

N-[3(2H)-BENZOFURANİLİDEN]ARİLOKSİASETİKHİDRAZİD
TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

Ecz. Asiye MERİÇ

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

Danışman: Doç. Dr. Gülhan ZİTOUNİ

Haziran 1992

Asiye MERİÇ'in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı
"N-[3(2H)-BENZOFURANİLİDEN]ARİLOKSİASETÖHİDRAZİD
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI" başlıklı
bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin
ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul
edilmiştir.

.29.../06.../1992

Üye: Doç.Dr. Gülhan ZİTÜNİ (imza)

Üye: Doç.Dr. Şeref DEMİRAYAK (imza)

Üye: Doç.Dr. Ümit UĞUÇ (imza)

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim
Kurulu'nun ...3.7.1992..... gün ve ...188/47/..... sayılı
kararıyla onaylanmıştır.

(imza)
Enstitü Müdürü

Prof.Dr. Nurettin BASARAN

ASLI GİDİDİR

03.07.1992

İsmet İZZET
Enstitü Sekreteri

ÖZET

**N-[3(2H)-Benzofuraniliden]ariloksiasetohidrazid
Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması:**

Bu çalışmada N-[3(2H)-benzofuraniliden]ariloksiasetohidrazid türevleri, ariloksiasetohidrazidlerin süstitüe 3(2H)-benzofuranonlar ile reaksiyonu suretiyle sentezlendir.

Bileşiklerin yapıları, spektral metodlar ve elemanter analiz yöntemleri ile aydınlatıldı.

Anahtar kelimeler:Benzofuranon, .Benzofuraniliden, Hidrazid-hidrazon, Ariloksiasetohidrazid, Fischer esterifikasyonu, Fries transpozisyonu.

SUMMARY

**Synthesis and Structure Elucidations of Derivatives
of N-[3(2H)-Benzofuranylidene]aryloxyacetohydrazide.**

In this study, N-[3(2H)-benzofuranylidene]aryloxyacetohydrazide derivatives were synthesized by reacting aryloxyacetohydrazides and substituted 3(2H)-benzofuranones.

The structures of the compounds were elucidated by spectral methods and elemental analyses.

Key words: Benzofuranone, Benzofuranylidene, Hydrazide-hydrazone, Aryloxyacetohydrazide, Fischer esterification, Fries transposition.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans ve Tez çalışmalarına vesile olan Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanlığı'na,

Tez konumun seçiminde ve çalışmalarım süresince her türlü yardım ve desteği esirgemeyen, yapıcı eleştirileri ile beni yönlendiren tez danışmanım Sayın Hocam Doç. Dr. Gülhan ZİTOUNİ'ye,

Çalışmalarım sırasında değerli bilgilerinden yararlanma olanağı bulduğum Sayın Hocam Doç. Dr. Şeref DEMİRAYAK'a,

Tez çalışmamın başından sonuna dek bana yol gösteren, desteğini her zaman hissettiğim Sayın Araş. Gör. Kadriye BENKLİ'ye,

Yüksek Lisans eğitimim süresince bana gösterdikleri ilgilerinden dolayı Farm. Kimya Anabilim Dalı Öğr. Üyeleri Sayın Hocalarım Doç. Dr. İlhan IŞIKDAĞ ve Doç. Dr. Ümit UÇUCU'ya,

Karşılıklı fikir alışverişinde bulunduğumuz arkadaşım Ecz. Aylin ÖNCEL'e,

Sentez ve sentez sonrası çalışmalarımındaki yardımlarından dolayı Tekn. Ayşe KARAMAN'a,

İlgi ve destekleriyle bana güç veren Ecz. Fak. Öğr. Üyelerine ve personeline, T.B.A.M. personeline,

Maddi ve manevi desteklerinden dolayı aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1.a. 3(2H)-Benzofuranon türevlerinin genel sentez reaksiyonları.....	5
2.1.b. N-[3(2H)-Benzofuraniliden]ariloksiasetohidrazid türevlerinin genel sentez reaksiyonu.....	6
2.2. 2-Hidroksi- α -kloroasetofenon'un hazırlanması, AlCl ₃ ile Fries Transpozisyonu.....	9
4.1. [5-Metoksi-3(2H)-benzofuraniliden]-2-metilfenil-oksiasetohidrazid bileşiğinin NMR spektrumu.....	18

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. N-[3(2H)-Benzofuraniliden]ariloksiasetohidrazid türevlerinin verim, erime derecesi ve kristallenme solvanları.....	15
3.2. N-[3(2H)-Benzofuraniliden]ariloksiasetohidrazid türevlerinin kapalı formül, molekül ağırlığı ve elemanter analiz sonuçları.....	16

KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar

I.U.P.A.C.

I.R.

N.M.R.

Q.S.A.R.

T.B.A.M.

AçıklamaInternational Union of Pure and
Applied Chemistry

Infrared Spektroskopisi

Nuclear Magnetic Resonans
SpektroskopisiQuantitative Structure-Activity
Relationship

Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi

Doğal olarak da bulunan benzofuran türevlerinin çok değişik biyolojik aktivite gösterdikleri bilinmektedir:

Doğal benzofuran türevleri içerisinde spirokumaranonların antifungal (Griseofulvin; 7-kloro-2',4,6-trimetoksi-6'-metilspiro[benzofuran-2(3H),1'-[2]siklohekzen]-3,4'-dion), morfin ve benzeri maddelerin analjezik, dibenzofuranların antibakteriyel aktiviteleri vardır (8).

Benzofuran'ın sentetik türevleri de geniş bir şekilde çalışılmakta ve biyolojik etkileri incelenmektedir. Bu etkiler:

Merkezi Sinir Sistemi: 5-(N-piperidinometil)-kumarilamid bileşiğinin anoreksijenik aktivitesinin varlığı F. Chaillet ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur (3). Ayrıca birçok benzofuran türevinin stimulan yahut trankilizan, antikonvülzan ve analjezik aktivitelerinin olduğu biliniyor.

Perifer Sinir Sistemi: M.P. Mertes ve arkadaşları bir seri dihidrobenzofuran türevi bileşiğin antikolinergik ve ayrıca muskarinik etkilerinin varlığını göstermişlerdir (22).

Bazı benzofuranamin türevlerinde ise adrenergik reseptör bloke edici etki saptanmıştır (9).

F. Chaillet yine kumarilamid bileşiğinin antikolinergik ve adrenergik etkilerini gözlemlemiştir (4).

Analjezik ve antiemetik amaçla kullanılan Oxetorone (3-benzofuro [3,2-c][1]benzokzepin-6(12H)-iliden-N,N-dimetil-1-propanamin) bileşiğinin antiadrenergik ve bazı biyojen amin antagonisti (serotonin, histamin, katekolamin gibi) etkilerinin de olduğu biliniyor.

Mikrobiyoloji-Parazitoloji: Antifungal, antiamibik, trikomonad ve antibakteriyel aktivitelerinin varlığı gösterilmiştir (25, 28).

Antiinflamatuvar: Bazı 3(2H)-benzofuranon türevlerinin oldukça yüksek antiinflamatuvar etkisinin olduğu bulunmuştur (5).

Antilipid Etki: Bazı dihidrobenzofuran ve 3(2H)-benzofuranon-2-karboksilat türevlerinin lipid metabolizmasında etkili oldukları gösterilmiştir (2, 33).

Sitostatik Etki: Bazı dihidrobenzofuranamin türevlerinin sitostatik etki gösterdikleri saptanmıştır (13, 18, 26, 32). Buna karşılık birçok benzofuran türevi bileşiğin de hücre büyümesini düzenleyici etkisi belirtilmiştir (12).

Diüretik Etki: Bazı dihidrobenzofuranamin türevi bileşiklerin diüretik etkilerinin olduğu da gözlemlenmiştir (17).

Sentez ettiğimiz bileşiklerin ana yapısını oluşturan 3(2H)-benzofuranon bileşiğinin 3. konumundan bağlı olan hidrazid yapısına gelince, bunlar taşıdıkları fenoksiasetik asid ve hidrazid kalıntıları nedeniyle de önemlidirler.

