

283851

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

2 - PİRİDİLTİYAZOLLER  
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ

Ecz. AYLÂ ACARCAN

ANKARA — 1977

66

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

2-PİRİDİLTİYAZOLLER

ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

Farmasötik Kimya Programı

Doktora Tezi

Ecz. Ayla Acarkan

Reh. Öğr. Gör. Dr. A. Altan Bilgin

Ankara - 1977

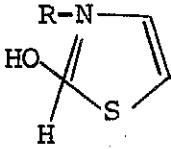
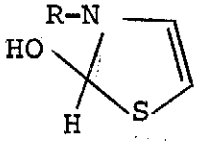
## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
GİRİŞ .....	1
TIYAZOL TÜREVLERİ ÜZERİNDE GENEL BİLGİLER .....	5
Sentez Yöntemleri .....	6
I. 1-5, 3-4 Bağlarının Oluşmasına Dayanan Yöntemler .....	6
a) $\alpha$ -Halokarbonil Bileşiklerinin, Tiyoamidlerle Reaksiyonu .....	6
b) $\alpha$ -Halokarbonil Bileşiklerinin, Metal Tiyosiyanatlarla Reaksiyonu .....	9
II. 1-5, 2-3 Bağlarının Oluşmasına Dayanan Yöntemler .....	10
a) $\alpha$ -Aminonitrillerin, İso tiyosiyanat, Karbon Sülfür ve Ditiyoasid Türevleriyle Reaksiyonları .....	10
b) $\alpha$ -Aminoamidlerin, Karbon Sülfürle Reaksiyonları .....	11
III. 1-5, 1-2 Bağlarının Oluşmasına Dayanan Yöntemler .....	12
Özellikler .....	12
TEORİK KISIM .....	19
2-Sübstitüepiridil-4,5-difeniltiyazoller .....	21
2-Sübstitüepiridil-4,5-di(p-metoksifenil)tiya- zoller .....	21
2-Sübstitüepiridil-4-metil-5-karbetoksitiazol- ler .....	24
2-Sübstitüepiridil-4-metil-5-asetiltiyazoller :	26

Sayfa No.

DENEYSEL KISIM .....	28
Sentez Çalışmaları .....	28
Kromatografik Kontroller .....	29
Spektrometrik Kontroller .....	30
Elemantar Analiz .....	30
2-(2'-Etil-4'-piridil)-4,5-difeniltiyazol .....	31
2-(2'-Propil-4'-piridil)-4,5-difeniltiyazol .....	34
2-(2'-Etil-4'-piridil)-4,5-di(p-metoksifenil) tiyazol .....	37
2-(2'-Propil-4'-piridil)-4,5-di(p-metoksifenil) tiyazol .....	40
2-(2'-Etil-4'-piridil)-4-metil-5-karbetoksi- tiyazol .....	43
2-(2'-Propil-4'-piridil)-4-metil-5-karbetoksi- tiyazol .....	46
2-(2'-Etil-4'-piridil)-4-metil-5-asetiltiyazol:	49
2-(2'-Propil-4'-piridil)-4-metil-5-asetiltiya- zol .....	52
ÖZET .....	55
LİTERATÜR .....	56

DÜZELTMELER

<u>Sayfa</u>	<u>Satır</u>	<u>Yanlış</u>	<u>Doğru</u>
2	12	tüberkülostatak	tüberkülostatik
11	1	karbor sülfür	karbon sülfür
14	formül 1		
21	7	"end absoption,"	"end absorption,"
24	18	1250	1260
34	9	spekturmunda	spektrumunda
37	16	(Spekturm III-2)	(Spektrum III-2)
58	7	Willey	Wiley
61	12	Johnsan	Johnson
61	13	Johnsan	Johnson
63	13	Phan.Tan.Luu	Phan-Tan-Luu
64	9	Ambterdam	Amsterdam

## GİRİŞ

Tüberküloza karşı kullanılabilen maddeler üzerinde uzun yıllar araştırmalar yapılmasına rağmen 1935 yılına kadar etkin bir ilâç bulunamamıştır (1,2).

Ancak 1935 yıllarında, antibakteriyel aktivite gösteren sülfonamidlerin bulunmasıyla, enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde yeni bir devir açılmıştır. Rich ve Follis (3) 1938'de Sülfanilamid'in; daha sonraki yıllarda Feldman ve arkadaşları (4), Smith ve Oechsli (5) sülfapiridin ve sülfadiazin'in tüberkülostatik aktivitelerini saptamışlardır.

1939 yılında Dapson'un (6), 1940 da Glukosulfon'un (7) tüberkülostatik aktiviteleri bulunarak sülfonlar serisinde de araştırmalar başlamıştır.

Tüberkülostatik ilâç araştırmaları, 1946 yılından sonra tiyosemikarbazonlar üzerinde yoğunlaşmış, 1950 de bu gruptan kuvvetli bir tüberkülostatik madde olan Tiyosasetazon tedaviye girmiştir (8,9). Tiyosemikarbazonların toksisitesi az olan türevlerini geliştirmek amacıyla yapılan çalışmalar- da, karbonil bileşiklerinin semikarbazon, oksim ve hidrazon gibi türevleri de incelenmiştir. Bu araştırmalar sırasında halen tedavide kullanılmakta olan Isoniazid'in tüberkülostatik aktivitesi bulunmuştur (10,11).

Sülfonamidlerin antibakteryel etki mekanizmalarının açıklanması (12), para-aminobenzoik asid yapısına benzer maddeler üzerindeki çalışmaları hızlandırmıştır. Bu çalışmalarda daha önce sentezi yapılmış olan para-aminosalisilik asidin tüberkülostatik aktivitesi olduğu saptanmıştır (13). Para-aminobenzoik asidin heterosiklik analogları üzerinde yapılan araştırmalar sırasında Nikotinamid'in de tüberkülostatik aktivite gösterdiği açıklanmıştır (14). Nikotinamid analoglarında yapı-tüberkülostatik aktivite ilişkilerinin incelenmesi amacıyla yapılan seri çalışmalarda, 1952 de Pirazinamid'in (15,16), 1954'de isonikotinoiltiyoamid'in (17) tüberkülostatik aktivitesi saptanmıştır. Bundan sonraki araştırmalar, yeni tiyoamidlerin geliştirilmesi yönünde hızlanmıştır (17-22).

1956 yılında Liberman ve arkadaşlarının Etiyonamid ve Protiyonamid'in tüberkülostatik aktivitelerinin yüksek olduğunu açıklamalarıyla, bu bileşikler de tedaviye girmiştir (20,21). Etiyonamid ve Protiyonamid'in yapı-aktivite ilişkileri üzerinde yapılan çalışmalarda (23-29), çeşitli alkil grupları denenmiş, dallanmış alkil gruplarının aktiviteyi düşürdüğü, 2-benzil türevlerinin iyi bir aktivite göstermesine karşın 2-fenil türevlerinin aktif olmadığı açıklanmıştır (21,29). Isonikotinoiltiyoamidin in vivo olarak aktif metabolitlere çevrildiğini bildiren hipotezlerin ortaya atılmasından sonra (18), piridin halkasının N-oksidasyonu (19) ve tiyoamidin N-alkilasyonu (28) aktivitenin azaldığı, S-oksidasyonu ile aktivitenin değişmediği gösterilmiştir (30). Ayrıca, piridin halkasının redüksiyonu, tiyoamid grubunun değişmesi

veya tiyazol ve tiyazolon halkası halinde kapanmasıyla da aktivitenin kaybolduğu belirtilmiştir (17,19).

2-Piridiltiyazoller üzerinde ilk çalışma 1945 yılında Karrer ve Schukri (31) tarafından yapılmış, bu araştırmada 2-(2'-piridil)-4-metiltiyazol ve 2-(3'-piridil)-4-metiltiyazol sentez edilmiştir. Daha sonraki yıllarda Kakimoto ve arkadaşları (32) ile Seydel (33), tiyoamid grubunun tiyazol halkası halinde kapatılmasının tüberkülostatik aktivite üzerine etkisini araştırmak amacıyla, yukarıdakilere ek olarak 2-(4'-piridil)-4-metiltiyazol ve 2-(2'-etil-4'-piridil)-4-metiltiyazol yapısındaki maddeleri hazırlamışlardır. Böylece elde ettikleri birkaç maddeye dayanarak, tiyoamid grubunun tiyazol halkasına dönüştürülmesi sonucunda tüberkülostatik aktivitenin azaldığını belirtmişlerdir. Ancak bu yargıya birkaç madde ile varıldığından genelleme yapmak güçtür. Konunun bu yönde aydınlığa kavuşturulabilmesi için çok sayıda benzer madde ile araştırmaların genişletilmesi gerekir. Bu amaçla, literatürde kayıtlı olmayan 2-(2'-alkil-4'-piridil)-4,5-disübstitüetiyazollerden sekiz türevin sentezini gerçekleştirdik. Daha önce Bilgin'in de (34) bu amaca yönelik sentezini yaptığı 2-piridil-4-sübstitüetiyazoller ile bu çalışmada elde edilen maddelerin biyolojik araştırmalarının ilerde bir ekip çalışması ile gerçekleştirilmesi düşünülmektedir.

Ayrıca çeşitli yapılardaki tiyazol türevlerinin bakteriostatik (35-38), antimikotik (39), antiparaziter (40), antispazmodik (41), antihistaminik (41), anestezik (42) ve an-

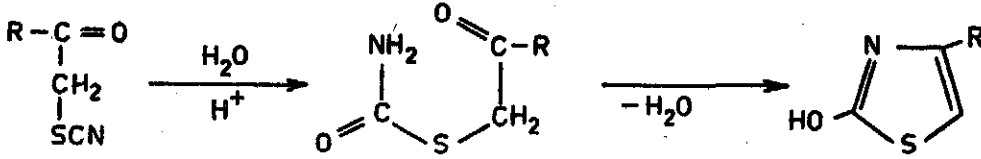


tiinflamatuvar (43) etkilere sahip oldukları bilinmektedir. Bizim hazırladığımız maddelerin, bu bakımdan da: farmasötik değer taşıma olasılığı vardır. Bu yönde yapılacak araştırmalar da ilginç olabilir kanısındayız.

Hazırlanan türevlerin, kromatografik analiz, e.d., çözünürlük ve UV spektrumları saptanmış; yapıları, IR, NMR spektrumları ve elemanter analiz yardımıyla kanıtlanmıştır.

TİYAZOL TÜREVLERİ ÜZERİNDE  
GENEL BİLGİLER

Tiyazol çekirdeği içeren bileşiklerin sentezi, ilk kez Hantzsch ve Weber tarafından 1887 yılında yapılmıştır (44). Bu araştırmacılar,  $\alpha$ -tiyosiyanonların asid ortamda siklize olarak tiyazol yapısını oluşturduklarını belirtmişlerdir. Hantzsch daha sonra tiyazol yapısı ve türevleri



üzerinde yaptığı seri araştırmalarla tiyazol kimyasının temelini atmıştır (44-47). Bu öncül çalışmalardan sonra tiyazol sistemi üzerindeki bilgiler geliştirilmiş, çeşitli sentez teknikleri gerçekleştirilerek çok sayıda madde hazırlanmıştır.

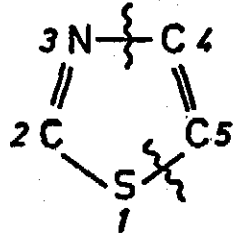
Literatürde tiyazoller için kayıtlı bilgilerden önemlileri, sistematik bir şekilde derlenerek aşağıda verilmiştir.

## Sentez Yöntemleri

Tiyazol sentezinde uygulanan genel yöntemler, reaksiyona giren maddelerin yapıya kattığı halka elemanlarını esas alarak sınıflandırdığımızda, üç ana grupta inceleyebiliriz.

- I. 1-5, 3-4 bağlarının,
- II. 1-5, 2-3 bağlarının,
- III. 1-5, 1-2 bağlarının oluşmasına dayanan yöntemler.

### I. 1-5, 3-4 Bağlarının Oluşmasına Dayanan Yöntemler



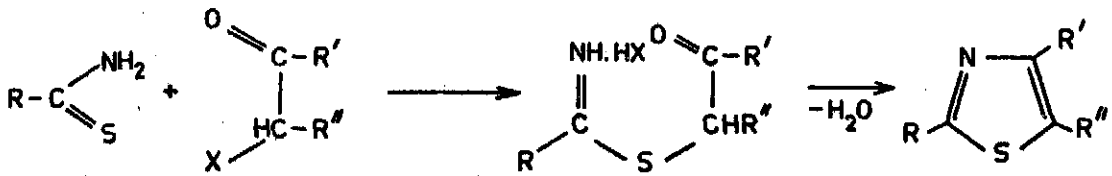
Tiyazol halkasının kapatılmasında en çok kullanılan ve bilinen iki yöntemi bu grupta toplayabiliriz.

Bu yöntemler;

- a)  $\alpha$ -Halokarbonil bileşiklerinin, tiyoamidlerle reaksiyonu,
- b)  $\alpha$ - Halokarbonil bileşiklerinin, metaltiyosiyanatlarla reaksiyonudur.

a)  $\alpha$ -Halokarbonil Bileşiklerinin, Tiyoamidlerle Reaksiyonu:

Kolay yürüyen ve çok kullanılan bu yöntemde  $\alpha$ -halo-keton veya  $\alpha$ -haloaldehidler, tiyoamidlerle reaksiyona girerek tiyazol türevlerini verirler. Bu reaksiyon *Hantzsch* yöntemi olarak bilinmektedir (46). Reaksiyonda, önce tiyoamidin



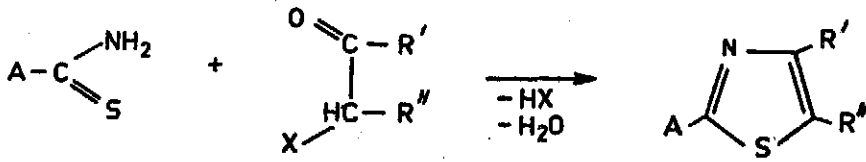
tautomerik şekli tiyolimid, kükürt üzerinden süstitüe olarak tiyolimidik estere dönüşür. Bu ara ürün su çıkışıyla siklize olarak tiyazol halkasını verir. Ara ürünün, düşük temperaturde kararlı olduğu ve bazı reaksiyonlarda R=-CH<sub>3</sub>, R'=-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R''=-H; R=-CH<sub>3</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R'=-CH<sub>2</sub>Cl, R''=-H izole edildiği bildirilmektedir (48-52).

*Hantzsch* yöntemi, uygun reaktanlar seçildiğinde çok yönlü kullanılabilir. Farklı tiyoamidlerden hareketle 2-pozisyonunda,  $\alpha$ -halokarbonil bileşiklerinde yapılacak değişikliklerle 4- ve 5-pozisyonunda istenilen süstitüentleri taşıyan çeşitli tiyazol türevleri sentez edilebilir.

2-Pozisyonunda süstitüent taşımayan tiyazoller, tiyoformamidin  $\alpha$ -haloketon veya  $\alpha$ -haloaldehidlerle reaksiyonundan elde edilir (52-58). Tiyoformamidin stabil olmaması bu

reaksiyonu zorlaştırmakta ve verimin düşük olmasına yol açmaktadır. Verimi yükseltmek amacıyla yapılan çalışmalarda, ortama fosfor pentasülfür eklendiğinde iyi sonuç alındığı belirtilmektedir (59,60).

2-Pozisyonunda alkil (51-53,61), aril (62-68) veya heterosiklik grup (31-33,69) bulunan tiyazollerin sentezinde formüle uygun tiyoamid seçilir. Reaksiyonda, tiyoamid yerine tiyoüre kullanılarak 2-amino (46,66,68,70); tiyoüretanla 2-alkoksi (71,72); tiyosemikarbazidle 2-hidrazino (73-75); monotiyokarbamik asid tuzlarıyla 2-hidroksi (76); ditiyokarbamik asid tuzlarıyla 2-merkpto (77-79); ditiyokarbamik asid esterleriyle 2-alkilmerkpto (79,80) tiyazoller oluşturulur.

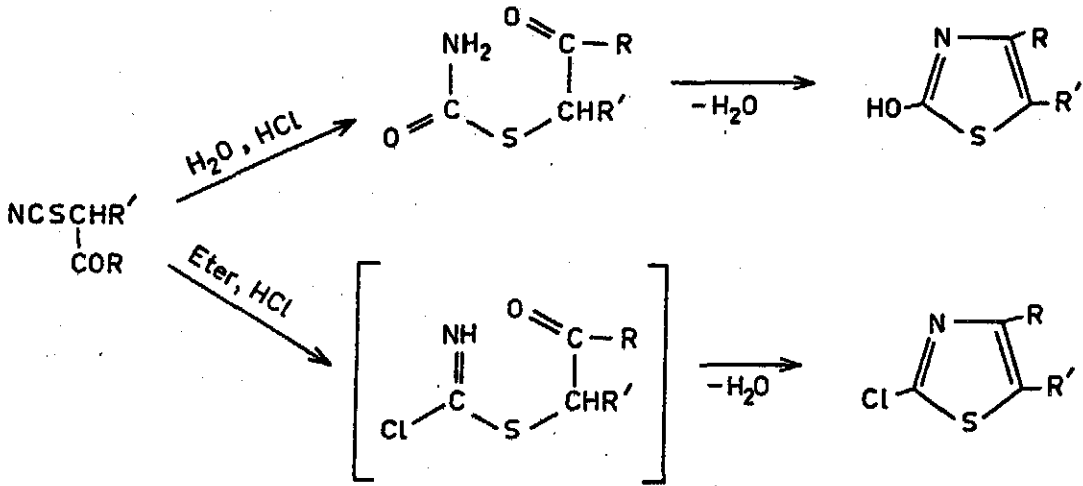


Farklı  $\alpha$ -haloaldehid veya  $\alpha$ -haloketonlardan hareketle 4- ve 5-pozisyonunda alkil (53-56,66,81,82), aril (69,78) sübstitüe aril (78,83-88), açıl (57,89,90), ester (53-56,91) ve heterosiklik (75,78,92) gruplar taşıyan tiyazol türevleri sentez edilmiştir.

