

283852

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

**PIRAZOLON TÜREVLERİ ÜZERİNDE
KİMYASAL ÇALIŞMALAR**

Farmasötik Kimya Programı
Doktora Tezi

Egz. HAKKI ERDOĞAN

ANKARA - 1978

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

PIRAZOLON TÜREVLERİ ÜZERİNDE
KİMYASAL ÇALIŞMALAR

Farmasötik Kimya Programı
Doktora Tezi

Ecz. HAKKI ERDOĞAN

Rehber Öğretim Üyesi
Doç. Dr. A. ALTAN BİLGİN

ANKARA – 1978

İ Ç İ N D E K İ L E R

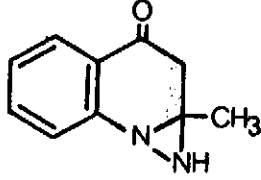
	<u>Sahife No :</u>
G İ R İ Ő	1
GENEL BİLGİLER	4
5-Pirazolonlar.....	4
1-(N-Alkylkarbamoyl)- ve 1-(N-Alkyltiyokarbamoil)-5-pirazolonlar.....	8
4-Fenilazo-5-pirazolonlar	12
1-Tiyazolil-5-pirazolonlar	15
TEORİK KISIM.....	20
1-(N-Alkylkarbamoyl)- ve 1-(N-Alkyltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolonlar (I,II,III).....	20
1-(N-Alkyltiyokarbamoil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolonlar (IV-XIII).....	23
1-(4'-Fenil-2'-tiyazolil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolon (XIV).....	25
DENEYSEL KISIM	28
Materyal ve yöntemler.....	28
Sentez çalışmaları.....	28
Kromatografik çalışmalar.....	30
Spektrometrik kontroller.....	32
BULGULAR.....	34
1-(N-Alkylkarbamoyl)- ve 1-(N-Alkyltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolonlar.....	34
1-(N-Etilkarbamoyl)-3-fenil-5-pirazolon (I).....	34
1-(N-Alkyltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolonlar (II,III).....	38

1-(N-Alkiltiyokarbamoil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazoloner.....:	42
1-(N-Metiltiyokarbamoil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolonlar (IV-VIII).....:	42
1-(N-Etiltiyokarbamoil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolonlar (IX-XIII).....:	47
1-(4'-Fenil-2'-tiyazolil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolon (XIV).....:	53
TARTIŞMA.....:	56
1-(N-Etilkarbamoil)-3-fenil-5-pirazolon (I) ve 1-(N-Alkiltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolonlar (II, III).....:	56
1-(N-Alkiltiyokarbamoil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolonlar (IV-XIII).....:	61
1-(4'-Fenil-2'-tiyazolil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolon (XIV).....:	62
ÖZET.....:	64
BELİRTEÇLER.....:	65
LİTERATÜR.....:	67

GIRIS

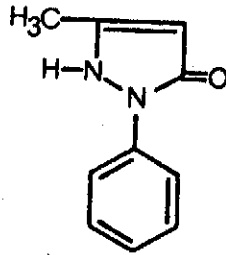
G İ R İ Ő

Pek çok ilacın ana yapısını oluşturan pirazolonlar üzerinde çalışmalar 1883 de Knorr'un (1) etil asetoasetat ve fenilhidrazinden, 1-fenil-3-metil-5-pirazolon sentezini yapması ile başlar. Knorr'un çalışmaları, gününün değerli ilaçlarından kinin analoglarını geliştirmeye yönelikti. Bu gruptaki maddeleri yapışı da kinolin türevlerinin hazırlanması için yeni yöntemler geliştirme çabaları içine girer. Araştırıcı 1883 de anilin ve etil asetoasetatdan 2-metil-4-hidroksikinolinin sentezini başarmış, benzer Şekilde kinolin türevleri hazırlama amacı ile fenilhidrazini de etil asetoasetat ile reaksiyona sokmuş, elde ettiği ürünü oksimetilkinin Şeklinde isimlendirip hatalı olarak aşağıdaki Şekilde formllendirilmiştir (2).



Knorr aynı konuda sürdürdüğü çalışmalarda 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolon sentezini de yapmış, maddeyi dimetiloksikinizin Şeklinde isimlendirmiş ve formüle etmiştir.

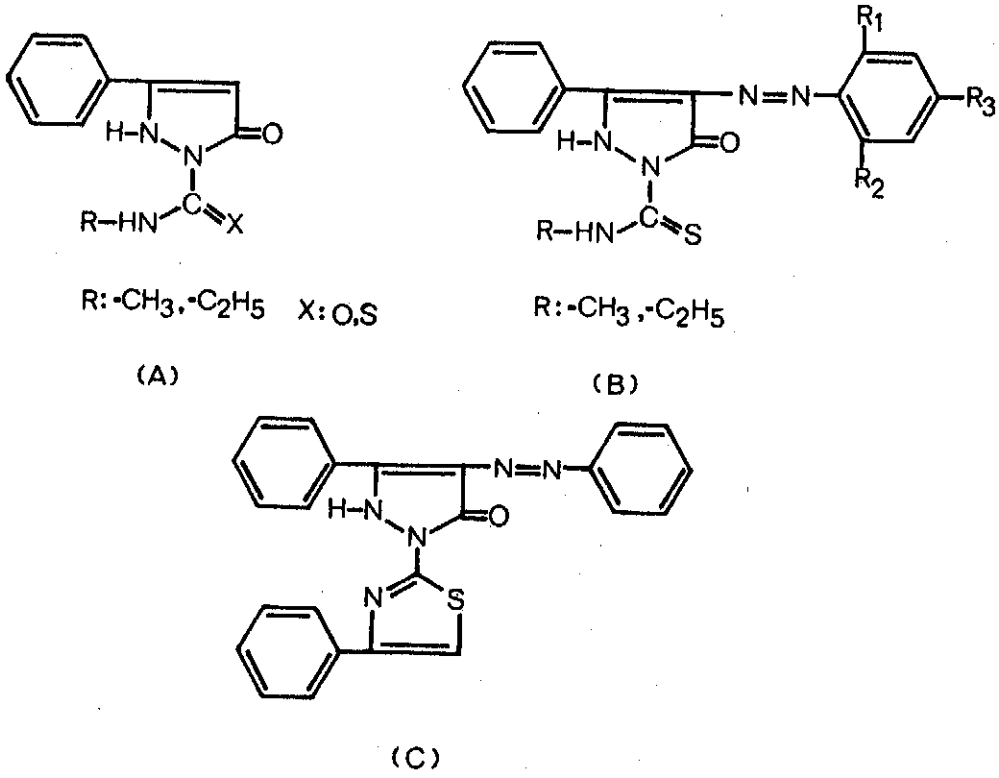
Sözü edilen maddelerin doğru yapıları yine Knorr tarafından 1887 de ortaya konmuş ve pirollerle olan yapısal benzerliklerinden esinlenerek halkaya pirazol, 5-okso türevine de 5-pirazolon adı verilmiştir (3).



Pirazolonların sentezlerinden kısa bir süre sonra Filehne (4) tarafından antipiretik etkileri saptanmış, bundan sonraki yıllarda bu seriden antipiretik, analjezik (4,5) ve antifungal (6-10) etkide çeşitli türevler geliştirilmiştir. Gardner ve arkadaşları (11) ile Meltzer ve arkadaşlarının (12) isonikotinoiltiyosamidin tüberkülostatik aktivite gösterdiğini saptamaları üzerine, tiyokarbamoil grubu içeren bileşikler serisinde tüberkülostatik ilaç arama çalışmaları yoğunlaşmıştır. 1958 de Belzecki, Urbanski ve arkadaşları (13,14), 1972 ve 1975 de Santilli ve Kim (15) bazı 1-tiyokarbamoilpirazolonların Mycobacterium tuberculosis'e düşük konsantrasyonlarda in vitro etkin olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Brockman ve arkadaşları in vivo antiviral aktivite gösterdikleri belirtilen tiyosemikarbazonların, antilösemik etkinliğe de sahip olabilecekleri düşüncesiyle çeşitli tiyosemikarbazonlar üzerinde çalışmışlar ve bazı bileşiklerde antilösemik etkinlik bulunduğunu saptamışlardır. Brockman ve arkadaşlarının bulgularına dayanarak Garg ve Sharma (17,18) antilösemik aktivite göstereceğini umdukları, tiyosemikarbazon yapısını kısmen halka içinde içeren çeşitli heterosiklik bileşiklerin ve 1-tiyokarbamoil-4-fenilazo-5-pirazolonların sentezini yapmışlardır.

Biz de bu çalışmada, literatür bilgilerine dayanarak tüberkülostatik, antiviral (19-23) ve antilösemik aktivite gösterme olasılığına sahip 1-(N¹-alkilkarbamoil)- ve 1-(N-alkiltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolon (A), 1-(N-alkiltiyokarbamoil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolon (B) ve 1-(4¹-fenil-2¹-tiyazolil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolon (C) yapısındaki çeşitli bileşiklerin sentezini yaptık.



Sentezi yapılan maddelerin fiziksel ve kromatografik özellikleri saptanmış, elementer analiz ve spektral yöntemlerle yapıları kanıtlanmıştır.

Yapılan kimyasal çalışmalardan biyolojik sonuçlar çıkartabilmek ve yapı aktivite ilişkilerini ortaya koyabilmek için şüphesiz ki bakteriyolojik ve farmakolojik araştırmalar gereklidir. İncelediğimiz konuyu tamamlayıcı nitelikteki bu biyolojik çalışmalar, ilgili bilim dallarının uzmanlarıyla beraber ekip çalışması halinde, ayrı bir araştırma olarak yürütülmek üzere şimdilik geri bırakılmıştır.

GENEL BİLGİLER

G E N E L B İ L G İ L E R

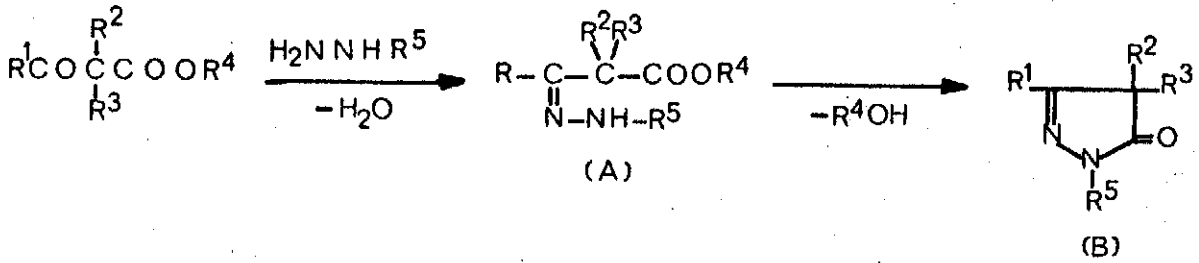
5-PİRAZOLONLAR

1884 de Knorr'un (2) başlattığı pirazolonlar üzerindeki çalışmalar, bu gruptaki maddelerin antipiretik etkisinin saptanması (4,5) üzerine kısa sürede yoğunlaşmış, pirazolonlardan antipiretik, analjezik kullanılış dışında analitik amaçlarla (24,25) tekstil sanayiinde boya olarak (26) ve renkli fotoğrafçılıkta (27,28) yararlanılabileceği ortaya konulmuştur.

Bu çalışmalarda, çok sayıda maddenin sentezi yapılmış ve çeşitli sentez yöntemleri geliştirilmiştir.

Sentez yöntemleri:

5-Pirazolonların hazırlanmasında günümüzde ençok kullanılan yöntem, Knorr'un tatbik ettiği gibi β -ketoesterlerin hidrazin veya sübstitüe hidrazinler ile reaksiyona sokulmasıdır (1,2,29-49). Reaksiyon, komponentlerin doğrudan doğruya veya çözücü içerisinde $100-200^{\circ}$ arasında ısıtılması suretiyle yürütülür. Önce karbonil gurubundan hidrazon (A) oluşur, daha sonra alkol çıkışı ile halka kapanarak 5-pirazolon (B) meydana gelir.



Reaksiyonu uygun şartlarda yürüterek ara ürün olan hidrazonun ortamdan ayrılması ve sonradan siklizasyonu da mümkündür (46,49). Bu şekilde iki kademedede yürütülen reaksiyonlarda, siklizasyonu kolaylaştırmak amacı ile ortama asetik asid (48) veya hidroklorik asid (49) ilave edilmektedir.

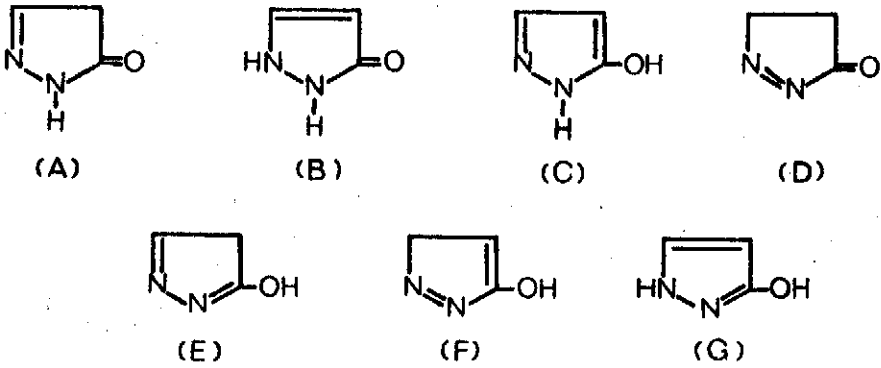
5-Pirazolonların hazırlanmasında β -ketoesterler yerine β -ketoamidler (50), β -aldehidoesterler (44,51), α,β -etilenik- veya α,β -asetilenikesterler (52), ketenler (53) ve benzeri bileşikler de kullanılmıştır.

Direkt siklizasyon reaksiyonlarının dışında 5-alkoksipirazoller (54) ve 5-halopirazollerin hidrolizi (55), pirazolidonların oksidasyonları (33,55) ve bazı heterosiklik halka sistemi içeren bileşiklerden hidrazin etkisiyle moleküler rearanjman sonucu 5-pirazolonlar hazırlanmıştır (57-60).

Bütün bu yöntemler klasik kaynaklarda ayrıntılı olarak ele alındığı için burada daha geniş bilgi vermek gereksiz görülmüştür.

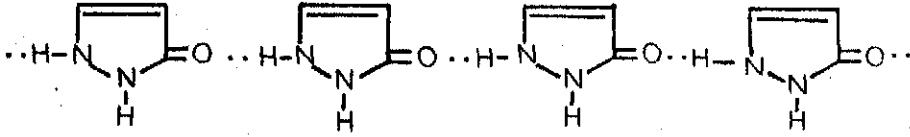
Özellikler:

5-Pirazolonlar genellikle katı bileşikler olup ortam polaritesine bağlı olarak çeşitli totomerik yapılar gösterebilen bileşiklerdir.



Halkada bulunan süstitüentler bu totomerlerden bazılarına olanak vermez. Örneğin, 1,3-disüstitüe ve 1,3,4-trisüstitüe türevleri için sadece (A), (B) ve (C) olasılıkları söz konusudur.

5-Pirazolonların totomerisi Knorr'dan bu yana çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiş ve 1964 yılında Katrizky ve Maine (61) tarafından açıklığa kavuşturulmuştur. Bu araştırmacılar UV, IR, NMR ve pKa ölçümlerine dayanarak 1-, 1,3-di-ve 1,3,4-trisübstitüe-5-pirazolonların katı fazda 3-pirazolin-5-on (B) yapısında buldukları 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 esas olarak 2-pirazolin-5-on (A) halinde buldukları, fakat bir miktarda 3-pirazolin-5-on (B) içerdiklerini saptamışlardır.

Bu araştırmacıların bulgularına göre enolik izomer olan 5-hidroksipirazol, çoğunlukla kelatlaşmanın söz konusu olduğu yapılarda kararlıdır. Daha sonraki yıllarda çeşitli araştırmacıların bulguları da Katrizky ve Maine'yi doğrulayıcı niteliktedir (62,63).

4-Numaralı mevkide sübstitüent ihtiva etmeyen 5-pirazolonlar, çeşitli ajanlarla bu mevkiden sübstitüe edilebilirler. Örneğin, halojenlerle 4-halojeno-(3,56,64), nitroz asitle 4-nitroso-(3,56,64-66), nitrik asitle 4-nitro-(2,64), aldehyd ve ketonlarla 4-alkiliden- veya 4,4-alkilidenbis-(67), alkilleme ajanları ile 4-alkil-, açılleme ajanları ile 4-açıl-5-pirazolonlara (3,68,69) dönüşürler.

2-Numaralı mevkide süstitüent taşımayan bileşikler alkilleme şartlarında 2-alkil türevlerini verir (2,55-57, 68,70,71); zorlayıcı şartlarda, enolize olan oksijen üzerinden de alkillenirler (72,73).

1-Numaralı azot üzerinde süstitüent taşımayan 5-pirazolonlar açilleme ajanları karşısında 4-numaralı mevkiden, oksijen üzerinden ve 1-numaralı azot üzerinden de açillenebilirler (74). İzosiyanatlar ve izotiyosiyanatlar, sadece 1-numaralı azot üzerinden reaksiyona girerek 1-karbamoil- ve 1-tiyokarbamoil-5-pirazolonları oluştururlar (63,75,76).

Zayıf oksidanlar iki molekül 5-pirazolonun 4,4-bispirazol-5-on halinde birleşmesi (3,36,65) ve daha ileri oksidasyon ürünlerine dönüşmesine, asidli ortamda potasyum permanganat gibi kuvvetli oksidanlarla molekülün parçalanmasına neden olurlar (57).

5-Pirazolon çekirdeğinin hidroliz yapıcı ajanlara karşı dayanıklı olduğu fakat derişik alkali hidroksid çözeltileri ile uzun süre ısıtmakla parçalandığı bildirilmiştir (76,77).

Halkadaki karbonil oksijeninin diğer gruplarla yer değıştirmesi de mümkündür. Örneğın, fosfor pentasülfür ile 5-pirazolion (79), fosfor pentaklorür ile 5-kloropirazol (80), çınko veya etanollü çözeltide metalik sodyum ile redüksiyonda ise pirazolin haline dönüşürler (3).

Spektral Karakteristikler:

5-Pirazolonların UV spektrumları üzerinde çalışan araştırmacılar, basit yapıllı 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 (61,81).

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 ve 775 cm^{-1} civarında monosüstitüe fenil halkasına ait absorpsiyon bandlarına rastladıklarını belirtmişlerdir (81,82,83).

1,3-Disüstitüe-5-pirazolonlar üzerinde yapılan NMR çalışmalarında, polar çözücülerde, 4-numaralı karbona ait protonun δ 5.00-6.50 ppm civarında keskin bir singlet pik, tiyokarbamoil azotuna bağlı hidrojenin ise δ 9.00-11.50 ppm arasında görüldüğü ancak çözücü cinsine bağlı olarak kimyasal kayma değerlerinde değişimler olduğu bildirilmiştir (83, 84).

