

76744

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI 1-TİYOKARBAMOİL PİRAZOLİNLER
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi
Ecz. ERHAN PALAŞKA

Rehber Öğretim Üyesi
Prof.Dr. A. ALTAN BİLGİN

ANKARA - 1991

DOKTORA TEZ SAVUNMA JÜRİSİ

PROF. DR. HAKKI ERDOĞAN
BAŞKAN

PROF. DR. MEVLÜT ERTAN
ÜYE

PROF. DR. A. ALTAN BİLGİN
DANIŞMAN-ÜYE

DOÇ. DR. CİHAT ŞAFAK
ÜYE

DOÇ. DR. ERDOĞAN BERÇİN
ÜYE

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ VE AMAÇ	1
PİRAZOLİNLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER	3
Genel Yapı	3
Sentezleri	4
A. Pirazol, pirazon ve pirazolidinlerden başlayan sentezler	4
B. Hidrazin ve türevlerinden başlayan sentezler	5
1. α,β -Doymamış karbonil bileşikleriyle kondenzasyon	5
2. α,β -Doymamış nitrillere katım	8
3. β -Süstitüe ketonlar ile kondenzasyon	9
4. Oksiran ve aziridinlerle kondenzasyon	10
5. Diğer hidrazin reaksiyonları	11
C. Diazoalkanların karbon-karbon çifte bağna katımı	14
D. Diğer pirazolin sentezleri	16
Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	17
Fiziksel özellikleri	17
Baziklikleri	17
Tautomerizasyonları	18
Pirrolizleri	18
Oksidasyon reaksiyonları	20
Redüksiyon reaksiyonları	21
1 Numaralı konumdan yürüyen reaksiyonlar	21
3 Numaralı konumdan yürüyen reaksiyonlar	23
1-Karbamoil ve tiyokarbamoil grubu reaksiyonları	24
Tanıma reaksiyonları	26
Spektral Özellikleri	26
UV spektrumları	26
IR spektrumları	27
NMR spektrumları	28

Biyolojik Aktiviteleri	30
Farmakolojik aktiviteleri	30
Mikrobiyolojik aktiviteleri	31
İnsektisidal özellikleri	33
TEORİK KISIM	34
DENEYSEL KISIM	40
Sentez Çalışmaları	40
Materyal	40
Sentez yöntemleri	40
Şalkon türevlerinin sentezi	40
1-Tiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin türevlerinin sentezi	41
1-N-Sübstitüetiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin türevlerinin sentezi	41
Analitik çalışmalar	41
Erime derecesi tayinleri	41
İnce tabaka kromatografisi ile yapılan kontroller	41
Spektrometrik kontroller	43
Eleman analizleri	43
BULGULAR	44
1-Tiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin (I)	44
1-Tiyokarbamoil-3-fenil-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (II)	45
1-Tiyokarbamoil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin (III)	46
1-Tiyokarbamoil-3-fenil-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin (IV) ..	47
1-Tiyokarbamoil-3-(4-klorofenil)-5-fenil-2-pirazolin (V)	48
1-Tiyokarbamoil-3,5-bis(4-klorofenil)-2-pirazolin (VI)	49
1-Tiyokarbamoil-3-(4-klorofenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin (VII)	50
1-Tiyokarbamoil-3-(4-klorofenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin (VIII)	51
1-Tiyokarbamoil-3-(4-metilfenil)-5-fenil-2-pirazolin (IX)	52
1-Tiyokarbamoil-3-(4-metilfenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (X)	53
1-Tiyokarbamoil-3,5-bis(4-metilfenil)-2-pirazolin (XI)	54
1-Tiyokarbamoil-3-(4-metilfenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin (XII)	55
1-Tiyokarbamoil-3-(4-metoksifenil)-5-fenil-2-pirazolin (XIII).	56

1-Tiyokarbamoil-3-(4-metoksifenil)-5-(4-klorofenil)- 2-pirazolin (XIV)	57
1-Tiyokarbamoil-3-(4-metoksifenil)-5-(4-metilfenil)- 2-pirazolin (XV)	58
1-Tiyokarbamoil-3,5-bis(4-metoksifenil)-2-pirazolin (XVI)	59
1-Karbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin (XVII)	60
1-N-Metiltiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin (XVIII)	61
1-N-Etiltiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin (XIX)	62
1-N-Alliltiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin (XX)	63
1-N-Feniltiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin (XXI)	64
SONUÇ VE TARTIŞMA	65
ÖZET	70
SUMMARY	72
KAYNAKLAR	74
ÖZGEÇMİŞ	88

GİRİŞ VE AMAÇ

İlk kez 1885 de *Knorr ve Blank* (1) tarafından 1,3-difenil-5-metilpirazolin redüksiyonu ile sentezlenen pirazolin bileşikleri üzerindeki çalışmalar, bu bileşiklerin lokal anestezi (2-4), antikonvülsan (5-7), monoamin oksidaz inhibitörü (6,7), hipoglisemik (8-10), antibakteriyel (11-20), antifungal (11,14, 17-24) insektisidal (25-28) gibi etkilerinin belirlenmesi ve bazı türevlerin floresans özellikleri (29) nedeniyle ticari önem taşımaları sonucu büyük sayılara ulaşmıştır.

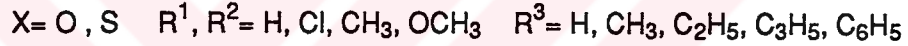
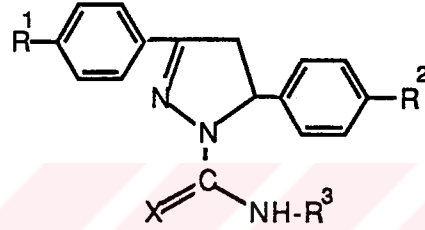
1959 yılında *Kost ve arkadaşları* (11) bazı 1-açilpirazolin türevlerinin *Staphylococcus*, *Hemolytic streptococcus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Shigella disanteria*, *Corynebacterium diphtheria*, *Salmonella typhi* gibi bakterilerle, *Microsporum*, *Trichophyton*, *Actinomyces* ve maya benzeri funguslara karşı etkili olduğunu göstermişler, bu buluş antimikrobiyel ilaç geliştirilmesi amacıyla çok sayıda pirazolin sentezine yol açmıştır. Anabilim Dalı'mızda da çeşitli 1-asetil-, 1-fenil- ve 1-metil-3,5-difenil-2-pirazolin türevinin sentezi yapıp (21-24,30,31), antimikrobiyel etkileri incelenmiş, bu bileşiklerden pekçoğunun özellikle *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. stellatoidea* gibi maya benzeri funguslar üzerine etkili olduğu gözlenmiştir .

1-Numaralı konumda karbamoil veya tiyokarbamoil yapısı taşıyan pirazolin bileşiklerinin *Mycobacterium tuberculosis* üzerinde antibakteriyel (12), zararlı bitki parazitlerine karşı ise güçlü insektisidal etkiye (25-28) sahip oldukları gösterilmiş, fakat diğer bakteriler ve funguslar üzerindeki etkileri fazla incelenmemiştir (15,20).

Parmar (6) ve *Soni* (7) , bazı pirazolin bileşiklerinin antikonvülsan etkilerini ortaya koymuşlar ve etki mekanizmasını aydınlatmak amacıyla, maddelerin süksinikdehidrogenaz (SDH) ve monoamin oksidaz (MAO) enzim seviyelerine tesirini incelemişlerdir. Bu çalışmalarda, söz konusu enzimlerin seviyelerindeki değişme ile maddelerin antikonvülsan etkileri arasında geçerli bir bağıntı kurulamamasına karşılık, maddelerin çoğunluğunun kuvvetli MAO inhibisyonu yaptığı bulunmuştur. Bilindiği gibi MAO inhibisyonu ile antidepresan aktivite arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle biz de daha önceki çalışmalarımızda *Parmar ve*

Soni 'nin bulgularından hareketle çeşitli 1,3,5-trifenil-2-pirazolinlerin (32) ve 3,4-tetrametilen-2-pirazolinlerin (7,8-diazabisiklo[4.3.0]non-6-enlerin) (33) sentezini yapıp, antidepresan etkilerini incelemiş ve grubun oldukça kuvvetli antidepresan etkiye sahip olduğunu bulmuştuk.

Bu çalışmada, literatür bilgileri ve daha önceki çalışmalarımız doğrultusunda antimikrobiyel ve antidepresan etki göstermesini beklediğimiz 1-karbamoil-, 1-tiyokarbamoil- ve 1-N-süstitüetiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin yapısında, 3 tanesi literatürde kayıtlı olan 21 bileşiğin sentezini yaptık.



Sentezi yapılan bileşiklerin İTK ve fiziksel özellikleri ile UV karakteristikleri belirlenmiş, IR, ¹H-NMR ve elemanter analizleri ile yapıları kanıtlanmıştır.

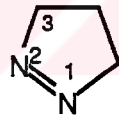
Sentezini yaptığımız bileşiklerin biyolojik etkilerinin incelenmesi, ayrı bir çalışma konusu olarak ele alınacaktır.

PİRAZOLİNLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

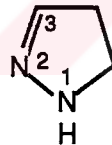
GENEL YAPI

Dihidropirazol yapısında olan pirazolinler, pirazollere olan yapısal benzerlikleri nedeniyle başlangıçta pirazollerin bir sub grubu olarak düşünülmüşse de, grup üzerinde yapılan yoğun çalışmalar sonucu müstakil bir pirazolin kimyası ortaya çıkmıştır.

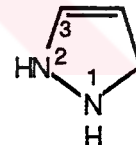
Pirazolinler 3 tautomerik yapı gösterebilirler; yapısal zorunluluklar bulunmadığı takdirde bunlardan en kararlı ve yaygın olanı 2-pirazolindir. Bazı sentez yöntemleri, diğer tautomerler üzerinden yürümele beraber sonuçta 2-pirazolin haline dönmektedir; örneğin diazo bileşiklerinin karbon-karbon çifte bağına katımı 1-pirazolin (34,35), α,β -doymamış karbonil bileşiklerine hidrazin kondenzasyonu ise 3-pirazolin üzerinden yürümektedir (36,37). Piroliz reaksiyonları sırasında da önce diğer tautomer şekillerinin 1-pirazoline dönüştüğü ve parçalanmanın bu yapı üzerinden devam ettiği bildirilmektedir (38,39).



1-Pirazolin



2-Pirazolin



3-Pirazolin

Pirazolin sentezine ait ilk çalışma, 1885 de *Knorr* ve *Blank* (1) tarafından yayınlanmış, bu çalışmada 1,3-difenil-5-metilpirazolin sodyum ve etanol ile redüksiyonundan bahsedilmiştir. Bu redüksiyon ürünü, sıcak hidroklorik asit içerisinde nitroz asit ile reaksiyona sokulduğunda mavi-yeşil renk vermiştir ki bu test daha sonra teşhis amacıyla kullanılan *Knorr Pirazolin Testi*'nin temelini oluşturmuştur.

1887 yılında *Fischer* ve *Knoevenagel* (40) akroleinin fenilhidrazinle olan reaksiyonu sonucu pirazolin halkasını ilk kez siklizasyon yolu ile elde etmişlerdir.

Bu tür bileşiklerin tıbbi ve endüstriyel önemi ortaya konduktan sonra, değişik metodlar kullanılarak çok sayıda pirazolin bileşiğinin sentezi yapılmış, biyolojik aktiviteleri tayin edilmiştir.

SENTEZLERİ

Pirazolinlerin sentezi için kullanılan yöntemler şu şekilde sınıflandırılabilir:

A- Pirazol, pirazolon ve pirazolidinlerden başlayan sentezler,

B- Hidrazin ve türevlerinden başlayan sentezler,

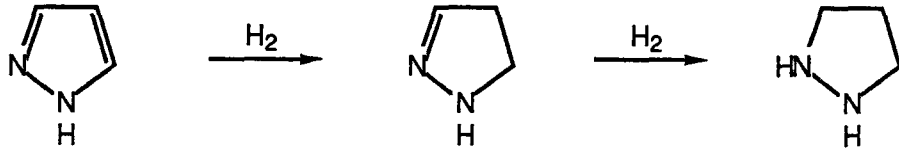
1. α , β -Doymamış karbonil bileşikleri ile kondenzasyon,
2. α , β -Doymamış nitrillere katım,
3. β -Süstitüe ketonlar ile kondenzasyon,
4. Oksiran ve aziridinler ile kondenzasyon,
5. Diğer hidrazin reaksiyonları,

C- Diazoalkanların karbon-karbon çifte bağına katımı,

D- Diğer pirazolin sentezleri.

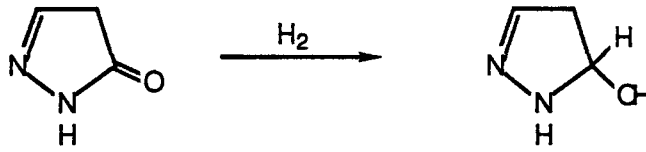
A- Pirazol, pirazolon ve pirazolidinlerden başlayan sentezler :

Pirazolinlerin pirazollerden redüksiyon ile elde edilmesi, pirazolin yanısıra pirazolidin de oluşması ve reaksiyon sırasında halkanın açılması nedenleri ile tercih edilmemekle birlikte, uygulamaya örnekler vardır (40-42).

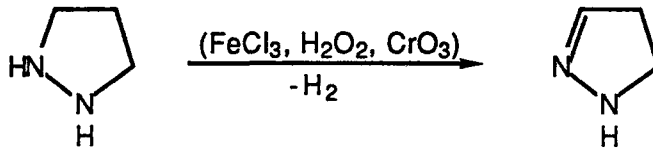


Redüksiyon palladyum katalizörlüğünde hidrojenle (41), asetik asit içerisinde çinkoyle (40) veya etanollü ortamda sodyumla (1,43) yapılmaktadır. Halopirazoller etanol içerisinde sodyumla redüklenirken dehalojenasyon da olmaktadır (44).

Pirazolonların redüksiyonları ile de hidroksipirazolinlerin oluştuğu, etanol içinde sodyumla reaksiyonun muntazam yürüdüğü, lityum alüminyum hidrürle yapılan redüksiyonlarda ise verimin düşük olduğu bildirilmektedir.



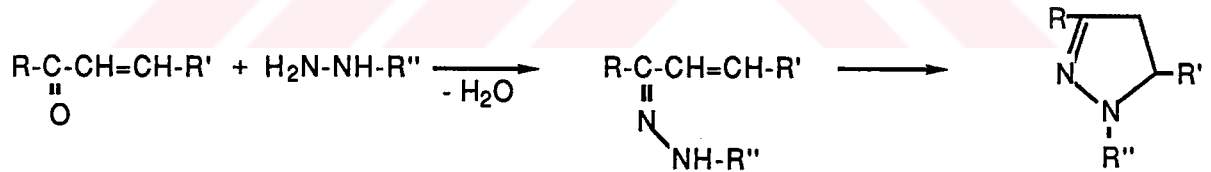
Pirazolinlerin elde edilmelerinde, nadiren pirazolidinlerin dehidrojenasyonu da kullanılmaktadır. Bu amaçla ferri klorür, hidrojen peroksit veya kromik asit gibi oksitleyici ajanlardan faydalanılır (43).



B- Hidrazin ve türevlerinden başlayan sentezler :

1. α, β -Doymamış karbonil bileşikleri ile kondenzasyon

Pirazolinlerin sentezinde en yaygın olarak kullanılan yöntem, hidrazin ve türevlerinin α, β -doymamış aldehit veya ketonlarla olan kondenzasyonudur. Reaksiyonun ilk aşamasında ara ürün olarak hidrazon oluşmakta, bunu takiben karbon-karbon çifte bağına katım sonucu siklizasyon gerçekleşmektedir (29,36,38).

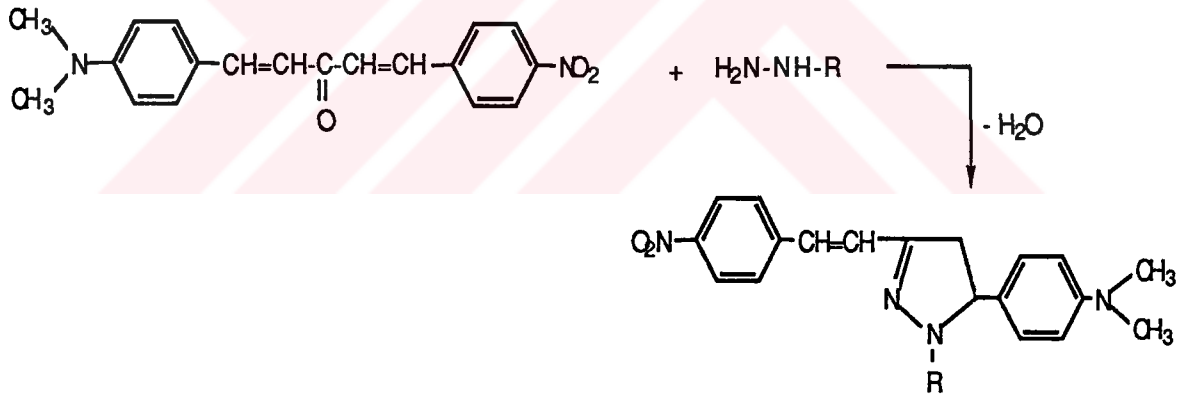


Hidrazin ve alifatik hidrazinlerle yürütülen kondenzasyonlarda, aromatik hidrazinlere oranla reaksiyon şartları daha yumuşak, reaksiyon süresi daha kısadır. Çoğu zaman ara ürün olan hidrazonlar ele geçmez. Reaksiyon, etanol (14,17,31,45,46), potasyum hidroksit karşısında etanol (30,47,48), metanol (49,50), dimetilformamit (51) ve bazik şartlarda su içinde (52) yürütülebilmektedir. Genellikle oda ısısında veya sıcakta çalışılmasına karşılık, reaksiyonun soğukta (52) yapıldığı örnekler de bulunmaktadır.

Aromatik hidrazin türevleri ile yapılan reaksiyonlarda da etanol (53), etanol-asetik asit (21), etanol-hidroklorik asit (54), etanol-sodyum asetat (55), etanol-potasyum hidroksit (56), glasyal asetik asit (5,21,29,57), dimetilformamit (58) içinde çalışılmış, reaksiyon değişik sürelerde, oda sıcaklığında ya da ısı uygulanarak yürütülmüştür.

Reaksiyon süreleri karşılaştırıldığında, polar solvanların ve asidik veya bazik katalizörlerin reaksiyonları kolaylaştırdığı görülmektedir.

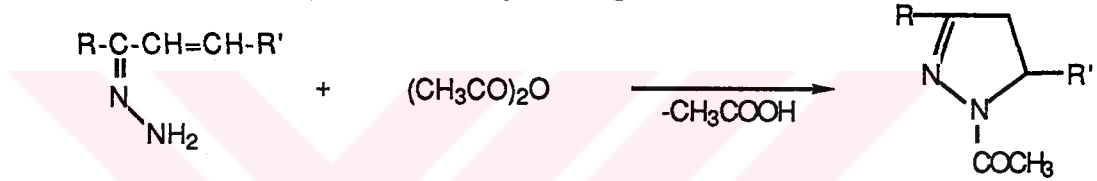
Hidrazin ve türevlerinin α,β -doymamış aldehit veya ketonlarla olan reaksiyonlarındaki ara ürün olan hidrazonlar, birçok durumda elde edilebilmiştir. Ancak $R-CO-CH=CH-R'$ yapısında $R'=$ fenil, $R=$ H, primer alkil veya fenil olduğunda hidrazon izole edilebilirken, $R=$ sekonder veya tersiyer alkil olduğunda hidrazon izole edilememiştir (59). Benzalasetonfenon yapısında da aromatik halkalar üzerinde hidroksi, alkoksi veya amino gibi elektron verici grupların bulunması hidrazonu kararsızlaştırmakta ve nadiren izole edilebilmesine neden olmaktadır (59); halo ve nitro gibi elektron çekici gruplar ise ara ürünün kararlılığını artırmakta, bunun sonucu olarak da hidrazon izole edilebilmektedir (59-61). α,β -Doymamış ketonlar üzerindeki aril gruplarının taşıdığı sübstitüentlerin siklizasyona etkilerinin daha ayrıntılı incelendiği çalışmalarda, pirazolin oluşturmak için simetrik olmayan dibenzalasetonlar kullanılmış, halka kapanmasının, elektron verici sübstitüentleri içeren fenil grubları yönünde daha kolay olduğu, buna karşılık elektron çekici grupları taşıyan fenil halkası yönünde zorlaştığı bulunmuştur (60,61).



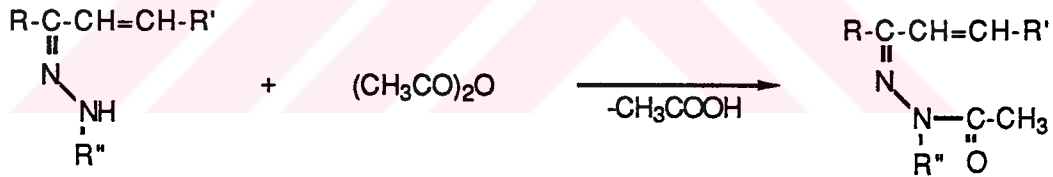
Terminal doymamışlığı olan keton hidrazonlarının, terminal doymamışlığı olan aldehit hidrazonlarından daha kolay siklize olduğu, keton bileşikleriyle çalışılırken direk olarak pirazolin elde edildiği (62,63), buna karşılık akrolein gibi terminal doymamışlığı olan aldehitlerle çalışılırken (62,64), hidrazon yapısındaki ara ürünün ele geçirilebildiği bildirilmektedir; ancak bu ara ürünün kolay siklize olabilmesi ve birçok aldehit bileşiğinin asetik asit içinde, hidrazinle doğrudan pirazolin vermesi, halka kapanmasının karbonil yapısından çok kullanılan çözücünün tabiatı, reaktif ve ara ürünün çözünürlüğüyle ilgili olduğunu göstermektedir.

Ara ürün olarak izole edilebilen hidrazonların siklizasyonu için değişik şartlar ve reaktifler önerilebilir. Bunlardan en basiti hidrazonun kapalı tüpte ısıtılmasıdır (47,48); ancak bu yöntem uygulama açısından pratik olmadığı gibi verim de düşüktür. Siklizasyon için asetik asit içinde ısıtma işlemi çok yaygın olarak kullanılmaktadır; asetik asit yerine formik asit denenmişse de verim asetik asitle yürütülen reaksiyonlardan daha düşük bulunmuştur (65). Nitro grubu taşıyan aril hidrazinler ile reaksiyonda oluşan hidrazonlar, ancak asetik asit içerisinde hidrobromik asit varlığında 2 saat ısıtma ile pirazolinlere dönüşebilmektedirler (66). Siklizasyonu sağlamak amacı ile etanol-hidroklorik asit (3) ve etanol-sodyum hidroksit (67,68) karışımları da kullanılmaktadır.

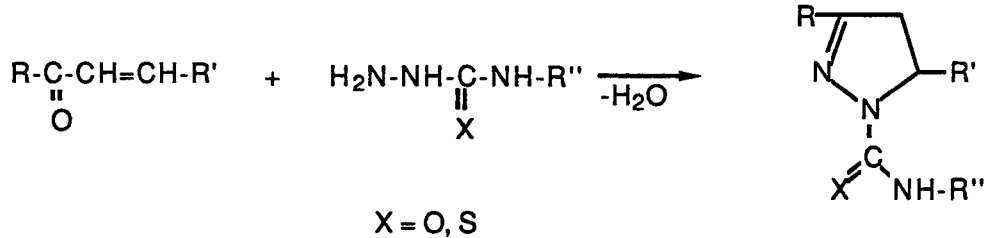
Nonsübstitüe hidrazonların siklizasyonu asetik anhidrit karşısında da yürütülebilir. Ancak bu takdirde hidrazon önce asetillenip, daha sonra siklize olur ve 1-asetilpirazolin meydana gelir (23,31).



Sübstitüe hidrazonların bu şartlarda siklizasyonları mümkün olmayıp, reaksiyon asetilhidrazon safhasında kalır.



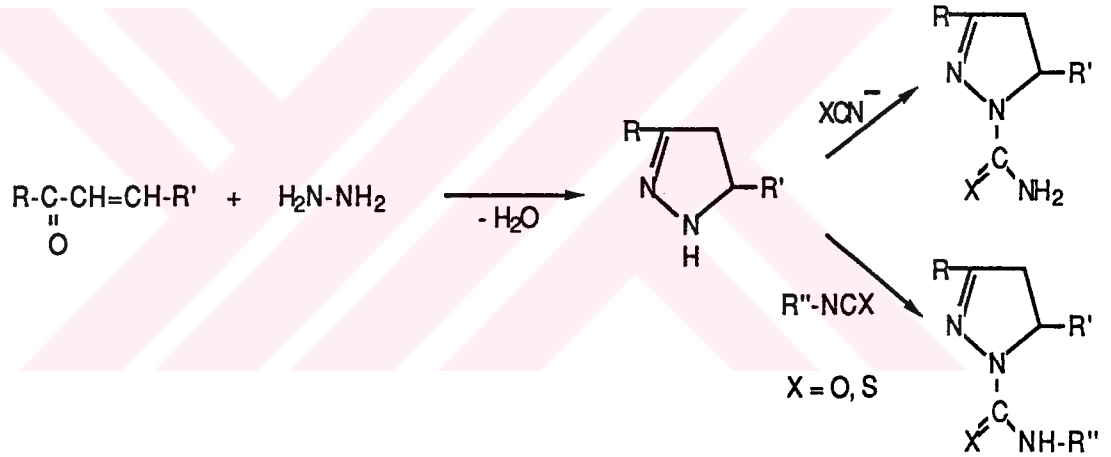
α,β -Doymamış karbonil bileşiklerinin semikarbazit veya tiyosemikarbazitler ile reaksiyonu sonucu 1-karbamoil veya 1-tiyokarbamoil-2-pirazolinler oluşmaktadır.



Bu sentezde dikkati çeken nokta, ara ürün olarak meydana gelen semikarbazon veya tiyosemikarbazonun asitli ortamda genellikle kararlı olması ve halkanın kapanmamasıdır (48,67-69). Bununla beraber, çoğu zaman bu ara ürünler kapalı tüpte (48) veya asetik asit içinde ısıtmakla

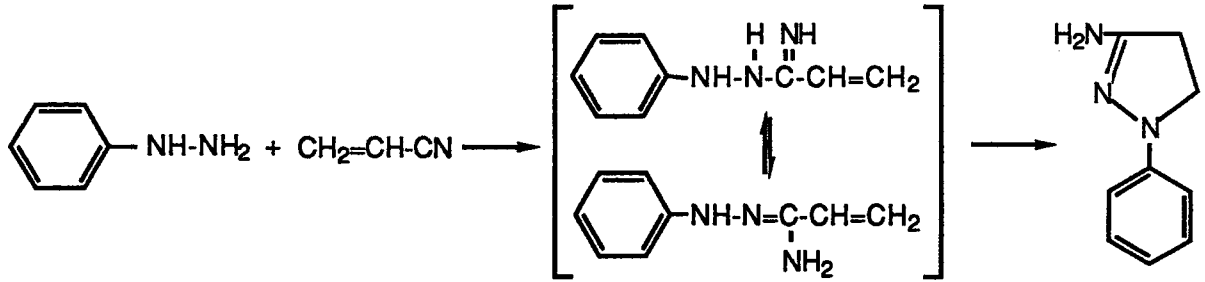
pirazoline dönüşmektedir; ancak bazen asetik asit içinde 1-karbamoil grubunun hidrolitik kopuşu da söz konusu olmaktadır. Bu nedenle 1-karbamoil- veya 1-tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin elde edilmesinde, α,β -doymamış karbonil bileşiklerinin, semikarbazit veya tiyosemikarbazitler ile sodyum hidroksit veya sodyum asetat karşısında, etanol içinde ısıtılması tercih edilmektedir (67-69).

Bu grup bileşiklerin sentezleri için uygulanan başka bir yöntemde, önce hidrazinle halka kapatılmakta, oluşan ürün daha sonra asit ortamda alkali siyanatlar veya tiyosiyanatlarla reaksiyona sokulmaktadır (52,70-73). 1-N-Süstitüekarbamoil- veya tiyokarbamoil-2-pirazolinler ise hidrazinle halka kapatılmasını takiben oluşan ürünün, aril veya alkil izosiyanat ya da izotiyosiyanatlarla muamelesi sonucu elde edilmektedirler (14,26-28, 45,46,63).



