

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof.Dr.Nedime Ergenç


80391

BAZI HİDRAZİD-HİDRAZONLAR
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

Yüksek Lisans Tezi

Ecz.GÜLTAZE ÇAPAN

İstanbul - 1986



Çalışmalarım sırasındaki yardımları dolayısıyla sayın hocam Prof. Dr. Nedime Ergenç'e, mikrobiyolojik çalışmaların yapılmasına olanak sağlayan sayın Doç. Dr. Candan Johansson'a ve mikrobiyolojik çalışmalardaki yardımlarından dolayı Dr. Nihal Özdemir'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

İ Ç İ N D E K İ L E R

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 3 |
| 1- KULLANILAN İLKEL MADDELER | 3 |
| 1.1- p-Karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid dihidrazid | 3 |
| 1.2- Benzaldehid | 3 |
| 1.3- 4-Bromobenzaldehid | 4 |
| 1.4- 4-Klorobenzaldehid | 4 |
| 1.5- 2,6-Diklorobenzaldehid | 4 |
| 1.6- 2-Hidroksibenzaldehid | 5 |
| 1.7- 4-Metoksibenzaldehid | 5 |
| 1.8- 3-Etoksi-4-hidroksibenzaldehid | 5 |
| 1.9- 3,4-Metilendioksibenzaldehid | 6 |
| 2- MALON ESTERİ VE HİDRAZOMALON ESTERLERİNİN HİDRAZİNLE REAKSİYONLARI | 6 |
| 3- SÜBSTİTÜE HİDRAZİD HİDRAZONLAR | 8 |
| | |
| DENEYSSEL BÖLÜM | 12 |
| 1- ARAÇ VE GEREÇLER | 12 |
| 1.1- Kullanılan Kimyasal Maddeler | 12 |
| 1.2- Kullanılan Elektronik Aygıtlar | 12 |
| 2- KROMATOGRFİK ÇALIŞMALAR | 13 |
| 3- YÖNTEMLER | 14 |
| 3.1- p-Karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid N ² ,N ^{2'} -(sübstitüebenziliden) dihidrazidlerin Genel Elde Ediliş Yöntemi | 14 |

| | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 3.2- Hidroliz | 14 |
| 3.3- Hidrazin Hidrat ile Redüksiyon | 15 |
| 3.4- Asetil Türevinin Hazırlanması | 15 |
| 4- MADDELERİN ELDE EDİLİŞİ VE ÖZELLİKLERİ | 16 |
| 4.1- p-Karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid $N^2, N^{2'}$ -benziliden dihidrazid (Madde I) | 16 |
| 4.2- p-Karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid $N^2, N^{2'}$ -(4-bromobenziliden) dihidrazid (Madde II) | 19 |
| 4.3- p-Karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid $N^2, N^{2'}$ -(4-klorobenziliden) dihidrazid (Madde III) | 22 |
| 4.4- p-Karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid $N^2, N^{2'}$ -(2,6-diklorobenziliden) dihidrazid (Madde IV) | 25 |
| 4.5- p-Karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid $N^2, N^{2'}$ -(2-hidroksibenziliden) dihidrazid (Madde V) | 29 |
| 4.6- p-Karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid $N^2, N^{2'}$ -(4-metoksibenziliden) dihidrazid (Madde VI) | 31 |
| 4.7- p-Karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid $N^2, N^{2'}$ -(3-etoksi-4-hidroksibenziliden) dihidrazid (Madde VII) | 35 |
| 4.8- p-Karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid $N^2, N^{2'}$ -(3,4-metilendioksibenziliden) dihidrazid (Madde VIII) | 38 |
| TEORİK BÖLÜM | 41 |
| 1- SÜBSTİTÜE HİDRAZİD HİDRAZONLAR (p-karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid $N^2, N^{2'}$ -(sübstitüebenziliden) dihidrazidleri) | 41 |
| 2- MİKROBİYOLOJİK ÇALIŞMALAR | 59 |

| | <u>Sayfa</u> |
|---------------|--------------|
| SONUÇ | 62 |
| ÖZET | 63 |
| SUMMARY | 65 |
| KAYNAKLAR | 67 |
| ŞEKİL LİSTESİ | |
| Şekil 1 | 17 |
| Şekil 2 | 17 |
| Şekil 3 | 18 |
| Şekil 4 | 18 |
| Şekil 5 | 21 |
| Şekil 6 | 21 |
| Şekil 7 | 22 |
| Şekil 8 | 23 |
| Şekil 9 | 24 |
| Şekil 10 | 25 |
| Şekil 11 | 26 |
| Şekil 12 | 27 |
| Şekil 13 | 27 |
| Şekil 14 | 28 |
| Şekil 15 | 30 |
| Şekil 16 | 30 |
| Şekil 17 | 32 |
| Şekil 18 | 33 |
| Şekil 19 | 33 |
| Şekil 20 | 34 |
| Şekil 21 | 36 |
| Şekil 22 | 37 |
| Şekil 23 | 37 |
| Şekil 24 | 39 |
| Şekil 25 | 39 |

GİRİŞ ve AMAÇ

Bu çalışma, aktif alifatik C-H bileşiklerinin diazonyum tuzları ile kenetlenme ürünlerini ve bu ürünlerden oluşan heterosiklik yapıları inceleyen bir seri çalışmanın devamı niteliğindedir. Aromatik primer amin komponenti olarak etil p-aminobenzoat kullanılmak suretiyle oluşturulan diazonyum tuzu, etil malonatla kenetlenerek dietil mezoksalat p-karbetoksifenilhidrazon daha önce sentez edilmiş (1), bu maddenin hidrazin hidrat ve süstitüe hidrazinlerle verdiği bileşikler ise ilk kez anabilim dalımızca incelenmiş (2), ancak hidrazin hidrat ile kazanılan p-karbetoksifenilhidrazonmalonildihidrazid (a), daha ileri bir kimyasal reaksiyona tabi tutulmamıştı. Bir yandan karbonil grubuna bağlı hidrazinin tüberkülostatik aktivite göstermesi (izoniazid), diğer yandan izoniaziddeki serbest $-NH_2$ grubunun aldehid ve keton karbonilleri ile meydana getirdiği değişik hidrazid hidrazonların literatürde yer alması (3) bizi, (a) maddesini değişik aldehidlerle etkileştirmeye yöneltmiş ve bu şekilde bir dizi maddenin sentezi gerçekleştirilmiştir. Konu ile ilgili literatür incelendiğinde $(-CONHN)_2$ yapısı gösteren bileşiklerde tüberkülostatik aktivite bulunduğu, örneğin oksalik asid dihidrazidinin aktif olduğu (4), buna karşılık bu maddenin aldehidlerle kondensasyondan sonra tüberkülostatik

aktivitesini yitirdiği gözlenmektedir. Ayrıca malon esterinin bir karbonilinden amid, diğer karbonilinden sırası ile alkil sübstitüe hidrazinle hidrazid (5) ve sübstitüe arilinden hidrazin ile hidrazon (6) oluşturmuş şekillerinin tüberkülostatik aktiviteye sahip bulunduğunun bildirilmesi ilginizi çekmiş ve malon esterinde bir yandan dihidrazid hidrazon, bir yandan da CH_2 yerine $C=N$ geçmesi takdirinde aktivitede ne tür bir değişme olacağını araştırmak üzere bu çalışma yapılmıştır; ancak CH_2 grubunun kapanması durumunda tüberkülostatik aktivitenin kalktığı saptanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1- KULLANILAN İLKEL MADDELER

1.1- p-Karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid dihidrazid (a)

Bu madde, dietilmezoksalat p-karbetoksifenilhidrazonun (1) etanoldeki çözeltilisi ile hidrazin hidratın ısıtılmasından kazanılır (2). Sarı renkli, 192°C de eriyen billuri bir maddedir. Su, etanol, aseton, eter, kloroform ve benzende çözünmez; etanol, aseton ve kloroformda sıcakta çözünür; alkali hidroksid çözeltilerinde çözünür; alkali bikarbonatlarda çözünmez. Hidrazid grubuna ait reaksiyonları gösterir. Fehling çözeltilisini, Tollens belirtecini, I₂/H₂O, Br₂/H₂O ve KMnO₄ ü indirger. Derişik sülfürik asidle soğukta kırmızı renk verir. Çözeltiye K₂Cr₂O₇ ilavesi ile renk koyulaşır; karışım ısıtıldığında koyu kırmızı renk önce mora, ısıtılmaya devam edilirse yeşile döner (Cr⁺⁶ → Cr⁺³, hidrazidler için Bülow reaksiyonu).

1.2- Benzaldehid

Benzene alüminyum klorür katalizörlüğünde hidrogen siyanür etkisi ile elde edilir (7). Suda çok az, aseton ve benzende çok iyi çözünen, etanol ve eterle karışabilen ve 178.1°C de kaynayan özel kokulu bir sıvıdır. Su buha-

rı ile sürüklenir; sodyum bisülfitle bisülfid katım türevi oluşturur; $\text{NH}_3 \cdot \text{AgNO}_3$ ı redükler fakat Fehling çözeltisini redüklemeyiz; kolaylıkla benzoik aside oksitlenir; NaHg ile benzil alkol, PCl_5 ile benziliden klorür, primer aminlerle Schiff bazlarını, NH_3 ile hidrobenezamid, KCN ile benzoin, NaOH ile benzil alkol ve benzoik asid oluşturur (8).

1.3- 4-Bromobenzaldehyd

4-Bromotoluenin kromil klorür ile oksidasyonundan elde edilir (9). 67°C de eriyen, suda çözünmeyen, alkol ve benzende çok iyi çözünen özel kokulu bir maddedir; kimyasal reaksiyonları bakımından benzaldehyde benzer.

1.4- 4-Klorobenzaldehyd

Klorobenzenin karbonmonoksid ile alüminyum klorür yanında 75°C - 85°C ve 70 atm. basınçta çalkalanması ile elde edilir (10). e.d. 47°C . Soğuk suda çözünmez; etanol, eter, asetik asid ve benzende çözünür. Su buharı ile sürüklenir; KMnO_4 ile 4-klorobenzoik aside oksitlenir (11).

1.5- 2,6-Diklorobenzaldehyd

2,6-Diklorotoluenin mangan dioksit ve sülfürik asid ile oksidasyonundan elde edilir (12). 71°C de eriyen, renksiz iğneler şeklinde bir maddedir. Nitrolanınca 2,6-dikloro-3-nitro benzaldehyd verir; sülfonlanabilir.

1.6- 2-Hidroksibenzaldehid (salisilaldehid)

Sentezi için fenol, heksametilentetramin, gliseroborik asid ve anhidr gliserol karışımı ısıtıldıktan sonra ortama seyreltik sülfürik asid ilave edilmekte ve karışım su buharı ile distillenmektedir (13). 197°C de kaynayan yağimsı bir maddedir. D_4^{20} 1.1674. Su buharı ile sürüklenir, Fehling çözeltisini redüklemez; H_2O_2 ile 2,3-dihidroksibenzaldehid, KOH ile salisilik asid, NaHg ile saligenin oluşturur. $FeCl_3$ ile mor, H_2SO_4 ile turuncu renk verir (14).

1.7- 4-Metoksibenzaldehid (anisaldehid)

4-Hidroksibenzaldehidi metil iyodür ile metillemek suretiyle elde edilir (15). 248°C de kaynar; eter ve etanolle karışabilir; su buharı ile sürüklenir. Kolayca anisik aside oksitlenir, KOH ile anisil alkol ve anisik asid, sülfonitrik karışım ile 3-nitro ve 3,5-dinitro türevlerini, PCl_5 ile anisiliden klorür, KCN ile anisoin, anilin ile anisilidenanilin oluşturur. Aubépine adı ile parfümeride kullanılmaktadır (16).

1.8- 3-Etoksi-4-hidroksibenzaldehid (bourbonal)

Gayetolün glioksilik asid ile kondensasyonundan elde edilir; alkol, benzen ya da ligroinden billurlandırılarak temizlenir; e.d. 76-8°C (17). Alkol, eter, benzen ve kloroformda çözünen, kuvvetli vanilyaya benzer tat ve kokuda bir maddedir.

1.9- 3,4- Metilendioksibenzaldehid (piperonal,
heliotropin)

Robinia pseudoacaciada doğal olarak bulunur.

Sentezi için 3,4-metilendioksibenzoik asid hidrazidinin piri-
ridindeki soğutulmuş çözeltisine benzensulfonil klorür ila-
ve edildikten sonra reaksiyon karışımı hidroklorik asid
içine dökülür ve oluşan benzensulfonaçilhidrazin, alkali
karbonatlarla ayrıştırılır (18).

Piperonal 37°C de ergir. Suda az çözünür; eta-
nol, aseton ve eterde çözünür. Parfüm endüstrisinde kulla-
nılan bir maddedir (19).

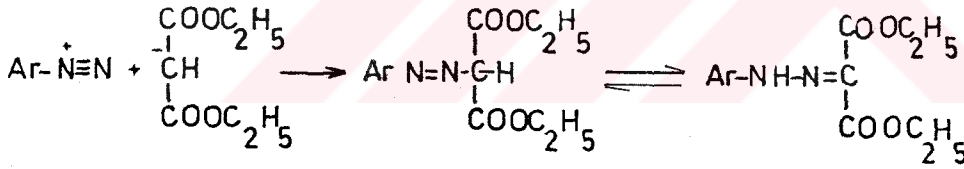
2- MALON ESTERİ VE HİDRAZOMALON ESTERLERİNİN HİDRA-
ZİNLE REAKSİYONLARI

Karboksilli asid hidrazidlerini elde etmek için es-
terler, asid klorürleri, anhidridler, laktonlar, amidler ya
da nitriller, hidrazin veya süstitüe hidrazinlerle reaksi-
yona sokulur.

Malon asidinin dihidrazidi 1906 yılında Bülow tara-
fından, malon asidi dietil esterinin mutlak etanoldeki çö-
zeltisininin % 50 lik hidrazin hidrat ile kaynatılmasıyla
elde edilmiş (20), bunu izleyen yıllarda başka araştırmacı-
lar da elde edilmiş yöntemde değişiklikler yapmak suretiy-
le maddenin sentezini yapmışlar ve bazı özelliklerini ver-
mişlerdir (21, 22).

Metilen grubunda -R, -Ar, -OAr, -SO₂Ar gibi sübsti-

tüentler içeren malon esterleri de hidrazin ve fenilhidrazinle reaksiyona girmekte ve kendilerine tekabül eden dihidrazidler ve bazı durumlarda pirazolidindionları oluşturmaktadır (23-29). Literatürde metilen grubundan diazonyum tuzları ile kenetlenmiş malonik asid dihidrazidlerine ait çalışmaların sayısı oldukça sınırlı olup bu yapılar ya ArN_2Cl ile kenetlenmiş malon esterinin hidrazin ile reaksiyonundan (30, 31), ya da malon asidi dihidrazidinin ArN_2Cl ile muamelesinden kazanılmaktadır. Birinci yöntemde malon esterinin etanoldeki soğuk çözeltisine sodyum asetat karşısında ($amin + H_3O^+ + NaNO_2$) den elde edilen diazonyum tuzu çözeltisi ilave edilmekte ve bu reaksiyon sırasında diazonyum katyonunun yüksek elektron yoğunluğuna sahip karbon atomuna doğrudan doğruya bağlandığı ve bunun bir tür iyonik reaksiyon gibi gösterilebileceği kabul edilmektedir (32-34).

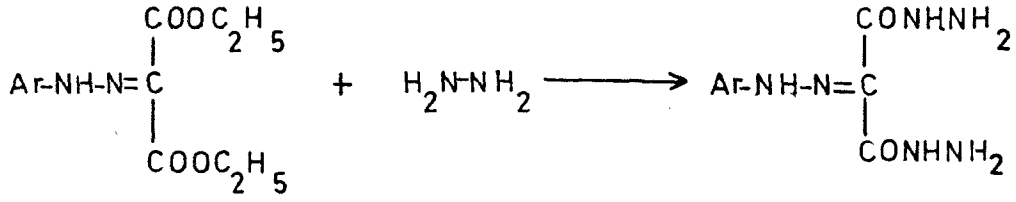


Formül 1

Formül 2

Azo grubuna bağlı karbonda bir hidrojen taşıyan alifatik azo bileşikleri (F. 1) dayanıksız bir yapıya sahip olup totomerizasyon sonucunda izomerleri olan stabil hidrazon şekline (F. 2) dönüşürler (35).

Bu şekilde elde edilen madde (F. 2), daha sonra hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak dihidrazid oluşturulmaktadır (30, 31).



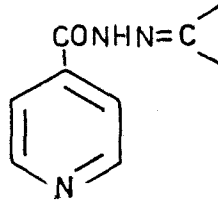
İkinci yöntemde ise malon esteri iki mol hidrazinle dihidrazid haline dönüştürüldükten sonra, etanol-asetik asidli ya da etanol-sodyum asetatlı çözeltilerde, ArN_2Cl ile soğukta reaksiyona sokularak hidrazomezoksalil dihidrazid yapısı oluşturulmaktadır (31).

Literatür yöntemine göre esterlerden hidrazid elde etmek için ya hidrazin hidratın aşırısını kullanmak (36, 37) ya da uzun süre ısıtmak gerekmektedir (38).

Ergenç ve Özdemir, bu çalışmanın başlangıç maddesi olan (a) maddesini elde etmek için reaksiyon karışımını 4 saat ısıttıklarını bildirmektedirler (2).

3- SÜBSTİTÜE HİDRAZİD HİDRAZONLAR

Hidrazidlerin aldehid ve ketonlarla hidrazid hidrazon yapısında bileşikler verdikleri, bunlardan özellikle izonikotinik asid hidrazidinden (izoniazid) hidrazid hidrazon yapısında birçok türevin hazırlanmış olduğu bilinmektedir (39-47).

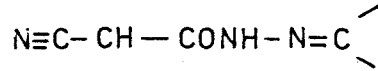


Yale ve arkadaşları (39) birçok alifatik, aromatik ve heterosiklik karboksilik asidin metil ve etil esterlerinden, hidrazin hidrat ile elde ettikleri hidrazidleri aldehid ve ketonlarla kondensasyona sokarak bir seri hidrazid hidrazon hazırlamışlardır.

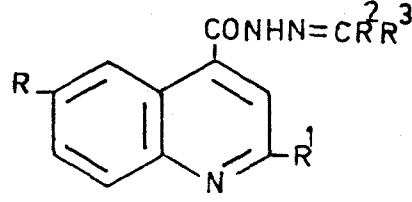
Sah ve Peoples (41), izonikotinic asid hidrazidinin çeşitli karbonil bileşikleri ile verdiği izonikotinic hidrazonların Mycobacterium tuberculosis H₃₇R_v suşuna izoniazid ile aynı düzeyde etkili olduklarını saptamışlardır.

Amâl ve Ergenç (42), 4-metilantipiril ketonu etanolü ortamda izonikotinic asid hidrazidi ile güneş ışığında bekletmek ya da iki bileşiği kuru kuruya havanda karıştırmak suretiyle 4-metilantipiril keton-izonikotinic hidrazonu kazanmışlardır.

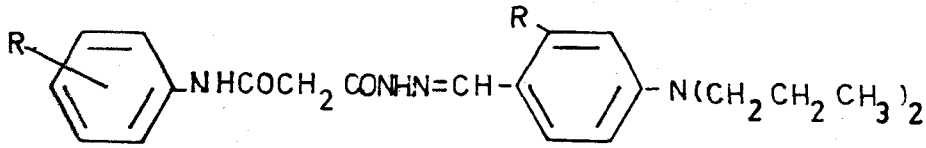
İzonikotinic asidden başka asidlerin hidrazidlerinden de hidrazid hidrazonlar hazırlanmış ve bunlar tüberkülostatik aktivite yönünden incelenmiştir (4, 6, 43, 48-55). Örneğin Chakravarty ve arkadaşları (43) tarafından siyanoasetik asid hidrazidinden kazanılan hidrazid hidrazonların tüberkülostatik aktivite taşıdıkları saptanmıştır.