Fenoksiasetik asid türevleri antiinflamatuvar, hipoglisemiant, diüretik etkileri nedeniyle birçok ilacın yapısında yer almıştır:

Klofibrat (Etil-2-p-kloro-fenoksi)-2-metil propiyonat = ATROFORT^R), Prosetofen (2-kloro-4-benzoil-4-fenoksi-2-propionik metil asidin isopropil esteri = LIPANTHYL^R); antilipid, Etakrinik asid [[2,3-dikloro-4-(2-metilen-1-oksobutil)fenoksi] asetik asid] diüretik olarak kullanılmaktadır.

Etkilerinde hidrazid grubunun önemli rolü olan bazı ilaçlar da isoniazid ve türevleridir.

Bu çalışmamızda bütün bu etkileri göz önüne alarak on tane N-[3(2H)-benzofuraniliden]ariloksiasetohidrazid türevi sentez ettik. Bu bileşiklerin etkilerini daha sonraki çalışmalarımızda gerçekleştirmeyi düşünüyoruz.

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

SENTEZ

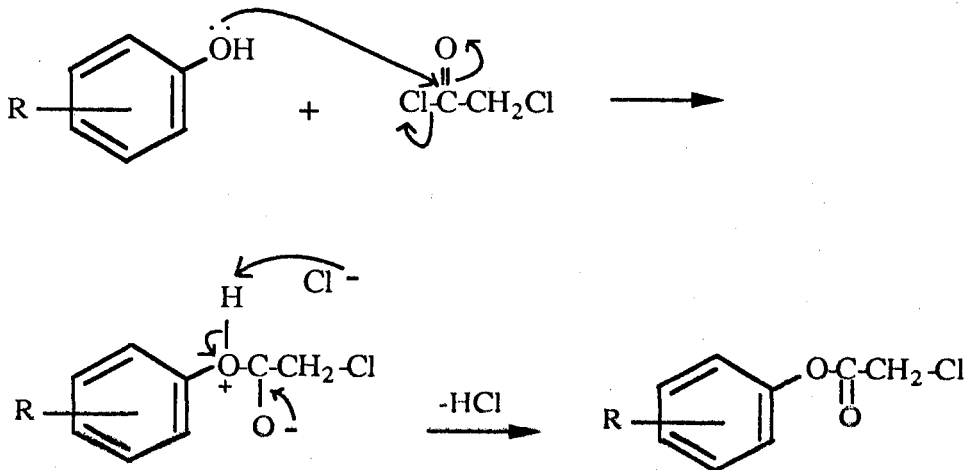
N-[3(2H)-benzofuraniliden]ariloksiasetohidrazid türevlerinin sentezi için, önce aromatik halkadan süstitüe edilmiş 5 tane 3(2H)-benzofuranon sentez edildi. Sonra bunlar o-metil fenoksiasetohidrazid veya p-metil fenoksiasetohidrazid ile kondanse edildi (Şekil 2.1.a ve Şekil 2.1.b).

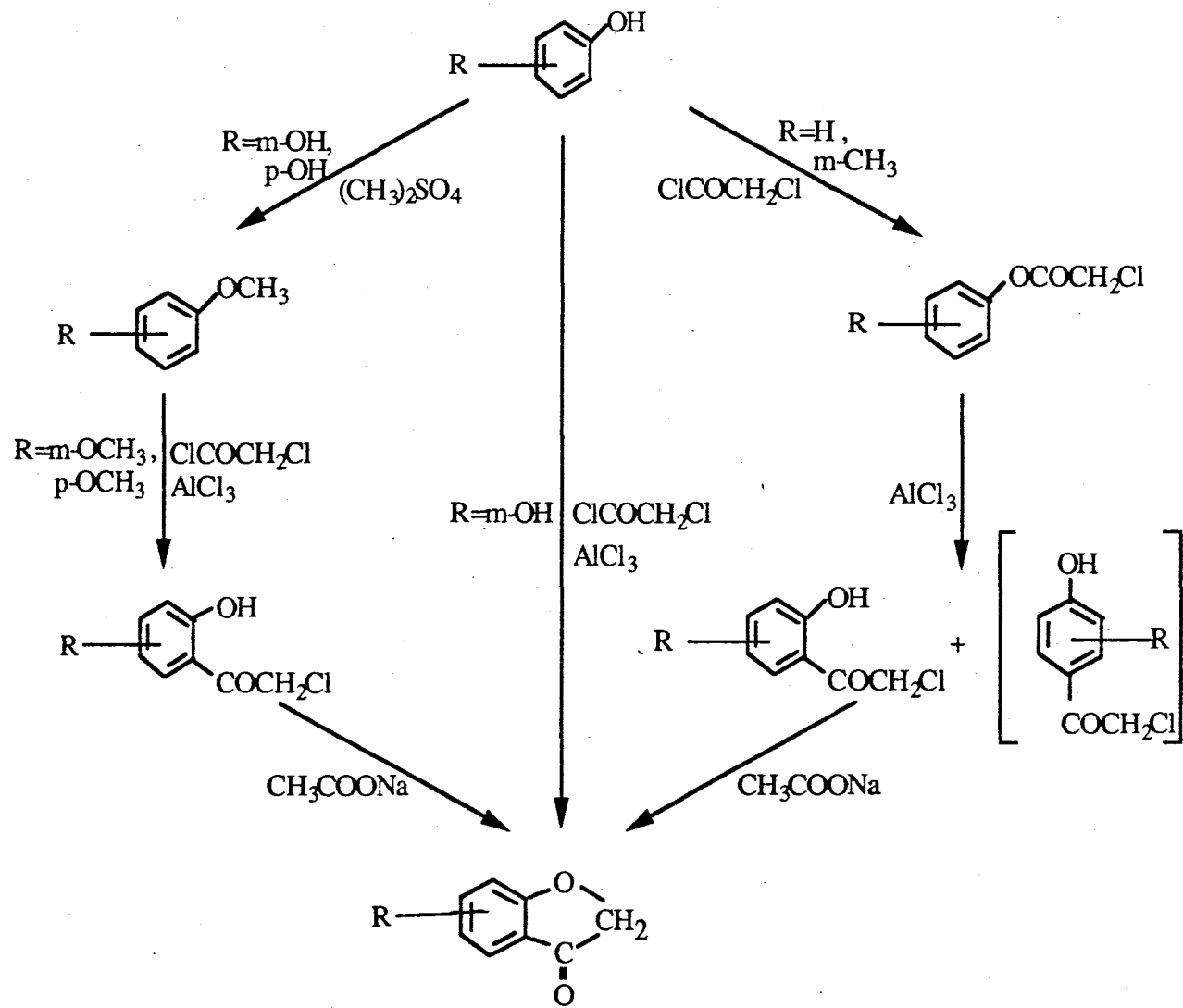
2.1. 3(2H)-Benzofuranon'ların Sentezleri

Birçok sentez yöntemi önerilmiştir (7, 11, 16, 19, 21, 30).

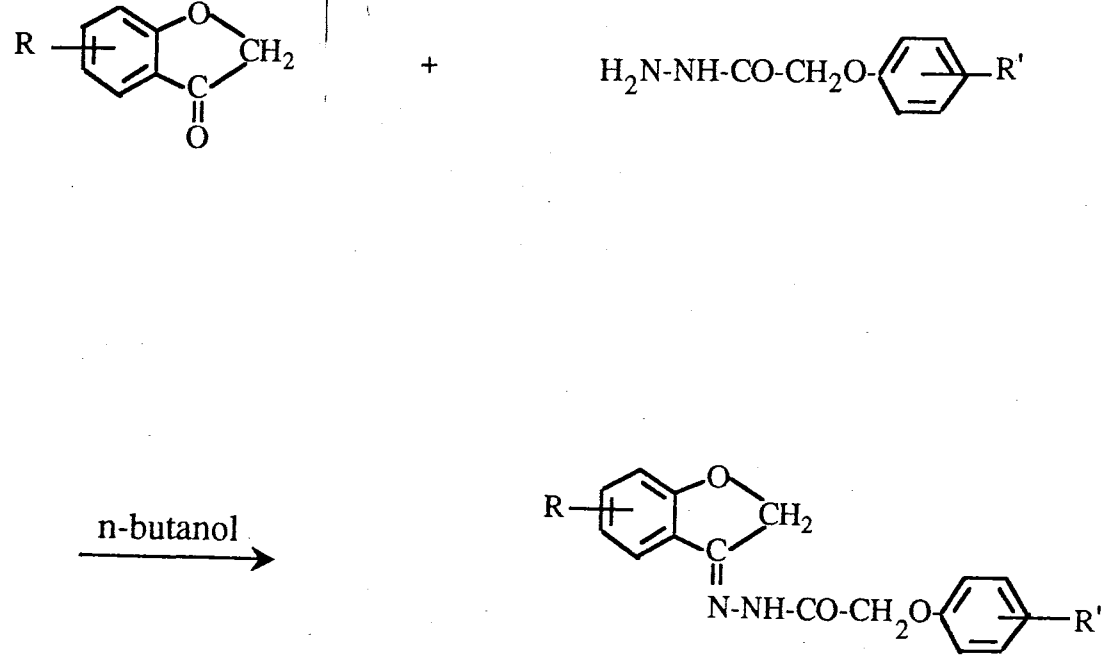
2.1.1. Fenil α -kloroasetat sentezi

Fenol'ün kloroasetil klorür ile muamelesi sonucu oluşan ürün, vakum altında distile edilir.





