

FABAD Farm. Bil. Der.
14, 135-144, 1989

FABAD J. Pharm. Sci.
14, 135-144, 1989

Bazı 1-Asetil-3, 5-Difenil-2-Pirazolin Türevleri Üzerinde Çalışmalar - I

A. Altan BİLGİN (*)
Nuran YULUĞ (**)
Selma SARAÇ (*)
Ayla Tayhan (*)

Özet: Bu çalışmada, bazı hidroksişalkon türevlerinin hidrazin hidratla asetik asit içinde reaksiyona sokulmasıyla, 1-asetil-3, 5-difenil-2-pirazolin yapısında 12 bileşiğin sentezi yapılmış; bileşiklerin yapıları UV, IR, NMR ve elementel analiz yöntemleriyle kanıtlanmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. stellatoidea* ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı antifungal etkileri incelenmiştir.

Bileşiklerin sözkonusu funguslara karşı dikkate değer bir aktivite göstermedikleri ve minimal fungusidal konsantrasyon (MFK) değerlerinin, minimal inhibisyan konsantrasyonu (MİK) değerlerine genellikle eşdeğer olduğu gözlenmiştir.

(*) Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Hacettepe - Ankara.

(**) Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hacettepe - Ankara.

STUDIES ON SOME 1-ACETYL-3, 5-DIPHENYL-2-PYRAZOLINE DERIVATIVES - I

Summary: *In this study, twelve compounds having 1-acetyl-3, 5-diphenyl-2-pyrazoline structure have been synthesized by the reaction of some hydroxychalcone derivatives with hydrazine hydrate in acetic acid; the structures of the compounds have been elucidated by performing UV, IR, NMR and elemental analysis methods.*

The antifungal activities of the synthesized compounds against Candida albicans, C. tropicalis, C. pseudotropicalis, C. stellatoidea and Cryptococcus neoformans have been investigated.

It has been observed that, the compounds do not have a remarkable activity against the fungi mentioned and the minimal fungicidal concentration (MFC) values were usually equivalent to the minimal inhibitory concentration (MIC) values.

Keywords: *1-Acetyl-3, 5-diphenyl-2-pyrazolines, UV, IR, NMR, anti-fungal activity.*

Başvuru Tarihi: 1.3.1988

Kabul Tarihi: 20.8.1988

GİRİŞ

Pirazolin halkası taşıyan bileşikler üzerinde, Pershin ve arkadaşları (1) tarafından 1959 yılında 1-asetil-3, 5, 5-trimetil-2-pirazolinin bazı maya ve küf benzeri funguslara karşı etkinliğinin incelenmesi amacıyla başlatılan anti-mikrobiyal aktivite tayin çalışmaları, günümüze kadar çeşitli araştırmacılar tarafından sürdürülmüş ve incelenen bileşiklerin bazılarında söz konusu aktivite gözlenmiştir (2-6).

1,3,5-trifenil-2-pirazolin yapısında 6 bileşiğin *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. stellatoidea* ve *C. neoformans* gibi maya benzeri funguslar üzerindeki antifungal etkileri, bundan önceki çalışmamızda incelenmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır (7).

Bu çalışmada ise, 2-, 3-, ve 4-hidroksişalkon türevleri, hidrazin hidratla asit karşısında, sıcakta reaksiyona sokularak bir tanesi literatürde kayıtlı olmak üzere 1-asetil-3,5-difenil-2-pirazolin yapısında toplam 12 bileşiğin sentezi yapılmış ve bileşiklerin yukarıda adı geçen funguslara karşı antifungal etkileri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmalarımızda kullanılan sentez başlangıç maddelerinden şalkon bileşikleri, laboratuvarlarımızda literatürdeki metotlara göre (8) hazırlanmıştır. Sentez ve analiz çalışmalarında kullanılan diğer kimyasal maddeler (hidrazin hidrat, asetik asit, metanol, potasyum bromür, DMSO-d₆) ise Merck firmasından temin edilmiştir.