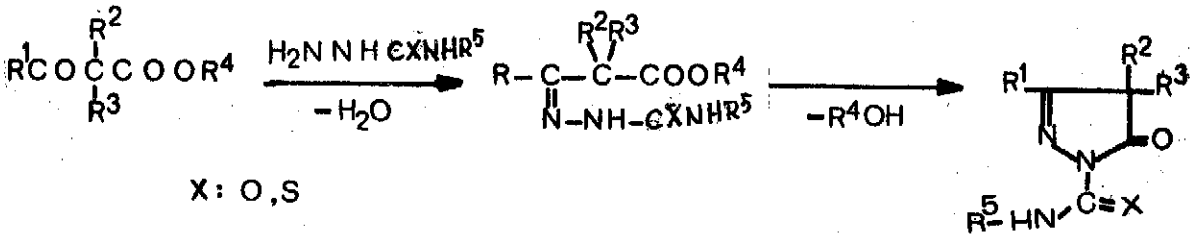
1-(N-ALKİLKARBAMOİL)- VE 1-(N-ALKİLTİYOKARBAMOİL)-5-PİRAZOLONLAR

1-Karbamoil-5-pirazolon yapısındaki ilk madde, 1894 de Thiele ve Stange (85) tarafından etil asetoasetatsemikarbazonunun amonyaklı çözeltide siklizasyonu suretiyle; 1-tiyokarbamoil-5-pirazolonlar ise 1926 da De (86) tarafından benzer şekilde β -ketoestertiyosemikarbazonlarının siklizasyonu suretiyle hazırlanmıştır. Daha sonraki yıllarda çeşitli araştırmacılar tarafından bazı 1-karbamoil- ve 1-tiyokarbamoil-5-pirazolonlar hazırlanmıştır.

Bu seriden henüz ilaç olarak kullanılan bileşik olmamakla birlikte Belzecki, Urbanski ve arkadaşları (13,14), Santilli ve Kim (15) tüberkülostatik; French ve arkadaşları (87) antilösemik aktivite gösterdiklerini iddia etmişlerdir. Poddar ve arkadaşları (88) ise bu gruptaki bileşiklerin, metallerin tanınmasında belirteç olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

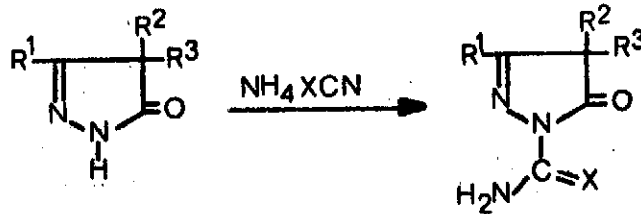
Sentez yöntemleri:

1-Karbamoil- ve 1-tiyokarbamoil-5-pirazolonların elde edilmelerinde β -ketoesterlerin semikarbazid (85,86,89-95) veya tiyosemikarbazid (13-15, 63,86,88,89,96) ile reaksiyonundan yararlanılır. Reaksiyonda önce β -ketoesterin semikarbazon veya tiyosemikarbazonu oluşur, sonradan halka kapanır. 5-Pirazolonların sentezlerinde olduğu gibi, bu reaksiyonda da semikarbazon veya tiyosemikarbazonu ortamdaki ayırdıktan sonra siklizasyona tabi tutmak mümkündür. Bu şekilde kademeli yürütülen reaksiyonlarda siklizasyon derişik amonyak karşısında yapılır (13-15, 86,89,96).



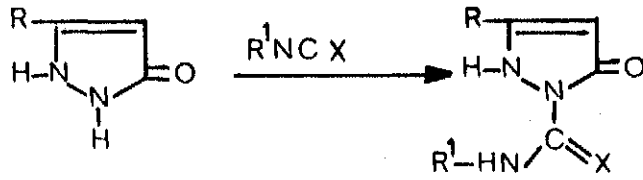
1-(N-Alkylkarbamoil)- veya 1-(N-alkiltiyokarbamoil)-5-pirazolon türevlerinin sentezi istenildiğinde ilkel madde olarak 4-sübstitüesemikarbazid veya 4-sübstitüetiyosemikarbazidler kullanılır (86,89).

1-Karbamoil- ve 1-tiyokarbamoil-5-pirazolonların elde edilmelerinde amonyum siyanat ve amonyum tiyosiyanatın, 1-numaralı mevkide sübstitüent taşımayan 5-pirazolonlarla ısıtılmasından da yararlanılır (75,76).



X: O, S

1-(N-Alkylkarbamoil)- ve 1-(N-alkiltiyokarbamoil)-5-pirazolonların sentezleri amacı ile bu reaksiyonun uygulanmasında amonyum tiyanat veya amonyum tiyosiyanat yerine alkilizosiyanat ve alkilizotiyosiyanatlar kullanılır (63,75,76).



R: -CH₃, -C₂H₅

X: O, S

Karbamoil ve tiyokarbamoil bileşiklerinin hazırlanmasında kullanılan diğer yöntemlerin, 1-(N-alkylkarbamoil)- ve 1-(N-alkiltiyokarbamoil)-5-pirazolonların sentezlerine uygulanmasına ait literatürde kayıt yoktur.

Özellikler:

Karbamoil ve tiyokarbamoil grubu içeren bileşiklerin çoğunluğu katı maddelerdir.

Bu gruptaki bileşikler ısıya karşı hassas olup, halka azotu ile grup arasındaki bağ açılır ve 1-nonsüstitüe-5-pirazolonlar oluşur (97,98). Hidroliz yapıcı ajanlar karşısında da grup ayrılır (77,78).

5-Pirazolon çekirdeği için sözünü ettiğimiz reaksiyonlardan çoğunluğu karbamoil grubu üzerine de etkilidir. Örneğin, alkilleme ajanları ile oksijen veya azot üzerinden alkillenir (99-103). Halojenlerle (104) veya hipohalojenürler (105) azot üzerinden halojenlenirler. Aldehidlerle (106,107) karbimolamin verirler. Hidrolizle asid haline dönüşürler (108). Nitroz asid ile N-nitrozoamid verirler (109). Formaldehid ve aminlerle

(110) Mannich bazı, fenaçilbromür ile siklize olarak oksazol verirler(111).

Tiyokarbamoil grubu bu reaktiflerin bazılarında etkilenir. Örneğin, alkilleme ajanları ile kükürt üzerinden süstitüe olarak tiyolimid esteri (112,113); formaldehid ve aminlerle Mannich bazı (110) ; zayıf oksidanlarla diimidoilsülfür veya S-oksit oluştururlar (114-118). Kurşun asetat (119), gümüş nitrat (120), hidrazin hidrat (121) ve alkali ortamda hidrojen peroksit (116) ile kükürtlerini kaybederler. Tiyofosgen (122), diketen (123), α -haloasitler (124), α -haloaldehid veya α -haloketonlar (125) gibi bileşiklerle siklize olarak sırasıyla ditiyazol, piridin, tiyazolon ve tiyazol gibi heterosiklik halka sistemlerini oluştururlar. Süstitüe tiyokarbamoil bileşiklerinde de bu reaksiyonlar benzer şekilde yürür.

Spektral Karakteristikler:

α, β -Doymamış amid ve laktamlar yakın UV de 200-220 nm de absorpsiyon gösterirler (126).

Bütün amidler IR de C=O geriliminden ileri gelen Amid I bandını verirler. Maddenin fiziksel durumuna ve hidrojen bağlarının derecesine göre değişme gösterir. Katı halde, sekonder amidlerin C=O gerilim bandı 1640 cm^{-1} civarında gözlenir (127). Karbamoil grubunun N-H deformasyonundan ileri gelen Amid II bandı çok karakteristik olup; sekonder amidlerde katı halde $1570-1515 \text{ cm}^{-1}$ arasında saptanmıştır. Sekonder amidlerdeki N-H gerilimi, derişik çözeltilerde ve katı nümunelerde $3330-3060 \text{ cm}^{-1}$ arasında bir veya daha fazla sayıda pikler halinde gözlenir. O-H geriliminde olduğu gibi, N-H gerilimi de hidrojen bağları nedeni ile azalmıştır. Sekonder tiyoamidlerin N-H geriliminin $3400-3355 \text{ cm}^{-1}$ civarında olduğu bildirilmiştir (127).

Amidlerin NMR spektrumlarında N-H protonu, konsantrasyona ve temperatüre bağılı olarak δ 5.00-8.50 ppm arasında pik verirler (128). Amid azotu üzerindeki metil sübstitüenti δ 3.00 ppm civarında gözlenir. Örneğin, N,N-dimetilasetamid δ 3.00 ppm de pik verir (129).

Tiyoamidler, UV spektrumlarında çözücü, temperatur ve $\pi-\pi^*$ geçişlerine bağılı olarak 260-300 nm arasında gözlenir. (130). Örneğin, tiyoasetamidin 266 nm, N-metiltiyoasetamidin 261 nm de absorpsiyon yaptıkları bildirilmektedir (131).

Bu gruptaki maddelerin IR spektrumlarında, tiyokarbamoil grubunun 3300 cm^{-1} de N-H gerilim ; $1565-1525\text{ cm}^{-1}$ de N-H deformasyon ; $1400-1300\text{ cm}^{-1}$ arasında C-N gerilim ; $1300-900\text{ cm}^{-1}$ arasında C=S deformasyon pikleri verdiği bildirilmiştir (132,133).

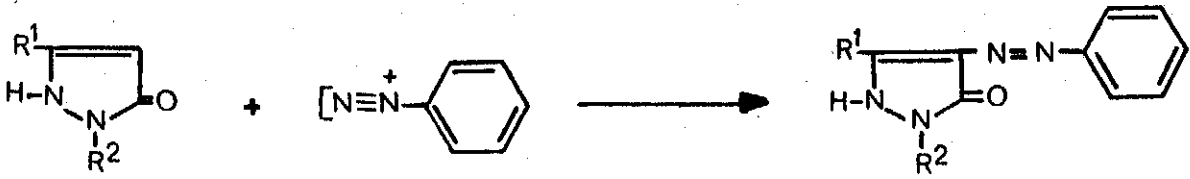
Maddeler NMR da tiyokarbamoil grubundaki azota bağılı hidrojenlerden dolayı δ 5.00-8.50 ppm arasında pik verirler. Ayrıca aynı azota bağılı sübstitüentler beklenen yerlerde görülür (128,129).

4-FENİLAZO-5-PİRAZOLONLAR

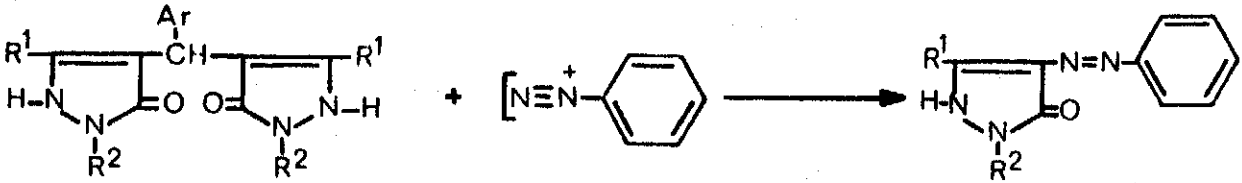
Bu gruptaki maddelerin tarihleri de Knorr'a kadar dayanır. Knorr (3) 1887 de 1-fenil-3-metil-5-pirazolonların yapısını aydınlatmak üzere sürdürdüğü çalışmalarda, sözü edilen maddeyi benzendiazonyum klorür ile reaksiyona sokmak suretiyle bu grubun ilk maddesini sentez etmiştir. Daha sonraki yıllarda çok sayıda 4-fenilazo-5-pirazolonlar hazırlanmıştır. Günümüzde bu bileşiklerden tekstil sanayiinde boya olarak (26) ve ayrıca renkli fotoğrafçılıkta yararlanılır (27,28).

Sentez yöntemleri:

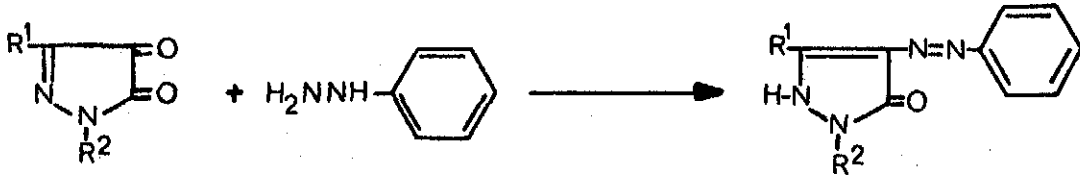
Bu gruptaki bileşiklerin sentezlerinde en çok uygulanan yöntem, 4-numaralı mevkide süstitüent taşımayan 5-pirazolonların diazonlandırılmış aminlerle reaksiyona sokulmasından ibarettir. Reaksiyon genellikle sulu ortamda ve soğukda yürütülür. Ortam, bazen sodyum asetat ilavesi ile nötralleştirilir (3,44,65).



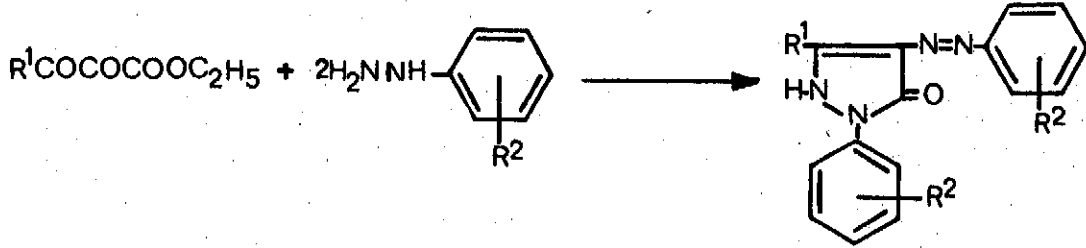
5-Pirazolon halkasının kenetleme reaksiyonuna ilgisi oldukça fazladır. 4-Numaralı mevkide karakteristik süstitüent taşıyan pirazolonlarda bu süstitüentler, diazonyum grupları ile yer değiştirebilirler. Örneğin, 4-triaril- (134) ve 4,4'-arilidenbis-5-pirazolonlar (33) diazonyum tuzları ile 4-fenilazo-5-pirazolonlar haline dönüşürler.



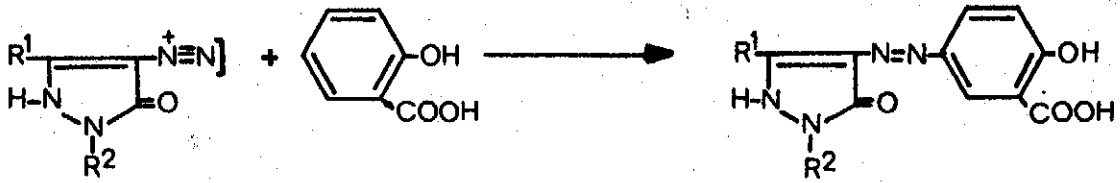
4-Fenilazo-5-pirazolonlar ayrıca, 2-pirazolin-4,5-dionlarla süstitüe fenilhidrazinlerin kondenzasyonu ile oluşabilirler (135).



Süstitüe fenilhidrazinlerin α,β -diketoesterlerle siklizasyonu ile de 4-fenilazo-5-pirazolonların sentezleri yapılmıştır (136).



4-Amino-5-pirazolonlar, aromatik aminler gibi nitroz asitle reaksiyona girerek diazonyum tuzları oluştururlar. Bu diazonyum tuzlarının aromatik amin (137,138), fenol (139) ve aktif hidrojen içeren bileşiklerle kenetlenmesinden çeşitli 4-fenilazo-5-pirazolon türevleri hazırlanmıştır (135).

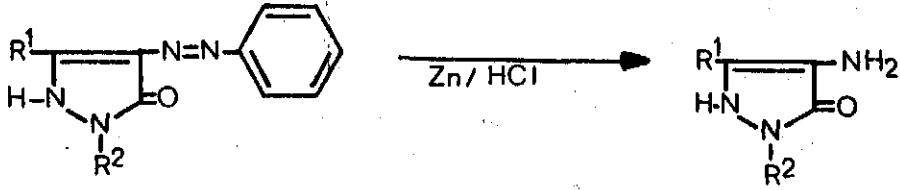


Özellikler:

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

Bu bileşiklerin en önemli reaksiyonları çeşitli metallere kompleks oluşturmalarıdır (141-143). Bu ürünler boya sanayiinde büyük öneme sahiptirler.

Nitrik asid etkisinde fenilazo grubunun koptuğu, yerine nitro grubunun geçtiği bilinmektedir (144). Katalitik hidrojenleme (145) veya hidroklorik asid karşısında çinko (146) ile yürütülen reaksiyonlarda fenilazo grubu yarılarak 4-amino-5-pirazolon haline geçerler.



Arilazopirazolonların, yukarıda sözü edilen reaksiyonlar dışında, diazonyum grubunun bilinen diğer reaksiyonlarını da verecekleri tabiidir. Diazonyum grubuna alkali metaller (147); Grignard bileşikleri (148) ve benzeri ajanlar katılabilir.

o-Aminofenilazo türevleri fenaçilbromürle benzimidazol (149); fosgenle ise benzotriazinon (150) oluşturarak siklize olur. Aromatik halka üzerinde amin grubundan başka süstitüent taşıyan fenilazo türevlerinin de çeşitli ajanlarla siklize olarak heterosiklik bileşikler oluşturdukları bildirilmektedir (151).

Spektral özellikler:

4-Fenilazopirazolonların etanol içerisinde alınan UV spektrumlarında 260 nm ve 408-414 nm civarında absorpsiyon yaptıkları bildirilmektedir (81,82).

IR Spektrumlarında ise ana yapıyı belirleyen piklerin dışında 1560 cm^{-1} civarında N=N gerilim (81,82,84); 930 cm^{-1} civarında N=N deformasyon piki verdikleri saptanmıştır (152).

1-TİYAZOLİL-5-PİRAZOLONLAR

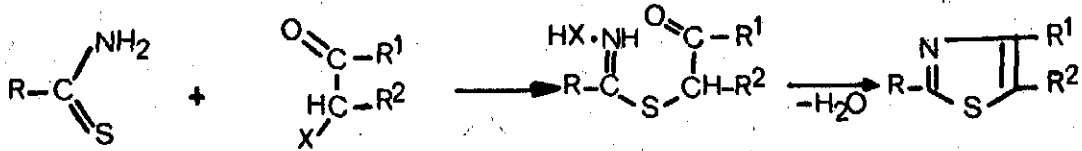
Tiyazol kimyası üzerindeki ilk çalışmalar 1887 de Hantzsch ve Weber (153) tarafından başlatılmış , günümüze kadar geçen sürede çok çeşitli tiyazol türevleri hazırlanmıştır. Ancak, 1-tiyazolil-5-pirazolonlar üzerindeki çalışmalara literatürde ender rastlanmaktadır. İlk defa 1948 de Ekstrand (154), 1-tiyokarbamoil-3-metil-5-pirazolona m-nitro-

fenaçilbromür etkisiyle 1-[4'-(m-nitrofenil)-2'-tiyazolil]-3-metil-5-pirazolonun sentezini yapmıştır. Daha sonraki yıllarda 1953 de Beyer ve Stehwien (155), 1977 de Bilgin (84) bu sınıftan bazı maddelerin sentezlerini yapmışlardır. Bu gruptaki bileşiklerin tıbbi ve endüstriyel amaçlarla kullanılışları üzerinde literatürde kayıt bulunmamaktadır.

Sentez yöntemleri:

Tiyazol halkası içeren bileşiklerin sentezlerinde en çok kullanılan yöntem, α -halokarbonil bileşiklerinin tiyoamidler üzerine etki ettirilmesinden ibarettir.