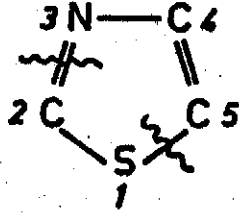
$\alpha$ -Haloaldehid veya  $\alpha$ -haloketon yerine  $\alpha$ -haloasid, bunların tuzları ve esterleri; ditiyokarbamik asid tuzları, tiyoamid ve tiyöüre ile reaksiyona sokularak 2-sübstitüe-4-hidroksitiazoller hazırlanmıştır (93-96).

b)  $\alpha$ -Halokarbonil Bileşiklerinin Metaltiyosiyanatlarla Reaksiyonu:

$\alpha$ -Haloketonlar, alkali veya toprak alkali metal tiyosiyanatlarıyla,  $\alpha$ -tiyosiyanoketonları verir. Bu bileşiklerin sulu ortamda hidroklorik asitle siklizasyonundan 2-hidroksitiazoller (45,71,76,97-100), gaz hidrojen klorürle doyurulmuş eter içinde siklizasyonundan 2-klorotiazoller oluşur (97-100).



## II. 1-5, 2-3 Bağlarının Oluşmasına Dayanan Yöntemler



Bu sentez yöntemleri daha çok 5-aminotiyazoller ve bazı 5-hidroksitiyazollerin elde edilmesinde önemlidir.

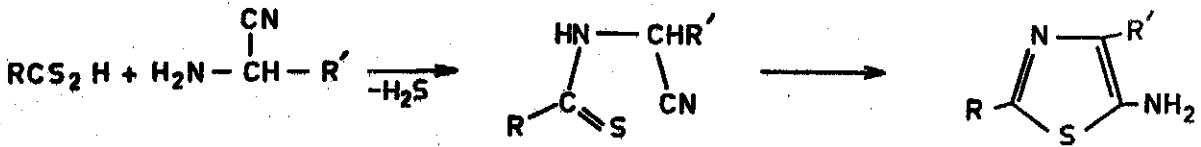
Yöntemler;

a)  $\alpha$ -Aminonitrillerin, isotiyosiyanat, karbon sülfür ve ditiyoasid türevleriyle reaksiyonları,

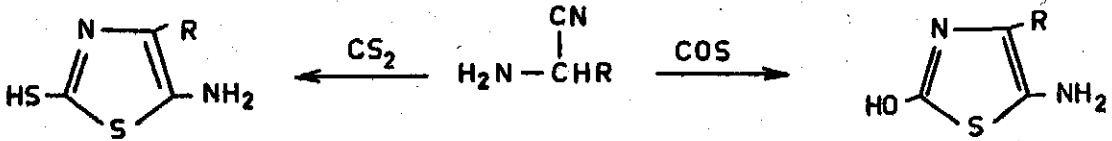
b)  $\alpha$ -Aminoamidlerin, karbon sülfürle reaksiyonları şeklindedir.

a)  $\alpha$ -Aminonitrillerin, Isotiyosiyanat, Karbon Sülfür ve Ditiyoasid Türevleriyle Reaksiyonları:

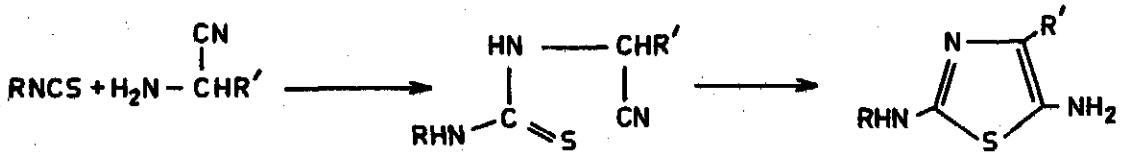
$\alpha$ -Aminonitriller, ditiyoasidler bu asidlerin tuz veya esterleriyle birleşerek 5-aminotiyazol yapısında bileşikler verirler (101,102).



Reaksiyonda, ditiyoasid türevleri yerine karbor sülfür kullanıldığında, 2-merkaptto-5-aminotiyazoller (103-105), karbon oksisülfürle 2-hidroksi-5-aminotiyazoller oluşur (106).

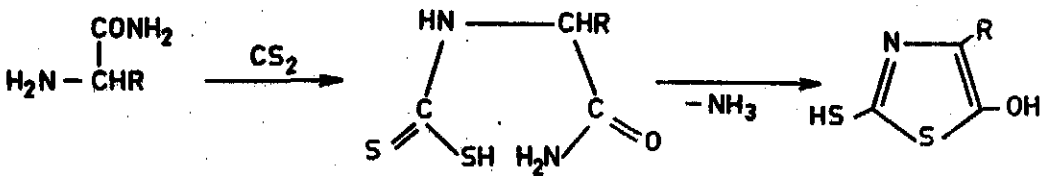


$\alpha$ -Aminonitrillerin, isotiyosiyanatlarla reaksiyonundan 5-amino-2-sübstitüeaminotiyazoller elde edilir. Literatürde metil, fenil, benzoil ve karbetoksi isotiyosiyanatların kullanılmasıyla çeşitli tiyazollerin sentezine ait kayıtlar vardır (102,107-109).



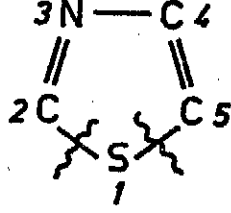
b)  $\alpha$ -Aminoamidlerin, Karbon Sülfürle Reaksiyonu:

$\alpha$ -Aminoamidler, karbon sülfürle ditiyokarbamik asidin tuzlarını verirler. Bu tuzların siklizasyonundan 2-merkaptto-5-hidroksitiyazoller elde edilir (103,110,111).

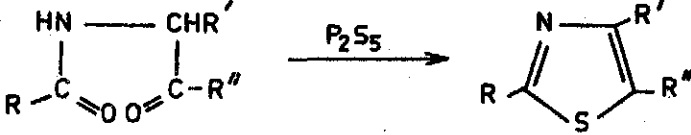




III. 1-5, 4-2 Bağlarının Oluşmasına Dayanan Yöntemler:



$\alpha$ -Amidokarbonil bileşikleri, fosfor pentasülfürle ısıtılarak tiyazol halkası kapatılır (112). Bu denklemde,



R, R' ve R'' yerine alkil, aril ve alkoksi grupları taşıyan tiyazol türevlerinin literatürde kayıtları vardır (113-115).

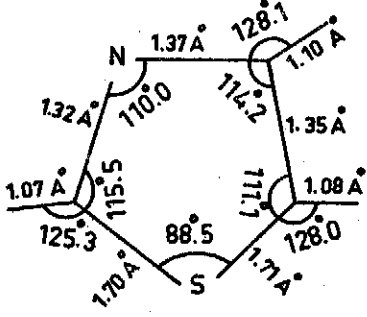
Ö z e l l i k l e r

Tiyazol, kokusu ve diğer fiziksel özellikleri bakımından piridine benzer bir bileşiktir. Tiyazol ve sübstitüe tiyazoller termostabil maddelerdir; 450-510°C nin üstünde dekompozisyona uğrarlar. Bu konuda yapılan çalışmalarda, termik stabilitenin molekül büyüdükçe arttığı, metil türevlerinin ve difenil eterik yapıda olanların stabilitelerinin azaldığı açıklanmıştır (116).

Tiyazol halkası, konjuge  $\pi$  elektron sistemi nedeniyle aromatik özelliktedir. Halkanın açılımları yerlerine bağlı

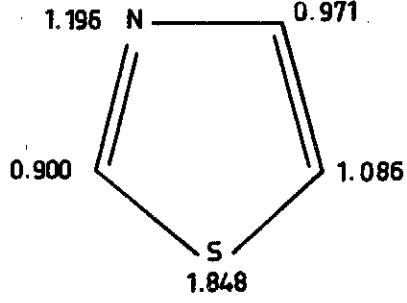
olarak farklılık gösterir  $\text{N}=\text{C}_2-\text{S} > \text{N}-\text{C}_4=\text{C}_5 > \text{C}_4=\text{C}_5-\text{S}$  (117).

Halka elektron yoğunluğu bakımından incelenirse, bu sıranın ters yönde olduğu görülür (118).



Tiyazol halkası

açı değerleri ve bağ uzunlukları

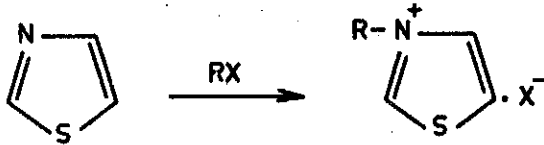


Tiyazol halkası

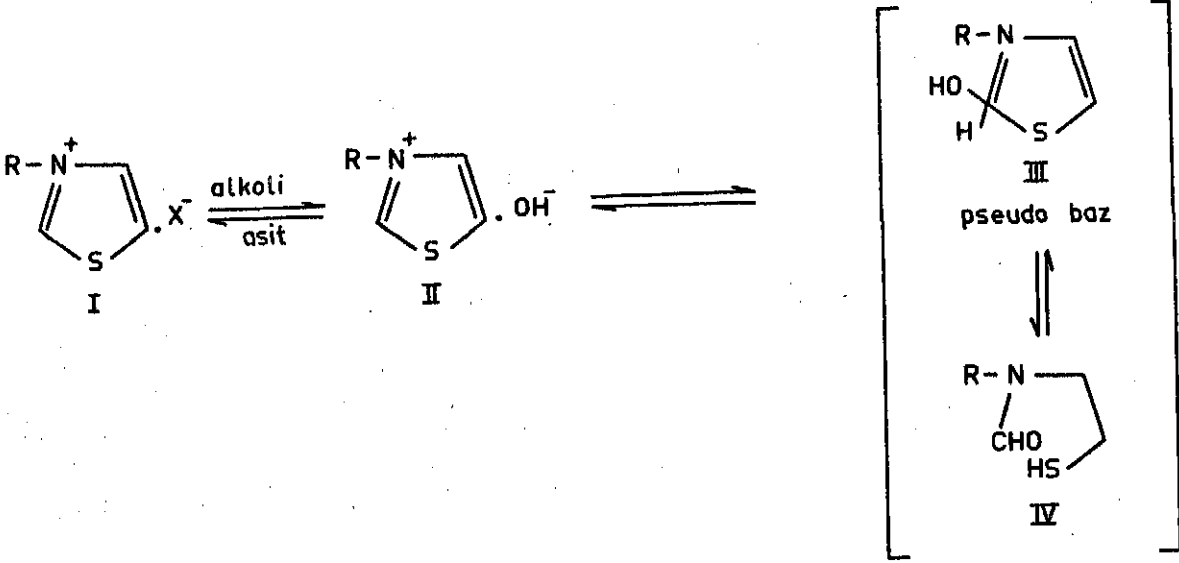
$\pi$  elektron yoğunlukları

Tiyazol halkası, yukarıda belirtilen özellikleri bakımından tiyofen halkasına benzerse de kimyasal reaksiyonlarıyla daha çok piridin halkasına yakınlık gösterir. Tiyazol (pKa 2,51), piridinden (pKa 5,2) daha zayıf bir bazdır. Piridin analoglarında olduğu gibi halkada bulunan azottan kuarterner amonyum tuzlarını verir. Aktif alkilleyici ajanlarla ısıtıldıklarında kolayca tiyazolyum tuzları oluşur (119).

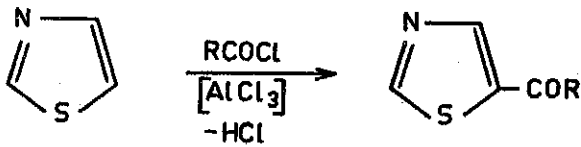
Tiyazolyum tuzları, piridinyum tuzlarında olduğu gibi alkali



ortamda pseudo baz haline geçer. Stabil olmayan pseudo baz, halkanın kısmen açılmasıyla stabil hale (IV) dönüşür; bu ürünler ortamda denge halindedir (52,120).



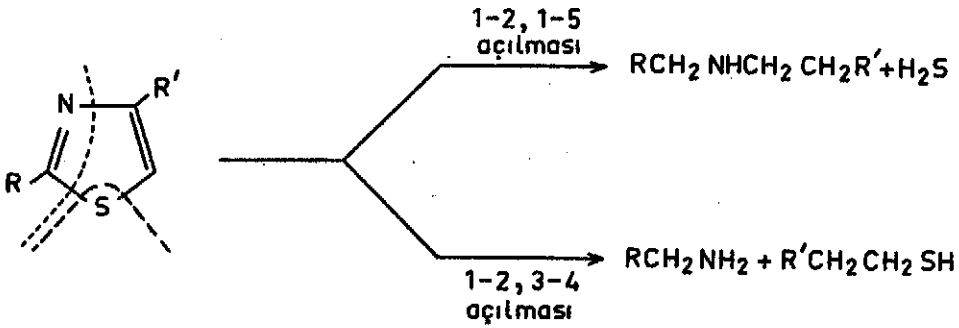
Tiyazol halkasına elektrofilik, nükleofilik ve radikalik süstitüsyon yapılabilir. Tiyazol halkasında elektrofilik süstitüsyon önce 5 sonra 4 No.lu karbon atomundan olur. Halkada, halkayı aktive eden amino ve hidroksil grubu gibi süstitüentlerin bulunuşu, elektrofilik süstitüsyonu kolaylaştırır (121,122). Tiyazol halkasının, Friedel-Crafts açilasyonuyla 5-tiyazolil ketonlar elde edilir (123,124). Halkaya nükleofilik süstitüsyon öncelikle 2 No.lu karbon ato-



mundan olur. Tiyazol, sodamidle 2-amino (125), fenil lityumla 2-lityumtiyazolu verir (126); 2-pozisyonu kapalı ise 5-lit-

yum deriveleri oluşur (121). Tiyazoller, radikalik alkilasyonla alkilenir. Tiyazolden dimetil sülfoksitle hidrojen peroksidli ortamda 2-metiltiyazol olduğu bildirilmektedir (127). Gaz fazında, halojenlerle 2-halotiyazol türevleri elde edilir (128).

Tiyazoller, nitrik asid ve potasyum permanganat gibi oksidan ajanlarla halka açılması şeklinde oksidasyona uğrarlar (121). Redüktör ajanlara oldukça dayanıklı bileşiklerdir. Asid ortamda metallere redüklenemezler. Redüktif halka açılmaları, sıvı amonyak veya etanollü ortamda sodyum ile yapılmıştır. Sonuçta 1-2, 1-5 bağlarının açılmasından hidrojen sülfür yanında sekonder amin türevi, 1-2, 3-4 bağlarının açılmasından merkaptan ve primer amin türevleri oluşmaktadır. (129-131).



Araştırmacılar, tiyazol halkasının UV spektrumunda 207 ve 235 nm civarında bandlar görüldüğünü belirtmektedir (132-134). Bilindiği gibi halkaya bağlanacak kromofor ve oksokrom gruplar, bu absorpsiyon bandlarında batokromik kaymaya neden olacaktır. Yapılan araştırmalarda halkaya sübtitüe olan fenil (132,133,135) benzil (101,135), karbetoksi (76,101), alkil (133-135) ve amino (101,135) gibi grupların

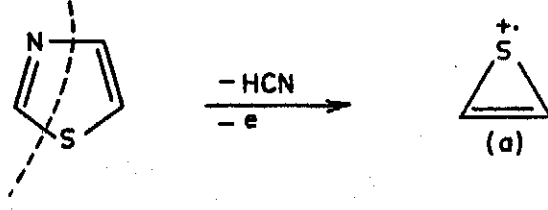
batokromik kayma değerleri saptanmıştır. Bu çalışmalarda halkadaki sübstitüentlerin yerlerine bağlı olarak farklı dalga boylarında absorpsiyon verdiği açıklanmaktadır. Örneğin; 4-feniltiyazol 252 nm de, 5-feniltiyazol 275 nm de ve 2-feniltiyazol 285 nm de absorpsiyon vermektedir (133,135). Görüldüğü gibi feniltiyazollerde konjugasyon azalması nedeniyle, batokromik kayma 2- > 5- > 4- sırasını izler, Konjugasyon arttıkça batokromik kaymanın da artacağı bilinmektedir. Örneğin; 4,5-difeniltiyazol 280 nm de, 2,4-difeniltiyazol 310 nm de ve 2,5-difeniltiyazol 318 nm de absorpsiyon yapmakta, 2,4,5-trifeniltiyazolde bu değer 320 nm ye kadar yükselmektedir. Bunun yanında trifeniltiyazollerin 243 nm de absorpsiyon bandı verdiği açıklanmaktadır (133). Alkiltiyazoller üzerinde yapılan araştırmalarda, metiltiyazollerin 10 nm civarında batokromik kayma yaptığı ve en az kaymanın 2-metil grubunda olduğu belirtilmektedir. Metiltiyazollerde batokromik kayma 2- > 5- > 4- sırasını izler. Dimetiltiyazol türevlerinde de difeniltiyazollerde olduğu gibi en az batokromik kayma yapan 4,5-dimetiltiyazollerdir (133).

