

**BAZI N-(4-KROMANİLİDEN) ARİLOKSİASETÖHİDRAZİD-
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİBAKTERİYAL
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ecz. ZAFER ASİM KAPLANCIKLI

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

Danışmanı : Prof. Dr. Gülhan ZİTOUNİ

Temmuz-1996

Zafer Asım Kaplancıklı'nın YÜKSEKLİSANS tezi olarak hazırladığı "BAZI N-(4-KROMANİLİDEN) ARİLOKSİASETO-HİDRAZİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİBAKTERİYAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

11 / 07 / 1996

Üye: Prof. Dr. Öznur ATEŞ

Üye: Prof. Dr. Gülhan ZİTOUNİ

Üye: Prof. Dr. Seref DEMİRAYAK

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 21.6.96 gün ve 13/1..sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphane

Prof. Dr. Mustafa ÖZGEN
Bağlık Bilimleri Enstitüsü
Müdürü

SUMMARY

In this study; some N-(4-Chromanylydene) phenoxyaceto - hydrazide and N-(4-Chromanylydene) 2-phenoxypropiohydrazide were synthesized by reacting Chroman-4-one with phenoxyaceto-hydrazide and 2-phenoxypropiohydrazide in buthanole. The structure of the compounds obtained were performed by using IR, ¹H-NMR and MASS spectral data and elemental analyses results. The antibacterial activities of the compounds were examined .

TEŞEKKÜR

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

Çalışmalarım sırasında T.B.A.M.'nin imkanlarından yararlanmamı sağlayan Merkez Müdürü ve Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. K. Hüsnü Can BAŞER ve tüm T.B.A.M. çalışanlarına,

Çalışmalarım süresince yakın yardım ve desteklerini gördüğüm, başta Sayın Hocam Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK olmak üzere Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki tüm Öğretim Üyesi hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Antibakteriyal etki testlerini gerçekleştiren Sayın Yrd. Doç Dr. Kıymet GÜVEN'e

Yükseklisans programı süresince maddi ve manevi desteklerinden dolayı sevgili dedem Hasan KAPLANCIKLI ve sevgili babam Ahmet KAPLANCIKLI'nın şahıslarında, aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
SUMMARY	ii
TEŞEKKÜR	iii
1. GİRİŞ	1
2. YÖNTEMLER	6
2.1. KROMAN-4-ON'UN SENTEZ YÖNTEMLERİ	6
2.2. ARİLOKSİASETOHİDRAZİD TÜREVLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ	18
2.3. N-(4-KROMANİLİDEN)ARİLOKSİASETOHİDRAZİD TÜREVLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ	20
3. DENEYSEL KISIM	21
3.1. ARAÇ ve GEREÇLER	21
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	21
3.1.2. Kullanılan Elektronik Aletler	21
3.1.3. Kromatografik Çalışmalar	22

3.2. BAŞLANGIÇ ve SONUÇ MADDELERİNİN SENTEZLERİ	23
3.2.1. Kroman-4-on'un sentezi	23
3.2.2. Ariloksiasetohidrazid türevlerinin sentezi	25
a) Fenoksiasetohidrazid türevleri	25
b) Fenoksipropiyohidrazid türevleri	35
3.2.3. N-(4-Kromaniliden) ariloksiasetohidrazid türevlerinin sentezi	45
a) N-(4-Kromaniliden) fenoksiasetohidrazid türevleri	46
b) N-(4-Kromaniliden) fenoksipropiyohidrazid türevleri	50
4. SPEKTROSKOPİK ANALİZ SONUÇLARI	55
5. ANTİBAKTERİYAL ETKİLERİN ARAŞTIRILMASI	77
6. SONUÇ VE TARTIŞMA	80
KAYNAKLAR DİZİNİ	84
ÖZGEÇMİŞ	91

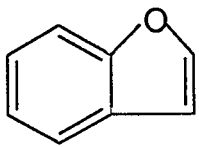
1. GİRİŞ

Bu çalışmada 14 yeni N-(4-kromaniliden) fenoksiasetohidrazid ve N-(4-kromaniliden) fenoksipropiyohidrazid türevi sentez edilmiştir.

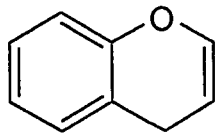
Sentez çalışmalarında kroman-4-on ve fenoksiasetohidrazid türevlerinden oluşan , önemli biyolojik aktivitelere sahip 2 farklı yapı kullanılmıştır.

Benzenle kondanse oksijenli heterosiklik halka taşıyan bileşikler üzerindeki çalışmalar çok eski yıllara dayanır. Bu grup bileşiklerden en çok üzerinde çalışılmış yapılar, benzopiran ve benzofuran türü bileşiklerdir.

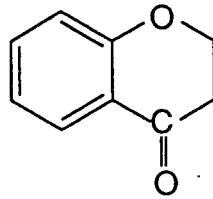
Kroman-4-on bir benzopiran türevi bileşiktir. Benzopiran halkasının 4. konumunda karbonil grubu taşıyan yapı IUPAC sistemine göre 4H (1) 2,3-dihidro benzopiran-4-on olarak isimlendirilirken kullanım kolaylığı nedeniyle kroman-4-on (4-kromanon) olarak isimlendirilmektedir.



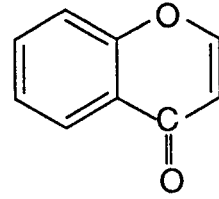
Benzofuran



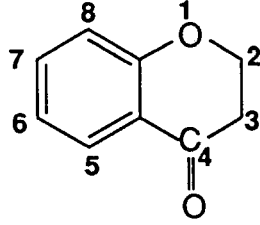
Benzopiran



Kroman-4-on



Kromon



Kroman-4-on

Benzopiran türevlerinin biyolojik aktiviteleri üzerine yapılan çalışmalarda bu bileşiklerin önemli terapötik özellikler taşıdığı gözlenmiştir.

1900 yılından bu yana yürütülen çalışmalarda , özellikle KOSTANECKI ve arkadaşları benzopiran , kromanon ve kromon türevleri üzerine araştırmalar yapmışlardır. (1) (2)

Benzopiran türevi bileşiklere doğada birçok bitkide rastlanmıştır.

- Brazilin ve Hematoksilin (3-5)
- Flavanon (6-11)
- Kroman-4-on'un karboksilik asit süstitüsyonları (Rosselinik asit) (12)
- 3-(Benziliden) kroman-4-on türevleri (Eucomin) (13)

Bazı benzopiran türevleri üzerine yapılan biyolojik aktivite testlerinde çeşitli aktiviteler gözlenmiştir.

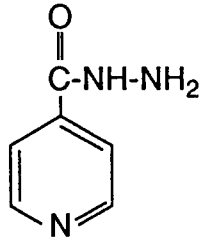
- Antiinflamatuvar (14)
- Antibakteriyal (15-17)
- Analjezik (18-19)

- Hipotansör (19-20)
- Vazodilatör (20-21)
- Antiallerjik (22)
- Gastrik sekresyon inhibitörü (22),

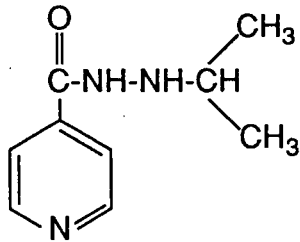
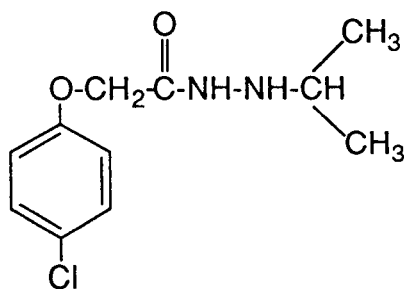
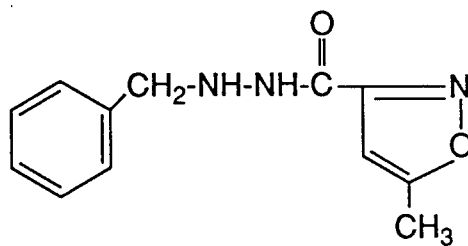
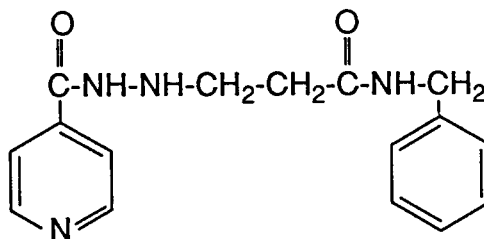
Sentezlerimizde kullandığımız fenoksiasetohidrazid türevi bileşiklerde önemli biyolojik aktivitelere sahiptirler. Özellikle bu bileşiklerdeki hidrazid yapısına birçok ilaç molekülünde rastlanmaktadır.

Bunlardan izonikotinik hidrazid (İzoniazid[⊕]) en önemli antitüberküloz ilaçlardan biridir.

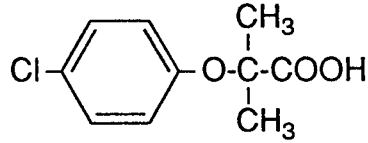
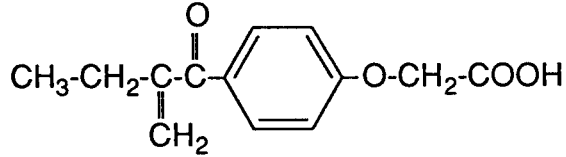
İzoniazid[⊕]



Süstitüe hidrazidlerde birçok ilaç molekülünün yapısında bulunur. Bu grup maddelerden İproniazid[⊕], İproclozid[⊕], İsokarboksazid[⊕], Nialamid[⊕] önemli MAO inhibitörü bileşiklerdendir.

İproniazid[⊕]İproclozid[⊕]İsokarboksazid[⊕]Nialamid[⊕]

Fenoksiasetohidrazid türevlerini oluştururken kullandığımız fenoksiasetik asid türevi bileşiklerde önemli biyolojik aktivitelere sahip olup birçok ilaç molekülünde bulunmaktadır. Bu bileşiklerden Clofibrate[⊕] hipokolesterolemiyant , Etakrinik Asid[⊕] diüretik etkiye sahip geniş kullanım alanı olan bileşiklerdir.

Clofibrate[⊕]Etakrinik Asid[⊕]

2. YÖNTEMLER

2.1. KROMAN-4-ON'UN SENTEZ YÖNTEMLERİ

Literatürde Kroman-4-on eldesi için birçok yöntem rastlanmıştır.

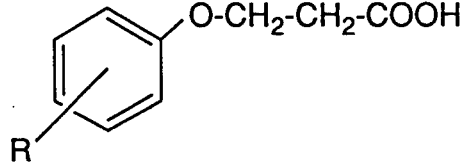
- 1- β -fenoksipropionik asitten eldesi;
- 2- FRIEDEL-CRAFTS reaksiyonu ile eldesi;
- 3- 4-Kromon'un katalitik redüksiyonu ile eldesi;
- 4- Kroman-4-ol'ün oksidasyonu ile eldesi;
- 5- 2-Hidroksiasetofenon'dan eldesi;
- 6- Diğer metodlarla eldesi;

Bu yöntemler içinde literatürde en çok rastlanan ve en pratik olanının β -fenoksipropionik asitten Kroman-4-on'un eldesi olduğu gözlemlenmiştir.

β -FENOKSİPROPIYONİK ASİTTEN KROMAN-4-ON ELDESİ

- A-) β -fenoksipropionik asid'in eldesi
- B-) β -fenoksipropionik asid'in siklodehidratasyonu

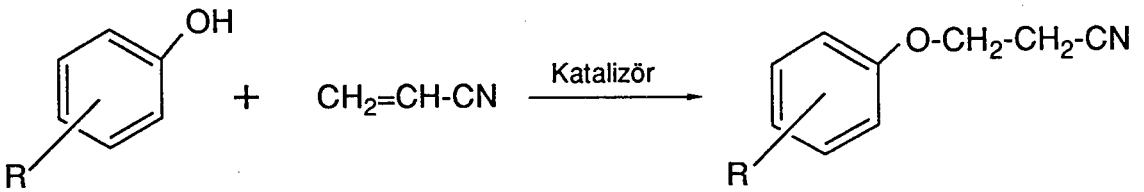
Bu yöntem ile aşağıdaki maddeleri sentezlemiştir.(26)

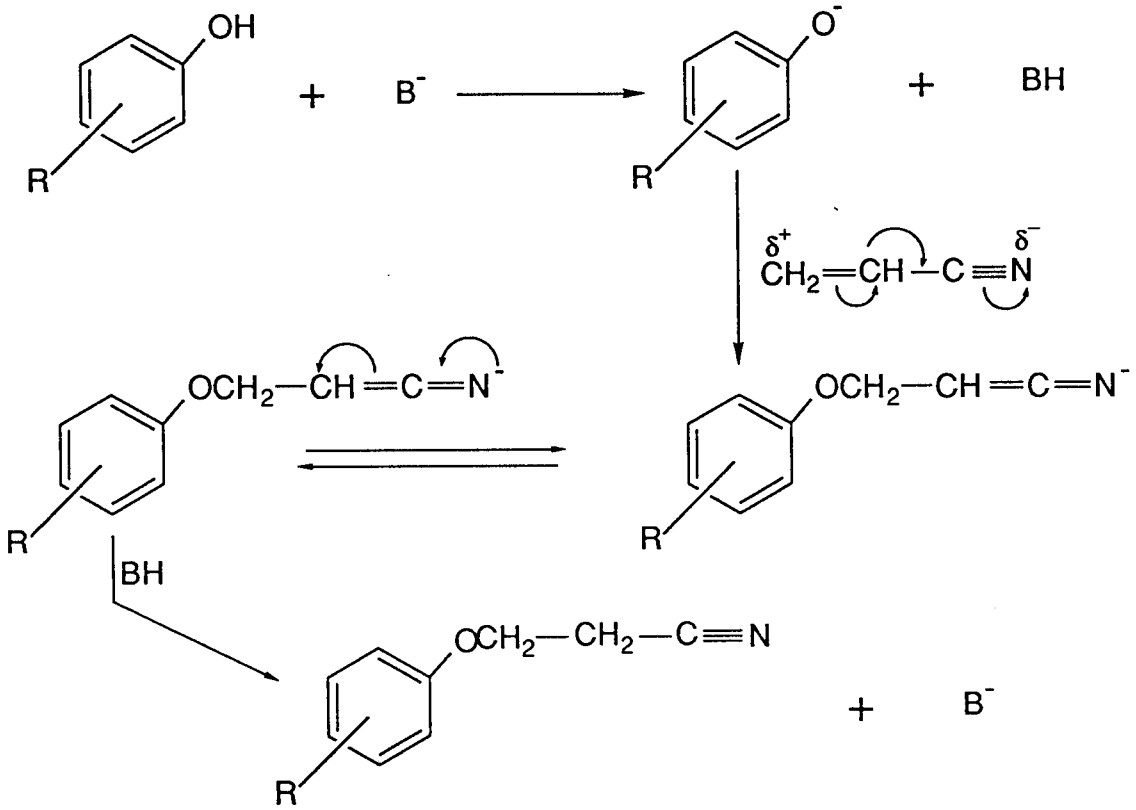


R= 4-Cl, 2-Cl, 4-NO₂, 2-NO₂, 4-CH₃, 2-CH₃, α-naftol, β-naftol

b-) β-fenoksi propiyonitrilden, β-fenoksi propiyonik asid'e geçiş;

Fenollerin akrilonitrille kondenzasyonu MICHAEL reaksiyonunun özel bir şekli olup, alkali katalizörler yardımı ile gerçekleştirilir. Bu reaksiyona SİYANOETİLASYON reaksiyonu da denir.





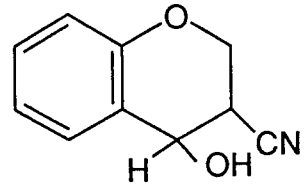
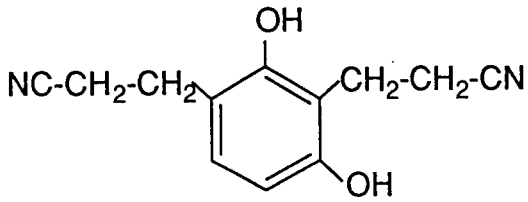
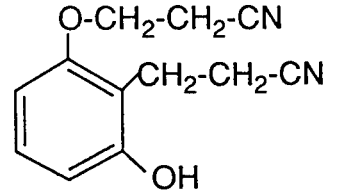
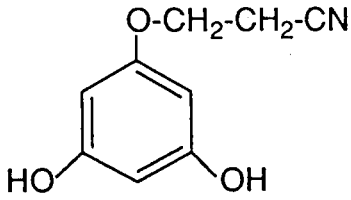
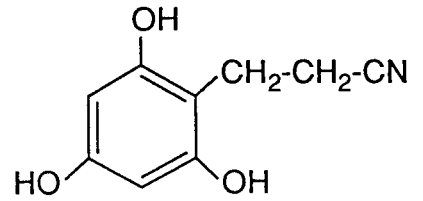
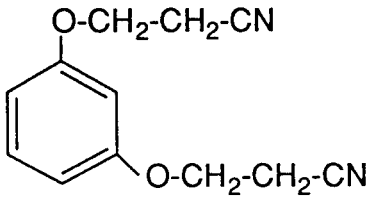
Bir yada birkaç hareketli hidrojen atomu taşıyan bileşikler akrilonitril ile kolaylıkla katılma reaksiyonu verirler. Böylece siyanoetil grubu taşıyan moleküller oluşturulabilir.

Akrilonitril ile katılma reaksiyonu verebilen moleküller;

- 1-) -OH, -SH grubu içeren bileşikler
- 2-) Amino grubu içeren bileşikler
- 3-) Karbonil grubunun α konumunda hareketli hidrojen atomu taşıyan bileşikler

Bu reaksiyonları gerçekleştirmek için az miktarda alkali katalizöre ihtiyaç vardır. Bu katalizörlere; alkali hidroksitleri, oksitler, alkolatlar, hidrürler, katemer amonyumlar, alkali metallerin siyanürleri örnek verilebilir. (27-30)

Bu konuda çalışan farklı araştırmacılar ve özellikle CORE (31) en iyi verimin TRITON B (Benzil-trimetilamonyumhidroksit) katalizörlüğünde olduğunu gözlemlemiştir. Çünkü diğer katalizörler hem siyanoetileter ve siyano etilfenol, hem de siyano kroman-4-ol'ler oluşturduklarından verimin düşük olmasına neden olurlar. (32).



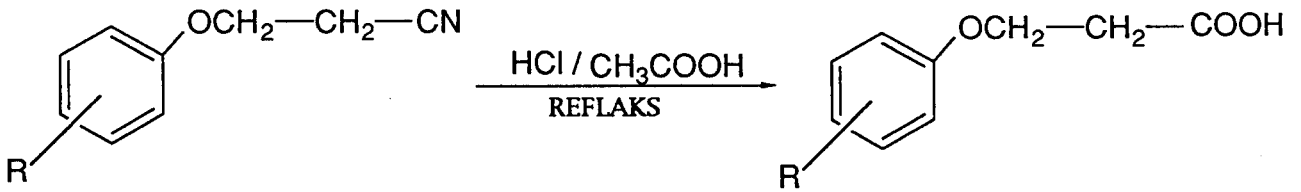
Bu reaksiyonlarda, halkada bir halojen bulunması ile verim düşer. Hatta NO₂ grubunun bulunması verimi tamamen düşürür. (30)

HEINIGER trihalojenofenolleri siyanoetilasyona sokabilmiştir. Bunu da akrilonitril yerine 3-kloropropiyonitril ile KOH varlığında gerçekleştirmiştir. (33)

Siyanoetilasyon reaksiyonları yavaş yürüyen reaksiyonlar olup; reaksiyonun gerçekleşebilmesi için ısıya gerek vardır.

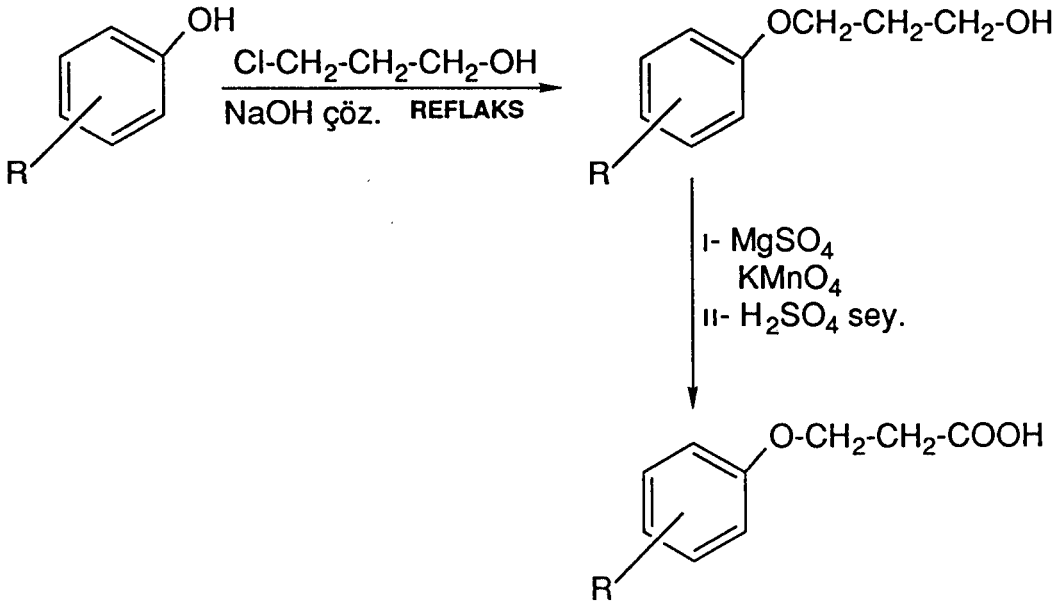
Elde edilen β -fenoksi propiyonitril türevleri hidrolizle β -fenoksi propiyonik aside çevrilebilir.

