

283846

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

**ÇEŞİTLİ 1, 3-Dİ VE 1, 3, 4-TRİSÜBSTİTÜE
PİRAZOLONLARIN SENTEZİ**

FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

Ecz. M. FETHİ ŞAHİN

ANKARA - 1980

T.C.
HACETTEPE UNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

ÇEŞİTLİ 1,3-Dİ VE 1,3,4-TRİSÜBSTİTÜE
PİRAZOLONLARIN SENTEZİ

FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

Ecz. M. FETHİ ŞAHİN

REHBER ÖĞRETİM ÜYESİ : Doç. Dr. A. ALTAN BİLGİN

ANKARA - 1980

Bu çalışmamın, her safhasında yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. A. Altan Bilgin'e teşekkürü borç bilirim. Ayrıca her an yakın ilgisini gördüğüm bilimdalımız öğretim görevlisi Dr. İsmail İstanbullu'ya çok teşekkür ederim.

Sentez ettiğimiz bileşiklerin, elementer analizlerinin Amerika Birleşik Devletlerinde yapılmasını sağlayan Kansas Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Medisinal Kimya Departmanı Asistan Profesörlerinden Dr. Tank Veysoğlu'na, NMR spektrumlarının alınmasında büyük kolaylık gösteren Doç. Dr. Sıddık İçli, Kim. Yük. Lis. Faruk Güler ve Kim. Yük. Müh. İhsan Onbaşlıoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca yakın yardımlarını gördüğüm başta Ecz. Cihat Şafak olmak üzere Ecz. Hülya Akgün ve diğer bilimdalımız çalışanlarına; kardeş fakülte Ankara Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Kürsüsü mensuplarına da teşekkür etmeyi görev sayarım.

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
G İ R İ Ő	1
GENEL B İ L G İ L E R	4
5-Pirazolonlar	4
1-Tiyokarbamoil-5-pirazolonlar	8
1-Tiyazolil-5-pirazolonlar	11
4-Fenilazo-5-pirazolonlar	14
D EN E L K İ S İ M	18
Sentez alışmaları	18
Ergime derecesi tayinleri	20
İnce tabaka kromatografisiyle kontroller	20
Spektrometrik kontroller	22
Elementer analizler	22
B U L G U L A R	23
T A R T İ Ő M A v e S O N U Ç	37
Ö Z E T	45
S U M M A R Y	47
L İ T E R A T Ü R	49
Ö Z G E Ç M İ Ő	69

G İ R İ Ő

Pek çok ilaç etken maddesinin yapısını oluşturan pirazolonlar üzerinde çalışmalar, 1883 yılında Ludwig Knorr'un etil asetoasetat ve fenilhidrazinden hareketle 1-fenil-3-metil-5-pirazolon'u sentezi ile başlar (1,2). Bu ilk çalışmadan kısa süre sonra 1887 de Knorr, elde edilen maddenin pirollere olan benzerliğine dayanarak halkaya pirazol, 5-okso terivine ise pirazolon adını vermiştir (3).

Pirazolonların, sentezi ve yapılarının aydınlatılmaları üzerinden çok süre geçmeden, antipiretik etkileri saptanmıştır (4). Bundan sonraki yıllarda antipiretik-analjezik (4,5) ve antifungal (6-10) etkide, çeşitli pirazolonlar geliştirilmiştir.

1954, 1955 Yıllarında isonikotiniltiyamoidin tüberkülostatik aktivite gösterdiği saptanmıştır (11,12). Bunun zerine tiyokarbamoil grubu içeren bileşiklerin üzerinde tüberkülostatik ilaç arama çalışmaları yoğunlaşmıştır. 1958 de Belzecki, Urbanski ve arkadaşları (13,14), 1972 ve 1975 yıllarında Santilli ve Kim (15) bazı tiyokarbamoil-pirazolonların *Mycobacterium tuberculosis*'e düşük konsantrasyonlarda in vitro etkin olduğunu ileri sürmüşlerdir.

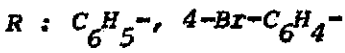
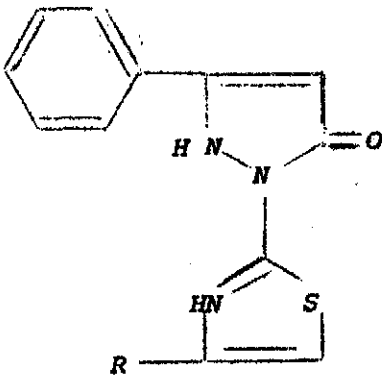
Brockman ve arkadaşları in vivo antiviral aktivite gösterdikleri belirlenen tiyosemikarbazonların, antilösemik etkinliğe de sahip olabile-

ceklerini düşünerek çeşitli tiyosemikarbazonlar üzerinde çalışmışlar ve bazı bileşiklerde antilösemik etkinlik bulunduğunu saptamışlardır (16). Brockman ve arkadaşlarının bu bulgularına dayanarak Garg ve Sharma antilösemik aktivite göstereceklerini umdukları, tiyosemikarbazon yapısını kısmen halka içinde bulunduran çeşitli heterosiklik bileşiklerin, bu arada bazı 1-tiyokarbamoil-4-fenilazo-5-pirazolonların sentezini yapmışlardır (17,18). Saharia ve Sharma ise 1975-1977 yılları arasında ikiyüzün üzerinde 4-(4-sulfamoilfenilazo)-1-tiyokarbamoilpirazollerin sentezini yapmış ve bunların in vitro olarak antibakteryel etkinliklerinin yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (19-21). Öte yandan Harmon ve arkadaşları birçok sulfamoilfenilazo grubu içeren bileşikler yanında 3-metil-1-fenil-4-(4-sübstitüe sülfamoilfenilazo)-5-pirazolonların farelerde, in vivo antimalaryal aktivitelerini göstermişlerdir (22).

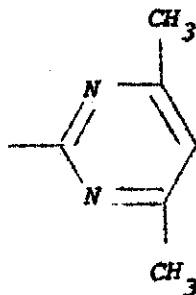
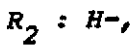
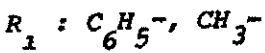
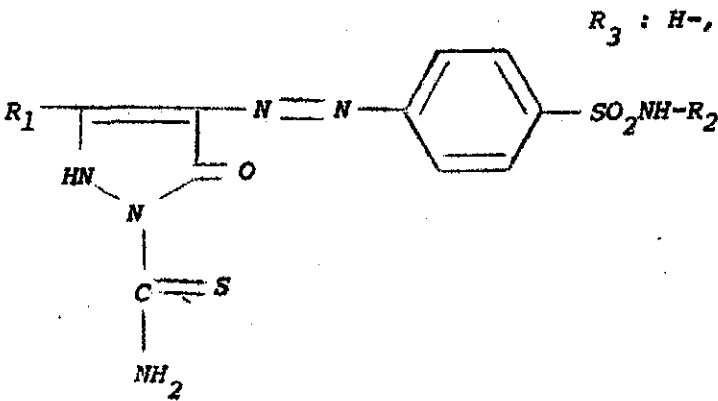
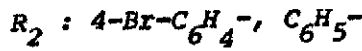
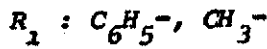
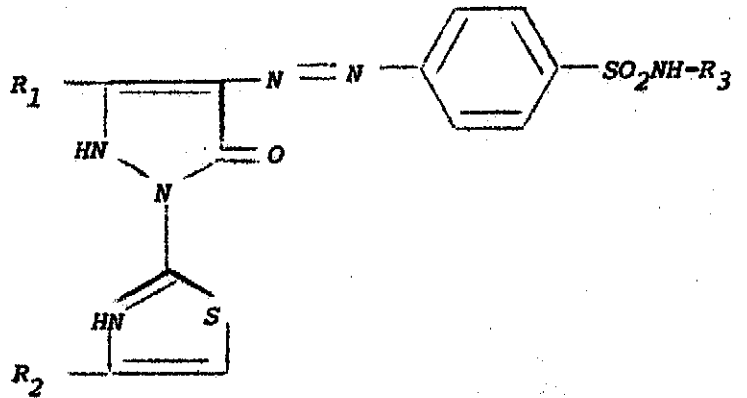
Ayrıca 4-asetilaminobenzaldehittiyosemikarbazonunun antitüberküler etkisinin bulunmasını izleyen yıllarda çok sayıda tiyosemikarbazonlar ve bunların siklik analogları olan 2-hidrazinotiyazollerin sentezi yapılmıştır. 1954 yılında Taniyama ve arkadaşları (23), daha sonraki yıllarda Sherman ve Dickson (24), Hirao ve arkadaşları (25) çeşitli tiyosemikarbazonlardan hareketle bazı Mycobacterium tuberculosis suşlarına in vitro etkin 2-hidrazinotiyazoller elde etmişlerdir. Bu bulgulara ek olarak değişik yapılardaki tiyazol türevlerinin bakteriostatik (26-29), antimikotik (30), antiparaziter (31), antispazmodik (32), antihistaminik (32), anestezik (33) ve antienflamatuar (34) etkilere sahip oldukları saptanmıştır.

Biz de bu literatür bilgilerine dayanarak antiviral (35-39), tüberkülostatik, antilösemik, antibakteryel ve antimalaryal aktivite gösterme olasılığına sahip tiyokarbamoil grubu ve hidrazinotiyazol yapısını - halka içinde-bulunduran 3-fenil-1-4-Sübstitüe-2-tiyazolil-5-pirazolon (A),

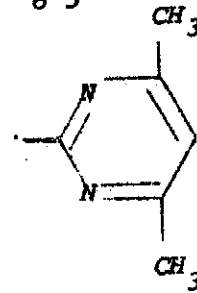
3-sübstitüe-1-(4-sübstitüe-2-tiyazolil)-4-(4-sülfamoilfenilazo)-5-pirazo-
lon (B) ve 3-sübstitüe-1-tiyokarbamoil-4-(4-sülfamoilfenilazo)-5-pirazo-
lon yapısında çeşitli bileşiklerin sentezini yaptık.



(A)



(C)



(B)

Sentezini yaptığımız maddelerin fiziksel ve kromatografik özellik-
lerini saptayıp elementer analiz ve spektral yöntemlerle yapılarını kanıt-
ladık.

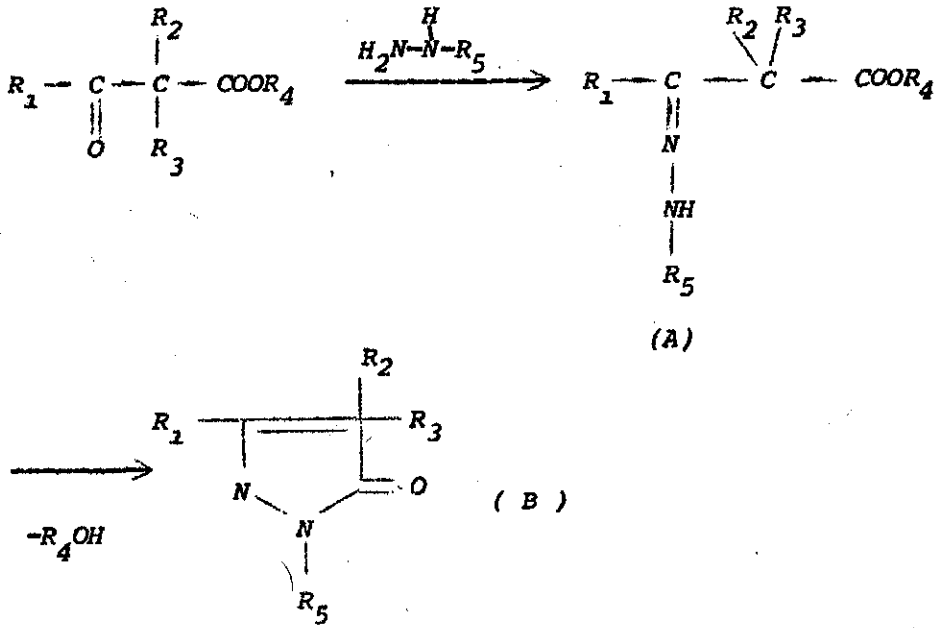
G E N E L B İ L G İ L E R

5-PIRAZOLONLAR

1883 de Knorr'un (1,2) çalışması ile başlayan pirazolonlar üzerindeki araştırmalar, bu gruptaki maddelerin antipiretik etkisinin saptanması (4,5) üzerine kısa sürede yoğunlaşmıştır. Böylece pirazolonlardan antipiretik, analjezik, kullanımlarının dışında analitik amaçla (40,41), tekstil sanayi'inde boya olarak (42) ve renkli fotoğrafçılıkta (43,44) yararlanılabileceği ortaya konmuştur.

Sentez Yöntemleri :

5-pirazolonların hazırlanmasında β -ketoamit (45), β -aldehidoesterler (46,47), α,β -etilenik-veya α,β -asetilenik esterler (48), ketenler (49) ve benzeri bileşikler kullanılmışsa da, bugün en çok kullanılan yöntem Knorr'un uyguladığı gibi β -keto esterlerin hidrazin veya süstitüe hidrazinlerle reaksiyona sokulmasıdır (1,2,50,69). Reaksiyon, komponentlerin doğrudan doğruya veya bir çözücü içinde 100-200°C arasında ısıtılmasıyla yürütülür.



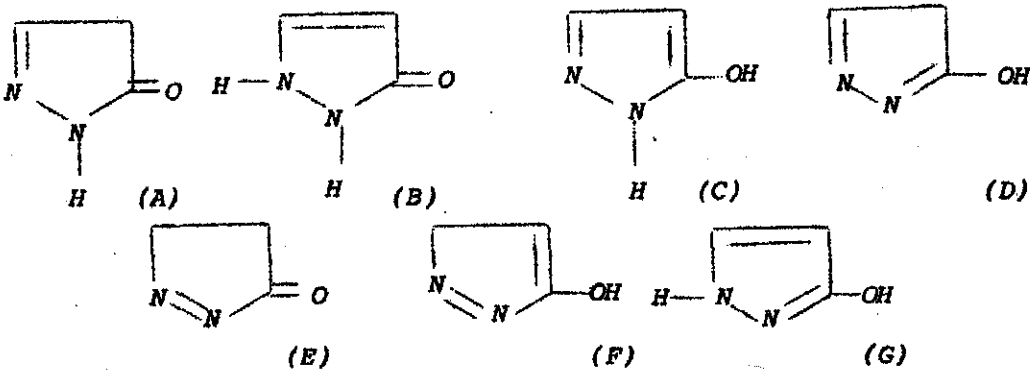
Önce keto grubundan hidrazon oluşur (A), daha sonra alkol ayrılması ile halka kapanarak 5-pirazolonları verir (B).

Reaksiyonu uygun koşullarda yürüterek ara ürün olan hidrazonun ortamdaki ayrılması ve sonradan siklizasyonu da mümkündür (66,69). Bu şekilde iki aşamada yürütülen reaksiyonlarda ortama asit katılmaktadır (68,69).

Doğrudan doğruya halka kapatma reaksiyonlarının yanı sıra 5-alkoksipirazoller (70) ve 5-halopirazollerin hidrolizi (71), pirazolidonların oksidasyonu (54,71) ve bazı heterosiklik halka sistemi içeren bileşiklerden hidrazin etkisi ile moleküler çevrilme sonucu 5-pirazolonlar hazırlanmıştır (72-75).

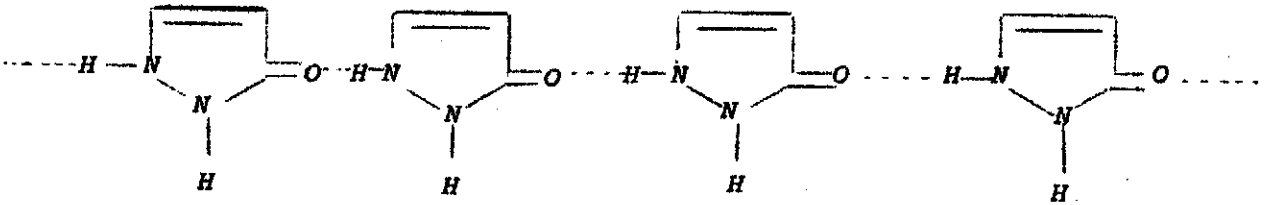
Özellikler :

5-Pirazolonlar genellikle katı bileşiklerdir. Ortamın polaritesine bağlı olarak çeşitli tautomerik yapılar gösterirler.



Halkada bulunan sübstitüentler bu tautomerlerden bazılarını olanaksız kılar. Örneğin 1,3-disübstitüe ve 1,3,4-trisübstitüe türevleri için sadece (A), (B) ve (C) olasılıkları söz konusudur.

5-pirazolonların tautomerisi Knorr'dan bu yana çeşitli araştırmalara konu olmuş ve 1964 yılında Katrizky ve Maine (76) tarafından açıklığa kavuşturulmuştur. Bu araştırmacılar UV, IR, NMR ve PK_a ölçümlerine dayanarak 1-,1,3-di ve 1,3,4-trisübstitüe-5-pirazolonların katı fazla 3-pirazolin-5-on (B) yapısında bulduklarını ve aşağıda belirtilen şekilde kuvvetli intermoleküler hidrojen bağları oluşturduklarını ortaya koymuşlardır.



Aynı araştırmacılar sözü edilen maddelerin polar çözücülerde de esas olarak 3-pirazolin-5-on (B) yapısında bulduklarını, ancak % 10 civarında 5-hidroksipirazol (C) içerdiklerini; nonpolar çözücülerde ise esas olarak 2-pirazolin-5-on (A) halinde bulduklarını, fakat bir miktar da 3-pirazolin-5-on (B) içerdiklerini saptamışlardır. Bu araştırmacıların bulgularına göre enolik izomer olan 5-hidroksipirazol, çoğunlukla kelatlaşmanın söz konusu olduğu durumlarda kararlıdır. Daha sonraki yıllarda çeşitli araştırmacıların bulguları da Katrizky ve Maine'yi doğrulayıcı niteliktedir (77,78).

4-Numaralı mevkide sübstitüent içermeyen 5-pirazolonlar, çeşitli ajanlarla bu mevkiden sübstitüe edilebilirler. Örneğin halojenlerle 4-halojeno- (3,72,79), nitroz asitle 4-nitroso- (3,72,79-81), nitrik asitle 4-nitro- (2,79), aldehit ve ketonlarla 4-alkaliden- veya 4,4'-alkilidenbis- (82), alkilleme ajanları ile 4-alkil-, açilleme ajanları ile

4-açıl-5-pirazolonlara (3,83,84)dönüşürler.

1-Numaralı azotta süstitüent taşımayan 5-pirazolonlar açılleme ajanları karşısında 4-numaralı mevkiden, oksijen üzerinden ve 1-numaralı mevkiden açillenebilirler (85). İsosiyanat ve isotiyosinatlar sadece 1-numaralı azot üzerinden reaksiyona girerek 1-karbamoil ve 1-tiyokarbamoil-5-pirazolonları oluştururlar (78,86,87).