Tiyazol türevlerinin IR spektrumlarında başlıca iki banda dikkati çeken araştırmacılar, "Tiyazol I" bandı olarak isimlendirilen  $1634-1570 \text{ cm}^{-1}$  ve "Tiyazol II" bandı olarak isimlendirilen  $1538-1493 \text{ cm}^{-1}$  arasındaki piklerin karakteristik olduklarını açıklamışlardır (136). Taurins ve arkadaşları sbstitetiyazollerin 1610, 1520 ve  $1307 \text{ cm}^{-1}$  de band verdiğini ortaya koymışlardır (137). Rao ve Venkatarghavan

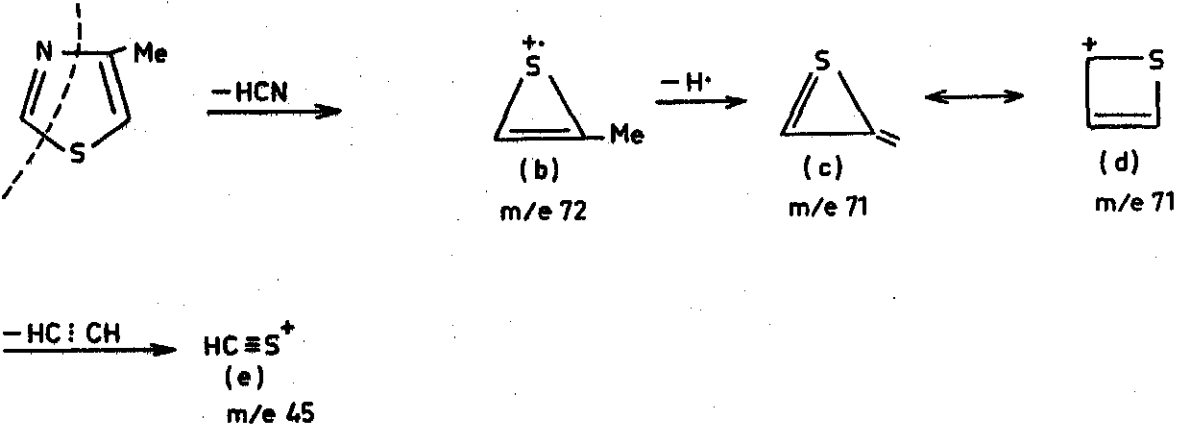
1615, 1485 ve 1385  $\text{cm}^{-1}$  de "Ring skeletal"; 1320, 1240, 1120, 1075, 1040 ve 935  $\text{cm}^{-1}$  de "Ring breathing" ve C-H düzlem içi deformasyon; 880, 860, 800 ve 720  $\text{cm}^{-1}$  de C-H düzlem dışı deformasyon piklerini belirtmişlerdir (138). Ester grubu taşıyan tiyazollerin, 1735-1715  $\text{cm}^{-1}$  arasında pik verdiği literatürde kayıtlıdır (136).

Tiyazol halkasının NMR spektrumunda kimyasal kayma değerleri, karbon tetraklorür içinde  $H_{(2)}$   $\tau$  1.23,  $H_{(4)}$   $\tau$  2.14 ve  $H_{(5)}$   $\tau$  2.73 olarak saptanmıştır (139-142). 4-metil-tiyazolün  $H_{(2)}$   $\tau$  1.50;  $H_{(5)}$   $\tau$  3.26 ve metil protonlarının  $\tau$  7.55 de pik verdiği bildirilmektedir (141).  $\text{CDCl}_3$  içinde alınan 4,5-difenil-tiyazolün NMR spektrumunda, fenil halkalarına ait o-protonların  $\tau$  2.13, m- ve p- protonların  $\tau$  2.77 ve tiyazol halkasına ait  $H_{(2)}$  nin  $\tau$  1.10 da pik verdiği belirtilmektedir (127). Fenil halkasının p-pozisyona metoksi grubu bağlandığında örneğin; 4-(p-metoksifenil) tiyazolde o-protonlarının  $\tau$  3.04 ve 2.88, m-protonlarının  $\tau$  2.12 ve 1.97, tiyazol halkasına ait  $H_{(2)}$  nin  $\tau$  1.07 ve  $H_{(5)}$  in  $\tau$  2.55 de görüldüğü açıklanmaktadır (133).

Tiyazol halkasının kütle spektrumu üzerinde Clarke ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (143) tiyazol, 4-metil-tiyazol ve 2,4-dimetil-tiyazolün molekül iyon pikine ek olarak 1-2 ile 3-4 bağlarından yarılmasıyla oluşan ve kükürt içeren kütle (tiiren iyon-radikali m/e 58) ait piki vereceği belirtilmektedir. 2,4 Dimetil-tiyazol ve 4-metil-tiyazolün metiltiiren iyon-radikali (m/e 72) ve bunun bir hidrojen



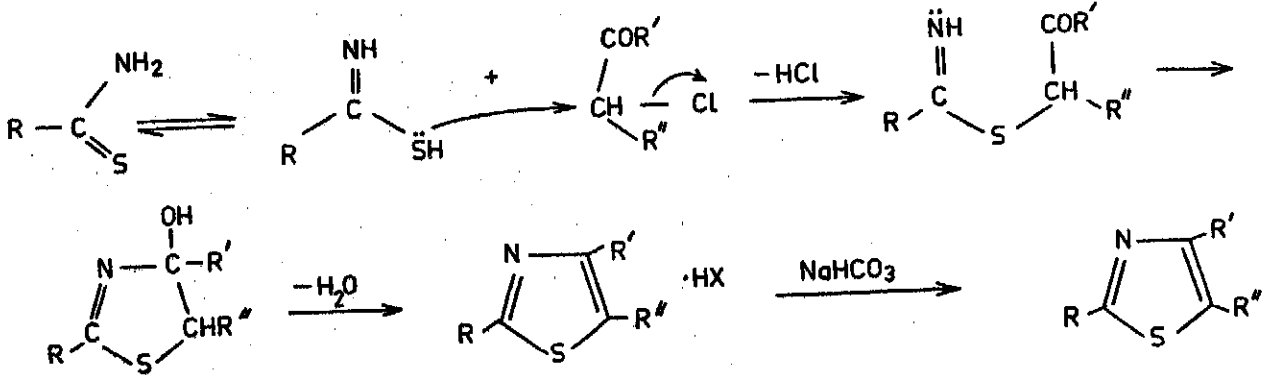
eksiği olan tietenil katyonunu (m/e 71) verdiği kanıtlanmıştır. Bu maddelerin spektrumlarında, tiyoformil katyonuna (m/e 45) ait pikin olduğu açıklanmaktadır. Aynı çalışmada



belirlendiği gibi ester grubu içeren tiyazol türevlerinde, ilk kırılan ester grubudur. Örneğin; 4-metil-2-karbetoksitiyazolde, etoksi radikalinin ayrılmasıyla meydana gelen fragmandan (m/e 126), karbon monoksit kaybıyla oluşan kütle (m/e 99) görülmektedir. Arta kalan 4-metiltiyazol de yukardaki şemaya uygun bir parçalanma gösterir (143).

TEORİK KISIM

Bu çalışmada Etiyonamid ve Protiyonamid,  $\alpha$ -halokarbonil bileşikleri ile etanollü ortamda ısıtılarak çeşitli trisübstitüetiyazoller hazırlanmıştır.



Reaksiyonda, genel bilgiler kısmında sözü edildiği gibi tiyoamidin tautomerik şekli olan tiyolimid, önce kükürt üzerinden sübstitüe olur. Ürün, enol şekli üzerinden su kaybederek tiyazol halkası kapanır (144). Çıkan haloasid maddeyle tuz yapar. Çalışmalarımızda tiyazolyum tuzları, sodyum bikarbonatla baz haline dönüştürülmüştür.

Maddelerin saflık kontrolleri, önce ince tabaka kromatografisinde, ilkel maddelerle karşılaştırmalı olarak yapılmış, lekelerin saptanmasında UV ışıktan ve Dragendoff (145). potasyum ferrisiyanür-ferri klorür (146) ve 2,4-dinitrofenilhidrazin (147) çözeltilerinden yararlanılmıştır.

UV ışında 4,5-difenil bileşikleri mavi, 4,5-di(p-metoksifenil) bileşikleri, sarı, 4-metil-5-karbetoksi bileşikleri, mor fluoresan göstermiş, 4-metil-5-asetil bileşikleri nonfluoresan lekeler halinde görülmüştür.



Dragendorff reaktifi ile bütün maddeler ve ilkel madde olarak kullanılan tiyoamidler, karakteristik tuğla renginde izlenmiştir. Bu renklenmenin iyodobizmutat kompleksinden oluştuğu düşünülmektedir. Karbonil bileşikleri renk vermemişlerdir.

Potasyum ferrisiyanür-ferri klorür çözeltisi, maddelerimiz ve ilkel maddelerle mavi renkte lekeler vermiştir. İyonize ferri iyonlarının, ferro haline indirgenmesi ve ferrosferrisiyanür oluşmasının renklenme nedeni olduğu düşünülmektedir.

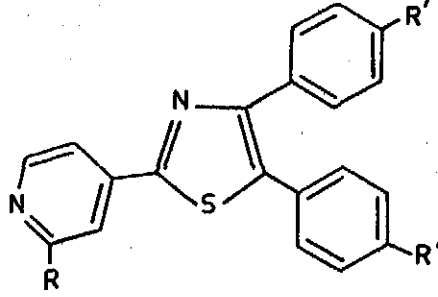
2,4-Dinitrofenilhidrazinle madde VII ve VIII ile  $\alpha$ -halokarbonil bileşiklerinin verdiği sarı renk, dinitrofenilhidrazondan gelmektedir.

Sentezi yapılan maddelerin, UV, IR, NMR spektrumları ve elemanter analiz sonuçları, yapılarını kanıtlamaktadır. Ancak bileşiklerimizde taşıdıkları değişik sübstitüentlere bağlı olarak farklılıklar görülmektedir. Bu nedenle ileri konularda ayrı ayrı gruplandırılarak tartışılacaktır.

2- Sübstitüe piridil-4,5-difeniltiyazoller

ve

2- Sübstitüe piridil-4,5-di(p-metoksifenil) tiyazoller.



Madde	R	R'
I	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H
II	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-H
III	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-OCH <sub>3</sub>
IV	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-OCH <sub>3</sub>

Bu gruptaki maddeler Etiyonamid ve Protiyonamid'in, desil klorür veya  $\alpha$ -klorodesoksianizoinle reaksiyonundan elde edilmiştir.

Madde I ve II nin UV spektrumlarında 209-211 nm ve 337-338 nm de maksimum absorpsiyon, 240 nm de ise omuz görülmektedir. 209-211 nm civarındaki bandın, konjuge çift bağ sisteminden gelen "end absorption" olduğu düşünülmektedir. 240 nm de görülen omuz, literatürde aril tiyazoller için özel olarak verilen banda uymaktadır (133). 337-338 nm civarında görülen bandın ise aromatik ve heterosiklik halkaların çift bağ sisteminden ileri geldiği söylenebilir. Ancak yapıda ileri derecedeki konjugasyon, basit yapılarda 235 nm civarında görülen bandın batokromik kaymasına neden olmuştur.

Madde III ve IV ün spektrumlarında da 210 ve 240 nm de absopsiyon görülür. Ancak madde I ve II de omuz halinde gözlenen 240 nm deki absorpsiyon, burada belirgin bandlar halini almıştır. Yine Madde I ve II de 337-338 nm de gördüğümüz band, fenil halkalarına metoksi grubu eklenmesi sonucu batokromik kayma ile 356 nm ye gelmiştir.

Maddelerin IR spektrumlarında 2950-2850  $\text{cm}^{-1}$  arasında C-H gerilim, 1601-1400  $\text{cm}^{-1}$  arasında ise aromatik ve heterosiklik halkaların C=C ve C=N gerilim pikleri görülmektedir. Madde I ve II nin spektrumlarında 760 ve 695  $\text{cm}^{-1}$  de benzen halkasının monosübstitüsüyonu, 820  $\text{cm}^{-1}$  de Madde III ve IV ün p-disübstitüsüyonunu belirleyen pikler gözlenmiştir. Madde III ve IV ayrıca 1250, 1175 ve 1030  $\text{cm}^{-1}$  de metoksifenil gerilim piklerini içermektedir(148). Spektrumlarda aromatik ve heterosiklik halkalara ait karakteristik piklerin aynı bölgelerde yer alması bunlar hakkında kesin bir tanımlama yapılmasını olanaksız hale getirmektedir (149-152).

Maddelerin NMR spektrumları yapılarını kanıtlayıcı niteliktedir. Spektrumlarda piridin halkası ve bu halkaya bağlı etil veya propil grupları, benzen halka hidrojenlerine, Madde III ve IV de bunlara ek olarak metoksi hidrojenlerine ait pikler beklenir. Pikler beklenen sahalarda olup, kuralara uygun yarıma şekilleri göstermektedir. Bu grup maddelerde  $\tau$  1.48 de piridin halkasının 6 numaralı protonuna ait pik, 5 numaralı protonla etkileşmesi nedeniyle integrasyon değeri (1H) olan dublet halinde görülmektedir.

Madde I in spektrumunda  $\tau$  2.20-2.45 arasında bir seri pik görülmektedir. Bunları piridin halkasının 3 ve 5 numaralı protonları ile 4-fenil grubunun o-protonları olarak yorumladık.  $\tau$  2.60 da 4-fenil grubunun m-, 5-fenil grubunun m- ile o-protonlarına ait (6H);  $\tau$  2.70 de fenil gruplarının p-protonlarına ait (2H) pikler olduğu düşünülmektedir. Etil grubunun metilen protonları,  $\tau$  7.15 de integrasyon değeri (2H) a eşit ve kuartet;  $\tau$  8.70 de metil protonları, (3H) integral değerinde triplet halinde gözlenmektedir.

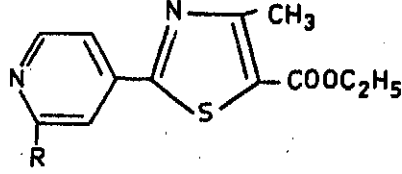
Madde II nin spektrumunda, Madde I deki ana yapıya uygunluk saptanmıştır. Ayrıca  $\tau$  7.15 de propil grubunun halkaya komşu metilen protonları triplet (2H),  $\tau$  8.15 de metile komşu metilen protonları multipler (2H) ve  $\tau$  9.05 de metil protonları triplet (3H) halinde izlenmektedir.

Madde III ve IV ün spektrumlarında da ana yapıyı belirleyen ve yukarıda sözü edilen pikler bulunmaktadır. Ancak benzen halkalarının protonlarına ait piklerde, p-pozisyonuna metoksi grubunun bağlanmasıyla bazı değişimler olmuştur.

$\tau$  2.35 ve 2.60 da fenil halkaları m-protonlarının,  $\tau$  3.10 ve  $\tau$  3.25 de o-protonlarının ayrı ayrı dubletler halinde;  $\tau$  2.35 ve  $\tau$  2.70 de piridin halkası 3 ve 5 numaralı protonlarının belirlendiği düşünülmektedir. Ayrıca  $\tau$  6.20 de metoksi protonlarına ait pik (6H) integral değerinde görülmektedir.

Maddelerin elementer analiz sonuçları da yapılarını kanıtlamaktadır.

2- Sübstitüe piridil-4-metil-5-karbetoksitiyazoller



<u>Madde</u>	<u>R</u>
V	- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
VI	- C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>

Bu gruptaki maddeler, Etiyonamid ve Protiyonamid-  
in, etil  $\alpha$ -bromoasetoasetatla reaksiyonundan elde edil-  
miştir.

Maddelerin UV spektrumlarında  $\lambda_{\text{maks}}$  207, 256, 264  
ve 308 nm olup 222 nm de omuz görülür. Bu bandlardan 207 nm  
civarında olan, yine konjuge çifte bağ sistemine ait "end  
absorption" dır. 222 nm deki omuz muhtemelen sistemin  $\alpha, \beta$ -  
doymamış karbonil kromoforu taşımamasından ileri gelmektedir.  
256 ve 264 nm deki bandların ise C=O grubu  $\pi \rightarrow \pi^*$   
geçişinden ileri gelmesi mümkündür. 308 nm civarındaki band  
daha önceki maddelerimizde olduğu gibi piridin ve tiyazol  
halkalarındaki konjuge çifte bağ sisteminin absorpsiyonundan-  
dır. Önceki maddelerden farklı olarak, molekülde benzen hal-  
kalarının bulunmayışı hipsokromik kaymaya neden olmuştur.

Maddelerin IR spektrumlarında 2960, 2860  $\text{cm}^{-1}$  civa-  
rında C-H, 1601-1400  $\text{cm}^{-1}$  civarında ise heterosiklik halka-  
ların C=C ve C=N gerilim pikleri bulunmaktadır. Ayrıca 1715  
 $\text{cm}^{-1}$  de ester grubunun C=O, 1250 ve 1090  $\text{cm}^{-1}$  de ise C-O ge-

rilim pikleri görülmektedir.  $1370 \text{ cm}^{-1}$  deki pikin, metiltiyazol için  $1375-1385 \text{ cm}^{-1}$  civarında verilen (137) karakteristik pik olduğu söylenebilir.

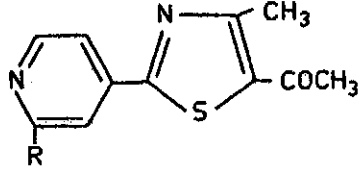
Maddelerin NMR spektrumlarında ana yapıyı belirleyen piklere ek olarak tiyazol halkasındaki metil ve ester grubu protonlarına ait piklerin görülmesi beklenir. Madde V ve VI'nin spektrumlarında  $\tau$  1.48 de piridin halkasının 6 numaralı,  $\tau$  2.15 ve 2.25 de 3 ile 5 numaralı protonları;  $\tau$  5.55 de ester grubunun metilen protonları uygun yarıma ve integrasyon değerlerinde görülmektedir.