Şekil 2.1.a. 3(2H)-Benzofuranon türevlerinin genel sentez reaksiyonları.

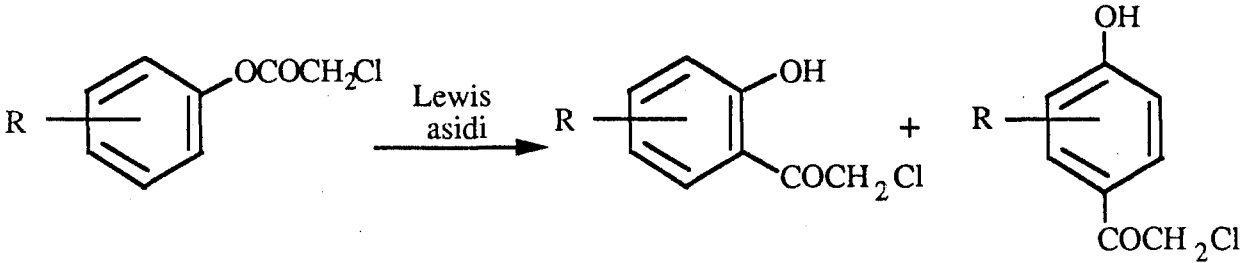


Şekil 2.1.b. N-[3(2H)-Benzofuraniliden]ariloksiasetohidrazid türevlerinin genel sentez reaksiyonları

Bu bir Fischer esterifikasyon mekanizmasıdır. Karbonil grubu fenolik oksijenin nükleofilik atağına maruz kalıyor.

2.1.2. 2-Hidroksi- α -kloroasetofenon sentezi

Oluşan ester, bir Lewis asidi olan alüminyum klorür etkisi ile orto ve para hidroksi α -kloroasetofenon'a dönüşür. Orto izomer su buharı distilasyonu ile ayrılır.



Reaksiyon şartları: Birçok faktör bu reaksiyonu etkileyebilir.

a) Reaksiyon süresi ve ısı: 50 °C'den düşük ısıda orto izomer için verim çok yüksektir ama bu şartlarda reaksiyon süresi çok uzundur (24, 27). Amacımız kısa sürede orto izomer elde etmek olduğu için reaksiyonlarımızın çoğu yüksek ısıda gerçekleştirildi.

b) Katalizör tipi: En çok kullanılanı alüminyum klorür'dür. Ama tetraklorotitan kullanıldığı zaman orto izomer verimi artmaktadır (6, 20).

c) Çözücüler: Karbon sülfür, nitrobenzen gibi çözücüler kullanılmıştır. Reaksiyon çözücü olmadan da gerçekleştirilir.

Bu reaksiyon, Fries transpozisyon mekanizmasına göre yürümektedir. Bazı yazarlara göre kloroasil grubunun oksijenden ayrılıp aromatik halkadaki karbon üzerine göçü, intramolekülerdir (15, 29, 31). Diğerleri için ise

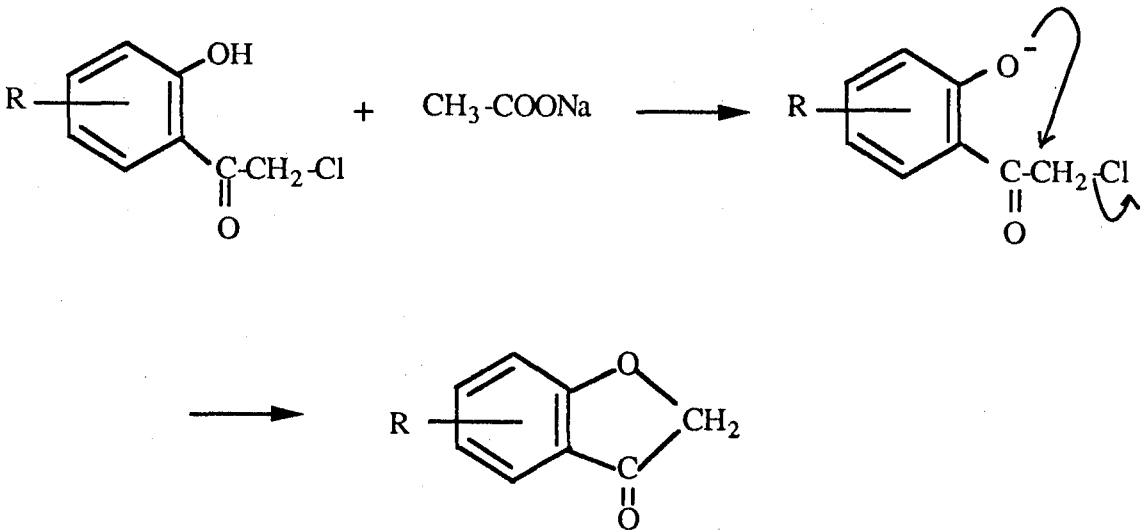
intermolekülerdir (1, 10).

Bu reaksiyonun, açıl grubunun çok hareketli oluşu nedeniyle intermoleküler mekanizma ile yürümesi daha akla yatkındır.

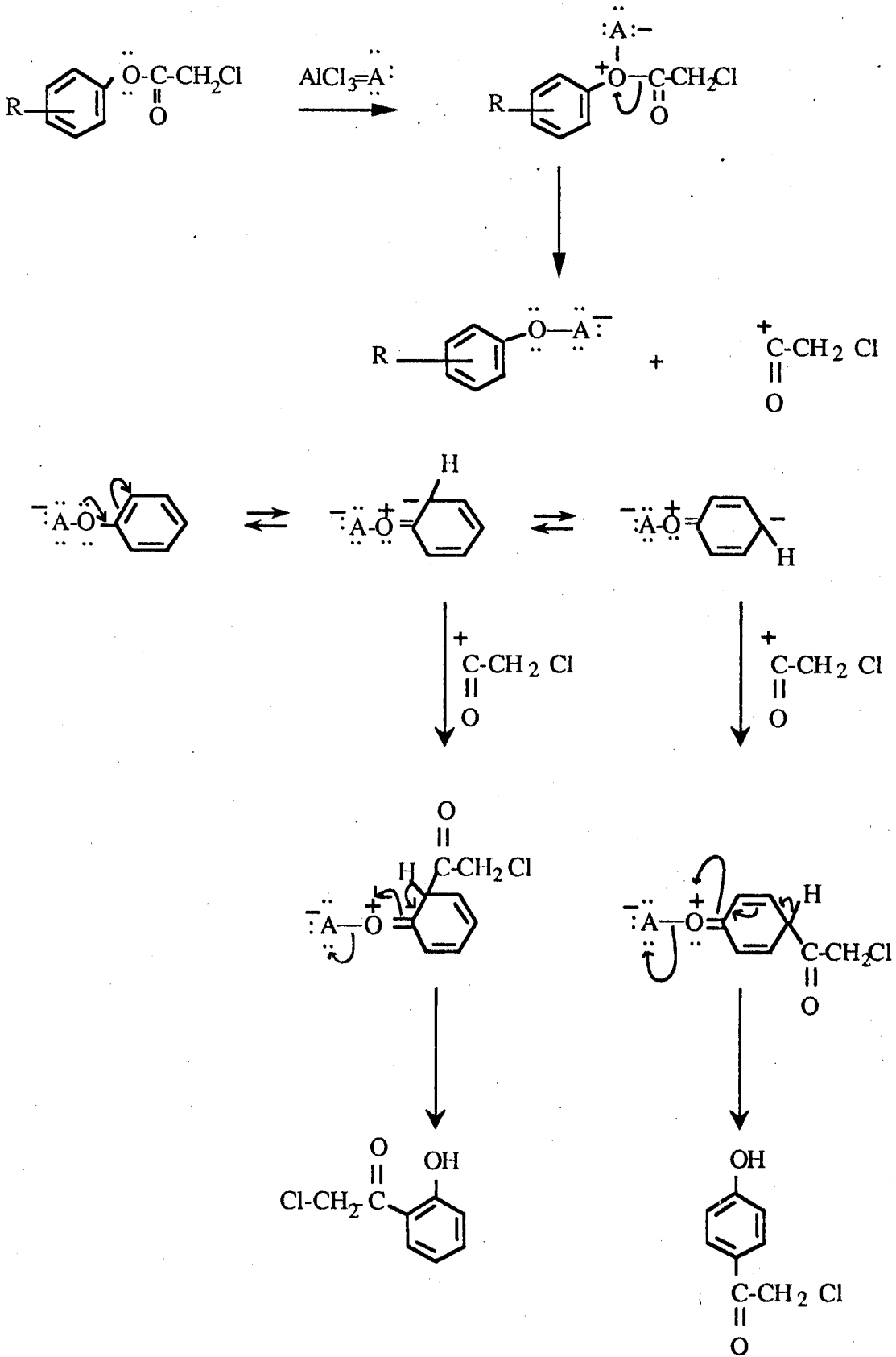
Önce ester ve alüminyum klorür arasında bir kompleks, sonra açıl karbokasyonu oluşur. Bu açıl karbokasyonu, kalan hidroksil grubuna göre benzen halkasının orto ve para pozisyonuna elektrofilik atak yapar. (Şekil 2.2).