GUYO (34) ve CORE (31) β -fenoksi propiyonitrilin hidrolizinde hidroklorik asit yanında glasiyel asetik asit kullanmışlar ve daha iyi sonuç almışlardır.



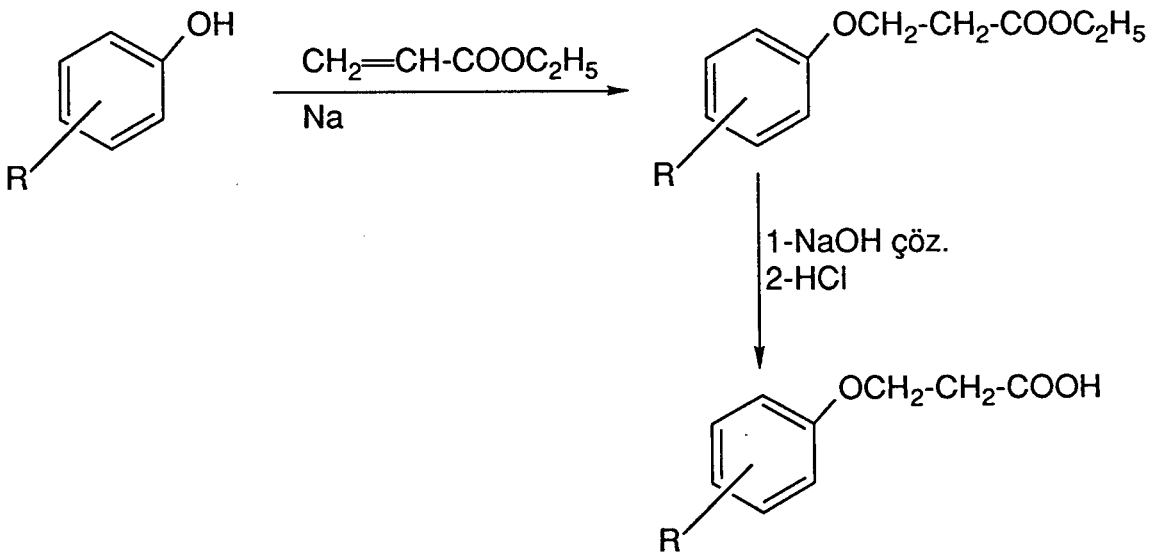
c-) Fenollerin β -propiyolakton ile kondenzasyonundan β -fenoksi propiyonik asit eldesi.

Bu yöntemi ilk defa 1949 yılında GRESHAM ve arkadaşları uygulamıştır. (35)



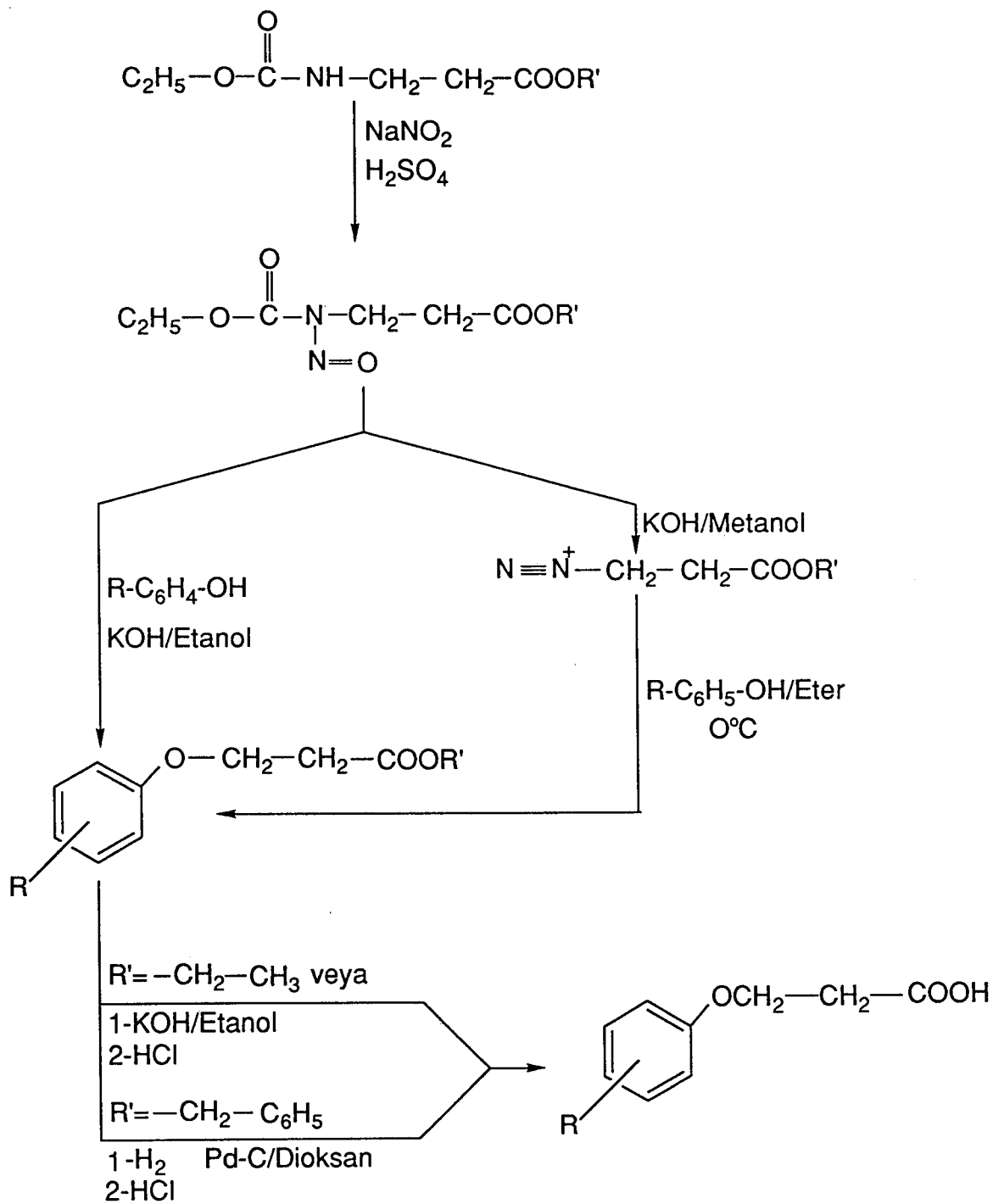
e-) Etil akrilat ile fenollerin reaksiyonundan β -fenoksipropiyonik asid eldesi;

1949'da HALL ve STERN (38) metalik Na kullanarak 95-110°C'ta 40 saat reflaks ederek etilakrilatı fenol ile kondanse etmişlerdir.



f-) β -Diazopropiyonik esterlerin fenollerle reaksiyonundan β -fenoksi propiyonik asid eldesi.

BRAUN ve LOOKER (39) 1958 yılında fenoller ile β -diazooetilpropiyonatları alkali ortamda reaksiyona sokmuşlar ve β -fenoksi propiyonik asitleri elde etmişlerdir.

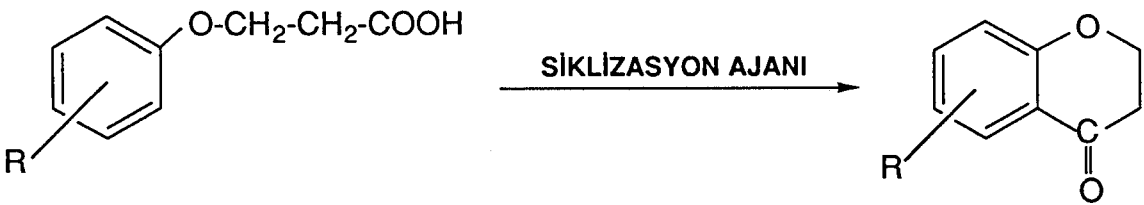


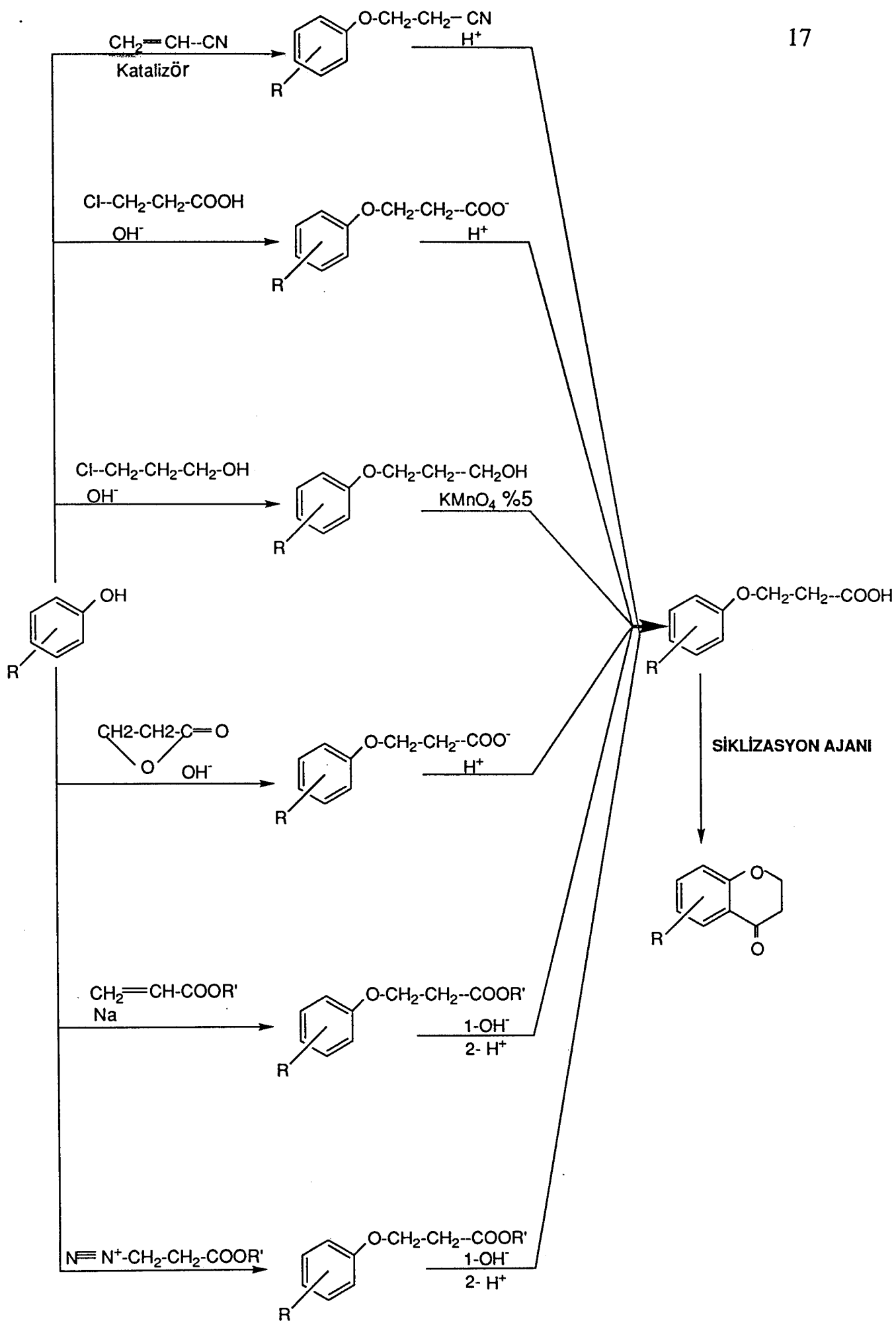
B-) β -FENOKSİPROPIYONİKASİD'İN SİKLODEHİDRATASYONU

Kroman-4-on eldesi için β -fenoksipropiyonik asidin siklizasyonunda çok değişik siklizasyon ajanları denenmiştir. (24) (27) (29-31) (34) (37)

Denenen bu ajanlarla, %25 ila %75 arasında değişen değerlerde verim elde edilmiştir.

En çok kullanılan ve en iyi verim alınan siklizasyon ajanları; polifosforik asid ve konsantre sülfürik asid olarak gösterilmiştir. (30) (40).





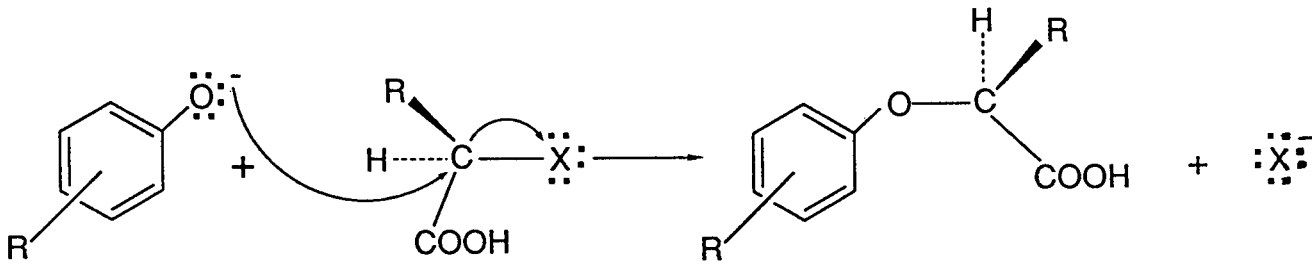
2.2. ARİLOKSİASETÖHİDRAZİD TÜREVLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

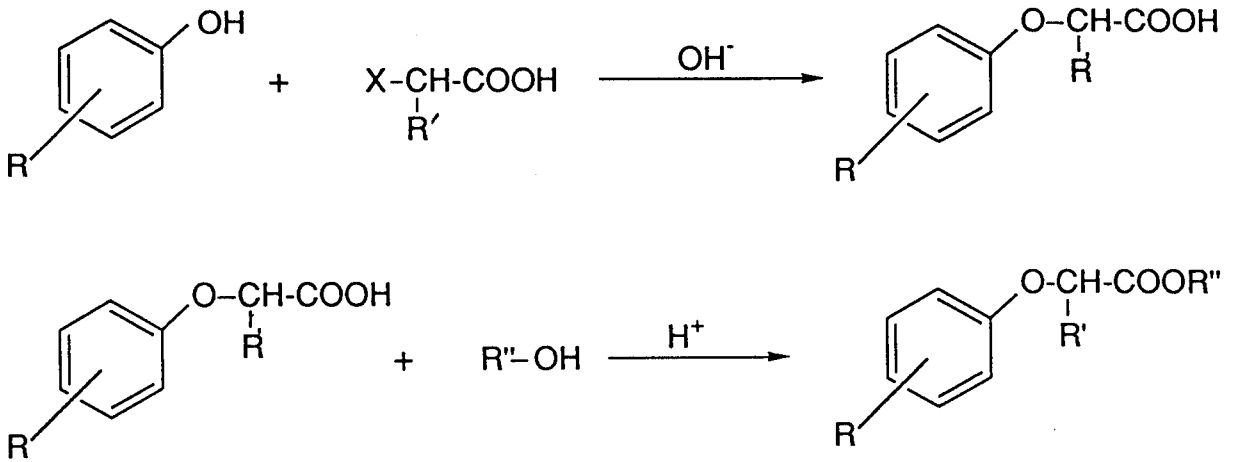
A-) Ariloksiasetik asid esterleri

Bu bileşikleri sentezlemek için hareket maddesi olarak fenol ve sübstitüe fenoller kullanılır.

Fenoller önce fenolatları haline getirilir. Fenolat monohalojenoasetik asid türevleri ile reaksiyona sokularak fenoksiasetik asid türevleri elde edilir. (Fenolatların halojenoasitlerle kondenzasyonu bir nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonudur.) Oluşan asid alkollerle reaksiyona sokularak esterleştirilir.

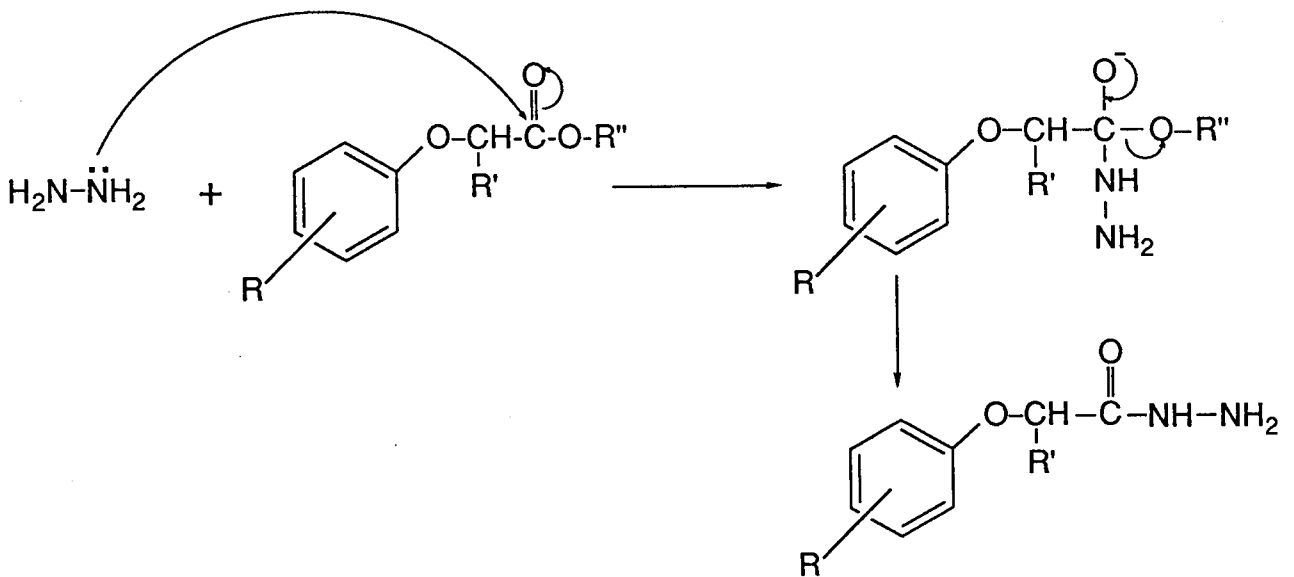
Bu esterin eldesinde diğör bir yöntemde; fenollerin sodyumetoksid beraberliğinde monohalojeno asetik asid esterleri ile kondenzasyonudur. (41) (42)





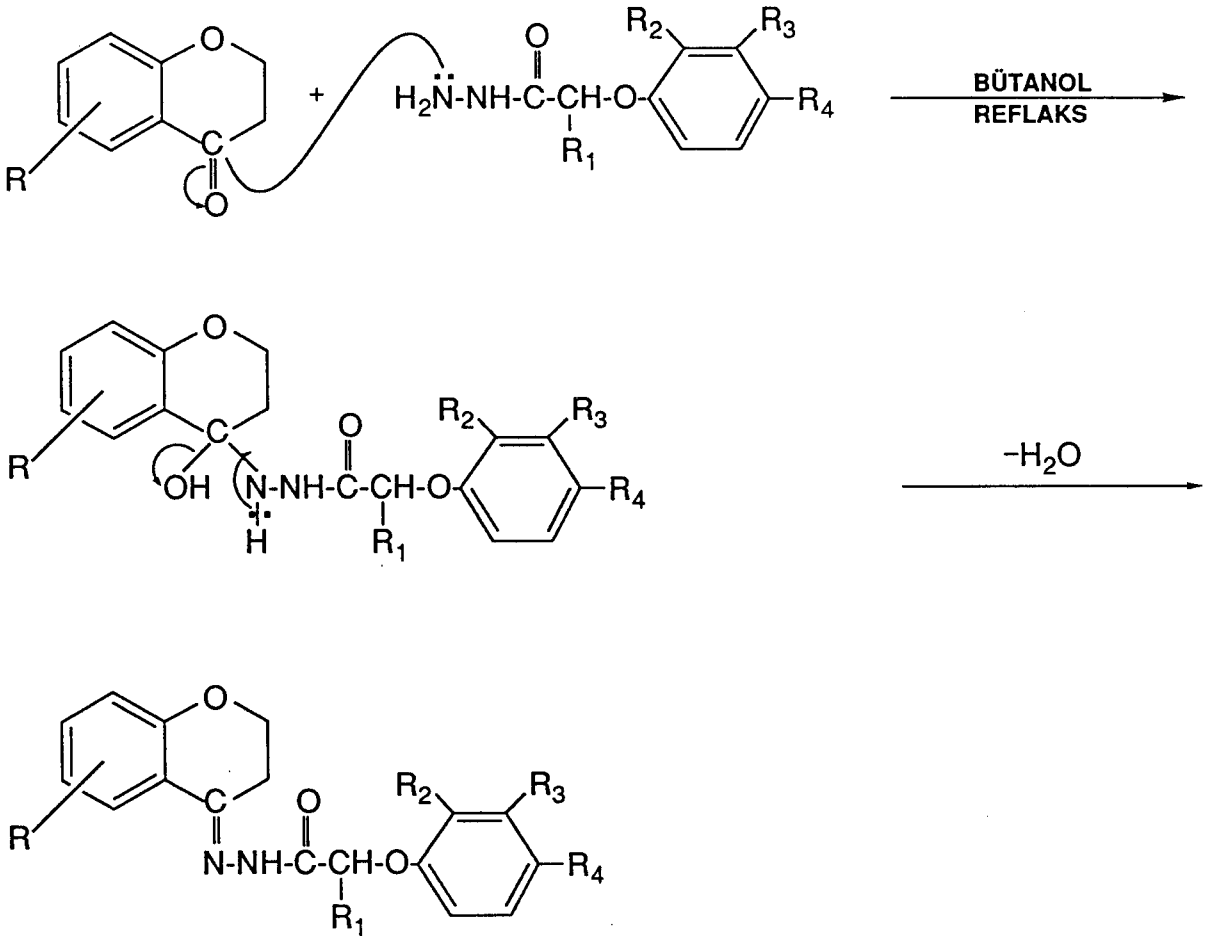
B-) Ariloksiasetohidrazid türevlerine geçiş;

Bu bileşikler; Ariloksiasetik asid esterlerinin hidrazin hidrat ile alkol içinde reaksiyona sokulmasıyla elde edilirler. (43) (44)



2.3. N-(4-KROMANİLİDEN) ARİLOKSİASETÖHİDRAZİD TÜREVLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

Kroman-4-on ile ariloksiasetohidrazid türevlerinin n-bütanol içinde reaksiyonu ile elde edilir.