Bileşiklerin antifungal etkilerinin incelendiği mikrobiyolojik çalışmalarda ise, Sabouraud Dextrose Broth (Difco) (Neopepton: 10 g, Dekstroz: 20 g, Distile su: 1000 ml) ve Sabouraud Dextrose Agar (Difco) (Neopepton: 10 g, Dekstroz: 40 g, Agar: 15 g, Distile su: 1000 ml) besiyerleri ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı koleksiyonlarından sağlanan *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. stellatoidea* ve *C. neoformans* suşları kullanılmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin erime dereceleri, "Thomas Hoover Capillary Melting Point" erime derecesi tayin cihazında belirlenmiş; bulunan değerler düzeltilmemiştir. Maddelerin UV spektrumları metanoldeki çözeltilerinden "PYE Unicam SP 1700 UV-VIS", IR spektrumları KBr ile hazırlanmış dikslerinden "Perkin Elmer Model 457" spektrofotometresinde, NMR spektrumları ise DMSO-d₆'deki çözeltilerinden internal standart olarak TMS kullanmak suretiyle "Varian H 60-T 60 MHz" ve "Perkin Elmer R 32 90 MHz" spektrometrelerinde alınmıştır. Elementel analizler, Microanalytisches Laboratorium Beller, Göttingen, Batı Almanya'da yaptırılmıştır.

Genel Sentez Yöntemi:

0.01 mol şalkon bileşiği 20 ml glasyal asetik asitte çözülüp üzerine 3.91 g (0.05 mol) hidrazin hidrat (% 64) ilave edildi. Su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtıldıktan sonra oda sıcaklığında 1

gece bekletildi. Oluşan kristaller süzülerek alındı; su ile yıkanıp oda sıcaklığında kurutulduktan sonra, bulgular kısmında belirtilen çözücülerden kristallendirildi.

Antifungal Aktivite Tayini

Bileşiklerin yukarıda adı geçen funguslara karşı minimal inhibisyon konsantrasyonlarıyla (MİK) minimal fungusidal konsantrasyonları (MFK) bundan önceki çalışmamızda (8) kullanılan yöntemlerle belirlendi.

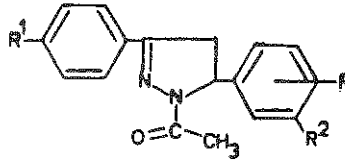
MİK değerlerinin tayininde Sabouraud Dextrose Broth, MFK değerlerinin tayininde ise Sabouraud Dextrose Agar besiyeri kullanıldı. MİK değerlerinin belirlenmesi için, bileşiklerin 62.5, 31.25,, 0.12 µg/ml'lik dilüsyonları hazırlandı,

inokülasyonlar son mikroorganizma konsantrasyonu 10⁵ m.org/ml olacak şekilde yapıldı. Tüpler, Candida türleri için 37°C'de 48 saat, C. neoformans için 72 saat inkübasyona bırakıldı. Bileşiklerin MFK değerleri ise, MİK değerlerinin tayininde üreme göstermeyen tüplerden Sabouraud Dextrose Agar besiyerine pasajlar yapılarak belirlendi.

Bulgular

Sentezi yapılan bileşikler, sentez verimleri, kristalizasyon çözücülleri ve maddelerin erime dereceleri Tablo 1, bileşiklerin UV, IR, NMR ve elemental analiz bulguları Tablo 2, mikrobiyolojik çalışma sonuçları ise, MİK ve MFK değerleri halinde Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo I: Sentezi yapılan bileşikler, sentez verimleri, kristalizasyon çözücülleri ve maddelerin erime dereceleri.



Bil. No.	R	R ¹	R ²	% Verim	Kristalizasyon çözücüsü	e. d. (°C)
I	2-OH	H	H	63.85	Metanol	237-8
II	2-OH	OCH ₃	H	79.58	Metanol	227-8
III	2-OH	Cl	H	65.76	Metanol	263-4
IV	2-OH	H	Br	79.05	Metanol, benzen	236-7
V	2-OH	OCH ₃	Br	75.78	Metanol	238-9
VI	2-OH	Cl	Br	36.57	Metanol	261-2
VII	3-OH	H	H	83.92	Metanol-su	176-7
VIII	3-OH	OCH ₃	H	78.70	Metanol-su	187-8
IX	3-OH	Cl	H	94.90	Metanol-su	185-6
X	4-OH	H	H	88.53	Etanol	228-9
XI	4-OH	OCH ₃	H	80.81	Etanol	213-4
XII	4-OH	Cl	H	84.77	Etanol	254-5

