

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

283855

2 - HİDROKSİŞALKON TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz. Selma Saraç

ANKARA — 1984

26

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

2-HİDROKSİŞALKON TÜREVLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz. Selma Saraç

Rehber Öğretim Üyesi
Doç. Dr. A. Altan Bilgin

ANKARA - 1984

İ Ç İ N D E K İ L E R

G İ R İ Ş V E A M A Ç	1
G E N E L B İ L G İ L E R	4
ŞALKONLAR	4
Sentezleri	5
Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	7
Spektral Özellikleri	11
Antibakteriyel ve Antifungal Etkileri	15
PİRAZOLİNLER	18
Sentezleri	19
Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	21
Spektral Özellikleri	24
Antibakteriyel ve Antifungal Etkileri	26
D E N E Y S E L K İ S İ M	28
Sentez Çalışmaları	28
Erime Derecesi Tayinleri	29
İnce Tabaka Kromatografisiyle Kontroller	29
Spektrometrik Kontroller	32
Eleman Analizleri	32
B U L G U L A R	33
T A R T İ Ş M A V E S O N U Ç	49
Ö Z E T	58
S U M M A R Y	59
L İ T E R A T Ü R	60
Ö Z G E Ç M İ Ş	76

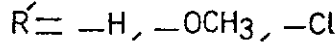
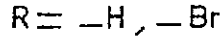
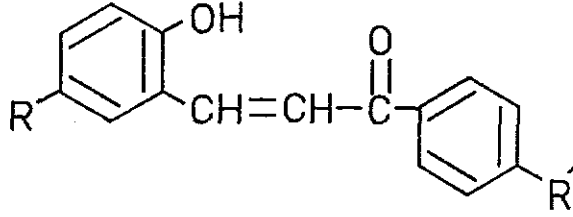
G İ R İ Ő . V E A M A Ğ

Anabilim Dalımızda uzun bir süreden beri antibakteryel ve antifungal aktivitede ilaç geliştirme çalışmaları yapılmaktadır. Bu çalışmalar son yıllarda şalkonlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Çeşitli şalkon bileşiklerinin ve bunlardan hareketle 3,5-difenilizoksazolin, 1,3,5-trifenilpirazolin ve 1-asetil-3,5-difenilpirazolin bileşiklerinin sentezi yapıp, antifungal etkileri incelenmiştir. Bu çalışmalarda sentezi yapılan bileşiklerin genellikle *Torulopsis dattila*, *Candida albicans*, *Candida stellatoidea*, *Candida tropicalis*, *Candida pseudotropicalis*, *Cryptococcus neoformans* gibi maya benzeri ve *Aspergillus niger*, *Microsporum gypseum*, *Penicillium notatum*, *Trichophyton mentagrophytes* gibi miselyum teşkil ederek üreyen funguslar üzerinde etkili oldukları gözlenmiştir (1-6).

Şalkonların antibakteryel ve antifungal etkiye sahip olduklarını ilk defa 1945 yılında Geiger ve Conn (7) ortaya koymuştur. Daha sonra çeşitli araştırmacılar tarafından amino- (8), hidroksi- (9-16), nitro- (12-14) ve haloşalkonların (9-14) antibakteryel ve antifungal etkili ol-

duğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar arasında bazı gelişkili görüşler olmakla beraber antibakteryel etki ile kimyasal yapı arasında bazı bağın tılar belirlenmiştir (9,11,12). Buna karşılık antifungal etki üzerinde henüz yapı-aktivite ilişkileri tespit edilmemiştir.

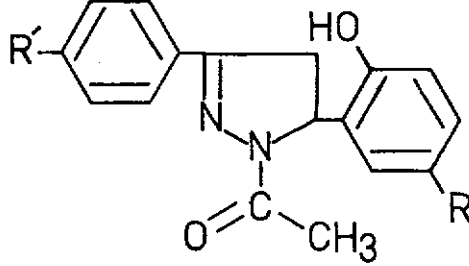
Biz de bu çalışmada Anabilim Dalımızda daha önce yapılan araştırmalara ve literatür bilgilerine dayanarak antifungal aktivite göstereceğini beklediğimiz altı şalkon bileşiğinin sentezini yaptık.



Bu bileşikler, literatürde kayıtlı olup üç tanesi üzerinde (2-hidroksişalkon, 2-hidroksi-5-bromoşalkon, 2-hidroksi-5-bromo-4'-kloroşalkon) antifungal aktivite araştırması yapılarak C.albicans, A.niger, T.mentagrophytes ve T.rubrum'a karşı önemli ölçüde etkili oldukları belirlenmiştir (13,14). Ancak, bu bileşikler üzerindeki literatür bilgilerinde bazı eksiklikler bulunmaktadır. Ayrıca elde edilmeleri için uygulanan metotlarda bazı değişiklikler yapmak suretiyle sentez verimlerinin yükseltilebileceğini gördük. Söz konusu eksiklikleri tamamlayabilmek ve elde edilmiş metot değişikliklerini gerçekleştirmek amacıyla bu bileşikleri literatürde bulunmalarına rağmen tez kapsamına almayı uygun bulduk.

Çalışmalarımızın ikinci bölümünde hazırladığımız şalkonlardan hare

ketle literatürde kayıtlı bulunmayan 1-asetil-3,5-difenilpirazolin yapı_ sında altı bileşiğin sentezini yaptık.



R = -H, -Br

R' = -H, -OCH₃, -Cl

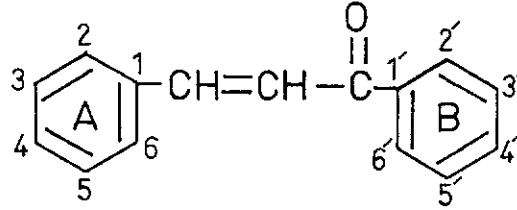
Literatürde 1-asetil-3,5-difenilpirazolinlerin de şalkonlar gibi antibakteryel (17) ve antifungal (18) aktivite gösterdiklerine dair ka_ yıtlar bulunmaktadır. Anabilim Dalımızda daha önce yapılan bir çalışma da bu hususu doğrulamaktadır (4). Biz de bu çalışmada sentezini yaptığı_ mız 1-asetil-3,5-difenilpirazolinlerin antifungal aktivite gösterebile_ ceklerini beklemekteyiz.*

*Sentezini yaptığımız şalkon ve 1-asetil-3,5-difenilpirazolinlerin çe_ şitli küf ve maya benzeri funguslar üzerindeki antifungal aktiviteleri Üniversitemiz Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr.Nuran Yuluğ'un yönetim ve destekleriyle araştırılmaktadır.

GENEL BİLGİLER

ŞALKONLAR

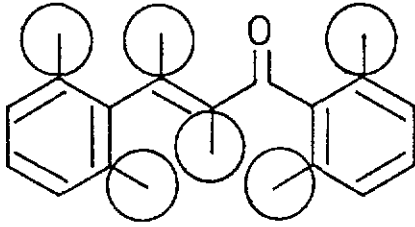
Şalkonlar 1,3-difenilpropenon yapısında bileşiklerdir.



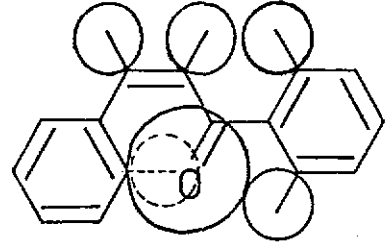
Tabiatta Acanthaceae, Compositae, Leguminosae, Liliaceae, Oxalidaceae, Scrophulariaceae familyası bitkileri başta olmak üzere birçok bitkide bulunurlar. Flavonoid biyosentezinde yer alırlar ve ayrıca pigment olarak rol oynarlar (19). Şalkon yapısındaki maddelerin ilk sentezi 1881 yılında Claisen ve Claparède (20) tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar benzaldehit ve asetofenondan asit katalizör karşısında şalkon elde etmişlerdir. 1896 yılında Kostanecki ve Rossbach'ın (21) aynı maddeyi alkali katalizör kullanarak elde etmelerinden sonra

çeşitli araştırmacılar tarafından değişik sentez yöntemleri kullanılarak çok sayıda şalkonun sentezi yapılmıştır.

Gerek doğal kaynaklardan elde edilen gerekse sentez yoluyla elde edilen şalkonlar trans izomerlerdir. Bunun nedeni, trans izomerlerinde fenil gruplarının birbirlerinden uzak olmaları dolayısıyla, molekülün termodinamik bakımından kararlı kılınmasıdır (22,23).



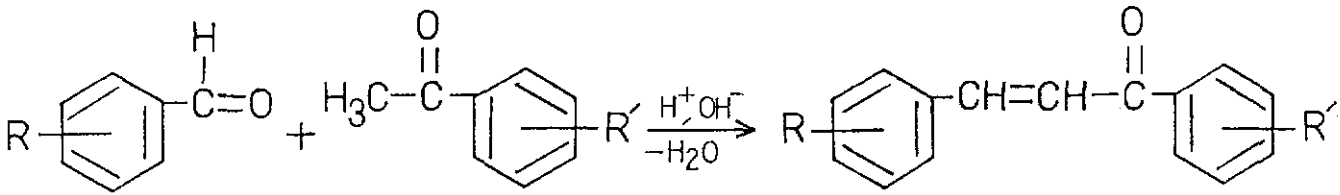
Trans şalkon



Cis şalkon

Sentezleri

Şalkonların sentezi, aldol kondenzasyonunun özel bir şekli olan Claisen-Schmidt reaksiyonuna göre aril-metil ketonların benzaldehit veya süstitüe benzaldehitlerle reaksiyonu ile yapılır (24-26).



Reaksiyon hem asit (20,22,27,28) hem de alkali (21,29-45) katalizörler karşısında yürütülebilirse de alkali ortamda yapılan reaksiyonlar, verimin daha yüksek olması nedeniyle tercih edilir.

Asit katalizör olarak hidroklorik asit ile doyurulmuş asetik anhidrit, fosfor oksiklorür, bor triflorür (28), hidrojen klorürle doyu-

rulmuş metanol (27), hidrojen klorürle doyurulmuş etanol ve hidrojen klorürle doyurulmuş glasyal asetik asit (22) denenmiştir. Asitli ortamda yürütülen reaksiyonlarda şalkonla birlikte yan ürün olarak reçinemsî bileşikler de oluşabilir (22). Ayrıca hidroklorik asit karşısında yürütülen reaksiyonlarda etilenik gruba hidrojen klorür katım ürünleri de meydana gelir (27).

Alkali katalizör olarak metanol veya etanollü ortamda sodyum hidroksit (30-34,41,42), potasyum hidroksit (35-40,43-45) ve sodyum metoksit (29) denenmiştir; ancak bunlardan sodyum metoksidin kullanılışı yaygın değildir. Alkali ortamda yürütülen reaksiyonlarda şalkon yanı sıra halka kapanması nedeniyle flavanonlar da oluşur. Ayrıca -Cannizaro reaksiyonunun da birlikte yürütülmesi dolayısıyla- benzoik asit ve benzil alkol meydana gelebilir (24). Alkali ortamda yürütülen reaksiyonlarda ısıнын ve reaksiyon süresinin etkisi incelenmiş; sıcakta yürütülen reaksiyonların daha kısa sürede tamamlandığı gösterilmiştir (43).

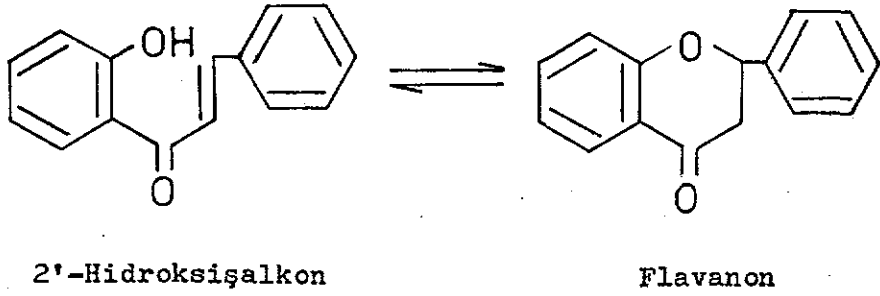
Reaksiyona sokulan aldehit ve aril-metil ketonun hidroksil grupları içermesi yan ürünler oluşumunu artırır ve reaksiyon verimini düşürür. Bu nedenle polihidroksişalkonların sentezlerinde reaksiyona başlamadan önce hidroksil grupları asetillenerek veya benzoillenerek kapatılır; bazen de azot atmosferinde çalışılır (40,43,46,47).

Reaksiyon sonunda oluşan şalkonlar trans durumundadır. Trans izomerinin izo-oktan veya n-pentan içinde UV ışınlaması ile cis izomerine, cis izomerinin ise 280-300°C de kısa bir süre ısıtmak veya benzendeki çözeltilisine hidroklorik asit ilave edilip birkaç dakika kaynatmak suretiyle trans izomerine dönüştürülmesi mümkündür (48,49).

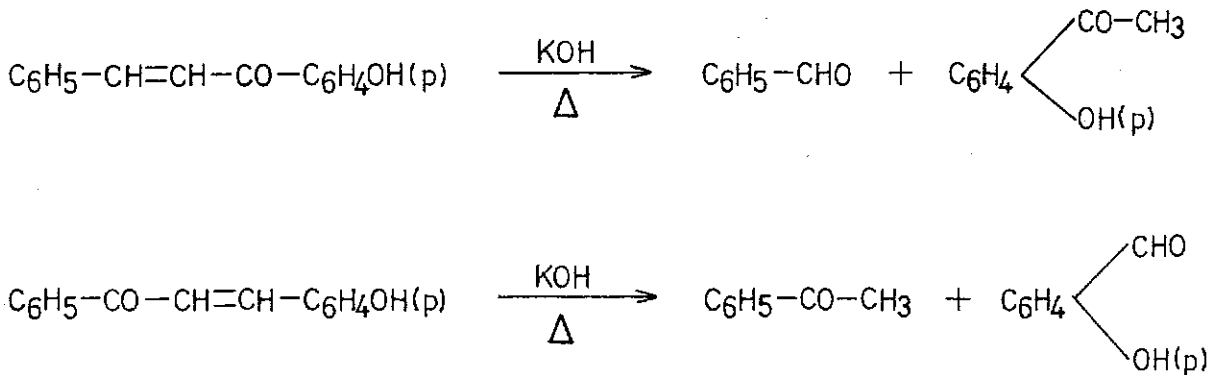
Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Şalkonlar sarı ve turuncu renkte kristalize bileşiklerdir. Derişik asit ve alkalilerdeki çözeltileri açık sarıdan kırmızıya kadar değişen renkler gösterir (30,33,50).

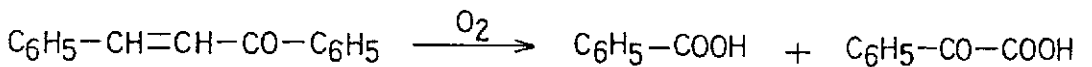
Şalkonlardan asit (40,43,52-54) veya alkali (38,39,43) kataliz ile dihidropiron halkası kapatılarak flavanon elde edilmesi mümkündür.



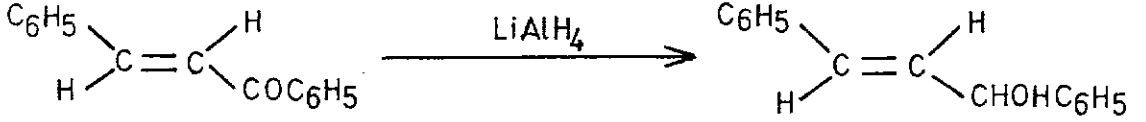
Şalkonlar derişik potasyum hidroksit çözeltisi ile ısıtıldıklarında parçalanarak kendilerini oluşturan aldehit ve aril-metil keton türevlerine ayrışırlar (51).



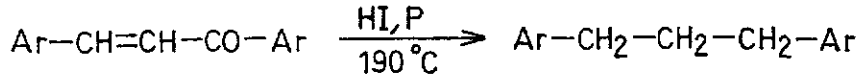
Şalkonların nitrik asitle oksidasyonunda benzoik asit ve benzoilformik asit vererek parçalandıkları gösterilmiştir (20).



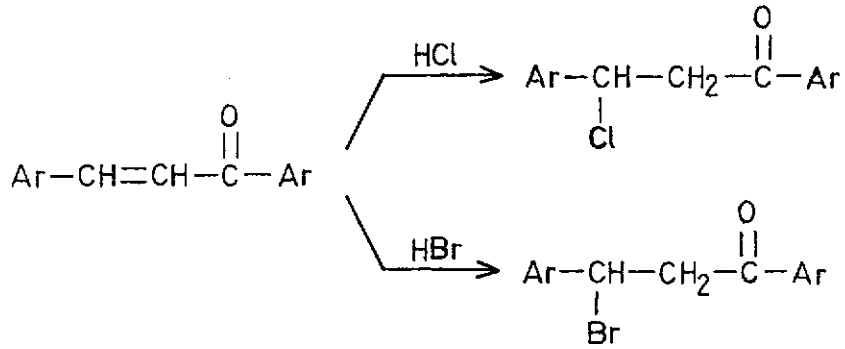
Lityum alüminyum hidrür ile karbonil grubu redüklenerek hidroksil grubuna dönüşür (55).