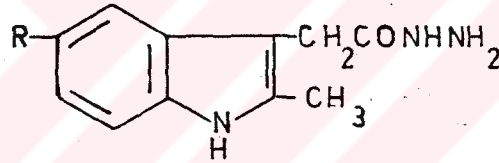
Ana hareket maddesi olarak çinkonik asidin seçilmiş olduğu bir çalışmada, hazırlanan hidrazid hidrazon türevlerinin H₃₇R_v ve H28 suşlarına karşı etkili oldukları bildirilmiştir (55).



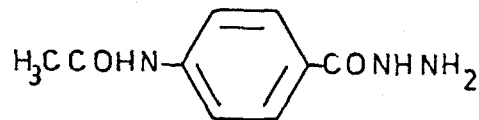
Jolly ve arkadaşları ise malonanilik asid hidrazidini aromatik aldehydler ile reaksiyona sokmak suretiyle elde ettikleri hidrazid hidrazonların tüberkülostatik etkiye sahip bulduklarını göstermişlerdir (6).



Agarwal ve arkadaşları (56), süstitüe indol asetik asid hidrazidini

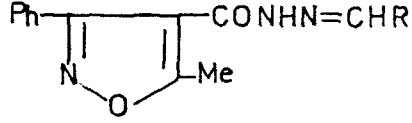


Parmar ve arkadaşları (57) 4-asetamido benzoik asid hidrazidini



çeşitli aldehydlerle kondensasyona sokarak monoaminoksidaz inhibitörü ve antikonvülsan etkide değişik bileşikler elde etmişlerdir.

Andosova ve arkadaşları da 3-fenil-5-metilizoksa-
zol-4-karboksilik asidden hareketle sentez ettikleri



(I)

(I) genel formülüne uyan değişik hidrazid hidrazonların tü-
berkülostatik etkiden başka, antineoplastik ve antivirütik
ekti de gösterdiklerini bildirmişlerdir (54).

İssa ve arkadaşları ise malonik asid hidrazidinin
ariliden türevlerinin molekül yapıları ve absorpsiyon spek-
trumları arasındaki ilişkiyi konu alan bir çalışma yapmış-
lardır (58).

DENEYSEL BÖLÜM

1- ARAÇ VE GEREÇLER

1.1- Kullanılan Kimyasal Maddeler

2-Hidroksibenzaldehid (Riedel-de Haën AG); 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid, 3,4-metilendioksibenzaldehid, hidrazin hidrat (Fluka AG. Buchs SG); 4-bromobenzaldehid, 4-klorobenzaldehid, 2,6-diklorobenzaldehid, 4-metoksibenzaldehid (Merck-Schuchardt); benzaldehid, etil p-aminobenzoat, asetik anhidrid, silikajel HF₂₅₄₊₃₆₆ (Merck-Darmstadt).

1.2- Kullanılan Elektronik Aygıtlar

Erime derecesi aygıtı^x (Buchi-Flawil/Schweiz)

Elementel analiz aygıtı^{xx}

Ultraviyole spektrofotometre (Beckmann A 25)

İnfrared spektrofotometre (Perkin-Elmer Model 577)

Nükleer Magnetik Rezonans spektrometre (Bruker WH 60)

Kütle spektrofotometre (Varian Mat CH 7 A)

^xMaddelerin e.d. leri düzeltilmemiştir.

^{xx}Elementel analizler Sittingbourne Research Centre, Sittingbourne (İngiltere) de yapılmıştır.

2- KROMATOĞRAFİK ÇALIŞMALAR

Sentez süresince reaksiyondaki gelişmeler ve elde edilen maddelerin saflıkları, ince tabaka kromatografisi ile (İTK), adsorban olarak 0.5 mm kalınlığında silikajel HF₂₅₄₊₃₆₆ kaplanmış plaklar ve S₁ çözücü sistemi (etilmetilketon-kloroform 80:20) kullanılarak kontrol edilmiştir.

Sentezi yapılan tüm maddeler sarı renkli olduklarından, kromatogramlarda sarı renkli lekeler halinde gözlemlenmişlerdir. Bu lekeler, kromatogramlar iyod buharlarına tutulduğunda kahverengi, UV ışık altında ise mor olarak izlenmiştir. Maddelerin hidrazin hidrat ile redüksiyonundan oluşan benzokain'in İTK da saptanması için, kromatograma 4-dimetilaminobenzaldehid belirteci püskürtülmüş ve redüksiyon ürünü benzokain, turuncu renkli bir leke halinde saptanmıştır. Bu reaksiyonun diğer ürünlerinden benzalazinleri İTK da saptamak için şahit madde sentez edilmiş ve reaksiyon ürünü ile karşılaştırılmalı olarak yürütülen kromatografi sonucunda UV ışık altında şahit ile aynı Rf değeri gösterdiği belirlenmiştir. Maddelerin hidroliz ürünü olan ve katı halde kazanılabilen $-N=C(CONHNH_2)_2$ şeklindeki ilkel madde ise İTK da UV ışık altında incelenmiş, erime derecesi ve Rf yardımı ile tanınmıştır (e.d. 192°C, Rf 0.69).

3- YÖNTEMLER

3.1- p-Karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid N²,N^{2'} -(sübstitüebenziliden) dihidrazidlerin Genel Elde Ediliş Yöntemi

0.005 mol p-karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid dihidrazidi (a maddesi) (2), 200 ml etanolde geriçeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda ısıtılarak çözündürülür. 0.01 mol aldehidin 10-20 ml etanoldeki çözeltisi birinci çözelti üzerine ilave edilir ve reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda 1-2 saat ısıtılır; reaksiyonun yürüyüşü İTK da S₁ sistemi kullanılarak yapılan kontrollerle izlenir; I, V ve VI maddeleri 1 saat; II, III, IV, VII ve VIII maddeleri 2 saat ısıtmadan sonra nihai verimle kazanılır. Elde edilen maddeler ya etanol-kloroform (1:5) karışımından (madde II, III ve IV), ya etanolden billurlandırılarak (madde I ve VI) ya da kaynar etanol ile birçok kez yıkanarak (V, VII, VIII) saflaştırılır. Verim hammadde üzerinden hesaplanmıştır.

3.2- Hidroliz

0.00025 mol madde 10 ml etanolde ısıtılarak çözündürülür ve üzerine 10 ml % 70 lik H₂SO₄ ilave edilip su banyosu üzerinde 30 dakika ısıtılır. -N=CH- bağının hidrolize uğraması ile aldehid kokusu duyulur. İTK da yapılan mukayeseli kontrollerde aldehid komponenti ile hidrazid yapısındaki hareket maddesine ilişkin lekeler saptanır.

3.3- Hidrazin Hidrat ile Redüksiyon

0.00025 mol madde, 10 ml etanol ve 2 ml hidrazin hidrat beraberliğinde, oda ısısında bekletilmiş; reaksiyon karışımının açık sarı olan renginin 10 dakika içinde koyu kırmızıya döndüğü ve bu sırada İTK da yapılan kontrollerle ortamda dihidrazid yapısındaki hareket maddesi yanında azin (benzalazin, 2,6-diklorobenzalazin, p-metoksibenzalazin) ve hidrazin hidrat aşırısının da bulunduğu saptanmıştır. Bir saat bekletme sonunda hareket maddesi hidrazidin billurlandığı görülmüş ve çökelti süzülüp etanolden tekrar billurlandırılarak saflaştırılmış, bu maddenin tanısı, e.d., Rf değeri gibi bulgular yardımı ile yapılmıştır (e.d. 192°C, Rf 0.69). Ana süzüntü kendi halinde 10 gün bekletildiğinde koyu kırmızı rengin açık sarıya döndüğü görülmüş; İTK da yapılan mukayeseli kontrollerde azin yapısı yanında benzokainin de meydana gelmiş olduğu saptanmıştır. Madde IV ün hidrazin hidratla etkileştirilmesinden ve 10 gün bekletilmesinden sonra 2,6-diklorobenziliden hidrazin de saptanabilmiş, bu madde daha önce sentezi yapılan şahit madde ile karşılaştırıldığında Rf değerinin aynı olduğu gözlenmiştir.

3.4- Asetil Türevinin Hazırlanması

Asetil türevi hazırlanacak maddenin 0.001 molü 10 ml asetik anhidrid ile açık alevde 30 dakika ısıtılır, reaksiyon karışımı buzdolabında 1 gün bekletilir, oluşan billurlar süzülür ve etanolden billurlandırılarak saflaştırılır.

4- MADDELERİN ELDE EDİLiŞİ VE ÖZELLİKLERİ

4.1- p-KARBETOKSİFENİLHİDRAZONOMEZOKSALİK ASİD N²,N^{2'}-BENZİLİDEN-DİHİDRAZİD (MADDE I)

1.540 g (0.005 mol) a maddesi ve 1.061 g (0.01 mol) benzaldehiden 3.1 de belirtilen yöntemle göre çalışılarak elde edilir, 2 kez etanolden billurlandırılarak temizlenir, 2.180 g (verim % 90).

Sarı renkli, iğne şeklinde billurlar, e.d. 236^o-237^oC.. Su ve eterde çözünmez; etanol, benzen, kloroform ve aseton- da sıcakta çözünür; alkali hidroksid çözeltilerinde sıcakta renk koyulaşması ile çözünür; alkali bikarbonatlarda ve hidroklorik asidde çözünmez.

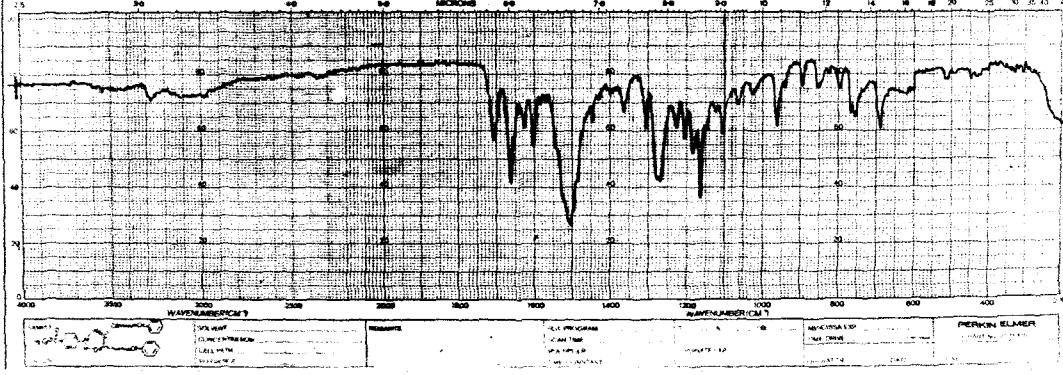
Kromatografisi: Sistem S₁, Rf 0.82 (a maddesi, Rf 0.69; benzaldehid, Rf 0.76).

Spektral Bulgular :

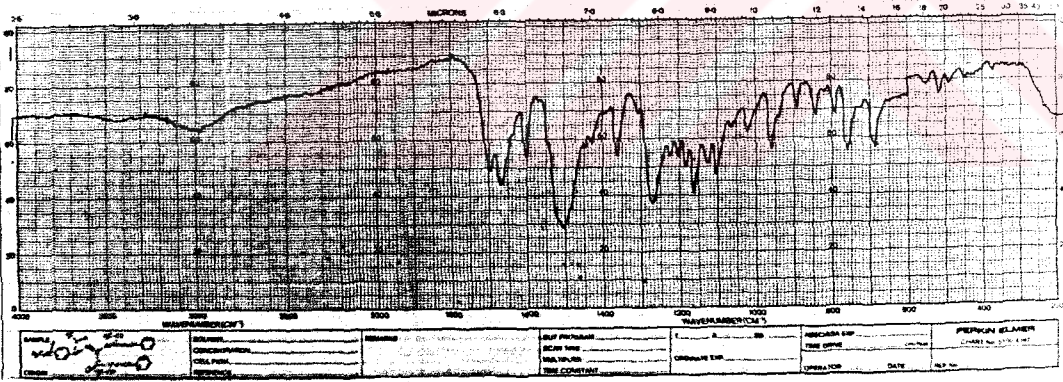
UV λ ^{EtOH}_{maks.} 392 nm (ϵ 35682); 308 nm (ϵ 37885); 266 nm (ϵ 24229) (100 ml de 1.1 mg madde içeren etanollü çözeltili).

IR (KBr) ν maks. 3270 (bağlı hidrazon ve hidrazid kombine N-H gerilimleri); 3050 (aromatik C-H gerilimi); 2990, 2960 (estere ait -CH₂CH₃ grubunun C-H gerilimleri); 1710 (ester, C=O gerilimi); 1660 (hidrazid grubu C=O gerilimi-amid I bandı-); 1630, 1605 ve 1510 (hidrazon C=N, aromatik C=C gerilimleri ve hidrazid grubu N-H eğilme bandı -amid II bandı-); 1445 ve 1365 (estere ait -CH₂CH₃ grubunun

C-H deformasyon bandları); 1265 (C-N gerilimi); 1170 (ester C-O-C gerilimi); 805 (1,4-disübstitüe benzen); 770 ve 690 (monosübstitüe benzen) cm^{-1} (Bkz. Şekil 1).



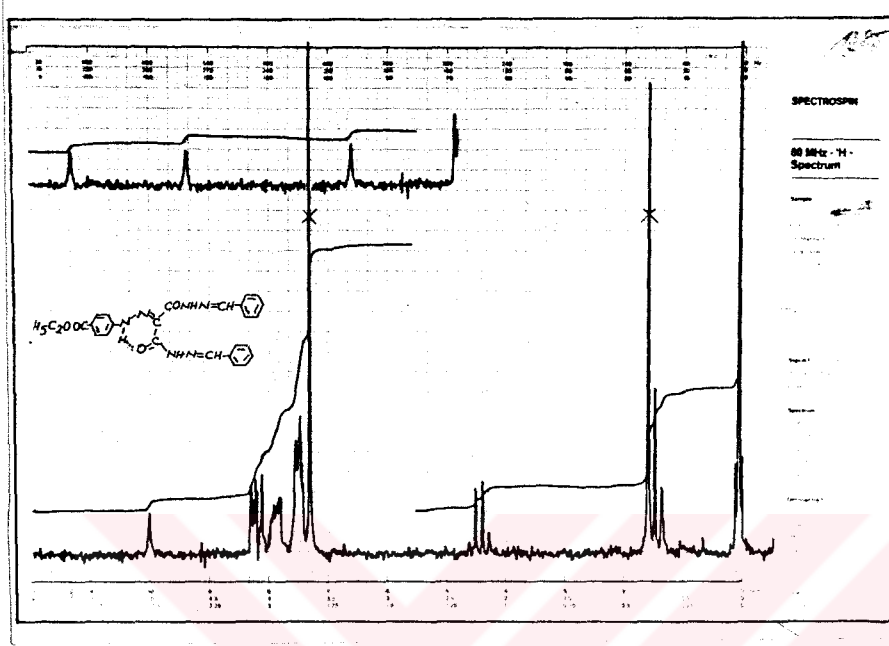
Şekil 1- Madde 1 in IR spektrumu



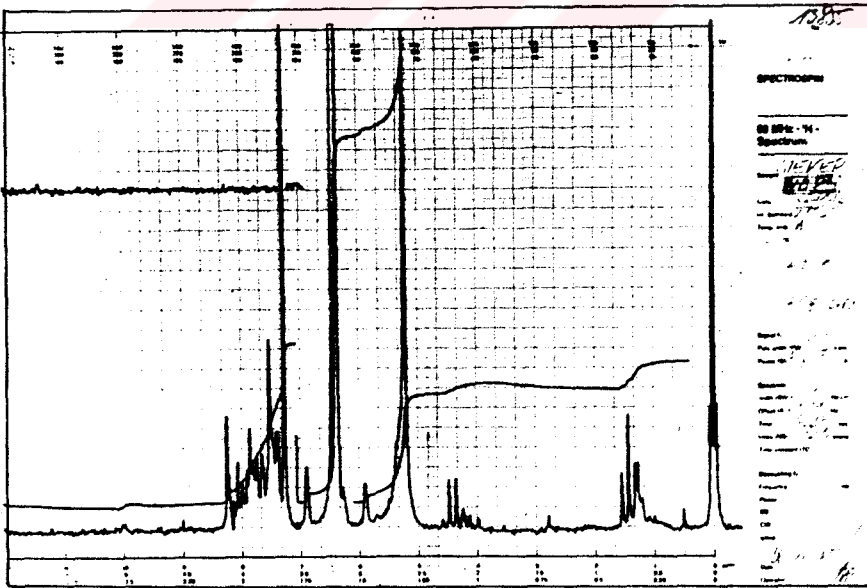
Şekil 2- Madde I_a nın IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) (CDCl_3/TMS) δ ppm. 1.40 (ester $-\text{CH}_3$ protonları, t); 4.36 (ester $-\text{CH}_2-$ protonları, 2H, q); 7.40-8.26 (fenil ve $-\text{N}=\text{CH}-$ grubu protonları, 16H, m); 10.00 (hidrazid grubu NH protonu, 1H, s); 12.80 (karbonilinden hidra-

zon NH'ı ile molekül içi bağ oluşturmuş hidrazid grubu NH protonu, 1H, s); 14.70 (kelatize hidrazon NH protonu, 1H, s) (Bkz. Şekil 3).



Şekil 3- Madde I in NMR spektrumu



Şekil 4- Madde I in D₂O+CF₃COOD içindeki NMR spektrumu

Kütle spektrumu (70 eV) m/z: 484 (M⁺), 439, 426, 422, 381, 365, 338, 320, 307, 276, 260, 231, 215, 207, 190, 187, 177, 174, 164, 149, 147, 137, 131, 127, 121, 119, 108, 104, 91, 77, 51.

Hidroliz: 3.2 de belirtilen yöntemle çalışılır. Hidrolizin başlaması ile benzaldehid kokusu duyulur. İTK da yapılan mukayeseli kontrollerde madde a ve benzaldehide ilişkin lekeler saptanır.

Hidrazin hidratin etkisi: 3.3 de belirtilen yöntemle çalışılır. İTK da yapılan kontroller ortamda madde a, benzalazin, benzokain ve hidrazin hidrat aşırısının bulunduğunu gösterir. Madde a ortamdaki izole edilip etanolden billurlandırılarak temizlenir, e.d. 192^o, Rf 0.69 (Sistem S₁).

Asetil türevi: 0.484 g (0.001 mol) madde I ve 10 ml asetik anhidridden 3.4 de anlatılan yöntemle elde edilir. e.d. 222^o-225^oC, Rf 0.88 (Sistem S₁).

Analiz: C₂₆H₂₄N₆O₄ için hesaplanan: C, 64.45; H, 4.99; N, 17.34. Bulunan: C, 64.30; H, 4.90; N, 17.50.

4.2- p-KARBETOKSİFENİLHİDRAZONOMEZOKSALİK ASİD N²,N^{2'}-(4-BROMO-BENZİLİDEN) DİHİDRAZİD (MADDE II)

1,540 g (0.005 mol) a maddesi ve 1.850 g (0.01 mol) 4-bromobenzaldehitten 3.1 de belirtilen yöntemle çalışılarak elde edilir, 2.408 g (verim % 75).

Sarı renkli, iğne şeklinde billurlar, e.d. 269^o-270^oC. Su ve eterde çözünmez; kloroformda çözünür; benzen ve asetonunda sıcakta çözünür; etanol ve alkali hidroksid çözeltilerinde sıcakta güç çözünür; alkali bikarbonatlarda ve hidroklorik asidde çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S₁, Rf 0.84 (a maddesi, Rf 0.69; 4-bromobenzaldehid, Rf 0.76).

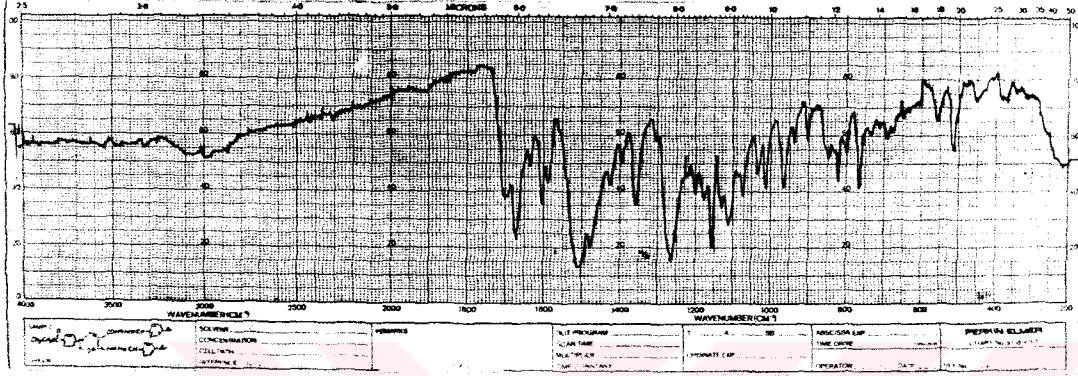
Spektral Bulgular:

UV λ ^{EtOH}_{maks.} 392 nm (ϵ 43859); 318 nm (ϵ 46315); 264 nm (ϵ 28362) (100 ml de 1.1 mg madde içeren etanollü çözeltili).