Tablo II: Bileşiklerin UV, IR, NMR ve Elementel Analiz Bulguları

Bileşik No.	UV (λ maks)	IR (cm^{-1})	NMR (ppm)	Analiz (Hesaplanan/Bulunan)		
				% C	% H	% N
I	230, 286, 295	3125, 3045, 1630, 1590, 1500, 760, 740, 685	2.40 (3H, s); 3.10 (1H, dd); 4.00 (1H, dd); 5.92 (1H, dd); 7.32 (4H, m); 7.78 (3H, m); 8.12 (2H, m); 10.10 (1H, s)	72.84	5.75	9.99
				72.97	5.73	9.92
I	230, 299	3140, 3055, 3030, 1630, 1600, 1590, 1510, 1045, 830, 740	2.48 (3H, s); 3.10 (1H, dd); 3.92 (1H, dd); 3.98 (3H, s); 5.92 (1H, dd); 7.25 (6H, m); 8.08 (2H, d); 10.10 (1H, s)	69.66	5.85	9.03
				69.6	5.77	
III	230, 293, 301	3150, 3030, 1630, 1590, 1495, 825, 745	2.48 (3H, s); 3.10 (1H, dd); 4.00 (1H, dd); 5.94 (1H, dd); 7.20 (4H, m); 8.00 (4H, k); 10.10 (1H, s)	64.87	4.80	8.90
				64.97	4.74	8.95
IV	232, 288, 294	3130, 3040, 1620, 1590, 1485, 870, 825, 790, 690	2.58 (3H, s); 3.20 (1H, dd); 4.20 (1H, dd); 5.92 (1H, dd); 7.08 (1H, s); 7.59 (5H, m); 8.20 (2H, m); 10.50 (1H, s)	56.84	4.21	7.80
				56.97	4.20	7.79
V	226, 295	3110, 3040, 3020, 1630, 1600, 1590, 1510, 1040, 1010, 870, 825, 810	2.42 (3H, s); 3.10 (1H, dd); 3.95 (1H, dd); 4.00 (3H, s); 5.90 (1H, dd); 7.10 (1H, s); 7.52 (4H, m); 8.10 (2H, d); 10.50 (1H, s)	55.54	4.40	7.19
				55.65	4.77	6.84
VI	234, 265 (omuz), 272 (omuz), 295	3130, 3030, 1620, 1590, 1485, 870, 825, 815	2.48 (3H, s); 3.20 (1H, dd); 4.00 (1H, dd); 5.90 (1H, dd); 7.08 (1H, s); 7.45 (4H, m); 8.02 (2H, k); 10.58 (1H, s)	51.87	3.58	7.12
				52.02	3.57	7.10

(Tablo 2'nin devamı)