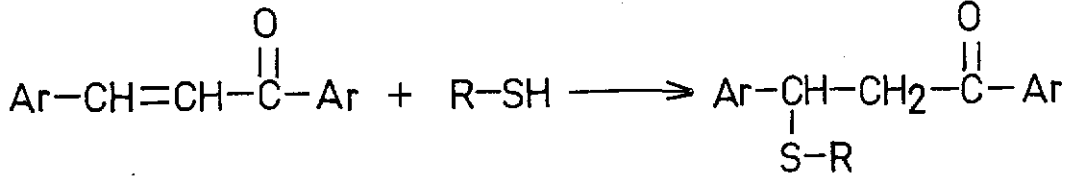
Şalkonlar fosfor karşısında hidroiyodik asit ile ısıtıldıklarında redüklenerek 1,3-difenilpropana dönüşürler (20).



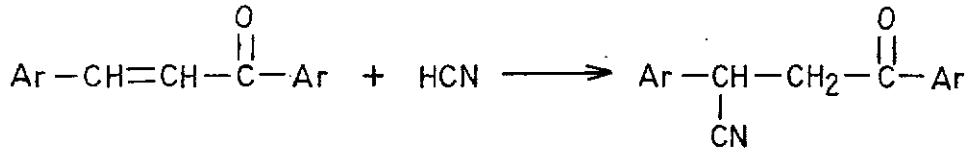
Şalkonlara oda sıcaklığında hidroklorik asit (56,57) veya hidrobromik asit (58) katımı sonucu 3-kloro- ve 3-bromo-1,3-difenilpropan-1-onlar oluşur.



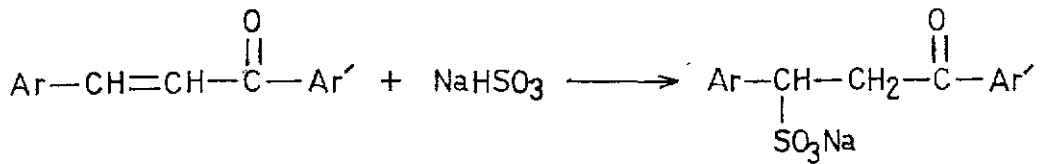
Nicolet'in bir çalışmasında şalkonlar merkaptanlarla reaksiyona sokulduğunda 3-süstitüemerkapto-1,3-difenilpropan-1-on yapısında bileşikler oluştuğu gösterilmiştir (59).



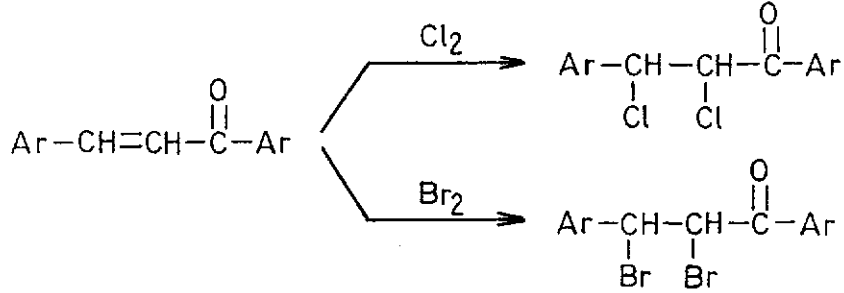
Şalkonlar asit karşısında potasyum siyanür ile reaksiyona sokulduklarında 3-siyano-1,3-difenilpropan-1-on oluştururlar (28).



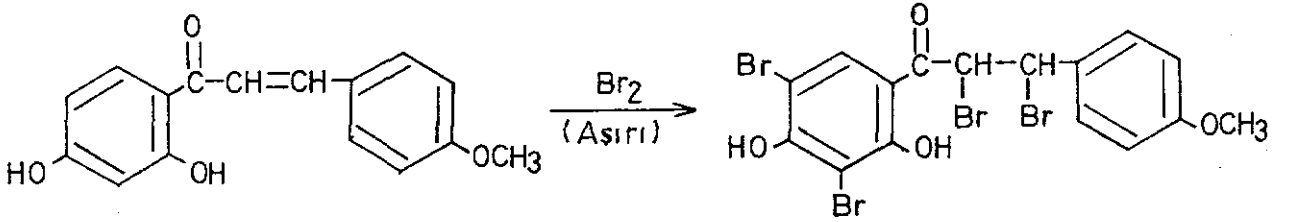
Şalkonlar sodyum bisülfid ile sodyum sülfonat tuzlarını verirler (60).



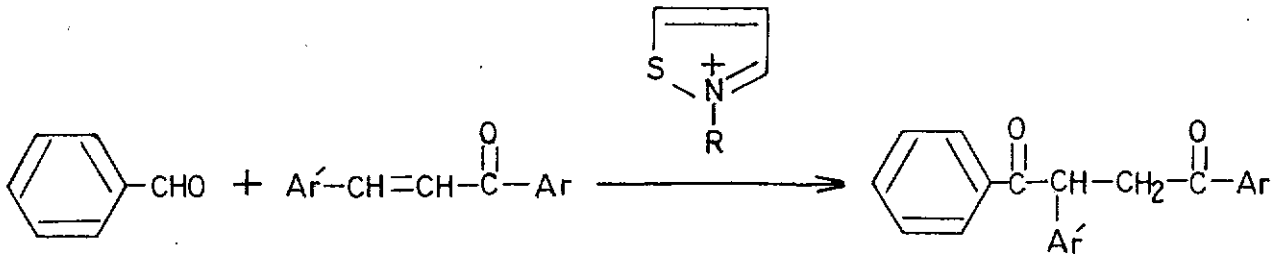
Şalkonlarda etilenik yapıya halojen katımı da incelenmiştir. Goldsmith (61) şalkonların eterli çözeltilerde klorla 2,3-dikloro-, Claisen ve Claparède (20) ise çeşitli çözücüler içinde bromla 2,3-dibromo-1,3-difenilpropan-1-on verdiklerini göstermişlerdir.



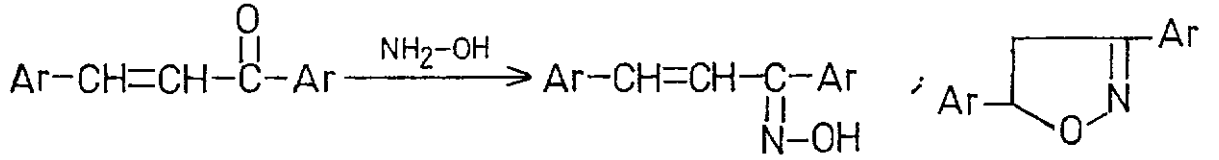
Klinke'nin (62) bir çalışmasında da şalkon ve brom ekimolar miktarlarda reaksiyona sokulduğunda 2,3-dibromo-1,3-difenilpropan-1-on oluştuğu, halkada süstitüsyon olmadığı görülmüştür. Nadkarni'nin (39) aynı konudaki bir çalışmasında ise özellikle hidroksişalkonlar bromun aşırı ile reaksiyona sokulduğunda hem etilenik gruba brom katıldığı, hem de aromatik halkada süstitüsyon olduğu belirtilmiştir.



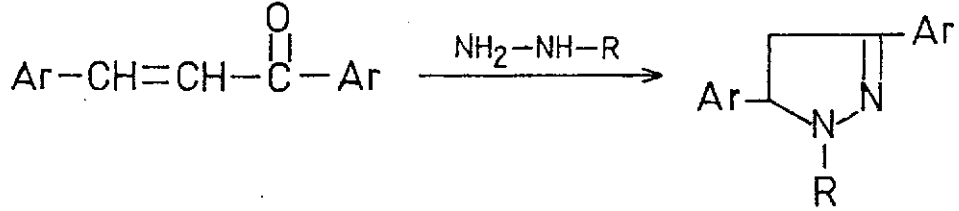
Stetter ve Kuhlmann (63) şalkonlara trietilamin karşısında tiyazolyum tuzlarının katalitik etkisiyle benzaldehit katımını incelemişler ve 1,3-diketonların oluştuğunu göstermişlerdir.



Şalkon bileşiklerinin hidroksilaminle reaksiyonunda oksim türevleri ve bunların siklizasyonu sonucu 3,5-difenilizoksazolinler oluşur (58,64,65).



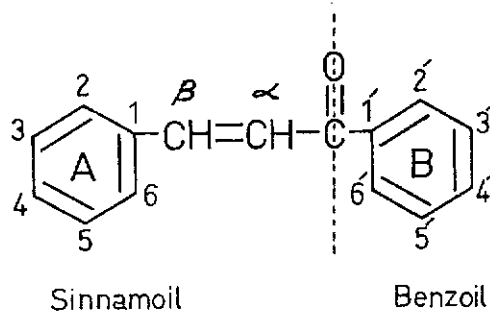
Hidrazin bileşikleriyle 3,5-difenilpirazolinleri verirler (66-68).



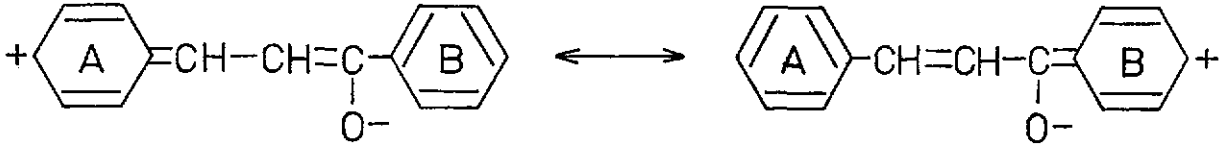
Spektral Özellikleri

UV Spektrumları

Şalkonların UV spektrumlarında 300-390 ve 220-270 nm arasında iki maksimum absorpsiyon gözlenir. Bu maksimumlar sırasıyla Bant-I ve Bant-II olarak tanımlanmaktadır (49,69-74).



300-390 nm arasında olan Bant-I'in önceleri sinnamoil kromoforuna ait olduğu ileri sürülmüşse de, sonradan tüm konjuge sistemi kapsadığı ve rezonans yoluyla oluştuğu ortaya konmuştur. 220-270 nm arasında görülen Bant-II benzoil kromoforuna aittir (49,69,70,73).



Şalkonların UV spektrumlarında 250 nm civarında ara bantlar olarak nitelendirilen ve muhtemelen benzoil ($\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-$) veya benzoilvinil ($\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$) kromoforları nedeniyle oluşan üçüncü bir bant daha vardır. Bu bantlar molekülde düzlemselliğin bozulduğu durumlarda ortaya çıkar. Genellikle cis şalkonlarda ve etilenik köprü ya da 2, 2'-mevkiilerinde süstitüent içeren trans şalkonlarda gözlenir (22,49,73).

1952 yılında Szmant ve Basso (70), Bant-I'i esas alarak süstitüe şalkonların UV spektrumları ile ilgili bazı genel kurallar tespit etmişlerdir:

Halkalardan birinde süstitüent içeren şalkonlarda,

1- Kuvvetli elektron verici gruplar batokromik kaymaya neden olurlar; kayma bu grupların A halkası üzerinde olması halinde fazla, B halkasında olması halinde azdır.

2- Zayıf elektron verici gruplar A halkasında bulduklarında çok küçük bir batokromik kayma oluştururlar; bu grupların B halkasında bulunması halinde batokromik etki görülmez.

3- A halkasında bulunan elektron çekici gruplar büyük hipsokromik kaymalara neden olurlar; B halkasındaki elektron çekici sübstitüentler ise batokromik kaymaya yol açarlar.

Her iki halkada da sübstitüent içeren şalkonlarda,

1- İki sübstitüentin de kuvvetli elektron verici olması halinde batokromik kayma görülür. Kayma miktarı üzerinde B halkasındaki sübs_titüentin rolü yoktur; sonuç sadece A halkasında sübstitüent varmış gibidir.

2- Kuvvetli elektron verici grupların neden olduğu batokromik et_ki, zayıf elektron verici gruplar tarafından azaltılır.

3- Halkalarda elektron çeken grupların bulunması, elektron veren grupların etkilerini gölgeler; fakat B halkasında elektron çekici bir grubun bulunması bu etkiyi önemli ölçüde azaltır.

Ayrıca 2 ve 2'-mevkiilerindeki sübstitüentler önemli ölçüde hipso_kromik kaymaya neden olurlar.

IR Spektrumları

Şalkonların IR spektrumunda karbonil grubu ve etilenik çift bağa ait pikler önemli piklerdir.

Karbonil grubu C=O gerilim piki aseton gibi basit ketonlarda 1720 cm^{-1} civarında gözlenirken, şalkonlarda fenil grubu ve etilenik çift bağla konjugasyon nedeniyle 1660 cm^{-1} civarında görülür (75). Bu pik A ve B halkasına değişik sübstitüentlerin getirilmesi halinde, değişik

frekanslara kayabilir. Şalkon molekülünün 2 veya 2' mevkiine hidroksil gruplarının girmesi halinde daha düşük frekansta ortaya çıkar. Mesela 2-hidroksişalkonda 1639 cm^{-1} de gözlenir (75,76). Silver ve Boykın'ın (77) ve Winecoff ve Boykın'ın (78) bulgularına göre A halkasının 4-numaralı mevkiinde kuvvetli elektron çekici grupların bulunması halinde C=O gerilim piki daha yüksek, elektron verici grupların bulunması halinde ise daha düşük frekanslarda gözlenir. Yine Silver ve Boykın (77) tarafından cis ve trans şalkonların karbonil gruplarına ait C=O gerilim frekansları incelenmiş; kloroformda alınan spektrumlarında cis izomerin 1665 cm^{-1} de, trans izomerin ise 1639 cm^{-1} de pik verdiği bildirilmiştir.

Şalkonların IR spektrumunda $1667-1429 \text{ cm}^{-1}$ arasındaki bölgede etilenik grup ve aromatik halka gerilim pikleri gözlenir. Yapı tayininde spektrumun $1667-1282 \text{ cm}^{-1}$ ve $980-962 \text{ cm}^{-1}$ arasındaki bölgeleri de önemlidir. Bu bölgelerden ilkinde trans etilene ait düzlem içi, ikincisinde ise düzlem dışı C-H deformasyon titreşimlerine ait pikler bulunur. Ancak düzlem içi C-H deformasyon titreşimleri aynı bölgede aromatik C-H deformasyon titreşimlerinin bulunması nedeniyle yapı tayininde fazla kullanılmaz (71).

NMR Spektrumları

Süstitüe olmamış şalkonların NMR spektrumunda A ve B halkalarına ait protonlar sırasıyla 6.50-7.50 ppm ve 6.30-8.00 ppm arasında pik verirler. Bu pikler girişim yapabilir. Etilenik çift bağın α -hidrojeni 6.70-7.40 ppm, β -hidrojeni ise 7.30-7.70 ppm arasında gözlenir (79).

A halkasında 4-mevkiine nitro grubu gibi elektron çeken gruplar getirildiğinde α ve β protonlarına ait pikler sırasıyla 7.65 ve 7.81 ppm'e kadar kayar; dimetilamino gibi elektron veren sübstitüentler getirildiğinde ise bu pikler 7.31 ve 7.77 ppm de görülür (79).

Antibakteryel ve Antifungal Etkileri

Şalkon yapısındaki bileşikler antibakteryel ve antifungal özellik gösterirler (7-16,80-82). Bu bileşiklerin antimikrobiyal etkilerinin taşıdıkları α , β -doymamış keton yapısından kaynaklandığı bildirilmektedir (7,8,13,80).

1945 yılında Geiger ve Conn (7) aralarında şalkonun da bulunduğu α , β -doymamış ketonların *Staphylococcus aureus*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Proteus vulgaris* gibi bakterilerle, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Ceratostomella ulmi* ve *Trichoderma*, *Rhizopus* türü bazı funguslar üzerindeki etkilerini incelemişler; şalkonun antibakteryel ve antifungal etkiye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır.

Ishida ve arkadaşlarının (80) yaptıkları bir çalışmada şalkon yapısının *Staphylococcus aureus* gibi bakterilerle *Escherichia coli*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans*, *Willia anomala*, *Torula utilis*, *Aspergillus usami* ve *Penicillium chrysogenum* gibi funguslar üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Daha sonraki yıllarda sübstitüe şalkonlar üzerinde de çalışılmış ve bazı amino- (8), hidroksi- (9,15), nitrohidroksi- (9,12-14) ve haloşalkonların (9-12,14) çeşitli gram pozitif ve gram negatif bakteri-

lere karşı etkili olduğu tespit edilmiştir.

Schraufstatter ve Deutsch (9) bakteriostatik aktivite ile yapı arasında ilişki kurarak en aktif bileşiklerin 2-hidroksişalkonlar olduğunu, sadece A halkasında sübstitüent bulunması halinde bakteriostatik etkinin önemli ölçüde yüksek olduğunu ve ikiden fazla hidroksil grubunun bulunması halinde aktivitenin azaldığını öne sürmüşlerdir.

