



758322

---

T. C.  
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**BAZI  
1-[(N,N-DİSÜBSTİTÜETİYOKARBONİL  
-TİYO)ASETİL]-3-(2-TİYENİL)-5-ARİL-2-  
PİRAZOLİN TÜREVLERİNİN  
SENTEZLERİ VE ANTİFUNGAL,  
ANTİBAKTERİYEL ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

Uzm. Ecz. Ahmet ÖZDEMİR  
Doktora Tezi

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı  
Mayıs - 2004**

# ÖZET

Doktora Tezi

**BAZI 1-(N,N-DİSÜBSTİTÜETİYOKARBONİLTİYO)ASETİL]-  
3-(2-TİYENİL)-5-ARİL-2-PIRAZOLİN  
TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ  
VE ANTİFUNGAL, ANTİBAKTERİYEL ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Uzm. Ecz. Ahmet ÖZDEMİR**

**Anadolu Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı**

**Danışman: Prof. Dr. Gülhan TURAN**

**2004**

Ditiyokarbamat türevlerinin önemli antifungal ve antibakteriyel aktivitelere sahip oldukları literatür araştırmalarında gözlenmiştir. Pirazolin türevlerinin de antifungal ve antibakteriyel aktivite gösterdikleri bilinmektedir.

Çalışmamızda bu yapıları içeren yeni bazı 1-[(N,N-disübstitüte-aminotiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevi bileşiklerin elde edilmesi ve bunların antifungal, antibakteriyel aktivitelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Başlangıç maddeleri olan, 1-(2-kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevleri ile ditiyokarbamat türevleri reaksiyona sokularak amaçlanan orijinal yirmisekiz tane orijinal bileşik sentezlenmiştir.

Elde edilen bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisinde  $R_f$  değerleri, yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde  $R_t$  ve UV absorpsiyon özellikleri saptanmış, yapıları IR,  $^1\text{H-NMR}$ , kütle spektroskopisi ve elementel analiz verileri ile aydınlatılmıştır.

Bazı başlangıç ve sonuç bileşiklerini içeren onsekiz adet bileşiğin yapılan *in-vitro* antifungal ve antibakteriyel aktivite çalışmalarında olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ditiyokarbamat, 2-Pirazolin, Antifungal aktivite, Antibakteriyel aktivite

**ABSTRACT**

**PhD. Thesis**

**SYNTHESIS OF SOME  
1-[(N, N-DISUBSTITUTED THIOCARBONYLTHIO) ACETYL]-  
3-(2-THIENYL)-5-ARYL-2-PYRAZOLINE DERIVATIVES AND  
INVESTIGATION OF THEIR ANTIFUNGAL, ANTIBACTERIAL  
ACTIVITIES**



**Msc. Pharm. Ahmet ÖZDEMİR**

**Anadolu University  
Institute of Health Sciences  
Department of Pharmaceutical Chemistry**

**Supervisor: Prof. Dr. Gülhan TURAN**

**2004**

The literature research on dithiocarbamate derivatives showed that these compounds have antifungal and antibacterial activities. It is also well known that pyrazoline derivatives show antibacterial and antifungal activities.

In our study, it has been aimed that the synthesis and antimicrobial evaluation of new 1-[(N,N-disubstituted thiocarbamoylthio)acetyl]-3-(2-thienyl)-5-aryl-2-pyrazoline derivatives which include dithiocarbamate and pyrazoline moieties.

Desired original twenty-eight compounds were synthesized by reacting 1-(2-chloroacetyl)-3-(2-thienyl)-5-aryl-2-pyrazoline derivatives with dithiocarbamates having initial substances.

Physical properties,  $R_f$  values on thin layer chromatography,  $R_t$  values on high pressure liquid chromatography and UV absorption properties of the compounds have been determined and their structure has been elucidated by IR,  $^1\text{H-NMR}$ , MS spectra and elemental analysis.

Promising results have been obtained from the *in-vitro* antifungal and antibacterial activities of eighteen compounds, which include some of the starting and resulted compounds.

**Key Words:** Dithiocarbamate, 2-Pyrazoline, Antifungal activity, Antibacterial activity

## TEŞEKKÜR

Kıymetli bilgi, eleştiri ve yönlendirmelerini esirgemeyerek, anlayıő ve hoőgörsü ile çalıőmalarımı destekleyen tez danıőmanım Sayın Hocam Prof. Dr. Gülhan TURAN'a,

Çalıőmalarım boyunca her zaman desteğini ve yardımını gördüğüm Sayın Dekanım, Prof. Dr. Ümit UÇUCU'ya,

Akademik çalıőmalarım boyunca yardım ve desteklerini gördüğüm, Sayın Hocam Prof. Dr. Őeref DEMİRAYAK olmak üzere Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Spektroskopik analizleri gerçekleőtiren Fransa Montpellier Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya ABD. Öğretim üyesi Sayın Dr. Pierre CHEVALLET'ye,

Antifungal ve antibakteriyel aktivite testlerini gerçekleőtiren Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Merih KIVANÇ'a ve Araştırma Görevlisi Meral YILMAZ'a,

Her türlü desteği, güveni ve sevgisinden dolayı değerli eőim Fulya ÖZDEMİR'e ve őahsında bütün aileme en içten teőekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO VE ŞEKİLLER	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİSİ	5
2.1. Ditiyokarbamat türevlerinin sentez yöntemleri	5
2.2. Ditiyokarbamat türevleri üzerine yapılmış antimikrobiyal aktivite çalışmaları	6
2.3. Pirazolin halka yapısı hakkında genel bilgiler	13
2.4. Pirazolin halkasının genel sentez yöntemleri	15
2.5. Pirazolin türevleri üzerine yapılmış antimikrobiyal aktivite çalışmaları	17
2.6. Tiyofen halka sistemi üzerine genel bilgiler	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
3.1. Kullanılan kimyasal madde ve aletler	30
3.1.1. Kullanılan aletler	30
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler	31
3.1.3. Sentezlenen bileşiklerin analizi	32
4. DENEYSEL KISIM	34
4.1. Bileşiklerin sentezleri	34
4.1.1. 1-(2-Tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on türevlerinin genel sentez yöntemi	34
4.1.2. 3-(2-Tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi	37
4.1.3. 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi (A)	41
4.1.4. N,N-Disüstitüe ditiyokarbamik asidlerin sodyum tuzlarının genel sentez yöntemi	49



4.1.5. 1-[(N,N-Disübstitütetiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril -2-pirazolin türevlerinin (B) elde edilişleri	51
4.2. Antimikrobiyal etki çalışmaları	86
4.2.1. Antimikrobiyal testler için mikroorganizmaların canlandırılması	86
4.2.2. Agar difüzyon tekniği	86
4.2.2.1. Bakteri ve mayalar	86
4.2.2.2. Filamentli funguslar	87
4.2.3. Antimikrobiyal testlerde kullanılan mikroorganizmalar	89
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	90
5.1. Bileşiklerin sentezi	90
5.1.1 1-(2-Tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on genel sentez yöntemi	90
5.1.2. 3-(2-Tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi	91
5.1.3. 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi (A)	93
5.1.4. N,N-Disübstitüe ditiyokarbamik asid tuzlarının genel sentez yöntemi	95
5.1.5. 1-[(N,N-Disübstitütetiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2- pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi (B)	95
5.2. Spektral verilerin değerlendirilmesi	98
5.2.1. UV spektrumlarının değerlendirilmesi	98
5.2.2. IR spektrumlarının değerlendirilmesi	98
5.2.3. <sup>1</sup> H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	98
5.2.4. Kütle (FAB) spektrumlarının değerlendirilmesi	101
5.3. Antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçlarının değerlendirilmesi	101
6. KAYNAKLAR	104
7. EKLER	125
Ek 1. Bileşik A-1'e ait IR spektrumu	125
Ek 2. Bileşik A-2'ye ait IR spektrumu	126
Ek 3. Bileşik A-3'e ait IR spektrumu	127
Ek 4. Bileşik A-4'e ait IR spektrumu	127
Ek 5. Bileşik A-5'e ait IR spektrumu	128
Ek 6. Bileşik A-6'ya ait IR spektrumu	129
Ek 7. Bileşik A-7'ye ait IR spektrumu	129

Ek 8.	Bileşik B-1'e ait IR spektrumu	130
Ek 9.	Bileşik B-2'ye ait IR spektrumu	130
Ek 10.	Bileşik B-3'e ait IR spektrumu	131
Ek 11.	Bileşik B-4'e ait IR spektrumu	131
Ek 12.	Bileşik B-5'e ait IR spektrumu	132
Ek 13.	Bileşik B-6'ya ait IR spektrumu	132
Ek 14.	Bileşik B-7'ye ait IR spektrumu	133
Ek 15.	Bileşik B-8'e ait IR spektrumu	134
Ek 16.	Bileşik B-9'a ait IR spektrumu	134
Ek 17.	Bileşik B-10'a ait IR spektrumu	135
Ek 18.	Bileşik B-11'e ait IR spektrumu	136
Ek 19.	Bileşik B-12'ye ait IR spektrumu	136
Ek 20.	Bileşik B-13'e ait IR spektrumu	137
Ek 21.	Bileşik B-14'e ait IR spektrumu	137
Ek 22.	Bileşik B-15'e ait IR spektrumu	138
Ek 23.	Bileşik B-16'ya ait IR spektrumu	138
Ek 24.	Bileşik B-17'ye ait IR spektrumu	139
Ek 25.	Bileşik B-18'e ait IR spektrumu	139
Ek 26.	Bileşik B-19'a ait IR spektrumu	140
Ek 27.	Bileşik B-20'ye ait IR spektrumu	141
Ek 28.	Bileşik B-21'e ait IR spektrumu	142
Ek 29.	Bileşik B-22'ye ait IR spektrumu	143
Ek 30.	Bileşik B-23'e ait IR spektrumu	143
Ek 31.	Bileşik B-24'e ait IR spektrumu	144
Ek 32.	Bileşik B-25'e ait IR spektrumu	144
Ek 33.	Bileşik B-26'ya ait IR spektrumu	145
Ek 34.	Bileşik B-27'ye ait IR spektrumu	145
Ek 35.	Bileşik B-28'e ait IR spektrumu	146
Ek 36.	Bileşik A-2'ye ait NMR spektrumu	147
Ek 37.	Bileşik A-4'e ait NMR spektrumu	148
Ek 38.	Bileşik A-6'ya ait NMR spektrumu	150
Ek 39.	Bileşik A-7'ye ait NMR spektrumu	151

Ek 40.	Bileşik B-1'e ait NMR spektrumu	152
Ek 41.	Bileşik B-2'ye ait NMR spektrumu	153
Ek 42.	Bileşik B-3'e ait NMR spektrumu	154
Ek 43.	Bileşik B-4'e ait NMR spektrumu	155
Ek 44.	Bileşik B-6'ya ait NMR spektrumu	156
Ek 45.	Bileşik B-7'ye ait NMR spektrumu	157
Ek 46.	Bileşik B-8'e ait NMR spektrumu	158
Ek 47.	Bileşik B-9'a ait NMR spektrumu	159
Ek 48.	Bileşik B-10'a ait NMR spektrumu	160
Ek 49.	Bileşik B-12'ye ait NMR spektrumu	161
Ek 50.	Bileşik B-13'e ait NMR spektrumu	162
Ek 51.	Bileşik B-16'ya ait NMR spektrumu	164
Ek 52.	Bileşik B-18'e ait NMR spektrumu	166
Ek 53.	Bileşik B-19'a ait NMR spektrumu	167
Ek 54.	Bileşik B-20'ye ait NMR spektrumu	168
Ek 55.	Bileşik B-21'e ait NMR spektrumu	169
Ek 56.	Bileşik B-24'e ait NMR spektrumu	170
Ek 57.	Bileşik B-25'e ait NMR spektrumu	171
Ek 58.	Bileşik B-26'ya ait NMR spektrumu	172
Ek 59.	Bileşik B-28'e ait NMR spektrumu	173
Ek 60.	Bileşik A-2'ye ait kütle spektrumu	174
Ek 61.	Bileşik A-4'e ait kütle spektrumu	175
Ek 62.	Bileşik A-6'ya ait kütle spektrumu	176
Ek 63.	Bileşik A-7'ye ait kütle spektrumu	177
Ek 64.	Bileşik B-1'e ait kütle spektrumu	178
Ek 65.	Bileşik B-2'ye ait kütle spektrumu	179
Ek 66.	Bileşik B-3'e ait kütle spektrumu	180
Ek 67.	Bileşik B-4'e ait kütle spektrumu	181
Ek 68.	Bileşik B-6'ya ait kütle spektrumu	182
Ek 69.	Bileşik B-7'ye ait kütle spektrumu	183
Ek 70.	Bileşik B-8'e ait kütle spektrumu	184
Ek 71.	Bileşik B-9'a ait kütle spektrumu	185

Ek 72. Bileşik B-10'a ait kütle spektrumu	186
Ek 73. Bileşik B-12'ye ait kütle spektrumu	187
Ek 74. Bileşik B-13'e ait kütle spektrumu	188
Ek 75. Bileşik B-16'ya ait kütle spektrumu	189
Ek 76. Bileşik B-18'e ait kütle spektrumu	190
Ek 77. Bileşik B-19'a ait kütle spektrumu	191
Ek 78. Bileşik B-20'ye ait kütle spektrumu	192
Ek 79. Bileşik B-21'e ait kütle spektrumu	193
Ek 80. Bileşik B-24'e ait kütle spektrumu	194
Ek 81. Bileşik B-25'e ait kütle spektrumu	195
Ek 82. Bileşik B-26'ya ait kütle spektrumu	196
Ek 83. Bileşik B-27'ye ait kütle spektrumu	197
Ek 84. Bileşik B-28'e ait kütle spektrumu	198
8. ÖZGEÇMİŞ	199

## TABLO VE ŞEKİLLER

<b>Tablo 1.</b> A grubu bileşikler	3
<b>Tablo 2.</b> B grubu bileşikler	4
<b>Tablo 3.</b> Antimikrobiyal aktivite testlerinde kullanılan mikroorganizmalar	89
<b>Tablo 4.</b> A Grubu bileşiklerin kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, erime dereceleri ve % verimleri	94
<b>Tablo 5.</b> B Grubu bileşiklerin kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, erime dereceleri ve % verimleri	97
<b>Tablo 6.</b> Antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçları ( $\mu\text{g/mL}$ )	103

<b>Şema 1.</b>	1-(2-Tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma	90
<b>Şema 2.</b>	3-(2-Tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma	92
<b>Şema 3.</b>	1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma	93
<b>Şema 4.</b>	N,N-Disüstitüeditiyokarbamik asid sodyum tuzu türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma	95
<b>Şema 5.</b>	1-[(N,N-Disüstitütetiyoarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma	96

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

sit-P450 : Sitokrom-P450 (enzim)

$\mu\text{g/mL}$  : Mikrogram / mililitre

DMSO : Dimetilsülfoksit

MİK : Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu

İTK : İnce Tabaka Kromatografisi

$R_f$  : Retention Factor (Alıkonma Faktörü)

DMF : Dimetilformamit

TBAI : Tetrabütilamonyum İyodür

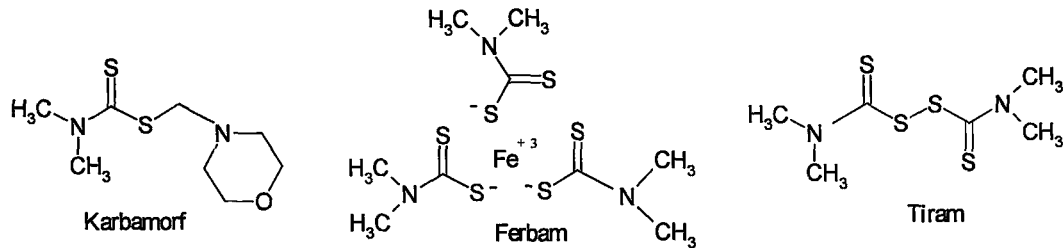
## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

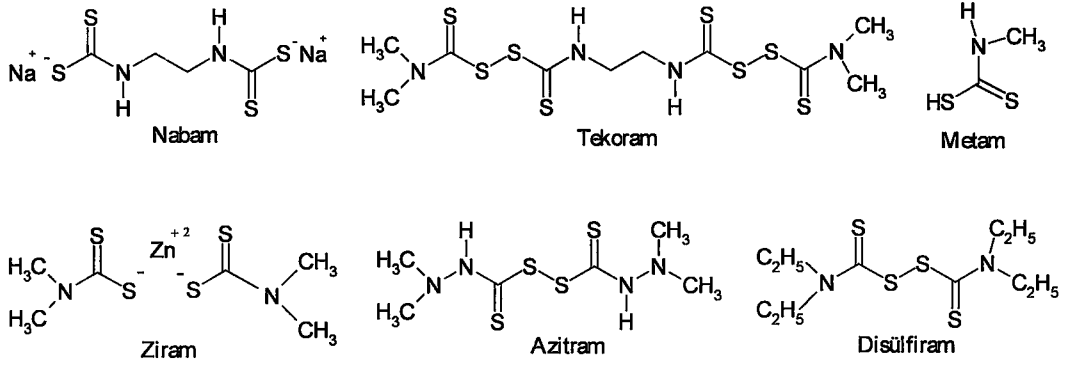
Funguslar, fotosentetik olmayan tek hücreli koloniler (maya) veya filamentli çok hücreli agregatlar (küf) halinde üreyen ökaryotlardır. Fungusların çoğu toprak veya bitkilerde yaşayan saprofitlerdir. Az sayıda fungus, insan ve hayvanlarda hastalığa yol açar.

Mikotik (fungal) enfeksiyonlar antifungal ilaçlarla tedavi edilirler. Bu ajanlar, fungusit veya fungostatik olabilirler ve tıp, tarım ve veteriner hekimlikte geniş kullanım alanları vardır [1]. Son yirmi-otuz yıllık süreçte sistemik fungal enfeksiyonlarda artma meydana gelmiştir. Bu artışta rol oynayan bir faktör, bağırsağın patojen olmayan florasını ortadan kaldıran geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun bir şekilde kullanılmasıdır. Diğer bir faktör ise, insan immün yetmezlik virüsüne (HIV), immünoşüpresan ilaçlara ve kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak, immün yanıtları azalan bireylerin sayısındaki artmadır. Bu faktörler, fırsatçı fungal enfeksiyonların meydana gelmesini kolaylaştırmaktadır.

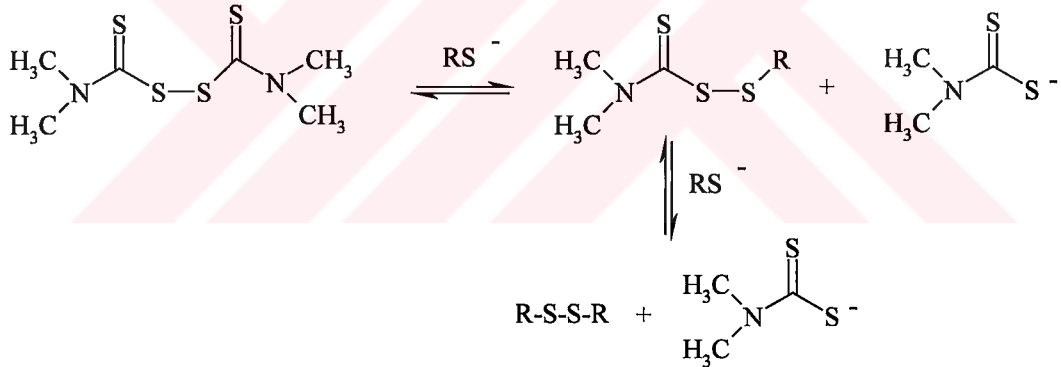
Tarih boyunca kükürt ve bazı kükürtlü bileşiklerin fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Kükürtlü bileşiklerden en yaygın kullanılanları, ditiyokarbamat türevleridir.

Tarım alanında kullanılan ditiyokarbamat fungusidler; azitram, karbamorf, kufraneb, kuprobam, disülfiram, ferbam, metam, nabam, tekoram, tiram, ziram'dır. Bu bileşikler, fungusit olarak bitkilerin tohumlarını, meyvalarını ve yapraklarını korumak amacıyla kullanılırlar [2-3].

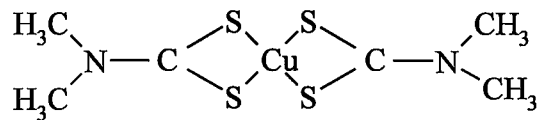




Tiyokarbonil bileşiklerin etki mekanizmaları incelendiğinde, fungusların hücre duvarı sentezinde kullandıkları sitokrom P-450 enzimini, yarışmalı olarak inhibe ederek etki gösterdikleri düşünülmektedir [4]. Ayrıca sülfidril grubu taşıyan enzim veya koenzimlerle etkileşerek fungus metabolizmasını inhibe ettikleri ileri sürülmektedir [1].

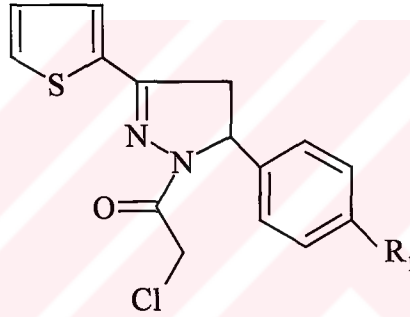


Bununla birlikte tiyokarbamatların bazıları, yapısında metal de bulunan çok sayıda enzimi inhibe ederler. Bu durumda, tiyokarbamatların etki yöresinin hücre membranındaki metal atomları olduğu ve muhtemelen katyonik kompleksler oluşturdukları da düşünülmektedir [1].



Ditiyokarbamatların sahip oldukları bu çok yönlü fungusit etki, çalışmanın oluşturulmasında önemli ipuçları vermiştir.

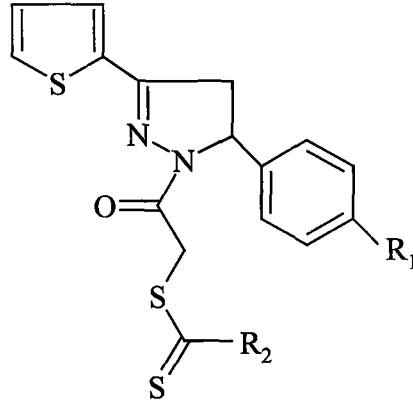
Bu amaçla ditiyokarbamat yapısı, antimikrobiyal aktivitesi yönünden önemli bir yapı olan 1-(2-kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevleriyle (A grubu bileşikler) kondanse edilerek yeni 1-[(N,N-disübstitüe-tiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevi bileşikler (B grubu bileşikler) elde edilmiştir. Elde edilen yeni bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmış ve bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır.



**Tablo 1.** A grubu bileşikler

No	R <sub>1</sub>	E.D.(°C) Deneysel	E.D.(°C) Literatür	Verim (%)
1	H	126	-	76
2	CH <sub>3</sub>	130	-	62
3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	145	-	78
4	OH	250	-	69
5	OCH <sub>3</sub>	120	124 [143]	68
6	F	143-144	-	64
7	Cl	118	148 [143]	73





**Tablo 2. B grubu bileşikler**

No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	E.D.(°C)	Verim (%)
B-1	H	Pirolidin-1-il	149	45
B-2	H	Piperidin-1-il	105-106	52
B-3	H	Morfolin-1-il	144	48
B-4	H	Tiyomorfolin-1-il	161	50
B-5	CH <sub>3</sub>	Pirolidin-1-il	98	41
B-6	CH <sub>3</sub>	Piperidin-1-il	110-113	47
B-7	CH <sub>3</sub>	Morfolin-1-il	116-118	49
B-8	CH <sub>3</sub>	Tiyomorfolin-1-il	91-93	51
B-9	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Pirolidin-1-il	83-84	65
B-10	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Piperidin-1-il	89	68
B-11	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Morfolin-1-il	86	69
B-12	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Tiyomorfolin-1-il	87	71
B-13	OH	Pirolidin-1-il	121-123	49
B-14	OH	Piperidin-1-il	180-182	50
B-15	OH	Morfolin-1-il	203	56
B-16	OH	Tiyomorfolin-1-il	208	58
B-17	OCH <sub>3</sub>	Pirolidin-1-il	73	56
B-18	OCH <sub>3</sub>	Piperidin-1-il	79	53
B-19	OCH <sub>3</sub>	Morfolin-1-il	84	57
B-20	OCH <sub>3</sub>	Tiyomorfolin-1-il	168	59
B-21	F	Pirolidin-1-il	139	49
B-22	F	Piperidin-1-il	77-80	51
B-23	F	Morfolin-1-il	119	53
B-24	F	Tiyomorfolin-1-il	171-172	56
B-25	Cl	Pirolidin-1-il	108	64
B-26	Cl	Piperidin-1-il	108-109	63
B-27	Cl	Morfolin-1-il	89-92	66
B-28	Cl	Tiyomorfolin-1-il	166	67

## 2. KAYNAK BİLGİSİ

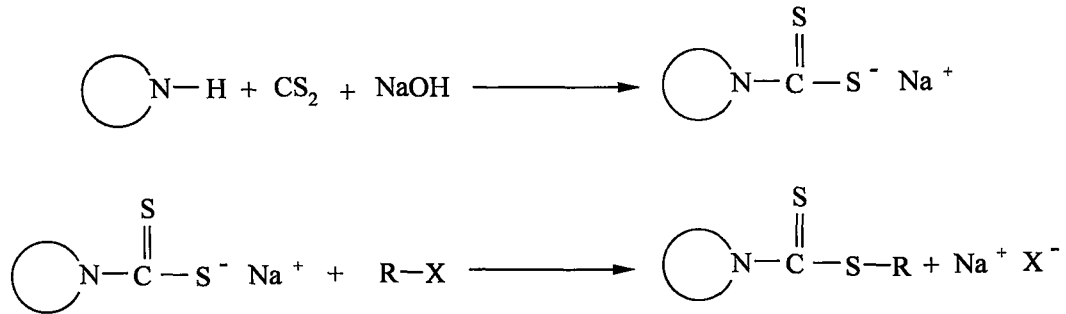
BERNTHSEN ve FRIESE tarafından bilim dünyasına sunulan ditiyokarbamik asit esterleri, literatürde genellikle esteri oluşturan diğer ana gruplara göre sınıflandırılarak kaydedilmektedir. Bu durum, bu grup bileşiklere yönelik literatür araştırmalarında, bileşiklerin kaydının bulunmasını zorlaştırıcı en önemli neden olarak bildirilmiştir [6].

Literatürde N,N-disübstitüe ditiyokarbamoik asit esterlerinin değişik biyolojik aktivitelerine rastlanmıştır. Bu türevlerin en önemli etkileri, antifungal [4, 5-18, 21-25, 27], antibakteriyel [6, 8-15, 17, 19-24, 26, 27], antiviral [28], antikolinerjik [29-35], antihistaminik [31, 35], antiparkinson [36], antihelmentik [37], herbisit ve nematosit [38], antispazmodik [29, 30, 34, 39, 40], antitümör [41-42] ve antihipertansif [43] olarak sayılabilir.

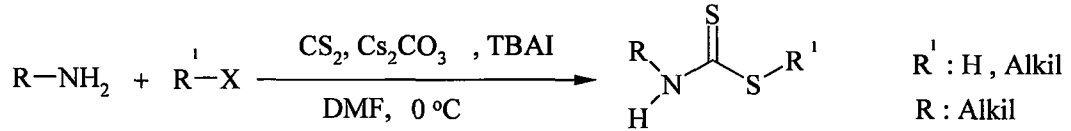
### 2.1. Ditiyokarbamat türevlerinin sentez yöntemleri

Disübstitüe ditiyokarbamik asit esterlerinin elde edilmesinde kullanılan en bilinen yöntem, ditiyokarbamik asit tuzlarının alkil halojenürlerle verdiği yer değiştirme reaksiyonudur.

BERNTHSEN ve FRIESE, sekonder aminlerin alkali ortamda karbon sülfür ile reaksiyonundan elde ettikleri ditiyokarbamik asit tuzlarını alkil halojenürlerle reaksiyona sokarak ditiyokarbamik asit esterlerini elde etmişlerdir [5].

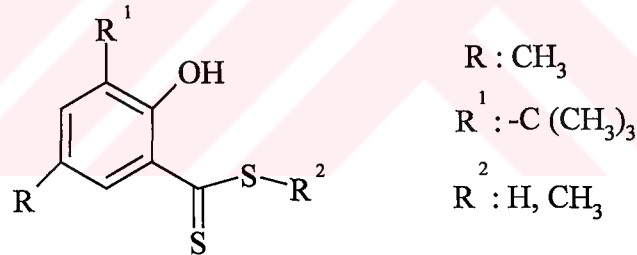


Sezyum karbonatlı ortamda, tetrabütülamonyum iyodür (TBAI), tetrabütülamonyum sülfat, benziltriethylamonyum klorür gibi faz transfer katalizörleri yardımıyla, alkil halojenürlerle karbon sülfürden de yararlanılarak, aminlerin tiyokarbamata dönüşmesi kolaylaşmıştır. Bilinen metodlarla karşılaştırıldığında bu yöntemin kolay, seçici ve etkili olduğu görülmektedir [44].

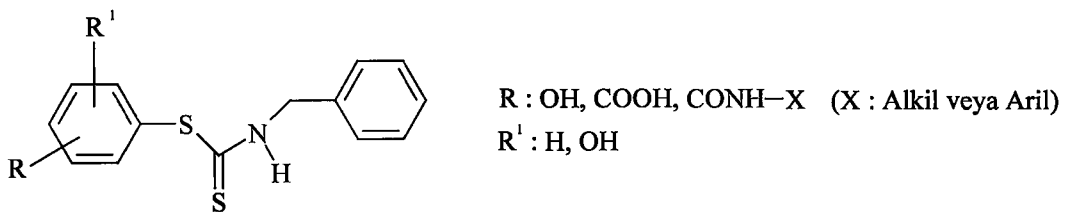


## 2.2. Ditiyokarbamat türevleri üzerinde yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmaları

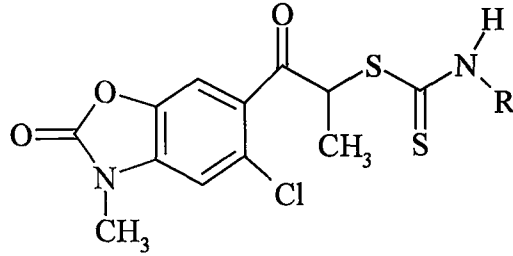
FUCHSMAN ve MEEK [6], metil ditiyosalisilat türevlerini sentezleyerek, antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini araştırmıştır.



MAZZA ve arkadaşları [7], benzeniyollerle benzil izotiyosiyanatları kondanse ederek N-benzilditiyokarbamik asit aril esteri türevi bileşikleri hazırlayıp bunların antifungal aktivitelerini araştırmışlardır. Bileşiklerin antifungal etki gösterdikleri belirtilmiştir.

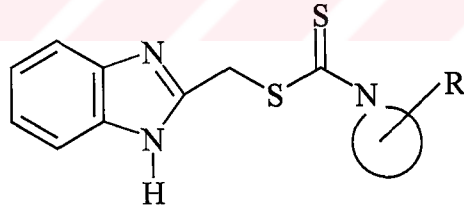


ŞAFAK ve arkadaşları tarafından [8], 3-metil-5-kloro-6-(2-bromopropionil)-2-benzoksazolinonla, süstitüe potasyum ditiyokarbamat türevlerinin reaksiyonu ile 3-metil-5-kloro-6-[2-(N-süstitüetiyokarboniltiyo)-propionil]-2-benzoksazolinon türevleri hazırlanmıştır. Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri çeşitli mikroorganizmalara karşı araştırılmıştır.



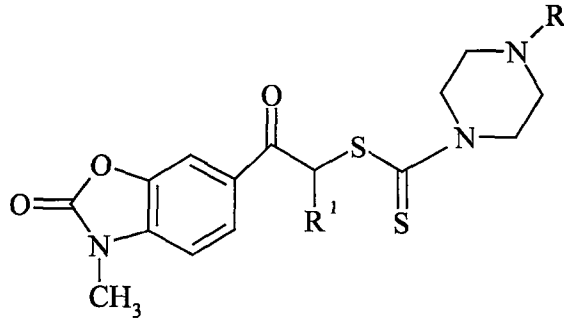
R : Alkil, aril alkil

ŞAFAK ve çalışma grubu [9] tarafından, bazı S-(benzimidazol-2-il-metil)-N,N-disüstitüe ditiyokarbamatların sentezleri gerçekleştirilerek, bu türevlerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri mikrobroth dilüsyon yöntemi kullanılarak araştırılmıştır.



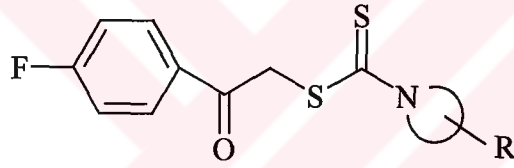
R : H, CH<sub>3</sub>

ERDOĞAN ve arkadaşları ile ŞAFAK ve arkadaşları [10, 11], 4-süstitüe-piperazinoditiyokarbamik asit esterlerini, potasyum 4-süstitüe-piperazinoditiyokarbamatların 3-metil-6-bromoasetil- ve 3-metil-6-(2-bromopropionil)-2- benzoksazolinonlarla reaksiyonu sonucu hazırlamışlardır. Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri, agar difüzyon metodu kullanılarak incelenmiş, diskler etrafında inhibisyon zonunun oluşmadığı gözlenmiştir.



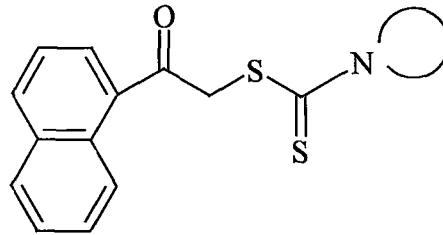
R : Alkil, Aril,  $\text{N}$ -  
 $\text{R}^1$  : H, CH<sub>3</sub>

PİLLİ ve çalışma grubu [12], 4-florofenaçil bromürü uygun potasyum ditiyokarbamat türevleri ile reaksiyona sokarak S-(4-florobenzoilmetil)-N,N-disübstitüe ditiyokarbamat türevlerini elde etmiş ve bunların antibakteriyel ile antifungal aktivitelerini incelemiştir.

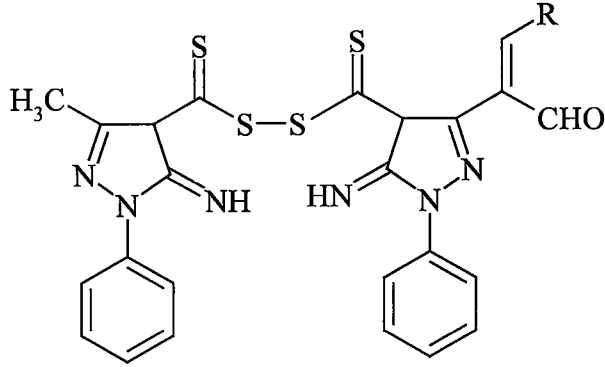


R : H, CH<sub>3</sub>, Aril

ÖZKANLI ve çalışma grubu [13], 1-( $\alpha$ -bromoasetil)naftalen ile uygun potasyum ditiyokarbamatları reaksiyona sokarak yeni ditiyokarbamat türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini mikrobroth dilüsyon tekniğini kullanarak araştırmışlardır.

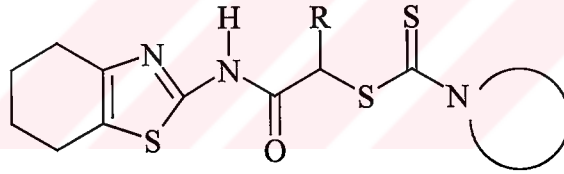


AWAD [14] 1993 yılında, dipirazolino-4,4'-ditiyokarbamat türevlerini sentezleyerek, oluşan ürünlerin antimikrobiyal etkilerini incelemiştir.



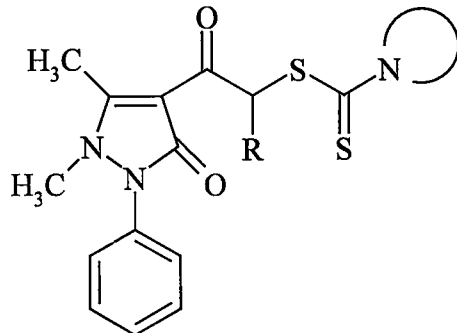
R : OH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

DEMİRAYAK ve YAMAÇ [15], 2-( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -metilasetamido)-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiyazol ile uygun N,N-disübstitüeditiyokarbamik asit sodyum tuzlarını reaksiyona sokarak 2-[ $\alpha$ -metil- $\alpha$ -(N,N-dialkilaminyokarboniltiyo)-asetamido]-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiyazol türevlerini sentezlemiştir. Elde edilen türevlerin antibakteriyel ve antifungal etkileri incelenmiştir.



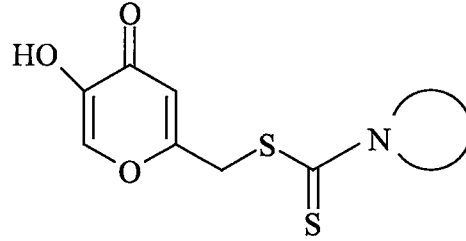
R : H, CH<sub>3</sub>

CESUR ve arkadaşları [16] tarafından, 4-( $\alpha$ -kloroasetil)antipirin ve 4-( $\alpha$ -kloropropiyonil)antipirin, N,N-ditiyokarbamik asit potasyum tuzu ile reaksiyona sokularak 4-[N,N-disübstitüe tiyokarbamoiltiyo)açıl]antipirin yapısında bileşikler sentezlenerek, bunların antifungal aktiviteleri incelenmiştir.

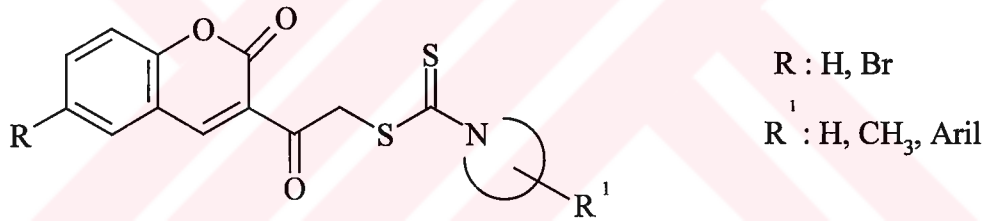


R : H, CH<sub>3</sub>

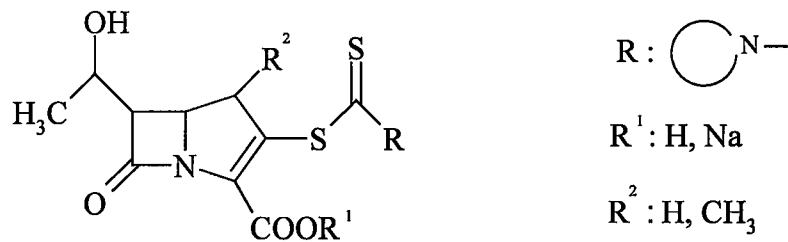
EROL ve çalışma grubu [17], kojik asidin bazı ditiyokarbamat türevlerini hazırlayarak, bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini mikrobroth dilüsyon tekniği kullanarak incelemişlerdir.



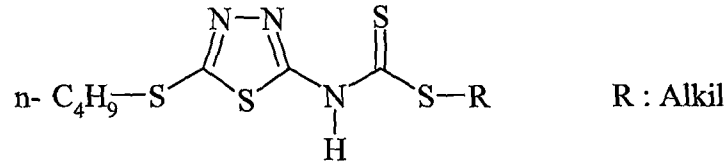
GÜRSOY ve arkadaşları [18] tarafından, 3-[(N,N-disübstitüe-tiyokarbamoiltiy)asetil]kumarin türevleri sentezlenerek, bunların antifungal aktiviteleri üzerinde araştırmalar yapmışlardır.



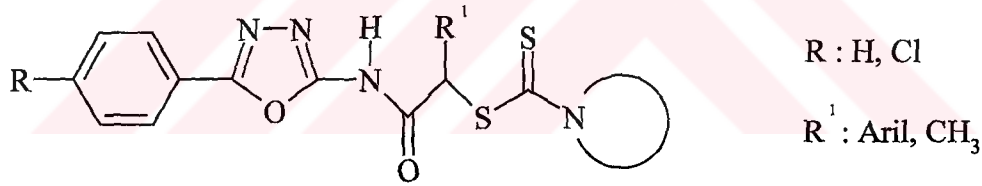
OHTAKE ve çalışma grubu [19, 20], karbapenemlerin 2 nolu konumlarına disübstitüe aminotiyokarboniltiy grubunu ekleyerek yeni çok sayıda ditiyokarbamat karbapenemleri ve bunların sodyum tuzlarını sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin, metisiline direnç kazanmış *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşu üzerindeki antibakteriyel etkilerini incelemişler ve sonuç olarak; sodyum tuzlarının, asit formuna göre daha etkili olduğunu göstermişlerdir.



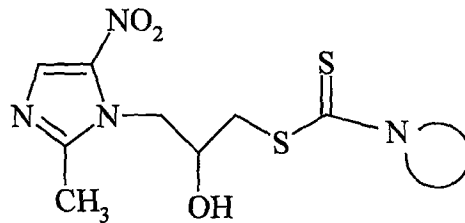
TSOTINIS ve çalışma grubu [21] tarafından, bazı 5-alkiltiyo-1,3,4-tiyadiazol-2-il ditiyokarbamik asid esterlerinin, özellikle *Penicillium notatum* ve *Aspergillus niger* suşlarına karşı kuvvetli antifungal aktivitelere sahip olduğu belirtilmiştir. Bununla beraber, *Candida albicans* ve *Saccharomyces cerevisiae* suşlarına karşı ise orta düzeyde aktivite göstermişlerdir.



ATEŞ ve arkadaşları [22] tarafından, bazı 5-aril-2-[(N,N-disübstitüe-tiyokarbamoiltiyo)açilamino]-1,3,4-oksadiazoller sentezlenerek, bunların antimikrobiyal aktiviteleri üzerine araştırmalar yapılmıştır. Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri mikrobroth dilüsyon tekniği kullanılarak araştırılmıştır.

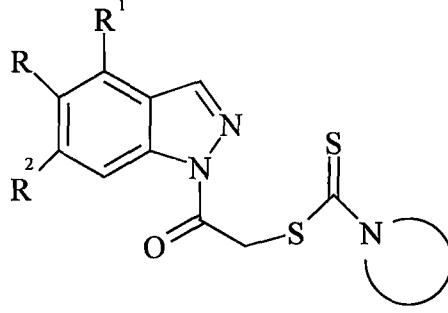


GÜNAY ve çalışma grubu [23] tarafından, 1-[3-[(N,N-disübstitüe-tiyokarbonil)tiyo]-2-hidroksipropil]-2-metil-5-nitro-1H-imidazol türevleri sentezlenerek, bunların antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri üzerinde çalışılmıştır. 5-Nitroimidazol türevlerinin funguslara karşı etkili olduğu bulunmuştur.





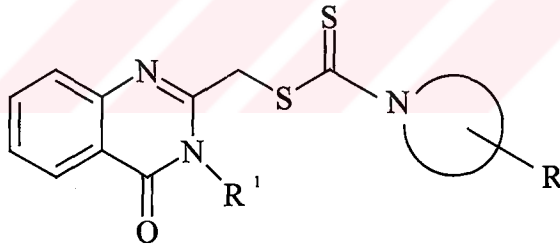
TURAN-ZITOUNI ve arkadaşları [24] tarafından, bazı 1-[(N,N-disübstitüeaminotiyokarboniltiyo)asetil]indazol türevleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir.



$R = R^1 : H, NO_2$

$R^2 : H, OH$

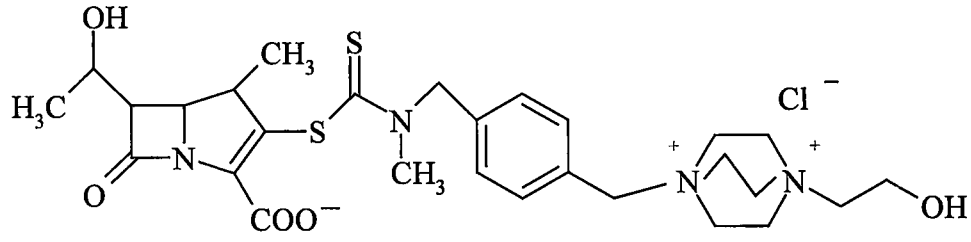
FARGHALY ve çalışma grubu [25] tarafından, N,N-disübstitüe ditiyokarbamoik asid türevlerinin potasyum tuzları, sırasıyla 2-bromometil-4(3H)-kinazolinonlar ve 3-aril-2-klorometil-4(3H)-kinazolinonlarla reaksiyona sokularak 2-[(N,N-disübstitüetiyokarbamoiltiyo)metil]kinazolinon türevi bileşikler sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin antifungal aktiviteleri araştırılmıştır.



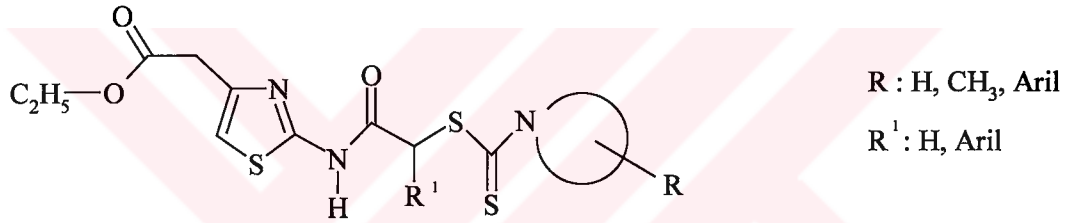
$R : H$

$R^1 : H, Aril$

IMAMURA ve araştırma grubu [26], 1-β-metilkarbapenemlerin ikinci konumunu disübstitüe aminotiyokarboniltiyo türevleri ile sübstitüe etmişlerdir. Oluşan bu grubu kuarternize ettikleri 1,4-diazabisikloktan ile sübstitüe ederek, yeni dikatyonik ditiyokarbamat karbapenemleri sentezlemişlerdir. Elde edilen bileşiklerin metisiline direnç kazanmış *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşu üzerindeki antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir.

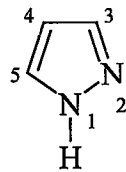


ATEŞ ve arkadaşlarının [27] yaptığı bir araştırmada, N,N-disübstitüe-ditiyokarbamoik asit türevlerinin potasyum tuzları ile [2-(2-kloroaçıl)amino-tiyazol-4-il]asetik asit etil esterleri reaksiyona sokularak 2-[2-(N,N-disübstitüe tiyokarbamoil-sülfanil)açılamino]tiyazol-4-il]asetik asit etil esterleri sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır.



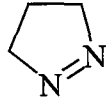
### 2.3. Pirazolin halka yapısı hakkında genel bilgiler

FISCHER ve KNÖVENAGEL [121] ondokuzuncu yüzyılın sonlarında, akroleinin fenil hidrazin ile reaksiyonunun pirazolin tipi bileşikleri verdiğini çalışmalarında göstermişlerdir. Bu araştırmalarda, hidrazin türevi ile  $\alpha$ ,  $\beta$ -enonun reaksiyonu sonucu pirazolin oluşumunun ilk örneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha sonra AUWERS ve arkadaşları [45-46], aynı yöntemle 1-fenil-2-pirazolin türevlerini sentezlemişlerdir.

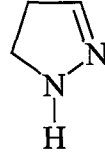


1H-Pirazol

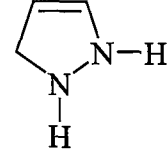
Pirazoldeki çifte bağlardan birinin indirgenip diğer çifte bağın halka içinde farklı konumlarda bulunması sonucu üç adet pirazolin formu oluşmaktadır [47].



4,5-Dihidro-3H-pirazol  
(1-Pirazolin)



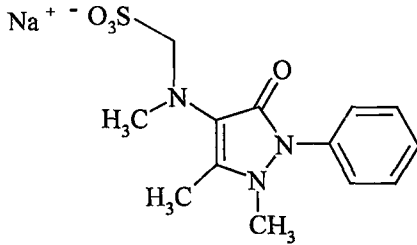
4,5-Dihidro-1H-pirazol  
(2-Pirazolin)



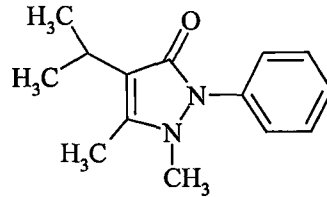
2,3-Dihidro-1H-pirazol  
(3-Pirazolin)

Literatürde pirazolin halkasının sahip olduğu değişik biyolojik aktiviteler üzerine yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu aktiviteler; antimikrobiyal [48-78], antidepresan [79-85], nöroprotektif [86-89], antikonvulsan [90-91], antiinflamatuar [92-100], analjezik [95, 96], antiartrit [97], lokal anestezik [101-102], hipoglisemik [103], hipotansif [104], insektisit [105-107], herbisit [108], mollusidal [109] olarak sıralanabilir.

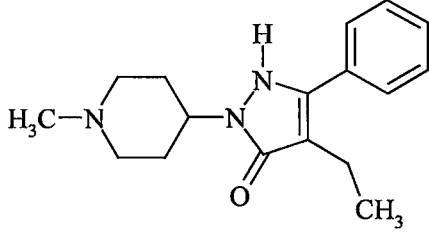
Günümüzde klinik kullanıma sunulmuş olan ve çeşitli amaçlarla kullanılan pirazolin türevi bileşikler piyasada bulunmaktadır. Bunlardan en bilineni dipirondur. Oral veya parenteral yolla kullanılabilen analjezik bir ilaçtır [110]. Bununla beraber henüz klinik kullanıma sunulmamış diğer pirazolin türevi bileşikler üzerine çalışmalar devam etmektedir.



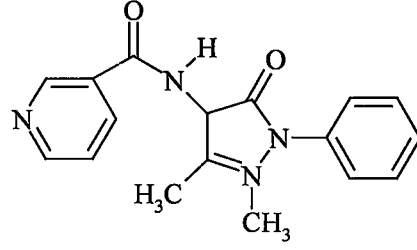
Dipiron (Analjezik, antipiretik) [110]



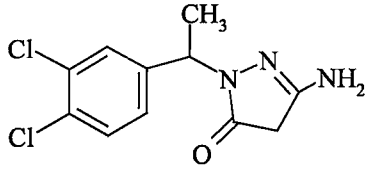
Propilfenazon  
(Analjezik, antipiretik, antiinflamatuar) [111]



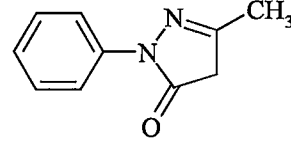
Piperilon (Analjezik) [112]



Nifenazon (Analjezik, antipiretik) [113]

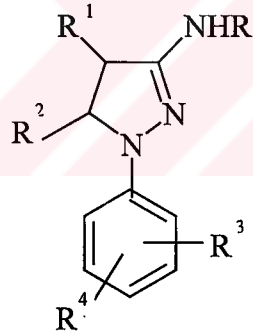


Muzolimin (Diüretik, antihipertansif) [114]



Norfenazon (Felç tedavisinde kullanılır) [115]

Yeni tür antifungal ajanlar üzerine yapılan çalışmalarda, pirazolin yapısı taşıyan bileşiklere de literatürde rastlanmaktadır.



R= H, alkil, asetil, aril

R¹ = R² = H, alkil, aril

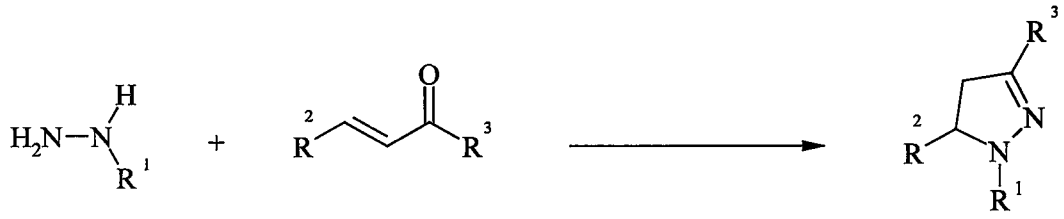
R³ = H, alkil, arilhalojenür

R⁴ = H, halojenür

[116-120]

#### 2.4. Pirazolin halkasının genel sentez yöntemleri

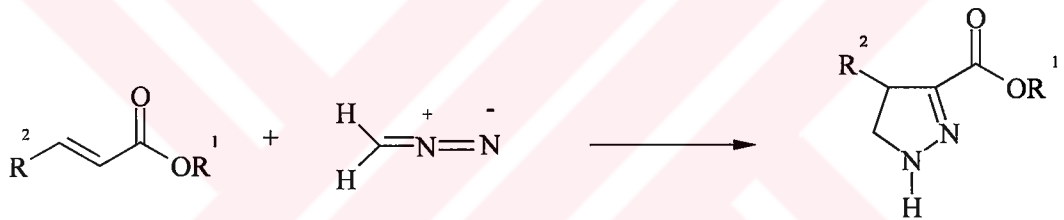
Günümüze kadar  $\alpha$ ,  $\beta$ -enonlar ile hidrazin türevlerinin reaksiyonu sonucu sayısız 2-pirazolin türevi bileşik sentezlenmiş bulunmaktadır. Bu yöntem, 2-pirazolinlerin hazırlanması için en bilinen metotlardan biri olarak geçerliliğini korumaktadır [121-122].



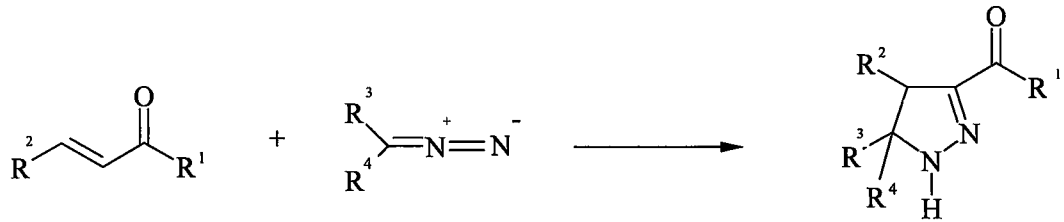
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Alkil}, \text{Aril}$

$\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Alkil}, \text{Aril}$

Yirminci yüzyılın başlarında,  $\alpha, \beta$ -Doymamış karbosiklik asit türevleriyle  $\alpha, \beta$ -enonların diazoalkanlarla reaksiyonunun keşfedilmesi, pirazolinlerin sentezlerinde ikinci bir dönüm noktası olmuştur. Diazometan, pirazolinlerin hazırlanmasına olanak veren en uygun reaktiftir [45-46, 121-122].

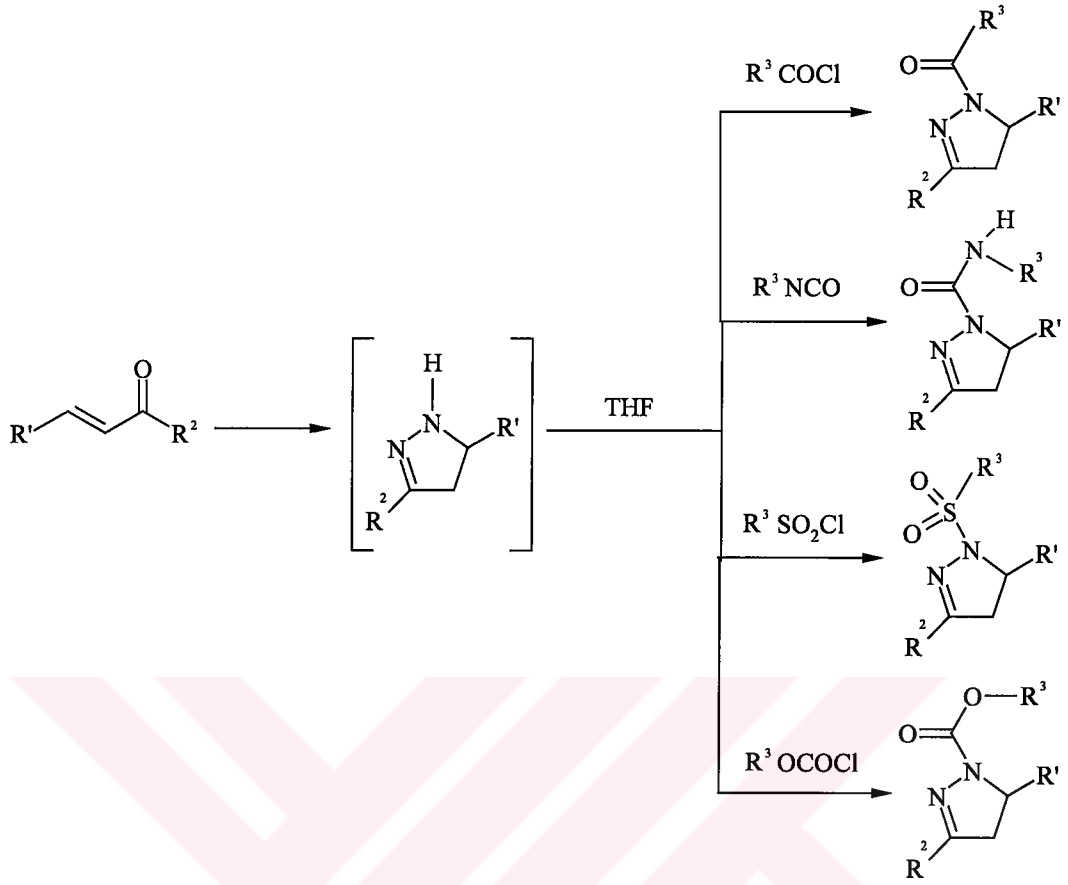


$\text{R}^1 = \text{Alkil}, \text{Aril}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Alkil}, \text{Aril}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = \text{H}$



$\text{R}^1 = \text{Alkil}, \text{Aril}; \text{R}^2 = \text{Aril}; \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{COOC}_2\text{H}_5$

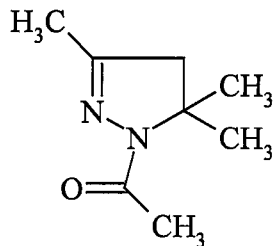
Son zamanlarda, polimer yapılu faz transfer katalizörleri kullanılarak, çok sayıda N-sübstitüe-2-pirazolin türevi bileşik sentezlenmiştir [123-125].



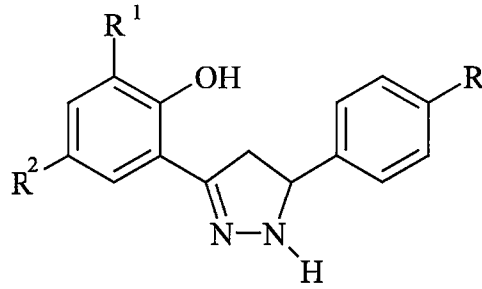
$R^1 = R^2 =$  Aril, heteroaril  $R^3 =$  Sikloalkil, aril, heteroaril

## 2.5. Pirazolin türevleri üzerine yapılmış antimikrobiyal aktivite çalışmaları

PESHIN ve arkadaşları [48] tarafından 1959 yılında 1-asetil-3,5,5-trimetil-2-pirazolinin bazı maya küf benzeri funguslara karşı etkinliğinin incelenmesi amacı ile başlatılan pirazolin halkasının antimikrobiyal aktivite çalışmaları, günümüze kadar çeşitli araştırmacılar tarafından sürdürülmüştür.



SHARMA ve çalışma grubu [49], 3 ve 5 nolu konumlarından süstitüe 2-pirazolin türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlar ve bileşiklerin çoğunun antifungal aktivite gösterdiklerini saptamışlardır. Bileşiklerin antibakteriyel aktivite taşımadıklarını görmüşlerdir.

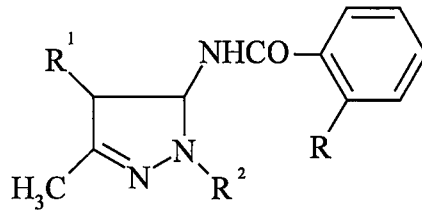


R : H, OCH<sub>3</sub>, Cl

R<sup>1</sup> : H, Br

R<sup>2</sup> : H, CH<sub>3</sub>

KHALIL ve arkadaşları [50] tarafından, N-(5-metil-3,4-dihidro-2H-pirazol-3-il)benzamid türevleri sentezlenmiş ve bunların antibakteriyel aktiviteleri mikrobroth dilüsyon metodu kullanılarak araştırılmıştır.

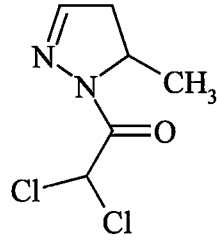


R : H, OH

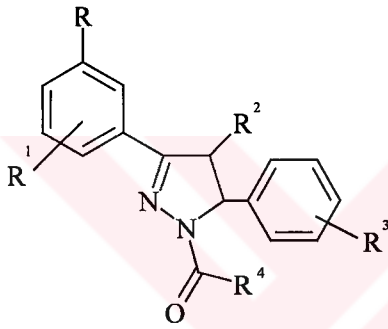
R<sup>1</sup> : Aril, heteroaril

R<sup>2</sup> : Aril, COCH<sub>3</sub>

SHOWA [51] tarafından, pirazolin türevi bileşiklerin sentezi yapılarak, bunların fungusit etkileri üzerine çalışmalar yapılmıştır. Özellikle, 1-dikloroasetil-5-metil-2-pirazolin bileşiinin antifungal aktiviteleri, zirai bitkilerde etken *Pyricularia oryzae*, *Diaporthe citri*, *Alternaria kikuihiana*, *Botrytis cinerea* ve *Colletotrichum lagenarium* filamentli funguslarına karşı araştırılmıştır.



SANGWAN ve çalışma grubu [52], 1,3,4,5 nolu konumlarından süstitüe 2-pirazolin türevlerinin antibakteriyel aktivitelerini, mikrobroth dilüsyon tekniği kullanarak araştırmışlar, ancak önemli bir aktiviteye rastlayamamışlardır.



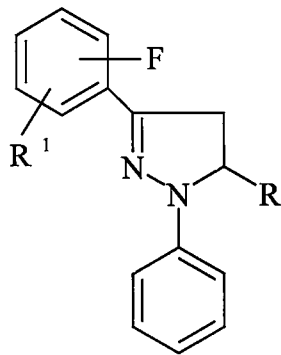
R : H, OH, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

R<sup>1</sup> : H, OCH<sub>3</sub>, COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Br

R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> : H, CH<sub>3</sub>

R<sup>3</sup> : H, OCH<sub>3</sub>

SACHCHAR ve SINGH [53] tarafından, 1,3,5 nolu konumlarından süstitüe 2-pirazolin türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir.

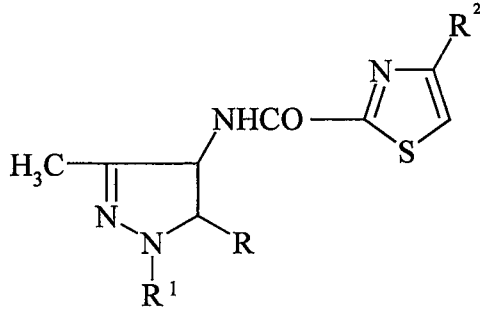


R : 2-furil, 2-tiyenil, 2-piridinil

R<sup>1</sup> : H, CH<sub>3</sub>, Cl, OH

MANDAL ve çalışma grubu [54] tarafından, 1,3,4,5 nolu konumlarından süstitüe 2-pirazolinlerin antibakteriyel aktivitelerini araştırmışlar, ancak önemli bir aktivite gözleyememişlerdir.



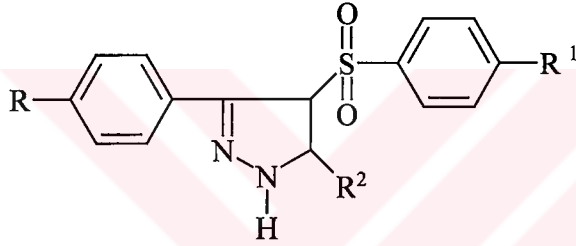


R : Aril

R<sup>1</sup> : Aril, asetil

R<sup>2</sup> : H, aril

SHINGARE ve SIDDIQUI [55] tarafından, 3,4,5 nolu konumlarından süstitüe edilmiş 2-pirazolin türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri, agar difüzyon tekniği kullanılarak çalışılmış ve bileşiklerin tümünün inaktif olduğu gözlenmiştir.

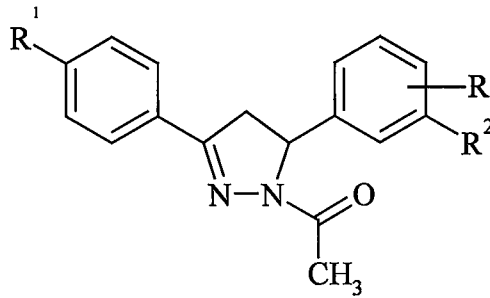


R : H, CH<sub>3</sub>

R<sup>1</sup> : H, CH<sub>3</sub>, Cl

R<sup>2</sup> : Aril veya Heteroaril

BİLGİN ve çalışma grubu [56-57] tarafından, bazı hidroksişalkon türevlerinin hidrazin hidratla asetik asid içinde reaksiyona sokulması ile, 1-asetil-3,5-difenil-2-pirazolin yapısı elde edilmiştir. Sentezi yapılan bileşiklerin antifungal aktiviteleri, agar difüzyon yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Ancak bileşiklerin funguslara karşı dikkate değer bir aktivite göstermedikleri saptanmıştır.

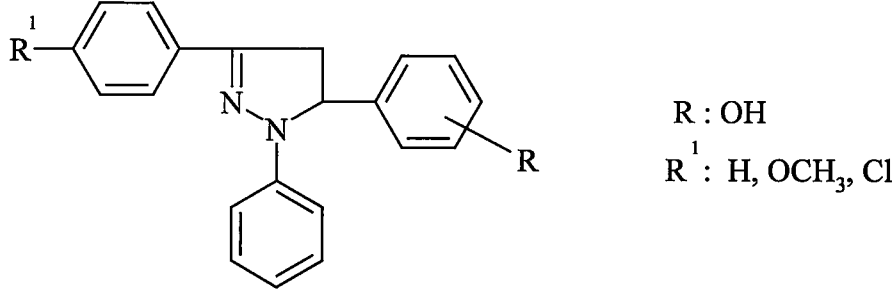


R : Aril

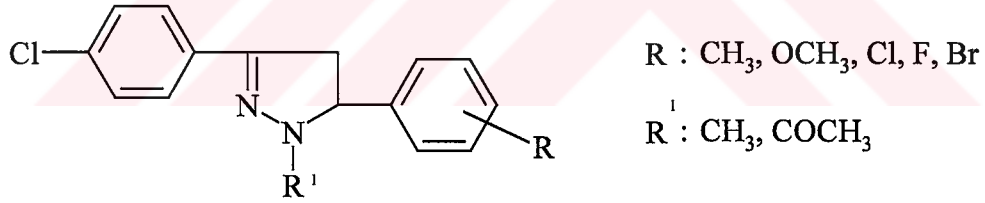
R<sup>1</sup> : H, OCH<sub>3</sub>, Cl

R<sup>2</sup> : H, Br

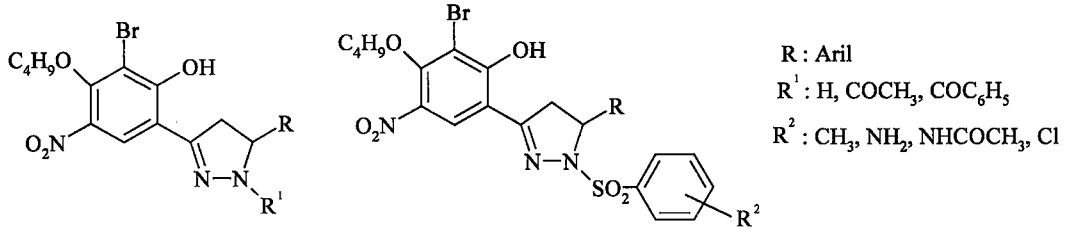
YULUĞ ve arkadaşları [58], bazı 1,3,5-trifenil-2-pirazolin türevlerinin küf benzeri funguslara (*Aspergillus niger*) karşı antifungal etkilerini agar difüzyon tekniğini kullanarak araştırmışlardır.



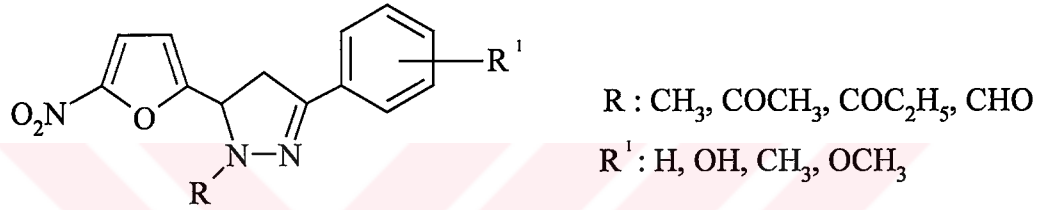
ŞAFAK ve çalışma arkadaşları [59-60] tarafından, 2-pirazolinlerin, 1,3,5 nolu konumlarından sübtitüe türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerini, mikrobroth dilüsyon tekniğini kullanarak incelemişler ve bileşiklerin minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerlerini saptamışlardır.



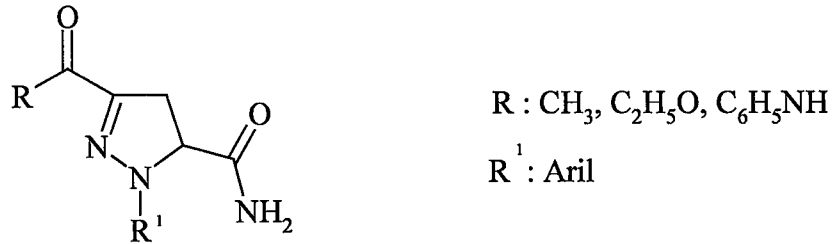
ANKHIWALA [61], 2-pirazolinlerin, 3 nolu konumunda 2-hidroksi-3-bromo-4-bütoksi-5-nitrofenil, 5 nolu konumunda sübtitüe fenil ve aril, 1 nolu pozisyonlarında, asetil, sülfonamit veya benzoil grubu taşıması durumunda antimikrobiyal aktiviteleri, agar difüzyon tekniği kullanılarak çalışılmıştır. Burada sülfonamit türevlerinin benzoil ve asetil türevlerine göre daha aktif olduğu gözlenmiştir.



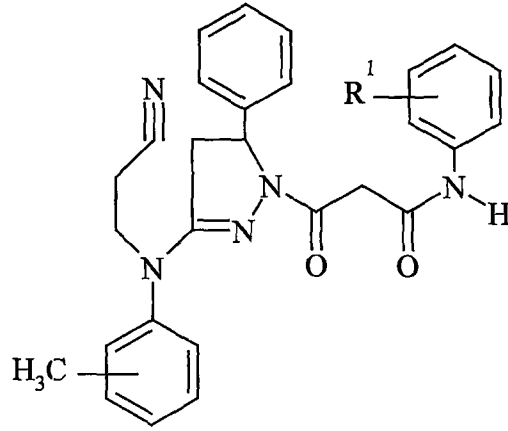
DESCACQ ve çalışma arkadaşları [62] tarafından, nitrofuran arilpirazolinlerin sentezleri gerçekleştirilerek bunların antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir.



HAMED ve çalışma grubu [63], 1,3,5 nolu konumlarından süstitüe 2-pirazolin türevlerinin antibakteriyel aktivitelerini incelemişler ve bileşiklerin tümünün inaktif olduğunu gözlemişlerdir.

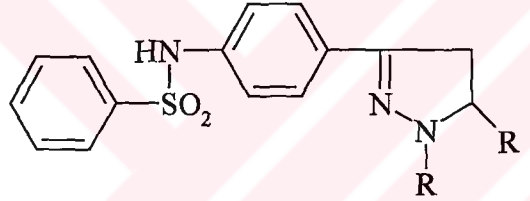


JOLLY ve PATHAK [64] tarafından, 1,3,5 nolu konumlarından süstitüe 2-pirazolin türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerini, agar difüzyon tekniğini kullanarak çalışmışlar ve bileşiklerin tümünün aktif olduğunu gözlemişlerdir.