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

3. DENEYSEL KISIM

3.1. ARAÇ ve GEREÇLER

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler:

Fenol ve süstitüe fenoller	Merck
Kloroasetik asid	Merck
2-Bromo-propiyonik asid	Merck
Hidrazin hidrat	Fluka
Akrilonitril	Merck
Sülfirik asid	Merck
n-Bütanol	Merck

3.1.2. Kullanılan Elektronik Aletler:

Erime Derecesi Aleti: Gallenkamp Melting Point Apparatus
Infrared Spektrofotometre: Shimadzu 435 IR Spektrofotometre
Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometre: Joel JNM-EX
90A FT
Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometre: BRUKER 250
Kütle Spektrometre: VG Platform Kütle Spektrometre
Elemantel Analiz: Centre National de la Recherche Scientifique
Service Central de Microanalyse de Montpellier (Fransa)

3.1.3. Kromatografik Çalışmalar:

Yapılan sentez çalışmaları süresince reaksiyonun evreleri ve süresi ile son ürünün saflığı ince tabaka kromatografisi (İTK) yardımıyla saptanmıştır. Adsorban olarak 0,25 mm kalınlığında Silikajel GF₂₅₄, çözücü sistemi olarak: Etilasetat : Petrol eteri (1:1) kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesi, UV ışığı (254 ve 366 nm) altında yapılmıştır.

3.2. BAŞLANGIÇ ve SONUÇ MADDELERİNİN SENTEZLERİ

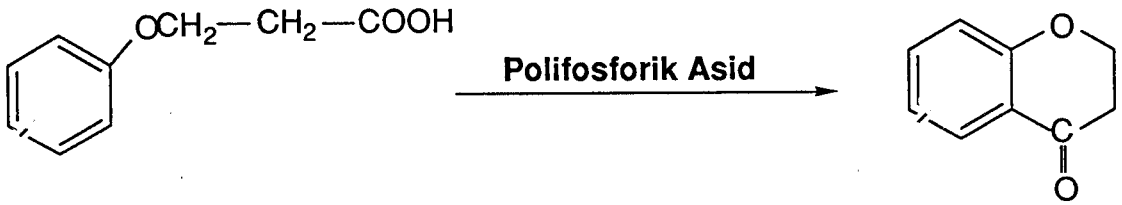
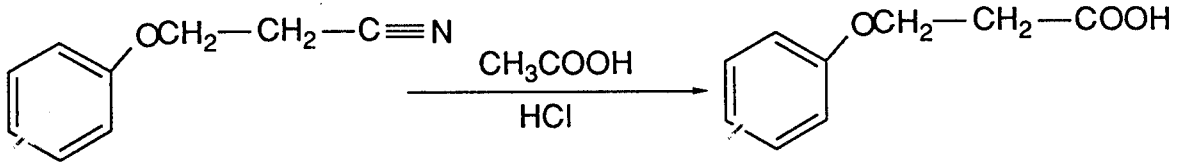
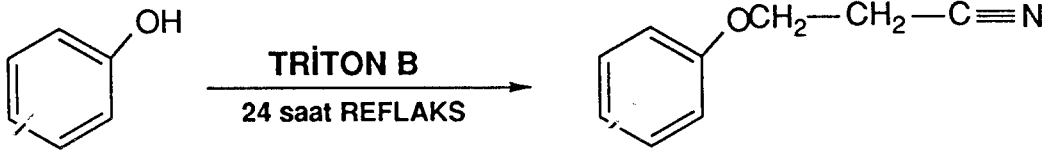
3.2.1. Kroman-4-on'un Sentezi

Bu çalışmada yöntem olarak 3-fenoksipropiyonitrilden 3-fenoksipropiyonik aside geçilerek kroman-4-on sentez yöntemi kullanıldı.

1 mol fenol yaklaşık 600 ml. akrilonitril ile 15 ml. Triton B katalizörlüğünde 24 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Soğutulan ürün 2 N HCl çözeltisi ile nötr hale getirildi. Akrilonitrilin fazlası distile edilerek ayrıldı. Elde edilen madde 450 ml. 2 N NaOH çözeltisi içine eklenip, daha sonra eterle ekstre edildi. Eter uçurularak oluşan 3-fenoksipropiyonitril katı şekilde elde edildi. Ürün etanolde kristallendirilerek temizlendi.

Elde edilen 3-fenoksipropiyonitril üzerine eşit miktarda derişik HCl ve yine eşit miktarda glasiyel asetik asid eklenerek 5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. (3-fenoksipropiyonitril'den 3-fenoksipropiyonik aside geçildi.) Reaksiyonun bitişı karışımdan alınan numunenin sodyum hidroksid çözeltisinde çözünmesiyle anlaşıldı. Soğutulan madde kendi hacminin iki katı buzlu suya dökülerek bir gün buz dolabında bekletildi. Süzülerek çöken 3-fenoksipropiyonik asid ayrıldı. Ürün su ile birkaç kez yıkanarak hidroklorik asid ve asetik asid fazlasından temizlendi ve kurutuldu. Etanolde kristallendirilerek kirliliklerden temizlendi.

3-Fenoksipropiyonik asid eşit miktar polifosforik asid ile 75°C'lik su banyosunda 75 dakika geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak kroman-4-on halkasının siklizasyonu gerçekleştirildi. Elde edilen karışım soğutularak buzlu su içine döküldü. Çöken madde süzülerek ayrıldı ve eterle ekstre edildi. Eterli faz %10'luk sodyum bikarbonat çözeltisi ve su ile yıkanarak asid fazlasından temizlendi. Eter uçurularak elde edilen kroman-4-on, etanolde kristallendirildi.



3.2.2. Ariloksiasetohidrazid türevlerinin sentezleri

Bu bileşikleri sentezlemek için hareket maddesi olarak süstitüe fenol'ler kullanıldı.

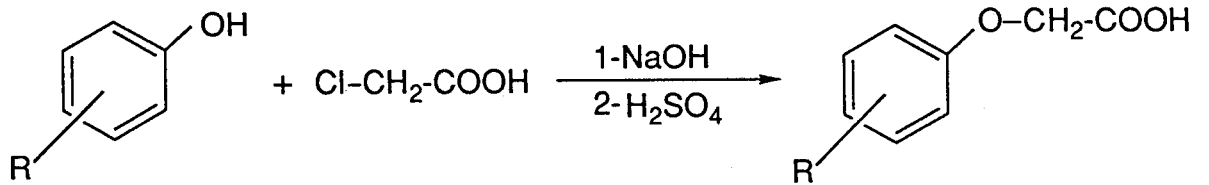
Fenol'ler önce fenolatları haline getirildi. Fenolat halojenoasetik asit ve halojenopropiyonik asid türevleri ile reaksiyona sokularak fenoksiasetik asit ve fenoksiopropiyonik asid türevleri elde edildi. Oluşan asidler esterleştirildi. Ester hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak ariloksiasetohidrazid ve ariloksiopropiyohidrazid türevleri elde edildi.

a) Fenoksiasetohidrazid türevlerinin sentezleri

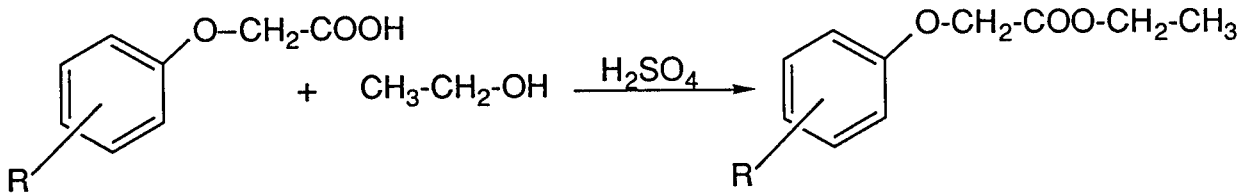
1. BASAMAK

2 mol NaOH 'in sudaki çözeltisi üzerine 1 mol fenol (fenol, o-krezol, m-krezol, p-krezol, 4-nitrofenol, 4-klorofenol) ilave edilerek çözünmesi sağlandı. 1 mol kloroasetik asidin sudaki çözeltisi önceki çözeltiliye damla damla ilave edildi ve bu karışım geri çeviren soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Reaksiyon sonucunda oluşan fenoksiasetik asidin sodyum tuzu, asit çözeltisi eklenerek fenoksiasetik asit halinde çöktürüldü. Çökelti süzülerek alındı ve kurutuldu.

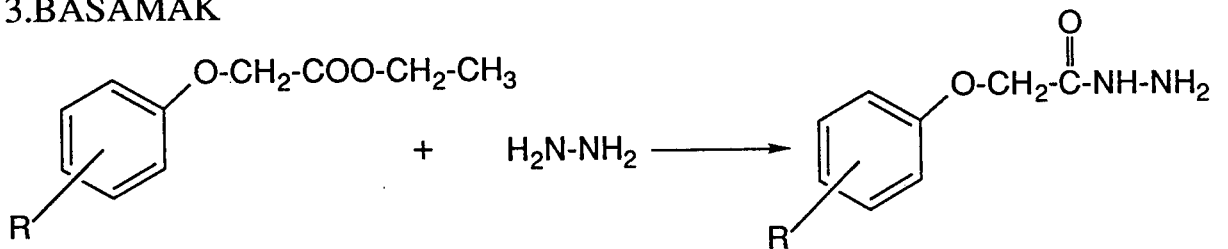
1.BASAMAK



2.BASAMAK

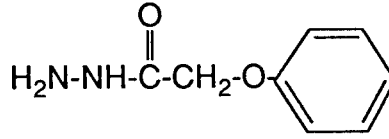


3.BASAMAK



Bu yöntemle aşağıdaki maddeler sentez edilmiştir;

1 -



Fenoksiasetohidrazid

1. Basamak:

0,1 mol (9,4 g.)

Fenol

0,2 mol (8 g.)

Sodyum hidroksid

0,1 mol (9,45 g.)

Kloroasetik asid

2. Basamak:

0,08 mol (9,4 g.)

Fenoksiasetik asid

100 ml

Etanol

2 ml

Derişik sülfürik asid

3. Basamak:

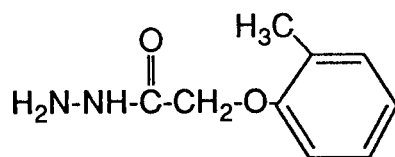
0,05 mol (9,5 g.)

Etil fenoksiasetat

0,1 mol (5 g. = 4,85 ml)

Hidrazin hidrat

2-



2-Metilfenoksiasetohidrazid

1. Basamak:

0,1 mol (10,8 g.)

o-Krezol

0,2 mol (8 g.)

Sodyum hidroksid

0,1 mol (9,45 g.)

Kloroasetik asid

2. Basamak:

0,08 mol (13,28 g.)

2-Metilfenoksi asetik asid

100 ml

Etanol

2 ml

Derişik sülfürik asid

3. Basamak:

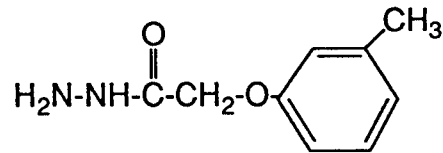
0,05 mol (9,7 g.)

Etil 2-metilfenoksiasetat

0,1 mol (5 g. = 4,85 ml)

Hidrazin hidrat

3-



3-Metilfenoksiasetohidrazid

1. Basamak:

0,1 mol (10,8 g.)

m-Krezol

0,2 mol (8 g.)

Sodyum hidroksid

0,1 mol (9,45 g.)

Kloroasetik asid

2. Basamak:

0,08 mol (13,28 g.)

3-Metilfenoksiasetik asid

100 ml

Etanol

2 ml

Derişik sülfürik asid

3. Basamak:

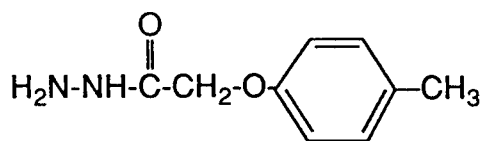
0,05 mol (9,7 g.)

Etil 3-metilfenoksiasetat

0,1 mol (5 g. = 4,85 ml)

Hidrazin hidrat

4-



4-Metilfenoksiasetohidrazid

1. Basamak:

0,1 mol (10,8 g.)

p-Krezol

0,2 mol (8 g.)

Sodyum hidroksid

0,1 mol (9,45 g.)

Kloroasetik asid

2. Basamak:

0,08 mol (13,28 g.)

4-Metilfenoksiasetik asid

100 ml

Etanol

2 ml

Derişik sülfürik asid

3. Basamak:

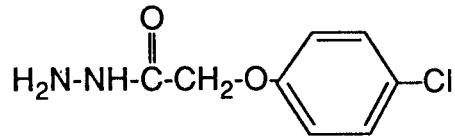
0,05 mol (9,7 g.)

Etil 4-metilfenoksiasetat

0,1 mol (5 g. = 4,85 ml)

Hidrazin hidrat

5-



4-Klorofenoksiasetohidrazid

1. Basamak:

0,1 mol (12,85 g.)

4-Klorofenol

0,2 mol (8 g.)

Sodyum hidroksid

0,1 mol (9,45 g.)

Kloroasetik asid

2. Basamak:

0,08 mol (14,92g.)

4-Klorofenoksiasetik asid

100 ml

Etanol

2 ml

Derişik sülfürik asid

3. Basamak:

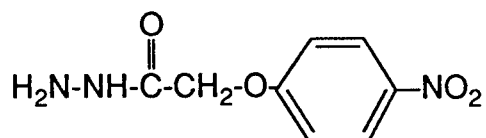
0,05 mol (11,23 g.)

Etil 4-klorofenoksiasetat

0,1 mol (5 g. = 4,85 ml)

Hidrazin hidrat

6-



4-Nitrofenoksiasetohidrazid

1. Basamak:

0,1 mol (13,9 g.)

4-Nitrofenol

0,2 mol (8 g.)

Sodyum hidroksid

0,1 mol (9,45 g.)

Kloroasetik asid

2. Basamak:

0,08 mol (15,76 g.)

4-Nitrofenoksiasetik asid

100 ml

Etanol

2 ml

Derişik sülfürik asid

3. Basamak:

0,05 mol (11,3 g.)

Etil 4-nitrofenoksiasetat

0,1 mol (5 g. = 4,85 ml)

Hidrazin hidrat

b) 2-Fenoksipropiyohidrazid türevlerinin sentezi**1.BASAMAK:**

2 mol NaOH 'in sudaki çözeltisi üzerine 1 mol fenol (fenol, p-krezol, 2-nitrofenol, 3-nitrofenol, 4-nitrofenol, 2-klorofenol, 3-klorofenol, 4-klorofenol) ilave edilerek çözünmesi sağlandı. 1 mol 2-bromopropiyonik asidin sudaki çözeltisi önceki çözeltiliye damla damla ilave edildi ve bu karışım geri çeviren soğutucu altında 3 saat ısıtıldı. Reaksiyon sonucunda oluşan 2-fenoksipropiyonik asidin sodyum tuzu, asit çözeltisi eklenerek 2-fenoksipropiyonik asit halinde çöktürüldü. Çökelti süzülerek alındı ve kurutuldu.

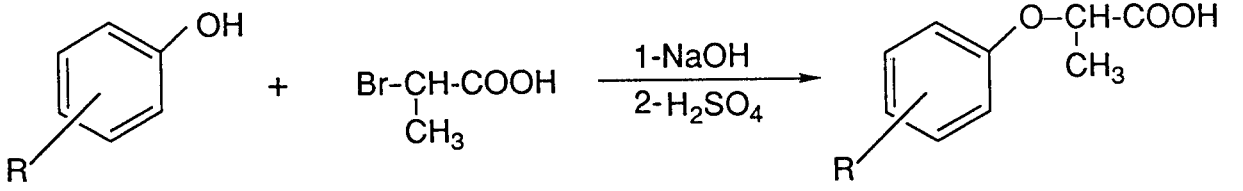
2.BASAMAK:

Elde edilen asit etanolde çözüldü. Üzerine derişik H_2SO_4 eklenip geri çeviren soğutucu altında 10 saat ısıtılarak etil 2-fenoksipropiyonat elde edildi. Oluşan ester suya döküldü, Su-ester karışımı ayırma hunisinde ayrıldı. Ester tabakası eterle ekstre edildi. Eterli ekstre sodyum bikarbonat çözeltisi ve su ile yıkanarak taşıyabileceği asitlerden temizlendi. Daha sonra eter rotavaporda uçurularak saf etil 2-fenoksipropiyonat elde edildi.

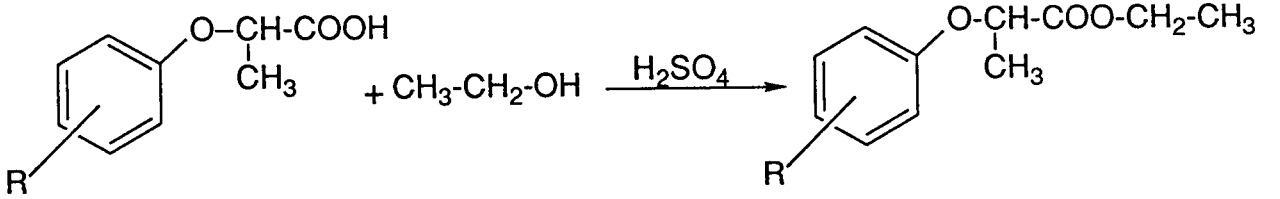
3.BASAMAK:

Esterin 1 molüne karşılık 2 mol hidrazin hidrat eklenip 1 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Soğutulurak 2-fenoksipropiyohidrazid kristaller halinde çöktürüldü. Çöken madde alkol ile yıkanarak temizlendi.