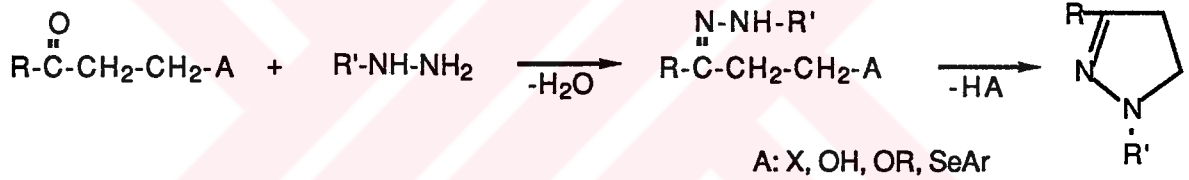
2 . α,β -Doymamış nitrillere katım

α,β -Doymamış nitrillere aril hidrazinlerin katımı sonucu, 1-aril-3-amino-2-pirazolinler oluşmaktadır. Reaksiyon nitril grubuna hidrojen katımı ile başlar; oluşan imin yapısındaki ara ürünün tautomer formu üzerinden karbon-karbon çifte bağına katım ile devam eder ve amino pirazolin oluşur. Reaksiyon, sodyum etoksit karşısında yürümekte ve tamamlanması uzun süre almaktadır. Alkil hidrazinlerle yapılan reaksiyonlar da aynı şartlarda olur; alkoksit katalizör, susuz ortam ve uzun reaksiyon süreleri gerekir (74).

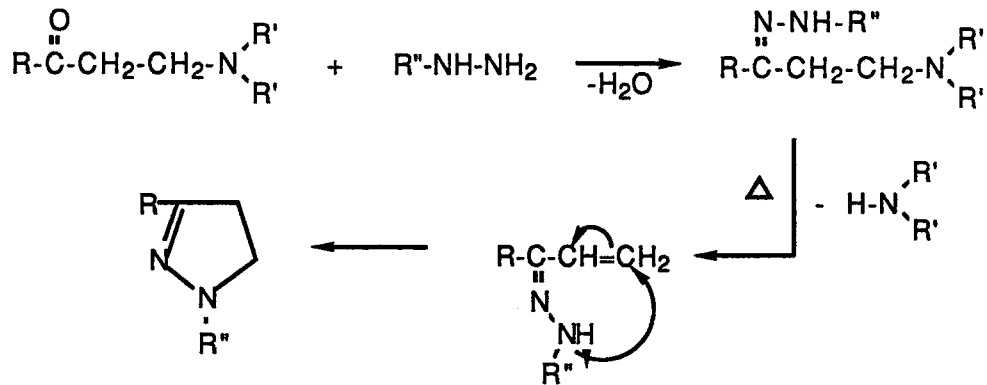


3 . β -Süstitüe ketonlar ile kondenzasyon

Pirazolinler, alkil veya aril hidrazinlerin, β -konumunda dialkilamino (26, 75-77), kloro (71), bromo (72), hidroksi (78), alkoksi (79), arilseleno (80) gruplarını taşıyan etil ketonlarla reaksiyona girmesi sonucu da elde edilebilirler.

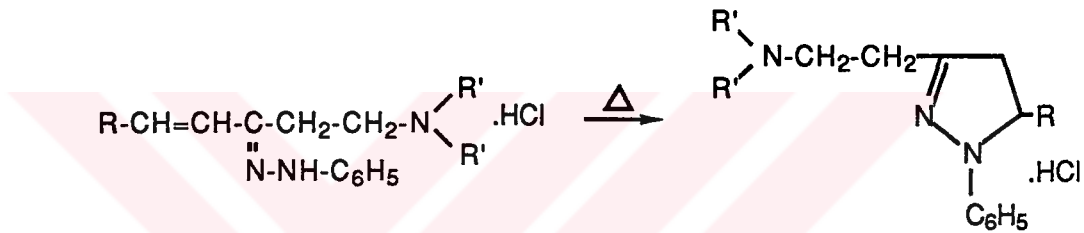


Dialkilaminoetil ketonlarla (Mannich bazları) yapılan reaksiyonlarda önce karbonil grubundan hidrazon, bunu takiben β -eliminasyonla etilenik yapı oluşmakta ve nihayet meydana gelen çifte bağ katım olmaktadır (76).

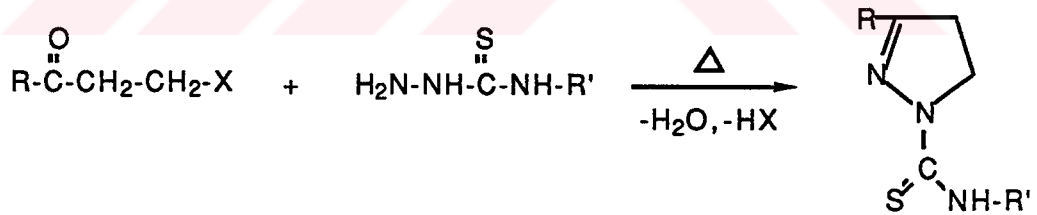


Reaksiyon, aril hidrazinler ile asetik asit, etanol, etanol-sodyum asetat, etanol-hidroklorik asit, 2N hidroklorik asit veya sodyum hidroksidin sudaki %3 lük çözeltisi içinde yapılırken (74), alkil hidrazinler ile nötral ya da bazik ortamlarda yapılmaktadır; her iki durumda da genellikle sıcakta çalışılır.

β -Dialkilaminoetil- α,β -doymamış ketonların, yani α,β -doymamışlık içeren Mannich bazlarının pirazoline dönüşmesi, halkanın çifte bağ yönünde kapanması ile olmaktadır. Bu da çifte bağa katımın, normal Mannich bazlarında görülen alkilamin eliminasyonu ve bunu takiben siklizasyon şeklinde yürüyen mekanizmadan daha kolay olduğunu göstermektedir (2).

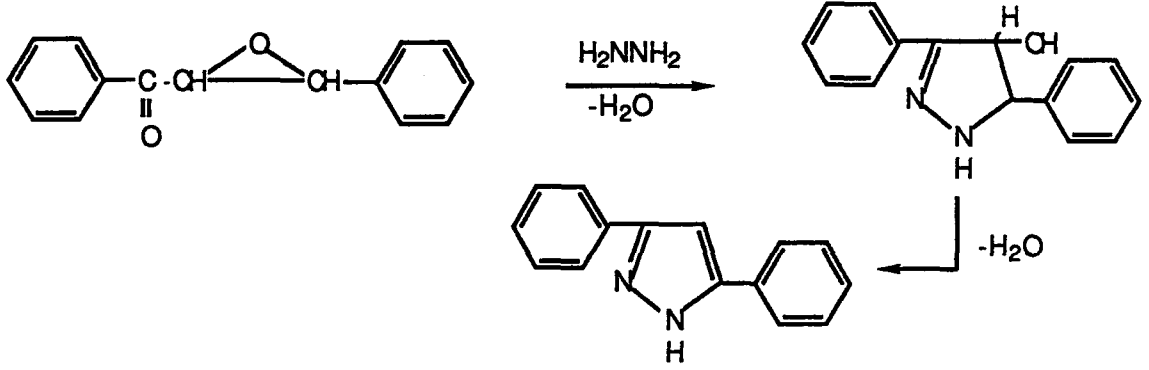


Bu yöntemle, β -haloketonlar ile tiyosemikarbazitler reaksiyona sokulduğunda 1-tiyokarbamoil pirazolinler oluşmaktadır (72,81).

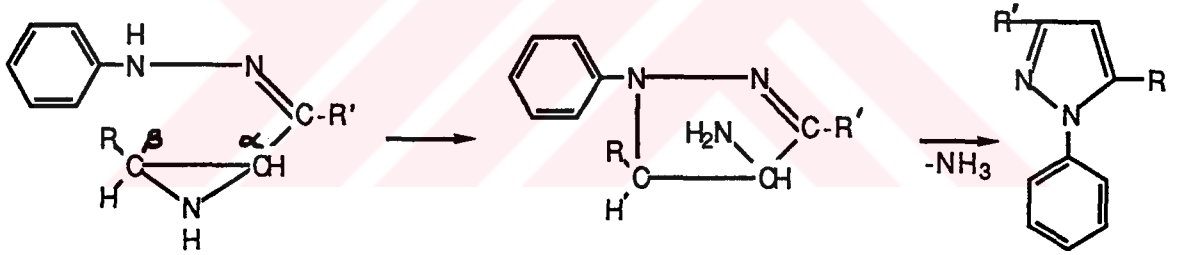


4. Oksiran ve aziridinlerle kondenzasyon

α,β -Doymamış keton oksitleri (keto-oksiranlar), hidrazin ile reaksiyona sokulduklarında 4-hidroksipirazolinler elde edilir (82); ancak meydana gelen 4-hidroksipirazolinler, asit ve alkaliler karşısında, sıcakta su eliminasyonu ile pirazol haline dönüşürler.

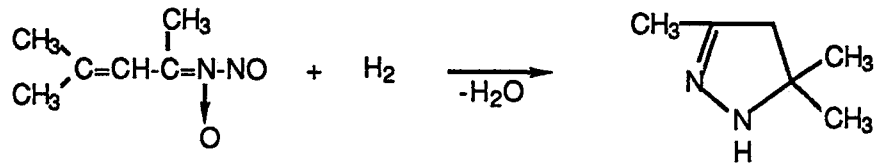


Etileniminoketonlar (keto-aziridinler) da oksitler gibi davranarak 4-aminopirazolin ve pirazollerini oluştururlar (83). Bu reaksiyonda, trans-etileniminoketonlar aminopirazolinleri, cis-etileniminoketonlar ise pirazollerini verir. cis-Etileniminoketonlarla çalışıldığında hidrazon oluşumundan sonra, hidrazon hidrojeninin, β -karbonuna arka yüzeyden saldırması sonucu, komşu hidrojene trans konumunda bulunan ve eliminasyona müsait bir amino grubu meydana gelmektedir; bu amino grubunun kendiliğinden kopmasıyla pirazol oluşur (83).

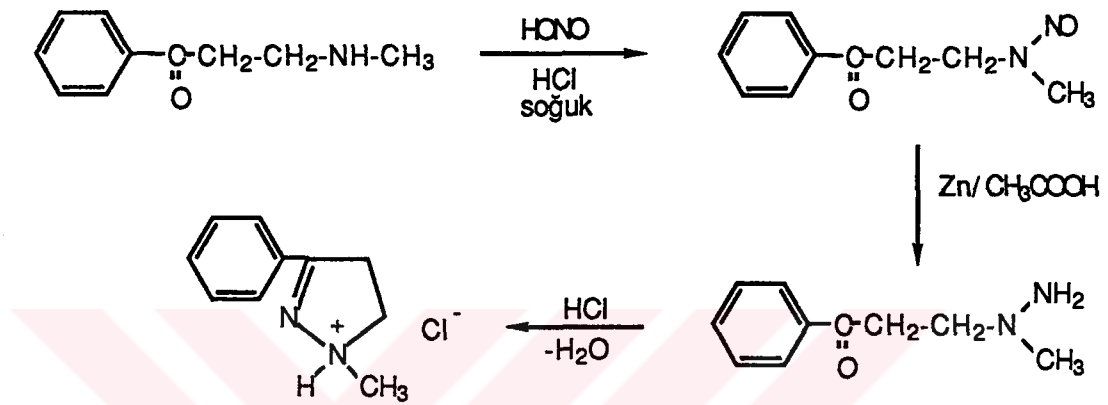


5. Diğer hidrazin reaksiyonları

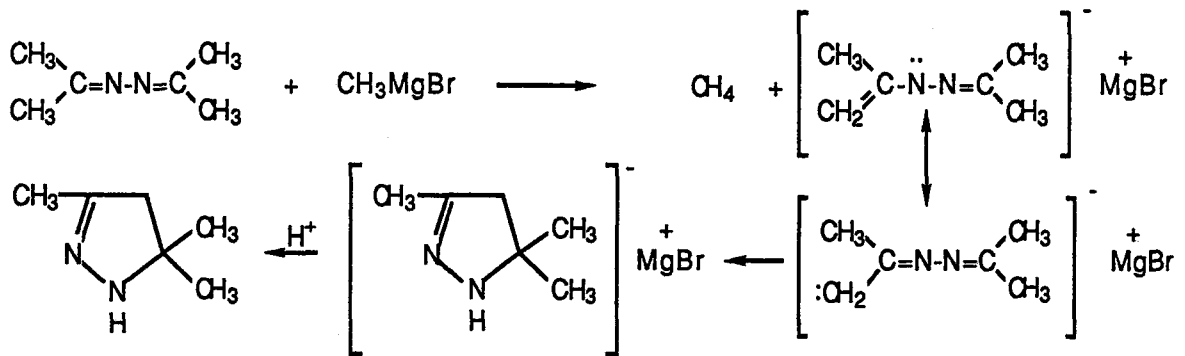
α,β -Doymamış ketonların hidrazinlerle reaksiyonuyla daha önce bahsedildiği şekilde pirazolin elde edilebildiği gibi, çok yaygın olmamakla beraber hidrazin komponentini reaksiyon sırasında oluşturarak da çalışılmıştır. Bunun bir örneğini α,β -doymamış pernitroso bileşiklerinin redüksiyonu oluşturur. Bu bileşik asetik asitli ortamda çinko ile redüklendiğinde, pernitroso grubu hidrazon haline geçmekte ve halka kapanmaktadır (84).



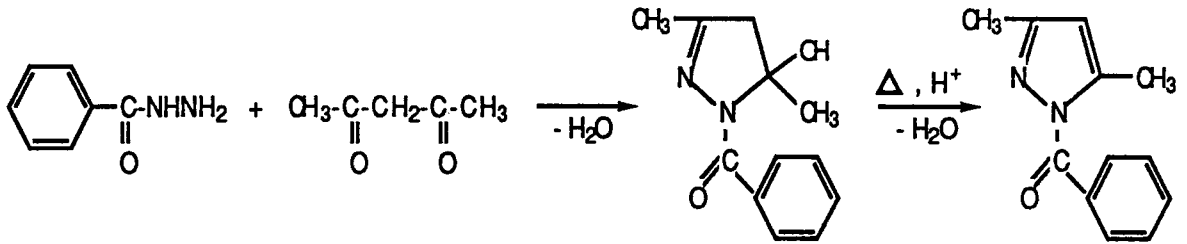
Hidrazin komponentinin reaksiyon ortamında oluşturulmasının bir başka örneğini, β -aminoketonların nitrozolandıktan sonra redüklenmeleri şeklinde yürütülen pirazolin sentezleri oluşturur. Bu yöntemde fenil β -metilaminoetil ketondan hareketle, nitroz asitle nitrozolama, çinko-asetik asit ile redüksiyon ve hidroklorik asit karşısında siklizasyonla 1-metil-3-fenil-2-pirazolin hidroklorür elde edilmiştir (75,77).



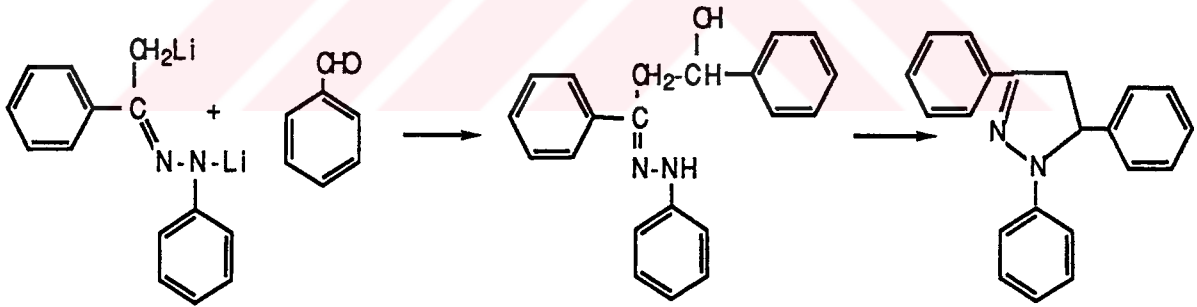
Hidrazinin ketonlarla reaksiyon ürünü olan ketazinlerden de pirazolin elde edilmiştir. Bu reaksiyon ilk olarak *Curtius* ve *Fösterling* (85) tarafından intramoleküler katımın ender örnekleri olarak gösterilmiştir. Reaksiyon okzalik asit, maleik asit (85) ve kalay klorür (86) gibi asit katalizörler karşısında yürür. Yöntemin alkilmagnezyum halojenürlerle uygulandığı örnekler de bulunmaktadır. Bu yöntemle, örneğin aseton azini metilmagnezyum bromürle reaksiyona sokarak, 3,5,5-trimetil-2-pirazolin (87) elde edilmiştir. Metilmagnezyum bromürle yürütülen reaksiyon için önerilen mekanizma aşağıda gösterilmiştir.



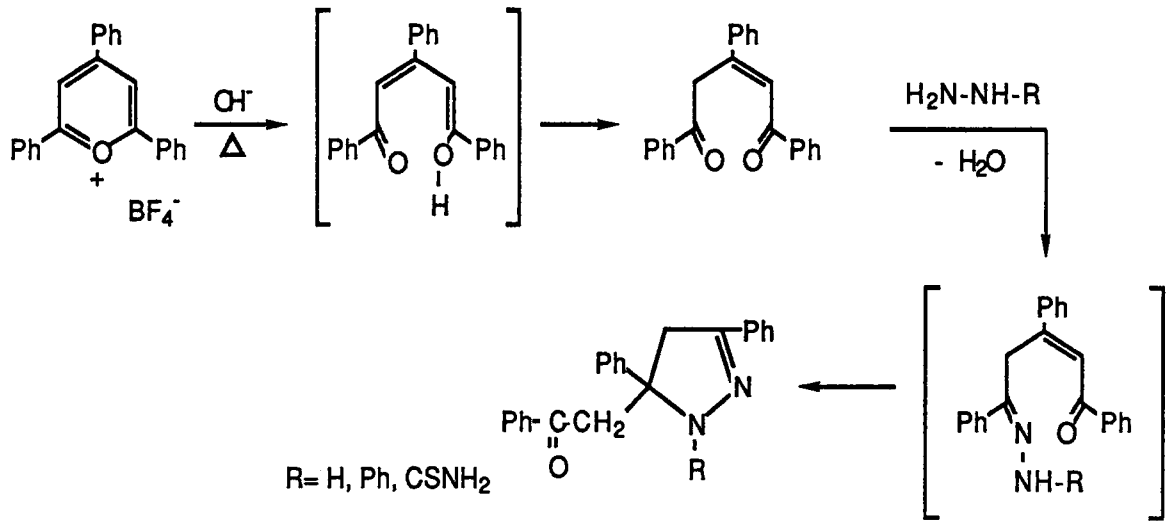
Hidrazidler, β -diketonlarla reaksiyona girdiğinde 1-açıl-5-hidroksipirazolinleri verirler; bu bileşikler de asit vasatta ısıtıldığında su kaybederek 1-açilpirazollere dönüşür. Bu yöntemle benzoil ve izonikotinoilhidrazitler ve asetilasetonun reaksiyonundan 1-benzoil- ve 1-izonikotinoil-3,5-dimetil-5-hidroksi-2-pirazolinler elde edilmiştir (88).



Preparatif bakımdan önemli olmamakla beraber, pirazolin sentez yöntemleri arasında dilityum asetofenonfenilhidrazonunun aldehit ve ketonlarla reaksiyonu da sayılabilir (89).



2,4,6-Trifenilpirilyum bileşiklerinin, örneğin 2,4,6-trifenilpirilyum tetrafluoroboratın hidrazin, fenilhidrazin veya tiyosemikarbazit ile reaksiyonu sonucu 3,5-difenil-5-fenaçil-2-pirazolinler elde edilmiştir. Reaksiyon, trietilamin karşısında etanol içinde ısıtma şeklinde uygulanmaktadır. Reaksiyon, reaktivitesi fazla olan, konjugasyona girmemiş karbonilin hidrazon oluşturması ile başlar. Daha sonra karbon-karbon çifte bağına intramoleküler katım sonucu pirazolinler meydana gelir (20,90,91).

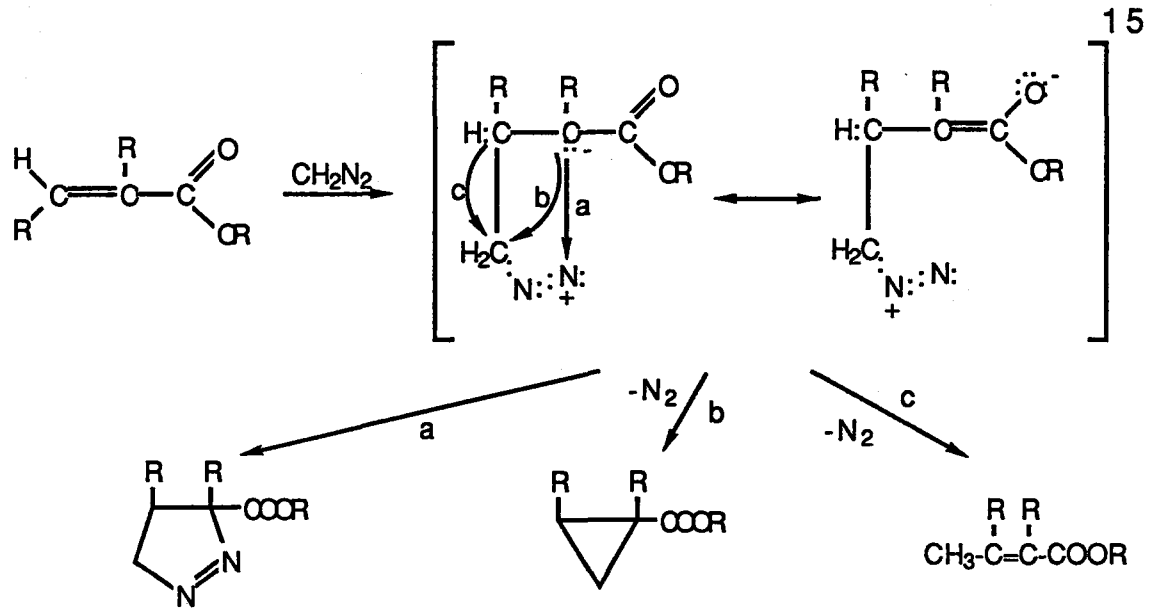


C . Diazoalkanların karbon-karbon çifte bağına katımı

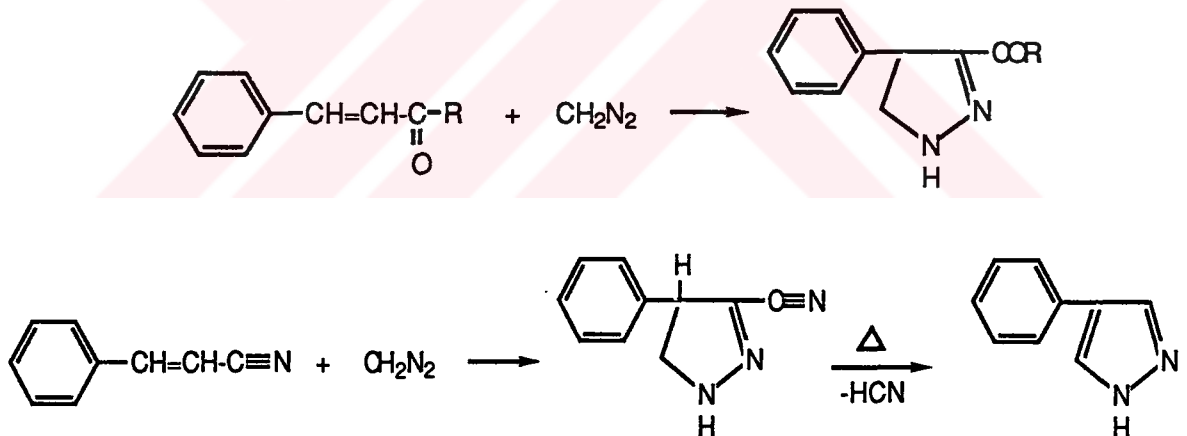
Pirazolinler, α,β -doymamış esterlerin diazoalkanlarla reaksiyonundan da kolaylıkla elde edilebilirler. Reaksiyonun ilk aşamasında, diazoalkanın (örneğin diazometanın) karbon atomu, karbetoksi veya benzeri aktiflenmiş grupların β -konumlu karbon atomu ile bağ yapar. Reaksiyon sonucunda 1-pirazolin, siklopropan ve metilsüstitüe olefinler oluşur (92).

1-Pirazolin bazen kendiliğinden, bazen de asit ilavesi ile 2-pirazoline dönüşür (93). Reaksiyonun stereospesifik olduğu ve stereospesifikliğin mekanizması üzerinde değişik görüşler ileri sürülmekle beraber, önerilen mekanizmaları kanıtlayıcı deneysel bulgular bulunmamaktadır.

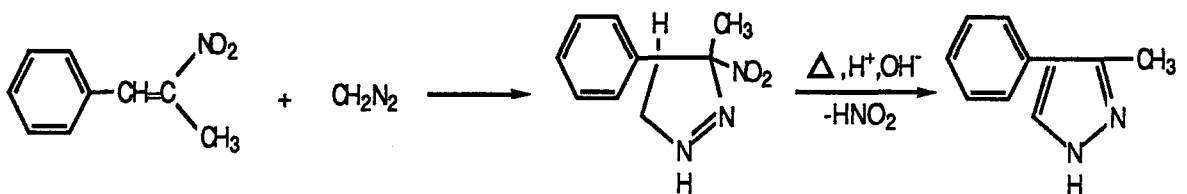
Bu yöntemle pirazolin sentezinde, birçok α,β -doymamış esterler kullanılır. Ancak bu bileşiklerin yanında anhidritler (94), sülfonlar (95), laktonlar (96) ve kinonlar (97) da kullanılmıştır.



Diazometan α,β -doymamış ketonlarla açilpirazolinleri (34,35), α,β -doymamış nitrillerle ise siyanopirazolinleri verir; ancak distilasyon sırasında HCN çıkışı olur ve pirazoller oluşur (93).



Sekonder nitroolefinlerin diazometanla reaksiyonunda da pirazolinler oluşmakta; fakat ısı, asit veya baz etkisiyle nitro grubu koparak sonuçta pirazoller elde edilmektedir (98).



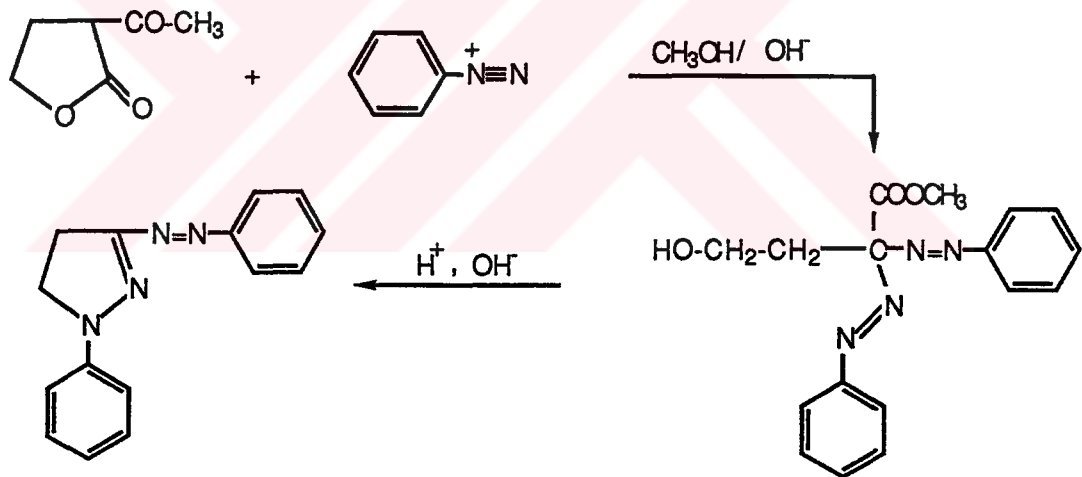
Diazometan, α - veya β -halo- α,β -doymamış esterlerle, hidrojen halojenür kaybederek pirazole dönüşen dayanıksız pirazolinleri vermektedir.

Etilen, 1,1-difeniletilen, 1,1-di(p-sübstitüefenil)etilen gibi doymamış bileşiklere diazometan etkisi ile de pirazolinler oluşur.

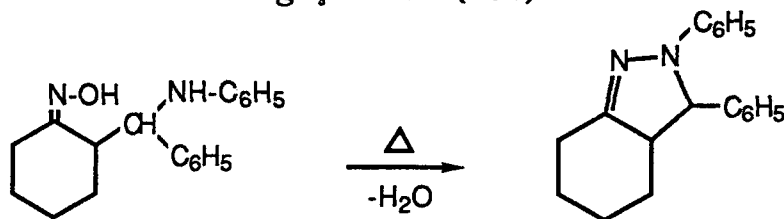
Pirazolin sentezlerinde diazometandan başka diazoetan ve diazopropan gibi diazoalkanlar da kullanılmış (99); genellikle oda ısısında (100), kloroform (34), metilen klorür, eter (35), metanol-eter (96), eter-benzen karışımı (97), petrol eteri (98) gibi solvanlar içerisinde çalışılmıştır.

D. Diğer pirazolin sentezleri

Pirazolin bileşiklerinin sentezi için, yukarıdaki sınıflandırmalara girmeyen daha başka yöntemler de geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri de aril diazonyum tuzlarının kuvvetli alkali ortamda 3-asetilbütirolaktonlar ile reaksiyonudur; bu reaksiyonda 1-aril-3-arilazo-2-pirazolinler meydana gelmektedir (101).



