

283854

T. C.

ETTEPE ÜNİVERSİTESİ
K BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

3 - HİDROKSİŞALKON TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz. Ayla Tayhan

ANKARA - 1984

24

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

3-HİDROKSİŞALKON TÜREVLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz. Ayla Tayhan

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	5
ŞALKONLAR	5
Sentezleri	6
Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	8
Spektral Özellikleri	12
Mikrobiyolojik Özellikleri	16
PİRAZOLİNLER	19
Sentezleri	20
Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	23
Spektral Özellikleri	27
Mikrobiyolojik Özellikleri	29
D E N E Y S E L K İ S İ M	31
Sentez Çalışmaları	31
Erime Derecesi Tayinleri	33
İnce Tabaka Kromatografisiyle Kontroller	34
Spektrometrik Kontroller	36
Eleman Analizleri	37
B U L G U L A R	38
T A R T I Ş M A V E S O N U Ç	51
Ö Z E T	59
S U M M A R Y	60
L İ T E R A T Ü R	61
Ö Z G E Ç M İ Ş	75

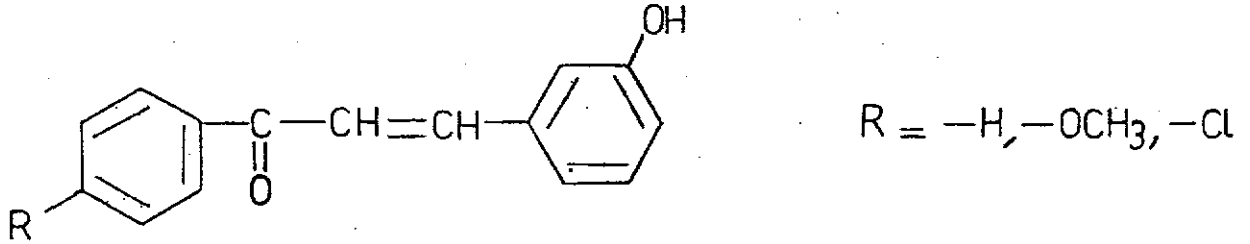
G İ R İ Ş V E A M A Ç

α , β -Doymamış karbonil yapısındaki bileşiklerin antimikrobiyal özellikte maddeler oldukları uzun yıllardan beri bilinmektedir (1). 1945 yılında Geiger ve arkadaşları (1), söz konusu grubu içeren şalkonların da antibakteryal ve antifungal aktiviteye sahip bileşikler olduklarını göstermişlerdir. Bundan sonra birçok araştırmacı şalkonlar üzerinde çalışmış; bazı aminoşalkonlarla (2), birçok hidroksi (3-7), nitro (5, 6), metoksi (8) ve haloşalkonda (3,5,8) antibakteryal ve antifungal aktivite gözlemişlerdir.

Anabilim dalımızda da bir süreden beri şalkonlar üzerinde çalışılmakta ve sentezi yapılan bileşiklerin, özellikle antifungal aktivitele ri incelenmektedir. Bu çalışmalarda sentezi yapılan şalkonlar ve şalkon türevlerinin bazılarının *C.albicans*, *C.stellatoidea*, *C.tropicalis*, *C.pseudotropicalis*, *Cryptococcus neoformans*, *Torulopsis dattila* ile *Aspergillus niger*, *Microsporium gypseum*, *Penicillium notatum* ve *Trichophyton mentagrophytes* üzerinde kuvvetli antifungal etki gösterdiği tesbit edilmiştir (9-13).

Şalkonların antimikrobiyal özelliklerinin yanısıra literatürde insektisit (14), spazmolitik (15,16), hipotansif, antihistaminik (16), östrojenik (17,18), koleretik (19), antihelmintik (20), antineoplastik (21-23), analjezik ve antiinflamatuvar (24) etkileri üzerinde de çalışmalar vardır; bu çalışmalardan olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir.

Biz de bu çalışmada yukarıda belirtilen literatür verilerine dayanarak, aşağıda yapıları gösterilen ve antifungal aktivite beklediğimiz üç şalkon bileşiğinin sentezini yaptık.

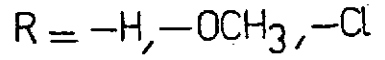
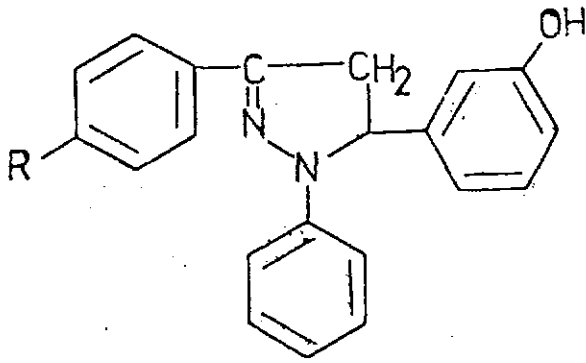


Bu bileşikler literatürde kayıtlı olmalarına karşın, sadece bir tanesi (3-hidroksişalkon) üzerinde antifungal aktivite çalışması yapılmış ve *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Trichophyton rubrum* gibi fungusların kullanıldığı bu çalışma sonunda, maddenin aktivitesinin özellikle *Trichophyton* türü funguslara karşı fazla olduğu saptanmıştır (25).

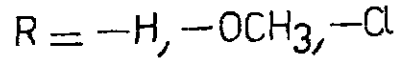
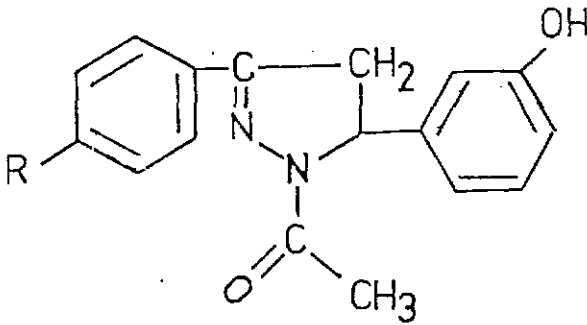
Biz, çalışmanın bütünlüğü bakımından literatürde kayıtlı olmalarına rağmen bu bileşikleri tez kapsamına almakta yarar gördük. Ayrıca çalışmalarımızda bu maddelerin sentezlerini literatürde belirtilen ve rimlerden daha yüksek verimle gerçekleştirdik.

Literatürde 1,3,5-trifenil- ve 1-asetil-3,5-difenilpirazolin yapı_ sındaki bileşiklerin de antibakteryal (26) ve antifungal (27) aktivite_ ye sahip olduklarına dair kayıtlar bulunmaktadır.

Çalışmalarımızın ikinci bölümünde, şalkonların fenilhidrazinle reaksiyonlarından 1,3,5-trifenilpirazolin, hidrazin hidratla glasyal



asetik asitli vasatta reaksiyonlarından ise 1-asetil- 3,5-difenilpira_ zolin yapısında bileşikler elde ettik.



Sentezini yaptığımız 1,3,5-trifenilpirazolinler ve 1-asetil-3,5- difenilpirazolinler literatürde kayıtlı değildir.

Hazırladığımız bileşiklerin IR, NMR spektrumları ile eleman analizi verilerini kullanarak, yapılarını kanıtladık; erime derecesi, çözünür_ lük, kromatografik ve UV absorpsiyonu ile ilgili özelliklerini saptadık.

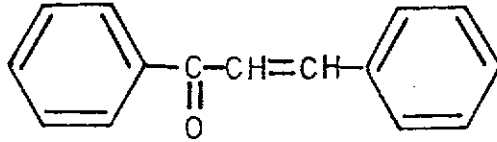
Sentezini yaptığımız bileşiklerin çeşitli küf ve maya benzeri funguslar üzerindeki antifungal aktiviteleri ayrı bir çalışma olarak yürütülmektedir.*

*Antifungal etki araştırmalarımız, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr. Nuran Yuluğ'un yönetim ve destekleri ile yürütölmektedir.

GENEL BİLGİLER

ŞALKONLAR

Şalkonlar, 1,3-diaril-2-propen-1-on yapısında bileşiklerdir.

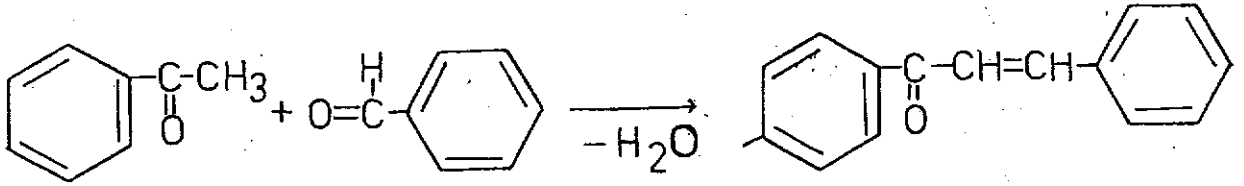


Tabiatta Acanthaceae, Compositae, Leguminosae, Liliaceae, Oxalidaceae, Scrophulariaceae gibi birçok familyanın bitkilerinde flavonoid prekürsörü ve pigment olarak bulunurlar. Açık zincir flavonoidleri olarak da mütalaa edilebilirler (28). Sentezleri ilk defa 1881 yılında Claisen ve arkadaşları (29) tarafından gerçekleştirilmiştir. Daha sonraki yıllarda Kostanecki (30) de şalkonların sentezleri üzerinde çalışmış ve bu maddelerin elde edilmeleri için metotlar geliştirmiştir. Kosta

necki'den bu yana geçen dönemde çeşitli araştırmacılar tarafından pek çok şalkonun sentezi yapılmıştır.

Sentezleri

Şalkonlar, aromatik aldehitlerle süstitüe asetofenonların reaksiyonuyla elde edilirler. Reaksiyon, Claisen-Schmidt kondenzasyonundan ibaretdir. Bu reaksiyonun yürüyebilmesi için, aldehit ve ketondan en az birinin alfa karbon atomu üzerinde hidrojen atomu taşıması gerekir; şalkonların sentezinde kullanılan yukarıda belirttiğimiz ilkel maddeler bu kurala uymaktadır.



Şalkonların sentezinde bazik ve asidik katalizörler kullanılabilir. En çok kullanılan bazik katalizörler, etanollü ortamda sodyum hidroksit veya potasyum hidroksittir. Sodyum metoksidin kullanılması halinde reaksiyon süresi uzundur; reaksiyon verimi ise genellikle düşüktür. Bu nedenle tercih edilmez (31).

Etanollü ortamda sodyum hidroksit yada potasyum hidroksitle yürütülen reaksiyon, ilk defa Kostanecki ve arkadaşları (30) tarafından gerçekleştirilmiştir. Kostanecki'nin metoduna göre; ilkel maddeler etanollü sodyum hidroksit çözeltisinde, oda sıcaklığında bekletilir (30,32). Bu reaksiyonda yan ürün olarak, flavanon ve - Cannizaro reak

siyonu dolayısıyla - süstitüe benzil alkol ile süstitüe benzoik asit_ ler oluşabilir (33)

Alkali hidroksitlerle yürütülen reaksiyonda, alkali konsantrasyonu çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir; Ellison (34), seyreltik potasyum hidroksitli ortamda şalkon yanında flavanon oluştuğunu, Nadkar_ ni ve Wheeler (35) ise alkalinin aşırı olması halinde flavanon meydana gelmediğini, ürünün şalkondan ibaret olduğunu ortaya koymuşlardır.

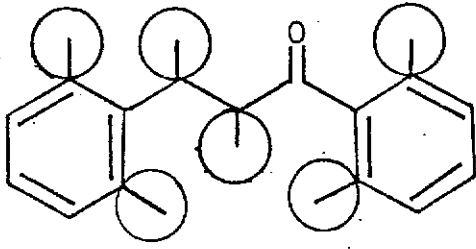
Reaksiyon süre ve verimi üzerinde ısının da etkisi incelenmiş, sıcakta yapılan reaksiyonların daha hızlı ve yüksek verimle yürüdüğü tesbit edilmiştir (36). Sıcakta yürütülen reaksiyonlarda reçinemi yan ürünler meydana gelmemektedir.

Şalkon sentezlerinde hidrojen klorürle doyurulmuş asetik anhidrit, fosfor oksiklorür, bor triflorür (37), hidrojen klorürle doyurulmuş me_ tanol (38), hidrojen klorürle doyurulmuş etanol (39), hidrojen klorürle doyurulmuş glasyal asetik asit (39) kullanılarak asit katalizörlüğünde reaksiyonlardan yararlanılmaktadır. Asit katalizörlüğündeki reaksiyon_ larda yan ürün olarak genellikle reçinemi bileşiklerin meydana geldiği, fakat susuz ortamda çalışmak suretiyle reçinemi ürün oluşumunun azal_ dığı veya tamamen ortadan kalktığı bildirilmektedir (39).

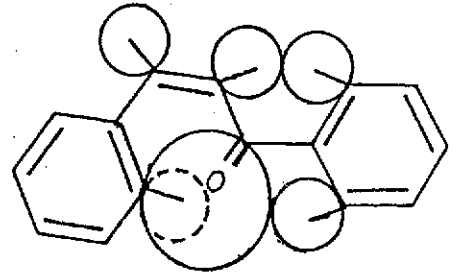
Şalkon sentezlerinde bazı özel durumların dışında, bazik katalizör karşısındaki reaksiyonların daha yüksek verimle yürüdüğü belirtilmekte ve tercih edilmektedir (9,37,40). Ancak, özellikle benzaldehit kompo_ nenti üzerinde klor ve benzeri süstitüentler bulunması halinde reak_ siyonun asit katalizör karşısında daha iyi yürüdüğü ortaya konulmuştur (39).

Polihidroksişalkonların sentezlerinde, aldehit ve asetofenon komponentleri doğrudan reaksiyona sokulduklarında verim çok düşüktür (33). Bunların elde edilmelerinde önce fenolik gruplar esterleştirilip, elde edilen esterler hidrojen klorür karşısında kondenzasyona sokulduktan sonra hidrolize tabi tutulur (36,41,42).

Gerek asidik, gerekse bazik katalizörler karşısında sentetik yollarla elde edilen şalkonlar ve tabii kaynaklardan kazanılan şalkonlar, genellikle normal halde trans durumdadır (39,43,44). Bu durum - her iki aromatik halkanın, etilenik bağın bulunduğu düzlemde yer almasının güç olması sebebiyle sterik ve - trans izomerin daha yüksek konjugasyon enerjisine sahip olması ve daha iyi stabilize edilmesi nedeniyle - termodinamik yoldan izah edilmektedir (39).



Trans



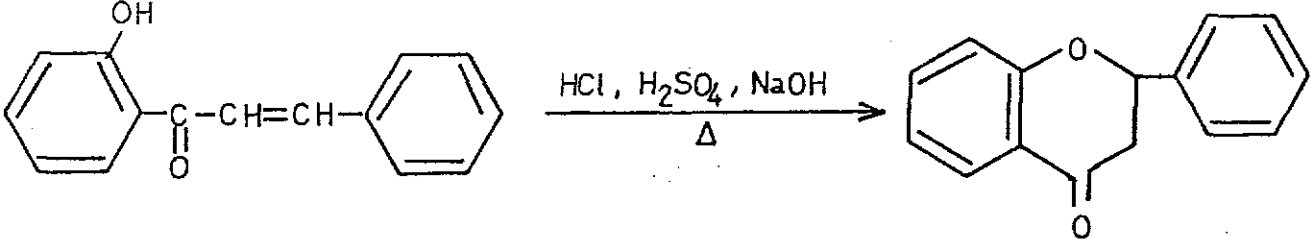
Cis

Bununla beraber, trans izomer güneş ışığı (43) veya UV lambası ile şualama (39,45) suretiyle cis izomerine dönüştürülebilmektedir.

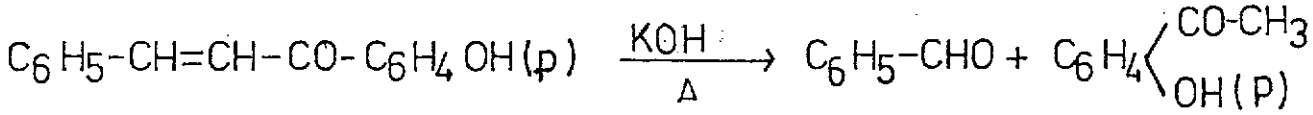
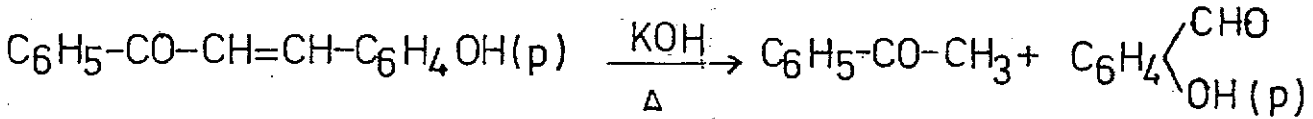
Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Şalkon yapısındaki bileşikler, sarı ve turuncu renkte kristalize maddeler olup (46), alkali ve derişik asit çözeltiler içinde açık sarıdan kırmızıya kadar değişen renkler verirler (34,47,48).