Zayıf oksidanlar iki molekül 5-pirazolon'un 4,4'-bis pirazol-5-on halinde birleşmesi (3,52,82) ve daha ileri oksidasyon ürünlerine dönüşmesine, asitli ortamda potasyum permanganat gibi kuvvetli oksidanlar ise molekülün parçalanmasına neden olurlar (73).

5-Pirazolon çekirdeğinin hidroliz yapıcı ajanlara karşı dayanıklı olduğu, ancak derişik alkali hidroksit çözeltileri ile uzun süre ısıtmakla parçalandığı bildirilmektedir (87,88).

Halkadaki karbonil oksijeninin başka gruplarla yer değıştirmesi olasıdır. Örneğın, fosfor pentasülfür ile 5-pirazolintion (89), fosfor pentaklorür ile 5-kloropirazol (90), çınko veya etanollü çözeltide metalik sodyum ile redüksiyonda ise pirazolin haline dönüşürler (3).

Spektral Özellikleri

5-Pirazolonların UV spektrumları üzerinde çalışan araştırmacılar, basit yapılı bileşiklerin etanollü çözeltide 240 nm, 3-fenil-5-pirazolon türevlerinin ise 255-265 nm arasında absorpsiyon yaptıklarını, ancak λ maksimumun çözücü cinsine göre değıştığını bildirmişlerdir (76,91).

Çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan IR çalışmalarında, 3300-3000 cm^{-1} civarında N-H gerilim bandı, 1680-1630 cm^{-1} civarında 5-pirazolon

halkasına ait C = O gerilim bandı, 1600 cm^{-1} civarında C = C gerilim bandı, 3-fenil türevlerinde ise $690-775 \text{ cm}^{-1}$ civarında monosübstitüe fenil halkasına ait absorpsiyon bandlarına rastlandığı belirtilmiştir (91-93).

1,3-Disübstitüe-5-pirazolonlar üzerinden yapılan NMR çalışmalarında, 4-numaralı karbona bağlı hidrojenin δ 5.00-6.50 ppm dolaylarında keskin bir singlet pik verdiği fakat çözücü cinsine bağlı olarak kimyasal kayma değerinin değişebildiği bildirilmiştir (93,94).

1-TİYOKARBAMOİL-5-PİRAZOLONLAR

1-Tiyokarbamoil-5-pirazolonların ilk sentezi 1926 yılında De ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (95). Bu tür maddelerden henüz ilaç olarak kullanılan bileşikler olmamakla birlikte Belzecki, Urbanski ve arkadaşları (13,14), Santilli ve Kim (15) tüberkülostatik; French ve arkadaşları (96) antilösemik aktivite gösterdiklerini öne sürmüşlerdir. Poddar ve arkadaşları (97) bu grup bileşiklerin, metallerin tanınmasında belirteç olarak kullanılabileceklerini öne sürmüşlerdir.

Sentez Yöntemleri :

1-Tiyokarbamoil-5-pirazolonların elde edilmelerinde β -ketoesterlerin tiyosemikarbazit ile reaksiyonundan yararlanılır (13-15,78,95,97-99). Reaksiyonda önce tiyosemikarbazon oluşur, daha sonra halka kapanarak adı geçen maddeler ele geçer. Adı geçen maddeler, ara ürün olarak oluşan tiyosemikarbazonu ortamdaki izole edip, derişik amonyaklı ortamda siklizasyona tabi tutarak iki kademede de kazanılabilmektedir (13-15,95,97,98).

Özellikleri :

Bu gruptaki bileşikler de katıdırlar. Isıya duyarlıdırlar. Isı karşısında halka ile tiyokarbamoil grubu arasındaki bağ bozularak 1-nonsübstitüe-5-pirazolonlar oluşur (100,101). Hidroliz yapıcı ajanlar karşısında da tiyokarbamoil grubu ayrılır (88).

Bu grup bileşikler 5-pirazolon halkasına özgü reaksiyonları vermekle birlikte tiyokarbamoil grubunun reaksiyonlarını da verecekleri doğaldır. Örneğin, tiyokarbamoil grubu alkilleyici ajanlarla tiyolimit esterleri, formaldehit ve aminlerle Mannich bazı (102-104), zayıf oksidanlarla diimidol sülfür veya S-oksit oluştururlar (105-109). Kurşun asetat (110), gümüş nitrat (111), hidrazin hidrat (112) ve alkali ortamda hidrojen peroksitle (107) kükürtlerini kaybederler. Tiyofosfen (113), α -haloasitler (114), α -haloaldehit ve ketonlar (115), gibi bileşiklerle halka kapanarak sırası ile ditiyazol, tiyazolon ve tiyazol gibi heterosiklik halka sistemlerini oluştururlar.

Spektral özellikler :

Tiyoamidler, UV spektrumlarında çözücü, temperatur ve ortam pH sına bağlı olarak 260-300 nm arasında absorpsiyon gösterirler (116). Örneğin tiyoasetamidin 266 nm, N-metiltiyoasetamidin 261 nm de absorpsiyon yaptığı bildirilmiştir (117).

IR spektrumlarında, tiyokarbamoil grubunun $3300-3500\text{ cm}^{-1}$ de N-H gerilim; $1565-1525\text{ cm}^{-1}$ de N-H deformasyon; $1400-1300\text{ cm}^{-1}$ arasında C-N gerilim; $1300-900\text{ cm}^{-1}$ de C=S deformasyon bandları verdiği bilinmektedir (118,119).

Maddelerin NMR spektrumlarında, tiyokarbamoil grubuna bağlı hidrojenlerin δ 9.00-11.50 ppm arasında pikler verdiği bildirilmiştir (93,94).

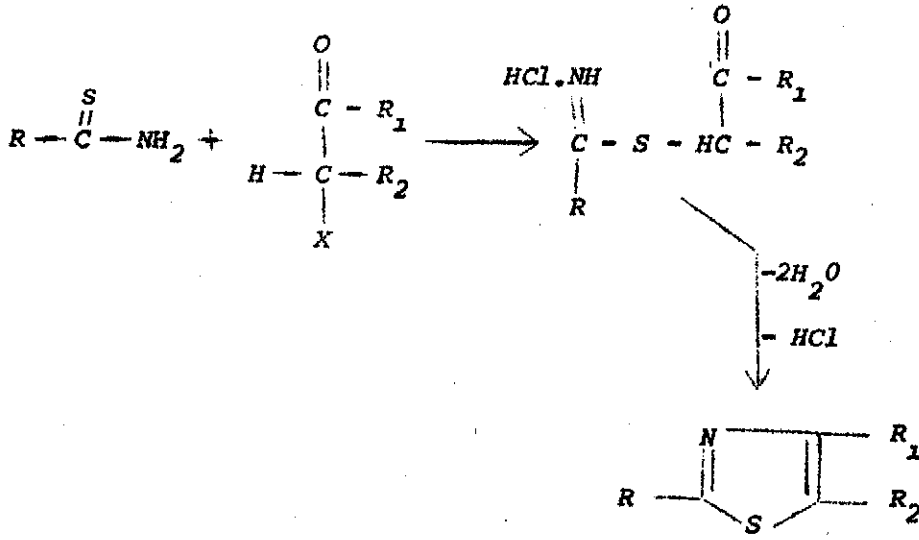
1-TİYAZOLİL-5-PİRAZOLONLAR

Tiyazoller üzerinde ilk çalışmalar 1887 de Hantzsch ve Weber tarafından başlatılmıştır (120). Bugüne kadar çok sayıda tiyazol türevi hazırlanmıştır. Ancak 1-tiyazolil-5-pirazolonlara literatürde ender olarak rastlanmaktadır. İlk defa 1948 de Ekstrand (121), 3-metil-1-tiyokarbamoil-5-pirazolon'a m-nitrofenil bromür etkisi ile 1-4-(m-nitrofenil-2-tiyazolil-3-metil-5-pirazolon'un sentezini yapmıştır. Daha sonra 1953 de Beyer ve Stehwein (122), 1962 de Schindler (123), 1977 de Bilgin (94) ve 1978 yılında Erdoğan (124) bu sınıftan bazı bileşiklerin sentezini yapmışlardır. Ancak bu gruptaki bileşiklerin tıbbi ve endüstriyel amaçlarla kullanışları kayıtlı bulunmamaktadır.

Sentez Yöntemleri :

Tiyazol halkası içeren bileşiklerin sentezinde en çok uygulanan yöntem Hantzsch yöntemidir (125). Bu yöntemde, α -haloaldehit veya ketonlar (126-131), tiyomitler; tiyüre (125,132-134); tiyosemikarbazit (135, 136); tiyokarbamat (137); tiyüretan (138,139) türevleri üzerine etki ettirilerek çok çeşitli tiyazol türevleri oluşturmak olasıdır. Hantzsch yönteminde genellikle etanollü veya seyreltik etanollü ortamda çalışılır. Ortama bazen asit katılabilir.

Bilgin (94), Erdoğan (124), Beyer ve Stehwein (122), Ekstrand (121) 1-tiyazolil-5-pirazolonları elde etmek için Hantzsch tekniğini uygulamışlardır.



Tiyazol bileşiklerinin elde edilmesinde yukarıda adı geçen teknikten başka α -halokarbonil bileşiklerinin metal tiyosiyanatlara etkisi (133, 140-142); α -amino nitrillerin isotiyosiyanat (143-146), karbon sülfür (147-149) ve ditiyoasitlerle (143-150) reaksiyonu; α -aminoamitlerin karbon sülfür ile reaksiyonu (148,151) ve α -amidokarbonil bileşiklerinin fosfor pentasülfürle (152) ısıtılması gibi yöntemlerden de yararlanılır. Ancak 1-tiyazolil-5-pirazolon sentezlerine uygulanması olanaksızdır.

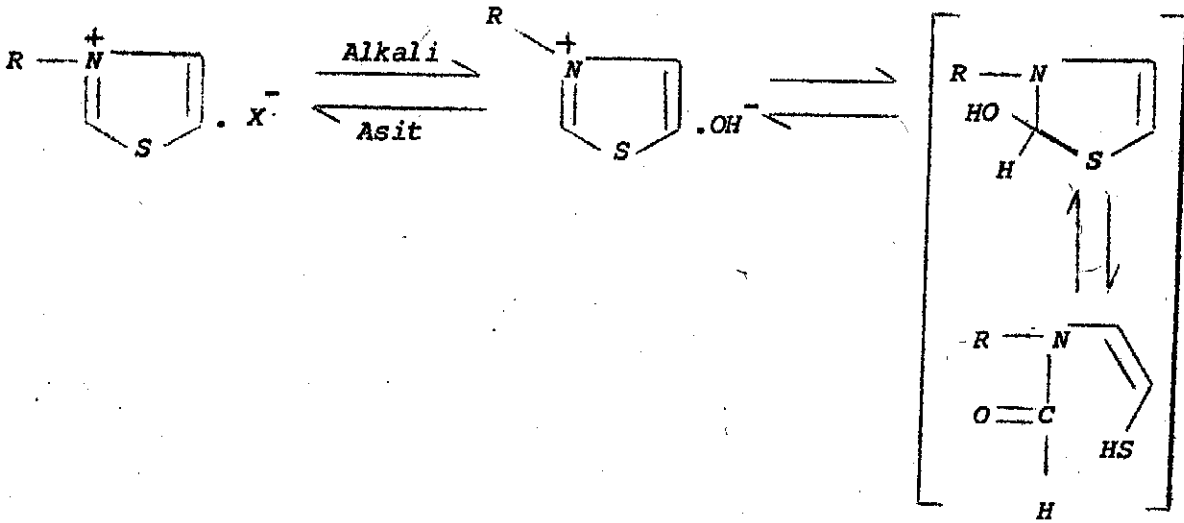
Özellikleri :

Daha önce de sözünü ettiğimiz gibi 1-tiyazolil-5-pirazolonlar üzerinde çalışmalar çok azdır. Bununla birlikte 5-pirazolon ve tiyazol halkasının özelliklerini göstermeleri doğaldır. 5-pirazolonların özelliklerinden daha önceki konularda söz etmiştik.

Tiyazoller aromatik karakterdeki bileşiklerdir. Zayıf baz özellik gösterirler. Nonsübstitüe tiyazol, sübstitüsyon reaksiyonlarına dayanıklıdır. Fakat halkada sübstitüentler varsa sübstitüsyon reaksiyonuna girmeleri kolaylaşır (153,154). Halkada artan elektron yoğunluğu sırasıyla 2,4,5 numaralı mevkiler şeklindedir (155). Bu nedenle elektrofilik sübstitüs-

yön ajanları ile öncelikle 5-numaralı mevkiden (153,154); nükleofilik sübstitüsyon ajanları ile elektron yoğunluğunun en az olduğu 2-numaralı mevkiden reaksiyon verir. Tiyazol bileşiklerinde radikalik reaksiyon 2-numaralı mevkiden olur (156).

Alkilleme ajanları ile azot üzerinden tiyazolyum tuzları oluştururlar. Bu tuzlar alkali ortamda pseudo baz haline geçer ve kararlı olmayan pseudo bazların parçalanması ile de halka açılır (126).



Tiyazoller nitrik asit ve potasyum permanganat gibi kuvvetli ajanlarla okside edildiğinde halka açılır (153). Redüktör ajanlara oldukça dayanıklıdırlar, ancak sıvı amonyak-sodyum veya etanol-sodyum gibi redüksiyon ajanları ile halka açılarak redüklenirler (157,158). Tiyazol halkası içeren bileşikler çeşitli metallerle kompleks verirler (159).

Spektral Özellikler :

Basit yapıları tiyazollerin UV spektrumlarında 207 ve 235 nm civarında bandlar görülür (160-162). Halkaya bağlanan kromofor ve oksokromofor gruplar nedeniyle absorpsiyon daha uzun dalga boylarına kayar. Örneğin 4-feniltiyazolün etanollü çözeltisi 252 nm, 2,4-difeniltiyazolün

310 nm, 2,5-difeniltiyazolün 318 nm de absorpsiyon yaptığı bildirilmektedir (161,163).

Tiyazol türevlerinin IR spektrumları üzerinde çalışan araştırmacı-lardan Rao ve Venkatarghanan, bu bileşiklerin 1615, 1485 ve 1385 cm^{-1} de "Ring skeletal"; 1320, 1240, 1120, 1075, 1040 ve 935 cm^{-1} de "Ring breathing" ve C-H düzlem içi deformasyon, 880, 860, 800 ve 720 cm^{-1} de C-H düzlem dışı deformasyon piklerini saptamışlardır (164).

Mijovic ve Walker ise 1634-1570 ve 1538-1498-1493 cm^{-1} arasında iki pike dikkati çekmiş ve bu piklerin sırasıyla Tiyazol I ve Tiyazol II bandları olarak isimlendirmişlerdir (165).

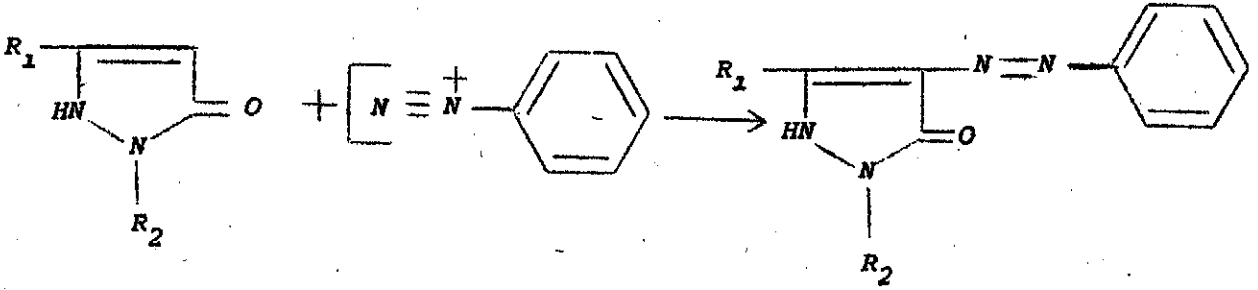
Tiyazol halkasının NMR spektrumlarında kimyasal kayma değerleri, karbon tetraklorür içinde 2-numaralı karbona bağlı hidrojenin δ 8.77; 4-numaralı karbona bağlı hidrojenin δ 7.86; 5-numaralı karbona bağlı hid-rojenin δ 7.27 ppm de pik verdiği gözlenmiştir (166). 4-numaralı mevkide fenil halkası içeren tiyazollerin kloroform içinde alınan NMR spektrumların-da fenil halkasının o-hidrojenlerinin δ 7.87 de m- ve p- hidrojenlerinin ise δ 7.23 ppm de pik verdiği bildirilmektedir (156).

4-FENILAZO-5-PIRAZOLONLAR

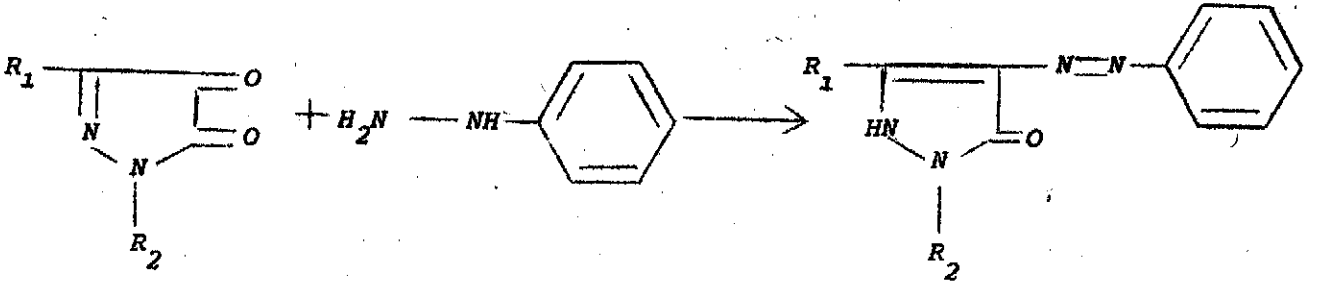
Bu gruptaki maddelerin tarihleri Knorr'a kadar dayanır. Knorr (3) 1887 de l-fenil-3-metil-5-pirazolonların yapısını aydınlatmak üzere sür-dürdüğü çalışmalarda, sözü edilen maddeyi benzendiazonyum klorür ile reak-siyona sokarak bu grubun ilk maddesini sentez etmiştir. Daha sonraki yıl-larda çok sayıda 4-fenilazo-5-pirazolonlar hazırlanmıştır. Günümüzde bu bileşiklerden tekstil sanayinde boya olarak (42) ve ayrıca renkli fotoğ-raflıkta yararlanılır (43,44).