Hantzsch (156) sentezi olarak bilinen bu yöntemde, α -halokarbonil komponenti olarak haloaldehidler veya haloketonlar (157-161) ve benzer bileşikler (162-165) kullanılabilir. Reaksiyonda α -halokarbonil bileşikleri, tiyoamidlerden başka tiyoüre (156,166-168), tiyosemikarbazid (169-171), tiyokarbamat (172), tiyoüretan (173,174) türevleri ile birleşerek değişik yapıdaki tiyazolleri oluştururlar. Hantzsch sentezinde genellikle etanollü veya seyreltik etanollü çözeltide çalışılır. Ortama bazen asid ilave edilir.



Eskrand (154), Beyer'le Stehwien (155) ve Bilgin' (84) in 1-tiyazolil-5-pirazolonları elde etmek için uyguladıkları yöntem Hantzsch tekniğidir.

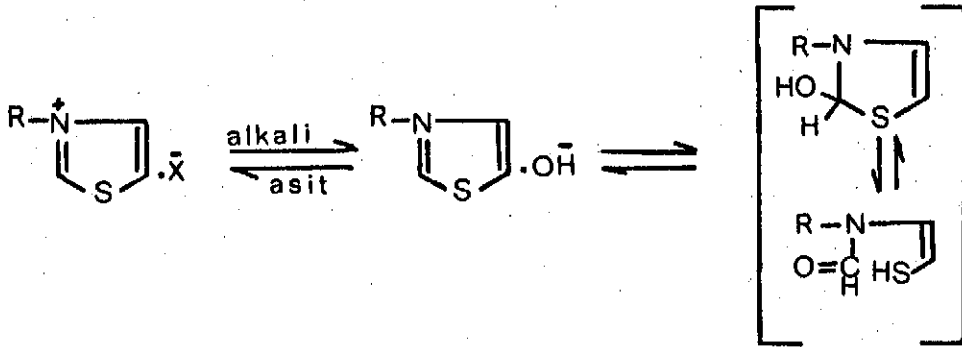
Tiyazol bileşiklerinin elde edilmesinde Hantzsch tekniğinden farklı olarak α -halokarbonil bileşiklerinin metaltiyosiyanatlarına etkisi (165, 173,175-179); α -aminonitrillerin izotiyosiyanat (180-183), karbon sülfür

(184-186) ve ditiyoasidlerle (180,187) reaksiyonu; α -aminoamidlerin karbon sülfürle siklizasyonu (185,188,189) ve α -amidokarbonil bileşiklerinin fosfor pentasülfür (190) ile ısıtılması gibi reaksiyonlardan yararlanır. Fakat bu yöntemlerin 1-tiyazolil-5-pirazolon sentezlerine uygulanması mümkün değildir.

Özellikleri:

1-Tiyazolil-5-pirazolonlar üzerindeki çalışmaların çok az olması nedeniyle bunların özellikleri hakkında literatürde kayıtlı bilgiler azdır. Ancak önceki konular arasında sözünü ettiğimiz 5-pirazolonlar ve tiyazol halkasının genel reaksiyonlarını gösterecekleri tabiidir.

Bilindiği gibi tiyazoller aromatik karakterde bileşikler olup, zayıf bazlardır. Alkilleyici ajanlarla tiyazolil tuzları oluşturabilirler. Bu tuzlar alkali ortamda pseudo baz haline geçer ve kararlı olmayan pseudo bazların parçalanmasıyla halka açılır (157,191).

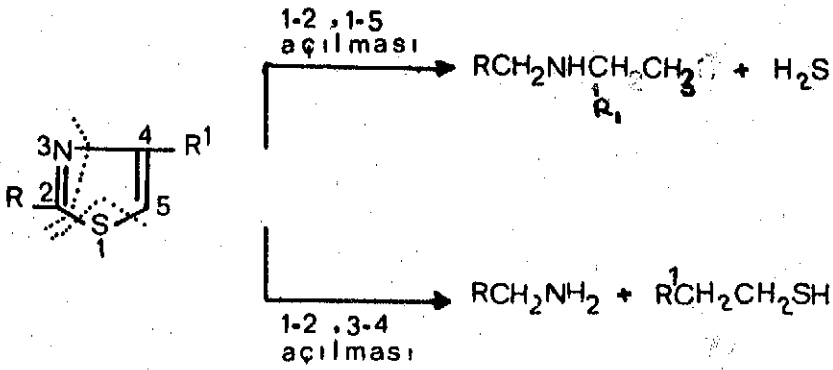


Nonsübstitüetiyazol, sübstitüsyon reaksiyonlarına dayanıklıdır.

Ancak halkada sübstitüentler bulunması halinde sübstitüsyon reaksiyonları kolaylaşır (192,193). Halkada elektron yoğunluğu sırasıyla 1,3-ve 5-numaralı atomlar üzerinde fazladır (194). Bu nedenle elektrofilik sübstitüsyon ajanları ile öncelikle 5-numaralı mevkiden (192,193); nükleofilik

sübstitüsyon ajanları ile, elektron yoğunluğunun en az olduğu 2-numaralı karbon üzerinden reaksiyon verir. Tiyazol bileşiklerinde radikalik sübs-titüsyonlar 2-numaralı karbon üzerinden yürür (195,196).

Tiyazoller nitrik asid ve potasyum permanganat gibi kuvvetli ajan-larla okside edildiklerinde halka açılır (192). Redüktör ajanlara olduk-ça dayanıklıdırlar, ancak sıvı amonyak veya etanollü ortamda sodyum karşısında halka açılarak redüklenirler (197,198).



Tiyazol halkası içeren bileşiklerin çeşitli metallere kompleks oluşturdukları bilinmektedir (199).

Spektral özellikler:

Basit yapılı tiyazollerin UV spektrumlarında 207 ve 235 nm civa-rında bandlar görülür (200-202). Halkaya bağlanan kromofor ve oksokromo-for grupların etkisi ile bu absorpsiyon, daha uzun dalga boylarına kayar. Örneğin, 4-feniltiyazolün etanollü çözeltide 252, 2,4-difeniltiyazolün 310, 2,5-difeniltiyazolün 318 nm de absorpsiyon yaptığı bildirilmekte-dir (201,203).

Tiyazol türevlerinin IR spektrumları üzerinde çalışan araştırmacı-lardan Rao ve Venkatarghavan, 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 (204).

Mijovic ve Walker ise 1634-1570 ve 1538-1498-1493 cm^{-1} arasında iki pike dikkati çekip, bu pikler⁹ sırasıyla Tiyazol I ve Tiyazol II bandı olarak isimlendirilmişlerdir (205).

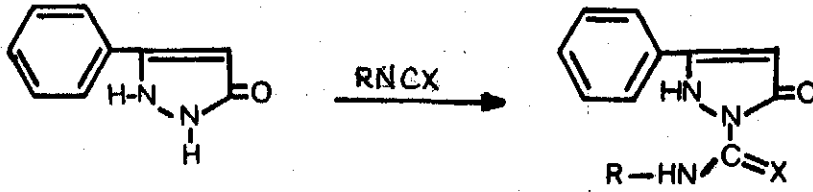
Tiyazol halkasının NMR spektrumu üzerinde yapılan çalışmalarda, karbon tekrallorür içinde 2-numaralı karbona bağlı hidrojenin δ 8.77 ; 4-numaralı karbona bağlı hidrojenin δ 7.86 ; 5-numaralı karbona bağlı hidrojenin δ 7.27 ppm de pik verdiği gözlenmiştir (206). 4-Numaralı mevkide süstitüent olarak fenil halkası içeren tiyazollerin kloroform içinde alınan spektrumlarında, fenil halkası üzerindeki o-hidrojenlerin δ 7.87, m-ve p-hidrojenlerinin ise δ 7.23 ppm de pik verdikleri bildirilmektedir (207).

TEORIK KISIM

TEORİK KISIM

1-(N-ALKİLKARBAMOİL)- VE 1-(N-ALKİLTİYOKARBAMOİL)-3-FENİL-5-PIRAZOLONLAR (I,II,III)

Bu çalışmada, 3-fenil-5-pirazolonun etilizosiyanata katımı suretiyle 1-(N-etilkarbamoil)-3-fenil-5-pirazolon I, metilizotiyosanata katımı ile 1-(N-metiltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolon II ve etilizotiyosanata katımı ile 1-(N-etiltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolon III un sentezi yapılmıştır.



1-(N-Etilkarbamoil)-3-fenil-5-pirazolon

Madde	X	R
I	O	C ₂ H ₅ -

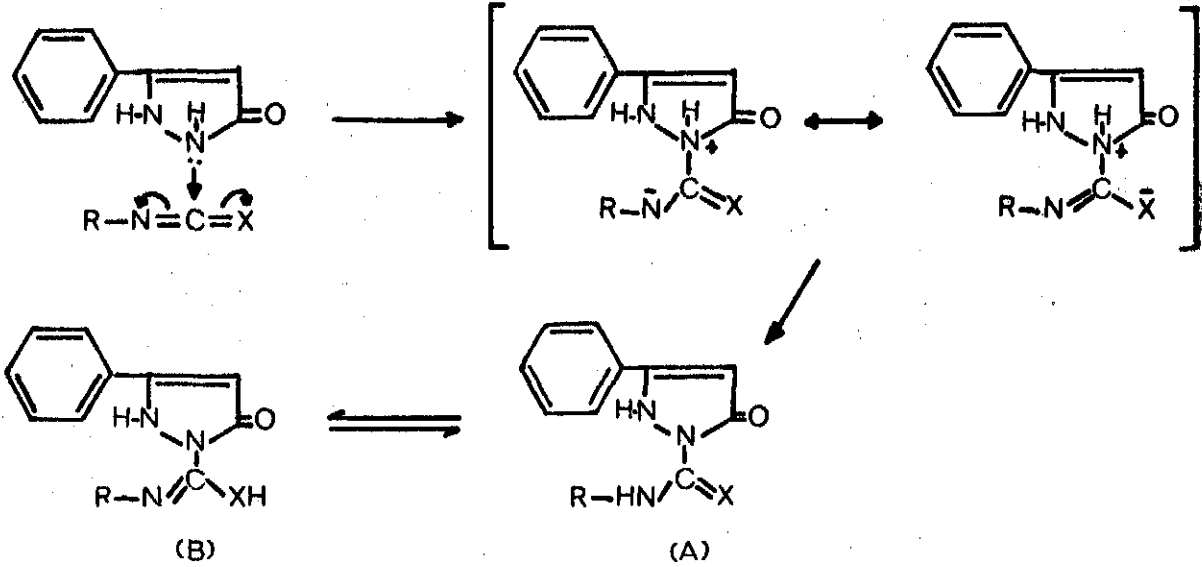
1-(N-Alkiltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolonlar

Madde	X	R
II	S	CH ₃ -
III	S	C ₂ H ₅ -

Sözü edilen maddelerden 1-(N-etiltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolon III, 1928 yılında De ve Dutt (89) tarafından 4-etiltiyosemikarbazidin etil benzoilasetat ile etanolü çözeltide ısıtılması suretiyle elde edilmiştir. Ancak bu araştırmacıların çalışmalarında maddenin ergime derecesi ve azot yüzdesinden başka bilgi verilmemektedir. De ve Dutt'un çalışmalarında hazırladıklarını iddia ettikleri 1-tiyokarbamoil-5-pirazolon

yapısındaki bileşiklerin bazılarının bu yapıya uymadığı, ketoesterlerin tiyosemikarbazonundan ibaret nonsiklik bileşikler olduğu Santilli ve arkadaşları (63), Bilgin (84) tarafından daha önce ortaya konulmuştur. Bu nedenle aynı maddenin değişik bir yöntemle sentezinin yapılması ve yapısının modern yöntemlerle saptanması uygun görülmüştür.

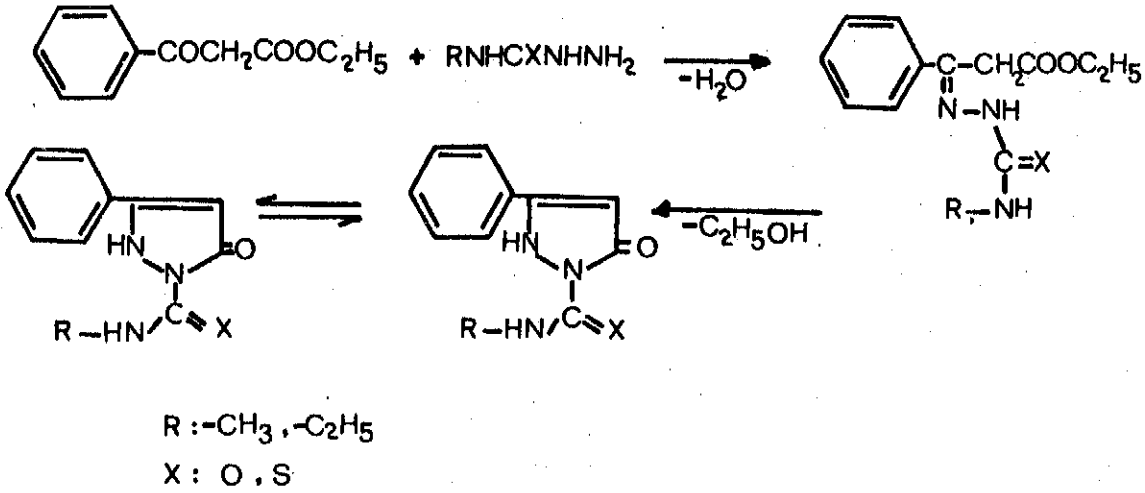
Literatürde pirazolonların izosiyanat veya izotiyosiyanatlara katım reaksiyonu ile ilgili çeşitli uygulamalar bulunmakla beraber, reaksiyon mekanizması üzerinde herhangi bir açıklama yapılmamıştır. Reaksiyonun izosiyanat veya izotiyosiyanatlara amonyak ve amin katılması için önerilmiş bulunan mekanizmaya (208) göre yürüdüğü düşünülebilir. Bu düşünceye göre pirazolon halkasındaki 1-numaralı azot üzerinde bulunan ortaklaşmamış elektron çifti, izosiyanat veya izotiyosiyanattaki elektrofilik merkezi teşkil eden karbonla bağ oluşturur. Sözü edilen karbonla komşu atomlar arasındaki π bağını oluşturan elektron çifti azot, oksijen veya kükürt üzerinde lokalize olur. Pirazolon halkasının 1-numaralı azotuna bağlı hidrojen, elektron çiftinin lokalize olduğu atom üzerine kayarak amid (A) veya totomer şekli olan imidi (B) oluşturur.



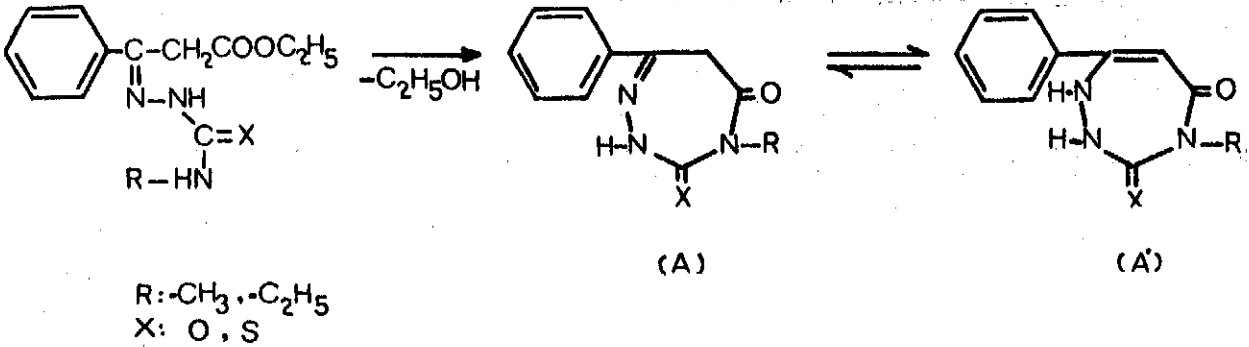
R: $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$

X: O, S

1-(N-Alkylkarbamoil)-veya 1-(N-alkiltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolon yapısındaki bu maddelerimizin sentezlerinde, genel kısımda belirtildiği gibi etil benzoilasetatın semikarbazon veya tiyosemikarbazonlarının hazırlanması ve bunların siklizasyonu şeklinde bir yöntemin uygulanması mümkündür.



Ancak bu reaksiyonun siklizasyon safhasında, beklenen pirazolon yapısındaki bileşik dışında heptatriazinon (A,A') oluşması da mümkündür (209).

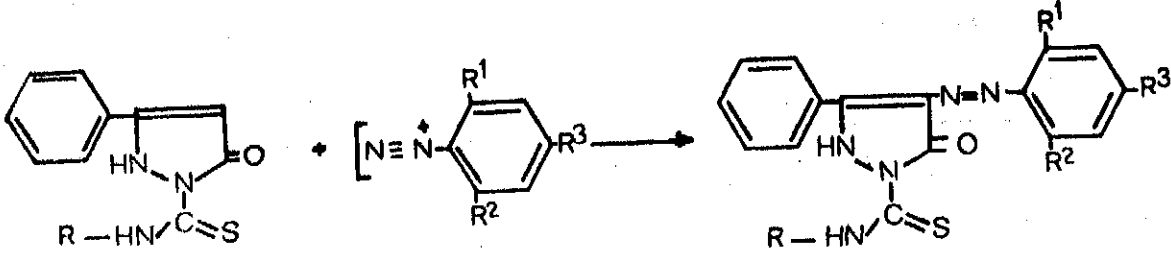


Bu yan reaksiyon, oluşan ürünün yapısı üzerinde tereddüte sebep olabilir. Çünkü heptatriazinonların kimyasal ve spektral yöntemlerle 5-pirazolonlardan ayırılmaları için yeterince yöntemler geliştirilmemiştir. (A) formu 2-pirazolin-5-on, (A') formu 3-pirazolin-5-on tautomerleri ile benzer spektral karakteristikler gösterecektir. Ayrıca elementer analiz sonuçları da aynı olacaktır.

Ana ürün olarak pirazolon oluştuğu saptansa dahi bu yan reaksiyonun az veya çok yürüyeceği nedeniyle verim düşecektir. Bu nedenlerle maddelerimizin sentezinde semikarbazon veya tiyosemikarbazon siklizasyonu yönteminden kaçınılmış, katım yöntemi tercih edilmiştir.

1-(N-ALKİLTİYOKARBAMOİL)-3-FENİL-4-FENİLAZO-5-PIRAZOLONLAR (IV-XIII)

Sentezi yapılan 1-(N-metiltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolon II ve 1-(N-etiltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolon III; diazolanırılmış bazı aromatik aminlerle kenetlendirilerek, literatürde bulunmayan 1-(N-alkiltiyokarbamoil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolon yapısında bileşikler hazırlanmıştır.



