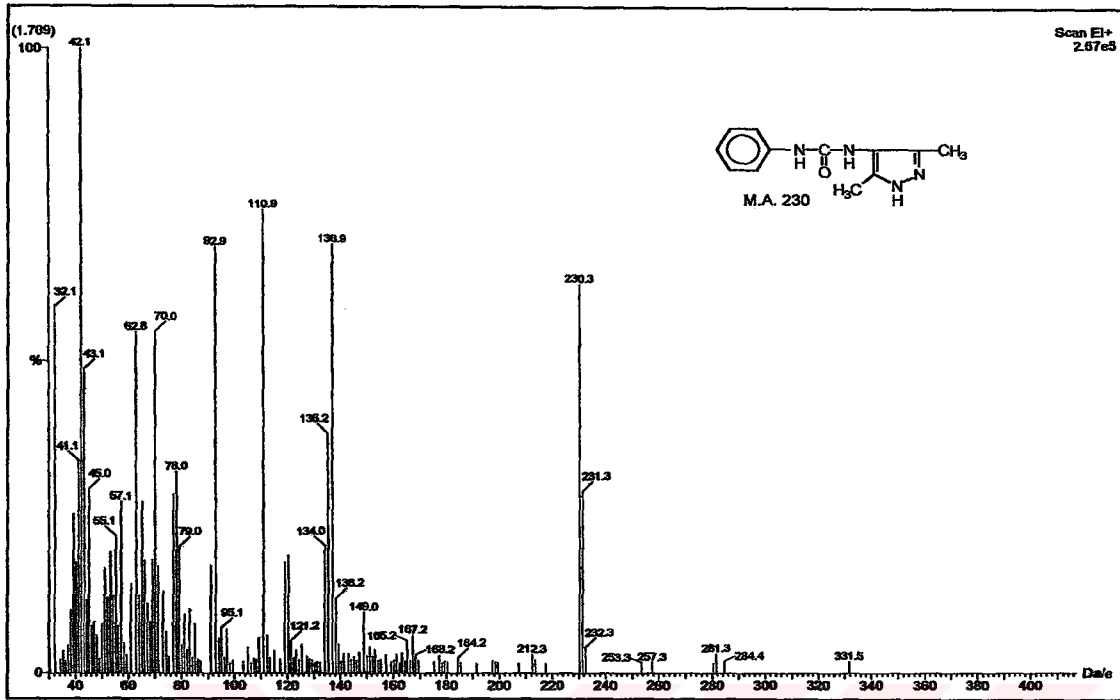
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 240.6 (16200), 217.0 (5740, omuz), 205.8 (14590), 196.0 (3456, omuz) (100 ml'sinde 1,2 mg madde içeren etanollü    elti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3290 ( re grubu ve pirazol halkası N-H gerilme bandı); 1640-1445 (aromatik halka C=C,  re C=O ve pirazol halkası C=N gerilme bandı, pirazol ve  re N-H eğilme bandı); 1312 (N-C-N gerilme bandı); 731 (monosübstitüe benzen).

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm): 2.00 (s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.50 (    c  piki) ; 3.35 (    c  içindeki H₂O piki) ; 6.90-7.50 (m, 5H, fenil protonları) ; 7.40, 8.50 (2H, NH-CO-NH, fenil halkası protonları ile birlikte) ; 12.00 (s, 1H, pirazol NH).



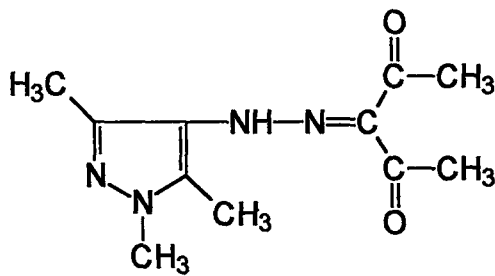
Kütle Spektrumu (EI, m/z): 230(M⁺), 212, 137, 111, 96, 95, 93, 80, 78, 77, 70, 69, 64, 63, 43, 42(%100), 41, 39, 32.



Şekil 57. Madde 5b' nin Kütle Spektrumu

6.6. 4-Amino-1,3,5-trimetilpirazol'den kazanılan hidrazon türevleri [6a-b]

6.6.1. 2,3,4-Pentantrion 3-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)hidrazon [6a]



0,24 g (1,90 mmol) Madde 2 ve 0,24 ml (1,90 mmol) asetilaseton'dan hareketle 5.2.7'de verilen yöntemle elde edilir. Çökelek su ile yıkanır, kurutulur, etanolden billurlandırılır. Verim %43,00. Sarı renkli toz madde, e.d. 95-7°C. Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: $C_{11}H_{16}N_4O_2$ için

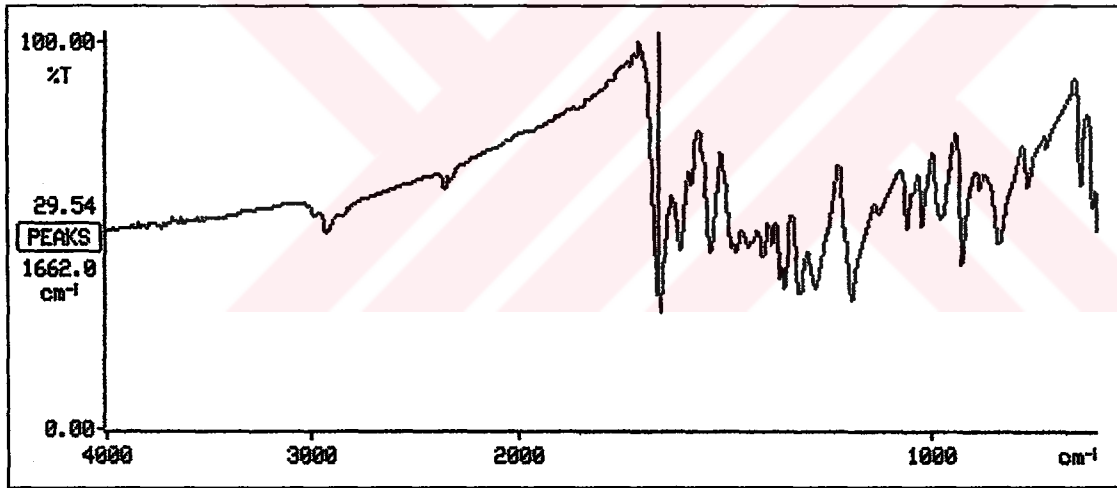
Hesaplanan : C, 55.92 ; H, 6.83 ; N, 23.71

Bulunan : C, 55.74 ; H, 6.22 ; N, 22.62

Spektral Bulgular:

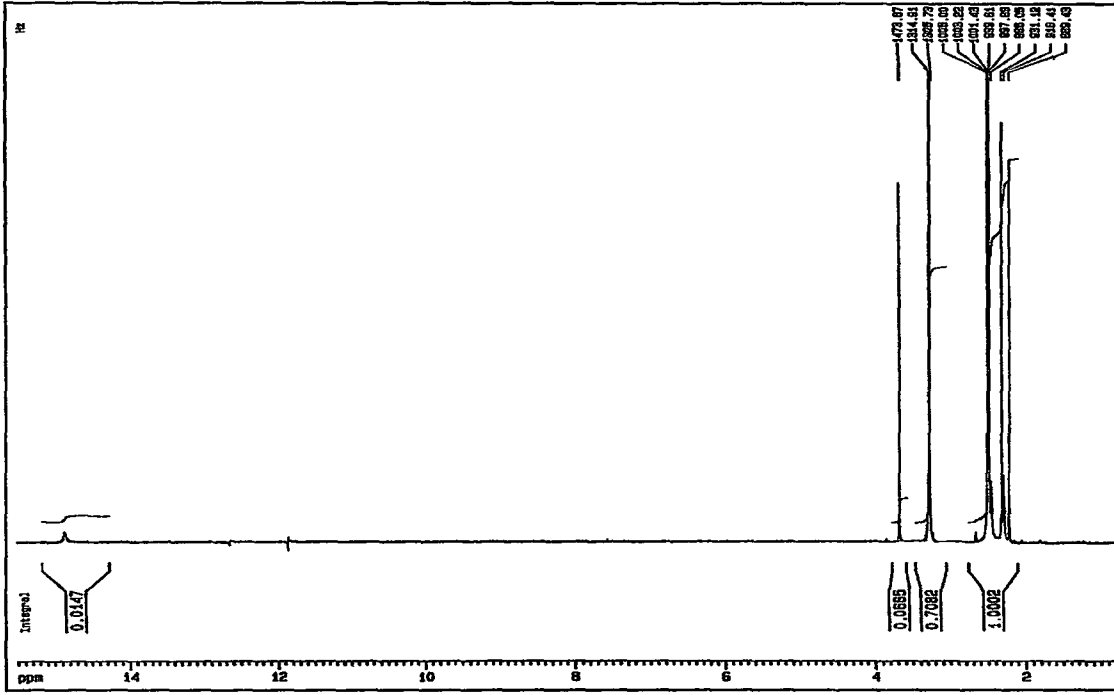
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 385.0 (16700) , 301.6 (2800, omuz) , 239.4 (8300) , 217.2 (3500, omuz) , 203.0 (3500) , 197.6 (6800) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 2929 (CH_3 grubu C-H gerilme bandı); 1660 (keton C=O); 1610-1448 (hidrazon ve pirazol C=N gerilme, hidrazon N-H eğilme bandı); 1320, 1196 (pirazol C-N gerilme bandı).



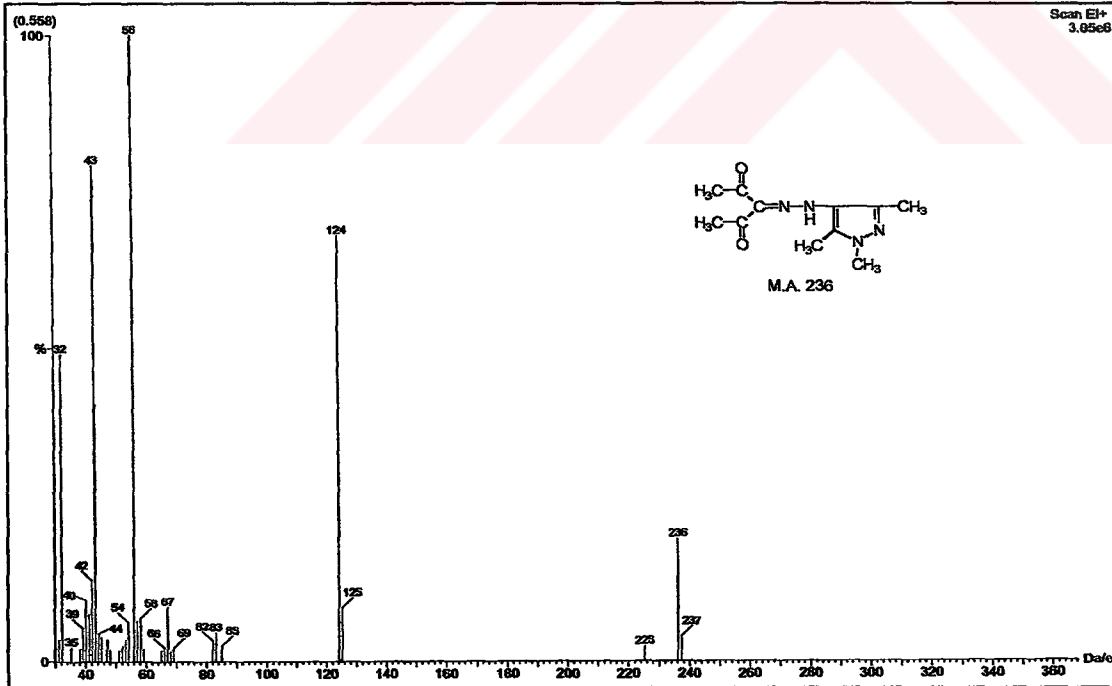
Şekil 58. Madde 6a' nın IR Spektrumu

^1H -NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS), δ (ppm): 2.10 (s, 3H, pirazol 5-metil) ; 2.20 (s, 3H, pirazol 3-metil) ; 2.32 (s, 3H, -COCH₃) ; 2.49 (s, 3H, -COCH₃) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.30 (çözücü içindeki H₂O piki) ; 3.68 (s, 3H, pirazol N-CH₃) ; 14.26 (s, 1H, NH-hidrazon).



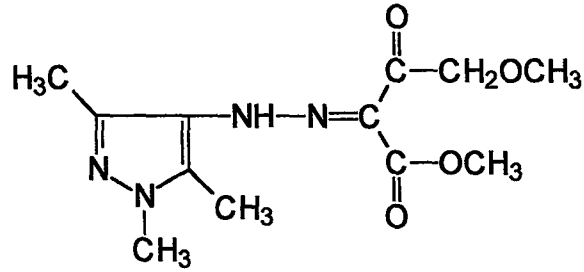
Şekil 59. Madde 6a' nın ¹H-NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI, m/z): 236(M⁺), 125, 124, 83, 82, 69, 56(%100), 43, 32.



Şekil 60. Madde 6a' nın Kütle Spektrumu

6.6.2. Metil 2-[3(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)hidrazono]-4-metoksi-3-oksobütirat [6b]



0,24 g (1,90 mmol) Madde 2 ve 2,5 ml metil 4-metokiasetoasetat'tan (1,90 mmol) hareketle 5.2.7'de verilen yöntemle göre elde edilir. Çökelek su ile yıkanır, kurutulur, etanolden billurlandırılır. Verim %31,00. Sarı renkli toz madde, e.d. 105 °C.

Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: C₁₂H₁₈N₄O₄ için

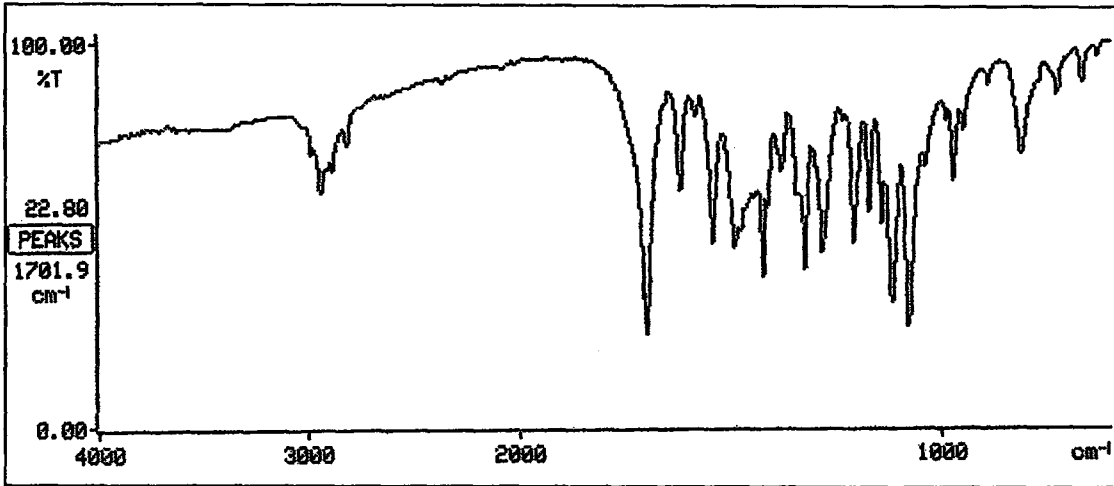
Hesaplanan : C, 51.05 ; H, 6.42 ; N, 19.85

Bulunan : C, 51.50 ; H, 6.62 ; N, 18.57

Spektral Bulgular:

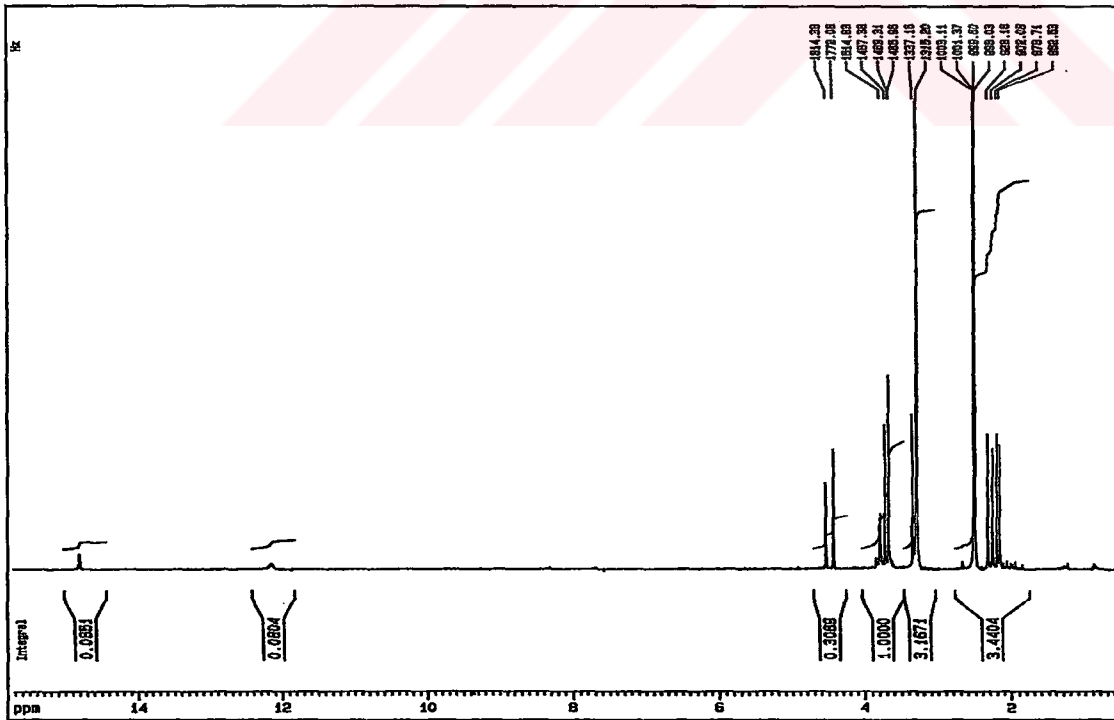
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 376.6 (9700) , 286.0 (1770, omuz) , 236.0(7300), 202.4 (6400, omuz) , 213.6 (4774) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 2949, 2825 (CH₃ ve CH₂ grubu C-H gerilme bandı); 1701 (ester C=O gerilme bandı); 1621(keton C=O gerilme bandı); 1585, 1543, 1490, (hidrazon ve pirazol C=N gerilme, hidrazon N-H eğilme bandı); 1328 (pirazol C-N gerilme bandı); 1210-1173 (ester C-O gerilme bandı); 1144, 1080 (eter C-O-C gerilme bandı) .



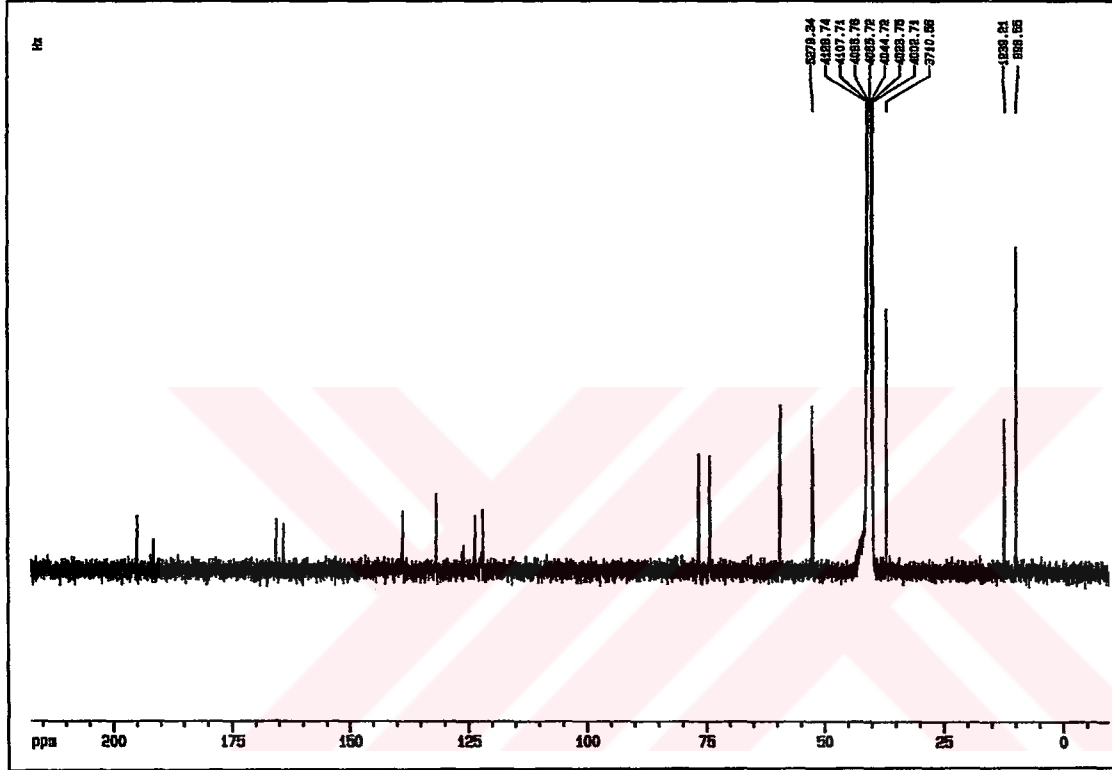
Şekil 61. Madde 6b' nin IR Spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm): 2.10 (2s, 3H, pirazol 5-metil) ; 2.40 (2s, 3H, pirazol 3-metil) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.34 (s, 3H, pirazol N-CH₃) ; 3.35 (çözücü içindeki H₂O piki) ; 3.66, 3.67 (2s, 3H, -CH₂-OCH₃) ; 3.71, 3.78 (2s, 3H, -COOCH₃) ; 4.53, 4.42 (2s, 2H, -CH₂-OCH₃) ; 11.81, 14.40 (2s, 1H, NH-hidrazon).



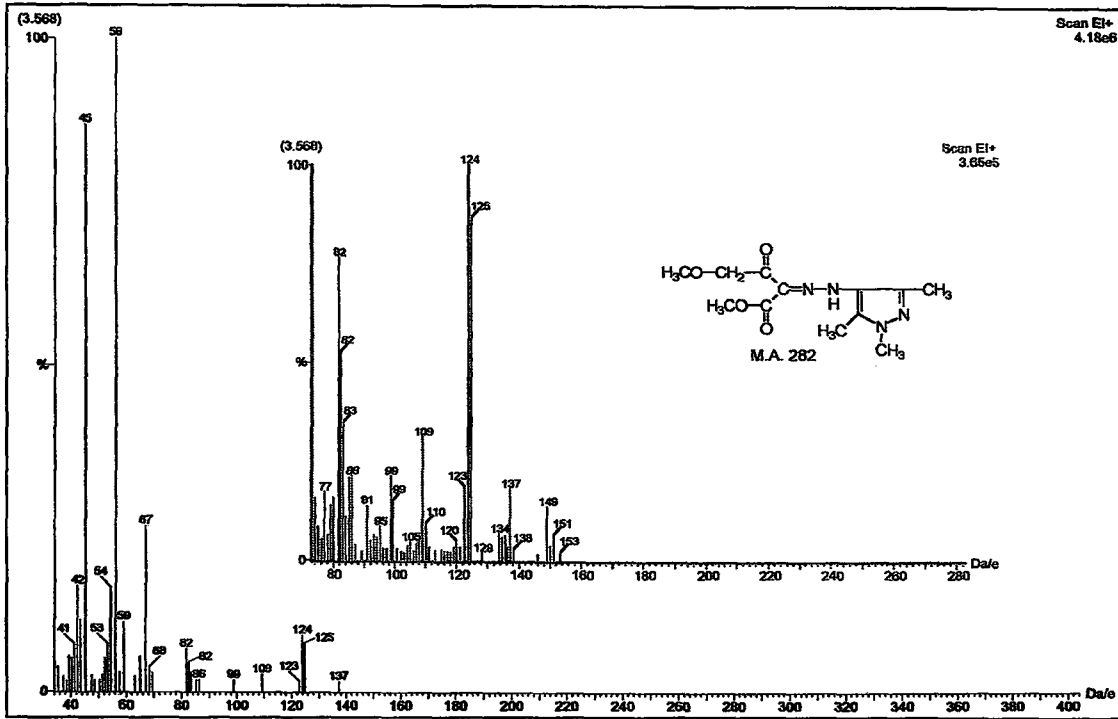
Şekil 62. Madde 6b' nin ¹H-NMR Spektrumu

¹³C-NMR Spektrumu (100,6 MHz) (DMSO-d₆ /TMS), δ (ppm): 10.00 (pirazol 5-metil) ; 12.25 (pirazol 3-metil) ; 37.50 (-N-CH₃) ; 40.30 (çözücü piki) ; 52.50 (CH₂-O-CH₃) ; 60.00 (-CO-OCH₃) ; 74.00 (-CH₂-O-CH₃) ; 122.20 (pirazol, C4) ; 131.50 (pirazol, C5) ; 138.50 (pirazol, C3) ; 138.50 (hidrazon, C=N) ; 164.25 (-CO-CH₂) ; 195 (-CO-OCH₃).



Şekil 63. Madde 6b' nin ¹³C-NMR Spektrumu

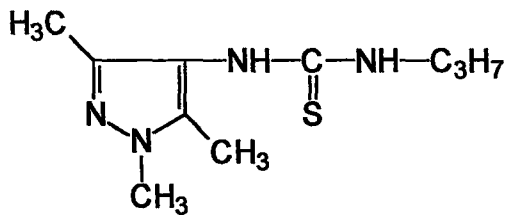
Kütle Spektrumu (EI, m/z): 138, 137, 125, 124, 109, 94, 83, 82, 59, 56, 55, 45, 43, 39.



Şekil 64. Madde 6b' nin Kütle Spektrumu

6.7. N-Süstitüe-N'-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)tiyoüre'ler [7a-b]

6.7.1. N-Propil -N'-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)tiyoüre [7a]



0,21 g (1,70 mmol) Madde 2 ve 0.17 ml (1,70 mmol) propil izotiyo-siyanat'tan hareketle 5.2.8'de verilen yöntemle elde edilir. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanır, etanolden billurlandırılır. Verim %38,20 . Beyaz renkli toz madde, e.d. 179-80°C.

Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: C₁₀H₁₈N₄S için

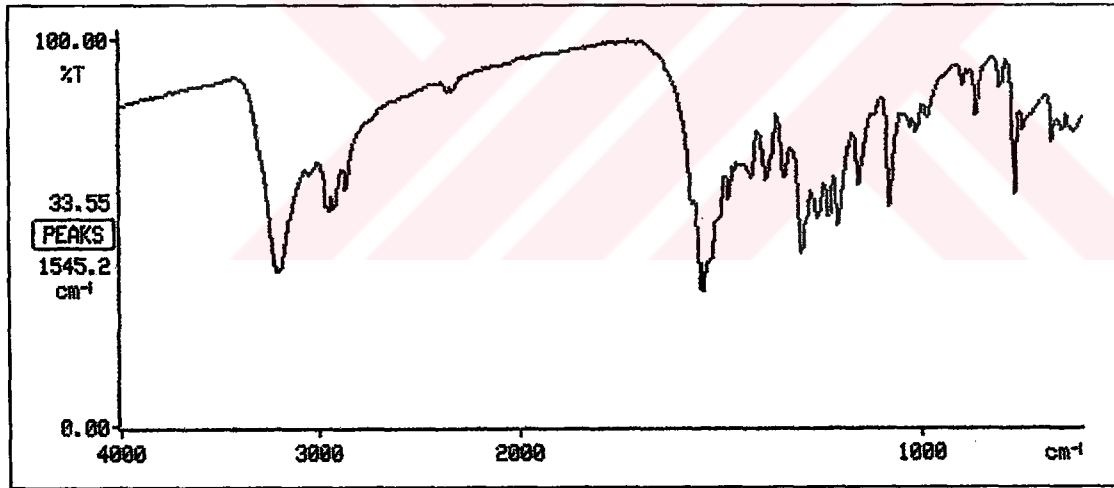
Hesaplanan : C, 53.08 ; H, 8.01 ; N, 24.76 ; S, 14.14

Bulunan : C, 53.51 ; H, 8.19 ; N, 24.91 ; S, 13.82

Spektral Bulgular:

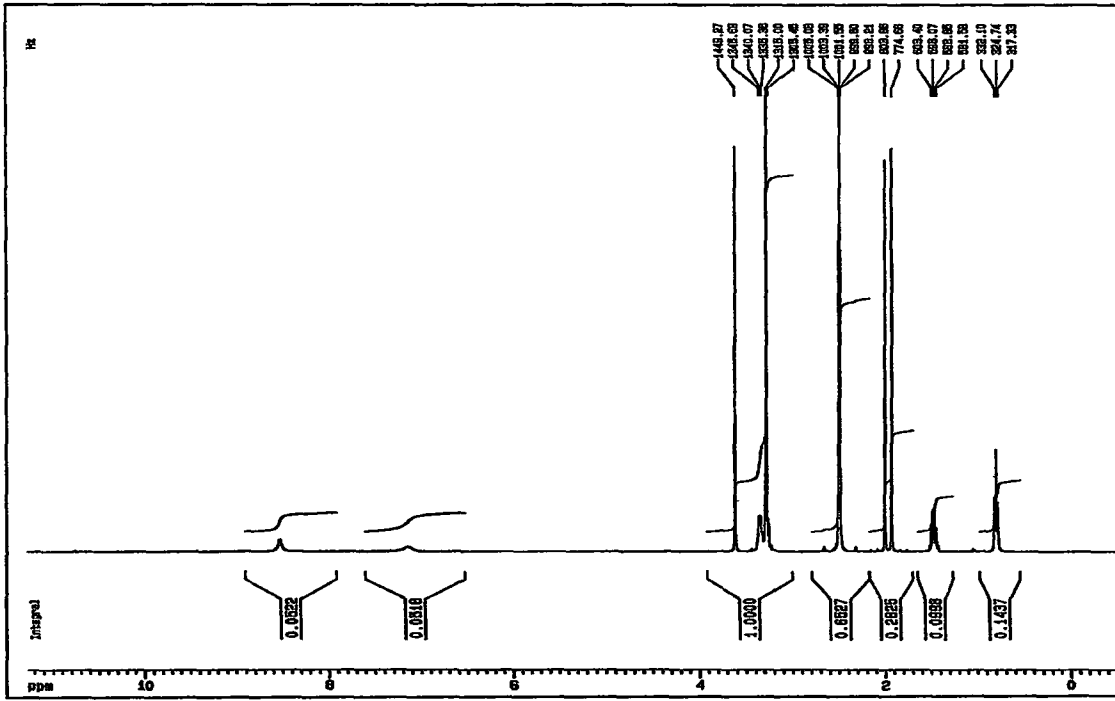
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 245 (12000), 230 (6700, omuz), 224 (7800), 218.4 (6900), 206.5 (2500, omuz) (100 ml'sinde 1,1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3214 (tiyoüre grubu N-H gerilme bandı); 2870, 2956, 2929 (CH₃ ve CH₂ grubu C-H gerilme bandı) ; 1545-1480 (pirazol halkası C=N gerilme ve tiyoüre N-H eğilme bandı); 1345 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1260, 1230 (tiyoüre C-N gerilme bandı) .



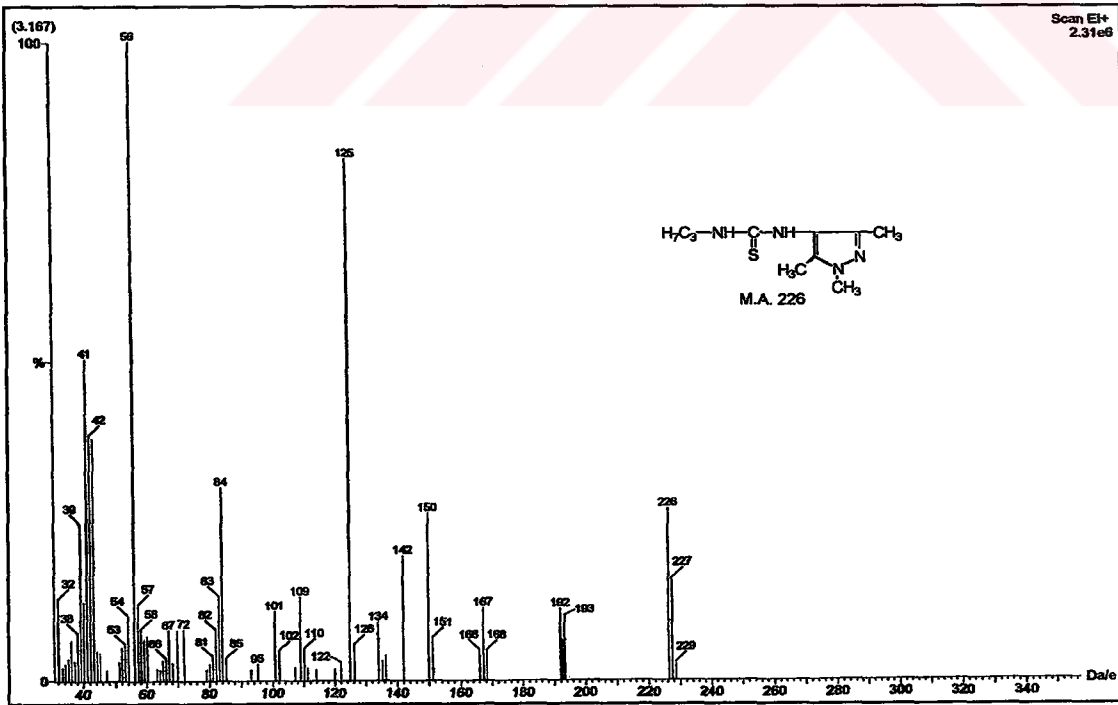
Şekil 65. Madde 7a' nın IR Spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm): 0.80 (t, 3H, CH₃) ; 1.50 (m, 2H, -CH₂-) ; 1.93-2.00 (2s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.35 (çözücü içindeki H₂O piki ve 2H, -CH₂-NH) ; 3.62 (s, 3H, pirazol N-CH₃) ; 7.10 (s, 1H, NH) ; 8.50 (s, 1H, NH).



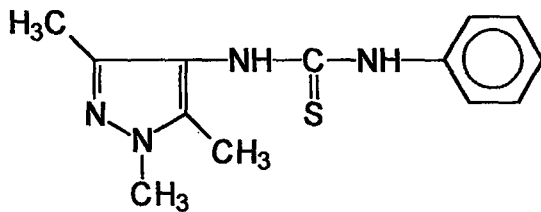
Şekil 66. Madde 7a' nın ¹H-NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI, m/z): 226 (M⁺), 193, 192, 167, 150, 125, 109, 83, 82, 56 (%100), 42, 41, 39, 32.



Şekil 67. Madde 7a' nın Kütle Spektrumu

6.7.2 N-Fenil -N'-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)tiyoüre [7b]



0,21 g (1,70 mmol) Madde 2 ve 0,23 ml (1,70 mmol) fenil izotiyo-siyanat'tan hareketle 5.2.8'de verilen yöntemle elde edilir. Sırasıyla kaynar su ve kaynar petrol eteri ile yıkanır, etanolden billurlandırılır. Verim %77,39 . Beyaz renkli toz madde, e.d. 220-2°C.

Su, petrol eteri ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde ve dimetilsülfoksitte çözünür.