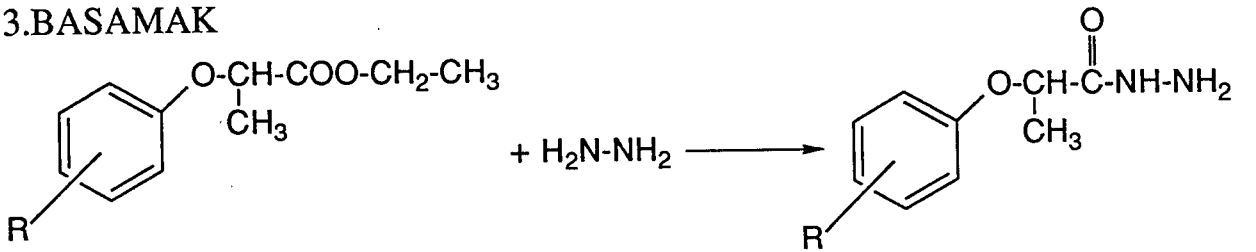
1.BASAMAK



2.BASAMAK

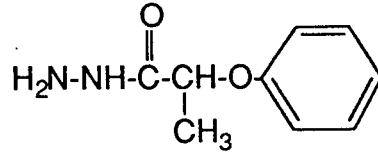


3.BASAMAK



Bu yöntemle aşağıdaki maddeler sentez edilmiştir;

7-



2-fenoksipropiyohidrazid

1. Basamak:

0,1 mol (9,4 g.)	Fenol
0,2 mol (8 g.)	Sodyum hidroksid
0,1 mol (15,3 g.)	2-Bromopropiyonik asid

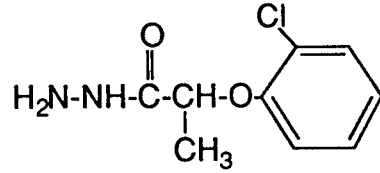
2. Basamak:

0,08 mol (13,28 g.)	2-Fenoksipropiyonik asid
100 ml	Etanol
2 ml	Derişik sülfürik asid

3. Basamak:

0,05 mol (9,7 g.)	Etil 2-fenoksipropiyonat
0,1 mol (5 g. = 4,85 ml)	Hidrazin hidrat

8-



2-(2-klorofenoksi)propiyohidrazid

1. Basamak:

0,1 mol (12,85 g.)	2-Klorofenol
0,2 mol (8 g.)	Sodyum hidroksid
0,1 mol (15,3 g.)	2-Bromopropiyonik asid

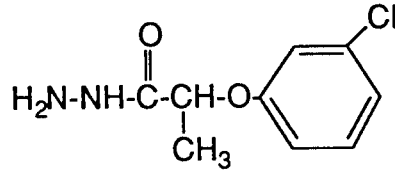
2. Basamak:

0,08 mol (16,04 g.)	2-(2-klorofenoksi)propiyonik asid
100 ml	Etanol
2 ml	Derişik sülfürik asid

3. Basamak:

0,05 mol (11,43 g.)	Etil 2-(2-klorofenoksi)propiyonat
0,1 mol (5 g. = 4,85 ml)	Hidrazin hidrat

9 -



2-(3-klorofenoksi)propiyohidrazid

1. Basamak:

0,1 mol (12,85 g.)	3-Klorofenol
0,2 mol (8 g.)	Sodyum hidroksid
0,1 mol (15,3 g.)	2-Bromopropiyonik asid

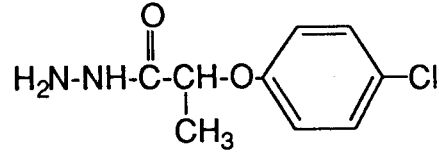
2. Basamak:

0,08 mol (16,04 g.)	2-(3-Klorofenoksi) propiyonik asid
100 ml	Etanol
2 ml	Derişik sülfirik asid

3. Basamak:

0,05 mol (11,43 g.)	Etil 2-(3-klorofenoksi) propiyonat
0,1 mol (5 g. = 4,85 ml)	Hidrazin hidrat

10-



2-(4-klorofenoksi)propiyohidrazid

1. Basamak:

0,1 mol	(12,85 g.)	4-Klorofenol
0,2 mol	(8 g.)	Sodyum hidroksid
0,1 mol	(15,3 g.)	2-Bromopropiyonik asid

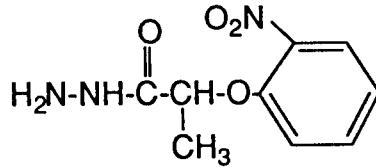
2. Basamak:

0,08 mol	(16,04 g.)	2-(4-Klorofenoksi)propiyonik asid
100 ml		Etanol
2 ml		Derişik sülfürik asid

3. Basamak:

0,05 mol	(11,43 g.)	Etil 2-(4-klorofenoksi) propiyonat
0,1 mol	(5 g. = 4,85 ml)	Hidrazin hidrat

11-



2-(2-nitrofenoksi)propiyohidrazid

1. Basamak:

0,1 mol (13,9 g.)	2-Nitrofenol
0,2 mol (8 g.)	Sodyum hidroksid
0,1 mol (15,3 g.)	2-Bromopropiyonik asid

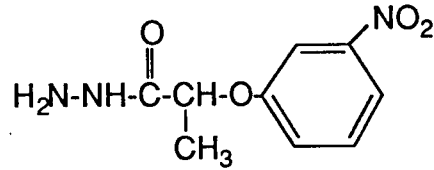
2. Basamak:

0,08 mol (16,88 g.)	2-(2-Nitrofenoksi)propiyonik asid
100 ml	Etanol
2 ml	Derişik sülfürik asid

3. Basamak:

0,05 mol (11,95 g.)	Etil 2-(2-nitrofenoksi)propiyonat
0,1 mol (5 g. = 4,85 ml)	Hidrazin hidrat

12-



2-(3-nitrofenoksi)propiyohidrazid

1. Basamak:

0,1 mol (13,9 g.)	3-Nitrofenol
0,2 mol (8 g.)	Sodyum hidroksid
0,1 mol (15,3 g.)	2-Bromopropiyonik asid

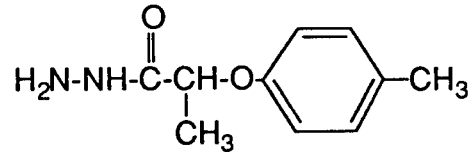
2. Basamak:

0,08 mol (16,88 g.)	2-(3-Nitrofenoksi)propiyonik asid
100 ml	Etanol
2 ml	Derişik sülfirik asid

3. Basamak:

0,05 mol (11,95 g.)	Etil 2-(3-nitrofenoksi) propiyonat
0,1 mol (5 g. = 4,85 ml)	Hidrazin hidrat

14-



2-(4-metilfenoksi)propiyohidrazid

1. Basamak:

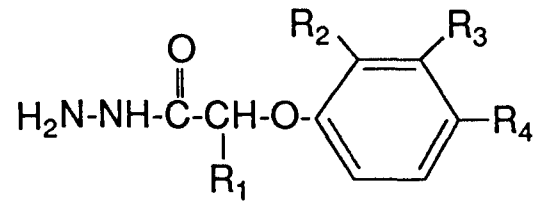
0,1 mol (10,8 g.)	p-Krezol
0,2 mol (8 g.)	Sodyum hidroksid
0,1 mol (15,3 g.)	2-Bromopropiyonik asid

2. Basamak:

0,08 mol (14,4 g.)	2-(4-Metilfenoksi)propiyonik asid
100 ml	Etanol
2 ml	Derişik sülfürik asid

3. Basamak:

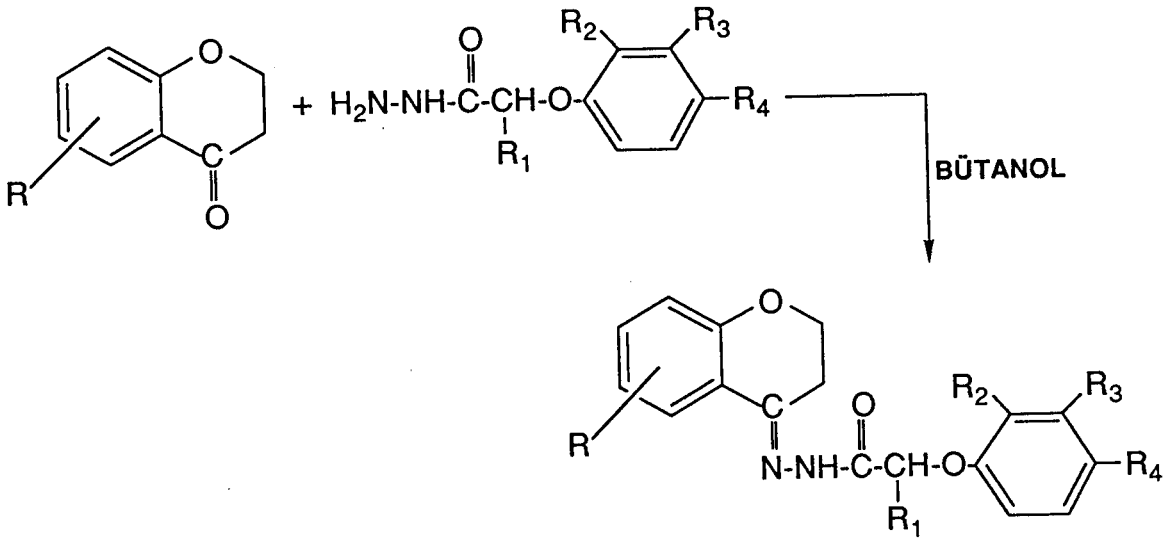
0,05 mol (10,4 g.)	Etil 2-(4-metilfenoksi) propiyonat
0,1 mol (5 g. = 4,85 ml)	Hidrazin hidrat



Bileşik No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	E. D. (°C)
1	H	H	H	H	111
2	H	CH ₃	H	H	121
3	H	H	CH ₃	H	110
4	H	H	H	CH ₃	136
5	H	H	H	Cl	159
6	H	H	H	NO ₂	175
7	CH ₃	H	H	H	94
8	CH ₃	Cl	H	H	100
9	CH ₃	H	Cl	H	102
10	CH ₃	H	H	Cl	136
11	CH ₃	NO ₂	H	H	128
12	CH ₃	H	NO ₂	H	138
13	CH ₃	H	H	NO ₂	160
14	CH ₃	H	H	CH ₃	76

3.2.3. N-(4-Kromaniliden) ariloksiasetohidrazid türevlerinin sentezleri

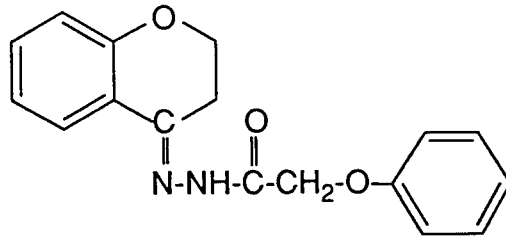
1 mol Kroman-4-on ile 1 mol fenoksiasetohidrazid veya 2-fenoksipropiyohidrazid türevi n-bütanol içinde geri çeviren soğutucu altında 5 saat ısıtıldı. Soğutularak sonuç maddesi çöktürüldü. Çöken madde uygun solvanda kristallendirildi.



Bu yöntemle şu sonuç maddeleri elde edilmiştir.

a) N-(4-Kromaniliden) fenoksiasetohidrazid türevleri

1-



N-(4-Kromaniliden) fenoksiasetohidrazid

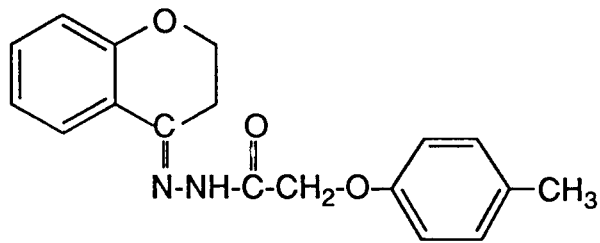
0,005 mol	(0,740 g.)	Kroman-4-on
0,005 mol	(0,830 g.)	Fenoksiasetohidrazid
20 ml		n-Bütanol

E.D. : 155°C

Verim : % 75

Kristallendirme solvanı : Etanol

4-



N-(4-Kromaniliden) 4-metilfenoksiasetohidrazid

0,005 mol (0,740 g.)

Kroman-4-on

0,005 mol (0,9 g.)

4-Metilfenoksiasetohidrazid

20 ml

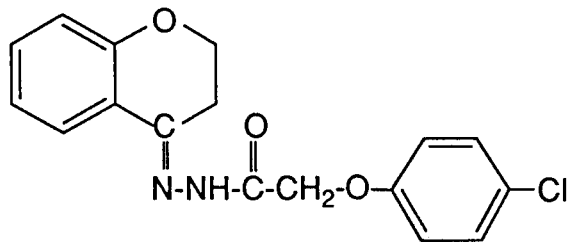
n-Bütanol

E.D. : 145°C

Verim : % 70

Kristallendirme solvanı : Etanol

5-



N-(4-Kromaniliden) 4-klorofenoksiasetohidrazid

0,005 mol (0,740 g.)

Kroman-4-on

0,005 mol (1 g.)

4-Klorofenoksiasetohidrazid

20 ml

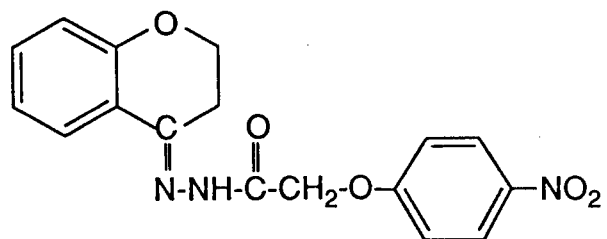
n-Bütanol

E.D. : 185°C

Verim : % 79

Kristallendirme solvanı : Etanol

6-



N-(4-Kromaniliden) 4-nitrofenoksiasetohidrazid

0,005 mol (0,740 g.)

Kroman-4-on

0,005 mol (1,055 g.)

4-Nitrofenoksiasetohidrazid

20 ml

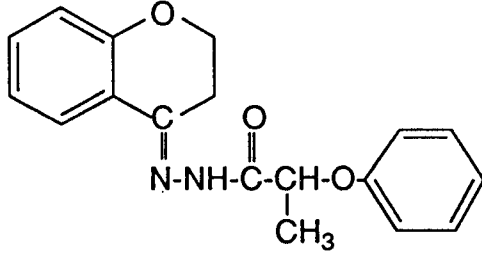
n-Bütanol

E.D. : 173°C

Verim : % 59

Kristallendirme solvanı : Etanol

b) N-(4-Kromaniliden) 2-fenoksipropiyohidrazid türevleri
7-



N-(4-Kromaniliden) 2-fenoksipropiyohidrazid

0,005 mol (0,740 g.)

Kroman-4-on

0,005 mol (0,9 g.)

2-Fenoksipropiyohidrazid

20 ml

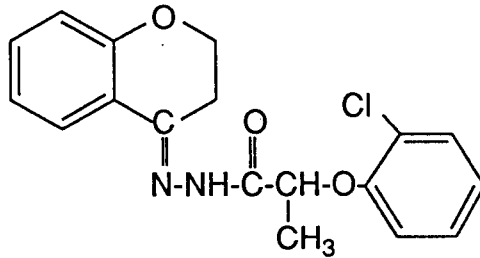
n-Bütanol

E.D. : 191°C

Verim : % 75

Kristallendirme solvanı : Etanol

8-



N-(4-Kromaniliden) 2-(2-klorofenoksi)propiyohidrazid

0,005 mol (0,740 g.)

Kroman-4-on

0,005 mol (1,07 g.)

2-(2-Klorofenoksi)propiyohidrazid

20 ml

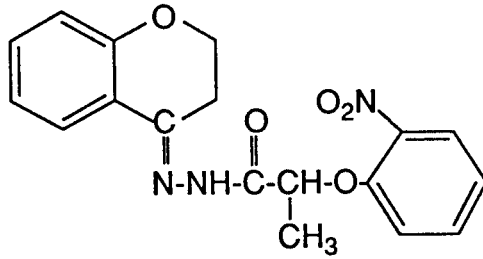
n-Bütanol

E.D. : 206°C

Verim : % 67

Kristallendirme solvanı : Etanol

11-



N-(4-Kromaniliden) 2-(2-nitrofenoksi)propiyohidrazid

0,005 mol (0,740 g.)

Kroman-4-on

0,005 mol (1,125 g.)

2-(2-Nitrofenoksi) propiyohidrazid

20 ml

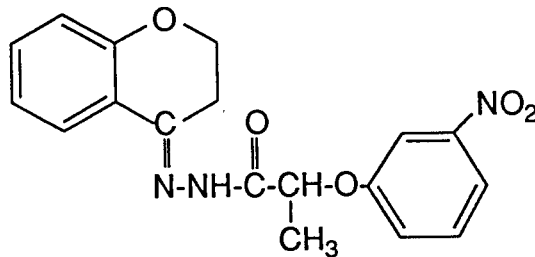
n-Bütanol

E.D. : 175°C

Verim : % 75

Kristallendirme solvanı : Etanol

12-



N-(4-Kromaniliden) 2-(3-nitrofenoksi)propiyohidrazid

0,005 mol (0,740 g.)

Kroman-4-on

0,005 mol (1,125 g.)

2-(3-Nitrofenoksi)propiyohidrazid

20 ml

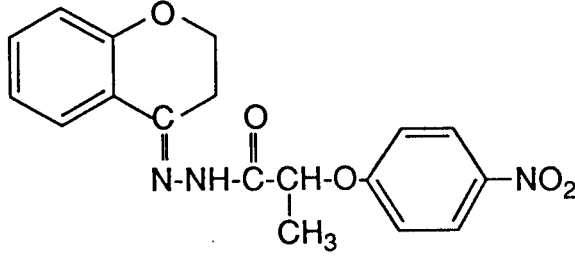
n-Bütanol

E.D. : 184°C

Verim : % 58

Kristallendirme solvanı : Etanol

13-



N-(4-Kromaniliden) 2-(4-nitrofenoksi)propiyohidrazid

0,005 mol (0,740 g.)

Kroman-4-on

0,005 mol (1,125 g.)

2-(4-Nitrofenoksi)propiyohidrazid

20 ml

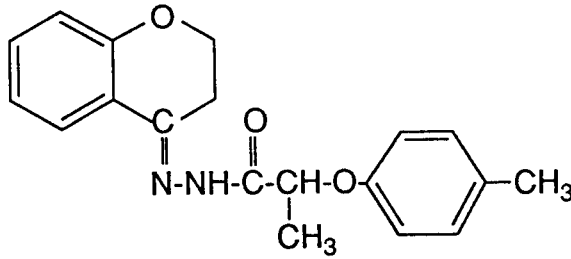
n-Bütanol

E.D. : 182°C

Verim : % 61

Kristallendirme solvanı : Etanol

14-



N-(4-Kromaniliden) 2-(4-metilfenoksi)propiyohidrazid

0,005 mol (0,740 g.)

Kroman-4-on

0,005 mol (1,125 g.)

2-(4-Metilfenoksi)propiyohidrazid

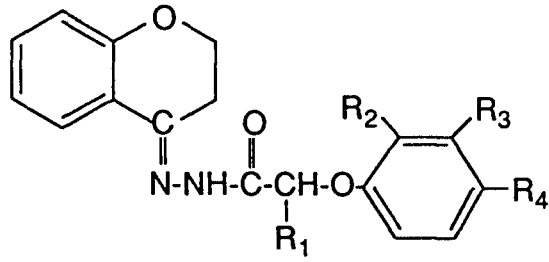
20 ml

n-Bütanol

E.D. : 142°C

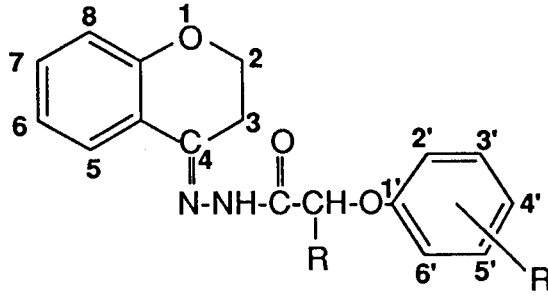
Verim : % 60

Kristallendirme solvanı : Etanol



Bileşik No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	E.D.(°C)	% Verim	Kristallendirme Solvanı
1	H	H	H	H	155	75	Etanol
2	H	CH ₃	H	H	118	68	n-Bütanol
3	H	H	CH ₃	H	141	65	Etanol
4	H	H	H	CH ₃	145	70	Etanol
5	H	H	H	Cl	185	79	Etanol
6	H	H	H	NO ₂	173	59	Etanol
7	CH ₃	H	H	H	191	75	Etanol
8	CH ₃	Cl	H	H	206	67	Etanol
9	CH ₃	H	Cl	H	197	62	n-Bütanol
10	CH ₃	H	H	Cl	171	64	Etanol
11	CH ₃	NO ₂	H	H	175	75	Etanol
12	CH ₃	H	NO ₂	H	184	58	Etanol
13	CH ₃	H	H	NO ₂	182	61	Etanol
14	CH ₃	H	H	CH ₃	142	60	Etanol

4. SPEKTROSKOPİK ANALİZ SONUÇLARI



N-(4-Kromaniliden) fenoksiasetohidrazid türevlerinin genel formülü

1. Bileşik;

N-[4-Kromaniliden] fenoksiasetohidrazid

IR (KBr) Spektrum verileri (cm^{-1}): 3461 ve 3260 (NH gerilme bandları), 3089 (Aromatik C-H gerilme bandı), 1686 (C=O gerilme bandı), 1626-1599 (Aromatik C=C gerilme bandları), 1250-1000 (-C-O-Fenil gerilme bandları)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) (DMSO) δ (ppm): 10,89 (1 H, singlet, N-H protonu), 7,99-7,91 (1 H, dublet, $J=7,36$ Hz Kroman-4-on C_5 protonu), 7,38-6,85 (8 H, multiplet, aromatik protonlar), 5,16 ve 4,72 (2 H, çift singlet, CO- CH_2), 4,31-4,17 (2 H, triplet, Kroman-4-on C_2 protonları), 2,90-2,77 (2H, triplet, Kroman-4-on C_3 protonları)

2. Bileşik;

N-[4-Kromaniliden] 2-metilfenoksiasetohidrazid

IR (KBr) Spektrum verileri (cm^{-1}): 3440 ve 3172 (NH gerilme bandları), 3030 (Aromatik C-H gerilme bandı), 1690 (C=O gerilme bandı), 1620-1575 (Aromatik C=C gerilme bandları), 1250-1000 (-C-O-Fenil gerilme bandları)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) (DMSO) δ (ppm): 10,85 ve 10,57 (1 H, singlet, N-H protonu), 7,96-7,89 (1 H, dublet, $J=7,61$ Hz Kroman-4-on C_5 protonu), 7,35-6,75 (7 H, multiplet, aromatik protonlar), 5,10 ve 4,65 (2 H, çift singlet, CO- CH_2), 4,31-4,17 (2 H, triplet, Kroman-4-on C_2 protonları), 2,87-2,74 (2 H, triplet, Kroman-4-on C_3 protonları), 2,22 (3 H, singlet, fenil- CH_3)