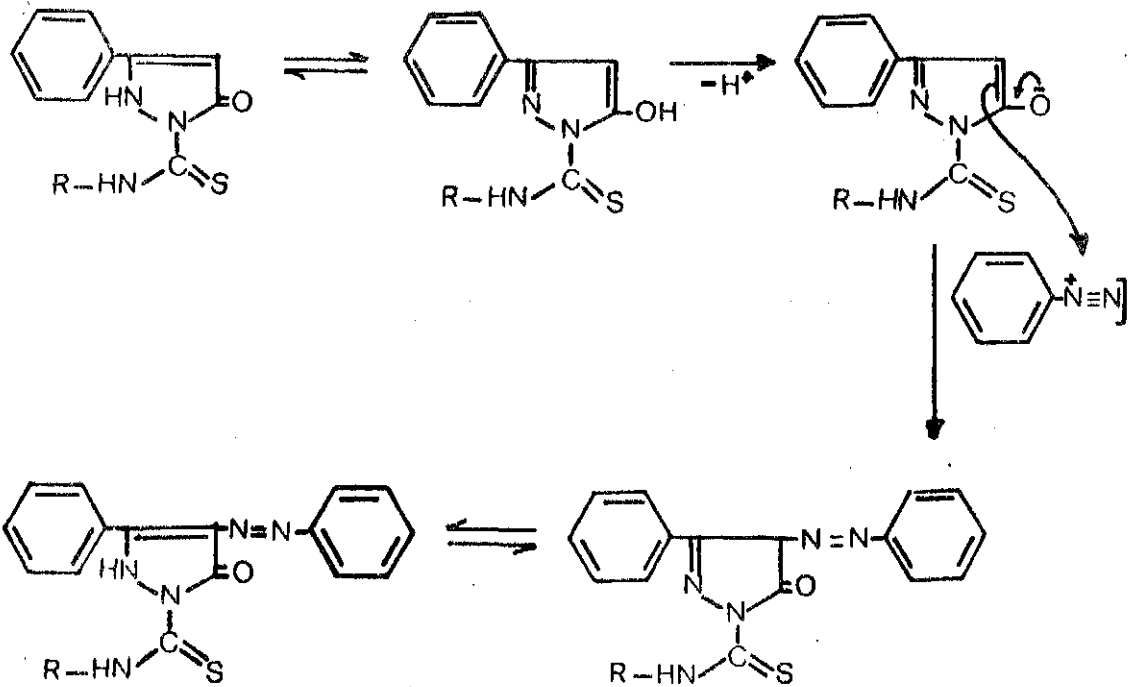
1-(N-Metiltiyokarbamoil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolonlar

Madde	R	R ¹	R ²	R ³
IV	CH ₃ -	H	H	H
V	CH ₃ -	CH ₃ -	H	H
VI	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H
VII	CH ₃ -	H	H	-COOH
VIII	CH ₃ -	H	H	-OC ₂ H ₅

1-(N-Etiltiyokarbamoil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolonlar

Madde	R	R ¹	R ²	R ³
IX	C ₂ H ₅ -	H	H	H
X	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	H	H
XI	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H
XII	C ₂ H ₅ -	H	H	-COOH
XIII	C ₂ H ₅ -	H	H	-OC ₂ H ₅

Pirazolonların diazolanmış aminlerle reaksiyonuna ait literatürde pek çok uygulama bulunmaktadır. Ancak reaksiyonun mekanizması konusunda kayıt yoktur. Çok bilinen ve diazonyum iyonuna nükleofilik süstitüsyon şeklinde yorumlanan bu reaksiyon, fenoller için önerilmiş mekanizmayı göz önüne alarak aşağıdaki şekilde formüle edilebilir.

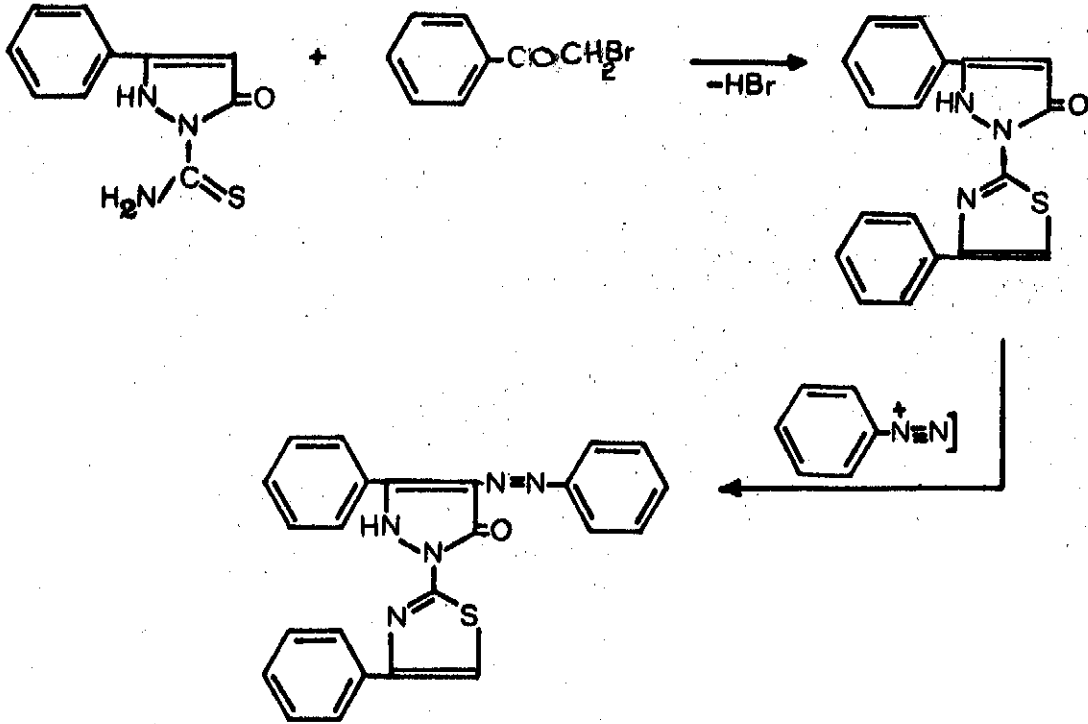


Bu düşünce tarzına göre 5-pirazolon, reaksiyon şartlarında 5-hidroksipirazol tötomerik formu ile önce bir hidrojen kaybeder. Diazonyum iyonu ile birleşerek, oluşan ara ürün tötomerize olur ve 5-pirazolon haline dönuşür.

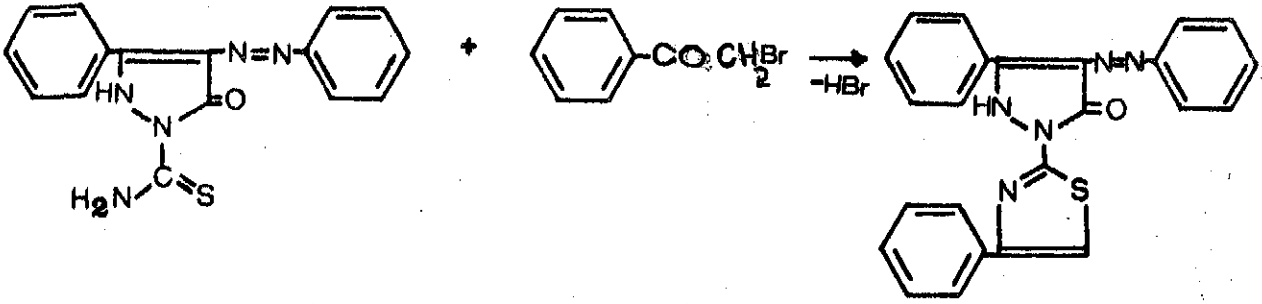
1-(4-FENİL-2-TİYAZOLİL)-3-FENİL-4-FENİL-AZO-5-PİRAZOLON (XIV)

Çalışmalarımızda ayrıca tiyokarbamoil grubunu kararlı bir halka içerisinde taşıyan 1-(4-fenil-2-tiyazolil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolon XIV yapısında bir bileşik hazırlanmıştır. Bu maddenin sentezinde iki yöntem uygulanmıştır.

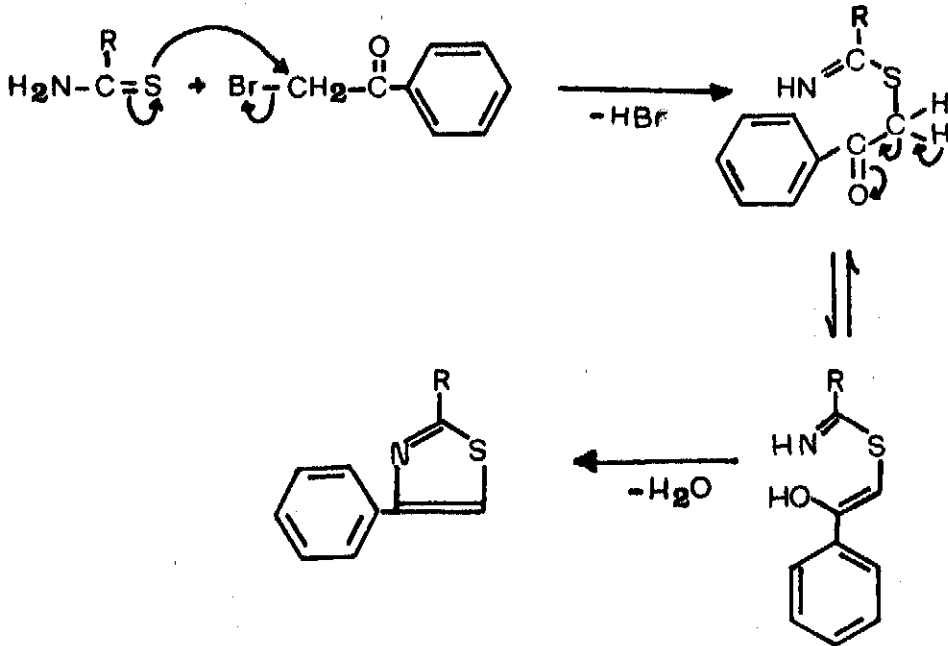
1-) 1-Tiyokarbamoil —3-fenil-5-pirazolon önce fenaçilbromür ile tepkimeye sokularak 1-(4-fenil-2-tiyazolil)-3-fenil-5-pirazolon hazırlanmış; ele geçen ürün müteakiben diazolanmış anilin ile birleştirilmiştir.



2-) 1-Tiyokarbamoil-3-fenil-5-pirazolon önce diazolanmış anilin ile tepkimeye sokularak 4-fenilazo türevi hazırlanmış; bundan sonra ele geçen ürün fenaçilbromür ile muamele edilerek tiyazol halkası kapatılmıştır.



Tiyokarbamoil grubunun fenaçilbromür ile reaksiyonunda, önce tiyokarbamoil grubu enolize olur ve kükürt üzerinden alkilenerek S-fenaçiltiyolimidik ester haline geçer; sonra keton karbonili enolize olur ve bu grupla imid azotuna bağlı hidrojen arasından su çıkararak tiyazol halkası kapanır. Reaksiyonun ilk kademesinde çıkan hidrobromik asit sentez ürünü ile tuz oluşturularak tutulur. Ürün alkalilendirildiğinde reaksiyondan beklenen baz elde edilir.



1-(4-Fenil-2-tiyazolil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolon sentezin-
de uyguladığımız yukarıda sözü edilen yöntemlerden ikincisinin verimi
daha yüksektir. Ayrıca reaksiyon ürününün temizlenmesi daha kolay
olmuştur.

DENEYSEL KISIM

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

MATERİYAL VE YÖNTEMLER

SENTEZ / ÇALIŞMALARI

Materyal:

Çalışmalarda, etil benzoilasetat (Aldrich) ; metilizotiyosiyanat (Aldrich) ; etilizotiyosiyanat (Aldrich); etilizosiyanat (Fluka); hidrazin hidrat (Fluka); tiyosemikarbazid (Merck); sodyum nitrit (Merck); sodyum asetat (Merck); kalsiyum klorür (Merck); anilin (Merck); ksilidin (Fluka); fenetidid (Fluka); p-aminobenzoik asid (Fluka); toluidin (Fluka); çözücü olarak, eter (Merck); tetrahidrofuran (Merck) kullanılmıştır.

Hazır olarak temin edemediğimiz 3-fenil-5-pirazolon, 1-tiyokarbamoil-3-fenil-5-pirazolon ve fenaçilbromür literatürde verilen metodlara göre tarafımızdan sentetize edilmiştir.

Yöntemler:

3-Fenil-5-pirazolon^a: 9.60 g (0.05 mol.) Etil benzoilasetatın 15 ml metanoldeki çözeltisine devamlı karıştırılarak 2.50 g (0.05 Mol.) hidrazin hidrat ilave edilip çökme tamamlanıncaya kadar karıştırmaya devam edilir. Çöken madde süzülüp eter ile yıkanır; etanol ile kristallendirilir.

1-Tiyokarbamoil-3-fenil-5-pirazolon^b: 1.60 g (0.01 Mol.) 3-Fenil-5-pirazolon ve 0.91 g (0.01 Mol.) tiyosemikarbazidin metanoldeki çözeltisi, oda temperaturünde çökelti oluşuncaya kadar karıştırılır. Çöken madde alınıp önce soğuk etanol ve bunu takiben eterle yıkanır; etanol ile kristallendirilir.

a : (89)

b : (52)

Fenaçilbromür^C: Üzerine geri çeviren soğutucu, ayırma hunisi ve mekanik karıştırıcı bağlanmış üç boyunlu balona; 50 g (0.42 Mol.) aseton ve 50 ml susuz eter konur. Karışım buz banyosunda soğutulmuş içine alüminyum klorür eklenir. Ayırma hunisinden 67 g (0.42 Mol.) brom, yavaş yavaş karıştırılarak ilave edilir. Katı haldeki kahverengi-sarı renkli ürün uygun metodlarla saflaştırılır.

1-(N-Alkylkarbamoyl)- ve 1-(N-alkiltiliyokarbamoyl)-3-fenil-5-pirazolonlar: 0.03 Mol. 3-Fenil-5-pirazolon ile 0.03 Mol. N-alkilizosiyanat veya 0.03 Mol. N-alkilizotiyosiyanatın tetrahidrofurandaki çözeltisi yağ banyosunda, kalsiyum klorür borusu takılı geri çeviren soğutucu altında oniki saat ısıtılır. Çözücü kısmen uçurulduktan sonra, buz banyosunda soğumaya bırakılır. Çöken madde etanol ile kristallendirilir.

1-(N-Alkylkarbamoyl)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolonlar:

Diazonyum tuzu çözeltisi: 0.0025 Mol. Aromatik amin 8 ml su-2ml derişik hidroklorik asid karışımında çözülüp soğutulur. Üzerine önceden soğutulmuş, 0.25 g (0.036 Mol.) sodyum nitritin 10 ml sudaki çözeltisi damla damla ve karıştırılarak ilave edilir.

Tiyokarbamoyl pirazolon çözeltisi: 0.0025 Mol. 1-(N-Alkiltiyokarbamoyl)-3-fenil-5-pirazolon 30 ml sıcak asetonda çözülüp üzerine, 2 g (0.025 Mol) sodyum asetat trihidratın 30 ml sudaki çözeltisi ilave edilir; 10^o ye soğutulur.

Kenetleme reaksiyonu: Diazonyum tuzu çözeltisi tiyokarbamoyl pirazolon çözeltisine, 10^o de karıştırılarak ilave edilir. Çöken madde önce su daha sonra seyreltik etanol ile yıkanır; uygun çözücülerle kristallendirilir.

1-(4-Fenil-2-tiyazolil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolon:

Bu maddenin sentezinde iki yöntem uygulanmıştır.

1- 2.19 g (0.01 Mol.) 1-Tiyokarbamoil-3-fenil-5-pirazolon ve 1.99 g (0.01 Mol.) fenaçilbromür 10 ml metanolde çözülerek geri çeviren soğutucu altında su banyosunda bir saat ısıtılır. Çöken madde uygun çözücülerle kristallendirilerek temizlenir. Sentez sonucu elde ettiğimiz 1-(4-fenil-2-tiyazolil)-3-fenil-5-pirazolondan, 3.29 g (0.01 Mol.) alarak 0.93 g (0.01 Mol.) diazolanmış anilin ile reaksiyona sokulur. Çöken madde uygun çözücülerle kristallendirilerek temizlenir.

2- 3.23 g (0.01 Mol.) 1-Tiyokarbamoil-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolon ve 1.99 g (0.01 Mol.) fenaçilbromür üzerine 15 ml metanol ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında su banyosunda bir saat ısıtılır. Çöken madde uygun çözücülerle kristallendirilerek temizlenir.

ERGİME DERECESEİ TAYİNLERİ

Maddelerimizin ergime derecesi tayini Ernst Leitz "Platine Chauffante 350" mikro ergime derecesi tayin aletinde yapılmıştır. Verilen ergime dereceleri tashih edilmemiştir.

İNCE TABAKA KROMATOGRAFİSİ İLE KONTROLLER

Materyal:

Çalışmalarda, adsorban olarak Kieselgel GF₂₅₄ Typ 60 (Merck); solvan olarak etil asetat (Merck); kloroform (Merck); Petrol eteri 40-60° (Merck); asetik asid (Merck); aseton (Merck) ve sikloheksan (Merck) kullanılmıştır.

Çalışmalar 20x20 cm ölçüsünde cam plaklar ve 21.7x6.2x21.4 ölçüsünde ince tabaka kromatografisi küvetleri (Camag) ile yapılmıştır.

Plakların adsorbanla kaplanmasında otomatik plak kaplayıcı (Camag) dan yararlanılmıştır.

Plakların hazırlanması:

Önceden yıkanıp temizlenmiş cam plaklar, 30 g Kieselgel GF²⁵⁴ ün 60 ml. su ile üç dakika çalkalanması suretiyle hazırlanmış bulamaçla; otomatik plak kaplayıcıda, 0.30 mm kalınlıkta kaplanmıştır. Oda sıcaklığında onbeş dakika kurutulan plaklar önceden 120° ye ısıtılmış sirkülasyonlu etüvde yirmi dakika bu sıcaklıkta tutularak aktive edilmiştir.

Solvan sistemleri:

Kromatografik çalışmalarımızda kullanılan ve iyi bir ayırım yaptığını saptadığımız solvan sistemleri ve bunların ileride kullanılacak olan kod numaraları aşağıda belirtilmiştir.

S-1 : Aseton-Kloroform-Petrol eteri (5:5:60)

S-2 : Etil asetat-Kloroform-Benzen (5:5:60)

S-3 : Etil asetat-Petrol eteri-Glasyal asetik asid (60:30:0.1)

S-4 : Etil asetat-Sikloheksan-Glasyal asetik asid (60:30:1)

Sürüklenme şartları:

Kromatografi kuvvetlerine solvan sistemi konulduktan sonra bir gece bekletilerek doyuma sağlanmıştır.

Kaplanmış plaklara sentez ürünlerimizin ve bunların hazırlanışında kullanılan ilkel maddelerin etanoldeki seyreltik çözeltilerinden, alt sınırından 24 mm yukarıya ve 15 şer mm ara ile tatbik edilmiştir. Bundan sonra küvete daldırılan plaklarda 10 cm. sürüklenme sağlanmıştır. Rf değerleri 25° de tayin edilmiştir.

Lekelerin belirlenmesi:

Kromatogramlarda sentez ürünleri ve karşılaştırma materyeli olarak kullanılan maddelere ait lekelerin yerleri;

- 1- UV ışıkta 254 nm de kontrol,
- 2- Aşağıda isimleri ve metinlerde kullanılacak kod numaraları verilen belirteçler^a püskürtülerek yapılmıştır.

B-1 : Potasyum permanganat-Sülfirik asid (211) .

B-2 : İyod-Potasyum iyodür (212).

B-3 : Sodyum nitroprussiyat (213).