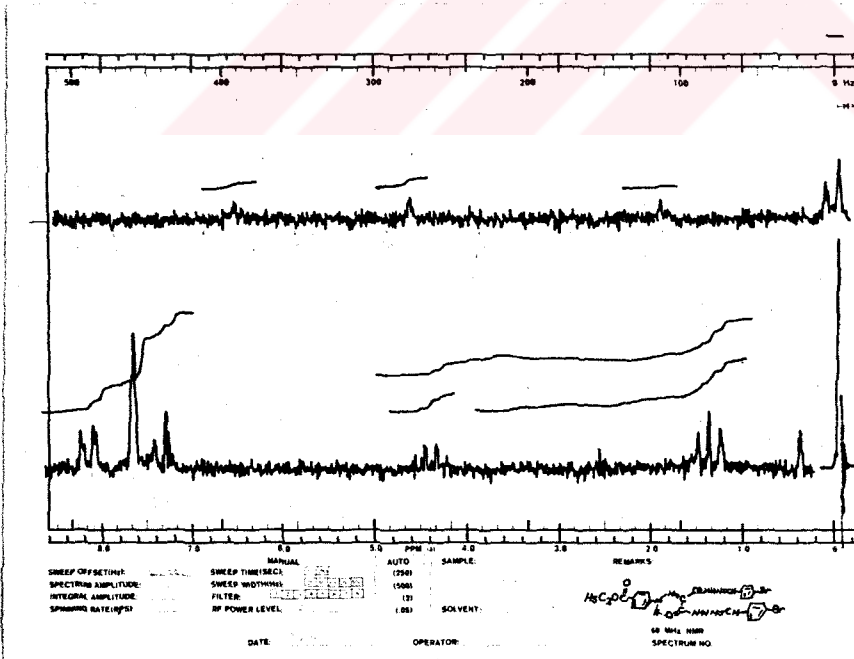
IR (KBr) ν maks. 3315 (bağlı hidrazon ve hidrazid kombine N-H gerilimleri); 3080 (aromatik C-H gerilimi); 2980 ve 2920 (estere ait -CH₂CH₃ grubu C-H gerilimleri); 1700 (ester C=O gerilimi); 1670 (hidrazid grubu C=O gerilimi-amid I bandı-); 1640, 1610, 1590 ve 1510 (hidrazon C=N, aromatik C=C gerilimleri ve hidrazid grubu N-H eğilme bandı-amid II bandı-); 1440 ve 1365 (estere ait -CH₂CH₃ grubu C-H deformasyon bandları); 1265 (C-N gerilimi); 1160 (ester C-O-C gerilimi); 820 (1,4-disübstitüe benzen); 790 (C-Br gerilimi) cm⁻¹ (Bkz. Şekil 5).

¹H-NMR (60 MHz) (CDCl₃/TMS) δ ppm. 1.36 (ester grubuna ait -CH₃ protonları, 3H, t); 4.40 (ester grubuna ait -CH₂-protonları, 2H, q); 7.33 (-COOEt grubuna göre meta konumundaki fenil protonları, 2H, d); 7.66 (aldehid komponentindeki fenil protonları, 8H, s); 8.16 (-COOEt grubuna

göre orto konumundaki fenil protonları, 2H, d); 8.26 (-N=CH protonları, 2H, d); 10.03 (hidrazid grubu NH protonu, 1H, s); 12.73 (karbonilinden hidrazon NH 1 ile molekül içi bağ oluşturmuş hidrazid NH protonu, 1H, s); 14.66 (ke-latize hidrazon NH protonu, 1H, s) (Bkz. Şekil 6).

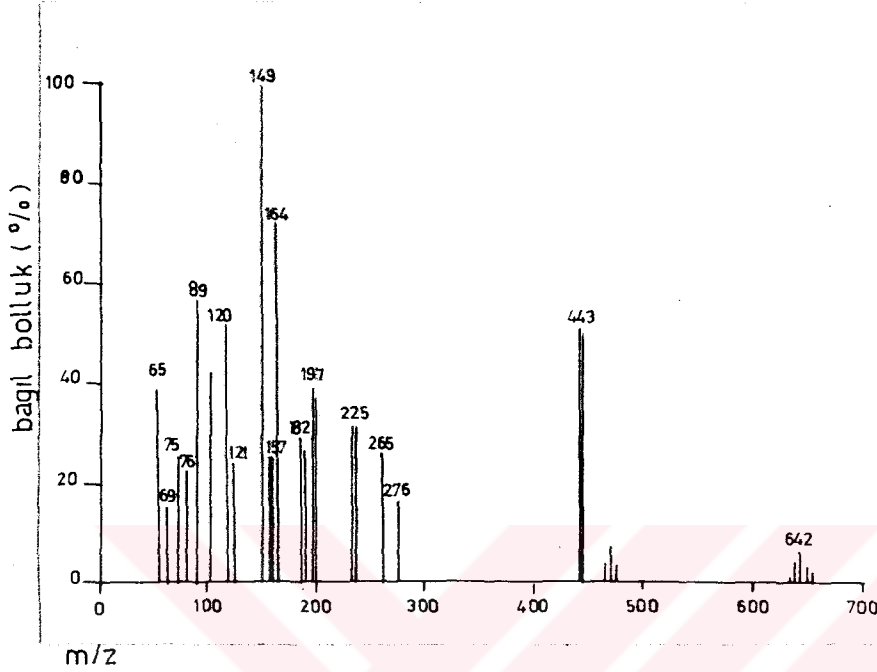


Şekil 5- Madde II nin IR spektrumu



Şekil 6- Madde II nin NMR spektrumu

Kütle spektrumu (70 eV) m/z: 640 (M^+), 443, 276, 265, 225, 197, 182, 164, 157, 149 (temel pik), 121, 120, 103, 89, 76, 75, 69, 65 (Bkz. Şekil 7).



Şekil 7- Madde II nin kütle spektrumu

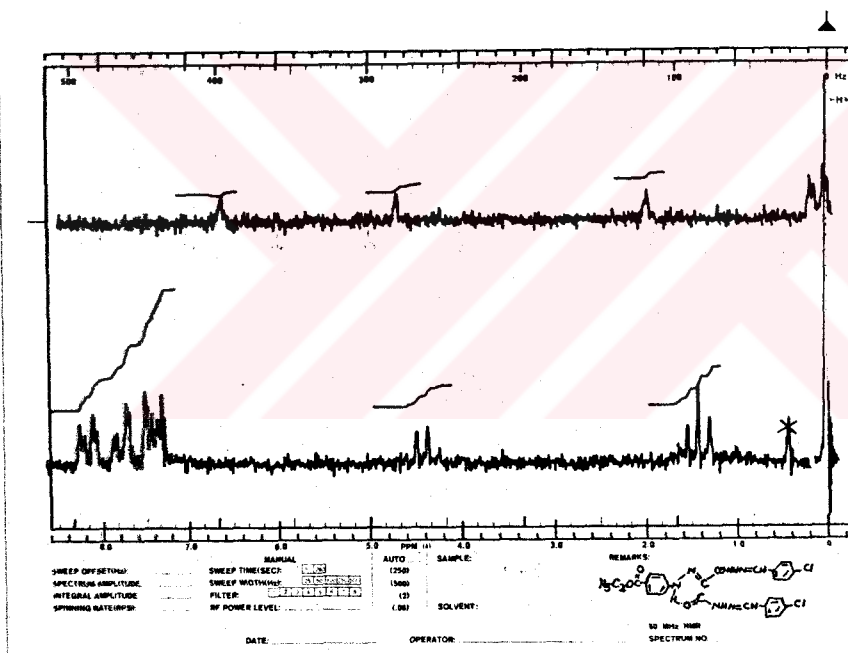
Analiz: $C_{26}H_{22}Br_2N_6O_4$ için hesaplanan: C, 48.61; H, 3.45; N, 13.08. Bulunan: C, 48.40; H, 3.42; N, 13.00.

4.3- p-KARBETOKSİFENİLHİDRAZONOMEZOKSALİK ASİD N^2, N^2' -(4-KLO-ROBENZİLİDEN) DİHİDRAZİD (MADDE III)

1.540 g (0.005 mol) a maddesi ve 1.405 g (0.01 mol) 4-klorobenzaldehyden 3.1 de belirtilen yöntemle göre çalışılarak elde edilir, 1.906 g (verim % 70).

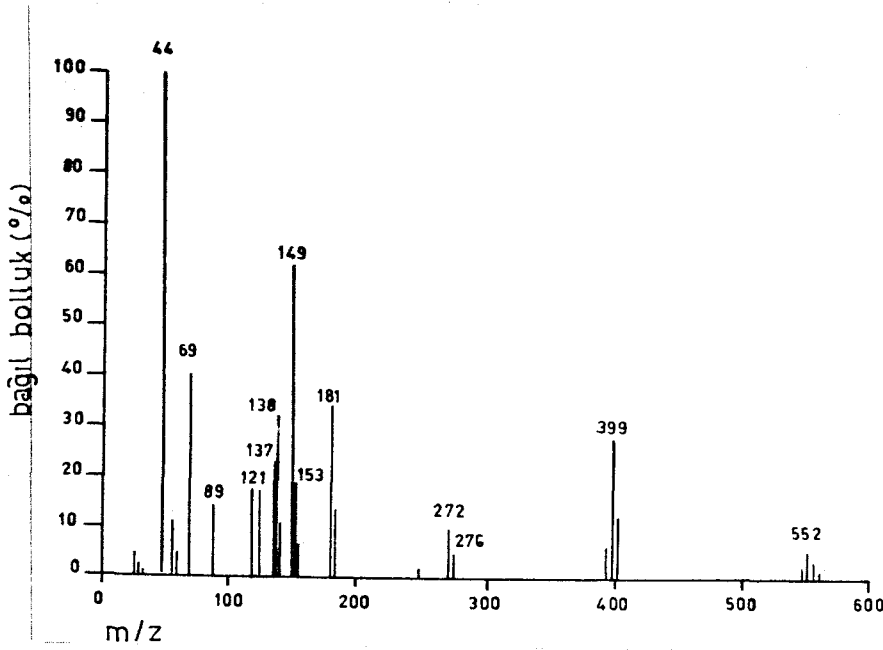
Sarı renkli, iğne şeklinde billurlar, e.d. 259° - 260° C. Su ve eterde çözünmez; kloroformda sıcakta çözünür; etanol,

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) (CDCl_3/TMS) δ ppm. 1.43 (ester grubu $-\text{CH}_3$ protonları, 3H, t); 4.46 (ester grubu $-\text{CH}_2-$ protonları, 2H, q); 7.30-7.90 ($-\text{COOEt}$ grubuna göre meta konumundaki ve aldehid komponentindeki fenil protonları, 10H, m); 8.16 ($-\text{COOEt}$ grubuna göre orto konumundaki fenil protonları, 2H, d); 8.26 ($-\text{N}=\text{CH}-$ protonları, 2H, s); 10.00 hidrazid grubu NH protonu, 1H, s); 12.70 (karbonilinden hidrazon NH 1 ile molekül içi bağ oluşturmuş hidrazide ait NH protonu, 1H, s); 14.63 (kelatize hidrazon NH protonu, 1H, s) (Bkz. Şekil 9).



Şekil 9- Madde III ün NMR spektrumu

Kütle spektrumu (70 eV) m/z: 552 (M^+), 399, 276, 272, 181, 153, 149, 138, 137, ¹²⁴, 121, 89, 69, 44 (temel pik) (Bkz. Şekil 10).



Şekil 10- Madde III ün kütle spektrumu

Analiz: $C_{26}H_{22}Cl_2N_6O_4$ için hesaplanan: C, 56.43; H, 4.00; N, 15.18. Bulunan: C, 55.83; H, 3.98; N, 15.22.

4.4- p-KARBETOKSİFENİLHİDRAZONOMEZOKSALİK ASİD $N^2, N^{2'}$ -(2,6-Dİ-KLOROBENZİLİDEN) DİHİDRAZİD (MADDE IV)

1.540 g (0.005 mol) a maddesi ve 1.750 g (0.01 mol) 2,6-diklorobenzaldehiden 3.1 de belirtilen yöntemle göre çalışılarak elde edilir, 2.426 g (verim % 78).

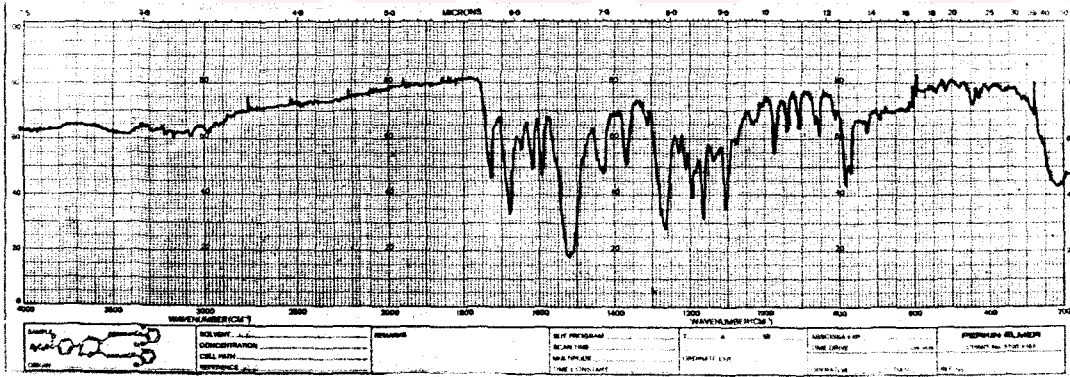
Sarı renkli, iğne şeklinde billurlar, e.d. $223^{\circ}C$. Su ve eterde çözünmez; etanol ve benzende sıcakta güç çözünür; kloroform ve asetonda sıcakta çözünür; alkali hidroksid, alkali bikarbonatlar ve hidroklorik asidde çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S₁, Rf 0.81 (a maddesi, Rf 0.69; 2,6-diklorobenzaldehid, Rf 0.76).

Spektral Bulgular:

UV λ ^{EtOH} maks. 385 nm (ϵ 29204); 293 nm (ϵ 18977); 269 nm (ϵ 16705) (100 ml de 1.1 mg madde içeren etanolü çözelti).

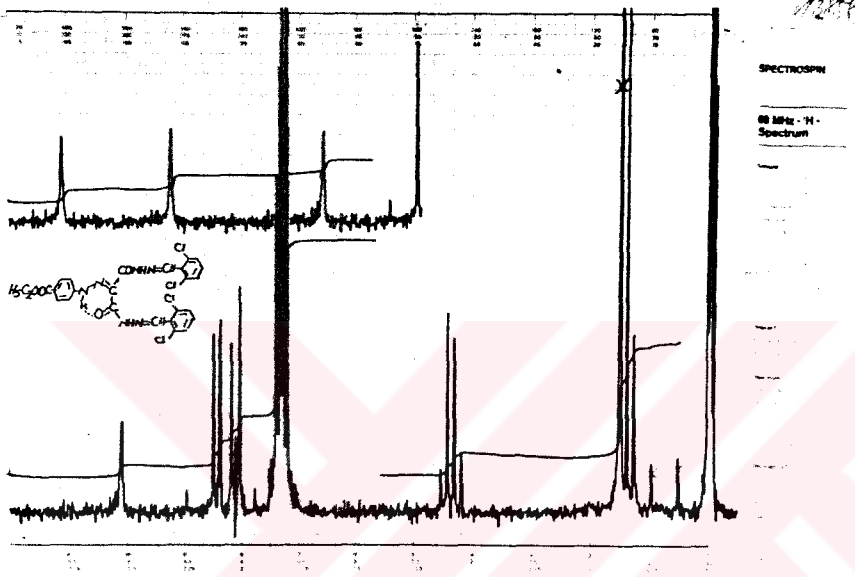
IR (KBr) ν maks. 3185 (bağlı hidrazon ve hidrazid kombine N-H gerilimi); 3080 (aromatik C-H gerilimi); 2990 ve 2920 (estere ait -CH₂CH₃ grubu C-H gerilimleri); 1730 (ester C=O gerilimi); 1680 (hidrazid grubu C=O gerilimi); 1645, 1620, 1590, 1520 (hidrazon C=N, aromatik C=C gerilimleri ve hidrazid grubu N-H eğilme bandı-amid II bandı-); 1430 ve 1370 (estere ait -CH₂CH₃ grubu C-H deformasyon bandları); 1265 (C-N gerilimi); 1165 (ester, C-O-C gerilimi); 860 (1,4-disübstitüe benzen); 850 (C-Cl gerilimi); 780 (1,2,3-trisübstitüe benzen) cm⁻¹ (Bkz. Şekil 11).



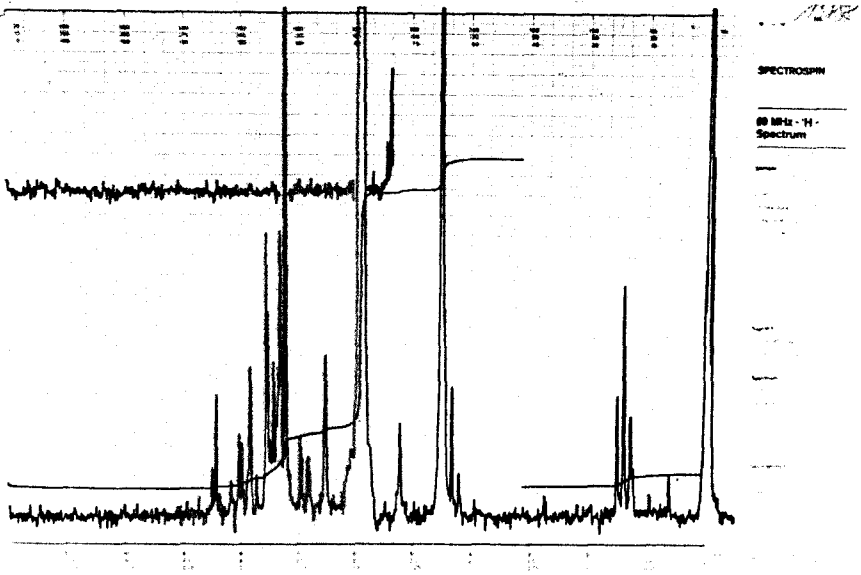
Şekil 11- Madde IV ün IR spektrumu

¹H-NMR (60 MHz) (CDCl₃/TMS) δ ppm. 1.40 (ester -CH₃ protonları, t); 4.46 (ester -CH₂- protonları, 2H, q);

7.16-8.10 (fenil protonları, m); 8.46 (-N=CH- protonları, 2H, d); 10.26 (hidrazid grubu NH protonu, 1H, s); 12.90 (karbonilinden hidrazon NH 1 ile molekül içi bağ oluşturmuş hidrazid NH protonu 1H, s); 14.73 (kelatize hidrazon NH protonu, 1H, s) (Bkz. Şekil 12).

