

## 4-Aminosalisilik Asid ve bazı 4-Üreidosalisilik Asid Türevlerinin Benzoillenmesi

The Benzoylation of PAS and Some 4-Ureido Derivatives of Salicylic Acid

Esin ONAT \*

Bu çalışmada, amino grubu üreido türevi haline getirilmiş bazı 4-aminosalisilik asid türevlerinin fenol grubundan benzoil esterleri elde edilmiş, benzoilleme şartları 4-aminosalisilik asidie mukayeseli olarak incelenmiştir. Maksudumuz, tüberküloz tedavisinde çok kullanılan 4-aminosalisilik asidin literatürde mevcut olmayan ve toksik tesiri daha az olması muhtemel türevlerini elde etmek, bunların teşekkül şartlarını ve muhtelif reaktiflere karşı reaksiyon kabiliyetlerini incelemektir.

4-Aminosalisilik asid molekülünde açil artıkları ile reaksiyona girebilen iki grup ( $-\text{NH}_2$  ve  $-\text{OH}$ ) olup, bunların her ikisi de açık olduğu takdirde  $-\text{NH}_2$  den açilleme ekseriyetle  $-\text{OH}$  dan açillemeden daha kolaydır. Reaksiyon şartları literatürde incelenecek olursa, asetilleme ve benzoilleme asetil klorür, anhidrid asetik, benzoil klorür ile piridinli veya piridinsiz vasatta yapıldığında daima evvelâ N-asetil (veya N-benzoil) türevi elde edilmektedir.

4-Aminosalisilik asidi yalnız fenol grubundan asetillemek için 4-nitrosalisilik asidden hareketle anhidrid asetikle O-asetil türevi elde edilir ve nitro grubunun redüksiyonu yapılır (1) ve (2).

Diğer taraftan Sannié ve Lapin (2) isimli araştırmacılar, 4-aminosalisilik asidin asetillenmesini tetkik ederek şu neticeleri ortaya koymuşlardır: 4-aminosalisilik asidin piridinli vasatta asetil klorür veya anhidrid asetikle asetillenmesi neticesinde N-asetil türevi elde edilmiştir. Bu araştırmacılara göre vasatta piridinin mevcudiyeti OH grubundan asetillemeyi önlemektedir. p-Nitrosalisilik asid piridinli vasatta anhidrid asetikle muamele edildiğinde fenol grubunun asetillenmediği ve moleküle 1/2 mol piridin katıldığı açıklanmıştır. Bu duruma göre vasatta bulunan piridin, bazı hallerde billürlandırma veya kompleks piridin türevi halinde moleküle sıkı ola-

\*) Farmasötik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Üniversite, İstanbul.

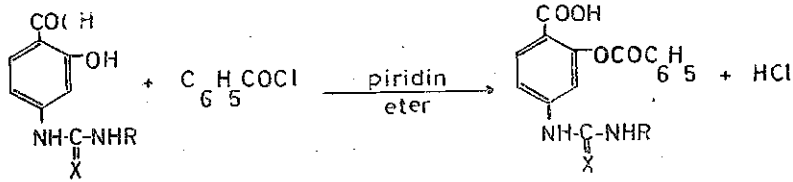
arak bağlanmaktadır. Buna mukabil yine aynı araştırmacılar, p-nitrosalisilik asidin metil esterini piridinli vasatta anhidrid asetikle fenol grubundan asetillediklerini ve bu durumda piridin'in moleküle katılmadığını bildirmektedirler.

Literatür metodlarına göre, 4-aminosalisilik asidin benzoillenmesi asetillemeden başka bir vaziyet göstermektedir. Burada gerek alkali vasatta (3) gerekse aseton (4) gibi tesirsiz bir eritici içinde çalışıldığında yalnız N-benzoil türevi elde edilir. N-O-dibenzoil türevlerinin elde edilişi ise piridin-eter vasatında mümkün olmaktadır (4). Halbuki N-O-diasetil türevleri piridinsiz vasatta elde edilmektedir.

4-Aminosalisilik asidi yalnız fenol grubundan benzoillemek için 4-nitrosalisilik asid piridinli vasatta benzoil klorürle muamele edilir, sonra nitro grubunun redüksiyonu yapılır (1).

Literatürde 4-aminosalisilik asidin asetillenmesi üzerindeki çalışmaların tetkikinden şöyle bir netice çıkarılabilir: Moleküde serbest amino grubu bulunduğu takdirde anhidrid asetik kullanılarak yapılan asetillemelerde kloroformlu veya piridinli vasatta ve 80° nin altında çalışıldığı takdirde yalnız N-asetilaminosalisilik asid elde edilir. Benzen (4) ve asetik asid (3) gibi kaynama derecesi 80° nin üzerinde olan eriticiler içinde veya eriticisiz olarak sıcakta çalışıldığında 4-asetamido-2-asetoksibenzoik asid teşekkül etmektedir.