Çeşitli yapılarda molekül içindeki iki azot arasında bağ oluşturarak da 2-pirazolinler elde edilebilir. Bunun örneklerinden birisi β -amino oksimlerin N,N'-disikloheksilkarbodiimid (DCC) veya fosforpentaklorür gibi su çekici bir ajanla dehidrate edilmesidir. Reaksiyon, Mannich bazlarına da uygulanabilmesi bakımından ilgi çekicidir (102).



FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

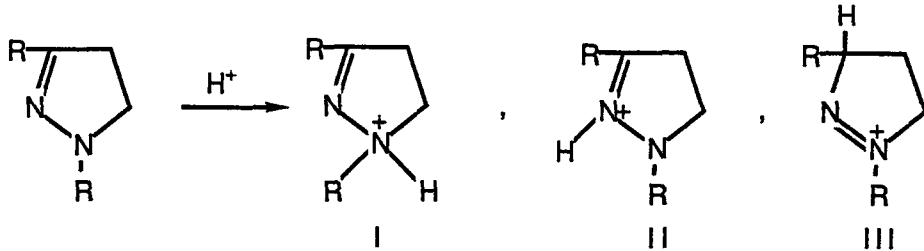
Fiziksel özellikleri

Süstitüent içermeyen veya küçük süstitüentler içeren pirazolinler sıvı haldedir; süstitüent sayısı arttıkça veya bağlanan gruplar büyüdükçe genellikle beyaz veya açık sarı renkli kristalize bileşikler haline dönüşürler. Kaynama ve erime dereceleri süstitüentlere bağlı olarak değişir. Genellikle etanol, aseton, eter, kloroform gibi organik çözücülerde çözünürlerken, suda çözünmezler; zayıf baz özelliklerinden dolayı asitlerde de çözünebilirler.

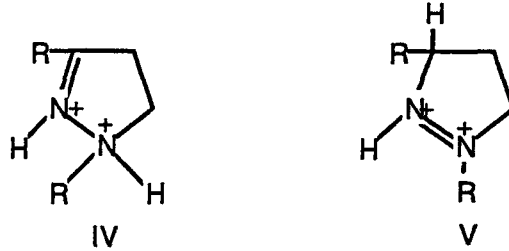
Baziklikleri

Pirazolinler zayıf bazik bileşikler olup, süstitüent taşımayan pirazolinin pKa değeri 4.62 'dir. Süstitüentlerin etkisi ile pKa değerindeki değişimler incelenmiş ve değişik süstitüentlerin katkı değerleri bildirilmiştir(103).

Asitler karşısında protonlanmanın hangi azot üzerinden olduğu da araştırılmıştır. *Elguero* ve *Jacquier* (104) tarafından 1 numaralı azot üzerinden (I) protonlandıkları ortaya konulmuşsa da, daha sonraki araştırmalarda UV, IR ve NMR bulgularına dayanılarak 2 numaralı konumdan protonlanmış (II) bileşiğin ve 1 numaralı konumdan protonlanmış fakat 1-pirazoline tautomerize olmuş (III) şekillerin de varlığı ortaya konulmuştur (103).

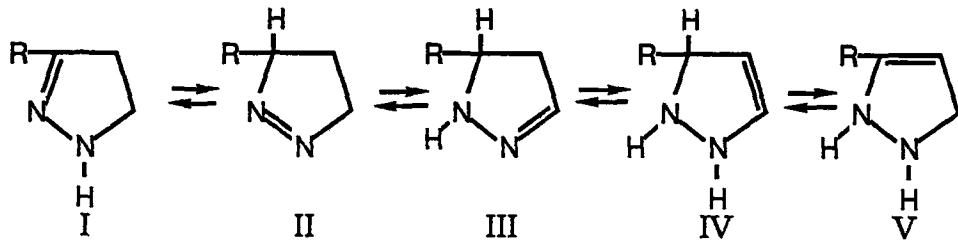


Yapılan araştırmalarda, ikinci defa protonlanmış yapıların (IV, V) ihmal edilebilecek derecede az olduğu belirlenmiştir (103).

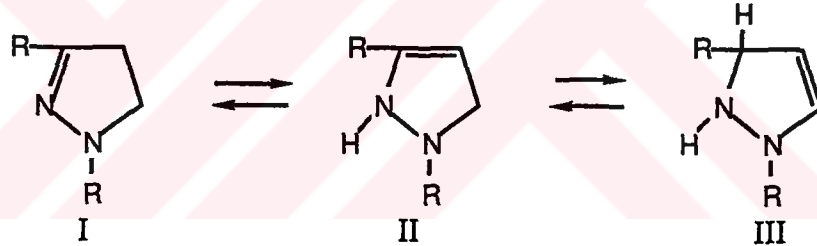


Tautomerizasyonları

Sübstitüent taşımayan pirazolin, en kararlı tautomer olan 2-pirazolin yapısındadır. 1 Numaralı azot atomu üzerinde sübstitüent içermeyen fakat azotlardan birisine komşu konumdaki karbon üzerinde bir sübstitüent taşıyan bileşiklerde, bu tautomerin (I,III) yanısıra, kararlı olmayan başka tautomerik yapılar da yazılabilir.

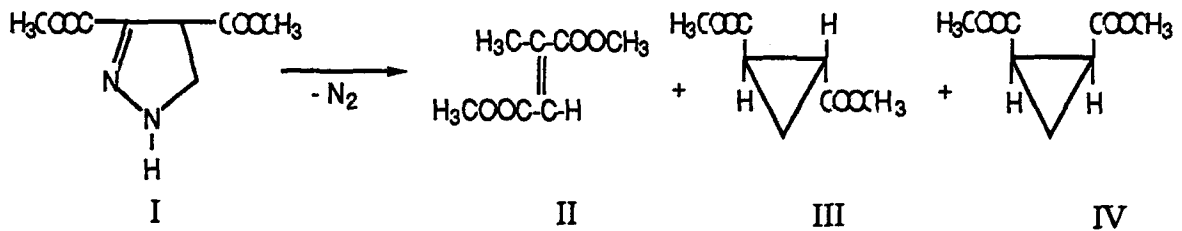


Sübstitüentlerinden birini azot, öbürünü ise diğer azota komşu konumdaki karbon üzerinde taşıyan disübstitüepirazolinler, aşağıda gösterilen üç tautomerik yapıda olabilirler; ancak bunlardan en kararlı olan şekil 1,3-disübstitüe-2-pirazolin (I) yapısıdır.



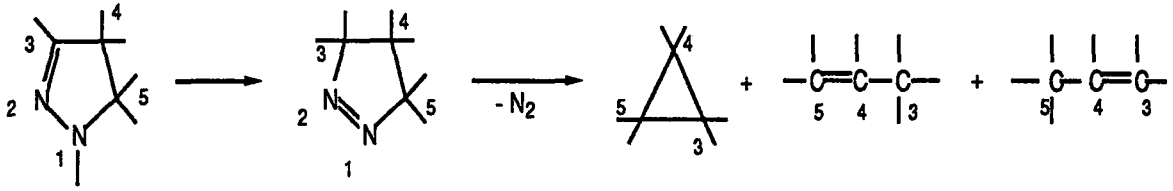
Pirolizleri

Sıvı pirazolinler kaynama derecesi, katı bileşikler ise erime derecesinin biraz üzerinde dekompoze olurlar. Bu parçalanmanın sonunda azot, siklopropan türevleri ve olefinler oluşmaktadır. Örneğin 3,4-dikarbmetoksi-2-pirazolinin (I) termal dekompozisyon ürünleri olarak azot, dimetil-2-metil-2-buten-1,4-dioat(II), trans-dimetil siklopropan-1,2-dikarboksilat (III) ve cis-dimetil siklopropan-1,2-dikarboksilat (IV) tespit edilmiştir (39, 94,105).



Değişik fonksiyonel gruplar içeren pirazolinlerin, termal dekompozisyonlarında meydana gelen ürünler de değişiklik gösterir; ancak ana ürünler yukarıda da belirtildiği gibi azot, siklopropan türevleri ve olefinlerden ibarettir. Bu siklopropan türevleri ve olefinik bileşikler bazen izomerik yapılar gösterebilirler.

2-Pirazolinlerin azot kaybını, 1-pirazolinlere prototropik rearanjmanı takiben gerçekleştirdiği, oluşan 1-pirazolinin azot eliminasyonunu takiben siklopropan türevlerini ve izomerik olefinleri verdiği bildirilmiştir (38,39, 94,105).



Literatürde pirazolinlerin termal dekompozisyonla, siklopropan türevleri ve olefinik bileşiklerden farklı parçalanma ürünleri verebildiklerine dair kayıtlar da bulunmaktadır. Örneğin *Kost ve Golubeva* (106) 5-fenil-2-pirazolinin koloidal platin ile ısıtılması sonucu β -fenil- β -aminopropiyonitril, 4-izopropil-5-izobutil-2-pirazolinden ise α -izopropil- β -amino- δ -metilkaprilonitril elde etmişlerdir. Bu araştırmacıların çalışmalarında, 3-metil-5-fenil-2-pirazolin aynı şartlarda dekompozisyona uğramayıp sadece pirazol türevine dönüşürken, 1,3,5-trifenil-2-pirazolin reaksiyon ortamından hiç değişikliğe uğramadan geri kazanılmıştır.

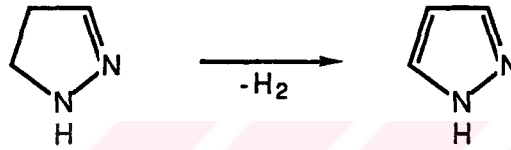
3 Numaralı konumda elektron çeken grup taşıyan veya 5 numaralı konumda alkil süstitüenti içeren 1-pirazolinlerde termal dekompozisyonun hızlı olduğu, 3 numaralı konumda alkil süstitüe bileşiklerin ise bu reaksiyonlara daha dayanıklı olduğu görülmekte, *Kost ve Golubeva* 'nın bulguları da bunu teyit etmektedir.

Termal dekompozisyon reaksiyonları, normal veya alçak basınçta ısıtılarak (94) veya distilasyon yoluyla (39) yapılabilir. Reaksiyon, ultraviyole (107), alüminyum oksit (107), potasyum hidroksit (38), ve bakır (99) tarafından katalizlenir.

Pirazolinlerin termal dekompozisyon sonucu siklopropan türevlerini vermelerinden preparatif amaçlarla da yararlanır; *Kishner-Wolff* (38) ve *Buchner-Curtius* (65) siklopropan sentezleri bu temele dayanır.

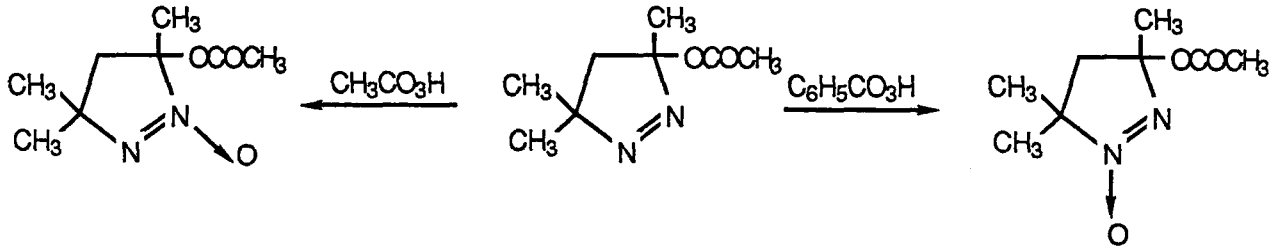
Oksidasyon reaksiyonları

Pirazolin ve türevleri çeşitli oksidan ajanlar karşısında dehidrojenasyon sonucu pirazollere dönüşürler. Dehidrojenasyonda %5 lik hidrojen peroksit (108), asbest-platin (94), kurşun tetraasetat (109), kromik anhidrit, civa oksit, civa asetat (110), brom (34,111), potasyum permanganat (34), kükürt veya selenyum (112,113), mangan dioksit (15,114), tetrakloro-1,2-benzokinon (14), N-bromosüksinimid (115), perasetik asit veya perbenzoik asit (116) gibi ajanlardan yararlanılmaktadır.



Bromla yapılan oksidasyonlarda, çalışma şartları ve reaktifin miktarına bağlı olarak dehidrojenasyonun yanısıra süstitüsyon da olabilmekte ve brompirazol oluşabilmektedir (111).

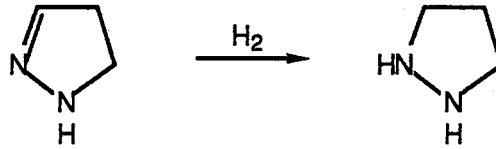
Azotlar üzerinde süstitüent içermeyen pirazolinlerin perasitlerle oksidasyon sonucu N-oksit oluşturabildikleri ve reaksiyonun, reaktif cinsine bağlı olarak farklı azotlar üzerinden yürüdüğü de öne sürülmektedir. Örneğin 3,3,5-trimetil-5-asetiloksi-1-pirazolinin perasetik asit veya perbenzoik asit ile oksidasyonundan iki farklı N-oksidin elde edildiği bildirilmektedir (117).



Oksidasyon reaksiyonları bazen halka açılmasına da neden olmaktadır. Bunun en basit örneği, havada oksitlenme sonucu azot ve propan oluşumudur (46).

Redüksiyon reaksiyonları

Pirazolinlerin redüksiyonları, pirazollerin redüksiyonlarından daha zor yürümektedir. Redüksiyonun ana ürünü pirazolidin türevleridir.

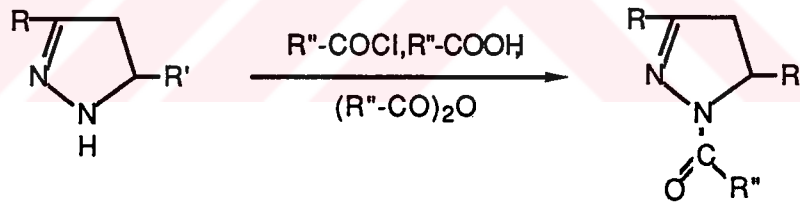


Reaksiyon, Raney nikeli karşısında katalitik hidrojenasyonla (41), veya butanol içerisinde sodyumla yapılabilir. Ancak sodyumla yapılan redüksiyonlarda, hidrojenasyonun yanısıra önemli ölçüde halka açılması da olmaktadır ; bu nedenle tercih edilmez (118,119).

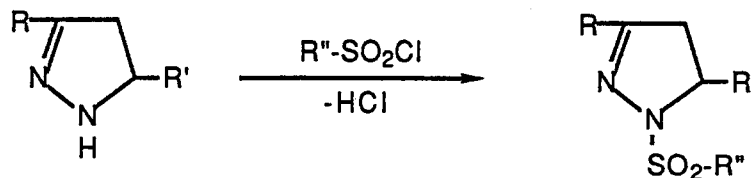
1 Numaralı konumdan yürüyen reaksiyonlar

1 Numaralı konumunda sübtitüent içermeyen 2-pirazolinler, sekonder aminlerin tipik reaksiyonlarını verirler.

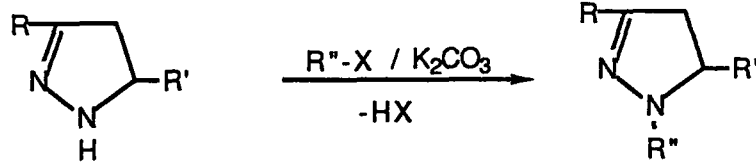
Karboksilli asitler, asit klorürleri veya anhidritleri ile açilasyon; örneğin asetilasyon ve benzoilasyon reaksiyonları yapılabilmektedir (45,46,51, 120).



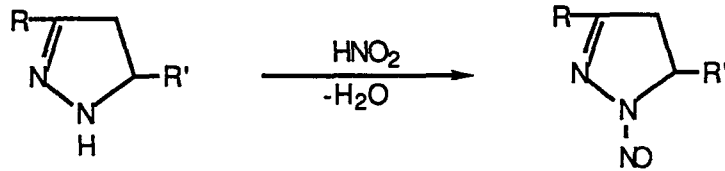
Aril veya alkil sülfonil klorürler ve benzeri sülfonlama ajanları ile 1-sülfonil türevlerini verirler (46).



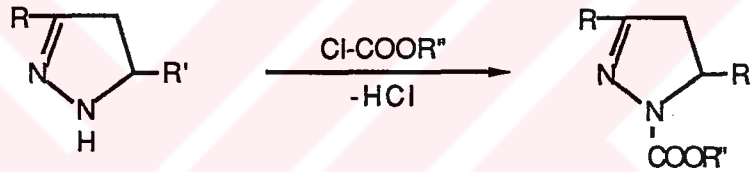
Alkilleme ve arilleme ajanları ile potasyum karbonat karşısında 1-alkil veya 1-aril türevleri meydana gelir (46). Bu bileşikler, açil türevlerinin redüksiyonu ile de elde edilebilirler (46).



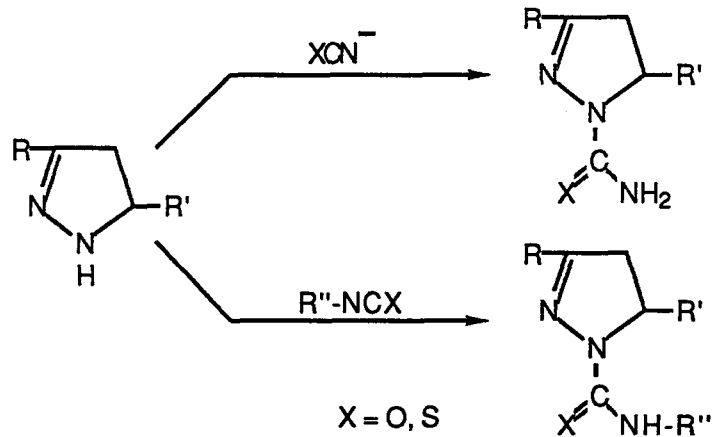
Sodyum nitrit asit ortamda 1-nitrozopirazolinleri oluşturur (46).



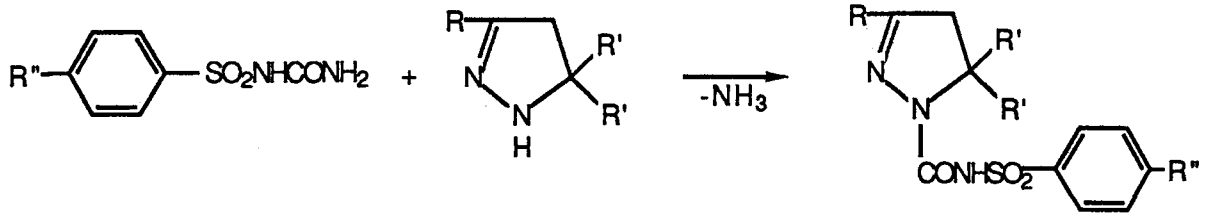
Kloroformik esterler ile bazik şartlarda, pirazolinin karbamat esterleri elde edilebilir (45,71).



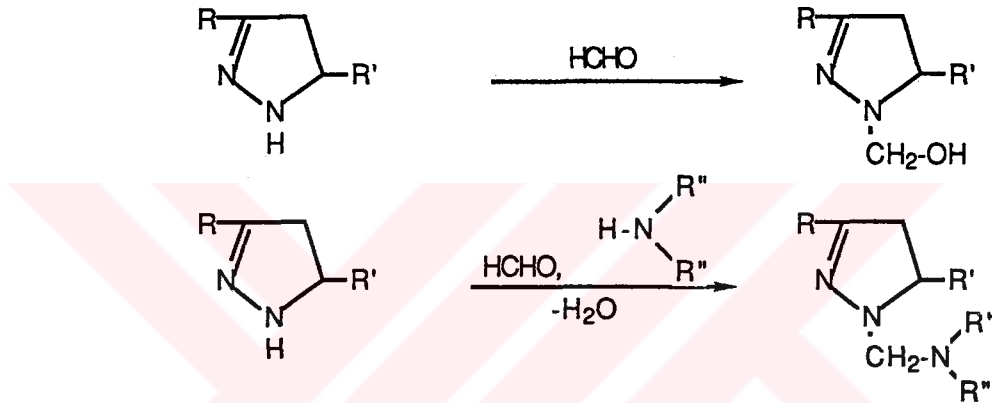
Pirazolinler, alkali siyanatlarla 1-karbamoil-, tiyosiyanatlarla ise 1-tiyokarbamoil- türevlerini verirler (52,70-73). Alkil veya arilozosiyanat ve izotiyosiyanatlarla ise N-sübstitüekarbamoil- ya da tiyokarbamoil- bileşik-leri oluşur (14, 26-28,45,46,63).



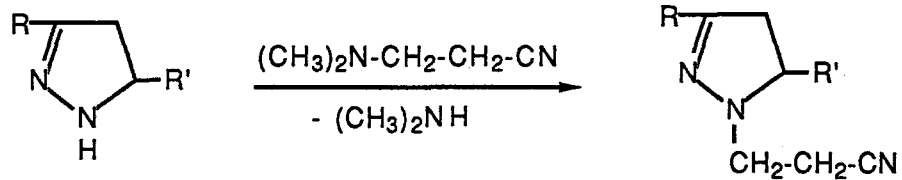
Gajevski ve arkadaşları (10) pirazolinleri, benzensülfonilüre türevleri ile reaksiyona sokarak, N-(benzensülfonil)karbamoil-2-pirazolinleri elde etmişlerdir.



1 Numaralı konumda sübstitüent içermeyen pirazolinlerde azota bağlı hidrojen, aktif hidrojen gibi reaksiyon vererek, formaldehit ile 1-hidroksi-metil- türevlerini, formaldehit karşısında aminlerle ise Mannich bazlarını verirler (121).

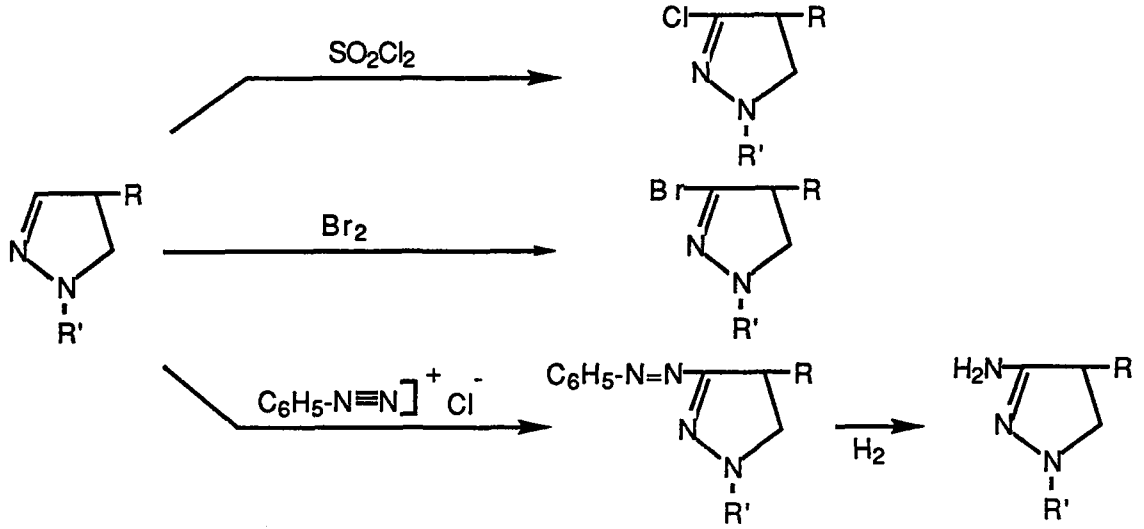


Kost ve arkadaşları (122) pirazolinleri β -dimetilaminopropiyonitril ile reaksiyona sokarak 1-(2-siyanoetil)- türevlerini elde etmişlerdir. Aynı araştırmacılar başka bir çalışmalarında, pirazolinlerin akrilonitrile katımı yoluyla da aynı maddeleri kazanmışlardır (118).

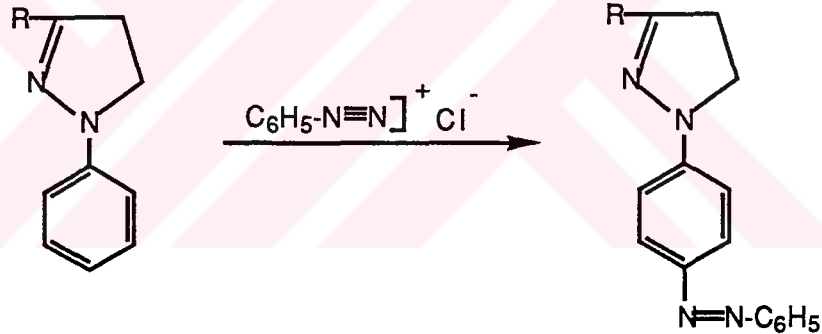


3 Numaralı konumdan yürüyen reaksiyonlar

1 Numaralı konumda sübstitüent içeren, fakat 3 numaralı konumda sübstitüent taşımayan bileşiklerde sübstitüsyonlar, 3 numaralı konumdan yürür. Örneğin sülfürl klorür ile 3-kloro-, kloroform içinde brom ile 3-bromo- (123), arildiazonyum tuzları ile 3-arilazopirazolinleri verirler; bu şekilde oluşan diazo bileşiklerinin redüksiyonu ile 3-aminopirazolin elde edilmiştir (74).



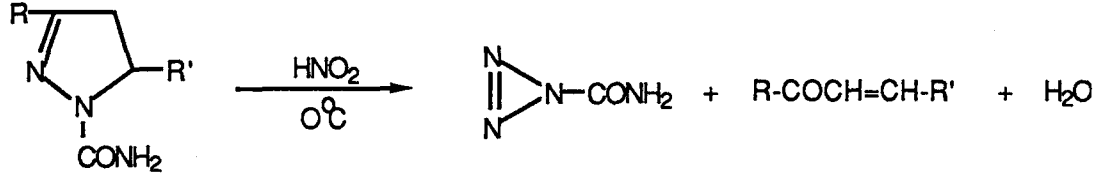
3-Sübstitüe-1-fenil pirazolinlerin arildiazonyum tuzları ile muamelesinde, reaksiyon pirazolin halkası yerine 1-fenil grubunun para konumundan yürümektedir (74).



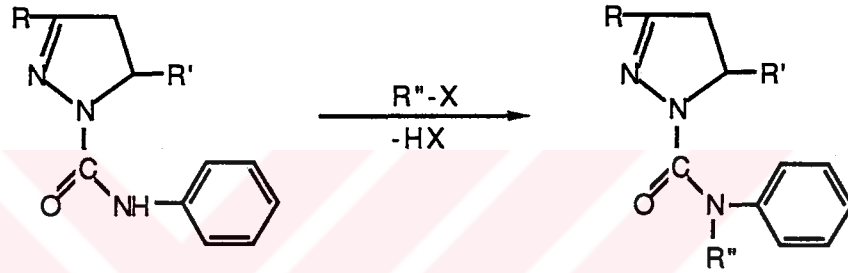
1-Karbamoil ve tiyokarbamoil grubu reaksiyonları

Pirazolin halkası üzerinde değişik konumlarda karbamoil ve tiyokarbamoil grupları içeren bileşikler hazırlanmıştır. Ancak 1-karbamoil-ve 1-tiyokarbamoil-2-pirazolinlerde, söz konusu fonksiyonel gruplar üzerinde çok az çalışma bulunmaktadır.

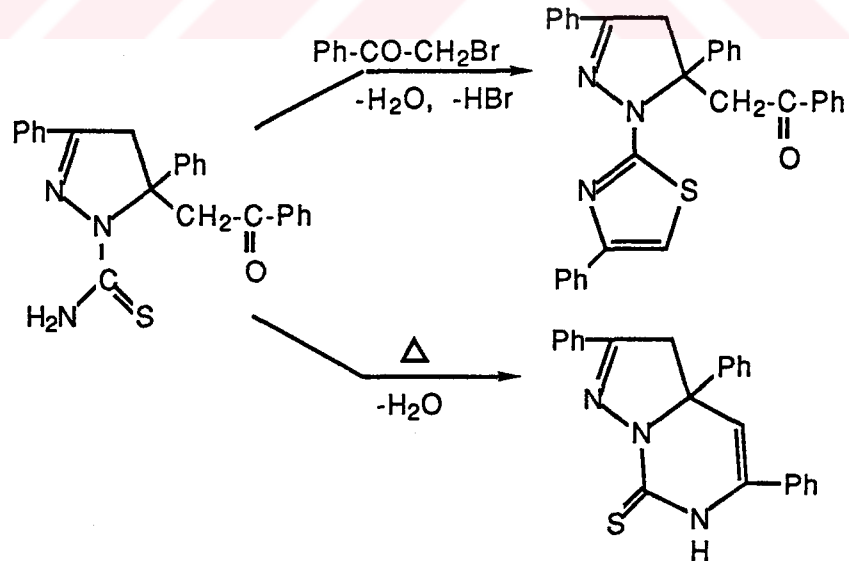
1-Karbamoil-3,5-dialkil-2-pirazolinlerin nitroz asit ile 0 °C de reaksiyonları sonucunda, pirazolin halkasının açılarak karbamoilazid ve α,β -doymamış keton oluşturduğu bildirilmektedir (124).



