

N-Metilantipirilketon- γ -Karbonilhidrazidopiridinyum Klorür

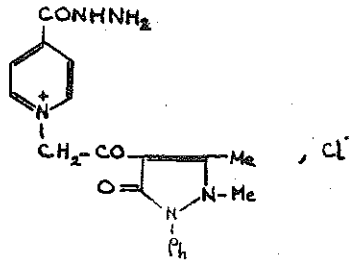
N-(Methylantipyrilketone)- γ -Carbonylhydrazidopyridinium Chloride

Nedime ERGENÇ *

Katerner amonyum bileşiklerinin tıp ve endüstri yönünden gösterdikleri çeşitlilik (parasimpatomimetikler, parasimpatolitikler, parasimpatolitik ve simpatolitikler, yüzey aktif «deterjan» ve germisidal tesirli-ler v.s.) ilgimizi çekti ve çalışmalarımızı bu sınıftan bazı maddelerin sentezini yapmaya yönelttik; farmakolojik tesirlerini tetkik imkânını bulamadığımız bu yeni maddelerin değişik metodlar yardımı ile bünyelerini aydınlatmaya çalıştık.

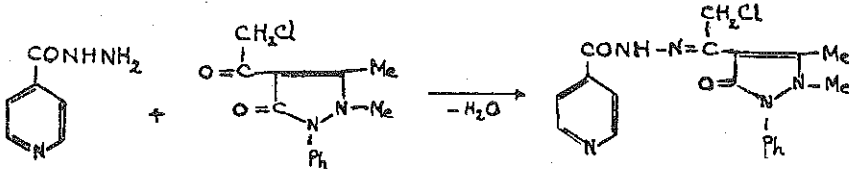
Bu araştırmada azotlu madde olarak 4-dimetilaminoantipirin, isonikotinic asid hidrazidi, ve 2-(4'-oksi-3'-metoksibenzalamino)-4-fenilthiazol; halojenli bileşik olarak da benzil klorür, monoklorasetik asid etil esteri ve klormetilantipirilketon kullanılmıştır.

Yukarıda zikredilen ana maddelerden hareketle elde edilen muhtelif türevlerden burada sadece N-(metilantipirilketon)- γ -karbonilhidrazidopiridinium klorür'den bahsedilecektir:

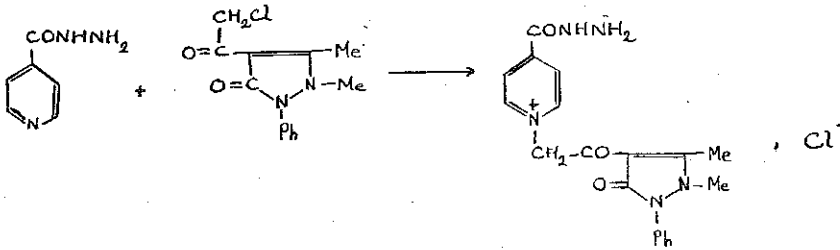


Klormetilantipirilketon ile isonikotinic asid hidrazidinin,

Farmasötik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Üniversite, İstanbul.



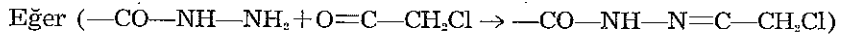
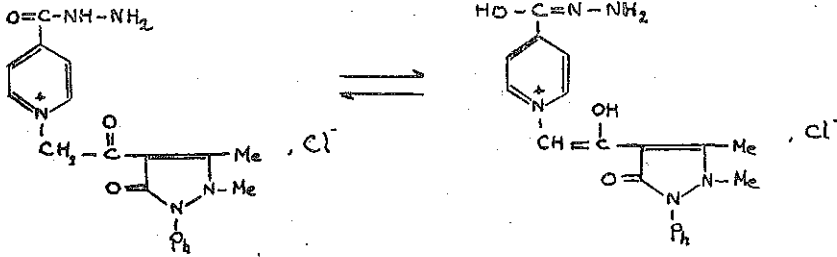
denklemine göre bir hidrazid-hidrazon vermesi imkân içinde olduğundan elde edilen maddenin bir hidrazon bileşiği olabileceği ihtimali üzerinde durulabilir; nitekim maddenin sentezini yaparken hidrazid-hidrazonların elde edilmiş metodu tatbik edilerek (1) karışım su banyosunda beş dakika müddetle ısıtıldı, husule gelen koyu turuncu renkli madde bir hidrazon türevi olsaydı iyonize klor reaksiyonu vermemesi, amonyaklı gümüş nitratı, soğukta redüklememesi icabederdi; zira hidrazidlere ait redüksiyon reaksiyonlarını hidrazonlar ancak hidrolizden sonra verebilir. Şu halde reaksiyon karışımı,



deklemine göre N-(metilantipiririlketon-γ-karbonilhidrazidopiridinyum klorür vermektedir. Klormetilantipiririlketondaki karbonil grubu, bu moeküldeki klorü aktifleştirir ve bu sayede reaksiyon, bir katerner amonyum klorür verecek şekilde yürür. Nitekim King, aktif karbonil bileşiklerinin piridin türevleri ile katerner amonyum bileşikleri verdiğini göstermiştir (2).