2.1.3. 3(2H)-Benzofuranon sentezi

2-Hidroksi- α -kloro asetofenon, sodyum asetat'ın katalizör etkisi ile siklize olur. Bu alkollü karışım soğuduktan sonra buzlu su içerisine döküldüğünde 3(2H)-benzofuranon çöker.



Klor'un indüktif etkisi nedeniyle pozitif hale gelen metilen grubu, fenolik hidroksil grubunun nükleofilik atağına maruz kalır.

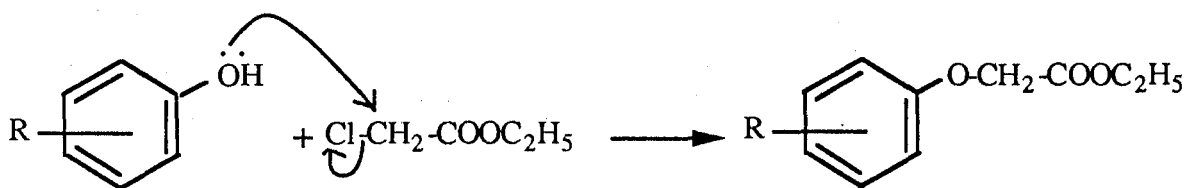


Şekil 2.2. 2-Hidroksi - α -kloroasetofenon'un hazırlanması.
 AlCl_3 İle Fries Transpozisyonu.

2.2. Ariloksiasetohidrazid Türevlerinin Sentezleri (23).

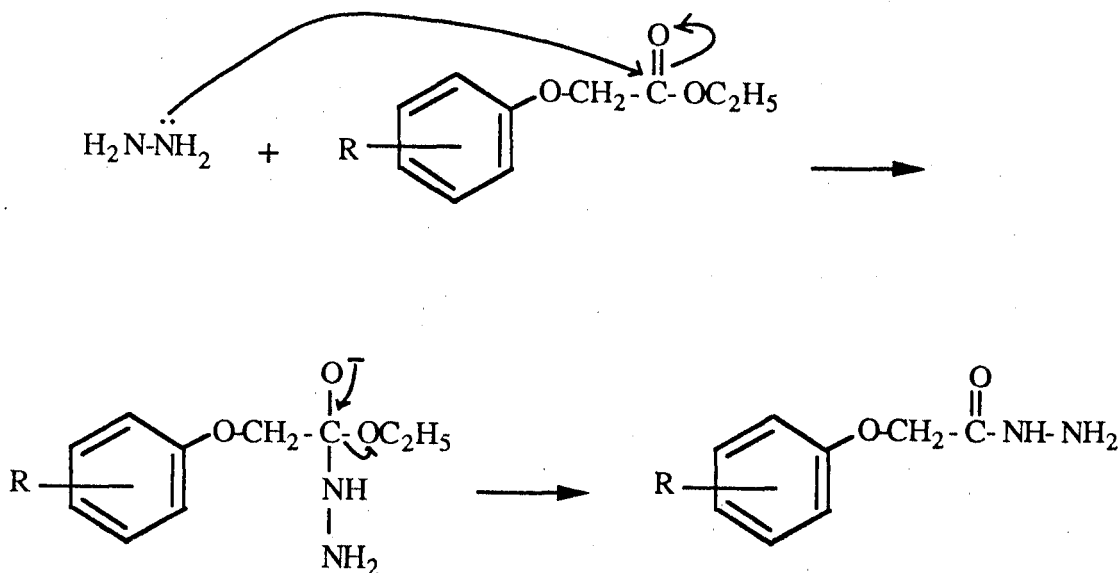
2.2.1. Ariloksiasetik asid esterleri

Bu esterler, orto ve para krezol'ün sodyum etoksid beraberliğinde monokloroasetik asidin etil esteri ile kondanse edilmeleriyle sentezlenirler.



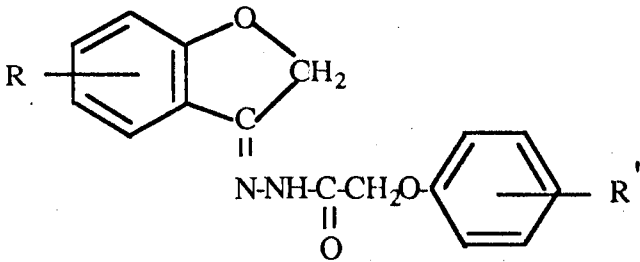
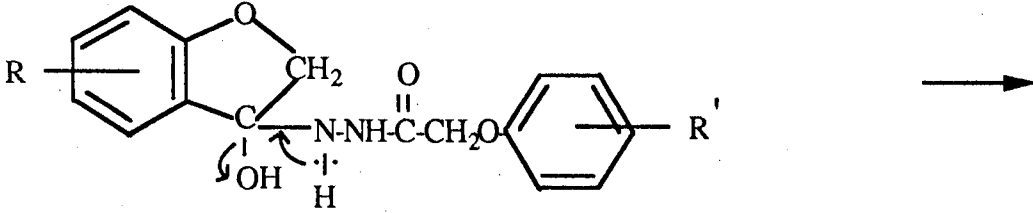
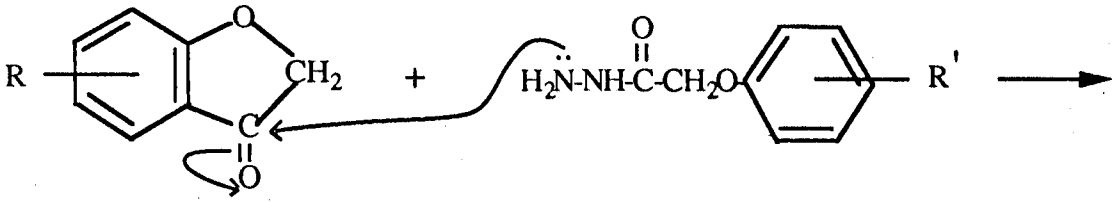
2.2.2. Ariloksiasetohidrazid türevleri

Bu bileşikler, elde edilen esterlerin hidrazin hidrat ile alkol içerisinde reaksiyona sokulmalarıyla elde edilirler.



2.3. N-[3(2H)-Benzofuraniliden]Ariiloksiasetohidrazid Türevleri

Sentézlenen 3(2H)-benzofuranon türevleri ile hidrazid-ler n-butanol içerisinde reaksiyona tabi tutulur.