B-4 : Antimon (III) klorür (214).

SPEKTROMETRİK KONTROLLELER

UV spektrumları: Maddelerin spektrumları etanoldeki 10^{-5} Molar çözeltileri ile, 1 cm lik kuvars küvetlerde, Carl-Zeiss PMQ-II UV-VIS spektrometrede, etanol karşısında alınmıştır.

IR spektrumları: Maddelerin IR spektrumlarının alınmasında potasyum bromür disk yöntemi uygulanmıştır. Diskler yaklaşık olarak % 1 oranında madde içeren madde-potasyum bromür karışımı ile 10 t/cm^2 basınçta hazırlanmıştır. Spektrumlar Perkin-Elmer Model 457 IR spektrofotometresinde hava karşısında normal tarama hızı ve normal diyafram açıklığında alınmıştır. Spektrumlar dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirilmiştir.

a: Belirteçlerin hazırlanması özel kısımda belirtilecektir.

NMR spektrumları^a: Spektrumların alınmasında maddelerin DMSO-d₆ (Merck), CDCl₃ (Merck) veya piridin-d₅ (Merck) deki yaklaşık % 15 lik çözeltilerinden yararlanılmıştır. Spektrumlar Varian H 60-T 60 MHz ve Perkin-Elmer MR 32 90 MHz spektrometrelerinde alınmış, δ skalasında değerlendirilmiştir. (Hangi çözücü ve cihazın kullanıldığı ilgili kısımlarda belirtilecektir).

a: Maddelerimizin *NMR* spektrumları A.Ü. Eczacılık Fakültesi'nde Doç. Dr. Mevlüt Ertan ve O.D.T.Ü. Kimya Fakültesi'nde Dr. Sıddık İçli ve Kim. Faruk Güler tarafından alınmıştır. Kendilerine teşekkürü borç bilirim.

b: Maddelerimizin C,H,N,S analizleri "Beller Microanalytische Laboratorium - Almanya" da yaptırılmıştır.

B U L G U L A R

B U L G U L A R

1-(N-ETİLKARBAMOİL)- VE 1-(N-ALKİLTİYOKARBAMOİL)-3-FENİL-5-PIRAZOLONLAR

1-(N-Etilkarbamoil)-3-fenil-5-pirazolon (I)

Genel sentez yöntemi uygulanarak, 3-fenil-5-pirazolonun etilizosiyanat ile reaksiyonundan elde edilmiştir. Maddenin kimyasal yapısı, sentez verimi, kristallendirme çözücüsü, bazı fiziksel sabitleri ve elementer analiz sonuçları Tablo-1 de gösterilmiştir.

TABLO - 1

Madde	Kristallendirme çözücüsü	% Verim	e.d.	Kristal yapısı ve renk	Çözünürlük						Kapalı formül	Elementer Analiz						
					Su	el.	et.	p.	at.	DMF		DMS	Hesaplanan %			Bulunan %		
													C	H	N	C	H	N
I	Etanol	56.80	133	Pul,beyaz	çz.	çz.	çz.	a.çz.	çz.	çz.	çz.	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O	62.32	5.66	18.16	62.30	5.73	18.18

Madde I Tanımı

Kısaltmalar:

(el) Etanol, (et) Eter, (p) Piridin, (at) Asetonitril, (DMF) N,N-Dimetilformamid, (DMS) Dimetilsülfoksid.

(ç) Çözünür, (a.çz.) Az çözünür, (çz) Çözünmez.

Madde, ince tabaka kromatografisi ile kontrolünde tek leke halinde görülmüş ve sentezinde kullanılan ilkel maddelerden farklı R_f değeri göstermiştir. Sentez ürünümüzün çeşitli solvan sistemlerindeki R_f değerleri ve kromatogramda maddeye ait lekenin belirlenmesinde yararlandıığımız yöntemler Tablo-2 ve Tablo-3 de gösterilmiştir.

TABLO - 2

Madde R_f	S-3	S-4
I	0.42	0.46

Madde I R_f Değerleri

S-3: Etil asetat-Petrol eteri-Glasyal asetik asid (60:30:0.1).

S-4: Etil asetat-Sikloheksan-Glasyal asetik asid (60:30:1).

Adsorban: Kieselgel GF₂₅₄

TABLO - 3

Madde	UV (254 nm)	B-1	B-2	B-3	B-4
I	Nonfloresan bölge	Kirli sarı	Kahverengi	Kenarları mor ortası açık bej	Açık Kahverengi

Madde I'in Kromatogramlarda Belirlenmesi

B-1: Potasyum permanganat-Sülfürik asid,

B-2: İyod-Potasyum iyodür,

B-3: Sodyum nitroprussiyat,

B-4: Antimon (III) klorür.

Maddenin UV spektrumundan elde edilen karakteristikler Tablo-4 de belirtilmiştir.

TABLO - 4

Madde	Karakteristikler			
	EtOH λ maks.	Log ϵ	EtOH λ maks.	Log ϵ
I	254	4.50	260 ^a	4.48

Madde I UV Karakteristikleri

(a) Omuz.

Maddenin IR spektrumunda, genel yapıyı belirleyici C=O gerilim; C-H gerilim; C-N gerilim; N-H gerilim ve deformasyon; aromatik halka sübstitüsyon durumunu belirleyen pikler görülmüştür. Bu bulgular Tablo-5 de gösterilmiştir.

TABLO-5

Madde	C=O _g (Laktam)	Pirazolon+ Aromatik halka C=C _g	Aromatik halka Sübstitüsyon	Karbamoil		N-H _g	N-H _d	C-H _g
				C-N _g	C=O _g			
I	1715	1582 1390	750+690	1240	1630	3130	1540	3045 2980

Madde I IR Karakteristikleri

Kısaltmalar:

(g) gerilim, (d) deformasyon

Maddenin NMR spektrumunda; aromatik halka, pirazolon halkası, etil grubu ve azotlara bağlı hidrojenler görülmüştür. Yapıyı belirleyen bu pikler Tablo-6 da gösterilmiştir.

TABLO -6

Madde	Solvan	Alet	δ a	bb'	cc'+d	f	g	h
I	DMSO-d ₆	60 MHz	6.17 s.;,1 H	8.20 m.;2 H	7.80 m.;,3 H	9.22 s.; 1 H	3.44 k.,;2 H	1.19 t.;3 H

Madde I NMR Karakteristikleri

Kısaltmalar:

(s) singlet, (t) triplet, (k) kuartet, (m) multipler.

1-(N-Alkiltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolonlar (II,III)

Genel sentez yöntemi uygulanılarak,3-fenil-5-pirazolonun metilizotiyosiyanat veya etilizotiyosiyanat ile reaksiyondan elde edilmiştir. Formülleri, kristallendirilmelerinde kullanılan çözücüler, bazı fiziksel sabitleri ve elemanter analiz sonuçları Tablo-7 de gösterilmiştir.

TABLO - 7

Madde	R	Kristallen- dirme çözü- cüsü	T Verim	e.d.	Kristal yapısı ve renk	Çözünürlük								Kapalı Formül	Elemanter Analiz							
						Su	el.	et.	p.	at.	DMF	DMS	Hesaplanan %				Bulunan %					
													C		H	N	S	C	H	N	S	
II	CH ₃	Etanol	55.76	164	ipne,beyaz	çz.	a.ç.	çz.	çz.	çz.	çz.	çz.	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	56.63	4.75	18.01	13.74	56.49	4.87	18.10	13.60	
III	C ₂ H ₅	Etanol	56.50	135	ipne,beyaz	çz.	a.ç.	çz.	çz.	çz.	çz.	çz.	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	58.52	4.91	17.06	13.02	58.34	5.08	17.20	13.14	

Madde II ve III Tanımı

Kısaltmalar:

(el) Etanol, (et) Eter, (p) Piridin, (at) Asetonitril, (DMF) N,N-Di-
metilformamid, (DMS) Dimetilsülfoksid.

(ç) Çözünür, (a.ç) Az çözünür, (çz) Çözünmez.

Maddeler, ince tabaka kromatografisi ile kontrolde tek leke halinde R_f değeri göstermişlerdir. Maddelerin çeşitli solvan sistemlerindeki R_f değerleri ve kromatogramlarda maddelere ait lekenin belirlenmesinde yararlandığımız yöntemler Tablo-8 ve Tablo-9 da gösterilmiştir.

TABLO - 8

Madde R_f	R	S-3	S-4
II	CH ₃ -	0.78	0.81
III	C ₂ H ₅ -	0.77	0.80

Madde II ve III R_f Değerleri

S-3: Etil asetat-Petrol eteri-Glasyal asetik asid (60:30:0.1)

S-4: Etil asetat-Sikloheksan-Glasyal asetik asid (60:30: 1)

TABLO - 9

Madde	R	UV (254 nm)	B-1	B-2	B-3	B-4
II	CH ₃ -	Nonfloresan bölge	Kirli sarı	Kahverengi	Kenarları mor ortası bej	Açık Kahverengi
III	C ₂ H ₅ -	Nonfloresan bölge	Kirli sarı	Kahverengi	Kenarları mor ortası bej	Açık Kahverengi

Madde II ve III'ün Kromatogramlarda Belirlenmesi

B-1: Potasyum permanganat-Sülfürik asid,

B-2: İyod-Potasyum iyodür,

B-3: Sodyum nitroprussiyat,

B-4: Antimon (III) klorür.

Maddelerin UV spektrumlarından elde edilen karakteristikler Tablo-10 da belirtilmiştir.

TABLO - 10

Madde	R	Karakteristikler			
		$\lambda_{\text{EtOH maks.}}$	Log ϵ	$\lambda_{\text{EtOH maks.}}$	Log ϵ
II	CH ₃ ⁻	260	4.49	285 ^a	4.39
III	C ₂ H ₅ ⁻	261	4.50	286 ^a	4.40

Madde II ve III UV Karakteristikleri

(a), Omuz.

Maddelerin IR spektrumunda genel yapıyı belirleyici C=O gerilim, C=S gerilim, C-H gerilim, C-N gerilim, N-H gerilim ve deformasyon, C=C gerilim ve aromatik süstitüsyon durumunu belirleyen pikler görülmüştür. Bu bulgular Tablo-11 de gösterilmiştir.

TABLO - 11

Madde	R	C=O _g (Laktam)	Pirazolont- Aromatik halka C=C _g	Aromatik halka süstitüsyonu	Tiyokarbamoil				
					C-N _g	C-S _g	N-H _g	N-H _d	C-H _g
II	CH ₃ ⁻	1630	1602 1370	770 + 690	1275	918	3120	1550	3040 2995
III	C ₂ H ₅ ⁻	1635	1587 1400	750 + 690	1270	890	3120	1555	3030 2980

Madde II ve III IR Karakteristikleri

Kısaltmalar:

(g) gerilim,

(d) deformasyon.

Maddelerin NMR spektrumunda, ana yapıyı belirleyen aromatik halka, pirazolon halkası ve azotlara bağlı hidrojenler ile sübstitüentlerdeki hidrojenlere ait pikler gözlenmiştir. Bu veriler Tablo-12 de gösterilmiştir.

TABLO - 12

Madde	R	Solvan	Alet	δ a	bb'	cc'+d	f	g	h
II	CH ₃ -	DMSO-d ₆	60 MHz	6.42 s.; 1 H	8.23 m.; 2 H	7.79 m.; 3 H	11.10 s.; 1 H	3.29 d.; 3 H	-
III	C ₂ H ₅ -	DMSO-d ₆	90 MHz	6.10 s.; 1 H	7.90 m.; 2 H	7.50 m.; 3 H	10.90 s.; 1 H	3.70 k.; 2 H	1.28 t.; 3 H

Madde II ve III NMR Karakteristikleri

Kısaltmalar:

(s) singlet, (d) dublet, (t) triplet, (k) kuartet,

(m) multipler.

1-(N-ALKİLTİYOKARBAMOİL)-3-FENİL-4-FENİLAZO-5-PİRAZOLONLAR

1-(N-Metiltiyokarbamoil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolonlar (IV-VIII)

Genel sentez yöntemi uygulanılarak, 1-(N-metiltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolonun diazolandırılmış aromatik aminlerle reaksiyonundan; formülleri, kristallendirilmede kullanılan çözücüler, bazı fiziksel sabitleri ve elementer analiz sonuçları Tablo-13 de görülen beş maddenin sentezi yapılmıştır.

TABLO - 13

Madde	R ¹	R ²	R ³	Kristal- lendirme- çözücüsü	İ verim e.d.	Kristal yapısı ve renk	Çözünürlük								Kapalı formül	Elementer Analiz							
							Su	el.	et.	P.	at.	DMF	DMS	Hesaplanan %				Bulunan %					
														C		H	N	S	C	H	N	S	
IV	H	H	H	Etanol	68.71	166	Lif. sarı	çz.	aç.	çz.	ç.	ç.	ç.	ç.	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂	60.51	4.48	20.75	9.50	60.65	4.41	20.83	9.66
V	CH ₃	H	H	el.DMF	71.59	189	Lif. sarı	çz.	aç.	çz.	ç.	ç.	ç.	ç.	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂	62.05	4.04	20.10	9.20	61.85	4.20	20.18	9.21
VI	CH ₃	CH ₃	H	Etanol	71.11	191	Lif. turuncu	çz.	aç.	çz.	ç.	ç.	ç.	ç.	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂	62.44	5.24	19.16	8.77	62.24	5.16	19.32	8.83
VII	H	H	-COOH	el. DMF	76.10	265	İgne, turuncu	çz.	çz.	çz.	ç.	aç.	ç.	aç.	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃	56.68	3.96	18.36	8.40	56.69	3.97	18.32	8.37
VIII	H	H	OC ₂ H ₅	el. DMF	74.50	200	Lif. kirmizi	çz.	çz.	çz.	ç.	aç.	aç.	aç.	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂	59.62	5.02	18.33	8.40	59.90	5.09	18.41	8.18

Madde IV-VIII Tanımı

Kısaltmalar:

(el) Etanol, (et) Eter, (p) Piridin, (at) Asetonitril, (DMF) N,N-Dimetilformamid, (DMS) Dimetilsülfoksit.

(ç) Çözünür, (a.ç) Az çözünür, (çz) Çözünmez.

Maddeler, ince tabaka kromatografisi ile kontrollerinde tek leke halinde görülmüşler ve sentezlerinde kullanılan ilkel maddelerden farklı R_f değerleri göstermişlerdir. Sentez ürünlerimizin çeşitli solvent sistemlerindeki R_f değerleri ve kromatogramlarda maddelere ait lekelerin belirlenmesinde yararlandığımız yöntemler Tablo-14 ve Tablo-15 de gösterilmiştir.

TABLO - 14

Madde R_f	S-1	S-2	S-3	S-4
IV	0.16	0.56	-	-
V	0.31	0.76	-	-
VI	0.32	0.64	-	-
VII	-	-	0.54	0.38
VIII	0.19	0.35	-	-

Madde IV-VIII R_f Değerleri

- S-1: Aseton-Kloroform-Petrol eteri (5:5:60)
 S-2: Etil asetat-Kloroform-Benzen (5:5:60)
 S-3: Etil asetat-Petrol eteri-Ėlasyal asetik asid (60:30:0:1)
 S-4: Etil asetat-Sikloheksan-Ėlasyal asetik asid (60:30:1)

TABLO - 15

Madde	UV (254 nm)	B-1	B-2	B-3	B-4
IV	Nonfloresan bölge	Mor	Zeminden koyu sarı	Kenarları mor, ortası açık sarı	Zeminden koyu sarı
V	Nonfloresan bölge	Mor	Zeminden koyu sarı	Kenarları mor, ortası açık sarı	Zeminden koyu sarı
VI	Nonfloresan bölge	Mor	Zeminden koyu sarı	Kenarları mor, ortası açık sarı	Zeminden koyu sarı
VII	Nonfloresan bölge	Mor	Zeminden koyu sarı	Kenarları mor, ortası açık sarı	Açık kahverengi
VIII	Nonfloresan bölge	Mor	Açık kahverengi	Koyu pembe	Açık turuncu

Madde IV - VIII'in Kromatogramlarda belirlenmesi

B-1: Potasyum permanganat-Sülfürik asid, B-2: İyod-Potasyum iyodür,
B-3: Sodyum nitroprusiyat, B-4: Antimon (III) klorür.

Maddelerin UV spektrumlarından elde edilen karakteristikler
Tablo-16 de gösterilmiştir.

TABLO - 16

Madde	Karakteristikler					
	$\lambda_{\text{EtOH maks}}$	Log ϵ	$\lambda_{\text{EtOH maks.}}$	Log ϵ	$\lambda_{\text{EtOH maks.}}$	Log ϵ
IV	259	4.45	280 ^a	4.32	400	4.29
V	261	4.33	280 ^a	4.17	420	4.26
VI	258	4.45	280 ^a	4.32	406	4.25
VII	261	4.33	280 ^a	4.17	422	4.49
VIII	260	4.45	280 ^a	4.30	446	4.31

Madde IV-VIII UV Karakteristikleri

(a) Omuz.

Maddelerimizin IR spektrumunda genel yapılarını belirleyici C=O gerilim, C=S gerilim, C-H gerilim, N=N gerilim, C-N gerilim, N-H gerilim ve deformasyon, aromatik süstitüsyon durumunu belirleyen pikler görülmüştür. Yapıyı belirleyen bu piklerin dışında karboksil gurubu içeren madde VII de C-O gerilim, O-H gerilim pikleri, etoksil gurubu içeren madde VIII de ise C-O gerilim pikleri saptanmıştır. Bu bulgular Tablo-17 de gösterilmiştir.

TABLO - 17

Madde	R ¹	R ²	R ³	C=O _g (laktom)	C=C _g	Aromatik halka Süstitüsyonu	Tiyokarbamoil		Azo	N-H _g ^b	N-H _d ^b	C-H _g ^a	C-O _g	O-H _g
							C-N _g	C-S _g						
IV	H	H	H	1680	1590 1400	750+690	1250	882	940	3340-3250	1540	3060 2920	-	-
V	CH ₃	H	H	1680	1585 1400	750+690	1260	881	930	3300	1545	3050 2920	-	-
VI	CH ₃	CH ₃	H	1665	1590 1398	800+690	1270	865	930	3250	1550	3000 2980 2920	-	-
VII	H	H	-COOH	1685	1580 1400	760+690 850	1250	885	935	3340-3200	1540	2920	1250	3240
VIII	H	H	-OC ₂ H ₅	1655	1590 1400	780+690 825	1250	887	940	3350	1540	2970 2925	1250	-

Madde IV-VIII IR Karakteristikleri

Kısaltmalar:

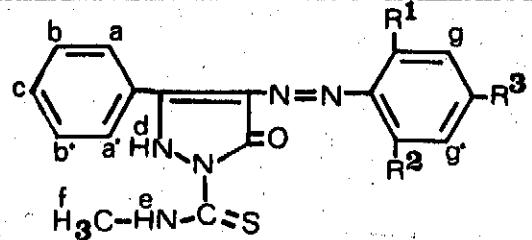
(g) gerilim, (d) deformasyon.

(a) aromatik halka ve pirazolon halkası

(b) pirazolon halkası ve tiyokarbamoil grubu.

Maddelerin NMR spektrumunda, ana yapıyı belirleyen aromatik halka, pirazolon halkası ve azotlara bağlı hidrojenler ile süstitüentlerdeki hidrojenlere ait pikler gözlenmiştir. Bu veriler Tablo-18 de gösterilmiştir.

