

78746

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof.Dr.Üznur ATEŞ

4-SİNNAMOİLANTİPİRİN TÜREVLERİ
(ANTİPİRİN TÜREVİ ŞALKON ANALOGLARI)
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Ecz.Ayşe Kocabalkanlı

İstanbul - 1990

Bu çalışmama olanak sağlayan Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın hocam **Prof.Dr.Nedime Ergenç'e**, çalışmamın her adımında gösterdiği ilgi ve yardımlarından dolayı Sayın hocam **Prof.Dr.Öznur Ateş'e** teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Mikrobiyolojik araştırmadaki desteğinden dolayı Sayın **Prof.Dr.Gölten Ötük'e**, IR spektrumu çekimlerindeki yardımları için **Dr.Necdet İlhan'a** ve tüm anabilim dalı arkadaşlarıma içten teşekkürlerimi sunarım.

- İ Ç İ N D E K İ L E R -

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1- KULLANILAN İLKEL MADDELER	3
1.1- Antipirin	3
1.2- 4-Asetilantipirin (4-Antipiril Metil Keton)	5
1.3- 4-Florobenzaldehid	5
1.4- 2,6-Diklorobenzaldehid	6
1.5- 4-Bromobenzaldehid	6
1.6- 2-Hidroksibenzaldehid (Salisilaldehid)	6
1.7- 4-Dimetilaminobenzaldehid	7
1.8- 4-Nitrobenzaldehyd	7
2- ŞALKONLAR	8
DENEYSEL BÖLÜM	27
1- ARAÇ VE GEREÇLER	27
1.1- Kullanılan Kimyasal Maddeler	27
1.2- Kullanılan Elektronik Aygıtlar	27
2- KROMATOĞRAFİK ÇALIŞMALAR	28
3- GENEL ELDE EDİLİŞ YÖNTEMİ	29
4- 4-(SİNNAMOİL)ANTİPİRİNLER VE ÖZELLİKLERİ	29
4.1- 4-(2-Hidroksisinnamoil)-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on (Madde I)	29
4.2- 4-(4-Dimetilaminosinnamoil)-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on (Madde II)	33
4.3- 4-(4-Florosinnamoil)-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on (Madde III)	37
4.4- 4-(2,6-Diklorosinnamoil)-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on (Madde IV)	41
4.5- 4-(4-Bromosinnamoil)-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on (Madde V)	44

	<u>Sayfa</u>
4.6- 4-(4-Nitrosinnoil)-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on (Madde VI)	48
KURAMSAL BÖLÜM	53
4-(SÜBSTİTÜESİNAMOİL)-2,3-DİMETİL-1-FENİL-3-PİRAZOLİN-5-ON TÜREVLERİ = 1,2-DİHİDRO-4-(SÜBSTİTÜESİNAMOİL)-1,5-DİMETİL -2-FENİL-3H-PİRAZOL-3-ON TÜREVLERİ	53
1- Sentezleri	53
2- Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	57
3- Spektral Özellikleri	59
3.1- UV-Bulguları	59
3.2- IR-Bulguları	61
3.3- NMR-Bulguları	65
3.4- Kütle-Bulguları	69
SONUÇ	81
ÖZET	83
SUMMARY	86
KAYNAKLAR	89

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1- Madde I'in UV spektrumu	30
Şekil 2- Madde I'in IR spektrumu	31
Şekil 3- Madde I'in NMR spektrumu	32
Şekil 4- Madde I'in 6.7-8.3 ppm arası genişletilmiş NMR spektrumu	32
Şekil 5- Madde I'in kütle spektrumu	33
Şekil 6- Madde II'nin UV spektrumu	34
Şekil 7- Madde II'nin IR spektrumu	35
Şekil 8- Madde II'nin NMR spektrumu	35
Şekil 9- Madde II'nin 6.6-8.2 ppm arası genişletilmiş NMR spektrumu	36
Şekil 10- Madde II'nin kütle spektrumu	37
Şekil 11- Madde III'ün UV spektrumu	38
Şekil 12- Madde III'ün IR spektrumu	39
Şekil 13- Madde III'ün NMR spektrumu	39
Şekil 14- Madde III'ün 7.0-8.4 ppm arası genişletilmiş NMR spektrumu	40
Şekil 15- Madde III'ün kütle spektrumu	40
Şekil 16- Madde IV'ün UV spektrumu	42
Şekil 17- Madde IV'ün IR spektrumu	42
Şekil 18- Madde IV'ün NMR spektrumu	43
Şekil 19- Madde IV'ün 7-8.5 ppm arası genişletilmiş NMR spektrumu	43
Şekil 20- Madde IV'ün kütle spektrumu	44
Şekil 21- Madde V'in UV spektrumu	45
Şekil 22- Madde V'in IR spektrumu	46
Şekil 23- Madde V'in NMR spektrumu	47
Şekil 24- Madde V'in 7.2-8.4 ppm arası genişletilmiş NMR spektrumu	47
Şekil 25- Madde V'in kütle spektrumu	48
Şekil 26- Madde VI'nın UV spektrumu	50
Şekil 27- Madde VI'nın IR spektrumu	50
Şekil 28- Madde VI'nın NMR spektrumu	50
Şekil 29- Madde VI'nın 6.8-8.3 ppm arası genişletilmiş NMR spektrumu	51
Şekil 30- Madde VI'nın kütle spektrumu	52

T A B L O L A R

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1- Maddelere ait UV Absorpsiyon Maksimumları ve ϵ Değerleri	61
Tablo 2- Maddelerin IR Karakteristikleri	64
Tablo 3- Maddelerin NMR Karakteristikleri	68

Ş E M A L A R

	<u>Sayfa</u>
Şema 1- Şalkonların genel parçalanma yolları	70
Şema 2- EI ile kütle spektrumları alınan I, II, III, V ve VI nolu maddelerin ortak parçalanma yolları	72
Şema 3- Madde IV ün CH_4 -CI ile alınan kütle spektrumunda izlenen parçalanma yolları	76

GİRİŞ ve AMAÇ

Alkil antipiril ketonlar karbonile komşu karbondaki hidrojenlerin aktifliği nedeni ile aromatik aldehidlerle aldol kondensasyonunun özel bir şekli olan Claisen-Schmidt reaksiyonuna göre etkileşerek α,β -doymamış keton yapısında türevler oluşturmaya hevesli maddelerdir. Yaptığımız literatür araştırmamızda bu konu ile ilgili sadece iki yayının(68,79) bulunduğunu saptamamız bizde yukarıda sözünü ettiğimiz özellikten yararlanarak 4-(süstitüesinnamoil)antipirin yapısında, yani antipirin türevi şalkon benzeri literatürde bulunmayan maddeler elde etme isteği uyandırdı.

α,β -Doymamış karbonil yapısındaki bileşiklerin antimikrobiyal özellikte olduğu ve bu grubu taşıyan şalkonların antibakteriyel, antifungal aktivite gösterdiği uzun yıllardan beri bilinmektedir(69,80,81). Bu olgu, maddelerimizin 1-fenil-2,3-dimetil-3-pirazolin-5-on yapısına özgü analjezik-antipiretik etki(79) yanısıra antibakteriyel ve antifungal etkilere de sahip olabileceği ümidiyle çalışmamızı sağladı.

Bu çalışmada sentezi yapılan maddelerin yapıları kimyasal ve spektroskopik (UV, IR, NMR, kütle) yöntemlerle aydınlatılmıştır. Bu maddelerden III, V, VI özellikle bitkiler üzerinde antifungal etkilerinin olup olmadığını saptanması için İngiltere'ye, Sittingbourne Araştırma Merkezi Organik Kimya Bölümüne gönderilmiş fakat sonuçlar henüz bildirilme-

miştir. Ayrıca tüm maddelerin Fakültemiz Mikrobiyoloji Biriminde E.coli, P.aeruginosa, S.aureus, B.subtilis, K.pneumoniae suşlarına karşı antibakteriyel ve C.albicans suşuna karşı antifungal etkileri araştırılmış fakat aktivite saptanmamıştır. Bu maddelerin analjezik etkilerinin araştırılması ve bu tez dışında bir yayın olarak değerlendirilmesi düşünülmektedir.

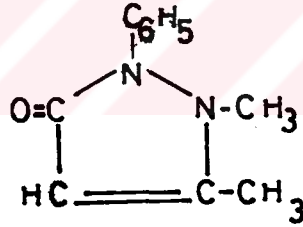


GENEL BİLGİLER

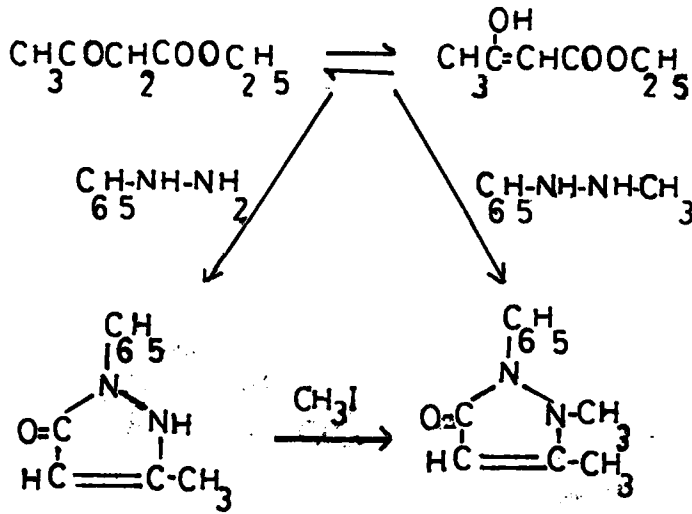
1- KULLANILAN İLKEL MADDELER

1.1- ANTİPİRİN

Antipirin 2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on ya da 1,2-dihidro-1,5-dimetil-2-fenil-3H-pirazol-3-on şeklinde isimlendirilen yapıda bir maddedir:



İlk kez 1884 de Knorr, fenilhidrazini etil asetoasetat ile siklizasyona soktuktan sonra metil iyodürle muamele ederek antipirini elde etmiş(1,2) ve etil asetoasetat ile N-metil-N'-fenilhidrazinin reaksiyonundan da aynı maddeyi kazanarak yapısını kanıtlamıştır(3).

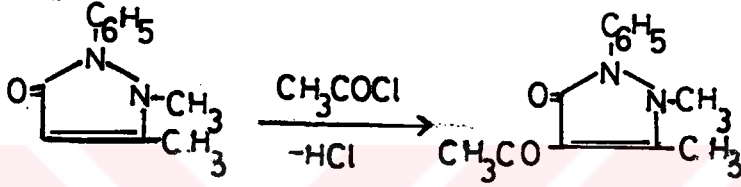


Antipirinin sentezi daha sonraki yıllarda çok çeşitli yöntemlerle yapılmıştır: N-Metil-N'-fenilhidrazin ile β -halojenokrotonik asidin, esterlerinin ya da tuzlarının ısıtılmasından (4); 1-fenil-5-klor-2,3-dimetilpirazolyum klorür ya da iyodürün alkollü potasyum hidroksidle muamelesinden (5-7); 1-fenil-5-metoksi-3-metilpirazolün kapalı sistemde $250-260^\circ\text{C}$ de ısıtılmasından (8); 1-fenil-5-etoksi-3-metilpirazol ya da 1-fenil-5-(β -hidroksietoksi)-3-metilpirazolün metil iyodürle metanollü ortamda ısıtılıp sodyum hidroksid ile kaynatılmasından (9-11); (1-fenil-5-oksi-3-metilpirazol)-O-karbonik asid metil esterinin alçak basınçta $150-160^\circ\text{C}$ 'de ısıtılmasından (12,13); (1-fenil-5-oksi-3-metilpirazol)-O-asetik asid etil esterinin metanollü ortamda metil iyodürle metillenip alkali ile muamelesinden (14,15); 1-fenil-5-pirazolon 3-asetik asid etil esterinin metanollü ortamda metil iyodürle metillendikten sonra ester grubunun hidrolizi ve dekarboksilasyonundan (16) antipirin hazırlanmıştır. 1-Fenil-3-metil-5-pirazolondan antipirine geçişte, daha sonraları, p-toluen-sülfonik asid metil esteri (17), gaz HCl ile doyurulmuş metanol (18), metil bromür (19), benzensülfonik asid metil esteri (20) ya da dimetil sülfat (21) metilleme ajanı olarak kullanılmıştır.

Antipirin $111-113^\circ\text{C}$ de eriyen, beyaz bir madde olup su, alkol, eter ve kloroformda çözünür.

1.2- 4-ASETİLANTİPİRİN (4-ANTİPİRİL METİL KETON)

4-Açilantipirinler esas itibariyle Friedel Crafts ürünleri olup birçok araştırmacı tarafından antipirine değişik reaksiyon koşullarında (AlCl_3 , POCl_3 , P_2O_5 vb. kondensasyon ajanları kullanarak ya da doğrudan doğruya) asid klorürleri, asidler veya asid anhidridleri etki ettirilerek hazırlanmıştır (22-35). Bunların en basit örneği olan 4-asetil antipirin ilk kez 1933 de, Meister, Lucius ve Brüning firmasının patenti altında, antipirine asetil klorür etkisiyle elde edilmiştir (22).

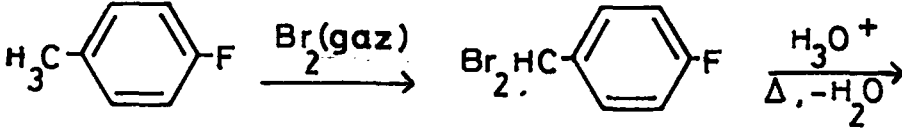
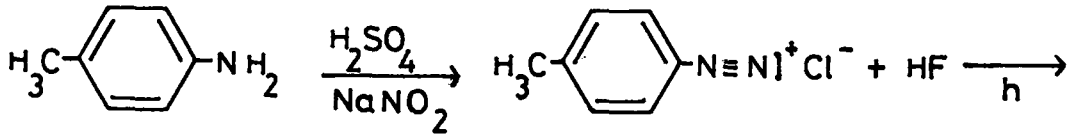


Daha sonra, 1955 yılında, aynı maddeyi Klosa, antipirini asetil klorür ile 10 dakika çalkalayıp 3-4 saat geri çeviren soğutucu altında su banyosunda ısıtarak (23) ya da antipirini asetik asitle POCl_3 karşısında 90-120 dakika geri çeviren soğutucu altında su banyosunda ısıtarak (24) kazanmıştır. 1958 yılında Takahashi ve Kanematsu antipirini, CS_2 lü ortamda AlCl_3 karşısında asetik asid anhidridi ile 10° de 8 saat karıştırarak, 4-konumundan asetilleyebildiklerini, ayrıca bu maddeyi antipiroil klorürü dietil malonatın etoksimagnezyum türevi ile muameleyi takiben hidroliz ve dekarboksilasyon yoluyla da elde ettiklerini belirtmişlerdir(25). 1962'de Stach ise antipirini CS_2 lü ortamda AlCl_3 karşısında asetil klorürle 2 saat kaynatarak 4-asetilantipirini hazırlamıştır(26).

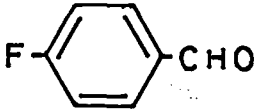
4-Asetilantipirin $153-155^\circ\text{C}$ 'de eriyen, beyaz billuri bir maddedir. Suda çözünmez. Metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

1.3- 4-FLOROBENZALDEHİD

Toluidinin diazonyum tuzunun Sandmeyer reaksiyonuyla hidroflorik asid etkisinde oluşturduğu 4-florotoluenin gaz bromla verdiği 4-florobenziliden bromürün asid hidrolizinden elde edilen (36) sıvı bir maddedir. Kaynama derecesi 181°C dir.



florobenziliden
bromür



1.4- 2,6-DİKLOROBENZALDEHİD

2,6-diklorotoluenin mangan dioksit ve sülfürik asit ile oksidasyonundan elde edilen (37), 71°C de eriyen, renksiz iğneler şeklinde bir maddedir. Soğuk suda çözünmez, metanol, etanol ve eterde çözünür. Nitrolanabilir, sülfonlanabilir.

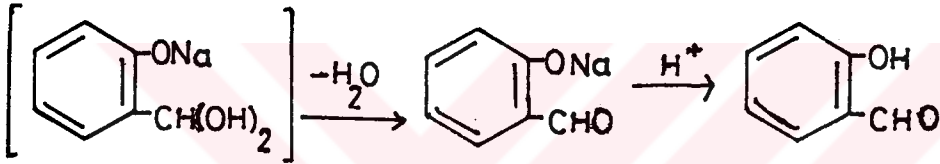
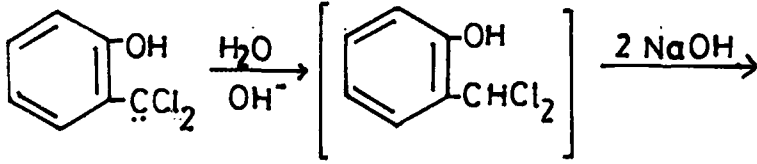
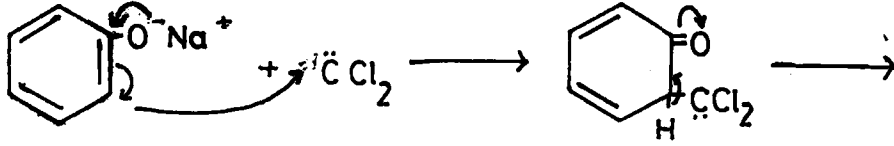
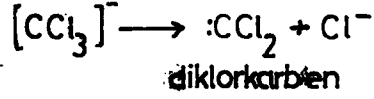
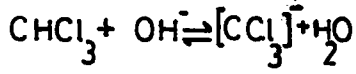
1.5- 4-BROMOBENZALDEHİD

4-Bromotoluenin kromil klorür ile oksidasyonundan elde edilen (38), 67°C de eriyen, özel kokulu bir maddedir. Suda çözünmez, etanol ve benzende kolay çözünür. Kimyasal reaksiyonları bakımından benzaldehide benzer.

1.6- 2-HİDROKSİBENZALDEHİD (SALİSİLALDEHİD)

Sodyum fenolat ve kloroformun sodyum hidroksit ile ısıtılmasıyla elde edilen (39), 197°C de kaynayan yağimsi bir maddedir.

$d^{20}_d = 1.1674$. Su buharı ile sürüklenir. Fehling çözeltisini redüklemeyebilir; H_2O_2 ile 2,3-dihidroksibenzaldehid, Na-Hg ile salisil alkol oluşturur. FeCl_3 ile mor, sülfürik asit ile turuncu renk verir.



1.7- 4-DİMETİLAMİNOBENZALDEHİD

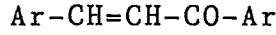
Dimetilanilinün heksametilentetramin, asetik ve formik asitlerle muamelesinden elde edilen (40), 74°C de eriyen limon sarısı yaprakçıklar halinde bir maddedir. Suda az, etanol eter, kloroform, asetik asid ve diğeri birçok organik çözücüde çözüdür.

1.8- 4-NİTROBENZALDEHİD

4-Nitrotoluenün karbon sülfür ya da karbon tetraklorür içindeki çözültisinin kromil klorür ile oksidasyonundan (41) veya 4-nitrotoluenün azot oksidleri ile 150-200° de oksitlenmesiyle (42) elde edilen, beyazdan sarıya kadar değışen renkte billuri bir maddedir. 106-107°C de erir. Su ve eterde az, etanol, benzen ve glasiyel asetik asidde çözüdür.

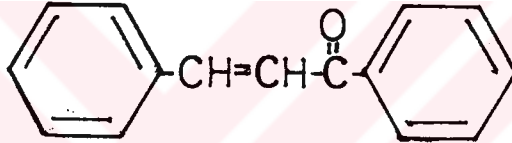
2- ŞALKONLAR

Şalkonlar iki aromatik halkanın birbirine, üç karbonlu α,β -doymamış karbonil köprüsü ile bağlı olduğu bileşiklerdir:

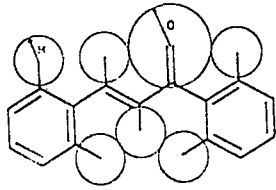


Doğada Acanthaceae, Compositae, Leguminosae, Liliaceae, Oxalidaceae, Scrophulariaceae gibi birçok familya bitkisinde bulunur ve flavonoidlerin biyosentezinde önemli rol oynar.

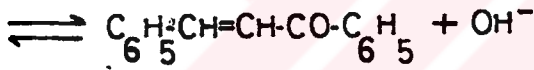
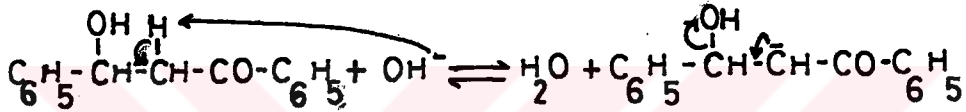
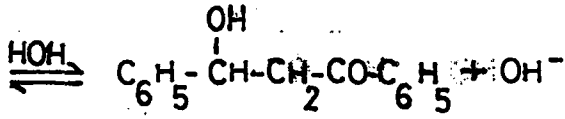
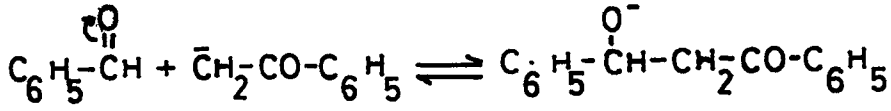
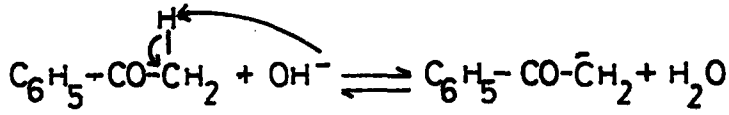
Şalkonların ilk üyesi olan ve bu sınıfa adını veren şalkon 1,3-difenil-2-propen-1-on = benzilidenasetofenon yapısında, doğal olarak bulunmayan sentetik bir maddedir:



E.d. $57-58^{\circ}\text{C}$ dir; eter, kloroform, karbon sülfür ve benzende çözünür, etanolde az çözünür, petrol eterinde çok az çözünür. Doğal ya da sentetik şalkonların normal koşullarda kararlı yapılarınının genel olarak trans şekil olduğu literatürde bildirilmektedir (43).

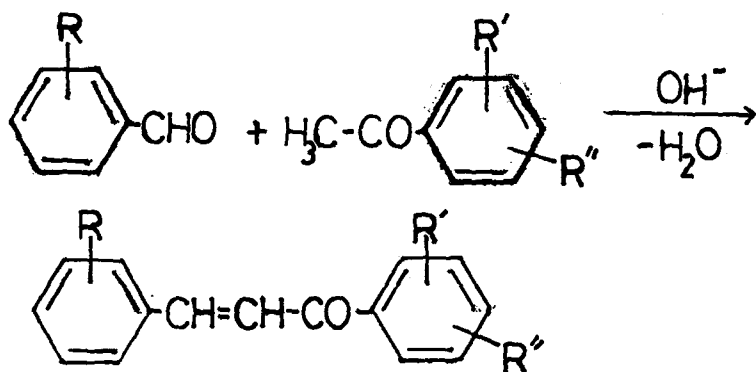


Şalkonların sentezi ilk kez 1881 yılında Claisen ve Claparède tarafından yapılmıştır (44). Bu araştırmacılar hidroklorik asidli ortamda benzaldehidi asetofenon ile reaksiyona sokarak ilk şalkonu yani benzilidenasetofenonu elde etmişlerdir. Aynı madde 1896 da Kostanecki ve Rossbach tarafından etanollü sodyum hidroksidli ortamda, benzaldehid asetofenon ile muamele edilerek kazanılmıştır (45). Bu reaksiyonlar, aldol kondensasyonunun özel bir şekli olan ve bugün Claisen Schmidt kondensasyonu ismiyle bilinen reaksiyonun temelini oluşturup aşağıdaki mekanizma ile yürür:

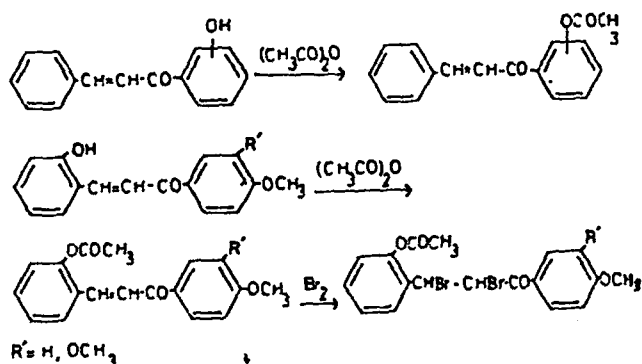
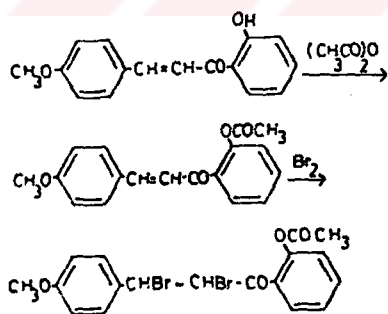
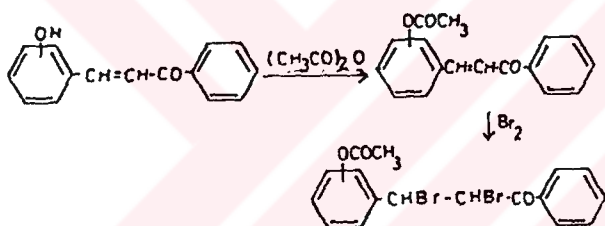


benzilidenasetofenon

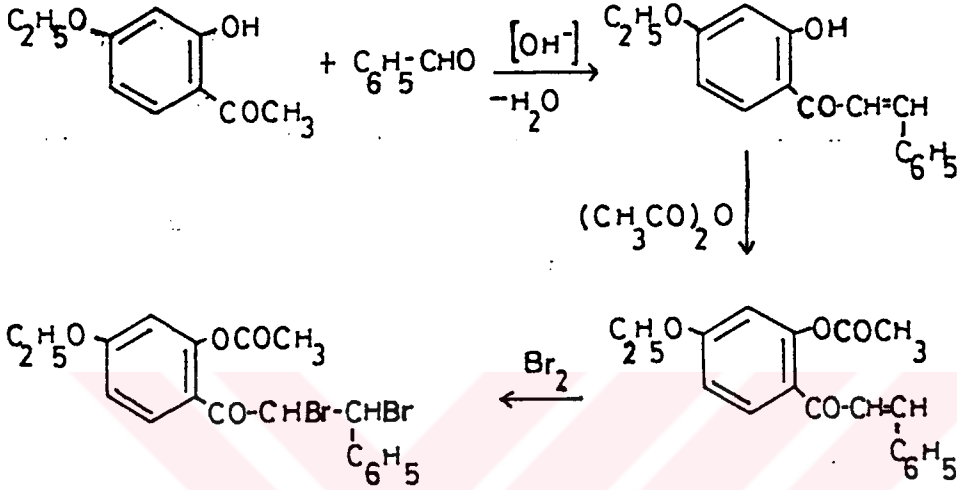
Kostanecki daha sonraki yıllarda, Bablich ile, asetofenonun 2-, 3-, 4-hidroksibenzaldehidlerle reaksiyonundan 2-, 3-, 4-hidroksişalkonları (46), Tambor ile, benzaldehidin, 3-, 4-hidroksiasetofenonlarla reaksiyonundan 3'- ve 4'-hidroksişalkonları (47), Herstein ile 2-hidroksiasetofenonun anisaldehyd ve etilsalisilaldehydle reaksiyonundan 2'-hidroksi-4-metoksi- ve 2'-hidroksi-2-etoksişalkonları (48), Zwayer ile salisilaldehydin p-metoksiasetofenon ve asetoveratronla reaksiyonundan 2-hidroksi-4'-metoksi- ve 2-hidroksi-3',4'-dimetoksişalkonları (49) elde ederken etanollü sodyum hidroksidli ortamı kullanmıştır. Bu çalışmalarda elde edilen hidroksişalkonların asetik asid anhidridi ile asetil (46,47,48,49), brom ile dibroma türevleri oluşturulmuştur (46,48,49).



- | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| R=OH(2-; 3-; 4-) | R'=H | R''=H |
| R=OH(2-) | R'=OCH ₃ (4-) | R''=OCH ₃ (3-) |
| R=H | R'=CH(3-; 4-) | R''=H |
| R=OCH ₃ (4-) | R'=OH(2-) | R''=H |
| R=OC ₂ H ₅ (2-) | R'=OH(2-) | R''=H |



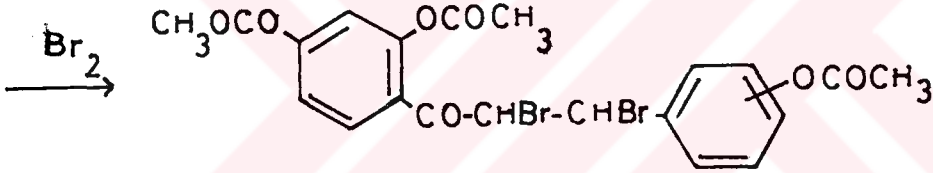
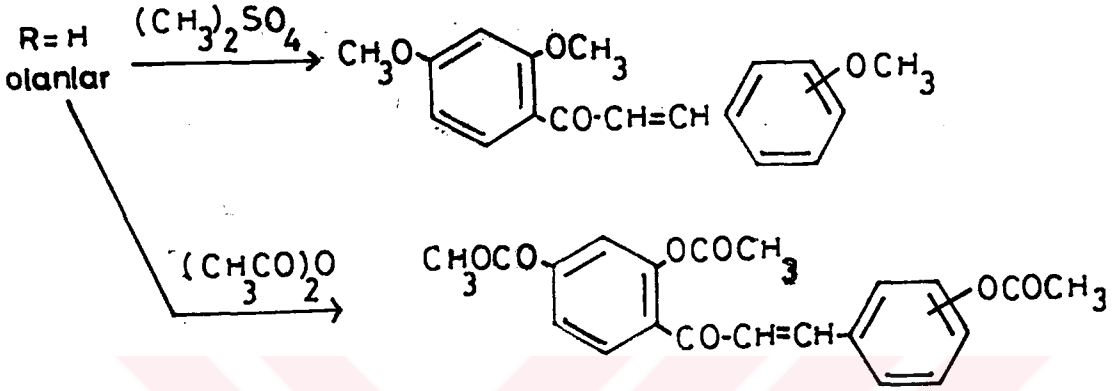
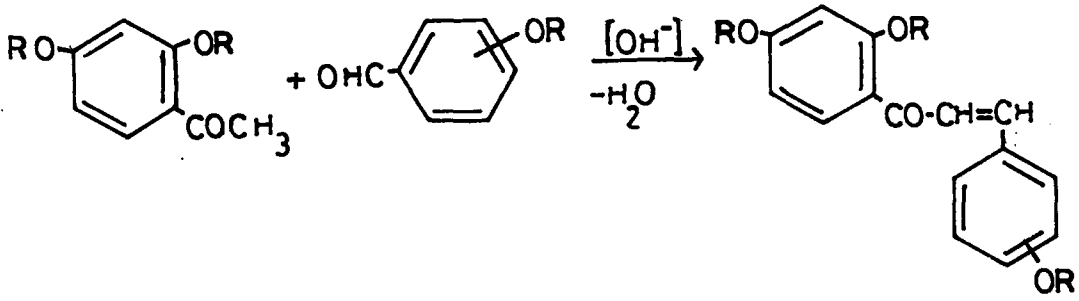
Emilewicz ve Kostanecki 1897 de resasetofenonmonoetil-eterini benzaldehidle etanollü sodyum hidroksidli ortamda, reaksiyona sokarak benzalresasetofenonmonometileteri elde etmişler, bunu asetilleyerek asetil türevini, ondan bromlama ile dibromo türevini kazanmışlardır(50):



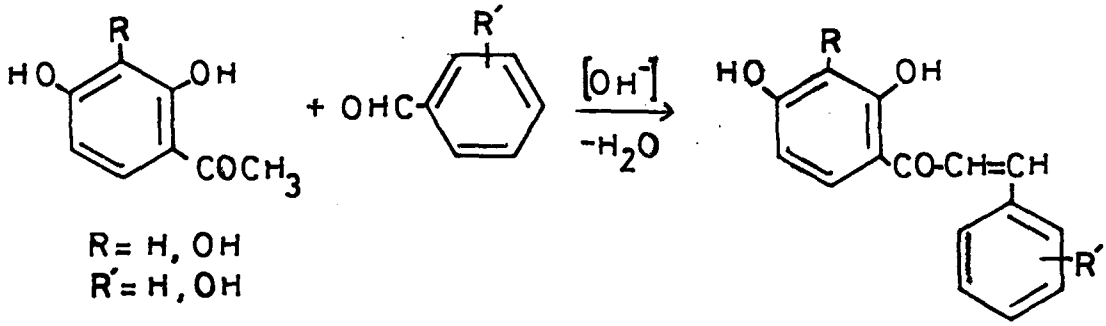
Göschke ve Tambor 1911 de resasetofenonu potasyum hidroksidli ortamda protokateikaldehidle ve piperonalle muamele ederek bunlara karşı gelen şalkonları elde etmiş, asetilleyerek ya da metilleyerek türevlerine geçmişlerdir (51).

Aynı araştırmacılar 1912 de veratraldehidi resasetofenon ya da resasetofenon dimetil eteri ile, salisilaldehidi resasetofenon ile potasyum hidroksidli ortamda kondensasyona sokarak şalkon türevlerini elde etmişlerdir (52).

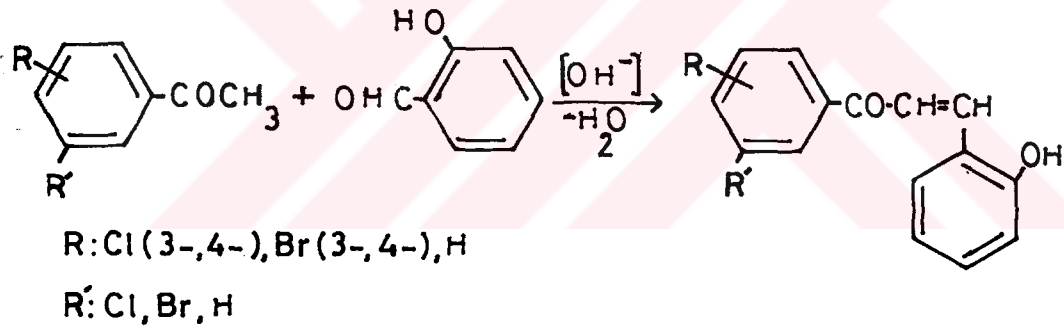
1916'da Tambor, alkollü potasyum hidroksidli ortamda resasetofenonu m- ve p-hidroksibenzaldehidlerle reaksiyona sokarak, 2',4',3- ve 2',4',4-trihidroksişalkonları; resasetofenon dimetil eterini m-metoksibenzaldehidle muamele ederek 2',4',3-trimetoksişalkonu elde etmiş, 2',4',3-trihidroksişalkon ve 2',4',4-trihidroksişalkonu asetilleyerek triasetoksi-ve dimetilsülfatla metilleyerek trimetoksi- türevlerini elde etmiş, bazılarından bromlu türevlerine de geçmiştir (53).