$R^1$  : H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Cl

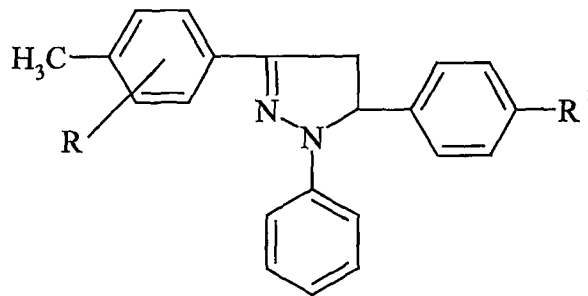
UPADHYAY ve çalışma grubu [65], 1,3,5 nolu konumlarından sübtitüe 2-pirazolin türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlar, bileşiklerin çoğunun orta düzeyde aktif olduğunu gözlemlemişlerdir.



R : Aril, Asetil

$R^1$  : Aril

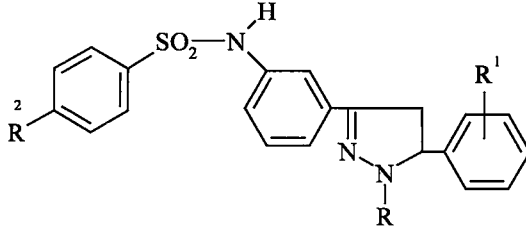
HASHASH ve arkadaşları [66], 1995 yılında 1,3,5 nolu konumlarından sübtitüe 2-pirazolinlerin antimikrobiyal aktivitelerini, agar difüzyon tekniğini kullanarak çalışmışlardır. Bu bileşiklerin çok hücreli funguslara karşı (*Fusarium oxysporium*, *Aspergillus fumigatus*) antifungal aktivite gösterdiğini kanıtlamışlardır. Ancak tek hücreli mayalara ve bakterilere karşı bir aktivite göstermediğini bildirmişlerdir.



R : NO<sub>2</sub>, Cl

$R^1$  : CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>

PATEL ve arkadaşları [67] ile 1997 yılında FERNANDES ve PAREKH [68] tarafından, 1,3,5 nolu konumlarından sübtitüe edilmiş 2-pirazolin türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri çalışılmıştır. Bileşiklerin tümünün orta düzeyde aktif olduğu görülmüştür.

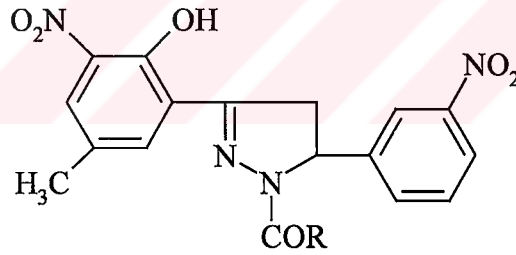


R : H, COCH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

R<sup>1</sup> : OCH<sub>3</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cl,  
3,4-di-OCH<sub>3</sub>, 3,4-di-Cl

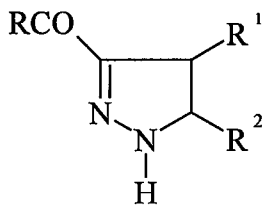
R<sup>2</sup> : H, Cl

RAGHUWANSHI ve DOSHI [69] tarafından, 2-pirazolinlerin, 1,3,5 nolu konumlarından sübtitüe edildiği türevlerin antimikrobiyal aktiviteleri, mikrobroth dilüsyon tekniği kullanılarak çalışılmıştır. Benzoil ve asetil türevlerinin, pirazolin türevlerine göre daha aktif olduğu görülmüştür.



R : CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

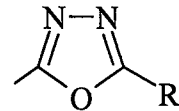
FAIDALLAH ve arkadaşları [70] tarafından, bazı etil 3-aroil-4-aril-2-pirazolin-5-karboksilatların antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri agar difüzyon metodu kullanılarak incelenmiştir. Ancak bileşiklerin önemli bir aktivite göstermedikleri saptanmıştır.



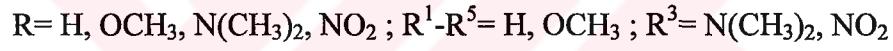
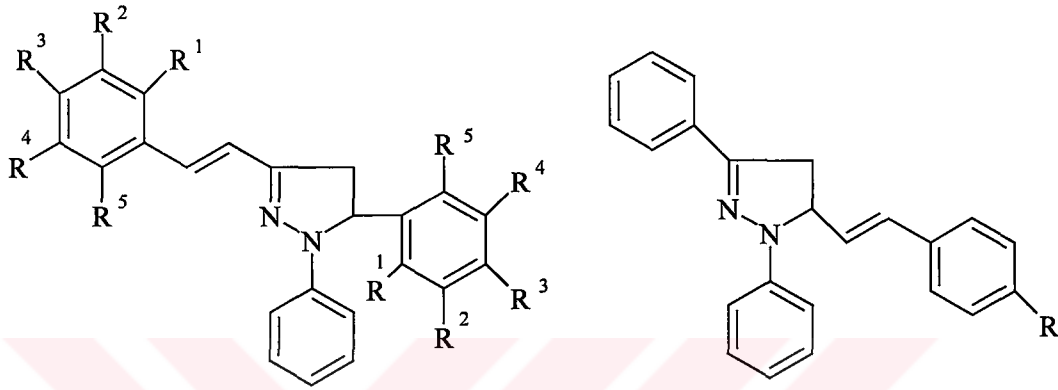
R : H, Aril

R<sup>1</sup> : Aril

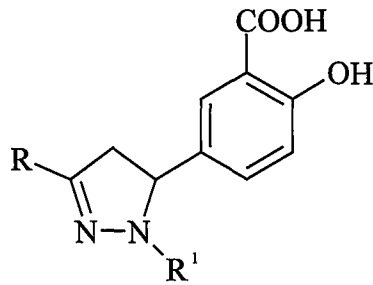
R<sup>2</sup> : COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CONHNH<sub>2</sub>,



NAUDURI ve REDDY [71] tarafından, 3-steril-1,5-difenil ve 5-steril-1,3-difenil-2-pirazolinlerin farklı türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı MİK değerlerine bakılarak antibakteriyel aktiviteleri araştırılmış ve sonuç olarak nitro, metoksi, dimetilamino sübstütientlerine sahip olan bileşiklerin, seri içindeki en yüksek aktiviteyi gösterdikleri gözlenmiştir.



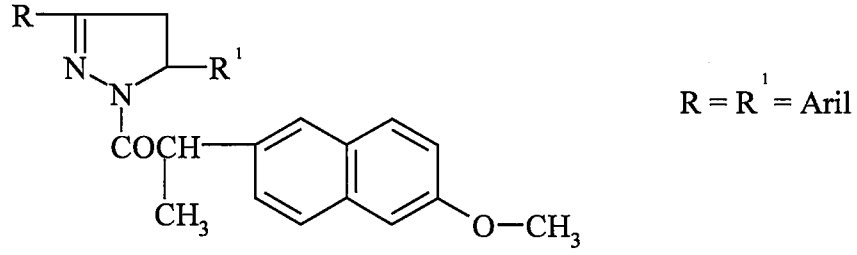
GRANT ve çalışma grubu [72] tarafından, 2-pirazolinlerin; 1,3,5 nolu konumlarından sübstitüe türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri agar difüzyon tekniği kullanılarak incelenmiş ve bileşiklerin tümünün aktif olduğu görülmüştür.



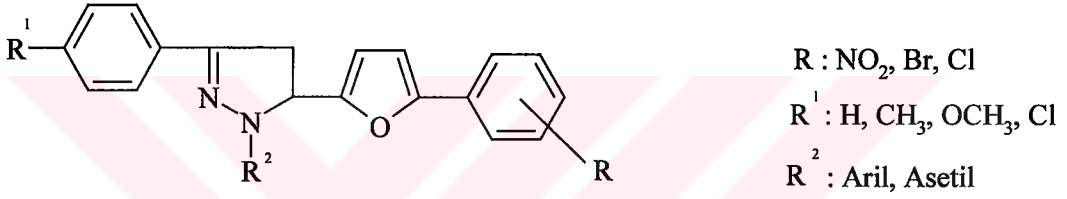
R : Aril

R' : Aril, Asetil

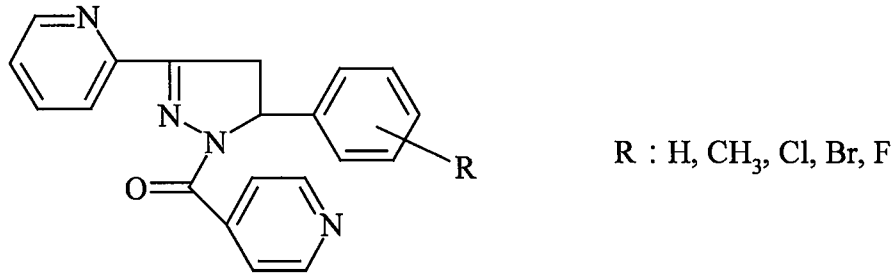
UDUPI ve arkadaşları [73] tarafından, 2-(6-metoksinaftil)propionik asidin pirazolin türevleri sentezlenerek, bunların biyolojik aktiviteleri incelenmiş, bileşiklerin önemli antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları görülmüştür.



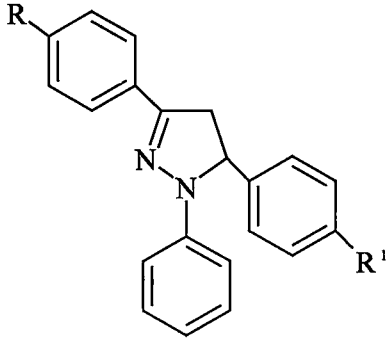
HOLLA ve arkadaşları [74] tarafından, 2-pirazolinlerin, 1, 3 ve 5 nolu konumlarından süstitüe türevlerinin antibakteriyel aktiviteleri mikrobroth dilüsyon tekniği kullanılarak çalışılmış ve bileşiklerin çoğunun orta derecede antibakteriyel aktivite gösterdiği gözlenmiştir.



MAMOLO ve çalışma grubu [75], 1,3,5 nolu konumlarından süstitüe 2-pirazolinlerin antimikobakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* suşuna ve insan *M. tuberculosis* H4 suşuna karşı ilgi çekici aktivite sergiledikleri gözlenmiştir.



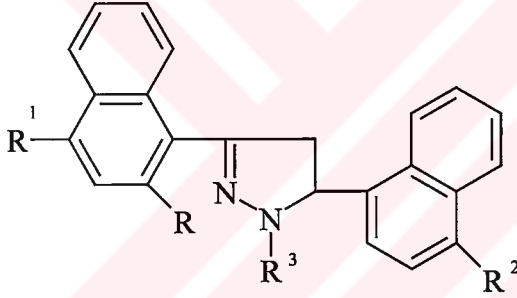
BİLGİN ve arkadaşları [76] tarafından, 1,3,5-trifenil-2-pirazolin türevleri sentezlenmiş ve bunların antifungal aktiviteleri mikrobroth dilüsyon metodu kullanılarak araştırılmıştır.



R : H, Cl

R<sup>1</sup> : H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, Br

AZARIFAR ve arkadaşları [77], 2-pirazolinlerin, 3 ve 5 nolu konumlarının naftalen halkası taşıması ve bu naftalen halkasının klor, hidroksil, dimetilamin sübstituentlerini taşıması durumunda, çok aktif antimikrobiyal aktivite gösteren bileşikler elde etmişlerdir.



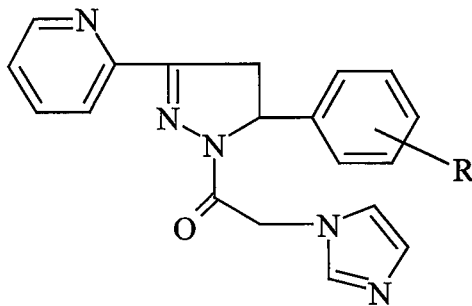
R : H, OH

R<sup>1</sup> : H, CH<sub>3</sub>, Cl

R<sup>2</sup> : H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

R<sup>3</sup> : H, Aril, Asetil, CONH<sub>2</sub>

MAMOLO ve çalışma grubu [78] tarafından, 2-pirazolinlerin; 1, 3 ve 5 nolu konumlarından sübstitüe türevlerinin antifungal aktivitelerini, agar difüzyon metodunu kullanarak incelemişlerdir. Bileşiklerin orta düzeyde aktif olduklarını gözlemlemişlerdir.

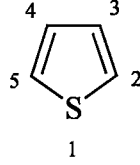


R : H, CH<sub>3</sub>, Cl, Br, F



## 2.6. Tiyofen halka sistemi üzerine genel bilgiler

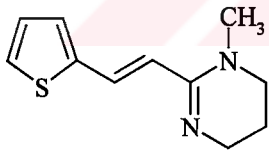
Kükürt atomu taşıyan beş üyeli heterosiklik halka sistemi tiyofen olarak isimlendirilir. Tiyofenin numaralandırılması aşağıdaki gibidir.



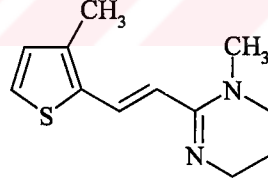
Victor Meyer tarafından, 1882 tarihinde kömür katranından elde edilen tiyofen, kaynama noktası 85 °C olan bir sıvıdır. Victor Meyer, benzen halkasına benzer özellikler gösteren bu yapıya ilk kez tiyofen ismini vermiştir.

Tiyofen halka sistemi, hem sentetik yolla hem de doğal kaynaklardan elde edilir. Sentetik ilaç ve boya sanayinde büyük oranda kullanılmaktadır.

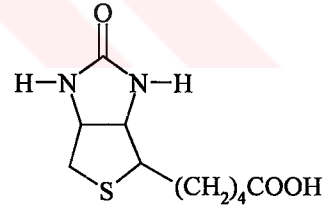
Tiyofen, eczacılık açısından öneme sahip bazı bileşiklerin yapısında da bulunur. Bunlardan; pirantel ve morantel, geniş spektrumlu antihelmentik bileşiklerdir. Biotin (vitamin H), tabiatta doğal olarak bulunan ve tetrahidrotiyofen halkası taşıyan bir yapıdır [126].



Pirantel [Kontil<sup>®</sup>, Pirantel<sup>®</sup>]

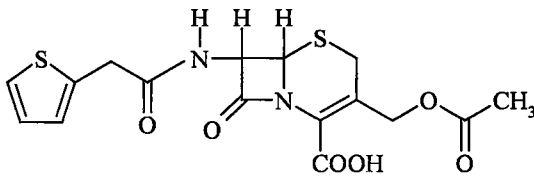


Morantel

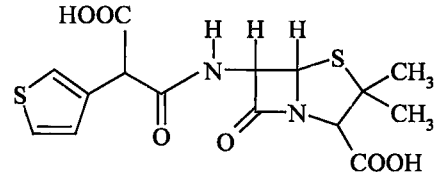


Biotin (Vitamin H)

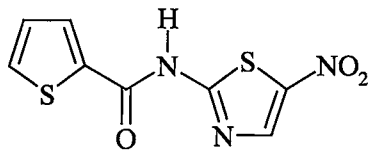
Literatürde tiyofen halkası taşıyan çok sayıda sentez ve biyolojik aktivite çalışması bulunmaktadır. Bu aktiviteler; antibakteriyel [127-128], antifungal [129-131], antikoagülan [132], herbisit [133], antidepresan [134], antihipertansif [135] olarak sıralanabilir.



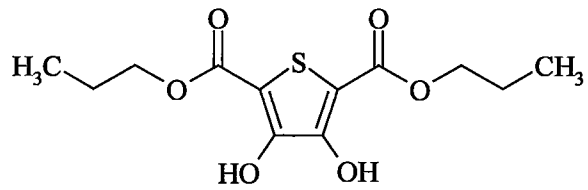
Sefalotin [Keflin<sup>®</sup>] (Antibakteriyel) [127]



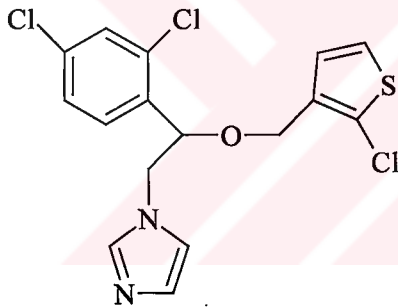
Ticarcillin [Timentin<sup>®</sup>] (Antibakteriyel) [128]



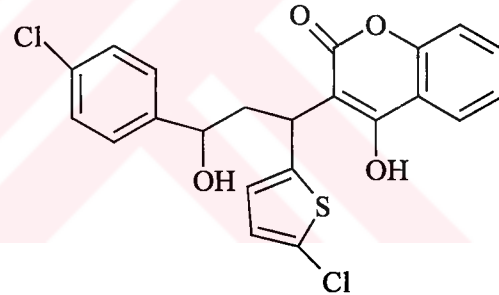
Tenonitrozole (Antifungal) [129]



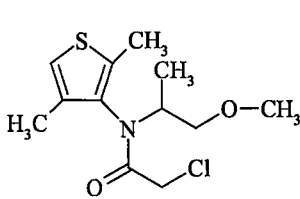
Protiyofat (Topikal fungusit) [130]



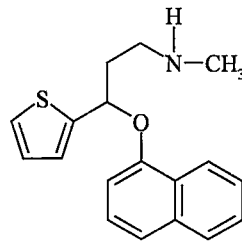
Tioconazole (Antifungal) [131]



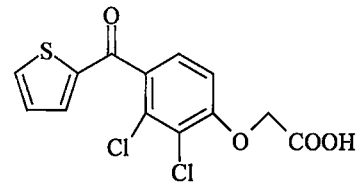
Tioclomarol (Antikoagulan) [132]



Dimethenamit (Herbisit) [133]



Duloksetine (Antidepresan) [134]



Tikrinafen (Diüretik, antihipertansif) [135]

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. Kullanılan kimyasal madde ve aletler**

##### **3.1.1. Kullanılan aletler**

**Erime Derecesi Tayini Cihazı:** Electrothermal 9100 Digital Melting Point Apparatus

**Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) Cihazı:** Waters Alliance Apparatus, 486 dedektör,

**Kolon:** Merck Chromolith Speed ROD C18 (50 x 4.6 mm)

**Elementel Analiz Aleti:** Perkin Elmer EAL 240 Elementel Analiz Aleti

**Ultraviyole ve Görünür Alan Spektrofotometresi:** Shimadzu UV-Vis- 160 A Spektrofotometre

**Infrared Spektrofotometresi:** Perkin Elmer Spectrum One ve Shimadzu 8400 FTIR Spektrofotometre

**Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometresi:** Bruker 250 MHz Spektrometre

**Kütle Spektrometresi:** Jeol SX 102 Mass (FAB) Spektrometre

### 3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

Aseton	(Merck)
2-Asetiltiyofen	(Merck)
Asetonitril	(Merck)
Benzaldehit	(Merck)
Dimetilsülfoksit-d <sub>6</sub>	(Aldrich)
Etil alkol	(Tekel)
Etil asetat	(Riedel-de Haen)
4-Fluorobenzaldehit	(Fluka)
Hidrazin hidrat	(Fluka)
Hidroklorik asit	(Merck)
4-Hidroksibenzaldehit	(Fluka)
Karbonylsülfür	(Merck)
4-Klorobenzaldehit	(Fluka)
Kloroasetil klorür	(Merck)
Kloroform	(Merck)
4-Metilbenzaldehyt	(Fluka)
4-Metoksibenzaldehit	(Fluka)
4-Dimetilaminobenzaldehit	(Fluka)
Morfolin	(Merck)
Petrol eteri	(Merck)
Piperidin	(Merck)
Pirolidin	(Merck)
Potasyum bromür	(Merck)
Sodyum hidroksit	(Merck)
Tiyomorfolin	(Merck)
Toluen	(Merck)
Trietilamin	(Merck)
Trifluoroasetik asit	(Merck)

### 3.1.3. Sentezlenen bileşiklerin analizleri

#### **Erime Noktası Tayini**

Sentezlenen bileşiklerin erime noktalarının saptanması, toz edilen maddenin, bir ucu açık kapiller borulara ½ cm kadar doldurularak Electrothermal Erime Noktası Tayini Cihazında yapılmış ve bulunan değerler düzeltilmemiştir.

#### **R<sub>f</sub> Değerinin Saptanması**

Elde edilen bileşiklerin R<sub>f</sub> değerleri, etil asetat : petrol eteri : etanol (45 : 45 : 10) çözücü sisteminin mobil faz olarak kullanıldığı ince tabaka kromatografisi yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışmalarda adsorban olarak silikajel 60 F<sub>254</sub> ile kaplanmış 20 x 20 cm ebadındaki alüminyum plaklar kullanılmıştır. Lekelerin saptanmasında, ultraviyole ışığı (254 ve 366 nm) kullanılmıştır.

#### **HPLC Rt Değerinin Saptanması**

Bileşiklerin yaklaşık 10<sup>-5</sup> M konsantrasyonda, etanolde hazırlanan çözeltileri sisteme uygulanmıştır. Mobil faz olarak trifluoroasetik asidin asetonitrildeki % 1'lik çözeltisi kullanılmıştır. Mobil faz sisteme 5 mL/dak. akış hızında verilmiştir.

#### **C, H, N Tayini**

Bileşiklerin C, H, N analizleri Perkin Elmer EAL 240 Elementel analiz aleti kullanılarak yapılmıştır.

#### **UV Spektrumlarının Alınması**

Sentezlenen bileşiklerin UV spektrumları, maddenin etanoldeki yaklaşık olarak 10<sup>-5</sup> M çözeltileri hazırlanarak, Shimadzu UV-Vis. 160 A Spektrofotometresinde alınmıştır.

### **IR Spektrumlarının Alınması**

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları, potasyum bromür içinde hazırlanan tabletleri kullanılarak, Perkin Elmer Spectrum One ve Shimadzu 8400 FTIR Spektrofotometreler'inde alınmıştır.

### **NMR Spektrumlarının Alınması**

Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları, TMS referans maddesine karşı, maddenin DMSO- $d_6$  içindeki çözeltisi hazırlanarak, Bruker 250 MHz Spektrometresinde alınmıştır.

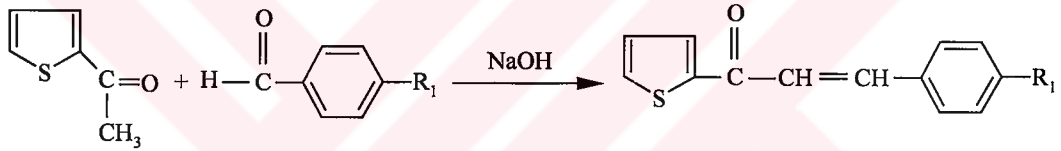


## 4. DENEYSEL KISIM

### 4.1. Bileşiklerin sentezleri

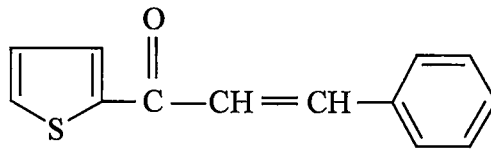
#### 4.1.1. 1-(2-Tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on türevlerinin genel sentez yöntemi

2-Asetiltiyofen ile benzaldehid, etil alkol içinde çözüldü. Bu çözelti üzerine % 10'luk sodyum hidroksit çözeltisi ilave edilip, reaksiyon içeriği oda sıcaklığında 3-4 saat karıştırıldı ve buzdolabında 24 saat bekletildi. Karışım, su içine döküldü ve hidroklorik asit ile nötrleştirildi. Katı ürün süzülerek alındı. Su ile yıkanarak kurutuldu. Etil alkol-su karışımından kristallendirildi [136].



#### Genel sentez yöntemine göre sentezlenen bileşikler

##### 1-(2-Tiyenil)-3-fenil-2-propen-1-on



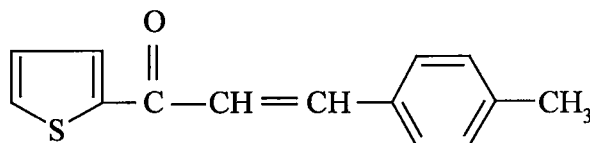
2-Asetiltiyofen	0.04 mol (5.04 g = 4.31 mL)
Benzaldehit	0.04 mol (4.24 g = 4.04 mL)
Sodyum hidroksit	(%10 a/h, 10 mL)

Verim: % 72

E.n.: 79-80 °C

Lit. [137] E.n.: 78 °C

**1-(2-Tiyenil)-3-(4-metilfenil) -2-propen-1-on**



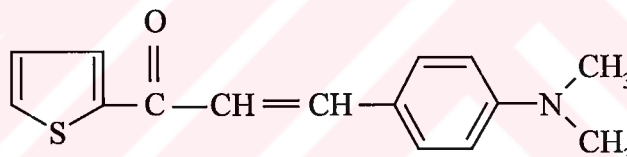
2-Asetiltiyofen	0.04 mol (5.04 g = 4.31 mL)
4-Metilbenzaldehit	0.04 mol (4.8 g = 4.72 mL)
Sodyum hidroksit	(%10 a/h, 10 mL)

Verim: % 79

E.n.: 113-114 °C

Lit. [137] E.n.: 142 °C

**1-(2-Tiyenil)-3-(4-dimetilaminofenil) -2-propen-1-on**



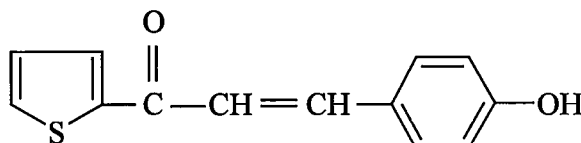
2-Asetiltiyofen	0.04 mol (5.04 g = 4.31 mL)
4-Dimetilaminobenzaldehit	0.04 mol (10.28 g)
Sodyum hidroksit	(%10 a/h, 10 mL)

Verim: % 68

E.n.: 110-111 °C

Lit. [137] E.n.: 112 °C

**1-(2-Tiyenil)-3-(4-hidroksifenil)-2-propen-1-on**

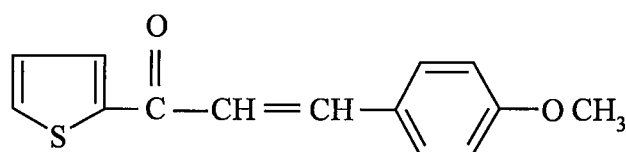




2-Asetiltiyofen	0.04 mol (5.04 g = 4.31 mL)
4-Hidroksibenzaldehit	0.04 mol (4.88 g)
Sodyum hidroksit	(%10 a/h, 10 mL)

Verim: % 75      E.n.: 153-155 °C      Lit. [138] E.n.: 155-158 °C

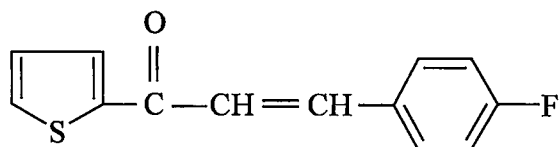
### 1-(2-Tiyenil)-3-(4 -metoksifenil) -2-propen-1-on



2-Asetiltiyofen	0.04 mol (5.04 g = 4.31 mL)
4-Metoksibenzaldehit	0.04 mol (5.44 g = 4.84 mL)
Sodyum hidroksit	(%10 a/h, 10 mL)

Verim: % 78      E.n.: 78-80 °C      Lit. [137, 139] E.n.: 82 °C

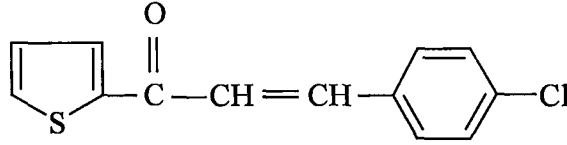
### 1-(2-Tiyenil)-3-(4-fluorofenil) -2-propen-1-on



2-Asetiltiyofen	0.04 mol (5.04 g = 4.31 mL)
4-Fluorobenzaldehit	0.04 mol (4.96 g = 4.21 mL)
Sodyum hidroksit	(%10 a/h, 10 mL)

Verim: % 81      E.n.: 123-124 °C      Lit. [140] E.n.: 127 °C

### 1-(2-Tiyenil)-3-(4-klorofenil) -2-propen-1-on



2-Asetiltiyofen	0.04 mol (5.04 g = 4.31 mL)
4-Klorobenzaldehit	0.04 mol (5.60 g)
Sodyum hidroksit	(%10 a/h, 10 mL)

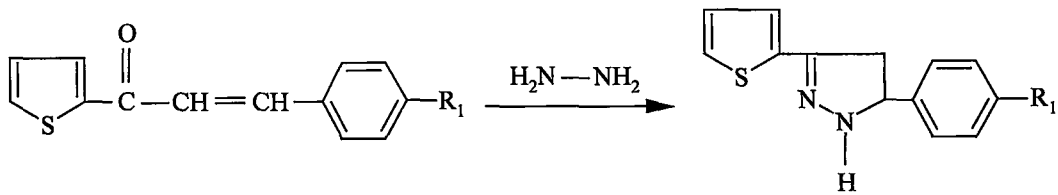
Verim: % 85

E.n.: 136-137 °C

Lit. [137] E.n.: 138 °C

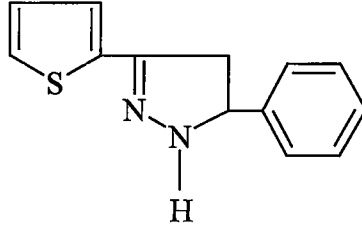
#### 4.1.2. 3-(2-Tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi

1-(2-tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on türevleri, etil alkol içinde karıştırılarak çözüldü. Bu çözelti üzerine hidrazin hidrat ilave edildi. Reaksiyon karışımı, üç saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Reaksiyon karışımı 0 °C'de bir gece bırakıldı. Katı kısım süzülde. Etil alkol ile yıkandı [137].



## Genel sentez yöntemine göre sentezlenen bileşikler

### 3-(2-Tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin



1-(2-Tiyenil)-3-fenil-2-propen-1-on

0.01 mol (2.14 g)

Hidrazin hidrat (%80)

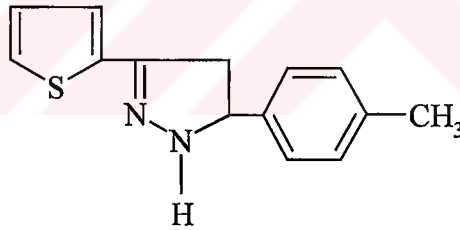
0.02 mol (1 g = 0.77 mL)

Verim: % 68

E.n.: yağmsı

Lit. [137] E.n.: yağmsı

### 3-(2-Tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin



1-(2-Tiyenil)-3-(4-metilfenil)-2-propen-1-on

0.01 mol (2.28 g)

Hidrazin hidrat (%80)

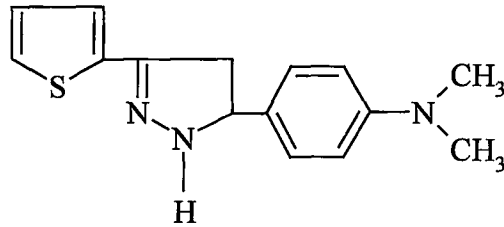
0.02 mol (1 g = 0.77 mL)

Verim: % 62

E.n.: yağmsı

Lit. [137] E.n.: yağmsı

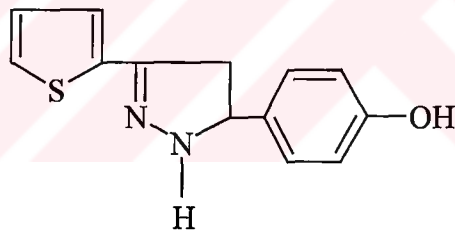
### 3-(2-Tiyenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin



1-(2-Tiyenil)-3-(4-dimetilaminofenil)-2-propen-1-on	0.01 mol	(2.57 g)
Hidrazin hidrat (%80)	0.02 mol	(1 g = 0.77 mL)

Verim: % 78      E.n.: 134-135 °C      Lit. [137] E.n.: 135 °C

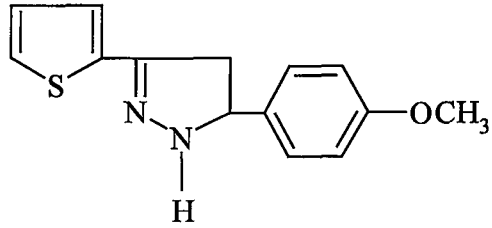
### 3-(2-Tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin



1-(2-Tiyenil)-3-(4-hidroksifenil)-2-propen-1-on	0.01 mol	(2.30 g)
Hidrazin hidrat (%80)	0.02 mol	(1 g = 0.77 mL)

Verim: % 69      E.n.: 127 °C

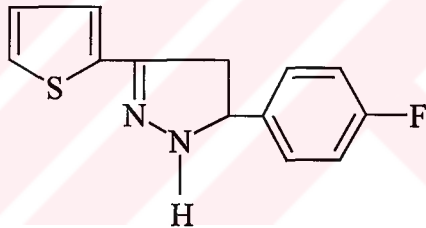
**3-(2-Tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin**



1-(2-Tiyenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on	0.01 mol	(2.44 g)
Hidrazin hidrat (%80)	0.02 mol	(1 g = 0.77 mL)

Verim: % 68      E.n.: 85 °C      Lit. [137] E.n.: 83 °C

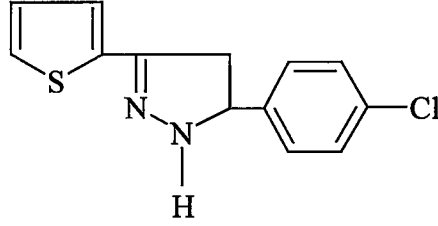
**3-(2-Tiyenil)-5-(4-fluorofenil)-2-pirazolin**



1-(2-Tiyenil)-3-(4-florofenil)-2-propen-1-on	0.01 mol	(2.32 g)
Hidrazin hidrat (%80)	0.02 mol	(1 g = 0.77 mL)

Verim: % 64      E.n.: 138 °C

### 3-(2-Tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin

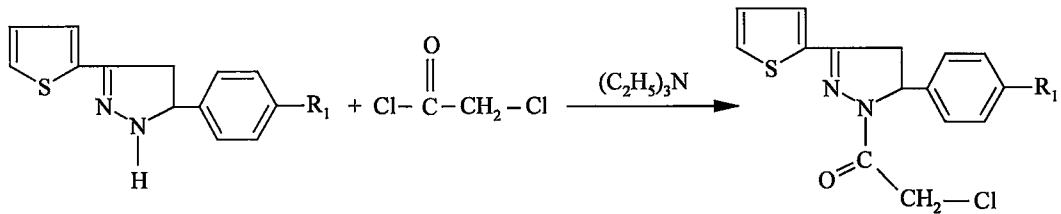


1-(2-Tiyenil)-3-(4-klorofenil)-2-propen-1-on	0.01 mol	(2.48 g)
Hidrazin hidrat (%80)	0.02 mol	(1 g = 0.77 mL)

Verim: % 73      E.n.: 108-109°C      Lit. [137] E.n.: 110 °C

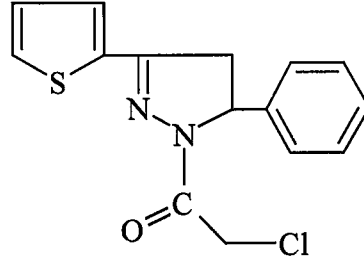
#### 4.1.3. 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi (A)

3-(2-Tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevleri susuz toluen içinde çözüldü. Çözelti üzerine trietilamin ilave edildi. Karışım buz banyosuna alınarak soğutuldu ve kloroasetil klorür damla damla bu karışım içine ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında bir saat karıştırıldı. Toluene tabakası rotavaporda kuruluğa kadar uçuruldu. Katı kitle su ile yıkandı, etil alkolden kristallendirildi [141].



## Genel sentez yöntemine göre sentezlenen bileşikler

### 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin (A-1)



3-(2-Tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin	0.01 mol (2.28 g)
Trietilamin	0.01 mol (1.01 g = 1.39 mL)
Kloroasetil klorür	0.01 mol (1.13 g = 0.79 mL)

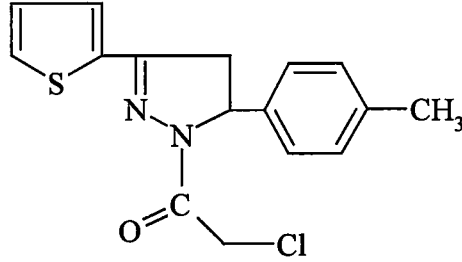
Verim: % 76      E.n.: 126 °C      R<sub>f</sub>: 0.91

Analiz	: C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> OS		
Hesaplanan	: C : 59.11	H : 4.30	N : 9.19
Bulunan	: C : 59.10	H : 4.28	N : 9.18

UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 208.8 (4.80), 318.4 (4.65)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3096, 3082, 3060, 3029 (aromatik C-H gerilim bandı), 2987, 2933 (alifatik C-H gerilim bandı), 1658 (C=O gerilim bandı), 1591, 1456, 1417 ( C=N ve C=C gerilim bandları), 1380, 1328, 1135 (C-N gerilim bandları), 838 (1,4-disübstitüe benzen), 709, 723 (C-S-C, tiyofen gerilme bandları)

**1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin (A-2)**



3-(2-Tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin	0.01 mol (2.42 g)
Trietilamin	0.01 mol (1.01 g = 1.39 mL)
Kloroasetil klorür	0.01 mol (1.13 g = 0.79 mL)

Verim : % 62      E.n.: 130 °C      R<sub>f</sub> : 0.94      R<sub>t</sub> : 1.671 dakika

Analiz	: C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> OS		
Hesaplanan	: C : 60.28	H : 4.74	N : 8.79
Bulunan	: C : 60.08	H : 4.64	N : 8.59

UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 208.4 (5.06), 313.4 (4.92)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3100 (aromatik C-H gerilim bandı), 2956 (alifatik C-H gerilim bandı), 1672 (C=O gerilim bandı), 1514, 1454, 1415, 1403 ( C=N ve C=C gerilim bandları), 1323-1026 (C-N, gerilim bandları), 853-811 (1,4-disübstitüe benzen), 709 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

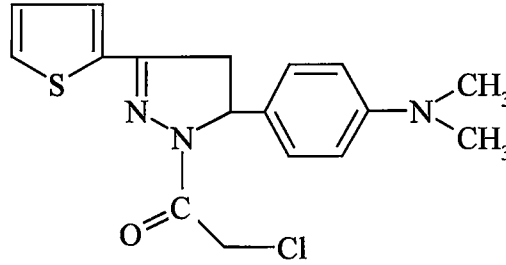
<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 2.30 (3H, s, Ar-CH<sub>3</sub>), 3.40 (1H, dd (J<sub>AM</sub>= 17.98 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.47 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub> protonu), 4.00 (1H, dd (J<sub>MA</sub>= 17.98 Hz, J<sub>MX</sub>= 11.62 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub> protonu), 4.65 (1H, d J= 13.78 Hz, COCH geminal), 4.70 (1H, d J= 13.77 Hz, COCH geminal), 5.60 (1H, (J<sub>MX</sub>= 11.60 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.46 Hz) pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub> protonu), 7.15-7.25 (5H, m, fenil-H ve



tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.55 (1H, d, J= 2.64 Hz, J= 1.01 Hz, tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.80 (1H, dd J= 5.04 Hz, J= 1.03 Hz, tiyofen C<sub>5</sub>-H)

MS (FAB) m/z : 318 [M], 319 [M+1], 320 [M+2]

**1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyofenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin (A-3)**



3-(2-Tiyenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin	0.01 mol (2.71 g)
Trietilamin	0.01 mol (1.01 g = 1.39 mL)
Kloroasetil klorür	0.01 mol (1.13 g = 0.79 mL)

Verim : % 78      E.n.: 145°C      R<sub>f</sub>:0.82      R<sub>t</sub>:1.069 dakika

Analiz : C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>OS

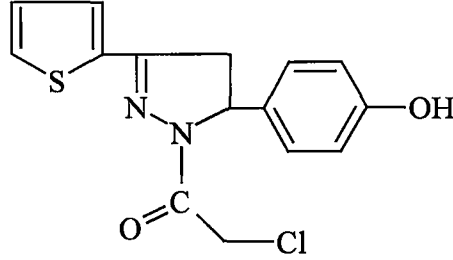
Hesaplanan : C : 61.52      H : 5.46      N : 12.66

Bulunan : C : 61.55      H : 5.48      N : 12.60

UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 207.6 (5.20), 317.4 (5.15)

IR (KBr)v<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3087, 3076, 3014 (aromatik C-H gerilim bandları), 2931, 2900, 2821, 2806 (alifatik C-H gerilim bandları), 1672 (C=O gerilim bandı), 1610, 1529, 1450, 1415 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1365-1174 (C-N gerilim bandları), 819 (1,4-disübstitüe benzen), 725 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

**1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin (A-4)**



3-(2-Tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin	0.01 mol (2.44 g)
Trietilamin	0.01 mol (1.01 g = 1.39 mL)
Kloroasetil klorür	0.01 mol (1.13 g = 0.79 mL)

Verim : % 69      E.n.: 250 °C      R<sub>f</sub> : 0.80      R<sub>t</sub> : 1.328 dakika

Analiz	: C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S		
Hesaplanan	: C : 56.16	H : 4.08	N : 8.73
Bulunan	: C : 56.36	H : 4.18	N : 8.93

UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 207.8 (4.91), 313.6 (4.94)

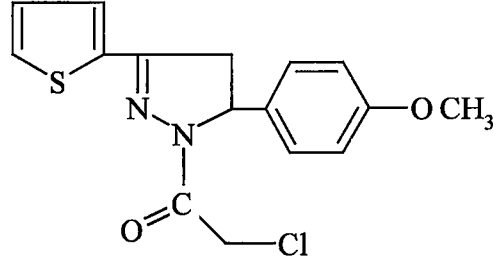
IR (KBr)v<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3245 (O-H gerilim bandı), 3103, 3047, 3026 (aromatik C-H gerilim bandı), 2958, 2923 (alifatik C-H gerilim bandı), 1654 (C=O gerilim bandı), 1614, 1596, 1517,1460, 1423 ( C=N ve C=C gerilim bandları), 1269, 1261, 1232 (C-N ve C-O gerilim bandları), 835 (1,4-disübstitüe benzen), 719 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm) : 3.15 (1H, dd (J<sub>AM</sub>= 17.96 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.33 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub>), 3.90 (1H, dd (J<sub>MA</sub>= 17.94 Hz, J<sub>MX</sub>= 11.56 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub>), 4.55 (1H, d J= 13.71 Hz, COCH geminal), 4.60 (1H, d J= 13.78 Hz, COCH geminal), 5.45 (1H, dd (J<sub>MX</sub>= 11.46 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.22 Hz) C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub> pirazolin), 6.65 (2H, d J= 8.50 Hz, fenil C<sub>3,5</sub>-H), 7.00 (2H, d J= 8.52 Hz, fenil

C<sub>2,6</sub>-H), 7.15 (1H, t J= 3.69 Hz, tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.45 (1H, d J= 2.62 Hz, tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.75 (1H, d J= 5.07 Hz, tiyofen C<sub>5</sub>-H)

MS (FAB) m/z : 321 [M+1]

**1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin (A-5)**



3-(2-Tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin	0.01 mol (2.58 g)
Trietilamin	0.01 mol (1.01 g = 1.39 mL)
Kloroasetil klorür	0.01 mol (1.13 g = 0.79 mL)

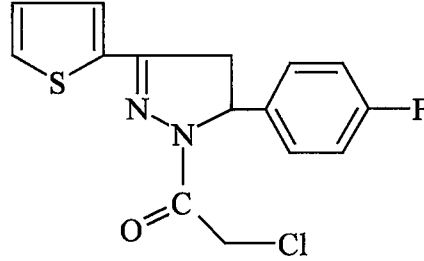
Verim : % 68      E.n.: 120 °C      Lit. [142] E.n.: 124 °C      R<sub>f</sub> : 0.84  
R<sub>t</sub>:1.577 dakika

Analiz	: C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S		
Hesaplanan	: C : 57.40	H : 4.52	N : 8.37
Bulunan	: C : 57.90	H : 4.60	N : 8.50

UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 207.4 (4.71), 315.4 (4.61)

IR (KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3073 (aromatik C-H gerilim bandı), 2955, 2909, 2833 (alifatik C-H gerilim bandı), 1658 (C=O gerilim bandı), 1610-1406 ( C=N ve C=C gerilim bandları), 1353-1082 (C-N ve C-O gerilim bandları), 862-811 (1,4-disübstitüe benzen), 709 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

**1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-fluorofenil)-2-pirazolin (A-6)**



3-(2-Tiyenil)-5-(4-florofenil)-2-pirazolin	0.01 mol (2.46 g)
Trietilamin	0.01 mol (1.01 g = 1.39 mL)
Kloroasetil klorür	0.01 mol (1.13 g = 0.79 mL)

Verim : % 64      E.n.: 143-4 °C      R<sub>f</sub>:0.91

Analiz : C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClFN<sub>2</sub>OS

Hesaplanan : C : 55.52      H : 3.75      N : 8.68

Bulunan : C : 55.52      H : 3.83      N : 8.78

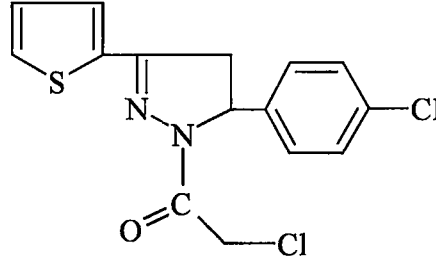
UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 208.4 (4.87), 312.4 (4.83)

IR (KBr) $\nu_{maks}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3103, 3087, 3066, 3041 (aromatik C-H gerilim bandı), 2950, 2927, 2898 (alifatik C-H gerilim bandı), 1674 (C=O gerilim bandı), 1602, 1510, 1456, 1402 ( C=N ve C=C gerilim bandları), 1326-1095 (C-N gerilim bandları), 835, 813 (1,4-disübstitüe benzen), 715 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 3.30 (1H, dd (J<sub>AM</sub>= 18.03 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.62 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub> protonu), 3.95 (1H, dd (J<sub>MA</sub>= 18.06 Hz, J<sub>MX</sub>= 11.68 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub> protonu), 4.70 (1H, d J= 13.85 Hz, COCH geminal), 4.75 (1H, d J= 13.84 Hz, COCH geminal), 5.65 (1H, dd (J<sub>MX</sub>= 11.64 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.60 Hz) pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub> protonu), 7.20-7.35 (5H, m, fenil-H ve tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.55 (1H, d J= 3.63 Hz, tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.85 (1H, dd J= 5.04 Hz, J= 0.96 Hz, tiyofen C<sub>5</sub>-H)

MS (FAB) m/z : 322 [M], 323 [M+1], 324 [M+2]

**1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (A-7)**



3-(2-Tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin	0.01 mol (2.62 g)
Trietilamin	0.01 mol (1.01 g = 1.39 mL)
Kloroasetil klorür	0.01 mol (1.13 g = 0.79 mL)

Verim: % 73      E.n.: 118 °C      Lit. [142] E.n.: 148 °C      R<sub>f</sub>: 0.93

Analiz	: C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> OS		
Hesaplanan	: C : 53.11	H : 3.57	N : 8.26
Bulunan	: C : 53.31	H : 3.56	N : 8.36

UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 208.4 (4.80), 319.4 (4.65)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3110, 3066, 3028 (aromatik C-H gerilim bandı), 2977, 2927 (alifatik C-H gerilim bandı), 1664 (C=O gerilim bandı), 1595, 1523, 1490, 1460, 1423, 1413 ( C=N ve C=C gerilim bandları), 1326-1043 (C-N gerilim bandları), 842, 823 (1,4-disüstitüe benzen), 715 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

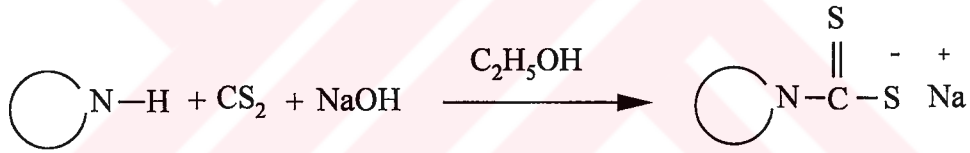
<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 3.25 (1H, dd (J<sub>AM</sub>= 18.08 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.71 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>- H<sub>A</sub> protonu), 3.95 (1H, dd (J<sub>MA</sub>= 18.07 Hz, J<sub>MX</sub>= 11.74 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub> protonu), 4.65 (1H, d J= 13.88 Hz, COCH geminal), 4.70 (1H, d J= 13.85 Hz, COCH geminal), 5.60 (1H, dd (J<sub>MX</sub>= 11.75 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.68 Hz)

pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub> protonu), 7.20 (1H, t J= 3.70 Hz, tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.30 (2H, d J= 8.48 Hz, fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.45 (2H, d J= 8.47 Hz, fenil C<sub>3,5</sub>-H), 7.50 (1H, d J= 2.68 Hz, tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.80 (1H, d J= 5.08 Hz, tiyofen C<sub>5</sub>-H)

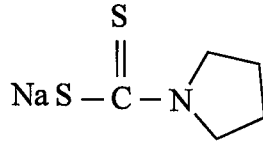
MS (FAB) m/z : 339 [M], 340 [M+1], 341 [M+2]

#### 4.1.4. N,N-Disübstitüe ditiyokarbamik asitlerin sodyum tuzlarının genel sentez yöntemi

Sodyum hidroksidin etil alkoldeki çözeltisi, buz banyosunda sekonder amin türevleri ile karıştırıldı. Karbon sülfürün etil alkoldeki çözeltisi bu karışım üzerine buz banyosunda sürekli karıştırılarak damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir saat karıştırıldı. Çözücü uçuruldu. Çökelek, kuru eter ile yıkandı. Oluşan ürün, etil alkolden kristallendirildi [5, 35].



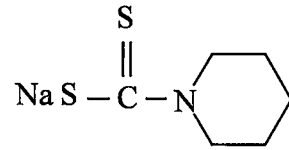
#### Sodyum pirolidinil ditiyokarbamat



Pirolidin	0.01 mol	(0.71 g = 0,82 mL)
Sodyum hidroksit	0.01 mol	(0.40 g)
Karbon sülfür	0.1 mol	(7.59 g = 6.03 mL)

Verim : % 83

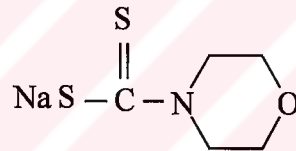
### Sodyum piperidinil ditiyokarbamat



Piperidin	0.01 mol	(0.85 g = 0,98 mL)
Sodyum hidroksit	0.01 mol	(0.40 g)
Karbon sülfür	0.1 mol	(7.59 g = 6.03 mL)

Verim : % 81

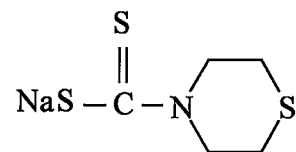
### Sodyum morfolinil ditiyokarbamat



Morfolin	0.01 mol	(0.87 g = 0,87 mL)
Sodyum hidroksit	0.01 mol	(0.40 g)
Karbon sülfür	0.1 mol	(7.59 g = 6.03 mL)

Verim : % 88

### Sodyum tiyomorfolinil ditiyokarbamat

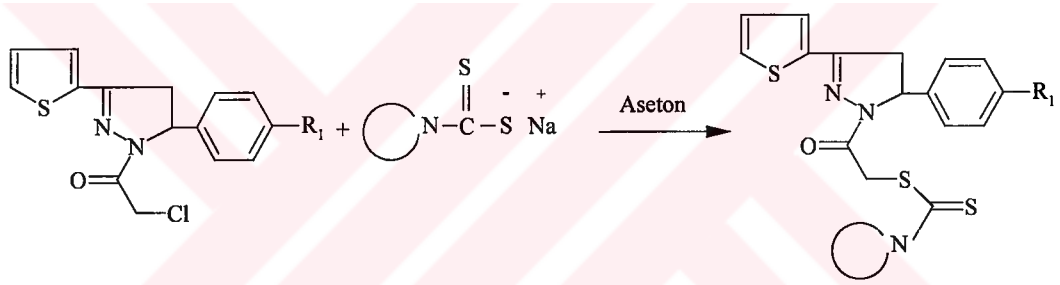


Tiyomorfolin	0.01 mol	(1.03 g = 0.94 mL)
Sodyum hidroksit	0.01 mol	(0.40 g)
Karbon sülfür	0.1 mol	(7.59 g = 6.03 mL)

Verim : % 86

#### 4.1.5. 1-[(N,N-Disübstitüetiyokarboniltiy)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin (B) elde edilişleri

##### Genel sentez yöntemi

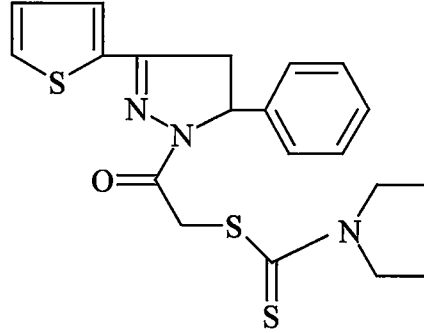


1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin ve uygun sodyum ditiyokarbamat aseton içinde çözümlenerek oda sıcaklığında üç saat reaksiyona sokulmuştur. Yapılan ince tabaka kromatografileri sonucuna göre reaksiyona son verilmiştir. Balon içeriği evapore edilerek aseton ortamdan alınmıştır. Artık su ile yıkanarak tuz artıkları ortamdan uzaklaştırılmıştır. Elde edilen ürünler kurutularak etil alkolden kristallendirilmiştir.



## Genel sentez yöntemine göre sentezlenen bileşikler

### 1-[(1-Pirolidiniltiyokarboniltiy)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin (B-1)



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin	0.001 mol (0.304 g)
Sodyum pirolidinil ditiyokarbamat	0.001 mol (0.205 g)

Verim : % 45      E.n.: 149 °C      R<sub>f</sub> : 0.74

Analiz : C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>3</sub>

Hesaplanan : C : 57.80      H : 5.09      N : 10.11

Bulunan : C : 57.79      H : 5.07      N : 10.09

UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 208.4 (4.94), 318.2 (4.74)

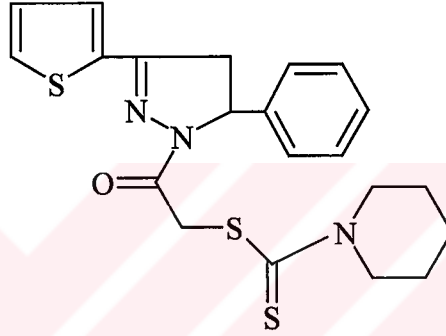
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3099, 3066 (aromatik C-H gerilim bandı), 2962, 2864 (alifatik C-H gerilim bandı), 1654 (C=O gerilim bandı), 1519, 1434, 1406 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1353, 1321, 1159 (C-N gerilim bandları), 1222 (C=S gerilim bandı), 864 (1,4-disübstitüe benzen), 717 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 1.80-2.10 (4H, iki grup m, pirolidin C<sub>3,4</sub>-H), 3.17 (1H, dd (J<sub>AM</sub>= 18.00 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.60 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub>), 3.55-3.75 (4H, d t, pirolidin C<sub>2,5</sub>-H), 3.91 (1H, dd (J<sub>MA</sub>= 18.00 Hz, J<sub>MX</sub>= 11.70 Hz) pirazolin

C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub>), 4.60 (1H, d J= 16.10 Hz, COCH geminal), 4.65 (1H, d J= 16.08 Hz, COCH geminal), 5.57 (1H, dd (J<sub>MX</sub>= 11.70 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.60 Hz) pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub>), 6.60 (2H, d J= 8.49 Hz, fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.20-7.40 (6H, m, fenil-H ve tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.55 (1H, s, tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.75 (1H, s, tiyofen C<sub>5</sub>-H)

MS (FAB) m/z : 415 [M], 416 [M+1]

**1-[(1-Piperidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin (B-2)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin 0.001 mol (0.304 g)

Sodyum piperidinil ditiyokarbamat 0.001 mol (0.219 g)

Verim : % 52 E.n.: 105-6 °C R<sub>f</sub> : 0.77

Analiz : C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>3</sub>

Hesaplanan : C : 58.71 H : 5.40 N : 9.78

Bulunan : C : 58.69 H : 5.38 N : 9.76

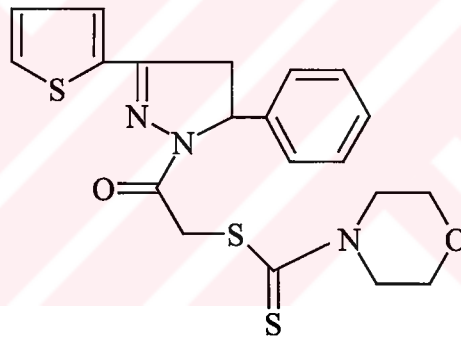
UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 207.6 (4.96), 315.3 (4.85)

IR (KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3101, 3028 (aromatik C-H gerilim bandı), 2987, 2943, 2860 (alifatik C-H gerilim bandı), 1666 (C=O gerilim bandı), 1471, 1446, 1434, 1404 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1319, 1114 (C-N gerilim bandları), 1228 (C=S gerilim bandı), 862 (1,4-disübstitüe benzen), 715 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 1.50-1.70 (6H, br, piperidin  $\text{C}_{3,4,5}\text{-H}$ ), 3.17 (1H, dd ( $J_{\text{AM}}= 17.90$  Hz,  $J_{\text{AX}}= 4.60$  Hz) pirazolin  $\text{C}_4\text{-H}_\text{A}$ ), 3.80-4.30, 3.90 (5H, iki grup m, piperidin  $\text{N-CH}_2$ , dd ( $J_{\text{MA}}= 17.90$  Hz,  $J_{\text{MX}}= 11.70$  Hz) pirazolin  $\text{C}_4\text{-H}_\text{M}$ ), 4.60 (1H, d  $J= 16.17$  Hz,  $\text{COCH}$  geminal), 4.65 (1H, d  $J= 16.20$  Hz,  $\text{COCH}$  geminal), 5.57 (1H, dd ( $J_{\text{MX}}= 11.70$  Hz,  $J_{\text{AX}}= 4.60$  Hz) pirazolin  $\text{C}_5\text{-H}_\text{X}$ ), 7.10-7.20 (6H, m, fenil-H ve tiyofen  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.45 (1H, d  $J= 2.69$  Hz, tiyofen  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7.75 (1H, d  $J= 4.14$  Hz, tiyofen  $\text{C}_5\text{-H}$ )

MS (FAB)  $m/z$  : 430  $[\text{M}+1]$

**1-[(4-Morfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin (B-3)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin	0.001 mol (0.304 g)
Sodyum morfolinil ditiyokarbamat	0.001 mol (0.221 g)

Verim : % 48      E.n.: 144 °C       $R_f$  : 0.76

Analiz	: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$		
Hesaplanan	: C : 55.66	H : 4.90	N : 9.74
Bulunan	: C : 55.65	H : 4.89	N : 9.73

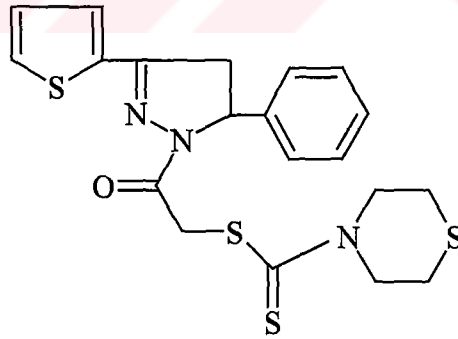
UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 208.2 (4.90), 316.4 (4.72)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$  : 3091, 3062, 3029 (aromatik C-H gerilim bandı), 2970, 2894, 2856 (alifatik C-H gerilim bandı), 1666 (C=O gerilim bandı), 1517, 1446, 1407 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1353, 1321, 1110 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1232 (C=S gerilim bandı), 860 (1,4-disübstitüe benzen), 702 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 3.18 (1H, dd ( $J_{\text{AM}}= 18.00$  Hz,  $J_{\text{AX}}= 4.60$  Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub>), 3.70 (4H, m, morfolin CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>) 3.85-4.30, 3.92 (5H, m, morfolin CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> ve dd ( $J_{\text{MA}}= 18.00$  Hz,  $J_{\text{MX}}= 11.70$  Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub>), 4.60 (1H, d  $J= 16.20$  Hz, COCH geminal), 4.65 (1H, d  $J= 16.18$  Hz, COCH geminal), 5.57 (1H, dd ( $J_{\text{MX}}= 11.57$  Hz,  $J_{\text{AX}}= 4.45$  Hz) pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub>), 7.20 (6H, m, fenil-H ve tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.50 (1H, s, tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.80 (1H, s, tiyofen C<sub>5</sub>-H)

MS (FAB) m/z : 432 [M+1]

**1-[(4-Tiyomorfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin (B-4)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin	0.001 mol (0.304 g)
Sodyum tiyomorfolinil ditiyokarbamat	0.001 mol (0.237 g)

Verim : % 50      E.n.: 161 °C      R<sub>f</sub> : 0.71

Analiz	: C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>4</sub>		
Hesaplanan	: C : 53.66	H : 4.73	N : 9.39
Bulunan	: C : 53.64	H : 4.71	N : 9.38

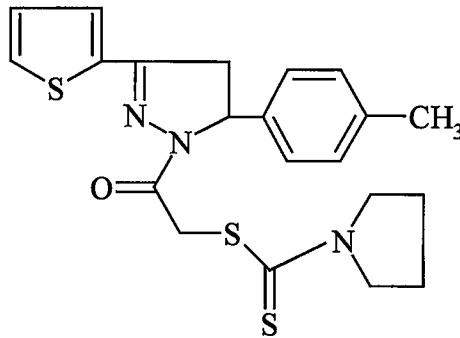
UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 208.6 (4.94), 317.8 (4.76)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3087, 3060, 3029 (aromatik C-H gerilim bandı), 2988, 2908 (alifatik C-H gerilim bandı), 1664 (C=O gerilim bandı), 1446, 1411, 1406 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1359, 1321, 1143 (C-N gerilim bandları), 1218 (C=S gerilim bandı), 838 (1,4-disübstitüe benzen), 725 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 2.60- 2.80 (4H, m, tiyomorfolin CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>), 3.18 (1H, dd (J<sub>AM</sub>= 18.00 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.60 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub>), 3.92 (1H, dd (J<sub>MA</sub>= 17.80 Hz, J<sub>MX</sub>= 11.60 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub>), 4.10-4.60 (4H, iki grup m, tiyomorfolin CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 4.65 (1H, d J= 16.15 Hz, COCH geminal), 4.70 (1H, d J= 16.13 Hz, COCH geminal), 5.57 (1H, dd (J<sub>MX</sub>= 11.70 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.60 Hz) pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub>), 7.10-7.40 (6H, m, fenil-H ve tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.45 (1H, s, tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.75 (1H, s, tiyofen C<sub>5</sub>-H)

MS (FAB) m/z : 447 [M], 448 [M+1]

**1-[(1-Pirolidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin (B-5)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin	0.001 mol (0.318 g)
Sodyum pirolidinil ditiyokarbamat	0.001 mol (0.205 g)

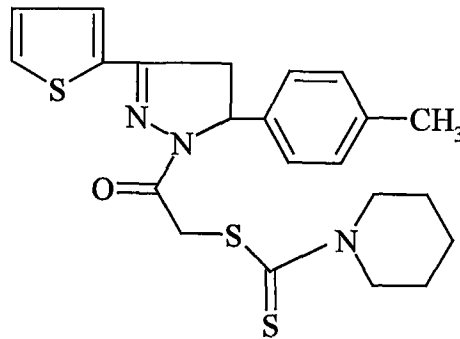
Verim : % 41                      E.n.: 98 °C                      R<sub>f</sub> : 0.91

Analiz	: C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>3</sub>		
Hesaplanan	: C : 58.71	H : 5.40	N : 9.78
Bulunan	: C : 58.41	H : 5.20	N : 9.68

UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 210.4 (5.12), 320.4 (4.96)

IR (KBr)v<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3091, 3072 (aromatik C-H gerilim bandları), 2968, 2947, 2920, 2867 (alifatik C-H gerilim bandları), 1668 (C=O gerilim bandı), 1587-1406 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1359, 1323, (C-N gerilim bandları), 1226 (C=S gerilim bandı), 813 (1,4-disüstitüe benzen), 711 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

**1-[(1-Piperidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin (B-6)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin	0.001 mol (0.318 g)
--	------------------------

Sodyum piperidinil ditiyokarbamat 0.001 mol  
(0.219 g)

Verim : % 47 E.n.: 110-3 °C R<sub>f</sub> : 0.92 R<sub>t</sub> : 2.030 dakika

Analiz : C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>3</sub>

Hesaplanan : C : 59.56 H : 5.68 N : 9.47

Bulunan : C : 59.07 H : 5.48 N : 9.37

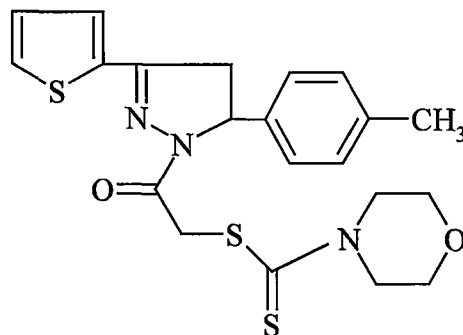
UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 213.6 (4.97), 318.7 (4.50)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3097, 3070, 3022 (aromatik C-H gerilim bandları), 2983, 2933, 2894, 2846 (alifatik C-H gerilim bandları), 1674 (C=O gerilim bandı), 1515, 1483, 1448, 1411 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1350, 1323, 1135, 1107 (C-N gerilim bandları), 1224 (C=S gerilim bandları), 813 (1,4-disübstitüe benzen), 702 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 1.55 (6H, m, piperidin C<sub>3,4,5</sub>-H), 2.20 (3H, s, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.95 (1H, m, piperidin N-CH), 3.15 (1H, dd (J<sub>AM</sub>= 17.96 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.51 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub>), 3.90 (1H, dd (J<sub>MA</sub>= 17.87 Hz, J<sub>MX</sub>= 11.64 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub>), 3.80-4.15 (3H, d br, piperidin C<sub>2,6</sub>-H), 4.70 (1H, d J= 16.05 Hz, COCH geminal), 4.75 (1H, d J= 16.04 Hz, COCH geminal) 5.55 (1H, dd (J<sub>MX</sub>= 11.61 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.50 Hz) pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub>), 7.00-7.20 (5H, m, fenil-H ve tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.45 (1H, d J= 2.69 Hz, tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.75 (1H, d J= 4.14 Hz, tiyofen C<sub>5</sub>-H)

MS (FAB) m/z : 443 [M], 444 [M+1]

**1-[(4-Morfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin (B-7)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin	0.001 mol (0.318 g)
Sodyum morfolinil ditiyokarbamat	0.001 mol (0.221 g)

Verim : % 49      E.n.: 116-8 °C      R<sub>f</sub>: 0.88      R<sub>t</sub>: 1.797 dakika

Analiz : C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>

Hesaplanan : C : 56.60      H : 5.20      N : 9.43

Bulunan : C : 56.70      H : 5.40      N : 9.53

UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 208.8 (5.05), 320.1 (4.61)

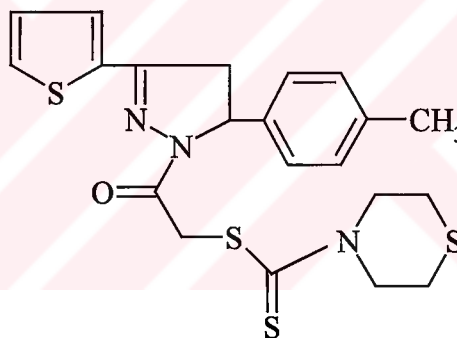
IR (KBr) $\nu_{maks}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3083 (aromatik C-H gerilim bandı), 2967, 2912, 2855 (alifatik C-H gerilim bandı), 1658 (C=O gerilim bandı), 1588-1410 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1355, 1323, 1186, 1111 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1229 (C=S gerilim bandları), 862-813 (1,4-disübstitüe benzen), 710 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)



<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm) : 2.25 (3H, s, Ar-CH<sub>3</sub>), 3.20 (1H, dd (J<sub>AM</sub>= 17.88 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.43 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub>), 3.70 (4H, m, morfolin CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>) 3.90 (1H, dd (J<sub>MA</sub>= 17.97 Hz, J<sub>MX</sub>= 11.76 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub>), 3.95 (4H, m, morfolin CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 4.70 (1H, d J= 16.53 Hz, COCH geminal), 4.75 (1H, d J= 16.55 Hz, COCH geminal), 5.55 (1H, dd (J<sub>MX</sub>= 11.57 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.45 Hz) pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub>), 7.20 (5H, m, fenil-H ve tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.50 (1H, d J= 2.66 Hz, tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.80 (1H, d J= 4.10 Hz, tiyofen C<sub>5</sub>-H)

MS (FAB) m/z : 445 [M], 446 [M+1]

**1-[(4-Tiyomorfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin (B-8)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin	0.001 mol (0.318 g)
Sodyum tiyomorfolinil ditiyokarbamat	0.001 mol (0.237 g)

Verim : % 51      E.n.: 91-3 °C      R<sub>f</sub> : 0.87      R<sub>t</sub> : 1.962 dakika

Analiz : C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>4</sub>

Hesaplanan : C : 54.60      H : 5.02      N : 9.10

Bulunan : C : 54.93      H : 5.12      N : 9.30

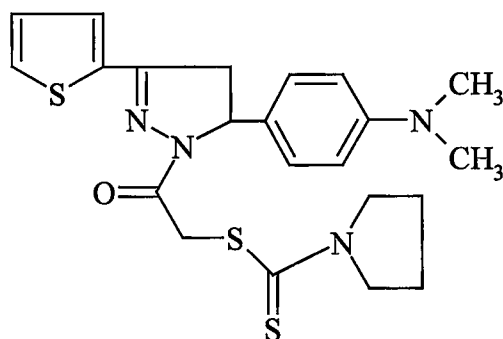
UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 208.6 (4.94), 318.2 (4.67)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3093, 3076 (aromatik C-H gerilim bandları), 2952, 2914, 2856 (alifatik C-H gerilim bandları), 1662 (C=O gerilim bandı), 1514, 1450, 1409(C=N ve C=C gerilim bandları), 1353, 1323 (C-N gerilim bandları), 1215 (C=S gerilim bandı), 813 (1,4-disübstitüe benzen), 711 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.20 (3H, s, Ar- $\text{CH}_3$ ), 2.70 (4H, m, tiyomorfolin  $\text{CH}_2\text{-S-CH}_2$ ), 3.15 (1H, dd ( $J_{\text{AM}} = 18.10$  Hz,  $J_{\text{AX}} = 4.50$  Hz) pirazolin  $\text{C}_4\text{-H}_A$ ), 3.90 (1H, dd ( $J_{\text{MA}} = 17.92$  Hz,  $J_{\text{MX}} = 11.59$  Hz) pirazolin  $\text{C}_4\text{-H}_M$ ), 4.20 (4H, m, tiyomorfolin  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 4.70 (1H, d  $J = 16.13$  Hz,  $\text{COCH}$  geminal), 4.75 (1H, d  $J = 16.10$  Hz,  $\text{COCH}$  geminal), 5.50 (1H, dd ( $J_{\text{MX}} = 11.63$  Hz,  $J_{\text{AX}} = 4.46$  Hz) pirazolin  $\text{C}_5\text{-H}_X$ ), 7.15 (5H, m, fenil-H ve tiyofen  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.45 (1H, d  $J = 2.81$  Hz, tiyofen  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7.75 (1H, d  $J = 4.32$  Hz, tiyofen  $\text{C}_5\text{-H}$ )

MS (FAB)  $m/z$  : 461 [M], 462 [M+1]

**1-[(1-Pirolidiniltiyokarboniltiy)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin (B-9)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin 0.001 mol  
(0.349 g)

Sodyum pirolidinil ditiyokarbamat

0.001 mol  
(0.205 g)