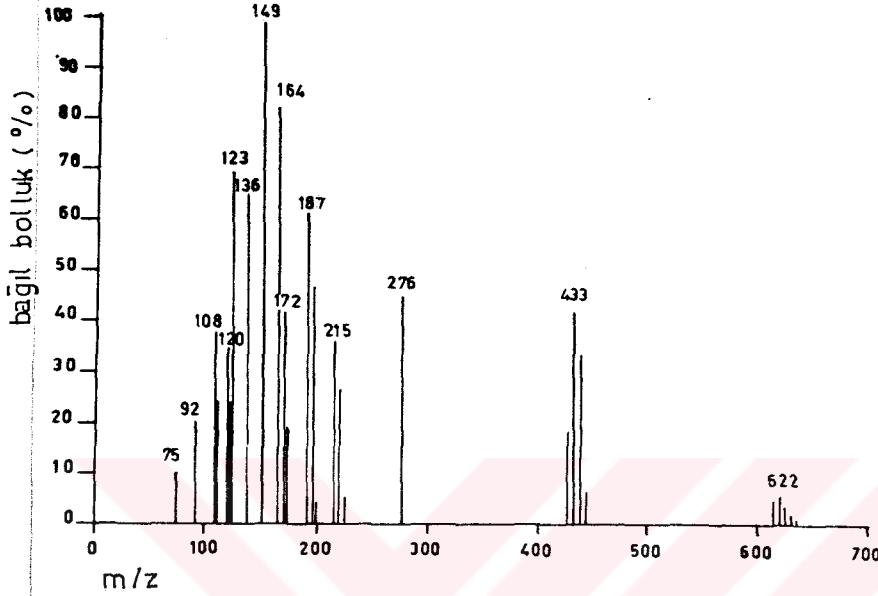


Şekil 12- Madde IV ün NMR spektrumu



Şekil 13- Madde IV ün D₂O+CF₃COOD içindeki NMR spektrumu

Kütle spektrumu (70 eV) m/z: 620 (M⁺), 433, 276, 215, 187, 173, 172, 149 (temel pik), 136, 123, 121, 120, 109, 92, 75 (Bkz. Şekil 14).



Şekil 14- Madde IV ün kütle spektrumu

Hidroliz: 3.2 de belirtilen yöntemle göre çalışıldığında İTK da 2,6-diklorobenzaldehid ve ilkel madde hidrazide (a) ilişkin lekeler saptanır.

Hidrazin hidratın etkisi: 3.3 de belirtilen yöntemle göre çalışıldığında hidrazid yapısındaki a maddesi katı halde kazanılır. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır, e.d. 192^o-193^oC, Rf 0.69. Geriye kalan süzüntüden alınan örnekler İTK da incelendiğinde 2,6-diklorobenzalazin, 2,6-diklorobenziliden hidrazin ve benzokaine ilişkin lekeler saptanır.

Analiz: $C_{26}H_{20}Cl_4N_6O_4$ için hesaplanan: C, 50.18;
H, 3.23; N, 13.50. Bulunan: C, 50.20; H, 2.90; N, 13.50.

4.5- p-KARBETOKSİFENİLHİDRAZONOMEZOKSALİK ASİD $N^2, N^{2'}$ -(2-HİD-
ROKSİBENZİLİDEN) DİHİDRAZİD (MADDE V)

1.540 g (0.005 mol) a maddesi ve 1.221 g (0.01 mol) 2-hidroksibenzaldehyden 3.1 de belirtilen genel yöntemle göre çalışılarak elde edilir, 2.117 g (verim % 82).

Sarı renkli, iğne şeklinde billurlar, e.d. 295° - 296° C. Su, eter, etanol, benzen, kloroform ve asetonda çözünmez; alkali hidroksidlerde sıcakta renk koyulaşması ile çözünür; alkali bikarbonatlarda ve hidroklorik asidde çözünmez.

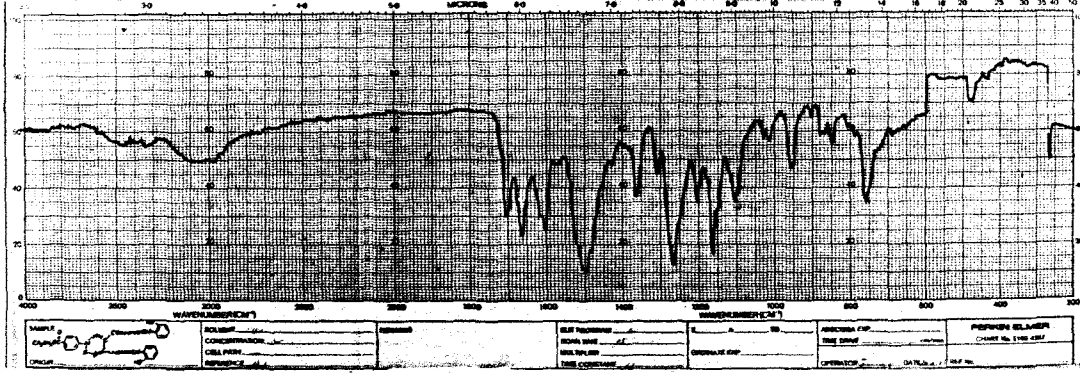
Kromatografisi: Sistem S_1 , Rf 0.84 (a maddesi, Rf 0.69; 2-hidroksibenzaldehyd, Rf 0.76).

Spektral Bulgular:

UV λ EtOH maks. 395 nm (ϵ 7311); 310 nm (ϵ 5377); 270 nm (ϵ 6650) (100 ml de 1.1 mg madde içeren etanollü çözelti).

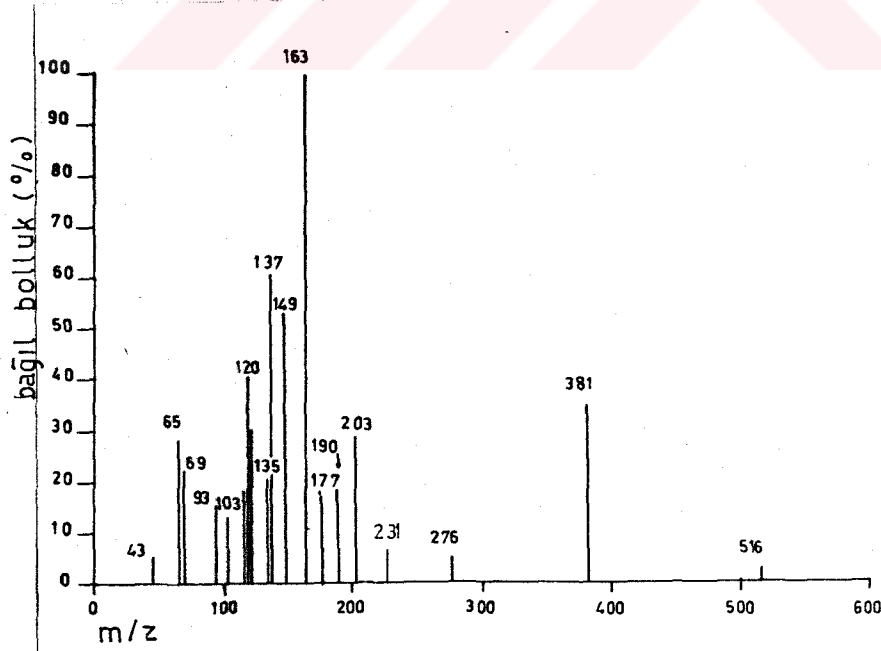
IR (KBr) ν maks. 3320 (intermoleküler hidrojen bağı oluşturmuş fenol O-H, bağı hidrozon ve hidrazid kombine N-H gerilimi); 3100 (aromatik C-H gerilimi); 2990-2920 (estere ait $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubu C-H gerilimi); 1710 (ester C=O gerilimi); 1665 (hidrazid grubu C=O gerilimi-amid I bandı-); 1620, 1600, 1500 (hidrazon C=N, aromatik C=C gerilme ve hidrazid grubu N-H eğilme bandı-amid II bandı-); 1430 ve

1365 (estere ait $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubu C-H deformasyon bandları);
1265 (C-N gerilimi); 1200 (fenol O-H eğilme bandı); 1165
(ester, C-O-C gerilimi); 850 (1,4-disüstitüe benzen);
760 (1,2-disüstitüe benzen) cm^{-1} (Bkz. Şekil 15).



Şekil 15- Madde V in IR spektrumu

Kütle spektrumu (70 eV) m/z: 516 (M^+), 381, 276, 231,
203, 190, 177, 163, 149, 137, 135, 121, 120, 119, 93, 69,
65 (Bkz. Şekil 16).



Şekil 16- Madde V in kütle spektrumu

Analiz: $C_{26}H_{24}N_6O_6$ için hesaplanan: C, 60.46;

H, 4.68; N; 16.27. Bulunan: C, 59.98, H, 4.73; N, 16.38.

4.6- p-KARBETOKSİFENİLHİDRAZONOMEZOKSALİK ASİD $N^2, N^{2'}$ -(4-METOKSİBENZİLİDEN) DİHİDRAZİD (MADDE VI)

1.540 g (0.005 mol) a maddesi ve 1.361 g (0.01 mol) 4-metoksibenzaldehyden 3.1 de belirtilen yöntemle göre çalışılarak elde edilir. 2 kez alkolden billurlandırılarak saflaştırılır. 2.314 g (verim % 85).

Sarı renkli iğne şeklinde billurlar, e.d. 214° - 216° C. Su ve eterde çözünmez; etanol, benzen, kloroform ve aseton- da sıcakta çözünür; alkali hidroksidlerde sıcakta güç çözünür; alkali bikarbonatlarda ve hidroklorik asidde çözünmez.

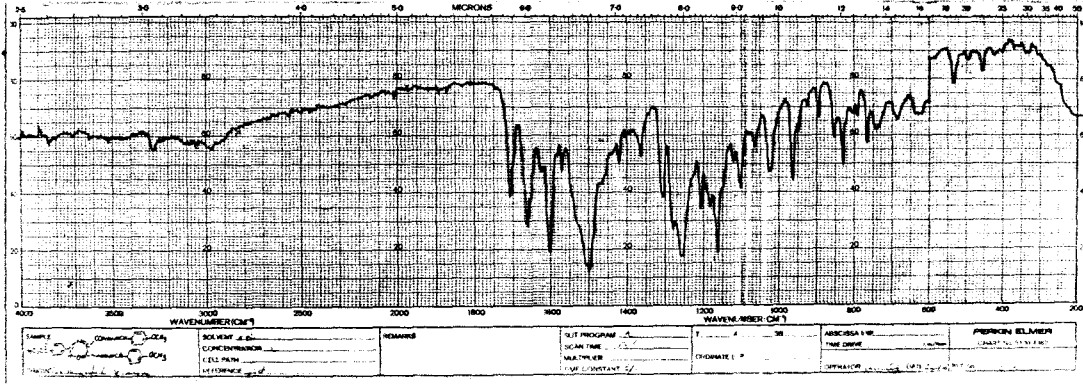
Kromatografisi: Sistem S_1 , Rf 0.85 (a maddesi, Rf 0.69; 4-metoksibenzaldehyd, Rf 0.76)

Spektral Bulgular:

UV λ EtOH maks. 396 nm (ϵ 37512); 315 nm (ϵ 33283), 273 nm (ϵ 22636) (100 ml de 1.1 mg madde içeren etanollü çözelti).

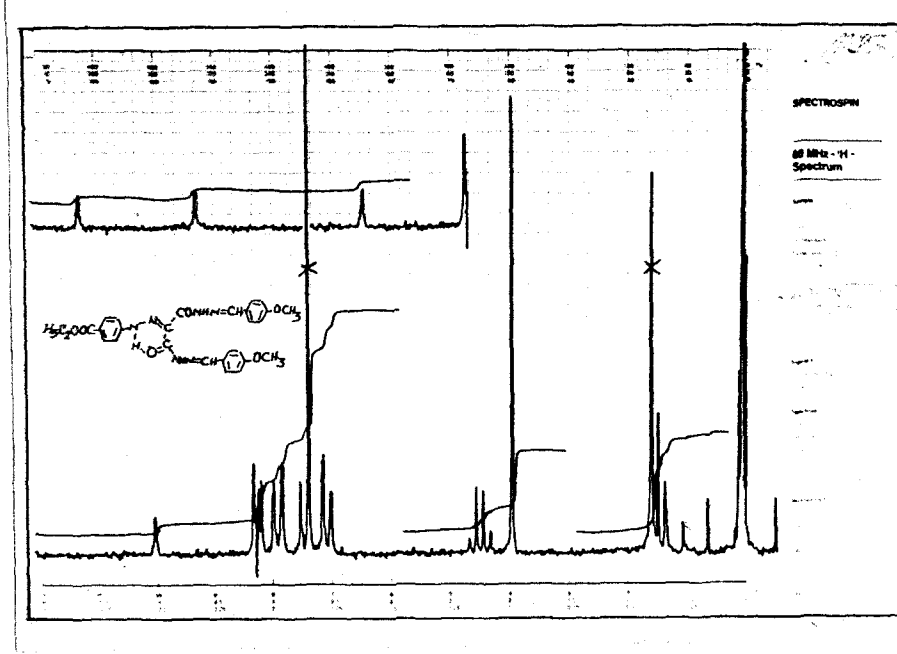
IR (KBr) ν maks. 3280 (bağlı hidrazon ve hidrazid kombine N-H gerilimi); 3090 (aromatik C-H gerilimi); 2990 (estere ait $-CH_2CH_3$ grubu C-H gerilimi); 1710 (ester C=O gerilimi); 1665 (hidrazid grubu C=O gerilimi-amid I bandı-); 1630, 1600, 1510, 1500 (hidrazon C=N, aromatik C=C gerilimleri ve hidrazid grubu N-H eğilme bandı-amid II bandı-);

1420 ve 1365 (estere ait $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubu C-H deformasyon bandları); 1280 (C-N gerilimi); 1260 (metoksi grubuna ait C-O gerilimi); 1165 (ester, C-O-C gerilimi); 830 (1,4-disübstitüe benzen) cm^{-1} (Bkz. Şekil 17).

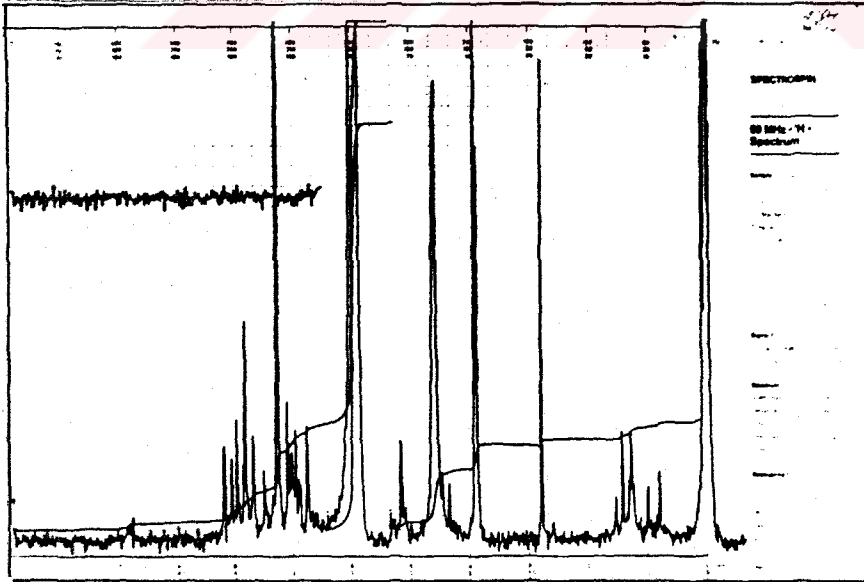


Şekil 17- Madde VI nın IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) (CDCl_3/TMS) δ ppm. 1.40 (ester $-\text{CH}_3$ protonları, t); 3.93 (metoksi grubu $-\text{OCH}_3$ protonları, 6H, s); 4.46 (ester $-\text{CH}_2-$ protonları, 2H, q); 7.08 (metoksi grubuna göre orto konumundaki fenil protonları, 4H, d); 7.30 ($-\text{COOEt}$ grubuna göre meta konumundaki fenil protonları, d); 7.90 (metoksi grubuna göre meta konumundaki fenil protonları, 4H, d); 8.20 ($-\text{COOEt}$ grubuna göre orto konumundaki fenil protonları, 2H, d); 8.33 ($-\text{N}=\text{CH}-$ protonları, 2H, s); 10.00 (hidrazid grubu NH protonu, 1H, s); 12.86 (karbonilinden hidrazon NH 1 ile molekül içi bağ oluşturmuş hidrazid NH protonu, 1H, s); 14.76 (kelatize hidrazon NH protonu, 1H, s) (Bkz. Şekil 18).

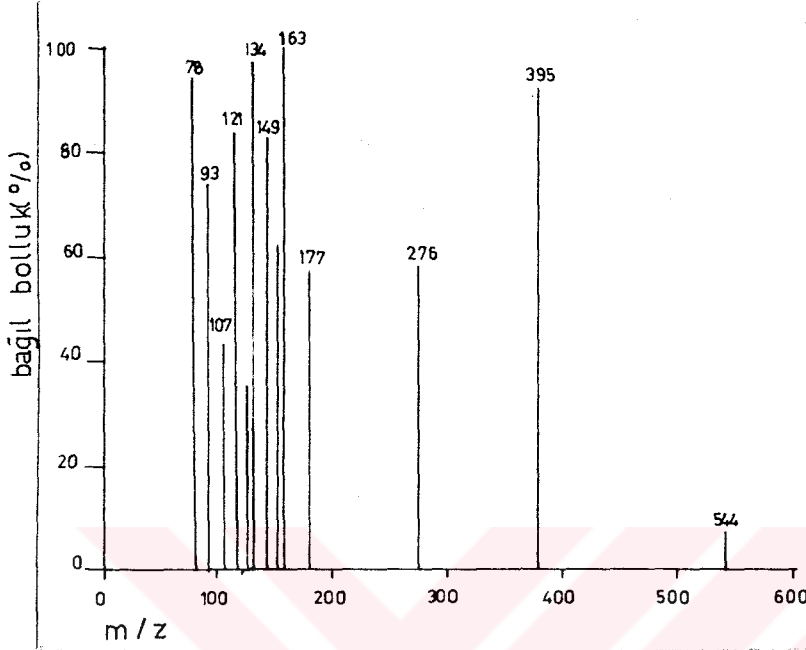


Şekil 18- Madde VI nin NMR spektrumu



Şekil 19- Madde VI nin D₂O+CF₃COOD içindeki NMR spektrumu

Kütle spektrumu (70 eV) m/z: 544 (M⁺), 395, 276, 177, 163 (temel pik), 162, 149, 134, 133, 127, 121, 107, 93, 78 (Bkz. Şekil 20).



Şekil 20- Madde VI nın kütle spektrumu

Hidroliz: 3.2 de belirtilen yöntemle göre çalışıldığında İTK da 2,6-diklorobenzaldehid ve başlangıç maddesi hidrazide (a) ilişkin lekeler saptanır.

Hidrazin hidratın etkisi: 3.3 de belirtilen yöntemle göre çalışıldığında hidrazid yapısındaki a maddesi katı halde kazanılır. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır, e.d. 192°C, Rf 0.69. Geriye kalan süzüntüden alınan örnekler İTK da incelendiğinde 4-metoksibenzalazin ve benzokaine ilişkin lekeler saptanır.

Analiz: C₂₈H₂₈N₆O₆ için hesaplanan: C, 61.75; H, 5.18; N, 15.43. Bulunan: C, 61.00; H, 5.20; N, 15.60.

4.7- p-KARBETOKSİFENİLHİDRAZONOMEZOKSALİK ASİD N²,N^{2'}-(3-ETOKSİ
-4-HİDROKSİBENZİLİDEN) DİHİDRAZİD (MADDE VII)

1.540 g (0.005 mol) a maddesi ve 1.661 g (0.01 mol) 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehiden 3.1 de belirtilen genel yöntemle göre çalışılarak elde edilir. 1.753 g (verim % 58).

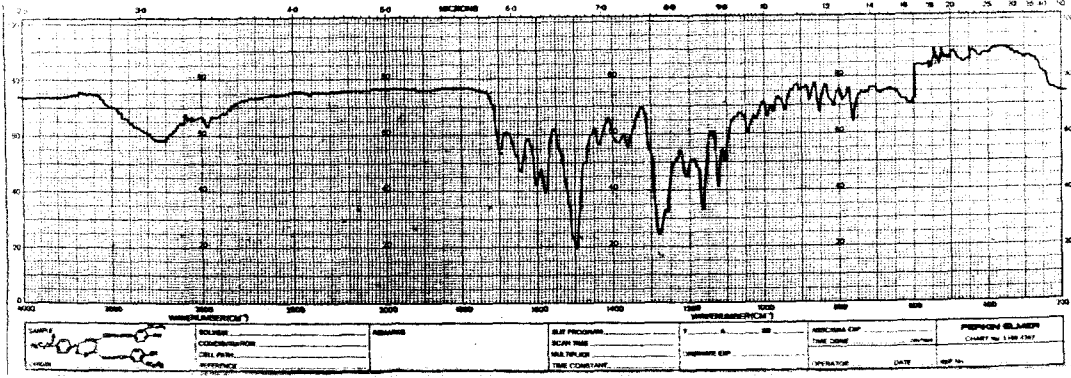
Turuncu renkli amorf toz, e.d. 242^o-244^oC. Su, eter, benzen, kloroform ve asetonunda çözünmez; kaynar etanolde çok güç çözünür; alkali hidroksid çözeltilerde sıcakta renk koyulaşması ile çözünür; alkali bikarbonatlar ve hidroklorik asidde çözünmez.