Aynı araştırmacılar, 1949 yılında yaptıkları çalışmalarda ise çifte bağın redüksiyonunun bakteriostatik etkiyi yok ettiğini, karbonil grubunun alkole redüklenmesi halinde aktivitenin azaldığını, α -mevkiinden metoksil, metil, amino veya hidroksil gruplarıyla sübstitüsyonun aktiviteyi azalttığını veya tamamen yok ettiğini, β -mevkiinden metoksil, metil ve amino gruplarıyla sübstitüsyonun ise aktiviteyi değiştirmedeğini, α -mevkiinden nitro ve brom, β -mevkiinden hidroksil sübstitüsyonunun aktiviteyi artırdığını ortaya koymuşlardır (11).

1967 yılında Gabor ve arkadaşları (12), Schraufstatter ve Deutsch'un görüşlerine zıt olarak 4-hidroksişalkon türevlerinin daha aktif olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacıların görüşlerine göre:

1- Nitro grubunun halka üzerindeki yeri önemli değildir.

2- A halkasına halojen sübstitüsyonu aktiviteyi artırır. Halojenlerden florun sübstitüsyonu, brom ve klora göre daha aktif bileşikler oluşturur.

3- Halkada 2-mevkiine sübstitüsyon aktiviteyi düzenli artırırken 4-mevkiine sübstitüsyon bazen artırır.

4- 3-Nitrosalisilaldehitten hazırlanan tüm şalkonlar aktiftir. Bu

görüş Schraufstätter ve Deutsch (9) ve diğer araştırmacıların (15) 2-hidroksi- sübstitüsyonunun aktiviteyi artırdığı görüşüyle uyumludur.

Şalkonla, şalkon bileşiğinin sentezinde kullanılan aldehit bileşiğinin antimikrobiyal etkisi arasında bir ilişki vardır. Schraufstätter ve Deutsch'un (9) bir çalışmasında aldehitin aktif olduğu hallerde şalkon bileşiğinin de aktif olduğu gözlenmiştir. Sentezde kullanılan arilmetil ketonla şalkon bileşiği arasındaki benzer ilişki ise çok zayıftır.

Geiger ve Conn'un (7) yukarıda belirtilen çalışmalarından sonra uzun bir süre şalkonların antifungal etkileri üzerinde fazla çalışılmamıştır. 1972 yılında Gasha ve arkadaşları (14) aralarında 2-hidroksişalkonun da bulunduğu hidroksi- ve nitroşalkonların *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *T.rubrum*'a karşı antifungal etkilerini incelemişler; genel olarak bu bileşiklerin *Trichophyton*'lara karşı aktif olduklarını, α -brominasyonla aktivitenin arttığını ve her iki benzen halkasında birer hidroksil grubu içeren şalkonların ise inaktif olduğunu tespit etmişlerdir.

Bhat ve arkadaşlarının (13) aynı yıl yaptığı bir çalışmada ise 5-bromo- ve 5-nitrosalisilaldehitten hareketle hazırlanan şalkonların *Candida albicans*, *Trichopyton rubrum* ve *T.mentagrophytes*'e karşı etkileri incelenmiş ve söz konusu bileşiklerin *Trichophyton* türü funguslara etkili oldukları gösterilmiştir.

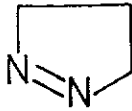
Anabilim Dalımızda yapılan çalışmalarda da sentezi yapılan bazı şalkonların *Candida albicans*, *C.stellatoidea*, *C.tropicalis*, *C.pseudotropicalis*, *Cryptococcus neoformans*, *Torulopsis dattila* gibi maya ben-

zeri, ve *Aspergillus niger*, *Microsporum gypseum*, *Penicillium notatum*, *Trichophyton mentagrophytes* gibi miselyum teşkil ederek üreyen fungus_ lar üzerinde antifungal etki gösterdikleri gözlenmiştir (1-4,6).

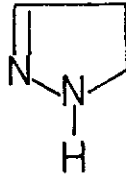
PİRAZOLİNLER

Pirazolinler üzerinde ilk çalışmalar 1884 yılında Curtius ve Wirsing'in (83) akroleinin hidrazin hidrat ile reaksiyonundan pirazo_ lin sentezini yapmasıyla başlar. 1885 yılında Knorr ve Blank (84) 1,3-difenil-5-metilpirazolun redüksiyonu ile 1,3-difenil-5-metilpirazolini, 1887 yılında Fischer ve Knoevenagel (85) ise akrolein ve fenilhidrazinin reaksiyonundan 1-fenilpirazolini elde etmişlerdir. Bu ilk çalışmalardan sonra çok sayıda pirazolin türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

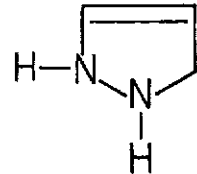
Pirazolinler 1-pirazolin, 2-pirazolin ve 3-pirazolin olmak üzere üç tautomerik şekil gösterirler (86). Literatürde bu tautomerik şekil_ ler arasında bir denge bulunduğu dair bir kayıt bulunmamakla beraber bazı durumlarda mesela piroliz reaksiyonları sırasında izomerizasyon olduğu bildirilmektedir (87,88).



1-Pirazolin



2-Pirazolin

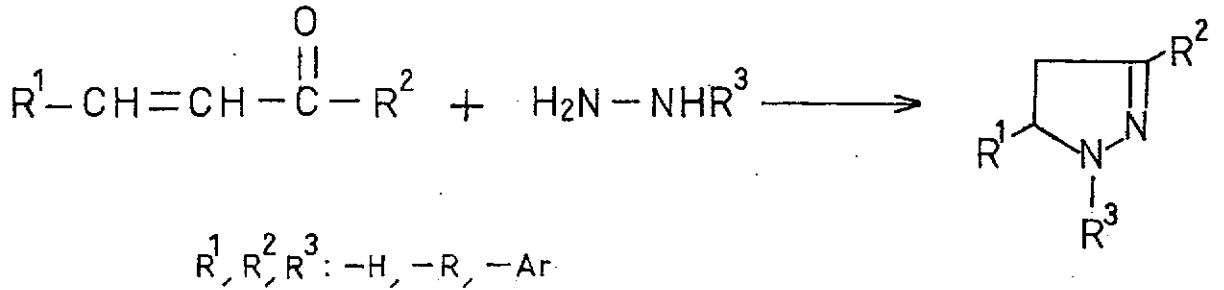


3-Pirazolin

Bizim çalışmalarımızda sentezini yaptığımız bileşikler 2-pirazolin yapısında olduğu için sadece bu izomer üzerinde durulacaktır.

Sentezleri

2-Pirazolinlerin elde edilmelerinde en yaygın olarak kullanılan yöntem hidrazin hidrat veya hidrazin türevlerinin α, β -doymamış aldehit veya ketonlarla reaksiyonuna dayanır.



Reaksiyon çok değişik şartlarda yapılabilir. Nitekim literatürde metanol içinde oda sıcaklığında (89), dietil eter içinde soğukta (90), dietil eter içinde oda sıcaklığında (83), etanol içinde oda sıcaklığında (91), etanol içinde sıcakta (92-96), etanol-asetik asit karışımında oda sıcaklığında (97), etanol-asetik asit karışımında (98), glasyal asetik asitli ortamda değişik sıcaklıklarda (41,67,68,93,95-97,99-103), seyreltik etanol içerisinde sodyum asetat karşısında (104,105), seyreltik etanol içerisinde potasyum asetat karşısında değişik sıcaklıklarda (106), seyreltik sodyum hidroksit çözeltisi içerisinde sıcakta (107), sülfürik asit içerisinde (108), dimetilformamid içerisinde sıcakta (109), benzen veya ksilen içerisinde ısıtmak suretiyle (110) ve ilkel maddelerin herhangi bir çözücü kullanılmaksızın doğrudan doğruya ısıtılmalarıyla (83) yürütülen sentez yöntemleri kayıtlıdır.

Arilhidrazinlerin α, β -doymamış aldehit veya ketonlarla reaksiyonda ara ürünün hidrazon olduğu bilinmektedir. Nitekim çeşitli araştırmacılar tarafından önce hidrazonlar elde edilip daha sonra bunların doğrudan doğruya veya asetik asitli ortamda ısıtılmasıyla pirazolinler elde edilmiştir (66,99). Ara ürün olarak oluşan hidrazonun kararlılığı üzerinde karbonil bileşiği ve hidrazin bileşiği üzerindeki süstitüentlerin önemli etkileri olduğu (66), $R-CH=CH-CO-R'$ yapısında R' ile gösterilen kısım hidroksifenil veya alkiloksifenil olduğunda hidrazonun kararsız, nitrofenil olduğunda ise kararlı olduğu (97), hidrazin bileşiğinin süstitüe arilhidrazin yapısında bulunması halinde de hidrazonun kararlı olduğu bildirilmektedir (106). Hidrazonun kararlı olması halinde halka kapanması reaksiyonu daha yavaş yürür; kararsız olduğu durumlarda ise doğrudan pirazolin halkası oluşur ve ara ürünü izole etmek mümkün olmaz (66,67,69). Hidrazin hidrat veya alifatik hidrazin bileşikleriyle yürütülen reaksiyonlarda ara ürün olan hidrazonun elde edilmesi mümkün değildir, doğrudan halka kapanır (83).

Literatürde pirazolinlerin sentezi için hidrazin bileşiklerinin α, β -doymamış nitriller, β -haloketonlar, β -aminometilketonlar, oksiranlar, aziridinler ve α -epoksiketonlarla reaksiyonuna, diazoalkanların etilenik bileşiklere katımına, asetilenik bileşiklere azometin imin katımına, pirazollerin redüksiyonuna ve pirazolidinlerin oksidasyonuna dayanan yöntemler de kayıtlıdır. Fakat bu yöntemlerin uygulanışı hidrazin bileşiklerinin α, β -doymamış aldehit veya ketonlarla reaksiyonları kadar yaygın değildir (83).

1-Numaralı mevkiide asetil grubu taşıyan pirazolinlerin sentezi iki şekilde yapılmaktadır. Bu yöntemlerden ilki önce 1-numaralı mevkii

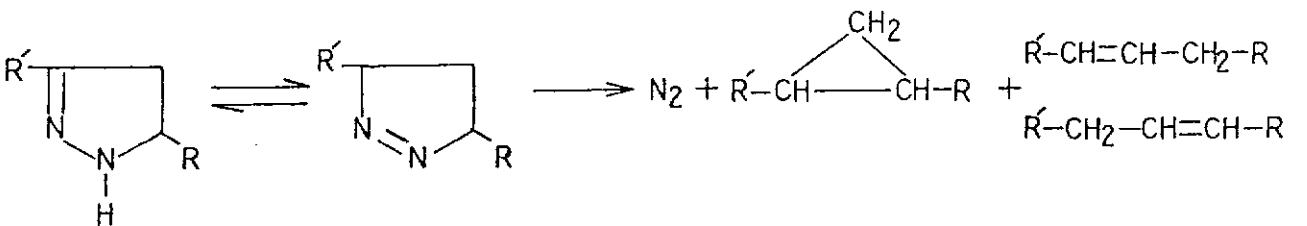
de sübstitüent taşımayan pirazolinlerin elde edilmesi ve bu bileşiklerin daha sonra asetillenmesine dayanır. Asetilasyon işlemi, değişik asetik asit (93,96) veya asetik anhidrit (93,95) ile ısıtılarak yapılmaktadır. İkinci yöntemde ise hidrazin hidrat ve karbonil bileşiği asetik asit içinde ısıtılır (68,93,95,96).

Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Sübstitüe olmamış pirazolin kuvvetli bazik özellik gösteren, renksiz bir sıvıdır. Sübstitüe pirazolinler ise genellikle katı halde bulunurlar (83).

Pirazolinler Knorr testine olumlu cevap verirler. Bu teste göre bir damla ferri klorür ve kromik asit, nitroz asit veya benzeri oksidasyon ajanlara pirazolin yapısındaki numunenin değişik sülfürik asitteki çözeltisine ilave edildiğinde mavi renk oluşur. Reaksiyon çok duyarlı olup eser miktarda pirazolin bulunması halinde dahi olumlu sonuç alınır (101,111). Pirazolinler genellikle floresan özellik gösterirler ve tanınmalarında bu özellikten yararlanılabilir (106,107).

1-Numaralı mevkiide sübstitüent içermeyen pirazolin türevleri pirolize tabi tutulduğunda her iki azot atomu da eliminasyona uğrar; iki izomerik olefin ve siklopropanlar oluşur. Reaksiyon 1888 yılından beri bilinmektedir (112). Dekompozisyona uğrayan bileşik 2-pirazolin türevi ise reaksiyon "Kishner-Wolff siklopropan sentezi" olarak bilinir (68).

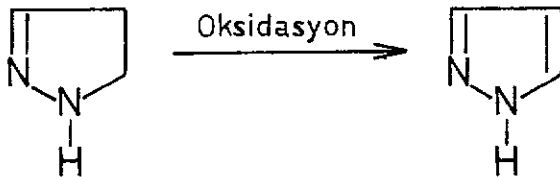


Pirolizde ortofosforik asit (68), potasyum hidroksit (68,92), di_ potasyum hidrojen fosfat, sodyum karbonat ve sodyum asetat (68) gibi katalizörler kullanılabilir. 3,5-Difenil-2-pirazolinin dekompozisyonu üzerinde yapılan bir çalışmada ise alkali katalizörlerin kullanılması halinde siklopropan veriminin yüksek olduğu belirtilmektedir (68).

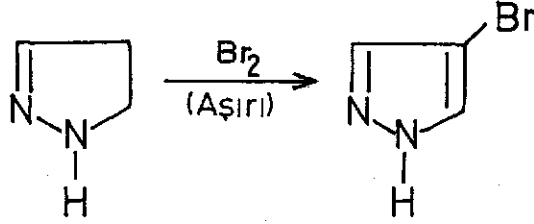
Piroliz pirazolin bileşiğinin erime noktası civarında, yağ banyo_ su sıcaklığında, atmosfer basıncında veya alçak basınçta olabilir (113). Bununla beraber Smith ve Howard'ın yaptığı bir çalışmada alçak basınçta ve düşük sıcaklıkta yapılan piroliz reaksiyonlarında piroliz ürünleri yanında pirazol türevlerinin de oluştuğu gösterilmiştir (87).

1-Asetil-2-pirazolin türevlerinin pirolizinde de aynı ürünlerin oluştuğu ancak piroliz öncesi bir desasetilasyon kademesinin bulunduğu gösterilmiştir (68).

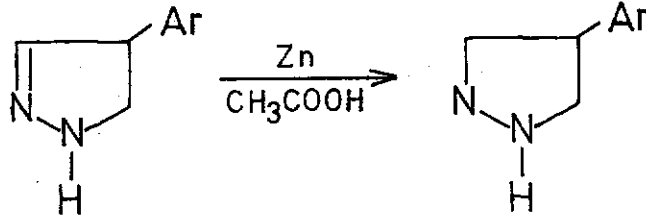
Pirazolinlerin brom (87,111,113-116), potasyum ferrisiyanür (117), ferri klorür (111), nitrik asit (118), kromik oksit (114), cıva oksit (114), cıva asetat (114), potasyum permanganat (87,119,120), kurşun tetraasetat (107), mangan dioksit (121), gümüş nitrat (104) ve perase_ tik asit veya perbenzoik asit (121) gibi oksidasyon ajanlarıyla oksit_ lenerek pirazollere dönüştüğü bildirilmektedir.



Brom ile oksidasyonda, bromun aşırısının kullanılması ve pirazolin halkasının 4-numaralı mevkiinde süstitüent bulunmaması halinde 4-bromo_pirazol türevleri oluşur (96,114,116).



Pirazolinler redüklendiklerinde pirazolidinler oluşur; redüksiyon asetik asitli ortamda çinko ile yürütülebilir (122).



1-Numaralı mevkiide süstitüent içermeyen pirazolinler sulu formaldehit ve metanol karışımı ile muamele edildiklerinde N-hidroksimetilpirazolinleri, sekonder amin ve formaldehit ile ısıtıldıklarında ise N-Mannich bazlarını oluştururlar (95).

Pirazolinler aseton içinde potasyum karbonat varlığında alkil halojenürlerle 1-numaralı mevkiiden alkillenirler. Çeşitli açılama ajanları ile açılasyonları ve sülfonil klorürlerle sülfonlanmaları mümkündür. Fenilizosiyanat ve fenilizotiyosiyanatlarla katım sonucu üre türevlerini, asit ortamda sodyum nitrit ile 1-nitrozo türevlerini oluşturdukları da bilinmektedir (96).

Spektral Özellikleri

UV Spektrumları

Pirazolinlerin UV spektrumu üzerinde Wiley ve arkadaşları (71) tarafından yapılan ayrıntılı çalışmalar sonunda 1-numaralı mevkiide sübtitüent taşımayan pirazolinlerin 240 nm de, 1-fenilpirazolinlerin ise 240 nm deki banda ek olarak 280 nm de ikinci bir bant verdikleri bildirilmektedir. Bu araştırmacılara göre halkanın 3-numaralı mevkiide ikinci bir fenil grubu ile sübtitüe olması halinde 280 nm deki bant 354 nm ye doğru kayar. Halkanın 5-numaralı mevkiiden üçüncü bir benzen halkası ile sübtitüsyonunun yukarıda sözü edilen bantları etkilemediği bildirilmektedir. Wiley ve arkadaşlarına göre 240 nm deki bant pirazolin halkasının ve 3-numaralı mevkiilerinde bulunan benzen halkaları üzerindeki sübtitüentlere karşı çok duyarlıdır. Laude ve Khanh'ın (123) bulguları da Wiley ve arkadaşlarını teyit etmektedir.