Bileşik No.	UV (λmaks)	IR (cm ⁻¹)	NMR (ppm)	Analiz (Hesaplanan/Bulunan)		
				% C	% H	% N
VII	232, 289, 300 (omuz)	3200, 3100, 3050, 1630, 1585, 1560, 1500, 800, 760, 700, 690	2.40 (3H, s); 3.12 (1H, dd); 4.00 (1H, dd); 5.72 (1H, dd); 6.96 (2H, m); 7.60 (5H, m); 8.12 (2H, m); 9.80 (1H, s)	72.84	5.75	9.99
				72.83	5.82	9.77
VIII	233, 299	3100, 3020, 1630, 1605, 1585, 1515, 1035, 830, 790, 695	2.40 (3H, s); 3.18 (1H, dd); 3.92 (1H, dd); 3.96 (3H, s); 5.68 (1H, dd); 6.76 (2H, m); 7.40 (4H, m); 8.08 (2H, m); 9.80 (1H, s)	69.66	5.85	9.03
				69.53	6.01	9.27
K	234, 295	3100, 3015, 1635, 1610, 1585, 830, 800, 700	2.40 (3H, s); 3.20 (1H, dd); 4.00 (1H, dd); 5.72 (1H, dd); 6.92 (2H, m); 7.40 (2H, m); 7.92 (4H, m); 9.76 (1H, s)	64.87	4.80	8.90
				64.90	4.40	8.89
X	231, 288, 297 (omuz)	3250, 3050, 3010, 1635, 1610, 1590, 1510, 830, 760, 690	2.26 (3H, s); 3.00 (1H, dd); (3.69 (1H, dd); 5.30 (1H, dd); 6.53 (2H, d); 7.53 (4H, m); 8.10 (2H, d); 9.00 (1H, s)	72.84	5.75	9.99
				71.72	5.66	10.48
XI	232, 300, 309 (omuz)	3150, 3010, 1630, 1610, 1590, 1510, 1040, 840, 820	2.21 (3H, s); 2.96 (1H, dd); 3.59 (1H, dd); 3.68 (3H, s) 5.21 (1H, dd); 6.46 (2H, d); 6.75 (4H, m); 7.44 (2H, d); 8.98 (1H, s)	69.66	5.85	9.03
				70.95	6.11	8.85
XII	233, 299	3250, 3010, 1640, 1610, 1590, 1510, 830, 825	2.29 (3H, s); 3.10 (1H, dd); 3.80 (1H, dd); 5.45 (1H, dd); 6.70 (2H, d); 7.00 (4H, m); 7.51 (2H, d); 9.34 (1H, s)	64.87	4.80	8.90
				64.73	4.86	8.88

Tablo III: Bileşiklerin maya benzeri funguslar üzerindeki fungustatik ve fungusidal aktiviteleri ($\mu\text{g/ml}$ cinsinden)

Bil. No.	A		B		C		D		E	
	MİK	MFK	MİK	MFK	MİK	MFK	MİK	MFK	MİK	MFK
I	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	62.5	62.5	> 62.5	> 62.5
II	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5
III	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	62.5	62.5
IV	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5
V	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5
VI	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	62.5	62.5
VII	62.5	> 62.5	62.5	> 62.5	62.5	> 62.5	31.25	31.25	62.5	62.5
VIII	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	62.5	62.5	> 62.5	> 62.5
K	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5
X	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	> 62.5	62.5	62.5	62.5	62.5
XI	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5	> 62.5
XII	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5

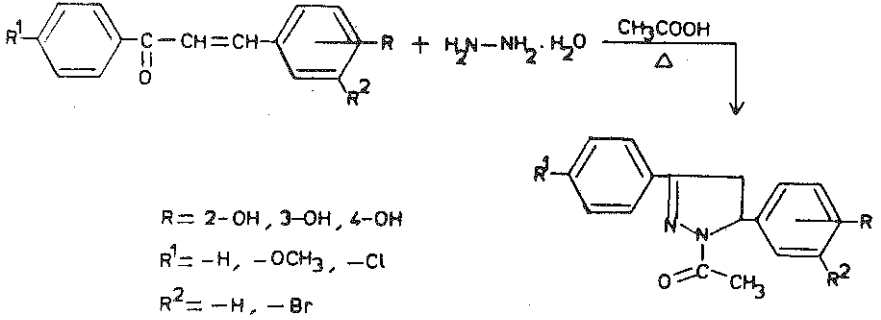
A: *C. albicans*, B: *C. tropicalis*, C: *C. pseudotropicalis*, D: *C. stellatoidea*, E: *C. neoformans*. MİK: Minimal inhibisyon konsantrasyonu, MFK: Minimal fungusidal konsantrasyon.

