

195884

**BAZI
1-[N,N-DİSÜBSTİTÜETİYOKARBONİL
-TİYO)ASETİL]-3-(2-TİYENİL)-5-ARİL-2-
PİRAZOLİN TÜREVLERİNİN
SENTEZLERİ VE ANTİFUNGAL,
ANTİBAKTERİYEL ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Uzm. Ecz. Ahmet ÖZDEMİR
Doktora Tezi

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Mayıs - 2004**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Ahmet ÖZDEMİR'in "Bazı 1-[(N,N-disübstitüe tiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin sentezleri ve antifungal, antibakteriyel etkilerinin araştırılması" başlıklı Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki, Doktora tezi ..10.05.2004...tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Adı Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı): Prof.Dr.Gülhan TURAN

Üye : Prof.Dr. Cihat SAFAK


Üye : Prof.Dr. Ümit UÇLUÇU

Üye : Prof.Dr. Şeref DEMİRAYAK

Üye : Yard.Doc.Dr. Bülent ERGÜN

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun..29.04.2004...tarih ve15/1.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü


Prof. Dr. Cihat SAFAK
Enstitü Müdürü

..... ***EFE***'ye

ÖZET

Doktora Tezi

**BAZI 1-[(N,N-DİSÜBSTİTÜETİYOKARBONİLTİYO)ASETİL]-
3-(2-TİYENİL)-5-ARİL-2-PİRAZOLİN
TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ
VE ANTİFUNGAL, ANTİBAKTERİYEL ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Uzm. Ecz. Ahmet ÖZDEMİR

**Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı**

Danışman: Prof. Dr. Gülhan TURAN

2004

Ditiyokarbamat türevlerinin önemli antifungal ve antibakteriyel aktivitelere sahip oldukları literatür araştırmalarında gözlenmiştir. Pirazolin türevlerinin de antifungal ve antibakteriyel aktivite gösterdikleri bilinmektedir.

Çalışmamızda bu yapıları içeren yeni bazı 1-[(N,N-disübstitüte-aminotiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevi bileşiklerin elde edilmesi ve bunların antifungal, antibakteriyel aktivitelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Başlangıç maddeleri olan, 1-(2-kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevleri ile ditiyokarbamat türevleri reaksiyona sokularak amaçlanan orijinal yirmisekiz tane orijinal bileşik sentezlenmiştir.

Elde edilen bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisinde R_f değerleri, yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde R_t ve UV absorbsiyon özellikleri saptanmış, yapıları IR, 1H -NMR, kütle spektroskopisi ve elementel analiz verileri ile aydınlatılmıştır.

Bazı başlangıç ve sonuç bileşiklerini içeren onsekiz adet bileşiğin yapılan *in-vitro* antifungal ve antibakteriyel aktivite çalışmalarında olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ditiyokarbamat, 2-Pirazolin, Antifungal aktivite, Antibakteriyel aktivite

ABSTRACT

PhD. Thesis

**SYNTHESIS OF SOME
1-[N, N-DISUBSTITUTED THIOCARBONYLTHIO) ACETYL]-
3-(2-THIENYL)-5-ARYL-2-PYRAZOLINE DERIVATIVES AND
INVESTIGATION OF THEIR ANTIFUNGAL, ANTIBACTERIAL
ACTIVITIES**

Msc. Pharm. Ahmet ÖZDEMİR

**Anadolu University
Institute of Health Sciences
Department of Pharmaceutical Chemistry**

Supervisor: Prof. Dr. Gülhan TURAN

2004

The literature research on dithiocarbamate derivatives showed that these compounds have antifungal and antibacterial activities. It is also well known that pyrazoline derivatives show antibacterial and antifungal activities.

In our study, it has been aimed that the synthesis and antimicrobial evaluation of new 1-[(N,N-disubstituted thiocarbamoylthio)acetyl]-3-(2-thienyl)-5-aryl-2-pyrazoline derivatives which include dithiocarbamate and pyrazoline moieties.

Desired original twenty-eight compounds were synthesized by reacting 1-(2-chloroacetyl)-3-(2-thienyl)-5-aryl-2-pyrazoline derivatives with dithiocarbamates having initial substances.

Physical properties, R_f values on thin layer chromatography, R_t values on high pressure liquid chromatography and UV absorption properties of the compounds have been determined and their structure has been elucidated by IR, $^1\text{H-NMR}$, MS spectra and elemental analysis.

Promising results have been obtained from the *in-vitro* antifungal and antibacterial activities of eighteen compounds, which include some of the starting and resulted compounds.

Key Words: Dithiocarbamate, 2-Pyrazoline, Antifungal activity, Antibacterial activity

TEŞEKKÜR

Kıymetli bilgi, eleştiri ve yönlendirmelerini esirgemeyerek, anlayış ve hoşgörüsü ile çalışmalarımı destekleyen tez danışmanım Sayın Hocam Prof. Dr. Gülhan TURAN'a,

Çalışmalarım boyunca her zaman desteğini ve yardımını gördüğüm Sayın Dekanım, Prof. Dr. Ümit UÇUCU'ya,

Akademik çalışmalarım boyunca yardım ve desteklerini gördüğüm, Sayın Hocam Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK olmak üzere Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Spektroskopik analizleri gerçekleştiren Fransa Montpellier Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya ABD. Öğretim üyesi Sayın Dr. Pierre CHEVALLET'ye,

Antifungal ve antibakteriyel aktivite testlerini gerçekleştiren Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Merih KIVANÇ'a ve Araştırma Görevlisi Meral YILMAZ'a,

Her türlü desteği, güveni ve sevgisinden dolayı değerli eşim Fulya ÖZDEMİR'e ve şahsında bütün aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| ÖZET | i |
| ABSTRACT | iii |
| TEŞEKKÜR | v |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| TABLO VE ŞEKİLLER | x |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | xi |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. KAYNAK BİLGİSİ | 5 |
| 2.1. Ditiyokarbamat türevlerinin sentez yöntemleri | 5 |
| 2.2. Ditiyokarbamat türevleri üzerine yapılmış antimikrobiyal aktivite çalışmaları | 6 |
| 2.3. Pirazolin halka yapısı hakkında genel bilgiler | 13 |
| 2.4. Pirazolin halkasının genel sentez yöntemleri | 15 |
| 2.5. Pirazolin türevleri üzerine yapılmış antimikrobiyal aktivite çalışmaları | 17 |
| 2.6. Tiyofen halka sistemi üzerine genel bilgiler | 28 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER | 30 |
| 3.1. Kullanılan kimyasal madde ve aletler | 30 |
| 3.1.1. Kullanılan aletler | 30 |
| 3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler | 31 |
| 3.1.3. Sentezlenen bileşiklerin analizi | 32 |
| 4. DENEYSEL KISIM | 34 |
| 4.1. Bileşiklerin sentezleri | 34 |
| 4.1.1. 1-(2-Tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on türevlerinin genel sentez yöntemi | 34 |
| 4.1.2. 3-(2-Tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi | 37 |
| 4.1.3. 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi (A) | 41 |
| 4.1.4. N,N-Disüstitüe ditiyokarbamik asidlerin sodyum tuzlarının genel sentez yöntemi | 49 |

| | |
|--|-----|
| 4.1.5. 1-[(N,N-Disübstitütetiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril -2-pirazolin türevlerinin (B) elde edilişleri | 51 |
| 4.2. Antimikrobiyal etki çalışmaları | 86 |
| 4.2.1. Antimikrobiyal testler için mikroorganizmaların canlandırılması | 86 |
| 4.2.2. Agar difüzyon tekniği | 86 |
| 4.2.2.1. Bakteri ve mayalar | 86 |
| 4.2.2.2. Filamentli funguslar | 87 |
| 4.2.3. Antimikrobiyal testlerde kullanılan mikroorganizmalar | 89 |
| 5. SONUÇ VE TARTIŞMA | 90 |
| 5.1. Bileşiklerin sentezi | 90 |
| 5.1.1 1-(2-Tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on genel sentez yöntemi | 90 |
| 5.1.2. 3-(2-Tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi | 91 |
| 5.1.3. 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi (A) | 93 |
| 5.1.4. N,N-Disübstitüe ditiyokarbamik asid tuzlarının genel sentez yöntemi | 95 |
| 5.1.5. 1-[(N,N-Disübstitütetiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2- pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi (B) | 95 |
| 5.2. Spektral verilerin değerlendirilmesi | 98 |
| 5.2.1. UV spektrumlarının değerlendirilmesi | 98 |
| 5.2.2. IR spektrumlarının değerlendirilmesi | 98 |
| 5.2.3. ¹ H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi | 98 |
| 5.2.4. Kütle (FAB) spektrumlarının değerlendirilmesi | 101 |
| 5.3. Antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçlarının değerlendirilmesi | 101 |
| 6. KAYNAKLAR | 104 |
| 7. EKLER | 125 |
| Ek 1. Bileşik A-1'e ait IR spektrumu | 125 |
| Ek 2. Bileşik A-2'ye ait IR spektrumu | 126 |
| Ek 3. Bileşik A-3'e ait IR spektrumu | 127 |
| Ek 4. Bileşik A-4'e ait IR spektrumu | 127 |
| Ek 5. Bileşik A-5'e ait IR spektrumu | 128 |
| Ek 6. Bileşik A-6'ya ait IR spektrumu | 129 |
| Ek 7. Bileşik A-7'ye ait IR spektrumu | 129 |

| | | |
|--------|----------------------------------|-----|
| Ek 8. | Bileşik B-1'e ait IR spektrumu | 130 |
| Ek 9. | Bileşik B-2'ye ait IR spektrumu | 130 |
| Ek 10. | Bileşik B-3'e ait IR spektrumu | 131 |
| Ek 11. | Bileşik B-4'e ait IR spektrumu | 131 |
| Ek 12. | Bileşik B-5'e ait IR spektrumu | 132 |
| Ek 13. | Bileşik B-6'ya ait IR spektrumu | 132 |
| Ek 14. | Bileşik B-7'ye ait IR spektrumu | 133 |
| Ek 15. | Bileşik B-8'e ait IR spektrumu | 134 |
| Ek 16. | Bileşik B-9'a ait IR spektrumu | 134 |
| Ek 17. | Bileşik B-10'a ait IR spektrumu | 135 |
| Ek 18. | Bileşik B-11'e ait IR spektrumu | 136 |
| Ek 19. | Bileşik B-12'ye ait IR spektrumu | 136 |
| Ek 20. | Bileşik B-13'e ait IR spektrumu | 137 |
| Ek 21. | Bileşik B-14'e ait IR spektrumu | 137 |
| Ek 22. | Bileşik B-15'e ait IR spektrumu | 138 |
| Ek 23. | Bileşik B-16'ya ait IR spektrumu | 138 |
| Ek 24. | Bileşik B-17'ye ait IR spektrumu | 139 |
| Ek 25. | Bileşik B-18'e ait IR spektrumu | 139 |
| Ek 26. | Bileşik B-19'a ait IR spektrumu | 140 |
| Ek 27. | Bileşik B-20'ye ait IR spektrumu | 141 |
| Ek 28. | Bileşik B-21'e ait IR spektrumu | 142 |
| Ek 29. | Bileşik B-22'ye ait IR spektrumu | 143 |
| Ek 30. | Bileşik B-23'e ait IR spektrumu | 143 |
| Ek 31. | Bileşik B-24'e ait IR spektrumu | 144 |
| Ek 32. | Bileşik B-25'e ait IR spektrumu | 144 |
| Ek 33. | Bileşik B-26'ya ait IR spektrumu | 145 |
| Ek 34. | Bileşik B-27'ye ait IR spektrumu | 145 |
| Ek 35. | Bileşik B-28'e ait IR spektrumu | 146 |
| Ek 36. | Bileşik A-2'ye ait NMR spektrumu | 147 |
| Ek 37. | Bileşik A-4'e ait NMR spektrumu | 148 |
| Ek 38. | Bileşik A-6'ya ait NMR spektrumu | 150 |
| Ek 39. | Bileşik A-7'ye ait NMR spektrumu | 151 |

| | | |
|--------|------------------------------------|-----|
| Ek 40. | Bileşik B-1'e ait NMR spektrumu | 152 |
| Ek 41. | Bileşik B-2'ye ait NMR spektrumu | 153 |
| Ek 42. | Bileşik B-3'e ait NMR spektrumu | 154 |
| Ek 43. | Bileşik B-4'e ait NMR spektrumu | 155 |
| Ek 44. | Bileşik B-6'ya ait NMR spektrumu | 156 |
| Ek 45. | Bileşik B-7'ye ait NMR spektrumu | 157 |
| Ek 46. | Bileşik B-8'e ait NMR spektrumu | 158 |
| Ek 47. | Bileşik B-9'a ait NMR spektrumu | 159 |
| Ek 48. | Bileşik B-10'a ait NMR spektrumu | 160 |
| Ek 49. | Bileşik B-12'ye ait NMR spektrumu | 161 |
| Ek 50. | Bileşik B-13'e ait NMR spektrumu | 162 |
| Ek 51. | Bileşik B-16'ya ait NMR spektrumu | 164 |
| Ek 52. | Bileşik B-18'e ait NMR spektrumu | 166 |
| Ek 53. | Bileşik B-19'a ait NMR spektrumu | 167 |
| Ek 54. | Bileşik B-20'ye ait NMR spektrumu | 168 |
| Ek 55. | Bileşik B-21'e ait NMR spektrumu | 169 |
| Ek 56. | Bileşik B-24'e ait NMR spektrumu | 170 |
| Ek 57. | Bileşik B-25'e ait NMR spektrumu | 171 |
| Ek 58. | Bileşik B-26'ya ait NMR spektrumu | 172 |
| Ek 59. | Bileşik B-28'e ait NMR spektrumu | 173 |
| Ek 60. | Bileşik A-2'ye ait kütle spektrumu | 174 |
| Ek 61. | Bileşik A-4'e ait kütle spektrumu | 175 |
| Ek 62. | Bileşik A-6'ya ait kütle spektrumu | 176 |
| Ek 63. | Bileşik A-7'ye ait kütle spektrumu | 177 |
| Ek 64. | Bileşik B-1'e ait kütle spektrumu | 178 |
| Ek 65. | Bileşik B-2'ye ait kütle spektrumu | 179 |
| Ek 66. | Bileşik B-3'e ait kütle spektrumu | 180 |
| Ek 67. | Bileşik B-4'e ait kütle spektrumu | 181 |
| Ek 68. | Bileşik B-6'ya ait kütle spektrumu | 182 |
| Ek 69. | Bileşik B-7'ye ait kütle spektrumu | 183 |
| Ek 70. | Bileşik B-8'e ait kütle spektrumu | 184 |
| Ek 71. | Bileşik B-9'a ait kütle spektrumu | 185 |

| | | |
|--------|-------------------------------------|-----|
| Ek 72. | Bileşik B-10'a ait kütle spektrumu | 186 |
| Ek 73. | Bileşik B-12'ye ait kütle spektrumu | 187 |
| Ek 74. | Bileşik B-13'e ait kütle spektrumu | 188 |
| Ek 75. | Bileşik B-16'ya ait kütle spektrumu | 189 |
| Ek 76. | Bileşik B-18'e ait kütle spektrumu | 190 |
| Ek 77. | Bileşik B-19'a ait kütle spektrumu | 191 |
| Ek 78. | Bileşik B-20'ye ait kütle spektrumu | 192 |
| Ek 79. | Bileşik B-21'e ait kütle spektrumu | 193 |
| Ek 80. | Bileşik B-24'e ait kütle spektrumu | 194 |
| Ek 81. | Bileşik B-25'e ait kütle spektrumu | 195 |
| Ek 82. | Bileşik B-26'ya ait kütle spektrumu | 196 |
| Ek 83. | Bileşik B-27'ye ait kütle spektrumu | 197 |
| Ek 84. | Bileşik B-28'e ait kütle spektrumu | 198 |
| 8. | ÖZGEÇMİŞ | 199 |

TABLO VE ŞEKİLLER

| | | |
|-----------------|--|-----|
| Tablo 1. | A grubu bileşikler | 3 |
| Tablo 2. | B grubu bileşikler | 4 |
| Tablo 3. | Antimikrobiyal aktivite testlerinde kullanılan mikroorganizmalar | 89 |
| Tablo 4. | A Grubu bileşiklerin kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, erime dereceleri ve % verimleri | 94 |
| Tablo 5. | B Grubu bileşiklerin kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, erime dereceleri ve % verimleri | 97 |
| Tablo 6. | Antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçları ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 103 |

| | | |
|----------------|--|----|
| Şema 1. | 1-(2-Tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma | 90 |
| Şema 2. | 3-(2-Tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma | 92 |
| Şema 3. | 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma | 93 |
| Şema 4. | N,N-Disüstitüeditiyokarbamik asid sodyum tuzu türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma | 95 |
| Şema 5. | 1-[(N,N-Disüstitütetiyoarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma | 96 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

sit-P450 : Sitokrom-P450 (enzim)

µg/mL : Mikrogram / mililitre

DMSO : Dimetilsülfoksit

MİK : Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu

İTK : İnce Tabaka Kromatografisi

R_f : Retention Factor (Alıkonma Faktörü)

DMF : Dimetilformamit

TBAI : Tetrabütülamonyum İyodür

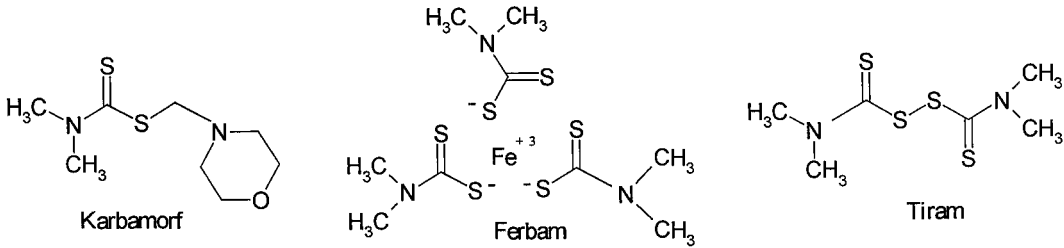
1. GİRİŞ VE AMAÇ

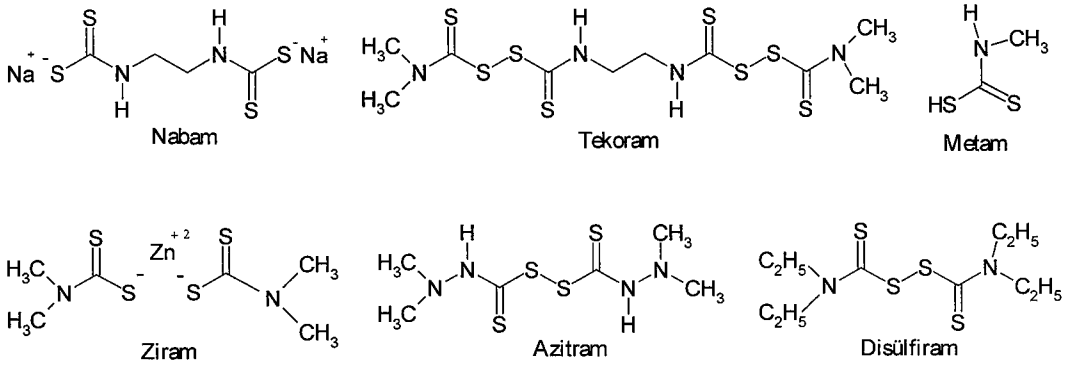
Funguslar, fotosentetik olmayan tek hücreli koloniler (maya) veya filamentli çok hücreli agregatlar (küf) halinde üreyen ökaryotlardır. Fungusların çoğu toprak veya bitkilerde yaşayan saprofitlerdir. Az sayıda fungus, insan ve hayvanlarda hastalığa yol açar.

Mikotik (fungal) enfeksiyonlar antifungal ilaçlarla tedavi edilirler. Bu ajanlar, fungusit veya fungostatik olabilirler ve tıp, tarım ve veteriner hekimlikte geniş kullanım alanları vardır [1]. Son yirmi-otuz yıllık süreçte sistemik fungal enfeksiyonlarda artma meydana gelmiştir. Bu artışta rol oynayan bir faktör, bağırsağın patojen olmayan florasını ortadan kaldıran geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun bir şekilde kullanılmasıdır. Diğer bir faktör ise, insan immün yetmezlik virüsüne (HIV), immünoşpresan ilaçlara ve kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak, immün yanıtları azalan bireylerin sayısındaki artmadır. Bu faktörler, fırsatçı fungal enfeksiyonların meydana gelmesini kolaylaştırmaktadır.

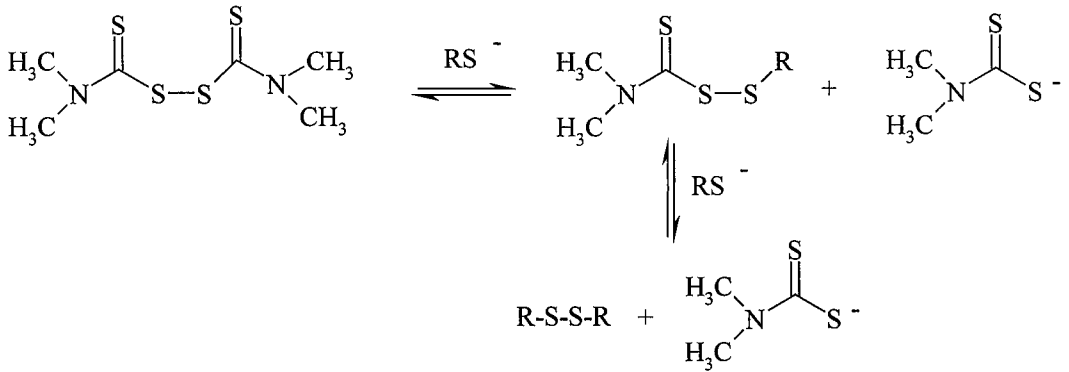
Tarih boyunca kükürt ve bazı kükürtlü bileşiklerin fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Kükürtlü bileşiklerden en yaygın kullanılanları, ditiyokarbamat türevleridir.

Tarım alanında kullanılan ditiyokarbamat fungusidler; azitram, karbamorf, kufraneb, kuprobam, disülfiram, ferbam, metam, nabam, tekoram, tiram, ziram'dır. Bu bileşikler, fungusit olarak bitkilerin tohumlarını, meyvalarını ve yapraklarını korumak amacıyla kullanılırlar [2-3].

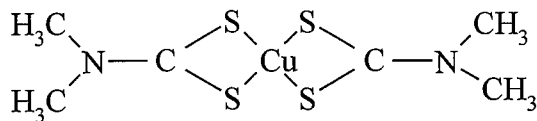




Tiyokarbonil bileşiklerin etki mekanizmaları incelendiğinde, fungusların hücre duvarı sentezinde kullandıkları sitokrom P-450 enzimini, yarışmalı olarak inhibe ederek etki gösterdikleri düşünülmektedir [4]. Ayrıca sülfidril grubu taşıyan enzim veya koenzimlerle etkileşerek fungus metabolizmasını inhibe ettikleri ileri sürülmektedir [1].

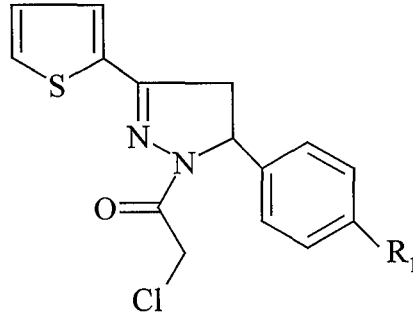


Bununla birlikte tiyokarbamatların bazıları, yapısında metal de bulunan çok sayıda enzimi inhibe ederler. Bu durumda, tiyokarbamatların etki yöresinin hücre membranındaki metal atomları olduğu ve muhtemelen katyonik kompleksler oluşturdukları da düşünülmektedir [1].



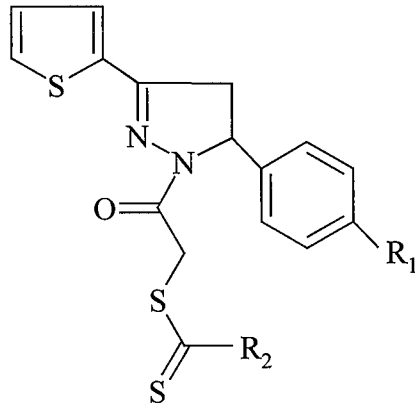
Ditiyokarbamatların sahip oldukları bu çok yönlü fungusit etki, çalışmanın oluşturulmasında önemli ipuçları vermiştir.

Bu amaçla ditiyokarbamat yapısı, antimikrobiyal aktivitesi yönünden önemli bir yapı olan 1-(2-kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevleriyle (A grubu bileşikler) kondanse edilerek yeni 1-[(N,N-disübstitüe-tiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevi bileşikler (B grubu bileşikler) elde edilmiştir. Elde edilen yeni bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmış ve bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır.



Tablo 1. A grubu bileşikler

| No | R ₁ | E.D.(°C) Deneysel | E.D.(°C) Literatür | Verim (%) |
|----|----------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------|
| 1 | H | 126 | - | 76 |
| 2 | CH ₃ | 130 | - | 62 |
| 3 | N(CH ₃) ₂ | 145 | - | 78 |
| 4 | OH | 250 | - | 69 |
| 5 | OCH ₃ | 120 | 124 [143] | 68 |
| 6 | F | 143-144 | - | 64 |
| 7 | Cl | 118 | 148 [143] | 73 |



Tablo 2. B grubu bileşikler

| No | R ₁ | R ₂ | E.D.(°C) | Verim (%) |
|------|----------------------------------|-------------------|----------|-----------|
| B-1 | H | Pirolidin-1-il | 149 | 45 |
| B-2 | H | Piperidin-1-il | 105-106 | 52 |
| B-3 | H | Morfolin-1-il | 144 | 48 |
| B-4 | H | Tiyomorfolin-1-il | 161 | 50 |
| B-5 | CH ₃ | Pirolidin-1-il | 98 | 41 |
| B-6 | CH ₃ | Piperidin-1-il | 110-113 | 47 |
| B-7 | CH ₃ | Morfolin-1-il | 116-118 | 49 |
| B-8 | CH ₃ | Tiyomorfolin-1-il | 91-93 | 51 |
| B-9 | N(CH ₃) ₂ | Pirolidin-1-il | 83-84 | 65 |
| B-10 | N(CH ₃) ₂ | Piperidin-1-il | 89 | 68 |
| B-11 | N(CH ₃) ₂ | Morfolin-1-il | 86 | 69 |
| B-12 | N(CH ₃) ₂ | Tiyomorfolin-1-il | 87 | 71 |
| B-13 | OH | Pirolidin-1-il | 121-123 | 49 |
| B-14 | OH | Piperidin-1-il | 180-182 | 50 |
| B-15 | OH | Morfolin-1-il | 203 | 56 |
| B-16 | OH | Tiyomorfolin-1-il | 208 | 58 |
| B-17 | OCH ₃ | Pirolidin-1-il | 73 | 56 |
| B-18 | OCH ₃ | Piperidin-1-il | 79 | 53 |
| B-19 | OCH ₃ | Morfolin-1-il | 84 | 57 |
| B-20 | OCH ₃ | Tiyomorfolin-1-il | 168 | 59 |
| B-21 | F | Pirolidin-1-il | 139 | 49 |
| B-22 | F | Piperidin-1-il | 77-80 | 51 |
| B-23 | F | Morfolin-1-il | 119 | 53 |
| B-24 | F | Tiyomorfolin-1-il | 171-172 | 56 |
| B-25 | Cl | Pirolidin-1-il | 108 | 64 |
| B-26 | Cl | Piperidin-1-il | 108-109 | 63 |
| B-27 | Cl | Morfolin-1-il | 89-92 | 66 |
| B-28 | Cl | Tiyomorfolin-1-il | 166 | 67 |

2. KAYNAK BİLGİSİ

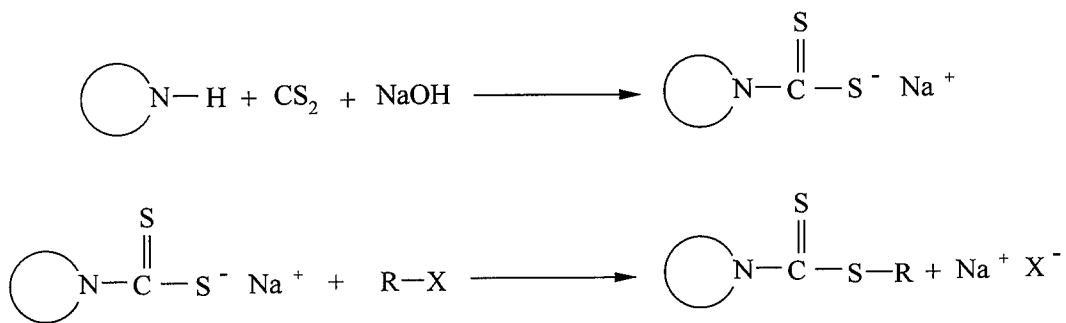
BERNTHSEN ve FRIESE tarafından bilim dünyasına sunulan ditiyokarbamik asit esterleri, literatürde genellikle esteri oluşturan diğer ana gruplara göre sınıflandırılarak kaydedilmektedir. Bu durum, bu grup bileşiklere yönelik literatür araştırmalarında, bileşiklerin kaydının bulunmasını zorlaştırıcı en önemli neden olarak bildirilmiştir [6].

Literatürde N,N-disüstitüe ditiyokarbamoik asit esterlerinin değişik biyolojik aktivitelerine rastlanmıştır. Bu türevlerin en önemli etkileri, antifungal [4, 5-18, 21-25, 27], antibakteriyel [6, 8-15, 17, 19-24, 26, 27], antiviral [28], antikolinergik [29-35], antihistaminik [31, 35], antiparkinson [36], antihelmentik [37], herbisit ve nematosit [38], antispazmodik [29, 30, 34, 39, 40], antitümör [41-42] ve antihipertansif [43] olarak sayılabilir.

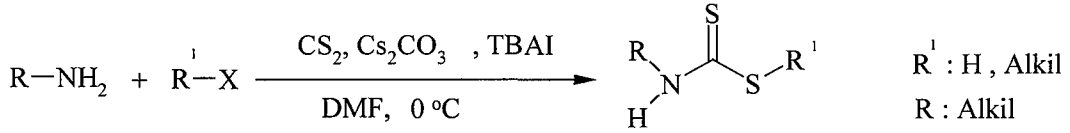
2.1. Ditiyokarbamat türevlerinin sentez yöntemleri

Disüstitüe ditiyokarbamik asit esterlerinin elde edilmesinde kullanılan en bilinen yöntem, ditiyokarbamik asit tuzlarının alkil halojenürlerle verdiği yer değiştirme reaksiyonudur.

BERNTHSEN ve FRIESE, sekonder aminlerin alkali ortamda karbon sülfür ile reaksiyonundan elde ettikleri ditiyokarbamik asit tuzlarını alkil halojenürlerle reaksiyona sokarak ditiyokarbamik asit esterlerini elde etmişlerdir [5].

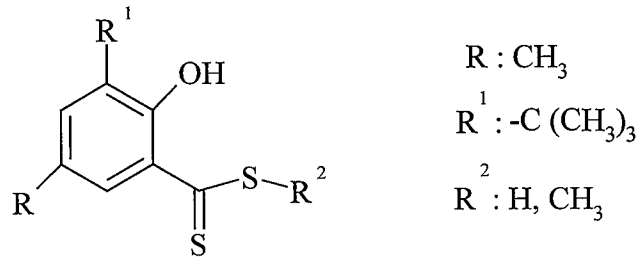


Sezyum karbonatlı ortamda, tetrabütülamonyum iyodür (TBAI), tetrabütülamonyum sülfat, benziltriethylamonyum klorür gibi faz transfer katalizörleri yardımıyla, alkil halojenürlerle karbon sülfürden de yararlanılarak, aminlerin tiyokarbamata dönüşmesi kolaylaşmıştır. Bilinen metodlarla karşılaştırıldığında bu yöntemin kolay, seçici ve etkili olduğu görülmektedir [44].

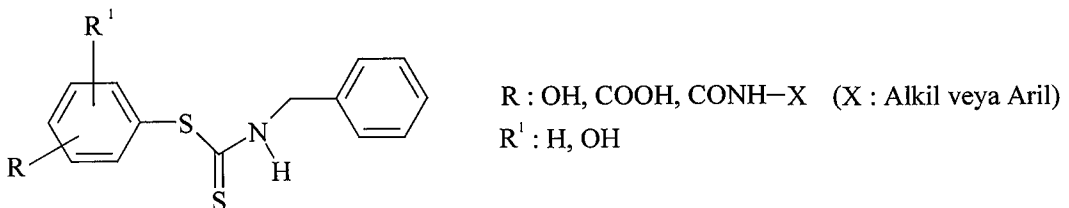


2.2. Ditiyokarbamat türevleri üzerinde yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmaları

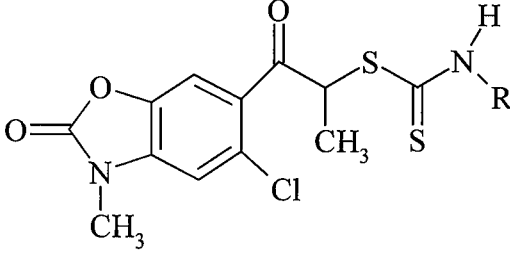
FUCHSMAN ve MEEK [6], metil ditiyosalisilat türevlerini sentezleyerek, antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini araştırmıştır.



MAZZA ve arkadaşları [7], benzentiyoillerle benzil izotiyosiyanatları kondanse ederek N-benzilditiyokarbamik asit aril esteri türevi bileşikleri hazırlayıp bunların antifungal aktivitelerini araştırmışlardır. Bileşiklerin antifungal etki gösterdikleri belirtilmiştir.

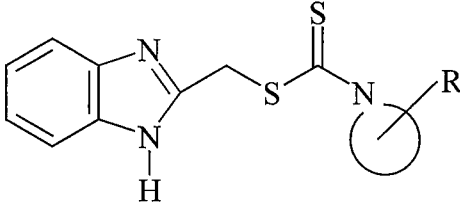


ŞAFAK ve arkadaşları tarafından [8], 3-metil-5-kloro-6-(2-bromopropiyonil)-2-benzoksazolinonla, sübstitüe potasyum ditiyokarbamat türevlerinin reaksiyonu ile 3-metil-5-kloro-6-[2-(N-sübstitüetiyokarboniltiyo)-propiyonil]-2-benzoksazolinon türevleri hazırlanmıştır. Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri çeşitli mikroorganizmalara karşı araştırılmıştır.



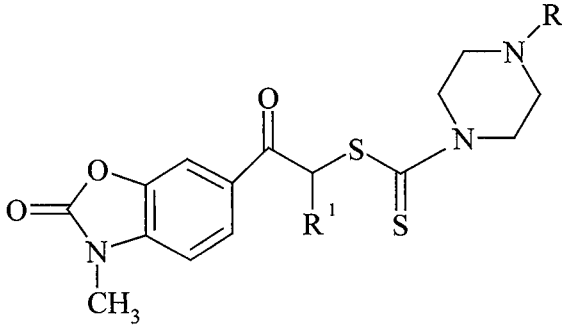
R : Alkil, aril alkil


ŞAFAK ve çalışma grubu [9] tarafından, bazı S-(benzimidazol-2-il-metil)-N,N-disübstitüe ditiyokarbamatların sentezleri gerçekleştirilerek, bu türevlerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri mikrobroth dilüsyon yöntemi kullanılarak araştırılmıştır.



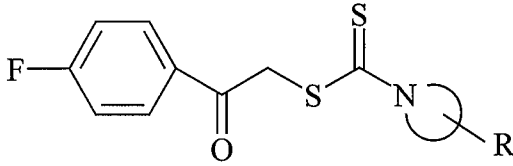
R : H, CH₃

ERDOĞAN ve arkadaşları ile ŞAFAK ve arkadaşları [10, 11], 4-sübstitüe-piperazinditiyokarbamik asit esterlerini, potasyum 4-sübstitüe-piperazinditiyokarbamatların 3-metil-6-bromoasetil- ve 3-metil-6-(2-bromopropiyonil)-2-benzoksazolinonlarla reaksiyonu sonucu hazırlamışlardır. Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri, agar difüzyon metodu kullanılarak incelenmiş, diskler etrafında inhibisyon zonunun oluşmadığı gözlenmiştir.



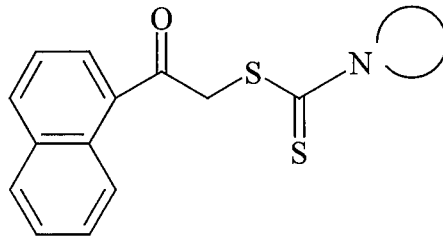
R : Alkil, Aril, 
R¹ : H, CH₃

PİLLİ ve çalışma grubu [12], 4-florofenaçil bromürü uygun potasyum ditiyokarbamat türevleri ile reaksiyona sokarak S-(4-florobenzoilmetil)-N,N-disübstitüe ditiyokarbamat türevlerini elde etmiş ve bunların antibakteriyel ile antifungal aktivitelerini incelemiştir.

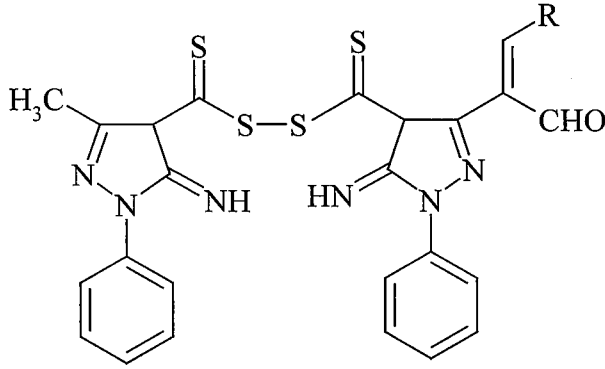


R : H, CH₃, Aril

ÖZKANLI ve çalışma grubu [13], 1-(α -bromoasetil)naftalen ile uygun potasyum ditiyokarbamatları reaksiyona sokarak yeni ditiyokarbamat türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini mikrobroth dilüsyon tekniğini kullanarak araştırmışlardır.

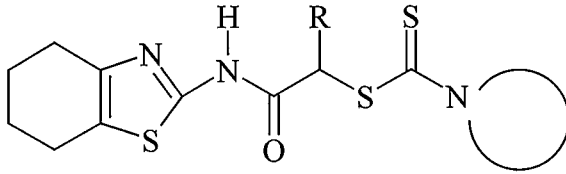


AWAD [14] 1993 yılında, dipirazolino-4,4'-ditiyokarbamat türevlerini sentezleyerek, oluşan ürünlerin antimikrobiyal etkilerini incelemiştir.



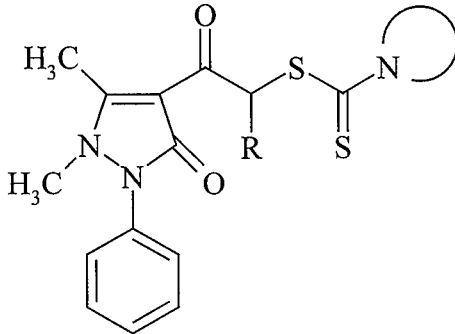
R : OH, N(CH₃)₂

DEMİRAYAK ve YAMAÇ [15], 2-(α -kloro- α -metilasetamido)-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiyazol ile uygun N,N-disübstitüeditiyokarbamik asit sodyum tuzlarını reaksiyona sokarak 2-[α -metil- α -(N,N-dialkilaminotiyokarboniltiy)-asetamido]-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiyazol türevlerini sentezlemiştir. Elde edilen türevlerin antibakteriyel ve antifungal etkileri incelenmiştir.



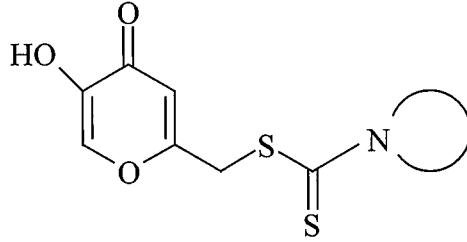
R : H, CH₃

CESUR ve arkadaşları [16] tarafından, 4-(α -kloroasetil)antipirin ve 4-(α -kloropropiyonil)antipirin, N,N-ditiyokarbamik asit potasyum tuzu ile reaksiyona sokularak 4-[(N,N-disübstitüe tiyokarbamoiltiy)açil]antipirin yapısında bileşikler sentezlenerek, bunların antifungal aktiviteleri incelenmiştir.

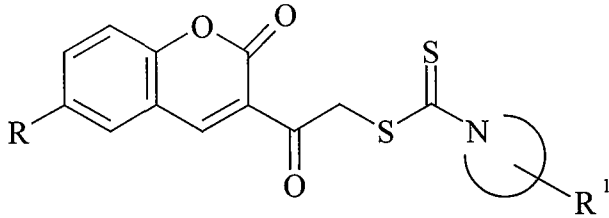


R : H, CH₃

EROL ve çalışma grubu [17], kojik asidin bazı ditiyokarbamat türevlerini hazırlayarak, bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini mikrobroth dilüsyon tekniği kullanarak incelemiştir.



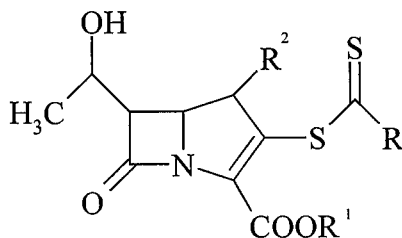
GÜRSOY ve arkadaşları [18] tarafından, 3-[(N,N-disübstitüe-tiyokarbamoiltiy)asetil]kumarin türevleri sentezlenerek, bunların antifungal aktiviteleri üzerinde araştırmalar yapmışlardır.



R : H, Br

R' : H, CH₃, Aril

OHTAKE ve çalışma grubu [19, 20], karbapenemlerin 2 nolu konumlarına disübstitüe aminotiyokarboniltiy grubunu ekleyerek yeni çok sayıda ditiyokarbamat karbapenemleri ve bunların sodyum tuzlarını sentezlemiştir. Sentezlenen bileşiklerin, metisiline direnç kazanmış *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşu üzerindeki antibakteriyel etkilerini incelemişler ve sonuç olarak; sodyum tuzlarının, asit formuna göre daha etkili olduğunu göstermişlerdir.

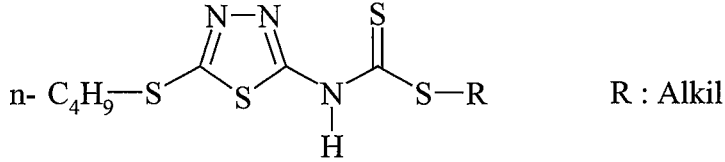


R : \bigcirc N-

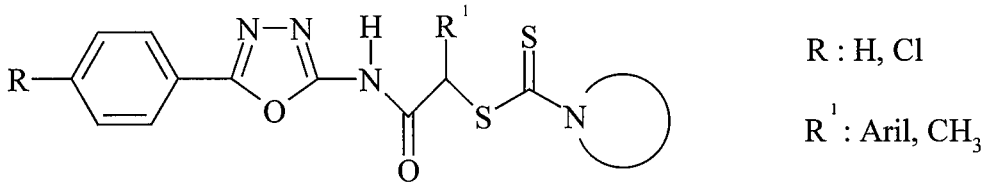
R' : H, Na

R² : H, CH₃

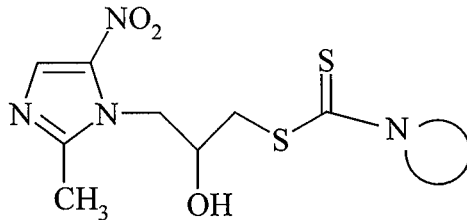
TSOTINIS ve çalışma grubu [21] tarafından, bazı 5-alkiltiyo-1,3,4-tiyadiazol-2-il ditiyokarbamik asid esterlerinin, özellikle *Penicillium notatum* ve *Aspergillus niger* suşlarına karşı kuvvetli antifungal aktivitelere sahip olduğu belirtilmiştir. Bununla beraber, *Candida albicans* ve *Saccharomyces cerevisiae* suşlarına karşı ise orta düzeyde aktivite göstermişlerdir.



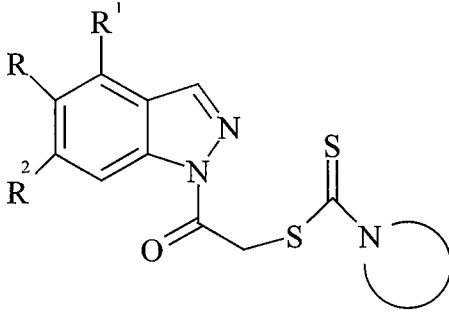
ATEŞ ve arkadaşları [22] tarafından, bazı 5-aril-2-[(N,N-disübstitüe-tiyokarbamoiltiyo)açilamino]-1,3,4-oksadiazoller sentezlenerek, bunların anti-mikrobiyal aktiviteleri üzerine araştırmalar yapılmıştır. Bileşiklerin antimikro-biyal aktiviteleri mikrobroth dilüsyon tekniği kullanılarak araştırılmıştır.



GÜNAY ve çalışma grubu [23] tarafından, 1-[3-[(N,N-disübstitüe-tiyokarbonil)tiyo]-2-hidroksipropil]-2-metil-5-nitro-1H-imidazol türevleri sentez-lenerek, bunların antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri üzerinde çalışılmıştır. 5-Nitroimidazol türevlerinin funguslara karşı etkili olduğu bulunmuştur.



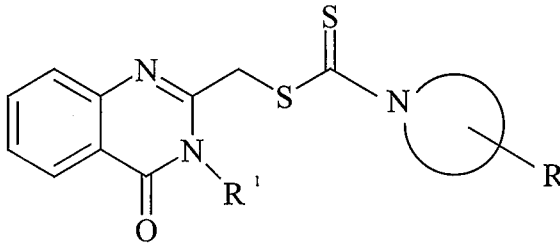
TURAN-ZITOUNI ve arkadaşları [24] tarafından, bazı 1-[(N,N-disübstitüeaminotiyokarboniltiyo)asetil]indazol türevleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir.



$R = R^1 : H, NO_2$

$R^2 : H, OH$

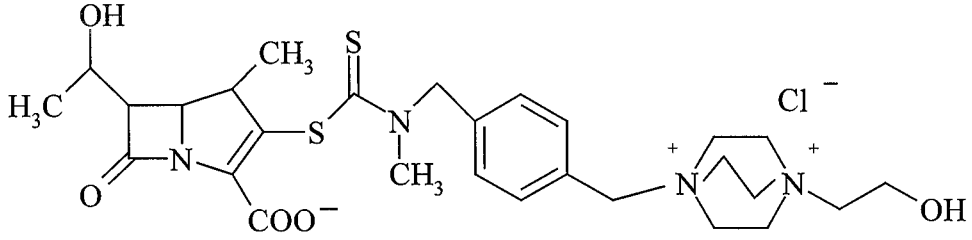
FARGHALY ve çalışma grubu [25] tarafından, N,N-disübstitüe ditiyokarbamoik asid türevlerinin potasyum tuzları, sırasıyla 2-bromometil-4(3H)-kinazolinonlar ve 3-aril-2-klorometil-4(3H)-kinazolinonlarla reaksiyona sokularak 2-[(N,N-disübstitüetiyo)karbamoiltiyo)metil]kinazolinon türevi bileşikler sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin antifungal aktiviteleri araştırılmıştır.



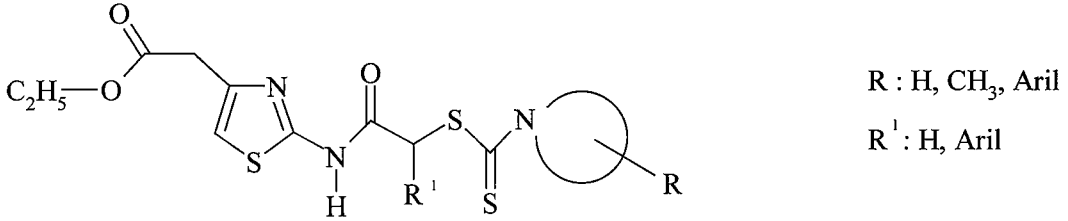
$R : H$

$R^1 : H, Aril$

IMAMURA ve araştırma grubu [26], 1- β -metilkarbapenemlerin ikinci konumunu disübstitüe aminotiyokarboniltiyo türevleri ile sübstitüe etmişlerdir. Oluşan bu grubu kuaternize ettikleri 1,4-diazabisikloktan ile sübstitüe ederek, yeni dikatyonik ditiyokarbamat karbapenemleri sentezlemişlerdir. Elde edilen bileşiklerin metisiline direnç kazanmış *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşu üzerindeki antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir.

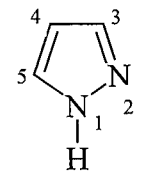


ATEŞ ve arkadaşlarının [27] yaptığı bir araştırmada, N,N-disübstitüe-dityokarbamoik asit türevlerinin potasyum tuzları ile [2-(2-kloroaçil)amino-tiyazol-4-il]asetik asit etil esterleri reaksiyona sokularak 2-[2-(N,N-disübstitüe tiyokarbamoil-sülfanil)açilamino]tiyazol-4-il]asetik asit etil esterleri sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır.



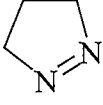
2.3. Pirazolin halka yapısı hakkında genel bilgiler

FISCHER ve KNÖVENAGEL [121] ondokuzuncu yüzyılın sonlarında, akroleinin fenil hidrazin ile reaksiyonunun pirazolin tipi bileşikleri verdiğini çalışmalarında göstermişlerdir. Bu araştırmalarda, hidrazin türevi ile α , β -enonun reaksiyonu sonucu pirazolin oluşumunun ilk örneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha sonra AUWERS ve arkadaşları [45-46], aynı yöntemle 1-fenil-2-pirazolin türevlerini sentezlemişlerdir.

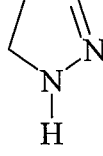


1H-Pirazol

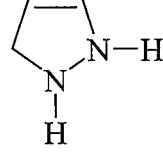
Pirazoldeki çifte bağlardan birinin indirgenip diğer çifte bağın halka içinde farklı konumlarda bulunması sonucu üç adet pirazolin formu oluşmaktadır [47].



4,5-Dihidro-3H-pirazol
(1-Pirazolin)



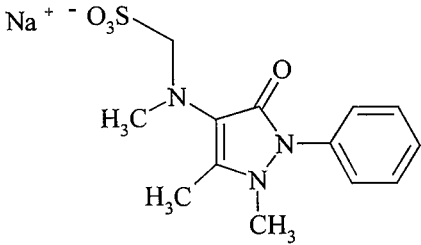
4,5-Dihidro-1H-pirazol
(2-Pirazolin)



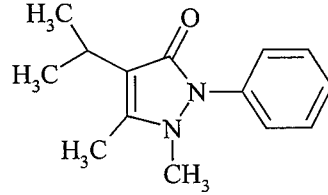
2,3-Dihidro-1H-pirazol
(3-Pirazolin)

Literatürde pirazolin halkasının sahip olduğu değişik biyolojik aktiviteler üzerine yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu aktiviteler; antimikrobiyal [48-78], antidepresan [79-85], nöroprotektif [86-89], antikonvulsan [90-91], antiinflamatuar [92-100], analjezik [95, 96], antiartrit [97], lokal anestezik [101-102], hipoglisemik [103], hipotansif [104], insektisit [105-107], herbisit [108], mollusidal [109] olarak sıralanabilir.

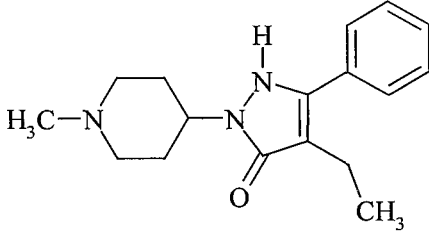
Günümüzde klinik kullanıma sunulmuş olan ve çeşitli amaçlarla kullanılan pirazolin türevi bileşikler piyasada bulunmaktadır. Bunlardan en bilineni dipirondur. Oral veya parenteral yolla kullanılabilen analjezik bir ilaçtır [110]. Bununla beraber henüz klinik kullanıma sunulmamış diğer pirazolin türevi bileşikler üzerine çalışmalar devam etmektedir.



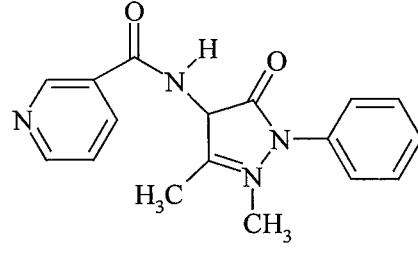
Dipiron (Analjezik, antipiretik) [110]



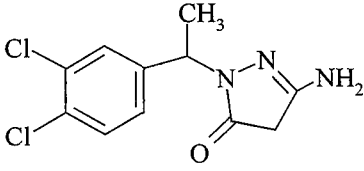
Propilfenazon
(Analjezik, antipiretik, antiinflamatuar) [111]



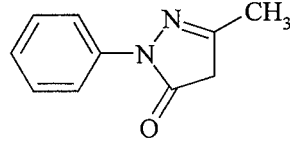
Piperilon (Analjezik) [112]



Nifenazon (Analjezik, antipiretik) [113]

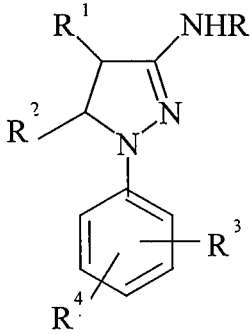


Muzolimim (Diüretik, antihipertansif) [114]



Norfenazon (Felç tedavisinde kullanılır) [115]

Yeni tür antifungal ajanlar üzerine yapılan çalışmalarda, pirazolin yapısı taşıyan bileşiklere de literatürde rastlanmaktadır.



R= H, alkil, asetil, aril

R¹ = R² = H, alkil, aril

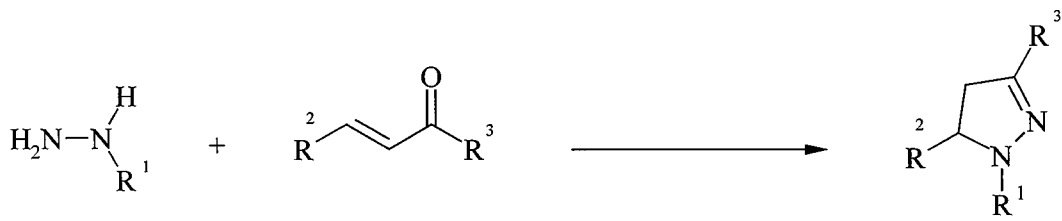
R³ = H, alkil, arilhalojenür

R⁴ = H, halojenür

[116-120]

2.4. Pirazolin halkasının genel sentez yöntemleri

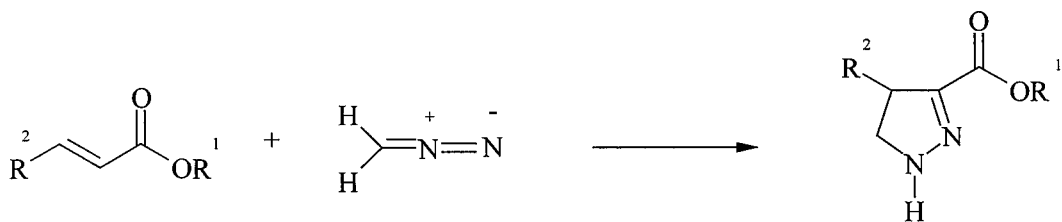
Günümüze kadar α , β -enonlar ile hidrazin türevlerinin reaksiyonu sonucu sayısız 2-pirazolin türevi bileşik sentezlenmiş bulunmaktadır. Bu yöntem, 2-pirazolinlerin hazırlanması için en bilinen metotlardan biri olarak geçerliliğini korumaktadır [121-122].



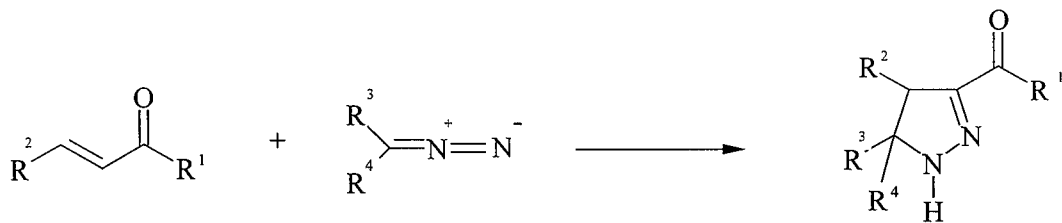
$R^1 = \text{H, Alkil, Aril}$

$R^2 = R^3 = \text{Alkil, Aril}$

Yirminci yüzyılın başlarında, α, β -Doymamış karbosiklik asit türevleriyle α, β -enonların diazoalkanlarla reaksiyonunun keşfedilmesi, pirazolinlerin sentezlerinde ikinci bir dönüm noktası olmuştur. Diazometan, pirazolinlerin hazırlanmasına olanak veren en uygun reaktiftir [45-46, 121-122].

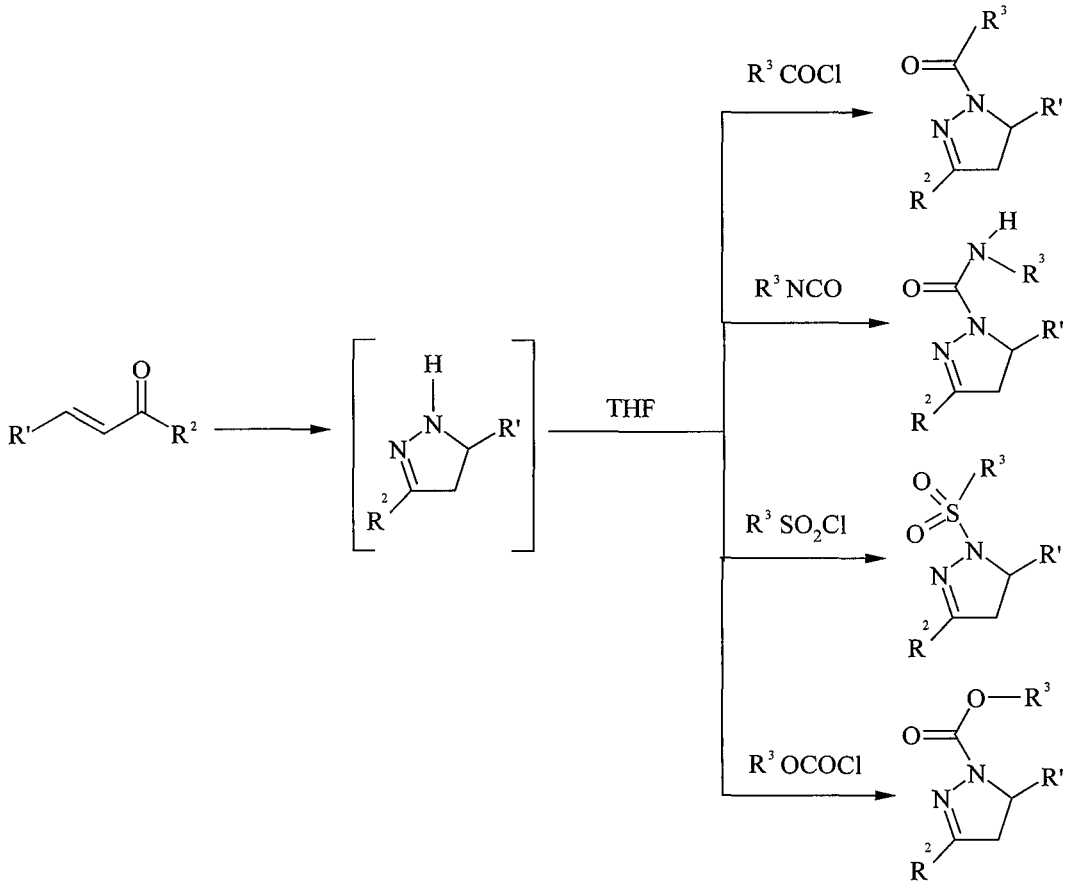


$R^1 = \text{Alkil, Aril ; } R^2 = \text{H, Alkil, Aril ; } R^3 = \text{H ; } R^4 = \text{H}$



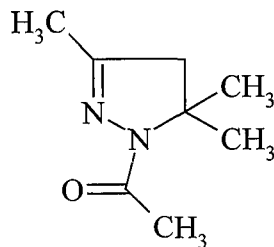
$R^1 = \text{Alkil, Aril ; } R^2 = \text{Aril ; } R^3 = R^4 = \text{H, COOC}_2\text{H}_5$

Son zamanlarda, polimer yapılı faz transfer katalizörleri kullanılarak, çok sayıda N-sübstitüe-2-pirazolin türevi bileşik sentezlenmiştir [123-125].

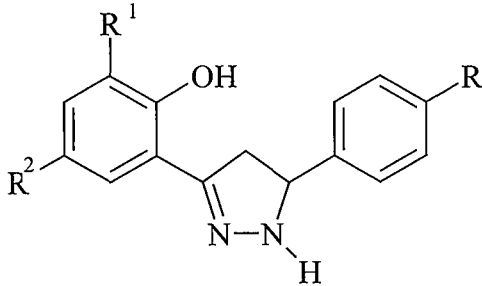


2.5. Pirazolin türevleri üzerine yapılmış antimikrobiyal aktivite çalışmaları

PESHIN ve arkadaşları [48] tarafından 1959 yılında 1-asetil-3,5,5-trimetil-2-pirazolinin bazı maya küf benzeri funguslara karşı etkinliğinin incelenmesi amacı ile başlatılan pirazolin halkasının antimikrobiyal aktivite çalışmaları, günümüze kadar çeşitli araştırmacılar tarafından sürdürülmüştür.



SHARMA ve çalışma grubu [49], 3 ve 5 nolu konumlarından süstitüe 2-pirazolin türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlar ve bileşiklerin çoğunun antifungal aktivite gösterdiklerini saptamışlardır. Bileşiklerin antibakteriyel aktivite taşımadıklarını görmüşlerdir.

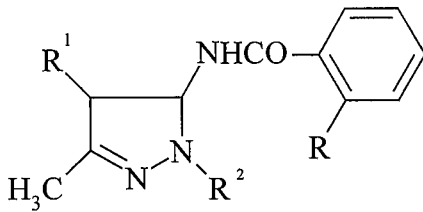


R : H, OCH₃, Cl

R¹ : H, Br

R² : H, CH₃

KHALIL ve arkadaşları [50] tarafından, N-(5-metil-3,4-dihidro-2H-pirazol-3-il)benzamid türevleri sentezlenmiş ve bunların antibakteriyel aktiviteleri mikrobroth dilüsyon metodu kullanılarak araştırılmıştır.

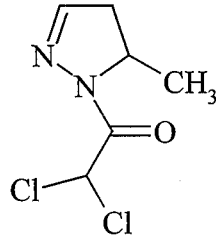


R : H, OH

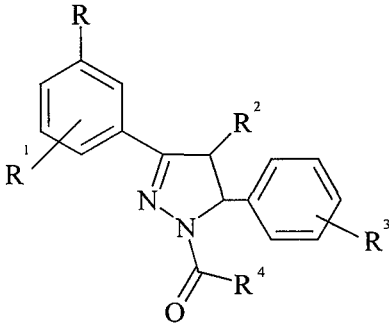
R¹ : Aril, heteroaril

R² : Aril, COCH₃

SHOWA [51] tarafından, pirazolin türevi bileşiklerin sentezi yapılarak, bunların fungusit etkileri üzerine çalışmalar yapılmıştır. Özellikle, 1-dikloroasetil-5-metil-2-pirazolin bileşiğinin antifungal aktiviteleri, zirai bitkilerde etken *Pyricularia oryzae*, *Diaporthe citri*, *Alternaria kikuihana*, *Botrytis cinerea* ve *Colletotrichum lagenarium* filamentli funguslarına karşı araştırılmıştır.



SANGWAN ve çalışma grubu [52], 1,3,4,5 nolu konumlarından sübtitüe 2-pirazolin türevlerinin antibakteriyel aktivitelerini, mikrobrot h dilüsyon tekniği kullanarak araştırmışlar, ancak önemli bir aktiviteye rastlayamamışlardır.



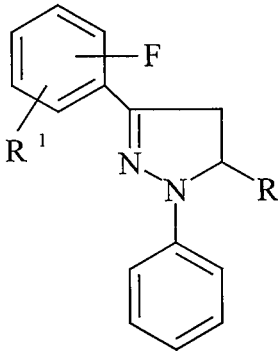
R : H, OH, OCH₂CH₂N(C₂H₅)₂, OCH₂CH₂N(CH₃)₂

R¹ : H, OCH₃, COC₂H₅, COC₆H₅, Br

R² = R⁴ : H, CH₃

R³ : H, OCH₃

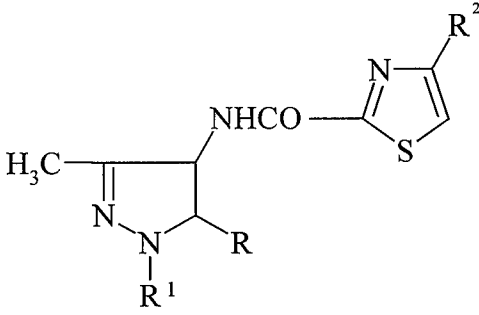
SACHCHAR ve SINGH [53] tarafından, 1,3,5 nolu konumlarından sübtitüe 2-pirazolin türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir.



R : 2-furil, 2-tiyenil, 2-piridinil

R¹ : H, CH₃, Cl, OH

MANDAL ve çalışma grubu [54] tarafından, 1,3,4,5 nolu konumlarından sübtitüe 2-pirazolinlerin antibakteriyel aktivitelerini araştırmışlar, ancak önemli bir aktivite gözleyememişlerdir.

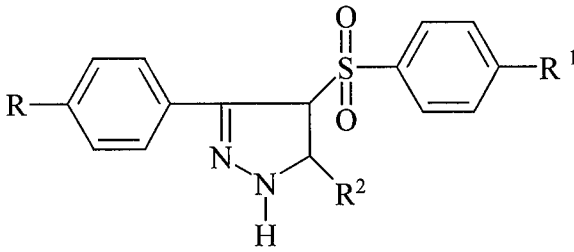


R : Aril

R¹ : Aril, asetil

R² : H, aril

SHINGARE ve SIDDIQUI [55] tarafından, 3,4,5 nolu konumlarından süstitüe edilmiş 2-pirazolin türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri, agar difüzyon tekniği kullanılarak çalışılmış ve bileşiklerin tümünün inaktif olduğu gözlenmiştir.

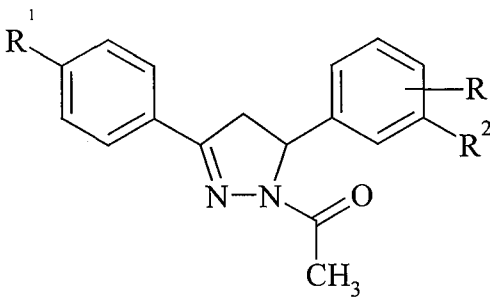


R : H, CH₃

R¹ : H, CH₃, Cl

R² : Aril veya Heteroaril

BİLGİN ve çalışma grubu [56-57] tarafından, bazı hidroksişalkon türevlerinin hidrazin hidratla asetik asid içinde reaksiyona sokulması ile, 1-asetil-3,5-difenil-2-pirazolin yapısı elde edilmiştir. Sentezi yapılan bileşiklerin antifungal aktiviteleri, agar difüzyon yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Ancak bileşiklerin funguslara karşı dikkate değer bir aktivite göstermedikleri saptanmıştır.

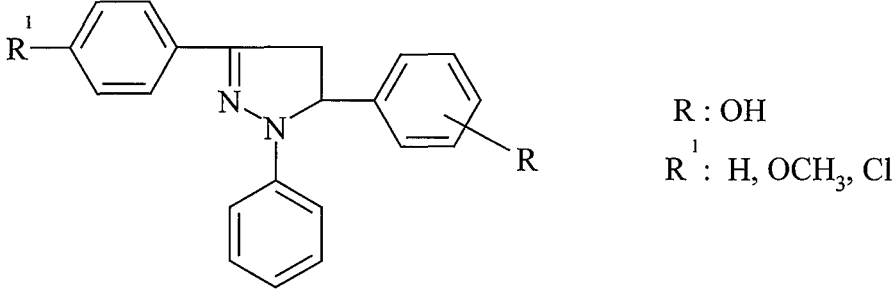


R : Aril

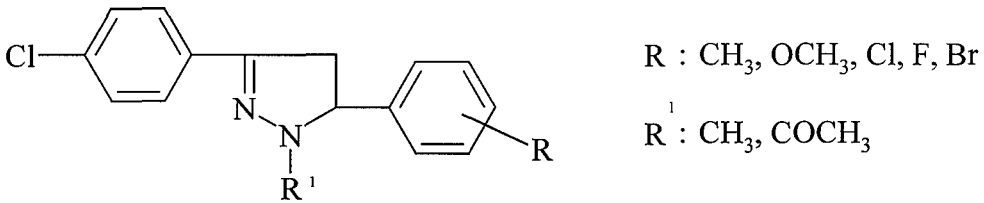
R¹ : H, OCH₃, Cl

R² : H, Br

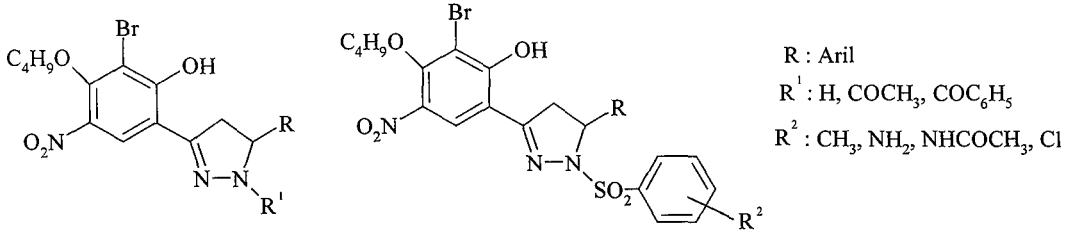
YULUĞ ve arkadaşları [58], bazı 1,3,5-trifenil-2-pirazolin türevlerinin küf benzeri funguslara (*Aspergillus niger*) karşı antifungal etkilerini agar difüzyon tekniğini kullanarak araştırmışlardır.