240 nm deki bandın hangi kromofordan kaynaklandığı konusunda literatürde herhangi bir kayıt bulunmamaktadır. 354 nm deki bandın ise Tishchenko (94) tarafından $Ar(1)-\bar{N}-\bar{N}=C-Ar(3)$ kromoforundan ileri geldiği öne sürülmüştür.

1-Açıl-3,5-difenilpirazolinlerin UV spektrumlarında 290 nm civarında maksimum absorpsiyon görüldüğü bildirilmektedir (96).

IR Spektrumları

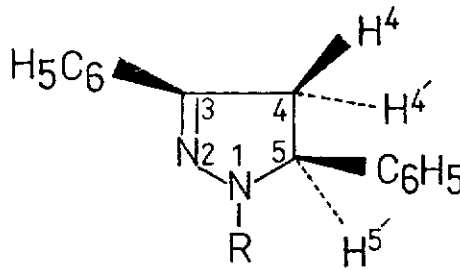
1-Numaralı mevkiide sübtitüent taşımayan pirazolinlerin IR spektrumunda $3484-3413\text{ cm}^{-1}$ arasında N-H gerilim piki gözlenir (124,125). Wiley ve arkadaşları tarafından (71) 1,3,5-triarilpirazolinlerin 1601-

1595 cm^{-1} arasında C=N gerilim, 1505-1495 cm^{-1} arasında aromatik halka C=C gerilim, 1330-1320 cm^{-1} arasında Ar-N¹ gerilim, 1160-1090 cm^{-1} arasında C⁵H-N¹ gerilim, 694-688 cm^{-1} arasında C⁵-H deformasyon piki verdikleri bildirilmektedir. Laude ve Khanh (123) çalışmalarında yukarıdaki bulguları doğrulamaktadır.

1-Numaralı mevkiide fenil grubu yerine açıl grubu taşıyan bileşiklerde ise 1680-1650 cm^{-1} arasında C=O gerilim piki gözlenir (96).

NMR Spektrumları

Pirazolin türevlerinde halka karbonlarına bağlı hidrojenlerin mesela 4-numaralı mevkiide süstitüent taşımayan bileşiklerde karbona bağlı iki hidrojen, 5-numaralı mevkiide süstitüent taşımayan bileşiklerde bu karbona bağlı iki hidrojenin manyetik karakterlerinin farklı olduğu ve H⁴, H^{4'} veya H⁵, H^{5'} şeklinde gösterilen bu protonların birbirinden farklı kimyasal kayma değerlerine sahip oldukları bildirilmektedir. Bu protonlara ait pikler çift dublet şeklinde görülür (123, 126,127).



3,5-Difenilpirazolinlerin spektrumlarında H⁴, H^{4'} ve H^{5'} protonları sırasıyla 3.23, 3.30 ve 4.80 ppm de; 1,3,5-trifenilpirazolinlerin spektrumlarında ise aynı protonların sırasıyla 3.09, 3.78 ve 5.25 ppm

civarında pik verdikleri bildirilmektedir (123,127,128).

1-Asetil-3,5-difenilpirazolinlerin spektrumlarında ise H⁴ 3.14, H^{4'} 3.71, H^{5'} ise 5.56 ppm de pik verir. 3-Numaralı mevkiideki fenil grubuna ait protonların 7.25-7.45 ve 7.60-7.80 ppm civarında, 5-numaralı mevkiideki fenil grubuna ait protonların 7.25 ppm civarında, asetil grubundaki -CH₃ protonlarının ise 2.41 ppm de pik verdikleri bildirilmektedir (126).

Antibakteryel ve Antifungal Etkileri

Kost ve arkadaşlarının (17) 1959 yılında yaptığı bir çalışmada bazı 1-açıl-3,5,5-trialkilpirazolinlerin Staphylococcus, Streptococcus hemolyticus, Salmonella typhi, Corynebacterium diphtheriae, Shigella dysenteriae, Mycobacterium tuberculosis gibi bakterilerle Microsporum, Trichophyton, Actinomyces, Axorion ve maya benzeri funguslar üzerindeki etkileri incelenmiştir. 1-İsobutiroil-3,5,5-trimetil-2-pirazolin, 1-benzoil-3,5,5-trimetil-2-pirazolin, 1-(3,5-dinitrobenzoil)-3,5,5-trimetil-2-pirazolinin M.tuberculosis ve patojenik funguslara, 1-asetil-3,5,5-trimetil-2-pirazolin ve 1-(3-nitrobenzoil)-3,5,5-trimetil-2-pirazolinin ise Microsporum, Trichophyton ve Axorion'lara karşı etkili olduğu gösterilmiştir.

Sharma ve arkadaşları (18) 3,5-difenilpirazolinlerin antibakteryel etki göstermediklerini, antifungal etkiye sahip olduklarını bildirmişlerdir.

Anabilim Dalımızda yapılan bir çalışmada ise bazı 1,3,5-trifenil-ve 1-asetil-3,5-difenilpirazolinlerin Torulopsis dattila, Candida tro

picalis, Candida albicans, Candida pseudotropicalis, Candida stella_ toidea, Cryptococcus neoformans gibi maya benzeri, Aspergillus niger, Penicillium notatum, Microsporum gypseum, Trichophyton mentagrophytes gibi miselyum teşkil ederek üreyen funguslar üzerindeki etkileri ince_ lenmiş ve bileşiklerin genellikle etkili oldukları bulunmuştur (4).

DENEYSEL KISIM

Sentez Çalışmaları

Materyal

Çalışmalarda salisilaldehit (%99; Merck), 5-bromosalisilaldehit (%98; Merck), asetofenon (Merck), 4-kloroasetofenon (Merck), anisol (Merck), asetik anhidrit (Merck), susuz alüminyum klorür (Merck) ve hidrazin hidrat (%64; Sigma) kullanılmıştır. Hazır olarak temin edilemeyen 4-metoksiasetofenon literatürde verilen yöntemlere göre tarafımızdan elde edilmiştir (129).

Bunlardan asetofenon, 4-metoksiasetofenon ve 4-kloroasetofenon kullanılmadan hemen önce distile edilmiştir.

Yöntemler

Şalkonların sentezi: 0.01 mol salisilaldehit (%99) veya 5-bromosalisilaldehit (%98) ile 0.01 mol taze distillenmiş asetofenon veya sübs

titüe asetofenon 15 ml etanolde çözüldü. 4 g (0.1 mol) sodyum hidroksi_ tin 15 ml sudaki çözültisi ilave edilerek, su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığında arasıra çalkalanarak bir gece bekletildi. Eşit hacim buzlu suya döküldükten sonra 6N hidro_ klorik asit ile asitlendirildi. Çöken madde süzülerek alındı. Su ile yıkanıp oda sıcaklığında kurutulduktan sonra benzenden kristallendirile_ rek saflaştırıldı.

1-Asetil-2-pirazolin türevlerinin sentezi: 0.01 mol şalkonun 30 ml glasyal asetik asitteki çözültisi üzerine 3.91 g (0.05 mol) hidrazin hidrat (%64) ilave edilip, 4 saat su banyosunda geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Oda sıcaklığında bir gece bekletildi. Çöken kristaller süzülerek alındı; su ile yıkanıp oda sıcaklığında kurutulduktan sonra -bulgular kısmında belirteceğimiz- uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırıldı.

Erime Derecesi Tayinleri

Maddelerimizin erime dereceleri, Thomas Hoover erime derecesi tayin cihazı ile saptandı. Verilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

İnce Tabaka Kromatografisiyle Kontroller

Materyal

Plaklar: Çalışmalarımızda Kieselgel HF₂₅₄₋₃₆₆ Typ 60 (Merck) ile 0.3 mm kalınlıkta kaplanıp, 120°C de 20 dakika ısıtılarak aktive edil_ miş plaklar kullanıldı.

Solvan sistemleri: Maddelerimizin kromatografik kontrollerinde ta_ rafımızdan geliştirilen aşağıdaki solvan sistemleri kullanılmıştır:

Benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3)

Kloroform-metanol (95:5)

Benzen-etil asetat (80:20)

Benzen-etanol-etil asetat (75:10:5)

Solvan sistemlerinin hazırlanmasında Merck malı çözücüler kullanıl_ mıştır.

Yöntem

Sürüklenme şartları: Kromatografi küvetlerine solvan sistemleri ko_ nulduktan sonra yirmidört saat bekletilerek doygunlukları sağlandı. Plak_ lara sentez ürünleri ve sentezlerinde kullanılan hareket maddeleri tat_ bik edildi. Lekelerin R_f değerleri 20°C de 10 cm lik sürüklenme sağlana_ rak tespit edildi.

Lekelerin belirlenmesi: Kromatogramlarda sentez ürünleri ve hareket maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 ve 366 nm) ve aşağıda verilen belirteçlerden yararlanıldı.

İyot buharı (130):

İyot buharıyla doyurulmuş kapalı bir küvet içine plaklar yer_ leştirilerek kromatogramın iyot buharı ile teması sağlandı.

Potasyum ferrisiyanür-ferri klorür (131):

Çözelti I: Potasyum ferrisiyanürün sudaki %1 lik çözeltisi.

Çözelti II: Ferri klorürün sudaki %2 lik çözeltisi.

Püskürtme çözeltisi: Çözelti I ve II kullanılmadan hemen önce eşit hacimlerde karıştırılıp püskürtüldü.

2,4-Dinitrofenilhidrazin (132):

Çözelti I: 2,4-Dinitrofenilhidrazinin 2N hidroklorik asitteki %0.4 lük çözeltisi hazırlandı.

Çözelti II: 1 g 2,4-dinitrofenilhidrazinin 1000 ml metanoldeki çözeltisine 10 ml %35 lik hidroklorik asit ilave edildi.

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

Van Urk belirteci (133):

1 g 4-dimetilaminobenzaldehidin 50 ml %36 lık hidroklorik asit teki çözeltisi üzerine 50 ml etanol ilave edildi.

Çözelti doğrudan doğruya püskürtüldü.

Legal belirteci (133):

1 g sodyum nitroprussiyat 100 ml 2N sodyum hidroksit - etanol (1:1) karışımında çözüldü.

Çözelti doğrudan doğruya püskürtüldü.

Alkali potasyum permanganat (134):

Çözelti I: Potasyum permanganatın sudaki %1 lik çözeltisi.

Çözelti II: Sodyum karbonatın sudaki %5 lik çözeltisi.

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

Spektrometrik Kontroller*

UV Spektrumları: Maddelerin UV spektrumları, metanoldeki yaklaşık 5×10^{-5} M çözeltilerinden 1 cm lik kuvars küvetlerde PYE Unicam SP 1700 UV spektrofotometresinde alındı.

IR Spektrumları: Spektrumlar, yaklaşık %1 konsantrasyonda madde ve potasyum bromür karışımından 10 t/cm^2 basınçta hazırlanmış disklerle, Perkin-Elmer Model 457 IR spektrofotometresinde alınıp dalga sıklığı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirildi.

NMR Spektrumları: Spektrumlar, maddelerin dimetilsülfoksit- d_6 (Merck) deki yaklaşık %10 luk çözeltileri ile Varian H 60-T 60 Mhz NMR spektrometresinde alınıp δ skalasından değerlendirildi.

Eleman Analizleri

Maddelerin eleman analizleri, "Microanalytisches Laboratorium Beller - Batı Almanya" firmasına yaptırıldı.

*UV, IR ve NMR spektrumlarının alınmasındaki yardımlarından dolayı Sayın Doç.Dr.Tuncel Özden, Sayın Dr.M.Fethi Şahin, Sayın Dr.A.Altan Altınok ve Sayın Ecz.Sare Pekcan'a teşekkürü borç bilirim.

B U L G U L A R

2-Hidroksişalkon (I)

1.23 g (0.01 mol) salisilaldehit (%99) ve 1.20 g (0.01 mol aseto_ fenondan hareketle genel yöntemle göre elde edilip, benzenden kristallen_ dirilerek temizlenmiştir. Verim 1.79 g (%79.55).

Açık sarı renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d. 152-3°C (dekompoz). Su, karbontetraklorür ve petrol eterinde çözünmez; kloroform ve benzen_ de sıcakta çözünür; etanol, aseton, etil asetat ve dioksanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60: 15:3), kloroform-metanol (95:5), benzen-etil asetat (80:20), benzen- etanol-etil asetat (75:10:5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.61, 0.55, 0.56, 0.60 dır. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde nonfloresan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde kah_ verengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde yeşi_ limsi mavi, 2,4-dinitrofenilhidrazin ile sarı zeminde turuncu, Van Urk

belirteci ile beyaz zeminde açık sarı, Legal belirteci ile açık sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks.}}^{\text{MeOH}}$ 262 (log ϵ :4.02), 270 (log ϵ :3.98), 303 (log ϵ :4.15) ve 356 nm de (log ϵ :4.15) dir.

IR spektrumunda 3200 (O-H gerilim), 3070, 3030 (aromatik C-H gerilim), 1630 (C=O gerilim), 1575, 1550 (aromatik ve alifatik C=C gerilim), 1255, 1225 (C-O gerilim), 745 (1,2-disüstitüe benzen C-H deformasyon), 730, 675 cm^{-1} de (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

NMR spektrumunda δ 6.90-8.70 (1H; multiplet; aromatik halkalara ait protonlar, H^{α} ve H^{β}), 10.75 ppm de (1H; singlet; -OH) pikler görülür.

2-Hidroksi-4'-metoksişalkon (II)

1.23 g (0.01 mol) salisilaldehit (%99) ve 1.50 g 4-metoksiasetofenondan hareketle genel yöntemle göre elde edilip, benzenden kristallen dirilerek temizlenmiştir. Verim 1.97 g (%77.25).

Açık sarı renkte, pul şeklinde kristallerdir. E.d. 147-8°C (dekomp). Su, karbontetraklorür ve petrol eterinde çözünmez; kloroform ve benzen de sıcakta çözünür; etanol, aseton, etil asetat ve dioksanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3), kloroform-metanol (95:5), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.52, 0.55, 0.46, 0.51 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde nonfloresan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde kah

verengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde sarımsı yeşil, 2,4-dinitrofenilhidrazin ile sarı zeminde turuncu, Van Urk belirteci ile beyaz zeminde koyu sarı, Legal belirteci ile açık sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks.}}^{\text{MeOH}}$ 262 (log ϵ :3.45), 270 (log ϵ :3.39), 312 (log ϵ :4.24) ve 350 nm de (log ϵ :4.21) dir.

IR spektrumunda 3170 (O-H gerilim), 3000 (aromatik C-H gerilim), 2960, 2930, 2830 (alifatik C-H gerilim), 1635 (C=O gerilim), 1590, 1580, 1555, 1505 (aromatik ve alifatik C=C gerilim), 1265, 1240 (C-O gerilim), 1170, 1150 (C-O-C asimetric gerilim), 1045, 1020 (C-O-C simetric gerilim), 840 (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon), 755 cm^{-1} de (1,2-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

NMR spektrumunda δ 4.07 (3H; singlet; $-\text{OCH}_3$), 7.50 (5H; multiplet; $\text{H}^{3'}$, $\text{H}^{5'}$, H^5 , H^6 ve H^2), 8.38 (5H; multiplet; H^3 , H^4 , $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{6'}$ ve H^1), 10.70 ppm de (1H; singlet; $-\text{OH}$) pikler görülür.

2-Hidroksi-4'-kloroşalkon (III)

1.23 g (0.01 mol) salisilaldehit (%99) ve 1.54 g (0.01 mol) 4-kloroasetofenondan hareketle genel yöntemle göre elde edilip, benzenden kristallendirilerek temizlenmiştir. Verim 1.55 g (%58.91).

Açık sarı renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d. 151-2°C (dekompozisyon). Su, karbontetraklorür ve petrol eterinde çözünmez; kloroform ve benzen de sıcakta çözünür; etanol, aseton, etil asetat ve dioksanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3), kloroform-metanol (95:5), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.67, 0.62, 0.59, 0.61 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde nonfloresan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde kah_ verengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde yeşi_ limsi mavi, 2,4-dinitrofenilhidrazin ile sarı zeminde turuncu, Van Urk belirteci ile beyaz zeminde açık sarı, Legal belirteci ile açık sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks. MeOH}}$ 264 (log ϵ :4.03), 270 (log ϵ :3.99), 306 (log ϵ :4.16) ve 359 nm de (log ϵ :4.16) dir.

IR spektrumunda 3310 (O-H gerilim), 3050, 3020 (aromatik C-H geri_ lim), 1645 (C=O gerilim), 1600, 1585, 1575, 1555 (aromatik ve alifatik C=C gerilim), 1260, 1235 (C-O gerilim), 840 (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon), 745 cm^{-1} de (1,2-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pik_ ler görülür.

NMR spektrumunda δ 7.05-8.90 (1OH; multiplet; aromatik halkalara ait protonlar, H^{A} ve H^{B}), 10.90 ppm de (1H; singlet; -OH) pikler görülür.