TABLO - 18

										
Madde	Solvan	Alet	δ aa'	bb'+c	e	f	gg'	R ¹	R ²	R ³
IV	DMSO-d ₆	90 MHz	8.22 m.; 2H	7.50 m.; 3H	9.70 s.; 1H	3.17 d.; 3H	7.50 m.; 2H	H 7.50 m.; 1H	H 7.50 m.; 1H	H 7.50 m.; 1H
V	CDCl ₃	60 MHz	8.58 m.; 2H	7.80 m.; 3H	9.71 s.; 1H	3.43 d.; 3H	7.80 m.; 2H	CH ₃ - 2.59 s.; 3H	H 7.80 m.; 1H	H 7.80 m.; 1H
VI	CDCl ₃	60 MHz	8.43 m.; 2H	7.60 m.; 3H	9.77 s.; 1H	3.40 d.; 3H	7.60 m.; 2H	CH ₃ - 2.57 s.; 3H	CH ₃ - 2.57 s.; 3H	H 7.60 m.; 1H
VII	DMSO-d ₆	90 MHz	8.08 m.; 2H	7.63 m.; 3H	9.73 s.; 1H	3.13 d.; 3H	7.63 m.; 2H	H 7.63 m.; 1H	H 7.63 m.; 1H	-COOH görülmedi
VIII	DMSO-d ₆ + CDCl ₃	60 MHz	8.60 m.; 2H	7.80 m.; 3H	10.23 s.; 1H	3.23 d.; 3H	7.80 m.; 2H	H 7.80 m.; 1H	H 7.80 m.; 1H	-OCH ₂ CH ₃ 1.50 t.; 3H -OCH ₂ CH ₃ 4.20 k.; 2H

Madde IV-VIII NMR Karakteristikleri

Kısaltmalar:

(s) singlet, (d) dublet, (t) triplet, (k) kuartet, (m) multiplet.

1-(N-Etiltiyokarbamoil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolonlar (IX-XIII)

Genel sentez yöntemi uygulanılarak, 1-(N-etiltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolonun diazolandırılmış aromatik aminlerle reaksiyonundan; formülleri, erimesi, kristallendirilmelerinde kullanılan çözücüler, bazı fiziksel sabitleri ve elementer analiz sonuçları Tablo-19 da görülen beş maddenin sentezi yapılmıştır.

TABLO - 19

Madde	R ¹	R ²	R ³	Kristallendirme çözücüsü	Z verim	e.d.	Kristal yapısı ve renk	Çözünürlük						Kapalı Formül	Elementer analiz								
								Su	el.	et.	p.	at	DMF		DMS	Hesaplanan Z				Bulunan Z			
																C	H	N	S	C	H	N	S
IX	H	H	H	Etanol	75.12	184	lif, turuncu	çz.	a.ç.	çz.	ç.	ç.	ç.	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃	61.52	4.87	19.92	9.12	61.63	4.81	19.92	9.05	
X	CH ₃	H	H	el.DMF	68.60	188	lif, sarı	çz.	a.ç.	çz.	ç.	ç.	ç.	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃	62.96	4.44	19.32	8.84	62.90	4.59	19.25	8.63	
XI	CH ₃	CH ₃	H	Etanol	74.70	159	lif, sarı	çz.	a.ç.	çz.	ç.	ç.	ç.	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃	63.30	5.57	18.45	8.44	63.63	5.62	18.53	8.35	
XII	H	H	-COOH	el.DMF	65.90	310	lif, turuncu	çz.	a.ç.	çz.	ç.	aç.	aç.	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₅	57.71	4.33	17.70	8.10	57.61	4.28	17.82	8.16	
XIII	H	H	-OC ₂ H ₅	el.-DMF	73.20	194	lif, kırmızı	çz.	a.ç.	çz.	ç.	aç.	a.ç.	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₅	59.82	5.02	18.35	8.40	59.90	5.09	18.41	8.18	

Madde IX-XIII Tanımı

Kısaltmalar:

(el.) Etanol, (et.) Eşer, (p.) Piridin, (at) Asetonitrit, (DMF) N,N-Dimetilformamid, (DMS) Dimetilsülfoksid. (ç.) çözüdür

(a.ç.) az çözüdür, (çz.) çözümez.

Maddeler, ince tabaka kromatografisi ile kontrollerinde tek leke halinde görülmüşler ve sentezlerinde kullanılan ilkel maddelerden farklı R_f değerleri göstermişlerdir. Sentez ürünlerimizin çeşitli solvan sistemlerindeki R_f değerleri ve kromatogramlarda maddelere ait lekelerin belirlenmesinde yararlandığımız yöntemler Tablo-20 ve Tablo-21 de gösterilmiştir.

TABLO - 20

Madde R_f	S-1	S-2	S-3	S-4
IX	0.25	0.60	-	-
X	0.41	0.83	-	-
XI	0.46	0.60	-	-
XII	-	-	0.61	0.47
XIII	0.29	0.41	-	-

Madde IX-XIII R_f Değerleri

S-1: Aseton-Kloroform-Petrol eteri (5:5:60)

S-2: Etil asetat-Kloroform-Benzen (5:5:60)

S-3: Etil asetat-Petrol eteri-Glasyal asetik asid (60:30:0.1)

S-4: Etil asetat-Sikloheksan-Glasyal asetik asid (60:30:1)

TABLO - 21

Madde	UV(254 nm)	B-1	B-2	B-3	B-4
IX	Nonfloresan bölge	Mor	Zeminden koyu sarı	Kenarları mor, ortası açık sarı	Zeminden koyu sarı
X	Nonfloresan bölge	Mor	Zeminden koyu sarı	Kenarları mor, ortası açık sarı	Zeminden koyu sarı
XI	Nonfloresan bölge	Mor	Zeminden koyu sarı	Kenarları mor, ortası açık sarı	Zeminden koyu sarı
XII	Nonfloresan bölge	Mor	Zeminden koyu sarı	Kenarları mor, ortası açık sarı	Açık kahverengi
XIII	Nonfloresan bölge	Mor	Açık kahverengi	Koyu pembe	Açık turuncu

Madde IX-XIII'ün Kromatogramlarda Belirlenmesi

B-1: Potasyum permanganat-Sülfürik asid,

B-2: İyod-Potasyum iyodür,

B-3: Sodyum nitroprusşiyat,

B-4: Antimon (III) klorür.

Maddelerin UV spektrumlarından elde edilen karakteristikler
Tablo-22 de belirtilmiştir.

TABLO - 22

Madde	Karakteristikler					
	$\lambda_{\text{EtOH Maks.}}$	Log ϵ	$\lambda_{\text{EtOH Maks.}}$	Log ϵ	$\lambda_{\text{EtOH Maks.}}$	Log ϵ
IX	259	4.47	280 ^a	4.34	400	4.32
X	261	4.59	280 ^a	4.42	420	4.47
XI	258	4.39	280 ^a	4.25	406	4.20
XII	260	4.45	280 ^a	4.17	422	4.37
XIII	260	4.47	280 ^a	4.31	446	4.36

Madde IX - XIII UV Karakteristikleri

(a) Omuz.

Maddelerimizin IR spektrumunda genel yapılarını belirleyici C=O gerilim, C=S gerilim, N=N gerilim, C-N gerilim, N-H gerilim ve deformasyon, aromatik süstitüsyon durumunu belirleyen pikler görülmüştür. Yapıyı belirleyen bu piklerin dışında karboksil gurubu içeren madde XII de C-O gerilim, O-H gerilim pikleri, etoksil gurubu içeren madde XIII de ise C-O gerilim pikleri saptanmıştır. Bu bulgular Tablo - 23 de gösterilmiştir.

TABLO - 23

Madde	R ¹	R ²	R ³	C=O _E (laktam)	C=C _R	Aromatik halka Süstitüsyonu	Tiyokarbamoil		Azo N=N _D	N-H _E ^b	N-H _D ^b	C-H _E	C-O _E	O-H _E
							C-N _E	C-S _E						
IX	H	H	H	1650	1590 1393	750+690	1265	870	960	3260	1540	3040 2960	-	-
X	CH ₃	H	H	1680	1589 1390	750+690 780	1265	870	930	3320	1555	3040 2920	-	-
XI	CH ₃	CH ₃	H	1652	1590 1409	775+698 810	1260	859	960	3250	1550	3040 2920	-	-
XII	H	H	-COOH	1685	1582 1390	760+690 850	1250	870	948	3250	1540	3035 2960 2920	1250	3180
XIII	H	H	-OC ₂ H ₅	1660	1590 1395	750+690 850+800	1250	874	950	3260	1550	3040 2925	1250	-

Madde IX-XIII IR Karakteristikleri

Kısaltmalar:

(g) gerilim, (d) deformasyon

(a) aromatik halka ve pirazolon halkası

(b) pirazolon halkası ve tiyokarbamoil grubu.

Maddelerin NMR spektrumunda, ana yapıyı belirleyen aromatik halka, pirazolon halkası ve azotlara bağlı hidrojenler ile süstitüentlerdeki hidrojenlere ait pikler gözlenmiştir. Bu veriler Tablo-24 de gösterilmiştir.

TABLO - 24

Madde	Solvan	Alet									
			$\delta_{aa'}$	$bb'+c$	e	f	g	hh'	¹ R	² R	³ R
IX	DMSO-d ₆	60 MHz	8.59 m.;2H	7.82 m.;3H	10.24 s.;1H	3.80 k.;2H	1.21 t.;3H	7.82 m.;2H	$\frac{H}{7.82}$ m.;1H	$\frac{H}{7.82}$ m.;1H	$\frac{H}{7.82}$ m.;1H
X	CDCl ₃	60 MHz	8.59 m.;2H	7.83 m.;3H	9.70 s.;1H	4.00 k.;2H	1.40 t.;3H	7.83 m.;2H	$\frac{CH_3}{2.60}$ s.;3H	$\frac{H}{7.83}$ m.;1H	$\frac{H}{7.83}$ m.;1H
XI	CDCl ₃	60 MHz	8.43 m.;2H	7.60 m.;3H	9.77 s.;1H	3.98 k.;2H	1.40 t.;3H	7.60 m.;2H	$\frac{CH_3}{2.58}$ s.;3H	$\frac{CH_3}{2.58}$ s.;3H	$\frac{H}{7.60}$ m.;1H
XII	Piridin-d ₅	60 MHz	8.80 m.;2H	7.80 m.;3H	10.43 s.;1H	4.04 k.;2H	1.32 t.;3H	7.80 m.;2H	$\frac{H}{7.80}$ m.;1H	$\frac{H}{7.80}$ m.;1H	-COOH görülmedi
XIII	CDCl ₃	60 MHz	8.77 m.;2H	7.70 m.;3H	9.78 s.;1H	4.20 k.;2H	1.60 t.;3H	7.70 m.;2H	$\frac{H}{7.70}$ m.;1H	$\frac{H}{7.70}$ m.;1H	-OCH ₂ - CH ₃ 1.50 t.;3H -OCH ₂ - CH ₃ 4.20 m.;2H

Madde IX-XIII NMR Karakteristikleri

Kısaltmalar:

(s) singlet, (d) dublet, (t) triplet, (k) kuartet, (m) multiplet.

1-(4'-FENİL-2'-TİYAZOLİL)-3-FENİL-4-FENİLAZO-5-PİRAZOLON (XIV)

Genel yöntemle elde edilen bu maddenin kimyasal yapısı, sentez verimi, kristallendirme çözücüsü, bazı fiziksel sabitleri ve elementer analiz sonuçları Tablo - 25 de gösterilmiştir.

TABLO - 25

Madde	Kristallen- dirme çözü- cüsü	Z verim	e.d.	Kristal Yapısı ve renk	ÇÖZÜNÜRLÜK								Kapalı Formül	Elementer Analiz										
					Su	el.		et.		p.		at.		DMF	DMS	Hesaplanan %				Bulunan %				
						çz.	a.ç.	çz.	a.ç.	a.ç.	a.ç.	a.ç.				a.ç.	C	H	N	S	C	H	N	S
XIV	Etanol	56.80 ^a 65.03 ^b	187	İğne, kırmızı	çz.	a.ç.	çz.	a.ç.	a.ç.	a.ç.	a.ç.	C ₂₆ H ₁₇ N ₃ O ₂	68.08	4.01	16.54	7.56	68.01	4.27	16.61	7.48				

Madde XIV Tanımı

Kısaltmalar:

(el) Etanol, (et) Eter, (p) Piridin, (at) Asetonitril, (DMF) N,N-Dimetil-formamid, (DMS) Dimetilsülfoksid.

(a.ç.) Az çözünür, (çz.) çözünmez.

(a) 1. yöntem

(b) 2. yöntem

Madde XIV, ince tabaka kromatografisi ile kontrolünde tek leke halinde görülmüş ve sentezinde kullanılan ilkel maddelerden farklı R_f değeri göstermiştir. Sentez ürünümüzün çeşitli solvan sistemlerindeki R_f değerleri ve kromatogramda maddeye ait lekenin belirlenmesinde yararlandığımız yöntemler Tablo-26 ve Tablo-27 de gösterilmiştir.

TABLO - 26

Madde R_f	S-1	S-2
XIV	0.57	0.79

Madde XIV R_f Değerleri

S-1: Aseton-Kloroform-Petrol eteri (5:5:60)

S-2: Etil asetat-Kloroform-Petrol eteri (5:5:60)

Adsorban: Kieselgel GF 254

TABLO - 27

Madde	UV (254 nm)	B-1	B-2	B-3	B-4
XIV	Nonfloresan bölge	Mor	Zeminden koyu sarı	Kenarları mor, ortası açık sarı	Açık kahverengi

Madde XIV'ün Kromatogramlarda Belirlenmesi

B-1: Potasyum permanganat-Sülfürik asid,

B-2: İyod-Potasyum iyodür,

B-3: Sodyum nitroprussiyat,

B-4: Antimon (III) klorür.

Maddenin UV spektrumundan elde edilen karakteristikler Tablo-28 de belirlenmiştir.

TABLO - 28

Madde	Karakteristikler					
	λ EtOH maks.	Log ϵ	λ EtOH maks.	Log ϵ	λ EtOH maks.	Log ϵ
XIV	252	4.44	304	4.18	420	4.33

Madde XIV UV Karakteristikleri

Maddenin IR spektrumunda genel yapıyı belirleyici C=O gerilim, N-H gerilim ve deformasyon piki ve ayrıca aromatik halka, tiyazol halkası C=C gerilim ve C=N gerilim; aromatik halkaların süstitüsyon durumunu belirleyen pikler de görülmüştür. Bu bulgular Tablo-29 da gösterilmiştir.

TABLO - 29

Madde	C=O _g	Pirazolon+ aromatik + tiyazol halkası C=C _g	Aromatik halka süstitüsyonu	Tiyazol bandı	N=N _d	C=N _g	C-H ^a _g
				I + II			
XIV	1665	1590 1400	755-690	1480 1520	960	1550	3060 2920

Madde XIV IR Karakteristikleri

Kısaltmalar:

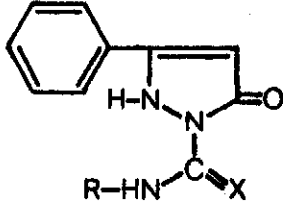
(a) Aromatik halka, pirazolon halkası, tiyazol halkası.

Maddenin NMR spektrumunda, aromatik halkalar ve tiyazol halkasına bağlı hidrojenler, aromatik sahada toplam entegral değeri onaltı hidrojene tekabül eden multipllet bir pik halinde birlikte görülmüştür.

TARTIŞMA

T A R T I Ş M A

1-(N-ETİLKARBAMOİL)-(I) VE 1-(N-ALKİLTİYOKARBAMOİL)-3-FENİL-5-PIRAZOLONLAR
(II,III).



X : O , R : C₂H₅-(I)

X : S , R : CH₃-(II)

X : S , R : C₂H₅-(III)

Çalışmalarımızda, izosiyanat veya izotiyosiyanatlara 3-fenil-5-pirazolon katımı suretiyle uyguladığımız reaksiyonlar, izosiyanat veya izotiyosiyanat grubuna nükleofilik katım şeklinde yürür. Kullanılan izosiyanat ve izotiyosiyanatların çözünürlük ve kimyasal aktivite yönünden çok farklı olmaması nedeniyle reaksiyonların yürüme hızları arasında bariz bir fark gözlenmemiştir. Sentez sonucunda meydana gelen 1-(N-etilkarbamoil)-3-fenil-5-pirazolon (I), 1-(N-metiltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolon (II) ve 1-(N-etiltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolon (III) nun çözünürlüklerinin aynı olması nedeniyle reaksiyon ortamından kazanılmaları ve kristallendirilmelerinde farklılık yoktur. Bunun sonucu olarak maddelerin sentez verimleri birbirine çok yakındır.

Sentez sonunda kazanılan ürünler beyaz renkte kristalize bileşiklerdir. Sentezlerine paralel olarak yürütülen ince tabaka kromatografisinde, ilkel madde olarak kullanılan 3-fenil-5-pirazolon, izosiyanat veya izotiyosiyanattan farklı R_f değeri göstermeleri; kristallendirildikten sonra kromatogramlarda tek leke halinde gözlenmeleri nedeniyle sentezin yürüdüğü ve ürünün saflaştığı kanısına varılmıştır. Bundan sonra yaptırılan elementer analiz sonuçları ve spektral çalışmalar; ürünlerin saflığını ve beklenen formüllere uygunluğunu kanıtlamıştır.

UV Spektrumlarında 1-(N-etilkarbamoil)-3-fenil-5-pirazolon (I) yapısındaki madde "end absorbtion" dışında 254 nm de maksimum

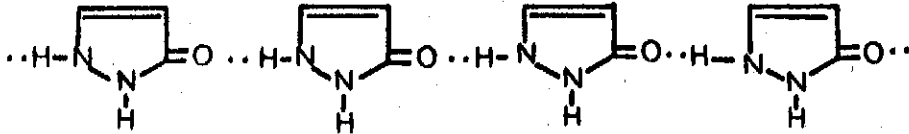
260 nm de ise omuz vermektedir. Her iki absorpsiyon genellikle K bandlarında olduğu gibi yüksek molar ekstinksiyonuna sahiptir. Bu bandların pirazolon çekirdeğinden ileri geldiği kanısındayız. 5-Pirazolonların UV spektrumları üzerinde çalışan araştırmacıların basit yapıları bileşiklerin 240 nm civarında; 3-fenil türevlerinin ise 255-265 nm arasında (61,81) absorpsiyon yaptıklarını belirtmeleri bu düşüncemizi doğrulamaktadır.

Tiyokarbamoil grubu içeren madde II ve III ün spektrumlarında aynı sahada absorpsiyon görülmekte; ayrıca 285 nm civarında ikinci bir maksimum absorpsiyon bulunmaktadır. Bu ikinci absorpsiyonun C=O grubu $\pi - \pi^*$ ekstinksiyonundan ileri geldiği kanısındayız. Bilgin'in benzer yapıdaki bileşiklerinin spektrumlarında 278 nm civarında tiyokarbamoil grubu dolayısıyla absorpsiyon gösterdiklerini saptaması da düşüncelerimizi doğrulamaktadır. Bizim maddelerimizde Bilgin'in (84) hazırladığı maddelerden farklı olarak pirazolon halkasında aromatik bir sübstitüentin bulunması muhtemelen bu bandın 285 nm ye kadar kaymasına neden olmuştur. Literatürde diğer araştırmacılar tarafından tiyokarbamoil grubu absorpsiyonu için verilen dalga boyları, bizim saptadığımız dalga boyuna yakın olmakla beraber, sübstitüentlere bağlı olarak bazı değişiklikler göstermektedir. Örneğin, etanolde alınmış spektrumlarda tiyoasetamidin 282, benzotiyamoamidin 296, N-metilbenzotiyamoamidin 286.5 nm de $\pi - \pi^*$ absorpsiyonu yaptığı bildirilmektedir (130).