Sentez yöntemleri :

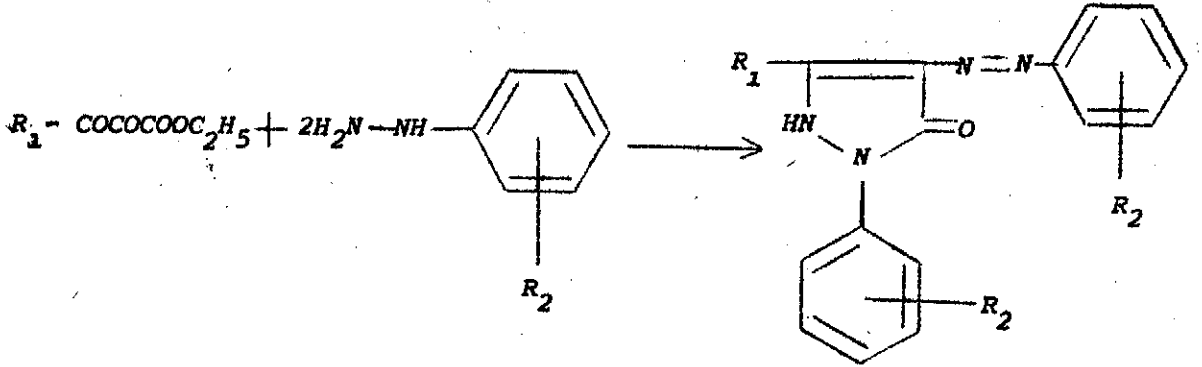
Bu gruptaki bileşiklerin sentezlerinde en çok uygulanan yöntem, 4-numaralı mevkide süstitüent taşımayan 5-pirazolonların diazonyum tuzları ile reaksiyonudur. Reaksiyon genellikle soğukta ve sulu ortamda yürütülür. Ortama sodyum asetat da ilave edilebilir (3,46,80).



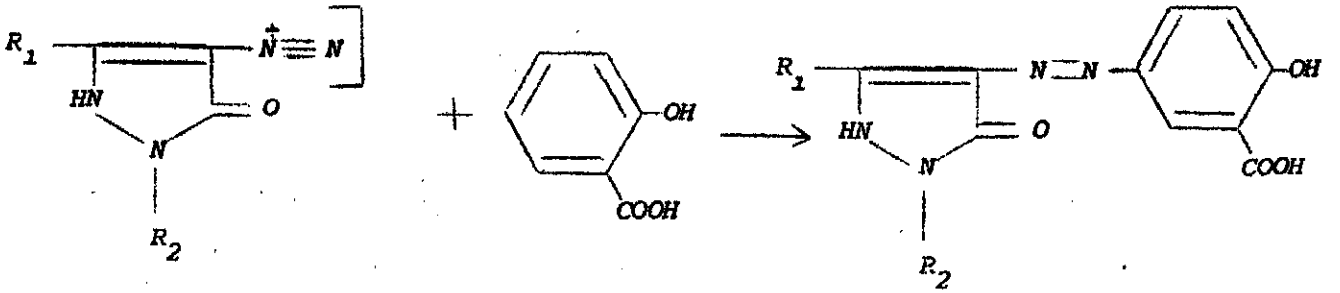
4-Fenilazopirazolonlar ayrıca, 2-pirazolon 4,5-dionlarıyla fenilhidrazin veya süstitüe fenilhidrazinlerin kondenzasyonu ile de oluşabilirler (167).



Süstitüe fenilhidrazinlerin α,β -diketoesterlerle siklizasyonu ile de 4-fenilazo-5-pirazolonların sentezleri yapılmıştır (168).



4-Amino-5-pirazolonlar, aromatik aminlerde olduğu gibi nitroz asitle reaksiyona girerek diazonyum tuzlarını oluştururlar. Bu diazonyum tuzlarının aromatik amin (169,170), fenol (171) ve aktif hidrojen içeren bileşiklerle kenetlenmesinden çeşitli 4-fenilazo-5-pirazolon türevleri hazırlanmıştır (167).



Özellikler

4-fenilazo-5-pirazolonlar katı, sarıdan koyu kırmızıya kadar değişen renklerde bileşikler olup boyar karakterdedir.

Bu bileşiklerin en önemli özelliği çeşitli metallere kompleks oluşturmalarıdır (172-174). Bu ürünler boya sanayinde büyük öneme sahiptir.

4-fenilazo-5-pirazolonlar üzerine nitrik asit etki ettirildiğinde fenilazo grubunun koptuğu, yerine nitro grubunun girdiği bildirilmiştir (175). Katalitik hidrojenleme (176) veya hidroklorik asit karşısında çinko (177) ile yürütülen reaksiyonlarda ise fenilazo grubu yarılarak 4-amino-5-pirazolon haline geçerler.

Ayrıca azo grubunun hidrazinle redüklenme (178), alkil ve aril lityum bileşiklerinin katımı (179), perasitlerle, azoksi türevlerine oksidasyonu (180) gibi diğer reaksiyonlarını da vermeleri doğaldır.

Spektral Özellikler :

3-fenilazopirazolonların etanol içerisinde alınan UV spektrumlarında

260 nm ve 408-414 nm civarında absorpsiyon yaptıkları bildirilmektedir (91,92).

IR spektrumlarında ise ana yapıyı belirleyen piklerin dışında 1560 cm^{-1} civarında N=N gerilim (93,94,96); 930 cm^{-1} civarında N=N deformasyon pikleri verdiği saptanmıştır (181).

D E N E L K I S I M

SENTEZ ÇALIŞMALARI

Materyal

Çalışmalarımızda kullandığımız etil asetoasetat, etil benzoilasetat, tiyosemikarbazit, sulfonamit, sulfametazin ve benzeri kimyasal maddeler Aldrich, Merck ve Fluka A.G. gibi firmaların mamulüdür.

Hazır olarak temin edemediğimiz 1-tiyokarbamoil-3-metil-5-pirazolon, fenaçil bromür ve 4-bromofenaçil bromürü ise laboratuvarımızda elde ettik.

Yöntemler

1-Tiyokarbamoil-3-metil-5-pirazolon : 4.55 g (0.05 mol) Tiyosemikarbazit ve 6.50 g (0.05 mol) etil asetoasetattan De ve arkadaşlarının (95) yöntemine göre elde edildi.

1-Tiyokarbamoil-3-fenil-5-pirazolon : 9.60 g (0.05 mol) Etil benzoilasetat ve 4.55 g (0.05 mol) Tiyosemikarbazitten hareketle De ve arkadaşlarının (98) yöntemiyle elde edildi.

Fenaçil bromür : 6.10 g (0.05 mol) Asetofenon ve 8 g (25 ml, 0.05 mol) bromdan hareketle Cowper ve Dawidson'un (182) yöntemine göre elde edildi.

4-Bromofenaçil bromür : 9.95 g (0.05 mol) 4-Bromoasetofenon ve 8 g (2.5 ml, 0.05 mol) bromdan hareketle Langley (183)'in yöntemine göre elde edildi.

1-Tiyokarbamoil-4-fenilazo-5-pirazolonlar; 0.05 mol 4-sübstitüe aromatik amin (sulfonamit, sulfametazin) 50 ml su 10 ml hidroklorik asit karışımında çözülüp, 10°C ye kadar soğutuldu. Diğer taraftan 3.45 g (0.05 mol) sodyum nitritin 50 ml sudaki çözeltisi hazırlanıp 10°C ye soğutuldu. Sodyum nitrit çözeltisi soğukta, damla damla ve karıştırılarak amin çözeltisi üzerine ilave edildi.

0.05 mol 1-Tiyokarbamoil-5-pirazolon 100 ml asetonda çözüldü. Bunun üzerine 16.5 g, 0.05 mol) sodyum asetatın 100 ml sudaki çözeltisi ilave edildi ve 10°C ye kadar soğutuldu. Karışımın üzerine hazırlanışı yukarıda anlatılan 10°C ye kadar soğutulmuş diazonyum tuzu çözeltisi, dışardan soğutularak ve karıştırılarak damla damla ilave edildi. Oluşan çökelti önce su ve daha sonra etanol ile yıkandı. Dimetilformamitetanol (1:6) karışımından kristallendirildi.

1-(2-Tiyazolil)-5-Pirazolonlar : 0.05 mol 1-tiyokarbamoil-5-pirazolon, 0.05 mol fenaçil bromürle 100 ml etanol içinde su banyosunda iki saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon ürünü rotavaporda etanolün bir kısmı uçurularak yoğunlaştırıldı. Oluşan çözelti süzülüp, benzen-n-hekzan (1:2) karışımından kristallendirilerek temizlendi.

1-(2-Tiyazolil)-4-fenilazo-5-pirazolonlar : 0.05 mol 1-Tiyokarbamoil-4-fenilazo-5-pirazolon, 0.05 mol fenaçil bromür ile 100 ml alkol içinde, subanyosunda iki saat ısıtıldı. Çöken ürün bulgular kısmında belirteceğimiz uygun çözücülerden kristallendirildi.

ERGİME DERECESEİ TAYİNLERİ

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

İNCE TABAKA KROMATOĞRAFİSİYLE KONTROLLER

Materyal

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-Aseton-Glasyal asetik asit (50:15:0.5)

n-Hekzan-Tetrahidrofuran-Glasyal asetik asit (40:4:0.5)

Kloroform-Tetrahidrofuran-Glasyal asetik asit (60:20:0.5)

Etil asetat-Sikloheksan-Glasyal asetik asit (50:20:0.5)

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 ürünleri ve ilkel maddelerin tetrahidrofurandaki seyreltik çözeltileri tatbik edilip 10 cm'lik sürüklenme sağlandı. Rf değerleri 20°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.

Alkali potasyum permanganat (184)

0.5 g Potasyum permanganatın 100 ml N Sodyum hidroksitteki çözeltisi.

İyot Buharı (184)

Kapalı bir kap içine iyot konulup, iyotun buharlaşması beklenir.

Plaklar bu kap içine konularak kromatogramın iyot buharıyla teması sağlanmıştır.

4-Aminoantipirin - Potasyum ferrisiyanür (186)

Çözelti - I : 4-Aminoantipirinin sudaki % 2'lik çözeltisi.

Çözelti - II: Potasyum ferrisiyanürün sudaki % 8'lik çözeltisi

Önce Çözelti-I, daha sonra Çözelti-II püskürtülür. Sonra amonyak buharına tutulur.

4-Dimetilamino benzaldehit - Hidroklorik asit (187)

4-Dimetilaminobenzaldehitin etanoldeki % 1'lik çözeltisi

Plaklara belirteç püskürtüldükten sonra hidroklorik asit buharlarına tutulur.

Potasyum ferrisiyanür - Ferri Klorür (188)

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

Çözelti - II : Ferri klorürün sudaki % 2'lik çözeltisi

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

Dragendorff belirteci (189)

Çözelti - I : 0.85 g bazik bizmut nitratın 10 ml asetik asit ve 40 ml su karışımındaki çözeltisi.

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

Stok Çözelti : Eşit hacimde I ve II karıştırılır.

Püskürtme Çözeltisi : 1 ml stok çözelti üzerine, 2 ml asetik asit ve 10 ml su konup bekletilmeden püskürtülür.

SPEKTROMETRİK KONTROLLER

UV Spektrumları : Maddelerin spektrumları tetrahidrofuranda 4×10^{-5} M çözeltileri hazırlanıp, 1 cm'lik kuvars küvetlerde, PVE Unicam SP 1800 spektrofotometresinde alındı.

IR spektrumları : Spektrumlar, yaklaşık % 1 konsantrasyonda madde ve potasyum bromür karışımından 10t/cm^2 basınçta hazırlanmış disklerle, PVE Unicam SP 1700 spektrofotometresinde alındı. Spektrumlar dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirildi.

NMR spektrumları : Spektrumlar, genellikle dimetilsulfoksit- d_6 (Aldrich) de maddelerin yaklaşık % 10'luk çözeltileriyle alındı. Sadece 1-(4-bromofenil-2-tiyazolil)-5-pirazolonun (II) spektrumu kloroform- d (Aldrich) ve dimetilsulfoksit- d_6 karışımında (yaklaşık 6:1) alındı. NMR çalışmalarında Varian H60-T 60MH2 spektrometresi kullanıldı. Spektrumlar δ skalasında değerlendirildi.

ELEMENTER ANALİZLER

Maddelerin elementer analizleri Amerika Birleşik Devletleri, Kansas Üniversitesinde yaptırıldı.

B U L G U L A R

1-(4-FENİL-2-TİYAZOL II)-3-FENİL-5-PİRAZOLON (I)

10.95 g (0.05 mol) 1-Tiyokarbamoil-3-fenil-5-pirazolonla 9.95 g (0.05 mol) fenaçil bromürün reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 12.40 g (% 77.74).

Beyaz, kristalize bir maddedir, e.d. 188-189°C. Su, dimetilformamit, n-hekzanda çözünmez; etanolde az çözünür; aseton, etil asetat, kloroform ve benzende çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, benzen-aseton-glasyal asetik asit (50:15:0.5) ve aseton-kloroform-glasyal asetik asit (20:60:0.5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla, 0.67, 0.92 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı; iyot buharı ile sarı zeminde kahverengimsi-sarı; 4-aminoantipirin-Potasyum ferrisiyanür ile koyu kırmızı; 4-dimetilamino benzaldehit-hidroklorik asit ile kırmızı; Potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile yeşil; Dragendorff belirteciyle tuğla kırmızısı renk verir. UV ışığında 251 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler gözlenir.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{THF}}$ 258 (log ϵ : 4.47) 277 (omuz, log ϵ : 4.35) ve 340 nm (log ϵ : 4.28). IR Spektrumunda 3120-3060 (N-H gerilim), 1635 (C=O gerilim), 1580, 1520 (C=C gerilim), 1500 (tiyazol-II), 1450 (C-N gerilim) 790, 710 cm^{-1} de (mono süstitüe benzen) pik görülür. Maddenin NMR spektrumunda δ 6.04 (1H; Singlet; pirazolon H⁴), 7.40 (6H; multiplet; benzen halkaları H³, H⁴, H⁵), 7.90 ppm de (5H; multiplet, benzen halkaları, H², H⁶, tiyazol H⁵) pik görülür.

Analiz : C₁₃H₁₃N₃OS için hesaplanan C,67.69;H,4.10;N,13.15 bulunan C,68.03;H,4.21;N, 12.98.

1- 4-(4-BROMOFENİL)-2-TİYAZOLİL -3-FENİL-5-PİRAZOLON (II)

10.95 g (0.05 mol) 1-Tiyokarbamoil-3-fenil-5-pirazolonla 13.95 g (0.05 mol) 4-bromofenaçil bromürün reaksiyonundan elde edildi. Verim : 12.93 g (% 65).

Açık sarı, kristalize bir madde, e.d. 210⁰ C. Su, dimetilformamit, n-hekzanda çözünmez; etanol de az çözünür; aseton, etil asetat, kloroform ve benzende çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde kloroform-tetrahidrofuran-glasyal asetik asit (60:20:0.5) ve etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (50:20:0.5) Solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.90 ve 0.95 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı; iyot buharı ile sarı zeminde kahverengimsi-sarı; 4-aminoantipirin-potasyum ferrisiyanür ile koyu kırmızı; 4-dimetilamin-benzaldehit-hidroklorik asitle kırmızı; Potasyum ferri siyanür-ferri klorür ile yeşil; Dragendorff belirteciyle tuğla kırmızısı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler görülür.

UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{THF}}$ 240 (omuz, log ϵ : 4.33), 262 nm (log ϵ : 4.44) dir. IR spektrumunda 3120-3060 (N-H gerilim), 1670 (C=O gerilim), 1580, 1520 (C=C gerilim), 1450 (C-N gerilim), 830, 750 cm^{-1} de (mono ve disüstitüe benzen) pik görülür. NMR spektrumunda δ 5.96 (1 H; Singlet; pirazolon H⁴), 7.50 (3H; multipler; pirazolon-3-fenil H³, H⁴, H⁵), 7.90 ppm de (7H; multipler; pirazolon 3-fenil H², H⁶) tiyazol-4-fenil H², H³, H⁵, H⁶ ve tiyazol H⁵) pik görülür.

Analiz : C₁₈H₁₂BrN₃OS için hesaplanan C,54.28; H,3.03; N,10.55 bulunan C,54.37; H,2.96; N,10.33 .

1-TİYOKARBAMOİL-3-METİL-4-(4-SÜLFAMOİL FENİL AZO) -5-PIRAZOLON (III)

7.58 g (0.05 mol) 1-Tiyokarbamoil-3-metil-5-pirazolonun, 9.60 g (0.05 mol) Sülfanilamitten hareketle hazırlanan diazonyum tuzuyla reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 15.08 g (% 87.70).

Sarı, kristalize bir maddedir, e.d. 245^o C dir. Su, alkol, kloroform, benzen, n-hekzanda çözünmez; aseton, etil asetat, tetrahidrofuranda az çözünür; dimetilformamit, asetik asit ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-aseton-glasyal asetik asit (50:15:0.5), n-hekzan-tetrahidrofuran-glasyal asetik asit (40:40:0.5) ve aseton-kloroform-glasyal asetik asit (20:60:0.5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.16, 0.04, 0.23 dür. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı; iyot buharıyla sarı zeminde kahverengimsi-sarı; Potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile mavi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler gözlenir.

Maddenin UV spektrumunda λ ^{THF} maks 260 (log ϵ : 4.43), 278 (omuz, log ϵ : 4.39) ve 404 nm (log ϵ : 4.57) dir. IR spektrumunda 3440-3100 (N-H gerilim), 1690 (C=O gerilim), 1600, 1525 (C=C gerilim), 1450 (C-N gerilim), 1350, 1140 (SO₂ gerilim) 790, 775, 710 cm⁻¹ de (disübstitüe benzen) pik görülür. NMR spektrumunda δ 2.25 (3H; singlet; -CH₃), 7.30 (2H; singlet; -SO₂NH₂), 7.60 (4H; multipler; benzen halkası H², H³, H⁵, H⁶), 8.73, 9.33 (2H; iki ayrı singlet; -CSNH₂) 12.60 ppm de (1H; yayvan singlet; pirazolon H²) pik görülür.

Analiz : C₁₁H₁₂N₆O₃S₂ için hesaplanan C, 38.81; H, 3.55; N, 24.69 bulunan C, 39.19; H, 3.70; N, 24.41.

1-(4-FENİL-2-TİYAZOLİL)-3-METİL-4-(4-SÜLFAMOİLFENİL AZO)-5-PİRAZOLON (IV)

17.00 g (0.05 mol) 1-Tiyokarbamoil-3-metil-4-(4-sulfamoilfenilazo)-5-Pirazolonla, 9.95 g (0.05 mol) fenaçil bromürün reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 21.00 (% 77.77) dir. Tetrahidrofuran-su (1:1) karışımından kristallendirilerek temizlendi.

