

714493

BAZI 2-SÜBSTİTÜE 4-[(4-SÜBSTİTÜE PİROL-1-İL)FENİL]TİYAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Ecz. Canan Sezer

Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK

Temmuz - 1996

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SUMMARY

In this study, some 2-substituted 4-[4-(substituted pyrrol-1-yl)phenyl]thiazole derivatives were synthesized by heating some 1,4-dicarbonyl compounds and 2-substituted 4-(4-aminophenyl)thiazole derivatives in acetic acid. The aminophenyl derivatives obtained by hydrolyzing 2-substituted 4-(4-acetylamino)thiazoles which were prepared by reacting thioacetamide or ethionamide and α -chloro(4-acetylamino)acetophenone. The structure elucidation of the compounds were performed by IR, $^1\text{H-NMR}$ and EI-MASS spectral data and elemental analyses results.

TEŞEKKÜR

Değerli fikir, eleştiri ve yönlendirmeleriyle çalışmamın gerçekleşmesini sağlayan, danışmanım Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK'a,

Çalışmalarım sırasında T.B.A.M.'nin imkanlarından yararlanmamıza izin veren Merkez Müdürü ve Ecz. Fak. Dekanı Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can BAŞER'e ve yardımlarını esirgemeyen, T.B.A.M.'nde görevli arkadaşlarıma,

Daima yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Y. Lisans programı süresince her türlü destek ve fedakarlıklarından dolayı aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

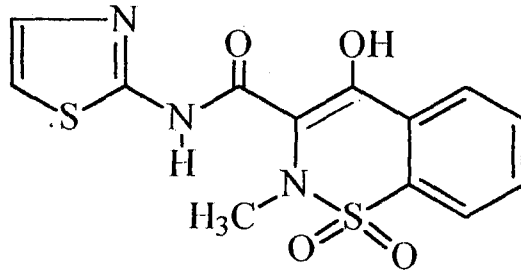
	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
SUMMARY	ii
TEŞEKKÜR	iii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tiyazoller hakkında genel bilgi	5
1.1.1. Tiyazollerin genel sentez yöntemleri	6
1.2. Piroller hakkında genel bilgi	13
1.2.1. Piro'l'ün genel sentez yöntemleri	13
2. DENEYSEL KISIM	16
2.1. Araç ve Gereçler	16
2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	16
2.1.2. Kullanılan Elektronik Aletler	16
2.1.3. Kromatografik Çalışmalar	17
2.2. Başlangıç maddelerinin eldesi	17
2.3. Genel sentez yöntemleri	19
3. SONUÇ VE TARTIŞMA	35
3.1. Bileşiklerin sentezi	35
3.2. Spektral bulgular	40
3.2.1. IR spektral bulguları	40
3.2.3. NMR spektral bulguları	41
3.2.4. Mass spektral bulguları	42
LİTERATÜRLER	46
ÖZGEÇMİŞ	50

1. GİRİŞ

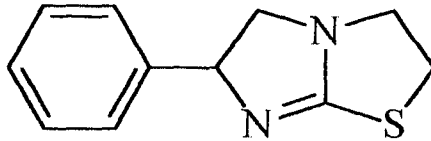
Tiyazol, 1887 yılında A.R. Hantzsch ve çalışma arkadaşı J.H. Weber¹ tarafından bilim dünyasına tanıştırılmasından günümüze dek heterosiklik kimyanın en çok çalışılan konusunu oluşturmuştur. Kısa zaman içerisinde, bazı doğal bileşiklerin yapısında yer aldığı öğrenilmesinden sonra, biyolojik ve farmasötik alanda çok önemli bir konuma gelmiştir. B₁ vitamininin (tiyamin) ve penisilinlerin yapısında yer almış olması tiyazol'un biyolojik önemini anlatmaya yetebilir. Ateş böceklerinin salgıladığı luciferinler, antibiyotikler, BasitrasinA ve tiyostrepton da yapısında tiyazol grubu taşıyan önemli bileşiklerdir.

Tiyazol türevleri, özellikle 2-aminotiyazol türevleri fungusit etkiden saç dalgalandırma spreylerine kadar yayılan, farmasötik, tarım, fotoğraf, tekstil vs. alanlarda kullanılmışlardır².

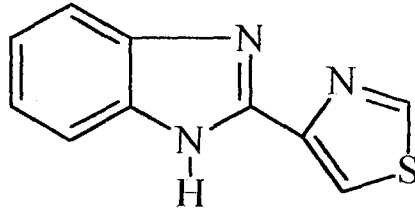
Tarımdaki en önemli kullanımları fungusid³, herbisid⁴, insektisid⁵ etki yönünde olmuştur. Farmasötik alanda ise 2-aminotiyazol ve onun tautomerik formu olan 2-iminotiyazolin türevi bileşiklerin antiviral⁶, antibakteriyel⁷, antitüberküler⁸, sitostatik⁹, antiinflamatuvar¹⁰, santral sinir sistemi depresanı¹¹ gibi etkileri saptanmıştır. Sudoksikam, Niridazol, Sulfatiyazol, Levamizol ve Tiyabendazol ilaç olarak kullanılmakta olan bazı tiyazol türevleridir.



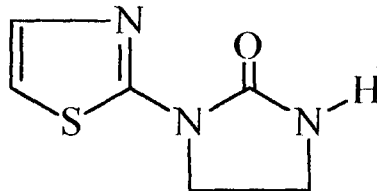
Sudoksikam (Antiinflamatuvar)



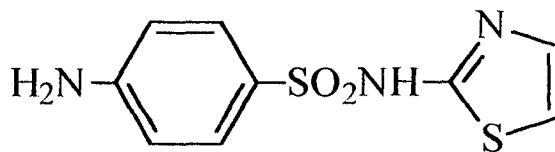
Levamisol (Antihelmintik)



Tyabendazol (Antihelmintik)

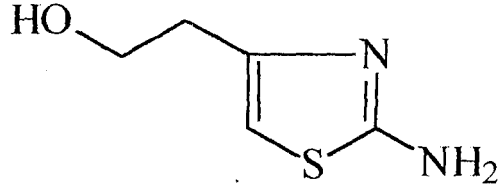


Niridazol (Antiprotozoal)

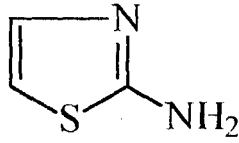


Sulfatiazol (Antibakteriyel)

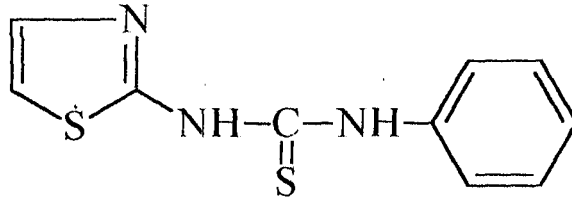
Bunun dışında etki taramaları yapılmış, moleküler seviyede çalışılmakta olan bileşiklerden de sözedilebilir. Bunlardan bazıları aşağıda verilmiştir^{2a}.



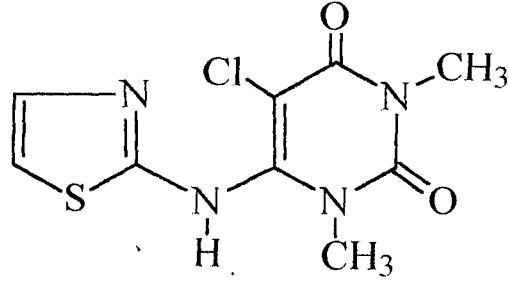
2-Amino-4-(2-hidroksietil)tiyazol
(Aminolevulinik asid dehidraz inhibitörü)



2-Aminotiyazol
(Tiyaminin biyosentez inhibitörü)



1-Fenil-3-(2-tiyazolil)tiyoüre
(Dopamin β -hidroksilaz inhibitörü)

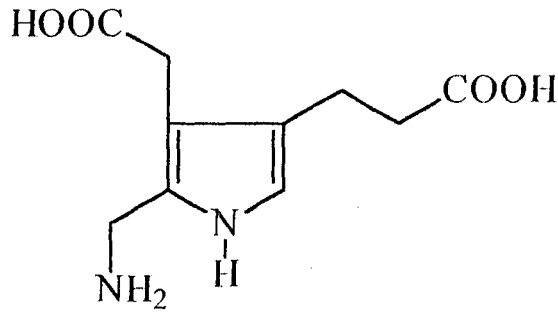


1,3-Dimetil-5-kloro-6-(1-tiyazolilamino)pirimidin-2,4-dion
(3',5'-Nükleotid fosfodiesteraz inhibitörü)

Ülkemizde de tiyazol türevleri üzerinde Amal¹², Gürsoy¹³, Ateş¹⁴, Bilgin¹⁵ ve çalışma gruplarınca çok önemli çalışmalar yapılmıştır.

Yine çalışma konumuzun bir kısmını oluşturan pirol türevleri de biyolojik kaynaklarda sıkça rastlanan bileşiklerdir ve üzerinde en az tiyazoller kadar çalışılan, heterosiklik kimyanın önemli bir konusunu oluşturmaktadır¹⁶.

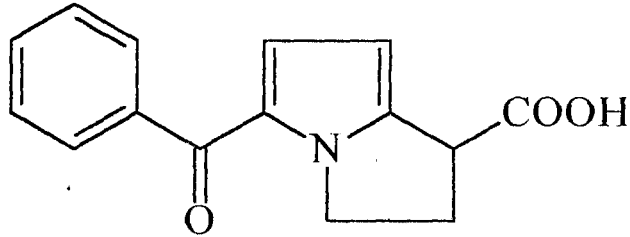
Canlı hücrelerde bir pirol türevi olan porfobilinojen'in klorofil, hem ve B₁₂ vitamini sentezinde kullanıldığının keşfedilmesinden sonra pirol türevlerine olan ilgi artmıştır.



Porfobilinojen

Değişik kaynaklardan pirol türevi makromoleküler yapıda sayısız antibiyotik izole edilerek etkileri kanıtlanmıştır^{16c}.

Ketorolak, bir analjezik, antiinflamatuvar ajan olarak tıpta kullanılan bir ilaçtır.

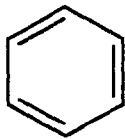


Ketorolak

Bu önemli bilgiler ışığında bu çalışmamızda antitüberküler bir ilaç olan etiyonamid'in de başlangıç maddesi olarak kullandığımız 2-metil-4-(4-pirilsüstitüe)tiyazol ve 2-(2-etil-4-piridin)-4-(pirilsüstitüe)tiyazol türevi bileşikler sentezlenerek yapıları aydınlatılmıştır.

1.1. Tiyazoller Hakkında Genel Bilgi

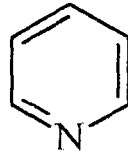
Hantzsch ve Weber¹, tiyazol'ü, "tiyofen serisinin piridini" olarak belirtmişlerdir. Tiyofen'in de piridin'in de benzenin izosterleri olduğu göz önüne alınırsa bu ifade yanlış sayılmamalıdır.



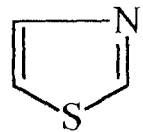
Benzen



Tiyofen

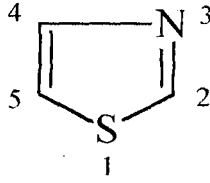


Piridin



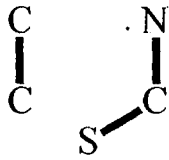
Tiyazol

Tarih boyunca tiyazol halkası, değişik numaralandırma sistemleriyle belirlenmesine karşın günümüzde "Chemical Abstracts" yöntemine göre aşağıdaki gibi numaralandırılmaktadır.

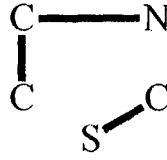


1.1.1. Tiyazollerin Genel Sentez Yöntemleri

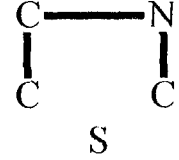
Tiyazol türevlerinin sentezi için sıkça uygulanan bazı önemli genel yöntemler aşağıda verilmiştir. Bu yöntemler, kullanılan reaktiflerin ve dolayısıyla oluşturulan bağların durumuna göre sınıflanabilir.



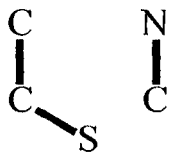
Tip A



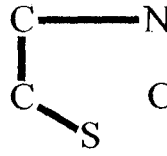
Tip B



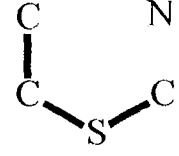
Tip C



Tip D

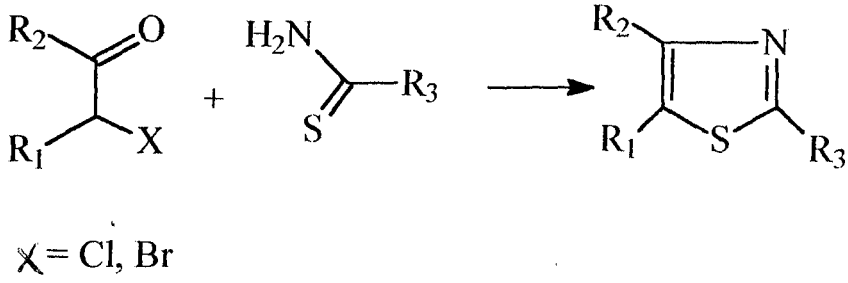


Tip E



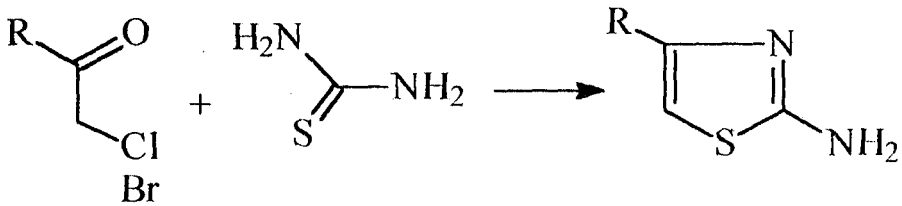
Tip F

Çalışmalarımız sırasında bizim de uyguladığımız, en iyi bilinen ve en çok uygulanmış olan Tip A ile şematize edilebilen yöntemdir. Bir α -haloketon veya α -haloaldehid türevi ile bir tiyoamid, uygun bir çözücü içerisinde ısıtılır. Bu yöntem ilk uygulayan kişinin adıyla yani Hantzsch yöntemi olarak da bilinir^{2a}.



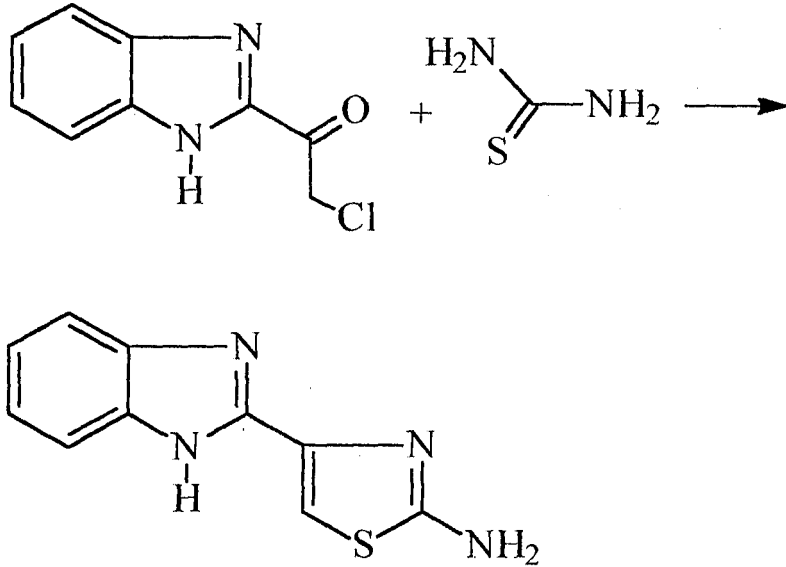
Reaktiflerin kolay bulunabilir veya kolay hazırlanabilir olması nedeniyle sıkça kullanılmış bir yöntemdir. Tiyoamid türevi olarak tiyoüre veya tiyosemikarbazid türevlerinin kullanılmasıyla biyolojik etki yönünden önem taşıyan 2-aminotiyazol türevlerinin sentezi gerçekleştirilebilir. Konuyla ilgili birkaç örnek aşağıda verilmiştir.

Kloroaseton veya α -bromoasetofenon türevlerinin tiyoüre ile reaksiyona sokulmaları sonucu elde edilen türevlerin insektisit ve fungusit etkileri gözlenmiştir^{5a,b}.

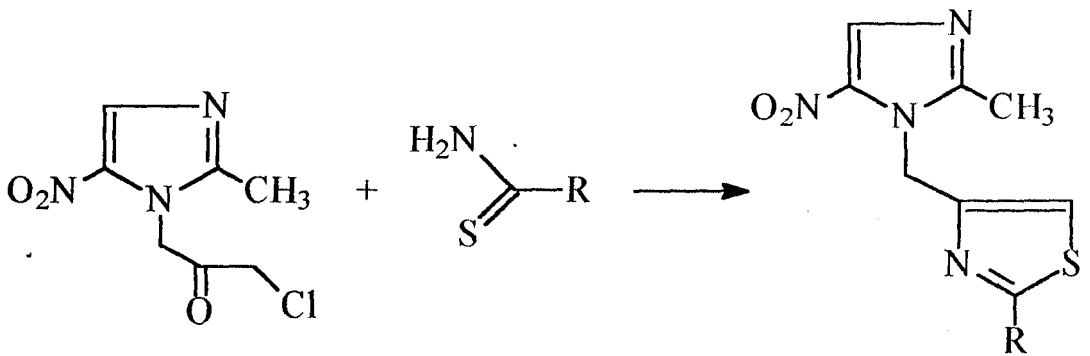



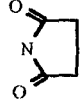
$\text{R} = \text{CH}_3, \text{ aril}$

2-(α -Kloroasetil)benzimidazol'ün tiyöre ile reaksiyonu sonucu elde edilmiş olan 2-amino-4-(2-benzimidazolil)tiyazol'ün parasitisi etki gösterdiği saptanmıştır¹⁷.