Madde V in spektrumunda  $\tau$  7.20 de tiyazol halkası metil grubuna ait singlet,  $\tau$  7.10 da piridin halkasındaki etil grubunun metilen protonlarına ait kuartetle çakışmıştır. Ester grubunun,  $\tau$  8.65 de görülen metil protonlarına ait triplet ile  $\tau$  8.70 de piridindeki etil grubunun metil protonlarına ait tripletin çakıştığı gözlenmektedir.

Madde VI'nin spektrumunda  $\tau$  7.20 deki tiyazol halkası metil protonlarına ait singlet,  $\tau$  7.15 de propil grubunun halkaya komşu metilen protonlarına ait tripletle çakışmıştır. Ayrıca  $\tau$  8.20 de propil grubunun, metile komşu metilen;  $\tau$  8.65 de ester grubunun metil ve  $\tau$  9.05 de propil grubu metil protonlarına ait pikler, uygun integrasyon değerleri ve yarıma göstermektedir.

Maddelerin elemanter analiz sonuçları yapılarını kanıtlamaktadır.

2- Sübstitüe piridil-4-metil-5-asetiltiyazoller



<u>Madde</u>	<u>R</u>
<u>VII</u>	- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<u>VIII</u>	- C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>

Etiyonamid ve Prötiyonamide 3-bromo-2,4-pentandion etkisi ile hazırladığımız bu maddelerin de elemanter analiz ve spektral karakterleri yapılarını kanıtlayıcı niteliktedir.

Maddelerin UV spektrumlarında  $\lambda_{\text{maks}}$  214-216, 228 ve 314 nm dir. Bu bandlardan 214-216 nm civarındaki konjuge çiftte bağ sistemi "end absorption" bandı, 228 nm deki  $\alpha, \beta$  -doymamış karbonil kromoforunun absorpsiyonu, 248-260 nm arasındaki bandın ise C=O grubu  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçişinden ileri gelmesi mümkündür. Bu bandın  $\epsilon$  değerinin küçük olması da bu görüşümüzü kuvvetlendirmektedir. 314 nm deki band ise daha önceki maddelerimizde belirtildiği gibi tiyazol ve piridin halkaları çift bağ sisteminin absorpsiyonundan olduğu söylenebilir.

Maddelerin IR spektrumlarında önceki maddelerde sözü edilen bölgelerde C-H, C=C ve C=N gerilim pikleri bulunmaktadır. Ayrıca  $1650 \text{ cm}^{-1}$  de asetil grubu C=O gerilim piki görülmektedir.  $1375 \text{ cm}^{-1}$  deki pikin, metil tiyazoller için  $1375-1385 \text{ cm}^{-1}$  civarında belirtilen (137) karakteristik pik olduğu

söylenbilir. Yalnız bu grup maddelerde görülen fakat diğer maddelerde raslanmayan  $1355 \text{ cm}^{-1}$  deki pikin,  $1360 \text{ cm}^{-1}$  de asetil grubunun C-H gerilimine ait beklenen pik olduğu düşünülmektedir(153).

Maddelerin NMR spektrumlarında ana yapıyı belirleyen pikler yanında tiyazol halkasındaki metil ve asetil gruplarına ait protonları görmemiz beklenir. Gerçekte de  $\tau$  7.50 de asetil protonları, uygun yarıлма ve integrasyon değerinde pik vermektedir. Madde VII nin spektrumunda Madde V de olduğu gibi  $\tau$  7.25 de tiyazol halkası metil singleti,  $\tau$  7.10 da piridin halkasındaki etil grubunun metilen protonlarına ait kuartetle çakışmaktadır. Diğer maddelerde olduğu gibi,  $\tau$  8.65 de piridin halkasındaki etil grubunun metil protonları yer almaktadır. Madde VIII in spektrumunda ise Madde VI da olduğu gibi  $\tau$  7.25 civarında 4-metil grubuna ait singlet,  $\tau$  7.15 de propil grubunun halkaya komşu metilen protonları tripletiyle çakışmış olarak görülmektedir. Piridin halkasında bulunan propil grubunun  $\tau$  8.20 de metile komşu metilen multiyeti ve  $\tau$  9.05 de propil grubu metil protonlarına ait triplet bulunmaktadır.

Maddelerin elementer analiz sonuçları yapılarını kanıtlamaktadır.



## DENEYSEL KISIM

### Sentez Çalışmaları

$\alpha$ -Halokarbonil Bileşikleri: Sentez ilkel maddesi olarak kullanılan desil klorür, Ward (155) tekniğine göre benzoinin piridinli ortamda soğukta;  $\alpha$ -klorodezoksianizoin ise Henne ve Bruylants (156) tekniğine göre anizoinin, benzenli ortamda 50° de tiyonil klorürle reaksiyonundan elde edilmiştir. Etil  $\alpha$ -bromoasetoasetat ve 3-bromo-2,4-pentandion Brühl (157) tekniğine göre karbonil bileşiklerinin sodyum hidroksitteki çözeltisine, soğukta metanollü brom çözeltisi ilâve edilerek hazırlanmıştır.

Tiyazoller: 0.01 Mol. Tiyoamid ve 0.01 Mol.  $\alpha$ -halokarbonil bileşiğinin 100 ml etanoldeki çözeltisi su banyosunda geri çeviren soğutucu altında, sık sık karıştırılarak 4 saat ısıtılmıştır. Soğuduktan sonra çöken kısım süzülüp, süzüntü yoğulaştırılmış ve tekrar soğumaya bırakılmıştır. Oluşan çökelti, ilk alınan çökelti ile birleştirilmiş, oda temperaturünde kurutulduktan sonra suyla süspande edilip sodyum bikarbonatla alkalilendirilmiştir. Çökelti süzülüp suyla yıkandıktan sonra seyreltik etanolden kristallendirilerek temizlenmiştir.

## K r o m a t o g r a f i k   K o n t r o l l a r

İnce tabaka kromatografisi ile yapılan çalışmalarda, sentez edilen maddeler, sentez ilkel maddeleriyle karşılaştırılmıştır. Adsorban olarak Silika jel MN 254-366 (Macherey u-Nagel) kullanılmıştır. Adsorbanla 0.25 mm kalınlıkta kaplanmış plâklar, 120° de 20 dakika ısıtılarak aktive edilmiştir. Rf değerleri 25° de saptanmış olup, aşağıda belirtilen beş solvan sistemi kullanılmıştır.

S-1: n-Hekzan-Aseton (55:15)

S-2: Etil asetat-n-Hekzan (50:50)

S-3: Etil asetat-Diklorometan (50:50)

S-4: n-Hekzan-Etilmetilketon-Diklorometan (50:30:20)

S-5: n-Hekzan-Etilmetilketon-Etil asetat (80:20:20)

Lekeler UV ışını, Dragendorff reaktifi (144), Potasyum ferrisiyanür-Ferri klorür reaktifi (145) ve 2,4-Dinitrofenilhidrazin reaktifi (146) ile saptanmıştır.

UV ışında 254 nm ve 350 nm de madde I ve II mavi, Madde III ve IV sarı, Madde V ve VI mor fluoresan lekeler, Madde VII ile VIII tiyoamidler ve  $\alpha$ -halokarbonil bileşikleri nonfluoresan lekeler halinde gözlenmiştir.

Dragendorff reaktifi ile, sentezleri yapılan maddeler ve tiyoamidler tuğla kırmızısı renkte belirlenmiştir.

2,4-Dinitrofenilhidrazin reaktifi ile  $\alpha$ -halokarbonil

bileşikleri ve Madde VII ile VIII koyu sarı renk vermişlerdir.

Potasyum ferrisiyanür-Ferriklorür reaktifi ile tiyamidler,  $\alpha$ -halokarbonil bileşikleri ve maddelerimiz mavi renkte lekeler halinde belirlenmiştir.

### S p e k t r o m e t r i k K o n t r o l l a r

UV Spektrumu: Maddelerin spektrumları 100 ml. metanolde 2 mg madde içeren çözeltileri hazırlanarak, 1 cm lik kuvars küvetlerde, PYE Unicam SP 1700 spektrofotometresinde alınmış, spektrumlar otomatik kaydedici ile çizilmiştir.

IR Spektrumu: Spektrumların alınmasında KBr disk yöntemi uygulanmış, yaklaşık olarak %1 madde taşıyan madde-KBr karışımı ile 10 t/cm<sup>2</sup> basınçta hazırlanmış disklerle Perkin Elmer Model 457 Spektrofotometresinde çalışılmıştır. Spektrumlar, standart olarak kullanılan Polistiren film spektrumuna göre düzeltilmiştir.

NMR Spektrumu: Maddelerin spektrumları, karbon tetraklorürdeki çözeltileri hazırlanarak Varian H 60 T spektrometresinde alınmıştır. Spektrumlar  $\tau$  skalasında değerlendirilmiştir.

### E l e m a n t e r A n a l i z

Maddelerimizin C,H,N,S analizleri Almanya'da "Beller Microanalytisches Laboratorium" da yaptırılmıştır.

2-(2'-Etil-4'-piridil)-4,5-difeniltiyazol (I)

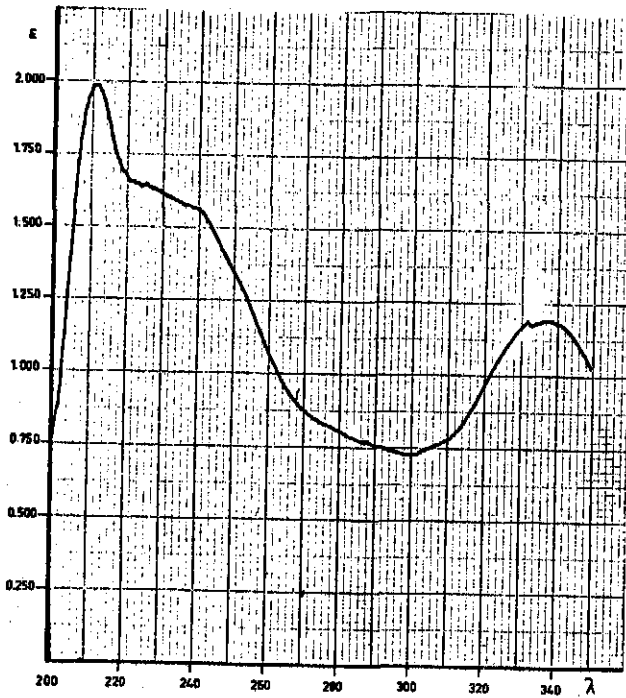
2.30 g (0.01 Mol.) Desil klorür ve 1.66 g (0.01 Mol.) Etiyonamid'in reaksiyonu ile elde edilmiştir. Verim: 2.07 g (%63.3).

Beyaz renkte kristalize bir maddedir. e.d.66°.

Suda çözünmez; metanol, etanol, aseton, eter, kloroform ve benzende çözünür.

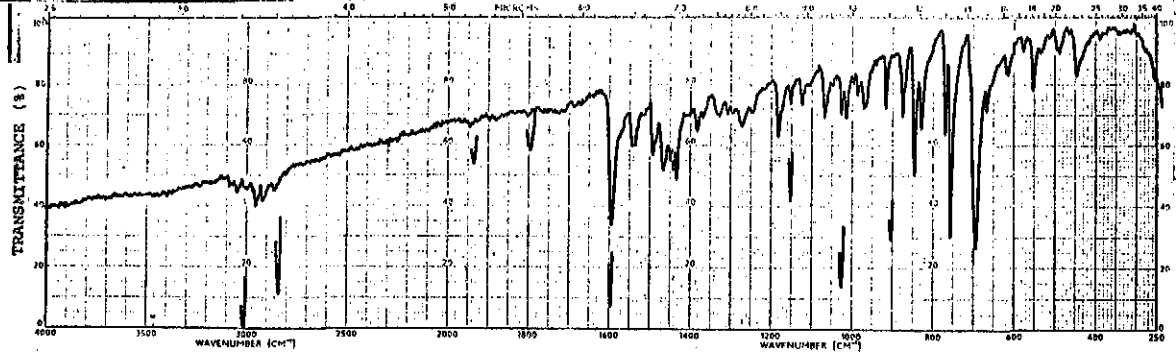
İnce tabaka kromatografisinde S-2 sisteminde Rf: 0.67; S-5 sisteminde Rf: 0.48 dir.

Maddenin UV spektrumunda  $\lambda_{\text{MeOH}}^{\text{maks}}$  211 nm ( $\epsilon$  33640) ve 337 nm ( $\epsilon$  12540) dir. Ayrıca 240 nm ( $\epsilon$  26420) de omuz görülür (Spektrum I-1).



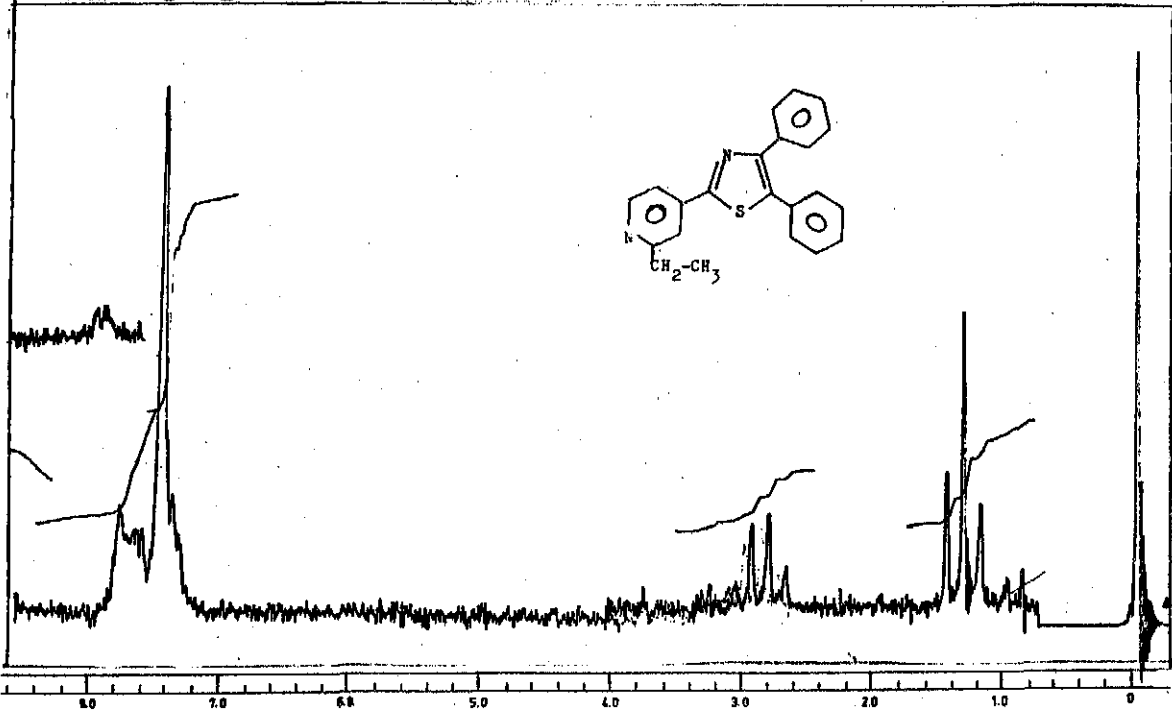
Spektrum I-1. Madde I UV Spektrumu

Maddenin IR spektrumunda 2950, 2910, 2860  $\text{cm}^{-1}$  de (C-H gerilim); 1601, 1500, 1470, 1435,  $\text{cm}^{-1}$  de aromatik ve heterosiklik halkaların C=C ile C=N gerilim; 760 ve 695  $\text{cm}^{-1}$  de monosübstitüebenzen pikleri görülmektedir (Spektrum I-2).



Spektrum I-2. Madde I IR Spektrumu

Maddenin NMR spektrumunda  $\tau$  1.48 de piridin halkasının 6 numaralı protonu (dublet, 1H);  $\tau$  2.20-2.45 arasında piridin halkasının 3 ve 5 ile muhtemelen 4-fenil grubunun o-protonları; (toplam, 4H);  $\tau$  2.60 da 4-fenil grubunun m-, 5-fenil grubunun o- ve m- protonları (toplam, 6H);  $\tau$  2.70 de fenil gruplarının p-protonları (2H);  $\tau$  7.15 de  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ - (kuartet, 2H);  $\tau$  8.70  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ - (triplet, 3H) görülmektedir (Spektrum I-3).



Spektrum I-3. Madde I NMR Spektrumu

Analiz:  $C_{22}H_{18}N_2S$  formülü için

Hesaplanan: C, 77.15; H, 5.29; N, 8.17; S, 9.36.

Bulunan : C, 77.26; H, 5.32; N, 8.10; S, 9.26.

2-(2'-Propil-4'-piridil)-4,5-difeniltiyazol (II)

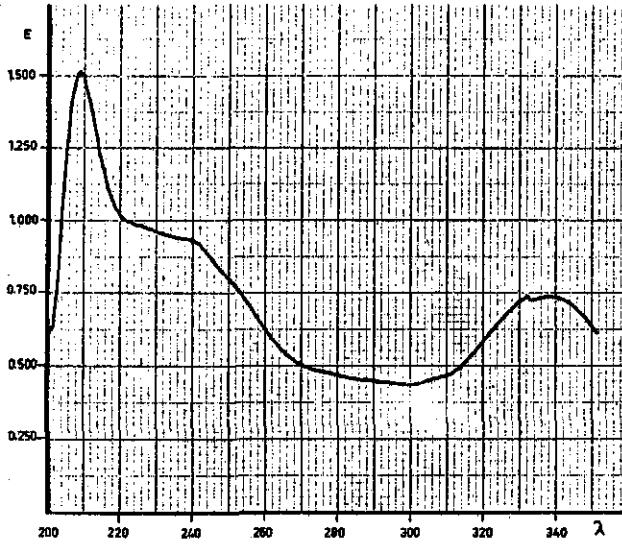
2.30 g (0.01 Mol.) Desil klorür ve 1.80 g (0.01 Mol.) Protiyonamid'in reaksiyonu ile elde edilmiştir. Verim: 2.10 g (%59).