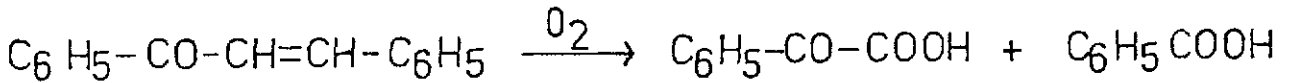
Şalkonlar, seyreltik asit (36,42;49,50) ve seyreltik alkali (35, 36,40) ortamlarda ısıtıldıklarında flavanonlara dönüşürler.



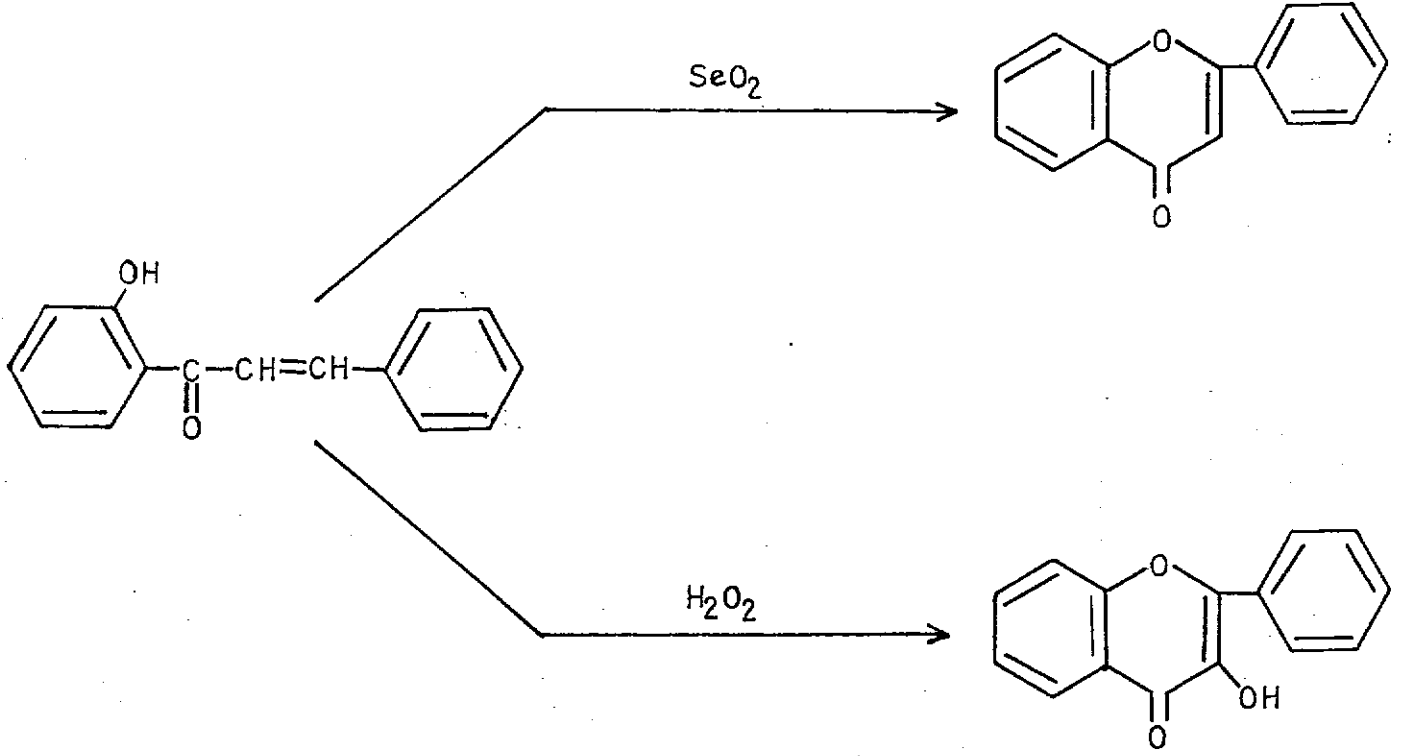
Derişik potasyum hidroksit çözeltisi ile ısıtıldıklarında ise, kendilerini oluşturan aldehit ve asetofenonlara parçalandıkları görülür (46).



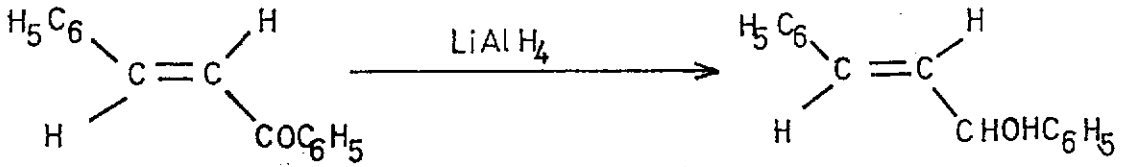
Şalkonların oksidanlardan etkilendikleri bilinmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, nitrik asitle okside olarak benzoik asit ve benzoilformik asit oluşturdukları belirtilmiştir (29).



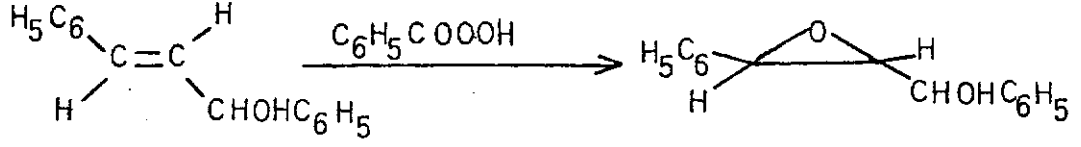
Şalkonlar selenyum oksitle flavonları, alkali ortamda hidrojen peroksitle ise flavonollerini verirler (40).



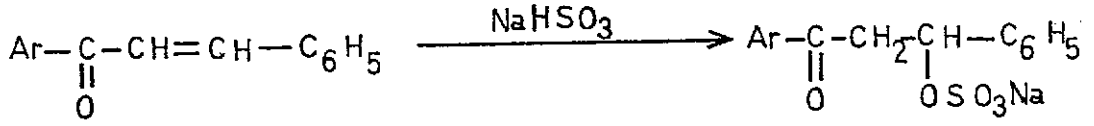
Şalkonlar, hidrojenleme ajanlarından da etkilenebilirler. Örneğin; Wasserman ve Aubrey'in (51) lityum alüminyum hidrürle yürüttükleri reaksiyonlarda karbonil grubu hidroksil grubu haline indirgenmiştir.



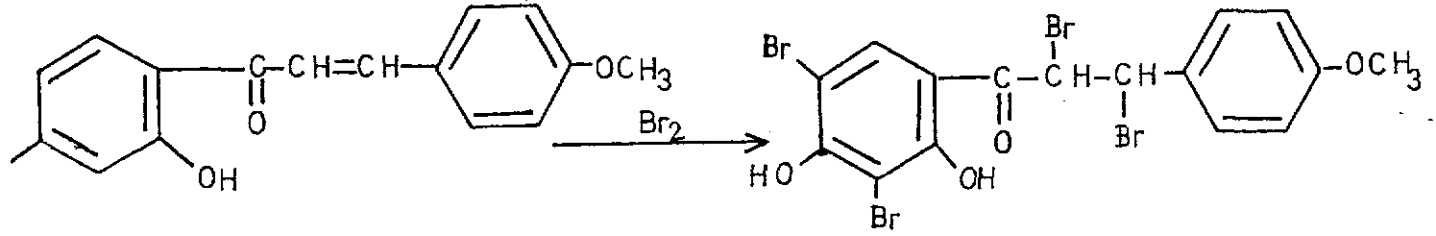
Şalkonlarda etilenik gruptan epoksit elde edilmesi, karbonil grubunun elektron verici özelliği dolayısıyla güçtür. Ancak, karbonil grubu yukarıda belirtildiği gibi hidroksil haline dönüştürüldükten sonra, perbenzoik asit etkisiyle epoksit kazanmak mümkün olabilmektedir (51).



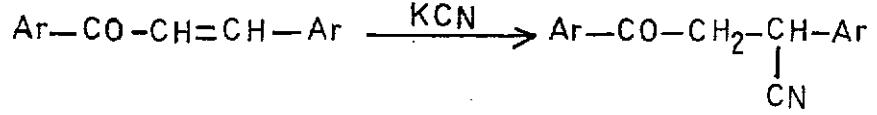
Şalkon türevlerinin sodyum bisülfid ile reaksiyona girerek, sodyum sülfonat tuzlarına dönüştükleri tesbit edilmiştir (52).



Yapılan çeşitli çalışmalar arasında, şalkonların bromla olan reaksiyonları da vardır. Şalkonla bromun ekimolar alındığı çalışmalarda bromun sadece etilenik gruba katılarak, α,β -dibromo şalkon türevi oluşturduğu (50,53), brom aşırısının kullanılması halinde ise halkalara da brom süstitüsüyonu olduğu gösterilmiştir (54).



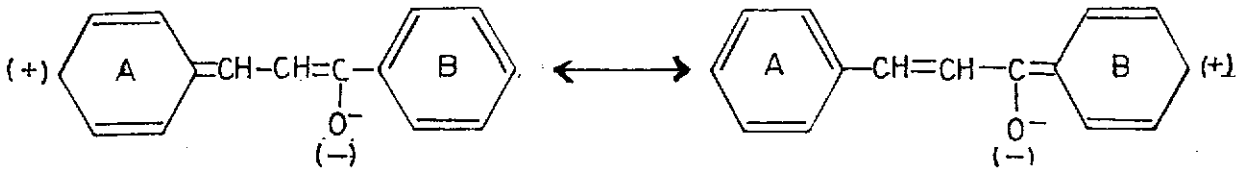
Şalkonlar, potasyum siyanür ile asit karşısında reaksiyona sokulduklarında ise 3-siyano-1,3-difenil-propan-1-on oluştururlar (37).



Spektral Özellikleri

UV Spektrumları

Şalkonların UV spektrumlarında genellikle 2 bant gözlenir. Molekülün cis yada trans izomer oluşuna bağlı olarak, bu bantların sayısı ve yeri değişir. Şöyle ki; trans şalkonlar esas olarak, biri 300 nm (Bant-I), diğeri 230 nm (Bant-II) civarında olmak üzere iki maksimum verirler. (55). Şalkonların UV spektrumlarına ilişkin ilk çalışmalarda, bu iki maksimumun molekülde bulunan benzoil ve sinnamoil kromoforlarından kaynaklandığı düşünülmüşse de (56,57) günümüzde, uzun dalga boyunda yer alan bandın (Bant-I) benzoil kromoforundan değil, fakat aşağıda gösterilen ve bütün bir molekül boyunca yer alan rezonans nedeniyle oluştuğu bildirilmektedir (43,58).



Bazı şalkonların spektrumlarında göze çarpan diğer bir husus "arabant" olarak isimlendirilen ve 250 nm civarında ortaya çıkan üçüncü bir bandın varlığıdır (44). Moleküldeki düzlemsellik kaybolduğu zaman (cis şalkonlarda ve etilen köprüsü veya o- yada o' konumlarında süstitüent içeren trans şalkonlarda) (34,44) ortaya çıkan bu bandın, molekülde bulunan benzoil (C_6H_5-CO-) yada benzoilvinil ($C_6H_5-CO-CH=CH-$) kromoforlarından kaynaklandığı sanılmaktadır (55).

Miquel ve arkadaşlarının (39,45) şalkonların cis-trans izomerizasyonu üzerinde yaptığı çalışmalar sonunda trans izomerin cis şekline dönüşmeye başlamasıyla Bant-I'in hipsokromik kaymaya uğrayarak yerinin değiştiği saptanmıştır.

Szmant ve Basso (58) yaptıkları bir çalışmada, para- ve meta- süstitüentlerinin Bant-I'e etkisini araştırmış ve aşağıdaki sonuçları elde etmişlerdir.

A- Tek halkaya süstitüsyon halinde;

1- Kuvvetli elektron salan grupların A halkasına süstitüsyonu, B halkasına süstitüsyonuna nazaran 1,4-3,2 kere fazla batokromik etki oluşturur.

2- Zayıf elektron salan grupların A halkasında bulunması, çok küçük bir batokromik etki oluştururken bu grupların B halkasında bulunması halinde, bandın görüldüğü dalga boyu değişmez.

3- Elektron çeken gruplar, A halkasında iken önemli derecede hipsokromik etki görülmesine karşılık, B halkasına süstitüe olurlarsa batokromik kayma görülür.

B- Her iki halkada sübstitüsyon varsa;

1- Her iki sübstitüentin de kuvvetli elektron verici olması halinde oluşan batokromik kaymanın miktarı, sadece A halkasında sübstitüent taşıyan şalkonunki ile aynıdır. Yani; bu durumda B halkasında bulunan sübstitüent sonucu etkilemez.

2- Kuvvetli elektron salan grupların sebep olduğu batokromik etki, zayıf elektron salan gruplar tarafından azaltılır.

3- Halkalarda elektron çeken grupların bulunması, elektron salan grupların etkisini gölgeler. Fakat B halkasında elektron çeken grupların bulunması, bu etkiyi büyük ölçüde azaltır.

Bütün bu genellemelerin yanısıra orto-sübstitüentlerinin büyük ölçüde hipsokromik kaymaya neden oldukları saptanmıştır.

IR Spektrumları

Sübstitüe olmamış şalkona ait IR spektrumunda karbonil grubu - C=O gerilim bandı potasyum bromür içinde 1668 cm^{-1} (59), karbontetraklorürde 1650 ve 1671 cm^{-1} (59), Nujol'da 1653 cm^{-1} (60) de görülür. Ancak, A ve B halkalarına çeşitli sübstitüentlerin (hidroksil ve metoksil gibi) gelmesi halinde bu bandın daha uzun dalga boyuna kaydığı bildirilmiştir (59).

Silver ve arkadaşlarının (61) cis ve trans şalkonların IR spektrumu üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise, solvan olarak kloroform tercih edilmiş ve karbonil frekansının cis şalkonda 1665 cm^{-1} , trans şalkonda ise 1639 cm^{-1} de ortaya çıktığı gözlenmiştir. Gene aynı çalışmada

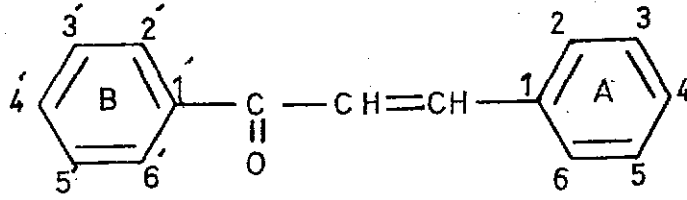
A ve B halkalarına çeşitli sübstitüentler getirilerek, cis şalkonun karbonil frekansında oluşan değişimler gözlenmiş ve bu frekansın, dimetilamin gibi kuvvetle elektron salan bir grubun halkaya sübstitüsüyonu ile en düşük değeri alırken, kuvvetle elektron çeken nitro gibi bir grubun sübstitüsüyonu ile ise en yüksek değere ulaştığı tesbit edilmiştir.

Sübstitüe olmamış şalkonda etilenik gruba ait $-C=C$ gerilim bandının 1605 cm^{-1} de görüldüğü, 2- yada 2'- konumlarında hidroksil sübstitüsüyonunun ise batokromik bir kaymaya sebep olduğu saptanmıştır. Ancak, 2'-hidroksi şalkonlarda, 5'-numaralı konumda herhangi bir sübstitüent bulunduğu takdirde hipsokromik bir kayma olur (60).

Şalkonlarda $1667-1429 \text{ cm}^{-1}$ arasındaki bölge, aromatik halka $-C=C$ gerilimine ait bantları içermesi bakımından önemlidir. $1667-1282 \text{ cm}^{-1}$ arasında düzlem içi, $980-962 \text{ cm}^{-1}$ arasında düzlem dışı trans etilenik C-H deformasyon titreşimlerine ait pikler görülür. Ancak, düzlem içi C-H deformasyon titreşimleri, aynı bölgede aromatik halka $-C=C$ gerilim ve aromatik halka $-C-H$ deformasyon titreşimine ait bantlar bulunması nedeniyle yapı aydınlatılmasında fazla yararlı değildir (62).