Çalışmalarımızda hareket maddeleri olarak 4-üreido-, 4-fenilüreido- (5), (6) ve 4-feniltiyoureido- (7), (8) salisilik asidler alınmış, piridin ve eterli vasatta benzoil klorürle reaksiyona sokulmuştur. Literatürde bu metodla N-O-dibenzoil türevleri elde edilmiş, fakat burada NH<sub>2</sub> grubu üreido türevi halinde reaksiyonlarına kapalı olduğundan reaksiyon fenol grubundan olabilmektedir.



X = O veya S

R = H veya C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Piridinli vasatta O-benzoil türevleri çok kısa bir zamanda ve kolaylıkla teşekkül etmiş, vasattaki piridin tamamen yıkanabilmiş ve molekül piridinsiz olarak elde edilmiştir. Susuz vasatta çalışıldığından vasatta benzoik asidin teşekkülü önlenmiş ve böylece verim arttırılmıştır.

M E T O D

Elde edilen üç türev için şu müşterek metod verilebilir.

0.006 mol 4-üreido- (veya 4-fenilüreido- veya 4-feniltiyoiüreido-) salisilik asidin 3 ml piridin, 2.5 ml eter karışımındaki süspansiyon veya eriyiğine devamlı çalkalayarak azar azar 0.012 mol (1.6 ml) benzoil klorürün 2.5 ml eterdeki eriyiği ilâve edilir. Karışım ısınır. Buzda soğutulur. On dakika çalkalanır. Dipte toplanan yağimsı kısım müteaddit defalar eterle yıkanarak reaksiyona girmemiş benzoil klorürden kurtarılır. Yağimsı kısım, % 5 lik sülfürik asid ilâvesiyle göktürülür. Suyu sülfat reaksiyonu vermeyinceye kadar yıkanır ve kurutulur. Elde edilen maddeler dilüe asetik asid veya dilüe metanolden billürlendirilerek temizlenir.

Her üç maddede ester grubunun sabunlaşması % 10 luk sodium hidrokksidle geri çeviren soğutucu altında ve su banyosunda bir saat ısıtılmak suretile yapılmış, soğutulduğunda % 16 lık sülfürik asid ile asidlendirilerek eterle ekstre edilmiş, eter uçurulduktan sonra kalan artığın süblimasyonla temizlendikten sonra, benzoik asid olduğu e.d. ve benzoik asidle karışım e.d. yardımıyla ispat edilmiştir. Süblimasyon neticesi elde edilen maddé 114-121° de erimiş ve benzoik asidle karışım erime derecesinde düşme olmamıştır.

\*\* 4-Üreido 2-benzoiloksi benzoik asid :  $C_{11}H_{11}O_4N_2 = 300.28$ ;  
e.d. 190°; Verim: % 25,8.

Analiz :	Bulunan	:	C %60.60	H %3.67	N %9.72
	Hesabedilen	:	C %59.99	H %4.02	N %9.32

\* 4-Fenilüreido 2-benzoiloksi benzoik asid :  $C_{21}H_{19}O_4N_2 = 376.38$ ;  
e.d. 214°; Verim : % 38.4.

Analiz :	Bulunan	:	C %67.0	H %5.0	N %7.6	O %21.1
	Hesabedilen	:	C %67.01	H %4.28	N %7.44	O %21.25

\*\* 4-Feniltiyoiüreido 2-benzoiloksi benzoik asid:  $C_{21}H_{18}O_4N_2C = 392.44$ ;  
e.d. 160°; Verim % 20.

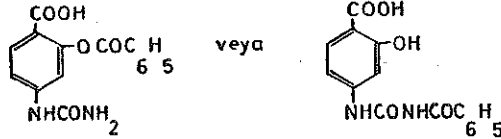
Analiz :	Bulunan	:	C %63.68	H %3.72	N %7.19	S %8.32
	Hesabedilen	:	C %64.27	H %4.11	N %7.14	S %8.17

\*) Bu maddenin elemanter analizi, Dr. Stelling, Schering A.G. (Berlin) Analitik Kontrol Lâboratuvarında yapılmıştır. Müesseseye teşekkür ederim.

\*\*) Bu maddelerin elemanter analizleri Alfred Bernhardt, Mikroanalytisches Laboratorium im Max-Planck Institut, Mülheim, Ruhr. da yapılmıştır.

## M Ü N A K A Ş A

Bu çalışma şartları altında, amino grubu kapalı olduğuna göre, teşekkül etmesi mümkün olan maddeler yalnız fenol esterleridir. Ancak burada 4-üreidosalisilik asid için bir imkân daha düşünülerek şu şekilde bir mukayese yapılabilir:



Birbirinin izomeri olan bu iki maddeyi elementer analizle tefrik etmek imkânı olmadığına göre maddelerin teşekkül şartları ve ödevli gruplar bakımından incelenmesi faydalı olur.