Beyaz renkte kristalize bir maddedir. e.d. 112°.

Suda çözünmez; metanol, etonal, aseton, eter kloroform ve benzende çözünür.

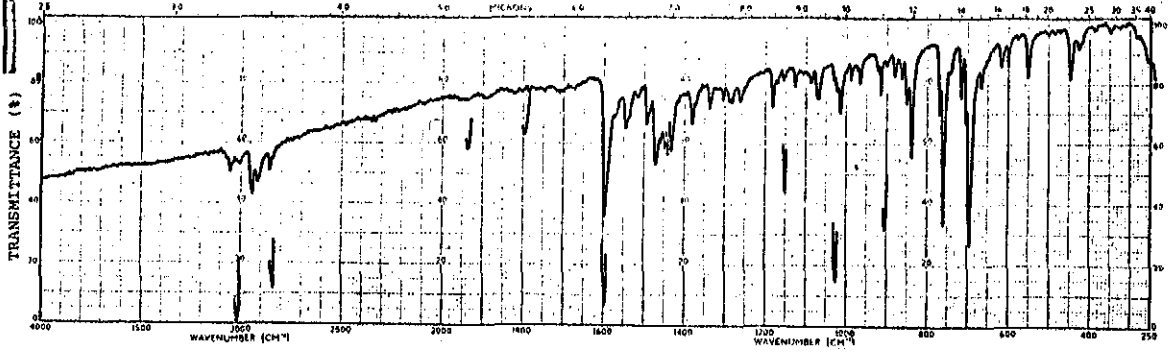
İnce tabaka kromatoğrafisinde S-2 sisteminde Rf:0.76; S-5 sisteminde Rf: 0.57 dir.

Maddenin UV spekturmunda  $\lambda_{\text{maks MeOH}}$  209 nm ( $\epsilon$  27200) ve 338 nm ( $\epsilon$  13440) dir. Ayrıca 240 nm ( $\epsilon$  17150) de omuz görülür (Spektrum II-1).



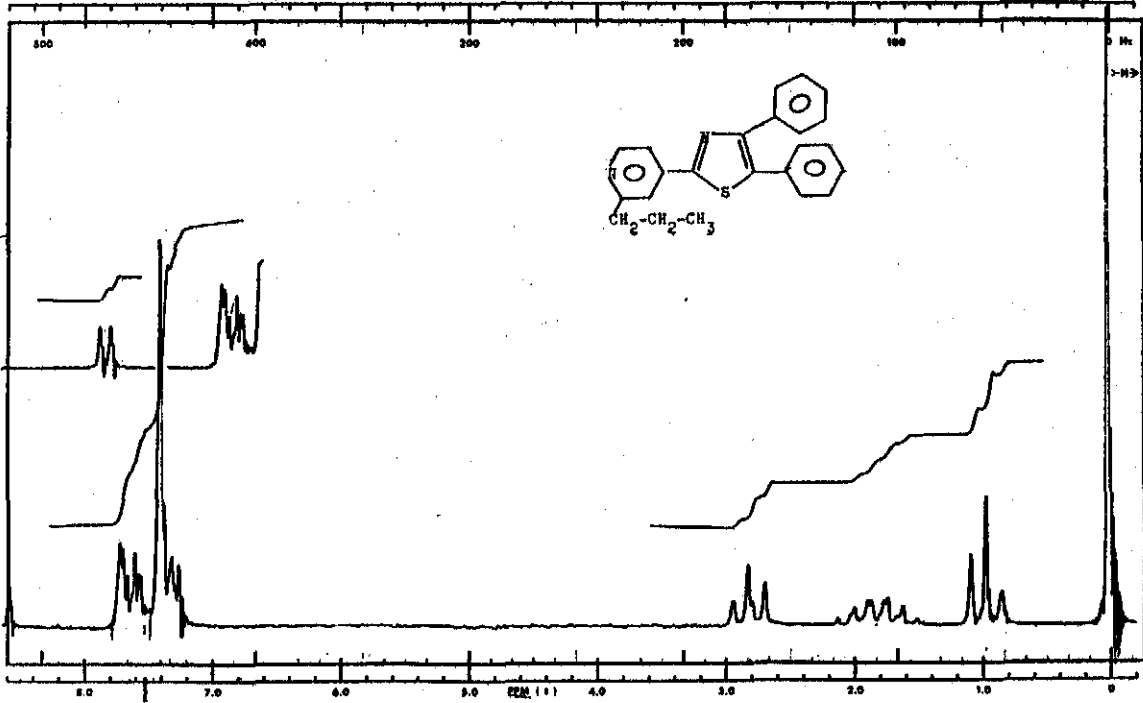
Spektrum II-1. Madde II UV Spektrumu

Maddenin IR spekturmunda 2940, 2910, 2860  $\text{cm}^{-1}$  de (C-H gerilim); 1601, 1500, 1470, 1435  $\text{cm}^{-1}$  de aromatik ve heterosiklik halkaların C=C ile C=N gerilim; 760 ve 695  $\text{cm}^{-1}$  de monosübstitübenzen pikleri görülmektedir (Spektrum II-2).



Spektrum II-2. Madde II IR Spektrumu

Maddenin NMR spektrumunda  $\tau$  1.48 de piridin halkasının 6 numaralı protonu (dublet, 1H);  $\tau$  2.25 ve 2.40 da piridin halkasının 3 ve 5 numaralı protonları ile 4-fenil grubunun o-;  $\tau$  2.60 da 4-fenil grubunun m-, 5-fenil grubunun o- ve m- protonları (6H);  $\tau$  2.70 de fenil gruplarının p-protonları (2H); ayrıca  $\tau$  7.15 de  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$  (triplet, 2H),  $\tau$  8.15 de  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (multiplet, 2H),  $\tau$  9.05 de  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (triplet, 3H) e ait pikler görülmektedir (Spektrum II-3).



Spektrum II-3. Madde II NMR Spektrumu



Analiz:  $C_{23}H_{20}N_2S$  formülü için

Hesaplanan : C, 77.49; H, 5.65; N, 7.85; S, 8.99.

Bulunan : C, 77.54; H, 5.77; N, 7.79; S, 9.11.

2-(2'-Etil-4'-piridil)-4.5-di(p-metoksifenil)tiyazol (III)

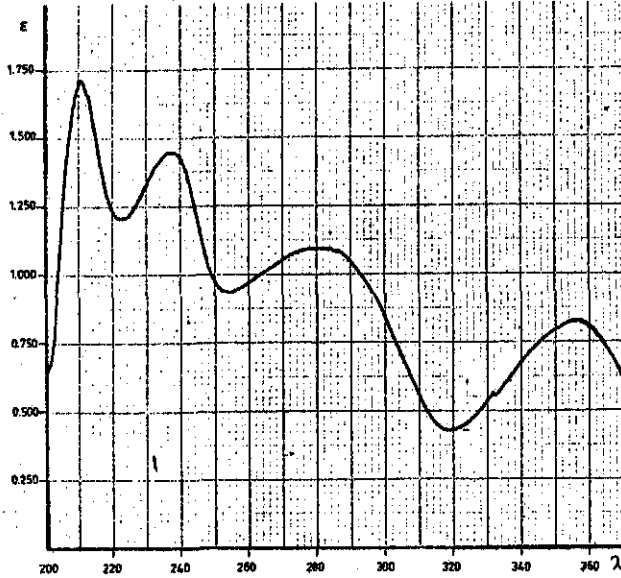
2.90 g (0.01 Mol.)  $\alpha$ -Klorodezoksianizoin ve 1.66 g (0.01 Mol.) Etiyonamid'in reaksiyonu ile elde edilmiştir. Verim: 2.42 g (%60).

Beyaz renkte kristalize bir maddedir. e.d.  $89^{\circ}$ .

Suda çözünmez; metanol, etanol, aseton, eter, kloroform ve benzende çözünür.

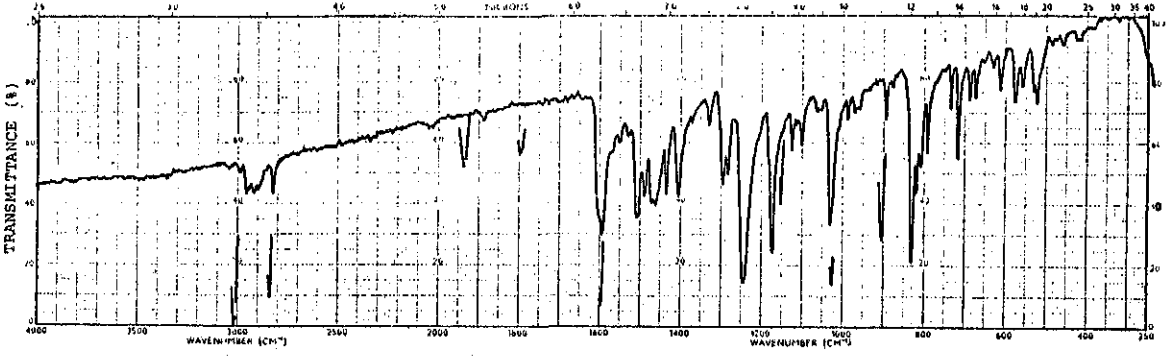
İnce tabaka kromatografisinde S-2 sisteminde Rf: 0.51; S-5 sisteminde Rf: 0.39 dur.

Maddenin UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks MeOH}}^{\text{maks}}$  211 nm ( $\epsilon$  34080); 238 nm ( $\epsilon$  28980); 280 nm ( $\epsilon$  22030) ve 356 nm ( $\epsilon$  8250) dir. (Spektrum III-1).



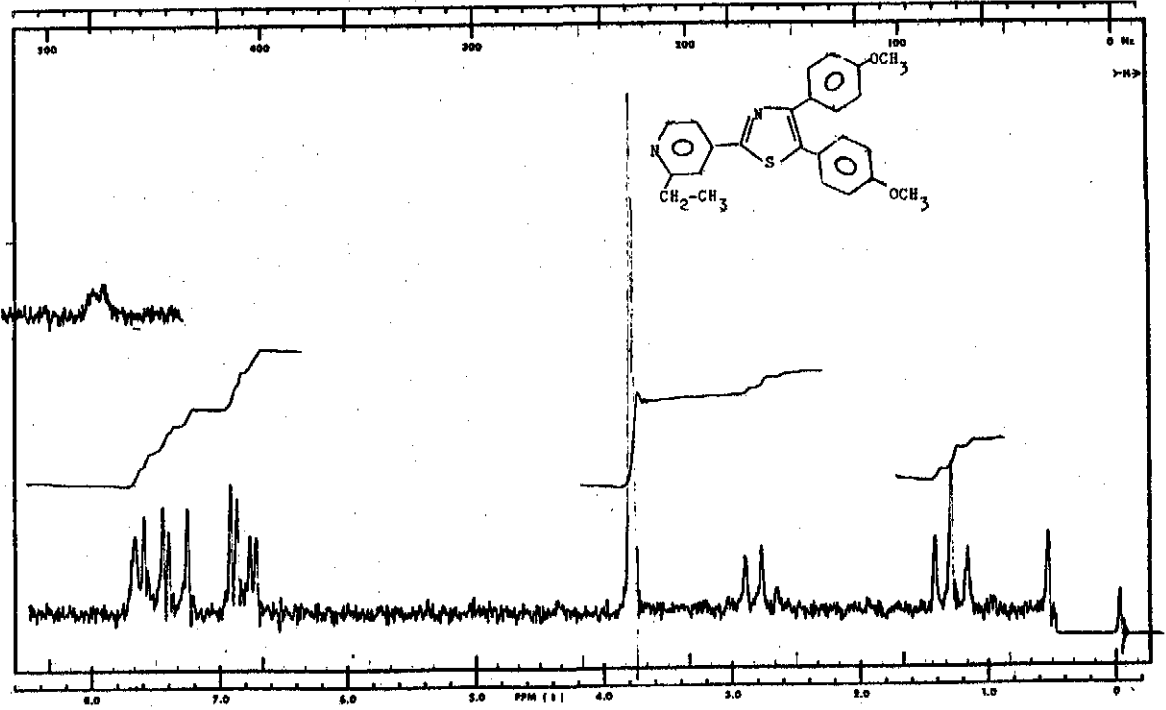
Spektrum III-1. Madde III UV Spektrumu

Maddenin IR spektrumunda  $2950, 2910, 2845 \text{ cm}^{-1}$  de (C-H gerilim);  $1601, 1510, 1485, 1470, 1435, 1400 \text{ cm}^{-1}$  de aromatik ve heterosiklik halkaların C=C ile C=N gerilim;  $1250, 1175, \text{ve } 1030 \text{ cm}^{-1}$  de (C-O-C);  $830 \text{ ve } 820 \text{ cm}^{-1}$  de mono-sübstitübenzen pikleri görülmektedir (Spektrum III-2).



Spektrum III-2. Madde III IR Spektrumu

Maddenin NMR spektrumunda  $\tau$  1.48 de piridin halkasının 6 numaralı (dublet, 1H),  $\tau$  2.35 ve 2.70 de 3 ve 5 numaralı protonları;  $\tau$  2.35 ve 2.60 da fenil gruplarının m-,  $\tau$  3.10 ve 3.25 de o-protonları ayrı ayrı dubletler halinde ve uygun integral değerlerinde;  $\tau$  6.20 de  $\text{CH}_3\text{O}$  (singlet, 6H);  $\tau$  7.15 de  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  (kuartet, 2H);  $\tau$  8.70 de  $\text{CH}_3\text{CH}_2-$  (triplet, 3H) protonları görülmektedir (Spektrum III-3).



Spektrum III-3. Madde III NMR Spektrumu

Analiz:  $C_{24}H_{20}N_2O_2S$  formülü için

Hesaplanan: C, 71.97; H, 5.03; N, 6.99; S, 8.00.

Bulunan : C, 71.95; H, 5.22; N, 6.90; S, 8.09.

2-(2'-Propil-4'-piridil)-4,5-di(p-metoksifenil)tiyazol(IV)

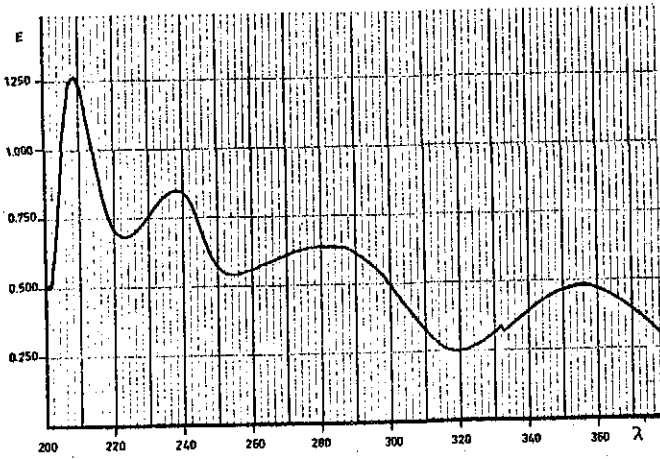
2.90 g (0.01 Mol.)  $\alpha$ -Klorodezoksianizoin ve 1.80 g (0.01 Mol.) Protiyonamid'in reaksiyonu ile elde edilmiştir. Verim: 2.10 g (%51).

Beyaz renkte, kristalize bir maddedir. e.d.104-5°.

Suda çözünmez; metanol, etanol, aseton, eter, kloroform ve benzende çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2 sisteminde Rf: 0.58; S-5 sisteminde Rf: 0.48 dir.

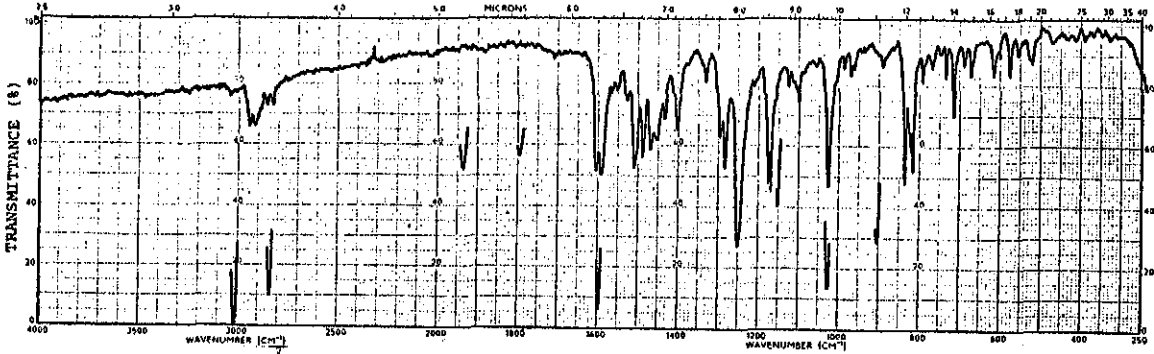
Maddenin UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks MeOH}}^{\text{maks}}$  209 nm ( $\epsilon$  25840); 238 nm ( $\epsilon$  17680); 283 nm ( $\epsilon$  13350) ve 356 nm ( $\epsilon$  9710) dir (Spektrum IV-1).