Azotun karbonil grubu üzerine nükleofilik atağı sonucu katım ürünü oluşur. Bu ürün dayanıklı değildir. Bir molekül su çıkışı ile hidrazidonlar oluşur.

3. DENEYSEL KISIM

Erime noktalarını bulmak için Gallenkamp erime derecesi aleti kullanıldı.

Elemanter analiz sonuçları "Centre National de la Recherches Scientifique. Service Central d'Analyse. 6939-VERNAISON"da gerçekleştirildi.

IR Spektrumları Shimadzu IR-435 spektrofotometresinde çekildi. Preparatların hazırlanması için KBr disk yöntemin-den yararlanıldı.

NMR Spektrumları Bruker 250 MHz NMR spektrometresinde alınmıştır. Çözücü olarak DMSO-d₆ kullanıldı.

3.1 3(2H)-Benzofuranon ve 6-Metil-3(2H)-Benzofuranon Sentezi

1 mol distile edilmiş fenol (veya m-krezol) ve 1.2 mol kloroasetil klorür 130-140 °C'de 4-5 saat geri çevirici soğutucu altında ısıtıldı. Aril α-kloroasetat vakum altında distile edildi. (Verim % 70-85). Elde edilen bu ester (0.7 mol), alüminyum klorür (1.1 mol) ile 140-150 °C'de ve mekanik karıştırıcı ile devamlı karıştırılarak 4-5 saat ısıtıldı. Soğuyan mağma seyreltik hidroklorik asit ile dekompoze edildi. Oluşan orto izomer, para izomerinden su buharı distilasyonu ile ayrıldı. (Verim % 30-40). Bu orto izomer (1 mol), alkol içerisinde, sodyum asetat (2 mol) beraberliğinde 30 dakika ısıtılarak siklizasyona tabi tutuldu. Soğuyan çözelti buzlu su içine döküldüğünde 3(2H)-benzofuranon ve 6-Metil-3(2H)-benzofuranon çöktüler (Verim % 55-70). Alkolden kristallendirildiler.

3.2. 5-Metoksi-3(2H)-Benzofuranon ve 6-Metoksi-3(2H)-Benzofuranon Sentezi

Hidrokinon (veya rezorsin) NaOH'li su içerisinde sodyum

tuzu yapıldıktan sonra üzerine dimetil sülfat eklenip, 4-5 saat geri çevirici soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı.

Elde edilen hidrokinondimetil eter (veya rezorsindimetil eter) (1 mol) ve 600 ml karbon sülfür karışımı üzerine yavaş yavaş ve karıştırarak aluminyum klorür (1 mol) eklendi. Sonra damla damla kloroasetil klorür (1.1 mol) eklenip, geri çevirici soğutucu altında 10 saat ısıtıldı. Karbon sülfür uçurulduktan sonra seyreltik hidroklorik asid ile aluminyum klorür dekompoze edildi. (Verim % 80). (2-hidroksi-4-metoksi- α -kloroasetofenon metanolden, 2-hidroksi-5-metoksi- α -kloroasetofenon ise petrol eterinden kristallendirildiler.) Bu ürünler (1 mol), sodyum asetat (2 mol) ile, alkol içinde yarım saat ısıtılarak siklize edildiler. (Verim % 80). 5-Metoksi türevi petrol eterinden, 6-metoksi türevi ise alkolden kristallendirildiler.

3.3. 6-Hidroksi-3(2H)-Benzofuranon Sentezi

Rezorsinol (1 mol), aluminyum klorür (1.2 mol) ve nitro benzen (1 lt) karışımı üzerine kloroasetil klorür (1.2 mol) damla damla, iyice karışmaları sağlanarak eklendi. Reaksiyon 2 saat, 50-60 °C'de devam ettirildi. Karışım soğuyunca buzlu ve hidroklorik asidli su içine dökülüp bir gece bekletildi. Yağlı tabaka ayrılıp 1N NaOH ile ekstre edilip, HCl ile asidlendirilince 6-hidroksi-3(2H)-benzofuranon çöktü. (Verim % 60). Alkolden kristallendirildi.

3.4. Ariloksiasetohidrazid Türevlerinin Sentezleri

200 ml absolu alkol, 0.5 mol sodyum bulunan karışım içine o-krezol (veya p-krezol) eklenip, geri çevirici soğutucu altında homojen hale gelinceye kadar ısıtıldı.

Sonra damla damla 0.5 mol α -kloroasetik asid eklenerek 5 saat daha ısıtıldı. Elde edilen çözelti filtre edildikten sonra rotavaporda uçuruldu. Oluşan esterler distile edildiler. (Verim % 70).

Bu ester (0.3 mol) ve % 98'lik hidrazin hidrat (0.35 mol), alkol içerisinde 3 saat ısıtıldı. Çözeltinin soğumasıyla kristallenen hidrazidler süzildükten sonra alkolden kristallendirildiler. (Verim % 90-95).

3.5 N-[3(2H)-Benzofuraniliden]Ariksiasetohidrazid Türevlerinin Sentezleri

3(2H)-Benzofuranon (1 mol) ve ariksiasetohidrazid türevi (1 mol), n-butanol içerisinde 3 saat ısıtıldı. Çözelti soğuyunca madde kristallendi. Ürünler alkolden kristallendirildiler. (Çizelge 3.1. ve Çizelge 3.2)

4. BULGULAR:

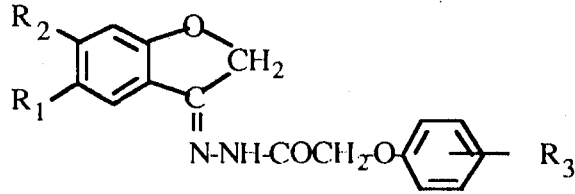
Elde edilen bileşiklerin IR ve NMR spektrum verileri:

N-[3(2H)-Benzofuraniliden]-2-metilfeniloksiasetohidrazid:

IR (cm^{-1}) : 3280 (N-H), 2900-3100 (C-H), 1670 (C=O), 1640-1650 (C=N) ve (C=C), 1000-1200 (C-O-C),

NMR δ ppm: 2.23 (3H, s., CH_3), 4.55 ve 4.89 (2H, iki singlet, $-\text{COCH}_2\text{O}-$), 4.67 (2H, s., $-\text{OCH}_2-$), 6.69-7.34 (8H, m., aromatik halka protonları), 9.23 (1H, s., N-H).

Çizelge 3.1. N-[3(2H)-Benzofuraniliden]ariloksiasetohidrazid türevlerinin verim, erime derecesi ve kristallenme solvanları.



No	R ₁	R ₂	R ₃	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)	Kristallendirme Solvanı
1	H	H	2-CH ₃	57	155	İsopropanol
2	H	H	4-CH ₃	61	140	Alkol
3	OCH ₃	H	2-CH ₃	43	160	Alkol
4	OCH ₃	H	4-CH ₃	48	167	Metanol
5	H	OCH ₃	2-CH ₃	52	117	İsopropanol
6	H	OCH ₃	4-CH ₃	55	98	Alkol
7	H	OH	2-CH ₃	62	165	Alkol
8	H	OH	4-CH ₃	45	170	Alkol-isopropanol karışımı
9	H	CH ₃	2-CH ₃	41	158	Alkol
10	H	CH ₃	4-CH ₃	54	130	Metanol

Çizelge 3.2. N-[3(2H)-Benzofuraniliden]ariloksiasetohidrazid türevlerinin kapalı formül, molekül ağırlığı ve elementer analiz sonuçları