Kromatografisi: Sistem S₁, Rf 0.84 (a maddesi, Rf 0.69; 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid, Rf 0.76).

Spektral Bulgular:

UV λ^{EtOH}_{maks.} 397 nm (ε 36906); 276 nm (ε 18674)
(100 ml de 1.1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) ν maks. 3210 (fenol grubu bağlı O-H, bağlı hidrazon ve hidrazid grubu N-H gerilimi); 3050 (aromatik C-H gerilimi); 1700 (ester C=O gerilimi); 1640 (hidrazid grubu C=O gerilimi-amid I bandı-); 1610, 1580, 1500 (hidrazon C=N, aromatik C=C gerilimleri ve hidrazid grubu N-H eğilme bandı-amid II bandı-); 1435 ve 1365 (estere ait -CH₂CH₃ grubu C-H deformasyon bandları); 1280 (C-N gerilimi); 1260 (etoksi grubuna ait C-O gerilimi); 1165 (ester, C-O-C gerilimi); 850 (1,4-disüstitüe benzen) cm⁻¹
(Bkz. Şekil 21).

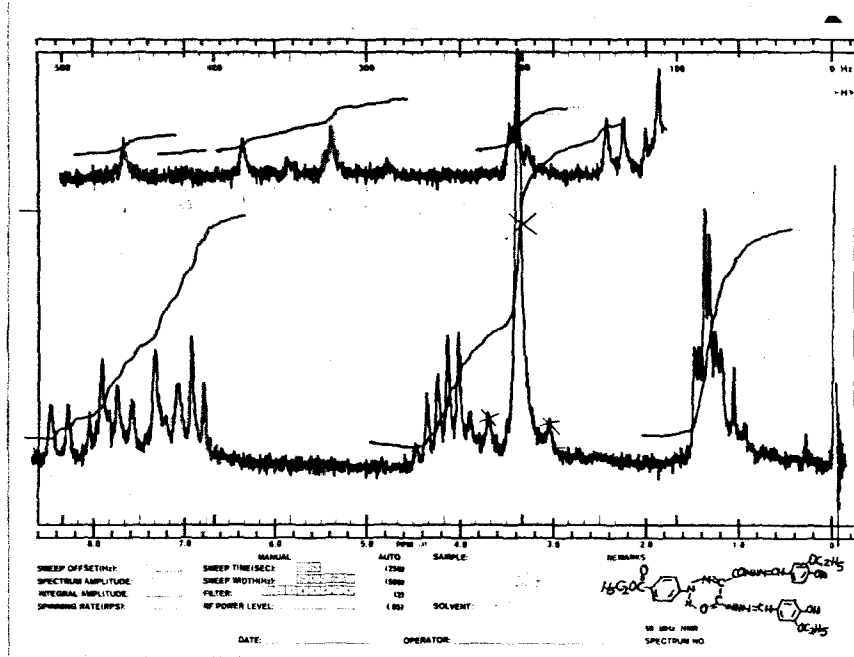


Şekil 21- Madde VII nin IR spektrumu

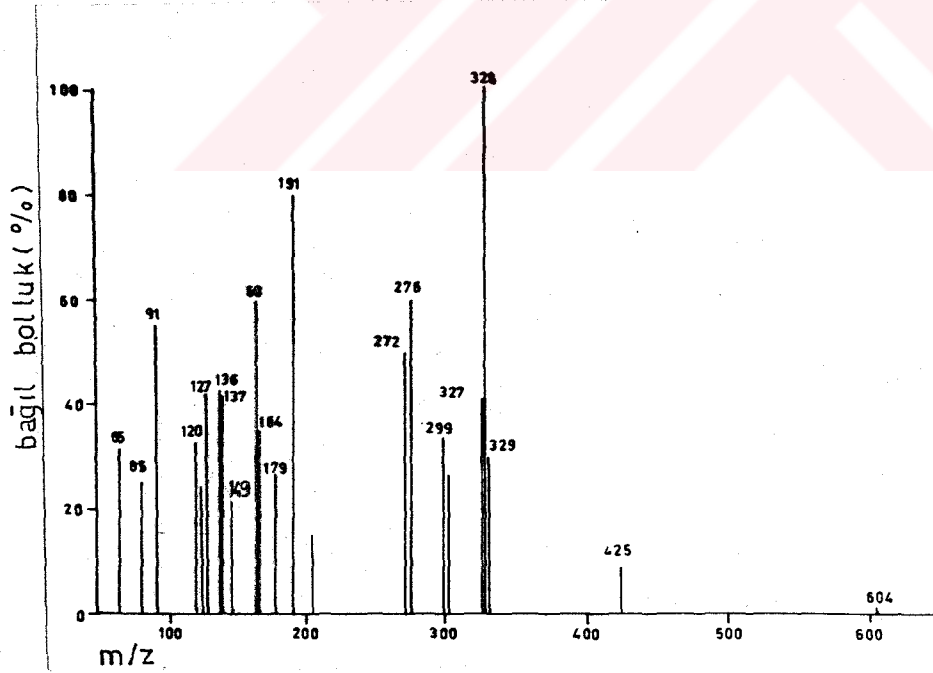
$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm. 1.33 (ester $-\text{CH}_3$ ve etoksi grubu $-\text{CH}_3$ protonları, 9H, m); 4.20 (ester $-\text{CH}_2-$ ve etoksi grubu $-\text{CH}_2-$ protonları, 6H, m); 6.83-8.01 (fenil protonları, 10H, m); 8.23 ($-\text{N}=\text{CH}-$ protonları, 2H, d); 9.50 (hidrojen bağı yapmış fenol OH protonları, 2H, d); 11.40 (hidrazid NH protonu, 1H, s); 12.40 (karbonilinden hidrazon NH 1 ile molekül içi bağ oluşturmuş hidrazid NH protonu, 1H, s); 13.70 (kelatize hidrazon NH protonu, 1H, s); (Bkz. Şekil 22).

Kütle spektrumu (70 eV) m/z: 604 (M^+), 425, 329, 328 (temel pik), 327, 299, 276, 272, 191, 179, 164, 163, 149, 127, 121, 81, 65, 137, 136, 92, 91, 90 (Bkz. Şekil 23).

Analiz: $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_8$ için hesaplanan: C, 59.59; H, 5.33; N, 13.89. Bulunan: C, 59.45; H, 5.59; N, 13.64.



Şekil 22- Madde VII nin NMR spektrumu



Şekil 23- Madde VII nin kütle spektrumu

1.8- p-KARBETOKSİFENİLHİDRAZONOMEZOKSALİK ASİD N²,N^{2'}-(3,4-METİLENDİOKSİBENZİLİDEN) DİHİDRAZİD (MADDE VIII)

1.540 g (0.005 mol) a maddesi ve 1.501 g (0.01 mol) 3,4-metilendioksibenzaldehiden 3.1 de belirtilen genel yöntemle göre çalışılarak elde edilir, (1.860 g (verim % 65)).

Sarı renkli, amorf toz, e.d. 223^o-226^oC. Su, eter, etanol, benzen ve asetonda çözünmez; kloroformda sıcakta az çözünür; alkali hidroksid çözeltilerinde sıcakta renk koyulaşması ile çözünür; alkali bikarbonatlarda ve hidroklorik asidde çözünmez.

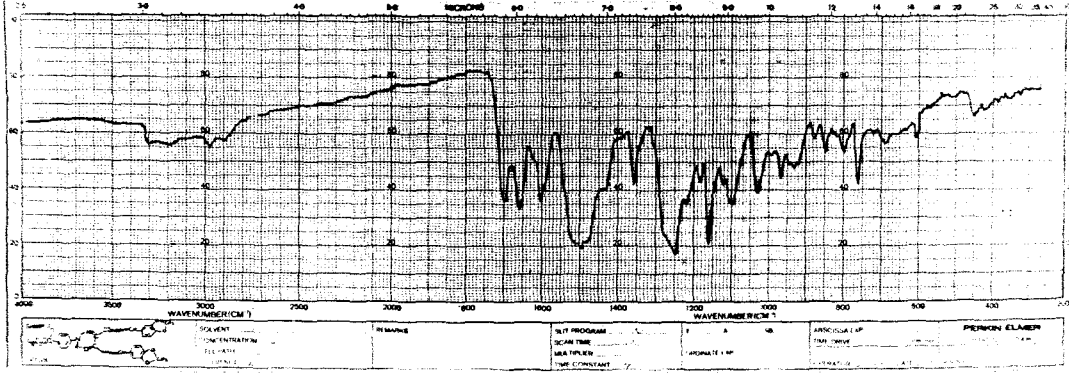
Kromatografisi: Sistem S₁, Rf 0.84 (a maddesi, Rf 0.69; 3,4-metilendioksibenzaldehid, Rf 0.76).

Spektral Bulgular:

UV λ EtOH maks. 388 nm (ε 33854); 325 nm (ε 16093); 270 nm(ε 16406) (100 ml de 1.1 mg madde içeren etanollü çözeltili).

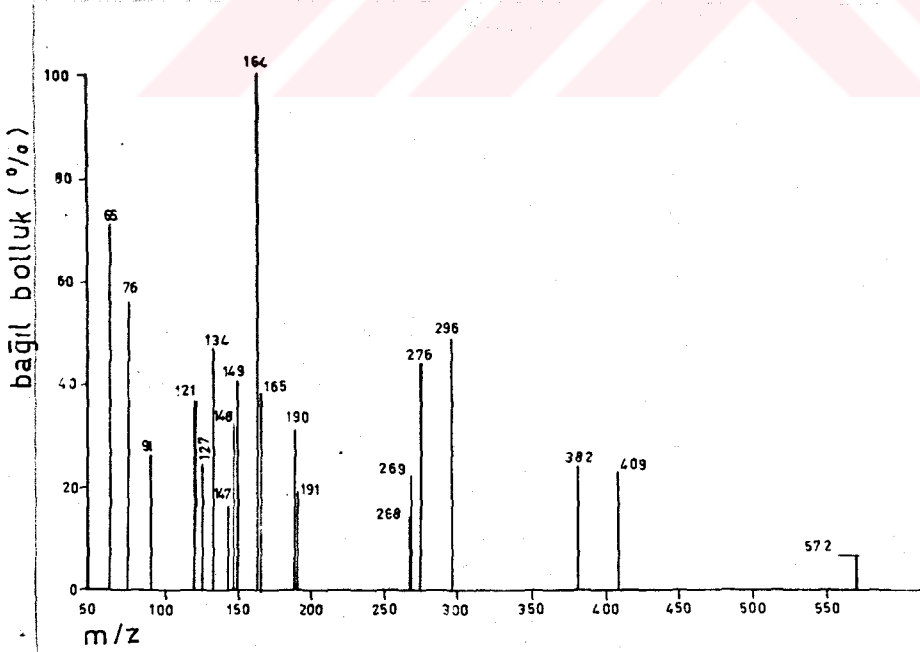
IR (KBr) ν maks. 3280 (bağlı hidrazon ve hidrazid kombine N-H gerilimi); 3000 (aromatik C-H gerilimi); 2980, 2900 (estere ait -CH₂CH₃ grubu C-H gerilimi); 1700 (ester C=O gerilimi); 1665 (hidrazid grubu C=O gerilimi-amid I bandı-); 1600, 1510, 1490 (hidrazon (C=N, aromatik C=C gerilimleri ve hidrazid grubu N-H eğilme bandı-amid II bandı-); 1430 ve 1360 (estere ait -CH₂CH₃ grubu C-H deformasyon bandları); 1250 (C-N gerilimi); 1220 (metilendioksi grubu

C-O gerilme bandı); 1165 (ester, C-O-C gerilme bandı); 850 (1,4-disüstitüe benzen) cm^{-1} (Bkz. Şekil 24).



Şekil 24- Madde VIII in IR spektrumu

Kütle spektrumu (70 eV) m/z: 572 (M^+), 409, 382, 296, 268, 191, 190, 165, 164 (temel pik), 163, 149, 148, 147, 134, 127, 121, 91, 65 (Bkz. Şekil 25).

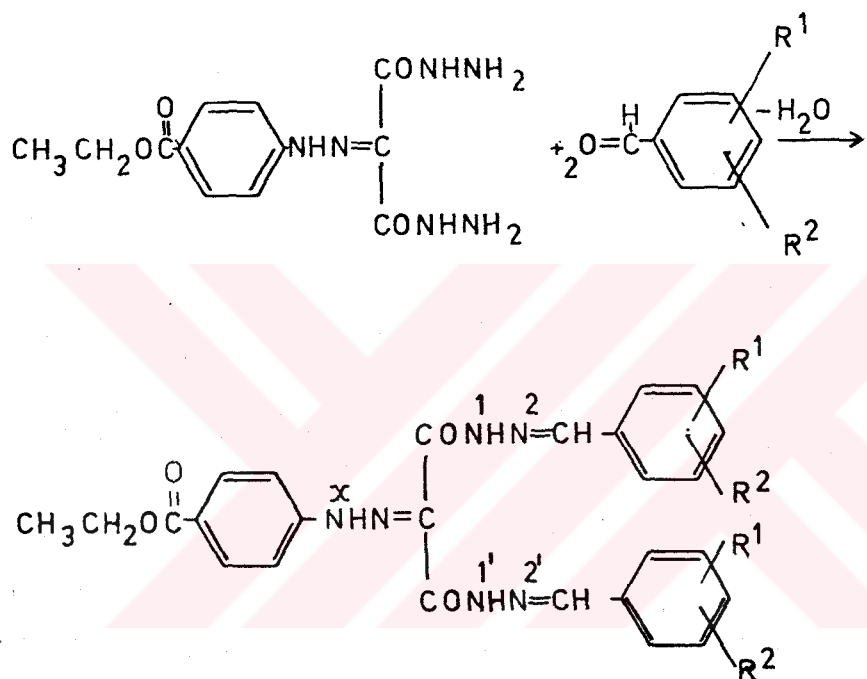


Şekil 25- Madde VIII in kütle spektrumu

Analiz: $C_{28}H_{24}N_6O_8$ için hesaplanan: C, 58.74; H, 4.22;
N, 14.67. Bulunan: C, 58.61; H, 4.03; N, 14.36.

TEORİK BÖLÜM

1- SÜBSTİTÜE HİDRAZİD HİDRAZONLAR (p-karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid $N^2, N^{2'}$ -(sübstitüebenziliden) dihidrazidleri)



| <u>Madde</u> | <u>R^1</u> | <u>R^2</u> | <u>$N^x, N^{1,2}, N^{1',2'}$</u> |
|----------------|----------------------------------|-------------------------|---|
| I | H | H | H |
| I _a | H | H | -COCH ₃ |
| II | 4-Br | H | H |
| III | 4-Cl | H | H |
| IV | 2-Cl | 6-Cl | H |
| V | 2-OH | H | H |
| VI | 4-OCH ₃ | H | H |
| VII | 3-OC ₂ H ₅ | 4-OH | H |
| VIII | (3,4)-O-CH ₂ -O- | | H |

Bu çalışmada hazırlanan hidrazid hidrazon yapısındaki maddeler p-karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid dihidrazidinin (a) etanollü ortamda benzaldehid, 4-bromobenzaldehid, 4-klorobenzaldehid, 2,6-diklorobenzaldehid, 2-hidroksibenzaldehid (salisilaldehid), 4-metoksibenzaldehid (anisaldehid), 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ve 3,4-metilendioksibenzaldehid (piperonal) ile kondensasyonundan elde edilmiştir.

Hidrazid hidrazonların genel olarak sulu etanollü ortamda oluştuğu (43), ancak bazı hallerde reaksiyonun hafif asid ortamda yürüdüğü ve ortama birkaç damla asid ilavesi gerektiği (57) bilinmektedir. Reaksiyona giren karbonil bileşiği ve hidrazidin aktivitesine bağlı olarak reaksiyon, maddelerin sulu etanollü ortamdaki karışımlarını oda temperaturünde bekletmek (43) ya da geriçeviren soğutucu altında birkaç saat ısıtmak suretiyle yürütülmektedir (38, 57, 58).

Hidrazid hidrazon yapısındaki I-VIII maddeleri etanollü ortamda a maddesi ve sözü edilen aldehidleri geriçeviren soğutucu altında, su banyosu üzerinde 1-2 saat süreyle ısıtarak kazanılmış I ve VI maddeleri etanolden; II, III ve IV maddeleri kloroform-etanol (1:5) karışımından billurlandırılarak; V, VII ve VIII maddeleri kaynar etanol ile birçok kez yıkanarak saflaştırılmıştır.

Reaksiyon sırasında yapılan kromatografik çalışmalar, I, V ve VI nolu maddelerin en yüksek verimle oluşması için

1 saat ısıtmanın yeterli olduğunu; II, III, IV, VII ve VIII nolu maddelerin birinci saatten başlayan oluşumlarının ise 2 saat sonunda en yüksek verime ulaştığını göstermiştir.

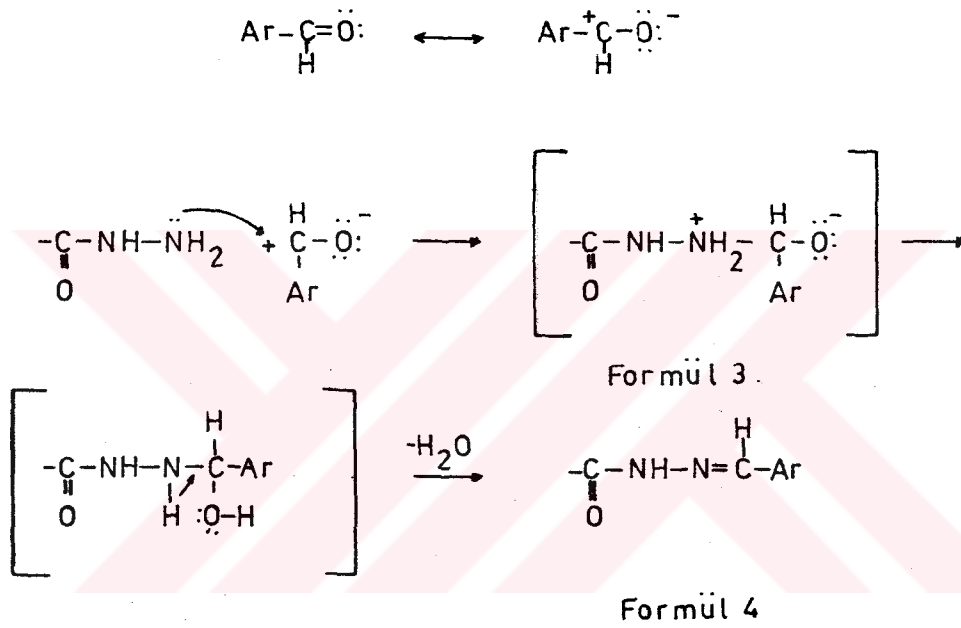
Maddelerin saflıkları İTK (ince tabaka kromatografisi) ve erime dereceleri yardımı ile kontrol edilmiştir. a Maddesi dihidrazid yapısında olduğundan tüm reaksiyonlarda 1 mol a maddesine karşılık 2 mol aldehid kullanılmış ve her iki hidrazid grubunun da hidrazon şekline dönüştüğü fizikokimyasal analiz metodları yardımı ile saptanmıştır.