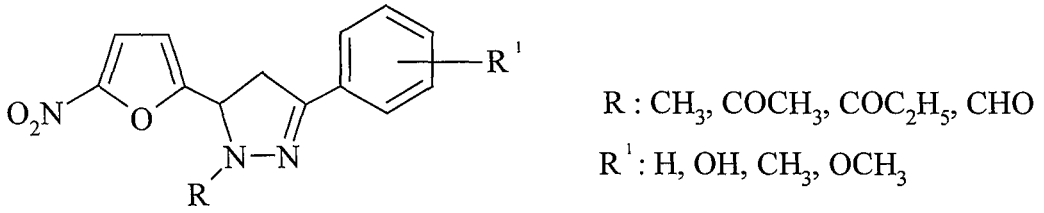
ŞAFAK ve çalışma arkadaşları [59-60] tarafından, 2-pirazolinlerin, 1,3,5 nolu konumlarından süstitüe türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerini, mikrobroth dilüsyon tekniğini kullanarak incelemişler ve bileşiklerin minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerlerini saptamışlardır.



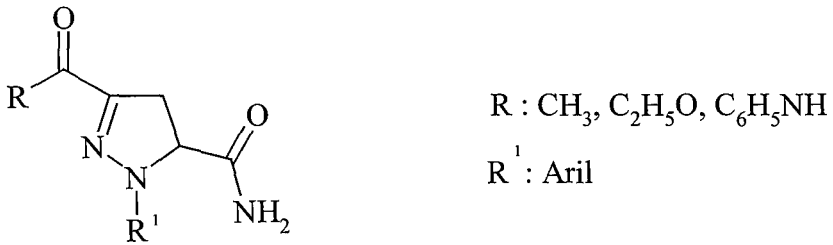
ANKHIWALA [61], 2-pirazolinlerin, 3 nolu konumunda 2-hidroksi-3-bromo-4-bütoksi-5-nitrofenil, 5 nolu konumunda süstitüe fenil ve aril, 1 nolu pozisyonlarında, asetil, sülfonamit veya benzoil grubu taşıması durumunda antimikrobiyal aktiviteleri, agar difüzyon tekniği kullanılarak çalışılmıştır. Burada sülfonamit türevlerinin benzoil ve asetil türevlerine göre daha aktif olduğu gözlenmiştir.



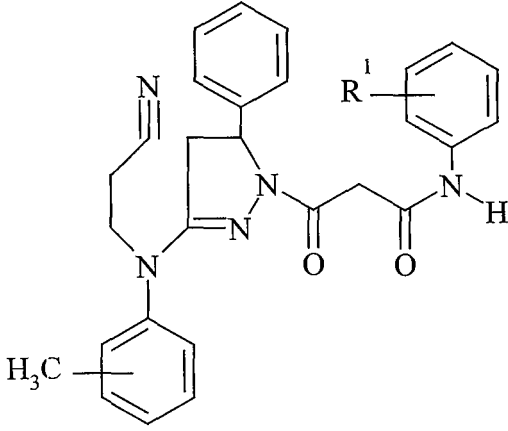
DESCACQ ve çalışma arkadaşları [62] tarafından, nitrofuran arilpirazolinlerin sentezleri gerçekleştirilerek bunların antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir.



HAMED ve çalışma grubu [63], 1,3,5 nolu konumlarından süstitüe 2-pirazolin türevlerinin antibakteriyel aktivitelerini incelemişler ve bileşiklerin tümünün inaktif olduğunu gözlemişlerdir.

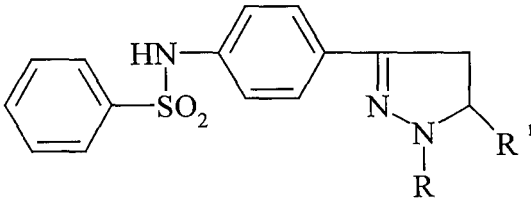


JOLLY ve PATHAK [64] tarafından, 1,3,5 nolu konumlarından süstitüe 2-pirazolin türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerini, agar difüzyon tekniğini kullanarak çalışmışlar ve bileşiklerin tümünün aktif olduğunu gözlemişlerdir.



R^1 : H, OCH₃, CH₃, Cl

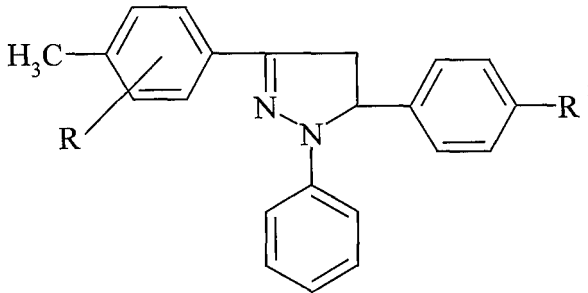
UPADHYAY ve çalışma grubu [65], 1,3,5 nolu konumlarından süstitüe 2-pirazolin türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlar, bileşiklerin çoğunun orta düzeyde aktif olduğunu gözlemlemişlerdir.



R : Aril, Asetil

R^1 : Aril

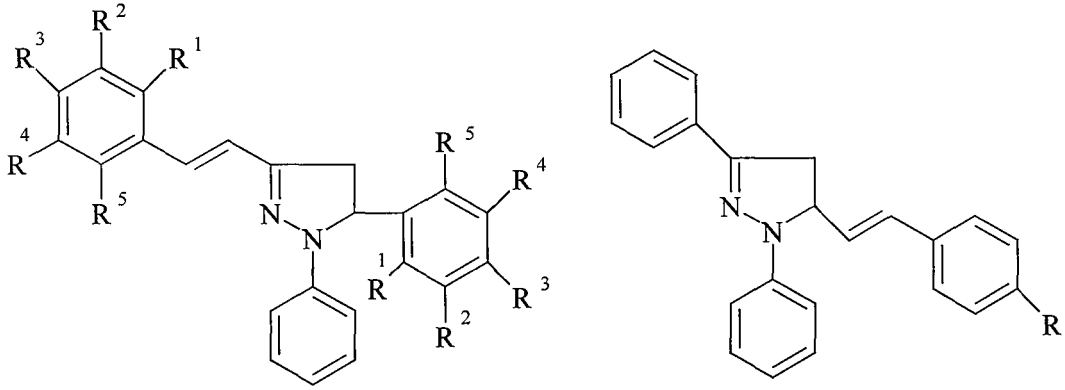
HASHASH ve arkadaşları [66], 1995 yılında 1,3,5 nolu konumlarından süstitüe 2-pirazolinlerin antimikrobiyal aktivitelerini, agar difüzyon tekniğini kullanarak çalışmışlardır. Bu bileşiklerin çok hücreli funguslara karşı (*Fusarium oxysporium*, *Aspergillus fumigatus*) antifungal aktivite gösterdiğini kanıtlamışlardır. Ancak tek hücreli mayalara ve bakterilere karşı bir aktivite göstermediğini bildirmişlerdir.



R : NO₂, Cl

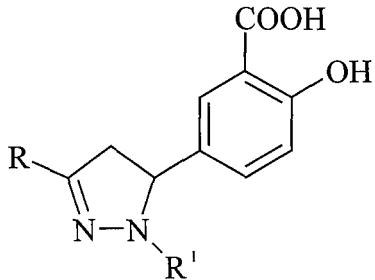
R^1 : CH₃, OCH₃

NAUDURI ve REDDY [71] tarafından, 3-steril-1,5-difenil ve 5-steril-1,3-difenil-2-pirazolinlerin farklı türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı MİK değerlerine bakılarak antibakteriyel aktiviteleri araştırılmış ve sonuç olarak nitro, metoksi, dimetilamino sübstitüentlerine sahip olan bileşiklerin, seri içindeki en yüksek aktiviteyi gösterdikleri gözlenmiştir.



$R = H, OCH_3, N(CH_3)_2, NO_2$; $R^1-R^5 = H, OCH_3$; $R^3 = N(CH_3)_2, NO_2$

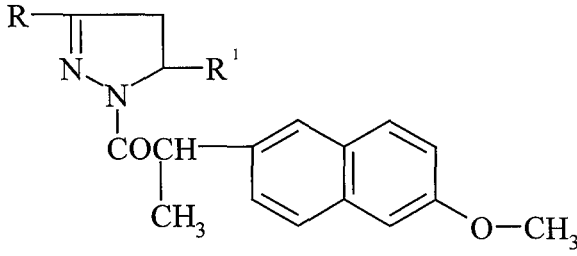
GRANT ve çalışma grubu [72] tarafından, 2-pirazolinlerin; 1,3,5 nolu konumlarından sübstitüe türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri agar difüzyon tekniği kullanılarak incelenmiş ve bileşiklerin tümünün aktif olduğu görülmüştür.



R : Aril

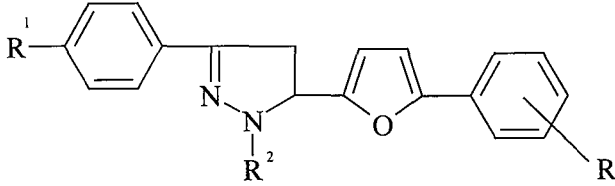
R' : Aril, Asetil

UDUPI ve arkadaşları [73] tarafından, 2-(6-metoksinaftil)propiyonik asidin pirazolin türevleri sentezlenerek, bunların biyolojik aktiviteleri incelenmiş, bileşiklerin önemli antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları görülmüştür.



R = R' = Aril

HOLLA ve arkadaşları [74] tarafından, 2-pirazolinlerin, 1, 3 ve 5 nolu konumlarından sübtitüe türevlerinin antibakteriyel aktiviteleri mikrobroth dilüsyon tekniği kullanılarak çalışılmış ve bileşiklerin çoğunun orta derecede antibakteriyel aktivite gösterdiği gözlenmiştir.

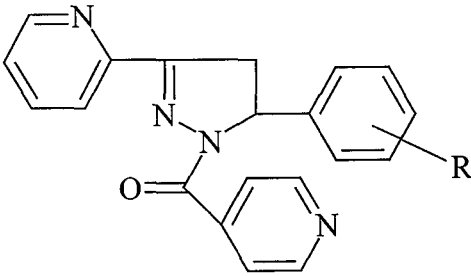


R : NO₂, Br, Cl

R' : H, CH₃, OCH₃, Cl

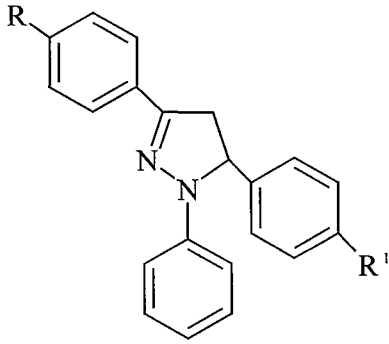
R² : Aril, Asetil

MAMOLO ve çalışma grubu [75], 1,3,5 nolu konumlarından sübtitüe 2-pirazolinlerin antimikobakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* suşuna ve insan *M. tuberculosis* H4 suşuna karşı ilgi çekici aktivite sergiledikleri gözlenmiştir.



R : H, CH₃, Cl, Br, F

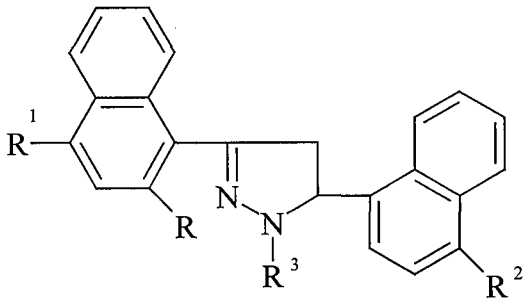
BİLGİN ve arkadaşları [76] tarafından, 1,3,5-trifenil-2-pirazolin türevleri sentezlenmiş ve bunların antifungal aktiviteleri mikrobroth dilüsyon metodu kullanılarak araştırılmıştır.



R : H, Cl

R' : H, CH₃, OCH₃, NH₂, NO₂, NHCOCH₃, Br

AZARIFAR ve arkadaşları [77], 2-pirazolinlerin, 3 ve 5 nolu konumlarının naftalen halkası taşıması ve bu naftalen halkasının klor, hidroksil, dimetilamin süstitüentlerini taşıması durumunda, çok aktif antimikrobiyal aktivite gösteren bileşikler elde etmişlerdir.



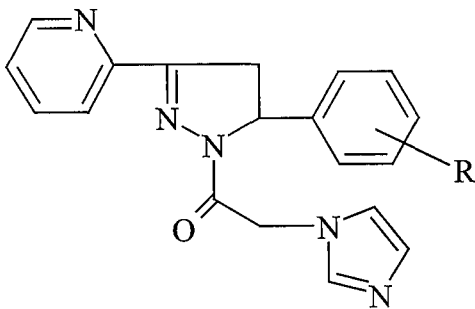
R : H, OH

R' : H, CH₃, Cl

R'' : H, N(CH₃)₂

R''' : H, Aril, Asetil, CONH₂

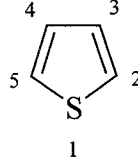
MAMOLO ve çalışma grubu [78] tarafından, 2-pirazolinlerin; 1, 3 ve 5 nolu konumlarından süstitüe türevlerinin antifungal aktivitelerini, agar difüzyon metodunu kullanarak incelemişlerdir. Bileşiklerin orta düzeyde aktif olduklarını gözlemlemişlerdir.



R : H, CH₃, Cl, Br, F

2.6. Tiyofen halka sistemi üzerine genel bilgiler

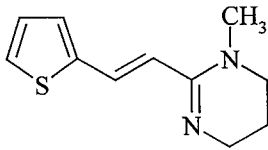
Kükürt atomu taşıyan beş üyeli heterosiklik halka sistemi tiyofen olarak isimlendirilir. Tiyofenin numaralandırılması aşağıdaki gibidir.



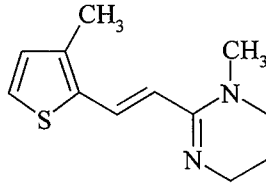
Victor Meyer tarafından, 1882 tarihinde kömür katranından elde edilen tiyofen, kaynama noktası 85 °C olan bir sıvıdır. Victor Meyer, benzen halkasına benzer özellikler gösteren bu yapıya ilk kez tiyofen ismini vermiştir.

Tiyofen halka sistemi, hem sentetik yolla hem de doğal kaynaklardan elde edilir. Sentetik ilaç ve boya sanayinde büyük oranda kullanılmaktadır.

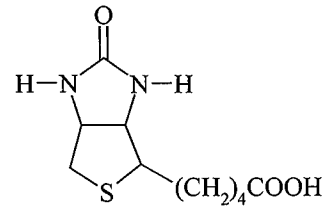
Tiyofen, eczacılık açısından öneme sahip bazı bileşiklerin yapısında da bulunur. Bunlardan; pirantel ve morantel, geniş spektrumlu antihelmentik bileşiklerdir. Biotin (vitamin H), tabiatta doğal olarak bulunan ve tetrahidrotiyofen halkası taşıyan bir yapıdır [126].



Pirantel [Kontil[®], Pirantel[®]]

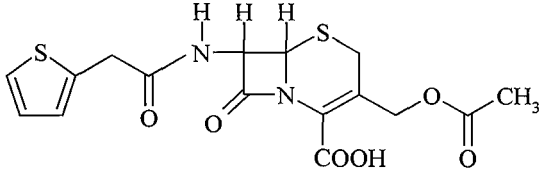


Morantel

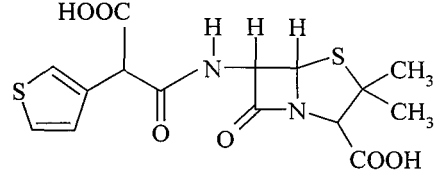


Biotin (Vitamin H)

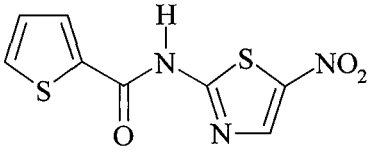
Literatürde tiyofen halkası taşıyan çok sayıda sentez ve biyolojik aktivite çalışması bulunmaktadır. Bu aktiviteler; antibakteriyel [127-128], antifungal [129-131], antikoagülan [132], herbisit [133], antidepresan [134], antihipertansif [135] olarak sıralanabilir.



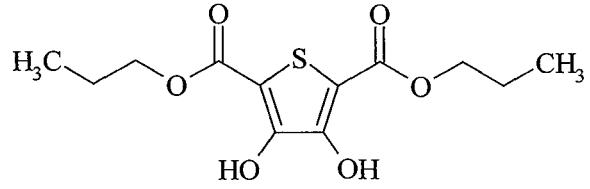
Sefalotin [Keflin^R] (Antibakteriyel) [127]



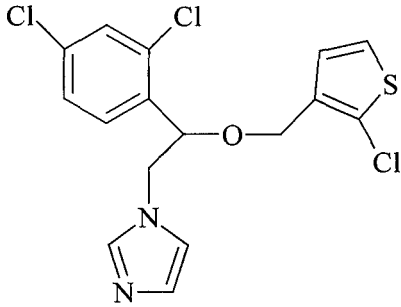
Ticarcillin [Timentin^R] (Antibakteriyel) [128]



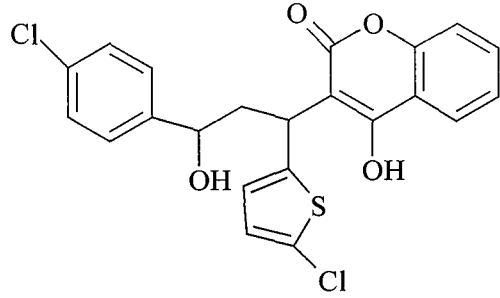
Tenonitrozole (Antifungal) [129]



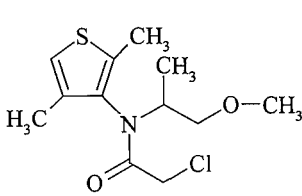
Protiyofat (Topikal fungusit) [130]



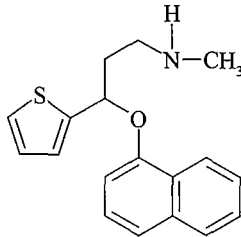
Tioconazole (Antifungal) [131]



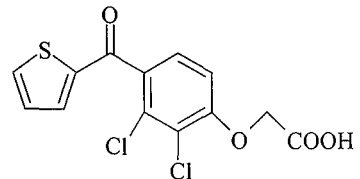
Tioclomarol (Antikoagulan) [132]



Dimethenamid (Herbisit)
[133]



Duloksetine (Antıdepresan)
[134]



Tikrinafen (Diüretik, antihipertansif)
[135]

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan kimyasal madde ve aletler

3.1.1. Kullanılan aletler

Erime Derecesi Tayini Cihazı: Electrothermal 9100 Digital Melting Point Apparatus

Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) Cihazı: Waters Alliance Apparatus, 486 dedektör,

Kolon: Merck Chromolith Speed ROD C18 (50 x 4.6 mm)

Elementel Analiz Aleti: Perkin Elmer EAL 240 Elementel Analiz Aleti

Ultraviyole ve Görünür Alan Spektrofotometresi: Shimadzu UV-Vis- 160 A Spektrofotometre

Infrared Spektrofotometresi: Perkin Elmer Spectrum One ve Shimadzu 8400 FTIR Spektrofotometre

Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometresi: Bruker 250 MHz Spektrometre

Kütle Spektrometresi: Jeol SX 102 Mass (FAB) Spektrometre

3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

| | |
|---------------------------------|------------------|
| Aseton | (Merck) |
| 2-Asetiltiyofen | (Merck) |
| Asetonitril | (Merck) |
| Benzaldehit | (Merck) |
| Dimetilsülfoksit-d ₆ | (Aldrich) |
| Etil alkol | (Tekel) |
| Etil asetat | (Riedel-de Haen) |
| 4-Fluorobenzaldehit | (Fluka) |
| Hidrazin hidrat | (Fluka) |
| Hidroklorik asit | (Merck) |
| 4-Hidroksibenzaldehit | (Fluka) |
| Karbonsülfür | (Merck) |
| 4-Klorobenzaldehit | (Fluka) |
| Kloroasetil klorür | (Merck) |
| Kloroform | (Merck) |
| 4-Metilbenzaldehyt | (Fluka) |
| 4-Metoksibenzaldehit | (Fluka) |
| 4-Dimetilaminobenzaldehit | (Fluka) |
| Morfolin | (Merck) |
| Petrol eteri | (Merck) |
| Piperidin | (Merck) |
| Pirolidin | (Merck) |
| Potasyum bromür | (Merck) |
| Sodyum hidroksit | (Merck) |
| Tiyomorfolin | (Merck) |
| Toluen | (Merck) |
| Trietilamin | (Merck) |
| Trifluoroasetik asit | (Merck) |

3.1.3. Sentezlenen bileşiklerin analizleri

Erime Noktası Tayini

Sentezlenen bileşiklerin erime noktalarının saptanması, toz edilen maddenin, bir ucu açık kapiller borulara ½ cm kadar doldurularak Electrothermal Erime Noktası Tayini Cihazında yapılmış ve bulunan değerler düzeltilmemiştir.

R_f Değerinin Saptanması

Elde edilen bileşiklerin R_f değerleri, etil asetat : petrol eteri : etanol (45 : 45 : 10) çözücü sisteminin mobil faz olarak kullanıldığı ince tabaka kromatografisi yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışmalarda adsorban olarak silikajel 60 F₂₅₄ ile kaplanmış 20 x 20 cm ebadındaki alüminyum plaklar kullanılmıştır. Lekelerin saptanmasında, ultraviyole ışığı (254 ve 366 nm) kullanılmıştır.

HPLC Rt Değerinin Saptanması

Bileşiklerin yaklaşık 10⁻⁵ M konsantrasyonda, etanolde hazırlanan çözeltileri sisteme uygulanmıştır. Mobil faz olarak trifluoroasetik asidin asetonitrildeki % 1'lik çözeltisi kullanılmıştır. Mobil faz sisteme 5 mL/dak. akış hızında verilmiştir.

C, H, N Tayini

Bileşiklerin C, H, N analizleri Perkin Elmer EAL 240 Elementel analiz aleti kullanılarak yapılmıştır.

UV Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen bileşiklerin UV spektrumları, maddenin etanoldeki yaklaşık olarak 10⁻⁵ M çözeltileri hazırlanarak, Shimadzu UV-Vis. 160 A Spektrofotometresinde alınmıştır.

IR Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları, potasyum bromür içinde hazırlanan tabletleri kullanılarak, Perkin Elmer Spectrum One ve Shimadzu 8400 FTIR Spektrofotometreler’inde alınmıştır.

NMR Spektrumlarının Alınması

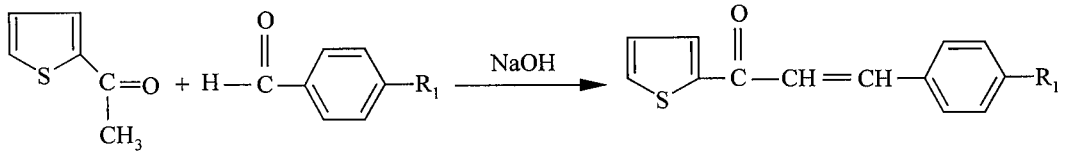
Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları, TMS referans maddesine karşı, maddenin DMSO- d_6 içindeki çözeltisi hazırlanarak, Bruker 250 MHz Spektrometresinde alınmıştır.

4. DENEYSEL KISIM

4.1. Bileşiklerin sentezleri

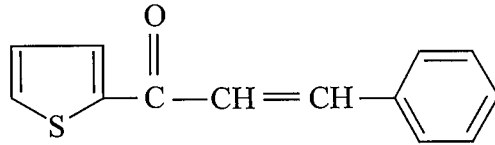
4.1.1. 1-(2-Tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on türevlerinin genel sentez yöntemi

2-Asetiltiyofen ile benzaldehid, etil alkol içinde çözüldü. Bu çözelti üzerine % 10'luk sodyum hidroksit çözeltisi ilave edilip, reaksiyon içeriği oda sıcaklığında 3-4 saat karıştırıldı ve buzdolabında 24 saat bekletildi. Karışım, su içine döküldü ve hidroklorik asit ile nötrleştirildi. Katı ürün süzülerek alındı. Su ile yıkanarak kurutuldu. Etil alkol-su karışımından kristallendirildi [136].



Genel sentez yöntemine göre sentezlenen bileşikler

1-(2-Tiyenil)-3-fenil-2-propen-1-on



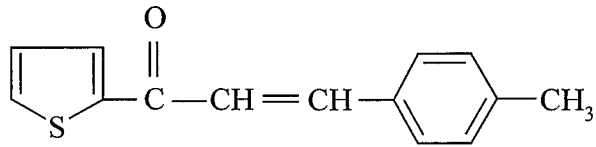
| | |
|------------------|-----------------------------|
| 2-Asetiltiyofen | 0.04 mol (5.04 g = 4.31 mL) |
| Benzaldehit | 0.04 mol (4.24 g = 4.04 mL) |
| Sodyum hidroksit | (%10 a/h, 10 mL) |

Verim: % 72

E.n.: 79-80 °C

Lit. [137] E.n.: 78 °C

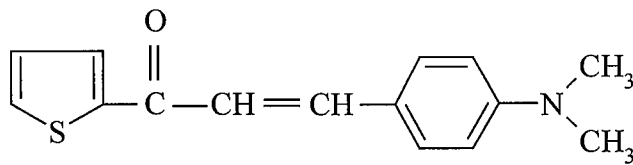
1-(2-Tiyenil)-3-(4-metilfenil) -2-propen-1-on



| | |
|--------------------|-----------------------------|
| 2-Asetiltiyofen | 0.04 mol (5.04 g = 4.31 mL) |
| 4-Metilbenzaldehit | 0.04 mol (4.8 g = 4.72 mL) |
| Sodyum hidroksit | (%10 a/h, 10 mL) |

Verim: % 79 E.n.: 113-114 °C Lit. [137] E.n.: 142 °C

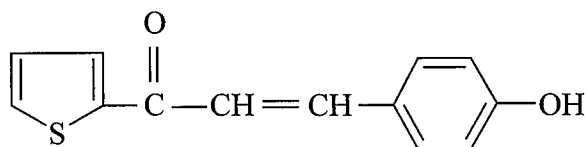
1-(2-Tiyenil)-3-(4-dimetilaminofenil) -2-propen-1-on



| | |
|---------------------------|-----------------------------|
| 2-Asetiltiyofen | 0.04 mol (5.04 g = 4.31 mL) |
| 4-Dimetilaminobenzaldehit | 0.04 mol (10.28 g) |
| Sodyum hidroksit | (%10 a/h, 10 mL) |

Verim: % 68 E.n.: 110-111 °C Lit. [137] E.n.: 112 °C

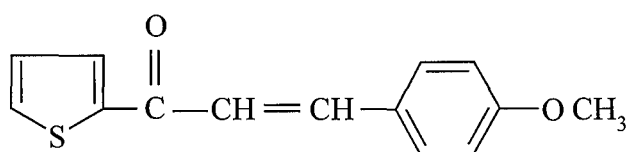
1-(2-Tiyenil)-3-(4-hidroksifenil)-2-propen-1-on



| | |
|-----------------------|-----------------------------|
| 2-Asetiltiyofen | 0.04 mol (5.04 g = 4.31 mL) |
| 4-Hidroksibenzaldehit | 0.04 mol (4.88 g) |
| Sodyum hidroksit | (%10 a/h, 10 mL) |

Verim: % 75 E.n.: 153-155 °C Lit. [138] E.n.: 155-158 °C

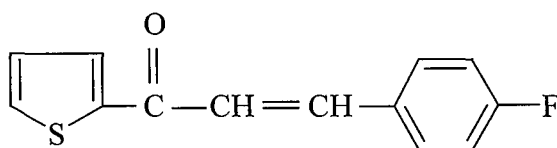
1-(2-Tiyenil)-3-(4 -metoksifenil) -2-propen-1-on



| | |
|----------------------|-----------------------------|
| 2-Asetiltiyofen | 0.04 mol (5.04 g = 4.31 mL) |
| 4-Metoksibenzaldehit | 0.04 mol (5.44 g = 4.84 mL) |
| Sodyum hidroksit | (%10 a/h, 10 mL) |

Verim: % 78 E.n.: 78-80 °C Lit. [137, 139] E.n.: 82 °C

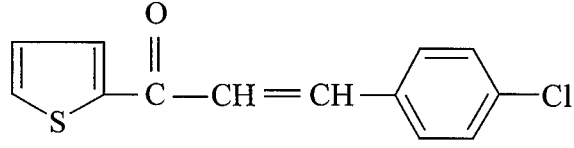
1-(2-Tiyenil)-3-(4-fluorofenil) -2-propen-1-on



| | |
|---------------------|-----------------------------|
| 2-Asetiltiyofen | 0.04 mol (5.04 g = 4.31 mL) |
| 4-Fluorobenzaldehit | 0.04 mol (4.96 g = 4.21 mL) |
| Sodyum hidroksit | (%10 a/h, 10 mL) |

Verim: % 81 E.n.: 123-124 °C Lit. [140] E.n.: 127 °C

1-(2-Tiyenil)-3-(4-klorofenil) -2-propen-1-on

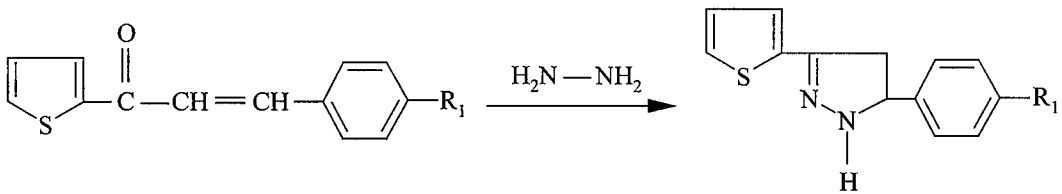


| | |
|--------------------|-----------------------------|
| 2-Asetiltiyofen | 0.04 mol (5.04 g = 4.31 mL) |
| 4-Klorobenzaldehit | 0.04 mol (5.60 g) |
| Sodyum hidroksit | (%10 a/h, 10 mL) |

Verim: % 85 E.n.: 136-137 °C Lit. [137] E.n.: 138 °C

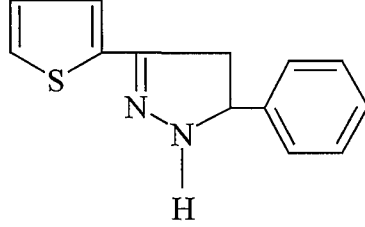
4.1.2. 3-(2-Tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi

1-(2-tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on türevleri, etil alkol içinde karıştırılarak çözüldü. Bu çözelti üzerine hidrazin hidrat ilave edildi. Reaksiyon karışımı, üç saat geri çeviren soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Reaksiyon karışımı 0 °C'de bir gece bırakıldı. Katı kısım süzüldü. Etil alkol ile yıkandı [137].



Genel sentez yöntemine göre sentezlenen bileşikler

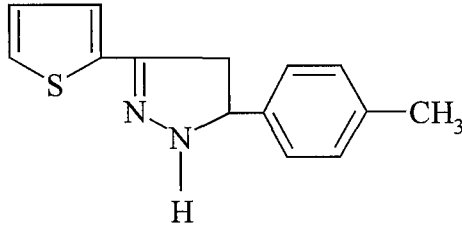
3-(2-Tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin



| | | |
|-------------------------------------|----------|-----------------|
| 1-(2-Tiyenil)-3-fenil-2-propen-1-on | 0.01 mol | (2.14 g) |
| Hidrazin hidrat (%80) | 0.02 mol | (1 g = 0.77 mL) |

Verim: % 68 E.n.: yağmsı Lit. [137] E.n.: yağmsı

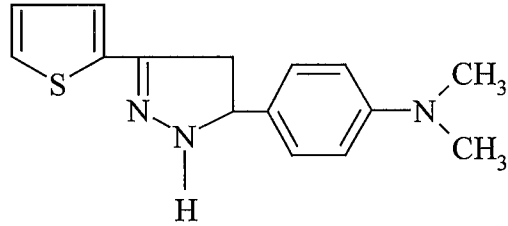
3-(2-Tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin



| | | |
|--|----------|-----------------|
| 1-(2-Tiyenil)-3-(4-metilfenil)-2-propen-1-on | 0.01 mol | (2.28 g) |
| Hidrazin hidrat (%80) | 0.02 mol | (1 g = 0.77 mL) |

Verim: % 62 E.n.: yağmsı Lit. [137] E.n.: yağmsı

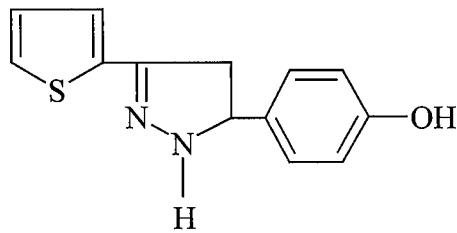
3-(2-Tiyenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin



1-(2-Tiyenil)-3-(4-dimetilaminofenil)-2-propen-1-on 0.01 mol (2.57 g)
Hidrazin hidrat (%80) 0.02 mol (1 g = 0.77 mL)

Verim: % 78 E.n.: 134-135 °C Lit. [137] E.n.: 135 °C

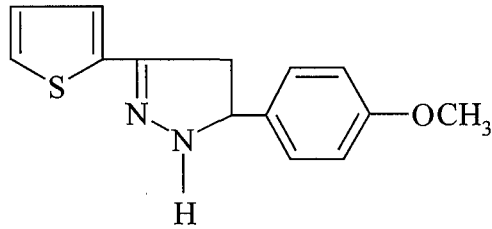
3-(2-Tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin



1-(2-Tiyenil)-3-(4-hidroksifenil)-2-propen-1-on 0.01 mol (2.30 g)
Hidrazin hidrat (%80) 0.02 mol (1 g = 0.77 mL)

Verim: % 69 E.n.: 127 °C

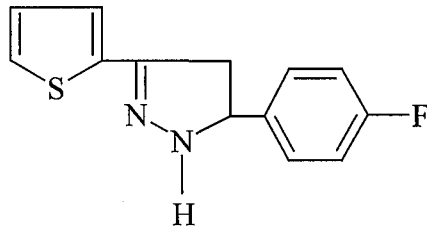
3-(2-Tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin



| | | |
|--|----------|-----------------|
| 1-(2-Tiyenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on | 0.01 mol | (2.44 g) |
| Hidrazin hidrat (%80) | 0.02 mol | (1 g = 0.77 mL) |

Verim: % 68 E.n.: 85 °C Lit. [137] E.n.: 83 °C

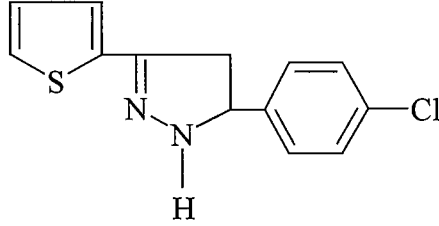
3-(2-Tiyenil)-5-(4-fluorofenil)-2-pirazolin



| | | |
|---|----------|-----------------|
| 1-(2-Tiyenil)-3-(4-fluorofenil)-2-propen-1-on | 0.01 mol | (2.32 g) |
| Hidrazin hidrat (%80) | 0.02 mol | (1 g = 0.77 mL) |

Verim: % 64 E.n.: 138 °C

3-(2-Tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin

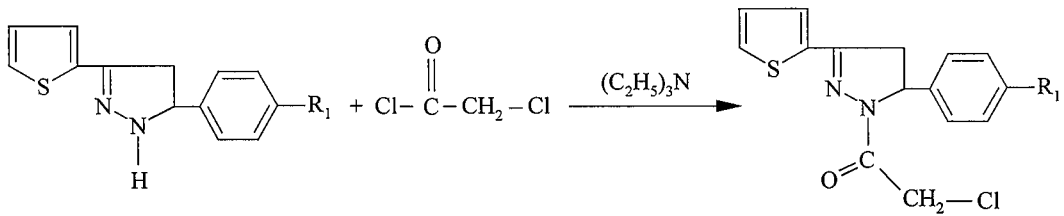


| | | |
|--|----------|-----------------|
| 1-(2-Tiyenil)-3-(4-klorofenil)-2-propen-1-on | 0.01 mol | (2.48 g) |
| Hidrazin hidrat (%80) | 0.02 mol | (1 g = 0.77 mL) |

Verim: % 73 E.n.: 108-109°C Lit. [137] E.n.: 110 °C

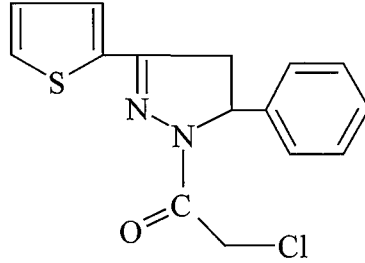
4.1.3. 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi (A)

3-(2-Tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevleri susuz toluen içinde çözüldü. Çözelti üzerine trietilamin ilave edildi. Karışım buz banyosuna alınarak soğutuldu ve kloroasetil klorür damla damla bu karışım içine ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında bir saat karıştırıldı. Toluene tabakası rotavaporda kuruluğa kadar uçuruldu. Katı kitle su ile yıkandı, etil alkolden kristallendirildi [141].



Genel sentez yöntemine göre sentezlenen bileşikler

1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin (A-1)



| | |
|-----------------------------------|-----------------------------|
| 3-(2-Tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin | 0.01 mol (2.28 g) |
| Trietilamin | 0.01 mol (1.01 g = 1.39 mL) |
| Kloroasetil klorür | 0.01 mol (1.13 g = 0.79 mL) |

Verim: % 76 E.n.: 126 °C R_f: 0.91

Analiz : C₁₅H₁₃ClN₂OS

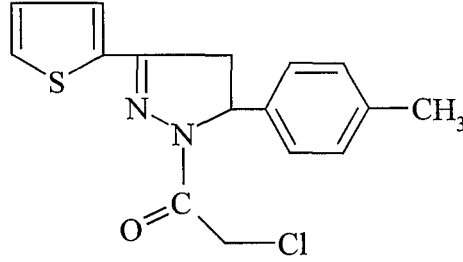
Hesaplanan : C : 59.11 H : 4.30 N : 9.19

Bulunan : C : 59.10 H : 4.28 N : 9.18

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.8 (4.80), 318.4 (4.65)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3096, 3082, 3060, 3029 (aromatik C-H gerilim bandı), 2987, 2933 (alifatik C-H gerilim bandı), 1658 (C=O gerilim bandı), 1591, 1456, 1417 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1380, 1328, 1135 (C-N gerilim bandları), 838 (1,4-disüstitüe benzen), 709, 723 (C-S-C, tiyofen gerilme bandları)

1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin (A-2)



| | |
|--|-----------------------------|
| 3-(2-Tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin | 0.01 mol (2.42 g) |
| Trietilamin | 0.01 mol (1.01 g = 1.39 mL) |
| Kloroasetil klorür | 0.01 mol (1.13 g = 0.79 mL) |

Verim : % 62 E.n.: 130 °C R_f : 0.94 R_t : 1.671 dakika

Analiz : C₁₆H₁₅ClN₂OS

Hesaplanan : C : 60.28 H : 4.74 N : 8.79

Bulunan : C : 60.08 H : 4.64 N : 8.59

UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 208.4 (5.06), 313.4 (4.92)

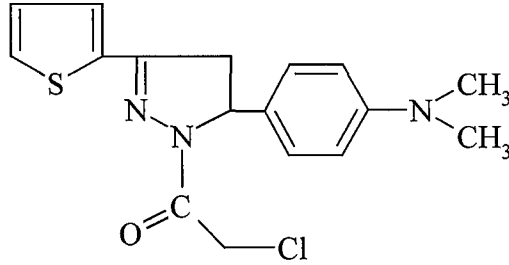
IR (KBr)v_{maks}(cm⁻¹) : 3100 (aromatik C-H gerilim bandı), 2956 (alifatik C-H gerilim bandı), 1672 (C=O gerilim bandı), 1514, 1454, 1415, 1403 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1323-1026 (C-N, gerilim bandları), 853-811 (1,4-disüstitüe benzen), 709 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

¹H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*₆) δ(ppm) : 2.30 (3H, s, Ar-CH₃), 3.40 (1H, dd (J_{AM}= 17.98 Hz, J_{AX}= 4.47 Hz) pirazolin C₄-H_A protonu), 4.00 (1H, dd (J_{MA}= 17.98 Hz, J_{MX}= 11.62 Hz) pirazolin C₄-H_M protonu), 4.65 (1H, d J= 13.78 Hz, COCH geminal), 4.70 (1H, d J= 13.77 Hz, COCH geminal), 5.60 (1H, (J_{MX}= 11.60 Hz, J_{AX}= 4.46 Hz) pirazolin C₅-H_X protonu), 7.15-7.25 (5H, m, fenil-H ve

tiyofen C₄-H), 7.55 (1H, d, J= 2.64 Hz, J= 1.01 Hz, tiyofen C₃-H), 7.80 (1H, dd J= 5.04 Hz, J= 1.03 Hz, tiyofen C₅-H)

MS (FAB) m/z : 318 [M], 319 [M+1], 320 [M+2]

1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyofenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin (A-3)



3-(2-Tiyenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin 0.01 mol (2.71 g)
Trietilamin 0.01 mol (1.01 g = 1.39 mL)
Kloroasetil klorür 0.01 mol (1.13 g = 0.79 mL)

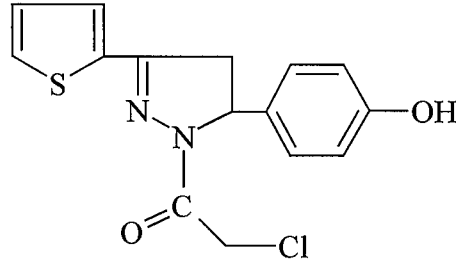
Verim : % 78 E.n.: 145°C R_f :0.82 R_t:1.069 dakika

| | | | |
|------------|---|----------|-----------|
| Analiz | : C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ OS | | |
| Hesaplanan | : C : 61.52 | H : 5.46 | N : 12.66 |
| Bulunan | : C : 61.55 | H : 5.48 | N : 12.60 |

UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 207.6 (5.20), 317.4 (5.15)

IR (KBr)v_{maks}(cm⁻¹) : 3087, 3076, 3014 (aromatik C-H gerilim bandları), 2931, 2900, 2821, 2806 (alifatik C-H gerilim bandları), 1672 (C=O gerilim bandı), 1610, 1529, 1450, 1415 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1365-1174 (C-N gerilim bandları), 819 (1,4-disüstitüe benzen), 725 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin (A-4)



| | |
|---|-----------------------------|
| 3-(2-Tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin | 0.01 mol (2.44 g) |
| Trietilamin | 0.01 mol (1.01 g = 1.39 mL) |
| Kloroasetil klorür | 0.01 mol (1.13 g = 0.79 mL) |

Verim : % 69 E.n.: 250 °C R_f: 0.80 R_t: 1.328 dakika

Analiz : C₁₅H₁₃ClN₂O₂S

Hesaplanan : C : 56.16 H : 4.08 N : 8.73

Bulunan : C : 56.36 H : 4.18 N : 8.93

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 207.8 (4.91), 313.6 (4.94)

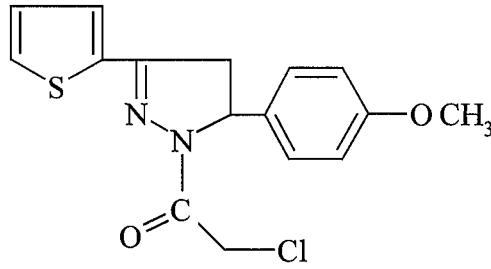
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3245 (O-H gerilim bandı), 3103, 3047, 3026 (aromatik C-H gerilim bandı), 2958, 2923 (alifatik C-H gerilim bandı), 1654 (C=O gerilim bandı), 1614, 1596, 1517,1460, 1423 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1269, 1261, 1232 (C-N ve C-O gerilim bandları), 835 (1,4-disüstitüe benzen), 719 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

¹H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3.15 (1H, dd (J_{AM}= 17.96 Hz, J_{AX}= 4.33 Hz) pirazolin C₄-H_A), 3.90 (1H, dd (J_{MA}= 17.94 Hz, J_{MX}= 11.56 Hz) pirazolin C₄-H_M), 4.55 (1H, d J= 13.71 Hz, COCH geminal), 4.60 (1H, d J= 13.78 Hz, COCH geminal), 5.45 (1H, dd (J_{MX}= 11.46 Hz, J_{AX}= 4.22 Hz) C₅-H_X pirazolin), 6.65 (2H, d J= 8.50 Hz, fenil C_{3,5}-H), 7.00 (2H, d J= 8.52 Hz, fenil

C_{2,6}-H), 7.15 (1H, t J= 3.69 Hz, tiyofen C₄-H), 7.45 (1H, d J= 2.62 Hz, tiyofen C₃-H), 7.75 (1H, d J= 5.07 Hz, tiyofen C₅-H)

MS (FAB) m/z : 321 [M+1]

1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin (A-5)



| | |
|--|-----------------------------|
| 3-(2-Tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin | 0.01 mol (2.58 g) |
| Trietilamin | 0.01 mol (1.01 g = 1.39 mL) |
| Kloroasetil klorür | 0.01 mol (1.13 g = 0.79 mL) |

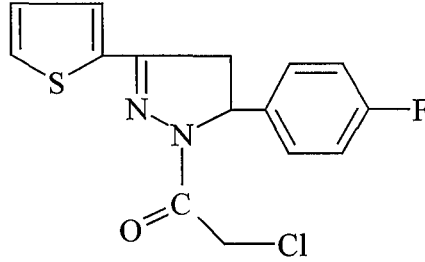
Verim : % 68 E.n.: 120 °C Lit. [142] E.n.: 124 °C R_f : 0.84
R_f:1.577 dakika

| | | | |
|------------|---|----------|----------|
| Analiz | : C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S | | |
| Hesaplanan | : C : 57.40 | H : 4.52 | N : 8.37 |
| Bulunan | : C : 57.90 | H : 4.60 | N : 8.50 |

UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 207.4 (4.71), 315.4 (4.61)

IR (KBr)v_{maks}(cm⁻¹) : 3073 (aromatik C-H gerilim bandı), 2955, 2909, 2833 (alifatik C-H gerilim bandı), 1658 (C=O gerilim bandı), 1610-1406 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1353-1082 (C-N ve C-O gerilim bandları), 862-811 (1,4-disübstitüe benzen), 709 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-fluorofenil)-2-pirazolin (A-6)



| | |
|--|-----------------------------|
| 3-(2-Tiyenil)-5-(4-florofenil)-2-pirazolin | 0.01 mol (2.46 g) |
| Trietilamin | 0.01 mol (1.01 g = 1.39 mL) |
| Kloroasetil klorür | 0.01 mol (1.13 g = 0.79 mL) |

Verim : % 64 E.n.: 143-4 °C R_f:0.91

Analiz : C₁₅H₁₂ClFN₂OS

Hesaplanan : C : 55.52 H : 3.75 N : 8.68

Bulunan : C : 55.52 H : 3.83 N : 8.78

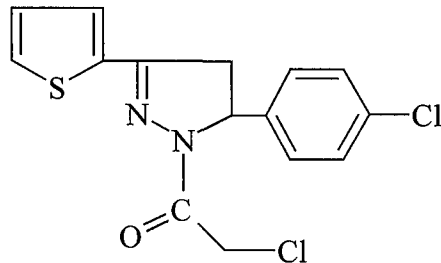
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.4 (4.87), 312.4 (4.83)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3103, 3087, 3066, 3041 (aromatik C-H gerilim bandı), 2950, 2927, 2898 (alifatik C-H gerilim bandı), 1674 (C=O gerilim bandı), 1602, 1510, 1456, 1402 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1326-1095 (C-N gerilim bandları), 835, 813 (1,4-disübstitüe benzen), 715 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

¹H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3.30 (1H, dd (J_{AM}= 18.03 Hz, J_{AX}= 4.62 Hz) pirazolin C₄-H_A protonu), 3.95 (1H, dd (J_{MA}= 18.06 Hz, J_{MX}= 11.68 Hz) pirazolin C₄-H_M protonu), 4.70 (1H, d J= 13.85 Hz, COCH geminal), 4.75 (1H, d J= 13.84 Hz, COCH geminal), 5.65 (1H, dd (J_{MX}= 11.64 Hz, J_{AX}= 4.60 Hz) pirazolin C₅-H_X protonu), 7.20-7.35 (5H, m, fenil-H ve tiyofen C₄-H), 7.55 (1H, d J= 3.63 Hz, tiyofen C₃-H), 7.85 (1H, dd J= 5.04 Hz, J= 0.96 Hz, tiyofen C₅-H)

MS (FAB) m/z : 322 [M], 323 [M+1], 324 [M+2]

1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (A-7)



| | |
|--|-----------------------------|
| 3-(2-Tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin | 0.01 mol (2.62 g) |
| Trietilamin | 0.01 mol (1.01 g = 1.39 mL) |
| Kloroasetil klorür | 0.01 mol (1.13 g = 0.79 mL) |

Verim: % 73 E.n.: 118 °C Lit. [142] E.n.: 148 °C R_f: 0.93

Analiz : C₁₅H₁₂Cl₂N₂OS

Hesaplanan : C : 53.11 H : 3.57 N : 8.26

Bulunan : C : 53.31 H : 3.56 N : 8.36

UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 208.4 (4.80), 319.4 (4.65)

IR (KBr)v_{maks}(cm⁻¹) : 3110, 3066, 3028 (aromatik C-H gerilim bandı), 2977, 2927 (alifatik C-H gerilim bandı), 1664 (C=O gerilim bandı), 1595, 1523, 1490, 1460, 1423, 1413 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1326-1043 (C-N gerilim bandları), 842, 823 (1,4-disübstitüe benzen), 715 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

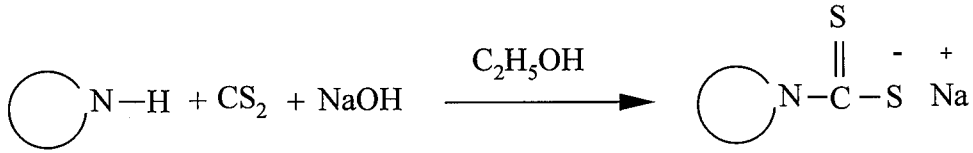
¹H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*₆) δ(ppm) : 3.25 (1H, dd (J_{AM}= 18.08 Hz, J_{AX}= 4.71 Hz) pirazolin C₄- H_A protonu), 3.95 (1H, dd (J_{MA}= 18.07 Hz, J_{MX}= 11.74 Hz) pirazolin C₄-H_M protonu), 4.65 (1H, d J= 13.88 Hz, COCH geminal), 4.70 (1H, d J= 13.85 Hz, COCH geminal), 5.60 (1H, dd (J_{MX}= 11.75 Hz, J_{AX}= 4.68 Hz)

pirazolin C₅-H_x protonu), 7.20 (1H, t J= 3.70 Hz, tiyofen C₄-H), 7.30 (2H, d J= 8.48 Hz, fenil C_{2,6}-H), 7.45 (2H, d J= 8.47 Hz, fenil C_{3,5}-H), 7.50 (1H, d J= 2.68 Hz, tiyofen C₃-H), 7.80 (1H, d J= 5.08 Hz, tiyofen C₅-H)

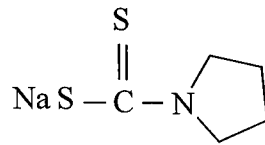
MS (FAB) m/z : 339 [M], 340 [M+1], 341 [M+2]

4.1.4. N,N-Disübstitüe ditiyokarbamik asitlerin sodyum tuzlarının genel sentez yöntemi

Sodyum hidroksidin etil alkoldeki çözeltisi, buz banyosunda sekonder amin türevleri ile karıştırıldı. Karbon sülfürün etil alkoldeki çözeltisi bu karışım üzerine buz banyosunda sürekli karıştırılarak damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir saat karıştırıldı. Çözücü uçuruldu. Çökelek, kuru eter ile yıkandı. Oluşan ürün, etil alkolden kristallendirildi [5, 35].



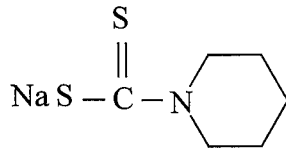
Sodyum pirolidinil ditiyokarbamat



| | | |
|------------------|----------|--------------------|
| Pirolidin | 0.01 mol | (0.71 g = 0,82 mL) |
| Sodyum hidroksit | 0.01 mol | (0.40 g) |
| Karbon sülfür | 0.1 mol | (7.59 g = 6.03 mL) |

Verim : % 83

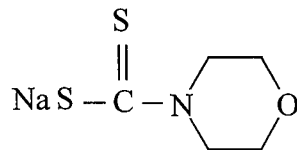
Sodyum piperidinil ditiyokarbamat



| | | |
|------------------|----------|--------------------|
| Piperidin | 0.01 mol | (0.85 g = 0,98 mL) |
| Sodyum hidroksit | 0.01 mol | (0.40 g) |
| Karbon sülfür | 0.1 mol | (7.59 g = 6.03 mL) |

Verim : % 81

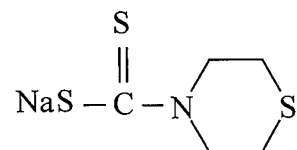
Sodyum morfolinil ditiyokarbamat



| | | |
|------------------|----------|--------------------|
| Morfolin | 0.01 mol | (0.87 g = 0,87 mL) |
| Sodyum hidroksit | 0.01 mol | (0.40 g) |
| Karbon sülfür | 0.1 mol | (7.59 g = 6.03 mL) |

Verim : % 88

Sodyum tiyomorfolinil ditiyokarbamat

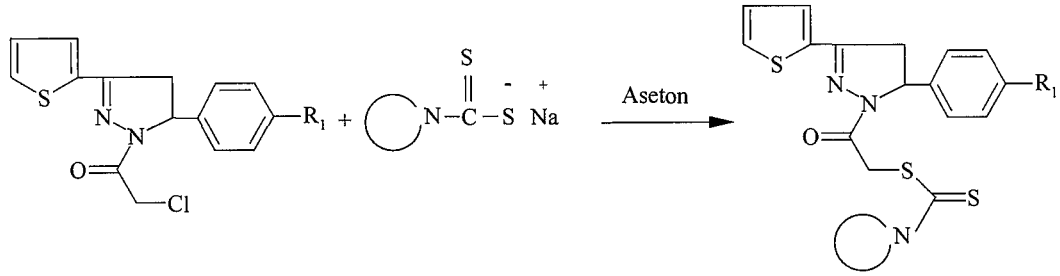


| | | |
|------------------|----------|--------------------|
| Tiyomorfolin | 0.01 mol | (1.03 g = 0.94 mL) |
| Sodyum hidroksit | 0.01 mol | (0.40 g) |
| Karbon sülfür | 0.1 mol | (7.59 g = 6.03 mL) |

Verim : % 86

4.1.5. 1-[(N,N-Disüstitüetiyokarboniltiy)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin (B) elde edilişleri

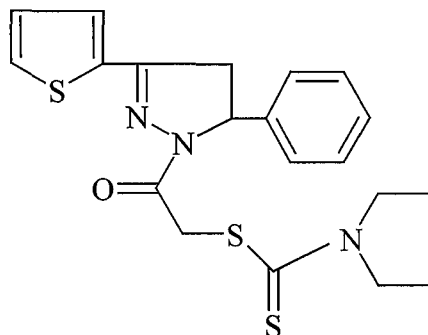
Genel sentez yöntemi



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin ve uygun sodyum ditiyokarbamat aseton içinde çözümlenerek oda sıcaklığında üç saat reaksiyona sokulmuştur. Yapılan ince tabaka kromatografileri sonucuna göre reaksiyona son verilmiştir. Balon içeriği evapore edilerek aseton ortamdan alınmıştır. Artık su ile yıkanarak tuz artıkları ortamdan uzaklaştırılmıştır. Elde edilen ürünler kurutulularak etil alkolden kristallendirilmiştir.

Genel sentez yöntemine göre sentezlenen bileşikler

1-[(1-Pirolidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin (B-1)



| | |
|---|---------------------|
| 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin | 0.001 mol (0.304 g) |
| Sodyum pirolidinil ditiyokarbamat | 0.001 mol (0.205 g) |

Verim : % 45 E.n.: 149 °C R_f : 0.74

Analiz : C₂₀H₂₁N₃OS₃

Hesaplanan : C : 57.80 H : 5.09 N : 10.11

Bulunan : C : 57.79 H : 5.07 N : 10.09

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.4 (4.94), 318.2 (4.74)

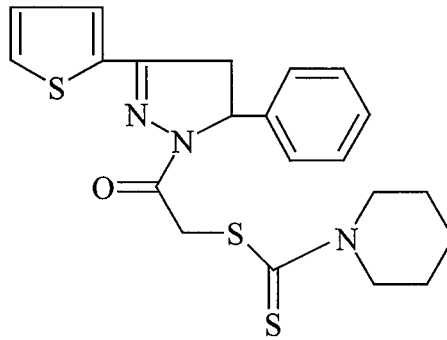
IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3099, 3066 (aromatik C-H gerilim bandı), 2962, 2864 (alifatik C-H gerilim bandı), 1654 (C=O gerilim bandı), 1519, 1434, 1406 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1353, 1321, 1159 (C-N gerilim bandları), 1222 (C=S gerilim bandı), 864 (1,4-disübstitüe benzen), 717 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

¹H-NMR(300 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 1.80-2.10 (4H, iki grup m, pirolidin C_{3,4}-H), 3.17 (1H, dd (J_{AM}= 18.00 Hz, J_{AX}= 4.60 Hz) pirazolin C₄-H_A), 3.55-3.75 (4H, d t, pirolidin C_{2,5}-H), 3.91 (1H, dd (J_{MA}= 18.00 Hz, J_{MX}= 11.70 Hz) pirazolin

C₄-H_M), 4.60 (1H, d J= 16.10 Hz, COCH geminal), 4.65 (1H, d J= 16.08 Hz, COCH geminal), 5.57 (1H, dd (J_{MX}= 11.70 Hz, J_{AX}= 4.60 Hz) pirazolin C₅-H_X), 6.60 (2H, d J= 8.49 Hz, fenil C_{2,6}-H), 7.20-7.40 (6H, m, fenil-H ve tiyofen C₄-H), 7.55 (1H, s, tiyofen C₃-H), 7.75 (1H, s, tiyofen C₅-H)

MS (FAB) m/z : 415 [M], 416 [M+1]

1-[(1-Piperidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin (B-2)



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin 0.001 mol (0.304 g)

Sodyum piperidinil ditiyokarbamat 0.001 mol (0.219 g)

Verim : % 52 E.n.: 105-6 °C R_f : 0.77

Analiz : C₂₁H₂₃N₃OS₃

Hesaplanan : C : 58.71 H : 5.40 N : 9.78

Bulunan : C : 58.69 H : 5.38 N : 9.76

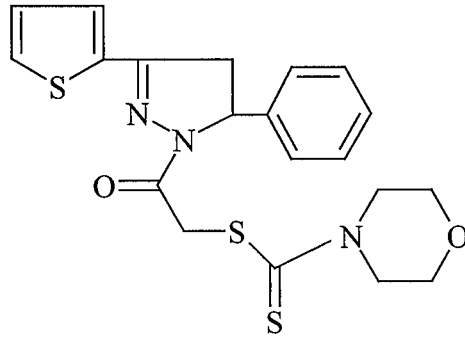
UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 207.6 (4.96), 315.3 (4.85)

IR (KBr)v_{maks}(cm⁻¹) : 3101, 3028 (aromatik C-H gerilim bandı), 2987, 2943, 2860 (alifatik C-H gerilim bandı), 1666 (C=O gerilim bandı), 1471, 1446, 1434, 1404 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1319, 1114 (C-N gerilim bandları), 1228 (C=S gerilim bandı), 862 (1,4-disübstitüe benzen), 715 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.50-1.70 (6H, br, piperidin C_{3,4,5}-H), 3.17 (1H, dd (J_{AM} = 17.90 Hz, J_{AX} = 4.60 Hz) pirazolin C₄-H_A), 3.80-4.30, 3.90 (5H, iki grup m, piperidin N-CH₂, dd (J_{MA} = 17.90 Hz, J_{MX} = 11.70 Hz) pirazolin C₄-H_M), 4.60 (1H, d J= 16.17 Hz, COCH geminal), 4.65 (1H, d J= 16.20 Hz, COCH geminal), 5.57 (1H, dd (J_{MX} = 11.70 Hz, J_{AX} = 4.60 Hz) pirazolin C₅-H_X), 7.10-7.20 (6H, m, fenil-H ve tiyofen C₄-H), 7.45 (1H, d J= 2.69 Hz, tiyofen C₃-H), 7.75 (1H, d J= 4.14 Hz, tiyofen C₅-H)

MS (FAB) m/z : 430 [M+1]

1-[(4-Morfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin (B-3)



| | |
|---|---------------------|
| 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin | 0.001 mol (0.304 g) |
| Sodyum morfolinil ditiyokarbamat | 0.001 mol (0.221 g) |

Verim : % 48 E.n.: 144 °C R_f : 0.76

| | | | |
|------------|--|----------|----------|
| Analiz | : C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₃ | | |
| Hesaplanan | : C : 55.66 | H : 4.90 | N : 9.74 |
| Bulunan | : C : 55.65 | H : 4.89 | N : 9.73 |

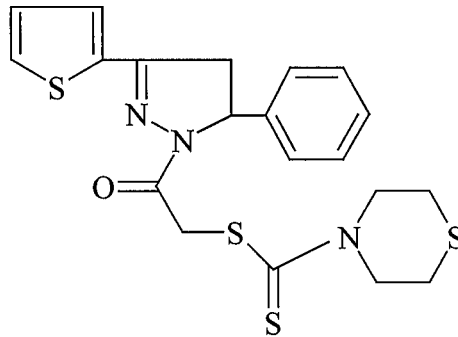
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.2 (4.90), 316.4 (4.72)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3091, 3062, 3029 (aromatik C-H gerilim bandı), 2970, 2894, 2856 (alifatik C-H gerilim bandı), 1666 (C=O gerilim bandı), 1517, 1446, 1407 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1353, 1321, 1110 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1232 (C=S gerilim bandı), 860 (1,4-disübstitüe benzen), 702 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3.18 (1H, dd ($J_{\text{AM}}= 18.00$ Hz, $J_{\text{AX}}= 4.60$ Hz) pirazolin C₄-H_A), 3.70 (4H, m, morfolin CH₂-O-CH₂) 3.85-4.30, 3.92 (5H, m, morfolin CH₂-N-CH₂ ve dd ($J_{\text{MA}}= 18.00$ Hz, $J_{\text{MX}}= 11.70$ Hz) pirazolin C₄-H_M), 4.60 (1H, d $J= 16.20$ Hz, COCH geminal), 4.65 (1H, d $J= 16.18$ Hz, COCH geminal), 5.57 (1H, dd ($J_{\text{MX}}= 11.57$ Hz, $J_{\text{AX}}= 4.45$ Hz) pirazolin C₅-H_X), 7.20 (6H, m, fenil-H ve tiyofen C₄-H), 7.50 (1H, s, tiyofen C₃-H), 7.80 (1H, s, tiyofen C₅-H)

MS (FAB) m/z : 432 [M+1]

1-[(4-Tiyomorfoliniltiyokarboniltiy)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin (B-4)



| | |
|---|---------------------|
| 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-fenil-2-pirazolin | 0.001 mol (0.304 g) |
| Sodyum tiyomorfolinil ditiyokarbamat | 0.001 mol (0.237 g) |

Verim : % 50 E.n.: 161 °C R_f : 0.71

| | | | |
|------------|--|----------|----------|
| Analiz | : C ₂₀ H ₂₁ N ₃ OS ₄ | | |
| Hesaplanan | : C : 53.66 | H : 4.73 | N : 9.39 |
| Bulunan | : C : 53.64 | H : 4.71 | N : 9.38 |

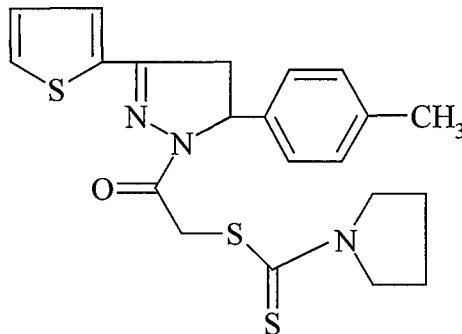
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.6 (4.94), 317.8 (4.76)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3087, 3060, 3029 (aromatik C-H gerilim bandı), 2988, 2908 (alifatik C-H gerilim bandı), 1664 (C=O gerilim bandı), 1446, 1411, 1406 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1359, 1321, 1143 (C-N gerilim bandları), 1218 (C=S gerilim bandı), 838 (1,4-disübstitüe benzen), 725 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

¹H-NMR(300 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 2.60- 2.80 (4H, m, tiyomorfolin CH₂-S-CH₂), 3.18 (1H, dd (J_{AM} = 18.00 Hz, J_{AX} = 4.60 Hz) pirazolin C₄-H_A), 3.92 (1H, dd (J_{MA} = 17.80 Hz, J_{MX} = 11.60 Hz) pirazolin C₄-H_M), 4.10-4.60 (4H, iki grup m, tiyomorfolin CH₂-N-CH₂), 4.65 (1H, d J = 16.15 Hz, COCH geminal), 4.70 (1H, d J = 16.13 Hz, COCH geminal), 5.57 (1H, dd (J_{MX} = 11.70 Hz, J_{AX} = 4.60 Hz) pirazolin C₅-H_X), 7.10-7.40 (6H, m, fenil-H ve tiyofen C₄-H), 7.45 (1H, s, tiyofen C₃-H), 7.75 (1H, s, tiyofen C₅-H)

MS (FAB) m/z : 447 [M], 448 [M+1]

1-[(1-Pirolidiniltiyokarboniltiy)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin (B-5)



| | |
|--|------------------------|
| 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin | 0.001 mol (0.318 g) |
| Sodyum piperidinil ditiyokarbamat | 0.001 mol (0.205 g) |

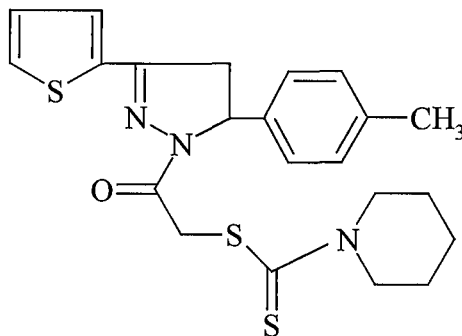
Verim : % 41 E.n.: 98 °C R_f : 0.91

| | | | |
|------------|--|----------|----------|
| Analiz | : C ₂₁ H ₂₃ N ₃ OS ₃ | | |
| Hesaplanan | : C : 58.71 | H : 5.40 | N : 9.78 |
| Bulunan | : C : 58.41 | H : 5.20 | N : 9.68 |

UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 210.4 (5.12), 320.4 (4.96)

IR (KBr)v_{maks}(cm⁻¹) : 3091, 3072 (aromatik C-H gerilim bandları), 2968, 2947, 2920, 2867 (alifatik C-H gerilim bandları), 1668 (C=O gerilim bandı), 1587-1406 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1359, 1323, (C-N gerilim bandları), 1226 (C=S gerilim bandı), 813 (1,4-disübstitüe benzen), 711 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

1-[(1-Piperidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin (B-6)



| | |
|--|------------------------|
| 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin | 0.001 mol (0.318 g) |
|--|------------------------|

Sodyum piperidinil ditiyokarbamat 0.001 mol
(0.219 g)

Verim : % 47 E.n.: 110-3 °C R_f : 0.92 R_t : 2.030 dakika

Analiz : $C_{22}H_{25}N_3OS_3$

Hesaplanan : C : 59.56 H : 5.68 N : 9.47

Bulunan : C : 59.07 H : 5.48 N : 9.37

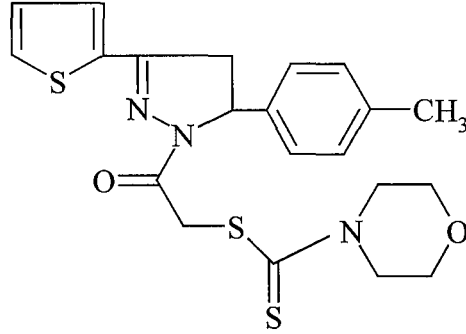
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 213.6 (4.97), 318.7 (4.50)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3097, 3070, 3022 (aromatik C-H gerilim bandları), 2983, 2933, 2894, 2846 (alifatik C-H gerilim bandları), 1674 (C=O gerilim bandı), 1515, 1483, 1448, 1411 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1350, 1323, 1135, 1107 (C-N gerilim bandları), 1224 (C=S gerilim bandları), 813 (1,4-disübstitüe benzen), 702 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

1H -NMR(250 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.55 (6H, m, piperidin $C_{3,4,5}$ -H), 2.20 (3H, s, Ar- CH_3), 2.95 (1H, m, piperidin N-CH), 3.15 (1H, dd (J_{AM} = 17.96 Hz, J_{AX} = 4.51 Hz) pirazolin C_4 - H_A), 3.90 (1H, dd (J_{MA} = 17.87 Hz, J_{MX} = 11.64 Hz) pirazolin C_4 - H_M), 3.80-4.15 (3H, d br, piperidin $C_{2,6}$ -H), 4.70 (1H, d J = 16.05 Hz, COCH geminal), 4.75 (1H, d J = 16.04 Hz, COCH geminal) 5.55 (1H, dd (J_{MX} = 11.61 Hz, J_{AX} = 4.50 Hz) pirazolin C_5 - H_X), 7.00-7.20 (5H, m, fenil-H ve tiyofen C_4 -H), 7.45 (1H, d J = 2.69 Hz, tiyofen C_3 -H), 7.75 (1H, d J = 4.14 Hz, tiyofen C_5 -H)

MS (FAB) m/z : 443 [M], 444 [M+1]

1-[(4-Morfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin (B-7)



| | |
|--|------------------------|
| 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin | 0.001 mol (0.318 g) |
| Sodyum morfolinil ditiyokarbamat | 0.001 mol (0.221 g) |

Verim : % 49 E.n.: 116-8 °C R_f : 0.88 R_t: 1.797 dakika

Analiz : C₂₁H₂₃N₃O₂S₃

Hesaplanan : C : 56.60 H : 5.20 N : 9.43

Bulunan : C : 56.70 H : 5.40 N : 9.53

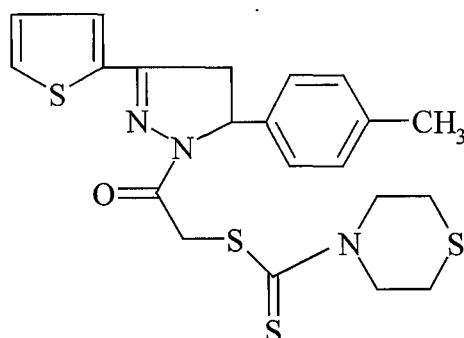
UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 208.8 (5.05), 320.1 (4.61)

IR (KBr)v_{maks}(cm⁻¹) : 3083 (aromatik C-H gerilim bandı), 2967, 2912, 2855 (alifatik C-H gerilim bandı), 1658 (C=O gerilim bandı), 1588-1410 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1355, 1323, 1186, 1111 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1229 (C=S gerilim bandları), 862-813 (1,4-disübstitüe benzen), 710 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

¹H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*₆) δ(ppm) : 2.25 (3H, s, Ar-CH₃), 3.20 (1H, dd (J_{AM}= 17.88 Hz, J_{AX}= 4.43 Hz) pirazolin C₄-H_A), 3.70 (4H, m, morfolin CH₂-O-CH₂) 3.90 (1H, dd (J_{MA}= 17.97 Hz, J_{MX}= 11.76 Hz) pirazolin C₄-H_M), 3.95 (4H, m, morfolin CH₂-N-CH₂), 4.70 (1H, d J= 16.53 Hz, COCH geminal), 4.75 (1H, d J= 16.55 Hz, COCH geminal), 5.55 (1H, dd (J_{MX}= 11.57 Hz, J_{AX}= 4.45 Hz) pirazolin C₅-H_X), 7.20 (5H, m, fenil-H ve tiyofen C₄-H), 7.50 (1H, d J= 2.66 Hz, tiyofen C₃-H), 7.80 (1H, d J= 4.10 Hz, tiyofen C₅-H)

MS (FAB) m/z : 445 [M], 446 [M+1]

1-[(4-Tiyomorfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin (B-8)



| | |
|--|------------------------|
| 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metilfenil)-2-pirazolin | 0.001 mol (0.318 g) |
| Sodyum tiyomorfolinil ditiyokarbamat | 0.001 mol (0.237 g) |

Verim : % 51 E.n.: 91-3 °C R_f : 0.87 R_t : 1.962 dakika

Analiz : C₂₁H₂₃N₃OS₄

Hesaplanan : C : 54.60 H : 5.02 N : 9.10

Bulunan : C : 54.93 H : 5.12 N : 9.30

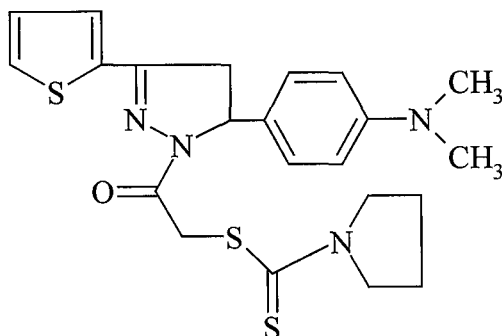
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.6 (4.94), 318.2 (4.67)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3093, 3076 (aromatik C-H gerilim bandları), 2952, 2914, 2856 (alifatik C-H gerilim bandları), 1662 (C=O gerilim bandı), 1514, 1450, 1409(C=N ve C=C gerilim bandları), 1353, 1323 (C-N gerilim bandları), 1215 (C=S gerilim bandı), 813 (1,4-disübstitüe benzen), 711 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.20 (3H, s, Ar-CH $_3$), 2.70 (4H, m, tiyomorfolin CH $_2$ -S-CH $_2$), 3.15 (1H, dd ($J_{\text{AM}}= 18.10$ Hz, $J_{\text{AX}}= 4.50$ Hz) pirazolin C $_4$ -H $_A$), 3.90 (1H, dd ($J_{\text{MA}}= 17.92$ Hz, $J_{\text{MX}}= 11.59$ Hz) pirazolin C $_4$ -H $_M$), 4.20 (4H, m, tiyomorfolin CH $_2$ -N-CH $_2$), 4.70 (1H, d $J= 16.13$ Hz, COCH geminal), 4.75 (1H, d $J= 16.10$ Hz, COCH geminal), 5.50 (1H, dd ($J_{\text{MX}}= 11.63$ Hz, $J_{\text{AX}}= 4.46$ Hz) pirazolin C $_5$ -H $_X$), 7.15 (5H, m, fenil-H ve tiyofen C $_4$ -H), 7.45 (1H, d $J= 2.81$ Hz, tiyofen C $_3$ -H), 7.75 (1H, d $J= 4.32$ Hz, tiyofen C $_5$ -H)

MS (FAB) m/z : 461 [M], 462 [M+1]

1-[(1-Pirolidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin (B-9)



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin 0.001 mol
(0.349 g)

Sodyum pirolidinil ditiyokarbamat

0.001 mol

(0.205 g)

Verim : % 65

E.n.: 83-4 °C

R_f : 0.70

R_t : 1.797 dakika

Analiz : C₂₂H₂₆N₄OS₃

Hesaplanan

: C : 57.61

H : 5.71

N : 12.21

Bulunan

: C : 57.48

H : 5.70

N : 12.45

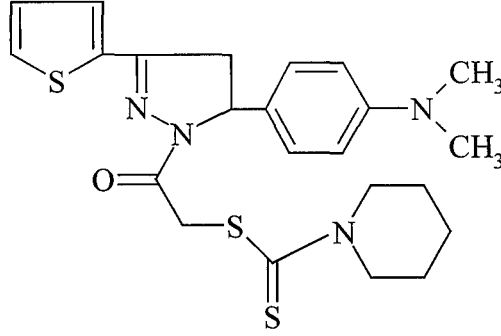
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.4 (4.93), 315.4 (4.84)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3097, 3074 (aromatik C-H gerilim bandları), 2968, 2945, 2854, 2869 (alifatik C-H gerilim bandları), 1658 (C=O gerilim bandı), 1614-1413 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1348, 1325 (C-N gerilim bandları), 1224 (C=S gerilim bandı), 815 (1,4-disübstitüe benzen), 711 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

¹H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 1.85-2.15 (4H, d p, pirolidin C_{3,4}-H), 2.90 (6H, s, N(CH₃)₂), 3.20 (1H, dd (J_{AM}= 17.84 Hz, J_{AX}= 4.34 Hz) pirazolin C₄-H_A), 3.70-3.80 (4H, d t, pirolidin C_{2,5}-H), 3.90 (1H, dd (J_{MA}= 17.83 Hz, J_{MX}= 11.63 Hz) pirazolin C₄-H_M), 4.65 (1H, d J= 15.97 Hz, COCH geminal), 4.70 (1H, d J= 16.00 Hz, COCH geminal), 5.50 (1H, dd, pirazolin C₅-H_X), 6.70 (2H, d J= 8.44 Hz, fenil C_{2,6}-H), 7.10 (2H, d J= 8.65 Hz, fenil C_{3,5}-H), 7.20 (1H, t J= 3.73 Hz, tiyofen C₄-H), 7.55 (1H, d J= 2.93 Hz, tiyofen C₃-H), 7.80 (1H, d J= 4.46 Hz, tiyofen C₅-H)

MS (FAB) m/z : 458 [M], 459 [M+1]

1-[(1-Piperidiniltiyokarboniltiy)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin (B-10)



| | |
|---|-----------|
| 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin | 0.001 mol |
| | (0.349 g) |
| Sodyum piperidinil ditiyokarbamat | 0.001 mol |
| | (0.219 g) |

Verim : % 68 E.n.: 89 °C R_f : 0.74 R_t : 1.421 dakika

Analiz : C₂₃H₂₈N₄OS₃

Hesaplanan : C : 58.44 H : 5.97 N : 11.85

Bulunan : C : 58.24 H : 5.82 N : 11.80

UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 207.4 (5.11), 317.9 (4.76)

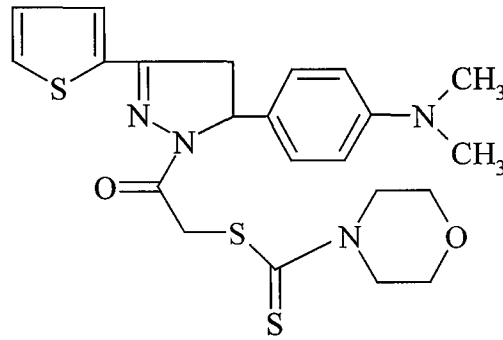
IR (KBr)ν_{maks}(cm⁻¹) : 3076 (aromatik C-H gerilim bandları), 2936, 2854, 2800 (alifatik C-H gerilim bandları), 1656 (C=O gerilim bandı), 1613-1413 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1348-1130 (C-N gerilim bandları), 1225 (C=S gerilim bandı), 856, 839, 813 (1,4-disüstitüe benzen), 709 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

¹H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*₆) δ(ppm) : 1.55 (6H, m, piperidin C_{3,4,5}-H), 2.85 (6H, s, N(CH₃)₂), 3.15 (1H, dd (J_{AM}= 17.82 Hz, J_{AX}= 4.42 Hz) pirazolin C₄-H_A),

3.80 (1H, dd ($J_{MA}= 17.88$ Hz, $J_{MX}= 11.52$ Hz) pirazolin C₄-H_M), 4.15 (4H, m, piperidin C_{2,6}-H), 4.60 (1H, d $J= 15.92$ Hz, COCH geminal), 4.65 (1H, d $J= 15.90$ Hz, COCH geminal), 5.45 (1H, dd ($J_{MX}= 11.44$ Hz, $J_{AX}= 4.30$ Hz) pirazolin C₅-H_X), 6.60 (2H, d $J= 8.70$ Hz, fenil C_{2,6}-H), 7.00 (2H, d $J= 8.65$ Hz, fenil C_{3,5}-H ve 1H, t $J= 4.34$ Hz, tiyofen C₄-H), 7.45 (1H, d $J= 2.86$ Hz, tiyofen C₃-H), 7.75 (1H, d $J= 4.30$ Hz, tiyofen C₅-H)

MS (FAB) m/z : 472 [M], 473 [M+1]

1-[(4-Morfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin (B-11)



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin 0.001 mol
(0.349 g)

Sodyum morfolinil ditiyokarbamat 0.001 mol
(0.221 g)

Verim : % 69 E.n.: 86 °C R_f : 0.69

Analiz : C₂₂H₂₆N₄O₂S₃

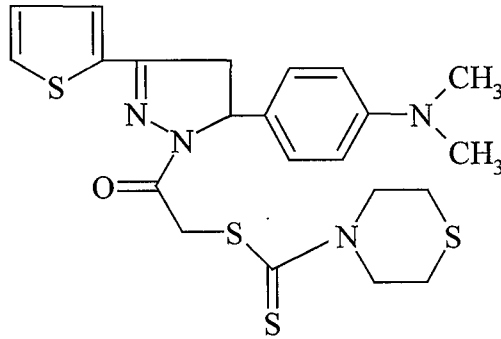
Hesaplanan : C : 55.66 H : 5.52 N : 11.80

Bulunan : C : 55.32 H : 5.50 N : 11.75

UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 207.6 (5.15), 317.8 (4.78)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3097, 3076 (aromatik C-H gerilim bandları), 2962, 2850, 2798 (alifatik C-H gerilim bandları), 1660 (C=O gerilim bandı), 1614, 1523, 1450, 1410 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1350, 1323, 1112 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1230 (C=S gerilim bandları), 815 (1,4-disübstitüe benzen), 713 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

1-[(4-Tiyomorfoliniltiyokarboniltiy)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-dimetilamino-fenil)-2-pirazolin (B-12)



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-dimetilaminofenil)-2-pirazolin 0.001 mol
(0.349 g)
Sodyum tiyomorfolinil ditiyokarbamat 0.001 mol
(0.237 g)

Verim : % 71 E.n.: 87 °C R_f : 0.78 R_t : 1.363 dakika

Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}_4$

Hesaplanan : C : 53.84 H : 5.34 N : 11.41

Bulunan : C : 53.80 H : 5.21 N : 11.37

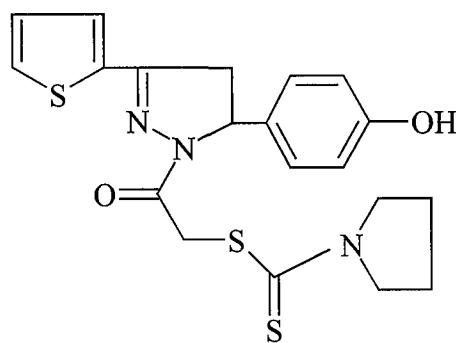
UV (EtOH) $\lambda(\text{nm})(\log \epsilon)$: 207.4 (4.87), 316.6 (4.59)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3095, 3076 (aromatik C-H gerilim bandları), 2950, 2910, 2854, 2798 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1660 (C=O gerilim bandı), 1614, 1521, 1450, 1402 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1353, 1323, 1190, 1141 (C-N gerilim bandları), 1215 (C=S gerilim bandı), 815 (1,4-disübstitüe benzen), 715 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

$^1\text{H-NMR}(250 \text{ MHz})$ (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 2.75 (4H, m, tiyomorfolin $\text{CH}_2\text{-S-CH}_2$), 2.90 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.20 (1H, dd ($J_{\text{AM}}= 17.87 \text{ Hz}$, $J_{\text{AX}}= 4.31 \text{ Hz}$) pirazolin $\text{C}_4\text{-H}_A$), 3.90 (1H, dd ($J_{\text{MA}}= 17.93 \text{ Hz}$, $J_{\text{MX}}= 11.51 \text{ Hz}$) pirazolin $\text{C}_4\text{-H}_M$), 4.30 (4H, m, tiyomorfolin $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 4.70 (1H, d $J= 16.06 \text{ Hz}$, COCH geminal), 4.75 (1H, d $J= 16.05 \text{ Hz}$, COCH geminal), 5.50 (1H, dd ($J_{\text{MX}}= 11.42 \text{ Hz}$, $J_{\text{AX}}= 4.14 \text{ Hz}$) pirazolin $\text{C}_5\text{-H}_X$), 6.65 (2H, d $J= 8.72 \text{ Hz}$, fenil $\text{C}_{2,6}\text{-H}$), 7.10 (2H, d $J= 8.70 \text{ Hz}$, fenil $\text{C}_{3,5}\text{-H}$), 7.20 (1H, t $J= 4.35 \text{ Hz}$, tiyofen $\text{C}_4\text{-H}$), 7.55 (1H, d $J= 2.81 \text{ Hz}$, tiyofen $\text{C}_3\text{-H}$), 7.80 (1H, d $J= 4.98 \text{ Hz}$, tiyofen $\text{C}_5\text{-H}$)

MS (FAB) m/z : 490 [M], 491 [M+1]

1-[(1-Pirolidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin (B-13)



| | |
|---|------------------------|
| 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin | 0.001 mol (0.320 g) |
| Sodyum pirolidinil ditiyokarbamat | 0.001 mol (0.205 g) |

Verim : % 49 E.n.: 121-3 °C R_f : 0.67 R_t : 1.572 dakika

Analiz : C₂₀H₂₁N₃O₂S₃

Hesaplanan : C : 55.66 H : 4.90 N : 9.74

Bulunan : C : 55.76 H : 4.90 N : 9.84

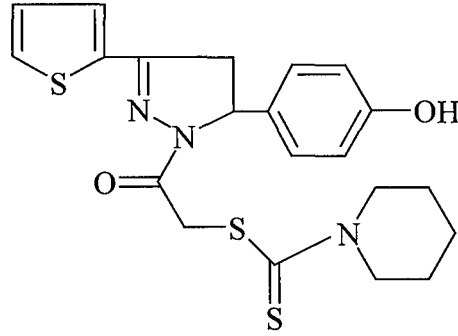
UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 208.2 (4.90), 319.6 (4.55)

IR (KBr)ν_{maks}(cm⁻¹) : 3247 (O-H gerilim bandı), 3103, 3018 (aromatik C-H gerilim bandı), 2968, 2871 (alifatik C-H gerilim bandı), 1643 (C=O gerilim bandı), 1614-1421 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1328, 1172, 1161 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1228, (C=S gerilim bandı), 831 (1,4-disübstitüe benzen), 715 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

¹H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*₆) δ(ppm) : 1.85-2.00 (4H, iki grup m, pirolidin C_{3,4}-H), 3.10 (1H, dd (J_{AM}= 17.96 Hz, J_{AX}= 4.25 Hz) pirazolin C₄-H_A), 3.55-3.75 (4H, d triplet, pirolidin C_{2,5}-H), 3.85 (1H, dd (J_{MA}= 17.91 Hz, J_{MX}= 11.58 Hz) pirazolin C₄-H_M), 4.60 (1H, d J= 16.03 Hz, COCH geminal), 4.65 (1H, d J= 16.00 Hz, COCH geminal), 5.40 (1H, dd (J_{MX}= 11.61 Hz, J_{AX}= 4.32 Hz) pirazolin C₅-H_X), 6.60 (2H, d J= 8.49 Hz, fenil C_{2,6}-H), 7.00 (2H, d J= 8.52 Hz, fenil C_{3,5}-H), 7.10 (1H, t J= 3.71 Hz, tiyofen C₄-H), 7.45 (1H, d J= 2.70 Hz, tiyofen C₃-H), 7.75 (1H, d J= 4.96 Hz, tiyofen C₅-H), 9.30 (1H, s, Ar-OH)

MS (FAB) m/z : 431 [M], 432 [M+1]

1-[(1-Piperidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin (B-14)



| | |
|---|------------------------|
| 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin | 0.001 mol (0.320 g) |
| Sodyum piperidinil ditiyokarbamat | 0.001 mol (0.219 g) |

Verim : % 50 E.n.: 180-2 °C R_f : 0.73

Analiz : C₂₁H₂₃N₃O₂S₃

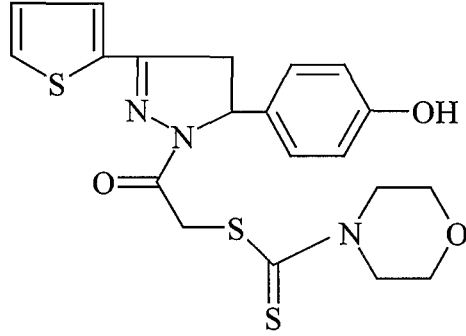
Hesaplanan : C : 56.60 H : 5.20 N : 9.43

Bulunan : C : 55.90 H : 5.10 N : 9.13

UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 220.6 (5.14), 315.2 (5.08)

IR (KBr)v_{maks}(cm⁻¹) : 3307 (O-H gerilim bandı), 3089, 3018 (aromatik C-H gerilim bandı), 2933, 2854 (alifatik C-H gerilim bandı), 1647 (C=O gerilim bandı), 1614, 1595, 1515, 1475, 1417 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1353, 1325, 1132, 1114 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1226 (C=S gerilim bandı), 827 (1,4-disübstitüe benzen), 715 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

1-[(4-Morfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin (B-15)



| | |
|---|------------------------|
| 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin | 0.001 mol (0.320 g) |
| Sodyum morfolinil ditiyokarbamat | 0.001 mol (0.221 g) |

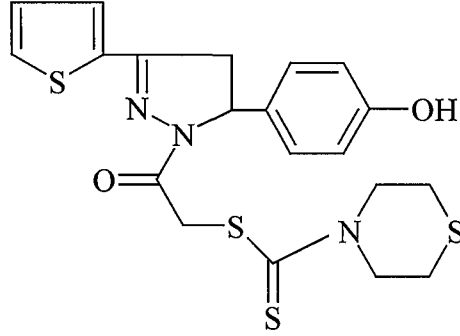
Verim : % 56 E.n.: 203 °C R_f : 0.65

| | | | |
|------------|--|----------|----------|
| Analiz | : C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S ₃ | | |
| Hesaplanan | : C : 53.69 | H : 4.73 | N : 9.39 |
| Bulunan | : C : 54.02 | H : 4.83 | N : 9.49 |

UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 208.6 (5.50), 318.8 (5.36)

IR (KBr)ν_{maks}(cm⁻¹) : 3232 (O-H gerilim bandı), 3076, 3022 (aromatik C-H gerilim bandı), 2968, 2914, 2858 (alifatik C-H gerilim bandı), 1660 (C=O gerilim bandı), 1614-1417 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1352, 1170, 1107 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1269 (C=S gerilim bandı), 837 (1,4-disübstitüe benzen), 727 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

1-[(4-Tiyomorfoliniltiyokarboniltiy)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin (B-16)



| | |
|---|------------------------|
| 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-hidroksifenil)-2-pirazolin | 0.001 mol (0.320 g) |
| Sodyum tiyomorfolinil ditiyokarbamat | 0.001 mol (0.237 g) |

Verim : % 58 E.n.: 208 °C R_f : 0.70 R_t : 1.656 dakika

Analiz : C₂₀H₂₁N₃O₂S₄

Hesaplanan : C : 51.76 H : 4.57 N : 9.06

Bulunan : C : 52.11 H : 4.67 N : 9.26

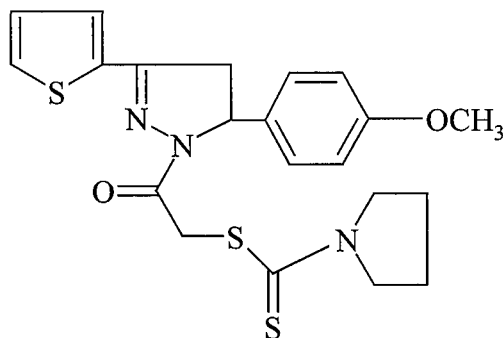
UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 207.6 (5.03), 318.2 (4.98)

IR (KBr)ν_{maks}(cm⁻¹) : 3222, 3203 (O-H gerilim bandı), 3085, 3070, 3012 (aromatik C-H gerilim bandı), 2962, 2914 (alifatik C-H gerilim bandı), 1643 (C=O gerilim bandı), 1614-1419 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1352, 1215, 1190, 1143 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1278 (C=S gerilim bandı), 835 (1,4-disübstitüe benzen), 727 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) : 2.70 (4H, m, tiyomorfolin $\text{CH}_2\text{-S-CH}_2$), 3.10 (1H, dd ($J_{\text{AM}}= 18.09$ Hz, $J_{\text{AX}}= 4.28$ Hz) pirazolin $\text{C}_4\text{-H}_A$), 3.80 (1H, dd ($J_{\text{MA}}= 17.83$ Hz, $J_{\text{MX}}= 11.62$ Hz) pirazolin $\text{C}_4\text{-H}_M$), 4.40 (4H, m, tiyomorfolin $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 4.60 (1H, d $J= 16.15$ Hz, COCH geminal), 4.65 (1H, d $J= 16.17$ Hz, COCH geminal), 5.45 (1H, dd ($J_{\text{MX}}= 11.56$ Hz, $J_{\text{AX}}= 4.28$ Hz) pirazolin $\text{C}_5\text{-H}_X$), 6.60 (2H, d $J= 8.46$ Hz, fenil $\text{C}_{2,6}\text{-H}$), 7.00 (2H, d $J= 8.48$ Hz, fenil $\text{C}_{3,5}\text{-H}$), 7.10 (1H, t $J= 3.82$ Hz, tiyofen $\text{C}_4\text{-H}$), 7.45 (1H, d $J= 3.11$ Hz, tiyofen $\text{C}_3\text{-H}$), 7.75 (1H, d $J= 4.96$ Hz, tiyofen $\text{C}_5\text{-H}$), 9.35 (1H, s, Ar-OH)

MS (FAB) m/z : 464 [M+1]

1-[(1-Pirolidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin (B-17)



| | |
|--|------------------------|
| 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin | 0.001 mol (0.334 g) |
| Sodyum pirolidinil ditiyokarbamat | 0.001 mol (0.205 g) |

Verim : % 56 E.n.: 73 °C R_f : 0.86

Analiz : $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$

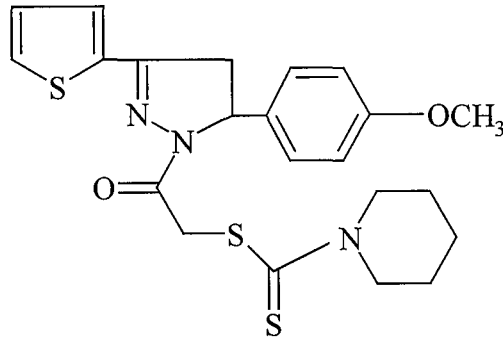
Hesaplanan : C : 56.60 H : 5.20 N : 9.43

Bulunan : C : 56.62 H : 5.23 N : 9.45

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 207.8 (4.92), 319.8 (4.54)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3093, 3070, 3031 (aromatik C-H gerilim bandları), 2950, 2869, 2833 (alifatik C-H gerilim bandları), 1662 (C=O gerilim bandı), 1610, 1585, 1512, 1411 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1323, 1176, 1159, 1110 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1245 (C=S gerilim bandı), 827 (1,4-disübstitüe benzen), 711 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

1-[(1-Piperidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin (B-18)



| | |
|--|------------------------|
| 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin | 0.001 mol (0.334 g) |
| Sodyum piperidinil ditiyokarbamat | 0.001 mol (0.219 g) |

Verim : % 53 E.n.: 79 °C R_f : 0.87 R_t : 1.893 dakika

Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$

Hesaplanan : C : 57.49 H : 5.48 N : 9.14

Bulunan : C : 56.39 H : 5.48 N : 9.13

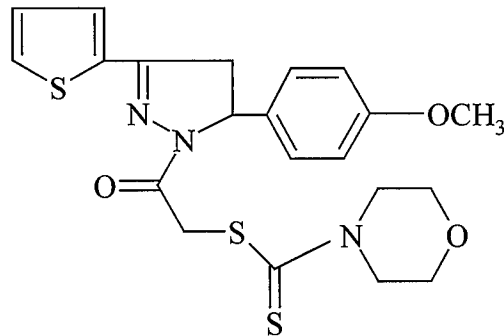
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 207.6 (4.89), 318.9 (4.54)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3093, 3070, 3029 (aromatik C-H gerilim bandları), 2993, 2933, 2854, 2833 (alifatik C-H gerilim bandları), 1662 (C=O gerilim bandı), 1610, 1512, 1448, 1415 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1361, 1323, 1176, 1132, 1110 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1228 (C=S gerilim bandı), 827 (1,4-disübstitüe benzen), 711 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.55 (6H, m, piperidin C_{3,4,5}-H), 3.10 (1H, br, piperidin N-CH), 3.20 (1H, dd ($J_{\text{AM}}= 17.87$ Hz, $J_{\text{AX}}= 4.47$ Hz) pirazolin C₄-H_A), 3.70 (3H, s, Ar-OCH₃), 3.90 (1H, dd ($J_{\text{MA}}= 17.87$ Hz, $J_{\text{MX}}= 11.60$ Hz) pirazolin C₄-H_M), 4.15 (3H, m, piperidin CH-N-CH₂), 4.70 (1H, d $J= 16.02$ Hz, COCH geminal), 4.75 (1H, d $J= 16.00$ Hz, COCH geminal), 5.50 (1H, dd ($J_{\text{MX}}= 11.57$ Hz, $J_{\text{AX}}= 4.75$ Hz) pirazolin C₅-H_X), 6.85 (2H, d $J= 8.68$ Hz, fenil C_{2,6}-H), 7.15 (2H, d $J= 8.59$ Hz, fenil C_{3,5}-H ve 1H, $J= 4.60$ Hz, tiyofen C₄-H), 7.50 (1H, d $J= 3.63$ Hz, tiyofen C₃-H), 7.75 (1H, d $J= 4.16$ Hz, tiyofen C₅-H)

MS (FAB) m/z : 459 [M], 460 [M+1]

1-[(4-Morfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin (B-19)



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin 0.001 mol
(0.334 g)

Sodyum morfolinil ditiyokarbamat

0.001 mol

(0.221 g)

Verim : % 57

E.n.: 84 °C

R_f : 0.85

R_t : 1.640 dakika

Analiz : C₂₁H₂₃N₃O₃S₃

Hesaplanan

: C : 54.64

H : 5.02

N : 9.10

Bulunan

: C : 54.63

H : 5.01

N : 9.08

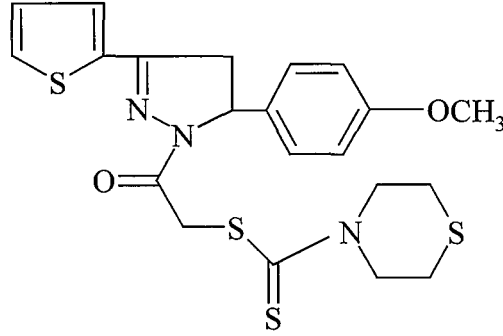
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 207.8 (4.89), 319.6 (4.49)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3099, 3072 (aromatik C-H gerilim bandları), 2960, 2910, 2852, 2835 (alifatik C-H gerilim bandları), 1662 (C=O gerilim bandı), 1610, 1585, 1512, 1408 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1359, 1323, 1176, 1110 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1267 (C=S gerilim bandı), 862, 827 (1,4-disüstitüe benzen), 711 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

¹H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 3.15 (1H, dd (J_{AM}= 18.00 Hz) pirazolin C₄-H_A), 3.60 (4H, m, morfolin CH₂-O-CH₂), 3.70 (3H, s, Ar-OCH₃), 3.85 (1H, dd (J_{MA}= 17.91 Hz, J_{MX}= 11.63 Hz) pirazolin C₄-H_M), 3.90 (4H, m, morfolin CH₂-N-CH₂), 4.65 (1H, d J= 16.11 Hz, COCH geminal), 4.70 (1H, d J= 16.10 Hz, COCH geminal), 5.50 (1H, dd, pirazolin C₅-H_X), 6.85 (2H, d J= 8.66 Hz, fenil C_{2,6}-H), 7.15 (2H, d J= 8.69 Hz, fenil C_{3,5}-H ve 1H, J= 4.22 Hz, tiyofen C₄-H), 7.45 (1H, d J= 3.49 Hz, tiyofen C₃-H), 7.75 (1H, d J= 5.04 Hz, tiyofen C₅-H)

MS (FAB) m/z : 461 [M], 462 [M+1]

1-[(4-Tiyomorfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin (B-20)



| | |
|--|-----------|
| 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-metoksifenil)-2-pirazolin | 0.001 mol |
| | (0.334 g) |
| Sodyum tiyomorfolinil ditiyokarbamat | 0.001 mol |
| | (0.237 g) |

Verim : % 59 E.n.: 168 °C R_f: 0.89 R_t: 1.851 dakika

| | | | |
|------------|--|----------|----------|
| Analiz | : C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ S ₄ | | |
| Hesaplanan | : C : 52.80 | H : 4.85 | N : 8.80 |
| Bulunan | : C : 52.78 | H : 4.82 | N : 8.78 |

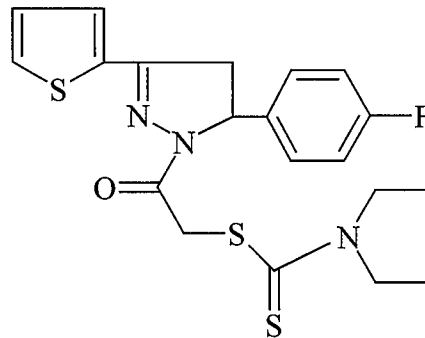
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.4 (4.96), 319.5 (4.67)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3073 (aromatik C-H gerilim bandları), 2935, 2856, (alifatik C-H gerilim bandları), 1659 (C=O gerilim bandı), 1611-1410 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1350, 1323, 1176, 1131, 1111 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1226 (C=S gerilim bandı), 860, 825, 808 (1,4-disübstitüe benzen), 708 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.70 (4H, m, tiyomorfolin $\text{CH}_2\text{-S-CH}_2$), 3.15 (1H, dd ($J_{\text{AM}}= 17.84$ Hz, $J_{\text{AX}}= 4.45$ Hz) pirazolin $\text{C}_4\text{-H}_A$), 3.30 (3H, s, Ar-OCH_3), 3.90 (1H, dd ($J_{\text{MA}}= 17.90$ Hz, $J_{\text{MX}}= 11.66$ Hz) pirazolin $\text{C}_4\text{-H}_M$), 4.25 (4H, m, tiyomorfolin $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 4.70 (1H, d $J= 16.13$ Hz, COCH geminal), 4.75 (1H, d $J= 16.14$ Hz, COCH geminal), 5.50 (1H, dd, pirazolin $\text{C}_5\text{-H}_X$), 6.85 (2H, d $J= 8.69$ Hz, fenil $\text{C}_{2,6}\text{-H}$), 7.15 (2H, d $J= 8.61$ Hz, fenil $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ ve 1H, $J= 4.38$ Hz, tiyofen $\text{C}_4\text{-H}$), 7.45 (1H, d $J= 2.68$ Hz, tiyofen $\text{C}_3\text{-H}$), 7.75 (1H, d $J= 4.21$ Hz, tiyofen $\text{C}_5\text{-H}$)

MS (FAB) m/z : 477 [M], 478 [M+1]

1-[(1-Pirolidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-fluorofenil)-2-pirazolin (B-21)



| | |
|--|------------------------|
| 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-florofenil)-2-pirazolin | 0.001 mol (0.322 g) |
| Sodyum pirolidinil ditiyokarbamat | 0.001 mol (0.205 g) |

Verim : % 49 E.n.: 139 °C R_f : 0.94 R_t : 1.790 dakika

Analiz : $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{OS}_3$

Hesaplanan : C : 55.40 H : 4.65 N : 9.69

Bulunan : C : 55.42 H : 4.66 N : 9.73

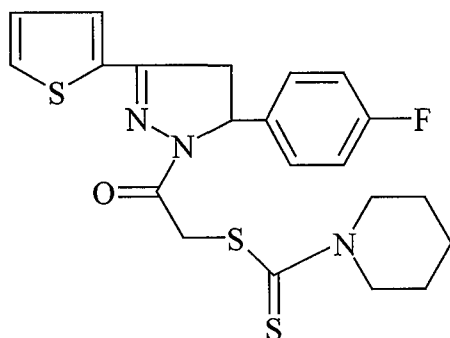
UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 207.6 (5.13), 318.2 (4.67)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) : 3071 (aromatik C-H gerilim bandı), 2971, 2871 (alifatik C-H gerilim bandı), 1657 (C=O gerilim bandı), 1603, 1509, 1436, 1409 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1360, 1324, 1158, 1098 (C-N gerilim bandları), 1221 (C=S gerilim bandı), 862, 829 (1,4-disübstitüe benzen), 710 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.85-2.00 (4H, m, piperidin C_{3,4}-H), 3.20 (1H, dd ($J_{\text{AM}}= 18.05$ Hz, $J_{\text{AX}}= 4.69$ Hz) pirazolin C₄-H_A), 3.55-3.70 (4H, d t, piperidin C_{2,5}-H), 3.85 (1H, dd ($J_{\text{MA}}= 17.94$ Hz, $J_{\text{MX}}= 11.66$ Hz) pirazolin C₄-H_M), 4.65 (1H, d $J= 16.18$ Hz, COCH geminal), 4.70 (1H, d $J= 16.15$ Hz, COCH geminal), 5.55 (1H, dd ($J_{\text{MX}}= 11.75$ Hz, $J_{\text{AX}}= 4.67$ Hz) pirazolin C₅-H_X), 7.10-7.25 (5H, m, fenil-H ve tiyofen C₄-H), 7.45 (1H, d $J= 2.72$ Hz, tiyofen C₃-H), 7.75 (1H, d $J= 4.12$ Hz, tiyofen C₅-H)

MS (FAB) m/z : 433 [M], 434 [M+1], 456 [M+Na]

1-[(1-Piperidiniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-fluorofenil)-2-pirazolin (B-22)



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-florofenil)-2-pirazolin

0.001 mol

(0.322 g)

Sodyum piperidinil ditiyokarbamat

0.001 mol
(0.219 g)

Verim : % 51

E.n.: 77-78 °C

R_f: 0.89

Analiz : C₂₁H₂₂FN₃OS₃

Hesaplanan

: C : 56.35

H : 4.95

N : 9.39

Bulunan

: C : 56.38

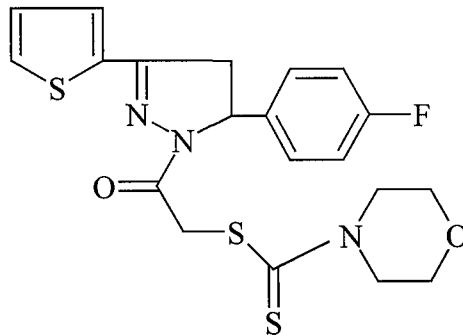
H : 4.97

N : 9.41

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.6 (5.43), 319.7 (5.26)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3070 (aromatik C-H gerilim bandı), 2989, 2935, 2854 (alifatik C-H gerilim bandı), 1652 (C=O gerilim bandı), 1508, 1473, 1448, 1415 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1353, 1323, 1157, 1132, 1112 (C-N gerilim bandları), 1224 (C=S gerilim bandları), 831 (1,4-disübstitüe benzen), 711 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

1-[(4-Morfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-fluorofenil)-2-pirazolin (B-23)



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-florofenil)-2-pirazolin

0.001 mol
(0.322 g)

Sodyum morfolinil ditiyokarbamat

0.001 mol
(0.221 g)

Verim : % 53

E.n.: 119 °C

R_f: 0.86

Analiz : C₂₀H₂₀FN₃O₂S₃

Hesaplanan

: C : 53.43

H : 4.48

N : 9.35

Bulunan

: C : 53.44

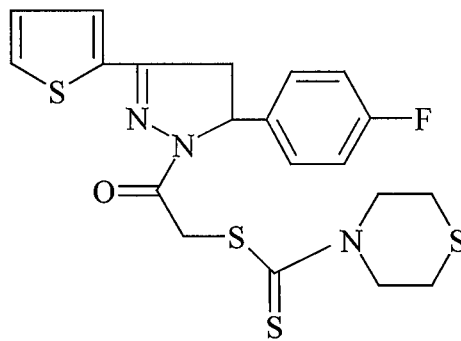
H : 4.48

N : 9.36

UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 208.8 (4.80), 318.5 (4.57)

IR (KBr)v_{maks}(cm⁻¹) : 3099, 3080, 3070 (aromatik C-H gerilim bandı), 2987, 2968, 2918, 2893 (alifatik C-H gerilim bandı), 1664 (C=O gerilim bandı), 1602, 1508, 1448, 1409 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1355, 1328, 1110 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1228 (C=S gerilim bandı), 831 (1,4-disübstitüe benzen), 721 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

1-[(4-Tiyomorfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-fluorofenil)-2-pirazolin (B-24)



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-florofenil)-2-pirazolin

0.001 mol
(0.322 g)

Sodyum tiyomorfolinil ditiyokarbamat

0.001 mol
(0.237 g)

Verim : % 56 E.n.: 171-2 °C R_f : 0.88 R_t : 1.867 dakika

Analiz : C₂₀H₂₀FN₃OS₄

Hesaplanan : C : 51.59 H : 4.33 N : 9.02

Bulunan : C : 51.58 H : 4.31 N : 9.00

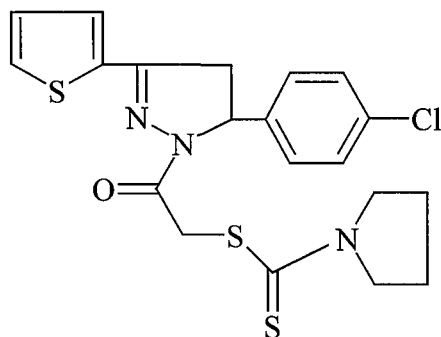
UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 208.4 (5.08), 318.6 (4.84)

IR (KBr)v_{maks}(cm⁻¹) : 3097, 3076, 3033 (aromatik C-H gerilim bandı), 2974, 2948, 2904, 2850 (alifatik C-H gerilim bandı), 1662 (C=O gerilim bandı), 1602, 1508, 1448, 1413 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1352, 1323, 1190, 1139 (C-N gerilim bandları), 1228 (C=S gerilim bandı), 831 (1,4-disübstitüe benzen), 721 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

¹H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*₆) δ(ppm) : 2.70 (4H, m, tiyomorfolin CH₂-S-CH₂), 3.20 (1H, dd (J_{AM}= 17.99 Hz, J_{AX}= 4.68 Hz) pirazolin C₄-H_A), 3.95 (1H, dd (J_{MA}= 17.98 Hz, J_{MX}= 11.69 Hz) pirazolin C₄-H_M), 4.25 (4H, m, tiyomorfolin CH₂-N-CH₂), 4.65 (1H, d J= 16.21 Hz, COCH geminal), 4.70 (1H, d J= 16.20 Hz, COCH geminal), 5.60 (1H, dd (J_{MX}= 11.56 Hz, J_{AX}= 4.48 Hz) pirazolin C₅-H_X), 7.10-7.25 (5H, m, fenil-H ve tiyofen C₄-H), 7.45 (1H, d J= 2.75 Hz, tiyofen C₃-H), 7.75 (1H, d J= 4.99 Hz, tiyofen C₅-H)

MS (FAB) m/z : 466 [M+1]

1-[(1-Pirolidiniltiyokarboniltiy)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (B-25)



| | |
|--|------------------------|
| 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin | 0.001 mol (0.339 g) |
| Sodyum pirolidinil ditiyokarbamat | 0.001 mol (0.205 g) |

Verim : % 64 E.n.: 108 °C R_f: 0.90 R_t: 1.988 dakika

Analiz : C₂₀H₂₀ClN₃OS₃

Hesaplanan : C : 53.38 H : 4.48 N : 9.34

Bulunan : C : 53.35 H : 4.45 N : 9.31

UV (EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 208.4 (5.07), 320.4 (4.68)

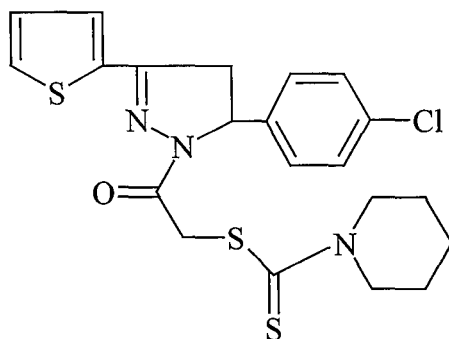
IR (KBr) ν _{maks}(cm⁻¹) : 3093, 3074, 3047 (aromatik C-H gerilim bandı), 2966, 2902, 2867 (alifatik C-H gerilim bandı), 1677 (C=O gerilim bandı), 1595, 1525, 1468, 1406 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1359, 1328, 1184, 1163, 1141 (C-N gerilim bandları), 1234 (C=S gerilim bandları), 865, 825 (1,4-disübstitüe benzen), 719 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

¹H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 1.80-2.00 (4H, iki grup m, pirolidin C_{3,4}-H), 3.20 (1H, dd (J_{AM}= 17.97 Hz, J_{AX}= 4.76 Hz) pirazolin C₄-H_A), 3.55-3.75

(4H, d t, piperidin C_{2,5}-H), 3.90 (1H, dd (J_{MA}= 18.01 Hz, J_{MX}= 11.79 Hz) pirazolin C₄-H_M), 4.60 (1H, d J= 16.18 Hz, COCH geminal), 4.65 (1H, d J= 16.19 Hz, COCH geminal), 5.55 (1H, dd (J_{MX}= 11.66 Hz, J_{AX}= 4.67 Hz) pirazolin C₅-H_X), 7.10 (1H, t J= 2.51 Hz, tiyofen C₄-H), 7.20 (2H, dd J= 8.51 Hz, fenil C_{2,6}-H), 7.40 (2H, dd J= 8.48 Hz, fenil C_{3,5}-H), 7.45 (1H, d J= 2.73 Hz, tiyofen C₃-H), 7.75 (1H, d J= 5.04 Hz, tiyofen C₅-H)

MS (FAB) m/z : 450 [M], 451 [M+1], 452 [M+2]

1-[(1-Piperidiniltiyokarboniltiy)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (B-26)



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin 0.001 mol
(0.339 g)

Sodyum piperidinil ditiyokarbamat 0.001 mol
(0.219 g)

Verim : % 63 E.n.: 109 °C R_f : 0.92 R_t : 1.988 dakika

Analiz : C₂₁H₂₂ClN₃OS₃

Hesaplanan : C : 54.35 H : 4.78 N : 9.05

Bulunan : C : 54.31 H : 4.73 N : 9.02

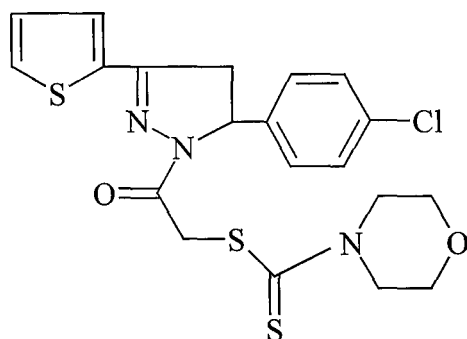
UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 208.6 (5.11), 320.2 (4.77)

IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3078 (aromatik C-H gerilim bandı), 2989, 2933, 2850 (alifatik C-H gerilim bandı), 1664 (C=O gerilim bandı), 1593, 1521, 1490, 1448, 1409 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1355, 1323, 1134, 1107 (C-N gerilim bandları), 1224 (C=S gerilim bandları), 819 (1,4-disübstitüe benzen), 711 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

$^1\text{H-NMR}(250 \text{ MHz})$ (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 1.60 (6H, m, piperidin C_{3,4,5}-H), 3.25 (1H, dd ($J_{\text{AM}}= 17.96 \text{ Hz}$, $J_{\text{AX}}= 4.78 \text{ Hz}$) pirazolin C₄-H_A protonu), 3.95 (1H, dd ($J_{\text{MA}}= 17.90 \text{ Hz}$, $J_{\text{MX}}= 11.80 \text{ Hz}$) pirazolin C₄-H_M), 4.20 (4H, m, piperidin C_{2,6}-H), 4.70 (1H, d $J= 16.18 \text{ Hz}$, COCH geminal), 4.75 (1H, d $J= 16.21 \text{ Hz}$, COCH geminal), 5.60 (1H, dd ($J_{\text{MX}}= 11.55 \text{ Hz}$, $J_{\text{AX}}= 4.72 \text{ Hz}$) pirazolin C₅-H_X), 7.20 (1H, t $J= 4.35 \text{ Hz}$, tiyofen C₄-H), 7.30 (2H, dd $J= 8.52 \text{ Hz}$, fenil C_{2,6}-H), 7.45 (2H, dd $J= 8.42 \text{ Hz}$, fenil C_{3,5}-H), 7.50 (1H, d $J= 3.54 \text{ Hz}$, tiyofen C₃-H), 7.80 (1H, d $J= 4.97 \text{ Hz}$, tiyofen C₅-H)

MS (FAB) m/z : 464 [M], 465 [M+1], 466 [M+2]

1-[(4-Morfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (B-27)



| | |
|--|-----------|
| 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin | 0.001 mol |
| | (0.339 g) |

Sodyum morfolinil ditiyokarbamat

0.001 mol
(0.221 g)

Verim : % 66

E.n.: 90-92 °C

R_f : 0.84

R_t : 1.767 dakika

Analiz : C₂₀H₂₀ClN₃O₂S₃

Hesaplanan

: C : 51.54

H : 4.33

N : 9.02

Bulunan

: C : 51.51

H : 4.30

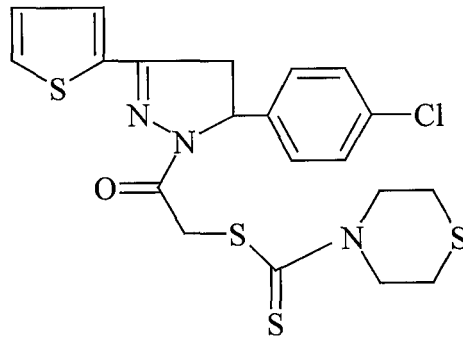
N : 9.01

UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 208.6 (4.94), 320.1 (4.68)

IR (KBr)v_{maks}(cm⁻¹) : 3082 (aromatik C-H gerilim bandı), 2964, 2914, 2896, 2852 (alifatik C-H gerilim bandı), 1662 (C=O gerilim bandı), 1593, 1523, 1490, 1450, 1408 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1359, 1323, 1112 (C-N ve C-O gerilim bandları), 1230 (C=S gerilim bandları), 864, 823 (1,4-disübstitüe benzen), 711 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

MS (FAB) m/z : 466 [M], 467 [M+1], 468 [M+2]

1-[(4-Tiyomorfoliniltiyokarboniltiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin (B-28)



1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin

0.001 mol
(0.339 g)

Sodyum tiyomorfolinil ditiyokarbamat

0.001 mol
(0.237 g)

Verim : % 67 E.n.: 166 °C R_f : 0.93

Analiz : C₂₀H₂₀ClN₃OS₄

Hesaplanan : C : 49.83 H : 4.18 N : 8.72

Bulunan : C : 49.82 H : 4.15 N : 8.70

UV (EtOH)λ(nm)(log ε) : 212.8 (4.87), 318.5 (4.62)

IR (KBr)v_{maks}(cm⁻¹) : 3097, 3076 (aromatik C-H gerilim bandları), 2972, 2950, 2904 (alifatik C-H gerilim bandları), 1662 (C=O gerilim bandı), 1593, 1523, 1488, 1448, 1411 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1353, 1323, 1190, 1137 (C-N gerilim bandları), 1228 (C=S gerilim bandları), 840, 813 (1,4-disübstitüe benzen), 721 (C-S-C, tiyofen gerilme bandı)

¹H-NMR(250 MHz) (DMSO-*d*₆) δ(ppm) : 2.80 (4H, m, tiyomorfolin CH₂-S-CH₂), 3.30 (1H, dd (J_{AM}= 17.97 Hz, J_{AX}= 4.70 Hz) pirazolin C₄-H_A), 4.00 (1H, dd (J_{MA}= 17.97 Hz, J_{MX}= 11.83 Hz) pirazolin C₄-H_M), 4.30 (4H, m, tiyomorfolin CH₂-N-CH₂), 4.65 (1H, d J= 16.20 Hz, COCH geminal), 4.70 (1H, d J= 16.21 Hz, COCH geminal), 5.65 (1H, dd (J_{MX}= 11.73 Hz, J_{AX}= 4.63 Hz) pirazolin C₅-H_X), 7.20 (1H, t J= 4.33 Hz, tiyofen C₄-H), 7.30 (2H, dd J= 8.49 Hz, fenil C_{2,6}-H), 7.40 (2H, dd J= 8.48 Hz, fenil C_{3,5}-H), 7.55 (1H, d J= 2.71 Hz, tiyofen C₃-H), 7.80 (1H, d J= 4.24 Hz, tiyofen C₅-H)

MS (FAB) m/z : 482 [M], 483 [M+1], 484 [M+2]

4.2. Antimikrobiyal etki çalışmaları

Antibakteriyel ve antifungal aktivite testleri, mikrobroth dilüsyon test tekniği kullanılarak gerçekleştirildi.

4.2.1. Antimikrobiyal testler için mikroorganizmaların canlandırılması

Liyofilize kùltürler halinde bulunan bakteriler, tüplerden aseptik şartlar altında çıkarılmış ve canlandırılmak üzere nutrient broth tüplerine aktarılmıştır. 37 °C' de 24 saatlik inkübasyon süresi sonunda, kùltürlerin nutrient agar plaklarına tek koloni ekimleri yapılarak tekrar inkübasyona bırakılmıştır. Bu süre sonunda mikroorganizmaların saflıkları kontrol edilmiş ve önceden hazırlanan ve içlerinde 1.5 mL % 15'lik steril gliserol çözeltisi bulunan 2 mL'lik mikro-reaksiyon tüplerine (eppendorf) bir öze dolusu aktarılmışlardır. Bu tüpler, daha sonra kullanılmak üzere –80 °C' de saklanmışlardır.

–80 °C' de % 15'lik gliserolde saklanan stok maya kùltürleri ve liyofilize haldeki filamentli funguslar ise, yatık sabouraud dextrose agar tüplerine inoküle edilmiş, geliştikten sonra ağızları parafilmle kapatılıp daha sonra kullanılmak üzere +4 °C' de saklanmışlardır.

4.2.2. Agar difüzyon tekniği

4.2.2.1. Bakteri ve mayalar

Stok bakteri ve maya kùltürleri canlandırılmak üzere –80 °C' den çıkartılmış bakteriler, Mueller Hinton agar bulunan petrilere, mayalar ise yeast ekstrakt agar besiyerine ekilmiştir. Bakteriler 24 saat süre ile 37 °C' de, mayalar ise 24 saat süre ile 28 °C' de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda besiyeri üzerinde gelişen kolonilerinden alınarak, bakteriler 10 mL Mueller Hilton broth, mayalar ise 10 mL yeast ekstrakt broth bulunan tüplere aktarılmış ve tekrar 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. 18-24 saat'lik inkübasyondan sonra sıvı besiyerinde gelişen kùltürlerin Mc Farland No: 0.5 (yaklaşık 10^8 cfu/mL) tüpüne göre bulanıklık ayarı yapılmıştır.

Test edilecek olan sentezlenmiş maddeler ile birlikte pozitif kontrol amacıyla, kontrol antibiyotik olarak kloramfenikol bakteriler için, kontrol

antifungal madde olarak ketokonazol funguslar için aynı şekilde test edilmiştir. Elde edilen stok çözeltilerden başlayarak sentezlenen maddelerin, içlerinde etanol bulunan deney tüplerinde iki katlı seri dilüsyonları hazırlanarak sentez maddelerinin 50 µg /mL'den 0.0122 µg /mL'ye kadar (1, 1/2, 1/4, 1/8,...) seri konsantrasyonları elde edilmiştir.

Her bir dilüsyona 6 mm çaplı steril disklerden 50 adet ilave edilerek, etanol yoğunlaştırılmış, sentez maddelerinin diskler tarafından emilmesi sağlanmış ve her bir disk tarafından emilen madde miktarı hesaplanmıştır. Negatif kontrol amacıyla sadece etanol içeren deney tüpüne de 50 adet steril disk ilave edilerek etanol uzaklaştırılmış ve bu diskler deney sırasında negatif kontrol olarak kullanılmış ve deneyler çift paralel olarak tekrar edilmiştir.

24 saat süre ile aktiveleştirilmiş olan, bulanıklığı Mc Farland No: 0.5'e göre ayarlanan mikroorganizma kültürlerinden 250 µL alınarak bakteriler Mueller Hilton agar petrilere, mayalar ise yeast ekstrakt agar petrilere aktarılmış ve steril Drigalski spatülü ile yüzeye iyice yayılmıştır. Her bir dilüsyondaki, farklı konsantrasyonlarda madde emmiş olan steril diskler, mikroorganizma içeren petrilere steril pens ile yerleştirilmiş ve petrilere 24-48 saat süre ile 28 ve 37 °C'de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında diskler etrafında oluşan zonlar tespit edilmiş ve Minimal İnhibe Edici Konsantrasyonlar (MİK) belirlenmiştir [143-149].

4.2.2.2. Filamentli funguslar

Sentez edilen maddelerin filamentli funguslara karşı antifungal aktivitesinin belirlenmesi için önce 120 mm çapındaki steril cam petrilere 25'er mL sabouraud dextrose agar dökülmüş ve petrilere düz bir yüzeyde donmaya bırakılmıştır. Kullanılacak olan funguslar, 1 hafta önceden yine sabouraud dextrose agar plaklarında geliştirilmiştir. Hazırlanan %1'lik tween 80 çözeltisinden, fungusların bulunduğu petrilere üzerine, misellerin yüzeyini tamamen kaplayacak şekilde aktarılmış, 30-40 dakika bekledikten sonra steril drigalski spatülü yardımı ile sporlar toplanmaya çalışılmış ve steril tüplere bu solüsyon aktarılmıştır. Hazırlanan spor süspansiyonundaki spor sayısı mililitresinde 10^6 spor bulunacak şekilde hazırlanmıştır. Daha sonra bu spor

solusyonundan 1'er mililitre alınarak önceden hazırlanan 120 mm çapındaki petri kaplarına aktarılmış ve steril drigalski spatülü ile sporların besiyeri üzerine tamamen yayılması sağlanmıştır. Daha sonra bu petriler, kapağı yarı açık halde steril kabin içinde kurumaya bırakılmıştır. Yüzeyleeri kuruyan besiyerlerinin üzerine 4.2.2.1.'de belirtildiği şekilde hazırlanmış farklı konsantrasyonlarda sentezlenmiş maddeleri içeren diskler, steril pens ile yerleştirilmiştir. Daha sonra petriler 28 °C'de 24-48 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında oluşan zonlar belirlenerek MİK değerleri belirlenmiştir. Standart antifungal madde olarak ketokonazol de sentez maddeleri gibi etanol içinde dilüe edilerek steril disklere emdirilmiş ve bu diskler pozitif kontrol olarak test edilmiştir. Deneyler ift paralel olarak tekrarlanmıştır [143-149].

4.2.3. Antimikrobiyal aktivite testlerinde kullanılan mikroorganizmalar

Antimikrobiyal etki testlerinde kullanılmak üzere farklı kaynaklardan toplam dokuz adet mikroorganizma temin edilmiştir. Bunlar Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Antimikrobiyal aktivite testlerinde kullanılan mikroorganizmalar

| | Mikroorganizma | Kaynak |
|---|--|---------------------------------------|
| 1 | <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538) | Anadolu Üniversitesi, Biyoloji Bölümü |
| 2 | <i>Streptococcus faecalis</i> (NRRL B-14617) | Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi |
| 3 | <i>Bacillus cereus</i> (NRRL B-3711) | Anadolu Üniversitesi, Biyoloji Bölümü |
| 4 | <i>Bacillus subtilis</i> (NRRL B-744) | Ankara Üni., Veterinerlik Fakültesi |
| 5 | <i>Aeromonas hydrophila</i> | Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi |
| 6 | <i>Listeria monocytogenes</i> | Ankara Üniversitesi, Biyoloji Bölümü |
| 7 | <i>Yersinia enterocolitica</i> | Ankara Üniversitesi, Biyoloji Bölümü |
| 8 | <i>Fusarium culmorum</i> | Anadolu Üniversitesi, Biyoloji Bölümü |
| 9 | <i>Fusarium solani</i> (ATCC 12820) | Anadolu Üniversitesi, Biyoloji Bölümü |

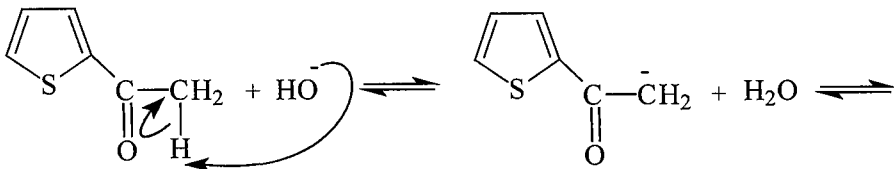
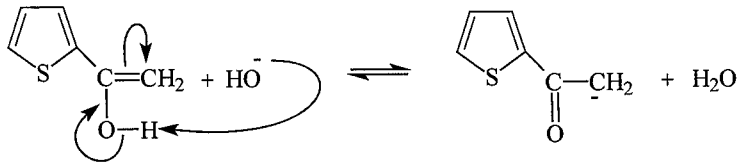
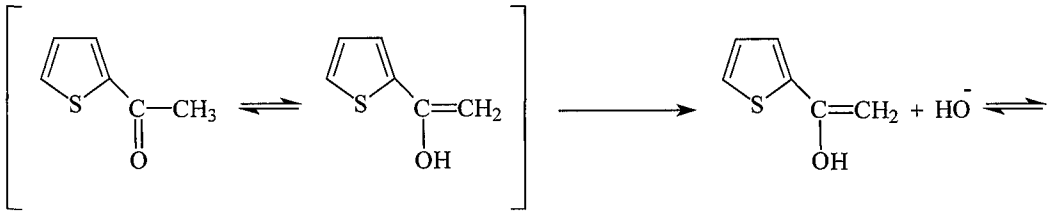
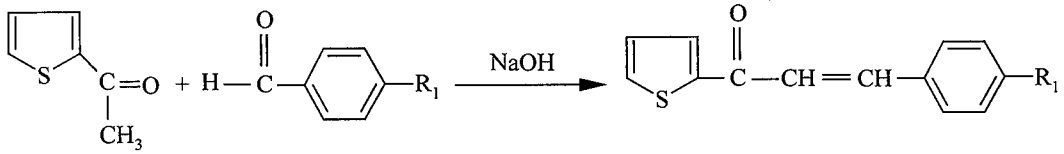
5. SONUÇ VE TARTIŞMA

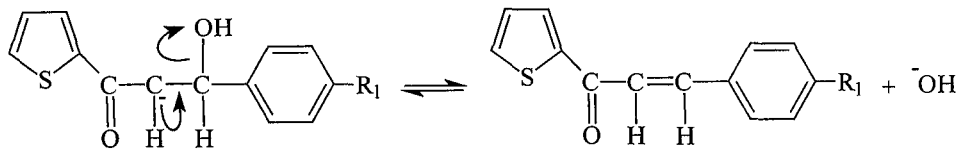
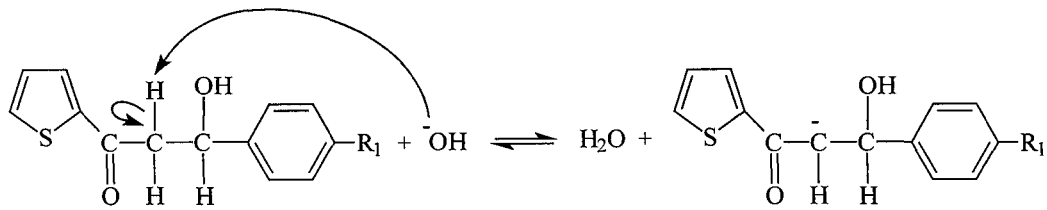
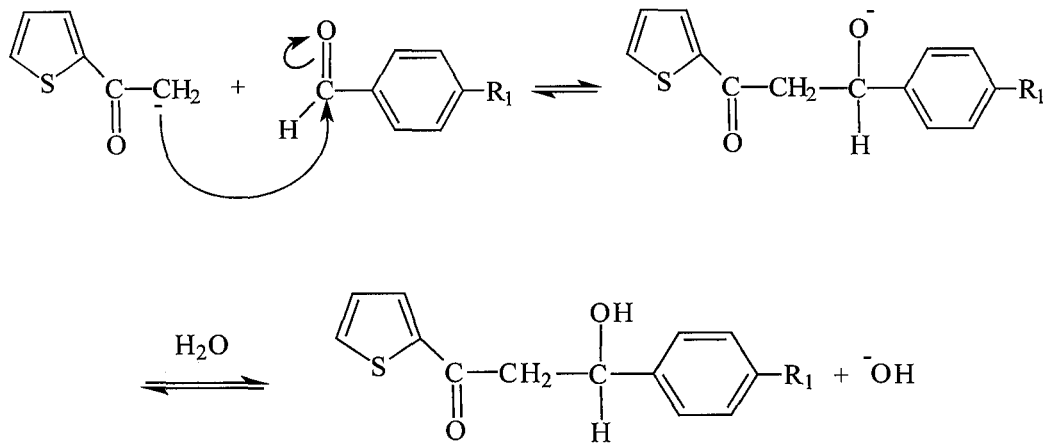
5.1. Bileşiklerin sentezi

5.1.1. 1-(2-Tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on türevlerinin genel sentez yöntemi

Başlangıç maddelerini oluşturan 1-(2-tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on türevleri; 2-asetiltiyofen ile 4-süstitüe benzaldehit türevlerinin, alkali ortamda, etil alkol içerisindeki Claisen-Schmidt reaksiyonu sonucu elde edildi [137, 150].

Şema 1. 1-(2-Tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma

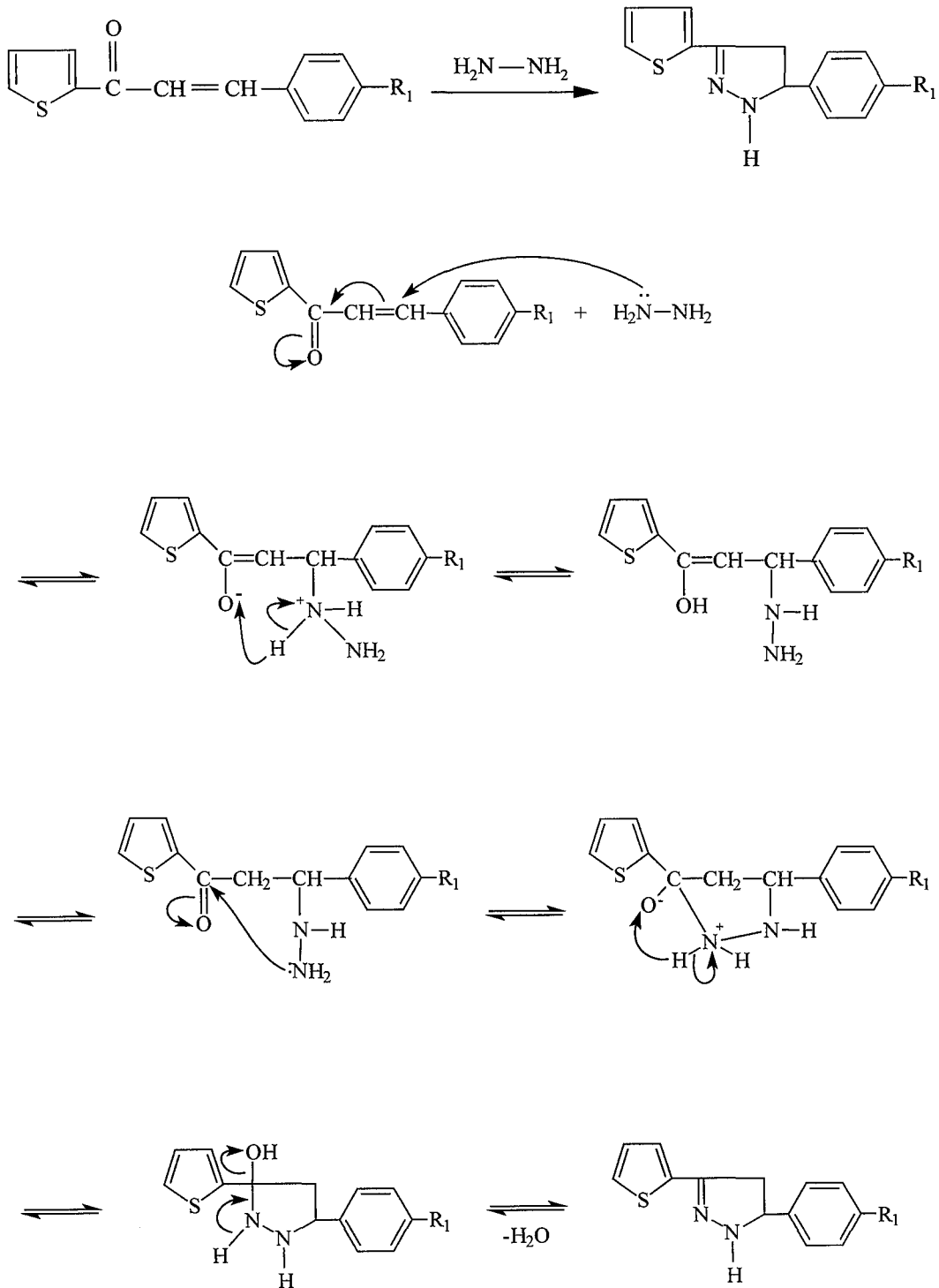




5.1.2. 3-(2-Tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi

1-(2-Tiyenil)-3-aril-2-propen-1-on türevlerinin hidrazin hidrat ile etanol içinde üç saat ısıtılması ile 3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevleri elde edilmiştir.

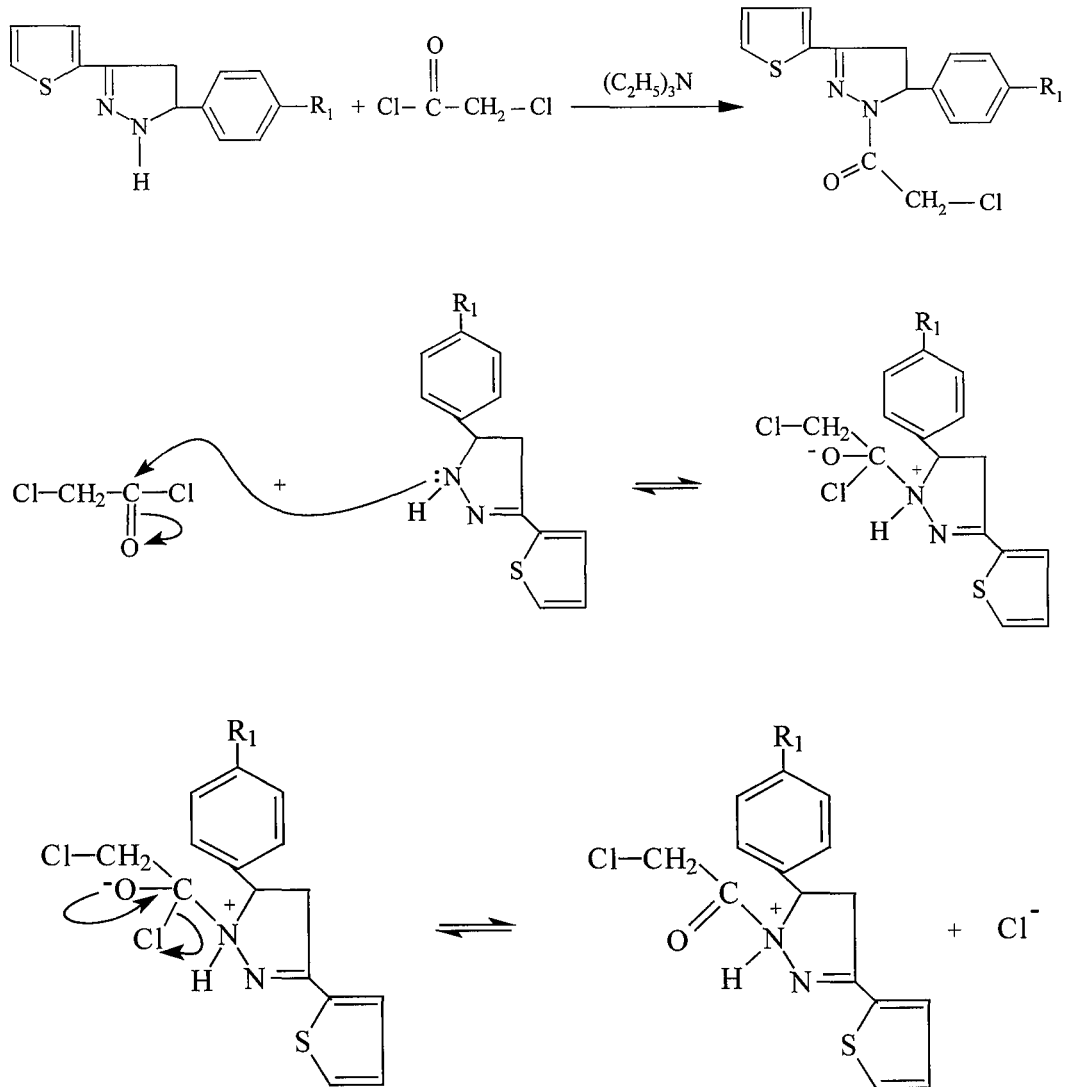
Şema 2. 3-(2-Tiyenil)-5-aryl-2-pirazolin türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma

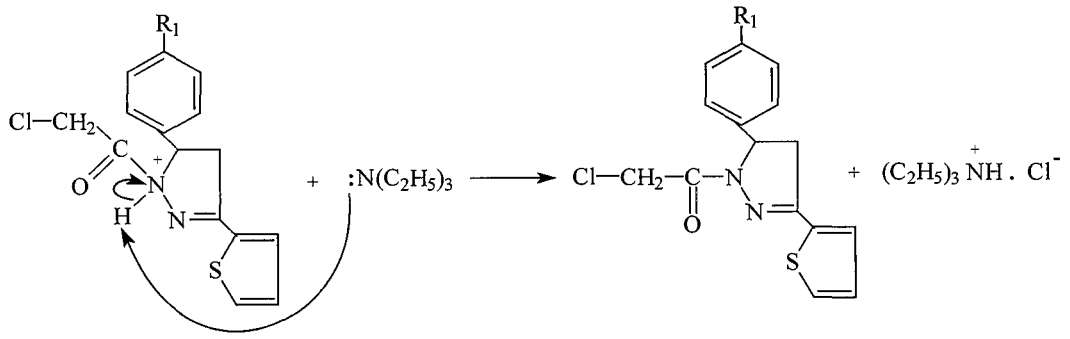


5.1.3. 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi (A)

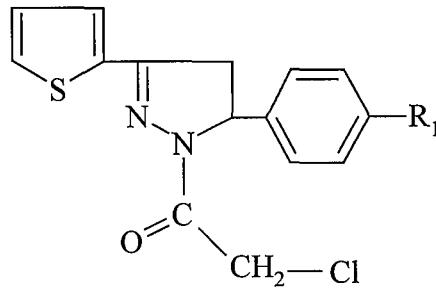
1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevleri, kloroasetil klorür ile 3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin, trietilamin katalizörlüğünde ve susuz toluen içinde S_N2 nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucunda elde edildi.

Şema 3. 1-(2-Kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma





Açılasyon reaksiyonları ekzotermik reaksiyonlar oldukları için ve oluşan ısıdan reaksiyona giren maddelerin etkilenmesini önlemek amacıyla reaksiyon buz banyosunda sürekli karıştırılarak gerçekleştirilmiştir.



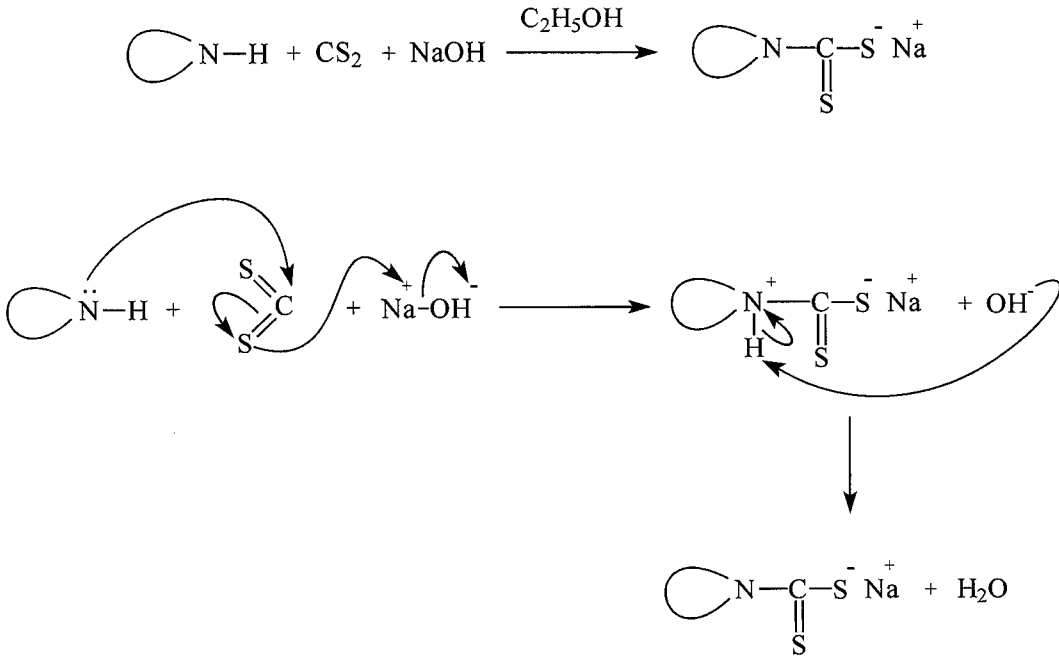
Tablo 4. A Grubu bileşiklerin kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, erime dereceleri ve % verimleri

| No | R ₁ | Kapalı Formülü | Molekül Ağırlığı | E.D.(°C) Deneysel | E.D.(°C) Literatür | Verim (%) |
|-----|----------------------------------|---|------------------|-------------------|--------------------|-----------|
| A-1 | H | C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ OS | 304.8 | 126 | - | 76 |
| A-2 | CH ₃ | C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ OS | 318.8 | 130 | - | 62 |
| A-3 | N(CH ₃) ₂ | C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ OS | 347.8 | 145 | - | 78 |
| A-4 | OH | C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S | 320.8 | 250 | - | 69 |
| A-5 | OCH ₃ | C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S | 334.8 | 120 | 124 [143] | 68 |
| A-6 | F | C ₁₅ H ₁₂ ClFN ₂ OS | 322.7 | 143-144 | - | 64 |
| A-7 | Cl | C ₁₅ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ OS | 339.2 | 118 | 148 [143] | 73 |

5.1.4 N,N-Disübstitüe ditiyokarbamik asid tuzlarının genel sentez yöntemi

Sekonder aminler, sodyum hidroksitli ortamda, karbon sülfürle bir saat reaksiyona tabi tutularak N,N-disübstitüe ditiyokarbamik asid türevlerinin sodyum tuzları elde edildi.

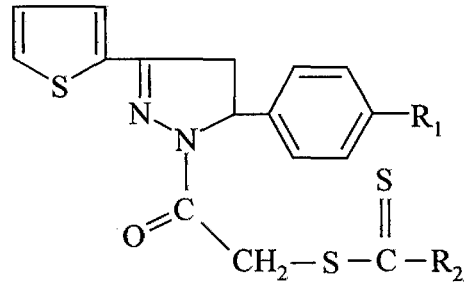
Şema 4. N,N-Disübstitüe ditiyokarbamik asid sodyum tuzu türevlerinin elde edilüşleri için önerilen mekanizma



Reaksiyon buz banyosunda sürekli karıştırılarak gerçekleştirilmiştir.

5.1.5. 1-[(N,N-Disübstitütetiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin genel sentez yöntemi (B)

Alkil halojenürlerin, ditiyokarbamat tuzları ile reaksiyonu organik kimyada kullanılan nükleofilik yerdeğıştirme reaksiyonlarından biridir. Reaksiyon çözücüsü olarak aseton tercih edilmiştir.



Tablo 5. B grubu bileşiklerin kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, erime dereceleri ve % verimleri

| No | R ₁ | R ₂ | Kapalı Formül | Molekül Ağırlığı | E.D. (°C) | Verim (%) |
|------|----------------------------------|-------------------|--|------------------|-----------|-----------|
| B-1 | H | Pirolidin-1-il | C ₂₀ H ₂₁ N ₃ OS ₃ | 415.6 | 149 | 45 |
| B-2 | H | Piperidin-1-il | C ₂₁ H ₂₃ N ₃ OS ₃ | 429.6 | 105-106 | 52 |
| B-3 | H | Morfolin-1-il | C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₃ | 431.6 | 144 | 48 |
| B-4 | H | Tiyomorfolin-1-il | C ₂₀ H ₂₁ N ₃ OS ₄ | 447.6 | 161 | 50 |
| B-5 | CH ₃ | Pirolidin-1-il | C ₂₁ H ₂₃ N ₃ OS ₃ | 429.6 | 98 | 41 |
| B-6 | CH ₃ | Piperidin-1-il | C ₂₂ H ₂₅ N ₃ OS ₃ | 443.6 | 110-113 | 47 |
| B-7 | CH ₃ | Morfolin-1-il | C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ S ₃ | 445.6 | 116-118 | 49 |
| B-8 | CH ₃ | Tiyomorfolin-1-il | C ₂₁ H ₂₃ N ₃ OS ₄ | 461.6 | 91-93 | 51 |
| B-9 | N(CH ₃) ₂ | Pirolidin-1-il | C ₂₂ H ₂₆ N ₄ OS ₃ | 458.6 | 83-84 | 65 |
| B-10 | N(CH ₃) ₂ | Piperidin-1-il | C ₂₃ H ₂₈ N ₄ OS ₃ | 472.7 | 89 | 68 |
| B-11 | N(CH ₃) ₂ | Morfolin-1-il | C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₂ S ₃ | 474.6 | 86 | 69 |
| B-12 | N(CH ₃) ₂ | Tiyomorfolin-1-il | C ₂₂ H ₂₆ N ₄ OS ₄ | 490.7 | 87 | 71 |
| B-13 | OH | Pirolidin-1-il | C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₃ | 431.6 | 121-123 | 49 |
| B-14 | OH | Piperidin-1-il | C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ S ₃ | 445.6 | 180-182 | 50 |
| B-15 | OH | Morfolin-1-il | C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S ₃ | 447.6 | 203 | 56 |
| B-16 | OH | Tiyomorfolin-1-il | C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₄ | 463.6 | 208 | 58 |
| B-17 | OCH ₃ | Pirolidin-1-il | C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ S ₃ | 445.6 | 73 | 56 |
| B-18 | OCH ₃ | Piperidin-1-il | C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂ S ₃ | 459.6 | 79 | 53 |
| B-19 | OCH ₃ | Morfolin-1-il | C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃ S ₃ | 461.6 | 84 | 57 |
| B-20 | OCH ₃ | Tiyomorfolin-1-il | C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ S ₄ | 477.6 | 168 | 59 |
| B-21 | F | Pirolidin-1-il | C ₂₀ H ₂₀ FN ₃ OS ₃ | 433.5 | 139 | 49 |
| B-22 | F | Piperidin-1-il | C ₂₁ H ₂₂ FN ₃ OS ₃ | 447.6 | 77-78 | 51 |
| B-23 | F | Morfolin-1-il | C ₂₀ H ₂₀ FN ₃ O ₂ S ₃ | 449.5 | 119 | 53 |
| B-24 | F | Tiyomorfolin-1-il | C ₂₀ H ₂₀ FN ₃ OS ₄ | 465.6 | 171-172 | 56 |
| B-25 | Cl | Pirolidin-1-il | C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ OS ₃ | 450.0 | 108 | 64 |
| B-26 | Cl | Piperidin-1-il | C ₂₁ H ₂₂ ClN ₃ OS ₃ | 464.0 | 109 | 63 |
| B-27 | Cl | Morfolin-1-il | C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ O ₂ S ₃ | 466.0 | 90-92 | 66 |
| B-28 | Cl | Tiyomorfolin-1-il | C ₂₀ H ₂₀ ClN ₃ OS ₄ | 482.1 | 166 | 67 |

5.2. Spektral verilerin değerlendirilmesi

5.2.1. UV spektrumlarının değerlendirilmesi

Bileşiklerin UV spektrumları incelendiği zaman, elde edilen spektrumlar genellikle birbirleri ile benzerlik içerisindedir. Literatürde 2-pirazolin türevleri üzerinde yapılan aromatik sübstitüsyonların karakteristik bandları 215-296 ve 326-360 nm olarak verilmiştir [151]. Diğer bandlar; 205-222 ve 196-294 nm'de gözlenmiştir. 2-Pirazolin (A ve B) yapısı taşıyan bileşiklerimiz sübstitüentlere bağlı olarak küçük farklar göstermekle beraber temelde benzer özelliklerde spektrumlar vermişlerdir. Bunlar yaklaşık olarak 207-220 ve 312-320 nm civarlarında birer bant vermiştir.

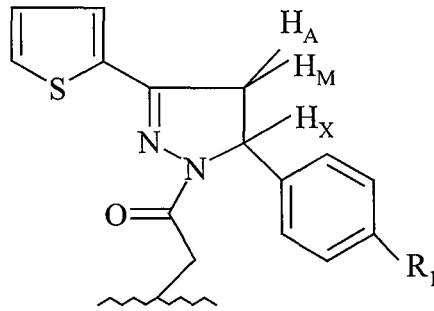
5.2.2. IR spektrumlarının değerlendirilmesi

IR spektrumlarının incelenmesi sonucu, bileşikleri karakterize edebilecek bant gruplarının saptanması mümkün olmuştur. Tüm bileşiklerin ana yapısı, sübstitüentler dışında aynıdır. Bu nedenle spektrumlar birbirine benzemektedir. OH gerilim bandı 3307-3203 cm^{-1} ; aromatik C-H gerilim bantları 3110-3014 cm^{-1} ; alifatik C-H gerilim bantları 2993-2798 cm^{-1} ; C=O gerilim bantları 1677-1643 cm^{-1} ; C=N ve C=C gerilim bantları 1614-1402 cm^{-1} ; C-N ve C-O gerilim bantları 1365-1098 cm^{-1} ; C=S gerilim bantları 1278-1215 cm^{-1} ; 1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı eğilme bantları 808-865 cm^{-1} ; tiyofen C-S-C gerilim bantları [153] 680-740 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir.

5.2.3. $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarının değerlendirilmesi

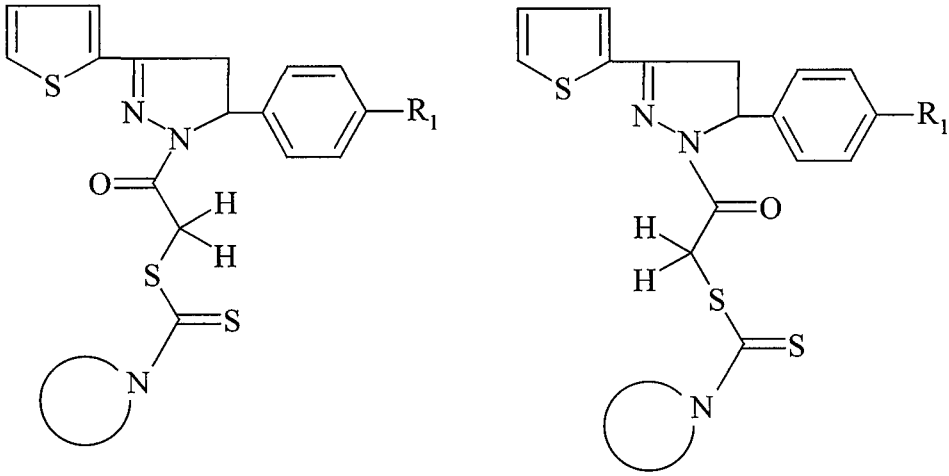
Başlangıç maddeleri olan 1-(2-kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevleriyle, sonuç maddelerini oluşturan 1-[(N,N-disübstitüe tiyokarbonil-tiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinde yer alan, pirazolin halkası AMX spin sistemine uyan bir yapıdır. Bu sistem, kimyasal kayma değerleri birbirine yakın iki ayrı proton (A ve M) ile kimyasal kayma değeri oldukça farklı olan üçüncü bir protondan (X) oluşmaktadır. Böyle bir sistem üç farklı kimyasal kayma ile üç farklı etkileşme sabitinden (J_{AM} , J_{AX} , J_{MX}) oluşmaktadır [152-154]. 3.15'den 3.40 ppm'e kadar değişen bölgede H_A protonu (J_{AM} = 17.96-18.08 Hz'e

kadar değişen, geminal eşleşme sabiti, $J_{AX}= 4.20-4.70$ Hz'e kadar değişen, visinal eşleşme sabiti) iki dublet şeklinde, 3.95'den 4.00 ppm'e kadar değişen bölgede H_M protonu ($J_{AM}= 17.94-18.07$ Hz'e kadar değişen, geminal eşleşme sabiti, $J_{MX}= 11.56-11.74$ Hz'e kadar değişen, visinal eşleşme sabiti) iki dublet şeklinde ve 5.45'den 5.65 ppm'e kadar değişen bölgede H_X protonu ($J_{AX}= 4.20-4.70$ Hz'e ve $J_{MX}= 11.46-11.75$ Hz'e kadar değişen, visinal eşleşme sabiti) iki dublet şeklinde rezonans vermektedir.



Pirazolin halkasının 5 nolu konumunda bulunan fenil halkasının 4 nolu konumundan yapılan süstitüsyonla oluşan türevlerde, aromatik protonlardan C_2-H ve C_6-H protonları 6.60-7.30 ppm bölgesinde dublet ($J= 8.44-8.72$ Hz) veya multipler, C_3-H ve C_5-H protonları 7.00-7.45 ppm bölgesinde dublet, iki dublet ($J= 8.42-8.70$ Hz) veya multipler olarak gözlenmiştir. Pirazolin halkasının 3 nolu konumunda bulunan tiyofen halkasının aromatik protonlarından, C_3-H protonu 7.45-7.55 ppm bölgesinde singlet veya dublet ($J= 2.62-3.63$ Hz) olarak, C_4-H protonu 7.10-7.20 ppm bölgesinde triplet veya multipler olarak, C_5-H protonu 7.75-7.85 ppm bölgesinde singlet veya dublet ($J= 4.10-5.08$ Hz) olarak elde edilmişlerdir.

Başlangıç maddeleri olan 1-(2-kloroasetil)-3-(2-tiyenil)-5-aryl-2-pirazolin türevleri (A) ve sonuç maddelerinde (B) pirazolin halkasının birinci konumuna bağlı olan asetil yapısının metilen protonları, 4.55'den 4.75 ppm'e kadar değişen bölgede ($J= 13.70-16.20$ Hz) iki adet dublet olarak rezonans vermiştir. Bu geminal yarılmının nedeni; molekülün sterik yapısından kaynaklanmaktadır. Protonların hareket serbestliğinin engellenmiş olması sebebiyle oluşan farklı iki olası konformasyondan dolayı bu geminal protonlar dublet olarak gözlenmiştir.



B-13 ve B-16 bileşiklerindeki aromatik hidroksil protonları, 9.30-9.35 ppm'de singlet olarak kaydedilmiştir. A-2 bileşiğindeki aromatik metil protonları beklendiği gibi 2.31 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir. B-6, B-7 ve B-8 bileşiğindeki aromatik metil protonları 2.20-2.25 ppm'de singlet pik olarak rezonans vermiştir. B-18, B-19 ve B-20 bileşiğindeki aromatik metoksi protonları 3.30-3.70 ppm'de singlet olarak kaydedilmiştir. B-9, B-10 ve B-12 bileşiğindeki dimetilamino grubunun metil protonları 2.85-2.90 ppm'de singlet olarak rezonans vermiştir.

Pirazolin halkasının birinci konumundan bağlı bulunan asetil yapısına N,N-disüstitüe ditiyokarbamik asit sodyum tuzu türevleri bağlandığında, bunlardan; piperidine ait C₃-H, C₄-H ve C₅-H protonları 1.50'den 1.70 ppm'e kadar değişen bölgede multipler veya yayvan pik olarak rezonans vermiştir. 2.95'den 4.20 ppm'e kadar değişen bölgede piperidinin C₂-H ve C₆-H protonları multipler veya yayvan pik olarak gözlemlenmiştir. Pirolidine ait C₃-H ve C₄-H protonları multipler veya iki multipler olarak 1.80'den 2.10 ppm'e kadar değişen bölgede elde edilmiştir. 3.55'den 3.80 ppm'e kadar değişen bölgede pirolidinin C₂-H ve C₅-H protonları iki triplet olarak rezonans vermiştir. Morfoline ait C₃-H ve C₅-H protonları 3.60'dan 3.70 ppm'e kadar değişen bölgede multipler olarak elde edilmiştir. 3.90'dan 3.95 ppm'e kadar değişen bölgede C₂-H ve C₆-H protonları multipler pik olarak gözlemlenmiştir. Tiyomorfoline ait C₃-H ve C₅-H protonları 2.60'den 2.80 ppm'e kadar değişen bölgede multipler olarak rezonans

vermiştir. 4.10'den 4.60 ppm'e kadar değişen bölgede C₂-H ve C₆-H protonları multipler pik olarak elde edilmiştir.

5.2.4. Kütle (FAB) spektrumlarının değerlendirilmesi

Kütle (FAB) tekniği, spektrumları alınan bileşiklerimizin parçalanma ürünleri hakkında fazla açıklayıcı olmamakla beraber, bileşiklerin M ve M+1 değerleri net olarak elde edilmiştir.

5.3. Antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçlarının değerlendirilmesi

Antimikrobiyal aktivite sonuçları total olarak değerlendirildiğinde, A ve B grubu bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerinin antifungal aktivitelerinden daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

Pirazolin halkasına 5 nolu konumdan bağlı bulunan fenil halkasının 4 nolu konumunda -N(CH₃)₂ bulunması durumunda A-3 ve B-9 bileşiklerinin, *S. aureus* suşu üzerinde, referans antibiyotik olan kloramfenikol'den daha düşük inhibisyon konsantrasyonuna sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu molekülün lipofilik olduğu durumlarda sıklıkla karşılaşılan bir olaydır. Dimetilamino ve metoksi gruplarını içeren bileşiklerimizde bakterilere karşı aktivitedeki artışı, dimetilamino ve metoksi süstitüentlerinin elektron hareketliliğine dayandırabiliriz. Dimetilamino ile süstitüe bileşiklerimizin antibakteriyel etkisi, metoksi ile süstitüe bileşiklerimizden daha fazladır. Bunun nedeni dimetilamino grubu ile süstitüe moleküllerin doğal lipofilik karakterlerinin daha fazla olmasıdır [72]. B-17 bileşiği *S. aureus* suşuna kloramfenikol ile aynı konsantrasyonda etki göstermiştir. Antibakteriyel aktivitesi yapılan diğer bileşiklerin, *S. aureus* suşu üzerine değişik oranlarda aktivite gösterdikleri saptanmıştır.

A-3, B-9, B-10 bileşiklerinin *A. hydrophila* suşu üzerinde, referans antibiyotik olan kloramfenikol ile aynı konsantrasyonda etki göstermiştir. Antimikrobiyal aktivitesi yapılan diğer bileşiklerin, *A. hydrophila* suşu üzerine değişik oranlarda aktivite gösterdikleri saptanmıştır.

B. cereus, *B. subtilis*, *Y. enterocolitica*, *L. monocytogenes*, *S. faecalis*, *F. solani*, *F. culmorum* suşlarına sentezlenen bileşiklerin değişik oranlarda aktivite gösterdikleri bulunmuştur.

Sentezlenen A ve B grubu maddeler *F. solani* ve *F. culmorum* funguslarına karşı 25-50 µg/mL konsantrasyonlarda aktivite göstermiştir.

Yapı-etki ilişkileri irdelendiğinde, dimetilamin ve metoksi gruplarını içeren bileşiklerimiz hariç, süstitüent değişikliğinin aktivite üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Tablo 6. Antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçları ($\mu\text{g/mL}$)

| Maddeler | BAKTERİLER | | | | | | | FUNGUSLAR | |
|----------|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------|------|
| | A | B | C | D | E | F | G | H | I |
| A-3 | 12.5 | 6.25 | 0.0976 | 0.0976 | 0.0976 | 0.3906 | 6.25 | 25 | 25 |
| A-5 | 25 | 6.25 | 0.2928 | 0.3906 | 6.25 | 3.125 | 12.5 | 50 | 25 |
| B-5 | 12.5 | 25 | 6.25 | 25 | 50 | 25 | 25 | 50 | 25 |
| B-6 | 6.25 | 12.5 | 12.5 | 12.5 | 25 | 6.25 | 6.25 | 25 | 50 |
| B-8 | 50 | 50 | 25 | 50 | 50 | 25 | 25 | 50 | 25 |
| B-9 | 12.5 | 12.5 | 0.0976 | 0.0976 | 1.5616 | 12.5 | 6.25 | 25 | 50 |
| B-10 | 12.5 | 12.5 | 0.0976 | 0.1953 | 0.0976 | 6.25 | 3.125 | 25 | 50 |
| B-12 | 6.25 | 25 | 0.1952 | 0.3906 | 0.7808 | 12.5 | 12.5 | 50 | 50 |
| B-13 | 50 | 50 | 25 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| B-14 | 50 | 50 | 25 | 25 | 25 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| B-17 | 25 | 50 | 0.2928 | 0.5859 | 6.25 | 25 | 25 | 25 | 50 |
| B-18 | 25 | 25 | 0.3904 | 0.7812 | 3.1232 | 25 | 12.5 | 25 | 25 |
| B-21 | 50 | 50 | 25 | 25 | 25 | 25 | 50 | 50 | 25 |
| B-22 | 6.25 | 12.5 | 0.7812 | 12.5 | 12.5 | 1.5625 | 6.25 | 25 | 25 |
| B-23 | 25 | 12.5 | 25 | 50 | 25 | 12.5 | 25 | 50 | 50 |
| B-25 | 50 | 50 | 25 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| B-26 | 50 | 25 | 0.3906 | 12.5 | 12.5 | 50 | 25 | 50 | 50 |
| B-28 | 50 | 50 | 50 | 25 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| X | 0.0976 | 0.0488 | 0.0976 | 0.1953 | 0.0488 | 0.0244 | 0.0122 | - | - |
| Y | - | - | - | - | - | - | - | 0.04 | 0.08 |

X: Kloramfenikol**Y:** Ketokonazol

A = *Bacillus cereus*, **B** = *Bacillus subtilis*, **C** = *Aeromonas hydrophila*, **D** = *Staphylococcus aureus*, **E** = *Yersinia enterocolitica*, **F** = *Listeria monocytogenes*, **G** = *Streptococcus faecalis*, **H** = *Fusarium solani*, **I** = *Fusarium culmorum*

6. KAYNAKLAR

1. *Farmasötik Kimya*, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara, 1020, 1163 (2000).
2. KESARI, R., GUPTA, V.K., A sensitive spectrophotometric method for the determination of dithiocarbamate fungicide and its application in environmental samples, *Talanta*, **45**, 1097-1102 (1998).
3. www.hclrss.demon.co.uk/class_fungucides.html#cyclic_dithiocarbamate_fungucides
4. CHEVRIE, D., METZNER, P., Oxidation of dithiocarbamates and synthesis of a stable sulfine, *Tetrahedron Letters*, **39**, 8983-8986 (1998).
5. CLIFFORD, A.M., LICHTY, J.G., The reaction of diazonium salts on sodium alkyl dithiocarbamates, *Journal of American Chemical Society*, **54**, 1163-1166 (1932).
6. FUCHSMAN, C., H., MEEK, W., H., Bactericidal and fungicidal hydroxydithioaromatic acids and their derivatives, *U.S. Patent*, 3,557,194 (1969 to Ferro Corp.). C. A., **74**, 87636 (1971).
7. MAZZA, M., PAVANETTO, F., MONTANARI, L., MODENA, T., Aryl esters of N-benzyl dithiocarbamic acid with antimycotic activity, *Il Farmaco*, **38(9)**, 709-712 (1983).
8. ŞAFAK, C, ERDOĞAN, H., ERTAN, M., YULUĞ, N., Synthesis of some substituted carbamodithioic acid esters and their antimicrobial activities, *Journal of Chemical Society Pakistan*, **12 (4)**, 296-301 (1990).

9. ŞAFAK, C., TÜRELİ, A., ABBASOĞLU, U., Synthesis and antimicrobial activities of some S-(benzimidazole-2-yl methyl)-N,N-disubstituted dithiocarbamates, *Doğa-Turkish Journal of Pharmacy*, **1**, 128-137 (1991).
10. ERDOĞAN, H., ŞAFAK, C., BALKAN, A., PALASKA, E., YULUĞ, N., Studies on some S-(3-methylbenzoxazolone-6-yl)-acetyl/propionyl 4-substituted piperazinocarbamodithioic acid derivatives, *Journal of Faculty of Pharmacy.*, **11 (I)**, 13-20 (1991).
11. ŞAFAK, C, ERDOĞAN, H., BALKAN, A., PALASKA, E., YULUĞ, N., Synthesis and antimicrobial activities of some 3-methyl-6-[2-(N,N-disubstitutedthiocarbonylthio)propionyl]-2-benzoxazolones, *FABAD Journal of Pharmacy Sciences.*, **16**, 159-166 (1991).
12. PİLLİ, H., G., ÖZKANLI, F., ÜNLÜ, S., ŞAFAK, C., ERDOĞAN, H., ABBASOĞLU, U., S-(4-Fluorobenzoylmethyl)-N,N-disubstituteddithiocarbamate derivatives; synthesis and antimicrobial activity, *Journal of Faculty of Pharmacy*, **13 (2)**, 17-24 (1993).
13. ÖZKANLI, F., PİLLİ, G., ÜNLÜ, S., ERDOĞAN, H., ŞAFAK, C., ABBASOĞLU, U., 1-[2-(N,N-Disubstitutedthiocarbonylthio)acetyl]naphthalenes: synthesis and antifungal-antibacterial activities, *J. Fac. Pharm. Gazi*, **10 (2)**, 173-182 (1993).
14. AWAD, I., M., A., Studies on the Vilsmeier-Haack reaction. Part XIII. Novel heterocyclic-substituted 4,4'-bi-pyrazolyl dithiocarbamate derivatives, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **56 (4)**, 339-345 (1993).
15. DEMİRAYAK, Ş., YAMAÇ, M., Synthesis and antimicrobial activities of some 2-[(dialkylaminothiocarbonylthio)asetamido]-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazole derivatives, *Acta Pharmaceutica Turcica*, **35**, 15-19, (1993).

16. CESUR, N., ATEŞ, Ö., SALMAN, A., UZUN, M., KİRAZ, M., KASIMOĞLU, Ö., KAYA, D., Synthesis and antifungal activity of some 4-[(N,N-disubstituted thiocarbamoylthio)acyl]antipyrines, *Acta Pharmaceutica Turcica*, **36 (3)**,74-79 (1994).
17. EROL, D., D., ÇALIŞ, Ü., YULUĞ, N., Synthesis and antimicrobial activities of some dithiocarbamate derivatives of kojic acid, *Bolletino Chimico Farmaceutico*, **134 (11)**, 620-623 (1995).
18. GÜRSOY, A., ATEŞ, Ö., KARALI, N., CESUR, N., KİRAZ, M., Synthesis and antifungal activity of new carbamodithioic acid esters derived from 3-acetylcoumarin, *Eur. J. Med. Chem.*, **31**, 643-646 (1996).
19. OHTAKE, N., IMAMURA, H., KIYONAGA, H., JONA, H., OGAWA, M., OKADA, S., SHIMIZU, A., MORIYA, M., SATO, H., TOMINAGA, Y., YAMADA, K., NAKANO, M., USHIJIMA, R., NAKAGAWA, S., Novel dithiocarbamate carbapenems with anti-MRSA activity, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, **7 (13)**, 1617-1622 (1997).
20. OHTAKE, N., IMAMURA, H., KIYONAGA, H., JONA, H., OGAWA, M., SHIMIZU, A., MORIYA, M., SATO, H., NAKANO, M., USHIJIMA, R., NAKAGAWA, S., Novel dithiocarbamate carbapenems with anti-MRSA activity, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, **6**, 1089-1101 (1998).
21. TSOTINIS, A., VARVARESOU, A., CALOGEROPOULOU, T., SIETRA-PAPASTAIKOUDI, T., TILIGADA, A., Synthesis and antimicrobial evaluation of indole containing derivatives of 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole and their open-chain counterparts, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **47 (I)**, 307-310 (1997).

22. ATEŞ, Ö., KOCABALKANLI, A., CESUR, N., ÖTÜK, G., Synthesis and antimicrobial activity of some 5-aryl-2-[(N,N-disubstitutedthiocarbamoyl thio)acylamino]-1,3,4-oxadiazoles, *Il Farmaco*, **53**, 541-544 (1998).
23. GÜNAY, S.G., ÇAPAN, G., ULUSOY, N., ERGENÇ, N., ÖTÜK, G., KAYA, D., 5-Nitroimidazole derivatives as possible antibacterial and antifungal agents, *Il Farmaco*, **54**, 826-831 (1999).
24. TURAN-ZITOUNI, G., CHEVALLET, P., ROBBE, Y., GÜVEN, K., The synthesis of some indazole derivatives and their antimicrobial activity, *Acta Pharmaceutica Turcica*, **XLI (2)**, 82-85, (1999).
25. FARGHALY, A.O., MOHARRAM, A.M., Synthesis and *in vitro* antifungal activity of some N,N-disubstituted dithiocarbamic acid esters derived from 2-methylquinazolinones, *Boll. Chim. Farm.*, **138 (6)**, 280-289 (1999).
26. IMAMURA, H., OHTAKE, N., JONA, H., SHIMIZU, A., MORIYA, M., SATO, H., SUGIMOTO, Y., IKEURA, C., KIYONAGA, H., NAKANO, M., NAGANO, R., ABE, S., YAMADA, K., HASHIZUME, T., MORISHIMA, H., Dicationic dithiocarbamate carbapenems with anti-MRSA activity, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, **9**, 1571-1578 (2001).
27. ATEŞ, Ö., GÜRSOY, A., ALTINDAŞ, H., ÖTÜK, G., BİRTEKSÖZ, S., Synthesis and antimicrobial activity of 2-[2-(N,N-disubstituted thiocarbamoyl-sulfanyl)-acylamino]thiazol-4-il)acetic acid ethyl esters, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **336**, 39-46 (2003).
28. GAUDERNAK, E., SEIPELT, J., TRIENDL, A., GRASSAUER, A., KUECHLER, E., Antiviral effects of pyrrolidine dithiocarbamate on human rhinoviruses, *Journal of Virology*, **76 (12)**, 6004-6015 (2002).

29. ŞAFAK, C., ERDOĞAN, H., ERTAN, M., Synthesis of some substituted carbamodithioic acid esters and their anticholinergic properties, *Arch. Pharm.*, **321**, 859-861 (1988).
30. ERDOĞAN, H., ŞAFAK, C., PALASKA, E., ERTAN, M., SUNAL, R., Some new carbamodithioic acid esters, *Arch. Pharm.*, **321**, 945-948 (1988).
31. ŞAFAK, C., ERDOĞAN, H., YESİLADA, A., EROL, K., CIMGI, I., Synthesis and pharmacology of some new carbamodithioic acid esters, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **42 (I)**, Nr. 2, 123-126 (1992).
32. ÖZKANLI, F., DALKARA, S., ÇALIŞ, Ü., Synthesis and anticholinergic activity of some new N,N-disubstituted carbamodithioic acid 2-oxo-2-(diphenylamino) ethyl esters, *Il Farmaco*, **48 (8)**, 1153-1158 (1993).
33. ÇALIŞ, Ü., ÖZKANLI, F., DALKARA, S., EROL, K., ÖZDEMİR, M., Synthesis and anticholinergic properties of some N,N-disubstituted carbamodithioic acid 2-oxo-2-(phenylamino) ethyl esters, *Pharmazie*, **48**, 945-946 (1993).
34. ŞİMŞEK, R., ŞAFAK, C., EROL, Ş., SIRMAGUL, B., New S-arylmethyl N,N-disubstituted dithiocarbamate derivatives with antispasmodic activity, *International Jour. Chem.*, **8 (1)**, 13-18 (1997).
35. KARALI, N., APAK, İ., ÖZKIRIMLI, S., GÜRSOY, A., DOĞAN, S.U., ERASLAN, A., ÖZDEMİR, O., Synthesis and pharmacology of new dithiocarbamic acid esters derived from phenothiazine and diphenylamine, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **332**, 422-426 (1999).

36. ŞİMŞEK, R., ŞAFAK, C., EROL, K., VURAL, K., S-Aroylmethyl N,N-disubstituted dithiocarbamates with antiparkinson activity, *Tr. J. Of Medical Sciences*, **29**, 627-629 (1999).
37. VARSANYI, D., V., AUFDERHAAR, E., SCHWEIZER, E., Dithiocarbamic acid esters, *Ger. Offen Patent*, 2,629,262 (to Ciba-Geigy A.-G.) C. A., **87**, 22814 (1977).
38. MAKSUDOV, N., K., SAFAEV, M., A., Synthesis and study of N-dithiocarbamic acids, *Uzb. Khim. Zh.*, **5**, 26-29 (1981). C. A., **96**, 85383g (1982).
39. ERDOĞAN, H., ŞAFAK, C., AYYILDIZ, H., G., ERTAN, M., SUNAL, R., The synthesis of some substituted carbamodithioic acid esters, *Journal of Faculty of Pharmacy*, **10 (2)**, 49-56 (1990).
40. PALASKA, E., ŞAFAK, C., ERDOĞAN, H., EROL, K., ALPAN, R., S., Some S-aminocarbonylmethyl N-substituted dithiocarbamate derivatives with antispasmodic activities in isolated rat and rabbit ileum, *FABAD J. Pharm. Sci.*, **18**, 57-61 (1993).
41. SCOZZAFAVA, A., MASTROLORENZO, A., SUPURAN, C., L., Arylsulfonyl-N,N-diethyl-dithiocarbamates: a novel class of antitumor agents, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, **10**, 1887-1891 (2000).
42. NICUOLO, F., D., SERINI, S., BONINSEGNA, A., PALOZZA, P., CALVIELLO, G., Redox regulation of cell proliferation by pyrrolidine dithiocarbamate in murine thymoma cells transplanted in vivo, *Free Radical Biology Medicine*, **31 (11)**, 1424-1431 (2001).

43. MATSUMATU, I., NAKAGAWA, K., MATSUZAKI, M., HORIUCHI, K., Antihypertensive 2,6-bis[[[(thiocarbamoyl)thio]methyl]pyridine, *Ger. Offen. Patent*, 2,225,482 (to Banyu Pharmaceutical Co.). C. A., **78**, 58249 (1973).
44. SALVATORE, N., R., SAHAB, S., JUNG, K., W., Mild and efficient synthesis of thiocarbonates and thiocarbamates via a three-component coupling utilizing Cs_2CO_3 and TBAI, *Tetrahedron Letters*, **42**, 2055-2058 (2001).
45. AUWERS, K., V. and MÜLLER, K., Transformation of phenyl hydrazones of unsaturated aldehydes and ketones into pyrazolines, *Ber.*, **41**, 4230-4233 (1908).
46. AUWERS, K., V. and CAUER, E., 1- and 2-pyrazolines, *Ann.*, **470**, 284-312 (1929).
47. GUPTA, R. R., KUMAR, M., GUPTA, V., "Heterocyclic Chemistry", Vol.2, 435 (1998).
48. PESHIN, G.N., ERSHOV, V.V., MILONANOVA, S.N., EVREINOVA, E.B., Reaction of hydrazine derivatives. 1-Acylpyrazolines and their action on pathogenic microorganisms, *Vestnik Moskov. Univ., Ser. Mat. Mekhan., Astron., Fiz., I. Khim.*, **14 (1)**, 211-216 (1959).
49. SHARMA, T.C., BOKADIA, M.M., REDDY, N.J., Synthesis and antimicrobial activity of hydroxyarylpyrazoles, *Indian J. Chem., Sect. B*, **19B (3)**, 228-229 (1980).
50. KHALIL, Z.H., YANNI, A.S., Synthesis of new anilido-pyrazoline and isoxazoline derivatives, *J. Indian Chem. Soc.*, **58 (2)**, 168-170 (1981).

51. SHOWA, D.K.K., Pyrazolines as fungusides, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 60 08, 211*, (1985), C. A., 102, 216885q (1985).
52. SANGWAN, N.K., DHINDSA, K.S., MALIK, O.P., MALIK, M.S., 1-Acyl-3-(mono/disubstitutedphenyl)-4-(H or methyl)-5-aryl-4,5-dihidropyrazoles as potential antimicrobial agents, *Chim. Acta Turc.*, **11 (1)**, 65-72 (1983).
53. SACHCHAR, S.P., SINGH, A.K., Synthesis of some new fluorinated heteroaryl pyrazolines and isoxazolines as potential biocidal agents, *J. Indian Chem. Soc.*, **62 (2)**, 142-146 (1985).
54. MANDAL, N. K., SINHA, R., and BANERJEE, K. P., Synthesis and biological activity of phenylthiazolo-2-carboxamido-pyrazoline and – isoxazoline derivatives, *Journal of Indian Chemical Society*, **64 (5)**, 318-321 (1987).
55. SHINGARE, M. S., SIDDIQUI, H. B., Synthesis & biological activity of some new substituted pyrazolines & isoxazolines, *Indian Journal of Chemistry Section B*, **28B**, 154-158 (1989)
56. BİLGİN, A. A., YULUĞ, N., SARAÇ, S., TAYHAN, A., Studies on some 1-acetyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives, *FABAD J. Pharm. Sci.*, **14**, 135-144 (1989)
57. BİLGİN, A. A., YULUĞ, N., SARAÇ, S., TAYHAN, A., Studies on some 1-acetyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives-II, *FABAD J. Pharm. Sci.*, **9 (2)**, 41-45 (1989)
58. YULUĞ, N., BİLGİN, A. A., SARAÇ, S., TAYHAN, A., Antifungal activities of some 1, 3, 5-triphenyl-2-pyrazoline derivatives against molds, *Acta Pharmaceutica Turcica*, **31(3)**, 111-114 (1989).

59. ŞAFAK, C., SARAÇ, S., BALKAN, A., ERTAN, M., YULUĞ, N., Studies on some 1-methyl-3,5-Diphenyl-2-pyrazoline derivatives, *Hacettepe University, Journal of Faculty of Pharmacy*, **10 (1)**, 39-48 (1990).
60. ŞAFAK, C., TAYHAN, A., SARAÇ, S., Synthesis of some 1-acetyl-3,5-diaryl-2-pyrazoline derivatives and their antimicrobial activities, *Journal of Indian Chemical Society*, **67**, 571-574 (1990).
61. ANKHIWALA, M. D., Studies on pyrazolines.part-II. preparation and antimicrobial activity of 1H-3-(2''-hydroxy-3''-bromo-4''-n-butoxy-5-nitrophen-1''-yl)-5-substituted-phenyl-2-pyrazolines and related compounds, *Journal of Indian Chemical Society*, **67 (6)**, 514-516 (1990).
62. DESCACQ, P., NUHRICH, A., BERANGER, M. V., CAPDEPUY, M., DEVAUX, G., Arylpyrazolines nitrofuraniques: synthese et proprietes antibacteriennes, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **25 (3)**, 285-290 (1990).
63. HAMED, A. E., HASSANEEN, H. M., ABDALLAH, M. A., Synthesis and biological activities of some pyrrolopyrazoles and 2-pyrazolines, *Archiv Der Pharmazie*, **324 (1)**, 35-37 (1991).
64. JOLLY, V. S., and PATHAK, M., Design, synthesis and biological screening of new pyrazoline derivatives, *Journal of Indian Chemical Society*, **68 (5)**, 304-305 (1991).
65. UPADHYAY, J., DAVE, U., PAREKH, H., Studies on pyrazolines. part-III. Preparation and antimicrobial activity of 3-(4¹- phenyl-sulphonamidophenyl)-5-aryl-1-acetyl/phenyl-4,5-dihydropyrazoles, *Journal of Indian Chemical Society*, **68 (7)**, 413-414 (1991).

66. HASHASH, M. A., SOLIMAN, F. M. A., SOUKA, L. M., AND SALMAN, A. S. S., Synthesis and reactions of some new pyrazolines from chalcones and the screening of their antibacterial activities, *Revue Roumaine de Chimie*, **40** (1), 59-66 (1995).
67. PATEL, P., KOREGAOKAR, S., SHAH, S., PAREKH, H., Synthesis of some novel pyrazoline and cyanopyridine derivaetives as antimicrobial agents, *Il Farmaco*, **51** (1), 59-63 (1996).
68. FERNANDES, Y., PAREKH, H. J., Studies on pyrazoline.part-II. preparation ond antimicrobial activity of 3-(3'-phenylsulphonamidophenyl)-5-aryl-1H/phenyl/acetyl pyrazolines, *Journal of Indian Chemical Society*, **74**, 238 (1997).
69. RAGHUWANSHI, P. B. and DOSHI, A. G., Synthesis and biological activity of nitropyrazolines and its derivatives, *Journal of Indian Chemical Society*, **74**, 421 (1997).
70. FAIDALLAH, H. M., MAKI, M. S. I., EL-MASSRY, A. H. I., HASSAN, S. Y., Synthesis and reactions of some ethyl 3-aroyl-4-aryl-2-pyrazoline-5-carboxylates, *Pharmazie*, **52** (2), 101-105 (1997).
71. NAUDURI, D., REDDY, G. S., Antibacterials and antimycotics: part I: synthesis and activity of 2-pyrazoline derivatives, *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, **46** (8), 1254-1260 (1998).
72. GRANT, N., MISHRIKY, N., ASAAD, F. M., FAWZY, N. G., Pyridines and pyrazolines from salicylic acid derivatives with propenone residue and their antimicrobial properties, *Die Pharmazie*, **53** (8), 543-547 (1998).

73. UDUPI, R.H., KUSHNOOR, A.S., BHAT, A.R., Synthesis and biological evaluation of certain pyrazoline derivatives of 2-(6-methoxynaphoxynaphthyl)propionic acid (naproksen), *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **8 (1)**, 63-66 (1998).
74. HOLLA, B. S., AKBERALI, P. M., SHIVANANDA, M. K., Studies on arylfuran derivatives part X. synthesis and antibacterial properties of arylfuryl-2-pyrazolines, *Il Farmaco*, **55**, 256-263 (2000).
75. MAMOLO, M. G., ZAMPIERI, D., FALAGIANI, V., VIO, L., BANFI, E., Synthesis and antimycobacteriel activity of 5-aryl-1-isonicotinoyl-3-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives, *Il Farmaco*, **56**, 593-599 (2001).
76. BİLGİN, A. A., PALASKA, E., ABBASOĞLU, U., Antifungal activities of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazoline derivatives, *J. Fac. Pharm. Gazi*, **18 (2)**, 115-118, (2001).
77. AZARIFAR, D., SHAEBANZADEH, M., Synthesis and characterization of new 3,5-dinaphthyl substituted 2-pyrazolines and study of their antimicrobial activity, *Molecules*, **7**, 885-895 (2002).
78. MAMOLO, M. G., ZAMPIERI, D., FALAGIANI, V., VIO, L., BANFI, E., Synthesis and antimycobacteriel activity of (±)-1-(5-aryl-3-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-2-imidazol-1-yl-ethanone derivatives, *Il Farmaco*, **58 (4)**, 315-322 (2003).
79. BİLGİN, A. A., YESİLADA, A., PALASKA, E., SUNAL, R., Synthesis and Antidepressant activity of some new 8-thiocarbamoyl-7,8-diazabicyclo[4.3.0]non-6-ene derivatives, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **42 (II), Nr. 11**, 1271-1273 (1992).

80. BİLGİN, A. A., PALASKA, E., SUNAL, R., Studies on the synthesis and antidepressant activity of some 1-thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazolines, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **43 (II)**, Nr. 10, 1041-1044 (1993).
81. BİLGİN, A. A., PALASKA, E., SUNAL, R., GÜMÜŞEL B., Some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines with antidepressant activities, *Pharmazie*, **49 (1)**, 67-69 (1994).
82. PALASKA, E., EROL, D., DEMİRDAMAR, R., Synthesis and antidepressant activities of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **31**, 43-47 (1996).
83. PALASKA, E., AYTEMİR, M., UZBAY, İ. T., EROL, D., Synthesis and antidepressant activities of some 3,5-diphenyl-2-pyrazolines, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **36**, 539-543 (2001).
84. LANGE, J.H.M., KRUSE, C.G., TIPKER, J., TULP, M.T.M, VAN, V., 4,5-Dihydro-1H-pyrazole derivatives having CB₁-antagonistic activity, *PCT Int. Appl. WO 01 70,700*. C.A. 135, 257239 (2001).
85. GÖKHAN, N., YEŞİLADA, A., UÇAR, G., EROL, K., BİLGİN, A., A., 1-N-Substituted thiocarbamoyl-3-phenyl-5-thienyl-2-pyrazolines: synthesis and evaluation as MAO inhibitors, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **336**, 362-371 (2003).
86. YAMASHITA, H., ODATE, M., IIZUKA, H., KAWAZURA, H., SHIGA, Y., Preparation, testing and formulation of new pyrazoline derivatives as agents for treating cerebrovascular diseases, *Eur. Pat. Appl. EP 295,695*. C.A. 111, 23510 (1989).

87. YAMASHITA, H., OKUMURA, K., LIZUKA, H., OHTO, N., Process for producing 1-acyl-2-pyrazolines for treatment of cerebral edema, *Eur. Pat. Appl. EP 322,691*. C.A. 112, 98520 (1990).
88. SHIMADA, F., SHIGA, Y., MORIKAWA, M., KAWAZURA, H., MORIKAWA, O., MATSUOKA, T., NISHIZAKI, T., SAITO, N., The neuroprotective agent MS-153 stimulates glutamate uptake, *European Journal of Pharmacology*, **336**, 263-270 (1999).
89. NAKAGAWA, T., OZAWA, T., SHIGE, K., YAMAMOTO, R., MINAMI, M., SATOH, M., Inhibition of morphine tolerance and dependence by MS-153, a glutamate transporter activator, *European Journal of Pharmacology*, **419**, 39-45 (2001).
90. PARMAR, S. S., PANDEY, B. R., DWIVEDI, C., HARBISON, R. D., Anticonvulsant activity and monoamine oxidase inhibitory properties of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **63 (7)**, 1152-1155 (1974).
91. GALATI, E. M., MONFORTE, M.T., MICELI, N., RANERI, E., Anticonvulsant and sedative effects of some 5-substituted bromopyrazolinic spirobarbiturates, *Il Farmaco*, **56**, 459-461 (2001).
92. ROBAK, J., DUNIEC, Z., The influence of some 3-amino-2-pyrazoline derivatives on cyclooxygenase and lipoxidase activities, *Biochemical Pharmacology*, **31 (11)**, 1955-1959 (1982).
93. COPP, F. C., ISLIP, P. J., and TATESON, J. E., 3-N-Substituted-amino-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2-pyrazolines have enhanced activity against arachidonate 5-lipoxygenase and cyclooxygenase, *Biochemical Pharmacology*, **33 (2)**, 339-340 (1984).

94. KUMAR, A., KUMAR, A., SAXENA, A. K., SHANKER, K., 1-Acetyl-5-aryl-3-[(substituted indole-3-yl-methylene-amino)phenyl]-4-pyrazolines as anti-inflammatory agent, *Pharmazie*, **43 (1)**, 45-46 (1988).
95. NARGUND, L. V. G., HARIPRASAD, V., REDDY, G. R. N., Synthesis and anti-inflammatory activity of fluorinated phenyl styryl ketones and N-phenyl-5-substituted aryl-3-p-(fluorophenyl) pyrazolines and pyrazoles, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **81 (9)**, 892-894 (1992).
96. MANA, F., CHIMENTI, F., BOLASCO, A., CENICOLA, M. L., AMICO, PARRILLO, M. D. C., ROSSI, F., MARMO, E., anti-inflammatory, analgesic and antipyretic N-acetyl-2-pyrazolines and dihydrothienocoumarines, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **27 (6)**, 633-639 (1992).
97. NUGENT, R.A, MURPHY, M., SCHLACHTER, S.T., DUNN, C.J., SMITH, R.J., STAITE, N.D., GALINET, L.A., SHIELDS, S.K., ASPAR, D.G., RICHARD, K.A., ROHLOFF, N.A, Pyrazoline bisphosphonate esters as novel antiinflammatory and antiarthritic agents, *Journal of Medicinal Chemistry* **36**, 134-139 (1993).
98. BANSAL, E., SRIVASTAVA, V. K., KUMAR, A., Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acetyl-5-(substitue aryl)-3-(β -aminonaphthyl)-2-pyrazolines and β -(substituted aminoethyl)amidonaphthalenes, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **36 (1)**, 81-92 (2001).
99. FRIGOLA, J., COLOMBO, A., PARES, J., MARTINEZ, L., SAGARRA, R., ROSER, R., Synthesis structure and inhibitory effects on cyclooxygenase, lipoxygenase, thromboxane synthetase and platelet aggregation of 3-amino-4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **24 (4)**, 435-445 (1989).

100. NASR, M., N., A., SAID, S., A., Novel 3, 3a, 4, 5, 6, 7-hexahydroindazole and arylthiazolylpyrazoline derivatives as antiinflammatory agents, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **336**, 551-559 (2003).
101. LEVVY, G.A., NISBET, H.B., The local anesthetic properties of certain heterocyclic compounds, *J. Pharmacol.*, **65**, 129-135 (1939). C.A. 33, 2985⁷ (1939).
102. ANDRISANO, R., CRAVERI, F., Pyrazolines with local anesthetic action, *Arzneimittel-Forsch.*, **8**, 706-708 (1958). C.A. 53, 5249^{e, f} (1959).
103. SOLIMAN, R., FEID-ALLAH, H. M., EL SADANY, S. K., MOHAMED, H. F., Preparation and antidiabetic activity of new substituted 3,5-diarylpyrazolesulfonylurea derivatives, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **70 (6)**, 606-610 (1981).
104. TURAN-ZITOUNI, G., CHEVALLET, P., KILIÇ, F. S., EROL, K., Synthesis of some thiazolyl-pyrazoline derivatives and preliminary investigation of their hypotensive activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **35 (6)**, 635-641 (2000).
105. SALGADO, V.L., Mode of action of insecticidal dihydropyrazoles: selective block of impulse generation in sensory nerves, *Pestic. Sci.*, **28 (4)**, 389-411 (1990). C.A. 113, 110874 (1990).
106. HASAN, R., NISHIMURA, K., UENO, T., Quantitative structure-activity relationships of insecticidal pyrazolines, *Pestic. Sci.*, **42 (4)**, 291-298 (1994). C.A. 122, 49009 (1995).

107. TANIMOTO, K., TSUDA, T., KUGO, R., TADA, T., NISHIMURA, K., KIRIHATA, M., A direction to prepare biodegradable pyrazoline insecticides, *Appl. Biol. Sci.*, **6** (1), 1-6 (2000). C.A. 134, 276845 (2001).
108. EUSSEN, J.H.H., WELLINGA, K., STORK, B., 2-Pyrazolines with herbicidal activity, *Pestic. Sci.*, **29** (1), 101-108 (1990). C.A. 113, 128019 (1990).
109. MISHRIKY, N., ASAAD, F.M., IBRAHIM, Y.A., GIRGIS, A.S., New 2-pyrazolines of anticipated molluscicidal activity, *Pharmazie*, **51** (8), 544-548 (1996).
110. Synthesis of dipyrone, *Ger. Pats.*, 254,711; 259,503; 259,577, (all 1911 to Hoechst)
111. SAWA, Y., Synthesis of pyrazolone derivatives, *J. Pharm. Soc. Japan*, **57**, 953-962 (in German 269-271) (1937). C. A., 32, 2533 (1938).
112. ECKER, Piperylone Prepn., *U.S. Patent*, 2,903,460 (1959 to Sandoz).
113. HEID, Nifenazone prepn., *Ger. Patent*, 897,407 (1953) ; TROMMSDORFF, *Belg. Patent*, 653,597 (1963).
114. MOLLER, E., Muzolimine Prepn., *Ger. Patent*, 2,319,278 corresp. to *U.S. Patent*, 4,018,890 (1974, 1977 both to Bayer).
115. WATANABE, T., YUKI, S., EGAWA, M., NISHI, H., Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia: possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions, *American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 268, 1597-1604 (1994).

116. DUSZA, J.P., JOSEPH, J.P., BERNSTEIN, S., Therapeutically active 3-amino-1-phenyl- and substituted phenyl-2-pyrazolines, *U.S. US Patent* 4,360,680 (1982). *C. A.*, 98, 72090 (1983).
117. DUSZA, J.P., JOSEPH, J.P., BERNSTEIN, S., Heterocyclic substituted-aminopyrazolines, *Eur. Pat. Appl. EP* 70,376 (1982). *C. A.*, 99, 5626 (1983).
118. DUSZA, J.P., JOSEPH, J.P., BERNSTEIN, S., Therapeutically active 3-amino-1-halogenatedphenyl-2-pyrazolines and their C₄ and C₅ analogs, *U.S. US Patent* 4,451,479 (1984). *C. A.*, 101, 72090 (1984).
119. DUSZA, J.P., JOSEPH, J.P., BERNSTEIN, S., 3-Trifluoroacetylamino-1-aryl-2-pyrazolines, *U.S. US Patent* 4,447,442 (1984). *C. A.*, 101, 151839 (1984).
120. DUSZA, J.P., JOSEPH, J.P., BERNSTEIN, S., Therapeutically active 3-amino-1-phenyl- (and substituted phenyl)-2-pyrazolines, *U.S. US Patent* 4,432,991 (1984). *C. A.*, 101, 97638 (1984).
121. LEVAI, A., Synthesis of pyrazolines by the reactions of α , β -enones with diazomethane and hydrazines (REVIEW), *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **33** (6), 647-659 (1997).
122. LEVAI, A., Synthesis of 2-pyrazolines by the reactions of α , β -unsaturated aldehydes, ketones and esters with diazoalkanes, nitrile imines and hydrazines (REVIEW), *J. Heterocycli Chemistry*, **39**, 1-13 (2002).
123. POWERS, D.G., CASEBIER, D.S., FOKAS, D., RYAN, W.J., TROTH, J.R., COFFEN, D.L., Automated parallel synthesis of chalcone-based screening libraries, *Tetrahedron*, **54**, 4085-4096 (1998).

124. LYNGSO, L.O., NIELSEN, J., Solid-Phase synthesis of 3-amino-2-pyrazolines, *Tetrahedron Letters*, **39**, 5845-5848 (1998).
125. BAUER, U., EGNER, B.J., NILSSON, I., BERGHULT, M., Parallel solution phase synthesis of N-substituted 2-pyrazoline libraries, *Tetrahedron Letters*, **41**, 2713-2717 (2000).
126. GILCHRIST, T.L., "Heterocyclic Chemistry", Addison Wesley Longman, **III.Edition**, 221-231 (1997).
127. GLAXO GROUP LTD., 7-Aminocephalosporanic acid, *Fr. Patent* 1,384,197 (1965). C. A., 63, 11591 (1965).
128. BROGDEN, R.N., HEEL, R.C., SPEIGHT, T.M., Ticarcillin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* **20**, 325-352 (1980), C.A., 94, 76268 (1981),
129. CHANTEREAU, H.R., 2-(2-thenoylamino)-5-nitrothiazole, *Fr. M715 Patent* (1961). C. A., 59, 7533 (1963).
130. BIOINDUSTRIA S.p.A Antimycotic and trichomonacidal thiophene derivatives, *Fr. Demande Patent* 2,255,063 (1975). C. A., 84, 89986 (1976).
131. GYMER, G. E., Antimycotic imidazole derivative, *Belg. Patent* 841,309; *idem*, *U.S. Patent* 4,062,966 (1976, 1977 both to Pfizer).
132. BOSCHETTI, E., Tioclomarol prepn., *S. Afr. Patent Appl.*, 67 07,267 corresp to *U.S. Patent* 3,574,234 (1968, 1971 both to Lipha).
133. SECK, K., Dimethenamid synthesis, *Brit. Patent Appl.*, 2,114,566 (1983).

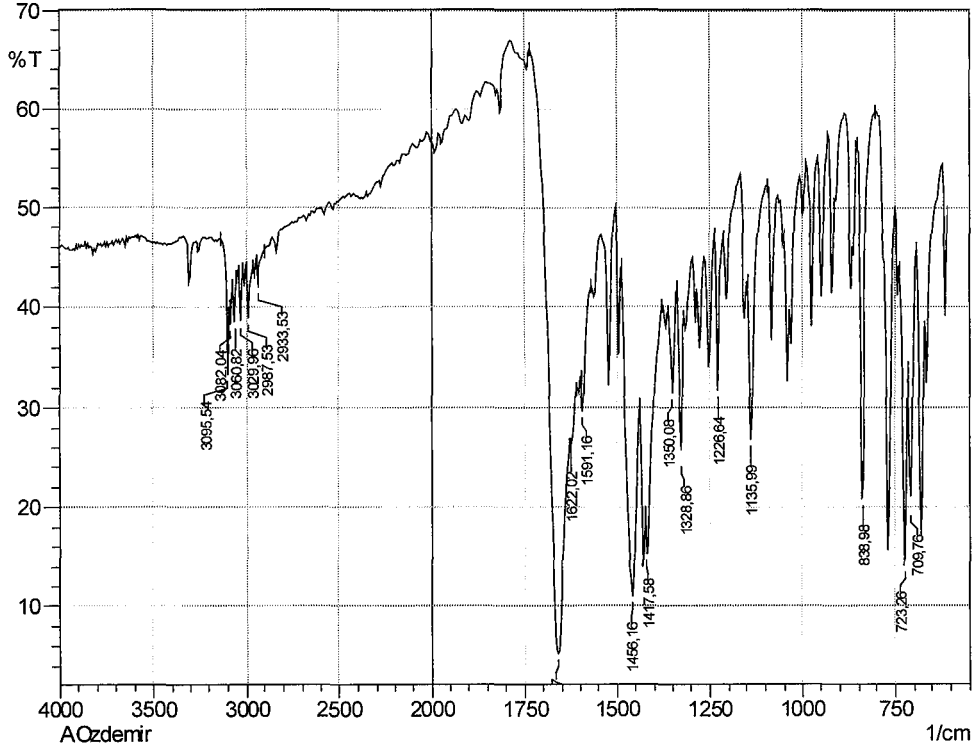
134. ROBERTSON, Duloxetine synthesis, *Eur. Patent Appl.*, 273,658 (1988).
135. GODFROID, J., THUILLIER, J., Ticrynafen Prepn., *Ger. Patent*, 2,048,372
corresp to *U.S. Patent*, 3,758,506 (1971, 1973 both to C.E.R.P.H.A.).
136. DAWEY, W. and TIVEY, D., J., Chalcones and related compounds. IV.
Addition of hydrogen cyanide to chalcones. *J. Chem., Soc.*, **80**, 1230-1236
(1958). *C. A.*, 51, 10450h (1957).
137. KABLI, R. A., KHALAF, A. A., ZIMAITY, M. T., KHALIL, A. M.,
KADDAH, A. M., & AL-RIFAIE, H. A., Synthesis of a new series of furyl
and thienyl substituted pyrazolines starting with furyl and thienyl chalcones,
Journal of Indian Chemical Society, **68 (11)**, 47-51 (1991).
138. SEVERI, F., BENVENUTI, S, COSTANTINO, L., VAMPA, G.,
MELEGARI, M., ANTOLINI, L., Synthesis and activity of a new series of
chalcones as aldose reductase inhibitors, *European Journal of Medicinal
Chemistry*, **33**, 859-866 (1998).
139. HANSON, G.A., Thienyl analogs of chalcones and their reaction with
acetoacetic ester, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **67**, 712-716 (1958). *C. A.*, 53,
17995 (1959).
140. BUU-HOI, N., XUONG, N.D., Chalcone derivatives of thiophene and their
thiosemicarbazones, *Bull. Soc. Chim. France*, 1646-1650 (1956). *C. A.*, 51,
12064 (1957).
141. KHALAF, A.A, EL-SHAFEI, A.K., EL-SAYED, A.M., Synthesis of some
new bicyclic pyrazoline derivatives, *J. Heterocyclic Chemistry*, **19**, 609-612
(1982).

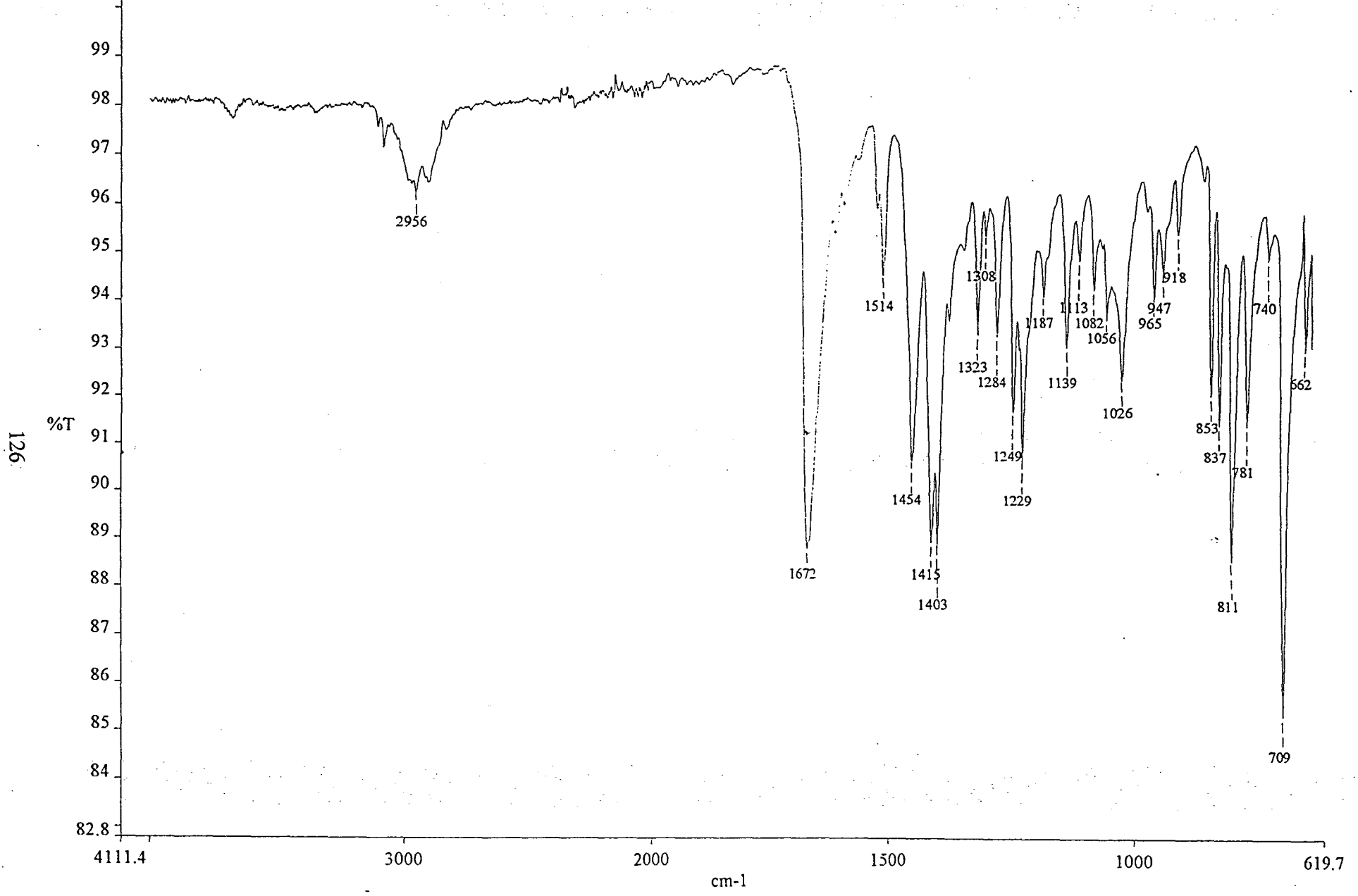
142. KHALAF, A. A., KABLI, R. A., ZIMAITY, M. T., KHALIL, A. M., KADDAH, A. M., AL-RIFAIE, H. A., N-Derivatisation of some 3-(2-furyl)- and 3-(2-thienyl)-5-aryl-2-pyrazolines, *Indian Journal of Chemistry*, **32B** (11), 1125-1129 (1993).
143. BEŞE, M., Mikrobiyolojide kullanılan Antibiyotik Duyarlılık ve Deneme Yöntemleri, Kardeşler Basımevi, İstanbul (1989).
144. VANDEN BERGE, D.A., VLIETINCK, A.J., Screening Methods for Antimicrobial and Antiviral Agents from Higher Plants, *Methods in Plant Biochemistry*, (Eds: HARBORNE, J.B., DEY, P.M.) Academic Press, London, England, 37-53 (1991).
145. KONEMAN, E.W., ALLEN, S.D., JANDA, W.M., SCHRECKENBERGERVE P.C. ve WINN W.C., *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, Lippincott-Raven Pub., Philadelphia, USA, 785-856 (1997).
146. ELOF, J.N., A Sensitive quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bacteria, *Planta Med.*, **64**, 711-713 (1998).
147. COWAN, M.M., Plant products as antimicrobial agents, *Clin. Microbiol. Rev.*, **12**, 564-582 (1999).
148. DORMAN, H.J.D. ve DEANS, S.G., Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils, *J. Appl. Microbiol.*, **88**, 308-316 (2000).
149. HADACEK, F. ve GREGER, H., Testing of antifungal natural products: methodologies, comparability of results and assay choice, *Phytochem. Anal.*, **11**, 137-147 (2000).

150. LI, J., J., "Name Reactions-A collection of detailed reaction mechanisms", Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, **II.Edition**, 73-75 (2003).
151. ELBA, M. E., DARWISH, A. I., MAMADA, N. M., Synthesis of novel pyrazoline derivatives. I. reaction of erythro-2,3-dibromoketones with semi- and thiosemicarbazides, *Journal of Indian Chemical Society*, **74**, 202-205 (1997).
152. BALCI, M., "Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi", Metu Press, I. Baskı, Ankara, 191-194 (2000).
153. LAMBERT, J.B., SHURVELL, H.F., LIGHTNER, D.A., COOKS, R.G., "Organic Structural Spectroscopy" Prentice-Itall.Inc. New Jersey, 152-250, (1998).
154. VIJAYABASKAR, V., PERUMAL, S., SELVERAJ, S., LYCKA, A., MURUGAN, R., BALASUBRAMANIAN, M., Synthesis and multinuclear NMR study of (E)-s-trans-1-acetyl-5-aryl-3-styryl-2-pyrazolines, *Magnetic Resonance In Chemistry*, **37**, 133-139 (1999).

EKLER

Ek 1. Bileşik A-1'e ait IR spektrumu

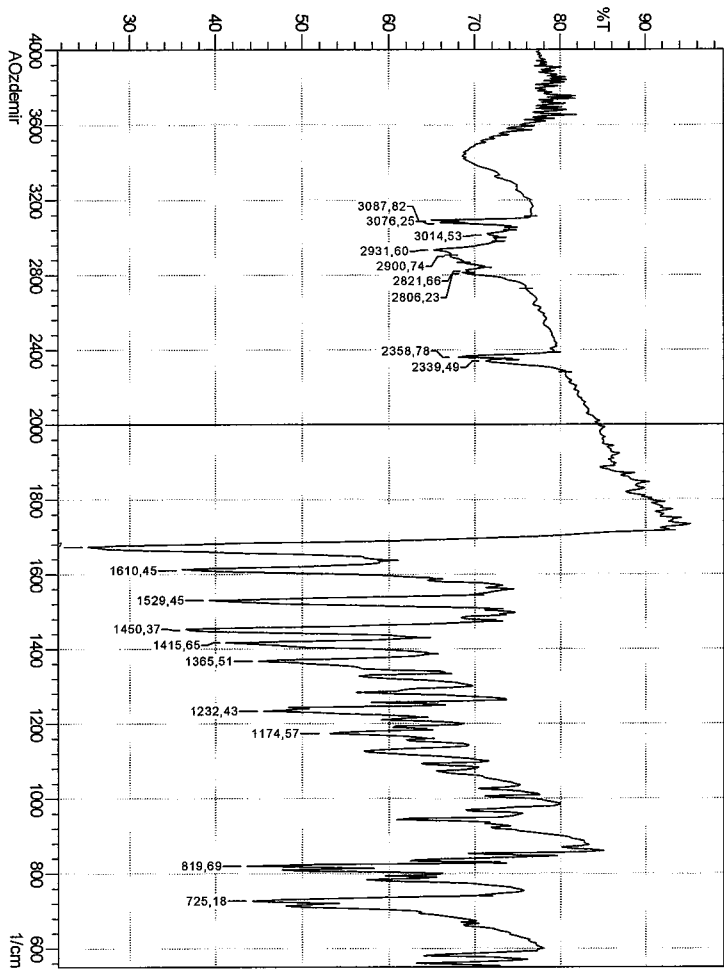




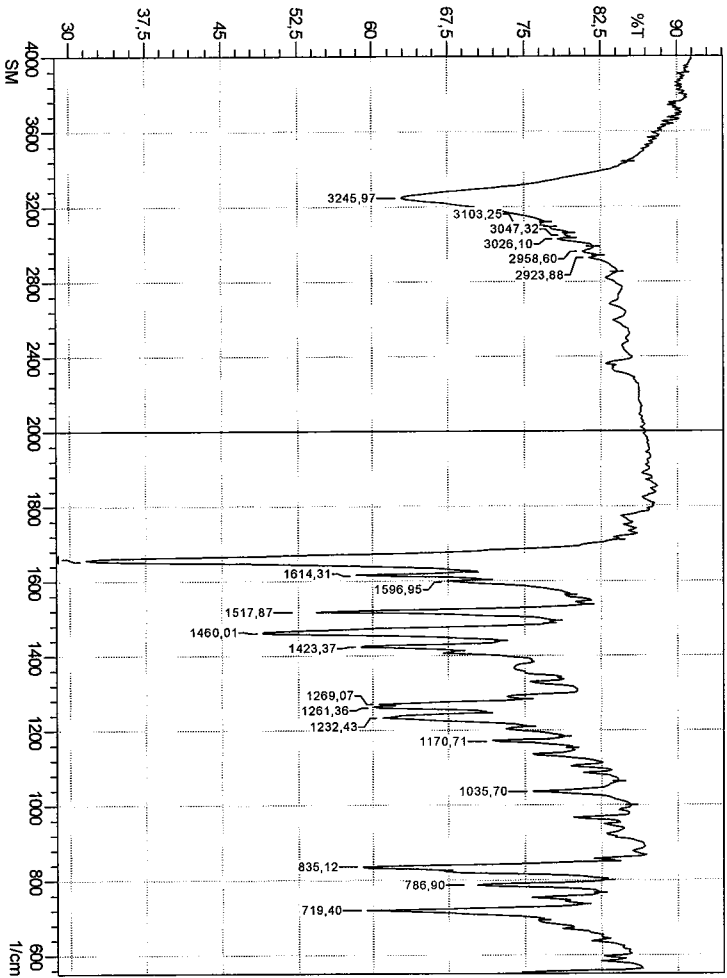
c:\pel_data\spectra\chevalet\zgu81.sp

EK 2. Bileşik A-2'ye ait IR spektrumu

EK 3. Bileşik A-3'e ait IR spektrumu

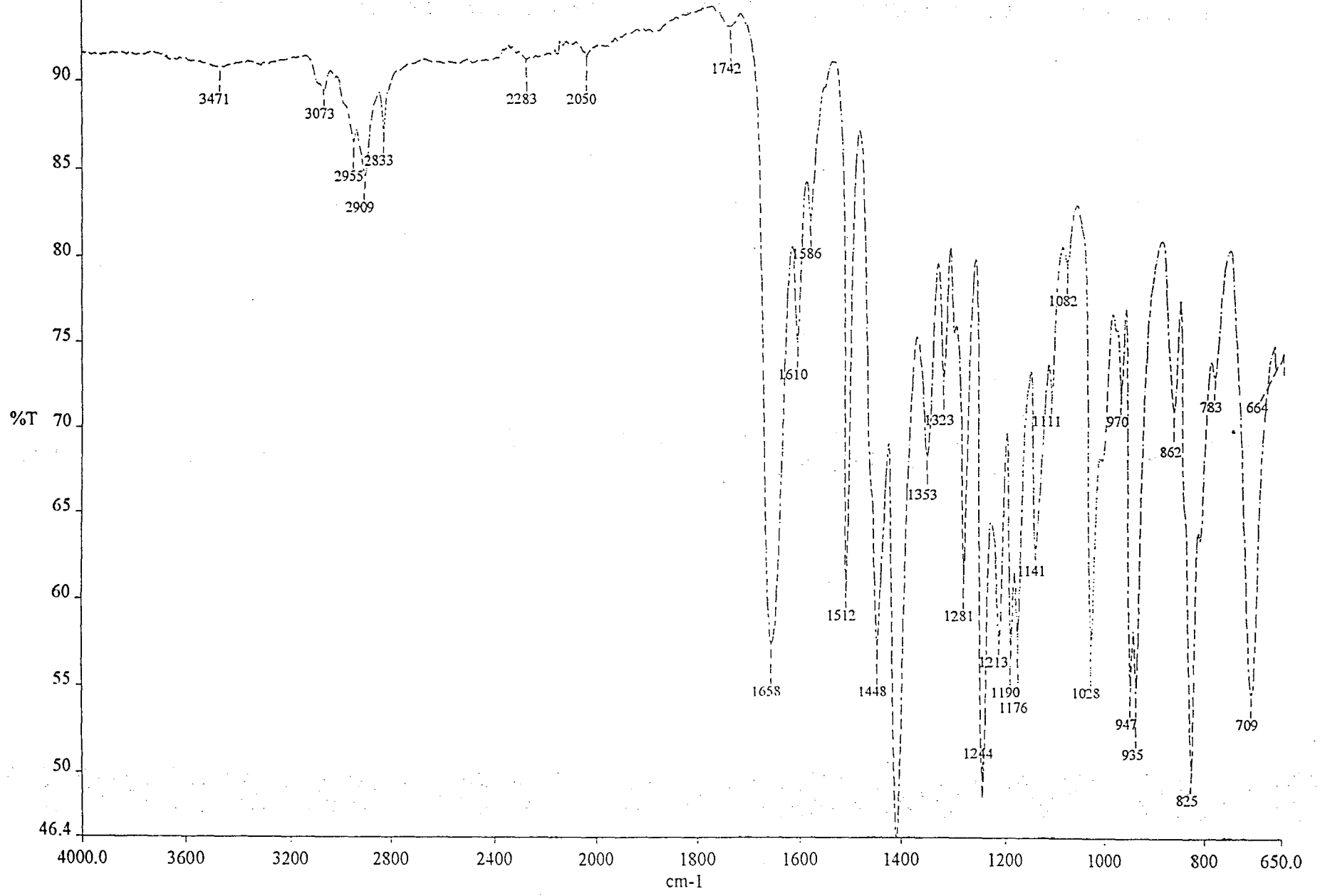


EK 4. Bileşik A-4'e ait IR spektrumu



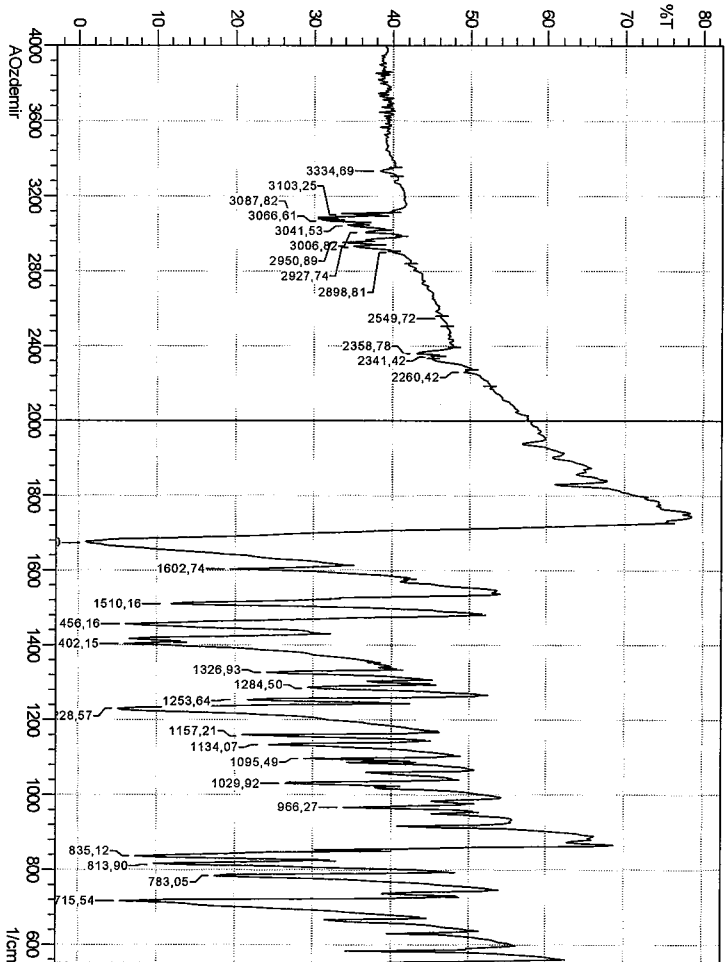
EK 5. Bileşik A-5'e ait IR spektrumu

128

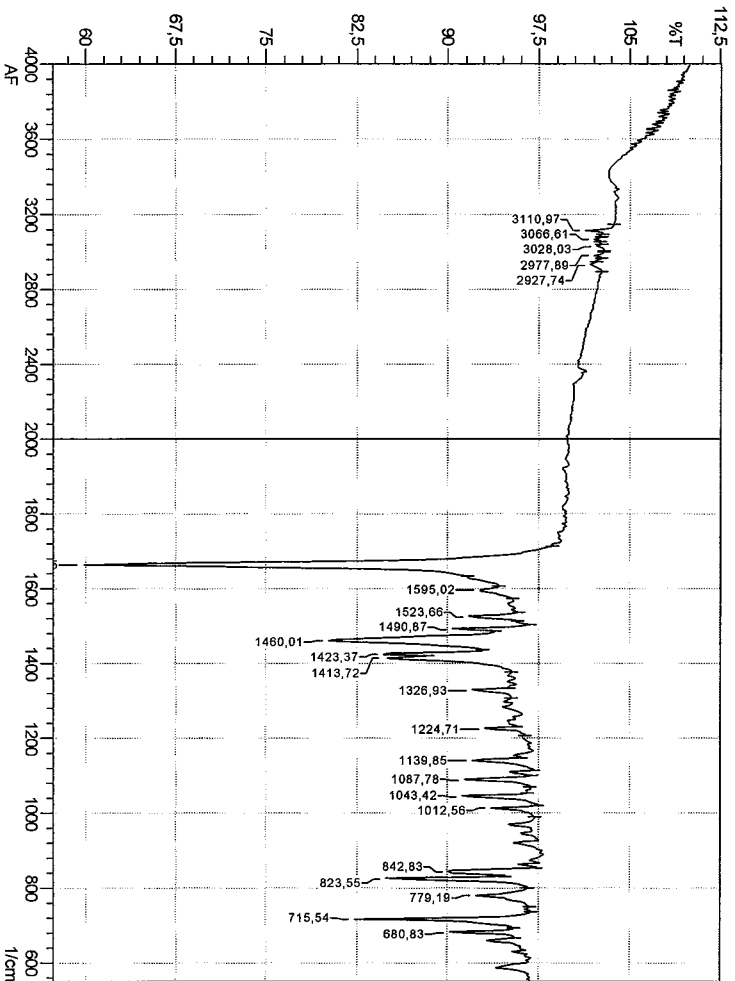


c:\pel_data\spectra\chevalet\zgu80.sp

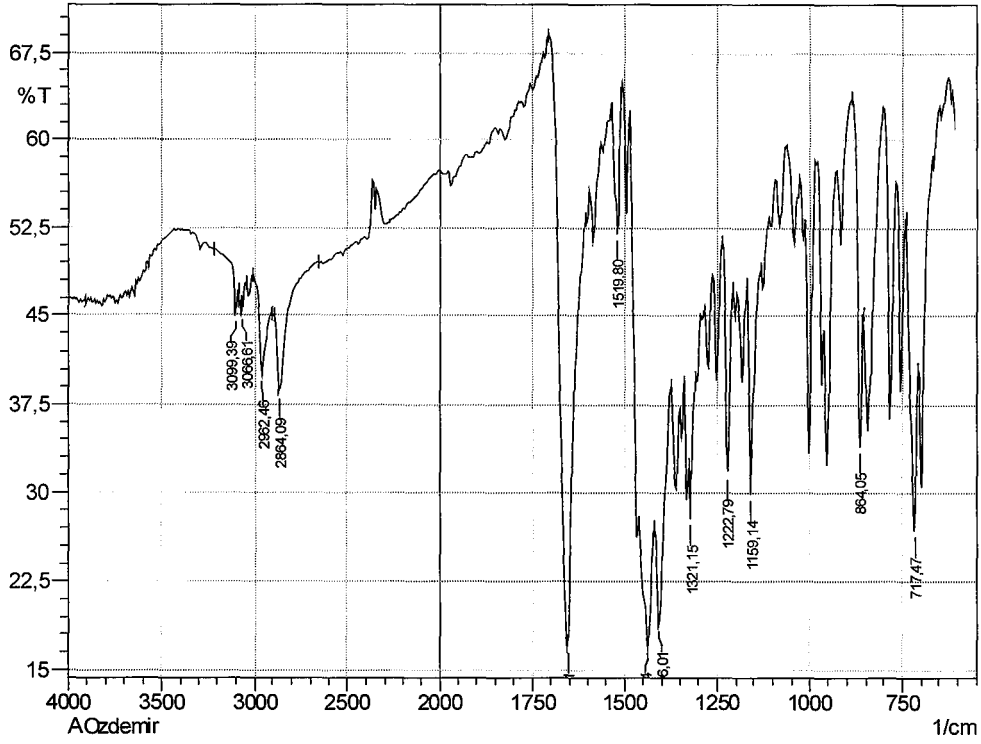
Ek 6. Bileşik A-6'ya ait IR spektrumu



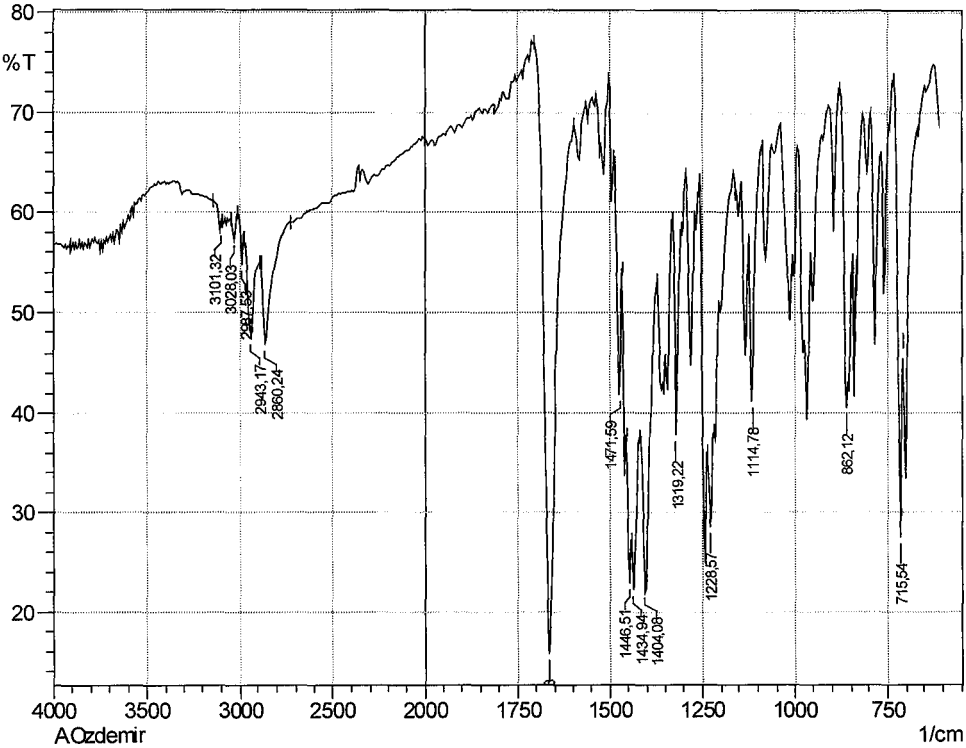
Ek 7. Bileşik A-7'ye ait IR spektrumu



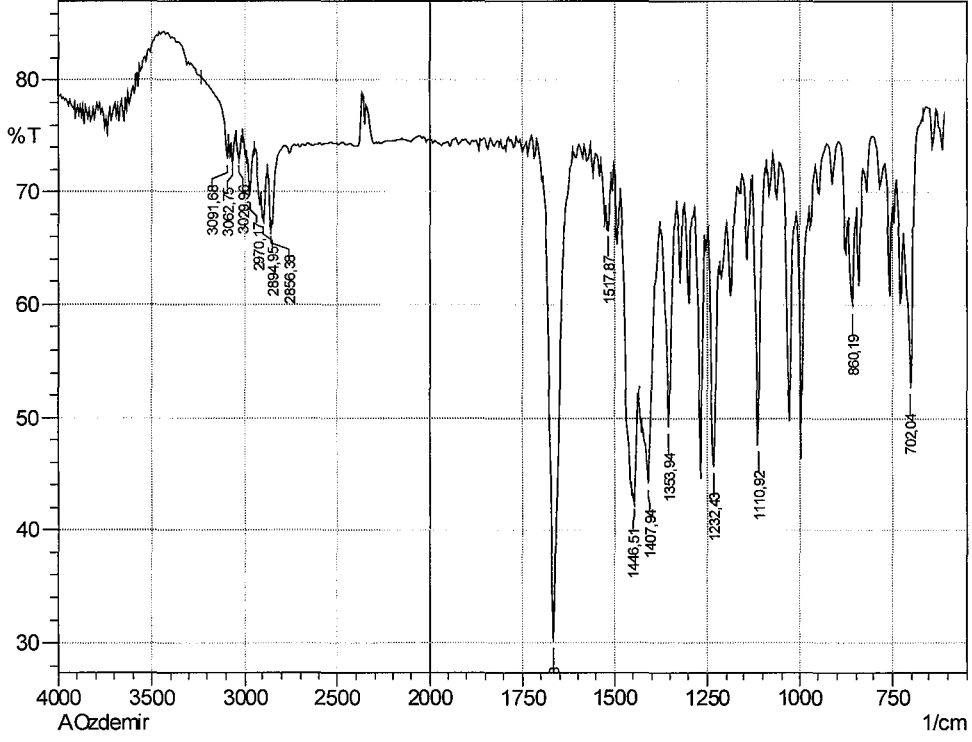
Ek 8. Bileşik B-1'e ait IR spektrumu



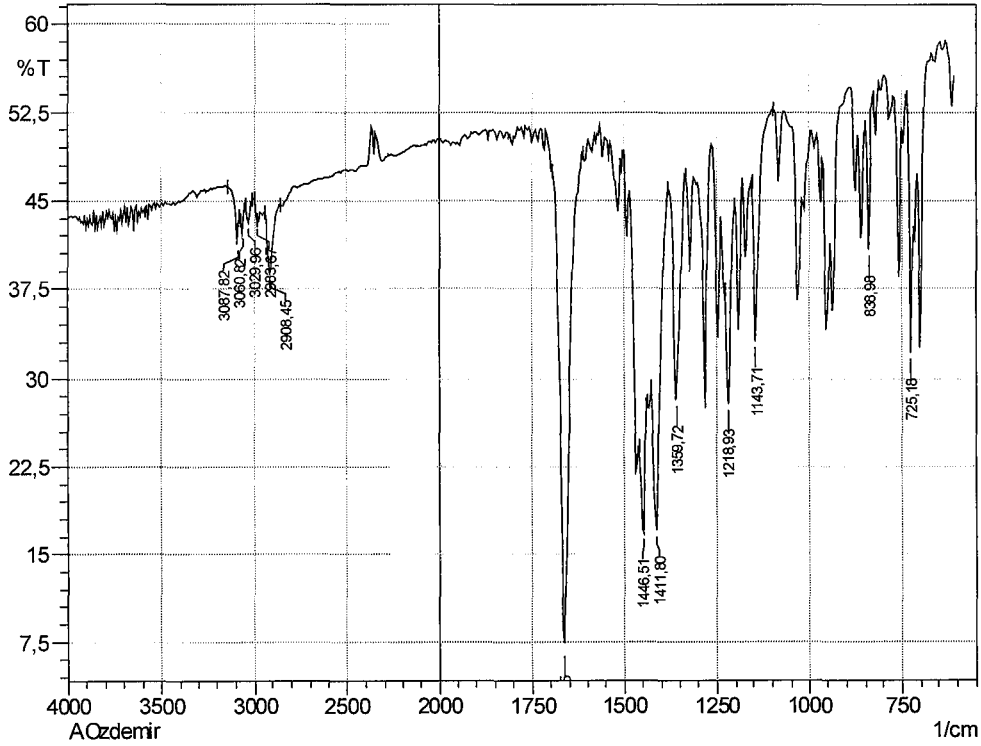
Ek 9. Bileşik B-2'ye ait IR spektrumu



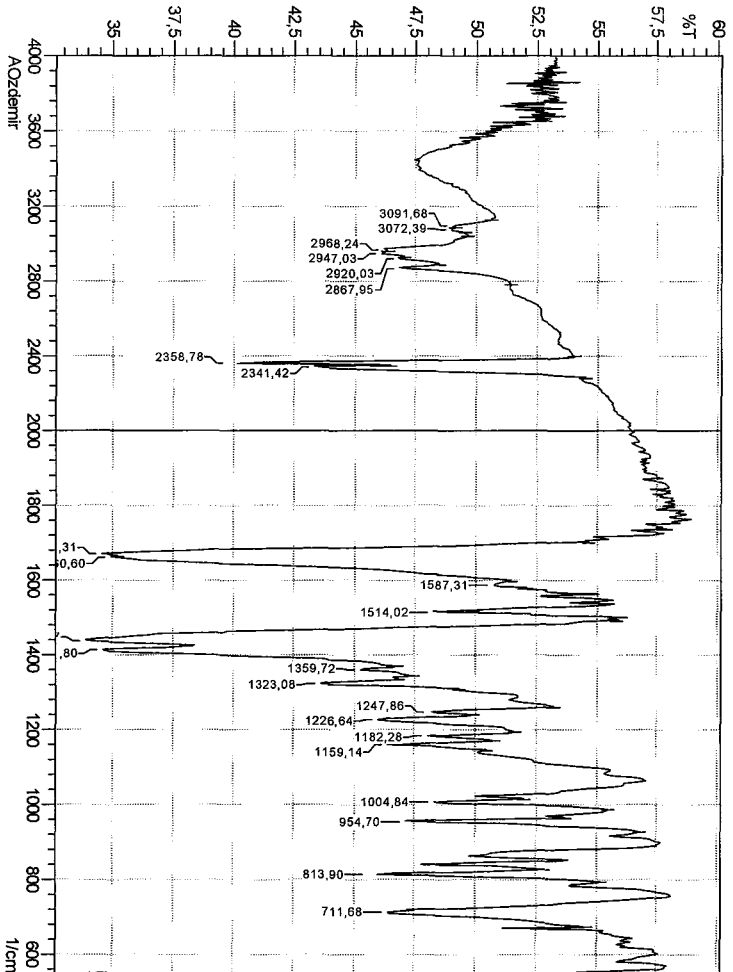
Ek 10. Bileşik B-3'e ait IR spektrumu



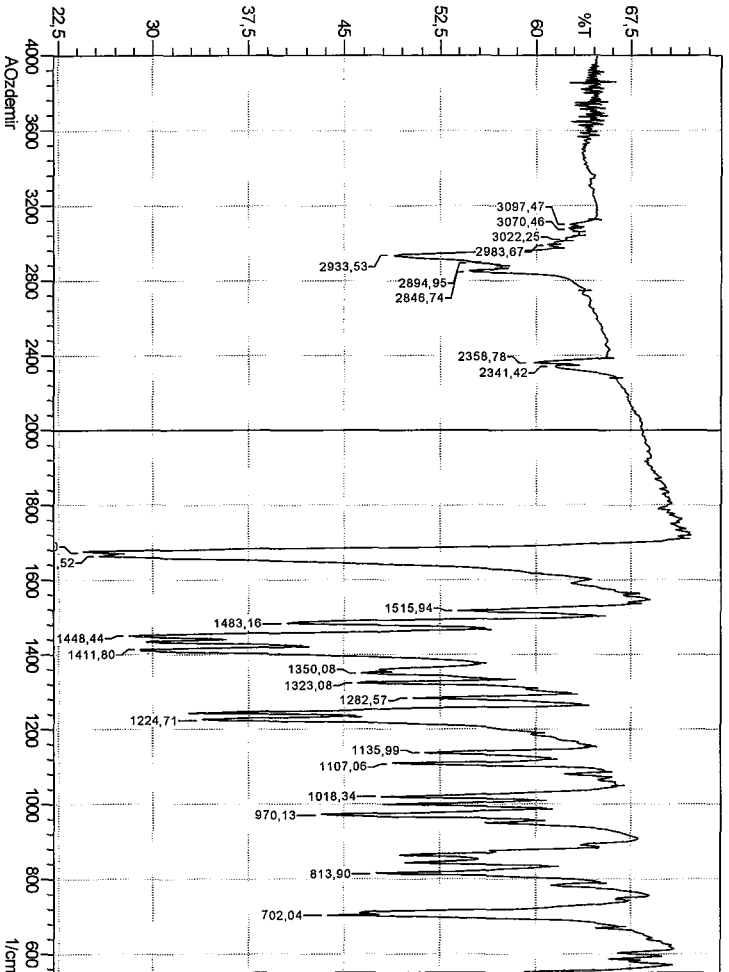
Ek 11. Bileşik B-4'e ait IR spektrumu

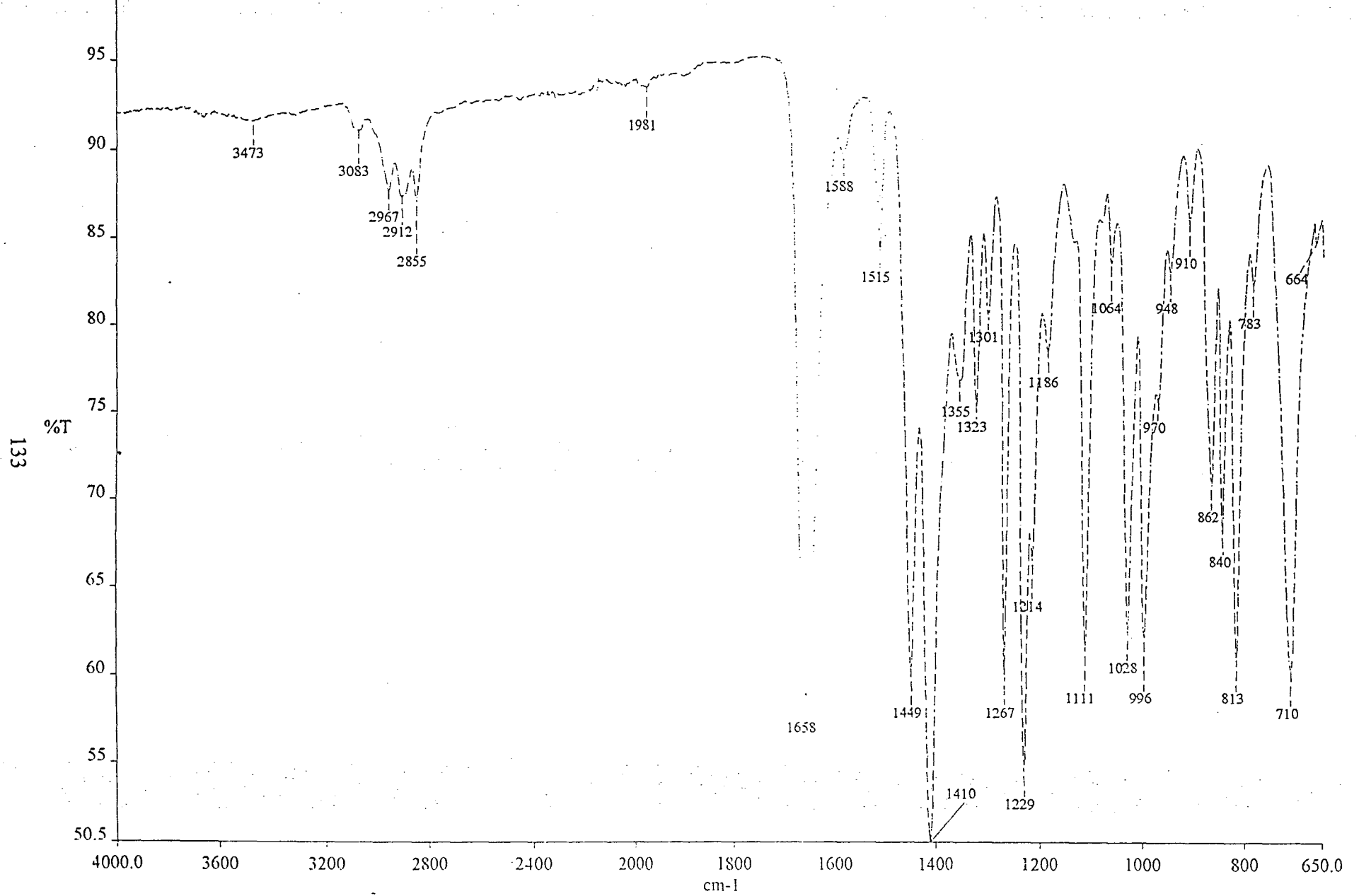


Ek 12. Bileşik B-5'e ait IR spektrumu



Ek 13. Bileşik B-6'ya ait IR spektrumu

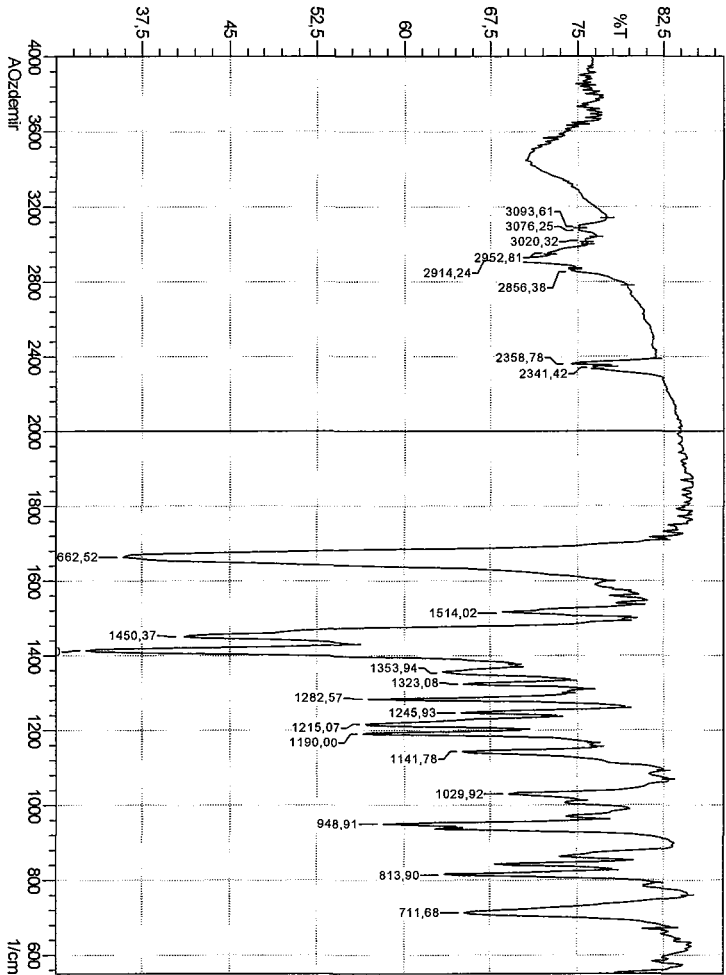




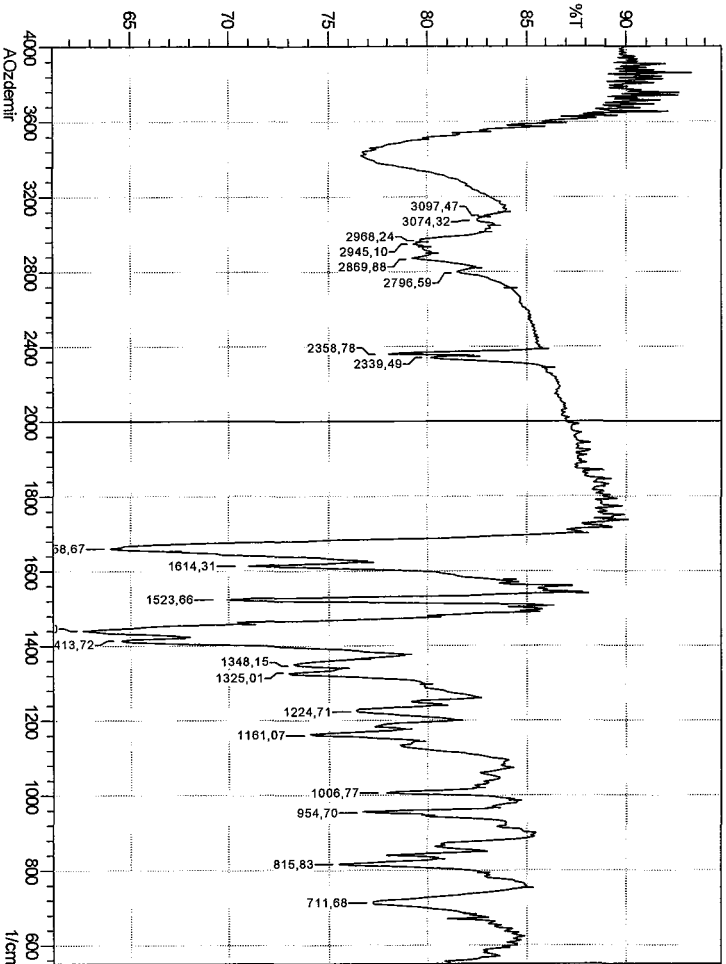
c:\pel_data\spectra\chevalet\zgu84.sp

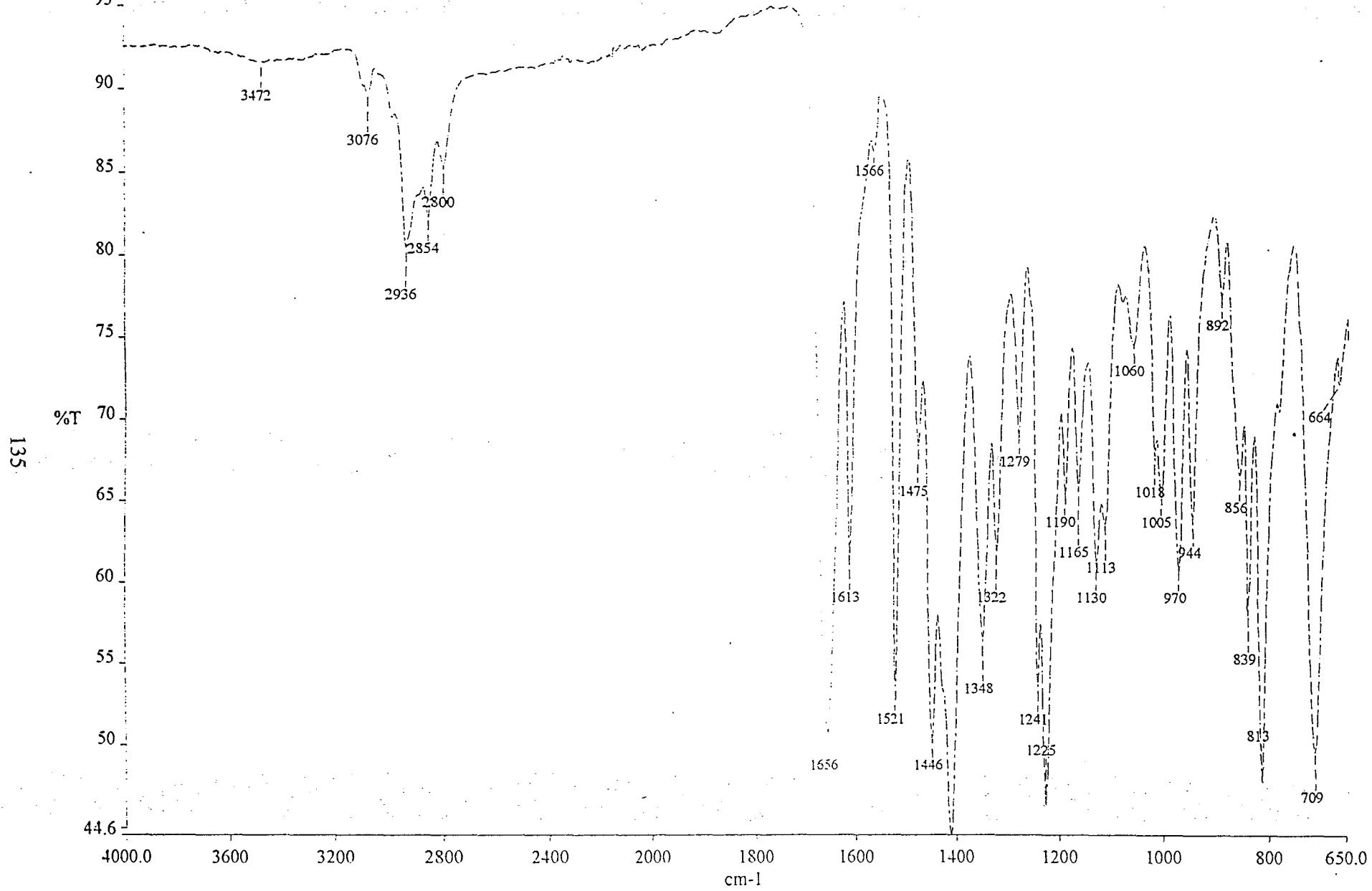
Ek 14. Bileşik B-7'ye ait IR spektrumu

Ek 15. Bileşik B-8'e ait IR spektrumu



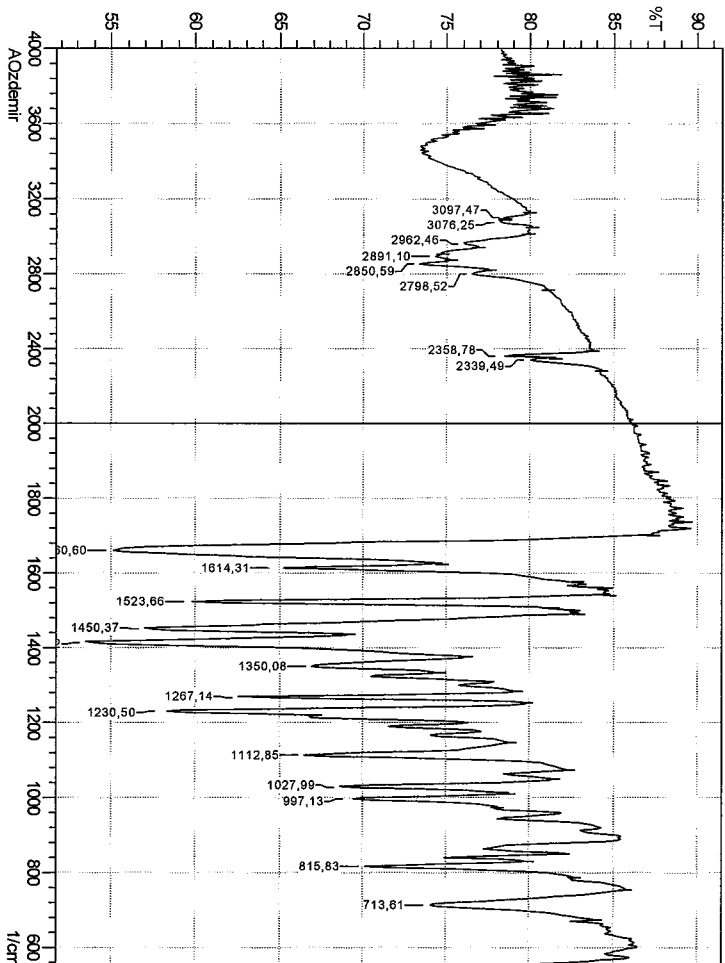
Ek 16. Bileşik B-9'a ait IR spektrumu



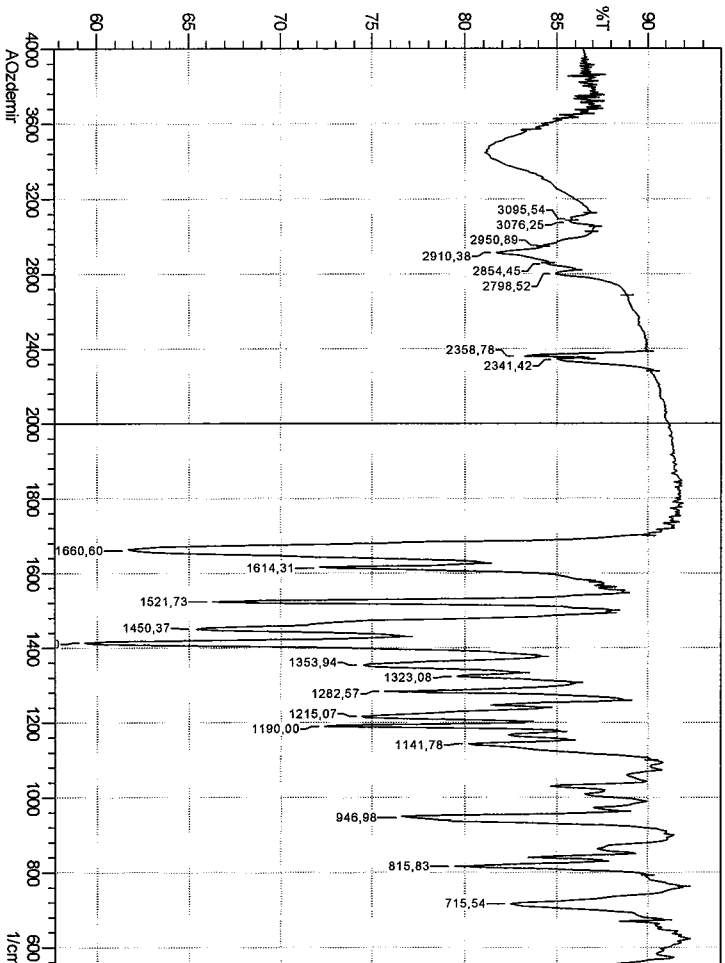


c:\pel_data\spectra\chevalet\zgu72.sp

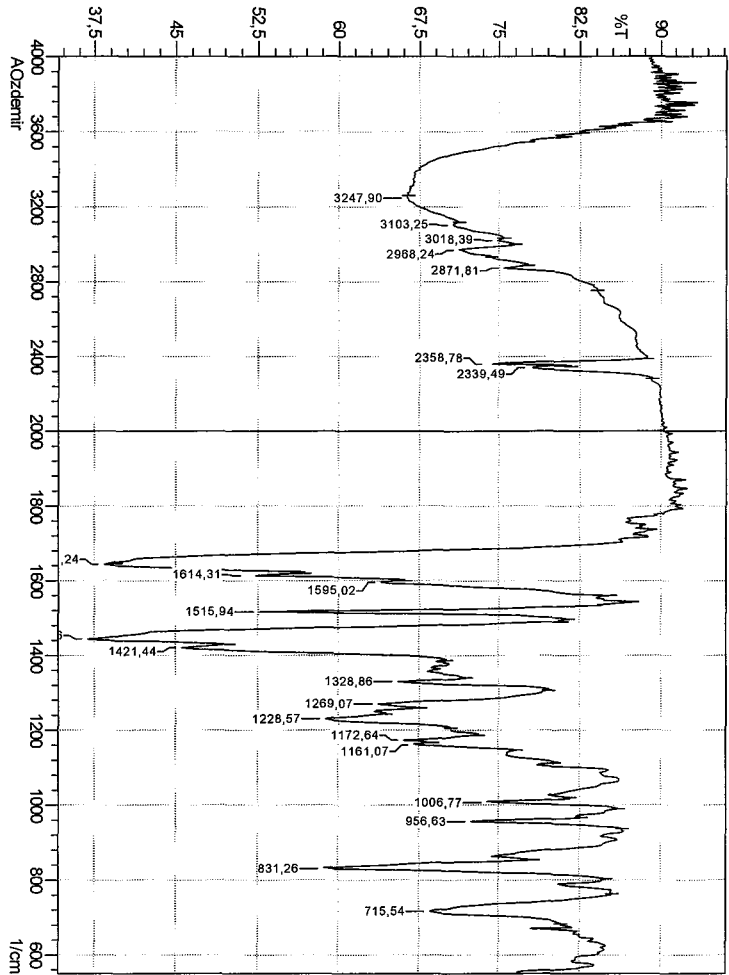
Ek 18. Bileşik B-11'e ait IR spektrumu



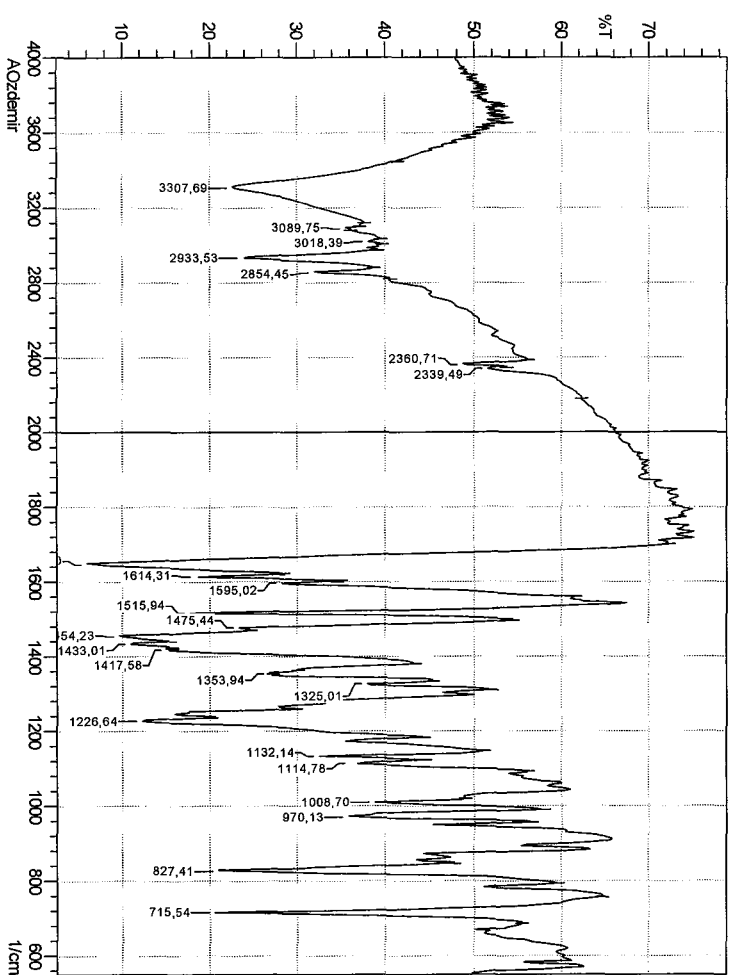
Ek 19. Bileşik B-12'ye ait IR spektrumu



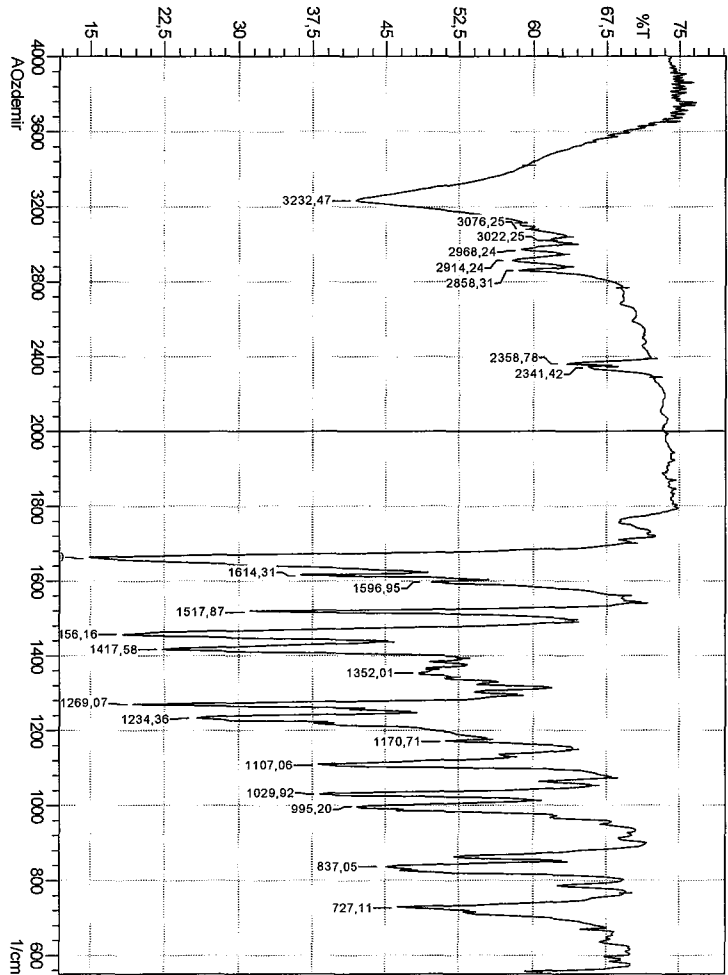
EK 20. Bileşik B-13'e ait IR spektrumu



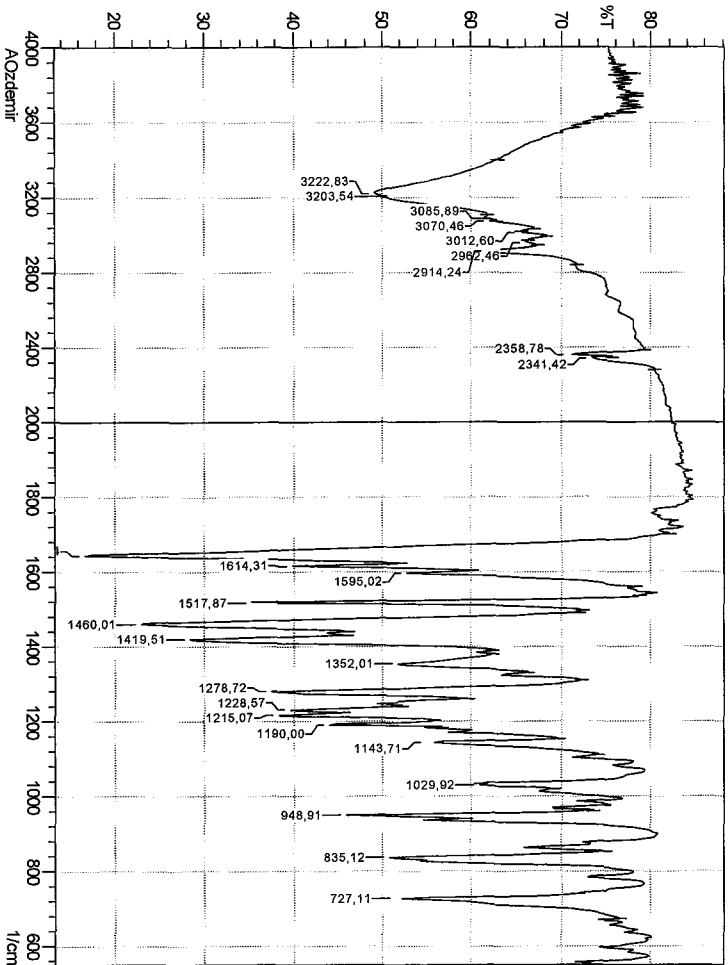
EK 21. Bileşik B-14'e ait IR spektrumu



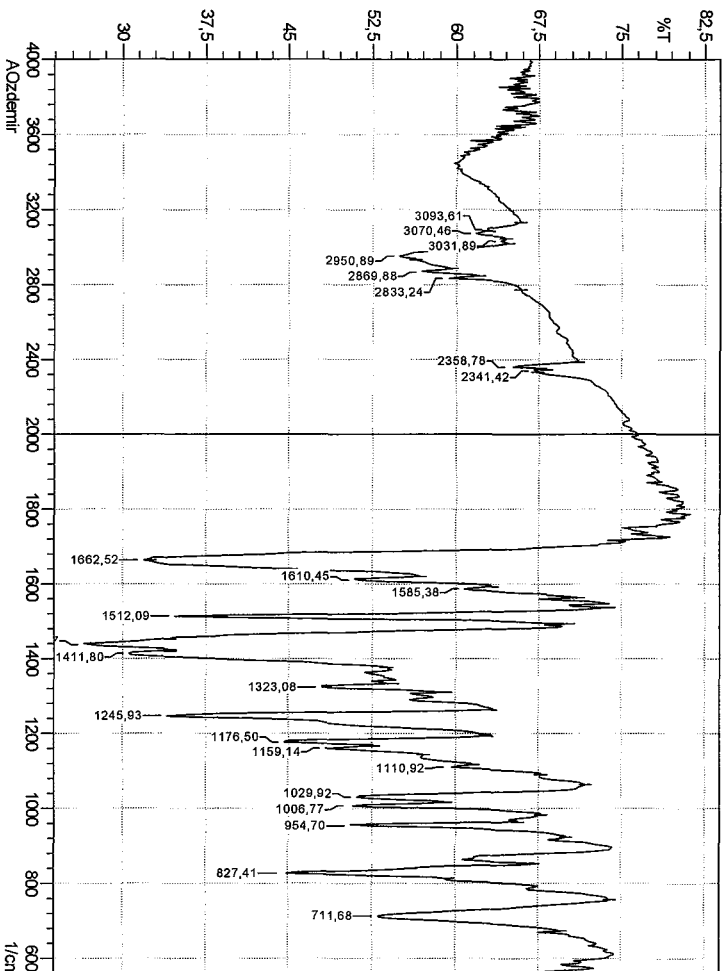
EK 22. Bileşik B-15'e ait IR spektrumu



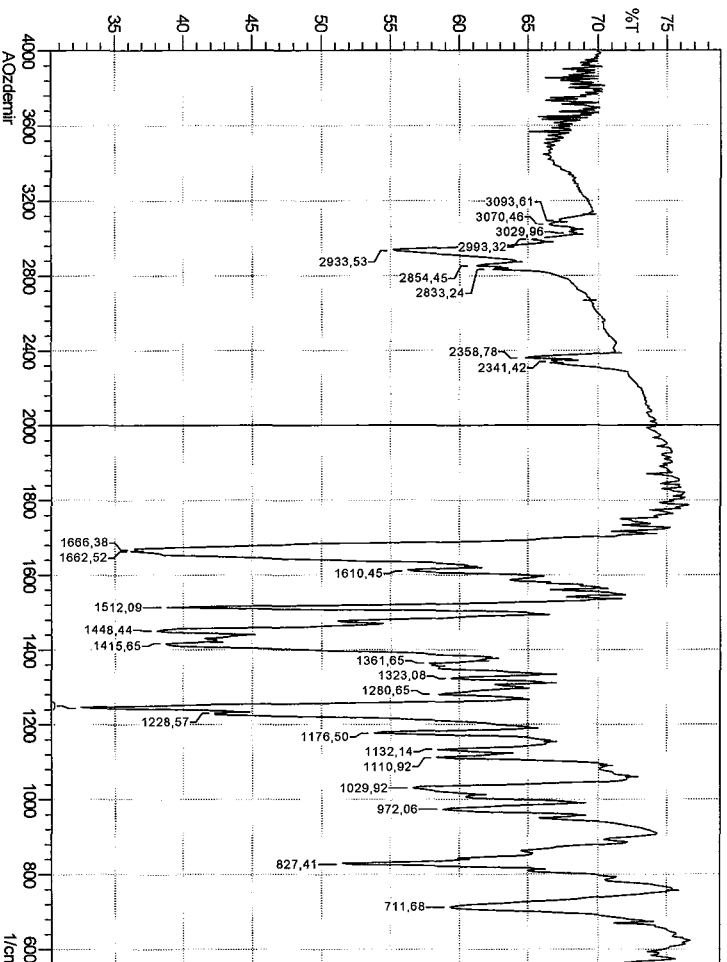
EK 23. Bileşik B-16'ya ait IR spektrumu



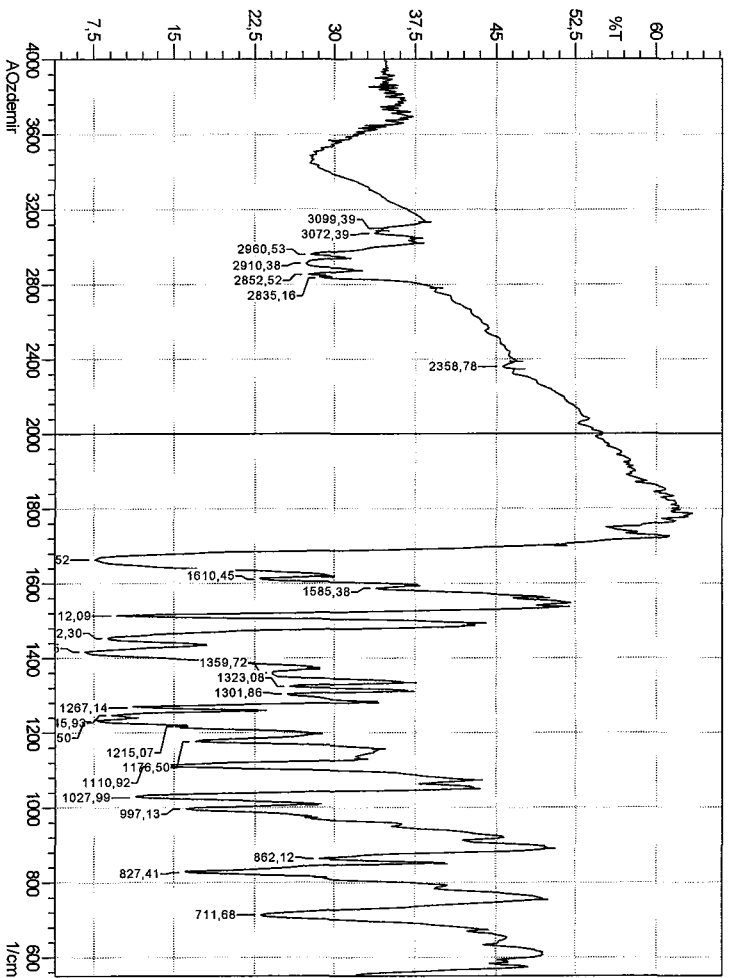
Ek 24. Bileşik B-17'ye ait IR spektrumu

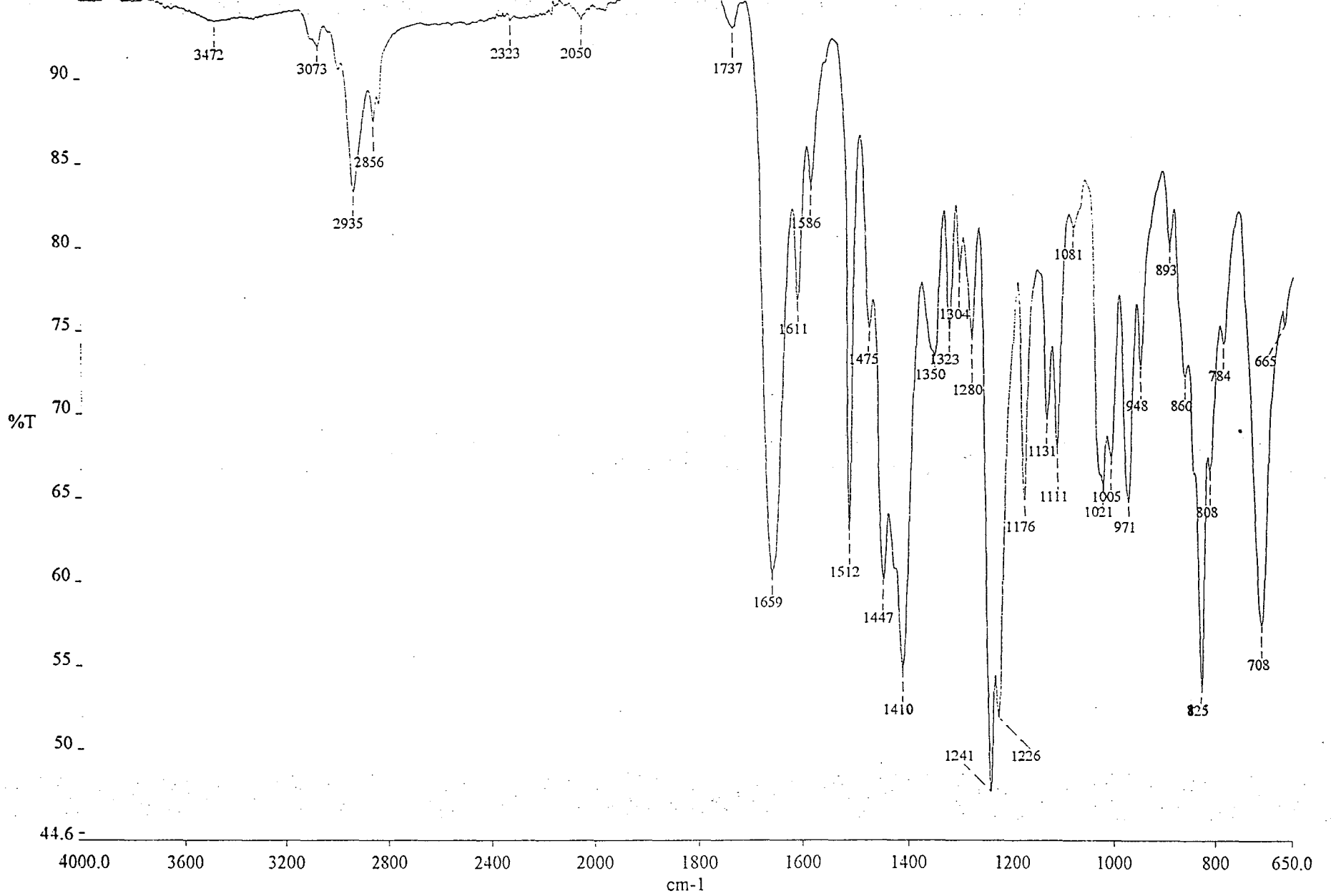


Ek 25. Bileşik B-18'e ait IR spektrumu



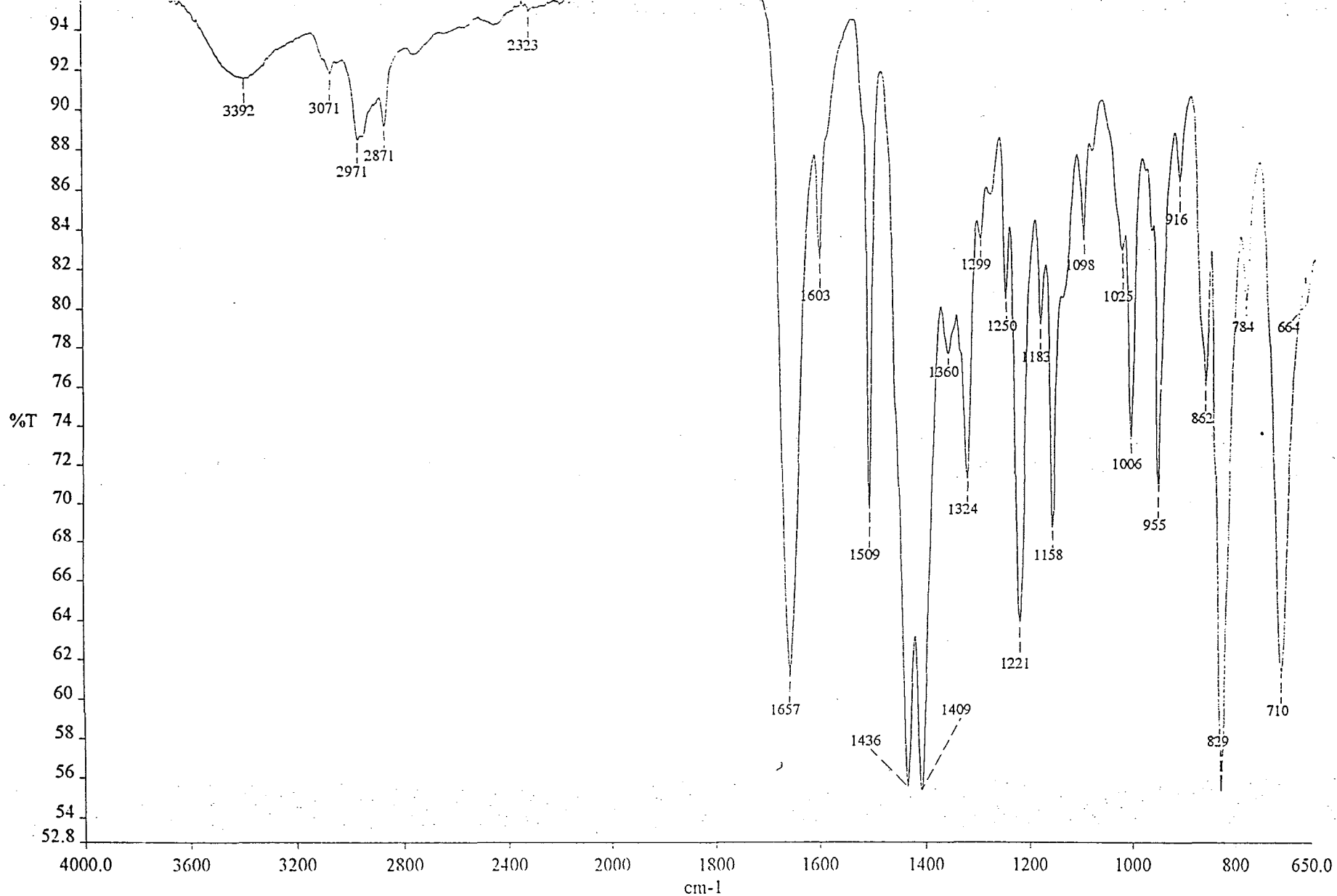
Ek 26. Bileşik B-19'a ait IR spektrumu





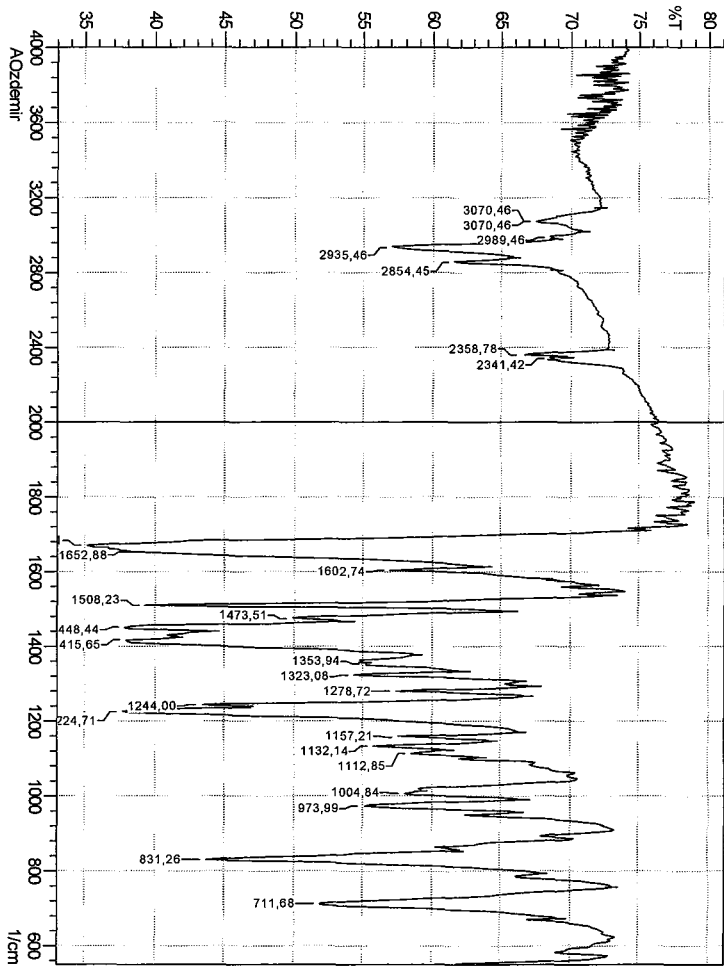
c:\pel_data\spectra\chevalet\zgu77.sp

142

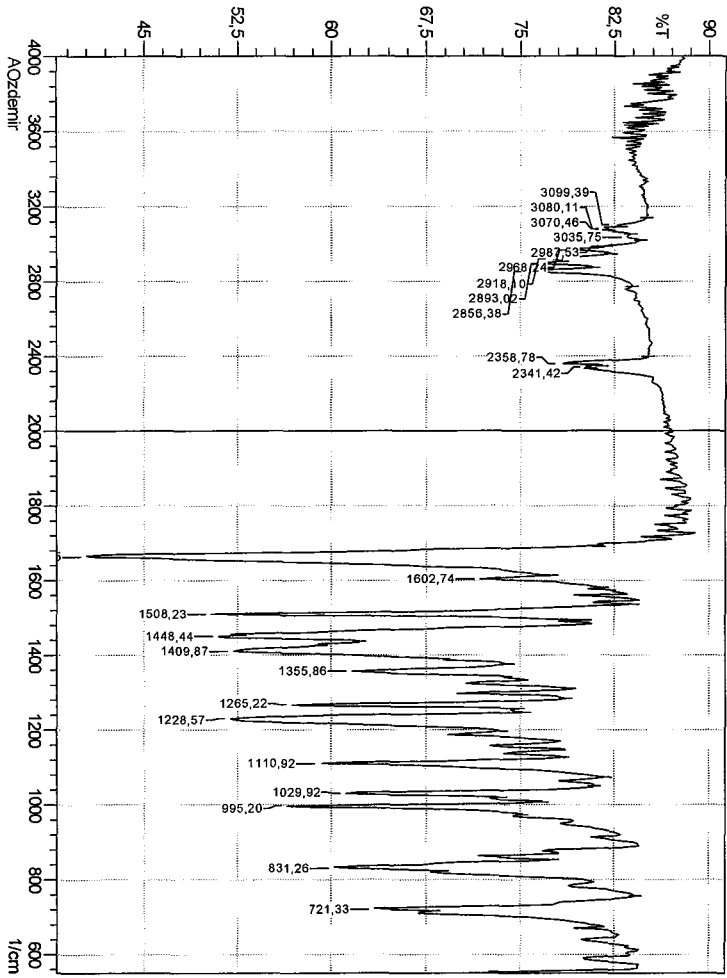


c:\pel_data\spectra\chevalet\zgu67.sp

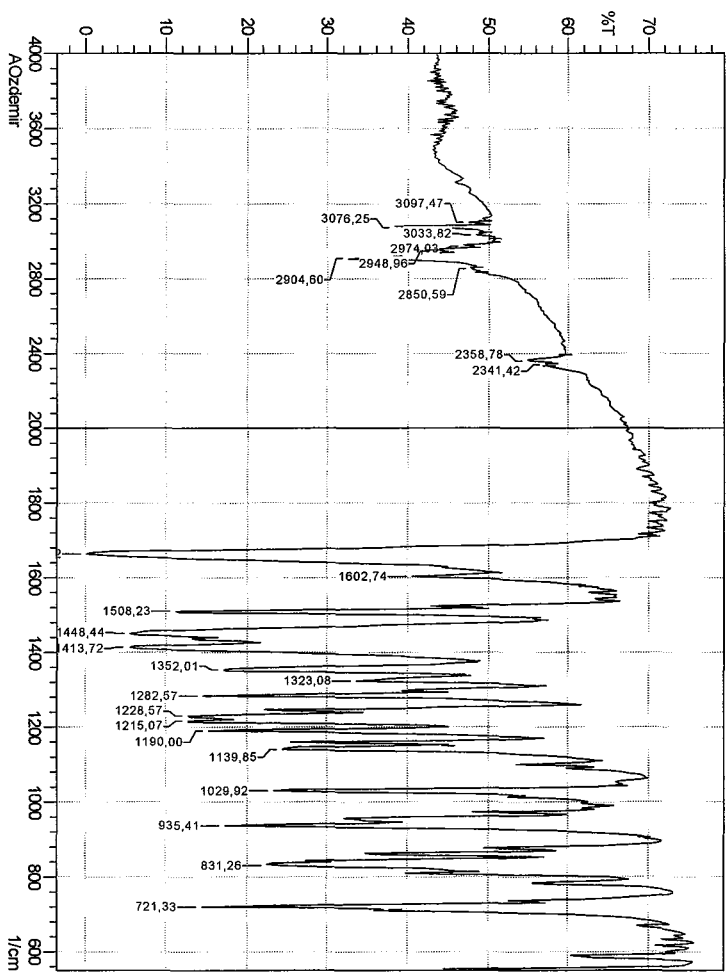
EK 29. Bileşik B-22'ye ait IR spektrumu



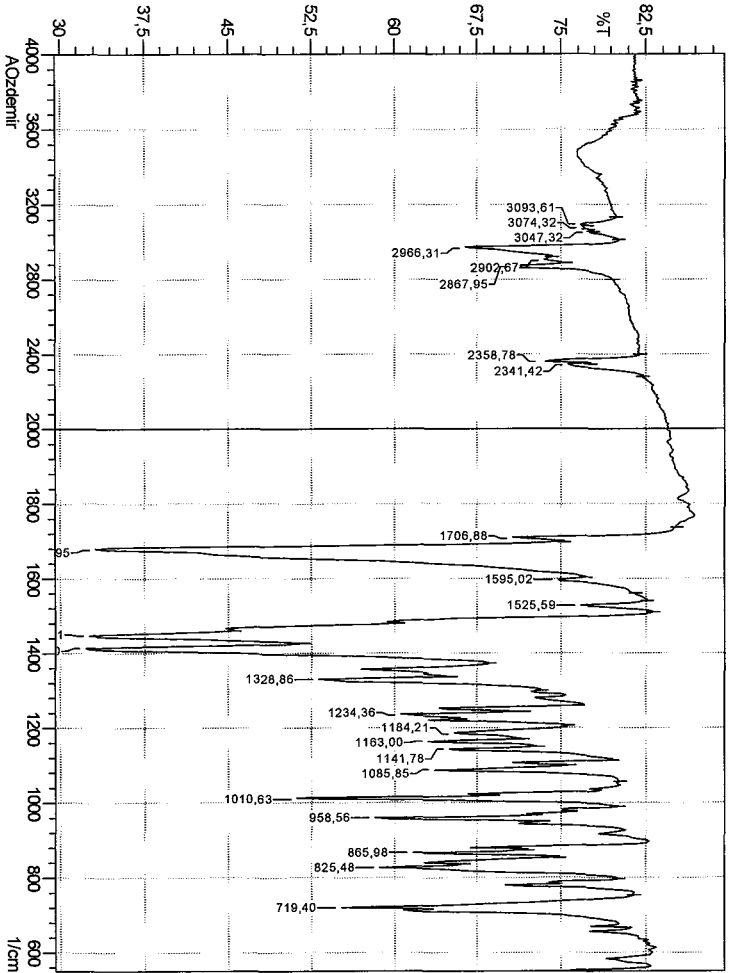
EK 30. Bileşik B-23'e ait IR spektrumu



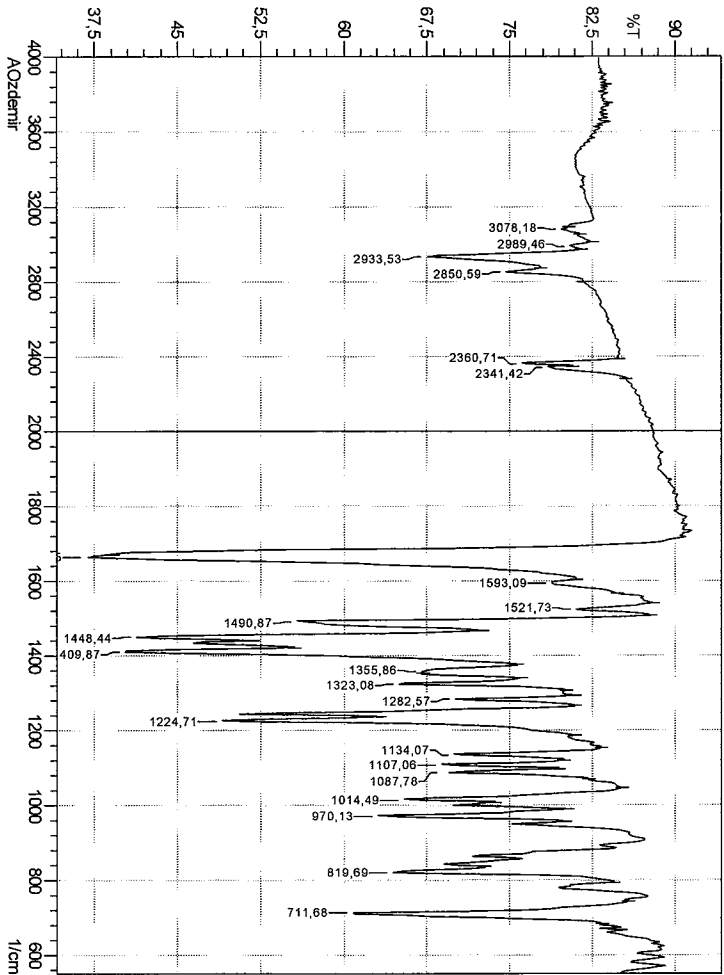
EK 31. Bileşik B-24' e ait IR spektrumu



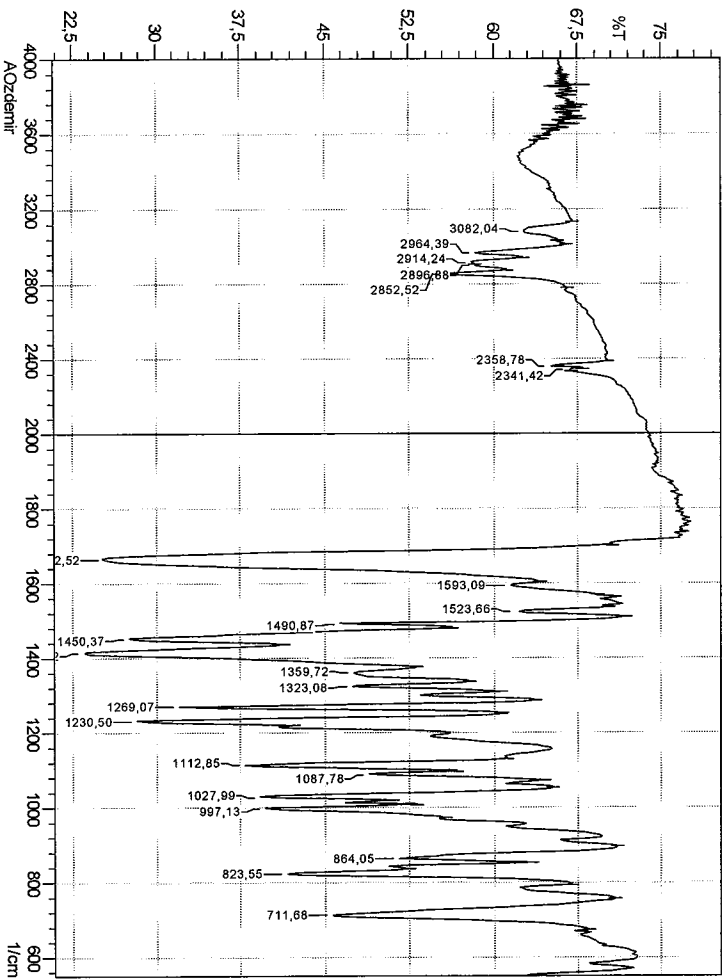
EK 32. Bileşik B-25' e ait IR spektrumu



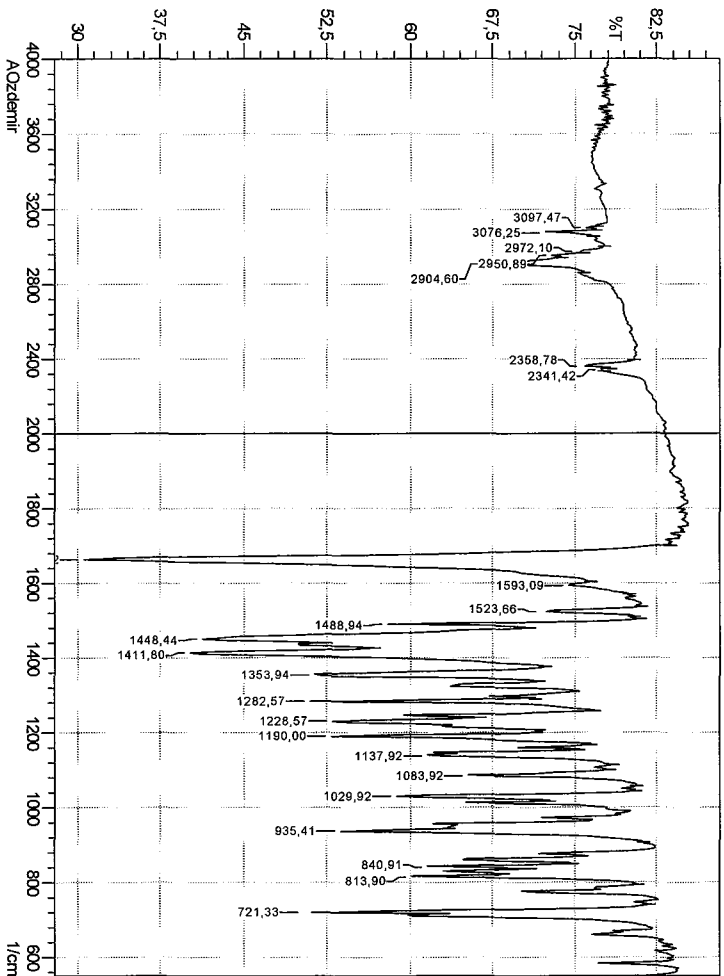
Ek 33. Bileşik B-26'ya ait IR spektrumu



Ek 34. Bileşik B-27'ye ait IR spektrumu



EK 35. Bileşik B-28'e ait IR spektrumu





JI260S.118
 AU PROG:
 X00.AU
 DATE 26-6-3
 TIME 13:49

SF 250.13
 SY 250.0
 O1 5487.57
 SI 32768
 TD 32768
 SW 5000.00
 HZ/PT .30

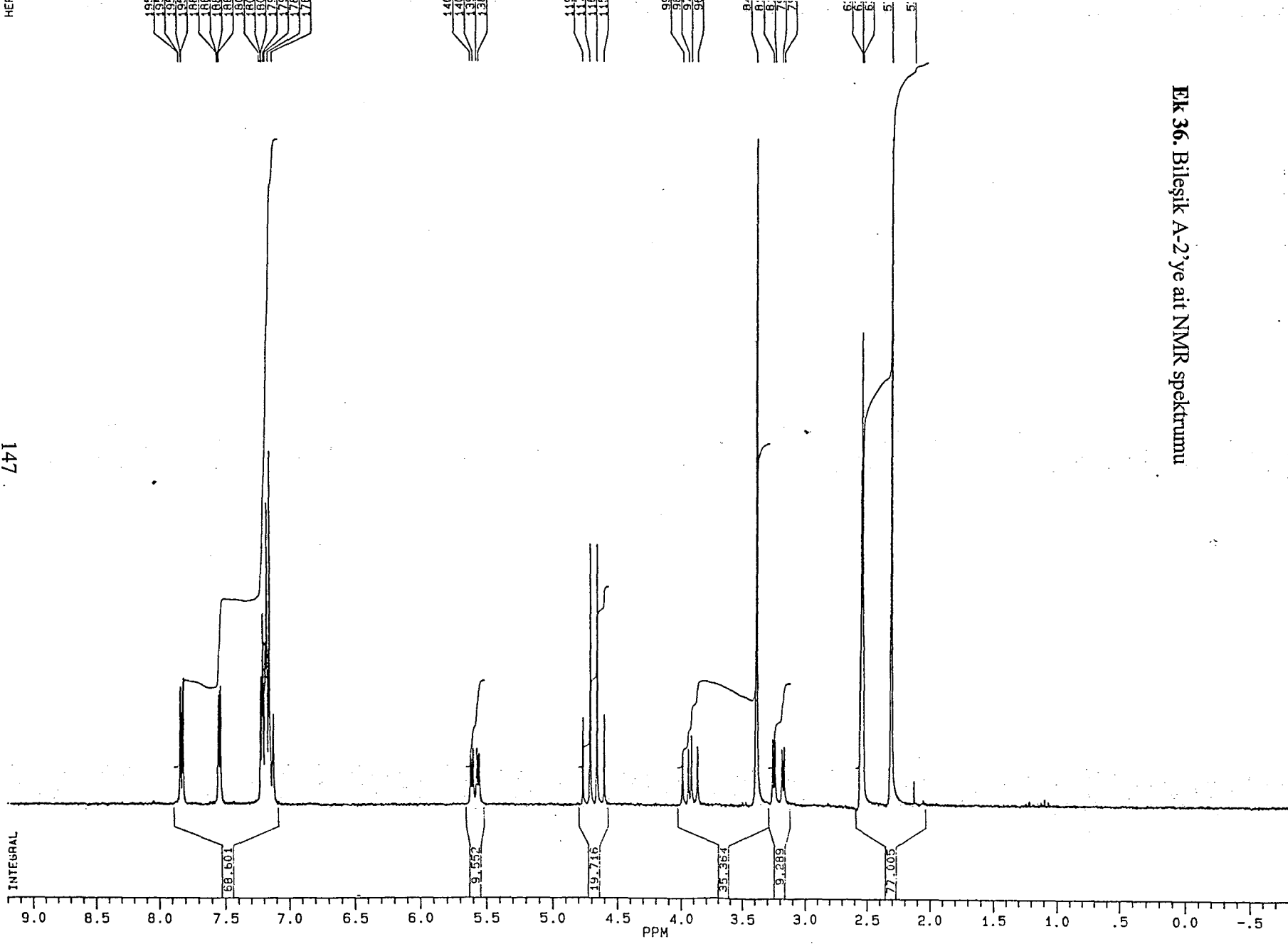
PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 3.27
 RG 160
 NS 64
 TE 297

FW 6300
 O2 2714.49
 DP 63L PO

LB .30
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 18.00
 F1 9.20
 F2 -1.79
 HZ/CM 71.46
 PPM/CM .29
 SR 4027.01

D1 1.00000
 PO 1.60
 RGA
 RD 0.0
 PW 0.0
 DE 125.00
 NS 64
 DS 2

Ek 36. Bileşik A-2'ye ait NMR spektrumu





J12605.120
 AJ PROS:
 X00.AJ
 DATE 26-6-3
 TIME 14:08

SF 250.134
 SY 250.0
 O1 5487.573
 SI 32768
 TD 32768
 SN 5000.000
 H₁/PT 1.305

FX 0.0
 RD 0.0
 AD 3.277
 ES 160
 NS 64
 TE 297

FW 6300
 OZ 2714.493
 DP 63L P0

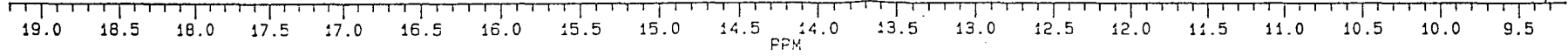
LB 1.300
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 18.00
 F1 19.201
 F2 9.202
 HZ/CM 71.463
 PPM/CM 1.286
 SR 4050.20

D1 1.000000
 P0 1.60
 RGA
 RD 0.0
 PW 0.0
 DE 125.000
 NS 64
 OS 2

Etk 37. Bileşik A-4'e ait NMR spektrumu

INTEGRAL

149



HERT



J12605.113
 AU PROG:
 X00.AU
 DATE 26-6-83
 TIME 13:02

SF 250.13
 SY 250.0
 O1 5487.5
 SI 32768
 TD 32768
 SW 5000.0
 HZ/PT

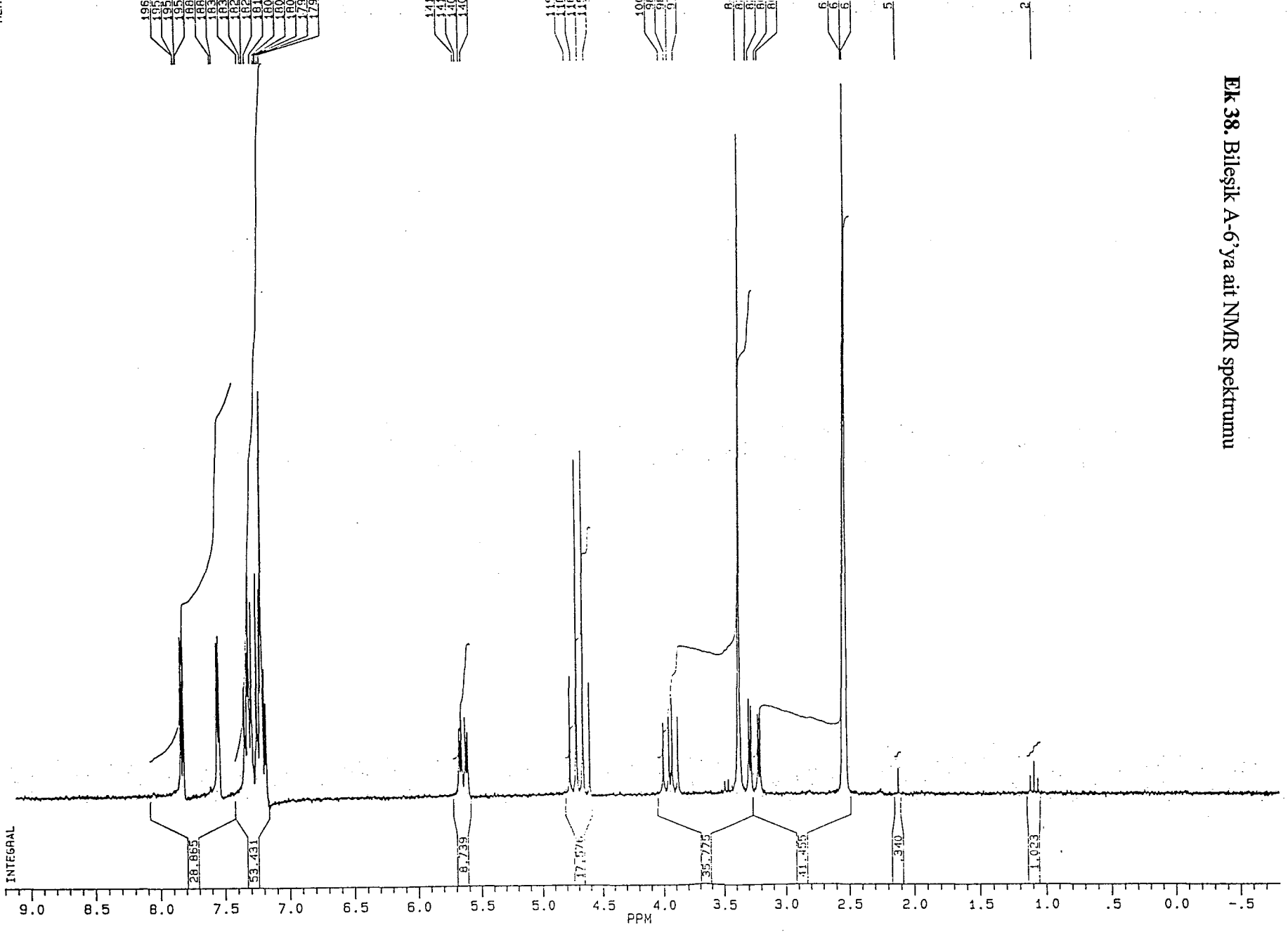
PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 3.0
 RG 200
 NS 64
 TE 297

FW 6300
 O2 2714.4
 DP 63L PO

LB 0.0
 GB 0.0
 CX 35.0
 CY 18.0
 F1 9.0
 F2 1.0
 HZ/CM 71.4
 PPM/CM
 SR 4027.0

D1 1.0000
 PO 1.0
 RGA 0.0
 PA 0.0
 DE 125.0
 NS 6.0
 DS 2.0

EK 38. Bileşik A-6'ya ait NMR spektrumu



150

INTEGRAL

PPM



J1260S.106
 AU PROG:
 X00.AU
 DATE 26-6-3
 TIME 11:55

SF 250.13
 SY 250.0
 O1 5487.57
 SI 32768
 TD 32768
 SW 5000.00
 HZ/PT .30

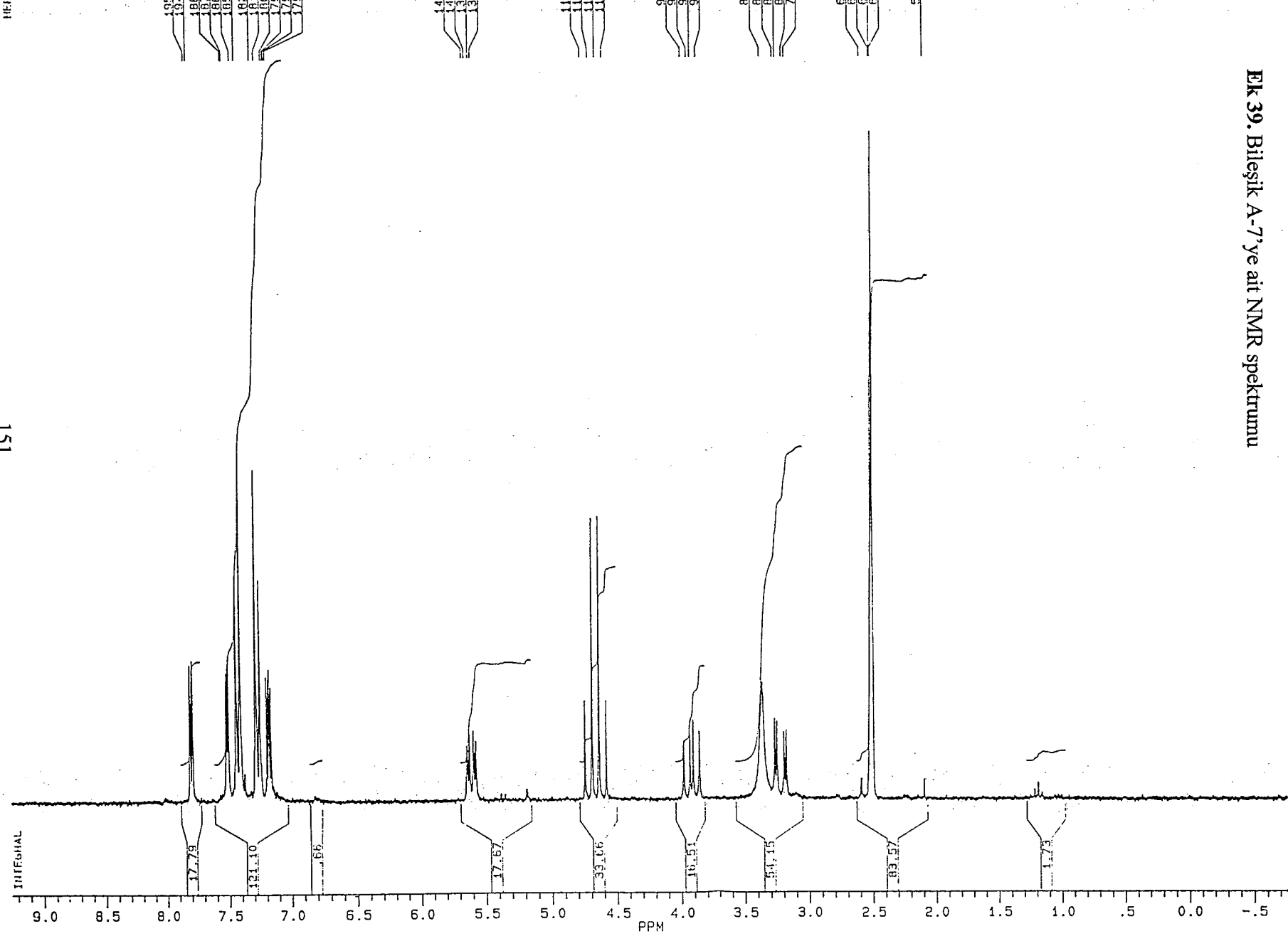
PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 3.27
 RG 200
 NS 64
 TE 297

FW 6300
 O2 2714.49
 DP 63L P0

LB .30
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 18.00
 F1 9.24
 F2 .75
 HZ/CM 71.46
 PPM/CM .23
 SR 4034.64

D1 1.00000
 P0 1.6
 RGA
 RD 0.0
 PX 0.0
 DE 125.0
 NS 64
 DS 2

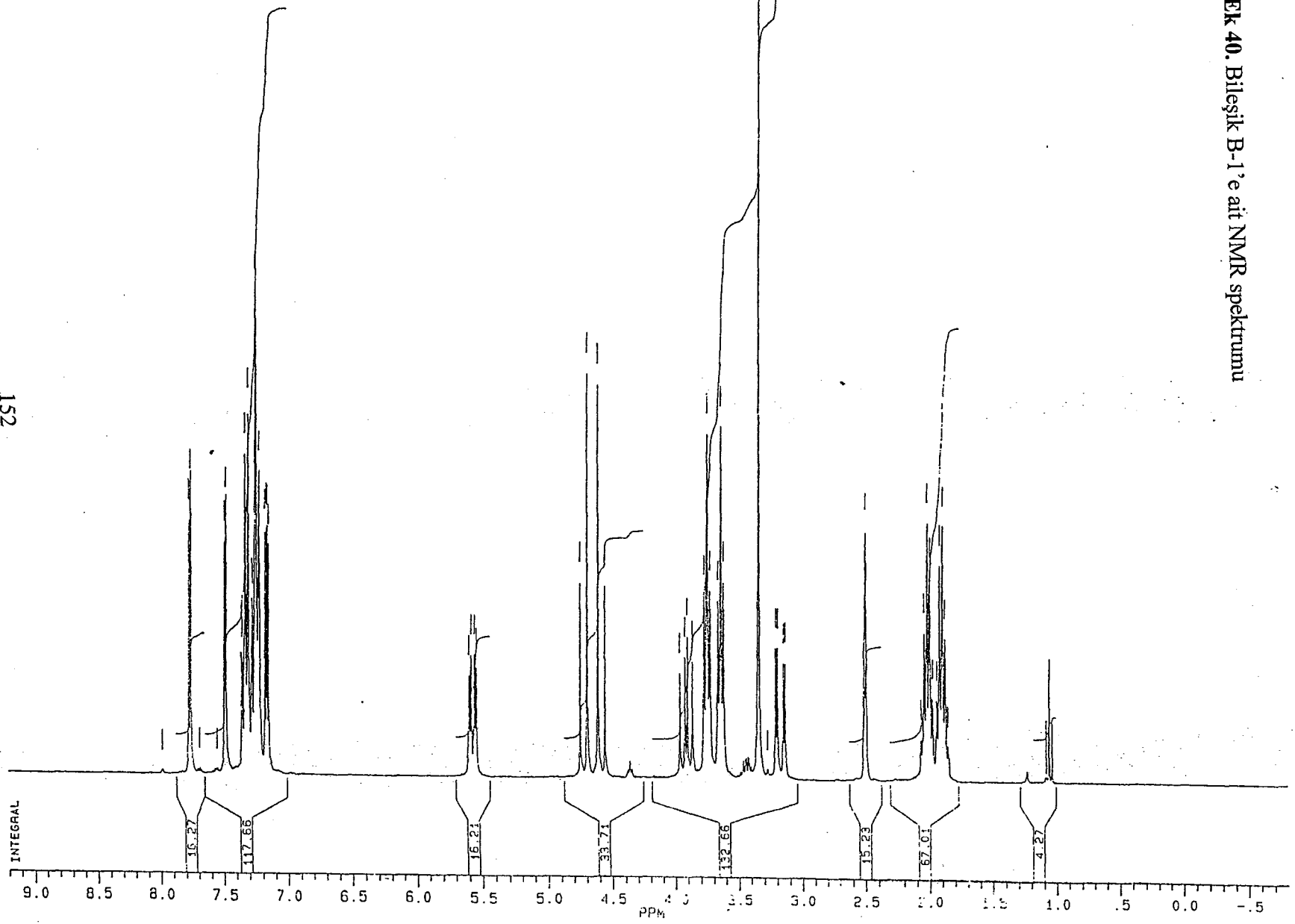
Ek 39. Bileşik A-7'ye ait NMR spektrumu

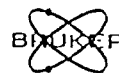




JA3005.116
AU PROG:
X00.AU
DATE 30-1-4
SF 300.135
SY 299.0
O1 6584.520
SI 32768
TO 32768
SW 6024.096
HZ/PT .368
PW 0.0
RD 0.0
AQ 2.720
RG 32
NS 64
TE 297
FW 7600
O2 3200.000
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 33.33
CY 22.00
F1 9.201P
F2 -.799P
HZ/CM 90.051
PPM/CM .300
SR 4787.29

EK 40. Bileşik B-1'e ait NMR spektrumu





JA300S.115
AU PROG:
X00.AU
DATE 30-1-4

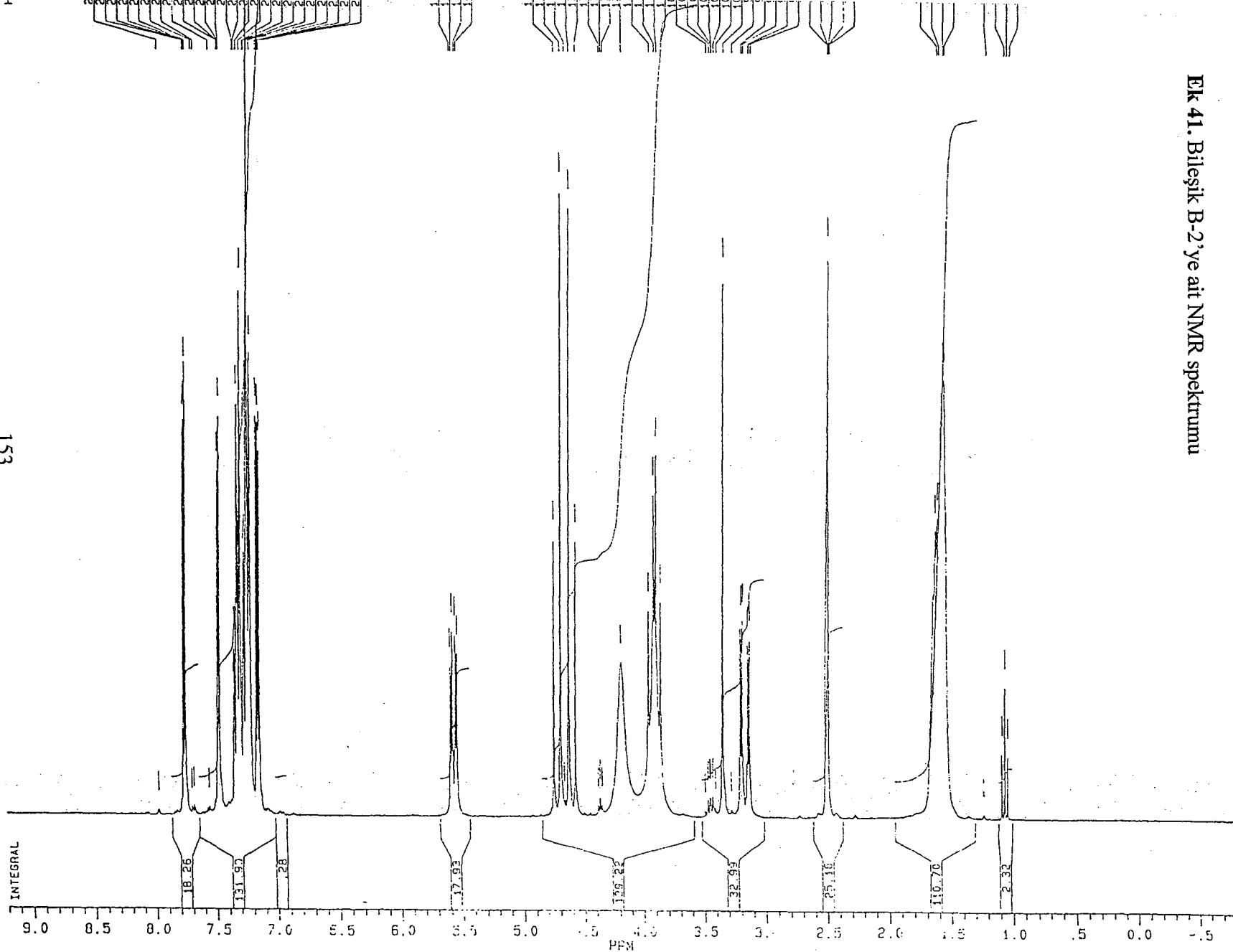
SF 300.135
SY 299.0
O1 6584.520
SI 32768
TD 32768
SW 6024.096
HZ/PT .368

PW 0.0
RD 0.0
AQ 2.720
RG 20
NS 32
TE 297

FW 7600
O2 3200.000
DP 63L PO

LB .300
GB 0.0
CX 33.33
CY 22.00
F1 9.201P
F2 -.799P
HZ/CM 90.051
PPM/CM 300
SR 4787.29

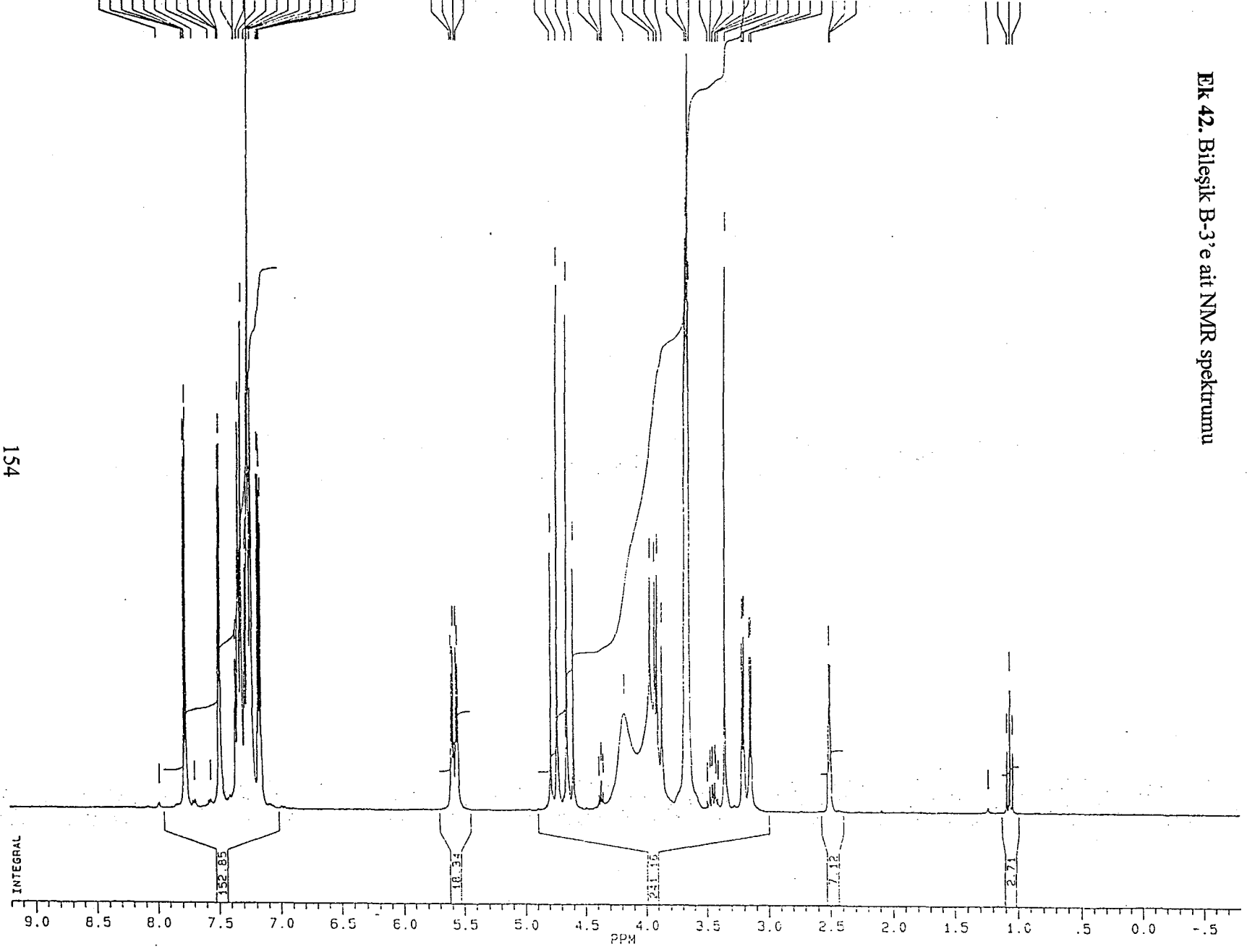
Ek 41. Bilesik B-2'ye ait NMR spektrumu



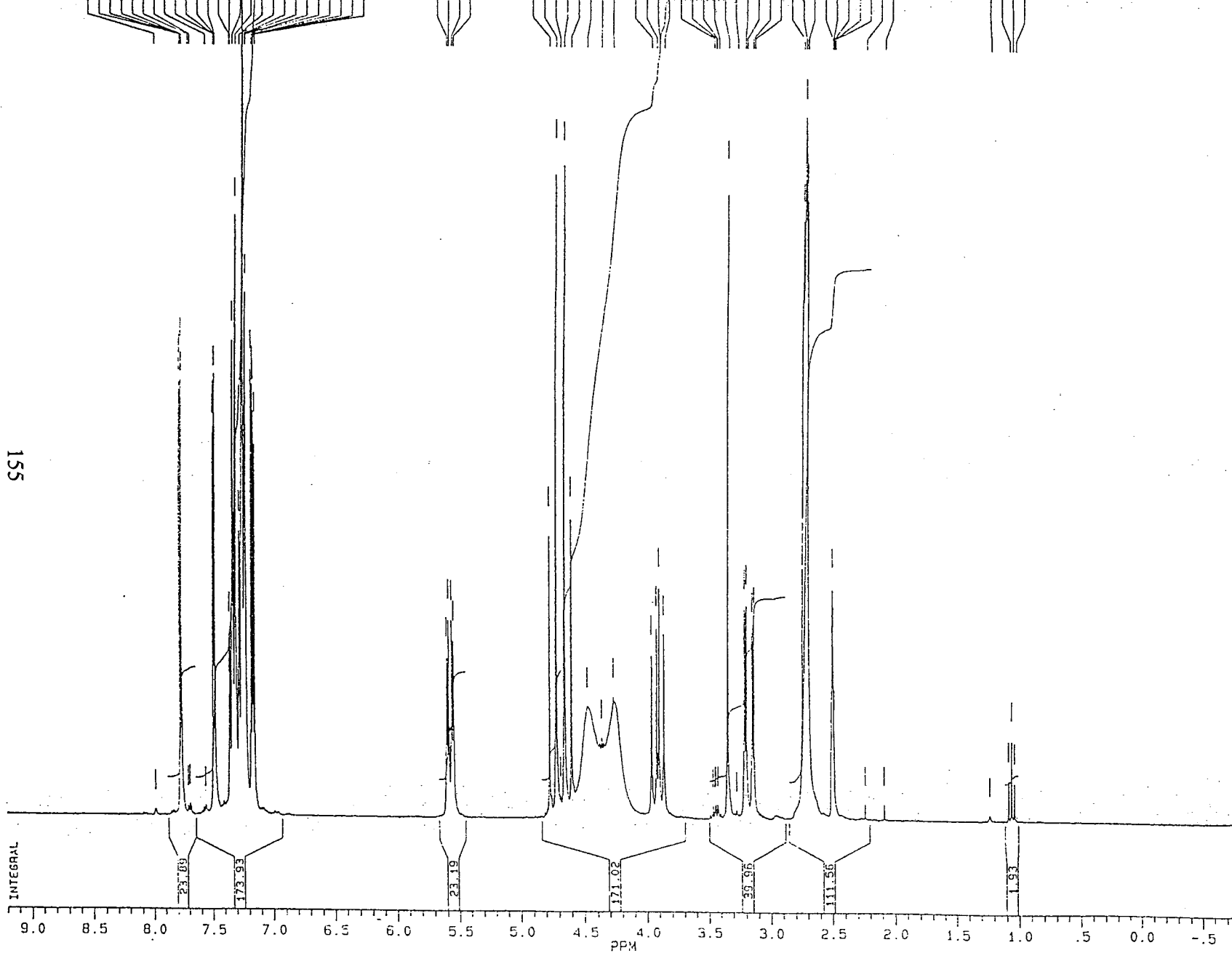


JA300S.114
AU PROG:
X00.AU
DATE 30-1-4
SF 300.135
SY 299.0
O1 6584.520
SI 32768
TD 32768
SW 6024.096
HZ/PT .368
PW 0.0
RD 0.0
AQ 2.720
RG 20
NS 32
TE 297
FW 7600
O2 3200.000
OP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 33.33
CY 22.00
F1 9.201P
F2 -.799P
HZ/CM 90.051
PPM/CM .300
SR 4787.29

EK 42. Bilesik B-3'e ait NMR spektrumu



154



155

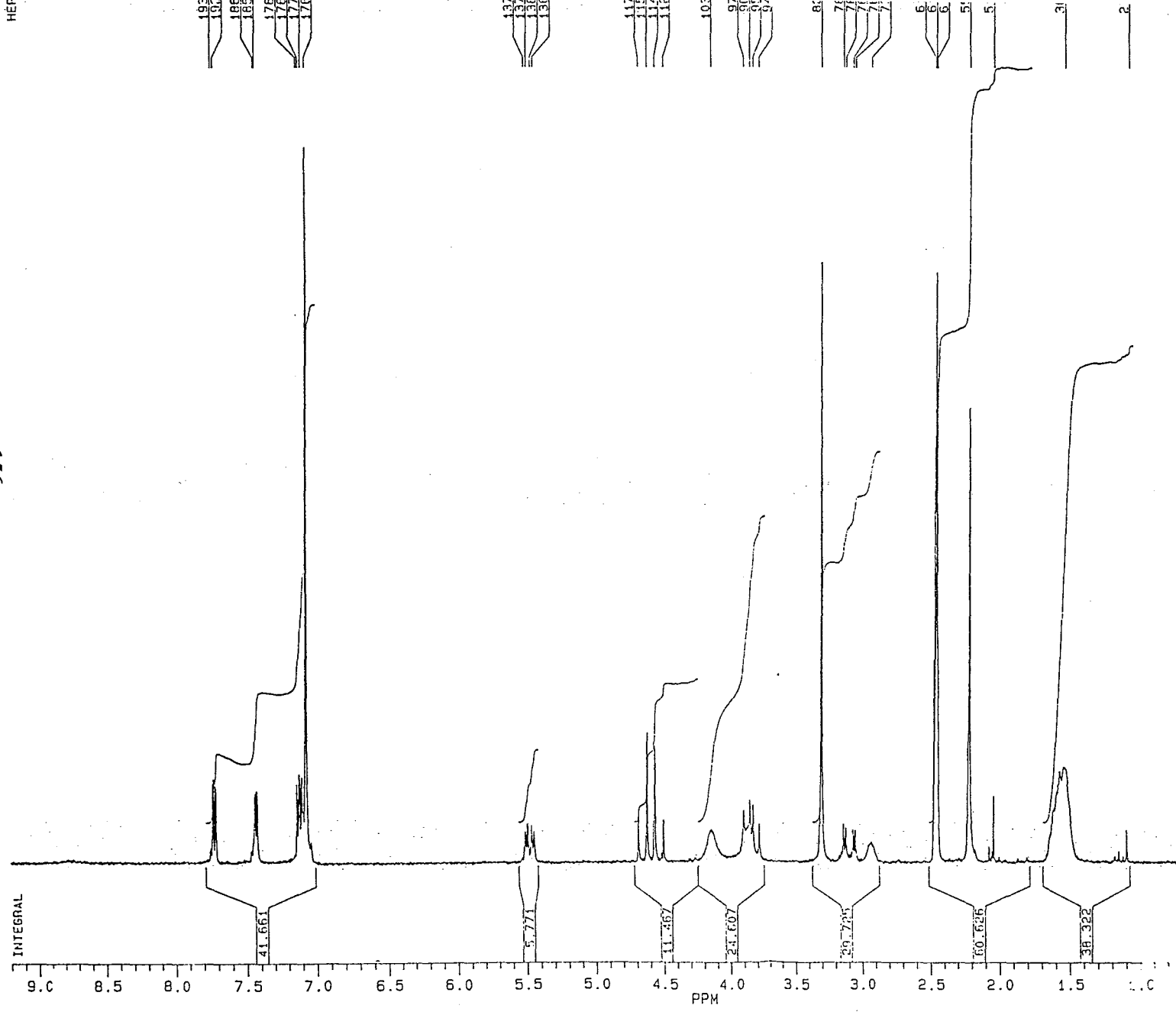


Ek 43. Bileşik B-4'e ait NMR spektrumu

JA3005.117
 AU PROG:
 X00.AU
 DATE 30-1-4
 SF 300.135
 SY 299.0
 O1 6584.520
 SI 32768
 TD 32768
 SW 6024.096
 HZ/PT .368
 PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 2.720
 RG 32
 NS 32
 TE 297
 FW 7600
 OZ 3200.000
 DP 63L P0
 LB .300
 GB 0.0
 CX 33.33
 CY 22.00
 F1 9.201P
 F2 - .799P
 HZ/CM 90.051
 PPM/CM .300
 SR 4787.29

PROG: 106
 X00.AU
 DATE 3-6-3
 TIME 20:31
 SF 250.1
 SY 250.0
 O1 5487.5
 SI 32768
 TD 32768
 SW 5000.0
 HZ/PT 3
 PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 3.2
 RG 160
 NS 64
 TE 297
 FW 6300
 O2 2714.4
 DP 63L PO
 LB 3
 GB 0.0
 CX 35.0
 CY 18.0
 F1 9.2
 F2 1.7
 HZ/CM 71.4
 PPM/CM 2
 SR 4047.4
 D1 1.0000
 PO 1.
 RO 0.0
 PW 0.
 DE 125.
 NS 64
 OS 2

EK 44. Bileşik B-6'ya ait NMR spektrumu





J1260S.119
 AU PROG:
 X00.AU
 DATE 26-6-3
 TIME 13:58

SF 250.134
 SY 250.0
 O1 5487.579
 SI 32768
 TD 32768
 SN 5000.000
 HZ/PT .305

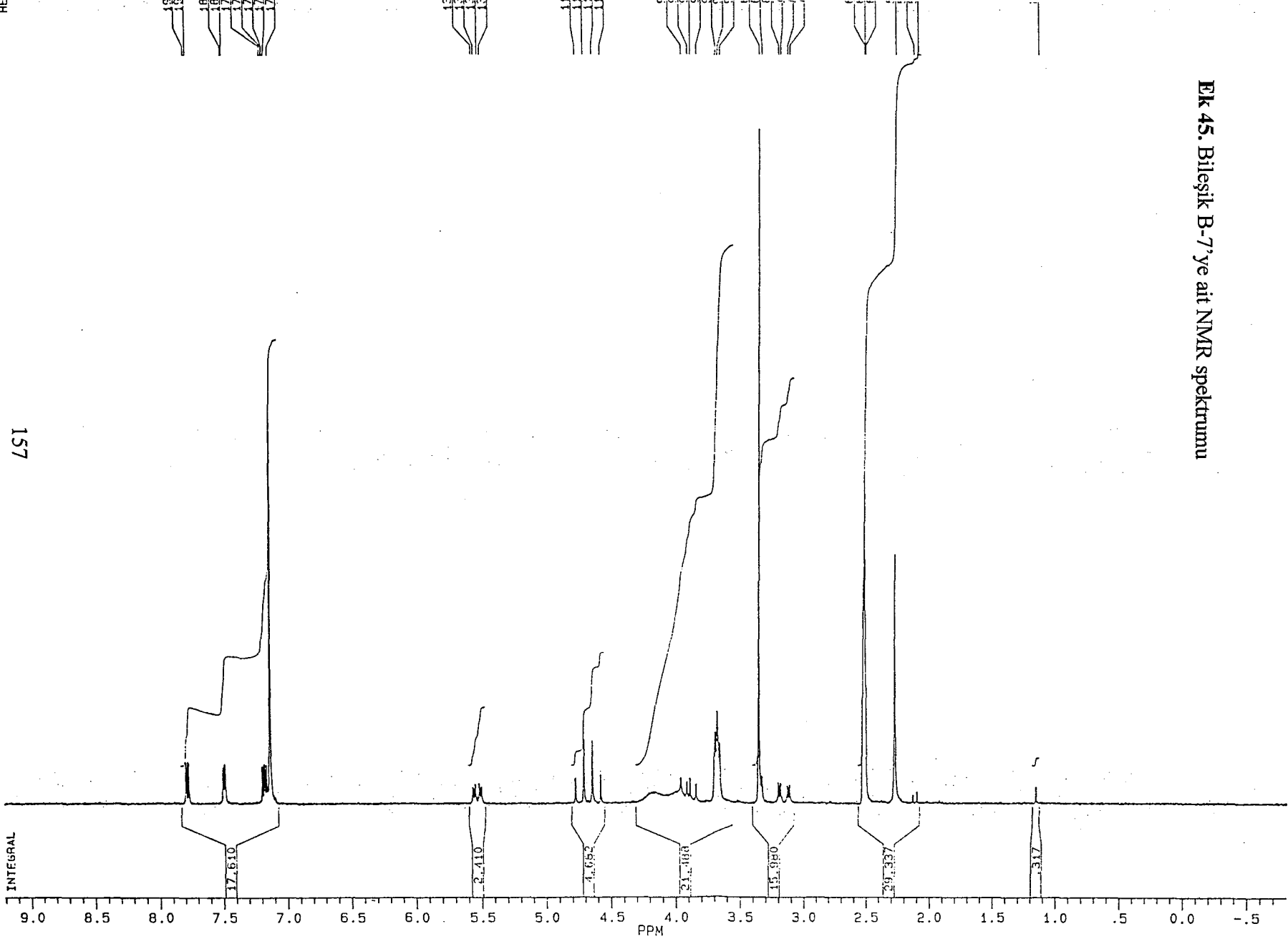
PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 3.277
 RG 160
 NS 64
 TE 297

FW 6300
 O2 2714.499
 DP 63L P0

LB .300
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 18.00
 F1 9.202P
 F2 -1.798P
 HZ/CM 71.463
 PPM/CM .286
 SR 4034.94

D1 1.0000000
 P0 1.60
 RGA
 RC 0.0
 PX 0.0
 CE 125.00
 NS 64
 DS 2

EK 45. Bileşik B-7'ye ait NMR spektrumu



157



J10305.138
 AU PRCS:
 X00.AU
 DATE 3-6-3
 TIME 20:41

SF 250.134
 SY 250.0
 O1 5487.575
 SI 32768
 TD 32768
 SW 5000.000
 HZ/PT .300

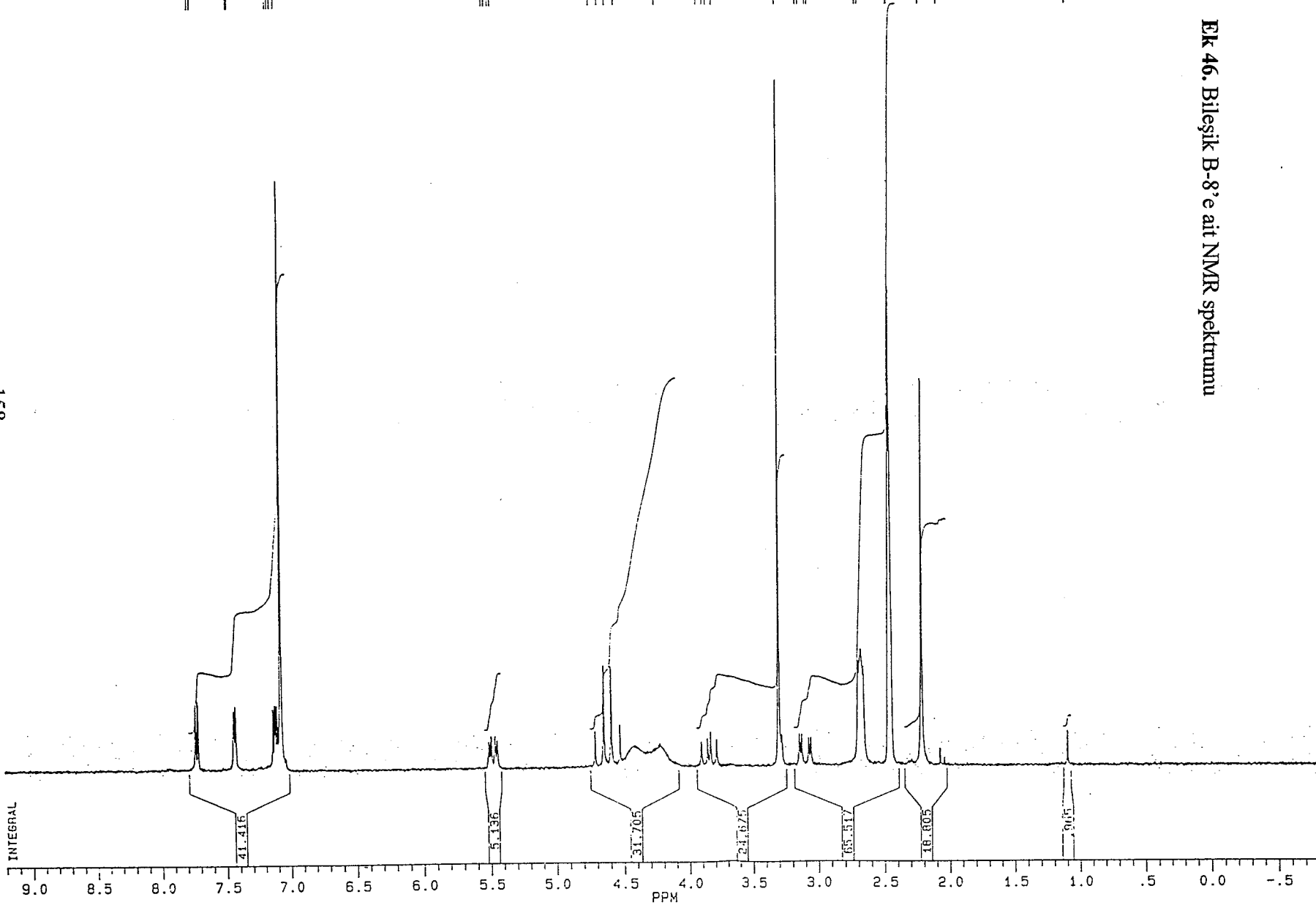
PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 3.277
 RG 160
 NS 64
 TE 297

FW 6300
 O2 2714.495
 DP 63L P0

LB .300
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 18.00
 F1 9.202
 F2 -1.795
 HZ/CM 71.453
 PPM/CM .285
 SR 4048.37

D1 1.000000
 P0 1.60
 RGA
 RD 0.0
 PW 0.0
 DE 125.00
 NS 64
 DS 2

EK 46. Bileşik B-8'e ait NMR spektrumu





J12605.116
 AJ PROG:
 X00.AJ
 DATE 26-6-3
 TIME 13:30

SF 250.134
 SY 250.0
 O1 5487.579
 SI 32768
 TD 32768
 SN 5000.000
 HZ/PT .30E

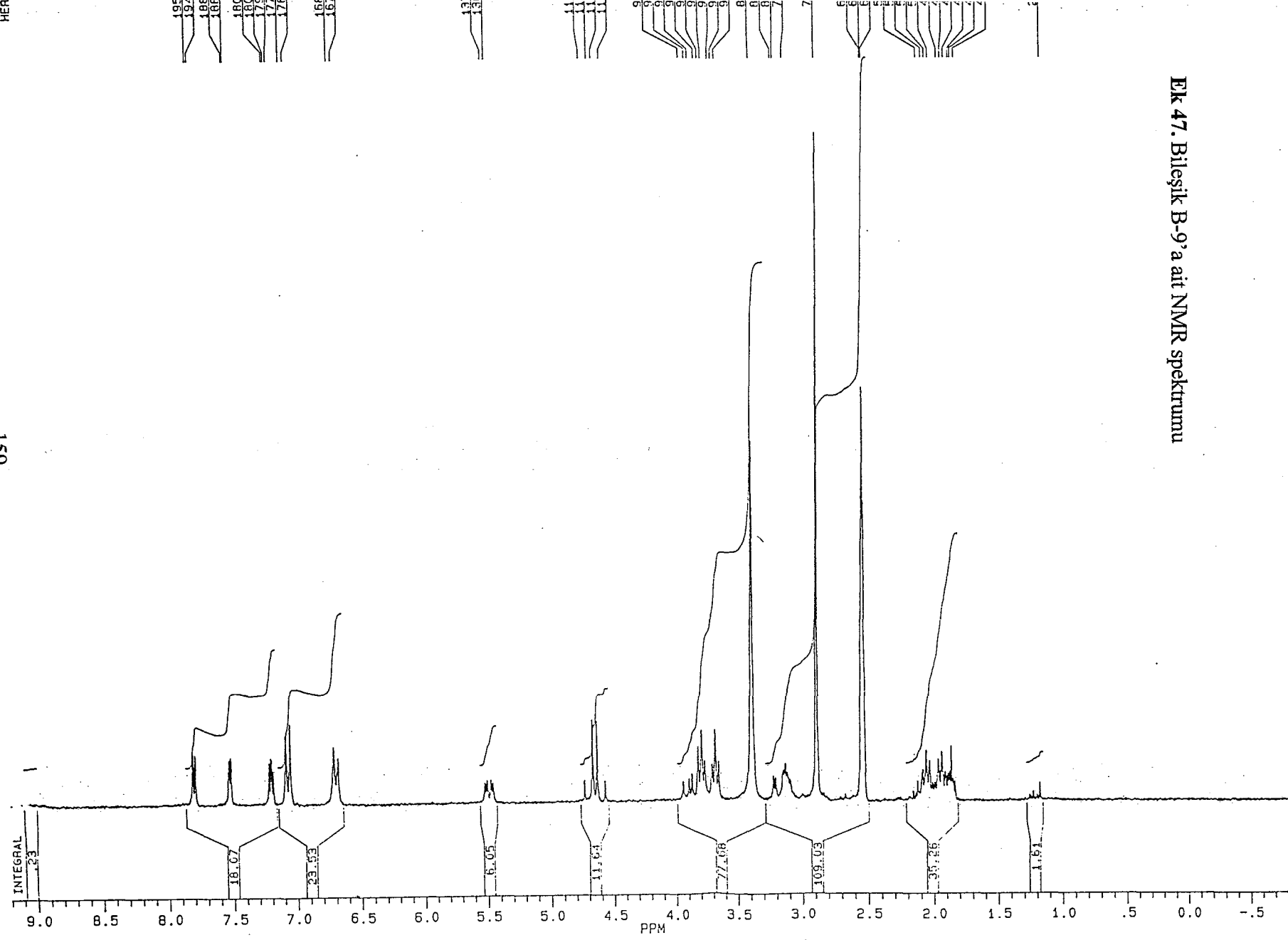
PA 0.0
 PD 0.0
 AQ 3.277
 RG 100
 NS 64
 TE 297

FX 6300
 O2 2714.499
 DP 63L PO

LB .300
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 18.00
 F1 9.202
 F2 .793
 HZ/CM 71.4533
 PPM/CM .286
 SR 4027.92

D1 1.000000
 P0 1.50
 F3A
 PD 0.0
 PA 0.0
 DE 125.00
 NS 64
 ES 2

Ek 47. Bilesik B-9'a ait NMR spektrumu





J10303.134
 AU PRG:
 X00.AU
 DATE 9-6-83
 TIME 20:02

SF 250.134
 SY 250.0
 Q1 5487.579
 SI 32763
 TD 32763
 SN 5000.000
 HZ/PT .305

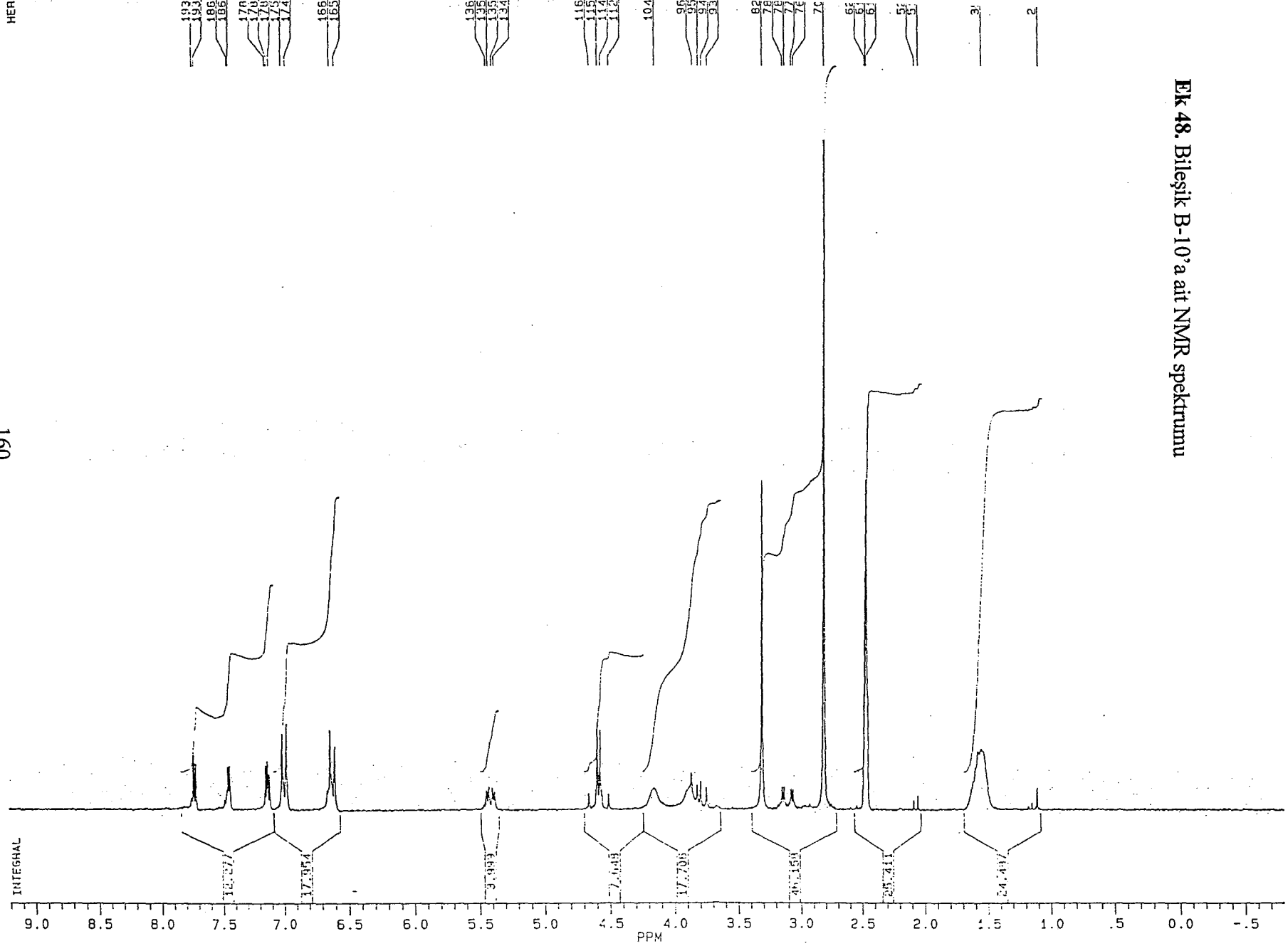
PW 0.0
 PD 0.0
 AQ 3.277
 RS 100
 MS 64
 TE 297

FW 6300
 OZ 2714.499
 DP 63L PO

LB .300
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 18.00
 F1 9.202
 F2 -1.798
 HZ/CM 71.463
 PPM/CM .286
 SR 4044.71

D1 1.000000
 PO 1.60
 FSA
 RD 0.0
 PW 0.0
 DE 125.00
 MS 64
 DS 2

EK 48. Bileşik B-10'a ait NMR spektrumu





J10303.135
 AU PROG:
 X00.AU
 DATE 3-6-3
 TIME 20:12

SF 250.13
 SY 250.0
 O1 5487.57
 SI 32768
 TD 32768
 SW 5000.00
 HZ/PT .30

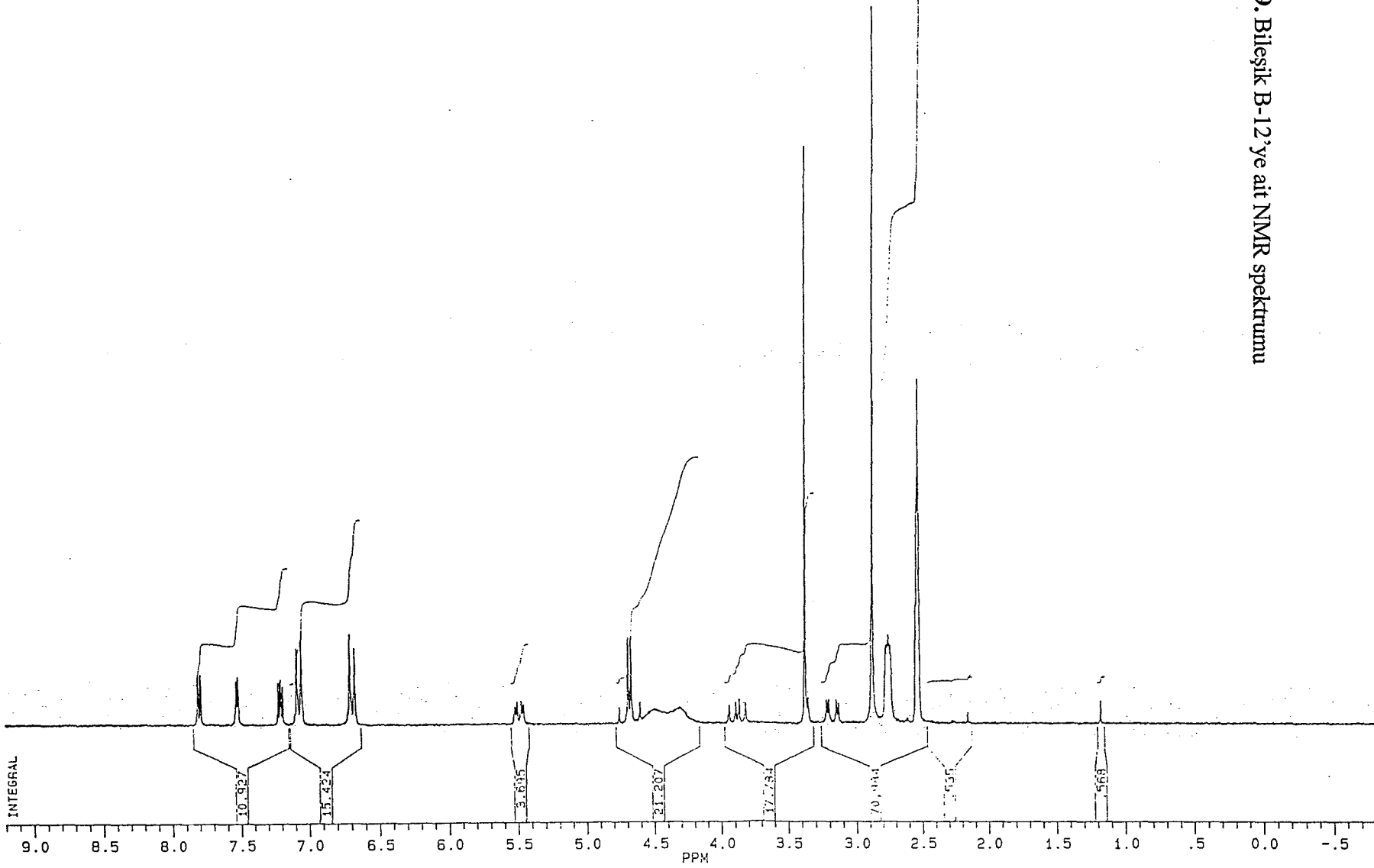
PW 0.0
 RD 0.0
 AG 3.27
 RG 100
 NS 64
 TE 297

FW 6300
 O2 2714.49
 DP 63L P0

LB .30
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 18.00
 F1 9.20
 F2 1.79
 HZ/CM 71.46
 PPM/CM .28
 SR 4026.70

D1 1.00000
 P0 1.6
 RGA
 RD 0.0
 PW 0.0
 DE 125.0
 NS 64
 DS 2

EK 49. Bileşik B-12'ye ait NMR spektrumu





J1030S.139
 AU PROG:
 XCO.AU
 DATE 3-6-3
 TIME 20:50

SF 250.134
 SY 250.0
 O1 5487.579
 SI 32768
 TD 32768
 SW 5000.000
 HZ/PT .305

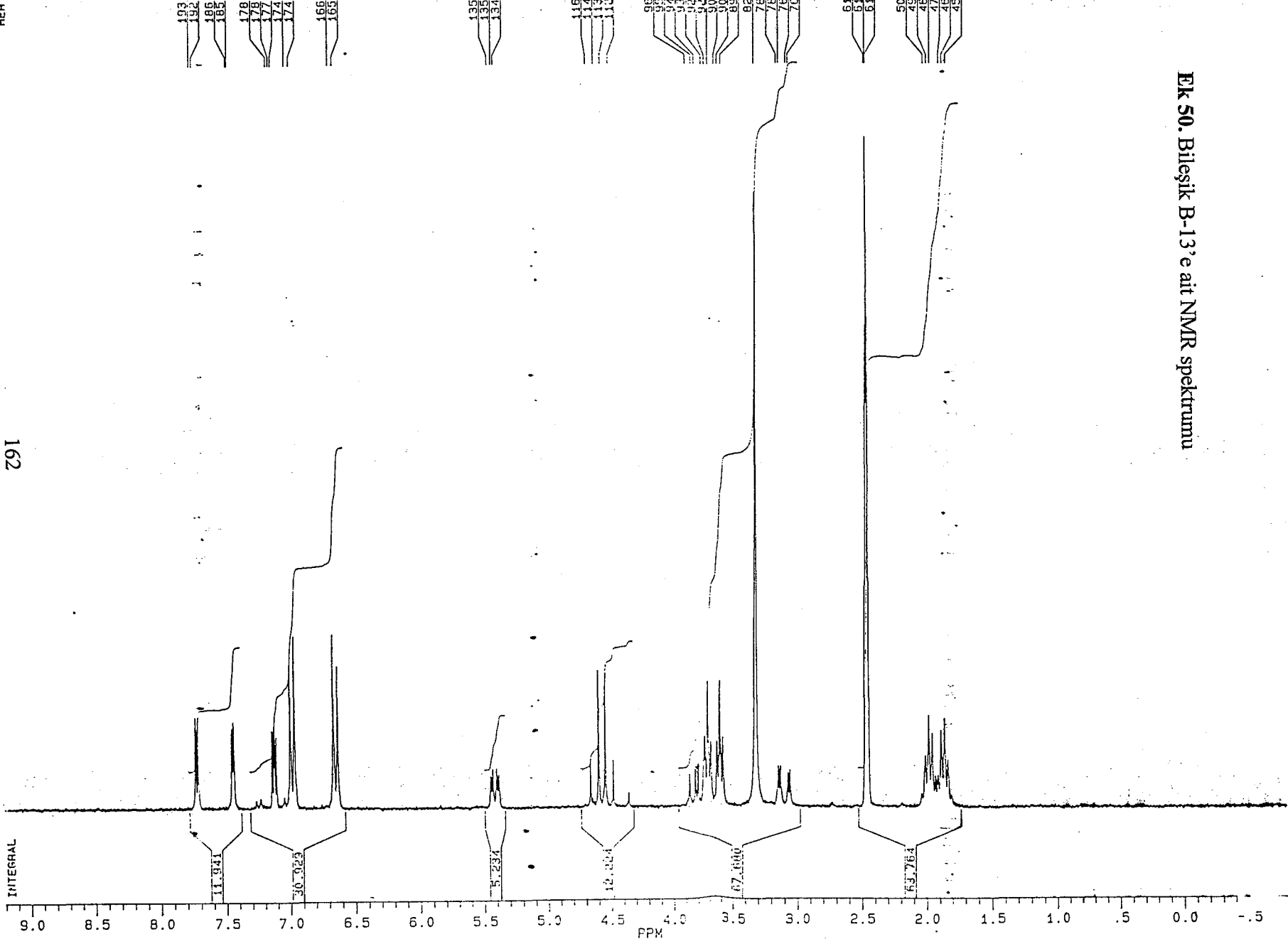
PW 0.0
 RD 0.0
 AG 3.277
 FS 160
 NS 64
 TE 297

FW 6300
 O2 2714.499
 DP 63L PC

LS .300
 GS 0.0
 CX 35.00
 CY 18.00
 F1 9.200P
 F2 -7.999P
 HZ/CM 71.463
 PPM/CM .286
 SR 4047.76

D1 1.0000000
 PD 1.60
 RGA
 RD 0.0
 PW 0.0
 DE 125.00
 NS 64
 DS 2

EK 50. Bilesik B-13'e ait NMR spektrumu



INTEGRAL

19.0 18.5 18.0 17.5 17.0 16.5 16.0 15.5 15.0 14.5 14.0 13.5 13.0 12.5 12.0 11.5 11.0 10.5 10.0 9.5

PPM



163

Ek 50. Bilesik B-13'e ait NMR spektrumu

333



JI030S.139.
 AU PROG:
 X00.AU
 DATE 3-6-3
 TIME 20: 50

 SF 250.134
 SY 250.0
 O1 5487.579
 SI 32768
 TD 32768
 SW 5000.000
 HZ/PT .305

 PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 3.277
 RG 160
 NS 64
 TE 297

 FW 6300
 O2 2714.499
 DP 63L P0

 LB .300
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 18.00
 F1 19.201P
 F2 9.202P
 HZ/CM 71.463
 PPM/CM .286
 SR 4048.07

 D1 1.000000
 P0 1.60
 RGA
 RD 0.0
 PW 0.0
 DE 125.00
 NS 64
 DS 2

HERTZ



J10305.140
AU PROG:
X00.AU
DATE 3-6-3
TIME 20:59

SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305

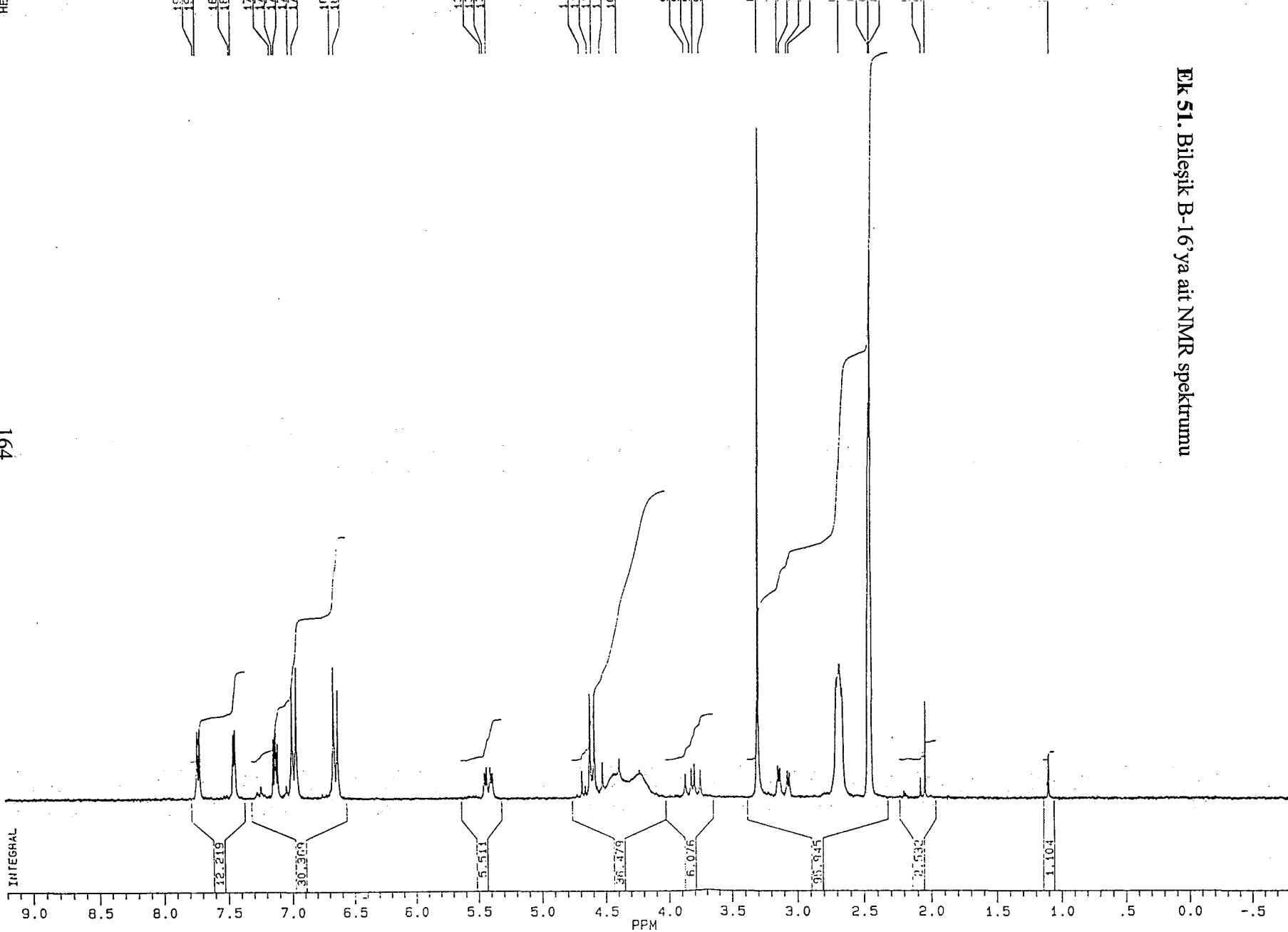
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 160
NS 64
TE 297

FW 6300
O2 2714.499
DP 63L PD

LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.2000
F2 -1.7999
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4047.76

D1 1.0000000
PD 1.60
PDA
PD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

EK 51. Bileşik B-16'ya ait NMR spektrumu





J1030S.140
 AU PROG:
 X00.AU
 DATE 3-6-3
 TIME 20:59

SF 250.134
 SY 250.0
 O1 5487.579
 SI 32768
 TD 32768
 SW 5000.000
 HZ/PT .305

PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 3.277
 RG 160
 NS 64
 TE 297

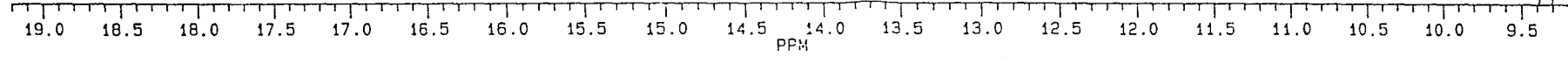
FW 6300
 O2 2714.499
 DP 63L P0

LB .300
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 18.00
 F1 19.201P
 F2 9.202P
 HZ/CM 71.453
 PPM/CM .236
 SR 4047.76

D1 1.000000
 P0 1.60
 RSA
 RD 0.0
 PX 0.0
 DE 125.00
 NS 64
 DS 2

EK 51. Bilesik B-16'ya ait NMR spektrumu

INTEGRAL



165

HE

~~BRUKER~~

J10305.141
AU PROG:
X00.AU
DATE 3-6-3
TIME 21:40

SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305

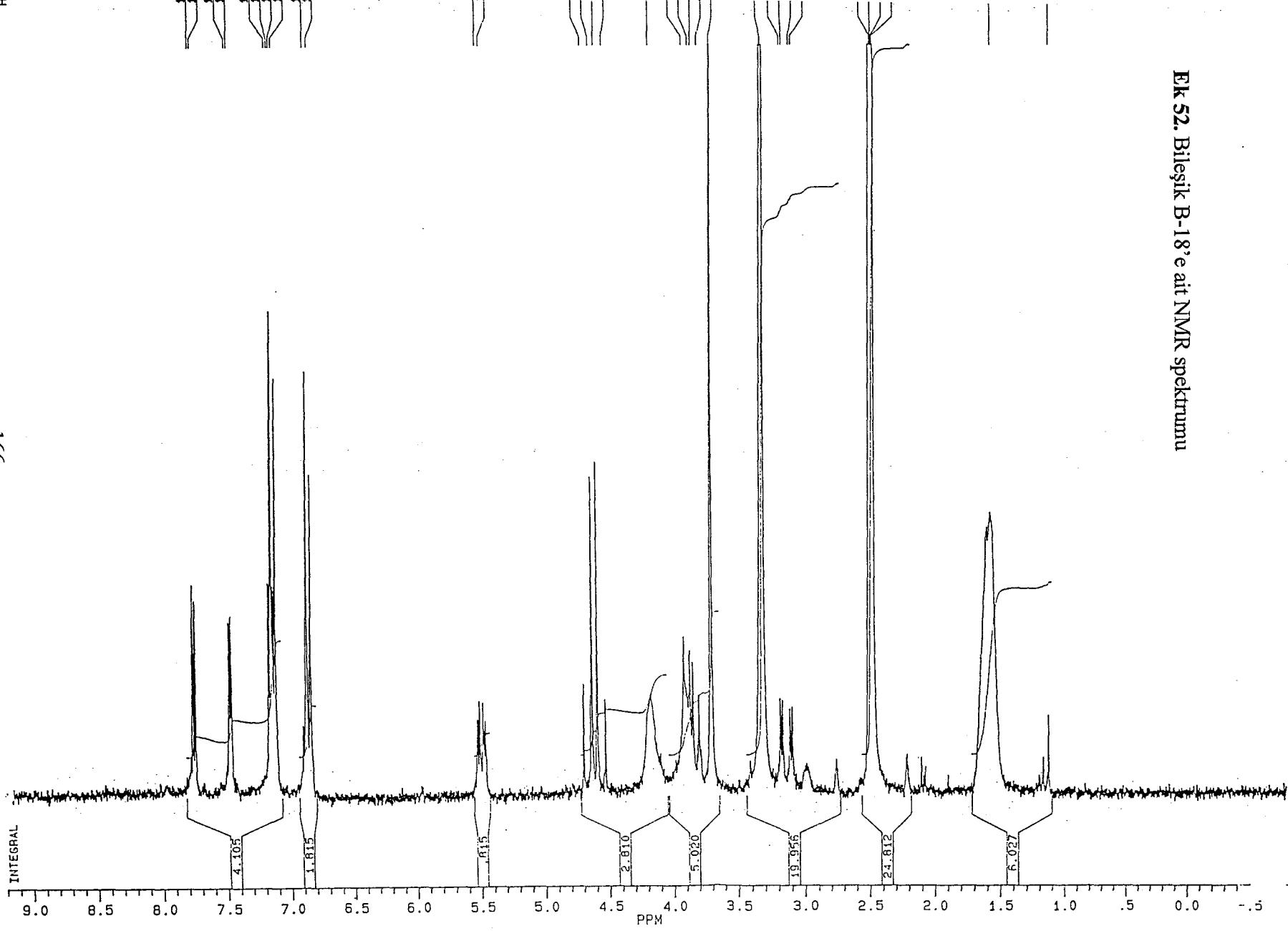
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 200
NS 512
TE 297

FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0

LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 300.00
F1 9.202F
F2 -798F
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4040.74

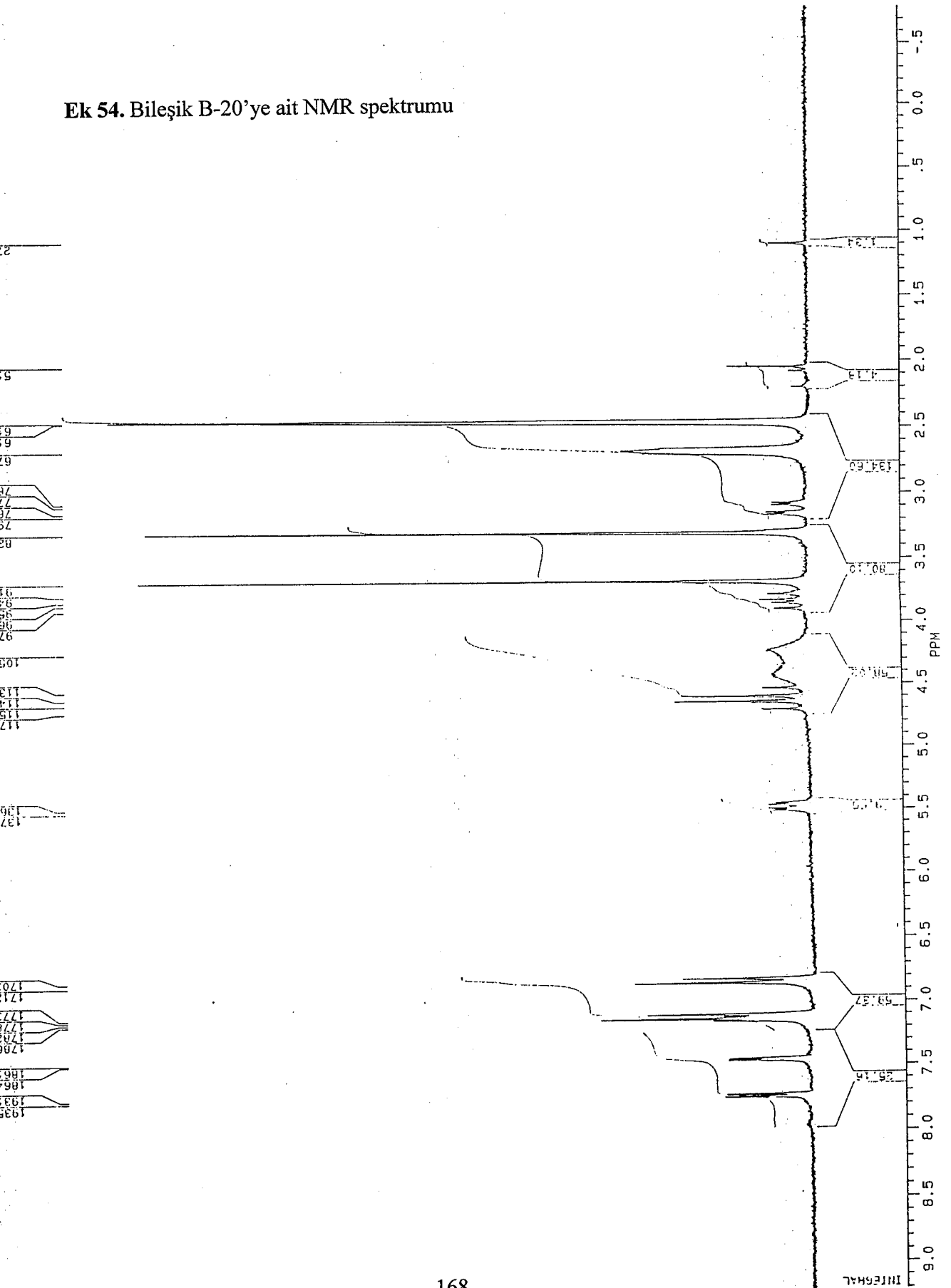
D1 1.000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 512
DS 2

Ek 52. Bileşik B-18'e ait NMR spektrumu



JI0303.136
 XJ PROG:
 X00 .AU
 DATE 3-6-3
 TIME 20: 22
 SF 250.134
 CY 250.0
 G1 5427.579
 G1 32768
 ID 32768
 SW 5000.000
 HZ/PT .305
 FX 0.0
 FJ 0.0
 AQ 3.277
 SG 160
 NS 164
 TE 297
 FW 6300
 C2 2714.499
 CP 63L P0
 LB .300
 0.0
 36.00
 18.00
 9.2022
 71.463
 71.463
 40.46.84
 1.0000000
 1.00
 C.C
 125.00
 64
 2

Ek 54. Bileşik B-20'ye ait NMR spektrumu





J12609.115
 AU PROG:
 X00.AJ
 DATE 25-6-3
 TIME 13:20

SF 250.134
 SY 250.0
 O1 5437.579
 SI 32763
 TD 32768
 SW 5000.000
 HZ/PT .305

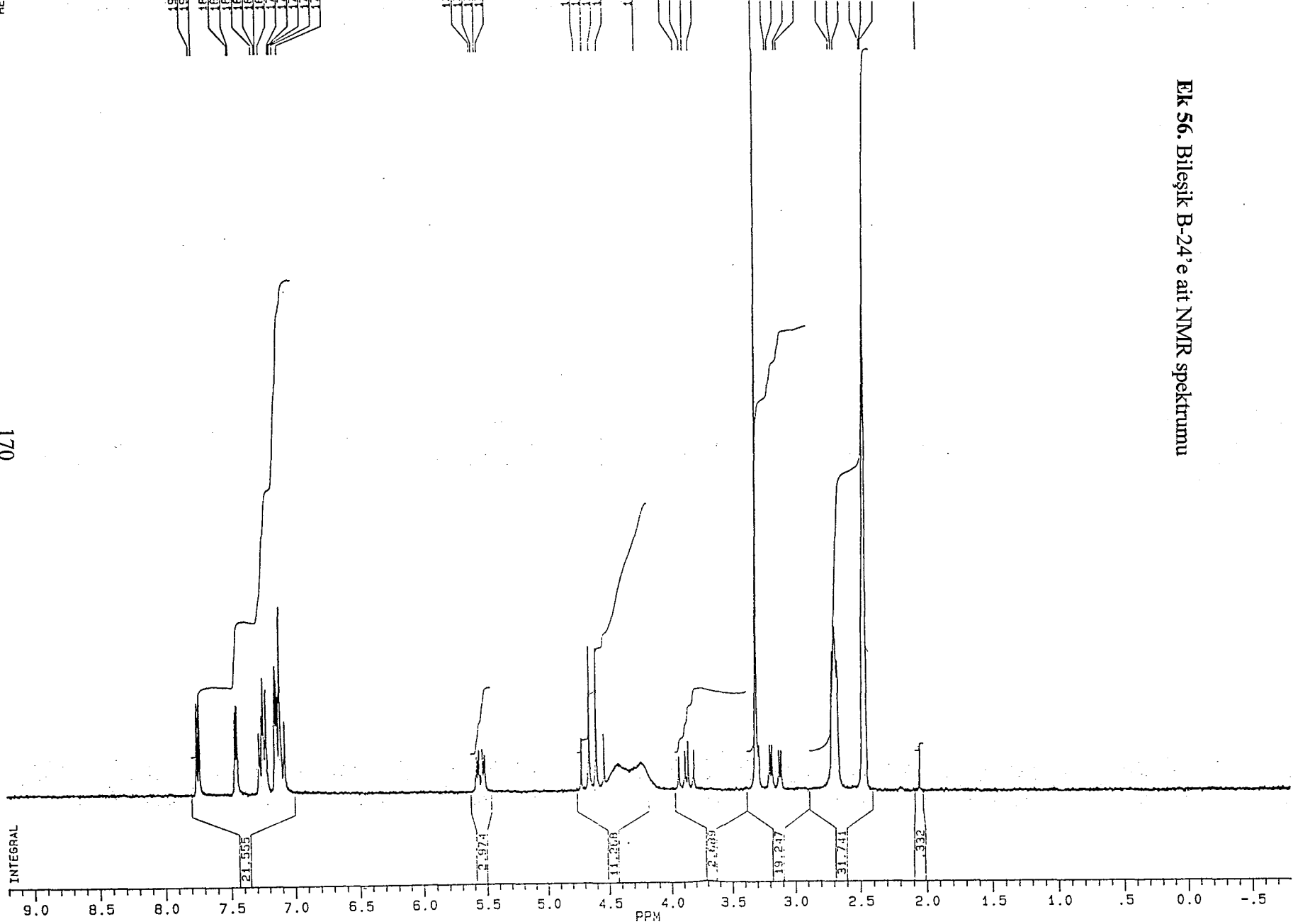
PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 3.277
 RG 160
 NS 64
 TE 297

FW 6300
 O2 2714.499
 DP 63L PO

LB .300
 GB 0.0
 CX 33.00
 CY 40.00
 F1 9.200
 F2 -1.799
 HZ/CM 71.463
 PPM/CM .286
 SR 4046.54

D1 1.000000
 PO 1.60
 RGA
 RD 0.0
 PW 0.0
 OE 125.00
 NS 64
 DS 2

Ek 56. Bileşik B-24'e ait NMR spektrumu



170

HE



JI250S.108
 AU PROS:
 X00.AU
 DATE 26-6-3
 TIME 12:15

SF 250.134
 SY 250.0
 O1 5487.579
 SI 32768
 TD 32768
 SW 5000.000
 HZ/PT .305

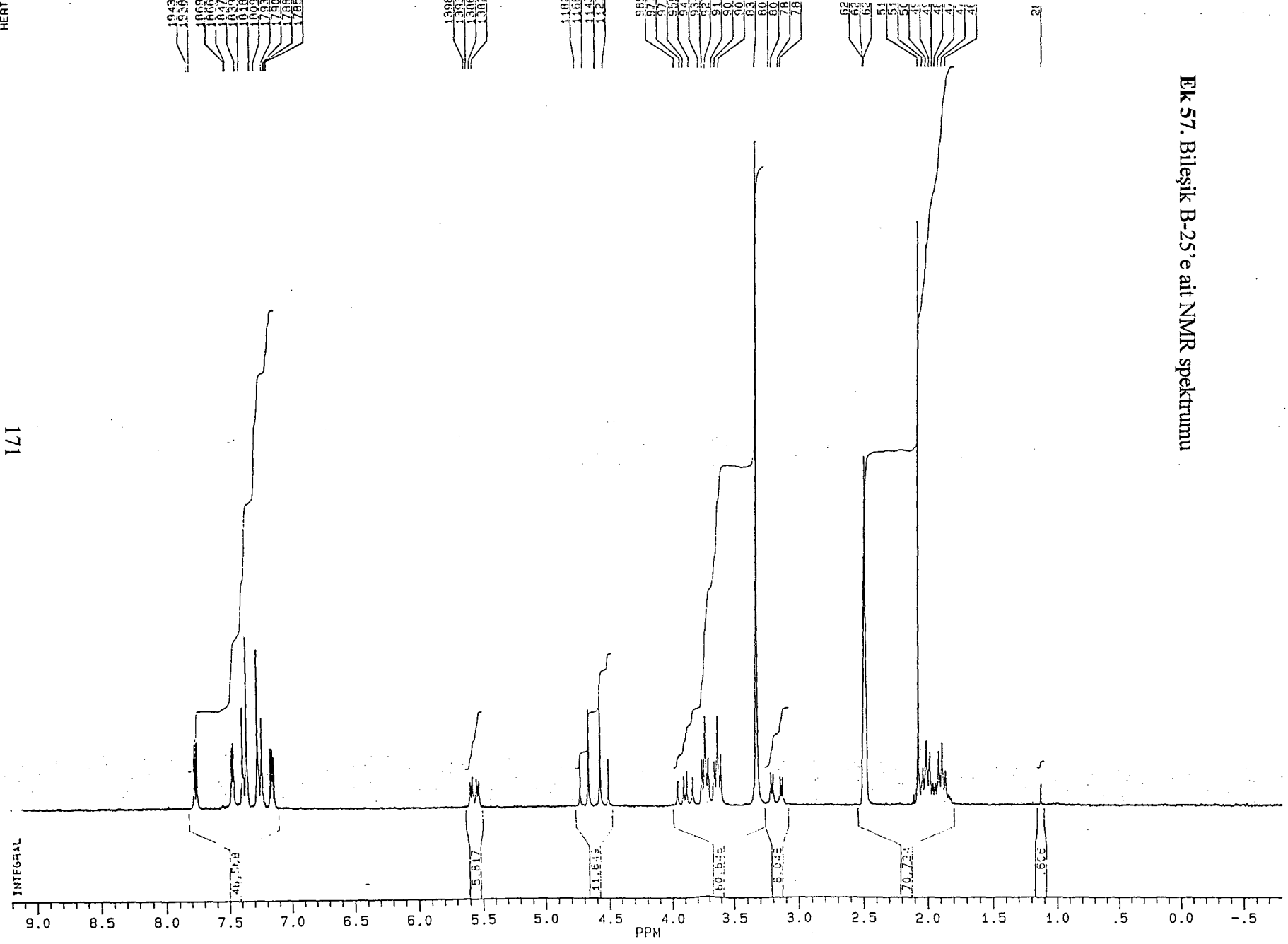
PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 3.277
 RG 160
 NS 64
 TE 297

FW 6300
 O2 2714.499
 DP 63L P0

LB .300
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 18.00
 F1 9.202P
 F2 -.798P
 HZ/CM 71.463
 PPM/CM .285
 SR 4040.74

D1 1.0000000
 P0 1.60
 RGA
 RD 0.0
 PX 0.0
 DE 125.00
 NS 64
 DS 2

EK 57. Bilesik B-25'e ait NMR spektrumu



171

HERT



J1260S.107
AU PROG:
X00.AU
DATE 26-6-3
TIME 12:05

SF 250.1
SY 250.0
O1 5487.5
SI 32768
TD 32768
SW 5000.0
HZ/PT .3

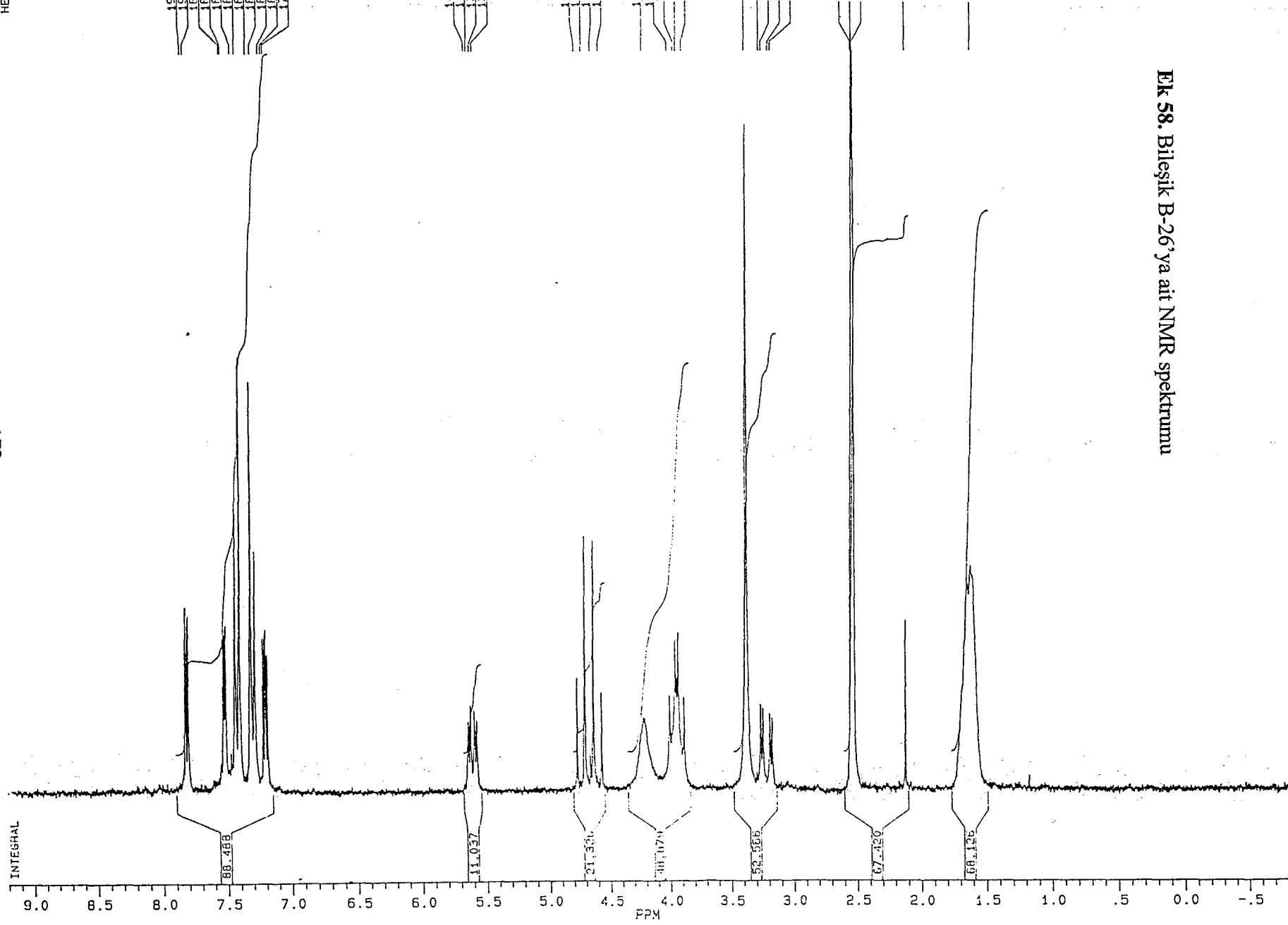
PW 0.0
RD 0.0
AQ 9.2
RG 160
NS 64
TE 297

FW 6300
Q2 2714.4
DP 63L P0

LB .3
GB 0.0
CX 35.0
CY 18.0
F1 9.2
F2 -.7
HZ/CM 71.4
PPM/CM .2
SR 4027.9

D1 1.0000
P0 1.
RGA
RD 0.0
PW 0.
DE 125.
NS 64
DS 2

EK 58. Bileşik B-26'ya ait NMR spektrumu





J12639.133
 AU PROG:
 X00.AU
 DATE 26-6-3
 TIME 12:24

SF 250.134
 SY 250.0
 O1 5497.579
 SI 32768
 TD 32768
 SW 5000.000
 HI/PT .305

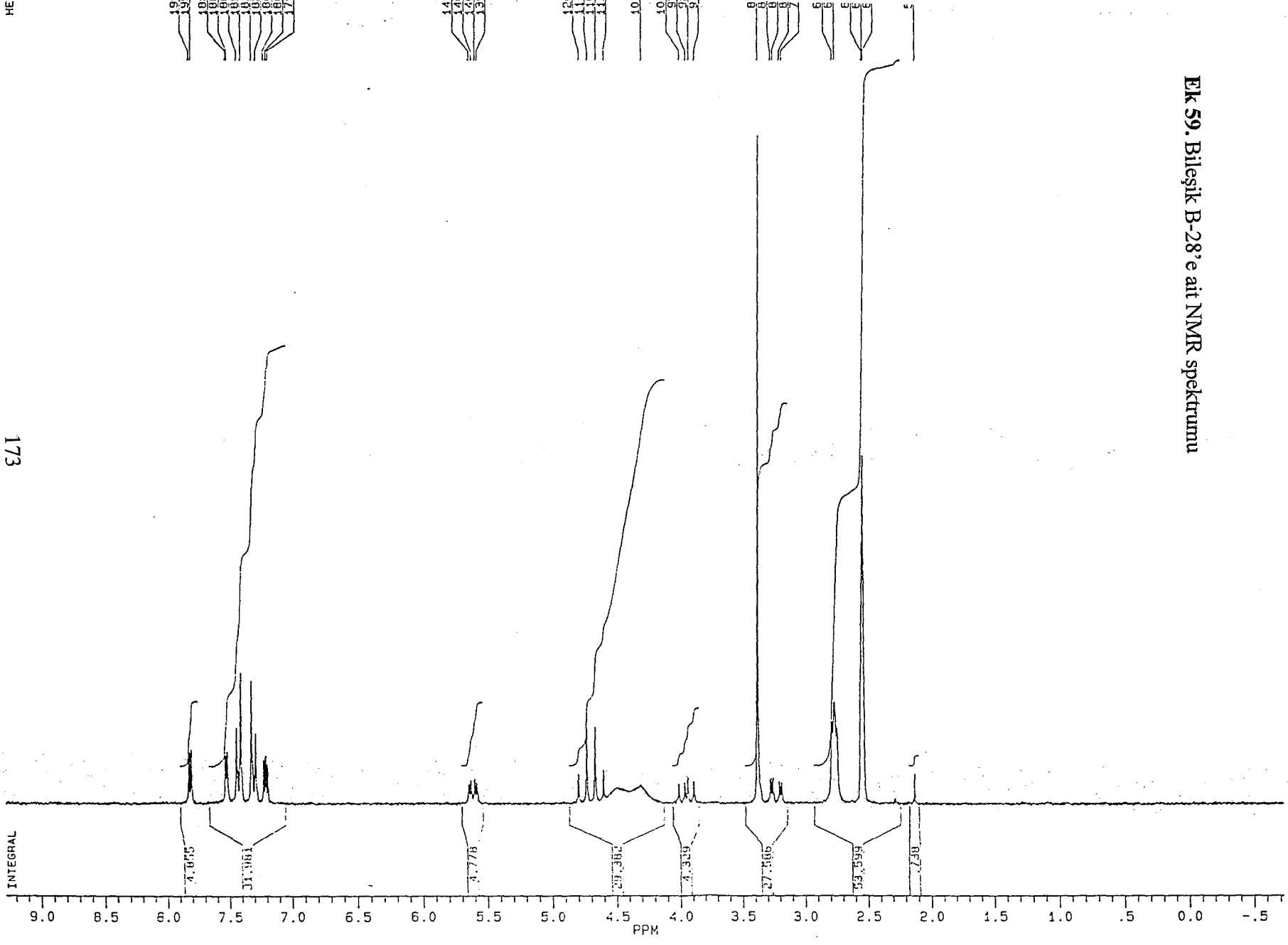
PN 0.0
 RD 0.0
 AQ 9.277
 SG 160
 NS 64
 TE 297

FW 6300
 O2 2714.499
 DP 63L PO

LB .300
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 13.00
 F1 9.280P
 F2 .720P
 HZ/CM 71.463
 PPM/CM .286
 SR 4026.70

D1 1.0000000
 PO 1.60
 RGA
 RD 0.0
 PW 0.0
 DE 125.00
 NS 64
 DS 2

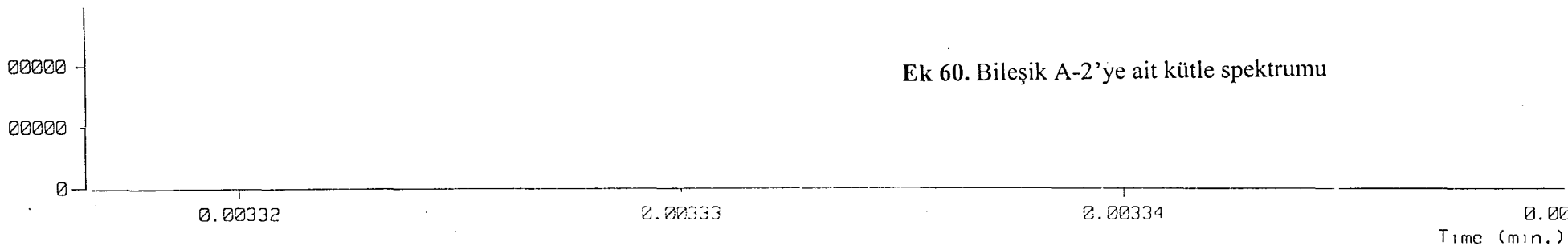
Ek 59. Bileşik B-28'e ait NMR spektrumu



173

HE

1490182

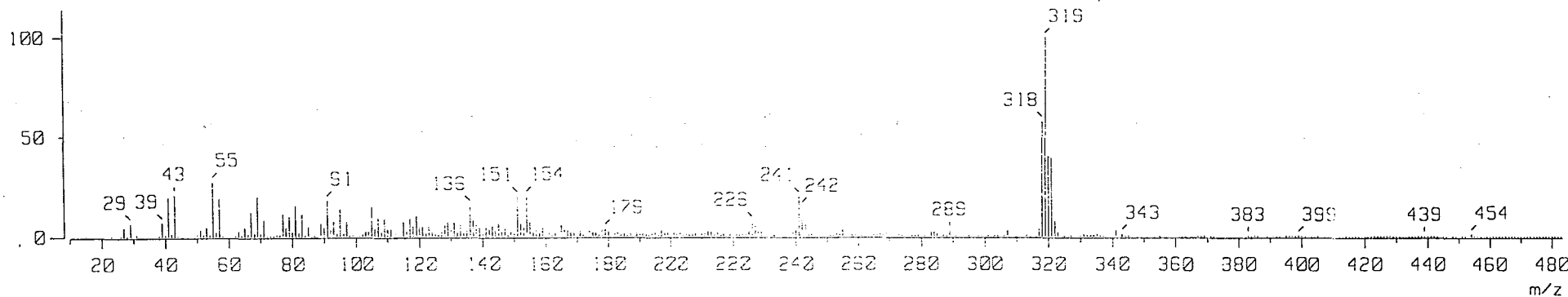


Ek 60. Bileşik A-2'ye ait kütle spektrumu

[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 2.2 deg.C
Ion Mode : FAB+ Int. : 10.49 Spec. Type : Regular

126167

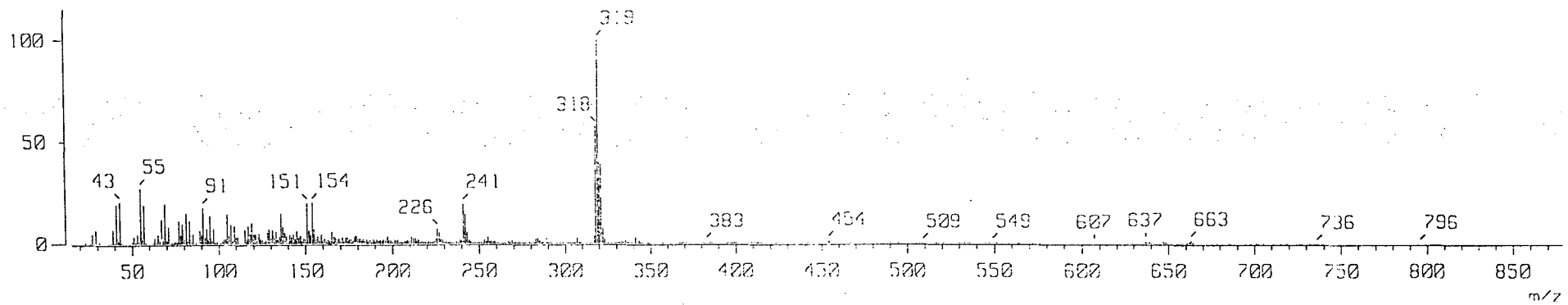


174

[Mass Spectrum]

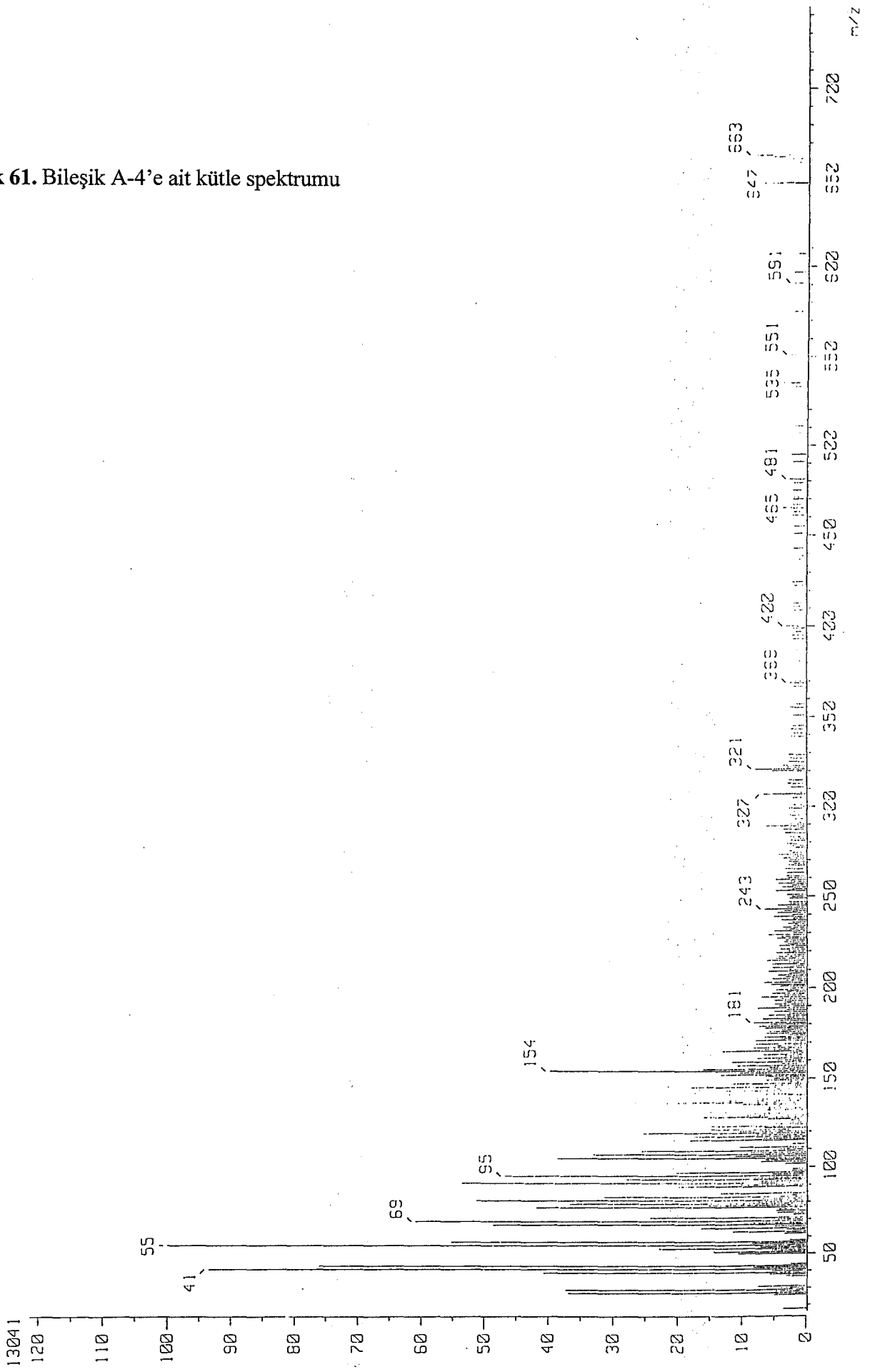
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 2.2 deg.C
Ion Mode : FAB+ Int. : 10.49 Spec. Type : Regular

126868



Ek 61. Bileşik A-4'e ait kütle spektrumu

ion mode : FID
Spectrum Type : Regular [YF-Linear]
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.00 deg.C
BP : m/z 45.0000 Int. : 1.02
Output m/z range : 15.2632 to 744.8570 Cut Level : 0.00 %
13041



1835944

Ek 62. Bileşik A-6'ya ait kütle spektrumu

00000

0

0.00332

0.00333

2.20334

0.00

Time (min.)

[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min

Scan# : 1

Temp : 0.0 deg.C

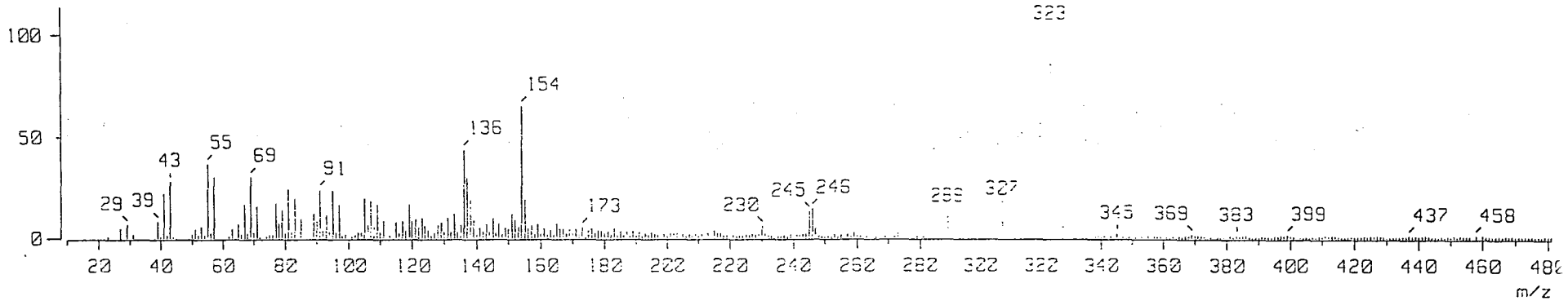
Ion Mode : FAB+

Int. : 8.76

Spec. Type : Regular

104373

176



[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min

Scan# : 1

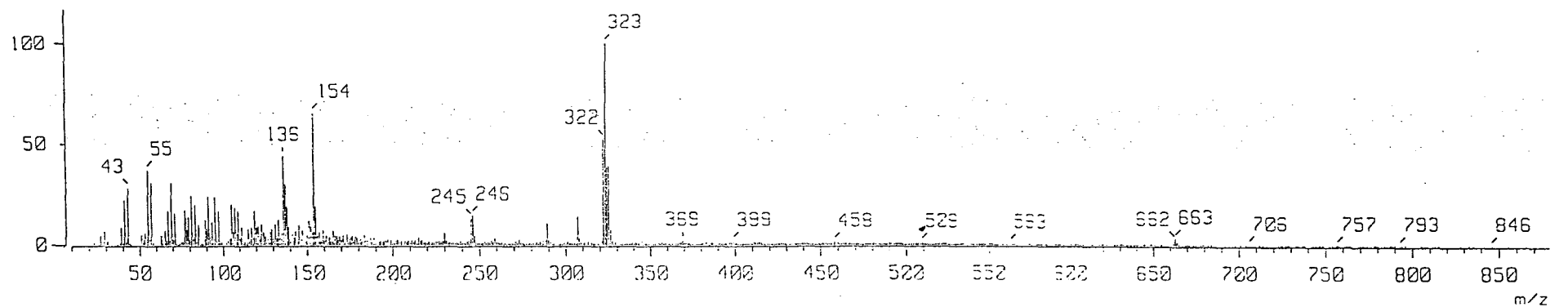
Temp : 0.0 deg.C

Ion Mode : FAB+

Int. : 8.76

Spec. Type : Regular

107669



1673128

00000

0

Ek 63. Bileşik A-7'ye ait kütle spektrumu

0.00332

2.20333

2.20334

2.20

Time (min.)

[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min

Scan# : 1

Temp : 2.2 deg.C

Ion Mode : FAB+

Int. : 4.34

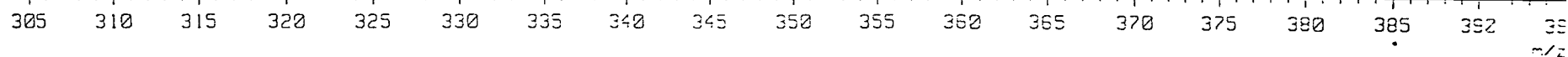
Spec. Type : Regular

47208

100

50

0



[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min

Scan# : 1

Temp : 2.2 deg.C

Ion Mode : FAB+

Int. : 4.34

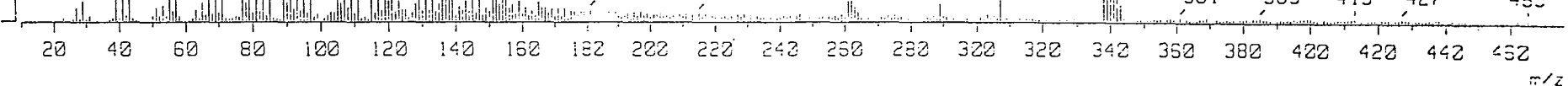
Spec. Type : Regular

51552

100

50

0



[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min

Scan# : 1

Temp : 2.2 deg.C

Ion Mode : FAB+

Int. : 4.34

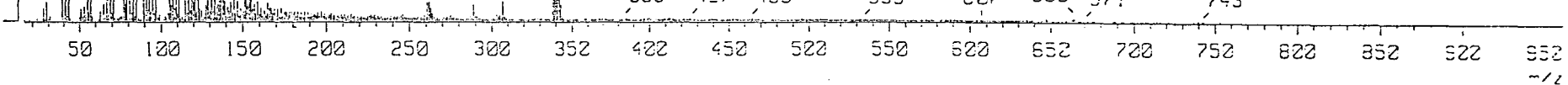
Spec. Type : Regular

54159

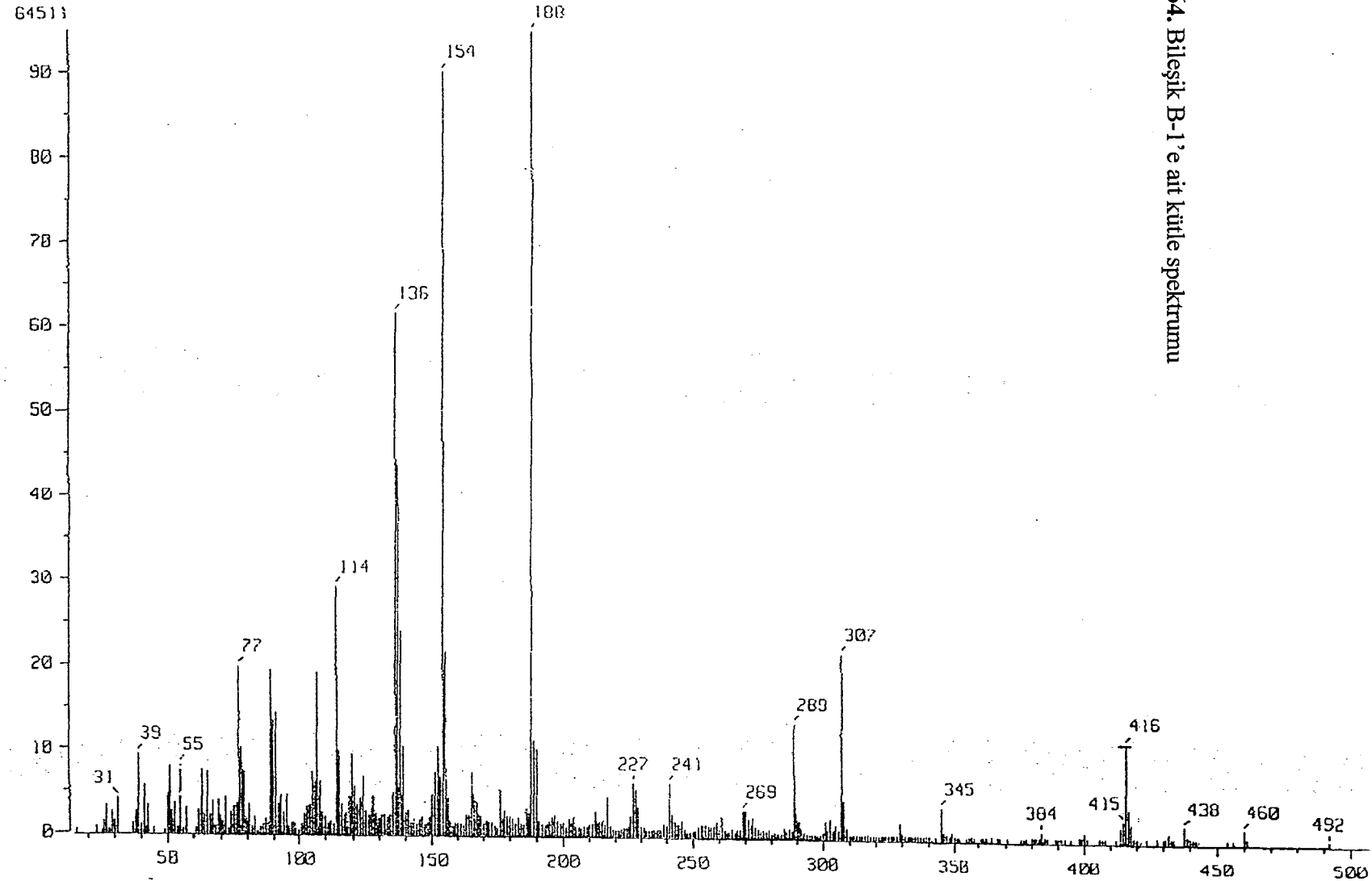
100

50

0

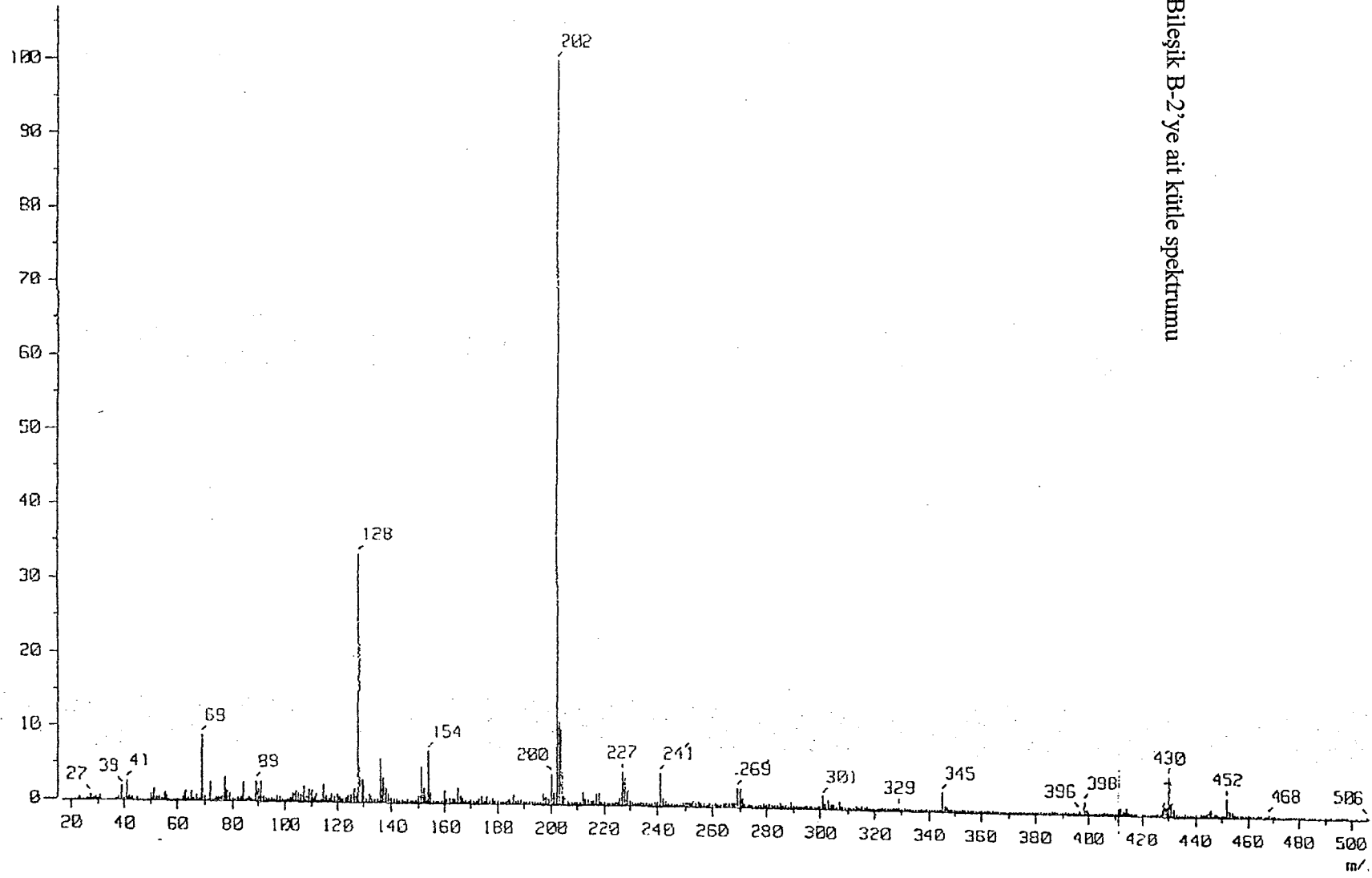


Note : MR-SX102
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
Spectrum Type : Regular [MF-Linear]
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C
BP : m/z 188.0000 Int. : 6.48
Output m/z range : 14.3841 to 522.3120 Cut Level : 0.00 %



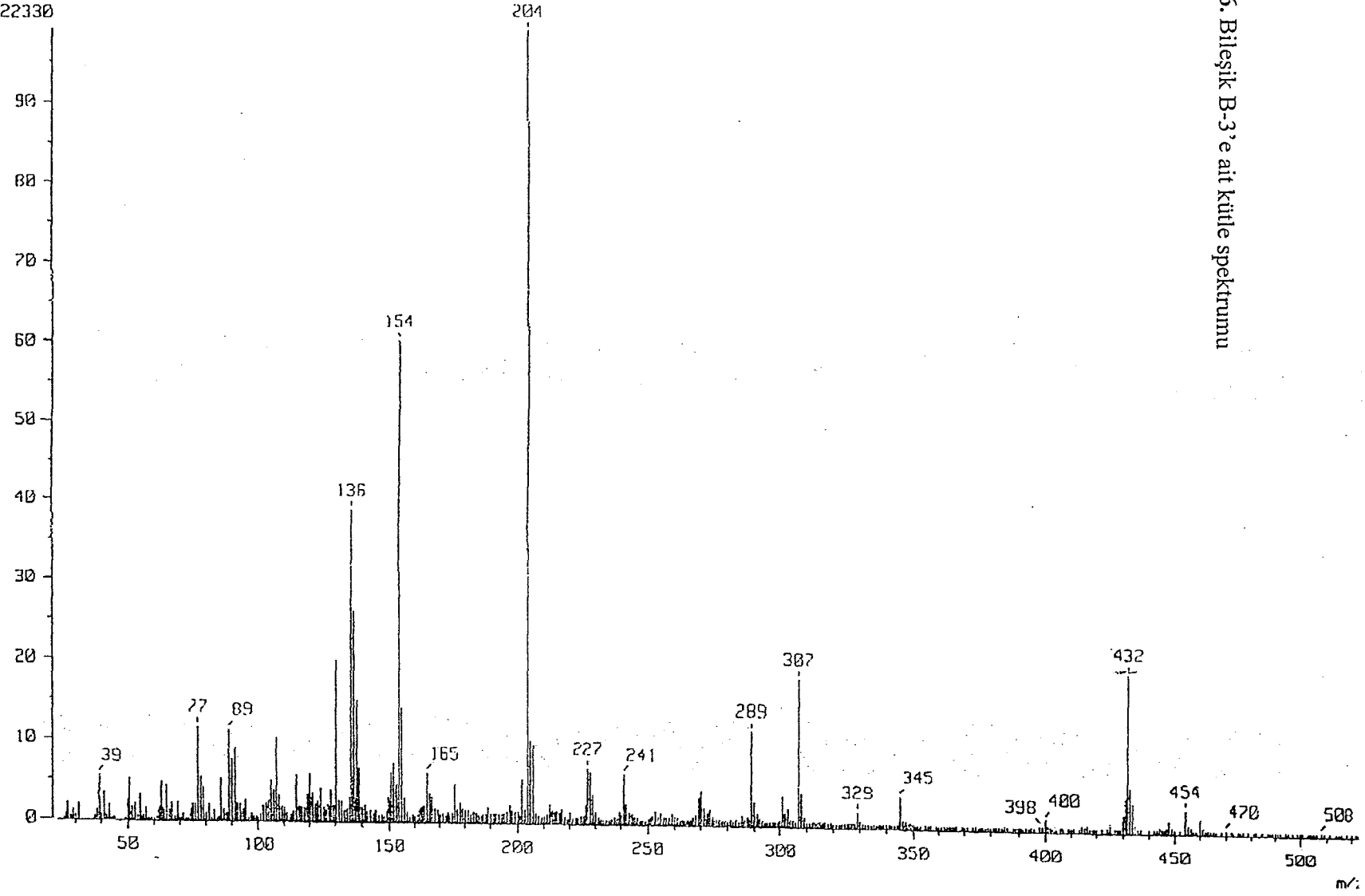
Ek 64. Bileşik B-1'e ait kütle spektrumu

Note : MR-SX102
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
Spectrum Type : Regular [MF-Linear]
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C
BP : m/z 192.0000 Int. : 41.14
Output m/z range : 16.7145 to 503.3100 Cut Level : 0.00 %
460956