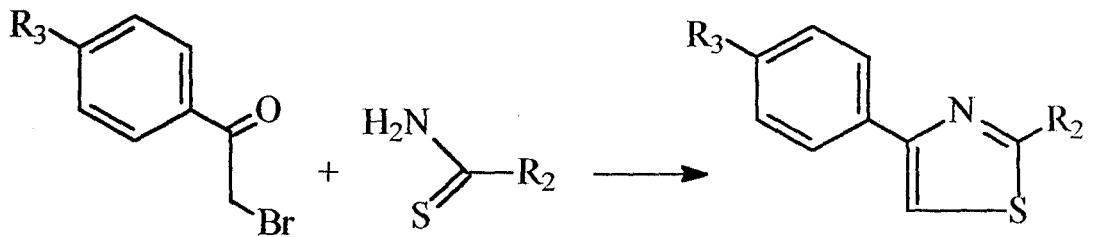
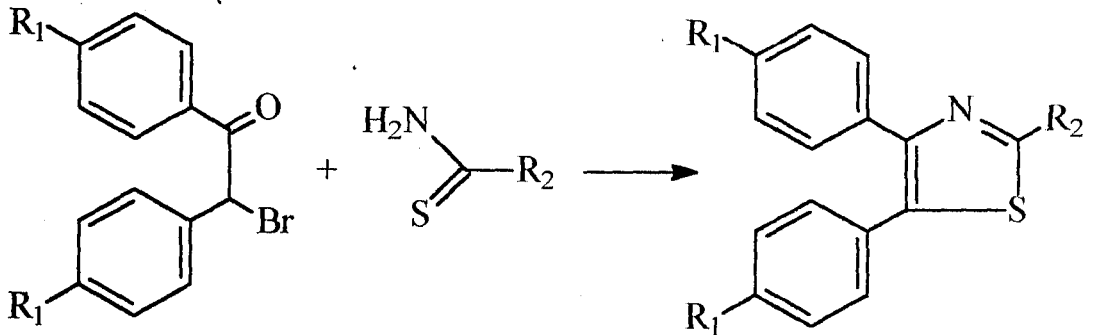


1-(2-Okso-3-kloropropil)-2-metil-5-nitro imidazol'ün tiyöre türevleriyle verdiği ürünlerin trikomonasidal oldukları saptanmıştır¹⁸.



R = NH-alkil, NH-aril, , , vs.

α -Bromoasetofenon ve bromodezoksibenzoin türevlerinin, 2-pirol, 2-tenil veya 2-(3 veya 4)-piridil-tiyamid türevleriyle reaksiyona sokulmasıyla bazı tiyazol türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin platelet agregasyon inhibisyonu etkileri araştırılmış ve bütün türevlerin çok aktif oldukları gösterilmiştir¹⁹.

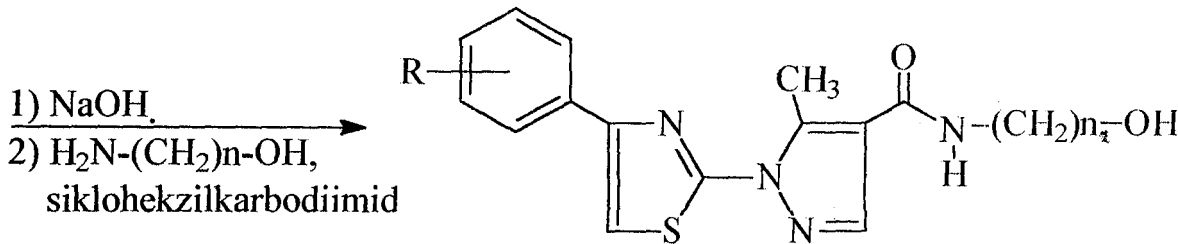
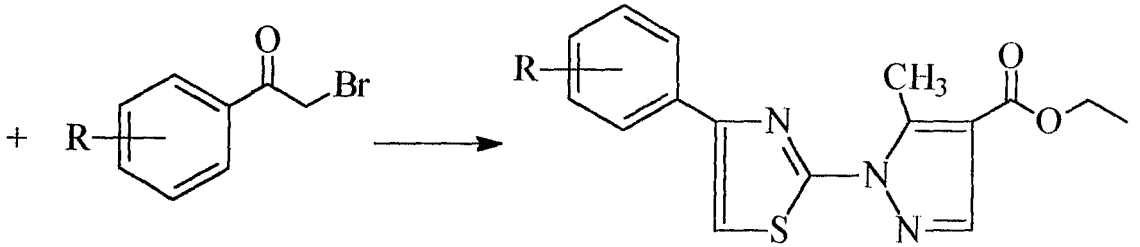
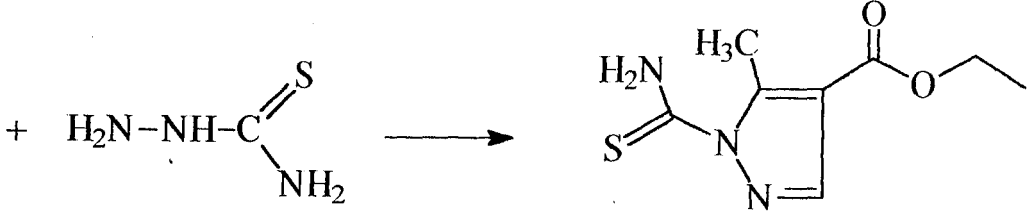
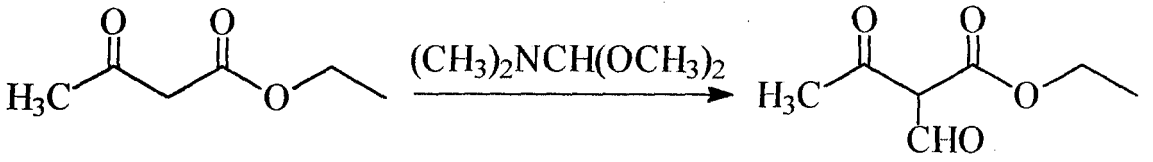


$R_1 = H, F, OCH_3, SCH_3$

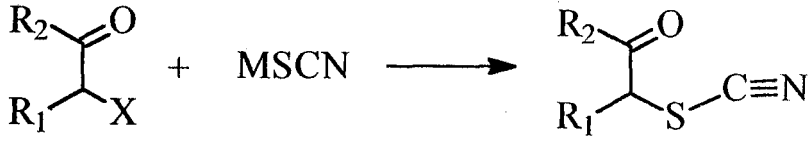
$R_2 = 2-, 3-$ veya 4 -piridil, 2-tenil, 2-piril

$R_3 = H, OCH_3$

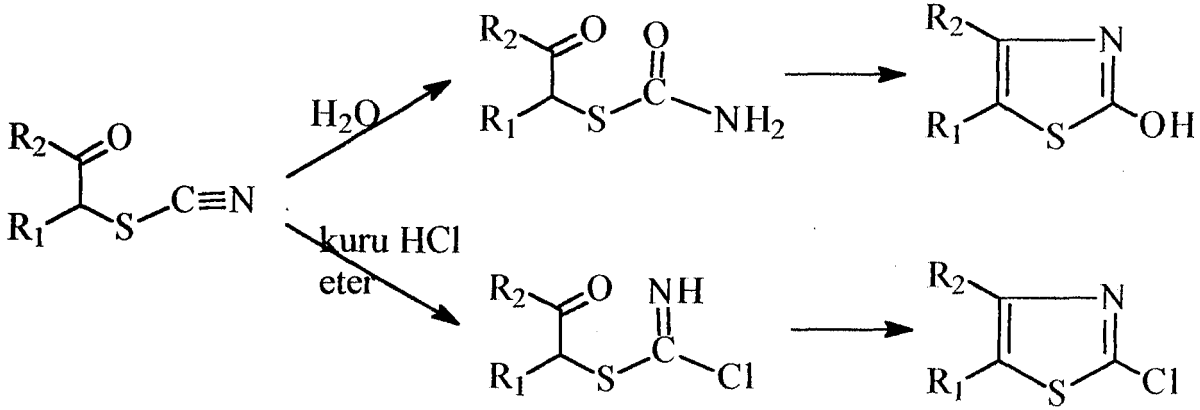
Etil asetoasetat'ın formillenme ürünü olan etil 2-formilasetoasetat'ın tiyosemikarbazid ile verdiği 4-karbetoksi-5-metil-pirazol-1-tiyokarbamid α -bromoasetofenon türevleriyle reaksiyona sokularak 4-aril-2-(süstitüe pirazol-1-il)tiyazol türevleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin ester grubunun hidrolizi ile elde edilen asit grubunun amidleştirilmesiyle elde edilen bileşiklerin antienflamatuvar etkileri araştırılmıştır²⁰.



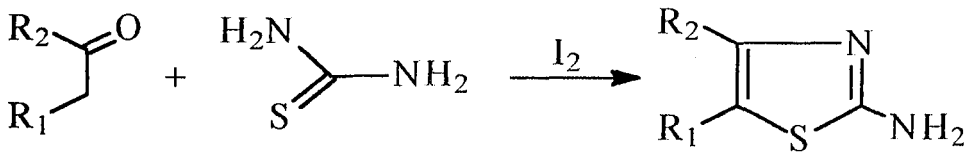
Bu yöntemin bir diğer uygulaması tiyoamid yerine tiyosiyanat tuzlarının kullanımıyla da gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon ortamının özelliğine göre iki ayrı ürünün elde edilebildiği belirtilmiştir. Reaksiyon sulu ortamda yapılınc 2-hidroksi, hidroklorik asit ile yapılınc 2-klorotiyazol türevleri elde edilmiştir²¹. Hantzsch yönteminin bir varyasyonu olan bu yöntem de ilk uygulayıcısının adıyla, yani Tcherniac sentezi olarak bilinir.



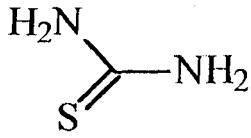
M = Na, K, Ba



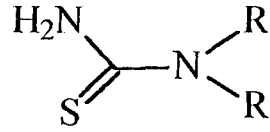
α -Haloketon yerine ketonun kendisi de kullanılabilir. Ancak ortama oksidan madde olarak iyot ya da brom ilave etmek gerekmektedir. Buna göre keton veya tiyoüre karışımına iyot ilave edilir. Reaksiyonun bir iyotlanmış ketonik ara basamaktan geçtiği önerilse de bu ara ürün reaksiyon sırasında saptanamamıştır. Yöntem ilk uygulayıcısının adıyla Dodson yöntemi olarak bilinir²².



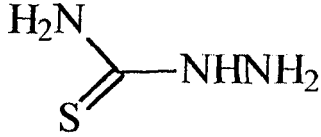
Tiyoamid fonksiyonu olarak tiyoüre, tiyosemikarbazid türevleri ditiyobiüret, tiyokarbamik asit veya ditiyokarbamik asit esterleri veya tuzları kullanılabilir.



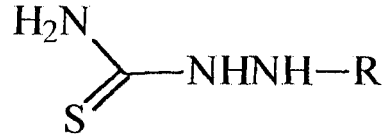
Tiyöüre



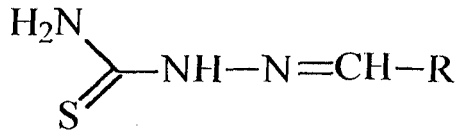
N-süstitüe tiyöüre



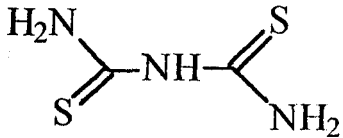
Tiyosemikarbazit



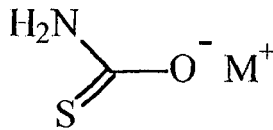
4-süstitüe tiyosemikarbazit



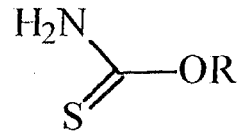
Tiyosemikarbazon



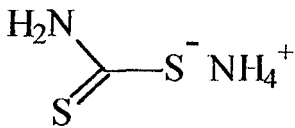
Ditiyobiüret



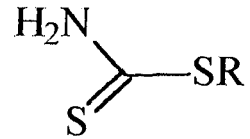
Tiyokarbamik asit
tuzu



Tiyokarbamik asit
esteri



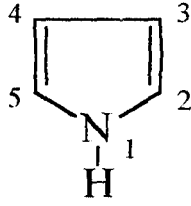
Ditiyokarbamik asit amonyum tuzu



Ditiyokarbamik asit ester

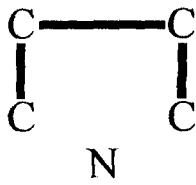
1.2. Piroller Hakkında Genel Bilgi

Pirol 5 üyeli heterosiklik halkaların en basit üç üyesinden birisidir. Diğer iki üye furan ve tiyofendir. Pirol'ü diğerlerinden ayıran en önemli özelliği elektrofilik reaksiyonlara daha yatkın olmasıdır. Bu da yapıda yer alan azotun özelliklerinden kaynaklanmaktadır¹⁶. Pirol'ün numaralandırılması aşağıdaki gibidir.

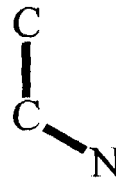


1.2.1. Pirol'ün Genel Sentez Yöntemleri

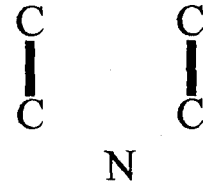
Pirol halka sistemi oluşturulmasına yönelik başlıca beş yöntemden söz edilebilir. Bunları da tiyazol sentezinde olduğu gibi kullanılan reaktiflere ve oluşan bağların durumuna göre aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz.



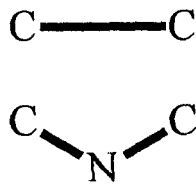
Tip A



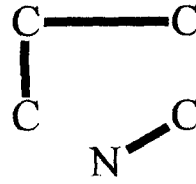
Tip B



Tip C



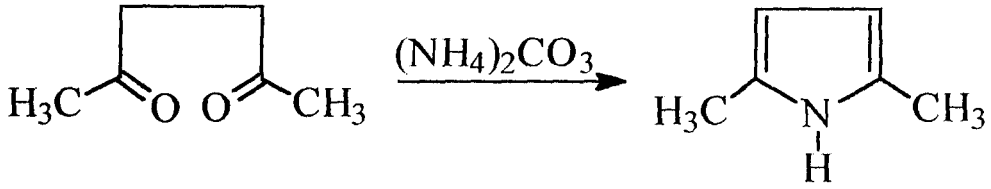
Tip D



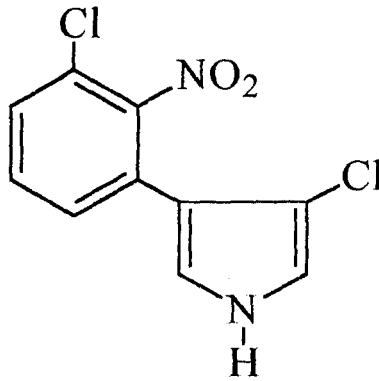
Tip E

Bileşiklerimizin sentezinde uyguladığımız Tip A yöntemi en basit pirol halka kapatma yöntemidir. Paal-Knorr sentezi olarak bilinir²³. Sentezlerde 1,4-dikarbonil bileşiği bir amonyak prekürsörüyle veya bir primer aminle ısıtılarak reaksiyon yürütülür. Yöntemin uygulanmasındaki en önemli zorluk 1,4-karbonil bileşiğinin elde edilmesidir. Uygulamada bu yöntemle, pirol'ün bir yan grup olarak oluşturulması sırasında sıkça rastlanmaktadır. Konuyla ilgili birkaç örnek aşağıda verilmiştir.