NMR Spektrumları

Sübstitüe olmamış şalkonda H^{α} 7.51, H^{β} ise 7.79 ppm de görülür. Dublet halinde ortaya çıkan bu piklerden β protonuna ait olanlar, yukarı sahada yer almaları nedeniyle aromatik halka protonlarından (7.35 ppm; H^2 , H^6 ve 7.60 ppm; H^3 , H^5) kolayca ayrılabilirler (63).



A halkasına nitro grubu gibi elektron çeken bir grubun süstitüsü_ yonu, α - ve β -protonlarına ait pikleri sırasıyla 7.65 ve 7.81 ppm'e kadar kaydırır. Dimetilamin gibi elektron salan bir grubun süstitüsü_ nu ise, piklerin sırasıyla 7.31 ve 7.77 ppm de görülmesine yol açar (63).

Aromatik halkalar üzerindeki süstitüsyonlar, tabiidir ki bu hal_ kalar üzerindeki hidrojenlere ait piklerin görüldüğü yerlerde de kayma_ ya sebep olur. Nitekim, A halkasında 4 numaralı konumda nitro grubunun bulunması, H^2 ve H^6 nın 8.27, H^3 ve H^5 'in 7.79 ppm'e kaymasına neden olur (63).

Mikrobiyolojik Özellikleri

Şalkonlar, çeşitli bakteri ve funguslar üzerinde antimikrobiyal aktivite gösterirler. Geiger ve arkadaşlarının (1) aralarında şalkonun da bulunduğu bir seri α, β - doymamış keton üzerinde, Staphylococcus aureus, Bacillus mycoides, Bacillus subtilis, Escherichia coli, Pseudo_ monas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Proteus vulgaris gibi gram pozitif ve gram negatif bakterilerle, Aspergillus niger, Aspergillus oryzae ve Trichoderma türü bazı fungusları kullanarak yaptıkları bir çalışmada şalkonun, söz konusu bakteri ve funguslara karşı önemli dere_

cede aktif olduğu ortaya konmuştur.

Ishida ve arkadaşları (64) ise 1960 yılında yaptıkları bir çalışmada gene bazı gram pozitif ve gram negatif bakterilerle Trichophyton mentagrophytes, Candida albicans, Aspergillus usami ve Penicillium chrysogenum gibi funguslar üzerinde şalkon çekirdeğinin etkisini araştırmış ve olumlu sonuç almışlardır.

Şalkon çekirdeğinin antimikrobiyal özelliğinin belirlenmesinden sonra, çeşitli süstitüe şalkonlar üzerinde de çalışmalar yapılmış, bazı aminoşalkonlarla (2), hidroksi (3-7) ve nitrohidroksi (5,6) şalkonların birçok gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etkili oldukları saptanmıştır.

Şalkonlardaki antibakteryal aktivitenin, taşıdıkları $-C=C-CO-$ yapısından ileri geldiği öne sürülmektedir (1,2,4,64). Gerek yukarıda gösterilen yapı, gerekse aromatik halkalar üzerinde yapılan değişiklikler antibakteryal aktivitenin değişmesine sebep olabilir.

Schraufstätter ve arkadaşlarının (3) yaptıkları çalışmalar sonunda yapı-antibakteryal aktivite ilişkileri bakımından şu bulgular ortaya konmuştur:

- 1- En aktif maddeler 2-hidroksişalkon türevleridir.
- 2- Aktivite, A halkasına çeşitli süstitüentlerin gelmesiyle önemli ölçüde artar.
- 3- Halkaya ikiden fazla hidroksil grubunun süstitüe olması, aktiviteyi düşürür.

Aynı araştırmacılar tarafından yapılan bir başka çalışmada ise şu sonuçlar elde edilmiştir (4).

1- Çifte bağın hidrojenlenmesi yada α - konumuna metoksil, metil, amin yada hidroksil grubunun sübstitüsyonu, aktiviteyi azaltır yada ta_mamen yok eder.

2- Yukarıda adı geçen ilk  grubun moleküldeki β - konumuna sbs_titsyonu ve $-C=O$ grubunun $-COH$ yapısına redüksiyonu aktiviteyi değiş_tirmez.

3- α -nitro, α -bromo, β -bromo ve β -hidroksi sübstitüsyonu akti_viteyi artırır.

Gabor ve arkadaşları (5) ise çeşitli nitrohidroksişalkonlar ze_rinde yaptıkları çalışmada, en aktif bileşiklerin 4-hidroksişalkon t_revleri olduğunu saptamışlardır. Bu sonuç, Schraufsttter ve arkadaş_larının bulguları ile çelişkilidir. Bu çalışmada elde edilen diğer so_nular ise şoyledir :

1- Nitro grubunun halkadaki konumu önemli değildir.

2- A halkasına halojen sübstitüsyonu aktiviteyi artırır. Halojen_lerden flor, brom ve klordan daha aktiftir.

3- Halkadaki orto- konumuna sübstitüsyon aktiviteyi her zaman, para- konumuna sübstitüsyon ise bazen artırır.

4- 4-Nitrosalisilaldehitten türemiş bütün şalkonlar aktiftir; bu da gerek Schraufsttter ve arkadaşlarının (3) gerekse diğer araştırma_cıların (7) 2- numaralı konumdaki hidroksil grubunun, aktiviteyi artır_

dığı şekildeki bulgularıyla uyum içindedir.

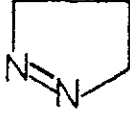
Şalkonların antifungal aktiviteleri üzerinde Geiger ve arkadaşlarının (1) yukarıda sözü edilen araştırmalarıyla başlayan çalışmalar, 1972 yılında Bhat (6) ve Gasha'nın (25) çalışmalarıyla yoğunluk kazanmıştır. Bhat ve arkadaşları, çeşitli 5-bromo- ve 5-nitrosalisilaldehitten türemiş şalkonların, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* ile *Candida albicans*'a etkisini incelemişler ve bileşiklerin büyük bir kısmının ilk iki fungusa karşı oldukça etkili olduklarını ortaya koymuşlardır.

Gasha ve arkadaşları (25) ise, aynı yıl yaptıkları bir çalışmada, halkalarda gene hidroksil ve nitro süstitüentleri içeren bileşikleri ele alarak, maddelerin yukarıda adı geçen fungusların yanı sıra *Aspergillus niger*'e de etkisini incelemiş ve bileşiklerin genellikle *Trichophyton* türü funguslara etkili olduklarını saptamışlardır.

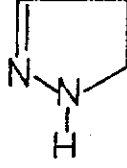
Şalkonların yapı-antifungal aktiviteleri üzerinde henüz literatürde herhangi bir kayıt bulunmamaktadır.

PIRAZOLİNLER

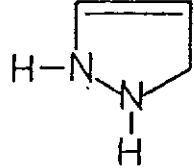
Pirazolinler, dihidropirazol yapısında bileşiklerdir. Yapılarında bulunan çifte bağın konumlanmasına göre 3 değişik totomerik pirazolin yapısı vardır. Ancak, bunlardan en yaygını 2-pirazolinlerdir (65).



1-Pirazolin



2-Pirazolin



3-Pirazolin

Bizim araştırmalarımızda sentezini yaptığımız bileşikler, 2-pirazolin yapısında olduğu için aşağıda vereceğimiz genel bilgiler 2-pirazolinleri kapsayacaktır.

Pirazolinler serisinde sentetik çalışmalar 1885 yılında Knorr ve Blank (66) tarafından başlatılmış ve ilk olarak 1,3-difenil-5-metilpirazolin elde edilmiştir. Nonsübstitüe pirazolin ise 1894 yılında Curtius ve Wirsing (65) tarafından elde edilmiştir. Daha sonraki yıllarda çeşitli pirazolinlerin sentezleri yapılmış ve pekçok sentez yöntemi geliştirilmiştir.

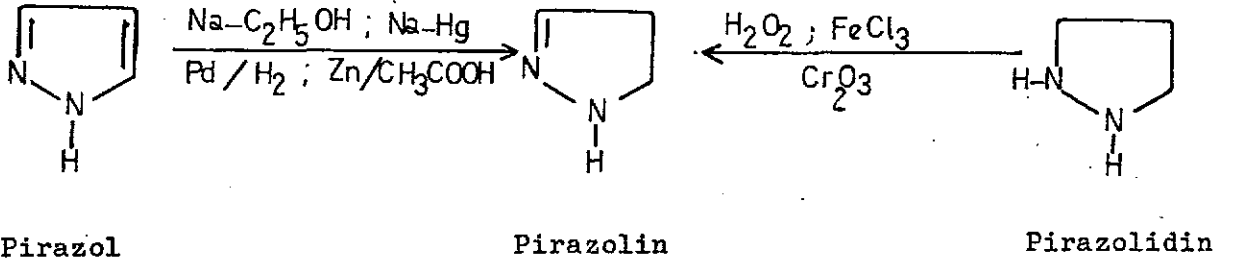
Sentezleri

Pirazolinlerin sentezleri için uygulanan yöntemler :

- A- Pirazol ve pirazolidinlerde yapılan bazı kimyasal değişiklikler,
- B- Halka kapatılması reaksiyonları, olmak üzere 2 gruba ayrılabilir.

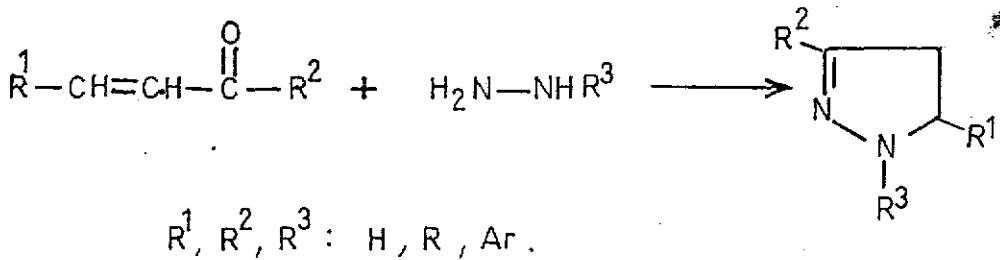
A- Pirazol ve pirazolidinlerden pirazolin elde edilmesi : Pirazoller, redüklendikleri zaman pirazolinlere dönüşürler. Redüksiyon sodyum-

etanol (66,67), sodyum amalgam (68), palladyum katalizörlüğünde hidrojen ile, çinko ve asetik asitle (65) yapılabilir. Pirazolidinlerden pirazol elde etmek için ise ferri klorür, hidrojen peroksit ve kromik oksit gibi oksidanlardan yararlanılır (67).



Ancak, her iki yöntem de preparatif amaçlarla kullanma bakımından pratik değildir.

B- Halka kapatılması reaksiyonları : Pirazolinlerin sentezinde en çok halka kapatılmasına dayanan reaksiyonlardan yararlanılır. Halka kapatılması amacıyla, çoğunlukla α, β -doymamış aldehit veya ketonlar hidrazin hidrat, alkilhidrazin veya arilhidrazinlerle reaksiyona sokulur.



Reaksiyon, etanol içinde oda sıcaklığında (69), dietil eterli ortamda soğukta (70), metanol içinde oda sıcaklığında (71), etanollü ortam

da sıcakta (72-79), etanollü ortamda potasyum asetat (80) veya sodyum asetat karşısında (81), asetik asit-etanol karışımı içinde oda sıcaklığında (82) ve sıcakta (83) glasyal asetik asit içinde değişik sıcaklıklarda (62,76-78,80,84-91), seyreltik sülfürik asit (92), seyreltik sodyum hidroksit içerisinde (93) ve dimetilformamidli ortamda sıcakta (94) yürütülebilir.

Reaksiyonun polar solvanlar içinde, asit ve alkaliler karşısında hızlı bir şekilde yürüdüğü belirtilmektedir (65). Yapılan çeşitli çalışmalarda, özellikle glasyal asetik asidin en uygun reaksiyon ortamı olduğu ortaya konmuştur (62,86,87).

Sözünü ettiğimiz reaksiyonda, α, β -doymamış keton komponenti olarak şalkonlar kullanıldığında, reaksiyona sokulan hidrazin komponentinin cinsine bağlı olmak üzere 3,5-difenil-(74-79,88,91) veya 1-alkil veya aril-3,5-difenilpirazolinler (62,73,78,85,89,90) ele geçer.

Şalkonlardan hareketle pirazolin elde edilmesinde en uygun yöntemin, ekimolar miktarda şalkon ve hidrazin bileşiğinin asetik asitli ortamda birkaç saat ısıtılması olduğu belirtilmektedir (62).

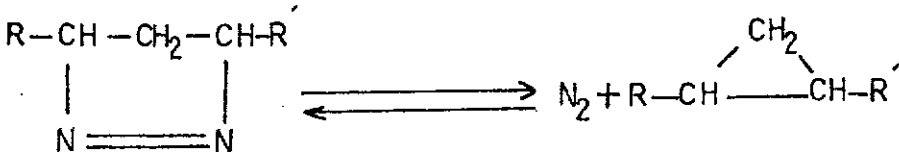
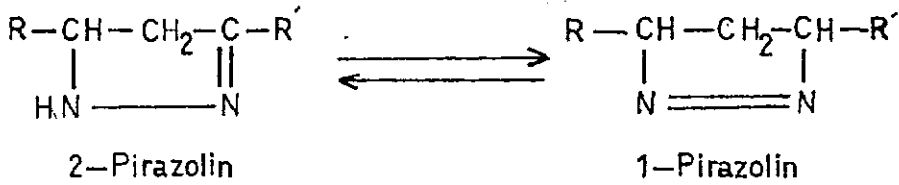
Pirazolinlerin sentezinde yukarıda ayrıntılı olarak verdiğimiz reaksiyonun dışında hidrazin bileşiklerinin, α, β -doymamış nitrillere katımı, oksiran ve aziridinlerle kondensasyonu, β -aminometilketon, β -haloketon ve α -epoksiketonlarla reaksiyonundan da yararlanılabilir. Etilenik bileşiklere diazoalkanların katımı, asetilenik bileşiklere azometin imini katımı ve daha pek çok reaksiyonla pirazolin elde etmek mümkündür. Fakat bu reaksiyonların preparatif amaçla kullanılmaları yaygın değildir (65).

Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Sübstitüe olmamış pirazolin halkası, kuvvetli bazik özellikte renksiz bir sıvıdır. Sübstitüe pirazolinler ise genellikle katı halde bulunurlar (65).

Pirazolinler "Knorr testi" ile olumlu sonuç verirler ve bu özellikleri sayesinde, elde edilmeleri sırasında bir ara ürün olarak oluşan hidrazonlardan kolayca ayırt edilebilirler (67,85). Pirazolinlerin floresan özellikte (81,93) maddeler olması da teşhislerinde kolaylık sağlamaktadır.

Pirazolin kimyasının en ilginç yönlerinden biri; özellikle 1 numaralı konumda sübstitüent içermeyen bileşiklerin, alkali karşısında parçalanarak azot eliminasyonu ile siklopropan türevi maddeler vermesidir. Reaksiyon, 1888 yılından beri bilinmektedir (95). Piralize uğrayan bileşik bir 2-pirazolin türevi ise; bu reaksiyon "Kishner-Wolff siklopropan sentezi" olarak bilinir (88).

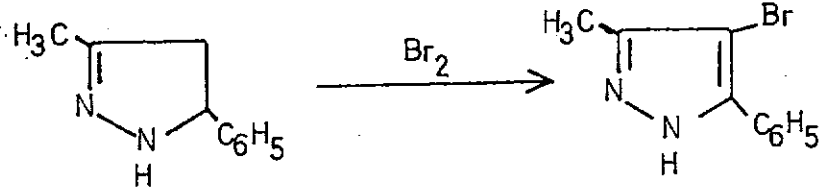


Piroliz reaksiyonları, hem asit (H_3PO_4 , $KHSO_4$) (88) hem de alkali (KOH , K_2HPO_4 , Na_2CO_3 , CH_3COONa) (74,88,96) vasatda yürüyebilmesine rağmen, alkali karşısında yapılan reaksiyonlarda verim daha yüksek olmaktadır (88).