Spektrum IV-1. Madde IV UV Spektrumu

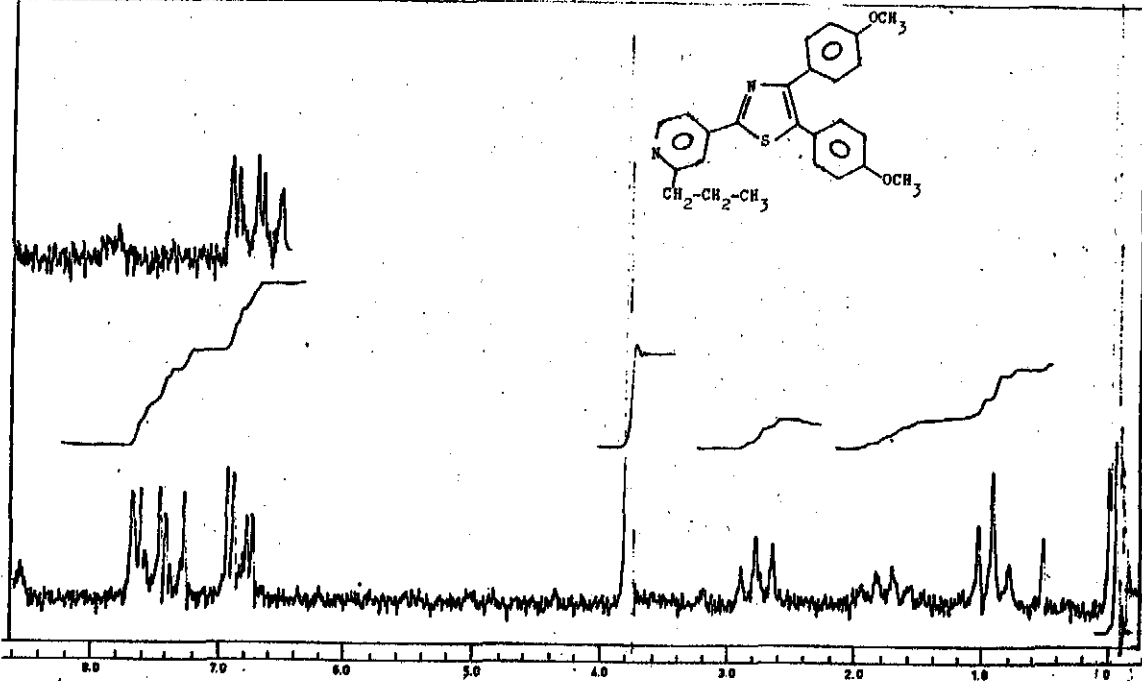
Maddenin IR spektrumunda 2950, 2910, 2860  $\text{cm}^{-1}$  de (C-H gerilim); 1601, 1510, 1485, 1470, 1435, 1400  $\text{cm}^{-1}$  de aromatik ve heterosiklik halkaların C=C ve C=N gerilim; 1250, 1175 ve 1030  $\text{cm}^{-1}$  de (C-O-C); 820  $\text{cm}^{-1}$  civarında benzen hal-

kası p-disübstitüsyon pikleri görölmektedir (Spektrum IV-2).



Spektrum IV-2. Madde IV IR Spektrumu

Maddenin NMR spektrumunda  $\tau$  1.48 de piridin halkasının 6 numaralı (dublet, 1H),  $\tau$  2.35 ve 2.70 de 3 ve 5 numaralı protonları;  $\tau$  2.35 ve 2.60 da fenil gruplarının m-,  $\tau$  3.10 ve 3.25 de o-protonları ayrı ayrı dubletler halinde ve uygun integral değerlerinde;  $\tau$  6.20 de  $\text{CH}_3\text{O}$  (singlet, 6H);  $\tau$  7.15 de  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (triplet, 2H);  $\tau$  8.15 de  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (multiplet, 2H); 9.05 de  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (triplet, 3H) görölmektedir (Spektrum IV-3).



Spektrum IV-3. Madde IV NMR Spektrumu

Analiz:  $C_{25}H_{22}N_2O_2S$  formülü için

Hesaplanan: C, 72.43; H, 5.34; N, 6.75; S, 7.73.

Bulunan : C, 72.35; H, 5.48; N, 6.69; S, 7.77.

2-(2'-Etil-4'-piridil)-4-metil-5-karbetoksitiyazol (V)

2.04 g (0.01 Mol.) Etil  $\alpha$ -bromoasetoasetat ve 1.66 g (0.01 Mol.) Etiyonamid'in reaksiyonu ile elde edilmiştir.

Verim: 1.75 g (%59).

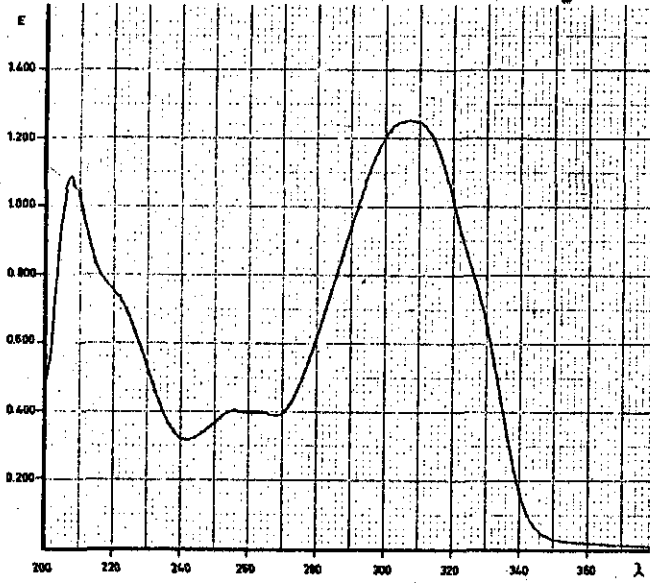
Beyaz renkte kristalize bir maddedir. e.d.29°

Suda çözünmez; metanol, etanol, aseton, eter, kloroform ve benzende çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2 sisteminde Rf:0.68; S-5 sisteminde Rf: 0.59 dur.

Maddenin UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks MeOH}}^{\text{maks}}$  207 nm ( $\epsilon$  16250), 256 nm ( $\epsilon$  5570), 264 nm ( $\epsilon$  5470) ve 308 nm ( $\epsilon$  17430) dir.

Ayrıca 222 nm ( $\epsilon$  9990) da omuz görülür (Spektrum V-1).



Spektrum V-1. Madde V UV Spektrumu

Maddenin IR spektrumunda 2940, 2910 ve 2860  $\text{cm}^{-1}$  de

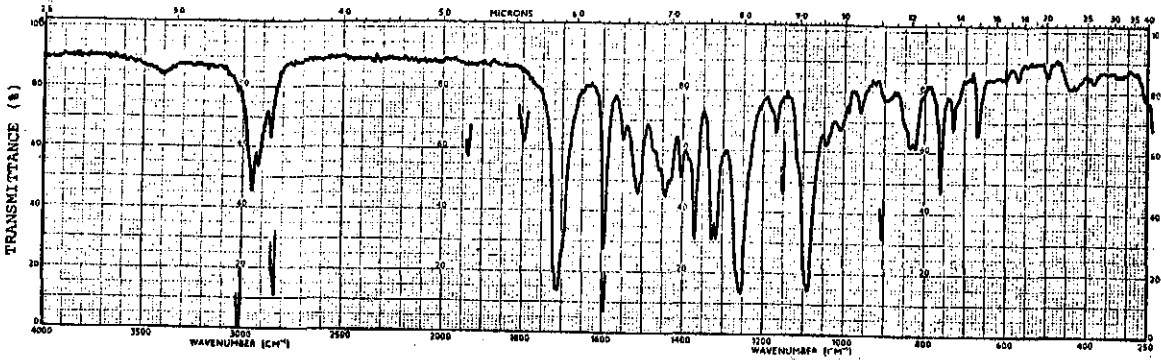
(C-H gerilim) 1601-1400  $\text{cm}^{-1}$  de heterosiklik halkaların

C=C ile C-N gerilim; ayrıca 1715  $\text{cm}^{-1}$  de (C=O); 1260 ile

1090  $\text{cm}^{-1}$  de(C-O-C); 1370  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}^{\text{CH}_3}$ ) pikleri görülmektedir.

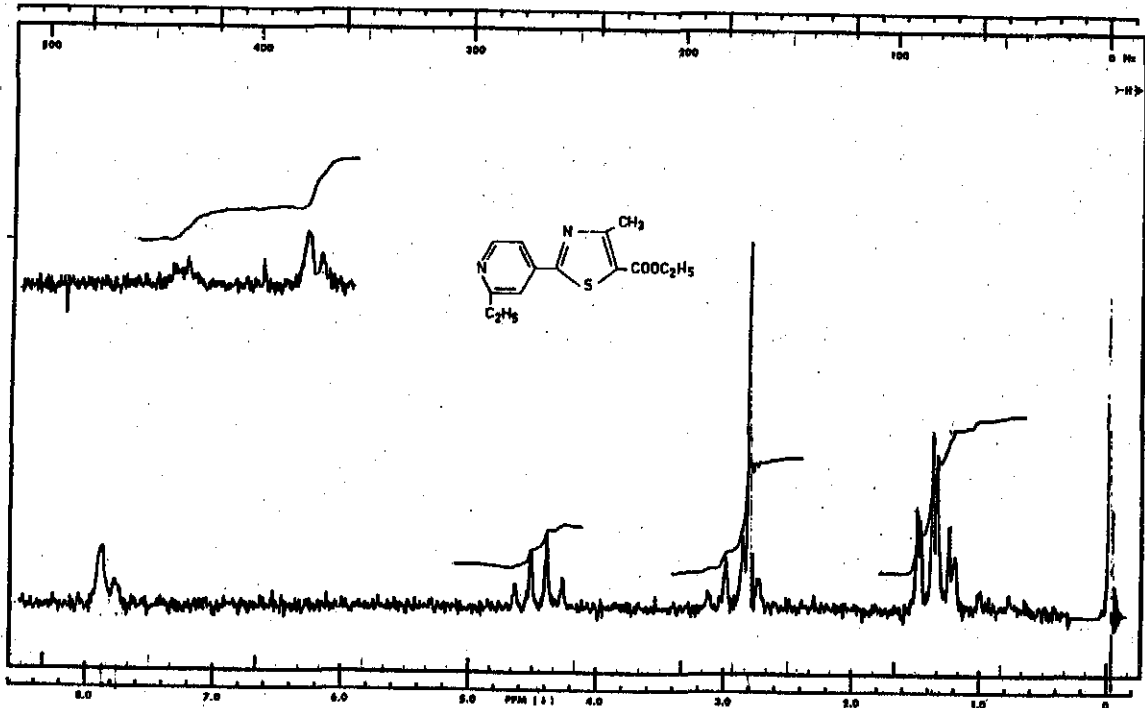
(Spektrum V-2).





Spektrum V-2. Madde V IR Spektrumu

Maddenin NMR spektrumunda  $\tau$ 1.48 de piridin halkasının 6 numaralı (dublet, 1H),  $\tau$  2.15 ve  $\tau$ 2.25 de 3 ve 5 numaralı protonları (2H);  $\tau$  5.55 de  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$  (kuartet, 2H);  $\tau$  7.10 da  $\text{CH}_3\text{CH}_2-$  (kuartet) ile  $\tau$  7.20 de  $\text{CH}_3$  (singlet) (toplam, 5H);  $\tau$  8.65 de  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$  (triplet);  $\tau$  8.70 de  $\text{CH}_3\text{CH}_2-$  (triplet) (toplam, 6H) görülmektedir (Spektrum V-3).



Spektrum V-3. Madde V NMR Spektrumu

Analiz:  $C_{14}H_{16}N_2O_2S$  formülü için

Hesaplanan: C, 60.84; H, 5.85; N, 10.13; S, 11.60.

Bulunan : C, 59.51; H, 5.71; N, 10.20; S, 11.27.

2-(2'-Propil-4'-piridil)-4-metil-5-karbetoksitiazol (VI)

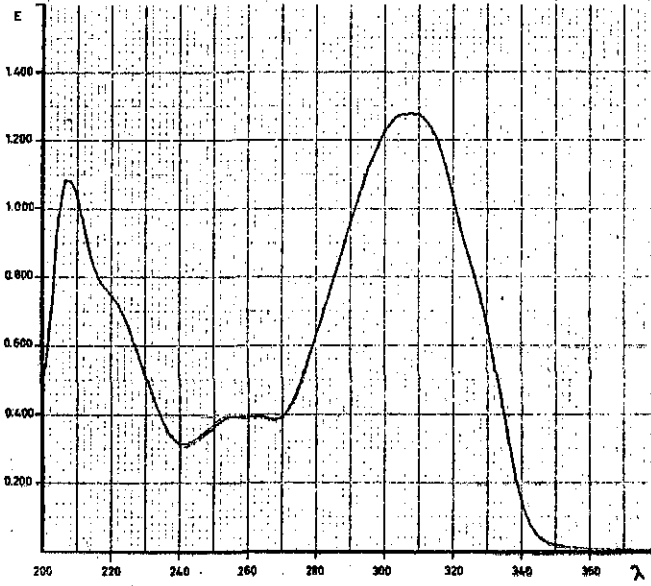
2.04 g (0.01 Mol.) Etil  $\alpha$ -bromoasetoasetat ve 1.80 g (0.01 Mol.) Protiyonamid'in reaksiyonu ile elde edilmiştir. Verim: 1.68 g (%58).

Beyaz renkte kristalize bir maddedir. e.d.  $31^{\circ}$ .

Suda çözünmez; metanol, etanol, aseton, eter, kloroform ve benzende çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2 sisteminde Rf: 0.69; S-5 sisteminde Rf: 0.61 dir.

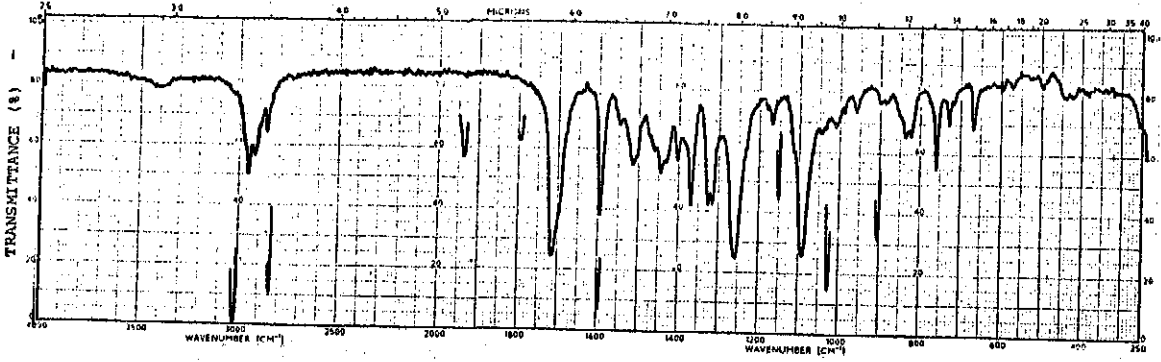
Maddenin UV spektrumunda  $\lambda_{\text{MeOH}}^{\text{maks}}$  207 nm ( $\epsilon$  15800), 256 nm ( $\epsilon$  5840), 264 nm ( $\epsilon$  5720) ve 308 nm ( $\epsilon$  18600) dir. Ayrıca 222 nm ( $\epsilon$  10380) de omuz görülür (Spektrum VI-1).



Spektrum VI-1. Madde VI UV Spektrumu

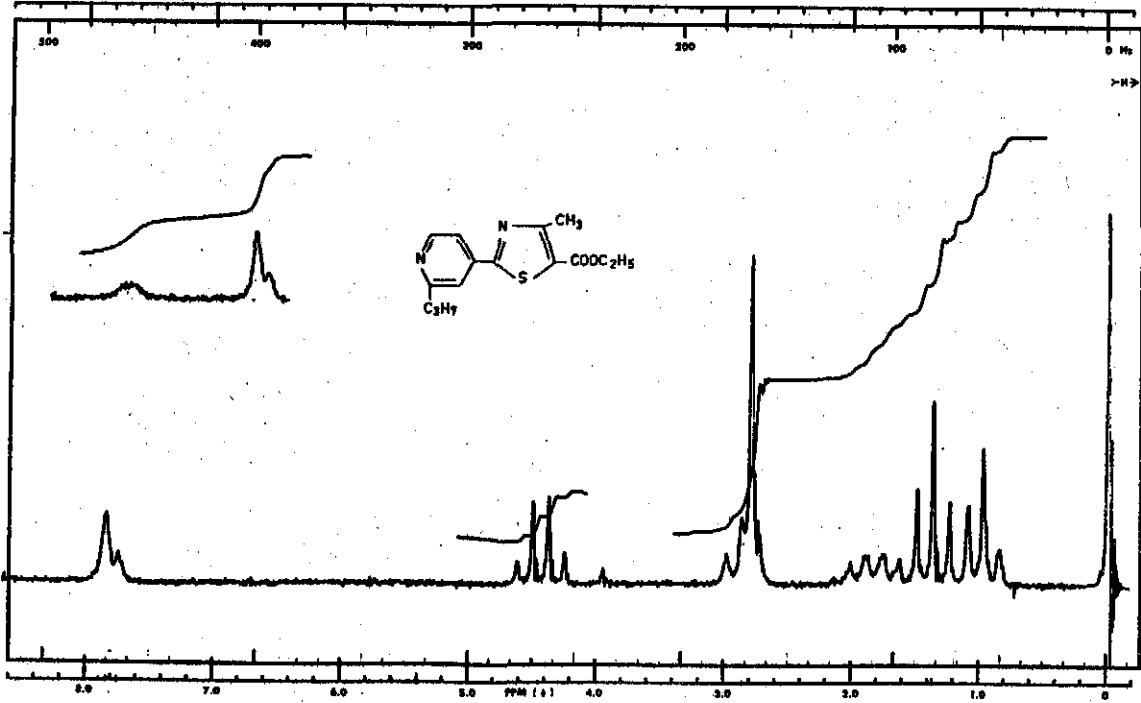
Maddenin IR spektrumunda 2940, 2910 ve 2860  $\text{cm}^{-1}$  de (C-H gerilim); 1601-1400  $\text{cm}^{-1}$  de heterosiklik halkaların C=C ile C=N gerilim; ayrıca 1715  $\text{cm}^{-1}$  de (C=O gerilim) ; 1260 ve

1090  $\text{cm}^{-1}$  de (C-O-C); 1370  $\text{cm}^{-1}$  de ( $\text{C}^{\text{H}}_3$ ) pikler görülmektedir (Spektrum VI-2).



