

BAZI 2-HİDRAZİNOTİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz. DİLEK DEMİR

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

BAZI 2-HİDRAZİNOTİYAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ

FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz. DİLEK DEMİR

REHEER ÖĞRETİM GÖREVLİSİ :Dr.İSMAIL İSTANBULLU

ANKARA-1981

Çalışmalarım süresince yakın ilgilerini gördüğüm Farmasötik Kimya Bilim Dalı Başkanı Doç.Dr.A.Altan Bilgin ve rehber öğretim görevlim Dr. İsmail İstanbullu'ya, bilim dalımız öğretim görevlileri Dr.Hakkı Erdoğan ve Dr. Sevim Dalkara'ya, NMR spektrumlarının alınmasında büyük kolaylık gösteren O.D.T.Ü. öğretim üyesi Doç.Dr. Sıddık İçli ve asistan Altan Altınok'a, UV spektrumlarını alan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Doç.Dr. Tuncel Özden'e, IR spektrumlarını alan bilim dalımız asistanlarından Dr.Fethi Şahin ve Ecz.Cihat Şafak'a,yardımlarını gördüğüm Çetin Eozkurt, Fiğen Akkurt'a teşekkür etmeyi borç bilirim.

I Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
G İ R İ Ş	1
GENEL BİLGİLER	3
2-Hidrazinotiyazoller	3
(5-Nitro-2-furil) vinil ketonlar ve tiyosemikarba- zonları	18
DENEYSEL KISIM	25
Sentez çalışmaları	25
Ergime derecesi tayinleri	26
İnce tabaka kromatografisiyle kontroller	26
Spektrometrik kontroller	29
Elementer analizler	29
B U L G U L A R	30
TARTIŞMA VE SONUÇ	38
Ö Z E T	42
S U M M A R Y	43
L İ T E R A T Ü R	44
Ö Z G E Ç M İ Ş	57

G İ R İ Ő

Tüberküloz hastalığının etkeni olan mikroorganizma, Koch tarafından 1882 yılında bulunmuştur (1). Bu bulguya rağmen uzun yıllar bol proteinli beslenme, yatak istirahati, temiz çam havası gibi vücut direncini arttırıcı tedbirler yanında bazı boyar maddeler, eterik yağlar, organik altın bileşikleri, ilaç olarak denenmiş fakat hastalığın kesin tedavisinde başarı sağlanamamıştır (2,3).

Enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde önemli bir aşama olan sülfonamidlerin antibakteryel etkisinin belirlenmesi, tüberküloz için de bir ümit ışığı olmuştur. 1938 yılında sülfonamidde (4) ve takip eden yıllarda bazı sülfonlarda (5,6) tüberkülostatik aktivite gözlenmesi tüberküloza karşı etkin ilaç arama çalışmalarını yoğunlaştırmıştır. 1944 yılında Schatz ve Waksman kültür vasatından izole ettikleri streptomisinde tüberkülostatik aktiviteyi bulmuşlar ve 1946 yılından itibaren tedaviye sunmuşlardır (7,8). Bu yıllarda paraaminosalisilik asit (9), bazı tiyosemikarbazonlar (10,11), isoniazid (12,13) gibi pekçok ilaçta tüberkülostatik aktivite gözlenmiştir. Bu gruptan ilaçlarla günümüzde tüberküloz tedavisi başarı ile yapılmaktadır. 1946 yılında bazı tiyosemikarbazonlarda aktivitenin tespiti, 4-asetilaminobenzaldehit tiyosemikarbazonunun (tiyasetazon) kliniğe girmesine ve siklik analoglarının araştırılmasına öncülük etmiştir. Elindiği gibi tiyosemikarbazonlardan hareketle siklik analogları olan 1,3,4-tiyadiazol, 1-tiyokarbamoil-5-pirazolon ve 2-hidrazinotiyazol yapısına geçmek mümkündür. Nitekim

1953 yılında Ban, 2-hidrazinotiyazol türevi bileşiklerde tüberkülostatik aktiviteyi bildirmiştir (14). Bu araştırmacıdan sonra Taniyama ve arkadaşları (15), Sherman ve Dickson (16), Hirao ve arkadaşları (17) çeşitli tiyosemikarbazonlardan hareketle hazırladıkları 2-hidrazinotiyazollerde bazı mikobakteryum suşlarında in vitro aktiviteyi gözlemişlerdir.

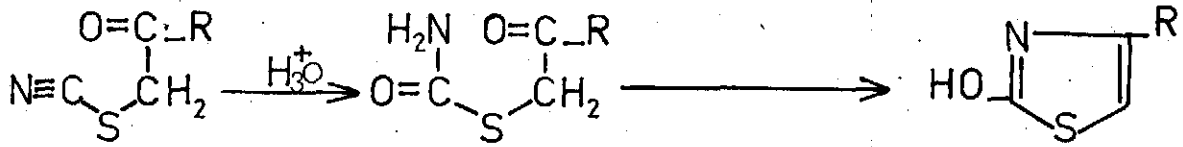
1944 yılında Dodd ve Stillman'ın 5-nitrofuranlarda antimikrobiyal aktiviteyi açıklaması, bu yapıda bazı ilaçların geliştirilmesine öncülük etmiştir (18). Günümüzde de spesifik antimikrobiyal etkinlikleri nedeni ile değerlerini koruyan 5-nitrofuran yapısındaki ilaçlarda furan halkasının 2-nolu mevkiinde azometin köprüsü veya vinilik yapı bulunmaktadır.

Belirli bir antimikrobiyal etki için gerekli olduğu görüşü benimsenen (5-nitro-2-furil) vinil grubu ile in vitro deneyler sonucu tüberkülostatik aktivitesi gözlenmiş 2-hidrazinotiyazol yapısını aynı molekül içinde taşıyan bileşiklerinde antimikrobiyal etki göstermesi olasılığı düşünülmüştür. Bu amaçla literatürde kayıtlı (5-nitro-2-furil) vinil keton tiyosemikarbazonlarından hareketle, 2-hidrazinotiyazol yapısındaki bileşiklerin sentezi yapılmıştır. IR, NMR spektrumları ve elementer analizleri ile yapıları kanıtlanmış, e.d., çözünürlük, kromatografik davranış, UV absorpsiyonu ile ilgili özellikleri tespit edilmiştir. Mikrobiyolojik kontrolleri için ilgili bilim dalı uzmanları ile ekip çalışması yapılması düşünülmektedir.

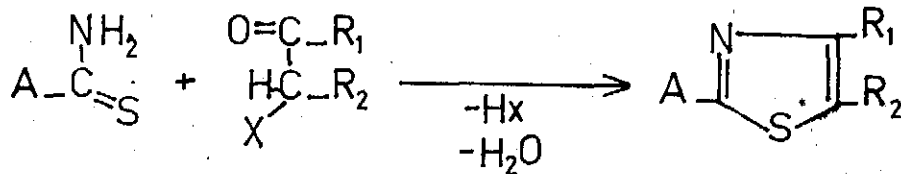
GENEL BİLGİLER

2-HİDRAZİNOTİYAZOLLER

İlk kez 1887 yılında Hantzsch ve Weber α -tiyosiyano ketonları asit ortamda siklize ederek heterosiklik sistemlerden birisi olan tiyazol halkasını sentezlemişlerdir (19).

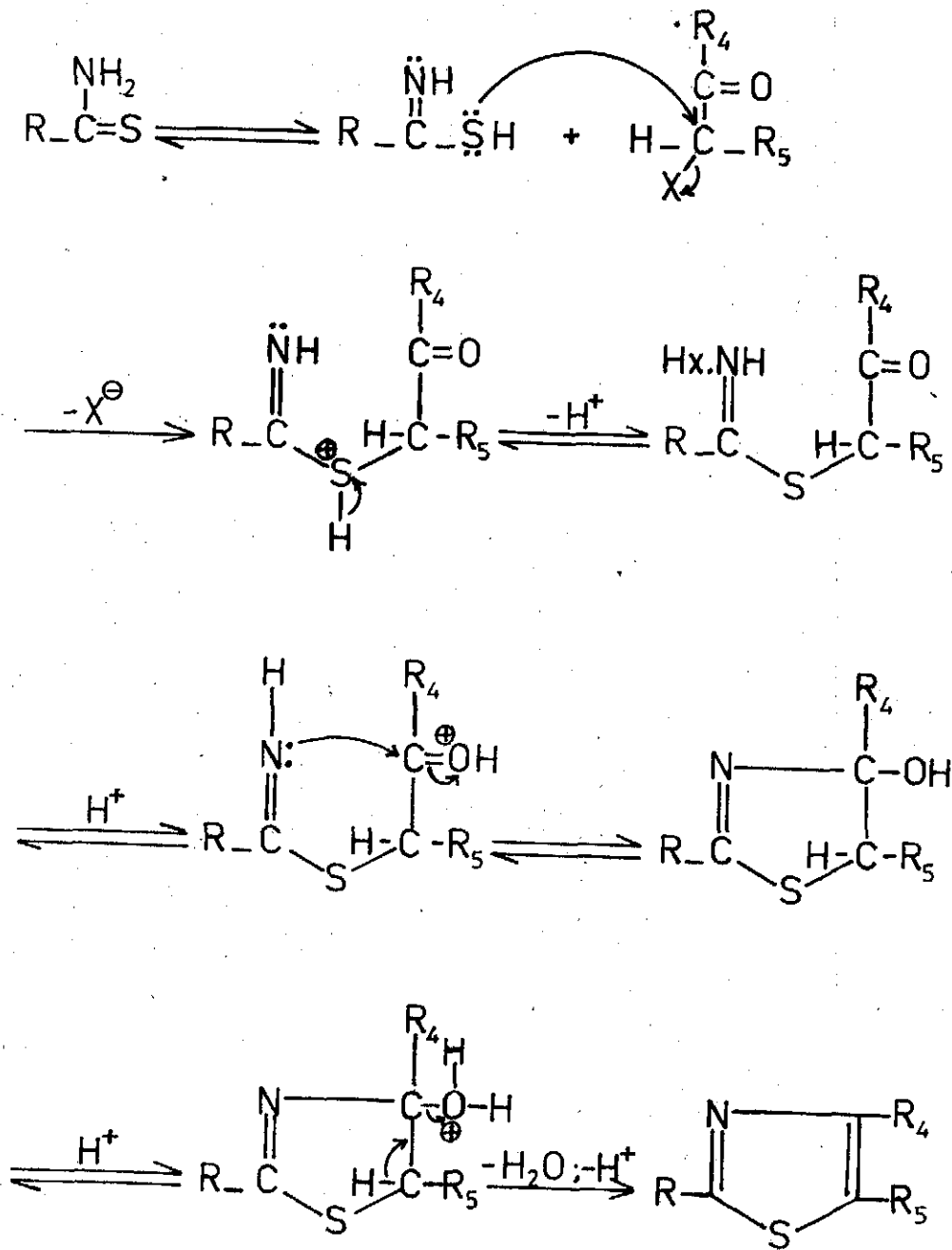


Daha sonraki yıllarda Hantzsch α -kloroaldehit ve ketonlarla tiyoamit yapısındaki bileşikleri reaksiyona sokarak, halka üzerinde değişik sübstitüentler içeren tiyazol bileşiklerini hazırlamıştır (20). Hantzsch bu çalışmaları ile tiyazol kimyasında kendi adına sentez yöntemini ortaya koymuştur. Hantzsch tekniği olarak bilinen sentez yöntemi ile tiyoüre (21-24), tiyosemikarbazit (25,26), tiyokarbamat (27), tiyoüretan (28,29), ditiyokarbamik asit tuzları (27,30,31), ditiyokarbamik asit esterleri (27,32) gibi tiyoamit yapısındaki bileşiklerin, α -halokarbonil bileşikleri ile reaksiyonlarından tiyazol halkasının 2,4,5 nolu mevkiilerinde değişik sübstitüentler içeren türevlerin hazırlanması mümkün olmaktadır. Klasik kay-

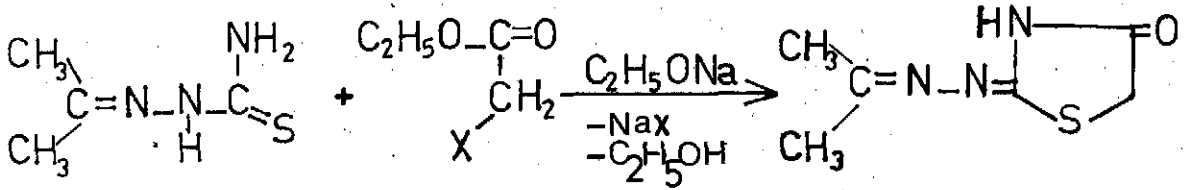


A = H₂N-, H₂N-NH-, HO-, RO-, HS-, RS-.

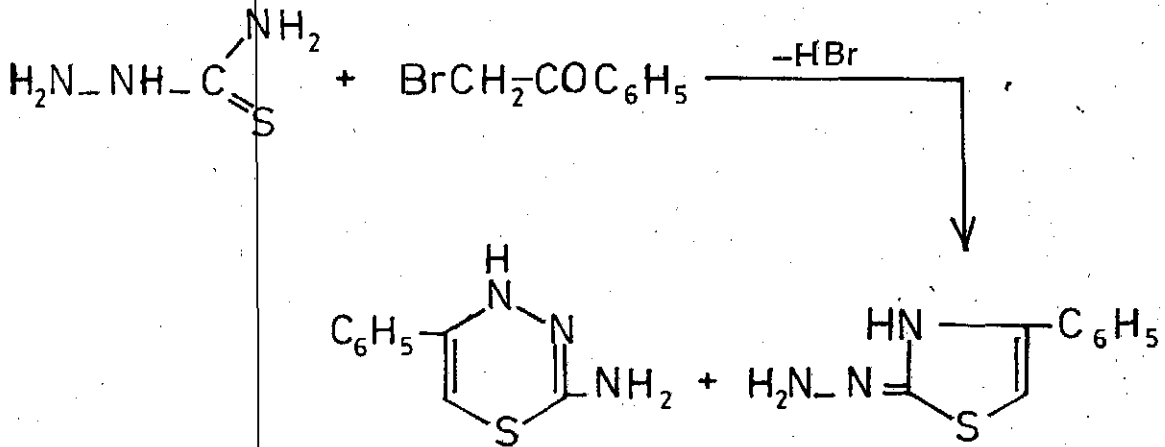
naklarda belirtildiğine göre, α -halokarbonil bileşiklerinin tiyoamitlerle reaksiyonunda tiyoamitin tautomerik şekli (tiyolimid), kükürt üzerinden süstitüe olarak tiyolimid esterine dönüşür. Keton karbonili enolize olur ve eliminasyon ile tiyazol halkası kapanır.



Wilson ve Burns tiyoamit bileşiği olarak tiyosemikarbazonlardan hareketle Hantzsch tekniğini ilk kez uygulamışlardır. Bu araştırmacılar asetontiyosemikarbazonu sodyum etoksit içerisinde α -halo-esterler ile reaksiyona sokmuşlar ve 2,4-diketotetrahidrotiyazol-2-isopropilidenhidrazon yapısını oluşturmuşlardır (33,34).

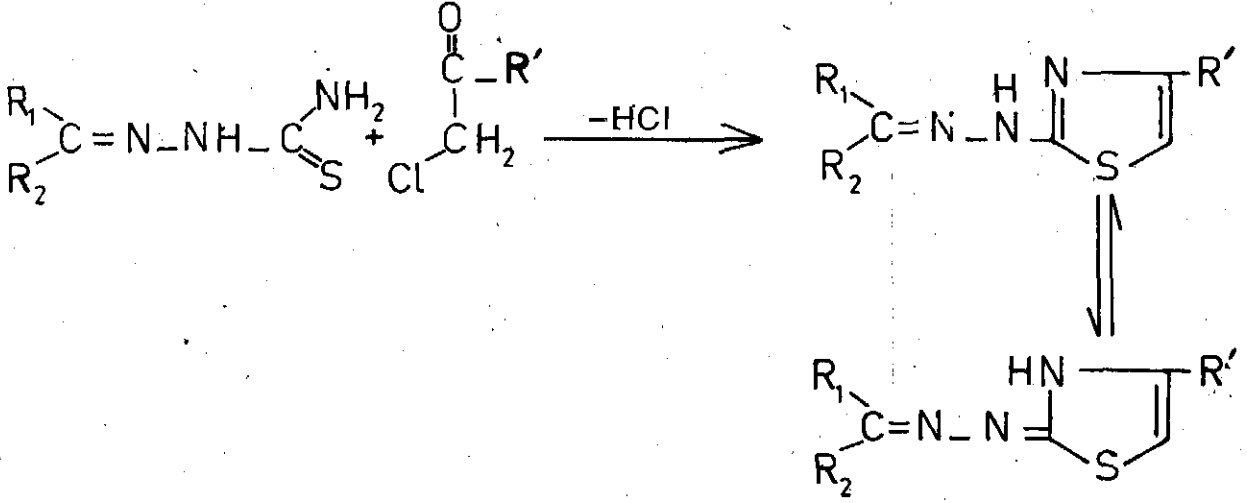


4-Fenil-2-hidrazinotiyazol yapısındaki bileşik, tiyosemikarbazit ve fenaçil bromürün reaksiyonundan kazanılmıştır. Bose bu reaksiyonda 2-keto-4-fenil-2,3-dihidrotiyazol-2-hidrazon yanında 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazin yapısında oluştuğunu bildirmektedir (35).



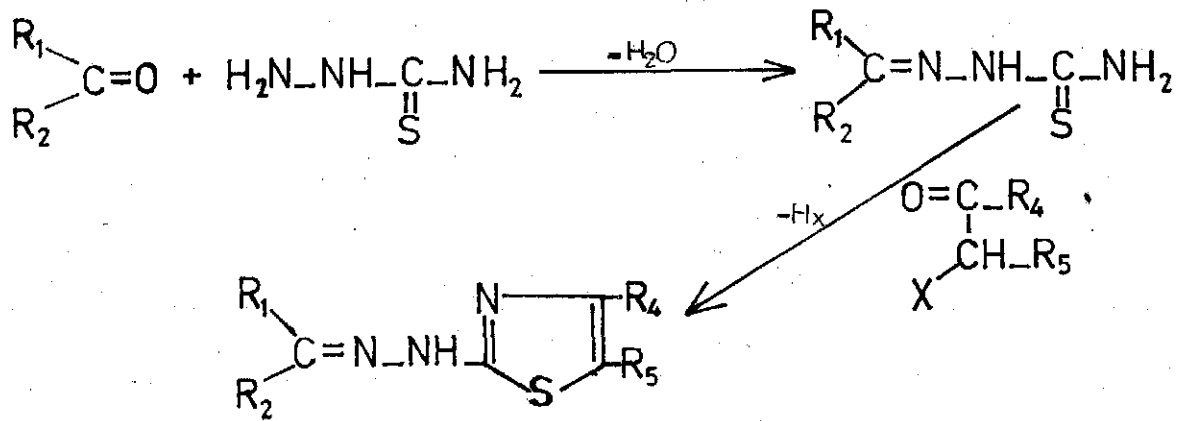
Tiyosemikarbazonlardan hareketle alkiliden-2-hidrazinotiyazol yapısını Mclean ve Wilson gerçekleştirmişlerdir (25). Bu araştırmacılar Bose'un bildirdiği 1,3,4-tiyadiazin yapısındaki bileşiğin asidik

ortamda oluştuğunu açıklamışlardır. Ayrıca ürünün alkiliden hidrazin ile tautomer formu olan alkiliden hidrazon karışımı olduğunu bildirmişlerdir.

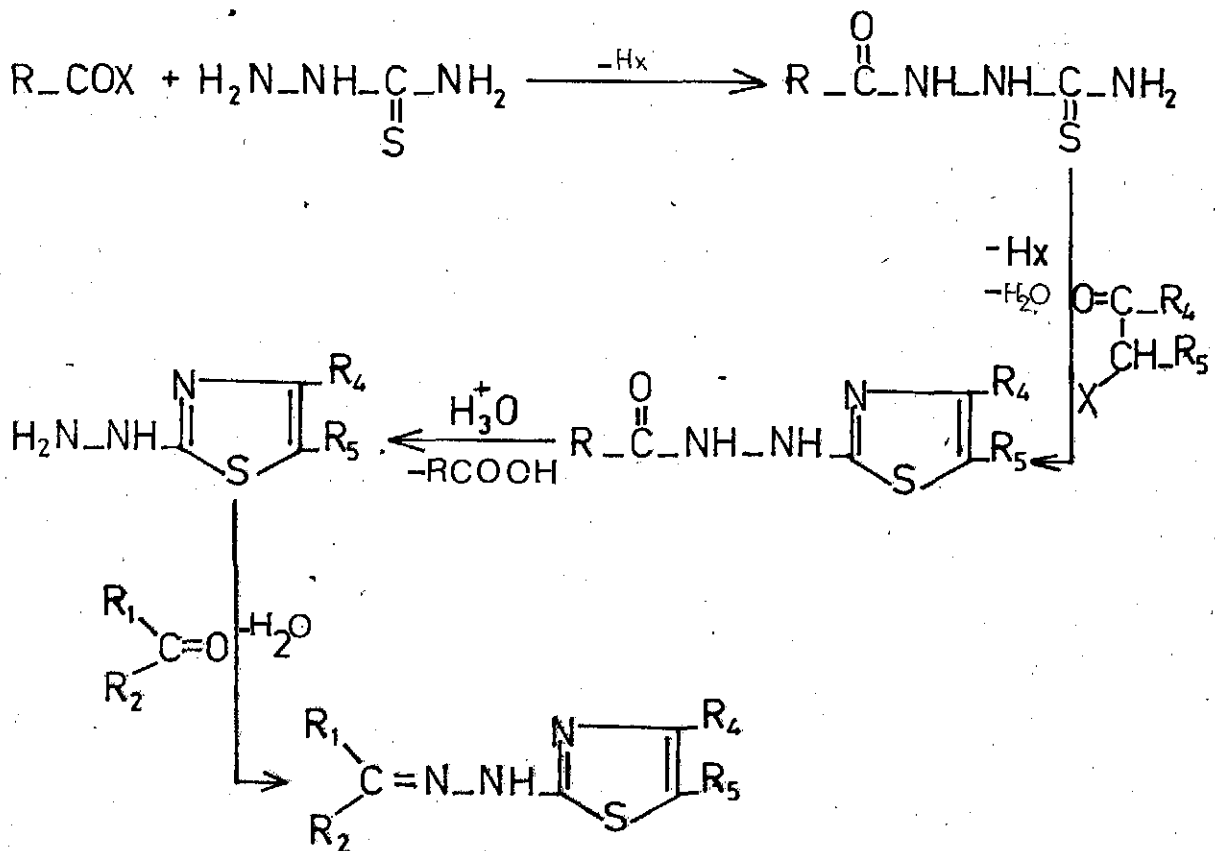


4-Metil-5-karbetoksi-2-hidrazinotiyazol türevlerinin sentezi 1956 yılında Beyer ve arkadaşları tarafından tiyosemikarbazonlara 2-kloro etil asetoasetatın etkisi ile gerçekleştirilmiştir (36). Literatür bilgilerine göre alkiliden-2-hidrazinotiyazol türevleri için Hantzsch tekniği üç farklı yöntem halinde uygulanmaktadır. Bu yöntemlerle hazırlanmış bazı alkiliden-2-hidrazinotiyazol türevleri ve bunların literatürleri Tablo I de gösterilmektedir.

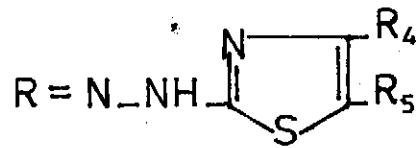
A. Y ö n t e m i : Aldehit veya ketonların tiyosemikarbazonları, α -halokarbonil bileşikleri ile reaksiyona sokularak alkiliden-2-hidrazinotiyazol türevleri hazırlanmaktadır.



B. Y ö n t e m i : Tiyosemikarbazitin açıl halojenürlerle verdiği açiltiyosemikarbazitler, α -halokarbonil bileşikleri ile reaksiyona sokulmaktadır. Asit hidroliz ile açil kökü ayrıldıktan sonra aldehit veya ketonlarla kondenzasyon ürünleri hazırlanmaktadır.



TABLO I: ALKİLİDEN-2-HİDRAZİNOTİYAZOL TÜREVLERİ

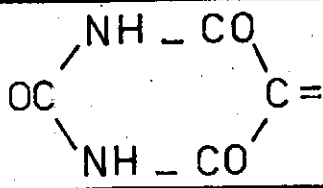
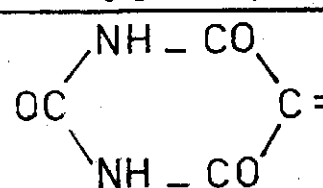


R ₄	R ₅	R	Yöntem	Lit.
H	H	CH ₂ =	A	15
		C ₆ H ₅ -CH=	A	
		o-HO-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		p-CH ₃ CO-NH-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		p-O ₂ N-C ₆ H ₄ -CH=	C	36
		p-HOOC-C ₆ H ₄ -CH=	C	
		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH=	C	
		C ₆ H ₅ -CH=CH- $\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}$ =	C	
		(CH ₃) ₂ C=	B	
		$\begin{array}{c} \text{NH} - \text{CO} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OC} \quad \text{C} = \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NH} - \text{CO} \end{array}$	A	36
-CH ₃	H	CH ₂ =	A	15
		C ₆ H ₁₁ -CH=	A	
		o-HO-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		p-CH ₃ -CO-NH-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		p-H ₅ C ₂ O ₂ S-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		C ₆ H ₅ -CH=CH-CH=	A	
		C ₆ H ₅ - $\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\underset{ }{\text{C}}}$ =CH-CH=	A	
		C ₆ H ₅ -CH=	A	25

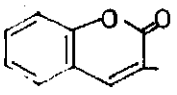
TABLO I (Devamı)

R ₄	R ₅	R	Yöntem	Lit.
-CH ₃	H	C ₆ H ₅ -C(CH ₃)=	A	25
		p-O ₂ N-C ₆ H ₄ -CH=	C	36
		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH=	C	
		C ₆ H ₅ -CH=CH-C(CH ₃)=	C	
		(CH ₃) ₂ C=	A	25
		p-HOOC-C ₆ H ₄ -CH=	A	36
		$\begin{array}{c} \text{NH} - \text{CO} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OC} \quad \quad \text{C} = \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NH} - \text{CO} \end{array}$	B	
C ₆ H ₅ -	H	C ₆ H ₅ -CH=	B,A	37,14
		(CH ₃) ₂ C=	A	37
		o-O ₂ N-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		o-HOOC-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		p-Cl-C ₆ H ₄ -CH=	A	38
		o-HO-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		p-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		4,3(CH ₃ O)(HOOC-C ₆ H ₃ -CH=	A	
		p-O ₂ N-C ₆ H ₄ -CH=	B,A	36
		p-HOOC-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH=	B	
		C ₆ H ₅ -CH=CH-C(CH ₃)=	B	
		$\begin{array}{c} \text{NH} - \text{CO} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OC} \quad \quad \text{C} = \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NH} - \text{CO} \end{array}$	B	

TABLO I (Devamı)

R_4	R_5	R	Yöntem	Lit.
C_6H_5-	C_6H_5-	$p-O_2N-C_6H_4-CH=$	A	36
		$p-HOOC-C_6H_4-CH=$	A	
		$p-CH_3O-C_6H_4-CH=$	A	
		$C_6H_5-CH=CH-\overset{\overset{CH_3}{ }}{C} =$	A	
		$p-(CH_3)_2 N-C_6H_4-CH=$	A	38
			B	
$-CH_3$	$-COOC_2H_5$	$p-O_2N-C_6H_4-CH=$	B	36
		$p-HOOC-C_6H_4-CH=$	B	
		$p-CH_3O-C_6H_4-CH=$	B	
		$C_6H_5-CH=CH-\overset{\overset{CH_3}{ }}{C} =$	B	
		$C_6H_5-CH=$	A	39
		$o-HO-C_6H_4-CH=$	A	
		$p-Cl-C_6H_4-CH=$	A	
		$p-(CH_3)_2 N-C_6H_4-CH=$	A	
	B	36		
$-COOH$	H	$CH_2=$	B	40
		$o-Cl-C_6H_4-CH=$	B	
		$o-HO-C_6H_4-CH=$	B	
		$o-O_2N-C_6H_4-CH=CH-CH=$	B	
		$m-O_2N-C_6H_4-CH=CH-CH=$	B	
		D-Glukoz	B	

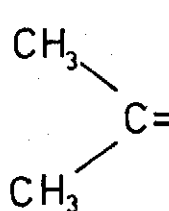
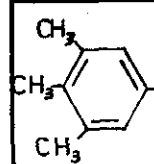
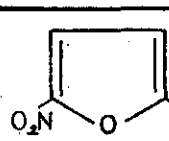
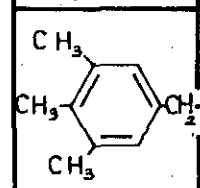
TABLO I (Devamı)

R_4	R_5	R	Yöntem	Lit.
-COOH	H	D_Galaktoz	B	40
		D_Mannoz	B	
		D_Ksiloz	B	
		L_Arabinoz	B	
-COOC ₂ H ₅	H	CH ₂ =	B	
		(CH ₃) ₂ C =	B	
		C ₆ H ₅ -CH =	B	
		p-O ₂ N-C ₆ H ₄ -CH =	B	
		D_Glukoz	B	
		D_Galaktoz	B	
		D_Mannoz	B	
		L_Arabinoz	B	
-CH ₂ COOC ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅ -CH =	A	41
		p-HO-C ₆ H ₄ -CH =	A	
		p-Cl-C ₆ H ₄ -CH =	A	
		p-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -CH =	A	
	H	o-O ₂ N-C ₆ H ₄ -CH =	A	42
		p-O ₂ N-C ₆ H ₄ -CH =	A	
		5-Nitro-2-furil-CH =	A	
=O	-CH ₂ COOH	p-HO-C ₆ H ₄ -CH =	A	38
		m-HO-C ₆ H ₄ -CH =	A	
		(m,p)(HO) ₂ -C ₆ H ₃ -CH =	A	
		(m,p)(CH ₃ O)(HO)-C ₆ H ₃ -CH =	A	
		p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH =	A	
		(3,4,5)(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂ -CH =	A	

TABLO I (Devamı)

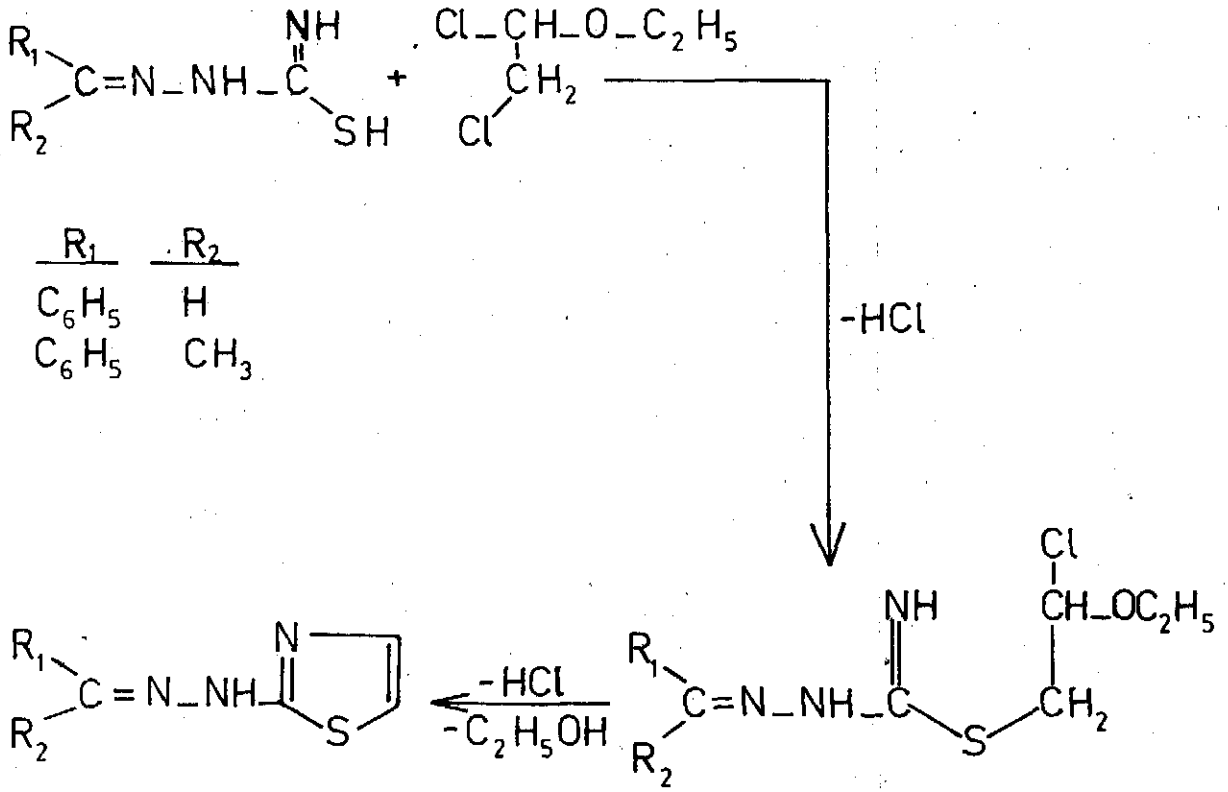
R ₄	R ₅	R	Yöntem	Lit.
=O	-CH ₂ COOH	p-HOCH ₂ CH ₂ O-C ₆ H ₄ -CH=	A	38
		o-HOCH ₂ CH ₂ O-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		p-CH ₃ CO-NH-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		p-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		p-Cl-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		o-Cl-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH=	A	
		p-(HO) ₂ CH-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		p-O ₂ N-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		o-O ₂ N-C ₆ H ₄ -CH=	A	
		C ₆ H ₅ -CH=CH-CH=	A	
		C ₆ H ₅ -CH=	A	
		2-furil-CH=	A	
		(5-nitro-2-furil)-CH=	A	
		2-tiyenil-CH=	A	
		2-pirrolil-CH=	A	
		3-indolil-CH=	A	
		4(1-fenil-3,5-dimetil)pirazolil-CH=	A	
		5-(2-metil-tiyo-4-metil tiyazolil)-CH=	A	
		(2-metiltiyazolil)-4-CH=	A	
piridil-4-CH=	A			
piridil-3-CH=	A			
piridil-2-CH=	A			
C ₆ H ₄ -CH(p)	H	C ₆ H ₅ -CH=	A	43
		p-O ₂ N-C ₆ H ₄ -CH=	A	

TABLO I (Devamı)

R ₄	R ₅	R	Yöntem	Lit.
-CH ₃	CH ₃ CO	(p)(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -CH=	A	38
	-CH ₂ CH ₂ OH			
C ₆ H ₄ -Cl(p)	H	C ₆ H ₅ -CH=	A	43
C ₆ H ₄ -Br(p)	H			
-CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅		A	44
				
		C ₆ H ₅ -CH=	A	16
	H			
H	-NO ₂	(o) HO-C ₆ H ₄ -CH=	B	46

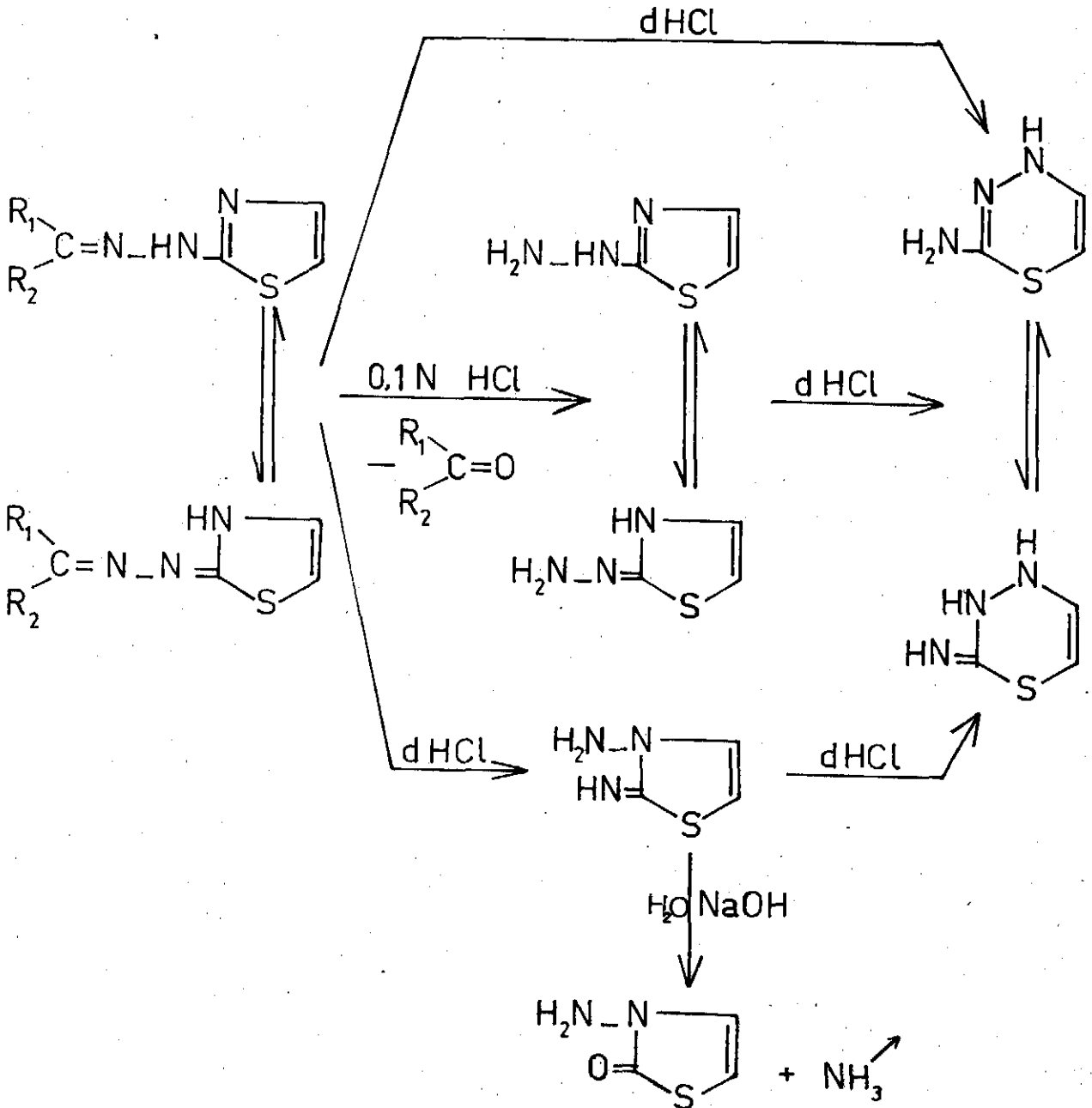
Hantzsch tekniğinin bu uygulamalarından farklı olarak alkiliden-2-hidrazinotiyazollerin sentezinde Beyer ve arkadaşları α,β -dikloro dietileteri kullanmışlardır (26). Araştırmacılar benzaldehit tiyosemikarbazonu ve asetofenon tiyosemikarbazonu, α,β -dikloro dietileter ile alkollü ortamda ısıtarak alkiliden-2-hidrazinotiyazol türevini hazırlamışlardır. Reaksiyon denklemini bildirmemelerine rağmen ilk kademede oluşan tiyolimid esterden eta-

nol ve hidrojen klorür eliminasyonu ile tiyazol halkasının kapandığını düşünebiliriz.



2-Hidrazinotiyazol yapısındaki bileşikler genellikle sarı-kırmızı renkte, kristalize maddelerdir. Yüksek ısıda dekompoze olurlar. Zayıf bazik özelliktedirler. 2-Hidrazinotiyazol yapısının 2-keto-2,3-dihidrotiyazol-2-hidrazon tautomer formu halinde de bulunduğu bildirilmektedir (25). 2-Hidrazinotiyazollerin asit ortamda verdikleri ürünler değişik araştırmacılar tarafından incelenmiştir (25,26,47-49). Bu araştırmacılara göre alkiliden-2-hidrazinotiyazoller 0,1 N

hidroklorik asit çözeltisiyle ısıtıldıklarında azometin köprüsü açılmaktadır. Derişik hidroklorik asitle ısıtılma süresine bağılı olarak 3-aminotiyazolon-2-imid ve 2-amino-1,3,4-tiyadiazin yapısında bileşikler oluşmaktadır. Bu reaksiyonda meydana gelen 3-aminotiyazolon-2-imid, derişik sodyum hidroksit çözeltisi ile ısıtıldığında amonyak çıkışı ile 3-amino-2-tiyazolon yapısına dönüşmektedir.

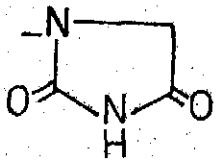
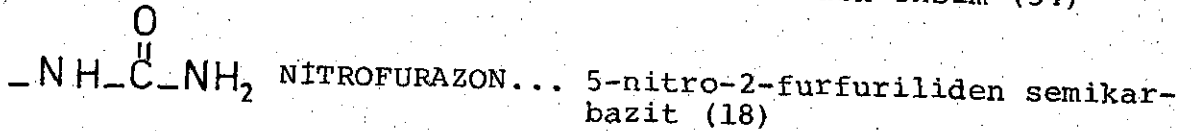
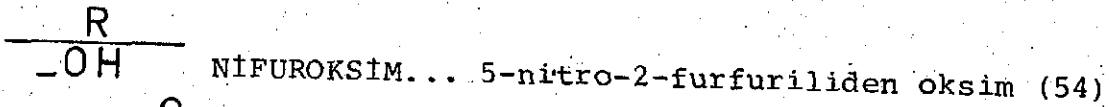
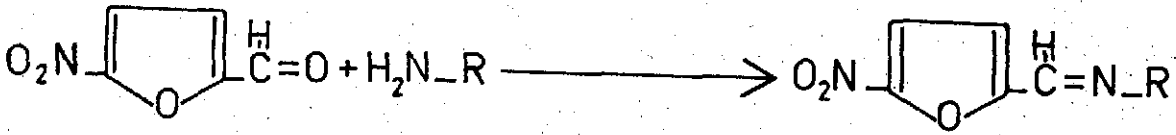


2-Hidrazinotiyazollerin oksidasyon ve redüksiyonlarında incelenmiştir. Ferriklorür (50), sodyum nitrit (51), nitrik asit (52), merkür oksit (52) ile okside olurlar. Redüktör olarak demir ve asetik asit kullanılmıştır. Co^{++} , Cu^{++} , Fe^{++} , Fe^{+++} iyonları ile kompleks yapıları bildirilmektedir (53).

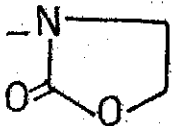
1953 yılında Ban, l-asetiltiyosemikarbaziti α -haloketonlarla reaksiyona sokarak 2- β -asetilhidrazinotiyazolü sentez etmiş, dilüe hidroklorik asit ile hidroliz ederek 4-sübstitüe-2-hidrazinotiyazol türevlerini hazırlamıştır (14). Araştırmacı hazırladığı bu bileşiklerin in vitro kontrollerinde tüberkülostatik aktiviteye sahip olduklarını bildirmiştir. Bu olumlu gelişmeden sonra Taniyama ve arkadaşları da tiyosemikarbazonlardan hareketle 2-hidrazinotiyazol türevi bileşikler sentez etmişler ve in vitro tüberkülostatik etkinliklerini açıklamışlardır; özellikle 2-salisilidenhidrazinotiyazol yapısındaki bileşiğin tüberküloz basiline karşı yüksek aktivitesine dikkati çekmişlerdir (15). Sherman ve Dickson 2-bromoasetil-5-nitrofuranı tiyoamid, tiyüre, ditiyokarbamat ve tiyosemikarbazit yapısındaki bileşiklerle Hantzsch tekniğine göre reaksiyona sokarak 4-(5-nitro-2-furil)-2-sübstitüe tiyazol türevlerini hazırlamışlardır. Bu bileşiklerde *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* ve *Escherichia coli* üzerinde yüksek antibakteryel etki gözlenmiştir (16). Bunların dışında 2-hidrazinotiyazol yapısındaki bileşiklerin fotokimyasal olarak parçalanması araştırılmaktadır (17).

(5-NİTRO-2-FURİL) VİNİL KETONLAR VE
TİYOSEMİKARBAZONLARI

1930 yılında Gilman ve Wright tarafından furfuralin nitrolanması gerçekleştirilmiştir (54). Bu çalışmada 5-nitrofurfuralin hidrosilamin ve asetik anhidrit ile verdiği kondenzasyon ürünleride hazırlanmış fakat antimikrobiyal etkinlikleri araştırılmamıştır. 1944 yılında Dodd ve Stillman'ın 5-nitrofurfuralsemikarbazonunda antimikrobiyal etkiyi bulması ile birlikte 5-nitrofuran türevleri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır (18). Daha sonraki yıllarda, günümüzde de değerini koruyan 5-nitrofuran türevi bazı ilaçlar sentez edilmiş, antimikrobiyal kontrolleri yapılmış ve tedaviye arz edilmiştir. Bu ilaçlarda 5-nitrofurfuralin, primer amin süstitüenti içeren bileşiklerle reaksiyonu sonucu azometin köprüsü oluşturulmaktadır.

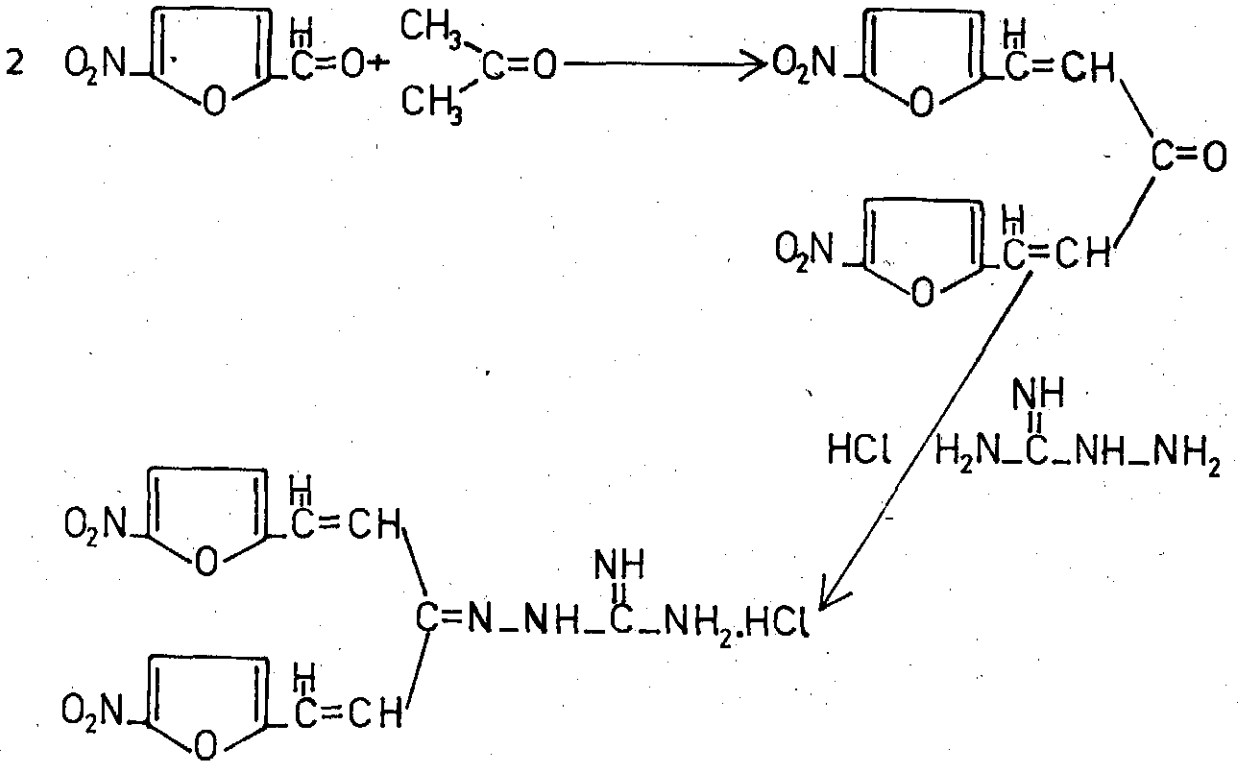


NİTROFURANTOİN ... 1-(5-nitro-2-furfurilidenamino)-hidantoin (55)

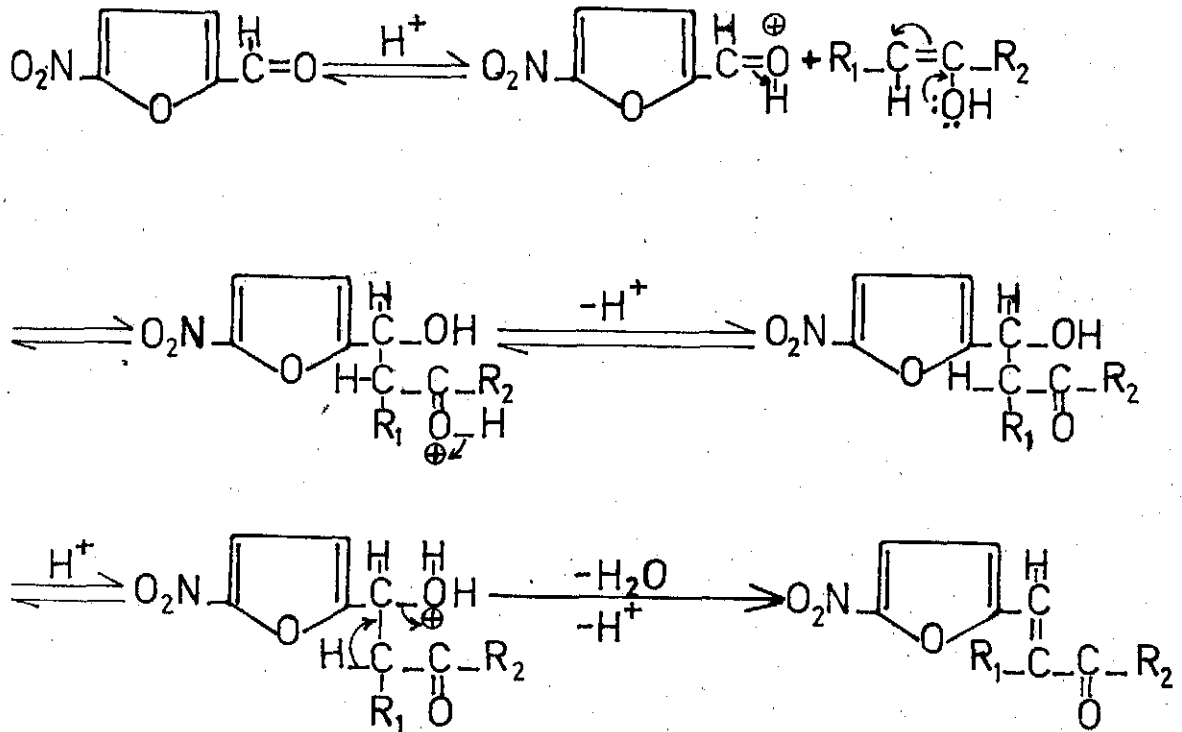


FURAZOLİDON ... 3-(5-nitro-2-furfurilidenamino)-oksazolidin-2-on (56).

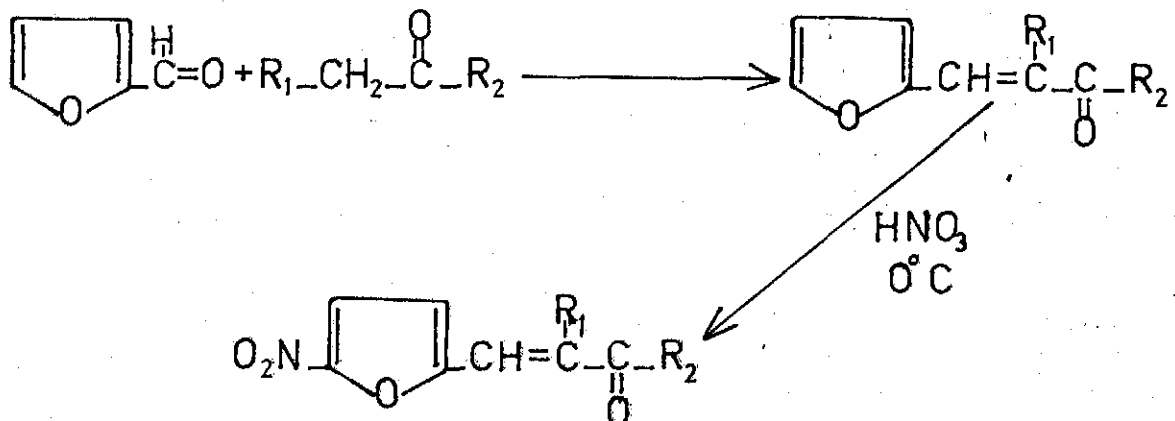
1951 yılında Uota ve Kuriyama 5-nitrofurfural ile asetonu alkol kondenzasyonuna sokarak 1,5-bis(5-nitro-2-furil) penta-1,4-dien-3-on yapısındaki bileşiği sentez etmişlerdir (57). Miura ve arkadaşları bu bileşiğin aminoguanidin ile karboksimidamidohidrazonunu yapmışlar ve antibakteryel etkisini saptamışlardır (58). Bu bileşik yıllarda Panazon ismi ile Japonya'da tedaviye arz edilmiştir.



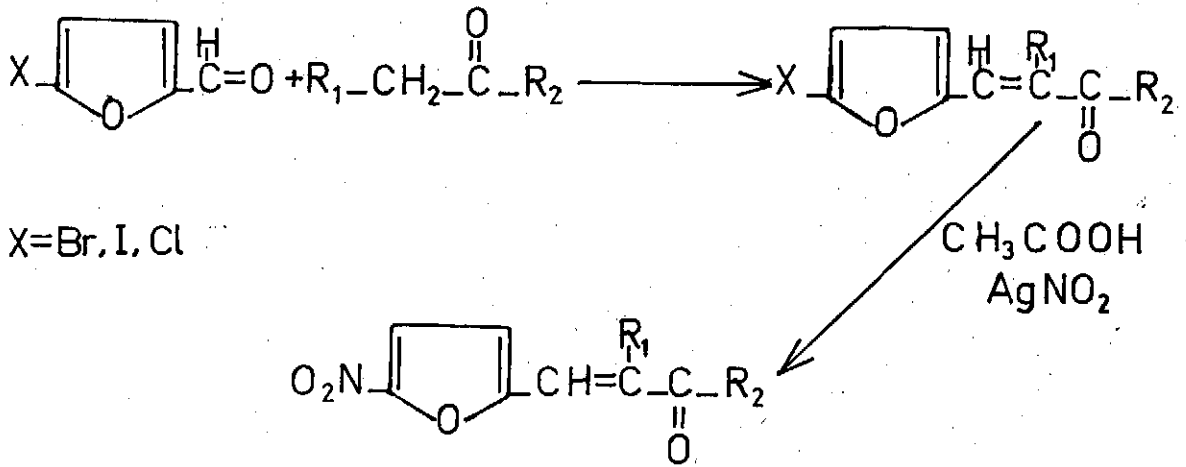
Uota ve Miura'nın çalışması, 5-nitrofuran çekirdeğinde azometin köprüsü yerine, 2-nolu mevkiide vinilik kökler içeren in vitro antimikrobiyal aktiviteye sahip yeni 5-nitrofuran türevlerinin hazırlanmasına öncülük etmiştir. (5-Nitro-2-furil) vinil köküne tiyofen (59), tiyazol (60), 1,3,4-oksadiazol (61), 1,3,4-tiyadiazol (60), pirimidin (60,62), kinolin (60) gibi heterosiklik halkaların bağlan-



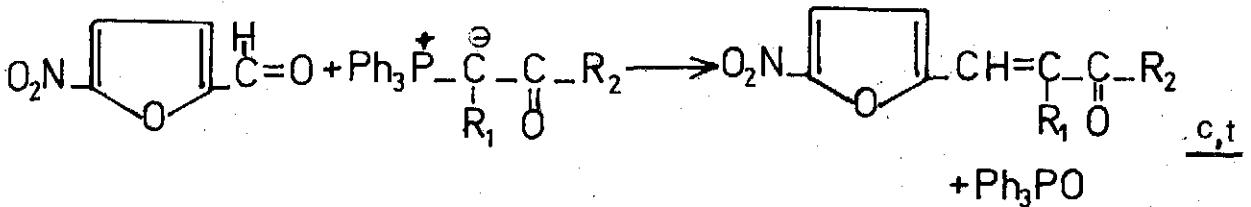
B. Y ö n t e m i : Furfural önce ketonlarla aldol kondenzasyonuna sokulduktan sonra furan halkası nitrolanmaktadır. Bu yöntem aseton (67,73), etil metil keton (72), asetil aseton (66), etil asetoasetat (67), p-hidroksi asetofenon (66) gibi ketonlara uygulanmıştır.



C. Y ö n t e m i : 5-Halofurfuralden hareketle aldol kondenzasyonu yapıldıktan sonra, güneş ışığı altında asetik asitli ortamda gümüş nitrit ile 5-nitro türevine geçilmektedir. Bu yöntemle aldol kondenzasyonu için etil metil keton (72), asetofenon (65), benzal aseton (65) gibi ketonlardan yararlanılarak (5-nitro-2-furil)-vinil ketonlar hazırlanmıştır.

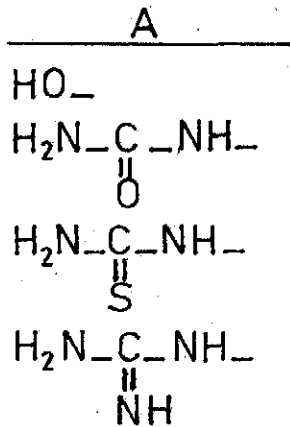
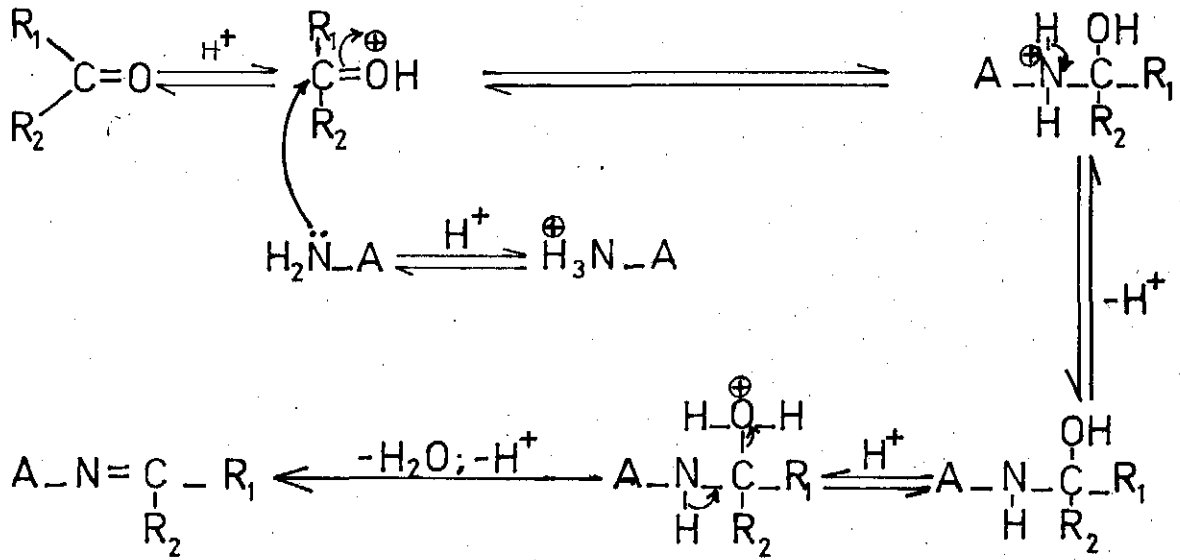


D. Y ö n t e m i : 5-Nitrofurfuraldeki karbonil grubu ile fosfor ilidleri Wittig reaksiyonuna girerek vinilik yapı oluştururlar. 1-(5-Nitro-2-furil)-2-metil-büt-2-en-3-on ve 2-(5-nitro-2-furiliden) asetofenon bu yöntemle sentez edilmişlerdir (74,75).



5-Nitrofurfuralin, oksim, semikarbazon gibi antimikrobiyal etkinliği tespit edilmiş türevlerine benzetilerek, (5-nitro-2-furil)-vinil ketonların da oksim, hidrazon, semikarbazon, tiyosemikarbazon, karboksimidamidohidrazon gibi kondenzasyon ürünleri de hazırlanmış-

tır. Bu kondenzasyon ürünlerinde bir genelleme yapmak mümkün olmakla beraber in vitro denemelerde belirli antimikrobiyal etkinlik gözlenmiştir (66,71,76,77). Bu bileşiklerin sentezlerinde, asit ortamda, (5-nitro-2-furil)vinil ketonlar ve A-NH₂ yapısındaki primer amin fonksiyonlu bileşiklerin reaksiyonlarından faydalanılmaktadır. Klasik kaynaklarda primer amin azotunun karbonil karbonuna nükleofilik hücumu ile reaksiyonun başladığı, önce katım sonra eliminasyon şeklinde yürüdüğü belirtilmektedir :



D E N E Y S E L K I S I M

SENTEZ ÇALIŞMALARI

Materyel

Çalışmalarımızda kullandığımız 5-nitro-2-furfuriliden diasetat, etil-2-kloroasetoasetat, etil metil keton, metil propil keton, metil. bütil keton, benzil metil keton, etil asetoasetat, dietil keton, tiyosemikarbazit ve benzeri kimyasal maddeler Aldrich, Merck ve Fluka A.G. firmalarının mamülüdür.

Yöntemler

(5-Nitro-2-furil) vinil ketonlar : 2,43 g (0,01 mol) 5-Nitro-2-furfuriliden diasetat, 5 ml glasyal asetik asitte çözülür. 0.3 ml Derişik sülfürik asit (% 98) ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda beş dakika ısıtıldıktan sonra 10°C'nin altına kadar soğutulur. 0.01 mol Keton ilave edilir. Soğukta bir saat çalkalandıktan sonra 0.2 ml derişik sülfürik asit (% 98) ilave edilir. Sekiz saat çalkalamaya devam edilir. Oluşan renkli süspansiyon buza dökülür. Çöken kısım alınarak nötral olana kadar su ile yıkanır. Elde edilen ürün oda temperatüründe kurutulur. Metanol, metanol-su, benzen-petrol eteri karşımı gibi solvanlarda kristallendirilerek saflaştırılır.

(5-nitro-2-furil)vinil ketonların tiyosemikarbazonları:
0.91 g (0.01 mol) Tiyosemikarbazit, 0.2 ml 2 N hidroklorik asit

ve 10 ml sıcak su karışımında çözülür. 0.01 mol Ketonun 10 ml alkoldeki çözeltisi üzerine asitli tiyosemikarbazit çözeltisi ilave edilir ve onbeş dakika su banyosunda karıştırılarak ısıtılır. Soğumaya bırakılır. Oluşan çökelti süzülerek ayrılır. 10 ml sıcak su ile yıkanır. Oda temperatüründe kurutulur. Etanol ile kristallen- dirilerek saflaştırılır.

(5-Nitro-2-furil) alkiliden-2-hidrazinotiyazoller : 0.01 mol (5-Nitro-2-furil)vinil keton tiyosemikarbazonu ve 1.60 g (0.01 mol) etil-2-kloroasetoasetat, 50 ml metanolde çözülür. Su banyosunda geri çeviren soğutucu altında sık sık karıştırılarak iki saat ısıtılır. Soğutulduktan sonra oluşan çökelti süzülerek ayrılır. Süzüntü yoğunlaştırılarak soğumaya bırakılır. Oluşan çökelti ve ilk alınan çökelti birleştirilir. 10 ml soğuk etanol-su (1:1) karışımı ile yıkanır. Oda temperatüründe kurutulur. Bulgular kısmında belirtilen uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılır.

ERGİME DERECEŚİ TAYİNLERİ

Maddelerimizin ergime dereceleri, Thomas Hoover "Capillary melting point apparatus" ergime derecesi tayin cihazı ile saptandı. Verdiğimiz ergime dereceleri tashih edilmemiş değerlerdir.

İNCE TABAKA KROMATOGRAFİSİYLE KONTROLLER

Materyel

Plaklar : Kieselgel HF₂₅₄₋₃₆₆ Typ 60 (Merck) ile 0.03 mm kalınlıkta kaplanıp, 120°C de 20 dakika ısıtılarak aktive edilmiş

plakları kullandık.

Solvan sistemleri : Maddelerimizin kromatografik özelliklerini saptadığımız solvan sistemleri aşağıda belirtilmiştir.

Benzen-Etil asetat	(40:20)
Benzen-Metanol	(95:15)
Etil asetat-Sikloheksan	(50:50)
Benzen-Metanol	(50: 5)
Petröl eteri-Aseton-Metanol	(60:40:10)

Bu solvan sistemlerinin hazırlanmasında Merck malı çözücülerden yararlanılmıştır.

Yöntem

Sürüklenme şartları: Kromatografi kuvvetlerine solvan sistemleri konulduktan sonra yirmidört saat bekletilerek doygunluk sağlandı. Kaplanmış plaklara sentez ürünleri ve ilkel maddelerin kloroformdaki seyreltik çözeltileri tatbik edilip 10 cm'lik sürüklenme sağlandı. Rf değerleri 23°C'de saptandı.

Lekelerin belirlenmesi : Kromatogramlarda sentez ürünleri ve ilkel maddelere ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığında 254 ve 366 nm de kontrol yapıldı. Ayrıca aşağıda bildirilen belirteçlerden yararlanıldı.

Iyot Buharı (85)

Kapalı bir kap içine iyot konulup, iyotun buharlaşması beklenir.

Plaklar bu kap içine konularak kromatogramın iyot buharı ile teması sağlanmıştır.

Potasyum ferrisiyanür-Ferriklorür (86)

Çözelti - I : Potasyum ferrisiyanürün sudaki % 1'lik çözeltisi.

Çözelti - II : Ferriklorürün sudaki % 2'lik çözeltisi.

Çözelti I ve II kullanılmadan hemen önce eşit hacimlerde karıştırılıp bekletilmeden püskürtülür.

Dragendorff belirteci (87)

Çözelti - I : 1.7 g Bizmut nitrat ve 20 g tartarik asitin 80 ml sudaki çözeltisi.

Çözelti - II: 16 g Potasyum iyodürün 40 ml sudaki çözeltisi.

Stok çözelti : Eşit hacimde I ve II karıştırılır.

Püskürtme çözeltisi : 5 ml stok çözelti üzerine, 10 g tartarik asitin 50 ml sudaki çözeltisi ilave edilerek bekletilmeden püskürtülür.

Sodyum nitroprusiyat (88)

Çözelti - I : N Sodyum hidroksit.

Çözelti - II: 2 g Sodyum nitropursiyat, 100 ml etanolde (% 75) çözülür.

Plak üzerine önce çözelti - I püskürtülerek kuruması beklenir. Daha sonra çözelti -II püskürtülür.

SPEKTROMETRİK KONTROLLER

UV spektrumları : Maddelerin spektrumları, metanolde 4×10^{-4} M çözeltileri hazırlanıp, 1 cm'lik küvetlerde, PYE Unicam SP 1800 spektrofotometresinde alındı.

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

NMR spektrumları : Spektrumlar, genellikle dimetilsulfoksit- d_6 (Aldrich) de maddelerin yaklaşık % 10'luk çözeltileri ile alındı. Sadece 4-metil-5-karbetoksi-2-[3-fenil-4-(5-nitro-2-furil)büt-3-en-2-iliden]hidrazinotiyazol ve 4-metil-5-karbetoksi-2-[3-metil-4-(5-nitro-2-furil)büt-3-en-2-iliden]hidrazinotiyazolun spektrumları kloroform- d (Aldrich) da alındı. NMR çalışmalarında Varian H60-T 60MH2 spektrometresi kullanıldı. Spektrumlar δ skalasında değerlendirildi.

ELEMENTER ANALİZLER

Maddelerin elementer analizleri Hacettepe Üniversitesi Kimya Fakültesinde yaptırıldı. Tayinlerde Perkin-Elmer Model 240 elementer analiz cihazı kullanılmıştır.

B U L G U L A R

4-METİL-5-KARBETOKSİ-2-[3-METİL-4-(5-NİTRO-2-FURİL) BÜT-3-EN-2-İLİDEN] HİDRAZİNOTİYAZOL (I)

2.68 g (0.01 mol) 3-Metil-4-(5-nitro-2-furil) büt-3-en-2-ili-dentiyosemikarbazit ile 1.60 g (0.01 mol) etil-2-kloroasetoasetat reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 1.95 g (% 72,70). Sıcakta ben-zende çözülüp, bulanıklık oluncaya kadar n-heksan ilavesi ile kris-tallendirilerek saflaştırıldı.

Kırmızı, kristalize bir madde, e.d. 183-5°C dir. Su, siklo-heksan, n-heksan, petrol eterinde çözünmez; etanol, kloroform, benzen, toluende çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, benzen-etil asetat (40:20), sikloheksan-etil asetat (50:50), benzen-metanol (95:15), petrol ete-ri-aseton-metanol (60:40:10) solvan sistemlerinde Rf değerleri sı-rası ile 0.29, 0.30, 0.53, 0.67 dir. Sodyum nitroprusiyat ile sarı zeminde kahverengi; iyot buharlarında sarı zeminde açık kahverengi; potasyum ferrisiyanür-ferriklorür ile mavi-yeşil; Dragendorff belir-teci ile kırmızı-kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler görülür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks}}^{\text{MeOH}}$ 335 (log ϵ : 3.16), 414 nm (log ϵ : 4.25) dir. IR spektrumunda 3300-3000 (N-H gerilim), 2970-2920 (C-H gerilim), 1650 (C = O gerilim), 1455 (tiyazol-II), 1520 ve 1345 (NO₂ gerilim), 1250 ve 1095 cm⁻¹ de (C-O-C gerilim) pik görü-lür. NMR spektrumunda δ 2.35 (3H; singlet; CH₃ - C = N), 2.20 (3H; singlet; tiyazol-4-CH₃), 2.60 (3H; singlet; -C = C - CH₃), 1.35 (3H; triplet; tiyazol -5-COOCH₂-CH₃), 4.38 (2H; quartet; tiyazol-5-COOCH₂-CH₃),

6.65-7.43 ppm de (4H; multipler; furan halkası H³, H⁴; 2-furfuril-H; 2-hidrazinotiyazol-NH) pik görölür.

Analiz : C₁₆H₁₈N₄O₅S için hesaplanan C, 50.79; H, 4.79; N, 14.80; bulunan C, 51.71; H, 4.99; N, 15.40.

4-METİL-5-KARBETOKSİ-2-[3-ETİL-4-(5-NİTRO-2-FURİL) BÜT-3-EN-2-İLİDEN] HİDRAZİNOTİYAZOL (II)

2.82 g (0.01 mol) 3-Etil-4-(5-nitro-2-furil) büt-3-en-2-iliden tiyosemikarbazit ile 1.60 g (0.01 mol) etil-2-kloroasetoasetat reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 2.23 g (%79). Sıcakta benzende çözümlü, bulanıklık oluncaya kadar petrol eteri ilavesiyle kristallendirilerek saflaştırıldı.

Sarı, kristalize bir madde, e.d. 198-9^oC dir. Su, karbontetra-klorür, sikloheksan, n-heksan, petrol eterinde çözümlü; etanol, kloroform, benzen, toluende çözümlü.

Ince tabaka kromatografisinde, sikloheksan-etil asetat (50:50), benzen-etil asetat (40:20), benzen-metanol (95:15), petrol eteri-aseton-metanol (60:40:10) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırası ile 0.34, 0.36, 0.59, 0.85 dir. Sodyum nitroprusiyat ile sarı zeminde kahverengi; iyot buharlarında sarı zeminde açık kahverengi; potasyum ferrisiyanür-ferriklorür ile mavi-yeşil; Dragendorff belirteci ile kırmızı-kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler görölür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks}}^{\text{MeOH}}$ 338 (log ϵ : 4.03), 416 nm (log ϵ : 4.15) dir. IR spektrumunda 3240-3120 (N-H gerilim), 2960-2920 (C-H gerilim), 1660 (C=O gerilim), 1460 (tiyazol-II), 1545 ve 1345 (NO₂ gerilim), 1245 ve 1100 cm⁻¹ de (C-O-C gerilim) pik görülür. NMR spektrumunda δ 2.81 (3H; singlet; CH₃-C=N), 2.65-3.33 (5H; multipler; tiyazol-4-CH₃;=C-CH₂-CH₃), 1.00-1.70 (6H; multipler; =C-CH₂-CH₃; tiyazol-5-COO-CH₂-CH₃), 4.68 (2H; quartet; tiyazol-5-COO-CH₂-CH₃) 7.00-7.85 ppm de (4H; multipler; furan halkası H³, H⁴; 2-furfuril-H; 2-hidrazinotiyazol-NH) pik görülür.

Analiz : C₁₇H₂₀N₄O₅S için hesaplanan C, 52.03; H, 5.13; N, 14.27, bulunan C, 52.26; H, 5.23; N, 14.65.

4-METİL-5-KARBETOKSİ-2-[3-PROPİL-4-(5-NİTRO-2-FURİL) BÜT-3-EN-2-İLİDEN] HİDRAZİNOTİYAZOL (III)

2.96 g (0.01 mol) 3-Propil-4-(5-nitro-2-furil) büt-3-en-2-ilidentiyosemikarbazit ile 1.60 g (0.01 mol) etil-2-kloroasetoasetat tatin reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 2.00 g (%75). Sıcakta benzende çözülüp, bulanıklık oluncaya kadar petrol eteri ilavesiyle kristallendirilerek saflaştırıldı.

Turuncu, kristalize bir madde, e.d. 199-200°C dir. Su, karbontetraklorür, sikloheksan, n-heksan, petrol eterinde çözünmez; etanol, kloroform, benzen, toluende çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, benzen-etil asetat (40:20), sikloheksan-etil asetat (50:50), benzen-metanol (95:15), petrol

eteri-aseton-metanol (60:40:10) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırası ile 0.32, 0.37, 0.64, 0.80 dir. Sodyum nitroprusiyat ile sarı zeminde kahverengi; iyot buharlarında sarı zeminde açık kahverengi; potasyum ferrisiyanür-ferriklorür ile mavi-yeşil; Dragendorff belirteci ile kırmızı-kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler görülür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks}}^{\text{MeOH}}$ 338 (log ϵ 4.06), 417 nm (log ϵ : 4.16) dir. IR spektrumunda 3200-3130 (N-H gerilim), 3080-2930 (C-H gerilim), 1650 (C=O gerilim), 1460 (tiyazol-II), 1505 ve 1350 (NO₂ gerilim), 1255 ve 1095 cm⁻¹ de (C-O-C gerilim) pik görülür. NMR spektrumunda δ 2.10 (3H; singlet; tiyazol-4-CH₃), 2.40 (3H; singlet; CH₃-C¹=N¹), 2.78 (2H; triplet; -CH₂-CH₂-CH₃), 4.13 (2H; quartet; tiyazol-5-COOCH₂-CH₃), 0.95-1.65 (8H; multiplet; -CH₂-CH₂-CH₃; -CH₂-CH₂-CH₃; tiyazol-5-COOCH₂-CH₃), 6.62-7.70 ppm de (4H; multiplet; furan halkası H³, H⁴; 2-furfuril-H; 2-hidrazinotiyazol-NH) pik görülür.

Analiz : C₁₈H₂₂N₄O₅S için hesaplanan C, 53.19; H, 5.45; N.13.78, bulunan C, 53.62; H, 5.60; N.14.06.

4-METİL-5-KARBETOKSİ-2-[3-FENİL-4-(5-NİTRO-2-FURİL) BÜT-3-EN-2-İLİDEN] HIDRAZİNOTİYAZOL (IV)

3.30 g (0.01 mol) 3-Fenil-4-(5-nitro-2-furil) büt-3-en-2-ilidentiyo-semikarbazit ile 1.60 g (0.01 mol) etil-2-kloroasetoasetatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 2.30 g (% 69.70). Sıcakta

benzende çözülüp, bulanıklık oluncaya kadar petrol eteri ilavesiyle kristallendirilerek saflaştırıldı.

Sarı, kristalize bir madde, e.d. 194-5°C dir. Su, karbontetraklorür, n-heksan, petrol eterinde çözünmez; etanol, kloroform, benzen, toluende çözünür.

Ince tabaka kromatografisinde, benzen-etil asetat (40:20), sikloheksan-etil asetat (50:50), benzen-metanol (95:15), petrol eteri-aseton-metanol (60:40:10) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırası ile 0.46, 0.53, 0.61, 0.78 dir. Sodyum nitroprusiyat ile sarı zeminde kahverengi; iyot buharlarında sarı zeminde açık kahverengi; potasyum ferrisiyanür-ferriklorür ile mavi-yeşil; Dragendorff belirteci ile kırmızı-kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler görülür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks}}^{\text{MeOH}}$ 334 (log ϵ :4.00), 416 nm (log ϵ : 4.19) dir. IR spektrumunda 3300-3000 (N-H gerilim), 2970-2920 (C-H gerilim), 1650 (C=O gerilim), 1460 (tiyazol-II), 1510 ve 1340 (NO₂ gerilim), 1250 ve 1100 (C-O-C gerilim), 710 ve 740 cm⁻¹ de (mono süstitüe benzen) pik görülür. NMR spektrumunda δ 2.70 (3H; singlet; CH₃-C=N), 2.20 (3H; singlet; tiyazol-4-CH₃), 1.40 (3H; triplet; tiyazol-5-COOCH₂CH₃), 4.43 (2H; quartet; tiyazol-5-COOCH₂-CH₃), 5.60 (1H; dublet; 2-furfuril-H), 7.90-7.20 (7H; multiplet; furan halkası H³, H⁴; benzen halkası H², H³, H⁴, H⁵, H⁶), 8.48 ppm de (1H; singlet; 2-hidrazinotiyazol-NH) pik görülür.

Analiz : C₂₁H₂₀N₄O₅S için hesaplanan C, 57.26; H, 4.57; N, 12.72, bulunan C, 57.34; H, 4.58; N, 12.74.

4-METİL-5-KARBETOKSİ-2-[3-KARBETOKSİ-4-(5-NİTRO-2-FURİL) BÜT-3-EN-2-İLİDEN] HİDRAZİNOTİYAZOL (V)

3.26 g (0.01 mol) 3-Karbetoksi-4-(5-nitro-2-furil) büt-3-en-2-ilidentiyosemikarbazit ile 1.60 g (0.01 mol) etil-2-kloroasetoasetatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 2.55 g (%78.20). Sıcakta benzende çözülüp, bulanıklık oluncaya kadar petrol eteri ilavesiyle kristallendirilerek saflaştırıldı.

Kırmızı-kahverengi, kristalize bir madde, e.d. 200-2°C dir. Su, karbontetraklorür, sikloheksan, n-heksan, petrol eterinde çözünmez; etanol, kloroform, benzen, toluende çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-metanol (50:5), benzen-etil asetat (40:20), sikloheksan-etil asetat (50:50), petrol eteri-aseton-metanol (60:40:10) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırası ile 0.09, 0.11, 0.20, 0.34 dür. Sodyum nitroprusiyat ile sarı zeminde kahverengi; iyot buharlarında sarı zeminde açık kahverengi; potasyum ferrisiyanür-ferriklorür ile mavi-yeşil; Dragendorff belirteci ile kırmızı-kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler görülür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{Maks}}^{\text{MeOH}}$ 335 (log ϵ : 3.90), 424 nm (log ϵ : 3.88) dir. IR spektrumunda 3300-3000 (N-H gerilim), 3065-2960 (C-H gerilim), 1690 (C=O gerilim), 1460 (tiyazol-II), 1510 ve 1350 (NO₂ gerilim), 1250 ve 1085 cm⁻¹ de (C-O-C gerilim) pik görülür. NMR spektrumunda δ 2.56 (3H; singlet; CH₃-C=N), 2.23 (3H; singlet; tiyazol-4-CH₃), 4.23-4.50 (4H; quartet; COO-CH₂-CH₃; tiyazol-5-COO-CH₂-CH₃), 1.08-1.58 (6H; multiplet; tiyazol-5-COOCH₂-CH₃;

-COOCH₂-CH₃), 8.10-7.15 ppm de (4H; multiplet; furan halkası H³, H⁴; 2-furil-H; 2-hidrazinotiyazol-NH) pik görülür.

Analiz : C₁₈H₂₀N₄O₇S için hesaplanan C, 49.54; H, 4.62; N, 12.83, bulunan C, 51.73; H, 4.76; N, 13.50.

4-METİL-5-KARBETOKSİ-2-[2-METİL-1-(5-NİTRO-2-FURİL) PENT-1-EN-3-İLİDEN] HİDRAZİNOTİYAZOL (VI)

2.82 g (0.01 mol) 2-Metil-1-(5-nitro-2-furil) pent-1-en-3-ilidentivosemikarbazit ile 1.60 g (0.01 mol) etil-2-kloroasetoasetatın reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 2.00 g (%70.90) . Sıcakta karbontetraklorürde çözülüp, bulanıklık oluncaya kadar petrol eteri ilavesiyle kristallendirilerek saflaştırıldı.

Kahverengi, kristalize bir madde, e.d. 188-9°C dir. Su, kloroform, n-heksan, petrol eterinde çözünmez; etanol, karbontetraklorür, benzende çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, benzen-metanol (95:5), benzen-etil asetat (50:50), petrol eteri-aseton-metanol (60:40:10) solvan sistemlerinde R_f değerleri sırası ile 0.32, 0.48, 0.70 dir. Sodyum nitroprusiyat ile sarı zeminde kahverengi; iyot buharlarında sarı zeminde açık kahverengi; potasyum ferrisiyanür-ferriklorür ile maviyeşil; Dragendorff belirteci ile kırmızı-kahverengi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler görülür.

Maddenin UV spektrumunda λ^{MeOH} 338 (log ϵ : 3.13), 416 nm Maks (log ϵ : 3.24) dir. IR spektrumunda 3240-3125 (N-H gerilim), 2960-

2920 (C-H gerilim), 1660 (C=O gerilim), 1455 (tiyazol-II), 1545 ve 1345 (NO₂ gerilim), 1250 ve 1095 cm⁻¹ de (C-O-C gerilim) pik görülür. NMR spektrumunda δ 2.40 (3H; singlet; tiyazol-4-CH₃), 2.47-3.20 (5H; multipllet; -CH=C-CH₃; CH₃-CH₂-C=N), 4.40 (2H; quartet; tiyazol-5-COO-CH₂-CH₃), 0.80-1.50 (6H; multipllet; tiyazol-5-COO-CH₂-CH₃; CH₃-CH₂-C=N), 7.05-8.06 ppm de (4H; multipllet; furan halkası H³, H⁴; 2-furfuril-H; 2-hidrazinotiyazol-NH) pik görülür.

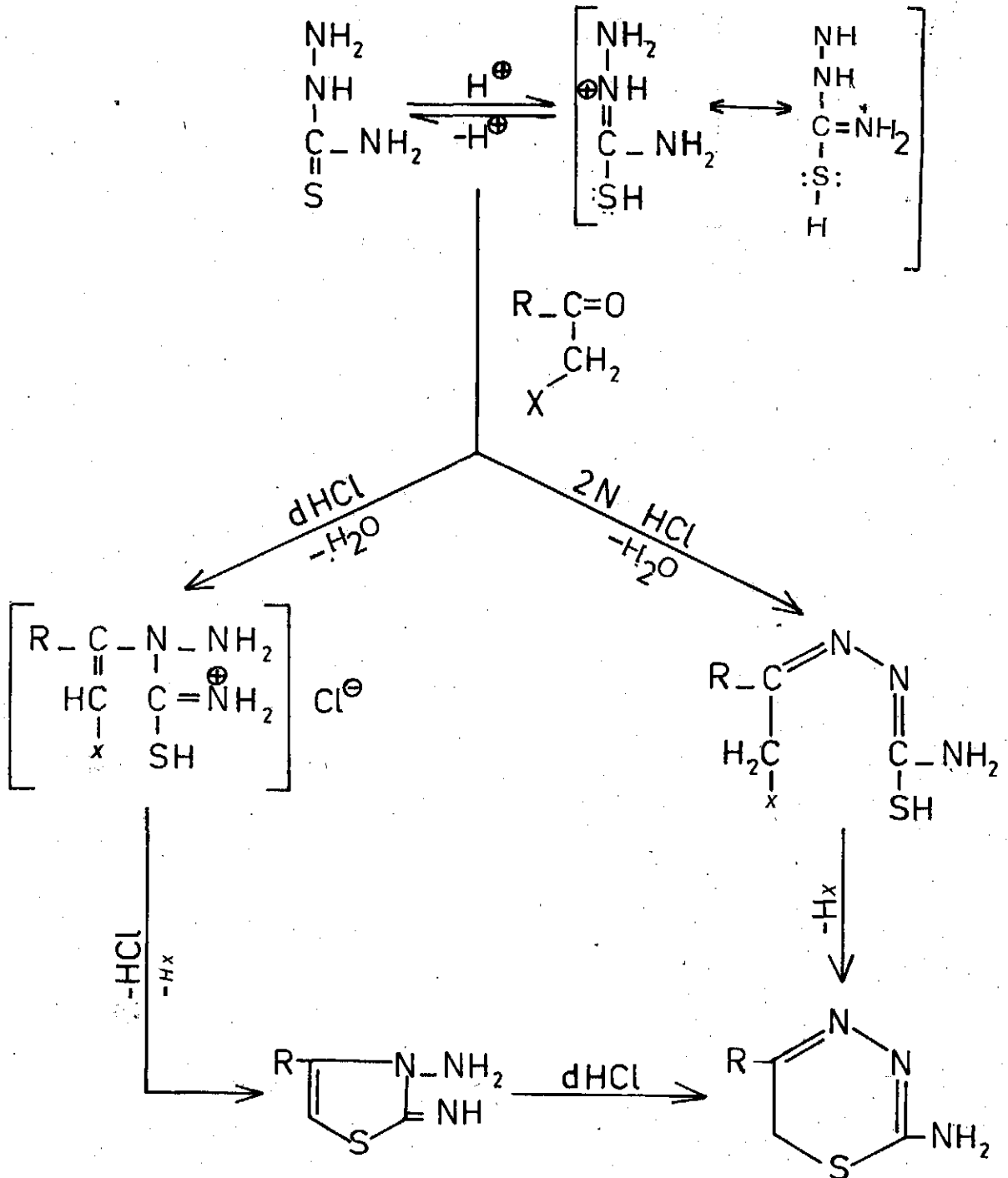
Analiz : C₁₇H₂₀N₄O₅S için hesaplanan C, 52.03; H, 5.13; N, 14.27, bulunan C, 52.62; H, 5.14; N, 14.41.

TARTIŞMA VE SONUÇ

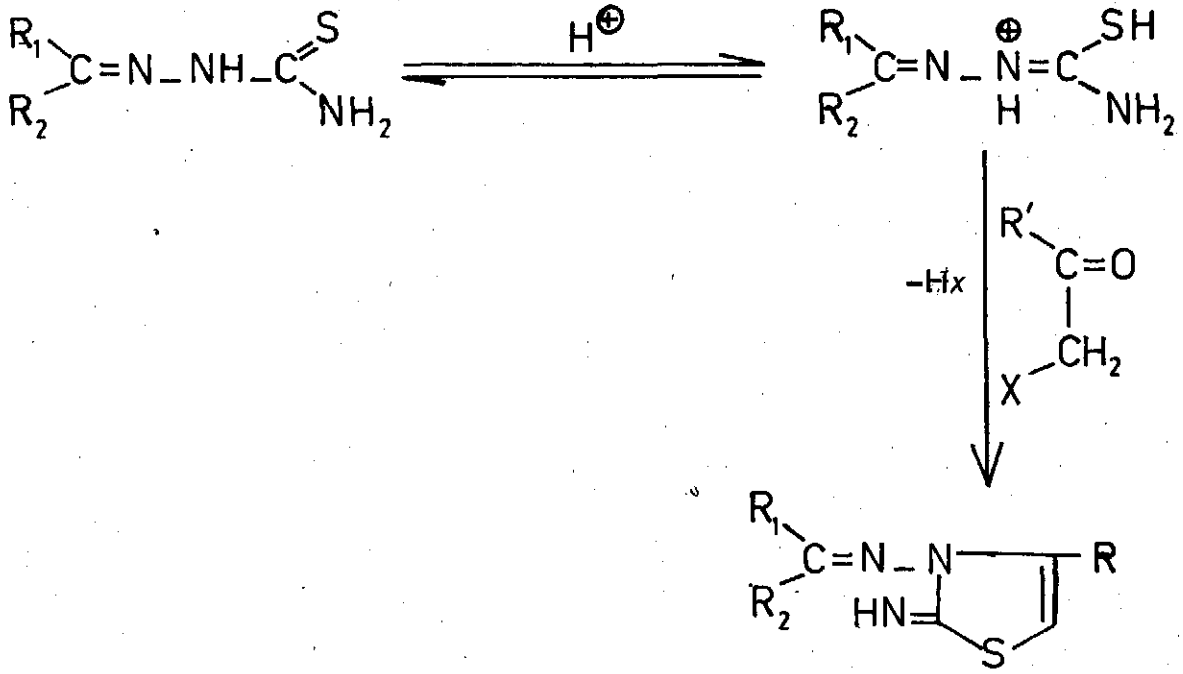
Çalışmamızda önce 5- nitrofurfural diasetatın etil metil keton, metil propil keton, metil bütil keton, benzil metil keton, etil asetoasetat ve dietil ketonla aldol kondenzasyonuna sokulması sonucu literatürde kayıtlı (5-nitro-2-furil)vinil ketonlar hazırladık. Elde edilen bu bileşikleri tiyosemikarbazit ile reaksiyona sokarak, (5-nitro-2-furil)vinil keton tiyosemikarbazonları haline dönüştürdük. Literatürde kayıtlı olan bu tiyosemikarbazonlardan hareketle, etil-2-kloro asetoasetatdan yararlanılarak metanollü ortamda Hantzsch tekniği ile 4-metil-5-karbetoksi-2-hidrazinotiyazol yapısında bileşikler sentez ettik.

Hantzsch tekniğinin tiyosemikarbazit ve tiyosemikarbazonlara uygulanışında, vasatın nötral veya asitlendirilmesiyle farklı ürünler elde edilmektedir. Bu farklı ürünlerin oluşması tiyosemikarbazit veya tiyosemikarbazonların farklı tautomer formları halinde α -halokarbonil bileşikleri ile reaksiyona girmesinden ileri gelmektedir. 1924 yılında Bose, tiyosemikarbazit ve fenaçil bromürü metanollü ortamda reaksiyona sokarak 2-keto-2,3-dihidrotyazol-2-hidrazon ve 2-amino-1,3,4-tiyadiazin yapısında iki farklı bileşik elde etmiştir (35). Tiyosemikarbazonlarla aynı reaksiyonu yaptığında 2-keto-2,3-dihidrotyazol-alkiliden-2-hidrazon yapısını kazanmıştır. Daha sonra bu konu üzerinde çalışan araştırmacılar nötral ortamda tiyosemikarbazit veya tiyosemikarbazonlardan 2-hidrazinotiyazol yapısının tautomer formu olan 2-keto-2,3-dihidrotyazol-2-hidrazon oluştuğunu bildirmektedirler (25). Asit ortamda α -halokarbonil bileşiği tiyosemi-

karbazitle, vasatın asit konsantrasyonuna bağılı olarak iki farklı ara ürün verdiği ve bu ara ürünlerden hidrojen klorür ayrılması sonucunda 2-amino-1,3,4-tiyadiazin ve 3-aminotiyazolon-2-imid yapısında bileşiklerin oluştuğu açıklanmaktadır (48). Ayrıca 3-aminotiyazolon-2-imid yapısı derişik hidroklorik asitle 2-amino-1,3,4-tiyadiazin yapısına dönüşmektedir. Tiyosemikarbazonlarla asit ortamda



çalışıldığında ise, α -halokarbonil bileşiği tiyosemikarbazonun üç nolu azotu ile reaksiyona girmesi sonucu alkiliden-3-aminotiyazolon-2-imid yapısında bileşik oluşmaktadır (47,49).



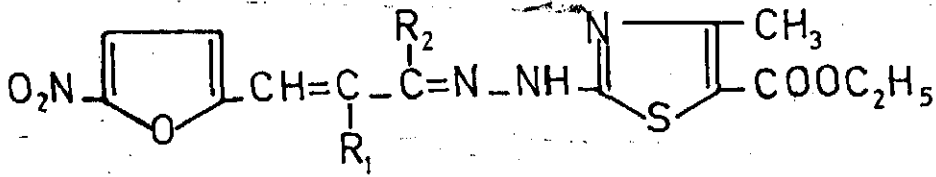
Sentezlerimizde bu bilgileri göz önüne alarak, 2-iminotiyazolon yapısının oluşmasını önlemek ya da sonucu etkilemeyecek miktara indirmek için tiyosemikarbazonları baz halinde kullandık. Ortamı asitlendirmekten özellikle kaçındık.

Tiyazol türevi bileşiklerin IR spektrumlarında araştırmacılar başlıca iki banda dikkati çekmişlerdir. $1630-1500 \text{ cm}^{-1}$ de tiyazol-I, $1530-1490 \text{ cm}^{-1}$ de tiyazol-II bandının karakteristik olduğunu bildirmişlerdir (89). Ancak bu pikler basit yapıli tiyazol bileşikleri için kesin karakter taşımaktadır. Aromatik yapı, azometin ve benzeri grup-

lar bulunması halinde tiyazol-I bandı ile çakışmalar olacağı tabiidir. Maddelerimizin IR spektrumları incelendiğinde ester, nitro, C-O-C, N-H, C-H gerilimleri klasik kaynaklarda belirtilen karakteristik frekanslarda gözlenmiştir. Ayrıca madde IV ün monosüstitüe benzene ait karakteristiği uygun sahada görülmektedir. Madde I-VI nın NMR spektrumlarında furan halkasına ait H^3 , H^4 ve vinilik yapıya bağlı hidrojen, literatürde bildirilen kimyasal kayma ve uygun entegral değerlerindedir (71). Ayrıca azometin, vinilik yapı, tiyazol halkasının 4 nolu mevkii ve karboksilata bağlı alkil köklerinin kimyasal kayma ve entegral değerleri klasik kaynaklarda bildirildiği şekilde gözlenmektedir. Madde IV ün benzen halkasına ait hidrojenleri, karakteristiğine uygun şekilde görülmüştür. 2-Hidrazinotiyazol yapısındaki azota bağlı hidrojen genellikle furan halkasının H^3 , H^4 ü ve vinilik yapıdaki hidrojenin bulunduğu sahada tespit edilmiştir. NMR spektrumları ile hidrazino-hidrazono tautomer formlarını ayırmak mümkün değildir. Bu spektroskopik bulgularımız yanında maddelerimizin elementer analizleride yapılarını doğrulamaktadır.

Ö Z E T

Bu çalışmada antimikrobiyal etkiye sahip olabileceği düşünülen (5-nitro-2-furil) vinil grubu taşıyan altı yeni 4-metil-5-karbektoksi-2-hidrazinotiyazol türevleri hazırlanmıştır :

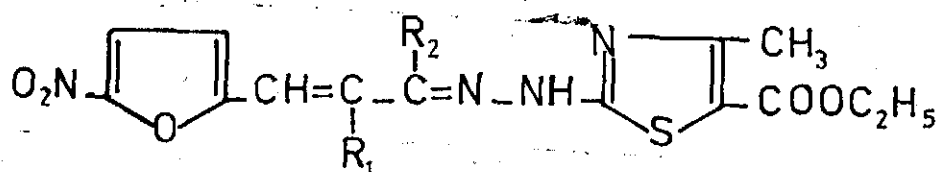


R ₁	R ₂	Krist.Solvanı	e.d.	No
CH ₃ -	CH ₃ -	Benzen-n-Heksan	183-5°C	I
C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	Benzen-Petrol eteri	198-9°C	II
C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	Benzen-Petrol eteri	199-200°C	III
C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	Benzen-Petrol eteri	194-5°C	IV
-COOC ₂ H ₅	CH ₃ -	Benzen-Petrol eteri	200-2°C	V
CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	Karbontetraklorür-Petrol eteri	188-9°C	VI

Sentezi yapılan maddelerin IR, NMR ve elementer analizleri yardımıyla yapıları kanıtlanmış; e.d., çözünürlük, kromatografik davranış ve UV absorpsiyonlarını içeren özellikleri saptanmıştır.

S U M M A R Y

In this study, six new compounds having (5-nitro-2-furyl) alkyldene-2-hydrazinothiazole structure, have been synthesized. These are thought to have the possibility of showing antimicrobial activity.



R ₁	R ₂	Krist. Solvanı	e.d.	No
CH ₃ -	CH ₃ -	Benzen-n-Heksan	183-5°C	I
C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	Benzen-Petrol eteri	198-9°C	II
C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	Benzen-Petrol eteri	199-200°C	III
C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	Benzen-Petrol eteri	194-5°C	IV
-COOC ₂ H ₅	CH ₃ -	Benzen-Petrol eteri	200-2°C	V
CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	Yarbontetraklorür-Petrol eteri	188-9°C	VI

Structures of these compounds have been elucidated by, IR, NMR spectroscopic techniques and their elementer analysis. Their properties such as m.ps, solubilities, chromatographic behaviours and UV absorbtions have also been determined.

L I T E R A T Ü R

- 1) Koch, R., Die Aetiologie der Tuberculose. Berliner. Klinische Wochenschrift. 19, 221 (1882),
- 2) Hart, P.D., Chemotherapy of tuberculosis. Part I. Brit. Med. J. 2, 805 (1946),
- 3) Idem., Chemotherapy of tuberculosis. Part II. *ibid.* 2, 849 (1946),
- 4) Rich, A.R., Follis, R.H., The inhibitory effect of sulfanilamide on the development of experimental tuberculosis in the Guinea Pig. Bull. Johns Hopkins Hospital. 62, 77 (1938),
- 5) Rist, N., Action du p-aminophénylsulfamide et de la p-diaminodiphénylsulfone sur la culture des bacilles tuberculeux de Mammifères et des Oiseaux. Compt. Rend. Soc. Biol. 130, 972 (1939),
- 6) Feldman, W.H., Hinshaw, H.C., Moses, H.E., The effect of promin on experimental tuberculosis. A preliminary report. Proc. Staff. Meet. Mayo. Cl'in. 15, 695 (1940),
- 7) Schatz, A., Waksman, S.A., Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon *Mycobacterium tuberculosis* and related organisms. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 57, 244 (1944),

- 8) Hinshaw, H.C., Feldman, W.H., Streptomycin: A summary of clinical and experimental observations. *J. Pediat.* 28, 269 (1946),
- 9) Lehmann, J., Determination of pathogenicity of tubercle bacilli by their intermediate metabolism. *Lancet.* 250, 14 (1946),
- 10) Domagk, G., Über eine neue, gegen Tuberkelbazillen in vitro wirksame Verbindungsklasse. *Die Naturwiss.* 33, 315 (1946),
- 11) Spain, D.M., Childress, W.G., Fishler, J.S., The effect of 4-acetylaminobenzalithiosemicarbazone (tibion) on experimental tuberculosis in Guinea pigs. *Am. Rev. Tuberc.* 62, 114 (1950),
- 12) Fox, H.H., The chemical approach to the control of tuberculosis. *Science.* 116, 129 (1952),
- 13) Bernstein, J., Lott, W.A., Steinberg, B.A., Yale, H.L., Chemotherapy of experimental tuberculosis V. Isonicotinic acid hydrazide and related compounds. *Am. Rev. Tuberc.* 65, 357 (1952),
- 14) Ban, S., Studies on Chemotherapeutics. XXXIII. 2-Hydrazinothiazoles. *J. Pharm. Soc. Japan.* 73, 533 (1953),

- 15) Taniyama, H., Tanaka, Y., Uchida, H., Studies on chemotherapeutics for *Mycobacterium tuberculosis*. II. Synthesis of some 2-thiazolylylhydrazones and their antibacterial activity on *Mycobacterium tuberculosis*. *ibid.* 74, 370 (1954),
- 16) Sherman, W.R., Dickson, E.D., 4-(5-Nitro-2-furyl)thiazoles. *J. Org. Chem.* 27, 1351 (1962).
- 17) Hirao, I., Fujimoto, T., Kato, Y., Nitrofuran derivatives. *Japan.* 15, 140 (1961)-ref. *CA.* 62, 567 (1965),
- 18) Dodd, M.C., Stillman, W.B., The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives. *J. Pharmacol.* 82, 11 (1944),
- 19) Hantzsch, A., Weber, J.H., Ueber Verbindungen des Thiazols (Pyridins der Thiophenreihe). *Ber.* 20, 3118 (1887),
- 20) Rodd, E.H., Chemistry of Carbon Compounds. Vol. IV-A, 385, Elsevier, Amsterdam (1957),
- 21) Badger, G.M., The Chemistry of Heterocyclic Compounds, 205, Academic Press, London (1961),
- 22) Erlenmeyer, H., Buchmann, P., Schenkel, H., Über Derivate von Thiazolcarbonsäuren. *Helv. Chim. Acta.* 27, 1432 (1944),
- 23) Cook, A.H., Harris, G., Heilbron, S.I., Studies in theazole series. Part V. A synthesis of β -phenylcysteine. *J. Chem. Soc.* 1060 (1948),