Analiz: C₁₃H₁₆N₄S için

Hesaplanan : C, 60.04 ; H, 6.20 ; N, 21.55 ; S, 12.30

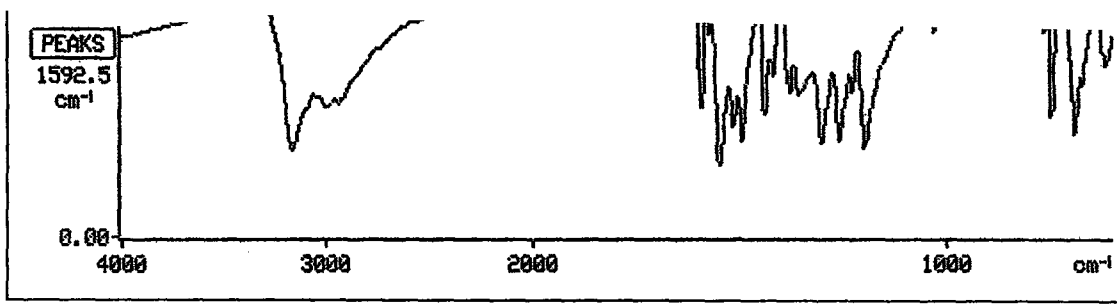
Bulunan : C, 60.09 ; H, 5.43 ; N, 21.25 ; S, 12.08

Spektral Bulgular:

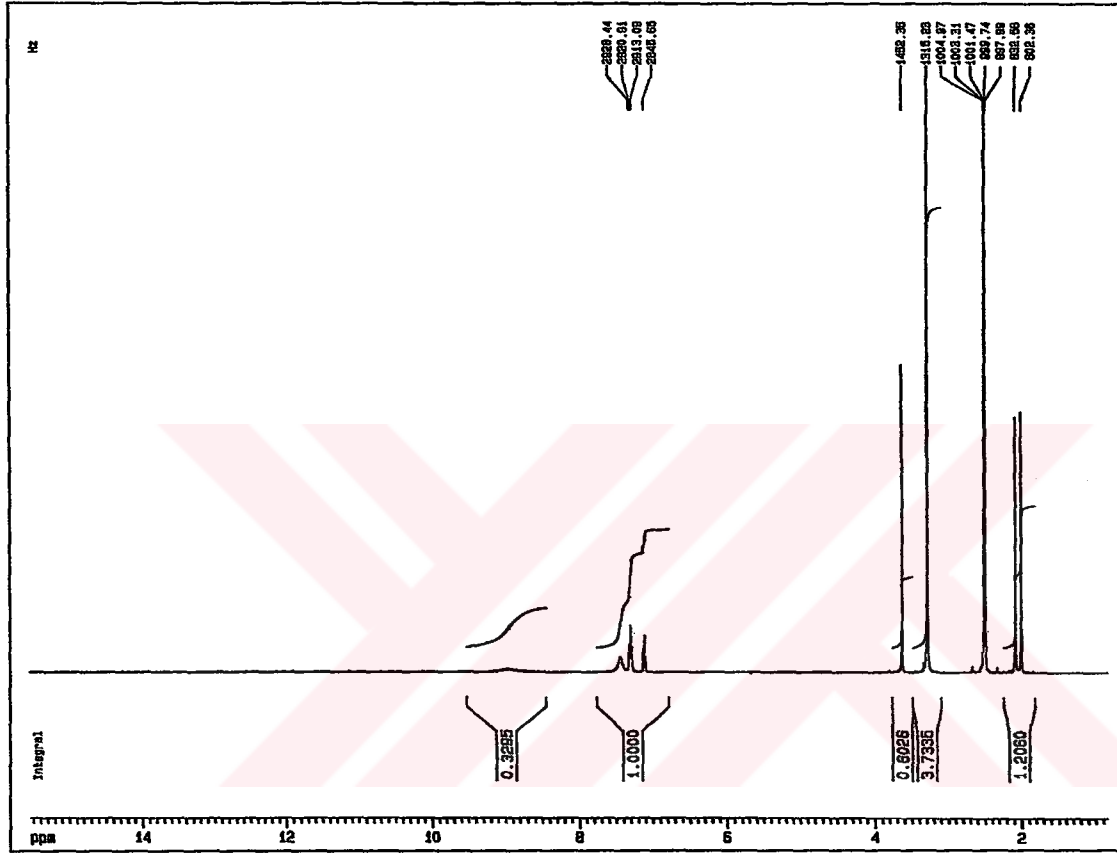
UV Spektrumu λ_{maks} (nm), (ϵ): 247.5 (18900) , 231.8 (18000, omuz) , 206.0 (28700) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹): 3170 (tiyoüre grubu N-H gerilme bandı); 1592-1420 (aromatik halka C=C ve pirazol halkası C=N gerilme, tiyoüre N-H eğilme bandı); 1380, 1357 (tiyoüre C=S gerilme bandı); 1260, 1230 (tiyoüre C-N gerilme bandı) 691 (monosüstitüe benzen).

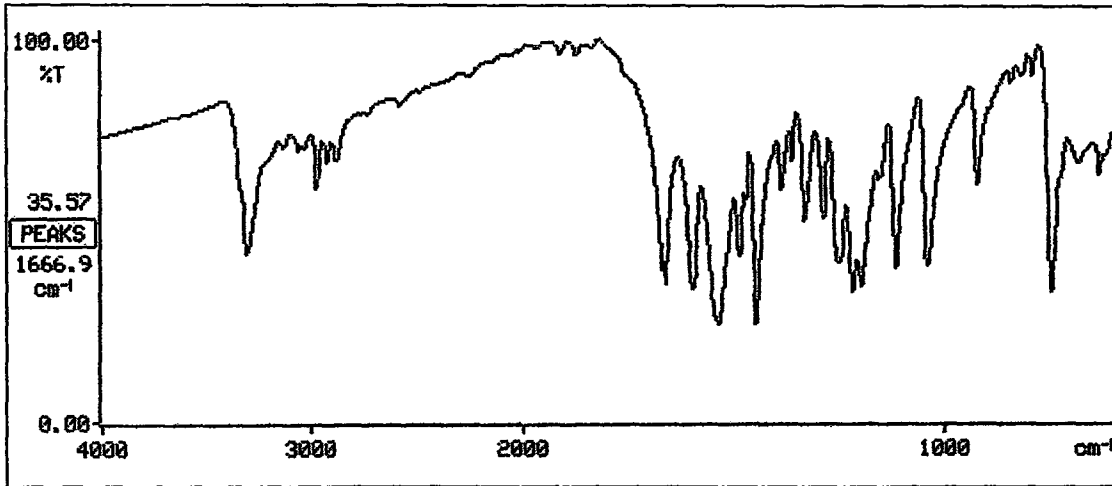
¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm): 2.00-2.08 (2s, 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.28 (s, 3H, pirazol N-CH₃) ; 3.35 (çözücü içindeki H₂O piki) ; 7.10-7.30 (m, 5H, fenil protonları) ; 8.44 (s, 2H, NH-CS-NH).



Şekil 68. Madde 7b' nin IR Spektrumu

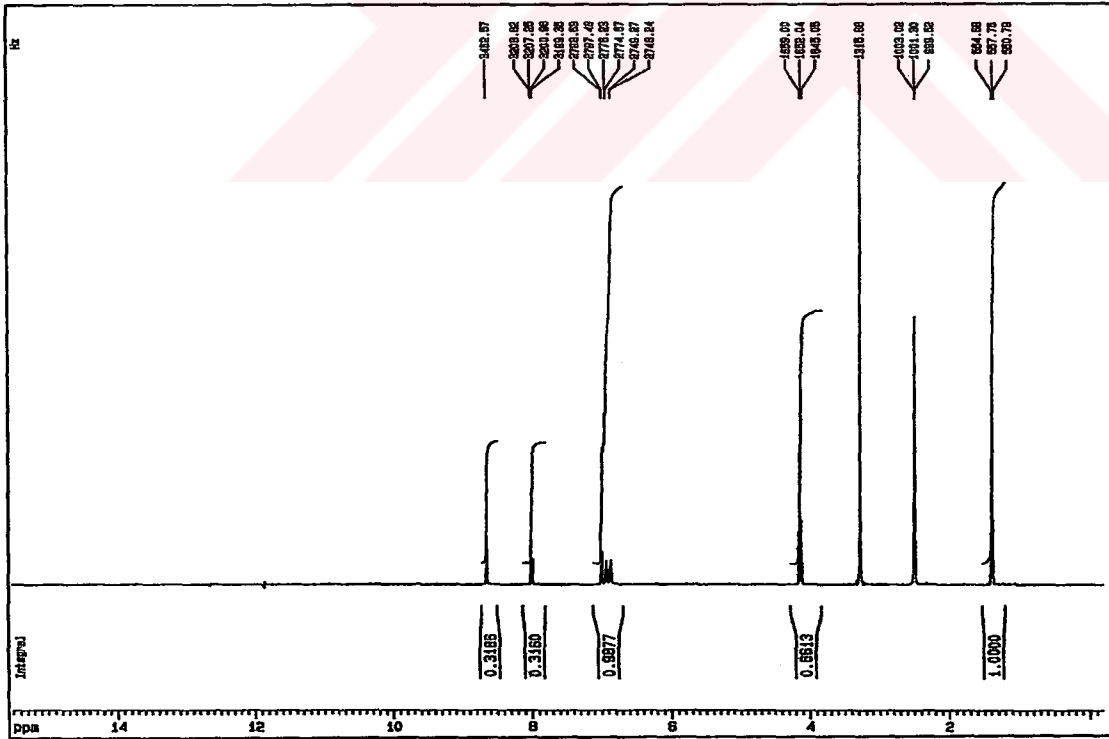


Şekil 69. Madde 7b' nin ¹H-NMR Spektrumu



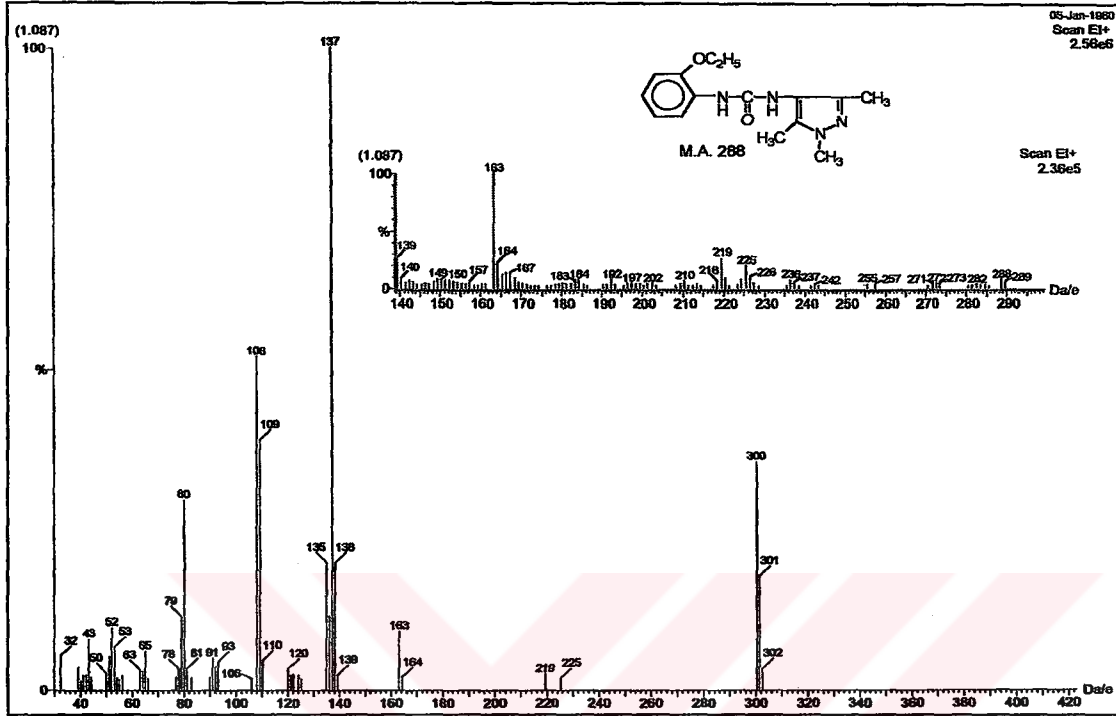
Şekil 70. Madde 8' in IR Spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS), δ (ppm): 1.39 (m, 3H, -CH₂-CH₃ ve 6H, pirazol 3,5-dimetil) ; 2.50 (çözücü piki) ; 3.35 (çözücü içindeki H₂O piki) ; 4.10 (m, 2H, -CH₂- ve 3H, pirazol N-CH₃) ; 6.90-7.20 (m, 4H, fenil protonları) ; 8.00, 8.40 (2H, NH-CO-NH) .



Şekil 71. Madde 8'in ¹H-NMR Spektrumu

Kütle Spektrumu (EI, m/z): 288 (M^+), 151, 137(%100), 111, 110, 109, 92, 77, 65, 63, 56, 55, 39, 32.



Şekil 72. Madde 8' in Kütle Spektrumu

6.9. Kromatografik Bulgular

Tablo 6.1. Sentezlenen bileşiklerin Retensiyon Zamanı (RZ) değerleri

Madde	Akış Hızı (ml/dak.)	RZ (dak.) M ₁	Madde	Akış Hızı (ml/dak.)	RZ (dak.) M ₁
1	1,0	5,60	4h	1,0	1,55
2	1,0	5,98	4i	0,7	1,88 (1,86 M ₂)
3a	0,7	2,40	4j	0,7	2,16 (1,90 M ₂ , 1,78 M ₃)
3b	0,7	2,25 (2,11 M ₃)	4k	0,7	1,96
3c	0,7	1,65 (1,61 M ₂)	4l	0,7	1,96
3d	0,7	2,01 (1,92 M ₃)	4m	0,7	1,61
3e	0,7	1,85 (1,71 M ₃)	5a	0,7	1,36
4a	1,0	1,80	5b	0,7	4,40
4b	0,7	1,25	6a	0,7	2,48 (2,41 M ₂)
4c	0,7	1,82 (1,78 M ₂)	6b	0,7	1,91 (1,83 M ₂)
4d	1,0	1,78	7a	0,7	2,01 (1,93 M ₂)
4e	1,0	1,61	7b	0,7	1,93 (1,88 M ₂)
4g	0,7	1,92 (1,90 M ₂)	8	0,7	1,17 (1,13 M ₂)

6.10. Biyolojik Aktivite Bulguları

6.10.1. Antitüberküloz Aktivite Bulguları

Bu araştırmada bütün bileşikler BACTEC 460 radiometrik sistem kullanılarak *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv'a karşı *in vitro* antitüberküloz aktivite araştırılmış, tüm bileşikler 6.25 µg/ml konsantrasyonda % 30 inhibis-yondan daha düşük inhibisyon göstermişlerdir. Sentezi yapılan bileşiklerimizin antitüberküloz aktivite sonuçları **Tablo 6.2'**de gösterilmiştir.

Tablo 6.2. Sentezlenen bileşiklerin antitüberküloz aktivite sonuçları

Madde	MLK (µg/mL)	% İnhibisyon	Madde	MLK (µg/mL)	% İnhibisyon
1	>6.25	0	4h	>6.25	0
3a	>6.25	3	4i	>6.25	0
3b	>6.25	4	4j	>6.25	0
3c	>6.25	0	4k	>6.25	8
3d	>6.25	29	4l	>6.25	1
3e	>6.25	28	4m	>6.25	1
4a	>6.25	1	5a	>6.25	0
4b	>6.25	3	5b	>6.25	8
4c	>6.25	0	6a	>6.25	0
4d	>6.25	1	6b	>6.25	0
4e	>6.25	0	7a	>6.25	0
4f	>6.25	8	7b	>6.25	0
4g	>6.25	0	8	>6.25	0

6.10.2. Antikonvulsan Aktivite Bulguları

Prototip olarak seçilen madde **4a**, **4f**, **4g**, **4l** ve **7b**'nin farelerde PTZ yöntemi ile tespit edilen antikonvulsan aktivite sonuçları **Tablo 6.3**'de gösterilmiştir. Madde **4l**'nin 25, 50 ve 100 mg/kg dozları denenmiş ve doza bağlı bir etki artışı olduğu görülmüştür. Bulguların değerlendirilmesinde yardımcı olması açısından aktivitesi araştırılan bileşiklerin teorik olarak partiyon katsayısı (logP) değerleri hesaplanmış ve **Tablo 6.4**'de verilmiştir.

Tablo 6.3. Farelerde i.p. yolla antikonvulsan aktivite tarama sonuçları

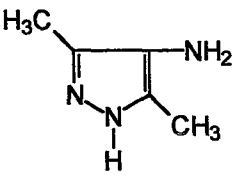
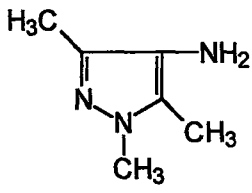
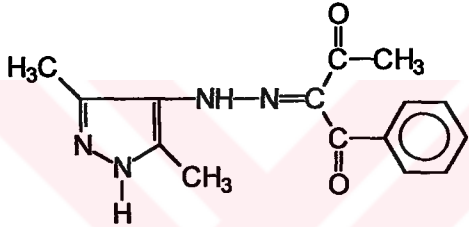
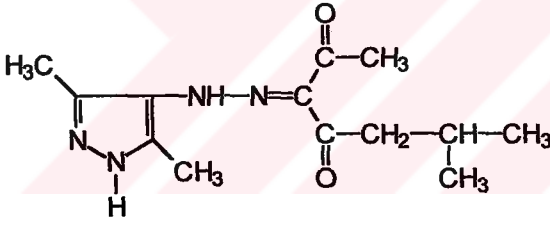
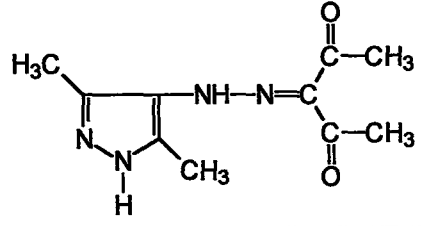
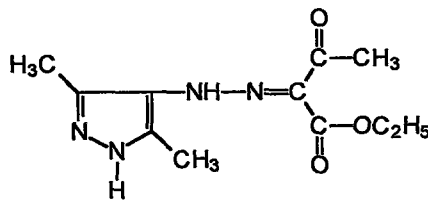
Madde	Hayvan Sayısı	Doz (mg/kg)	Zaman (dakika)	Etkilenen Hayvan Sayısı (%)	
				GM nöbet geçiren	Nöbet sonrası ölen
4a	10	25	30	60	0
4f	10	25	30	50	20
4g	10	25	30	50	20
4l	10	25	30	70	10
		50	30	60	0
		100	30	40	0
7b	10	25	30	50	0

Tablo 6.4. Antikonvulsan aktivite taranması yapılan bileşiklerin logP değerleri*

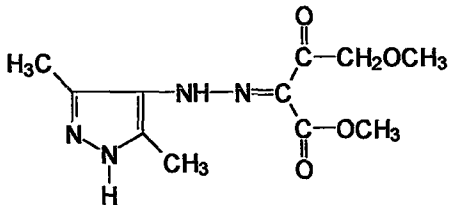
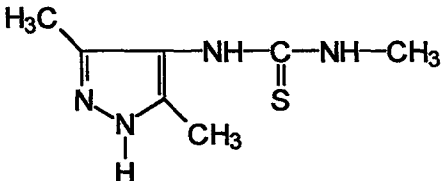
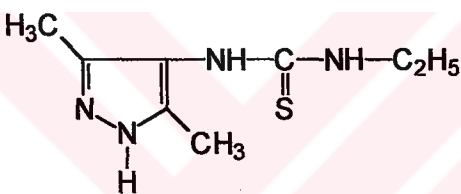
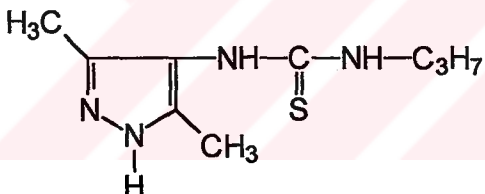
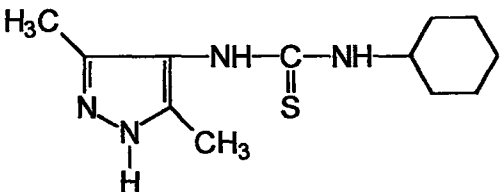
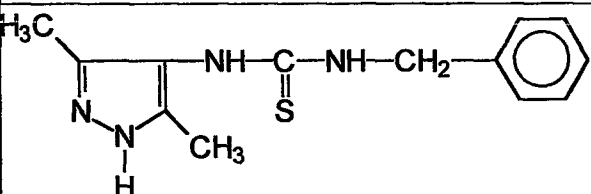
Madde	4a	4f	4g	4l	7b
LogP (oktanol/su)	1.14	2.80	2.96	2.12	3.04

*LogP değerleri ChemOffice 2000 Pro bilgisayar programı kullanılarak hesaplanmıştır.

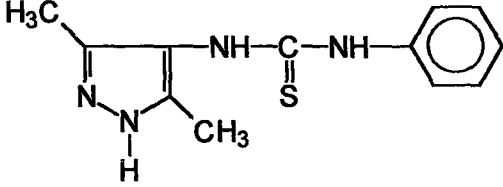
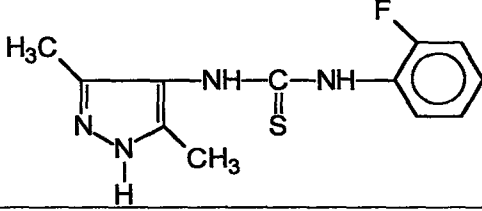
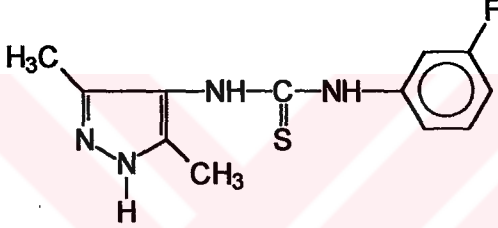
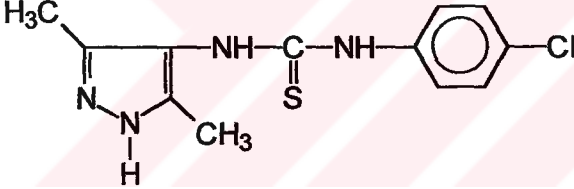
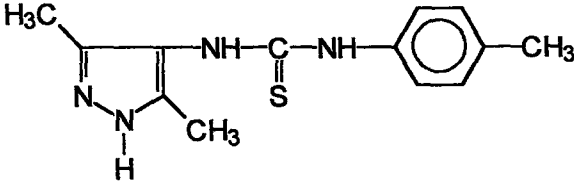
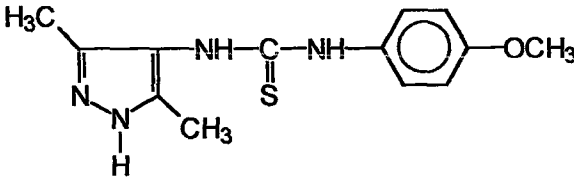
Tablo 6.5. Sentezlenen bileşikler

Madde	Formül	Kimyasal ismi
1		4-Amino-3,5-dimetil-pirazol
2		4-Amino-1,3,5-trimetil-pirazol
3a		1-Fenil-1,2,3-butantrion-2-(3,5-dimetilpirazol-4-il)hidrazon
3b		6-Metil-2,3,4-heptantrion-3-(3,5-dimetilpirazol-4-il)hidrazon
3c		2,3,4-Pentantrion-3-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-hidrazon
3d		Etil 2-[(3,5-dimetil pirazol-4-il)hidrazono]-3-oksobütirat

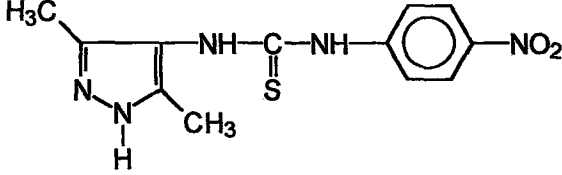
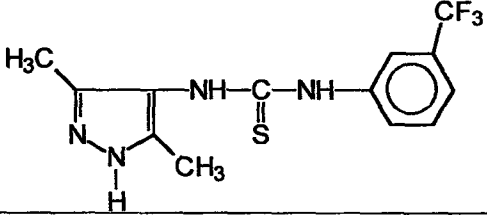
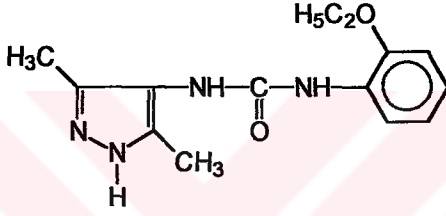
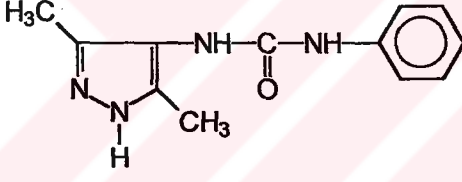
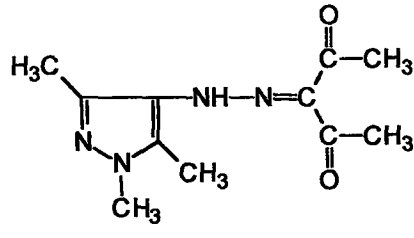
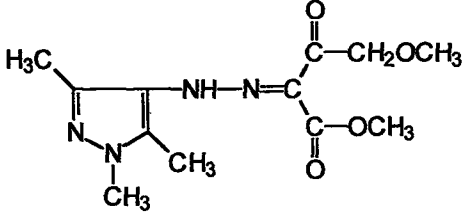
Tablo 6.5'in devamı

Madde	Formül	Kimyasal ismi
3e		Metil 2-[(3,5-dimetil pirazol-4-il)hidrazono]-4-metoksi-3-oksobütirat
4a		N-Metil-N'-(3,5-dimetil pirazol-4-il)tiyoüre
4b		N-Etil-N'-(3,5-dimetil pirazol-4-il)tiyoüre
4c		N-Propil-N'-(3,5-dimetil pirazol-4-il)tiyoüre
4d		N-Sikloheksil-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-tiyoüre
4e		N-Benzil-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre

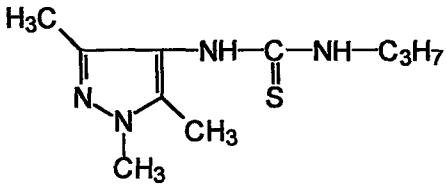
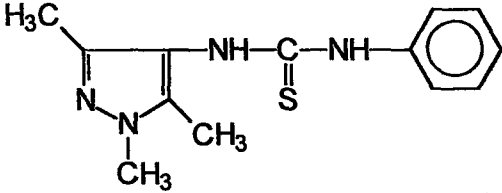
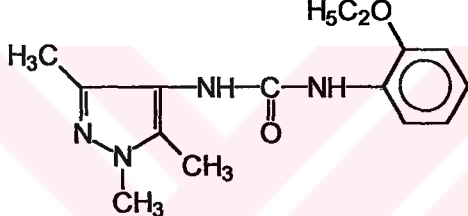
Tablo 6.5'in devamı

Madde	Formül	Kimyasal İsmi
4f		N-Fenil-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre
4g		N-(2-Fluorofenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre
4h		N-(3-Fluorofenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre
4i		N-(4-Klorofenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre
4j		N-(4-Metilfenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre
4k		N-(4-Metoksifenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)tiyoüre

Tablo 6.5'in devamı

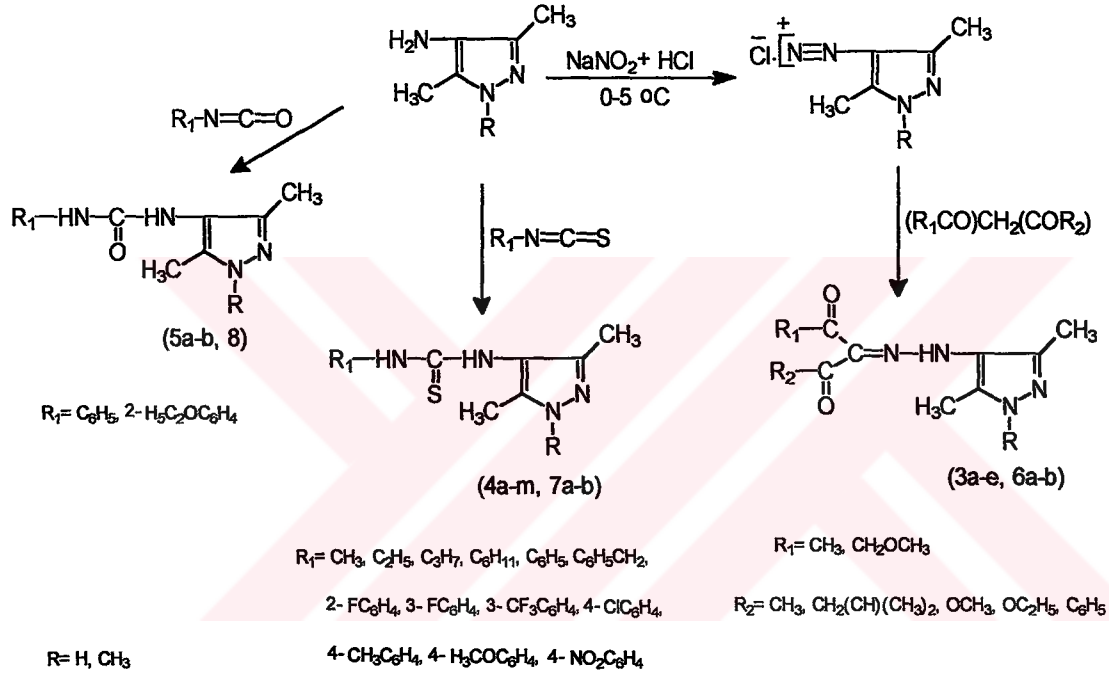
Madde	Formül	Kimyasal İsmi
4l		N-(4-Nitrofenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-tiyoüre
4m		N-(3-Trifluorofenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-tiyoüre
5a		N-(2-Etoksifenil)-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)-üre
5b		N-Fenil-N'-(3,5-dimetilpirazol-4-il)üre
6a		2,3,4-Pentantrion-3-((1,3,5-trimetilpirazol-4-il)hidrazon
6b		Metil 2-[(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)hidrazono]-4-metoksi-3-okso-bütirat

Tablo 6.5'in devamı

Madde	Formül	Kimyasal İsmi
7a		N-Propil-N'-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-tiyoüre
7b		N-Fenil-N'-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-tiyoüre
8		N-(2-Etoksifenil)-N'-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)üre

7. TARTIŞMA

Tezin tartışma bölümü dört ana başlık altında sunulacaktır. 4-Amino-3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol'lerin diazonyum tuzlarının çeşitli aktif hidrojen bileşikleri ile sodyum asetatlı ortamda kenetlenmesiyle oluşan maddelerden **3b**, **3e**, **6a** ve **6b** orijinal; **3a**, **3c** ve **3d** literatürde kayıtlı bileşiklerdir (132). Sentezlenen diğer bileşikler **Tablo 6.5** ve **Şema 7.1**'de görülmektedir.



Şema 7.1. Sentezlenen bileşikler

7.1. 4-Amino-3,5-dimetilpirazol / 4-amino-1,3,5-trimetilpirazol

Çalışmamızın ana hareket maddelerinden 4-amino-3,5-dimetilpirazol (**1**) benzendiazonyum klorürün asetilasetonla kenetlenmesi ve mütakiben hidrazin hidratla siklizasyonu sonucu oluşan 4-(fenilazo)pirazol'ün etanollü ortamda hidrazin hidrat ile redüksiyonu neticesinde kazanılmıştır. Madde **1**'in sentezi için daha önce Ergenç ve Rollas araştırmalarında primer aromatik amin olarak farklı

aminler (PABA, benzokain, bazı sülfonamidler) kullanmışlardır (50-53). Bu çalışmada ise anilinden hareketle 4-amino-3,5-dimetilpirazol kazanılmıştır (Bkz. Şema 7.2).

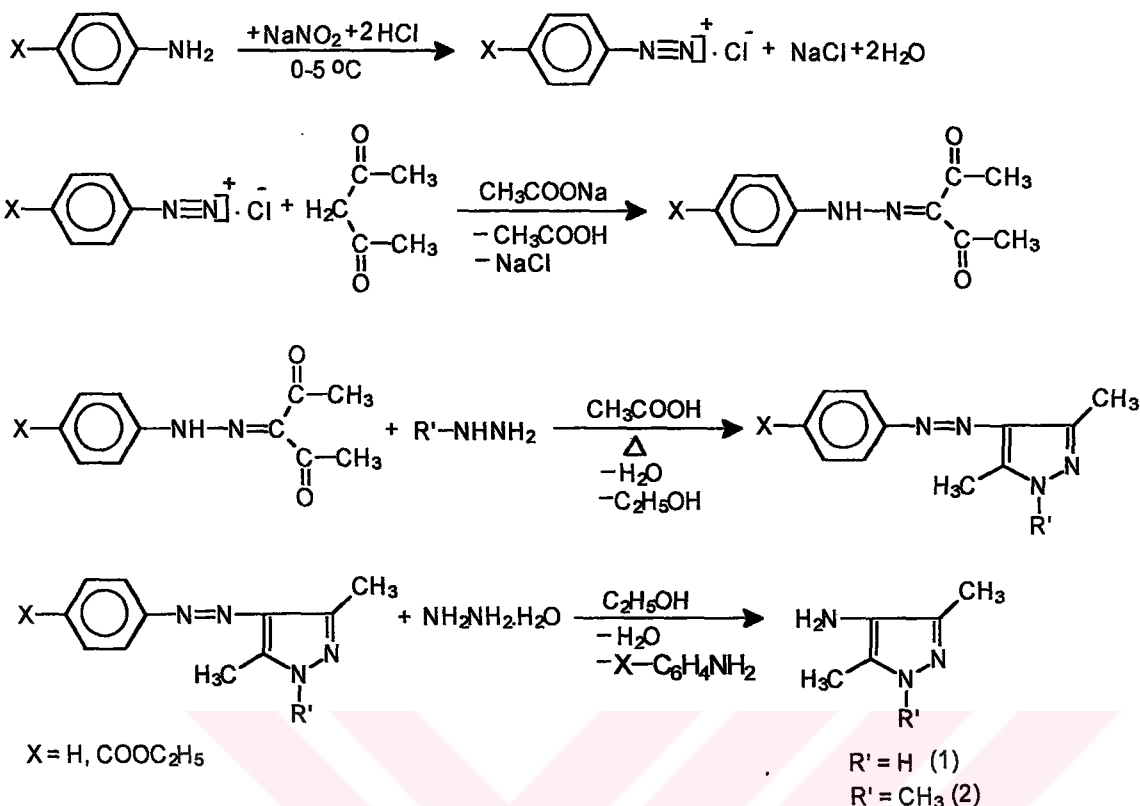
4-Amino-3,5-dimetilpirazol ve 4-amino-1,3,5-trimetilpirazol'un literatürde farklı yöntemlerle elde edildiğini saptadık. 4-Amino-3,5-dimetilpirazol daha önce Morgan ve Reilly (132) tarafından 3,5-dimetilpirazol'un nitrolanması sonucu oluşan nitro bileşiğinin Sn/HCl ile redüklenmesiyle kazanılmıştır. Daha sonra Ruccia (161) 3,5-dimetil-4-nitropirazol'u SnCl₂/HCl ile redükleyerek; Torf ve ark. (184) asetilasetonu asitli ortamda sodyum nitrit ve hidrazin ile reaksiyona sokarak; Gringstein ve Veveris (72) izonitrosoasetilasetonu asitli ortamda hidrazin hidrat ile muamele ederek; Padeiskaya ve ark. (141) 4-nitrozopirazolü metanol içinde nikel tozu ile redüklemek suretiyle elde etmişlerdir.

4-Amino-1,3,5-trimetilpirazol (2) azo bileşiğinden hidrazin hidrat ile redüksiyonla ilk kez bu çalışmada sentezlenmiştir. Bu amaçla, p-karbetoksibenzendiazonyum klorür asetilasetonla reaksiyona sokulmuş ve oluşan ürün metilhidrazin ile glasiyel asetik asitli ortamda ısıtılarak elde edilen 4-(p-karbetoksifenilazo)-1,3,5-trimetilpirazol etanollü ortamda hidrazin hidratla redüksiyona uğratılmıştır (Bkz. Şema 7.2).

Torf (184) asetilasetonun asit ortamda sodyum nitrit ve metilhidrazin ile reaksiyonu sonucu 4-amino-1,3,5-trimetilpirazol'u elde ettiğini bildirmiştir. Sentezlediği bileşiğin erime derecesi 100-1°C olarak verilmiştir. Bizim sentezlediğimiz madde 2'nin ise erime derecesi 98 °C olarak bulunmuştur. Madde 2'nin spektroskopik yöntemlerle de yapısı kanıtlanmıştır.

4-Amino-3,5-di/1,3,5-trimetilpirazollerin (1,2) Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi

UV ve IR Bulguları: Madde 1'in erime derecesi, UV ve IR spektral analizleri daha önce verilen bulgularla uygunluk göstermektedir (51).