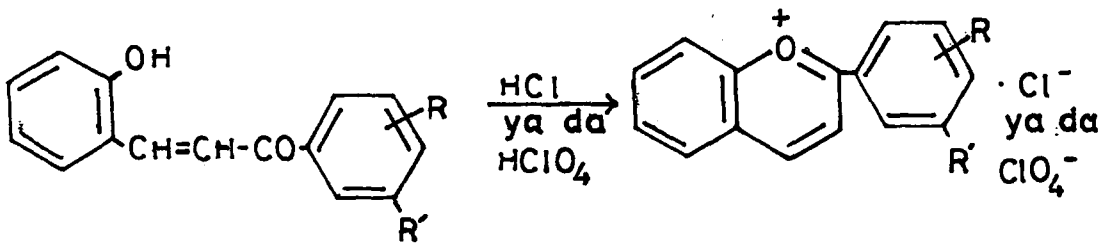
1927 de Ellison etanolü potasyum hidroksidli ortamda gallasetofenonu benzaldehid, salisilaldehid ve m-hidroksiben-
zaldehidle, resasetofenonu benzaldehidle metanol ve potasyum
hidroksidli ortamda reaksiyona sokarak sırasıyla 2,3,4-tri-
hidroksifenil stiril keton, 2,3,4-trihidroksifenil 2-hidroks-
istiril keton, 2,3,4-trihidroksifenil 3-hidroksistiril keton
ve 2,4-dihidroksifenil stiril ketonu elde etmiştir(54).



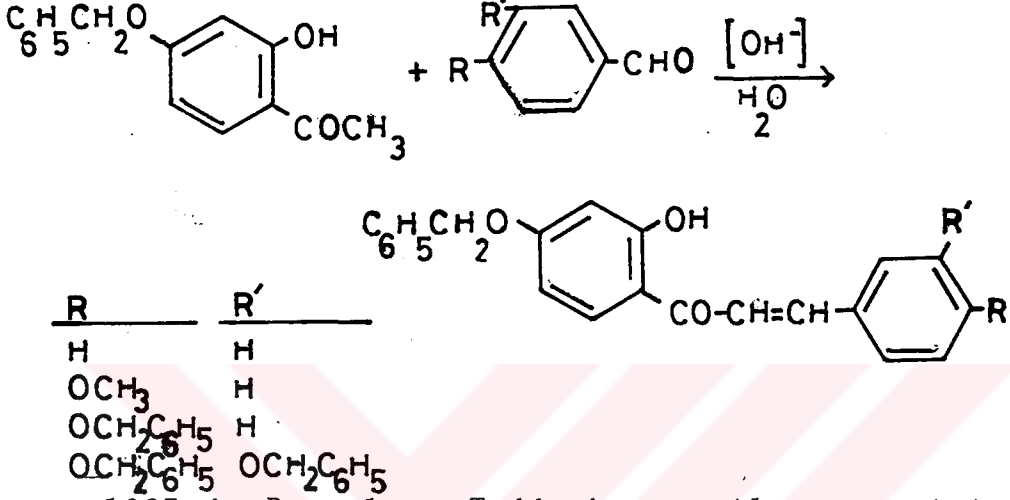
1932 de C.G.Le Fevre ve R.J.W.Le Fevre, bazı halojenli şalkon türevlerini elde etmişlerdir. Bu amaçla yine alkollü ve potasyum hidroksidli ortamda, salisilaldehidi 4-, 5-kloro-4-, 5-bromo, 3,5-dikloro-, 3,5-dibromoasetofenonla reaksiyona sokarak, sırasıyla 3-, 5-kloro-, 3-, 5-bromo-, 3,5-dikloro-ve 3,5-dibromosalisilidenasetofenonları oluşturmuşlardır.



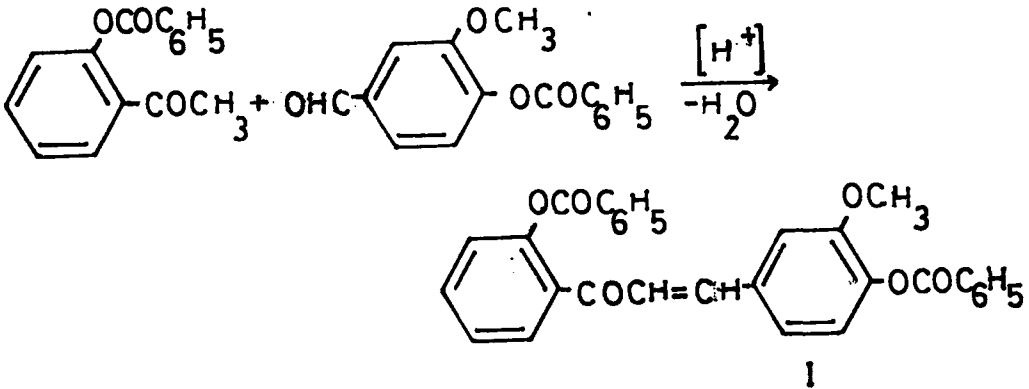
Elde ettikleri şalkonların asetik asitdeki çözeltisini HCl ya da perklorik asit ile muamele ederek bunların siklizasyon ürünlerini elde etmişlerdir(55):



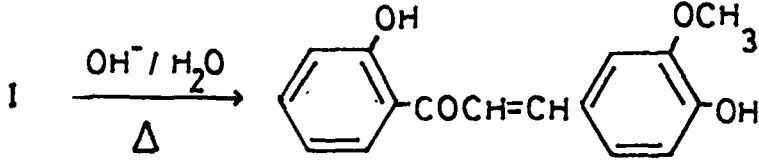
Mahal ve arkadaşları 1935 yılında, resasetofenonun alkali ortamda benzaldehidle şalkon oluşturmadığı halde bunun 4-benzil eterinin, benzaldehid, anisaldehyd, p-benziloksibenzaldehid ve 3,4-dibenziloksibenzaldehidle kolaylıkla şalkonlar verdiğini bildirmişlerdir (56):



1937 de Russel ve Todd, kuru etil asetat içindeki o-benzoiloksiasetofenon ve vanilin benzoatı, anhidr HCl ile 0° de doyummuş, rutubetten koruyarak 24 saat buz içinde tutmuş, sonra 2 saat süre içinde kuru havayı uzaklaştırıp, solvanı distilledikten sonra bakiyeyi kaynar alkolle almışlar, oluşan katı kısmı alkolle yıkayarak 2,4'-dibenzoiloksi-3'-metoksişalkonu elde etmişlerdir:



Bu ham benzoatı alkol ve sulu alkali ile azot buharında 4 saat kaynatarak ester gruplarını hidroliz etmişlerdir:



Aynı şekilde çalışarak resasetofenon dibenzoat ve vanilin benzoattan 2,4,4'-trihidroksi-3'-metoksişalkon; florasetofenon tribenzoat (=2,4,6-trihidroksiasetofenon tribenzoat) ve vanilin benzoattan 2,4,6,4'-tetrahidroksi-3'-metoksişalkon; gallasetofenon tribenzoat ve vanilin benzoattan 2,3,4,4'-tetrahidroksi-3'-metoksişalkon; o-benzoiloksiasetofenon ve p-benzoiloksibenzaldehyden 2,4,4'-trihidroksişalkon; resasetofenon dibenzoat ve p-benzoiloksibenzaldehyden 2,4,4'-trihidroksişalkon; gallasetofenon tribenzoat ve p-benzoiloksibenzaldehyden 2,3,4,4'-tetrahidroksişalkon ve florasetofenon tribenzoat ve p-benzoiloksibenzaldehyden 2,4,6,4'-tetrahidroksişalkonları elde etmişlerdir(57).

Aynı yıl, Saiyad ve arkadaşları resasetofenonu benzaldehid ve protokateikaldehyd ile alkollü potasyum hidroksidli ortamda sıcakta muamele ederek bunlara karşı gelen şalkonları elde etmişlerdir.

1938 de Nadkarni ve Wheeler, resasetofenonun alkollü potasyum hidroksidli ortamda ısı uygulamadan p-metoksi- ve p-hidroksibenzaldehydle reaksiyonundan 2,4-dihidroksifenil 4-metoksistiril keton ve 2,4-dihidroksifenil 4'-hidroksistiril ketonu ve sonuncu şalkondan da asetil türevini kazanmışlardır(59).

1939 da Kurth, protokateikaldehydi alkollü potasyum hidroksidli ortamda o-hidroksiasetofenon ya da gallasetofenon ile muamele ederek, bunlara karşı gelen şalkonları elde etmiş ve piridinli ortamda benzoil klorürle benzoillemiştir (60).

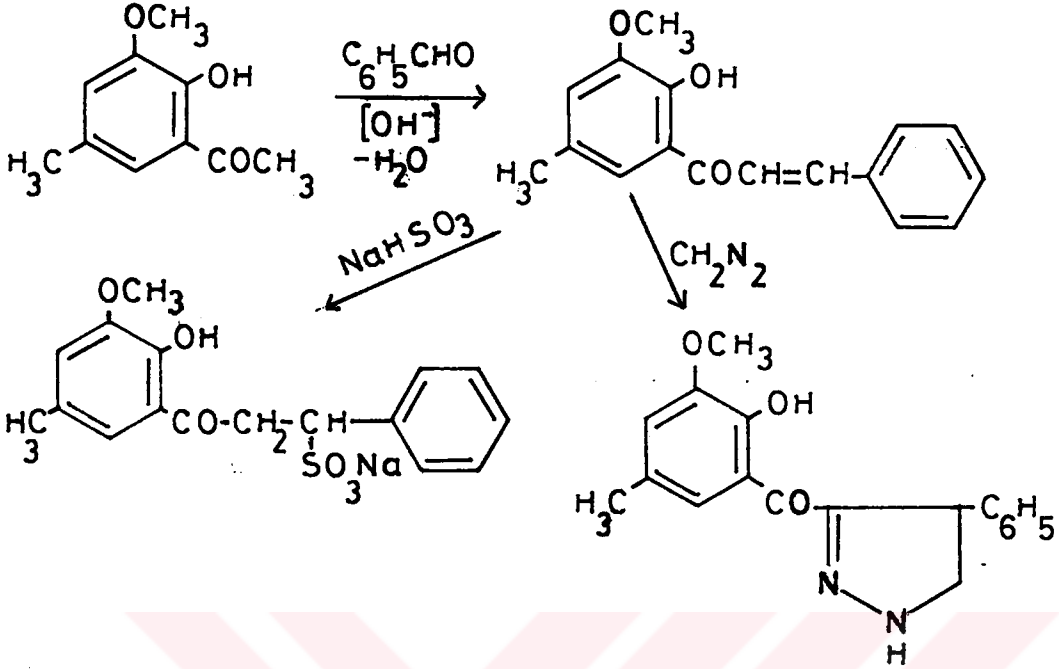
1946 da Geissman ve Clinton polihidroksi şalkonları, etanollü potasyum hidroksidli ortamda sıcakta, soğukta ve oda temperaturünde hazırlamışlardır (61).

1948 de Schraufstatter ve Deutsch, sulu sodyum hidrok-
sidli ortamda furfural ve 2-hidroksi- ya da 5-bromo-2-hidroks-
iasetofenondan 2-hidroksi- ω -furfurilidenasetofenon ve 5-bro-
mo-2-hidroksi- ω -furfurilidenasetofenon elde etmişler, aynı
yöntemle asetil naftalen ve çeşitli aromatik aldehydlerden
bunlara karşı gelen şalkonları türetmişlerdir (62).

Lutz ve Jordan, trans-benzalasetofenonu isooktan ya
da n-pentan içinde iki gün, gün ışığında bırakmak suretiyle,
cis-benzalasetofenonu elde edebilmişler, -20°C de koyu limon
sarısı rozet şeklinde billurları olan bu maddenin oda ısısında
sıvı hale geçtiğini, isooktan içindeki ozeltisinin su
banyosunda ısıtılmasıyla trans isomere dönüşmediği halde,
 280°C - 300°C de ısıtılması ya da derişik HCl'li, benzen içinde
kaynatılmasıyla trans-benzalasetofenona dönüştüğünü bildir-
mişlerdir. Aynı araştırıcılar, trans isomerinin cıva veya
tungsten lamba ile cis'e dönüşmediğini belirtmişlerdir (63).

1955 de Lyle ve Paradis benzaldehydle monosubstitue
asetofenonlardan HCl ile doyurulmuş metanollü ortamda, bun-
lara karşı gelen şalkonları elde ederken, asetofenonun
elektron çeken gruplarla sübstitüe olması halinde, reaksiyo-
nun daha başarılı olduğunu, p-metil-, p-amino- ve o-amino-
asetofenonların aynı koşullarda benzaldehydle bunlara karşı
gelen şalkonları oluşturmadığını, asetofenonun da bu koşul-
larda benzaldehydle β -kloro- β -fenilpropiofenonu verdiğini
kaydetmişlerdir (64).

Browne ve Shriner 1957 de 2-hidroksi-3-metoksi-5-me-
tilasetofenonu benzaldehydle reaksiyona sokarken etanollü
sodyum hidrokسيدli ortamdan azot gazı geçirerek çalışmış ve
elde ettikleri şalkonu diazometanla muamele ederek 4-fenil-
3-(2-hidroksi-3-metoksi-5-metilbenzoil) Δ^2 -pirazoline, sodyum
bisulfitle muamele ederek sodyum bisülfid katım bileşiğine
geçmişlerdir (65).

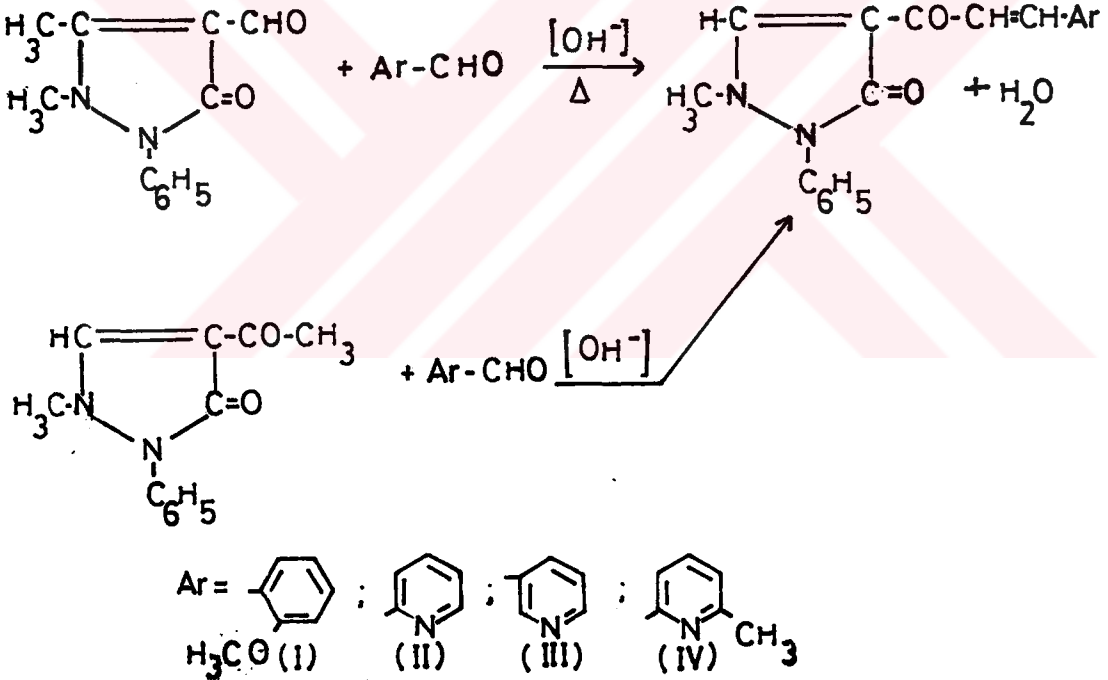


1958'de Dhar ve Lal resasetofenonun o-, m-, p- tolualdehidler, 2,3-dimetoksibenzaldehid ve vanilinle sulu alkollü potasyum hidroksidli ortamda soğuk ya da sıcak kondensasyon reaksiyonuyla polihidroksi şalkonların sentezini yapmışlar, 2',4'-dihidroksi-2,3-dimetoksişalkonu konsantre sülfürik asid ve metanollü ortamda 2,4-dinitrofenilhidrazinle muamele ederek, 2,4-dinitrofenilhidrazonunu elde etmişlerdir. Ayrıca 2',4'-dihidroksi-2,3-dimetoksişalkonu sodyum asetat ve asetik asid anhidridiyle asetillemişlerdir. Bu araştırmacılar, Claisen-Schmidt reaksiyonunun reversibl özelliği nedeniyle aldehid komponentinin aşırı miktarda alınmasının şalkonun verimini arttırdığını ileri sürmektedirler. Yukarıdaki koşullarda benzaldehidin Cannizzaro Reaksiyonuna uğraması nedeniyle şalkon yanında benzil alkol ve benzoik asidi de teşhis etmişlerdir(66).

1961'de Klinke ve Gibian, yeni hidroksi-, nitro- ve dinitrodihidroksişalkonları elde ederken ya sodyum metilatlı ortamda ya da etanollü potasyum hidroksidli ortamda aldehid ve asetofenon komponentlerini reaksiyona sokmuşlardır. Hid-

roksi şalkonların, asetik asid anhidridiyle asetil türevlerine, bromla da dibromo türevlerine geçmişlerdir(67).

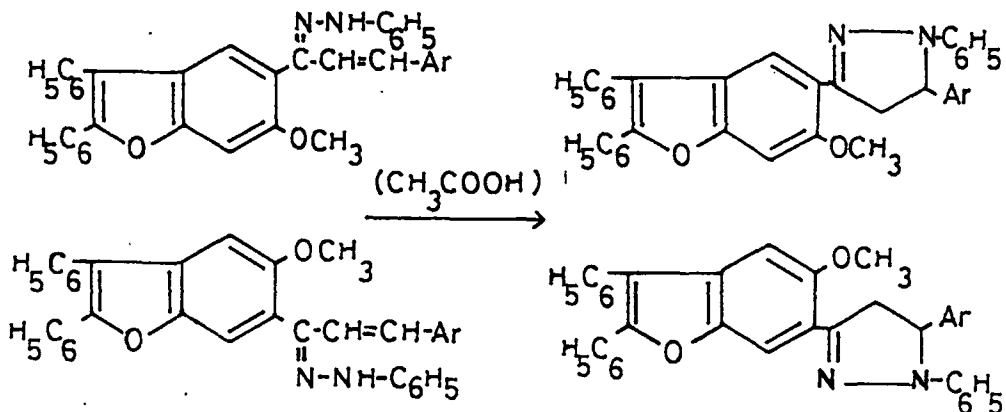
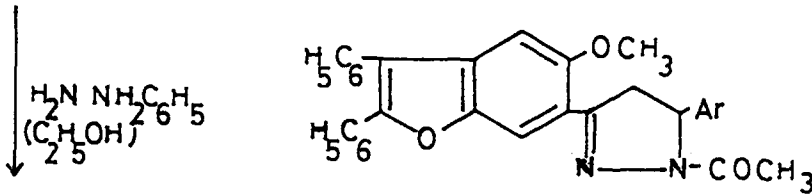
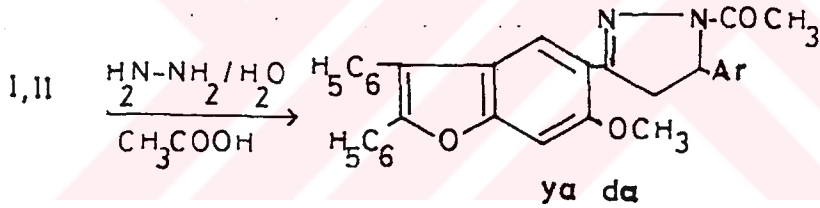
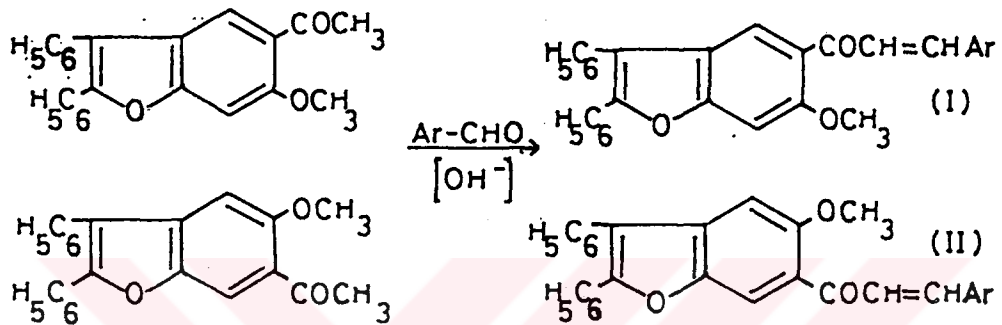
1967 de Sinh ve Buu-Hoi 4-formilantipirinin 4-asetil-2-metil-1-fenil-5-pirazolona çevrilmesi üzerinde yaptıkları çalışmada, 4-formilantipirini aromatik ya da piridinik aldehidlerle etanollü sodyum hidroksidli ortamda sıcakta muamele ettiklerinde şalkon yapısında maddeler kazandıklarını ve bunların doğrudan doğruya 4-asetil-2-metil-1-fenil-5-pirazolonun bu aldehidlerle kondensasyonundan oluşturdukları şalkonlarla aynı olması ile formüllerini doğruladıklarını belirtmişler(68):



ve bu şalkonların kimyasal isimlendirmelerini aşağıdaki gibi yapmışlardır:

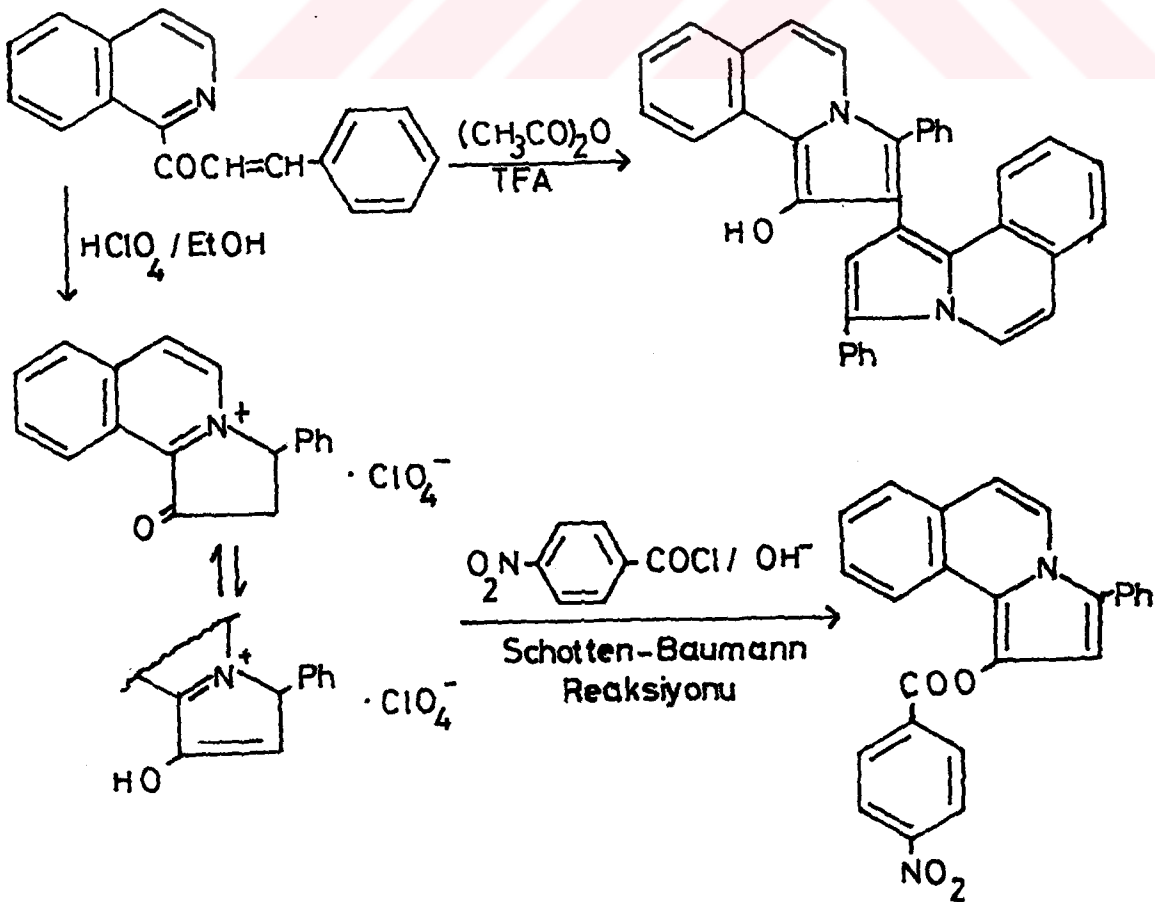
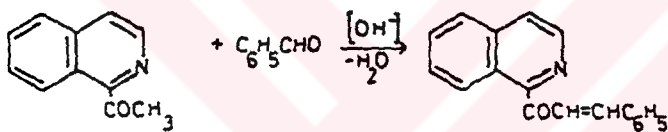
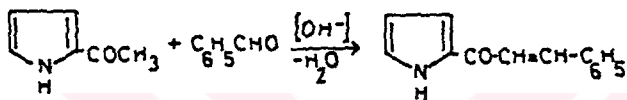
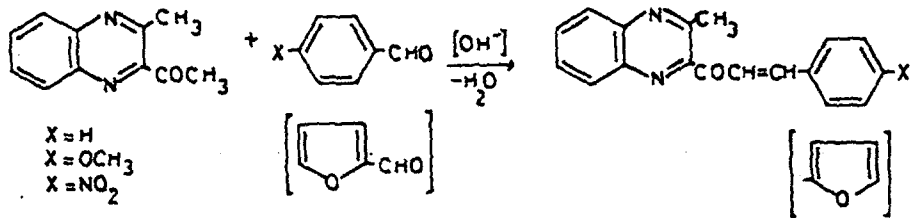
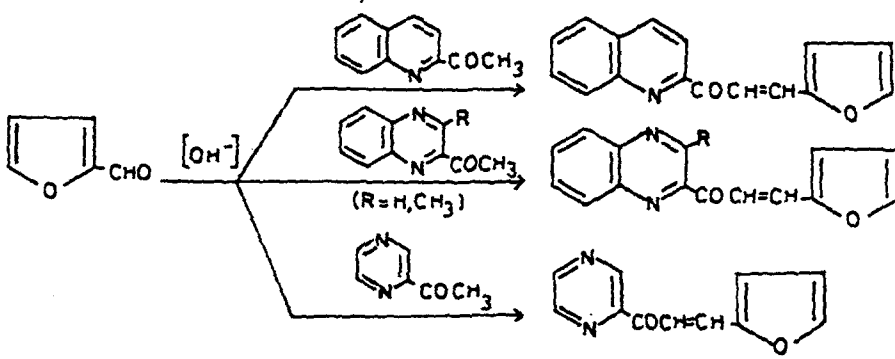
- (I) 4-(o-Metoksisinnamoil)-2-metil-1-fenil-5-pirazolon
- (II) 4-[β-(2-Piridil)akriloil]-2-metil-1-fenil-5-pirazolon
- (III) 4-[β-(3-Piridil)akriloil]-2-metil-1-fenil-5-pirazolon
- (IV) 4-[β-(6-Metil-2-piridil)akriloil]-2-metil-1-fenil-5-pirazolon

Hishmat ve arkadaşları, 1977 de 5-asetil-6-metoksi- ve 6-asetil-5-metoksi-2,3-difenilbenzofuranın aromatik aldehidlerle etanollü sodyum hidroksidli ortamda oda temperaturünde muamelesinden kazandıkları şalkonları hidrazin hidrat-asetik asit karışımıyla reaksiyona sokarak bunlara karşı gelen N-asetilpirazolinleri, etanollü ortamda fenilhidrazinle reaksiyona sokarak fenilhidrazonlarını, bunları glasiyel ase-



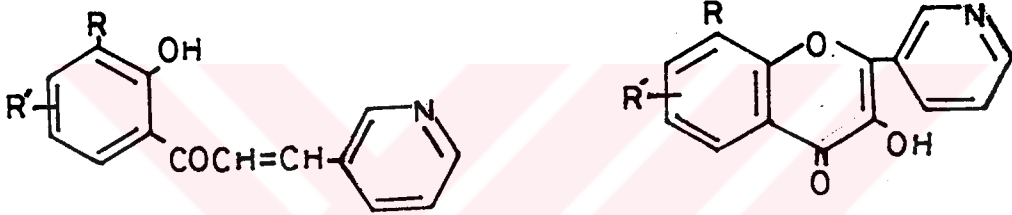
tik asidle kaynatmak suretiyle siklize ederek pirazolin türevlerini elde etmişler ve gerek şalkonların, gerekse pirazolin türevlerinin antibakteriyel aktivitelerini araştırmışlar, bazılarının bakterilere karşı inhibitör etki gösterdiklerini saptamışlardır. IR spektrumlarıyla elde ettikleri maddelerin yapılarını açıklamışlardır(69).

Matoba ve arkadaşları, 1981 de sulu etanolü potasyum hidroksidli ortamda oda ısısında furfurali 2-asetilkinolin, 2-asetilkinoksalin ve 2-asetilpirazinle; 2-asetil-3-metilkinoksalini benzaldehyd, p-metoksibenzaldehyd, p-nitrobenzaldehyd ve furfuralle(70); 1982 de sulu sodyum hidroksidli ortamda, oda ısısında, 2-asetil [1H] pirolü benzaldehydle(71); 1983 de aynı koşullarda 1-asetilisokinolini benzaldehydle(72) muamele ederek değişik, azotlu heteroaromatik bileşiklerden türemiş şalkonlar elde etmişler ve bunların UV, IR, NMR ve kütle spektrumları ile yapılarını kanıtlamış, elemanter analizleri ile formüllerini doğrulamışlardır. Bu araştırmacılar, aynı çalışmalarında bu şalkonların isomerizasyon ve siklizasyon reaksiyonları üzerinde de durmuşlardır, örneğin 1-sinnamoiliso-kinolinin trifluoroasetik asidin katalitik etkisi altında asetik anhidridi ile reaksiyonundan 1-hidroksi-3-fenil-2-(1-fenilpirolo 2,1-a isokinolin-3-in)pirolo 2,1-a isokinolini, perklorik asid-etanolle reaksiyonundan ise 2,3-dihidro-1-okso-3-fenil [1H] pirolo [2,1-a]isokinolinyum perkloratı elde etmişler, bunun enol şeklini Schotten-Baumann Reaksiyonuyla benzoat türevine geçirmişlerdir. Yapılarını IR, NMR, MS verileri ve elemanter analizleriyle aydınlatmışlardır:

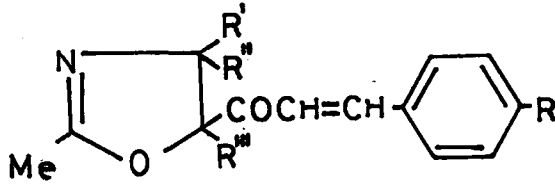


Nikitchenko ve arkadaşları 1982 de 2-asetil- ya da 2,8 -diasetildibenzofuranı . ve 2-asetil- ya da 2,8-diasetildibenzotiyofeni 4-sübstitüebenzaldehidlerle, 4-sübstitüeasetofenonları 2,8-dibenzofurankarboksaldehid ya da 2,8-dibenzofurandi-karboksaldehid ile reaksiyona sokarak bir seri şalkon analoglarını elde etmişlerdir(73).

Yine aynı yıl Thakar ve Joşhi, 3-piridinkarboksaldehidle sübstitüe asetofenonların kondensasyonundan, bunlara karşı gelen şalkonları elde etmişler ve kromonlara siklizas-yonunu sağlamışlardır(74).



Tischenko ve arkadaşları ise 1982 de 2-metil-5-asetil-2-oksazolinleri, aromatik aldehidlerle kondensasyona sokarak, bunlara karşı gelen şalkonları elde etmişler ve NMR spektral özelliklerini vermişlerdir(75).

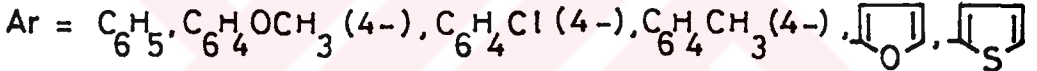
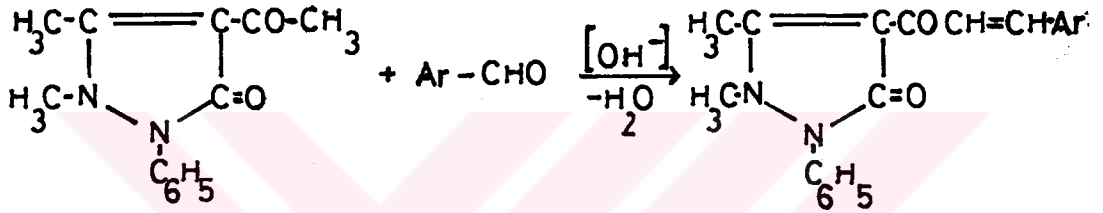


Yine 1982 de Grishko ve arkadaşları 4-formiltiyazo-lün sübstitüeasetofenonlarla kondensasyonundan tiyazolşalkon analoglarını elde etmişlerdir(76).