Maddelerimizin IR spektrumları da kimyasal yapılarını kanıtlamaktadır. Spektrumlarda beklenildiği gibi aromatik halkaya ait 1580-1600 cm^{-1} de C=C gerilim, 690 ve 775 cm^{-1} de monosübstitüe fenil ; pirazolon halkasına ait 1630-1685 cm^{-1} de C=O gerilim, 1580-1600 cm^{-1} de C=C gerilim ve 3000-3350 cm^{-1} de N-H gerilim pikleri bulunmaktadır. Sübstitüent olarak karbamoil grubu taşıyan madde I in IR spektrumunda, bu gruba ait C=O gerilim bandı beklenildiği gibi 1715 cm^{-1} de; C-N

gerilim bandı 1240 cm^{-1} , N-H gerilim bandı 3130 cm^{-1} de, N-H defor-
masyon 1540 cm^{-1} de görülmüştür. Tiyokarbamoil grubu içeren madde
II ve III ün spektrumlarında C=S gerilim piki $918-890 \text{ cm}^{-1}$ civarın-
da görülürken N-H ve C-N gerilim pikleri madde I de görülen saha-
larda bulunmaktadır.

Spektrumlarımızda pirazolon çekirdeği, karbamoil veya tiyo-
karbamoil gruplarındaki N-H gerilim pikleri aynı sahadadır. Bu pik-
ler keskin veya orta şiddette olup genişleme göstermemektedirler.
Bu husus maddelerin pirazolon türevlerinde yaygın olarak görülen,



tipinde intermoleküler hidrojen bağları yapamamasından ileri gelmek-
tedir. Maddelerin erime derecelerinin nispeten küçük olmasında bu hu-
susunu doğrulamaktadır. Intermoleküler hidrojen bağlarının oluşmaması,
muhtemelen 3-numaralı mevkiinde süstitüent olarak bulunan benzen hal-
kası dolayısıyla maddelerin yeterli miktar birbirlerine yaklaşamama-
larından ileri gelmektedir.

Maddelerimizin dimetilsülfoksit-d₆ içerisinde alınan NMR spekt-
rumlarında, δ 6.20 ppm de 5-pirazolon halkasının 4-numaralı karbo-
nuna bağlı hidrojen; δ 9.22-11.10 ppm arasında karbamoil veya tiyo-
karbamoil grubu azotuna bağlı hidrojen görülmektedir. Pirazolon hal-
kasının 3-numaralı mevkiinde süstitüent olarak bulunan fenil hal-
kası hidrojenleri ile karbamoil veya tiyokarbamoil grubunda süsbtü-
tüent olarak bulunan metil ve etil grubu hidrojenleri de beklenen
yerlerdedir.

Maddelerimizde 5-pirazolon halkası ve tiyokarbamoil grubu azotlarına bağlı iki hidrojen bulunmaktadır. Magnetik karakter bakımından az çok farklı olan bu hidrojenlerin iki ayrı pik halinde görülmeleri beklenir. Ancak spektrumlarda sadece bu hidrojenlerden birisine ait pik gözlenebilmektedir. Bu hususun hidrojenlerden birisinin ortamda çözücü ile hidrojen-döteryum değişmesi yapmasından ileri geldiği kanısındayız, Spektrumlarda δ 11.10 ppm de görülen hidrojenin; karbamoil veya tiyokarbamoil azotuna bağlı hidrojenden ileri geldiği kanısına varılmıştır. Çünkü, halka azotuna bağlı hidrojen karbamoil veya tiyokarbamoil gruplarındaki oksijen-kükürt farklılığından daha az etkilenebilecek uyarlıktadır. Ayrıca bahsedilen gruplardaki azot; değişen oksijen ve kükürt atomlarına hemen komşu mevkidedir. Tiyokarbamoil türevlerinde elektronegativitesi daha az olan kükürt atomunun bulunması nedeni ile azota bağlı hidrojen daha aşağı sahaya kaymıştır.

Halka azotuna bağlı hidrojenin, bir taraftan vinilik yapı diğer taraftan başka bir azota komşu olması nedeni ile döteryumla yer değiştirmesi daha kolay olacaktır. Çünkü bu gruplar elektron çekerek sözü edilen azot üzerinde elektron yoğunluğunu azaltır ve azot-hidrojen bağını zayıflatırlar. Bu şekilde aktifleşen hidrojenin değişmesi kolaylaşır ve dötero solvanlarda NMR sinyali vermez.

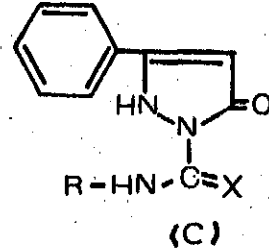
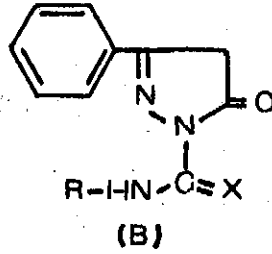
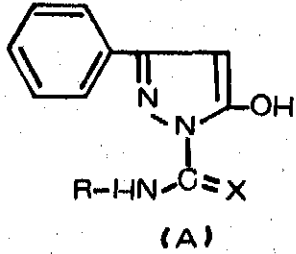
Bilgin⁸⁴ in çalışmalarında, 1-tiyokarbamoil-5- pirazolon yapısındaki bileşiklerde 5-pirazolon halkası azotuna bağlı hidrojen ya hiç görülmemiş veya integral değeri birden küçük bir pik halinde görülmüştür. Bunun nedeni döteryum değişmesine bağlanmıştır.

Genel bilgiler kısmında değindiğimiz gibi 1,3-disüstitüe-5-pirazolonların ortam polaritesine göre değişen üç totomer yapıda bulunabilecekleri bilinmektedir.

(A)- 3- Hidroksipirazol

(B)- 2- Pirazolin-5-on

(C)- 3- Pirazolin-5-on



R: -CH₃ -C₂H₅

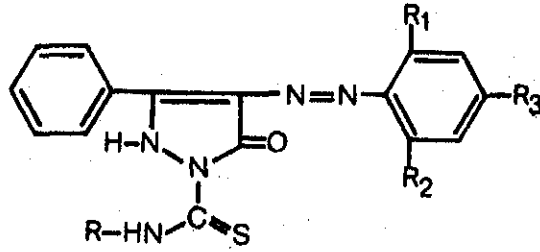
X: O, S

Maddelerimizin potasyum bromür içinde alınan IR spektrumlarında 3500 cm^{-1} civarında geniş O-H gerilim ve $1615-1630\text{ cm}^{-1}$ arasında C=N gerilim bandlarının bulunmaması; $1630-1685\text{ cm}^{-1}$ arasında laktam grubu C=O gerilim ve $1580-1600\text{ cm}^{-1}$ arasında C=C gerilim pikinin görülmesi, katı halde çoğunlukla 3-pirazolin-5-on (C) yapısında bulunduğunu göstermektedir.

Maddelerimizin polar bir çözücü olan dimetilsülfoksit içerisinde alınan NMR spektrumlarında, pirazolon halkasının, 4-numaralı mevkiinde bir hidrojen görülmesi; aşağı sahalarda (δ 12.00-15.00 ppm arasında) bir hidrojenlik pik bulunmaması; 3-hidroksipirazol (A) veya 2-pirazolin-5-on (B) yapısında olamayacağını; büyük çoğunlukla 3-pirazolin-5-on (C) totomer formu halinde bulduklarını göstermektedir. Ayrıca 2-pirazolin-5-on yapısında 4-numaralı karbona bağlı olarak iki hidrojen; 5-hidroksipirazol yapısında aşağı sahada (δ 12.00-15.00 ppm arasında) enolik hidrojen gözlenecektir.

Maddelerimizin spektral analizlerinden elde ettiğimiz bulgular Katritzky ve arkadaşlarının (119) basit yapıları pirazolonlar; Santilli ve arkadaşları (50) ile Bilgin'(84)in tiyokarbamoilpirazolonlar üzerindeki bulguları ile uygunluk göstermektedir.

1-(N-ALKİLTİYOKARBAMOİL)-3-FENİL-4-FENİLAZO-5-PİRAZOLONLAR (IV-XIII)



R: -CH₃, -C₂H₅

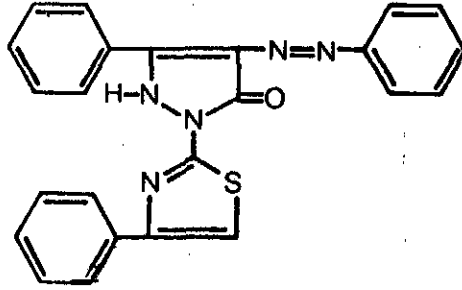
Bu gruptaki bileşiklerimizin sentezlerinde kullanılan ilkel maddelerin, kimyasal yapı bakımından benzerlikleri nedeniyle bariz farklılık gözlenmemiştir. Maddelerin hepsinde azoboyar maddeler için karakteristik sarı ve kırmızı renktedirler. Bu gruptaki bileşiklerimizin, ilkel maddelerle karşılaştırmalı ince tabaka kromatografisi ile saflıkları saptanmış; elementer analiz ve spektral yöntemlerle yapıları kanıtlanmıştır.

Maddelerin UV spektrumlarında 258-261, 280 (bariz omuz) ve 400-446 nm de maksimum absorpsiyon görülmektedir. Bu bandların ekstinksiyon değerleri yüksektir. 258-261 nm deki band pirazolon çekirdeğinden; 280 nm deki C=S grubu $\pi - \pi^*$ eksitasyonundan ileri gelir. 400-446 nm arasındaki absorpsiyon ise, N=N grubu $\pi - \pi^*$ eksitasyonundan ileri gelmektedir. Bu son band 4-numaralı mevkiye bağlı fenilazo grubundaki sübstitüentlere göre yer değiştirmekte; metil grubu, karboksil, etoksil gibi oksokrom grupları içeren bileşiklerde batokromik kayma olmaktadır.

Maddelerin IR spektrumlarında bir önceki gruptaki bileşiklerden farklı olarak 1215 cm⁻¹ de görülen pirazolon halkası 4-numaralı mevkideki -C=C-H gerilimine ait pik görülmemektedir. Bunun üzerine N=N grubuna ait 960-930 cm⁻¹ de kuvvetli bir pik görülmektedir. Ayrıca fenilazo grubu sübstitüentlerini belirleyen pikler bulunmaktadır.

Maddelerimizin NMR spektrumlarında bir önceki gruptaki bileşiklerden farklı olarak, pirazolon halkası 4-numaralı karbonuna bağlı hidrojeni belirleyen pik kaybolmuş; bunun yerine fenilazo grubundaki hidrojenlere ait pikler gözlenmiştir. Karboksil grubu içeren madde VII ve XII de karboksile ait hidrojen görülmemektedir. Bunun nedeni ortamda dissosiyeye olan bu hidrojenin, muhtemelen çözücü ile döteryum değişmesine uğramasıdır.

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



Fenilazo grubu ve ileri derecede konjugasyon dolayısıyla kırmızı renkteki bu bileşiminin karşılaştırılmalı ince tabaka kromatografisi ile saflığı; elementer analiz ve spektral yöntemlerle yapısı kanıtlanmıştır.

Maddenin UV spektrumunda 252 nm de pirazolon halkasının absorpsiyonu, 420 nm de N=N grubu $\pi-\pi^*$ eksitasyonundan ileri gelen pikler görülür. Daha önceki gruptaki maddelerden farklı olarak tiyokarbamoil C=S $\pi-\pi^*$ absorpsiyonu 280 nm de görülmez. Bunun yerine 304 nm de tiyazol halkası C=N $\pi-\pi^*$ eksitasyonunun sebep olduğu bir band görülür.

Maddelerin IR spektrumlarında, daha önce sözünü ettiğimiz maddelerden farklı olarak tiyokarbamoil grubu C=S ve C-N gerilim pikleri kaybolmuş; tiyazol halkası nedeniyle 1550 cm^{-1} de C=N gerilim piki gözlenmiştir.

Maddenin NMR spektrumunda, daha önceki gruplardaki maddelerden farklı olarak tiyokarbamoil grubu azotunun hidrojenine ait pik görülmemektedir. Buna karşılık tiyazol halkası 5-numaralı karbonuna bağlı hidrojen ve aynı halkada süstitüent olarak bulunan fenil grubuna bağlı hidrojenler gözlenmektedir.

Maddenin katı halde alınan IR spektrumunda C=O ve C=C gerilim piklerinin görülmesi, fakat O-H gerilim pikinin bulunmaması; DMSO- d_6 de alınan NMR spektrumunda enolik hidrojen pikinin görülmemesi, pirazol çekirdeğinin 3-pirazolin-5-on totomerik yapısında olduğunu kanıtlamaktadır.

Ö Z E T

Bu çalışmada antiviral, antilösemik, tüberkülostatik aktivite gösterebileceklerini umduğumuz bazı 1,3-disübstitüe- ve 1,3,4-trisübstitüe-5-pirazolon türevlerinin sentezi yapılmıştır.

Etil benzoilasetatın hidrazin hidrat ile reaksiyonundan kazanılan 3-fenil-5-pirazolon etilizosiyanat, metilizotiyosiyanat ve etilizotiyosiyanat ile tetrahidrofuran içersinde ısıtılarak; sırasıyla 1-(N-etilkarbamoil)-, 1-(N-metiltiyokarbamoil)- ve 1-(N-etiltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolon hazırlanmıştır.

1-(N-Metiltiyokarbamoil)- ve 1-(N-etiltiyokarbamoil)-3-fenil-5-pirazolon, diazolandırılmış anilin, o-toluidin, o-ksilidin, p-aminobenzoik asid ve p-fenetidin ile reaksiyona sokularak 4-arilazo türevleri yapılmıştır.

Ayrıca, etil benzoilasetatın tiyosemikarbazid ile kondensasyonundan oluşan 1-tiyokarbamoil-3-fenil-5-pirazolon önce benzendiazonyum klorür ile, çöken ürün temizlendikten sonra fenaçilbromür ile muamele edilerek 1-(4'-fenil-2'-tiyazolil)-3-fenil-4-fenilazo-5-pirazolonun sentezi yapılmıştır.

Sentezi yapılan maddelerin UV, IR, NMR ve elemanter analiz yardımı ile yapıları kanıtlanmış; fiziksel sabiteleri ve ince tabaka kromatografisinde R_f değerleri saptanmıştır.

B E L İ R T E Ç L E R

B-1 : Potasyum permanganat-Sülfirik asid,

Belirteç çözeltisi : 0.5 g Potasyum permanganat 15 ml % 97 lik sülfirik asidde çözülür.

İşlem : Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 100° de 15 dakika ısıtılır.

Materyal : Potasyum permanganat (Rhône-Poulenc)
Sülfirik asid % 97 (Merck)

B-2 : İyod-Potasyum iyodür.

Belirteç çözeltisi : 0.2 g İyod ve 0.49 potasyum iyodürün 100 ml sudaki çözeltisidir.

İşlem : Belirteç püskürtüldükten sonra 100° de 15 dakika ısıtılır.

Materyal : İyod (Etablissements Roques)
Potasyum iyodür (Mallinckradt)

B-3 : Sodyum nitroprussiyat,

Belirteç çözeltisi : 1.5 g Sodyum nitroprussiyat 15 ml 2N hidro-
klorik asidde çözülür. 95 ml metanol ve 10 ml
% 25 lik amonyak çözeltisinin eklenmesinden
sonra süzülür.

İşlem : Belirteç püskürtüldükten sonra 100° de 10 dakika ısıtılır.

Materyal : Sodyum nitroprussiyat (Riedel)
Hidroklorik asid (Merck)
Metanol (Merck)
Amonyak % .25 (Merck)

B-4 : Antimon (III) klorür

Belirteç çözeltisi : Antimon (III) klorürün kloroformdaki doymuş çözeltisi dir.

İşlem : Belirteç püskürtüldükten sonra kromatogram 100° de 10 dakika ısıtılır.

Materyal : Antimon (III) klorür (Riedel)
Kloroform (Merck)

L I T E R A T U R

- 1- Knorr, L., Ber. 16,2597 (1883).
- 2- Knorr, L., ibid. 17, 546 (1884).
- 3- Knorr, L., Ann. 238, 137 (1887).
- 4- Filehne, W., Ber. 17,2037 (1884).
- 5- Coyne, W.E.-Burger, A., Medicinal Chemistry, 953, Wiley- Interscience, New York (1970).
- 6- Gingras, B.A., Hornal, R.W., Bayley, C.H., Can.J. Chem. 38,712 (1960).
- 7- Bennis, B.G., Gingras, B.A., Bayley, C.H., Appl. Microbiol. 8, 353 (1960).
- 8- Gingras, B.A., Colin,G., Bayley, C.H., J. Pharm. Sci. 54,1674 (1965)
- 9- Addy, S.K., Mitra, G.N., Phytopathology 56, 485 (1966).
- 10- Wiles, D.M., Suprunchuk, T., J.Med. Chem. 14, 252 (1971).
- 11- Gardner, T.S., Wenis, E., Lee, J.Org. Chem. 19, 753 (1954).
- 12- Meltzer, R.I., Lewis, A.D., King, J.A., J. Am. Chem. Soc. 77, 4062 (1955).
- 13- Belzecki, C., Urbanski, T., Roczniki Chem. 32, 769 (1958)-ref.C.A. 53, 10187 (1959).
- 14- Urbanski, T., et al., Gruzlica 26, 889 (1958)-ref.C.A. 53, 4567 (1959).
- 15- Santilli, A.A., Kim, D.H., U.S.Pat. 3 704 242 (1972)-ref.C.A. 78, 29767 (1972).
- 16- Brockman, R.W., Thomson, J.R., Bell, M.J., Skipper, H.E., Cancer Res. 16, 167 (1967).
- 17- Garg, H.G., Sharma, R.A., J. Med. Chem. 12. 1122 (1969).
- 18- Garg, H.G., Sharma, R.A., J.Pharm. Sci. 59, 348 (1970).
- 19- Lum, G.S., Smith, P.K., J.Pharmacol, Exptl. Therap. 119, 284 (1957).
- 20- Bock, M., Z. Hyg. Infektions Krankh. 143, 480 (1957).