Grosscurt, van Hes ve Wellinga (26-28) çalışmalarında 1-N-fenil-karbamoil-3,4- ve 3,5-difenil-2-pirazolin türevlerini, alkali ortamda alkil halojenürlerle reaksiyona sokarak, karbamoil azotu üzerinden alkilemişlerdir.



Molina, Tarraga ve Serrano (91) ise 1-tiyokarbamoil-3,5-difenil-5-fenaçil-2-pirazolinin fenaçil bromürle reaksiyonu sonucunda 1-tiyazolil-pirazolin ve aynı ilkel maddenin asetik asitli ortamda uzun süre ısıtılması ile pirazolo[1,5-c]pirimidin-7-tion yapısında bileşikler elde etmişlerdir.



Üzerlerinde uygulamalar bulunmamakla beraber, 1-karbamoil- ve 1-tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin, bu fonksiyonel gruplara ait bilinen klasik reaksiyonları vermeleri doğaldır.

Tanuma reaksiyonları

Pirazolinler, halka içi azotları nedeni ile aminlerin ve alkaloidlerin tanınmasında kullanılan çeşitli belirteçlerle pozitif reaksiyon verebilirler. Fakat bu reaksiyonların çoğu, pirazolin sentezindeki ara ürün olan hidrazonlarla da yürür. Bu nedenle hidrazonlarla pirazolinlerin ayırımını sağlayacak reaksiyonlara gereksinme vardır. 1885 yılında *Knorr* (1) tarafından bulunup, daha sonraki yıllarda geliştirilen ve *Knorr pirazolin testi* olarak tanımlanan bir reaksiyonla bu amaç sağlanabilmektedir (1,125,126).

Knorr pirazolin testi, bileşiğin derişik sülfürik asiddeki çözeltisi üzerine, bir damla ferri klorür çözeltisi ve kromik asit, potasyum bikromat, sodyum nitrit veya nitrik asit gibi oksidan bir ajan ilave edilerek yapılır; reaksiyon sonucunda mavi-mor bir renk oluşur. Bu test çok küçük miktarlarda pirazolin bileşiklerinin tanınmalarına olanak verir; hidrazonlar bu reaksiyonu vermezler.

Reaksiyonda pirazolinlerin bipirazol yapısında olduğu sanılan boya maddelerine okside oldukları ileri sürülmekte, ancak kesin yapı belirtilmemektedir (43). *Knorr* pirazolin testinin değişik bir uygulaması kağıt üzerinde yapılabilmektedir; kontrol edilecek bileşiğin çözeltisi ile ıslatılmış bir filtre kağıdı brom buharları ile temas ettirildiğinde yeşil renk oluşması pirazolinin varlığını gösterir (125).

Pirazolinlerin hidrazonlardan ayırımına uygun başka bir yöntem, sodyum amalgam ile redüksiyondur. Bu redüksiyon sonucunda hidrazon amin türevi verirken, pirazolin bu şartlarda redüktörden etkilenmemektedir; redüksiyonla amine dönüştürülen hidrazon, amin belirteçleri ile tanınmaktadır (125,126). Ancak bu test, büyük miktardaki örneklerle uygulanabilmekte ve bazı durumlarda başarılı olamayabilmektedir (126).

1-Nonsübstitüe pirazolinler, 4-dimetilaminobenzaldehidin derişik hidroklorik asit ve alkoldeki çözeltisi ile (127) sarı renkli bileşiklere, 4-dimetilaminosinnamaldehydin aynı karışımdaki çözeltileriyle ise mor renkli bileşiklere dönüşmektedirler.

SPEKTRAL ÖZELLİKLERİ

UV spektrumları

1 Numaralı konumda sübstitüent içermeyen pirazolinler , 240 nm civarında maksimum absorpsiyon gösterirler. Moleküle 1 veya 3 numaralı konumdan bir aromatik sübstitüent girdiğinde 280 nm civarında ikinci bir maksimum görülür.

1-Arilpirazolinlerde 3 numaralı konuma ikinci bir aromatik sübstitüent girmesi halinde, 280 nm deki absorpsiyon 350 nm civarına kaymaktadır. 5 Numaralı konuma aril grubunun girmesi ise, bu absorpsiyonun dalga boyunu etkilemez. 350 nm deki bu bant, aromatik halkadaki sübstitüentlerden, rezonansın uzamasından dolayı fazla etkilenmez. 240 nm deki absorpsiyon bandı ise sübstitüentlere oldukça hassastır (29,128).

1 Numaralı konumdaki fenil halkasına nitro gibi elektron çeken gruplar girdiğinde absorpsiyon 395-400 nm ye kaymaktadır.

Pirazolinlerin 240 nm deki absorpsiyonlarının C=N $n-\pi^*$ geçişine (129), 350 nm deki absorpsiyonlarının ise Ar-C=N-N-Ar (56) kromoforuna bağlı olduğu bildirilmektedir (56,128).

3,5-Diarilpirazolinler 220-240 ve 270-300 nm de, 1-alkil-3,5-diarilpirazolinler 220-235 ve 300-310 nm de, 1,3,5-triarilpirazolinler ise 220-255 ve 350-365 nm arasında iki absorpsiyon maksimumu vermektedir (56).

α,β -Doymamış ketonlar, 225 nm civarında UV absorpsiyonu yaparlarken, bu bileşiklerden hazırlanan semikarbazonların bu bandı 25-35 nm daha uzun dalga boylarında verdikleri, halka kapanması ile oluşan 1-karbamoil- bileşiklerinin spektrumunda ise bu bandın yine 225 nm civarına geri döndüğü görülmektedir (69, 130).

1-Tiyokarbamoilpirazolinlerin UV spektrumlarında 325 nm de absorpsiyon maksimumu görüldüğü bildirilmiştir (81).

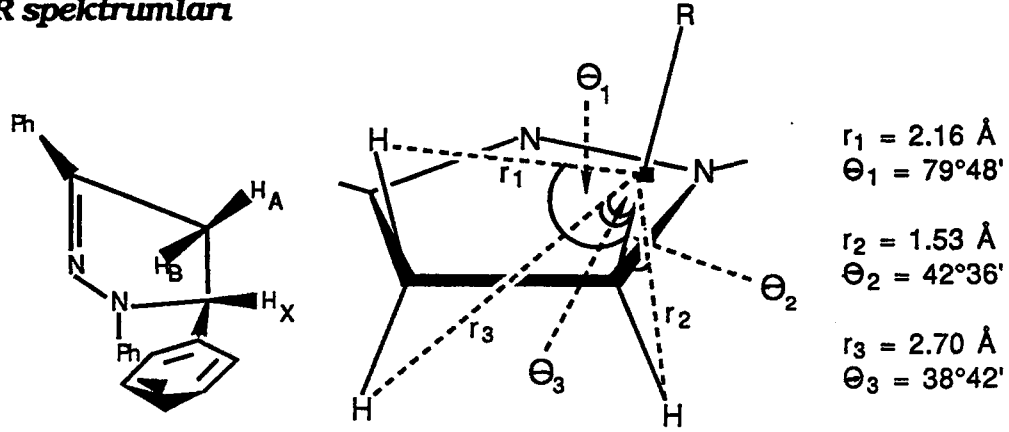
IR spektrumları

Pirazolinlerin IR spektrumlarında en önemli ve incelenmesi gereken kısım $1660-625\text{ cm}^{-1}$ arasındadır. Bu bölgede C=N gerilim titreşimleri $1600-1590\text{ cm}^{-1}$, 4 nolu konumdaki metilen grubunun C-H deformasyon titreşimleri $1400-1350\text{ cm}^{-1}$, C⁵-N¹ arası gerilim titreşimleri $1160-1090\text{ cm}^{-1}$ ve 5 nolu pozisyondaki metin grubunun C-H düzlem dışı deformasyon titreşimleri $695-685\text{ cm}^{-1}$ arasında görülmektedir (29,128).

1-Nonsübstitüe pirazolinlerin $3350-3320\text{ cm}^{-1}$ de N-H gerilim pikini (131), 1615 cm^{-1} de ise C=N gerilim piklerini verdiği bildirilmiştir (121).

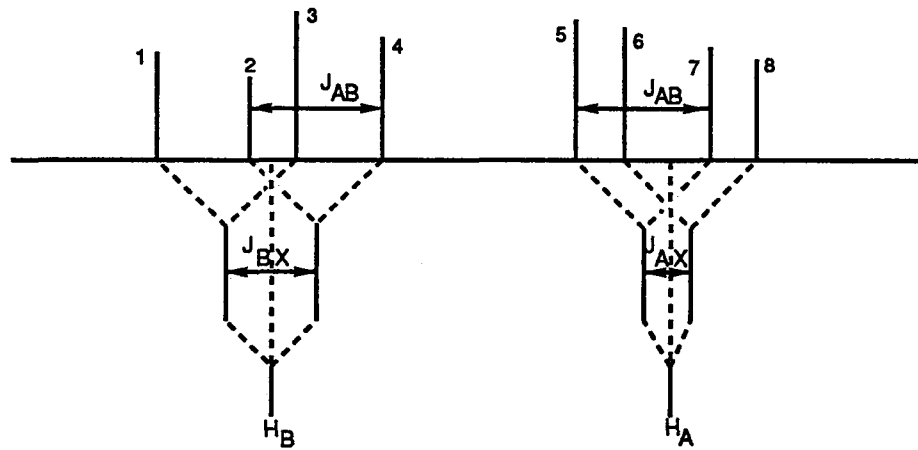
1-Karbamoil pirazolinlerin IR spektrumunda 3474 ve 3353 cm^{-1} de N-H, 1715 cm^{-1} de C=O gerilim, 1-tiyokarbamoil pirazolinlerin ise 3470 , 3289 ve $3189-3155\text{ cm}^{-1}$ de N-H gerilim piklerini, $1360-1340\text{ cm}^{-1}$ arasında C=S gerilim piklerini verdiği bildirilmiştir (67,132,133).

NMR spektrumları



1,3,5-Trisübstitüe- ve 3,5-disübstitüe-2-pirazolinlerin NMR spektrumlarının incelendiği araştırmalarda, 4 numaralı karbon atomu üzerindeki iki protonun (H_A ve H_B) 5 numaralı karbon atomunun şiral merkez oluşturması nedeniyle, diastereotopik bir yapıda olduğu ve bu karbon üzerindeki H_X protonu ile ABX sistemini oluşturduğu bildirilmektedir (18,36, 51,56,68,70,128,131,134).

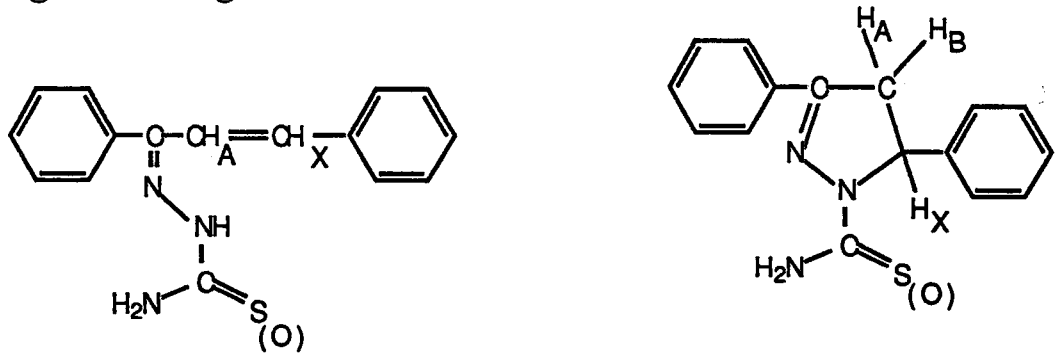
Bu çalışmalarda, H_A protonunun 3.00-3.30 ppm, H_B protonunun 3.40-3.90 ppm ve H_X protonunun ise 4.80-6.15 ppm arasında çift dubletler halinde pikler verdikleri ve etkileşim sabitlerinin $J_{AB} = 16-18 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 4-10 \text{ Hz}$ ve $J_{BX} = 8-12 \text{ Hz}$ arasında olduğu bildirilmiştir.



5 Numaralı konumda aromatik halka içeren pirazolinler üzerinde yapılan çalışmalarda, aromatik halka üzerindeki sübstitüentlerin pirazolin halkasındaki protonların kimyasal kaymalarını etkiledikleri, orto konumdaki sübstitüentlerin bu protonlar üzerinde en fazla, para konumdakilerin ise en zayıf etkiyi gösterdikleri bildirilmiştir ; bu sübstitüentler, elektron verici gruplardan elektron çekici gruplara doğru (elektron çekicilik sırasına göre) H_A ve H_X protonlarının kimyasal kayma değerlerini artırmaktadır . Bu son özelliğin, fenil grubunun elektron yoğunluğunun azalmasından ileri geldiği öne sürülmektedir (128).

1,3-Difenil-2-pirazolinler üzerinde yapılan bir çalışmada, H_A , H_B ve H_X protonlarına ait piklerin, 5 numaralı konumda elektron verici gruplar bulunması halinde yukarı alanlara, elektron çeken gruplar bulunduğu anda ise daha düşük alanlara kaydığı gözlenmiştir (135).

Literatürde de kayıtlı bulunan 1 numaralı bileşiğimizin oluşumunda ara ürün olan şalkon tiyosemikarbazonun NMR spektrumunda H_A vinilik protonunun 6.51. H_X protonunun fenil multiyeti ile girişim yapmış halde 7.15 ppm de ($J_{AX}=17$ Hz) dubletler halinde , NH_2 protonlarının ise 8.66 ppm de pikler verdikleri, bu bileşiğin siklize olması ile oluşan 1-tiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolinde (**Madde I**) H_A protonunun 3.20, H_B protonunun 3.88, H_X protonunun 6.13 ppm de ($J_{AB}= 17.9$, $J_{AX}= 4.0$, $J_{BX}=11.0$ Hz) çift dublet , NH_2 protonlarının ise 6.70 ppm de yayvan bir singlet verdikleri bildirilmektedir (68,70). *Buttkus* ve *Bose* (134) tiyokarbamoil grubuna ait NH_2 protonlarının 8.00 ppm civarında da yayvan şekilde görülebileceğini belirtmektedirler.



Şalkon semikarbazonunda H_A protonunun 6.45, H_X protonunun 7.18 ($J_{AX}= 17$ Hz), NH_2 protonlarının 5.92 ppm de , bu semikarbazonun siklize olması ile meydana gelen , literatürde kayıtlı olup, bizim de sentezini yaptığımız 1-karbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin (**Madde XVII**) de ise H_A protonunun 3.26, H_B protonunun 3.54, H_X protonunun 4.60 ($J_{AB}=17.5$, $J_{AX}=5.5$, $J_{BX}= 8.0$ Hz) , NH_2 protonlarının 6.09 ppm de görüldüğü belirtilmektedir (68).

BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Farmakolojik aktiviteleri

Pirazolinler üzerinde yapılan farmakolojik çalışmalarda, bazı 1,3,5-trifenil-2-pirazolinlerin *pentilentetrazol* ile oluşturulan konvülsiyonlara karşı yüksek antikönvülsan aktivite gösterdikleri, sıçan beyrinde yapılan incelemede MAO ve NAD- bağımlı oksidasyonu inhibe ettikleri gözlenmiş, ancak MAO ve NAD- bağımlı oksidasyon inhibisyonu ile antikönvülsan aktivite arasında bir ilişki bulunamamıştır (5,6) .

1-(2-Piperidinoetil)-3-fenil-5-(2-butoksifenil)-2-pirazolin (2), 1-fenil- ve 1-(p-tolil)-3-alkilamino-5-furil-2-pirazolinlerin (3) lokal anestezi aktivite gösterdikleri bildirilmiştir.

Brzozowski ve arkadaşları, 1-N-(benzensulfonyl)karbamoyl-2-pirazolin yapısındaki bazı bileşiklerin, *tolbutamid* ile karşılaştırıldığında daha kuvvetli hipoglisemik aktiviteye ve daha uzun etki süresine sahip olduklarını gözlemişlerdir (8-10) .

Pirazolin grubu bileşiklerin yüksek MAO inhibitör aktivite göstermeleri nedeniyle (6,7) bu bileşiklerin antidepresan aktivite gösterebilecekleri düşünülerek, Anabilim Dalımızda bu amaçla iki çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda bileşiklerin antidepresan aktiviteleri *Porsolt* 'un "*Behavioral despair test*" i(136) ile tayin edilmiştir.

İlk çalışmamızda, 1,3,5-trifenil-2-pirazolin yapısında 17 bileşiğin sentezi yapılmış, bu bileşiklerden 1,3-difenil-5-(4-bromofenil)-2-pirazolin ve 1-fenil-3-(4-klorofenil)-5-(4-bromofenil)-2-pirazolinin yüksek aktivite gösterdikleri görülmüştür (32).

Pirazolin halkasının bir sikloheksan halkası ile kondanse hali olan 7,8-diazabisiklo[4.3.0]non-6-enler üzerinde yapılan çalışmamızda ise,

sentezi yapılan 10 bileşikten 8-N-allitiyokarbamoil-9-fenil-7,8-diazabisiklo[4.3.0]non-6-en, 8-N-etiltiyokarbamoil-9-fenil-5-benziliden-7,8-diazabisiklo[4.3.0]non-6-en ve 8,9-difenil-5-benziliden-7,8-diazabisiklo[4.3.0]non-6-enin çok yüksek antidepresan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (33). (Söz konusu çalışmada heterosiklik sistemin numaralandırılması sehven 2,3-diazabisiklo[3.4.0]non-1-en şeklinde yapılmıştır).

Mikrobiyolojik aktiviteleri

2-Pirazolinlerin antibakteriyel (11-20) ve antifungal (11,14,17-24) etkide oldukları bilinmektedir.

2-Pirazolinlerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini ilk olarak Kost ve arkadaşları (11) 1959 yılında incelemişler; 1-açıl-3,5,5-trialkil-2-pirazolinlerin *Mycobacterium tuberculosis*, *Microsporum*, *Trichophyton* ve *Axorion* türlerine karşı etkili olduğunu göstermişlerdir.

Daha sonraki yıllarda 1-açıl-3,5-diaril- veya heterosiklik analoglarından oluşan türevlerin *Bacillus pyocyaneus*, *Staphylococcus aureus* (13), *Bacillus subtilis* (17), *Klebsiella aerogenes*, *Vibrio cholerae*, *Staphylococcus albus* ' a (18) karşı aktif oldukları bildirilmiştir.

Sangwan ve arkadaşları (18), 1-açıl-3-fenil-4-metil-2-pirazolinlerin *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Microsporum gypseum* gibi bakterilere karşı oldukça aktif olduklarını belirtmişlerdir.

1-(N-Feniltiyokarbamoil)-2-pirazolinlerin *Mycobacterium tuberculosis* 'e karşı in vitro olarak çok kuvvetli aktivite gösterdiği, 3-metil-5,5-pentametilen-1-(N-feniltiyokarbamoil)-2-pirazolinin *diphtheria* mikroorganizmalarına karşı yüksek aktivitede olduğu gözlenmiştir (12).

El-Bayouki ve *Abdel Hamid* (14), 1-N-sübstitüekarbamoil-3-fenil-5-naftilpirazolinlerin antibakteriyel aktivitelerini incelemişler, β -naftil türevlerinin α -naftil türevlerinden daha aktif olduğunu, 1 numaralı konumda bulunan N-alkilkarbamoil grubundaki alkil zincirinin uzatılması ile aktivitenin bir miktar düştüğünü, N-fenilsübstitüe türevlerinin ise nonsübstitüe bileşikler kadar olmamakla beraber *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* ve *Sarcina lutea* 'ya karşı belli oranda bakteriyostatik etki gösterdiklerini tespit etmişlerdir.

1981 yılında *Khalil ve Yanni* (16), 1,5-difenil-4-N-fenilkarbamoil-2-pirazolinlerin *Bacillus subtilis* ve *Sarcina lutea* 'ya karşı aktif olduklarını bulmuştur.

Pirazolin bileşiklerinde antifungal etkinin daha kuvvetli olduğu bilinmektedir.

Sharma ve arkadaşları (15), 3-(2-hidroksifenil)-5-fenil-2-pirazolinleri *Aspergillus niger* , *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans* , *Cryptococcus neoformans* , *Microsporum canis* gibi funguslara karşı etkili bulmuşlardır.

Attia ve Michael (17), 1-açıl- ve 1-fenil-3-piridil-5-tiyenil-2-pirazolinleri *Fusarium moniliforma*, *F. oxysporum* , *Aspergillus flavus* , *Candida albicans* ' a karşı çeşitli konsantrasyonlarda etkili bulurken, *Sangwan ve arkadaşları* da (18) 1-açıl-3,5-difenil- ve 1-açıl-3,5-difenil-4-metil-2-pirazolinlerin *Candida albicans* ve *Aspergillus fumigatus* 'a karşı üremeyi inhibe edici aktivite gösterdiklerini gözlemişlerdir .

1-N-Fenilkarbamoil-3,5-disübstitüe-2-pirazolinlerin *Candida albicans* 'a karşı etkili olduğu bildirilirken (14), *Zvezdina ve arkadaşları* (20), tarafından 1-tiyokarbamoil-3,5-difenil-5-benzoil-2-pirazolinin *Trichophyton rubrum* ve *Microsporum canis* 'e karşı etkili olduğu bildirilmiştir .

Anabilim Dalımızda bu çalışmalar ışığında çok sayıda pirazolin bileşiğinin sentezi yapılmış ve antimikrobiyel aktiviteleri de tayin edilmiştir.

1-Asetil-3,5-difenil-2-pirazolinler üzerinde yapılan çalışmalarda, bileşiklerin *Staphylococcus aureus* , *Streptococcus faecalis* , *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakterilere, *Candida albicans* , *C. tropicalis* , *C. pseudotropicalis* , *Cryptococcus neoformans* , *C. stellatoidea* gibi maya benzeri funguslara ve *Aspergillus niger* , *Penicillium notatum*, *Microsporum gypseum* ve *Trichophyton mentagrophytes* gibi küflere karşı etkileri incelenmiş, ancak yüksek aktivite bulunamamıştır (22,23,31).

Şafak ve arkadaşları (30), bazı 1-metil-3,5-difenil-2-pirazolinlerin *Staphylococcus aureus* , *Streptococcus faecalis* , *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakterilere, *Candida albicans* , *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea* , *C. pseudotropicalis* gibi maya benzeri funguslara karşı minimal inhibisyon konsantrasyonlarının 100 µg/ml dan büyük olduğunu bildirmişlerdir.

Pirazolinler üzerinde Anabilim Dalımızda yapılan çalışmalarda en aktif grubu, 1,3,5-trifenil-2-pirazolinler oluşturmaktadır (21,24) . Bu grup bi-

leşiklerin de küfler üzerindeki etkileri çok fazla olmamakla beraber, 1,5-difenil-3-(3-hidroksifenil)-2-pirazolin ve 1,5-difenil-3-(4-hidroksifenil)-2-pirazolinin *Cryptococcus neoformans* 'a 7.81 µg/ml, 1-fenil-3-(4-klorofenil)-3-(4-hidroksifenil)-2-pirazolinin *C. parapsilosis* 'e 15.62 µg/ml konsantrasyonda etkili olduğu bulunmuştur.

İnsektisidal aktiviteleri

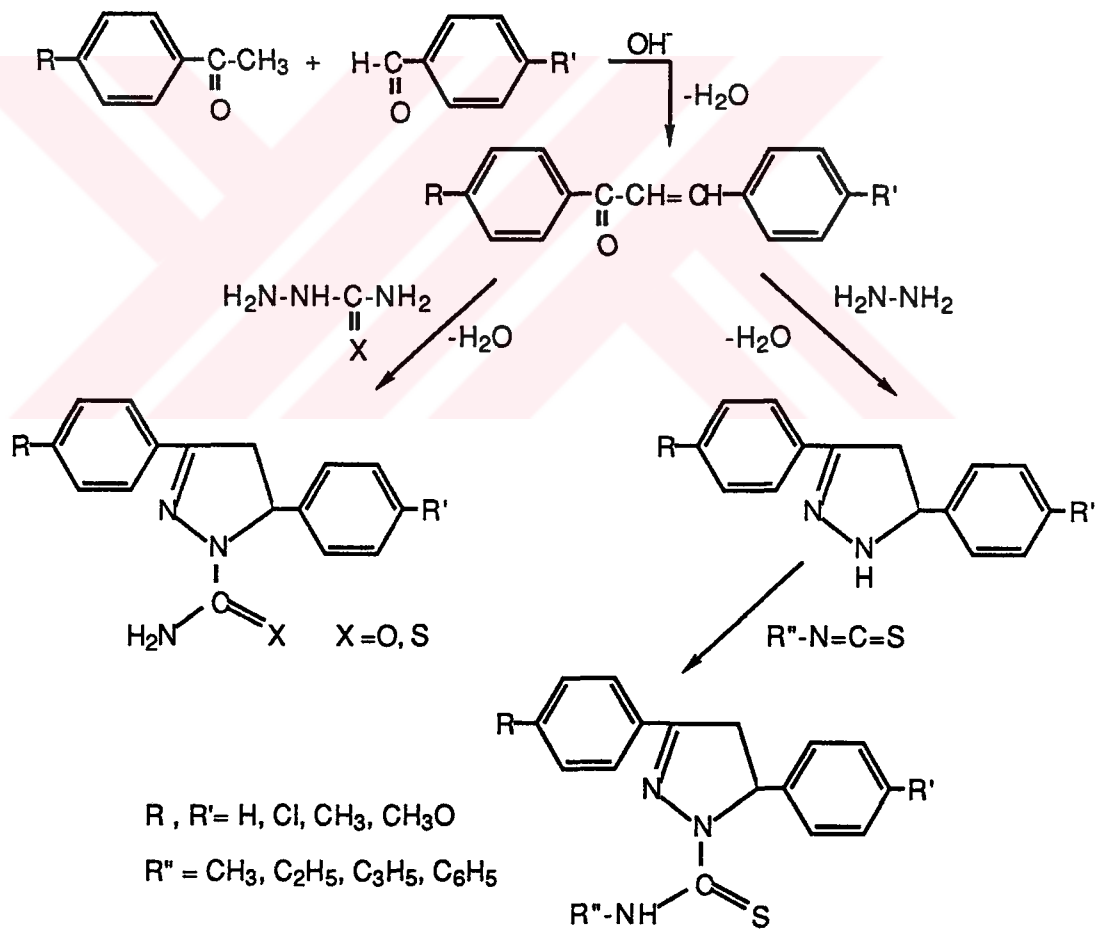
1-Fenilkarbamoil- veya tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin kuvvetli insektisidal aktiviteye sahip oldukları bulunduktan sonra, bu türelden çok sayıda bileşiğin sentezi yapılmış ve aktiviteleri tayin edilmiştir .

1-(4-Klorofenil)karbamoil-3-(4-klorofenil)-2-pirazolin *Coleoptera*, *Hymenoptera* , *Diptera* ve *Lepidoptera* türü böceklerle etkili bulunmuş (25), yine aynı türden birçok bileşiğin *Aedes aegypti* L., *Pieris brassicae* L., *Leptnotarsa decemlineata* Say 'a karşı yüksek aktivite gösterdiği (26), 1-(4-klorofenil)karbamoil-3,5-difenil-2-pirazolinlerin de özellikle *Aedes aegypti* ' nin larval safhasında kuvvetli insektisidal etkiye sahip oldukları bildirilmiştir (27).

1-Fenilkarbamoil-3,4-difenil-2-pirazolinlerin *Aedes aegypti* L. , *Pieris brassicae* L. , *Leptnotarsa decemlineata* Say 'a karşı yukarıdaki bileşiklerden çok daha yüksek insektisidal aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (28).

TEORİK KISIM

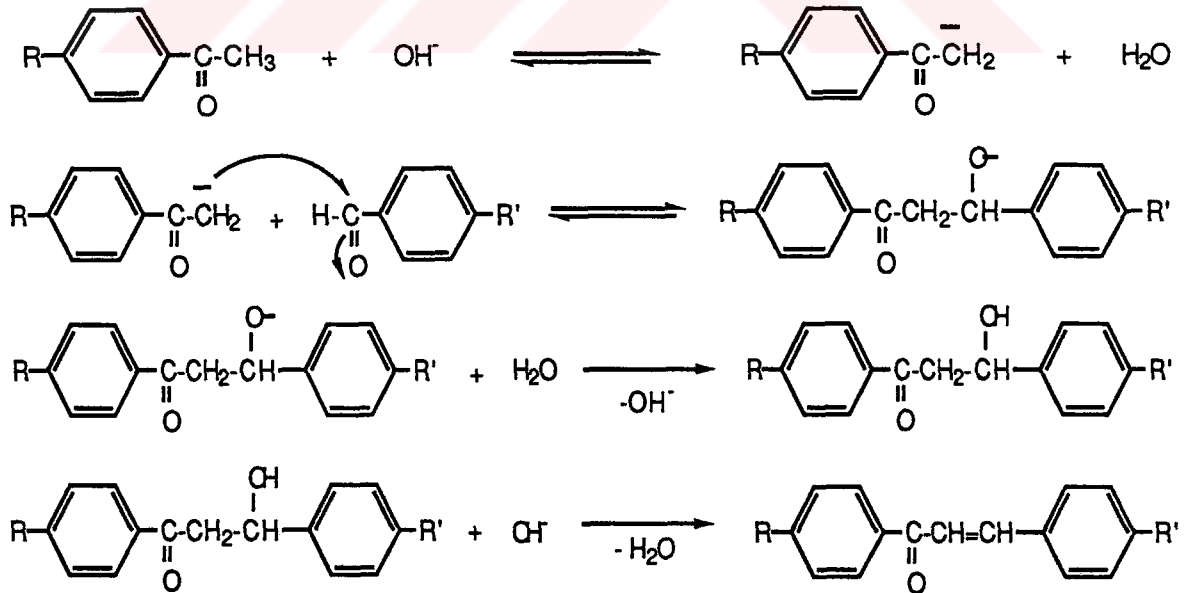
Bu çalışmada literatür verileri ve daha önceki çalışmalarımız doğrultusunda antimikrobiyel ve antidepresan aktivite göstermesini beklediğimiz 1-karbamoil-, 1-tiyokarbamoil- ve 1-N-sübstitüetiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin yapısında 3 ü literatürde kayıtlı olan 21 bileşiğin, aşağıdaki şemaya göre sentezini yaptık.