3. Bileşik;

N-[4-Kromaniliden] 3-metilfenoksiasetohidrazid

IR (KBr) Spektrum verileri (cm^{-1}): 3445 ve 3175 (NH gerilme bandları), 3025 (Aromatik C-H gerilme bandı), 1690 (C=O gerilme bandı), 1622-1580 (Aromatik C=C gerilme bandları), 1250-1000 (-C-O-Fenil gerilme bandları)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) (DMSO) δ (ppm): 10,85 (1 H, singlet, N-H protonu), 7,99-7,92 (1 H, dublet, $J=6,49$ Hz Kroman-4-on C_5 protonu), 7,29-6,76 (7 H, multiplet, aromatik protonlar), 5,14 ve 4,71 (2 H, çift singlet, CO- CH_2), 4,31-4,17 (2 H, triplet, Kroman-4-on C_2 protonları), 2,90-2,76 (2 H, triplet, Kroman-4-on C_3 protonları), 2,26 (3 H, singlet, fenil- CH_3)

4.Bileşik;

N-[4-Kromaniliden] 4-metilfenoksiasetohidrazid

IR (KBr) Spektrum verileri (cm^{-1}): 3442 ve 3179 (NH gerilme bandları), 3027 (Aromatik C-H gerilme bandı), 1691 (C=O gerilme bandı), 1627-1578 (Aromatik C=C gerilme bandları), 1250-1000 (-C-O-Fenil gerilme bandları)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) (DMSO) δ (ppm): 10,88 ve 10,59 (1 H, çift singlet, N-H protonu), 7,99-7,90 (1 H, dublet, $J=8,02$ Hz Kroman-4-on C_5 protonu), 7,39-6,75 (7 H, multiplet, aromatik protonlar), 5,12 ve 4,67 (2 H, çift singlet, CO- CH_2), 4,31-4,17 (2 H, triplet, Kroman-4-on C_2 protonları), 2,90-2,76 (2 H, triplet, Kroman-4-on C_3 protonları), 2,22 (3 H, singlet, fenil- CH_3)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) (CDCl_3) δ (ppm): 10,06 ve 9,35 (1H, çift singlet, N-H protonları), 8,24 ve 7,96 (1H, çift duble dublet, $J=7,98$ Hz ($J=1,53$ Hz, $J=1,52$ Hz) ve $J=7,94$ Hz ($J=1,48$ Hz , $J=1,5$ Hz) Kroman-4-on C_5 protonu), 7,35-6,87 (7H, multiplet, aromatik protonlar), 5,22 ve 4,71 (2H, çift singlet, COCH_2 protonları), 4,35-4,30 ve 4,17-4,12 (2H, çift triplet, Kroman-4-on C_2 protonları), 2,87-2,75 ve 2,73-2,63 (2H, çift triplet, Kroman-4-on C_3 protonları), 2,28 (3H, singlet, CH_3 protonları)

5. Bileşik;

N-[Kromaniliden] 4-klorofenoksiasetohidrazid

IR (KBr) Spektrum verileri (cm^{-1}): 3415 ve 3177 (NH gerilme bandları), 3071 (Aromatik C-H gerilme bandı), 1691 (C=O gerilme bandı), 1620-1595 (Aromatik C=C gerilme bandları), 1250-1000 (-C-O-Fenil gerilme bandları)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) (DMSO) δ (ppm): 11,00 ve 10,73 (1 H, çift singlet, N-H protonu), 8,08-7,99 (1 H, dublet, $J=7,81$ Hz Kroman-4-on C_5 protonu), 7,44-6,93 (7 H, multipllet, aromatik protonlar), 5,27 ve 4,82 (2 H, çift singlet, CO- CH_2), 4,38-4,25 (2 H, triplet, Kroman-4-on C_2 protonları), 2,99-2,85 (2 H, triplet, Kroman-4-on C_3 protonları)

6. Bileşik;

N-[4-Kromaniliden], 4-nitrofenoksiasetohidrazid

IR (KBr) Spektrum verileri (cm^{-1}): 3412 ve 3190 (NH gerilme bandları), 3050 (Aromatik C-H gerilme bandı), 1695 (C=O gerilme bandı) 1610-1570 (Aromatik C=C gerilme bandları), 1250-1000 (-C-O-Fenil gerilme bandları)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) (DMSO) δ (ppm): 11,05 ve 10,83 (1 H, çift singlet, N-H protonu), 8,27-8,18 (2 H, dublet, $J=9,13$ Hz Fenil 3' ve 5' protonları), 8,05-7,90 (2 H, dublet, $J=7,23$ Hz Kroman-4-on C_5 protonları), 7,53-6,94 (4H, multipllet, aromatik protonlar) 5,17 ve 4,78 (2 H, çift singlet, CO- CH_2), 4,32 ve 4,19 (2 H, triplet, Kroman-4-on C_2 protonları), 2,92-2,78 (2 H, triplet, Kroman-4-on C_3 protonları)

7.Bileşik;***N-[4-Kromaniliden] 2-fenoksipropiyohidrazid***

IR (KBr) Spektrum verileri (cm⁻¹): 3437 ve 3215 (NH gerilme bandları), 3034 (Aromatik C-H gerilme bandı), 1696 (C=O gerilme bandı), 1665 (Alifatik Schiff bazı C=N gerilme bandı), 1614-1587 (Aromatik C=C gerilme bandları), 1250-1000 (-C-O-Fenil gerilme bandları)

¹H-NMR (90 MHz) (DMSO) δ (ppm): 10,84 ve 10,63 (1 H, çift singlet, N-H protonu), 7,95-7,86 (1 H, dublet, J=7,70 Hz Kroman-4-on C₅ protonu), 7,28-6,86 (8 H, multipllet, aromatik protonlar), 5,73-5,66 ve 5,06-4,99 (1 H, çift kuartet, CO-CH), 4,31-4,18 (2 H, triplet, Kroman-4-on C₂ protonları), 2,86 (2 H, multipllet, Kroman-4-on C₃ protonları), 1,55-1,50 (3 H, multipllet, -C-CH₃ protonları)

8.Bileşik;***N-[4-Kromaniliden] 2-(2-klorofenoksi)propiyohidrazid***

IR (KBr) Spektrum verileri (cm⁻¹): 3442 ve 3207 (NH gerilme bandları), 3032 (Aromatik C-H gerilme bandı), 1696 (C=O gerilme bandı) 1664 (Alifatik Schiff bazı C=N gerilme bandı), 1633-1598 (Aromatik C=C gerilme bandları), 1250-1000 (-C-O-Fenil gerilme bandları)

¹H-NMR (90 MHz) (DMSO) δ (ppm): 10,91 ve 10,64 (1 H, çift singlet, N-H protonu), 7,91-7,84 (1 H, multipllet, Kroman-4-on C₅ protonu), 7,47-6,85 (7 H, multipllet, aromatik protonlar), 5,79-5,71 ve 5,13-5,06 (1 H, çift kuartet, CO-CH), 4,32-4,19 (2 H, triplet, Kroman-4-on C₂ protonları), 2,93-2,79 (2 H, triplet, Kroman-4-on C₃ protonları), 1,64-1,52 (3 H, multipllet, -C-CH₃ protonları)

9. Bileşik;***N-[4-Kromaniliden] 2-(3-klorofenoksi)propiyohidrazid***

IR (KBr) Spektrum verileri (cm⁻¹): 3434 ve 3154 (NH gerilme bandları), 2980 (Aromatik C-H gerilme bandı), 1688 (C=O gerilme bandı), 1665 (Alifatik Schiff bazı C=N gerilme bandı), 1614-1571 (Aromatik C=C gerilme bandları), 1250-1000 (-C-O-Fenil gerilme bandları)

¹H-NMR (90 MHz) (DMSO) δ (ppm): 10,80 (1 H, singlet, N-H protonu), 7,95-7,86 (1 H, dublet, J=8 Hz Kroman-4-on C₅ protonu), 7,38-6,77 (7 H, multiplet, aromatik protonlar), 5,77-5,70 ve 5,11-5,04 (1 H, çift kuartet, CO-CH), 4,32-4,18 (2 H, triplet, Kroman-4-on C₂ protonları), 2,86 (2 H, multiplet, Kroman-4-on C₃ protonları), 1,58-1,51 (3 H, multiplet, -C-CH₃ protonları)

10. Bileşik;***N-[4-Kromaniliden] 2-(4-klorofenoksi)propiyohidrazid***

IR (KBr) Spektrum verileri (cm⁻¹): 3445 ve 3322 (NH gerilme bandları), 3071 (Aromatik C-H gerilme bandı), 1674 (C=O gerilme bandı), 1618-1592 (Aromatik C=C gerilme bandları), 1250-1000 (-C-O-Fenil gerilme bandları)

¹H-NMR (90 MHz) (DMSO) δ (ppm): 11,05 ve 10,84 (1 H, çift singlet, N-H protonu), 8,14-8,03 (1 H, dublet, J=7,91 Hz Kroman-4-on C₅ protonu), 7,62-6,97 (7 H, multiplet, aromatik protonlar), 5,89-5,82 ve 5,26-5,19 (1 H, çift kuartet, CO-CH), 4,57-4,36 (2 H, triplet, Kroman-4-on C₂ protonları), 3,25-3,03 (2 H, multiplet, Kroman-4-on C₃ protonları), 1,75-1,51 (3 H, multiplet, -C-CH₃ protonları)

11.Bileşik;***N-[4-Kromaniliden] 2-(2-nitrofenoksi)propiyohidrazid***

IR (KBr) Spektrum verileri (cm⁻¹): 3453 ve 3266 (NH gerilme bandları), 3027 (Aromatik C-H gerilme bandı), 1690 (C=O gerilme bandı), 1665 (Alifatik Schiff bazı C=N gerilme bandı), 1613-1577 (Aromatik C=C gerilme bandları), 1250-1000 (-C-O-Fenil gerilme bandları)

¹H-NMR (90 MHz) (DMSO) δ (ppm): 11,03 ve 10,70 (1 H, çift singlet, N-H protonu), 7,95 (1 H, multiplet, Kroman-4-on C₅ protonu), 7,69-6,93 (7 H, multiplet, aromatik protonlar), 6,01-5,96 ve 5,39-5,31 (1 H, çift kuartet, CO-CH), 4,34 (2 H, multiplet, Kroman-4-on C₂ protonları), 2,99-2,86 (2 H, triplet, Kroman-4-on C₃ protonları), 1,70-1,62 (3 H, doublet, -C-CH₃ protonları)

12.Bileşik;***N-[4-Kromaniliden] 2-(3-nitrofenoksi)propiyohidrazid***

IR (KBr) Spektrum verileri (cm⁻¹): 3460 ve 3326 (NH gerilme bandları), 3012 (Aromatik C-H gerilme bandı), 1697 (C=O gerilme bandı), 1670 (Alifatik Schiff bazı C=N gerilme bandı), 1617-1573 (Aromatik C=C gerilme bandları), 1250-1000 (-C-O-Fenil gerilme bandları)

¹H-NMR (90 MHz) (DMSO) δ (ppm): 10,99 (1 H, singlet, N-H protonu), 8,05-6,83 (8 H, multiplet, aromatik protonlar), 5,97-5,90 ve 5,33-5,27 (1 H, çift kuartet, CO-CH), 4,40-4,27 (2 H, triplet, Kroman-4-on C₂ protonları), 3,00-2,95 (2 H, triplet, Kroman-4-on C₃ protonları), 1,72-1,65 (3 H, multiplet, -C-CH₃ protonları)

13.Bileşik;***N-[4-Kromaniliden] 2-(4-nitrofenoksi)propiyohidrazid***

IR (KBr) Spektrum verileri (cm⁻¹): 3434 ve 3192 (NH gerilme bandları), 3047 (Aromatik C-H gerilme bandı), 1692 (C=O gerilme bandı), 1609-1572 (Aromatik C=C gerilme bandları), 1250-1000 (-C-O-Fenil gerilme bandları)

¹H-NMR (90 MHz) (DMSO) δ (ppm): 11,07 ve 10,87 (1 H, çift singlet, N-H protonları), 8,32-8,22 (2H, dublet, J=9,13 Hz Fenil 3' ve 5' protonları), 8,04-7,96 (1 H, dublet, J=7,23 Hz Kroman-4-on C₅ protonu), 7,45-6,94 (5 H, multipllet, aromatik protonlar), 5,99-5,91 ve 5,34-5,27 (1 H, çift kuartet, CO-CH), 4,41-4,27 (2 H, triplet, Kroman-4-on C₂ protonları), 3,02-2,88 (2 H, triplet, Kroman-4-on C₃ protonları), 1,73-1,62 (3 H, multipllet, -C-CH₃ protonları)

MASS (EI) m/z: 355 , 189 , 166 , 146 , 139 , 120 , 109 , 92

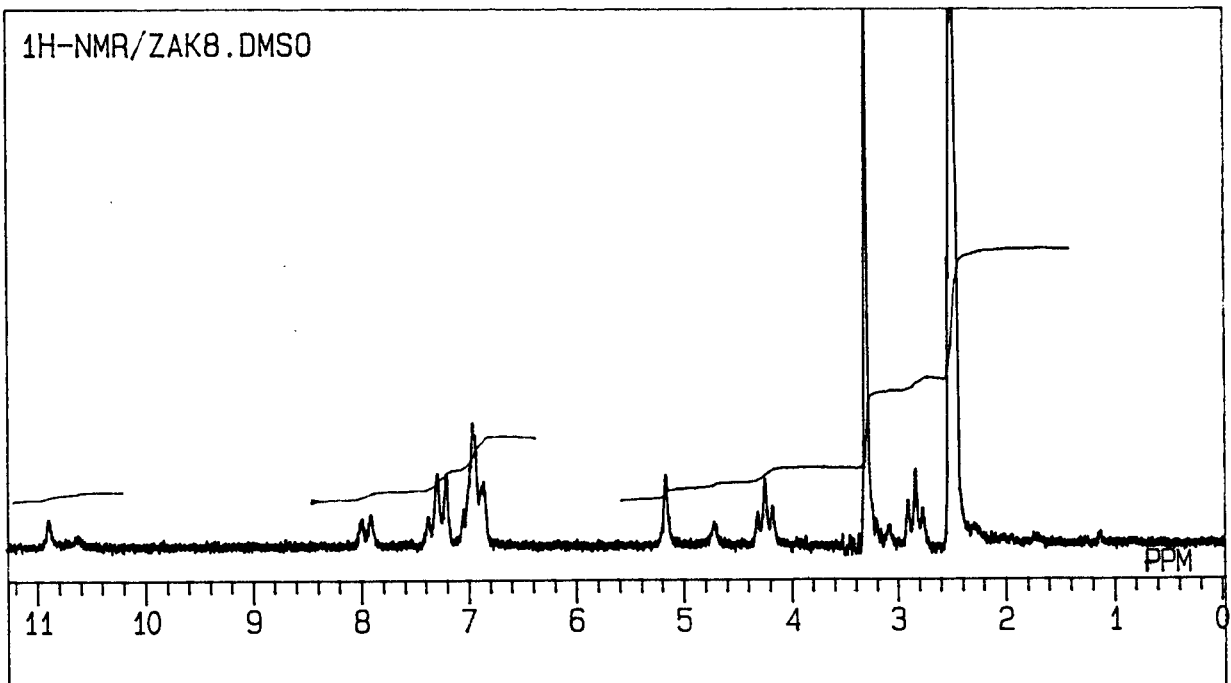
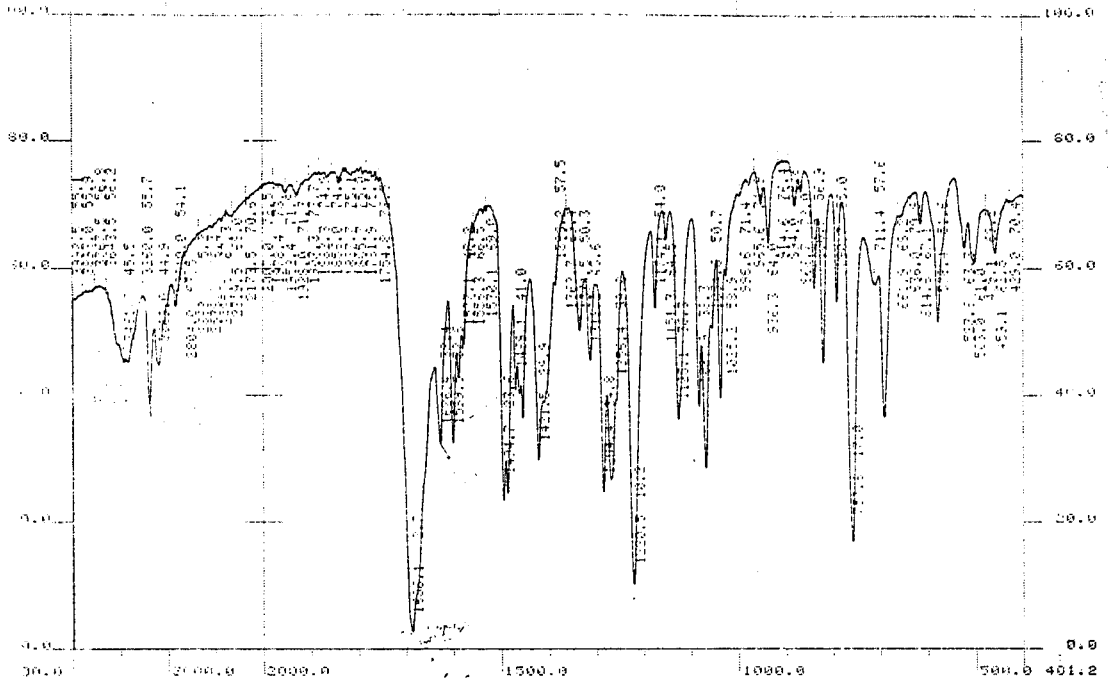
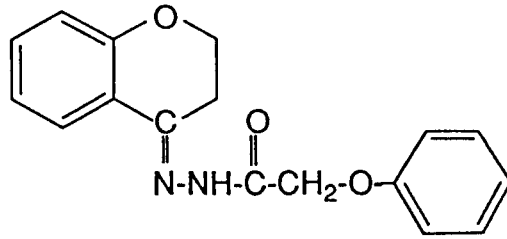
14.Bileşik;***N-[4-Kromaniliden] 2-(4-metilfenoksi)propiyohidrazid***

IR (KBr) Spektrum verileri (cm⁻¹): 3427 ve 3272 (NH gerilme bandları), 3092 (Aromatik C-H gerilme bandı), 1677 (C=O gerilme bandı), 1631-1583 (Aromatik C=C gerilme bandları), 1250-1000 (-C-O-Fenil gerilme bandları)