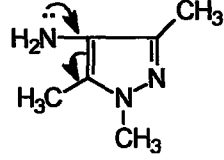


Şema 7.2. Kullanılan aminlerin sentezi

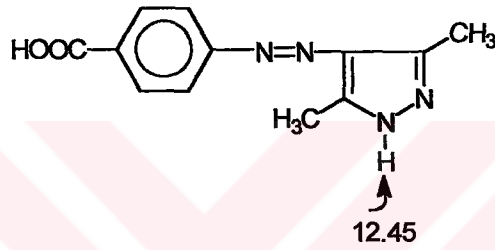
Madde 1 ve 2'nin etanol içinde alınan UV spektrumlarında sırasıyla 237 ve 240 nm'lerde maksimum absorpsiyon tespit edilmiştir. 4-Amino-3,5-dimetilpirazol için literatürde verilen değer 238 nm'de bulunmuştur (51). Madde 2'de metil grubunun yapıya girmesi ile 2-3 nm'lik bir kayma gözlenmektedir.

¹H-NMR Bulguları: Daha önceki çalışmalarda 1 ve 2'nin NMR bulguları verilmemiştir. DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarının incelenmesinde madde 1'in 3 ve 5 konumlarındaki metil protonlarının 2.10 ppm'de tek singlet, madde 2'de ise metil protonları 1.92 ve 2.00 ppm'de iki ayrı singlet olarak saptanmıştır. 4 Konumunda azo yapısı taşıyan pirazol türevlerinin 3 ve 5 konumlarındaki metil protonlarının 2.53, 2.71 ppm'ler arasında iki ayrı sinyal verdiği gözlenmiştir (51). Azo gruplarının redüksiyonu sonucu elde edilen madde 1 ve 2'de metil grubu proton sinyallerinin daha yüksek alana kaydığı

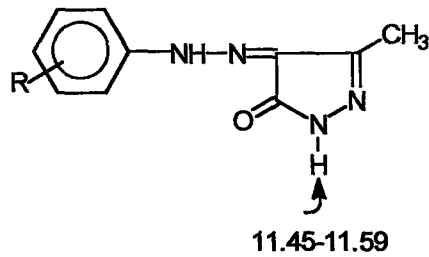
görülmektedir. Amin grubu üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti halka mezomerisine katılarak özellikle 5 nolu karbon atomundaki elektron yoğunluğunu artırmış, gölgelenen proton sinyalleri daha yüksek alana kaymıştır.



Madde 1'in pirazol NH sinyali 11.40 ppm'de saptanmıştır. Nitekim Ergenç ve Rollas (51) 3,5-dimetil-4-(p-karboksifenilazo)pirazol'ün ¹H-NMR spektrumunda pirazolün NH sinyalini 12.45 ppm'de tespit etmişlerdir.



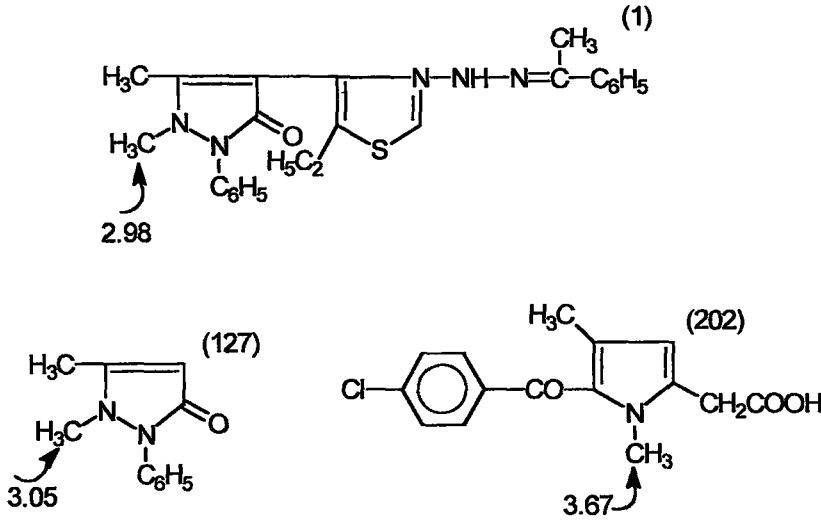
G.Küçükgül ve arkadaşları da (102) sentezledikleri 3-metil-4-arilhidrazino-2-pirazolin-5-on'ların NMR spektrumlarında pirazol halkası NH sinyallerini 11.45 ile 11.59 ppm'ler arasında tespit etmişlerdir.



Ayrıca Daidone ve ark. (30) elde ettikleri pirazol türevlerinde pirazol NH sinyalini 10.59-11.08; Lankau ve ark. (104) 12.31 ppm'lerde saptamışlardır.

Madde 2'nin 1 konumundaki metil proton sinyali 3.47 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Literatürde kayıtlı ve aşağıda formülleri verilen bazı

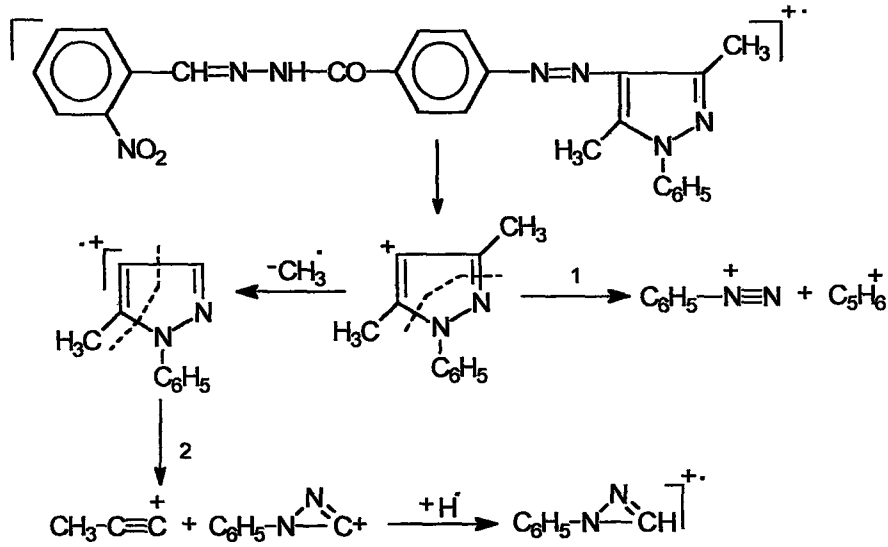
bileşiklerin azota bağlı metil protonları 2.98, 3.05 ve 3.67 ppm'lerde bulunmuştur.



Madde 1 ve 2'nin aromatik primer amin grubuna ait 3.10 ve 3.30 ppm'de birer singlet bulunması redüksiyonun gerçekleştiğini göstermiştir. Literatürde, primer aromatik aminlerin 3 ile 5 ppm'ler arasında sinyal verdikleri bildirilmektedir (168).

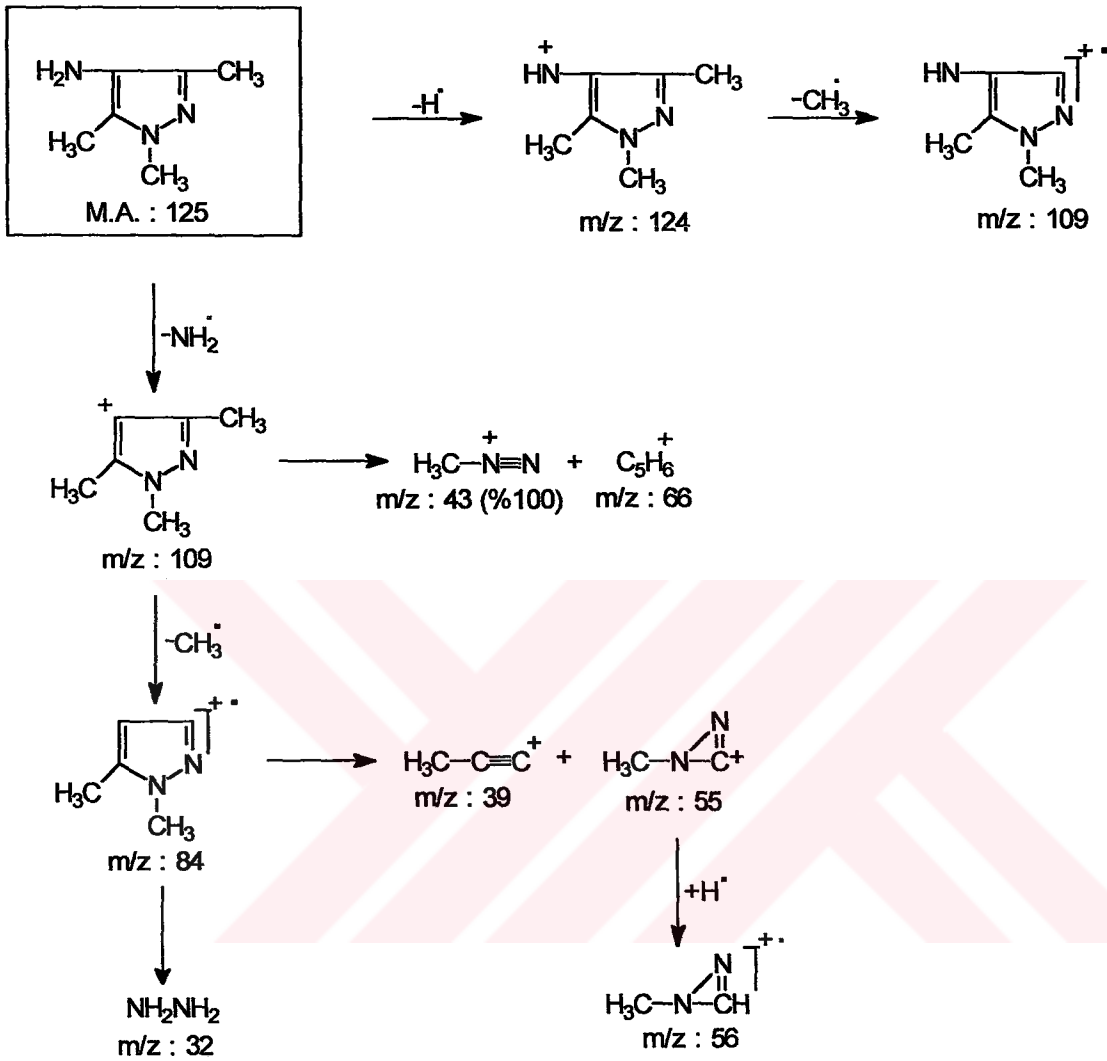
Kütle Bulguları: Prototip olarak seçilen madde 2'nin elektron impakt (EI) kütle spektrumu aldirılmış ve yorumlanmıştır. Spektrumda moleküler iyon piki gözlenememiş ancak yapıdan bir hidrojen radikali ayrılmasıyla oluşan M^+-1 iyonu bulunmuştur. Temel pik pirazol halkasının bölünmesi ile oluşan m/z 43 küttlesidir.

Rollas (155) sentezlediği N^2 -(2-nitro)benziliden-p-(1-fenil-3,5-dimetil-4-pirazolilazo)benzohidrazidin kütle parçalanmasında pirazol halkasına ait bölünmenin iki farklı yoldan olduğunu göstermiştir.



Madde 2'nin kütle spektral analizi literatür verileri ile (154-156) uygunluk içinde olup, bileşiğe ait parçalanma yolları Şema 7.3'de gösterilmiştir.

Daha ileride tartışılacak olan konularda madde 1 ve 2'nin amino grubundan oluşan kenetlenme, tiyoüre ve üre türevleri kimyasal reaksiyonla da amin grubu varlığının kanıtıdır.



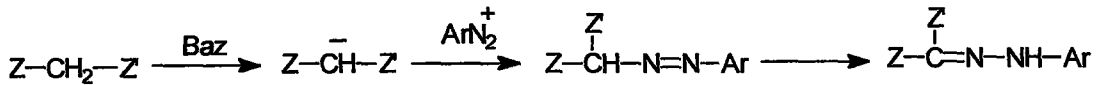
Şema 7.3. Madde 2'nin kütle parçalanma yolları

7.2. 4-Amino-3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol'den kazanılan hidrazonlar [3a-e, 6a-b]

4-Amino-3,5-dimetilpirazol ve 4-amino-1,3,5-trimetilpirazol'ün soğukta nitroz asitle aril diazonyum tuzları oluşturulmuş , bunların sodyum asetatlı ortamda asetilaseton, 1-benzoilaseton, 6-metilheptan-2,4-dion, metil 4-metoksiasetoasetat ve etil asetoasetat ile reaksiyonları sonucu 4'ü orijinal toplam 7 adet bileşik %27-64 verimle elde edilmiştir. Sentezlenen maddeler amorf toz halinde, su ve eterde çözünmeyen, etanolde çözünen erime dereceleri net bileşiklerdir.

Bu bileşiklerden daha önce Morgan ve Reilly (132) tarafından elde edilen 3a, 3c, 3d antitüberküler etkileri araştırılmak amacı ile sentezlenmiştir. Ancak araştırmacılar bu maddelerin azo yapısı taşıdıklarını bildirmişlerdir. Biz spektroskopik yöntemlerden yararlanarak 3a, 3c ve 3d'nin hidrazon yapısında bulunduklarını saptadık.

Diazoneyum tuzları bir baz varlığında β-ketoesterler, β-ketoamidler, malonik asit esterleri gibi aktif hidrojen taşıyan bileşiklerle kenetlenir. Alifatik azo yapısındaki bileşikte karbon üzerindeki stabil olmayan hidrojen azot üzerine tautomerize olarak stabil hidrazon yapısı oluşur. Diazoneyum tuzlarının kenetlenme mekanizmasının muhtemelen basit bir SE₁ (ünimoleküler elektrofilik sübstitüsyon) tipinde reaksiyon olduğu bildirilmiştir (113).



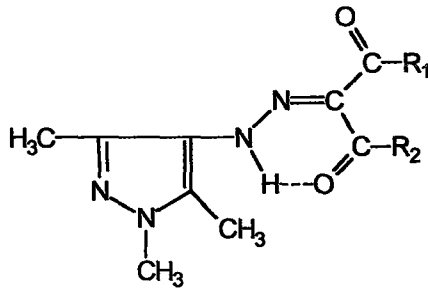
Hidrazon Türevlerinin (3a-e, 6a-b) Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi

UV Bulguları: 3a-e ve 6a-b Maddelerinin etanoldeki çözeltilerinin UV spektrumları incelendiğinde 393-376 ve 270-230 nm'lerde maksimum absorpsiyon gösterdikleri tespit edilmiştir. Spektrumda 270-230 nm'lerde görülen absorpsiyon maksimumlarının C=O grubuna; 393-376 nm'lerdeki absorpsiyonların ise hidrazon yapısına ait olduğu saptanmıştır. Ergenç ve Rollas (50,51,54) asetilasetonan hareketle sentezledikleri bir seri hidrazon türevinin etanol içinde alınan UV spektrumunda, 244 nm'deki absorpsiyonun karbonillere, 360-380 nm'ler arasındaki absorpsiyonların ise hidrazon yapısına ait olduğunu; siklizasyondan sonra spektrumda karbonillere ait absorpsiyonların kaybolup 330-360 nm'ler arasında azo formunu karakterize eden absorpsiyon bandlarının görüldüğünü bildirmişlerdir.

G.Küçükgüzel ve ark. (101) aromatik primer aminlerin etil asetoasetat ile kenetlenmesinden oluşan etil 2-(arilhidrazino)-3-oksobütiratların etanoldeki UV spektrumlarında 390-360 nm'lerde hidrazon grubunu; 263-235 nm'lerde ise yapıdaki karbonil kromoforlarını karakterize eden absorpsiyonları kaydetmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar 4-aminobenzoik asit[(4-fluorofenil)-metilen]hidrazidinin etil asetoasetat ile tepkimesinden oluşan hidrazon yapısının UV spektrumunda 319 nm'de bir maksimum absorpsiyon görmüşler ve bu bandın hidrazid-hidrazon yapısında yer alan C=N kromoforuna ait olabileceğini kaydetmişlerdir. 3a-e ve 6a-b maddeleri >CH-N=N yapısı taşıyorsa 330-360 nm arasında yer alan (67,111) ve azo grubunu karakterize eden absorpsiyon bandları göstermesi gerekecekti (42).

IR Bulguları: Madde 3a-e 'lerin IR spektrumları incelendiğinde, 3273-3173 cm⁻¹ 'lerde hidrazon ve pirazol N-H gerilme bandları gözlenmiştir. Ergenç ve Rollas (51) Ergenç ve ark. (55) ve G.Küçükgüzel ve ark. (101) hidrazon grubuna ait NH gerilme bandlarını 3080-3448 cm⁻¹ 'lerde tespit etmişlerdir. Ancak madde 6a ve 6b'de kuvvetli hidrojen bağı oluşması nedeniyle N-H gerilme bandları saptanamamıştır. Nitekim Hadzi hidrazonlar ile ilgili bir

çalışmasında (75) kuvvetli hidrojen bağı oluşturmuş yapılarda N-H gerilme bandının çok zayıf ve yaygın hatta gözlenemeyeceğini bildirmiştir. Ayrıca daha ileride tartışılacak olan **6a** ve **6b**'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında hidrazon N-H sinyalinin 15 ppm'lere kadar kayması kuvvetli hidrojen bağı yaptığını desteklemektedir (128).



$\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ (**6a**)

$\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$ (**6b**)

Asetilaseton , 1-benzoilaseton ve 6-metilheptan-2,4-dion kullanılarak kazanılan hidrazon bileşiklerinde keton karboniline ait $1660\text{-}1605\text{ cm}^{-1}$ 'lerde bulunan bandlar literatür verileri (52,55,100) ile uygunluk göstermektedir. Etil asetoasetat ve metil 4-metoksiasetoasetat ile elde edilen yapılarda $1701\text{-}1673\text{ cm}^{-1}$ 'lerde ester grubuna ve $1614\text{-}1621\text{ cm}^{-1}$ 'lerde keton grubuna ait bandlar tespit edilmiştir. Çapan'ın (25) aktif hidrojen bileşiği olarak metil 4-metoksiasetoasetat'ı kullanarak sentezlediği hidrazon türevlerinde keton karbonillerini $1630\text{-}1675$, ester karbonillerini $1690\text{-}1712\text{ cm}^{-1}$ 'lerde; G.Küçükgüzel ve arkadaşlarının da (101) arildiazonyum tuzlarının etil asetoasetat ile kenetlenmesinden kazandıkları hidrazon türevlerinde ester karbonillerini $1720\text{-}1685$ ve keton karbonillerini de $1690\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$ 'lerde bulmaları verilerimizin doğruluğunu göstermiştir.

Madde **3a**'da 712 cm^{-1} 'de monosüstitüe benzene ait band; madde **3d**, **3e** ve **6b**'de ise $1202\text{-}1173\text{ cm}^{-1}$ arasında ester grubuna ait C-O gerilme bandları görülmüştür.

Hidrazon türevlerine ait bazı IR karakteristikleri **Tablo 7.1**'de verilmiştir.

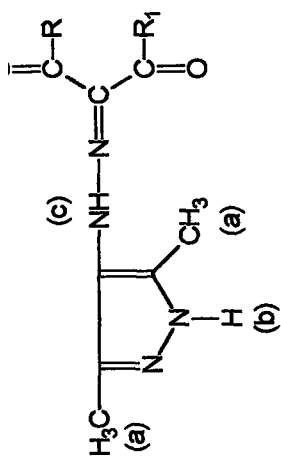
Tablo 7.1. Hidrazon türevlerinin IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandlar (cm⁻¹)*

Madde	N-H, C-H g.b.	C=N g.b. , N-H e.b.	C=O(keton) g.b.	C=O(ester) g.b.	C-O g.b.
3a	3173	1572, 1530, 1470, 1444	1605	-	-
3b	3217, 2971	1626, 1533, 1474, 1437	1626	-	-
3c	3209	1633, 1542, 1489, 1436	1633	-	-
3d	3244, 2983	1618, 1540, 1493, 1480	1618	1673	1204
3e	3273, 2935	1614, 1585, 1546, 1474, 1437	1614	1696	1207, 1188
6a	2929	1610, 1540, 1475, 1448	1662	-	-
6b	2949, 2825	1621, 1585, 1540, 1490, 1426	1621	1701	1210, 1173

* g.b.= gerilme bandı, e.b.=eğilme bandı

¹H-NMR Bulguları: 4-Amino 3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol'ün çeşitli aktif hidrojen bileşikleri ile kenetlenmesinden kazanılan hidrazon türevlerinin (3a-e, 6a-b) DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen ortak pikler Tablo 7.2'de verilmiştir.

Hidrazon türevlerinin ortak a protonlarına ait pikler Tablo 7.2'de görüldüğü gibi 2.00 , 2.10 , 2.20,2.22 , 2.28 , 2.30 ppm'de singlet halinde bulunmuştur. Ergenç ve Rollas'ın (51) pirazol türevi bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında pirazol halkasının 3 ve 5 konumlarındaki metil protonlarını 2.53 ppm'de; G.Küçükgüzel ve arkadaşlarının (102) ise sentezledikleri 3-metil 4-arilhidrazono-2-pirazolin-5-on'ların ¹H-NMR spektrumlarında pirazolon halkasında yer alan metil protonlarını 2.12-2.22 ppm'lerde singlet olarak tespit etmeleri verilerimizi doğrulamıştır.



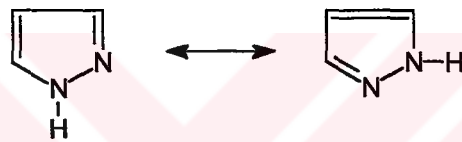
Tablo 7.2. Hidrazon türevlerinin (3a-e, 6a-b) ¹H-NMR verileri*

Madde	a	b	c	R ve R ₁ 'e ait özel pikler
3a	2.00	12.40	11.50-12.30 14.90	R= (CH ₃ , 2.10), R ₁ = (C ₆ H ₅ , 7.40-7.70)
3b	2.28	12.05	14.58	R= (CH ₃ , 2.47) R ₁ = (CH ₃ , 0.89), (CH, 2.1), (CH ₂ , 2.60-2.80)
3c	2.30	12.40	14.63	R= (CH ₃ , 2.30), R ₁ = (CH ₃ , 2.48)
3d	2.30	12.40	11.90-12.30 15.00	R= (CH ₃ , 2.30), R ₁ = (OCH ₂ CH ₃ , 1.35), (OCH ₂ CH ₃ , 4.30)
3e	2.22	12.30	12.40-12.60 14.90	R= (CH ₂ OCH ₃ , 3.30-3.40), (CH ₂ OCH ₃ , 4.40-4.60) R ₁ = (OCH ₃ , 3.65-3.8)
6a	2.10-2.20	3.68(CH ₃)	14.26	R= (CH ₃ , 2.32), R ₁ = (CH ₃ , 2.49)
6b	2.10-2.40	3.34(CH ₃)	11.81 14.40	R= (CH ₂ OCH ₃ , 3.66-3.67) (CH ₂ OCH ₃ , 4.40-4.60) R ₁ = (OCH ₃ , 3.71-3.78)

* Bütün maddelerin spektrumları 400 MHz de DMSO-d₆ içinde alınmıştır.

6a-b Maddelerinde 3 ve 5 konumlarındaki metil protonları 2.10 ile 2.40 ppm'ler arasında iki singlet halinde görülmüştür.

Ergenç ve Rollas (51) pirazoller üzerine yaptıkları bir çalışmalarında, pirazol halkasının 1 konumunda sübstitüentin yer almadığı durumda halkanın tautomerik bir yapıya sahip olması nedeniyle 3 ve 5 konumlarının elektron yoğunluğunun eşit olduğunu ve bu sebeple de metil protonlarının üst üste çakıştığını; pirazol halkasının 1 konumunda bir sübstitüentin yer aldığı yapılarda ise tautomerinin söz konusu olmaması nedeniyle metil protonlarının farklı alanlarda ayrı ayrı singlet verdiklerini bildirmişlerdir. Nitekim araştırmacılar sentezledikleri 3,5-dimetil pirazol içeren bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında 5 konumundaki metilleri 2.40-2.90, 3 konumundaki metilleri 2.66-3.0 ppm'lerde tespit etmişlerdir.

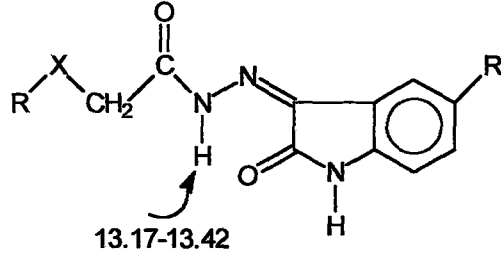


Pirazol halkasının birinci konumunda metil grubu taşıyan **6a** ve **6b** bileşiklerinde metil protonları sinyalleri 3.34-3.68 ppm'de, **3a-e**'de pirazol halkası NH protonları ise 11.90 , 12.00 , 12.05 , 12.30, 12.40 ppm'lerde singlet şeklinde gözlenmiştir. Bu değerler literatür bulgularıyla uygunluk içinde olup bölüm 7.1'de ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

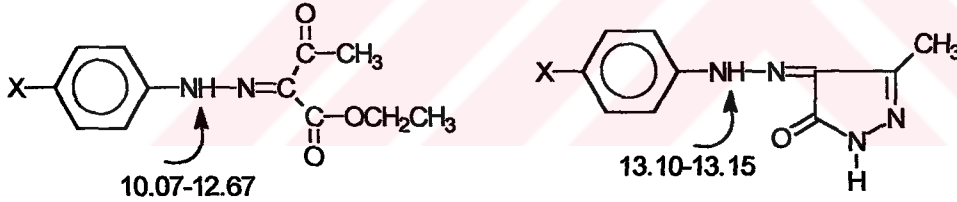
Asetilaseton ve 6-metilheptan-2,4-dion ile kenetleme ürünleri olan **3b**, **3c** ve **6a** maddelerinin hidrazon protonlarına ait sinyaller sırasıyla 14.58, 14.63 ve 14.26 ppm'lerde gözlenmiştir.

Ergenç ve ark. (58) sentezledikleri etil-2-benzil-2-[N(aril)hidrazono] etanoatların hidrazon grubuna ait NH pikini 10.77 , 11.98 , 12.01 ppm'lerde bulmuşlardır.

Gürsoy ve ark. (74) hazırladıkları 3-ariloksi/aril tiyooksiasetil hidrazono-2-indolinon'ların DMSO-d₆ 'da alınan ¹H-NMR spektrumlarında hidrazon sinyalinin 13.17-13.42 ppm'lerde saptamışlardır.



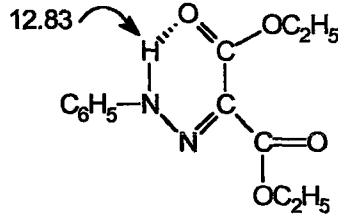
Ayrıca Küçükgül ve ark. (101) etil asetoasetat ile oluşturdukları kenetlenme ürünlerinde hidrazon protonlarına ait sinyalleri 10.07-12.67 ppm'lerde; kenetlenme ürünlerinin hidrazin hidratla siklizasyonundan elde ettikleri 4-arilhidrazonopirazolonlarda da (102) hidrazon NH sinyallerini 13.10 ile 13.15 ppm'ler arasında tespit etmişlerdir.



Gerek literatür bulgularından gerekse maddelerimizin ¹H-NMR spektrumlarında 3.00-4.00 ppm'lerde (50,52) azo yapısından kaynaklanan ve metin protonunu (-N=N-CH-) karakterize eden bir sinyalin bulunmayışı bileşiklerimizin azo değil hidrazon formunda bulunduklarını göstermektedir.

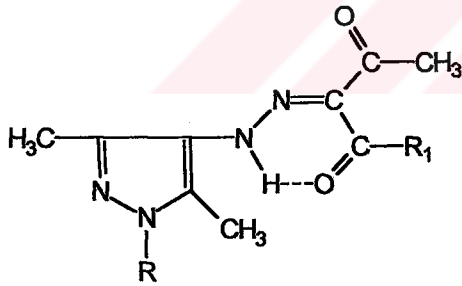
3b, 3c ve 6a maddelerimizde hidrazona ait sinyallerinin düşük alanda gözlenmesi hidrazon NH protonun intramoleküler hidrojen bağı yapmış olduğunu düşündürmüştür. Nitekim Elguero ve ark. (42) H-bağı yapmamış hidrazon protonları için çözücü cinsine bağlı olarak 8-10 ppm bölgesini

vermişler, buna karşılık aşağıda formülü görülen dietil mezoksalatfenilhidrazon bileşiğindeki gibi intramoleküler hidrojen bağı oluşturmuş NH protonun 12.83 ppm'de gözlemlendiğini belirtmişlerdir.



Mitchell ve Nonhebel (128) ise kenetlenme ürünlerinde hidrojen bağı oluşturmuş hidrazon protonunu 14.30 ile 15.20 ppm arasında saptadıklarını bildirmişlerdir.

Literatür verilerine dayanarak **3b**, **3c** ve **6a** maddelerinde intramoleküler hidrojen bağı olduğu ve proton sinyalinin düşük alanda gözlemlendiği kanıtlanmıştır.

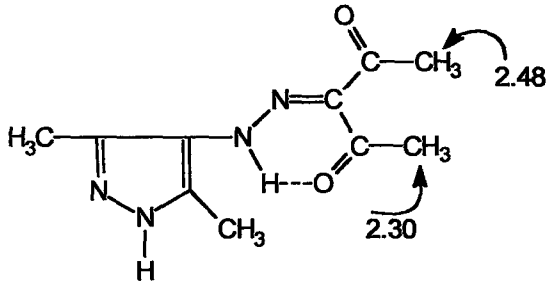


R= H, R₁= CH₂CH(CH₃)₂ (**3b**)

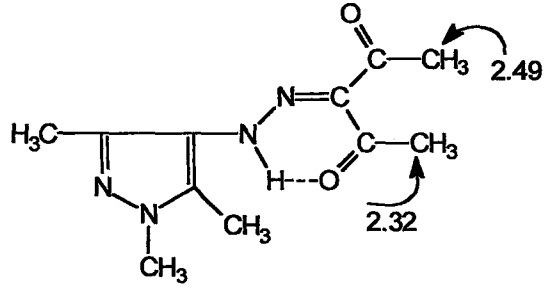
R= H, R₁= CH₃ (**3c**)

R= CH₃, R₁= CH₃ (**6a**)

Asetilasetonla kenetleme sonucu elde edilen **3c** ve **6a** maddelerinde kimyasal bakımdan ekivalan olan metil protonları tek singlet yerine sırasıyla 2.30-2.48 ve 2.32-2.49 ppm'ler arasında iki ayrı singlet vermiştir. Bunun nedeni karbonil gruplarından birinin hidrojen bağı oluşturması sonucunda karbon atomu üzerindeki elektron yoğunluğunun değişmesi ve ekivalanlığın bozulmasıdır.



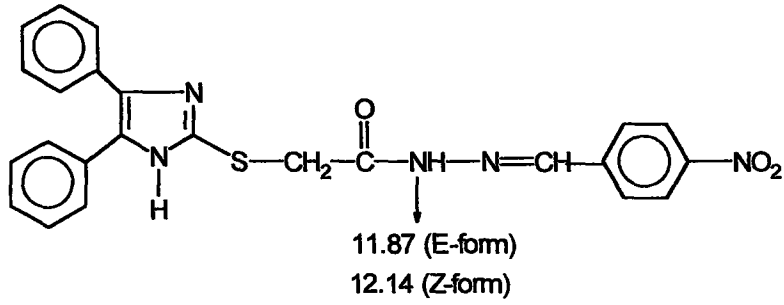
Madde 3c



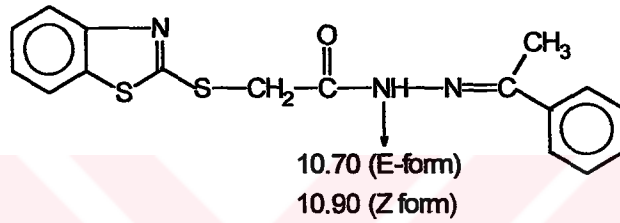
Madde 6a

Aktif hidrojen bileşiği olan 6-metilheptan-2,4-dion'dan hareketle kazanılan 3b'de $-\text{COCH}_3$ grubu metil protonu 2.47 ppm'de singlet; $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ grubundaki metil protonu 0.89 ppm'de komşu karbondaki protonlar ile etkileşerek dublet ($J = 7 \text{ Hz}$); $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ grubundaki metin protonu ise 2.10 ppm'de multipllet olarak tespit edilmiştir. $-\text{COCH}_2-$ Grubundaki metilen protonları 2H değerinde bir dublet vermesi gerekirken 2.6 ppm ve 2.8 ppm'de iki ayrı dublet vermiştir. Bu dubletlerin metilen protonlarına komşu karbonil grubunun anisotropik etkisi nedeniyle protonların magnetik eşdeğerliliklerinin bozulmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

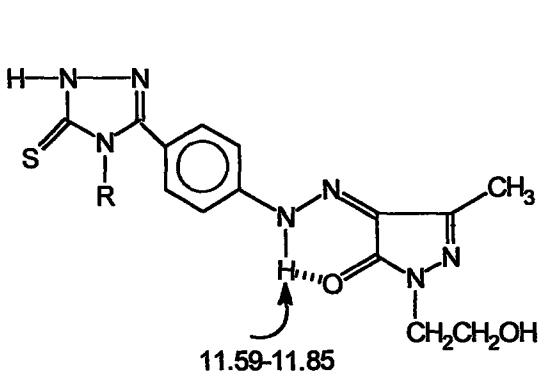
4-Amino-3,5-dimetilpirazol'ün 1-benzoilaseton, metil 4-metoksiasetoasetat ve etil asetoasetatla kenetlemesi ile oluşan 3a, 3d, 3e maddelerinde hidrazon protonlarına ait sinyaller farklılık göstermiştir. Şöyleki 3a, 3d ve 3e'nin hidrazon NH'ları Tablo 7.2'de görüldüğü gibi 11.50-12.40, 12.30-12.60 ve 14.90-15.00 ppm'ler de olmak üzere üç farklı alanda gözlenmiştir. Nitekim Gürsoy ve ark. (73) sentezledikleri aşağıda formülü görülen hidrazid-hidrazonların $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında NH piklerinin iki ayrı singlet halinde gördüklerini, bunun geometrik izomeriden kaynaklandığını, yapıların *syn* ve *anti* konfigürasyonları halinde bulunduğunu belirtmişlerdir.



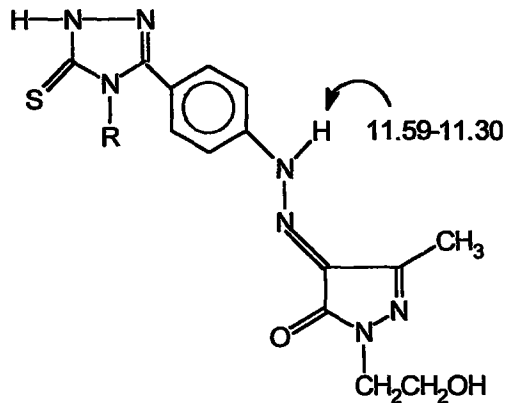
Yıldır ve ark. (200) [(2-benzotiyazoliltiyo)asetil]hidrazid-hidrazonlarının ^1H -NMR spektrumunda hidrazon NH protonuna ait piki iki ayrı siglet olarak saptamışlardır.



Küçükgüzel ve ark. (102) sentezledikleri 1-(β -hidroksietil)-3-metil-4-[4-(2,4-dihidro-4-sübstütüe-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on-ların ^1H -NMR spektrumlarında hidrazon NH grubuna ait iki pik saptamışlar ve bu iki pikin maddelerin izomerik şekillerinden (E,Z) kaynaklandığını bildirmişlerdir.