2-Hidroksi-5-bromoşalkon (IV)

2.05 g (0.01 mol) 5-bromosalisilaldehit (%98) ve 1.20 g (0.01 mol) asetofenondan hareketle genel yöntemle göre elde edilip, benzenden kris_ tallendirilerek temizlenmiştir. Verim 3.02 g (%98.37).

Sarı renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d. 162-3°C (dekompozisyon). Su, karbondioksit ve petrol eterinde çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta çözünür; etanol, aseton, etil asetat ve dioksanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3), kloroform-metanol (95:5), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.60, 0.54, 0.56, 0.52 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde nonfloresan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde kahverengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde yeşilimsi mavi, 2,4-dinitrofenilhidrazin ile sarı zeminde turuncu, Van Urk belirteci ile beyaz zeminde açık sarı, Legal belirteci ile açık sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks. MeOH}}$ 263 (log ϵ :4.11), 270 (log ϵ :4.05), 299 (log ϵ :4.23) ve 363 nm de (log ϵ :4.07) dir.

IR spektrumunda 3150 (O-H gerilim), 3065, 3050 (aromatik C-H gerilim), 1645 (C=O gerilim), 1590, 1580, 1565 (aromatik ve alifatik C=C gerilim), 1285, 1230 (C-O gerilim), 855, 820 (1,2,4-trisüstitüe benzen C-H deformasyon), 685 cm^{-1} de (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

NMR spektrumunda δ 7.28 (1H; dublet; H^{α}), 7.90 (6H; multiplet; H^3 , H^4 , $H^{3'}$, $H^{4'}$, $H^{5'}$ ve H^B), 8.55 (3H; multiplet; $H^{2'}$, $H^{6'}$, H^6), 11.10 ppm de (1H; singlet; -OH) pikler görülür.

2-Hidroksi-5-bromo-4'-metoksişalkon (V)

2.05 g (0.01 mol) 5-bromosalisilaldehit (%98) ve 1.50 g (0.01 mol) 4-metoksiasetofenondan hareketle genel yönteme göre elde edilip, benzen_ den kristallendirilerek temizlenmiştir. Verim 3.08 g (%91.39).

Sarı renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d. 172-3⁰C (dekomp). Su, karbontetraklorür ve petrol eterinde çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta çözünür; etanol, aseton, etil asetat ve dioksanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60: 15:3), kloroform-metanol (95:5), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.51, 0.45, 0.47, 0.44 dür. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde nonfloresan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde kah_ verengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde sarım_ sı yeşil, 2,4-dinitrofenilhidrazin ile sarı zeminde turuncu, Van Urk belirteci ile beyaz zeminde koyu sarı, Legal belirteci ile açık sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks. MeOH}}$ 271 (log ϵ :3.75), 311 (log ϵ :4.28) ve 360 nm de (log ϵ :4.18) dir.

IR spektrumunda 3180 (O-H gerilim), 3030, 3000 (aromatik C-H geri_ lim), 2965, 2930, 2830 (alifatik C-H gerilim), 1640 (C=O gerilim), 1600, 1585, 1545, 1510 (aromatik ve alifatik C=C gerilim), 1265, 1230 (C-O gerilim), 1170, 1125 (C-O-C asimetric gerilim), 1040 (C-O-C simetric gerilim), 860, 810 (1,2,4-trisübstitüe benzen C-H deformasyon), 830 cm⁻¹

de (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

NMR spektrumunda δ 4.00 (3H; singlet; $-\text{OCH}_3$), 7.05 (3H; multiplet; H^3 , H^4 ve H^5), 7.55 (3H; multiplet; $\text{H}^{3'}$, $\text{H}^{5'}$ ve H^{B}), 8.32 (3H; multiplet; $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{6'}$, H^6), 10.80 ppm de (1H; singlet; $-\text{OH}$) pikler görülür.

2-Hidroksi-5-bromo-4'-kloroşalkon (VI)

2.05 g (0.01 mol) 5-bromosalisilaldehit (%98) ve 1.54 g (0.01 mol) 4-kloroasetofenondan hareketle genel yöntemle göre elde edilip, benzenden kristallendirilerek temizlenmiştir. Verim 3.15 g (%92.37).

Sarı renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d. $182-3^\circ\text{C}$ (dekomp). Su, karbontetraklorür ve petrol eterinde çözünmez; kloroform ve benzende sıcakta çözünür; etanol, aseton, etil asetat ve dioksanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3), kloroform-metanol (95:5), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.63, 0.57, 0.60, 0.52 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde nonfloresan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde kah_ verengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde yeşi_ limsi mavi, 2,4-dinitrofenilhidrazin ile sarı zeminde turuncu, Van Urk belirteci ile beyaz zeminde açık sarı, Legal belirteci ile açık sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 263 (log ϵ :4.13), 270 (log ϵ :4.11), 301 (log ϵ :4.26) ve 365 nm de (log ϵ :4.09) dir.

IR spektrumunda 3100 (O-H gerilim), 3030 (aromatik C-H gerilim), 1640 (C=O gerilim), 1590, 1580, 1555 (aromatik ve alifatik C=C gerilim) 1280, 1220 (C-O gerilim), 850, 810 (1,2,4-trisübstitüe benzen C-H defor_{masyon}), 830 cm^{-1} de (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görölür.

NMR spektrumunda δ 7.30 (1H; dublet; H^A), 8.00 (5H; multiplet; H³, H⁴, H^{3'}, H^{5'} ve H^B); 8.55 (3H; multiplet; H^{2'}, H^{6'}, H⁶); 11.10 ppm de (1H; singlet; -OH) pikler görölür.

1-Asetil-3-fenil-5-(2-hidroksifenil)-2-pirazolin (VII)

2.24 g (0.01 mol) 2-hidroksişalkon ile 3.91 g (0.05 mol) hidrazin hidrattan (%64) hareketle genel yönteme göre elde edilip, metanolden kristallendirilerek temizlenmiştir. Verim 1.79 g (%63.85).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d. 237-8°C. Su, benzen, karbontetraklorür ve petrol eterinde çözünmez; metanol ve asetonda sı_{cakta} çözünür; kloroform ve N,N-dimetilformamidde çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3), kloroform-metanol (95:5), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.44, 0.77, 0.43, 0.46 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde nonfloresan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde açık kahverengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde koyu mavi, Van Urk belirteci ile beyaz zeminde açık sarı, alkali potas_{yum} permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks. MeOH}}$ 286 (log ϵ :4.34) ve 295 nm de (omuz; log ϵ :4.31) dir.

IR spektrumunda 3125 (O-H gerilim), 3045 (aromatik halka C-H gerilim), 2920 (alifatik C-H gerilim), 1630 (C=O gerilim), 1590, 1500 (C=N ve aromatik halka C=C gerilim), 1450, 1420 (C-N gerilim), 1270, 1225 (C-O gerilim), 760 (1,2-disübstitüe benzen C-H deformasyon), 740, 685 cm^{-1} de (monosübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

NMR spektrumunda δ 2.40 (3H; singlet; $-\text{COCH}_3$), 3.10 (1H; çift dublet; H^4), 4.00 (1H; çift dublet; $\text{H}^{4'}$), 5.92 (1H; çift dublet; $\text{H}^{5'}$), 7.23 (4H; multiplet; pirazolin 3-fenil H^3 , H^4 , H^5 ve pirazolin 5-fenil H^3), 7.78 (3H; multiplet; pirazolin 5-fenil H^4 , H^5 , H^6), 8.12 (2H; multiplet; pirazolin 3-fenil H^2 , H^6), 10.10 ppm de (1H; singlet; $-\text{OH}$) pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	72.84	5.75	9.99
Bulunan :	72.97	5.73	9.92

1-Asetil-3-(4-metoksifenil)-5-(2-hidroksifenil)-2-pirazolin (VIII)

2.54 g (0.01 mol) 2-hidroksi-4'-metoksişalkon ile 3.91 g (0.05 mol) hidrazin hidrattan (%64) hareketle genel yöntemle göre elde edilip, metanolden kristallendirilmiştir. Verim 2.47 g (%79.58).

Beyaz renkte, tüy şeklinde kristallerdir. E.d. 227-8°C. Su, benzen, karbontetraklorür ve petrol eterinde çözünmez; metanol ve asetonunda sı

cakta çözünür; kloroform ve N,N-dimetilformamidde çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3), kloroform-metanol (95:5), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.39, 0.79, 0.37, 0.42 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde nonfloresan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde açık kahverengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde koyu mavi, Van Urk belirteci ile beyaz zeminde açık sarı, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks.}}^{\text{MeOH}}$ 299 nm de ($\log \epsilon : 4.46$) dir.

IR spektrumunda 3140 (O-H gerilim), 3055, 3030 (aromatik halka C-H gerilim), 2945, 2920, 2820 (alifatik C-H gerilim), 1630 (C=O gerilim), 1600, 1590, 1510, 1500 (C=N ve aromatik halka C=C gerilim), 1455, 1415 (C-N gerilim), 1250, 1230 (C-O gerilim), 1180, 1170 (C-O-C asimetric gerilim), 1045 (C-O-C simetric gerilim), 830 (1,4-disubstitue benzen C-H deformasyon), 740 cm^{-1} de (1,2-disubstitue benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

NMR spektrumunda δ 2.48 (3H; singlet; $-\text{COCH}_3$), 3.10 (1H; çift dublet; H^4), 3.92 (1H; çift dublet; $\text{H}^{4'}$), 3.98 (3H; singlet; $-\text{OCH}_3$), 5.92 (1H; çift dublet; $\text{H}^{5'}$), 7.25 (6H; multiplet; pirazolin 3-fenil H^3 , H^5 ve pirazolin 5-fenil H^3 , H^4 , H^5 , H^6), 8.08 (2H; dublet; pirazolin 3-fenil H^2 , H^6), 10.10 ppm de (1H; singlet; $-\text{OH}$) pikler görülür.

Analiz: $C_{18}H_{18}N_2O_3$ için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	69.66	5.85	9.03
Bulunan :	69.86	5.92	9.06

1-Asetil-3-(4-klorofenil)-5-(2-hidroksifenil)-2-pirazolin (IX)

2.58 g (0.01 mol) 2-hidroksi-4'-kloroşalkon ile 3.91 g (0.05 mol) hidrazin hidrattan (%64) hareketle genel yöntemle göre elde edilip, metanolden kristallendirilerek temizlenmiştir. Verim 2.07 g (%65.76).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d. $263-4^{\circ}C$. Su, kloroform, benzen, karbontetraklorür ve petrol eterinde çözünmez; metanol ve asetonda sıcakta çözünür; N,N-dimetilformamidde çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3), kloroform-metanol (95:5), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.42, 0.80, 0.40, 0.44 dür. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde nonfloresan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde açık kahverengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde koyu mavi, Van Urk belirteci ile beyaz zeminde açık sarı, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda λ_{maks}^{MeOH} 293 (log ϵ :4.26) ve 301 nm de (log ϵ : 4.24) dir.

IR spektrumunda 3150 (O-H gerilim), 3030 (aromatik halka C-H gerilim), 2915, 2840 (alifatik C-H gerilim), 1630 (C=O gerilim), 1590,

1495 (C=N ve aromatik C=C gerilim), 1450, 1420 (C-N gerilim), 1260, 1230 (C-O gerilim), 825 (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon), 745 cm^{-1} de (1,2-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

NMR spektrumunda δ 2.48 (3H; singlet; $-\text{COCH}_3$), 3.10 (1H; çift dublet; H^4), 4.00 (1H; çift dublet; $\text{H}^{4'}$), 5.94 (1H; çift dublet; $\text{H}^{5'}$), 7.20 (4H; multipler; pirazolin 5-fenil $\text{H}^3, \text{H}^4, \text{H}^5, \text{H}^6$), 8.00 (4H; kuartet; pirazolin 3-fenil $\text{H}^2, \text{H}^3, \text{H}^5, \text{H}^6$), 10.10 ppm de (1H; singlet; $-\text{OH}$) pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	64.87	4.80	8.90
Bulunan :	64.94	4.74	8.95

1-Asetil-3-fenil-5-(2-hidroksi-5-bromofenil)-2-pirazolin (X)

3.03 g (0.01 mol) 2-hidroksi-5-bromoşalkon ile 3.91 g (0.05 mol) hidrazin hidrattan (%64) hareketle genel yöntemle göre elde edilip, önce metanolden sonra benzenden kristallendirilerek temizlenmiştir. Verim 2.84 (%79.05).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d. $236-7^\circ\text{C}$. Su, karbon tetraklorür ve petrol eterinde çözünmez; metanol ve benzende sıcakta çözünür; aseton, kloroform ve N,N-dimetilformamidde çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3), kloroform-metanol (95:5), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla

0.46, 0.85, 0.44, 0.47 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde nonfloresan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde koyu mavi, Van Urk belirteci ile beyaz zeminde açık sarı, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks. MeOH}}$ 288 (log ϵ :4.39) ve 294 nm de (omuz; log ϵ :4.37) dir.

IR spektrumunda 3130 (O-H gerilim) 3040 (aromatik halka C-H gerilim), 2970, 2920 (alifatik C-H gerilim), 1620 (C=O gerilim), 1590, 1485 (C=N ve aromatik C=C gerilim), 1460, 1425 (C-N gerilim), 1270, 1230 (C-O gerilim), 870, 825 (1,2,4-trisüstitüe benzen C-H deformasyon), 760, 690 cm^{-1} de (monosüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

NMR spektrumunda δ 2.58 (3H; singlet; $-\text{COCH}_3$), 3.20 (1H; çift dublet; H^4), 4.20 (1H; çift dublet; $\text{H}^{4'}$), 5.92 (1H; çift dublet; $\text{H}^{5'}$), 7.08 (1H; singlet; pirazolin 5-fenil H^6), 7.59 (5H; multipllet; pirazolin 3-fenil H^3 , H^4 , H^5 ve pirazolin 5-fenil H^3 , H^4), 8.20 (2H; multipllet; pirazolin 3-fenil H^2 , H^6), 10.50 ppm de (1H; singlet; $-\text{OH}$) pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$ için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	56.84	4.21	7.80
Bulunan :	56.97	4.20	7.79

1-Asetil-3-(4-metoksifenil)-5-(2-hidroksi-5-bromofenil)-2-pirazolin (XI)

3.33 g (0.01 mol) 2-hidroksi-5-bromo-4'-metoksişalkon ile 3.91 g (0.05 mol) hidrazin hidrattan (%64) hareketle genel yöntemle elde edilip, metanolden kristallendirilerek temizlenmiştir. Verim 2.95 g (%75.78).

Beyaz renkte, tüy şeklinde kristallerdir. E.d. 238-9°C. Su, benzen, karbontetraklorür ve petrol eterinde çözünmez; metanol ve asetonunda sıcakta çözünür; kloroform ve N,N-dimetilformamidde çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3), kloroform-metanol (95:5), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.48, 0.84, 0.43, 0.45 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde nonfloresan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde açık kahverengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde koyu mavi, Van Urk belirteci ile beyaz zeminde açık sarı, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks.}}^{\text{MeOH}}$ 262 (omuz; $\log \epsilon$:4.05), 268 (omuz; $\log \epsilon$:4.11) 3.15 nm de ($\log \epsilon$:4.33) dir.

IR spektrumunda 3110 (O-H gerilim), 3040, 3020 (aromatik halka C-H gerilim), 2950, 2920, 2825 (alifatik C-H gerilim), 1630 (C=O gerilim), 1600, 1590, 1510 (C=N ve aromatik C=C gerilim), 1460, 1420 (C-N gerilim), 1260, 1225 (C-O gerilim), 1170 (C-O-C asimetric gerilim), 1040, 1010 (C-O-C simetric gerilim), 870, 810 (1,2,4-trisübstitüe benzen C-H deformasyon), 825 cm^{-1} de (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

NMR spektrumunda δ 2.42 (3H; singlet; $-\text{COCH}_3$), 3.10 (1H; çift dublet; H^4), 3.95 (1H; çift dublet; $\text{H}^{4'}$), 4.00 (3H; singlet; $-\text{OCH}_3$), 5.90 (1H; çift dublet; $\text{H}^{5'}$), 7.10 (1H; singlet; pirazolin 5-fenil H^6), 7.52 (4H; multiplet; pirazolin 3-fenil H^3 , H^5 ve pirazolin 5-fenil H^3 , H^4), 8.10 (2H; dublet; pirazolin 3-fenil H^2 , H^6), 10.50 ppm de (1H; singlet; $-\text{OH}$ pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$ için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	55.54	4.40	7.19
Bulunan :	58.98	4.86	6.84

1-Asetil-3-(4-klorofenil)-5-(2-hidroksi-5-bromofenil)-2-pirazolin (XII)

3.37 g (0.01 mol) 2-hidroksi-5-bromo-4'-kloroşalkon ile 3.91 g (0.05 mol) hidrazin hidrattan (%64) hareketle genel yöntemle elde edilip, metanolden kristallendirilerek temizlenmiştir. Verim 1.44 g (%36.57).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristallerdir. E.d. $261-2^\circ\text{C}$. Su, benzen, karbontetraklorür ve petrol eterinde çözünmez; metanol ve asetonunda sıcakta çözünür; kloroform ve N,N-dimetilformamidde çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3), kloroform-metanol (95:5), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.49, 0.78, 0.45, 0.58 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde nonfloresan lekeler verir. İyot buharlarıyla sarı zeminde açık kahverengi, potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde

koyu mavi, Van Urk belirteci ile beyaz zeminde açık sarı, alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks.}}^{\text{MeOH}}$ 265 (omuz; $\log \epsilon$:3.88), 272 (omuz; $\log \epsilon$:3.94) ve 295 nm de ($\log \epsilon$:4.31) dir.