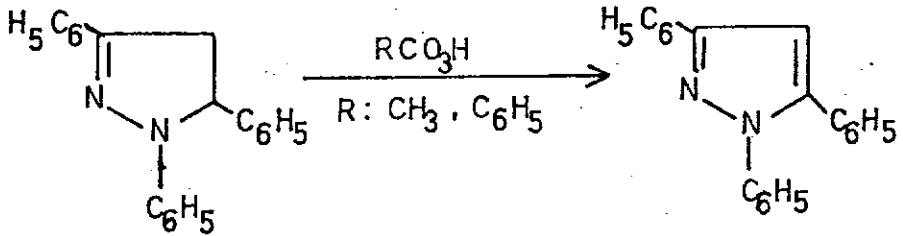
Dekompozisyon, genellikle pirazolinin erime noktasında yada yağ banyosu sıcaklığında atmosfer basıncında veya alçak basınç altında gerçekleşir (97). Bununla beraber, bu konuda yapılan bir çalışmada pirazolinlerin düşük ısı ve basınç altında pirolize tabi tutulmaları halinde, dehidrogenasyona uğrayarak sadece pirazol oluşturdıkları bildirilmiştir (98).

Reaksiyon l-asetilpirazolinlere uygulandığında ise, aynı ürünlerin oluştuğu, ancak arada bir "desasetilasyon" aşaması olduğu saptanmıştır (88).

Pirazolinlerin çeşitli oksidasyon ajanları karşısında pirazollere dönüştükleri bilinmektedir (99). Bu amaçla en fazla kullanılanlar; brom (97,98,100-102), kurşun tetraasetat (93), potasyum permanganat (75,98,102,103), daha az kullanılanlar ise; nitrik asit (65,104), kromik oksit, civa oksit, civa asetat (101), mangan dioksit (99), gümüş nitrat (105), potasyum ferrisiyanür (100), ferri klorür (67) dür. Pirazolinlerin bromla oksidasyonlarında dehidrogenasyon yanında bazı durumlarda (bromun aşırısının kullanılması halinde ve pirazolin halkasının 4 numaralı konumunda süstitüent yoksa) bromun halkaya süstitüsüyonu ile 4-bromopirazoller oluşmaktadır (100-102,106).



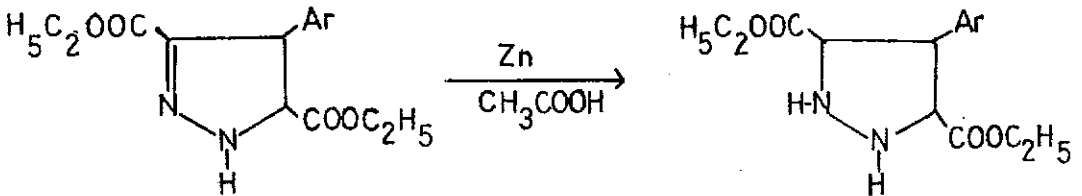
Ayrıca, 1,3,5-trifenilpirazolinlerin perbenzoik asit yada perasetik asitle kolayca pirazollere dönüştükleri saptanmıştır. Ancak perbenzoik asitle yapılan reaksiyonda verim daha yüksektir (99).



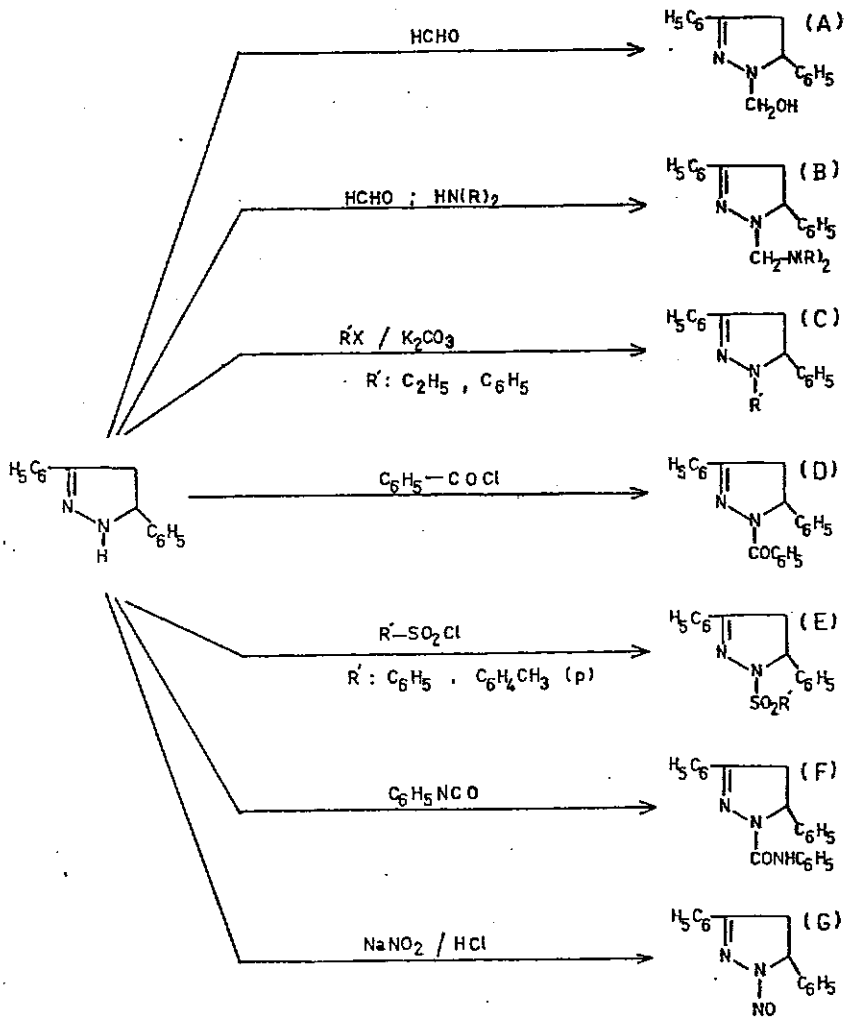
1,3,5-Trifenilpirazolin

1,3,5-Trifenilpirazol

2-pirazolinler redüklenabilen bileşikler olup, redüksiyonla pirazolidinlere dönüşürler (65,107).



1 numaralı konumda süstitüent içermeyen pirazolinlerin formaldehitle 1-hidroksimetil (A) türevine dönüşürken, gene formaldehit karşısında sekonder aminlerle Mannich bazlarını (B) oluşturdukları bildirilmektedir (77). Pirazolinlerin ayrıca potasyum karbonat ve etil iyodür yada benzil bromür yardımıyla etilasyon veya benzilasyonu (C), açılma ajanlarıyla açilasyonu (D), çeşitli sülfonil klorürlerle sülfonlanması (E), fenilizosiyanatla üre türevi bileşikler vermesi (F), asit ortamda sodyum nitritle nitrozo bileşiklerine dönüşmesi (G) mümkündür (78).



Spektral Özellikleri

UV Spektrumları

1 numaralı konumda sübstitüent taşımayan pirazolinlerin, 240 nm de bant verdikleri bilinmektedir (62,108). 1 numaralı konumda fenil grubu taşıyanlarda, söz konusu banda ilaveten ayrıca 280 nm de ikinci bir absorpsiyon maksimumu görülür. Bu bant, fenil halkası üzerindeki sübstitüentlere karşı oldukça kararlı olup, bunlardan çok az etkilenir. Buna karşılık, pirazolin çekirdeği üzerindeki sübstitüentler 280 nm deki bandın yerinin önemli miktarda değişmesine sebep olabilirler. Örneğin; pirazolin halkasında 3 numaralı konumda ikinci bir fenil sübstitüsüyonu olması halinde söz konusu bant, 354 nm ye kayar. Bununla beraber, halıkada üçüncü bir fenil sübstitüsüyonu (örneğin 5 numaralı konumda) olması halinde bandın yerinde daha ileri bir kayma olmaz. 354 nm ye kaymış olan bu bant da benzen halkaları üzerindeki sübstitüentlerden fazla etkilenmez. Buna karşılık, 240 nm deki bant, sözünü ettiğimiz fenil grupları üzerindeki sübstitüentlere oldukça hassastır (62,109).

Tishchenko (89) 1,3,5-trifenilpirazolinlerde 354 nm de görülen bu bandın $Ar-\bar{N}-\bar{N}=C-Ar$ kromoforundan kaynaklandığını, 1 ve 3 numaralı konumlarda bulunan fenil halkaları üzerindeki sübstitüentlerin kromoforu, dolayısıyla bandın yerini etkilediğini ileri sürmüşlerdir.

IR Spektrumları

Pirazolinlerin IR spektrumları üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmış, özellikle 1,3,5-trifenilpirazolinlerin IR absorpsiyonları ayrıntılı olarak incelenmiştir. 1,3,5-Trifenilpirazolinlerin spektrumlarında

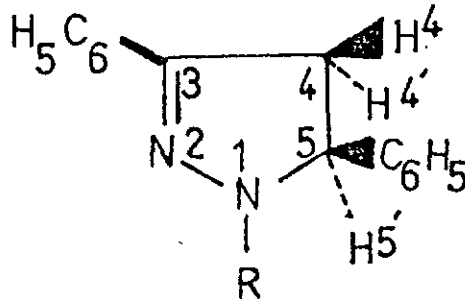
1605-1595 cm^{-1} arasında $-\text{C}=\text{N}$ gerilim, 1400-1390 cm^{-1} arasında 4 numaralı konuma ait $-\text{C}-\text{H}$ gerilim, 1330-1320 cm^{-1} arasında 1 numaralı konuma ait $-\text{N}-\text{Ar}$ gerilim, 1160-1090 cm^{-1} arasında halka elemanlarından N^1-C^5 gerilim, 694-688 cm^{-1} de ise, 5 numaralı konuma ait $-\text{C}-\text{H}$ gerilim titreşimlerini belirleyen pikler görüldüğü bildirilmektedir (62,109). Ancak, 3 numaralı konumdaki fenil halkasında p-metoksil, 5 numaralı konumdaki fenil halkasında ise p-nitro süstitüsüyonu olması halinde 1605-1595 cm^{-1} de görülen $-\text{C}=\text{N}$ gerilim piki 1610 cm^{-1} e kayar ve yayvan bir pik halinde görülür (78).

1 numaralı konumda fenil halkası taşımayan yani, 3,5-difenilpirazolin yapısındaki bileşiklerde ise 1330-1320 cm^{-1} de yer alan N^1-Ar gerilim piki yerine 3359-3345 cm^{-1} arasında $-\text{N}-\text{H}$ gerilim titreşimine ait bant görülmektedir (78,79).

1 numaralı konumda fenil halkası yerine $-\text{COR}$ ($\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7$) kökü taşıyan 1-açıl-3,5-difenilpirazolinlerde ise 1680-1650 cm^{-1} arasında $-\text{C}=\text{O}$ gerilim titreşimine ait yeni bir pik ortaya çıkmaktadır (78).

NMR Spektrumları

Pirazolin halkasının 4 ve 5 numaralı konularına bağlı hidrojenler manyetik karakter bakımından eşit değildir, bu nedenle farklı yerlerde pik verirler



1,3,5-Trifenilpirazolinlerin dötorokloroform içinde alınan spektrumlarında H^4 3.09, $H^{4'}$ 3.78, $H^{5'}$ 5.25 ppm de görülür; görülen pikler çift dublet (dd) halindedir. Aromatik halkalar üzerindeki süstitüentler, H^4 , $H^{4'}$ ve $H^{5'}$ ne ait piklerin kimyasal kayma değerleri üzerinde etkilidir; aromatik halkalardaki orto-konumundaki süstitüentler en fazla, para-konumundaki süstitüentler ise en zayıf etkiyi gösterirler (79, 90,109,110).

3,5-Difenilpirazolinlerde ise H^4 3.23, $H^{4'}$ 3.30 ve $H^{5'}$ nün 4.80 ppm de pik verdiği bildirilmektedir (79).

1-Asetil-3,5-difenilpirazolinler üzerinde yapılan çalışmalarda, söz konusu protonların sırasıyla 3.14, 3.71 ve 5.56 ppm de pik verdikleri bildirilmektedir (110).

1,3,5-Trifenil ve 3,5-difenilpirazolinlerin taşıdıkları fenil gruplarındaki protonlara ait piklerin 6.50-7.80 ppm arasında, 1-asetil-3,5-difenilpirazolinlerde ise 3 numaralı konumdaki fenil grubu protonlarının 7.25-7.45 ve 7.60-7.80 ppm, 5 numaralı konumdaki fenil grubu protonlarının ise 7.25 ppm civarında pik verdiği bildirilmektedir (79,99,110). Tabiidir ki söz konusu fenil süstitüentleri üzerinde başka grupların bulunması halinde verilen bu değerlerde bazı değişiklikler olacaktır.

Mikrobiyolojik Özellikleri

Pershin ve arkadaşları (26) çeşitli 1-açıl-3,5,5-trialkilpirazolinlerin Staphylococcus, Hemolytic streptococcus, Salmonella typhi, Corynebacterium diptheriae, Shigella disanteriae, Mycobacterium tuberculosis gibi bakterilerle Microsporium, Trichophyton, Actinomycetes, Axorion ve maya benzeri funguslar üzerinde etkilerini incelemişlerdir.

Bu çalışmada, 1-isobutiroil-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 bazı konsantrasyonlarda etkili olduklarını öne sürmüşlerdir.

Sharma ve arkadaşları da (27) bazı 3,5-difenilpirazolinlerin anti-fungal etkiye sahip olduğunu belirtmektedirler. Bu araştırmacıların çalışmalarında inceledikleri maddeler, antibakteryal etki göstermemiştir.

DENEYSEL KISIM

Sentez Çalışmaları

Materyal

Çalışmalarımızda 3-hidroksibenzaldehit, asetofenon, 4-kloroaseto-
fenon, fenilhidrazin, anisol, asetik anhidrit, susuz alüminyum klorür,
sodyum hidroksit Merck ve hidrazin hidrat Sigma kullanılmıştır. Hazır
olarak temin edemediğimiz 4-metoksiasetofenon ise, literatürde verilen
yöntemlere göre tarafımızdan elde edilmiştir (111).

Bu maddelerden 3-hidroksibenzaldehit, su ile kristallendirilip oda
sıcaklığında karanlıkta kurutulduktan, asetofenonlar ise alçak basınçta
distile edildikten sonra kullanılmıştır.

Yöntemler

3-Hidroksişalkon : 4 g (0.1 mol) sodyum hidroksit, 40 ml etanol-su
(1:1) karışımında çözüldü. Su banyosunda, geri çeviren soğutucu altında,

kaynama başlayıncaya kadar ısıtılıp üzerine 1.22g(0.01 mol), kullanılmadan önce su ile kristallendirilip, oda sıcaklığında kurutulmuş 3-hidroksibenzaldehit ve 1.20 g (0.01 mol) taze distile edilmiş asetofenon ilave edildi. Yarım saat ısıtıldıktan sonra, eşit hacim buzlu suya dökülüp %10 luk sülfürik asitle asitlendirildi. Çöken kısım süzülerek alındı. Elde edilen ürün, oda sıcaklığında kurutulduktan sonra metanol-su (6:4) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

3-Hidroksi-4'-metoksişalkon : 1.20 g (0.03 mol) sodyum hidroksit, 30 ml etanol-su (1:1) karışımında çözüldü. Üzerine 1.22 g (0.01 mol) yukarıda tarif edildiği gibi saflaştırılmış 3-hidroksibenzaldehit ve 1.50 g (0.01 mol) taze distile edilmiş 4-metoksiasetofenon ilave edildikten sonra su banyosunda, geri çeviren soğutucu altında, 3 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğumaya bırakıldı. Çalkalama makinası ile 6 saat çalkalandı. Eşit hacim buzlu suya dökülüp, 6 N hidroklorik asit ile asitlendirildi. Çöken kısım süzülerek alındı; oda sıcaklığında kurutulduktan sonra metanol-su (6:4) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

3-Hidroksi-4'-kloroşalkon : 25 g glasyal asetik asit alınıp içersinden ağırlığı 26 g oluncaya kadar - derişik hidroklorik asidin derişik sülfürik asit ile muamelesi ile gaz hidrojen klorür veren bir cihaz kullanılmak suretiyle elde edilen ve önce derişik sülfürik asit ihtiva eden daha sonra boş bir yıkama şişesinden geçirilmiş - hidrojen klorür gazı geçirildi. Bu şekilde hazırlanan hidrojen klorürlü asetik asitten 5 ml alındı. Üzerine 1.22 g (0.01 mol) kristallendirilerek saflaştırılmış 3-hidroksibenzaldehit ve 1.54 g (0.01 mol) 4-kloroasetofenon ilave

edildi. Oda sıcaklığında kendi halinde ağız kapalı olarak 5 gün bekletildi. Oluşan kristalize çökelti alınıp, asetik asit-su (6:4) karışımından tekrar kristallendirilerek saflaştırıldı.