Parmar ve arkadaşları (6), pirazolinlerde 5 numaralı konumdaki benzen halkasına elektron veren gruplar girmesiyle MAO inhibitör etkinin arttığını gözlemişlerdir. Biz sübstitüentlerin aktivite üzerindeki etkilerini daha iyi belirlemek amacıyla, konuyu 5 numaralı konumdaki fenilin yanısıra, 3 numaralı konumdaki fenil grubu açısından da incelemeyi düşündük; bu amaçla 3 ve 5 numaralı konumlardaki benzen halkalarının para konumlarına elektron veren ve elektron çeken grupları getirdik. Ayrıca antimikrobiyel aktiviteyi artırabileceği, antidepresan aktiviteye getirebileceği katkıların incelenmesi açısından ise ilginç olması nedeniyle 1 numaralı konumda karbamoil ve tiyokarbamoil grupları içeren bileşiklerin sentezini yaptık.

Bileşiklerimizin sentezinde hareket maddesi olarak kullanılan şalkonlar, Anabilim Dalımızda daha önce yapılan çalışmalarda geliştirilen yöntemlere göre asetofenon ve türevlerinin, benzaldehitlerle alkali ortamda *Claisen-Schmidt* kondenzasyonuna sokulması ile elde edilmiştir (137,138).

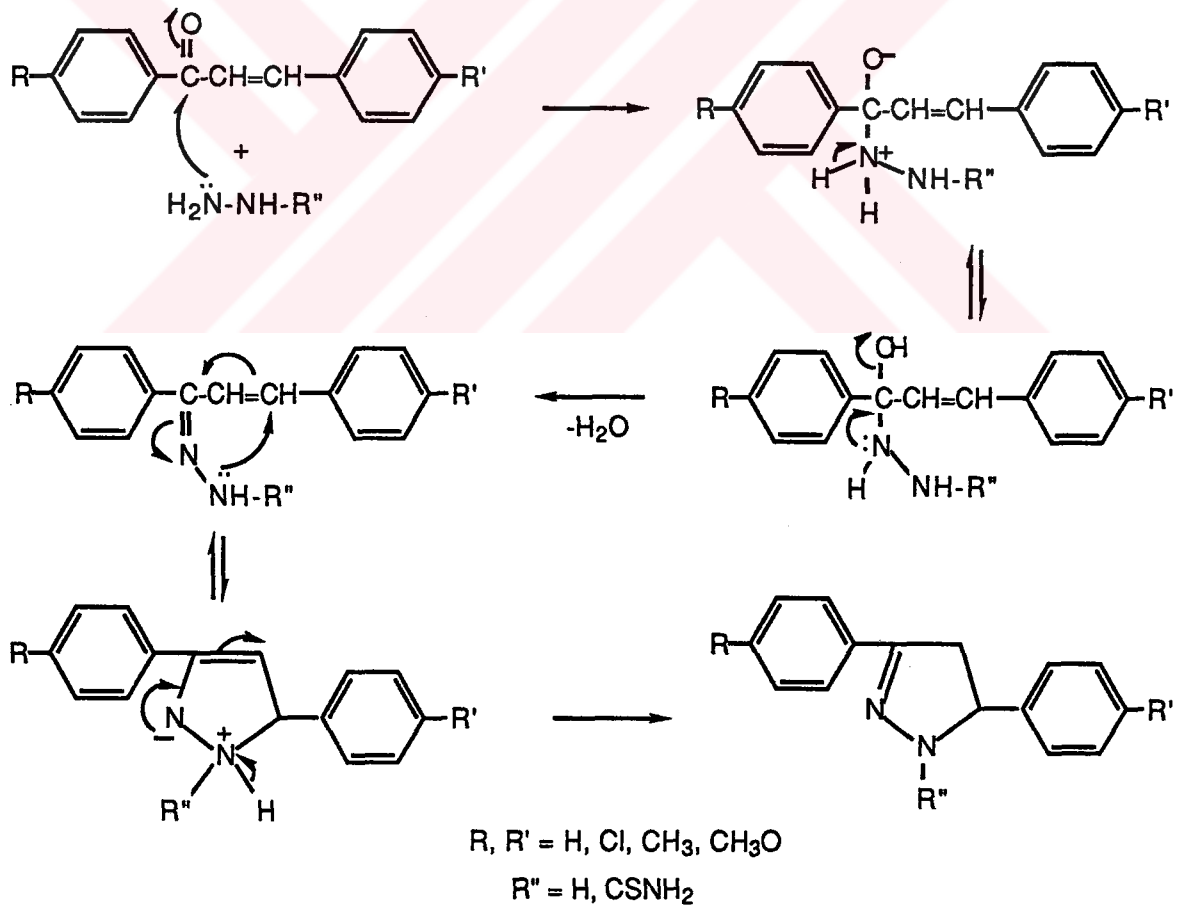
Claisen-Schmidt kondenzasyonu aromatik aldehytler ile α -karbon atomu üzerinde en az iki hidrojen taşıyan ketonlar arasında gerçekleşir. Alkali ortamda, asetofenonun α -karbonu üzerindeki hidrojenlerinden biri ayrılır ve karbanyon yapısı meydana gelir. Bu karbanyonun aromatik aldehydin karbonil grubuna katılmasıyla meydana gelen aldolden su çıkışı ile şalkon yapısına geçilir.



Sentezi yapılan şalkon bileşiklerinin saflıkları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildikten sonra, erime dereceleri literatür verileri ile karşılaştırılmış, IR spektrumları alınmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda saflıkları kanıtlanan şalkonlar, pirazolin bileşiklerimizin sentezinde kullanılmıştır.

1-Karbamoil- ve 1-tiyokarbamoil- bileşiklerini elde etmek için, 0.01 mol şalkon bileşiği ile 0.012 mol semikarbazit veya tiyosemikarbazit, sodyum hidroksit içeren etanollü çözeltide, geri çeviren soğutucu altında 8 saat ısıtılmış, bir gece bekletildikten sonra suya dökülmüş ve oluşan çökelti süzülerek alınmıştır.

Şalkon bileşiklerinin hidrazin ve hidrazin türevleri ile verdiği reaksiyonun ilk aşamasında, hidrazinin şalkonun karbonil grubuna kondenzasyonu ile hidrazon ara ürünü oluşmakta, daha sonra çifte bağa katım ile siklizasyon gerçekleşmektedir (29,36,38).



Ara ürün olan semikarbazon ve tiyosemikarbazonların sentezi çalışmamızın kapsamında olmadığı için, bu bileşiklerin izolasyonuna gerek duyulmamıştır.

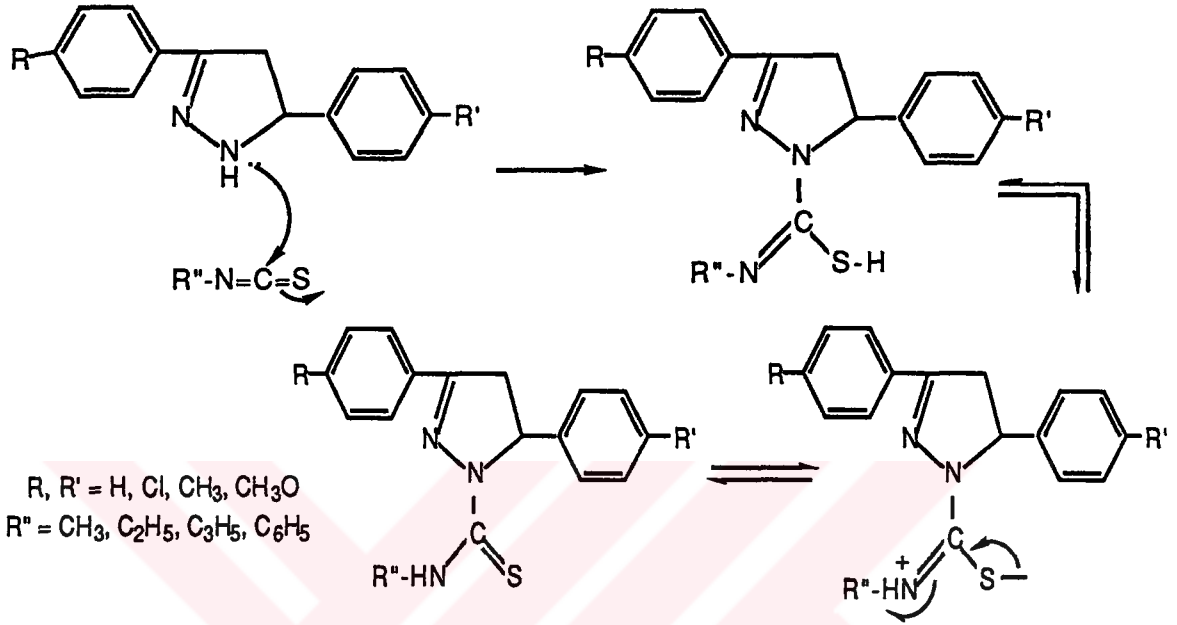
Literatürde bazı 1-karbamoil- veya 1-tiyokarbamoil- bileşiklerinin, 1-nonsübstitüepirazolinlere asidli ortamda alkali siyanat veya tiyosiyanatların ilavesi ile elde edildiği çalışmalar da kayıtlıdır (52,70,73). Bu yöntem tarafımızdan denenmiş, ancak ürün ele geçirilememiştir. Bunun, 1-nonsübstitüe pirazolinin ortamda oluşturduğu hidroklorür tuzunun suda çözünmemesi, bu nedenle de reaksiyona girmemesi ve reaksiyon şartlarında hızla dekompoze olmasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz. Bizim kullandığımız yöntem, uygulama kolaylığı ve yüksek verimle yürümesi nedeni ile, 1-nonsübstitüepirazolinlerin siyanat veya tiyosiyanatlarla reaksiyonuna dayanan sentez yönteminden daha avantajlıdır; dolayısıyla bu yöntemin yürümemesi çalışmalarımız açısından önemli bir kayıp oluşturmamaktadır.

1-N-Sübstitüetiyokarbamoilpirazolinleri elde etmek için, önce 1-nonsübstitüepirazolin (3,5-difenil-2-pirazolin) hazırlanıp, bu bileşik izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokulmuştur.

Bu amaçla 0.01 mol şalkon bileşiği ile 0.02 mol hidrazin hidrat, etanol içerisinde 2 saat ısıtıldıktan sonra buzdolabında soğutulmuş, ortamda kristallenen 3,5-difenil-2-pirazolin, Buchner hunisi yardımıyla süzülüp çözücüsünden kurtarılmış, soğuk etanolle yıkandıktan sonra buzdolabında kurutulmuştur. Bu grup bileşikler kristallendirme işlemi sırasında parçalandığı için (18,45,46) saflaştırılması işlemine gidilmemiş, ince tabaka kromatografisi ile saflığı kontrol edildikten sonra ileri sentez aşamalarında kullanılmıştır.

1-N-Sübstitüetiyokarbamoilpirazolinler, 0.01 mol 3,5-difenil-2-pirazolinin eterdeki çözeltisine 0.01 mol izotiyosiyanat ve 4 damla trietilamin eklendikten sonra 4 saat karıştırılarak elde edilmiştir. Bu süre sonunda çözelti kuruluğa kadar uçurulmuş, kalan katı kısım, uygun çözücülerden kristallendirilmiştir.

1-N-Sübstitüetiyokarbamoilpirazolinlerin sentezinde kullanılan reaksiyonun ilk aşamasında, 1-nonsübstitüepirazolin bileşiğinin 1 numaralı konumundaki azot üzerinde bulunan ortaklanmamış elektron çifti, izotiyosiyanatlara karbon atomu üzerinden nükleofilik katılmakta, pirazolin halkası üzerindeki hidrojen ise koparak tiyoamid grubunun oluşumuna neden olmaktadır (14,26-28,45,46,63) .



1-N-Sübstitüetiyokarbamoil- bileşiklerinin sentezleri için yaptığımız ön denemelerde, şalkon bileşiğinin sübtitüe tiyosemikarbazitler ile alkali şartlardaki reaksiyonu da denenmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır; fakat verimin düşük olması ve ürünün saflaştırılmasındaki güçlükler nedeniyle bu yöntem tercih edilmemiştir.

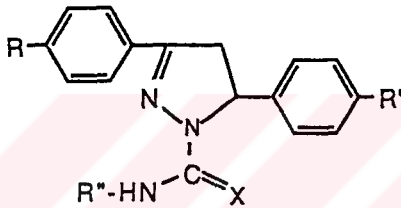
Yaptığımız bütün sentez çalışmalarında, reaksiyon ortamından periyodik olarak alınan numuneler, ilkel maddelerle karşılaştırmalı olarak ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilmiştir. Çalışma tekniği bu gözlemlere göre ayarlanarak sentezin en iyi verimle sonuçlandığı şartlar belirlenmiştir.

Sentezini yaptığımız bileşikler **Tablo I** de toplu olarak gösterilmiştir. Bu bileşiklerden **Madde I, XVII ve XXI** literatürde kayıtlı bulunmaktadır. 1965 de *Auramovici* ve arkadaşları (67) **Madde I** ve **XVII** 'nin sentezini yapmışlar, ancak şalkon semikarbazon ve tiyosemikarbazonu olarak bildirmişlerdir. Bu iki bileşiğin yapıları 1970 yılında *Balaban* ve arkadaşları (68) tarafından aydınlatılmıştır. **Madde XXI** ise 1959 yılında *Kost* ve arkadaşları (12), 1972 yılında ise *Weber* ve *Brosche* (133) tarafından elde edilmiştir. Her üç bileşiğin sentezinde, bizim uyguladığımız yöntemler kullanılmıştır. *Balaban* ve arkadaşlarının çalışmasında **Madde I** ve **XVII** nin NMR spektrumları, *Weber* ve *Brosche* 'nin çalışmasında **Madde XXI** 'in IR spektrumu incelenmiş, *Kost* ve arkadaşları'nın çalışmasında ise, **Madde XXI** 'in çeşitli fungus ve bakterilere karşı aktivitesi incelenmiştir.

Çalışmalarımızın bundan sonraki aşamasında maddelerimizin biyolojik aktivitelerini incelemeyi planladığımız için, söz konusu maddeleri literatürde kayıtlı olmalarına rağmen, serinin bozulmaması amacı ile bu tezin kapsamına aldık.

Sentezini yaptığımız bileşiklerin erime derecelerini, ince tabaka kromatografisinde değişik solvan sistemlerindeki R_f değerlerini ve UV absorpsiyonlarını tayin ettik; IR ve ¹H-NMR spektrometrisi ve -literatürde kayıtlı bulunan 3 madde hariç- elementer analiz yardımı ile yapılarını kanıtladık.

Tablo I : Sentezi yapılan bileşikler

									
Madde	R	R'	R''	X	Madde	R	R'	R''	X
I	H	H	H	S	XII	CH ₃	CH ₃ O	H	S
II	H	Cl	H	S	XIII	CH ₃ O	H	H	S
III	H	CH ₃	H	S	XIV	CH ₃ O	Cl	H	S
IV	H	CH ₃ O	H	S	XV	CH ₃ O	CH ₃	H	S
V	Cl	H	H	S	XVI	CH ₃ O	CH ₃ O	H	S
VI	Cl	Cl	H	S	XVII	H	H	H	O
VII	Cl	CH ₃	H	S	XVIII	H	H	CH ₃	S
VIII	Cl	CH ₃ O	H	S	XIX	H	H	C ₂ H ₅	S
IX	CH ₃	H	H	S	XX	H	H	C ₃ H ₅	S
X	CH ₃	Cl	H	S	XXI	H	H	C ₆ H ₅	S
XI	CH ₃	CH ₃	H	S					

DENEYSEL KISIM

SENTEZ ÇALIŞMALARI

Materyal

Çalışmalarımızda 1-tiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin türevlerinin sentezinde kullandığımız şalkon (1,3-diaril-2-propen-1-on) yapısındaki bileşikler aşağıda verilen yöntemle göre tarafımızdan elde edilmiştir. Bu türevlerin hazırlanmasında ve diğer sentez çalışmalarımızda kullanılan asetofenon, 4-kloroasetofenon, 4-metilasetofenon, 4-metoksiasetofenon, benzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 4-metilbenzaldehit, 4-metoksibenzaldehit, sodyum hidroksit ile tiyosemikarbazit, semikarbazit hidroklorür, metil izotiyosiyanat, etil izotiyosiyanat, allil izotiyosiyanat, fenil izotiyosiyanat *E.Merck A.G.* , hidrazin hidrat ise *Sigma Chemical Company* firmasının ürünüdür.

Sentez yöntemleri

Şalkon türevlerinin sentezi

0.02 mol asetofenon veya süstitüe asetofenon ile 0.02 mol benzaldehit veya süstitüe benzaldehit, 25 ml etanolde çözüldükten sonra buz banyosuna yerleştirildi ve karıştırılmaya başlandı. Bu karışıma ortam sıcaklığının 30° C yi geçmemesine dikkat edilerek 1.24 g (0.0248 mol) sodyum hidroksidin 5 ml sudaki çözeltisi damla damla eklendi; sıcaklık 15 - 30° C arasında kalacak şekilde 3 saat daha karıştırıldıktan sonra 10 saat bekletildi. Bu süre sonunda çöken bileşik süzüldü; önce süzüntüsü nötral pH'ya gelinceye kadar su ile, bunu takiben soğutulmuş etanol ile yıkanıp oda sıcaklığında kurutuldu. Uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırıldı.

1-Tiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin türevlerinin sentezi

0.01 mol şalkon türevi ve 1.092 g (0.012 mol) tiyosemikarbazit, 50 ml etanolde çözülüp üzerine 1 g (0.025 mol) sodyum hidroksidin 5 ml sudaki çözeltisi ilave edildi . Geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda 8 saat ısıtıldıktan sonra bir gece beklendi. 250 ml suya döküldü ; oluşan çökelti süzülüp su ile yıkandı, oda sıcaklığında kurutuldu. Uygun çözücülerden kristallendirildi.

1-N-Süstitüetiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin türevlerinin sentezi

0.01 mol şalkonun 20 ml etanoldeki çözeltisine, 1.54 g (0.02 mol) % 65 lik hidrazin hidrat eklendi ve geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda, 2 saat ısıtıldı. Buzdolabında iyice soğutuldu. Bu suretle oluşan çökelti süzülüp soğutulmuş etanol ile yıkandı; buzdolabında kurutuldu. Elde edilen 3,5-difenil-2-pirazolin dayanıksız olduğu için kristallendirilmeye gidilmedi. Bu bileşik 25 ml kuru eterde çözülüp, üzerine 0.01 mol izotiyosiyanat ve 4 damla trietilamin eklendi ve oda sıcaklığında, 4 saat karıştırıldı . Çözücünün kuruluğa kadar uçurulması ile elde edilen katı kısım, uygun çözücüler ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

ANALİTİK ÇALIŞMALAR

Erime derecesi tayinleri

Bileşiklerimizin erime dereceleri, *Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus* erime derecesi tayin cihazı ile saptandı. Verilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

İnce tabaka kromatografisi ile yapılan kontroller

Materyal

Plaklar : Çalışmalarımızda *Kieselgel HF 254-366 Typ 60 (Merck)* ile 0.3 mm kalınlıkta kaplanmış ve 120° C de 20 dakika ısıtılarak aktive edilmiş cam plaklar kullanıldı.

Solvan sistemleri : Bileşiklerimizin kromatografik kontrollerinde aşağıdaki solvan sistemlerinden yararlanıldı.

- S-1 : Aseton - petrol eteri (40-60 °C) (20 : 80)
S-2 : Etil asetat - petrol eteri (40-60 °C) (20 : 80)
S-3 : Kloroform - benzen (30 : 70)
S-4 : Benzen - kloroform (10 : 90)
S-5 : Benzen - aseton (90 :10)
S-6 : Benzen - etil asetat - formik asit (75 : 24 : 1)

Yöntem

Sürüklenme şartları : Kromatografi küvetlerinin doygunluğunu sağlamak amacıyla, küvetler hazırlandıktan sonra 24 saat bekletildi. Plaklara sentez ilkel maddeleri ve ürünlerinin uygun çözücülerdeki yaklaşık %1 lik çözeltilerinden cam kapillerler yardımıyla tatbik edildi. 24 °C de 10 cm lik sürüklenme yapıldıktan sonra R_f değerleri tayin edildi.

Lekelerin belirlenmesi : Kromatogramlarda sentez ürünlerine ve ilkel maddelere ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 ve 366 nm) ve aşağıdaki belirteçlerden yararlanıldı.

İyot buharı (139)

İyot buharları ile doyurulmuş kapalı bir küvet içine yerleştirilen plakların iyot buharı ile teması sağlanır.

Potasyum ferrisiyanür -ferri klorür (140)

Çözelti I: Potasyum ferrisiyanürün sudaki % 1 lik çözeltisi.

Çözelti II: Ferri klorürün sudaki % 2 lik çözeltisi.

Püskürtme çözeltisi: Çözelti I ve II, kullanılmadan hemen önce eşit hacimlerde karıştırılarak püskürtülür.

Van-Urk belirteci (141)

1g 4-dimetilaminobenzaldehidin 50 ml %36 lık hidroklorik asiddeki çözeltilisine 50 ml etanol ilave edilir. Çözelti doğrudan doğruya püskürtülür.

Alkali potasyum permanganat (142)

Çözelti I: Potasyum permanganatın sudaki %1 lik çözeltisi.

Çözelti II: Sodyum karbonatın sudaki %5 lik çözeltisi.

Püskürtme çözeltisi: Çözelti I ve II eşit hacimlerde karıştırılarak püskürtülür.

Spektrometrik kontroller***UV Spektrumları***

Maddelerin UV spektrumları, metanoldeki yaklaşık 2.5×10^{-5} M çözeltilerinden, 1 cm lik kuvars küvetlerde, *Shimadzu UV-160* UV-Visible spektrofotometrede alındı.

IR Spektrumları

Spektrumlar, yaklaşık %1 konsantrasyonlarda madde içeren potasyum bromür ile 10 t/cm^2 basınçta hazırlanmış diskler kullanılarak, *Perkin Elmer Model 457* IR spektrofotometresinde alındı ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirildi.

¹H-NMR Spektrumları

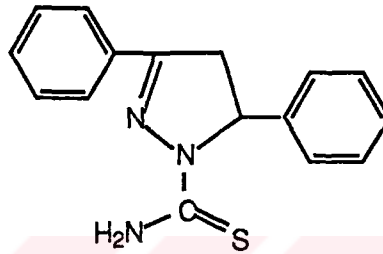
Spektrumlar, bileşiklerin kloroform-d (*Riedel-de Haen*) ve dimetil-sülfoksit-d₆ (*Merck*) deki, yaklaşık %10 luk çözeltileri ile *Bruker AC 80* 80 MHz NMR spektrometresinde alınıp, δ skalasından değerlendirildi.

Elemanter analizleri

Bileşiklerin elemanter analizleri *Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu Marmara Bilimsel ve Endüstriyel Araştırmalar Merkezi Enstrümantal Analiz Laboratuvarları* 'nda yapılmıştır.

BULGULAR

1-Tiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin (I)



2.08 g (0.01 mol) şalkon ve 1.092 g (0.012 mol) tiyosemikarbazidden hareketle genel yöntemle elde edilip, etanolden kristallendirilerek saf-laştırılmıştır. Verim 2.46 g (% 87.43).

Açık sarı renkte, pulsu kristaller halindedir. E.d. 201°C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta az, etanol ve asetonunda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

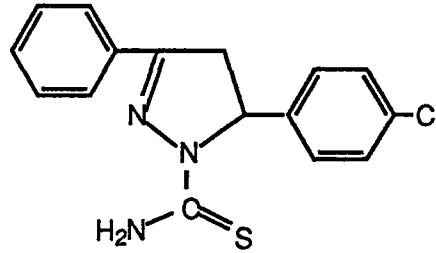
İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.17, 0.25, 0.60 ve 0.73 dür. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks}}^{\text{MeOH}}$ 225.2 (log e : 4.20) ve 320.4 (log e :4.46) dır.

IR spektrumunda 3470, 3340 (N-H gerilim), 3040, 3020 (aromatik C-H gerilim), 1560 (C=N gerilim), 1460,1440 (C=C gerilim), 1360 (C⁴-H gerilim), 1340 (C=S gerilim), 1080 (C⁵-N¹ gerilim), 820,750 (monosübstitüe benzen C-H deformasyon) ve 685 cm⁻¹ de (C⁵-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, δ (CDCl₃) 3.18 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 18.04, J_{AX}: 5.09 Hz), 3.84 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 18.04, J_{BX}: 10.47 Hz), 6.04 (1 H, dd, H_X, J_{AX}:5.09, J_{BX}:10.47Hz), 6.70 (2 H, yayvan, -NH₂), 7.03-7.80 ppm de (10 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

1-Tiyokarbamoil-3-fenil-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (II)



2.43 g (0.01 mol) 4-kloroşalkon ve 1.092 g (0.012 mol tiyosemikarbazidden hareketle genel yöntemle elde edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.34 g (% 74.09).

Beyaz renkte, kristaller halindedir. E.d.188°C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta az, etanol ve asetonda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-3, S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.13, 0.29, 0.52 ve 0.74 dür. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks.}}^{\text{MeOH}}$ 225 (log e : 4.32) ve 319.5 (log e :4.42) dir.

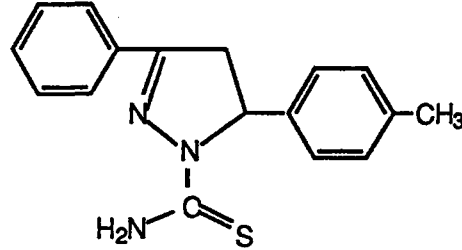
IR spektrumunda 3360, 3250, 3140 (N-H gerilim), 3050, 3030 (aromatik C-H gerilim), 1570 (C=N gerilim), 1460,1440 (C=C gerilim), 1370 (C⁴-H gerilim), 1340 (C=S gerilim), 1085 (C⁵-N¹ gerilim), 835, 805, 755 (mono ve disüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 685 cm⁻¹ de (C⁵-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, δ (CDCl₃) 3.17 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 17.74, J_{AX}: 8.14 Hz), 3.84 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 17.74, J_{BX}: 11.59 Hz), 6.04 (1 H, dd, H_X, J_{AX}:8.14, J_{BX}:11.59 Hz), 6.23 (2 H, yayvan, -NH₂), 6.75-7.82 ppm de (9 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

Analiz: C₁₆H₁₄ClN₃S için M.A. 315.82

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	60.80	4.47	13.31
Bulunan :	60.66	4.47	13.20

1-Tiyokarbamoil-3-fenil-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin (III)



2.23 g (0.01 mol) 4-metilşalkon ve 1.092 g (0.012 mol tiyosemi-karbaziden hareketle genel yöntemle göre elde edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.40 g (% 81.25).

Beyaz renkte, kristaller halindedir. E.d.159-60° C. Su, petrol eteri, sikloheksanda çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta az, etanol ve asetonunda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.14, 0.31, 0.50 ve 0.70 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks}}^{\text{MeOH}}$ 225.2 (log e : 4.36) ve 320.4 (log e :4.40) dir.

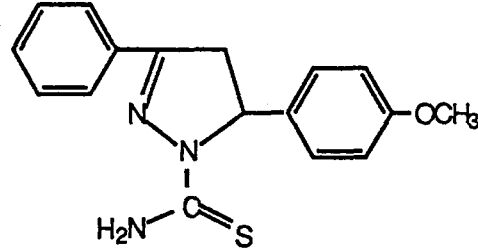
IR spektrumunda 3370, 3250, 3140 (N-H gerilim), 3040, 3020 (aromatik C-H gerilim), 2940, 2900 (alifatik C-H gerilim), 1565 (C=N gerilim), 1460,1440 (C=C gerilim), 1360 (C⁴-H gerilim), 1340 (C=S gerilim), 1085 (C⁵-N¹ gerilim), 830, 800, 760 (mono ve disübstitüe benzen C-H deformasyon) ve 685 cm⁻¹ de (C⁵-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, δ (CDCl₃) 2.27 (3 H, s, -CH₃), 3.16 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 17.59, J_{AX}: 3.65 Hz), 3.84 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 17.59, J_{BX}: 11.03 Hz), 6.04 (1 H, dd, H_X, J_{AX}: 3.65, J_{BX}:11.03 Hz), 6.25 (2 H, yayvan, -NH₂), 6.83-7.85 ppm de (9 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₇N₃S için M.A. 295.40

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	69.12	5.80	14.22
Bulunan :	69.06	5.92	13.95

1-Tiyokarbamoil-3-fenil-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin (IV)



2.38 g (0.01 mol) 4-metoksişalkon ve 1.092 g (0.012 mol tiyosemikarbazidinden hareketle genel yöntemle elde edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.70 g (% 86.71).