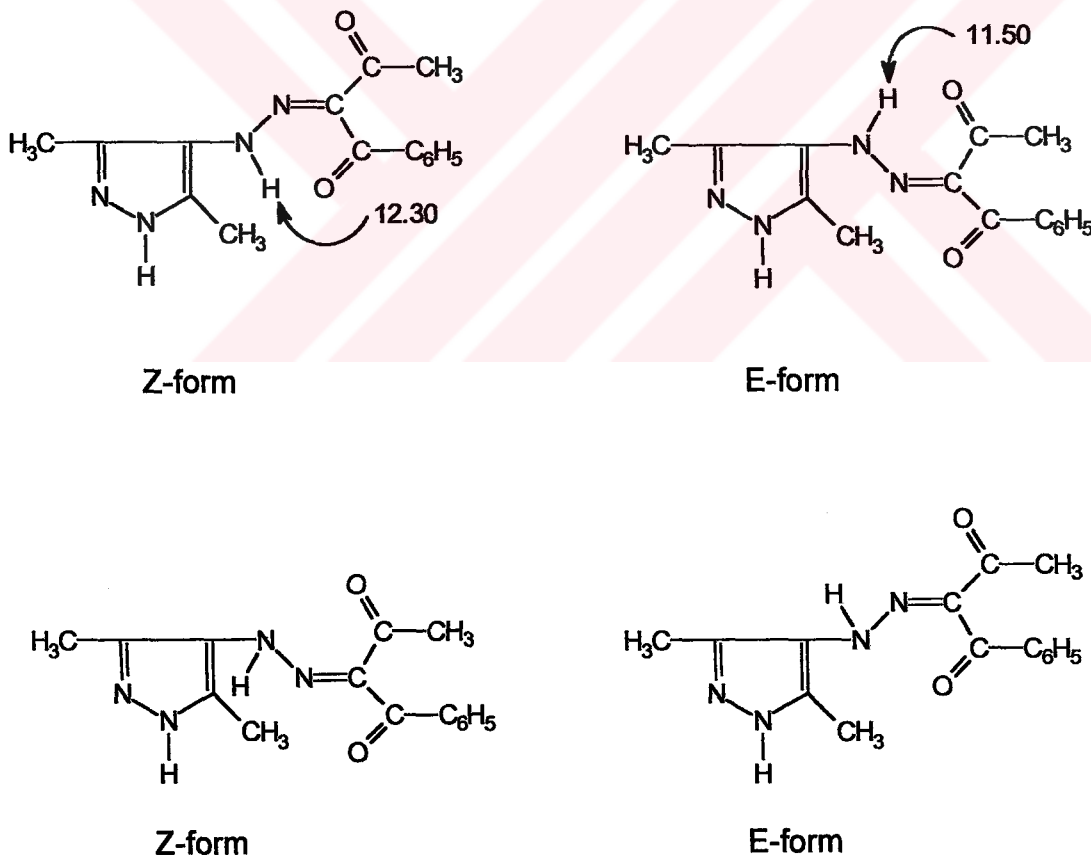


Z-form

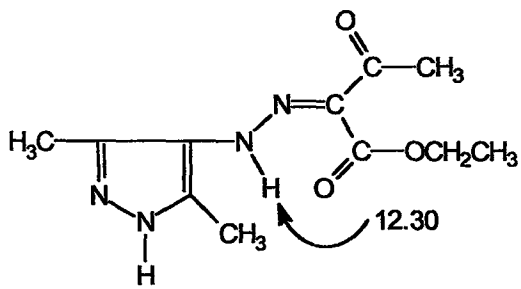


E-form

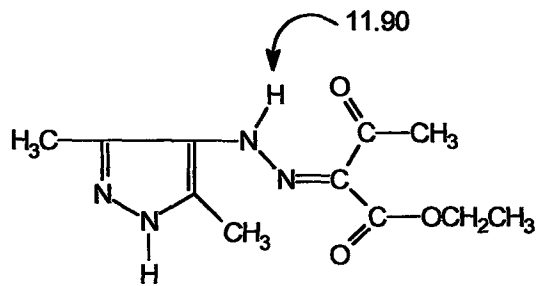
Bizim maddelerimizin DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarındaki veriler yukarıdaki bilgiler ile benzerlik göstermektedir. Maddelerin NMR spektrumundan hidrazon proton sinyallerinin integral değerleri yanyana çıkan pirazol halkası NH sinyali ile birlikte verildiğinden bu izomerlerin bulunma oranları tespit edilememiştir. Hidrazona ait 14.90-15.00 ppm'ler arasında gözlenen sinyallerin ise literatür bilgilerine dayanarak hidrojen bağı yapmış NH sinyalinin kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu maddelerde hidrazona ait proton sinyalinin üç alanda rezonans vermesi ve her üç singletin integralinin 1H değerinde olması 3a, 3d, 3e'nin iki izomerinin (E,Z) bulunduğunu ortaya koymaktadır. 3a, 3d, 3e maddelerinde E ve Z izomerlerinin oluşma şekilleri için iki farklı yapı düşünülmüş olup sadece madde 3a üzerinde ikisi birlikte gösterilmiştir.



Madde 3a

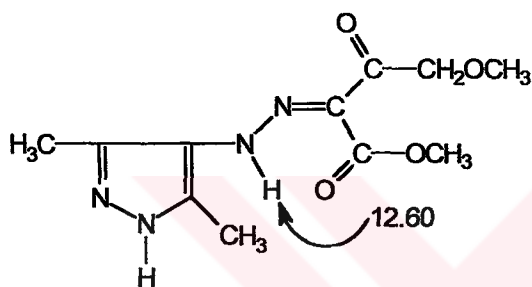


Z-form

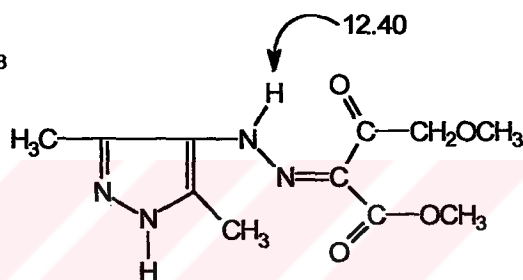


E-form

Madde 3d



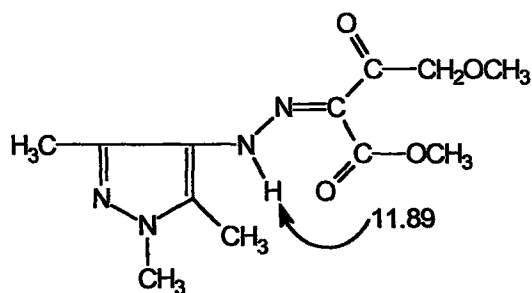
Z-form



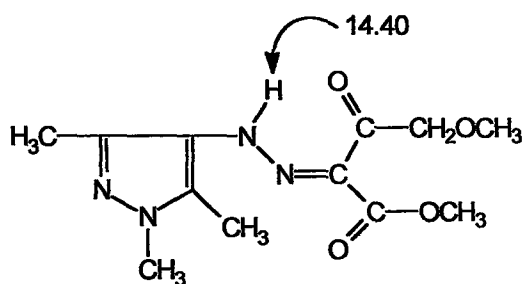
E-form

Madde 3e

4-Amino-1,3,5-trimetilpirazol'ün metil 4-metoksiasetoasetat ile oluşturduğu **6b** maddesinde hidrazon protonlarına ait sinyallerde de bir farklılık görülmektedir. Hidrazon protonu 11.89 ppm ve 14.40 ppm'de olmak üzere iki singlet halinde gözlenmiştir.



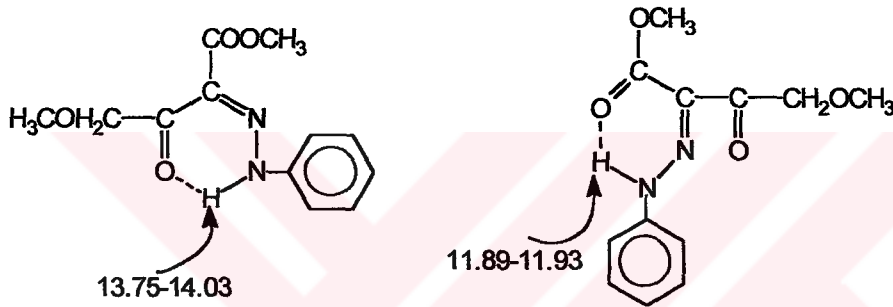
Z-form



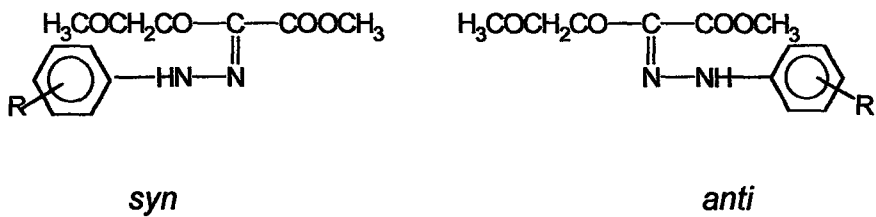
E-form

Madde 6b

Çapan (25) yaptığı doktora çalışmasında metil 4-metoksiasetoasetat'tan hareketle elde ettiği hidrazon türevlerinin DMSO-d₆ içinde alınan spektrumlarında birincisi 13.75-14.03 ppm ile ikincisi 11.89-11.93 ppm bölgelerinde iki siglet tespit ettiğini kaydetmiştir. Bu iki singletin integral değeri 1H değerinde olduğundan maddelerin çözeltide hidrojen bağı yapmış iki geometrik izomer halinde bulunduğunu; elektronegatif grup taşıyan ester karbonilinde elektron yoğunluğunun daha az ve hidrazon protonu ile yaptığı hidrojen bağının daha zayıf olması nedeniyle NH sinyalinin spektrumun yüksek alanında, keton karbonili ile bağ oluşturan NH protonun ise daha düşük alanda sinyal verdiğini kaydetmiştir.

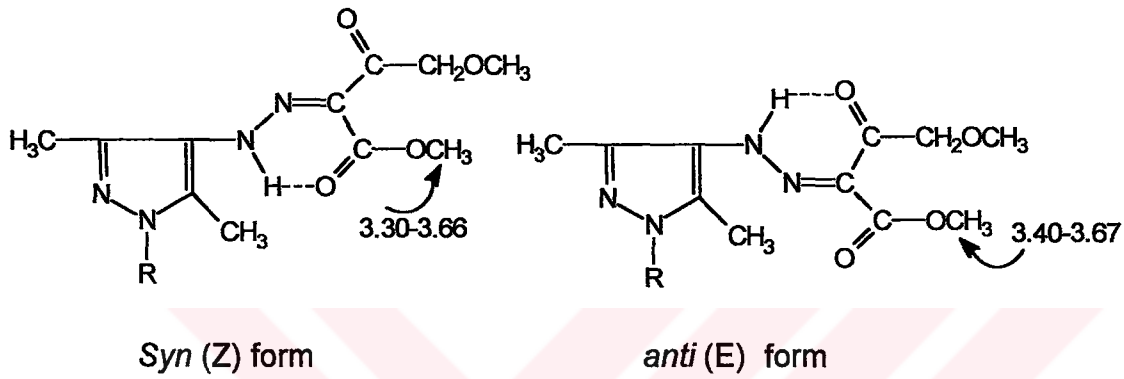


Çapan ayrıca hidrazonun katı halde ester karbonili ile H-bağı yapmış form üzerinden stabilize olmasına karşın CDCl₃ ve DMSO-d₆ gibi çözücüler içinde *syn* ve *anti* şekillerine tekabül eden izomer yapılar üzerinden kararlı duruma geçtiklerini bildirmiştir.



Madde 6b'de hidrazona ait iki ayrı singlet görülmesi ve her iki singletin integral değerinin 1H değerinde olması çözeltide hidrojen bağı yapmış iki izomerinin (E,Z) bulunduğunu göstermektedir.

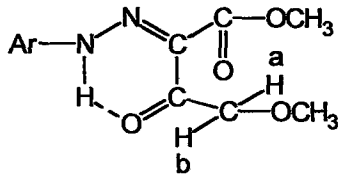
3e ve **6b** maddelerimizin geometrik izomerlerinin bulunduğunu gösteren diğer bir kanıt, ester grubunun CH₃ protonlarının NMR spektrumlarında görülmektedir. **3e** ve **6b** maddelerinde metil protonları integral değeri 3 hidrojene eşit olan iki ayrı singlet vermekte ve singletlerden 3.30-3.66 ppm bölgesinde gözlenenler ester karbonili ile H bağı yapan , 3.40-3.67 ppm bölgesinde gözlenenler ise keton karbonili ile bağ yapmış yapıları karakterize etmektedir.



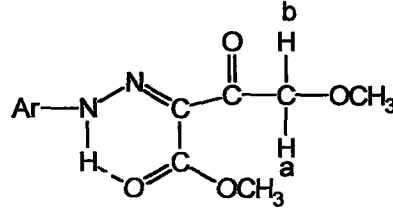
R= H (**3e**)

R= CH₃ (**6b**)

3e ve **6b** maddelerindeki metil protonları gibi metoksiasetil grubundaki (CH₃OCH₂CO) metilen protonları da biri 4.42, 4.40 ppm diğeri 4.53, 4.60 ppm'de olmak üzere integral değeri iki protona karşılık gelen iki ayrı singlet vermekte ve literatür bulgularına da uyan bu veriler (25) maddelerimizin iki farklı geometrik izomerleri olduğunu kanıtlamaktadır. Burada kimyasal bakımdan ekivalan olan metilen protonlarının tek singlet yerine iki ayrı singlet vermeleri, magnetik ekivalan olmamalarından kaynaklanmakta ve formül 1 ve 2 de görüldüğü gibi a protonlarının bağ yapmamış karbonil ile aynı düzlemde, b protonlarının ise farklı düzlemde yer almasından ileri gelmektedir. Bağ yapmamış C=O ile farklı düzlemde yer alan b protonları karbonil grubunun paramagnetik alan etkisi ile spektrumun daha aşağı alanında (4.53-4.60 ppm) gözlenmektedir.



Formül 1



Formül 2

Metoksiasetil ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CO}$) grubundaki metil protonlarıda iki ayrı singlet şeklinde çıkmakta 3H değerindeki bu singletler spektrumun 3.30-3.67 ppm bölgesinde gözlenmektedir.

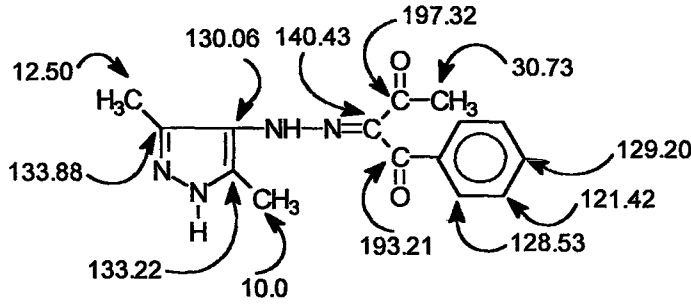
Etil asetoasetat ile kenetleme ürünü **3d**'de $-\text{COCH}_3$ grubu metil protonları 2.30 ppm'de pirazol halkası metil protonları ile aynı alanda, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ grubundaki metil protonları komşu karbondaki protonların etkisi ile 1.35 ppm'de triplet, metilen protonları ise komşu protonların etkisi ile 4.30 ppm'de kuartet olarak gözlenmiştir.

^{13}C -NMR Bulguları: Hidrazon türevi maddelerimizden prototip olarak seçilen **3a** ve **6b** maddelerinin $\text{DMSO}-d_6$ içinde proton decoupled tekniğine göre alınan ^{13}C -NMR verileri de maddelerin yapılarının aydınlatılmasında yararlı olmuştur.

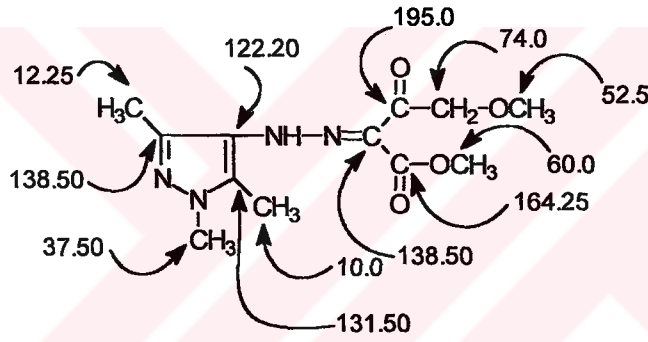
Maddelerimizin ortak gruplarından, hidrazon karbonları 138.50-140.43, ppm alanında gözlenirken; pirazol halkasının 5 konumundaki metil karbonları 10.00, 3 konumundaki metil karbonları 12.25-12.50 ppm'de saptanmış; ayrıca pirazol halkasının 3 konumundaki karbon 133.88-138.50, 4 konumundaki 122.20-130.06, 5 konumundaki ise 131.50-133.22 ppm'de bulunmuştur.

Madde **3a**'da metil grubunun bağlı olduğu keton karbonu 197.32, fenil halkasının bağlı olduğu keton karbonu 193.21ppm'de; madde **6b**'de de keton karbonu 164.25, ester karbonu 195.00 ppm'de, ayrıca madde **3a**'da benzen

halkasındaki karbonlar ise 121.42, 128.53 ve 129.20 ppm'ler de bulunmuştur. **3a** ve **6b** bileşiklerimize ait diğer ^{13}C -NMR verileri formül üzerinde gösterilmiştir.

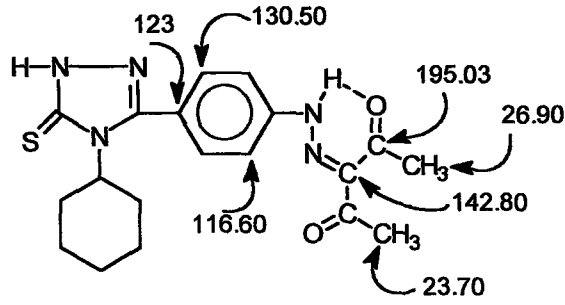


Madde 3a

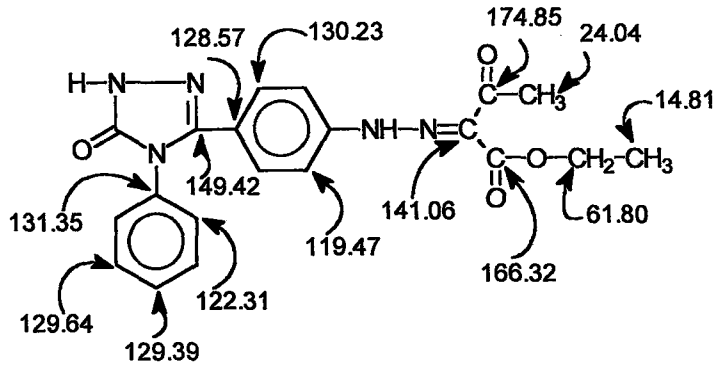
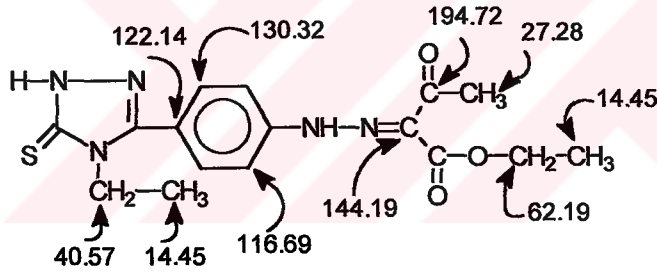


Madde 6b

Pabuçcuoğlu ve Rollas'ın (140) aktif hidrojen bileşiği olarak asetilasetonu kullanarak sentezledikleri 2,3,4-pentantrion-3-[4-(2,4-dihidro-4-sikloheksil-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5il)fenil]hidrazonun GASPE (Gaten Spin Echo) tekniği ile alınan ^{13}C -NMR spektrum değerlendirmesinde hidrazon karbonunu 142.80 ppm'de, keton karbonunu 195.03 ppm'de benzen halkasındaki 2 ve 6 konumundaki karbonları 116.60 ppm'de 3 ve 5 konumundaki karbonları 130.50 ppm'de , 4 konumundaki karbonu 123 ppm'de , keton grubuna bağlı metil karbonlarını da 23.70-26.90 ppm'lerde tespit etmeleri **3a** ve **6b** maddeleri için verilen bulguların doğruluğunu göstermektedir.

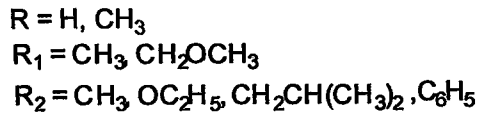
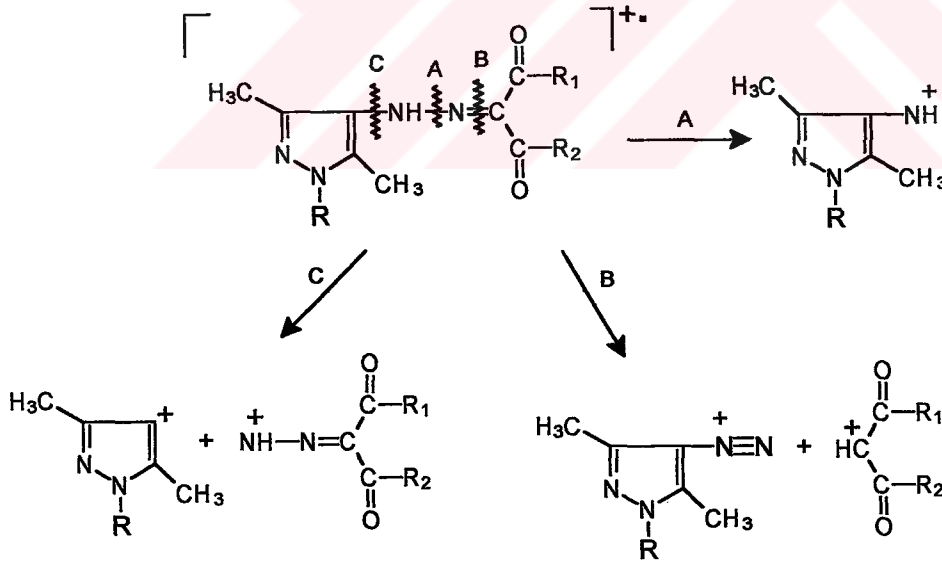


Küçüküz el ve ark. (101) etil asetoasetat'dan hareketle sentezledikleri 1,2,4-triazolin-3-tiyon ve 1,2,4-triazolin-3-on yapısını içeren hidrazon türevlerinin ^{13}C -NMR spektrumlarında da aşağıda verilen formüllerde görüldüğü gibi, hidrazon $\text{C}=\text{N}$ karbon sinyallerini 144.19-141.06 ppm'lerde, keton karbonunu 194.72-174.85 ppm'lerde, ester karbonunu 166.32 ppm'de, keton karboniline bağlı metil karbonlarını 24.04-27.28 ppm'lerde , ester karboniline bağlı metilen karbonlarını 61.80-62.19 ppm'lerde, metil karbonlarını da 14.45-14.81 ppm'lerde tespit etmişlerdir.

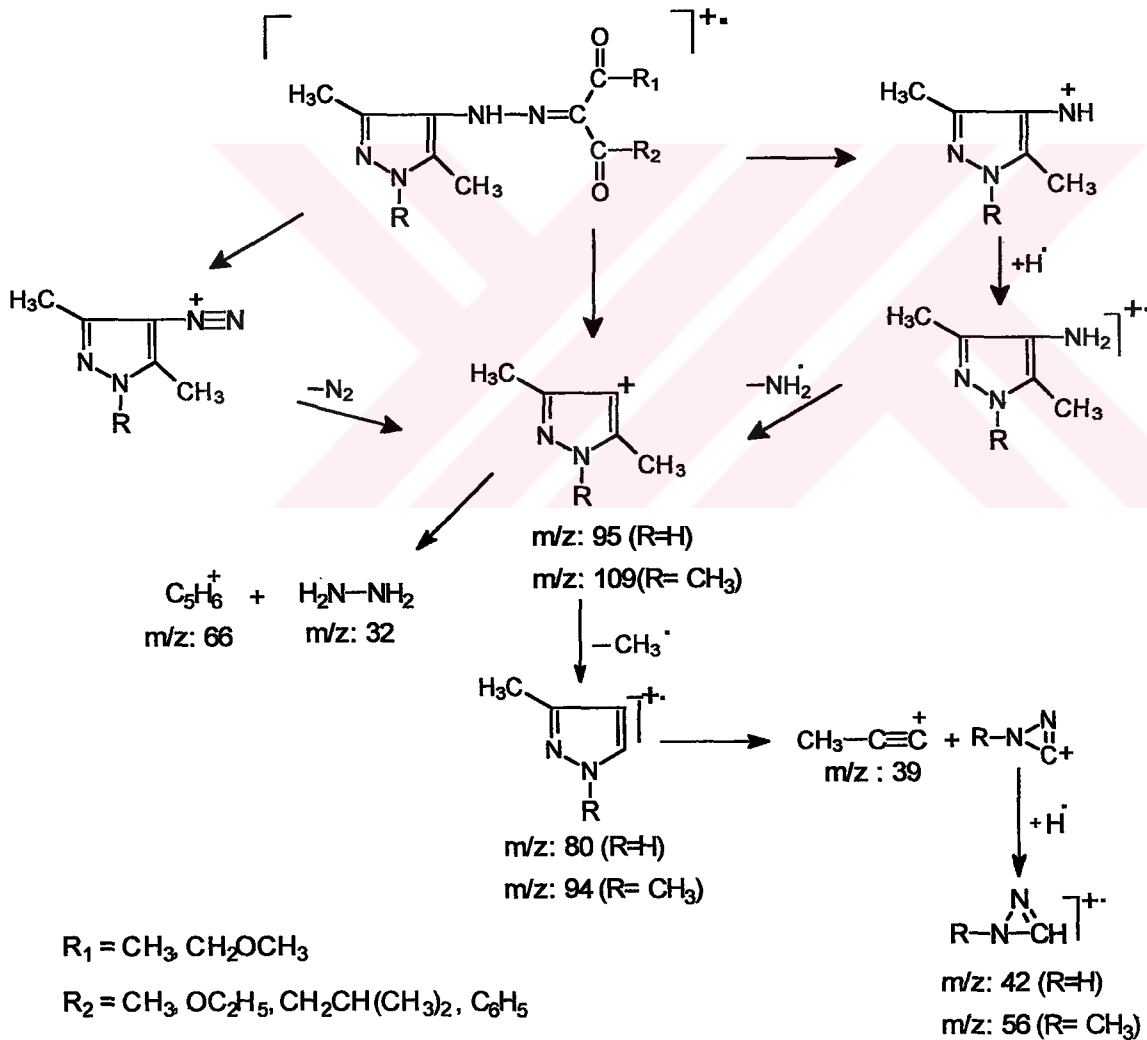


Kenetlenme ürünlerimiz **3a** ve **6b**'de sırasıyla 140.43 ve 138.50 ppm'lerde hidrazon karbonunu karakterize eden pikler her iki literatür verilerine de uymakta olup maddelerimizin hidrazon yapısında bulunduklarını kanıtlamaktadır.

Kütle Bulguları: Sentezi yapılan bileşiklerden **3a-e** ve **6a-b** maddelerinin EI (Elektron İmpakt İyonizasyon) kütle spektrumları incelendiğinde, ana parçalanma yolunun hidrazon yapısındaki bileşiklerin gösterdiği parçalanma şekline uyduğu (25,49,101,140) görülmüştür. Diğer parçalanma yolları sırasıyla Şema 7.4-7.10'da verilmiştir. **3a-e** ve **6a-b** maddelerinde ikinci parçalanma yolunun, pirazol halkası ile hidrazon azotu arasında olabileceğini gösteren parçalarda tespit edilmiştir. Ayrıca **6a** maddesi haricinde diğer maddelerde üçüncü bir parçalanma yolunun da N=C bağının bölünmesi şeklinde gerçekleştiği görülmüştür.



Kenetlenme ürünlerinin ortak bir parçalanma yolu olarak, hidrazon grubunun NH-N bağının bölünmesiyle oluşan parçaya bir hidrojen radikali eklenmesiyle aromatik primer amin grubu taşıyan 3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol halkalarının oluştuğu tespit edilmiştir. Bu iyondan NH₂ radikali ayrılması ve pirazol halkası ile hidrazon azotu arasındaki bağın bölünmesiyle oluşan parçadan azot molekülü atılmasıyla 3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol yapılarının oluştuğu gözlenmiştir. Pirazol halkası da literatürde verilen (154-156) parçalanma yollarına uygun bir şekilde bölünerek aşağıda görüldüğü gibi 109, 95, 94, 80, 66, 56, 42, 39 ve 32 parçalarını oluşturmuştur .



3a-e, 6a-b maddelerinin kütle spektrumlarında A, B ve C parçalanma yolları ile kazanılan iyonlar ve bağıl bollukları dikkate değer parçalanma ürünleri **Tablo 7.3** 'de toplu gösterilmiştir.

Madde **3a**'nın kütle spektrumunda moleküler iyon piki m/z 284'de, NH-N bağının bölünmesi ile oluşan temel pik m/z 110'da tespit edilmiştir. Ayrıca moleküler iyondan $-CH_3$, C_6H_5CO ve hidrojen radikallerinin atılması ile oluşan m/z 163 parçası da görülmüştür.

4-amino 3,5-dimetil pirazolün 6-metil heptan-2,4-dion ile kenetlenmesinden oluşan **3b**'nin kütle spektrumunda A ve B parçalanma yolları gerçekleşmiş olup, moleküler iyondan m/z 43 asetil ve m/z 57 izobutil radikallerinin atıldığı parçalanma şekilleri de tespit edilmiştir. Maddenin temel piki pirazol halkasındaki bölünme sonucu oluşan m/z 42 parçasıdır.

Tablo 7.3. Hidrazon türevlerinde (3a-e, 6a-b) A, B ve C parçalanma yolları ile kazanılan iyonlar ve bağıl bollukları (%)

Madde	$M^+ + H$	M^+	m/z 110 (124)	m/z 95 (109)	m/z 123 (137)	m/z 80	m/z 42(56)	m/z 41	m/z 39
3a	285 (23.19)	284 (34.60)	100	20.83	26.96	3.71	89.86	-	18.30
3b	265 (27.84)	264 (15.95)	58.38	1.89	6.42	-	100	33.38	9.86
3c	223 (13.35)	222 (10.23)	20.91	8.00	2.88	2.50	100	15.00	5.51
3d	253 (47.45)	252 (45.49)	100	6.96	-	2.21	100	-	6.76
3e	269 (15.58)	268 (26.01)	55.78	5.18	24.37	-	100	13.69	4.37
6a	237 (3.93)	236 (19.49)	67.74	-	-	-	100	-	-
6b	-	-	8.73	2.70	2.70	-	-	-	-

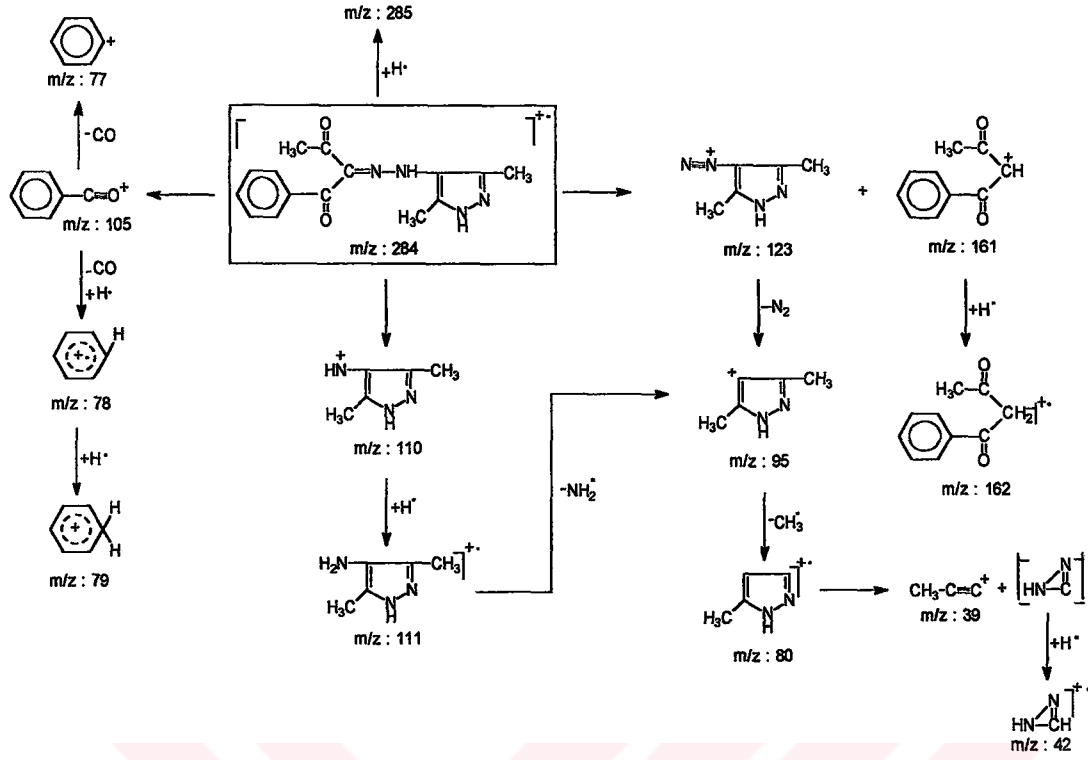
3c maddesinin kütle spektrumunda moleküler iyon piki m/z 222'de temel pik m/z 42'de tespit edilmiştir. Bu maddede hem A parçalanma yolu hem de C parçalanma yolu gerçekleşmiştir. Ayrıca moleküler iyondan bir asetil radikalinin (m/z 43) atılması ile oluşan parçadan $\text{CH}_3\text{-CO-C}\equiv\text{N}$ grubunun ayrılmasıyla m/z 110 parçası da görülmüştür. Kütle spektrumunda m/z 43 pikinin bağlı bolluğunun yüksek olması bölünmenin düşündüğümüz şekilde gerçekleştiğini doğrulamaktadır.

Etil asetoasetat kullanılarak elde edilen madde **3d**'nin kütle spektrumunda hidrazon NH-N bağının bölünmesiyle oluşan m/z 110 temel pik olarak gözlenmiştir. Ayrıca ana yapıdan $-\text{OC}_2\text{H}_5$ radikalinin atılmasıyla m/z 207 ve $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ radikalinin atılmasıyla m/z 179 parçaları da görülmüştür.

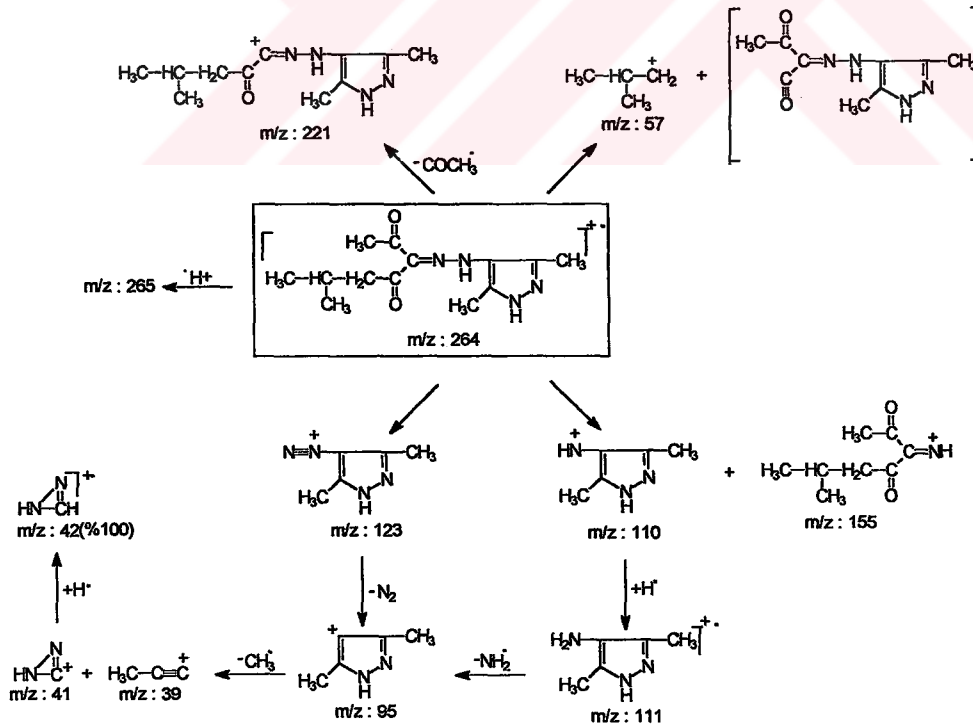
Madde **3e**'nin kütle spektrumunda moleküler iyon piki m/z 268 tespit edilmiştir. Moleküler iyondan $-\text{OCH}_3$ radikalinin atılmasıyla m/z 237 ve $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ radikalinin atılması ile de m/z 223 parçaları oluşmuştur. Maddenin spektrumunun değişik eV'larda taranması nedeniyle temel pikin değiştiği görülmüştür.

4-amino-1,3,5-trimetilpirazolün asetilasetonla kenetlemesiyle oluşan madde **6a**'da hidrazona ait sadece A parçalanma yolu gerçekleşmiş ve spektrumda moleküler iyon piki m/z 236, temel pik pirazol halkasının bölünmesi sonucu oluşan m/z 56 olarak saptanmıştır.