Verim : % 65

E.n.: 83-4 °C

R<sub>f</sub>: 0.70

R<sub>t</sub>: 1.797 dakika

Analiz : C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>3</sub>

Hesaplanan

: C : 57.61

H : 5.71

N : 12.21

Bulunan

: C : 57.48

H : 5.70

N : 12.45

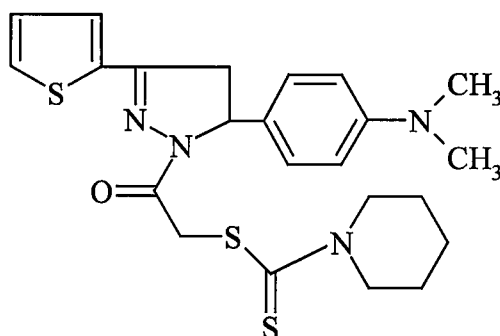
UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 208.4 (4.93), 315.4 (4.84)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3097, 3074 (aromatik C-H gerilim bandları), 2968, 2945, 2854, 2869 (alifatik C-H gerilim bandları), 1658 (C=O gerilim bandı), 1614-1413 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1348, 1325 (C-N gerilim bandları), 1224 (C=S gerilim bandı), 815 (1,4-disübstitüe benzen), 711 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 1.85-2.15 (4H, d p, pirolidin C<sub>3,4</sub>-H), 2.90 (6H, s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.20 (1H, dd (J<sub>AM</sub>= 17.84 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.34 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub>), 3.70-3.80 (4H, d t, pirolidin C<sub>2,5</sub>-H), 3.90 (1H, dd (J<sub>MA</sub>= 17.83 Hz, J<sub>MX</sub>= 11.63 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub>), 4.65 (1H, d J= 15.97 Hz, COCH geminal), 4.70 (1H, d J= 16.00 Hz, COCH geminal), 5.50 (1H, dd, pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub>), 6.70 (2H, d J= 8.44 Hz, fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.10 (2H, d J= 8.65 Hz, fenil C<sub>3,5</sub>-H), 7.20 (1H, t J= 3.73 Hz, tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.55 (1H, d J= 2.93 Hz, tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.80 (1H, d J= 4.46 Hz, tiyofen C<sub>5</sub>-H)

MS (FAB) m/z : 458 [M], 459 [M+1]

**1-[(1-Piperidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin (B-10)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin 0.001 mol  
(0.349 g)  
Sodyum piperidinil ditiyokarbamat 0.001 mol  
(0.219 g)

Verim : % 68      E.n.: 89 °C      R<sub>f</sub> : 0.74      R<sub>t</sub> : 1.421 dakika

Analiz : C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>3</sub>

Hesaplanan : C : 58.44      H : 5.97      N : 11.85

Bulunan : C : 58.24      H : 5.82      N : 11.80

UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 207.4 (5.11), 317.9 (4.76)

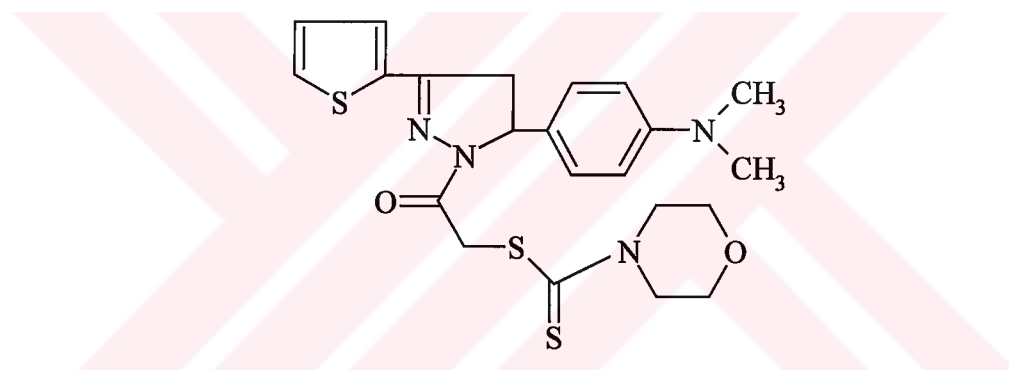
IR (KBr) $\nu_{maks}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3076 (aromatik C-H gerilim bandları), 2936, 2854, 2800 (alifatik C-H gerilim bandları), 1656 (C=O gerilim bandı), 1613-1413 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1348-1130 (C-N gerilim bandları), 1225 (C=S gerilim bandı), 856, 839, 813 (1,4-disübstitüe benzen), 709 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 1.55 (6H, m, piperidin C<sub>3,4,5</sub>-H), 2.85 (6H, s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.15 (1H, dd (J<sub>AM</sub>= 17.82 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.42 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub>),

3.80 (1H, dd ( $J_{MA}$  = 17.88 Hz,  $J_{MX}$  = 11.52 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub>), 4.15 (4H, m, piperidin C<sub>2,6</sub>-H), 4.60 (1H, d J = 15.92 Hz, COCH geminal), 4.65 (1H, d J = 15.90 Hz, COCH geminal), 5.45 (1H, dd ( $J_{MX}$  = 11.44 Hz,  $J_{AX}$  = 4.30 Hz) pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub>), 6.60 (2H, d J = 8.70 Hz, fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.00 (2H, d J = 8.65 Hz, fenil C<sub>3,5</sub>-H ve 1H, t J = 4.34 Hz, tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.45 (1H, d J = 2.86 Hz, tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.75 (1H, d J = 4.30 Hz, tiyofen C<sub>5</sub>-H)

MS (FAB) m/z : 472 [M], 473 [M+1]

**1-[(4-Morfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin (B-11)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin 0.001 mol  
(0.349 g)

Sodyum morfolinil ditiyokarbamat 0.001 mol  
(0.221 g)

Verim : % 69      E.n.: 86 °C      R<sub>f</sub> : 0.69

Analiz : C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>

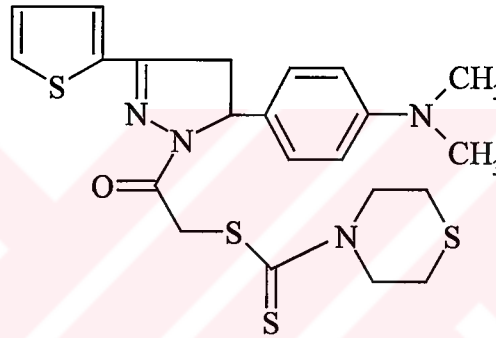
Hesaplanan : C : 55.66      H : 5.52      N : 11.80

Bulunan : C : 55.32      H : 5.50      N : 11.75

UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 207.6 (5.15), 317.8 (4.78)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$  : 3097, 3076 (aromatik C-H gerilim bandları), 2962, 2850, 2798 (alifatik C-H gerilim bandları), 1660 (C=O gerilim bandı), 1614, 1523, 1450, 1410 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1350, 1323, 1112 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1230 (C=S gerilim bandları), 815 (1,4-disübstitüe benzen), 713 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

**1-[(4-Tiyomorfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-dimetilamino-fenil)-2-pirazolin (B-12)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin 0.001 mol  
(0.349 g)  
Sodyum tiyomorfolinil ditiyokarbamat 0.001 mol  
(0.237 g)

Verim : % 71      E.n.: 87 °C       $R_f$  : 0.78       $R_t$  : 1.363 dakika

Analiz :  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}_4$

Hesaplanan : C : 53.84      H : 5.34      N : 11.41

Bulunan : C : 53.80      H : 5.21      N : 11.37

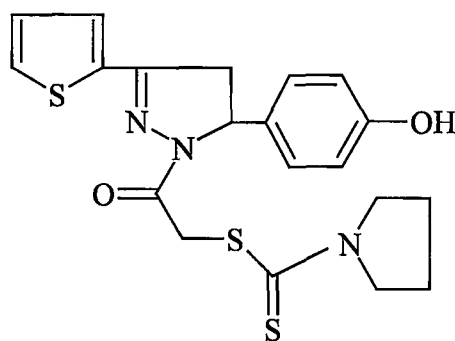
UV (EtOH) $\lambda(\text{nm})(\log \epsilon)$  : 207.4 (4.87), 316.6 (4.59)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$  : 3095, 3076 (aromatik C-H gerilim bandları), 2950, 2910, 2854, 2798 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1660 (C=O gerilim bandı), 1614, 1521, 1450, 1402 ( C=N ve C=C gerilim bandları), 1353, 1323, 1190, 1141 (C-N gerilim bandları), 1215 (C=S gerilim bandı), 815 (1,4-disübstitüe benzen), 715 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

$^1\text{H-NMR}(250 \text{ MHz})$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 2.75 (4H, m, tiyomorfolin  $\text{CH}_2\text{-S-CH}_2$ ), 2.90 (6H, s,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.20 (1H, dd ( $J_{\text{AM}}= 17.87 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{AX}}= 4.31 \text{ Hz}$ ) pirazolin  $\text{C}_4\text{-H}_A$ ), 3.90 (1H, dd ( $J_{\text{MA}}= 17.93 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{MX}}= 11.51 \text{ Hz}$ ) pirazolin  $\text{C}_4\text{-H}_M$ ), 4.30 (4H, m, tiyomorfolin  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 4.70 (1H, d  $J= 16.06 \text{ Hz}$ ,  $\text{COCH}$  geminal), 4.75 (1H, d  $J= 16.05 \text{ Hz}$ ,  $\text{COCH}$  geminal), 5.50 (1H, dd ( $J_{\text{MX}}= 11.42 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{AX}}= 4.14 \text{ Hz}$ ) pirazolin  $\text{C}_5\text{-H}_X$ ), 6.65 (2H, d  $J= 8.72 \text{ Hz}$ , fenil  $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ), 7.10 (2H, d  $J= 8.70 \text{ Hz}$ , fenil  $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ ), 7.20 (1H, t  $J= 4.35 \text{ Hz}$ , tiyofen  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.55 (1H, d  $J= 2.81 \text{ Hz}$ , tiyofen  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7.80 (1H, d  $J= 4.98 \text{ Hz}$ , tiyofen  $\text{C}_5\text{-H}$ )

MS (FAB)  $m/z$  : 490 [M], 491 [M+1]

**1-[(1-Pirolidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin (B-13)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin	0.001 mol (0.320 g)
Sodyum pirolidinil ditiyokarbamat	0.001 mol (0.205 g)

Verim : % 49      E.n.: 121-3 °C      R<sub>f</sub> : 0.67      R<sub>t</sub> : 1.572 dakika

Analiz                      : C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>

Hesaplanan                : C : 55.66                      H : 4.90                      N : 9.74

Bulunan                    : C : 55.76                      H : 4.90                      N : 9.84

UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 208.2 (4.90), 319.6 (4.55)

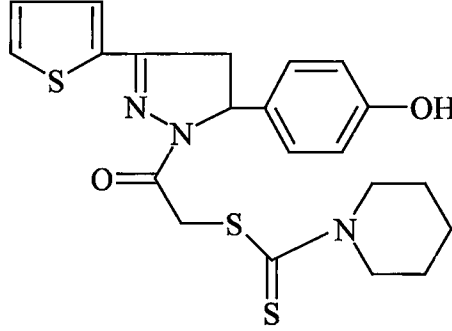
IR (KBr) $\nu_{maks}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3247 (O-H gerilim bandı), 3103, 3018 (aromatik C-H gerilim bandı), 2968, 2871 (alifatik C-H gerilim bandı), 1643 (C=O gerilim bandı), 1614-1421 ( C=N ve C=C gerilim bandları), 1328, 1172, 1161 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1228, (C=S gerilim bandı), 831 (1,4-disübstitüe benzen), 715 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 1.85-2.00 (4H, iki grup m, pirolidin C<sub>3,4</sub>-H), 3.10 (1H, dd (J<sub>AM</sub>= 17.96 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.25 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub>), 3.55-3.75 (4H, d triplet, pirolidin C<sub>2,5</sub>-H), 3.85 (1H, dd (J<sub>MA</sub>= 17.91 Hz, J<sub>MX</sub>= 11.58 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub>), 4.60 (1H, d J= 16.03 Hz, COCH geminal), 4.65 (1H, d J= 16.00 Hz, COCH geminal), 5.40 (1H, dd (J<sub>MX</sub>= 11.61 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.32 Hz) pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub>), 6.60 (2H, d J= 8.49 Hz, fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.00 (2H, d J= 8.52 Hz, fenil C<sub>3,5</sub>-H), 7.10 (1H, t J= 3.71 Hz, tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.45 (1H, d J= 2.70 Hz, tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.75 (1H, d J= 4.96 Hz, tiyofen C<sub>5</sub>-H), 9.30 (1H, s, Ar-OH)

MS (FAB) m/z : 431 [M], 432 [M+1]



**1-[(1-Piperidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin (B-14)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin	0.001 mol (0.320 g)
Sodyum piperidinil ditiyokarbamat	0.001 mol (0.219 g)

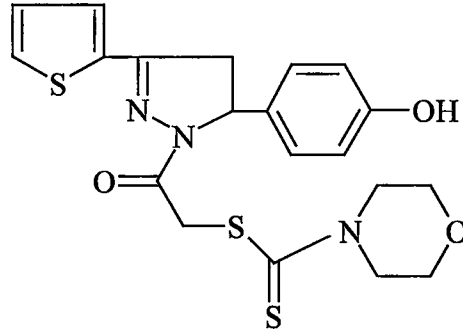
Verim : % 50      E.n.: 180-2 °C      R<sub>f</sub>: 0.73

Analiz	: C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>3</sub>		
Hesaplanan	: C : 56.60	H : 5.20	N : 9.43
Bulunan	: C : 55.90	H : 5.10	N : 9.13

UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 220.6 (5.14), 315.2 (5.08)

IR (KBr) $\nu_{maks}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3307 (O-H gerilim bandı), 3089, 3018 (aromatik C-H gerilim bandı), 2933, 2854 (alifatik C-H gerilim bandı), 1647 (C=O gerilim bandı), 1614, 1595, 1515, 1475, 1417 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1353, 1325, 1132, 1114 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1226 (C=S gerilim bandı), 827 (1,4-disübstitüe benzen), 715 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

**1-[(4-Morfoliniltiyokarboniltiy)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin (B-15)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin	0.001 mol (0.320 g)
Sodyum morfolinil ditiyokarbamat	0.001 mol (0.221 g)

Verim : % 56      E.n.: 203 °C      R<sub>f</sub> : 0.65

Analiz : C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>

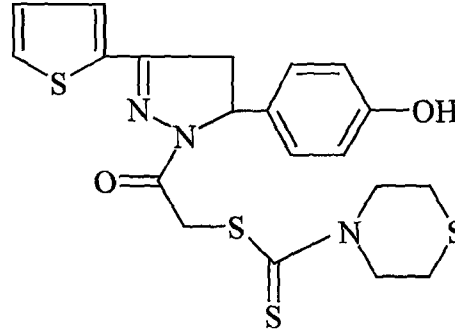
Hesaplanan : C : 53.69      H : 4.73      N : 9.39

Bulunan : C : 54.02      H : 4.83      N : 9.49

UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 208.6 (5.50), 318.8 (5.36)

IR (KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3232 (O-H gerilim bandı), 3076, 3022 (aromatik C-H gerilim bandı), 2968, 2914, 2858 (alifatik C-H gerilim bandı), 1660 (C=O gerilim bandı), 1614-1417 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1352, 1170, 1107 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1269 (C=S gerilim bandı), 837 (1,4-disübstitüe benzen), 727 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

**1-[(4-Tiyomorfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin (B-16)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin	0.001 mol (0.320 g)
Sodyum tiyomorfolinil ditiyokarbamat	0.001 mol (0.237 g)

Verim : % 58      E.n.: 208 °C      R<sub>f</sub> : 0.70      R<sub>t</sub> : 1.656 dakika

Analiz	: C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub>		
Hesaplanan	: C : 51.76	H : 4.57	N : 9.06
Bulunan	: C : 52.11	H : 4.67	N : 9.26

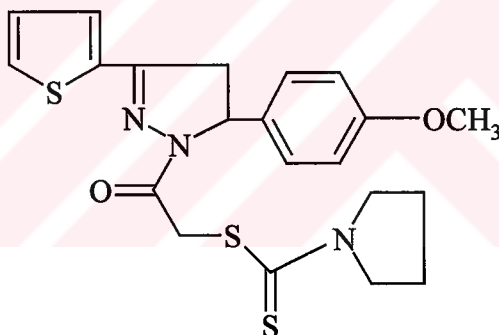
UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 207.6 (5.03), 318.2 (4.98)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3222, 3203 (O-H gerilim bandı), 3085, 3070, 3012 (aromatik C-H gerilim bandı), 2962, 2914 (alifatik C-H gerilim bandı), 1643 (C=O gerilim bandı), 1614-1419 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1352, 1215, 1190, 1143 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1278 (C=S gerilim bandı), 835 (1,4-disübstitüe benzen), 727 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.70 (4H, m, tiyomorfolin  $\text{CH}_2\text{-S-CH}_2$ ), 3.10 (1H, dd ( $J_{\text{AM}}= 18.09$  Hz,  $J_{\text{AX}}= 4.28$  Hz) pirazolin  $\text{C}_4\text{-H}_A$ ), 3.80 (1H, dd ( $J_{\text{MA}}= 17.83$  Hz,  $J_{\text{MX}}= 11.62$  Hz) pirazolin  $\text{C}_4\text{-H}_M$ ), 4.40 (4H, m, tiyomorfolin  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 4.60 (1H, d  $J= 16.15$  Hz,  $\text{COCH}$  geminal), 4.65 (1H, d  $J= 16.17$  Hz,  $\text{COCH}$  geminal), 5.45 (1H, dd ( $J_{\text{MX}}= 11.56$  Hz,  $J_{\text{AX}}= 4.28$  Hz) pirazolin  $\text{C}_5\text{-H}_X$ ), 6.60 (2H, d  $J= 8.46$  Hz, fenil  $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ), 7.00 (2H, d  $J= 8.48$  Hz, fenil  $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ ), 7.10 (1H, t  $J= 3.82$  Hz, tiyofen  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.45 (1H, d  $J= 3.11$  Hz, tiyofen  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7.75 (1H, d  $J= 4.96$  Hz, tiyofen  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 9.35 (1H, s, Ar-OH)

MS (FAB)  $m/z$  : 464 [M+1]

**1-[(1-Pirolidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin (B-17)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin	0.001 mol (0.334 g)
Sodyum pirolidinil ditiyokarbamat	0.001 mol (0.205 g)

Verim : % 56      E.n.: 73 °C       $R_f$  : 0.86

Analiz :  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$

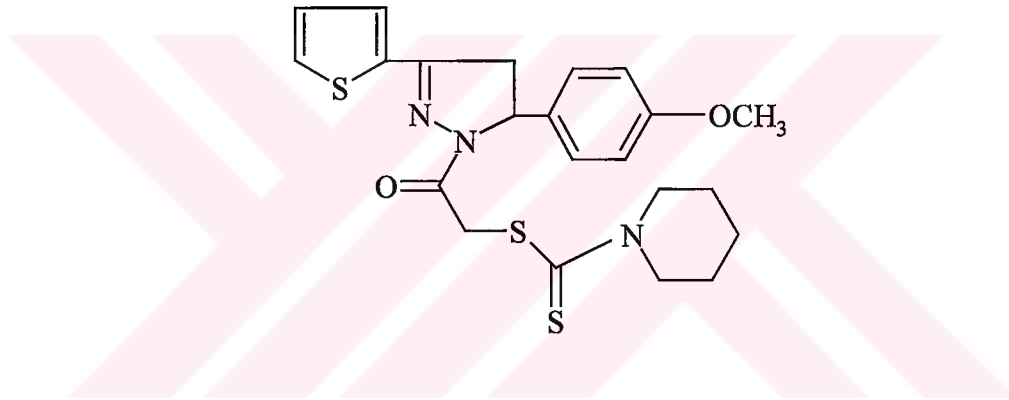
Hesaplanan : C : 56.60      H : 5.20      N : 9.43

Bulunan : C : 56.62      H : 5.23      N : 9.45

UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 207.8 (4.92), 319.8 (4.54)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3093, 3070, 3031 (aromatik C-H gerilim bandları), 2950, 2869, 2833 (alifatik C-H gerilim bandları), 1662 (C=O gerilim bandı), 1610, 1585, 1512, 1411 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1323, 1176, 1159, 1110 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1245 (C=S gerilim bandı), 827 (1,4-disübstitüe benzen), 711 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

**1-[(1-Piperidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin (B-18)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin	0.001 mol (0.334 g)
Sodyum piperidinil ditiyokarbamat	0.001 mol (0.219 g)

Verim : % 53      E.n.: 79 °C       $R_f$  : 0.87       $R_t$  : 1.893 dakika

Analiz	: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$		
Hesaplanan	: C : 57.49	H : 5.48	N : 9.14
Bulunan	: C : 56.39	H : 5.48	N : 9.13

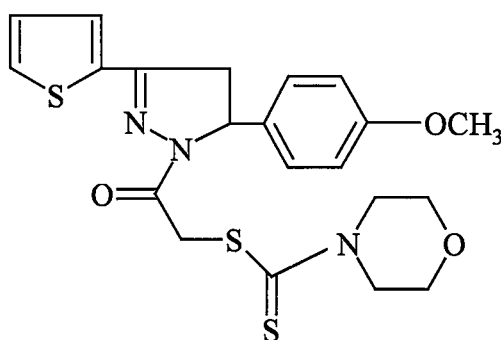
UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 207.6 (4.89), 318.9 (4.54)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$  : 3093, 3070, 3029 (aromatik C-H gerilim bandları), 2993, 2933, 2854, 2833 (alifatik C-H gerilim bandları), 1662 (C=O gerilim bandı), 1610, 1512, 1448, 1415 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1361, 1323, 1176, 1132, 1110 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1228 (C=S gerilim bandı), 827 (1,4-disübstitüe benzen), 711 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

$^1\text{H-NMR}(250 \text{ MHz})$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 1.55 (6H, m, piperidin C<sub>3,4,5</sub>-H), 3.10 (1H, br, piperidin N-CH), 3.20 (1H, dd ( $J_{\text{AM}}= 17.87 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{AX}}= 4.47 \text{ Hz}$ ) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub>), 3.70 (3H, s, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.90 (1H, dd ( $J_{\text{MA}}= 17.87 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{MX}}= 11.60 \text{ Hz}$ ) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub>), 4.15 (3H, m, piperidin CH-N-CH<sub>2</sub>), 4.70 (1H, d  $J= 16.02 \text{ Hz}$ , COCH geminal), 4.75 (1H, d  $J= 16.00 \text{ Hz}$ , COCH geminal), 5.50 (1H, dd ( $J_{\text{MX}}= 11.57 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{AX}}= 4.75 \text{ Hz}$ ) pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub>), 6.85 (2H, d  $J= 8.68 \text{ Hz}$ , fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.15 (2H, d  $J= 8.59 \text{ Hz}$ , fenil C<sub>3,5</sub>-H ve 1H,  $J= 4.60 \text{ Hz}$ , tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.50 (1H, d  $J= 3.63 \text{ Hz}$ , tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.75 (1H, d  $J= 4.16 \text{ Hz}$ , tiyofen C<sub>5</sub>-H)

MS (FAB)  $m/z$  : 459 [M], 460 [M+1]

**1-[(4-Morfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin (B-19)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin      0.001 mol  
(0.334 g)

Sodyum morfolinil ditiyokarbamat

0.001 mol  
(0.221 g)

Verim : % 57      E.n.: 84 °C      R<sub>f</sub> : 0.85      R<sub>t</sub> : 1.640 dakika

Analiz : C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>

Hesaplanan : C : 54.64      H : 5.02      N : 9.10

Bulunan : C : 54.63      H : 5.01      N : 9.08

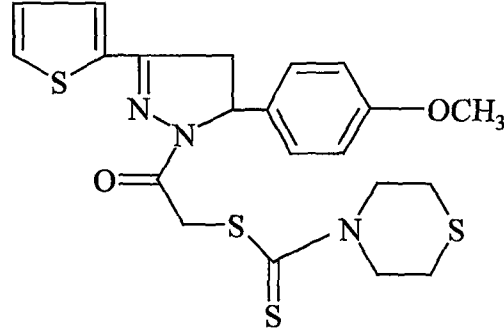
UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 207.8 (4.89), 319.6 (4.49)

IR (KBr)ν<sub>maks</sub>(cm<sup>-1</sup>) : 3099, 3072 (aromatik C-H gerilim bandları), 2960, 2910, 2852, 2835 (alifatik C-H gerilim bandları), 1662 (C=O gerilim bandı), 1610, 1585, 1512, 1408 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1359, 1323, 1176, 1110 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1267 (C=S gerilim bandı), 862, 827 (1,4-disübstitüe benzen), 711 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm) : 3.15 (1H, dd (J<sub>AM</sub>= 18.00 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub>), 3.60 (4H, m, morfolin CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 3.70 (3H, s, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.85 (1H, dd (J<sub>MA</sub>= 17.91 Hz, J<sub>MX</sub>= 11.63 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub>), 3.90 (4H, m, morfolin CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 4.65 (1H, d J= 16.11 Hz, COCH geminal), 4.70 (1H, d J= 16.10 Hz, COCH geminal), 5.50 (1H, dd, pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub>), 6.85 (2H, d J= 8.66 Hz, fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.15 ( 2H, d J= 8.69 Hz, fenil C<sub>3,5</sub>-H ve 1H, J= 4.22 Hz, tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.45 (1H, d J= 3.49 Hz, tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.75 (1H, d J= 5.04 Hz, tiyofen C<sub>5</sub>-H)

MS (FAB) m/z : 461 [M], 462 [M+1]

**1-[(4-Tiyomorfoliniltiyokarboniltiy)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin (B-20)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin	0.001 mol (0.334 g)
Sodyum tiyomorfolinil ditiyokarbamat	0.001 mol (0.237 g)

Verim : % 59      E.n.: 168 °C      R<sub>f</sub> : 0.89      R<sub>t</sub> : 1.851 dakika

Analiz	: C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub>		
Hesaplanan	: C : 52.80	H : 4.85	N : 8.80
Bulunan	: C : 52.78	H : 4.82	N : 8.78

UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 208.4 (4.96), 319.5 (4.67)

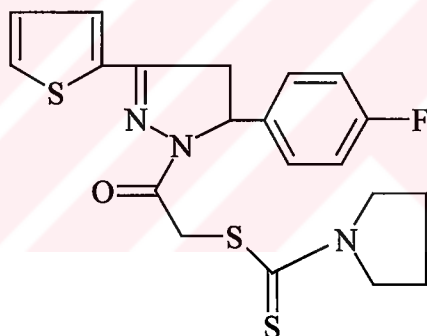
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3073 (aromatik C-H gerilim bandları), 2935, 2856, (alifatik C-H gerilim bandları), 1659 (C=O gerilim bandı), 1611-1410 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1350, 1323, 1176, 1131, 1111 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1226 (C=S gerilim bandı), 860, 825, 808 (1,4-disübstitüe benzen), 708 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)



<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm) : 2.70 (4H, m, tiyomorfolin CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>), 3.15 (1H, dd (J<sub>AM</sub>= 17.84 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.45 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub>), 3.30 (3H, s, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.90 (1H, dd (J<sub>MA</sub>= 17.90 Hz, J<sub>MX</sub>= 11.66 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub>), 4.25 (4H, m, tiyomorfolin CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 4.70 (1H, d J= 16.13 Hz, COCH geminal), 4.75 (1H, d J= 16.14 Hz, COCH geminal), 5.50 (1H, dd, pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub>), 6.85 (2H, d J= 8.69 Hz, fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.15 (2H, d J= 8.61 Hz, fenil C<sub>3,5</sub>-H ve 1H, J= 4.38 Hz, tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.45 (1H, d J= 2.68 Hz, tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.75 (1H, d J= 4.21 Hz, tiyofen C<sub>5</sub>-H)

MS (FAB) m/z : 477 [M], 478 [M+1]

**1-[(1-Pirolidiniltiyokarboniltiy)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-fluorofenil)-2-pirazolin (B-21)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-florofenil)-2-pirazolin	0.001 mol (0.322 g)
Sodyum pirolidinil ditiyokarbamat	0.001 mol (0.205 g)

Verim : % 49      E.n.: 139 °C      R<sub>f</sub> : 0.94      R<sub>t</sub> : 1.790 dakika

Analiz : C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>OS<sub>3</sub>

Hesaplanan : C : 55.40      H : 4.65      N : 9.69

Bulunan : C : 55.42      H : 4.66      N : 9.73

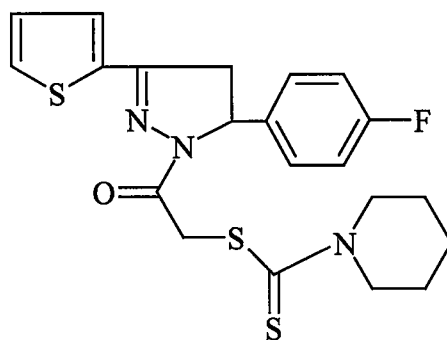
UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 207.6 (5.13), 318.2 (4.67)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3071 (aromatik C-H gerilim bandı), 2971, 2871 (alifatik C-H gerilim bandı), 1657 (C=O gerilim bandı), 1603, 1509, 1436, 1409 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1360, 1324, 1158, 1098 (C-N gerilim bandları), 1221 (C=S gerilim bandı), 862, 829 (1,4-disübstitüe benzen), 710 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 1.85-2.00 (4H, m, piperidin C<sub>3,4</sub>-H), 3.20 (1H, dd ( $J_{\text{AM}} = 18.05$  Hz,  $J_{\text{AX}} = 4.69$  Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub>), 3.55-3.70 (4H, d t, piperidin C<sub>2,5</sub>-H), 3.85 (1H, dd ( $J_{\text{MA}} = 17.94$  Hz,  $J_{\text{MX}} = 11.66$  Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub>), 4.65 (1H, d  $J = 16.18$  Hz, COCH geminal), 4.70 (1H, d  $J = 16.15$  Hz, COCH geminal), 5.55 (1H, dd ( $J_{\text{MX}} = 11.75$  Hz,  $J_{\text{AX}} = 4.67$  Hz) pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub>), 7.10-7.25 (5H, m, fenil-H ve tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.45 (1H, d  $J = 2.72$  Hz, tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.75 (1H, d  $J = 4.12$  Hz, tiyofen C<sub>5</sub>-H)

MS (FAB)  $m/z$  : 433 [M], 434 [M+1], 456 [M+Na]

**1-[(1-Piperidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-fluorofenil)-2-pirazolin (B-22)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-florofenil)-2-pirazolin

0.001 mol

(0.322 g)

Sodyum piperidinil ditiyokarbamat 0.001 mol  
(0.219 g)

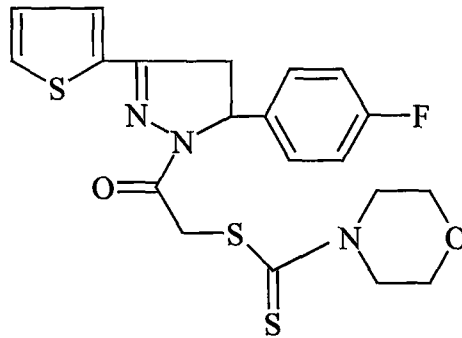
Verim : % 51 E.n.: 77-78 °C  $R_f$  : 0.89

Analiz :  $C_{21}H_{22}FN_3OS_3$   
Hesaplanan : C : 56.35 H : 4.95 N : 9.39  
Bulunan : C : 56.38 H : 4.97 N : 9.41

UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 208.6 (5.43), 319.7 (5.26)

IR (KBr) $\nu_{maks}$ ( $cm^{-1}$ ) : 3070 (aromatik C-H gerilim bandı), 2989, 2935, 2854 (alifatik C-H gerilim bandı), 1652 (C=O gerilim bandı), 1508, 1473, 1448, 1415 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1353, 1323, 1157, 1132, 1112 (C-N gerilim bandları), 1224 (C=S gerilim bandları), 831 (1,4-disübstitüe benzen), 711 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

**1-[(4-Morfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-fluorofenil)-2-pirazolin (B-23)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-florofenil)-2-pirazolin 0.001 mol  
(0.322 g)

Sodyum morfolinil ditiyokarbamat

0.001 mol  
(0.221 g)

Verim : % 53

E.n.: 119 °C

R<sub>f</sub>: 0.86

Analiz : C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>

Hesaplanan

: C : 53.43

H : 4.48

N : 9.35

Bulunan

: C : 53.44

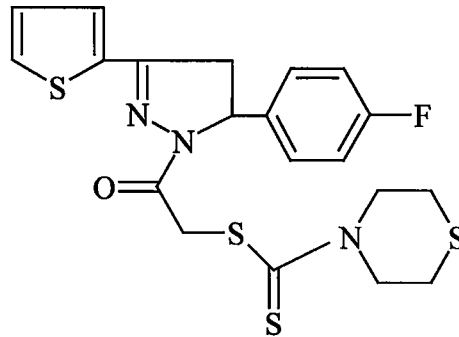
H : 4.48

N : 9.36

UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 208.8 (4.80), 318.5 (4.57)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3099, 3080, 3070 (aromatik C-H gerilim bandı), 2987, 2968, 2918, 2893 (alifatik C-H gerilim bandı), 1664 (C=O gerilim bandı), 1602, 1508, 1448, 1409 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1355, 1328, 1110 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1228 (C=S gerilim bandı), 831 (1,4-disübstitüe benzen), 721 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

**1-[(4-Tiyomorfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-fluorofenil)-2-pirazolin (B-24)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-florofenil)-2-pirazolin

0.001 mol  
(0.322 g)

Sodyum tiyomorfolinil ditiyokarbamat

0.001 mol  
(0.237 g)

Verim : % 56      E.n.: 171-2 °C      R<sub>f</sub>: 0.88      R<sub>t</sub>: 1.867 dakika

Analiz                      : C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>OS<sub>4</sub>

Hesaplanan              : C : 51.59                      H : 4.33                      N : 9.02

Bulunan                    : C : 51.58                      H : 4.31                      N : 9.00

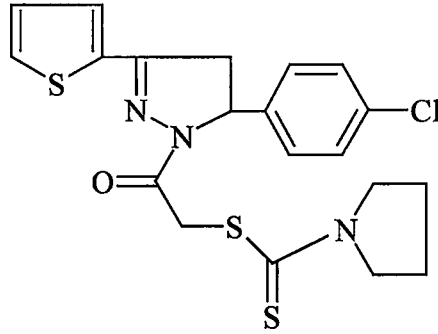
UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 208.4 (5.08), 318.6 (4.84)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3097, 3076, 3033 (aromatik C-H gerilim bandı), 2974, 2948, 2904, 2850 (alifatik C-H gerilim bandı), 1662 (C=O gerilim bandı), 1602, 1508, 1448, 1413 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1352, 1323, 1190, 1139 (C-N gerilim bandları), 1228 (C=S gerilim bandı), 831 (1,4-disübstitüe benzen), 721 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 2.70 (4H, m, tiyomorfolin CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>), 3.20 (1H, dd (J<sub>AM</sub>= 17.99 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.68 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub>), 3.95 (1H, dd (J<sub>MA</sub>= 17.98 Hz, J<sub>MX</sub>= 11.69 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub>), 4.25 (4H, m, tiyomorfolin CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 4.65 (1H, d J= 16.21 Hz, COCH geminal), 4.70 (1H, d J= 16.20 Hz, COCH geminal), 5.60 (1H, dd (J<sub>MX</sub>= 11.56 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.48 Hz) pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub>), 7.10-7.25 (5H, m, fenil-H ve tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.45 (1H, d J= 2.75 Hz, tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.75 (1H, d J= 4.99 Hz, tiyofen C<sub>5</sub>-H)

MS (FAB) m/z : 466 [M+1]

**1-[(1-Pirolidiniltiyokarboniltiy)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (B-25)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin	0.001 mol (0.339 g)
Sodyum pirolidinil ditiyokarbamat	0.001 mol (0.205 g)

Verim : % 64      E.n.: 108 °C      R<sub>f</sub>: 0.90      R<sub>t</sub>: 1.988 dakika

Analiz	: C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> OS <sub>3</sub>		
Hesaplanan	: C : 53.38	H : 4.48	N : 9.34
Bulunan	: C : 53.35	H : 4.45	N : 9.31

UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 208.4 (5.07), 320.4 (4.68)

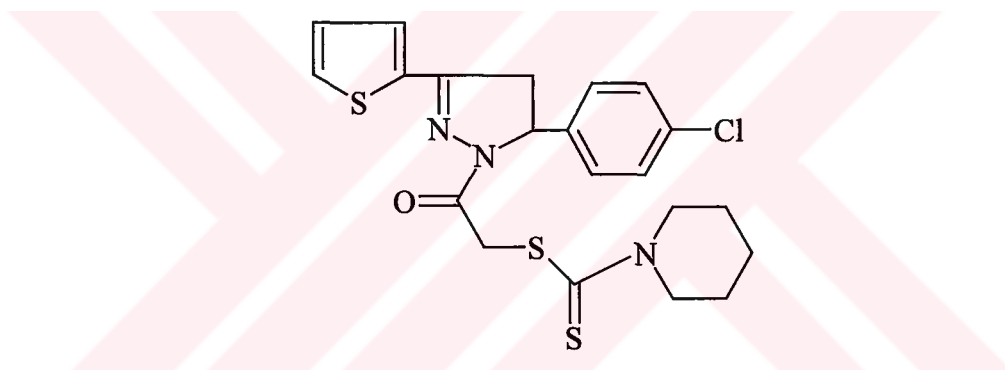
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3093, 3074, 3047 (aromatik C-H gerilim bandı), 2966, 2902, 2867 (alifatik C-H gerilim bandı), 1677 (C=O gerilim bandı), 1595, 1525, 1468, 1406 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1359, 1328, 1184, 1163, 1141 (C-N gerilim bandları), 1234 (C=S gerilim bandları), 865, 825 (1,4-disübstitüe benzen), 719 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 1.80-2.00 (4H, iki grup m, pirolidin C<sub>3,4</sub>-H), 3.20 (1H, dd (J<sub>AM</sub>= 17.97 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.76 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub>), 3.55-3.75

(4H, d t, piperidin C<sub>2,5</sub>-H), 3.90 (1H, dd ( $J_{MA}$ = 18.01 Hz,  $J_{MX}$ = 11.79 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub>), 4.60 (1H, d J= 16.18 Hz, COCH geminal), 4.65 (1H, d J= 16.19 Hz, COCH geminal), 5.55 (1H, dd ( $J_{MX}$ = 11.66 Hz,  $J_{AX}$ = 4.67 Hz) pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub>), 7.10 (1H, t J= 2.51 Hz, tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.20 (2H, dd J= 8.51 Hz, fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.40 (2H, dd J= 8.48 Hz, fenil C<sub>3,5</sub>-H), 7.45 (1H, d J= 2.73 Hz, tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.75 (1H, d J= 5.04 Hz, tiyofen C<sub>5</sub>-H)

MS (FAB) m/z : 450 [M], 451 [M+1], 452 [M+2]

**1-[(1-Piperidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (B-26)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin	0.001 mol (0.339 g)
Sodyum piperidinil ditiyokarbamat	0.001 mol (0.219 g)

Verim : % 63      E.n.: 109 °C      R<sub>f</sub>: 0.92      R<sub>t</sub>: 1.988 dakika

Analiz : C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>OS<sub>3</sub>

Hesaplanan : C : 54.35      H : 4.78      N : 9.05

Bulunan : C : 54.31      H : 4.73      N : 9.02

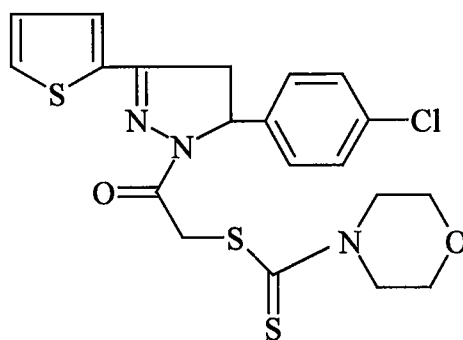
UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 208.6 (5.11), 320.2 (4.77)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$  : 3078 (aromatik C-H gerilim bandı), 2989, 2933, 2850 (alifatik C-H gerilim bandı), 1664 (C=O gerilim bandı), 1593, 1521, 1490, 1448, 1409 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1355, 1323, 1134, 1107 (C-N gerilim bandları), 1224 (C=S gerilim bandları), 819 (1,4-disübstitüe benzen), 711 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

$^1\text{H-NMR}(250 \text{ MHz})$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta(\text{ppm})$  : 1.60 (6H, m, piperidin C<sub>3,4,5</sub>-H), 3.25 (1H, dd ( $J_{\text{AM}}= 17.96 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{AX}}= 4.78 \text{ Hz}$ ) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub> protonu), 3.95 (1H, dd ( $J_{\text{MA}}= 17.90 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{MX}}= 11.80 \text{ Hz}$ ) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub>), 4.20 (4H, m, piperidin C<sub>2,6</sub>-H), 4.70 (1H, d  $J= 16.18 \text{ Hz}$ , COCH geminal), 4.75 (1H, d  $J= 16.21 \text{ Hz}$ , COCH geminal), 5.60 (1H, dd ( $J_{\text{MX}}= 11.55 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{AX}}= 4.72 \text{ Hz}$ ) pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub>), 7.20 (1H, t  $J= 4.35 \text{ Hz}$ , tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.30 (2H, dd  $J= 8.52 \text{ Hz}$ , fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.45 (2H, dd  $J= 8.42 \text{ Hz}$ , fenil C<sub>3,5</sub>-H), 7.50 (1H, d  $J= 3.54 \text{ Hz}$ , tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.80 (1H, d  $J= 4.97 \text{ Hz}$ , tiyofen C<sub>5</sub>-H)

MS (FAB)  $m/z$  : 464 [M], 465 [M+1], 466 [M+2]

**1-[(4-Morfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (B-27)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin

0.001 mol  
(0.339 g)



Sodyum morfolinil ditiyokarbamat 0.001 mol  
(0.221 g)

Verim : % 66 E.n.: 90-92 °C  $R_f$  : 0.84  $R_t$  : 1.767 dakika

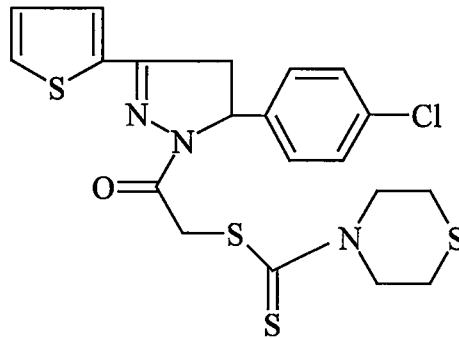
Analiz :  $C_{20}H_{20}ClN_3O_2S_3$   
Hesaplanan : C : 51.54 H : 4.33 N : 9.02  
Bulunan : C : 51.51 H : 4.30 N : 9.01

UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 208.6 (4.94), 320.1 (4.68)

IR (KBr) $\nu_{maks}$ ( $cm^{-1}$ ) : 3082 (aromatik C-H gerilim bandı), 2964, 2914, 2896, 2852 (alifatik C-H gerilim bandı), 1662 (C=O gerilim bandı), 1593, 1523, 1490, 1450, 1408 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1359, 1323, 1112 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1230 (C=S gerilim bandları), 864, 823 (1,4-disübstitüe benzen), 711 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

MS (FAB) m/z : 466 [M], 467 [M+1], 468 [M+2]

**1-[(4-Tiyomorfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (B-28)**



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin 0.001 mol  
(0.339 g)

Sodyum tiyomorfolinil ditiyokarbamat 0.001 mol  
(0.237 g)

Verim : % 67 E.n.: 166 °C R<sub>f</sub> : 0.93

Analiz : C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>OS<sub>4</sub>  
Hesaplanan : C : 49.83 H : 4.18 N : 8.72  
Bulunan : C : 49.82 H : 4.15 N : 8.70

UV (EtOH) $\lambda$ (nm)(log  $\epsilon$ ) : 212.8 (4.87), 318.5 (4.62)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3097, 3076 (aromatik C-H gerilim bandları), 2972, 2950, 2904 (alifatik C-H gerilim bandları), 1662 (C=O gerilim bandı), 1593, 1523, 1488, 1448, 1411 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1353, 1323, 1190, 1137 (C-N gerilim bandları), 1228 (C=S gerilim bandları), 840, 813 (1,4-disübstitüe benzen), 721 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm) : 2.80 (4H, m, tiyomorfolin CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>), 3.30 (1H, dd (J<sub>AM</sub>= 17.97 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.70 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>A</sub>), 4.00 (1H, dd (J<sub>MA</sub>= 17.97 Hz, J<sub>MX</sub>= 11.83 Hz) pirazolin C<sub>4</sub>-H<sub>M</sub>), 4.30 (4H, m, tiyomorfolin CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 4.65 (1H, d J= 16.20 Hz, COCH geminal), 4.70 (1H, d J= 16.21 Hz, COCH geminal), 5.65 (1H, dd (J<sub>MX</sub>= 11.73 Hz, J<sub>AX</sub>= 4.63 Hz) pirazolin C<sub>5</sub>-H<sub>X</sub>), 7.20 (1H, t J= 4.33 Hz, tiyofen C<sub>4</sub>-H), 7.30 (2H, dd J= 8.49 Hz, fenil C<sub>2,6</sub>-H), 7.40 (2H, dd J= 8.48 Hz, fenil C<sub>3,5</sub>-H), 7.55 (1H, d J= 2.71 Hz, tiyofen C<sub>3</sub>-H), 7.80 (1H, d J= 4.24 Hz, tiyofen C<sub>5</sub>-H)

MS (FAB) m/z : 482 [M], 483 [M+1], 484 [M+2]

## **4.2. Antimikrobiyal etki çalışmaları**

Antibakteriyel ve antifungal aktivite testleri, mikrobrot dilüsyon test tekniği kullanılarak gerçekleştirildi.

### **4.2.1. Antimikrobiyal testler için mikroorganizmaların canlandırılması**

Liyofilize kültürler halinde bulunan bakteriler, tüplerden aseptik şartlar altında çıkarılmış ve canlandırılmak üzere nutrient broth tüplerine aktarılmıştır. 37 °C' de 24 saatlik inkübasyon süresi sonunda, kültürlerin nutrient agar plaklarına tek koloni ekimleri yapılarak tekrar inkübasyona bırakılmıştır. Bu süre sonunda mikroorganizmaların saflıkları kontrol edilmiş ve önceden hazırlanan ve içlerinde 1.5 mL % 15'lik steril gliserol çözeltisi bulunan 2 mL'lik mikro-reaksiyon tüplerine (eppendorf) bir öze dolusu aktarılmışlardır. Bu tüpler, daha sonra kullanılmak üzere -80 °C'de saklanmışlardır.

-80 °C'de % 15'lik gliserolde saklanan stok maya kültürleri ve liyofilize haldeki filamentli funguslar ise, yatık sabouraud dextrose agar tüplerine inoküle edilmiş, gelişikten sonra ağızları parafilmle kapatılıp daha sonra kullanılmak üzere +4 °C' de saklanmışlardır.

### **4.2.2. Agar difüzyon tekniği**

#### **4.2.2.1. Bakteri ve mayalar**

Stok bakteri ve maya kültürleri canlandırılmak üzere -80 °C'den çıkartılmış bakteriler, Mueller Hinton agar bulunan petrilere, mayalar ise yeast ekstrakt agar besiyerine ekilmiştir. Bakteriler 24 saat süre ile 37 °C'de, mayalar ise 24 saat süre ile 28 °C'de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda besiyeri üzerinde gelişen kolonilerinden alınarak, bakteriler 10 mL Mueller Hilton broth, mayalar ise 10 mL yeast ekstrakt broth bulunan tüplere aktarılmış ve tekrar 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. 18-24 saat'lik inkübasyondan sonra sıvı besiyerinde gelişen kültürlerin Mc Farland No: 0.5 (yaklaşık  $10^8$  cfu/mL) tüpüne göre bulanıklık ayarı yapılmıştır.

Test edilecek olan sentezlenmiş maddeler ile birlikte pozitif kontrol amacıyla, kontrol antibiyotik olarak kloramfenikol bakteriler için, kontrol

antifungal madde olarak ketokonazol funguslar için aynı şekilde test edilmiştir. Elde edilen stok çözeltilerden başlayarak sentezlenen maddelerin, içlerinde etanol bulunan deney tüplerinde iki katlı seri dilüsyonları hazırlanarak sentez maddelerinin 50 µg /mL'den 0.0122 µg /mL'ye kadar (1, 1/2, 1/4, 1/8,...) seri konsantrasyonları elde edilmiştir.

Her bir dilüsyona 6 mm çaplı steril disklerden 50 adet ilave edilerek, etanol yoğunlaştırılmış, sentez maddelerinin diskler tarafından emilmesi sağlanmış ve her bir disk tarafından emilen madde miktarı hesaplanmıştır. Negatif kontrol amacıyla sadece etanol içeren deney tüpüne de 50 adet steril disk ilave edilerek etanol uzaklaştırılmış ve bu diskler deney sırasında negatif kontrol olarak kullanılmış ve deneyler çift paralel olarak tekrar edilmiştir.

24 saat süre ile aktifleştirilmiş olan, bulanıklığı Mc Farland No: 0.5'e göre ayarlanan mikroorganizma kültürlerinden 250 µL alınarak bakteriler Mueller Hilton agar petrilere, mayalar ise yeast ekstrakt agar petrilere aktarılmış ve steril Drigalski spatülü ile yüzeye iyice yayılmıştır. Her bir dilüsyondaki, farklı konsantrasyonlarda madde emmiş olan steril diskler, mikroorganizma içeren petrilere steril pens ile yerleştirilmiş ve petrilere 24-48 saat süre ile 28 ve 37 °C'de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında diskler etrafında oluşan zonlar tespit edilmiş ve Minimal İnhibe Edici Konsantrasyonlar (MİK) belirlenmiştir [143-149].

#### **4.2.2.2. Filamentli funguslar**

Sentez edilen maddelerin filamentli funguslara karşı antifungal aktivitesinin belirlenmesi için önce 120 mm çapındaki steril cam petrilere 25'er mL sabouraud dextrose agar dökülmüş ve petrilere düz bir yüzeyde donmaya bırakılmıştır. Kullanılacak olan funguslar, 1 hafta önceden yine sabouraud dextrose agar plaklarında geliştirilmiştir. Hazırlanan %1'lik tween 80 çözeltisinden, fungusların bulunduğu petrilere üzerine, misellerin yüzeyini tamamen kaplayacak şekilde aktarılmış, 30-40 dakika bekledikten sonra steril drigalski spatülü yardımı ile sporlar toplanmaya çalışılmış ve steril tüplere bu solüsyon aktarılmıştır. Hazırlanan spor süspansiyonundaki spor sayısı mililitresinde  $10^6$  spor bulunacak şekilde hazırlanmıştır. Daha sonra bu spor

solusyonundan 1'er mililitre alınarak önceden hazırlanan 120 mm çapındaki petri kaplarına aktarılmış ve steril drigalski spatülü ile sporların besiyeri üzerine tamamen yayılması sağlanmıştır. Daha sonra bu petriler, kapağı yarı açık halde steril kabin içinde kurumaya bırakılmıştır. Yüzeyleri kuruyan besiyerlerinin üzerine 4.2.2.1.'de belirtildiği şekilde hazırlanmış farklı konsantrasyonlarda sentezlenmiş maddeleri içeren diskler, steril pens ile yerleştirilmiştir. Daha sonra petriler 28 °C'de 24-48 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında oluşan zonlar belirlenerek MİK değerleri belirlenmiştir. Standart antifungal madde olarak ketokonazol de sentez maddeleri gibi etanol içinde dilüe edilerek steril disklere emdirilmiş ve bu diskler pozitif kontrol olarak test edilmiştir. Deneyle çift paralel olarak tekrarlanmıştır [143-149].



#### 4.2.3. Antimikrobiyal aktivite testlerinde kullanılan mikroorganizmalar

Antimikrobiyal etki testlerinde kullanılmak üzere farklı kaynaklardan toplam dokuz adet mikroorganizma temin edilmiştir. Bunlar Tablo 3’de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Antimikrobiyal aktivite testlerinde kullanılan mikroorganizmalar

	Mikroorganizma	Kaynak
1	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538)	Anadolu Üniversitesi, Biyoloji Bölümü
2	<i>Streptococcus faecalis</i> (NRRL B-14617)	Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi
3	<i>Bacillus cereus</i> (NRRL B-3711)	Anadolu Üniversitesi, Biyoloji Bölümü
4	<i>Bacillus subtilis</i> (NRRL B-744)	Ankara Üni., Veterinerlik Fakültesi
5	<i>Aeromonas hydrophila</i>	Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi
6	<i>Listeria monocytogenes</i>	Ankara Üniversitesi, Biyoloji Bölümü
7	<i>Yersinia enterocolitica</i>	Ankara Üniversitesi, Biyoloji Bölümü
8	<i>Fusarium culmorum</i>	Anadolu Üniversitesi, Biyoloji Bölümü
9	<i>Fusarium solani</i> (ATCC 12820)	Anadolu Üniversitesi, Biyoloji Bölümü

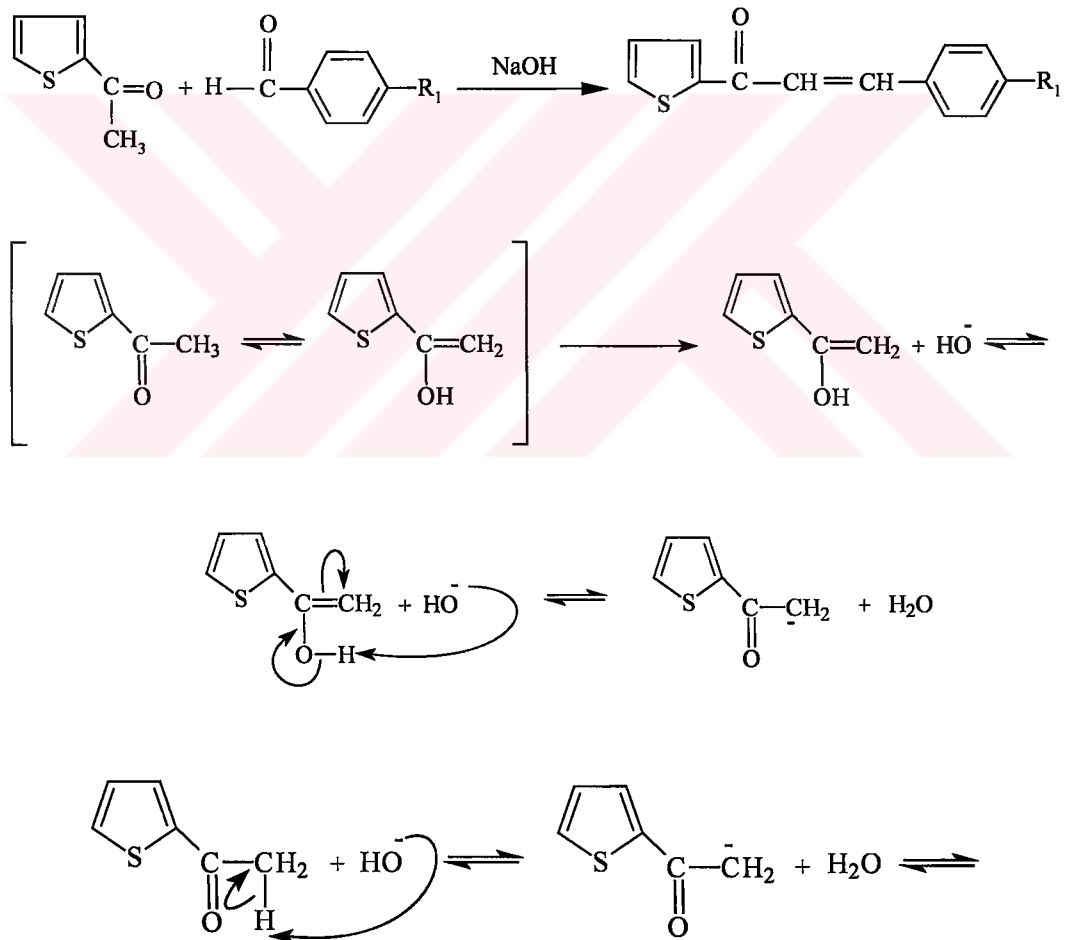
## 5. SONUÇ VE TARTIŞMA

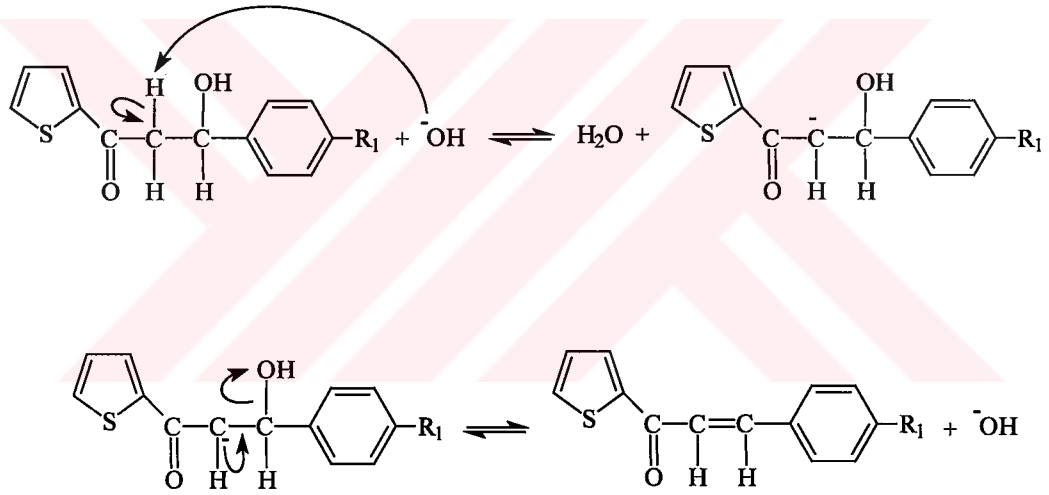
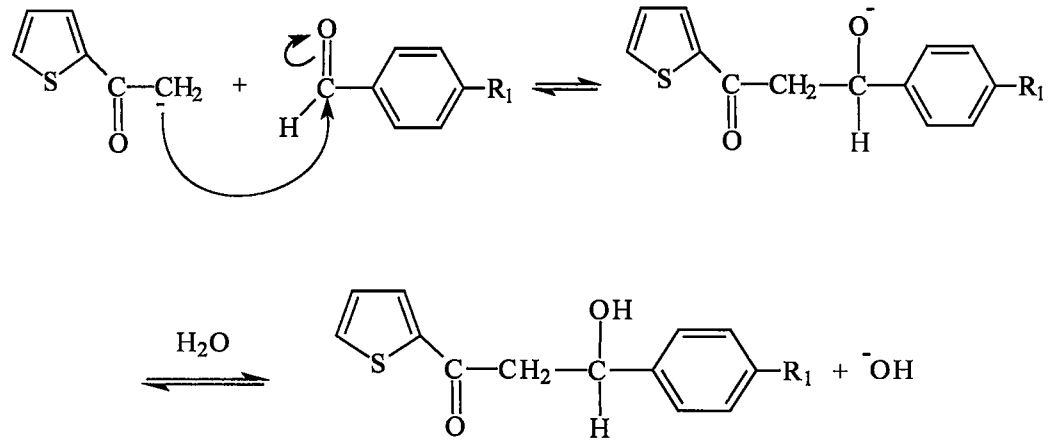
### 5.1. Bileşiklerin sentezi

#### 5.1.1. 1-(2-Tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on türevlerinin genel sentez yöntemi

Başlangıç maddelerini oluşturan 1-(2-tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on türevleri; 2-asetiltiyofen ile 4-sübstitüe benzaldehit türevlerinin, alkali ortamda, etil alkol içerisindeki Claisen-Schmidt reaksiyonu sonucu elde edildi [137, 150].

**Şema 1.** 1-(2-Tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma



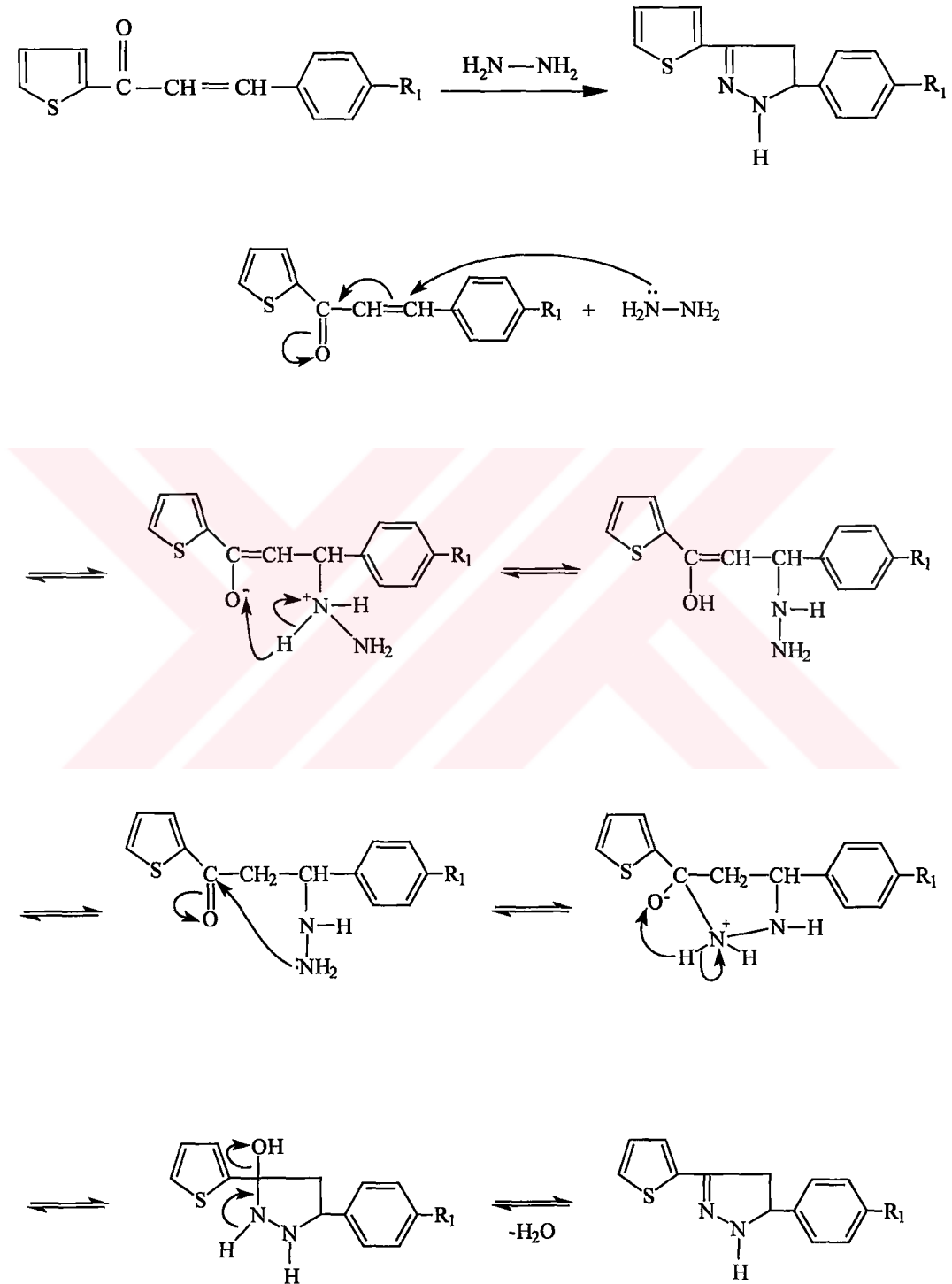


### 5.1.2. 3-(2-Tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi

1-(2-Tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on türevlerinin hidrazin hidrat ile etanol içinde üç saat ısıtılması ile 3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevleri elde edilmiştir.



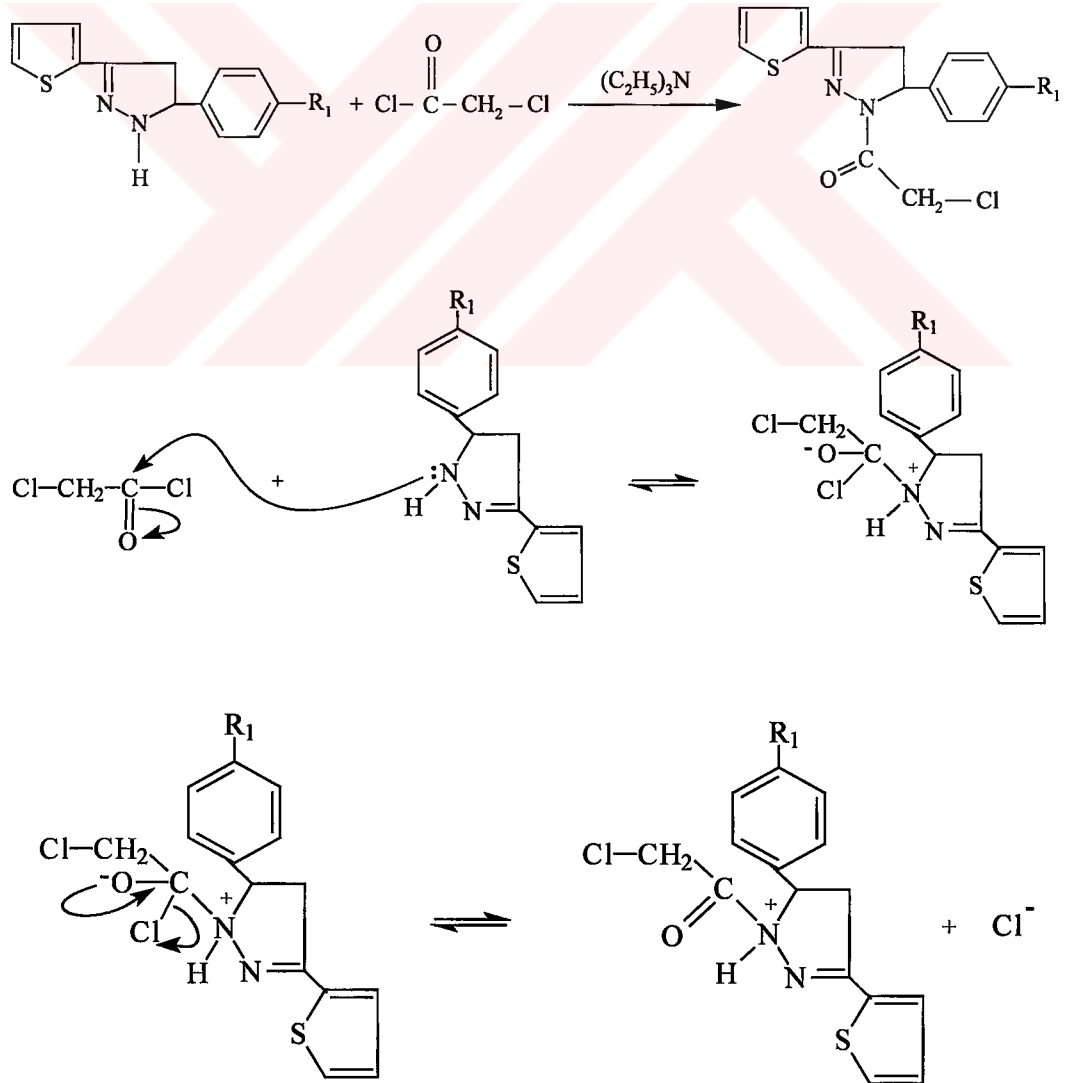
**Şema 2.** 3-(2-Tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma

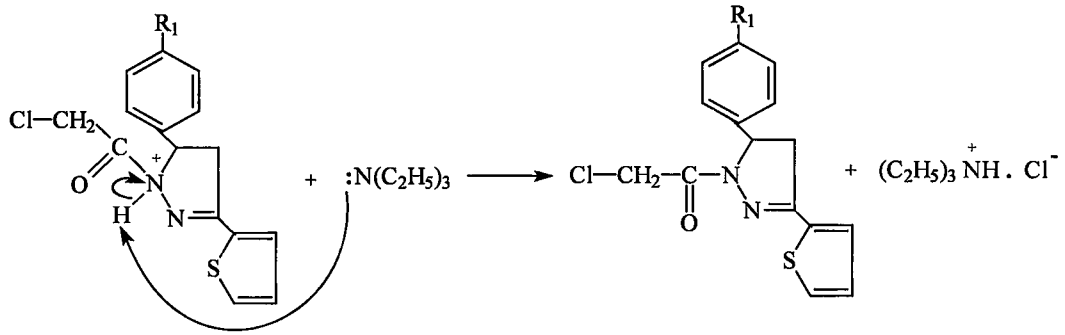


### 5.1.3. 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi (A)

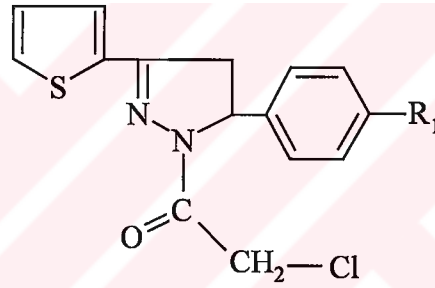
1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevleri, kloroasetil klorür ile 3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin, trietilamin katalizörlüğünde ve susuz toluen içinde  $S_N2$  nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucunda elde edildi.

**Şema 3.** 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin elde edilimleri için önerilen mekanizma





Açılasyon reaksiyonları ekzotermik reaksiyonlar oldukları için ve oluşan ısıdan reaksiyona giren maddelerin etkilenmesini önlemek amacıyla reaksiyon buz banyosunda sürekli karıştırılarak gerçekleştirilmiştir.



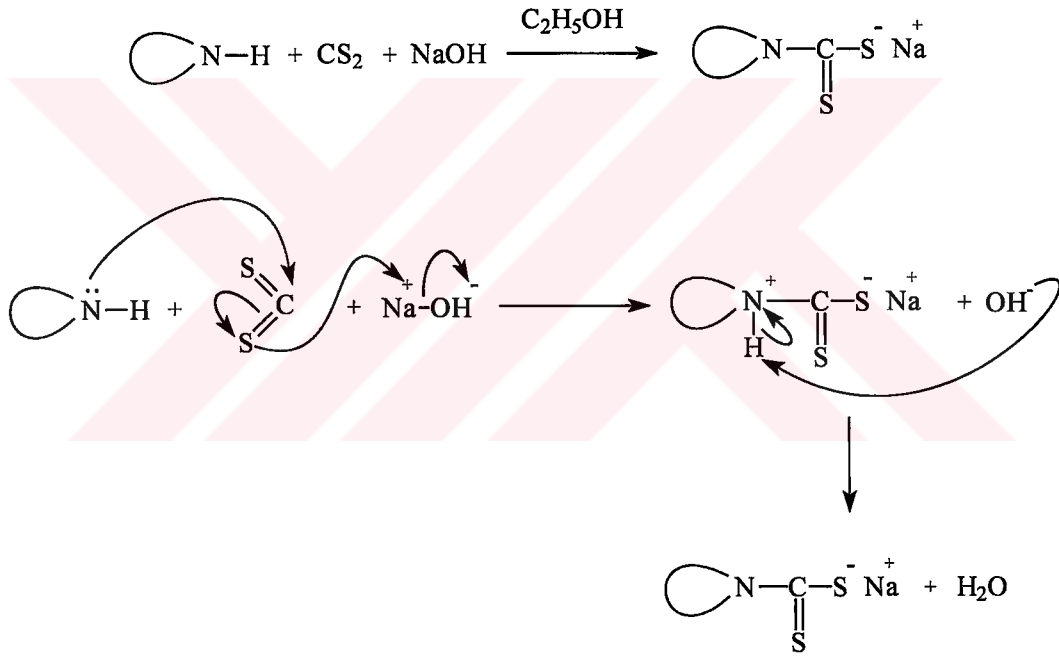
**Tablo 4.** A Grubu bileşiklerin kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, erime dereceleri ve % verimleri

No	R <sub>1</sub>	Kapalı Formülü	Molekül Ağırlığı	E.D.(°C) Deneysel	E.D.(°C) Literatür	Verim (%)
A-1	H	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> OS	304.8	126	-	76
A-2	CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> OS	318.8	130	-	62
A-3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> OS	347.8	145	-	78
A-4	OH	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	320.8	250	-	69
A-5	OCH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	334.8	120	124 [143]	68
A-6	F	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ClFN <sub>2</sub> OS	322.7	143-144	-	64
A-7	Cl	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> OS	339.2	118	148 [143]	73

#### 5.1.4 N,N-Disübstitüe ditiyokarbamik asid tuzlarının genel sentez yöntemi

Sekonder aminler, sodyum hidroksitli ortamda, karbon sülfürle bir saat reaksiyona tabi tutularak N,N-disübstitüe ditiyokarbamik asid türevlerinin sodyum tuzları elde edildi.