a) Bir süstitüe amid olarak N-benzoilüreidosalisilik asidin teşekkül şartlarını inceleyelim : Süstitüe amidlerin asid anhidridleri, esterler ve asid klorürleri ile açılması ancak ufak molekülü amidlerde mümkün olmaktadır. Molekülün büyük olması süstitüe amidin teşekkülünden ziyade yan reaksiyonlara sebep olur. Molekülde üreido grubundan N-benzoil teşekkülü olsaydı, serbest fenol grubundan dolayı ferri klorürle renk verecek ve hidrosamik asid denemesi (9) menfi olacaktı. N-süstitüe amidlerin hidrosamik asid testi ile teşhisi mümkün olmayıp, aromatik primer amidlerin bile bu şekilde teşhisi ancak hidrojen peroksitli vasatta olur.

b) Piridinli vasatta elde edilen 4-üreido 2-benzoiloksibenzoik asid, ester teşkili reaksiyonu şartında teşekkül etmiştir. Bu reaksiyonda benzoil klorür 4-üreidosalisilik aside nazaran iki misli konmuş olmasına rağmen dibenzoil türevi teşekkül etmemiştir (elementer analiz neticelerinden anlaşılacağı üzere).

4-Üreidosalisilik asidleri alkali vasatta benzoil klorürle muamele ettiğimizde reaksiyonun yürümediğini müşahede ettik. Uzun müddet çalkalama neticesinde elde edilen billûri maddenin tetkikinde 4-aminosalisilik asidin sodyum tuzu olduğu anlaşılmıştır. Bu madde 300° ye kadar erimemiş, ferri klorürle renk vermiş ve asidle muameleden sonra 4-amino salisilik asid elde edilmiştir.

Hareket maddelerimizin benzoillenmesini benzoil klorürle asetonlu vasatta denediğimizde benzoil esterlerini elde etmek mümkün olamadı.

Reaksiyon neticesinde hareket maddelerini aynen elde etmemize karşılık, aynı şartlarda 4-aminosalisilik asidin benzoillenmesinde N-benzoil türevini elde ettik.

Bu vaziyet karşısında amino grubu kapalı olan türevlerin alkali ve asetonlu vasatta fenol grubundan benzoil esterlerini elde etmek mümkün olamamıştır. Bu tip maddelerin O-benzoil türevleri ancak piridinli vasatta elde edilebilmiş ve vasattaki piridin molekülünden tamamen uzaklaştırılabilmıştır. Elde ettiğimiz maddelerin molekülleri fenol grubunun kapalı olması, sabunlaşmadan sonra benzoik asidin teşhisi, hidroksamik asid reaksiyonu ve elemanter analiz neticeleri ile ispat edilmiştir.

#### Ö Z E T

4-Üreido-, 4-fenilüreido- ve 4-feniltiyüreidosalisilik asidlerin benzoil türevleri, 4-üreidosalisilik asidlerin eter-piridin vasatında benzoil klorürle muamelesiyle hazırlanmıştır. 4-Üreidosalisilik asidlerin O-benzoil türevlerinin teşekkül şartları 4-aminosalisilik asidle mukayeseli olarak incelenmiştir. Bu türevler, piridinli vasatta elde edilmiş ve piridin vasattan kolaylıkla uzaklaştırılabilmıştır. Maddeleri sulu alkali eriyiklerde veya asetonlu vasatta elde etmek mümkün olamamıştır. Moleküller, elemanter analiz yardımıyla ispat edilmiştir.

#### S U M M A R Y

The benzoyl derivatives of 4-ureido, 4-phenylureido and 4-phenylthioureido-salicylic acids were prepared by shaking a mixture of the corresponding ureid and benzoyl chloride in an ether pyridine solution. The formation conditions of O-benzoyl, 4-ureido derivatives of salicylic acid were compared respectively with 4-aminosalicylic acid. These benzoyl derivatives were obtained in pyridine solution and could be easily washed from pyridine. They could not be prepared in aqueous alkaline solution and in acetone. The structures of molecules were proved by means of elemental analysis.

#### L İ T E R A T Ü R

1. Seymour, D.E. ve Bhattacharyya, S.C., — Ref. C.A., 48, 2776 (1954).
2. Sannié, C. ve Lapin, H., *Bull. soc. chim. France*, 17, 1234-9 (1950).
3. Drain, D.J., Martin, D.D., Mitchell, B.W., Seymour, D.E. ve Spring, F.S., *J. Chem. Soc.*, (1949) II 1948-1503.

4. Ferreira, C., Taglianetti, M., - Ref. *C.A.*, 44, 2954 (1950).
5. Benedikt, K. ve Eibl, H., *Monatsh.*, 81, 419-23 (1950).
6. Amâl, H. ve Onat, E., *İstanbul Üniv. Fen Fak. Mec.* 27, sayı 1 seri C 35-40 (1962).
7. Silberg, A., Tefas, D., - Ref. *C.A.*, 50, 12043 (1956).
8. Aumüller, W., Horner, L., Kimmig, J. ve Meyer-Rohn, J., *B.*, 85, 760-74 (1952).
9. Cheronis, N.D., Entrikin, J.B., *Semimicro Quantitative Organic Analysis*, 2nd ed. 229 New York Interscience (1957).

---

(Redaksiyona verildiği tarih: 26 Mart 1965)