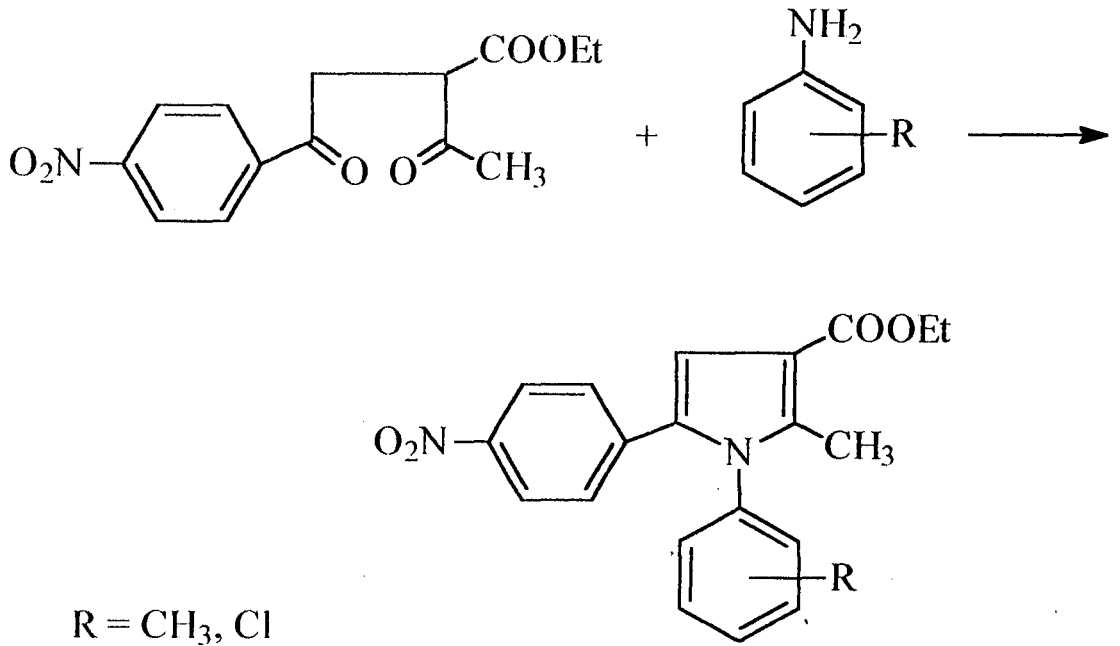
2,5-Hekzadion, amonyum karbonatla veya amonyum asetatla ısıtılarak 2,5-dimetilpirol elde edilebilir²³.



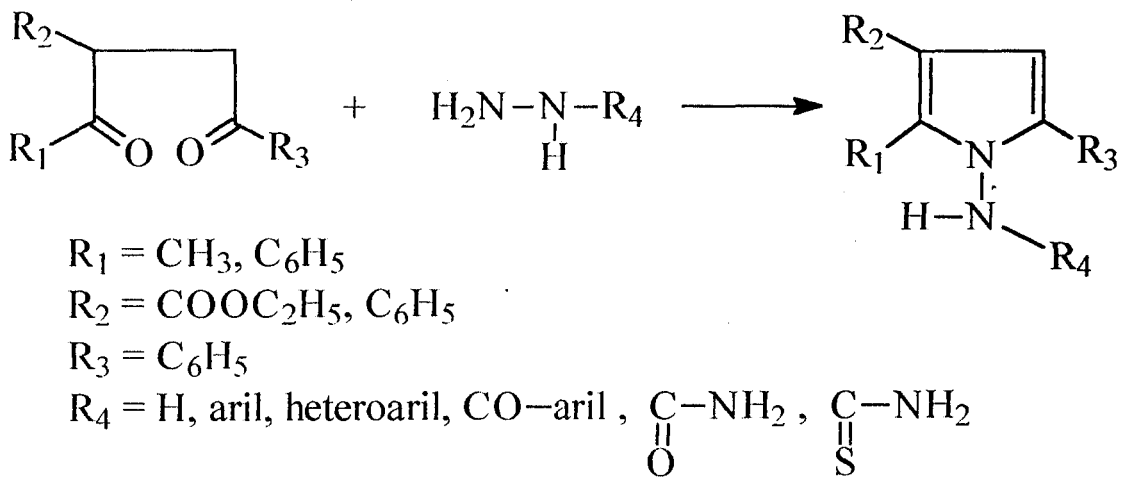
Pirolnitrin analogu bazı bileşiklerin antifungal etkilerinin saptanmasından sonra, değişik türevleri sentezlenmiş ve antifungal etkileri araştırılmıştır²⁴.



Pirolnitrin



Hidrazin türevleri²⁵ arilhidrazidleri²⁶, heteroarilhidrazidleri²⁷ veya semikarbazidler²⁸, 1,4-dikarbonil bileşikleriyle asidik ortamda pirol türevlerini verdikleri belirtilmektedir.



2. Deneysel Kısım

2.1. Araç ve Gereçler

2.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Asetanilid (Merck)

Kloroasetik asit (Merck)

Aluminyum klorür (Merck)

Tiyonil klorür (Merck)

Tiyoasetamid (Merck)

2,5-Dimetoksitetrahidrofuran (Merck)

2,5-Hekzadion (Aldrich)

Etilasetoasetat (Merck)

Asetofenon (Merck)

Etiyonamid (Trasicor^R tabletlerinden etanol ile ekstrakte edildi.)

2.1.2. Kullanılan elektronik aletler

Erime Derecesi Aleti : Gallenkamp Melting Point Apparatus

Elementel Analiz Aleti : Leco CHNS Elementel Analiz Aleti

İnfrared Spektrofotometresi : Shimadzu 435 IR Spektrofotometre

Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometresi : Bruker DPX 400
Spektrometre, Jeol 60 NMR Spektrometre

Kütle Spektrometresi : VG Platform Kütle Spektrometre

2.1.3. Kromatografik Çalışmalar

Yapılan sentez çalışmaları süresince, reaksiyonun evreleri ve süresi, son ürünün saflığı, ince tabaka kromatografisi (İTK) ile saptanmıştır. Reaksiyon ortamından alınan örnekler ya da son ürün, absorban olarak 0.25 mm kalınlığında silikajel G+GF 254 kaplanmış plaklar ve değişik çözücü sistemleri kullanılarak kontrol edilmiştir. Kullandığımız çözücü sistemleri.

S₁ : Petrol eteri : Etil asetat (2:3)

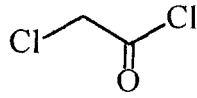
S₂ : Kloroform : Metanol (49:1)

S₃ : Etil asetat

Lekelerin belirlenmesi, UV ışığı (254 ve 366 nm) altında yapılmıştır.

2.2. Başlangıç maddelerinin eldesi

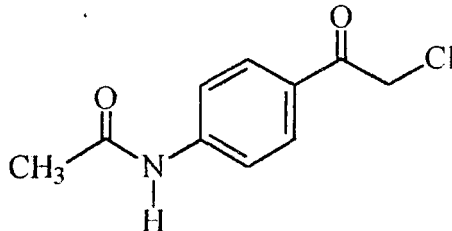
Kloroasetil klorür



Literatür yöntemine göre kloroasetik asit ve tiyonil klorür kullanılarak elde edildi.

K.n.:113°C Lit²⁹.K.n.: 113°C

4-(α-Kloroasetil)asetanilid



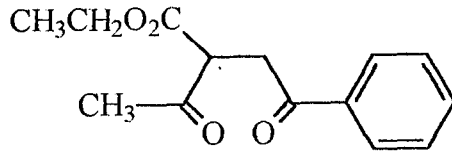
Literatür yöntemine göre asetanilid, kloroasetil klorür ve alüminyum klorür kullanılarak elde edildi.

E.n.: 214-215°C Lit³⁰ E.n.: 216°C

Kromatografi S1 Rf: 0.13

S2 Rf: 0.38

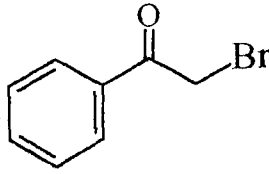
1-Fenil-3-karbetoksi-1,4-pentadion



Literatür yöntemine etil asetoasetat ve α -bromoasetofenon kullanılarak elde edildi.

Sıvı madde Lit²⁴

α -Bromoasetofenon



Literatür yöntemine göre asetofenon'un asetik asit içerisinde bromlanması ile elde edildi.

E.n.: 49-51°C Lit³¹ E.n.: 50°C

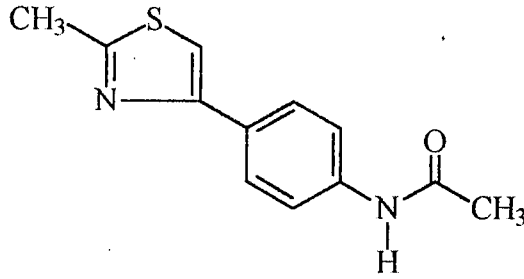
2.3. Genel sentez yöntemleri

Yöntem A : Tiyazol halkasının oluşturulması

4-(α -kloroasetil)asetanilid (50 mmol) ve tiyoasetamid türevi (50 mmol) etanol veya benzen (100 ml) içerisinde iki saat kaynatıldı. Sodyum asetat (10 g) ilave edildi. Beş dakika daha kaynatıldı, kristallenmeye bırakıldı. Madde süzülerek alındı ve etanolden kristallendirildi.

Yöntem A'nın uygulanmasıyla elde edilen bileşikler aşağıda verilmiştir.

2-Metil-4-(4-asetilaminofenil)tiyazol A1



4-(α -kloroasetil)asetanilid (50 mmol, 11.32 g) ve tiyoasetamid (50 mmol, 3.75 g) 100 ml benzen içerisinde kaynatılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi sentezlendi.

Verim % 72

E.n.: 142°C

Lit.³²

Kromatografi

S1 Rf: 0.11

S2 Rf: 0.50

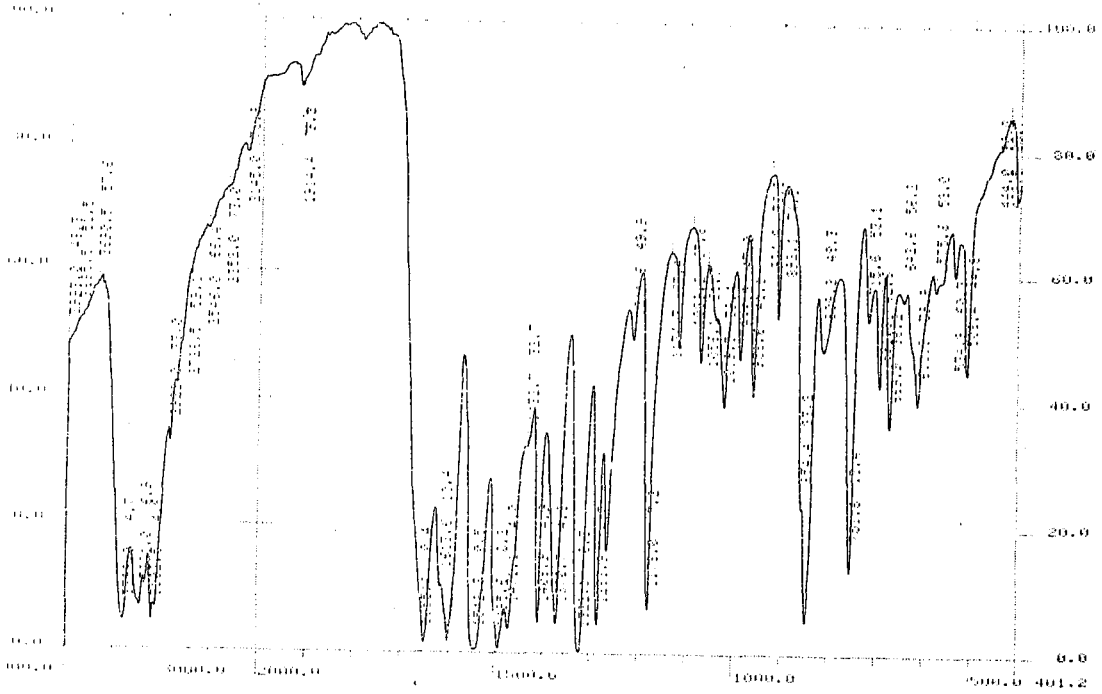
Tiyoasetamid için

S1 Rf: 0.27

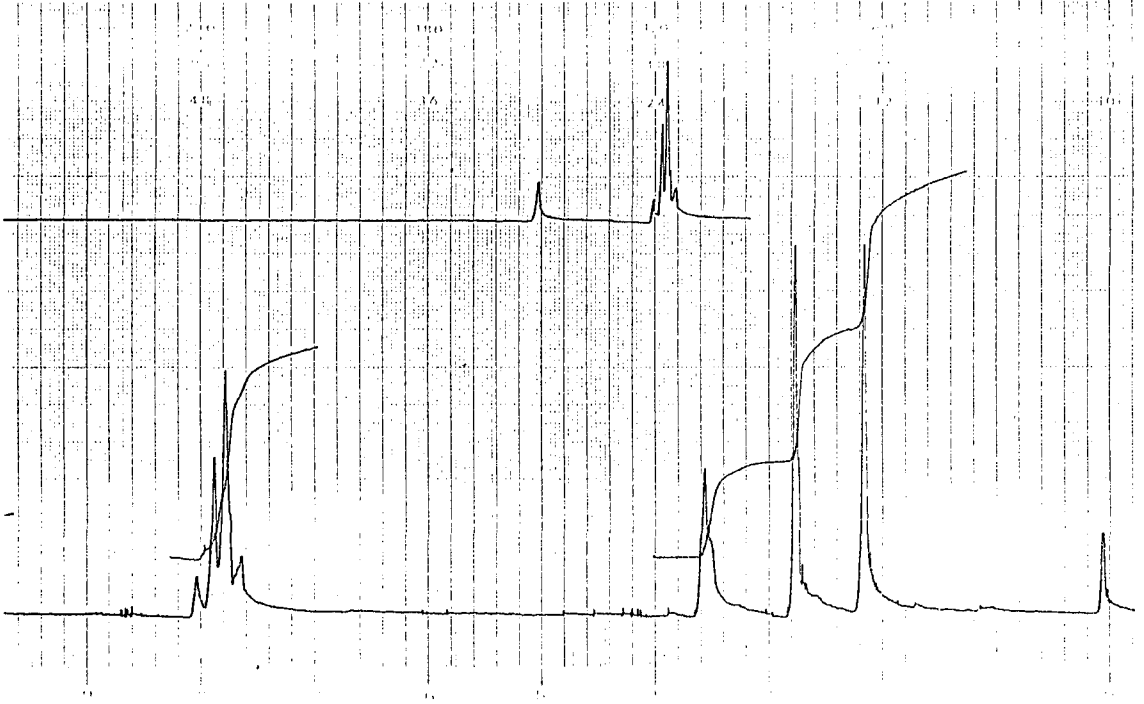
S2 Rf: 0.33

IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}) : 3399 (N-H gerilim bandı), 3102 (Ar-H gerilim bandı), 2922 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1655 (C=O gerilim bandı), 1613-1471 (C=N, C=C gerilim bandları), 846 (1,4-disübstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) (DMSO- d_6) σ (ppm) : 2.05 (3H, s, COCH_3 protonları), 2.65 (3H, s, tiyazol-2- CH_3 protonları), 7.52-8.05 (5H, m, aromatik protonlar ve tiyazol-5-H protonu), 10.00 (1H, s, N-H protonu).

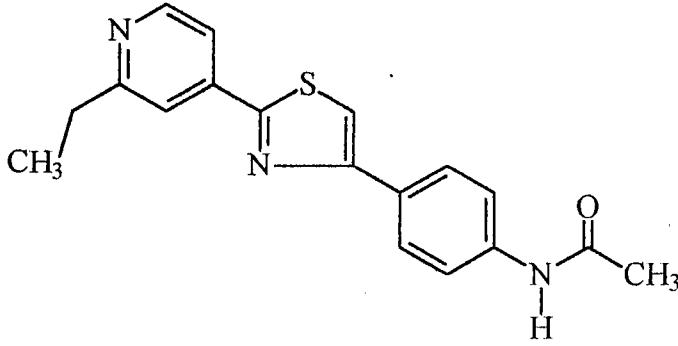


Şekil 1. Bileşik A1'e ait IR spektrumu



Şekil 2. Bileşik A1'e ait NMR spektrumu

2-(2-Etilpiridin-4-il)-4-(4-asetilaminofenil)tiyazol A2



4-(α -kloroasetil)asetanilid (50 mmol, 11.32 g) ve etiyonamid (50 mmol, 8.3 g) 100 ml etanol içerisinde kaynatılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi sentezlendi.

Verim % 58

E.n.: 194°C

Kromatografi	S1	Rf: 0.06
	S2	Rf: 0.44
Etiyonamid için	S1	Rf: 0.12
	S2	Rf: 0.21

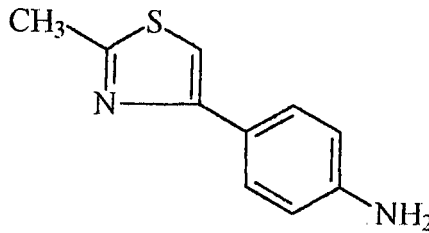
IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}) : 3292 (N-H gerilim bandı), 3109 (Ar-H gerilim bandı), 2944, 2849 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1666 (C=O gerilim bandı), 1596-1468 (C=N, C=C gerilim bandları), 823 (1,4-Disübstitüe benzen).

Yöntem B : Asetilamino grubunun hidrolizi :

Bileşik A1 veya A2 (20 mmol), 50 ml etanol ve 50 ml 4N HCl çözeltisi içerisinde bir saat kaynatıldı. Soğutularak amonyum hidroksit çözeltisiyle ortam nötralize edildi. Çöken bileşik süzülerek alındı. Seyreltik etanolden kristallendirildi.

Yöntem B'nin uygulanmasıyla elde edilen bileşikler aşağıda verilmiştir.