**Şema 4.** N,N-Disübstitüe ditiyokarbamik asid sodyum tuzu türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma

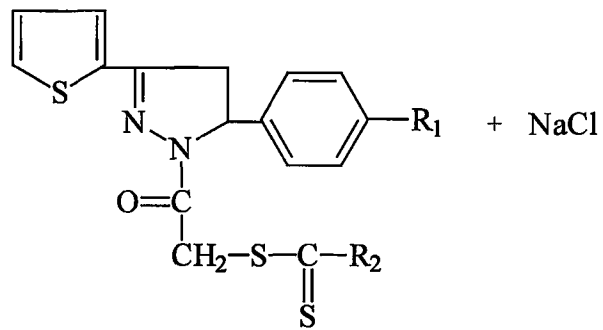
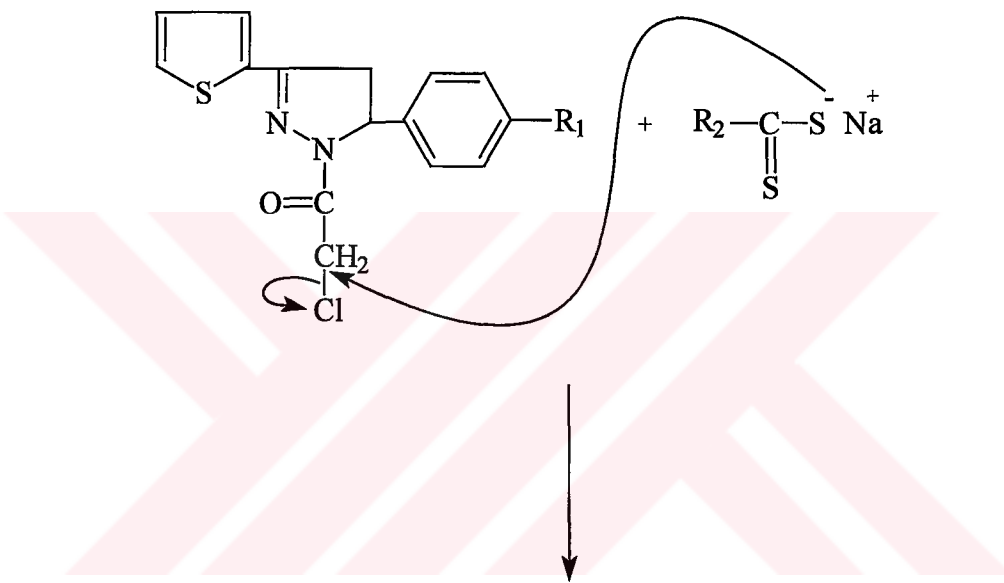
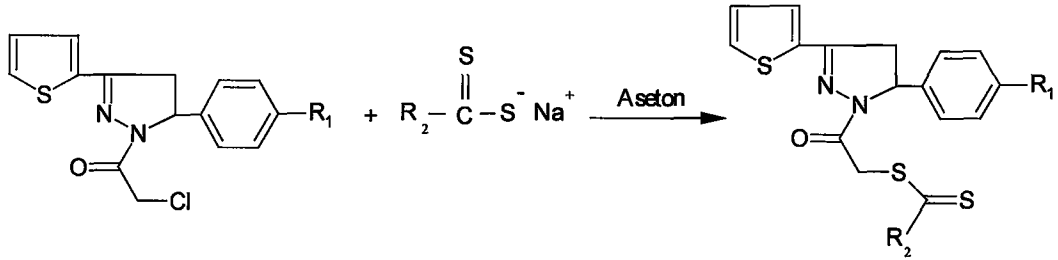


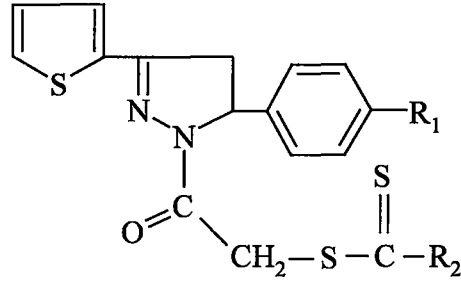
Reaksiyon buz banyosunda sürekli karıştırılarak gerçekleştirilmiştir.

#### 5.1.5. 1-[(N,N-Disübstitütetiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi (B)

Alkil halojenürlerin, ditiyokarbamat tuzları ile reaksiyonu organik kimyada kullanılan nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonlarından biridir. Reaksiyon çözücüsü olarak aseton tercih edilmiştir.

**Şema 5.** 1-[(N,N-Disübstitütetiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma





**Tablo 5.** B grubu bileşiklerin kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, erime dereceleri ve % verimleri

No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı	E.D. (°C)	Verim (%)
B-1	H	Pirolidin-1-il	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>3</sub>	415.6	149	45
B-2	H	Piperidin-1-il	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>3</sub>	429.6	105-106	52
B-3	H	Morfolin-1-il	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	431.6	144	48
B-4	H	Tiyomorfolin-1-il	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>4</sub>	447.6	161	50
B-5	CH <sub>3</sub>	Pirolidin-1-il	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>3</sub>	429.6	98	41
B-6	CH <sub>3</sub>	Piperidin-1-il	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>3</sub>	443.6	110-113	47
B-7	CH <sub>3</sub>	Morfolin-1-il	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	445.6	116-118	49
B-8	CH <sub>3</sub>	Tiyomorfolin-1-il	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>4</sub>	461.6	91-93	51
B-9	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Pirolidin-1-il	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>3</sub>	458.6	83-84	65
B-10	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Piperidin-1-il	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>3</sub>	472.7	89	68
B-11	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Morfolin-1-il	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	474.6	86	69
B-12	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Tiyomorfolin-1-il	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>4</sub>	490.7	87	71
B-13	OH	Pirolidin-1-il	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	431.6	121-123	49
B-14	OH	Piperidin-1-il	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	445.6	180-182	50
B-15	OH	Morfolin-1-il	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	447.6	203	56
B-16	OH	Tiyomorfolin-1-il	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	463.6	208	58
B-17	OCH <sub>3</sub>	Pirolidin-1-il	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	445.6	73	56
B-18	OCH <sub>3</sub>	Piperidin-1-il	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	459.6	79	53
B-19	OCH <sub>3</sub>	Morfolin-1-il	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	461.6	84	57
B-20	OCH <sub>3</sub>	Tiyomorfolin-1-il	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	477.6	168	59
B-21	F	Pirolidin-1-il	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>3</sub> OS <sub>3</sub>	433.5	139	49
B-22	F	Piperidin-1-il	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> OS <sub>3</sub>	447.6	77-78	51
B-23	F	Morfolin-1-il	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	449.5	119	53
B-24	F	Tiyomorfolin-1-il	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>3</sub> OS <sub>4</sub>	465.6	171-172	56
B-25	Cl	Pirolidin-1-il	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> OS <sub>3</sub>	450.0	108	64
B-26	Cl	Piperidin-1-il	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> OS <sub>3</sub>	464.0	109	63
B-27	Cl	Morfolin-1-il	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	466.0	90-92	66
B-28	Cl	Tiyomorfolin-1-il	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> OS <sub>4</sub>	482.1	166	67

## 5.2. Spektral verilerin değerlendirilmesi

### 5.2.1. UV spektrumlarının değerlendirilmesi

Bileşiklerin UV spektrumları incelendiği zaman, elde edilen spektrumlar genellikle birbirleri ile benzerlik içerisindedir. Literatürde 2-pirazolin türevleri üzerinde yapılan aromatik süstitüsyonların karakteristik bandları 215-296 ve 326-360 nm olarak verilmiştir [151]. Diğer bandlar; 205-222 ve 196-294 nm’de gözlenmiştir. 2-Pirazolin (A ve B) yapısı taşıyan bileşiklerimiz süstitüentlere bağlı olarak küçük farklar göstermekle beraber temelde benzer özelliklerde spektrumlar vermişlerdir. Bunlar yaklaşık olarak 207-220 ve 312-320 nm civarlarında birer bant vermiştir.

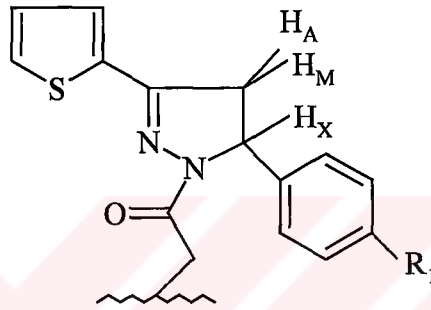
### 5.2.2. IR spektrumlarının değerlendirilmesi

IR spektrumlarının incelenmesi sonucu, bileşikleri karakterize edebilecek bant gruplarının saptanması mümkün olmuştur. Tüm bileşiklerin ana yapısı, süstitüentler dışında aynıdır. Bu nedenle spektrumlar birbirine benzemektedir. OH gerilim bandı 3307-3203  $\text{cm}^{-1}$ ; aromatik C-H gerilim bantları 3110-3014  $\text{cm}^{-1}$ ; alifatik C-H gerilim bantları 2993-2798  $\text{cm}^{-1}$ ; C=O gerilim bantları 1677-1643  $\text{cm}^{-1}$ ; C=N ve C=C gerilim bantları 1614-1402  $\text{cm}^{-1}$ ; C-N ve C-O gerilme bantları 1365-1098  $\text{cm}^{-1}$ ; C=S gerilme bantları 1278-1215  $\text{cm}^{-1}$ ; 1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı eğilme bantları 808-865  $\text{cm}^{-1}$ ; tiyofen C-S-C gerilme bantları [153] 680-740  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gözlenmiştir.

### 5.2.3. $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarının değerlendirilmesi

Başlangıç maddeleri olan 1-(2-kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevleriyle, sonuç maddelerini oluşturan 1-[(N,N-disüstitüe tiyokarbonil-tiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinde yer alan, pirazolin halkası AMX spin sistemine uyan bir yapıdır. Bu sistem, kimyasal kayma değerleri birbirine yakın iki ayrı proton (A ve M) ile kimyasal kayma değeri oldukça farklı olan üçüncü bir proton (X) oluşmaktadır. Böyle bir sistem üç farklı kimyasal kayma ile üç farklı etkileşme sabitinden ( $J_{AM}$ ,  $J_{AX}$ ,  $J_{MX}$ ) oluşmaktadır [152-154]. 3.15’den 3.40 ppm’e kadar değişen bölgede  $H_A$  protonu ( $J_{AM}$ = 17.96-18.08 Hz’e

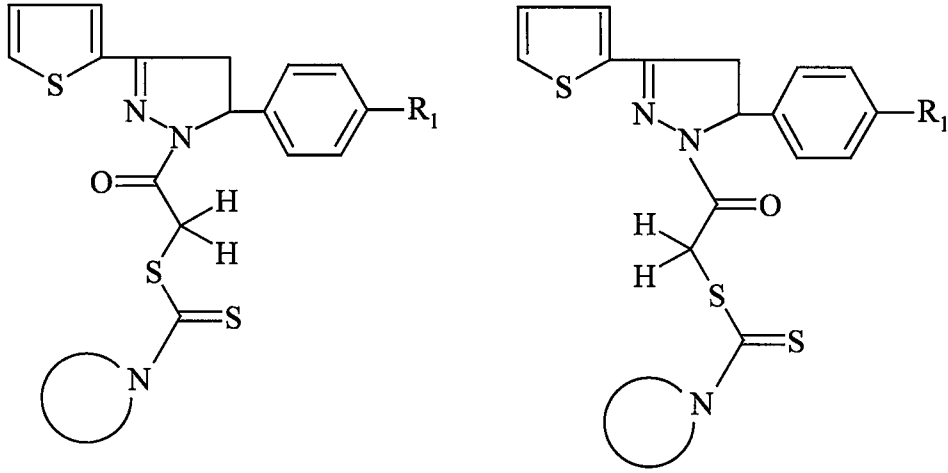
kadar değişen, geminal eőleşme sabiti,  $J_{AX}= 4.20-4.70$  Hz'e kadar değişen, visinal eőleşme sabiti) iki dublet şeklinde, 3.95'den 4.00 ppm'e kadar değişen bölgede  $H_M$  protonu ( $J_{AM}= 17.94-18.07$  Hz'e kadar değişen, geminal eőleşme sabiti,  $J_{MX}= 11.56-11.74$  Hz'e kadar değişen, visinal eőleşme sabiti) iki dublet şeklinde ve 5.45'den 5.65 ppm'e kadar değişen bölgede  $H_X$  protonu ( $J_{AX}= 4.20-4.70$  Hz'e ve  $J_{MX}= 11.46-11.75$  Hz'e kadar değişen, visinal eőleşme sabiti) iki dublet şeklinde rezonans vermektedir.



Pirazolin halkasının 5 nolu konumunda bulunan fenil halkasının 4 nolu konumundan yapılan süstitüsyonla oluşan türevlerde, aromatik protonlardan  $C_2-H$  ve  $C_6-H$  protonları 6.60-7.30 ppm bölgesinde dublet ( $J= 8.44-8.72$  Hz) veya multipler,  $C_3-H$  ve  $C_5-H$  protonları 7.00-7.45 ppm bölgesinde dublet, iki dublet ( $J= 8.42-8.70$  Hz) veya multipler olarak gözlenmiştir. Pirazolin halkasının 3 nolu konumunda bulunan tiyofen halkasının aromatik protonlarından,  $C_3-H$  protonu 7.45-7.55 ppm bölgesinde singlet veya dublet ( $J= 2.62-3.63$  Hz) olarak,  $C_4-H$  protonu 7.10-7.20 ppm bölgesinde triplet veya multipler olarak,  $C_5-H$  protonu 7.75-7.85 ppm bölgesinde singlet veya dublet ( $J= 4.10-5.08$  Hz) olarak elde edilmişlerdir.

Başlangıç maddeleri olan 1-(2-kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aryl-2-pirazolin türevleri (A) ve sonuç maddelerinde (B) pirazolin halkasının birinci konumuna bağlı olan asetil yapısının metilen protonları, 4.55'den 4.75 ppm'e kadar değişen bölgede ( $J= 13.70-16.20$  Hz) iki adet dublet olarak rezonans vermiştir. Bu geminal yarılmının nedeni; molekülün sterik yapısından kaynaklanmaktadır. Protonların hareket serbestliğinin engellenmiş olması sebebiyle oluşan farklı iki olası konformasyondan dolayı bu geminal protonlar duble dublet olarak gözlenmiştir.





B-13 ve B-16 bileşiklerindeki aromatik hidroksil protonları, 9.30-9.35 ppm'de singlet olarak kaydedilmiştir. A-2 bileşiğindeki aromatik metil protonları beklendiği gibi 2.31 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir. B-6, B-7 ve B-8 bileşiğindeki aromatik metil protonları 2.20-2.25 ppm'de singlet pik olarak rezonans vermiştir. B-18, B-19 ve B-20 bileşiğindeki aromatik metoksi protonları 3.30-3.70 ppm'de singlet olarak kaydedilmiştir. B-9, B-10 ve B-12 bileşiğindeki dimetilamino grubunun metil protonları 2.85-2.90 ppm'de singlet olarak rezonans vermiştir.

Pirazolin halkasının birinci konumundan bağlı bulunan asetil yapısına N,N-disübstitüe ditiyokarbamik asit sodyum tuzu türevleri bağlandığında, bunlardan; piperidine ait C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H ve C<sub>5</sub>-H protonları 1.50'den 1.70 ppm'e kadar değişen bölgede multipler veya yayvan pik olarak rezonans vermiştir. 2.95'den 4.20 ppm'e kadar değişen bölgede piperidinin C<sub>2</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H protonları multipler veya yayvan pik olarak gözlemlenmiştir. Pirolidine ait C<sub>3</sub>-H ve C<sub>4</sub>-H protonları multipler veya iki multipler olarak 1.80'den 2.10 ppm'e kadar değişen bölgede elde edilmiştir. 3.55'den 3.80 ppm'e kadar değişen bölgede pirolidinin C<sub>2</sub>-H ve C<sub>5</sub>-H protonları iki triplet olarak rezonans vermiştir. Morfoline ait C<sub>3</sub>-H ve C<sub>5</sub>-H protonları 3.60'dan 3.70 ppm'e kadar değişen bölgede multipler olarak elde edilmiştir. 3.90'dan 3.95 ppm'e kadar değişen bölgede C<sub>2</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H protonları multipler pik olarak gözlemlenmiştir. Tiyomorfoline ait C<sub>3</sub>-H ve C<sub>5</sub>-H protonları 2.60'den 2.80 ppm'e kadar değişen bölgede multipler olarak rezonans

vermiştir. 4.10'den 4.60 ppm'e kadar değişen bölgede C<sub>2</sub>-H ve C<sub>6</sub>-H protonları multiyet pik olarak elde edilmiştir.

#### 5.2.4. Kütle (FAB) spektrumlarının değerlendirilmesi

Kütle (FAB) tekniği, spektrumları alınan bileşiklerimizin parçalanma ürünleri hakkında fazla açıklayıcı olmamakla beraber, bileşiklerin M ve M+1 değerleri net olarak elde edilmiştir.

### 5.3. Antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçlarının değerlendirilmesi

Antimikrobiyal aktivite sonuçları total olarak değerlendirildiğinde, A ve B grubu bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerinin antifungal aktivitelerinden daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

Pirazolin halkasına 5 nolu konumdan bağlı bulunan fenil halkasının 4 nolu konumunda -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> bulunması durumunda A-3 ve B-9 bileşiklerinin, *S. aureus* suşu üzerinde, referans antibiyotik olan kloramfenikol'den daha düşük inhibisyon konsantrasyonuna sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu molekülün lipofilik olduğu durumlarda sıklıkla karşılaşılan bir olaydır. Dimetilamino ve metoksi gruplarını içeren bileşiklerimizde bakterilere karşı aktivitedeki artışı, dimetilamino ve metoksi süstitüentlerinin elektron hareketliliğine dayandırabiliriz. Dimetilamino ile süstitüe bileşiklerimizin antibakteriyel etkisi, metoksi ile süstitüe bileşiklerimizden daha fazladır. Bunun nedeni dimetilamino grubu ile süstitüe moleküllerin doğal lipofilik karakterlerinin daha fazla olmasıdır [72]. B-17 bileşiği *S. aureus* suşuna kloramfenikol ile aynı konsantrasyonda etki göstermiştir. Antibakteriyel aktivitesi yapılan diğer bileşiklerin, *S. aureus* suşu üzerine değişik oranlarda aktivite gösterdikleri saptanmıştır.

A-3, B-9, B-10 bileşiklerinin *A. hydrophila* suşu üzerinde, referans antibiyotik olan kloramfenikol ile aynı konsantrasyonda etki göstermiştir. Antimikrobiyal aktivitesi yapılan diğer bileşiklerin, *A. hydrophila* suşu üzerine değişik oranlarda aktivite gösterdikleri saptanmıştır.

*B. cereus*, *B. subtilis*, *Y. enterocolitica*, *L. monocytogenes*, *S. faecalis*, *F. solani*, *F. culmorum* suşlarına sentezlenen bileşiklerin değişik oranlarda aktivite gösterdikleri bulunmuştur.

Sentezlenen A ve B grubu maddeler *F. solani* ve *F. culmorum* funguslarına karşı 25-50 µg/mL konsantrasyonlarda aktivite göstermiştir.

Yapı-etki ilişkileri irdelendiğinde, dimetilamin ve metoksi gruplarını içeren bileşiklerimiz hariç, süstitüent değişikliğinin aktivite üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.



**Tablo 6.** Antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçları (µg/mL)

Maddeler	BAKTERİLER									FUNGUSLAR		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I			
A-3	12.5	6.25	0.0976	0.0976	0.0976	0.3906	6.25	25	25			
A-5	25	6.25	0.2928	0.3906	6.25	3.125	12.5	50	25			
B-5	12.5	25	6.25	25	50	25	25	50	25			
B-6	6.25	12.5	12.5	12.5	25	6.25	6.25	25	50			
B-8	50	50	25	50	50	25	25	50	25			
B-9	12.5	12.5	0.0976	0.0976	1.5616	12.5	6.25	25	50			
B-10	12.5	12.5	0.0976	0.1953	0.0976	6.25	3.125	25	50			
B-12	6.25	25	0.1952	0.3906	0.7808	12.5	12.5	50	50			
B-13	50	50	25	50	50	50	50	50	50			
B-14	50	50	25	25	25	50	50	50	50			
B-17	25	50	0.2928	0.5859	6.25	25	25	25	50			
B-18	25	25	0.3904	0.7812	3.1232	25	12.5	25	25			
B-21	50	50	25	25	25	25	50	50	25			
B-22	6.25	12.5	0.7812	12.5	12.5	1.5625	6.25	25	25			
B-23	25	12.5	25	50	25	12.5	25	50	50			
B-25	50	50	25	50	50	50	50	50	50			
B-26	50	25	0.3906	12.5	12.5	50	25	50	50			
B-28	50	50	50	25	50	50	50	50	50			
X	0.0976	0.0488	0.0976	0.1953	0.0488	0.0244	0.0122	-	-			
Y	-	-	-	-	-	-	-	0.04	0.08			

X: Kloramfenikol

Y: Ketokonazol

A = *Bacillus cereus*, B = *Bacillus subtilis*, C = *Aeromonas hydrophila*, D = *Staphylococcus aureus*, E = *Yersinia enterocolitica*, F = *Listeria monocytogenes*, G = *Streptococcus faecalis*, H = *Fusarium solani*, I = *Fusarium culmorum*

## 6. KAYNAKLAR

1. *Farmasötik Kimya*, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara, 1020, 1163 (2000).
2. KESARI, R., GUPTA, V.K., A sensitive spectrophotometric method for the determination of dithiocarbamate fungicide and its application in environmental samples, *Talanta*, **45**, 1097-1102 (1998).
3. [www.hclrss.demon.co.uk/class\\_fungicides.html#cyclic\\_dithiocarbamate\\_fungicides](http://www.hclrss.demon.co.uk/class_fungicides.html#cyclic_dithiocarbamate_fungicides)
4. CHEVRIE, D., METZNER, P., Oxidation of dithiocarbamates and synthesis of a stable sulfine, *Tetrahedron Letters*, **39**, 8983-8986 (1998).
5. CLIFFORD, A.M., LICHTY, J.G., The reaction of diazonium salts on sodium alkyl dithiocarbamates, *Journal of American Chemical Society*, **54**, 1163-1166 (1932).
6. FUCHSMAN, C., H., MEEK, W., H., Bactericidal and fungicidal hydroxydithioaromatic acids and their derivatives, *U.S. Patent*, 3,557,194 (1969 to Ferro Corp.). C. A., **74**, 87636 (1971).
7. MAZZA, M., PAVANETTO, F., MONTANARI, L., MODENA, T., Aryl esters of N-benzylthiocarbamic acid with antimycotic activity, *Il Farmaco*, **38(9)**, 709-712 (1983).
8. ŞAFAK, C, ERDOĞAN, H., ERTAN, M., YULUĞ, N., Synthesis of some substituted carbamodithioic acid esters and their antimicrobial activities, *Journal of Chemical Society Pakistan*, **12 (4)**, 296-301 (1990).

9. ŞAFAK, C., TÜRELİ, A., ABBASOĞLU, U., Synthesis and antimicrobial activities of some S-(benzimidazole-2-yl methyl)-N,N-disubstituted dithiocarbamates, *Doğa-Turkish Journal of Pharmacy*, **1**, 128-137 (1991).
10. ERDOĞAN, H., ŞAFAK, C, BALKAN, A., PALASKA, E., YULUĞ, N., Studies on some S-(3-methylbenzoxazolone-6-yl)-acetyl/propionyl 4-substituted piperazinocarbamodithioic acid derivatives, *Journal of Faculty of Pharmacy*, **11 (I)**, 13-20 (1991).
11. ŞAFAK, C, ERDOĞAN, H., BALKAN, A., PALASKA, E., YULUĞ, N., Synthesis and antimicrobial activities of some 3-methyl-6-[2-(N,N-disubstitutedthiocarbonylthio)propionyl]-2-benzoxazolones, *FABAD Journal of Pharmacy Sciences*, **16**, 159-166 (1991).
12. PİLLİ, H., G., ÖZKANLI, F., ÜNLÜ, S., ŞAFAK, C., ERDOĞAN, H., ABBASOĞLU, U., S-(4-Fluorobenzoylmethyl)-N,N-disubstituteddithiocarbamate derivatives; synthesis and antimicrobial activity, *Journal of Faculty of Pharmacy*, **13 (2)**, 17-24 (1993).
13. ÖZKANLI, F., PİLLİ, G., ÜNLÜ, S., ERDOĞAN, H., ŞAFAK, C., ABBASOĞLU, U., 1-[2-(N,N-Disubstitutedthiocarbonylthio)acetylnaphthalenes: synthesis and antifungal-antibacterial activities, *J. Fac. Pharm. Gazi*, **10 (2)**, 173-182 (1993).
14. AWAD, I., M., A., Studies on the Vilsmeier-Haack reaction. Part XIII. Novel heterosyclo-substituted 4,4<sup>1</sup>-bi-pyrazolyl dithiocarbamate derivatives, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **56 (4)**, 339-345 (1993).
15. DEMİRAYAK, Ş., YAMAÇ, M., Synthesis and antimicrobial activities of some 2-[(dialkylaminothiocarbonylthio)asetamido]-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazole derivatives, *Acta Pharmaceutica Turcica*, **35**, 15-19, (1993).

16. CESUR, N., ATEŞ, Ö., SALMAN, A., UZUN, M., KİRAZ, M., KASIMOĞLU, Ö., KAYA, D., Synthesis and antifungal activity of some 4-[(N,N-disubstituted thiocarbamoylthio)acyl]antipyrines, *Acta Pharmaceutica Turcica*, **36** (3), 74-79 (1994).
17. EROL, D., D., ÇALIŞ, Ü., YULUĞ, N., Synthesis and antimicrobial activities of some dithiocarbamate derivatives of kojic acid, *Bolletino Chimico Farmaceutico*, **134** (11), 620-623 (1995).
18. GÜRSOY, A., ATEŞ, Ö., KARALI, N., CESUR, N., KİRAZ, M., Synthesis and antifungal activity of new carbamodithioic acid esters derived from 3-acetylcoumarin, *Eur. J. Med. Chem.*, **31**, 643-646 (1996).
19. OHTAKE, N., IMAMURA, H., KIYONAGA, H., JONA, H., OGAWA, M., OKADA, S., SHIMIZU, A., MORIYA, M., SATO, H., TOMINAGA, Y., YAMADA, K., NAKANO, M., USHIJIMA, R., NAKAGAWA, S., Novel dithiocarbamate carbapenems with anti-MRSA activity, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, **7** (13), 1617-1622 (1997).
20. OHTAKE, N., IMAMURA, H., KIYONAGA, H., JONA, H., OGAWA, M., SHIMIZU, A., MORIYA, M., SATO, H., NAKANO, M., USHIJIMA, R., NAKAGAWA, S., Novel dithiocarbamate carbapenems with anti-MRSA activity, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, **6**, 1089-1101 (1998).
21. TSOTINIS, A., VARVARESOU, A., CALOGEROPOULOU, T., SIETRA-PAPASTAIKOUDI, T., TILIGADA, A., Synthesis and antimicrobial evaluation of indole containing derivatives of 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole and their open-chain counterparts, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **47** (I), 307-310 (1997).

22. ATEŞ, Ö., KOCABALKANLI, A., CESUR, N., ÖTÜK, G., Synthesis and antimicrobial activity of some 5-aryl-2-[(N,N-disubstitutedthiocarbamoyl thio)acylamino]-1,3,4-oxadiazoles, *Il Farmaco*, **53**, 541-544 (1998).
23. GÜNAY, S.G., ÇAPAN, G., ULUSOY, N., ERGENÇ, N., ÖTÜK, G., KAYA, D., 5-Nitroimidazole derivatives as possible antibacterial and antifungal agents, *Il Farmaco*, **54**, 826-831 (1999).
24. TURAN-ZITOUNI, G., CHEVALLET, P., ROBBE, Y., GÜVEN, K., The synthesis of some indazole derivatives and their antimicrobial activity, *Acta Pharmaceutica Turcica*, **XLI (2)**, 82-85, (1999).
25. FARGHALY, A.O., MOHARRAM, A.M., Synthesis and *in vitro* antifungal activity of some N,N-disubstituted dithiocarbamic acid esters derived from 2-methylquinazolinones, *Boll. Chim. Farm.*, **138 (6)**, 280-289 (1999).
26. IMAMURA, H., OHTAKE, N., JONA, H., SHIMIZU, A., MORIYA, M., SATO, H., SUGIMOTO, Y., IKEURA, C., KIYONAGA, H., NAKANO, M., NAGANO, R., ABE, S., YAMADA, K., HASHIZUME, T., MORISHIMA, H., Dicationic dithiocarbamate carbapenems with anti-MRSA activity, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, **9**, 1571-1578 (2001).
27. ATEŞ, Ö., GÜRSOY, A., ALTINDAŞ, H., ÖTÜK, G., BİRTEKSÖZ, S., Synthesis and antimicrobial activity of 2-[2-(N,N-disubstituted thiocarbamoyl-sulfanyl)-acylamino]thiazol-4-il)acetic acid ethyl esters, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **336**, 39-46 (2003).
28. GAUDERNAK, E., SEIPELT, J., TRIENDL, A., GRASSAUER, A., KUECHLER, E., Antiviral effects of pyrrolidine dithiocarbamate on human rhinoviruses, *Journal of Virology*, **76 (12)**, 6004-6015 (2002).



29. ŞAFAK, C., ERDOĞAN, H., ERTAN, M., Synthesis of some substituted carbamodithioic acid esters and their anticholinergic properties, *Arch. Pharm.*, **321**, 859-861 (1988).
30. ERDOĞAN, H., ŞAFAK, C., PALASKA, E., ERTAN, M., SUNAL, R., Some new carbamodithioic acid esters, *Arch. Pharm.*, **321**, 945-948 (1988).
31. ŞAFAK, C., ERDOĞAN, H., YESİLADA, A., EROL, K., CIMGI, I., Synthesis and pharmacology of some new carbamodithioic acid esters, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **42 (I), Nr. 2**, 123-126 (1992).
32. ÖZKANLI, F., DALKARA, S., ÇALIŞ, Ü., Synthesis and anticholinergic activity of some new N,N-disubstituted carbamodithioic acid 2-oxo-2-(diphenylamino) ethyl esters, *Il Farmaco*, **48 (8)**, 1153-1158 (1993).
33. ÇALIŞ, Ü., ÖZKANLI, F., DALKARA, S., EROL, K., ÖZDEMİR, M., Synthesis and anticholinergic properties of some N,N-disubstituted carbamodithioic acid 2-oxo-2-(phenylamino) ethyl esters, *Pharmazie*, **48**, 945-946 (1993).
34. ŞİMŞEK, R., ŞAFAK, C., EROL, Ş., SIRMAGUL, B., New S-arylmethyl N,N-disubstituted dithiocarbamate derivatives with antispasmodic activity, *International Jour. Chem.*, **8 (1)**, 13-18 (1997).
35. KARALI, N., APAK, İ., ÖZKIRIMLI, S., GÜRSOY, A., DOĞAN, S.U., ERASLAN, A., ÖZDEMİR, O., Synthesis and pharmacology of new dithiocarbamic acid esters derived from phenothiazine and diphenylamine, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **332**, 422-426 (1999).

36. ŞİMŞEK, R., ŞAFAK, C., EROL, K., VURAL, K., S-Aroylmethyl N,N-disubstituted dithiocarbamates with antiparkinson activity, *Tr. J. Of Medical Sciences*, **29**, 627-629 (1999).
37. VARSANYI, D., V., AUFDERHAAR, E., SCHWEIZER, E., Dithiocarbamic acid esters, *Ger. Offen Patent*, 2,629,262 (to Ciba-Geigy A.-G.) C. A., **87**, 22814 (1977).
38. MAKSUDOV, N., K., SAFAEV, M., A., Synthesis and study of N-dithiocarbamic acids, *Uzb. Khim. Zh.*, **5**, 26-29 (1981). C. A., **96**, 85383g (1982).
39. ERDOĞAN, H., ŞAFAK, C., AYYILDIZ, H., G., ERTAN, M., SUNAL, R., The synthesis of some substituted carbamodithioic acid esters, *Journal of Faculty of Pharmacy*, **10** (2), 49-56 (1990).
40. PALASKA, E., ŞAFAK, C., ERDOĞAN, H., EROL, K., ALPAN, R., S., Some S-aminocarbonylmethyl N-substituted dithiocarbamate derivatives with antispasmodic activities in isolated rat and rabbit ileum, *FABAD J. Pharm. Sci.*, **18**, 57-61 (1993).
41. SCOZZAFAVA, A., MASTROLORENZO, A., SUPURAN, C., L., Arylsulfonyl-N,N-diethyl-dithiocarbamates: a novel class of antitumor agents, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, **10**, 1887-1891 (2000).
42. NICUOLO, F., D., SERINI, S., BONINSEGNA, A., PALOZZA, P., CALVIELLO, G., Redox regulation of cell proliferation by pyrrolidine dithiocarbamate in murine thymoma cells transplanted in vivo, *Free Radical Biology Medicine*, **31** (11), 1424-1431 (2001).

43. MATSUMATU, I., NAKAGAWA, K., MATSUZAKI, M., HORIUCHI, K., Antihypertensive 2,6-bis[[thiocarbamoylthio]methyl]pyridine, *Ger. Offen. Patent*, 2,225,482 (to Banyu Pharmaceutical Co.). C. A., **78**, 58249 (1973).
44. SALVATORE, N., R., SAHAB, S., JUNG, K., W., Mild and efficient synthesis of thiocarbonates and thiocarbamates via a three-component coupling utilizing Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and TBAI, *Tetrahedron Letters*, **42**, 2055-2058 (2001).
45. AUWERS, K., V. and MÜLLER, K., Transformation of phenyl hydrazones of unsaturated aldehydes and ketones into pyrazolines, *Ber.*, **41**, 4230-4233 (1908).
46. AUWERS, K., V. and CAUER, E., 1- and 2-pyrazolines, *Ann.*, **470**, 284-312 (1929).
47. GUPTA, R. R., KUMAR, M., GUPTA, V., "Heterocyclic Chemistry", Vol.2, 435 (1998).
48. PESHIN, G.N., ERSHOV, V.V., MILONANOVA, S.N., EVREINOVA, E.B., Reaction of hydrazine derivatives. 1-Acylpyrazolines and their action on pathogenic microorganisms, *Vestnik Moskov. Univ., Ser. Mat. Mekhan., Astron., Fiz., I. Khim.*, **14 (1)**, 211-216 (1959).
49. SHARMA, T.C., BOKADIA, M.M., REDDY, N.J., Synthesis and antimicrobial activity of hydroxyarylpyrazoles, *Indian J. Chem., Sect. B*, **19B (3)**, 228-229 (1980).
50. KHALIL, Z.H., YANNI, A.S., Synthesis of new anilido-pyrazoline and isoxazoline derivatives, *J. Indian Chem. Soc.*, **58 (2)**, 168-170 (1981).

51. SHOWA, D.K.K., Pyrazolines as fungicides, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 60 08, 211*, (1985), C. A., 102, 216885q (1985).
52. SANGWAN, N.K., DHINDSA, K.S., MALIK, O.P., MALIK, M.S., 1-Acyl-3-(mono/disubstitutedphenyl)-4-(H or methyl)-5-aryl-4,5-dihidropyrazoles as potential antimicrobial agents, *Chim. Acta Turc.*, **11 (1)**, 65-72 (1983).
53. SACHCHAR, S.P., SINGH, A.K., Synthesis of some new fluorinated heteroaryl pyrazolines and isoxazolines as potential biocidal agents, *J. Indian Chem. Soc.*, **62 (2)**, 142-146 (1985).
54. MANDAL, N. K., SINHA, R., and BANERJEE, K. P., Synthesis and biological activity of phenylthiazolo-2-carboxamido-pyrazoline and – isoxazoline derivatives, *Journal of Indian Chemical Society*, **64 (5)**, 318-321 (1987).
55. SHINGARE, M. S., SIDDIQUI, H. B., Synthesis & biological activity of some new substituted pyrazolines & isoxazolines, *Indian Journal of Chemistry Section B*, **28B**, 154-158 (1989)
56. BİLGİN, A. A., YULUĞ, N., SARAÇ, S., TAYHAN, A., Studies on some 1-acetyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives, *FABAD J. Pharm. Sci.*, **14**, 135-144 (1989)
57. BİLGİN, A. A., YULUĞ, N., SARAÇ, S., TAYHAN, A., Studies on some 1-acetyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives-II, *FABAD J. Pharm. Sci.*, **9 (2)**, 41-45 (1989)
58. YULUĞ, N., BİLGİN, A. A., SARAÇ, S., TAYHAN, A., Antifungal activities of some 1, 3, 5-triphenyl-2-pyrazoline derivatives against molds, *Acta Pharmaceutica Turcica*, **31(3)**, 111-114 (1989).

59. ŞAFAK, C., SARAÇ, S., BALKAN, A., ERTAN, M., YULUĞ, N., Studies on some 1-methyl-3,5-Diphenyl-2-pyrazoline derivatives, *Hacettepe University, Journal of Faculty of Pharmacy*, **10 (1)**, 39-48 (1990).
60. ŞAFAK, C., TAYHAN, A., SARAÇ, S., Synthesis of some 1-acetyl-3,5-diaryl-2-pyrazoline derivatives and their antimicrobial activities, *Journal of Indian Chemical Society*, **67**, 571-574 (1990).
61. ANKHIWALA, M. D., Studies on pyrazolines. part-II. preparation and antimicrobial activity of 1H-3-(2''-hydroxy-3''-bromo-4''-n-butoxy-5-nitrophen-1''-yl)-5-substituted-phenyl-2-pyrazolines and related compounds, *Journal of Indian Chemical Society*, **67 (6)**, 514-516 (1990).
62. DESCACQ, P., NUHRICH, A., BERANGER, M. V., CAPDEPUY, M., DEVAUX, G., Arylpyrazolines nitrofuraniques: synthese et proprietes antibacteriennes, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **25 (3)**, 285-290 (1990).
63. HAMED, A. E., HASSANEEN, H. M., ABDALLAH, M. A., Synthesis and biological activities of some pyrrolopyrazoles and 2-pyrazolines, *Archiv Der Pharmazie*, **324 (1)**, 35-37 (1991).
64. JOLLY, V. S., and PATHAK, M., Design, synthesis and biological screening of new pyrazoline derivatives, *Journal of Indian Chemical Society*, **68 (5)**, 304-305 (1991).
65. UPADHYAY, J., DAVE, U., PAREKH, H., Studies on pyrazolines. part-III. Preparation and antimicrobial activity of 3-(4<sup>1</sup>- phenyl-sulphonamidophenyl)-5-aryl-1-acetyl/phenyl-4,5-dihydropyrazoles, *Journal of Indian Chemical Society*, **68 (7)**, 413-414 (1991).

66. HASHASH, M. A., SOLIMAN, F. M. A., SOUKA, L. M., AND SALMAN, A. S. S., Synthesis and reactions of some new pyrazolines from chalcones and the screening of their antibacterial activities, *Revue Roumaine de Chimie*, **40** (1), 59-66 (1995).
67. PATEL, P., KOREGAOKAR, S., SHAH, S., PAREKH, H., Synthesis of some novel pyrazoline and cyanopyridine derivatives as antimicrobial agents, *Il Farmaco*, **51** (1), 59-63 (1996).
68. FERNANDES, Y., PAREKH, H. J., Studies on pyrazoline. part-II. preparation and antimicrobial activity of 3-(3'-phenylsulphonamidophenyl)-5-aryl-1H/phenyl/acetyl pyrazolines, *Journal of Indian Chemical Society*, **74**, 238 (1997).
69. RAGHUWANSHI, P. B. and DOSHI, A. G., Synthesis and biological activity of nitropyrazolines and its derivatives, *Journal of Indian Chemical Society*, **74**, 421 (1997).
70. FAIDALLAH, H. M., MAKI, M. S. I., EL-MASSRY, A. H. I., HASSAN, S. Y., Synthesis and reactions of some ethyl 3-aryl-4-aryl-2-pyrazoline-5-carboxylates, *Pharmazie*, **52** (2), 101-105 (1997).
71. NAUDURI, D., REDDY, G. S., Antibacterials and antimycotics: part I: synthesis and activity of 2-pyrazoline derivatives, *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, **46** (8), 1254-1260 (1998).
72. GRANT, N., MISHRIKY, N., ASAAD, F. M., FAWZY, N. G., Pyridines and pyrazolines from salicylic acid derivatives with propenone residue and their antimicrobial properties, *Die Pharmazie*, **53** (8), 543-547 (1998).

73. UDUPI, R.H., KUSHNOOR, A.S., BHAT, A.R., Synthesis and biological evaluation of certain pyrazoline derivatives of 2-(6-methoxynaphoxynaphthyl)propionic acid (naproksen), *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **8** (1), 63-66 (1998).
74. HOLLA, B. S., AKBERALI, P. M., SHIVANANDA, M. K., Studies on arylfuran derivatives part X. synthesis and antibacterial properties of arylfuryl-2-pyrazolines, *Il Farmaco*, **55**, 256-263 (2000).
75. MAMOLO, M. G., ZAMPIERI, D., FALAGIANI, V., VIO, L., BANFI, E., Synthesis and antimycobacteriel activity of 5-aryl-1-isonicotinoyl-3-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives, *Il Farmaco*, **56**, 593-599 (2001).
76. BİLGİN, A. A., PALASKA, E., ABBASOĞLU, U., Antifungal activities of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazoline derivatives, *J. Fac. Pharm. Gazi*, **18** (2), 115-118, (2001).
77. AZARIFAR, D., SHAEBANZADEH, M., Synthesis and characterization of new 3,5-dinaphthyl substituted 2-pyrazolines and study of their antimicrobial activity, *Molecules*, **7**, 885-895 (2002).
78. MAMOLO, M. G., ZAMPIERI, D., FALAGIANI, V., VIO, L., BANFI, E., Synthesis and antimycobacteriel activity of ( $\pm$ )-1-(5-aryl-3-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-2-imidazol-1-yl-ethanone derivatives, *Il Farmaco*, **58** (4), 315-322 (2003).
79. BİLGİN, A. A., YESİLADA, A., PALASKA, E., SUNAL, R., Synthesis and Antidepressant activity of some new 8-thiocarbamoyl-7,8-diazabicyclo[4.3.0]non-6-ene derivatives, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **42** (II), Nr. 11, 1271-1273 (1992).

80. BİLGİN, A. A., PALASKA, E., SUNAL, R., Studies on the synthesis and antidepressant activity of some 1-thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazolines, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **43 (II)**, Nr. 10, 1041-1044 (1993).
81. BİLGİN, A. A., PALASKA, E., SUNAL, R., GÜMÜŞEL B., Some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines with antidepressant activities, *Pharmazie*, **49 (1)**, 67-69 (1994).
82. PALASKA, E., EROL, D., DEMİRDAMAR, R., Synthesis and antidepressant activities of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **31**, 43-47 (1996).
83. PALASKA, E., AYTEMİR, M., UZBAY, İ. T., EROL, D., Synthesis and antidepressant activities of some 3,5-diphenyl-2-pyrazolines, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **36**, 539-543 (2001).
84. LANGE, J.H.M., KRUSE, C.G., TIPKER, J., TULP, M.T.M, VAN, V., 4,5-Dihydro-1H-pyrazole derivatives having CB<sub>1</sub>-antagonistic activity, *PCT Int. Appl. WO 01 70,700*. C.A. 135, 257239 (2001).
85. GÖKHAN, N., YEŞİLADA, A., UÇAR, G., EROL, K., BİLGİN, A., A., 1-N-Substituted thiocarbamoyl-3-phenyl-5-thienyl-2-pyrazolines: synthesis and evaluation as MAO inhibitors, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **336**, 362-371 (2003).
86. YAMASHITA, H., ODATE, M., IIZUKA, H., KAWAZURA, H., SHIGA, Y., Preparation, testing and formulation of new pyrazoline derivatives as agents for treating cerebrovascular diseases, *Eur. Pat. Appl. EP 295,695*. C.A. 111, 23510 (1989).



87. YAMASHITA, H., OKUMURA, K., LIZUKA, H., OHTO, N., Process for producing 1-acyl-2-pyrazolines for treatment of cerebral edema, *Eur. Pat. Appl. EP 322,691*. C.A. 112, 98520 (1990).
88. SHIMADA, F., SHIGA, Y., MORIKAWA, M., KAWAZURA, H., MORIKAWA, O., MATSUOKA, T., NISHIZAKI, T., SAITO, N., The neuroprotective agent MS-153 stimulates glutamate uptake, *European Journal of Pharmacology*, **336**, 263-270 (1999).
89. NAKAGAWA, T., OZAWA, T., SHIGE, K., YAMAMOTO, R., MINAMI, M., SATOH, M., Inhibition of morphine tolerance and dependence by MS-153, a glutamate transporter activator, *European Journal of Pharmacology*, **419**, 39-45 (2001).
90. PARMAR, S. S., PANDEY, B. R., DWIVEDI, C., HARBISON, R. D., Anticonvulsant activity and monoamine oxidase inhibitory properties of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **63 (7)**, 1152-1155 (1974).
91. GALATI, E. M., MONFORTE, M.T., MICELI, N., RANERI, E., Anticonvulsant and sedative effects of some 5-substituted bromopyrazolinic spirobarbiturates, *Il Farmaco*, **56**, 459-461 (2001).
92. ROBAK, J., DUNIEC, Z., The influence of some 3-amino-2-pyrazoline derivatives on cyclooxygenase and lipoxidase activities, *Biochemical Pharmacology*, **31 (11)**, 1955-1959 (1982).
93. COPP, F. C., ISLIP, P. J., and TATESON, J. E., 3-N-Substituted-amino-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2-pyrazolines have enhanced activity against arachidonate 5-lipoxygenase and cyclooxygenase, *Biochemical Pharmacology*, **33 (2)**, 339-340 (1984).

94. KUMAR, A., KUMAR, A., SAXENA, A. K., SHANKER, K., 1-Acetyl-5-aryl-3-[(substituted indole-3-yl-methylene-amino)phenyl]-4-pyrazolines as anti-inflammatory agent, *Pharmazie*, **43** (1), 45-46 (1988).
95. NARGUND, L. V. G., HARIPRASAD, V., REDDY, G. R. N., Synthesis and anti-inflammatory activity of fluorinated phenyl styryl ketones and N-phenyl-5-substituted aryl-3-p-(fluorophenyl) pyrazolines and pyrazoles, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **81** (9), 892-894 (1992).
96. MANA, F., CHIMENTI, F., BOLASCO, A., CENICOLA, M. L., AMICO, PARRILLO, M. D. C., ROSSI, F., MARMO, E., anti-inflammatory, analgesic and antipyretic N-acetyl-2-pyrazolines and dihydrothienocoumarines, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **27** (6), 633-639 (1992).
97. NUGENT, R.A, MURPHY, M., SCHLACHTER, S.T., DUNN, C.J., SMITH, R.J., STAITE, N.D., GALINET, L.A., SHIELDS, S.K., ASPAR, D.G., RICHARD, K.A., ROHLOFF, N.A, Pyrazoline bisphosphonate esters as novel antiinflammatory and antiarthritic agents, *Journal of Medicinal Chemistry* **36**, 134-139 (1993).
98. BANSAL, E., SRIVASTAVA, V. K., KUMAR, A., Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acetyl-5-(substitue aryl)-3-( $\beta$ -aminonaphthyl)-2-pyrazolines and  $\beta$ -(substituted aminoethyl)amidonaphthalenes, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **36** (1), 81-92 (2001).
99. FRIGOLA, J., COLOMBO, A., PARES, J., MARTINEZ, L., SAGARRA, R., ROSER, R., Synthesis structure and inhibitory effects on cyclooxygenase, lipoxygenase, thromboxane synthetase and platelet aggregation of 3-amino-4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **24** (4), 435-445 (1989).

100. NASR, M., N., A., SAID, S., A., Novel 3, 3a, 4, 5, 6, 7-hexahydroindazole and arylthiazolylpyrazoline derivatives as antiinflammatory agents, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **336**, 551-559 (2003).
101. LEVVY, G.A., NISBET, H.B., The local anesthetic properties of certain heterocyclic compounds, *J. Pharmacol.*, **65**, 129-135 (1939). C.A. 33, 2985<sup>7</sup> (1939).
102. ANDRISANO, R., CRAVERI, F., Pyrazolines with local anesthetic action, *Arzneimittel-Forsch.*, **8**, 706-708 (1958). C.A. 53, 5249<sup>e, f</sup> (1959).
103. SOLIMAN, R., FEID-ALLAH, H. M., EL SADANY, S. K., MOHAMED, H. F., Preparation and antidiabetic activity of new substituted 3,5-diarylpyrazolesulfonylurea derivatives, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **70** (6), 606-610 (1981).
104. TURAN-ZITOUNI, G., CHEVALLET, P., KILIÇ, F. S., EROL, K., Synthesis of some thiazolyl-pyrazoline derivatives and preliminary investigation of their hypotensive activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **35** (6), 635-641 (2000).
105. SALGADO, V.L., Mode of action of insecticidal dihydropyrazoles: selective block of impulse generation in sensory nerves, *Pestic. Sci.*, **28** (4), 389-411 (1990). C.A. 113, 110874 (1990).
106. HASAN, R., NISHIMURA, K., UENO, T., Quantitative structure-activity relationships of insecticidal pyrazolines, *Pestic. Sci.*, **42** (4), 291-298 (1994). C.A. 122, 49009 (1995).

107. TANIMOTO, K., TSUDA, T., KUGO, R., TADA, T., NISHIMURA, K., KIRIHATA, M., A direction to prepare biodegradable pyrazoline insecticides, *Appl. Biol. Sci.*, **6** (1), 1-6 (2000). C.A. 134, 276845 (2001).
108. EUSSEN, J.H.H., WELLINGA, K., STORK, B., 2-Pyrazolines with herbicidal activity, *Pestic. Sci.*, **29** (1), 101-108 (1990). C.A. 113, 128019 (1990).
109. MISHRIKY, N., ASAAD, F.M., IBRAHIM, Y.A., GIRGIS, A.S., New 2-pyrazolines of anticipated molluscicidal activity, *Pharmazie*, **51** (8), 544-548 (1996).
110. Synthesis of dipyrone, *Ger. Pats.*, 254,711; 259,503; 259,577, (all 1911 to Hoechst)
111. SAWA, Y., Synthesis of pyrazolone derivatives, *J. Pharm. Soc. Japan*, **57**, 953-962 (in German 269-271) (1937). C. A., 32, 2533 (1938).
112. ECKER, Piperylone Prepn., *U.S. Patent*, 2,903,460 (1959 to Sandoz).
113. HEID, Nifenazone prepn., *Ger. Patent*, 897,407 (1953) ; TROMMSDORFF, *Belg. Patent*, 653,597 (1963).
114. MOLLER, E., Muzolimine Prepn., *Ger. Patent*, 2,319,278 corresp. to *U.S. Patent*, 4,018,890 (1974, 1977 both to Bayer).
115. WATANABE, T., YUKI, S., EGAWA, M., NISHI, H., Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia: possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions, *American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 268, 1597-1604 (1994).

116. DUSZA, J.P., JOSEPH, J.P., BERNSTEIN, S., Therapeutically active 3-amino-1-phenyl- and substituted phenyl-2-pyrazolines, *U.S. US Patent* 4,360,680 (1982). C. A., 98, 72090 (1983).
117. DUSZA, J.P., JOSEPH, J.P., BERNSTEIN, S., Heterocyclic substituted-aminopyrazolines, *Eur. Pat. Appl. EP* 70,376 (1982). C. A., 99, 5626 (1983).
118. DUSZA, J.P., JOSEPH, J.P., BERNSTEIN, S., Therapeutically active 3-amino-1-halogenatedphenyl-2-pyrazolines and their C<sub>4</sub> and C<sub>5</sub> analogs, *U.S. US Patent* 4,451,479 (1984). C. A., 101, 72090 (1984).
119. DUSZA, J.P., JOSEPH, J.P., BERNSTEIN, S., 3-Trifluoroacetyl-amino-1-aryl-2-pyrazolines, *U.S. US Patent* 4,447,442 (1984). C. A., 101, 151839 (1984).
120. DUSZA, J.P., JOSEPH, J.P., BERNSTEIN, S., Therapeutically active 3-amino-1-phenyl- (and substituted phenyl)-2-pyrazolines, *U.S. US Patent* 4,432,991 (1984). C. A., 101, 97638 (1984).
121. LEVAI, A., Synthesis of pyrazolines by the reactions of  $\alpha$ ,  $\beta$ -enones with diazomethane and hydrazines (REVIEW), *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **33** (6), 647-659 (1997).
122. LEVAI, A., Synthesis of 2-pyrazolines by the reactions of  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated aldehydes, ketones and esters with diazoalkanes, nitrile imines and hydrazines (REVIEW), *J. Heterocycli Chemistry*, **39**, 1-13 (2002).
123. POWERS, D.G., CASEBIER, D.S., FOKAS, D., RYAN, W.J., TROTH, J.R., COFFEN, D.L., Automated parallel synthesis of chalcone-based screening libraries, *Tetrahedron*, **54**, 4085-4096 (1998).

124. LYNGSO, L.O., NIELSEN, J., Solid-Phase synthesis of 3-amino-2-pyrazolines, *Tetrahedron Letters*, **39**, 5845-5848 (1998).
125. BAUER, U., EGNER, B.J., NILSSON, I., BERGHULT, M., Parallel solution phase synthesis of N-substituted 2-pyrazoline libraries, *Tetrahedron Letters*, **41**, 2713-2717 (2000).
126. GILCHRIST, T.L., "Heterocyclic Chemistry", Addison Wesley Longman, **III.Edition**, 221-231 (1997).
127. GLAXO GROUP LTD., 7-Aminocephalosporanic acid, *Fr. Patent* 1,384,197 (1965). C. A., 63, 11591 (1965).
128. BROGDEN, R.N., HEEL, R.C., SPEIGHT, T.M., Ticarcillin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* **20**, 325-352 (1980), C.A., 94, 76268 (1981),
129. CHANTEREAU, H.R., 2-(2-thenoylamino)-5-nitrothiazole, *Fr. M715 Patent* (1961). C. A., 59, 7533 (1963).
130. BIOINDUSTRIA S.p.A Antimycotic and trichomonacidal thiophene derivatives, *Fr. Demande Patent* 2,255,063 (1975). C. A., 84, 89986 (1976).
131. GYMER, G. E., Antimycotic imidazole derivative, *Belg. Patent* 841,309; *idem*, *U.S. Patent* 4,062,966 (1976, 1977 both to Pfizer).
132. BOSCHETTI, E., Tioclomarol prepn., *S. Afr. Patent Appl.*, 67 07,267 corresp to *U.S. Patent* 3,574,234 (1968, 1971 both to Lipha).
133. SECK, K., Dimethenamid synthesis, *Brit. Patent Appl.*, 2,114,566 (1983).

134. ROBERTSON, Duloxetine synthesis, *Eur. Patent Appl.*, 273,658 (1988).
135. GODFROID, J., THUILLIER, J., Ticrynafen Prepn., *Ger. Patent*, 2,048,372  
corresp to *U.S. Patent*, 3,758,506 (1971, 1973 both to C.E.R.P.H.A.).
136. DAWEY, W. and TIVEY, D., J., Chalcones and related compounds. IV.  
Addition of hydrogen cyanide to chalcones. *J. Chem., Soc.*, **80**, 1230-1236  
(1958). *C. A.*, 51, 10450h (1957).
137. KABLI, R. A., KHALAF, A. A., ZIMAITY, M. T., KHALIL, A. M.,  
KADDAH, A. M., & AL-RIFAIE, H. A., Synthesis of a new series of furyl  
and thienyl substituted pyrazolines starting with furyl and thienyl chalcones,  
*Journal of Indian Chemical Society*, **68 (11)**, 47-51 (1991).
138. SEVERI, F., BENVENUTI, S, COSTANTINO, L., VAMPA, G.,  
MELEGARI, M., ANTOLINI, L., Synthesis and activity of a new series of  
chalcones as aldose reductase inhibitors, *European Journal of Medicinal  
Chemistry*, **33**, 859-866 (1998).
139. HANSON, G.A., Thienyl analogs of chalcones and their reaction with  
acetoacetic ester, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **67**, 712-716 (1958). *C. A.*, 53,  
17995 (1959).
140. BUU-HOI, N., XUONG, N.D., Chalcone derivatives of thiophene and their  
thiosemicarbazones, *Bull. Soc. Chim. France*, 1646-1650 (1956). *C. A.*, 51,  
12064 (1957).
141. KHALAF, A.A, EL-SHAFEI, A.K., EL-SAYED, A.M., Synthesis of some  
new bicyclic pyrazoline derivatives, *J. Heterocyclic Chemistry*, **19**, 609-612  
(1982).

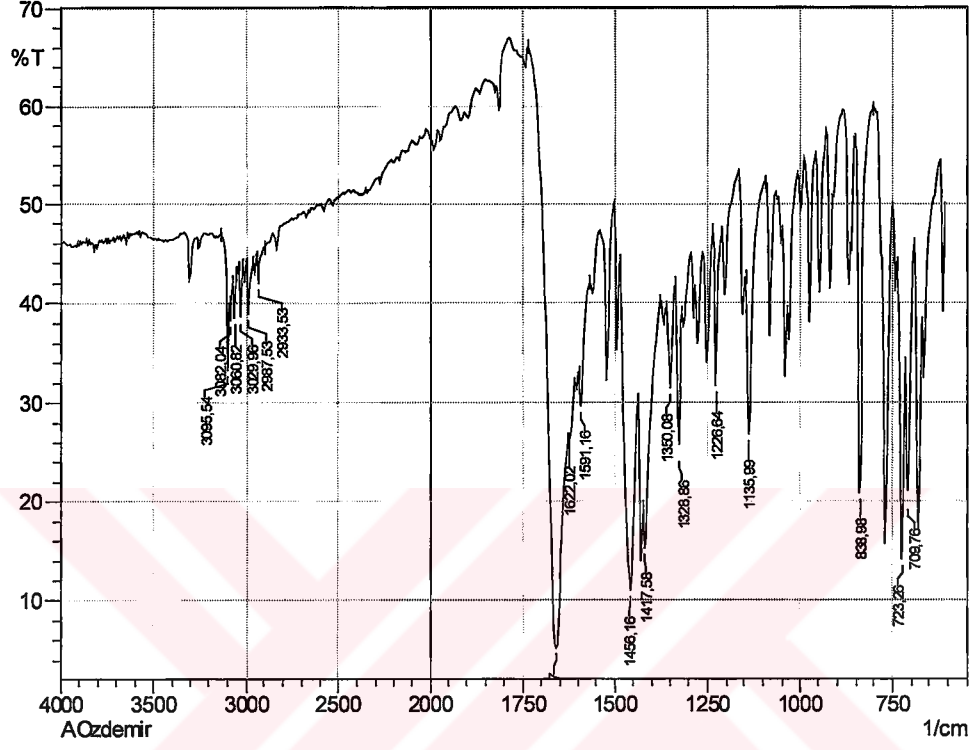
- 
142. KHALAF, A. A., KABLI, R. A., ZIMAITY, M. T., KHALIL, A. M., KADDAH, A. M., AL-RIFAIE, H. A., N-Derivatisation of some 3-(2-furly)- and 3-(2-thienyl)-5-aryl-2-pyrazolines, *Indian Journal of Chemistry*, **32B** (11), 1125-1129 (1993).
143. BEŞE, M., Mikrobiyolojide kullanılan Antibiyotik Duyarlılık ve Deneme Yöntemleri, Kardeşler Basımevi, İstanbul (1989).
144. VANDEN BERGE, D.A., VLIETINCK, A.J., Screening Methods for Antimicrobial and Antiviral Agents from Higher Plants, *Methods in Plant Biochemistry*, (Eds: HARBORNE, J.B., DEY, P.M.) Academic Press, London, England, 37-53 (1991).
145. KONEMAN, E.W., ALLEN, S.D., JANDA, W.M., SCHRECKENBERGERVE P.C. ve WINN W.C., *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, Lippincott-Raven Pub., Philadelphia, USA, 785-856 (1997).
146. ELOF, J.N., A Sensitive quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bacteria, *Planta Med.*, **64**, 711-713 (1998).
147. COWAN, M.M., Plant products as antimicrobial agents, *Clin. Microbiol. Rev.*, **12**, 564-582 (1999).
148. DORMAN, H.J.D. ve DEANS, S.G., Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils, *J. Appl. Microbiol.*, **88**, 308-316 (2000).
149. HADACEK, F. ve GREGER, H., Testing of antifungal natural products: methodologies, comparability of results and assay choice, *Phytochem. Anal.*, **11**, 137-147 (2000).



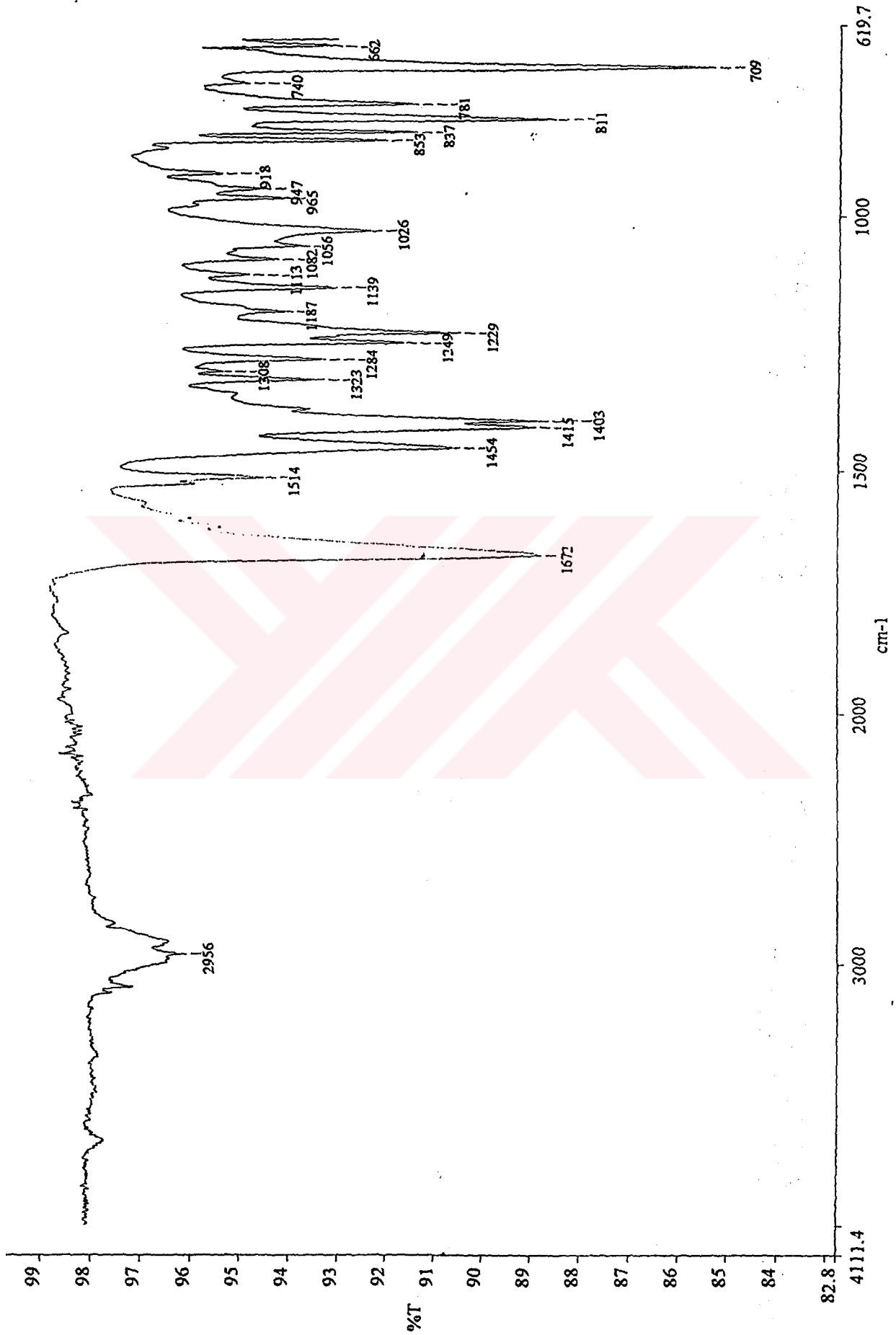
150. LI, J., J., "Name Reactions-A collection of detailed reaction mechanisms", Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, **II.Edition**, 73-75 (2003).
151. ELBA, M. E., DARWISH, A. I., MAMADA, N. M., Synthesis of novel pyrazoline derivatives. I. reaction of erythro-2,3-dibromoketones with semi- and thiosemicarbazides, *Journal of Indian Chemical Society*, **74**, 202-205 (1997).
152. BALCI, M., "Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi", Metu Press, I. Baskı, Ankara, 191-194 (2000).
153. LAMBERT, J.B., SHURVELL, H.F., LIGHTNER, D.A., COOKS, R.G., "Organic Structural Spectroscopy" Prentice-Itall.Inc. New Jersey, 152-250, (1998).
154. VIJAYABASKAR, V., PERUMAL, S., SELVERAJ, S., LYCKA, A., MURUGAN, R., BALASUBRAMANIAN, M., Synthesis and multinuclear NMR study of (E)-s-trans-1-acetyl-5-aryl-3-styryl-2-pyrazolines, *Magnetic Resonance In Chemistry*, **37**, 133-139 (1999).