1-Fenil-2-pirazolin türevlerinin sentezi : A- 0.01 mol şalkon, 15 ml glasyal asetik asitte çözülüp, üzerine 1.11 g (0.01 mol) fenilhidrazin (%97) ilave edildi. 4 saat su banyosunda geri çeviren soğutucu altında ısıtıldıktan sonra 1 gece kendi halinde bekletildi. Eşit hacim buzlu suya boşaltıldı. Çöken kısım süzülerek alınıp, oda sıcaklığında kurutulduktan sonra izopropanol-su (5:5) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. B- 0.01 mol şalkonun 20 ml etanoldeki çözeltisi üzerine 2.22 g (0.02 g) fenilhidrazinin (%97) 15 ml %50 lik asetik asitteki çözeltisi ilave edildi. 4 saat su banyosunda geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp, 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzülerek alındı; oda sıcaklığında kurutulduktan sonra etanol-su (5:5) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

1-Asetil-2-pirazolin türevlerinin sentezi : 0.01 mol şalkonun 20 ml glasyal asetik asitteki çözeltisi üzerine, 3.91 g (0.05 mol) hidrazin hidrat (%64) ilave edilip, 4 saat su banyosunda geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Oda sıcaklığında 1 gece bekletildi. Oluşan kristaller süzülerek alındı; su ile yıkanıp kurutulduktan sonra metanol-su (6:4) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

Erime Derecesi Tayinleri

Maddelerimizin erime dereceleri, Thomas Hoover erime derecesi tayin cihazı ile saptanmıştır. Bildirilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

İnce Tabaka Kromatografisiyle Kontroller

Materyal :

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

Solvan sistemleri : Bileşiklerimizin kromatografik kontrollerinde aşağıdaki solvan sistemleri kullanılmıştır :

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

Benzen-etil asetat (80:20)

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

Petrol eteri (40-60°)-aseton (60:40)

Bu solvan sistemlerinin hazırlanmasında Merck malı çözücüler kullanılmıştır.

Yöntem :

Sürüklenme şartları : Kromatografi kuvvetlerine solvan sistemleri konulduktan sonra yirmidört saat bekletilerek kuvvetlerin doygunlukları sağlanmıştır. Plaklara sentez ürünleri ile sentezlerinde kullanılan ilkel maddelerin asetondaki seyreltik çözeltileri tatbik edilmiştir. R_f değerleri 20°C de 10 cm lik sürüklenme sağlanarak saptanmıştır.

Lekelerin belirlenmesi : Kromatogramlarda sentez ürünleri ve ilkel maddelere ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 ve 366 nm) ve

aşağıdaki belirteçlerden yararlanılmıştır.

İyot buharı (112) : Plaklar, iyot buharıyla doyurulmuş kapalı bir küvet içine konularak iyot buharıyla teması sağlandı.

Potasyum ferrisiyanür-ferri klorür (113,114) :

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 (115) :

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

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

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

Van Urk belirteci (114) : 1 g 4-dimetilaminobenzaldehidin 50 ml %36 lık hidroklorik asitteki çözeltisine 50 ml etanol ilave edildi.

Çözelti doğrudan doğruya püskürtüldü.

Emerson belirteci (114) :

Çözelti I : 4-Aminoantipirinin etanoldeki %2 lik çözeltisi.

Çözelti II : Potasyum ferrisiyanürün sudaki %8 lik çözeltisi.

Çözelti I ve II sırasıyla püskürtüldükten sonra, plağın %25 lik amonyum hidroksit buharıyla teması sağlandı.

Alkali potasyum permanganat (114) :

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.

Dragendorff belirteci (114) :

Çözelti I : 1.7 g bizmut subnitrat ve 20 g tartarik asidin 80 ml sudaki çözeltisi.

Çözelti II : 16 g potasyum iyodürün 40 ml sudaki çözeltisi.

Stok çözelti : Çözelti I ve II nin eşit hacimlerdeki karışımı.

Püskürtme çözeltisi : 5 ml stok çözelti üzerine, 10 g tartarik asidin 50 ml sudaki çözeltisi ilave edilip püskürtüldü.

Spektrometrik Kontroller

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

IR Spektrumları : Spektrumlar yaklaşık %1 konsantrasyonda madde

içeren potasyum bromürle $10t/cm^2$ basınçta hazırlanmış disklerle, Perkin-Elmer Model 457 IR spektrofotometresinde alınmış ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirilmiştir.

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 değerlendirilmiştir.

Eleman Analizleri

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

B U L G U L A R

3-Hidroksisalkon (I)

1.22 g (0.01 mol) 3-hidroksibenzaldehit ve 1.20 g (0.01 mol) asetonfenondan hareketle elde edilmiştir. Verim 1.62 g (%72.32).

Açık sarı, iğnemsiz kristaller halinde olup e.d. 158-159°C dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; benzen ve karbontetraklorürde sıcakta çözünür; etanol, aseton ve dioksanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5), petrol eteri-aseton (60:40) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.58, 0.50, 0.53, 0.69 dur. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde nonfloresan lekeler verir. İyot buharı ile 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; Emerson belirteci ile sarı ze-

minde kırmızı; alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks.}}^{\text{MeOH}}$ 258 (log ϵ :4.11) ve 310 nm de (log ϵ : 4.33) dir.

IR spektrumunda 3310 (O-H gerilim), 3080, 3050 (aromatik C-H gerilim), 1645 (C=O gerilim), 1600, 1580, 1570, 1490 (aromatik ve alifatik C=C gerilim), 1275, 1220 (C-O gerilim), 785, 715 (1,3-disübstitüe benzen), 770, 685 cm^{-1} de (monosübstitüe benzen) pikler görülür.

NMR spektrumunda δ 7.28 (1H; dublet; H^{α}); 7.60 (3H; multipllet; H^{β} ve A halkasındaki H^4 , H^5); 8.00 (5H; multipllet; A halkasındaki H^2 , H^6 ve B halkasındaki H^3 , H^4 , H^5); 8.56 (2H; multipllet; B halkasındaki H^2 ve H^6); 10.08 ppm de (1H; singlet; -OH) pikler görülür.

3-Hidroksi-4'-metoksişalkon (II)

1.22 g (0.01 mol) 3-hidroksibenzaldehit ve 1.50 g (0.01 mol) 4-metoksiasetofenondan hareketle elde edilmiştir. Verim 2.12 g (%83.46).

Sarı iğnemsı kristaller halinde olup e.d. 160-161°C dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; benzen ve karbontetraklorürde sıcakta çözünür; etanol, aseton ve dioksanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5), petrol eteri-aseton (60:40) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.48, 0.43, 0.52, 0.58 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde nonfloresan lekeler verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahve

rengi; 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; Emerson belirteci ile sarı ze_ minde kırmızı; alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks.}}^{\text{MeOH}}$ 238 (log ϵ :3.97) ve 322 nm de (log ϵ : 4.39) dir.

IR spektrumunda 3320 (O-H gerilim), 3025 (aromatik C-H gerilim), 2960, 2930, 2840 (alifatik C-H gerilim), 1645 (C=O gerilim), 1600, 1590, 1560, 1510 (aromatik ve alifatik C=C gerilim), 1260, 1230 (C-O gerilim), 1165 (C-O-C asimetrik gerilim), 830 (1,4-disübstitüe benzen), 785 cm^{-1} de (1,3-disübstitüe benzen) pikler görülür.

NMR spektrumunda δ 4.00 (3H; singlet; $\text{CH}_3\text{O}-$); 7.20 (3H; multiplet; H^{a} ve A halkasındaki H^4, H^5); 7.56 (3H; multiplet; H^{b} ve B halkasında_ ki H^3, H^5); 8.08 (2H; multiplet; A halkasındaki H^2, H^6); 8.52 (2H; mul_ tiplet; B halkasındaki H^2 ve H^6); 10.00 ppm de (1H; singlet; $-\text{OH}$) pik_ ler görülür.

3-Hidroksi-4'-kloroşalkon (III)

1.22 g (0.01 mol) 3-hidroksibenzaldehyt ve 1.54 g (0.01 mol) 4-klo_ roasetofenondan hareketle elde edilmiştir. Verim 2.34 g (%90.69).

Açık sarı, iğnemsî kristaller halinde olup e.d. 113-114°C dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; karbontetraklorürde sıcakta çözünür; eta_ nol, aseton, benzen ve dioksanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5), petrol eteri-aseton (60:40) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.60, 0.58, 0.64, 0.73 dür. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin üzerinde nonfloresan lekeler verir. İyot buharı ile sarı zeminde kahve rengi; 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; Emerson belirteci ile sarı zeminde kırmızı; alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks. MeOH}}$ 226 ($\log \epsilon : 3.83$), 310 ($\log \epsilon : 4.30$) ve 260 nm de (omuz; $\log \epsilon : 4.06$) dir.

IR spektrumunda 3400 (O-H gerilim), 3060 (aromatik C-H gerilim), 1650 (C=O gerilim), 1580, 1550, 1485 (aromatik ve alifatik C=C gerilim), 1280, 1240, 1210 (C-O gerilim), 830 (1,4-disübstitüe benzen), 775, 690 cm^{-1} de (1,3-disübstitüe benzen) pikler görülür.

NMR spektrumunda δ 7.32 (1H; dublet; H^a); 7.68 (3H; multiplet; H^b ve A halkasındaki H^4, H^5); 8.08 (4H; multiplet; A halkasındaki H^2, H^6 ve B halkasındaki H^3, H^5); 8.60 (2H; multiplet; B halkasındaki H^2 ve H^6); 10.12 ppm de (1H; singlet; $-OH$) pikler görülür.

1,3-Difenil-5-(3-hidroksifenil)-2-pirazolin (IV)

A- 2.24 g (0.01 mol) 3-hidroksişalkon ve 1.11 g (0.01 mol) fenilhidrazinden (%97) hareketle "A" yöntemine göre elde edilip, izopropanol-su (5:5) karışımından kristallendirilerek temizlendi. Verim 2.34 g (%74.52).

B- 2.24 g (0.01 mol) 3-hidroksişalkon ve 2.22 g (0.02 mol) fenil hidrazinden (%97) hareketle "B" yöntemine göre elde edilip, etanol-su (5:5) karışımından kristallendirilerek temizlendi. Verim 2.95 (%85.00).

Açık sarı, iğnemsî kristaller halinde olup, e.d. 153-154°C dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; etanol, aseton, benzen ve dioksanda çözüdür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5), petrol eteri-aseton (60:40) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.84, 0.75, 0.82, 0.62 dir. UV ışığında 254 nm de zeminden farklı olarak görülebilen parlak sarı floresan, 366 nm de ise mavi zemin üzerinde nonfloresan lekeler verir. İyot buharıyla sarı zeminde koyu kırmızı-kahverengi; potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde kırmızı-kahverengi; 2,4-dinitrofenilhidrazin ile sarı zeminde kırmızı-kahverengi; Van Urk belirteci ile beyaz zeminde ortası kırmızı-kahverengi etraf mavi; alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı; Dragendorff belirteci ile koyu sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks.}}^{\text{MeOH}}$ 243 (log ϵ :4.13) ve 360 nm de (log ϵ :4.23) dir.

IR spektrumunda 3240 (O-H gerilim), 3020, 3010 (aromatik C-H gerilim), 2930, 2900 (alifatik C-H gerilim), 1600, 1590, 1550, 1500 (C=N ve C=C gerilim), 1490, 1440 (C-N gerilim), 1280, 1215 (C-O gerilim), 780, 700 (1,3-disübstitüe benzen), 740, 685 cm^{-1} de (monosübstitüe benzen) pikler görülür.

NMR spektrumunda δ 3.18 (1H; dd; H⁴); 4.04 (1H; dd H⁴); 5.56 (1H; dd; H⁵); 7.00 (5H; multiplet; pirazolin-1-fenil H³, H⁴, H⁵ ve pi-razolin-5-fenil H⁵, H⁶); 7.36 (5H; multiplet; pirazolin-1-fenil H², H⁶ ve pirazolin-3-fenil H³, H⁴, H⁵); 7.72 (2H; multiplet; pirazolin-5-fe-nil H², H⁴); 8.04 (2H; multiplet; pirazolin-3-fenil H², H⁶); 9.84 ppm de (1H; singlet; -OH) pikler görülür.

Analiz : C₂₁H₁₈N₂O için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	80.23	5.77	8.91
Bulunan :	80.37	5.82	8.83

1-Fenil-3-(4-metoksifenil)-5-(3-hidroksifenil)-2-pirazolin (V)

A- 2.54 g (0.01 mol) 3-hidroksi-4'-metoksişalkon ve 1.11 g (0.01 mol) fenilhidrazinden (%97) hareketle "A" yöntemine göre elde edilip izopropanol-su (5:5) karışımından kristallendirilerek temizlenmiştir. Verim 2.20 g (%63.95).

B- 2.54 g (0.01 mol) 3-hidroksi-4'-metoksişalkon ve 2.22 g (0.02 mol) fenilhidrazinden (%97) hareketle "B" yöntemine göre elde edilip, etanol-su (5:5) karışımından kristallendirilerek temizlendi. Verim 2.70 g (%78.48).

Beyaz tüysü kristaller halinde olup, e.d. 141-142°C dir. Su ve pet-rol eterinde çözünmez; etanol, aseton, benzen ve dioksanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:

15:3), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5), petrol eteri-aseton (60:40) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.78, 0.67, 0.82, 0.59 dur. UV ışığında 254 nm de zeminden farklı olarak görülebilen parlak sarı floresan, 366 nm de ise mavi zemin üzerinde nonfloresan lekeler verir. İyot buharıyla sarı zeminde koyu kırmızı-kahverengi; potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde kırmızı-kahverengi; Van Urk belirteci ile beyaz zeminde ortası kırmızı-kahverengi etrafı mavi; alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı; Dragendorff belirteci ile koyu sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks.}}^{\text{MeOH}}$ 251 ($\log \epsilon$:4.10), 355 ($\log \epsilon$:4.23) ve 310 nm de (omuz; $\log \epsilon$:4.00) dir.

IR spektrumunda 3410 (O-H gerilim), 3080, 3040 (aromatik C-H gerilim), 2960, 2920, 2820 (alifatik C-H gerilim), 1590, 1510 (C=N ve C=C gerilim), 1490, 1450 (C-N gerilim), 1250 (C-O gerilim), 1175, 1120 (C-O-C asimetric gerilim), 1065, 1035 (C-O-C simetric gerilim), 830 (1,4-disübstitüe benzen), 790 (1,3-disübstitüe benzen), 750, 690 cm^{-1} de (monosübstitüe benzen) pikler görülür.

NMR spektrumunda δ 3.12 (1H; dd; H^4); 3.94 (1H; dd; $\text{H}^{4'}$); 4.00 (3H; singlet; $\text{CH}_3\text{O}-$); 5.52 (1H; dd; $\text{H}^{5'}$); 7.00 (5H; multiplet; pirazolin-1-fenil H^3 , H^4 , H^5 ve pirazolin-5-fenil H^5 , H^6); 7.44 (6H; multiplet; pirazolin-1-fenil H^2 , H^6 , pirazolin-3-fenil H^3 , H^5 ve pirazolin-5-fenil H^2 , H^4); 8.04 (2H; multiplet; pirazolin-3-fenil H^2 , H^6); 9.88 ppm de (1H; singlet; -OH) pikler görülür.

Analiz : $C_{22}H_{20}N_2O_2$ için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	76.72	5.85	8.13
Bulunan :	76.60	5.74	8.17

1-Fenil-3-(4-klorofenil)-5-(3-hidroksifenil)-2-pirazolin (VI)

2.58 g (0.01 mol) 3-hidroksi-4'-kloroşalkon ve 2.22 g (0.02 mol) fenilhidrazinden (%97) hareketle "B" yöntemine göre elde edilip, etanol-su (5:5) karışımından kristallendirilerek temizlendi. Verim 2.56 g (%73.45).

Sarı, parlak, pulsu kristaller halinde olup, e.d. 141-142°C dir. Su ve petrol eterinde çözünmez; etanol, aseton, benzen ve dioksanda çözüdür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5), petrol eteri-aseton (60:40) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.81, 0.72, 0.82, 0.61 dir. UV ışığında 254 nm de zeminden farklı olarak görülebilen parlak sarı floresan, mavi zemin üzerinde nonfloresan lekeler verir. İyot buharıyla sarı zeminde koyu kırmızı-kahverengi; potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde kırmızı-kahverengi; 2,4-dinitrofenilhidrazin ile sarı zeminde kırmızı-kahverengi; Van Urk belirteci ile beyaz zeminde ortası kırmızı-kahverengi etrafı mavi; alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı; Dragendorff belirteci ile koyu sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks. MeOH}}$ 248 (log ϵ : 4.21) ve 368 nm de (log ϵ : 4.26) dir.