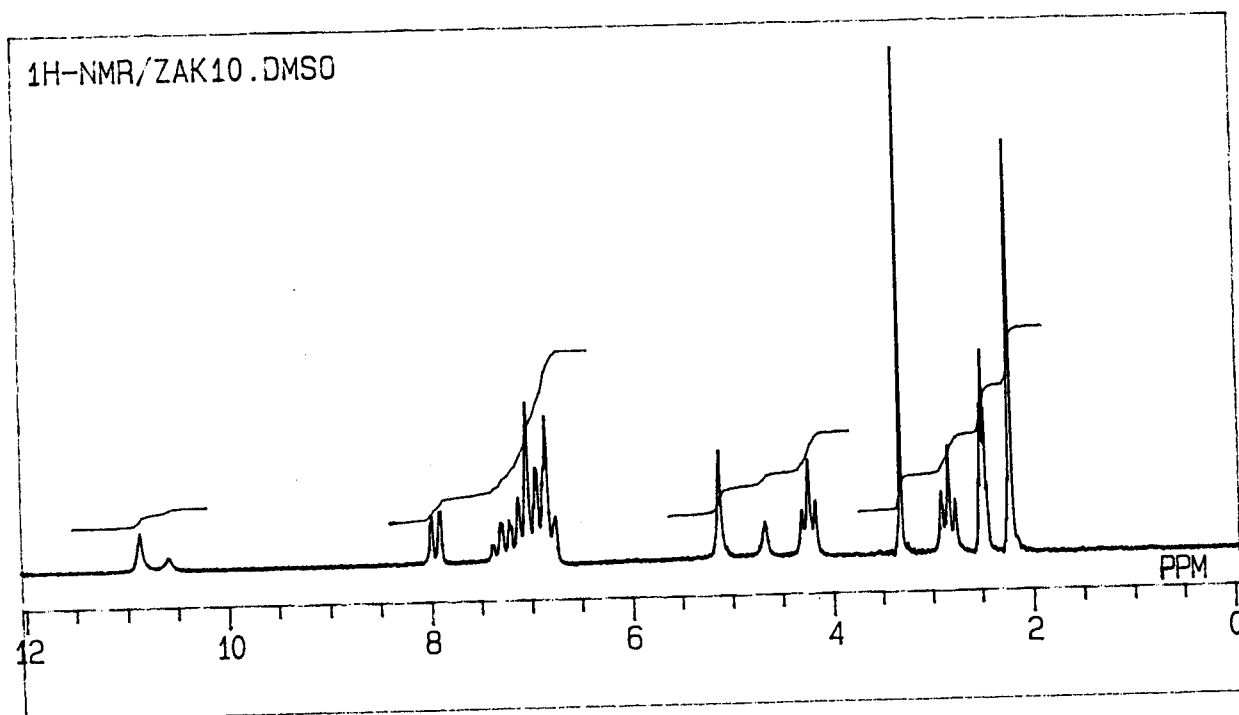
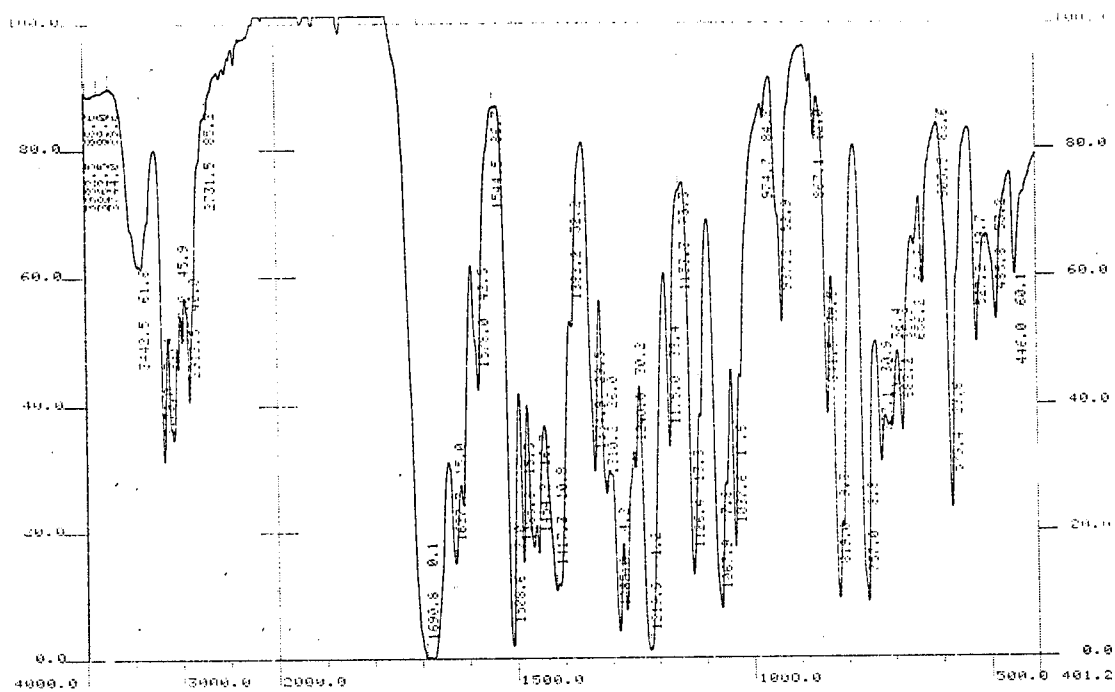
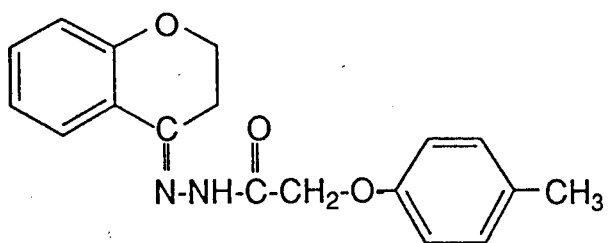
¹H-NMR (90 MHz) (DMSO) δ (ppm): 10,82 ve 10,59 (1 H, çift singlet, N-H protonu), 7,95-7,86 (1 H, dublet, J=8 Hz Kroman-4-on C₅ protonu), 7,38-6,67 (7 H, multipler, aromatik protonlar), 5,68-5,61 ve 5,00-4,93 (1 H, çift kuartet, CO-CH), 4,31-4,17 (2 H, triplet, Kroman-4-on C₂ protonları), 2,86-2,80 (2 H, multipler, Kroman-4-on C₃ protonları), 2,19 (3H, singlet, fenil-CH₃ protonları)1,56-1,46 (3 H, multipler, -C-CH₃ protonları)

¹H-NMR (250 MHz) (CDCl₃) δ (ppm): 10 ve 9,26 (1H, çift singlet, N-H protonu), 8,19 ve 7,91 (1H, çift dublet J=8,00 Hz (J=1,57 Hz, J=1,58 Hz) ve J=7,95 Hz (J=1,51 Hz , J=1,57 Hz) Kroman-4-on C₅ protonu), 7,31-7,24 (1H, multipler, Kroman-4-on C₇ protonu) 7,13-7,09 (1H, dublet J=8,32, Kroman-4-on C₆ protonu), 7,02-6,83 (4H, multipler, aromatik protonlar), 6,79-6,75 (1H, dublet, J=8,56 Kroman-4-on C₈ protonu), 5,71-5,63 ve 4,88-4,80 (1H, çift kuartet COCH protonu), 4,29-4,21 ve 4,16-4,02 (2H, çift triplet, Kroman-4-on C₂ protonları), 2,76-2,47 (2H, multipler, Kroman-4-on C₃ protonları), 2,29 ve 2,11 (3H, çift singlet, fenil-CH₃ protonları), 1,73-1,64 (3H triplet, C-CH₃ protonları)

**BAZI MADDELERE AİT
NMR, IR ve MASS (EI)
SPEKTRUMLARI**

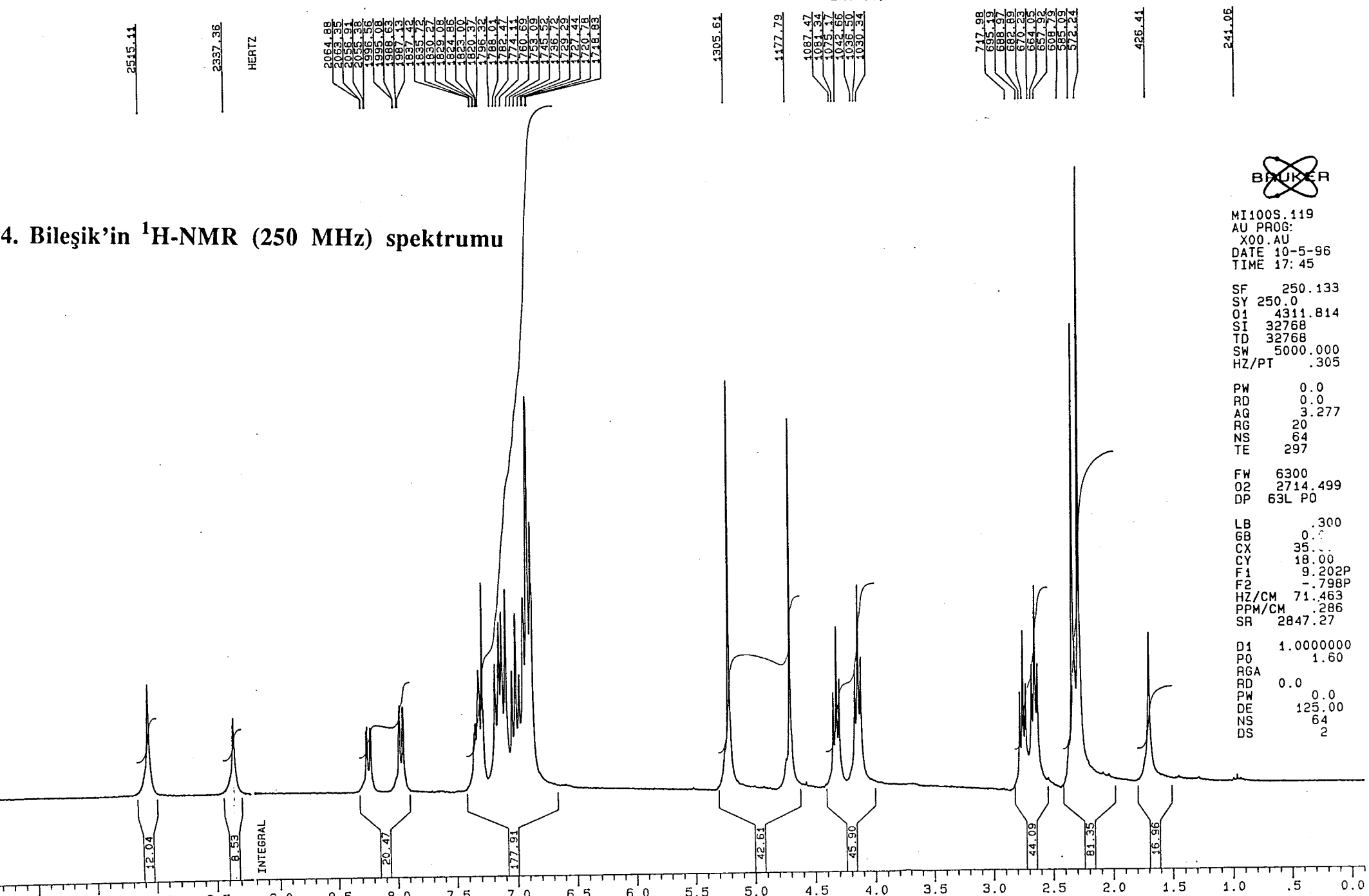


1. Bileşik'in IR ve $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) spektrumları



4. Bileşik'in IR ve $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) spektrumları

4. Bileşik'in ¹H-NMR (250 MHz) spektrumu



MI100S.119
 AU PROG:
 X00.AU
 DATE 10-5-96
 TIME 17: 45

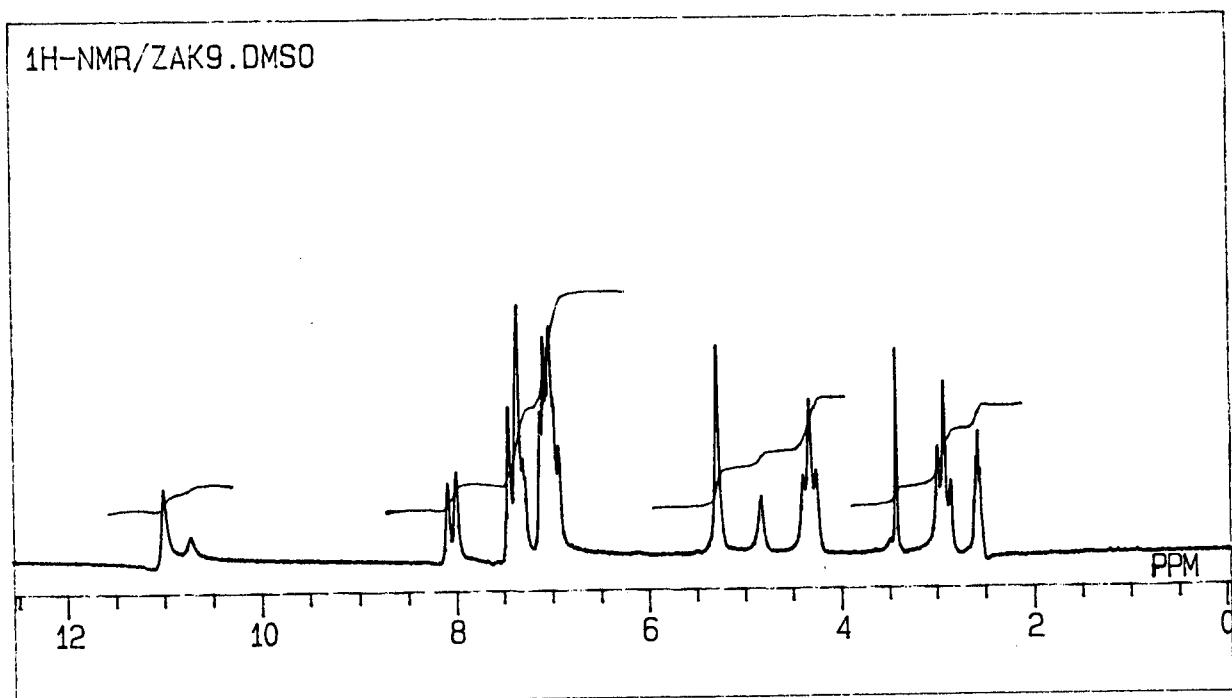
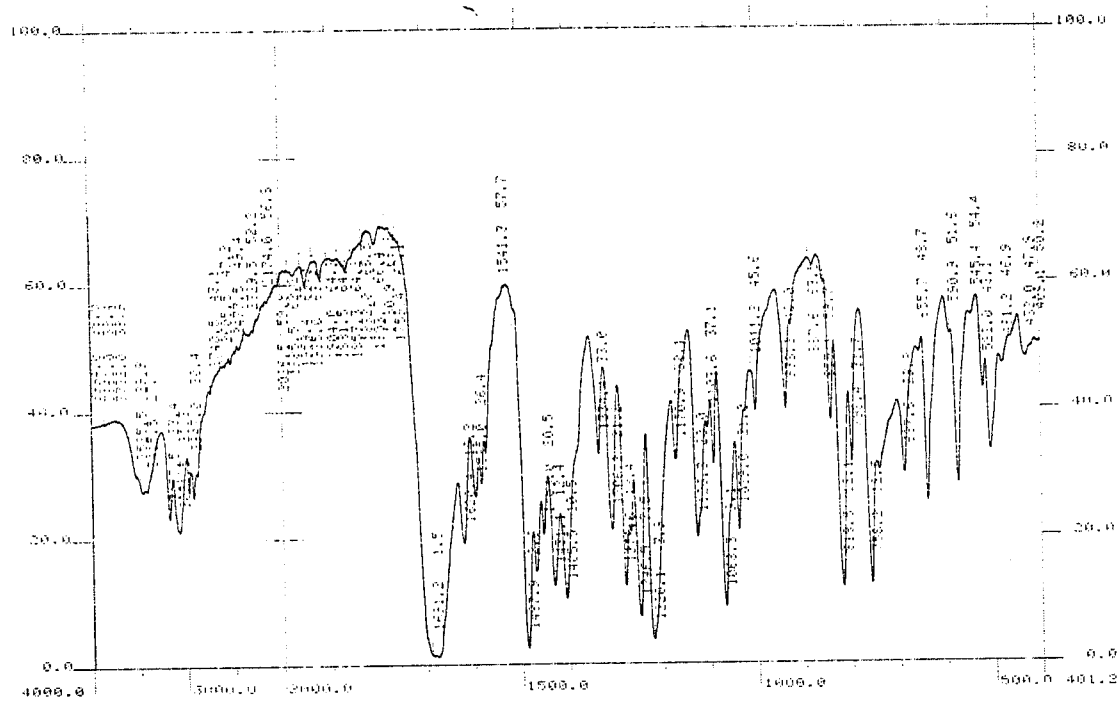
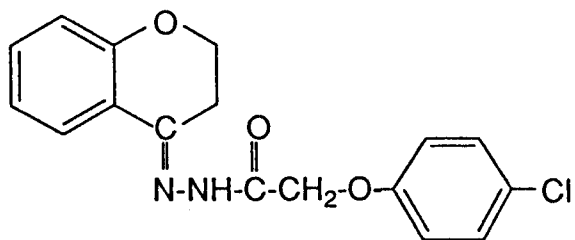
SF 250.133
 SY 250.0
 O1 4311.814
 SI 32768
 TD 32768
 SW 5000.000
 HZ/PT .305

PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 3.277
 RG 20
 NS 64
 TE 297

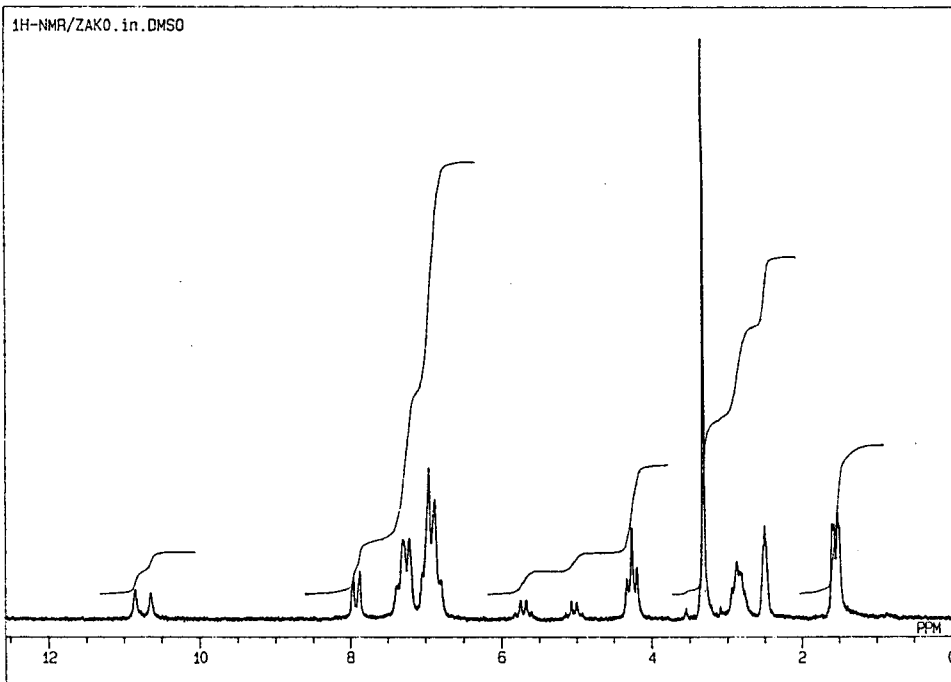
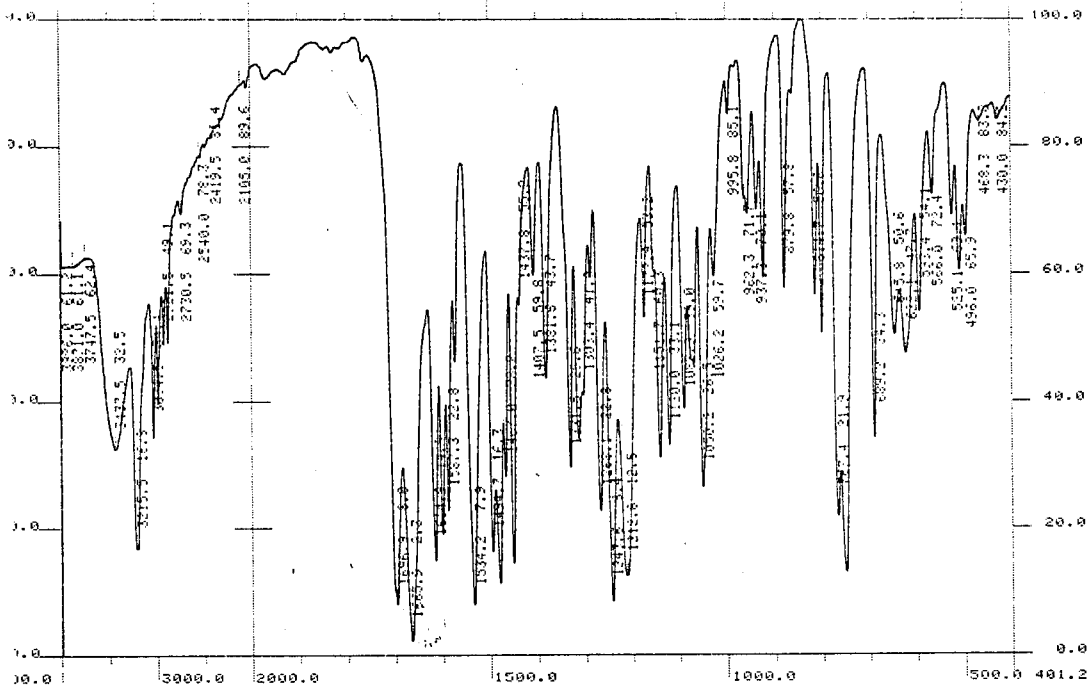
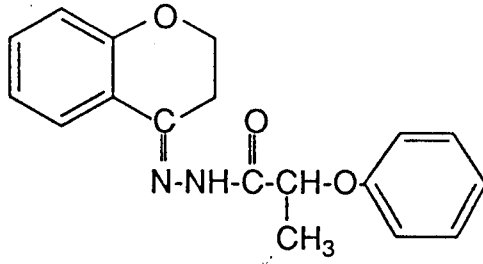
FW 6300
 O2 2714.499
 DP 63L P0