Sarı renkte, kristaller halindedir. E.d. 172° C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta az, etanol ve asetonunda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.09, 0.15, 0.43 ve 0.66 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks.}}^{\text{MeOH}}$ 227.2 (log e: 4.37) ve 320.6 nm de (log e: 4.45) dir.

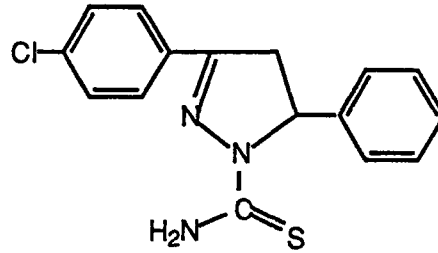
IR spektrumunda 3360, 3250, 3140 (N-H gerilim), 3060 (aromatik C-H gerilim), 2960, 2940, 2900 (alifatik C-H gerilim), 1580 (C=N gerilim), 1500, 1460, 1440 (C=C gerilim), 1365 (C⁴-H gerilim), 1345 (C=S gerilim), 1240 (C-O gerilim), 1080 (C⁵-N¹ gerilim), 840, 810, 760 (mono ve disübstitüe benzen C-H deformasyon) ve 685 cm⁻¹ de (C⁵-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, δ (CDCl₃) 3.18 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 17.76, J_{AX}: 3.98 Hz), 3.77 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 17.76, J_{BX}: 10.79 Hz), 3.92 (3 H, s, -OCH₃), 6.00 (1 H, dd, H_X, J_{AX}: 3.98, J_{BX}: 10.79 Hz), 6.25 (2 H, yayvan, -NH₂), 6.76-7.90 ppm de (9 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₇N₃OS için M.A. 311.40

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	65.57	5.50	13.49
Bulunan :	65.59	5.73	13.54

1-Tiyokarbamoil-3-(4-klorofenil)-5-fenil-2-pirazolin (V)



2.43 g (0.01 mol) 4'-kloroşalkon ve 1.092 g (0.012 mol tiyosemikarbaziden hareketle genel yöntemle elde edilip , aseton-etanol(1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.60 g (% 82.33).

Açık sarı renkte, pulsu kristaller halindedir. E.d. 243-4°C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta az, etanol ve asetonunda soğukta az, sıcakta asetonunda sıcakta iyi çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.14, 0.20, 0.51 ve 0.69 dur. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks.}}^{\text{MeOH}}$ 219.6 (log e : 4.18), 235 (omuz; log e :4.20) ve 326.4 nm de (log e :4.51) dir.

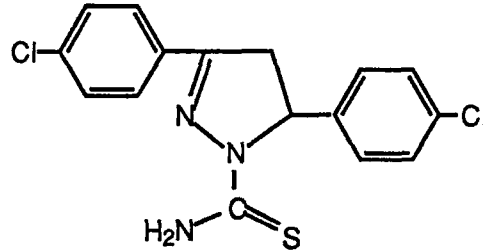
IR spektrumunda 3480, 3340 (N-H gerilim), 3040 (aromatik C-H gerilim), 1570 (C=N gerilim), 1455 (C=C gerilim), 1360 (C⁴-H gerilim), 1335 (C=S gerilim), 1085 (C⁵-N¹ gerilim), 820, 760, 730 (mono ve disübstitüe benzen C-H deformasyon) ve 695 cm⁻¹ de (C⁵-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, δ (DMSO-d₆) 2.83 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 18.59, J_{AX}: 5.31 Hz), 3.46 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 18.59, J_{BX}: 11.62 Hz), 6.04 (1 H, dd, H_X, J_{AX}:5.31, J_{BX}:11.62 Hz), 6.58-7.42 ppm de (9 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

Analiz: C₁₆H₁₄ClN₃S için M.A. 315.82

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	60.80	4.47	13.31
Bulunan :	60.47	4.56	13.04

1-Tiyokarbamoil-3,5-bis(4-klorofenil)-2-pirazolin (VI)



2.77 g (0.01 mol) 4,4'-dikloroşalkon ve 1.092 g (0.012 mol tiyosemikarbazidinden hareketle genel yöntemle göre elde edilip, asetonan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.84 g (% 81.08).

Açık sarı renkte, kristaller halindedir. E.d.236-7°C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta az, etanol ve asetonunda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-3, S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.13, 0.26, 0.54 ve 0.71 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks.}}^{\text{MeOH}}$ 225.2 (log e : 4.24), 235.2 (omuz; log e :4.19) ve 325.6 nm de (log e :4.42) dir.

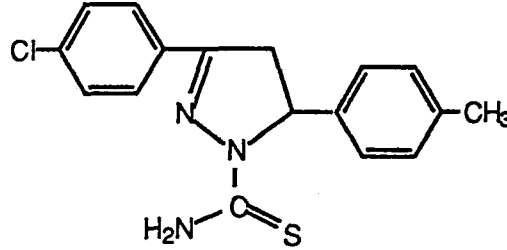
IR spektrumunda 3470, 3350 (N-H gerilim), 3060 (aromatik C-H gerilim), 2920 (alifatik C-H gerilim), 1560 (C=N gerilim), 1460, 1400 (C=C gerilim), 1350 (C⁴-H gerilim), 1335 (C=S gerilim), 1080 (C⁵-N¹ gerilim), 830, 740 cm⁻¹ de (disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, (DMSO-d₆) δ 2.73 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 17.93, J_{AX}: 3.65 Hz), 3.40 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 17.93, J_{BX}: 11.62 Hz), 5.51 (1 H, dd, H_X, J_{AX}: 3.65, J_{BX}:11.62 Hz), 6.50-7.48 ppm de (8 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

Analiz: C₁₆H₁₃Cl₂N₃S için M.A. 350.26

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	54.87	3.74	12.00
Bulunan :	54.93	3.81	11.72

1-Tiyokarbamoil-3-(4-klorofenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin (VII)



2.57 g (0.01 mol) 4'-kloro-4-metilşalkon ve 1.092 g (0.012 mol tiyosemi-karbazidden hareketle genel yöntemle elde edilip, etanolden kristallen-dirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.52 g (% 76.40).

Açık sarı renkte, kristaller halindedir. E.d.170-1 °C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta az, etanol ve asetonunda soğukta az, sıcakta iyi çözünür

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.14, 0.24, 0.55 ve 0.72 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks}}^{\text{MeOH}}$ 220 (log e: 4.26), 235.4 (omuz; log e: 4.21) ve 326 nm de (log e: 4.49) dir.

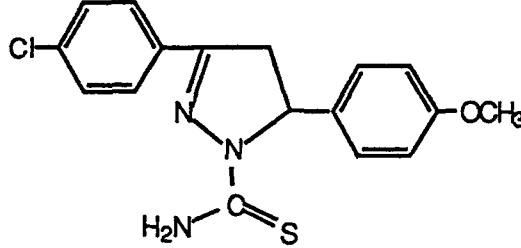
IR spektrumunda 3420, 3220, 3130 (N-H gerilim), 3040 (aromatik C-H gerilim), 2910 (alifatik C-H gerilim), 1585 (C=N gerilim), 1455,1400 (C=C gerilim), 1365 (C⁴-H gerilim), 1340 (C=S gerilim), 1085 (C⁵-N¹ gerilim), 830, 800 ve 730 cm⁻¹ de (disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, δ (DMSO-d₆) 2.01 (3 H, s, -CH₃), 2.83 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 18.26, J_{AX}: 2.28 Hz), 3.54 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 18.26, J_{BX}: 11.62 Hz), 5.73 (1 H, dd, H_X, J_{AX}: 2.28, J_{BX}:11.62 Hz), 6.83-7.85 ppm de (8 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₆ClN₃S için M.A. 329.85

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	61.90	4.89	12.74
Bulunan :	61.72	4.98	12.59

1-Tiyokarbamoil-3-(4-klorofenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin (VIII)



2.73 g (0.01 mol) 4'-kloro-4-metoksişalkon ve 1.092 g (0.012 mol tiyosemikarbaziden hareketle genel yöntemle elde edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.34 g (% 67.66).

Beyaz renkte, kristaller halindedir. E.d.168°C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta az, etanol ve asetonunda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.09, 0.16, 0.48 ve 0.66 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks}}^{\text{MeOH}}$ 228.8 (log e: 4.39) ve 326.6 nm de (log e: 4.51) dir.

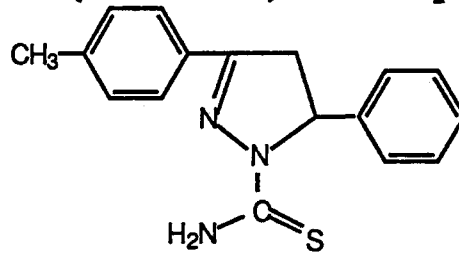
IR spektrumunda 3440, 3310, 3130 (N-H gerilim), 3040 (aromatik C-H gerilim), 2940, 2920, 2900 (alifatik C-H gerilim), 1575 (C=N gerilim), 1505, 1450, 1400 (C=C gerilim), 1350 (C⁴-H gerilim), 1335 (C=S gerilim), 1240 (C-O gerilim), 1080 (C⁵-N¹ gerilim), 825, 805, 730 (disübstitüe benzen C-H deformasyon) ve 680 cm⁻¹ de (C⁵-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, δ (CDCl₃) 3.13 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 27.22, J_{AX}: 6.78 Hz), 3.75 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 27.22, J_{BX}: 13.28 Hz), 3.77 (3 H, s, -OCH₃), 5.96 (1 H, dd, H_X, J_{AX}: 6.78, J_{BX}: 13.28Hz), 6.40 (2 H, yayvan, -NH₂), 6.70-7.90 ppm de (8 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₆ClN₃OS için M.A. 345.85

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	59.04	4.66	12.15
Bulunan:	59.30	4.83	12.35

1-Tiyokarbamoil-3-(4-metilfenil)-5-fenil-2-pirazolin (IX)



2.23 g (0.01 mol) 4'-metilşalkon ve 1.092 g (0.012 mol tiyosemikarbazidinden hareketle genel yöntemle elde edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.44 g (% 82.60).

Açık sarı renkte, kristaller halindedir. E.d.234-5°C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta az, etanol ve asetonunda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.14, 0.22, 0.49 ve 0.72 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks}}^{\text{MeOH}}$ 219.2 (omuz; log e: 4.14), 227.4 (log e: 4.16) ve 322.2 nm de (log e: 4.47) dir.

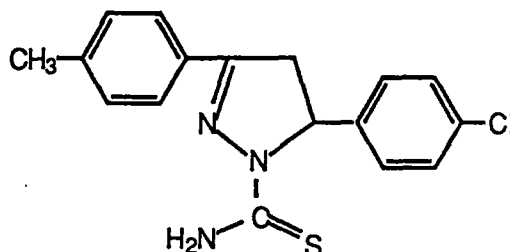
IR spektrumunda 3480, 3340 (N-H gerilim), 3040, 3020 (aromatik C-H gerilim), 2940, 2900 (alifatik C-H gerilim), 1570 (C=N gerilim), 1465,1450 (C=C gerilim), 1360 (C⁴-H gerilim), 1335 (C=S gerilim), 1085 (C⁵-N¹ gerilim), 815, 755 (mono ve disübstitüe benzen C-H deformasyon) ve 690 cm⁻¹ de (C⁵-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, δ (CDCl₃) 2.38 (3 H, s, -CH₃), 3.16(1 H, dd, H_A, J_{AB}: 17.12, J_{AX}: 4.16 Hz), 3.84 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 17.12, J_{BX}: 11.24 Hz), 6.02 (1 H, dd, H_X, J_{AX}: 4.16, J_{BX}:11.24 Hz), 6.30 (2 H, yayvan, -NH₂), 6.95-7.70 ppm de (9 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₇N₃S için M.A. 295.40

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	69.12	5.80	14.22
Bulunan :	69.02	5.94	13.77

1-Tiyokarbamoil-3-(4-metilfenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (X)



2.57 g (0.01 mol) 4'-metil-4-kloroşalkon ve 1.092 g (0.012 mol tiyosemi-karbazidden hareketle genel yöntemle göre elde edilip, aseton-etanol (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.76 g (% 83.67).

Beyaz renkte, pulsu kristaller halindedir. E.d.237-8 °C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta az, etanol ve asetonunda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.13, 0.30, 0.54 ve 0.77 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks}}^{\text{MeOH}}$ 225.6 (log e: 4.30) ve 321.6 nm de (log e: 4.46) dir.

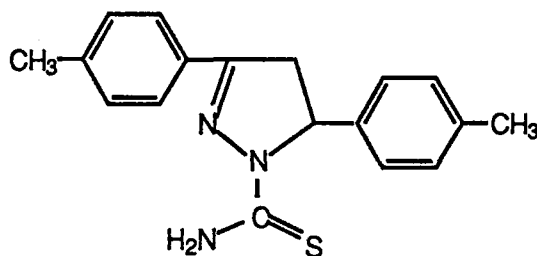
IR spektrumunda 3480, 3340 (N-H gerilim), 3020 (aromatik C-H gerilim), 2900 (alifatik C-H gerilim), 1560 (C=N gerilim), 1465,1405 (C=C gerilim), 1350 (C⁴-H gerilim), 1340 (C=S gerilim), 1080 (C⁵-N¹ gerilim), 835, 820, 810 (disübstitüe benzen C-H deformasyon) ve 710 cm⁻¹ de (C⁵-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, δ (CDCl₃) 2.36 (3 H, s, -CH₃), 3.13 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 17.77, J_{AX}: 3.91 Hz), 3.82 (1H, dd, H_B, J_{AB}: 17.77, J_{BX}: 11.37 Hz), 5.98 (1H, dd, H_X, J_{AX}: 3.91, J_{BX}:11.37 Hz), 6.25 (2 H, yayvan, -NH₂), 6.90-7.65 ppm de (8 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₆ClN₃S için M.A. 329.85

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	61.90	4.89	12.74
Bulunan :	61.79	5.05	12.43

1-Tiyokarbamoil-3,5-bis(4-metilfenil)-2-pirazolin (XI)



2.36 g (0.01 mol) 4',4-dimetilşalkon ve 1.092 g (0.012 mol tiyosemikarbaziden hareketle genel yöntemle elde edilip, etanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.38 g (% 76.92).

Beyaz renkte, kristaller halindedir. E.d.147-8 °C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta az, etanol ve asetonda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.18, 0.33, 0.53 ve 0.81 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür- ferriklorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks.}}^{\text{MeOH}}$ 224.2 (log e: 4.28) ve 322 nm de (log e: 4.49) dir.

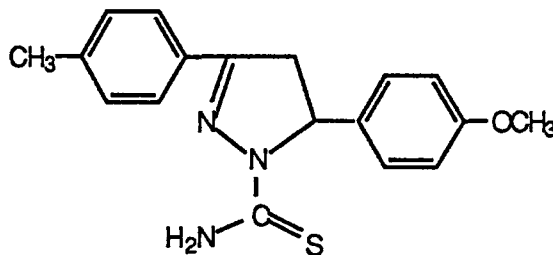
IR spektrumunda 3440, 3240, 3130 (N-H gerilim), 3020 (aromatik C-H gerilim), 2910 (alifatik C-H gerilim), 1580 (C=N gerilim), 1460,1440 (C=C gerilim), 1360 (C⁴-H gerilim), 1340 (C=S gerilim), 1080 (C⁵-N¹ gerilim), 830,810 (disübstitüe benzen C-H deformasyon) ve 710 cm⁻¹ de (C⁵-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃) 2.28 (3 H, s, -CH₃), 2.38 (3 H, s, -CH₃), 3.16 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 17.92, J_{AX}: 3.52 Hz), 3.80 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 17.92, J_{BX}: 11.20 Hz), 6.00 (1 H, dd, H_X, J_{AX}: 3.52, J_{BX}:11.20 Hz), 6.40 (2 H, yayvan, -NH₂), 6.80-7.80 ppm de (8 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₁₉N₃S için M.A. 309.43

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	69.87	6.19	13.58
Bulunan :	69.54	6.13	13.03

1-Tiyokarbamoil-3-(4-metilfenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin (XII)



2.52 g (0.01 mol) 4'-metil-4-metoksişalkon ve 1.092 g (0.012 mol) tiyosemikarbazid den hareketle genel yöntemle elde edilip, metanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.82 g (% 86.65).

Beyaz renkte, kristaller halindedir. E.d.160-1 °C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta az, etanol ve asetonunda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.13, 0.24, 0.47 ve 0.64 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks.}}^{\text{MeOH}}$ 228.0 (log e: 4.37) ve 322.2 nm de (log e: 4.49) dir.

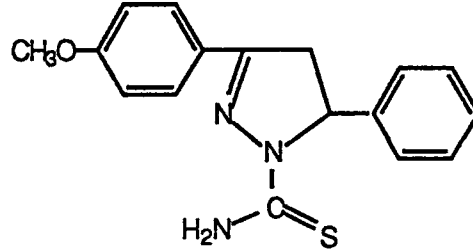
IR spektrumunda 3400, 3250, 3150 (N-H gerilim), 3010 (aromatik C-H gerilim), 2960, 2930, 2910 (alifatik C-H gerilim), 1585 (C=N gerilim), 1460(C=C gerilim), 1370 (C⁴-H gerilim), 1340 (C=S gerilim), 1080 (C⁵-N¹ gerilim), 840 ve 820 cm⁻¹ de (disüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃) 2.36 (3 H, s, -CH₃), 3.16 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 17.26, J_{AX}: 3.82 Hz), 3.70 (3 H, s, -OCH₃), 3.74 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 17.26, J_{BX}: 11.20 Hz), 6.00 (1 H, dd, H_X, J_{AX}: 3.82, J_{BX}:11.20 Hz), 6.25 (2 H, yayvan, -NH₂), 6.70-7.70 ppm de (8 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₁₉N₃OS için M.A. 325.43

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	66.43	5.89	12.91
Bulunan :	65.93	6.00	12.84

1-Tiyokarbamoil-3-(4-metoksifenil)-5-fenil-2-pirazolin (XIII)



2.38 g (0.01mol) 4'-metoksişalkon ve 1.092 g (0.012 mol tiyosemi-karbazidden hareketle genel yöntemle göre elde edilip, etanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.16 g (% 69.36).

Sarı renkte, kristaller halindedir. E.d.177 °C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta az, etanol ve asetonunda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.07, 0.20, 0.50 ve 0.58 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda λ_{Maks}^{MeOH} 219.2 (omuz; log e: 4.18) , 225.6 (log e: 4.16) ve 326.6 nm de (log e: 4.54) dir.

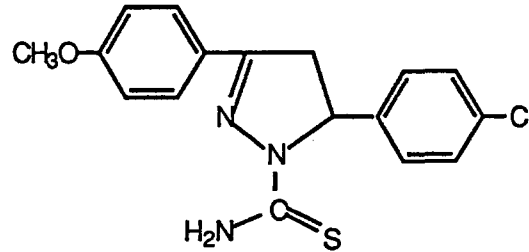
IR spektrumunda 3480, 3320, 3120 (N-H gerilim), 3010 (aromatik C-H gerilim), 2920 (alifatik C-H gerilim), 1570 (C=N gerilim), 1470 (C=C gerilim), 1250, 1170 (C-O gerilim), 1355 (C=S gerilim), 830 760 (mono ve disüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 695 cm^{-1} de (C⁵-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃) 3.14 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 16.96, J_{AX}: 3.52 Hz), 3.80 (3 H, s, -OCH₃), 3.84 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 16.96, J_{BX}: 11.84 Hz), 6.02 (1 H, dd, H_X, J_{AX}: 3.52, J_{BX}:11.84 Hz), 6.25 (2 H, yayvan, -NH₂), 6.75-7.75 ppm de (9 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₇N₃OS için M.A. 311.40

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	65.57	5.50	13.49
Bulunan :	65.51	5.60	13.38

1-Tiyokarbamoil-3-(4-metoksifenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (XIV)



2.73 g (0.01 mol) 4'-metoksi-4-kloroşalkon ve 1.092 g (0.012 mol tiyosemikarbazidden hareketle genel yöntemle elde edilip, aseton-etanol (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.30 g (% 66.50).

Beyaz renkte, iğnemsiz kristaller halindedir. E.d.207°C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta az, etanol ve asetonunda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-3, S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.08, 0.22, 0.55 ve 0.60 dır. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks}}^{\text{MeOH}}$ 225.2 (log e: 4.33) ve 326.6 nm de (log e: 4.56) dir.

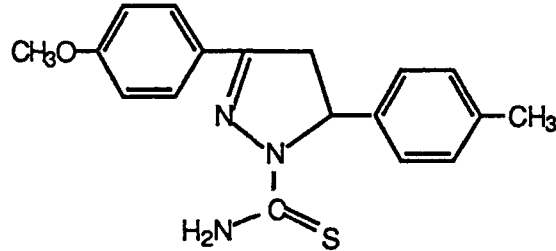
IR spektrumunda 3420, 3220, 3130 (N-H gerilim), 3010 (aromatik C-H gerilim), 2990, 2920 (alifatik C-H gerilim), 1580 (C=N gerilim), 1465 (C=C gerilim), 1365 (C⁴-H gerilim), 1350 (C=S gerilim), 1260 (C-O gerilim), 1085 (C⁵-N¹ gerilim), 830 ve 820 cm⁻¹ de (disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, δ (CDCl₃) 3.12 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 17.28, J_{AX}: 3.84 Hz), 3.80 (3 H, s, -OCH₃), 3.86 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 17.28, J_{BX}: 11.20 Hz), 5.96 (1 H, dd, H_X, J_{AX}: 3.84, J_{BX}: 11.20 Hz), 6.20 (2 H, yayvan, -NH₂), 6.80-7.80 ppm de (8 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₆ClN₃OS için M.A. 345.85

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	59.04	4.66	12.15
Bulunan :	59.22	4.58	12.03

1-Tiyokarbamol-3-(4-metoksifenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin (XV)



2.52 g (0.01 mol) 4'-metoksi-4-metilşalkon ve 1.092 g (0.012 mol tiyosemikarbazid)den hareketle genel yöntemle göre elde edilip, aseton-etanol (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.60 g (% 79.89).

Beyaz renkte, kristaller halindedir. E.d.130-1 °C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta az, etanol ve asetonda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.08, 0.18, 0.55 ve 0.57 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks.}}^{\text{MeOH}}$ 219.8 (log e: 4.24) ve 326.6 nm de (log e: 4.49) dir.

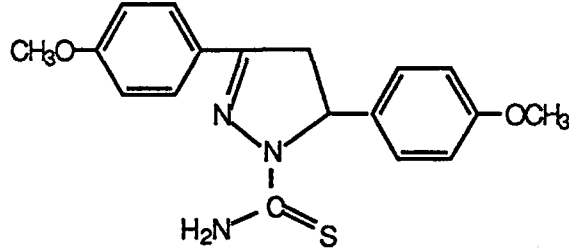
IR spektrumunda 3430, 3220, 3120 (N-H gerilim), 3040 (aromatik C-H gerilim), 2900 (alifatik C-H gerilim), 1580 (C=N gerilim), 1470(C=C gerilim), 1360 (C⁴-H gerilim), 1340 (C=S gerilim),1250, 1170 (C-O gerilim), 1080 (C⁵-N¹ gerilim), 830 ve 800 cm⁻¹ de (disüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃) 2.28 (3 H, s, -CH₃), 3.12 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 17.92, J_{AX}: 1.76 Hz), 3.84 (3 H, s, -OCH₃), 3.86 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 17.92, J_{BX}: 10.56 Hz), 6.00 (1 H, dd, H_X, J_{AX}: 1.76, J_{BX}:10.56 Hz), 6.25 (2 H, yayvan, -NH₂), 6.70-7.70 ppm de (8 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₁₉N₃OS için M.A. 325.43

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	66.43	5.89	12.91
Bulunan :	66.59	5.73	12.81

1-Tiyokarbamoil-3,5-bis(4-metoksifenil)-2-pirazolin (XVI)



2.68 g (0.01 mol) 4,4'-dimetoksişalkon ve 1.092g (0.012 mol tiyosemi-karbazidden hareketle genel yöntemle göre elde edilip, aseton-etanol (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 3.02 g (% 88.45).

Açık sarı renkte, kristaller halindedir. E.d.101-2 °C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta az, etanol ve asetonunda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.05, 0.12, 0.48 ve 0.50 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks.}}^{\text{MeOH}}$ 227.2 (log e: 4.24) ve 326.6 nm de (log e: 4.49) dir.

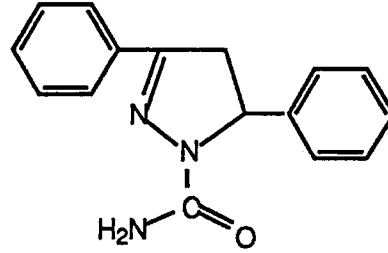
IR spektrumunda 3380, 3280, 3160 (N-H gerilim), 2990, 2940, 2920 (alifatik C-H gerilim), 1595 (C=N gerilim), 1500, 1460 (C=C gerilim), 1350 (C⁴-H gerilim), 1340 (C=S gerilim), 1240, 1170 (C-O gerilim), 1080 (C⁵-N¹ gerilim), 830 ve 800 cm⁻¹ de (disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃) 3.12 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 17.93, J_{AX}: 4.32 Hz), 3.70 (3 H, s, -OCH₃), 3.79 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 17.93, J_{BX}: 9.95 Hz), 3.80 (3 H, s, -OCH₃), 5.96 (1 H, dd, H_X, J_{AX}: 4.32, J_{BX}: 9.95 Hz), 6.25 (2 H, yayvan, -NH₂), 6.70-7.85 ppm de (8 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₁₉N₃O₂S için M.A. 341.43

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	63.32	5.61	12.31
Bulunan :	63.63	6.39	11.66

1-Karbamoi-3,5-difenil-2-pirazolin (XVII)



2.08 g (0.01 mol) şalkon ve 1.338 g (0.012 mol) semikarbazid hidroklorürden hareketle genel yöntemle göre elde edilip, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.16 g (% 81.41).

Beyaz renkte, kristaller halindedir. E.d.191°C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta az, etanol ve asetonda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

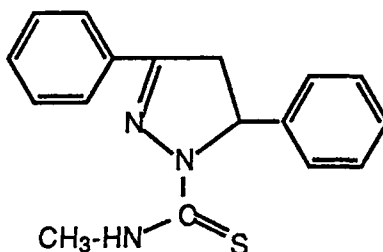
İnce tabaka kromatografisinde S-4, S-5 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.04, 0.12 ve 0.37 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks.}}^{\text{MeOH}}$ 224.2 (log e: 4.19) ve 297 nm de (log e: 4.30) dir.

IR spektrumunda 3480, 3280, 3220 (N-H gerilim), 3020 (aromatik C-H gerilim), 2960,2920 (alifatik C-H gerilim), 1670 (C=O gerilim), 1580 (C=N gerilim), 1460,1440 (C=C gerilim), 1340 (C⁴-H gerilim), 1070 (C⁵-N¹ gerilim), 870,770,760 (monosübstitüe benzen C-H deformasyon) ve 690 cm⁻¹ de (C⁵-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, δ (CDCl₃) 3.13 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 18.16, J_{AX}: 5.42 Hz), 3.87 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 18.16, J_{BX}: 11.81 Hz), 5.48 (2 H, yayvan, -NH₂), 5.50 (1 H, dd, H_X, J_{AX}:5.42, J_{BX}:11.81 Hz), 7.03-7.70 ppm de (10 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

1-N-Metiltiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin (XVIII)



2.08 g (0.01 mol) şalkon, 1.54 g (0.02 mol) hidrazin hidrat ve 0.73 g (0.01 mol) metil izotiyosiyanatdan hareketle genel yöntemle elde edilip, metanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.04 g (% 69.06).

Beyaz renkte, pulsu kristaller halindedir. E.d.177°C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroformda sıcakta az, benzen, etanol ve asetonda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2, S-4 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.15, 0.29, 0.48 ve 0.84 dür. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks.}}^{\text{MeOH}}$ 224.4 (log e: 4.26) ve 324.4 nm de (log e: 4.39) dir.