Sarı-turuncu, kristalize bir maddedir, e.d. 264°C. Su, alkol, kloroform, benzen, n-hekzan da çözünmez; aseton, etil asetatda az çözünür; tetrahidrofuran, dimetilformamit, asetik asit ve sülfürik asitde çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-aseton-glasyal asetik asit (50:15:0.5) n-hekzan-tetrahidrofuran-glasyal asetik asit (40:40:0.5), kloroform-tetrahidrofuran-glasyal asetik asit (60:20:0.5), etil asetat-siklohekzan-glasyal asetik asit (50:20:0.05) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.58, 0.44, 0.64 ve 0.67 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı; iyot buharıyla sarı zeminde kahverengi-sarı; potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ile yeşil; Dragendorff belirteciyle tuğla kırmızısı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler görülür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{THF}}$ 242 (log ϵ : 4.41), 260 (log ϵ : 4.44) 401 nm (log ϵ : 4.51) dir. IR spektrumunda 3440-3100 (N-H gerilim), 1683 (C=O gerilim), 1600, 1570, 1520 (C=C gerilim), 1443 (tiyazol-II), 1450 (C-N gerilim), 1350, 1140 (SO₂ gerilim), 785, 735 ve 710 cm⁻¹ de (mono ve di süstitüe benzen) pik görülür. NMR spektrumunda δ 2.26 (3H; singlet; -CH₃, 7.30 (5H; multipllet; tiyazol-4-fenil H³, H⁴, H⁵ ve -SO₂NH₂), 7.80 (8H; muhtipllet; tiyazol-4-fenil grubu H², H⁶, tiyazol H⁵, fenilazo grubu H², H³, H⁵, H⁶) ve 12.60 ppm de (1H; yayvan singlet; pirazolon H²) pik görülür.

Analiz : C₁₉H₁₆N₆O₃S₂ için hesaplanan C, 51.80; H, 3.66; N, 19.07 bulunan C, 50.85; H, 3.69; N, 18.68.

1- [4-(4-BROMOFENİL)-2-TİYAZOL II]-3-METİL-4-(4-SÜLFAMOİLFENİL AZO)-5-
PIRAZOLON (V)

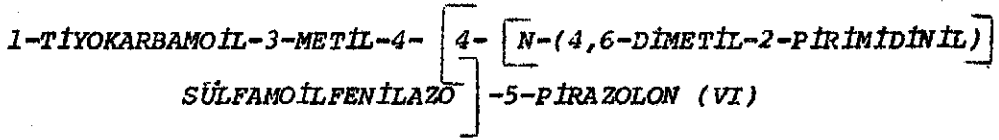
17.00 g (0.05 mol) 1-Tiyokarbamoil-3-metil-4-(4-sülfamoilfenilazo)-5-pirazolonla, 13.95 g (0.05 mol) 4-bromofenaçil bromürün reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 14.00 g (% 53.91). Madde tetrahidrofuran-su (1:1) karışımından kristallendirilerek temizlendi.

Turuncu, kristalize bir madde, e.d. 311^o C (dek). Su, alkol, kloroform, benzen, n-hekzanda çözünmez; aseton, etil asetatda az çözünür; tetrahidrofuran, dimetilformamit, asetik asit ve sülfürik asitde çözünür.

İnce tabaka tromatografisinde n-hekzan-tetrahidrofuran-glasyal asetik asit (40:40:0.05), aseton-kloroform-glasyal asetik asit (20:60:0.5) ve etil asetat-siklohekzan-glasyal asetik asit (50:20:0.5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.50, 0.68, 0.78 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı; iyot buharıyla sarı zeminde kahverengimsi sarı; potasyum ferrisiyanür-ferriklorür ile yeşil; Dragendorff belirteciyle tuğla kırmızısı verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler görülür.

UV spektrumunda λ ^{THF} maks 260 (log ϵ : 4.45), 272 (omuz, log ϵ : 4.44) ve 400 nm (log ϵ : 4.47), IR spektrumunda 3500-3100 (N-H gerilim) 1670 (C=O gerilim), 1560, 1520 (C=C gerilim), 1490 (tiyazol-II), 1410 (C-N gerilim), 1340, 1135 (SO₂ gerilim), 780, 730, 710 cm⁻¹ de (mono ve disübstitüe benzen) pik görülür. NMR spektrumunda δ 2.35 (3H; singlet; -CH₃), 7.35 (2H; singlet; -SO₂NH₂) 7.70 (9H; multiplet; benzen halkaları H², H³, H⁵, H⁶ ve tiyazol H⁵), 12.65 ppm de (1H; yayvan singlet; pirazolon H²) pik görülür.

Analiz : C₁₉H₁₅BrN₆O₃S₂ için hesaplanan C, 43.93; H, 2.91; N, 16.18 bulunan C, 43.82; H, 3.10; N, 15.90.



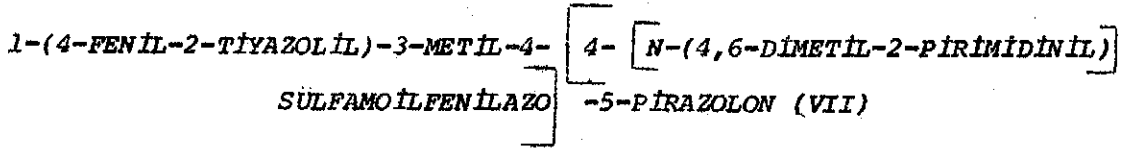
7.58 g (0.05 mol) 1-Tiyokarbamoil-5-pirazolonun, 13.90 g (0.05 mol) sülfametazinden hareketle hazırlanmış diazonyum tuzuyla reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 19.80 g (% 85).

Sarı, kristalize bir madde, e.d. 227^o C. Su, alkol, kloroform, benzen, n-hekzanda çözünmez; aseton, etil asetat, tetrahidrofuranda az çözünür; dimetilformamit, asetik asit ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde n-hekzan-tetrahidrofuran-glasyal asetik asit (40:40:0.5), aseton-kloroform-glasyal asetik asit (20:20:0.5) ve etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (50:20:0.5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.09, 0.38, 0.17 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı; iyot buharıyla sarı zeminde kahverengimsarı; potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle yeşil; Dragendorff belirteciyle tuğla kırmızısı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler görülür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{THF}}$ 238 (log ϵ : 4.22), 270 (log ϵ : 4.37) ve 403 nm (log ϵ : 4.43) dir. IR spektrumunda 3500-3100 (N-H gerilim), 1670 (C=O gerilim), 1610, 1560 (C=C gerilim), 1490 (tiyazol-II), 1450 (C-N gerilim), 1350 ve 1135 (SO₂ gerilim), 790, 710 cm⁻¹ de (disübstitüe benzen) pik görülür. NMR spektrumunda δ 2.25 (9H; singlet; pirazolon-CH₃ pirimidin-CH₃) 6.65 (1H; singlet; pirimidin H⁵), 7.85 (4H; muhtiplet; benzen halkası H²H³H⁵H⁶), 8.85 ve 9.35 (2H; iki ayrı singlet; -CSNH₂), 12.90 ppm de (1H; yayvan singlet; pirazolon H²) pik görülür.

Analiz : C₁₇H₁₈N₃O₃S₂ için hesaplanan C, 45.72; H, 4.06; N, 25.09
C, 47.12; H, 4.61; N, 23.05.



22.30 g (0.05 mol) 1-Tiyokarbamoil-3-metil-4- $\left[4-\left[N-(4,6\text{-dimetil-2-pirimidinil})\right]\right]$ sülfamoilfenilazo]-5-pirazolonla, 9.95 g (0.05 mol) fenasil bromürün reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 18.50 g (% 67.76). Tetrahidrofuran-su (1:1) karışımından kristallendirilerek temizlendi.

Sarı-turuncu kristalize bir madde, e.d. 281°C. Su, alkol, kloroform, benzen, n-hekzanda çözünmez; aseton ve etil asetatta az çözünür; tetrahidrofuran, dimetilformamit, asetik asit ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde n-hekzan-tetrahidrofuran-glasyal asetik asit (40:40:0.5), etil asetat-siklohekzan-glasyal asetik asit (50:20:0.5) ve kloroform-tetrahidrofuran-glasyal asetik asit (60:20:0.5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.48, 0.56 ve 0.62 dir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler görülür. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı; iyot buharıyla sarı zeminde kahverengimsi sarı; potasyum ferrisiyanür-ferriklorür ile yeşil; Dragendorff belirteciyle tuğla kırmızısı renk verir.

Maddenin UV spektrumunda λ $\frac{\text{THF}}{\text{maks}}$ 244 (log ϵ : 4.55), 269 (log ϵ : 4.60) ve 404 nm (log ϵ : 4.62) dir. IR spektrumunda 3500-3100 (N-H gerilim) 1680 (C=O gerilim), 160, 1565, 1530 (C=C gerilim), 1490 (tiyazol-II), 1450 (C-N gerilim), 1340, 1140 (SO₂ gerilim), 785, 725, 705 cm⁻¹ de (mono ve disüstitüe benzen) pik görülür. NMR spektrumunda δ 2.25 (9H; singlet; pirazolon-CH₃ ve pirimidin-CH₃), 6.65 (1H; Singlet; pirimadin H⁵), 7.35 (3H; multipler; tiyazol-4-fenil H³, H⁴, H⁵), 7.85 (7H; multipler; tiyazol-4-fenil H²H⁶, tiyazol H⁵ ve fenilazo grubu H², H³, H⁵, H⁶) ve 12.50 ppm de (1H; yayvan singlet; pirazolon H²) pik görülür.

Analiz : C₂₅H₂₂N₈O₃S₂ için hesaplanan C, 54.93; H, 4.05; N, 20.50, bulunan C, 53.83; H, 4.18; N, 19.80 .



22.30 g (0.05 mol) 1-Tiyokarbamoil-3-metil-4- $\left[4-\left[N-(4,6\text{-dimetil}-2\text{-pirimidinil})\right]\text{sülfamoilfenilazo}\right]$ -5-pirazolonla, 13.95 g (0.05 mol) 4-bromofenaçil bromürün reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 16.29 g (% 52.15).

Dimetilformamit-etanol (1:10) karışımından kristallendirilerek temizlendi.

Turuncu, kristalize bir madde e.d. 255^o C. Su, alkol, kloroform, benzen, n-hekzanda çözünmez; aseton, etil asetatta az çözünür; tetrahidrofuran, dimetilformamit, asetik asit ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde n-hekzan-tetrahidrofuran-glasyal asetik asit (40:40:0.5), aseton-kloroform-glasyal asetik asit (20:60:0.5) ve etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (50:20:0.5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırası ile 0.49, 0.68, 0.60 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı; iyot buharıyla sarı zeminde kahverengimsi sarı; potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi; Dragendorff belirteciyle tuğla kırmızısı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler görülür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{THF}}$ 243 (omuz, log ϵ : 4.50) 272 (log ϵ : 4.57 ve 403 nm (log ϵ : 4.54) dir. IR spekturumunda 3500-3100 (N-H gerilim), 1680 (C=O gerilim), 1610, 1560, 1540 (C=C gerilim), 1490 (tiyazol-II), 1450 (C-N gerilim), 1340, 1135 (SO₂ gerilim), 795, 780, 760 ve 710 cm⁻¹ (disübsitüe benzen) pik görülür. NMR spektrumunda δ 2.25 (9H; singlet; pirazon-CH₃, pirimidin-CH₃) 6.65 (1H; singlet; pirimidin H⁵) 7.75 (9H; multiplet; benzen halkaları H², H³, H⁵, H⁶ ve tiyazol H), 11.00 (1H; yayvan singlet; -SO₂NH-) ve 12.50 ppm de (1H; yayvan singlet; pirazonon H²) pik görülür.

Analiz : C₂₅H₂₁BrN₈O₃S₂ için hesaplanan C, 48.00; H, 3.38; N, 17.91 bulunan C, 46.48; H, 3.31; N, 17.68.

1-TİYOKARBAMOİL-3-FENİL-4-(4-SÜLFAMOİL-FENİL-AZO)-5-PIRAZOLON (IX)

10.95 g (0.05 mol) 1-Tiyokarbamoil-3-fenil-5-pirazolonla, 9.60 g (0.05 mol) sülfanilamitten hareketle hazırlanmış diazonyum tuzunun reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 16.99 g (% 84.52).

Tuğla kırmızısı renkte, kristalize bir maddedir, e.d. 186°C. Su, alkol, kloroform, benzen, n-hekzanda çözünmez; aseton, etil asetat ve tetrahidrofuranda az çözünür; dimetilformamit, asetik asit ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-aseton-glasyal asetik asit (50:15:0.5), n-hekzan-tetrahidrofuran-glasyal asetik asit (40:40:0.5) ve aseton-kloroform-glasyal asetik asit (20:60:0.5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.41, 0.29, 0.49 dur. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı; iyot buharıyla sarı zeminde kahverengimsi sarı; potasyum ferrisiyanür-ferri klorürle mavi renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler görülür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{THF}}$ 252 (log ϵ : 4.36), 295 (log ϵ : 4.18), 405 nm (log ϵ : 4.35) dir. IR spektrumunda 3500-3100 (N-H gerilim), 1690 (C=O gerilim), 1610, 1550, 1500 (C=C gerilim), 1405 (C-N gerilim), 1340, 1140 (SO₂ gerilim) ve 790, 770, 720, 705 cm⁻¹ de (mono ve disübstitüe benzen) pik görülür. NMR spektrumunda δ 7.35 (2H; singlet; -SO₂NH₂) 7.45 (3H; multipler; 3-fenil grubu H³, H⁴, H⁵) 8.00 (6H; multipler; 3-fenil grubu H², H⁶, fenilazo grubu H², H³, H⁵, H⁶) 9.00, 9.50 (2H; iki ayrı singlet; -CSNH₂), 13.35 ppm de (1H; yayvan singlet; pirazolon H²) pik görülür.

Analiz : C₁₆H₁₄N₆O₃S₂ için hesaplanan C, 47.73; H, 3.53; N, 20.87. bulunan C, 50.60; H, 4.60; N, 17.70.

1-(4-FENİL-2-TİYAZOLİL)-3-FENİL-4-(4-SÜLFAMOİL FENİL AZO)-5-PIRAZOLON (X)

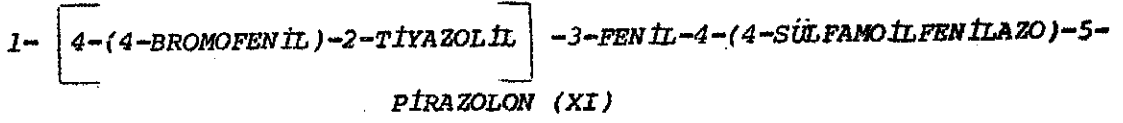
20.10 g (0.05 mol) 1-Tiyokarbamoil-3-fenil-4-(4-sülfamoilfenilazo)-5-pirazolonla, 9.95 g (0.05 mol) fenaçil bromürün reaksiyonu sonucu elde edildi. Dimetilformamit etanol (1:10) karışımından kristallendirilerek temizlendi. Verim 15.60 g (% 62.15).

Kırmızı, kristalize bir maddedir, e.d. 285-286°C. Su, alkol, kloroform, benzen, n-hekzanda çözünmez; aseton, etil asetat ve tetrahidrofuranda az çözünür; dimetil formamit, asetik asit ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, n-hekzan-tetrahidrofuran-glasyal asetik asit (40:40:0.5), aseton-kloroform-glasyal asetik asit (20:60:0.5) ve etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (50:20:0.5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.50, 0.71, 0.64 dür. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı; iyot buharıyla sarı zeminde kahverengimsi sarı; potasyum ferrisiyanür-ferri klorür ve yeşil; Dragendorff belirteciyle tuğla kırmızısı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler gözlenmiştir.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{THF}}$ 252 (log ϵ : 4.61) 276 (omuz, log ϵ : 4.48), 308 (omuz, log ϵ : 4.31), 410 nm (log ϵ : 4.56) dir. IR spektrumunda 3500-3100 (N-H gerilim), 1670 (C=O gerilim) 1600, 1510 (C=C gerilim), 1490 (Tiyazol-II), 1450 (C-N gerilim) 1340, 1140 (SO₂ gerilim), 790, 770, 730, 705 cm⁻¹ de (mono ve disüstitüe benzen) pik görülür. NMR spektrumunda δ 7.35 (2H; singlet; -SO₂NH₂), 7.9 (15H; multipllet, benzen halkaları hidrojenleri ve tiyazol H⁵), 13.60 ppm de (1H; yayvan singlet pirazolon H²) pik görülür.

Analiz : C₂₄H₁₃N₆O₃S₂ için hesaplanan C, 57.35; H, 3.61; N, 16.72 bulunan C, 56.00; H, 3.68; N, 16.33.



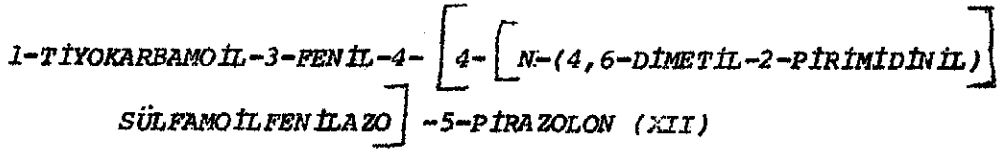
20.10 g (0.05 mol) 1-Tiyokarbamoil-3-fenil-4-(4-Sülfamoilfenilazo)-5-pirazolonla 13.93 g (0.05 mol) 4-bromofenaçil bromürün reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 14.86 (% 51.15). Dimetilformamit-etanol (1:10) karışımından kristallendirilerek temizlendi.

Koyu kırmızı, kristalize bir madde e.d. 310°C. Su, alkol, kloroform, benzen, n-hekzanda çözünmez; aseton, etil asetat, tetrahidrofuranda az çözünür; dimetilformamit, asetik asit ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen-aseton-glasyal asetik asit (50:15:0.5), n-hekzan-tetrahidrofuran-glasyal asetik asit (40:40:0.5) ve aseton-kloroform-glasyal asetik asit (20:60:0.5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.59, 0.53, 0.72 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı; iyot buharıyla sarı zeminde kahverengimsi sarı; potasyum ferrisiyanür-ferriklorürle yeşil; Dragendorff belirteciyle tuğla kırmızısı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler görülür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{THF}}$ 254 (log ϵ : 4.56), 282 (log ϵ : 4.50) ve 410 nm (log ϵ : 4.51) dir. IR spektrumunda 3500-3100 (N-H gerilim) 1680 (C=O gerilim), 1600, 1560, 1500 (C=C gerilim), 1490 (tiyazol-II) 1410 (C-N gerilim), 1350, 1140 (SO₂ gerilim) ve 790, 770, 710 cm⁻¹ de (mono ve disüstitüe benzen) pik görülür. NMR spektrumunda δ 7.35 (2H; singlet; -SO₂NH₂), 7.70 (14H; multipllet benzen halkaları hidrojenleri ve tiyazol H⁵), 12.60 ppm de (1H; yayvan singlet; pirazolon H²) pik görülür.

Analiz : C₂₄H₁₇BrN₆O₃S₂ için hesaplanan C, 49.57; H, 2.94; N, 14.45 bulunan C, 49.30; H, 2.93; N, 14.20.