Spektrum VI-2. Madde VI IR Spektrumu

Maddenin NMR spektrumunda  $\tau$  1.48 de piridin halkasının 6 numaralı (dublet, 1H),  $\tau$  2.15 ve 2.25 de 3 ve 5 numaralı protonları (2H);  $\tau$  5.55 de  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$  (kuartet, 2H);  $\tau$  7.15 de  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (triplet) ve  $\tau$  7.20 de  $\text{C}^{\text{H}}_3$  (singlet), (toplam 5H)  $\tau$  8.20 de  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (multiplet, 2H);  $\tau$  8.65 de  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$  (triplet, 3H) ve  $\tau$  9.05 de  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (triplet, 3H), görülmektedir (Spektrum VI-3).



Spektrum VI-3. Madde VI NMR Spektrumu

Analiz:  $C_{15}H_{18}N_2O_2S$  formülü için.

Hesaplanan: C, 62.04; H, 6.24; N, 9.64; S, 11.04.

Bulunan : C, 61.91; H, 6.17; N, 9.63; S, 11.16.

2-(2'-Etil-4'-piridil)-4-metil-5-asetiltiyazol (VII)

1.79 g (0.01 Mol.) 3-Bromo-2,4-pentandion ve 1.66 g (0.01 Mol.) Etiyonamid'in reaksiyonu ile elde edilmiştir.

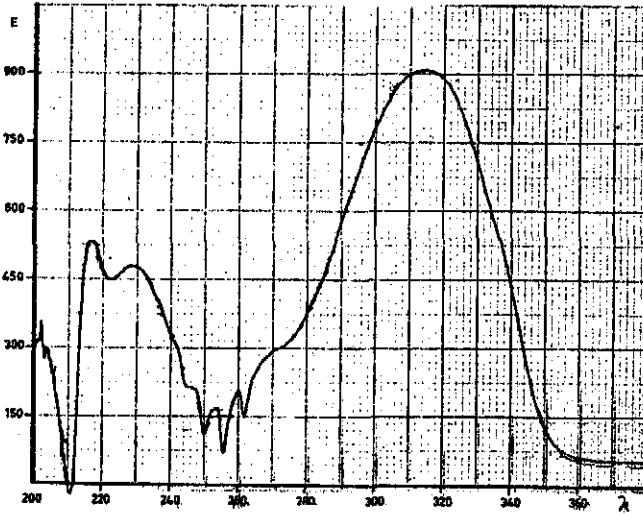
Verim: 1.48 g (%60).

Beyaz renkte kristalize bir maddedir. e.d. 45°.

Suda çözünmez; metanol, etanol, aseton, eter, kloroform ve benzende çözünür.

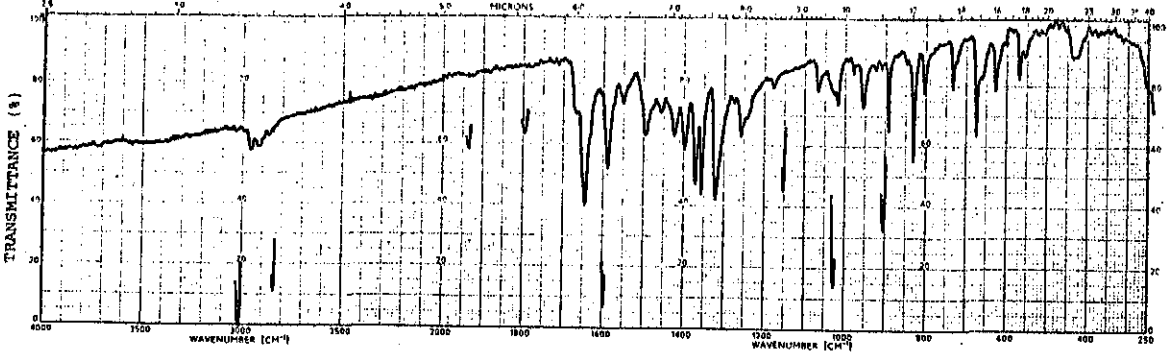
İnce tabaka kromatoğrafisinde S-2 sisteminde Rf: 0.35; S-5 sisteminde Rf: 0.45 dir.

Maddenin UV spektrumunda  $\lambda_{\text{maks MeOH}}$  216 nm ( $\epsilon$  8720), 228 nm ( $\epsilon$  7880), 251 nm ( $\epsilon$  2800), 260 nm ( $\epsilon$  3290) ve 314 nm ( $\epsilon$  14920) dir (Spektrum VII-1).



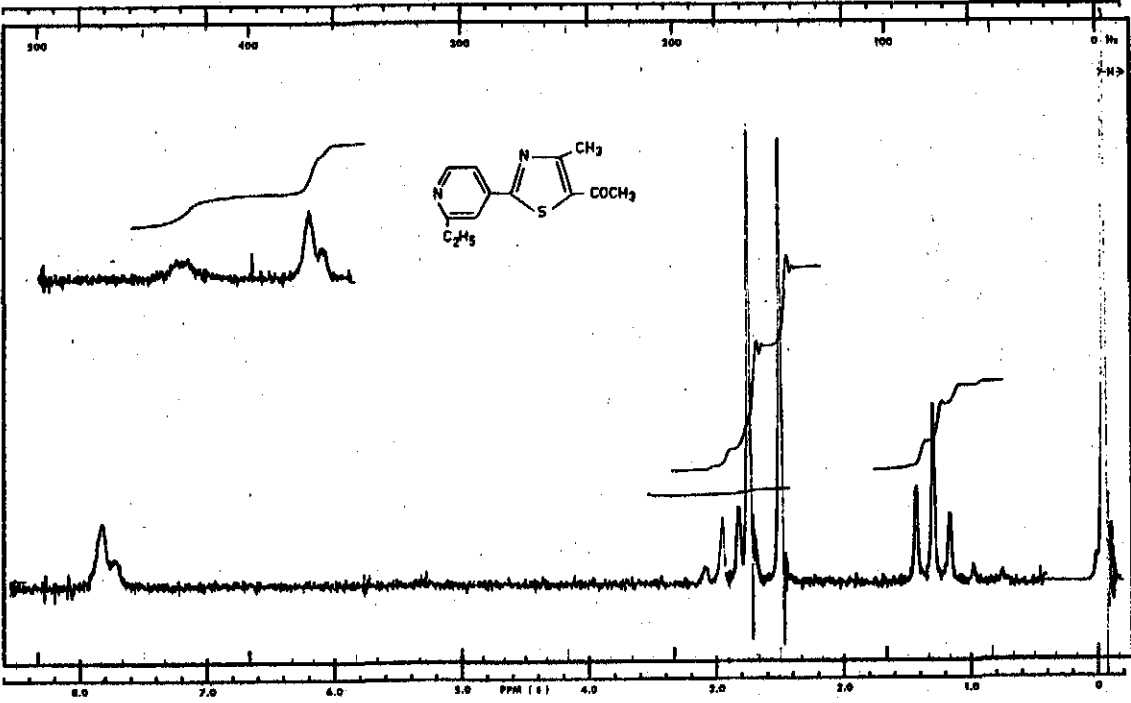
Spektrum VII-1. Madde VII UV Spektrumu

Maddenin IR spektrumunda 2950 ve 2910  $\text{cm}^{-1}$  de (C-H gerilim); 1597, 1500, 1400  $\text{cm}^{-1}$  de heterosiklik halkaların C=C ile C=N gerilim; ayrıca 1650  $\text{cm}^{-1}$  de (C=O); 1375  $\text{cm}^{-1}$  de ( $\text{C}^{\text{CH}_3}$ ); 1355  $\text{cm}^{-1}$  de (-COCH<sub>3</sub>) pikleri görülmektedir. (Spektrum VII-2).



Spektrum VII-2. Madde VII IR Spektrumu

Maddenin NMR spektrumunda  $\tau$ 1.48 de piridin halkasının 6 numaralı (dublet, 1H),  $\tau$ 2.15 ve  $\tau$ 2.25 de 3 ve 5 numaralı protonları (toplam, 2H);  $\tau$ 7.10 da  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -(kuartet) ile  $\tau$ 7.25 de  $\text{CH}_3$  (singlet) (toplam, 5H);  $\tau$ 7.50 de  $-\text{COCH}_3$  (singlet, 3H) ve  $\tau$ 8.65 de  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -(triplet, 3H) görülmektedir (Spektrum VII-3).



Spektrum VII-3. Madde VII NMR Spektrumu

Analiz:  $C_{13}H_{14}N_2OS$  formülü için

Hesaplanan: C, 63.38; H, 5.72; N, 11.37; S, 13.01.

Bulunan : C, 63.46; H, 5.71; N, 11.37; S, 13.17.



2-(2'-Propil-4'-piridil)-4-metil-5-asetiltiyazol (VIII)

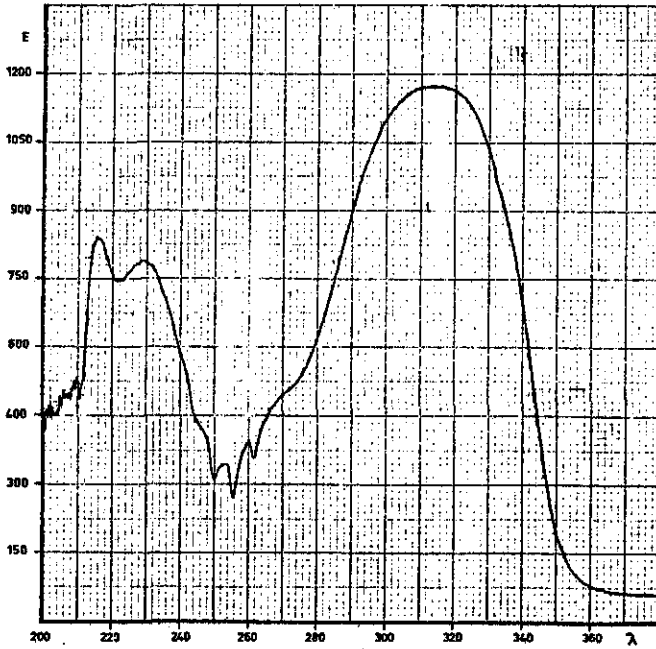
1.79 g (0.01 Mol.) 3-Bromo-2,4-pentandion ve 1.80 g (0.01 Mol.) protiyonamidin reaksiyonu ile elde edilmiştir. Verim: 1.50 g (%58).

Beyaz renkte kristalize bir maddedir. e.d. 47°.

Suda çözünmez; metanol, etanol, aseton, eter. kloroform ve benzende çözünür.

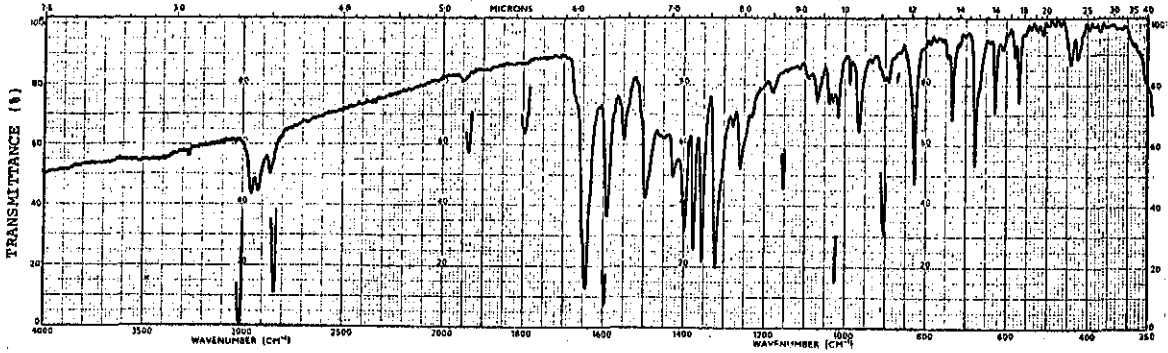
İnce tabaka kromatografisinde S-2 sisteminde Rf:0.42; S-5 sisteminde Rf: 0.45 dir.

Maddenin UV spektrumunda  $\lambda_{\text{MeOH}}^{\text{maks}}$  214 nm ( $\epsilon$  12980), 228 nm ( $\epsilon$  12040), 248 nm ( $\epsilon$  5220), 258 nm ( $\epsilon$  5830) ve 314 nm ( $\epsilon$  17870) dir (Spektrum VIII-1).



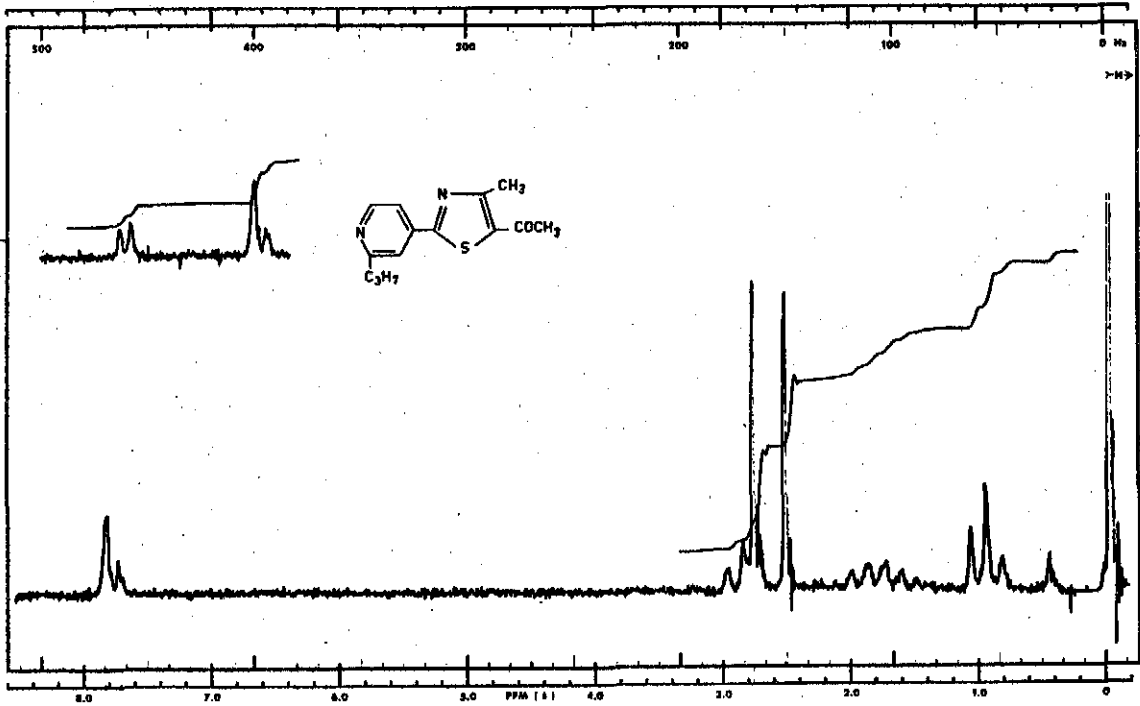
Spektrum VIII-1. Madde VIII UV Spektrumu

Maddenin IR spektrumunda 2950, 2910 ve 2860  $\text{cm}^{-1}$  de (C-H gerilim); 1597, 1500, 1400  $\text{cm}^{-1}$  de heterosiklik halkaların C=C ile C=N gerilim; 1650  $\text{cm}^{-1}$  de (C=O); 1375  $\text{cm}^{-1}$  de ( $\text{CH}_3$ ); 1355  $\text{cm}^{-1}$  de (-COCH<sub>3</sub>) pikleri görülmektedir (Spektrum VIII-2).



Spektrum VIII-2. Madde VIII IR Spektrumu

Maddenin NMR spektrumunda  $\tau$  1.48 de piridin halkasının 6 numaralı (dublet, 1H),  $\tau$  2.15 ve  $\tau$  2.25 de 3 ve 5 numaralı protonları (toplam, 2H);  $\tau$  7.15 de  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ - (triplet) ve  $\tau$  7.25 de  $\text{CH}_3$  (singlet) (toplam, 5H);  $\tau$  7.50 de -COCH<sub>3</sub> (singlet, 3H);  $\tau$  8.20 de  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ - (multiplet, 2H) ve  $\tau$  9.05 de  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ - (triplet, 3H) görülmektedir (Spektrum VIII-3).



Spektrum VIII-3. Madde VIII NMR Spektrumu

Analiz:  $C_{14}H_{16}N_2OS$  formülü için.

Hesaplanan: C, 64.58; H, 6.19; N, 10.75; S, 12.31.

Bulunan : C, 64.43; H, 6.16; N, 10.85; S, 12.44.

### ÖZET

Bu çalışmada Hantzsch yöntemi uygulanarak Etiyonamid ve Protionamid'in,  $\alpha$  -halokarbonil bileşikleriyle reaksiyonundan aşağıda belirtilen trisüstitüe tiyazoller hazırlanmıştır.