No	R ₁	R ₂	R ₃	Kapalı formül/ Molekül ağırlığı	Elementer analiz Hesaplanan/Bulunan		
					% C	% H	% N
1	H	H	2-CH ₃	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ 296.32	68.90	5.44	9.45
					68.95	5.60	9.24
2	H	H	4-CH ₃	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ 296.32	68.90	5.44	9.45
					68.81	5.58	9.37
3	OCH ₃	H	2-CH ₃	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ 326.34	66.24	5.55	8.58
					66.05	5.70	8.46
4	OCH ₃	H	4-CH ₃	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ 326.34	66.24	5.55	8.58
					66.39	5.63	8.51
5	H	OCH ₃	2-CH ₃	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ 326.34	66.24	5.55	8.58
					66.47	5.27	8.40
6	H	OCH ₃	4-CH ₃	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ 326.34	66.24	5.55	8.58
					66.15	5.34	8.73
7	H	OH	2-CH ₃	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ 312.32	65.37	5.16	8.97
					65.08	5.42	8.65
8	H	OH	4-CH ₃	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ 312.32	65.37	5.16	8.97
					65.11	5.37	8.89
9	H	CH ₃	2-CH ₃	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ 310.34	69.65	5.84	9.02
					69.92	5.73	8.97
10	H	CH ₃	4-CH ₃	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ 310.34	69.65	5.84	9.02
					69.68	5.50	8.86

**N-[3(2H)-Benzofuraniliden]-4-metilfeniloksiaseto-
hidrazid:**

IR (cm^{-1}): 3280 (N-H), 2900-3100 (C-H), 1670 (C=O), 1640-1650 (C=N) ve (C=C), 1000-1200 (C-O-C),

NMR δ ppm: 2.23 (3H, s., CH_3), 4.52 ve 4.83 (2H, iki singlet, $-\text{COCH}_2\text{O}-$), 4.65 (2H, s., $-\text{OCH}_2$), 6.69-7.35 (8H, m., aromatik halka protonları), 9.23 (1H, s., N-H).

**N-[5-Metoksi-3(2H)-benzofuraniliden]-2-metilfenil-
oksiasetohidrazid:**

IR (cm^{-1}): 3280 (N-H), 2900-3100 (C-H), 1660 (C=O), 1640-1650 (C=N) ve (C=C), 1000-1200 (C-O-C),

NMR δ ppm: 2.24 (3H, s., CH_3), 3.77 (3H, s., OCH_3), 4.73 ve 5.12 (2H, iki singlet, $-\text{COCH}_2\text{O}$), 5.18 (2H, s., $-\text{OCH}_2-$), 6.78-7.35 (7H, m., aromatik halka protonları), 10.54 ve 10.88 (1H, iki singlet, N-H).

**N-[5-Metoksi-3(2H)-benzofuraniliden]-4-metilfenil-
oksiasetohidrazid:**

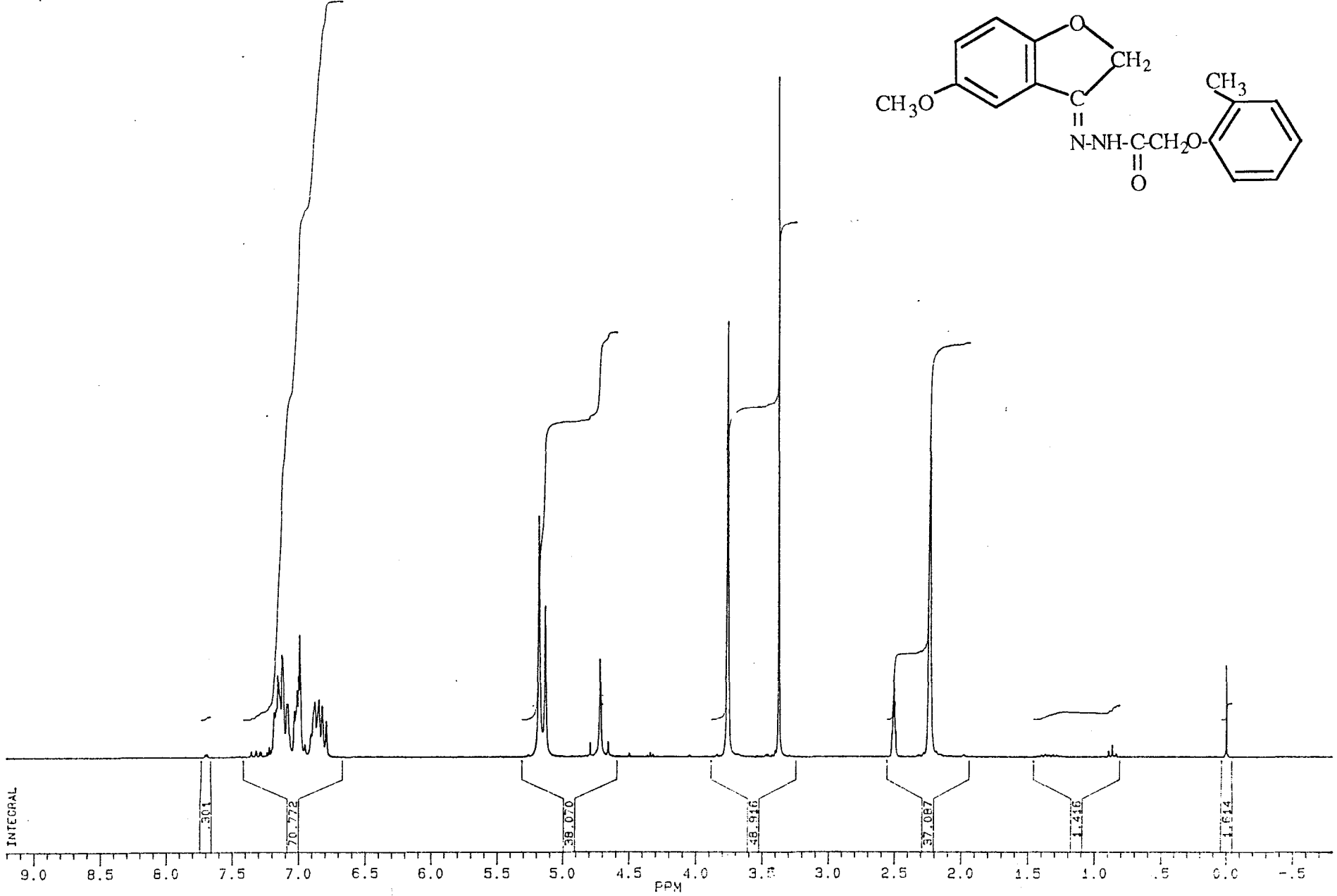
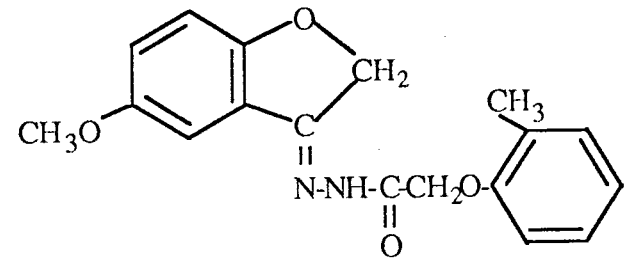
IR (cm^{-1}): 3280 (N-H), 2900-3100 (C-H), 1670 (C=O), 1640-1660 (C=N) ve (C=C), 1000-1200 (C-O-C),

NMR δ ppm: 2.23 (3H, s., CH_3), 3.77 (3H, s., OCH_3), 4.65 ve 5.17 (2H, iki singlet, $-\text{COCH}_2\text{O}-$), 5.12 (2H, d., $-\text{OCH}_2-$), 6.78-7.35 (7H, m., aromatik halka protonları), 10.58 ve 10.85 (1H, iki singlet, N-H).

**N-[6-Metoksi-3(2H)-benzofuraniliden]-2-metilfenil-
oksiasetohidrazid:**

IR (cm^{-1}): 3280 (N-H), 2900-3100 (C-H), 1670 (C=O), 1640-1650 (C=N) ve (C=C), 1000-1200 (C-O-C),

MA2535.107
 AJ PR06:
 X09.AU
 DATE 24-3-92
 TIME 19:45
 SA NO MA25 107
 SOLVENT DM30
 SF 250.134
 SFO 250.130
 SY 250.0
 C1 5487.579
 SI 32768
 TD 32768
 SN 0000.000
 HC/PT 1.305
 VD 0.0
 PW 0.0
 PD 0.0
 PG 9.277
 PS 10
 NS 16
 DE 125.0
 CW 100
 FX 6900
 CR 2714.499
 CP 65L P0
 LB 0.300
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 18.00
 F1 9.260P
 F2 1.798P
 MF 0.0
 HI/CM 71.463
 PPM/CM 1.286
 SH 4037.38
 D: 1.000000
 PC 2.70
 PQA
 PD 0.0
 PE 0.0
 DE 125.00
 NS 16
 DS 2



Şekil 4.1. [5-Metoksi-3(2H)-benzofuraniliden]-2-metilfenil-oksiasetohidrazid bileşiğinin NMR spektrumu

NMR δ ppm: 2.23 (3H, s., CH₃), 3.87 (3H, s., OCH₃), 4.33 ve 4.77 (2H, iki singlet, -COCH₂O-), 4.44 (2H, s., -OCH₂-), 6.68-7.56 (7H, m., aromatik halka protonları), 9.32 (1H, s., N-H).