IR spektrumunda 3130 (O-H gerilim), 3030 (aromatik halka C-H gerilim), 2940 (alifatik C-H gerilim), 1620 (C=O gerilim), 1590, 1485 (C=N ve aromatik C=C gerilim), 1460, 1410 (C-N gerilim), 1270, 1230 (C-O gerilim), 870, 815 (1,2,4-trisüstitüe benzen C-H deformasyon), 825 cm^{-1} de (1,4-disüstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

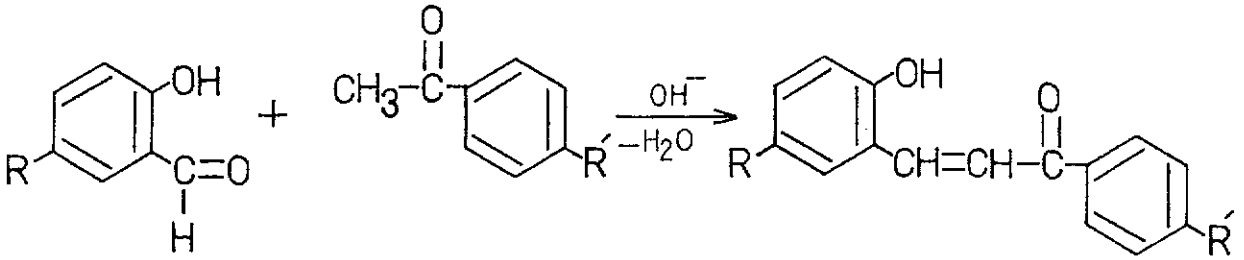
NMR spektrumunda δ 2.48 (3H; singlet; $-\text{COCH}_3$), 3.20 (1H; çift dublet; H^4), 4.00 (1H; çift dublet; $\text{H}^{4'}$), 5.90 (1H; çift dublet; $\text{H}^{5'}$), 7.08 (1H; singlet; pirazolin 5-fenil H^6), 7.45 (4H; multiplet; pirazolin 3-fenil H^3 , H^5 ve pirazolin 5-fenil H^3 , H^4), 8.02 (2H; kuartet; pirazolin 3-fenil H^2 , H^6), 10.58 ppm de (1H; singlet; $-\text{OH}$) pikler görülür.

Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrClN}_2\text{O}_2$ için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	51.87	3.58	7.12
Bulunan :	52.02	3.57	7.10

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada önce salisilaldehit ve 5-bromosalisilaldehiti aseto-
fenon, 4-metoksiasetofenon ve 4-kloroasetofenon ile reaksiyona sokarak
şalkon yapısında altı bileşiğin sentezini yaptık.



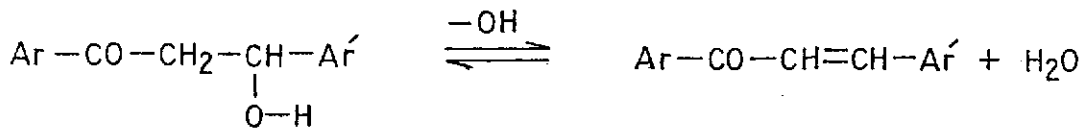
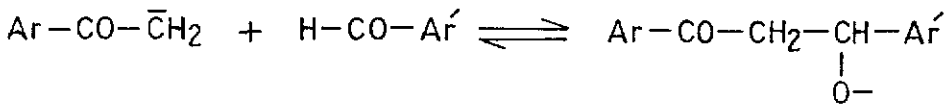
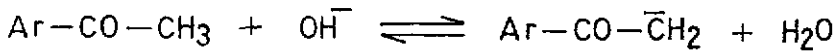
	<u>R</u>	<u>R'</u>		<u>R</u>	<u>R'</u>
Madde I	H	H	Madde IV	Br	H
Madde II	H	OCH ₃	Madde V	Br	OCH ₃
Madde III	H	Cl	Madde VI	Br	Cl

Maddelerin sentezleri için yaptığımız ön çalışmalarda, reaksiyon
seyrini ince tabaka kromatografisi ile kontrol ederek literatürde veri-
len değişik yöntemler denenmiştir. Bu ön çalışmalar sonucunda, reaksi-

yonun en iyi şekilde ekimolar miktarda 0.01 mol aldehit ve 0.01 mol arilmetil keton bileşiğinin 15 ml etanoldeki çözeltisi üzerine 0.1 mol sodyum hidroksitin 15 ml sudaki çözeltisinden ilave edip 4 saat ısıttıktan sonra oda sıcaklığında 1 gece bekletmek suretiyle yürüdüğünü tespit ettik.

Bileşiklerin hazırlanmasında Claisen-Schmidt reaksiyonu uygulanmıştır. Bilindiği gibi bu reaksiyon aromatik aldehitler ve α -karbon atomu üzerinde hidrojen taşımayan alifatik aldehitlerle α -karbon atomu üzerinde hidrojen içeren ketonlar veya aldehitler arasında olur. Bizim çalışmalarımızda söz konusu olan aldehit salisilaldehit ve sübtitüe salisilaldehit, keton ise asetofenon veya sübtitüe asetofenonlardır.

Reaksiyon aldehit grubunun karbonili ile keton molekülünün α -mekindeki aktif hidrojen atomu üzerinden yürür. Bazik ortamda asetofenon bileşiğinden bir karbanyon, bu karbanyonun benzaldehitin karbonil grubuna katılmasıyla bir aldol oluşur. Aldolun hidroksil grubu α -mekinde karbonil taşıyan bir metilen grubuna komşu olduğundan alkali vasatta eliminasyonu takiben şalkon yapısı oluşur (135).



Bu bileşikler daha önce farklı araştırmacılar tarafından da farklı yöntemler kullanılarak elde edilmiştir. Biz çalışmalarımızda literatürde verilen yöntemlerde bazı değişiklikler yaparak bu maddeleri daha yüksek verimlerle elde ettik.

Sentezini yaptığımız bileşiklerden 2-hidroksişalkon (I) 1896 yılında Bablich ve Kostanecki (30) tarafından salisilaldehit ve asetofenonun oda sıcaklığında alkali ortamda 24 saat bekletilmesi ile elde edilmiştir. Fakat bu çalışmada sentezin verimi konusunda bir kayıt yoktur. Bu bileşiğin sentezi aynı yıl Harries ve Busse (31) tarafından da aynı şartlarda yapılmış ve reaksiyon veriminin %38.12 olduğu bildirilmiştir. 1960 yılında Dhar (25) salisilaldehit ve asetofenonun etanoldeki çözeltisi üzerine potasyum hidroksitin sudaki %50'lik çözeltisini ilave edip 60°C de 2 saat ısıtmış ve %63.50 verimle 2-hidroksişalkon elde etmiştir. Söz konusu şalkonun sentezi için Dhar'ın belirttiği şartlarda yaptığımız ön çalışmalarda 2 saatlik ısıtma süresinin yetersiz olduğunu ve ısıtma süresini uzattığımızda ise yan ürünlerin oluştuğunu tespit ettik. Reaksiyon karışımına %50 lik potasyum hidroksit çözeltisi yerine yukarıda belirttiğimiz oranda sodyum hidroksit çözeltisi ilave edip 4 saat ısıttıktan sonra oda sıcaklığında bir gece beklettığımızda ise verim %79.55'e yükselmiştir.

2-Hidroksi-4'-metoksişalkon (II) ise 1908 yılında Zwayer ve Kostanecki (34) tarafından sulu etanollü ortamda sodyum hidroksit karşısında oda sıcaklığında yapılmıştır; ancak bu çalışmada verim konusunda bir kayıt bulunmamaktadır. Söz konusu madde tarafımızdan %77.25 verimle elde edilmiştir.

2-Hidroksi-4'-kloroşalkon (III) 1932 yılında Le Févre ve Le Févre (37) tarafından salisilaldehit ve 4-kloroasetofenonun etanoldeki çözel_tisi üzerine potasyum hidroksitin sudaki sıcak çözeltisi ilave edilip, 1 saat bekletildikten sonra asetik asit ile nötralize edilmesi suretiyle %35.85 verimle elde edilmiştir. Çalışmalarımızda verim bakımından bu yöntemin tatminkar olmadığı görülmüş; geliştirdiğimiz yöntem uygulandı_ğında verim %58.91'e yükselmiştir.

2-Hidroksi-5-bromoşalkonun (IV) sentezi de Le Févre ve Le Févre (37) tarafından yukarıda bahsettiğimiz yöntemle yapılmıştır, ancak verim bildirilmemektedir. Bu madde bizim uyguladığımız yöntemle %98.37 verimle elde edilmiştir.

1941 yılında Raiford ve Tanzer'in (41) çalışmasında 2-hidroksi-5-bromo-4'-metoksişalkon (V) ve 2-hidroksi-5-bromo-4'-kloroşalkon (VI) ilkel maddelerin etanoldeki ılık çözeltisine doymuş sulu sodyum hidrok_sit çözeltisi ilave edilip, reaksiyon karışımının bir veya iki gün bek_letilmesiyle elde edilmiştir. Bu şalkonlar için bildirilen verimler sı_rasıyla %60.00 ve %21.00 dir; bu bileşikler tarafımızdan sırasıyla %91.39 ve %92.37'lik verimlerle elde edilmiştir.

Hazırladığımız şalkon bileşiklerinden 2-hidroksişalkon (I) için Bablich ve Kostanecki'nin (30) verdikleri erime derecesi 153-5°C, Harries ve Busse'nin ki (31) ise 153-4°C dir. Bizim bulduğumuz erime derecesi 152-3°C dir. 2-Hidroksi-4'-metoksişalkon (II) ve 2-hidroksi-4'-kloroşal_kon (III) için literatürde bildirilen erime dereceleri sırasıyla 148° ve 151°C olup (34,37), bizim bulduğumuz değerlerle uyumludur. 2-Hidroksi-5-bromoşalkon (IV), 2-hidroksi-5-bromo-4'-metoksişalkon (V) ve 2-hidrok_

si-5-bromo-4'-kloroşalkon (VI) için literatürde bildirilen erime dereceleri sırasıyla 162-3°, 174° ve 184°C dir (37,41); bizim bulduğumuz değerler ise 162-3°, 172-3° ve 182-3°C dir.

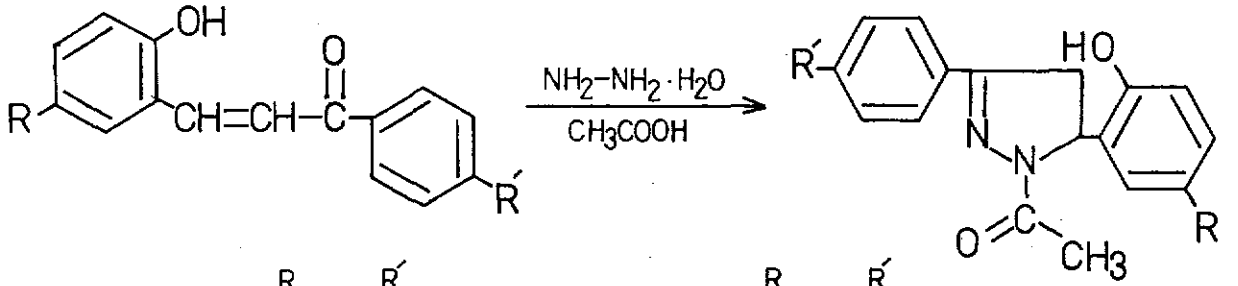
Bu bileşiklerden literatürde sadece 2-hidroksişalkon (I) için UV (74,136) ve IR (76) verileri bulunmaktadır. Diğer şalkonların UV ve IR absorpsiyonları konusunda herhangi bir bilgi verilmemiştir. Maddelerin hiçbirinin NMR spektrumları incelenmemiştir. Sentezini yaptığımız şalkonların UV spektrumlarında 260, 270, 300, 355 nm civarında bantlar görülmektedir. Bu bantlar literatürde Bant I, Bant II ve ara bantlar için verilen sahalardadır.

Maddelerin IR spektrumunda O-H gerilim 3150, aromatik halka C-H gerilim 3070-3000, alifatik C-H gerilim 2965-2830, C=O gerilim 1640, aromatik halka ve alifatik C=C gerilim 1600-1510, C-O gerilim 1285-1220, 1,2,4-trisübstitüe benzen C-H deformasyon 860-810, 1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon 835, 1,2-disübstitüe benzen C-H deformasyon 750, monosübstitüe benzen C-H deformasyon 730-675, metoksil grubu içeren bileşiklerde C-O-C asimetric gerilim 1170-1125 ve C-O-C simetric gerilim pikleri 1045-1020 cm^{-1} civarında görülmektedir. Bu bulgular da literatür verilerine ve söz konusu fonksiyonel grupların IR absorpsiyonları konusundaki klasik bilgilere uymaktadır (76,137).

Maddelerin NMR spektrumlarında 11.00 ppm civarında -OH, metoksil grubu içeren II ve V numaralı bileşiklerde 4.00 ppm civarında -OCH₃ protonlarına ait pikler gözlenmiştir. Aromatik halkalar ve etilenik gruptaki protonlara ait pikler ise aynı sahalarda olup iç içe girmiş durumdadırlar; bunları birbirinden net olarak ayırmak mümkün olmamakla birlikte

integral deęerleri toplam proton sayılarına eřittir. Bu bulgular Solćániová ve Toma (79) tarafından nonsüstitüe řalkon için verilen deęerlere ve genel NMR bilgilerimize uygundur.

Çalışmamızda sentezini yaptığımız şalkonları glasyal asetik asitli ortamda hidrazin hidrat ile sıcakta reaksiyona sokarak literatürde ka_yıtılı olmayan altı 1-asetil-3,5-difenil-2-pirazolin bileşiği elde ettik.

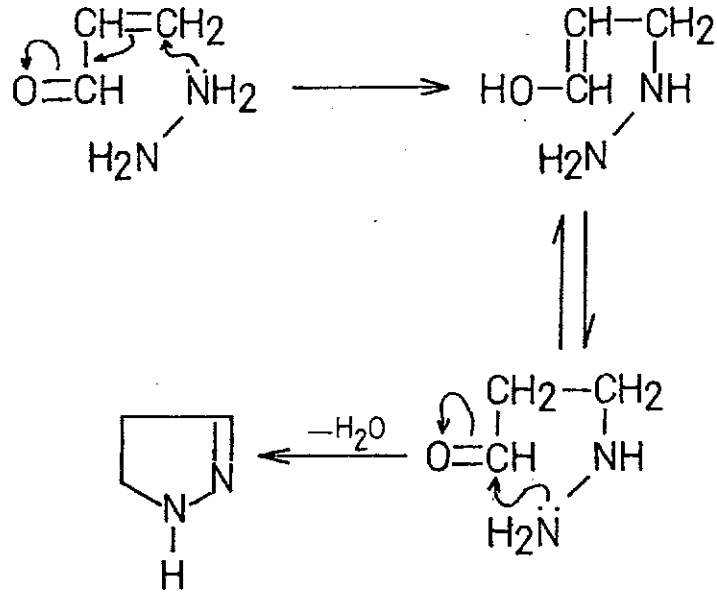


	R	R'		R	R'
Madde VII	H	H	Madde X	Br	H
Madde VIII	H	OCH ₃	Madde XI	Br	OCH ₃
Madde IX	H	Cl	Madde XII	Br	Cl

Genel bilgiler kısmında belirtildiği gibi 1-asetil-3,5-difenilpirazolinlerin sentezinde farklı 2 yöntem uygulanmaktadır. Bunlardan ilki şalkon ve hidrazin bileşiğinin etanollü ortamda sıcakta yürütölen reaksiyonundan elde edilen nonsüstitüe pirazolinin, asetik asit veya asetik anhidrit karşısında 1-numaralı mevkiide bulunan azot üzerinden asettillenmesine dayanır (93,95,96). İkinci yöntemde ise hidrazin hidrat ve şalkon bileşiği glasyal asetik asitli ortamda sıcakta reaksiyona sokulur; reaksiyon ürünü 1-asetilpirazolinden ibarettir (68,93,95,96). Biz de çalışmalarımızda tek kademeli olması, dolayısıyla daha yüksek verimlerle yürümesi nedeniyle bu yöntemi tercih ettik.