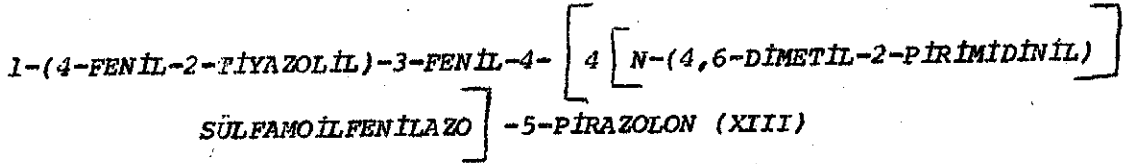
10.95 g (0.05 mol) i-Tiyokarbamoil-3-fenil-5-pirazolonla, 13.90 g (0.05 mol) sulfametazinden hareketle hazırlanmış diazonyum tuzunun reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 22.42 g (% 88.26).

Tuğla kırmızısı renkte, kristalize bir maddedir, e.d. 246-249°C. Su, alkol, kloroform, benzen, n-hekzanda çözünmez; aseton, etil asetat ve tetrahidrofuranda az çözünür; dimetilformamit, asetik asit, sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde n-hekzan-tetrahidrofuran-glasyal asetik asit (40:40:0.5), aseton-kloroform-glasyal asetik asit (20:60:0.5) ve etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (50:20:0.5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.23, 0.41, 0.56 dır. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı; iyot buharıyla sarı zeminde kahverengimsi sarı; potasyum ferrisiyanür-ferriklorür ile mavi; Dragendorff belirteciyle tuğla kırmızısı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler görülür.

Maddenin UV spektrumunda λ ^{THF} maks 254 (log ϵ : 4.50), 298 (omuz, log ϵ : 4.30) ve 401 nm (log ϵ : 4.48) dir. IR spektrumunda 3500-3100 (N-H gerilim), 1670 (C=O gerilim), 1610, 1550, 1500 (C=C gerilim), 1450 (C-N gerilim), 1350, 1140 (SO₂ gerilim), 790, 770, 720, 705 cm⁻¹ de (mono ve disüstitüe benzen) pik görülür. NMR spektrumunda δ 2.25 (6H; singlet; pirimidin-CH₃) 6.65 (1H; singlet; pirimidin H⁵) 7.35 (9H; multipler; benzen halkaları hidrojenleri) 8.90, 9.40 (2H; iki ayrı singlet; -CSNH₂), 11.65 (1H; yayvan singlet; -SO₂NH-) 12.90 (1H; yayvan singlet; pirazolon H²) pik görülür.

Analiz : C₂₂H₂₀N₈O₂S₂ için hesaplanan C, 51.95; H, 3.96; N, 22.03. bulunan C, 52.99; H, 4.39; N, 20.49.



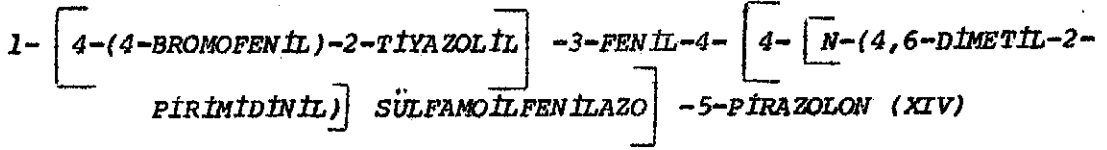
25.40 g (0.05 mol) 1-Tiyokarbamoil-3-fenil-4- $\left[4\left[N-(4,6\text{-dimetil-2-pirimidinil})\right]\right]$ sülfamoilfenilazo]-5-pirazolonla, 9.95 g (0.05 mol) fenaçil bromürün reaksiyonu sonucu elde edildi. Verim 15.36 g (% 50.52). Dimetilformamit-etanol (1:10) karışımından kristallendirilerek temizlendi.

Kırmızı, kristalize bir madde, e.d. 260°C dir. Su, alkol, kloroform, benzen, n-hekzanda çözünmez; aseton, etil asetat az çözünür; tetrahidrofur, dimetilformamit, asetik asit ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde, n-hekzan-tetrahidrofur-glasyal asetik asit (40:40:0.5), kloroform-tetrahidrofur-glasyal asetik asit (60:20:0.5), etil asetat-siklohekzan-glasyal asetik asit (50:20:0.5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.41, 0.67, 0.88 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı; iyot buharıyla sarı zeminde kahverengimsi-sarı; potasyum ferrisiyanür-ferriklorürle yeşil; Dragendorff belirteciyle tuğla kırmızısı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler görülür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{maks}}^{\text{THF}}$ 253 (log ϵ : 4.60), 274 (omuz, log ϵ : 4.53), 308 (omuz, log ϵ : 4.29), 412 nm (log ϵ : 4.54) dir. IR spektrumunda 3500-3100 (N-H gerilim), 1675 (C-O gerilim), 1610, 1560, 1530 (C=C gerilim), 1495 (tiyazol-II), 1450 (C-N gerilim), 1340, 1140 (SO₂) gerilim ve 790, 770, 710 cm⁻¹ de (mono ve disübstitüe benzen) pik görülür. NMR spektrumunda δ 2.25 (6H; singlet; pirimidin-CH₃), 6.65 (1H; singlet; pirimidin H⁵), 7.75 (H15; multipler; benzen halkaları hidrojenleri, tiyazol H⁵), 11.70 (1H; yayvan singlet; -SO₂NH-) , 1260 ppm de (1H; yayvan singlet; pirazolon H²) pik görülür.

Analiz : C₃₀H₂₄N₈O₃S₂ için hesaplanan C, 59.18; H, 3.98; N, 18.40 bulunan C, 57.30; H, 3.88; N, 18.00.



25.40 g (0.05 mol) 1-Tiyokarbamoil-3-fenil-4- $\left[4- \left[N-(4,6\text{-dimetil}-2\text{-pirimidinil}) \right] \text{sülfamoilfenilazo} \right]$ -5-pirazolonla, 13.95 g (0.05 mol) 4-bromo-fenaçil bromürün reaksiyonu sonucu elde edilir. Verim 17.84 g (% 51.93).

Dimetilformamit-etanol (1:10) karışımından kristallendirilerek temizlendi.

Koyu kırmızı, kristalize bir maddedir. e.d. 252°C. Su, alkol, kloroform, benzen, n-hekzanda çözünmez; aseton, etil asetatta az çözünür; tetrahidrofur; dimetilformamit, asetik asit ve sülfürik asitte çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde benzen aseton-glasyal asetik asit (50:15:0.5), aseton-kloroform-glasyal asetik asit (20:60:0.5) ve etil asetat-sikloheksan-glasyal asetik asit (50:15:0.5) solvan sistemlerinde Rf değerleri sırasıyla 0.61, 0.77, 0.92 dir. Alkali potasyum permanganatla pembe zeminde sarı; iyot buharıyla sarı zeminde kahverengimsi-sarı potasyum ferrisiyanür-ferriklorürle yeşil; Dragendorff belirteciyle tuğla kırmızısı renk verir. UV ışığında 254 ve 366 nm de floresan olmayan mor lekeler görülür.

Maddenin UV spektrumunda $\lambda_{\text{THF maks}}^{256}$ (log ϵ : 4.61), 280 (log ϵ : 4.58) ve 411 nm (log ϵ : 4.55) dir. IR spektrumunda 3500-3100 (N-H gerilim), 1680 (C=O gerilim), 1605, 1560, 1540 (C=C gerilim), 1495 (tiyazol-II), 1450 (C-N gerilim), 1340, 1140 (SO₂ gerilim), 790, 765, 735, 705 cm⁻¹ de (mono ve disüstitüe benzen) pik görülür. NMR spektrumunda δ 2.25 (6H; singlet; pirimidin-CH₃), 6.65 (1H; Singlet; pirimidin H⁵), 7.85 ppm de (15H; multipler; benzen halkaları hidrojenleri, tiyazol H⁵, -SO₂NH-) pik görülür.

Analiz C₃₀H₂₃BrN₈O₃S₂ için hesaplanan C, 52.40; H, 3.37; N, 16.29 bulunan C, 52.12; H, 3.43; N, 15.90.

T A R T I Ő M A v e S O N U Ő

Çalışmalarımızda sentezini yaptığımız bileşikler üç grupta toplanabilir :

- I. 3-Fenil-1-(4-sübstitüe-2-tiyazolil)-5-pirazolonlar
- II. 3-Sübstitüe-1-(4-substitüe-2-tiyazolil)-4-sülfamoilfenilazo-5-pirazolonlar
- III. 3-Sübstitüe-1-tiyakarbamoil-4-sülfamoilfenilazo-5-pirazolonlar.

Birinci gruptaki bileşiklerin elde edilmelerinde klasik Hantzsch yöntemini uygulayarak formüle tekabül eden 1-tiyokarbamoil-5-pirazolon türevleriyle fenaçil bromürü etanollü ortamda ısıttık.

İkinci gruptaki bileşiklerimizin sentezlerinde ise önce tiyokarbamoil pirazolonları diazolandırılmış amin komponenti ile fenilazo yapısına çevirdikten sonra tiyazol türevlerine dönüştürdük.

Üçüncü gruba topladığımız bileşikler bir önceki grupta ara kademe olarak mütalaa ettiğimiz maddelerdir.

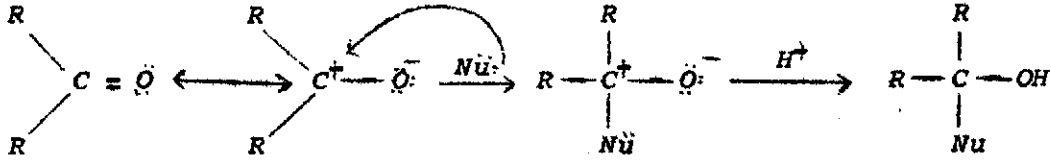
Sentezini yaptığımız bileşiklerden 1-(4-fenil-2-tiyazolil)-3-fenil-5-pirazolon daha önce Schindler (123) tarafından da sentetize edilmiştir. Ancak Schindler'in uyguladığı yöntemde reaksiyon 4-fenil-2-hidrazinotiyazolün

etil asetoasetatla muamelesi suretiyle yürütülmüştür. Reaksiyonun verimi % 64 olarak belirtilmiş olup bizim ulaştığımız verimden (% 74.74) daha düşüktür.

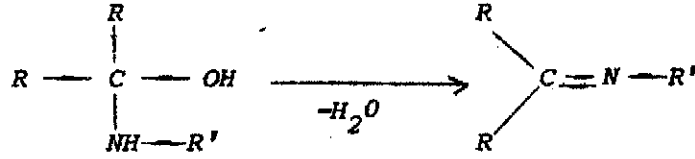
Maddelerimizden 1-tiyokarbamoil-3-metil-4-(4-sülfamoilfenilazo)-5-pirazolon da daha önce Kitaev ve arkadaşları (190) tarafından 1972, Wrzeczionco ve arkadaşları (191) tarafından ise 1976 yılında sentetize edilmiştir. Her iki araştırma grubunun uyguladığı yöntemde de önce etil asetoasetat diazolandırılmış sulfanilamit ile tepkimeye sokulup daha sonra pirazolon halkası kapatılmıştır. Reaksiyon nisbeten dayanıksız olan alifatik diazonyum bileşiğinden hareketle yapılmakta ve komponentlerin asetik asit içinde kaynatılması gerekmektedir. 1-Tiyokarbamoilpirazolonların ısıya hassas olduklarını (100,101) gözönüne aldığımızda bu araştırmacıların bulgularını kuşkuyla karşılamak gerekir. Bilindiği gibi 1-tiyokarbamoilpirazolonlar ısı karşısında tiyokarbamoil grubunun kopuşu ile 1-nonsüstitüe türevlerine dönüşürler. Nitekim biz de bazı maddelerimizin temizlenmesinde, Wrzeczionco'nun çalışmasından esinlenerek maddeleri sıcak asetik asitte çözüp etanol ile çöktürmeyi denedik. Fakat sonuçta elimize geçen bileşiklerin IR ve NMR spektrumları bunların tiyokarbamoil grubu taşımadıklarını, ergime dereceleri de nonsüstitüe bileşik olduklarını gösterdi. Bu bakımdan Kitaev ve arkadaşlarının bu bileşik için % 70, Wrzeczionco ve arkadaşlarının ise % 91.7 gibi yüksek bir sentez verimi elde etmiş olmaları konusunda ciddi kuşkularımız vardır.

Gerek orjinal madde gerekse sentez ara ürünü olarak elde ettiğimiz 1-tiyokarbamoil-5-pirazolonların sentezi tiyosemikarbazit ile etil asetoasetat veya etil benzoilasetatın tepkimeye sokulmasıyla yapılmıştır. Reaksiyon tiyosemikarbazitin 1-numaralı azotunun β -karbonilester karboniline nükleofilik katımı ile başlar. Karbonil bileşiklerinde, oksijenin elektron

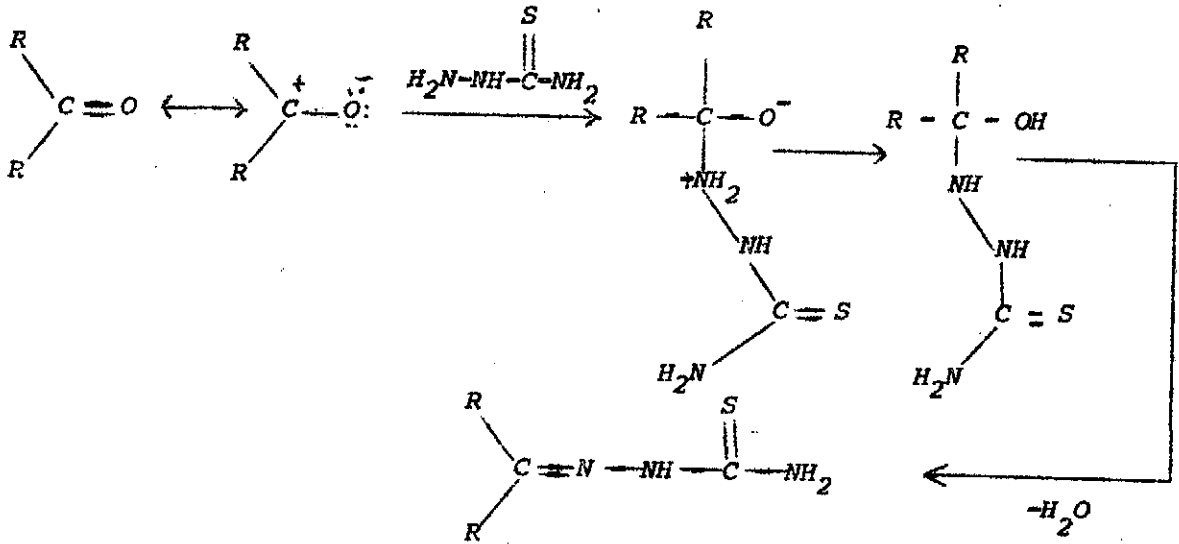
çekici özelliği nedeniyle karbonil karbonu üzerinde elektron yoğunluğu azdır. Dolayısıyla bu karbon elektrofilik bir merkez oluşturur ve nükleofilik ajanlardan kolaylıkla etkilenir. Nükleofilik ajandan bu karbona yönelen bir çift elektron aracılığı ile karbonla nükleofil arasında bağ oluşur; karbon-oksijen çifte bağı açılır.



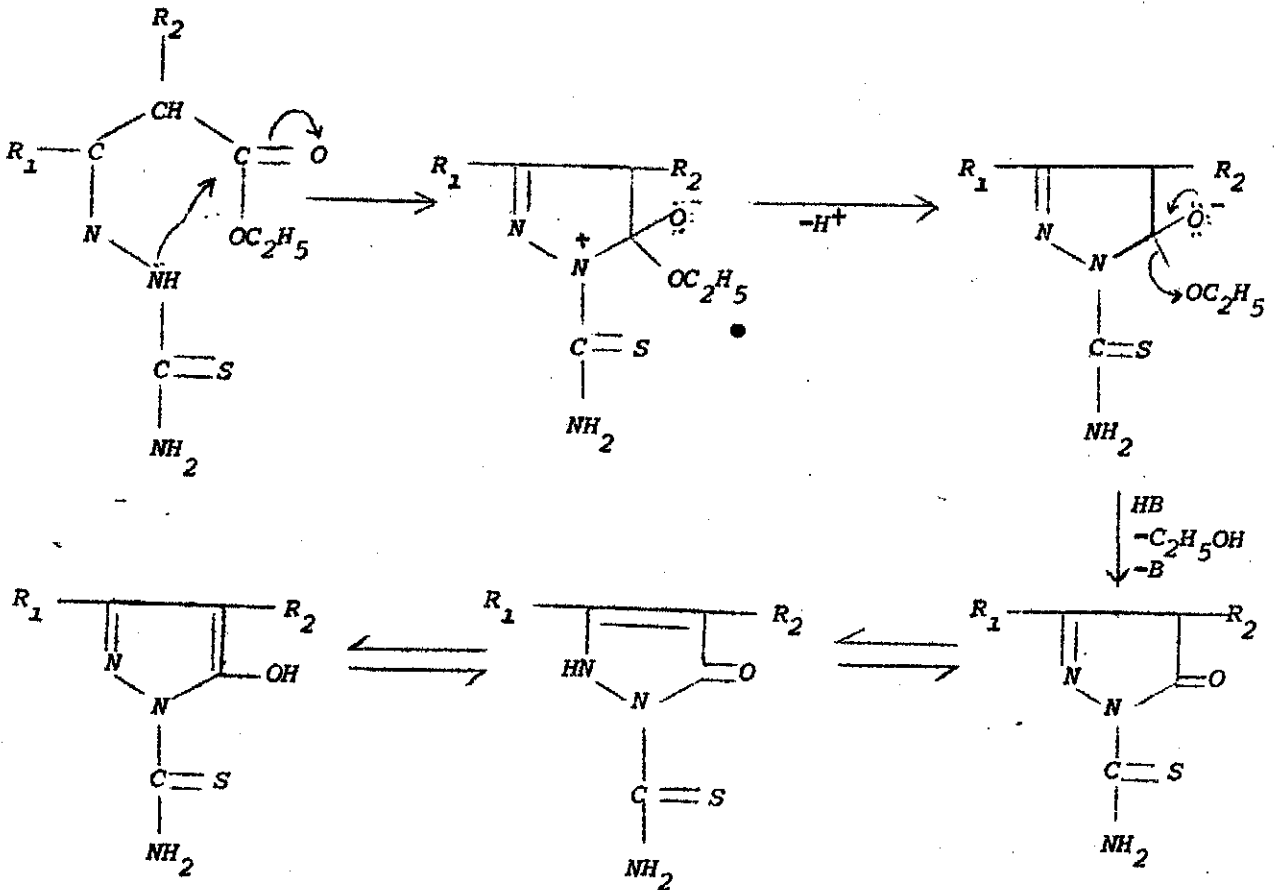
Bazı nükleofiller, örneğin amin, hidrazin ya da semikarbazitle oluşan ürünler su kaybederek doymamış bileşiklere dönüşür; azometin bağı oluşur.