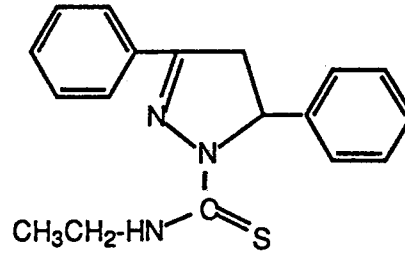
IR spektrumunda 3280 (N-H gerilim), 3050 (aromatik C-H gerilim), 2950,2920 (alifatik C-H gerilim), 1520 (C=N gerilim), 1490,1400 (C=C gerilim), 1350 (C⁴-H gerilim), 1320 (C=S gerilim), 1110 (C⁵-N¹ gerilim), 830,760 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 690 cm⁻¹ de (C⁵-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, δ (DMSO-d₆) 3.16 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 18.56, J_{AX}: 3.84 Hz), 3.20 (3 H, d, -CH₃), 3.80 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 18.56, J_{BX}:12.48 Hz), 6.06 (1 H, dd, H_X, J_{AX}:3.84, J_{BX}:12.48 Hz), 6.98-7.85 ppm de (10 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

Analiz: C₁₇H₁₇N₃S için M.A. 295.39

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	69.12	5.80	14.23
Bulunan :	68.77	5.79	14.61

1-N-Etiltiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin (XIX)



2.08 g (0.01 mol) şalkon, 1.54 g (0.02 mol) hidrazin hidrat ve 0.87 g (0.01 mol) etil izotiyosiyanatdan hareketle genel yöntemle elde edilip, etanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.30 g (% 74.33).

Açık sarı renkte, iğnemsiz kristaller halindedir. E.d.114-5°C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroformda sıcakta az, benzen, etanol ve asetonunda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-3, S-4 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.20, 0.36, 0.60 ve 0.90 dır. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks.}}^{\text{MeOH}}$ 225 (log e: 4.30) ve 325 nm de (log e: 4.42) dir.

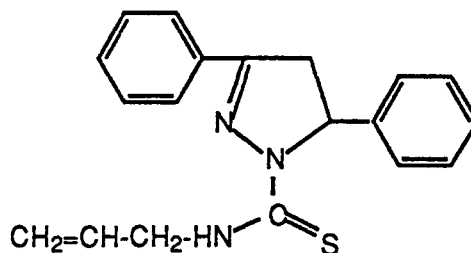
IR spektrumunda 3330 (N-H gerilim), 3050,3020 (aromatik C-H gerilim), 2960,2920 (alifatik C-H gerilim), 1520 (C=N gerilim), 1490,1400 (C=C gerilim), 1370 (C⁴-H gerilim), 1330 (C=S gerilim), 1110 (C⁵-N¹ gerilim), 820,755 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 690 cm⁻¹ de (C⁵-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, δ (DMSO-d₆) 1.26 (3 H, t, -CH₃), 3.10 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 17.66, J_{AX}: 3.95 Hz), 3.74 (1H, dd, H_B, J_{AB}: 17.66, J_{BX}: 11.37 Hz), 3.59-3.76 (2 H, m, -CH₂-), 6.05 (1 H, dd, H_X, J_{AX}:3.95, J_{BX}:11.37 Hz), 6.95-7.90 ppm de (10 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

Analiz: C₁₈H₁₉N₃S için M.A. 309.43

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	69.87	6.19	13.58
Bulunan :	69.96	6.11	13.24

1-N-Alliltiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin (XX)



2.08 g (0.01 mol) şalkon, 1.54 g (0.02 mol) hidrazin hidrat ve 0.99 g (0.01 mol) allil izotiyosiyonatdan hareketle genel yöntemle elde edilip etanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.46 g (% 76.54).

Beyaz renkte, kristaller halindedir. E.d.127°C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroformda sıcakta az, benzen, etanol ve asetonda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-3, S-4 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.22, 0.42, 0.69 ve 0.94 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks.}}^{\text{MeOH}}$ 224.8 (log e: 4.31) ve 325 nm de (log e: 4.42) dir.

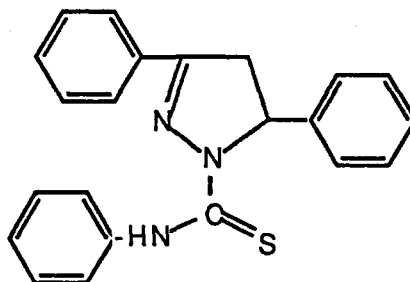
IR spektrumunda 3330 (N-H gerilim), 3050,3020 (aromatik C-H gerilim), 2910 (alifatik C-H gerilim), 1510 (C=N gerilim), 1490,1400 (C=C gerilim), 1360 (C⁴-H gerilim), 1330 (C=S gerilim), 1080 (C⁵-N¹ gerilim), 840,760 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 690 cm⁻¹ de (C⁵-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, δ (DMSO-d₆) 3.10 (1 H, dd, H_A, J_{AB}:17.67, J_{AX}:3.99 Hz), 3.79 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 17.67, J_{BX}: 11.42 Hz), 4.28 (2 H, m, -CH₂-), 5.00-5.41 (2 H, m, =CH₂), 5.69-5.95 (2 H, m, -CH=), 6.03 (1 H, dd, H_X, J_{AX}:3.99, J_{BX}:11.42 Hz), 6.95-7.85 ppm de (10 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) pikler görülür.

Analiz: C₁₉H₁₉N₃S için M.A. 321.42

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	70.99	5.96	13.07
Bulunan :	70.55	6.04	12.58

1-N-Feniltiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin (XXI)



2.08 g (0.01 mol) şalkon, 1.54 g (0.02 mol) hidrazin hidrat ve 1.35 g (0.01 mol) fenil izotiyosiyattan hareketle genel yöntemle elde edilip etanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.42 g (% 67.70).

Beyaz renkte, kristaller halindedir. E.d.183 °C. Su, petrol eteri ve sikloheksanda çözünmez; kloroformda sıcakta az, benzen, etanol ve asetonda soğukta az, sıcakta iyi çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-3, S-4 ve S-6 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.16, 0.50, 0.75 ve 0.95 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde floresan olmayan lekeler verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür - ferri klorür ile açık sarı zeminde mavi, Van-Urk belirteci ile beyaz zeminde sarı ve alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks}}^{\text{MeOH}}$ 233.8 (log e: 3.76) ve 328 nm de (log e: 3.61) dir.

IR spektrumunda 3290,3190,3100 (N-H gerilim),3020 (aromatik C-H gerilim), 2930 (alifatik C-H gerilim), 1510 (C=N gerilim), 1490,1440 (C=C gerilim), 1340 (C⁴-H gerilim), 1320 (C=S gerilim), 1110 (C⁵-N¹ gerilim), 860,760 (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) ve 690 cm⁻¹ de (C⁵-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda, δ (CDCl₃) 3.12 (1 H, dd, H_A, J_{AB}: 16.66, J_{AX}: 3.91 Hz), 3.78 (1 H, dd, H_B, J_{AB}: 16.66, J_{BX}: 11.32 Hz), 6.07 (1 H, dd, H_X, J_{AX}:3.91, J_{BX}:11.32 Hz), 6.85-7.85 (15 H, m, fenil halkalarına ait protonlar) ve 9.25 ppm de (1 H, s, -NH-) pikler görülür.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Çalışmalarımız sonucunda, sentezini amaçladığımız bileşikleri % 66.50- 88.45 arasında değişen çok iyi verimlerle elde ettik. Bu yüksek verimlere ulaşabilmemiz, Anabilim Dalımızda yapılan konu ile ilgili önceki araştırmalar ve bu çalışma esnasında, klasik sentez yöntemleri üzerinde gerçekleştirilen düzeltmelerin sonucudur. Literatürde kayıtlı bulunan, bizim de sentezini yaptığımız bileşiklerden **Madde XXI** 'in verimi % 61 olarak bildirilmektedir (133); bizim çalışmalarımızda bu maddenin % 67.70 verimle kazanılması mümkün olmuştur. Diğer 2 maddenin verimleri literatürde kayıtlı olmadığı için bunlar üzerinde bir karşılaştırma yapamıyoruz.

Elde ettiğimiz maddeler beyaz veya açık sarı renkte, kristalize bileşiklerdir. Erime dereceleri 101-243 ° C arasında değişmekte ve net e.d. değerleri vermektedirler. Literatürde kayıtlı bulunan 3 bileşiğin bildirilen erime dereceleri ile bu bileşikler için bizim bulduğumuz değerler arasında uyum bulunmaktadır.

Maddelerin UV spektrumları incelendiğinde de, pirazolin türevleri için literatürde verilen bilgilerle paralellik vardır. Literatür verilerine göre pirazolin bileşiklerinin UV spektrumlarında, halkaya herhangi bir sübstitüentin bağlanmadığı durumlarda 240 nm civarında bir bant görülmekte, bu banda halkaya 3 veya 5 numaralı konumdan bir fenil grubu bağlandığında, 280 nm civarında ikinci bir absorpsiyon bandı daha eklenmektedir. 3,5-Diaril-2-pirazolinlerin 220-240 ve 270-300 nm ler civarında, 1-alkil-3,5-diaril-2-pirazolinlerin ise 220-235 ve 300-310 nm ler civarında iki absorpsiyon bandı verdikleri (56), 1-karbamoil-2-pirazolinlerin ise 225 ve 325 nm civarında absorpsiyon yaptıkları bildirilmektedir (81). Bileşiklerimizin metanoldeki çözeltileri ile alınan UV spektrumlarında, 220-230 ve 320-330 nm ler arasında iki temel absorpsiyon bandı gözlenmekte , bu değerler literatürdeki genel veriler ile uyum göstermektedir. Elde ettiğimiz bileşiklerin UV absorpsiyonları **Tablo II** de gösterilmiştir. Tez kapsamına aldığımız literatürde kayıtlı bileşiklerden **Madde I** in 320 nm de absorpsiyon yaptığı bildirilirken (67), diğerlerinin UV karakteristikleri hakkında, herhangi bir veriye rastlanmamıştır.

Sentezini yaptığımız bileşiklerin IR ve NMR spektrumları yapılarını kanıtlamaktadır.

Tablo II : Sentezi yapılan bileşiklerin önemli UV ve IR bulguları

Madde	U.V (Metanol, nm)	IR (KBr, cm ⁻¹)					
		C=N	C ⁴ -H	C=S	C ⁵ -N ¹	C ⁵ -H	N-H
I	225.4, 320.4	1560	1360	1340	1080	685	3470,3340
II	225, 319.5	1570	1370	1340	1085	685	3360,3250,3140
III	225.2, 320.4	1565	1360	1340	1085	685	3370,3250,3140
IV	227.2, 320.6	1580	-	1345	1080	685	3360,3250,3140
V	219.6, 326.4	1570	1360	1335	1085	695	3480,3340
VI	225.2, 325.6	1560	1350	1335	1080	-	3470,3350
VII	220, 326	1585	1365	1340	1085	-	3420,3220,3130
VIII	228, 326.6	1575	1350	1335	1080	680	3440,3310,3130
IX	227.4, 322.2	1570	1360	1335	1085	690	3480,3340
X	225.6, 321.6	1560	1350	1340	1080	710	225.6, 321.6
XI	224.2, 322	1580	1360	1340	1080	710	3440,3240,3130
XII	228, 322.2	1585	1370	1340	1080	-	3400,3250,3150
XIII	225.6, 326.6	1570	-	1355	-	695	3480,3320,3120
XIV	225.2, 326.6	1580	1365	1350	1085	-	3420,3220,3130
XV	219.8, 326.6	1580	1360	1340	1080	-	3430,3220,3120
XVI	227.2, 326.6	1595	1350	1340	1080	-	3380,3280,3160
XVII	224.2, 297	1580	C=O 1670	1340	1070	690	3480,3280,3220
XVIII	224.4, 324.4	1520	1350	1320	1110	690	3280
XIX	225, 325	1520	1370	1330	1100	690	3330
XX	224.8, 325	1510	1360	1330	1080	690	3330
XXI	233.8, 328	1510	1340	1320	1110	690	3290,3190,3100

3,5-Disübstitüepirazolin yapısına sahip bileşiklerin IR spektrumlarında genel olarak 1600-1590 cm^{-1} de C=N gerilim titreşimleri, 1400-1350 cm^{-1} de C⁴-H deformasyon titreşimleri , 1160-1090 cm^{-1} arasında C⁵-N¹ gerilim titreşimleri ve 695-685 cm^{-1} arasında C⁵-H düzlem dışı deformasyon titreşimleri görülür. Bu temel pikler yanında, 1 numaralı konumda karbamoil ve tiyokarbamoil grupları taşıyan pirazolinlerin 3475, 3290 , 3190-3150 cm^{-1} de N-H gerilim, 1680 cm^{-1} civarında amid C=O gerilim veya 1360- 1340 cm^{-1} arasında C=S gerilim piklerini verdikleri bildirilmektedir (133). Sentezlerimizde ara ürün olarak oluşan şalkon semikarbazon ve tiyose- mikarbazonlarının ise N-H gerilim, C=O veya C=S gerilim piklerinin yanı sıra 980-960 cm^{-1} arasında trans -CH=CH- deformasyon piklerini verdikleri bilinmektedir (133).

Sentezini gerçekleştirdiğimiz bileşiklerin IR spektrumlarında 1595-1510 cm^{-1} arasında C=N, 1370-1340 cm^{-1} arasında C⁴-H deformasyon, 1100-1080 cm^{-1} ler arasında C⁵-N¹ gerilim, 710-685 cm^{-1} ler arasında C⁵-H deformasyon titreşimleri gibi pirazolin halkasını karakterize eden pikler görünürken, 3480-3100 cm^{-1} arasında N-H gerilim, 1-karbamoil grubu içeren **Madde XVII** de 1670 cm^{-1} de amid C=O gerilim, diğer bileşiklerde 1355-1320 cm^{-1} ler arasında tiyoamid C=S gerilim piki bulunmaktadır. Spektrumlarda ayrıca aromatik halkalar ve bu halkalar üzerindeki sübtüentleri karakterize eden pikler gözlenmektedir. Şalkon semikarbazon ve tiyosemikarbazonlarının karakteristiği olan 980-960 cm^{-1} ler arasındaki trans -CH=CH- deformasyon pikleri ise görünmemektedir. **Tablo II** de sentezini yaptığımız bileşiklerin önemli IR bulguları toplu olarak gösterilmiştir.

3,5-Di- ve 1,3,5-trisübstitüe-2-pirazolinlerin ¹H-NMR spektrumlarında, halkanın 4 numaralı konumundaki iki proton (H_A ve H_B) ile 5 numaralı konumundaki proton (H_X) , ABX sisteminde olup çift dubletler halinde, sırasıyla 3.00-3.30, 3.40-3.90 ve 4.80-6.15 ppm lerde etkileşim sabitleri J_{AB} : 16-18, J_{AX} : 4-10 ve J_{BX} : 8-12 Hz olan pikler verirler (18,36,51,56,68,70, 128,131,134).

Sentezi daha önce *Balaban* ve arkadaşları (68) tarafından yapılan **Madde I ve XVII** nin literatürde verilen ¹H-NMR bulgularında H_A protonları 3.20, H_B protonları 3.90 ve 3.60, H_X protonları ise 6.70 ve 4.60 ppm lerde çift dubletler halinde görülmektedir. Biz de çalışmamızda bu maddeler için yukarıdaki değerlere çok yakın bulgular (H_A : 3.18 ve 3.13, H_B : 3.84 ve 3.87, H_X :6.04 ve 5.50) elde ettik. Diğer bileşiklerin spektrumlarında da pi- razolin halkasını karakterize eden bu pikler, benzer sahalarda bulun- muştur.

Tiyokarbamoil grubuna ait protonlar genellikle 6.25-6.75 ppm ler arasında yayvan singletler verirken, **Madde V, VI, VII, XVIII, XIX** ve **XX** nin spektrumlarında, döteryum değişmesine bağladığımız nedenlerle bu piklere rastlanamamıştır. Tiyokarbamoil azotu üzerinde fenil grubu taşıyan **Madde XXI** in tiyoamid protonu, bu grubun *deshielding* etkisi ile 9.25 ppm de gözlenmiştir.

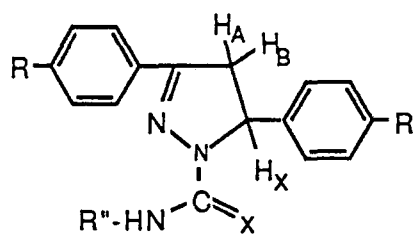
Sentezini yaptığımız bileşiklerin aromatik halkalarına ait protonlar , bu halkalara süstitüe olmuş CH_3 ve CH_3O gibi gruplara ait protonlar ile 1-N-süstitüetiyokarbamoil- bileşiklerimizde tiyokarbamoil grubu üzerindeki süstitüentlere ait protonlar genel kaynaklarda verilen sahalarda görünmektedir .

Maddelerimize ait 1H -NMR bulguları **Tablo III** de gösterilmiştir.

Literatürde kayıtlı bulunan 3 bileşik hariç, diğer maddelerin elementer analizleri yaptırılmıştır. Bu değerler de maddelerin yapılarını kanıtlamaktadır.

Araştırmalarımızın bundan sonraki aşamasını, maddelerin antidepresan ve antimikrobiyel aktivitelerinin incelenmesi oluşturacaktır. Literatür bilgileri doğrultusunda sentezini yaptığımız bileşiklerin, yukarıda sözü edilen biyolojik etkilerden başka etkiler de göstermesi mümkün görünmekle beraber, diğer etkilerin incelenmesi şimdilik düşünülmemektedir.

Tablo III : Sentezi yapılan bileşiklerin ¹H-NMR bulguları

Madde				J _{AB} **	J _{AX}	J _{BX}	NH ₂ (s)
	H _A (dd)*	H _B (dd)	H _X (dd)				
I	3.18	3.84	6.04	18.04,	5.09,	10.47	6.70
II	3.17	3.84	6.04	17.74	8.14	11.59	6.23
III	3.16	3.84	6.04	17.59	3.65	11.03	6.25
IV	3.18	3.77	6.00	17.76	3.98	10.79	6.25
V	2.83	3.46	6.04	18.59	5.31	11.62	-
VI	2.73	3.40	5.51	17.93	3.65	11.62	-
VII	2.83	3.54	5.73	18.26	2.28	11.62	-
VIII	3.13	3.75	5.96	27.22	6.78	13.28	6.40
IX	3.16	3.84	6.02	17.12	4.16	11.24	6.30
X	3.13	3.82	5.98	17.77	3.91	11.37	6.25
XI	3.16	3.80	6.00	17.92	3.52	11.20	6.40
XII	3.16	3.70	6.00	17.26	3.82	11.20	6.25
XIII	3.14	3.84	6.02	16.96	3.52	11.84	6.25
XIV	3.12	3.86	5.96	17.28	3.84	11.20	6.20
XV	3.12	3.86	6.00	17.92	1.76	10.56	6.25
XVI	3.12	3.79	5.96	17.93	4.32	9.95	6.25
XVII	3.13	3.87	5.50	18.16	5.42	11.81	5.48
XVIII	3.16	3.80	6.06	18.56	3.84	12.48	-
XIX	3.10	3.74	6.05	17.66	3.95	11.37	-
XX	3.10	3.79	6.03	17.67	3.99	11.42	-
XXI	3.12	3.78	6.07	16.66	3.91	11.32	9.25

*ppm, **Hz , dd : çift dublet, s: singlet, aromatik halka protonları ve diğer sübstütüentler tabloya alınmamıştır.

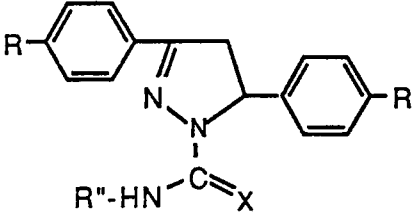
Ö Z E T

Bu çalışmada, şalkon ve türevlerinin tiyosemikarbazit, semikarbazit, önce hidrazin ve bunu takiben izotiyosiyanatlarla reaksiyonu sonucu antimikrobiyel ve antidepresan aktivite göstermesini beklediğimiz, 1-tiyokarbamoil-, 1-karbamoil- ve 1-N-sübstitüetiyokarbamoil-3,5-difenil-2-pirazolin yapısında 3 ü literatürde kayıtlı olan 21 bileşiğin sentezi yapılmıştır.

Bileşiklerin, bazı fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisinde R_f değerleri ve UV absorpsiyon özellikleri tespit edilmiş, IR, ¹H-NMR spektrumları ve - literatürde kayıtlı olmayan bileşikler için- elementer analiz ile yapıları kanıtlanmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin, reaksiyon verimleri, erime dereceleri ve kristalizasyon çözücüleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo: Sentezi yapılan bileşiklerin reaksiyon verimleri, erime dereceleri ve kristalizasyon çözücüleri.

							
Madde	R	R'	R''	X	% Verim	E.d °C	Krist.Çöz.
I	H	H	H	S	87.43	201	Etanol
II	H	Cl	H	S	74.09	188	Etanol
III	H	CH ₃	H	S	81.25	159-60	Etanol
IV	H	CH ₃ O	H	S	86.71	172	Etanol
V	Cl	H	H	S	82.33	243-4	Etanol-Aseton
VI	Cl	Cl	H	S	81.08	236-7	Aseton
VII	Cl	CH ₃	H	S	76.40	170-1	Etanol
VIII	Cl	CH ₃ O	H	S	67.66	168	Etanol
IX	CH ₃	H	H	S	82.60	234-5	Etanol
X	CH ₃	Cl	H	S	83.67	237-8	Etanol-Aseton
XI	CH ₃	CH ₃	H	S	76.92	147-8	Etanol-Su
XII	CH ₃	CH ₃ O	H	S	86.65	160-1	Metanol
XIII	CH ₃ O	H	H	S	69.36	177	Etanol-Su
XIV	CH ₃ O	Cl	H	S	66.50	207	Etanol-Aseton
XV	CH ₃ O	CH ₃	H	S	79.89	130-1	Etanol-Aseton
XVI	CH ₃ O	CH ₃ O	H	S	88.45	101-2	Etanol-Aseton
XVII	H	H	H	O	81.41	191	Etanol
XVIII	H	H	CH ₃	S	69.06	177	Metanol
XIX	H	H	C ₂ H ₅	S	74.33	114-5	Etanol-Su
XX	H	H	C ₃ H ₅	S	76.54	127	Etanol-Su
XXI	H	H	C ₆ H ₅	S	67.70	183	Etanol-Su

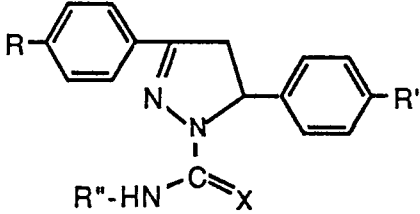
SUMMARY

21 1-Thiocarbamoyl-, 1-carbamoyl- and 1-N-substitutedthiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives which are expected to have antimicrobial and antidepressant activity have been synthesized by the reaction of chalcone and chalcone derivatives with thiosemicarbazide, semicarbazide, and hydrazine hydrate followed by isothiocyanates. 18 of these compounds were new.

Some physical properties, R_f values in thin-layer chromatography and UV absorption properties of the compounds have been determined. Their structures have been proved by IR, $^1\text{H-NMR}$ spectra and - for new compounds - microanalyses.

Reaction yields, melting points and crystallization solvents of the compounds are given below.

Table : Reaction yields, melting points and crystallization solvents of the compounds.

							
Compound	R	R	R''	X	Yield %	M.p. °C	Cryst. Solv.
I	H	H	H	S	87.43	201	Ethanol
II	H	Cl	H	S	74.09	188	Ethanol
III	H	CH ₃	H	S	81.25	159-60	Ethanol
IV	H	CH ₃ O	H	S	86.71	172	Ethanol
V	Cl	H	H	S	82.33	243-4	Ethanol-Acetone
VI	Cl	Cl	H	S	81.08	236-7	Acetone
VII	Cl	CH ₃	H	S	76.40	170-1	Ethanol
VIII	Cl	CH ₃ O	H	S	67.66	168	Ethanol
IX	CH ₃	H	H	S	82.60	234-5	Ethanol
X	CH ₃	Cl	H	S	83.67	237-8	Ethanol-Acetone
XI	CH ₃	CH ₃	H	S	76.92	147-8	Ethanol-Water
XII	CH ₃	CH ₃ O	H	S	86.65	160-1	Methanol
XIII	CH ₃ O	H	H	S	69.36	177	Ethanol-Water
XIV	CH ₃ O	Cl	H	S	66.50	207	Ethanol-Acetone
XV	CH ₃ O	CH ₃	H	S	79.89	130-1	Ethanol-Acetone
XVI	CH ₃ O	CH ₃ O	H	S	88.45	101-2	Ethanol-Acetone
XVII	H	H	H	O	81.41	191	Ethanol
XVIII	H	H	CH ₃	S	69.06	177	Methanol
XIX	H	H	C ₂ H ₅	S	74.33	114-5	Ethanol-Water
XX	H	H	C ₃ H ₅	S	76.54	127	Ethanol-Water
XXI	H	H	C ₆ H ₅	S	67.70	183	Ethanol-Water

KAYNAKLAR

1. Knorr, L., Blank, A.: Ueber die Einwirkung des Benzoylacetestigesters auf Phenylhydrazin; Chem. Ber. 18, 311 (1885).
2. Levvy, G.A., Nisbet, H.B.: Pyrazoline Local Anæsthetics. Part III. Derivatives of o-Alkoxybenzylideneacetones; J. Chem. Soc. 1572 (1938).
3. Andrisano, R., Chierici, L., Craveri, F.: Beitrag zur Kenntnis der Pyrazoline mit lokalanästhetischer Wirkung; Arzneim.-Forsch./Drug Res. 8 (11), 706 (1958).
4. Hosni, G., Saad, S.F.: Synthesis of Some New Pyrazolines from 4-Dimethyl-ethylaminochalcone and 2-p-dimethylaminocinnamoyl-1-naphthol; Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 86 (3), 263-7 (1975); Ref. C.A. 84, 30959w (1976).
5. Singh, S. P., Chaudhari, A., Barthwal, J. P., Parmar, S. S.: Anticonvulsant Activity and Selective Inhibition of Nicotinamide Adenine Dinucleotide- Dependent Oxidation by 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines, J. Pharm. Sci. 63 (12), 1948 (1974).
6. Parmar, S.S., Pandey, B.R., Dwivedi, C., Harbison, R.D.: Anticonvulsant Activity and Monoamine Oxidase Inhibitory Properties of 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines; J. Pharm. Sci. 63 (7), 1152 (1974).
7. Soni, N., Pande, K., Kalsi, R., Gupta, T.K., Parmar, S.S., Barthwal, J.P.: Inhibition of Rat Brain Monoamine Oxidase and Succinic Dehydrogenase by Anticonvulsant Pyrazolines; Res. Commun. Chem. Path. and Pharm. 56 (1), 129 (1987).

8. Brzozowski, Z., Angielski, S., Wojcikowski, C.: New Compounds and Reactions of Sulfonamides with Amines XIV. Hypoglycemic Properties of Some Derivatives of N-(Benzenesulphonyl)- Δ^2 -pyrazoline-1-carboxamide; *Acta Polon. Pharm.* 31 (5), 601 (1974).
9. Wojcikowski, C., Brzozowski, Z., Chorosinski, A.: Binding of Sulfonylurea Derivatives to Bovine Serum Albumin. Part II. The Relationship of Binding to Albumin, Chemical Structure, and Hypoglycemic Activity of Sulfonamide Derivatives of 2-Pyrazoline-1-carboxamide; *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 29 (5), 477 (1977); *Ref. C. A.* 88: 182444v (1978).
10. Gajewski, F., Brzozowski, Z., Kozakiewicz, I.: New Compounds and Reactions of Sulfonamides with Amines. XVII. Syntheses of Certain N-[4-[2-(Pyrazinecarboxamido)ethyl]-benzenesulfonyl]-alkyl-2-pyrazoline-1-carboxamides; *Acta Polon. Pharm.* 34 (1), 39 (1977); *Ref. C.A.* 88: 62330h (1978).
11. Kost, A.N., Pershin, G.N., Ershov, V.V., Milovenova, S.N., Evreniova, E.B.: Reaction of Hydrazine Derivatives; 1-Acyl Pyrazolines and Their Action on Pathogenic Microorganisms; *Vestnik Moskov. Univ. Ser. Mat. Mekhan.; Astron. Fiz i Khim.*, 14 (1), 211 (1959); *Ref. C.A.* 53: 21894d (1959).
12. Kost, A.N., Grandberg, I.I., Terent'ev, A.P., Milovanova, S.N.: Reaction of Hydrazine Derivatives. XXI. 1-Thiocarboxypyrazolines and Their Derivatives; *Zhur. Obschei Khim.* 29, 93 (1959); *Ref. C.A.* 53: 21893c (1959).
13. Hismat, O.H., Abd-el-Rahman, A.H., Kandeel, E.M., Ismail, E.M.: Reaction of Hydroxybenzofurans, VI. Synthesis of Benzofuran Chalcones, Hydrazones and Pyrazolines of Potential Biological Activity; *Arzneim.-Forsch./ Drug Res.* 27 (11), 2035 (1977).
14. El-Bayouki, K.A.H.M., Abdel Hamid, M.M.: Synthesis and Biological Screening of some New Naphthyl-Pyrazolines, Pyrazoles and their Carbanilide Derivatives; *Egypt J. Chem.* 1, 37 (1979).
15. Sharma, T.C., Bokadia, M.M., Reddy, N.J.: Synthesis and Antimicrobial Activity of Hydroxyarylpyrazoles; *Indian J. Chem.* 19 B, 228 (1980).