Ek 65. Bileşik B-2'ye ait kütle spektrumu

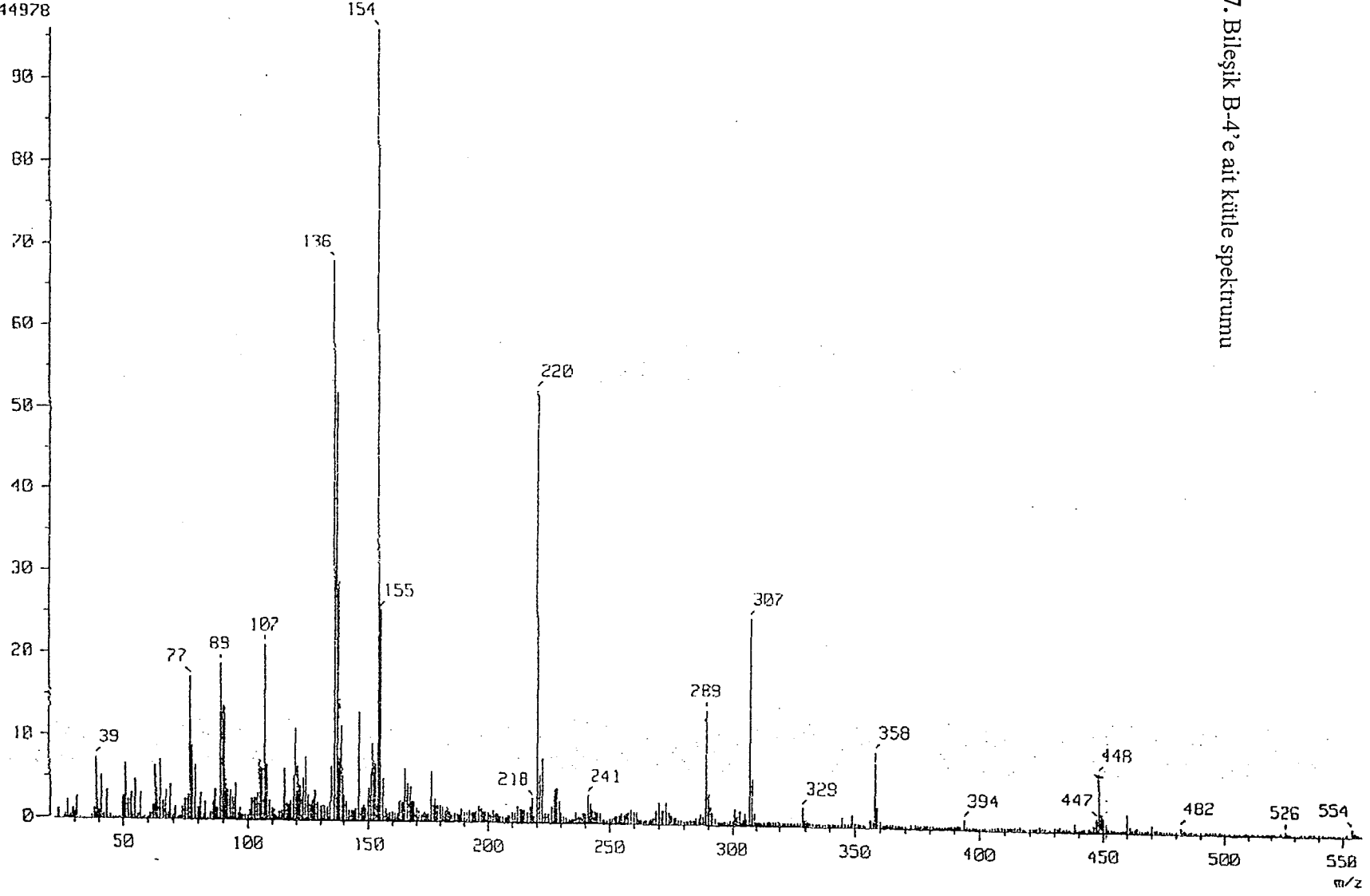
Note : MR-SX102
Inlet : Direct Ion Mode : FAD+
Spectrum Type : Regular (MC-Linear)
RT : 0.00 min Scan# : 1
BP : m/z 194.0000 Int. : 21.43
Output m/z range : 23.0159 to 525.3450
Cut Level : 0.00 %
222330 204



Ek 66. Bileşik B-3'e ait kütle spektrumu

180

Note : MR-SX102
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
Spectrum Type : Regular [MF-Linear]
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C
BP : m/z 154.0000 Int. : 83.98
Output m/z range : 21.6062 to 558.9798 Cut Level : 0.00 %
B44978

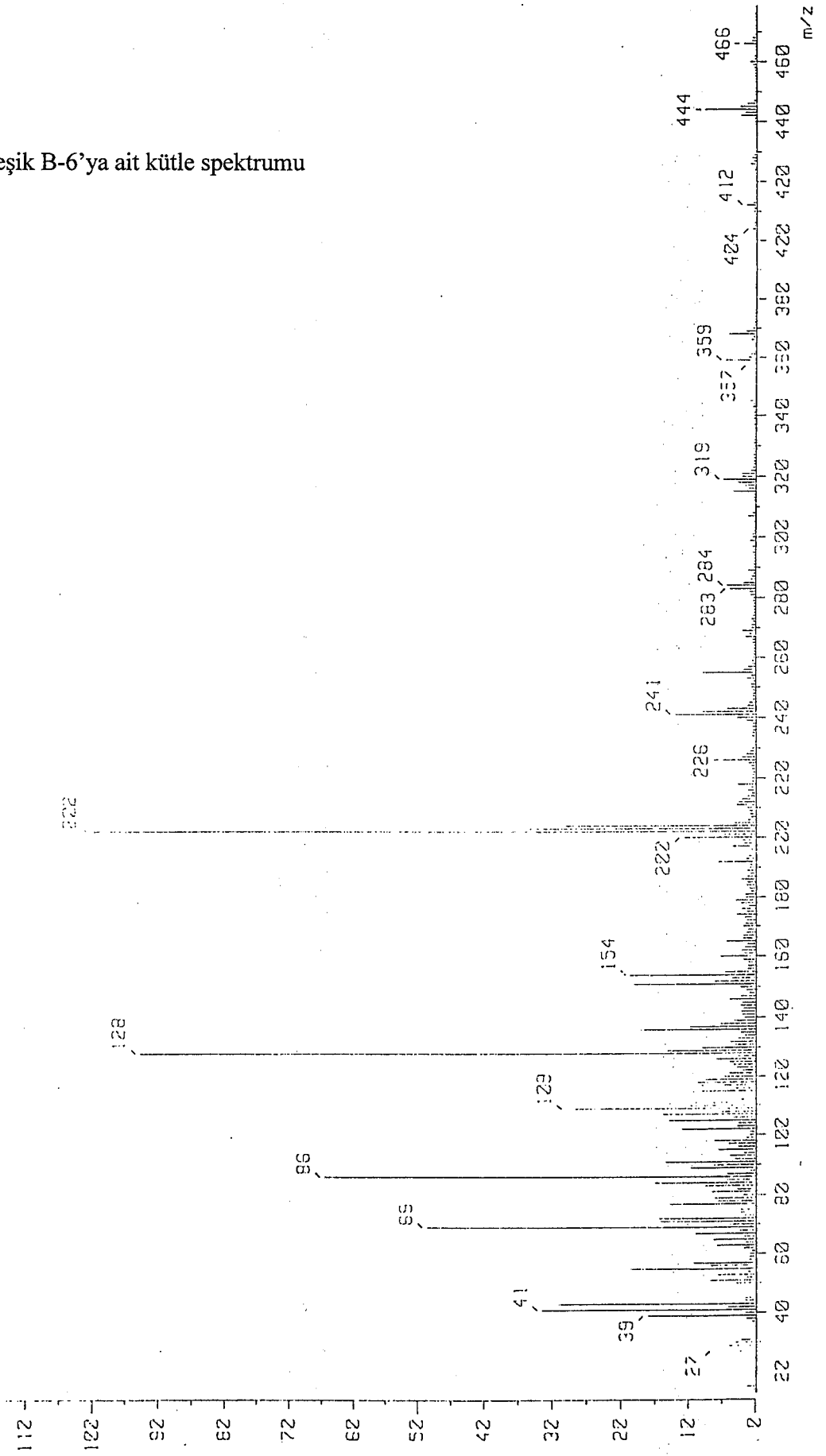


181

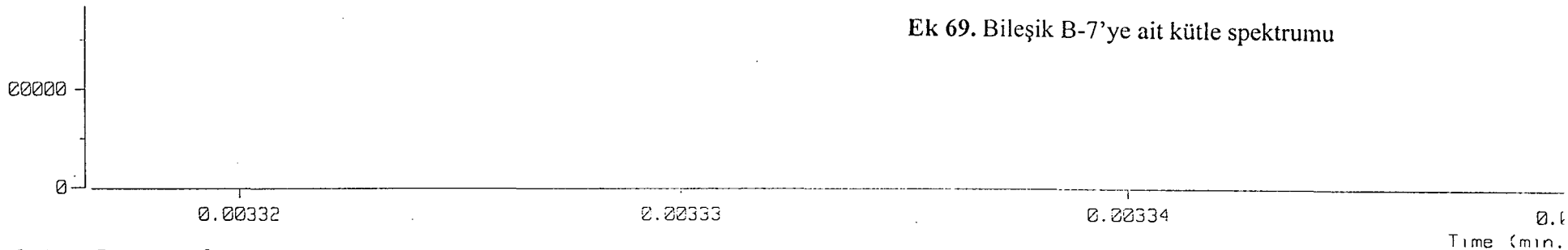
Ek 67. Bileşik B-4'e ait kütle spektrumu

Ek 68. Bileşik B-6'ya ait kütle spektrumu

Servis: 1155
 Note: VF-DX62Z
 Inlet: Direct
 Ion Mode: FAB-
 Spectrum Type: Regular [VF-Library]
 RT: 2.22 min
 Scan#: 1
 BP: m/z 222.2222 Int.: 172.02
 Output m/z range: 12.4414 to 475.7552
 Cut Level: 2.22 %
 1201535



Ek 69. Bileşik B-7'ye ait kütle spektrumu



[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min

Scan# : 1

Temp : 2.2 deg.C

Ion Mode : FAB+

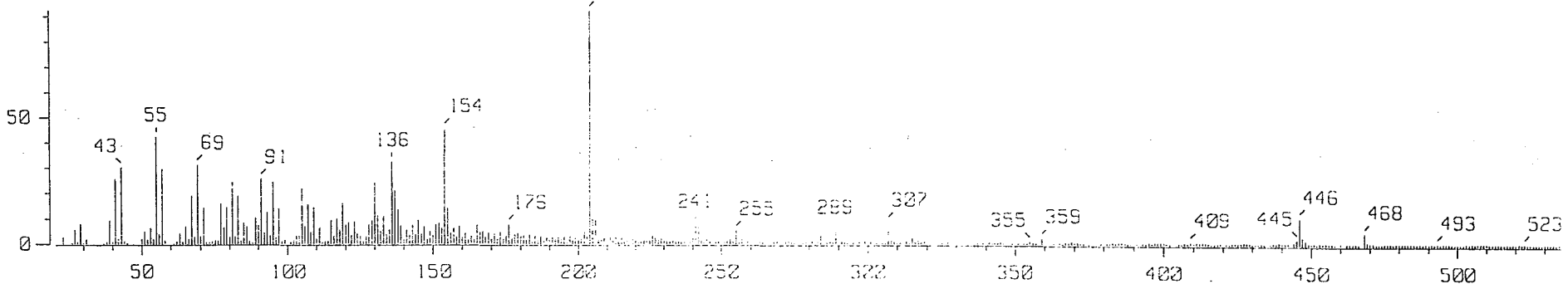
Int. : 9.93

Spec. Type : Regular

96390

204

183



[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min

Scan# : 1

Temp : 2.2 deg.C

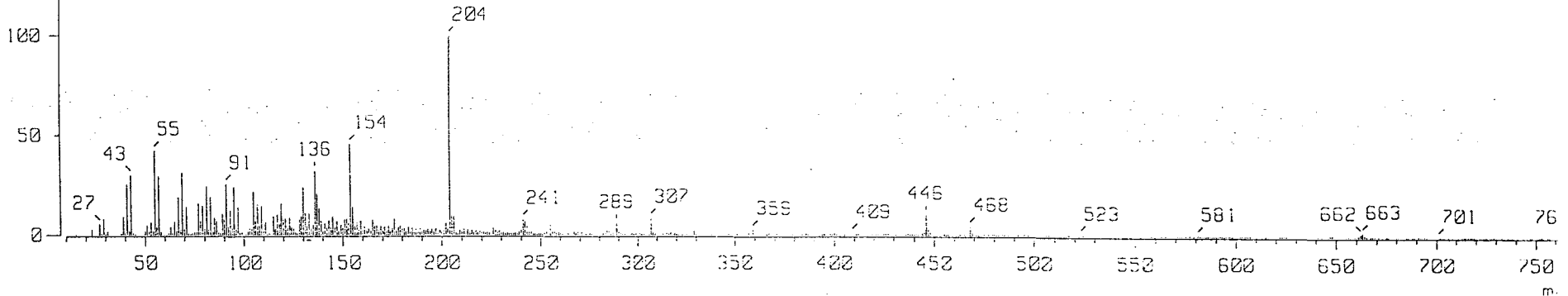
Ion Mode : FAB+

Int. : 9.93

Spec. Type : Regular

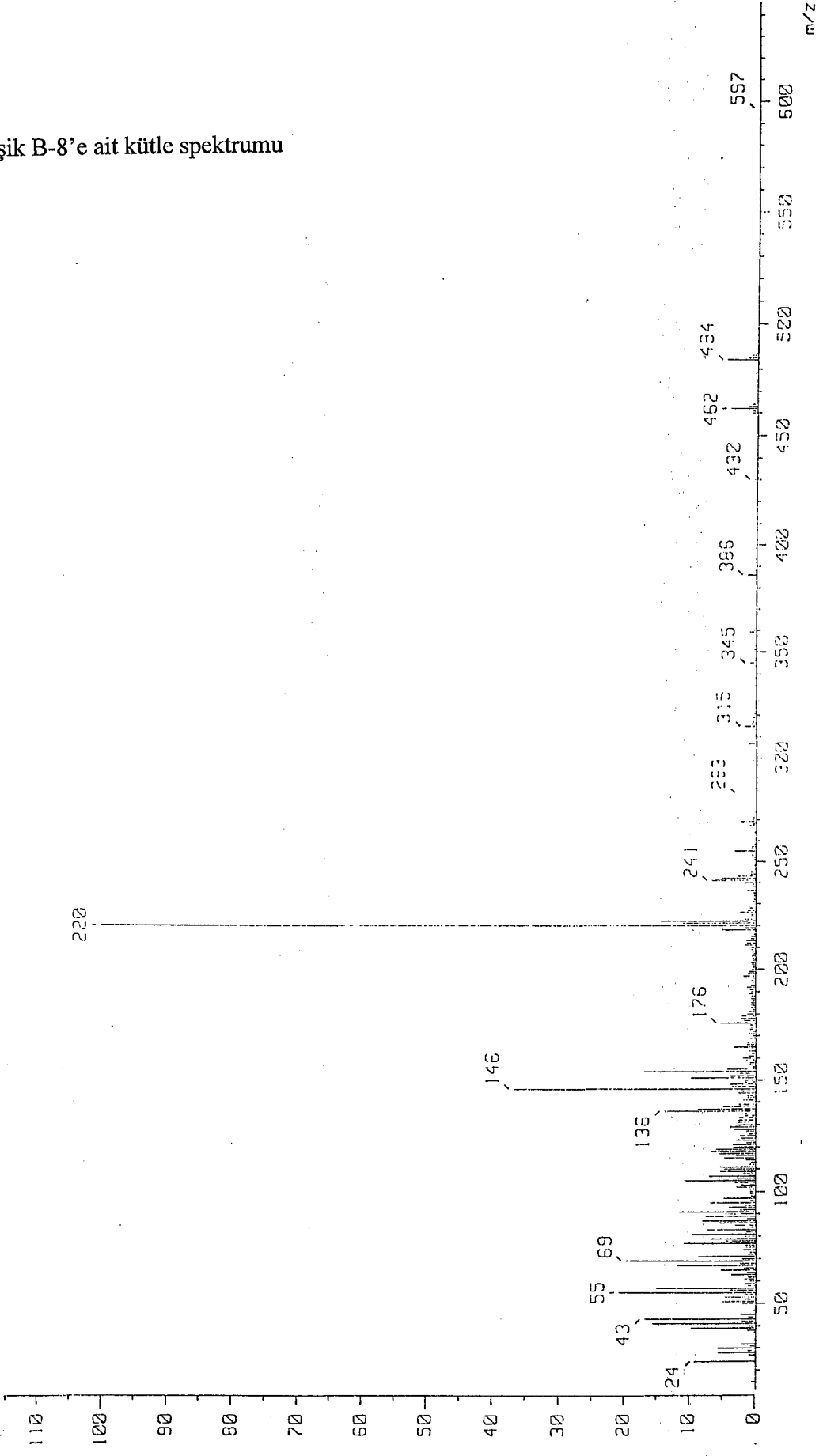
123322

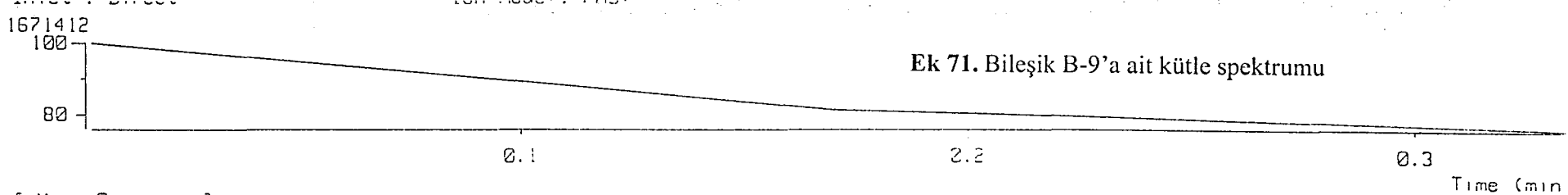
204



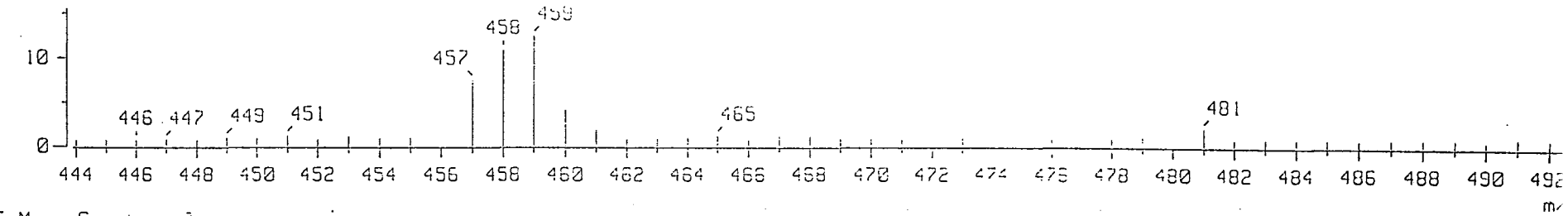
Ek 70. Bileşik B-8'e ait kütle spektrumu

Sample: N55
Note: MS-DX-22
Inlet: Direct Ion Mode: FAS+
Spectrum Type: Regular [MF-Linear] Temp: 1.000000.C
RT: 0.00 min Scan#: 1
BP: m/z 222.0020 Int.: 43.03
Output m/z range: 11.2207 to 645.9930 Cut Level: 2.00 %
529867

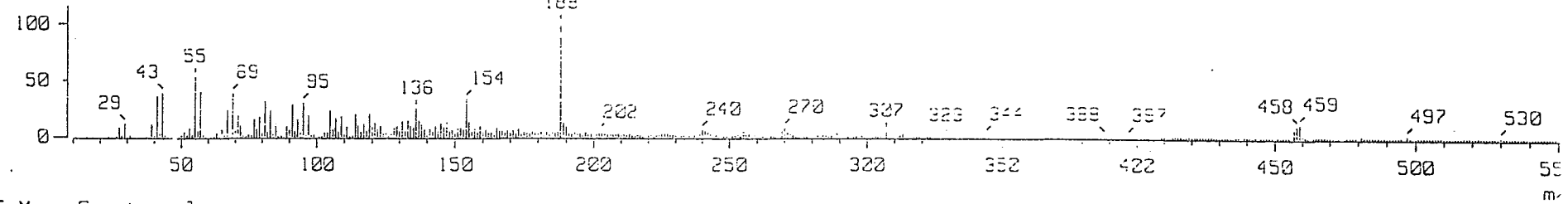




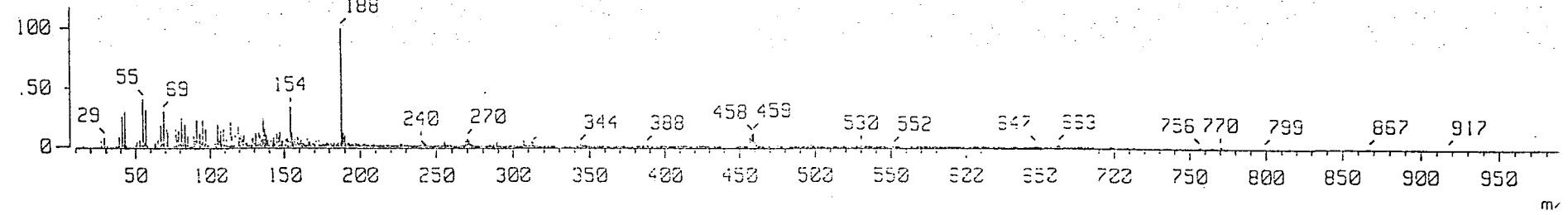
[Mass Spectrum]
 RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C
 Ion Mode : FAB+ Int. : 7.63 Spec. Type : Regular



[Mass Spectrum]
 RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C
 Ion Mode : FAB+ Int. : 7.63 Spec. Type : Regular



[Mass Spectrum]
 RT : 0.17 min Scan# : 2 Temp : 0.0 deg.C
 Ion Mode : FAB+ Int. : 7.31 Spec. Type : Regular



185

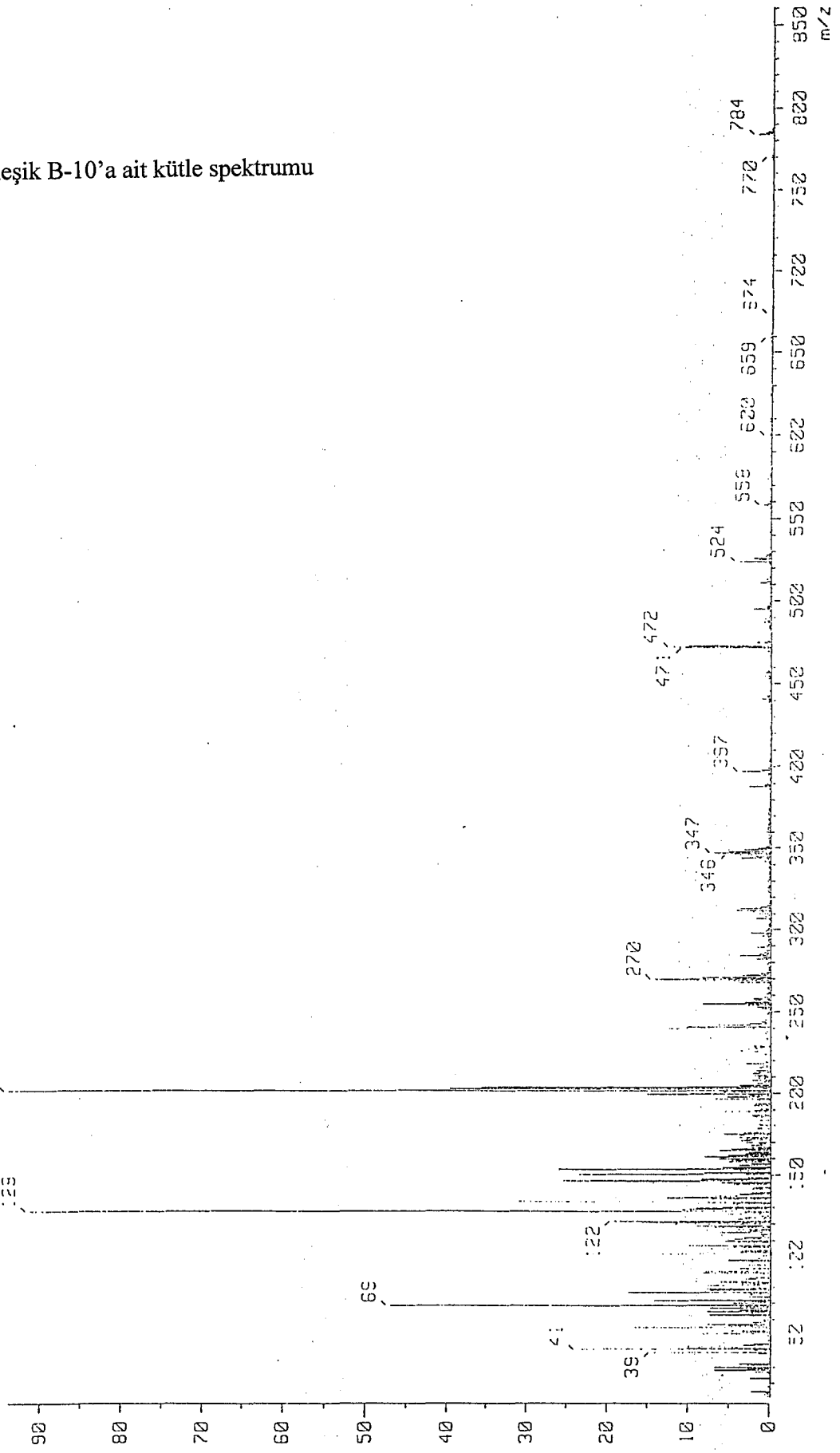
Ek 72. Bileşik B-10'a ait kütle spektrumu

1310

Note : MR-DX322
Inlet : Direct
Spectrum Type : Regular [V7-Linear]
RT : 0.00 min
Scan# : 1
BP : m/z 222.0222
Output m/z range : 11.2227 to 850.9992
984582

Ion Mode : FID+

Temp : 1.2 deg.C
Cut Level : 0.02 %

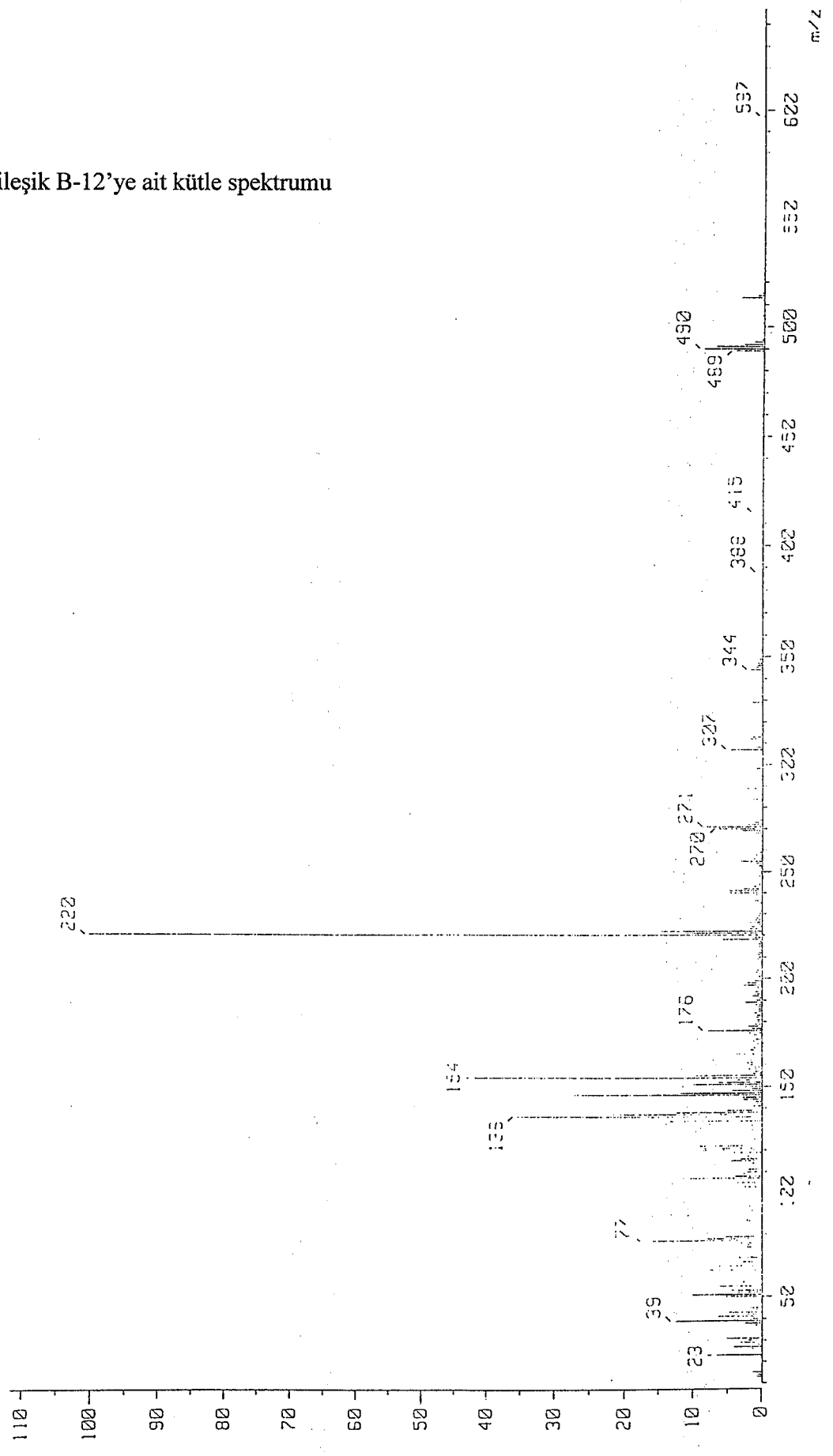


3-12

Ek 73. Bileşik B-12'ye ait kütle spektrumu

Sample: N3H
Note: MR-DX322
Inlet: Direct
Spectrum Type: Regular MS-Linear
RT: 2.00 min
Scan#: 1
BP: m/z 220.2222
Int.: 55.81
Output m/z range: 12.2222 to 547.3742
654594

Ion Mode: FAB+
Time: 1.200.0
Cut Level: 2.000



Sample: N6A

Note: MR-DX3020

Inlet: Direct

Spectrum Type: Regular [v5-Linear]

RI: 0.00 min

BP: m/z 154.0202

Output m/z range: 243.7272 to 457.9440

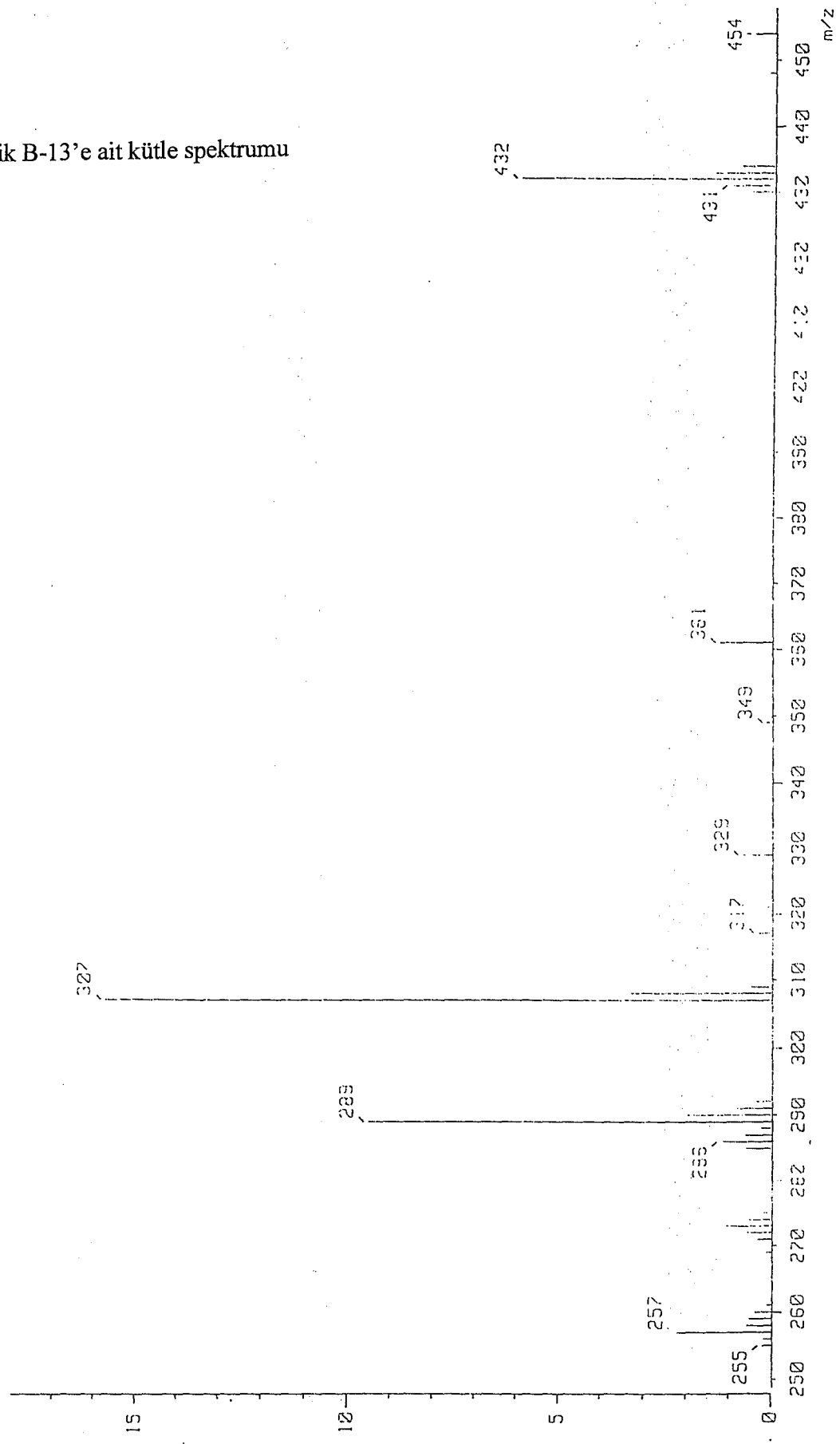
35974

Ion Mode: FID+

Temp: 1.2 deg.C

Cut Level: 0.00 %

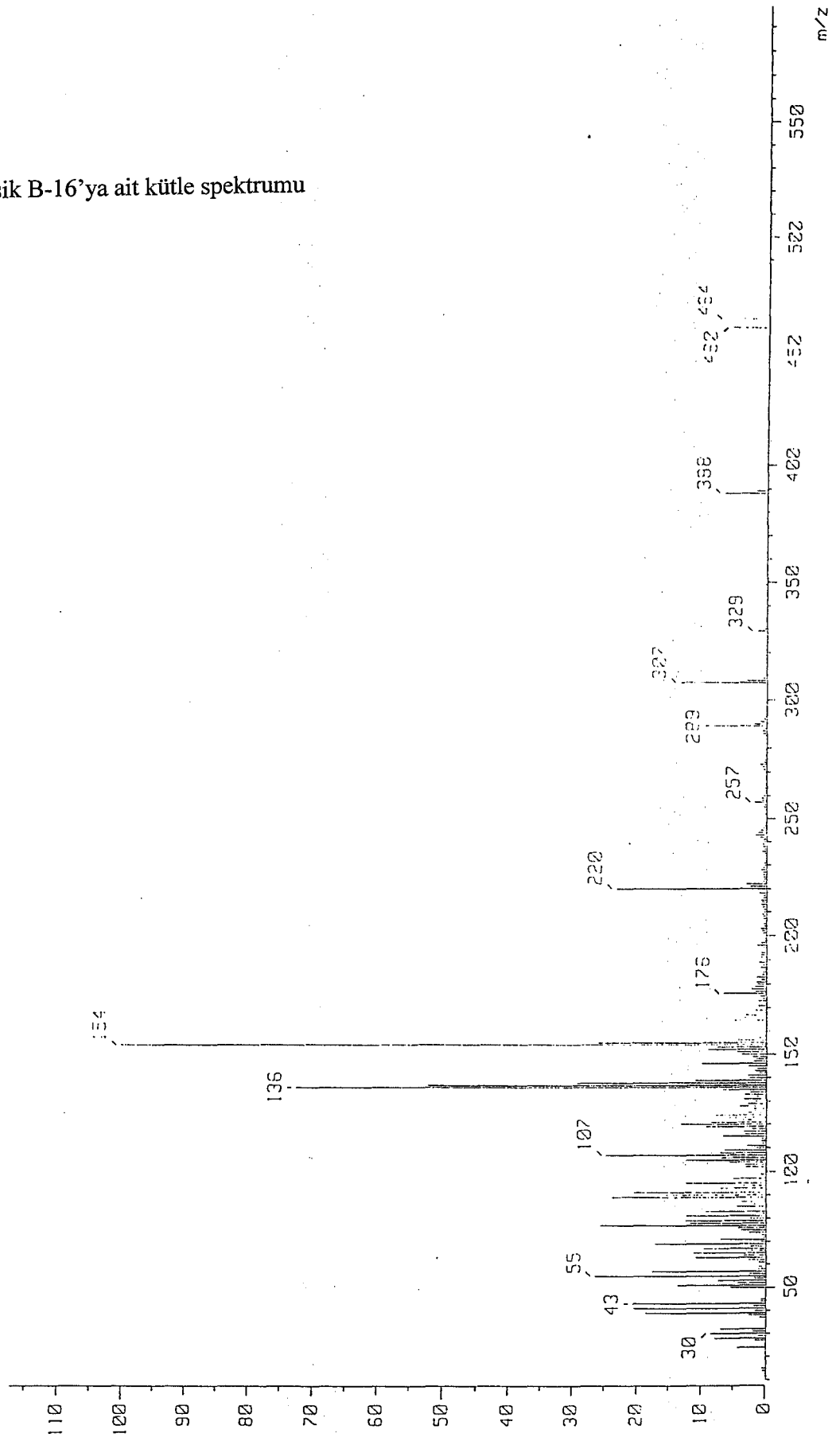
Ek 74. Bileşik B-13'e ait kütle spektrumu



Ek 75. Bileşik B-16'ya ait kütle spektrumu

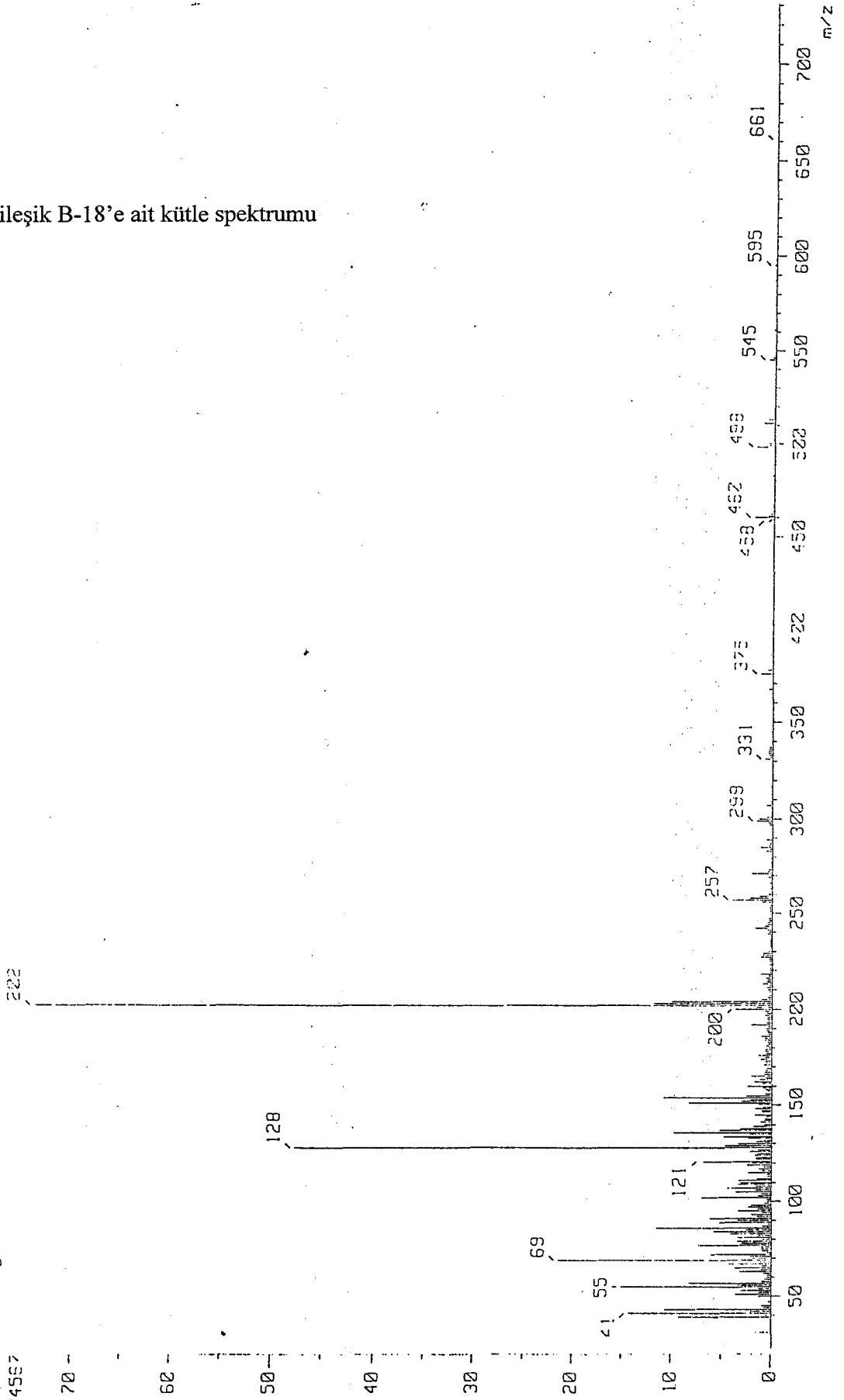
Sample: NBF
Date : MR-DX300
Inlet : Direct
Spectrum Type : Regular [X5-Linear]
RT : 0.00 min Scan# : 1
SP : m/z 154.0222 Int. : 29.43
Output m/z range : 12.2222 to 599.9852
351653

Ion Mode : FPD-
Temp : 1.0 min
Cut Level : 0.00 %

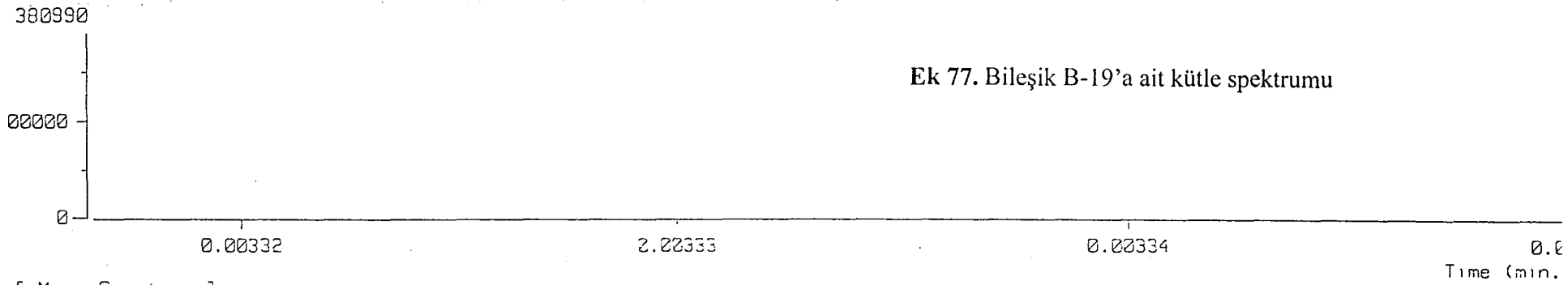


Ek 76. Bileşik B-18'e ait kütle spektrumu

Sample: N3A
Date: VR-DX32Z
Inlet: Direct
Ion Mode: FAB+
Spectrum Type: Regular (MF-Linear)
Temp: 1.2 333.C
RT: 2.22 min
Scan#: 1
BP: m/z 222.2222
Int.: 74.43
Output: m/z range: 21.6968 to 732.9322
Cut Level: 0.02 %
574567

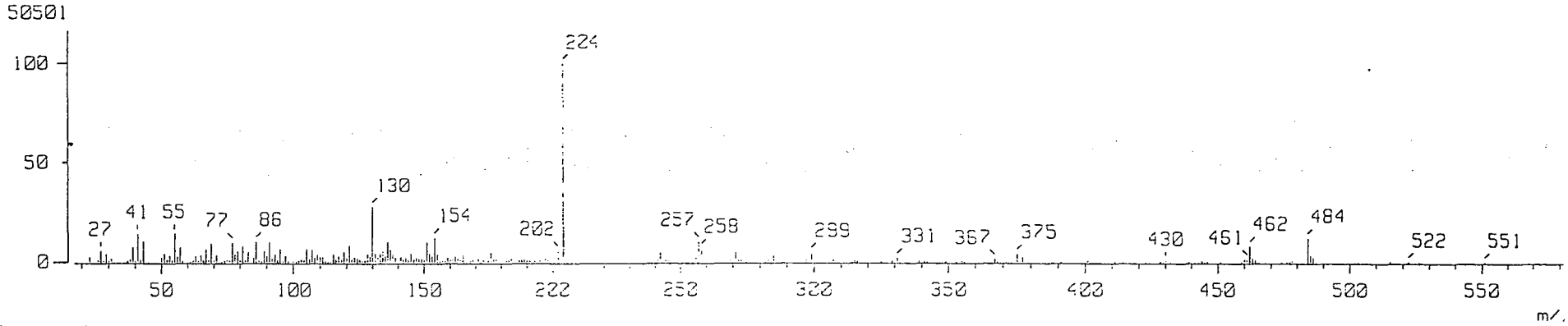


Ek 77. Bileşik B-19'a ait kütle spektrumu



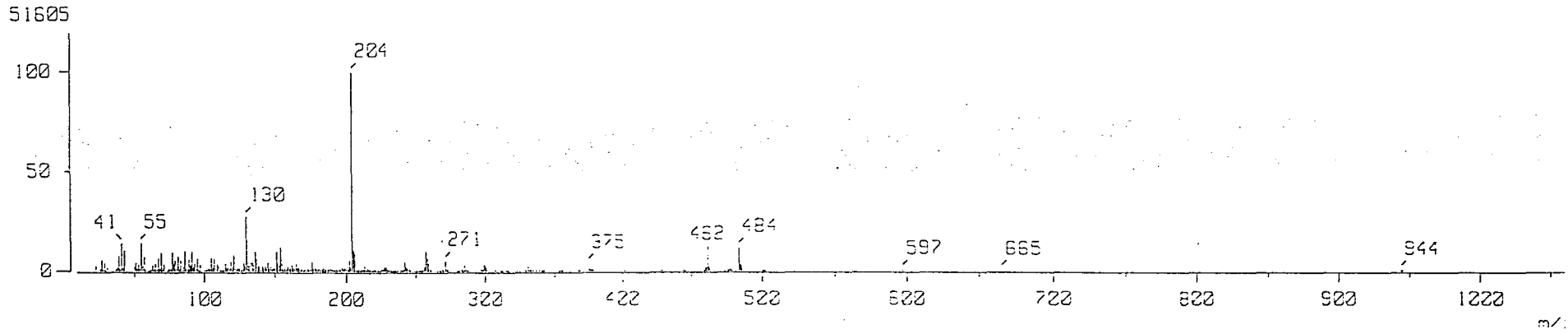
0.0
Time (min.)

[Mass Spectrum]
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.2 deg.C
Ion Mode : FAB+ Int. : 4.13 Spec. Type : Regular



191

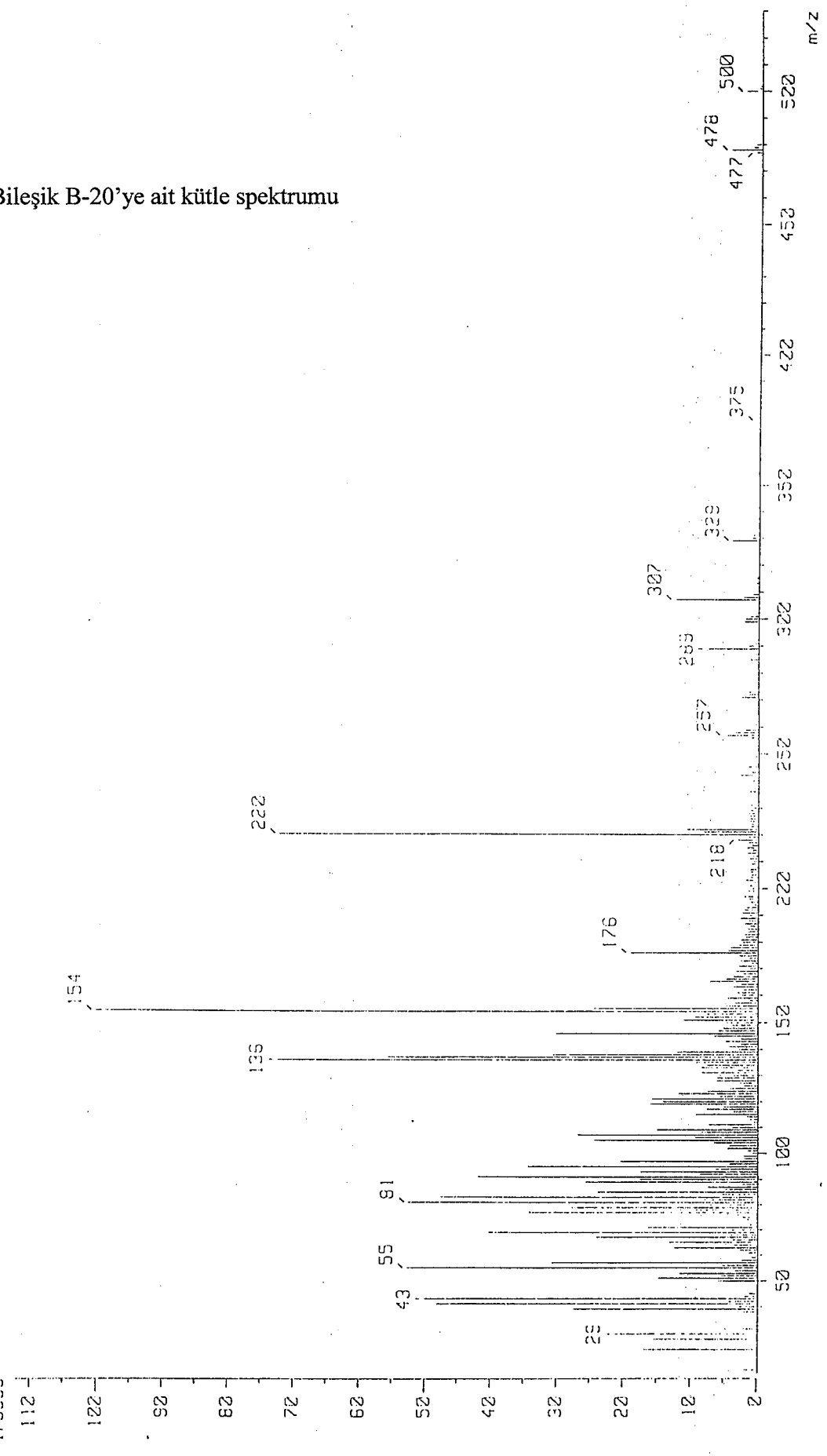
[Mass Spectrum]
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 2.2 deg.C
Ion Mode : FAB+ Int. : 4.13 Spec. Type : Regular



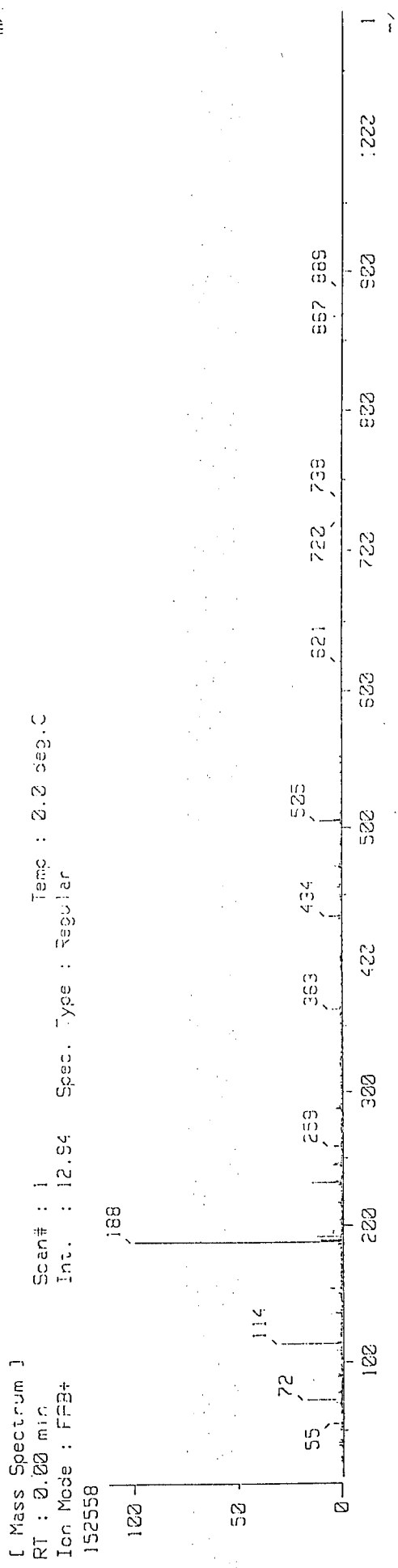
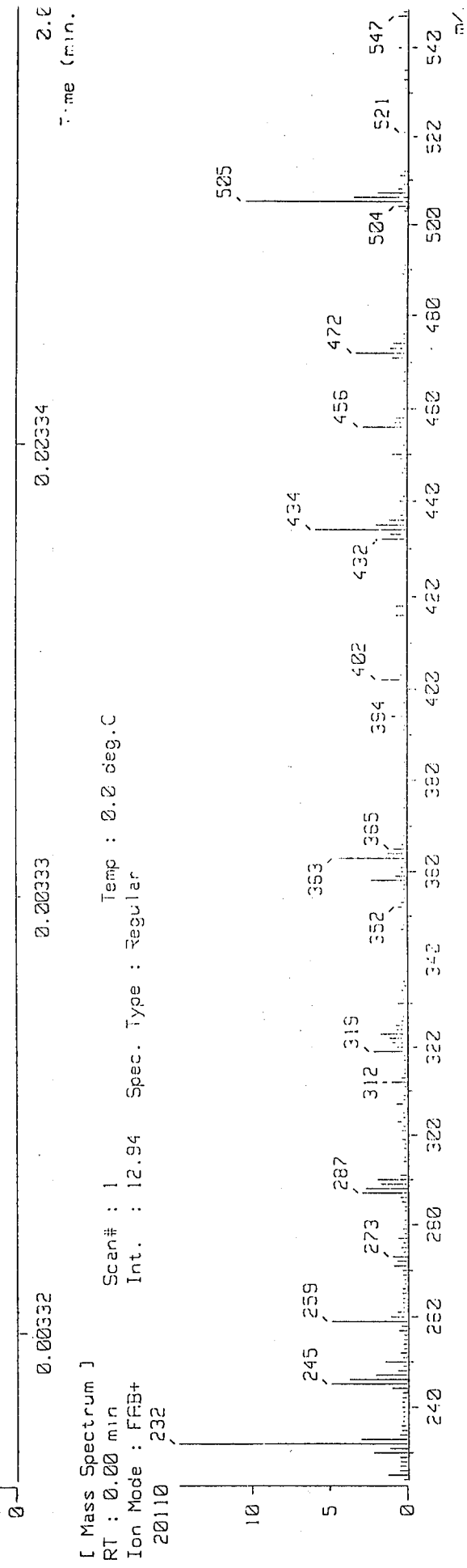
m/z

Ek 78. Bileşik B-20'ye ait kütle spektrumu

Note : MS-DX322
Inlet : Direct
Spectrum Type : Regular (MF-Linear)
RT : 2.22 min Scan# : 1
BP : m/z 154.2000 Int. : 15.25
Output m/z range : 13.6621 to 530.2250
Cut Level : 2.22 %
175359

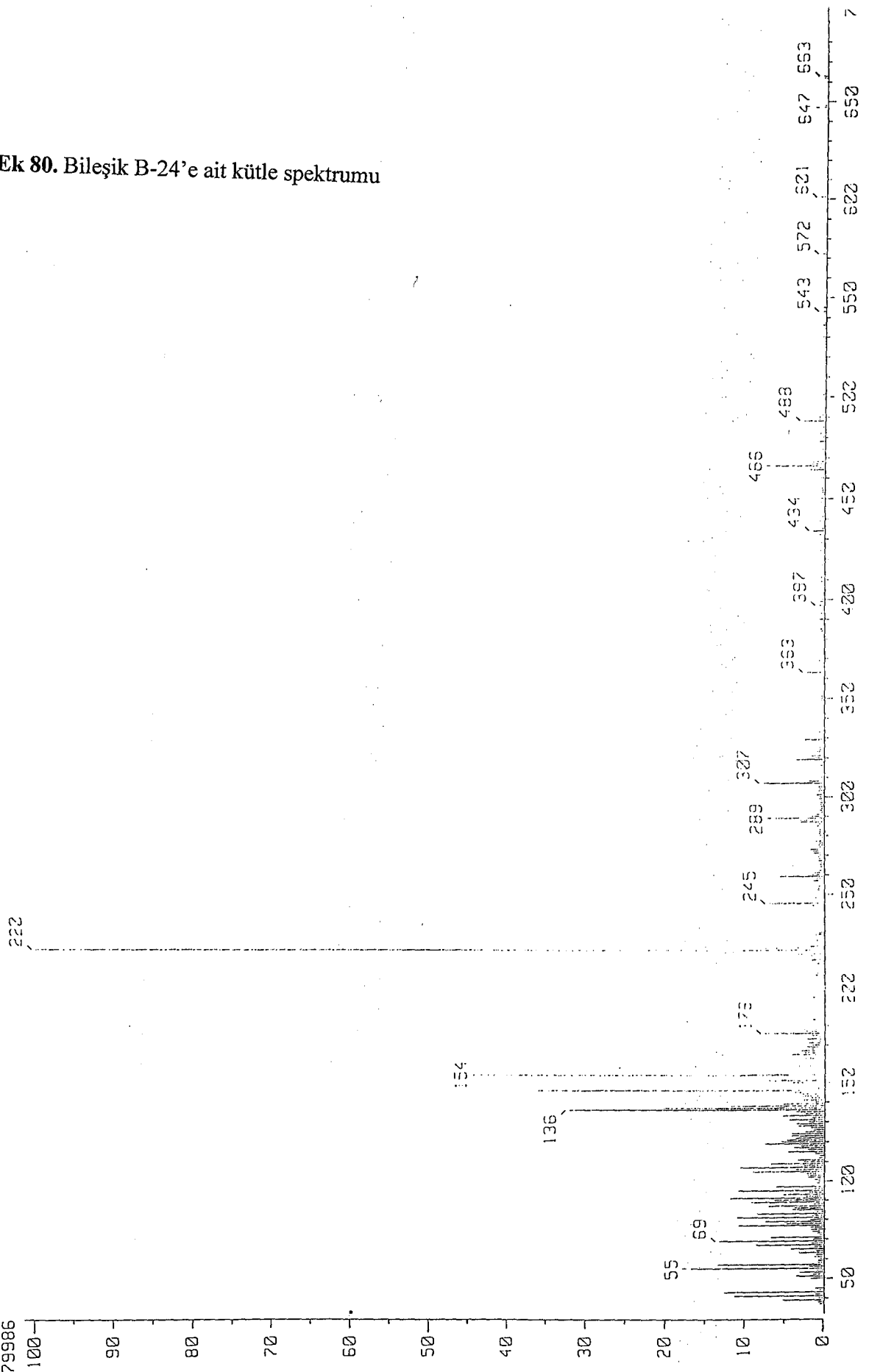


Ek 79. Bileşik B-21'e ait kütle spektrumu



Ek 80. Bileşik B-24'e ait kütle spektrumu

Spectrum Type : Regular [Mf-Linear]
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C
BP : m/z 220.0000 Int. : 7.53
Output m/z range : 32.1125 to 712.1552
79986 Cut Level : 0.02 %



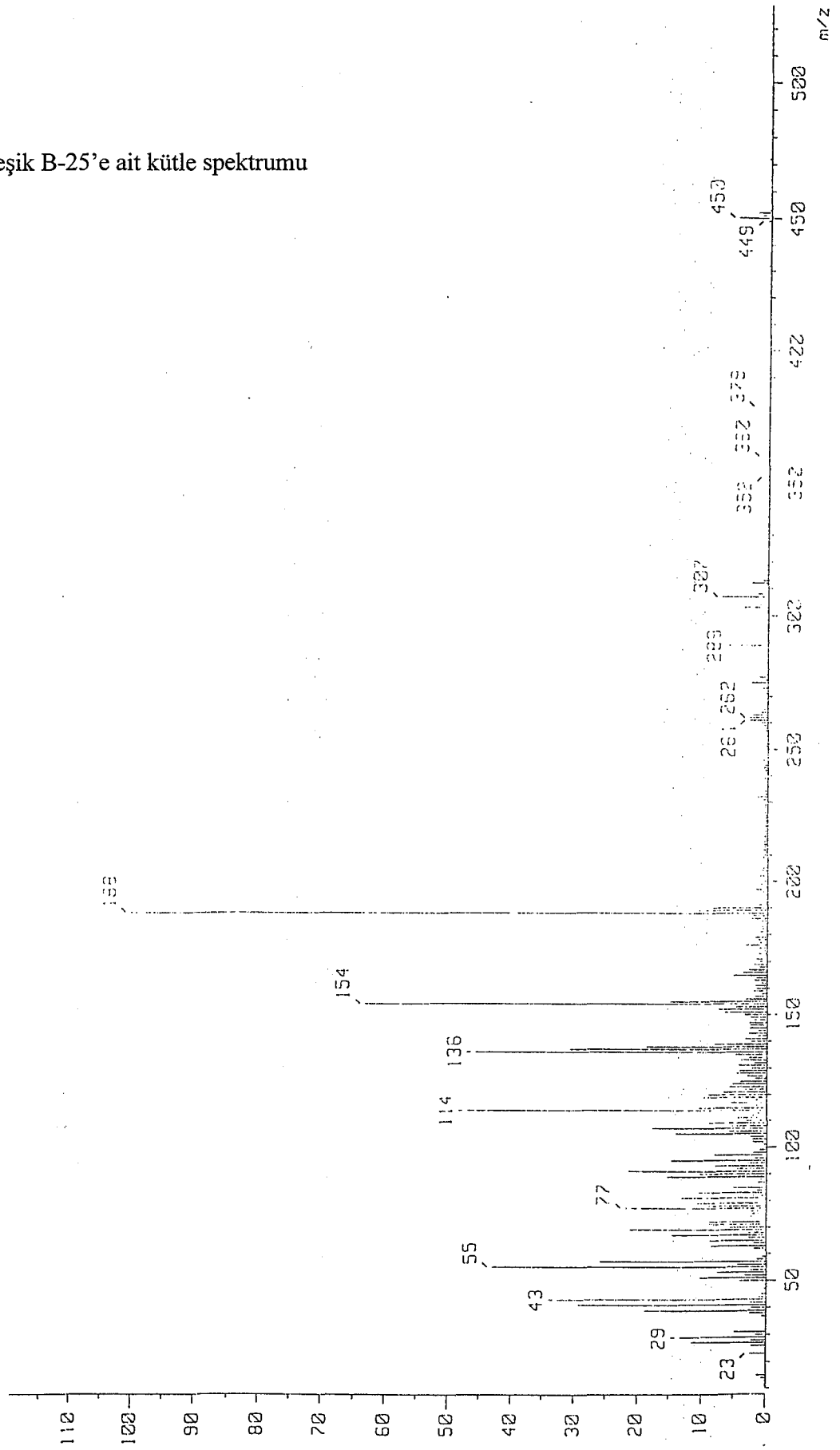
Ek 81. Bileşik B-25'e ait kütle spektrumu

Sample: N5H
Note: MR-DX320
Inlet: Direct
Spectrum Type: Regular [MF-Linear]
RT: 2.00 min Scan#: 1
EP: m/z 189.0000 Int.: 20.45
Output m/z range: 12.2222 to 529.6240
257265

Ion Mode: F03+

Temp: 1.0 sec.0

Cut Level: 0.00 %



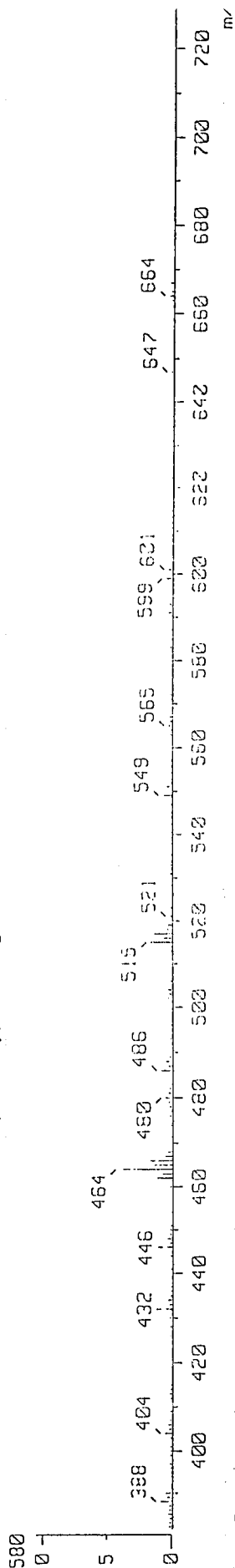
Inlet : Direct

1252574

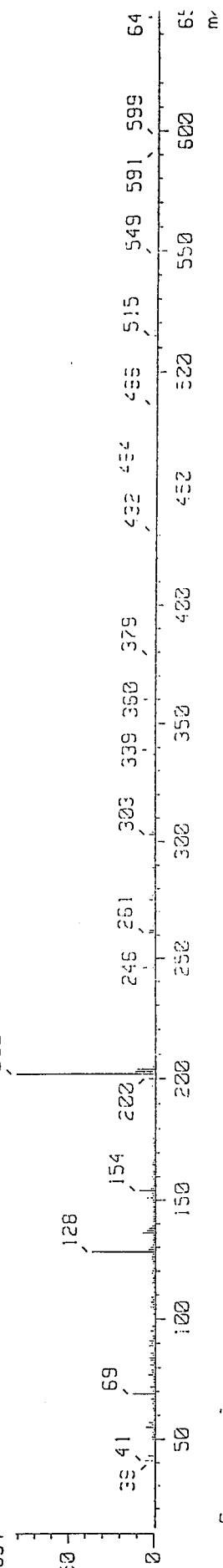
Ek 82. Bileşik B-26'ya ait kütle spektrumu

0.00332 2.22334 0.00333

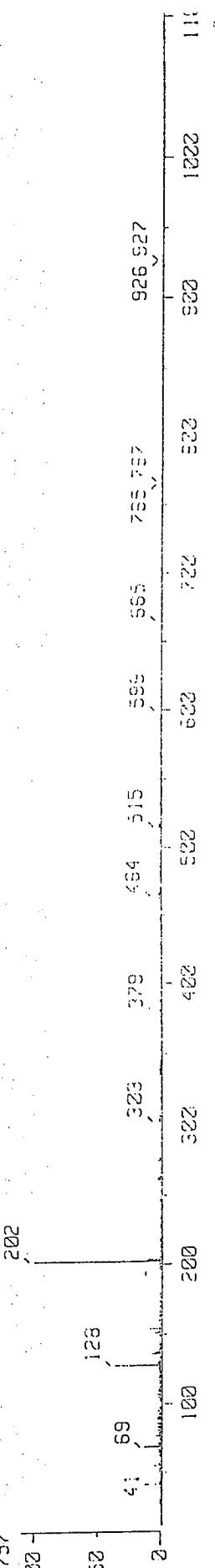
[Mass Spectrum]
 RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C
 Ion Mode : FAB+ Int. : 25.94 Spec. Type : Regular
 28580



[Mass Spectrum]
 RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C
 Ion Mode : FAB+ Int. : 25.94 Spec. Type : Regular
 221654



[Mass Spectrum]
 RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C
 Ion Mode : FAB+ Int. : 25.94 Spec. Type : Regular
 287757



Inlet : Direct

Ion Mode : FAB+

1172596

Ek 83. Bileşik B-27'ye ait kütle spektrumu

00000

0

0.00332

0.00333

0.00334

0.00

Time (min.)

[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min

Scan# : 1

Temp : 0.0 deg.C

Ion Mode : FAB+

Int. : 5.82

Spec. Type : Regular

5428

5

0

435

437

464

465

466

481

436

438

440

442

444

446

448

450

452

454

456

458

460

462

464

466

468

470

472

474

476

478

480

482

m/z

[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min

Scan# : 1

Temp : 0.0 deg.C

Ion Mode : FAB+

Int. : 5.82

Spec. Type : Regular

67135

100

50

0

204

43

55

91

136

154

165

215

261

289

307

335

369

379

411

465

466

488

522

50

100

150

200

250

300

350

400

450

500

m/z

[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min

Scan# : 1

Temp : 0.0 deg.C

Ion Mode : FAB+

Int. : 5.82

Spec. Type : Regular

71516

100

50

0

204

43

55

81

136

154

261

289

307

335

379

411

466

488

522

557

618

663

675

50

100

150

200

250

300

350

400

450

500

550

600

m/z

Inlet : Direct

Ion Mode : FAB+

1173476

Ek 84. Bileşik B-28'e ait kütle spektrumu

00000

0

0.00332

0.00333

0.00334

0.003

Time (min.)

[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min

Scan# : 1

Temp : 0.0 deg.C

Ion Mode : FAB+

Int. : 3.72

Scan. Type : Regular

42592

100

50

0

50

100

150

200

250

300

350

400

450

500

550

m/z

[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min

Scan# : 1

Temp : 0.0 deg.C

Ion Mode : FAB+

Int. : 3.72

Scan. Type : Regular

9630

20

0

360

380

400

420

440

460

480

500

520

540

560

m/z

[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min

Scan# : 1

Temp : 0.0 deg.C

Ion Mode : FAB+

Int. : 3.72

Scan. Type : Regular

44692

100

50

0

50

100

150

200

250

300

350

400

450

500

550

600

650

700

750

800

m/z

198