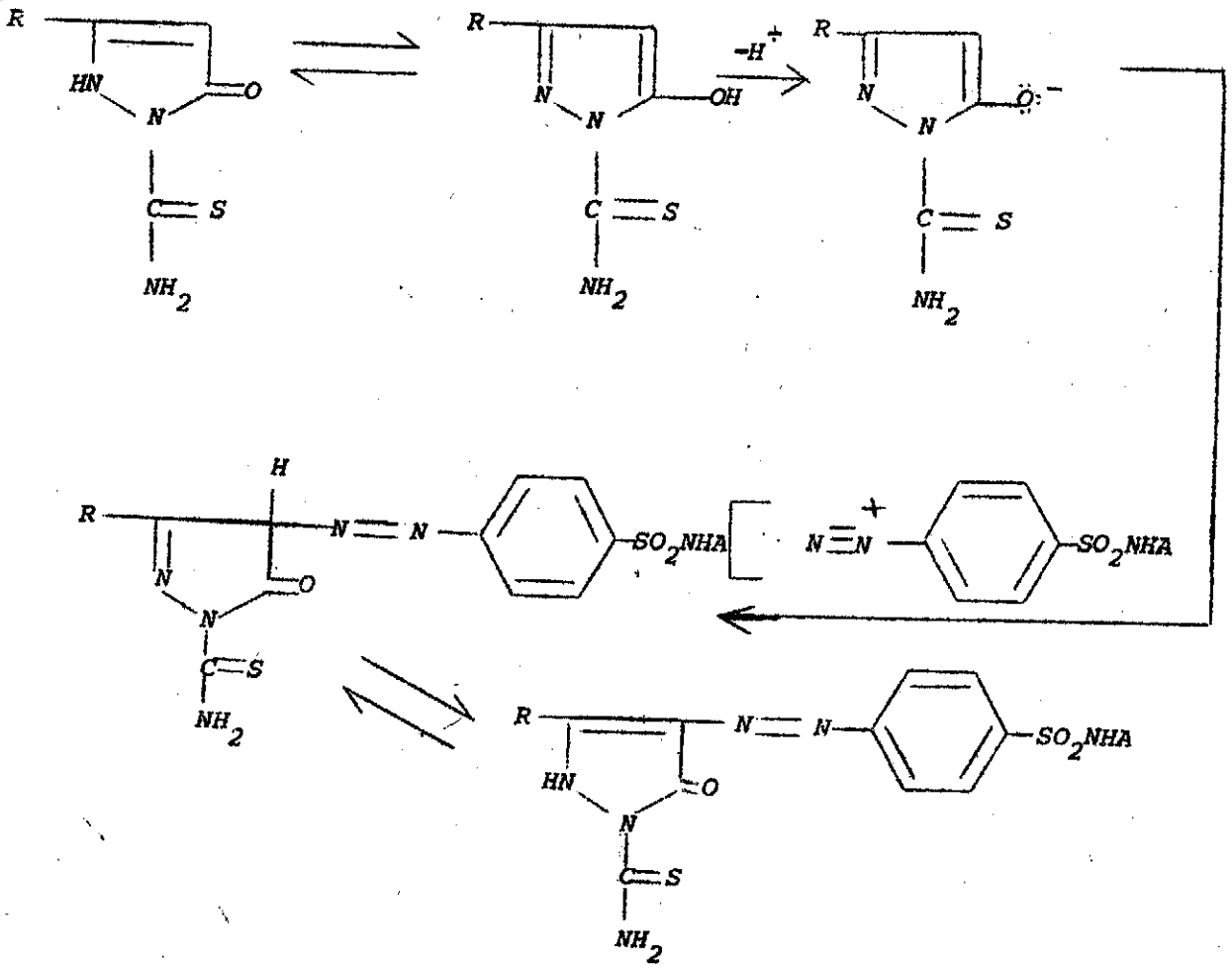
Reaksiyonun tiyosemikarbazon meydana gelişine kadar olan bu aşaması asitler tarafından katalizlenerek veya ortama dışardan asit ilave etmeksizin de yürüyebilir. Reaksiyonun tiyosemikarbazonlarla yürüyüş tarzı için klasik kaynaklarda açıklık olmamakla birlikte semikarbazonlar için benimsenmiş mekanizmanın (192) tiyosemikarbazonlara da uygulanabileceği görüşünderiz.



Reaksiyonun bundan sonraki aşaması; ilk kademede elde edilen tiyo-semikarbazonların amonyak karşısında siklizasyonundan ibarettir. Reaksiyonun bu aşaması için de klasik kaynaklarda açık bir mekanizma izahı bulunmamaktadır. Ancak biz Burnett ve Davis'in (193) esterlerin aminoliz ve amid haline dönüşmeleri için önerdikleri mekanizmanın burada da geçerli sayılabileceği kanısındayız.

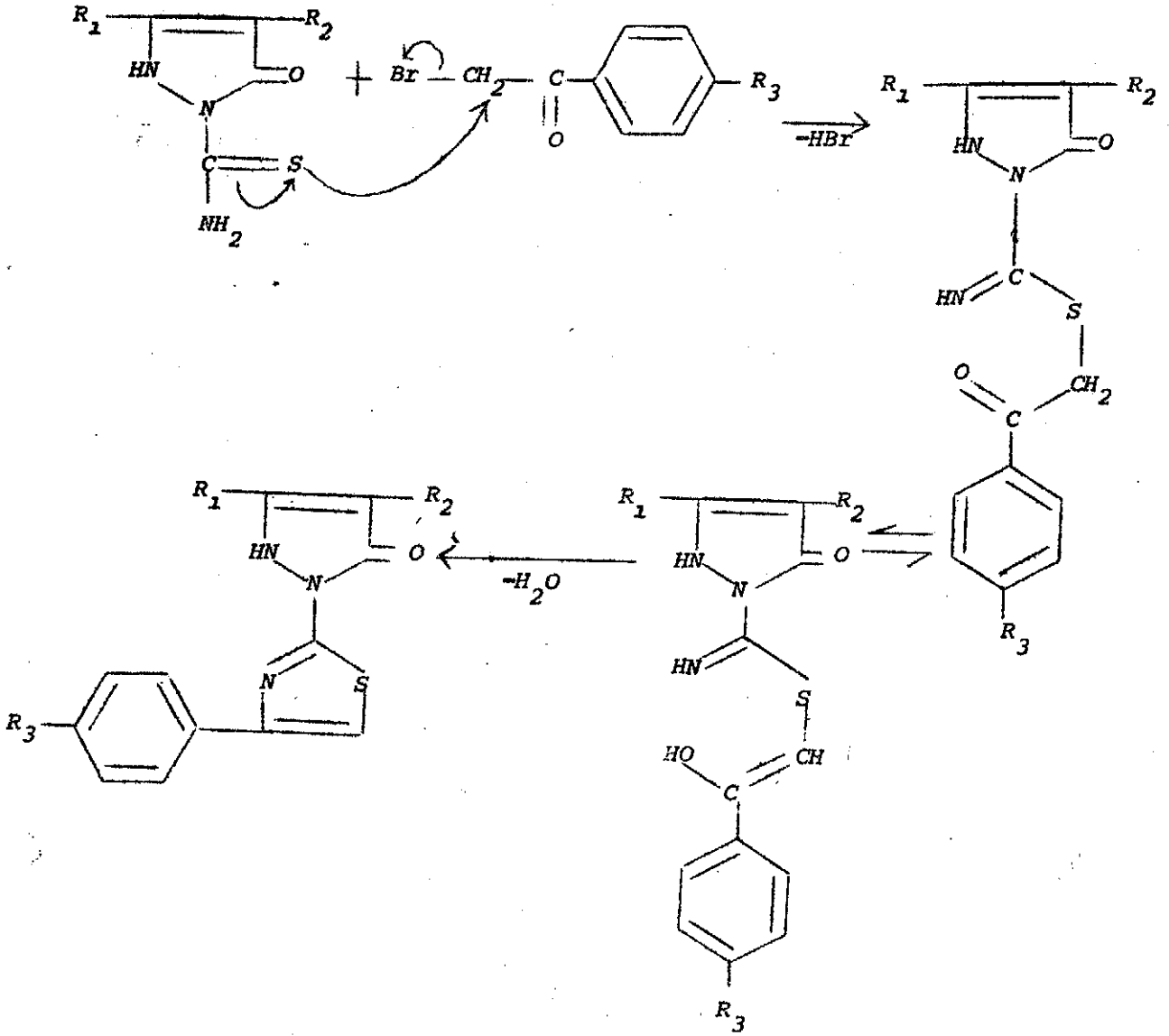


Bu şekilde elde edilen 1-tiyokarbamoil-5-pirazolonlardan 4-fenilazo bileşiklerine geçişte, sözünü ettiğimiz 4-nonsubstitüepirazolon bileşikleri, diazolonlandırılmış amin komponenti ile tepkimeye sokulmuştur. Diazonyum tuzları ile yapılan ve genellikle kenetleme adı verilen bu tip reaksiyonlarda, diazonyum iyonuna nükleofilik süstitüsyon olduğu belirtilmektedir (194). Reaksiyonun pirazolonlarda nasıl yürüdüğü konusunda yayın yoktur. Ancak fenoller için verilen mekanizmayı gözönüne alarak aşağıdaki şekilde yürüyebileceğini düşünebiliriz.



Bu düşünce tarzına göre önce 5-pirazolon bileşliğimiz 5-hidroksipirazol tautomerik formuna dönüşecektir. Bu formda iken hidrojen kaybederek diazonyum iyonu ile birleşecek, oluşan ara ürün, sonuçta tekrar tautomeri-ze olarak 4-fenilazo-5-pirazolon haline dönüşecektir.

Hantzsch yöntemine göre tiyazol halkası kapanmasını içeren reaksiyonlarımızda, 1-tiyokarbamoil-5-pirazolon ve fenaçil bromür tepkimeye sokulmaktadır. Bu reaksiyonlarda öncelikle tiyokarbamoil grubu tautomer formuyla kükürt üzerinden süstitüe olmaktadır. Böylece oluşan S-alkil tiyolimidik ester ve fenaçil komponenti karbonil grubunun enol şekli üzerinden bir molekül su çıkarak halka kapanır (195).



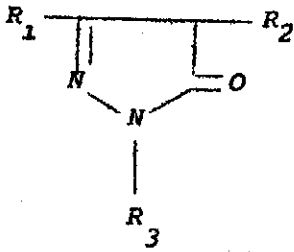
Sentezini yaptığımız bileşiklerin UV, IR ve NMR spektrumları taşıdıkları gruplar için literatür ve klasik kaynaklarda belirtilen verilere uygunluk göstermektedir. Ayrıca elementer analiz sonuçları yapılarını kanıtlamaktadır.

Bütün bileşiklerin UV spektrumlarında literatürde belirtildiği gibi 250 ve 270 nm civarında absorpsiyon görülmektedir (76,91). Tiyokarbamoil grubunun tiyazol halkası şeklinde kapanması ile maddelerin UV absorpsiyonunu etkilememiştir. Tiyokarbamoilin kapanması ile maddelerin kromofor gruplarında herhangi bir değişme söz konusu olmadığına göre bu sonuç doğaldır. Fenilazo grubu içeren bileşiklerde sözünü ettiğimiz bu iki absorpsiyona ek olarak 400 nm civarında ve literatür bilgilerimize göre azo grubu için karakteristik sahada, değeri yüksek üçüncü bir band görülmektedir (91,92).

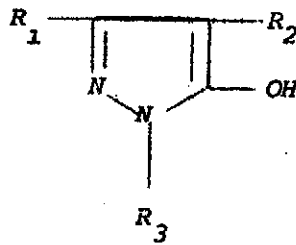
Maddelerin IR spektrumlarında N-H, C=O, C=C, C-N, bazı bileşiklerde SO₂, tiyazol halkasını belirleyen tiyazol-II ve benzen halkasının süstitüsyon durumunu açıklayan pikler görülmüştür.

Maddelerin NMR spektrumlarında da hidrojenler beklediğimiz kimyasal kayma ve integral değerlerinde gözlenmiştir.

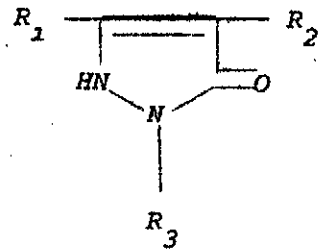
Pirazolon türevlerinin genel bilgiler kısmında belirttiğimiz gibi ortam polaritesine göre değişen çeşitli tautomerik formları söz konusudur (76). Bizim sentezini yaptığımız bileşiklerde bu formlardan aşağıda gösterilenler mümkündür.



(A)



(B)



(C)

IR spektrumlarında C=O grubunu, NMR spektrumlarında ise pirazolon halkasında iki numaralı azota bağlı hidrojeni (madde I, II ve XIV hariç) ve 4-nonsübstitüe türevlerde dört numaralı karbona bağlı hidrojeni açık olarak gözlememiz sonucu maddelerimizin, gerek katı halde, gerekse DMSO içinde yukarıdaki formlardan 3-pirazolin-5-on (C) yapısını taşıdığı kanısına vardık. Azota bağlı hidrojen gözleyemediğimiz üç maddenin (Madde I, II ve XIV) NMR spektrumlarında muhtemelen bu hidrojenleri çözücü olarak kullanılan DMSO-d₆ ile döteryum değişmesine uğramışlardır (94,124).

Maddelerin katı halde ve DMSO içinde 3-pirazolün-5-on tautomerik formda olmaları, pirozolonların tautomerisi üzerinde çalışan ve genel bilgiler kısmında sözünü ettiğimiz Katritzky ve diğer araştırmacıların bulgularına da uymaktadır (76,77,78).

Ö Z E T

Bu çalışmada literatür bilgilerine dayanarak; antiviral, tuberculoostatik, antilösemik, antibakteriyel ve antimalaryal aktivite gösterme olasılığına sahip aşağıdaki üç grupta topladığımız dört bileşiğin sentezini yaptık.

A) 3-Fenil-1-(4-süstitüe-2-tiyazolil)-5-pirazolonlar :

a) 1-(4-Fenil-2-tiyazolil)-3-fenil-5-pirazolon (I)

b) 1-[4-(Bromofenil)-2-tiyazolil]-3-fenil-5-pirazolon (II)

B) 3-Süstitüe-1-(4-süstitüe-2-tiyazolil)-4-(4-sulfamoilfenilazo)-5-pirazolonlar :

a) 1-(4-Fenil-2-tiyazolil)-3-metil-4-(4-sulfamoilfenilazo)-5-pirazolon (IV)

b) 1-[4-(4-Bromofenil)-2-tiyazolil]-3-metil-4-(4-sulfamoilfenilazo)-5-pirazolonlar (V)

c) 1-(Fenil-2-tiyazolil)-3-metil-4-[4-[N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)]sulfamoilfenilazo]-5-pirazolon (VII)

d) 1-[4-(4-Bromofenil)-2-tiyazolil]-3-metil-4-[4-[N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)]sulfamoilfenilazo]-5-pirazolon (VIII)

e) 1-(4-Fenil-2-tiyazolil)-3-fenil-4-(4-sulfamoilfenilazo)-5-pirazolon (X)

- f) 1- [4-(4-Bromofenil-2-tiyazolil)] -3-fenil-4-(4-sülfamoilfenilazo)-5-pirazolon (XI)
- g) 1-(4-fenil-2-tiyazolil)-3-fenil-4- [4- [N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)] sülfamoilfenilazo] -5-pirazolon (XIII)
- h) 1- [4-(4-Bromofenil)-2-tiyazolil] -3-fenil-4- [4- [N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)] sülfamoilfenil] -5-pirazolon (XIV)

C) 3-Süstitüe-1-tiyokarbamoil-4-(4-sülfamoilfenilazo)-5-pirazolonlar :

- a) 1-Tiyokarbamoil-3-metil-4-(4-sülfamoilfenilazo)-5-pirazolon (III)
- b) 1-Tiyokarbamoil-3-metil-4- [4- [N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)] sülfamoilfenilazo] -5-pirazolon (VI)
- c) 1-Tiyokarbamoil-3-fenil-4-(4-sülfamoilfenilazo)-5-pirazolon (X)
- d) 1-Tiyokarbamoil-3-fenil-4- [4- [N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)] sülfamoilfenilazo] -5-pirazolon (XII).

Birinci gruptaki bileşiklerin elde edilmelerinde klasik Hantzsch yöntemini uygulayarak formüle tekabül eden 1-tiyokarbamoil-5-pirazolon türevleriyle fenaçil bromürü etanollü ortamda ısıttık.

İkinci gruptaki bileşiklerin sentezlerinde ise önce tiyokarbamoil-pirazolonları diazolandırılmış amin komponenti ile fenilazo yapısına çevirdikten sonra tiyazol halkasını kapattık.

Uçuncü gruptaki bileşikler bir önceki grupta ilk kademe ürünü olarak mütalaa ettiğimiz maddelerdir.

Sentezini yaptığımız bileşiklerin yapısını UV, IR, NMR spektrumları ve elementer analiz verileri ile kanıtladık. Ergime derecelerini ve çözünürlüklerini saptadık. İnce tabaka kromatografisiyle beş değişik solvan sistemi kullanarak Rf değerlerini belirledik.

S U M M A R Y

In this study, we have synthesized fourteen compounds, having possibility of showing, antiviral, tuberculostatic, antileukemic, antibacterial, and antimalarial activities, regarding the literature. We may gather these compounds into three groups.

A) 3-Phenyl-1-(4-substituted-2-thiazolyl)-5-pyrazolones :

a) 1-(4-Phenyl-2-thiazolyl)-3-phenyl-5-pyrazolone (I)

b) 1- $\left[4-(4\text{-Bromophenyl})\text{-}2\text{-thiazolyl} \right]$ -3-phenyl-5-pyrazolone (II)

B) 3-Substituted-1-(4-substituted-2-thiazolyl)-5-pyrazolones :

a) 1-(4-Phenyl-2-thiazolyl)-3-methyl-4-(4-sulphamoylphenylazo)-5-pyrazolone (IV)

b) 1- $\left[4-(4\text{-Bromophenyl})\text{-}2\text{-thiazolyl} \right]$ -3-methyl-4-(4-sulhamoylphenylazo)-5-pyrazolone (V)

c) 1-(4-Phenyl-2-thiazolyl)-3-methyl-4- $\left[4-\left[N-(3,6\text{-dimethyl-}2\text{-pyrimidinyl}) \right] \text{ sulphamoylphenylazo} \right]$ -5-pyrazolone (VII)

d) 1- $\left[4-(4\text{-Bromophenyl})\text{-}2\text{-thiazolyl} \right]$ -3-methyl-4- $\left[4-\left[N-(4,6\text{-dimethyl-}2\text{-pyrimidinyl}) \right] \text{ sulphamoylphenylazo} \right]$ -5-pyrazolone (VIII)

e) 1-(4-Phenyl-2-thiazolyl)-3-phenyl-4-(4-sulpamoylphenylazo)-5-pyrazolone (X)

- f) 1- [4-(4-Bromophenyl)-2-thiazolyl] -3-phenyl-4-(4-sulphamoylphenylazo)-5-pyrazolone (XI)
- g) 1-(4-Phenyl-2-thiazolyl)-3-phenyl-4- [4- [N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)] sulphamoylphenylazo] -5-pyrazolone (XIII)
- h) 1- [4-(4-Bromophenyl)-2-thiazolyl] -3-phenyl-4- [4- [N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)] sulphamoylphenylazo] -5-pyrazolone (XIV).