Tartışma ve Sonuç

1-Asetil-3,5-difenil-3-pirazolin yapısı 2 ayrı yöntemle oluşturulabilir. Birinci yöntemde, şalkon ve hidrazin hidrat etanol (9-12, 14, 15) ya da piridin (12) içinde sıcakta reaksiyona sokularak 3,5-difenil-2-pirazolin çekirdeği elde edilmekte, bunu takiben bileşiğin asetik asitle sıcakta (10, 14, 15) veya piridin içinde asetik anhidridle oda temperatüründe (12) ya da sıcakta (11) muamele edilmesiyle 1-asetil-3,5-difenil-2-pirazolin oluşturulmaktadır. İkinci yöntemde ise, şalkon ve hidrazin

hidrat, asetik asit karşısında sıcakta reaksiyona sokulmaktadır (2, 9-11, 13-15). Sangwan ve arkadaşları (5) 1983 yılında yaptıkları bir çalışmada, hidrazin hidrat yerine hidrazin sülfat ve potasyum asetat kullanarak bu yöntemi modifiye etmiş ve % 80 verimle ürün elde etmişlerdir.

Biz çalışmamızda, tek aşamalı olması nedeniyle ikinci yöntemi tercih ettik. Bileşiklerin elde edilmelerine ilişkin reaksiyon denklemi Şema 1'de gösterilmektedir.



Şema 1

Çalışmamızda yer alan bileşiklerden 1-asetil-3-(4-metoksifenil)-5-(2-hidroksifenil)-2-pirazolinin (11 nolu bileşik) sentezi daha önce Jurd (12) tarafından birinci yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Jurd, gerek pirazolin halkasının kapatılması, gerekse asetillenmesi reaksiyonlarını piridin içinde yürütmüş, asetilleme ajanı olarak da asetik anhidrid kullanmıştır. Bu çalışmada pirazolin halkasının kapatıldığı reaksiyonun % 40, asetilleme reaksiyonunun ise % 63 verimle yürüdüğü belirtilmektedir. Oysa biz söz konusu bileşiği, ikinci yöntemi kullanarak % 79.58 verimle elde ettik. Bileşik için tesbit ettiğimiz e.d. si ve NMR bulguları Jurd'un bulgularına uyumaktadır.

Bileşiklerin UV spektrumları incelendiğinde, 290 nm civarında fenil halkasında süstitüent içeren pirazolinler için spesifik olan bir bant gözlenmektedir (14, 16). IR spektrumlarında, pirozolin halkasındaki $\text{-C} = \text{N}$ grubunun titreşim gerilimlerine ait bant, literatür verilerine uygun olarak 1605cm^{-1} civarında (7, 14, 16-18), 1-numaralı konumda bulunan asetil grubunun $\text{C}=\text{O}$ gerilim titreşim bandı ise,

1620-1640 cm^{-1} arasında yer almaktadır (14).

Bileşiklerin NMR spektrumları incelendiğinde, literatür verilerine uygun olarak, pirazolin halkasında 4-numaralı konumda bulunan hidrojen atomları 3-5 ppm, 5-numaralı konumda bulunan hidrojen atomu 5-6 ppm arasında olmak üzere, her iki grup proton da çift dublet halinde görülmektedir (5, 7, 12, (17-19). Elementel analiz sonuçları da maddelerin yapılarını desteklemektedir.

Araştırmalarımızın mikrobiyolojik kısmında, tüpte sıvı dilüsyon yöntemi kullanılarak, bileşiklerin *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis* *C. stellatoidea* ve *C. neoformans*'a karşı antifungal etkileri incelenmiş; MİK ve MFK değerleri saptanmıştır.

Mikrobiyolojik çalışma bulgularının yer aldığı Tablo 3 incelendiğinde, bileşiklerin söz konusu funguslara karşı önemli bir aktivite göstermedikleri ve MFK değerlerinin MİK değerlerine genellikle eşdeğer olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Pershin, 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.

2. Hishmat, O.H., Abd-El-Rahman, A.H., Kandeel, E.M., İsmail, E.M., "Reactions of Hydroxybenzofurans. VI. Syntheses of Benzofuran Chalcones, Hydrozones and Pyrazolines of Potential Biological Activity", *Arzneim-Forsch.*, 27 (11), 2035-2038, 1977.

3. Sharma, T.C. Bokadia, M.M., Reddy, N.J., "Synthesis and Antimicrobial Activity of Hydroxyarylpurazoles", *Indian J. Chem., Sect. B*, 19 B (3) 228 - 229, 1980.