16. Khalil, Z.H., Yanni, A.S.: Synthesis of New Anilido-Pyrazoline and Isoxazoline Derivatives; *J. Indian Chem. Soc.* 53, 168 (1981).
17. Attia, A., Michael, M.: Azachalcones, III. Reactions of Azachalcones with Amines and Hydrazines; *Acta Chim. Hung.* 114 (3-4), 337 (1983).
18. Sangwan, N.K., Dhindsa, K.S., Malik, O.P., Malik, M.S.: 1-Acyl-3-(Mono/ Disubstituted Phenyl)-4-(H or Methyl)-5-Aryl-4,5-Dihydropyrazoles as Potential Antimicrobial Agents; *Chimica Acta Turcica* 11, 65 (1983).
19. Shiukare, A., Kale, A.V., Berge, D.D., Phadkey, S.: Synthesis and Antimicrobial Efficiency of Some New 3,5-Diaryl-1-salicyloyl Pyrazolines; *Indian J. Pharm. Sci.* 115 (1985).
20. Zvezdina, E.A., Zhdanova, M.P., Nechayuk, I.I., Barchan, I.A., Simkina, Yu.N., Buchnaya, T.A.: Investigation of Pharmacological Properties of Some Pyridinium Salts, Pyrazolines and Pyrazoles; *Khim.-Farm. Zh.* 20 (11), 1328 (1986); Ref. C.A. 106: 99597u (1987).
21. Bilgin, A.A., Yuluğ, N., Tayhan, A., Saraç, S., Berkman, D.: Bazı 1,3,5-Trifenil-2-pirazolin Türevleri Üzerinde Çalışmalar, *H. Ü. Ecz. Fak. Der.*; 7 (2), 73 (1987).
22. Bilgin, A.A., Yuluğ, N., Saraç, S., Tayhan, A.: Bazı 1-Asetil-3,5-difenil-2-pirazolin Türevleri Üzerinde Çalışmalar; *FABAD Farm. Bil. Der.* 14, 135 (1989).
23. Yuluğ, N., Bilgin, A.A., Tayhan, A., Saraç, S.: Bazı 1-Asetil-3,5-difenil-2-pirazolin Türevleri Üzerinde Çalışmalar-II. Küfler Üzerindeki Antifungal Etkileri; *H. Ü. Ecz. Fak. Der.* 9 (2), 41 (1989).
24. Yuluğ, N., Bilgin, A.A., Saraç, S., Tayhan, A.: Antifungal Activities of Some 1,3,5-Trifenil-2-pyrazoline Derivatives Against Molds; *Acta Pharm. Turc.* 31, 111 (1989).
25. Mulder, R., Wellinga, K., van Daalen, J.J.: A New Class of Insecticides; *Naturwissenschaften* 62, 531 (1975).
26. Wellinga, K., Grosscurt, A.C., van Hes, R.: 1-Phenylcarbamoil-2-pyrazolines: a New Class of Insecticides. 1. Synthesis and Insecticidal Properties of 3-Phenyl-1-phenylcarbamoil-2-pyrazolines; *J. Agric. Food Chem.* 25 (5), 987 (1977).

27. van Hes, R., Wellinga, K., Grosscurt, A.C.: 1-Phenylcarbamoyl-2-pyrazolines: a New Class of Insecticides. 2. Synthesis and Insecticidal Properties of 3,5-Diphenyl-1-phenylcarbamoyl-2-pyrazolines; J. Agric. Food Chem. 26 (4), 915 (1978).
28. Grosscurt, A.C., van Hes, R., Wellinga, K.: 1-Phenylcarbamoyl-2-pyrazolines, a New Class of Insecticidal Properties of 3,4-Diphenyl-1-phenylcarbamoyl-2-pyrazolines; J. Agric. Food Chem. 27 (2), 406 (1979).
29. Wiley, R.H., Jarboe, C.H., Hayes, F.N., Hansbury, E., Nielsen, J.T., Callahan, P.X., Sellars, M.C.: 1,3,5-Triaryl-2-pyrazolines for Use as Scintillation Solutes; J. Org. Chem. 23, 732 (1958).
30. Şafak, C., Saraç, S., Balkan, A., Ertan, M., Yuluğ, N.: Studies on Some 1-Methyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline Derivatives; H.Ü., Ecz. Fak. Der. 10 (1), 39 (1990).
31. Şafak, C., Tayhan, A., Saraç, S., Yuluğ, N.: Synthesis of Some 1-Acetyl-3,5-diaryl-2-pyrazoline Derivatives and Their Antimicrobial Activities; J. Indian Chem. Soc. 67, 571 (1990).
32. Sunal, R., Bilgin, A.A., Palaska, E.: Antidepressant Activities of Some Novel Triphenyl-2-pyrazoline Derivatives; 5 th World Congress of Biological Psychiatry, Florence, Haziran 9-14, (1991).
33. Bilgin, A.A., Yeşilada, A., Palaska, E.: Synthesis and Antidepressant Activity of Some New 2,3-Diazabicyclo[3,4,0]non-1-en Derivatives; Uluslararası Katılımlı II. Eczacılık Bilimleri Sempozyumu, Ankara, 11-14 Haziran, (1991).
34. Smith, L.I., Howard, K.L.: The Action of Diazo Compounds upon α,β -Unsaturated Ketones. II. cis- and trans-Dibenzoyl ethylene; J. Am. Chem. Soc. 65, 159 (1943).
35. Smith, L.I., Howard, K.L.: The Action of Diazo Compounds upon α,β -Unsaturated Ketones. III. Benzalacetone and Diazomethane; J. Am. Chem. Soc. 65, 165 (1943).
36. Ferres, H., Jackson, W.R.: The Kinetics and Stereochemistry of Pyrazoline-ring Formation. Evidence for Stereoselective Enamine-Imine Tautomerism; Chemical Communications 261 (1969).

37. Elguero, J., Marzin, C.: Sur la Stéréochimie des pyrazolines-2 résultant de l'action de l'hydrazine sur des cétones α -éthyléniques de configuration différente: cas de l'éthyl-3 pentène-3-one-2; Bull. Soc. Chim. France 3401 (1973).
38. Beech, S.G., Turnbull, J.H., Wilson, W.: Alicyclic Compounds. Part I. The Formation of Cyclopropanes in the Kishner-Wolff of α, β -Unsaturated Carbonyl Compounds; J. Chem. Soc. 4686 (1952).
39. Jones, W.M.: Pyrazolines. III. The Stereochemistry of the Decomposition of 2-Pyrazolines; J. Am. Chem. Soc. 81, 5153 (1959).
40. Fischer, E., Knoevenagel, O: Ueber die Verbindungen des Phenylhydrazine mit Acrolein, Mesityloxyd und Allylbromid; Ann. 239, 194 (1887).
41. von Thoms, H., Schnupp, J.: Beitrag zur Kenntnis der Konstitution des Antipyrins; Ann. 434, 296 (1923).
42. Jarboe, T.L.: Pyrazolines and Pyrazolidines; Wiley, R.H. (Ed.): The Chemistry of Heterocyclic Compounds, "Pyrazoles, Pyrazolines", John Wiley and Sons Inc., New York (1962).
43. Knorr, L.: Notiz über die Pyrazolinreaction; Chem. Ber. 26, 100 (1893).
44. Michaelis, A., Schwabe, G.: Ueber das 1-p-Brom-phenyl-3-methyl-5-chlor-pyrazol; Chem. Ber. 33, 2614 (1900).
45. El-Kerdawy, M.M., Tolba, M.N., El-Agamey, A.A.: Synthesis and Characterisation of 1,3,5-Trisubstituted 2-Pyrazolines; Egypt. J. Pharm. Sci. 17 (1), 7 (1976).
46. Sayed, G.H.: Synthesis of Some New Pyrazolines from 4-Nitro- and 4-Chloro-4'-methoxybenzalacetophenones; Indian J. Chem. 19 B, 364 (1980).
47. Kallay, F., Janzso, G., Koczor, I.: Thermal Rearrangement of 2'-Hydroxychalcone Hydrazone and Flavanone Hydrazone Derivatives; Tetrahedron 21, 3037 (1965).
48. Kallay, F., Janzso, G., Koczor, I.: The Reaction of Flavanone with Substituted Hydrazine; Tetrahedron 23, 4317 (1967).

49. Shine, H.J., Fang, L-T., Mallory, H.E., Chamberlain, N.F., Stehling, F.: 2,4-Dinitrophenylhydrazones. IV. The Reaction of Vinyl Ketones and β -Alkoxy Ketones. The Formation of Substituted 6-Nitrobenzotriazole Oxides; *J. Org. Chem.* 28, 2326 (1963).
50. Freudenberg, K., Stoll, W.: Die Isomerie C-substituierter Pyrazoline; *Ann.* 440, 38 (1924).
51. Thakare, V. G., Wadodkar, K. N.: Synthesis of Isomeric Δ^2 -Pyrazolines; *Indian J. Chem.* 25 B, 610 (1986).
52. Blythin, D. J., Waight, E. S.: The Mass Spectrometry of Semicarbazones of α,β -Unsaturated Aldehydes and Ketones, and of Some Related Compounds; *J. Chem. Soc.* 583 (1967).
53. Tischenko, V.G.: Functional Derivatives of 1,3,5-Triphenyl- Δ^2 -pyrazoline; *Metody Polucheniya Khim. Reaktivov i Preparatov, Gos. Kom. Sov. Min. SSSR po Khim.* 10, 97 (1964); *Ref. C.A.* 65: 7168a (1966).
54. Rivett, D.E., Rosevear, J., Wilshire, F.K.: The Preparation and Spectral Properties of Some Monosubstituted 1,3,5-Triphenyl-2-pyrazolines; *Aust. J. Chem.* 32, 1601 (1979).
55. Treibs, W., Röhnert, H.: Über die Phenylhydrazin-p-sulfonsäure und ihre analytische Verwendung zur Herausarbeitung von Ketonen; *Chem. Ber.* 84, 433 (1951).
56. El-Rayyes, N.R., Hovakeemian, G.H., Hmoud, H.S.: Heterocycles. 3. Synthesis and Spectral Data of Some 2-Pyrazolines; *J. Chem. Eng. Data* 29, 225 (1984).
57. Weber, F.G., Brosche, K., Seedorf, Ch., Rinow, A.: 1,3,5-Triphenyl-2-pyrazoline; *Monatshefte für Chemie* 100, 1924 (1969).
58. Joshi, M.G., Wadodkar, K.N.: Action of Phenylhydrazine Hydrochloride on Chalcone Dibromides in Dimethylformamide; *Indian J. Chem.* 20 B, 1090 (1981).
59. Raiford, L.C., Davis, H.L.: Condensation Products of Benzalacetophenone and Some of its Derivatives; *J. Am. Chem. Soc.* 50, 156 (1928).

60. Raiford, L.C., Tanzer, L.K.: Preparation of α,β -Unsaturated Ketones and Their Reaction with Phenylhydrazine; *J. Org Chem.* 6, 722 (1941).
61. Raiford, L.C., Manley, R.H.: Formation of Pyrazolines from Unsymmetrically Substituted Dibenzalacetones; *J. Org. Chem.* 5, 590 (1940).
62. Theilacker, W. von, Leichtle, O.R.: Über strukturelle Umlagerungen von Hydrazones; *Ann.* 572, 121 (1951).
63. Smith, L.I., Showell, J.S.: Cyclopropanes. XIV. Identical Experiments and an Attempt to Synthesize Bicyclopropyl; *J. Org. Chem.* 17, 839 (1952).
64. Auwers, K.v., Müller, K.: Zur Ummandlung von Phenylhydrazonen ungesättigter Aldehyde und Ketone in Pyrazoline; *Chem. Ber.* 41, 4230 (1908).
65. Buchner, E.: Einwirkung von Diazoessigsäure auf die Äther ungesättigter Säuren; *Chem. Ber.* 21, 2637 (1888).
66. Chambers, W.L., Willard, M.L.: The Formation of 1-(2,4-Dinitrophenyl)-substituted Pyrazolines from α,β -Unsaturated 2,4-Dinitrophenylhydrazones; *J. Am. Chem. Soc.* 82, 3373 (1960).
67. Avramovici, S., Gabe, I., Zugravescu, I.: Über die Struktur der Benzalacetophenon -Semicarbazone und -Thiosemicarbazone; *Revue Roumanie de Chimie* 10, 471 (1965).
68. Balaban, A. T., Zugravescu, I., Avramovici, S., Silhan, W.: NMR-Spektren von trans-Chalcon-oxim, -semicarbazone und -thiosemicarbazone und ihren cyclischen Isomeren (3,5-Diphenyl-2-isoxazolin und 1-Substituierte-3,5-Diphenyl-2-pyrazoline); *Monatshefte für Chemie* 101, 704 (1970).
69. Dimroth, K., Lüderlitz, O.: Über die Ultraviolettabsorption α,β -ungesättigter Ketone und ihrer Semicarbazone; *Chem. Ber.* 81, 243 (1948).
70. Balaban, A. T., Silhan, W.: NMR Spectra of 5-Substituted-1,3,5-triphenyl-2,4-pentadien-1-ones and of 1,3,5-Triphenyl-5-imino-3-penten-1-ones. Magnetic Non-equivalence of Phenacyl Methylene Protons in 3,5-Diphenacyl-2-pyrazolines; *Tetrahedron* 26, 743 (1970).

71. Auwers, K.v, Ludewig, H.: Umlagerung acylierter Pyrazoline; Chem. Ber. 69, 2347 (1936).
72. Smith, A.C.B., Wilson, W.: Experiments on Halogenated Ketones. The Conversion of 1-Bromo-1:3-diphenylpropan-2-one into 1-Phenylindan-2-one; J. Chem. Soc. 1342 (1955).
73. Angeloni, A.S., Bellotti, A., Coghi, E.: Pyrazolines IV. Synthesis of 3-(2-Furyl)pyrazolines; Ann. Chim. 53 (10), 1392 (1963); Ref. C.A. 60: 9270d (1964).
74. Duffin, G.F., Kendall, J.D.: The Reaction of Diazonium Salts with 1-Aryl- Δ^2 -pyrazolines; J. Chem. Soc. 408 (1954).
75. Mannich, C., Heilner, G.: Über Umsetzungen einer sekundären β -Ketobase; Chem. Ber. 55, 365 (1922).
76. Stamper, M., Aycock, B. F.: The Reaction of Hydrazine with Mannich Bases; J. Chem. Soc. 2786 (1954).
77. Hinman, R.L., Ellefson, R.D., Campbell, R.D.: Alkylhydrazines in the Mannich Reaction; a Convenient Synthesis of Δ^3 -Pyrazolines; J. Am. Chem. Soc. 82, 3988 (1960).
78. Wear, R.L.: The Structure of Ethylketene Dimer; J. Am. Chem. Soc. 73, 2390 (1951).
79. Nazarov, I.N., Vartanyan, S.A., Matsoyan, S.G: Acetylene Derivatives. Hydration of Vinylacetylenic Hydrocarbons in Solutions of Alcohols and Phenols; Zhur. Obshchei Khim. 25, 1111 (1955); Ref.C.A. 50: 3415b(1956).
80. Gilman, H., Cason, L.F.: Some Addition Reaction of Chalcones. II. The Preparation of Some γ -Ketoselenides; J. Am. Chem. Soc. 73, 1074 (1951).
81. Jones, Jr.W.D., Kane, J.M., Sill, A.D.: The Reaction of 4-Alkyl-3-thiosemicarbazides with β -Haloketones; J. Heterocyclic Chem. 20, 1359 (1983).
82. Jörländer, H.: Über das Anisoyl-phenyl-oxidoäthan; Chem. Ber. 49, 2782 (1916).

83. Cromwell, N.H., Graff, M.A.: Three-Ring Carbonyl Hyperconjugation in *cis* and *trans* Aryl-Aroyl Ethylene Imines and Related Compounds; *J. Org. Chem.* 17, 414 (1952).
84. Fusco, R., D'Alo F.: Pernitroso Derivatives III. The So-Called Mesitylnitramin of Harries; *Atti accad. Italia, Rend. classe sci. fis. mat. nat.* 3, 113 (1942); *Ref. C.A.* 38: 2928⁷ (1944).
85. Curtius, Th., Fösterling, H.A.: Umlagerung von Ketazinen in Pyrazoline; *Chem. Ber.* 27, 770 (1894).
86. Pugh, W., Stephen, A.M.: The Chlorostannates of Hydrazine and 3:5:5-Trimethyl-pyrazoline; *J. Chem. Soc.* 4138 (1952).
87. Chaco, M.C., Rabjohn, N.: Azo and Hydrazo Aliphatic Acid Derivatives. I. Alkylazofornic Acid Esters; *J. Org. Chem.* 27, 2765 (1962).
88. Hedbom, C., Helgstrand, E.: A Study of The Structures of Intermediates in the Reaction of 1,3-Diketones and Hydrazines; *Acta Chem. Scand.* 24, 1744 (1970).
89. Reames, D.C., Harris, C.E., Dasher, L.W., Sandfier, R.M., Hollinger, W.M., Beam, C.F.: Reactions of C(α)-N-Dilithiophenylhydrazones with Aldehydes. Acid-Cyclization to 2-Pyrazolines; *J. Heterocycl. Chem.* 12, 779 (1975).
90. Balaban, A.T.: Reaction of Pyrylium Salts with Nucleophiles-IX. Formation of 1,2-Diazepine or 2-Pyrazoline Derivatives from 2,4,6-Triphenylpyrylium Salts and Hydrazine; *Tetrahedron* 26, 739 (1970).
91. Molina, P., Tárraga, A., Serrano, C.: Bridgehead Nitrogen Heterocycles from 2,4,6-Triphenyl-pyrylium and Thiosemicarbazide or Thiocarbohydrazide; *Tetrahedron* 40 (23), 4901 (1984).
92. Eistert, B. von: Neuer Methoden der präparativen organischen Chemie. 10. Synthesen mit Diazomethan; *Angew. Chem.* 54, 124 (1941).
93. Auwers, K.v., Ungemach, O.: Vermischte Beobachtungen über den Auf- und Abbau von Pyrazolin-Derivaten; *Chem. Ber.* 66, 1198 (1933).

94. van Alphen, J.: Cis and Trans-1,1-Diphenylcyclopropanedicarbonic Acid-2,3 (Pyrazol and Pyrazoline Derivatives I); *Rec. Trav. Chim.* 62, 210 (1943).
95. Smith, L.I., Davis, H.R.: Cyclopropanes. IV. Attempted Synthesis of a Nitrocyclopropyl sulfone (1); *J. Org. Chem.* 15, 824 (1950).
96. Spencer, E.Y., Wright, G.F.: The Action of Diazomethane on Lactones and on Lignins; *J. Am. Chem. Soc.* 63, 2017 (1941).
97. Fieser, L.F., Hartwell, J.L.: The Action of Diazomethane Derivatives and of Azides on Alpha and Beta Naphthoquinones; *J. Am. Chem. Soc.* 57, 1481 (1935).
98. Parham, W.E., Hasek, W.R.: Reaction of Diazo Compounds with Nitroolefins III. Group Migrations in the Decomposition of Nitropyrazolines; *J. Am. Chem. Soc.* 76, 799 (1954).
99. Adamson, D.W., Kenner, J.: Improved Preparations of Aliphatic Diazo-Compounds, and Certain of Their Properties; *J. Chem. Soc.* 1551 (1937).
100. Weichert, R., Kaspar, E.: Über Stereoidpyrazoline und ihre Spaltung; *Chem. Ber.* 93, 1710 (1960).
101. Duffin, G.F., Kendall, J.D.: The Reaction of Diazonium Salts with α -Aceto- γ -lactones; *J. Chem. Soc.* 3470 (1955).
102. Hassner, A., Michelson, M.J.: The Formation of the N-N Bond in Pyrazolines; *J. Org. Chem.* 27, 298 (1962).
103. Elguero, J., Gonzales, E., Jacquier, R.: Relations Basicité-Structure dans la Série des Pyrazolines-2. 1^{re} partie: Pyrazolines non N-Substituées et N-Méthylées; *Bull. Soc. Chim. France* 2054 (1969).
104. Elguero, J., Jacquier, R.: Protonation of 2-Pyrazolines; *Tetrahedron Letters* 25, 1175 (1965).
105. Jones, W.M.: Pyrazolines IV. On the Mechanism of Decomposition and Conformational Analyses of 2-Pyrazolines; *J. Am. Chem. Soc.* 82, 3136 (1960).

106. Kost, A. N., Golubeva, G. A.: Splitting of Pyrazoline Ring with Rupture of Nitrogen-Nitrogen Bond; Acad. of Sci. of USSR Proceed. Chem. Sec. 144, 431 (1962).
107. Kocsis, K., Ferrini, P.G., Arigoni, D., Jeger, O.: Notiz zur lichtkatalysierten Zersetzung von Δ^1 -Pyrazolinen; Helvetica Chimica Acta 43, 2178 (1960).
108. Fischer, R., Dockner, T., Rohr, W., Stroefel, E.: Pyrazoles; Ger Offen. DE 3,415,385 (Cl. C07D207/323), 07 Nov 1985; Ref. C.A. 104: 207257a (1986).
109. Gladstone, W.A.F., Norman, R.O.C.: Reactions of Lead Tetra-acetate. Part VII. Some Reactions Leading to Pyrazoles; J. Chem. Soc. 1536 (1966).
110. Auwers, K.v., Heimke, P.: Über Pyrazoline; Ann. 458, 186 (1927).
111. Elguero, J., Jacquier, R.: Bromation des Pyrazolines-2; Compt. Rend. 256, 720 (1963).
112. Grandberg, I.I., Vel-py Din, Kost A.N.: Pyrazoles VII. Dehydrogenation of Phenylpyrazolines with Functional Groups in the Benzene Ring; Zhur. Obsheĭ Khim. 30, 1373 (1960); Ref. C.A. 55: 518e (1961).
113. Grandberg, I.I., Kost A.N.: Reaction of Hydrazine Derivatives XX. Pyrazoles I. Dehydrogenation of Pyrazolines; Zhur. Obsheĭ Khim. 28, 3071 (1958); Ref. C.A. 53: 10188f (1959).
114. Bhatnagar, I., George, M. V.: Oxidation with Metal Oxides-II. Oxidation of Chalcone Phenylhydrazones, Pyrazolines, o-Aminobenzylidene Anils and o-Hydroxy Benzylidene Anils with Manganese Dioxide; Tetrahedron, 24, 1293 (1968).
115. Ried, W., Lantsch, R.: Notiz zur Dehydrierung von Δ^2 -Pyrazolinen mit N-Brom-succinimid, Chem. Ber. 102, 378 (1969).
116. Bapat, J.B., Black, D.St.C., Clark, R.W.: Nitrones and Oxazirans, V. Peracid Oxidation of 1,3,5-Triphenyl-2-pyrazoline; Aust. J. Chem. 25, 1321 (1972).
117. Freeman, J.P.: The Hydrolytic Cleavage of α -Acyloxy Azoxy Compounds; Tetrahedron Letters 21, 749 (1961).

118. Kost, A.N., Golubeva, G.A.: Reaction of Hydrazine Derivatives XXVII. Reduction and Alkylation of Pyrazolines; Zhur. Obshchei Khim. 30, 494 (1960); Ref. C.A. 54: 24671c (1960).
119. Kost, A.N., Golubeva, G.A.: Reaction of Hydrazine Derivatives. XXXVI. Hydrogenation of 1-Acylpyrazolines and Preparation of Pyrazolidine; Zhur. Obshchei Khim. 33, 248 (1963); Ref. C.A. 58: 13934c (1963).
120. Auwers, K.v., Ludewig, H.: Umlagerung acylierter Pyrazoline; Chem. Ber. 69, 2347 (1936).
121. Sammour, A., Selim, M.I.B., El-Sayed, G.H.: Synthesis of Some New Pyrazolines from Chalcones; U.A.R. J. Chem. 14 (3), 235 (1971).
122. Kost, A.N., Ershov, V.V., Suminow, S.I.: Reaction of Hydrazine Derivatives XV. Cyanoethylation of Pyrazolines, Zhur. Obshchei Khim. 27, 2514 (1957); Ref. C.A. 52: 7290d (1958).
123. Bouché, P., Elguero, J., Jacquier, R.: Comportement "énamine" des Pyrazolines-2; Bull. Soc. Chim. France 4716 (1967).
124. Jacobs, T.L.: Pyrazoles and Related Compounds; Elderfield, R.C. (Ed.): Heterocyclic Chemistry, Five Membered Heterocycles Containing Two Hetero Atoms and Their Benzo Derivatives Cilt. 5, John Wiley and Sons, Inc., New York (1957).
125. Raiford, L.C., Peterson, W.J.: Identification of Phenylhydrazones and Isomeric Pyrazolines Obtained From Chalcones; J. Org. Chem. 1, 544 (1937).
126. Raiford, L.C., Gundy, G.V.: α,β -Unsaturated Ketones Obtained from Acetophenone, and Their Reaction with Phenylhydrazine, J. Org. Chem. 3, 265 (1938).
127. Mattocks, A.R.: Spectrophotometric Determination of Pyrazolines and Some Acrylic Amides and Esters; Analytical Chemistry 40 (8), 1347 (1968).
128. Laude, B., Khanh, Le Q.: Etude Spectroscopique (UV, IR et NMR) de Diphényl-1,3 aryl-5 pyrazolines-2. Influence de la Substitution du Noau Aromatique en 5; Spectrochimica Acta 31 A, 1121 (1975).

129. Bonnett, R., David, N.J., Hamlin, J., Smith, P.: The Ultraviolet Absorption of the Unconjugated Azomethine Group; *Chemistry and Industry* 16, 1836 (1963).
130. Booker, H., Evans, L.K., Gillam, A.E.: The Effect of Molecular Environment on the Absorption Spectra of Organic Compounds in Solution. Part I. Conjugated Dienes; *J. Chem. Soc.* 1453 (1940).
131. Oluwadiya, J.O.: Some New Pyrazoles from 2'-Hydroxychalcones; *J. Heterocyclic Chem.* 18, 1293 (1981).
132. Sadler, P.W.: Hydrogen Bonding in Some Thiosemicarbazones and Thioamides; *J. Chem. Soc.* 957 (1961).
133. Weber, F.G., Brosche, K.: Über 1-Thiocarbamoyl- und 1-Carbamoyl-3,5-diaryl- Δ^2 -pyrazoline; *Z. Chem.* 12 (4), 132 (1972).
134. Buttkus, H., Bose, R. J.: Contribution to the Cyclization of Hydrazones of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. The Biscarbamyl- and Bisthiocarbamylhydrazones of Malondialdehyde; *J. Org. Chem.* 36 (25), 3895 (1971).
135. Sustmann, R., Huisgen, R., Huber, H.: 1.3-Dipolare Cycloadditionen,XXX. Substituenteneffekte in den Kernresonanzspektren von 1.3-Diphenyl- Δ^2 -pyrazolinen und 3-Phenyl- Δ^2 -isoxazolinen; *Chem. Ber.* 100, 1802 (1967).
136. Porsolt, R.D., Bertin, A., Jalfre, M.: Behavioral Despair in Mice: A Primary Test for Antidepressants; *Arch. int. Pharmacodyn.* 229, 327 (1977).
137. Bilgin, A.A., Palaska, E., Abbasoğlu, U.: Bazı Şalkon Türevlerinin Sentezleri ve Antifungal Aktiviteleri Üzerinde Çalışmalar; *FABAD Farm. Bil. Der.* 16, 81 (1991).
138. Saraç, S., Şafak, C., Erdoğan, H., Abbasoğlu, U., Günay, Y.: 4-Substituted Phenoxyacetic Acid Derivatives and Their Antimicrobial Activities; *H.Ü. Ecz. Fak. Der.* 11 (1), 1991 (Baskıda).
139. Barrett, G.C.: Iodine as a "Non Destructive" Reagent in Paper- and Thin-Layer Chromatography; *Nature* 194, 1171 (1962).

140. Barton, G.M., Evans, R.S., Gardner, J.A.F.: Paper Chromatography of Phenolic Substances; Nature 170, 249 (1952).
141. Stahl, E.: Thin Layer Chromatography, 2. Baskı, Springer Verlag, Berlin (1969).
142. Hay, G.V., Lewis, B.A., Smith, F.: Thin-Film Chromatography in the Study of Carbohydrates; J. Chromatog. 11, 497 (1963).

Y. Ö.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

ÖZGEÇMİŞ

1963 yılında Ankara'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Ankara'da tamamladım. 1980 yılında girdiğim Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden 1985 yılında mezun oldum. 1986 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalına araştırma görevlisi olarak girdim. 1987 yılında " Çeşitli 3-(2-Feniletıl)-5-sübstitüe-tetrahidro-2H-1,3,5-tiadiazin-2-tion Türevleri Üzerinde Sentez ve Yapı Aydınlatma Çalışmaları " konulu tez ve sınavla bilim uzmanlığı ünvanını aldım. Halen aynı Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

Y. G.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi