

T. C.

ACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
İLİK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

283845

BAZI 5-NİTROFURFURİLİDEN KETONLAR VE TÜREVLERİ

FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI

BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz. NURHAN ÖZER

ANKARA — 1981

43

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm bilim dalımız başkanı sayın Doç.Dr.A.Altan Bilgin'e,asistanlığımın ilk gününden beri her konuda rehberim olan Dr.İsmail İstanbullu'ya,bilim dalımız öğretim görevlileri Dr.Hakkı Erdoğan ve Dr.Sevim Dalkara'ya,spektrumların alınmasında yardımını gördüğüm A.U.Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Doç.Dr.Tuncel Özden'e, Imperial College of Science and Technology asistanı Yük.Mak.Müh.Orhan Alankuş'a,karşılaştığım her sorunda yakın ilgisini gördüğüm bilim dalımız asistanı Dr.M.Fethi Şahin'e teşekkür ederim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa No.</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
Furfural ve Nitrolanması	3
5-Nitrofuran Yapısındaki İlaçlar	8
(5-Nitro-2-furil)vinil ketonlar ve Kondenzasyon Ürünleri	13
DENEYSEL KISIM	21
Sentez Çalışmaları'	21
Ergime Derecesi Tayinleri	24
İnce Tabaka Kromatografisi ile Kontroller	24
Spektrometrik Kontroller	26
Elementer Analizler	27
BULGULAR	28
TARTIŞMA VE SONUÇ	34
ÖZET	37
SUMMARY	38
LİTERATÜR	39

G İ R İ Ő

Tarihsel geliŐimi çok eski yıllara kadar uzanan anti-infektif ilaç arama alıŐmaları II.Dünya SavaŐı ve takip eden yıllarda büyük bir aŐama kaydetmiŐtir.Bilindiği gibi baŐta bazı antibiyotikler ve sülfanilamidler olmak üzere antihelmentik, antiprotozoal,antimalaryal,tüberkülostatik etkinlikte ilaçların aktiviteleri bu yıllarda gözlenmiş ve tedaviye sunulmuŐtur. 1944 yılında da Dodd ve Stillman 5-nitrofuran türevi bileşiklerde antibakteryel etkiyi ortaya koymuŐlardır(1).Bazı bakteriler üzerine spesifik etkileri nedeniyle günümüzde de değerini koruyan 5-nitrofuran çekirdeğini taşıyan ilaçların geliŐmesine bu çalıŐma öncülük etmiştir.Dodd ve Stillman'dan sonra süregelen çalışmalarda,çeşitli yapıda 5-nitrofuran türevleri hazırlanmış ve furan halkasının 2 nolu mevkiinde azometin yapısı taşıyan bileşiklerden bazıları tedaviye girmiştir.

1951 yılında Uota ve Kuriyama, (5-nitro-2-furil)vinil türevlerindeki aktiviteye dikkati çekmişlerdir(2).Bu araŐtırcılar, 1,5-bis(5-nitro-2-furil)penta-1,4-dien-3-on yapısındaki ketonun karboksimidamidohidrazonunda yüksek antibakteryel etki gözlemişler ve o yıllarda Japonya'da tedaviye arzı uygun bulun-

muştur. Bu ilacın karboksimidamidohidrazon fonksiyonundan yararlanarak astringen halkasına siklize edildiği bileşik-
te de yüksek aktivite gözlenmiş ve kontrolleri sonucu ilaç
olarak önerilmiştir(3,4). Bu gelişmelere paralel olarak (5-nitro-2-furil)vinil ketonlarda ve oksim, semikarbazon, tiyosemikar-
bazon, karboksimidamidohidrazon türevlerinde in vitro kontroller-
de bir genelleme yapılmaksızın antibakteriyel ve antifungal
etki gözlenmiştir(5-9).

Bu şekilde belirgin bir antimikrobiyal etkiye sahip
olduğu ortaya konulmuş olan (5-nitro-2-furil)vinil keton ve
türevlerinin hazırlanması amacıyla literatürde kayıtlı olma-
yan bileşiklerin sentezi yapılmıştır. Sentezlenen maddelerin
IR, NMR spektrumları ve elementer analizleri yardımıyla yapı-
ları kanıtlanmış; e.d., çözünürlük, kromatografik davranış ve
UV absorpsiyon ile ilgili özellikleri tespit edilmiştir. Mik-
robiyolojik kontroller için ilgili bilim dalı uzmanlarıyla
beraber ekip çalışması halinde ayrı bir araştırma yapılması
düşünülmektedir.

GENEL BİLGİLER

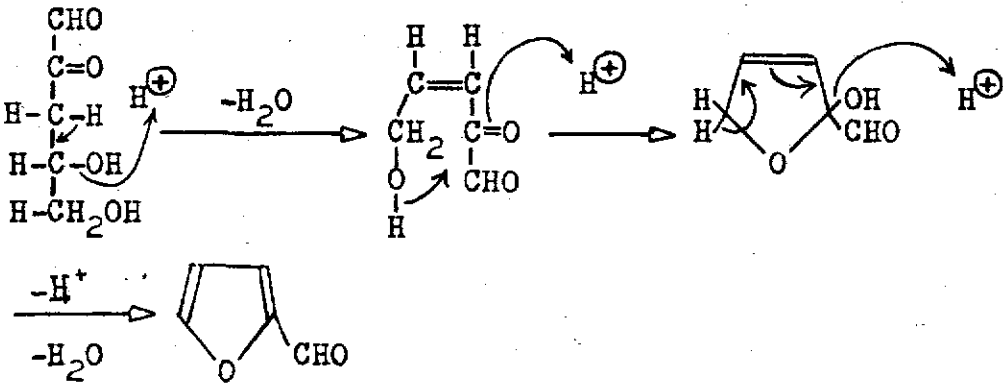
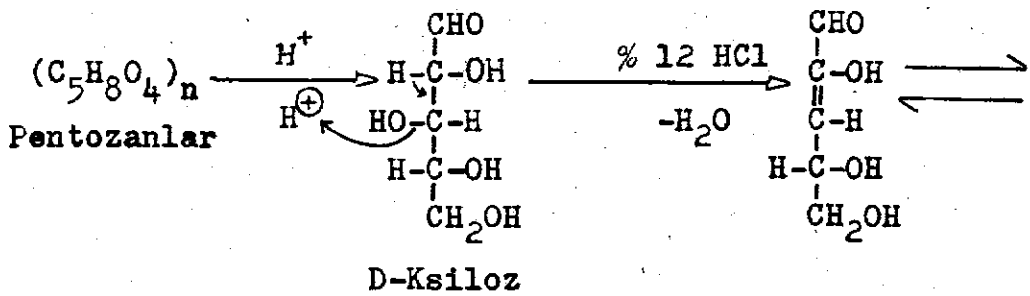
FURFURAL VE NİTROLANMASI

Tıbbi ve ticari değeri olan birçok bileşiğin hazırlanmasında önemli bir sentez ilkel maddesi olan furfural, kuvvetli çözücü özelliği nedeni ile de endüstride geniş kullanım alanına sahiptir. Mısır koçanı, yulaf kabuğu, odun katranı gibi tabiatta bol miktarda bulunan materyellerden endüstriyel ölçülerde kazanılması, önemini daha da arttırmaktadır (10).

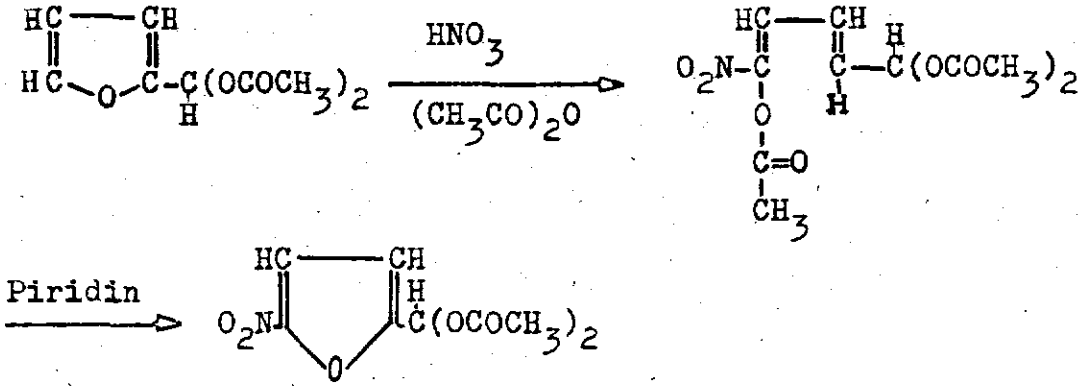
Furan halkası taşıyan ilk bileşik, 1780 de Scheele'nin musik asitten kuru distilasyon ile kazandığı ve piromusik asit adını verdiği furan-2-karboksilik asittir (11). 1832 de Dober-einer, formik asit hazırlamak amacıyla yaptığı çalışmada şeker veya nişasta üzerine mangan dioksit ve sülfürik asit ilavesiyle furfurali elde etmiştir. Araştırmacı bu çalışmasıyla kazandığı bileşiğe "yapay karınca yağı" ismini vermiştir (12). Daha sonraki yıllarda değişik araştırmacılar, buğday unu ve odun talaşına sülfürik asit ilavesiyle elde edilen yağ kıvamındaki bileşiğe furfur ve oleum isimlerinin birleştirilmesiyle "furfurol" adını vermişlerdir (13,14). Bu yıllarda furfuralin D-arabinoz

ve D-ksiloz gibi pentozlardan hareketle elde edilebileceği anlaşılmıştır (15). Bu reaksiyon, uzun yıllar pentozanların analizi için bir laboratuvar deneyi olarak uygulanmıştır (16). 1918 de, Amerika Birleşik Devletlerinde, tarımsal ürünlerin değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalarda % 26 verimle furfural elde edilmiştir (17,18). Birkaç yıl sonra, mısır koçanından hareketle, distilasyon ile saflaştırma yöntemleri de geliştirilerek, ticari amaçla furfural elde edilmesine başlanmıştır. Günümüzde tamamen sentetik bileşiklerden hareketle furfural ve türevleri hazırlanmakla birlikte; ekonomik olması nedeniyle endüstride mısır koçanları, yulaf ve pirinç kabukları, saman, odun talaşı gibi tabii kaynaklı karbonhidrat taşıyan materyellerden de elde edilmektedir.

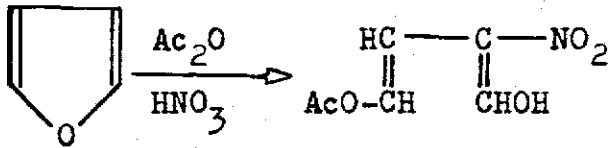
Furfural, laboratuvar şartlarında D-ksilozdan asit ortamda üç mol su çıkışı ile yüksek bir verimle elde edilmektedir. Bu reaksiyon aşağıdaki şekilde açıklanmaktadır (19).



Furfuralin nitrolanması, 1930 da Gilman ve Wright tarafından başarılmıştır (20). Bu çalışmada, dumanlı nitrik asit ve asetik anhidrit karışımı -5°C de furfural ile reaksiyona sokulmuştur. Araştırmacılar, oluşan ara ürünün piridin ile siklizasyonunu aşağıdaki şekilde bildirmişlerdir:



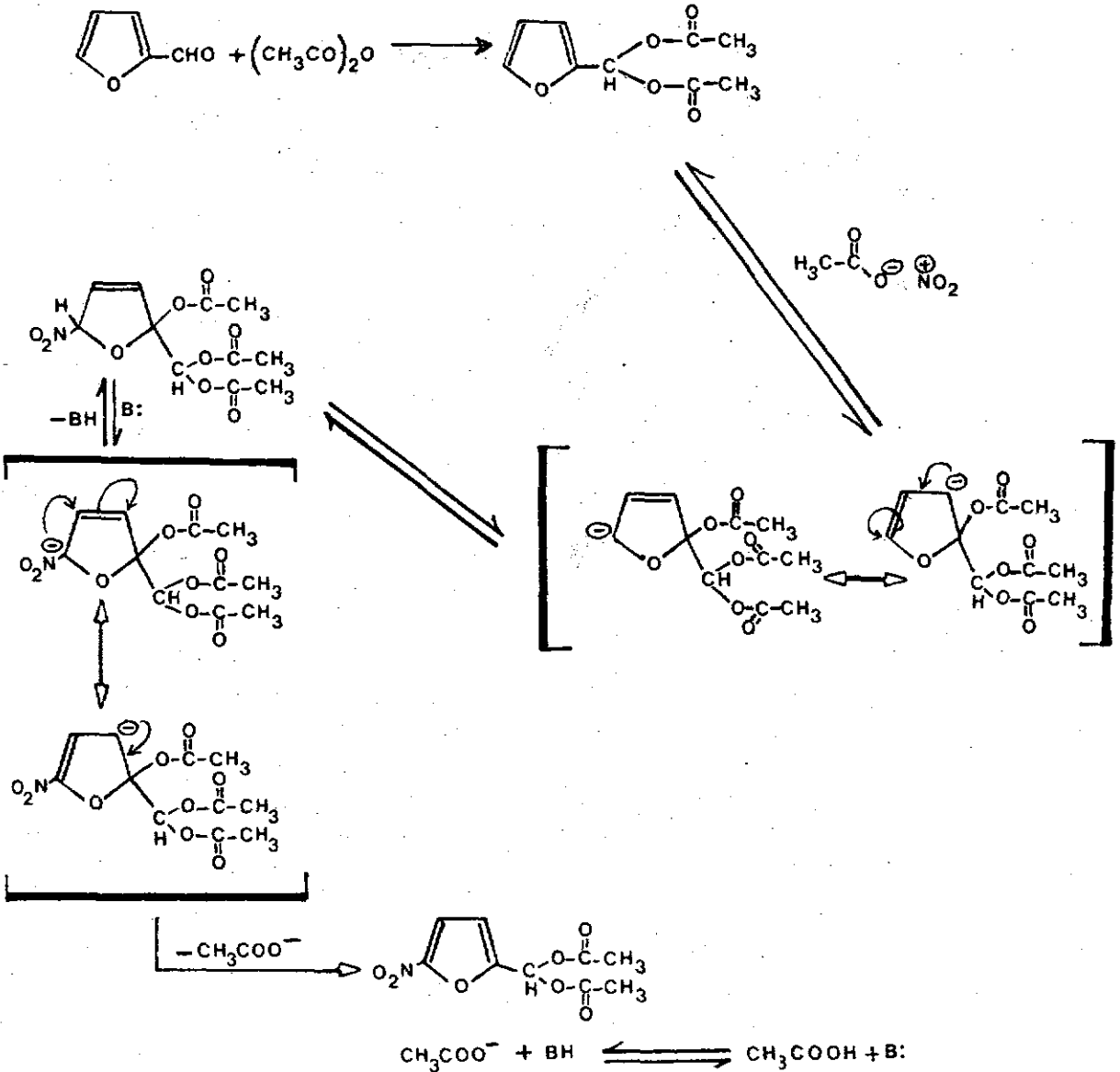
Literatürde, ara ürün olarak bildirilen bileşiğin yapısı hakkında değişik görüşler vardır. 1902 yılında Marquis, furanın nitrolanması üzerine yaptığı çalışmada nitroasetin ismini verdiği bir ara üründen bahsetmiştir (21). Bu bileşik, 2-nitro-1,4-bütandial monoasetatın enol formudur. Yapı, Marquis'e göre furan halkasının açılması sonucu oluşmaktadır (22).



Bu görüş, Gilman ve Wright tarafından da benimsenmiş; furfuralin nitrolanmasında halkanın açılması ile ara ürün oluştuğu bildirilmiştir (20). Aynı şekilde, Rinkes, furan serisi bile-

şiklerde α ve β nitrolama çalışmaları yapmış ve ara ürünü Marquis'in görüşüne göre açıklamıştır (23 — 25). 1947 yılında, Clauson-Kaas ve Fakstorp, ara ürünün halka açılarak oluşmadığını, furfuralin nitrolanmasındaki ara ürünün 2-asetoksi-5-nitro-2,5-dihidrofuran-2-aldehit yapısında olduğunu tespit ederek bunun 5-nitrofurfural diasetata dönüşümünü sağlamak için baz ilavesi gerektiğini bildirmişlerdir (26).

Literatür bilgilerimize göre furfuralin nitrolanmasındaki reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekilde düşünülmektedir:



5-Nitrofurfural sentezinde temperatur, asit oranları ve sonradan ilave edilen bazın cinsi ve miktarı gibi reaksiyon şartları araştırmacılar tarafından incelenmiştir (20, 27-29). Hareket maddesi olarak furfural veya furfural diasetat kullanılmaktadır. Furfural kullanıldığı takdirde asetik anhidrit, furfural diasetat ile de asetik asit reaksiyona sokulmaktadır. Sentezde -5°C ve -10°C civarında çalışılması önerilmektedir. Furfural-nitrik asit-asetik anhidrit oranlarının 1:1:6 ve nitrik asitin en az %70 lik olması gerektiği bildirilmektedir. Nitrik asit miktarının iki katına çıkartılmasında, verim değişmemektedir. Azot oksit, nitroz asit ve cıva tuzları nitrolamanın başarısını azaltmaktadır. Ara ürünün 5-nitrofurfurale dönüşümü için piridin, dimetilanilin, sodyum karbonat, amonyak, sodyum trifosfat, sodyum asetat, sodyum hidroksit gibi bazlar bu araştırmacılar tarafından denenmiştir. Reaksiyon için yukarıda bildirilen optimum şartlar temin edildiğinde verim %75-78 olmaktadır. Bir başka araştırmacı ortam pH sının sodyum asetat - asetik asit tamponuyla pH 5.75-7.00 arasında sabit tutulduğunda reaksiyon hızının arttığını gözlemiştir (26). Aynı çalışmada ortam pH sının 2.75 in altına inmesiyle reaksiyon hızının çok düştüğü bildirilmektedir.

5-NİTROFURAN YAPISINDAKİ İLAÇLAR

1887 de bir grup araştırıcı, furfuralin intravenöz tat-
bikinde epileptik etkisini gözlemişler ve toksik dozunu tespit
etmişlerdir(30). Daha sonraki yıllarda motor, refleks sinirlerde
ve solunum merkezinde paralize yol açtığı bildirilmiştir(31).
1922 de McGuigan furfuralin, Bacillus thyphosus üzerinde antibak-
teriyel aktivitesini, dekstrozun fermentasyonunu inhibe ettiğini ve
deney hayvanlarında epileptik etkisini gözlemiştir(32). Bu yıllar-
da furan-2-karboksilik asidin Escherichia coli üzerindeki etkisinin
benzoik asit ile eşdeğer olduğu tespit edilmiştir(33). 1936 yılın-
da, Friedel-Crafts alkilleme reaksiyonu ile hazırlanmış alkil
süstitüe furan-2-karboksilik asit türevlerinde Bacillus coli ve
Staphylococcus aureus üzerinde antibakteriyel aktivite bulunmuş-
tur(34,35). Aynı bakterilere karşı, karboksil grubunun yerine cıva(II)
klorür geçirilmesi ile kazanılan değişik 2-furil cıva klorür yapı-
sındaki bileşiklerde de aktivite gözlenmiştir(36).

Furfural türevlerinin antibakteriyel etkilerinin gözlen-
mesine rağmen, 1944 yılına kadar tedaviye sokulabilecek değerde
furfural türevi bileşik bulunamamıştır. 1944 yılında Dodd ve
Stillman furfural, 2-furfuril alkol, furan-2-karboksilik asit ve
bunların 5-nitro türevlerinin antibakteriyel aktivitelerini ince-
lemişlerdir. Aynı araştırmacılar, özellikle 5-nitrofuran yapısın-
daki bileşiklerin gram pozitif ve gram negatif bakterilerde bak-
teriyostatik, yüksek konsantrasyonlarda ise bakterisit etkilerini
tespit etmişlerdir (1). Bu çalışmada, en yüksek aktivite 5-nitro-

furfural semikarbazonunda bulunmuş ve II. Dünya Savaşının son yıllarında enfekte yaralarda tedavi edici değeri gözlenmiştir (37).1946 da Dodd,nitrofurazonun,Staphylococcus aureus,Streptococcus pyogenes,Salmonella schottumelleri ve Salmonella typhimurium ile enfekte edilmiş farelere oral yolla verilmesi ile,bu suşlar üzerindeki aktivitesini tespit etmiştir.Ayrıca daha geniş bir bakteri spektrumu üzerinde yapılan in vitro deneylerle nitrofurazonun,gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antibakteryel etkisi belirlenmiştir (38).Bu çalışmada gözlenen antitripanosomal etkisinden dolayı,nitrofurazon,bugün Amerika ve Afrika tripanosomiazisinde kullanılmaktadır.Topikal antiinfektif olarak tavşanlar üzerinde yapılan deneylerde,irritan ve toksik olmadığı; klinikte kullanılabileceği anlaşılmıştır (39). 1947 de Shipley ve Dodd,yanık,yara,zedelenme,ülser,kronik egzama,eritem,gangren,akne gibi çeşitli lezyonları olan hastalar üzerinde yaptıkları deneylerde nitrofurazonun üstün etkisini gözlemişlerdir (40). Aynı yıl,dermatolojik kullanıma uygunluğu araştırmacıların deneyleri ile belirlenmiştir(41,42,43) Bugün,antiinfektif olarak solüsyon ve toz halinde ameliyat sonrası yaralarda ve plastik cerrahide; oftalmolojide konjunktivit,keratit,korneal ülser ve yanıklarda; rinolojide sinüzit,rinit ve nazofarinjitte; vaginal supozituarları halinde jinekolojik iltihapların tedavisinde kullanılmaktadır.Veterinerlikte topikal ve oral yolla tavuklarda salmonellozis ve coccidiozis, köpeklerde enteritis ve penisilin ile kombine halde sığır mastitisinde kullanılmaktadır.

1930 da furfuralin nitrolanmasını gerçekleştiren Gilman ve Wright, 5-nitrofurfuralin hidroksilamin hidroklorür ile reaksiyonu sonucu 5-nitrofurfuraldoksimi hazırlamışlar; fakat biyolojik aktivitesi ancak 1944 de Dodd ve Stillman'ın araştırması ile anlaşılmıştır. Dodd ve Stillman'ın çalışmasında nitrofurazon, 5-nitrofurfuraldoksinden daha yüksek antibakteryel aktivite göstermiştir. 1948 de Ward antifungal aktivitesini belirlemiştir(44). Daha sonraki yıllarda, özellikle moniliazis tedavisinde nifuroksim ismi ile kliniğe girmiştir. Nifuroksim, bugün Candida, Trichomonas, Haemophilus gibi fungusların sebep olduğu vaginal enfeksiyonlarda furazolidon ile kombinasyonu halinde tercih edilmektedir.

1949 yılında Gever ve arkadaşları, 5-nitrofurfural ile 3-amino-2-oksazolidinon'un kondenzasyonu sonucu 3-(5-nitro-2-furfurilidenamino)oksazolidin-2-on yapısındaki furazolidonu sentez etmişlerdir(45). 1953 de, Yurchenco ve arkadaşları antimikrobiyal aktivitesini açıklamışlardır(46). Bu çalışmada Vibrio comma, Salmonella typhosa, Shigella sonnei, Klebsiella pneumoniae gibi gram negatif bakterilere karşı yüksek aktivitesi belirlenmiştir. İnsanlarda enterik enfeksiyonlarda ilk defa 1957 de kullanılmıştır(37). Enteropatojen mikroorganizmalar üzerinde geniş antimikrobiyal spektruma sahip olması nedeniyle bugün, oral yolla bakteryel enteritiste, üriner enfeksiyonlarda ve lokal tatbiklerde antiinfektif, antitrikomonal özelliğinden yararlanılmaktadır. Topikal antimikrobiyal etkiyi geliştirmek için halkada 5

nolu karbonda pekçok süstitüent değişiklikleri yapılmıştır(47 — 49).Bu değişiklikler arasından 5-morfolinometilfurazolidon- da olumlu sonuçlar alınmışsa da,daha sonra nörotoksik etkisi ne- deniyle tedaviden kaldırılmıştır(37).

1952 de Hayes,hazırlamış olduğu 1-aminohidantoin'i 5-nitrofurfural ile kondenzasyona sokarak 1-(5-nitro-2-furfuri- lidenamino)hidantoin yapısındaki bileşiği hazırlamıştır(50). Aynı yıllarda Micrococcus pyogenes,Proteus vulgaris,Proteus mor- ganii,Escherichia coli üzerinde yüksek antibakteryel aktivitesi gözleendiğinden nitrofurantoin ismiyle,akut ve kronik üriner en- feksiyonların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (37,51,52). Nitrofurantoinin penisilin,streptomisin,kloramfenikol ve tetra- siklinler ile sinerjist olması klinik kullanımında ayrı bir avantaj sağlamıştır (53).

1951 yılında 5-nitrofurfural ile asetonun kondenzasyo- nu sonucu kazanılan 1,5-bis(5-nitro-2-furil)penta-1,4-dien-3-on ve bu bileşiğin karboksimidamidohidrazon türevi sentez edilmiş; biyolojik kontrolleri yapılarak Japonya'da Panazon ismiyle te- daviye sokulmuştur(2).Daha sonra Miura ve arkadaşları,pana- zonu bazik ortamda siklize ederek 3-amino-6- $\{$ 5-nitro-2-furilvi- nil $\}$ -1,2,4-triazin yapısındaki bileşiğin Panazon'dan daha yüksek antibakteryel etkiye sahip olduğunu gözlemişlerdir(3).Bu bi- leşiğin Streptococcus hemolyticus,Escherichia coli,Schiegella dysanteria üzerinde aktivitesi tespit edilmiş ve Japonya'da Panfuran ismiyle tedaviye sokulmuştur. Panfuran molekülüne ase- til ve di-(hidroksimetil) süstitüentleri getirilerek hazırla- nan bileşiklerde de spesifik antimikrobiyal aktivite gözlenmiş-

(5-NİTRO-2-FURİL)VİNİL KETONLAR VE KONDENZASYON
URUNLERİ

Gilman ve Wright, furfuralin nitrolanması ile ilgili çalışmalarında 3-(5-nitro-2-furil)akrilik asidi hazırlayarak; literatürde kayıtlı ilk (5-nitro-2-furil)vinil karbonil bileşiğinin sentezini açıklamışlardır. Bu çalışmada araştırmacıların amacı, 2-furfural yapısındaki bileşiklerin 5 numaralı mevkiiden nitrolandığını göstermektir. Bu nedenle önce 2-furil akrilik asidi hazırlayıp sonra nitrolamışlardır. Yine aynı çalışmada 5-nitrofurfuralden hareketle de (5-nitro-2-furil)akrilik asidi sentez ederek her iki yolla aynı maddenin elde edilebileceğini göstermişlerdir (20). 1944 yılında Dodd ve Stillman'ın 5-nitrofuran türevlerindeki antibakteriyel aktiviteye dikkati çekmesiyle de, 5-nitro-2-furil yapısını içeren çok değişik bileşikler sentez edilmiştir. Bu sentez çalışmaları arasında (5-nitro-2-furil)vinil ketonlar ayrı bir yer tutmaktadır. Literatürde kayıtlı (5-nitro-2-furil)vinil ketonlar genel olarak şu yöntemlerle elde edilmişlerdir:

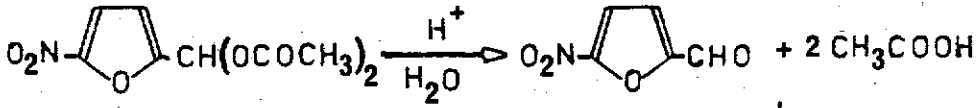
A- 5-Nitrofurfural veya diasetatinın ketonlarla aldol kondenzasyonu,

B- Furfuralin ketonlarla aldol kondenzasyonundan sonra halkanın nitrolanması,

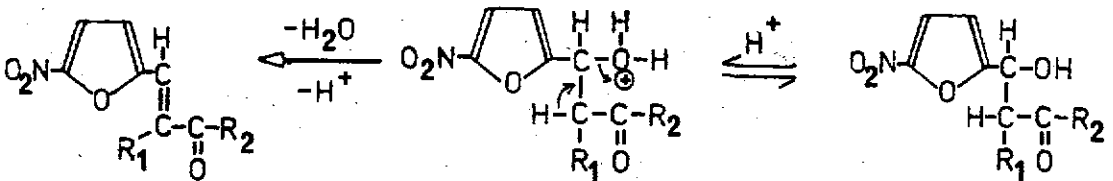
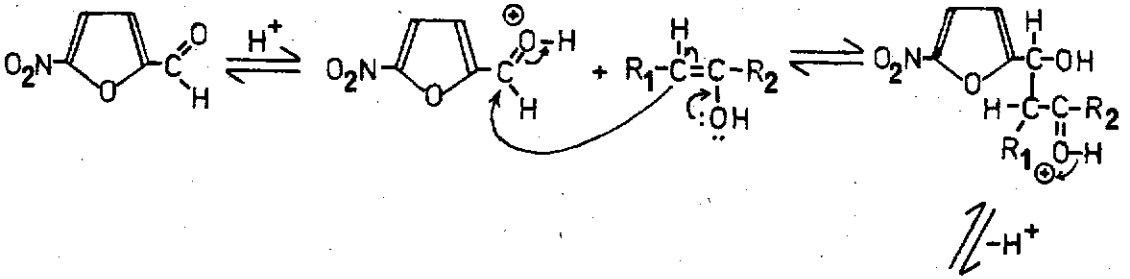
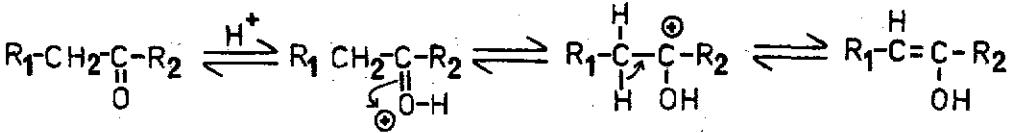
C- 5-Halofurfuralin ketonlarla aldol kondenzasyonundan sonra 5-nitro türevine geçiş,

D- Uygun fosfor ilidleri ile 5-nitrofurfuralin reaksiyonu ile.

A yönteminde başlangıç maddesi olarak 5-nitrofurfural veya 5-nitrofurfural diasetat kullanılmaktadır. 5-Nitrofurfural diasetat kullanıldığı takdirde, önce asit ortamda kısa bir süre ısıtılarak hidroliz ile 5-nitrofurfurale dönüşüm sağlanmaktadır.

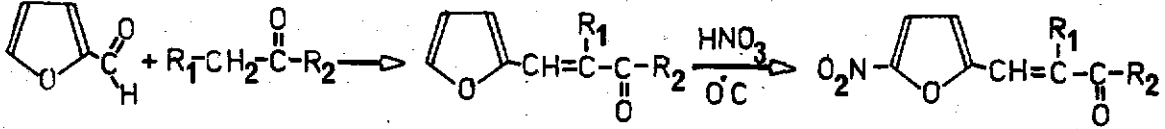


Asit ve alkali ortamda ketonlar enol tautomerik formuna dönüşürler. Bu formları protonize olmuş 5-nitrofurfural ile aldol kondenzasyonuna girmektedir:

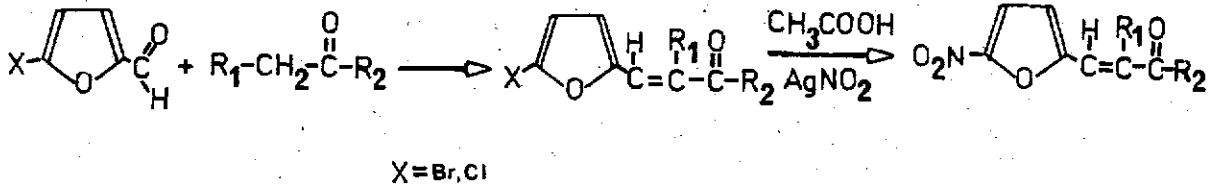


$\text{R}_1, \text{R}_2 =$ aril veya alkil

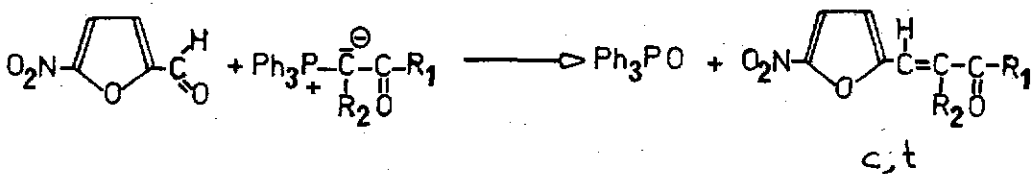
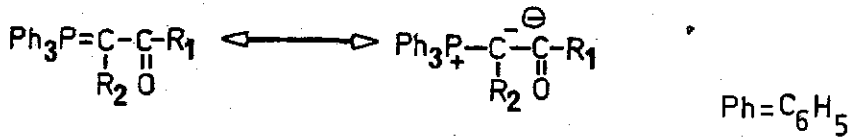
B yönteminde,furfuralin A yöntemine benzer şekilde ketonlarla aldol kondenzasyonundan sonra, nitrik asitle nitrolanması sonucu (5-nitro-2-furil)vinil ketonlar elde edilmektedir.



C yönteminde, 5-halofurfural önce ketonlarla kondenzasyona sokularak (5-halo-2-furil)vinil keton yapısı oluşturulmaktadır.Güneş ışığının katalitik etkisi altında,asetik asitli ortamda gümüş nitrit ile 5-nitro türevine geçilmektedir.

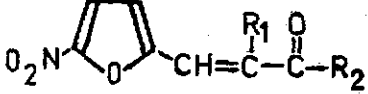


D yönteminde,vinil yapısının oluşumu Wittig reaksiyonu ile sağlanmaktadır.Reaktif olarak uygun fosfor ilidlerinden hareket edilmektedir. Fosfor ilidleri,5-nitrofurfural ile önce nükleofilik katım,sonra eliminasyonla (5-nitro-2-furil)vinil karbonil bileşimini vermektedir.



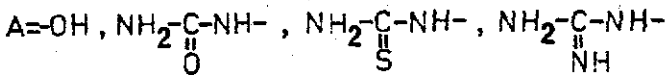
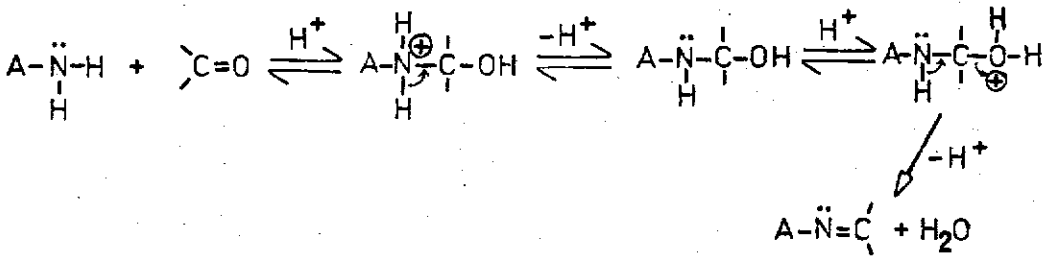
Literatürde kayıtlı olan bazı (5-nitro-2-furil)vinil ketonlar Tablo I de gösterilmiştir.

Tablo I : (5-Nitro-2-Furil)Vinil Ketonlar

			
R ₁	R ₂	YÖNTEM	LİTERATÜR
H	CH ₃	A, B, D	71-74
H	C ₂ H ₅	A, B	71
CH ₃	CH ₃	A, B, C	5-7, 66, 75-81
C ₂ H ₅	CH ₃	A	5-7
n-C ₃ H ₇	CH ₃	A	6
n-C ₄ H ₉	CH ₃	A	6
n-C ₅ H ₁₁	CH ₃	A	6
n-C ₆ H ₁₃	CH ₃	A	6, 7
n-C ₈ H ₁₇	CH ₃	A	6
n-C ₁₀ H ₂₁	CH ₃	A	6
CH ₃	C ₆ H ₅	A	5
C ₆ H ₅	CH ₃	A	80
H	2-Furil	A	79
H	5-Nitro-2-Furil-CH=CH-	B, C	2, 3, 71, 81
CH ₃	5-Nitro-2-Furil-CH=CH-	A, C	66
CH ₃ CO	CH ₃	B	5
C ₂ H ₅ OCO	CH ₃	A, B	57, 71, 73, 82
H	C ₆ H ₅	A, C, D	5, 59, 65, 66, 69, 79, 83-89
H	-C ₆ H ₄ -NO ₂ (P)	A	66, 83
H	-C ₆ H ₄ -OH(P)	B	5
H	-C ₆ H ₄ -OCH ₃ (P)	A	66, 83
H	-CH=CH-C ₆ H ₅	C	79
H	-CH=CH-C ₆ H ₄ OCH ₃ (P)		83
CH ₃	-CH=CH-Furil-Cl(5)	A, C	66
CH ₃	-CH=CH-Furil-Br(5)	A, C	66
CH ₃	-CH=CH-Furil-I(5)	A, C	66

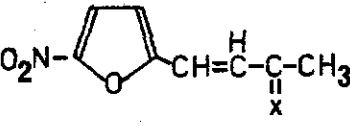
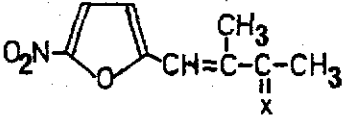
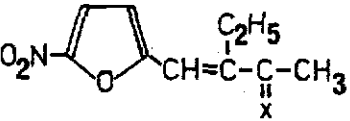
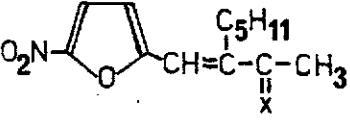
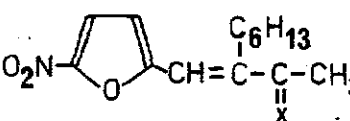
1962 yılında bazı (5-nitro-2-furil)vinil ketonların bakterisit aktivitesi açıklanmıştır(7). Daha sonraki yıllarda bu tip bileşiklerde in vitro kontroller yapılarak Staphylococcus aureus, Proteus vulgaris, Escherichia coli, Aerobacter aerogenes gibi bakterilere karşı bakteriyostatik, Tricophyton ve Epidermophyton suşlarına karşı fungustatik aktivite belirlenmiştir(5,6,84,87). Ayrıca trikomonasidal, amebisidal ve antihelmentik etkinlikleri de tespit edilmiştir(57,58). Nuhrich ve arkadaşları ise bu yapıdaki bileşiklerin sitostatik etki gösterdiklerine dikkat çekmişlerdir(59).

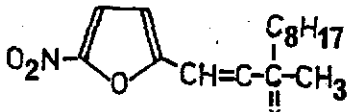
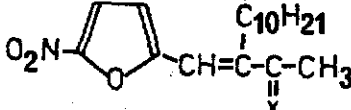
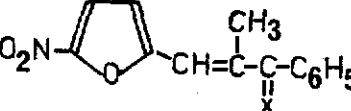
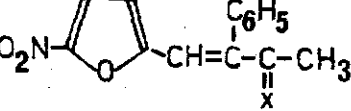
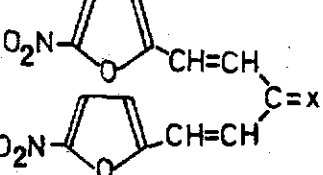
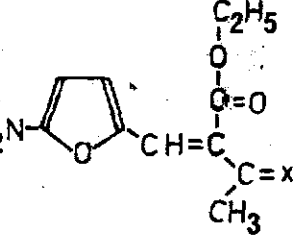
Sentezi yapılan (5-nitro-2-furil)vinil ketonların genellikle oksim, semikarbazon, tiyosemikarbazon ve karboksimidamidohidrazon türevleri hazırlanmıştır. Asit ortamda, A-NH₂ yapısındaki ilkel maddeler, kolaylıkla keton grubuna katılmakta ve su eliminasyonu ile kondenzasyon ürünleri elde edilmektedir. Klasik kaynaklardan yararlanarak reaksiyonu şu şekilde açıklayabiliriz :



Literatürde kayıtlı bazı (5-nitro-2-furil)vinil ketonların kondenzasyon ürünleri Tablo II de gösterilmiştir.

Tablo II: (5-Nitro-2-Furil)Vinil Ketonların Kondenzasyon Ürünleri

KETON	X	LİTERATÜR
	N-OH	9
	N-NH-C(=O)-NH ₂	8,27,72,90
	N-NH-C(=S)-NH ₂	8
	N-NH-C(=NH)-NH ₂	8,91
	N-OH	5
	N-NH-C(=O)-NH ₂	5
	N-NH-C(=S)-NH ₂	5,66,76
	N-NH-C(=NH)-NH ₂	5,91
	N-OH	5
	N-NH-C(=O)-NH ₂	5
	N-NH-C(=S)-NH ₂	5
	N-NH-C(=NH)-NH ₂	5
	N-NH-C(=O)-NH ₂	6
	N-NH-C(=O)-NH ₂	6

KETON	x	LITERATÜR
 $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_4\text{H}_3\text{O}-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_8\text{H}_{17})-\text{C}(=\text{X})-\text{CH}_3$	$\text{N}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	6
 $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_4\text{H}_3\text{O}-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_{10}\text{H}_{21})-\text{C}(=\text{X})-\text{CH}_3$	$\text{N}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	6
 $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_4\text{H}_3\text{O}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{X})-\text{C}_6\text{H}_5$	N-OH	5
	$\text{N}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	5
	$\text{N}-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	5
 $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_4\text{H}_3\text{O}-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(=\text{X})-\text{CH}_3$	N-OH	80
	$\text{N}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	80
	$\text{N}-\text{NH}-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	80
 $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_4\text{H}_3\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{X})$	$\text{N}-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	3
 $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_4\text{H}_3\text{O}-\text{CH}=\text{C}(\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5)-\text{C}(=\text{X})-\text{CH}_3$	N-OH	92
	$\text{N}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	92
	$\text{N}-\text{NH}-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	92
	$\text{N}-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	92

Tablo I de verilmiş olan ketonların karboksimidamido-
hidrazonlarında genel olarak antibakteryel aktivite gözlenmiş-
tir(3,4,5,8,93).Bazı oksim türevlerinde de antifungal etki
baskın olmaktadır(5,9).Hazırlanan semikarbazon ve tiyosemi-
karbazon türevlerinin antimikrobiyal etkinlikleri araştırıl-
dığıında,bir genelleme yapılamamakla beraber,antifungal-anti-
bakteryel aktivitenin varlığı bildirilmektedir(5,6,8).

DENEYS EL KISIM

SENTEZ ÇALIŞMALARI

Materyel

Çalışmamızda kullandığımız 5-nitrofurfuriliden diasetat Merck; tiyosemikarbazit Merck; semikarbazit hidroklorür Merck; hidroksilamin hidroklorür Merck; aminoguanidin karbonat Merck ; p-nitrofenilhidrazin Merck; dietil keton Fluka A.G.; benzil metil keton Fluka A.G.; 2,4-dinitrofenilhidrazin Riedel A.G. firmalarının ürünüdür.

Yöntemler

(5-Nitro-2-furil)vinil keton: 2.43 g (0.01 mol)

5-Nitro-2-furfuriliden diasetat 5 ml glasyal asetik asit ve 0.3 ml sülfürik asit karışımında çözüldü. Su banyosunda, beş dakika geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. 10°C ye kadar soğutuldu.

0.86g (0.01 mol) Dietil keton ve 0.2 ml sülfürik asit ilave edildi. Üç gün soğukta devamlı çalkalandı. Renkli süspansiyon buza boşaltılarak oluşan çökelti, nötral oluncaya kadar su ile yıkandı. Kurutulduktan sonra uygun solvanlardan kristallendirildi.

(5-Nitro-2-furil)vinil keton kondenzasyon ürünleri:

Oksim: 0.69g (0.01 mol) Hidroksilamin hidroklorür ve 1.5g susuz sodyum asetat 10 ml suda çözüldü. Karışıma 2.09g (0.01 mol) 1-(5-nitro-2-furil)-2-metilpent-1-en-3-on'un 10 ml etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek karıştırıldı. Su banyosunda, geri çeviren soğutucu altında, beş dakika süreyle ısıtıldı. Soğumaya bırakıldı. Oluşan çökelti süzülerek ayrıldı, 20 ml su ile yıkandı. Kurutulduktan sonra sıcak etanolde çözülüp, bulanıklık oluncaya kadar su ilavesi ile kristallendirildi.

Tiyosemikarbazon: 0.91g (0.01 mol) Tiyosemikarbazit, 0.2 ml 2N hidroklorik asit ve 10 ml sıcak su karışımında çözüldü. 2.09g (0.01 mol) 1-(5-Nitro-2-furil)-2-metilpent-1-en-3-on'un 10 ml etanoldeki çözeltisi, asitli tiyosemikarbazit çözeltisi üzerine damla damla ilave edildi. Su banyosunda, geri çeviren soğutucu altında, yirmi dakika süreyle ısıtıldı, soğumaya bırakıldı. Oluşan çökelti süzülerek 10 ml sıcak su ile yıkandı. Kurutulduktan sonra etanol-su (1:1) karışımından kristallendirildi.

Semikarbazon: 1.12g (0.01 mol) Semikarbazit hidroklorür ve 1.5g susuz sodyum asetat 20 ml suda çözüldü. Bu karışıma 2.09g (0.01 mol) 1-(5-nitro-2-furil)-2-metilpent-1-en-3-on'un 10 ml etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Su banyo-

sunda, geri çeviren soğutucu altında, onbeş dakika ısıtıldı. Oluşan çökelti süzülerek 20 ml su ile yıkandı. Kurutulduktan sonra etanol-su (1:1) karışımından kristallendirildi.

Karboksimidamidohidrazon: 1.36g (0.01 mol) Aminoguanidin karbonat, 20 ml su ve 3 ml hidroklorik asit karışımında çözüldü. 0.01 mol (5-Nitro-2-furil)vinil ketonun 10 ml etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Geri çeviren soğutucu altında, 120°C ye ısıtılmış yağ banyosunda bir saat karıştırılarak ısıtıldı. Oluşan kristalize çökelti süzülerek ayrıldı. Kurutulduktan sonra 30 ml benzen ile yıkanarak temizlendi.

2,4-Dinitrofenilhidrazon: 0.99g (0.005 mol) 2,4-Dinitrofenilhidrazin 41 ml % 30 luk perklorik asit ile oda ısısında karıştırıldı. 59 ml Su ile seyreltildi. Bu karışıma 1.04g (0.005 mol) 1-(5-nitro-2-furil)-2-metilpent-1-en-3-on'un 10 ml etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Su banyosunda iki dakika ısıtılması ile oluşan kırmızı çökelti süzülerek ayrıldı. Kurutulduktan sonra dioksandandan kristallendirildi.

p-Nitrofenilhidrazon: 1.52g (0.01 mol) p-Nitrofenilhidrazin 1 ml hidroklorik asit ve 10 ml etanol karışımında çözüldü. 2.09g (0.01 mol) 1-(5-Nitro-2-furil)-2-metilpent-1-en-3-on'un 10 ml etanoldeki çözeltisi üzerine damla damla ilave edildi. Su banyosunda, geri çeviren soğutucu altında, beş dakika ısıtıldı. Soğuduktan sonra oluşan kırmızı çökelti süzülerek ayrıldı. Kurutulduktan sonra etil asetatdan kristallendirildi.

ERGİME DERECEŚİ TAYİNLERİ

Maddelerimizin ergime dereceleri Thomas Hoover " Capillary melting point apparatus" ergime derecesi tayin cihazı ile tespit edildi. Bildirilen ergime derecesi değerleri tashih edilmiştir.

İNCE TABAKA KROMATOĞRAFİŚİ İLE KONTROLLER

Materyal

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

Solvan sistemleri: Maddelerimizin kromatografik özelliklerini tespit ettiğimiz solvan sistemleri aşağıda belirtilmiştir.

Petrol eteri-kloroform-metanol (60:40:10)

Benzen-metanol (50:5)

Toluen-metanol (97:3)

Benzen-etil asetat (1:1)

Bütanol-asetik asit-su (60:40:10)

Bu solvan sistemlerinin hazırlanmasında Merck, Riedel A.G. malı çözücülerden yararlanılmıştır.

Yöntem

Sürüklenme Şartları : Kromatografi kuvvetlerine solvan sistemleri konulduktan sonra yirmidört saat bekletilerek doygunluk sağlandı. Kaplanmış plaklara sentez ürünlerinin etanoldeki seyreltik çözeltileri tatbik edilip sürüklenmeleri sağlandı. Rf değerleri 22°C de tespit edildi.

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

Potasyum ferrisiyanür-Ferriklorür (94)

Çözelti-I: Potasyum ferrisiyanürün sudaki % 1 lik çözeltisi

Çözelti-II: Ferriklorürün sudaki % 2 lik çözeltisi

Çözelti I ve II kullanılmadan önce eşit hacimlerde karıştırılır ve hemen püskürtülür.

İyot Buharı (95)

Kapalı bir kap içine iyot konulup, buharlaşması beklenir.

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

Dragendorff Belirteci (96)

Çözelti-I: 0.85g Bazik bizmut nitratın 10 ml asetik

asit ve 40 ml su karışımındaki çözeltisi

Çözelti-II: 8g Potasyum iyodürün 20 ml sudaki çözeltisi

Stok Çözelti : Eşit hacimde çözelti I ve II karışımıdır.

Püskürtme Çözeltisi : 1 ml Stok çözelti üzerine

2 ml asetik asit ve 10 ml su konup bekletilmeden püskürtülür.

2,4-Dinitrofenilhidrazin Belirteci (97)

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

SPEKTROMETRİK KONTROLLER

UV Spektrumları : Maddelerin spektrumları,metanoldeki 10^{-4} M konsantrasyonda hazırlanan çözeltileri ile 1 cm lik kuvars küvetlerde,PYE Unicam SP 1800 spektrofotometresinde alındı.

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

NMR Spektrumları : Spektrumlar, genellikle dimetilsülfoksit- d_6 (Aldrich)de maddelerin yaklaşık % 10 luk çözeltileri ile alındı. Sadece 1-(5-nitro-2-furil)-2-metilpent-1-en-3-on'un

spektrumu kloroform-d (Aldrich)de alındı. [4-(5-Nitro-2-furil)-3-fenil-büt-3-en-2-iliden] hidrazin karboksimidamid hidroklorür'ün spektrumu için Varian H60-T 60MHz spektrometresi kullanıldı. Diğer maddelerin spektrumları ise İngiltere'de London NMR Ltd. de, Varian XL-100-100 MHz ve Brukev WM 250-250 MHz spektrometre-sinde alındı.

ELEMENTER ANALİZLER

Maddelerin elementer analizleri Hacettepe Üniversitesi Teknoloji Enstitüsünde Perkin-Elmer Model 240'da yapıldı.

B U L G U L A R

1-(5-NİTRO-2-FURİL)-2-METİLPENT-1-EN-3-ON (I)

2.43g (0.01 mol) 5-Nitro-2-furfuriliden diasetat ve 0.86g (0.01 mol) pentan-3-on'dan elde edilip, n-hekzandan kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.31g (% 62.67).

Sarı renkte, kristalize bir maddedir. e.d. 106°-8°C. Su ve petrol eterinde çözünmez; metanol, aseton, etil asetat, kloroform ve benzende çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde petrol eteri-kloroform-metanol(60:40:10), benzen-etil asetat(1:1) ve benzen-metanol(50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırası ile 0.09, 0.82, 0.87 dir. 2,4-Dinitrofenilhidrazin çözeltisi ile sarı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de fluoresan olmayan mor lekeler görülür.

2,4-Dinitrofenilhidrazonu kırmızı renkte, dioksan dan kristallendirilerek saflaştırılan, e.d. 254°C olan bir maddedir. p-Nitrofenilhidrazonu da kırmızı renktedir; etil asetatdan kristallendirilerek saflaştırılan maddenin e.d. 198-202°C dir.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 208 (log E: 3.78), 246 (log E: 4.06), 288 (log E: 3.92), 357 nm (log E: 4.28) dir.

IR spektrumunda 3060, 2085 (C-H gerilim), 1660 (C=O gerilim), 1502, 1348 (NO₂ gerilim), 1251, 1025 cm⁻¹ (C-O-C gerilim) de pikler gözlemlendi. NMR spektrumunda δ 1.16 (3H; triplet; -CH₂-CH₃), 2.80 (2H; quartet; -CH₂CH₃), 2.25 (3H; dublet; CH₃-C=C), 6.79 (1H; dublet; -CH=C-), 7.22 (1H; dublet; furan halkası H₃), 7.41 ppm (1H; dublet; furan halkası H₄) de pikler gözlemlendi.

Analiz : C₁₀H₁₁NO₄ için hesaplanan C, 57.41; H, 5.30; N, 6.69; bulunan C, 57.79; H, 5.46; N, 7.01.

[1-(5-NİTRO-2-FURİL)-2-METİLPENT-1-EN-3-İLİDEN]

HİDROKSİLAMİN(II)

2.09g (0.01 mol) 1-(5-Nitro-2-furil)-2-metilpent-1-en-3-on ve 0.62g (0.01 mol) hidroksilamin hidroklorürün reaksiyonu ile elde edilip, etanolde çözüldükten sonra su ilavesiyle kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim : 1.50g (% 70.09).

Sarı renkte, kristalize bir maddedir. e.d.159-60°C. Su, karbon tetraklorür, petrol eterinde çözünmez ; kloroformda az çözünür ; metanol,aseton ve etil asetatda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde toluen-metanol (97:3), benzen-metanol (50:5), petrol eteri-kloroform-metanol (60:40:10) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırası ile 0.31,0.55 ve 0.80 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferriklorür ile mavi renk gözlenir. UV ışığında 254 ve 366 nm de fluoresan olmayan mor lekeler görülür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 270(log ϵ :4.21), 378 nm (log ϵ :4.31) dir. IR spektrumunda 3400-2500 (O-H gerilim),1505,1345(NO₂ gerilim), 1240,1025(C-O-C gerilim), 970 cm⁻¹ (N-OH gerilim) de pikler görüldü. NMR spektrumunda δ 1.00(3H; triplet;-CH₂-CH₃), 2.23(3H;singlet; CH₃-C=C<), 2.58(2H;quartet; -CH₂CH₃), 6.76(1H;singlet;-CH=C<), 6.96(1H;dublet;furan halkası H₃), 7.76(1H;dublet;furan halkası H₄), 11.55 ppm (1H;singlet; =N-OH) de pikler gözlemlendi.

Analiz : C₁₀H₁₂N₂O₄ için hesaplanan C,53.66; H,5.39; N,12.49; bulunan C,54.66; H,5.44; N,12.49.

[1-(5-NİTRO-2-FURİL)-2-METİLPENT-1-EN-3-İLİDEN]

SEMİKARBAZİT (III)

2.09g (0.01 mol) 1-(5-Nitro-2-furil)-2-metilpent-1-en-3-on ve 1.12g (0.01 mol) semikarbazit hidroklorürden elde edilip, etanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.80g (% 85.3).

Sarı renkte, kristalize bir maddedir. e.d. 210-15°C. Su, karbon tetraklorür, petrol eterinde çözünmez; metanol, kloroform, benzende az çözünür; asetonda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-metanol (50:5); petrol eteri-kloroform-metanol (60:40:10) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırası ile 0.14, 0.51 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferriklorür ile mavi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de fluoresan olmayan mor lekeler görülür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 228 (log ϵ : 3.87); 290 (log ϵ : 4.20); 383 nm (log ϵ : 4.29) dir. IR spektrumunda 3430 (N-H gerilim), 1688 (C=O gerilim), 1580, 1340 (NO₂ gerilim), 1255, 1010 cm⁻¹ (C-O-C gerilim) de pikler gözlemlendi. NMR spektrumunda δ 0.95 (3H; triplet; -CH₂-CH₃), 2.27 (3H; singlet; CH₃-C=C<), 2.60 (2H; quartet; -CH₂-CH₃), 6.45 (2H; singlet; -NH₂), 6.78 (1H; singlet; -CH=C<), 6.96 (1H; dublet; furan halkası H₃), 7.75 (1H; dublet; furan halkası H₄), 9.62 ppm (1H; singlet; NH) de pikler gözlemlendi.

Analiz: C₁₁H₁₄N₄O₄ için hesaplanan C, 49.62; H, 5.29; N, 21.04; bulunan C, 52.39; H, 5.60; N, 22.41 .

[1-(5-NİTRO-2-FURİL)-2-METİLPENT-1-EN-3-İLİDEN]

TIYOSEMİKARBAZİT (IV)

2.09g (0.01 mol) 1-(5-Nitro-2-furil)-2-metilpent-1-en-3-on ve 0.91g (0.01 mol) tiyosemikarbazitden elde edilip, etanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim :1.5g (% 71.7).

Koyu, sarı renkte, kristalize bir maddedir. e.d. 196-98°C. Su ve petrol eterinde çözünmez; metanol, kloroform ve benzende az çözünür; aseton ve etil asetatda çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde toluen-metanol (97:3), petrol eteri-kloroform-metanol (60:40:10), benzen-metanol (50:5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırası ile 0.24, 0.54, 0.66 dir. Potasyum ferrisiyanür-ferriklorür ile mavi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler görülür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 214 (log E: 4.04); 310 (log E: 4.24), 405 nm (log E: 4.30) dir. IR spektrumunda 3400, 3215, 3115 (N-H gerilim), 1590, 1340 (NO₂ gerilim), 1098 (C=S gerilim), 1245, 1020 cm⁻¹ (C-O-C gerilim) de pikler gözlemlendi.

NMR spektrumunda δ 0.97 (3H; triplet; -CH₂CH₃), 2.28 (3H; singlet; CH₃-C=C<), 2.74 (2H; quartet; -CH₂-CH₃), 6.92 (1H; singlet; -C=CH-), 7.02 (1H; dublet; furan halkası H₃), 7.76 (2H; dublet; furan halkası H₄ ve NH hidrojeni), 8.41 (1H; singlet; -N-H), 10.33 ppm (1H; singlet; -NH) de pikler gözlemlendi.

Analiz : C₁₁H₁₄N₄O₃S için hesaplanan C, 46.79; H, 4.99; N, 19.84; bulunan C, 46.65; H, 4.93; N, 20.78 .

[1-(5-NİTRO-2-FURİL)-2-METİLPENT-1-EN-3-İLİDEN]

HİDRAZİNKARBOKSİMİDAMİD HİDROKLORÜR (V)

2.09g (0.01 mol) 1-(5-Nitro-2-furil)-2-metilpent-1-en-3-on ve 1.36g (0.01 mol) aminoguanidin karbonatdan elde edilip benzen ile yıkanarak saflaştırıldı. Verim: 1.7g (% 81.33).

Sarı renkte, kristalize bir maddedir. e.d. 265-70°C (dek). Kloroform, karbon tetraklorür ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol ve etil asetatda az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde bütanol-asetik asit-su (60:40:10) solvan sisteminde Rf 0.57 dir. İyot buharı ile sarı zeminde açık kahverengi, Dragendorff belirteci ile kırmızı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de fluoresan olmayan mor lekeler görülür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 224 (log E: 4.28), 286 (log E: 4.18), 375 nm (log E: 4.29) dir. IR spektrumunda 3410 (N-H gerilim), 1340 (NO₂ gerilim), 1260, 1030 cm⁻¹ (C-O-C gerilim) de pikler gözlenir. NMR spektrumunda δ 1.03 (3H; triplet; -CH₂-CH₃), 2.31 (3H; singlet; CH₃-C=C), 2.71 (2H; quartet; -CH₂-CH₃), 6.99 (1H; singlet; -CH=C), 7.06 ve 7.78 arasında (6H; iki tane dublet; furan halkası, -NH₃⁺, >C=NH hidrojenleri), 11.29 ppm (1H; singlet; >C=N-NH-) de pikler gözlenir.

Analiz : C₁₁H₁₆N₅O₃Cl için hesaplanan C, 43.78; H, 5.34; N, 23.21; bulunan C, 44.03; H, 5.51; N, 23.67.

[4-(5-NİTRO-2-FURİL)-3-FENİLBÜT-3-EN-2-İLİDEN]
HİDRAZİNKARBOKSİMİDAMİD HİDROKLORÜR (VI)

2.57g (0.01 mol) 4-(5-Nitro-2-furil)-3-fenilbüt-3-en-2-on ve 1.36g (0.01 mol) aminoguanidin karbonatdan elde edilip, benzen ile yıkanarak saflaştırıldı. Verim: 2.08g (% 80.93).

Koyu sarı renkte, kristalize bir maddedir. e.d. 165°C. Kloroform, benzen ve petrol eterinde çözünmez; su, metanol ve etil asetatda az çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde bütanol-asetik asit-su (60:40:10) solvan sisteminde Rf 0.67 dir. İyot buharı ile sarı zeminde açık kahverengi, Dragendorff belirteci ile kırmızı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de fluoresan olmayan mor lekeler görülür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 204 (log ϵ : 4.13), 293 (log ϵ : 4.11), 378 nm (log ϵ : 4.32) dir. IR spektrumunda 3415, 3140 (N-H gerilim), 1500, 1355 (NO₂ gerilim), 1255, 1030 cm⁻¹ (C-O-C gerilim) de pikler gözlemlendi. NMR spektrumunda δ 2.2 (3H; singlet; -N-CH₃), 5.75 (1H; dublet; -CH=C<), 7.35 ve 8.35 arasında (12H; multiplet; furan ve benzen halkası, -NH₃⁺, NH hidrojenleri), 12,1 ppm (1H; singlet; =N-NH) de pikler gözlemlendi.

Analiz : C₁₅H₁₆N₅O₃Cl için hesaplanan C, 51.51; H, 4.61; N, 20.02; bulunan C, 50.95; H, 4.52; N, 20.60 .

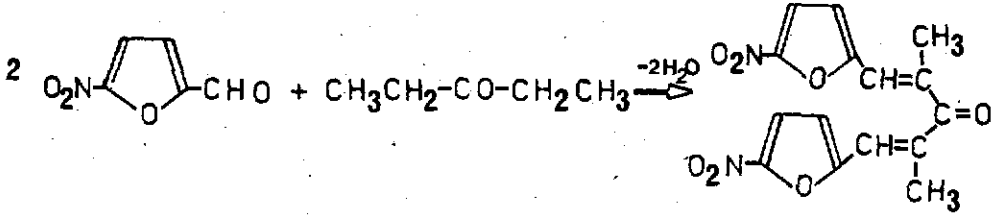
T A R T I Ő M A V E S O N U Ğ

Bu çalışmada, literatürde kayıtlı olmayan 1-(5-nitro-2-furil)-2-metilpent-1-en-3-on(madde I) ve bu ketonun oksim(madde II), semikarbazon(madde III), tiyosemikarbazon(madde IV), karboksimidamidohidrazon(madde V) gibi kondenzasyon ürünleri sentez edilmiştir. Ayrıca daha önce yapıldığı bildirilen 4-(5-nitro-2-furil)-3-fenilbüt-3-en-2-on(80) yapısındaki ketonun literatürde kayıtlı olmayan karboksimidamidohidrazonu(madde VI) hazırlanmıştır.

(5-Nitro-2-furil)vinil keton yapısının oluşturulmasında Nazarova ve Ustimenko'nun metil ketonlar ve 5-nitrofurfural diasetata uyguladığı aldol kondenzasyonuna dayanan yöntemden (79) yararlanılmıştır. Bu sentez yöntemine göre önce 5-nitrofurfural diasetat, asit ortamda ısıtılarak hidroliz edilmektedir. Soğutulan karışıma aldol kondenzasyonuna girecek keton ilave edilmekte, genel bilgiler kısmında A yöntemi olarak gösterildiği gibi α, β -doymamış keton yapısı kazanılmaktadır. Çalışmamızda, madde I'in hazırlanmasında ekimolar miktarlarda 5-nitrofurfural diasetat ve dietil keton reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon sonunda kazanılan bileşiğin IR spektrumunda, α, β -doymamış keton, C-H, NO_2 , C-O-C gerilimini belirleyen pikler klasik kaynaklarda bildirilen dalga sayılarında gözlenmiştir.

NMR spektrumunda furan halkası H₃, H₄ ve vinilik yapıya bağlı hidrojen, literatürde bildirilen kimyasal kayma değerlerinde bulunmaktadır (6,80). Karbonil grubuna bağlı metilen ve β mevkiindeki metil ile vinilik yapıya bağlı metil hidrojenleri de beklenen kimyasal kayma değerlerinde görülmüştür.

İki mol 5-nitrofurfural diasetat, bir mol dietil keton ile aynı reaksiyona sokulduğunda 1,5-bis(5-nitro-2-furil)-2,4-dimetilpent-1,4-dien-3-on yapısını vermesi beklenebilir.



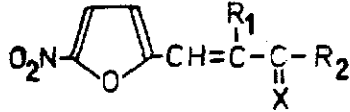
Bu bileşiğin IR spektrumunda konjugasyonun artmasıyla karbonil pikinin frekansı düşecektir. NMR spektrumunda ise furan halkası H₃, H₄ ve vinilik yapıya bağlı hidrojenler aynı kimyasal değerde, fakat entegral değerleri bir kat artmış halde belirlenecektir. Vinilik yapıya bağlı metil singletleri altı hidrojene eşit gelecek entegral değerlerini verecektir. Madde I'in IR ve NMR spektrumları ile elementer analiz sonuçları 1,5-bis(5-nitro-2-furil)-2,4-dimetilpent-1,4-dien-3-on yapısında olmadığını kanıtlamaktadır.

1-(5-Nitro-2-furil)-2-metilpent-1-en-3-on'un oksim, semikarbazon, tiyosemikarbazon, karboksimidamidohidrazon ve 4-(5-nitro-2-furil)-3-fenilbut-3-en-2-on'un karboksimidamidohidrazonunun hazırlanmalarında klasik kaynaklarda bildirildiği gibi asit ortamda keton yapısındaki bileşiklerle hidroksilamin, semikarbazit, tiyosemikarbazit ve aminoguanidin reaksiyona sokulmaktadır. Genel bilgilerde gösterildiği gibi önce

keton grubuna katım, sonra eliminasyonla reaksiyon yürümektedir. Semikarbazon ve oksim oluşturulmasında sodyum asetat tamponundan, tiyosemikarbazon ve karboksimidamidohidrazon için ise hidroklorik asitten yararlanılmaktadır. Oksim haricindeki diğer kondenzasyon ürünlerinin IR spektrumunda N-H gerilim pikleri beklenen dalga sayısında gözlenmektedir. Madde II'nin oksim yapısından dolayı -OH gerilim piki geniş bir alana yayılmıştır. Bu bileşiklerin hepsinde NO_2 ve C-O-C gerilimleri beklenen karakteristik frekansları göstermektedir. NMR spektrumları incelendiğinde furan halkası ve vinilik yapıya bağlı hidrojenler ile azometin köprüsünü oluşturan karbona bağlı metilen ve metiller beklenen kimyasal kayma ve entegral değerlerini vermektedir. Madde II'nin oksim yapısındaki hidrojeni, madde III — VI'nın N-H hidrojenleri bu yapılara bağlı karakteristikler nedeniyle farklı kayma değerlerinde görülmektedir. Madde V ve madde VI tuz formunda olduklarından bu forma ait hidrojenler ; ayrıca madde VI'nın benzen halkasına ait hidrojenleri beklenen kimyasal kayma değerlerinde görülmektedir. Madde II-VI'nın elementer analiz sonuçları da bu yapılar için hesaplanan değeri doğrulamaktadır.

Ö Z E T

Bu çalışmada antimikrobiyal aktivite gösterme olasılığına sahip (5-nitro-2-furil)vinil yapısında altı yeni bileşik sentez edilmiştir.



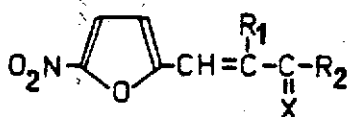
Madde	R ₁	R ₂	X	e.d
I	-CH ₃	-C ₂ H ₅	O	106-8°C(n-heksan) 2,4-Dinitrofenilhidrazon(254°C-dioksan), 4-Nitrofenilhidrazon(198-202°C-etil asetat).
II	-CH ₃	-C ₂ H ₅	N-OH	159-60°C(etanol-su)
III	-CH ₃	-C ₂ H ₅	N-NH-C(=O)-NH ₂	210-15°C(etanol-su)
IV	-CH ₃	-C ₂ H ₅	N-NH-C(=S)-NH ₂	196-8°C(etanol-su)
V	-CH ₃	-C ₂ H ₅	N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	265-70°C(benzenden yıkandı)
VI	-C ₆ H ₅	-CH ₃	N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	165°C(benzenden yıkandı)

Bu maddelerin IR,NMR spektroskopik teknik ve elementer analizleri ile yapıları kanıtlanmış; e.d.,çözünürlük,kromatografik davranış ve UV absorpsiyonu gibi özellikleri tespit edilmiştir.

Ayrıca madde I'in 2,4-dinitrofenilhidrazonu ve p-nitrofenilhidrazonu analitik amaçla hazırlanmıştır.

S U M M A R Y

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



Compound	R ₁	R ₂	X	m. p. s.
I	-CH ₃	-C ₂ H ₅	O	106-8°C (n-hexan) 2,4-Dinitrophenylhydrazones (254°C-dioxan) 4-Nitrophenylhydrazones (198-202°C-ethyl acetate).
II	-CH ₃	-C ₂ H ₅	N-OH	159-60°C (ethyl alcohol-water)
III	-CH ₃	-C ₂ H ₅	N-NH-C(=O)-NH ₂	210-15°C (ethyl alcohol-water)
IV	-CH ₃	-C ₂ H ₅	N-NH-C(=S)-NH ₂	196-8°C (ethyl alcohol-water)
V	-CH ₃	-C ₂ H ₅	N-NH-C(=NH)-NH ₂ ·HCl	265-70°C (washed with benzene)
VI	-CH ₃	-CH ₃	N-NH-C(=NH)-NH ₂ ·HCl	165°C (washed with benzene)

Structures of these compounds have been elucidated by IR, NMR spectroscopic techniques, and their elemental analysis, and their properties, such as m.p.s, solubilities, chromatographic behaviours, and UV absorptions have also been determined.

In addition, 2,4-dinitrophenylhydrazones, and p-nitrophenylhydrazones of the compound I has been prepared for analytical purpose.

L I T E R A T U R

1. Dodd, M.C., Stillman, W.B., The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives, *J. Pharmacol.*, 82, 11 (1944).
2. Uota, H., Kuriyama, A., Bis(5-nitro-2-furfurylidene)acetone, *Jap. Pat.* 2974 (1952); ref. *C.A.* 48, 2115i (1954).
3. Miura, K., et al., Chemical and Chemotherapeutical studies on furan derivatives. XX. Increased antibacterial activity of 1,5-bis(5-nitro-2-furyl)-3-pentadienone Guanylhydrazone Hydrochloride by heat treatment, *Yakugaku Zasshi*, 81, 1372 (1961).
4. 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).
5. Jeney, E., Zsolnai, T., Die Untersuchung der bakteriostatischen und fungistatischen Wirkung einiger neuer Nitro-furan-Derivative, *Zentrabl. Bakteriolog., Parasitenk., Infektionskr., Hyg., Abt. I. Orig.*, 204, 430 (1967).

6. 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, *Yakugaku Zasshi*, 86, 1030 (1966).
7. Sakai, S., et al., 4-(5-Nitro-2-furyl)-3-alkyl-3-buten-2-one, *Jap. Pat.* 12.637 (1964); *ref. C.A.* 61, 16049h (1964).
8. Toda, T., et al., The antibacterial activity of nitrofuran derivatives in vitro, *Chemotherapy*, 6, 96 (1958); *ref. C.A.* 52, 20388g (1958).
9. Hillers, S., et al., Fungustatic properties of furan derivatives of α, β -unsaturated and polyene aldehydes and ketones of the 5-nitrofuran series, *Zinat. Akad. Vestis.*, 12, 99 (1967); *ref. C.A.* 68, 57618r (1968).
10. Badger, G.M., *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Academic Press Inc. Ltd., London (1961).
11. Scheele, C.W., *Samtliche Physische und Chemische Werke*, Cilt II, Berlin (1793); *ref. Owen, L.N., Furans, Annual Reports*, 42, 157 (1945).
12. Paul, H.E., Paul, M.F., *The Nitrofurans - Chemotherapeutic Properties*, Schinitzer, R.J., Hawking, F., *Experimental Chemotherapy*, Cilt I, Academic Press Inc. Ltd., New York (1964).
13. Morton, A., *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Cilt II, McGraw Hill Book Comp., New York (1946).
14. Acheson, R.M., *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*, John Willey and Sons Inc., London (1967).
15. Sanders, H.J., Edmunds, R.T., Stillman, W.B., *Nitrofurans*, *Ind. Eng. Chem.*, 47, 358 (1955).
16. Jermyn, M.A., *Cellulose and Hemicellulose. IV. Pentosans*, Paech, K., Tracey, M.V., *Modern Methods of Plant Analysis*, Cilt II, Springer-Verlag, Berlin (1955).
17. Monroe, K.P., *The Preparation and Technical Uses of Furfural*, *Ind. Eng. Chem.*, 13, 133 (1921).

18. LaForge, F.B., The production of furfural by the action of superheated water on aqueous corncob extract, *Ind. Eng. Chem.*, 13, 1024 (1921).
19. Paquette, L.A., *Modern Heterocyclic Chemistry*, W.A. Benjamin Inc., New York (1968).
20. Gilman, H., Wright, G.F., Nitrofurfural and nitrofurylacrylic acid, *J. Am. Chem. Soc.*, 52, 2550 (1930).
21. Freure, B.T., Johnson, J.R., The Structure of Nitrofurans and the Mechanism of Nitration in the Furan Series, *J. Am. Chem. Soc.*, 53, 1142 (1931).
22. Clauson-Kaas, N., Fakstorp, J., The Structure of MARQUIS' Nitroacetin, *Acta Chem. Scand.*, 1, 210 (1947).
23. Rinkes, J.I., Untersuchungen über Furanderivative, *Rec. Trav. Chim.*, 49, 1168 (1930).
24. Rinkes, J.I., Untersuchungen über Furanderivative, *ibid.*, 51, 349 (1932).
25. Rinkes, J.I., Untersuchungen über Furanderivative, *ibid.*, 49, 1118 (1930).
26. Michels, J.G., Hayes, K.J., Mechanism of the Nitration of Furans. I. Conversion of the Nitration Intermediate Derived from Furfural into 5-Nitro-2-furfural Diacetate, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 1114 (1958).
27. Hillers, S., Nitrofurans, Vaprosy Ispol'sovan, *Pentozansodenzhaschchego Syra'ya*, *Trudy Vsesoyuz.*, 451 (1955). ref. C.A. 53, 16389h (1959).
28. Kimura, R., Synthesis of furan derivatives. XII. Nitroacetin diacetate occurring in the nitration of furfural diacetate, *J. Pharm. Soc. Japan*, 75, 424 (1955); ref. C.A. 50, 8586c (1956).

29. Kimel, W., Coleman, J. H., Stillman, W. B., Nitrating furan derivatives, U.S. Pat. 2,490,006 (1949); ref. C.A. 44, 1543g (1949).
30. Joule, J. A., Smith, G. F., Heterocyclic Chemistry, Von Nostrand Reinhold Comp., London (1978).
31. Seneca, H., Biological Basis of Chemotherapy of Infections and Infestations, F. A. Davis Comp., Philadelphia (1971).
32. McGuigan, H., The Action of Furfural, J. Pharmacol., 21, 65 (1923).
33. Kaufmann, H. P., The Bactericidal Action of Pyromucic Acid, Ber., 55, 289 (1922).
34. Phatak, N. M., Leake, C. D., Bacteriostatic action of certain furan derivatives, J. Pharmacol., 58, 155 (1936).
35. Calloway, N. O., Gilman, H., Werkman, C. H., The germicidal action of α -alkylated furoic acids, Proc. Iowa Acad. Sci., 40, 81 (1933); ref. C.A. 29, 2661² (1935).
36. Phatak, N. M., Leake, C. D., The antiseptic action of certain 2-furan mercurials, J. Pharmacol., 56, 265 (1935).
37. Miura, K., Reckendorf, H. K., The Nitrofurans, Ellis, G. P., West, G. B., Progress in Medicinal Chemistry, Cilt V, Butterworth Inc., London (1967).
38. Dodd, M. C., The chemotherapeutic properties of 5-nitro-2-furaldehyde semicarbazone, J. Pharmacol., 86, 311 (1946).
39. Dodd, M. C., Hartmann, F. W., Ward, W. C., The local application of nitrofurans compounds with special reference to use on wounds, Surgery, Gynecol. and Obstet., 83, 73 (1946).
40. Shipley, E. R., Dodd, M. C., Clinical observations on furacin soluble dressing in the treatment of surface infections, *ibid*, 84, 366 (1947).
41. Downing, J. G., Hanson, M. C., Lamb, M., Use of 5-nitro-2-furaldehyde semicarbazone in dermatology, J. Am. M. Ass., 133, 299 (1947).

42. Miller, J.L., Rodriquez, J.J., Domonkos, A.N., Evaluation of penicillin in topical therapy, *N.York State J. of Med.*, 47, 2316 (1947).
43. Robinson, H.M., Robinson, H.M. Jr., The comparative clinical values of some new drugs in the pyodermas, *South. Medical J.*, 40, 409 (1947).
44. Ward, W.C., Prytherch, J.P., Cramer, D.L., In vitro fungustatic action of some nitrofurans derivatives, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 37, 317 (1948).
45. Gever, G., Hayes, K., Alkylhydrazines, *J. Org. Chem.*, 14, 813 (1949).
46. Yurchenco, J.A., Yurchenco, M.C., Piepoli, C.R., Antimicrobial properties of furoxone, *Antibiotics and Chemotherapy*, 3, 1035 (1953).
47. Gever, G., et al., Chemotherapeutic nitrofurans. I. Some derivatives of 3-amino-2-oxazolidone, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 2277 (1955).
48. Gever, G., 5-Nitrofurans derivatives of 3-amino-2-oxazolidinones, *Ger. Pat.* 1.126.877 (1962); ref. *C.A.* 58, 4578 (1963).
49. Failla, L., et al., The preparation and pharmacological properties of some N-(5-nitro-2-furfurylidene)-3-aminomethyl-2-oxazolidinones, *Farmaco.*, 19, 269 (1964); ref. *C.A.* 60, 15851 (1964).
50. Hayes, K., Series of nitrofurans compounds comprising the azomethines of 5-nitro-acyl furans with 1-amino-hydantoin, *U.S. Pat.* 2.610.181 (1952); ref. *C.A.* 47, 6980 (1953).
51. Schneirson, S.S., Bacterial sensitivity to nitrofurantoin, *Antibiotics and Chemotherapy*, 6, 212 (1956).

52. Waisbren, B.A., Crowley, W., Nitrofurantoin, Arch. Internal Med., 95, 653 (1955); ref. C.A. 49, 10441e (1955).
53. Campo, A., Antibacterial action of 1-(5-nitrofurfurylidene-amino)hydantoin (Nifur) in vitro, Giorn. malattie infettive e parassit, 7, 329 (1955); ref. C.A. 50, 2743g (1956).
54. Irikura, T., Shima, S., Shirai, I., 2,4-Diamino-6-(5-nitro-2-furylvinyl)-1,3,5-triazine derivatives, Jap. pat. 10.576 (1962); ref. C.A. 63, 5661 (1965).
55. Berger, H., Heach, W.V., Bacteriostatically active derivatives of 5-nitrofurans, Ger. Pat., 1.173.474 (1962).
56. Eidus, A., Venter, K.K., Giller, S.A., The influence of terminal substituents polyene derivatives on their electronic spectra, Dokl. Akad. Nauk., 141, 655 (1961); ref. C.A. 57, 6755c (1962).
57. Cavier, R., Royer, J.R., Loic, R., Nitrated derivatives of biological interest. II. Comparison of the paraticide derivatives and their nitrated derivatives, Chim. Ther., 5, 270 (1970).
58. Carrier, R., Albert, O., Aurousseau, M., Etude d'un nouveau trichomonacide derivé du nitrofuranne, Ann. Pharm. Fr., 30, 843 (1972).
59. Nuhrich, A., Pharmacologic study of nitrofurans arylpropenones; some aspects of their cytotoxic activity, Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 117, 101 (1978); ref. C.A. 91, 204388w (1979).
60. Uriach, J., Poze, A., Stability of nitrofurazone and furaltadone, Galenica Acta, 19, 137 (1966); ref. C.A. 68, 117117p (1967).
61. Saikachi, H., Kimura, R., Yabuuchi, T., Manufacture of 5-nitro-2-furanacrolein semicarbazone and 5-nitro-2-furanacrolein amino guanidine hydrochloride, Japan J. Pharm. Chem., 23, 188 (1951); ref. C.A. 46, 964h (1952).
62. Paiement, J., Stabilized nitrofurazone preparations, Can. Pat. 763.930 (1964); ref. C.A. 67, 111438b (1967).

63. Ells, V.R., Stabilized aqueous solution of nitrofurazone, U.S. Pat. 2,812,282 (1957); ref. C.A. 52, 4115a (1958).
64. Paul, M.F., et al., Studies on the distribution and excretion of certain nitrofurans, *Antibiotics and Chemotherapy*, 10, 287 (1960).
65. Tsukerman, S.V., Artekento, A.I., Lavrushin, V.F., Dipole moments of the furan analogs of chalcone and of their vinylogs, *Zh. Obshch. Khim.*, 33, 3528 (1963).
66. Nazarova, Z.N., Babeschkino, L.D., Condensation of α -substitued furaldehydes with methyl ethyl ketone, *Khim. Geterotsykl. Soedn.*, 7, 1162 (1971).
67. Tsukerman, S.V., Artemenko, A.I., Lavrushin, V.F., Absorption spectra and halochromism in mononitro derivatives of furan analogs of chalcone and its vinylogs, *Zh. Obshch. Khim.*, 33, 3528 (1964).
68. Beckman, H.F., Microdetermination of the medicaments furazolidone and nitrofurazone, *J. Agr. Food Chem.*, 6, 130 (1958).
69. Sasaki, T., Polarographic study of nitrofuran derivatives. II. Reduction potential of nitrofuran derivatives and nitrobenzene analogs, *Pharm. Bull. (Tokyo)*, 2, 104 (1954); ref. C.A. 49, 11460g (1955).
70. Asnis, R.E., Glick, M.C., Fritz, M., Effect of furacin on the dissimilation of pyruvate and formate by cell-free extracts of bacteria, *J. Biol. Chem.*, 227, 863 (1957).
71. Sasaki, T. Studies on nitration of furan derivatives. I. On the nitration of furan-carboxylic acid, *Bull. Chem. Soc.*, 27, 395 (1954).

72. Venters, K., et al., Synthesis in the area of 5-nitrofuryl-2-polyalkenals and 5-nitrofuryl-2-polyalkenones, Doklady Akad. Nauk, 140, 1073 (1961); ref. C. A. 56, 10072 (1962).
73. Saikawa, I., Takano, S., 4-(5-nitro-2-furyl)-3-buten-2-one, Jap. Pat. 7.102.015 (1967); ref. C. A. 74, 125399w (1971).
74. Saikachi, H., Takai, K., Synthesis of furan derivatives. XI-VI. Olefination of (carbamoyl methylene)triphenylphosphoranes with 5-nitro-2-furfural, Yakugaku Zasshi, 89, 340 (1969).
75. Actor, P. P., Guarini, J. R., Improvements in or relating to Anti-Trichomonal Compositions, Britt. Pat. 1.133.083 (1965).
76. Nazarova, S. N., Babeshkino, L. D., Reaction of 5-substitued furfurals with methyl ethyl ketone, Zh. Vses. Khim. Obshchest, 14, 358 (1969).
77. Angelone, A. S., Bellotti, A., Coghi, E., Benzylidene and furfurylidene butanone, Atenea Parmense, 33, 219 (1962); ref. C. A. 58, 495b (1963).
78. Saldabols, N., Zelgman, L. L., Hillers, S., β -Substitued 2-vinylimidazo [1,2-a]pyridines from unsaturated ketones, Khim. Geterotsikl. Soedin., 1, 137 (1973).
79. Nazarova, Z. N., Ustimenko, T. V., Synthesis of α, β -unsaturated ketones of the furan series and study of their transformations. III. Condensation of 5-nitrofurfural with methyl ketones, Zh. Obshch. Khim., 30, 2017 (1960).
80. İstanbullu, İ., 2-(5'-Nitro-2'-furfuriliden)hidrazino tiyazoller üzerinde çalışmalar, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Farmasötik Kimya Programı Doktora Tezi, Ankara (1976).

81. Nazarova, Z.N., Condensation of 5-halofurfurals with methyl ketones. I. Condensation with acetone, *Zh. Obshch. Khim.*, 27, 2931 (1957); ref. C.A. 52, 8115 (1958).
82. Hirao, I., Kato, Y., Hujimoto, I., Synthesis of 2-oxo-4-(5'-nitro-2'-furyl)-5-carbethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro pyrimidine, *Nippon Kagaku Zasshi*, 85, 52 (1964).
83. Tsukerman, S.V., Artemenko, A.I., Lavrushin, V.F., Infrared spectra of furan analogs of chalcone and their vinylogs, *Zh. Obshch. Khim.*, 34, 2309 (1964).
84. Jeney, E., Zsolnai, T., Versuche zur Darstellung antimikrobiell wirksamer wasserlöslicher neuer Nitrofuranderivative, *Arch. Exp. Veteriaermed.*, 21, 259 (1967).
85. Lavrushin, V.F., Tsukerman, S.V., Artemenko, A.I., Synthesis of nitro derivatives of α, β -unsaturated ketones containing benzene nuclei and furan nuclei, *Zh. Obshch. Khim.*, 32, 1324 (1962); ref. C.A. 58, 1422e (1963).
86. Sitkin, A.I., Klimenko, V.I., Fridman, A.L., Nitration of unsaturated compounds containing heterocyclic substituents, *Zh. Org. Khim.*, 13, 648 (1977); ref. C.A. 87, 22903v (1977).
87. Devaux, G., et al., Some nitrofuranylarylprorenones and related compounds. Synthesis and a study of their antibacterial activity, *Chim. Ther.*, 12, 21 (1977); ref. C.A. 87, 68042s (1977).
88. Aleksandrova, I.A., et al., Reactions of diazomethane with unsaturated compounds of the furan series, *Zh. Org. Khim.*, 12, 2433 (1976); ref. C.A. 86, 89682v (1977).
89. Artemenko, A.I., Dipole moments and spectra of furan analogs of chalcone and its vinylogs, *Karpenteo, I.S., Mater. Nauch.-Metod. Konf. Belgorot* (1970); ref. C.A. 77, 113310j (1972).

90. Venters, K., Hillers, S., Saldabols, N., 5-Nitro-furylpolyalkenals and 5-nitro-2-furylpolyalkenones. II. Nitration of furfurylidene acetone, Latvijas PSR Zinatnu Akad. Vestis 8, 99 (1959); ref. C. A. 54, 17364b (1960).
91. Maeda, T., Saikowà, I., A new preparative method of 6-substitued 3-amino 1,2,4-triazines, Yakugaku Zasshi, 87, 1509 (1967).
92. Kato, Y., Hojimoto, T., Matsuura, T., Hirao, I., Synthesis of furan derivatives. XIII. Ethyl-2-acetyl-3-(5 nitro-2-furyl)acrylate derivatives, Kyushu Kogyo Daigaku Kenkyu Hokoko, 16, 47 (1966).
93. Miura, K., Ikedo, M., et al., Chemical and chemotherapeutic studies on furan derivatives. XXVII. Antibacterial action of various hydrazone compounds of 1,5-bis(5-nitro-2-furyl)pentadien-3-one, Konazawa Daigako Yakogakubu Kenkyu 'Nempo, 11, 9 (1961); ref. C. A. 56, 4766h (1962).
94. Gillio-Tos, M., Previtera, S. A., Vimercati, A., Separation of some aromatic amines by thin-layer chromatography. J. Chromatog., 13, 571 (1964).
95. Hay, G. W., Lewis, B. A., Smith, F., Thin-film chromatography in the study of carbohydrates. J. Chromatog. 11, 479 (1963).
96. Munier, R., Macheboueuf, M., Microchromatographie de partage sur papier des alkaloids et de diverses bases azotees biologique. Bull. Soc. Chim. Biol. 33, 846 (1951).
97. Gerlach, H., Zur Dünnschichtchromatographie stickstoffhaltiger basischer Verbindungen. Die dünnschichtchromatographische Trennung der therapeutisch verwendeten 5-Nitro-2-furaldehyd-Derivative, Pharm. Zentralhalle, 105, 771 (1966).

ÖZGEÇMİŞ

1957 yılında Bolu'da doğdum. İlk öğrenimimi Bursa'da, orta öğrenimimi Ankara'da tamamladım. 1974 yılında girdiğim Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden 1978 haziran döneminde mezun oldum. Aynı yıl ekim ayında Farmasötik Kimya Bilim Dalına asistan olarak girdim. Halen aynı görevde çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk annesiyim.