## EKLER

### Ek 1. Bileşik A-1'e ait IR spektrumu

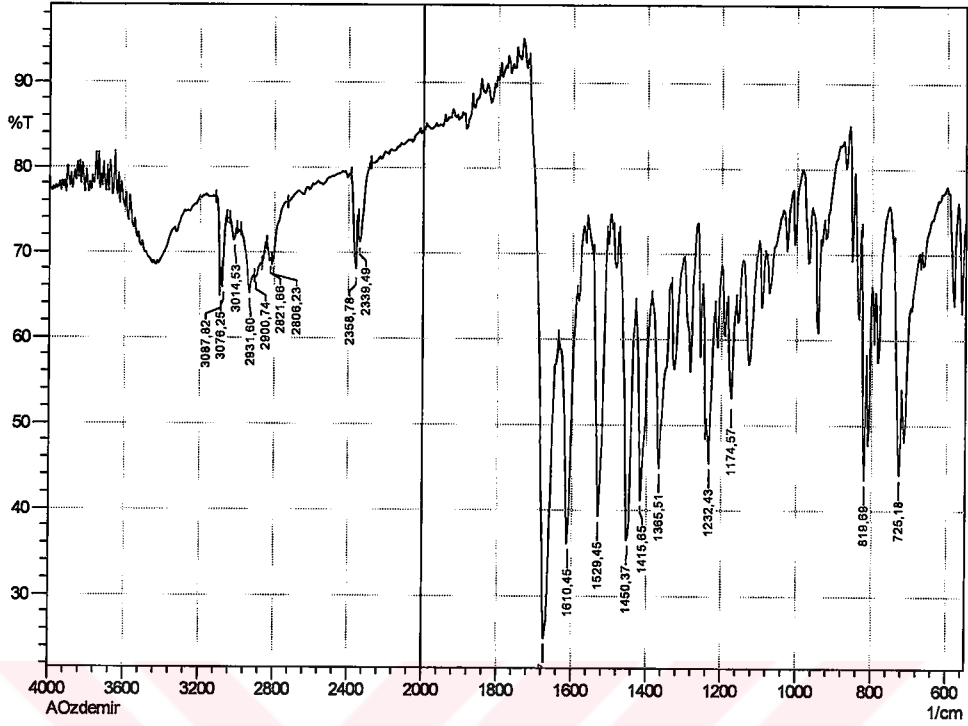


Ek 2. Bileşik A-2'ye ait IR spektrumu

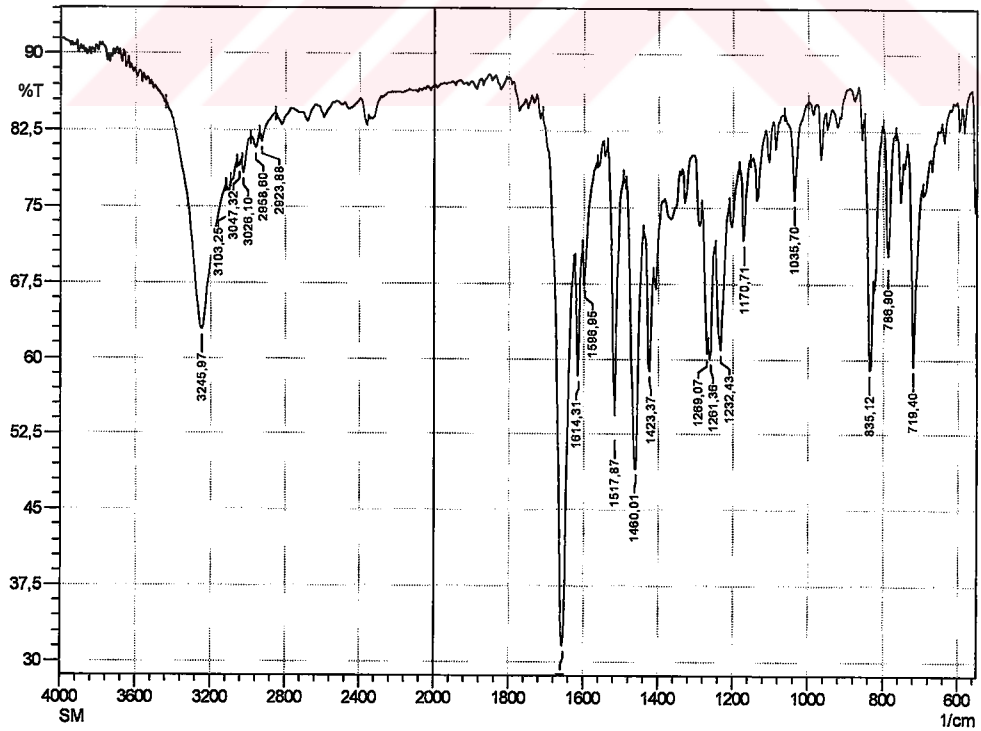


c:\pel\_data\spectra\chevalet\zgu81.sp

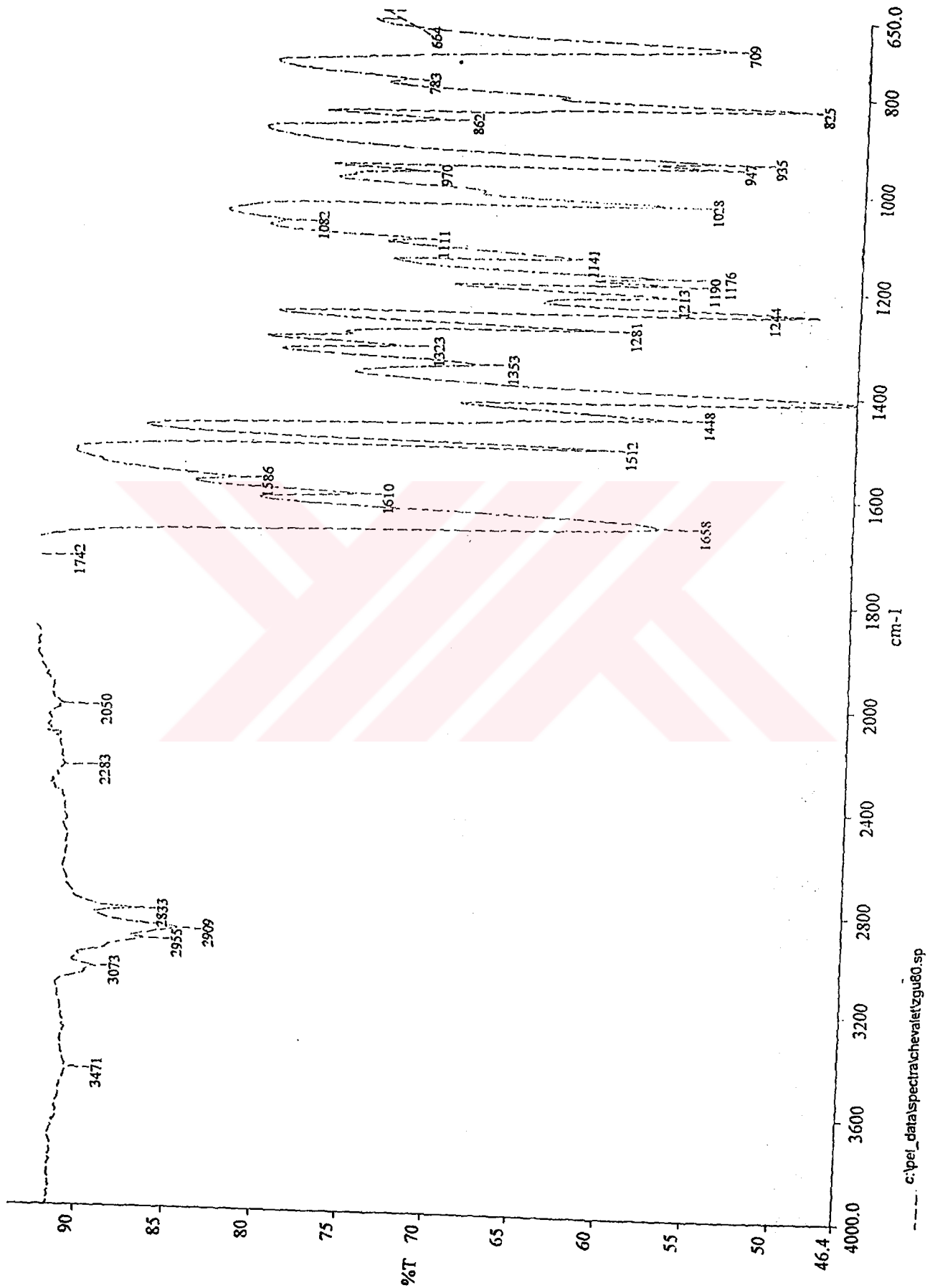
Ek 3. Bileşik A-3'e ait IR spektrumu



Ek 4. Bileşik A-4'e ait IR spektrumu

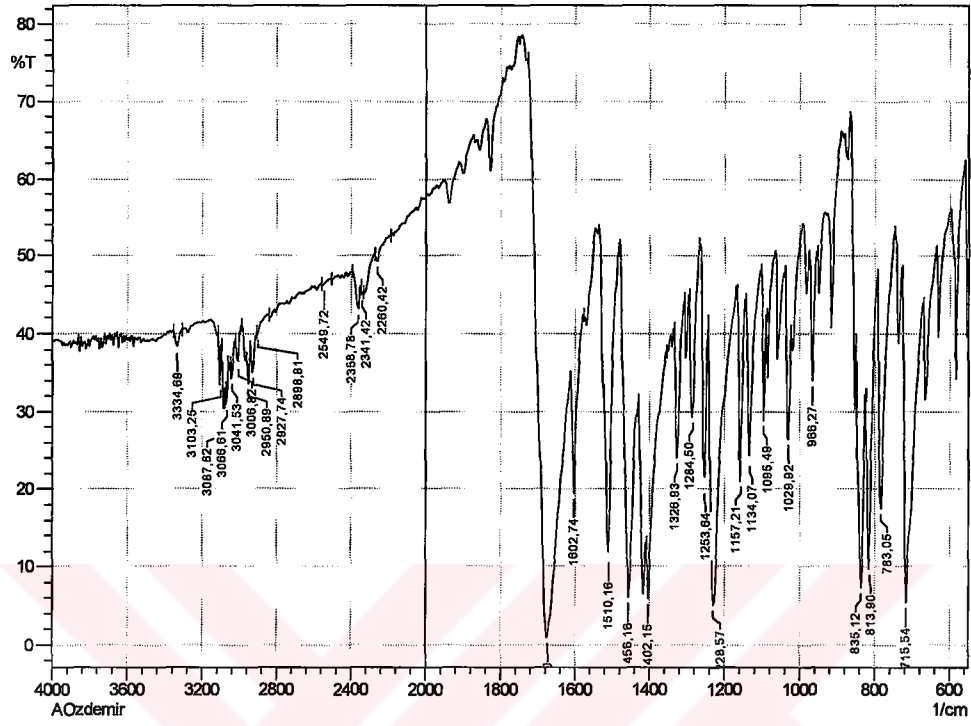


Ek 5. Bileşik A-5'e ait IR spektrumu

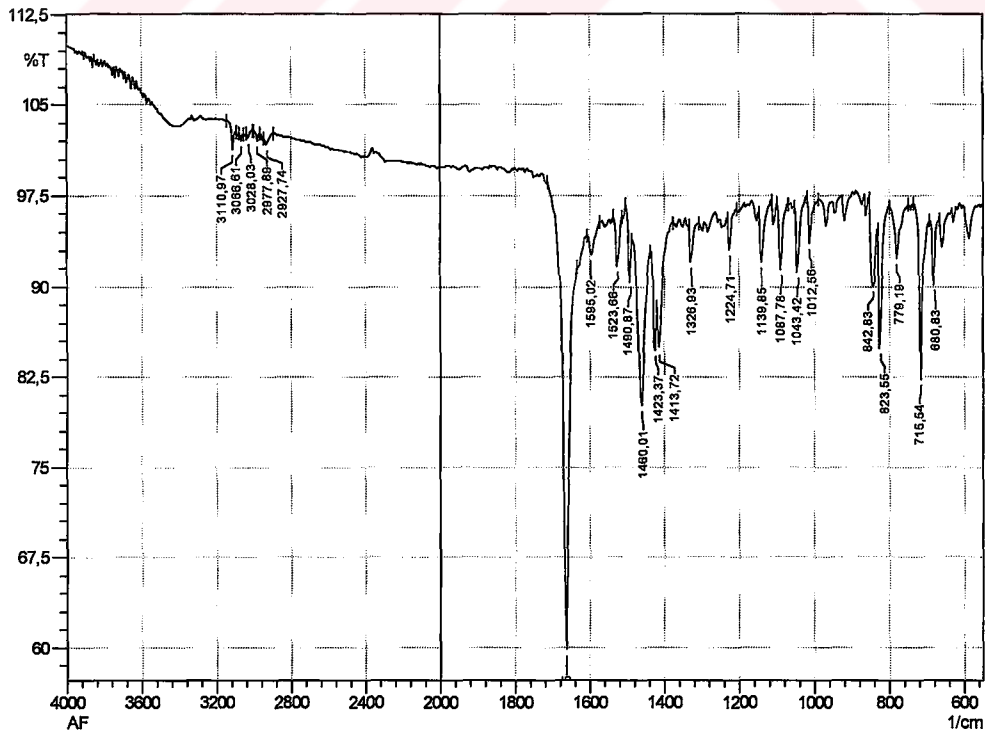


c:\pef\_data\spectra\cheval\vgu60.sp

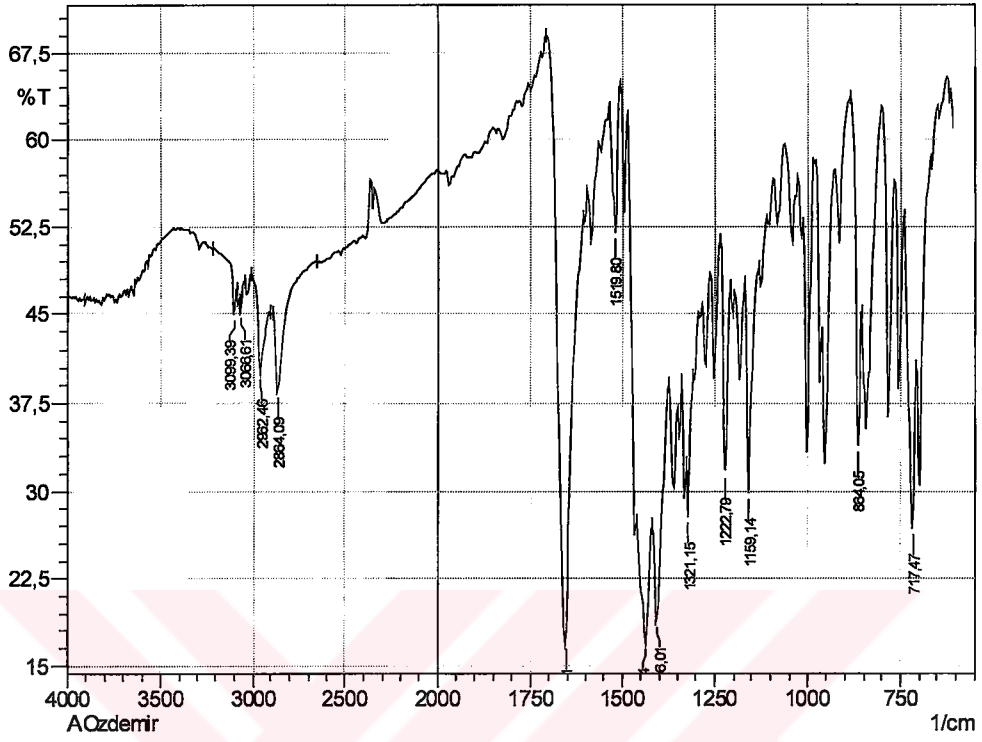
Ek 6. Bileşik A-6'ya ait IR spektrumu



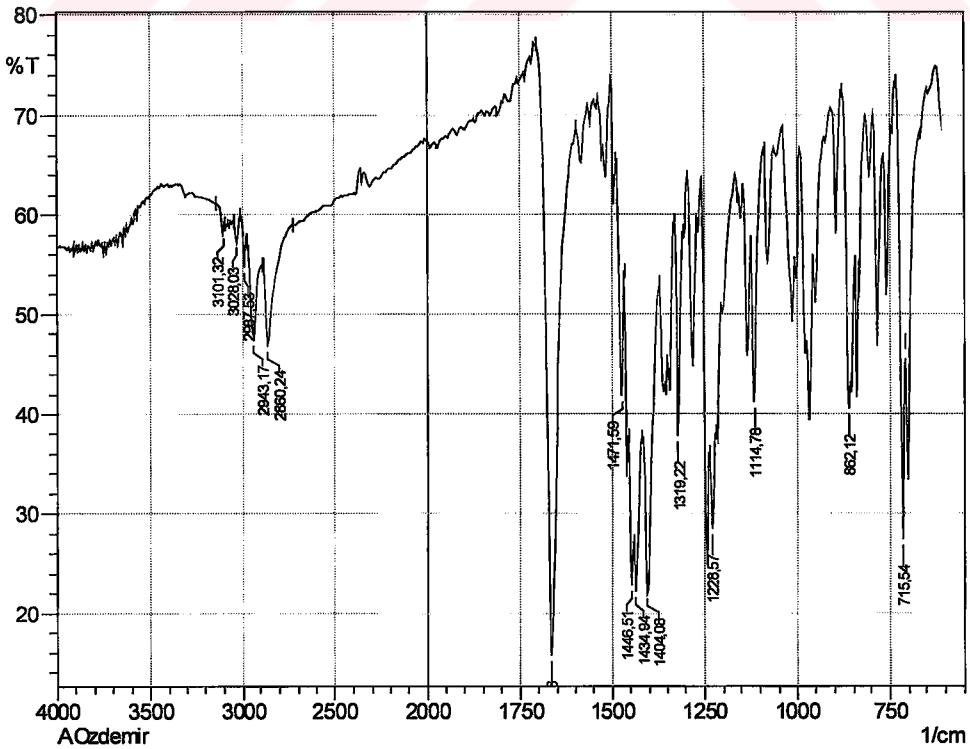
Ek 7. Bileşik A-7'ye ait IR spektrumu



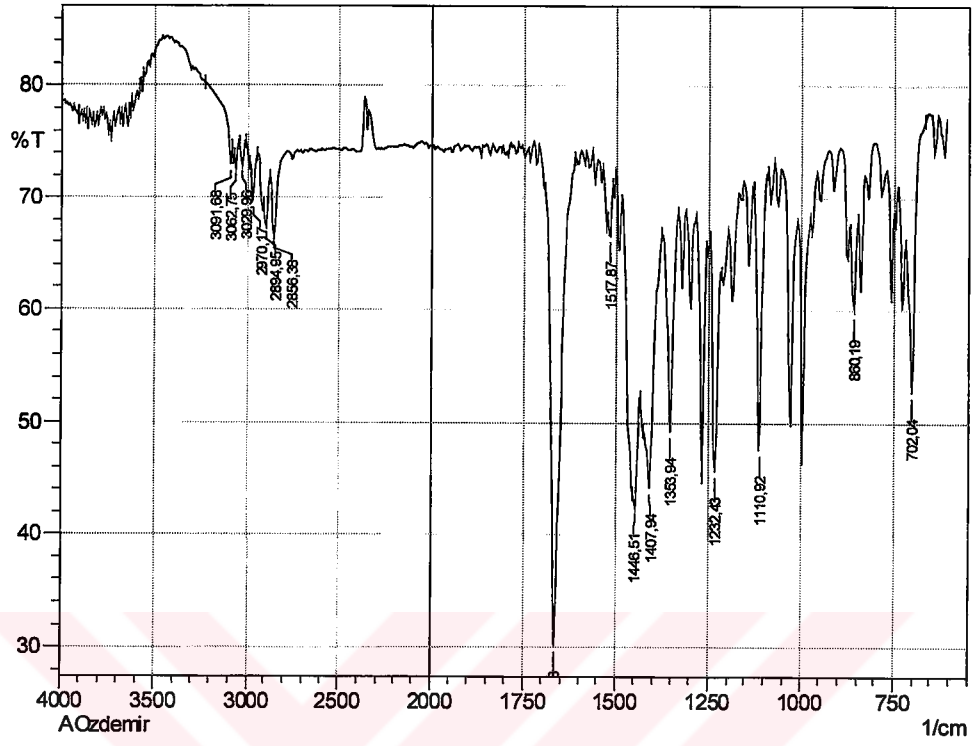
Ek 8. Bileşik B-1'e ait IR spektrumu



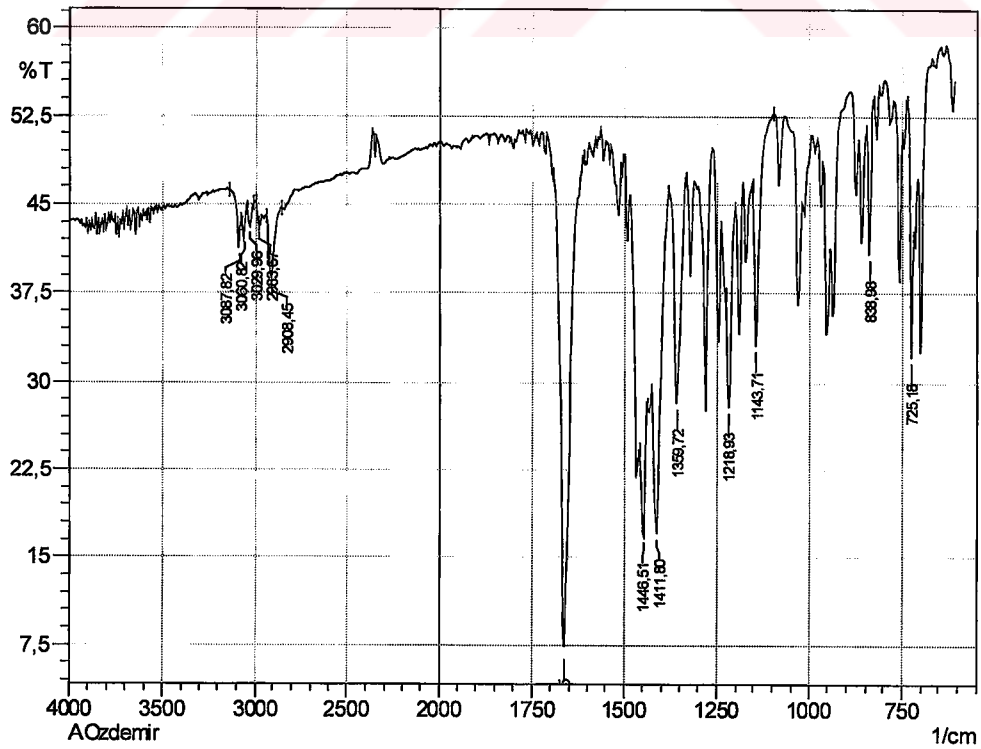
Ek 9. Bileşik B-2'ye ait IR spektrumu



Ek 10. Bileşik B-3'e ait IR spektrumu

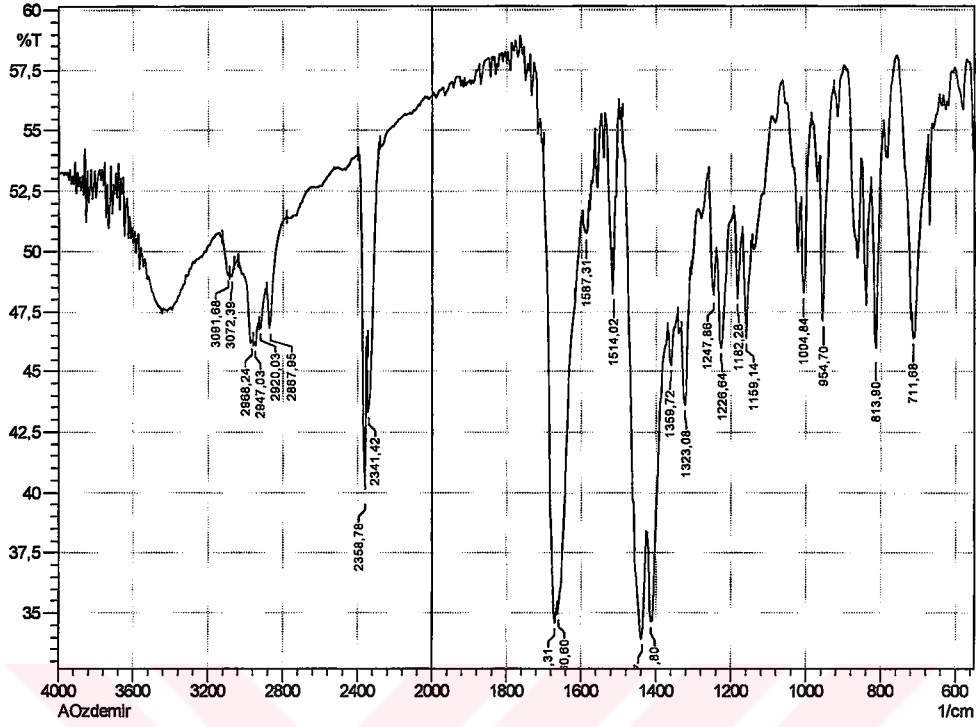


Ek 11. Bileşik B-4'e ait IR spektrumu

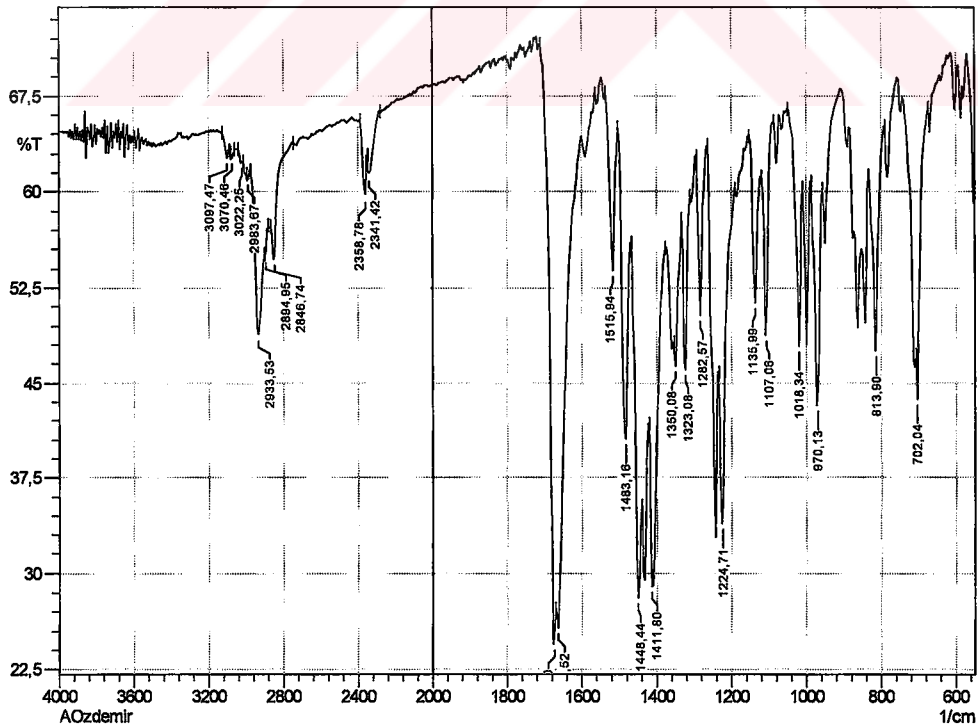




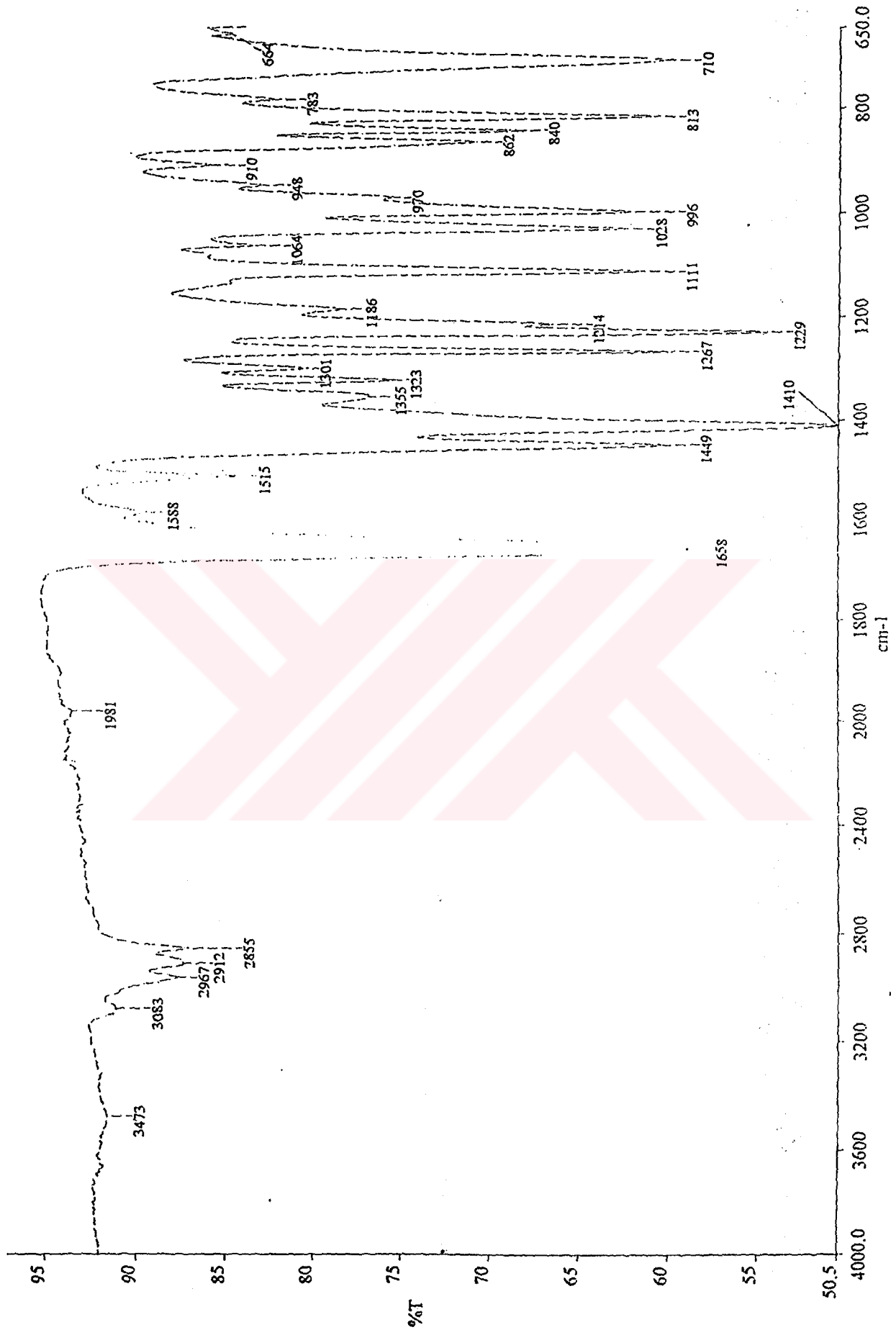
Ek 12. Bileşik B-5'e ait IR spektrumu



Ek 13. Bileşik B-6'ya ait IR spektrumu

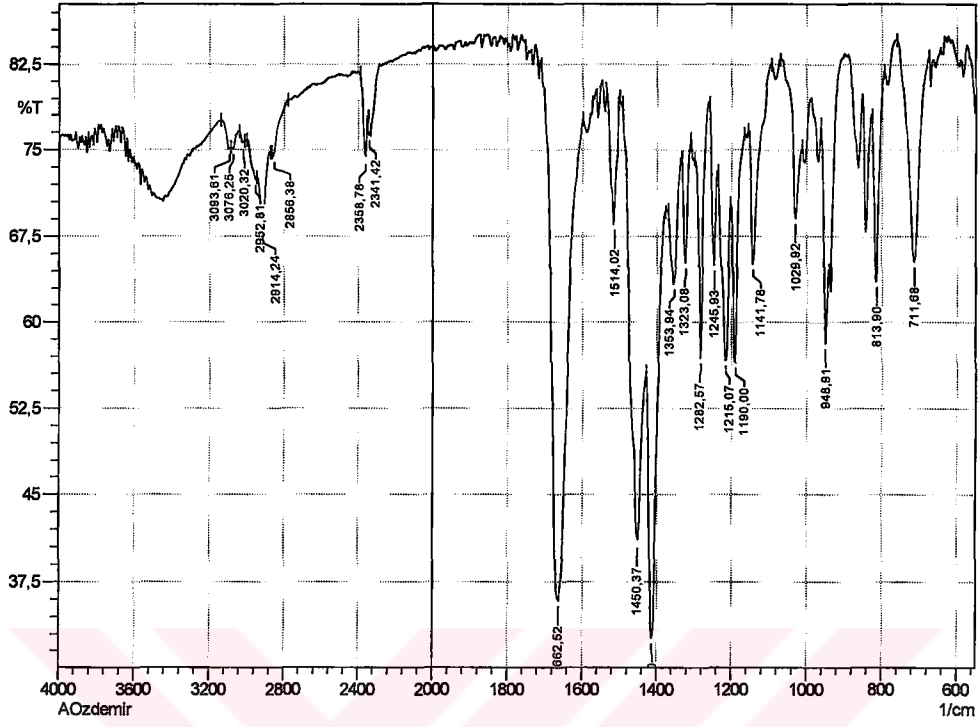


Ek 14. Bileşik B-7'ye ait IR spektrumu

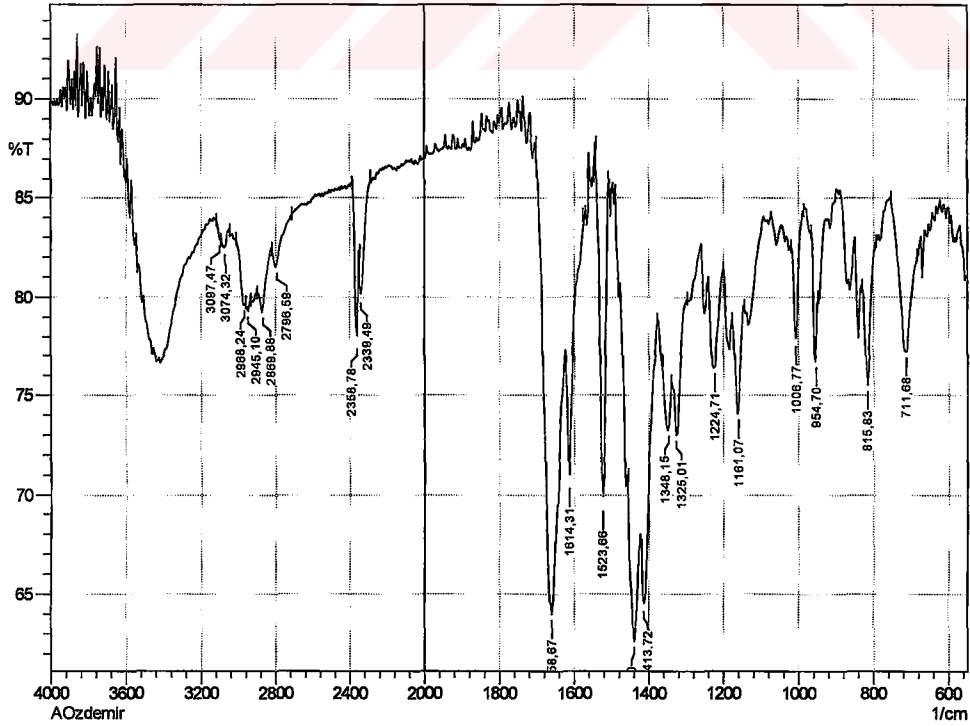


c:\pel\_data\spectra\chevalet\zgu84.sp

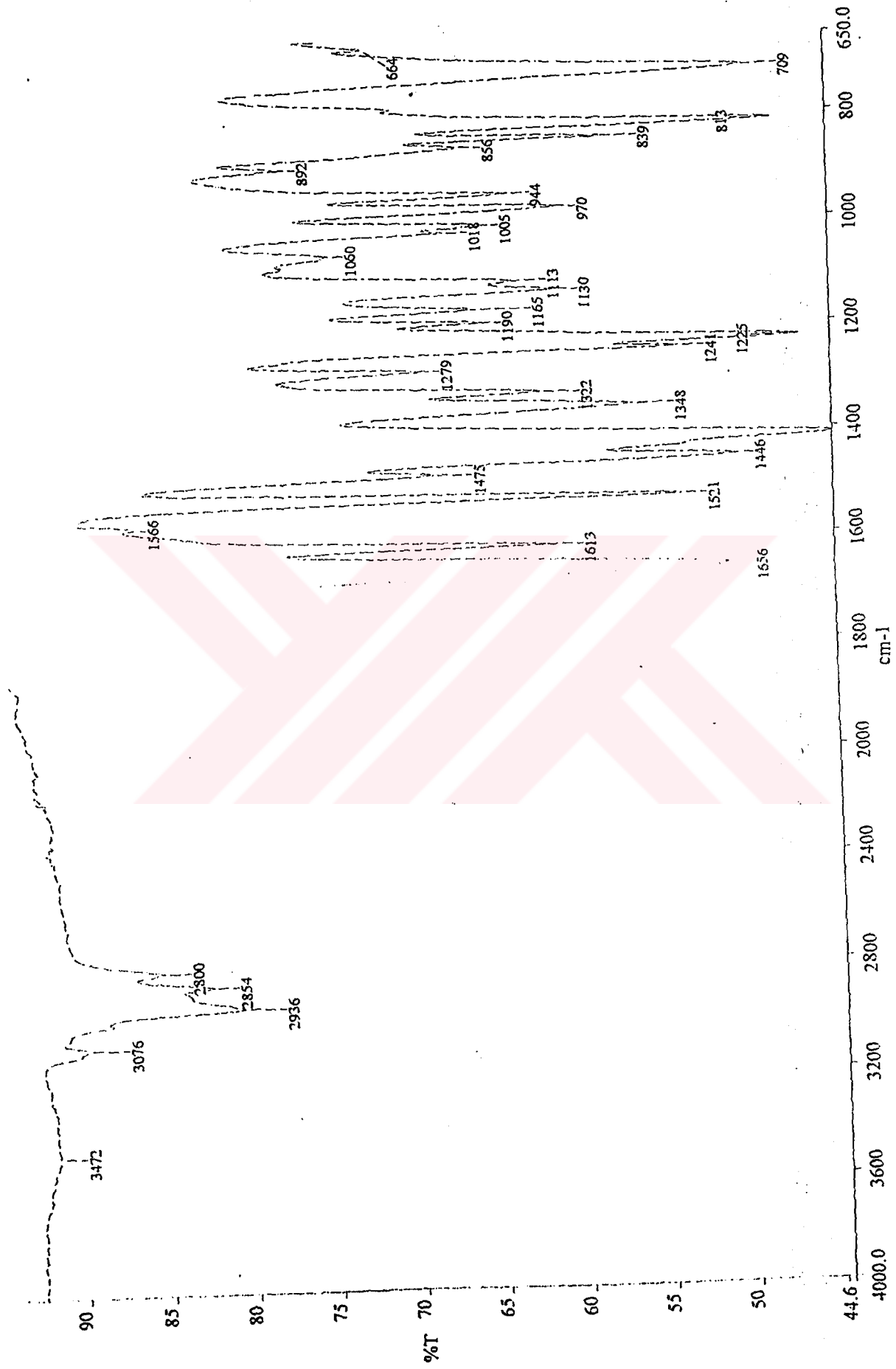
Ek 15. Bileşik B-8'e ait IR spektrumu



Ek 16. Bileşik B-9'a ait IR spektrumu

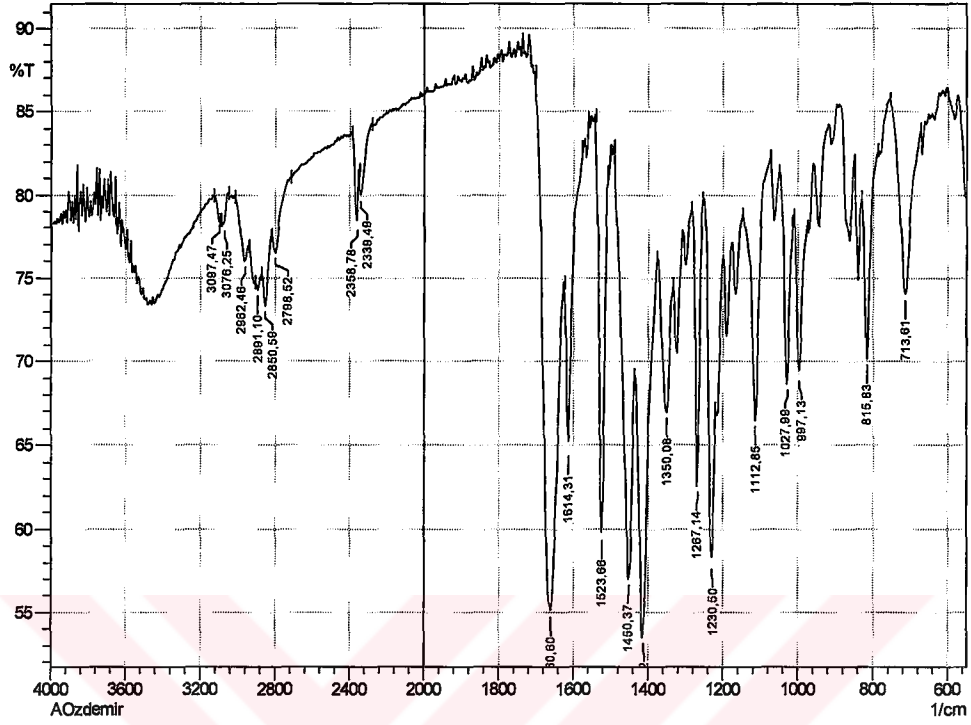


Ek 17. Bileşik B-10'a ait IR spektrumu

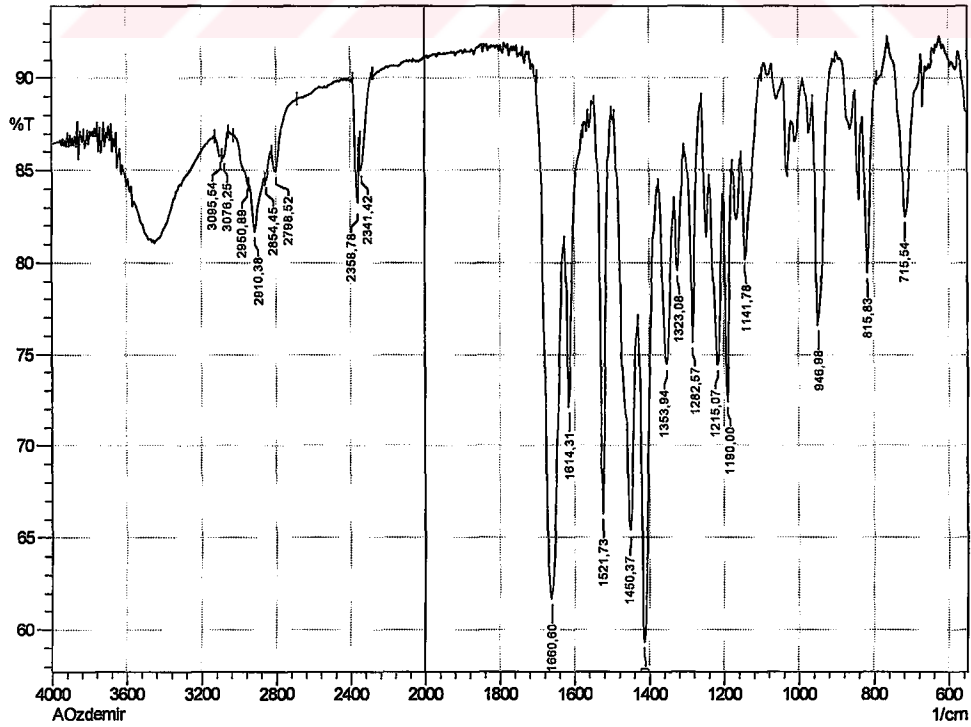


c:\pel\_data\spectra\cheval\zgu72.sp

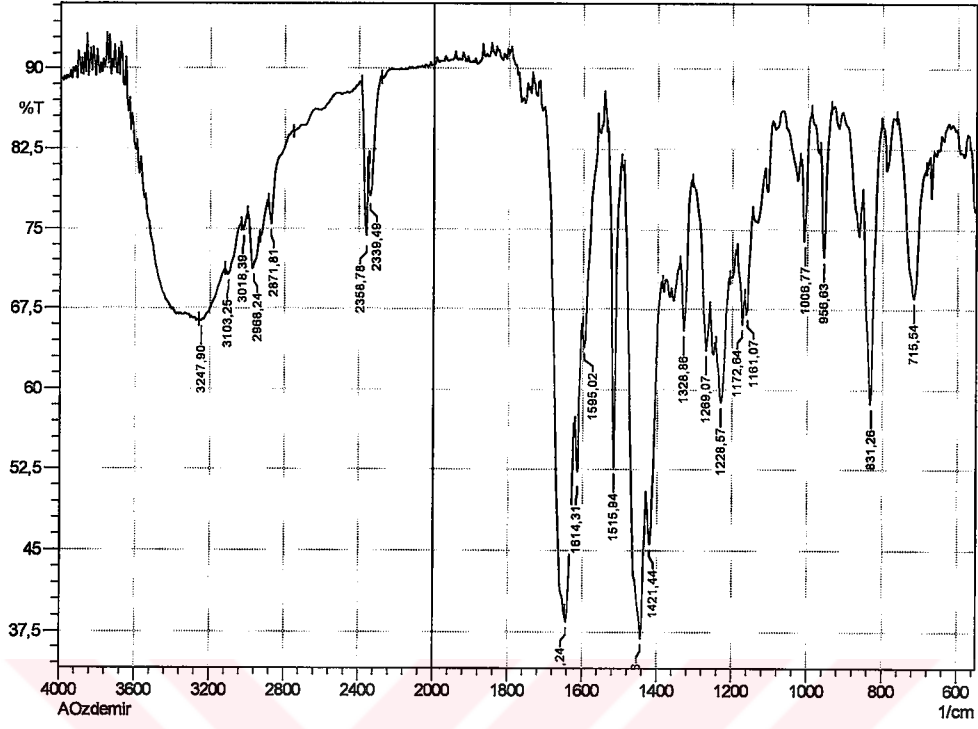
Ek 18. Bileşik B-11'e ait IR spektrumu



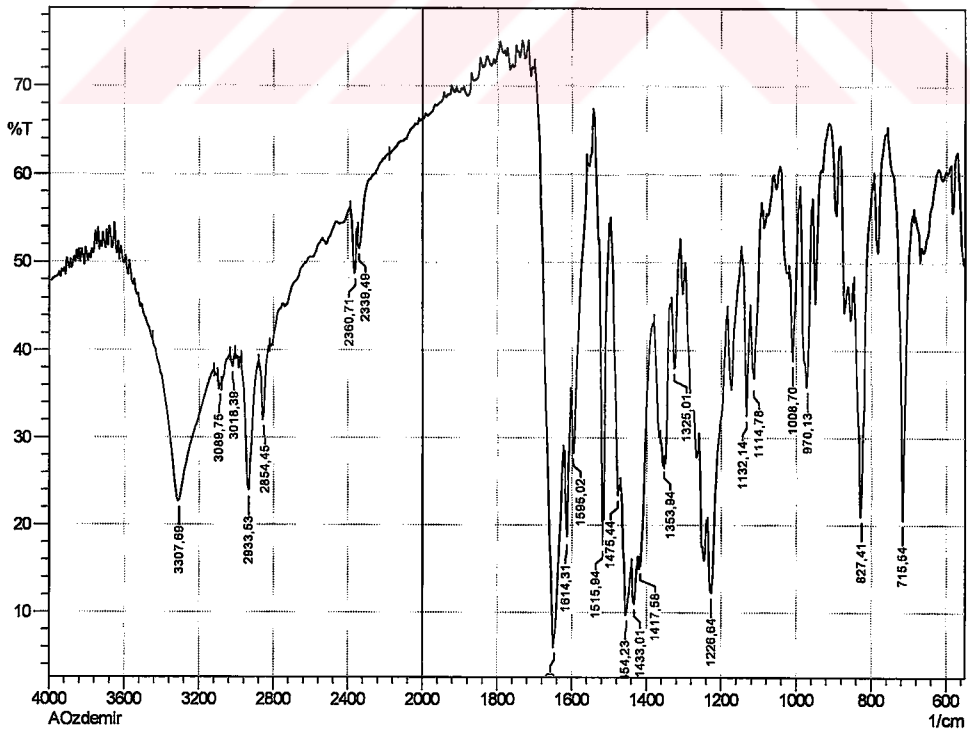
Ek 19. Bileşik B-12'ye ait IR spektrumu



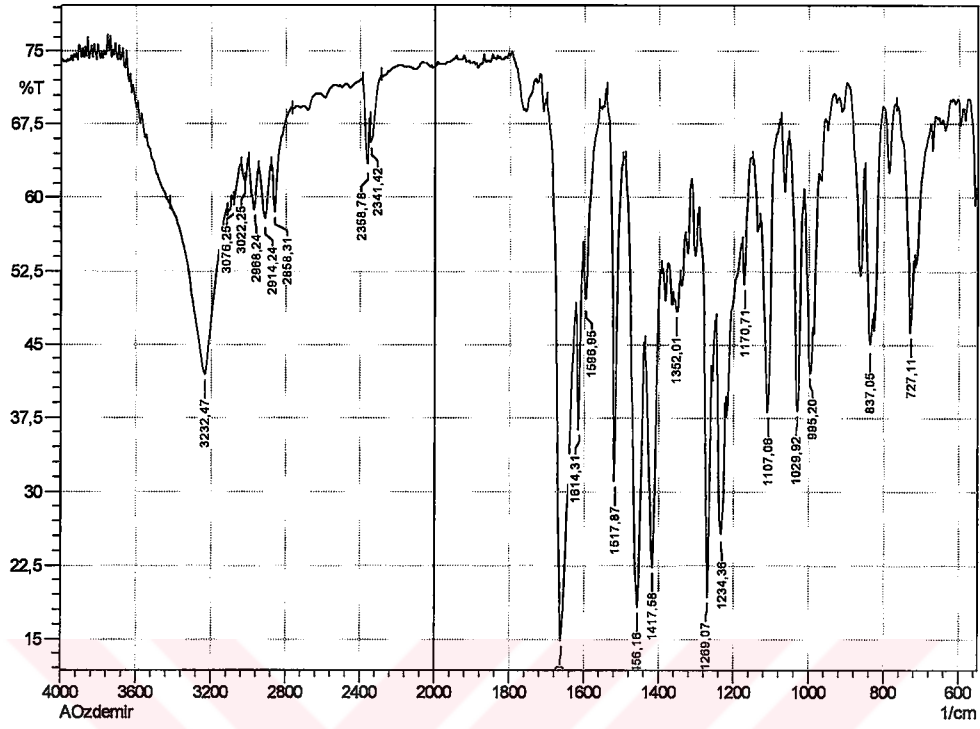
Ek 20. Bileşik B-13'e ait IR spektrumu



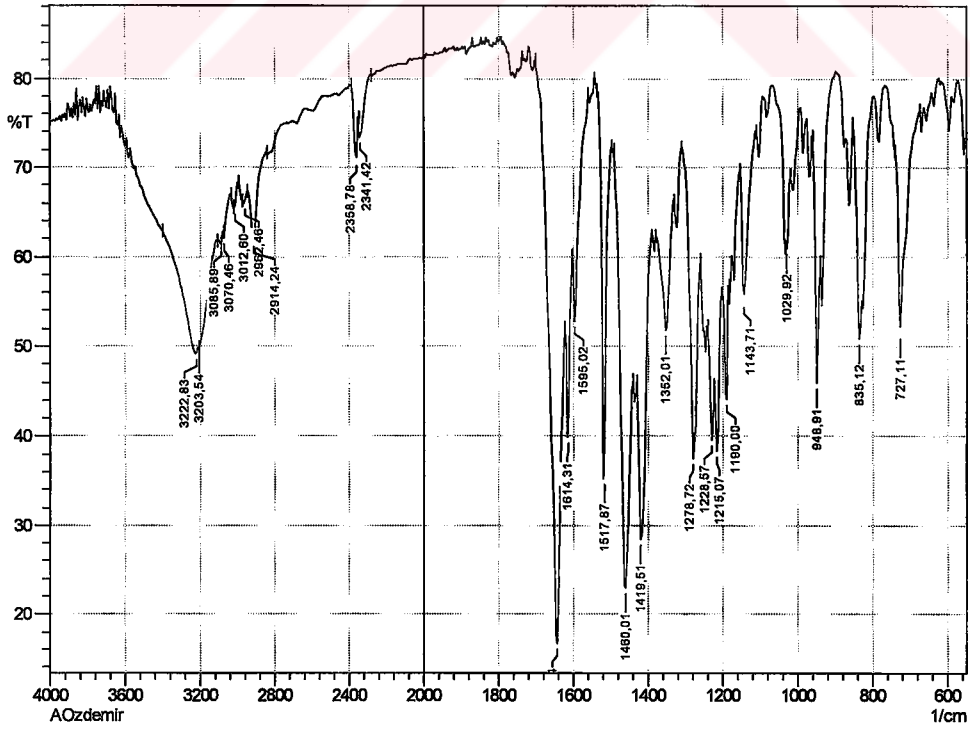
Ek 21. Bileşik B-14'e ait IR spektrumu



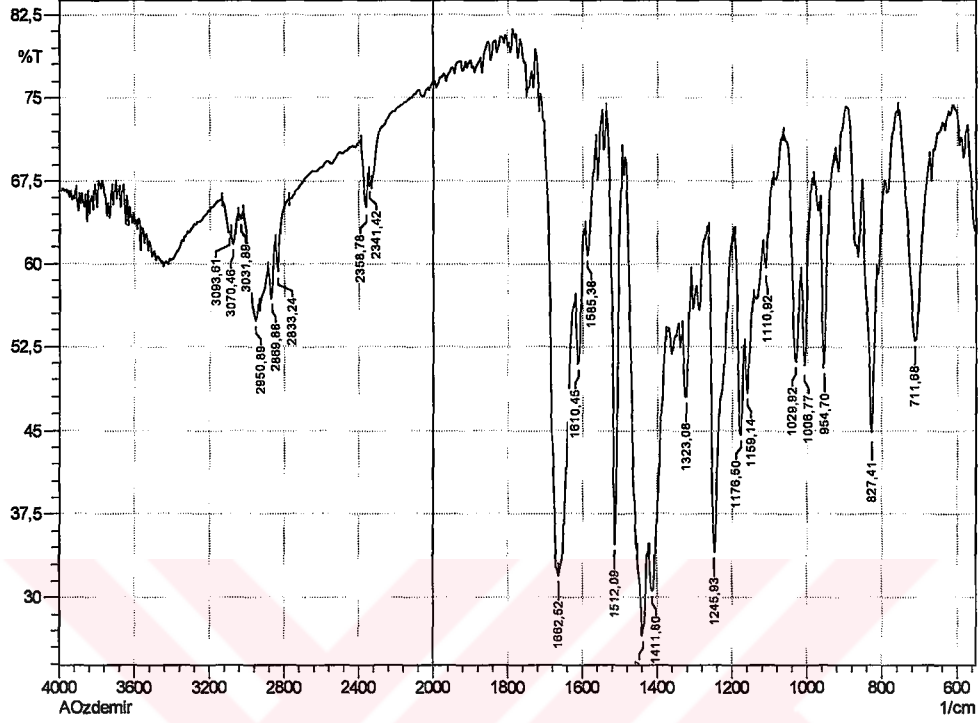
Ek 22. Bileşik B-15'e ait IR spektrumu



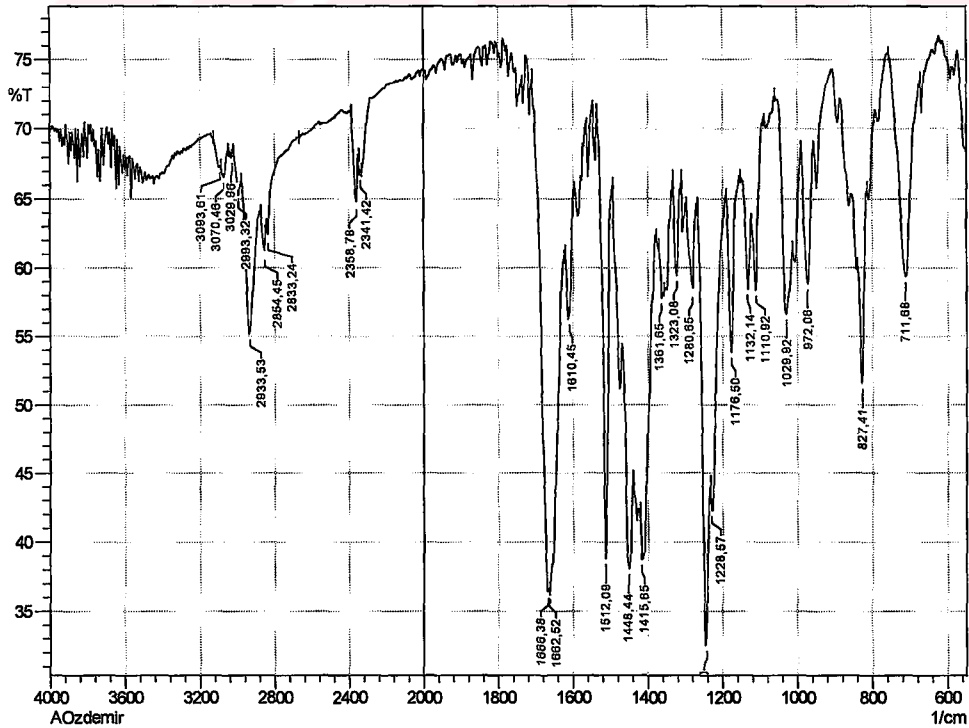
Ek 23. Bileşik B-16'ya ait IR spektrumu



Ek 24. Bileşik B-17'ye ait IR spektrumu

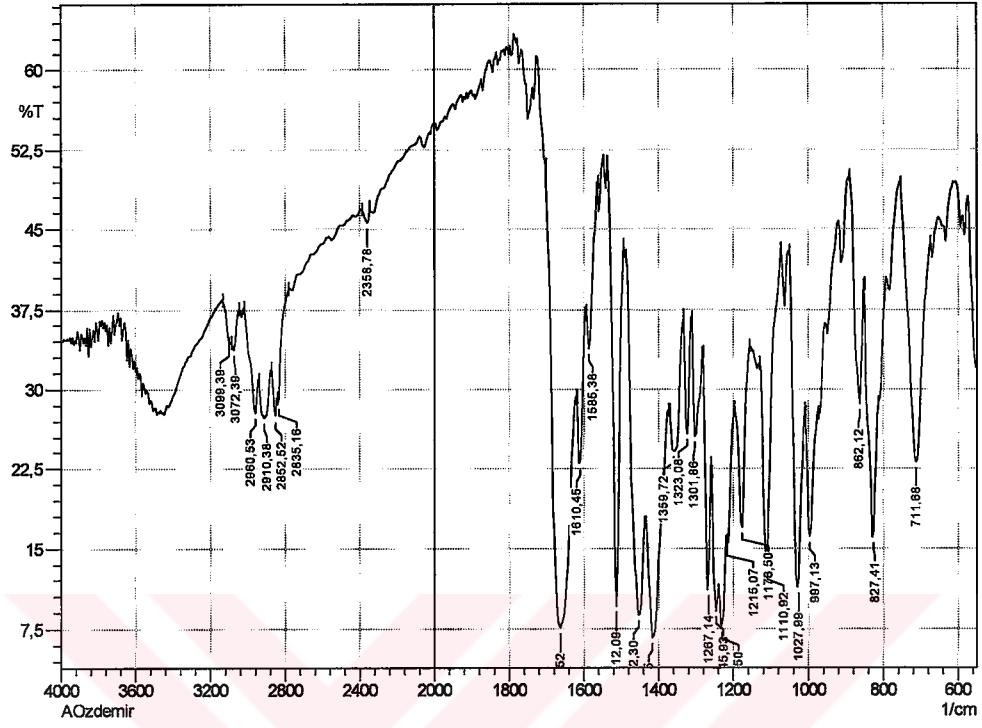


Ek 25. Bileşik B-18'e ait IR spektrumu

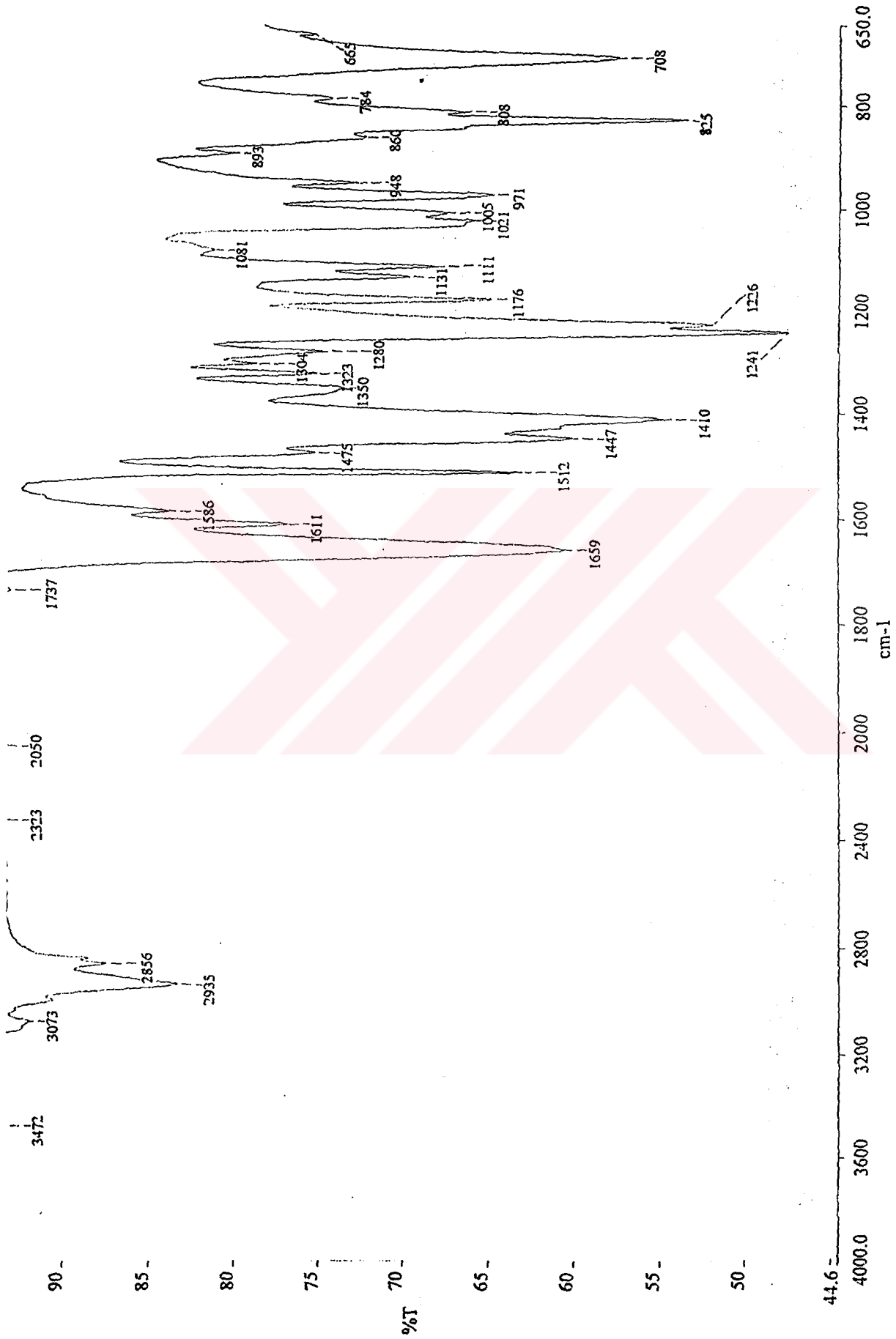




Ek 26. Bileşik B-19'a ait IR spektrumu

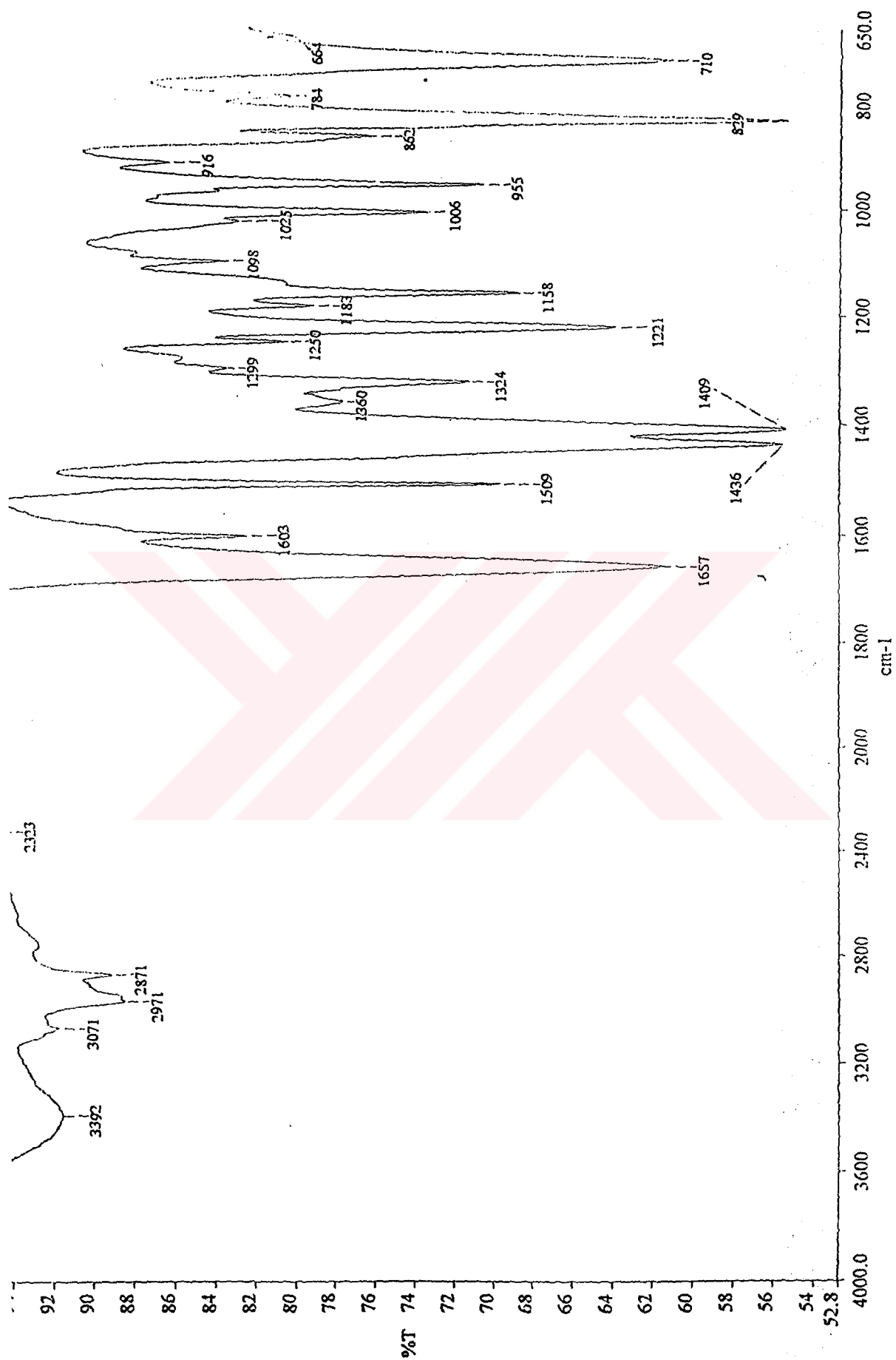


Ek 27. Bileşik B-20'ye ait IR spektrumu



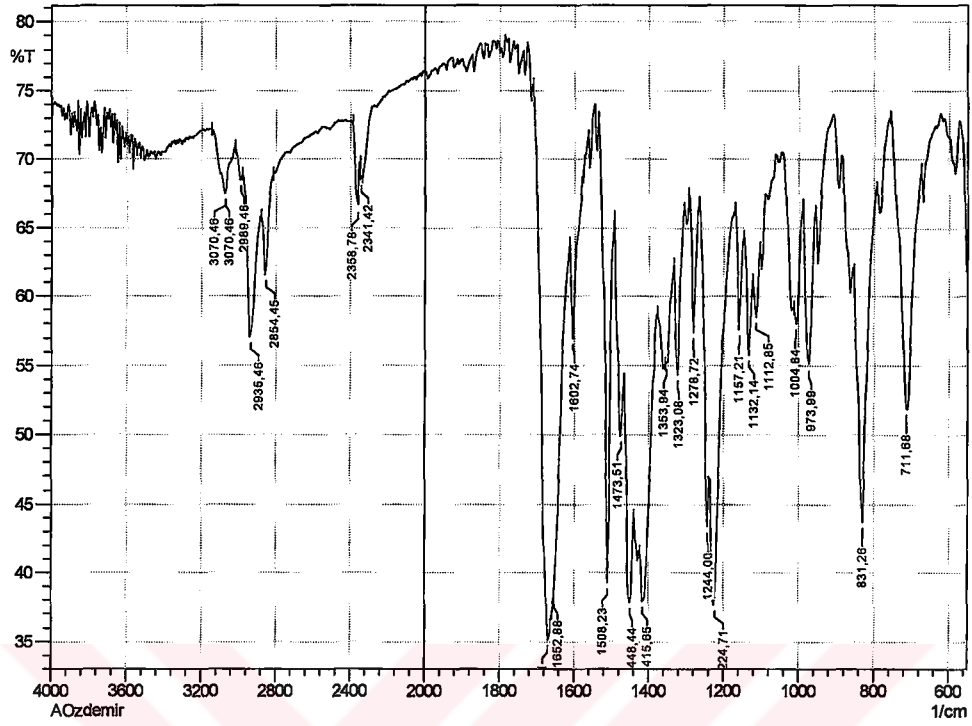
c:\pel\_data\spectra\chevalie\zgu77.sp

Ek 28. Bileşik B-21'e ait IR spektrumu

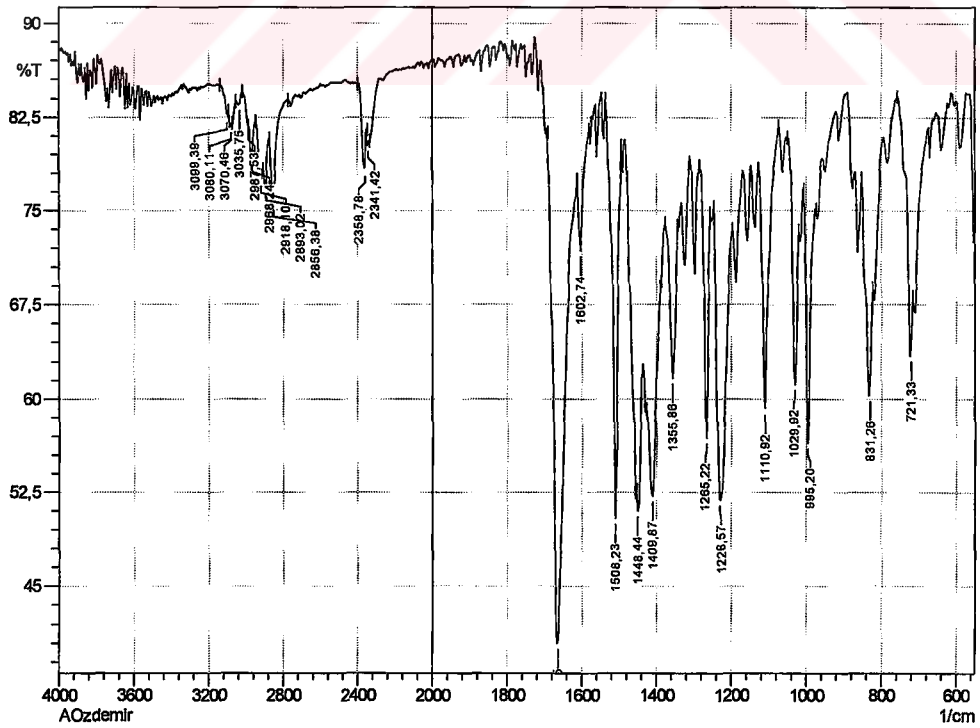


c:\pel\_data\spectra\chevalet\zgu67.sp

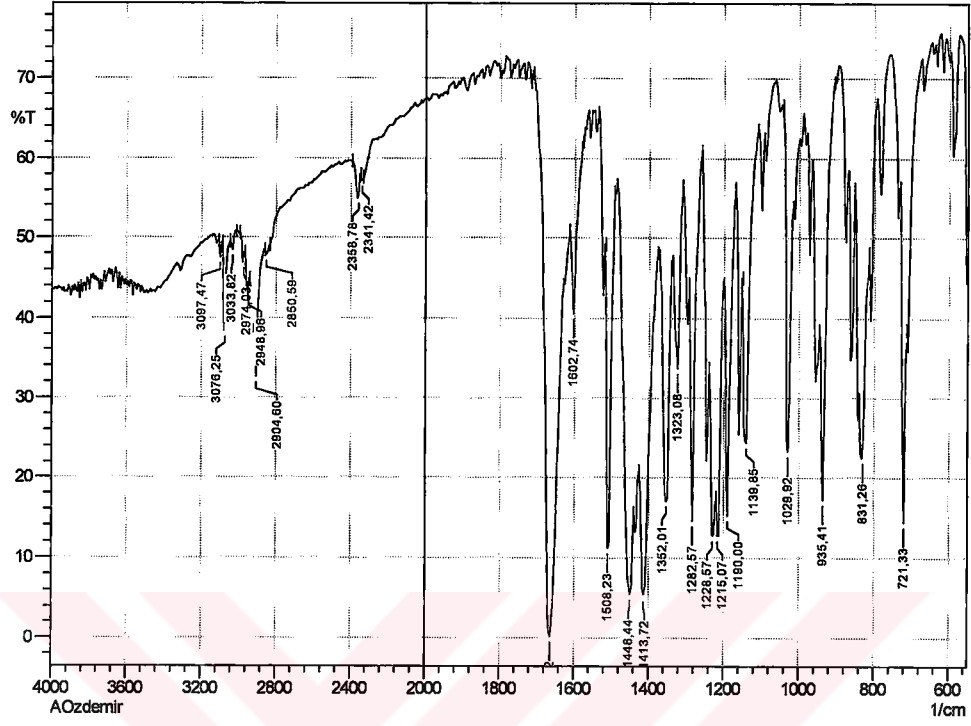
Ek 29. Bileşik B-22'ye ait IR spektrumu



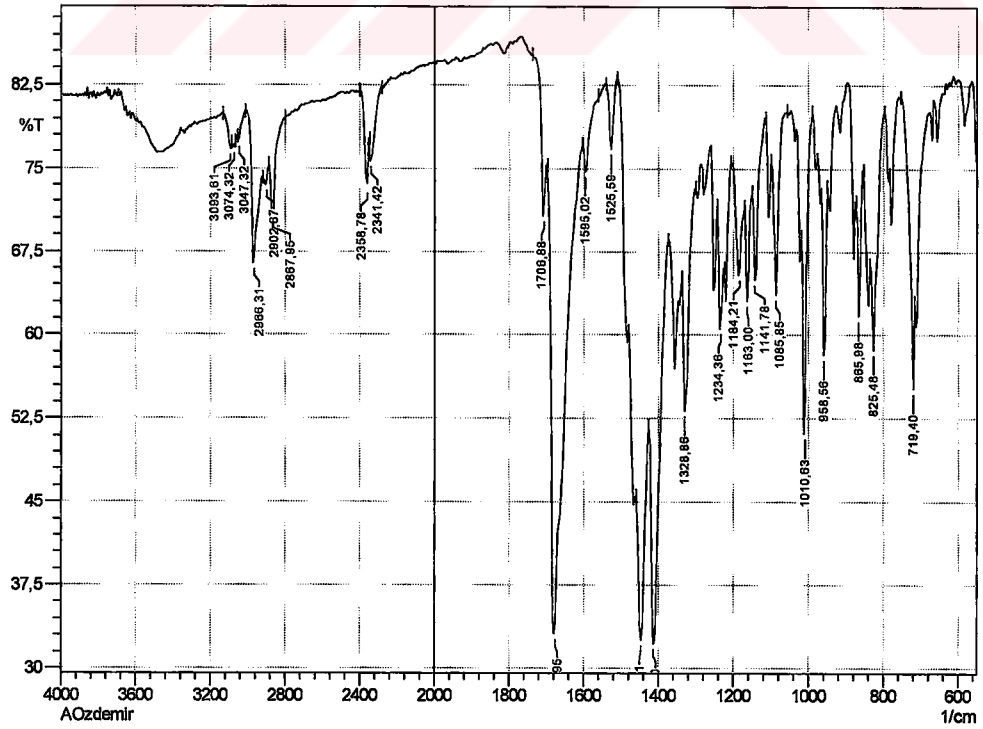
Ek 30. Bileşik B-23'e ait IR spektrumu



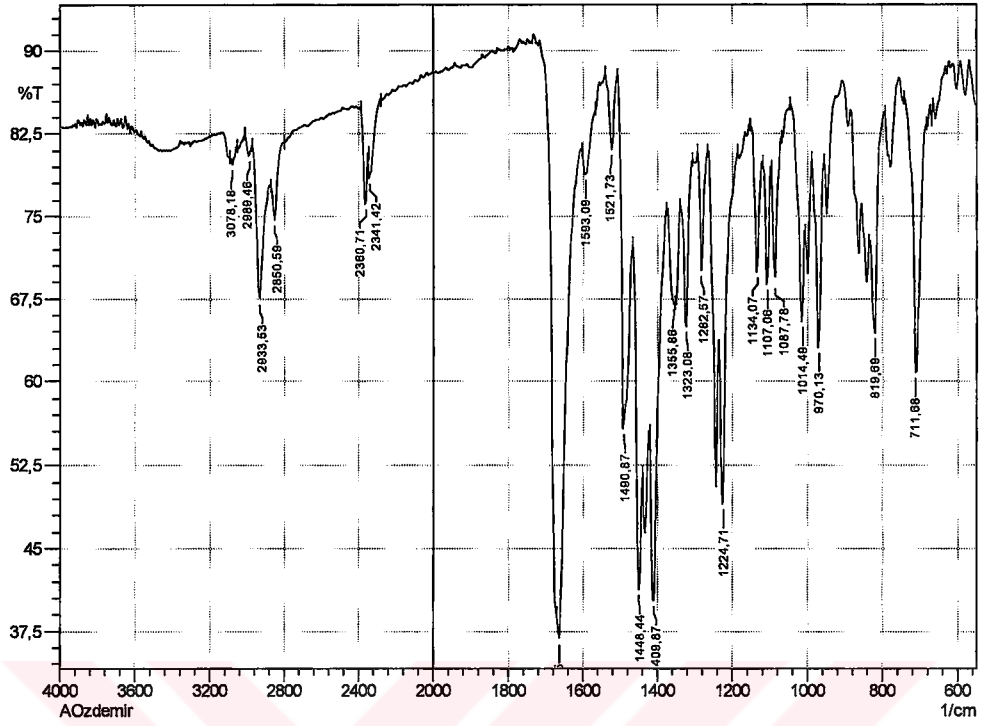
Ek 31. Bileşik B-24'e ait IR spektrumu



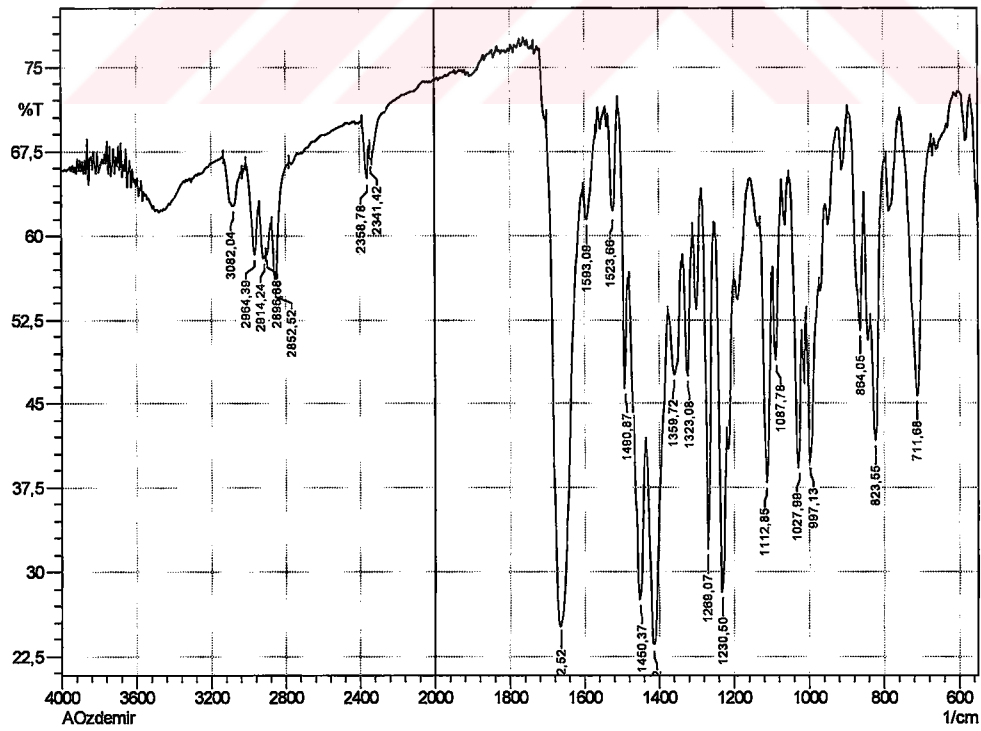
Ek 32. Bileşik B-25'e ait IR spektrumu



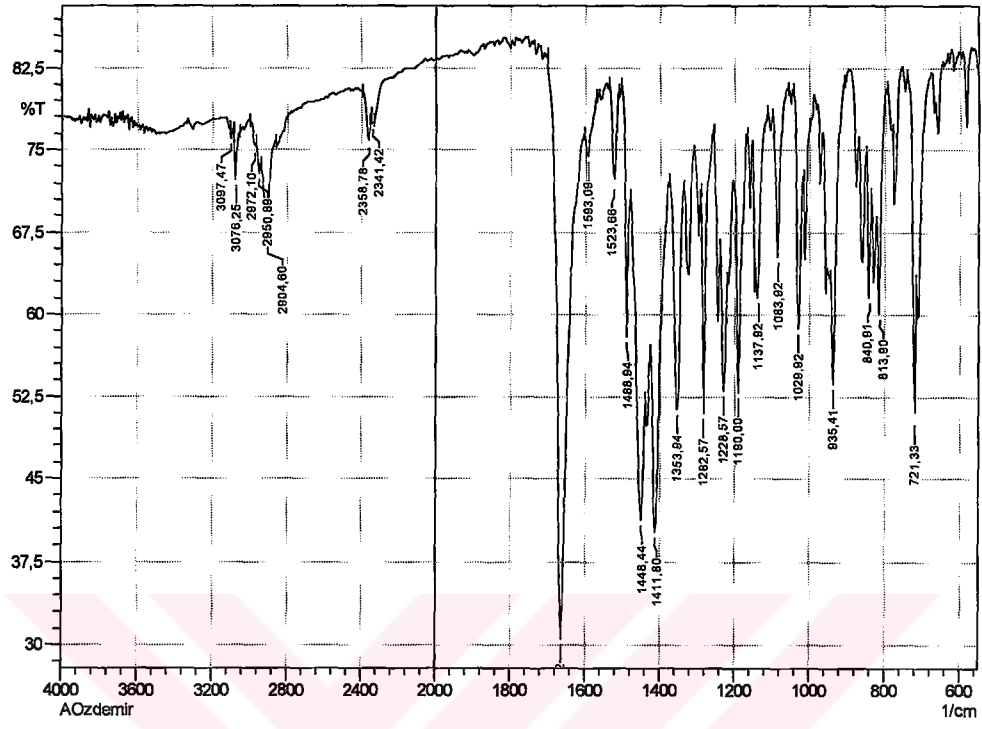
Ek 33. Bileşik B-26'ya ait IR spektrumu



Ek 34. Bileşik B-27'ye ait IR spektrumu



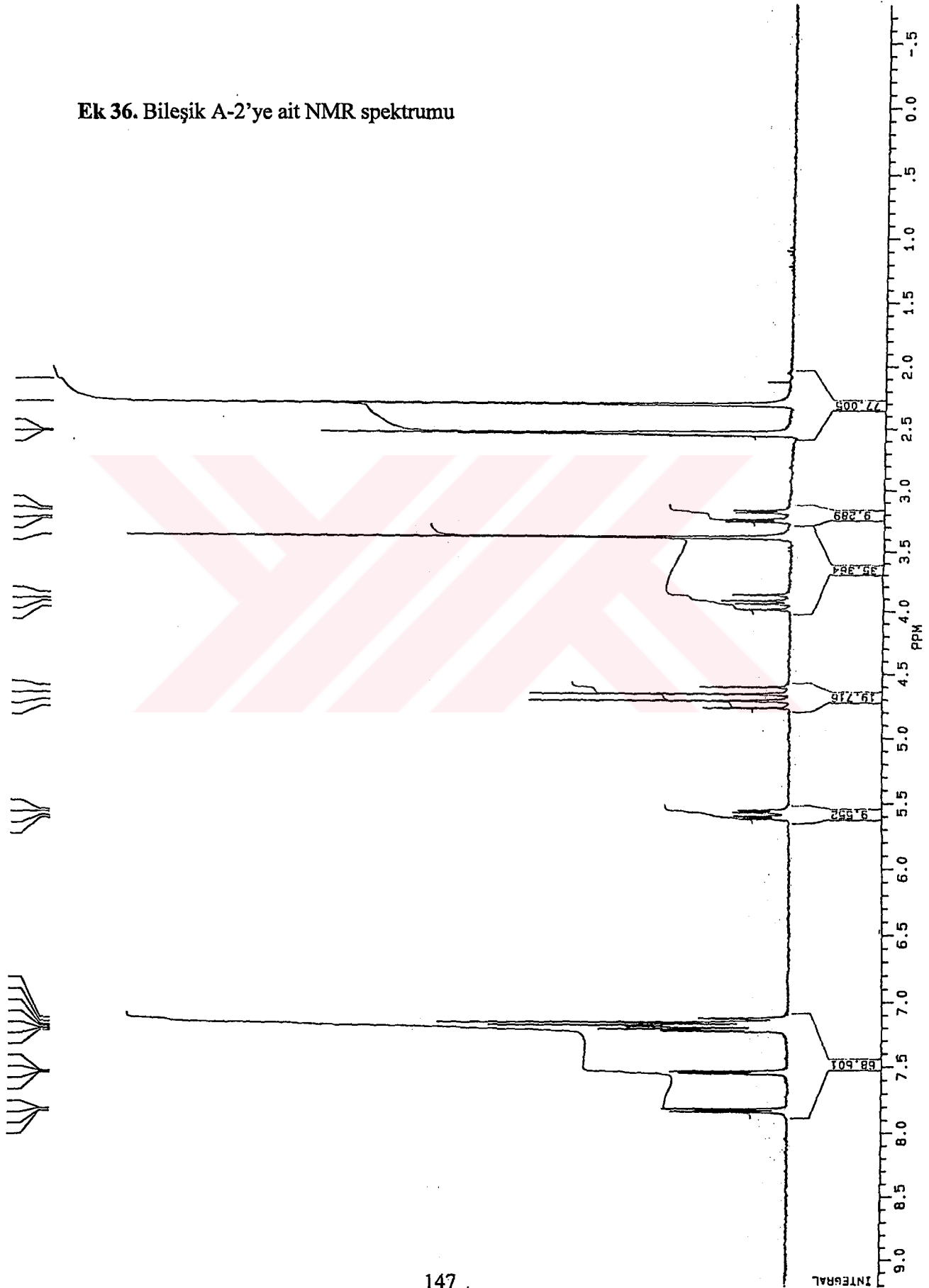
Ek 35. Bileşik B-28'e ait IR spektrumu





J1250S.11B  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 26-6-93  
TIME 13:49  
SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.574  
SI 32768  
ID 32768  
SM 5000.000  
HZ/PT .300  
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RS 160  
NS 64  
TE 297  
FW 5300  
O2 2714.494  
DP 63L P0  
LB .300  
GB 0.0  
CY 35.00  
CY 18.00  
F1 9.500  
F2 .796  
HZ/CM 71.465  
PPM/CM .286  
SR 4027.01  
D1 1.000000  
P0 1.60  
RG 0.0  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