- 21- Compaigne, E., Thompson, R.L., Van Werth, J.E., J. Med. Pharm. Chem. 1, 577 (1959).
- 22- Loddo, B., Minerva Med. 59, 3373 (1968).
- 23- Alexandrescu, M., Handrache, L., Murgescu, C., Duca, M., Rev. Roum. Inframicrobiol. 6, 219 (1969)-ref. C.A. 73, 11669 (1970).
- 24- Cohn, G., Kolthoff, I.M., J. Biol. Chem. 148, 711 (1943).
- 25- Gusev, S.I., Beiles, R.G., Zhur. Obshch. Khim. 7, 219 (1952).
- 26- Ziegler, J.H., Ber. 20, 834 (1887).
- 27- Dormael, A., Bull. Soc. Chim. Belg. 62, 199 (1953).
- 28- Kendall, A., Brit.J.Phot. 100, 561 (1953)-ref. C.A. 47, 3157 (1953).
- 29- Knorr, L., Ber. 17, 2032 (1884).
- 30- Knorr, L., Blank, A., *ibid.*, 2049.
- 31- Knorr, L., Bülow, C., *ibid.*, 2053.
- 32- Knorr, L., Bülow, C., *ibid.*, 2057.
- 33- Stolz, F., *ibid.*, 28, 623 (1895).
- 34- Auwers, K., Dersch, F., Ann. 462, 104 (1928).
- 35- Asahina, Y., Yanagita, M., Ber. 70, 227 (1937).
- 36- Wahlberg, E., *ibid.* 44, 2071 (1911).
- 37- Clema, G.R., Holmes, T., J. Chem. Soc. 1934, 1739.
- 38- Saunders, K.H., *ibid.*, 117, 1920, 1264 (1920).
- 39- Koenings, E., Weiss, W., Zscharn, A., Ber. 59, 316 (1926).
- 40- Bernstein, J., Stearns, B., Shaw, E., Lott, W.A., J. Am. Chem. Soc. 69, 1151 (1947).
- 41- Broadbent, H.S., Chu, C.Y., *ibid.* 75, 226 (1953).
- 42- Aggarwal, J.S., Ray, J.N., J. Chem. Soc. 1930, 492.
- 43- Wislicenus, W., Ber. 20, 2930 (1887).
- 44- Knorr, L., *ibid.* 29, 249 (1896).
- 45- Buchi, J., Ursprung, R., Lauener, G., Helv. Chim. Acta 32, 984, (1949).

- 46- Gagnon, P.E., Boivin, J.L., Paquin, R.J., *Can. J. Chem.* 31, 1025, (1953).
- 47- Pauly, H., Gilmour, R., Will, G., *Ann.* 403, 119 (1914).
- 48- Sumpster, W.C., Wilken, P.H., *J. Am. Chem. Soc.* 70, 1980 (1948).
- 49- Glaubert, R.H., Mann, F.G., *J. Chem. Soc.* 1952, 2401.
- 50- Schreiber, J., *Ann. Chim. [12]* 2, 84 (1947)-ref.C.A. 41, 6204 (1947).
- 51- Chi, Y-F., Yang, C-H., *J. Am. Chem. Soc.* 68, 1152 (1936).
- 52- Borsche, W., Spannagel, M., *Ann.* 331, 298 (1904).
- 53- Lecher, H.Z., Parker, R.P., Conn, R.C., *J. Am. Chem. Soc.* 66, 1959 (1944).
- 54- Stolz, F., *Ber.* 27, 407 (1894).
- 55- Michaelis, A., Lochwitz, A., *Ber.* 43, 2106 (1910).
- 56- Knorr, L., Duden, P., *ibid.* 25, 759 (1892).
- 57- Rothenburg, R., *ibid.* 26, 2053 (1893).
- 58- Stollé, R., *ibid.* 38, 3023 (1905).
- 59- Rothenburg, R., *ibid.* 27, 790 (1894).
- 60- Kano, H., Makisumi, Y., *J. Pharm. Soc. Japan* 73, 383 (1953)-ref. C.A. 50, 12061 (1956).
- 61- Katritzky, A.R., Maine, F.W., *Tetrahedron* 20, 299 (1964).
- 62- Cogrossi, C., *Spektrochim. Acta* 22, 1385 (1966).
- 63- Santilli, A.A., Hofmann, B.R., Kim, D.H., *J. Heter. Chem.* 11, 879 (1974).
- 64- Curtius, T., *J. Prakt. Chem.* 85, 37 (1912).
- 65- Knorr, L., Klotz, C., *Ber.* 20, 2545 (1887).
- 66- Krohs, W., *ibid.* 88, 866 (1955).
- 67- Michaelis, A., *Ann.* 338, 215 (1905).
- 68- Bodendorf, K., Ziegler, W., *Ber.* 88, 1197 (1955).
- 69- Sonn, A., Litten, W., *ibid.* 66, 1582 (1933).
- 70- Bodendorf, K., Raaf, H., *Ann.* 592, 26 (1955).

- 71- Rojahn, C.A., Ber. 55, 2959 (1922).
- 72- Knorr, L., *ibid.* 28, 706 (1895).
- 73- Sonn, A., Litten, W., *ibid.* 66, 1512 (1933).
- 74- Weissberger, Porter, J. Am. Chem. Soc. 65, 1495 (1943).
- 75- Nishimura, T., Bull. Chem. Soc. Japan 28, 197 (1955).
- 76- Angeloni, A.S., Bellotti, A., Coghi, E., Ann. Chim. (Rome) 53, 1392 (1963).
- 77- Butler, E.A., Peters, D.G., Swift, E.H., *Anal. Chem.* 30, 1379 (1958).
- 78- Cefola, M., Peter, S., Gentile, P.S., Celiano, A.V., *Talanta* 9, 537 (1962).
- 79- Stoermer, R., Johannsen, D., Ber. 40, 3701 (1907).
- 80- Michaelis, A., Kotelmann, P., Drews, A., *Ann.* 250, 288 (1906).
- 81- Yasuda, H., Midonkawa, H., *J. Org. Chem.* 31, 1722 (1966).
- 82- Snavely, F.A., Trahanovsky, W.S., Suydam, F.H., *J. Org. Chem.* 27, 994 (1962).
- 83- Newman, G.A., Pauwels, P.J.S., *Tetrahedron* 25, 4605 (1969).
- 84- Bilgin, A.A., Bazı Tiyosemikarbazonlar ve 1-Tiyokarbamoil-3-metil-pirazol-5-onlar üzerinde çalışmalar, Tez, Ankara 1977.
- 85- Thiele, J., Stange, O., *Ann.* 283, 1 (1894).
- 86- De, S.C., *J. Ind. Chem. Soc.* 3, 30 (1926).
- 87- French, F.A., Blanz, E.J., *J. Med. Chem.* 9, 585 (1966).
- 88- Poddar, S.N., Sarkar, A.K., Adhya, J.N., *Z. Anal. Chem.* 203, 233 (1964).
- 89- De, S.C., Dutt, N.C., *J. Ind. Chem. Soc.* 5, 459 (1928).
- 90- Bouveault, L., Bongert, A., *Bull. Soc. Chim. Paris* [3], 27, 1088 (1902).
- 91- Rice, G.P., *J. Am. Chem. Soc.* 45, 222 (1923).
- 92- Wislicenus, W., Eichert, H., Marquadt, M., *Ann.* 436, 88 (1924).
- 93- Stoermer, R., Schenck, F., Ber. 61, 2312 (1928).

- 94- Baker, J.W., J. Chem. Soc. 1950, 1302.
- 95- Ruggli, P., Maeder, A., Helv. Chim. Acta 26, 1476 (1943).
- 96- Santilli, A.A., Kim, D.H., Gregory, F.J., J. Pharm, Sci. 64, 1057 (1975).
- 97- De, S.C., Dutt, D.N., J. Ind. Chem. Soc. 7, 473 (1930).
- 98- Ergenç, N., Rollans, S., İstanbul Ecz.Fak. Mec. 11, 177 (1975).
- 99- Stirling, C.J.M., J. Chem. Soc. 1960, 255.
- 100- Smith, L.E., Nichols, J., J. Org. Chem. 6, 502 (1941).
- 101- Hopkins, G.C., et al, ibid. 32, 4040 (1967).
- 102- Benson, R.E., Cairns, T.L., J. Am. Chem. Soc. 70, 2115 (1948).
- 103- Gompper, R., Ber., 93, 187, 198 (1960).
- 104- Ingold, C.K., Structure and Mechanism in Organic Chemistry. 604, Bell, G., Sons, London (1953).
- 105- Olivetta, E.P., Gerold, C., Organic Syntheses. Vol. 25, 17, John Wiley New York (1945).
- 106- Crowe, G.A., Lynch, C.C., J. Am. Chem. Soc. 72, 3622 (1950).
- 107- Böhme, H., Broese, R., Dick, A., Eiden, F., Chem. Ber. 92, 2592 (1959).
- 108- Schowen, R.L., Joyaraman, H., Kershner, L., J. Am. Chem. Soc. 88, 3373 (1966).
- 109- White, E.H., J. Am. Chem. Soc. 77, 6008 (1955).
- 110- Böhme, H., Hotzel, H., Arch. Pharm. 300, 241 (1967).
- 111- Levy, M., Ber. 21, 2197 (1888).
- 112- Chabrier, P., Renard, S.H., Bull, Soc. Chim. France 1949, 272.
- 113- Reynaud, P., Moreau, R.C., Gousson, T., Compt. Rend. 259, 4067 (1964).
- 114- Walter, W., Kubersky, H.P., Ann. 694, 70 (1966).
- 115- Hodosan, F., Bull, Soc. Chim. France 1957, 633.
- 116- Kitamura, R., J. Pharm. Soc. Japan 58, 246 (1938).

- 117- Fries, K., Buchler, W., Ann. 454, 233 (1927).
- 118- Schaeffer, J.R., Goodhue, C.T., Risley, H.A., Stevens, R.E., J. Org. Chem. 32, 392 (1967).
- 119- Rivier, H., Kunz, S., Helv. Chim. Acta 15, 376 (1932).
- 120- Kindler, K., Ann. 450, 1 (1926).
- 121- Worrall, D.E., J. Am. Chem. Soc. 39, 697 (1917).
- 122- Behringer, H., Deichmann, D., Tetrahedron Letters 23, 1013 (1967).
- 123- Kappe, T., Maninger, I., Zeigler, E., Monatsch. 99, 85 (1968).
- 124- Chabrier, P., Renard, S.H., Comp. Rend. 226, 582 (1948).
- 125- Hantzsch, A., Ann. 250, 257 (1889).
- 126- Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Spectrometric Identification of Organic Compounds, 148, John Wiley, New York (1968).
- 127- Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Spectrometric Identification of Organic Compounds, 64, John Wiley, New York (1968).
- 128- Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Spectrometric Identification of Organic Compounds, 110, John Wiley, New York (1968).
- 129- Walter, W., Voss, J.-Zabicky, J., The Chemistry of Amides, 1, Interscience, London (1971).
- 130- Walter, W., Voss, J.-Zabicky, J., The Chemistry of Amides, 383, Interscience, London (1971).
- 131- Janssen, M.J., Rec. Trav. Chim. 79, 454 (1960).
- 132- Jensen, K.A., Nielsen, P.H., Acta Chem. Scand. 20, 597 (1966).
- 133- Desseyn, H.D., Herman, M.A., Spectrochim. Acta 23 A, 2457 (1967).
- 134- Ginzburg, O.F., Zhur. Obshchei Khim. 23, 1890 (1953)-ref. C.A. 49, 1049 (1955).
- 135- Borsche, W., Manteuffel, R., Ann. 505, 177 (1933).
- 136- Hasselquist, H., Arkiv Kemi 7, 121 (1954)-ref.C.A. 49, 6260 (1955).
- 137- Nies, A.W., U.S. Pat. 2, 432, 034 (1947)-ref.C.A.42, 1743^C (1948).
- 138- Nies, A.W., U.S. Pat. 446, 662 (1948)-ref.C.A. 43, 8150^B (1949).

- 139- Michaelis, A., et al., Ann. 352, 152 (1907).
- 140- Emerson, E., Kelly, K., J. Org. Chem. 13, 532 (1948).
- 141- Buehler, A., U.S. Pat. 2, 720, 518 (1955)-ref.C.A. 579 (1956).
- 142- Buehler, A., Zickendraht, C., Ger. Pat. 932, 815 (1955)-ref. C.A. 50, 2179^a (1956).
- 143- Buehler, A., Zickendraht, C., Ger. Pat. 923, 806 (1955)-ref. C.A. 50, 12488^e (1956).
- 144- Bülow, C., Haas, K., Ber. 43, 2647 (1910).
- 145- Huebner, C.F., Link, K.P., J. Am. Chem. Soc. 67, 102 (1945).
- 146- Duffin, G.F., Kendall, J.D., J. Chem. Soc. 1955, 3969.
- 147- Reesor, J.W.B., Wright, G.F., J. Org. Chem. 22, 375 (1957).
- 148- Pentimalli, L., Lolli, L., Ann. 47, 34 (1947)-ref. C.A. 51, 10493⁸ (1957).
- 149- Schwarzenbach, B.G., Biedermann, W., Helv. 31, 678 (1948).
- 150- Busch, M., Ber. 32, 2968 (1899).
- 151- Goldschmidt, H.Y., *ibid.* 23, 500 (1890).
- 152- Avram, M., Mateescu, G.H.D., Infrared Spectroscopy, Applications in Organic Chemistry, 302, John Wiley, New York (1972).
- 153- Hantzsch, A., Weber, J.H., Ber. 20, 3118 (1887).
- 154- Ekstrand, T., Acta. Chem. Scand. 2, 294 (1948).
- 155- Beyer, H., Stehwiens, D., Arch. Pharmazie 286, 13 (1953).
- 156- Hantzsch, A., et al., Ann. 249, 1 (1888).
- 157- Schöberl, A., Stock, M., Ber. 73, 1240 (1940).
- 158- Buchman, E.R., Richardson, E.M., J. Am. Chem. Soc. 61, 891 (1939).
- 159- Jones, E.R.H., Robinson, F.A., Strachan, M.N., J. Chem. Soc. 1946, 87.
- 160- Clarke, H.T., Gurin, S., J. Am. Chem. Soc. 57, 1876 (1935).
- 161- Tomplinson, M.L., J. Chem. Soc. 1935, 1030.
- 162- Jones, E.R.H., Robinson, E.A., Strachan, M.N., *ibid.* 1946, 91.
- 163- Chabrier, P., Renard, S.H., Smarzewska, K., Bull, Soc. Chim. Fr. 1949, 237.

- 164- Doran, W.J., Shonle, H.A., J. Org. Chem. 3, 193 (1939)
- 165- Campbell, N., Mckail, J.E., J. Chem. Soc. 1948, 1251.
- 166- Erlenmeyer, H., Buchmann, F., Schenkel, H., Helv. Chim, Acta 27, 1432 (1944).
- 167- Cook, A.H., Harris, G., Heilbron, S.I., J. Chem. Soc. 1948, 1060.
- 168- Conrad, M., Ber. 29, 1042 (1896).
- 169- Saldabols, N., Medne, A., Hillers, S., Zh. Obshch. Khim. 34, 1598 (1964)-ref. C.A. 61, 5630 (1964).
- 170- McLean, J., Wilson, J.I., J. Chem. Soc. 1937, 556.
- 171- Beyer, H., Höhn, H., Lössig, W., Ber. 85, 1121 (1952).
- 172- Buchman, E.R., J. Org. Chem. 6, 764 (1941).
- 173- Hantzsch, A., Ber. 61, 1776 (1928).
- 174- Hantzsch, A., *ibid*, 60, 2537 (1927).
- 175- Hantzsch, A., *ibid*, 20, 3336 (1887).
- 176- Conover, L.H., Tarbell, D.S., J.Am. Chem. Soc. 72, 5221 (1950).
- 177- Gregory, J.T., Mathes, R.A., *ibid*. 74, 1719 (1952).
- 178- Gibbs, E.M., Robinson, F.A., J. Chem. Soc. 1945, 925.
- 179- Tcherniac, J., Ber. 61, 574 (1928).
- 180- Cook, A.H., Heilbron, S.I., Smith, E., J. Chem. Soc. 1949, 1440.
- 181- Cook, A.H., Downer, J.D., Heilbron, S.I. *ibid*. 1948, 1262.
- 182- Cook, A.H., Downer, J.D., Heilbron, S.I., *ibid*. 1948, 2028.
- 183- Capp, C.W., *et al.*, *ibid*. 1340 (1948).
- 184- Cook, A.H., Heilbron, S.I., Stern, E.S., *ibid*. 1948, 2031.
- 185- Cook, A.H., Heilbron, S.I., Levy, A.L., *ibid*. 1948, 201.
- 186- Cook, A.H., Heilbron, S.I., Levy, A.L., *ibid*. 1947, 1958.
- 187- Cook, A.H., Heilbron, S.I., Levy, A.L., *ibid*. 1947, 1594.
- 188- Cook, A.H., Cox, S.F., *ibid*. 1949, 2337.
- 189- Billimoria, J.D., Cook, A.H., *ibid*. 1949, 2323.
- 190- Gabriel, S., Ber. 43, 1284 (1910).

- 191- Sprague, J.M., Land, A.H.-Elderfield, R.C., Heterocyclic Compounds Vol. V, 639, John Wiley, New York (1957).
- 192- Acheson, R.M., An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds 319, John Wiley, New York (1967).
- 193- Sprague, J.M., Land, A.H.-Elderfield, R.C., Heterocyclic Compounds Vol. V, 484, John Wiley, New York (1957).
- 194- Phan. Tan, Luu, R., Bouscasse, L., et al., Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, 2857.
- 195- Gilman, H., Organic Chemistry Advanced Treatise, Vol IV, 749, John Wiley, New York (1959).
- 196- Rudqvist, U., Torrsell, K., Acta Chem. Scand. 25, 2183 (1971).
- 197- Brookes, P., Clark, J., et al., J. Chem. Soc. 1960, 925.
- 198- Schüftan, A., Ber. 27, 1009 (1894).
- 199- Eilbeck, W.J., Holmes, F., Underhill, A.E., J. Chem. Soc. 1967 A, 757.
- 200- Gelus, M., Bonnier, J.M., J. Chim. Phy. 64, 1602 (1967).
- 201- Vernin, G., Aune, J.P., et al., Bull. Soc. Chim. Fr. 12, 4523 (1967).
- 202- Colebourne, N., Foster, R.G., Robson, E., J. Chem. Soc. 1967, 685.
- 203- Brederock, H., Gompper, R., Reich, F., Ber. 93, 1389 (1960).
- 204- Rao, C.N.R., Venkataraghavan, R., Can. J. Chem. 42, 43 (1964).
- 205- Mijovic, M.P.V., Walker, J. Ber. 3381 (1961).
- 206- Vincent, E.J., Phan-Tan-Luu, R., et al. Bull. Soc. Chim Fr. 1966, 3524.
- 207- Rudqvist, U., Torrsell, K., Acta Chem. Scand. 25, 2183 (1971).
- 208- Norman, R.O.C., Principles of Organic Synthesis, 318, Methuen London (1968).

- 209- Losse, G., Hessler, W., Barth, A., Ber. 91, 150 (1958).
210. Cowper, R.M., Davidson, L.H., Organic Synthesis Col. Vol. II, 12, ed., 480, John Wiley, New York (1966).
211. Ertel, H., Horner, L., J. Chromatog. 7, 268 (1962).
212. Zaffaroni, A., Burton, R.B., Kentmann, H., Science III, 6 (1950).
213. Tonnies, G., Kolb, J.J., Anal. Chem. 23, 823 (1951).
214. Stahl, E., Chemiker-Ztg. 82, 323 (1958)-ref: Stahl, E., Thin Layer Chromatography 3 rd. Ed., 854, Springer-Verlog Berlin-Heidelberg, New York (1969).