2-Metil-4-(4-aminofenil)tiyazol B1



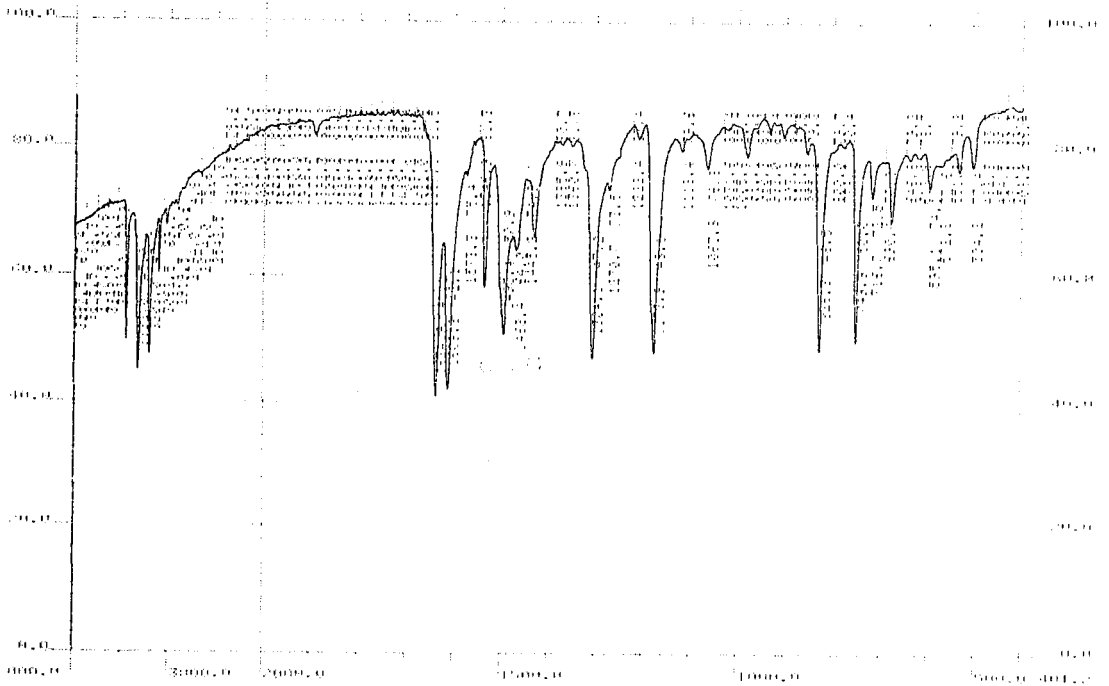
2-Metil-4-(4-asetilaminofenil)tiyazol (20 mmol, 4.64 g) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi sentezlendi.

Verim % 62 E.n.: 129°C Lit³²

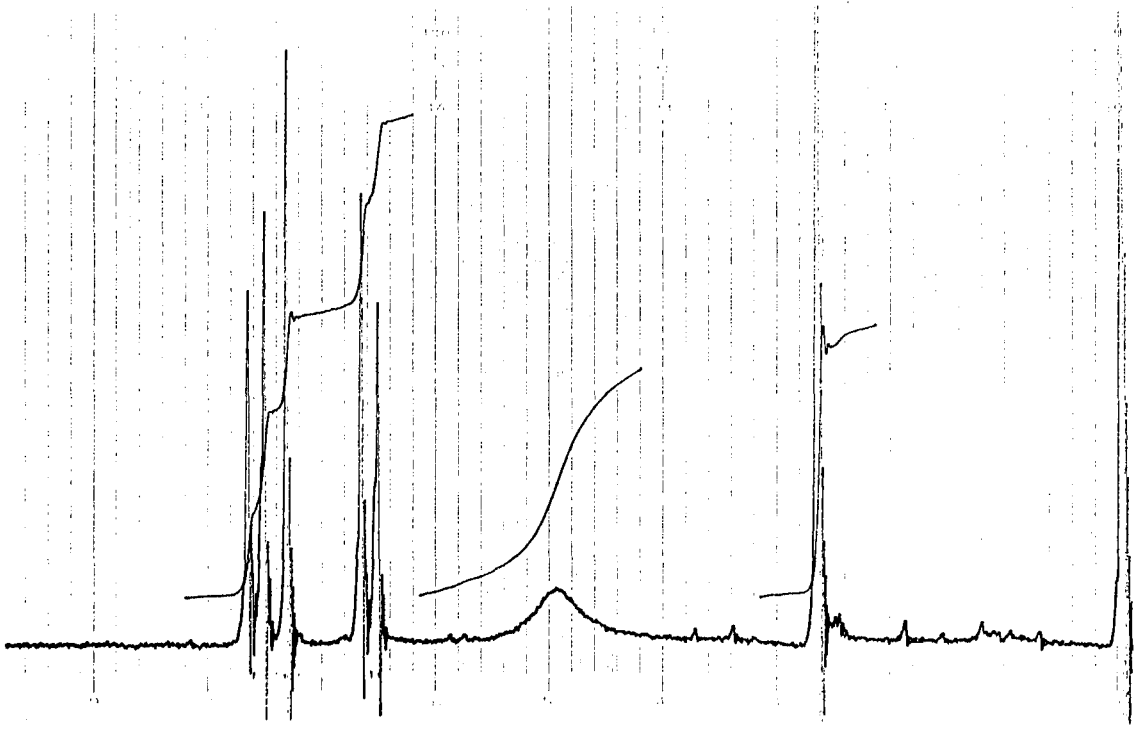
Kromatografi S1 Rf: 0.36
S2 Rf: 0.70

IR (KBr) Vmax (cm⁻¹) : 3490, 3322, 3203 (N-H gerilim bandları), 3062 (Ar-H gerilim bandı), 2919 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1634-1468 (C=N, C=C gerilim bandları), 826 (1,4-disübstitüe benzen).

¹H-NMR (60 MHz) (DMSO-d₆) σ (ppm) : 2.63 (3H, s, tiyazol-2CH₃ protonları), 4.95 (2H, yayvan singlet, NH₂ protonları), 6.55 (2H, d, amino grubuna göre o- konumundaki aromatik protonlar), 7.32 (1H, s, tiyazol-5-H protonu), 7.58 (2H, d, amino grubuna göre m- konumundaki aromatik protonlar).

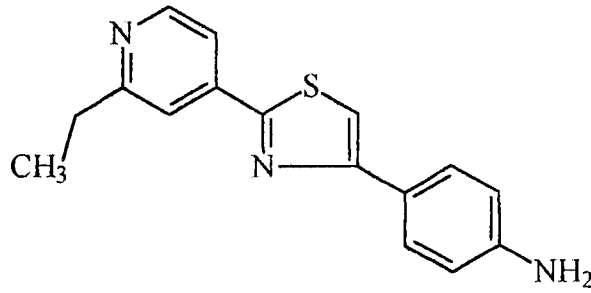


Şekil 3. Bileşik B1'e ait IR spektrumu



Şekil 4 Bileşik B1'e ait NMR spectrumu

2-(2-Etil-4-piridil)-4-(4-aminofenil)tiyazol B2



2-(2-Etil-4-piridil)-4-(4-asetilaminofenil)tiyazol (20 mmol, 6.46 g) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi sentezlendi.

Verim % 67

E.n.: 132°C

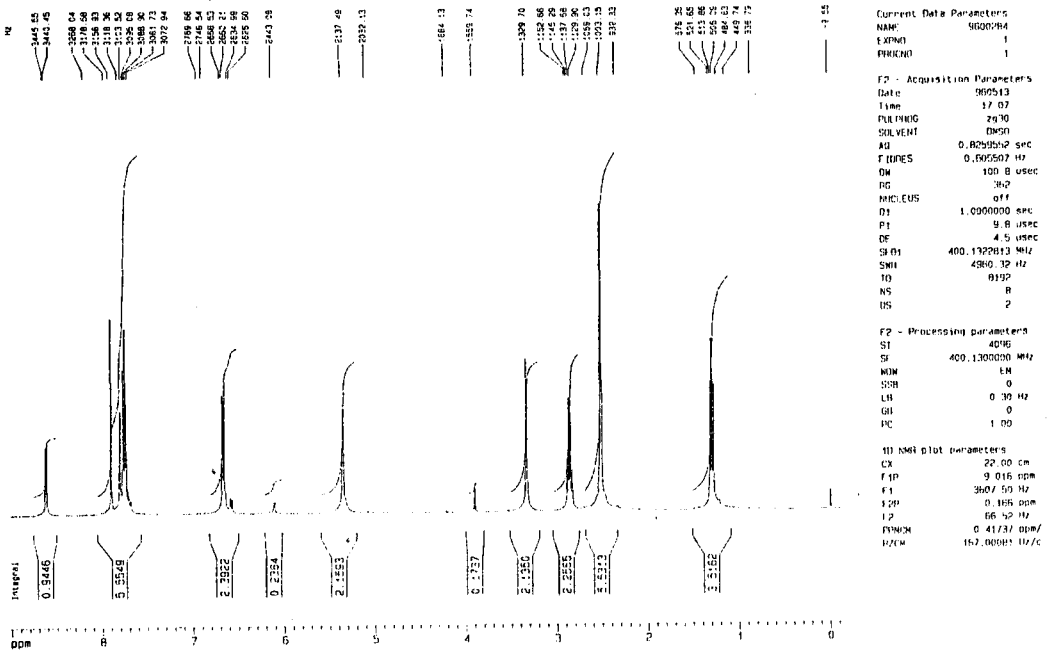
Kromatografi

S1 Rf: 0.25

S2 Rf: 0.63

IR (KBr) V_{max} (cm^{-1}) : 3428 (N-H gerilim bandı), 3320 (N-H gerilim bandı), 3075 (Ar-H gerilim bandı), 2965-2856 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1644-1460 (C=N, C=C gerilim bandları), 826 (1,4-disübstitüe benzen).

1H -NMR (400 MHz) (DMSO- d_6) σ (ppm) : 1.28 (3H, t, CH_2-CH_3 protonları), 2.85 (2H, q, CH_2-CH_3 protonları), 5.34 (2H, s, NH_2 protonları), 6.66 (2H, d, j:8.32 Hz, amino grubuna göre o- konumundaki protonlar), 7.68-7.79 (4H, m, piridil-3-H ve 5-H protonları ve aminofenil grubunun amino grubuna göre m- konumundaki protonları), 7.89 (1H, s, tiyazol-S-H protonları), 8.60 (1H, d, j:5.1 Hz, piridil-6-H protonu).



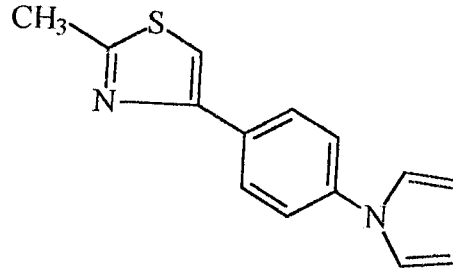
Şekil 5. Bileşik B2'ye ait NMR spektrumu

Yöntem C : Pirel halkasının oluşturulması :

Bileşik B1 veya B2 (5 mmol) ile 2,5-dimetoksitetrahydrofuran, 2,5-hekzadion ve 1-fenil-1,4-pentadion (5.1 mmol), 25 ml asetik asit içerisinde sıcak su banyosunda 30 dakika karıştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı suya alınarak ortam sodyum karbonatla nötrale edildi. Çöken ürün süzülerek alındı. Etanolden kristallendirildi.

Yöntem C'nin uygulanmasıyla elde edilen bileşikler aşağıda verilmiştir.

2-Metil-4-[4-(pirel-1-il)fenil]tiyazol C1



2-Metil-4-(4-aminofenil)tiyazol (5 mmol, 0.95 g), 2,5-dimetoksitetrahydrofuran (5.2 mmol, 0.68 g) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi sentezlendi.

Verim % 48

E.n.: 162°C

Kromatografi

S1 Rf: 0.79

S2 Rf: 0.91

Analiz :

C₁₄H₁₂N₂S için

Hesaplanan

C : 69.96 H : 5.03 N : 11.66

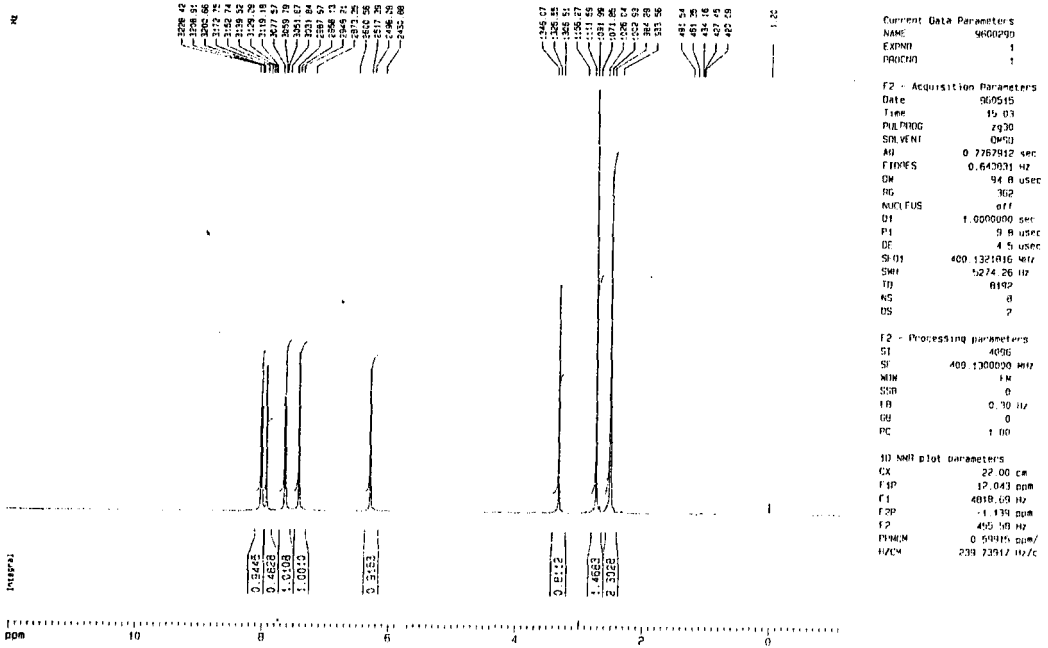
Bulunan

C : 70.21 H : 5.11 N : 11.24

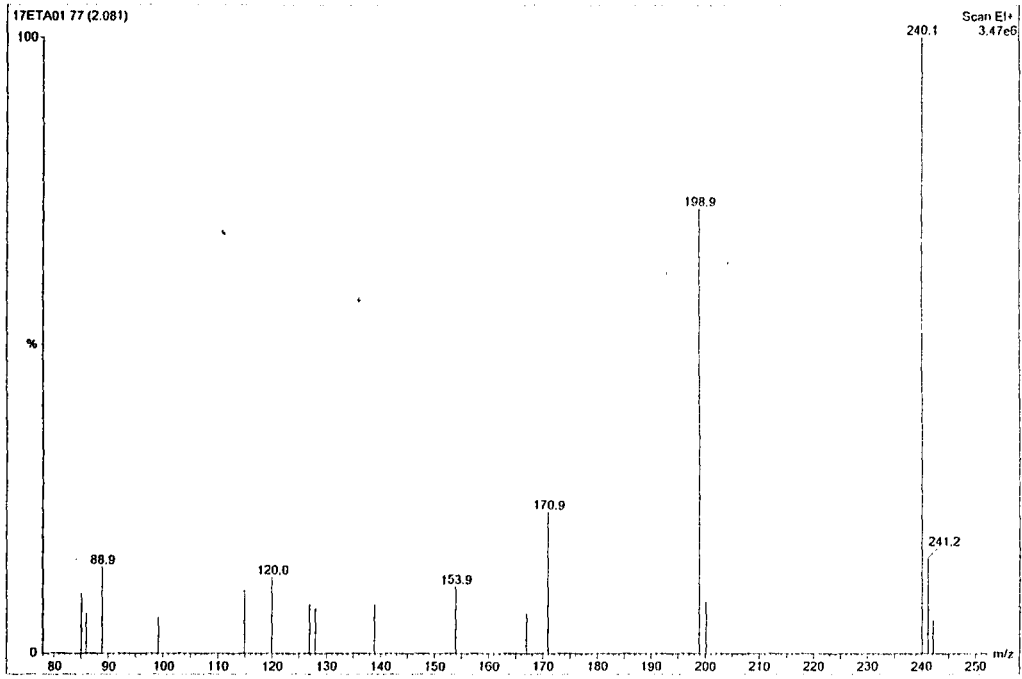
IR (KBr) V_{max} (cm^{-1}) : 3137, 3050 (Ar-H gerilim bandları), 2930 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1622-1450 (C=N, C=C gerilim bandları), 839 (1,4-disübstitüe benzen).

1H -NMR (400 MHz) (DMSO- d_6) σ (ppm) : 2.37 (3H, s, tiyazol-2- CH_3 protonları), 6.29 (2H, s, pirol halkasının $C_{3,4}$ -H protonları), 7.42 (2H, s, pirol halkasının $C_{2,5}$ -H protonları), 7.63 (2H, d, j:8.12 Hz, aril halkasının pirole göre o- konumundaki protonları), 7.93 (1H, s, tiyazol- C_5 -H protonu), 8.01 (2H, d, j:8.25 Hz, aril halkasının pirole göre m- konumundaki protonları).

MASS(EI) m/z : 242 (M+2, %6), 241.2 (M+1, %15), 240.1 (M, %100), 198.6, 170.9, 167, 153.9, 139, 120, 88.9.

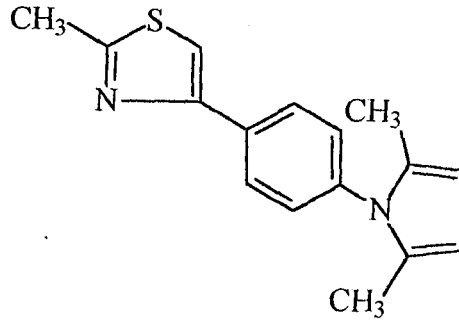


Şekil 6. Bileşik C1'e ait NMR spektrumu



Şekil 7. Bileşik C1'e ait MASS spektrumu

2-Metil-4-[4-(2,4-dimetilpirol-1-il)fenil]tiyazol C2



2-Metil-4-(4-aminofenil)tiyazol (5 mmol, 0.95 g), 2,5-hekzadion (5.2 mmol, 0.6 g) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi sentezlendi.