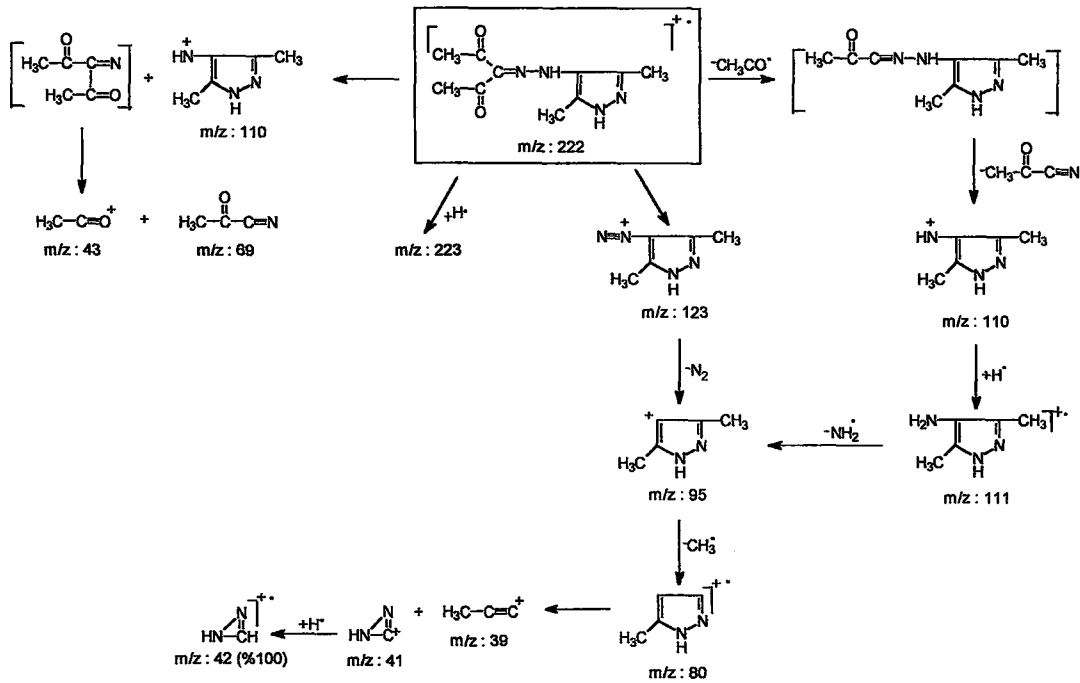
4-amino-1,3,5-trimetilpirazol'den hareketle elde edilen madde **6b**'nin kütle spektrumunda moleküler iyon piki tespit edilememiştir. Bu nedenle kütle spektrumu bir kez de daha düşük eV'da aldırılmış ancak yine moleküler iyon piki gözlenememiştir. Bununla birlikte **6b**'nin kütle spektrumunda hidrazonun NH-N bağının kopması ile oluşan m/z 124 ve C=N bağının bölünmesi ile oluşan m/z 138 parçaları saptanmıştır. Bu parçaların oluşması kenetleme reaksiyonun yürüdüğünü göstermiştir.



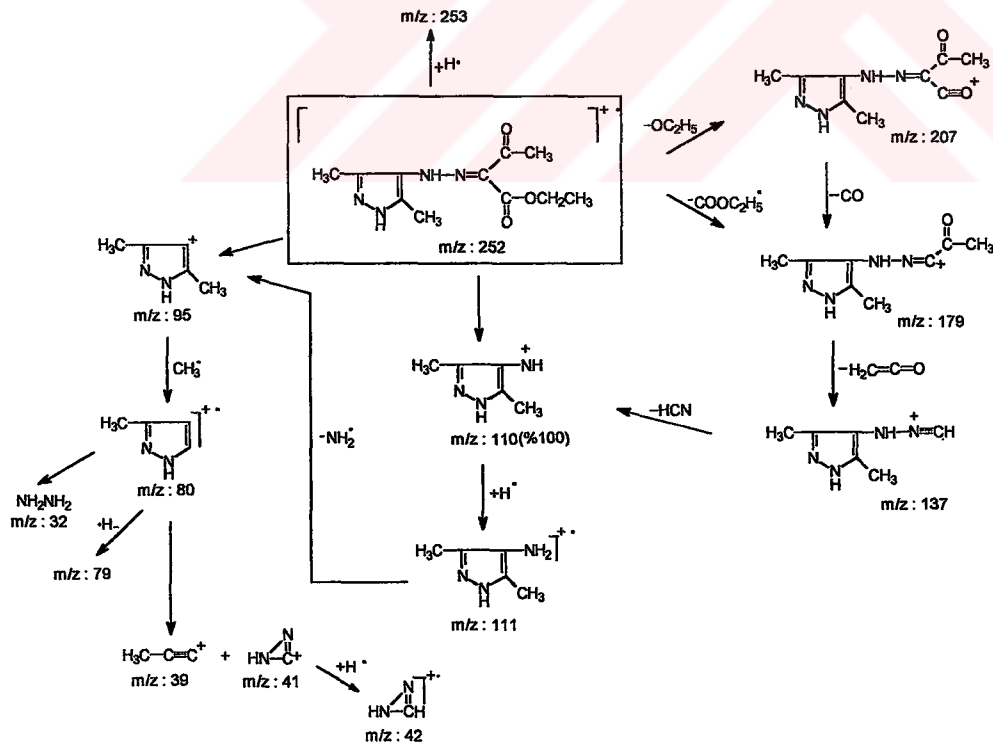
Şema 7.4. Madde 3a' nin kütle parçalanma yolları



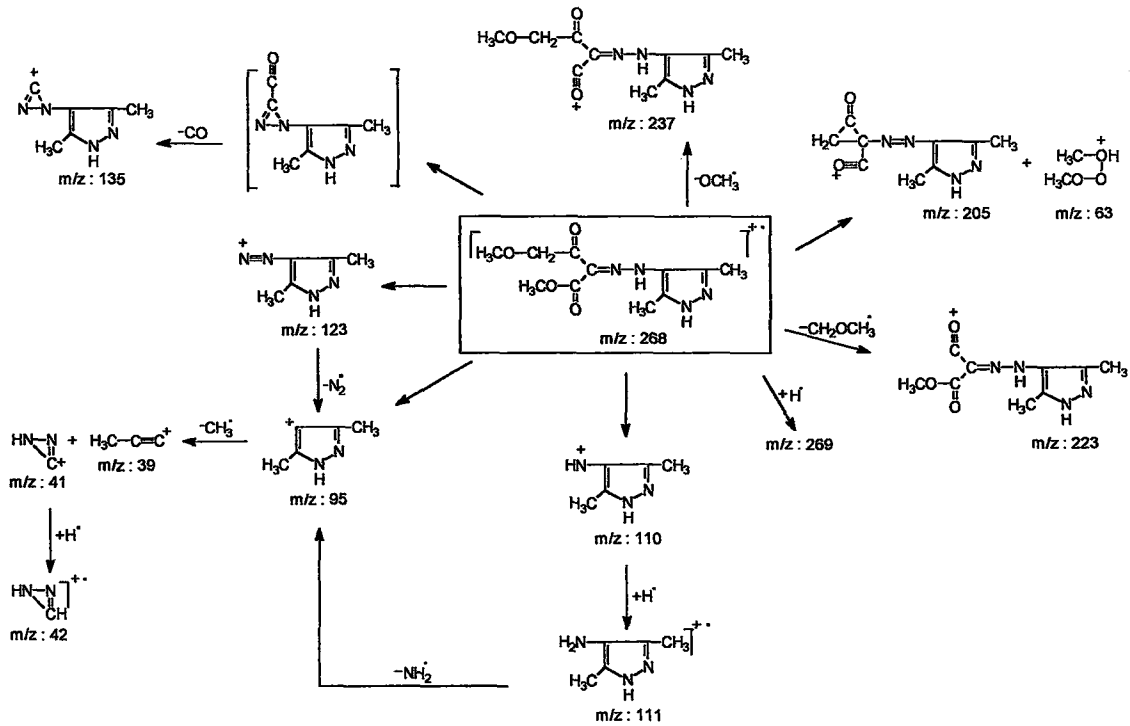
Şema 7.5. Madde 3b' nin kütle parçalanma yolları



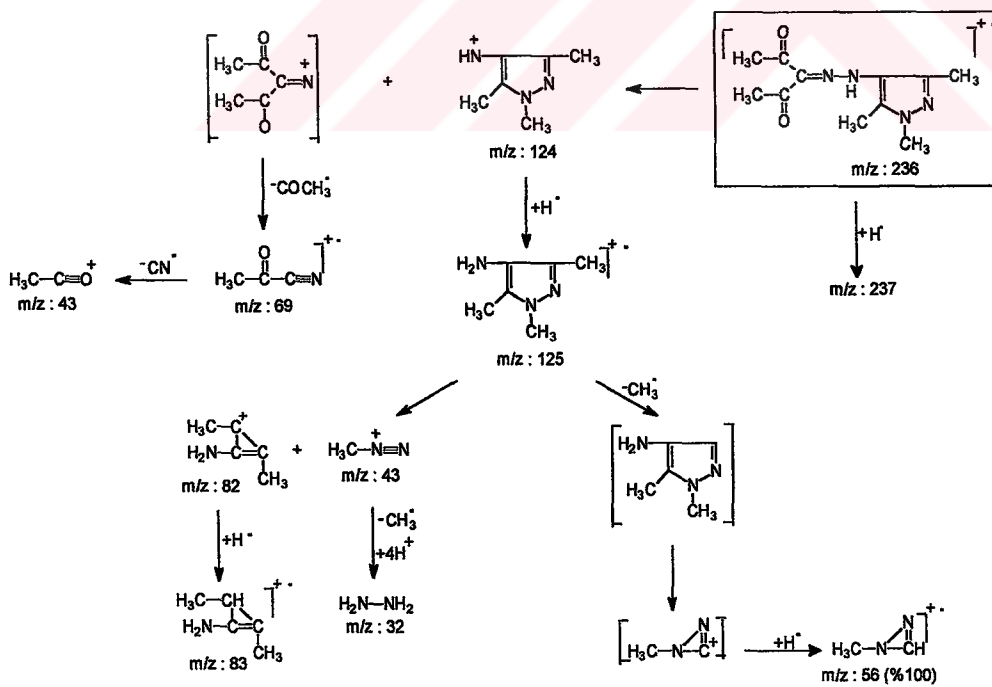
Şema 7.6. Madde 3c' nin kütle parçalanma yolları



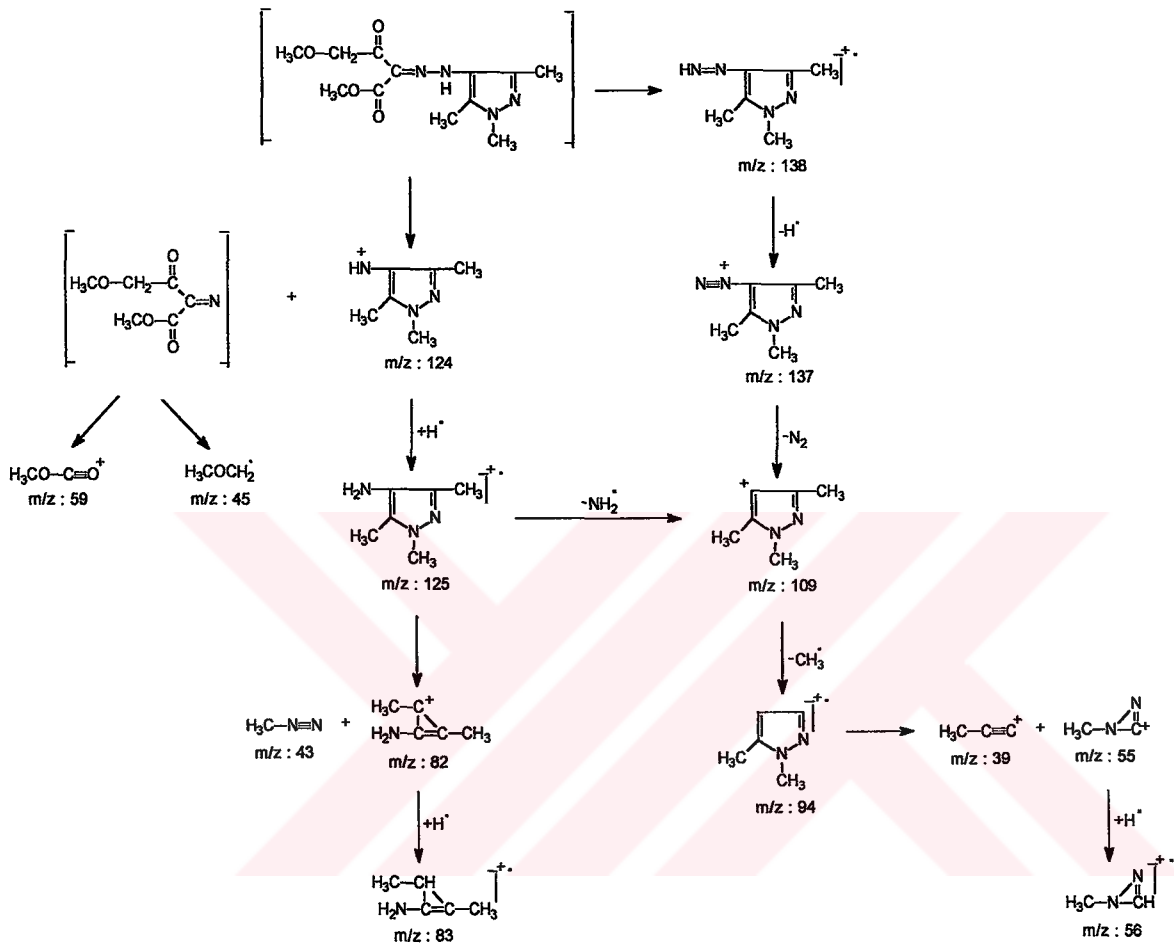
Şema 7.7. Madde 3d' nin kütle parçalanma yolları



Şema 7.8. Madde 3e' nin kütle parçalanma yolları



Şema 7.9. Madde 6a' nın kütle parçalanma yolları



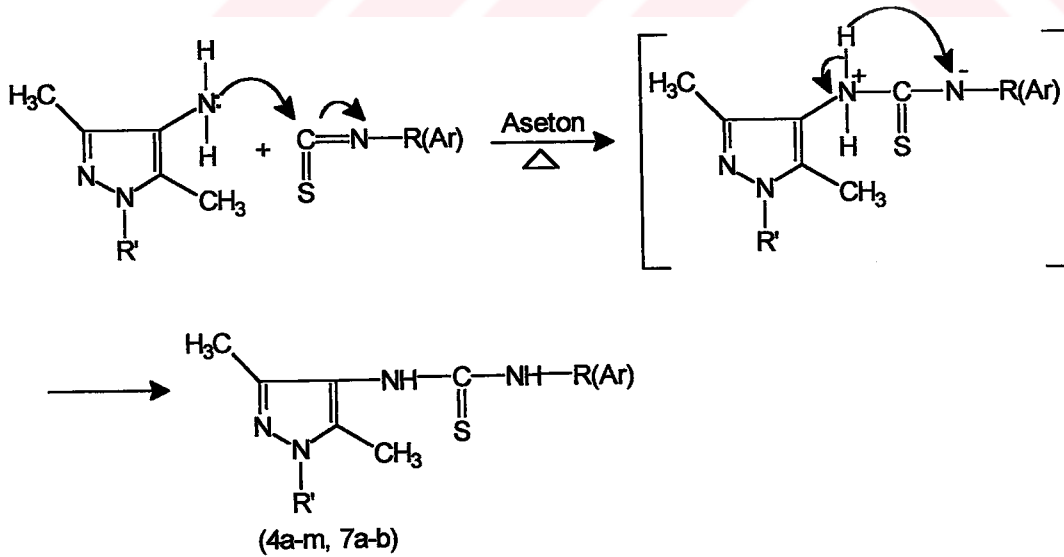
Şema 7.10. Madde 6b' nin kütle parçalanma yolları

7.3. N-Sübstitüe-N'-(3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol-4-il)tiyoüre'ler [4a-m, 7a-b]

Çalışmamızın bu bölümünde, sentezini gerçekleştirdiğimiz 4-amino-3,5-di/1,3,5-trimetilpirazoller sübstitüe izotiyosiyanatlarla susuz asetonlu ortamda geri çeviren soğutucu altında reaksiyona sokularak yeni N-sübstitüe-N'-(3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol-4-il)tiyoüre yapısında bir seri bileşik hazırlanmıştır (Bkz. Şema 7.1).

Tiyoürelerin sentezleri genel olarak çeşitli izotiyosiyanatlara etanol (22,66,71,142,153), piridin (148,176), dimetilformamid (9,78), aseton (96,182), piridin-su (44,45), dioksan (160), dioksan:metanol (99), tetrahidrofuran (79) ve eterli (34) ortamda çeşitli aminlerin katımı ile yapılmaktadır. Bu çalışmada susuz asetonlu ortam kullanılarak %33-77 verimle sübstitüe tiyoüre türevleri kazanılmıştır.

Tiyoüre türevlerin sentezleri amin bileşikleri ile izotiyosiyanatlar arasında doymamış bir karbona nükleofilik katım esasına göre yürüyen bir mekanizmayla olmaktadır.



Tiyoüre Türevlerinin (4a-m, 7a-b) Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi

UV Bulguları: Madde 4a-m ve 7a-b'nin etanol içinde alınan UV spektrumlarında 243-254 nm'ler arasında tiyoüre grubunu karakterize eden maksimum absorpsiyon bandları tespit edilmiştir. Literatürde tiyoüre ve türevlerinin 255-265 nm'ler arasında absorpsiyon gösterdikleri bildirilmiştir (69). I.Küçükgül ve arkadaşları da (99) 1,2,4-triazolin-3-tiyonlardan hareketle sentezledikleri bazı tiyoürelerin etanol içinde alınan UV spektrumlarında 253-259 nm'ler arasında tiyoürenin C=S kromoforuna ait bir maksimum saptamışlardır. Uçkun ve arkadaşlarının (186) ise N-(3-bromo-2-piridil)-N'-(2-tiyazoliletıl)tiyoüre'nin UV spektrumlarında 276 nm'de tiyoüre grubunu karakterize eden bir maksimum absorpsiyon bandı tespit etmeleri bulgularımızı doğrulamıştır.

IR Bulguları: 4a-m ve 7a-b'nin ortak IR özelliği olarak NH gerilme bandları 3286-3170 cm^{-1} lerde, C=S gerilme bandları 1404-1335 cm^{-1} lerde, NH eğilme bandları ise 1560-1530 cm^{-1} lerde tespit edilmiştir. Bu yapılara ait C-N gerilme bandları 1297-1137 cm^{-1} de bulunmuştur (Bkz. Tablo 7.4). Nitekim Rollas ve ark. (160) sentezledikleri tiyoüre türevlerinin IR spektrumlarında C=S gerilme bandlarını 1345 cm^{-1} de, Mohsen ve Soaada (130) C=S gerilme bandlarını 1342-1350 cm^{-1} lerde, ve NH eğilme bandlarını da 1540-1520 cm^{-1} lerde; Hazzaa ve ark. (78) NH gerilme bandlarını 3280-3250 cm^{-1} lerde ve C=S gerilme bandlarını da 1250-1225 cm^{-1} lerde tespit etmişlerdir.

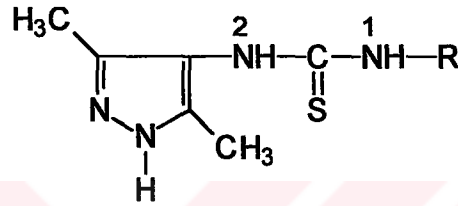
Aromatik halka taşıyan tiyoüre bileşiklerden fenil halkasının 2 ve 3 konumunda fluor taşıyan 4g ve 4h'de C-F gerilme bandları 1243-1073 cm^{-1} lerde; 4 konumunda klor taşıyan 4i'de C-Cl gerilme bandları 1089 cm^{-1} de; 4 konumunda nitro grubu taşıyan 4l'de C-NO₂ asimetrik gerilme bandı 1614-1508, C-NO₂ simetrik gerilme bandı 1413-1340 cm^{-1} lerde tespit edilmiştir. Ayrıca madde 4f ve 7a'da 691-696 cm^{-1} lerde monoüstübenzen halkalarına; madde 4g, 4h, 4i ve 4l'de ise 816-864 cm^{-1} lerde disüstübenzen halkalarına ait bandlar gözlenmiştir.

Tablo 7.4. Tiyoüre türevlerinin (4a-m, 7a-b) IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandlar (cm⁻¹)*

Madde	N-H, C-H g.b.	C=N g.b. , N-H e.b.	C=S g.b.	C-N g.b.	Monosübst./ disübst. benzen
4a	3208	1530, 1473	1355	1255	-
4b	3207, 2973	1577, 1517, 1440	1332	1297, 1249	-
4c	3194, 2979	1554, 1474	1350	1268, 1242	-
4d	3260, 3186, 2937, 2848	1594, 1555, 1448	1356	1255	-
4e	3200	1589, 1546, 1495	1340	1286, 1266, 1240	696
4f	3270, 3172	1653, 1593, 1540, 1496	1362	1270, 1235	693
4g	3291, 3172, 2982	1591, 1542, 1500, 1453	1362	1284, 1260, 1240	864, 823
4h	3173	1600, 1538, 1488	1360	1244, 1210	851
4i	3273, 3160	1595, 1543, 1492	1404	1266, 1235	824
4j	3256, 3166, 2980	1590, 1543	1364	1268, 1238	816
4k	3253, 3171, 3002	1594, 1541, 1512	1370	1270, 1237	824
4l	3278, 3154, 2988	1653, 1614, 1595, 1560	1340	1267, 1237	850
4m	3260, 3170, 2987	1597, 1552, 1528, 1450	1335	1280, 1256	828
7a	3214, 2956, 2929, 2870	1545, 1480	1345	1260, 1230	-
7b	3170	1592, 1550, 1517, 1496, 1443	1357	1260, 1230	691

* g.b.= gerilme bandı, e.b.=eğilme bandı

¹H-NMR Bulguları: Aseton-d₆ içinde alınan **4h** maddesi dışında bütün maddelerin ¹H-NMR spektrumları DMSO-d₆ içinde alınmıştır. **4a-m** ve **7a-b** maddelerinin ¹H-NMR spektrumlarında **Tablo 7.5-7.6**'da görüldüğü gibi pirazol halkasının 3 ve 5 konumlarındaki metil protonları tek singlet, pirazol halkasının 1 konumunda metil taşıyan türevlerde 3 ve 5 konumundaki metiller ise iki ayrı singlet olarak gözlenmiştir. Ayrıca **4a-m** maddelerinde pirazol halkası NH sinyalleri ve **7a-b** maddelerinde 1 konumundaki metil protonları beklenen alanlarda pik vermiştir. Bu veriler daha önce bölüm 7.1'de ayrıntılı olarak tartışılan bulgularla uygunluk göstermektedir.



Tablo 7.5. N¹'de Alifatik süstitüent taşıyan tiyoüre türevlerinin (4a-4d, 7a) ¹H-NMR verileri*

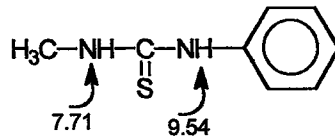
Madde	R	Alifatik protonlar	N ¹ -H	N ² -H	Pirazol 3,5-dimetil	Pirazol NH
4a	CH ₃	2.67(CH ₃)	7.00	8.70	1.67	12.20
4b	C ₂ H ₅	1.01 (CH ₃), 3.43 (CH ₂)	7.10	8.50	1.98	12.20
4c	C ₃ H ₇	0.93 (CH ₃), 1.59(CH ₂), 3.40 (CH ₂)	7.10	8.40	2.10	12.10
4d	C ₆ H ₁₁	1.2-1.9(CH ₂), 4.10 (CH)	6.75	8.50	1.97	12.00
7a	C ₃ H ₇	0.80 (CH ₃), 1.50(CH ₂), 3.40 (CH ₂)	7.10	8.50	1.93-2.00	3.62(CH ₃)

* Bütün maddelerin ¹H-NMR spektrumları 400 MHz de DMSO-d₆ içinde alınmıştır.

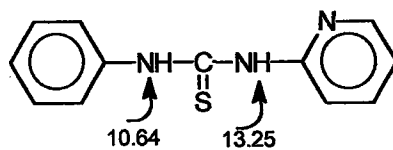
Maddelerimizde ortak olan tiyoüre parçasındaki N¹-H ve N²-H protonları için literatürlerde değişik değerler verilmektedir. Tiyoüre bileşiklerinde NH protonları aril grubu içeren bileşiklerde hem aril grubunun hem de tiyokarbonil grubunun elektron çekici etkisiyle alkil grubu içerenlere nazaran daha yüksek ppm'de gözlenmektedir. N¹'de alkil taşıyan türevler alkil gruplarının indüktif etkisi ile azotun elektron yoğunluğunu artırarak N¹-H'nin N²-H'e göre daha yüksek alanda pik vermesine sebep olmaktadır. Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında (Tablo 7.5) N¹'de metil taşıyan türevde N¹-H 7.00 , etilde 7.10, propilde 7.10 ve sikloheksilde 6.75 ppm'lerde sinyal vermişlerdir. Bu bileşiklerin N²-H protonları ise sırasıyla 8.70, 8.50, 8.40, 8.50 ppm'lerde gözlenmiştir.

Rida ve ark. (153) sentezledikleri N-alkil-N'-aril tiyoürelerin DMSO içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında alkil grubuna komşu NH protonlarını 8.30-8.60 ppm'lerde, aromatik halkaya komşu NH protonlarını ise 10.03 ppm civarında tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Shearer ve ark. (167) N-fenil-N'-metiltiyoüre'de metile komşu NH protonunu 7.71 ppm'de ve fenile komşu NH protonunu ise 9.54 ppm'de singlet olarak saptamışlardır.

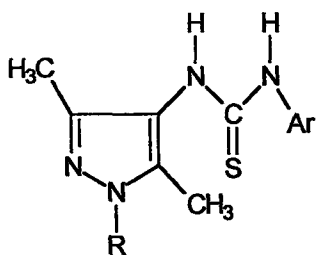


Heinisch ve ark. (79) ise N-fenil-N'-(2-piridil)tiyoüre'de fenile komşu azot üzerindeki protonu 10.64, piridin halkasına komşu azot üzerindeki protonu ise 13.25 ppm'de tespit etmeleri bulgularımızı doğrulamaktadır.

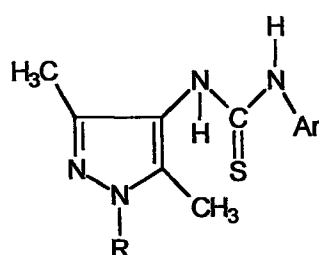


N¹'de metil taşıyan **4a** bileşiğinde metil protonları N¹-H ile etkileşerek 2.67 ppm'de dublet (J= 5 Hz); etil taşıyan **4b**'de metil protonları metilen protonları ile etkileşerek 3.01 ppm'de triplet, metilen protonları komşu metil ve N¹-H ile etkileşerek 3.43 ppm'de multipler; propil taşıyan **4c**'de metil protonları komşu metilen grupları ile bölünerek 0.93 ppm'de triplet, metilen protonları komşu metil ve metilen protonları bölünerek 1.59 ppm'de multipler, N¹-H komşu metilen protonları komşu metilen ve N¹H ile etkileşerek 3.40 ppm'de kuartet; sikloheksil taşıyan **4d** bileşiğinde halkanın 1 konumundaki proton 4.10 ppm'de singlet, diğer protonlar ise 1.20-1.90 multipler; propil grubu taşıyan madde **7a**'da metil protonları komşu karbon üzerindeki protonlar ile etkileşerek 0.80 ppm'de triplet, metilen grubu komşu grupların etkisiyle 1.50 ppm'de multipler, N¹'e komşu metilen protonları komşu metilen grubu ve N¹-H ile bölünerek 3.40 ppm'de kuartet olarak gözlenmiştir.

N¹'de aromatik yapı taşıyan tiyoürelerin ¹H-NMR spektrumlarında (Tablo 7.6) N¹-H ile N²-H protonları birbirlerinden ayrılmayarak üç yada dört farklı alanda 2H değerinde yaygın pikler vermişlerdir. Farklı alanlardaki bu sinyallerin maddelerimizin trans-cis izomerlerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

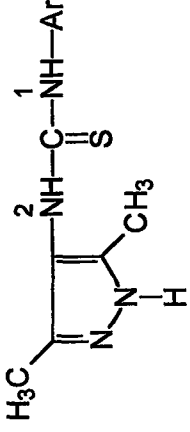


syn (Z)



anti (E)

Nitekim Salman ve ark. (164) 4-asetilantipirin-4-süstitüe-3-tiyosemikarbazon türevlerinin DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında N⁴ üzerindeki protonları 8.02-9.83/ 8.18-9.94 ppm'lerde iki singlet yada iki triplet veya



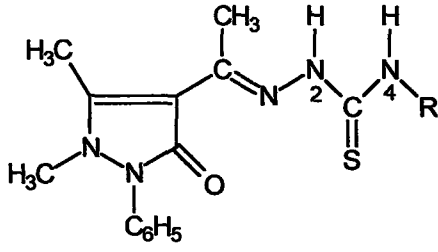
Tablo 7.6. N¹'de Aromatik halka taşıyan tiyöre türevlerinin (4e-m, 7b) ¹H-NMR verileri*

Madde	Ar	Aromatik protonlar	N ¹ -H ve N ² -H	Pirazol 3,5-dimetil	Pirazol NH
4e	C ₆ H ₅ CH ₂	7.40, 4.60 (CH ₂)	760, 8.75	2.00	12.20
4f	C ₆ H ₅	7.10-7.60	8.80, 9.10, 9.80	2.04	11.50
4g	2-FC ₆ H ₄	7.14-7.21	8.60, 8.85, 9.20, 9.50	2.31	12.19
4h	3-FC ₆ H ₄	7.30 (m, 2H, a ve d), 7.65 (d, 1H, c, J:11 Hz), 6.88 (m, 1H, b)	8.40, 8.65	2.20	11.60
4i	4-ClC ₆ H ₄	7.40 (d, 2H, J: 7Hz, b), 7.60 (s, 2H, a)	8.90, 9.10, 9.90	2.00	12.20
4j	4-CH ₃ C ₆ H ₄	7.10 (d, 2H, J: 7Hz, b), 7.40 (s, 2H, a), 2.30 (CH ₃)	8.75, 9.00, 9.80	2.00	12.20
4k	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	6.90 (d, 2H, J: 8Hz, b), 7.35 (s, 2H, a), 3.85 (OCH ₃)	8.80, 9.50	2.05	12.10
4l	4-NO ₂ C ₆ H ₄	7.80 (d, 2H, a), 8.30 (s, 2H, b)	9.30, 9.60, 10.05	2.04	12.20
4m	3-CF ₃ C ₆ H ₄	7.40 (d, 1H, J: 7Hz, b), 7.50 (t, 1H, c), 7.80 (d, 2H, a ve d, J:8 Hz)	9.15, 9.40, 10.05	2.05	12.20
7b	C ₆ H ₅	7.10-7.30	8.44	2.00-2.08	3.28(CH ₃)

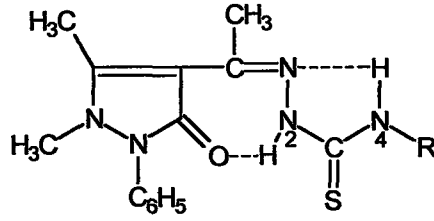
*Madde 4h hariç bütün maddelerin spektrumları 400 MHz de DMSO-d₆ içinde alınmıştır.

** Madde 4h'nin spektrumu 400 MHz de Aseton-d₆ içinde alınmıştır.

sınırlı rotasyon sonucu bazı farklı konformasyonların oluştuğunu da belirtmişlerdir.

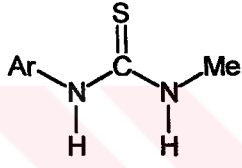


syn (Z)

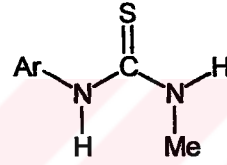


anti (E)

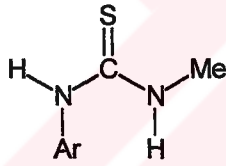
Sudha ve Sathyanarayana da (175) N,N¹-aralkil tiyoürlerin ¹H-NMR spektrumlarının incelemesinde kuvvetli hidrojen bağı ile stabilize olmuş cis-trans izomerlerini tespit ettiklerini bildirmişlerdir.



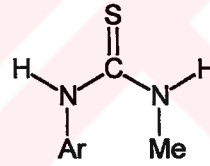
trans-trans



trans-cis



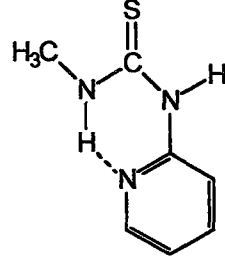
cis-trans



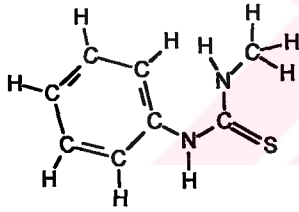
cis-cis

Aromatik halka olarak fenilin yer aldığı bileşikte cis N-H grubu tiyokarbonil grubunun anisotropik etkisi nedeniyle trans N-H göre daha düşük alanda

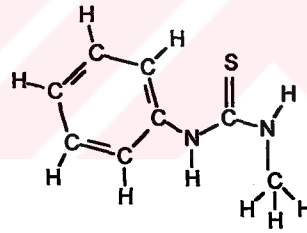
gözlendiğini ve daha önce yapılan çalışmalarda da N,N'-dimetil ve N,N'-difenil tiyoürelerde benzer durumun tespit edildiğini belirtilmiştir. Aşağıdaki formülde de görüldüğü gibi aril grubu olarak piridil, pikonil veya tiyazolil'in yer aldığı türevlerde ise trans N-H'in hidrojen bağı yapması nedeniyle cis N-H'dan daha düşük alanda gözlendiğini ifade etmişlerdir.



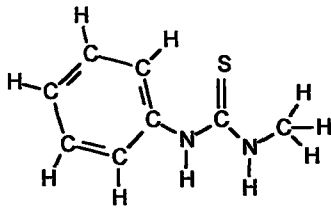
Wawer ve Koleva (194) ise N¹-alkil-N²-aril tiyoürelerin NMR spektrumları üzerine yaptıkları çalışmalarında C=S grubu merkezli olarak alkil ve fenil halkasının syn (Z) yada anti(E) şeklinde olabileceğini, C-N¹ veya C-N² bağları etrafında rotasyon sonucu konformasyonun değişebileceğini ifade etmişlerdir.



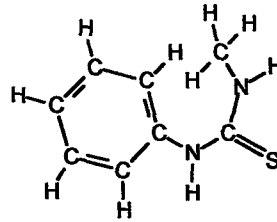
a) E,Z



b) Z,E



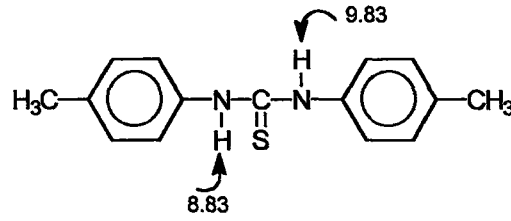
c) Z,Z



d) E,E

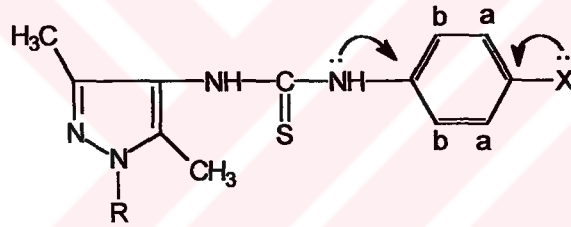
Fenil ve metil gruplarının C=S merkezine göre aynı yönde yer aldığı E,E ve Z,Z yapılarının E,Z ve Z,E yapılarına göre daha az stabil olduğu kaydedilmiştir.

Ayrıca literatürde (163) N,N'-di(p-tolil)tiyoüre'nin C=S grubu ile cis konumunda olan N-H sinyalinin 8.83, trans konumunda olan N-H sinyalinin ise 9.83 ppm'de bulunduğu belirtilmiştir.



Bizim maddelerimiz **4f-m**'de N-H protonları literatürlerdeki bilgilere uygunluk göstererek cis-trans izomeri halinde stabilize olmuşlardır.