Aynı reaksiyon şartlarında, 1 mol a maddesi ve 1 mol aldehid kullanıldığında oluşacak yapıyı incelemek üzere yürütülen reaksiyonlarda yine simetrik dihidrazon yapısının oluştuğu ancak verimin önceki yöntemle elde edilen miktarın yarısına düştüğü gözlenmiş, aldehid olarak 4-bromobenzaldehid ve 4-klorobenzaldehid kullanıldığında elde edilen yapıların sırası ile madde II ve III ile identik olduğu, erime dereceleri ve Rf değerleri yardımı ile saptanmıştır.

Kromatografik çalışmalar ortamda reaksiyona girmemiş oldukça büyük oranda (a) maddesi olduğunu da göstermiştir.

Hidrazidler ile karbonil bileşikleri arasındaki yarıda bahsedilen reaksiyonların yürüyüşü şu şekilde açıklanabilir:

C=O grubu içeren bileşiklerde, oksijenin elektron çekici özelliği nedeniyle karbonil karbonundaki elektron yoğunluğu azalmaktadır. Nükleofilik ajanlar karbonil grubunu polarizleyerek karbon atomunun elektrofilik bir merkez oluşturmaya neden olmakta, bu durumda nükleofilin ortaklanmış elektron çifti ile bu karbon arasında bir bağ meydana gelmektedir.



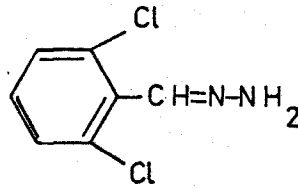
Ara ürünün (F. 3) azotunun (+) yüklü hale geçmiş bulunması, protonunu aynı molekülün (-) yüklü oksijeni üzerine vermesine neden olur. Bu son durumda, aynı karbon atomunun iki elektronegatif grup taşıması gergin bir yapı oluşturur ve molekül 1 mol su kaybederek gerginliğini giderir; böylece azometin grubunun -CH=N- bağı oluşur (F. 4).

I-VIII maddelerine hidrazin hidratın etkisini incelemek üzere prototip olarak seçilen madde I, IV ve VI etanolü ortamda hidrazin hidrat ile muamele edilmiş ve maddelerin 10 dakikalık süre sonunda renk koyulaşması ile çözüldüğü gözlenmiştir.

Birinci saat sonunda yapılan kromatografik çalışmalar, ortamda başlangıç maddesi olan dihidrazid yapısındaki a maddesi yanında azin yapısının ve hidrazin hidrat aşırısının bulunduğunu göstermektedir.

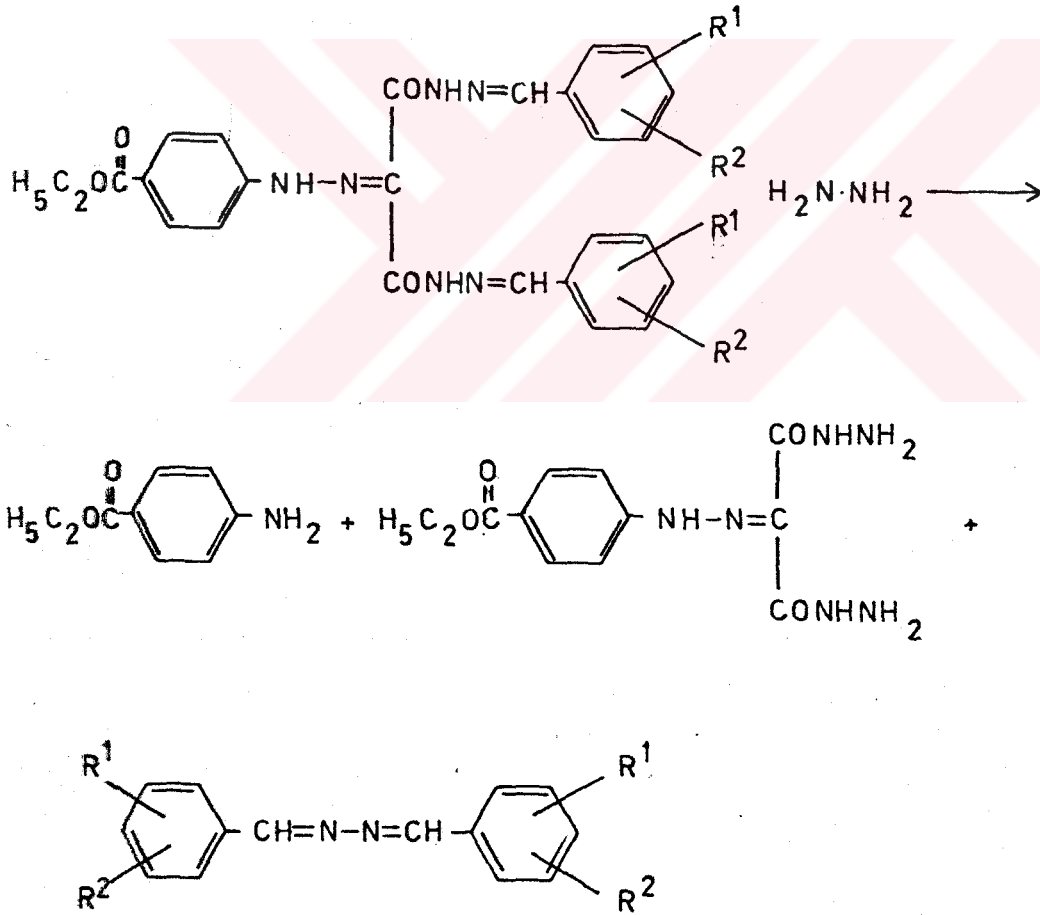
Bu reaksiyon sonucunda hidrazid yapısındaki başlangıç maddesi (a) katı halde kazanılmış; erime derecesi ve Rf yardımı ile tanınmıştır.

10 günlük bekleme sonunda ise reaksiyon çözeltisi açık sarı hale dönüşmüş ve reaksiyon ortamında azin yapısı yanında benzokainin de olduğu saptanmıştır. Hidrazin hidratla etkileştirme ve 10 günlük bekleme sonunda madde IV'e ait ana çözeltide 2,6-diklorobenziliden hidrazin de saptanmış (F.5), ve daha önce sentezi yapılan şahit ile karşılaştırıldığında Rf değerinin aynı olduğu gözlenmiştir.



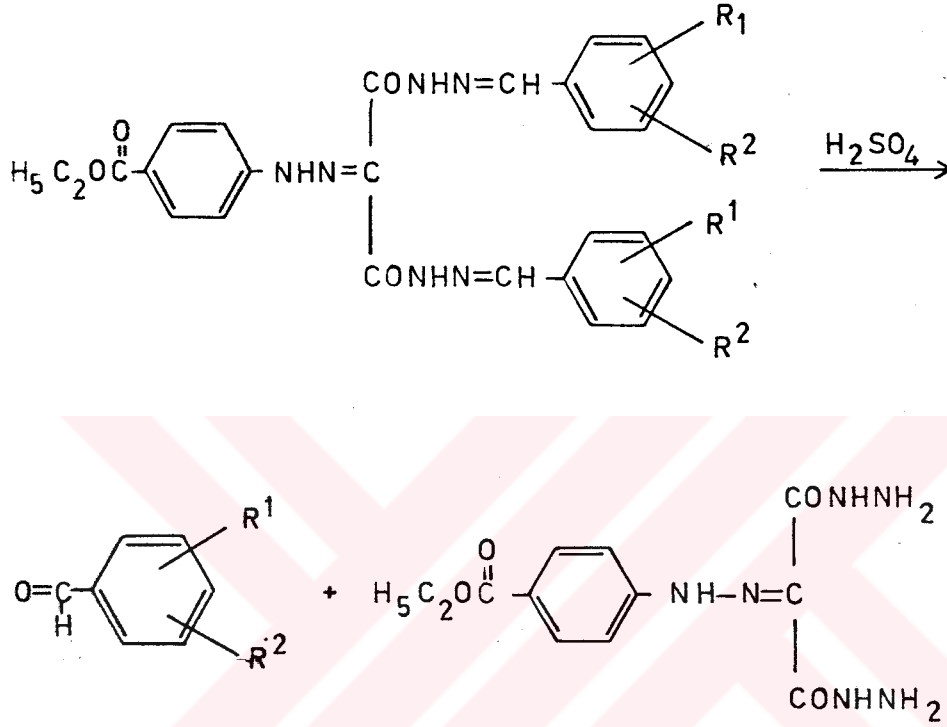
Formül 5

Hidrazin hidrat ile muamelede önce hidrazinin bazik etkisi nedeniyle hidrazo yapısındaki maddelerin azo totomere dönüştüğü (renk koyulaşması), diğer taraftan azometin bağının (-N=CH-) hidrolize uğradığı ve açığa çıkan aldehid ile ortamdaki hidrazin aşırısının birleşerek azin yapısını oluşturduğu (benzalazin, 2,6-diklorobenzalazin, 4-metoksi-benzalazin), daha uzun süreli bekletmede ise yine ortamdaki hidrazin aşırısının redüktör etkisi ile -N=N- bağının redüklenmesi sonucunda benzokain yapısının oluştuğu kromatografik çalışmalar sonucunda saptanmıştır:



Reaksiyon karışımını ısıtmak reaksiyonu hızlandırmamaktadır.

Prototip olarak seçilen madde I, IV ve VI, % 70 lik H_2SO_4 ile ısıtıldığında $-N=CH-$ grubundan hidrolize uğramakta ve kromatogramlarda aldehid komponenti ile hidrazid yapısındaki hareket maddesine ilişkin lekeler saptanmaktadır:



Maddelerimizin asetik anhidrid karşısındaki durumunu incelemek üzere madde I asetik anhidrid ile ısıtılmış ve oluşan ürününün (e.d. $222^{\circ}-225^{\circ}C$, R_f 0.88) IR spektrumu değerlendirilmiştir. Hareket maddesi dihidrazidin IR spektrumunda, yapıdaki üç NH' a ait olan ve 3200 cm^{-1} de gözlenen gerilme bantları, asetik anhidridle muameleden sonra ortadan kalkmış ve buna dayanılarak her üç NH' ın da asetillendiği sonucuna varılmıştır. Asetil karbonili ile hidrazid karbonili aynı bölgede absorpsiyon yaptığından, tabiiyle, asetil karbonilinin IR absorpsiyonundan yararlanılamamıştır (Bkz. Şekil 2).

İlkel maddeye (p-karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid dihidrazid) ilişkin UV spektrumu incelendiğinde 242, 269 ve 369 nm lerde üç maksimum izlenmekte; bunlardan ilki yapıdaki karbonili (C=O), ikincisi hidrazide ait -NH-NH₂ ve sonuncusu hidrazon (-NH-N=C) grubunu karakterize etmektedir.

Sentez edilen maddelerin UV spektrumları ilkel maddenin UV spektrumu ile karşılaştırıldığında dikkat çeken hususlar şöyledir: Ana hareket maddesindeki hidrazid grubunun benzaldehid, p-bromobenzaldehid, p-klorobenzaldehid, 2,6-diklorobenzaldehid, o-hidroksibenzaldehid (salisilaldehid), p-metoksibenzaldehid (anisaldehid), 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ve 3,4-metilendioksibenzaldehid (piperonal) ile hidrazon şekline dönüştürülmesi (moleküle ariliden grubunun sokulması) konjugasyonu arttırmış ve maksimum absorpsiyonlarda batokromik kaymalara neden olmuştur.

Ariliden grubunu oluşturan fenilin-Cl, -Br, -OH, -OCH₃ gibi sübstitüentler taşıması da bu batokromik kaymada rol oynamıştır.

İlkel maddenin -NHNH₂ grubuna ait olan ve 269 nm de gözlenen maksimum absorpsiyonun, -NH₂ nin -N=C- şekline dönmesi ile kalktığı literatürde kayıtlıdır (59). Ancak -NH₂ grubunun herhangi bir konjugasyona girmemesi durumunda bu özellik söz konusudur; oysa bizim I-VIII maddelerimizde -NH₂ grubu kalkmakta fakat $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{N}=\text{C}-\text{Ar} \end{matrix}$ şeklinde aromatik yapı ile konjugasyon oluşmakta ve bu gruba ait absorpsiyon

293-325 nm arasında gözlenmektedir. Yapı benzerliği göz önünde tutularak izoniazid ile bir kıyaslama yapıldığında da, izoniazidin $-NHNH_2$ grubunun 265 nm de absorpsiyon yaptığı ancak $-NH_2$ grubunun aldehidlerle hidrazon ($-NH-N=CH-$) şekline dönüştürülmesi durumunda bu absorpsiyonun maddelerimizde olduğu gibi 300-330 nm ye kaydığı görülmektedir (60).

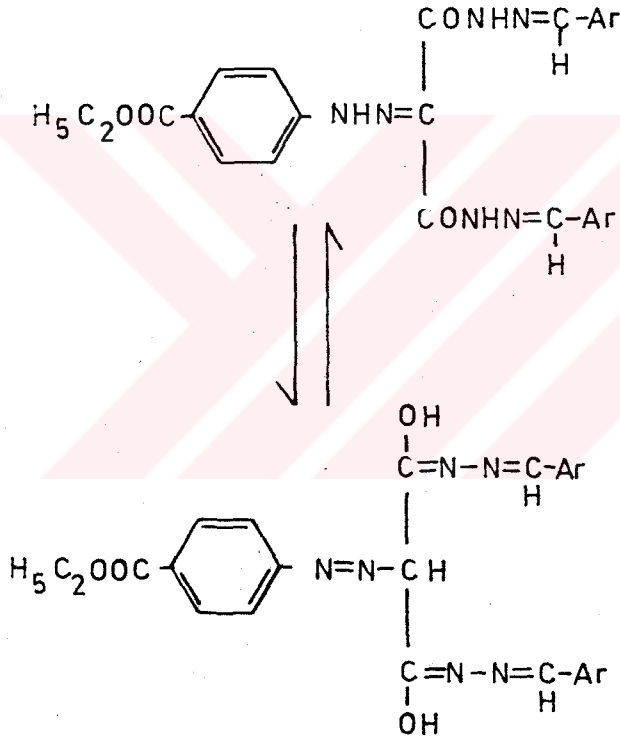
Maddelerimizdeki aldehid komponentindeki süstitüentlerin karakteride absorpsiyonu etkilemekte, madde IV dışındaki yapılarda süstitüentlerden kaynaklanan batokromik etki nedeniyle benzaldehid (madde I) türevine göre daha büyük nm değerleri saptanmaktadır.

I-VIII maddelerine ilişkin absorpsiyon maksimumları ve ϵ değerleri Tablo 1 de verilmiştir.

| MADDE | λ EtOH (ϵ) maks. | | |
|-------------|--|-------------|-------------|
| İlkel Madde | 242 (22676) | 269 (10019) | 369 (11653) |
| I | 266 (24229) | 308 (37885) | 392 (35682) |
| II | 264 (28362) | 318 (46315) | 392 (43859) |
| III | 265 (25000) | 314 (41414) | 394 (40909) |
| IV | 269 (16705) | 293 (18977) | 385 (29204) |
| V | 270 (6650) | 310 (5377) | 395 (7311) |
| VI | 273 (22636) | 315 (33283) | 396 (37512) |
| VII | 276 (18674) | | 397 (36906) |
| VIII | 270 (16406) | 325 (16093) | 388 (33854) |

Tablo 1

Prototip olarak seçilen I ve VI maddeleri 95 kısım etanol ve 5 kısım 0.1 N NaOH'de gözündürölüp UV spektrumları alındığında, maddelerin alkali etkisi ile hidrazo yapısından azo yapısına geçmesi sonucu 410 nm de -N=N- yapısını karakterize eden (61) band ya da omuz gözlenmiş; buna karşılık amid karbonilini karakterize ettiği düşünölen 265 nm dolaylarındaki maksimumun alkali karşısında ortadan kalktığı saptanmış ve alkali ortamda meydana gelen bu değışiklik maddelerin enolizasyona uğramalarına bağlanmıştır:



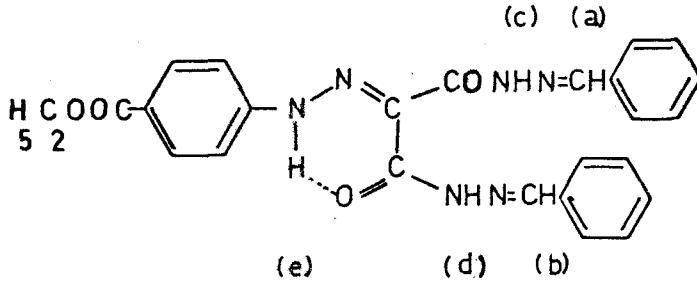
Maddelerin IR spektrumları incelendiğinde hareket maddesi olan p-karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid dihidraziddeki -NH-NH₂ grubunun -NH₂ kısmına ait 3300 cm⁻¹ dolayındaki N-H gerilme bandının kalktığı gözlenir. Bunun nedeni ilkel maddedeki $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{NH}_2$ grubunun $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$

şekline dönüşmüş olmasıdır. Maddelerimizin yapısındaki NH lardan hidrazona ait olan sekonder amin, hidrazid NH ları sekonder amid gibi değerlendirilirse serbest olmaları durumunda ilkinin $3350-3310 \text{ cm}^{-1}$, ikincisinin $3540-3480 \text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde absorpsiyon yapmaları gerekecekti. Oysa madde II ve V dışındaki tüm maddelerin bu gruplarına ait absorpsiyonları spektrumun $3300-3150 \text{ cm}^{-1}$ arasındaki bölgesinde çıkmakta, bu da NH ların C=O ile bağ oluşturabildiğini göstermektedir. Nitekim literatürde de bağlı NH için (NH ...O) 3180 cm^{-1} değeri verilmektedir (62).

Yapıların düşünülen formülde olduğunu gösteren aromatik C-H gerilimi $3100-3000 \text{ cm}^{-1}$; alifatik C-CH₃ grubuna ait C-H gerilimi $2990-2900 \text{ cm}^{-1}$; ester karboniline ait gerilim bandı $1730-1700 \text{ cm}^{-1}$; amid I bandı $1680-1640 \text{ cm}^{-1}$; C=C, C=N gerilme ve NH eğilme bandları $1640-1490 \text{ cm}^{-1}$; C-N gerilim bandları $1280-1250 \text{ cm}^{-1}$; ester grubunun C-O gerilim bandı ise $1170-1160 \text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir. $960-760 \text{ cm}^{-1}$ de ise aromatik süstitüsyona ilişkin bandlar saptanmıştır.

Hidrazonomalonildihidrazid hidrazonu şeklinde bir yapıya sahip bulunan (F. 6) I-IV, VI, VII maddelerinin NMR spektrumları incelendiğinde (a) ve (b) protonlarının $8.16-8.46$, (c) protonunun $10.00-11.40$, (d) protonunun $12.70-12.90$ ve bağ oluşturmuş hidrazon NH'ına ait (e) protonunun $13.70-14.76$ ppm de sinyal verdikleri görülmektedir.

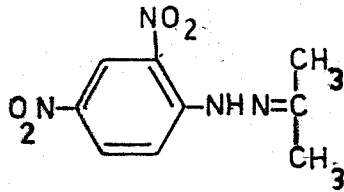
Dihidrazid şeklinde olan yapılarda simetri nedeniyle, CONH gruplarına ait NH protonlarının identik olması, yani



Formül 6

spektrumda tek bir sinyal vermesi gerekirken maddelerimizde (c) protonunun 10.00 (d) protonunun ise 12.70-12.90 ppm de gözlenmelerinin nedeni, CONH gruplarından 1 tanesine ait karbonil oksijeninin hidrazon NH protonu (e) ile hidrojen köprüsü yapmış olmasıdır. I-VIII maddelerinin kelat yapısını kanıtlayan diğer bir NMR bulgusu, hidrazon NH protonunun oldukça düşük alanda bir singlet vermiş olmasıdır (13.70-14.76 ppm), çünkü kelatize durumdaki hidrazon NH protonları ile enol OH protonlarının kelat oluşturmamış yapılara göre daha düşük alanlarda sinyal verdikleri bilinen bir husustur (2, 63).