Reaksiyon mekanizması literatürde verilmemekle birlikte, bu reaksi

α,β -Doymamış ketonların hidrazin bileşikleriyle reaksiyonlarından pirazolin oluşması için literatürde genellikle benimsenmiş mekanizma önce karbonil grubundan hidrazon meydana geldiği, daha sonra halkanın kapandığı şeklindedir. Nitekim reaksiyon çeşitli araştırmacılar tarafından önce hidrazon hazırlanıp, daha sonra siklizasyon yapılarak iki kademe gerçekleştirilmiştir. Bu mekanizmanın aksine Norman (138) tarafından literatür belirtilmeden önce etilenik gruba hidrazin bileşiğinin katıldığı, daha sonra siklizasyon olduğu şeklinde bir mekanizma bildirilmişse de diğer literatür bilgilerimiz dolayısıyla bu görüşün doğruluğu konusunda tereddütlerimiz bulunmaktadır.



Maddelerimizin UV spektrumlarında 300 nm civarında maksimum absorpsiyon, buna ek olarak değişik dalga boylarında ikinci dereceden absorpsiyon bantları veya omuzlar gözlenmiştir. 300 nm civarında görülen absorpsiyon maksimumu Sayed'in (96) bulguları ile uyumludur.

Bileşiklerimizin IR spektrumlarında O-H gerilim 3130, aromatik halka

C-H gerilim 3055-3020, alifatik C-H gerilim 2970-2925, C=O gerilim 1625, aromatik C=N ve aromatik halka C=C gerilim 1600-1490, C-N gerilim 1460-1410, C-O gerilim 1270-1230, 1,2,4-trisübstitüe benzen C-H deformasyon 870-810, 1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon 825, 1,2-disübstitüe benzen C-H deformasyon 750, monosübstitüe benzen C-H deformasyon 760-685, metoksil grubu içeren bileşiklerde C-O-C asimetrik gerilim 1175 ve C-O-C simetrik gerilim pikleri 1040 cm^{-1} civarında görülmektedir. Bulgularımız literatür verilerine uygundur (71,96,123).

NMR spektrumlarında ise 2.48 ppm civarında $-\text{COCH}_3$, $10.10-10.50\text{ ppm}$ arasında $-\text{OH}$, metoksil grubu içeren madde VIII ve XI için 4.00 ppm civarında $-\text{OCH}_3$ protonlarına ait pikler gözlenmektedir. Pirazolin halkasının 4-numaralı mevkiindeki karbon atomuna bağlı H^4 ve $\text{H}^{4'}$ protonları sırasıyla 3.15 ve $3.10-4.20\text{ ppm}$ arasında çift dublet halinde pik vermiştir. 5-Numaralı mevkiideki karbona bağlı $\text{H}^{5'}$ protonu da yine çift dublet halinde 5.90 ppm civarında gözlenmektedir. Literatürde de söz konusu protonların yukarıdaki sahalar civarında çift dublet halinde gözlendiği bildirilmektedir (123,126,127). Pirazolin halkasının 3- ve 5-numaralı mevkiilerinde bulunan fenil gruplarına ait protonlar aromatik sahada toplu halde görülmektedir; bu protonların net olarak ayırımları yapılamamakla beraber integral değerleri proton sayılarına uygun bulunmuştur.

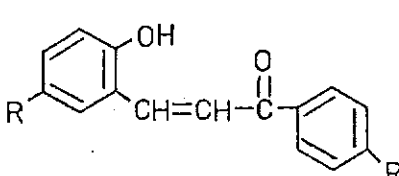
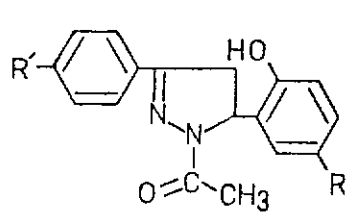
Eleman analizleri sonuçları da maddelerin yapılarını kanıtlamaktadır.

Ö Z E T

Bu çalışmada salisilaldehit ve 5-bromosalisilaldehitin asetofenon, 4-metoksiasetofenon ve 4-kloroasetofenonla Claisen-Schmidt kondenzasyonuna göre reaksiyona girmesi sonucu antifungal aktivite göstereceğini beklediğimiz şalkon yapısında altı bileşik elde edilmiştir.

Söz konusu şalkonların glasyal asetik asitli ortamda hidrazin hidratla reaksiyonundan ise altı yeni 1-asetil-3,5-difenil-2-pirazolin bileşiği kazanılmıştır.

Sentez edilen bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisindeki R_f değerleri ve UV absorpsiyon özellikleri tespit edilmiştir. Bu özelliklerin bazıları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

No	Kimyasal Yapı	R	R'	Kristalizasyon Çözücüsü	E.d. °C	% Verim
I		-H	-H	Benzen	152-3	79.55
II		-H	-OCH ₃	Benzen	147-8	77.25
III		-H	-Cl	Benzen	151-2	58.91
IV		-Br	-H	Benzen	162-3	98.37
V		-Br	-OCH ₃	Benzen	172-3	91.39
VI		-Br	-Cl	Benzen	182-3	92.37
VII		-H	-H	Metanol	237-8	63.85
VIII		-H	-OCH ₃	Metanol	227-8	79.58
IX		-H	-Cl	Metanol	263-4	65.76
X		-Br	-H	Metanol, Benzen	236-7	79.05
XI		-Br	-OCH ₃	Metanol	238-9	75.78
XII		-Br	-Cl	Metanol	261-2	36.57

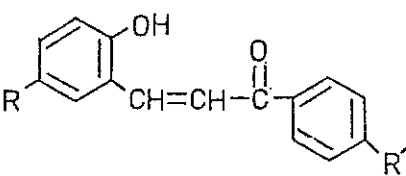
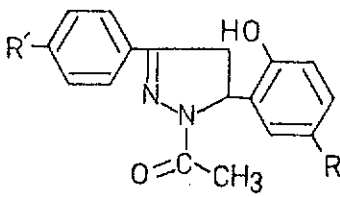
Bu bileşiklerin yapıları IR, NMR spektroskopisi ve -literatürde kayıtlı olmayan bileşikler için- eleman analizi ile kanıtlanmıştır.

S U M M A R Y

Six chalcones which are expected to have antifungal activity have been synthesized by the reactions of salicylaldehyde and 5-bromosalicylaldehyde with acetophenone, 4-methoxyacetophenone and 4-chloroacetophenone under the conditions of Claisen-Schmidt condensation reaction.

Six new 1-acetyl-3,5-diphenyl-2-pyrazolines have been obtained as the consequence of the reaction of afore mentioned chalcones with hydrazine hydrate in the presence of glacial acetic acid.

Physical properties, R_f values on thin layer chromatography and UV absorption properties of the synthesized compounds have been determined. Some of these features are shown at following table.

No	Chemical Structure	R	R'	Crystallization Solvent	M.p. °C	% Yield
I		-H	-H	Benzene	152-3	79.55
II		-H	-OCH ₃	Benzene	147-8	77.25
III		-H	-Cl	Benzene	151-2	58.91
IV		-Br	-H	Benzene	162-3	98.37
V		-Br	-OCH ₃	Benzene	172-3	91.39
VI		-Br	-Cl	Benzene	182-3	92.37
VII		-H	-H	Methanol	237-8	63.85
VIII		-H	-OCH ₃	Methanol	227-8	79.58
IX		-H	-Cl	Methanol	263-4	65.76
X		-Br	-H	Methanol, Benzene	236-7	79.05
XI		-Br	-OCH ₃	Methanol	238-9	75.78
XII		-Br	-Cl	Methanol	261-2	36.57

Structures of these compounds have been proved by IR, NMR spectroscopy and -for new compounds- elemental analysis.

L İ T E R A T Ü R

1. Şahin, M.F., Şafak, O.C., Yeğen, O., İstanbullu, İ., Bilgin, A.A.: Şalkonlar I. Bazı Şalkon Türevlerinin Sentezi ve Candida Albicans'a Karşı Antifungal Etkileri; GATA Bülteni 25, 81 (1983).
2. Şafak, O.C., Şahin, M.F., Yeğen, O., İstanbullu, İ., Bilgin, A.A.: Şalkonlar II. Bazı Şalkon Türevlerinin Sentezi ve Candida Albicans'a Karşı Antifungal Etkileri; FABAD Farm. Bil. Der. 8, 80 (1983).
3. Şahin, M.F., Şafak, O.C., Yeğen, O., Bilgin, A.A.: Şalkonlar III. Bazı Şalkon Türevlerinin Sentezi ve Candida Albicans'a Karşı Antifungal Etkileri; İbid. 9, 124 (1984).
4. Berkman, E.D.: 4-Hidroksişalkon Türevleri Üzerinde Çalışmalar, H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara (1984).
5. Tayhan, A.: 3-Hidroksişalkon Türevleri Üzerinde Çalışmalar, H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara (1984).
6. Şafak, O.C., Şahin, M.F., Yuluğ, N., Bilgin, A.A.: Monohidroksişalkonların Bazı Maya Benzeri Funguslara Karşı Antifungal Etkileri; GATA Bülteni (Baskıda).
7. Geiger, W.B., Conn, J.E.: The Mechanism of the Antibiotic Action of Clavacin and Penicillic Acid; J. Am. Chem. Soc. 67, 112 (1945).
8. Marrian, D.H., Russell, P.B., Todd, A.R.: The Preparation and

- Bacteriostatic Action of Some Aminochalkones and Related Compounds;
J. Chem. Soc. 1947, 1419 (1947).
9. Schraufstätter, E., Deutsch, S.: Über Chalkone II. Die Bakterio_
statische Wirkung Natürlicher und Synthetischer Chalkone;
Z.Naturforsch. 3b, 163 (1948).
10. Schraufstätter E., Deutsch, S.: Über Chalkone III. Die Bakterio_
statische Wirkung von 4'-Substituierten 2-Oxy-5-brom-chalkonen;
Ibid. 3b, 430 (1948).
11. Schraufstätter E., Deutsch, S.: Über Chalkone IV. Die Antibakte_
riellen Eigenschaften von Chalkon und Ähnlich Aufgebauten, Unge_
sättigten Ketonen; Ibid. 4b, 276 (1949).
12. Gábor, M., Sallai, J., Széll, T., Sipos, Gy.: Relation of the
Antibacterial Activity and Chemical Structure of Chalcone Deriva_
tives; Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. 14, 45 (1967).
13. Bhat, A.K., Bhamaria, R.P., Patel, M.R., Bellare, R.A., Deliwala,
C.V.: Chemotherapy of Fungus Infections. Alkyl or Aryl Thiosemi_
carbazones, Acid Hydrazones and Styryl Aryl Ketones of 5-Bromo-
and 5-Nitro-salicylaldehydes; Indian J. Chem. 10, 694 (1972).
14. Gasha, M., Tsuji, A., Sakurai, Y., Kurumi, M., Endo, T., Sato, S.,
Yamaguchi, K.: Antimicrobial Activity of Chalcones; Yakugaku
Zasshi 92, 719 (1972).
15. Sallai, J., Gabor, M., Kallay, F.: Relations Between the Antibac_
terial Activity and Structure of Some Chalcones; Acta Pharm. Hung.
46, 49 (1976); ref. C.A. 85, 57378p (1976).

16. Vibhute, Y.B., Wadje, S.S.: Antimicrobial Activity of Some Chalkones and Flavones; Indian J. Exp. Biol. 14, 739 (1976).
17. Kost, A.N., Pershin, G.N., Ershov, V.V., Milovanova, 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., Ikhim. 14, 211 (1959).
18. Sharma, T.C., Bokadia, M.M., Reddy, N.J.: Synthesis and Antimicrobial Activity of Hydroxyarylpyrazoles; Indian J. Chem. 19B, 228 (1980); ref. C.A. 93, 186235d (1980).
19. Harborne, J.B., Marby, T.J.: The Flavonoids, 1. Baski, Chapman and Hall Ltd., Londra (1975).
20. Claisen, L., Claparède, A.: Condensationen von Ketonen mit Aldehyden; Chem. Ber. 14, 2460 (1881).
21. Kostanecki, St. v., Rossbach, G.: Ueber die Einwirkung von Benzaldehyd auf Acetophenon; Ibid. 29, 1488 (1896).
22. Miquel, J.F.: Isomère cis-trans des Styryl-cétones. Para et Méta-hydroxy-chalcones; Bull. Soc. Chim. France 1961, 1369 (1961).
23. Fischer, F., Arlt, W.: Die Intramolekulare Spaltung von Substituierten (⁺)-trans-2'-Acetoxy-chalkonepoxyden zu Dihydroflavonolen; Chem. Ber. 97, 1910 (1964).
24. Dhar, D.N., Lal, J.B.: Chalcones. Condensation of Aromatic Aldehydes with Resacetophenone. II; J. Org. Chem. 23, 1159 (1958).

25. Dhar, D.N.: Chalcones. Studies in the Claisen-Schmidt Condensation; J. Indian Chem. Soc. 37, 799 (1960).
26. Fine, S.A., Pulaski, P.D.: Reexamination of the Claisen-Schmidt Condensation of Phenylacetone with Aromatic Aldehydes; J. Org. Chem. 38, 1747 (1973).
27. Lyle, R.E., Paradis, L.P.: Acid-catalyzed Condensations-II. The Condensation of Benzaldehyde with Substituted Acetophenones; J. Am. Chem. Soc. 77, 6667 (1955).
28. Davey, W., Tivey, D.J.: Chalcones and Related Compounds. IV. Addition of Hydrogen Cyanide to Chalcones; J. Chem. Soc. 1958, 1320 (1958).
29. Claisen, L.: Ueber die Einführung von Säureradicalen in Ketone; Chem. Ber. 20, 655 (1887).
30. Bablich, H., Kostanecki, St.v.: Ueber Oxybenzalacetophenone; Ibid. 29, 233 (1896).
31. Harries, C., Busse, G.: Ueber Reduction|Einiger Ungesättigter Aromatischer Ketone und|Ihre Ueberführung in Cumaranderivate; Ibid. 29, 375 (1896).
32. Herstein, F., Kostanecki, St.v.: Ueber das 4'-Methoxybenzal-cumaranon; Ibid. 32, 318 (1899).
33. Kostanecki, St.v., Tambor, J.: Ueber die|Sechs Isomeren Monooxybenzalacetophenone (Monooxychalcone); Ibid. 32, 1921 (1899).

34. Zwayer, F., Kostanecki, St.v.: Über die Funktion des Doppelchromophors CO.C:C.; *Ibid.* 41, 1335 (1908).
35. Göschke, A., Tambor, J.: Synthese des Buteins; *Ibid.* 44, 3502 (1911).
36. Göschke, A., Tambor, J.: Synthese des Butins; *Ibid.* 45, 186 (1912).
37. Le Févre, C.G., Le Févre, R.J.W.: Comparison of the Directive Powers of Elements Having Consecutive Atomic Numbers. III. Nitration of Halogeno-2-phenylbenzopyrylium Salts; *J. Chem. Soc.* 1932, 1988 (1932).
38. Saiyad, I.Z., Nadkarni, D.R., Wheeler, T.S.: Chalkones. The Condensation of Aromatic Aldehydes with Resacetophenone; *Ibid.* 1937, 1737 (1937).
39. Nadkarni, D.R., Wheeler, T.S. : Chalkones. Condensation of Aromatic Aldehydes with Resacetophenone. II.; *Ibid.* 1938, 1320 (1938).
40. Kurth, E.F.: The Preparation of the Polyhydroxychalcones; *J. Am. Chem. Soc.* 61, 861 (1939).
41. Raiford, L.C., Tanzer, L.K.: Preparation of α, β -Unsaturated Ketones and Their Reaction with Phenylhydrazine; *J. Org. Chem.* 6, 722 (1941).
42. Kohler, E.P., Chadwell, H.M.: Benzalacetophenone; Gilman, H., Blatt, A.H.: *Organic Syntheses; Kollektiv Cilt I, 2. Baskı*, John Wiley and Sons Inc., New York (1946).

43. Geissman, T.A., Clinton, R.O.: Flavanones and Related Compounds. I. The Preparation of Polyhydroxychalcones and -Flavanones; J. Am. Chem. Soc. 68, 697 (1946).
44. Schraufstätter, E., Deutsch, S.: Über Chalcone I. Zur Darstellung von Chalkonen; Chem. Ber. 81, 489 (1948).
45. Satpanthi, P.S., Trivedi, J.P.: Synthesis of Chlorosubstituted Chalkones; Current Sci. 29, 429 (1960).
46. Mahal, H.S., Rai, H.S., Venkataraman, K.: Synthetical Experiments in the Chromone Group XVI. Chalkones and Flavanones and Their Oxidation to Flavones by Means of Selenium Dioxide; J. Chem. Soc. 1935, 866 (1935).
47. Russell, A., Todd, J.: The Constitution of Tannins V. The Synthesis of Some Flavpinacols; *ibid.* 1937, 421 (1937).
48. Lutz, R.E., Jordan, R.H.: cis-Benzalacetophenone; J. Am. Chem. Soc. 72, 4090 (1950).
49. Black, W.B., Lutz, R.E.: Ultraviolet Absorption Spectra of Chalcones. Identification of Chromophores; *ibid.* 77, 5134 (1954).
50. Ellison, T.E.: Some Substituted Phenyl Styryl Ketones, with Remarks on the Condensation of Cinnamic Acid with Rezorsinol and Pyrogallol; J. Chem. Soc. 1927, 1720 (1927).
51. Shriner, R.L., Kurosawa, T.: Chalcones. II. Decomposition by Alkali; J. Am. Chem. Soc. 52, 2538 (1930).