LB .300
 GB 0.0
 CX 35.0
 CY 18.00
 F1 9.202P
 F2 -.798P
 HZ/CM 71.463
 PPM/CM .286
 SR 2847.27

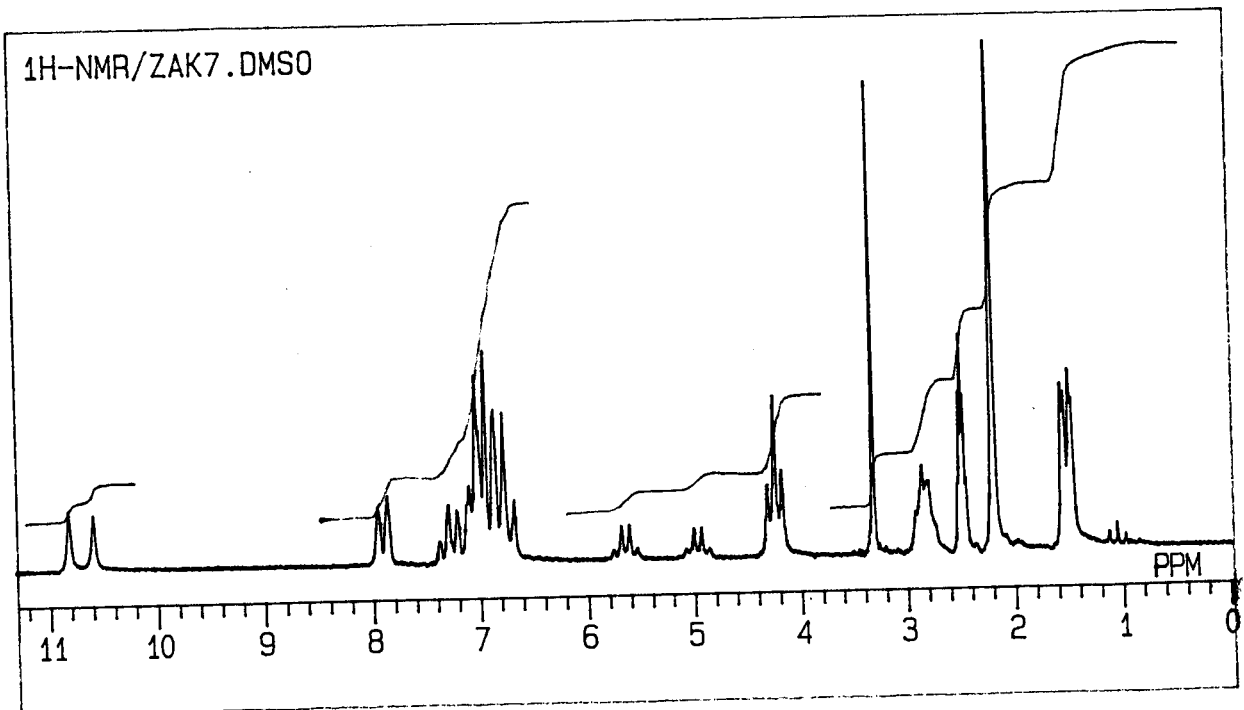
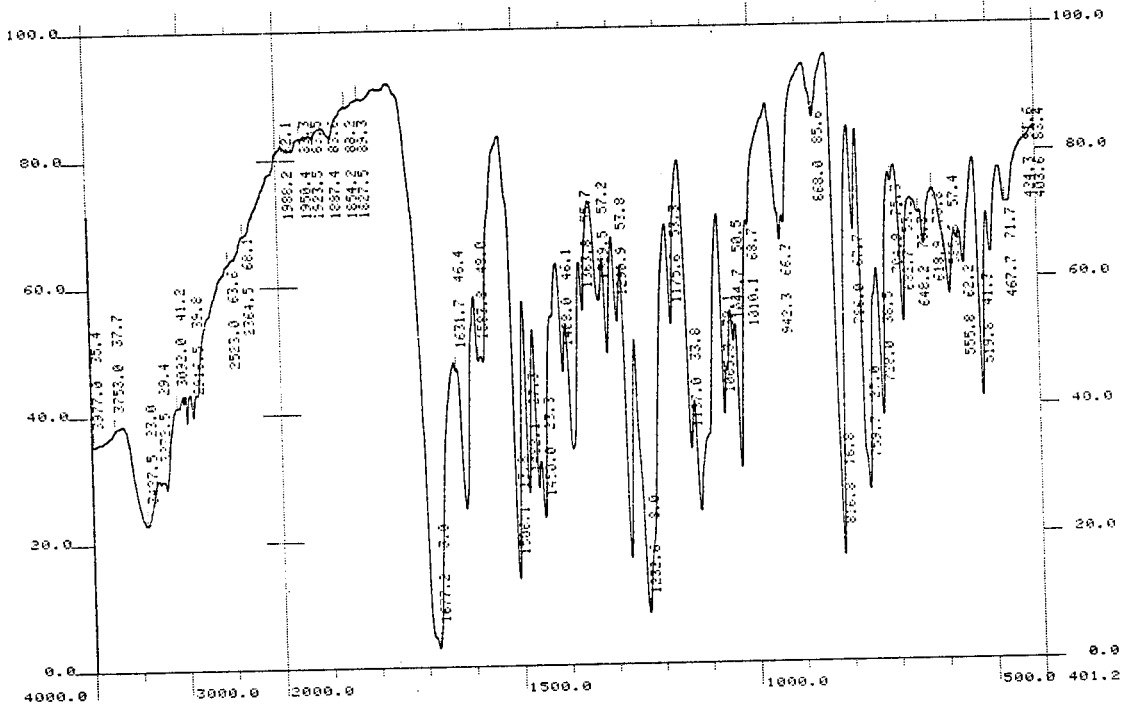
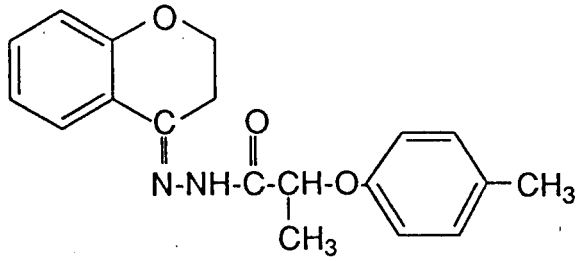
D1 1.0000000
 PO 1.60
 RGA
 RD 0.0
 PW 0.0
 DE 125.00
 NS 64
 DS 2



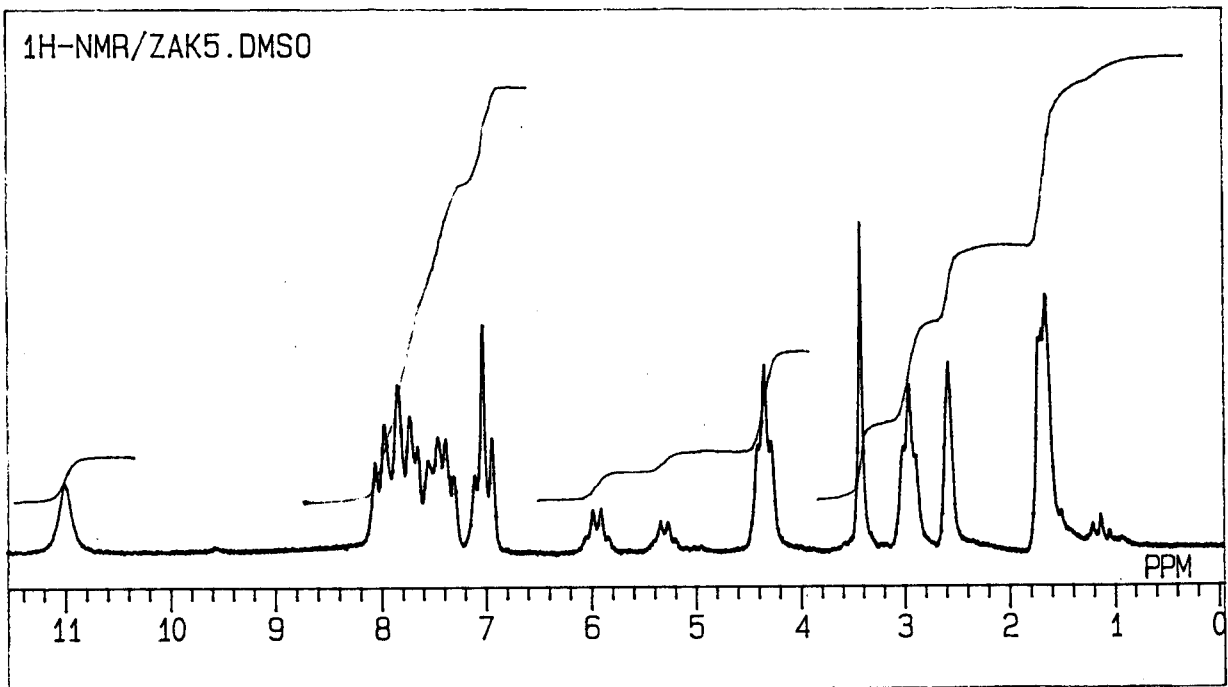
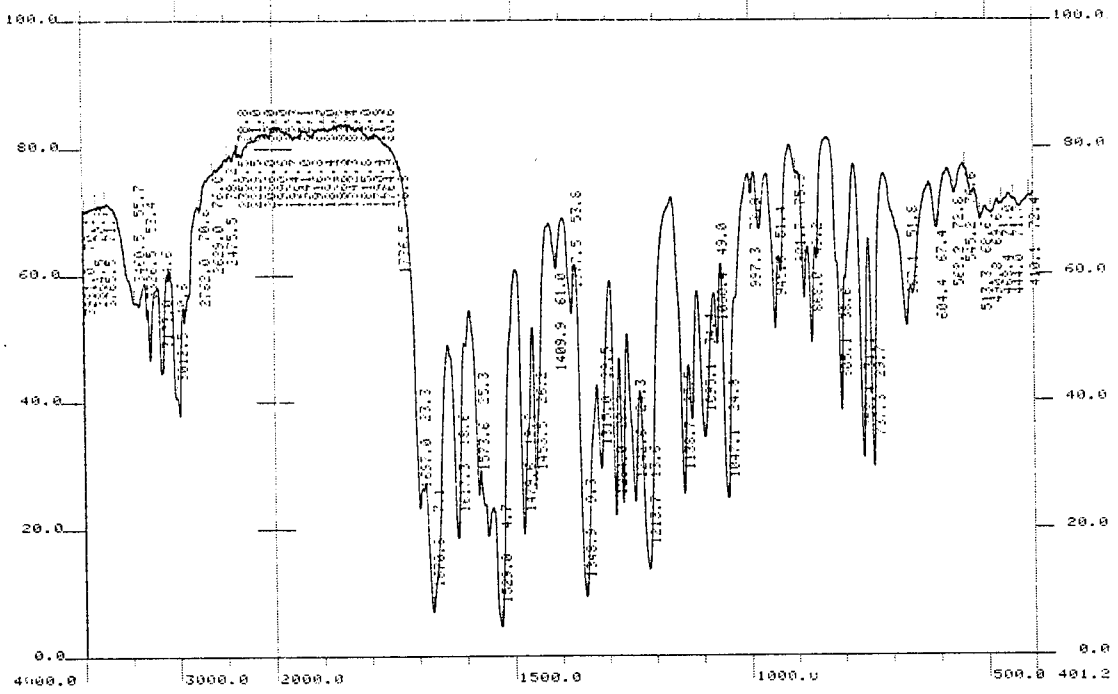
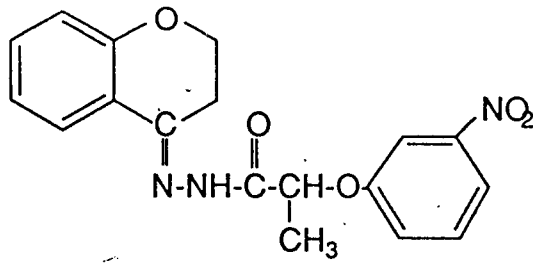
5. Bileşik'in IR ve ¹H-NMR (90 MHz) spektrumları



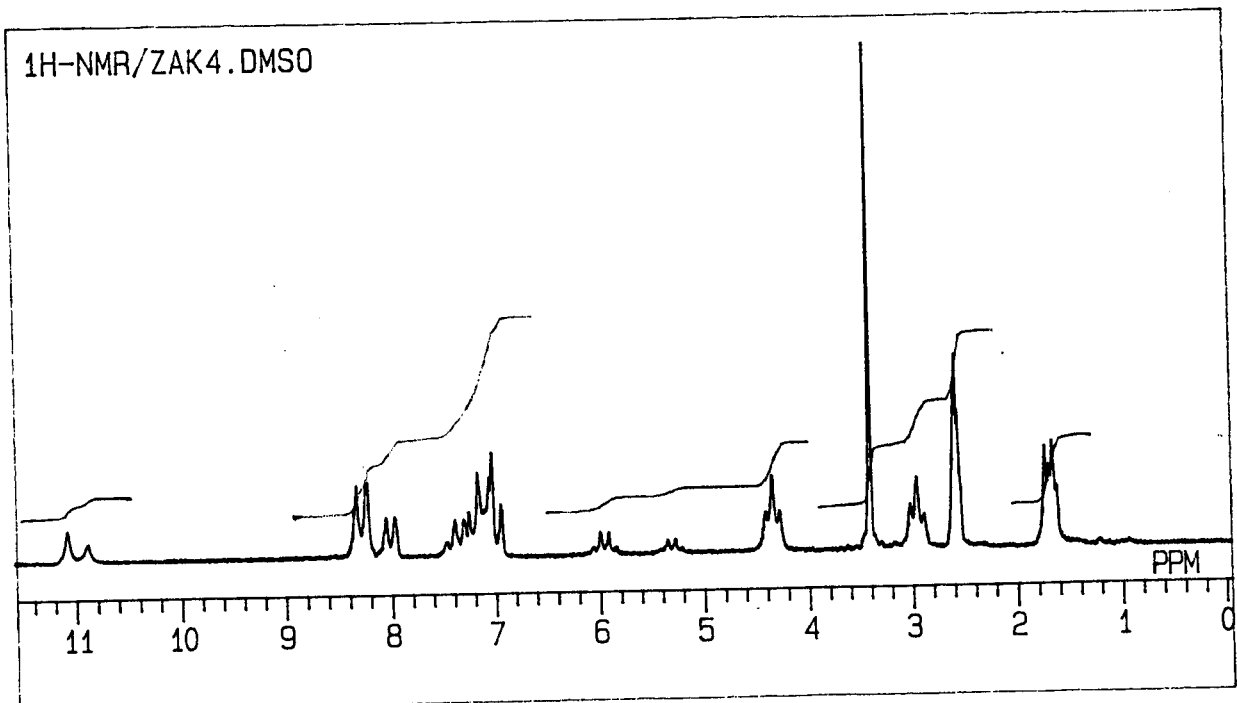
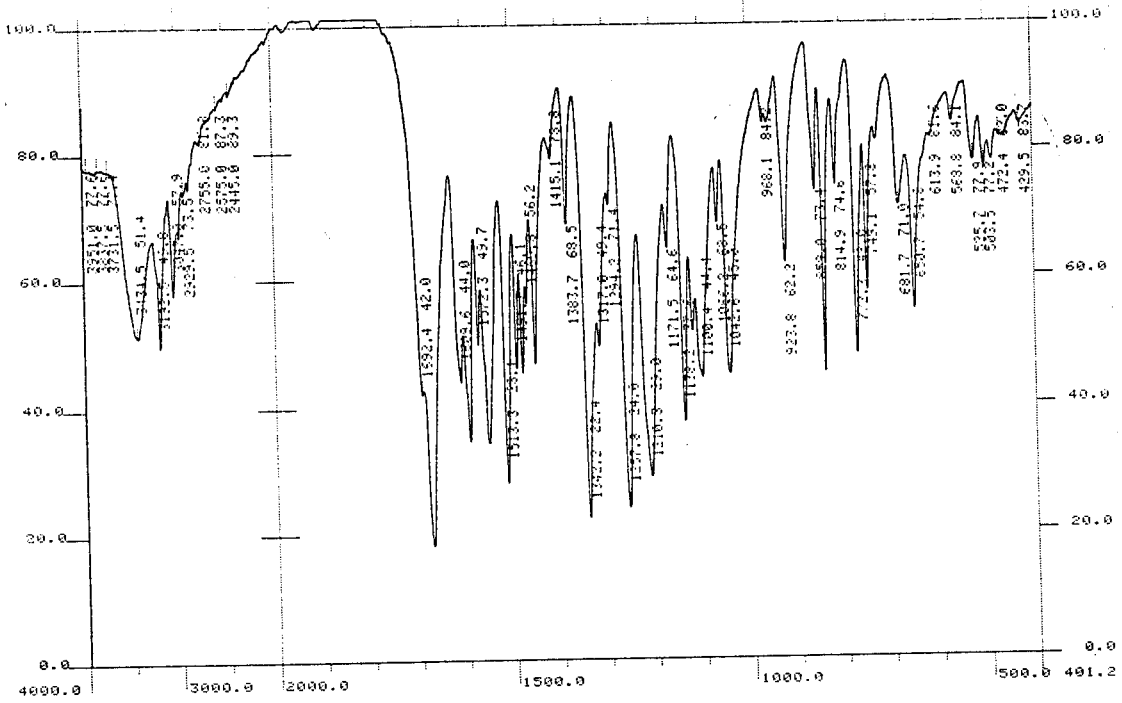
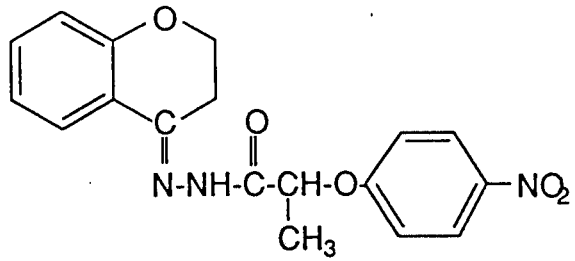
7. Bileşik'in IR ve $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) spektrumları



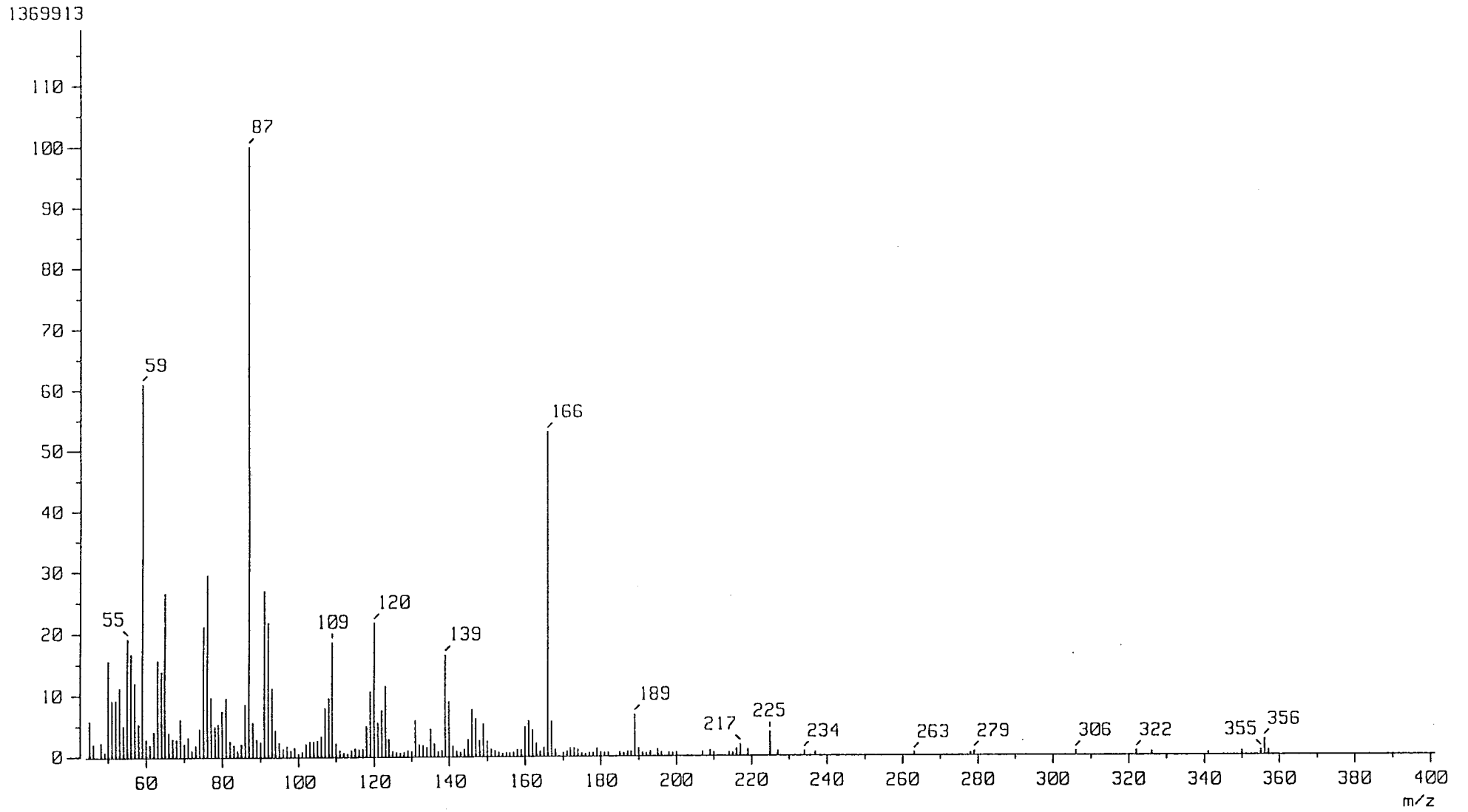
14. Bileşik'in IR ve $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) spektrumları