Bu madde katerner amonyum bileşiklerine ait reaksiyonlara müsbet cevap verir; bu genel reaksiyonları pratik kısma bırakarak burada maddenin gösterdiği endikatör özellikten bahsedelim: Madde, ayrı ayrı hareket maddelerinin hiçbirine atfedilemeyen çok bariz bir asid-baz endikatörü hassasına sahiptir. Alkalin pH'larda koyu kırmızı, asid pH'da sarı ve nötr pH'da turuncu renk göstermektedir. Maddenin sulu eriyiğinin pH'sı 5 - 5.5 arasında olup, asid tipi bir endikatör olarak kabul edilebilir. Maddenin bu özelliği -CH₂-C=O grubunun -CH=C-OH şeklinde enolize olmasından ileri gelebilir. Nitekim bu grubun enolizasyonu ile konjüge bir

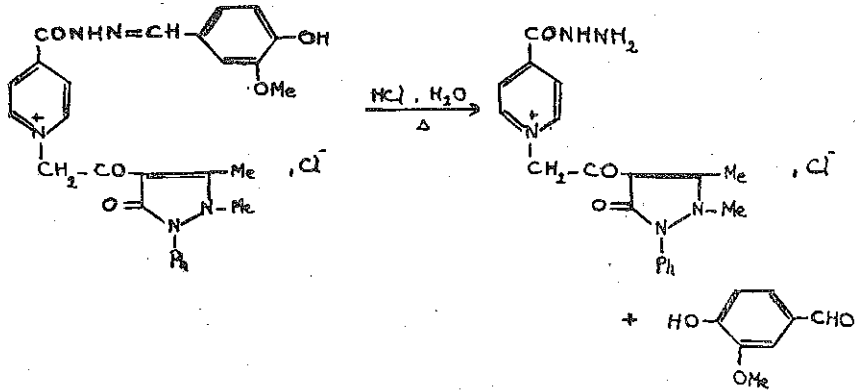
sistemin teşekkülü ve bunun neticesinde rengin meydana gelmesi bilinen bir husustur. Böylece alkali vasattaki renk koyulaşması, yeni molekülde, enolizasyon sebebiyle mezomeri imkânının artmasına atfedilebilir:



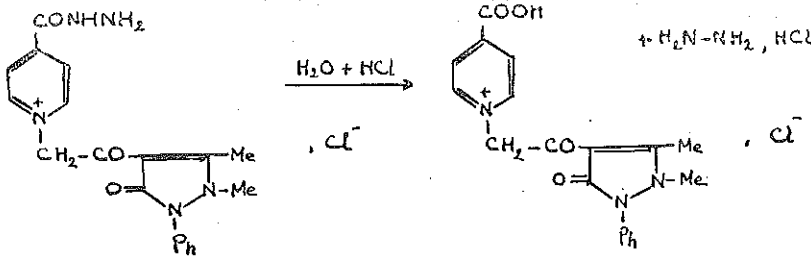
şeklinde bir birleşme olsaydı bu enolizasyon imkânı ortadan kalkmış olacaktı; her ne kadar $-\text{CO}-\text{NH}-$ grubunda da $-\text{C}=\text{N}-$ şeklinde bir

enolizasyon imkânı varsa da böyle bir imkâna sahip olan isonikotinic asid hidrazidinin (hareket maddesi azotlu bileşik) endikatör özelliği göstermemesi yukarıdaki formülün doğruluğu hakkında bir fikir verir.

Maddenin hidrazid grubunun açık olduğunun diğer bir ispatı da karbonil bileşikleriyle verdiği hidrazid - hidrazon tipindeki maddeler yardımıyla yapılmıştır, meselâ vanilinle böyle bir hidrazon türevi kolayca teşekkül etmektedir. Bu hidrazon % 37'lik hidroklorik asitle hidrolize tâbi tutulunca hidrazid hidrazon bağı açılır ve katerner tuz ile vanilin teşekkül eder:



Burada daha ileri bir hidrolizle



denklemine göre hidrazid grubunun, karboksil ve hidrazin hidroklorür vermesi mümkün ise de hidrazon bağının açılması hidrazidinkine nazaran çok daha kolay olduğundan yukarıdaki durum normaldir.

Bunların dışında maddede çeşitli metodlarla yapılan miktar tayinleri de hidrazid - hidrazon değil, katerner tuz yapısına uyan neticeler vermektedir.