Ek 36. Bileşik A-2'ye ait NMR spektrumu

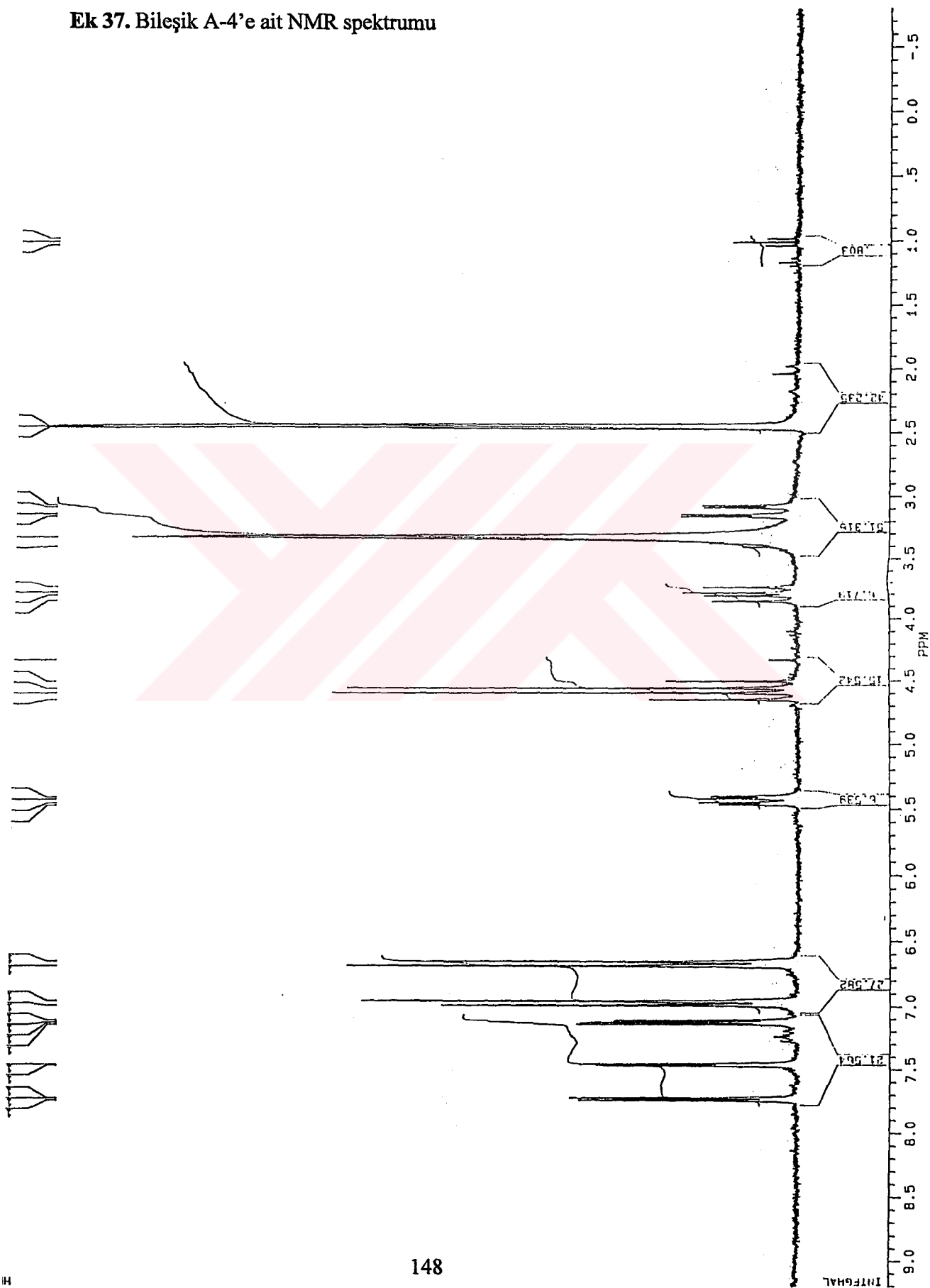






J12603.120  
AJ PR3:  
X00.47  
DATE 26-6-83  
TIME 14:08  
SF 250.134  
S7 250.0  
D1 5487.579  
SI 32768  
TD 53168  
SA 5330.000  
HZ/FT .305  
PX 0.0  
FD 0.0  
AQ 3.277  
RS 160  
MS 24  
TE 237  
EM 6500  
D2 32714.499  
LP 65.00  
LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.202P  
F2 -.798P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4350.20  
D1 1.0000000  
P0 1.60  
R5A 3.0  
R0 0.0  
PX 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

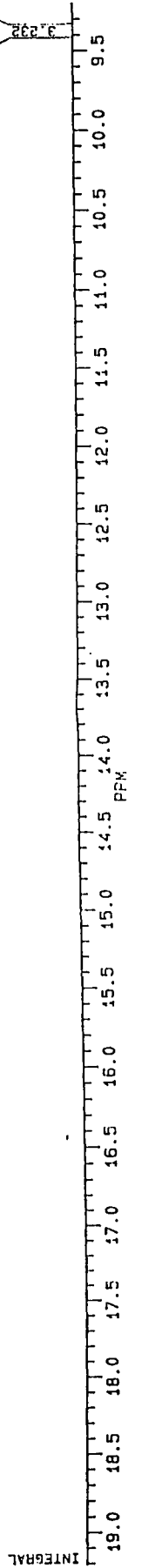
Ek 37. Bileşik A-4'e ait NMR spektrumu





J1263S.120  
AJ PROS:  
X00.AJ  
DATE 26-6-3  
TIME 14:08  
SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.573  
SI 32768  
TD 32768  
SM 5000.000  
HL/PT .305  
FW 0.0  
RD 0.0  
AD 3.277  
RS 160  
NS 64  
TE 297  
FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0  
LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 19.201  
F2 9.202  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4050.20  
D1 1.000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

Ek 37. Bileşik A-4'e ait NMR spektrumu





J1280S.113  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 26-6-  
TIME 13:02

SF 250.  
SY 250.0  
O1 5487.  
SI 32768  
TD 32768  
SM 5000.  
HZ/PT

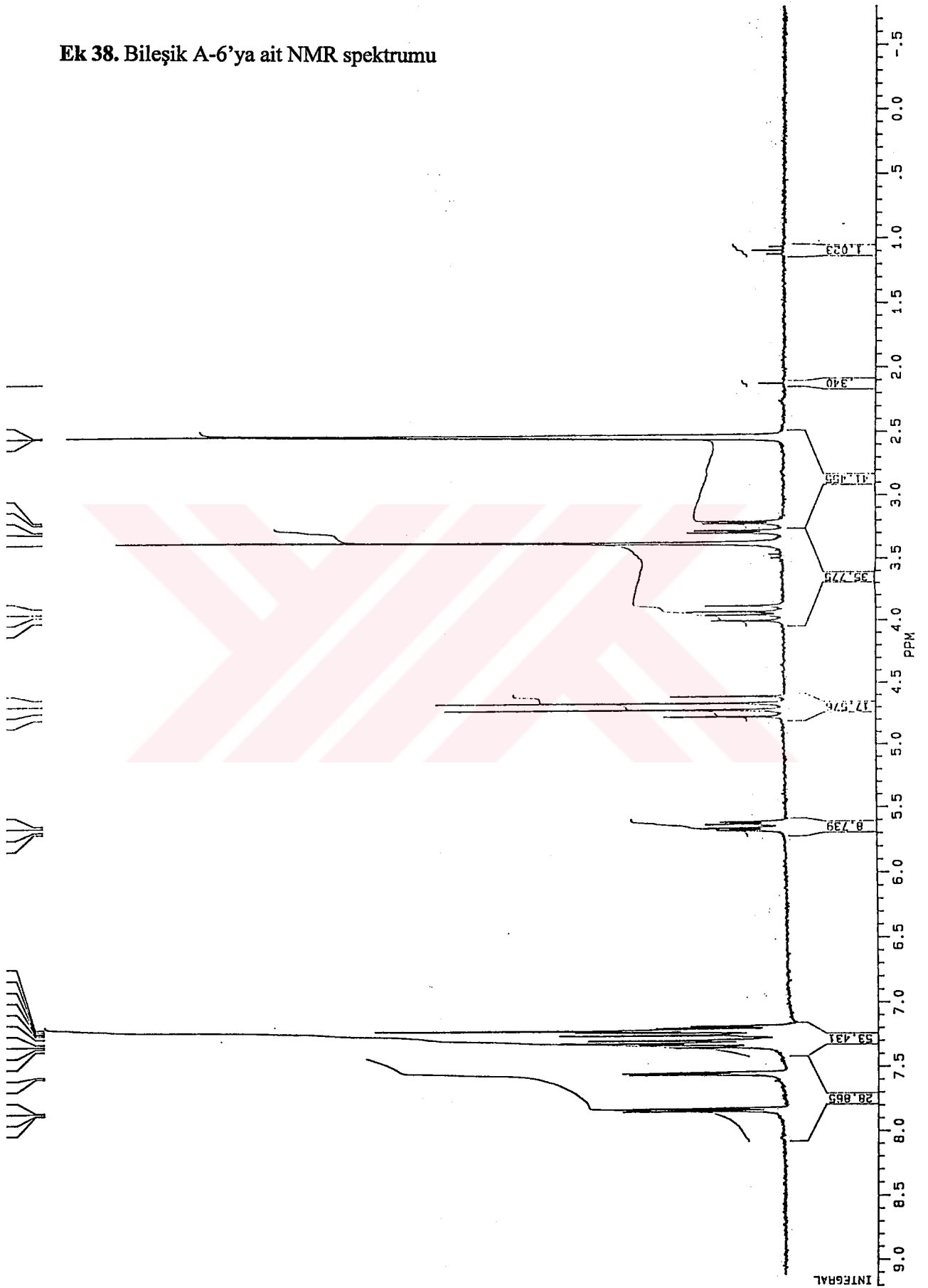
PW 0.  
RD 0.  
AQ 3.  
RG 200  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.  
DP 63L P0

LB  
GB 0.  
CX 35.  
CY 18.  
F1 9.  
F2  
HZ/CM 71.  
PPM/CM  
SR 4027.

D1 1.000  
P0 1.  
RGA  
RD 0.0  
PW 0  
DE 125  
NS 6  
DS

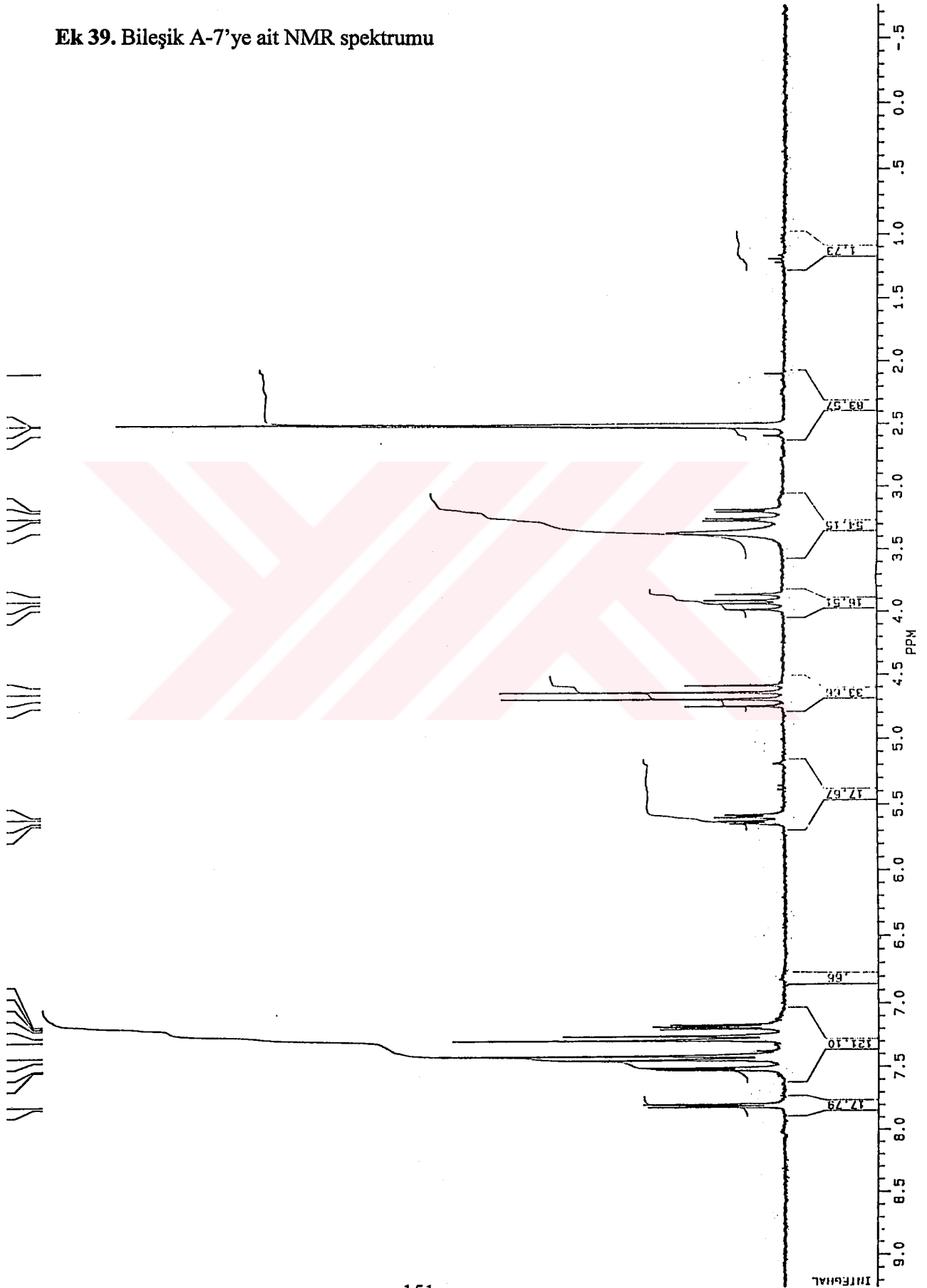
Ek 38. Bileşik A-6'ya ait NMR spektrumu





J12505.106  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 26-6-83  
TIME 11:55  
SF 250.13  
SY 250.0  
O1 5487.57  
SI 32768  
TD 32768  
SH 5000.00  
HZ/PT .30  
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.27  
RG 200  
NS 64  
TE 297  
FW 6300  
O2 2714.49  
DP 63L P0  
LB .30  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.24  
F2 -.75  
HZ/CM 71.46  
PPM/CM 1.28  
SR 4034.64  
D1 1.00000  
P0 1.6  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.0  
NS 64  
DS 2

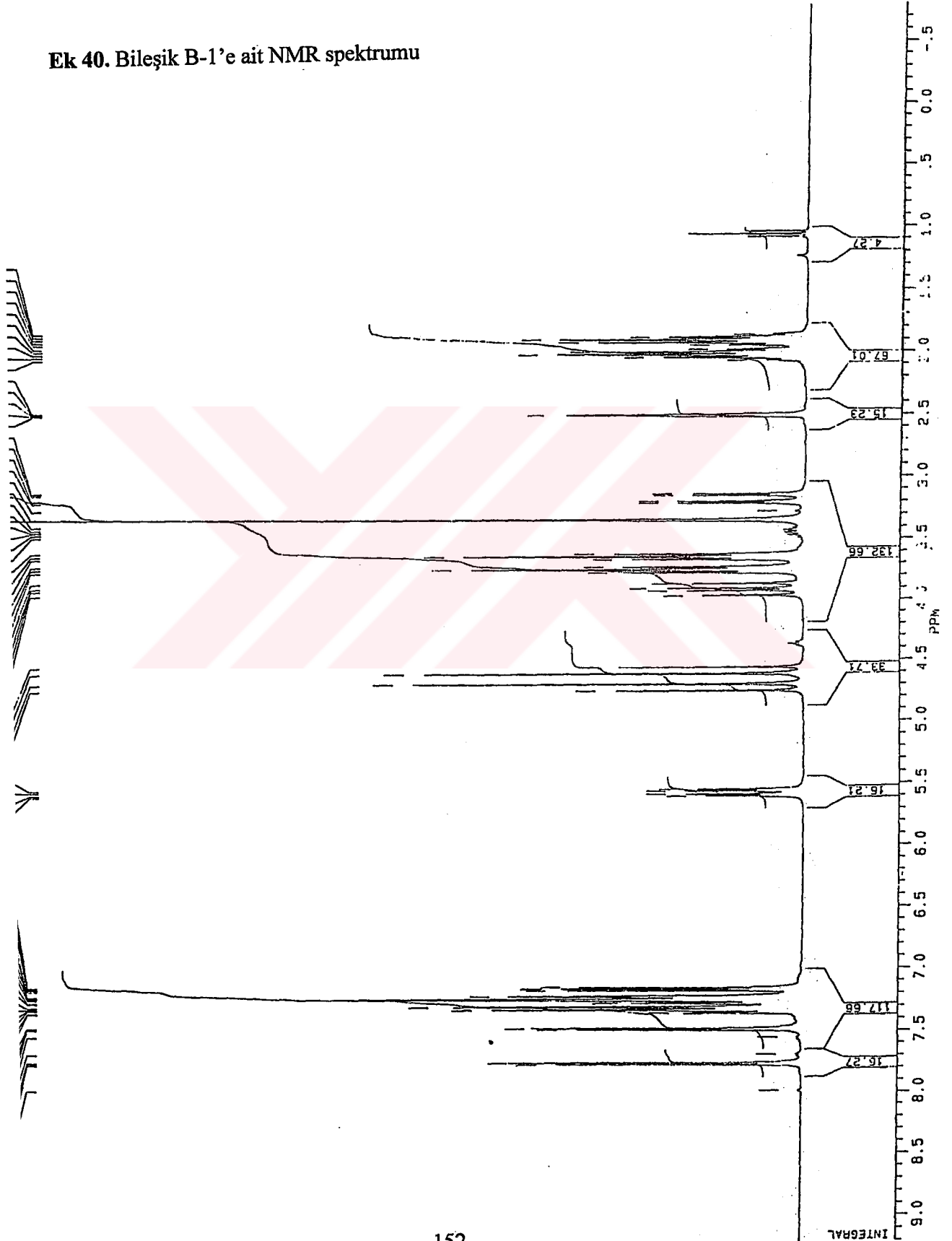
Ek 39. Bileşik A-7'ye ait NMR spektrumu





JX300S.116  
AU PROC: X00 AU  
DATE 30-1-4  
SF 300.135  
SY 299.0  
O1 6584.520  
SI 32768  
TD 32768  
SM 6024.096  
HZ/FT .368  
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 2.720  
RG 32  
NS 64  
TE 297  
FM 7600  
DZ 3200.000  
DP 63L P0  
LB .300  
GB 0.0  
CX 33.33  
CY 22.00  
F1 9.201P  
F2 -.799P  
HZ/CM 90.051  
PPM/CM 4787.29  
SR 4787.29

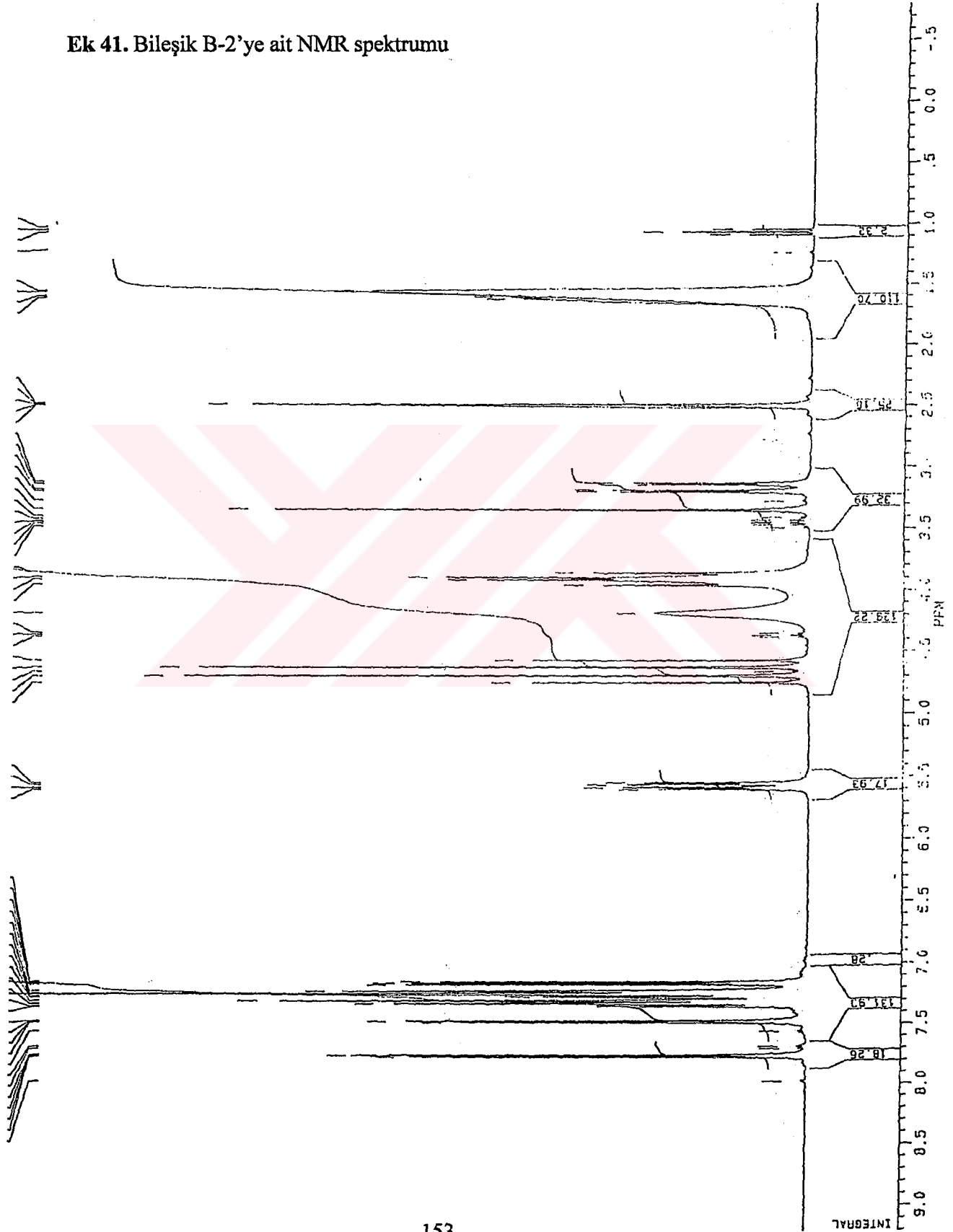
Ek 40. Bileşik B-1'e ait NMR spektrumu





JAS300S.115  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 30-1-4  
SF 300.135  
SY 299.0  
O1 6584.520  
SI 32768  
TD 32768  
SM 6024.086  
HZ/PT .368  
PK 0.0  
RD 0.0  
AG 2.720  
RG 20  
NS 32  
TE 297  
FW 7600  
O2 3200.000  
DP 63L PD  
LB 300  
GB 0.0  
CX 33.33  
CY 22.00  
F1 9.201P  
F2 -.799P  
PPM/CM 90.051  
SR 4787.29

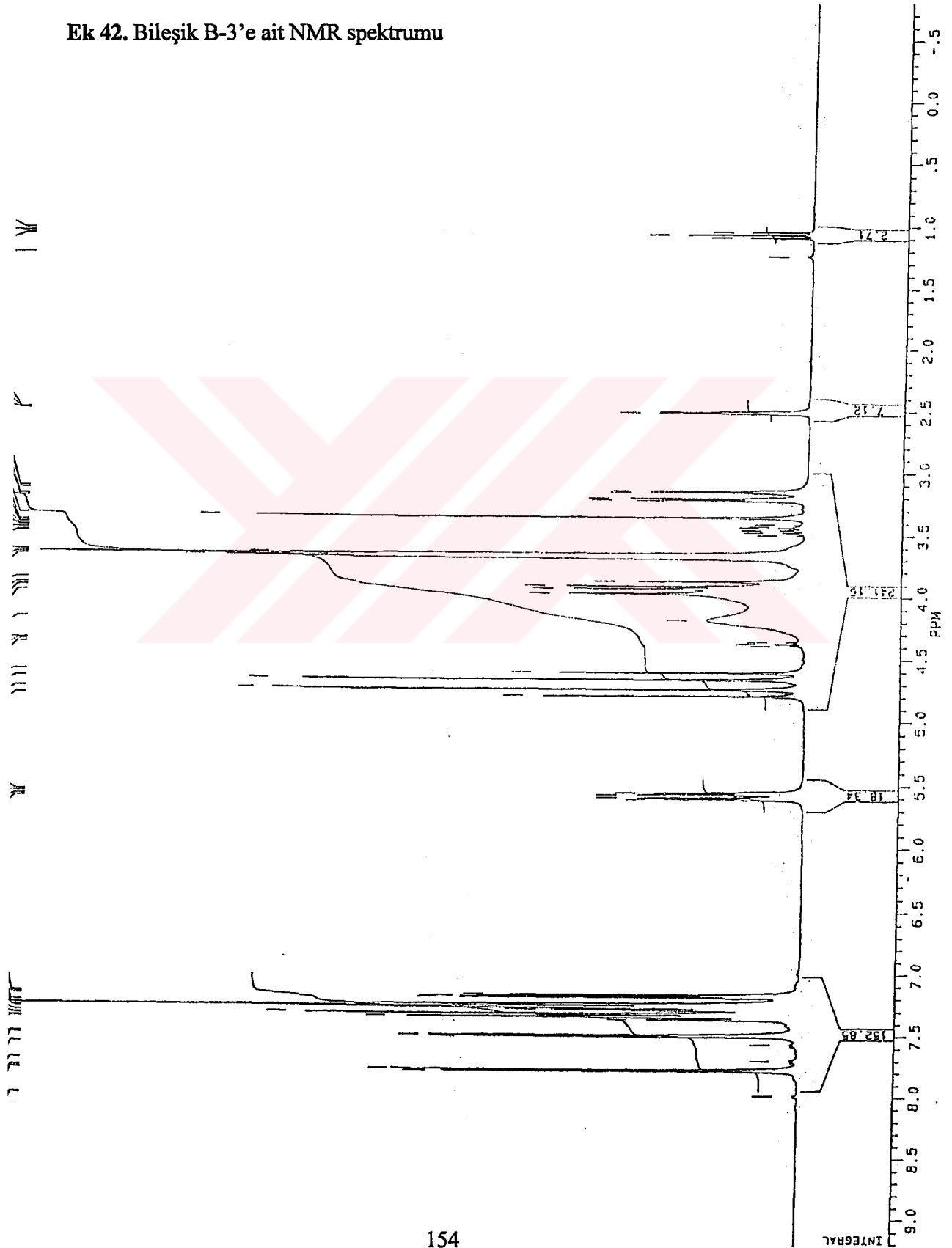
Ek 41. Bileşik B-2'ye ait NMR spektrumu





JAS00S.114  
AU PRG: X00.AU  
DATE 30-1-4  
SF 300.135  
SY 299.0  
O1 6584.520  
SI 32768  
TD 32768  
SM 6024.095  
HZ/PT .368  
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 2.720  
RG 20  
NS 32  
TE 297  
FW 7600  
O2 3200.000  
DP 63L P0  
LB .300  
GB 0.0  
CY 33.33  
CY 22.00  
F1 9.201P  
F2 -.799P  
PPM/CM 90.051  
SR 4787.29

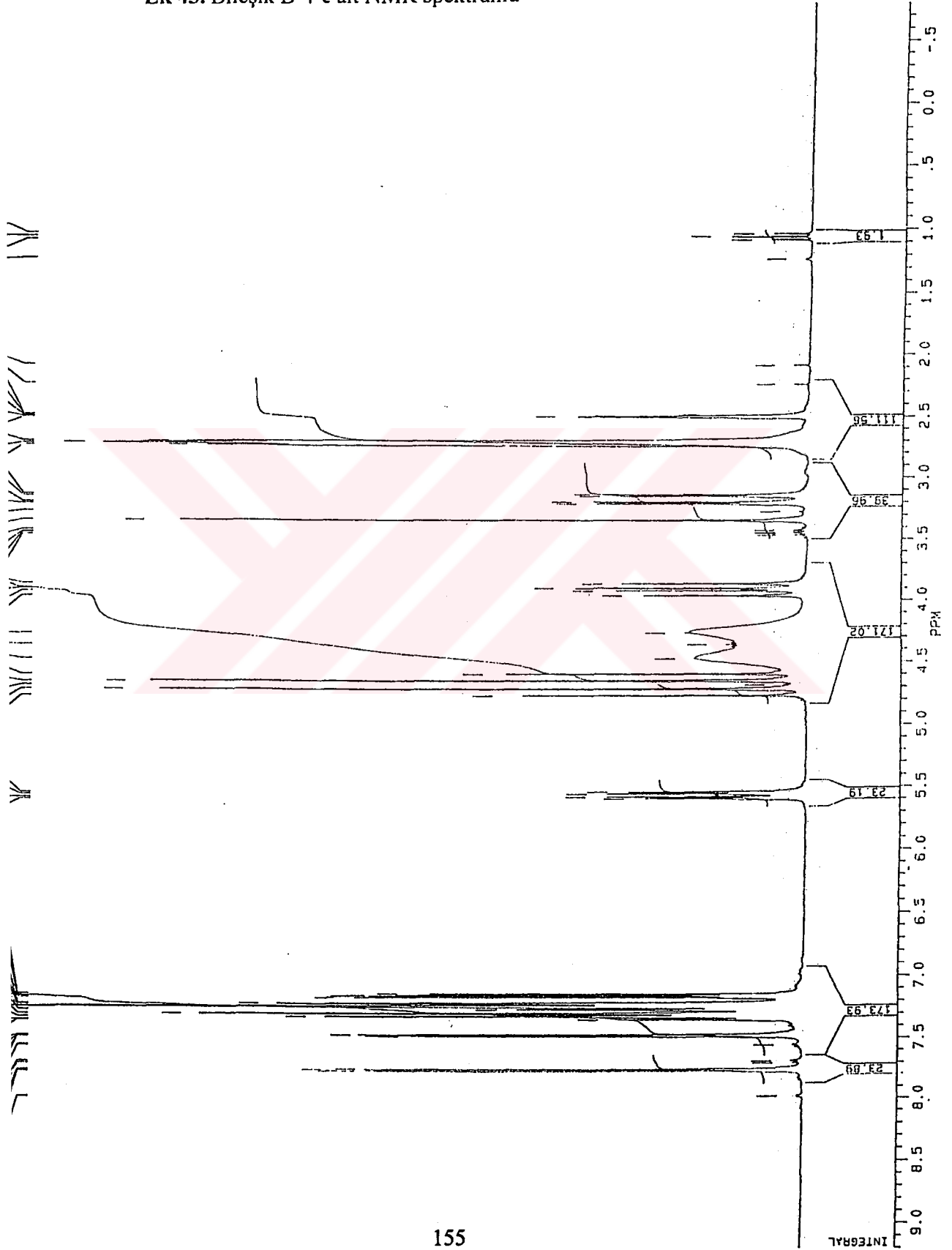
Ek 42. Bileşik B-3'e ait NMR spektrumu





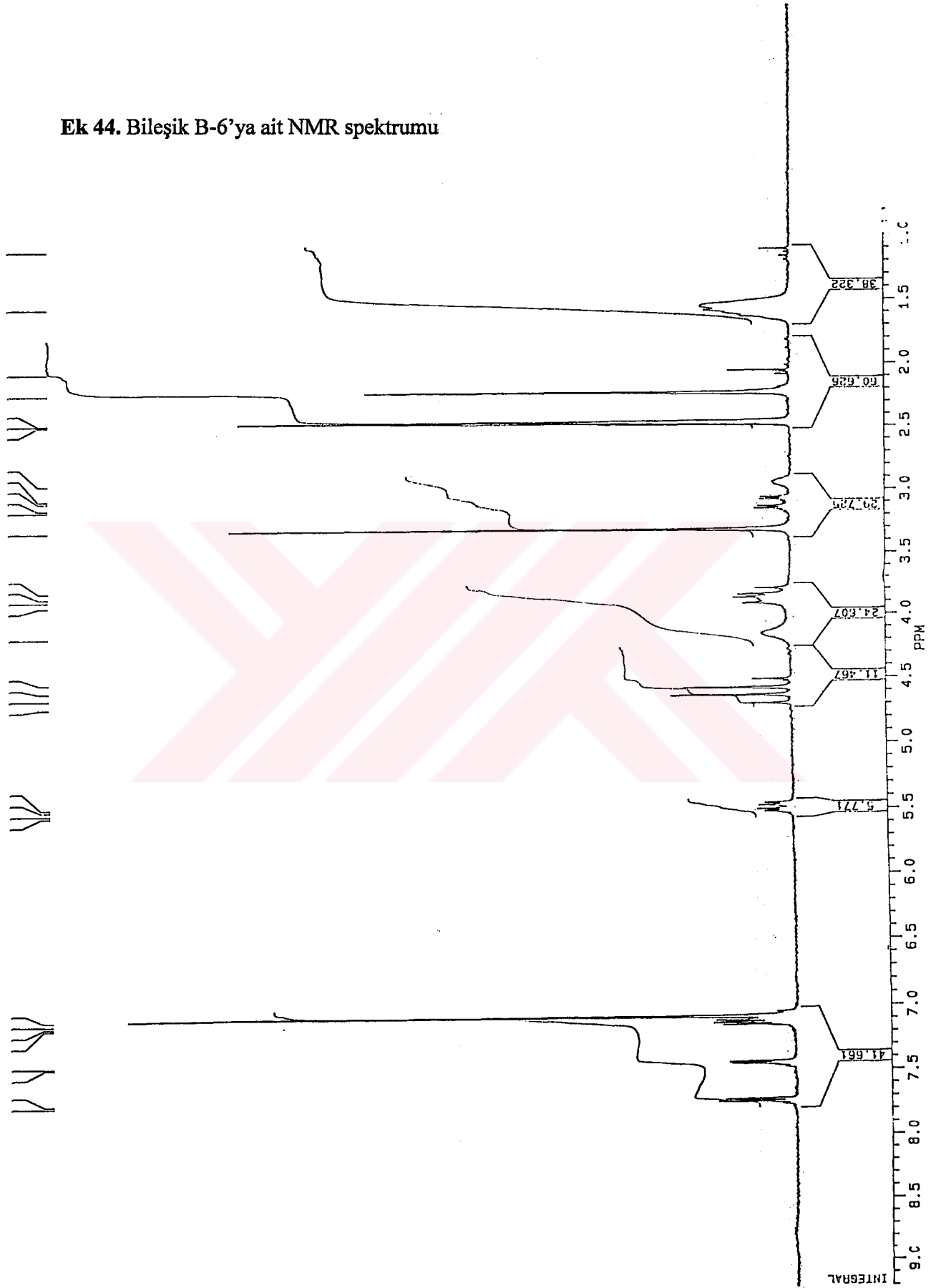
JAS300S.117  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 30-1-4  
SF 300.135  
SY 299.0  
O1 6584.520  
S1 32768  
TD 32768  
SM 6024.096  
HZ/PT .368  
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 2.720  
RG 32  
NS 32  
TE 297  
FW 7600  
D2 3200.000  
DP 63L P0  
LB .300  
GB 0.0  
CX 33.33  
CY 22.00  
F1 9.201P  
F2 .789P  
HZ/CM 90.051  
PPM/CM .300  
SR 4787.29

Ek 43. Bileşik B-4'e ait NMR spektrumu





Ek 44. Bileşik B-6'ya ait NMR spektrumu

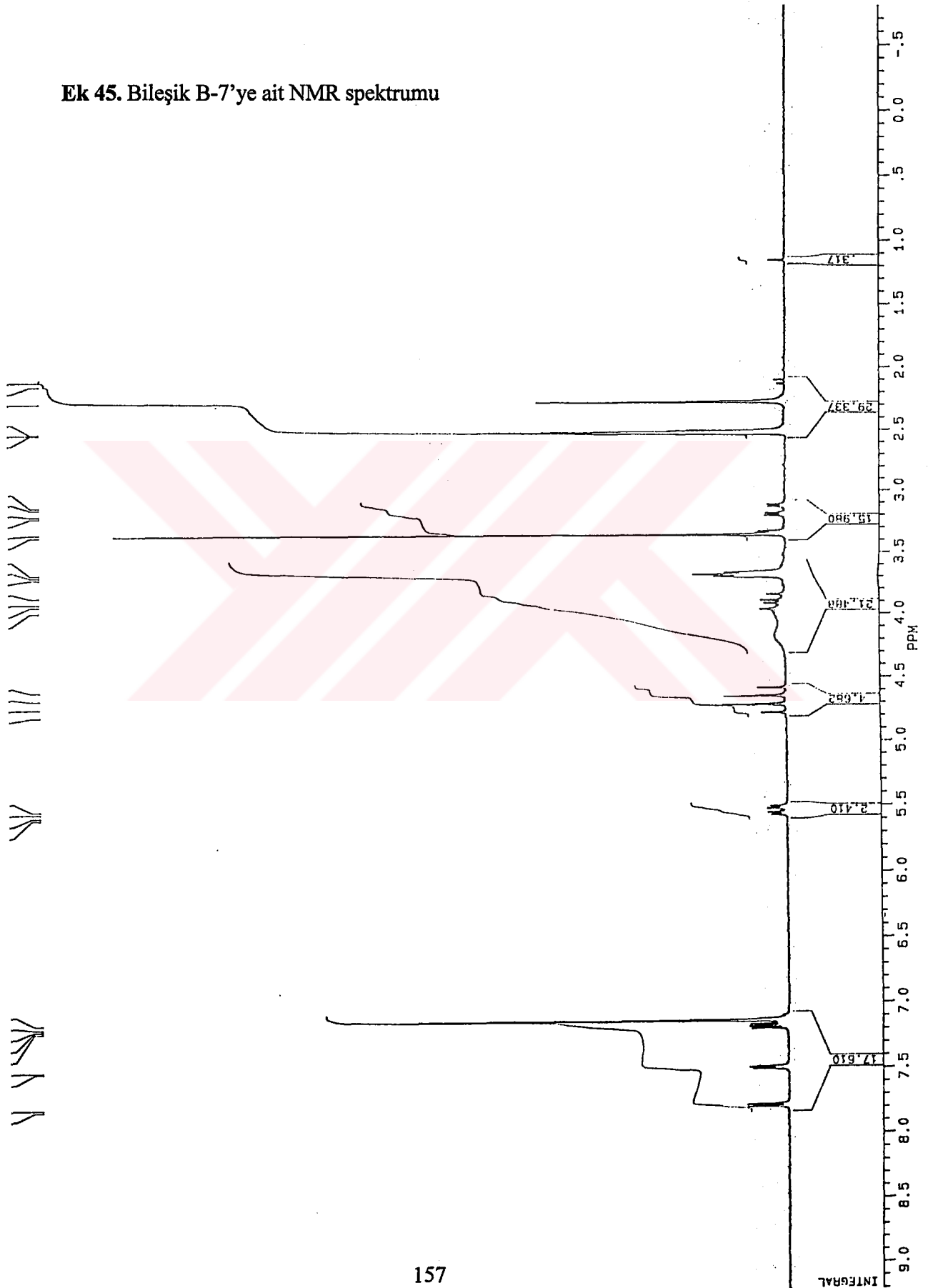


.H06:  
 X00.AU  
 DATE 3-6-3  
 TIME 20:31  
 SF 250.1  
 SY 250.0  
 O1 5487.5  
 SI 32768  
 TD 32768  
 SW 5000.0  
 HZ/PT .2  
 PW 0.0  
 RD 0.0  
 AG 3.2  
 RG 160  
 NS 64  
 TE 297  
 FW 6300  
 O2 2714.4  
 DP 63L P0  
 LB .3  
 GB 0.0  
 CX 35.0  
 CY 18.0  
 FI 9.2  
 F2 .7  
 HZ/CM 71.4  
 PPM/CM .2  
 SR 4047.4  
 DI 1.0000  
 PO 1.  
 RGA 0.0  
 RD 0.0  
 PW 125.  
 DE 64  
 DS 2



J12505.119  
AU PROG.  
X00.AU  
DATE 26-6-3  
TIME 13:58  
SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SM 5000.000  
HZ/PT .305  
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 160  
NS 64  
TE 297  
FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0  
LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.202P  
F2 1.798P  
HZ/CM 71.483  
PPM/CM .286  
SR 4034.94  
D1 1.0000000  
P0 1.60  
RGA 0.0  
RC 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

Ek 45. Bileşik B-7'ye ait NMR spektrumu



BRUKER

J10305.138  
AU PRCS:  
X00.AU  
DATE 3-6-3  
TIME 20:41

SF 250.13  
SY 250.0  
O1 5487.57  
SI 32768  
TD 32768  
SM 5000.00  
HZ/PT .30

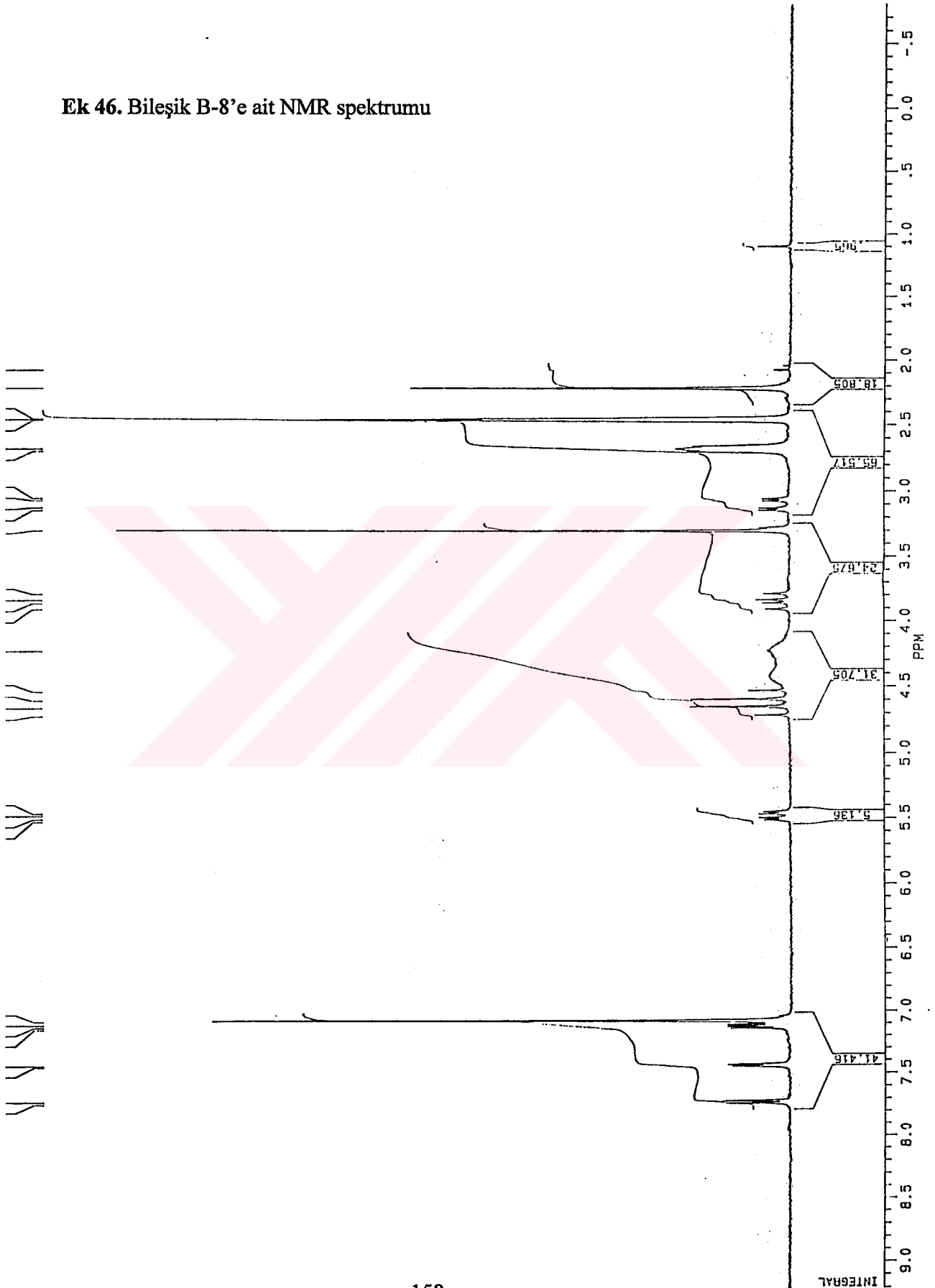
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.27  
RG 160  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.49  
DP 63L P0

LB .30  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.202  
F2 .792  
HZ/CM 71.46  
PPM/CM 28  
SR 4048.57

D1 1.00000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.0  
NS 64  
DS 2

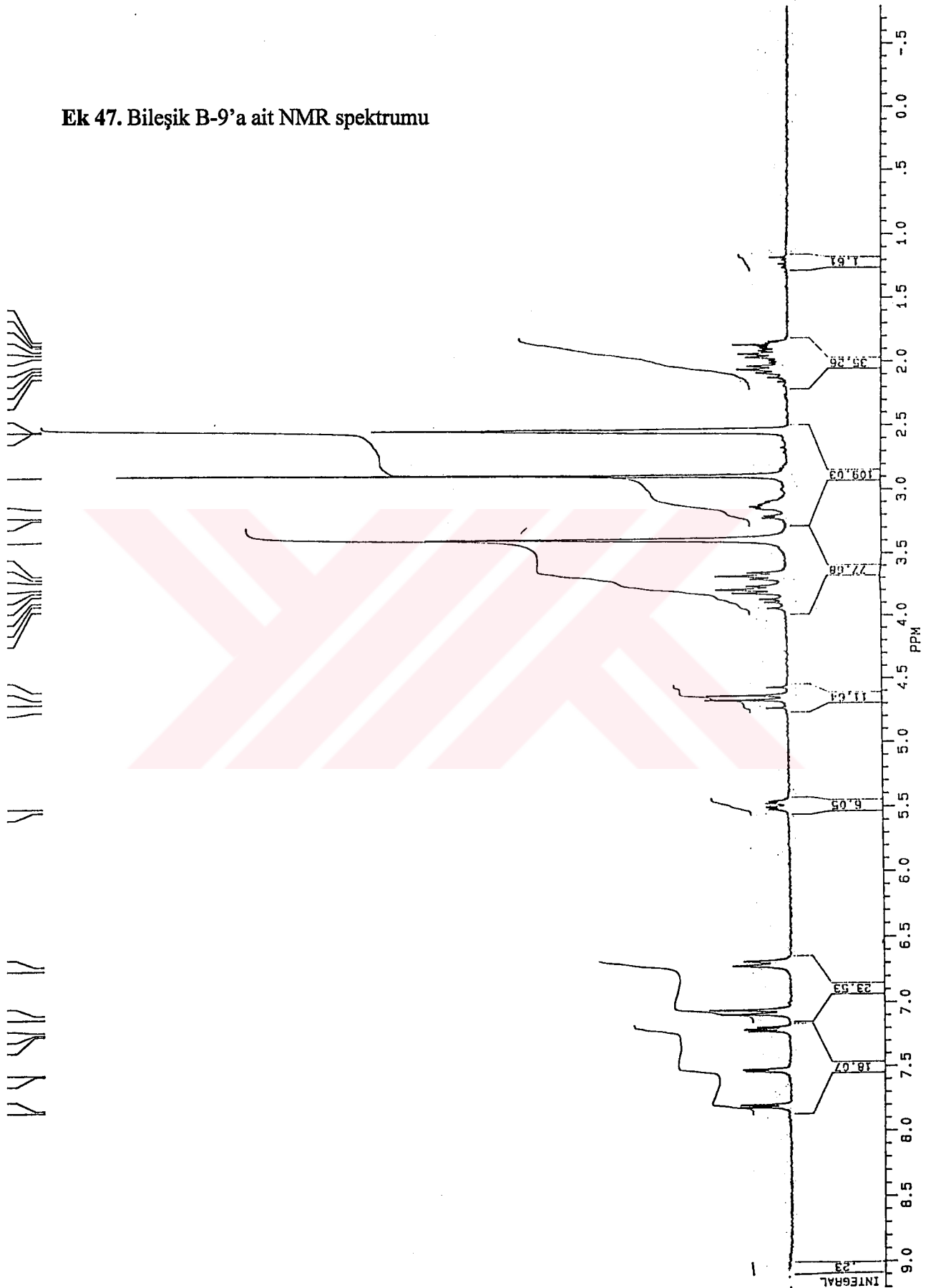
Ek 46. Bileşik B-8'e ait NMR spektrumu





J12505.115  
AJ PROS:  
X00.AJ  
DATE 26-6-3  
TIME 13:30  
SF 250.132  
SY 250.0  
O1 5487.575  
SI 32768  
TD 32768  
SN 5000.00C  
HZ/PT .30E  
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 100  
NS 64  
TE 297  
FW 6300  
O2 2714.495  
DP 65L P0  
LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.202  
F2 -.798  
HZ/CM 71.453  
PPM/CM 286  
SR 4027.92  
D1 1.000000  
P0 1.60  
R3A  
RD 0.0 0.0  
RM 0.0  
DE 125.0C  
NS 64  
DS 2

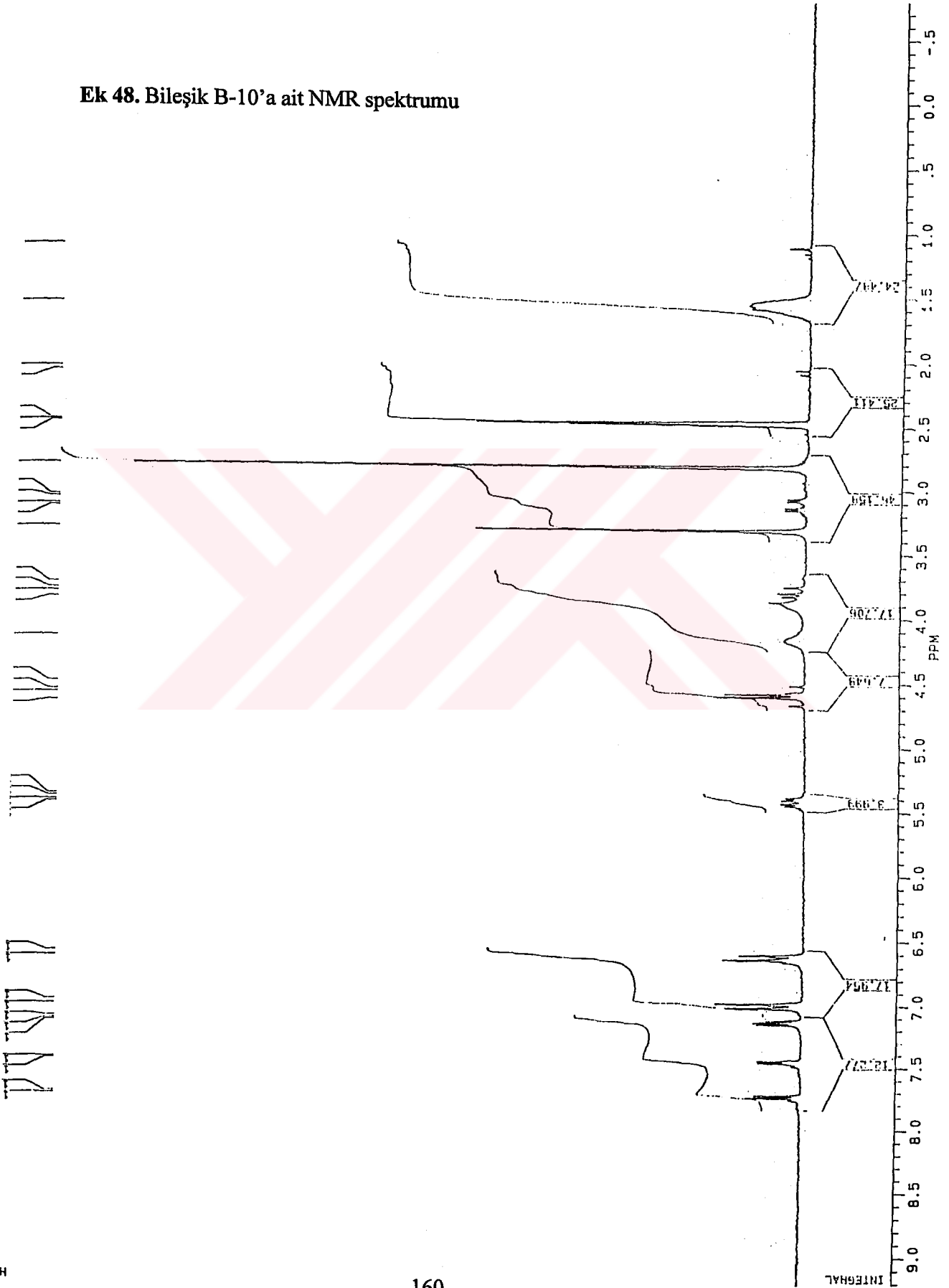
Ek 47. Bileşik B-9'a ait NMR spektrumu





J10305.134  
AU PRCG:  
XCO AU  
DATE 3-6-3  
TIME 23:02  
SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
S1 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305  
PW 0.0  
RJ 0.0  
AQ 3.277  
RS 100  
NS 64  
TE 297  
FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0  
LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.202  
F2 --.798  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4044.71  
D1 1.000000  
P0 1.60  
RSA  
RD 0.0  
PN 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

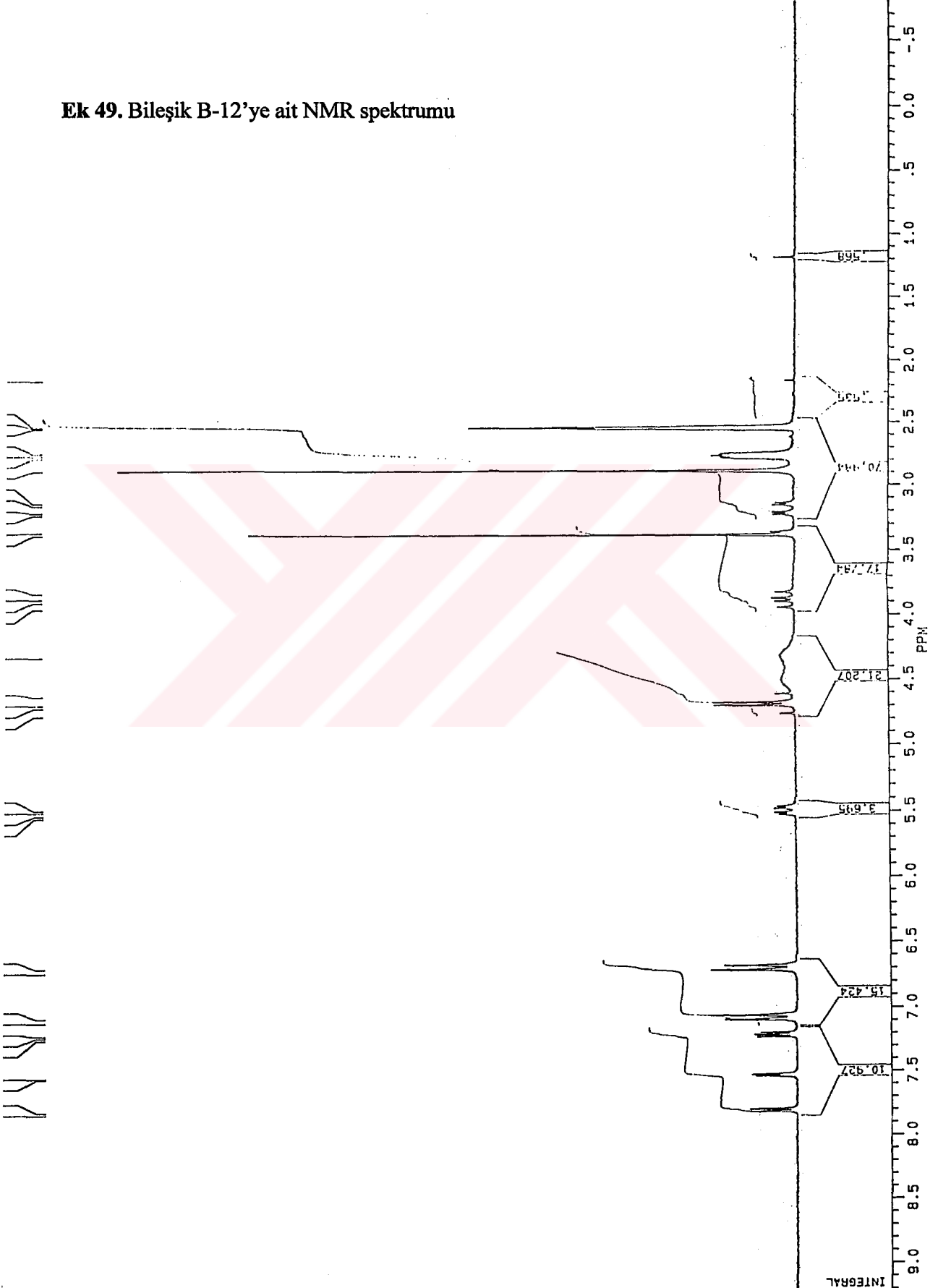
Ek 48. Bileşik B-10'a ait NMR spektrumu





J10303.135  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 3-6-3  
TIME 20:12  
SF 250.13  
SY 250.0  
D1 5487.57  
SI 32768  
TD 32768  
SM 5000.0C  
HZ/PT .3C  
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.27  
RG 100  
NS 64  
TE 297  
FW 6300  
D2 2714.49  
DP 63L P0  
LB .30  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.20  
F2 71.4E  
HZ/CM .2E  
PPM/CM 4026.7C  
D1 1.0000C  
P0 1.6  
RGA C.0  
RD C.0  
PW 0.0  
DE 125.0  
NS 64  
DS 2

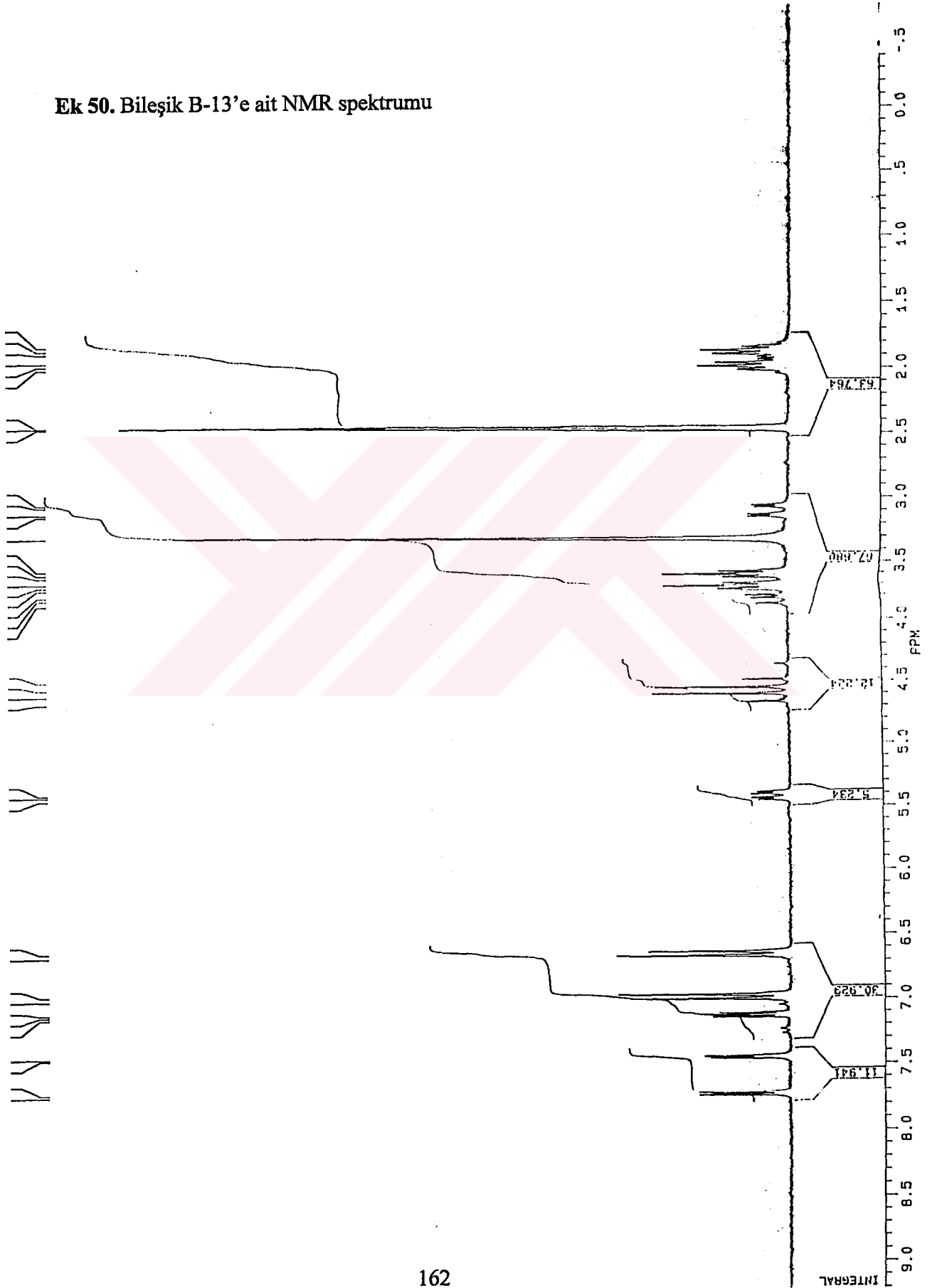
Ek 49. Bileşik B-12'ye ait NMR spektrumu



~~BRUKER~~

J10305.139  
AU PROG:  
XSC.AU  
DATE 3-6-3  
TIME 20:50  
SF 250.134  
SY 250.0  
C1 5487.579  
S1 32768  
TJ 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305  
PK 0.0  
RD 0.0  
AG 3.277  
RS 160  
NS 64  
TE 297  
FW 6300  
O2 2714.499  
DP 69L P0  
LB .300  
G5 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.200P  
F2 -.7599P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4047.76  
D1 1.0000000  
P0 1.60  
RGA 0.0  
RD 0.0  
PM 125.00  
DE 64  
NS 64  
DS 2

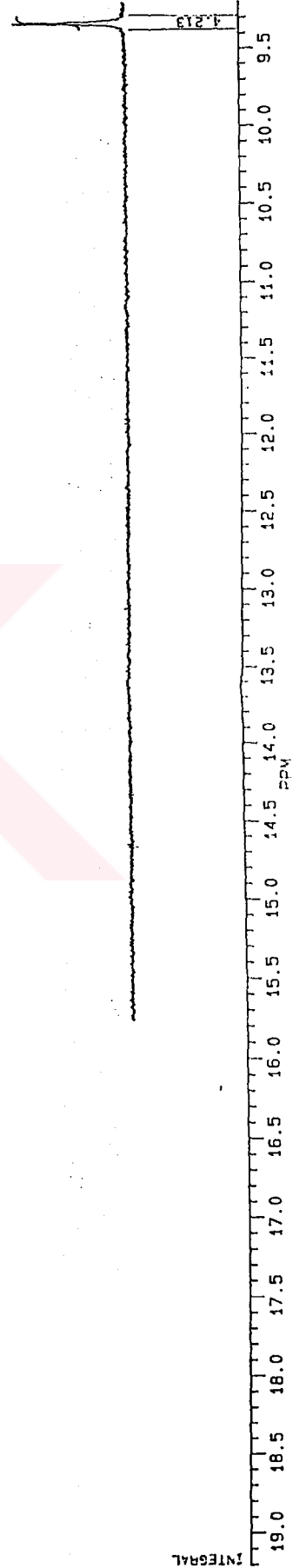
Ek 50. Bileşik B-13'e ait NMR spektrumu





JI030S.139.  
 AU PRDG:  
 X00.AU  
 DATE 3-6-3  
 TIME 20:50  
 SF 250.134  
 SY 250 0  
 O1 5487.579  
 SI 32768  
 TD 32768  
 SW 5000.000  
 HZ/PT .305  
 PH 0.0  
 RD 0.0  
 AQ 3.277  
 FG 160  
 NS 64  
 TE 297  
 FW 6300  
 O2 2714.499  
 DP 63L P0  
 LB .300  
 GB 0.0  
 CX 35.00  
 CY 18.00  
 F1 19.201P  
 F2 9.202P  
 HZ/CM 71.463  
 PPM/CM 71.286  
 SR 404B.07  
 D1 1.0000000  
 P0 1.60  
 RGA 0.0  
 RD 0.0  
 PH 0.0  
 DE 125.00  
 NS 64  
 DS 2