IR spektrumunda 3340 (O-H gerilim), 3030 (aromatik C-H gerilim), 2960, 2910 (alifatik C-H gerilim), 1595, 1570, 1500 (C=N ve C=C gerilim), 1490, 1450 (C-N gerilim), 1270, 1240 (C-O gerilim), 820 (1,4-disübstitüe benzen), 790, 700 (1,3-disübstitüe benzen), 750, 690 cm^{-1} de (monosübstitüe benzen) pikler görülür.

NMR spektrumunda δ 3.12 (1H; dd; H^4); 4.00 (1H; dd; $\text{H}^{4'}$); 5.56 (1H; dd; $\text{H}^{5'}$); 7.00 (5H; multiplet; pirazolin-1-fenil H^3 , H^4 , H^5 ve pirazolin-5-fenil H^5 , H^6); 7.40 (4H; multiplet; pirazolin-1-fenil H^2 , H^6 ve pirazolin 5-fenil H^2 , H^4); 7.96 (4H; kuartet; pirazolin-3-fenil H^2 , H^3 , H^5 , H^6); 9.82 ppm de (1H; singlet; -OH) pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ için;

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	72.31	4.91	8.03
Bulunan :	72.34	4.91	8.05

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

2.24 g (0.01 mol) 3-hidroksişalkon ve 3.91 g (0.05 mol) hidrazin hidrattan (%64) genel yöntemle göre elde edilip, metanol-su (6:4) karışımından kristallendirilerek temizlendi. Verim 2.35 g (%83.92).

Beyaz iğnemsiz kristaller halinde olup e.d. 176-177°C dir. Su, benzen, karbontetraklorür ve petrol eterinde çözünmez; etanol,aseton ve dioksanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5), petrol eteri-aseton (60:40) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.32, 0.11, 0.35, 0.40 dır. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde nonfloresan lekeler verir. İyot buharıyla sarı zeminde açık kahverengi; potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde koyu mavi; Van Urk belirteci ile beyaz zeminde koyu sarı ; Emerson belirteci ile sarı zeminde kırmızı; alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı; Dragendorff belirteci ile koyu sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks.}}^{\text{MeOH}}$ 232 ($\log \epsilon : 3.64$), 289 ($\log \epsilon : 4.19$) ve 300 nm de (omuz; $\log \epsilon : 4.19$) dir.

IR spektrumunda 3200 (O-H gerilim), 3100, 3050 (aromatik C-H gerilim), 2950, 2920 (alifatik C-H gerilim), 1630 (C=O gerilim), 1585, 1560, 1500 (C=N ve C=C gerilim), 1455, 1440 (C-N gerilim), 1285, 1235 (C-O gerilim), 800, 700 (1,3-disüstitüe benzen), 760, 690 cm^{-1} de (monosüstitüe benzen) pikler görülür.

NMR spektrumunda δ 2.40 (3H; singlet; $\text{CH}_3\text{CO-}$); 3.12 (1H; dd; H^4); 4.00 (1H; dd; $\text{H}^{4'}$); 5.72 (1H; dd; $\text{H}^{5'}$); 6.96 (2H; multiplet; pirazolin-5-fenil H^5 , H^6); 7.60 (5H; multiplet; pirazolin-3-fenil H^3 , H^4 , H^5 ve pirazolin-5-fenil H^2 , H^4); 8.12 (2H; multiplet; pirazolin-3-fenil H^2 , H^6); 9.80 ppm de (1H; singlet; -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 :	72.83	5.82	9.77

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

2.54 g (0.01 mol) 3-hidroksi-4'-metoksişalkon ve 3.91 g (0.05 mol) hidrazin hidrattan (%64) hareketle genel yöntemle göre elde edilip, meta_nol-su (6:4) karışımından kristallendirilerek temizlendi. Verim 2.44 g (%78.70).

Beyaz iğnemsî kristaller halinde olup, e.d. 187-188°C dir. Su, ben_zen, karbontetraklorür ve petrol eterinde çözünmez; etanol, aseton ve dioksanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5), petrol eteri-aseton (60:40) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.21, 0.08, 0.33, 0.32 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zemin_ de nonfloresan lekeler verir. İyot buharıyla sarı zeminde açık kahveren_ gi; potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde koyu mavi; Van Urk belirteci ile beyaz zeminde koyu sarı; Emerson belirteci ile sarı zeminde kırmızı; alkali potasyum permanganat ile pembe zemindesarı; Dragendorff belirteci ile koyu sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{maks.}^{MeOH}$ 233 (log ϵ : 3.93) ve 299 nm de (log ϵ : 4.40) dir.

IR spektrumunda 3100 (O-H gerilim), 3020 (aromatik C-H gerilim), 2950, 2920, 2830 (alifatik C-H gerilim), 1630 (C=O gerilim), 1605, 1585, 1515 (C=N ve C=C gerilim), 1480, 1460 (C-N gerilim), 1260 (C-O gerilim), 1170, 1140 (C-O-C asimetric gerilim), 1035, 1025 (C-O-C simetric geri_lim), 830 (1,4-disübstitüe benzen) 790, 695 cm^{-1} de (1,3-disübstitüe pikler görülür.

NMR spektrumunda δ 2.40 (3H; singlet; $\text{CH}_3\text{CO-}$); 3.18 (1H; dd; H^4); 3.92 (1H; dd; $\text{H}^{4'}$); 3.96 (1H; singlet; $\text{CH}_3\text{O-}$); 5.68 (1H; dd; $\text{H}^{5'}$); 6.76 (2H; multiplet; pirazolin-5-fenil H^5 , H^6); 7.40 (4H; multiplet; pirazolin-3-fenil H^3 , H^5 ve pirazolin-5-fenil H^2 , H^4); 8.08 (2H; multiplet; pirazolin-3-fenil H^2 , H^6); 9.80 ppm de (1H; singlet; $-\text{OH}$) pikler görülür.

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

	% C	% H	% N
Hesaplanan:	69.66	5.85	9.03
Bulunan :	69.53	6.01	9.27

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

2.58 g (0.01 mol) 3-hidroksi-4'-kloroşalkon ve 3.91 g (0.05 mol) hidrazin hidrattan (%64) hareketle genel yöntemle göre elde edilip, metanol-su (6:4) karışımından kristallendirilerek temizlendi. Verim 2.98 g (%94.90).

Sarı, iğnemsiz kristaller halinde olup, e.d. $185-186^\circ\text{C}$ dir. Su, benzen, karbontetraklorür ve petrol eterinde çözünmez; etanol, aseton ve dioksanda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-etil asetat-asetik asit (60:15:3), benzen-etil asetat (80:20), benzen-etanol-etil asetat (75:10:5), petrol eteri-aseton (60:40) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.36, 0.13, 0.42, 0.43 dür. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan zeminde nonfloresan lekeler verir. İyot buharı ile sarı zeminde açık kahverengi; potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile açık mavi zeminde koyu mavi; Van Urk belirteci ile beyaz zeminde koyu sarı; Emerson belirteci

ile sarı zeminde kırmızı; alkali potasyum permanganat ile pembe zeminde sarı; Dragendorff belirteci ile koyu sarı zeminde turuncu renk verir.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks.}}^{\text{MeOH}}$ 234 ($\log \epsilon : 3.95$) ve 295 nm de ($\log \epsilon : 4.29$) dir.

IR spektrumunda 3100 (O-H gerilim), 3015 (aromatik C-H gerilim), 2960, 2920 (alifatik C-H gerilim), 1635 (C=O gerilim), 1610, 1585 (C=N ve C=C gerilim), 1475, 1455 (C-N gerilim), 1250, 1225 (C-O gerilim), 830 (1,4-disüstitüe benzen), 800, 700 cm^{-1} de (1,3-disüstitüe benzen) pikler görülür.

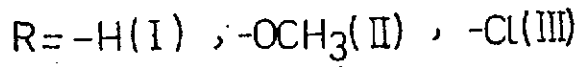
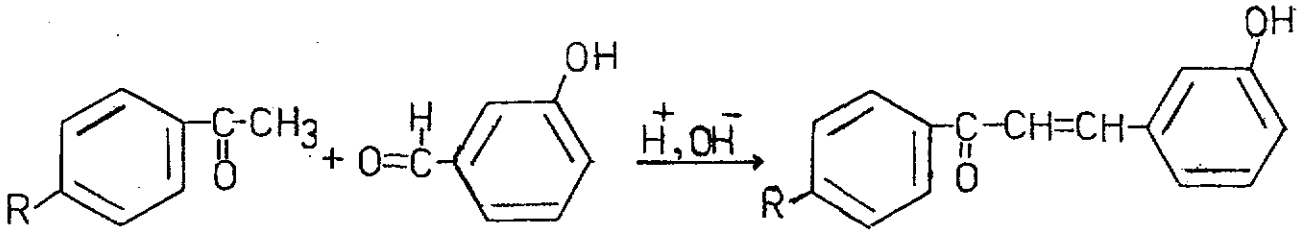
NMR spektrumunda δ 2.40 (3H; singlet; $\text{CH}_3\text{CO-}$); 3.20 (1H; dd; H^4); 4.00 (1H; dd; $\text{H}^{4'}$); 5.72 (1H; dd; $\text{H}^{5'}$); 6.92 (2H; multiplet; pirazolin-5-fenil H^5 , H^6); 7.40 (2H; multiplet; pirazolin-5-fenil, H^2 , H^4); 7.92 (4H; kuartet; pirazolin-3-fenil H^2 , H^3 , H^5 , H^6); 9.76 ppm de (1H; singlet; -OH) pikler görülür.

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

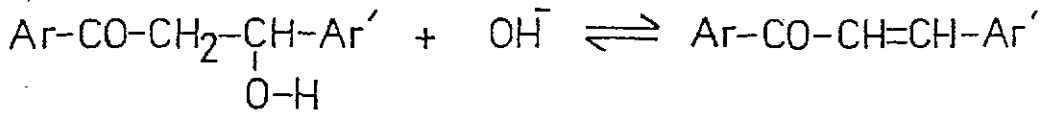
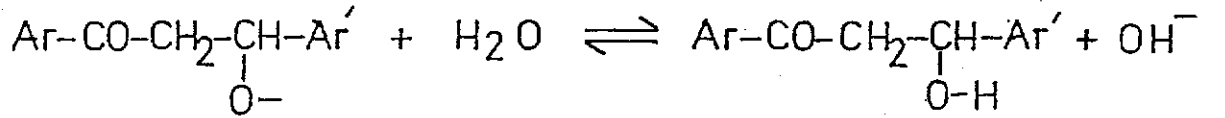
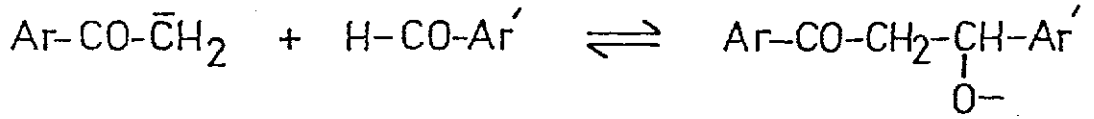
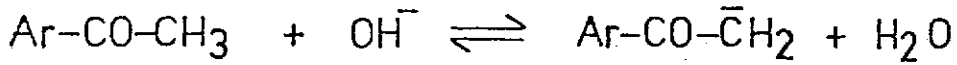
	% C	% H	% N
Hesaplanan:	64.87	4.80	8.90
Bulunan :	64.90	4.40	8.89

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmalarımızın ilk aşamasında, 3-hidroksibenzaldehitte asetofenon ve p-metoksiasetofenonun etanollu ortamda, sodyum hidroksit karşısında sıcakta yapılan reaksiyonları sonunda sırasıyla 3-hidroksişalkon (I) ve 3-hidroksi-4'-metoksişalkon (II), söz konusu benzaldehydin p-kloroasetofenonla asit karşısında, oda sıcaklığında yürütülen reaksiyonundan ise 3-hidroksi-4'-kloroşalkon (III) elde ettik.



Alkali ortamda yürütülen reaksiyonlar için Tamas ve arkadaşlarının (116) önerdikleri mekanizmaya göre, önce asetofenondan karbanyon oluşur. Bu karbanyon, benzaldehidin karbonil grubuna katılır. Katım ürünündeki hidroksil grubu ise alkali vasatda eliminasyona uğrayarak şalkon iskeletini oluşturur.



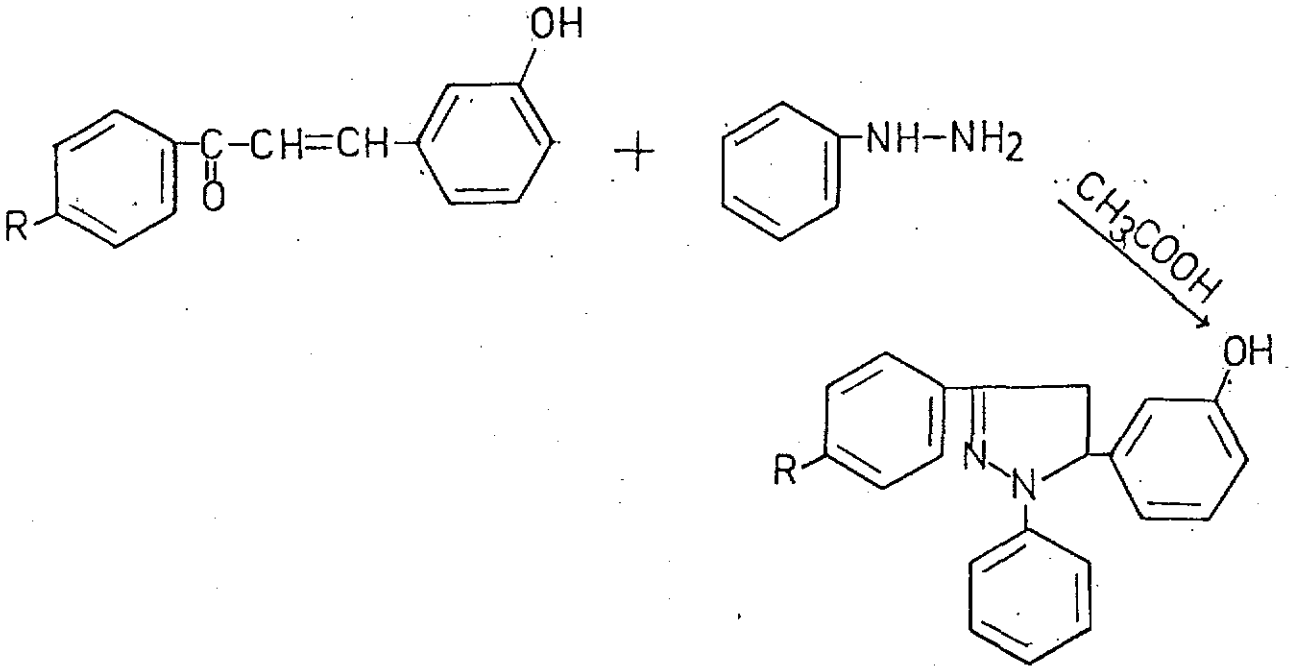
Asit ortamda yürütülen reaksiyonlar için Literatürde kayıtlı bir mekanizma bulunmamaktadır. Ancak, genel bilgilerimize göre; şöyle bir mekanizma düşünülebilir. Asetofenondan önce bir oksonyum bileşiği oluşup, bu bileşik benzaldehide katılabilir. Katım ürününden, hidroksil grubunun eliminasyonu ile şalkon çekirdeği meydana gelebilir.

sinin yeterli olduğunu, daha fazla ısıtıldığı zaman reçinemi bileşiklerin meydana geldiğini tesbit ettik. Bunun sonucu olarak, çalışmalarımızda sentez verimi %72.32 ye yükselmiştir. Verimin yükselmesinde kullandığımız ilkel maddelerin saflıkları üzerinde gösterdiğimiz titizliğin de etkili olduğu kanısındayız.