C) 3-Substituted-1-thiocarbamoyl-4-(4-sulphamoylphenylazo)-5-pyrazolones :

- a) 1-Thiocarbamoyl-3-methyl-4-(4-sulphamoylphenylazo)-5-pyrazolone (III)
- b) 1-Thiocarbamoyl-3-methyl-4- [4- [N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)] sulphamoylphenylazo] -5-pyrazolone (VI)
- c) 1-Thiocarbamoyl-3-phenyl-4-(4-sulphamoylphenylazo)-5-pyrazolone (IX)
- d) 1-Thiocarbamoyl-3-phenyl-4- [4- [N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)] sulphamoylphenylazo] -5-pyrazolone (XII).

In syntheses of compounds in the first group, we have heated 1-thiocarbamoyl-5-pyrazolone derivatives and phenacyl bromides in alcohol, employing the classical Hantzsch method of thiazole synthesis.

Synthesizing the compounds in the second group, firstly, we have converted thiocarbamoyl pyrazolones into phenylazo derivatives, by coupling with diazotized amine components. We closed the thiazole ring afterwards.

Compounds, in the third group are the first step-products of the compounds in second group.

We have elucidated the structure of the compounds synthesized, using data of UV, IR, NMR spectra and elementer analysis. Their melting points and solubilities have been determined. We have found out their R_f values in thin-layer chromatography, using five different solvent systems.

L I T E R A T U R

1. Knorr, L., *Einwirkung von Acetessigester auf Phenylhydrazin*. Ber. 16, 2597 (1883),
2. Knorr, L., *Einwirkung von Acetessigester auf Hydrazinchinizin Derivate*. *ibid.* 17, 546 (1884),
3. Knorr, L., *Synthetische Versuche mit dem Acetessigester*. Ann. 238, 137 (1887),
4. Filehne, W., *Über das Pyramidon, ein Antipyridinderivate*. *Klinische Woch.* 48, 1061 (1896),
5. Coyne, W.E., *Nonsteroidal antiinflammatory agents and antipyretics* -
Burger, A., *Medicinal Chemistry*, 953, Wiley Interscience, New York (1970),
6. Gingras, B.A., Hornal, R.W., Bayley, C.H., *The preparation of some thiosemicarbazones and their copper complexes*. *Can. J. Chem.* 38, 712 (1960),
7. Bennis, B.G., Gingras, B.A., Bayley, C.H., *Antifungal activity of some thiosemicarbazones and their copper complexes*. *Appl. Microbiol.* 8, 353 (1960),

8. Gingras, B.A., Colin, G., Bayley, C.H., Antifungal activity of thiosemicarbazones. *J. Pharm. Sci.* 54, 1674 (1965),
9. Addy, S.K., Mitra, G.N., Fungitoxicity of some thiosemicarbazones. *Phytopathology.* 56, 485 (1966),
10. Wiles, D.M., Suprunchuk, T., Antifungal activity of the thiosemicarbazones of some heterocyclic aldehydes. *J. Med. Chem.* 14, 252 (1971),
11. Gardner, T.S., Wenis, E., Lee, J., The Synthesis of compounds for the chemotherapy of tuberculosis. IV. the amide function. *J. Org. Chem.* 19, 753 (1954),
12. Meltzer, R.I., Lewis, A.D., King, J.A., Antitubercular substances IV- Thioamides. *J. Am. Chem. Soc.* 77, 4062 (1955),
13. Belzecki, C., Urbanski, T., New antituberculosis agents XXXVII, Thiosemicarbazones of oxo acids 2. Thiosemicarbazones of aroyl fatty acids. *Roczniki Chem.* 32, 769 (1958) - ref. C.A. 53, 10187 (1959),
14. Urbanski, T., et al., Research on new antituberculosis drugs. *Gruzlica.* 26, 889 (1958) - ref. C.A. 53, 4567 (1959),
15. Santilli, A.A., Kim, D.H., 5-Hydroxy-3-alkyl, 1-(thiocarbamoyl or alkylthiocarbamoyl) pyrazole-4-alkanoic acid derivatives. U.S. Pat. 3 704 242 (1972) - ref. C.A. 78, 29767 (1972),
16. Brockman, R.W., Thompson, J.R., Bell, M.J., Skipper, H.E., Observations on the antileucemic activity of pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone and thiocarbohydrazone. *Cancer Res.* 16, 167 (1956),
17. Garg, H.G., Sharma, R.A., Potential antineoplastics. I. 2-amino-4,6-dimethyl-5-arylazopyrimidines and 1-thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-4-arylazopyrazoles. *J. Med. Chem.* 12, 1122 (1969),

18. Garg, H.G., Sharma, R.A., Potential antineoplastics. II. 1-Thiocarbamoyl-3-methyl-4-arylhydrazono-2-pirazolin-5-ones, 2-amino-4-phenyl-5-arylazothiazoles and N-2-(4-phenyl-5-arylazolyl) thiocarbamides. *J. Pharm. Sci.* 59, 348 (1970),
19. Kabra, A., Saharia, G.S., Sharma, H.R., Studies in heterocyclic compounds: Part V. Synthesis of 3,5-Diaryl-4-(Substituted sulphonamidobenzeneazo) Pyrazoles and of their antibacterial properties. *J. Ind. Chem. Soc.* 52, 989 (1975),
20. Chandra, M., Saharia, G.S., Sharma, H.R., Studies in heterocyclic compounds. Part VIII. Synthesis of some new 3-methyl-5-(p-methoxy / ethoxyphenyl)-4-(N-substituted-p-sulphamylbenzeneazo) pyrazoles as potential antibacterials. *J. Ind. Chem. Soc.* 53, 163 (1976),
21. Mohan, C., Saharia, G.S., Sharma, H.R., Studies in heterocyclic compounds. Part XVII. Synthesis and screening of New 3-methyl-5-(4'-Chloro-3'-methylphenyl)-4-(N-Substituted-p-sulphamylbenzeneazo) pyrazoles. *J. Ind. Chem. Soc.* 54, 634 (1977),
22. Harmon, R.E., Geller, B.K., Gupta, M.H., Herbert, M.H., Chitharanjan, D., Antimalarial properties of a variety of substituted p-sulfamoyl-phenylazo compounds. *J. Pharm. Sci.* 59, 1031 (1970),
23. Taniyama, H., Tanaka, Y., Chemotherapeutics for *Mycobacterium tuberculosis*. II. Syntheses of some 2-thiazolylhydrazones and their antibacterial activity on *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Pharm. Soc. Japan* 74, 370 (1954) - ref. C.A. 49, 5442 (1955),
24. Sherman, W., Dickson, D.E., 4-(5-Nitro-2-furil) thiazoles. *J. Org. Chem.* 27, 1351 (1962),

25. Hirao, I., Tsutotmu, I., Yasuhiko, K., Nitrofurane derivatives. Jap. pat. 15 140 (1961) - ref. C.A. 62, 566 (1965),
26. Kulkarni, K.D., Sabnis, S.S., Chemotherapy of bacterial infections : Synthesis of some pyrimidine, thiazole, and pyrazole derivatives. J. Sci. Ind. Research 19C, 6 (1960) - ref. C.A. 54, 22576 (1960),
27. Jeney, E., Zsolnai, T., Chemotherapeutic studies in the series of heterocyclic azo compounds I. Arylazothiazole. Zsolnai, T., Zentr. Bakteriolog. Parasitenk. Abt. I. Org. 180, 84 (1960) - ref. C.A. 55, 5657 (1961),
28. Weuffen, W., Phyl, T., et al., Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und keimwidriger Wirkung. Pharmazie 20, 629 (1965),
29. Robba, M., Moreau, R.C., Synthèse de thiazoles et d'isothiazoles. Etude de leur activité sur *Trichomonas vaginalis* et *Candida albicans*. Ann. Pharm. Fr. 22, 201 (1964),
30. Szuchnick, A., Swiderski, J., et al., Compounds with antimycotic activity. I. Some thiazole derivatives. Raczniiki Chem. 32, 271 (1958) - ref. C.A. 52, 20643 (1958),
31. Schmidt, P., Eichenberger, K., et al., Nitroheterocycles with anti-parasitic activity. Int. Cong. Chemother. Proc. 5, 2, 649, Verlag Wiener Med. Acad., Vienna (1967) - ref. C.A. 71, 11558 (1969),
32. Tripathy, P., Pujari, H.K., Rout, M.K., Thiazole derivatives as anti-spasmodics and antihistaminics. J. Ind. Chem. Soc. 35, 407 (1958) - ref. C.A. 53, 10186 (1959),
33. Kikuchi, T., Nishio, M., Ito, T., Sekizawa, Y., Anesthetics for black carp. Japan pat. 7124,259 (1971) - ref. C.A. 75, 121529 (1971),

34. Ariyan, Z.S., Harrison, W.A., Antiinflammatory 2-(3-pyridyl)thiazoles. Ger. Pat. 2,331,246 (1974) - ref. C.A. 80, 95929 (1974),
35. Lum, G.S., Smith, P.K., Experimental chemotherapy of influenza virus with particular reference to thiosemicarbazones and diphenyl compounds. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 119, 284 (1957),
36. Bock, M., The actions of thiosemicarbazones on the experimental smallpox infection of the mouse Z. Hyg. Infektions Krankh. 143, 480 (1957) - ref. C.A. 51, 10748 (1957),
37. Compaigne, E., Thompson, R.L., Van Werth, J.E., Some heterocyclic aldehyde thiosemicarbazones possessing antiviral activity. J. Med. Pharm. Chem. 1, 577 (1959) - ref. C.A. 54, 22573 (1960),
38. Loddo, B., Inibitori esogeni delle sintesi virali. Minerva Med. 59, 3373 (1968),
39. Alexandrescu, M., Handrache, L., Murgescu, C., Duca, M., Thiosemicarbazones with a potential antiviral activity II. Action of some isatin and thiosemicarbazone derivatives on Vaccinia Virus multiplication in HeLa cells. Rev. Roum. Inframicrobiol. 6, 219 (1969) - ref. C.A. 73, 11669 (1970),
40. Cohn, G., Kolthoff, I.M., Amperometric titration of picrolonic acid and indirect volumetric determination of calcium by precipitation as picrolinate and back titration of the excess of picrolonic acid with methylene blue. J. Biol. Chem., 148 711 (1943),
41. Gusev, S.I., Beiles, R.G., Reaction of some pyrazolone derivatives with the ferric ion and with cyanide complexes. Zhur. Obshch. Khim. 21, 1971 (1951) - ref. C.A. 46, 3442 (1952),

42. Ziegler, J.H., Ueber die Tartrazine, eine neue Klasse von Farbstoffen
Ber. 20, 834 (1887),
43. Dormael, A., Photographic sensitizers of the trinuclear cyanine series
III. Bull. Soc. Chim. Belg. 62, 199 (1953) - ref. C.A. 48, 6295
(1954),
44. Kendall, A., Phenidone; a new commercial developing agent. Brit. J.
Phot., 100, 561 (1953) - ref. C.A. 47, 3157 (1953),
45. Schreiber, J., Behavior of certain α -ketonic acids towards benzyl
cyanide. Preparation and properties of certain half-nitrile hydroxy
acids of the malic acid series and their derivatives. Ann. Chim
(12) 2, 84 (1947) - ref. C.A. 41, 6203 (1947),
46. Knorr, L., Ueber das Pyrazolon. Ber. 29, 219 (1896),
47. Chi, Y.F., Yang, C.H., Synthesis of 1-phenyl-2-methyl-4-ethylpyrazol-5-
one. J. Am. Chem. Soc. 58, 1152 (1936),
48. Borche, W., Spannagel, M., α,β -Diacylpropionsäureester und primäre
Hydrazine. Ann. 331, 298 (1904),
49. Lecher, H.Z., Parker, R.P., Con, R.C., The reactions of arylhydrazines
with diketens and the preparation of 1-aryl-5-methyl-3-pyrazolones.
J. Am. Chem. Soc. 66, 1959 (1944),
50. Knorr, L., Ueber Konstitution der Chinizinderivate. Ber. 17, 2032 (1884),
51. Knorr, L., Blank, A., Einwirkung substituierter Acetessigester auf
Phenylhydrazin. *ibid.* 17, 2049 (1884),
52. Knorr, L., Bülow, C., Einwirkung von Succinoylobernsteinsäureester auf
Phenylhydrazin. *ibid.* 17, 2053 (1884),

53. Knorr, L., Bülow, C., Einwirkung von Diacetbernsteinsäureester auf Phenylhydrazin. *Ibid*, 17, 2057 (1884),
54. Stolz, F., Zur Kenntniss der Antipyrinsynthese. *Ibid.*, 28, 623 (1895),
55. Auwers, K., Dersch, F., Über Wanderungsfähigkeit und Haftfestigkeit organischer Radikale bei der Umwandlung alkylierter Oxypyrazoline. *Ann.* 462, 104 (1928),
56. Asahina, Y., Yanagita, M., Über die flechten-fettsäuren Nephromopsis endocrocea. *Ber.* 70, 227 (1937),
57. Wahlberg, E., Über tert-Valeryl-essigsäureester. *Ibid.*, 44, 2071 (1911),
58. Clema, G.R., Holmes, T., The synthesis of pyridylpyrazoles. *J. Chem. Soc.* 1739 (1934),
59. Saunders, K.H., Some new azopyrazolones and allied compounds. *J. Chem. Soc.* 117, 1264 (1920),
60. Koenings, E., Weiss, W., Zscharn, A., Über das γ -Pyridil-hydrazin. *Ber.* 59, 316 (1926),
61. Bernstein, J., Stearns, B., Shaw, E., Lott, W.A., Derivatives of 2,6-diaminopyridine. *J. Am. Chem. Soc.* 69, 1151 (1917),
62. Broodbent, H.S., Chu, C.Y., The carbethoxylation products of p-aminoacetophenone and p-dimethylaminoacetophenone. *Ibid.* 75, 226 (1953),
63. Aggarwal, J.S., Ray, J.N., N-Acylpyrazolones as acylating agents. *J. Chem. Soc.* 492 (1930),
64. Wislicenus, W., Ueber einige Aldehydsäureester. *Ber.* 20, 2930 (1887),

65. Buchi, J., Visprug, R., Lauener, G., *N,N'*-Dialkyl-pyrazolone. *Helv. Chim. Acta.* 32, 984 (1949),
66. Gagnon, P.E., Bovin, J.L., Paquin, R.J., Synthesis, Potentiometric titration, and spectra of pyrazolones. *Can. J. Chem.* 31, 1025 (1953).
67. Pauly, H., Gilmour, R., Will, G., A direct splitting of benzene ring without decomposition. *Ann.* 403, 119 (1914) - ref. C.A. 8, 1736 (1914),
68. Sumpter, W.C., Wilken, P.H., Ethyl acetoacetate 4-nitrophenylhydrazone and 1-(4'-nitrophenyl)-3-methylpyrazolone-5. *J. Am. Chem. Soc.* 70, 1980 (1949),
69. Glaubert, R.H., Man, F.G., The molecular rearrangement of the phenylhydrazones of thio-oxindole-3-aldehyde and 3-acetyl (thio-oxindole). *J. Chem. Soc.* 2401 (1952),
70. Stolz, F., Ueber 1-Phenylpyrazolon. *Ber.* 27, 407 (1894).
71. Michaelis, A., Lachwitz, A., Über die Pyrine des 1,3-Dimethylpyrazolons. *Ber.* 43, 2106 (1910),
72. Rothenburg, R., Ueber Pyrazolonabkömmlinge. *Ibid*, 38, 3023 (1905).
73. Stolle, R., Ueber die Kondensation von Acetessigester mit Phenylmethylhydrazin und die Einwirkungs-producte von Phenylhydrazin und Hydrazin auf Dehydracetsäure. *Ibid* 26, 2053 (1893),
74. Rothenburg, R., Ueber 5-Phenylpyrazolin. *Ibid.* 27, 790 (1894),
75. Kano, H., Makisumu, Y., Isoxazole derivatives VIII. Catalytic hydrogenation of 5-aminoisoxazoles. *J. Pharm. Soc. Japan.* 73, 383 (1953) - ref. C.A. 50, 12061 (1956),

76. Kartzky, A.R., Maine, F.W., The tautomerism of heteroatomic compounds with five-membered rings. *Tetrahedron* 20, 299 (1964),
77. Cogrossi, C., Near infra-red spectra of heterocyclic derivatives of pyrazolin-5-ones. *Spectrochim. Acta* 22, 1385 (1966),
78. Santilli, A.A., Hofmann, B.R., Kim, D.H., Synthesis of substituted 5-oxo-1-thiocarbamoyl-3-pyrazoline-4-alkanoic acid derivatives. *J. Heter. Chem.* 11, 879 (1974),
79. Curtius, T., Über die Reduktion der aromatischen Aldazine. *J. Prak. Chim.* 85, 37 (1912),
80. Knorr, L., Klotz, C., Pyrazolonderivate aus Benzoylessigester. *Ber.* 20, 2545 (1887),
81. Krohs, W., Über Pyrazolone und Pyrazoläther. *Ibid.* 88, 866 (1955).
82. Michaelis, A., Researches on 3-pyrazolones. *Ann* 338, 267 (1905) - ref. *C.A.* 1, 1134 (1907),
83. Bodendorf, K., Ziegler, W., Über einen anomalen Verlauf der Hydraminsaltung. *Ber.* 88, 1197 (1955),
84. Sonn, A., Litten, W., Ueber die Alkylierung von Pyrazolonen. *Ibid.* 66, 1582 (1933),
85. Weissberger, A., Porter, H.D., Investigation of pyrazolone compounds IV. The acylating of 3-phenyl-5-pyrazolone and 3-anilino-5-pyrazolone. *J. Am. Chem. Soc.* 65, 1495 (1943),
86. Nishimura, T., Antituberculous compounds V. 1-Thiocarbamoyl-5-phenyl-2-pyrazoline, 1-thiocarbamoyl-3-methyl-5-(4-nitrophenyl)-2-pyrazoline and related compounds. *Bull. Chem. Soc. Japan* 28, 197 (1955),