Ek 50. Bileşik B-13'e ait NMR spektrumu

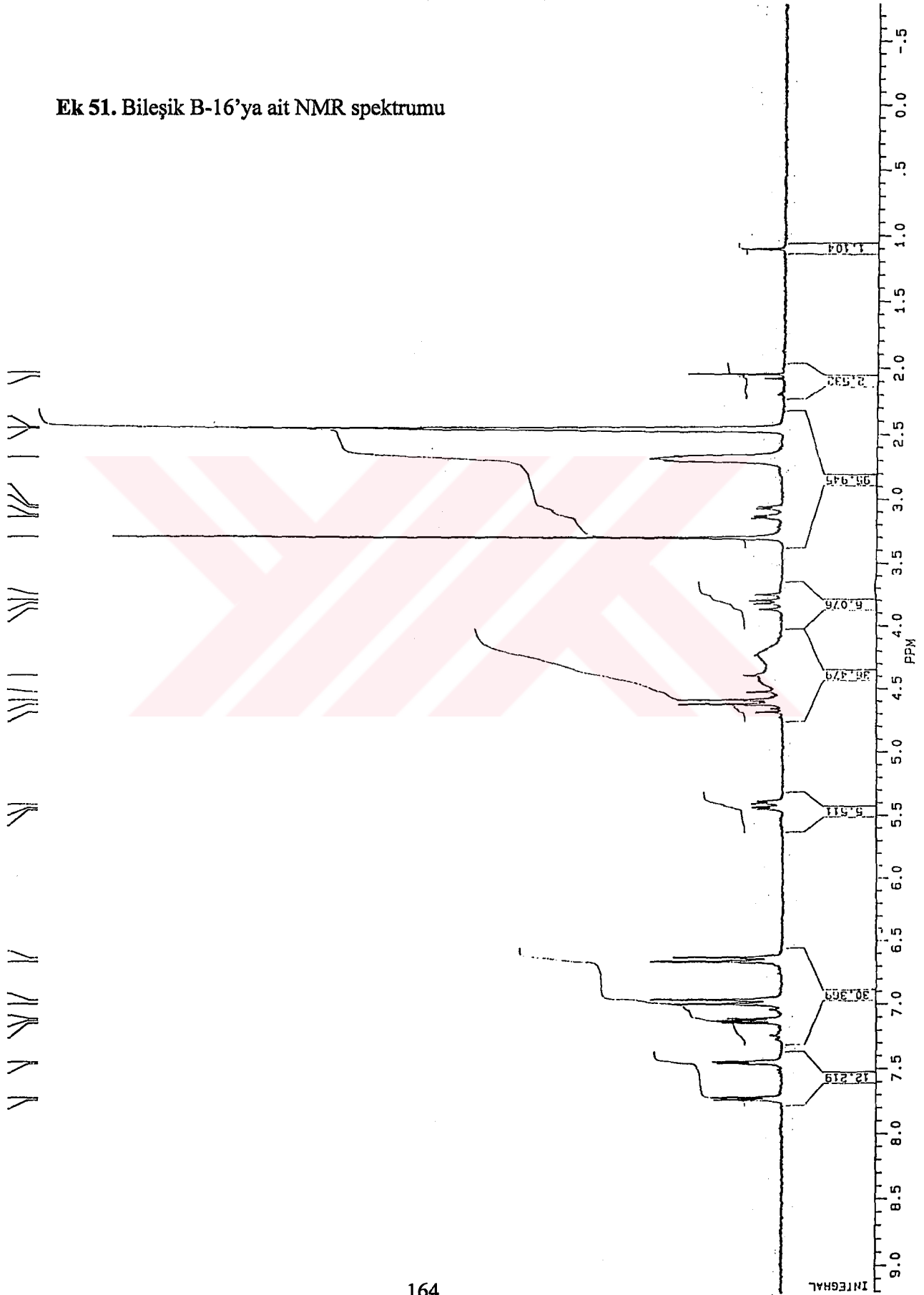






J10305.140  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 3-6-3  
TIME 20:59  
SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TO 32768  
SX 5000.000  
HZ/PT .305  
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 160  
NS 64  
TE 297  
FM 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0  
LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.260F  
F2 -7.99F  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4047.76  
D1 1.000000C  
P0 1.60  
RG 0.0  
RM 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

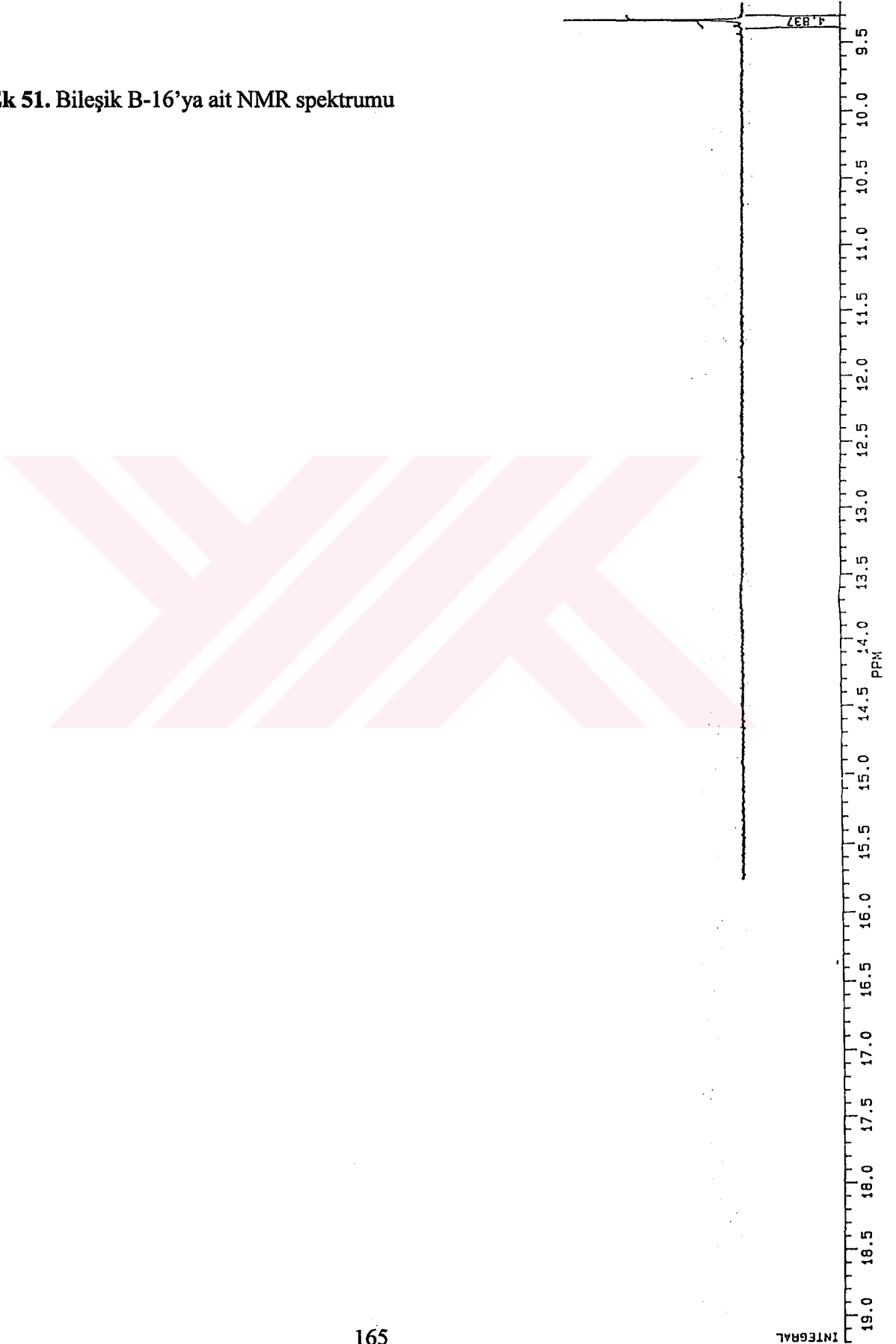
Ek 51. Bileşik B-16'ya ait NMR spektrumu





J10305.140  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 3-6-3  
TIME 20:59  
SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305  
P1 0.0  
RD 0.0  
AG 3.277  
RG 160  
NS 64  
TE 297  
FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0  
LB .300  
CS 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 19.201P  
F2 9.202P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM 286  
SR 4047.76  
D1 1.0000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

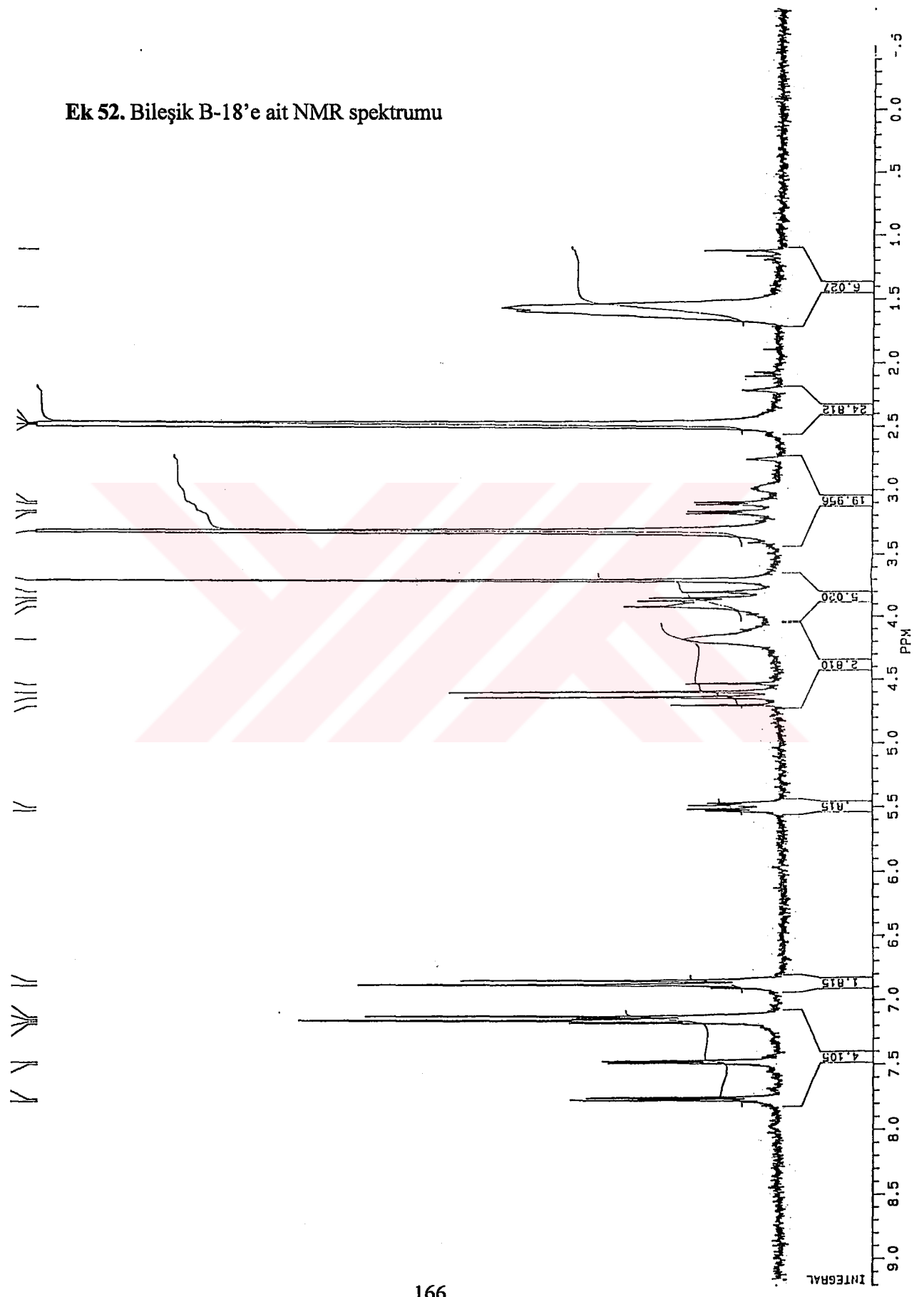
Ek 51. Bileşik B-16'ya ait NMR spektrumu



**BRUKER**

J10303.141  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 3-6-3  
TIME 21:40  
SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5187.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305  
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 200  
NS 512  
TE 297  
FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0  
LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 300.00  
F1 9.202f  
F2 -798f  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4040.74  
D1 1.000000f  
P0 1.60  
RGA 0.0  
RD 0.0  
PX 0.0  
DE 125.00  
NS 512  
DS 2

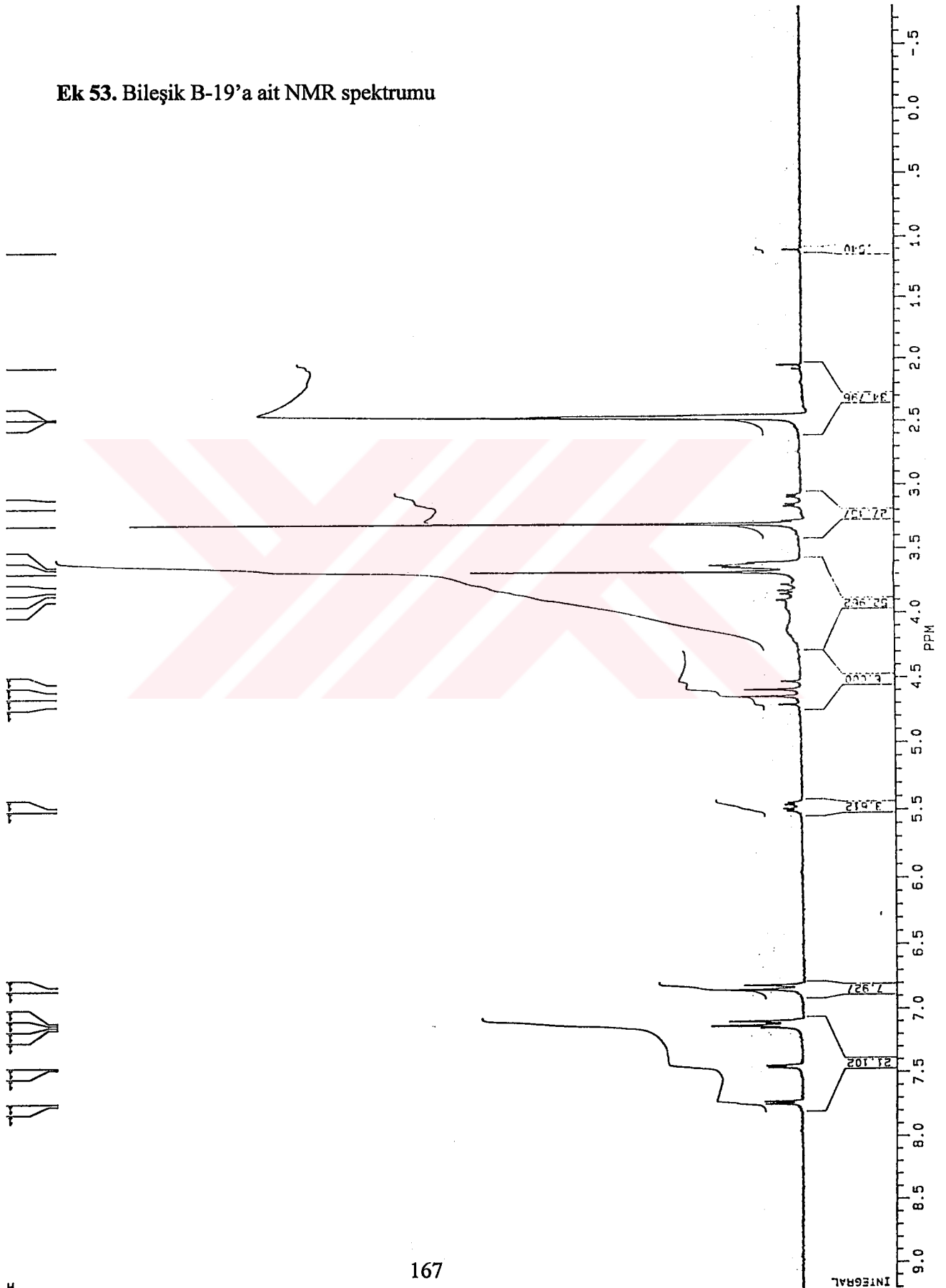
**Ek 52. Bileşik B-18'e ait NMR spektrumu**





J12605.117  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 26-6-3  
TIME 13:39  
SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SM 5000.000  
HZ/PT .305  
FW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 160  
NS 64  
TE 297  
FM 6300  
D2 2714.499  
DP 63L P0  
LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.202P  
F2 -798P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4047.45  
D1 1.0000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PH 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

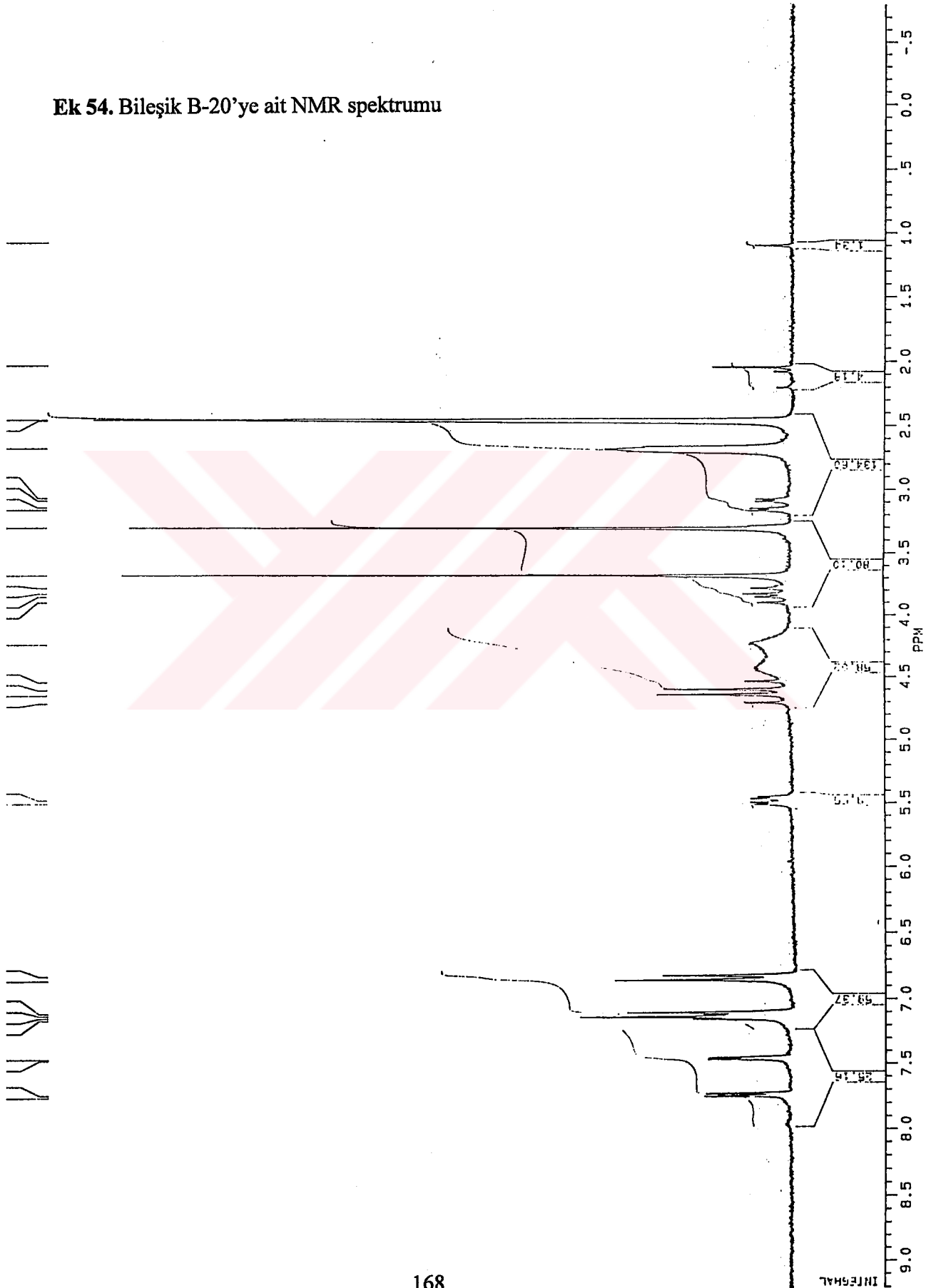
Ek 53. Bileşik B-19'a ait NMR spektrumu





JT0905.136  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 3-6-3  
TIME 20:22  
F1 250.134  
C1 250.0  
E1 3497.579  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305  
P1 0.0  
P2 0.0  
AQ 3.277  
RG 160  
NS 64  
TE 297  
F1 6300  
C2 2714.499  
P1 63L P0  
LB .500  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
E1 9.2632  
E2 9.7358  
FZ/CY 71.453  
SP/CY .266  
PR 4046.84  
C1 1.0000000  
C2 1.00  
C3A 0.0  
C4 0.0  
C5 125.00  
C6 64  
C7 2

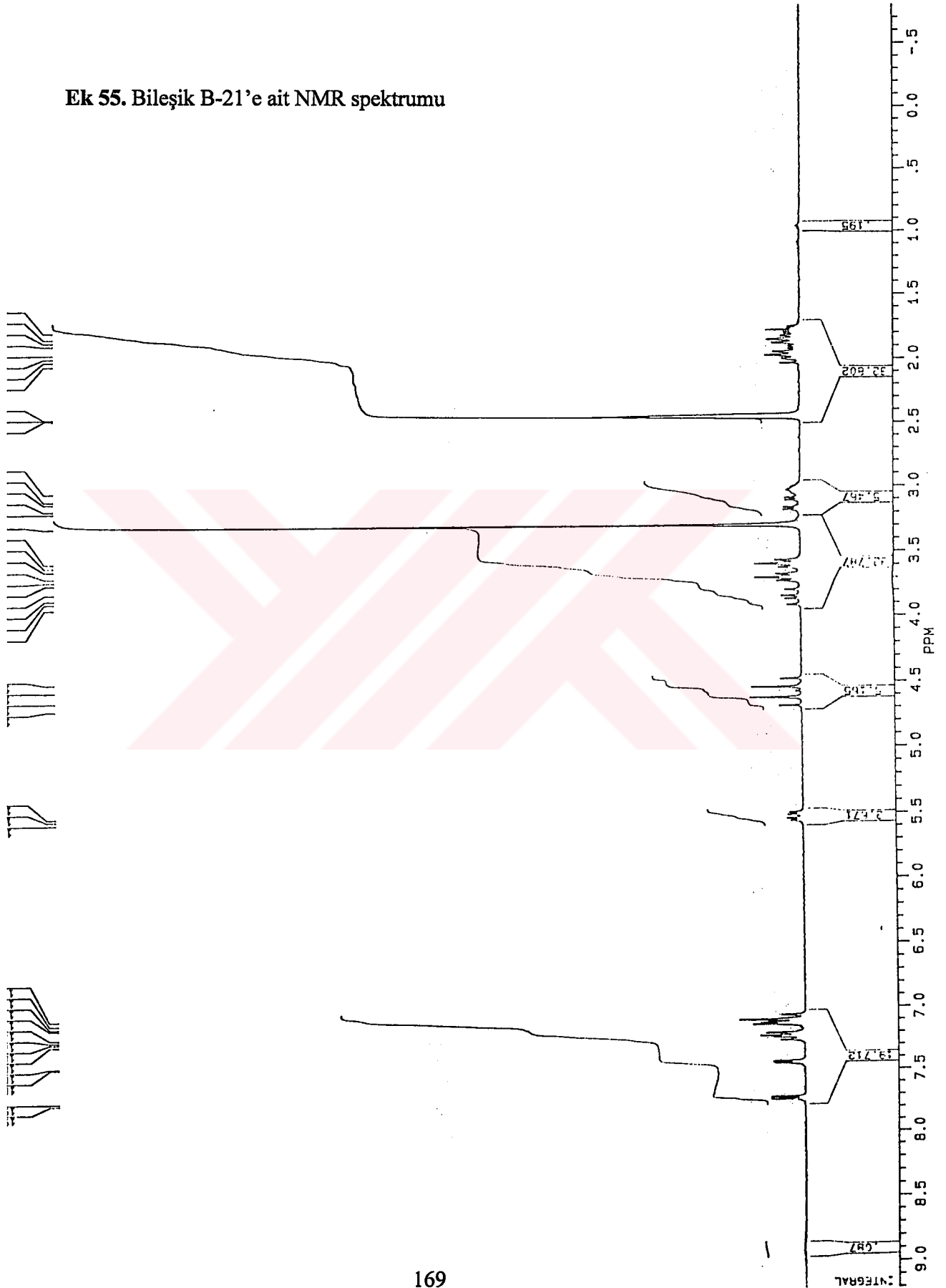
Ek 54. Bileşik B-20'ye ait NMR spektrumu





JJ260S.114  
AU PROS:  
X00.AU  
DATE 26-6-3  
TIME 13:11  
SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SM 5000.000  
HZ/PT .305  
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 160  
NS 84  
TE 297  
FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0  
LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.202P  
F2 -798P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4050.51  
D1 1.0000000  
P0 1.60  
RGA 0.0  
RD 0.0  
PX 125.00  
DE 64  
NS 2  
DS

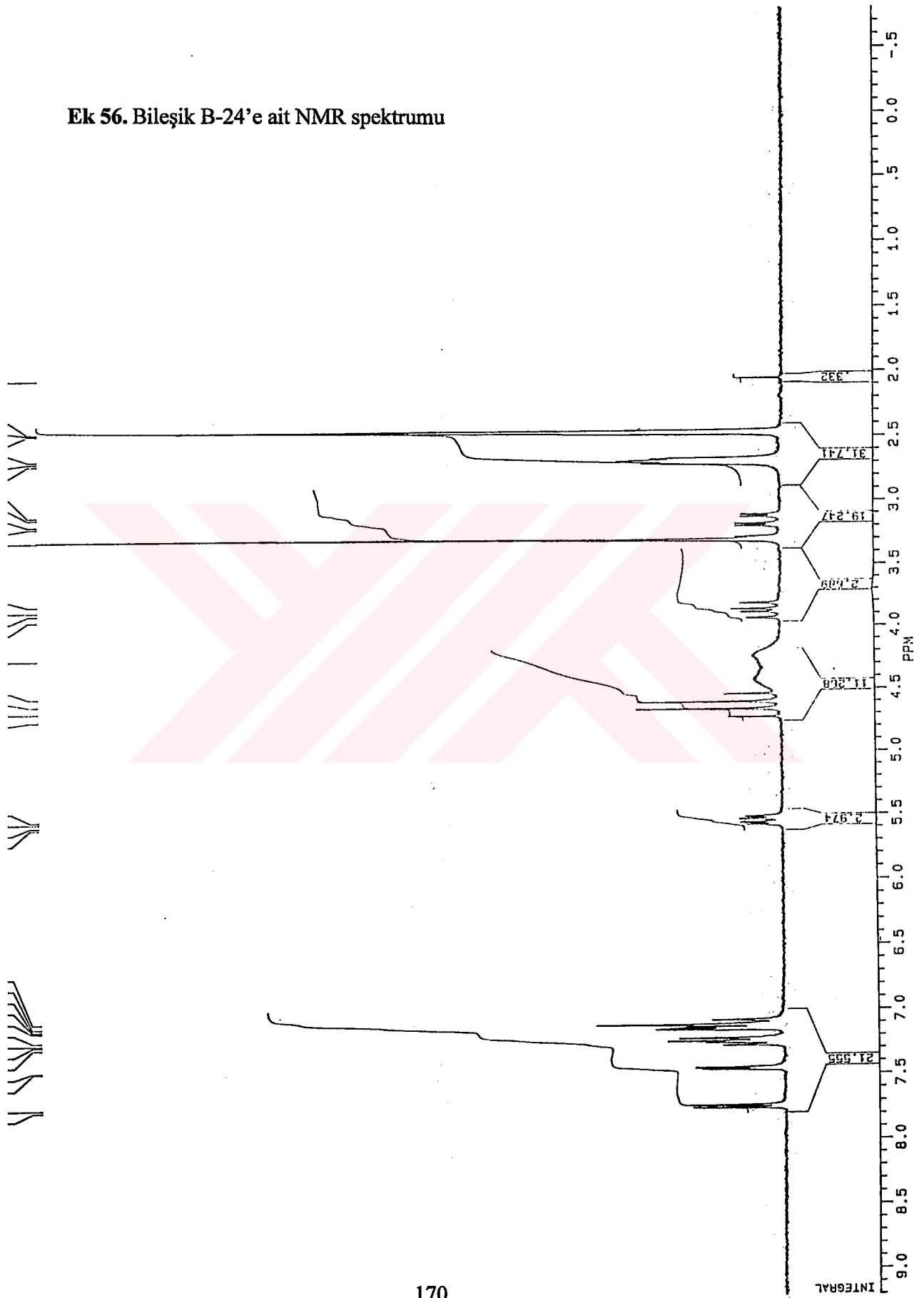
Ek 55. Bileşik B-21'e ait NMR spektrumu





J12605.115  
AU PR0G:  
X00.AU  
DATE 25-6-3  
TIME 13:20  
SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5497.579  
SI 32769  
TD 32768  
SM 3000.000  
HZ/PT .30E  
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 160  
NS 64  
TE 297  
FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0  
LB 0.300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 40.00  
F1 9.200  
F2 -.799  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .28E  
SR 4046.54  
D1 1.000000  
PO 1.60  
RG 0.0  
RD 0.0  
PW 125.00  
NS 64  
DS 2

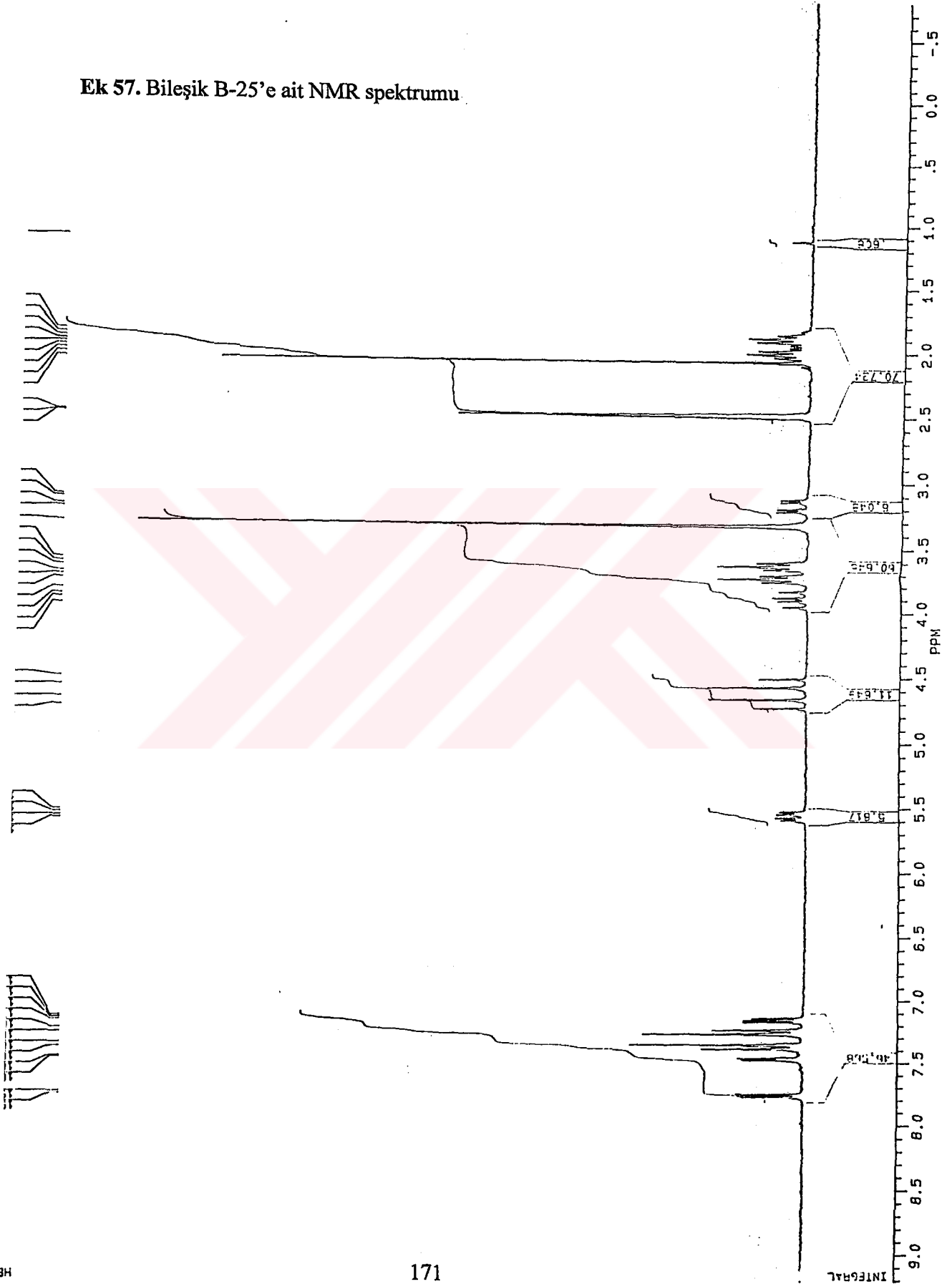
Ek 56. Bileşik B-24'e ait NMR spektrumu





J1260S.108  
AU PROB: X00.AU  
DATE 26-6-3  
TIME 12:15  
SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SM 5000.000  
HZ/PT .305  
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RS 160  
NS 64  
TE 297  
FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0  
LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.202P  
F2 -.799P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .285  
SR 4040.74  
D1 1.0000000  
P0 1.60  
RGA 0.0  
RD 0.0  
PM 125.00  
DE 64  
NS 2  
DS

Ek 57. Bileşik B-25'e ait NMR spektrumu.





~~BRUKER~~

JT250S\_107  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 26-6-83  
TIME 12:05

SF 250.1  
SY 250.0  
O1 5487.5  
SI 32768  
TD 32768  
SM 5000.0  
HZ/PT .5

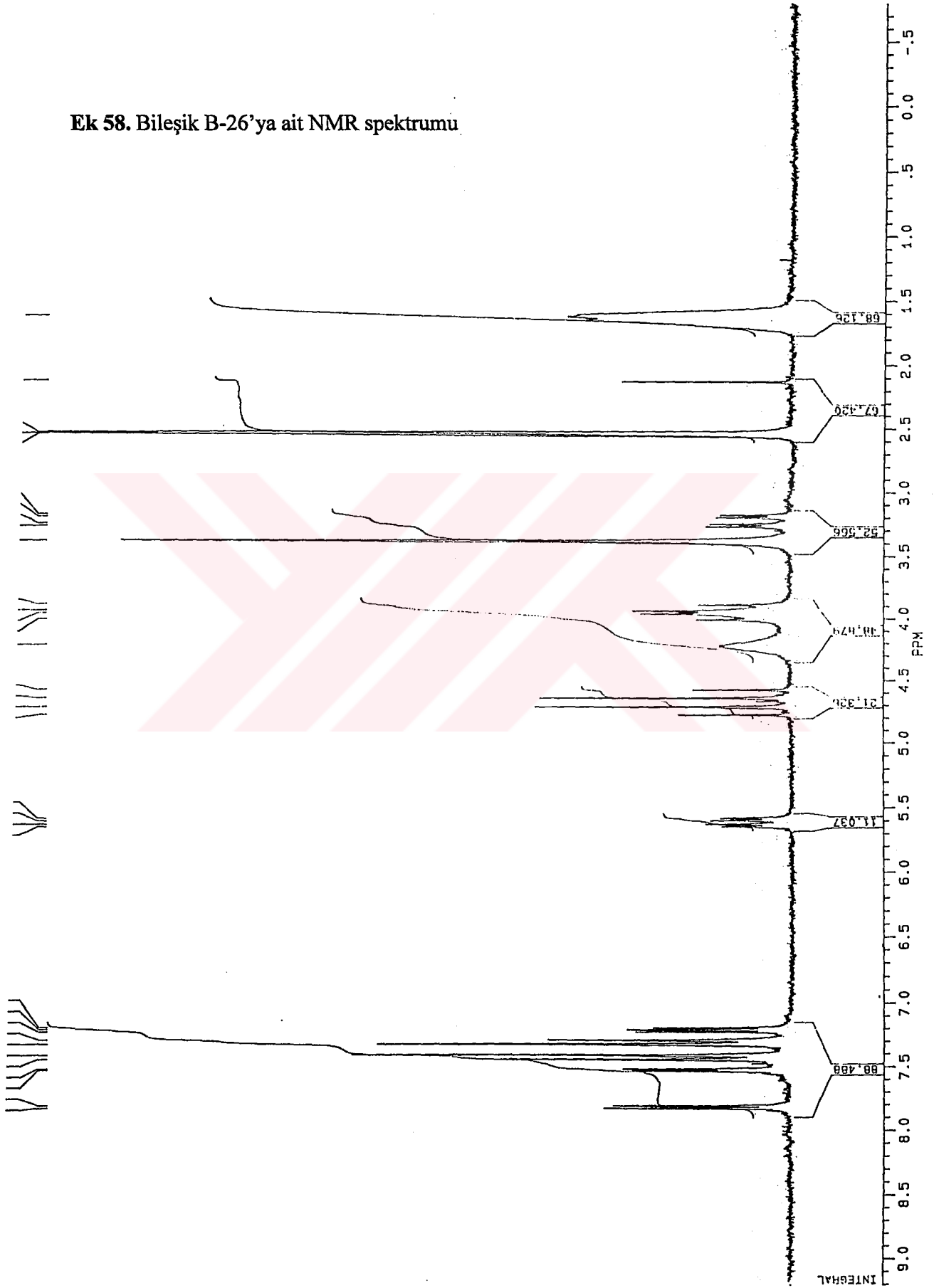
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.2  
RG 160  
NS 64  
TE 297

FM 6300  
O2 2714.4  
DP 63L P0

LB .3  
GB 0.0  
CX 35.0  
CY 18.0  
F1 9.2  
F2 .7  
HZ/CM 71.4  
PPM/CM .2  
SR 4027.9

D1 1.0000  
P0 1.  
RGA  
RD 0.0  
PH 0.  
DE 125.  
NS 64  
DS 2

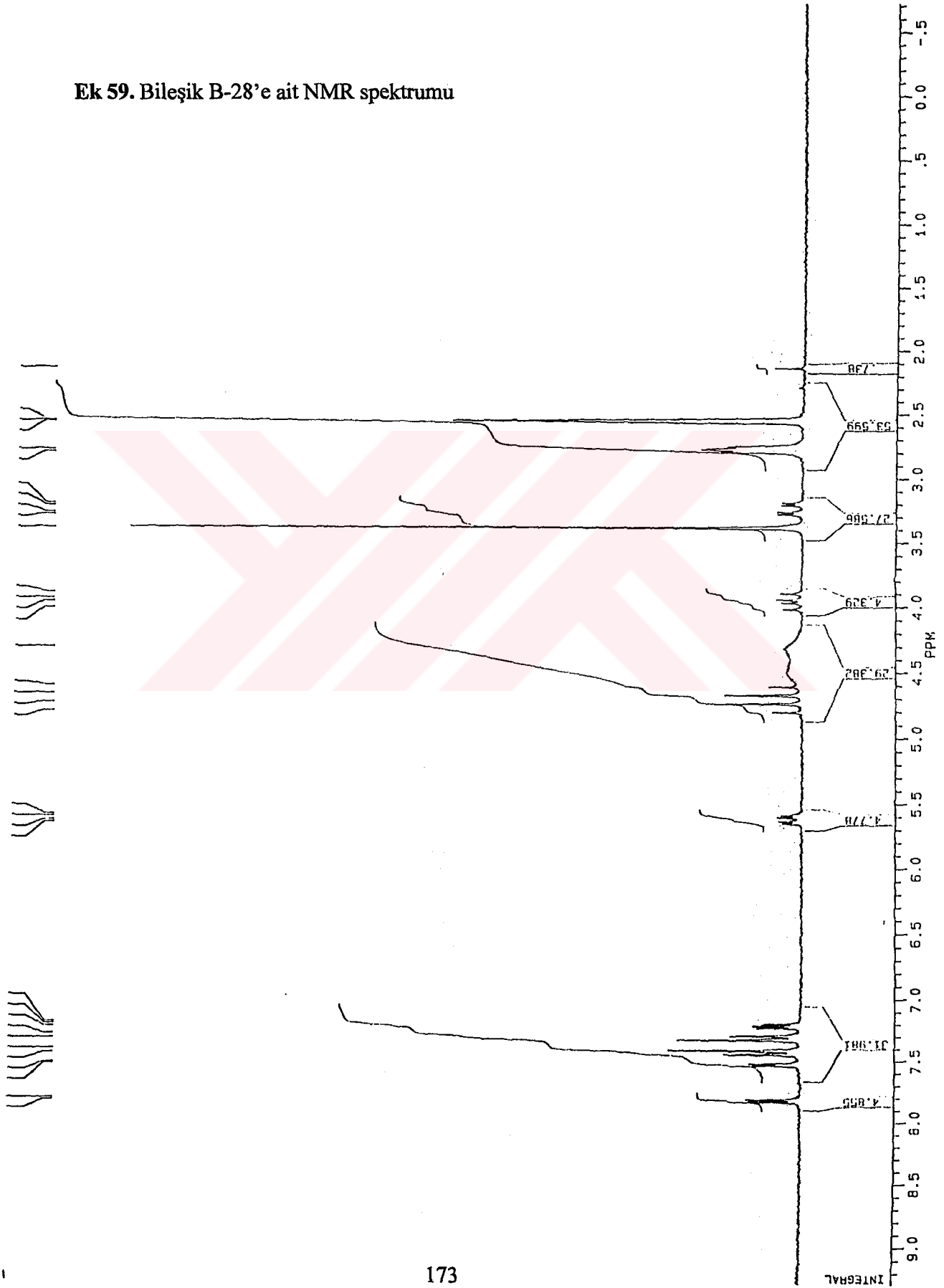
Ek 58. Bileşik B-26'ya ait NMR spektrumu



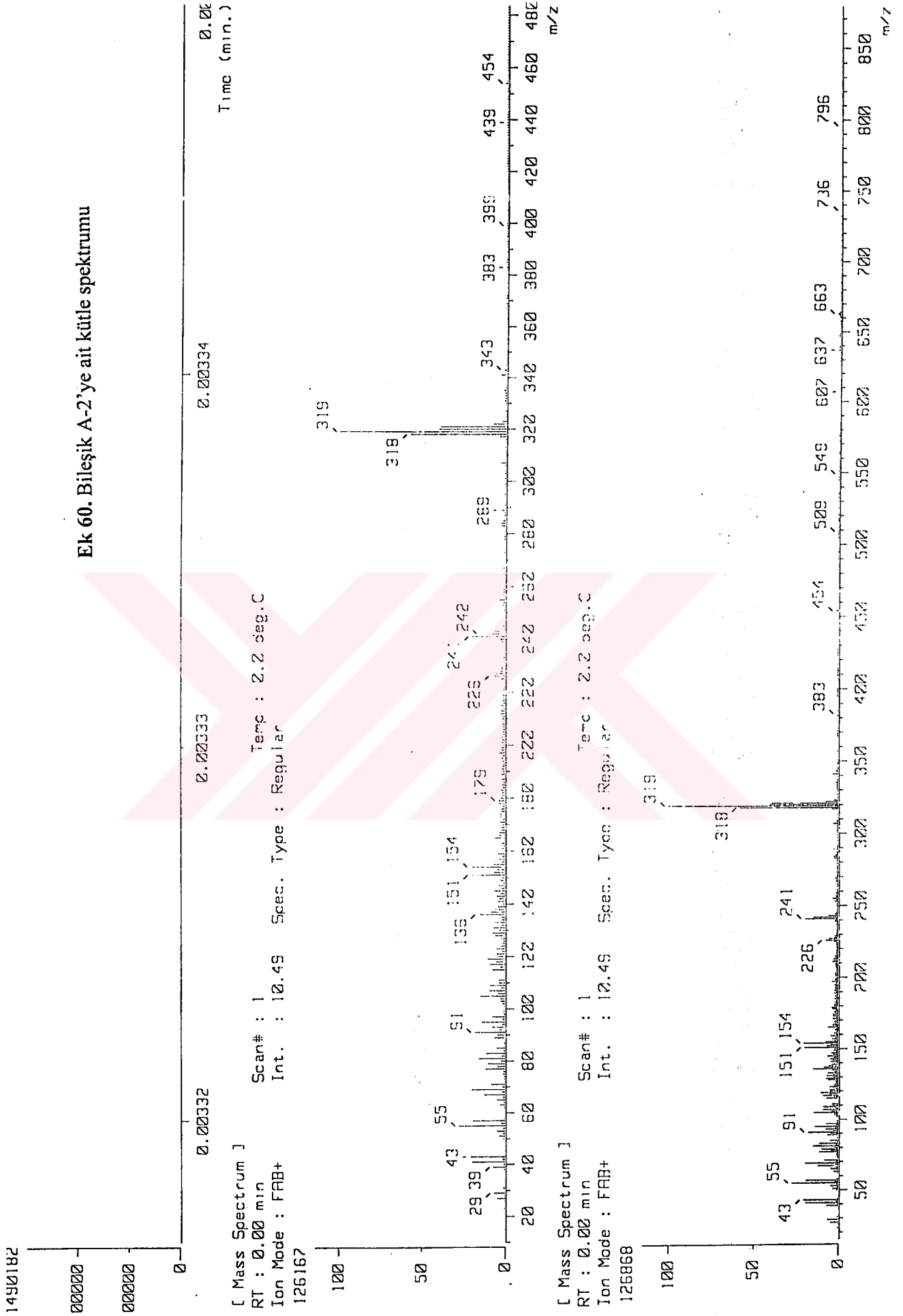
~~BRUKER~~

J12605.139  
AQ PROS:  
XQJ.AU  
DATE 26-6-3  
TIME 12:24  
SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32758  
SA 5000.000  
H-/PT .305  
F# 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RS 160  
NS 64  
TE 297  
F# 6300  
O2 2714.499  
DP 65L PD  
LB 0.300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.280P  
F2 1.720P  
HZ/CM 71.483  
PPM/CM .286  
SR 4026.70  
D1 1.0000000  
P3 1.50  
RG4  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

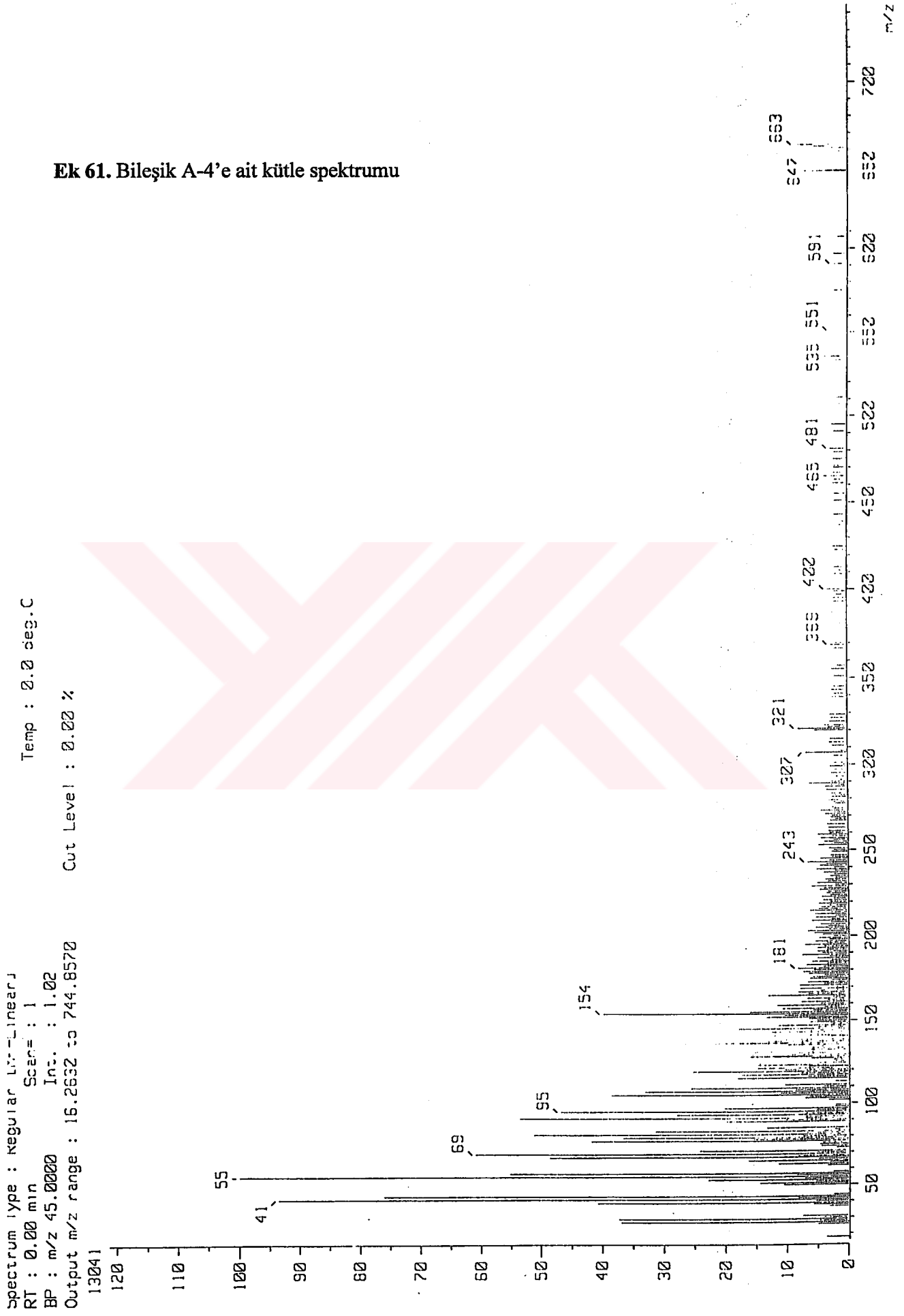
Ek 59. Bileşik B-28'e ait NMR spektrumu



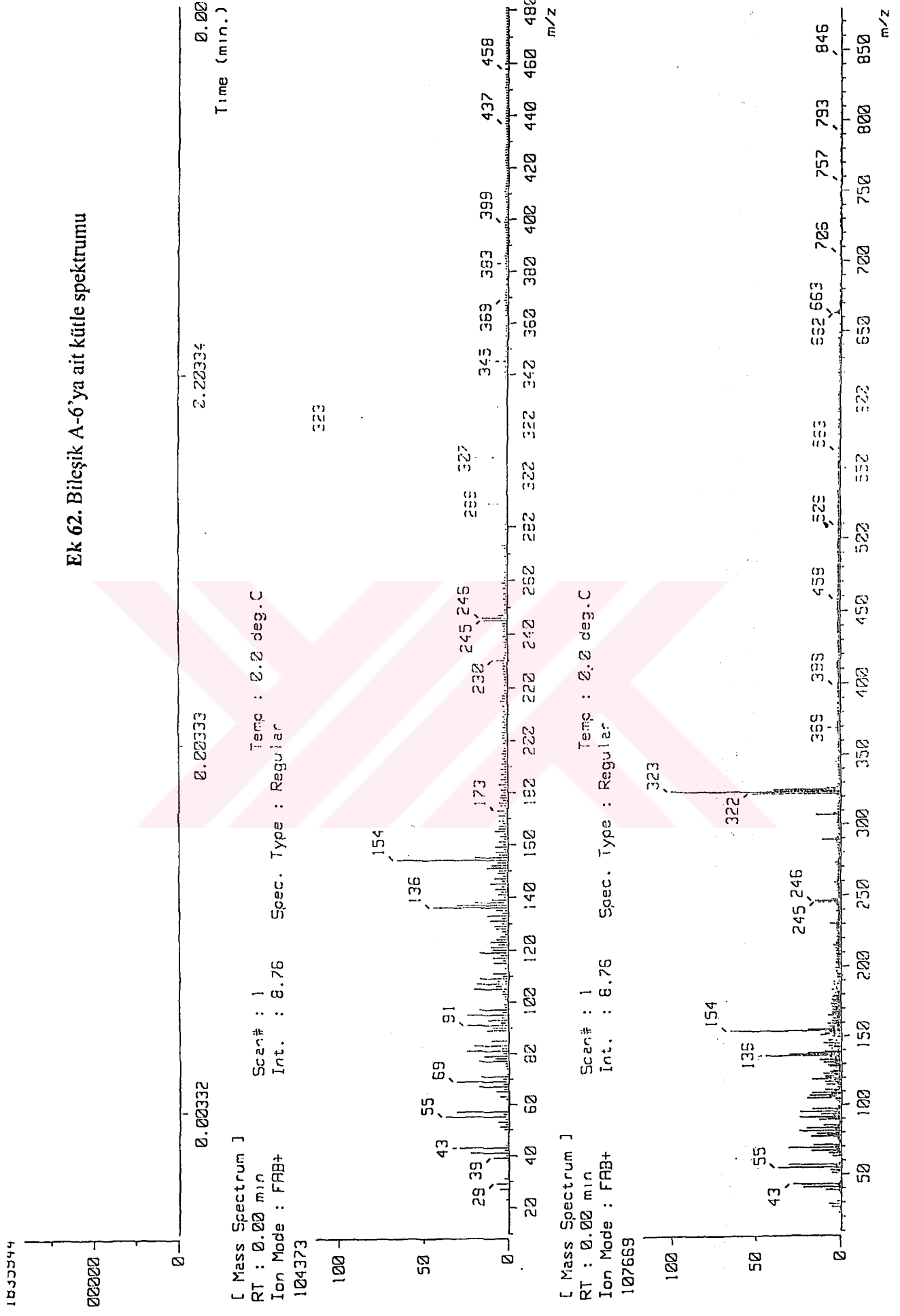
Ek 60. Bileşik A-2'ye ait kütle spektrumu



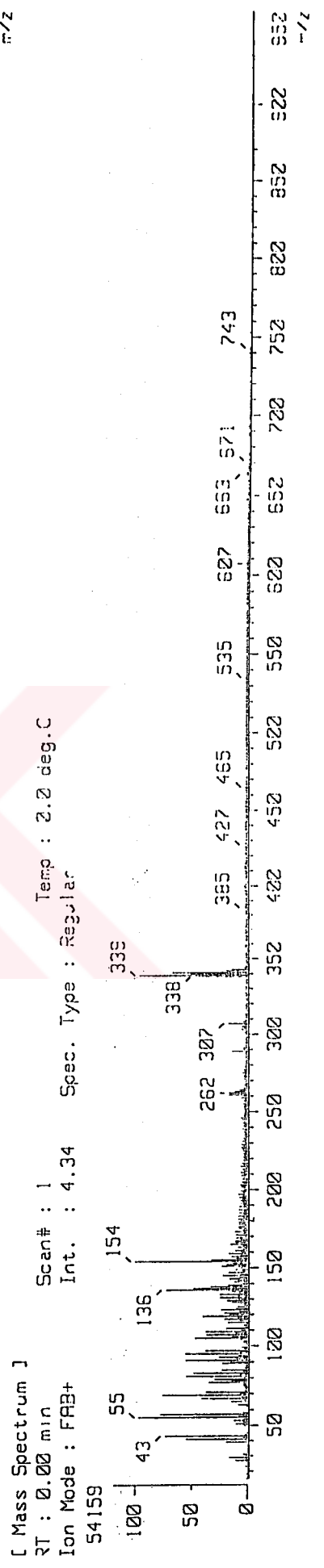
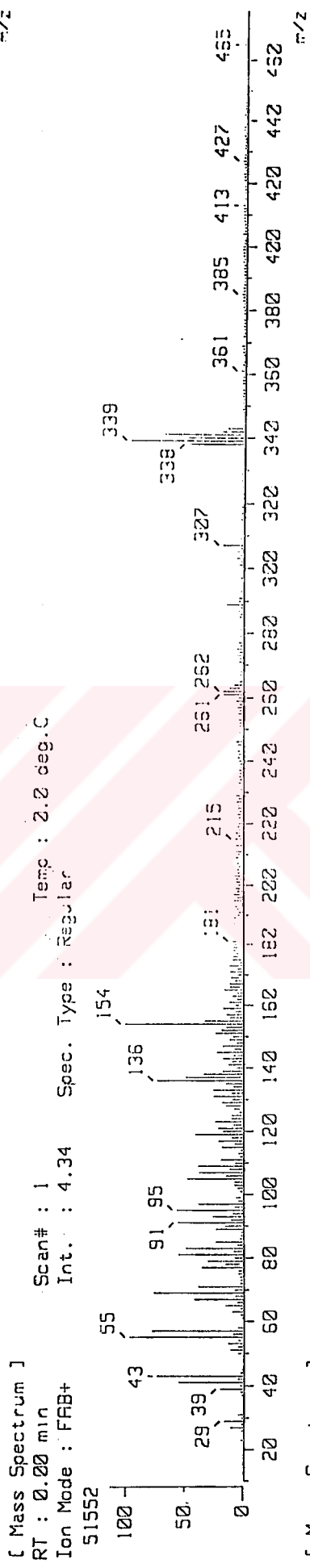
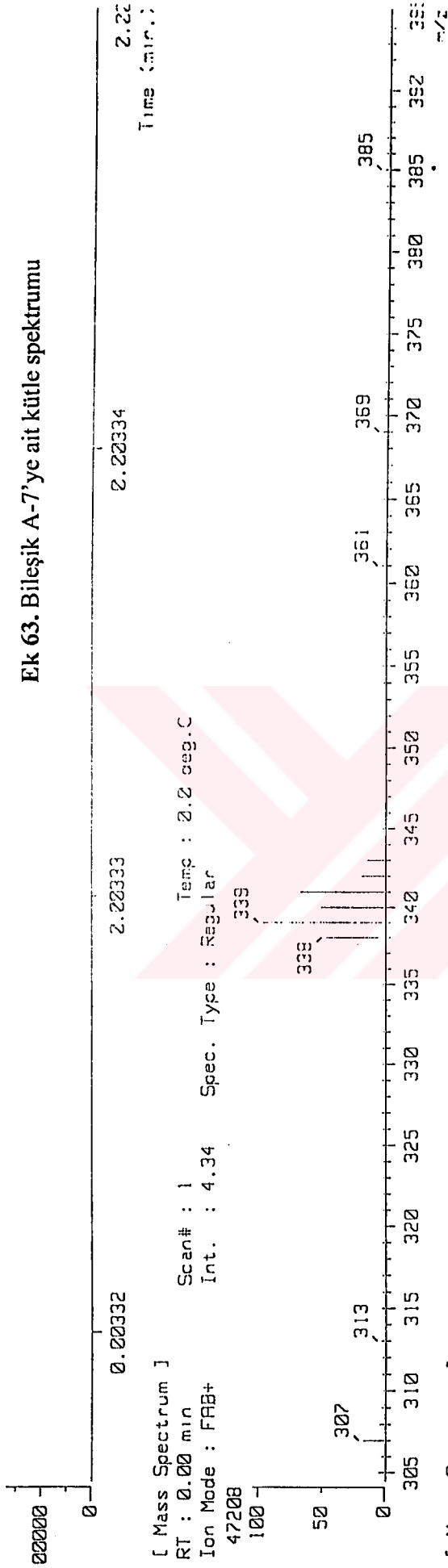
**Ek 61. Bileşik A-4'e ait kütle spektrumu**



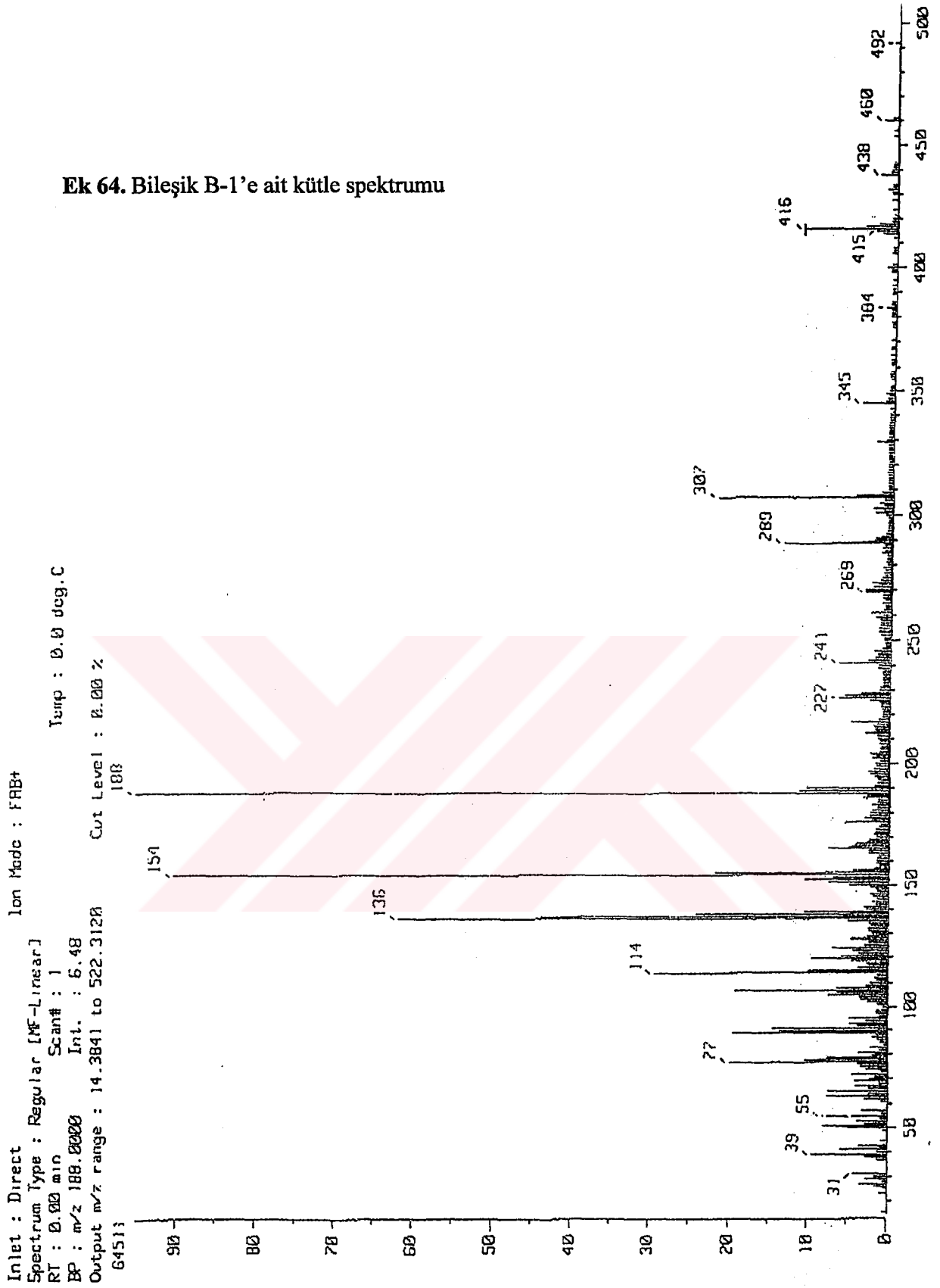
Ek 62. Bileşik A-6'ya ait kütle spektrumu



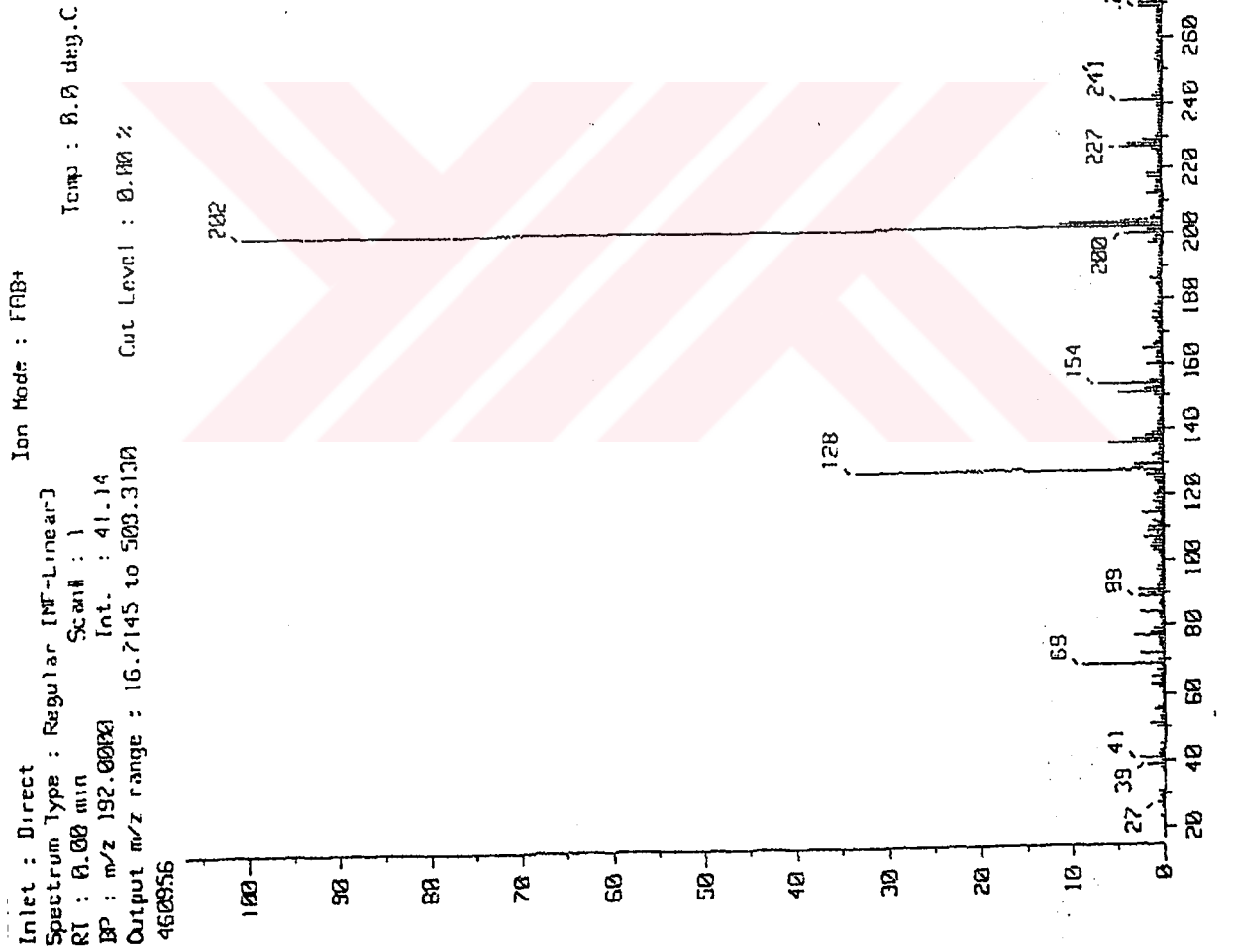
Ek 63. Bileşik A-7'ye ait kütle spektrumu



Ek 64. Bileşik B-1'e ait kütle spektrumu



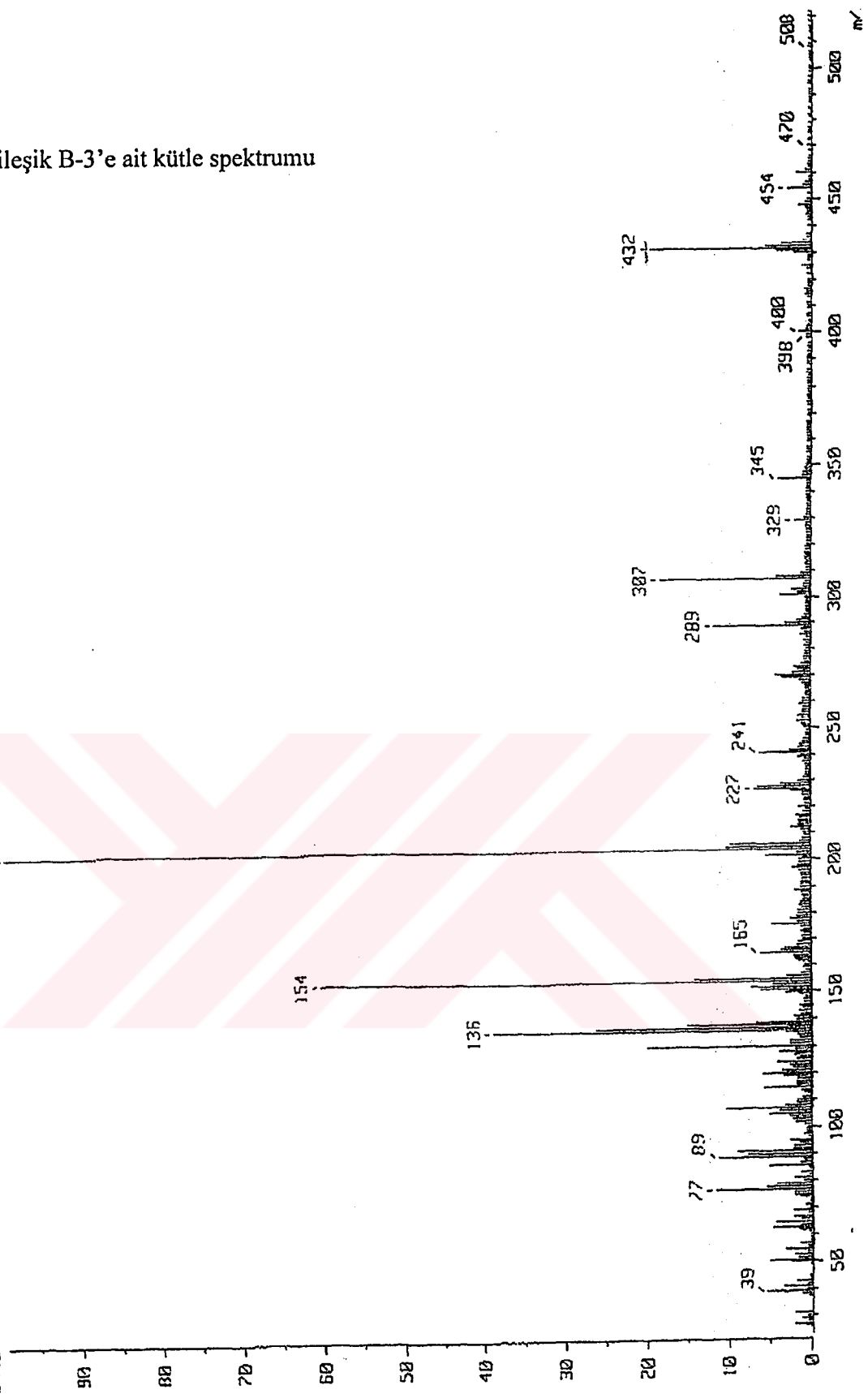
Ek 65. Bileşik B-2'ye ait kütle spektrumu