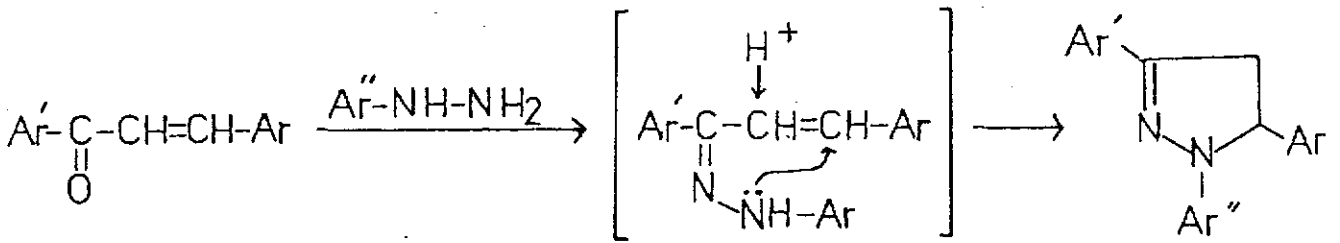
3-Hidroksi-4'-metoksişalkon ise, 1958 yılında Davey ve Tivey (37) tarafından yapılan bir çalışmada, etanollü ortam kullanılarak alkali karşısında oda sıcaklığında %74.00 verimle elde edilmiştir. Söz konusu maddenin tarafımızdan sentezi ise, gene aynı koşullarda yalnız reaksiyonun bir kısmını sıcakta yürütmek suretiyle yapılmış ve %83.46 lık bir verim elde edilmiştir. Sentez veriminin yükselmesinde, kullandığımız ilkel maddelerin saflığının da önemli etkisi olduğu kanısındayız.

Çalışmamızda yer alan şalkonlardan, 3-hidroksi-4'-kloroşalkonun sentezinde alkali ortamdaki reaksiyonlardan tatminkar sonuç alınmamış ve asit katalizör kullanılmıştır. Bu maddenin elde edilmesinde, 1961 yılında Miquel (39) tarafından verilen sentez yöntemi aynen uygulanmıştır. Miquel tarafından sentezin verimi %42.00 olarak bildirilmesine rağmen, bizim çalışmalarımızda verim %90.69'a yükselmiştir. Miquel'in ve bizim elde ettiğimiz verimler arasındaki bu büyük fark, muhtemelen bizim, sentez ilkel maddelerini kullanmadan önce saflaştırmamızdan ileri gelmektedir.

Çalışmamızı, sentezini yaptığımız şalkonları asetik asit yada asetik asit-etanol karışımında, ekimolar yada aşırı miktarda fenilhidrazinle sıcakta reaksiyona sokmak suretiyle üç yeni 1,3,5-trifenilpirazolin bileşiği elde ederek devam ettirdik.



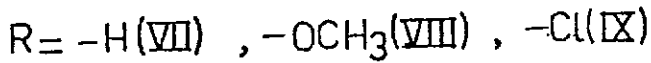
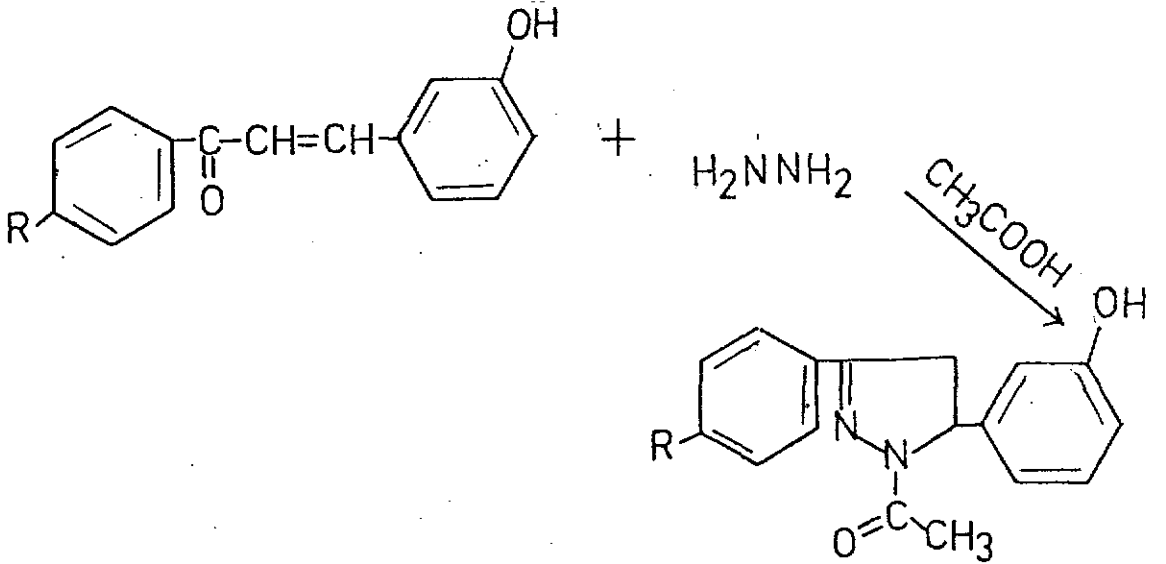
Bu reaksiyonun genel olarak kabul edilen mekanizmasına göre, önce hidrazon oluşur; sonra asit şartlarda karbon-karbon ikili bağına katım olur (62).



Maddelerimizden 1,3-difenil-5-(3-hidroksifenil)-2-pirazolin (IV) le, 1-fenil-3-(4-metoksifenil)-5-(3-hidroksi)fenil-2-pirazolin (V) in

sentezinde, reaksiyonu glasyal asetik asit içinde başarıyla yürütmemi_ze rağmen, bu yöntemle 1-fenil-3-(4-klorofenil)-5-(3-hidroksifenil)-2-pirazolin (VI) elde etmek mümkün olmamıştır. Bu koşullarda çalışıl_ması halinde, oluşan ürünün parçalandığı, önce ince tabaka kromatogra_fisi, daha sonra da IR spektroskopisiyle kanıtlanmıştır. Bu nedenle, maddenin sentezinde kullanılan asit seyreltilmiştir. Bu yöntemde ayrı_ca fenilhidrazin, şalkonun iki misli molde kullanılmış ve bu şekilde yapılan reaksiyonla sentez edilen diğer pirazolin bileşiklerinin (IV ve V), şalkona ekimolar miktarda fenilhidrazin alınarak elde edilenle_re göre daha yüksek verimle oluştukları saptanmıştır.

Çalışmalarımızın son bölümünde şalkonları, asetik asit içinde, hid_razin hidratın aşırısıyla sıcakta reaksiyona soktuk ve literatürde ka_yıtlı olmayan üç 1-asetil-3,5-difenil bileşiği elde ettik.



Literatürde 1-asetil-3,5-difenilpirazolinlerin sentezi için başlıca iki yol uygulanmaktadır. Bunlardan birincisi bizim çalışmalarımızda kul_ landığımız yöntem olup, reaksiyonun tek aşamalı olması bakımından avan_ tajlıdır (76-78,88,91). İkinci yol ise; reaksiyonu etanol içinde sıcak_ ta yaparak, önce 1- numaralı konumda süstitüent taşımayan 3,5-difenil_ pirazolin bileşğinin sentezi ve bu bileşğın asetik asit yada asetik anhidritli vasatda ısıtılmasıyla 1-asetil-türevine geçiştir (74-78,88).

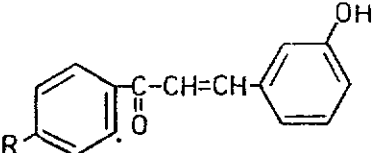
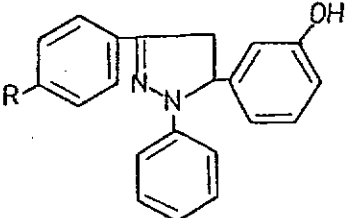
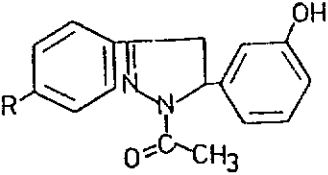
Elde ettiğimiz şalkonların e.d. leri (37,39,47) ve UV spektrumla_ rına ait λ maks. değerleri (39,45) literatürdeki kayıtlara uymaktadır. Literatürde sadece 3-hidroksişalkonun (I)-C=O ve -O-H grubu IR spek_ trumunda bulduğumuz söz konusu gruplara ait gerilim pikleri, literatür_ de verilen bölgededir. Ayrıca bu maddenin ve elde ettiğimiz diğır şal_ kon bileşiklerinin IR spektrumlarında aromatik halka ve aromatik halka süstitüsyon durumlarını belirleyen pikler bulunmaktadır. Maddelerin NMR spektrumları da yapılarını kanıtlamaktadır.

Sentezini yaptığımız 1,3,5-trifenilpirazolinler (IV,V,VI) ve 1-asetil-3,5-difenilpirazolinlerin (VII,VIII,IX) UV, IR ve NMR spektrum_ ları literatürde kayıtlı değildir. Bununla beraber, bu bileşiklerin 1,3,5-trifenil-(62,78,79,89,90, 99 ,109,110) ve 1-asetil-3,5-difenilpi_ razolin (78,79,109,110) yapısı taşıyan diğır bileşikler için literatür_ de verilen spektral verilerle uyum içinde oldukları saptanmıştır. Ay_ rıca, bu bileşikler için bulunan eleman analizi sonuçları da hesaplanan değerlere paralellik göstermektedir.

Ö Z E T

Bu çalışmada, m-hidroksibenzaldehidin asetofenon, p-metoksiasetofenon veya p-kloroasetofenonla reaksiyonuyla üç şalkon bileşiği elde edilmiştir. Bu şalkonların, fenilhidrazin veya hidrazin hidrat ve asetik asitle siklizasyonu ile üç 1,3,5-trifenil- ve üç 1-asetil-3,5-difenilpirazolin türevi elde edilmiştir.

Sentez edilen bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisindeki R_f değerleri ve UV absorpsiyon özellikleri saptanmıştır. Bu özelliklerin bazıları aşağıda gösterilmiştir.

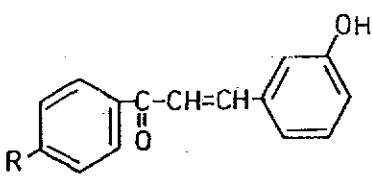
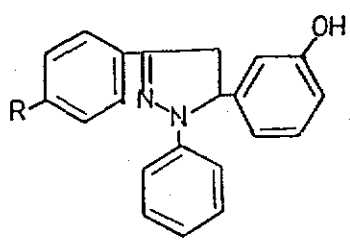
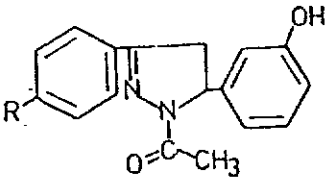
No	Ana Yapı	R	Kristalizasyon Çözücüsü	E.d. °C	% Verim
I		-H	Metanol-su	158-9	72.32
II		-OCH ₃	Metanol-su	160-1	83.46
III		-Cl	Asetik asit-su	113-4	90.69
IV		-H	Yöntem A İzopropanol-su	153-4	Yöntem A 74.52
V			Yöntem B Etanol-su		Yöntem B 85.00
		-OCH ₃	Yöntem A İzopropanol-su	141-2	Yöntem A 63.95
Yöntem B Etanol-su			Yöntem B 78.48		
VI		-Cl	Yöntem B Etanol-su	141-2	Yöntem B 73.45
VII			-H	Metanol-su	176-7
VIII	-OCH ₃		Metanol-su	187-8	78.70
IX	-Cl		Metanol-su	185-6	94.90

Bu bileşiklerin yapıları IR, NMR spektroskopisi ve eleman analizi ile kanıtlanmıştır.

S U M M A R Y

In this study, three chalcones were obtained by the reaction of m-hydroxybenzaldehyde with acetophenone, p-methoxyacetophenone or p-chloroacetophenone. Three 1,3,5-triphenyl- and three 1-acetyl-3,5-di-phenylpyrazoline derivatives were obtained by cyclization of these chalcones with phenylhydrazine or hydrazine hydrate and acetic acid respectively.

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 listed below.

No	General Structure	R	Crystallization Solvent	M.p. °C	% Yield
I		-H	Methanol-water	158-9	72.32
II		-OCH ₃	Methanol-water	160-1	83.46
III		-Cl	Acetic acid-water	113-4	90.69
IV		-H	Method A Isopropanol-water	153-4	Method A 74.52
			Method B Ethanol-water		Method B 85.00
V		-OCH ₃	Method A Isopropanol-water	141-2	Method A 63.95
		Method B Ethanol-water	Method B 78.48		
VI	-Cl	Method B Ethanol-water	141-2	Method B 73.45	
VII		-H	Methanol-water	176-7	83.92
VIII		-OCH ₃	Methanol-water	187-8	78.70
IX		-Cl	Methanol-water	185-6	94.90

Structure of these compounds have been proved by IR, NMR spectroscopy and elemental analysis.

L I T E R A T U R

1. Geiger, W.B., Conn, J.E. : The Mechanism of the Antibiotic Action of Clavacin and Penicillic Acid; J. Am. Chem. Soc. 67, 112 (1945).
2. Marrian, D.H., Russell, P.B., Todd, A.R. : The Preparation and Bacteriostatic Action of Some Aminochalkones and Related Compound; J. Chem. Soc. 1947, 1419 (1947).
3. Schraufstätter, E., Sigismund, D. : Über Chalkone II. Die Bacteriostatische Wirkung Natürlicher und Synthetischer Chalkone; Z. Naturforsch. 3b, 163 (1948).
4. Schraufstätter, E., Sigismund, D. : Über Chalkone IV. Die Antibakteriellen Eigenschaften von Chalkon und Ähnlich Aufgebauten, Ungesättigten Ketonen; Ibid 4b, 276 (1949).
5. Gabor, M., Sallai, J., Szell, L.T., Sipos Gy. : Relation of the Antibacterial Activity and Chemical Structure of Chalcone Derivatives; Acta. Microbiol. Acad. Sci. Hung. 14, 45 (1967).
6. Bhat, A.K., Bhamaria, R.P., Patel, M.R., Bellare, R.A., Deliwala, C.V. : Chemotherapy of Fungus Infections : Alkyl or Aryl Thiosemicarbazones, Acid Hydrazones and Styryl Aryl Ketones of 5-Bromo and 5-Nitro-salicylaldehydes; Indian J. Chem. 19, 694 (1972)
7. Sallai, J., Gabor, M., Kallay, F. : Relations Between the Antibacterial Activity and Structure of Some Chalcones; Acta Pharm.

Hung. 46, 49 (1976) ; ref. C.A. 85, 57378 p (1976).

8. Vibhute, Y.B., Wadje, S.S. : Antimicrobial Activity of Some Chalcones and Flavones; Indian J. Exp. Biol. 14 , 739 (1976).
9. Şahin, M.F., Yeğen, O., Şafak, O.C., İstanbullu, İ., Bilgin, A.A. : Şalkonlar I: Bazı Şalkon Türevlerinin Sentezi ve Candida Albicans'a Karşı Antifungal Etkileri; GATA Bülteni 25, 81 (1983).
10. 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).
11. Berkman, E.D. : 4-Hidroksişalkon Türevleri Üzerinde Çalışmalar, H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara (1984).
12. Şahin, M.F., Şafak, O.C., Yeğen, O., Bilgin, A.A. : Şalkonlar III: Bazı Şalkon Türevlerinin Sentezi ve Candida Albicans'a Karşı Antifungal Etkileri; Fabad Farm. Bil. Der. 9 , 124 (1984).
13. Şafak, O.C., Şahin, M.F., Yuluğ, N., Bilgin, A.A. : Monohidroksişalkonların Bazı Maya Benzeri Funguslara Karşı Antifungal Etkileri;GATA Bülteni (Baskıda).
14. Narasimhachari, N., Seshadri, T.R. : Insecticidal Properties and Chemical Constitution. Flavanones and Chalcones. Proc. Indian Acad. Sci. 27A, 128 (1948); ref. C.A. 42, 5604 d (1948).

15. Formanek, K., Höller, H., Janisch, H., Kowae, W. : Relations Between Structure and Activity of Some Flavonoids; Pharm. Acta Helv. 33, 437 (1958); ref. C.A. 53, 15380 f (1959).
16. Rossi, G.V., Packman, E.W. : An Evaluation of the Pharmacologic Activity of a New Series of Chalcone Derivatives; J. Am. Pharm. Assoc. Scien. Ed. 47, 640 (1958)
17. Miquel, J.F., Bárány, E.H., Müller, W. : Interference with the Vaginal Estrus Reaction in Rats and Mice by Intravaginal Application of Compounds Related to Synthetic Estrogens; Arch. Inter. Pharmacodynamie. 117, 262 (1958).
18. Jacob, D., Kaul, D.K. : Oestrogenic and Antifertility Effects of Chalcone Derivatives; Acta Endocrinologica 74, 371 (1973).
19. Formanek, K., Hoeller, H. : Choleric Action of Some Chalcones; Sci. Pharm. 29, 217 (1961); ref. C.A. 56, 12271 c (1962).
20. Laliberté, R., Campbell, D., Pruderlein, F. : Antihelminthic Activities of Chalcones and Related Compounds; Can. J. Pharm. Sci. 2, 37 (1967).
21. Kabiev, O.K., Vermenichev, S.M. : Kinetics of Antineoplastic Effect of Chalcones on Ehrlich's Ascitic Sarcoma; Izv. Akad. Nauk. Kaz SSR. Ser. Biol. 9, 72 (1971).
22. Dore, J.C., Viel, C. : Recherches en Chimiothérapie Antitumorale IX. Activité Cytotoxique sur Cellules Tumorales en Culture de Chalcones Substituées et de Composés Apparentés; J. Pharm. Belg. 29, 341 (1974).

23. Dimmock, J.R., Kirkpatrick, D.L., Negrave, L.E., Russell, K.L., Pannekoek, W.J. : Preparation of Some Hydrazones of Conjugated Styryl Ketones and Related Compounds for Evaluation Principally as Antineoplastic Agents; *Can. J. Pharm. Sci.* 16, 1 (1981).
24. Lespagnol, A., Lespagnol, C., Lesieur, D., Cazin, J.C., Cazin, M., Beerens, H., Romond, C : Activités Analgésique, Antiinflammatoire et Antimicrobienne de Chalcones et Dihydrochalcones Dérivées de l'acide Salicylique; *Chim. Ther.* 7, 365 (1972).
25. Gasha, M., Tsuji, A., Sakurai, Y., Kurumi, M., Endo, T., Sato, S., Yamaguchi, K. : Antimicrobial Activity of Chalcones; *Yakugaku Zasshi* 92, 719 (1972).
26. 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 Moscov. Univ., Ser. Mat. Mekhan., Astron., Fiz., Khim.* 14, 211 (1959).
27. 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, 186235 d (1980).
28. Harborne, J.B., Marby, T.J. : *The Flavonoids*, I. Baski, Chapman and Hall Ltd., Londra (1975).
29. Claisen, L., Claparède, A. : Condensation von Ketonen mit Aldehyden; *Chem. Ber.* 14, 2460 (1881).
30. Kostanecki, S.V., Rossbach, G. : Ueber die Einwirkung von Benzaldehyd auf Acetophenon; *Ibid.* 29, 1488 (1896).

31. Claisen, L. : Ueber die Einführung von Säureradicalen in Ketone; *ibid.* 20, 655 (1887).
32. Kohler, E.P., Chadwell, H.M. : Benzalacetophenone; Gilman, H., Blatt, A.H. : Organic Syntheses, Kollektiv Cilt 1, 2. Baskı, John Wiley and Sons Inc., New York (1946).
33. Dhar, D.N., Lal, J.B. : Chalcones. Condensation of Aromatic Aldehydes with Resacetophenone II ; *J. Org. Chem.* 23, 1159 (1958).
34. 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).
35. Saiyad, I.Z., Nadkarni, D.R., Wheeler, T.S. : Chalkones. The Condensation of Aromatic Aldehydes with Resacetophenone; *ibid.* 1937, 1737 (1937).
36. Geissman, T.A., Clinton, R.O. : Flavanones and Related Compounds. I. The Preparation of Polyhydroxychalcones and Flavanones; *J. Am. Chem. Soc.* 68, 697 (1946).
37. Davey, W., Tivey, D.J. : Chalcones and Related Compounds. Part IV. Addition of Hydrogen Cyanide to Chalcones; *J. Chem. Soc.* 1958, 1230 (1958).
38. Lyle, R.E., Paradis, L.P. : Acid-catalyzed Condensations II. The Condensation of Benzaldehyde with Substituted Acetophenones; *J. Am. Chem. Soc.* 77, 6667 (1955).

39. Miquel, J.F. : Isomere cis-trans des Styryl-cétones: Para et Méta Hydroxy-chalcones; Bull.Soc. Chim. France 1961, 1369 (1961).
40. Nadkarni, D.R., Wheeler, T.S. : Chalkones. Condensation of Aromatic Aldehydes with Resacetophenone; J.Chem. Soc. 1938, 1320 (1938).
41. Russell, A., Todd, J. : The Condensation of Tannans. The Synthesis of Some Flavpinacols; Ibid. 1937, 421 (1937).
42. Kurth, E.F. : The Preparation of the Polyhydroxychalcones; J. Am. Chem. Soc. 61, 861 (1939).
43. Lutz, R.E., Jordan, R.H. : cis-Benzalacetophenone; Ibid. 72, 4090 (1950).
44. Black, W.B., Lutz, R.E. : Ultraviolet Absorption Spectra of Chalcones. Identification of Chromophores; Ibid. 77, 5134 (1955).
45. Ladislas, V.H., Miquel, J.F. : Isomérisie cis-trans des Styryls cétones. III. cis-4'-Hydroxychalcones; Compt. Rend. 257, 1948 (1963).
46. Shriner, R.L., Kurosawa, T. : Chalcones. II. Decomposition by Alkali; J. Am. Chem. Soc. 52, 2538 (1930).
47. Bablich, H., Kostanecki, S.V. : Ueber Oxybenzalacetophenone; Chem. Ber. 29, 233 (1896) .
48. Kostanecki, S.V., Tambor. J. : Ueber die Sechs Isomeren Mono-oxybenzalacetophenone; Ibid. 32, 1921 (1899).

49. Bonifazi, E., Kostanecki, S.V., Tambor, J. : Synthese des 2.2'.4'-Trioxy-flavonols; *ibid.* 29, 86 (1896).
50. Tambor, J. : Zur Kenntnis der Oxy-chalkone; *ibid.* 49, 1704 (1916).
51. Wasserman, H.H., Aubrey, N.E. : The Preparation of Stereoisomeric Epoxy Ketones Related to Chalcone Oxide; *J. Am. Chem. Soc.* 77, 90 (1955).
52. 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).
53. Sorge, R. : Ueber die Kondensation Aromatischer Ketone; *Chem. Ber.* 35, 1065 (1902).
54. Klinke, P., Gibian, H. : Über Chalcone; *ibid.* 94, 26 (1961).
55. Wheeler, O.H., Gore, F.H., Santiago, M., Baez, R. : Ultraviolet Absorption of Substituted Phenyl and Polycyclic Aryl Chalcones; *Can. J. Chem.* 42, 2580 (1964).
56. Katzenellenbogen, E.R., Branch, E.K. : The Spectra of the p-Dimethylaminochalcones and of Their Ions; *J. Am. Chem. Soc.* 69, 1615 (1947).
57. Ferguson, L.N., Barnes, R.F. : The Absorption Spectra of Some Enols and Related Intermediates; *ibid.* 70, 3907 (1948).

58. Szmant, H.H., Basso, A.J. : The Absorption Spectra of Substituted Chalcones; *Ibid.* 74, 4397 (1952).
59. Orlov, V.D., Surov, Y.N., Svoboda, M., Borovoi, I.A. : IR Spectroscopic Study of Hydrogen Bonding in a Series of Hydroxychalcones; *Khim. Khim. Tekhnol.* 22, 18 (1979).
60. Mahanty, P., Panda, S.P., Sabata, B.K., Rout, M.K. : Infrared Spectra of Chalcones Derived from Nitro-, Methyl- and Bromoacetophenones, Resacetophenone, Phloroacetophenone; *Indian. J. Chem.* 3, 121 (1965).
61. Silver, N.L., Boykin, D.V. : Substituent Effects on the Carbonyl Stretching Frequency of Chalcones; *J. Org. Chem.* 35, 759 (1970).
62. 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; *Ibid.* 23, 732 (1958).
63. Solcániová, E., Toma, S. : Investigation of Substituent Effects on the ^1H NMR Spectra of Chalcones; *Org. Mag. Res.* 14, 138 (1980).
64. 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, 22844 b (1960).
65. Wiley, R.H. : *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Cilt 22, I. Baski, Interscience Publishers, New York (1962).

66. Knorr, L., Blank, A. : Ueber die Einwirkung des Benzoylacetesigesters auf Phenylhydrazin; Chem. Ber. 18, 311 (1885).
67. Knorr, L. : Notiz Über die Pyrazolinreaction; Ibid. 26, 100 (1893).
68. Spencer, E.Y., Wright, G.F. : The Action of Diazomethane on Lactones and on Lignins; J. Am. Chem. Soc. 63, 2017 (1941).
69. Borsche, W. : Über die Kondensation der γ -Ketonsäuren mit Aldehyden; Chem. Ber. 47, 1108 (1914).
70. 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).
71. Auwers, K.V., Maub, H. : Über die Isomerie-Verhältnisse in der Pyrazol-Reihe. VII. Über Methyl-diphenyl-pyrazol und Einige Andere Pyrazol-Derivate; Ibid. 59, 611 (1926).
72. Vorlander, D. : Saure, Salz, Ester und Addukt; Ibid. 58, 118 (1925).
73. Veunhoeffter, O., Rosahl, D. : Synthese und Fluorescenz Verhalten Substituierter Δ^2 -Pyrazoline; Ibid. 86, 1226 (1953).
74. Hamada, M. : The Preparation and Properties of 1,2-Diphenylcyclopropanes; Botyu Kayaku, 1956, 22,(1956); ref. C.A. 51. 3519 c (1957).
75. Venturella, P., Bellino, A., Cusmano, S. : Reactivity of Flava

- none Nucleus.VI. Action of Hydrazine and of Semicarbazide; Atti. Accad. Sci., Lettere Acti Palermo 24, 189 (1965); ref. C.A. 60, 11161 j (1966).
76. Kállay, F., Janzso, G., Koczor, I. : The Reaction of Flavanone with Hydrazine; Tetrahedron 21, 19 (1965).
77. 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).
78. Sayed, G.H. : Synthesis of Some New Pyrazolines from 4-Nitro- and 4-Chloro-4'-Methoxybenzalacetophenones; Indian. J. Chem. 19B, 364 (1980).
79. Oluwadiya, J.O. : Some New Phenolic Pyrazoles from 2'-Hydroxy chalcones; J. Heterocycl. Chem. 18, 1293 (1981).
80. Straus, F. : Über Luminiscenz-Erscheinungen bei Pyrazolin-Derivaten; Chem. Ber. 51, 1457 (1918).
81. Wilhelm, T., Röhnert, H. : Über die Phenylhydrazin-p-sulfonsäure und Ihre Analytische Verwendung zur Herausarbeitung von Ketonen; Ibid. 84, 433 (1951).
82. Auwers, K.V. Lammerhirt, E. : Über Phenylhydrazine-Derivate Ungesättigter Fett-aromatischer Ketone und Ihre Umwandlungsprodukte; Ibid. 54, 1000 (1921).
83. King, F.E., King, T.J. : The Chemistry of Extractives from Hard woods. IV. Okanin and isoOkanin, the Isomeric 2:3:4:3':4'-Penta

hydroxychalcones; J. Chem. Soc. 1951, 569 (1951).

84. Auwers, K., Müller, K. : Zur Umwandlung von Phenylhydrazonen Ungesättigter Aldehyde und Ketone in Pyrazoline; Chem. Ber. 41, 4230 (1908).
85. Raiford, L.C., Peterson, W.J. : Identification of Phenylhydrazones and Isomeric Pyrazolines Obtained from Chalcones; J. Org. Chem. 1, 544 (1936).
86. Raiford, L.C., Gundy, G.V. : α, β -Unsaturated Ketones Obtained from Acetophenone, and Their Reaction with Phenylhydrazine; *ibid.* 3, 265 (1938)
87. Raiford, L.C. Tanzer, L.K. : Preparation of α, β -Unsaturated Ketones and Their Reaction with Phenylhydrazine; *ibid.* 6, 722 (1941).
88. 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).
89. Tischenko, V.G. : Functional Derivatives of 1,3,5-Triphenyl- Δ^2 -pyrazoline; Metody Polucheniya Khim. Reaktivoi; Preparatov, Gos. Kom. Sov. Min. SSSR Po Khim. 10, 97 (1964); ref. C.A. 60, 7168 a (1966).
90. Yakovenko, V.I., Oganesyan, E.T., Zvolinskii, V.P., Zakharov, V.F. : Reaction of Chalcones with Phenylhydrazine; Khim. Farm. Zh. 10, 97 (1976).

91. 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).
92. Kharasch, M.S., Richlin, I., Mayo, F.R. : The Condensation of Butyraldehyde and Aniline; J. Am. Chem. Soc. 62, 494 (1940).
93. Duffin, G.H., Kendall, J.D. : The Reaction of Diazonium Salts with 1-Aryl- Δ^2 -pyrazolines; J. Chem. Soc. 1954, 408 (1954).
94. Joshi, M.G., Wadodkar, K.N. : Action of Phenylhydrazine Hydrochloride on Chalcone Dibromides; Indian. J Chem. 20B, 1090 (1981).
95. Eduard, B. : Einwirkung von Diazoessigäther auf die Aether Ungesättigter Säuren; Chem. Ber. 21, 2637 (1988).
96. Overberger, C.G., Anselme, J.P. : A Five-Membered Ring Azo Compound. A Stereoselective Decomposition; J. Am. Chem. Soc. 84, 869 (1962).
97. Auwers, K.V., König, F. : Über den Abbau von Pyrazolin-carbonsäureestern; Ann. 496, 252 (1932).
98. Smith, L.I., Howard, K.L. : The Action of Aliphatic Diazo Compounds upon α - β -Unsaturated Ketones. II. cis- and trans-Dibenzoylethylene; J. Am. Chem. Soc. 65, 159 (1943).
99. Bapat, J.B., Black, D.St. C., Clark, R.V. : Nitrones and Oxa

- zirans.V. Peracid Oxidation of 1,3,5-Triphenyl-2-pyrazoline;
Aust. J. Chem. 25, 1321 (1972).
100. Buchner, E., Fritsch, M. : Ueber 4-Phenylpyrazol; Chem. Ber. 26, 256 (1893).
101. Auwers, K.V., Heimke, P. : Über Pyrazoline; Ann. 458, 186 (1927).
102. Elguero, J., Jacquier, R. : Bromination des Pyrazolines-2; Compt. Rend. 256, 720 (1963).
103. Brain, A.G., Finar, I.L. : Dipyrazolyls from C-acetylpyrazoles; J. Chem. Soc. 1958, 2486 (1958).
104. Pechmann, H.V. : Ueber die Einwirkung von Diazomethan auf Pikrylacetat; Chem. Ber. 33, 627 (1900).
105. Bodfors, S. : Zur Kenntnis der Aromatischen Oxidverbindungen; Ibid. 49, 2795 (1916).
106. Auwers, K.V., Cauer, E. : Über Δ^1 -und Δ^2 -Pyrazoline; Ann. 470, 284 (1929).
107. Buchner, E., Perkel, L. : Ueber Hydrirte Derivate des 4-Phenylpyrazols und über cis-1-Phenyl-trans-2,3-trimethylen Dicarbonsäure; Chem. Ber. 36, 3774 (1903).
108. Dimroth, K., Lüderitz, O. : Über die Ultraviolett Absorption α, β -Ungesättigter Ketone und Ihrer Semicarbazone; Ibid. 81, 242 (1984).

109. Laude, B., Khahn, Z.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 (1974).
110. Elguero, J., Marzin, C. : Etudes par RMN en Série Hétérocyclique. IV. Rotation Restreinte et Stéréochimie dans une Série de N-Acylpyrazolines-2; Bull. Soc. Chim. France 10, 466 (1970).
111. Vogel, A.I. : A Text Book of Practical Organic Chemistry, 3. Baskı, Longman, Londra (1970).
112. Barrett, G.C. : Iodine as a " Non-Destructive" Colour Reagent in Paper- and Thin-Layer Chromatography; Nature 194, 1171 (1962)
113. Barton, G.M., Evans, R.S., Gardner, A.F. : Paper Chromatography of Phenolic Substance; *ibid.* 170, 249 (1952).
114. Stahl, E. : Thin Layer Chromatography, 2. Baskı, Springer Verlag, Berlin (1969).
115. Mehlitz, A., Gierschner, K., Minas, T. : Dünnschichtchromatographische Trennung von 2,4-Dinitrophenylhydrazonen; Chemiker Ztg. 87, 573 (1963).
116. Tamás, S., Sandor, E. : Adatok a Helyettesítők Hatasához a Kalkonképződésnél; Magyar Kém. Folyóirat. 61, 235 (1955).
117. Dhar, D.N. : Chalcones. Studies in the Claisen-Schmidt Condensation; J. Indian Chem. Soc. 37, 799 (1960).

Ö Z G E Ç M İ Ş

1959 yılında Ankara'da doğdum. İlk öğrenimimi Gediz'de, orta öğrenimimi Afyon'da tamamladım. 1977 yılında öğrenime başladığım 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.