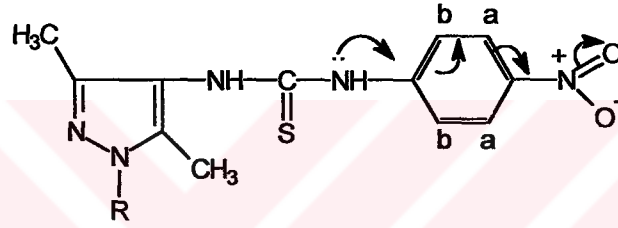
N¹'de Aril sübstitüenti içeren türevlerde, aril grubunun 4 konumunda CH₃, Cl, OCH₃ gibi elektron veren sübstitüentler taşıyan bileşiklerimizde azotun yönlendirici etkisinin sübstitüentlerden üstün olması nedeniyle b protonları a protonlarına nazaran daha fazla gölgelenerek yüksek alanda sinyal vermektedir.



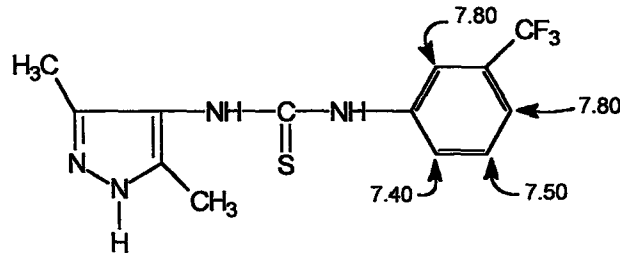
Para konumunda klor taşıyan madde **4i**'de klora göre orto konumundaki protonlar meta konumundaki protonlar ile tam bölünemediği için 7.60 ppm'de singlet, meta konumundaki protonlar orto konumundaki protonlar ile etkileşerek 7.40 ppm'de dublet (J= 7 Hz); para konumunda metil taşıyan madde **4j**'de metil grubuna göre orto konumunda yer alan protonlar 7.40 ppm'de singlet, meta

konumundaki protonlar 7.10 ppm'de orto konumundaki protonlar ile bölünerek dublet ($J = 7$ Hz); para konumunda metoksi sübstitüenti taşıyan madde **4k**'de metoksi grubuna göre orto konumundaki protonlar 7.30 ppm'de singlet, meta konumundaki protonlar ise 6.90 ppm'de dublet ($J = 8$ Hz) olarak bulunmuşlardır.

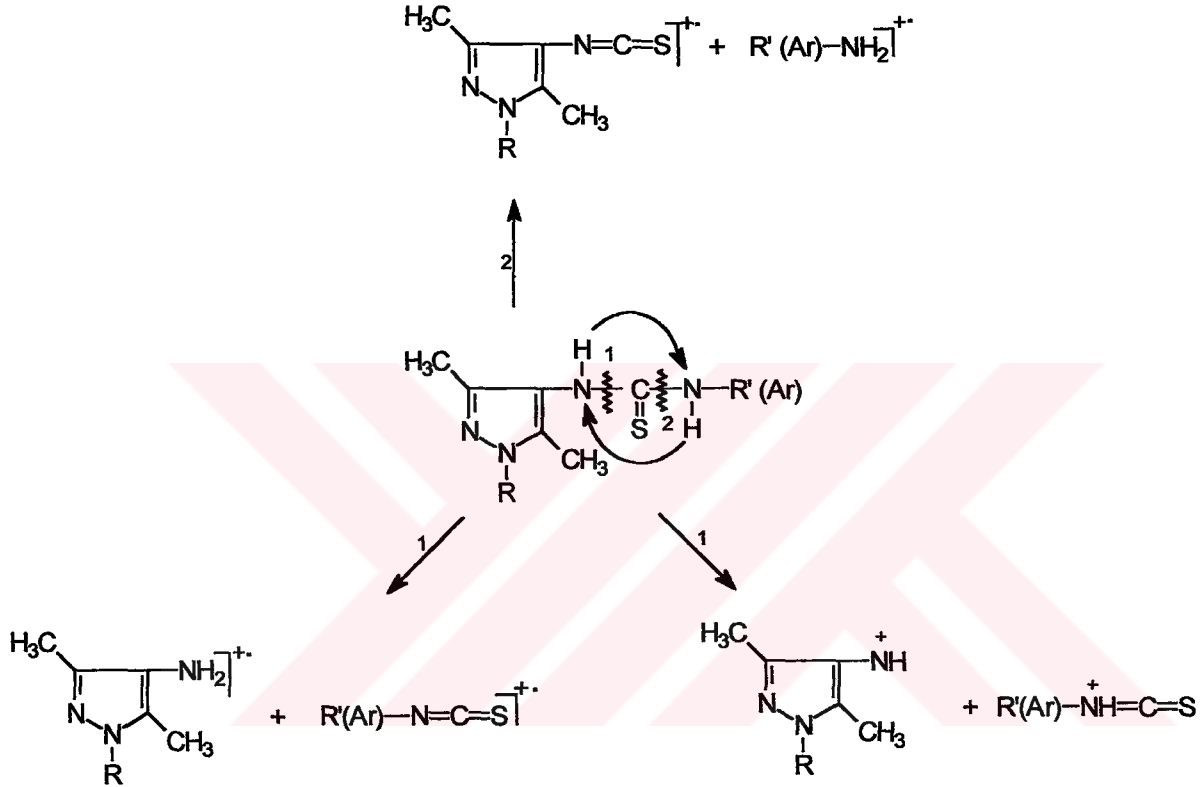
Para konumunda nitro taşıyan madde **4l**'de nitro grubunun elektron çeken bir grup olması nedeniyle a protonları b protonlarına göre daha az gölgelenerek yüksek ppm de sinyal vermektedir. madde **4l**'de nitroya göre orto konumunda yer alan protonlar (a) 8.30 ppm'de singlet, meta konumundaki protonlar (b) komşu karbon üzerindeki protonlar ile etkileşerek 7.80 ppm'de dublet olarak gözlenmişlerdir.



Fenil halkasının 2 konumunda fluor taşıyan madde **4g**'nin aromatik protonları 6.88-7.65 ppm'de, 3 konumunda fluor taşıyan madde **4h**'de ise 7.14-7.21 ppm'de bulunmuştur. Aromatik halkanın meta konumunda trifluorometil taşıyan madde **4m**'de ise aromatik protonlar ayrılmış olup aşağıda formül üzerinde gösterilmiştir.



Kütle Bulguları: Tiyöüre bileşikleri **4a-d**, **4m** ve **7a'nın** EI kütle spektrumlarında, ortak parçalanma yollarının tiyöüredeki NH-C=S bağının kopması ve azot üzerindeki hidrojenin diğer azot üzerine göçü ile izotiyosiyanatların ve aminlerin oluştuğu görülmüştür. Elde edilen sonuçlar tiyöüre türevlerinin parçalanma şekilleri için verilen bulgularla uygunluk göstermektedir (7,99,188).



R = H , CH₃

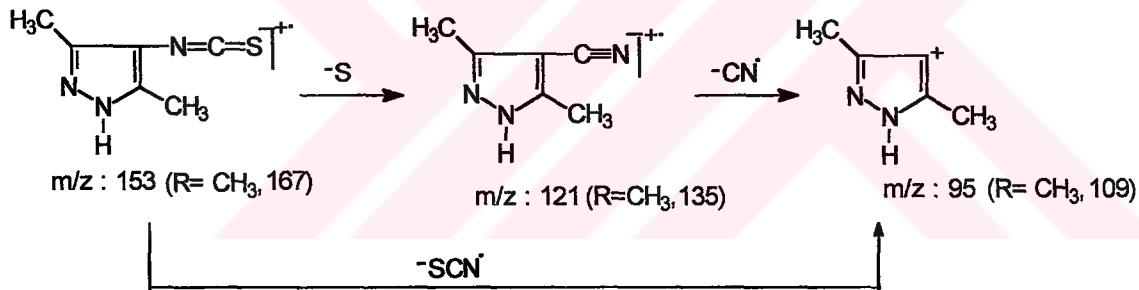
R₁ = CH₃ , C₂H₅ , C₃H₇ , C₆H₁₁

Ar = 3-F₃CC₆H₄

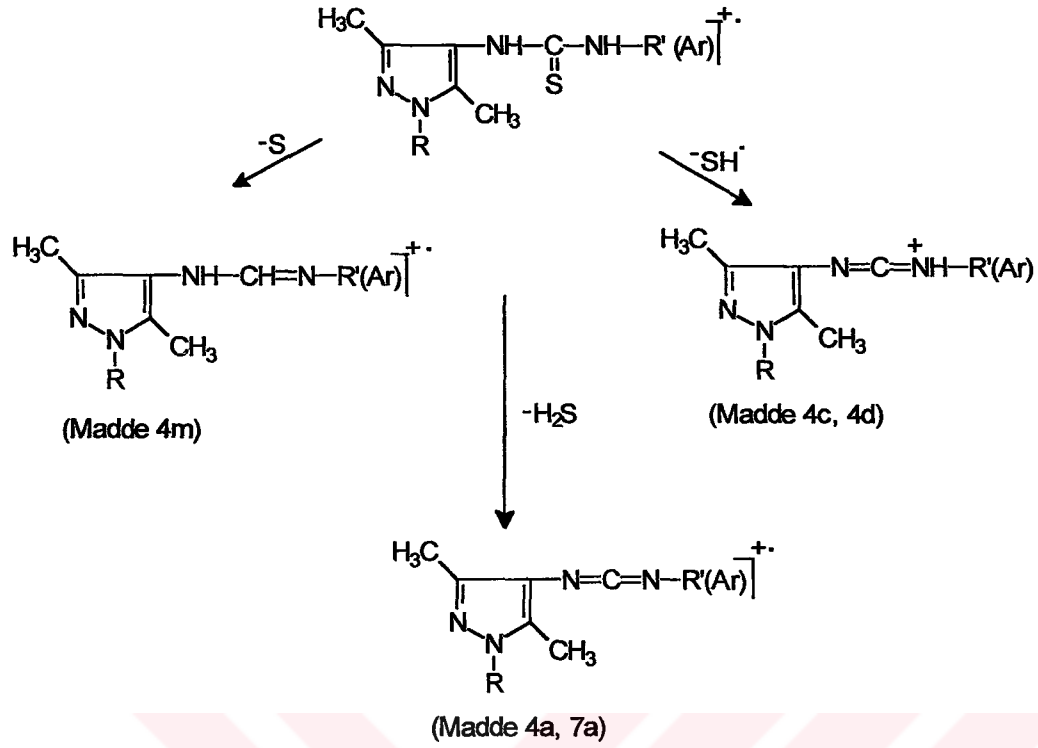
Daha önce Anabilim Dalımızda tiyöüre türevleri üzerinde İ.Küçükgül ve ark. (99) tarafından yapılan araştırmada, 1,2,4-triazolin-3-tiyonlardan hareketle sentezlenen tiyöüre bileşiklerinde aril gruplarının yer aldığı yapıların kütle spektrumlarında moleküler iyon piki vermedikleri, alkil türevlerinde ise moleküler iyon piklerinin tespit edildiği bildirilmiştir. Bu nedenle aromatik halka

taşıyan 4e-I maddelerinin kütle spektrumları aldırılmamış sadece prototip olarak seçilen madde 4m'nin spektrumu aldırılmış ve spektrumda moleküler iyon piki düşük bağıl bollukla saptanmıştır.

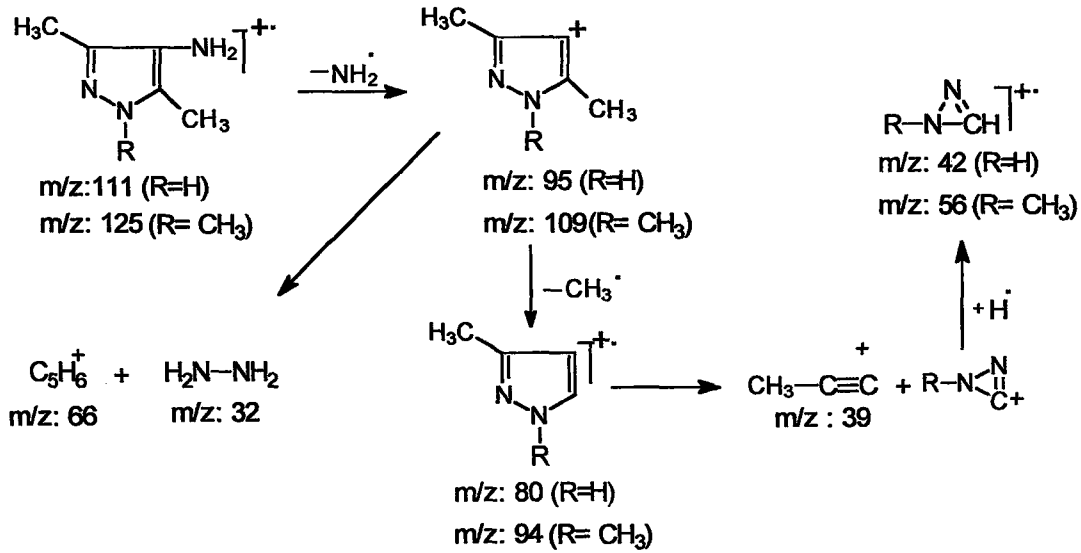
Tiyöüre grubunda pirazol halkasına komşu NH ile C arasındaki bağın bölünmesiyle 4-amino-3,5-dimetilpirazol (m/z 111, $R=CH_3$ ise m/z 125) ve süstitüe izotiyosiyanatlar oluşmaktadır. Eğer parçalanma Ar(alkil) grubuna komşu NH ile C arasında meydana gelirse m/z 153 ($R=CH_3$ ise m/z 167) iyonu ve beraberinde Ar(alkil) aminler meydana gelmektedir. Oluşan m/z 153 iyonundan bir kükürt ayrılarak m/z 121 ($R=CH_3$, m/z 135) iyonu oluşmakta, bu iyonda bir CN radikali kaybederek m/z 95 ($R=CH_3$, m/z 109) olan 3,5-dimetilpirazol yapısını oluşturmaktadır. Aynı zamanda m/z 153 ($R=CH_3$ ise m/z 167) iyonunun SCN radikali kaybı ile de m/z 95 ($R=CH_3$, m/z 109) iyonu meydana gelmektedir.



Bazı tiyöüre bileşiklerinde moleküler iyondan nötral S ve H_2S ile radikal SH atılması ile oluşan parçalar da tespit edilmiştir.



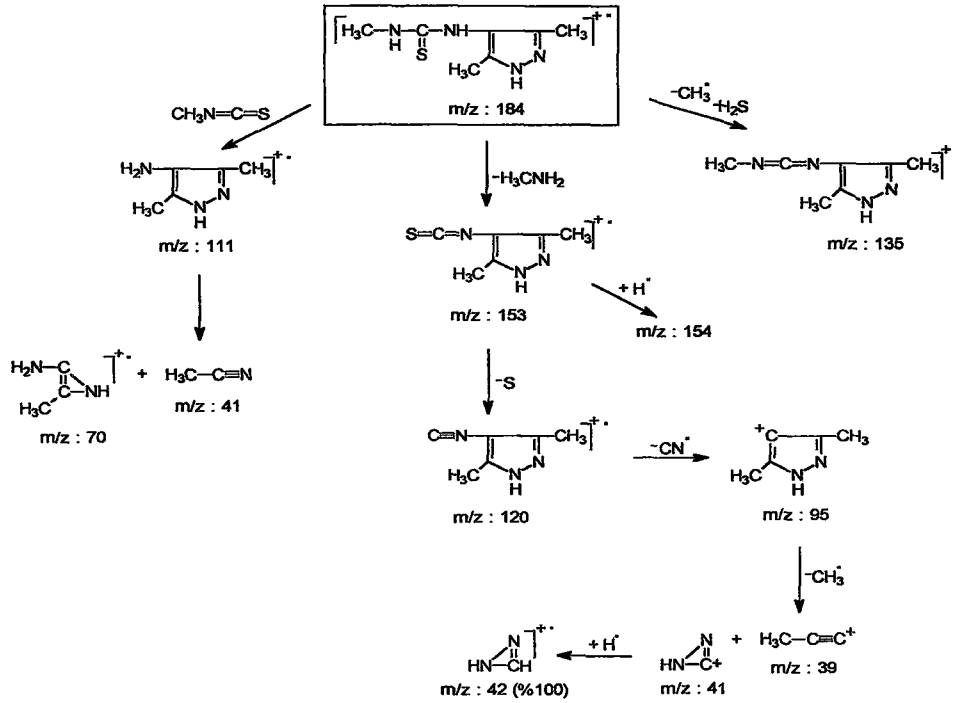
Ayrıca bütün maddelerin yapısında ortak olarak bulunan 4-amino-3,5-dimetilpirazol ve 3,5-dimetilpirazol üzerinden oluşan parçalar aşağıda gösterilmiştir.



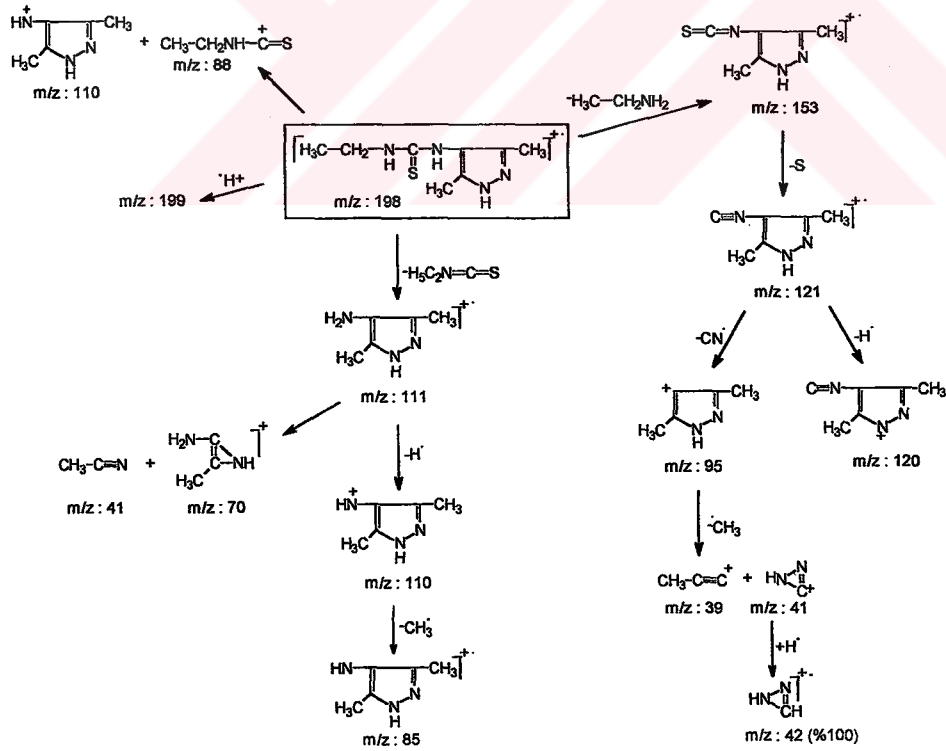
Tablo 7.7. Tiyoüre türevlerinin (4a-d, 4m, 7a) parçalanması ile oluşan iyonlar ve bağıl bollukları (%)

Madde	M ⁺ +H	M ⁺	m/z 111	m/z 153	m/z 121	m/z 95	m/z 42	m/z 41	m/z 39	m/z 32
4a	185 (36.79)	184 (48.58)	34.91	91.51	26.53	7.19	100	-	17.45	-
4b	199 (56.91)	198 (67.55)	60.11	70.21	3.69	9.04	100	17.95	11.57	40.96
4c	213 (8.73)	212 (14.51)	72.34	4.98	4.04	11.47	100	100	43.53	-
4d	253 (21.06)	252 (56.37)	100	19.79	-	4.11	50.46	26.62	11.11	59.72
4m	315 (6.52)	314 (16.62)	41.21	27.88	8.00	11.81	56.59	22.25	17.31	69.78
7a	227 (15.96)	226 (26.77)	125 (81.56)	167 (11.35)	-	109 (23.12)	56 100	-	24.47	12.94

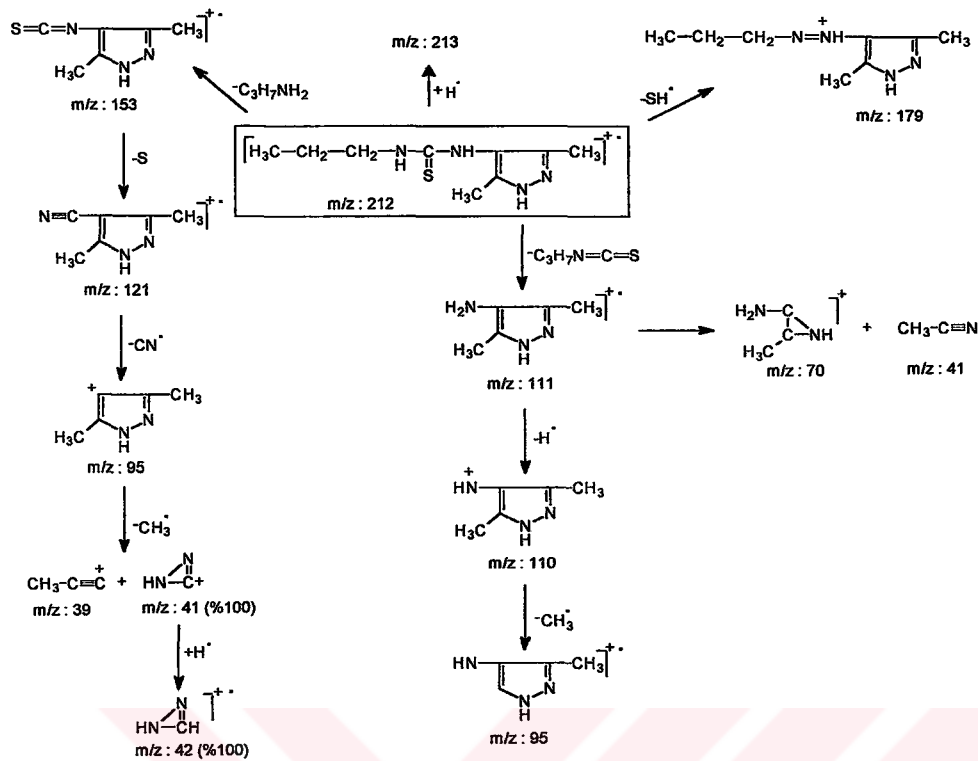
Tiyoüre türevlerinde görülen diğer parçalanma ürünleri sırasıyla Şema 7.11-7.16'da gösterilmiştir.



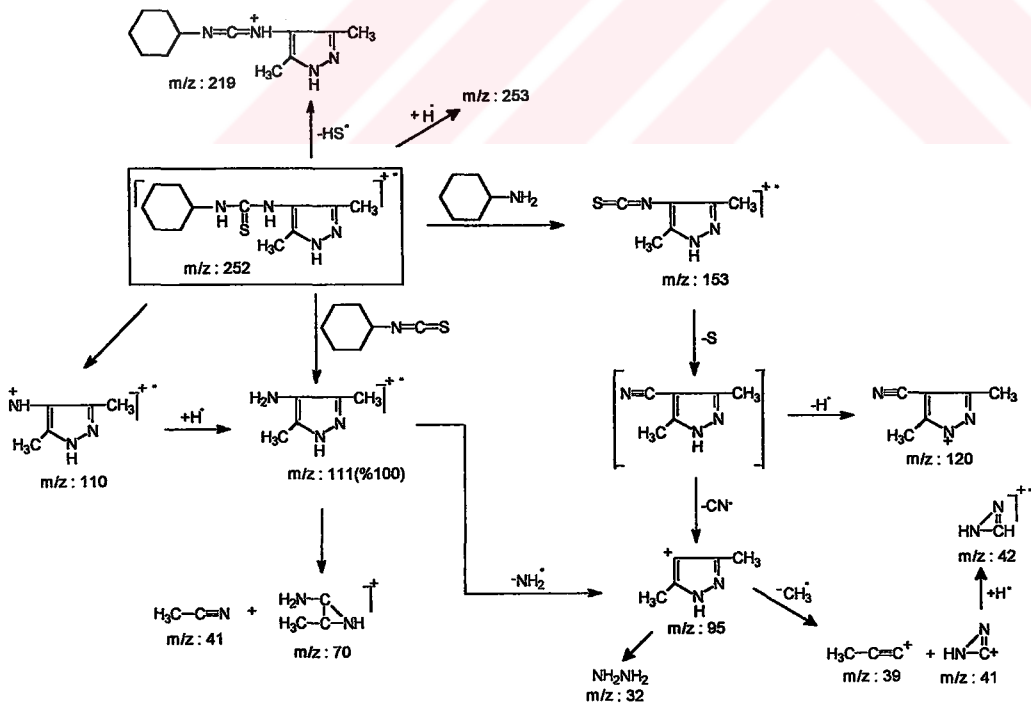
Şema 7.11. Madde 4a' nin kütle parçalanma yolları



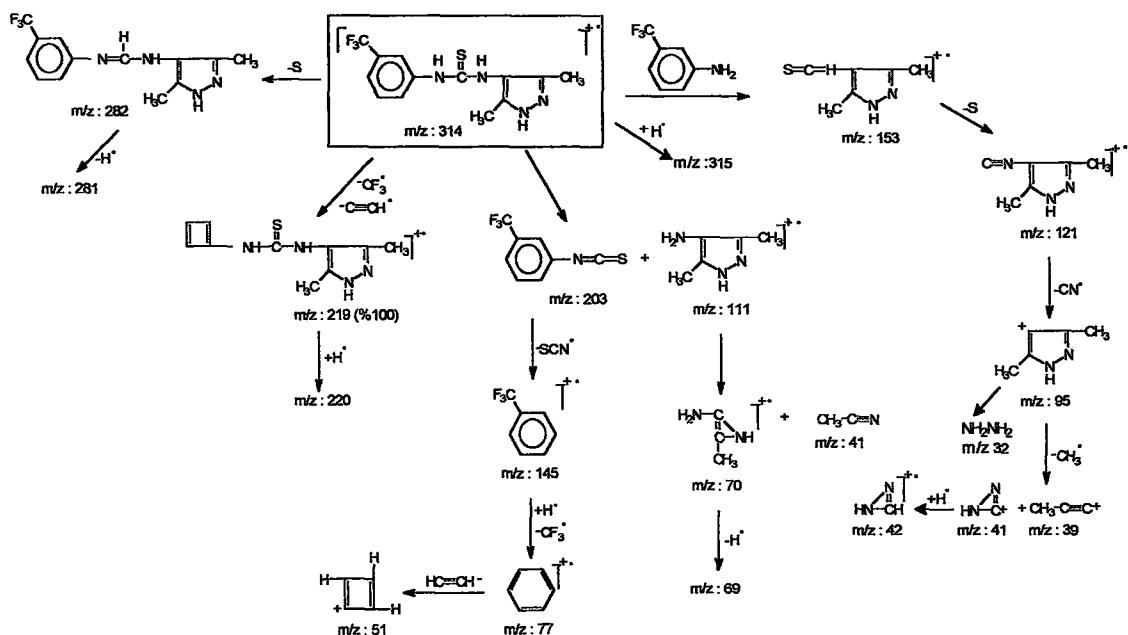
Şema 7.12. Madde 4b' nin kütle parçalanma yolları



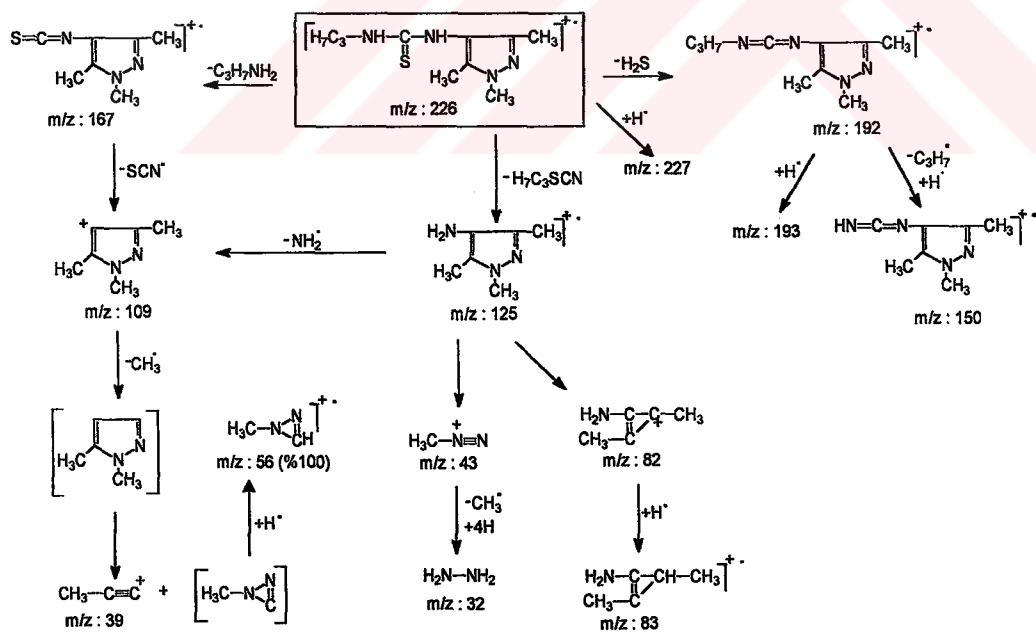
Şema 7.13. Madde 4c' nin kütle parçalanma yolları



Şema 7.14. Madde 4d' nin kütle parçalanma yolları



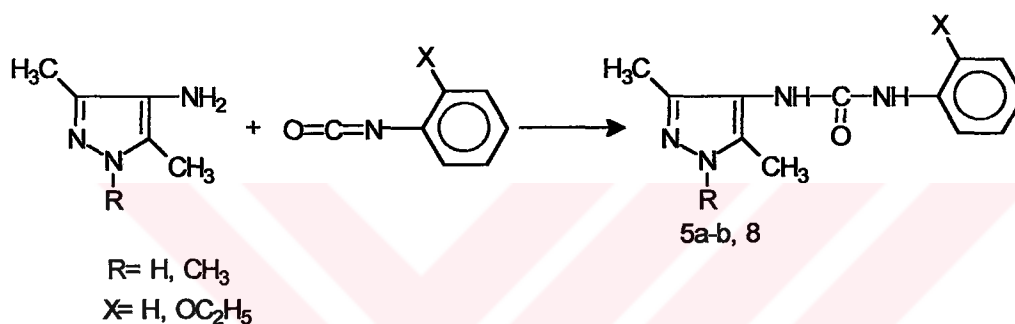
Şema 7.15. Madde 4m'nin kütle parçalanma yolları



Şema 7.16. Madde 7a'nın kütle parçalanma yolları

7.4. N-sübstitüe–N'-(3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol-4-il)üre türevleri [5a-b, 8]

Çalışmamızın bu bölümünde 4-amino-3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol'ün sübstitüe izosiyanatlarla katımı sonucu 3 yeni üre türevi bileşik elde edilmiştir. Reaksiyon izosiyanatların doymamış karbon atomuna nükleofilik hücumu ile tiyoürelerde verilen mekanizmayla gerçekleşmektedir.



Sübstitüe üre türevlerinin sentezi farklı ortamlarda yapılmaktadır. Şöyleki, Spielman ve Richards (173) amin bileşiklerini izosiyanatlarla formaldehitli, Rasmussen ve ark. (149), Jacobsen ve ark. (86) ve Pavia ve ark. (143) tetrahidrofuranlı , Zee-Cheng ve Cheng (201) ve Aman ve ark. (2) benzenli, Forbes (63) toluenli, Miyashita (129) etanollü, Triverdi (185) etilasetatlı, Dimmorck (34) eterli yada asetonitrilli ortamda reaksiyona sokarak sübstitüe üreleri kazanmışlardır. Vajragupta ise (189) üre türevlerini amin bileşiklerini izosiyanatlarla 80°C'de kuru kuruya ısıtarak sentezlemiştir.

Bu çalışmada önce amin bileşikleri izosiyanatlarla etanollü ve benzenli ortamda ayrı ayrı reaksiyona sokulmuş ancak sonuç alınamamıştır. Daha sonra Vajragupta'nın sentez yöntemi seçilerek %31-48 verimle üre türevleri elde

edilmiştir. Ayrıca 4-amino-3,5-dimetilpirazol etil izosiyanat ile de reaksiyona sokulmuş ancak çok sayıda yan ürün oluşması nedeniyle sonuç madde saf olarak elde edilememiştir.

Üre Türevlerinin (5a-b, 8) Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi

UV Bulguları: Madde 5a-b ve 8'in UV spektrumlarının incelenmesinde sırasıyla 242, 240, 259 nm'lerde üre grubunu karakterize eden maksimum absorpsiyon bandları tespit edilmiştir. Elde edilen bu veriler literatür bulgusuyla uygunluk göstermektedir (86).

IR Bulguları: Madde 5a-b ve 8'in KBr içinde alınan IR spektrumlarında üre grubunu karakterize eden NH gerilme bandları 3216-3271, NH eğilme bandları 1538-1575, C-N gerilme bandları 1220-1265 ve C=O grubu gerilme bandları da 1666-1639 cm^{-1} 'lerde bulunmuştur. Ayrıca 695 cm^{-1} 'de monosüstitüe benzene, 794-830 cm^{-1} 'de ise disüstitüe benzene ait bandlar tespit edilmiştir (Tablo 7.8).

Vajragupta ve arkadaşlarının (189) sentezledikleri 1-allil/(4-metoksifenil)-3-(2'(6-metil)kinolil)üre'lerin KBr içinde alınan IR spektrumunda 3212-3200 cm^{-1} 'lerde NH gerilme, 1460-1610 cm^{-1} 'de NH eğilme ve C=O gerilme, 1131-1165 cm^{-1} 'de C-N gerilme; 1-allil-3-(2-piridil)metilüre'de 3328 cm^{-1} 'de NH gerilme, 1620 cm^{-1} 'de C=O gerilme, 1438-1595 cm^{-1} 'de NH eğilme, 1150-1248 cm^{-1} 'de C-N gerilme bandlarını bulmaları verilerimizi doğrulamıştır. Ayrıca incelenen diğer literatürlerde de benzer sonuçlar görülmüştür (86,116)

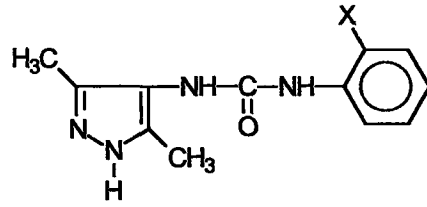
Tablo 7.8. Üre türevlerinin (5a-b, 8) IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandlar (cm⁻¹)*

Madde	N-H, C-H g.b.	C=N g.b. , N-H e.b.	C=O g.b.	C-N g.b.	Monosübst./ disübst. Benzen
5a	3271, 2978, 2925	1652, 1601, 1538, 1485, 1452	1652	1265, 1244	830
5b	3290	1599, 1575, 1545, 1497, 1473	1639	1236	695
8	3316, 3065, 2980, 2934, 2888	1666, 1597, 1538, 1489, 1473, 1450, 1364	1666	1248, 1220	794

* g.b.= gerilme bandı, e.b.=eğilme bandı

¹H-NMR Bulguları: Madde 5a-b ve 8'in DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında proton sinyalleri beklenen alanlarda görülmüş ve Tablo 7.9'da gösterilmiştir. Bu bölümde sadece üre grubunun azota bağlı protonlarına ait bulgular tartışılmıştır.

Üre grubu NH protonları için literatürlerde fazla ayrıntı bulunmamakla birlikte, 6.42-13.79 ppm'lerde sinyal verdikleri tespit edilmiştir.

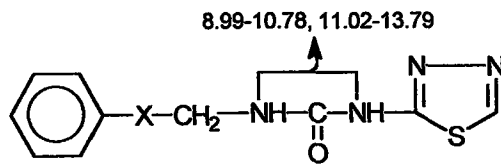


Tablo 7.9. Üre türevlerinin (5a-b,8) ^1H -NMR verileri*

Madde	Pirazol 3,5-dimetil	Pirazol NH	Üre NH	Aromatik Halka	X'e ait pikler
5a	2.05	11.57	8.07-8.10	6.54-8.07	CH_2 (4.06), CH_3 (1.34)
5b	2.00	12.00	7.40-8.50	6.90-7.50	-
8	1.39	4.10 (CH_3)	8.00,8.40	6.90-7.10	CH_2 (4.10), CH_3 (1.39)

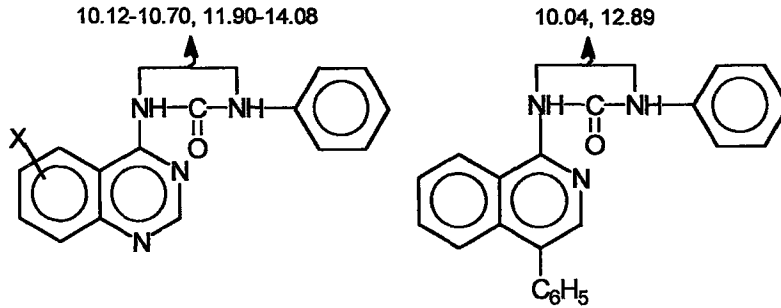
*Bütün maddelerin spektrumları 400 MHz de DMSO-d_6 içinde alınmıştır.