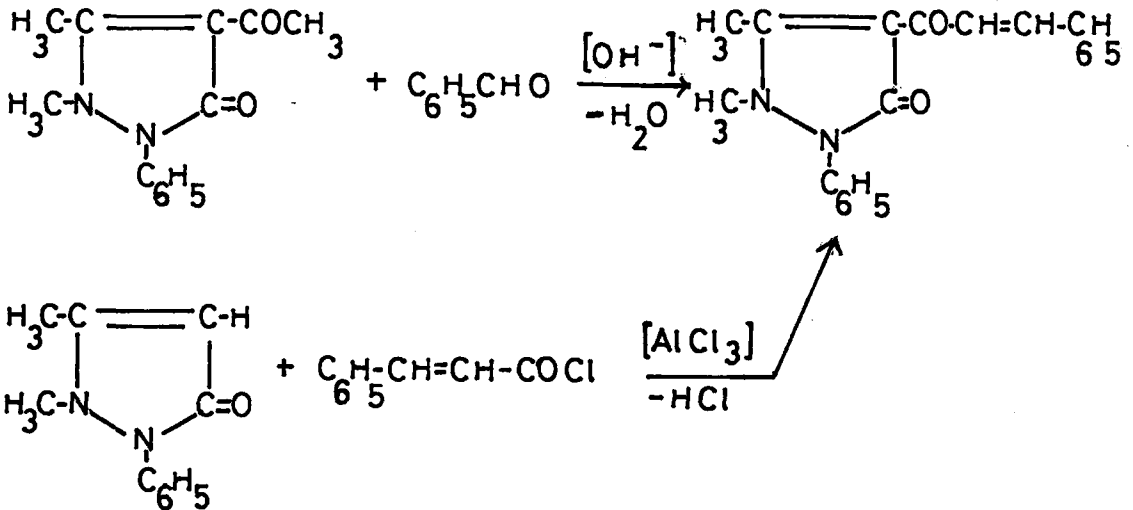
Bradlerova ve arkadaşları 1983 de (dialkilaminoetoksi)-benzaldehydlerin metil piridil keton ile Claisen-Schmidt kon-densasyonundan dialkilaminoetoksiazaşalkonları elde etmişler, UV, IR ve NMR spektrumlarıyla yapılarını aydınlatmışlar ve antibakteriyel aktivite ve akut toksisite testlerini yapmış-lardır(77).

Sacchar ve arkadaşları 1983 de 2-piridilaldehid, 2-tiyenilaldehid ve furfurali florlu süstitüeasetofenonlarla reaksiyona sokarak florlu heterosiklik şalkon benzerlerini elde etmişler ve bunların antibakteriyel aktivite gösterdiğini saptamışlardır(78).

Yine aynı yıl El-Sakka ve arkadaşları 4-asetilantipirini, etanollü sodyum hidroksidli ortamda, oda temperaturünde aromatik aldehidlerle ve heteroaromatik aldehidlerle kondensasyona sokarak ariliden türevlerini hazırlamışlardır:

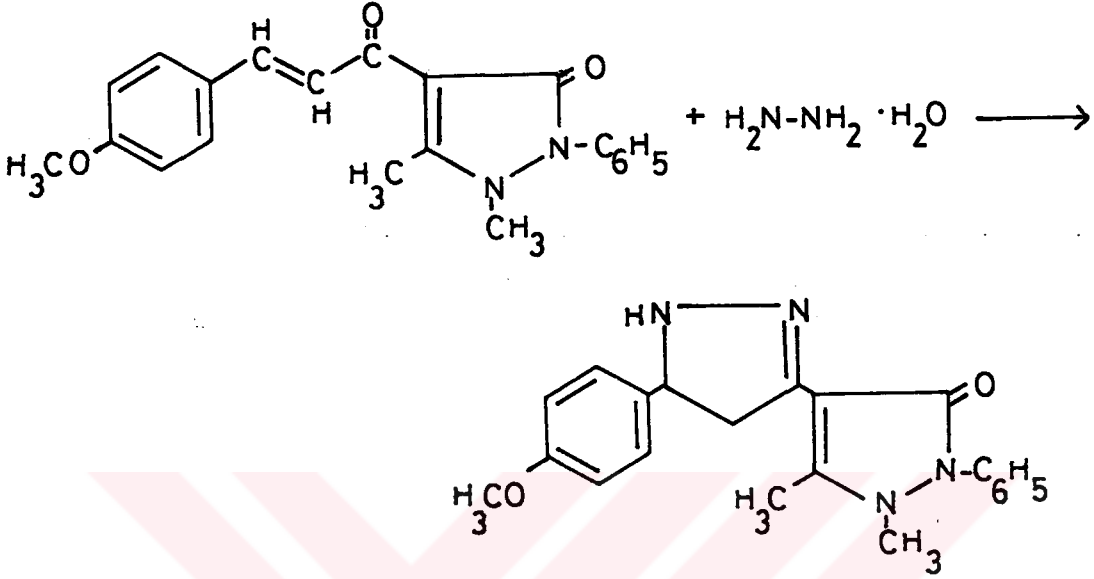


Benzaldehidle elde ettikleri maddenin formülünü doğrulamak için antipirini sinnamoil klorür ile reaksiyona sokmuşlar ve aynı maddeyi elde etmişlerdir:

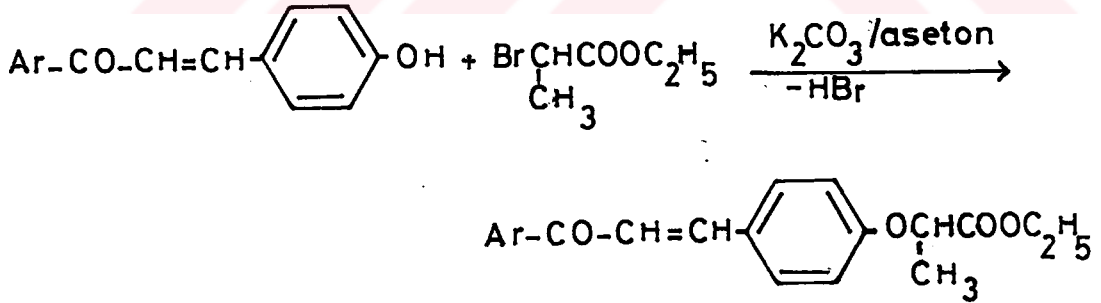


Bu maddelerin biyolojik aktiviteleri incelenmiş ve hepsinde güçlü analjezik aktivite gözlenmiştir. Aynı çalışmada 4-(p-metoksisinnamoil)antipirin hidrazin hidrat ile 100°C de iki

saat ısıtılarak siklizasyona uğratılmış ve 4-(3-pirazolinil)-antipirin türevi kazanılmıştır(79):



Şahin ve arkadaşları 1983 de bilinen şalkonlardan hareketle Williamson yöntemini uygulayarak literatürde bulunmayan şalkon türevlerini elde etmişler, UV, IR ve NMR spektral özelliklerini vermişlerdir.



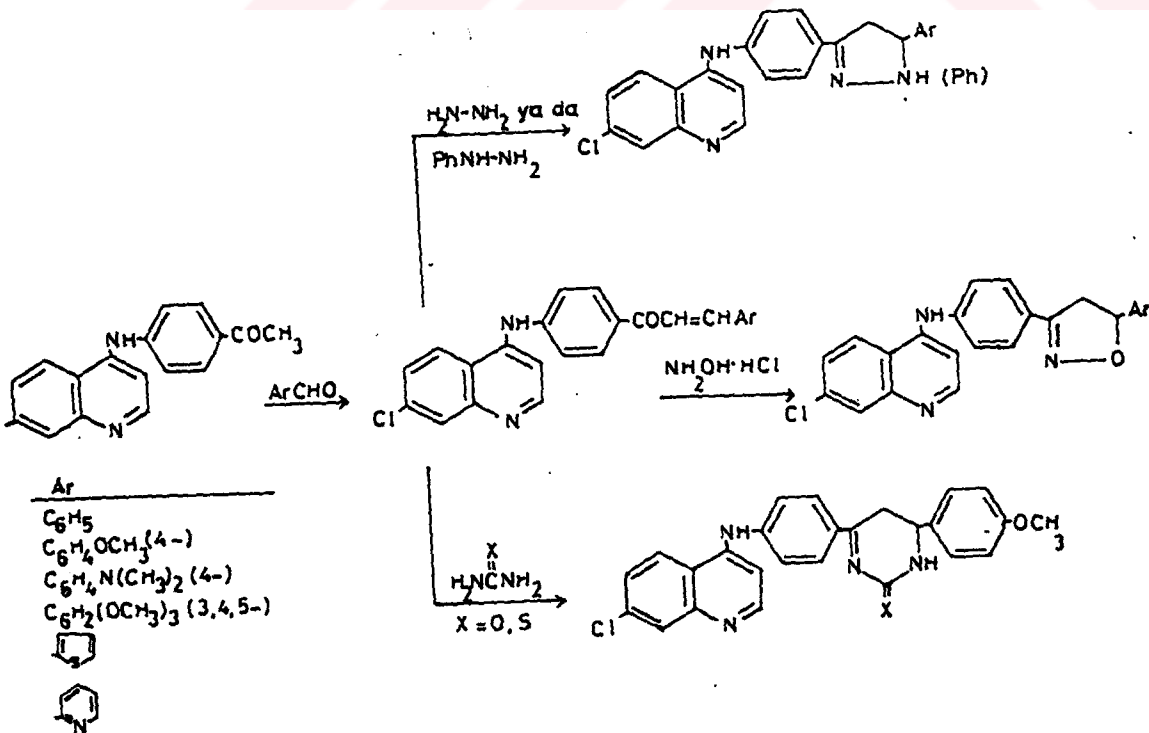
Araştırmacılar bu maddelerin Candida albicans'a karşı anti-fungal etkili olduğunu saptamışlardır(80,81).

1984'de de yine Şahin ve arkadaşları 4-hidroksiasetofenonu 4-bromo-, 4-floro-, 2-florobenzaldehid ya da tiyofen-2-karboksaldehidle etanollü sodyum hidroksidli ortamda oda ısısında reaksiyona sokarak kazandıkları şalkonların önceki çalışmalarındaki gibi eter türevlerini oluşturup yapılarını

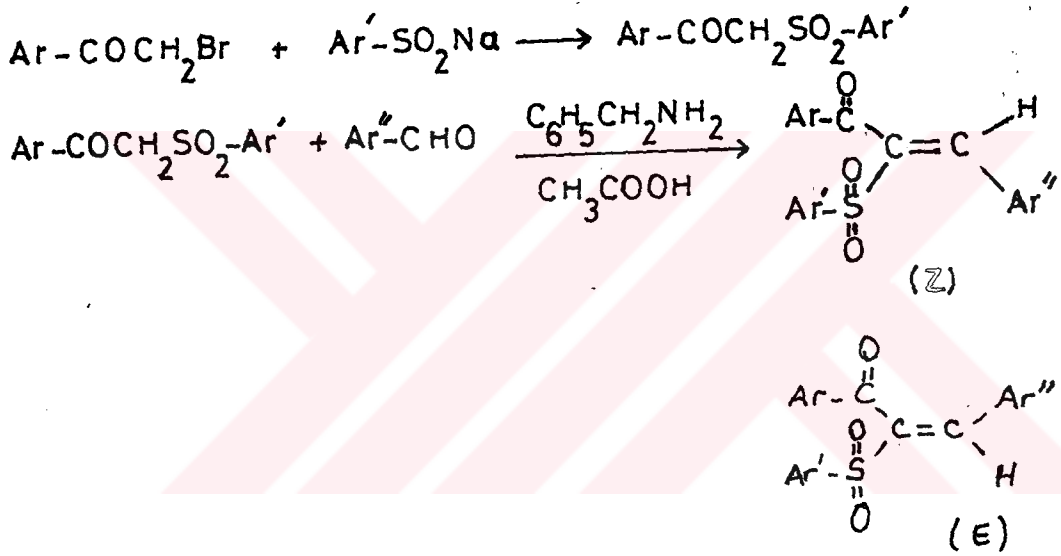
UV, IR ve NMR verileriyle aydınlatmışlardır. Bu eter türevlerinin *Candida albicans*'a karşı antifungal etkilerini inceleyip etkin bulmuşlardır(82).

Şafak ve arkadaşları 1984'de monohidroksişalkonların bazı maya benzeri funguslara karşı (*C.albicans*, *C.stellatoidea*, *C.tropicalis*, *C.pseudotropicalis* vb.) antifungal etkili olduklarını saptamışlardır(83).

Kamel ve arkadaşları 1985 de 7-kloro-4-(p-asetilanilino)kinolini aromatik aldehydlerle ve heteroaromatik aldehydlerle etanollü sodyum hidroksidli ortamda reaksiyona sokarak bunlara karşı gelen α,β -doymamış ketonları elde etmişler, bunları da etanollü ortamda hidrazin hidrat ya da fenilhidrazin ile pirazolin siklizasyonuna, etanollü sodyum hidroksidli ortamda hidroksilamin hidroklorürle isoksazolin, etanollü hidrojen klorür karşısında üre ya da tiyoüre ile pirimidin-2-on ya da pirimidin-2-tiyon siklizasyonuna uğratmışlardır ve bu maddelerin antikanser etkilerinin araştırılmakta olduğunu bildirmişlerdir(84).



1985'de V.Reddy ve S.Reddy fenaçil ya da 4-nitrofen-
açil bromür ve sodyum arilsülfinattan oluşturdukları fenaçil-
ya da 4-nitrofenaçil-aril sülfonu aromatik aldehydlerle ben-
zilamin katalizörlüğünde glasiyel asetik asidli ortamda reak-
siyona sokarak α - [(aril)sülfonil] şalkonları elde etmişler ve
bu bileşiklerin IR ve NMR spektral verilerine dayanarak (E)-
konfigürasyonunda olduğunu belirtmişlerdir(85):



DENEYSEL BÖLÜM

1. ARAÇ VE GEREÇLER

1.1- KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Antipirin (Fluka AG, Buchs SG), asetil klorür (Merck-Schuchardt), Salisilaldehid (Merck-Schuchardt), p-dimetilaminobenzaldehid (Merck-Schuchardt), p-florobenzaldehid (Janssen Chimica), 2,6-diklorobenzaldehid (Merck-Schuchardt), p-bromobenzaldehid (Merck-Schuchardt), p-nitrobenzaldehyd (Merck-Schuchardt).

1.2- KULLANILAN ELEKTRONİK AYGITLAR

Ultraviyole Spektrofotometre Shimadzu Model UV-240
İnfrared Spektrofotometre Perkin Elmer Model 577
Nükleer Magnetik Rezonans Spektrofotometre
Bruker AC 200-FT
Kütle Spektrometre*,**
Elementel Analiz Aygıtı*
Erime Derecesi Aleti***. Büchi-Flawil/Schweiz.

*Sittingbourne Research Centre

**Pennsylvania State Univ.

***Erime dereceleri düzeltilmemiştir.

2. KROMATOGRAFİK ÇALIŞMALAR

Sentez sırasında reaksiyondaki gelişmeler ve elde edilen maddelerin saflıkları ince tabaka kromatografisi ile, adsorban olarak 0.3 mm kalınlığında silikajel HF₂₅₄ kaplanmış plaklar kullanılarak kontrol edilmiştir.

Maddelerimizin kromatografik kontrollerinde kullanılan çözücü sistemleri ve bunlar için kullandığımız kod numaraları aşağıda belirtilmiştir:

S₁: Benzen-n-butanol-hekzan (80:20:20)

S₂: Etil metil keton (100)

Çözücü sistemlerinin hazırlanmasında Merck malı çözücüler kullanılmıştır.

Sürüklenme Şartları: Kromatografi tanklarına çözücü sistemleri konulduktan sonra yirmidört saat bekletilerek doygunlukları sağlanmıştır.

Sentez ürünlerimizin ve bunların hazırlanmasında kullanılan ilkel maddelerin etanoldeki seyreltik çözeltileri tatbik edilmiştir. 17-18°C'de sürüklenme sağlanıp R_f değerleri saptanmıştır.

Lekelerin Belirlenmesi: Kromatogramlarda sentez ürünleri ve ilkel maddelere ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 nm'de mor lekeler) ve aşağıda verilen belirteçlerden yararlanılmıştır:

a) İyot Buharları

İyot buharları ile doyurulmuş kapalı bir kap içine plaklar konularak iyot buharlarıyla teması sağlanmış ve maddeler kahverengi lekeler halinde saptanmıştır.

b) Dragendorff Belirteci

Çözelti I: 0,85 g bazik bizmut nitratın 10 ml asetik asit, 40 ml su karışımındaki çözeltisi.

Çözelti II: 8 g KI'ün 20 ml sudaki çözeltisi.

Stok Çözelti: I ve II'nin eşit hacimdeki karışımı.

Püskürtme Çözeltisi: 1 ml stok çözelti üzerine 2 ml asetik asit ve 10 ml su konup hemen püskürtülmüş ve maddeler turuncu lekeler halinde görülmüştür.

3. GENEL ELDE EDİLİŞ YÖNTEMİ

0.01 mol (2,30 g) metil antipiril ketonun 15 ml etanoldeki çözeltisine 0.01 mol aldehidin 10 ml etanol ve 5 ml % 10'luk NaOH (Madde I için 5 ml % 20'lik NaOH) içindeki çözeltisi ilâve edilip karışım 1 saat (Madde I 2 saat) karıştırıldıktan sonra bir gece oda ısısında bırakılır. Oluşan billurlar süzülerek ayrılır, alkaliden kurtuluncaya kadar su ile yıkanıp, kurutulur. Etanolden billurlandırılır.

4. 4-(SÜBSTİTÜE SİNNAMOİL)ANTİPİRİNLER VE ÖZELLİKLERİ

4.1. 4-(2-HİDROKSİSİNNAMOİL)-2,3-DİMETİL-1-FENİL-3-PİRAZOLİN-5-ON (MADDE I)

0.01 mol (2.30 g) metil antipiril keton ve 0.01 mol (1.1 ml, 1.22 g) salisilaldehiden, genel yönteme göre çalışılarak elde edilir. Üç kez etanolden billurlandırılarak temizlenir, 0.75 g (verim % 22).

Parlak sarı renkli pullar halinde madde, e.d. 230-233°C (bozunarak).

Kloroformda çözünmez. Sıcak metanol ve etanolde çözünür, suda çözünmez.

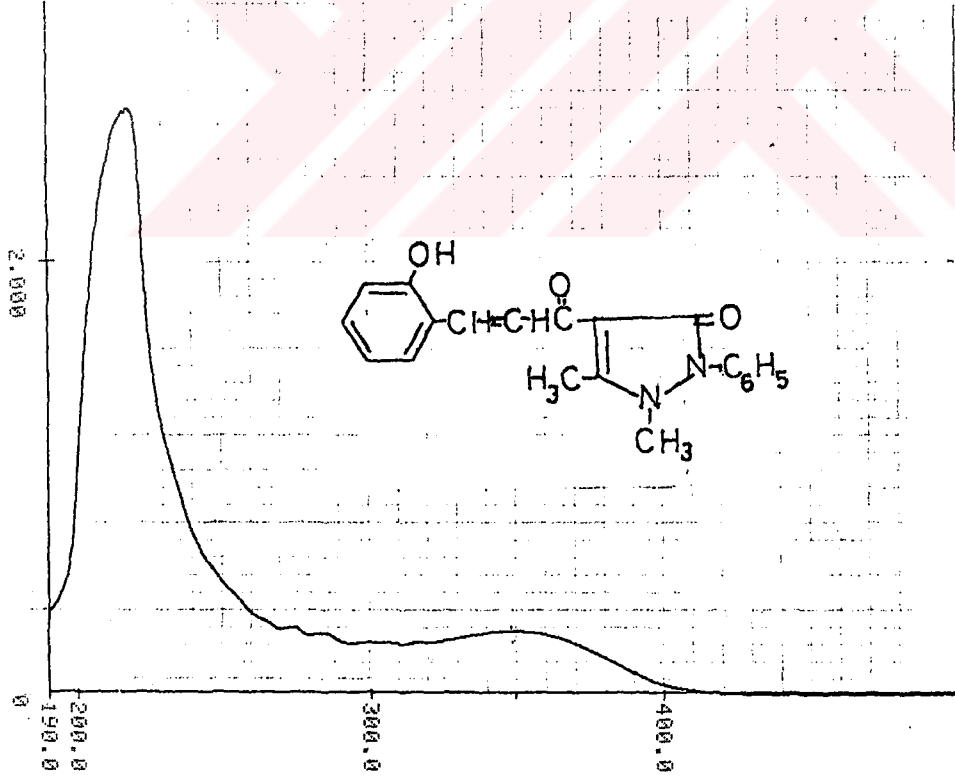
Kromatografisi: Sistem S₁, R_f 0.29 (metil antipiril keton, R_f 0.12; salisilaldehid, R_f 0.69).

Sistem S₂, R_f 0.53 (metilantipiril keton, R_f 0.35; salisilaldehid, R_f 0.61).

Spektral Bulgular

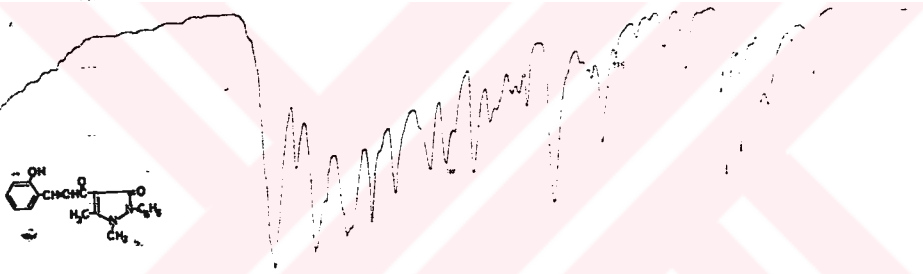
UV λ ^{EtOH} maks. : 218 nm (ϵ :81191), 275 nm (ϵ :9075, omuz), 285 nm (ϵ :8359, omuz), 350 nm (ϵ :8598).

(100 ml'sinde 1.12 mg madde içeren etanollü çözelti)
(Bkz. Şekil 1).



Şekil 1- Madde I'in UV spektrumu

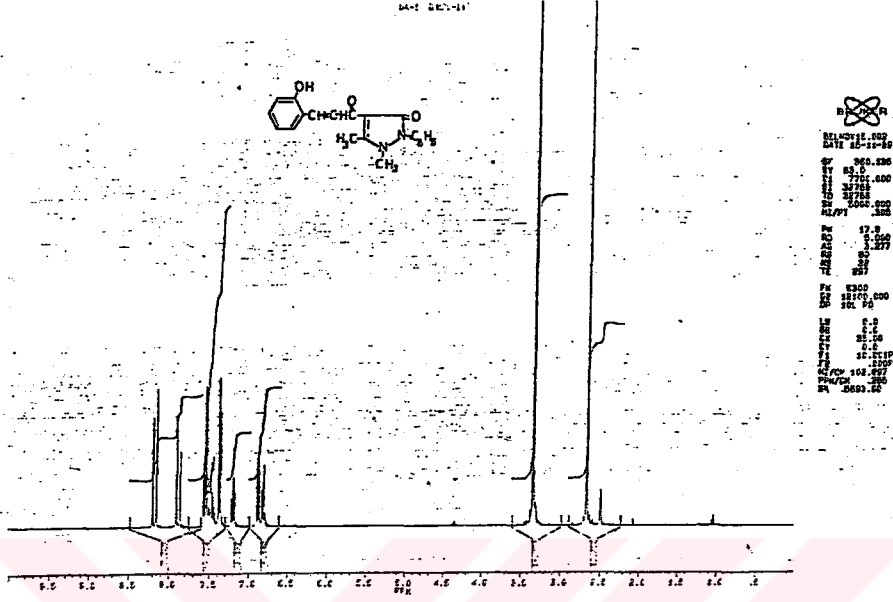
IR (KBr) $\nu_{\text{maks.}}$: 3250 moleküller arası hidrojen bağı oluşturmuş fenol grubu O-H gerilme bandı); 3055(aromatik halka ve halka dışı =C-H gerilme bandı); 2925 (alifatik C-H gerilme bandı); 1638 (pirazolon ve keton C=O gerilme bandı); 1596,1560,1500 (aromatik halka C=C ve fenil konjuge C=C gerilme bandları); 1454 (alifatik C-H eğilme bandı); 1408,1253 (fenol O-H eğilme ve C-O gerilme kombinasyon bandları); 1338 (C-N gerilme bandı); 1308,975 (=C-H "trans" eğilme bandları); 760 (1,2-disübstitüebenzen); 730,692 (monosübstitüebenzen) cm^{-1} (Bkz. Şekil 2).



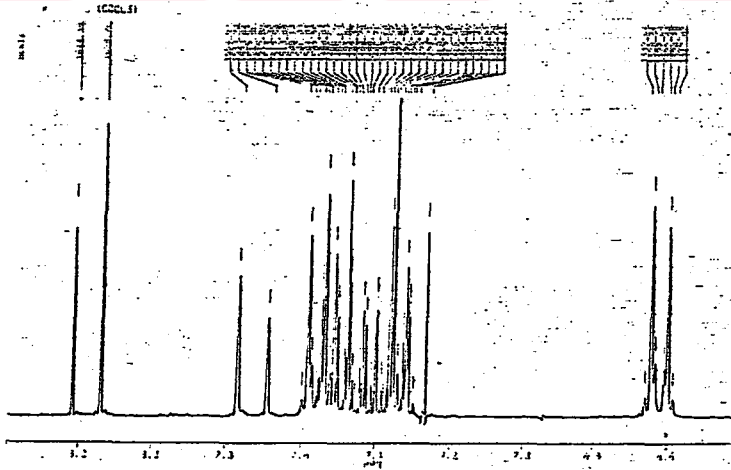
Şekil 2- Madde I in IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) (DMSO- d_6 , TMS) δ ppm: 2.67 (s, 3H, C- CH_3); 3.33 (s, 3H, N- CH_3); 6.81 (t, 1H, $J=7.4$, H_{arom}^5); 6.88 (d, 1H, $J_{3,4}=8.1$, H_{arom}^3); 7.19 (t, 1H, $J=7.7$, H_{arom}^4); 7.37 (d, 1H, $J_{6,5}=7.1$, H_{arom}^6); 7.46-7.57 (m, 5H, C_6H_5); 7.88 (d, 1H, $J=16$, CO-CH=); 8.18 (d, 1H, $J=16$, =CH-Ar) ppm (Bkz. Şekil 3,4).

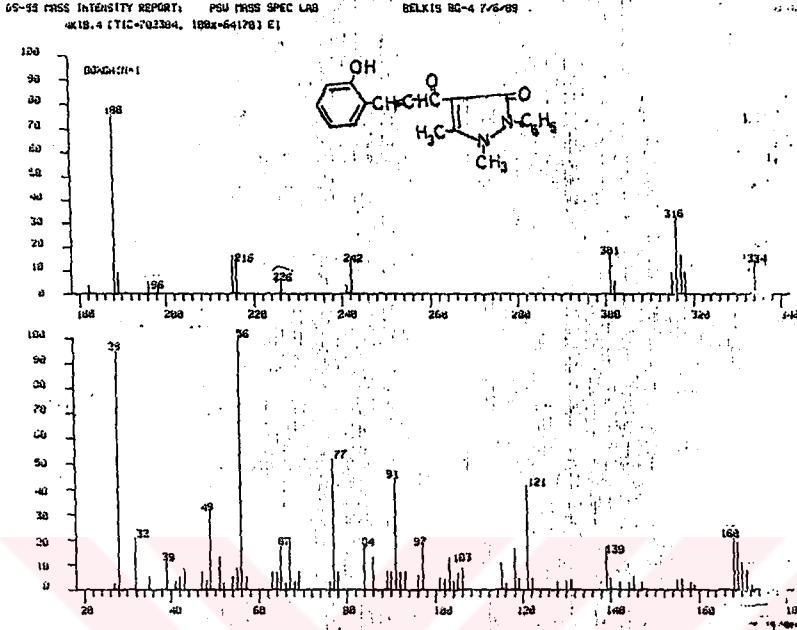
Kütle spektrumu (70 eV) m/z (% bağıl bolluk): 334 (M^+)(14.3), 316(32.5), 301(18.2), 242(14.3), 241(3.9), 226(5.2), 216(14.3), 215(14.3), 196(3.25), 188(24.7), 172(2.60), 171(9.1), 168(22.1), 159(2.6), 147(3.25), 139(11.7), 131(3.9), 121(44.2), 119(5.2), 105(7.8), 104(3.9), 103(14.3), 97(31.2), 96(6.5), 93(7.8), 92(7.15), 91(46.8), 84(20.8), 77(55.9), 69(20.15), 67(20.15), 65(18.2), 64(7.15), 56(temel pik)(100.0), 51(40.3), 49(32.5), 39(38.35), 32(15.6), 28(98.0) (Bkz. Şekil 5).



Şekil 3- Madde I'in NMR spektrumu



Şekil 4- Madde I'in 6,7-8,3 ppm arası genişletilmiş NMR spektrumu



Şekil 5- Madde I'in kütle spektrumu

Analiz: C₂₀H₁₈N₂O₃ için hesaplanan: C,71.84; H,5.43; N,8.38. Bulunan: C,71.9; H,5.5; N,8.8.

4.2. 4-(4-DİMETİLAMİNOSİNNAMOİL)-2,3-DİMETİL-1-FENİL-3-PİRAZOLİN-5-ON (MADDE II)

2.30 g (0.01 mol) metil antipiril keton ve 1.49 g (0.01 mol) p-dimetilaminobenzaldehyden genel yönteme göre çalışılarak elde edilir. Üç kez etanolden billurlandırılarak temizlenir, 0.54 g (verim % 15).

Koyu sarı renkli billuri madde, e.d. 252-255°C (bozularak). Kloroformda, sıcak metanol ve etanolde çözünür, suda çözünmez.

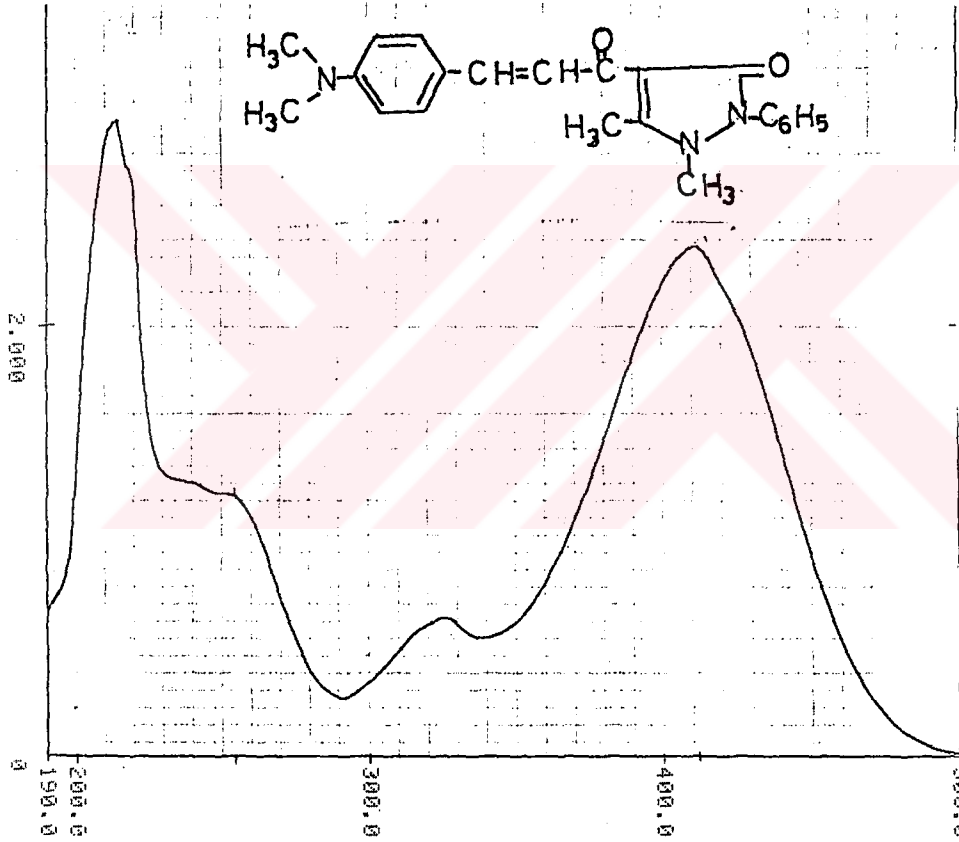
Kromatografisi: Sistem S₁, R_f 0.29 (metil antipiril keton, R_f 0.12; p-dimetilaminobenzaldehyd, R_f 0.56).

Sistem S₂, R_f 0.46 (metil antipiril keton, R_f 0.35; p-dimetilaminobenzaldehid, R_f 0.57).

Spektral Bulgular

UV $\lambda_{\text{maks.}}^{\text{EtOH}}$: 215 nm (ϵ :69096), 239 nm (ϵ :30042, omuz), 255 nm (ϵ :28868, omuz), 326 nm (ϵ :15303), 412 nm (ϵ :55624).

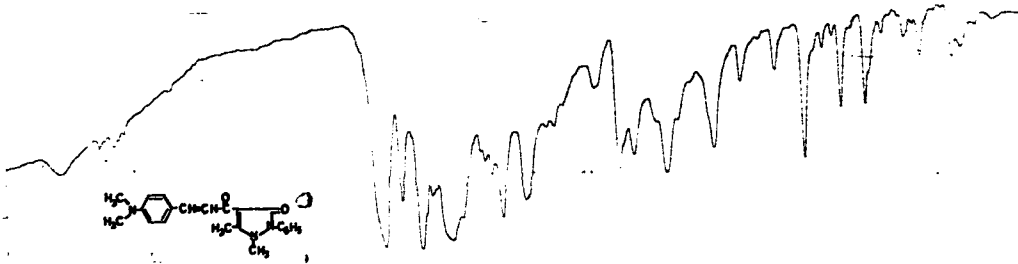
(100 ml'sinde 1.54 mg madde içeren etanollü çözelti)
(Bkz. Şekil 6).



Şekil 6- Madde II'nin UV spektrumu

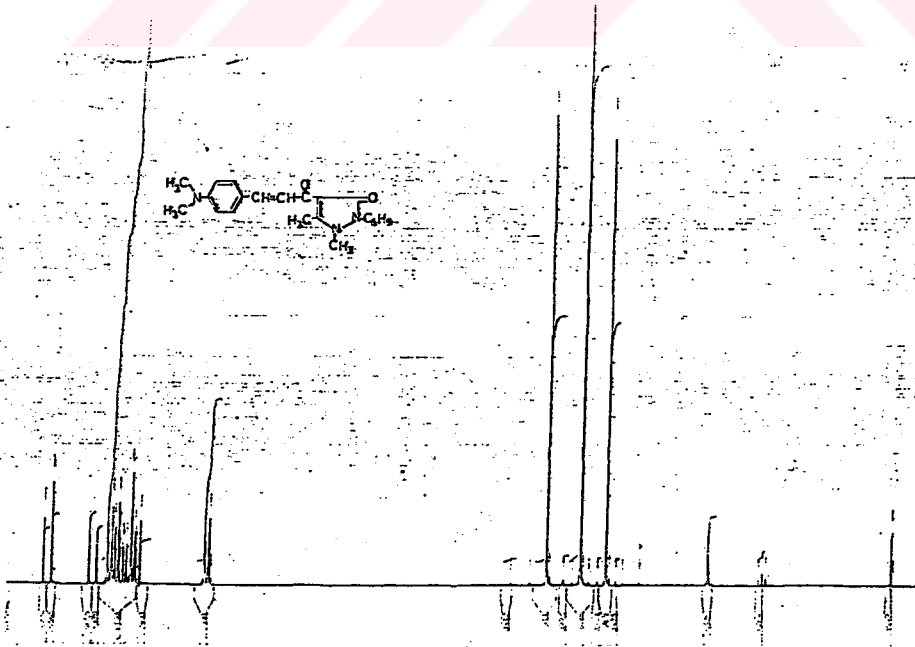
IR (KBr), $\nu_{\text{maks.}}$: 3450 (billur suyu O-H gerilme bandı); 3050 (aromatik halka ve halka dışı =C-H gerilme bandı); 2910 (CH₃ grubu C-H gerilme bandı); 1641 (pirazolon ve keton C=O gerilme bandı); 1607,1570,1510,1444 (aromatik halka C=C ve fenil konjuge C=C gerilme bandları); 1452 (CH₃ grubu eğilme bandı); 1365 (C-N gerilme bandı); 1310,995

(=C-H "trans" gerilme bandı); 820 (1,4-disübstitüebenzen); 750;703(monosübstitüebenzen) cm^{-1} (Bkz. Şekil 7).