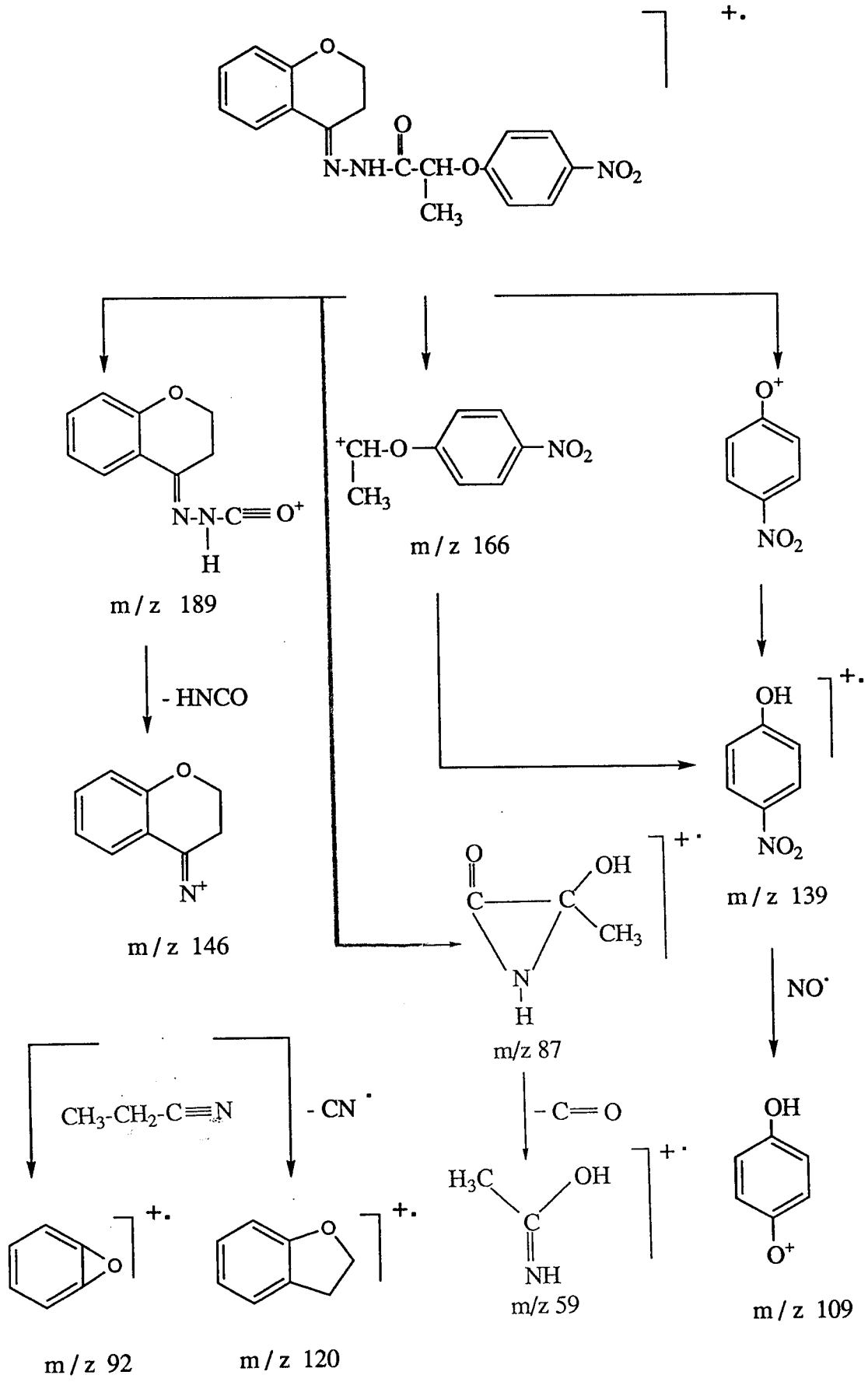
12. Bileşik'in IR ve $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) spektrumları



13. Bileşik'in IR ve $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) spektrumları



13. Bileşik'in MASS (EI) Spektrumu



13. Bileşğin MASS parçalanma şeması

ELEMENTEL ANALİZ SONUÇLARI

Madde No	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı	Hesaplanan			Bulunan		
			C	H	N	C	H	N
1	$C_{17}H_{16}N_2O_3$	296.32	68.90	5.44	9.45	68.80	5.26	9.47
2	$C_{18}H_{18}N_2O_3$	310.34	69.66	5.84	9.03	69.70	5.72	9.17
3	$C_{18}H_{18}N_2O_3$	310.34	69.66	5.84	9.03	69.69	5.71	9.23
4	$C_{18}H_{18}N_2O_3$	310.34	69.66	5.84	9.03	69.86	5.99	8.95
5	$C_{17}H_{15}N_2O_3Cl$	330.76	61.73	4.57	8.47	61.47	4.36	8.49
6	$C_{17}H_{15}N_3O_5$	341.31	59.82	4.43	12.31	59.60	4.25	12.15
7	$C_{18}H_{18}N_2O_3$	310.34	69.66	5.84	9.03	69.64	5.83	9.13
8	$C_{18}H_{17}N_2O_3Cl$	344.79	62.70	4.97	8.12	62.74	4.84	8.28
9	$C_{18}H_{17}N_2O_3Cl$	344.79	62.70	4.97	8.12	62.30	4.62	8.17
10	$C_{18}H_{17}N_2O_3Cl$	344.79	62.70	4.97	8.12	62.58	4.69	8.29
11	$C_{18}H_{17}N_3O_5$	355.34	60.84	4.82	11.83	60.78	4.86	11.64
12	$C_{18}H_{17}N_3O_5$	355.34	60.84	4.82	11.83	60.57	4.72	11.50
13	$C_{18}H_{17}N_3O_5$	355.34	60.84	4.82	11.83	60.52	4.44	12.01
14	$C_{19}H_{20}N_2O_3$	324.37	70.35	6.21	8.64	70.32	6.54	8.73

5. ANTİBAKTERİYAL ETKİ TESTİ SONUÇLARI

YÖNTEM:

Mikrotüp dilüsyon tekniği ile MIC (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) tayini:

Antimikrobiyal etki testi için sentezlenen bileşiklerin DMSO içindeki 1 mg/ml.'lik çözeltisinden, 11 seri 1/2'lik dilüsyonları hazırlandı.Bu dilüsyonlar için nütrient broth (NB, oxoid) kullanıldı.

Aktif haldeki bakteri kültürleri NB içinde 10^5 hücre/ml olacak şekilde seyreltildi.

Mikrotüp dilüsyon yöntemi ile MIC tayini için 96 çukurlu mikrotitrasyon pileytlar kullanıldı.Bu amaçla mikrotitrasyon pileytin bir sırasını oluşturan 12 çukura bileşiğın 1000 μ g/ml den başlayıp 0,9 μ g/ml'ye kadar olan 11 dilüsyon serisinden 100 μ l ilave edildi.12. çukura test edilen bileşiği içermeyen, bileşiklerin seyreltildiği NB'den 100 μ l eklendi.

Daha sonra bakteri kültüründen(10^5 hücre/ml) her bir çukura 100 μ l ilave edildi.Hazırlanan pileytlar 37°C'de bir gece inkübe edildi.(45) (46)

(Bu işlemler 14 değişik bileşiğe, 6 değişik bakteri kültürü kullanılarak ayrı ayrı uygulandı.)

Kloramfenikol maddesinin kontrol standardı olarak kullanıldığı bu testte, bakteri üremesinin inhibe edildiği minimum konsantrasyonlar MIC değeri olarak kaydedildi.

Kullanılan bakteri türleri:

1-Escherichia coli B	
2-Bacillus cereus	NRRL B-3711
3-Streptococcus faecalis	NRRL B-14617
4-Pseudomonas aeruginosa	NRRL B-23
5-Micrococcus wteus	NRRL B-4375
6-Staphylococcus aureus	NRRL B-767

Bakteri kültürlerinin alındığı yerler:

United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service USA,
University of East Anglia, School of Biological Sciences.

Testlerin Gerçekleştirildiği Merkez:

Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı
Mikrobiyoloji Bölümü Eskişehir

Tablodaki MIC değerleri $\mu\text{g/ml}$ cinsinden verilmiştir.

Madde No \ Bakteri No	1	2	3	4	5	6
1	125	125	250	125	125	125
2	125	250	250	125	125	125
3	125	62.5	250	125	125	125
4	125	125	250	125	125	125
5	125	125	250	125	62.5	125
6	125	250	500	250	125	125
7	125	250	500	125	125	125
8	125	62.5	250	125	125	125
9	125	250	500	125	125	125
10	250	250	500	125	125	125
11	125	125	250	125	125	125
12	250	250	500	125	250	125
13	125	125	250	125	125	125
14	125	250	250	125	125	125
Kloramfenikol	125	7.81	250	62.5	7.81	62.5

6. SONUÇ ve TARTIŞMA

Deneysel kısım:

Bu çalışmada, toplam 14 adet N-(4-kromaniliden) fenoksi-asetohidrazid ve N-(4-kromaniliden) 2-fenoksipropiyohidrazid türevi bileşik sentez edildi.

Bu sonuç ürünlerini elde edebilmek için, önce kroman-4-on sentezlendi ve daha sonra yine sentezlenen 6 adet fenoksiasetohidrazid ve 8 adet fenoksipropiyohidrazid türevi ile kondanse edildi.

Kroman-4-on bileşiğinin sentezi için literatürde birçok yöntem verilmiştir. Bu kayıtlara göre en verimli olduğu tesbit edilen yöntem kullanıldı. Buna göre, fenol'ün akrilonitril ile reaksiyonundan oluşan fenoksipropiyonitril'in hidrolizi ile elde edilen fenoksipropiyonik asid, polifosforik asid ile siklizasyona tabi tutularak kroman-4-on elde edildi.

Fenol'ün akrilonitril ile reaksiyonu bir denge reaksiyonudur. Bu yüzden reaksiyon ilerledikçe akrilonitril miktarında oluşacak azalma reaksiyonu ters yönde etkileyeceğinden akrilonitril miktarı fazla tutulmuştur.

Hidrazidlerin sentezinde ise önce fenol'ler kloroasetik asid ve 2-bromopropiyonik asid ile reaksiyona sokulup, fenoksiasetik asid ve fenoksipropiyonik asid türevleri elde edildi. Bunların etanol ile esterleştirilmesi ve oluşan esterin hidrazin hidrat ile reaksiyonu

hidrazidleri verdi. Bu reaksiyonda verimi artırmak amacıyla 1 mol estere karşılık 2 mol hidrazin hidrat kullanıldı.

Kroman-4-on ile hidrazidlerin kondenzasyon reaksiyonlarında solvan olarak önce etanol kullanıldı. Fakat verimin düşük ve reaksiyon süresinin uzun olduğu görülünce sırasıyla, n-propanol ve n-bütanol denendi. En iyi sonuç n-bütanol ile elde edildi.

Bu sonuç ürünleri, yapıdaki C=N bağı nedeniyle E ve Z izomerleri halinde elde edildi. Oluşan bu iki izomer farklı şekillerde ve birlikte kristallendi. Bu izomerleri birbirinden ayırmak için farklı solvanlarda kristallendirmeler yapıldı. Ama izomerleri ayırmak mümkün olmadı.

Spektroskopik analiz sonuçları:

Bileşiklerin IR spektrumlarında, bütün bileşikler için ortak olan amid fonksiyonuna ait C=O gerilim bandları $1690-1680\text{ cm}^{-1}$ civarında şiddetli bandlar halinde ve N-H gerilim bandları $3450-3150\text{ cm}^{-1}$ civarında gözlemlendi. C=N ve C=C gerilim titreşimlerine ait bandlar sırasıyla 1660 ve 1610 cm^{-1} de birden fazla bandlar halinde belirlendi. C-O-C eterik yapısına ait bandlar ise $1250-1000\text{ cm}^{-1}$ civarında gözlemlendi.

Ayrıca yapılara ait aromatik ve alifatik C-H titreşimleri beklenen bölgelerde bandlar verdi.

NMR spektrumunda gözlediklerimiz ise; N-H grubuna ait proton, E ve Z izomerleri nedeniyle çoğunlukla iki singlet halinde 11 ve 10,5 ppm civarında görüldü.

Kroman-4-on halkasının 5. konumuna ait proton 8,00-7,85 ppm civarında dublet halinde gözlenirken, fenil halkası üzerinde para konumunda nitro grubu bulunan türevlerde, nitro grubuna komşu konumdaki protonlar yine dublet halinde 8,31-8,22 ppm civarında gözlemlendi. Bununla birlikte orto ve meta konumunda nitro grubu taşıyan türevlerde aromatik halka protonlarının tümü multipllet halinde gözlemlendi.

N-(4-Kromaniliden) fenoksiasetohidrazid türevlerinde CO-CH₂ grubuna ait protonlar singlet halinde beklenirken, bileşiğin E ve Z formlarının birlikte bulunmasından dolayı kimyasal alan açısından farklılaşan protonlar 5,25-4,65 ppm civarlarında çift singlet halinde rezonans vermişlerdir. Ancak bu iki pikin integral değerleri daima iki protona karşılık gelmektedir. Her yapıdaki E ve Z formlarının miktarı eşit olmadığı için pik şiddetlerinin de farklı olduğu gözlemlendi.

Yukarıdaki bu durum N-(kromaniliden) 2-fenoksipropiyohidrazid türevlerindeki CO-CH protonu için de gözlemlendi. CO-CH protonu izomerlerden dolayı çift kuartet halinde 5,79-5,71 ve 5,13-5,06 ppm civarında gözlemlendi. Bu değerler klorlu ve nitro türevlerde biraz daha düşük alanda rezonans verdi.

Kroman-4-on C₂ protonları 4,40-4,18 ppm civarında triplet, C₃ protonları ise 3,10-2,85 ppm civarında genellikle triplet bazende multipllet halinde gözlemlendi.

Fenil halkası üzerinde bulunan CH_3 protonları 2,20 ppm civarında singlet halinde gözlemlendi.

N-(Kromaniliden) fenoksipropiyohidrazid türevlerindeki CO-C- CH_3 protonları ise 1,70-1,50 ppm civarında multipler halinde (üst üste iki dublet) rezonans verdi.

N-(4-Kromaniliden) 4-metilfenoksiasetohidrazid ve N-(4-Kromaniliden), 2-(4-metilfenoksi)propiyohidrazid bileşikleri için 250 MHz gücündeki aletle alınan NMR spektrumlarında daha detaylı bilgiler elde edildi. Buna göre NH protonu, C_5 protonu, COCH_2 protonları, C_2 protonları, ve C_3 protonlarının hepsi izomerizasyon nedeniyle çift pikler halinde gözlemlendi. Ayrıca C_6 , C_7 ve C_8 protonları da aromatik bölgede ayrı ayrı tesbit edildi.

Mass (EI) spektroskopisi'nin uygulandığı N-(4-kromaniliden) 2-(4-nitrofenoksi)propiyohidrazid bileşiği için spektrumda gözlenen bağıl bolluğu büyük olan piklerin beklenen fragmantlara ait olduğu tespit edildi.

Antibakteriyal Etki Sonuçları:

Bileşiklerimizin antibakteriyal etki testlerinde *Escherichia coli* B, *Bacillus cereus*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Micrococcus wteus*, *Staphylococcus aureus* bakteri türleri kullanıldı.

Yapılan testlerde bileşiklerimizin antibakteriyal etkilerinin düşük olduğu tesbit edildi.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. KOSTANECKI St. v. , RUIJTER DE WILDT J. C.
Über das 1,3 dioxychromon.
Ber. Deuts. Chem. Gess. (1902) , 35, 867.
2. KOSTANECKI St. v. , SZABRANSKI W.
Synthese des Flavanons.
Ber. Deuts. Chem. Gess. (1904) , 37 , 2634.
3. GILBODY A.W. , PERKIN W.H. , YATES J.
Brazilin and Hematoxylin.
J. Chem. Soc. (1901) , 1401.
4. PERKIN W. H. , ROBINSON R.
Brazilin and Hematoxylin. Part VIII.
J. Chem. Soc. (1908) , 93 , 489.
5. ROBINSON R.
Chemistry of Brazilin and Hematoxylin.
Bull. Soc. Chim. France (1958) , 5, 125.
6. ASAHINA Y. , INUBUSE M.
Über die Konstitution des Naringenins über die Flavanone-
Glucoside
Ber. Deuts. Chem. Gess. (1928) , 61 , 1514.

7. SHINODA J. , UEEDA S.
Uber das Flavanon Glukosid in Glycyrrhiza Glabra L. Var.
Glandulifera , Regel et Herder.
Ber. Deuts. Chem. Gess. (1934) , 67 , 434.
8. GEISSMAN T.A.
The pigment of Cosmos Sulphureus.
J. Am. Chem. Soc. (1942) , 64 , 1704.
9. REICHEL L. , SCHIEKLE R.
Synthesen neuer methoxylierter Chalkon Flavanon
Glucosid.
Ber. Deuts. Chem. Gess. (1943) , 76 , 1134.
10. PEW J. C.
A Flavanone from Douglas Fir Heartwood.
J. Am. Chem. Soc. (1948) , 70 , 3031.
11. ALLPORT D. C. , BULOCK J. D.
Biosynthetic Pathways in Daldinia Concentrica.
J. Chem. Soc. (1960) , 654.
12. CHEN Y.S.
The structure of Rosselinic acid.
Agric. Biol. Chem. (1964) 28 , 431.
13. BOHLER P. , TAMM Ch.
Isolation and structure of Eucomin and Eucomol.
Tetrahedron Lett. (1967) , 36 , 3479.

14. ANAND K. K. & Col.
Antiinflammatory, Antipyretic and Analgesic properties of Bavachinin.
Indian J. Exp. Biol. (1978) , 16 (11) , 1216.
Chem. Abs. (1979) , 90, 80927 d.

15. WILEY P.F.
Amebacidal Chromanones.
J. Am. Chem. Soc. (1951) , 73 , 4205.

16. SZELL T. , ZARANDY M.
Synthesis of Benzilidene Flavanones.
Can. J. Chem. (1968) , 46 , 1571.

17. KEANE D.D. & Col.
Configuration and conformation of 3-arylidene flavanones.
J. Org. Chem. (1970) , 35 (7) , 2286.

18. JONGEBREUR G.
Relation between the chemical constution and the pharmacological action, especially on the coronary vessels of the heart, of some synthesized Pyrones and Khellin.
Arch. Inter. Pharmacodin. (1952) , 90 , 384.

19. PHILLIPS J.
Hypotansive and Analgesic 7-hydroxchromanones and Semicarbazone derivatives.
Ger. Offen. 2,239,033 / 1973.

20. JOULLIE M. & Col.
Chroman 4 one derivatives.
Ger. Offen. 2,606,165 / 1976.
21. HASEGAWA G.
Chromanone derivatives.
Japan 6,724,588 / 1967.
22. DORIA G. & Col.
Antiallergic agents. 1.Substituted 4 oxo 4H-1
Benzopyran / carboxylic acids.
Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther. (1978) , 13 (1) , 33.
23. BISCHOFF C.A.
Studien uber Verkettungen. XLII. Phenoxypropionsauren und
derivate
Ber. Deuts. Chem. Gess. (1900), 33, 924.
24. ARNDT F., KALLNER G.
Chromanone und Chromanol.
Ber. Deuts. Chem. Ges. (1924), 57, 202.
25. PERKIN W.H., RAY T.N., ROBINSON R.
Experiments on the synthesis of Brasilin end Haematoxylin and
their derivatives. Part. I.
J. Chem. Soc. (1937). 49.
26. GOTTESMAN E.
Ber .Deuts. Chem. Gess. (1933), 66, 1168.

27. WILEY P. F.
Amebacidal Chromanones.
J. Am. Chem. Soc. (1951), 73, 4205.
28. COOK A. H. , REED K. J.
Some Aryl di β -amidinoethyl ethers.
J. Chem. Soc. (1945), 920.
29. BACHMANN G. B. , LEVINE H.A.
Aminoalkanol derivatives of Benzo (f) chroman.
J. Am. Chem. Soc. (1947), 69, 2341.
30. BACHMANN G. B. , LEVINE H. A.
Synthesis of Chromans from Phenols and from ortho hydroxy
aromatic aldehyds.
J. Am. Chem. Soc. (1948), 70, 599.
31. CORE J.
Cyanoethylation de quelques alcools et phenols Derives des
cyanoethylethers.
These Doctorat d'Ingenieur, Besançon (1957).
32. TAYLOR H. V. , TOMLINSON M. L.
Some Chroman and 1,2-benzopyran derivatives.
J. Chem. Soc. (1950) , 2724.
- 33 HEINIGER S. A.
Halogenated Nitriles.
U.S. Pat. 2.819 - 292 - Jan, 7, 1958.
Chem. Abs. (1958), 52, 9211.

34. GUYOT A.
Contribution a l'etude des chromannones-4.
These Doctorat d'Ingenieur. Lyon, (1957).
35. GRESHAM T. L. and Col.
 β -Propiylolactone.VI. Reactions with phenols, thiaphenols and
their salts.
J. Am. Chem. Soc. (1949), 71, 661.
36. SEN A. B., SINGH S. B.
Synthesis of potential Amoebacides. Part. XXIV.
J. Ind. Chem. Soc. (1966), 43 (7), 521.
37. POWEL S. G.
Beta phenoxypropionic acid and some of its
derivatives.Chromanone.
J. Am. Chem. Soc. (1923), 45, 2708.
38. HALL R. H. , STERN E. S.
J. Chem. Soc. (1949) , 2035.
39. BRAUN L. L. , LOOKER J. H.
Ester of β -diazopropionic acid. A new synthesis of β -arilox
propionic acids.
J. Am. Chem. Soc. (1958) , 80 , 359.
40. DHANUTRITO H.
Obtention et etude structurale de derives de la
benzopyrannonne-4
These de Docteur de 3 eme Cycle Montpellier (1981).

41. YALE H.L., LOSE K., MARTINS J., HOLSING M., PERRY F.M. et BERNSTEIN J.
J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 1933-1942
42. FULCRAND P.
Correlations entre la structure et l'activite I.M.A.O.
(in vitro) d'hydrazides derives d'acides
phenoxyacetiques
These de Doctorat d'Etat Montpellier (1975).
43. LIBERMAN D. et DENIS J.B.
Bull. Soc. Chim. 1961. 1952-1954
44. CONTI L.
Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna 1964, 22, 13-15
45. KONEMAN E.W., ALLEN S.D., DOVELL V.R.Jr., and
SOMMERS H.M. (1979)
Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology
46. TAMER A.Ü., UÇAR F., ÜNVER E., KARABOZ İ., BURSALIOĞLU
M., OĞULTEKİN R. (1986)
Mikrobiyoloji Laboratuvar Kılavuzu, Ege Üniversitesi
Fen Fakültesi İzmir.