Jacobsen ve ark. (86) N-(1,3,4-tiyadiazol-5-il)-N'-(2-fenetil/fenilmetil)üre'lerin DMSO-d_6 içinde alınan NMR spektrumunda üre NH protonlarını 8.99-10.78 ile 11.02-13.79 ppm'lerde saptamışlardır.



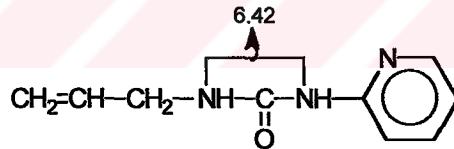
Muijlwijk-Koezen ve ark. (134) N-fenil-N'-(süstitüe kinazolin-4-il)ürelerin ^1H -NMR spektrumlarında NH piklerini 10.12-10.70 ve 11.90-14.08 ppm'ler arasında;

N-fenil-N'-(4-fenilisokinolin-1-il)üre'nin NH protonlarını ise 10.04 ve 12.89 ppm'lerde bulmuşlardır.



Pavia ve ark. (143) N-(2-kloro-6-metilfenil)-N'-(4-piridil)üre'nin NH proton sinyallerini ise daha yüksek alanda, 8.20 ve 9.30 ppm'de bulmuşlardır.

Vajragupta ve ark. (189) 1-allyl/(4-metoksifenil)-3-(2'(6-metil)kinolil)üre'lerin ¹H-NMR spektrumlarında NH proton sinyallerini 10.33-11.70 ve 9.57-9.80 ppm'lerde bulduklarını; 1-allyl-3-(2-piridil)metilüre'de ise 6.42 ppm'de 2H değerinde tek pik olarak saptadıklarını bildirmişlerdir.

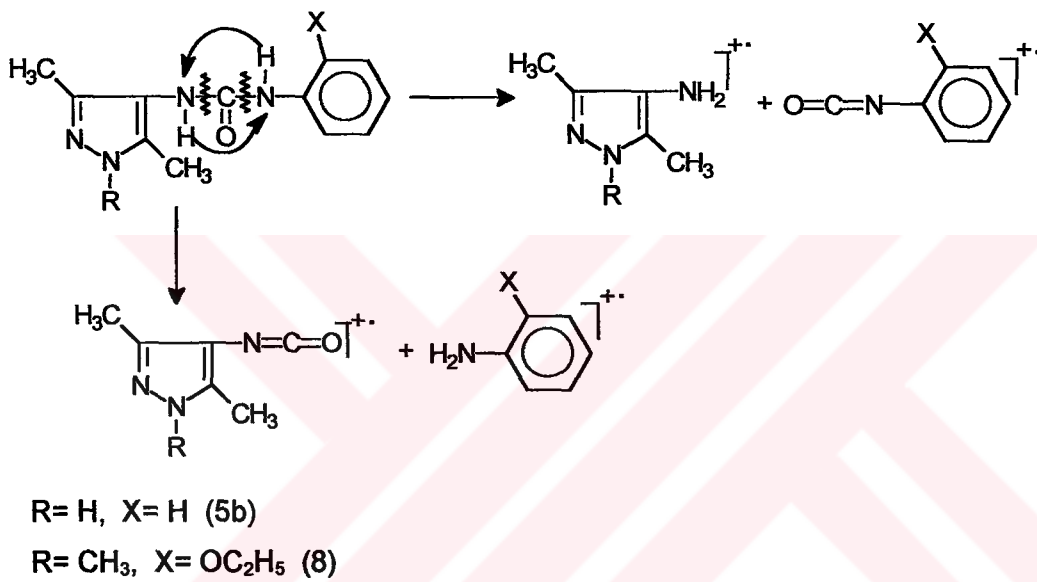


McCusker ve ark. (116) ise sentezledikleri sübstitüe benzilürelerin DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında NH proton sinyallerini 6.31-6.65 ppm'ler arasında yaygın singlet halinde tespit etmişlerdir.

Madde 5a ve 5b'de NH sinyalleri sırasıyla 8.07-8.10, 7.40-8.50 ppm'ler arasında aromatik halka protonları ile birlikte gözlenmiştir. Madde 8'de ise 8.00, 8.40 ppm'de Pavia ve arkadaşlarının (143) tespit ettiği alanda iki ayrı pik olarak

saptanmıştır. Ancak bu değerlerin hangi NH protonlarına ait olduğu literatürlerde de belirtilmediği için yorumlanmamıştır.

Kütle Bulguları: Prototip olarak seçilen madde **5b** ve **8**'in EI yöntemi ile kütle spektrumları alınmıştır. Bileşiklerin ana parçalanma yollarının üre türevlerinde görülen bölünme şekline uyduğu ve izosiyanat ile amin bileşiklerinin oluştuğu tespit edilmiştir.



Czuba ve ark. (29) N-(sübstüekinolil)-N'-fenilürelerin kütle spektrumlarında ana parçalanmanın, üre yapısındaki CO ile N arasındaki bağın kendiliğinden parçalanması ve bir hidrojenin diğer azot üzerine göç ederek izosiyanatlar ve aminlerin oluştuğunu bildirmişlerdir.

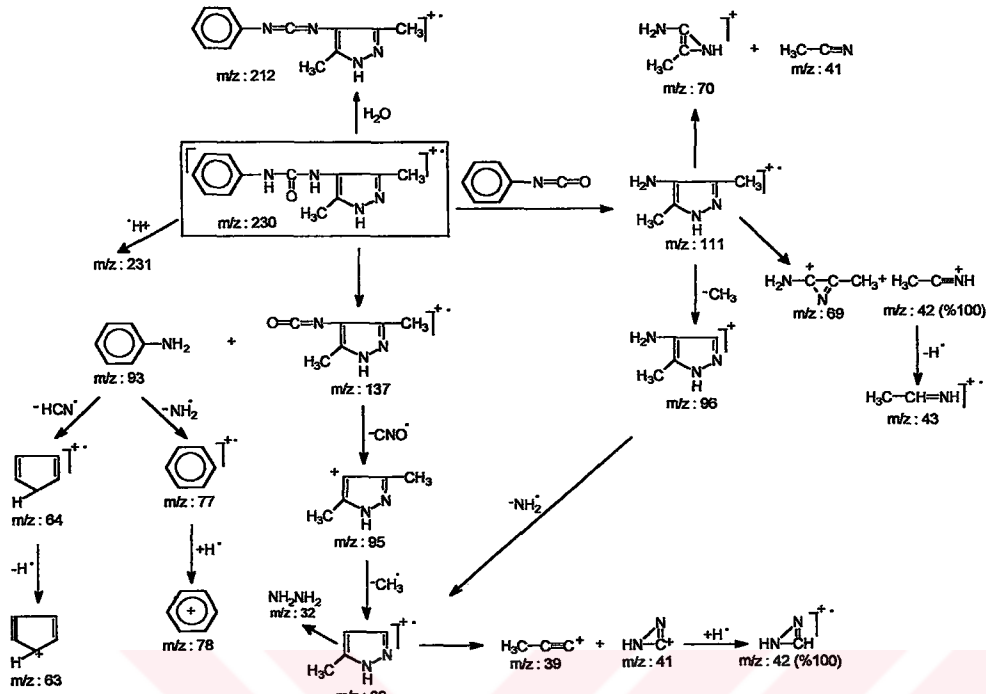
Brophy ve ark. (18) ve Jacobsen ve arkadaşları'da (86) sentezledikleri N,N-diaril üre türevlerin EI kütle spektrumlarında CO ile N arasındaki bağın kopması ile aromatik amin ve izosiyanatların oluştuğunu tespit etmişlerdir.

Madde **5b**'nin spektrumunda moleküler iyon piki m/z 230'da, temel piki m/z 43'de gözlenmiş olup moleküler iyon üzerinden ana parçalanma yolunun literatürlerde verilen bölünme şekline uyduğu ve izosiyanat ile amin bileşiğinin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca **5b**'nin spektrumunda literatürde verilen bölünme yollarında farklı olarak moleküler iyondan bir H_2O ayrılması ile oluşan M^+-18 (m/z 212) parçası görülmüştür.

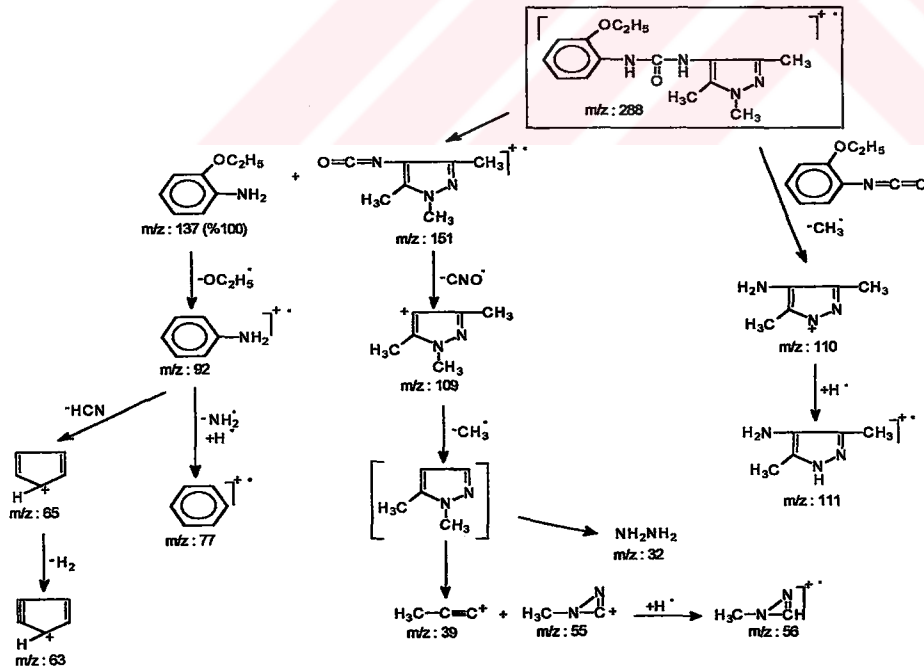
Madde **8**'in spektrumunda moleküler iyon piki m/z 288, temel piki m/z 137'de tespit edilmiştir.

Madde **5b** ve **8**'e ait diğer parçalanma yolları sırasıyla Şema 7.17-7.18'de gösterilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin antitüberküloz ve antikonvulsan aktivite sonuçları Tablo 6.10.1-6.10.2'de verilmiş olup, elde edilen bulgular sonuç kısmında değerlendirilmiştir.



Şema 7.17. Madde 5b' nin kütle parçalanma yolları



Şema 7.18. Madde 8' in kütle parçalanma yolları

çekirdek yapısını oluşturarak değişik farmakolojik aktiviteler göstermiştir. Çalışmamızda yapısal modifikasyonlara açık olan ve beraberinde etki çeşitliliği de sağlayan bu önemli heterosiklik halkanın yer aldığı üç grup bileşik sentezlenmiştir. Literatürde kayıtlı olan ancak farklı bir sentez metodu kullanılarak elde edilen 4-amino-3,5-dimetilpirazol (1) ve 4-amino-1,3,5-trimetilpirazol'den (2) hareketle üçü orijinal toplam 7 adet kenetlenme ürünü, 15 adet yeni tiyöüre ve 3 adet yeni üre türevi elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında elementel analiz (C, H, N, S) ve UV, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve Kütle spektral bulgularından yararlanılmıştır.

Amin kaynağı olarak kullanılan 4-amino-1,3,5-trimetilpirazol azo bileşiğinden hidrazin hidratla redüksiyon yöntemiyle ilk kez bu çalışmada sentezlenen ve yapısı spektroskopik yöntemlerle doğrulanan bir bileşiktir. Madde 1 ve 2'nin UV spektrumunda 237-240 nm'lerde süstitüe pirazol halkasını karakterize eden bandların görülmesi; IR spektrumunda 3347-3209 cm^{-1} 'lerde primer amin grubu N-H gerilme, 1686-1806 cm^{-1} 'lerde pirazol C=N gerilme ve N-H eğilme bandlarının bulunması; $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda amin grubuna ait 3.10-3.30 ppm'de bir singletin, 1.92-2.10 ppm'lerde 3 ve 5 konumlardaki metil protonlarını simgeleyen sinyallerin tespit edilmesi; madde 2'nin kütle spektrumunda pirazol halkasına ait parçalanmaların görülmesi, azo bileşiklerinden hidrazin hidratla redüktif bölünmenin gerçekleştiğini göstermiştir.

Başlangıç maddeleri 4-amino-3,5-dimetilpirazol ve 4-amino-1,3,5-trimetilpirazol'un diazonyum tuzları sodyum asetatlı ortamda aktif hidrojen bileşikleri olan 1-benzoilaseton, 6-metilheptan-2,4-dion, asetilaseton, etil asetoasetat, metil 4-metoksiasetoasetat ile kenetlenmesiyle oluşan ürünlerin azo yapısında olmayıp hidrazon yapısında bulundukları saptanmıştır.

Kenetlenme ürünlerinin etanol içinde alınan UV spektrumlarında 393-376 nm'lerde görülen maksimum absorpsiyonlar; DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında 11.50-15.00 ppm'ler arasında tespit edilen NH sinyalleri **3a-e**, **6a-b** maddelerinin hidrazon yapısında olduklarını göstermiştir. Madde **3a**, **3d** ve **3e**'de hidrazon NH sinyallerinin 11.50-15.00 ppm'ler arasında üç singlet, madde **6b**'de 11.81-14.40 ppm'de iki singlet olarak gözlenmesine dayanarak bileşiklerin cis-trans (E/Z) izomerlerinin varlığı tespit edilmiştir. Kenetlenme bileşiklerinde prototip olarak seçilen madde **3a** ve **6b**'nin ¹³C-NMR spektrumları değerlendirilerek sırasıyla keton karbon sinyallerinin 193.21-197.32, 164.25-195.00 ppm'lerde, hidrazon grubu C=N karbonlarının ise 140.43 -138.50 ppm'lerde görülmesi kenetlenme reaksiyonun yürüdüğünü desteklemiştir. Madde **3a**'da karbonile komşu metil karbonu 30.73 ppm'de, fenil halkası karbonları 121.42-129.20 ppm'lerde; madde **6b**'de keton karboniline komşu metilen karbonu 74.00 ppm'de, metilen karbonuna komşu metoksi grubu karbonu 52.50 ppm'de, ester karboniline komşu metoksi grubu karbonu da 60.00 ppm'de saptanmıştır. Hidrazon türevlerinin EI yöntemiyle alınan kütle spektrumlarında **6b** dışında tüm maddelerde moleküler iyon piki saptanmış ve ana parçalanmanın hidrazon grubunun NH-N bağının kopması ile gerçekleştiği görülmüştür. Ayrıca madde **3a**'da metil, benzoil ve madde **3b**'de asetil, butil radikallerinin atılmasıyla oluşan parçalanmalarda tespit edilmiştir. **3a** maddesi dışında bütün maddelerde temel pikin pirazol halkasının bölünmesi ile oluşan m/z 43 kütlesi olduğu gözlenmiştir.

4-Amino-3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol ile sübstitüe izotiyosiyanatların susuz asetonlu ortamdaki reaksiyonundan kazanılan tiyoüre türevlerinin etanol içinde alınan UV spektrumlarında, 243-254 nm'lerde tiyoüre grubunu karakterize eden maksimum absorpsiyon bandları bulunmuştur. Madde **4a-m** ve **7a-b**'nin KBr içinde alınan IR spektrumlarında primer aromatik amin grubuna ait NH gerilme bandları kalkarak tiyoüreye ait 3170-3286 cm⁻¹'lerde NH gerilme, 1530-1560 cm⁻¹'lerde NH eğilme ve 1335-1404 cm⁻¹'lerde tiyoüre grubu C=S gerilme bandları görülmüştür. Tiyoüre türevlerinin DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında pirazol halkası metil ve NH proton sinyallerine ait pikler

beklenen alanlarda singlet olarak gözlenmiştir. Başlangıç maddelerimiz olan aminlere ait 3.10-3.30 ppm'lerde bir sinyalin bulunmaması sübstitüe izotiyosyanatlarla aminler arasındaki reaksiyonun yürüdüğünü göstermiştir. Alkil izotiyosinatlar kullanılarak hazırlanan tiyoüre bileşiklerinde tiyoüre NH sinyalleri iki singlet halinde bulunmuş; bunlardan alkil grubuna komşu NH proton sinyali yüksek alanda (6.75-7.10 ppm), pirazol halkasına komşu olan NH sinyalleri ise daha düşük alanda (8.40-8.70 ppm) tespit edilmiştir. Aril izotiyosinatların aminlerle reaksiyonundan elde edilen madde **4f**, **4g**, **4i**, **4j**, **4k**, **4l** ve **4m**'nin DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında NH proton sinyalleri üç yada dört farklı alanda yaygın pikler gözlenmiştir. Bu durumun maddelerin anti ve syn (E/Z) izomerlerinden kaynaklandığı literatür bulgularıyla da karşılaştırılarak tespit edilmiştir. Madde **7b**'de tiyoüre grubu NH protonları 8.44 ppm'de tek singlet olarak bulunmuştur. Madde **4h**'nin NMR spektrumu ise aseton-d₆ içinde alınmış ve tiyoüre NH protonlarının 8.40 ve 8.65 ppm'de iki ayrı singlet verdiği görülmüştür. Tiyoüre bileşiklerinin (**4a-d**, **4m** ve **7a**) EI kütle spektrumlarının değerlendirilmelerinde NH-CS bağının parçalanması şeklinde gerçekleşen ortak parçalanma yolunu izledikleri, spektrumda temel pikin ise çoğunlukla pirazol halkasının parçalanması ile oluşan iyonların olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca madde **4m**'de moleküler iyondan S, madde **4a** ve **7a**'da H₂S, madde **4c** ve **4d** de SH radikalinin atılmasıyla oluşan parçalanmalar bulunmuştur.

Fenil yada 2-etoksifenil izosiyanat kullanılarak hazırlanan üre türevlerinin (**5a-b**, **8**) etanol içinde alınan UV spektrumlarında üre grubunu karakterize eden 242-250 nm'lerde maksimum absorpsiyon bandları tespit edilmiştir. Üre bileşiklerinin (**5a-b**, **8**) KBr içinde alınan IR spektrumlarında amin grubu NH gerilme bandları kalkarak üre grubuna ait 3216-3271 cm⁻¹'lerde NH gerilme, 1538-1575 cm⁻¹'lerde NH eğilme ve 1666-1639 cm⁻¹'lerde de C=O gerilme bandları bulunmuştur. Madde **5a-b** ve **8**'in ¹H-NMR spektrumlarında pirazol halkası metil, pirazol halkası NH ve aromatik halka protonları beklenen alanlarda gözlenmiştir. Üre grubu NH sinyalleri madde **5a-b**'de sırasıyla 7.07-8.10, 7.40-8.50 ppm'ler arasında aromatik halka protonları ile birlikte, madde **8**'de ise 8.00,8.40 ppm alanında iki ayrı pik halinde görülmüştür. Üre

türevlerinden prototip olarak seçilen madde **5b** ve **8**'in EI kütle spektrumlarında moleküler iyon pikleri gözlenmiş ve ana parçalanmanın üre grubu NH-CO bağının bölünmesi ile gerçekleştiği saptanmıştır.

Sentezlenen tüm bileşiklerin antitüberküler aktivite taranmasında BACTEC Radyometrik Hassasiyet Testi Yöntemi ile *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv suşuna karşı 6.25 µg/ml konsantrasyonda etkileri incelenmiştir. Bileşikler içerisinde en yüksek aktivite kenetlenme ürünlerinde gözlenmiş olup, madde **3d** % 29 ve madde **3e** % 28 inhibisyon göstermişlerdir. Tiyoüre ve üre türevi maddelerin incelenen konsantrasyonda hidrazon türevlerine göre daha zayıf yada hiç aktivite göstermedikleri tespit edilmiştir.

Elde edilen bileşiklerde zayıf antitüberküloz aktivite gözlenmesi nedeniyle başka bir farmakolojik aktivitenin incelenmesi düşünülmüştür. Bu amaçla tiyoüre türevi bileşiklerin antikonvulsan etkilerinin bulunmasından hareketle prototip olarak seçilen **4a**, **4f**, **4g**, **4l** ve **7b** maddelerinin Pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan konvulsiyon modeline karşı etkileri incelenmiştir. Uygulanan 25 mg/kg dozda madde **4a**'nın % 40, **4l**'nin % 30 ve **4f**, **4g** ve **7b**'nin ise % 50 oranında konvulsiyonları önlediği görülmüştür. Burada en fazla aktivite gösteren maddelerin (**4f**, **4g** ve **7b**) teorik olarak hesaplanan logP değerlerine bakıldığında (Tablo 6.4) daha zayıf aktivite gösteren bileşiklerden (**4a** ve **4l**) daha yüksek olduğu görülmektedir. Bilindiği gibi logP yağda çözünürlük oranını göstermekte olup Santral Sinir Sistemi üzerine etkisi olan ilaçların logP değerlerinin yüksek olması istenir. Madde **4f**'nin logP değerinin 2.80, **4g**'nin 2.96, **7b**'nin 3.06, **4l**'nin 2.12 ve **4a**'nın 1.14 olması elde edilen bulguların doğruluğunu desteklemiştir. Madde **4l**'nin 50 ve 100 mg/kg dozları denenmiş ve bileşiğin sırasıyla % 40 ve % 60 oranında konvulsiyonları önlediği saptanmıştır. Bu bulguya dayanarak bileşiğin doza bağlı bir etkisinin olduğu bulunmuştur.

9. KAYNAKLAR

1. Amal H., Ateş Ö., Salman A.: Synthesis of some antiprylthiazolyhydrazones (III). J. Fac. Pharm. Istanbul, 17: 91-102, 1981.
2. Aman S., Watanabe H., Tsuzuki K., Takematsu T.: Preparation of urea derivatives as preventive agrochemical pesticides. Jpn. Kokai Tokyo Koho Jp., 04: 178,363 (Chem. Abst. 117: 228431m, 1992).
3. Andanappa K.G., Bharatesh S.K., Shivakumar G.K., Chanbosappa S.M., Sharanabasava B.R.: Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of some 1-acyl/aracyl -5-aminopyrazole derivatives. Arzneim. Forsch./ Drug. Res., 46(2), Nr.II: 1082-1085, 1996.
4. Ankersen M., Hansen B.S.: Novel simple thioureas with growth hormone releasing properties. Eur. J. Med. Chem., 32: 631-635, 1997.
5. Baclesseanu C., Cojocaru Z., Nistor C.: Metabolic control in hypoglycemic therapy with pyrazole derivatives. Stud. Cercet. Biochim., 16(3): 243-259, 1973 (Chem. Abst. 81: 20937n, 1974).
6. Balbiano L.: Synthese des pyrazols. Ber., 23: 1103-1108, 1890.
7. Baldwin M.A., Kirkien A.M., Loudon A.G., Maccoll A., Smith D.: Fragmentation of organic molecules under electron impact. Part 1. Ureas. J. Chem. Soc. B., 34-40, 1968.
8. Batulin Y.M.: Mechanism of anticonvulsant action of some pyrazole derivatives. Farmakol. Toksikol. 31(5): 553-536, 1968 (Chem. Abst. 70: 2236a, 1969).

9. Bell F.W., Contrell A.S., Högborg M., Jaskinas S.R., Johanssen N.G., Jordan C.L., Kinnick M.D., Morin J.M., Noreen R., Öberg B., Palkowitz J.A., Parrish C.A., Pranc P., Sahlberg C., Ternansky R.J., Vasileff R.T., Vrong L., West S.J., Zhang H., Zhou X.X.: Phenethylthiazoethiourea (PETT) compounds, a new class of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. 1. Synthesis and basic structure-activity relationship studies of PETT analogs. *J. Med. Chem.*, 38: 4929-4936, 1995.
10. Bernard M., Bober M., Krzysztafik B., Skoczna J., Stochla K., Szymczak-Meyer L., Westfal I., Wrzeciono U.: Pyrazocarbonsäurethioamide. *Pharmazie*, 39(H7): 464-465, 1984.
11. Beyer C., Claisen L.: Ein beitrage zur kenntniss der gemischten azoverbindungen. *Ber.*, 21: 1697- 1705, 1888.
12. Bianchi M.: Hydroxyethylation of 3,5-dimethyl-4-aminopyrazole. *Ann. Chim.*, 56 (1-2): 151-5, 1966 (Chem. Abst. 64: 17571c, 1966).
13. Bianchi M., Bonacina F., Osvaldo A., Pirola C.: Synthesis and pharmacological properties of pyrazoles. *IL Farmaco Ed. Sci.*, 25(8): 592-617, 1970 (Chem. Abst. 73: 66498g, 1970).
14. Bloom J.D., Digrandi M.J., Dushin R.G., Lang S.A., O'Hara B.M.: Acetamide and substituted acetamide-containing aryl thiourea derivatives useful as inhibitors of herpes viruses. *Appl.WO 2000034237 A2* 15 Jun 2000, 159 pp. (Chem. Abst. 133: 30586, 2000).
15. Bloom J.D., Curran K.J., Digrandi M.J., Dushin R.G., Jones T.R., Lang S.A., Ross A.A., Terefenko E.A., O'Hara B.M.: Heterocyclic carboxamide containing thiourea derivatives containing a phenylenediamine group useful as inhibitors of herpes viruses. *Appl.WO 2000034258 A2* 15 Jun 2000, 188 pp. (Chem. Abst. 133: 30733, 2000).

16. Bloom J.D., Digrandi M.J., Dushin R.G., Lang S.A., O'Hara B.M.: Aryl and heteroaryl-substituted thiourea derivatives useful as inhibitors of herpes viruses. Appl.WO 2000034268 A1 15 Jun 2000, 159 pp. (Chem. Abst. 133: 30666, 2000).
17. Bloom J.D., Digrandi M.J., Dushin R.G., Lang S.A., O'Hara B.M.: Heteroaryl-containing thiourea derivatives useful as inhibitors of herpes viruses. Appl.WO 2000034269 A1 15 Jun 2000, 164 pp. (Chem. Abst. 133: 30667, 2000).
18. Brophy J.J., Nelson D.S., Middleton S.: Electron impact and chemical ionization mass spectra of aryl ureas. Org. Mass. Spectrom., 14(7): 379-386, 1979 (Chem. Abst. 92: 180148k, 1979).
19. Bruno O., Ranise A., Bondavalli F., Schenone S., D'Amico M., Falciani M., Vacca C., Filippelli A.: 3,5-Diphenyl-1H-pyrazole derivatives. XII. N-substituted-4-amino-1-(2-hydroxy-2-alkylaminoethyl)-3,5-diphenyl-1H pyrazole with local anesthetic, analgesic and platelet antiaggregating activities. IL Farmaco, 49(9): 533-540, 1994.
20. Bruno O., Schenone S., Ranise A., Bondavalli F., Falcone G., Flippelli W., Marabese I., Motula G.: N-Arylsubstituted-1-aryl-3,4-diphenyl-5-pyrazole amines with analgesic and antiarrhythmic properties. IL Farmaco, 52(10): 615-618, 1997.
21. Bundeally E.A., Kulkarni B.W., Rathore S.B., Bellare R.A.: Invitro antitubercular activity of heterocyclic thioureas. Indian J. Microbial., 5(1): 33-40, 1965 (Chem. Abst. 65: 9381h, 1966).
22. Buu-Hoi PH., Xuong D., Nam H.: N,N'-Diarylthioureas and related compounds of potential biological interest. J. Chem. Soc., 1573-1581, 1955.
23. Bülow C., Ganghofer A.: Beitrag zur kenntniss des mesoxalsäureester phenylhydrazons und seiner derivate. Ber., 37: 4169-4179, 1904.

24. Bülow C., Schlotterbeck F.: Zur kenntniss der azoverbindungen des acetylacetons. Ber., 35: 2189-2191, 1902.
25. Çapan G.: Metil 4-metoksi-3-oksobutanoat'tan kazanılan kenetlenme ürünleri ve bunlardan oluşan bazı hidrazonopirazolonlar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 1990 (Danışman: Prof.Dr. Ergenç N.).
26. Cantrell S.A., Engelhardt P., Högberg M., Jaskunas R.S., Johansson G.N., Jordan L.C., Kangasmetsa J., Kinrick D.M., Lind P., Morin M.J., Muesing M.A., Noréen N., Öberg B., Pranc P., Sahlberg C., Ternansky R.J., Vasileff R.T., Vrang L., West S.J., Zhang H.: Phenethylthiazolylthiourea (PETT) compounds as a new class of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. 2. Sythesis and further structure activity relationship studies of PETT analogs. J. Med. Chem., 39: 4261-4274, 1996.
27. Challis B.C., Ridd J.H.: Nitrosation, diazotisation and deamination. Part IX. The influence of neutral sats on the kinetics of diazotisation. J. Chem. Soc., 5197-5203, 1962.
28. Chattaway F.D., Lye R.J.: The action bromine upon arylazobenzoylacetones. J. Chem. Soc., 480-482, 1933.
29. Czuba W., Nowak K., Poradowska H.: The mass spectra some N-quinolyl-N'-phenylureas. Zesz. Nauk. Uniw. Jagiellon., Pr. Chem., 25: 71-79, 1980 (Chem. Abst. 94: 10350u, 1981).
30. Daidone G., Maggio B., Plescia S., Raffa D., Musiu C., Milia C., Perra G., Marongiu M.E.: Antimicrobial and antineoplastic activities of new 4-diazopyrazole derivatives. Eur. J. Med. Chem., 33: 375-382, 1998.

31. Dalby N.O., Nielsen E.B.: Comprasion of the preclinical anticonvulsant profiles of tiagabine, lamotrigine, gabapentin and vigabatrin. *Epilepsy Res.*, 28: 63-72, 1997.
32. D'cruz O.J., Uçkun F.M.: Novel derivatives of phenethyl-5-bromopyridyl thiourea and dihydroalkoxybenzyl immunodeficiency virus activity. *Biology of Reproduction*, 60: 1419-1428, 1999.
33. Desai N.C., Bhatt J.J., Shah R.R., Undavia N.K., Triverdi P.B.: Sythesis of substituted quinazolone derivatives as potential anti-HIV agents. *IL Farmaco*, 51(5): 361-366, 1996.
34. Dimmorck J.R., Vashishta S.C., Stables J.P.: Ureylene anticonvulsants and related compounds. *Pharmazie*, 55(7): 490-494, 2000.
35. Doğan H.N., Duran A., Rollas S., Şener G., Armutak Y., Keyer-Uysal M.: Synthesis and structure elucidation some hydrazones and oxadiazolines: anticonvulsant activities of 2-(3-acetyloxy-2-naphthyl)-4-acetyl-5-substituted-1,3,4-oxadiazolines. *Medical Science Research* 26: 755-758, 1998.
36. Dong Y., Venkatachalam T.K., Narla R.K., Trieu V.N., Sudbeck E.A., Uçkun F.M.: Antioxidant fuction of phenethyl-5-bromopyridyl thiourea compounds with potent anti-HIV activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10: 87-90, 2000.
37. Doub L., Richardson L.M., Herbst D.R., Black M.L., Stevenson O.L., Bambas L.L., Youmans G.P., Youmans A.S.: Some phenylthiourea derivatives and their antituberculous activity. *J. Am. Chem. Soc.*, 80: 2205-2217, 1958.
38. Eales J.G., Omeljaniuk R.J.: Effect on pyrazole on thyroid function in rainbow trout *salmo gairdneri*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 45(2): 279-282, 1981.

39. Eisman P.C., Konopka E.A., Mayer R.L: Antituberculous activity of substituted thioureas. *Am. Rev. Tuberculo.*, 70: 121-129, 1954.
40. Eisses K.: Differences in teratogenic and toxic properties of alcohol dehydrogenase inhibitors pyrazole and 4-methylpyrazole in *drosophila melanogaster*. II ADH allozymes in an isogenic background. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 14(6): 291-302, 1994.
41. El-Emary T.I., Bakhite E.A.: Synthesis and biological screening of new 1,3-diphenylpyrazoles with different heterocyclic moieties at position-4. *Pharmazie*, 54(2): 106-111, 1999.
42. Elguero J., Jacquier R., Terrago G.: Structure des produits de capulation du chlorure de phenyldiazonium avec les β -dicétones et les β -cétoesters. *Bull. Soc. Chim. France*, 2981, 1966.
43. El-Hawash S.A.M., El-Mallah A.I.: Synthesis of some novel pyrazole derivatives as potential antiinflammatory agents with minimum ulcerogenic activity. *Pharmazie*, 53(6): 368-373, 1998.
44. Emilsson H., Selander H.: Synthesis and antihypertensive activity of some 3-substituted 4H-1,2,4-triazoles. *Acta Pharm. Suec.*, 20: 419-433, 1983.
45. Emilsson H., Selander H., Gaarder J.: Synthesis and antihypertensive activity of some 3-substituted 4H-1,2,4-triazoles. *Acta Pharm. Suec.*, 24: 123-134, 1987.
46. Ergenç N., Demir S., Rollas S., Özdemir F., Özçekiç Ö.: The coupling products of aliphatic C-H compounds with diazonium salts II. *J. Fac. Pharm. İstanbul*, 12: 132-146, 1976.

47. Ergenç N., Durgun B., Ötük G.: Studies on azopyrazole derivatives. Part 9: Synthesis and antibacterial evaluation of novel phenylhydrazones and their substituted 4-arylazopyrazole derivatives. *Pharmazie*, 47(7): 495-498, 1992.
48. Ergenç N., Özçekiç H.: The coupling products of chloroacetone with some aryldiazonium salts. *J. Fac. Pharm. Istanbul*, 17: 1-6, 1981.
49. Ergenç N., Özçekiç H.: Synthesis and characterization of new 2-(arylidenehydrazino)-4-methyl-5-(arylazo)thiazoles. *Pharmazie*, 43(12): 832-834, 1988.
50. Ergenç N., Rollas S.: p-(Acetylacetonilydenhydrazino)sulfaguanidine and two new azopyrazoles. *J. Fac. Pharm. Istanbul*, 10: 77-86, 1974.
51. Ergenç N., Rollas S.: Bazı azopirazoller I. *J. Fac. Pharm. Istanbul*, 11: 138-157, 1975.
52. Ergenç N., Rollas S.: The coupling products of aliphatic active C-H compounds with diazonium salts. *J. Fac. Pharm. Istanbul*, 11: 8-23, 1975.
53. Ergenç N., Rollas S.: Bazı azopirazoller II. *J. Fac. Pharm. Istanbul*, 11: 177-182, 1975.
54. Ergenç N., Rollas S.: Some azopyrazoles IV. *J. Fac. Pharm. Istanbul*, 13: 139-145, 1977.
55. Ergenç N., Rollas S., Demir S., Özdemir F.: 2-(Acetylacetonilydenhydrazino)-5-chlorobenzophenone and four new azoles. *J. Fac. Pharm. Istanbul*, 11: 183-192, 1975.

56. Ergenç N., Rollas S., Demir S., Özdemir Ö.: Some azopyrazoles III. J. Fac. Pharm. Istanbul, 13: 98-106, 1977.
57. Ergenç N., Özdemir F.: Synthesis and spectrometric data of some hydrazonopyrazolidones and their acethyl derivatives. J. Fac. Pharm. Istanbul, 16: 17-33, 1980.
58. Ergenç N., Salman A., Gürsoy A., Bankaoğlu G.: Synthesis and antifungal evaluation of some 3-phenyl-2,5-disubstituted indoles derived from new ethyl-2-benzyl-2-(N-(aryl)hydrazono)ethanoates. Pharmazie, 45(5): 346-347, 1990.
59. Fichter F., Becker B.: Formation of carbamide by heating ammonium carbamate. Ber., 44: 3470-3480 (Chem. Abst. 6: 750, 1912).
60. Flemming W.: Symmetrical disubstituted thioureas. U.S. 1,557, 797 (Chem. Abst. 20: 1631, 1926).
61. Fodor G.V., Szarvas P.: Spektrographische untersuchung einiger azoverbindungen und hydrazone. Ber., 76: 334-338, 1943.
62. Foks H., Janowiec M.: Synthesis and antitubercular activity of pyrazineurea and pyrazinethiourea derivatives. Acta Pol. Pharm., 35: 615-618, 1978 (Chem. Abst. 91: 117865f, 1979).
63. Forbes I.T., Ham P., Martin R.T., Thompson M.: Preparation of N-phenyl- N'-heteroaryl ureas as 5 HT₂C receptor antagonists. PCT Int. Appl. WO. 94 18 170 (Chem. Abst. 121: 255671d, 1994).
64. Friese P.: Zur kenntniss der gemischten azoverbindungen. Ber., 8: 1078-1080, 1875.