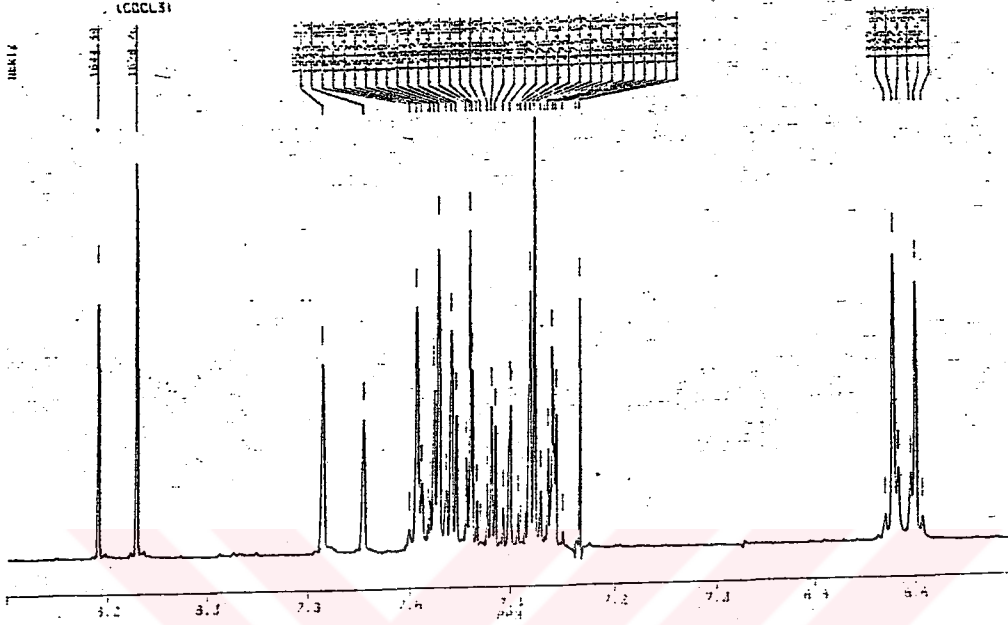


Şekil 7- Madde II'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) (CDCl_3 , TMS) δ ppm: 2.75 (s, 3H, C- CH_3); 2.99 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.32 (s, 3H, N- CH_3); 6.62 (dd, 2H, $J_{3,2}=9$ Hz, $J_{3,5}=2$ Hz, H_{arom}^3 , H_{arom}^5); 7.30-7.53 (m, 5H, C_6H_5); 7.57 (dd, 2H, $J_{2,3}=9$ Hz, $J_{2,6}=2$ Hz, H_{arom}^2 , H_{arom}^6); 7.73 (d, 1H, $J=16$ Hz, CO-CH=); 8.18 (d, 1H, $J=16$ Hz, =CH-Ar) ppm (Bkz. Şekil 8,9).



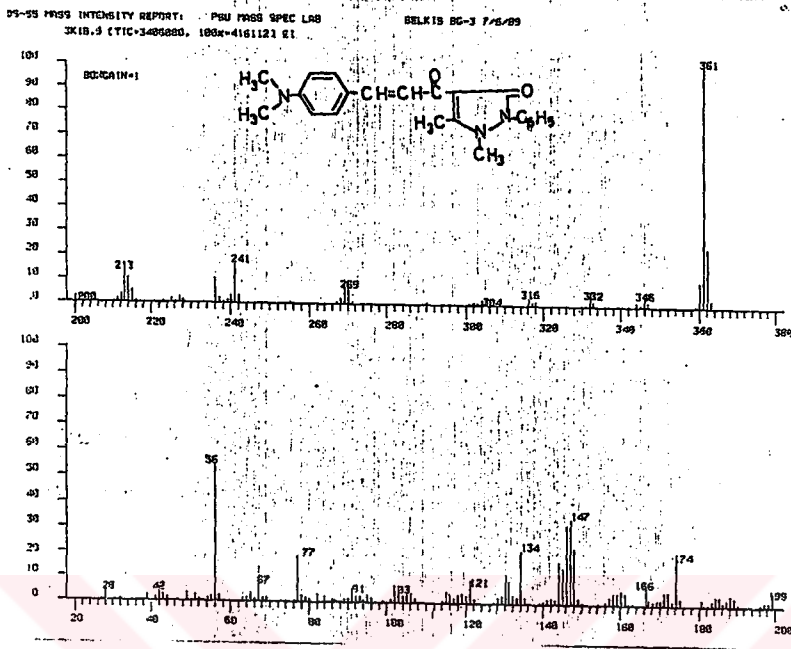
Şekil 8- Madde II'nin NMR spektrumu



Şekil 9- Madde II'nin 6.6-8.2 ppm arası genişletilmiş NMR spektrumu

Kütle spektrumu (70 eV) m/z (% bağıl bolluk): 362 (M+1)⁺ (24.7), 361(M⁺) (temel pik)(100), 360(22.1), 347(1.3), 346(3.9), 333(1.95), 332(6.5), 316(2.6), 304(1.95), 269(7.8), 241(16.9), 215(5.2), 213(14.3), 188(5.2), 187(2.6), 183(1.95), 174(21.45), 172(5.85), 171(5.85), 166(9.1), 159(5.2), 147 (36.4), 146(33.8), 134(22.75), 132(3.9), 121(10.4), 120(3.25), 119(4.55), 105(4.55), 104 (3.25), 96(1.95), 91(6.5), 82(3.9), 77(19.5), 69(1.95), 64(1.95), 56(58.5), 51(2.6), 42(5.85), 28(5.85) (Bkz. Şekil 10).

Analiz: C₂₂H₂₃N₃O₂ 1/2 H₂O için hesaplanan: C,71.33; H,6.53; N,11.34. Bulunan: C,71.67; H,6.19; N,11.49.



Şekil 10- Madde II'nin kütle spektrumu

4.3. 4-(4-FLOROSİNNAMOİL)-2,3-DİMETİL-1-FENİL-3-PİRAZOLİN-5-ON (MADDE III)

0.01 mol (2.30 g) metil antipiril keton ve 0.01 mol (1.24 g, 1.1 ml) p-florobenzaldehyden genel yöntemle çalışılarak elde edilir. Dört kez etanolde billurlandırılarak temizlenir, 1.89 g (verim % 56).

Parlak açık sarı renkli pullar halinde madde, e.d. 201-202°C (bozunarak). Kloroformda çözünür, sıcak metanol ve etanolde çözünür, suda çözünmez.

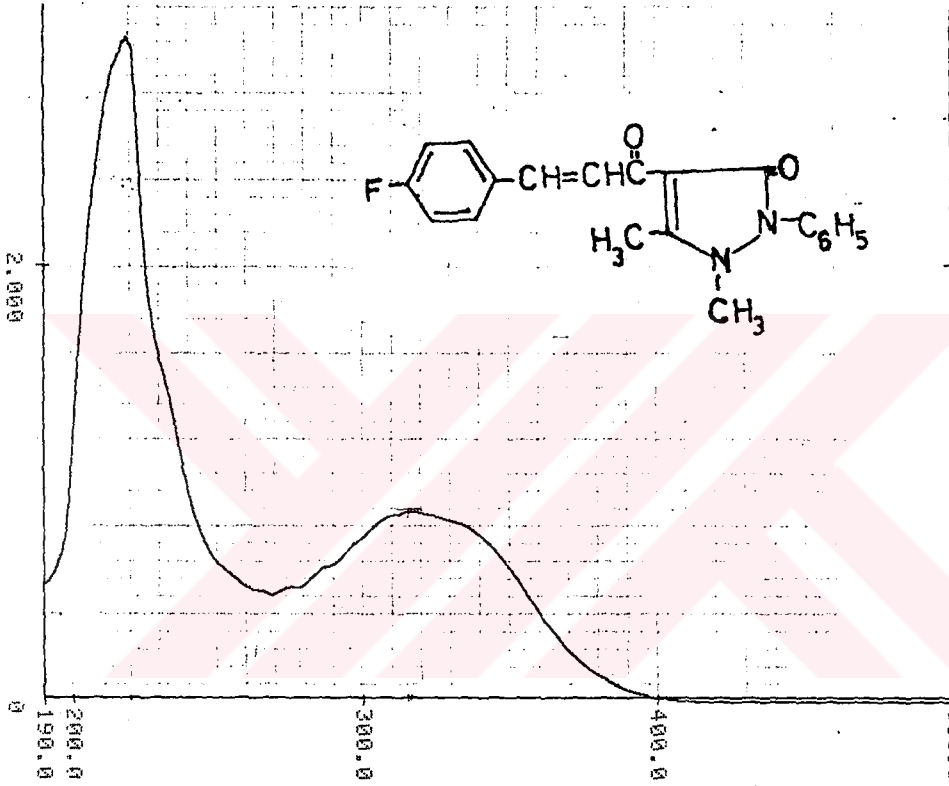
Kromatografisi: Sistem S₁, R_f 0.34 (metil antipiril keton, R_f 0.12 p-florobenzaldehyd, R_f 0.59).

Sistem S₂, R_f 0.49 (metil antipiril keton, R_f 0.35; p-florobenzaldehyd, R_f 0.58).

Spektral Bulgular

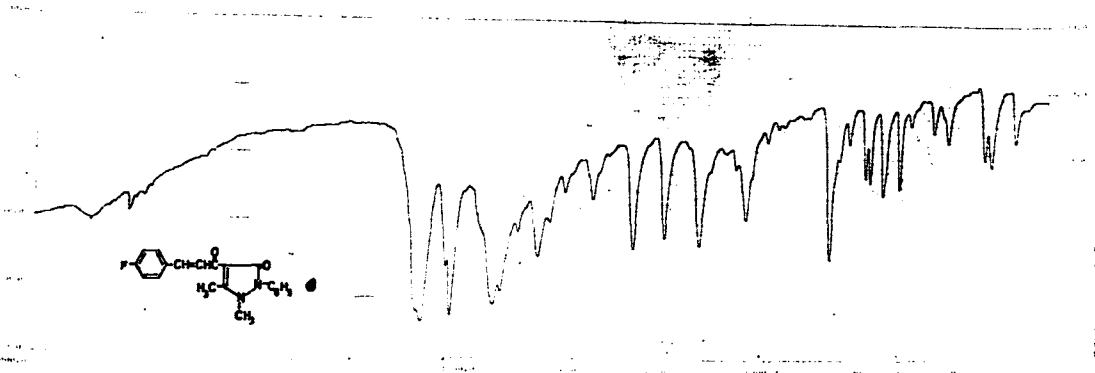
UV $\lambda_{\text{maks.}}^{\text{EtOH}}$: 218 nm (ϵ :89699), 317 nm (ϵ :25375).

(100 ml'sinde 1.14 mg madde içeren etanollü çözelti)
(Bkz. Şekil 11).



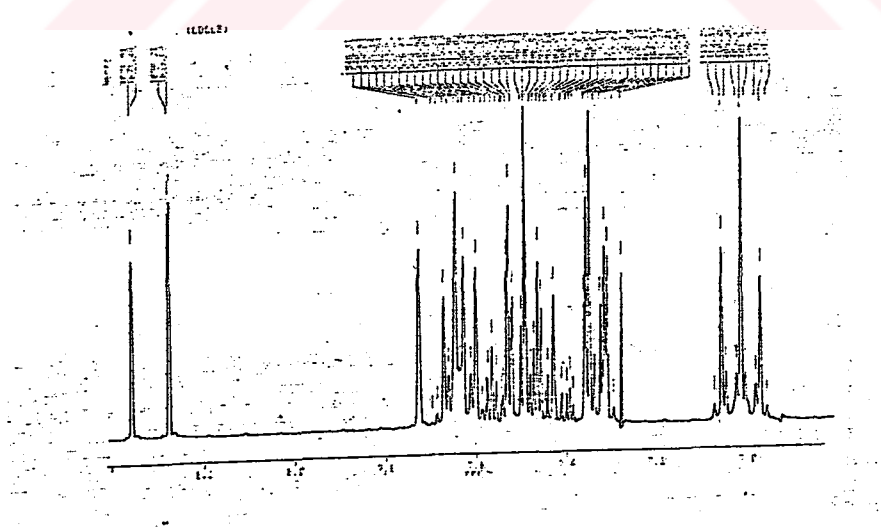
Şekil 11- Madde III'ün UV spektrumu

IR (KBr), ν_{maks} : 3450 (billur suyu O-H gerilme bandı);
3075 (aromatik halka ve halka dışı =C-H gerilme bandı);
2920 (CH_3 grubu C-H gerilme bandı); 1650,1640 (pirazolon ve
keton C=O gerilme bandı); 1595,1584,1500,1454 (aromatik halka
C=C ve fenil konjüge C=C gerilme bandları); 1454,1395 (CH_3
grubu asim. ve sim. C-H eğilme bandları); 1360 (C-N gerilme
bandı); 1306,960 (=C-H "trans" eğilme bandları); 1225 (aroma-
tik halka C-F gerilme bandı); 835 (1,4-disüstitüebenzen);
755-696 (monosüstitüebenzen) cm^{-1} (Bkz. Şekil 12).

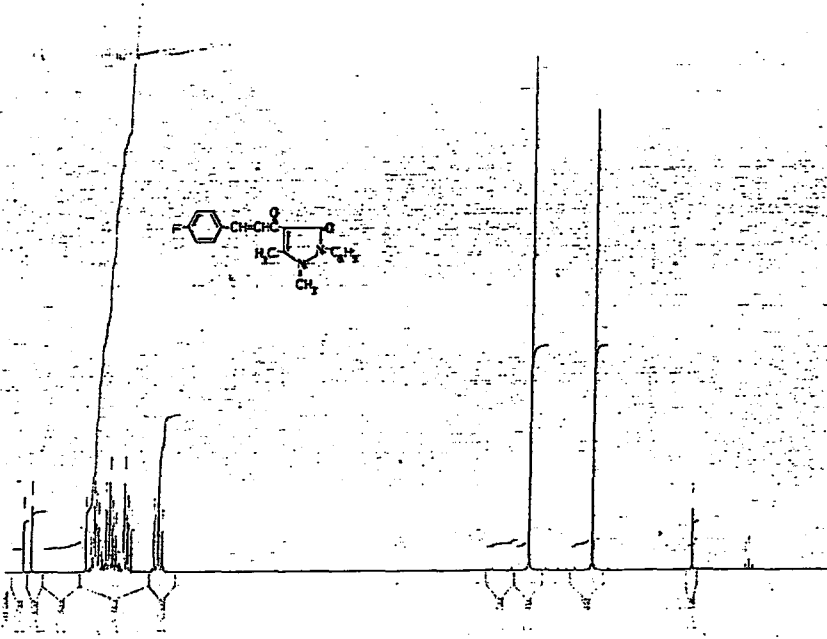


Şekil 12- Madde III'ün IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) (CDCl_3 , TMS) δ 2.76 ppm (s, 3H, C- CH_3); 3.36 (s, 3H, N- CH_3); 7.01 (t, 2H, $J=8.7$ Hz, H^3_{arom} , H^5_{arom}); 7.29-7.57 (m, 5H, C_6H_5); 7.64 (q, 2H, $J=5.4$ Hz, H^2_{arom} , H^6_{arom}); 7.69 (d, 1H, $J=16$, CO-CH=); 8.31 (d, 1H, $J=16$, =CH-Ar) ppm (Bkz. Şekil 13, 14).

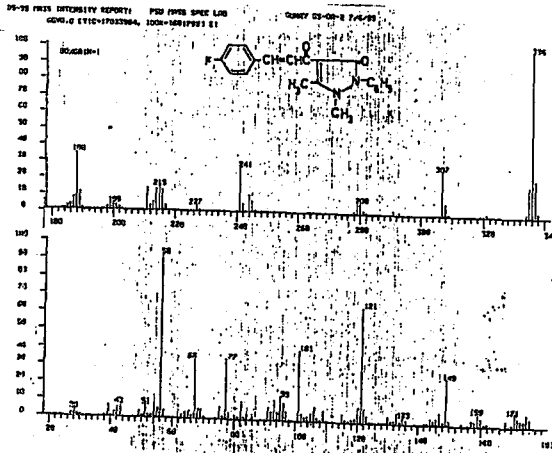


Şekil 13- Madde III'ün NMR spektrumu



Şekil 14- Madde III'ün 7.0-8.4 ppm arası genişletilmiş NMR spektrumu

Kütle spektrumu (70 eV) m/z(% bağıl bolluk):337 (M+)⁺ (23.4), 336(M⁺) (temel pik)(100), 335(18.85), 308(7.8), 307(27.95), 280(7.8), 241(27.3), 227(6.5), 215(14.3), 199 (3.9), 188(34.45), 187(7.8), 183(0.4), 172(5.85), 171(8.45), 159(7.15), 149(27.3), 132(2.6), 121(76.05), 120(6.5), 119 (2.6), 105(5.2), 104(2.6), 101(42.25), 96(10.4), 95(14.3), 91(7.8), 82(10.4), 77(37.05), 69(5.85), 67(37.7), 64(3.9), 56(98.15), 51(9.1), 43(7.8), 28(5.2) (Bkz. Şekil 15).



Şekil 15- Madde III'ün kütle spektrumu

Analiz: C₂₀H₁₇FN₂O₂.H₂O için hesaplanan: C,67.79; H,5.41; N,7.90. Bulunan: C,67.84; H,4.60; N,7.88.

4.4. 4-(2,6-DİKLOROSİNNAMOİL)-2,3-DİMETİL-1-FENİL-3-PİRAZO- LİN-5-ON (MADDE IV)

2.30 g (0.01 mol) metil antipiril keton ve 1.75 g (0.01mol) 2,6-diklorobenzaldehyden genel yöntemle göre çalışılarak elde edilir. Dört kez etanolden billurlandırılır, 2.71 g (verim % 70).

Açık sarı renkli pullar (ışık etkisiyle turuncu renge döner, fakat kromatografi ve e.d.ne bakılarak yapısının bozulmadığı anlaşılmıştır), e.d. 184-192°C (bozunarak), kloroform, metanol ve etanolde çözünür, suda çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S₁, R_f 0.72 (metil antipiril keton, R_f 0.35; 2,6-diklorobenzaldehyd, R_f 0.91).

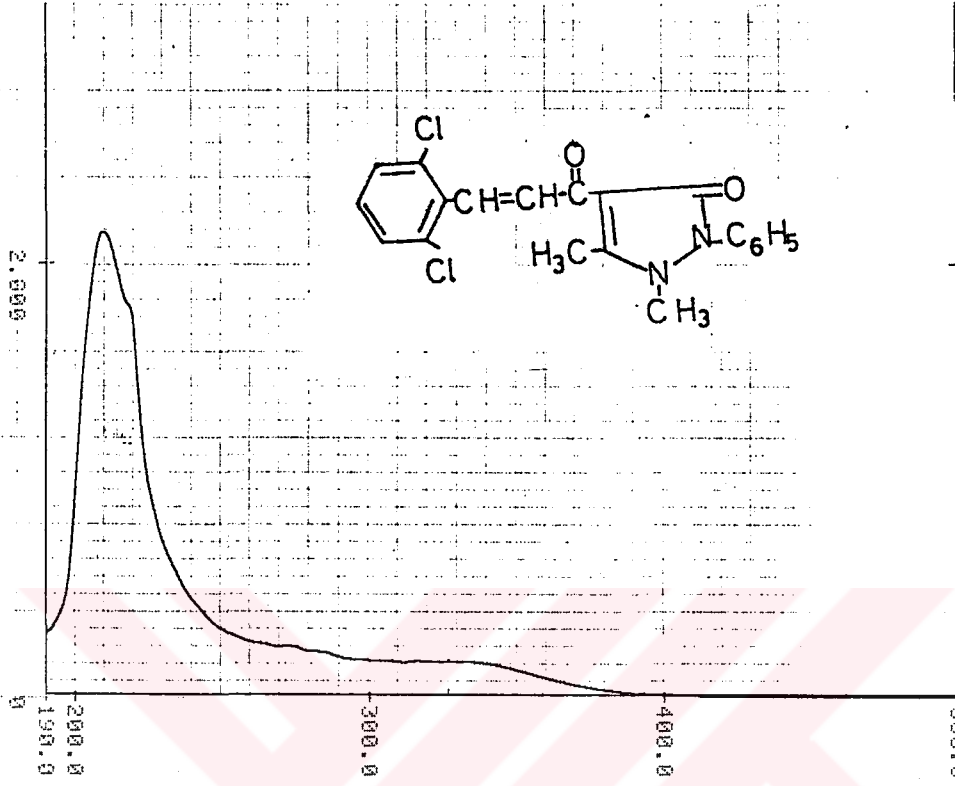
Sistem S₂, R_f 0.43 (metil antipiril keton, R_f 0.12; 2,6-diklorobenzaldehyd, R_f 0.68).

Spektral Bulgular

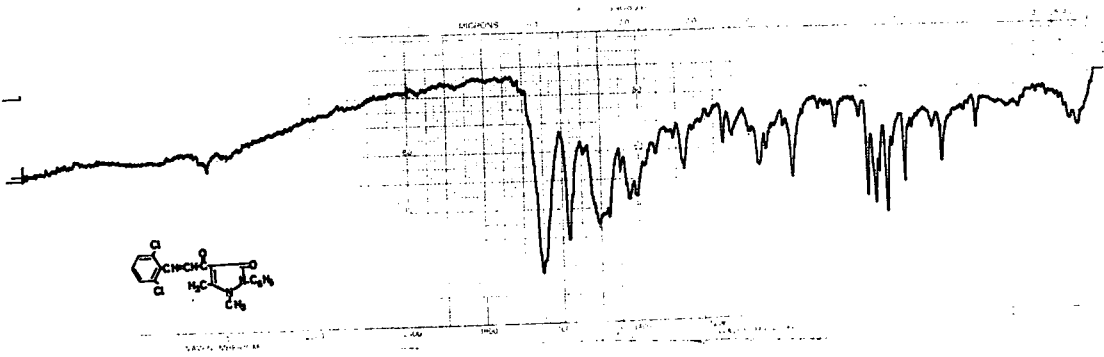
UV $\lambda_{\text{maks.}}^{\text{EtOH}}$: 213 nm (ϵ :47011), 330 nm (ϵ :8825).

(100 ml'sinde 1.72 mg madde içeren etanollü çözelti)
(Bkz. Şekil 16).

IR (KBr) $\nu_{\text{maks.}}$: 3010 (aromatik halka ve halka dışı =C-H gerilme bandı; 2910(CH₃ grubu C-H gerilme bandı); 1637 (pirazolon ve keton C=O gerilme bandı); 1570,1490,1453 (aromatik halka C=C ve fenil konjüge C=C gerilme bandları); 1464,1390 (CH₃ grubu C-H eğilme bandı); 1340 (C-N gerilme bandı); 1293, 977 (=C-H "trans" gerilme bandı); 1093 (aromatik halka C-Cl gerilme bandı); 755,710 (monosübstitübenzen); 775,724 (1,3,4-trisübstitübenzen) cm⁻¹ (Bkz. Şekil 17).

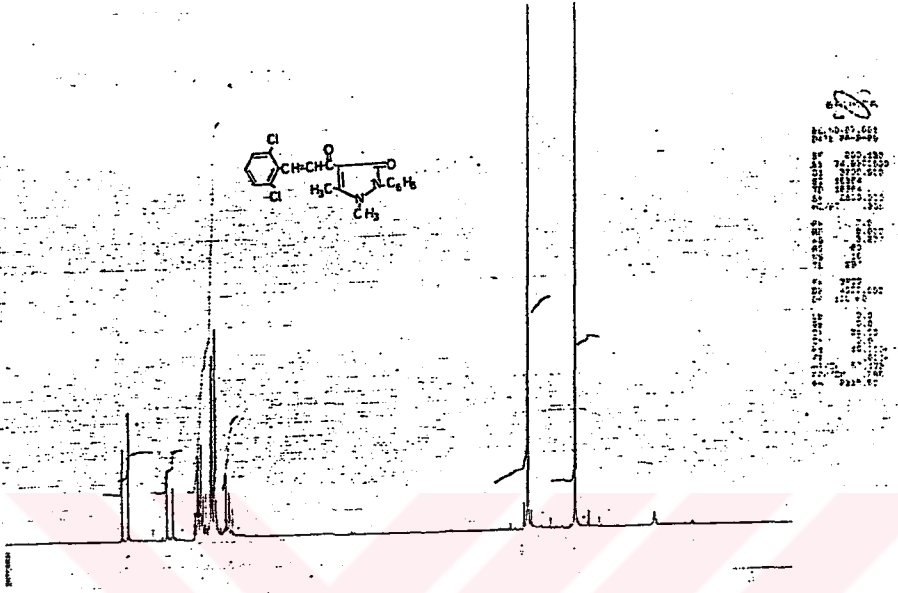


Şekil 16- Madde IV'ün UV spektrumu

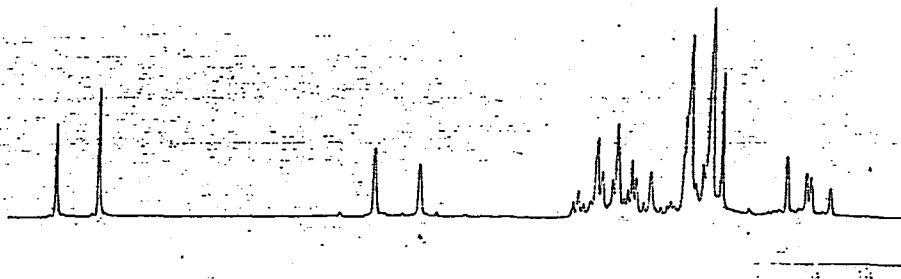


Şekil 17- Madde IV'ün IR spektrumu

¹H-NMR (200 MHz)(CDCl₃, TMS) δ ppm: 2.76 (s, 3H, C-CH₃); 3.35(s, 3H, N-CH₃); 7.07-7.54 (m, 8H_{arom}); 7.86 (d, 1H, J=16, COCH=); 8.45 (d, 1H, J=16, =CH-Ar) ppm (Bkz. Şekil 18, 19).

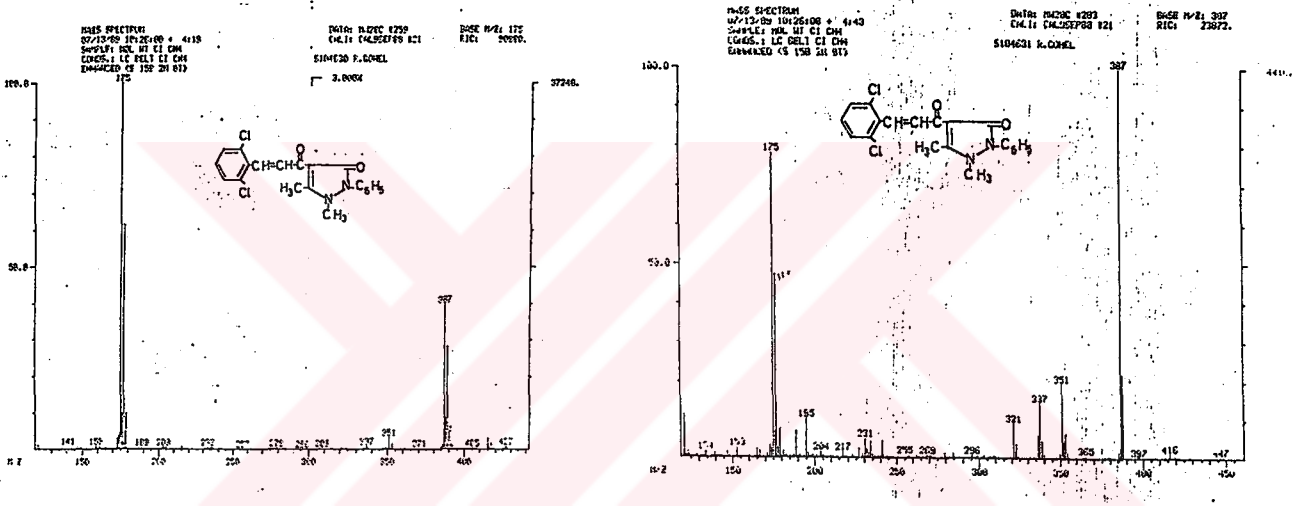


Şekil 18- Madde IV'ün NMR spektrumu



Şekil 19- Madde IV'ün 7-8.5 ppm arası genişletilmiş NMR spektrumu

Kütle Spektrumu (C.I.) m/z: 391, 389, 388, 387(MH⁺) (temel pik), 386, 353, 351, 339, 337, 323, 321, 296, 269, 255, 241, 231, 229, 218, 217, 204, 201, 199, 195, 190, 189, 188, 177, 175, 153, 134 (Bkz. Şekil 20).



Analiz: C₂₀H₁₆Cl₂N₂O₂ için hesaplanan: C,62.03; H,4.17; N,7.23. Bulunan: C,62.00; H,4.20; N,7.30

4.5- 4-(4-BROMOSİNNAMOİL)-2,3-DİMETİL-1-FENİL-3-PİRAZOLİN-5-ON (MADDE V)

0.01 mol (2.30 g) metil antipiril keton ve 0.01 mol (1.85 g) p-bromobenzaldehyden genel yöntemle çalışılarak elde edilir. Üç kez etanolen billurlandırılarak temizlenir, 2,49 g (verim % 63).

Parlak sarı pullar halinde madde, e.d. 210-212°C. Klo-roform ve etanolde çözünür, metanolde az çözünür, suda çözün-mez.

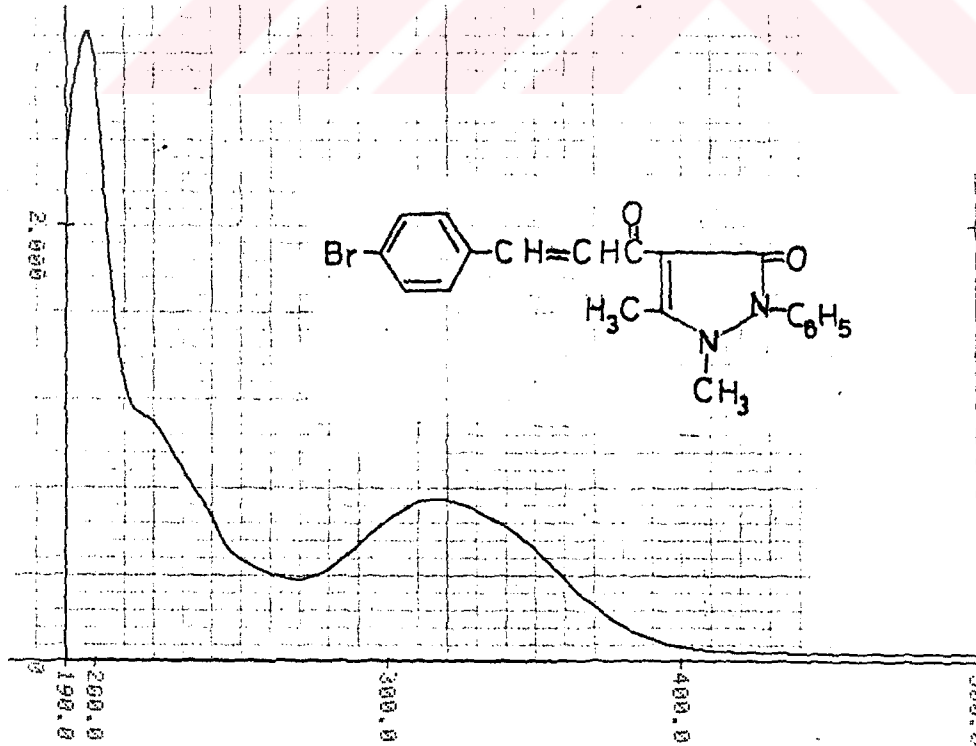
Kromatografisi: Sistem S₁, R_f 0.39 (metil antipiril keton, R_f 0.12; p-bromobenzaldehid, R_f 0.69).

Sistem S₂, R_f 0.55 (metil antipiril keton, R_f 0.37; p-bromobenzaldehid, R_f 0.64).

Spektral Bulgular

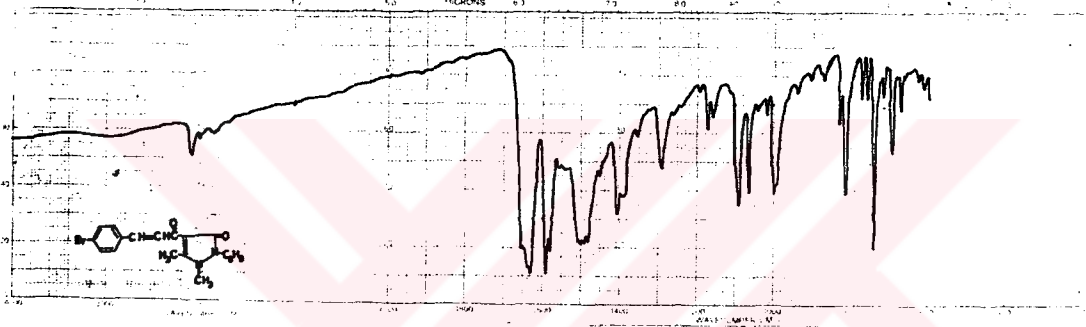
UV $\nu_{\text{maks.}}^{\text{EtOH}}$: 200 nm (ϵ :89636), 221 nm (ϵ :32776, omuz), 317 nm (ϵ :23340).

(100 ml'sinde 1.28 mg madde içeren etanollü çözelti)
(Bkz. Şekil 21).



Şekil 21- Madde V'in UV spektrumu

IR (KBr) ν_{maks} : 3045 (aromatik halka ve halka dışı =CH gerilme bandı); 2925 (alifatik C-H gerilme bandı); 1655, 1630 (pirazolon ve keton C=O gerilme bandları); 1590, 1580, 1500, 1450 (aromatik halka C=C ve fenil konjüge C=C gerilme bandları); 1450, 1390 (alifatik C-H eğilme bandları); 1355 (C-N gerilme bandı); 1292, 940 (=C-H "trans" eğilme bandları); 816 (1,4-disübstitüebenzen); 740, 692 (monosübstitüebenzen); 692 (aromatik halka C-Br gerilme bandı) cm^{-1} (Bkz. Şekil 22).