- 24) Conrad, M., Ueber halogensubstituirte Acetessigester. Ber. 29,
1042 (1896),
- 25) Mclean, J., Wilson, J.F., Thiazole and thiadiazine formation
from thiosemicarbazones. J. Chem. Soc. 556 (1937),
- 26) Beyer, H., Höhn, H., Lässig, W., Über Thiazole, XII. Mitteilung:
Synthesen von Thiazolyl-(2)-hydrazinen. Ber. 85, 1122 (1952),
- 27) Buchman, E.R., Reims, A.O., Sargent, H., Mercaptothiazoles:
Oxidation and alkylation studies. J. Org. Chem. Soc. 6,
764 (1941),
- 28) Hantzsch, A., Über die Oxy-thiazole oder Thiazolone. Ber. 60,
2537 (1927),
- 29) Hantzsch, A., Über Rhodan-aceton, seine Isomeren und Polymeren.
ibid. 61, 1776 (1928),
- 30) Levi, T.G., Sulla reazione di sintesi dei mercaptothiazoli e
su nuovi ditiouretani sostituiti nello zolfo. Gazz-Chim.
61, 719 (1931),
- 31) Mathes, R., 5-Arylcarbamyl-2-mercaptothiazoles. U.S. 2,402,066,
June 11, (1946)-ref. CA. 40, 4908 (1946),
- 32) Knott, E.B., Miscellaneous thiazoles. J. Chem. Soc. 1656 (1947),
- 33) Wilson, F.J., Burns, R., Reactions of thiosemicarbazones.
Part I. Action of Halogen Compounds. Ibid. 121, 870 (1922),

- 34) Wilson, F.J., Burns, R., Reactions of thiosemicarbazones.
Part II. Action of esters of α -halogenated acids. Ibid.
123, 799 (1923),
- 35) Bose, P.K., Thiodiazines. I. Condensation of thiosemicarbazide
with ω -bromoacetophenone. Quart. J. Indian Chem. Soc. 1,
51 (1924) - ref. C.A. 19,831 (1925),
- 36) Beyer, H., Bischoff, C., Wolter, G., Über Thiazole, XXVII.
Mitteil : Zur Kenntnis der Thiazolyl-(2)-hydrazone. Ber.
89,1095 (1956),
- 37) Pietrzok, H., Schindler, W., Verfahren zur Herstellung
farbiger photographischer Aufsichtsoder Durchsichtsbilder.
Ger. (East) 14,668 (1958),
- 38) Usui, Y., Fungicides. XVI. Synthesis of 2-hydrazino-4,5,6,7-
tetrahydrobenzothiazole derivatives and related compounds.
Ann. Rep. Takeda Res. Lab. 27, 112 (1968)-ref. C.A.
70, 96685w (1969),
- 39) Simiti, I., Coman, M., Contribution a L'étude de quelques
hétérocycles. XXXII. Condensation de quelques
thiosemicarbazones avec l'ester α -bromacétylacétique.
Ann. Chim. 8, 373 (1973),
- 40) Hildegard, J., Bulka, E., Über die Umsetzung von Brombrenztrau-
bensäureäthylester mit Thiosemicarbaziden und die
Synthese von Derivaten des 4-Carbäthoxy und 4-Carboxythiazolyl-
-(2)-hydrazins. Pharmazie. 33,259 (1978),

- 41) Simiti, I., Coman, M., Contribution a L'étude de quelques hétérocycles. XX. La condensation de quelques thiosemicarbazones avec l'ester γ -brom-acétyl-acétique. Ann. Chim. 7, 33 (1972),
- 42) Gürsoy, A., Kumarin türevi tiyazolilhidrazonlar üzerinde çalışmalar IV. Istanbul Ecz. Fak. Mec. 9, 77 (1973),
- 43) Bulka, E., H. Dinse., Synthese von 4-Aryl-thiazolyl-(2)-hydrazinen. Z. Chem. 5, 376 (1965),
- 44) Durgaryan, A.A., Titanyan, S., Kazaryan, R., Preparation and reactions of 1-chloro-1,2-epoxides. III. Synthesis of some 2-methyl-and 2-hydrazinothiazoles. Khim. Navki. 14, 165 (1961)-ref. C.A. 56, 4741h (1962),
- 45) Saldabols, N., Medne, A., Hillers, S., Synthesis and transformations of furan derivatives. II. Derivatives of 2-amino and 2-hydrazino-4-(5-nitro-2-furyl)thiazoles. Zh. Obshch. Khim. 34, 1598 (1964),
- 46) S, A., Synthesis of new nitrothiazole derivatives. Span. 277,155 (1962)-ref. C.A. 60, 1761 d (1964),
- 47) Mietzsch, F., Bayer, F., Die Chemotherapie der Tuberkulose. Angew. Chem. 63, 250 (1951),
- 48) Beyer, H., Lässig, W., Bulka, E., Über Thiazole, XX. Mitteil: Die wahre Konstitution des in der Literatur beschriebenen, 2-Amino-5-methyl-1,3,4-thiodiazins. Ber. 87, 1385 (1954),

- 49) Gardner, T.S., Wenis, E., Lee, J., The synthesis of compounds for the chemotherapy of tuberculosis. V. Some transformations of pyridylaldehyde thiosemicarbazones. J. Org. Chem. 20, 976 (1955),
- 50) Bose, P.K., Thiodiazines. II. Condensation of ω -bromoacetophenone with 4-substitued thiosemicarbazides. Quart. J. Ind. Soc. 2, 95 (1925)-ref.C.A. 20, 415 (1926),
- 51) Markees, D., Kellerhals, M., Erlenmeyer, H., Über Hydrazo- und Azoverbindungen des Thiazols. Helv. Chim. Acta. 30, 304 (1947),
- 52) Beyer, H., Über thiazole II. Mitteil : Über die synthese der hydrazothiazole und ihre Oxydation zu Azothiazolen. Ber. 82, 143 (1949),
- 53) Krzeczowska, I., Bilinski, S., Misiuna, D., 2-Hydrazinothiazole derivatives for detection of γ amounts of Cu^{++} , Co^{++} , Fe^{++} and Fe^{+3} by paper chromatography. Ann. Univ. Mariae-Curie-Sklodowska, Sect. D 20, 115 (1965)-ref.C.A. 67, 96472n (1967),
- 54) Gilman, H., Wright, G., Nitrofurfural and Nitrofurylacrylic acid. J. Am. Chem. Soc. 52, 2550 (1950),
- 55) Hayes, K., Series of nitrofurans comprising the azomethins of 5-nitro-2-acyl furans with l-amino hidantoins. U.S. 2,610,181 (1952)-ref.C.A. 47, 6980 (1953),

- 56) Gever, G., Hayes, H., Alkylhydrazines. J. Org. Chem. 14, 813 (1949),
- 57) Uota, H., Kuriyama, A., Bis(5-nitro-2-furfurylidene), acetone. Japan, 2974 Aug.7(1951)-ref. C.A.48,2115i(1954),
- 58) Miura, K., Ikeda, M., Ohashi, T., Igarashi, Y., Ichimura, K., Chemical and chemotherapeutical studies on furan derivatives. XX.Increased antibacterial activity of 1,5-bis(5-nitro-2-furyl)-3-pentadienone hydrochloride by heat treatment. Yakugaku Zasshi.81, 1972 (1961)-ref. C.A.57, 7321d(1962),
- 59) Hirao, I., Kita, Y., Synthesis of substituted 1-(5-nitro-2-furyl) ethylenes. Ibid. 85,506 (1964)-ref. C.A.62,11756h (1965),
- 60) Miura, K., Ohashi, T., Matsuda, S., Igarashi, Y., Chemical, and chemotherapeutical studies on the furan derivatives. XXX. Syntheses and antibacterial activities of 2-(5-nitro-2-furyl) vinyl heterocyclics.Ibid. 83, 771 (1963)- ref.CA.59, 13911e (1963),
- 61) Saikawa, I., 2-Amino-1,3,4-oxadiazole derivatives with nitrofuran nucleus and their structure-activity relationship.Ibid.84, 212 (1964)-ref.C.A. 61, 7012 d (1964),

- 62) Saikawa, I., Syntheses of 2-aminopyrimidine derivatives with nitrofuran nucleus and their structure-activity relationship. *ibid.* 84, 121 (1964)-ref. C.A. 61, 3649 d (1964),
- 63) Saikawa, I., Shuntaro, T., 4-(5-Nitro-2-furyl)-3-buten-2-one. *Japan* 7102,015-19 Jan (1971)-ref.C.A.74,125399w(1971),
- 64) Istanbulu, İ., 2-(5'-Nitro-2'-furfuriliden) hidrazinotiyazoller üzerinde çalışmalar. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Farmasötik Kimya Programı. Doktora Tezi. Ankara (1976),
- 65) Nazarova, Z.N., Ustimenko, T.V., Synthesis of α , β -unsaturated ketones of the furan series and a study of their transformations. III. Condensation of 5-nitrofurfural with methyl ketones. *Zhur. Obshchei Khim.* 30,2017 (1960)-ref.C.A. 55, 6463g(1961),
- 66) Jeney, E., Zsolnai, T., Die Untersuchung der bakteriostatischen und fungistatischen Wirkung einiger neuer Nitro-furan-Derivative. *Zentralbl. Bakteriolog. Parasitenk. Infektionskr, Hyg., Abt.I.Orig.* 204,430 (1967),
- 67) Sasaki, T., Nitration of furan derivatives. *Bull. Chem. Soc. Japan.* 27, 395 (1954)-ref.C.A.49,10262c (1955),

- 68) Raymond, C., Jacqueline, C., Rene, R., Loic, R., Nitration derivatives of biological interest II. Comparison of the parasiticide activities of furan and thiophene derivatives and of their nitrated derivatives. *Chim. Ther.* 5, 270 (1970)-ref.C.A.74,52416n (1971),
- 69) Raymond, C., Albert, O., New trichomonacidal derivative of nitrofuran. *Ann. Pharm.* 30, 843 (1972)-ref.C.A.79,27295t (1973),
- 70) Ichimura, K., Chemical and Chemotherapeutical studies on the furan derivatives. XXIX. On the C-alkyl derivative of 3-amino-6-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl] as-triazine. *Yakugaku Zasshi.* 82, 1558 (1962),
- 71) Ueno, A., Kondo, M., Sakai, S., Synthesis of 4-(5-nitro-2-furyl)-3-n-alkyl-3-buten-2-one compounds and their antimicrobial action. *ibid.* 86,1030(1966),
- 72) Angeloni, A.S., Belloti, A., Coghi, E., Benzylidene and furfurylidenebutanone. Mannich bases. *Ateneo Parmense.* 33, 219 (1962)-ref.C.A.58,495 (1963),
- 73) Saldabols, N., The preparation of 5-nitro-2-furfurylidene acetone by nitration of 2-furfurylidene acetone in chloroform. *Latvijas PSR Zinatnu Akad Vestis, Kim. Ser.* 1, 89 (1961)-ref.C.A. 58, 2418 (1968),

- 74) Venters, K., Hillers, S., Kucherov, V.F., Cirule, V., Karklina, A., Syntheses in the area of 5-nitrofuryl-2-polyalkenals and 5-nitrofurfuryl-2-polyalkenones. Reaction of carbethoxymethylene triphenylphosphorane and acetylmethylene triphenylphosphorane with α, β -unsaturated and polyene aldehydes of 5-nitrofuran series. Doklady Akad. Nauk.SSSR: 140, 1073 (1961)-ref.C.A.56,10072(1972),
- 75) Saikachi, H., Takai, K., Studies on the synthesis of furan derivatives. XLVI. The olefination of carbamoylmethylene-triphenylphosphoranes with 5-nitro-2-furfural. Yakugaku Zasshi. 89,340 (1969),
- 76) Takahashi, T., Saikachi, H., Yoshina, S., Mizuno, C, Syntheses of furan derivatives III. J. Pharm. Soc. Japan. 69,284(1949)-ref.C.A.44,5372(1950),
- 77) Saikachi, H., Ogawa, H., Furukawa, I., Hoshida, H., Syntheses of furan derivatives XIV. Synthesis of β -(5-nitro-2-furyl)- α -methyl-, α -ethyl- and- α -bromoacrolein derivatives. Pharm. Bull. Japan. 3,407(1955)-ref.C.A.50,13861a(1956),
- 78) Venters, K., Hillers, S., Nitration of some α, β - unsaturated aldehydes and ketones of the furan series. Doklady Akad. Nauk. S.S.S.R. 137, 83 (1961)-ref. C.A. 55, 19907b(1961),

- 79) Toyoshima, S., Shimada, K., Kawabe, K., Studies on chemotherapeutic drugs. III. Synthesis of nitrofuran derivatives. 2. Preparation of (5-nitro-2-furyl) vinyl derivatives and their antibacterial activities. Yakugaku Zasshi. 87, 184 (1967)-ref. C.A. 67,32652P (1967),
- 80) Kato, Y., Hujimoto, T., Matsuura, T., Hirao, I., Studies on synthesis of furan compounds. XIII. Kyushu Kogyo Daigaku Kenkyu Hokoku No. 16, 47(1965),
- 81) Nazarova, Z., Babeshkina, L.D., Reaction of 5-substituted furfurals with methyl ethyl ketone. Zh. Vses Khim. Obshchest. 14, 358 (1969),
- 82) Nazarova, Z.N., Babeshkina, L.D., Condensation of α -substituted furaldehydes with ethyl ketone. Khim. Geterotsikl. Soedin. 7,1162 (1971)-ref. C.A. 76,46013d (1972),
- 83) Taniyama, H., Kobayashi, H., Benzofuroyliodophenyl carbonates. Japan. 6, 828,812, 11 Dec. (1968)-ref. C.A. 70,68123t(1969),
- 84) Özer, N., Bazı 5-nitrofurfuriliden ketonlar ve türevleri. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Farmasötik Kimya Programı. Bilim Uzmanlığı Tezi. Ankara (1981),
- 85) Hay, G.W., Lewis, B.A., Smith, F., Thin-film chromatography in the study of carbohydrates. J. Chromatog. 11, 479(1963),

- 86) Gillio-Tos, M., Previtera, S.A., Vimercati, A., Separation of some aromatic amines by thin-layer chromatography. *J. Chromatog.* 13, 571 (1964),
- 87) Munier, R., Séparation des alcaloïdes de leurs N-oxydes par microchromatographie sur papier. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 35, 1225 (1953),
- 88) Toennies, G., Kolb., J., Techniques and reagents for paper chromatography. *Anal. Chem.* 23, 823 (1951),
- 89) Mijovic, P.V., Walker, J., Chemistry of Micrococccin P. Part V. The infrared absorption spectra of thiazoles. *J. Chem. Soc.* 3381 (1961).

ÖZ GEÇMİŞ

1955 yılında Eskişehir'de doğdum. İlk öğrenimimi Merzifon'da, orta öğrenimimi Ankara'da tamamladım. Yüksek öğrenimime Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde devam ettim. 1978 yılında bu fakülteden mezun oldum. Aynı yıl Farmasötik Kimya Bilim Dalının açmış olduğu sınavı kazanıp asistan olarak göreve başladım. Halen bu görevimi sürdürmekteyim.