N-[6-Metoksi-3(2H)-benzofuraniliden]-4-metilfenil-oksiasetohidrazid:

IR (cm⁻¹): 3280 (N-H), 2900-3100 (C-H), 1670 (C=O), 1640-1650 (C=N) ve (C=C), 1000-1200 (C-O-C),

NMR δ ppm: 2.23 (3H, s., CH₃), 3.87 (3H, s., OCH₃), 4.33 ve 4.77 (2H, iki singlet, -COCH₂O-), 4.50 (2H, s., -OCH₂-), 6.68-7.57 (7H, m., aromatik halka protonları), 9.23 (1H, s., N-H).

N-[6-Hidroksi-3(2H)-benzofuraniliden]-2-metilfenil-oksiasetohidrazid:

IR (cm⁻¹): 3530-3400 (O-H), 3290 (N-H), 2900-3100 (C-H), 1680 (C=O), 1640-1660 (C=N) ve (C=C), 1000-1200 (C-O-C),

NMR δ ppm: 2.22 (3H, s., CH₃), 4.50 ve 4.91 (2H, iki singlet, -COCH₂O-), 4.71 (2H, s., -OCH₂-), 6.50-7.50 (7H, m., aromatik halka protonları), 9.10-9.40 (1H, massif, N-H), 10.30-10.40 (1H, massif, OH).

N-[6-Hidroksi-3(2H)-benzofuraniliden]-4-metilfenil-oksiasetohidrazid:

IR (cm⁻¹): 3530-3420 (O-H), 3290 (N-H), 2900-3100 (C-H), 1685 (C=O), 1640 (C=N) ve (C=C), 1000-1200 (C-O-C),

NMR δ ppm: 2.23 (3H, s., CH₃), 4.43 ve 5.13 (2H, iki singlet, -COCH₂O-), 4.70 (2H, s., -OCH₂-), 6.40-7.50 (7H, m., aromatik halka protonları), 9.30 (1H, s., N-H), 10.40 (1H, s., O-H).

N-[6-Metil-3(2H)-benzofuraniliden]-2-metilfeniloksi-asetohidrazid:

IR (cm^{-1}): 3270 (N-H), 2900-3100 (C-H), 1670 (C=O), 1640-1680 (C=N) ve (C=C), 1000-1200 (C-O-C),

NMR δ ppm: 2.22 (6H, s., iki CH_3), 4.34 ve 4.90 (2H, iki singlet, $-\text{COCH}_2\text{O}-$), 4.50 (2H, s., $-\text{OCH}_2-$), 6.80-7.20 (7H, m., aromatik halka protonları), 9.23 (1H, s., N-H).

N-[6-Metil-3(2H)-benzofuraniliden]-4-metilfeniloksi-asetohidrazid:

IR (cm^{-1}): 3280 (N-H), 2900-3100 (C-H), 1670 (C=O), 1640-1650 (C=N) ve (C=C), 1000-1200 (C-O-C),

NMR δ ppm: 2.23 (6H, s., iki CH_3), 4.40 ve 5.13 (2H, iki singlet, $-\text{COCH}_2\text{O}-$), 4.51 (2H, s., $-\text{OCH}_2-$), 6.80-7.14 (7H, m., aromatik halka protonları), 9.23 (1H, s., N-H).

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, on tane N-[3(2H)-benzofuraniliden] ariloksiasetohidrazid türevi bileşik sentezlendi.

Önce aromatik halkadan sübstitüe edilmiş 3(2H)-benzofuranon türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Daha sonra bunlar, önceden hazırlanan ariloksiasetohidrazid türevleri ile kondanse edildiler.

3(2H)-Benzofuranon türevlerini sentezlerken ara ürün olan aril α -kloroasetat'ın alüminyum klorür ile reaksiyonu sırasında reaksiyon şartlarını dikkatle ayarlamak gerekmektedir. Alüminyum klorür'ü yavaş yavaş ve alttan buz banyosu ile soğutarak eklemek gerekmekte, reaksiyon ortamının iyi karıştırılması ve sıcaklığın 140°C 'nin altına düşmemesi sağlanmalıdır. Böylece reaksiyon sonucunda oluşan

orto ve para izomerlerden, orto izomerin verimi mümkün olduğu kadar artırılmıştır.

Aluminyum klorür yerine Lewis asidi olarak $TiCl_4$ kullanıldığında orto izomerin veriminin daha yüksek olduğu bilinmektedir (6, 20). Fakat aluminyum klorür'ün daha ucuz ve kolay bulunur olması, bu katalizörün kullanılmasını gerektirmiştir.

Reaksiyon bitiminde buzlu, hidroklorik asidli su ile aluminyum klorür'ün dekompozisyonu ve orto izomeri ayırmak için uyguladığımız su buharı distilasyonu sırasında, bu bileşiklerin halojen içermeleri nedeniyle göz yaşartıcı özellikleri de sentezleri oldukça güç kılmaktadır.

Elde edilen saf orto izomerden, benzofuranon sentezi oldukça yüksek bir verimle gerçekleştirilmiştir.

Sonuç ürünlerinin eldesinde önce çözücü olarak alkol kullanıldı ama reaksiyon veriminin düşük ve süresinin uzun olduğu görülünce sırasıyla n-propanol ve n-butanol denendi ve en iyi verim n-butanol ile elde edildi.

Bu kondensasyon ürünleri, yapıdaki $C=N$ bağı nedeniyle E ve Z izomerleri halindedir. Oluşan bu iki izomer farklı şekillerde ve birlikte kristallenmektedirler. Bu izomer şekillerini birbirlerinden ayırmak için daha ileri bir çalışma yapılmadı.

IR Spektrumlarında Gözlediklerimiz:

Bütün bileşikler için ortak olarak bulunan amid fonksiyonuna ait $C=O$ gerilim bandları $1680-1660\text{ cm}^{-1}$ civarında şiddetli bandlar halinde ve $N-H$ gerilim bandları $3290-3260\text{ cm}^{-1}$ civarında görülmektedir. $C=N$ ve $C=C$ gerilim titreşimlerine ait bandlar 1670 ve 1640 cm^{-1} de birden fazla düşük şiddetteki bandlar halinde gelmektedirler.

$C-O-C$ eterik yapısına ait gerilme titreşimleri $1200-1000\text{ cm}^{-1}$ civarında gözlenmektedir.

Ayrıca yapılara ait aromatik ve alifatik $C-H$

titreşimleri beklenen bölgelerde bandlar vermektedirler.

NMR Spektrumlarında Gözlediklerimiz:

Aromatik halka üzerine bağlı olan metil protonları 2.2-2.3 ppm arasında, CH₃O protonları ise 3.7-3.8 ppm civarında singlet halinde gözlenirken OH protonu ise 10.4 ppm civarında çok zayıf, massif bir pik halinde gözlenmiştir.

Aromatik halka protonları 6.7-7.6 ppm arasında multipllet halinde rezonans vermişlerdir.

Siklik yapıdaki metilen protonları 4.4-5.2 ppm civarında singlet halinde gözlenmiştir.

-COCH₂ protonları ise; hidrazidon yapısının E ve Z formlarından dolayı kimyasal alan açısından farklılaştıkları için singlet halinde beklenen pikleri, ikiye yarılarak birbirine eşit olmayan iki pik halinde rezonans vermişlerdir. Ancak bu iki pikin integral değerleri daima iki protona karşı gelmektedir. Her yapıda E ve Z formların miktarı eşit olmadığı için pik şiddetleri de farklıdır (14).

Bütün maddelerde ortak olan bir diğer proton; amid protonu, 9.3 ppm civarında singlet olarak gözlenmiştir.