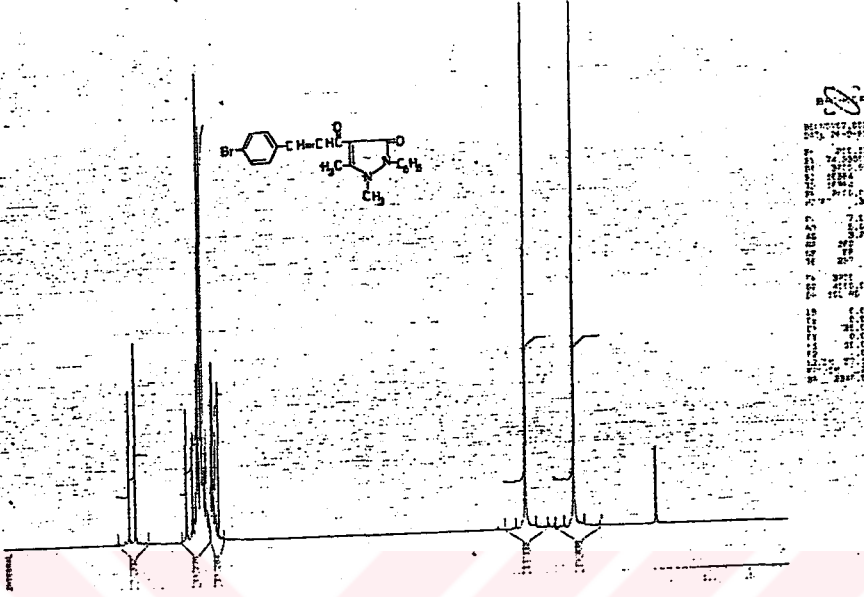


Şekil 22- Madde V'in IR spektrumu

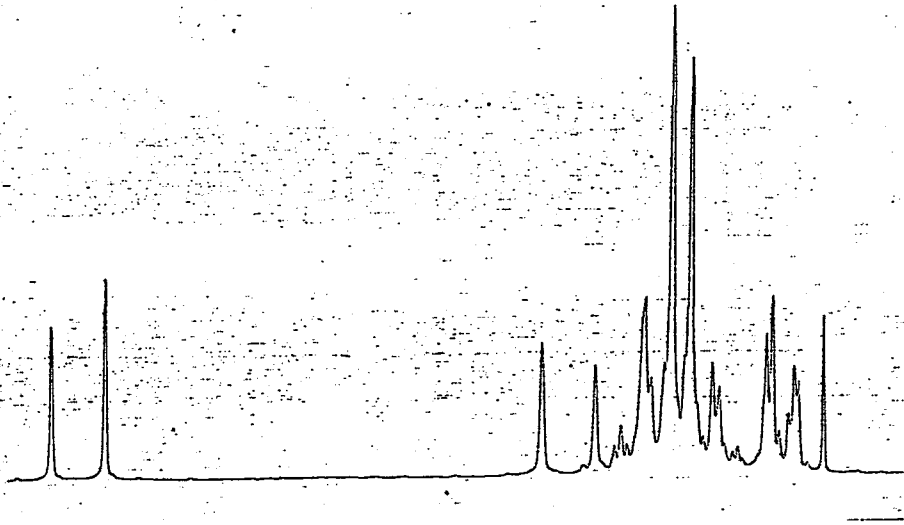
^1H NMR (200 MHz) (CDCl_3 , TMS) δ ppm: 2.75(s, 3H, C- CH_3); 3.36(s, 3H, N- CH_3); 7.33(dd, 2H, $J_{3,2}=8$, $J_{3,5}=2$, H_{arom}^3 , H_{arom}^5); 7.41-7.57(m, 5H, C_6H_5); 7.51(dd, 2H, $J_{2,3}=8$, $J_{2,8}=2$, H_{arom}^2 , H_{arom}^6); 7.64(d, 1H, $J=16$, CO-CH=); 8.37(d, 1H, $J=16$, =CH-Ar) ppm (Bkz. Şekil 23,24).

Kütle spektrumu (70 eV) m/z (% bağıl bolluk): 399(20.3), 398 ($\text{M}+2$)⁺ (92.22), 397(39.44), 396(M^+)(temel pik)(95.12), 395(17.98), 370(6.38), 369(22.62), 368(7.54), 367(22.91), 241(62.06), 215 (15.08), 211(10.73), 209(11.6), 188(34.8), 187(3.77), 183 (11.89), 182(3.19), 181(10.44), 180(1.45), 157(5.22), 155 (2.9), 101(9.28) (Bkz. Şekil 25).

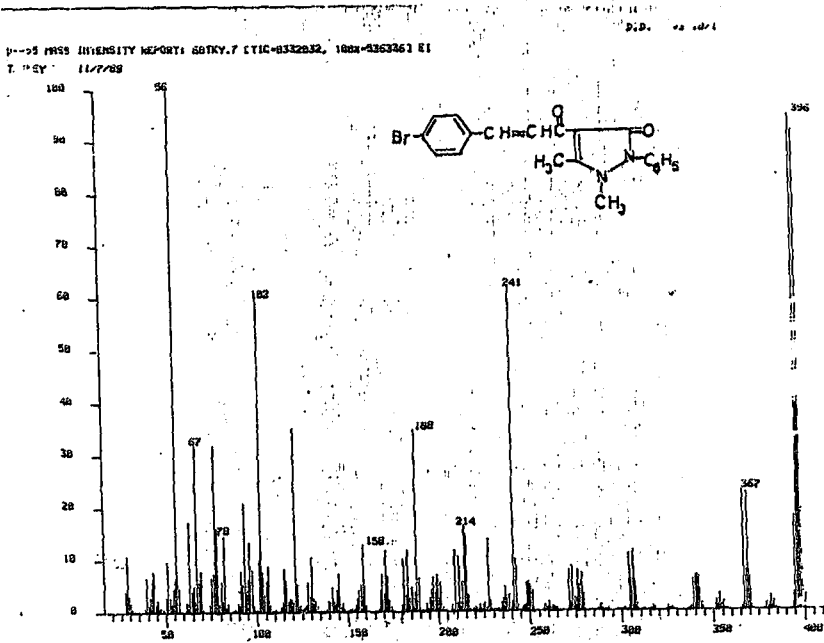
Analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ için hesaplanan: C, 60.47; H, 4.31; N, 7.05. Bulunan: C, 60.7; H, 4.4; N, 7.4.



Şekil 23- Madde V'in NMR spektrumu



Şekil 24- Madde V'in 7.2-8.4 ppm arası genişletilmiş Spektrumu



Şekil 25- Madde V'in kütle spektrumu

4.6- 4-(4-NİTROSİNNAMOİL)-2,3-DİMETİL-1-FENİL,3-PİRAZOLİN-5-ON (MADDE VI)

2.30 g (0.01 mol) metil antipiril keton ve 1.51 g (0.01 mol) p-nitrobenzalidden genel yöntemle çalışılarak elde edilir. Üç kez etanolden billurlandırılarak temizlenir, 0.93 g (verim % 25.62).

Sarı renkli billuri madde, e.d. 258-262°C (bozunarak), kloroform ve sıcak etanolde çözünür, sıcak metanolde ve suda çözünmez.

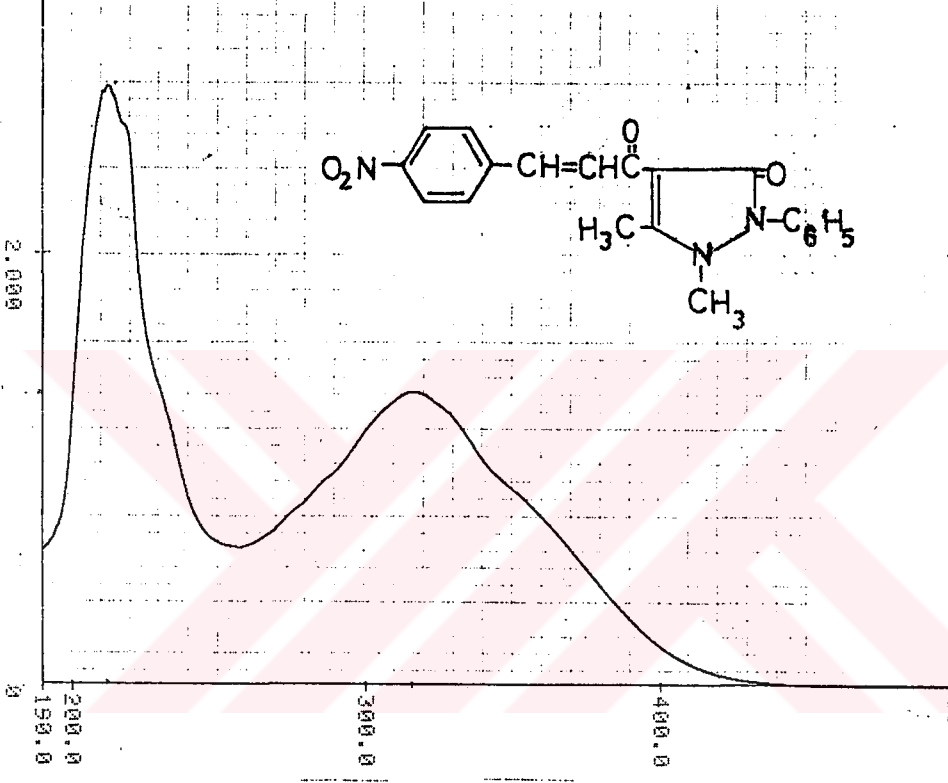
Kromatografisi: Sistem S₁, R_f 0.39 (metil antipiril keton, R_f 0.12, p-nitrobenzalhid, R_f 0.59).

Sistem S₂, R_f 0.50 (metil antipiril keton, R_f 0.35; p-nitrobenzalhid, R_f 0.58).

Spektral Bulgular

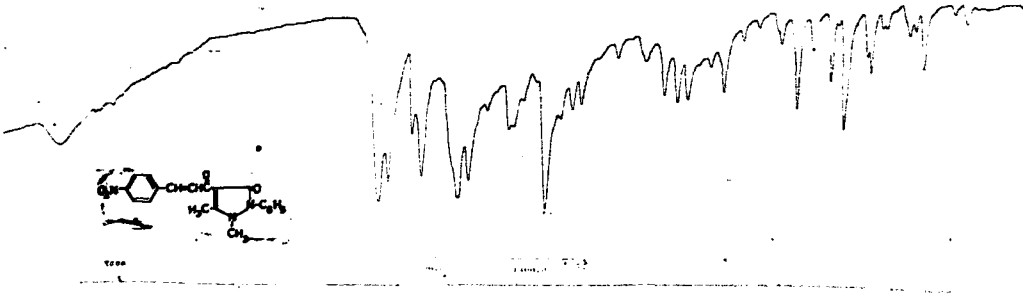
UV $\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$: 213 nm (ϵ :58057), 317 nm (ϵ :28402).

(100 ml.sinde 1.74 mg madde içeren etanollü çözelti) (Bkz. Şeki



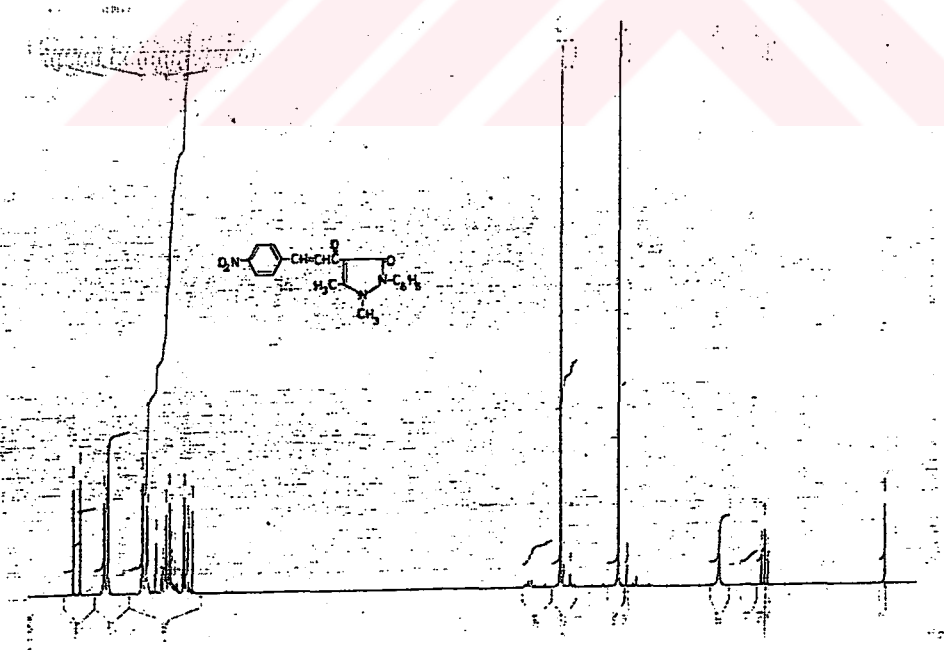
Şekil 26- Madde VI'nın UV spektrumu

IR (KBr) ν_{maks} : 3075 (aromatik halka ve halka dışı =C-H gerilme bandı); 2920 (CH_3 grubu C-H gerilme bandı); 1667, 1649 (pirazolon ve keton C=O gerilme bandları); 1603, 1582, 1510, 1490 (aromatik halka C=C ve fenil konjüge C=C gerilme bandları); 1510, 1339 (NO_2 grubu, asim. ve sim. gerilme bandları); 1455, 1385 (CH_3 grubu asim. ve sim. C-H eğilme bandları); 1339 (C-N gerilme bandı); 1312, 954 (=C-H "trans" eğilme bandları); 843 (aromatik nitro grubu C-N gerilme bandı); 814 (1,4-disübstitüebenzen); 750,699 (monosübstitüebenzen) cm^{-1} (Bkz. Şekil 27).

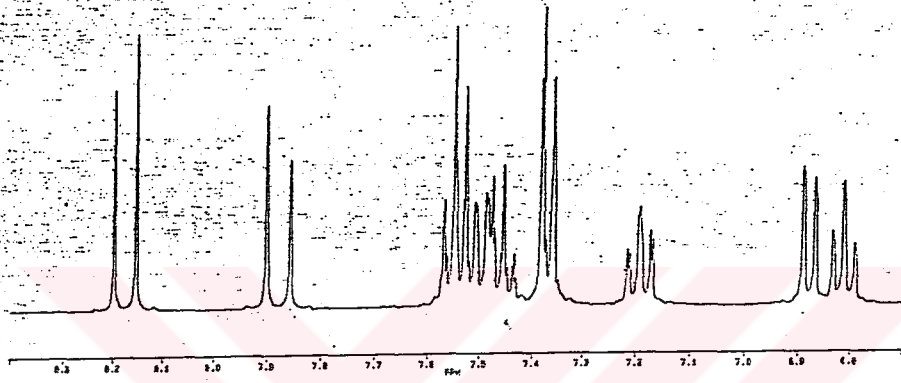


Şekil 27- Madde VI'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) (CDCl_3 , TMS) δ ppm: 2.77(s, 3H, C- CH_3); 3.40(s, 3H, N- CH_3); 7.32-7.60(m, 5H, C_6H_5); 7.70(d, 1H, $J=16$, CO-CH=); 7.77(dd, 2H, $J_{2,3}=9$, $J_{2,6}=2$, H_{arom}^2 , H_{arom}^6); 8.18 (dd, 2H, $J_{3,2}=9$, $J_{3,5}=2$, H_{arom}^3 , H_{arom}^5); 8.49 (d, 1H, $J=16$, =CH-Ar) ppm (Bkz. Şekil 28,29).



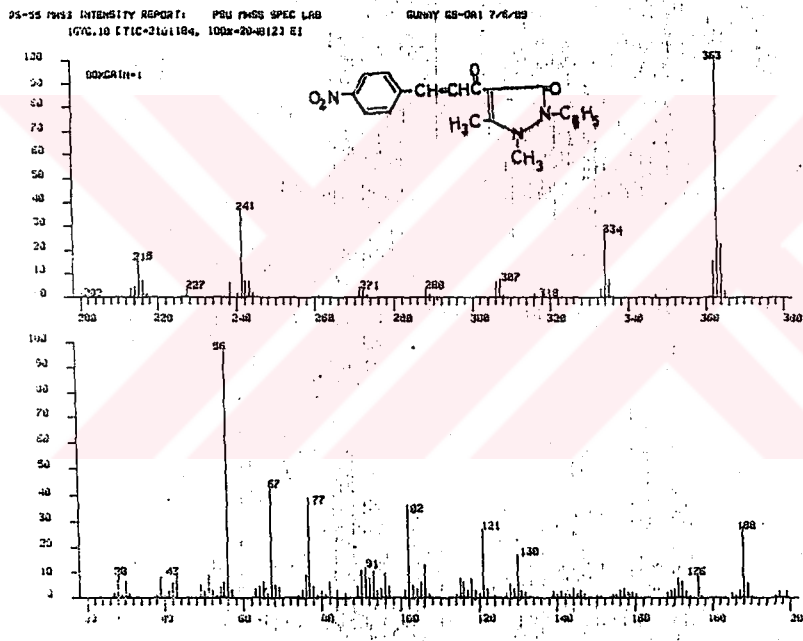
Şekil 28- Madde VI'nin NMR spektrumu



Şekil 29- Madde VI'nın 6.8-8.3 ppm arası genişletilmiş NMR spektrumu

Kütle spektrumu (70 eV) m/z (% bağıl bolluk): 364 (M+1)⁺ (24,7), 363 (M⁺)(100), 362 (15.6), 335(7.8), 334 (29.9), 318(2.6), 307(7.8), 306(6.5), 289(1.3), 288(5.85), 271(3.9), 241(36.4), 227(5.2), 215(15.6), 202(2.6), 188(31.2) 187(3.9), 183(0.65), 176(10.4), 172(6.5), 171(8.45), 159(2.6) 147(1.95), 132(2.6), 130(24.7), 122(3.9), 121(28.6), 119 (3.9), 105(6.5), 104(14.3), 102(35.1), 96(12.35), 82(6.5), 77(41), 69(3.9), 67(45.5), 64(6.5), 56(temel pik)(100), 51 (9.1), 43(9.1), 28(10.4) (Bkz. Şekil 30).

Analiz: C₂₀H₁₇N₃O₄ için hesaplanan: C, 66.11; H, 4.72; N, 11.56. Bulunan: C, 65.69; H, 4.96; N, 11.20.



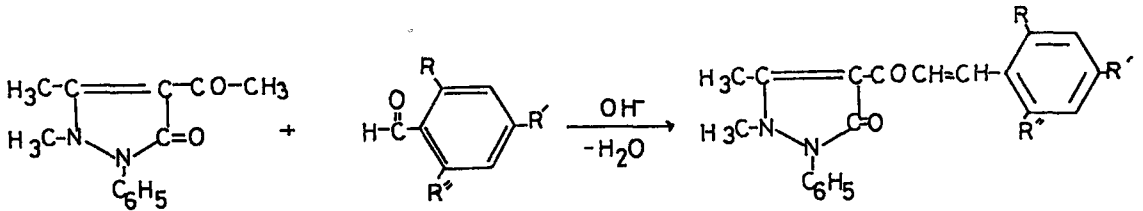
Şekil 30- Madde VI'nın kütle spektrumu

KURAMSAL BÖLÜM

4-(SÜBSTİTÜESİNNAMOİL)-2,3-DİMETİL-1-FENİL-3-PIRAZOLİN-5-ON TÜREVLERİ = 1,2-DİHİDRO-4-(SÜBSTİTÜESİNNAMOİL)-1,5-DİMETİL-2-FENİL-3H-PIRAZOL-3-ON

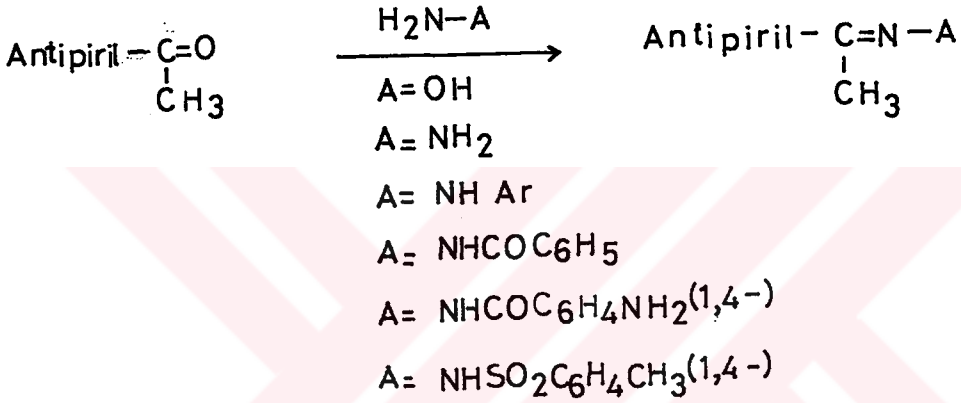
Sentezleri

Çalışmamızda 4-Asetilantipirin, diğer adıyla metil antipiril keton etanollü sodyum hidroksidli ortamda, oda temperaturünde salisilaldehid, 4-dimetilaminobenzaldehid, 4-florobenzaldehid, 2,6-diklorobenzaldehid, 4-bromobenzaldehid ve 4-nitrobenzaldehyle reaksiyona sokularak şalkon yapısında altı yeni bileşiğin sentezi yapılmıştır:

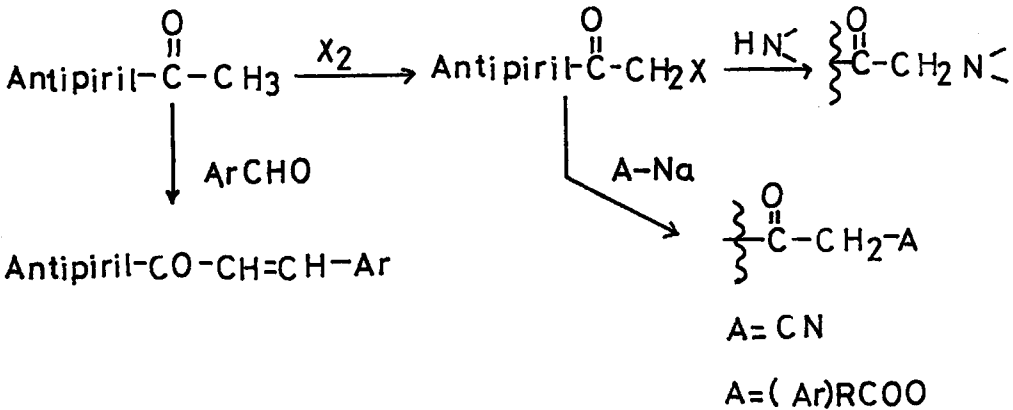


		R	R'	R''
Madde	I	OH	H	H
Madde	II	H	N(CH ₃) ₂	H
Madde	III	H	F	H
Madde	IV	Cl	H	Cl
Madde	V	H	Br	H
Madde	IV	H	NO ₂	H

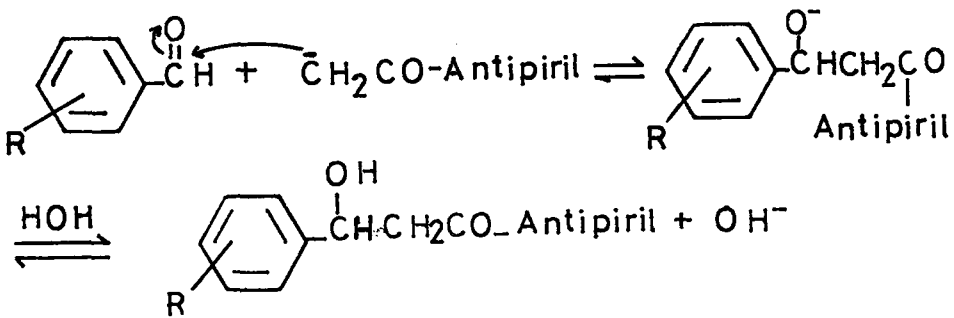
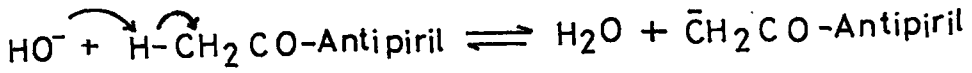
1884 'de Knorr tarafından(1,2) sentez edilen ve bu çalışmada kullandığımız ilkel maddemiz Antipirin Fluka AG firmasından sağlanmış ve bu madde benzenli ortamda asetil klorür ile Friedel Crafts açillemesine uğratılarak 4-asetilantipirin hazırlanmıştır(24). Bu madde gerek keton karbonili üzerinden oksim, hidrazon vb.(23,86,105).

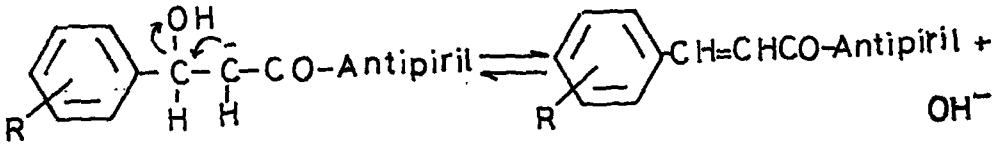
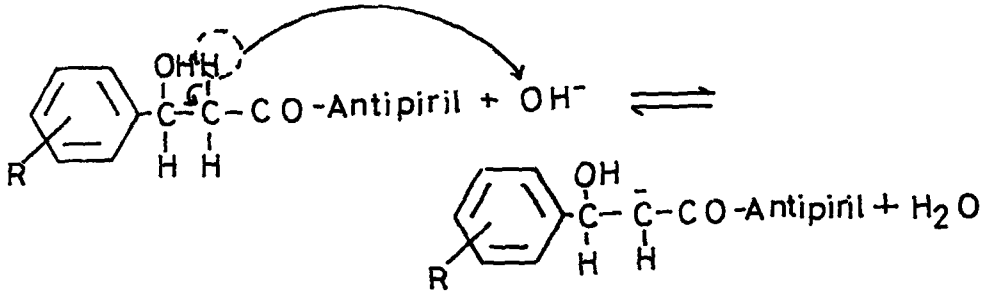


gerekse bu gruba komşu olduğu için oynak hidrojenlere sahip olan metil grubu üzerinden(29,31,68,79,106,107) çeşitli türevler oluşturabilir:

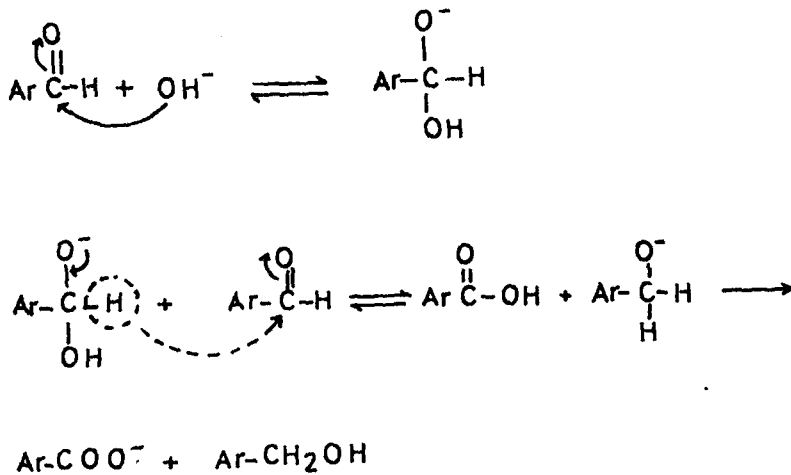


4-Asetilantipirinin aromatik aldehydlerle oluşturduğu maddeler aslında şalkon yapısındadır. Şalkon sentezi, aldol reaksiyonunun özel bir şekli olan Claisen-Schmidt kondensasyonuna dayanır. Bu reaksiyona adını veren Claisen, Claparède ile birlikte(44) 1881 yılında, böylece ilk şalkon sentezini de yapmıştır. Asetil grubu taşıyan çeşitli aromatik ya da heteroaromatik yapılar, değişik aromatik ya da heteroaromatik aldehydlerle, literatürde pekçok araştırmacı tarafından asid (44,57,64,85) ya da bazik ortamda(45-55,58-62,65-72,79) oda temperaturünde(45,46,50,52,53,55,58-60,62,64-72,79) ya da sıcakta(47,51,54,61,62,68) reaksiyona sokularak sayısı oldukça fazla şalkon türevi elde edilmiştir. Çalışmaların çoğunun bazik ortamda ve oda temperaturünde yapılması, bu koşulların en uygun olmasından dolayıdır. Biz de heteroaromatik bir keton olan 4-asetilantipirini altı aromatik aldehydle aynı koşullarda etkileştirdik. Reaksiyon 4-asetilantipirinin karbonile komşu aktif iki hidrojeni ile aldehyd grubu üzerinden yürür. Önce bazik ortamda 4-asetilantipirinden bir karbanyon sonra bu karbanyonun, aldehydin karbonil grubunun mezomer formülüne katılmasıyla dayanıksız aldol tipi bir ara ürün oluşur; alkali etkisiyle ikinci aktif hidrojen de koparılıncaya molekül hidroksil grubunu atarak kararlı yapı olan şalkona dönüşür:

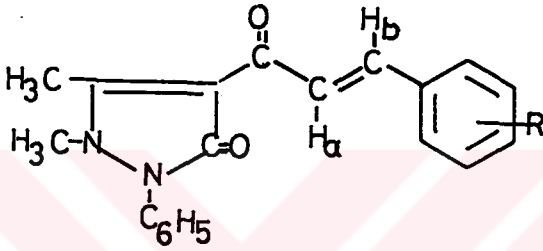




Maddelerimizi elde etmek için yaptığımız ön çalışmalarda, ilkel maddeler etanollü sodyum hidroksidli ortamda sıcakta ya da oda temperaturünde etkileştirilmiş, reaksiyonun seyri ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilmiştir. Verim bakımından en iyi koşulların oda temperaturünde etanollü sodyum hidroksidli ortamda karıştırarak bekletmek olduğu saptanmıştır. Madde I'in sentezinde, diğer maddelerimiz için kullandığımız alkali miktarı iki misli arttırıldığında iyi sonuç alınmıştır, çünkü maddedeki fenol grubu da alkali kullanılmaktadır. Sentez sıcakta tatmin edici değildir, çünkü literatürde bildirildiği gibi(66) Cannizzaro reaksiyonunun da bu koşullarda gerçekleşme olasılığı bulunduğundan, aromatik aldehydin oksido-redüksiyon ürünleri olarak meydana gelen alkol ve asid şalkon verimini etkiler:



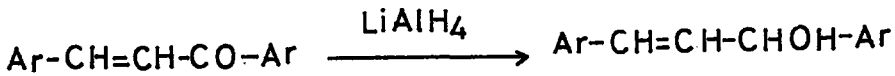
Sentez sonucu daima trans izomerlerin olduğu (43), bunun nedeninin aril gruplarının birbirinden uzak bulunduğu durumun molekülün en düşük enerjili olmasıyla açıklandığı ve trans şalkon türevlerinin cis şekline dönüştürülmesinin gün ışığı etkisiyle mümkün olduğu literatürde bildirilmektedir(63). Bizim maddelerimizin NMR spektrumları onların da trans yapıda olduğunu göstermektedir: H_a ve H_b dubletlerinde $J_{H_a} = J_{H_b} = 16$ Hz dir.



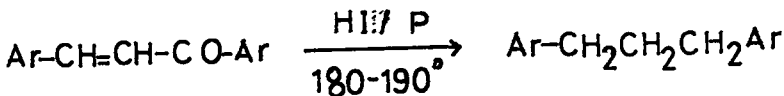
Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Maddelerimizin renkli olmaları (açık sarı-sarı-koyu sarı), molekülde Π konjugasyonundan kaynaklanmakta, benzen halkasına oksokromik (OH, $N(CH_3)_2$, X) ve kromoforik (NO_2) grupların bağlanması bu renkliliğin tonu üzerinden rol oynamaktadır.

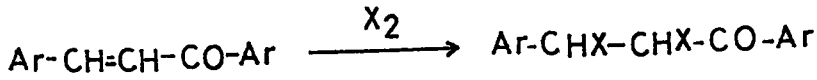
Şalkonlar α, β -doymamış ketonların kimyasal özelliklerini gösterirler. Lityum alüminyum hidrürle doymamış alkol-leri verirler(87):



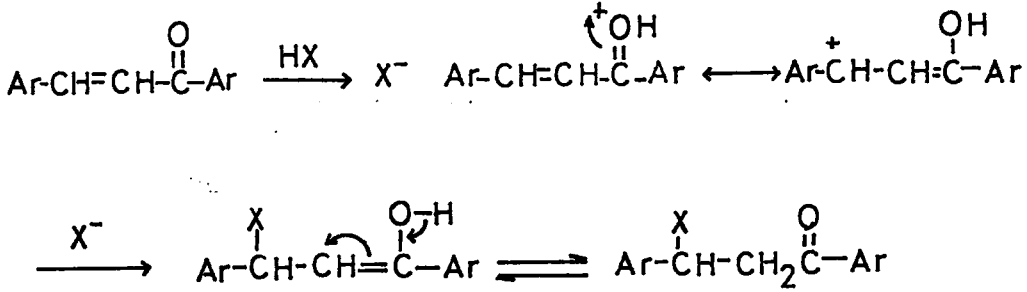
Hidroiyodik asitle fosfor karşısında sıcakta, 1,3-di-arilpropana redüklenirler(44):



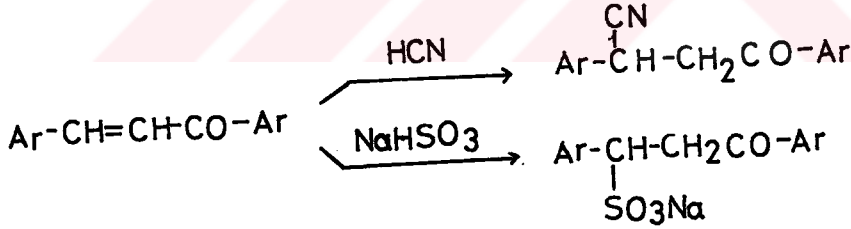
Bunlara halojenin katımı(46,48,49,50,53) normal elektrofilik mekanizma ile



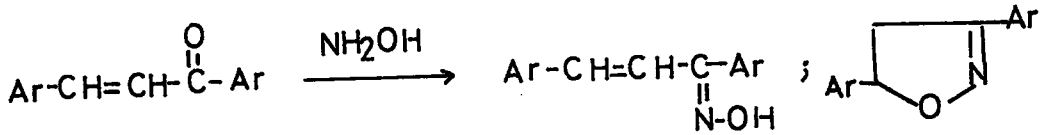
halojen-asidler katımı ise nükleofilik atakla yürür(88,89,90)



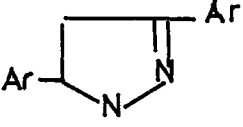
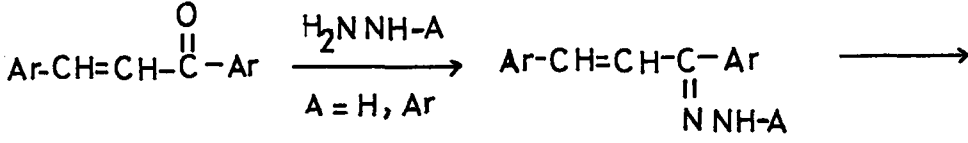
Benzer şekilde şalkonlar hidrojen siyanür ile β-siyano katım bileşimini(91), sodyum hidrojen sülfid ile β-sülfonik asid sodyum tuzu katım bileşimini(65) oluştururlar:



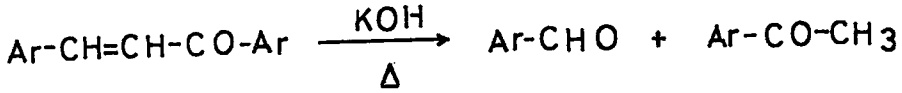
Şalkonlar hidroksilaminle oksim türevlerini(90,92) ve bunların üzerinden 3,5-diarilizoksazolinleri verirler(90,93, 94):



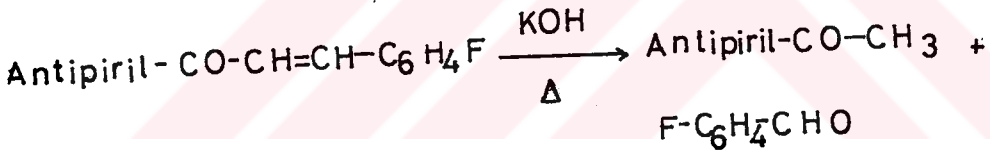
Hidrazin bileşikleriyle hidrazonları üzerinden 3,5-diarilpirazolinleri meydana getirirler(95,96).



Derişik potasyum hidroksid çözeltilisi ile ısıtıldıklarında parçalanırlar ve kendilerini oluşturan komponentleri verirler(97):

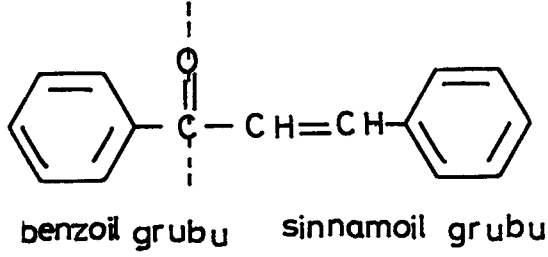


Bizim maddelerimizden prototip olarak seçtiğimiz madde III'ün de aynı koşullarda fakat az miktarda p-florobenzaldehid ve metil antipiril ketona parçalandığı İTK ile saptanmıştır.

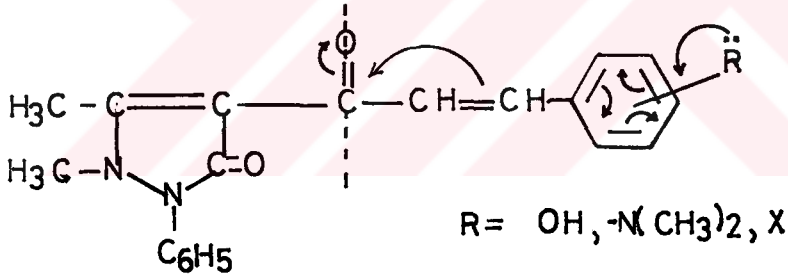
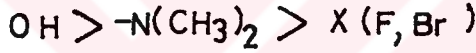


Spektral Özellikleri

UV-Bulguları: Literatürde, şalkonların UV spektrumlarında gözlenen maksimum absorpsiyonlarının bulunduğu dalga boyları ile ilgili olarak üç band verilmektedir(67,98,99,100): Band I 300-390 nm, Band II 220-270 nm ve Band III ~ 205 nm(67,100). Bunlardan 300-390 nm arası sinnamoil grubu, 220-270 nm arası benzoil grubu ve 205 nm dolayındaki yine fenillerle ilgili olarak gösterilmekte ise de bu bandların tüm yapıyla ilgili olarak göz önüne alınması gereği vurgulanmaktadır(100):



Maddelerimizin ana yapısını oluşturan metil antipiril ketonun maksimum absorpsiyonları 229 ve 290 nm dedir(86). Buna ariliden grubunun bağlanması batokromik kayma ile keton grubuna ait olan 290 nm'deki maksimum absorpsiyonu 317-350 nm arasına getirir. Bu, literatürde şalkonlar için verilen Band I'e karşı gelir. Ariliden artığındaki oksokromik grupların (fenol, tersiyer amin, X) bu band üzerindeki batokromik kaydırma güçleri elektronegatiflik sırasını izlemektedir:



İki klor atomu taşıyan madde IV de bu bandın, diğer tek halojenli bileşiklerimizinkinden daha fazla batokromik kayma göstermesinin nedeni, benzendeki Π -elektron mezomerisine iki klorun ortaklanmamış elektronlarıyla ayrı ayrı katılmasıdır.

İkinci cins bir süstitüent olan ve halkadan elektron çeken $-\text{NO}_2$ kromofor grubunun batokromik kaydırma etkisi halojenlerinkiyle aynı derecede olmuş ve 317 nm'deki maksimum absorpsiyonu sağlamıştır. Metil antipiril ketonun 229 nm'deki ikinci absorpsiyon maksimumu, Madde I, II ve V'de absorpsiyon şiddetini kaybederek daha çok omuz şeklinde, 221-285 nm arasında görülebilmektedir. Aslında şalkonlarda Band II diye ta-

nımlanan bu tip maksimum absorpsiyonların, literatürde cis-şalkonlarda(99) ve bazı trans-şalkonlarda(100) saptanabildiği belirtilmektedir. Nitekim bizim diğer maddelerimizin spektrumlarında (III,IV,VI) bu band bulunmamaktadır. Şalkonların III. bandı, literatür verilerine(67,100) uygun olarak, maddelerimizin hepsinde 200-218 nm arasında izlenmektedir. En koyu sarı renge sahip olan II nolu maddemizin ayrıca vizibl bölgede de bir maksimum absorpsiyonu (412 nm de) bulunmaktadır (Bkz. Tablo 1).

TABLO 1

Maddelere ait UV Absorpsiyon maksimumları (λ_{maks}^{EtOH}) ve ϵ değerleri

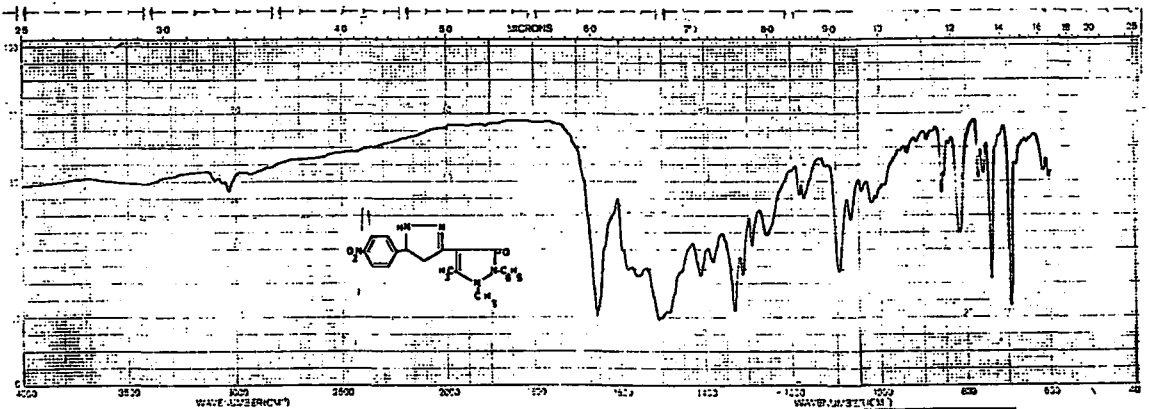
Madde	Ar	Band III	Band II		Band I	
I	$C_6H_4OH(2-)$	218 ($\epsilon:81191$)	275* ($\epsilon:9075$)	285* ($\epsilon:8359$)	350 ($\epsilon:8598$)	
II	$C_6H_4N(CH_3)_2(4-)$	215 ($\epsilon:69096$)	239* ($\epsilon:30042$)	255* ($\epsilon:28868$)	326 ($\epsilon:15303$)	412 ($\epsilon:55624$)
III	$C_6H_4F(4)$	218 ($\epsilon:89699$)			317 ($\epsilon:25375$)	
IV	$C_6H_3Cl_2(2-,6-)$	213 ($\epsilon:47011$)			330 ($\epsilon:8825$)	
V	$C_6H_4Br(4-)$	200 ($\epsilon:89636$)	221* ($\epsilon:32776$)		317 ($\epsilon:23340$)	
VI	$C_6H_4NO_2(4-)$	213 ($\epsilon:58057$)			317 ($\epsilon:28402$)	

*omuz

IR Bulguları: Maddelerimizin IR spektrumlarında ana yapıya ait bandlar klasik kitaplarda belirtilen alanlara(101, 102) uygun yerlerde ve ortak bandlar halinde çıkmaktadır. Aromatik halka ve halka dışı =C-H ve C=C gerilme bandları karakteristik şekilleriyle $3075-3010\text{ cm}^{-1}$ ve $1607-1435\text{ cm}^{-1}$ de izlenirken pirazolon halkasına bağlı fenilin mono-sübstitüe

durumu 760-730 ve 724-692 cm^{-1} de, sinnamoil fenilinin 1,4-1,2- ya da 1,2,6-sübstitüe durumları 820-814; 760; 775, 724 cm^{-1} deki bandlarla ve etilenik grubun trans yapısı 1312-1292, 995-940 cm^{-1} 'deki =C-H eğilme bandlarıyla saptanmaktadır. Alifatik C-H gerilme ve asimetric-, simetric eğilme titreşimleri 2925-2910 ve 1464-1385 cm^{-1} de gözlenmektedir.

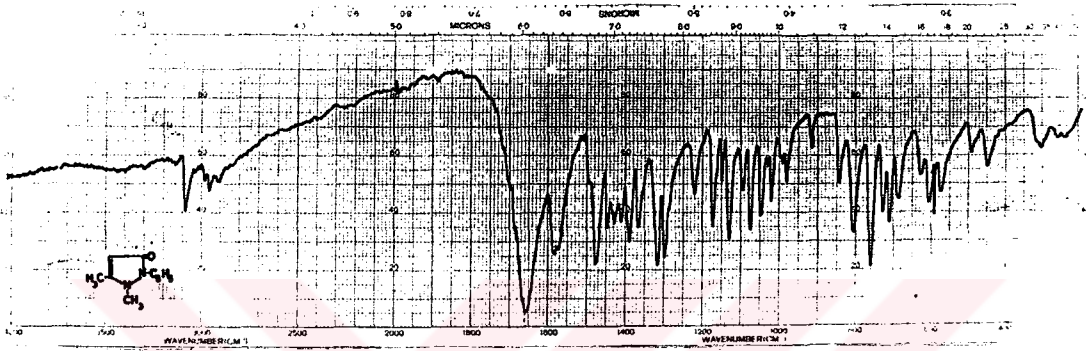
Literatürde şalkon karbonilinin C=O gerilme bandı 1660-1630 cm^{-1} arasında(80-82), pirazolon karbolininki ise 1655-1620 cm^{-1} civarında(103) çıktığı bildirilmektedir. Bu iki cins C=O gerilme bandı, hemen hemen aynı alanda,, bulunması nedeniyle maddelerimizin üçünde (Madde I, II ve IV) tek, diğ er üçünde (Madde III, V ve VI) ise iki ayrı band halinde gözlenmektedir. Pirazolon ve keton karbonillerinin bu bandlardan hangisini oluşturduğunu saptamada, Madde VI'nın hidrazin hidratla kondensasyonundan kazandığımız maddenin IR spektrumunda 1656 cm^{-1} de tek bandın bulunması da bu bandın Madde VI'nın 1667 cm^{-1} 'deki bandından mı ya da 1649 cm^{-1} deki bandından mı oluştuğu hakkında kesin bir hüküm vermemizi sağlayamadı.



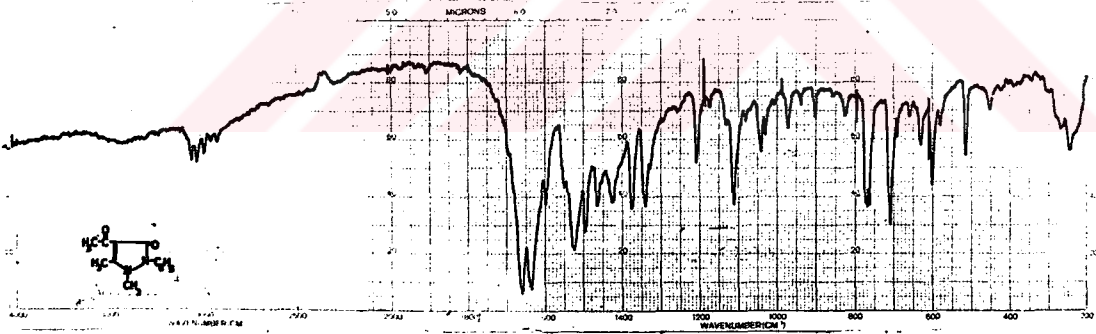
Şekil 31- Pirazolin türevi maddenin IR spektrumu

Yine metil antipiril ketonun N⁴-sübstitüe tiyosemikarbazonlarındaki pirazol C=O gerilme bandlarının 1670-1630 cm^{-1} de çıkması da(104) pirazolon ve keton C=O gerilme bandını ayırt etmemize yardımcı olamadı. Literatürde de bu iki bandın ayrı ayrı

belirtilmediği görülmektedir(79). Aslında antipirinin C=O gerilme bandı 1660 cm^{-1} de, metil antipiril ketonun keton ve pirazolon karbonili 1645 ve 1623 cm^{-1} de izlenmektedir. Ketonun α,β -doymamış hale geldiği maddelerimizden I, II ve IV de 1638 , 1641 ve 1633 cm^{-1} de çıkan tek bandın, metil antipiril



Şekil 32- Antipirin IR spektrumu



Şekil 33- Metil Antipiril Ketonun IR spektrumu

ketonun 1645 deki bandının daha düşük frekansa kayması ve 1623 cm^{-1} dekinin ise daha yüksek frekansa kayması ile tek band oluşturduğu düşünülse de Madde III de 1650 , 1640 ; Madde V de 1655 , 1630 ; Madde VI da 1667 , 1649 cm^{-1} deki bandlardan birinin ketona ait olduğunu belirtmek sağlıklı olamazdı.

Ortak bandların sonucusu olan C-N gerilme bandı da $1365-1338\text{ cm}^{-1}$ de izlenmektedir.

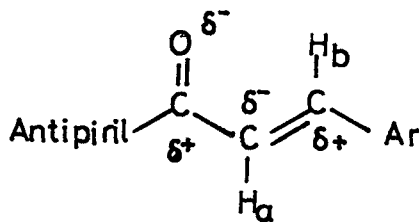
TABLO 2
Maddelerin IR Karakteristikleri (KBr, ν cm^{-1})

Madde	O-H g.b.	Aromatik ve etilenik =C-H g.b.	Alifatik C-H g.b.	Pirazolon ve Keton C=O g.b.	Aromatik ve etilenik C=C g.b.	Alifatik C-H e.b.	Fenol O-H eğilme ve C-O gerilme Kombinasyonu	C-N g.b.	trans etilenik =C-H e.b.	Aromatik halka C-X g.b.	NO ₂ asim.-sim g.b. ve C-N g.b.	Aromatik Halkada Substitüsyon
I	3250	3055	2925	1638	1596 1560 1500	1454	1408 1253	1338	1308 975			760(1,2-) 730,692 (mono)
II		3050	2910	1641	1607 1570 1510 1444	1452		1365	1310 995			820(1,4-) 750,703 (mono)
III		3075	2920	1650,1640	1595 1584 1500 1454	1454 1390		1360	1306 960	X=F 1225		835(1,4-) 755,696 (mono)
IV		3010	2910	1633	1570 1490 1435	1464 1390		1340	1293 977	X=Cl 1093		775,724(1,2,6-) 755,724 (mono)
V		3045	2925	1655,1630	1590 1580 1500 1450	1450 1390		1355	1292 940	X=Br 692		816(1,4-) 740,692 (mono)
VI		3075	2920	1667-1649	1603 1582 1510 1490	1455 1385		1339	1312 954		1510,1339 ve 843	814(1,4-) 760,699 (mono)

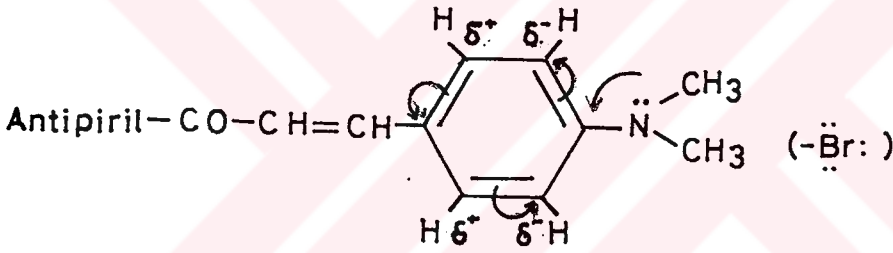
g.b. = gerilme bandı - e.b. = eğilme bandı

Maddelerimizin herbirine özel olan gruplar yine beklediğimiz alanlarda saptanabilmektedir. Fenol grubu taşıyan Madde I de O-H gerilme bandı 3250 cm^{-1} de çıkmıştır. Bu bandın çıkış yeri, fenol grubunun moleküller arası (intermoleküller) hidrojen bağı oluşturmuş olduğunu kanıtlamaktadır. Çünkü serbest olsaydı $3650-3584 \text{ cm}^{-1}$ arasında; molekül içi (intramoleküler) hidrojen bağı oluşturmuş olsaydı $3600-3436 \text{ cm}^{-1}$ arasında band verirdi. Oysa moleküller arası hidrojen bağı oluşturduğunda bu bandın yerinin 3230 'a kadar kaydığı bildirilmektedir(102). Maddemiz kloroformda çözünmediği için IR spektrumunu bu ortamda alarak seyreltmeyle hidrojen bağının açılıp bandın yüksek frekansa kaymasını gözleyemedik. Madde III, IV ve V'in aromatik halkaya bağlı C-F, C-Cl ve C-Br gerilme bandları sırasıyla 1225 , 1093 , 692 cm^{-1} de, Madde VI'nin nitro grubu asimetric ve simetric gerilme bandları, 1510 , 1339 cm^{-1} de, C-N gerilme bandı 843 cm^{-1} de izlenmektedir (Bkz. Tablo 2)

NMR Bulguları: Maddelerimizin ana yapısını oluşturan antipirinin NMR spektrumunda 2.23 ppm deki singleti C-CH₃ protonları, 3.06 ppm deki singleti N-CH₃ protonları oluşturmaktadır(109). Maddelerimizin spektrumlarında ise C-CH₃ $2.67-2.77 \text{ ppm}$ arasında, N-CH₃ $3.32-3.40 \text{ ppm}$ arasında pik vermektedir. Şalkon yapısının etilenik protonları literatürdeki benzerleri gibi(106) iki ayrı dublet halinde $7.64-7.88$ ve $8.18-8.49 \text{ ppm}$ de gözlenmekte ve bunların J değerlerinin 16 Hz olarak saptanması maddelerimizin trans-şalkon yapısında olduğunu kanıtlamaktadır. Bu etilenik protonlardan karbonil grubuna komşu karbon üzerinde olanı, elektron yoğunluğu çok olan bu karbonun elektron bulutuyla fazla gölgelendiğinden TMS'ye yakın dubleti ($H_a: 7.64-7.88 \text{ ppm}$), diğeri ise TMS'den

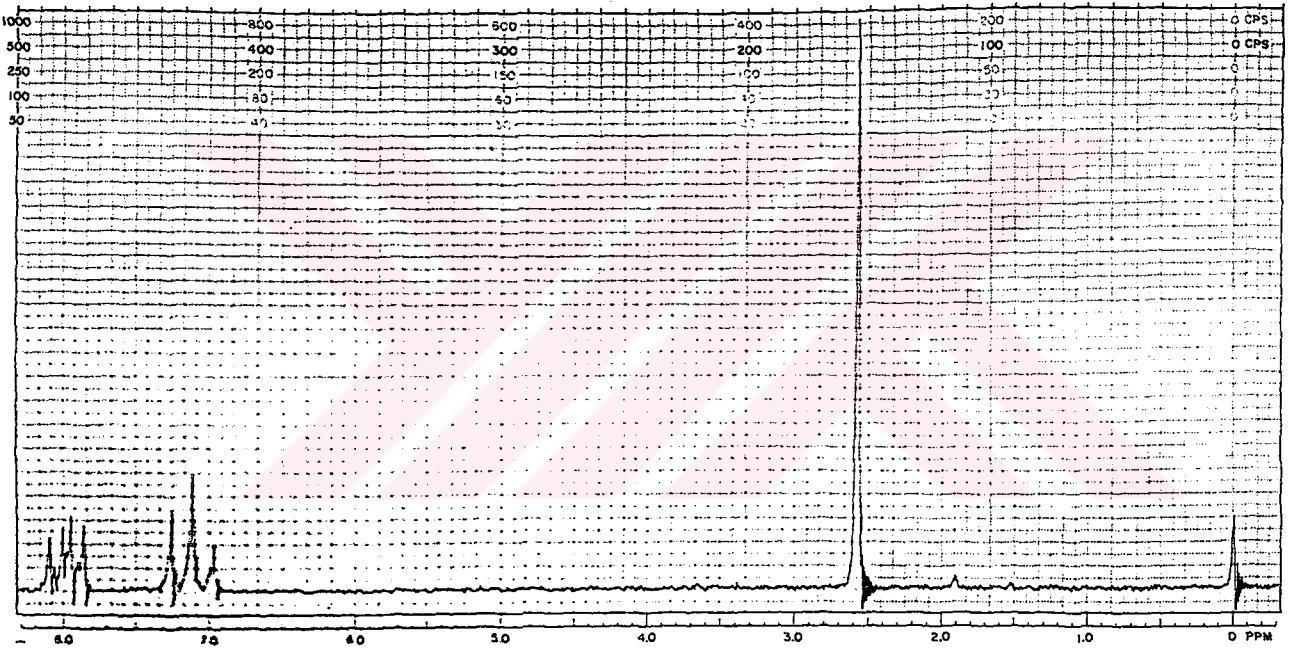
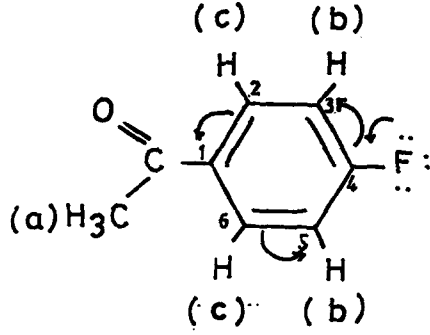


uzaktaki dubleti (H_b :8.18-8.49 ppm) oluşturmaktadır. Pirazolon halkasına bağlı fenil hidrojenleri 7.07-7.60 ppm arasında multipler halinde, sinnamoil aromatik protonları ise, p-konumunda $N(CH_3)_2$ ya da Br (birinci cins yani elektron veren sübstitüentler) bulunan madde II ve V'de dubledublet (dd) ler halinde gözlenmiş ve bunlardan 3- ve 5-konumundaki protonlar, 2- ve 6- konumundaki protonlardan daha fazla elektron bulutuyula gölgelendiği için TMS'ye yakın olan dubledubleti vermiştir: Madde II'de, 6.62 ppm'deki dd 3,5-, 7.57 ppm'deki dd 2,6-protonlarınınındır; Madde V de ise 7.33 ppm'deki dd 3,5-,7.55 ppm deki dd 2,6-protonlarınınındır. Bunların o-etkileşiminde J değerleri 8-9 Hz, m-etkileşiminde J değerleri 2 Hz olarak saptanmaktadır.



4-Konumunda yine birinci cins sübstitüent olarak F taşıyan madde III de, F^{19} un spin sayısı, H^1 inki gibi 1/2 olduğundan hidrojenlerle spin-spin etkileşmesine uğrar ve bu hidrojenlere ait piklerin bölünmesine neden olur. Dolayısıyla 3- ve 5-protonları 2- ya da 6-protonu ile olduğu kadar flor ile de orto etkileşime girerek bir triplet verir ve bu triplet hidrojen-flor orto etkileşimi için klâsik kitaplarda belirtilen(101) 6-10 Hz sınırları içine giren bir J değeri gösterir: 8.7 Hz, 2- ve 6-protonları da 3- ya da 5-protonu ve flor ile etkileşerek bir kuartet oluşturmaktadır, bu kuartetin J değeri hidrojen-flor meta etkileşimi için bildirilen 5-6 Hz arasında bir değerdir: 5.35 Hz. Tripletleri oluşturan protonların kuarteti oluşturan protonlardan daha fazla gölgelenir olması, tripletin kuartete göre TMS'ye daha yakın çıkmasına neden olur: t, $H_{arom}^{3,5}$ 7.01; q, $H_{arom}^{2,6}$ 7.64 ppm. Bu bulgumuz p-floro-

asetofenonun NMR spektrumu ile uyum halindedir(107):



Şekil 34- p-Floroasetofenonun IR spektrumu

Madde I deki OH protonu spektrumda izlenememektedir, çünkü DMSO-d₆ nın döteryumu ile değişime uğramıştır. Madde II'nin N(CH₃)₂ protonları ise 2.99 ppm de singlet halinde gözlenmektedir (Bkz. Tablo 3).

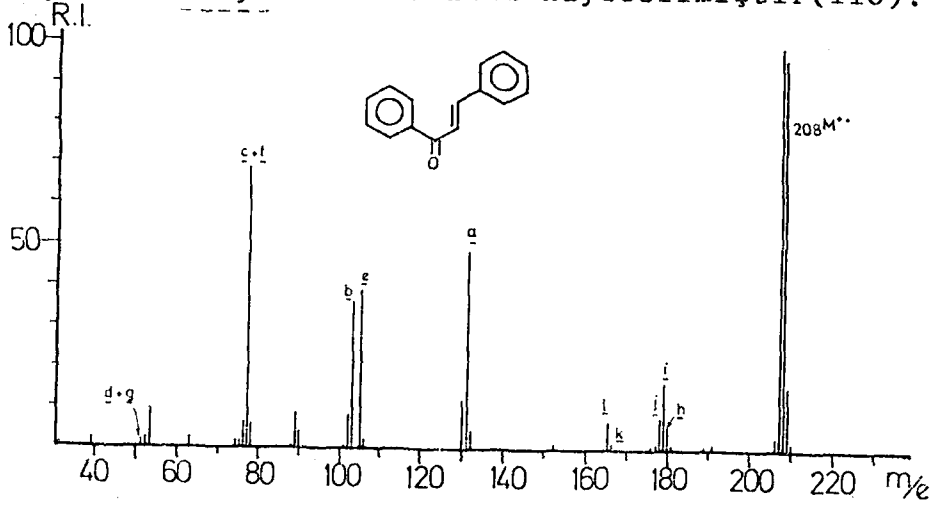
TABLO 3

Maddelerin NMR Karakteristikleri (TMS, δ ppm, J Hertz)

Madde	Gözücü	C-CH ₃	N(CH ₃) ₂	N-CH ₃	C ₆ H ₅	Ariliden Protonları	COCH=	=CH-Ar
I*	DMSO-d ₆	2.67 (s,3H)	.	3.33 (s,3H)	7.46-7.57 (m,5H)	6.81 (t,1H,J=7.4, H ⁵ _{arom}) 6.88 (d,1H,J _{3,4} =8.1, H ³ _{arom}) 7.19 (t,1H,J=7.7, H ⁴ _{arom}) 7.37 (d,1H,J _{6,5} =7.1, H ⁶ _{arom})	7.88 (d,1H,J=16)	8.18 (d,1H,J=16)
II	CDCl ₃	2.75 (s,3H)	2.99 (s,6H)	3.32 (s,3H)	7.30-7.53 (m,5H)	6.62 (dd,2H,J _{3,2} =9,J _{3,5} =2, H ³ _{arom} , H ⁵ _{arom}) 7.57 (dd,2H,J _{2,3} =9,J _{2,6} =2, H ² _{arom} , H ⁶ _{arom})	7.73 (d,1H,J=16)	8.18 (d,1H,J=16)
III	CDCl ₃	2.76 (s,3H)		3.36 (s,3H)	7.29-7.57 (m,5H)	7.01 (t,2H,J=8.7, H ³ _{arom} , H ⁵ _{arom}) 7.64 (q,2H,J=5.35, H ² _{arom} , H ⁶ _{arom})	7.69 (d,1H,J=16)	8.31 (d,1H,J=16)
IV	CDCl ₃	2.76 (s,3H)		3.35 (s,3H)	7.07 - 7.54 (m,8H, H _{arom})		7.86 (d,1H,J=16)	8.45 (d,1H,J=16)
V	CDCl ₃	2.75 (s,3H)		3.36 (s,3H)	7.41-7.57 (m,5H)	7.33 (dd,2H,J _{3,2} =8,J _{3,5} =2 H ³ _{arom} , H ⁵ _{arom}) 7.55 (dd,2H,J _{2,3} =8,J _{2,6} =2 H ² _{arom} , H ⁶ _{arom})	7.64 (d,1H,J=16)	8.37 (d,1H,J=16)
VI	CDCl ₃	2.77 (s,3H)		3.40 (s,3H)	7.32-7.60 (m,5H)	7.77 (dd,2H,J _{2,3} =9,J _{2,6} =2 H ² _{arom} , H ⁶ _{arom}) 8.18 (dd,2H,J _{3,2} =9,J _{3,5} =2 H ³ _{arom} , H ⁵ _{arom})	7.70 (d,1H,J=16)	8.49 (d,1H,J=16)

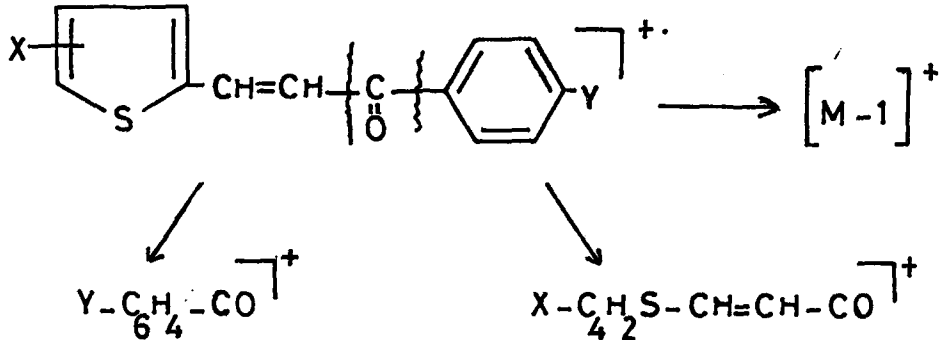
*Madde I'in OH grubu protonu DMSO-d₆ ile döteryum değişimine uğradığı için spektrumda çıkmamıştır.

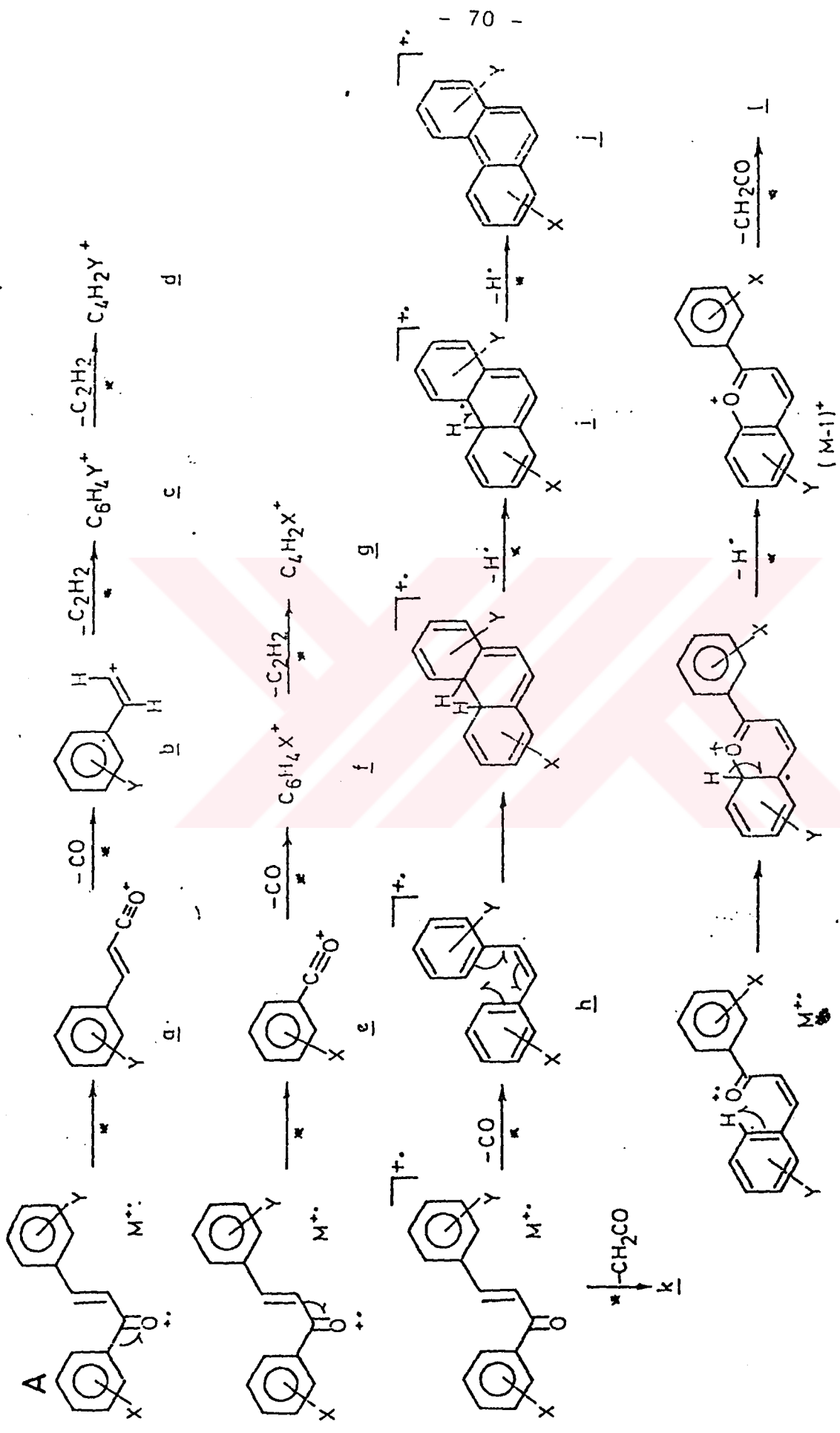
Kütle Bulguları: Şalkonun kütle spektrumu ilk defa 1960 yılında Beynon tarafından kaydedilmiştir(110).