87. Angeloni, A.S., Bellotti, A., Coghi, E., Pyrazolines. IV. Synthesis of 3-(2-furyl)-pyrazolines. *Ann. Chim. (Rome)*. 53, 1392 (1963) - ref. C.A. 60, 9270 (1964),
88. Butler, E.A., Peters, D.G., Swift, E.H., Hydrolysis reactions of thioacetamide in aqueous solutions. *Anal. Chem.* 30, 1379 (1958),
89. Stoermer, R., Johannsen, D., *Über Thiopyrazolone*. *Ber.* 40, 3701 (1907),
90. Michaelis, A., Kotelman, P., Drews, A., Researches on the 3-pyrazolones. *Ann.* 350, 288 (1906) - ref. C.A. 1, 1134 (1907),
91. Yasuda, H., Midonkawa, H., The structure of 2-pyrazoline-5-one dyes. *J. Org. Chem.* 31, 1722 (1966),
92. Snavely, F.A., Trahanovsky, W.S., Suydam, F.H., Infrared study of arylazopyrazolone compounds and their copper derivatives. *J. Org. Chem.* 27, 994 (1962),
93. Newman, G.A., Pauwels, P.J.S., A study of pyrazolin-5-one tautomerism. I. Some 3-unsubstituted 1-aryl-2-pyrazolin-5-ones. *Tetrahedron*, 25, 4605 (1969),
94. Bilgin, A.A., Bazı tiyosemikarbazonlar ve 1-tiyokarbamoil-3-metil-pirazol-5-onlar üzerinde çalışmalar. Doçentlik Tezi, Ankara (1977),
95. De, S.C., Synthesis in the pyrazolone Series. Action of thiosemicarbazide and semicarbazide on ketonic esters. *J. Ind. Chem. Soc.* 3, 30 (1926),
96. French, F.A., Blanz, E.J., The carcinostatic activity of thiosemicarbazones of formyl heteroaromatic compounds III. Primary correlation. *J. Med. Chem.* 9, 585 (1966),

97. Poddar, S.N., Sarkar, A.K., Adhya, J.N., Reactions of pyrazolone derivatives with metallic ions and their applications in analytical chemistry 2. *Anal. Chem.* 203, 333 (1964),
98. De, S.C., Dutt, N.C., Synthesis in the pyrazolone series. Action of thiosemicarbazide and semicarbazide on ketonic esters. *J. Ind. Chem. Soc.* 5, 459 (1928),
99. Santilli, A.A., Kim, D.H., Gregory, F.J., Antitubercular activity of substituted 5-oxo-1-tiocarbamoyl-3-pyrazoline-4-alkanoic acid derivatives. *J. Pharm. Sci.* 64, 1057 (1975),
100. De, S.C., Dutt, D.N., Synthesis in the pyrazolon series. Action of semi- and thiosemi-carbazides on ketonic esters. Part III. *J. Ind. Chem. Soc.* 7, 493 (1930),
101. Ergenç, N., Rollas, S., Bazı azopirazoller. *İstanbul Ecz. Fak. Mec.* 11, 177 (1975),
102. Chabrier, P., Renard, S.H., Les Thiamides. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 272 (1949),
103. Reynaud, P., Moreau, R.C., Grousson, T., Propriétés des sels de thioimino-esters : Leurs reactions a vec divers groupements-NH₂ autres que les amines. *Compt. Rend.* 259, 4067 (1964),
104. Böhme, H., Hotzel, H.H., Über N-Hydroxymethyl-und N-Dialkylaminomethyl-thiocarbonsäureamide. *Arch. Pharm.* 300, 241 (1967),
105. Walter, W., Kubersky, H.P., Infrarotspektroskopische untersuchugen am Thioacetamid-S-oxid. *Ann.* 697, 78 (1966),

106. Hodosan, F., Sur les réactions des diacylpéroxydes (I) L'action du peroxyde de benzoyle sur le thiobenzanilide et le N-benzyl-thio-benzamide. Bull. Soc. Chim. Fr. 669 (1957),
107. Kitamura, R., Ueber die Reaktion Zwischen organischen Schwefelverbindungen und Wasserstoffsperoxyd (V.Mitteilung) Ueber Thiosemicarbazid und Thiosemicarbazone. J. Pharm. Soc. Japan 57, 51 (1937),
108. Fries, K., Buchler, W., Untersuchungen in der Reihe des Benzothiazoles. Ann. 454, 233 (1927),
109. Schaeffer, J.R., Goodhue, C.T., Risley, H.A., Stevens, R.E., The synthesis, stability, and sulfur-elimination reaction of some bis (N-arylimidoyl) disulfides. J. Org. Chem. 32, 392 (1967),
110. Rivrer, H., Kunz, S., De l'action du phénylsénévol sur les phénols en présence de chlorure d'aluminium. Helv. Chim. Acta. 15, 376 (1932),
111. Kindler, K., Haftfestigkeit organischer Radikale und Reaktionsfähigkeit. I. Addition von Schwefelwasserstoff an Nitrile und Verseifung von Ester. Ann. 450, 1 (1926),
112. Worrall, D.C., The action of the tolyl mustard oils on sodym acetylene. J. Am. Chem. Soc. 39, 697 (1917),
113. Behringer, H., Deichmann, D., 3H-1,2,4-Dithiazol-thione-(3) und 2H-1,3,4-Dithiazol-thione-(2) (4-Azatrithione und 4-aza-iso-trithione). Tetrahedron Lett. 23, 1013 (1967),
114. Chabrier, P., Renard, S.H., Action des acides X-halogénés sur les thiamides. Préparation des aryl et alcoyl 5-thiazolinones. Compt. Rend. 226, 582 (1948),

115. Wiley, H.R., England, D.C., Behr, L.C., The preparation of thiazoles-
Rogers, A., *Organic Reactions*, 373, John Wiley (1964),
116. Walter, W., Voss, J., The chemistry of thioamides - Zabicky, J., The
Chemistry of amides, 383, Interscience, London (1970),
117. Janssen, M.J., Physical properties of organic thions, electronic
absorption spectra of nitrogen containing thione compounds. *Rec.
Trav. Chim.* 79, 454 (1960),
118. Jensen, K.A., Nielsen, P.H., Infrared Spectra of thioamides and
selenoamides. *Acta. Chem. Scand.* 20, 597 (1966),
119. Desseyne, H.D., Herman, M.A., The characteristic infra-red bands of
primary and secondary thio-amides. *Spectrochim. Acta.* 23A, 2457
(1967),
120. Hantzsch, A., Weber, J.H., Über Verbendung des Thiazoles (Pyridins
der Thiophenreihe). *Ber.* 20, 8118 (1887),
121. Ekstrand, T., Über ringspaltungen bei Thiazoliumsalsen. *Acta. Chem.
Scand.* 2, 294 (1948),
122. Beyer, H., Stehwein, D., Über Thiazolylpirazolonen. *Arch. Pharmazie*
286, 13 (1953),
123. Schindler, W., Über Azomethinfarbstoffe aus Thiazolyl-(2)-pirazolonen.
Mitt. forshungslab. Agfa Leverkusen Muenchen. 9, 133 (1962),
124. Erdoğan, H., Pirazolon türevleri üzerinde kimyasal çalışmalar.
Doktora tezi, Ankara (1978),
125. Badger, G.M., *The chemistry of Heterocyclic Compounds*, 205, Academic
Press, London (1961),

126. Schöberl, A., Stock, M., Über Ringspaltungen bei Thiazoliumsalzen. Ber. 73, 1240 (1940).
127. Buchman, E.R., Ricardson, E.M., Thiamin analogs. I. β -(4-methylthiazolyl-5-)-alanin. J. Am. Chem. Soc. 61, 891 (1939),
128. Jones, E.R.H., Robinson, F.A., Strachan, M.N., Aminoalkyl esters of thiazole-carboxylic and thiazolyl-4-acetic acids. J. Chem. Soc. 87, (1946),
129. Clarke, H.T., Gurin, S., Studies of crystalline vitamine B₁. XII. the sulfer-containing moiety. J. Am. Chem. Soc. 57, 1876 (1935),
130. Tomplinson, M.L., The preparation of 4-methylthiazole-5-carboxylic acid. J. Chem. Soc. 1030, (1935),
131. İstanbullu, İ., 2-(5'-nitro-2-furfuriliden) hidrazinotiyazoller üzerinde çalışmalar. Doktora tezi, Ankara (1976),
132. Erlenmeyer, H., Buchman, F., Schenkel, H., Über Derivate von Thiazol-carbonsäuren. Helv. Chim. Acta. 27, 1432 (1944),
133. Cook, A.H., Harris, G., Heilbron, S.I., Studies in the azole series. Part V. A Synthesis of β -phenylcysteine. J. Chem. Soc. 1060 (1948).
134. Conrad, M., Ueber halogensubstituirte Acetessigester. Ber. 29, 1042 (1896),
135. MacLean, J., Wilson, J.I., Thiazole and thiadiazine formation from thiosemicarbazones. J. Chem. Soc. 556, (1937),
136. Beyer, H., Höhn, H., Lössig, W., Über Thiazole XII. Mitteilung : Synthesen von Thiazolyl-2-hydrazinen. Ber. 85, 1122 (1952),
137. Buchman, E.R., Mercaptothiazoles : Oxidation and alkylation studies. J. Org. Chem. 6, 764 (1941),

138. Hantzsch, A., Über Rodanaceton, seine Isomeren und Polymeren. Ber. 61, 1776 (1928),
139. Hantzsch, A., Über die Oxy-thiazole oder Thiazolone. Ibid. 60, 2537 (1927),
140. Conover, L.H., Tarbell, D.S., Thiazole analogs of pyridoxine. J. Am. Chem. Soc. 72, 5221 (1950),
141. Gregory, J.T., Mathes, R.A., Reactions of 3-thiocyano-2-butanone. I. The preparation of 2-substituted-4,5-dimethyl-thiazoles. Ibid. 74, 1719 (1952),
142. Tcherniac, J., Rodan-aceton und Derivate. Ber. 61, 574 (1929).
143. Cook, A.H., Heilbron, S.I., Smith, E., The preparation and cyclisation reaction of amino cyanoacetamide. J. Chem. Soc. 1440 (1949),
144. Cook, A.H., Downer, J.D., Heilbron, S.I., Studies in the azole series. Part VI. The interaction of α -amino-nitriles and isothiocyanates. Ibid. 1262 (1948),
145. Cook, A.H., Downer, J.D., Heilbron, S.I., Studies in the azole series. Part. IX. The interaction of α -amino-nitriles and alkyl isothiocyanates. Ibid. 2028 (1948),
146. Capp, C.W., et al., Studies in the azole series, Part VIII. The interaction of α -amino-nitriles and carbethoxy isothiocyanate. Ibid. 1340 (1948),
147. Cook, A.H., Heilbron, S.I., Stein, E.S., Studies in the azole series. Part. X. Some 5-amino-2-merkapto-4-alkylthiazoles and 2,4-dithio-5-alkylhydantoins. Ibid. 2031 (1948),
148. Cook, A.H., Heilbron, S.I., Levy, A.L., Studies in the azole series. Part IX. Ibid 201 (1948),

149. Cook, A.H., Heilbron, S.I., Levy, A.L., *Studies in the azole series.*
Part. II. The interaction of α -amino-nitriles and carbondisulfides.
Ibid. 159 (1947),
150. Cook, A.H., Heilbron, S.I., Levy, A.L., *Studies in the azole series.*
Part. I. A novel route to 5-aminothiazoles. *Ibid.* 1594 (1947),
151. Cook, A.H., Cox, S.F., *Studies in the azole series. Part XXI.*
Experiments with N-alkylamino-nitriles. Ibid. 2337 (1949),
152. Gabriel, S., *Synthese von Oxazolonen und Thiazolonen II. Ber.* 43, 1284
(1910),
153. Acheson, R.M., *An introduction to the chemistry of heterocyclic compounds.* 319, John Wiley, New York (1967),
154. Sprague, J.M., Land, A.H., *Thiazoles-Elderfield R.C., Heterocyclic compounds, Vol. V,* 484, John Wiley, New York (1957),
155. Phan-Tan-Luu, R., Bouscasse, L., et al., *Etudes physico-chimique du cycle thiazolique. Bull. Soc. Chim. Fr.* 1149 (1969),
156. Rudqvist, U., Torssell, K., *Radical methylation of hetero-aromatics by the DMSO-hydrogen peroxide method. Acta. Chem. Scand.* 25, 2183
(1971),
157. Brookes, P., Clark, R.I., et al., *Chemistry of Micrococcin P. Part IV.*
A method for the structural study of thiazoles. J. Chem. Soc. 925
(1960),
158. Schuftan, A., *Ueber Reductions und Kondensationsversuche bei Thiazolonen.*
Ber. 27, 1009 (1894),

159. Eibeck, W.J., Holmes, F., Underhill, A.E., Cobalt (II), nickel (II) and copper (II) complexes of imidazole and thiazole. *J. Chem. Soc. A.* 757 (1967),
160. Gelus, M., Bonnier, J.M., Thermal stability of some heterocyclic compounds. *J. Chim. Phy.* 65, 253 (1967) - ref. C.A. 69, 77164P (1968),
161. Vernin, G., Ahne, J.D., et al., Réactivité radicalaire en série thiazolique III. - Synthèse en série thiazolique d'aryl thiazoles et dérivés. Etude analytique. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4523 (1967),
162. Colebourne, N., Foster, R.G., Robson, E., The gas-phase reactions of sulphur with amines and related compounds: A novel synthesis of thiazoles. *J. Chem. Soc.* 685 (1967),
163. Bredereck, H., Gompper, R., Reich, F., Über die UV-Spektren Verschiedener Azole. *Ber.* 93, 1389 (1960),
164. Rao, C.N.R., Venkatraghavan, R., Contribution to the Infrared spectra of five membered N- and N,S-heterocyclic compounds. *Can. J. Chem.* 42, 43 (1964),
165. Mijovic, M.P.V., Walker, J., Chemistry of Micrococcin P. Part V. The Infrared absorption spectra of thiazoles. *J. Chem. Soc.* 3381 (1961),
166. Vincent, E.J., Phan-Tan-Luu, R., et al., Physicochemical studies of the thiazole ring I. Chemical shifts and NMR coupling Constants. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3524 (1966),
167. Borsche, W., Manteuffel, R., Über Oxalo-sorbinsäure-diäthylester und der chemismus der Oxalester-Kondensationen. *Ann.* 505, 177 (1933),
168. Hasselquist, H., Dehydroascorbic acid. *Arkiv Kemi.* 7, 121 (1954) - ref. C.A. 49, 6260 (1955),

169. Nies, A.W., Chromium complexes of 1-phenyl-5-methyl-3-pyrazolone azo compounds. U.S. Pat 2, 432, 034 (1947) - ref. C.A. 42, 1743 (1948),
170. Nies, A.W., Chromium complexes of pyrazolone azo dyes. U.S. Pat. 446, 662 (1948) - ref. C.A. 43, 8150 (1949),
171. Jacobs, T.L., Pyrazoles and related compounds - Elderfield, R.C., Heterocyclic Compounds, Vol V, 46, John Wiley, New York (1957),
172. Buehler, A., Monoazo dye. U.S. Pat 2, 720, 518 (1955) - ref. C.A. 50, 579 (1956),
173. Buehler, A., Zickendraht, C., Metalized azo dyes. Ger. Pat. 932, 815 (1955) - ref. C.A. 50, 2179 (1956),
174. Buehler, A., Zickendraht, C., Cobaltiferous azo dyes. Ger. Pat. 936, 106 (1955) - ref. C.A. 50, 12488 (1956),
175. Bülow, C., Haas, K., Über die Aufspaltung von Azo-pyrazolonen mittels Konzentrierter salpetersäure. Ber. 43, 2647 (1910),
176. Huebner, C.F., Link, K.P., Studies, on 4-Hydroxycumarin. VIII. Phenylhydrazine degradation of 3,3'-methylene bis-(4-hydroxycumarin). J. Am. Chem. Soc. 67, 102 (1945),
177. Duffin, G.F., Kendall, J.D., The isomerization of α,β -di (arylhydrazono)- γ -butyrolactones. J. Chem. Soc. 3969 (1955),
178. Corey, R.J., Nock, W.I., Pasto, D.J., Chemistry of Diimide. Some new systems for the hydrogenation of multiple bonds. Tetrahedron Lett. 347 (1961),
179. Holt, P.F., Hughes, B.P., The reaction of phenyl-lithium with azobenzene. J. Chem. Soc. 764 (1954),

180. Badger, G.M., Buttery, R.G., Lewis, G.E., Aromatic azo-compounds.
Part. I. Oxidation of cis-and trans- azobenzene. *J. Chem. Soc.* 2143
(1953),
181. Avram, M., Mataescu, G.H.D., Infrared spectroscopy, Applications in
organic chemistry, 302, John Wiley, New York (1972),
182. Cowper, D.M., Davidson, L.D., Phenacyl bromide - Blatt, A.H., *Org.*
Synth. Coll. Vol. II, 480 (1946),
183. Langley, W.D., p-bromofenacyl bromide - Gilman, H., *Org. Synth. Coll.*
Vol I, 127, (1946),
184. Hay, G.W., Lewis, B.A., Smith, F., Thin-film chromatography in the
study of carbohydrates. *J. Chromatog.* 11, 479 (1963),
185. Munier, R., Bases azotées (alcaloïdes, amines, vitamines) et acides
organique hydrosolubies. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 19, 852 (1952),
186. Gabel, G., Müller, K.H., Schoknecht, J., Die Wertbestimmung von Herba,
oleum und Tinctura Thymi. *Dtsch. Apotheker-Ztg.* 102, 293 (1962),
187. Heacock, R.A., Mahon, M.E., The colour reactions of the hydroxyskato-
les. *J. Chromatog.* 17, 338 (1965),
188. Gillio-Tos, M., Previtera, S.A., Vimercati, A., Separation of some
aromatic amines by thin-layer chromatography. *J. Chromatog.* 13,
571 (1964),
189. Munier, R., Macheboueuf, M., Microchromatographie de partage sur
papier des alkaloids et de diverses bases azotées biologique.
Bull. Soc. Chim. Biol. 33, 846 (1951),

190. Kitaev, Yu. P., Buzykin, B.I., Syssoeva, L.P., *Hydrazones XXXVII. Sulfonamidophenylhydrazones of methylglyoxal and α,β -dioxobutyric acid.* Kitaev, Yu.P., et al., *Zh. Org. Chim.* 8, 515 (1972) - ref. *C.A.* 77, 5101 (1972),
191. Wrzescianco, U., Krzysztofik, B., Nieweglowska, W., *Sulfonamide. Pharmazie* 31, 216 (1976),
192. Gutsche, C.D., *The Chemistry of Carbonyl Compounds*, 30, Prentice-Hall, Englewood Cliffs (1967),
193. Bunnett, J.F., Davis, G.T., *The mechanisms of aminolysis of esters.* *J. Am. Chem. Soc.* 82, 665 (1960),
194. Norman, R.O.C., *Principles of Organic Synthesis*, 415, Methuen, London (1968),
195. Norman, R.O.C., *Ibid.* 605.

Ö Z G E Ç M İ Ş

1951 yılında Konya'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimin bir bölümünü aynı ilde yaptım. 1967 yılında Ağrı Naci Gökçe Lisesinden mezun oldum. Aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesine girdim ve 1972 yılında mezun oldum. Mesleğimle ilgili çeşitli görevlerde bulunduktan sonra 1975 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Bilim Dalının açmış olduğu sınavı kazanıp asistan olarak göreve başladım. Halen bu görevimi sürdürmekteyim.

Evli ve bir çocuk babasıyım.