52. Kostanecki, St.v., Lampe, V., Tambor, J.: Synthese des Fisetins; Chem. Ber. 37, 784 (1904).
53. Bonifazi, E., Kostanecki, St.v., Tambor, J.: Synthese des 2.2'.4'-Trioxy-flavonols; *ibid.* 39, 86 (1906).
54. Tambor, J.: Zur Kenntnis der Oxy-chalkone; *ibid.* 49, 1704 (1916).
55. Wasserman, H.H., Aubrey, N.E.: The Preparation of Stereoisomeric Epoxy Ketones Related to Chalcone Oxide; J. Am. Chem. Soc. 77, 590 (1955).
56. Vorländer, D., Mumme, E.: Ueber die Addition von Säuren an α, β -Ungesättigte Ketone; Chem. Ber. 36, 1470 (1903).
57. Vorländer, D., Tubandt, C.: Anlagerung von Säuren an Azoverbindungen und α, β -Ungesättigte Ketone bei Tiefer Temperatur; *ibid.* 37, 1644 (1904).
58. Rupe, H., Schneider, F.: Zur Kenntniss der β -Halogenketone; *ibid.* 28, 957 (1895).
59. Nicolet, B.H.: The Addition of Mercaptans to Certain Double Bonds; J. Am. Chem. Soc. 57, 1098 (1935).
60. Browne, M.F., Shriner, R.L.: Model Compounds for Comparison with Lignin. I. Preparation and Properties of 8-Methoxy-6-methylflavanone and 2'-Hydroxy-3'-methoxy-5'-methylchalcone; J. Org. Chem. 22, 1320 (1957).
61. Goldschmidt, C.: Ueber Diphenylisoxazol; Chem. Ber. 28, 2540 (1895).

62. Klinke, P., Gibian, H.: Über Chalkone; *Ibid.* 94, 26 (1961).
63. Stetter, H., Kuhlmann, H.: Addition von Aliphatischen, Hetero-
cyclischen und Aromatischen Aldehyden an α,β -Ungesättigte
Ketone, Nitrile und Ester; *Ibid.* 109, 2890 (1976).
64. Goldschmidt, C.: Ueber Benzylidenacetophenonderivate; *Ibid.* 28,
986 (1895).
65. Claus, A.: Zur Oximreaction des Benzylidenacetophenones; *J.*
Prakt. Chem. [2] 54, 405 (1896).
66. Auwers, K., Voss, H.: Über den Einfluß der Konstitution auf die
Umwandlung von Phenylhydrazonen Ungesättigter Verbindungen in
Pyrazoline; *Chem. Ber.* 42, 4411 (1909).
67. Raiford, L.C., Davis, H.L.: Condensation Products of Benzal-
acetophenone and Some of Its Derivatives; *J. Am. Chem. Soc.*
50, 156 (1928).
68. Beech, S.G., Turnbull, J.H., Wilson, W.: Alicyclic Compounds.
I. The Formation of Cyclopropanes in the Kishner-Wolff Reduction
of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds; *J. Chem. Soc.* 1952,
4686 (1952).
69. Ferguson, L.N., Barnes, R.P.: The Absorption Spectra of Some
Enols and Related Intermediates; *J. Am. Chem. Soc.* 70, 3907
(1948).
70. Szmant, H.H., Basso, A.J.: The Absorption Spectra of Substituted
Chalcones; *Ibid.* 74, 4397 (1952).

71. Wiley, R.H., Jarboe, C.H., Hayes, F.N., Hansbury, E., Nielsen, J.T., Callahan, P.X., Sellars, M.C.: 1,3,5-Triaryl-2-pyrazolines for Use as Scintillation Solutes; *J. Org. Chem.* 23, 732 (1958).
72. Ladislas, V.H., Miquel, J.F.: Isomérisation *cis-trans* des Styryls-cétones. III. *cis-4'*-Hydroxychalcones; *Compt. Rend.* 257, 1948 (1963).
73. Wheeler, O.H., Gore, P.H., Santiago, M., Baez, R.: Ultraviolet Absorption of Substituted Phenyl and Polycyclic Aryl Chalcones; *Can. J. Chem.* 42, 2580 (1964).
74. Mabry, T.J., Markham, K.R., Thomas, M.B.: *The Systematic Identification of Flavonoids*, I. Baski, Springer-Verlag, New York (1970).
75. Mahanty, P., Panda, S.P., Sabata, B.K., Rout, M.K.: Infrared Spectra of Chalcones Derived from Nitro-, Methyl- and Bromoacetophenones, Resacetophenone and Phloracetophenone; *Indian J. Chem.* 3, 121 (1965).
76. Orlov, V.D., Surov, Y.N., Svoboda, M., Borovoi, T.A.: IR Spectroscopic Study of Hydrogen Bonding in a Series of Hydroxychalcones; *Khim. Khim. Tekhnol.* 22, 18 (1979).
77. Silver, N.L., Boykin, D.W.: Substituent Effects on the Carbonyl Stretching Frequency of Chalcones; *J. Org. Chem.* 35, 759 (1970).
78. Winecoff, W.F., Boykin, D.W.: The Influence of Conformation on Transmission of Electronic Effects in α,β -Unsaturated Ketones; *Ibid.* 37, 674 (1972).

79. Solčániová, E., Toma, S.: Investigation of Substituent Effects on the ^1H NMR Spectra of Chalcones; *Org. Magn. Res.* 14, 138 (1980).
80. Ishida, S., Matsuda, A., Kawamura, Y., Yamanaka, K.: Antifungal Agent. I. Antibacterial and Antifungal Activities in Vitro of Several Organic Compounds; *Chemotherapy* 8, 146 (1960), ref. C.A. 54, 22844b (1960).
81. Chowdhury, A., Mukherjee, N., Adityachaudhury, N.: Sensitivity of Some Plant Pathogenic Fungi Towards Plant Metabolites. Antifungal Activity of Some Chalcones, Dihydrochalcones and Flavones; *Experientia* 30, 1022 (1974).
82. Dimmock, J.R., Wong, M.L.C.: Bioactivities and Potential Uses in Drug Design of Acyclic α,β -Unsaturated Ketones; *Can. J. Pharm. Sci.* 11, 35 (1976).
83. Wiley, R.H.: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Cilt. 22, I. Baskı, Interscience Publishers, New York (1962).
84. Knorr, L., Blank, A.: Ueber die Einwirkung des Benzoylacetestigesters auf Phenylhydrazin; *Chem. Ber.* 18, 311 (1885).
85. Fischer, E., Knoevenagel, O.: Ueber die Verbindungen des Phenylhydrazins mit Acrolein, Mesityloxyd und Allylbromid; *Ann.* 239, 194 (1887).
86. Auwers, K.v., Cauer, E.: Über Δ^1 - und Δ^2 -Pyrazoline; *ibid.* 470, 284 (1929).

87. Smith, L.I., Howard, K.L.: The Action of Aliphatic Diazo Compounds upon α,β -Unsaturated Ketones. II. cis- and trans-Dibenzoyl_ethylene; J. Am. Chem. Soc. 65, 159 (1943).
88. Overberger, C.G., Anselme, J.P.: A Five-Membered Ring Azo Compound. A Stereoselective Decomposition; Ibid. 84, 869 (1962).
89. Auwers, K.v., MauB, H.: Über die Isomerie-Verhältnisse in der Pyrazol-Reihe VII. Über Methyl-diphenyl-pyrazol und Einige Andere Pyrazol-Derivate; Chem. Ber. 59, 611 (1926).
90. Auwers, K.v., Kreuder, A.: Ueber den Einfluß der Konstitution auf die Umwandlung von Phenyl-hydrazonen Ungesättigter Verbindungen in Pyrazoline II.; Ibid. 58, 1974 (1925).
91. Borsche, W.: Über die Kondensation der γ -Ketonsäuren mit Aldehyden; Ibid. 47, 1108 (1914).
92. Hamada, M.: The Preparation and Properties of 1,2-Diphenyl_cyclopropanes; Batyu Kayaku 21, 22 (1956); ref. C.A. 51, 3519c (1956).
93. Kállay, F., Janzsó, G., Koczor, I.: The Reaction of Flavanone with Hydrazine; Tetrahedron 21, 19 (1965).
94. Tishchenko, V.G.: Functional Derivatives of 1,3,5-Triphenyl- Δ^2 -pyrazoline; Metody Polucheniya Khim. Reaktivov i Preparatov, Gos. Kom. Sov. Min. SSSR po Khim. 10, 97 (1964); ref. C.A. 65, 7168a (1966).
95. Sammour, A., Selim, M.I.B., El-Sayed, G.H.: Synthesis of Some

New Pyrazolines from Chalcones; U.A.R.J. Chem. 14, 235 (1971).

96. Sayed, G.H.: Synthesis of Some New Pyrazolines from 4-Nitro- and 4-Chloro- 4'-methoxybenzalacetophenones; Indian J. Chem. 19B, 364 (1980).
97. Auwers, K.v., Lämmerhirt, E.: Über Phenylhydrazin-Derivate Ungesättigter Fett-aromatischer Ketone und Ihre Umwandlungsprodukte; Chem. Ber. 54, 1000 (1921).
98. King, F.E., King, T.J.: The Chemistry of Extractives from Hardwoods. IV. Okanin and isoOkanin, the Isomeric 2:3:4:3':4'-Pentahydroxychalkones; J. Chem. Soc. 1951, 569 (1951).
99. Auwers, K., Müller, K.: Zur Umwandlung von Phenylhydrazonen Ungesättigter Aldehyde und Ketone in Pyrazoline; Chem. Ber. 41, 4230 (1908).
100. Murakami, K.: The Pyrazolines Derived from 4-Hydroxy-3-methoxy-styryl Alkyl and Phenyl Ketones and from 4-Hydroxy-3-methoxy-phenylethyl n- α, β -Octenyl Ketone; Science Repts. Thoku Imp. Univ. 1 St Ser. 18, 651 (1929).
101. Raiford, L.C., Peterson, W.J.: Identification of Phenylhydrazones and Isomeric Pyrazolines Obtained from Chalcones; J. Org. Chem. 1, 544 (1937).
102. Al-Farkh, Y.A., Al-Hajjar, F.H., Al-Shamali, F.S., Hamoud, H.S.: Reaction of α, β -Unsaturated Ketones with Hydrazine Derivatives; Chem. Pharm. Bull. 27, 257 (1979).

103. Sangwan, N.K., Rastogi, S.N.: Studies in Antifertility Agents. XXIII. Synthesis of 1-Acetyl-3,5-diaryl-4H (or methyl)-4,5-cis- and trans-4,5-dihydropyrazoles; Indian J. Chem. 18B, 65 (1979).
104. Bodforss, S.: Zur Kenntnis der Aromatischen Oxidverbindungen; Chem. Ber. 49, 2795 (1916).
105. Treibs, W., Röhnert, H.: Über die Phenylhydrazin-p-sulfonsäure und Ihre Analytische Verwendung zur Herausarbeitung von Ketonen; *ibid.* 84, 433 (1951).
106. Straus, F.: Über Luminiscenz-Erscheinungen bei Pyrazolin-Derivaten; *ibid.* 51, 1457 (1918).
107. Duffin, G.F., Kendall, J.D.: The Reaction of Diazonium Salts with 1-Aryl- Δ^2 -pyrazolines; J. Chem. Soc. 1954, 408 (1954).
108. Kharasch, M.S., Richlin, I., Mayo, F.R.: The Condensation of Butyraldehyde and Aniline; J. Am. Chem. Soc. 62, 494 (1940).
109. Joshi, M.G., Wadodkar, K.N.: Action of Phenylhydrazine Hydrochloride on Chalkone Dibromides in Dimethylformamide; Indian J. Chem. 20B, 1090 (1981).
110. Vaughan, W.R.: 2,3-Pyrrolidindiones. V. Doebner's Anil-Anilide; J. Org. Chem. 20, 1613 (1955).
111. Knorr, L.: Notiz über die Pyrazolinreaction; Chem. Ber. 26, 100 (1893).

112. Buchner, E.: Einwirkung von Diazoessigäther auf die Aether Ungesättigter Säuren; *Ibid.* 21, 2637 (1888).
113. Auwers, K.v., König, F.: Über den Abbau von Pyrazolin-carbon_ säureestern; *Ann.* 496, 252 (1932).
114. Auwers, K.v., Heimke, P.: Über Pyrazoline; *Ibid.* 458, 186 (1927).
115. Auwers, K.v., König, F.: Über den Aufbau von Pyrazolin-carbon_ säureestern; *Ibid.* 496, 27 (1932).
116. Elguero, J., Jacquier, R.: Bromation des Pyrazolines-2; *Compt. Rend.* 256, 720 (1963).
117. Buchner, Ed., Dessauer, H.: Ueber 5-Phenylpyrazol; *Chem. Ber.* 26, 258 (1893).
118. Pechmann, H.v.; Ueber die Einwirkung von Diazomethan auf Pikrylacetat; *Ibid.* 33, 626 (1900).
119. Brain, E.G., Finar, I.L.: Dipyrazolyls from C-Acetylpyrazoles; *J. Chem. Soc.* 1958, 2486 (1958).
120. Venturella, P., Bellino, A., Cusmano, S.: Reactivity of the Flavanone Nucleus. VI. Action of Hydrazine and of Semicarbazide; *Atti Accad. Sci., Lettere Arti Palermo* 24, 189 (1965); *ref. C.A.* 64, 11161f (1966).
121. Bapat, J.B., Black, D.St.C., Clark, R.W.: Nitrones and Oxazirans. V. Peracid Oxidation of 1,3,5-Triphenyl-2-pyrazoline; *Aust. J. Chem.* 25, 1321 (1972).

122. Buchner, E., Perkel, L.: Ueber Hydrierte Derivate des 4-Phenylpyrazols und über cis-1-Phenyl-trans-2,3-trimethylen-dicarbon-säure; Chem. Ber. 36, 3774 (1903).
123. Laude, B., Khanh, L.Q.: Etude spectroscopique (U.V., I.R. et NMR) de Diphényl-1,3 aryl-5 pyrazolines-2. Influence de la Substitution du Noyau Aromatique en 5; Spectrochimica Acta 31A, 1121 (1975).
124. Mueller, G.P., Riegel, B.: Derivatives of Steroids Containing a Small Ring Fused to the D Ring; J. Am. Chem. Soc. 76, 3686 (1954).
125. Moore, J.A.: The Reaction of α,β -Unsaturated Acid Chlorides with Diazomethane; J. Org. Chem. 20, 1607 (1955).
126. Elguero, J., Marzin, C.: Études par RMN en Série Hétérocyclique. IV. Rotation Restreinte et Stéréochimie dans une Série de N-Acylpyrazolines-2; Bull. Soc. Chim. France 10, 3466 (1970).
127. Oluwadiya, J.O.: Some New Phenolic Pyrazoles from 2'-Hydroxy-chalcones; J. Heterocyclic Chem. 18, 1293 (1981).
128. Yakovenko, V.I., Oganessian, E.T., Zvolinskii, V.P., Zakharov, V.F.: Reaction of Chalcones with Phenylhydrazine; Khim. Farm. Zh. 10, 97 (1976).
129. Adams, R., Noller, C.R.: p-Bromoacetophenone; Gilman, H., Blatt, A.H.: Organic Syntheses; Kollektiv Cilt I, 2. Baskı, John Wiley and Sons Inc., New York (1946).

130. Barrett, G.C.: Iodine as a "Non-Destructive" Colour Reagent in Paper- and Thin-Layer Chromatography; *Nature* 194, 1171 (1962).
131. Barton, G.M., Evans, R.S., Gardner, J.A.F.: Paper Chromatography of Phenolic Substances; *Ibid.* 170, 249 (1952).
132. Mehrlitz, A., Gierschner, K., Minas, T.: Dünnschichtchromatographische Trennung von 2,4-Dinitrophenylhydrazonen; *Chemiker Ztg.* 87, 573 (1963).
133. Stahl, E.: Thin Layer Chromatography, 2. Baskı, Springer Verlag, Berlin (1969).
134. Hay, G.W., Lewis, B.A., Smith, F.: Thin-Film Chromatography in the Study of Carbohydrates; *J. Chromatog.* 11, 497 (1963).
135. Széll, T., Bajusz, S.: The Effect of Substituents on Chalcone Formation; *Magyar Kém. Folyoirat* 61, 235 (1955).
136. Shibata, Y., Nagai, W.: Über die Absorptionsspektren des Chalkons und Seiner Hydroxylderivate; *Chem. Zentr.* II, 1688 (1924).
137. Silverstein, R.M., Bassler, C.G., Morrill, T.C., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 3. Baskı, John Wiley and Sons Inc., New York (1974).
138. Norman, R.O.C., *Principles of Organic Synthesis*, 1. Baskı, Methuen and Co. Ltd., Londra (1968).

Ö Z G E Ç M İ Ş

1958 yılında Ankara'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Ankara'da tamamladım. 1977 yılında girdiğim Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden 1981 Haziran döneminde mezun oldum. Aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalına araştırma görevlisi olarak girdim. Halen aynı görevi sürdürmekteyim.