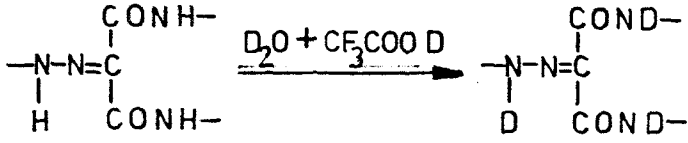
Örneğin



Yukarıdan beri sözü edilen protonlar dışında, maddelerimizde $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ e aromatik protonlara ve seçilen aldehyd komponentinde süstitüent olarak bulunan gruplara ait hidrojenler spektrumun ilgili yerlerinde beklenen sinyalleri vermektedir: Ana hareket maddesindeki $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ grubunun $-\text{CH}_3$ protonları bütün maddelerimizde 1.40 ppm dolayında (madde I, IV ve VI da çözücüden gelen safsızlıkla birlikte) triplet, $-\text{CH}_2-$ protonları ise 4.40 ppm dolayında quartet halinde çıkmakta; aromatik protonlara gelince karbetoksi grubunun bağlı olduğu aromatik halka ile aldehyd komponentine ait aromatik halka protonları madde I de 7.40-8.33 ppm arasında multipler halinde çıkmakta ve toplam integral değeri, $-\text{N}=\text{CH}-$ protonu da bu alan içinde yer aldığından, 16 olması gereken proton sayısına uymaktadır. 4-Bromobenzaldehyd kullanılarak elde edilen madde II de ise $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ grubuna göre meta konumlarında yer alan iki fenil protonu 7.33 ppm de dublet, aldehyd komponentindeki aromatik halka protonları 7.66 ppm de singlet, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ grubuna göre orto konumundaki fenil protonları 8.16 ppm de dublet şeklinde çıkmıştır. Buna karşılık aldehyd komponenti olarak 4-klorobenzaldehydin kullanıldığı madde III de aldehyd komponentindeki fenil protonlarıyla $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ grubuna göre meta konumundaki protonlar bir ayrılma göstermemiş ve 7.30-7.90 ppm de multipler, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ grubuna göre orto konumundaki protonlar 8.16 ppm de dublet olarak gözlenmiştir. 2,6-Diklorobenzaldehydden kazanılmış olan madde IV e gelince, bu bileşikteki tüm fenil protonları 7.16-8.10 ppm arasındaki böl-

gede (çözücü piki ile birlikte) multipler şeklinde bir sinyal vermişlerdir. Madde VI da metoksi grubuna göre orto konumunda bulunan fenil protonları 7.08 ppm de dublet, $-COOC_2H_5$ grubuna göre meta da yer alan fenil protonları 7.30 ppm de dublet (çözücü piki ile birlikte çıkmaktadır), metoksi grubuna göre meta konumundaki fenil protonları 7.90 ppm de dublet, $-COOC_2H_5$ grubuna göre orto konumunda bulunan protonlar 8.20 ppm de dublet olarak çıkmış; madde VII de ise aromatik protonlar 6.83-8.01 ppm arasında multipler olarak gözlenmiştir. p-Metoksibenzaldehiden kazanılmış olan madde VI da $-OCH_3$ grubuna ait protonlar 3.93 ppmde singlet halinde çıkmakta ve maddede iki tane 4-metoksibenzaldehid parçası bulunduğundan $-OCH_3$ e ait integral değeri 6 hidrojene karşı gelmektedir. 3-Etoksi-4-hidroksibenzaldehid türevi olan madde VII de OH a ait proton hidrojen köprüsü yapmakta ve 9.50 ppm de integral değeri 2H olan dublet, $-OCH_2CH_3$ grubunun $-CH_2-$ protonları yapıdaki ester grubunun ($-COOC_2H_5$) $-CH_2-$ protonları ile aynı bölgede (4.40 ppm) üst üste çıktığından multipler şeklinde gözlenmekte, bu gruba ait $-CH_3$ protonları da aynı şekilde $-COOC_2H_5$ in $-CH_3$ protonları ile birlikte 1.36 ppm de yine multipler olarak sinyal vermektedir.

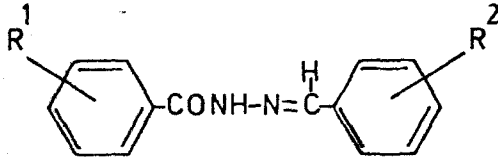
Teknik olanaksızlıklar nedeniyle tüm maddelerde aktif hidrojenler (c, d, e hidrojenleri) için D_2O değişimi yapılamamış ancak $-CONH-$ protonlarının döteryum değişimi çok yavaş olduğundan değişimi hızlandırmak amacıyla D_2O+CF_3COOD ile alınan spektrumlarda (madde I, IV, VI), 10.00 ppm deki (c), 12.00 ppm deki (d) ve 14.40 ppm deki (e) protonlarının,



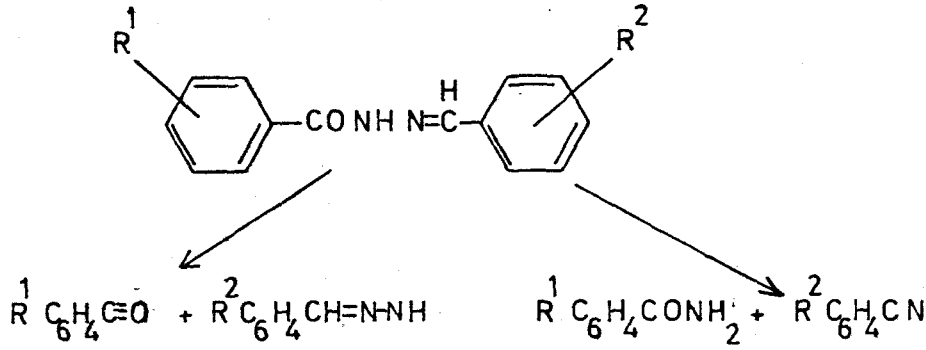
şeklindeki değişme nedeniyle, artık yer almadıkları saptanmıştır. Öte yandan CF_3COOD , spektrumda c, d, e protonlarının durumunu belirlemekle beraber, spektrumun bütününde CF_3COOD kullanılmadan alınan spektrumlarda gözlenmeyen pek çok yeni pikin ortaya çıkmasına neden olmakta ve bu durum maddelerin trifloroasetik asitle kimyasal bir etkileşime girdiğini göstermektedir (Bkz. Şekil 4, 13, 19).

Madde V ve VIII'in çözünürlükleri iyi olmadığından NMR spektrumları alınamamıştır.

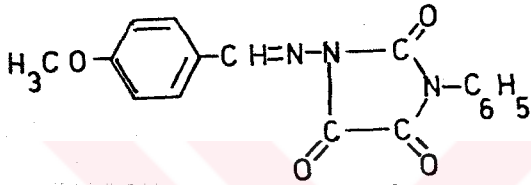
I-VIII maddelerinin kütle spektrumları da düşünülen formüle uygunluk göstermekte, moleküler iyon pikleri hesaplanan molekül ağırlığını doğrulamakta ve parçalanma yolları bu tür yapılar için literatürde verilen parçalanma yollarına uymaktadır. Örneğin Kingston ve arkadaşları (67) tarafından



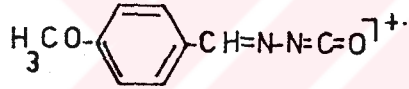
şeklindeki yapılar için şöyle bir parçalanma yolu verilmiştir:



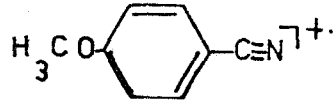
Diğer taraftan Özkırımlı (68)



formülündeki maddenin parçalanmasından



şeklinde bir parçanın ayrıldığını ve bundan da



parçasının oluştuğunu belirtmiştir. Bu literatür bulguları maddelerimizdeki durumla karşılaştırılmış ve benzer şekilde bir parçalanmanın söz konusu olduğu saptanmıştır. Maddelerimizin genel parçalanma yolu Şema 1 de gösterilmiştir. Bu şema incelendiğinde beklenen parçalar yanında m/z 276 parçasının da yer alması, maddelerimizin yapısını kanıtlayan bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Şöyle ki, ana yapıdan $\text{Ph-CH=N-NH}^{\dagger}$ parçasının atılması ile oluşan parça, bu kez

yeni bir parça atmakta ve kalan kısım, bir siklizasyon sonunda dihidrazidlerin karakteristiği olan pirazolidindion yapısını meydana getirmektedir. Öte yandan halojen içeren aldehidlerden oluşmuş II, III ve IV maddelerinin kütle spektrumlarında halojen sayısına bağlı olarak, karakteristik M+2, M+4, M+6 ve M+8 piklerinin gözlenmesi de maddelerin yapılarına ilişkin bulgular olarak değerlendirilmiştir.

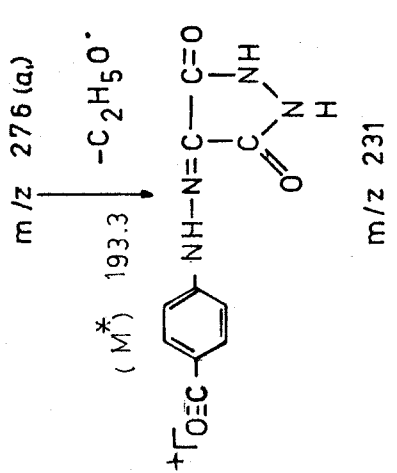
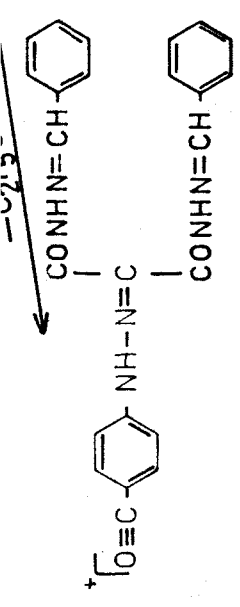
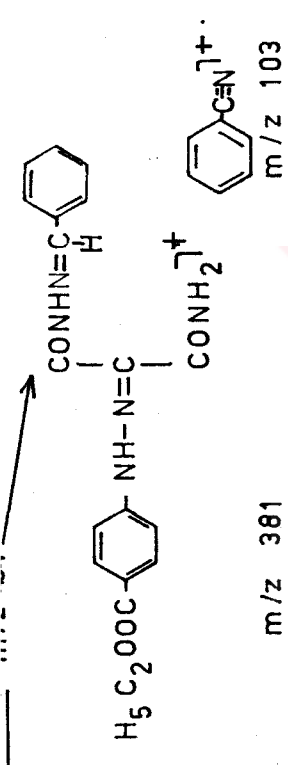
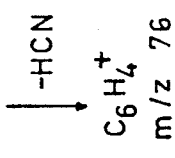
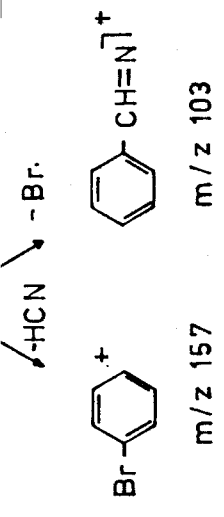
Madde I'in kütle spektrumunda m/z 193.3 de bir metastabl pik gözlenmekte ve ester yapılarının karakteristiği olan $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$ (m/z 45) parçasının, m/z 276 parçasından atılmasından oluşan bu pik, yapıyı kanıtlayıcı diğer bir bulgu olarak değerlendirilmektedir:

$$m^x = \frac{(231)^2}{276} = 193.3$$

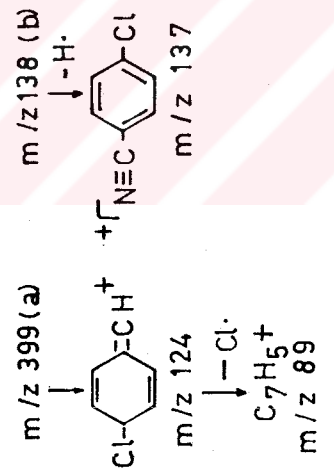
I-VIII maddelerine ilişkin diğer parçalanma ürünleri ise Şema 2 ve 3 de verilmiştir.

2- MİKROBİYOLOJİK ÇALIŞMALAR

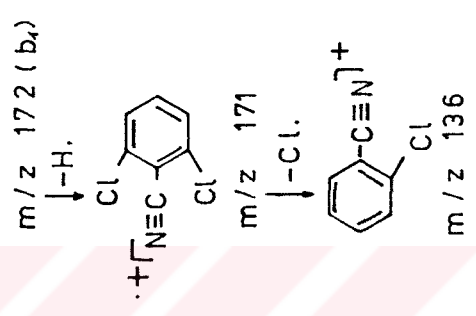
Sentezi yapılan 8 maddenin Mycobacterium tuberculosis üzerine etkisi, Löwenstein-Jensen besiyerinde (69), standard suş olarak Mycobacterium tuberculosis H₃₇R_v kullanılarak ve standard INH ile karşılaştırmalı olarak incelenmiş, ancak dikkate değer bir tüberkülostatik etki saptanmamıştır.



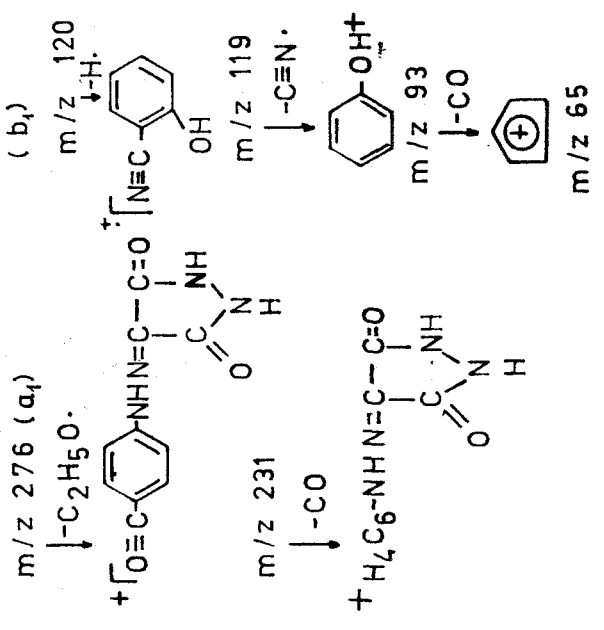
MADDE III



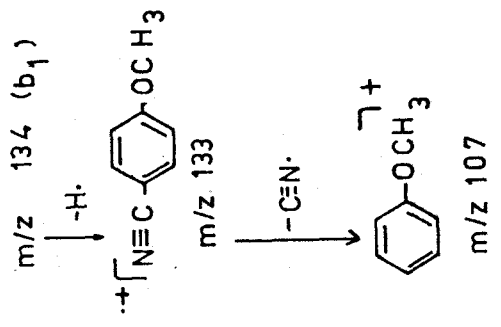
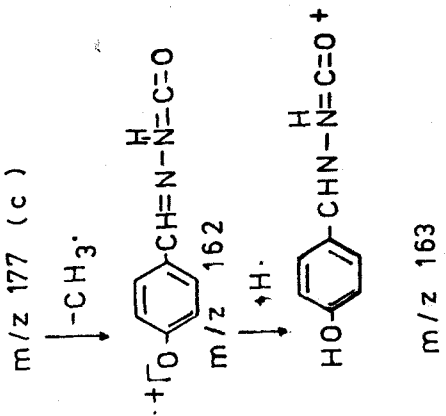
MADDE IV



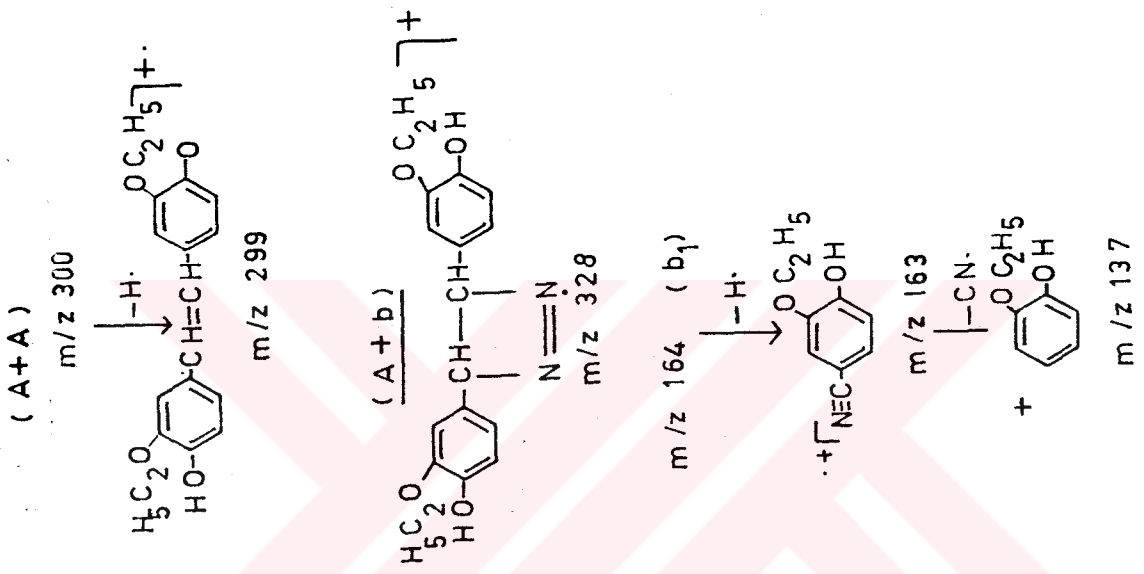
MADDE V



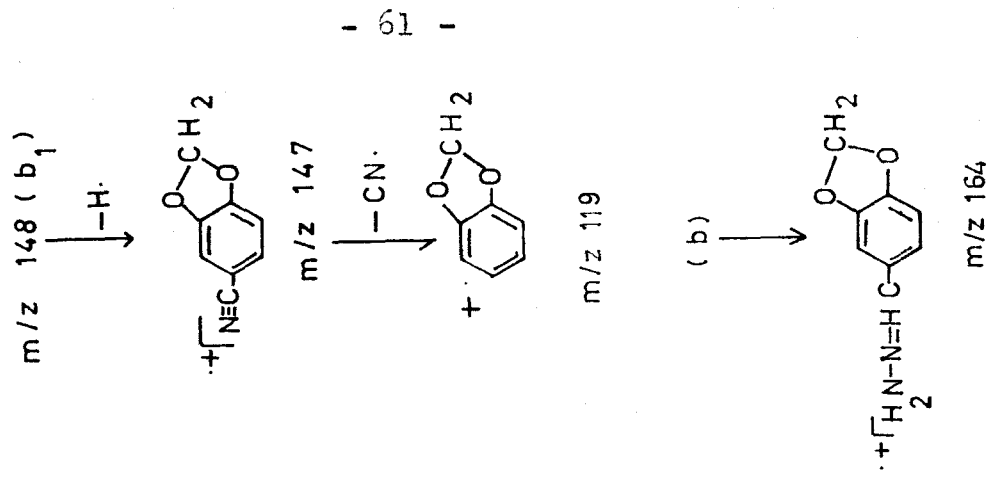
MADDE VI



MADDE VII

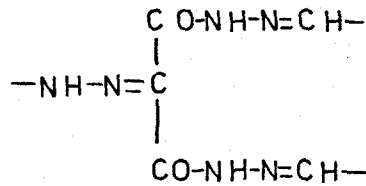


MADDE VIII



S O N U Ğ

Ödevli grup olarak $-\text{CONHNH}_2$ taşıyan bileşiklerin tüberkülostatik etkinliğe sahip olduğu izoniazid örneğinden bilinmekte, ancak izoniaziddeki NH_2 grubunun bir alkil artığı ile değişmesinden meydana gelen yapılarda tüberkülostatik etki yanında santral stimulan bir etkinin de ortaya çıktığı görülmektedir. Öte yandan malon esterindeki iki karbonilden birinin amid diğerinin hidrazid hidrazon durumuna geçmiş türevlerinde de tüberkülostatik aktivite saptanmaktadır. Ancak malon esteri dihidrazidindeki CH_2 nin kapanması ve ayrıca NH_2 grubunun hidrazona dönüştürülmesi durumunda tüberkülostatik aktivitedeki değişme ile ilgili bir literatür çalışması bulunmadığından CH_2 grubu $-\text{NH}-\text{N}=\text{C}$ şeklinde kapanmış malon esteri dihidrazidlerinin hidrazon türevleri tarafımızdan hazırlanarak tüberkülostatik aktiviteleri incelenmiş ve sonuçta



şekline geçmiş bir yapının artık tüberkülostatik aktivite göstermediği saptanmıştır.