Verim % 65

E.n.: 105°C

Kromatografi

S1 Rf: 0.49

S2 Rf: 0.82

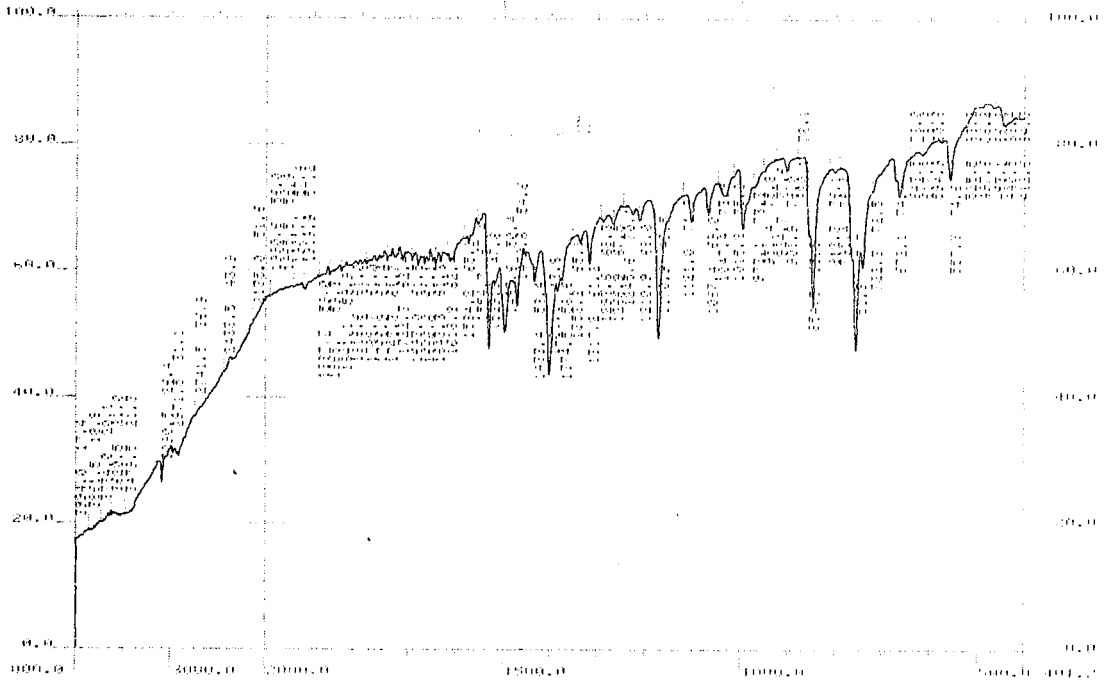
Analiz : $C_{16}H_{16}N_2S$ için

Hesaplanan C : 71.60 H : 6.01 N : 10.44

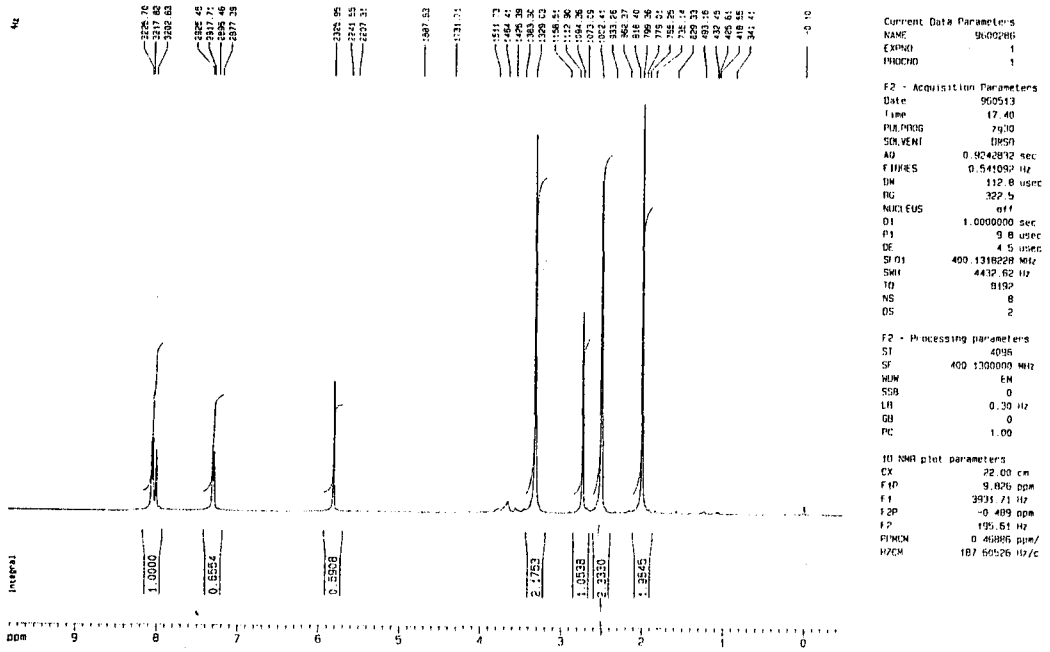
Bulunan C : 72.05 H : 5.58 N : 10.22

IR (KBr) V_{max} (cm^{-1}) : 3090 (Ar-H gerilim bandı), 2971 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1600-1470 (C=N, C=C gerilim bandları), 854 (1,4-disübstitüe benzen)

1H -NMR (400 MHz) (DMSO- d_6) σ (ppm) : 1.99 (6H, s, pirolün metil protonları), 2.73 (3H, s, tiyazol-2- CH_3 protonları), 5.81 (2H, s, pirol halkası $C_{3,4}$ -H protonları), 7.30 (2H, d, j:7.74 Hz, aril halkasının pirole göre o- konumundaki protonları), 8.00 (1H, s, tiyazol- C_5 -H protonu), 8.05 (2H, d, j:7.88 Hz, aril halkasının pirole göre m- konumundaki protonları).

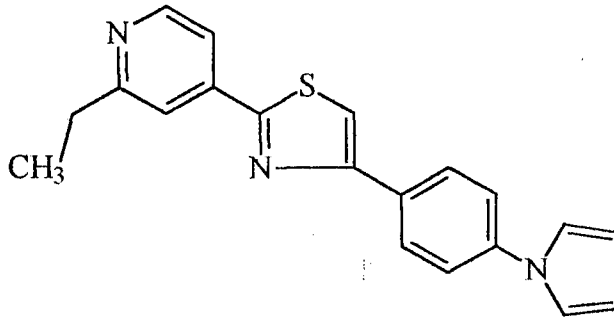


Şekil 8. Bileşik C2'ye ait IR spektrumu



Şekil 9. Bileşik C2'ye ait NMR spektrumu

2-(2-Etilpiridin-4-il)-4-[4-(pirol-1-il)fenil]tiyazol C3



2-(2-Etilpiridin-4-il)-4-(4-aminofenil)tiyazol (5 mmol, 1.4 g), 2,5-dimetoksitetrahydrofuran (5.2 mmol, 0.68 g) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi sentezlendi.

Verim % 56

E.n.: 149°C

Kromatografi

S1 Rf: 0.83

S2 Rf: 0.93

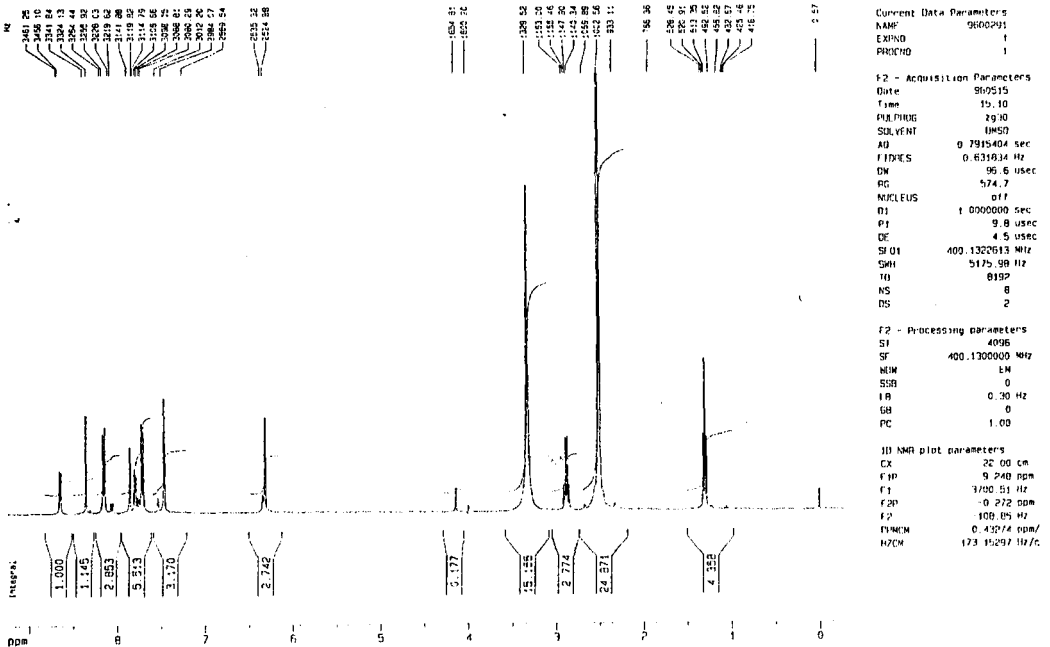
Analiz : C₂₀H₁₇N₃S için

Hesaplanan C : 72.47 H : 5.17 N : 12.67

Bulunan C : 72.16 H : 4.92 N : 12.41

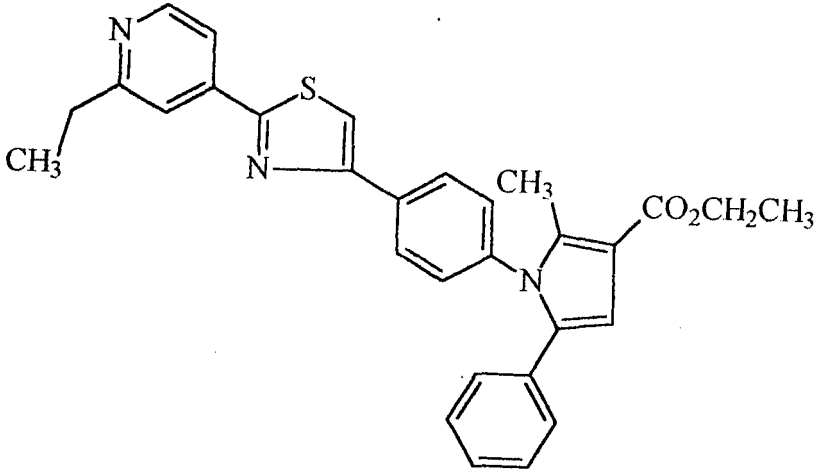
IR (KBr) Vmax (cm⁻¹) : 3034 (Ar-H gerilim bandı), 2950 (Alifatik gerilim bandı), 1620-1453 (C=N, C=C gerilim bandları), 849 (1,4-disübstitüe benzen)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) σ (ppm) : 1.30 (3H, t, CH₂-CH₃ protonları), 2.88 (2H, q, CH₂-CH₃ protonları), 6.31 (2H, s, pirol halkasının C_{3,4}-H protonları), 7.46 (2H, s, pirol halkasının C_{2,5}-H protonları), 7.71 (2H, d, j:8.52 Hz, aril halkasının pirole göre o-konumundaki protonları), 7.79 (1H, d, j:5.03 Hz, piridil-S-H protonu), 7.85 (1H, s, piridil-3-H protonu), 8.14 (2H, d, j:8.52 Hz, aril halkasının pirole göre m- konumundaki protonları), 8.35 (1H, s, tiyazol-S-H protonu), 8.64 (1H, d, j:5.15 Hz, piridil-6-H protonu).



Şekil 10. Bileşik C3'e ait NMR spektrumu

2-(2-Etilpiridin-4-il)-4-[4-(2-metil-3-karbetoksi-5-fenilpirol-1-il)fenil]tiyazol C4



2-(2-Etilpiridin-4-il)-4-(4-aminofenil)tiyazol (5 mmol, 1.4 g), 1-fenil-3-karbetoksi-1,4-pentadion (5 mmol, 1.24 g) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi sentezlendi.

Verim % 55

E.n.: 145°C

Kromatografi

S1 Rf: 0.41

S2 Rf: 0.81

Analiz :

C₃₀H₂₇N₃O₂S için

Hesaplanan

C : 72.99 H : 5.51 N : 8.51

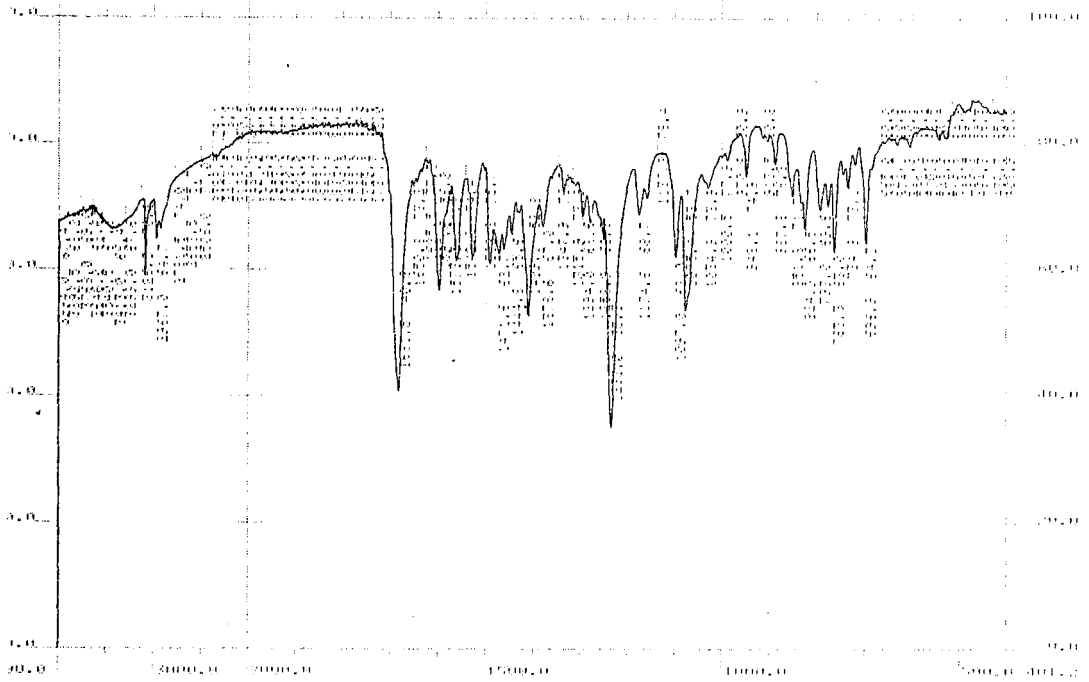
Bulunan

C : 72.65 H : 5.21 N : 8.78

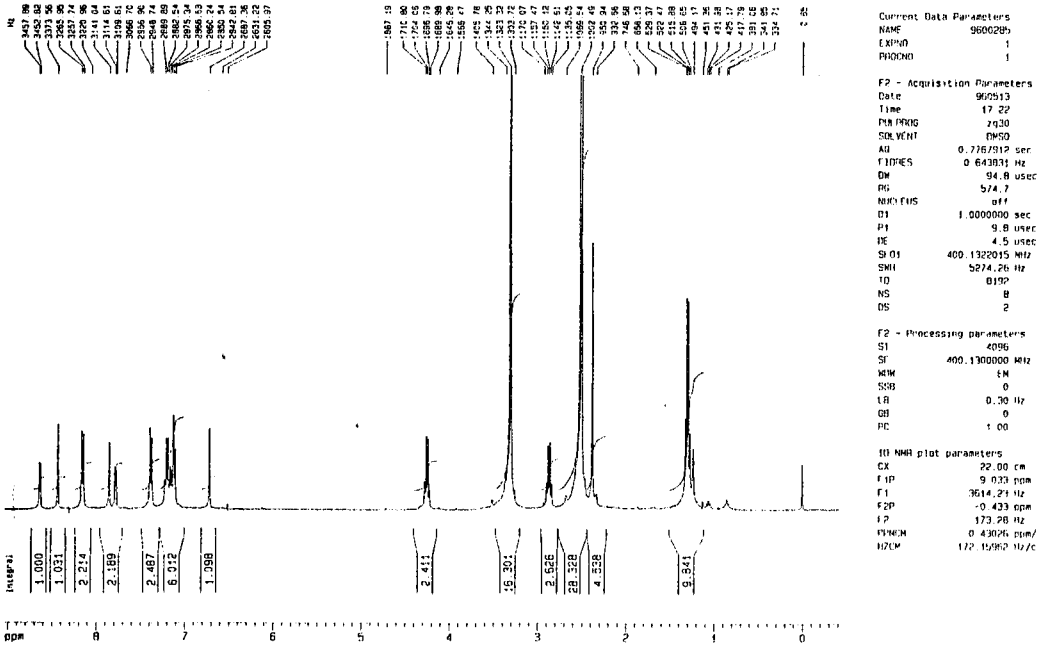
IR (KBr) Vmax (cm⁻¹) : 3050 (Ar-H gerilim bandı), 2967-2850 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1681 (C=O gerilim bandı), 1597-1444 (C=N, C=C gerilim bandları), 1233, 1097 (C-O gerilim bandı), 825 (1,4-disübstitüe benzen), 734, 697 (Monosübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) (DMSO-d_6) σ (ppm) : 1.23-1.32 (m, 6H, 2-etilpiridil ve karbetoksi grubunun etil gruplarının metil protonları), 2.37 (3H, s, pirol-2- CH_3 protonları), 2.87 (2H, q, 2-etilpiridil'in metilen protonları), 4.24 (2H, q, karbetoksi grubunun metilen protonları), 6.71 (1H, s, pirol-4-H protonu), 7.10-7.22 (5H, m, pirol-5-fenil protonları), 7.38 (2H, d, j:8.16 Hz, aril halkasının pirole göre o- konumundaki protonları), 7.78 (1H, d, J:5.0 Hz, piridil-5-H protonu), 7.85 (1H, s, piridil-3-H protonu), 8.15 (2H, d, j:8.21 Hz, aril halkasının pirole göre m- konumundaki protonları), 8.43 (1H, s, tiyazol-5-H protonu), 8.63 (1H, d, j:5.07 Hz, piridil-6-H protonu).