Aromatik halkanın 5. konumunda metoksi grubu bulunan türevlerde N-H grubuna ait protonlar E ve Z izomerleri nedeniyle iki singlet halinde 10.54 ve 10.88 ppm civarında görülmektedirler. Diğer türevlerde 5. konumda herhangi bir sübstitüsyon olmadığı için bu durum izlenmemiştir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Auwers, K.v., Mauss, W.: Mechanism of the Fries rearrangement. *Ann. der Chem.*, 464: 293-311, 1928.
2. Bondesson, G., Hogberg, T., Misiorny, A., Stjernstrom, N.E.: Potential hypolipidemic agents. XIV. Synthesis and plasma lipid-lowering properties of substituted biphenyls, diphenyl ethers and benzofurans related to ethyl 2-(4-dibenzofuranyloxy)-2-methylpropionate. *Acta. Pharm. Soec.*, 13(2): 97-106, 1976.
3. Chaillet, F., Charlier, R., Christiaens, A., Deltour, G.: Benzofuran derivatives. XIX. Central nervous system effects of 5-(N-piperidinomethyl)coumarylamide. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 164(2): 451-465, 1966.
4. Chaillet, F., Philippto, E., Dallemagne, M.J.: Adrenergic and cholinergic properties of 5-(N-piperidinomethyl)coumarylamide. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 164(2): 466-471, 1966.
5. Closse, A., Haefliger, W., Hauser, D., Gubler, H.U., Dewald, B., Baggiolini, M.: 2,3-Dihydrobenzofuran-2-ones: A new class of highly potent antiinflammatory agents. *Jour. Med. Chem.*, 24(12): 1465-1471, 1981.
6. Cullinane, N.M., Lloyd, E.T., Tudball, J.K.: The Fries rearrangement. *Jour. Chem. Soc.*, 3894-3895, 1954.
7. Davies, J.S.H., Crea, P.A. Mc., Norris, W.L., Ramage, G.R.: Furanochromones (IV). Synthesis of 2-methylfurano(3',2':6,7)-chromone and derivatives thereof. *J. Chem. Soc.*, 3: 3206-3213, 1950.
8. Dean, F.M.: Naturally occurring oxygen ring compounds. Butterworths London, 640 pp., 1963.
9. Fielden, R., Roe, A.M., Willey, G.L.: The Adrenergic-neuron blocking action of some coumaran compounds. *Brit. J. Pharmacol.*, 23(3): 486-507, 1964.
10. Fries, K., Ehlers, H.: Autoxidation of 1-aceto-2-naphthol. *Chem. Ber.*, 56: 1304-1308, 1923.
11. Fries, K., Finck, G.: Homologues of coumaranone and their derivatives. *Chem. Inst., Univ. Marburg. Ber.*, 41: 4271-4284, 1908.
12. Giza, C.A., Siegel, S.M.: Growth promoting derivatives of 5-hydroxybenzofuran. The effects of selected derivatives on germination and seedling growth *Physiologia Plantarum*, 16(1): 52-56, 1963.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

13. Goldenberg, C., Wandestrück, R., Binon, F., Charlier, R.: Benzofurans. XLIV. Synthesis of benzofuryloxyaminopropanols. *Chim. Ther.*, 5(4): 285-289, 1970.
14. Gürsoy, A., Demirayak, Ş., Cesur, Z., Reisch, J., Ötük, G.: Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials. *Pharmazie*, 45(4): 246-247, 1990.
15. Hauser, C.R., Man, E.H.: Relative reactivities of certain acylating agents in Friedel-Crafts reactions. *Jour. Org. Chem.*, 17: 397-403, 1952.
16. Higginbotham, L., Stephen, H.: Coumaranone series (I). The preparation of 4-, 5- and 6-methylcoumaran-2-ones, and some derivatives of o-, m- and p-tolyloxyacetic acids. *J. Chem. Soc.*, 117: 1534-1542, 1920.
17. Hoffman, W.F., Woltersdorf, O.W. Jr., Novello, F.C., Cragoe, E.J. Jr., Springer, J.P., Watson, L.S., Fanelli, G.M. Jr.: (Acylaryloxy)acetic acid diuretics, 3. 2,3-Dihydro-5-acyl-2-benzofuran-carboxylic acids, a new class of uricosuric diuretics. *Jour. Med. Chem.*, 24(7): 865-873, 1981.
18. Kilborn, J.R., Turner, P.: Ro 3-4787, a new β -adrenoceptor blocking agent: Studies in normal volunteers. *Brit. Jour. Clin. Pharmacol.*, 1(2): 143-149, 1974.
19. Kloetzel, M.C., Dayton, R.P., Abadir, B.Y.: Synthetic analogs of cortical hormones (I). Homogentisic acid and $\alpha,2,5$ -trihydroxyacetophenone derivatives from 2,5-diacetoxy- α -diazoacetophenone. *J. Org. Chem.*, 20: 38-49, 1955.
20. Krausz, F., Martin, R.: The Fries reaction-comparative catalytic activities of aluminium chloride and titanium tetrachloride. *Compte Rendu Acad. Sci.*, 256: 5594-5595, 1963.
21. Mameli, E.: 1,3-Benzoxazine. Transition from isonitrosocoumaranones to derivatives of 1,3-benzoxazine. (II). *Gazz. Chim. Ital.*, 56: 759-772, 1926.
22. Mertes, M.P., Powers, L.J., Hava, M.M.: Synthesis and pharmacological activity of dihydrobenzofurans. *J. Med. Chem.*, 14(4): 361-365, 1971.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

23. Mirec, J.: Urethans as regulators of plant growth. Ser. Nauk Mat.-Przyrod., Mat., Fiz., Chem., 4: 163-170, 1958.
24. Niederl, V., Siconolfi, C.A., Bloom, A., Van Meter, C.T.: Synthetic estrogens (I). 3,4-bis(m-methyl-p-hydroxyphenyl) hexane, and some of their organic esters. Jour. Am. Chem. Soc., 70: 508-511, 1948
Niederl, J.B., Weiss, P.: Synthetic estrogens. Tetraalkyl-substituted analogs of dienestrol and hexestrol. Jour. Am. Chem. Soc., 70: 2894-2896, 1948.
25. Powers, L.J.: Chemistry and antibacterial activity of nitrobenzofurans. Jour. Med. Chem., 19(1): 57-62, 1976.
26. Radomski, J.L., Brill, E., Glass, E.M.: Induction of Bladder Tumors and other Malignancies in Rats with 2-methoxy-2-aminodibenzofuran. J. Nat. Cancer Inst., 39(6): 1069-1080, 1967.
27. Rosenmund, K.W., Schnurr, W.: Acyl wandering in phenols. Ann. der. Chem., 460: 56-98, 1928.
28. Royer, R., Lamotte, G., Demerseman, P., Cavier, R., Lemoine, J.: Research on nitro derivatives of biological interest. XV. Synthesis and activity against microorganisms of 2-nitrobenzofuran derivatives with nitro substituents on the homocycle. Eur. Jour. Med. Chem., 13(5): 411-414, 1978.
29. Schönberg, A., Mustafa, A.: Action of phosphoric oxide on phenyl esters. The mechanism of the Fries reaction. Jour. Chem. Soc., 79-80, 1943.
30. Slater, W.K., Stephen, H.: Some derivatives of fisetol. J. Chem. Soc., 117: 309-318, 1920.
31. Tarbell, D.S., Fanta, P.E.: Effect of changes in the acyl group on the Fries reaction with esters of 2,6-dichlorophenol and 2,6-dimethyl phenol. Jour. Am. Chem. Soc., 65: 2169-2174, 1943.
32. Turan-Zitouni, G., Berge, G., Noel-Artis, A.M., Chevallet, P., Fulcrand, P., Castel, J.: Q.S.A.R. de derives de dihydro-2,3 benzofuranamine-3 Inhibiteurs de croissance vegetale. Il Farmaco, Edizione Scientifics, 43(7-8): 643-655, 1983.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

33. Witiak, D.T., Newman, H.A.I., Poochikian, G.K., Loh, W., Sankarappa, S.K.: Comparative antilipidemic effects of various ethyl 5-substituted benzofuran-, 2,3-dihydro benzofuran-, and 3(2H)-benzofuranone-2-carboxylate analogs of clofibrate in a Triton hyperlipidemic rat model. *Lipids*, 11(5): 384-391, 1976.