Ö Z E T

Literatürde hidrazid hidrazon yapısında ve değişik farmakolojik etkide birçok maddenin yer alması ve malonanilik asid hidrazidinin hidrazon türevlerinin tüberkülostatik etki gösterdiğinin bildirilmesi (. 6), bizi hidrazid hidrazon yapısında sekiz yeni bileşiği sentez etmeye yöneltmiştir. İlgili bileşikler p-karbetoksifenilhidrazonomezoksalik asid dihidrazidinin (a) (2) sırası ile benzaldehid, 4-bromobenzaldehid, 4-klorobenzaldehid, 2,6-diklorobenzaldehid, 2-hidroksibenzaldehid, 4-metoksibenzaldehid, 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid, 3,4-metilendioksibenzaldehid ile kondensasyonundan kazanılmıştır.

Bazı özelliklerinin saptanması amacıyla sentez edilen bileşikler hidrazin hidrat ile etkileştirilmiştir. Bunun sonucunda, hidrazin hidratın alkalen etkisine bağlı olarak -HC=N- bağı hidrolize uğramış ve başlangıç maddesi (a) ile tekabül eden aldehidin oluştuğu gözlenmiştir. Başlangıç maddesi (a) ortamdan izole edilmiş aldehid ise hidrazin hidrat aşırısı ile reaksiyona girerek tekabül eden azini oluşturmuştur (Madde IV kullanıldığında 2,6-diklorobenziliden hidrazin de saptanmıştır). Hidrazin hidratla etkileştirildiklerinde, bileşikler redüktif bir bölünmeye de uğramış ve bu sırada benzokain oluşmuştur.

Bileşiklerin % 70 lik H_2SO_4 ile etkileştirilmesi de -HC=N- bağının hidrolizi ile sonuçlanmıştır. Bu reaksiyonun saptanabilen ürünleri ise başlangıç maddesi (a) ve te- kabul eden aldehiddir.

Sentez edilen bileşiklerin yapılarının aydınlatılma- sında elementel analiz yanında spektroskopik yöntemlerden de (UV, IR, NMR ve kütle spektroskopisi) yararlanılmış ve veriler düşünülen yapıların doğruluğunu kanıtlamıştır.

Tüberkülostatik etki gösterebilecekleri düşüncesiyle tüm bileşikler Mycobacterium tuberculosis $H_{37}R_v$ suşuna kar- şı, standard olarak 1NH kullanılarak incelenmiş, ancak dik- kate değer bir tüberkülostatik etki saptanamamıştır.

S U M M A R Y

The observation that several hydrazide hydrazones showing various pharmacological activities appeared in the literature, and hydrazone derivatives of malonanilic acid hydrazide possessed antituberculous activity (6) led to the synthesis of eight new hydrazide hydrazones. The involved compounds were prepared by the condensation of p-carbomethoxyphenylmesoxalic acid dihydrazide (a) (2) with benzaldehyde, 4-bromobenzaldehyde, 4-chlorobenzaldehyde, 2,6-dichlorobenzaldehyde, 2-hydroxybenzaldehyde, 4-methoxybenzaldehyde, 3-ethoxy-4-hydroxybenzaldehyde and 3,4-methylenedioxybenzaldehyde respectively.

The synthesized compounds were treated with hydrazine hydrate for the determination of some of their properties. Consequently, the $-CH=N-$ linkage was hydrolyzed due to the alkaline effect of hydrazine hydrate leading to the formation of the starting substance (a) and the corresponding aldehyde. The starting substance was isolated from the medium and the aldehyde reacted with the excess of hydrazine hydrate to yield the corresponding azine (when compound IV was used 2,6-dichlorobenzylidene hydrazine was also detected). When treated with hydrazine hydrate the compounds also underwent a reductive cleavage during which benzocaine was formed.

Treatment of the compounds with 70 % H_2SO_4 also resulted in the hydrolysis of the $-CH=N-$ linkage. The starting substance (a) and the corresponding aldehyde were the detectable products of this reaction.

Spectroscopic methods (UV, IR, NMR and Mass Spectrometry) were employed in addition to elemental analysis for the structure elucidation of the synthesized compounds and the data obtained confirmed the expected molecular structures.

With the expectation that they might demonstrate anti-tuberculous activity, all the compounds were evaluated for their action against *Mycobacterium tuberculosis*, $H_{37}R_v$ strain, using INH as the standard but no remarkable activity was encountered.

K A Y N A K L A R

- 1- Deveral-Smith, R., Mitchell, J., Twitchett, H.J., "Ultraviolet Light Stabilizers for Polymers", Brit. 795, 250 May 21 (1958). -Ref. C.A., 53, 766c (1959).
- 2- Ergenç, N., Özdemir, F., "Studies on Some Arylhydrazono-mesoxalyl Dihydrazides", Doğa, Seri C, 5(1), 17 (1981).
- 3- Taiho Yakuhin Kogyo K.K., "Isonicotinic Acid Hydrazide Derivatives", Jpn. Kokai Tokkyo Koho 80, 151, 561 (Cl. C07D 213/86), Nov. 26, 1980, Appl. 79/60, 885 May 16, 1979, 5pp. -Ref. C.A., 94, 121344q (1981).
- 4- Zakalyuzhni, M.V., Zakalyuzhni, Yu. M., "Oxalic Acid Dihydrazones and their Antituberculosis Activity", Nauchn. Tr. -Permsk. Gos. Farm. Inst., 8, 57 (1975). -Ref. C.A., 88, 22102d (1978).
- 5- Jolly, V.S., Singhal, Vijaya, "Potential Tuberculostats: Some Products from Malonanilic Acid Hydrazides", J. Indian Chem. Soc., 58(7), 724 (1981). -Ref. C.A., 95, 115406r (1981).
- 6- Jolly, V.S., Ittyerah, P.I., "Potential Antitubercular Agents: Thiosemicarbazones and Acid Hydrazones", Agra Univ. J. Res., Sci., 28(1), 7 (1979). -Ref. C.A., 95, 150057n (1981).
- 7- Hinkel, L.E., Ayling, E.E., Morgan, W.H., "Studies on Hydrogen Cyanide. Part IV. Gattermann's Hydrogen Cyanide Aldehyde Synthesis", J. Chem. Soc., 2793 (1932).
- 8- Dictionary of Organic Compounds, 4. Ed., I, 322 Eyre and Spottiswoode, Publishers Ltd., London (1965).

- 9- Warner, E., "Beiträge zur Beurteilung der Isomerie der Trithioaldehyde", Ber., 29, 139 (1896).
- 10- "4-Chlor-benzaldehyd, p-Chlor-benzaldehyd", Boehringer + Sohne, D.R.P. 281212. -Ref. Bl., 7, 133.
- 11- Dictionary of Organic Compounds, 4. Ed., II, 599 Eyre and Spottiswoode, Publishers Ltd., London (1965).
- 12- "2,6-Dichloro-benzaldehyd", Geigy + Co., D.R.P. 199943. -Ref. Bl., 7, 237.
- 13- Duff, J.C., "A New General Method for the Preparation of o-Hydroxyaldehydes from Phenols and Hexamethylene-tetramine", J. Chem. Soc., 547 (1941).
- 14- Dictionary of Organic Compounds, 4. Ed., V, 2881 Eyre and Spottiswoode, Publishers Ltd., London (1965).
- 15- Tiemann, F., Herzfeld, H., "Ueber Abkommlinge des Paroxybenzaldehydes", Ber., 10, 63 (1877).
- 16- Dictionary of Organic Compounds, 4. Ed., I, 247 Eyre and Spottiswoode, Publishers Ltd., London (1965).
- 17- Bazyrin, N.M., "Production and Purification of Vanillal", Sintezy Dushistykh Veschestv, Sbornik Statei 1939, 28; Khim. Referat. Zhur. 1940, No. 4, III. -Ref. C.A., 36, 3628 (1912).
- 18- Mc. Fadyen, J.S., Stevens, T.S., "A New Method for the Conversion of Acids into Aldehydes", J. Chem. Soc., 584 (1936).
- 19- "3,4-Methylenedioxy-benzaldehyd, Protocatechualdehyd-methylen-aether, Piperonal", -Ref. Bl., 19, 141.
- 20- Bülow, C., Weidlich, R., "Condensationsproducte von Dihydraziden Zweibasischer Säuren", Ber., 39, 3372 (1906).

- 21- Curtius, T., "Transformation of Alkylated Malonic Acids into α -Amino Acids", J. Prakt. Chem., 125, 211 (1930). -Ref. C.A., 24, 3215 (1930).
- 22- Hepner, B., Simonberg, A., "Sur le Nouveau Groupe dans la Série de Dicétopyrazolidine", Bull. Soc. Chim. France, 6, 1069 (1939).
- 23- Curtius, Th., Casar, W., "The Special Reactions in the Transformation of the Azides of Carboxylic Acids", J. Chem. Soc., 118, 185 (1920).
- 24- Graaf, H., "The Relationship Between Taste and Constitution in the Dihydrazides of Dicarboxylic Acids and Their Derivatives", Diss., Leiden, 138 (1930). -Ref. C.A., 24, 5723 (1930).
- 25- Brauniger, H., Breuer, K., "Hydrazide und Hydrazidderivate von Dicarbonsäuren - 8. Mitt: Hydrazone einiger Aralkylmalonsäuredihydrazide", Pharm. Zentralhalle, 107, 706 (1968).
- 26- Brauniger, H., Breuer, K., "Hydrazide und Hydrazidderivate von Dicarbonsäuren - 7. Mitt: Umsetzungen von Aralkylsubstituierten Malonsäureestern mit Hydrazin", *ibid.*, 107, 646 (1968).
- 27- Brauniger, H., Moede, R., "Hydrazide und Hydrazidderivate von Dicarbonsäuren - 10. Mitt: Umsetzungen weiterer Substituierter Malonsäureester mit Hydrazin", *ibid.*, 108, 12 (1969).
- 28- Brauniger, H., Moede, R., "Hydrazide und Hydrazidderivate von Dicarbonsäuren - 12. Mitt: Umsetzung einiger Substituierter Malonsäuredihydrazide mit Aldehyden und Ketonen", Pharmazie, 24, 720 (1969).

- 29- Nesynov, E.P., Besprozvannaya, M.M., Pel'kis, P.S., "Diethyl Esters of Arylazophenoxymalonic Acid". Zh. Organ. Khim., 1(11), 1963 (1965). -Ref. C.A., 64, 9619f (1966).
- 30- Bülow, C., Weidlich, R., "Über Derivate des (p-Methylphenylhydrazon) - Mesoxalsauredimethylesters". Ber., 40, 4326 (1907).
- 31- Bülow, C., Bozenhardt, C., "Über die Bildung und die Aufspaltung der Symmetrischen Bisazoverbindungen der Bis-acetessigester - (mesoxalyl-arylhydrazon) - dihydrazone und des Bis-acetessigester - (malonyldihydrazons)", ibid., 43, 234 (1910).
- 32- Hünig, S., Boes, O., "Beiträge zur Substituentenwirkung I Eine Reaktivitätsreihe aktiver Methylenverbindungen". Ann., 579, 28 (1953).
- 33- Scott, F.L., Sullivan, D.A., Reilly, J., "Polynitrogen Systems from Hydrazinocarbonic Acids. I. Diformazans". J. Am. Chem. Soc., 75, 5309 (1953).
- 34- Tarbel, D.S., Todd, C.W., Paulson, M.C., Lindstrom, E.G., Wystrach, V.P., "The Synthesis of Some Substituted Thio-carbazones", ibid., 70, 1381 (1948).
- 35- March, J., "Aliphatic Electrophilic Substitution". Advanced Organic Chemistry, 460. Mc. Graw-Hill Book Company New York St. Louis San Francisco London Mexico Panama Sydney Toronto, Kōgakusha Company, Ltd. Tokyo (1968).
- 36- Klingsberg, E., "Synthesis of Carboxylic Acid Hydrazides and s-Triazoles of Anthraquinone Series". J. Am. Chem. Soc., 80, 5786 (1958).

- 37- Ambrogi, V., Bloch, K., Daturi, S., Logemann, W., Parenti, M.A., "Synthesis of Pyrazine Derivatives as Potential Hypoglycemic Agents". *J. Pharm. Sci.*, 61, 1483 (1972).
- 38- Parmar, S.S., Gupta, A.K., Gupta, T.K., Stenberg, V.I., "Synthesis of Benzylidinohydrazines and Their Monoamine Oxidase Inhibitory and Anticonvulsant Properties". *ibid.*, 64, 154 (1975).
- 39- Yale, H.L., Losee, K., Martins, J., Holsing, M., Perry, F.M., Bernstein, J., "Chemotherapy of Experimental Tuberculosis VIII. The Synthesis of Acid Hydrazides, their Derivatives and Related Compounds". *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 1933 (1953).
- 40- Mc Millan, F.H., Leonard, R., Meltzer, R.I., King, J.A., "Antitubercular Substances II. "Substitution Products of Isonicotinic Hydrazide", *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 42, 457 (1953).
- 41- Sah, P.P.T., Peoples, S.A., "Isonicotinyl Hydrazones as Antitubercular Agents and Derivatives for Identification of Aldehydes and Ketones", *ibid.*, 43, 514 (1954).
- 42- Âmal, H., Ergenç, N., "Bazı İzonikatinil Hidrazonlar". *Fen. Fak. Mec. Seri C.*, XXII, 390 (1957).
- 43- Chakravarty, D., Bose, A., Bose, S., "Synthesis and Antitubercular Activity of Isonicotinoyl and Cyanoacetyl Hydrazones", *J. Pharm. Sci.*, 53, 1036 (1964).
- 44- Evans, D., Grey, T.F., "The Synthesis of Alkoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalene Derivatives II. 2-Carboxy Hydrazides", *J. Chem. Soc.*, 3006 (1965).

- 45- Gürsu, E., "Bazı Hidantoin ve Tiyohidantoin Türevi Aromatik Aldehidlerin İzoniazid, Tiyosemikarbazid ve Asetilhidrazinle Verdiği Kondensasyon Ürünleri", İstanbul Ecz. Fak. Mec., 13, 157 (1977).
- 46- Shilakadze, E.M., Narımanidze, A.P., Zelentsov, V.V., Tsintsadze, G.V., Kurtanidze, R.Sh., "Antituberculous Activity of β - and γ -Pyridine Carboxylic Acid Phenylhydrazones and Their Manganese (II, III) Complexes", Soobshch. Akad. Nauk Gruz. SSR, 91(1), 145 (1978). -Ref. C.A., 90, 16910r (1979).
- 47- Zhao, Zhi-Zhong, Jiang, Xiang-Jun, Wang, Lin, Wei, Zheng, "Studies on Antimicrobial and Antiviral Compounds - Synthesis of Derivatives of Decanoylacetalddehyde", Yao Hsueh Pao, 14(7), 428 (1979). -Ref. C.A., 92, 94301y (1980).
- 48- Roushdi, I.M., Ibrahim, El-Sebai A., Farghaly, A.M., El-Khawass, S.M., "Synthesis of N-Chinchonyl N -Aralkyldenehydrazines as Possible Tuberculostats", Egypt. J. Chem., 16(5), 449 (1973). -Ref. C.A., 82, 31227b (1975).
- 49- "Bactericidal, Fungicidal and Tuberculostatic 5-Nitrofurfuraldehyde Derivatives", Karamchand Premchand Private Ltd. Brit. 1, 363, 216 (Cl. C 07 d, A 61 k), Aug. 14, 1974, Indian Appl. 320, May 26, 1972, 7pp, - Ref. C.A., 82, 4110b (1975).
- 50- "Medicinal 5-Nitrofurfuraldehyde Derivatives", Karamchand Premchand Private Ltd. Fr. Demande 2, 215, 214 (Cl. A 61 k, C 07 d), Aug. 23, 1974, Appl 7301, 903, Jan. 19, 1973, 10pp. -Ref. C.A., 84, 43816x (1976).
- 51- Somasekhara, S., Jani, Y.K., Mehta, H.J., Padhya, A.C., "Antibacterial and Antituberculous Properties of Arylsulfonylacetic Acide Hydrazide Derivatives", Sci. Cult., 42(2), 115 (1976). -Ref. C.A., 84, 174431r (1976).

- 52- Koruncev, D., Babic, I., Cvetnik, S., Deljac, A.,
"Antibacterial and Antiviral Effects in a Series of
Hidrazides and Hydrazones Derived from Quinoline-2-
Carboxylic Acid", Acta Pharm. Jugosl., 25(4), 241 (1975).
-Ref. C.A., 85, 21050m (1976).
- 53- Modi, K.F., Krishnakumar, N., Mehta, H.J., Padhya, A.C.,
Somasekhara, S., "Synthesis of Substituted Arylhydra-
zones of 4-Aryl-4-H-1,2,4-triazolyl-3-Thioacetic Acid
Hydrazides", J. Indian Chem. Soc., 54(11), 1087 (1977).
-Ref. C.A., 89, 197413d (1978).
- 54- Andosova, G.V., Konyukhov, V.N., Pushkareva, Z.V.,
Khisamutdinov, G.Kh., Barybin, A.S., Ilenko, V.I.,
Alferova, O.F., Frolova, N.N., "Synthesis and Properties
of some Hydrazones of 3-phenyl-5-methyl-4-isoxazolyl hyd-
razide", Khim. Farm. Zh., 12(6), 51(3) (1978). -Ref. C.A.,
89, 21527ln (1978).
- 55- El-Badry, O.M., Abd El-Fattah, B., Khalifa, M.,
"Synthesis of Certain Chinchonic Acid Derivatives for
Pharmacological Study", Egypt. J. Pharm. Sci., 22(1-4),
185 (1981). -Ref. C.A., 100, 174637m (1984).
- 56- Agarwal, V.K., Gupta, T.K., Parmar, S.S., "Substituted
Indolebenzylhydrazines as Anticonvulsants", J. Med.
Chem., 15, 1000 (1972).
- 57- Ram, V.J., Pandey, H.N., "Synthesis of 5-membered Hetero-
cycles and Related Compounds". Chem. Pharm. Bull., 22,
2778 (1974).
- 58- Issa, R.M., Khattab, M.A., El-Baradie, H.Y.F.,
Maghrabi, J.Y., "Relation Between Molecular Structure
and Absorption Spectra of Some Arylidene Derivatives of
Malonic Hydrazide", Proc. Pak. Acad. Sci., 15(1-2), 41
(1978) (Pub 1979). -Ref. C.A., 93, 185489c (1980).

- 59- Silverstein, R.M., Bassler, C.G., Morrill, T.C., Spectrometric Identification of Organic Compounds, 247, John Wiley Sons, Inc. New York, London, Sydney, Toronto (1974).
- 60- Grammaticakis, P., "Contribution à l'Etude de l'Absorption dans l'Ultraviolet Moyen et le Visible des Dérivés de la Pyridine", Bull. Soc. Chim. France, 1471 (1955).
- 61- De Puy, C.H., Wells, P.R., "Cyclopentene-3,5-dione, III. Reactions of the Methylene Group", J. Am. Chem. Soc., 82, 2909 (1960).
- 62- Hinman, R.L., "The Synthesis of Alkylhydrazines, I. The Reaction of Lithium Aluminium Hydride with Mono and Diacylhydrazines", *ibid.*, 78, 1645 (1956).
- 63- High Resolution NMR Spectra Catalog Varian Associates Spectrum No. 295, 316, 504, The National Press (1963).
- 64- *ibid.*, Spectrum No. 233.
- 65- *ibid.*, Spectrum No. 146, 151, 194.
- 66- *ibid.*, Spectrum No. 156.
- 67- Kingston, D.G.I., Tannenbaum, H.P., Baker, G.B., Dimmock, J.R., Taylor, W.G., "Mass Spectrometry of Organic Compounds V. Mass Spectra of Substituted Aroylhydrazones", J. Chem. Soc., (C), 2574 (1970).
- 68- Özkırımlı, S., "Synthesis of Some Imidazolidinetrione Derivatives", J. Fac. Pharm. İstanbul, 17, 164 (1981).
- 69- Çetin, E.T., Genel ve Pratik Mikrobiyoloji, 786, 3. Baskı, Sermet Matbaası, İstanbul (1973).