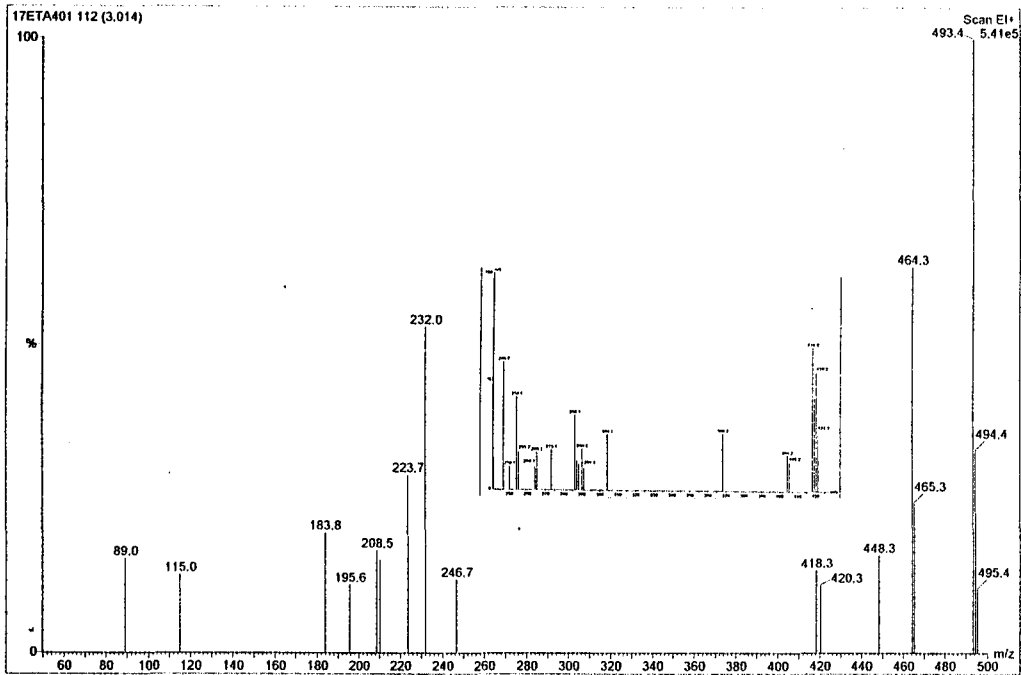
MASS (EI) m/z : 495.4 (M+2, %10), 494.4 (M+1, %35), 493.4 (M, %100), 464.3, 448.3, 420, 368.2, 304.1, 291.1, 286, 273, 265.1, 246.7, 232.0, 223.7.



Şekil 11. Bileşik C4'e ait IR spektrumu



Şekil 12. Bileşik C4'e ait NMR spektrumu



Şekil 13. Bileşik C4'e ait MASS spektrumu

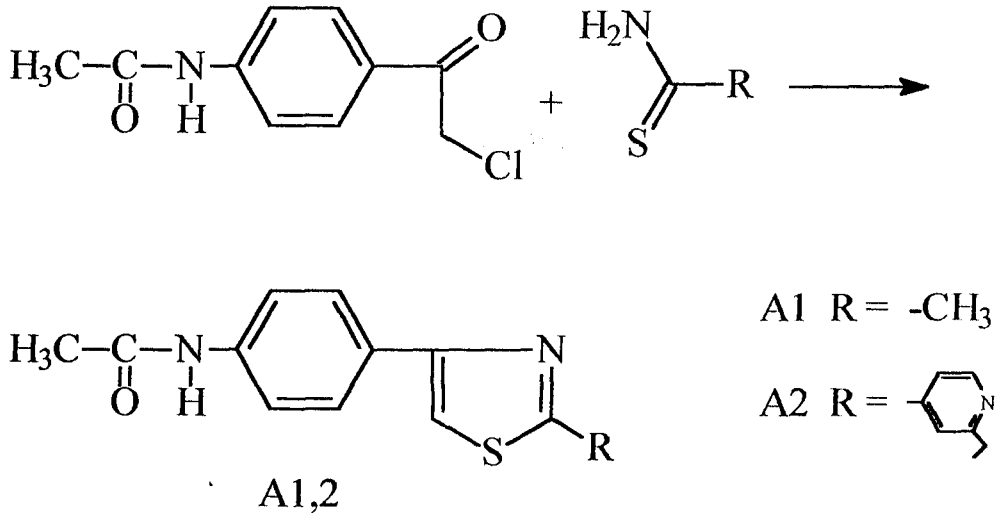
3. Sonuç ve Tartışma

3.1. Bileşiklerin Sentezi

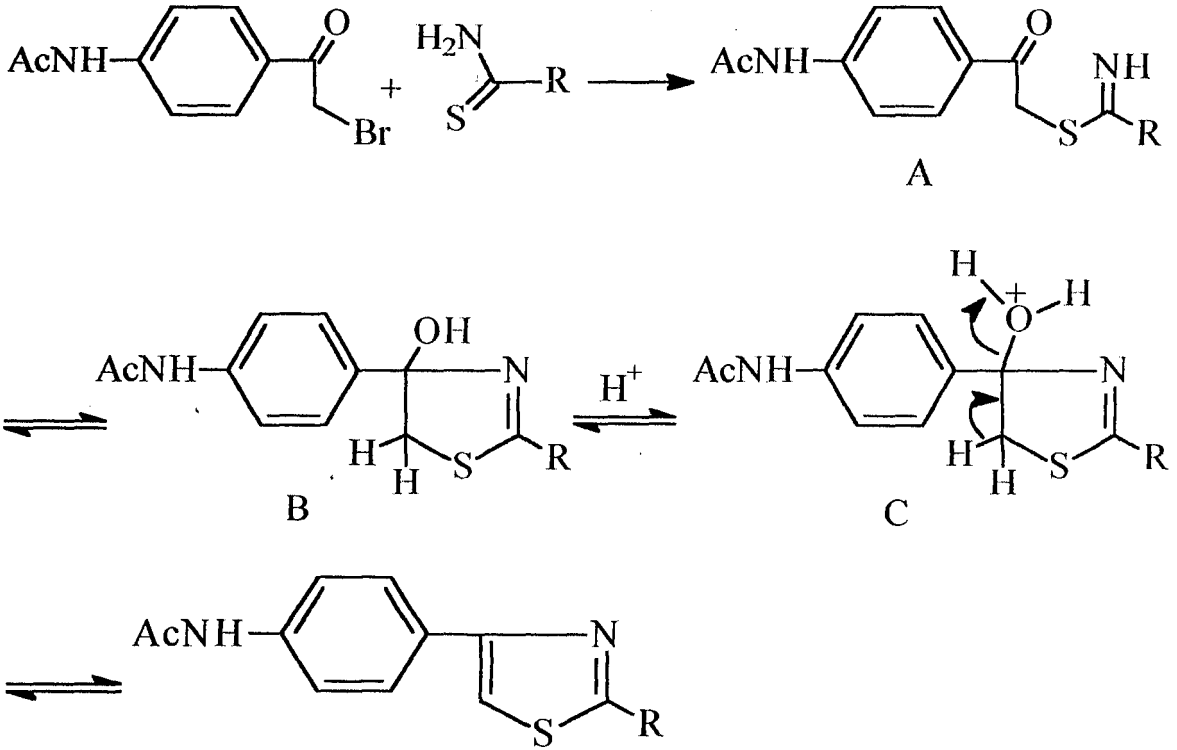
Bileşiklerimizin sentezi üç basamakta verilebilir :

1. Tiyazol halka sisteminin oluşturulması
2. Asetanilid grubunun hidrolizi ile amino grubunun açığa çıkarılması
3. Piyrol halka sisteminin oluşturulması

Birinci basamakta, tiyoasetamid veya 2-etilpiridin-4-tiyoamid (etiyoamid), α -kloro(4-asetilamino)asetofenon ile etanol içerisinde ısıtılarak tiyazol halkasının oluşumuyla Bileşik A1 ve A2 elde edilmiştir.

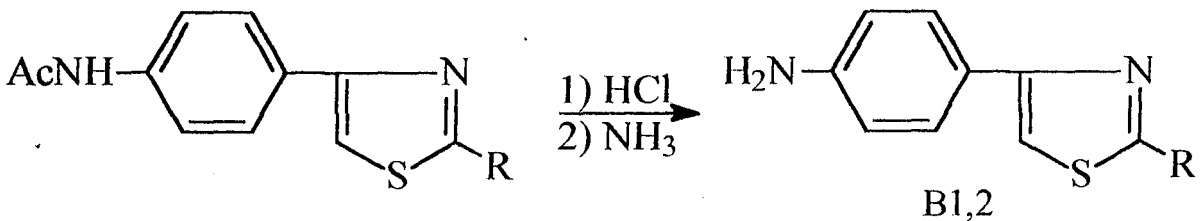


Hantzsch sentezinin mekanizması geniş bir şekilde çalışılmıştır^{2b,33}. Reaksiyonun ilk basamağı aşağıdaki şemadan da görüldüğü gibi, kükürtün elektron çiftlerinden birinin karbona nükleofilik atakıyla C-S-C bağının oluşumu sonucu meydana gelen asiklik intermediyat A'nın teşekkül etmesiyle ilgilidir. Bu ara ürünün bazı çalışmalarda düşük sıcaklıklarda elde edilebildiği belirtilmiştir³⁴.

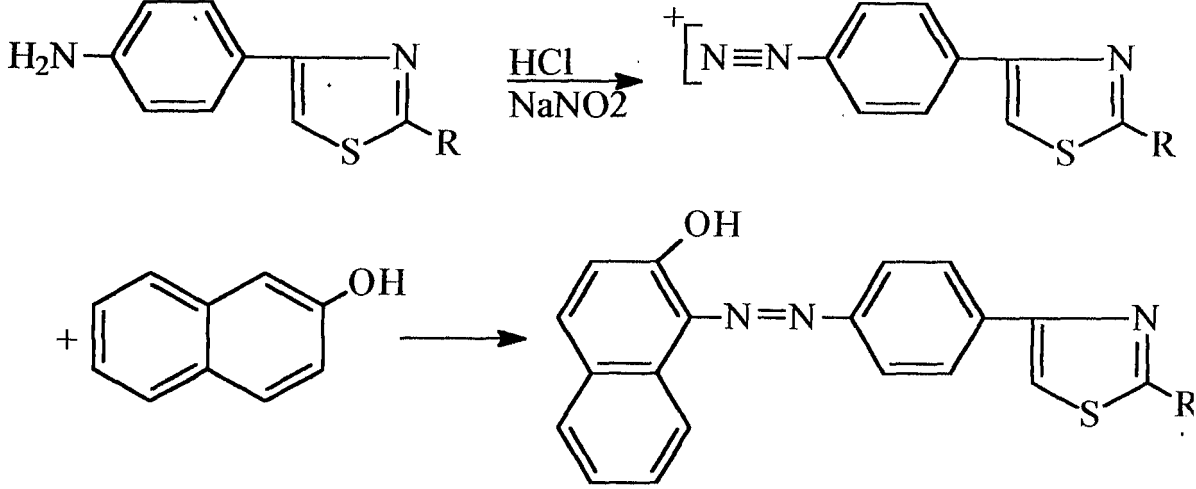


Sonraki basamakta, azotun elektron çifti karbonil grubunun karbonuna atak ederek siklik ara ürün, hidroksi tiyazolin B'yi oluşturur. Bu tip ara ürünlerin de bazı özel şartlarda izole edilebildiği literatürde belirtilmiştir³⁵. Ancak hem α -tiyoketon ara ürünü A, hem de hidroksi tiyazolin ara ürünü B'nin bir reaksiyon sırasında hiçbir zaman birlikte saptanamayıp, yalnızca birisinin saptanabildiği bildirilmiştir^{2b}.

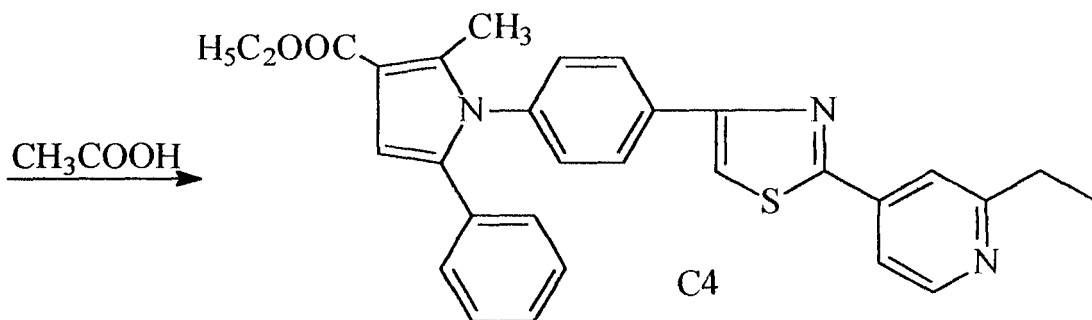
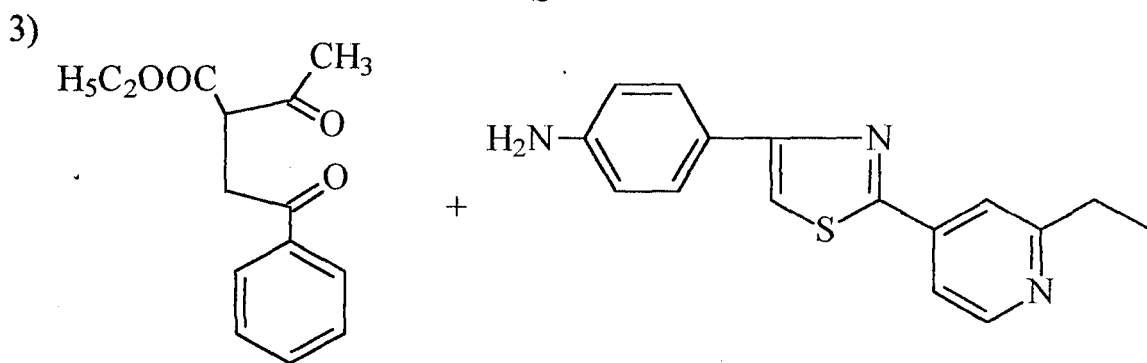
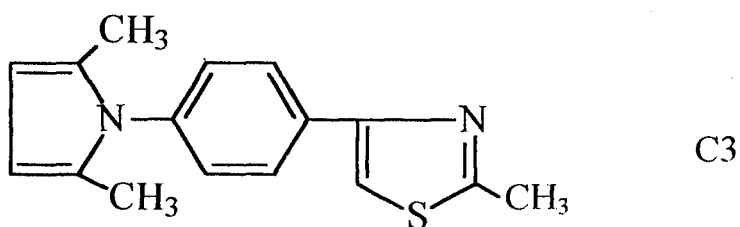
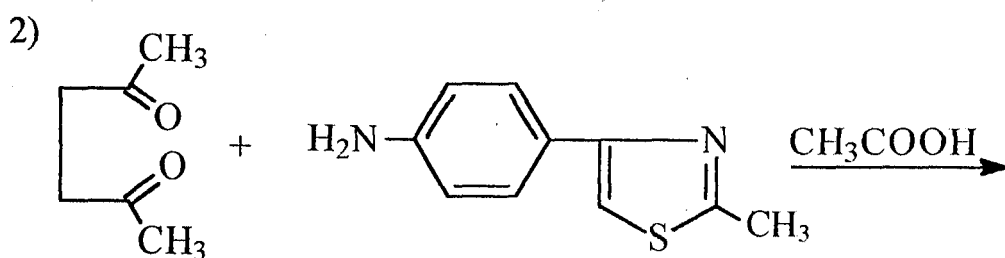
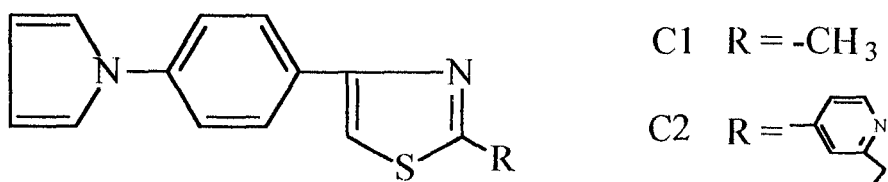
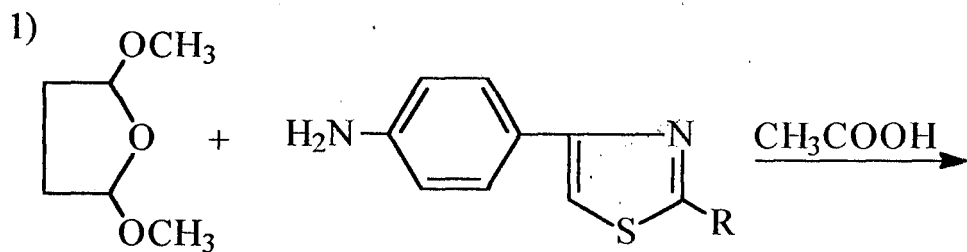
İkinci basamakta asetilamino grubu seyreltik hidroklorik asit-etanol karışımında kaynatılarak hidroliz edilmiş, reaksiyon tamamlandıktan sonra ortam seyreltik amonyum hidroksit çözeltisi ile nötralize edilerek serbest amino grubu bulunan bileşik B1 ve B2 elde edilmiştir.



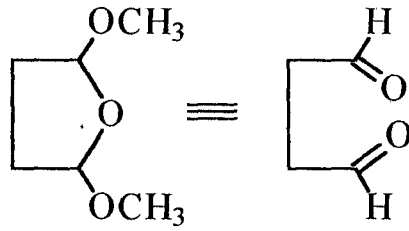
Elde edilen aromatik primer amin grubu diazo reaksiyonunu vermiş ve β -naftol ile kenetlenmeyle kırmızı renkli kapling ürününü oluşturmuştur³⁶.



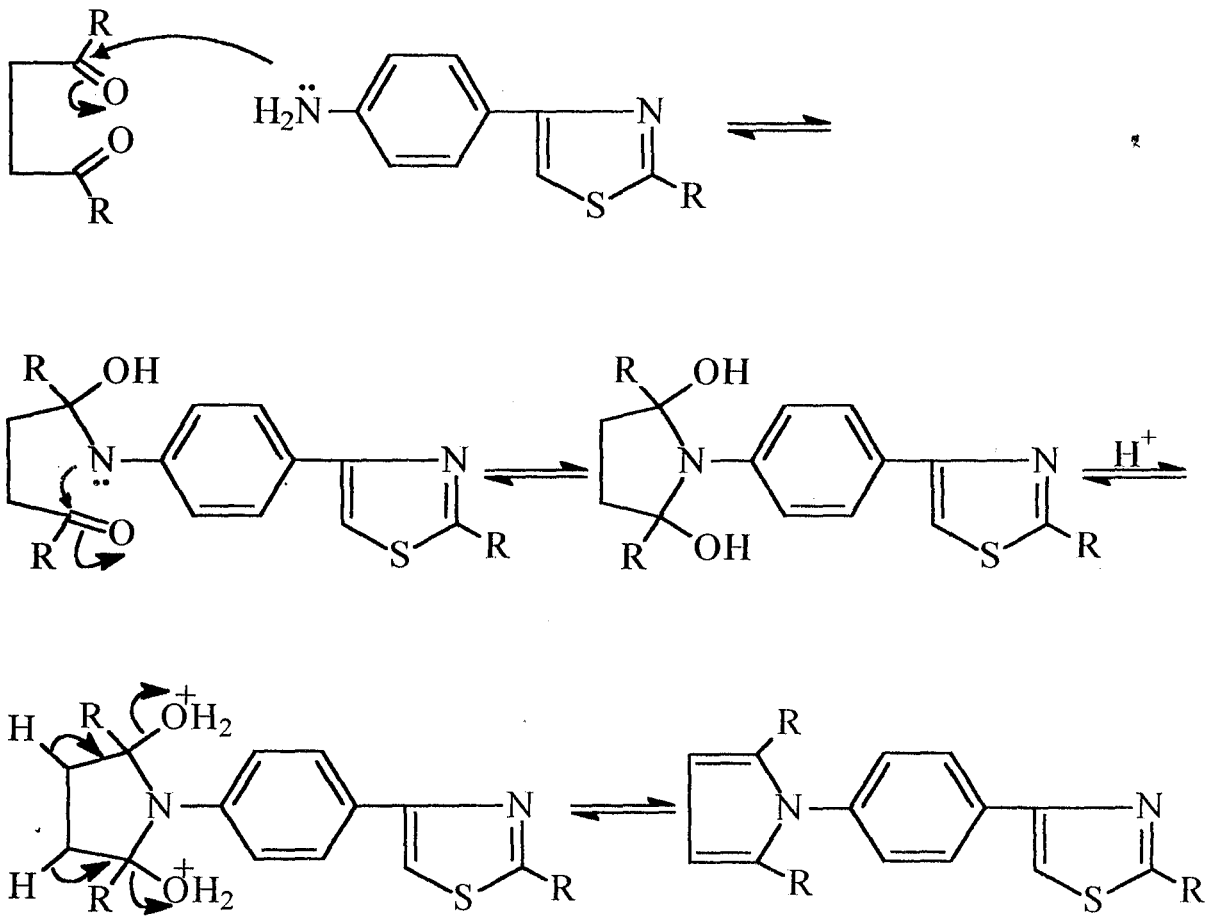
Son basamak, bir önceki basamakta elde edilen primer amino grubundan hareketle, pirol halkasının oluşumuyla ilgilidir. Genel bölümde de belirttiğimiz gibi, pirol halkasının oluşumunda Paal-Knorr sentez yöntemi uygulanmıştır. 1,4-Dikarbonil bileşiği olarak, 2,5-hekzadion ve 1-fenil-1,4-pentadion, 1,4-dikarbonil prekürsörü olarak da 2,5-dimetoksifuran kullanılmıştır. Reaksiyonlar, amin türevi ile 1,4-dikarbonil bileşiğinin, asetik asit içerisinde otuz dakika kaynatılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon denklemleri ve elde edilen bileşikler aşağıda verilmiştir.



Reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibi önerilebilir. 2,5-Dimetoksifuran bir diasetal olarak düşünülerek 1,2-diformiletan olarak yazılabilir³⁷.



Bu durumda 1,2-diformiletan ve 2,6-hekzadion bir genel yapı olarak gösterilebilir.



Reaksiyonun ilk basamağında amino grubunun azotunun elektron çifti 1,4-dikarbonil bileşiğinin karbonil karbonlarından birine atak ederek bir aminalkol ara ürün oluşur. Aynı şekilde, azotun diğer karbonile atağı ile siklik ara ürün oluşur. Asit ortamın etkisiyle iki molekül su atılmasıyla pirol halkasına ulaşılır.

3.2. Spektral Bulgular

3.2.1. IR Spektral Bulguları

IR Spektrumlarında bileşiklerimiz için beklenen IR bantları gözlemlenmiştir³⁶. A Grubundaki iki türevi karakterize eden yapı, amid grubudur. Bu yapıya ait karbonil gerilim bandı, bileşik A1 için 1655, A2 için 1666 cm^{-1} 'de kuvvetli bandlar olarak gözlenmiştir. Yine amid grubu N-H gerilim bandları 3300 cm^{-1} civarında gelmiştir.

A Grubu bileşiklerin hidroliz edilmeleriyle elde edilen B grubu bileşiklerde artık amid yapısını karakterize eden bandlar spektrumlarda yer almamış, ancak amino grubu N-H gerilim bandları 3320-3500 cm^{-1} alanda kuvvetli bandlar olarak gözlenmişlerdir. C Grubu bileşiklerimizde amino grubunun pirol halkası içinde yer yer almış olmasından dolayı artık spektrumlarda amino grubu N-H gerilim bandları kaybolmuştur.

Bu bileşiklerimiz için verebileceğimiz IR gerilim bandları tüm bileşiklerimiz için ortak olan C=N ve C=C gerilim bandlarıdır. Bileşiklerimiz için benzer olan bir diğer durum tüm türevlerin 1,4-disübstitüe benzen kalıntısı içermesidir. Tüm spektrumlarda bu yapıyı karakterize eden 750 ve 840 cm^{-1} civarında iki kuvvetli band gözlenmiştir.

3.2.2. NMR Spektral Bulguları

B ve C grubu bileşiklerimiz $^1\text{H-NMR}$ spektrumları DMSO-d_6 içerisinde alınmış ve beklenen pikler elde edilmiştir. Bu iki bileşik grubu arasında ortak olan yapı parçacıkları tiyazol ve 1,4-disübstitüe benzen kalıntılarıdır. Tiyazol kalıntısının 5-H protonu tüm bileşiklerimizde singlet olarak gözlenmiştir. Ancak tiyazol halkasına bağlı olan grupların elektronik özelliklerine göre kaymalar göstermiştir. B1 için bu proton 7.32 ppm'de gözlenirken, B2'de piridil grubunun elektron çekici etkisiyle bu değer 7.89 ppm'e kaymıştır.

Aromatik primer amin grubunun pirol halkası içerisinde yer almasıyla elektron çeken bir karakter kazanmasıyla, tüm bileşiklerde bu pik daha düşük alana kaymış ve C1 ve C2 için 8 ppm civarında, C3 ve C4 için de 8.4 ppm civarında gözlenmiştir.

Benzer durum 1,4-disübstitüe benzen kalıntısı için de söz konusu olmuştur. B1 ve B2'de, amino grubuna göre o- konumundaki protonlara ait dubletler oldukça yüksek alanda gözlenmiştir. Bu durum, amino grubunun rezonans olarak kuvvetli elektron verici etkisine bağlanabilir. Bu dubletler B1 için 6.55 ppm'de, B2 için 6.66 ppm'de gözlenmiştir. Amino grubuna göre m- konumundaki protonlar ise 7.6 ppm civarında rezonans vermişlerdir.

Pirol halkasının oluşturulmasıyla yukarıda belirtildiği gibi pirol halkasının elektron çekici etkisiyle benzen kalıntısı hidrojenlerinin daha düşük alana kaymaları da beklenen bir durumdur. Bu 1,4-disübstitüe benzen kalıntısına ait dubletleri spektrum üzerindeki diğer dubletlerden ayırmak j değerleriyle mümkün olmamıştır³⁸. Benzenoid bileşikler için karakteristik olan 8-9 Hz'lik değerler spektrumlarımızdan kolayca seçilebilmiştir.

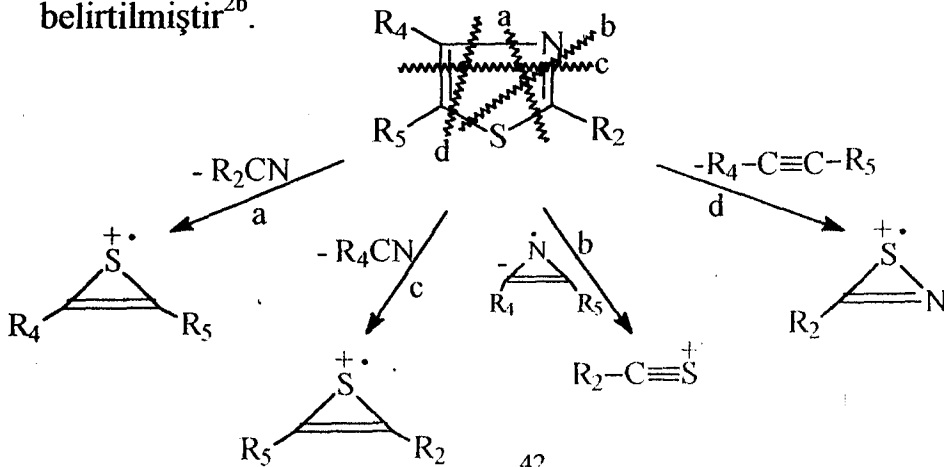
Piridil kalıntısı taşıyan bileşiklerimizde 5 ve 6. konumlardaki protonlara ait dubletlerin j değerleri 5 ppm civarında değerler olarak saptanmıştır. C1 ve C3'ün ortak yapısı olan pirol kalıntısının protonları iki singlet olarak gözlenmiştir. Simetrik durumda bulunan C_{3,4}-H protonlarını 6.3 ppm, C_{2,5}-H protonları 7.4 ppm civarında singletler vermişlerdir. C2 Bileşiğinde 2,5-dimetil pirol kalıntısında C_{3,4}-H protonları metil grupları elektron verici etkilerinden dolayı C1 ve C3 bileşiklerine göre daha yüksek alanda rezonans vermiştir.

C4 Bileşiğinde iki etil grubunun metil piklerinin çakışması nedeniyle multipler şeklinde görülmüştür. Ancak integral değeri altı protona karşılık gelmektedir. Buna karşılık etil gruplarının metilen protonları, kimyasal çevrelerinin farklılıklarından dolayı ayrı ayrı kuartetler olarak elde edilebilmişlerdir.

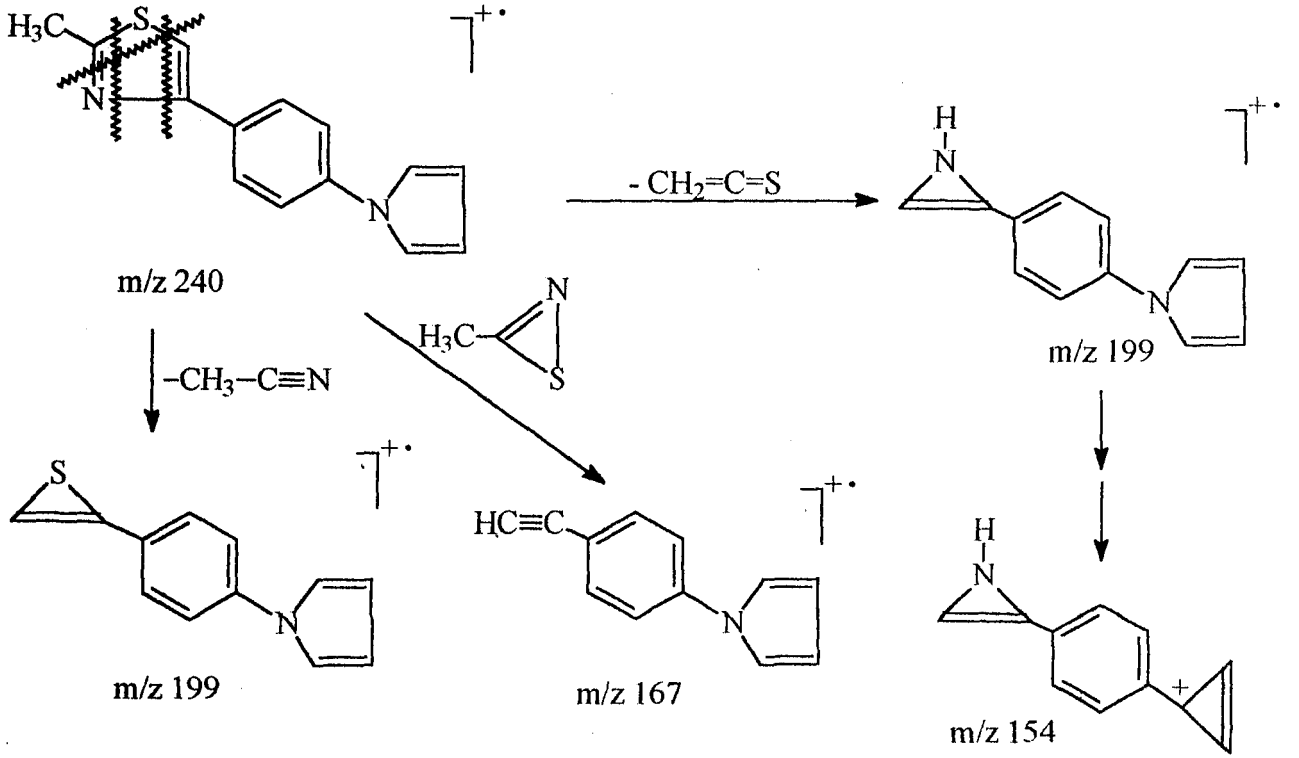
3.2.3. MASS Spektrel Bulguları

Bileşik C1 ve C4 için elde ettiğimiz EI-MASS spektrumları incelendiği zaman moleküler iyon piklerinin temel pik olduğu görülmektedir. Bu durum kükürtlü heterosiklik bileşikler için beklenen bir durumdur^{36,38}. Aynı zamanda belirgin M+1 ve M+2 piklerinin bulunması yine kükürtlü bileşikler için karakteristiktir.

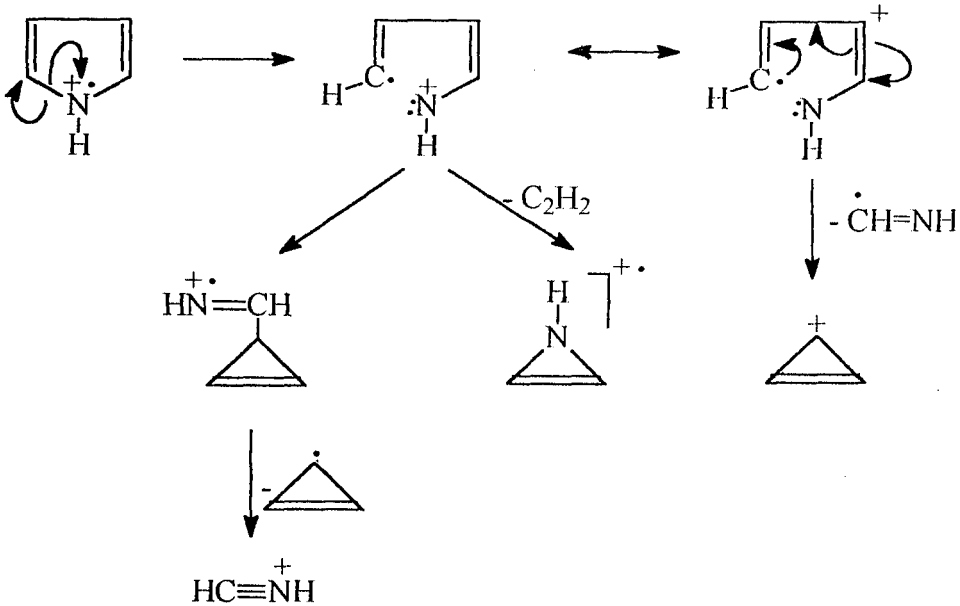
Tiyazol türevleri üzerinde yapılan MASS çalışmalarında tiyazol halkasındaki başlıca parçalanmanın aşağıdaki gibi meydana geldiği belirtilmiştir^{2b}.



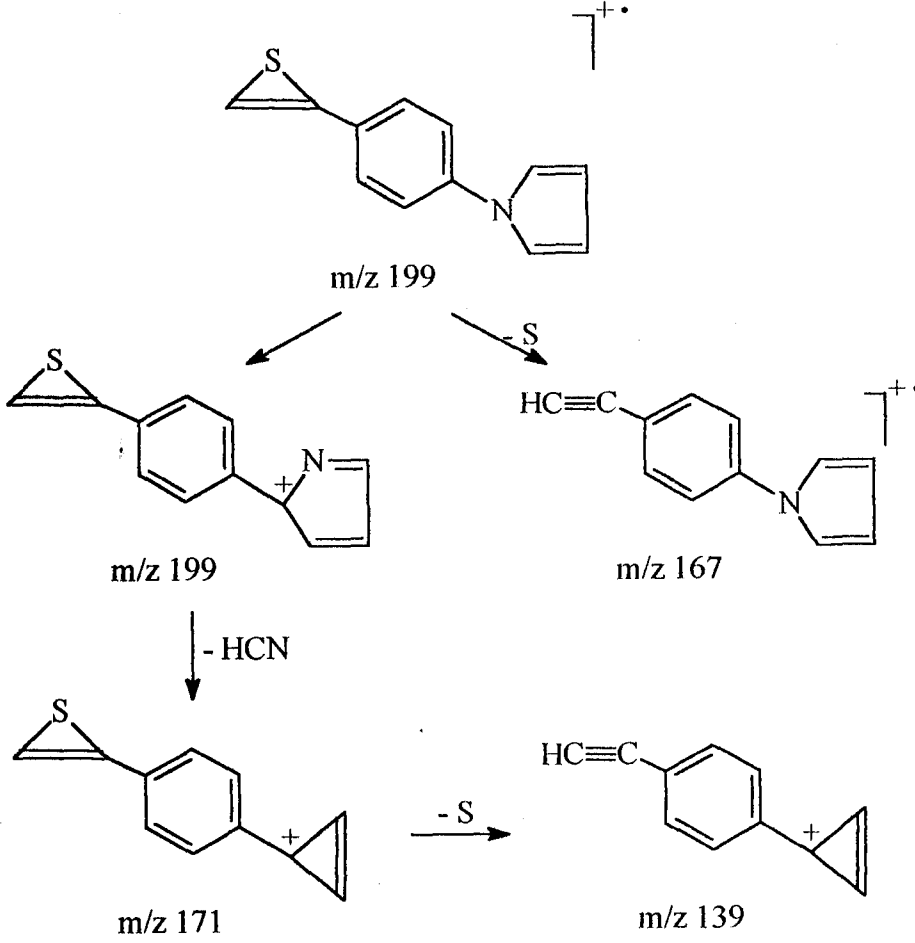
Yapısal olarak daha basit olan C1 bileşiğinin MASS spektrumunda temel pikten sonraki bağıl bolluğu en fazla olan pik m/z 199 değerine sahiptir. Bu pik bileşimimizde temel parçalanmanın olduğu yeri belirtmesi açısından önemlidir ve yukarıda belirtilen tiyazol parçalanma kalıbıyla uyum içerisinde.



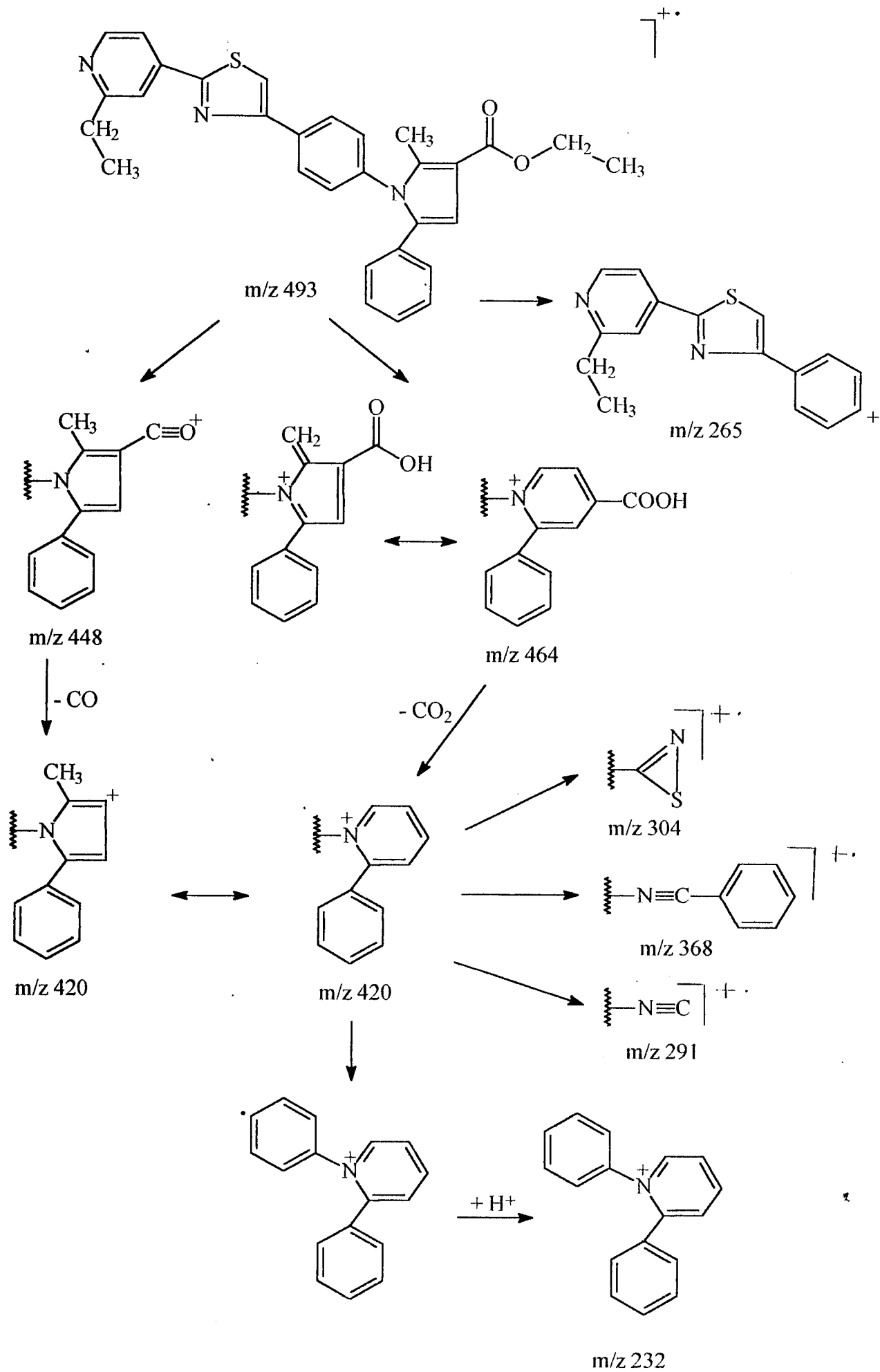
Pirol türevleriyle yapılmış olan MASS çalışmalarından yararlanılarak pirol halkasıyla ilgili MASS parçalanmaları aşağıdaki gibi gösterilebilir.



1-Aril-pirol türevlerinde aril grubunun pirolün 2. konumuna göçtüğü, bunu da bir HCN kaybının izlediği bilinmektedir^{16a}. Bu bilgiler ışığında Bileşik C1 için MASS parçalanmasının aşağıdaki gibi devam ettiğini söyleyebiliriz.



Bileşik C4 için ise temel pikten sonraki bağıl bolluğu en fazla olan pik m/z 464 değerine sahiptir. Bu da ester grubunun parçalanmasıyla ilgilidir. %50'nin üzerinde bağıl bolluğa sahip üçüncü önemli bir diğer pik m/z 232 değerine sahiptir. Bu parçalanmaları gösteren bir şema aşağıdaki gibi önerilebilir.



Literatürler

1. A.R., Hantzsch, J.H., Weber, *Ber.*, 20, 3118 (1887).
2. a. M. Chanon "General Introduction to protomeric thiazoles" The Chem. of Hetrocyclic Copm. Ed. J.V. Metzger, J. Wiley and sons NY (1979).
b. J.V. Metzger, E.J. Vincent, J. Chouteau and G. Mille "Properties and Reactions of Thiazole" The Chem. of Heterocyclic Compounds Ed. J.V. Metzger, J. Wiley and sons NY (1979).
3. a. M. Portelli and G. Bartolini, *Ann. Chim. Italy*, 53, 1180 (1963). (C.A. 60:8011).
b. M. Inoue, T. Saito, Yakugaku, *Zasshi*, 81, 615 (1961) (C.A. 55:20570).
c. S.G. Tripathy, D.G. Pradhan, B.C. Dash, G.N. Mahapatra, *Agr. Biol. Chem. Japan*, 37, 1375 (1973) (C.A. 79:101522).
4. a. S. Matsunaka, H. Nakamura, *Zasso Kenkyu*, 13, 29 (1972) (C.A. 78:80578).
b. German Pat. No 2 456 822 (C.A. 83:114381).
c. German Pat. No 2 320 362 (C.A. 82: 72981).
5. a. German Pat. No 964 004 (C.A. 54:3838).
b. U.S. Pat. No 2 470 585 (C.A. 43:5425).
c. U.S. Pat. No 3 723 450 (C.A. 79:5328).
6. a. Jap. Pat. No 71 04 370 (C.A: 75:5888).
b. Jap. Pat. No 72 7460 (C.A. 55:6499).
c. A. Grafe, H. Liebig, H. Pfetzing, *Arzn. Forsch*, 24, 153 (1974) (C.A. 81:85952).
d. H. Liebig, H. Pfetzing, A. Grafe, *Arzn. Forsch*, 24, 887 (1974).
7. a. U.S. Pat. No 2 457 078, (C.A. 43:3042).

- b. A.L. Mndzhayan, V.G., Afrikyan, *Izvest. Akad. Nauk Armyam S.S.R., Khim. Nauki*, 10 143 (1957) (C.A. 52:4641).
- c. N. Saldabols, J. Popelis, A. Zile, L. Kruzmetra, *Khim. Farm. Zh.*, 8, 25 (1974) (C.A. 80:95807).
8. a. H. Taniyama, B. Yasui, F. Inoue, *J. Pharm. Soc. Japan*, 73, 276 (1953) (C.A. 48:2045).
- b. T. Takahashi, J. Okada, K. Koshi, *Yakugaku Zasshi*, 77, 649 (1953) (C.A. 51:16435).
9. a. F. Gagiü, A.L. Mavrodin, *Ann. Pharm. Franc.*, 26, 55 (1968) (C.A. 69:77149).
- b. F. Gagiü, A.L. Mavrodin, *Farm. Bucharest*, 14, 21 (1966) (C.A. 65: 2243).
10. a. S.N: Sawhney, J. Singh, *Indian J. Chem.*, 8, 882 (1970) (C.A. 74:13045).
- b. Fr. Pat. No M6099 (C.A. 72:55447).
- c. Jap. Pat. No 75 69076 (C.A. 84:17321).
11. a. Ger. Pat. No 2 522 314 (C.A. 84:105584).
- b. U.S. Pat. No 3 575 991 (C.A. 75:36007).
12. a. H. Amal, Ö. Ateş, A. Salman, *İst. Üniv. Ecz. Fak. Mec.*, 16, 96 (1980).
- b. H. Amal, Ü. Yars, *İst. Üniv. Ecz. Fak. Mec.*, 2, 7 (1966).
13. a. A. Gürsoy, *İst. Üniv. Ecz. Fak. Mec.*, 8, 75 (1972).
- b. A. Gürsoy, *İst. Üniv. Ecz. Fak. Mec.*, 10, 57 (1974).
- c. A. Gürsoy, *İst. Üniv. Ecz. Fak. Mec.*, 3, 25 (1967).
14. a. Ö. Ateş, *İst. Üniv. Ecz. Fak. Mec.*, 8, 19 (1972).
- b. Ö. Ateş, *İst. Üniv. Ecz. Fak. Mec.*, 10, 53 (1974).
- c. Ö. Ateş, *İst. Üniv. Ecz. Fak. Mec.*, 12, 147 (1976).
15. a. A. Bilgin, D. Erol, İ. İstanbullu, *Hacettepe Üniv. Ecz. Fak. Der.*, 7, 57 (1987).

- b. D. Erol, A. Bilgin, N. Yuluğ, İ. İstanbullu, *Hacettepe Üniv. Ecz. Fak. Der.*, 8, 53 (1988).
16. a. R.A. Jones G.P. Bean, "The Chemistry of Pyrroles" Academic Press, London (1977).
- b. R.A. Jones "Pyrroles Part I" The Chem. of Heterocyclic Comp., J. Wiley and sons NY (1990).
- c. R.A. Jones "Pyrroles Part II" The Chem. of Heterocyclic Comp., J. Wiley and sons NY (1992).
17. Fr. Pat. No. 2 039 748 (C.A. 75:112867).
18. U.S. Pat. No 3 519 637 (C.A. 73:56098).
19. N. Seko, K. Yoshino, K. Yokota, G. Tsukamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 39, 651 (1991).
20. P.J. Sanfilippo, M.C. Jetter, R. Cordova, R.A. Noe, E. Chourmouzis, C.Y. Lau, E. Wang, *J. Med. Chem.*, 38, 1057 (1995).
24. W.S. Bishop, *J. Am. Chem. Soc.* 67, 2261 (1945).
20. Fr. Pat. No 2 039 748 (C.A. 75:112867).
21. J. Therniac, *J. Chem. Soc.*, 115, 1071 (1919).
22. R.M. Dodson, L.C. King, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 2242 (1945).
23. W.S. Bishop, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 2261 (1945).
24. a. G.Filacchioni, G.C. Porretta, M. Scalzo, *Farmaco*, 34, 987 (1979).
- b. M. Scalzo, M. Biava, F. Cerreto, *Farmaco*, 47, 1047 (1992).
- c. F. Cerreto, M. Scalzo, A. Villa, *Farmaco*, 48, 1735 (1993).
25. a. T.D. Binns, R. Brettle, *J. Chem. Soc. (C)*, 341 (1966).
- b. R.E. Johnson, A.E. Soria, J.R. O'Eonnor, R.A. Dobson, *J. Med. Chem.*, 24, 1314 (1981).
26. a. H.L. Yale, K. Losee, J. Martins, M. Holsing, F.M. Perry, J. Bernstein, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 1933 (1953).
- b. B. Lotti, O. Vezzosi, *Farmaco*, 27, 317 (1972).
27. R. Rips, C. Derappe, N.P. Buu-Hoi, *J. Org. Chem.*, 25, 390 (1960).

28. H. Beyer, T. Pyl, C.E. Volcker, *Liebigs Ann. Chem.*, 638, 150 (1960).
29. C.B. Herbert, *J. Am. Chem. Soc.*, 60, 1325 (1938).
30. J.L. Leiserson, A. Weissberger, *Org. Synth. Coll. Vol.*, 3, 183 (1955).
31. R.N. Cawper, L.H. Davidson, *Org. Synth. Col. Vol.*, 2, 480 (1943).
32. V.H. Patil, D.B. Ingle, *J. Indian Chem. Soc.*, 56, 1243 (1979) (C.A. 94:15628q).
33. a. A. Babadjamian, J. Metzger, M. Chanon, *J. Heterocyclic Chem.*, 12, 643 (1975).
- b. A. Babadjamian, R. Gallo, J. Metzger, M. Chanon, *J. Heterocyclic Chem.*, 13, 1205 (1976).
34. a. A. Schoberl, M. Stock, *Chem. Ber.*, 73B, 1240 (1940) (C.A. 35:3636).
- b. H. Beyer, W. Lassig, *Chem. Ber.*, 84, 463 (1951).
35. a. A. Benko, A. Levente, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 717, 148 (1968) (C.A. 70:37693).
- b. H. Baganz, J. Rüger, *Chem. Ber.*, 101, 3872 (1968).
36. N. Ergenç, A. Gürsoy, Ö. Ateş, "İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini" İstanbul Üniversitesi Yayınları No. 3566, İstanbul (1989).
37. H. Egg, *Arch. Pharmazie*, 309, 433 (1976).
38. Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morrill, T.C., "Spectrometric Identification of Organic Compounds" Ed. John Wiley&Sons, New York (1991).