4. Khalil, Z.H., Yanni, A.S., "Synthesis of New Anilido-Pyrazoline and Isoxazoline Derivatives", *J. Indian Chem. Soc.*, 58, 168-170, 1981.

5. 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-Dihydropyrazoles as Potential Antimicrobial Agents", *Chim. Acta Turc.*, 11 (1), 65-72, 1983.

6. Showa, D.K.K., "Pyrazolines as Fungusides", *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 60 08*, 211, 17 Jan 1985, Ref: Chem. Abstr., Vol. 102, 216885q, 1985.

7. Bilgin, A.A., Yuluğ, N., Tayhan, A., Saraç, S., Berkman, D., "Bazı 1, 3, 5-Trifenil-2-Pirazolin Türevleri Üzerinde Çalışmalar", *H.Ü. Ecz. Fak. Der.*, 7, 73-80, 1987.

8. Bilgin, A.A., Yuluğ, N., Saraç, S., Tayhan, A., Bekman, E.D., "Bazı Hidroksişalkonların Sentezi ve Maya Benzeri Funguslara Karşı Aktivitelerinin İncelenmesi", *Ibid.*, 7, 39-50, 1987.

9. Beech, S.G., Turnbull, J.H., Wilson, W., "Alicyclic Compounds Part I. The Formation of cyclopropanes in the Kishner - Wolff Reduction of α, β - Unsaturated Carbonyl Compounds", *J. Chem. Soc.* 4686-4690, 1952.

10. Kállay, F., Janzsó, G., Koczor, I., "The Reaction of Flavanone with Hydrazine", *Tetrahedron*, 21 (1), 19-24, 1965.

11. Sammour, A., Selim, M.I.B., El-Sayed, G.H., "Synthesis of Some New Pyrazolines From Chalcones", *U.A.R.J. Chem.*, 14 (3), 235 - 247, 1971.

12. Jurd, L., "Anthocyanidins and Related Compounds - XVII.. Reactions of Flavylum Salts and 2-Hydroxychalcones with Hydroxylamine and Hydrazine", *Tetrahedron*, 31, 2884 - 2888, 1975.

13. Sangwan, N.K., Rastogi, S.N., "Studies in Antifertility Agents. Part XXIII - Synthesis of 1-Acetyl-3,5-Diarlyl-4 H (or Methyl)-4,5- cis- and trans - 4,5- Dihydropyrazoles", *Indian, J. Chem. Sect. B.*, 18 B (1), 65 - 68, 1979.

14. Sayed, G.H., "Synthesis of Some New Pyrazolines from 4-Nitro- and 4-Chloro-4'-Methoxybenzalacetophenones. Part III.", *Ibid.*, 19 B (5), 364 - 367, 1980.

15. Thakare, V.G., Wadodkar, K.N., "Synthesis of Isomeric Δ^2 -Pyrazolines", *Ibid.*, 25B (6), 610-612, 1986.

16. Wiley, R.H., Jarboe, C.H., Hayes, F.N., Hansbury, E., Nielsen, J.T., Callahan, P.X. Sellars, M.C., "1, 3, 5 - Triaryl-2-Pyrazolines for Use as Scintillation Solutes", *J. Org. Chem.*, 23, 732-738, 1958.

17. Laude, B., Khahn, Q., "Etude Spectroscopique (U.V., I.R. et NMR) de Diphényl - 1, 3-Aryl-5 Pyrazolines-

2. Influence de la Substituon du Noyau Aromatique en 5", *Spectrochimica Acta*, 31 A, 1121-1126, 1975.

18. Oluwadiya, J.O., "Some New Phenolic Pyrazoles from 2'-Hydroxychalcones", *J. Heterocyclic Chem.*, 18, 1293-1295, 1981.

19. Elguero, J., Marzin, C., Etudes par RMN en Série Hétérocyclique. IV. Rotation Restreinte et Stéréochimie dans une Série de N-Acylpyrazolines-2", *Bull. Soc. Chim. France*, 10, 3466 - 3473, 1970.

"Birşeyler yapmalıyım" her zaman "Birşeyler yapılmalıdır"dan çok sorun çözer.

BIT and PIECES