- I. 2-(2'-Etil-4'-piridil)-4,5-difeniltiyazol.
- II. 2-(2'-Propil-4'piridil)-4,5-difeniltiyazol.
- III. 2-(2'-Etil-4'-piridil)-4,5-di(p-metoksifenil)tiyazol.
- IV. 2-(2'-Propil-4'-piridil)-4,5-di(p-metoksifenil)tiyazol
- V. 2-(2'-Etil-4'-piridil)-4-metil-5-karbetoksitiyazol.
- VI. 2-(2'-Propil-4'-piridil)-4-metil-5-karbetoksitiyazol.
- VII. 2-(2'-Etil-4'-piridil)-4-metil-5-asetiltiyazol.
- VIII. 2-(2'-Propil-4'-piridil)-4-metil-5-asetiltiyazol.

Sentezi yapılan maddelerin e.d., çözünürlük, ince tabaka kromatografisi ve UV absorpsiyonlarını içeren özellikleri saptanmış; ayrıca IR, NMR spektrumları ve elementer analizleri yardımıyla yapıları kanıtlanmıştır.

LITERATUR

- 1- D'Arcy, H.P., Brit. Med. J. 2, 805 (1946).
- 2- D'Arcy, H.P., *ibid.* 2, 849 (1946).
- 3- Rich, A.R., Follis, R.H., Bull. John Hopkins Hosp. 62, 77 (1938).
- 4- Feldman, W.H., Hinshaw, H.C., Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 14, 174 (1939).
- 5- Smith, C.R., Oechsli, F.W., Am. Rev. Tuberc. 52, 83 (1945).
- 6- Rist, N., Compt. Rend. Soc. Biol. 130, 972 (1939).
- 7- Feldman, W.H., Hinshaw, H.C., Moses, H.E., Proc. Staff Meet. Mayo Clin 15, 695 (1940)
- 8- Domagk, G., Am. Rev. Tuberc 61, 8 (1950).
- 9- Spain, D.M., Childress, W.G., Fishler, J.S., *ibid.*, 62, 144 (1950).
- 10- Fox, H.H., Science, 116, 129 (1952).
- 11- Offe, H.A., Siefken, W., Domagk, G., Z. Naturforsch. 7b, 446 (1952).
- 12- Steeken, W., Heise, F.H., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 52, 180 (1943).
13. Lehmann, J., Lancet 250, 14 (1946).
- 14- Chorine, V., Compt. Rend. 220, 150 (1945).
- 15- Rogers, E.F., Leanza, W.J., et al., Science 116, 253 (1952).

- 16- Kushner, S., Dalalian, H., et al., J.Am. Chem. Soc. 74, 3617 (1952).
- 17- Gardner, T.S., Wenis, E., Lee, J., J. Org. Chem. 19, 753 (1954).
- 18- Meltzer, R.I., Lewis, A.D., King, J.A., J. Am. Chem. Soc. 77, 4062 (1955).
- 19- Gardner, T.S., Wenis, E., Lee, J., J. Org. Chem 22, 984 (1957).
- 20- Grumbach, F., Rist, N., et al., Compt. Rend. 242, 2187 (1956).
- 21- Libermann, D., Rist, N., et al., Bull, Soc. Chim. Biol. 39, 1195 (1957).
- 22- Libermann, D., Rist, N., et al., Compt. Rend. 242, 2409 (1956).
- 23- Rist, N., Atti. Soc. Lombarda Sci. Med. Biol, Suppl. 11, 388 (1956).
- 24- Rist, N., Grumbach, F., Libermann, D., Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases 79, 1 (1959).
- 25- Schütz, I., Deutsche Med. Wschr. 86, 133 (1961).
- 26- Brouet, G., Chevallier, J., Nevot, P., Rev. Tuberc. Pneum. 26, 1187 (1962).
- 27- Noufflard-Guy-Loe, H., Berteaux, S., *ibid.* 26, 1204 (1962).

- 28- Martin-Lalande, J., Jaubertie, R., et al., Rev. Tuberc. Pneum. 30, 1233 (1966).
- 29- Libermann, D., Rist, N., et. al. Bull. Soc. Chim. Fr. 687 (1958).
- 30- Libermann, D., Rist, N., Grumbach, F., Compt. Rend., 257, 307 (1963); ref. Burger, A., Medicinal Chemistry Part I, 3. ed., 433, Willey Interscience, New York (1970).
- 31- Karrer, P., Schukri, J., Helv. Chim. Acta 28, 820 (1945).
- 32- Kakimoto, S., Seydel, J., Wempe, E., Arzneim-Forsch 12, 127 (1962).
- 33- Seydel, J., Chemotherapia 5, 46 (1962).
- 34- Bilgin, A., Tez Çalışması (1974).
- 35- Kulkarni, K.D., Sabnis, S.S., J. Sci. Ind. Research 19c, 6 (1960); ref. C.A. 54, 22576 (1960).
- 36- Jeney, E., Zsolnai, T., Zentr. Bakteriolog. Parasitenk. Abt. I Orig. 180, 84 (1960); ref. C.A. 55, 5657 (1961).
- 37- Weuffen, W., Pyl, T., et al., Pharmazie. 20, 629 (1965).
- 38- Robba, M., Moreau, R.C., Ann. Pharm. Fr. 22, 201 (1964).
- 39- Szuchnik, A., Swiderski, J., et al., Roczniki Chem. 32, 271 (1958); ref. C.A. 52, 20643 (1958).
- 40- Schmidt, P., Eichenberger, K., et al., Int. Congr. Chemother., Proc. 5, 2, 649 Verlag Wiener Med. Acad., Vienna (1967); ref. C.A. 71, 11558 (1969).

- 41- Tripathy, P., Pujari, H.K., Rout, M.K., J. Indian Chem. Soc. 35, 407-(1958); ref. C.A. 53, 10186 (1959).
- 42- Jap. Pat. 7. 124.259 (1971); ref. C.A. 75, 121429 (1971).
- 43- Ger. Pat. 2.331.246. (1974); ref. C.A. 80, 95929 (1974).
- 44- Hantzsch, A., Weber, J.H., Ber. 20, 3118 (1887).
- 45- Hantzsch, A., *ibid.* 20, 3336 (1887).
- 46- Hantzsch, A., et al., Ann. 249, 1 (1888).
- 47- Hantzsch, A., et al., *ibid.* 250, 257 (1889).
- 48- Steude, *ibid.* 261, 22 (1891).
- 49- Hooper, F.E., Johnson, T.B., J. Am. Chem. Soc. 56, 470 (1934).
- 50- Huntress, E.H., Pfister, K., *ibid.* 65, 1667 (1943).
- 51- Todd, A.R., Bergel, F., Karimullah, Ber. 69, 217 (1936).
- 52- Schöberl, A., Stock, M., *ibid.* 73, 1240 (1940).
- 53- Jones, E.R.H., Robinson, F.A., Strachan, M.N., J. Chem. Soc. 87 (1946).
- 54- Clarke, H.T., Gurin, S., J. Am. Chem. Soc. 57, 1876 (1935).
- 55- Tomplinson, M.L., J. Chem. Soc. 1030 (1935).
- 56- Buchman, E.R., Richardson, E.M., J. Am. Chem. Soc. 61, 891 (1939).
- 57- Buchman, E.R., Richardson, E.M., *ibid.* 67, 395 (1945).
- 58- Erlenmeyer, H., Helv. Chim. Acta. 20, 204 (1937).
- 59- Willstätter, R., Wirth, T., Ber. 42, 1908 (1909).



- 60- Todd, A.R., Bergel, F., Jacob, A., J. Chem. Soc. 1555 (1936).
- 61- Todd, A.R., et.al., *ibid.* 361 (1937).
- 62- Johnson, T.B., Suter, C.M., J.Am.Chem.Soc. 52, 1585 (1930).
- 63- Hinegartner, W.S., Johnson, T.B., *ibid.* 52, 4139 (1930).
- 64- Hinegartner, W.S., Johnson, T.B., *ibid.* 52, 4141 (1930).
- 65- Friedman, B.S., Sparks, M., Adams, R., *ibid.* 59, 2262 (1939).
- 66- Erlenmeyer, H., Buchmann, P., Schenkel, H., *Helv. Chim. Acta* 27, 1432 (1944).
- 67- Huntress, E.H., Pfister, K., J. Am. Chem. Soc. 65, 2167 (1943).
- 68- Cook, A.H., Harris, G., Heilbron, S.I., J. Chem. Soc. 1060 (1948).
- 69- Erlenmeyer, H., et al., *Helv. Chim. Acta* 31, 1142 (1948).
- 70- Conrad, M., *Ber.* 29, 1042 (1896).
- 71- Hantzsch, A., *ibid.* 61, 1776 (1928).
- 72- Hantzsch, A., *ibid.* 60, 2537 (1927).
- 73- McLean, J., Wilson, J.I., J. Chem. Soc. 556 (1937).
- 74- Beyer, H., Höhn, H., Lässig, W., *Ber.* 85, 1121 (1952).
- 75- Saldabols, N., Medne, A., Hillers, S., *Zh. Obshch. Khim* 34, 1598 (1964); *ref. C.A.* 61, 5630 (1964).

- 76- Conover, L.H., Tarbell, D.S., J. Am. Chem. Soc. 72, 5221 (1950).
- 77- Levi, T.G., Gazz-Chim. Ital. 61, 719 (1931).
- 78- U.S.Pat. 2.402.066 (1946); ref. C.A. 40, 4908 (1946).
- 79- Buchman, E.R., Reims, A.O., Sargent, H., J. Org. Chem. 6, 764 (1941).
- 80- Knott, E.B., J. Chem. Soc. 1656 (1947).
- 81- Hantzsch, A., Ber. 23, 2339 (1890).
- 82- Buchman, E.R., Sargent, H., J. Am. Chem. Soc. 67, 400 (1945).
- 83- Johnson, T.B., Gatewood, E., *ibid.* 51, 1815 (1929).
- 84- Johnson, T.B., Olin, J.F., *ibid.* 53, 1470 (1931).
- 85- Johnson, T.B., Olin, J.F. *ibid.* 53, 1473 (1931).
- 86- Johnson, T.B., Olin, J.F., *ibid.* 53, 1475 (1931).
- 87- Wetherill, J.P., Hann, R.M., *ibid.* 56, 970 (1934).
- 88- Wetherill, J.P., Hann, R.M. *ibid.* 57, 1752 (1935).
- 89- Baumgarten, P., Dornow, A., et al., Ber 75 B, 442 (1942).
- 90- Suzuki, M., Nagawa, M., J.Pharm. Soc. Japan 73, 394 (1953); ref. C.A. 48, 3295 (1954).
- 91- Boon, W.R., J. Chem.Soc. 601 (1945).
- 92- Morita, M., Yakugaku Zasshi 82, 57 (1962); ref. C.A. 57, 16588 (1962).

- 93- Chabrier, P., Renard, S.H., Smarzewska, K., Bull. Soc. Chim. Fr. 237 (1949).
- 94- Doran, W.J., Shonle, H.A., J.Org. Chem. 3, 193 (1939).
- 95- Jones, E.R.H., Robinson, E.A., Strachan, M.N., J. Chem. Soc. 91 (1946).
- 96- Campbell, N., McKail, J.E., *ibid.* 1251 (1948).
- 97- Tcherniac, J., *ibid.* 115, 1071 (1919).
- 98- Tcherniac, J., Ber. 61, 574 (1928).
- 99- Gregory, J.T., Mathes, R.A., J. Am. Chem. Soc. 74, 1719 (1952).
- 100- Gibbs, E.M., Robinson, F.A., J. Chem. Soc. 925 (1945).
- 101- Cook, A.H., Heilbron, S.I., Levy, A.L., *ibid.* 1594 (1947).
- 102- Cook, A.H., Heilbron, S.I., Smith, E., *ibid.* 1440 (1949).
- 103- Cook, A.H., Heilbron, S.I., Levy, A.L., *ibid.* 201 (1948).
- 104- Cook, A.H., Heilbron, S.I., Stern, E.S., *ibid.* 2031 (1948).
- 105- Cook, A.H., Heilbron, S.I., Levy, A.L., *ibid.* 1598 (1947).
- 106- Cook, A.H., Heilbron, S.I., Hunter, G.D., *ibid.* 1443 (1949).
- 107- Cook, A.H., Downer, J.D., Heilbron, S.I., *ibid.* 1262 (1948).
- 108- Cook, A.H., Downer, J.D., Heilbron, S.I., *ibid.* 2028 (1948).

- 109- Capp, C.W., et al., *ibid.* 1340 (1948).
- 110- Cook, A.H., Cox, S.F., *ibid.* 2337 (1949).
- 111- Billimoria, J.D., Cook, A.H., *ibid.* 2323 (1949).
- 112- Gabriel, S., *Ber.* 43, 1284 (1910).
- 113- Tarbell, D.S., Hirschler, H.P., Carlin, R.B., *J. Am. Chem. Soc.* 72, 3138 (1950).
- 114- Dodson, R.M., Carroll King, L., *ibid.* 67, 2242 (1945).
- 115- Dodson, R.M., Carroll King, L., *ibid.* 68, 871 (1946).
- 116- Arnaud, R., Gelus, M., et al., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2857 (1966).
- 117- Vincent, E.J., Phan-Tan, Luu, R., Metzger, J., *ibid.* 3530 (1966).
- 118- Phan.Tan.Luu, R., Bouscasse, L., et al., *ibid.* 1149 (1969).
- 119- Sprague, J.M., Land, A.H-Elderfield, R.C., *Heterocyclic Compounds Vol V*, 639, John Wiley, New York (1957).
- 120- Sprague, J.M., Land, AH-Elderfield, R.C., *ibid.* 647, John Wiley, New York (1957).
- 121- Acheson, R.M., *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds* 319, John Wiley, New York (1967).
- 122- Sprague, J.M., Land, A.H - Elderfield, R.C., *Heterocyclic Compounds Vol V*, 484, John Wiley, New York (1957).
- 123- Ochiai, E., Nagasawa, F., *Ber.* 72, 1470 (1939).

- 124- Yamamoto, Y., J. Pharm. Soc. Japan 72, 1017 (1952);  
ref. C.A. 46, 10286 (1952).
- 125- Erlenmeyer, H., Kiefer, H., Helv. Chim. Acta 28, 985  
(1945).
- 126- Erne, M., Erlenmeyer, H., *ibid.* 31, 652 (1948).
- 127- Rudqvist, U., Torssell, K., Acta Chem. Scand. 25, 2183  
(1971).
- 128- Loudon, J.D- Rodd, E.H., Chemistry of Carbon Compounds,  
Vol IV-A, '385, Elsevier, Amsterdam (1957).
- 129- Brookes, P., Clark, J., et al., J. Chem. Soc. 925 (1960).
- 130- Schatzmann, P., Ann. 261, 6 (1891).
- 131- Schuftan, A., Ber. 27, 1009 (1894).
- 132- Gelus, M., Bonnier, J.M., J. Chim. Phy. 64, 1602 (1967).
- 133- Vernin, G., Aune, J.P., et al., Bull. Soc. Chim. Fr.  
12, 4523 (1967).
- 134- Colebourne, N., Foster, R.G., Robson, E., J. Chem.Soc.  
685 (1967).
- 135- Brederick, H., Gompper, R., Reich, F., Ber. 93, 1389  
(1960).
- 136- Mijovic, M.P.V., Walker, J., *ibid.* 3381 (1961).
- 137- Taurins, A., Fenyés, J.G.E., Jones, R.N., Can. J. Chem.  
35, 423 (1957).

- 138- Rao, C.N.R., Venkataraghavan, R., Can. J. Chem. 42, 43 (1964).
- 139- Schaefer, T.P., Schneider, W.G., J. Chem. Phys. 32, 1224 (1960).
- 140- Haake, P.C., Miller, W.B., J. Am. Chem. Soc. 85, 4044 (1965).
- 141- Vincent, E.J., Phan-Tan-Luu, R., et al., Bull. Soc. Chim. Fr. 3524 (1966).
- 142- Borgen, G., Gronowitz, S., et al., Acta, Chem. Scand. 20, 2593 (1966).
- 143- Clarke, G.M., Grigg, R., Williams, D.H., J. Chem. Soc. B. Phys. Org. 339 (1966).
- 144- Norman, R.O.C., Principles of Organic Syntheses 605, Methuen, London (1968).
- 145- Vernin, G., Metzger, J., Bull. Soc. Chim. Fr. 846 (1967).
- 146- Cheronis, N.D., Entrikin, J.B., Hodnett, E.M., Semimicro Qualitative Organic Analysis, ed. III., 355, John Wiley, New York (1965).
- 147- Pasto, D.J., Johnson, C.R., Organic Structure Determination 389, Prentice-Hall, Toronto (1969).
- 148- Briggs, L.H., Colebrook, L.D., et al., Anal. Chem. 29, 904 (1957).
- 149- Silverstein, R.M., Bassler, G.L., Spectrometric Identification of Organic Compounds 104, John Wiley, New York (1967).

- 150- Abramovitch, R.A., Seng, G.C., Notation, A.P., Can. J. Chem. 38, 624 (1960).
- 151- Podall, H.E., Anal. Chem. 29, 1423 (1957).
- 152- Schofield, K., Hetero Aromatic Nitrogen Compounds "Pyrroles and Pyridines" 141, Preum Press, London (1967).
- 153- Avram, M., Mateescu, GH.D., Infrared Spectroscopy Applications in Organic Chemistry 351, John Wiley, New York (1972).
- 154- Ward, A.M - Blatt, A.H., Org. Syn. Coll Vol II. 159, John Wiley, New York (1943)..
- 155- Henne, G., Bruylants, A., Bull. Soc. Chim. Belg. 57, 320 (1948); ref. C.A. 43, 7927 (1949).
- 156- Brühl, J.W., Ber. 36, 1730 (1903).