65. Galabov S.A., Galabov S.B., Neykova A.N.: Structure-activity relationship of diphenylthiourea antivirals. *J. Med. Chem.*, 23: 1048-1051, 1980.
66. Ganellin C.R., Hosseini S.K., Khalof Y.S., Tertiuk W., Arrang J.M., Garbarg M., Ligneau X., Schwartz J.C.: Desing of potent non-thiourea H₃-receptor histamine antagonists. *J. Med. Chem.*, 38: 3342-3350, 1995.
67. Garg H.G., Arora V.: Chemistry and biological activity of N'-acyl-4-arylazopyrazoles. *J. Pharm. Sci.*, 61(1): 130-132, 1972.
68. Gennaro A.R.: Remingtons Phamaceutical Sciences. Ed:Swinyard E.A., Pharmaceutical and Medicinal Agents. Seventeenth Edition, "s.785, 935", Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1985.
69. Gillam A.E., Stern E.S.: Electronic Absorbtion spectroscopy, 70, Edward Arnold, London, 1962.
70. Giori P., Veronese A.C., Vicentini C.B., Guarneri M.: Synthesis of 4-thiocarbamoyl-5-amino pyrazoles. *J. Heterocyclic Chem.*, 22: 1093-1096, 1985.
71. Glasser A.C., Doughty R.M.: Substituted heterocyclic thioureas 1. *J. Pharm. Sci.*, Vol. 51(11): 1031-1033, 1962.
72. Grinsteins V., Veveris A.: Guanidino beta-diketones. I. Synthesis and properties of some amino and guanidino beta-diketones with the beta-diketone groups in the open chain. *Latvijas PSR. Zinatnu Akad. Vestis, Khim. Ser. 3*: 463-471, 1962 (Chem. Abst. 59: 12784, 1963).
73. Gürsoy A., Demirayak Ş., Cesur Z., Reisch J., Ötük G.: Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials. *Pharmazie*, 45(4): 246-250, 1990.

74. Gürsoy A., Karalı N., Büyüktimkin S., Demirayak Ş., Ekinçi A.C., Özer H.: Some 3-hydrazono-2-indolinones and N-mannich bases as potential anticonvulsants. *IL Farmaco*, 51(6): 437-442, 1996.
75. Hadzi O.: Absorption spectra and structure of some solid hydroxyazo-compounds. *J. Chem. Soc.*, 2143, 1956.
76. Harrington F.P., Thompson M.: Preparation of N-(naphthyridinyl)-N'-phenylureas/thioureas as anticonvulsant agents. *PCT Int. Appl. WO 991552b* (Chem. Abst. 130: 237553, 1999).
77. Hayashi T., Kuyama M.: Symmetrically disubstituted ureas. *Nat. Sci. Rept. Ochanomitsu Univ.*, 2: 79-86, 1951 (Chem. Abst. 48: 1274, 1954).
78. Hazzaa A.B., Labouta I.M., Kassem M.G.: Synthesis of some triazolythiourea derivatives as potential antimicrobial agents. *Arch. Pharm. Sci. Ed.*, 11: 43-47, 1983.
79. Heinisch G., Matuszczak B., Ralkowitz D., Tantisina B.: Synthesis of N-aryl-N'-heteroaryl-substituted urea and thiourea derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity. *Arch. Pharm. Med. Chem.*, 330: 207-210, 1997.
80. Högberg M., Sahlberg C., Engerhardt P., Noreen R., Kangasmetsa J., Johansson N.G., Öberg B., Vrang L., Zhang H., Sahlberg B-L., Unge T., Lövgren S., Fridborg K., Backbro K.: Urea PETT compounds as a new class of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. 3. Synthesis and further structure-activity relationship studies of PETT analogues. *J. Med. Chem.* 42: 4150-4160, 1999.
81. Hughes E.D., Ingold C.K., Ridd J.H.: Nitrosation and deamination. Part I. Principles, background and method for the kinetic study of diazotisation. *J. Chem. Soc.*, 58-65, 1958.

82. Hünig S., Boes O.: Beiträge zur substituentenwirkung I eine reaktivitätsreihe aktiver methylenverbindungen. Ann., 579: 28, 1953.
83. Hüttel R., Büchele F., Jochum P.: Über nitro, nitroso und azopyrazole. Chem. Ber., 88: 1577-1585, 1955.
84. Inderleid C.B.: Antibiotics in laboratory Medicine. Ed: Lorian V., Third edition s. 134-197, Williams and Wilkins, Baltimore, 1991.
85. Inghilleri G.: Preparation of ammonium thiocyanate and thiourea. Gazz. Chim. Ital., 39(1): 634-639 (Chem. Abst. 5: 686, 1912).
86. Jacobsen E.J., Mitchell M.A., Hendges S.K., Belonga K.L., Skaletzky L.L., Stelzer L.S., Lindberg T.J., Fritzen E.L., Schostarez H.J., O'sullivan T.J., Maggiora L.L., Stuchyl C.W., Laborde A.L., Kubicek M.F., Poorman R.A., Beck J.M., Miller H.R., Petzold G.L., Scott P.S., Truesdell S.E., Wallace T.L., Wilks J.W., Fischer C., Goodman L.V., Kaytes P.S., Ledbetter S.R., Powers E.A., Vogeli G., Mott J.E., Trepod C.M., Staples D.J., Baldwin E.T., Finzel B.: Synthesis of a series of stromelysin-selective thiadiazole urea matrix metalloproteinase inhibitors. J. Med. Chem., 42: 1525-1536, 1999.
87. Japp F.R., Klingemann F.: Ueber Sogenannte "gemischte azoverbindungen". Ber., 20: 3398-3401, 1887.
88. Jeffcoat A.R., Handy R.W., Francis M.T., Willis S., Wall M.E., Birch C.G., Hiles R.A.: The metabolism and toxicity of halogenated carbanilides. Biliary metabolites 3,4,4'-trichlorocarbanalide and 3-trifluoromethyl-4,4'-dichlorocarbanalide in rat. Drug Metab. Dispos., 5(2): 157-66, 1977 (Chem. Abst. 87: 62295e, 1977).

89. Jones A.S., Warren J.H.: Reaction of phenyl isocyanate with purines, pyrimidines and deoxyribonucleic acid. *Tetrahedron*, 26(3): 791-794, 1970 (Chem. Abst. 55: 14337e, 1961).
90. Kayaalp O: *Tıbbi Farmakoloji*. 5. Basım, 1. Cilt, s. 828-851, Hacettepe Taş, Ankara, 1989.
91. Klempt W.: The production of thiourea from ammonium thiocyanate. *Chem. Tech.*, 15: 1-4, 1942 (Chem. Abst. 37: 4366, 1943).
92. Knorr L.: Einwirkung von acetessiger. *Ber.*, 16: 2597, 1883.
93. Kogen H., Tago K., Arai M., Minami E., Masuda K., Akiyama T.: A highly stereoselective synthesis of plaunotol and its thiourea derivatives as potent antibacterial agents against *Helicobacter pylori*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9: 1347-1350, 1999.
94. Krall R.L., Penry J.K., White B.G., Kupferberg H.J., Swinyerd E.A.: Antiepileptic drug development, II. Anticonvulsant drug screening. *Epilepsia*, 19: 409-428, 1978.
95. Kreutzberger A., Schröders H.H.: Substituentenvariation in der Reihe N'-substituierter N-[adamantyl-(1)]-thioharnstoffe. *Arch. Pharmaz.*, 308: 161, 1975.
96. Kubata S., Horie K., Misra K.H., Toyooka K., Uda M., Shibuya M., Terada H.: Synthesis and uncoupling activities of hydrophobic thioureas. *Chem. Pharm. Bull.*, 33(2): 662-666, 1985.
97. Kutepov D.F., Khoklov D.N., Tuzhilkina V.L.: Synthesis of anilines and diarylureas simultaneously substituted in the nucleus with chlorine and other substituents. *Zhur. Obschei Khim.*, 30: 2484-2489, 1960 (Chem. Abst. 55: 14337e, 1961).

98. Kuznetsov V. I., Aranovich P. M. : Preparing diphenylthiourea. J. Med. Ind. (Moscow), 12: 953-954, 1936. (Chem. Abst. 30: 5657², 1936).
99. Küçükgülzel İ., Rollas S., Ülgen M.: Sythesis and characterizations of some thiourea derivatives from 1,2,4-triazoline-3-thiours. J. Pharm. Univ. Mar., 10(1): 17-25, 1994.
100. Küçükgülzel Ş.G., Rollas S., Küçükgülzel İ., Kiraz M.: Synthesis and antimycobacterial activity of some coupling products from 4-aminobenzoic acid hydrazones. Eur. J. Med. Chem., 34: 1093-1100, 1999.
101. Küçükgülzel Ş.G., Rollas S., Erdeniz H., Kiraz M.: Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrate. Eur. J. Med. Chem., 34: 153-160, 1999.
102. Küçükgülzel Ş.G., Rollas S., Erdeniz H., Kiraz M., Ekinçi A.C., Vidin A.: Synthesis and characterization and pharmacological properties of some 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-one derivatives obtained from heterocyclic amines. Eur. J. Med. Chem., 35: 761-771, 2000.
103. Lamotte H., Dégeilh F., Rousseau B., Neau P., Ripoché P.: Azido functionalized thiourea analogues acting as efficient photoaffinity probes for the urea channel. Bioorg. Med. Chem. Lett., 3(12): 2587-2592, 1993.
104. Lankau H.J., Menzer M., Rostock A., Arnold T., Rundfeldt C., Unverferth K.: 3-Amino and 5-aminopyrazoles with anticonvulsant activity. Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 332: 219-221, 1999.
105. Lankau H.J., Menzer M., Rostock A., Arnold T., Rundfeldt C., Unverferth K.: Synthesis and anticonvulsant activity of new 4-aminopyrazoles and 5-aminopyrazole-3-ones. Pharmazie, 54(9): 705-706, 1999.

106. Lennette E.H., Balows A., Hausler W.J., Shadomy H.S.: Manual clinical microbiology, forth edition, s. 59-245, American Society for Microbiology, Washington,D.C., 1986.
107. Lerman P.: Seizures induced or aggravated by anticonvulsants. *Epilepsia*, 27: 706-710, 1986.
108. Lind P.T., Morin J.M., Noreen R., Ternansky R.J.: Thiourea derivatives and methods for inhibition of HIV and related viruses. PCT Int. Appl. WO 93 03, 022 (Chem. Abst. 119: 160110, 1993).
109. Liu S., Tang C., Ankersen M., Stidsen C.E., Crider A.M.: Nonpeptide somatostatin agonists with sst4 selectivity: Synthesis and structure-activity relationship of thioureas. *J. Med. Chem.*, 41: 4693-4705, 1998.
110. Locci-Cubeddu T., Bergamani E.: Effects of antilipolytic agents on peroxisomal β -oxidation of fatty acids in rat liver. *Biochem. Pharmacol.*, 32(11): 1807-1809, 1983.
111. Malik W.U., Garg H.G., Arora V.: Synthesis and biological evaluation of some 4-arylazopyrazoles. *J. Pharm. Sci.*, 60(11): 1738-1740, 1971.
112. Mao C., Vig R., Venkatachalam T.K., Sudbeck E.A., Uçkun F.M.: Structure based desing of N-(2-(1-piperidinylethyl))-N'-(2-(5-bromopyridyl))thiourea as potent non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8: 2213-2218, 1998.
113. March J.: Advanced Organic Chemistry: Reactions, mechanisms and structure. 4th edition, John Wiley & Sons, Inc., U.S.A., 1992.

114. Masereel B., Lambert D.M., Dagne J.M., Poupaert J.H., Delarge J.: Anticonvulsant activity of pyrid-3-yl-sulfonyl ureas and thioureas. *Epilepsia*, 38(3): 334-337, 1997.
115. Mazourewitch H.: Action of aromatic amines on the hydrochloride of semicarbazide. *Bull. Soc. Chim.*, 35: 1183-1186, 1924 (Chem. Abst. 19: 6425, 1925).
116. McCusker J.E., Main A.D., Johnson K.S., Grasso C.A., McElwee-White L.: W(CO)₆-Catalyzed oxidative carbonylation of primer amines to N,N'-disubstituted ureas in single or biphasic solvents systems. Optimization and functional group compatibility studies. *J. Org. Chem.*, 65: 5216-5222, 2000.
117. McDonald J.J., Leonard N.J., Schmitz R.Y., Skoog F.: Cytokinins. Synthesis and biological activity of ureidopurines. *Phytochemistry*, 10(7): 1429-1439, 1971 (Chem. Abst. 75: 110283a, 1971).
118. Menozzi G., Mosti L., Schenone P.: N-substituted 4-carboxy-1-phenyl-1H-pyrazole-5-propanamides with antiinflammatory, analgesic, antipyretic and platelet antiaggregating activities. *IL Farmaco*, 48(4): 539-549, 1993.
119. Merckx R.: 1,2,4-oxadiazole derivatives. *Bull. Soc. Chim. Belges.*, 58: 183, 1949 (Chem. Abst. 44: 3490e, 1950).
120. Meyer R.: Notiz über benzol-azomalonsäure. *Ber.*, 21: 118, 1888.
121. Meyer V.: Einführung stickstoffhaltiger radicale in fettkörper. *Ber.*, 10: 2075-2078, 1877.
122. Meyer V.: Ueber die constitution der gemischten azoverbindungen. *Ber.*, 21: 11-18, 1888.

123. Meyer V.: Zur kenntniss der gemischten azoverbindungen. Ber., 9: 384-386, 1876.
124. Meyer V., Ambühl G.: Zur kenntniss der gemischten azoverbindungen. Ber., 8: 1073-1078, 1875.
125. Meyer V., Ambühl G.: Vorläufige mittheilung über eine neue klasse von azoverbindungen. Ber., 8: 751-752, 1875.
126. Migliara O., Daidone G., Plescia S., Schillaci D.: Synthesis of novel pyrazole derivatives of pharmaceutical interest. Pharmazie, 53(5): 346-348, 1998.
127. Mills T., Roberson J.C.: Instrumental Data for Drug Analysis. Ed: Barry A.J., Second Edition, Vol. 1, "s. 96, 130," Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, 1987.
128. Mitchell A., Nonhebel C.D.: Spectroscopic studies of tautomeric systems-III, 2-arylhydrazones of 1,2,3-triketones. Tetrahedron, 35: 2013, 1979.
129. Miyashita M., Matsumoto T., Matsukubo H., Linuma F., Taga F., Sekiguchi H., Hamada K., Okamura K., Nishino K.: Synthesis and antiulcer activity of N-substituted N'-[3-(3-(piperidinomethyl)phenoxy)propyl]ureas Histamine H₂-receptor antagonists with a potent mucosal protective activity. J. Med. Chem., 35: 2446-2451, 1992.
130. Mohsen M.E.O., Soaada A.O.: Characterization of the C=S frequencies in the infrared spectra of N,N'-disubstitued thiourea derivatives. Pharmazie, 28(H1): 30-31, 1973.
131. Morgan G.T., Ackerman I.: Substitution in the pyrazole series. Halogen derivatives of 3,5-dimethylpyrazole. J. Chem. Soc., 123: 1308-1318, 1923 (Chem. Abst. 17: 2580, 1923).

132. Morgan G.T., Reilly J.: Non-aromatic diazonium salts.III. 3,5-dimethylpyrazole-4-diazonium salts and their azo derivatives. J. Chem. Soc., 105: 435-443, 1914 (Chem. Abst. 8:1749,1914).
133. Moulard T., Lagorce J.F., Thomes J.C., Raby C.: Biological evaluation of compounds with -NCS- group or derived from thiazole and imidazole, activation prostaglandin synthetase complex. J. Pharm. Pharmacol., 45: 731-735, 1993.
134. Muijlwijk-Koezen J.E., Timmerman H., Goot H., Menge W.M.P.B., Drabbe-Künsel J.F., Groote M., Jzerman A.P.: Isoquinoline and Quinazoline urea analogues as antagonists for the human adenosine A₃ receptors. J. Med. Chem., 43: 2227-2238, 2000.
135. Nakajima Y., Watanabe J., Hirohara Y., Suzuki H.: Preparation of substituted pyrazole derivative as agrochemical fungicides. PCT. Int. Appl. WO., 93: 15,060 (Chem. Abst. 120: 106999u, 1994).
136. Nargund L.V.G., Hariprasad V., Reddy G.R.N.: Synthesis of fluorinated phenyl styryl-ketones and N-phenyl-5-substituted aryl-3-p-(fluorophenyl) pyrazolins and pyrazole as potential antimicrobial agents. Indian. J. Pharm. Sci., 55(1): 1-5, 1993.
137. Ochi T., Jobo-Magari K., Yonezawa A., Matsumori K., Fujii T.: Anti-inflammatory and analgesic effects of a novel pyrazole derivative, FR 140423. Eur. J. Pharmacol., 22: 365(2-3): 259-266, 1999.
138. Okamoto T., Shudo K., Takahashi S., Kawachi E.: 4-Pyridylureas are suprisingly potent cytokinins.The structure activity relationship. Chem. Pharm. Bull., 29: 3748-3750, 1981.
139. Orth R.E.: Biologically active pyrazoles. J. Pharm. Sci., 57(4): 537-555, 1968.

140. Pabuççuoğlu M.V., Rollas S.: Synthesis and characterization of the coupling products of some diazonium salts with acetylacetone. J. Pharm. Univ. Mar., 7(1): 39-49, 1991.
141. Padeiskaya E.N., Grandberg I.I., Pershin G.N., Kost A.N., Ovseneva L.G., Ting W.: Pyrazoles XXVII. The synthesis and the antibacterial effect of sulfanilamidopyrazoles. Westn. Mosk. Univ., Ser. II, Khim. 18(1): 69-73, 1963 (Chem. Abst. 60: 514, 1964).
142. Pandeya S.N., Mishra V., Sign P.N., Rupainwar D.C.: Anticonvulsant activity of thioureido derivatives of acetophenone semicarbazone. Pharmacol. Res., 37(1): 17-22, 1998.
143. Pavia R.M., Lobbestael J.S., Taylor C.P., Hershenson F.M., Miskell D.L.: N-Phenyl-N'-pyridinylureas as anticonvulsant agents. J. Med. Chem., 33: 854-861, 1990.
144. Pechman H.V.: Ueber die sogen. gemischten azoverbindungen. Ber., 25: 3190-3200, 1892.
145. Pechman H.V.: Pyrazol. Aus acetylen und diazomethan. Ber., 31: 2950, 1898.
146. Penning T. D., Talley J.J., Bertenshaw S.R., Carter J.S., Collins P.W., Docter S., Graneto M.J., Lee L.F., Malecha J.W., Miyashiro J.M., Rogers R.S., Rogier D.J., Yu S.S., Anderson G.D., Burton E.G., Cogburn J.N., Gregory S.A., Koboldt C.M., Perkins W.E., Seibert K., Veenhuizen A.W., Zhang Y.Y., Isakson P.C.: Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: Identification of 4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib). J. Med. Chem., 40: 1347, 1997.

147. Polevoi L.G., Kudrin A.N., Grandberg I.I., Kost A.N.: Relation of aminopyrazole structures to their neutropic activity. *Izv. Timiryazev. Sel'skokhoz. Akad.* 1: 192-207, 1968 (Chem. Abst. 69: 1557y, 1968).
148. Puşcaru E., Terfas D., Berekhet A., Chirita C.: Derivatives of the thiourea type possessing an antitrichomonadic action. *Farmacía.*, 7: 513-520, 1959 (Chem. Abst. 54: 14163b).
149. Rasmussen C.R., Gardocki J.F., Plampin L.B., Twardzik B.L., Reynolds B.E., Molinari A.J., Schartz N., Bennetts W.W., Price B.F., Maiakowski J.: 2-Pyrrolidinylideneureas, a new class of central nervous system agents. *J. Med. Chem.*, 21(10): 1044-1054, 1978.
150. Redekopp C., Barrier L.D., Livesey J.H., Donald R.A.: An invivo model for testing somatostatin suppression of growth hormone release in sheep (Chem. Abst. 94: 79780b, 1981).
151. Reilly J., Macsweeney D.: Diazotiation in the pyrazole series. *Proc. Roy. Irish. Acad.* 39B: 497-504, 1930 (Chem. Abst. 25: 1523,1931).
152. Riccieri F.M., Porcelli G.A., Castellani P.: Thiourea derivatives and their antitubercular activity. *Farmaco Ed. Sci.* (22), 114-20, 1967 (Chem. Abst. 66: 115378j, 1967).
153. Rida S.M., Labouta I.M., Saloma H.M., Ghany Y.S.A., El Ghazzaui E., Kader O.: Synthesis and invitro antimicrobial evaluation of some benzimidazol-2-yl methylthioureas, benzimidazol -2-yl acetylthiosemicarbazides and products of their condensation with monochloroacetic acid. *Pharmazie*, 41(H7): 475-478, 1986.
154. Rollas S.: Synthesis and spectroscopic analysis of some 1,2,4-triazoline-5-thiones. *J. Fac. Pharm. Istanbul*, 17:155-163, 1981.

155. Rollas S.: Synthesis and spectroscopic analysis of some hydrazide-hydrazones I. J. Fac. Pharm. Istanbul, 17: 41-50, 1981.
156. Rollas S.: Synthesis and spectroscopic data of some 1,3,4-thiadiazoles. J. Fac. Pharm. Istanbul, 18: 3-12, 1982.
157. Rollas S.: Synthesis of 3H-1,3,4-oxadiazoline-2-thione derivatives and reductive cleavage with hydrazine hydrate. J. Fac. Pharm. Istanbul, 19: 83-87, 1983.
158. Rollas S.: Reductive cleavage of azo compounds with hydrazine hydrate and some new 1,3,4-thiadiazole derivatives. J. Pharm. Univ. Mar., 1(1-2): 59-68, 1985.
159. Rollas S.: Reductive cleavage of azo compounds with hydrazine hydrate and some new 1,2,4-triazole derivatives II. M. Ü. Fen Bilimleri Dergisi, 3: 195-200, 1986.
160. Rollas S., Büyüktimkin S., Çevikbaş A.: N-[4-(3H-1,3,4-oxadiazoline-2-thion-5-yl)phenyl]-N'-substituted thioureas synthesis and antimicrobiological activities. Arch. Pharm. (weinheim) , 324: 189-190, 1991.
161. Ruccia M.: 4-Aminopyrazole and symmetrical 4,4'-diazopyrazoles from hydrazine and isonitroso 1,3-diketones. Atti Acad. Sci. Lettere Anti Palermo Pt., 22: 119-123, 1961-1962 (Chem. Abst. 64: 8167e, 1966).
162. Ruccia M.: Preparation of 4-aminopyrazole and symmetrical 4,4'-diazopyrazoles. Ann. Chim., 49: 720-730, 1959 (Chem. Abst. 53: 21892, 1959).
163. Sadtler, Research Laboratories, Inc., Philadelphia, 13366M, 1972.

164. Salman A., Ateş Ö., Cesur N., Ötük G.: Synthesis and *in vitro* antibacterial activities of some 4-acetylanthipyrine-4-substituted-3-thiosemicarbazone derivatives. Arch. Pharm. (Weinheim), 324: 55-56, 1991.
165. Scott F.L., O'Sullivan D.A., Reilly J.: Polynitrogen systems from hydrazinocarbonic acids. I. Diformazans. J. Am. Chem. Soc., 75: 5309-5312, 1953.
166. Shebuev A. N. : Thiocarbanilide (Chem. Abst. 33: 6882, 1939).
167. Shearer B.G., Lee S., Oplinger J.A., Frick L.W., Garvey E.P., Furfine E.S.: Substituted N-phenylisothioureas: Potent inhibitors of human nitric oxide synthase with neuronal isoform selectivity. J. Med. Chem., 40: 1901-1905, 1997.
168. Silverstein R.M., Bassler G.C., Morrill T.C.: Spectrometric identification of organic compounds. Ed: Sawicki D., ¹H-NMR Spectroscopy. Fifth edition, s. 186, John Wiley and Sons Inc., Singapore, 1991.
169. Socha J., Kohout V.: Herbicidal urea derivatives. Czech. Cs., 189: 171 (Chem. Abst. 98: 29692m, 1983).
170. Soliman R.: Preparation and antidiabetic activity of some sulfonylurea derivatives of 3,5-disubstituted pyrazoles. J. Med. Chem. 22(3): 321-325, 1979.
171. Soliman R., Mokhtar N., Mohamed H.F.: Synthesis and antidiabetic activity of some sulfonylurea derivatives of 3,5-disubstituted pyrazoles. J. Pharm. Sci., 72(9): 999-1004, 1983.
172. Soliman R., Mokhtar N., Mohamed H.F.: Synthesis and antidiabetic activity of some sulfonylurea derivatives of 3,4,5-disubstituted pyrazoles. J. Pharm. Sci., 72(9): 1004-1007, 1983.

173. Spielman M.A., Richards R.K.: Analgesic properties of some 1-acyl-3-aminomethylureas. J. Am. Pharm. Assoc., 35: 28-31, 1946 (Chem. Abst. 40: 2270, 1946).
174. Stevens H.R., Ward F.W.: CLXVI-Tautomerism of the mesoxalic acid and pyruvic acid phenylhydrazones. Evidence for the hydrozone structure of the tautomerides. J. Chem. Soc., 125: 1324-1329, 1924.
175. Sudha L.V., Sathyanarayana D.N.: Conformation of some N,N'-aryl/alkyl thiouras by ¹H-NMR and Infrared spectral analysis. Spectrochimica Acta, 40A(8): 751-755, 1984.
176. Takemoto T., Eda M., Okada T., Sakashita H., Matzno S., Godha M., Ebisu H., Nakamura N., Fukaya C., Hihara M., Eiraku M., Yamanouchi K., Yokoyama K.: Novel potassium channel openers: Synthesis and pharmacological evaluation of new N-(substituted-3-piridyl)-N'-alkylthioureas and related compounds. J. Med. Chem., 37: 18-25, 1994.
177. Talley J.J., Rogier D.J., Penning T.D., Yu S.S.: Preparation of some 1,3,5-trisubstituted pyrazoles as antiinflammatories. PCT Int. Appl. WO 95 15,318 (Chem. Abst. 123: 313952a, 1995).
178. Tarzia G., Panzone G., De Paoli A., Schiatti P., Selva D.: Anti-inflamattory properties of series of 4-amino-5-arylpyrazoles. Farmaco Ed. Sci., 39(7): 618-636, 1984.
179. Taylor E.C., Hartke K.S.: Reaction of malononitrile with substituted hydrazines: New routes to 4-aminopyrazolo(3,4-d)pyrimidines. J. Am. Chem. Soc. 81: 2456-2464, 1959 (Chem. Abst. 54: 3436, 1960).

180. Terzioğlu N.: Kinazolinon halkası taşıyan 4-tiyazolidinon türevi bileşiklerin sentezi ve yapı aydınlatılması. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 1999 (Danışman: Prof. Dr. Gürsoy A.)
181. Tilley J.W., Leviton P., Kramer M.J.: Adamantylthiourea derivatives as antiviral agents. *J. Med. Chem.*, 22(8): 1009-1010, 1979.
182. Todoulou O.G., Papadaki-Valiraki A.E., Filippatos E.C., Ikeda S. Clercq De.E.: Synthesis and anti-myxovirus activity of some novel N,N'-disubstituted thioureas. *Eur. J. Med. Chem.*, 29: 127-131, 1994.
183. Tolf B.R., Dahlbom R., Akeson A., Theorell H.: 4-Substituted pyrazoles as inhibitors of liver alcohol dehydrogenase. *Biol. Princ. Nat. Prod.*, 265-277, 1984 (Chem. Abst. 101: 125690k, 1984).
184. Torf S.F., Kudryashova N.I., Khromov-borisov N.V., Mikhailova T.A.: Synthesis of some pyrazole derivatives containing diethylaminoacetamido or trimethylammonium groups in the 4-position. *Zh. Obshch. Khim.*, 32: 1740-1746, 1962 (Chem. Abst. 58: 4540, 1963).
185. Trivedi B.K., Purchase T.S., Holmes A., Augelli-Szafran C.E., Essenburg A.D., Hamelchle K.L., Stanfield R.L., Bousley R.F., Krause B.R: Inhibitors of acyl-CoA: Cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity. *J. Med. Chem.*, 37: 1652-1659, 1994.
186. Uçkun F.M., Pendergrass S., Maher D., Zhu D., Tuel-Ahlgren L., Mao C., Venkatachalam T.K.: N'-[2-(2-thiophene)ethyl]-N'-[2-(5-bromopyridyl)]thiourea as a potent inhibitor of NNI-resistant and multidrug-resistant HIV-1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9: 3411-3416, 1999.

187. Uçkun F.M., Mao C., Pendergrass S., Maher D., Zhu D., Tuel-Ahlgren L., Venkatachalam T.K.: N-[2-(1-cyclohexenyl)ethyl]-N'-[2-(5-bromopyridyl)] thiourea and N'-[2-(1-cyclohexenyl)ethyl]-N'-[2-(5-chloropyridyl)] thiourea as a potent inhibitors of multidrug-resistant HIV-1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9: 2721-2726, 1999.
188. Ueda T., Takada A., Takahashi K., Ueda F.: Synthesis and mass spectrometric analysis of amidinothiourea derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 19: 1990-1999, 1971.
189. Vajragupta O., Pathomsakul A., Matayatsuk C., Ruangreangyingyod L., Wongkrajang Y., Foye W.O.: Synthesis and antihypertensive activity of N-(alkyl/alkenyl/aryl)-N'-heterocyclic ureas and thioureas. *J. Pharm. Sci.*, 85(3): 258-261, 1996.
190. Vidaluc J.L., Calmel F., Bigg H.C.D., Carilla E., Briley M.: Flexible 1-[(2-aminoethoxy)alkyl]-3-aryl(thio) ureas as novel acetylcholinesterase inhibitors. Synthesis and biochemical evaluation. *J. Med. Chem.*, 38: 2969-2973, 1995.
191. Vidaluc L.J., Calmel F., Bigg D., Carilla E., Stenger A., Chopin P., Briley M.: Novel [2-(4-piperidiny)ethyl] (thio)ureas: Synthesis and antiacetylcholinesterase activity. *J. Med. Chem.*, 37: 689-695, 1994.
192. Vishnu J.R., Mishra L., Pandey N.H., Kushwaha D.S., Pieters L.A.C., Vlietinck A.J.: Bis heterocycles as potential chemotherapeutic agents. X. Synthesis of Bis(4-arylthiosemicarbazido), Bis(2-arylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl) and Bis(4-aryl-1,2,4-triazolin-3-thione-5-yl)pentanes and related compounds. *J.Heterocyclic Chem.*, 27: 351 - 355, 1990.
193. Walchshofer N., Minjat M., Tinland B., Jaussaud P., Petavy A.F., Paris J.: Studies on the structural parameters affecting the anthelmintic activity of thiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 21(1): 59-64, 1986 (Chem. Abst. 104: 199601r, 1986).

194. Wawer I., Koleva V.: ^1H , ^{13}C and ^{15}N NMR study of N^1 -alkyl- N^2 -arylthioureas. *Magn. Res. Chem.*, 31: 375-379, 1993.
195. White A.D., Creswell M.W., Chucholowsky A.W., Blankley C.J., Wilson M.W., Bousley R.F., Essenburg A.D., Hamelshle K.L., Krause B.R., Stanfield R.L., Dominick M.A., Neub M.: Heterocyclic ureas. Inhibitors of acyl-CoA: Cholesterol o-acyl transferase as hypocholesterolemic agents. *J. Med. Chem.*, 39: 4382-4395, 1996.
196. Wiley R.H., Jarboe C.H.: 2-Pyrones XII. γ -Keto- β -methylglutaconic anhydride arylhydrazones and their conversion to 1-aryl-3-carboxy-4-methyl-6-pyridazones. *J. Am. Chem. Soc.* 77: 403-405, 1955.
197. Windholz M.: The Merck Index, an Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. 10th Edition, s. "246, 502, 1410", Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, 1983.
198. Winkelmann V.E., Wagner W.H., Hilmer H.: Tuberkulostatich wirksame N,N-Diarylthiohamstoffe. *Arzneim. Forsch.*, 19(4): 544-549, 1969.
199. Wisterowicz K., Foks H., Janowiec M., Zwolska-Kwiek Z.: Studies on pyrazine derivatives. XXVI. Synthesis and tuberculostatic activity of N-pyrazinylthiourea. *Acta. Pol. Pharm.*, 46(2): 101-13, 1989.
200. Yıldır İ., Perçiner H., Şahin M.F., Abbasoğlu U.: Hydrazones of [(2-benzothiazolythio)acetyl]hydrazine: Synthesis and antimicrobial activity. *Arch. Pharm. (weinheim)*, 328: 547-549, 1995.
201. Zee-Cheng R.K.Y., Cheng C.C.: Antileukemic activity of substituted ureidothiazoles, ureidothiadiazoles and related compounds. *J. Med. Chem.*, 22: 28-32, 1979.

202. Zinic M., Kuftinec J., Hofman H., Kajfez F., Meic Z.: Zomepirac sodium. Ed: Florey K., Analytical Profiles of Drug Substances. Vol 15. s. 673, Academic Press Inc., Orlando, Florida, 1986.

203. Zirvi K.A., Dar M.S., Fakouchi T.: Biochemorphology of cyclobutanecarbonyl ureas. J. Pharm. Sci., 64(4): 649-651, 1975.

204. Züblin J.: Zur kenntniss der primären isonitrobutans. Ber., 10: 2087-2089, 1877.



10. ÖZGEÇMİŞ

1973 Yılında Ankara'da doğdum. İlk ve Orta Öğrenimimi değişik illerde, lise öğrenimimi Ş.Koçhisar Lisesi'nde tamamladım. 1993 Yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesine girdim ve 1996 Haziran döneminde birincilik ile mezun oldum. Aynı yıl Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.

1996 yılında Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne bağlı olarak Prof.Dr. İsmail Yalçın danışmanlığında "Bazı Yeni N-(2-Hidroksi-5-Süstitüefenil)Benzenasetamid, Fenoksiasetamid ve Tiyofenoksiasetamid Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması, Mikrobiyolojik Etkilerinin Saptanması ve Olası Metabolit Etkinliklerinin Araştırılması" konulu yüksek lisans tezimi tamamladım.

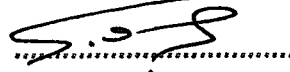
4.11.1996-15.10.1997 tarihleri arasında Ali Raif İlaç San. ve Tic. A.Ş.'inde kalite kontrol laboratuvarında analist olarak çalıştım. Şubat 1997 döneminde Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde doktora eğitimime başlayıp 1999 yılında doktora yeterlilik sınavını verdim. Marmara Üniversitesi Rektörlüğü tarafından verilen 1999 yılı Sağlık Bilimleri en başarılı öğrenci ödülünü aldım. Haziran 1998 yılında M.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak başladığım görevime halen devam etmekteyim.

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Doktora öğrencisi Bedia KAYMAKÇIOĞLU'nun, çalışması jürimiz tarafından Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Doktora tezi olarak uygun görülmüştür.

İMZA

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Sevim ROLLAS
Üniversitesi : Marmara



Üye : Prof.Dr.Aysel GÜRSOY
Üniversitesi : İstanbul



Üye : Prof.Dr.Mert ÜLGEN
Üniversitesi : Marmara



Üye : Doç.Dr.Nesrin CESUR
Üniversitesi : İstanbul



Üye : Yrd.Doç.Dr.Neşe DOĞAN
Üniversitesi : Marmara



ONAY

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 02.10.2001 tarih ve ...2... sayılı kararıyla onaylanmıştır.


Prof.Dr.Sevim ROLLAS
Müdür

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ
Bedia KAYMAKÇIOĞLU
02.10.2001