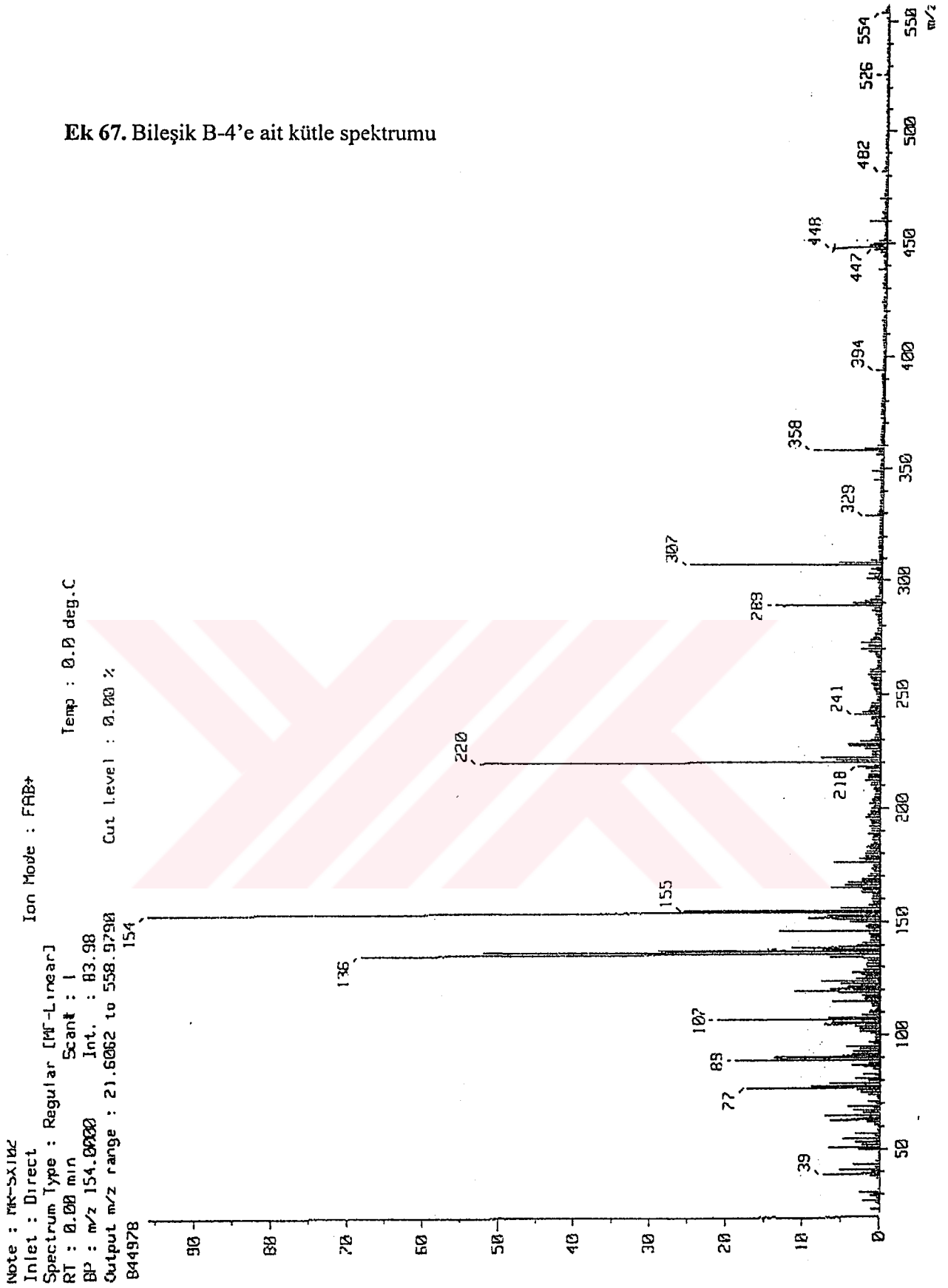


Ek 66. Bileşik B-3'e ait kütle spektrumu

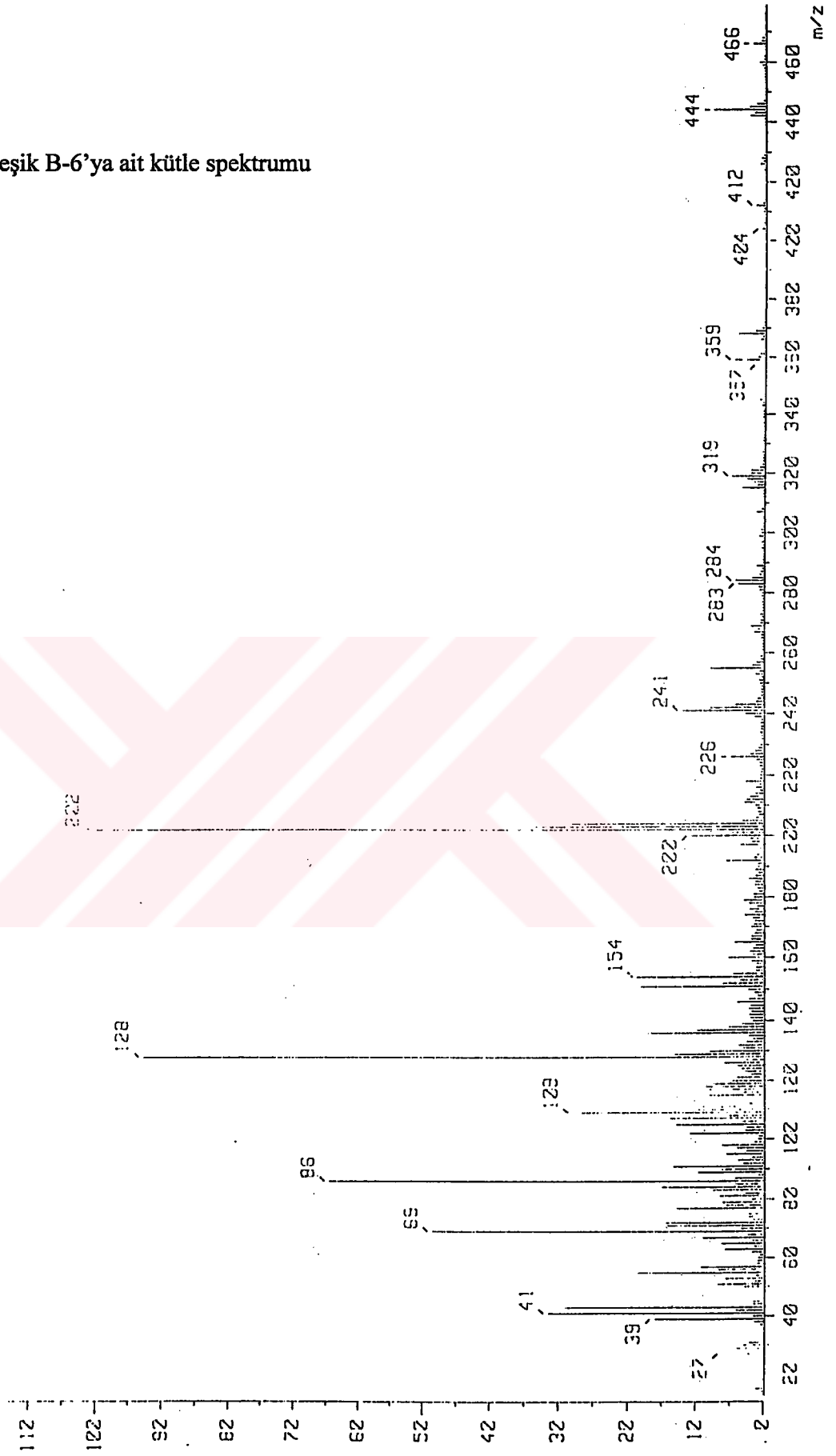
Note : MK-5X102  
 Inlet : Direct  
 Spectrum Type : Regular (MF-Linear)  
 RT : 0.00 min Scan# : 1  
 BP : m/z 194.0000 Int. : 21.43  
 Output m/z range : 23.0159 to 525.3450  
 222330  
 Ion Mode : FPD+  
 Temp. : 0.0 deg.C  
 Cut Level : 0.00 %  
 204



Ek 67. Bileşik B-4'e ait kütle spektrumu

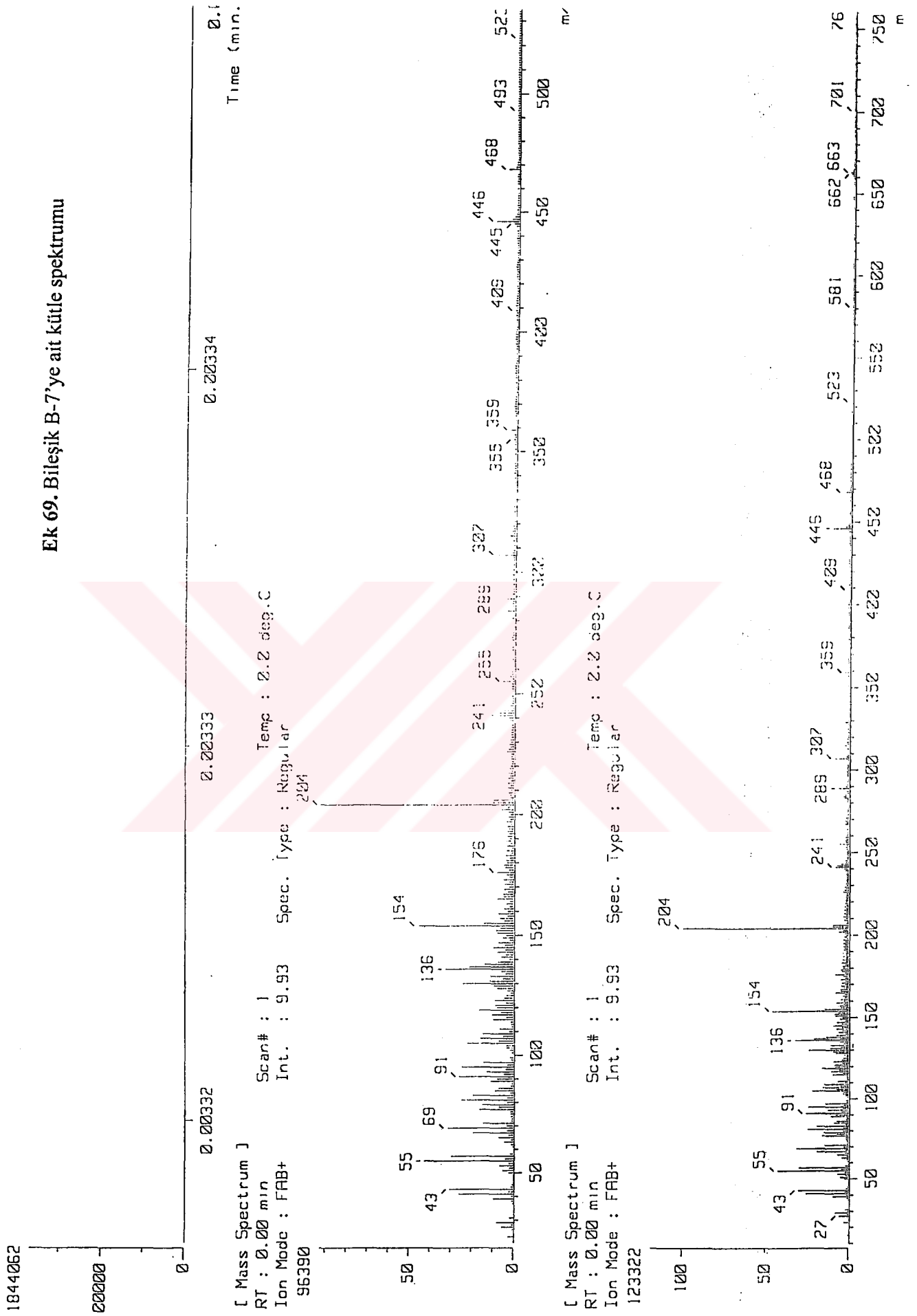


Note : VF-DX322  
 Inlet : Direct  
 Spectrum Type : Regular [MF-Linear]  
 RT : 2.22 min  
 Scan# :  
 BP : +/- 22.2222 Int. : 172.22  
 Output: m/z range : 12.4414 to 475.7552  
 1201333  
 Ion Mode : FRS-  
 Temp : 1.2 deg.C  
 Cut Level : 0.22 %

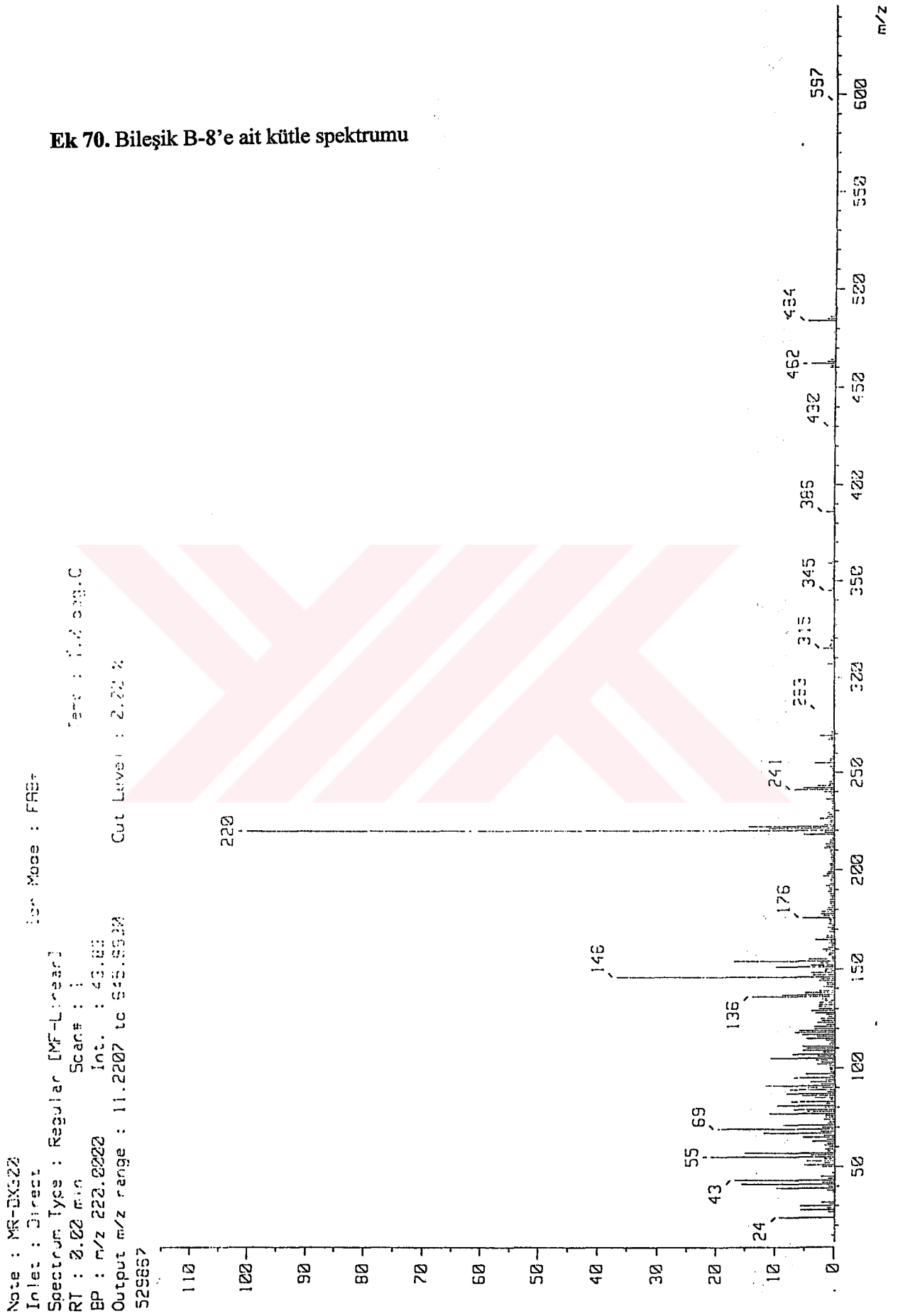


**Ek 68.** Bileşik B-6'ya ait kütle spektrumu

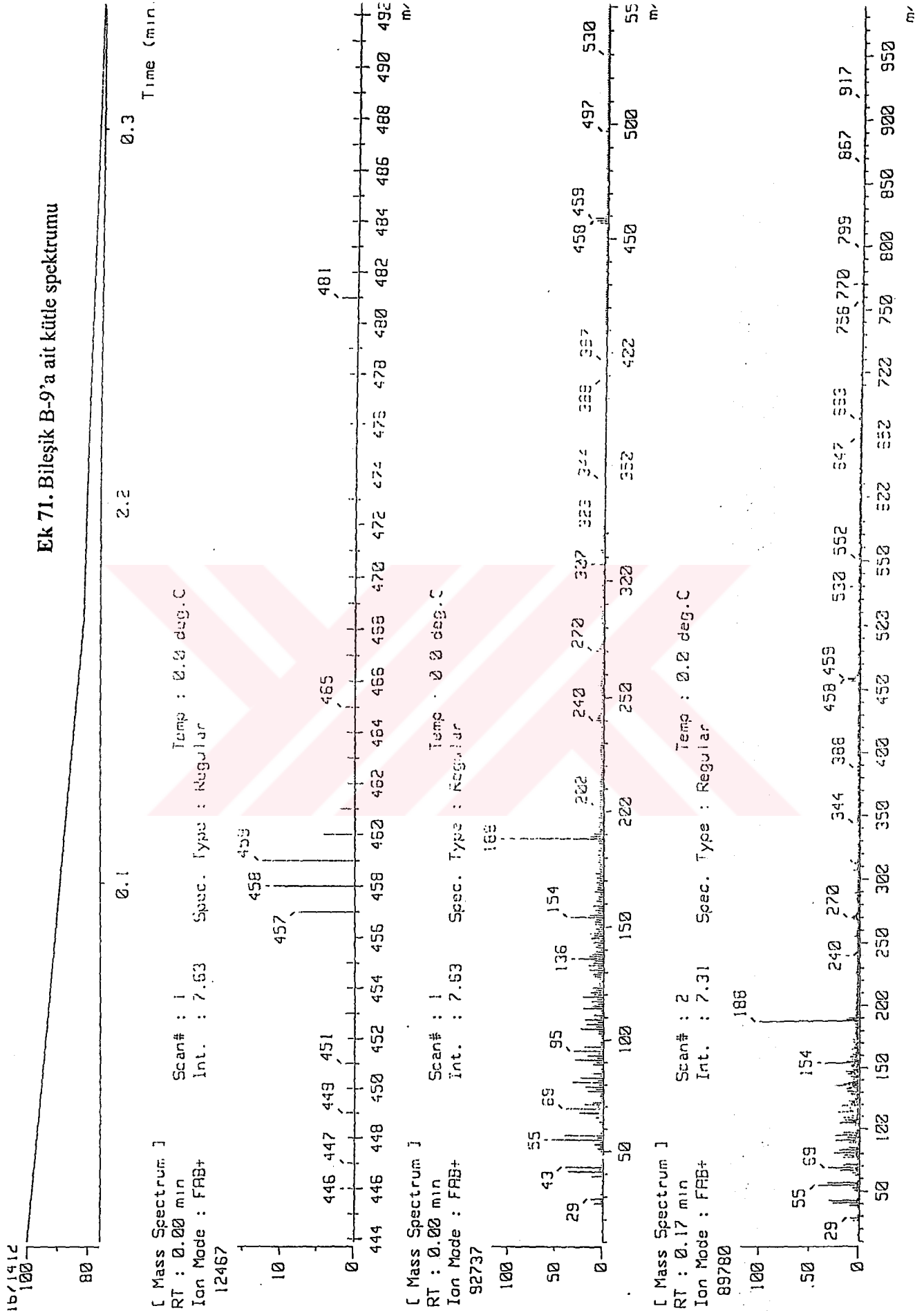
Ek 69. Bileşik B-7'ye ait kütle spektrumu



# Ek 70. Bileşik B-8'e ait kütle spektrumu



Ek 71. Bileşik B-9'a ait kütle spektrumu



Ek 72. Bileşik B-10'a ait kütle spektrumu

Note : MR-DX520

Inlet : Direct

Spectrum Type : Regular (VF-Linear)

RT : 0.00 min

BP : m/z 222.0222

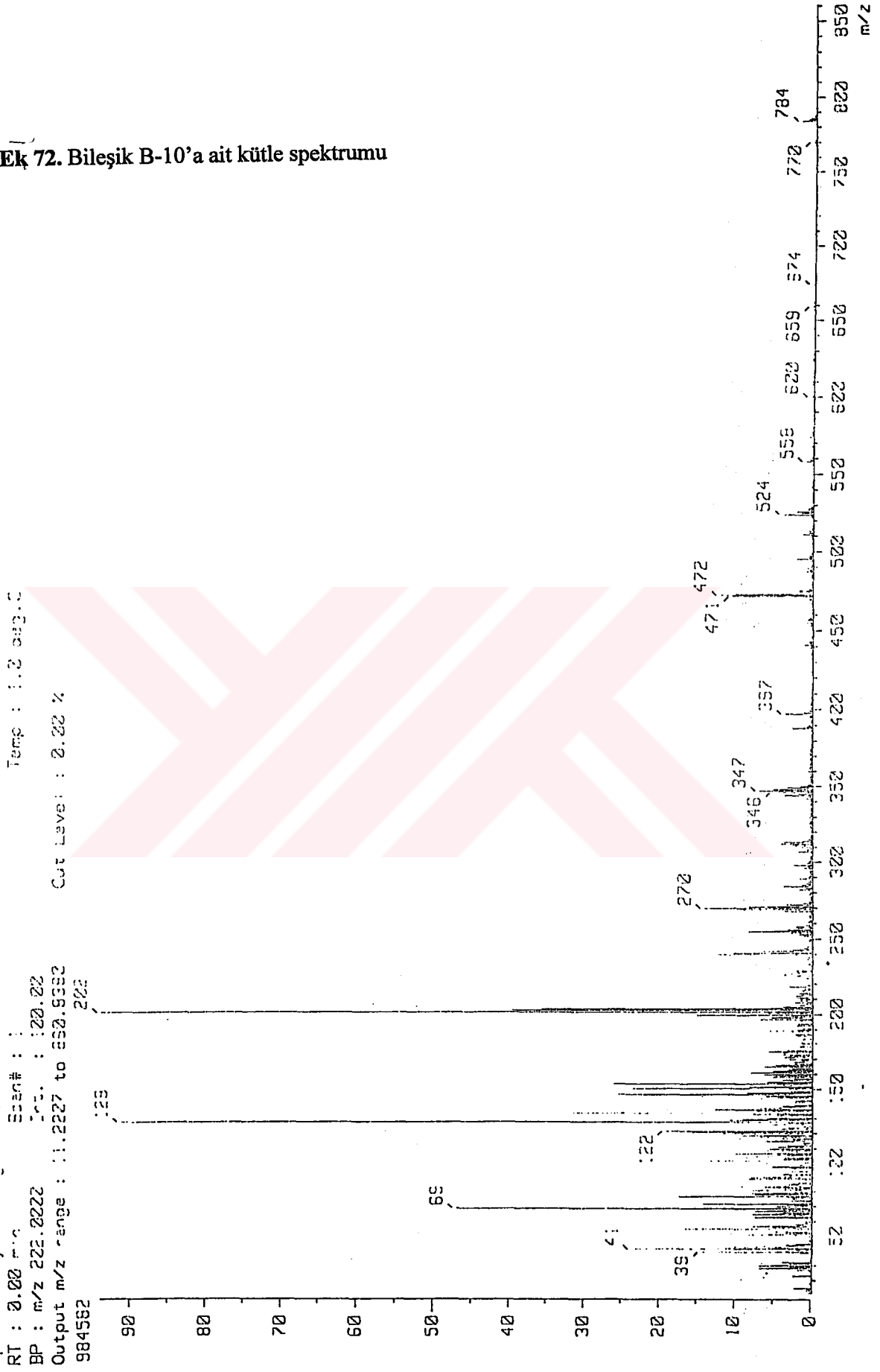
Output m/z range : 11.2227 to 650.9392

984562

Ion Mode : FIB+

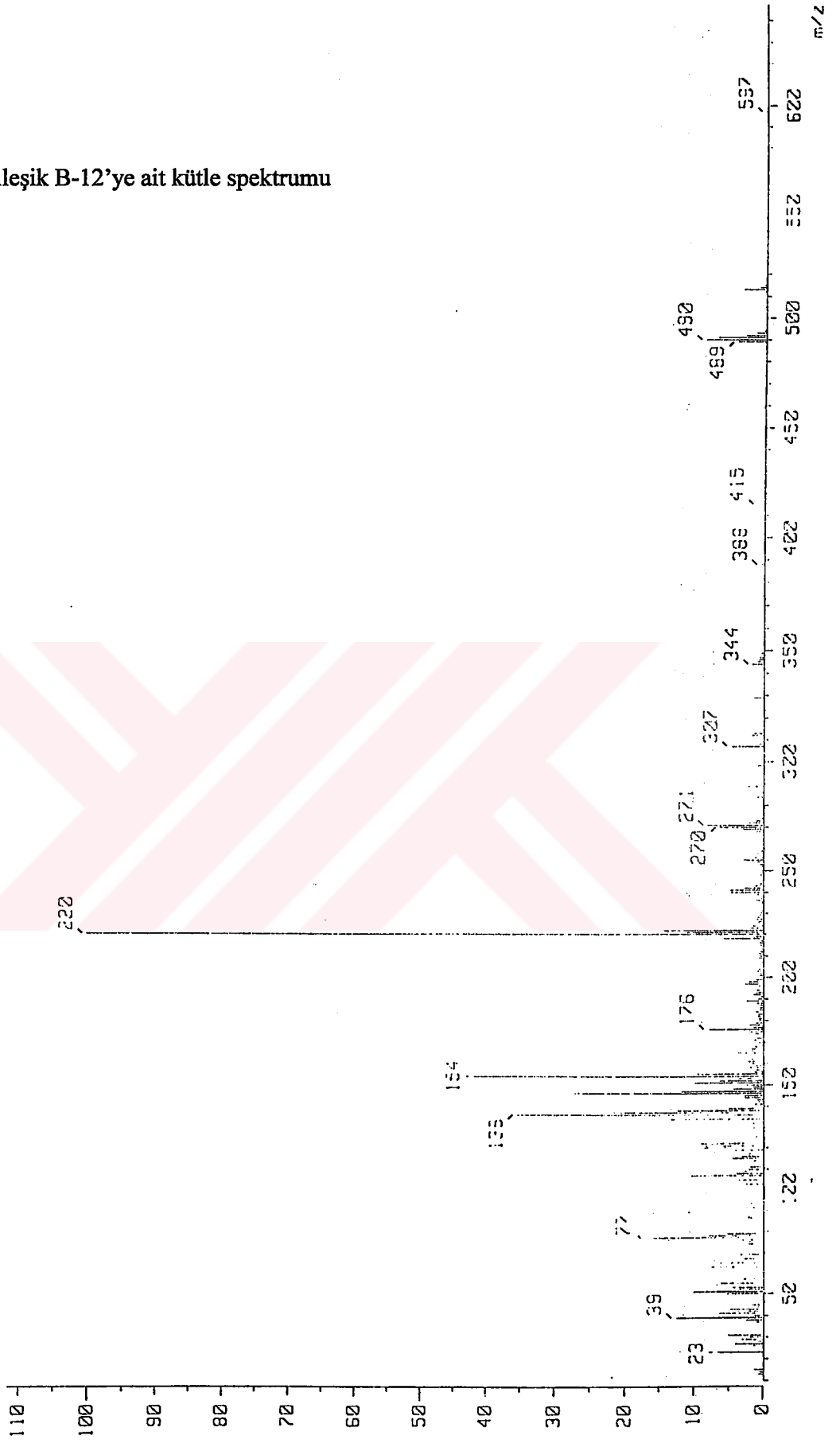
Temp : 1.0 eV

Cut Level : 0.22 %



**Ek 73. Bileşik B-12'ye ait kütle spektrumu**

Note : MR-DX322  
Inlet : Direct Ion Mode : FRR+  
Spectrum Type : Regular MS-Linear  
RT : 2.22 min Scan# : 1  
BP : m/z 220.2222 Int. : 55.91  
Output m/z range : 12.2222 to 547.2722  
554594

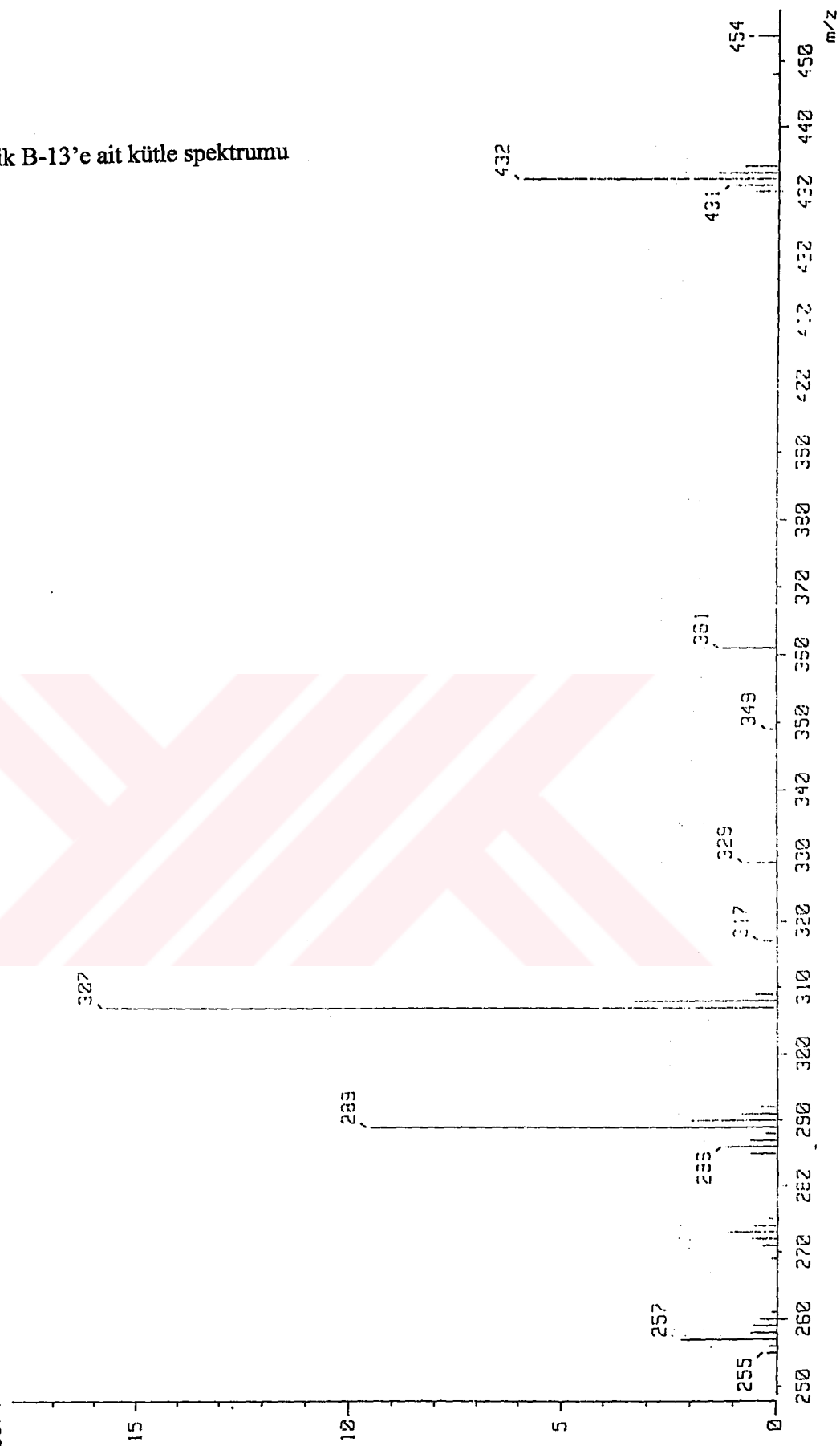




# Ek 74. Bileşik B-13'e ait kütle spektrumu

Note : MR-DX320  
Inlet : Direct  
Spectrum Type : Regular [N2-Linear]  
RT : 0.00 min  
BP : m/z 154.0222  
Output m/z range : 248.7272 to 457.9440  
35974

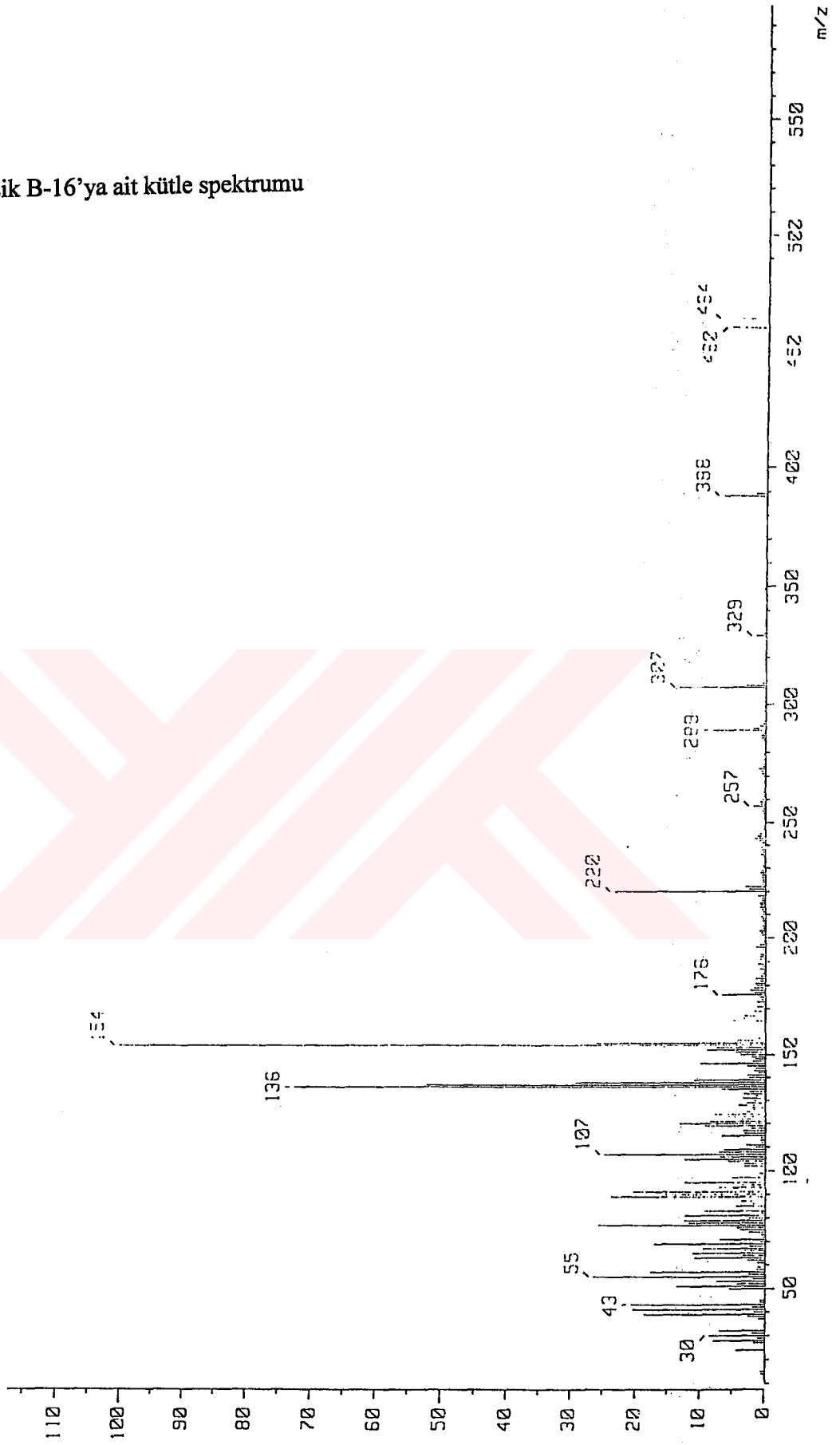
Ion Mode : F2F+  
Temp : 1.0 deg.C  
Cut Level : 0.00 %



# Ek 75. Bileşik B-16'ya ait kütle spektrumu

Note : MR-DX300  
Inlet : Direct  
Spectrum Type : Regular [VF-Linear]  
RT : 0.00 min Scan# : 1  
EP : m/z 154.0000 Ret. : 29.43  
Output m/z range : 10.2222 to 599.3652  
351653

Ion Mode : FID  
Temp : 1.000000  
Cut Level : 0.00 %



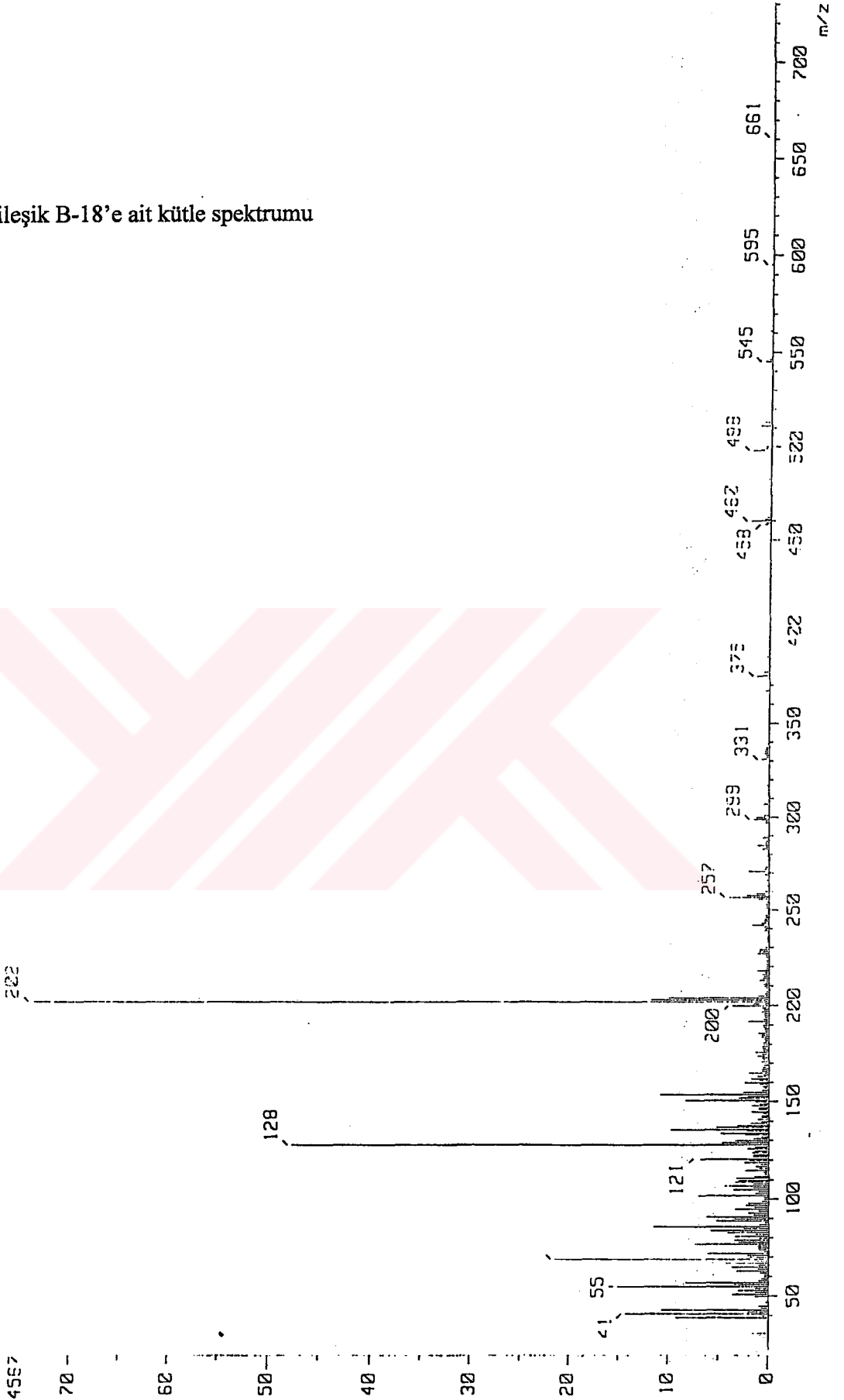
Ek 76. Bileşik B-18'e ait kütle spektrumu

Note : Y8-DX32Z  
Inlet : Direct  
Spectrum Type : Regular [MF-Linear]  
RT : 2.22 min Scan# : 1  
EP : m/z 222.0220 Int. : 74.43  
Output : m/z range : 21.6968 to 732.9322  
574557

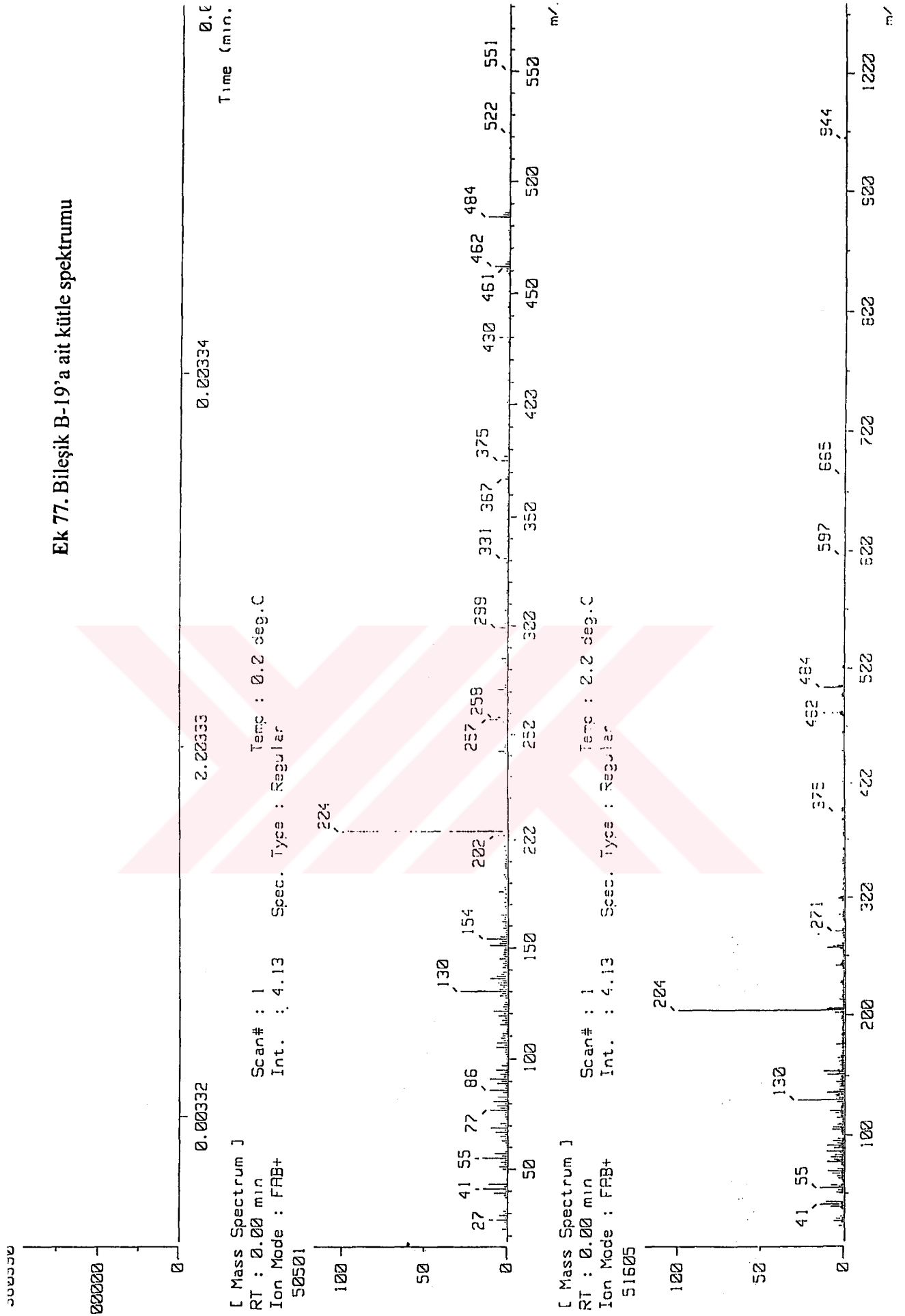
Ion Mode : FAB+

Temp : 1.2 sec.0

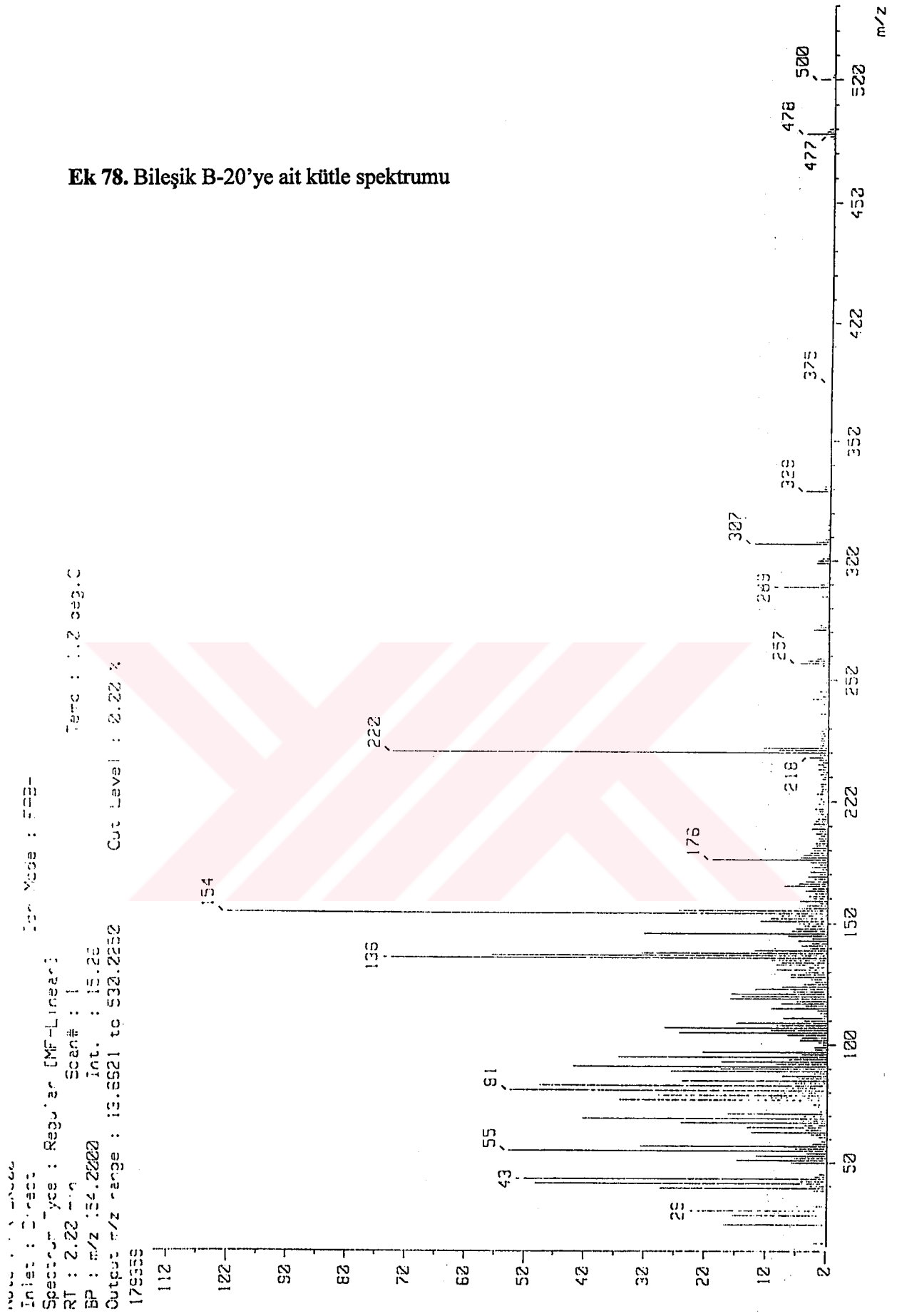
Cut Level : 0.02 %



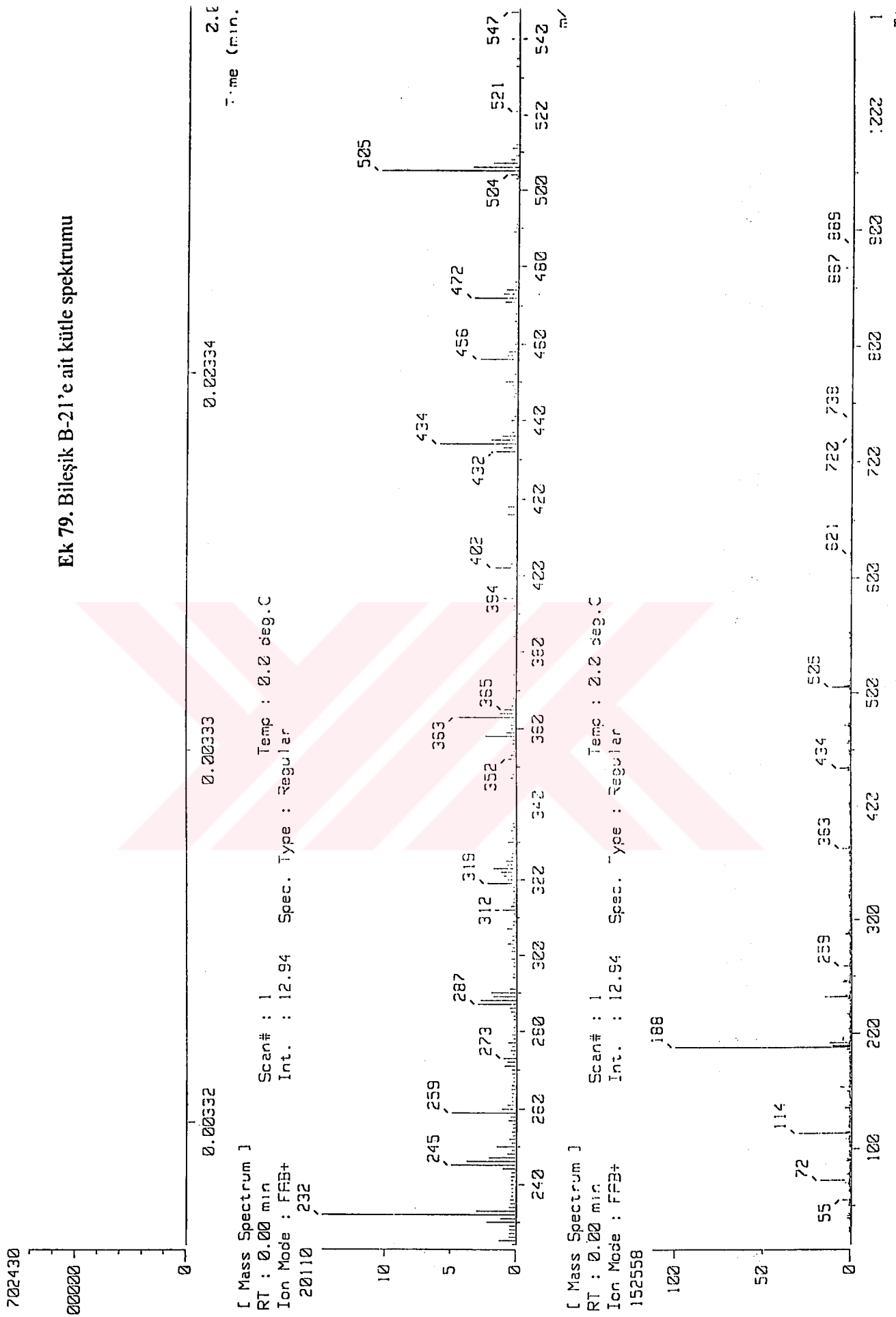
Ek 77. Bileşik B-19'a ait kütle spektrumu



**Ek 78. Bileşik B-20'ye ait kütle spektrumu**

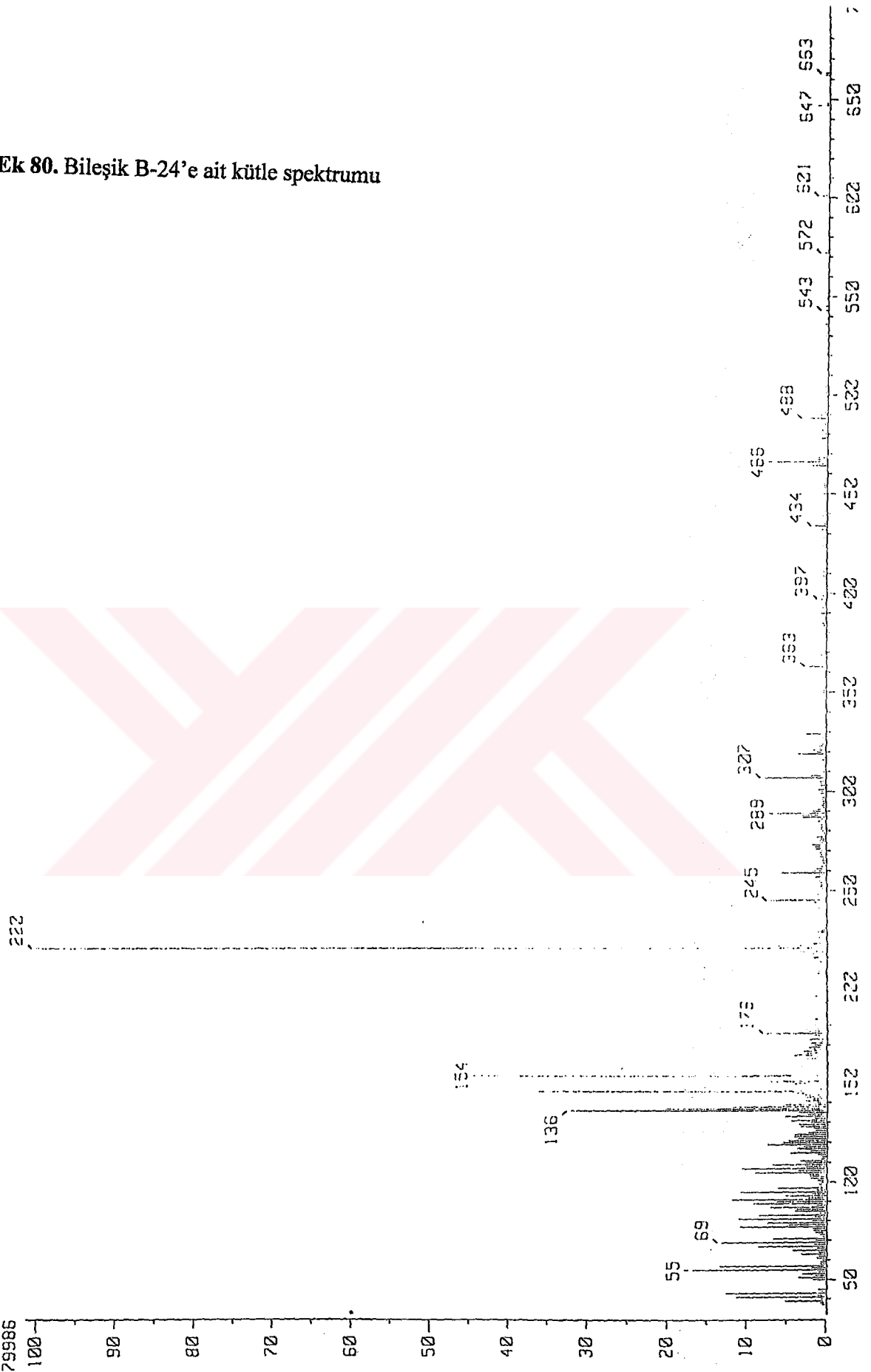


Ek 79. Bileşik B-21'e ait kütle spektrumu



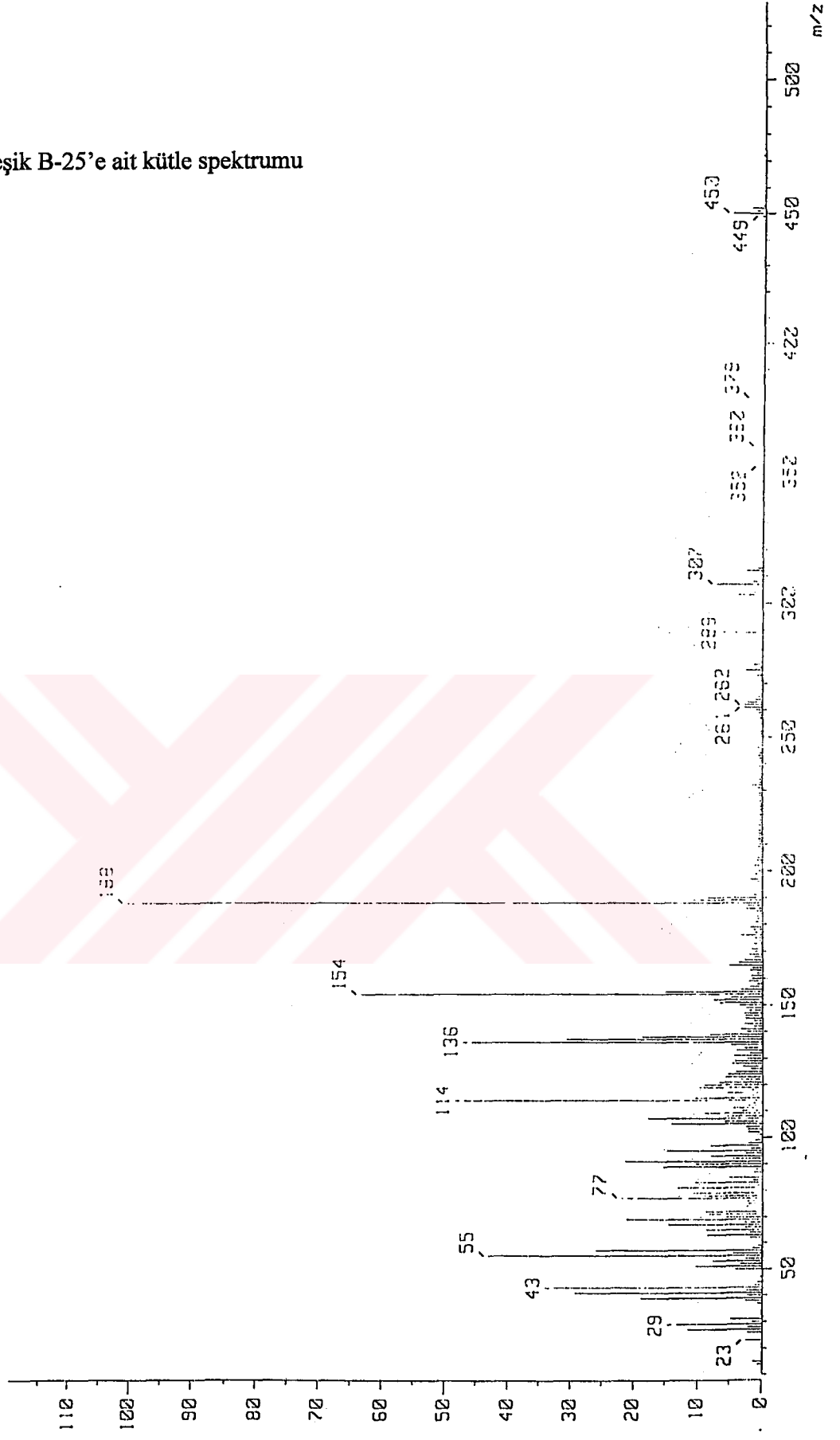
Ek 80. Bileşik B-24'e ait kütle spektrumu

Spectrum Type : Regular [MF-Linear]  
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
BP : m/z 220.0000 Int. : 7.53  
Output m/z range : 32.1125 to 712.1552  
79986 Cut Level : 0.02 %



**Ek 81. Bileşik B-25'e ait kütle spektrumu**

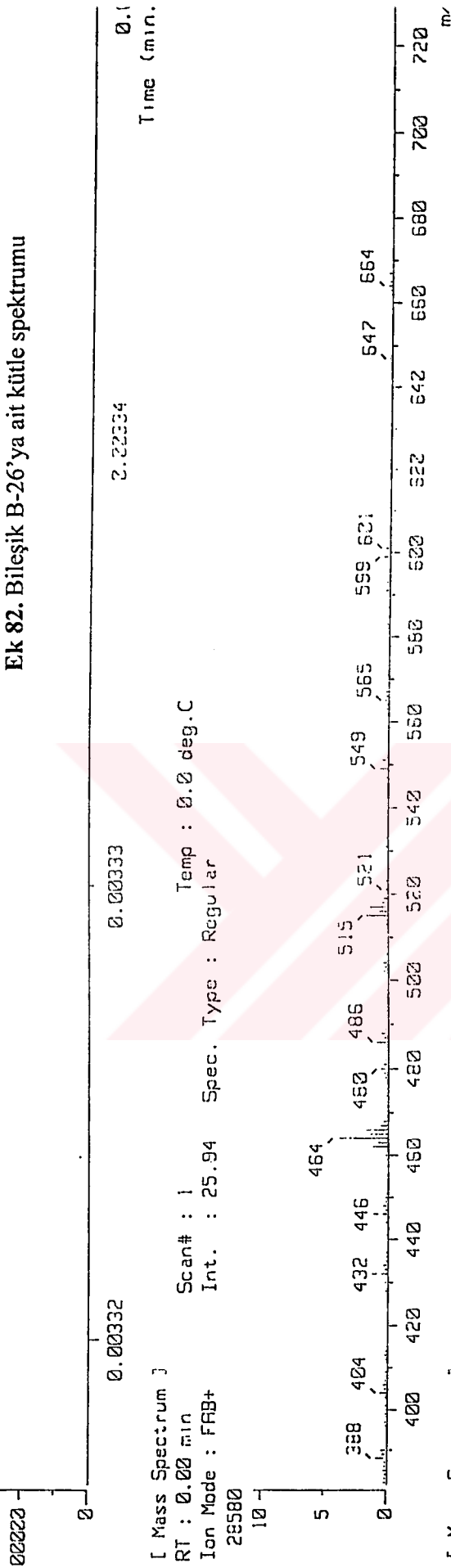
Note : MR-DX300  
Inlet : Direct  
Ion Mode : FID+  
Spectrum Type : Regular (MF-Linear)  
RT : 2.00 min  
Scan# : 1  
BP : m/z 188.0000  
Int. : 20.49  
Output m/z range : 12.2222 to 528.8040  
257265



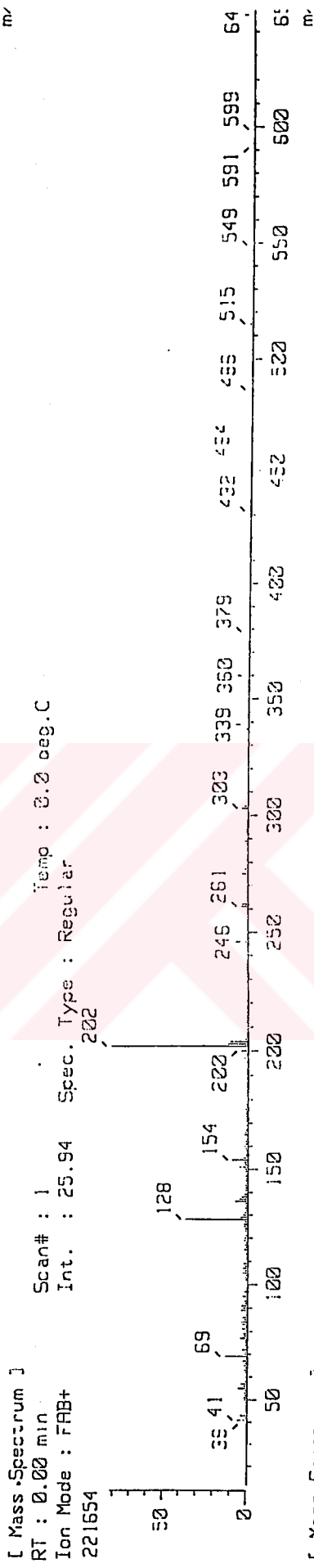


129674

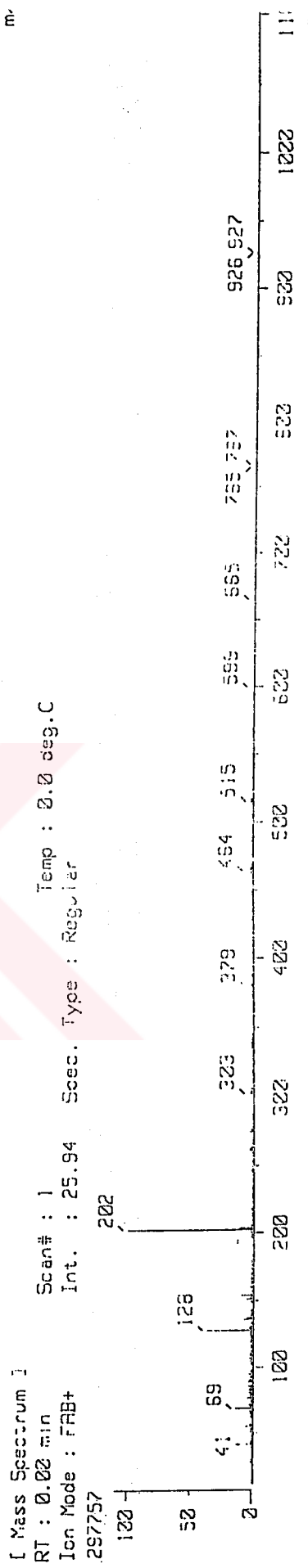
### Ek 82. Bileşik B-26'ya ait kütle spektrumu



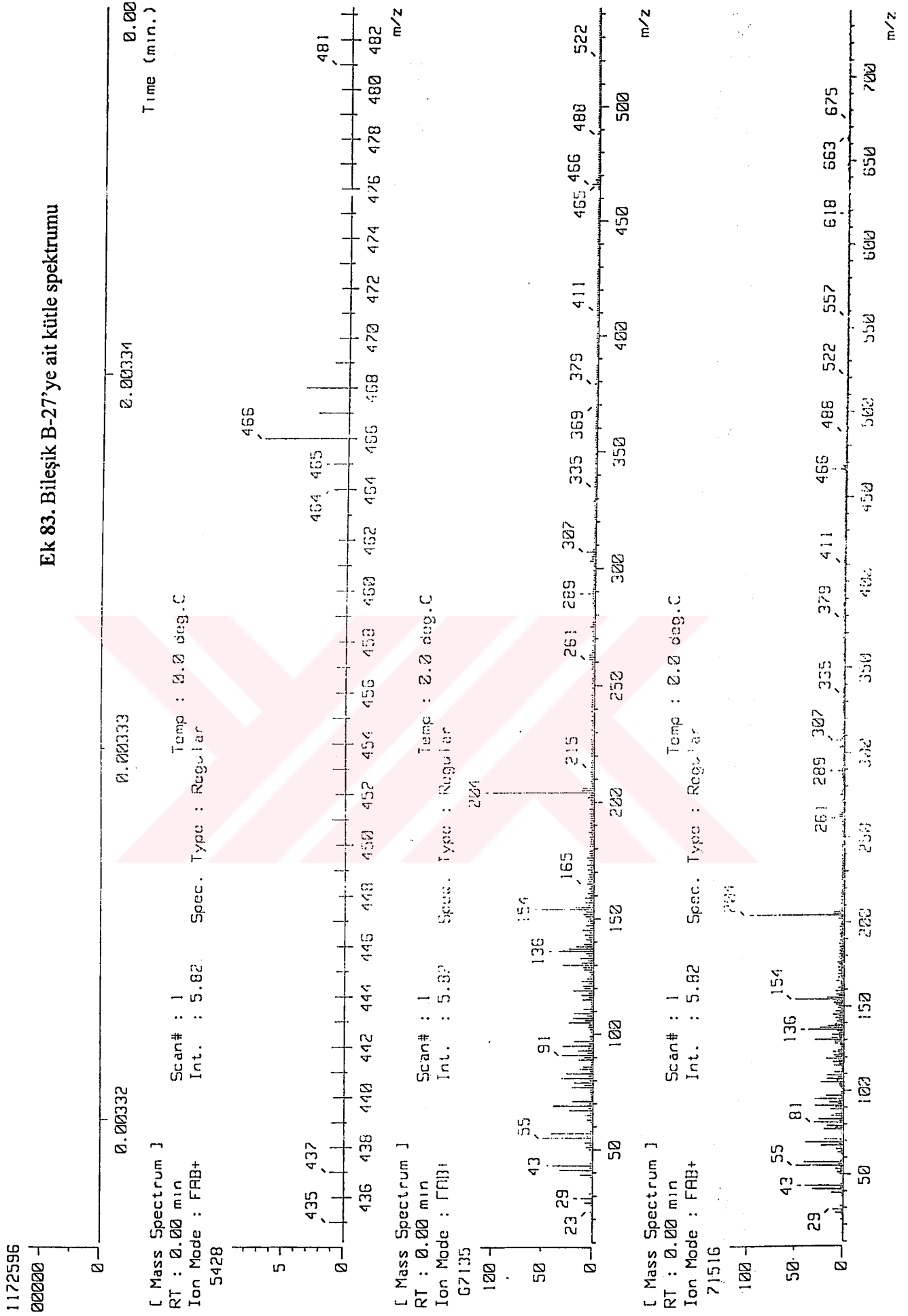
221654



297757



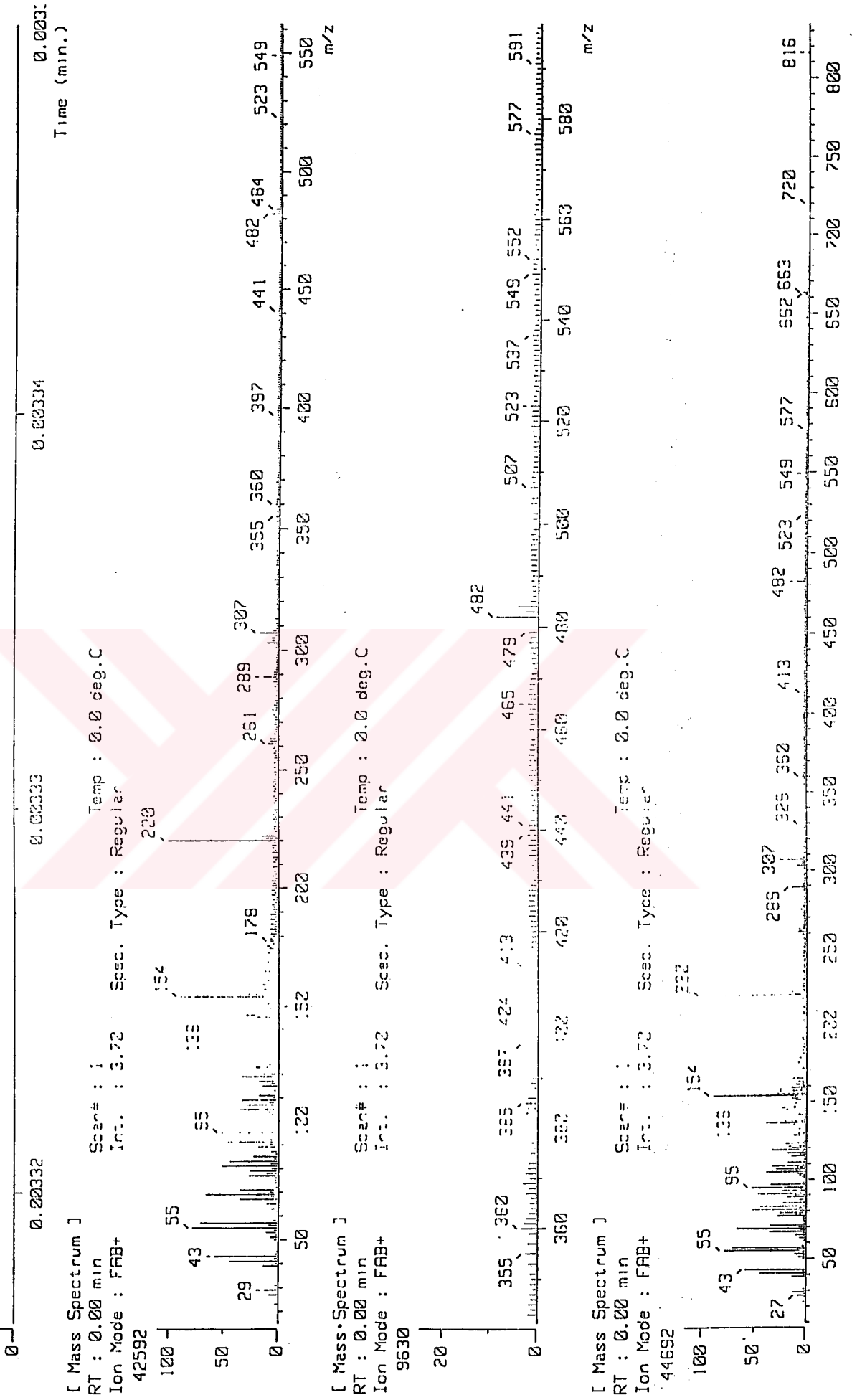
Ek 83. Bileşik B-27'ye ait kütle spektrumu



1173476

00000

### Ek 84. Bileşik B-28'e ait kütle spektrumu



## ÖZGEÇMİŞ

24.07.1972 tarihinde Muğla'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Manisa'nın Salihli ilçesinde tamamladım. 1994 Yılında Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldum. 1996 Yılında Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisansımı tamamladım. Aynı yıl Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda Doktora Programına başladım. 1997 Yılında Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım. 1999 Yılında yedek subay olarak askerlik görevimi tamamladım. Yabancı dilim İngilizcedir. Evliyim ve Efe adında bir oğlum var.