Daha sonra kütle spektral incelemeleri üzerine birçok yayın çıkarılmış ve kütle spektrometrik davranışları kurallaştırılmaya çalışılmıştır. 1972 yılında Van de Sande ve arkadaşları(111) şalkonlar için Şema 1'deki parçalanma yollarını vermişlerdir. Bu araştırmacılar en önemli parçalanma şeklinin, karbonil grubuna komşu iki α -bağı kopması ile gerçekleştiğini ve moleküler iyondan hidrojen radikalinin kolayca kaybedildiğini bildirmektedirler. İşaretlenmiş döteryumla, bu kaybın Şema 1'de gösterildiği gibi daha çok B halkasının iki orto pozisyonlarından meydana geldiğinin kanıtlandığını(112) ve şalkon iskeleti üzerindeki sübstitüentlerin herbirinin spektrumlarında karakteristik ilave piklere neden olduğunu belirtmektedirler(111).

Bazı tiyofen şalkon analoglarının kütle spektrumları ile ilgili çalışmaların sonuçları yukarıdaki verilerle uyum içindedir(113):





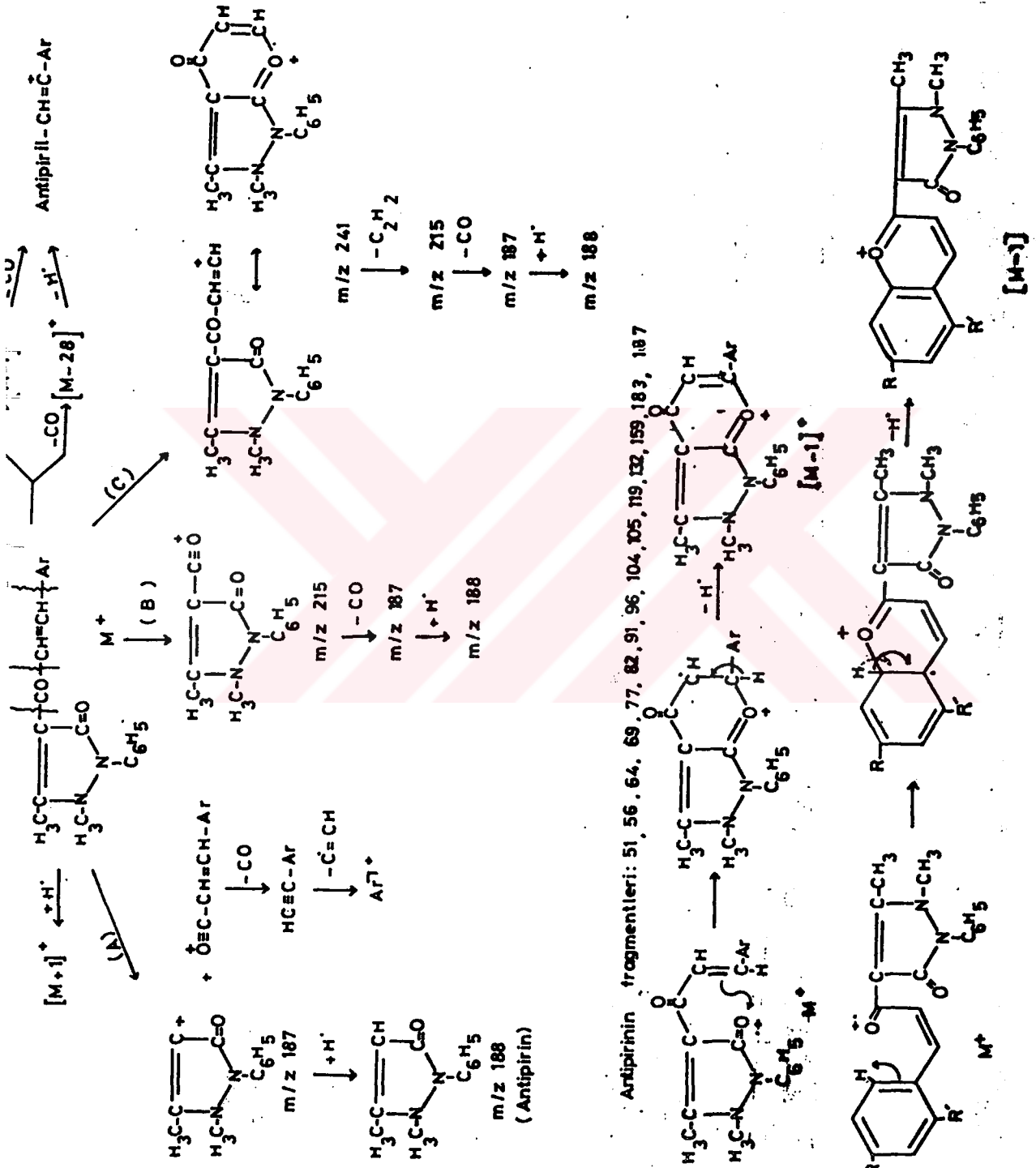
Şema 1- Şalkonların genel parçalanma yolları

Bizim maddelerimizin kütle spektrumlarında da, literatürdeki parçalanma yollarını(111,113) izleyen fragmentler saptanmış (Bkz. Şema 2), ayrıca özel parçalanmalar da gözlenmiştir. Beş maddemizin elektron impakt ile alınan kütle spektrumlarında moleküler iyon piki, bir maddemizin kimyasal iyonizasyon ile alınan kütle spektrumunda $[MH]^+$ piki, molekül ağırlıklarının doğrulamıştır.

Klor içeren IV nolu maddemizde MH^+ piki m/z 387 (bağlı bolluğu % 40) yanısıra $[(MH)+2]^+$ m/z 389 (bağlı bolluğu % 26) ve $[(M+H)+4]^+$ m/z 391 (bağlı bolluğu % 5) piklerinin bulunması molekülde iki klor bulunduğunu kanıtlamaktadır. Bu piklerin moleküler iyon pikine kıyasla olması gereken bağlı bollukları, klasik kitaplarda(114) verilen tablolardaki değerlerle hesaplandığında da iki klor taşıdığı açıkça anlaşılmaktadır. Şöyle ki, cetvellerde, bir molekül bir klor taşıdığı izotopun, $(M+2)^+$ pikinin bağlı bolluğu, moleküler iyon pikinin bağlı bolluğunun % 32.6'sı olduğu, iki klor taşıdığı ise moleküler iyon pikinin bağlı bolluğunun % 65.3'ü $(M+2)^+$ nin, % 10.6 sı $(M+4)$ 'ün bağlı bolluğuna eşit olduğu bildirilmektedir. Bizim IV nolu maddemizin $(M+H)^+$ piki, temel pike kıyasla % 40 bağlı bolluğa sahiptir, yukarıdaki verilere göre bunun % 65.3'ü ($40 \times 65.3 / 100 = 26$), temel pikimizin % 26'sı kadar bağlı bolluktaki $[(M+H)+2]^+$ ye, ve % 10.6 sı ($40 \times 10.6 / 100 = 4.24$), temel pikimizin % 4.24'ü kadar bağlı bolluktaki $[(M+H)+4]^+$ 'e denk gelmektedir.

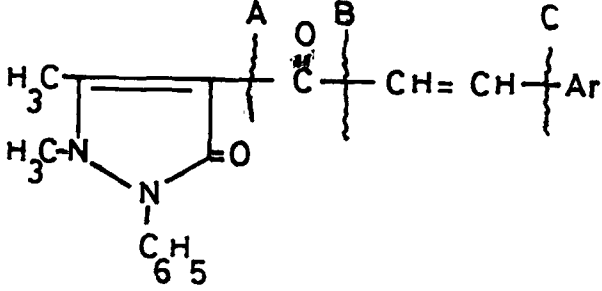
Brom taşıyan Madde V'in spektrumunda, M^+ piki yanısıra bağlı bolluğu hemen hemen onunla aynı olan $(M+2)^+$ piki gözleendiği gibi parçalanma sırasında oluşan her bromlu parçaya karşı gelen pikin yanında bunun iki fazlası kütlede pikler de saptanmaktadır.

Maddelerimizde aşağıda şematize edildiği gibi, literatüre uygun(111,113), genel olarak üç ayrı parçalanma yolu iz-



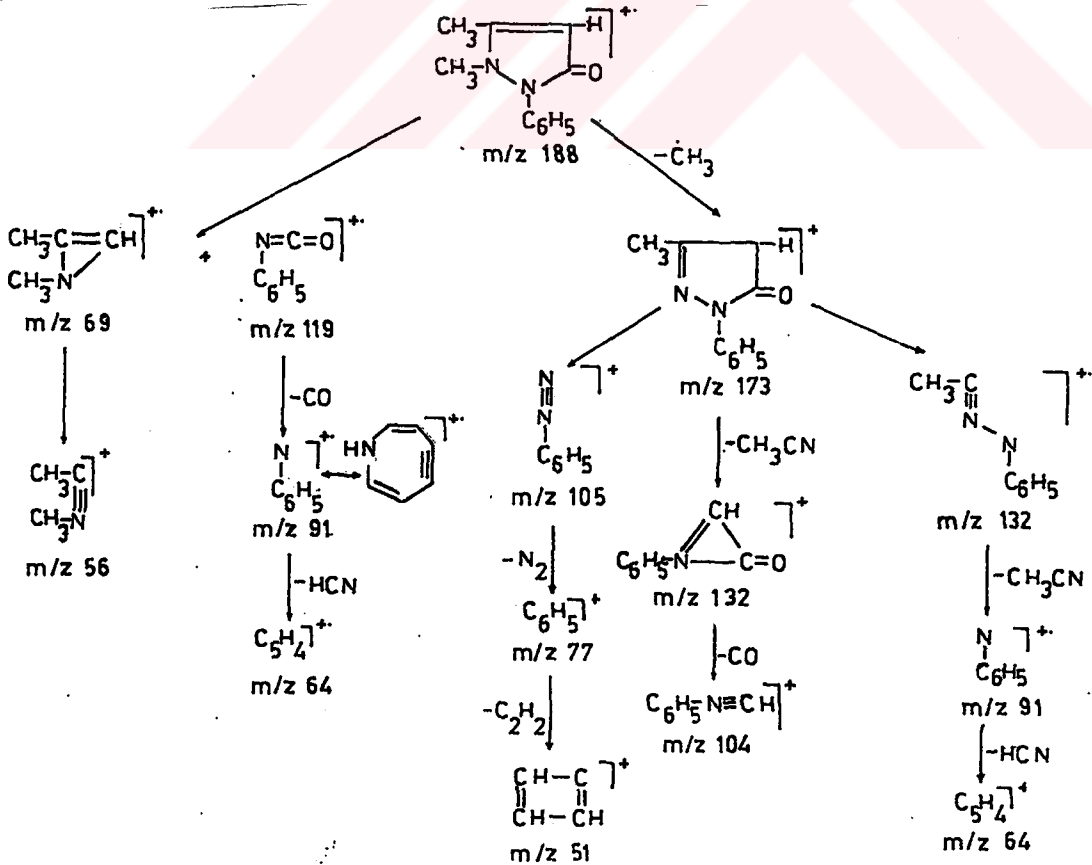
Şema 2- EI ile kütle spektrumları alınan I, II, III, V ve VI nolu maddelerin ortak parçalanma yolları

lenmektedir (Bkz. Şema 2):



A parçalanma yolunda, molekülün antipiril¹⁺ (m/z 187) ve $O=C-CH=CH-Ar$ parçalarına ayrıldığı ve arilidenin taşıdığı süstitüentlerin spektrumlarında, farklı piklere neden olduğu saptanmakta, ayrıca antipirine ait parçalar(115,116) gözlenmektedir.

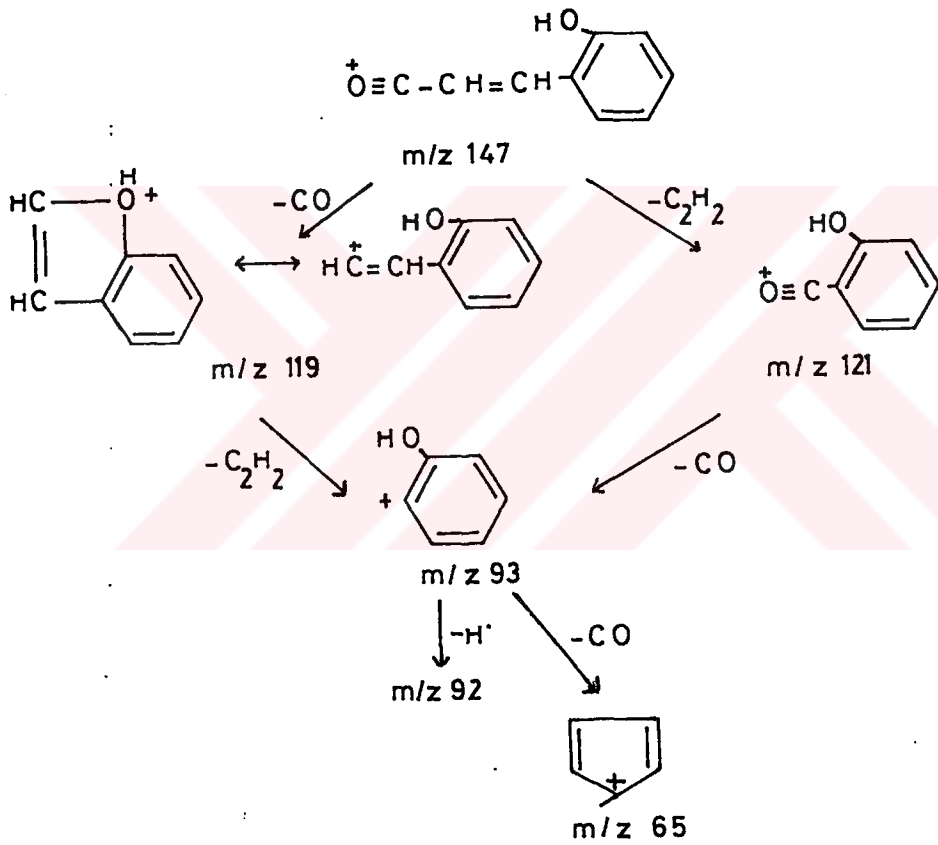
B parçalanma yolunda antipiroil parçasına ait m/z 215, bundan CO ayrılmasıyla antipiril parçasına ait m/z 187 ve bunun bir hidrojen almasıyla antipirine ait m/z 188 pikleri gözlenmektedir.



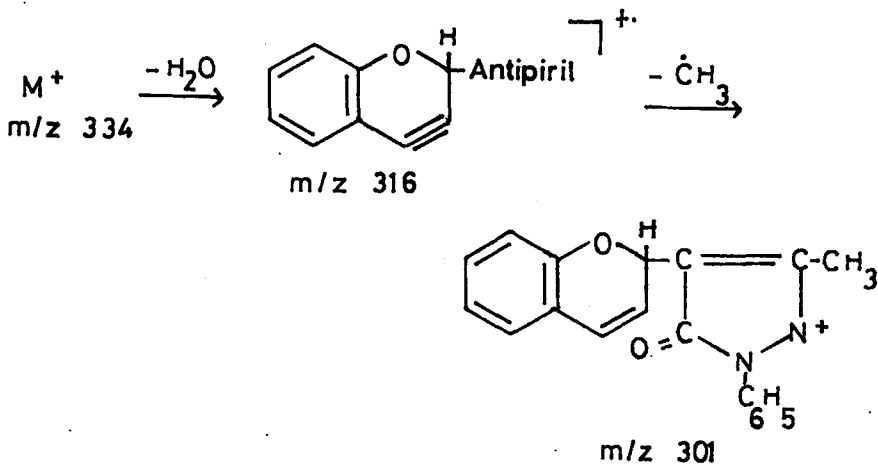
C parçalanma yolunda gözlenen ilk parça arilin kopması ile oluşan Antipiril-CO-CH=CH⁺ (m/z 241) parçası olup, daha sonra bu, asetilen, karbon monoksit atıp sonunda bir hidrojen alarak sırasıyla m/z 215, m/z 187, m/z 188 piklerini oluşturmaktadır.

Maddelerimizin ayrıca [M-1]⁺ parçası da literatürde bildirildiği gibi kararlı yapıyla bir parçadır. Ancak M-1⁺ iyonu literatürde verilen farklı şekilde de oluşmuş olabilir (Bkz. Şema 2).

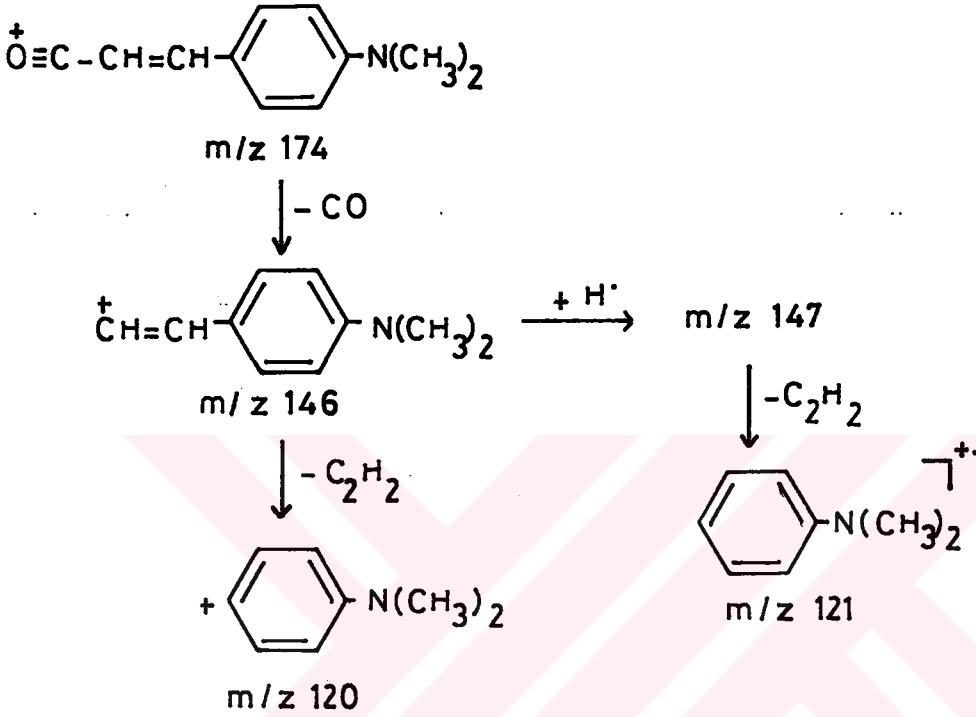
Ariliden artığındaki süstitüente göre değişik parçalanma yolları izlenmektedir. Salisiliden türevi olan madde I den oluşan $\text{O}^+\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}(2-)$ aşağıdaki gibi parçalanmaktadır:



Yine Madde I, $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ve $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O})-\text{CH}_3]^+$ parçalarını da oluşturmuştur:

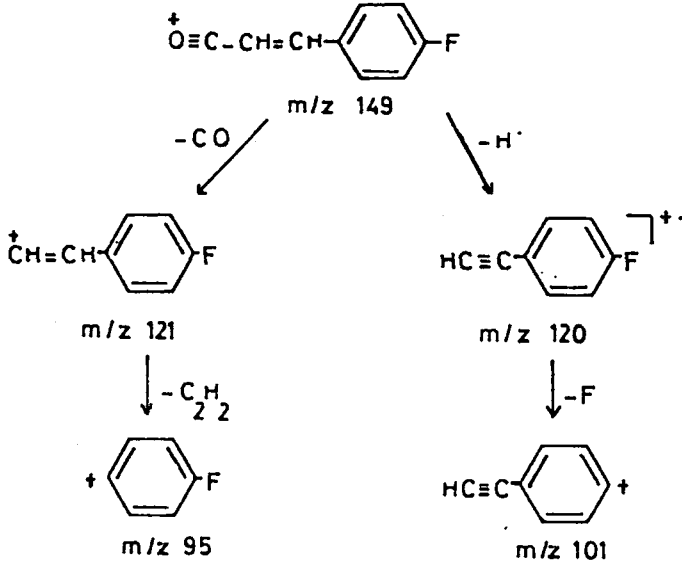


Aromatik halkada $N(CH_3)_2$ grubu içeren madde II'den oluşan $\overset{+}{O} \equiv C - CH = CH - C_6H_4 - N(CH_3)_2$ parçası da aşağıdaki iyonları vererek parçalanır:

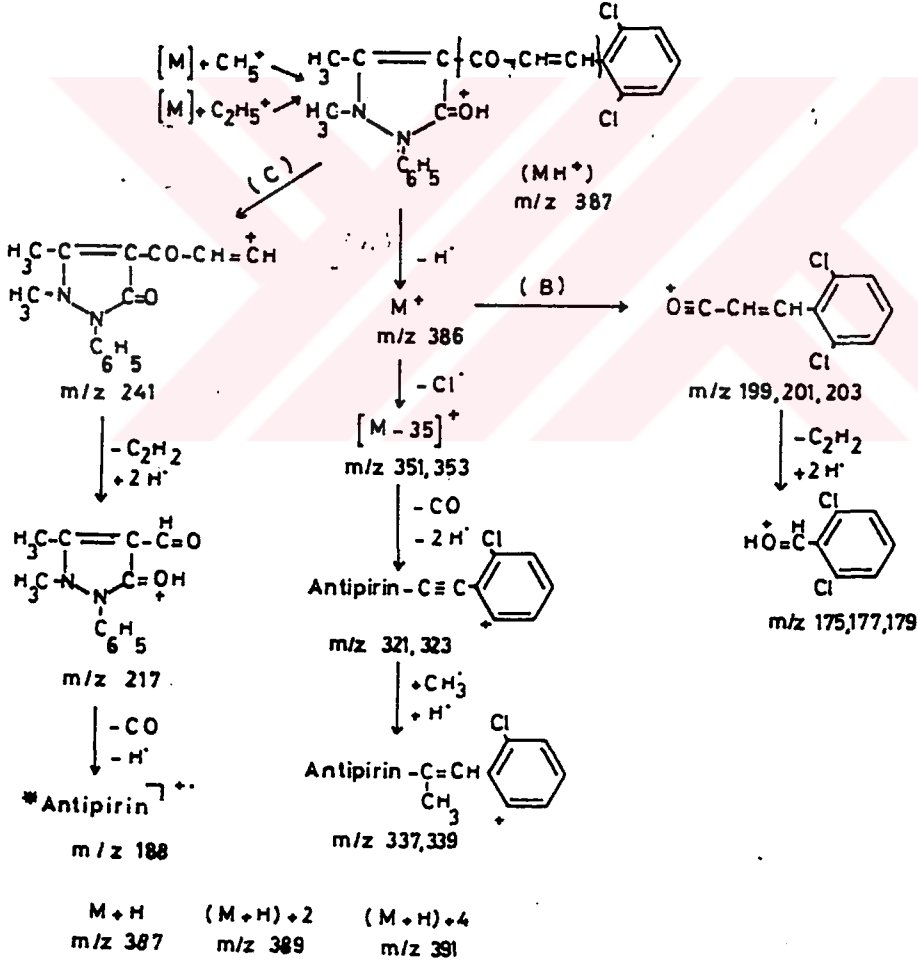


Ayrıca $[M - CH_3]^+$ m/z 346, $[(M+1) - CH_3]^+$ m/z 347, $[(M+1) - 2CH_3]^+$ m/z 332 parçaları da spektrumda gözlenmektedir.

Aromatik halkada flor taşıyan madde III'den oluşan $\overset{+}{O} \equiv C - CH = CH - C_6H_4 - F$ (4-) aşağıdaki parçaları vermektedir:

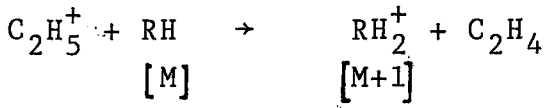
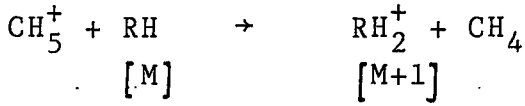
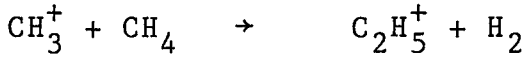
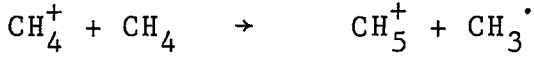


Madde IV'ün CH_4 gazı kullanılarak kimyasal iyonizasyonu ile alınan spektrumunda B ve C parçalanma yolları ve bu arada klorlu parçaların yanısıra klor isotoplarını taşıyan parçalar gözlenmekle beraber, ortamda metanın iyonizasyonundan oluşan CH_4^+ ve CH_3^+ iyonlarının yine metanla reaksiyonu ile meydana getirdiği CH_5^+ ve C_2H_5^+ in madde ile etkileşerek M+1 iyonunu (RH_2^+ : kuasi-moleküler iyon) verdiği gözlenmektedir (Bkz. Şema 3):

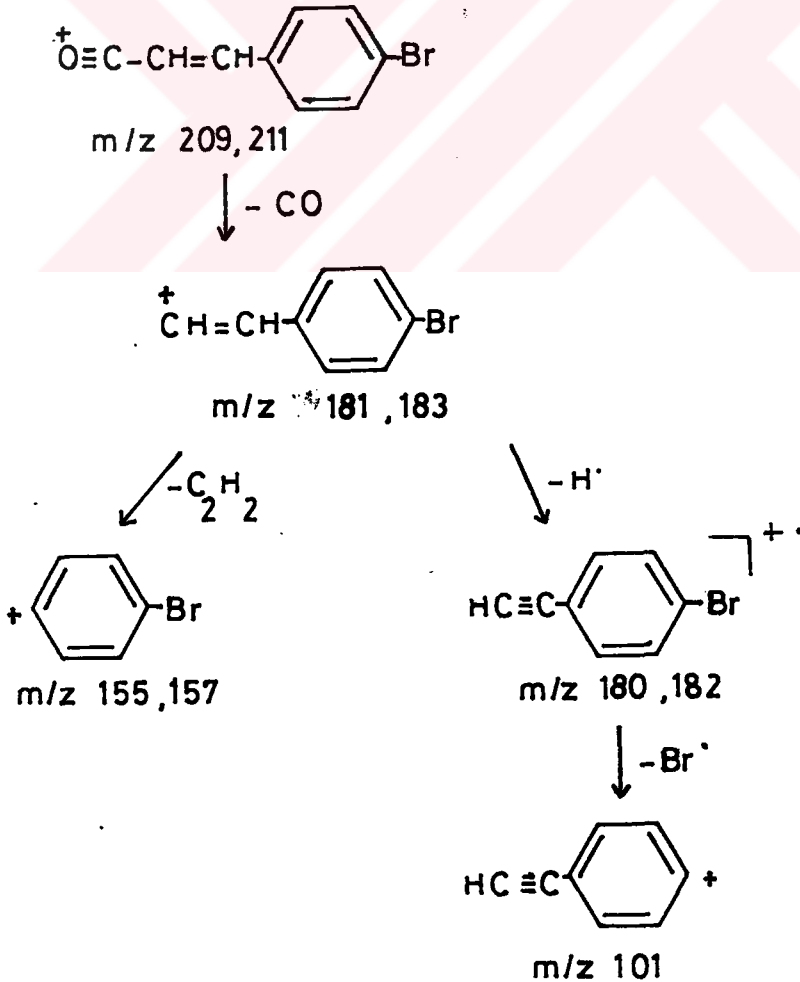


Şema 3- Madde IV'ün CH_4 -Cl ile alınan kütle spektrumunda izlenen parçalanma yolları

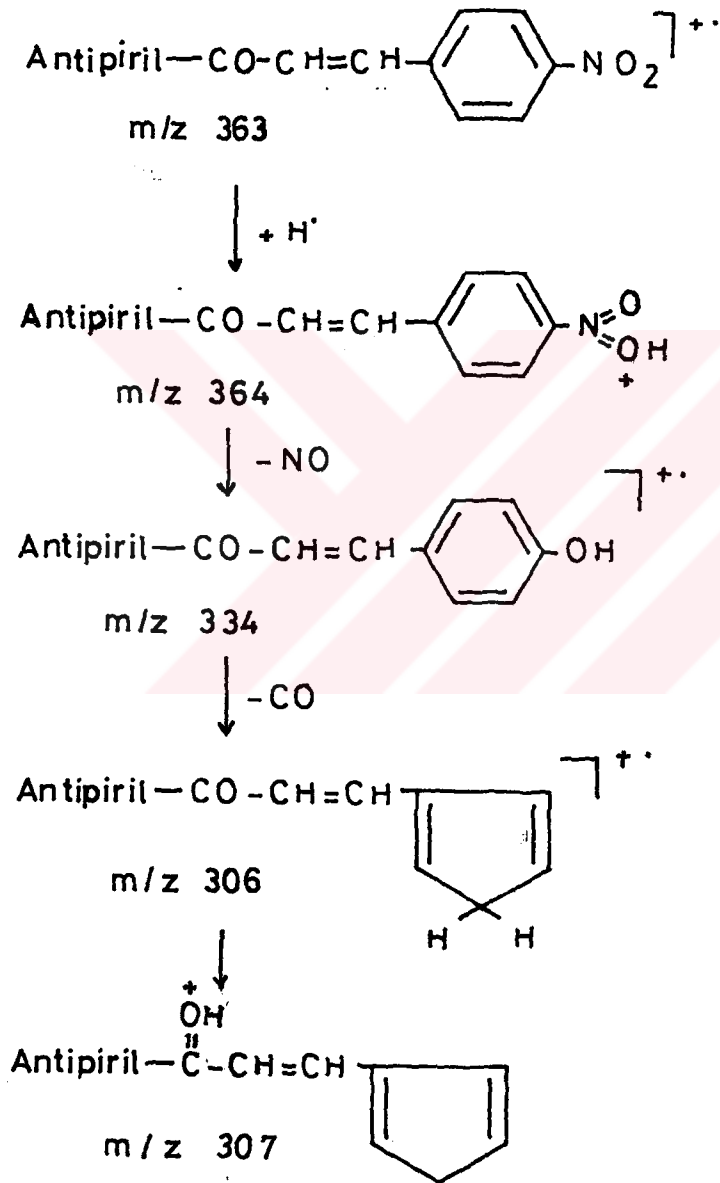
*Antipirinin CH_4 -Cl ile alınan kütle spektrumundaki fragmentler de var(117).



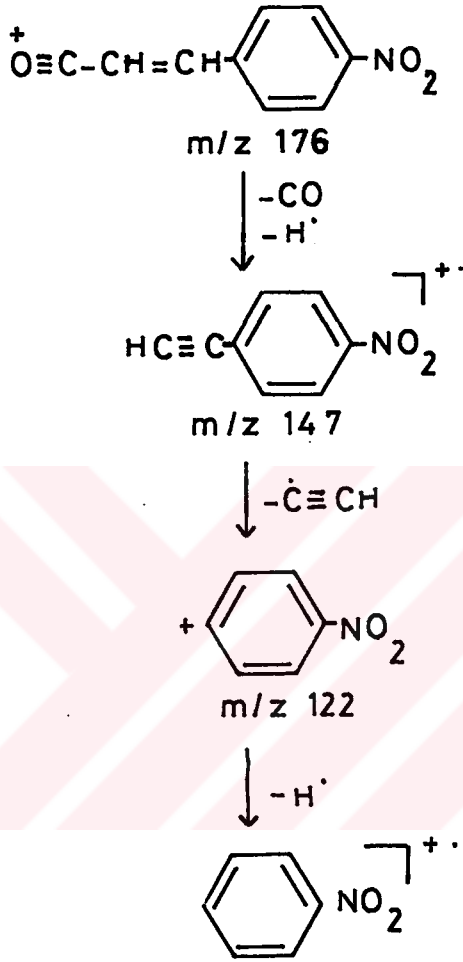
Madde V'in spektrumunda $\text{O}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$ (4-) iyonu üzerinden aşağıdaki parçalanma yolu izlenmektedir:



Aromatik halkada NO₂ taşıyan madde VI'nin spektrumunda [M+1]⁺ iyonu NO ve CO atarak aşağıdaki iyonlara dönüşmektedir:



Ayrıca $\text{O}^+\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ (4-) üzerinden aşağıdaki iyonları oluşturmaktadır:



Aktivite Araştırması: Şalkonlar antibakteriyel, anti-fungal aktivite gösterdiğinden(69,80,81), maddelerimizin E. coli ATCC 8739, P.aeruginosa ATCC 1539, S.aureus ATCC 6538, B.subtilis ATCC 6633, K.pneumoniae UC 57'ye karşı antibakteriyel ve C.albicans KUEN 931 'e karşı antifungal aktivite araştırması Fakültemiz Mikrobiyoloji Biriminde Prof.Dr.Gülten Ötük'ün sağladığı olanaklarla gerçekleştirilmiştir. Mueller-Hinton Agar (Disco) ve Mueller-Hinton buyyonu (Disco) besi yeri olarak kullanılıp Disk diffüzyon yöntemi uygulanmak suretiyle yapılan bu inceleme sonucunda maddelerimizin yaklaşık 4 mg/ml konsantrasyonda aktif olmadığı saptanmıştır.

III, V, VI Numaralı maddelerimiz, ayrıca fungusid, herbisid, insektisid ve bitki hastalıklarına karşı etkilerinin olup olmadığının saptanması için Sittingbourne Araştırma Merkezi Organik Kimya Bölümüne gönderilmiş, henüz sonuçlar bildirilmemiştir.



SONUÇ

Bu çalışmada 4-(süstitüesinnamoil)-1-fenil-2,3-dimetil-3-pirazolin-5-on yapısında, literatürde bulunmayan altı madde elde edilmiş, yapıları elementel analiz ve spektroskopik yöntemlerle (UV,IR;NMR,Kütle) aydınlatılmıştır.

Sentez, asid ya da alkali ortamda, sıcakta ya da oda temperaturünde komponentler etkileştirilerek yürütülmüş, en iyi sonuç alkali ortamda ve oda temperaturünde alındığından bu yöntem sürdürülmüştür. Reaksiyonun yürüyüşü ve süresinin saptanmasında ve maddelerin saflıklarının kontrolünde ince tabaka kromatografisinden yararlanılmıştır.

Maddelerimizin α,β -doymamış karbonil yapısının cis-değil trans- durumda olduğu en belirgin şekilde 200 MHz'de alınmış olan NMR spektrumlarında, etilenik protonların verdiği iki ayrı dubletin J değerlerinin 16 Hz olmasıyla gözlenmiştir. IR spektrumlarında bunu doğrulayan bandlar bulunmuştur. α,β -Doymamış karbonil yapısını, bir kimyasal özelliği ile de kanıtlamak mümkün olmuş, konsantre alkali ile ısıtıldığında molekülün kendisini oluşturan komponentlere parçalandığı İTK da izlenmiştir.

Ultraviyole spektral verileri, maddelerimizin şalkon yapısını, literatür bilgileri ile uyum içinde yansıtmıştır.

Maddelerimizin IR spektrumlarında, ortak bandlar beklenen yerlerde çıkmış, ayrıca maddelere özgü bandlar da saptanmıştır. Madde I'in fenol grubunun IR spektrumunda çıktığı frekans, moleküller arası hidrojen bağının varlığının göstermiştir. Madde III de Ar-F, Madde IV de Ar-Cl, Madde V'de Ar-Br ve Madde VI da NO₂ grubu bandları, ayrıca Madde I-VI da benzen halkası süstitüsüyonu ile ilgili bandlar saptanmıştır.

Maddelerimizin kütle spektrumlarında gözlenen moleküller iyon pikleri molekül ağırlıklarını doğrulamıştır. Halojen taşıyan maddelerimizden iki klorlu olan IV nolu maddemizin (MH)⁺ piki yanısıra [(MH)+2]⁺ ile [(MH)+4]⁺ pikleri ve bunların bağıl bollukları molekülün iki klorlu olduğunu, bromlu olan V nolu maddemizin moleküler iyon piki (M⁺) yanısıra hemen hemen aynı bağıl bolluktaki (M+2)⁺ piki molekülün brom taşıdığını kanıtlamaktadır. Maddelerimizin spektrumlarında gözlenen piklerden, şalkonlar için literatürde verilen genel parçalanma yollarını izleyen bir parçalanmaya uğradıkları anlaşılmaktadır.

Maddelerimizin bir şalkon yapısı taşıması nedeniyle literatürdeki benzerleri gibi antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterebileceği düşüncesiyle Fakültemiz Mikrobiyoloji Biriminde E.coli ATCC 8739, P.aeruginosa ATCC 1539, S.aureus ATCC 6538, B.subtilis ATCC 6633, K.pneumoniae UC 57 suşlarına karşı antibakteriyel ve C.albicans KUEN 931 suşuna karşı antifungal etkileri araştırılmış fakat 4 mg/ml konsantrasyonda aktivite saptanmamıştır.

Ö Z E T

Bu çalışmada 4-asetilantipirin, karbonil grubuna komşu karbon üzerindeki hidrojenlerin aktif olmasından yararlanılarak etanollü sodyum hidroksidli ortamda, oda temperaturünde, aromatik aldehydlerle reaksiyona sokulup literatürde bulunmayan şalkon benzeri 4-(süstitüesinnoil)-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on yapısında aşağıdaki maddeler elde edilmiştir:

- 4-(2-Hidroksisinnamoil)-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on (I)
- 4-(4-Dimetilaminosinnamoil)-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on (II)
- 4-(4-Florosinnamoil)-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on (III)
- 4-(2,6-Diklorosinnamoil)-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on (IV)
- 4-(4-Bromosinnamoil)-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on (V)
- 4-(4-Nitrosinnamoil)-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on (VI)

Reaksiyon aynı hareket maddelerini etanollü sodyum hidroksidli ortamda, sıcakta etkileştirerek de sürdürülmüş ancak sıcakta aromatik aldehydlerin Cannizzaro Reaksiyonuna uğrama olasılığı nedeniyle verimin çok düşük olduğu görülmüştür. Reaksiyonun seyri ve elde edilen maddelerin saflıkları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilmiştir. Elementel analizle formülleri doğrulanmış, UV, IR, NMR ve kütle spektroskopisi ile yapıları aydınlatılmıştır.

Tüm maddelerimizin UV spektrumlarında, literatürde

trans şalkonlar için verilen Band I 317-350 nm de, Band III 200-218 nm de gözlenmiş, yine literatürde bazı trans şalkonların spektrumlarında izlenebildiği belirtilen Band II ise, I, II ve V nolu maddelerimizin spektrumlarında 221-285 nm de saptanmıştır. Ariliden grubundaki oksokromik (hidroksil, ter-siyer amin, halojen) ve kromoforik (nitro) sübstitüentlerin Band I i batokromik kaydırma güçleri elektronegatiflik sırasını izlemiştir: (-OH > -N(CH₃)₂ > - X (F,Br), -NO₂). Bu sübstitüentlerin maddelerimizin renk tonunu arttırma etkileri ile UV absorpsiyonlarındaki Band I'i etkilemelerinin bir paralellik gösterdiği gözlenmiştir.

IR spektrumlarında ortak yapıya ait bandlar yanı sıra her maddeye özgü bandlar beklenen frekanslarda saptanmıştır. Trans-etilenik yapının =CH eğilme bandları 1312-1292 ve 995-940 cm⁻¹ de tüm maddelerde izlenmiştir. Pirazolon ve keton karbonil grubu C=O gerilme bandları üç maddemizde (I,II,IV) üst üste çıkarken, diğer üç maddemizde (III,V,VI) iki ayrı band vermiştir. Bu bandlardan pirazolona ya da ketona ait olanı saptamak için hidrazin ile kondensasyon reaksiyonu denenmiş ancak bu spektrumda her iki bandın çıkış yerinden farklı frekansda bir band halinde görülmesi de ayırım yapmamızı engellemiştir. Fenol gruplu maddenin O-H gerilme bandının çıkış yeri (3250 cm⁻¹) moleküller arası hidrojen bağının varlığını göstermiş, madde CHCl₃ ya da CCl₄ de çözünmediği için seyreltmeyle bu bağın açılışını gözlemek mümkün olamamıştır.

NMR spektrumlarında, maddelerimizin şalkon yapısının etilenik protonları iki ayrı dublet halinde 7.64-7.88 ve 8.18-8.49 ppm de gözlenmiş ve bunların J değerlerinin 16 Hz olarak saptanması trans şalkon yapısının kanıtı olmuştur. Ariliden grubunda p-sübstitüsyonun simgesi, 2,6- ve 3,5-protonlarının orto ve meta etkileşimle oluşturduğu dubledubletler izlenmiştir. Flor içeren madde III de ise 3,5-protonları,

2,6-protonları ve flor ile etkileşerek triplet, 2,6-protonları, 3,5-protonları ve flor ile etkileşerek kuartet oluşturmuştur. Madde I'in -OH protonu, DMSO-d₆ nın döteryumu ile değişime uğradığından spektrumda gözlenmemiştir. Madde II'nin -N(CH₃)₂ protonları 2.99 ppm de gözlenmiştir. Antipiril parçası ile ilgili protonlar beklenen yerlerinde bulunmuştur.

Kütle spektrumları molekül ağırlıklarını doğrulamış, parçalanma yolları literatürde verilen yolu izlemiştir. CH₄ gazı kullanılarak CI ile spektrumu alınan madde IV de (MH)⁺ piki yanısıra izlenen [(MH)+2]⁺ ve [(MH)+4]⁺ iyonlarına ait pikler molekülün iki klor taşıdığını göstermiştir. Brom taşıyan madde V in EI ile alınan spektrumunda da M⁺ piki yanısıra bromun isotopundan ileri gelen hemen hemen aynı bağıl bollukta (M+2)⁺ piki gözlenmiştir.

Şalkonların antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdikleri uzun yıllardan beri bilindiğinden şalkon benzeri maddelerimizin de bu etkinlikte olabileceği düşünülmüş, ancak Fakültemiz Mikrobiyoloji Biriminde E.coli ATCC 8739, P.aeruginosa ATCC 1539, S.aureus ATCC 6538, B.subtilis ATCC 6633 ve K.pneumoniae UC 57 ye karşı antibakteriyel ve C.albicans KUEN 931'e karşı antifungal etkileri incelenmiş ve yaklaşık 4 mg/ml konsantrasyonda aktivite göstermedikleri saptanmıştır. Ayrıca III, V ve VI nolu maddeler özellikle bitkiler üzerinde antifungal etkilerinin araştırılması için Sittingbourne Araştırma Merkezi Organik Kimya Bölümüne gönderilmiş fakat sonuçlar henüz bildirilmemiştir.

S U M M A R Y

In this work, the active hydrogen on the carbon adjacent to the carbonyl group is utilized and the following hitherto unreported ~~chalcone~~ analogs with the structure of 4-(substitutedcinnamoyl)-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one are obtained, by reacting 4-acetylantipyrine with aromatic aldehydes in sodium hydroxide and ethanol at room temperature:

- 4-(2-Hydroxycinnamoyl)-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one (I)
- 4-(4-Dimethylaminocinnamoyl)-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one (II)
- 4-(4-Fluoro-cinnamoyl)-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one (III)
- 4-(2,6-Dichlorocinnamoyl)-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one (IV)
- 4-(4-Bromocinnamoyl)-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one (V)
- 4-(4-Nitrocinnamoyl)-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one (VI)

The reaction was also run by heating the same starting substances in sodium hydroxide and ethanol but because of the probability of aromatic aldehydes to undergo Cannizzaro Reaction, the yields were very low. The route of reaction and the purity of substances were controlled by thin layer chromatography. Their formulas were confirmed by the elemental analyses and their structures were determined by UV, IR, NMR and mass spectroscopy.

In the UV spectra of all substances, Band I and Band III given for the trans chalcones are observed at 317-350 nm

and 200-218 nm, respectively. Band II which is said to be seen on the spectra of some trans chalcones, are observed in the spectra of substances I, II and V at 221-285 nm. The effect of the auxochrome (hydroxyl, tertiary amine, halogen) and chromophore (nitro) groups of the arylidene moiety on the magnitude of the bathochromic shift of Band I was in the order of $-OH > -N(CH_3)_2 > -X (Br, F), NO_2$ which was in accordance with increasing electronegativity. It is observed that the influence of these substituents to increase the intensity of the color is parallel with their influence on Band I of the UV absorptions.

In the IR spectra, besides the bands related to the general structure, bands related to specific substances are observed in the expected frequencies. The =CH bending frequencies of trans-olefinic structure are observed at 1312-1292 and 995-940 cm^{-1} for all substances. The C=O stretching vibrational bands of the carbonyl groups of pyrazolone and ketone are seen on the same frequency for three substances (I, II, IV) while others (III, V, VI) give two separate bands. To differentiate between these two bands to determine which one was related to pyrazolone and which to ketone we have tried the condensation reaction with hydrazine, but the appearance of a new band of different frequency from both of these bands kept us from doing so. The position of the O-H stretching band of the substance with a phenol group (3250 cm^{-1}) showed the existence of an intermolecular hydrogen bond, and unsuccessfully, we couldn't break this bond by dilution, for the compound didn't dissolve in $CHCl_3$ or CCl_4 .

In the NMR spectra, the ethylenic protons of the chalcone structure of our substances are observed as two separate doublets at 7.64-7.88 and 8.18-8.49 ppm and the J value of 16 Hz has been the proof of their trans chalcone

structure. Double doublets caused by 2,6- and 3,5-protons with ortho and meta interactions are the indication of p-substitution on arylidene group. For substance III which contained fluorine, the 3,5-protons interact with 2,6-protons and fluorine to give a triplet, and the 2,6-protons interact with 3,5-protons and fluorine to give a quartet. Since the -OH proton of Substance I is exchanged with the deuterium of DMSO-d₆ it couldn't be observed in the spectrum. The -N(CH₃)₂ protons of Substance II are observed at 2.99 ppm. The protons related to the antipyryl fragments are found in the expected regions.

Mass spectra confirm the molecular weights and the fragmentation routes are in accordance with the proposed routes given in the literature. For substance IV which had its CI spectrum taken using CH₄ gas, besides (MH⁺) peak, the observed peaks related to (MH)+2⁺ and (MH)+4⁺ ions show that the molecule contains two chlorine atoms. In the EI spectrum of substance V which contains bromine besides the M⁺ peak, the (M+2)⁺ peak with almost the same relative abundance is observed which was caused by the isotopic bromine atom.

For years, chalcones have been known to show antibacterial and antifungal activities and we expected our substances of chalcone analogs to be of the same activity, but examination of their antibacterial activity against E. coli ATCC 8739, P.aeruginosa ATCC 1539, S.aureus ATCC 6538, B.subtilis ATCC 6633 and K.pneumoniae UC 57 and antifungal activity against C.albians KUEN 931 showed that they had no activity in approximately 4 mg/ml concentration. On the other hand, Substances III, V and VI are sent to Sittingbourne Research Centre, Organic Chemistry Department, for their antifungal activity on plants to be examined, but the results didn't reach us.

K A Y N A K L A R

- 1- Knorr,L., "Einwirkung Von Acetessigester auf Hydrazinchinizinderivate", Ber. 17, 546 (1884).
- 2- Knorr,L., "Ueber die Constitution der Chinizinderivate", ibid, 17, 2032 (1884).
- 3- Knorr,L., "Synthetische Versuche mit dem Acetessigester; III.Mitteilung. Ueberführung des Acetessigesters in Pyrazolderivate", Ann., 238, 137 (1887).
- 4- "1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5),Antipirin", Höchster Farbw., D.R.P. 64444; Frdl., 3, 329. -Ref. Bl., 24, 27.
- 5- Michaelis,A.; Pasternak,R., "Ueber das 1-Phenyl-3-methyl-5-chloropyrazol und dessen Derivate", Ber., 32, 2398 (1899).
- 6- Michaelis,A.; Behn,H., "Ueber das 1-Phenyl-3-methyl-5-chlor- und 5-Brom pyrazol," ibid, 33, 2595 (1900).
- 7- Michaelis,A., Sudendorf,T., "Ueber das p-Tolylmethylchlorpyrazol und die Antipyrin-Bz. carbonsaure", ibid, 33, 2615 (1900).
- 8- Stolz,F., "Verfahren zur Darstellung von 1-Phenyl-2-alkyl-3-methyl-5-pyrazolon", D.R.P. 95643.- Ref. C., 1898, I, 812.

- 9- "1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5), Antipirin, "Höchster Farbw., D.R.P. 72824; Frdl. 3, 936 -Ref. Bl., 24, 27.
- 10- Knorr, L., "Ueber Abkömmlinge der Phenolform des 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolones", Ber., 28, 706 (1895).
- 11- Stolz, F., "Zur Kenntniss der Antipyrinsynthese", *ibid.*, 28, 623 (1895).
- 12- Himmelbauer, R., "1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5), Antipirin", J. pr. (2) 54, 187 (1897). -Ref. Bl. 24, 27.
- 13- Stolz, F., "1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5), Antipirin", *ibid.*, (2), 55, 149 (1898). -Ref. Bl., 24, 27.
- 14- "1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5), Antipirin", Höchster Farbw., D.R.P. 84142; Frdl. 4, 1192. -Ref. Bl., 24, 27.
- 15- Stolz, F., "1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5), Antipirin" J. pr. (2), 55, 159 (1898). -Ref. Bl., 24, 27.
- 16- 1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5), Antipirin", Höchster Farbw., D.R.P. 32277; Frdl. 1, 213. -Ref. Bl. 24, 27.
- 17- Rodinov, W., "L'importance des éthers alcoyliques des acides sulfoaromatiques pour l'alcoylation des composés organiques". Bull. Soc. Chim. France, 39, 305 (1926).
- 18- Valyashko, N.A., Bliznyukov, V.I., "A Synthesis of Antipyrine", Ukrainskii Khim. Zhur. Sci. Pt., 5, 47 (1930). -Ref. C.A. 24, 5751⁵ (1930).
- 19- Sadikov, V.S., Klebanskii, A.L., "The Synthesis of Antipyrine and Pyramidone", Trans. State Inst. Applied Chem. (Moscow), 14, 21 (1930). -Ref. C.A. 26, 1931² (1932).

- 20- Nikolaiev, G.M., "Preparation of Antipyrine from Benzenesulfonic Acid", *Khim. Farm. Prom.*, 1, 35(1934). -Ref. C.A. 28, 5444⁹ (1934).
- 21- Klebanskii, A.L.; Lemke, A.L. "Antipyrine and Pyramidone Synthesis II", *J. Applied Chem. (U.S.S.R)*, 8, 269 (1935). -Ref. C.A. 29, 6891¹ (1935).
- 22- Meister; Lucius; Brüning, "Über einige 4-Acyl-Derivate des Antipyrins", *Dtsch. Reichs-Pat.* 270487. -Ref. *Ber.*, 66, 924 (1933).
- 23- Klosa, J., "Synthese einiger Antipyrinderivate 5. Mitteilung: Über Synthese tuberkulostatischer Substanzen", *Arch. Pharm.*, 288, 217 (1955).
- 24- Klosa, J., "Über die Darstellung von Ketonen der Antipyrinreihe mit Hilfe von Phosphoroxychlorid", *ibid.*, 288, 407 (1955).
- 25- Takahashi, T.; Kanematsu, K. "Antipyrine derivatives", *Chem. Pharm. Bull.*, 6, 374 (1958). -Ref. C.A. 53, 7144c (1959).
- 26- Stach, K., "Über neuartige substituierte Pyrazolon Derivate", *Arch. Pharm.*, 295 (11), 853 (1962).
- 27- Benary, E., "Über einige 4-Acyl-Derivate des Antipyrins", *Ber.*, 66, 924 (1933).
- 28- Kaufmann, H.P., "Pyrazolone derivatives", *Ger.* 668, 387, Dec. 2, 1938. -Ref. C.A. 33, 2150¹ (1939).
- 29- Kaufmann, H.P.; Huang, L.S.; Bückmann, H.J., "Antipyrylketones", *Ber.*, 75, 1236 (1942).

- 30- Amâl,H.; Capuano,L., "Über aminosubstituierte Derivate des Antipyrins", Pharm.Acta Helv. 28, 87 (1953).
- 31- Bodendorf,K.; Ziegler,W., "Antipyrine analogs of Ephedrine and related compounds", Arch. Pharm., 288, 500 (1955).
- 32- Zorn,B.; Schmidt,F.H., "Derivatives of 1-phenyl-2,3-dimethyl-4-hydroxyacetyl-5-pyrazolone with antiarthritic activity", Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 298, 140 (1954). -Ref. C.A., 50, 311f (1956).
- 33- Takahashi,T.; Kanematsu,K., "Syntheses of analgesics XVIII. Antipyrine Derivatives", Yakugaku Zasshi, 78, 787 (1958). -Ref. C.A. 52 18450c (1958).
- 34- Hahn,W.E.; Jaczewski,M.; Korzeniewski,C., Synthesis of 2-(4-pyridyl)thiazole", Łódź Towarz. Nauk. Wydział III, No.6,5-13 (1960). -Ref. C.A. 55, 21098g (1961).
- 35- Morita,M., "4-(2-bromovaleryl)antipyrine," Yakugaku Zasshi, 82, 57(1962). -Ref. C.A. 57, 16588h (1962).
- 36- Shoesmith,J.B.; Slater,R.H., "Preparation, hydrolysis and Reduction of the Fluoro-, Chloro- and Bromo-benzyl Bromides", J.Chem.Soc., 219 (1926).
- 37- "2,6-Dichloro-benzaldehyd", Geigy+Co., D.R.P. 199943. - Ref. Bl., 7, 237.
- 38- Wärner,E., "Beiträge zur Beurteilung der Isomerie der Trithioaldehyde", Ber., 29, 139 (1896).
- 39- Reimer,K.; Tiemann,F., "Ueber die Einwirkung von Chloroform auf alkalische Phenolate", Ber., 9, 824 (1876).

- 40- Duff, J.C., "A new method for the preparation of p-dialkylaminobenzaldehydes". J. Chem. Soc., 276 (1945).
- 41- Richter, V.V., "Ueber die Einwirkung von Chromylchlorid auf Nitrotoluol Darstellung von Paranitrobenzaldehyde", Ber., 19, 1060 (1886).
- 42- "4-nitrobenzaldehyd". -Bl., 7, 243.
- 43- Miquel, J.F., "Isomère cis-trans des Styryl-cétones; Para et méta-hydroxy-chalcones"., Bull. Soc. Chim. France 1369 (1961).
- 44- Claisen, L.; Claparède, A., "Condensationen von Ketonen mit Aldehyden". Ber. 14, 2460 (1881).
- 45- Kostanecki, St. v.; Rossbach, G., "Ueber die Einwirkung von Benzaldehyd auf Acetophenon". ibid., 29, 1488 (1896).
- 46- Bablich, H.; Kostanecki, St. v., "Ueber Oxybenzalacetophenone". ibid. 29, 233 (1896).
- 47- Kostanecki, St. v.; Tambor, J., "Ueber die sechs isomeren monooxybenzalacetophenone (Monooxychalcone)." ibid., 32, 1921 (1899).
- 48- Herstein, F.; Kostanecki, St. v., "Ueber das 4'-Methoxybenzalcalcumaron". ibid. 32, 318 (1899).
- 49- Zwayer, F.; Kostanecki, St. v., "Über die Funktion des Doppelchromophors CO:C:C." ibid. 41, 1335 (1908).
- 50- Emilewicz, T.; Kostanecki, St. v., "Synthese des 3-Oxyflavons." ibid., 30, 696 (1897).

- 51- Göschke, A.; Tambor, J., "Synthese des Buteins", *ibid.* 44, 3502 (1911).
- 52- Göschke, A.; Tambor, J., "Synthese des Buteins." *ibid.* 45, 186 (1912).
- 53- Tambor, J., "Zur Kenntniss der Oxychalcone." *ibid.* 49, 1704 (1916).
- 54- Ellison, T.E., "Some substituted Phenyl Styryl Ketones with Remarks on the Condensation of Cinnamic Acid with Resorcinol and Pyrogallol." *J.Chem.Soc.* 1720 (1927).
- 55- Le Fevre, C.G.; Le Fevre, R.J.W. "Comparison of the Directive Powers of Elements having Consecutive Atomic Numbers. Part III. Nitration of Halogeno-2-phenylbenzopyrylium Salts." *ibid.* 1988 (1932).
- 56- Mahal, H.S.; Rai, H.S.; Venkataraman, K., "Synthetical Experiments in the Chromone Group. Part XVI. Chalkones and Flavanones and their Oxidation to Flavones by Means of Selenium Dioxide." *ibid.* 866 (1935).
- 57- Russell, A.; Todd, J., "The Constitution of Tannins. Part V. The Synthesis of some Flavpinacols." *ibid.* 421 (1937).
- 58- Saiyad, I.Z.; Nadkarni, D.R.; Wheeler, T.S., "Chalkones. The Condensation of Aromatic Aldehydes with Resacetophenone." *ibid.* 1737 (1937).
- 59- Nadkarni, D.R.; Wheeler, T.S., "Chalkones. Condensation of Aromatic Aldehydes with Resacetophenone Part II.", *ibid.* 1320 (1938).
- 60- Kurth, E.F., "The Preparation of the Polyhydroxychalcones" *J.Am.Chem.Soc.* 61, 861 (1939).

- 61- Geissman, T.A.; Clinton, R.O., "Flavanones and Related Compounds. I. The Preparation of Polyhydroxychalcones and Flavanones." *ibid.* 68, 697 (1946).
- 62- Schraufstätter, E.; Deutsch, S., "Über Chalkone, I. Mittel.: Zur Darstellung von Chalkonen." *Ber.*, 81, 489 (1948).
- 63- Lutz, R.E.; Jordan, R.H., "cis-Benzalacetophenone." *J. Am. Chem. Soc.* 72, 4090 (1950).
- 64- Lyle, R.E.; Paradis, L.P., "Acid-catalyzed Condensations. II. The Condensation of Benzaldehyde with Substituted Acetophenones." *ibid.*, 77, 6667 (1955).
- 65- Browne, M.F.; Shriner, R.L., "Model Compounds for Comparison with Lignin. I. Preparation and Properties of 8-methoxy-6-methylflavanone and 2'-Hydroxy-3'-methoxy-5'-methylchalcone." *J. Org. Chem.* 22, 1320 (1957).
- 66- Dhar, D.N.; Lal, J.B., "Chalcones. Condensation of Aromatic Aldehydes with Resacetophenone. II." *ibid.*, 23, 1159 (1958).
- 67- Klinke, P.; Gibian, H., "Über Chalkone." *Ber.* 94, 26 (1961).
- 68- Sinh, M.P.; Buu-Hoi, N.P., "Quelques observations sur le réarrangement de la formyl-4-antipyrine en acétyl-4-méthyl-2-phenyl-1-pyrazolone-5." *Bull. Soc. Chim. France* 802 (1967).
- 69- Hishmat, O.H.; Abd-el-Rahman, A.H.; Kandeel, E.M.; Ísmail, E.M., "Reactions of Hydroxybenzofurans." *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 27(II), 2035 (1977).

- 70- Matoba, K.; Itoh, K.; Kondo, K.; Yamazaki, T.; Nagata, M., "Acid-Catalyzed Cyclization of Chalcones derived from Various Nitrogenous Heteroaromatic Compounds I", Chem. Pharm. Bull., 29, 2442 (1981).
- 71- Matoba, K.; Yamazaki, T., "Michael Addition of (1H)pyrrole" *ibid.* 30, 2586 (1982).
- 72- Matoba, K.; Miyata, Y.; Yamazaki, T., "Acid-catalyzed Cyclization of Chalcones derived from Various Nitrogenous Heteroaromatic Compounds. II. *ibid.* 31(2), 476; (1983).
- 73- Nikitchenko, V.M.; Chuev, V.P.; Kovalenko, S.N.; Vodotyka, G. S., "Synthesis of Unsaturated ketones and diketones containing dibenzofuran, dibenzothiophene, and carbazole nuclei." Deposited Doc. SPSTL 702 Khp-D82 (1982). -Ref. C.A., 101, 54829z (1984).
- 74- Thakar, K.A.; Joshi, R.C., "Synthesis of 3-hydroxy-2-(3'-pyridyl)chromones and 2-(3'-pyridyl)chromones." J. Indian Chem. Soc. 59(1), 77 (1982). -Ref. C.A. 96, 217653g (1982).
- 75- Tischenko, I.G.; Bubel, O.N.; Ptashnikov, Yu, L., "Reaction of 2-methyl-5-acetyl-2-oxazolines with aromatic aldehyde" Dokl. Akad. Nauk BSSR 26(4), 351 (1982). -Ref. C.A. 96, 217745p (1982).
- 76- Grishko, L.G.; Turov, A.V.; Spasenov, M.G.; Khilya, V.P., "Thiazole analogs of chalcone and flavone." Khim. Geterotsikl. Soedin. (9), 1202 (1981). -Ref. C.A. 96, 35150h (1982).

- 77- Bradlerova,A.; Durinda,J.; Misikova,E., "Preparation and Properties of dialkylaminoethoxyazachalcones." Chem. Zvesti. 37(2), 251 (1983). -Ref. C.A. 99, 158-193u (1983).
- 78- Sacchar,S.P; Bahel,S.C.; Singh,Mrs.A.K., "Synthesis and Biological activities of fluorinated heterocyclic chalcone analogs", Bokin Bobai 11(5), 269 (1983). -Ref. C.A. 99, 139709a, (1983).
- 79- El-Sakka,İ.A.; Kandil,A.; El-Moghayar,M.H., "Reactions with 3-Pyrazolin-5-ones: Synthesis of some 4-Substituted 2,3-Dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-ones." Arch. Pharm. 316, 76 (1983).
- 80- Şahin,M.F.; Yeğen,O.; Şafak,O.C.; İstanbullu,İ., "Şalkonlar I: Bazı Şalkon Türevlerinin Sentezi ve Candida albicans'a karşı Antifungal Etkileri", GATA Bülteni, 25, 81 (1983).
- 81- Şafak,O.C.; Şahin,M.F.; Yeğen,O.; İstanbullu,İ.; Bilgin, A.A., "Şalkonlar-II.Bazı Şalkon Türevlerinin Sentezi ve Candida albicans'a karşı Antifungal Etkileri", FABAD Farm. Bil. Der. 8, 80 (1983).
- 82- Şahin,M.F.; Şafak,C.; Yeğen,O.; Bilgin,A.A., "Şalkonlar III. Bazı Şalkon Türevlerinin Sentezi ve Candida albicans'a karşı Antifungal Etkileri." FABAD Farm. Bil. Der. 9, 124 (1984).
- 83- Şafak,C.; Yuluğ,N.; Şahin,M.F.; Bilgin,A.A., "Monohidroksişalkonların Bazı Maya Benzeri Funguslara karşı Antifungal Etkileri." GATA Bülteni, 26, 551 (1984).

- 84- Kamel, M.M.; Gadalla, K.Z.; El-Hamouly, W.S.; El-Wassimi, M. T., "Some Reactions with 4-(p-Cinnamoylanilino)-quinolines." Z. Naturforsch. 40b, 661 (1985).
- 85- Reddy, M.V.; Reddy, S., "Synthesis and Spectral Studies of Some (E)- α -[(Aryl)Sulfonyl] Chalcones." Acta Chim. Hung. 120(4), 275 (1985).
- 86- Gürsoy, A.; Ateş, Ö., "Metil Antipiril Keton ile Propil 4-Hidroksikumarinil Ketonun Hidrazonları." İst. Ecz. Fak. Mec. 15, 43(1979).
- 87- Wasserman, H.H.; Aubrey, N.E., "The Preparation of Stereoisomeric Epoxy Ketones Related to Chalcone Oxide", J. Am. Chem. Soc. 77, 590 (1955).
- 88- Vorländer, D.; Mumme, E., "Ueber die Addition von Säuren an α, β -ungesättigte Ketone." Ber., 36, 1470 (1903).
- 89- Vorländer, D.; Tubandt, C., "Anlagerung von Säuren an Azoverbindungen- und α, β -ungesättigte Ketone bei tiefer Temperatur." *ibid.*, 37, 1644 (1904).
- 90- Rupe, H.; Schneider, F., "Zur Kenntniss der β -Halogenketone." *ibid.* 14, 957 (1895).
- 91- Davey, W.; Tivey, D.J., "Chalcones and Related Compounds Part IV. addition of Hydrogen Cyanide to Chalcones." J. Chem. Soc. 1230 (1958).
- 92- Goldschmidt, C., "Ueber Benzylidenacetophenonderivate." Ber. 28, 986 (1895).

- 93- Goldschmidt, C., "Ueber Diphenylisoxazol." *ibid.* 28, 2540 (1895).
- 94- Shenoi, R.B.; Shah, R.C.; Wheeler, T.S., "Chalkones: Production of isoOxazoles from Some Chalkone Derivatives." *ibid.* 247 (1940).
- 95- Thakare, V.G.; Wadodkar, K.N., "Synthesis of Isomeric Δ^2 -Pyrazolines." *Indian J. Chem.* 25B, 610 (1986).
- 96- Fahmy, A.M.; Hassan, Kh.M.; Khalaf, A.A.; Ahmed, R.A., "Synthesis of Some New β -lactams, 4-Thiazolidinones and Pyrazolines." *ibid.*, 26B, 884 (1987).
- 97- Shriner, R.L.; Kurosawa, T., "Chalcones. II. Decomposition by Alkali." *J. Am. Chem. Soc.* 52, 2538 (1930).
- 98- Ferguson, L.N.; Barnes, R.P., "The Absorption Spectra of Some Enols and Related Intermediates." *ibid.*, 70, 3907 (1948).
- 99- Black, W.B.; Lutz, R.E., "Ultraviolet Absorption Spectra of Chalcones. Identification of Chromophones". *ibid.*, 77, 5134 (1955).
- 100- Wheeler, O.H.; Gore, P.H.; Santiago, M.; Baez, R., "Ultraviolet Absorption of Substituted Phenyl and Polycyclic aryl Chalcones." *Can. J. Chem.* 42, 2580 (1964).
- 101- Silverstein, R.M.; Bassler, G.C.; Morrill, T.C., "Spectrometric Identification of Organic Compounds," 4. Baski, John Wiley and Sons, Inc., New York, Chichester, Brisbane Toronto, Singapore (1981).

- 102- Cross,A.D., "Practical Infra-red Spectroscopy," 2.Baskı, Butterworth and Co. Ltd., Londra (1964).
- 103- Ateş,Ö.; Cesur,N., "Bazı yeni Antipirilimidazollerin sentezi-yapı açıklamaları ve analjezik etkileri üzerinde çalışmalar". Acta Pharm. Turc. 29, 51 (1987).
- 104- Şalman,A.; Ateş,Ö.; Cesur,N.; Ötük,G., "Synthesis and in vitro antibacterial activities of some 4-Acetylantipyrinc 4-substituted-3-thiosemicarbazone derivatives." Die Pharmazie (Baskıda).
- 105- Graef,H.; Ledrut,J.; Combes,G., Bull. Soc. Chim. Belges 61, 331 (1952). -Ref. C.A. 47, 12364a (1953).
- 106- Stenzl,J.; Halfliger,F., U.S., 2, 993 052. July 18, 1961. -Ref. C.A. 56, 477f (1962).
- 107- Michaelis,A.; Engelhardt,F., "Über 4-Keto verbindungen der Pyrine", Ber. 41, 2668 (1908).
- 108- Harborne,J.B.; Mabry,T.J.; Mabry,H., "The Flavonoids." 1. baskı, 69, Chapman and Hall Ltd., Londra (1975).
- 109- High Resolution NMR Spectra Catalog Varian Associates Spectrum No.189, National Press (1962).
- 110- Beynon,J.H., "Mass Spectrometry and its applications to Organic Chemistry", Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1960, p.270.
- 111- Van de Sande,C.; Serum,J.W.; Vandewalle,M., "Studies in Organic Mass Spectrometry-XII:Mass Spectra of Chalcones and Flavanones. The Isomerisation of 2'-Hydroxy-chalcone and flavanone." Org. Mass Spect. 6, 1333 (1972).

- 112- Ronayne,J.; Williams,D.H.; Bowie,J.H., J. Am. Chem. Soc. 88, 4980 (1966).
- 113- Arcoria,A.; Ballistreri,F.P.; Musumarra,G.; Occhipinti,S., "The Mass Spectra of Some Thiophene Chalcone Analogues." Org. Mass Spect. 16(1), (1981).
- 114- Ergenç,N.; Gürsoy,A.; Ateş,Ö., "İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini", 3.Baskı, İstanbul (1984).
- 115- Marciniec,B., "Photochemical Decomposition of Phenazone Derivatives, Part 6: Effect of Substitutents on Mass Fragmentation and Photochemical Stability." Pharm. 40, 110 (1985).
- 116- Zietz,E.; Spiteller,G., "Location of Functional Groups in Antipyrine Metabolites by Mass Spectrometry." Biomed. Mass Spectrom. 4(3), 155 (1977).
- 117- Kanamori,H., "Analysis of Drugs (III) Qualitative Analysis of Sedatives and Antipyretics by Chemical İonization Mass Spectrometry" Bulletin of the Hiroshima Prefectural İnstitute of Public Health 29, 31 (1982).