PRATİK KISIM

Maddenin elde edilişi: 1) 0.96 g (0.007 mol'den biraz fazla) isonikotinic asid hidrazidinin etanol-kloroform (1:1) karışımındaki eriyiği üzerine 1.85 g (0.007 mol) klormetilantipirilketon'un kloroformdaki eriyiği ilâve edilir; karışımın bir isonikotinic hidrazon verebilecek gruplar ihtiva ettiği dikkate alınarak hidrazid-hidrazonların elde ediliş tekniği tatbik edildi (1), yâni karışım kaynar su banyosunda beş dakika ısıtılıp, koyu sarı renkli reaksiyon mahsulü biraz teksiften sonra, bir gece beklendi; koyu turuncu renkte, billûrî bir kitle husule geldi, bu kitle önce kloroform, sonra müteaddit defalar etil asetat ile yıkanarak temizlendi. Verim: % 65.

2) 1.92 g (0.014 mol'den biraz fazla) isonikotinic asid hidrazidinin etanol-su karışımındaki (1:1) eriyiği üzerine 3.7 g (0.014 mol) klormetilantipirilketonun toluenli eriyiği ilâve edilip karışım geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda üç saat ısıtıldı (3), teşekkül eden sarı renkli mayi bir kapsüle alınıp toluen ve etanol tamamen uçuruldu, soğuyunca teşekkül eden billûrî kitle azar azar etanolle muamele edilerek katerner amonium klorür etanole geçirildi (bu esnada reaksiyona girmeden kalmış olan klormetilantipirilketon erimeden kahr), süzüldü; süzüntü bir gece beklendi, koyu kırmızı renkli, visköz, yer yer kristaller ihtiva eden bir kitle teşekkül etti. Bu madde etanolde eritilip eter ilâvesiyle çöktürüldüğü takdirde hâsıl olan billûrlar eter uçunca derhal nem alarak sıvılaştırmaktadır; bu sebeple etanollü eriyiğe etil asetat ilâve edilip su banyo-

su üzerinde onbeş dakika ısıtıldı, soğutuldu, kırmızı - turuncu renkli billûri artık eterle yıkanıp vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: % 70.

Vasıflar

N-(metilantipiririlketon - γ - karbonilhidrazidopiridinium klorür tuğla kırmızısı renkte billûrlardan ibaret bir maddedir, 180° C civarında değişmeye başlar, 200° C de tamamen erir (dekomp.) klormetilantipiririlketonla karışımı 147°C, isonikotinic asid hidrazidi ile karışımı 120-124° C de erimektedir (isoniazid 170-173° C, klormetilantipiril keton 166-167° C de erir). Suda ve etanolde kolayca erir, kloroform, eter ve etil asetatda erimez; sulu çözeltisi nitrik asidli vasatta gümüş nitratla amonyakta eriyen beyaz bir çökelti verir (klormetilantipiririlketon ve isoniyazid nitrik asidli vasatta gümüş nitratla reaksiyon vermez). Maddenin sulu eriyiği yeni çöktürülmüş gümüş oksid ile muamele edilerek tuzundan bazına geçilir, yani katerner amonium hidroksid elde edilir; bu şekilde elde edilen baz bromtimol mavisi endikatör çözeltisi ile gittikçe koyulaşan zümrüt yeşili bir renk verir, bu renk eter ve kloroforma geçer. Katerner tuzun sulu çözeltisi % 5'lik ferri klorür çözeltisi ile kahve renkli bir çökelti verir, bu çökelti ferri klorürün fazlasında aynı rengi muhafaza ederek erir; klormetilantipiririlketon ferri klorürle renk vermez, isoniazid ise hidrazid grubunun oksidasyonu neticesinde çok açık kırmızı - sarı bir renk verir, fakat çökelti yoktur. Maddenin sulu çözeltisine alkali (meselâ alkollü potas sodium hidroksid eriyiği, amonyak vs.) ilâve edilince kan kırmızısı bir renk teşekkül eder, asid ilâvesiyle bu renk sarıya döner, yani madde bir nev'i asid - baz endikatörü gibi hareket eder. Bu endikatör özelliğini göstermek maksadiyle faktörü 1.011 olan normal hidroklorik asid eriyiğininin 10 ml. sine maddenin sudaki % 1 lik çözeltisinden 10 damla ilâve edilip faktörü 1.00 olan normal sodium hidroksid eriyiği ile titre edildi, asid vasatta sarı olan renk, tam ekivalans noktasında turuncuya döndü ve alkalinin bir damla fazlası ile kırmızı bir renk teşekkül etti. Bu titrasyonda sarfedilen N. sodium hidroksid miktarı 10.15 ml., yani sarfedilmesi icabeden miktar kadardır. F. V=F., V₁ eşitliğine göre $1.011 \times 10 = 1.00 \times V_1$, V₁=10.11 olmalıdır, buna göre; hesaplanan: 10.11 ml NaOH, bulunan: 10.15 ml NaOH'dır.

Elde edilen maddenin hidrazid - hidrazon tipinde bir madde olmadığını, yani —CO—NH—NH₂ grubunun tamamıyla serbest olduğunu göstermek için muhtelif reaksiyonlardan istifade edilebilir:

a) Hidrazidler redüktördür, amonyaklı gümüş nitratı soğukta redüksiyona uğrattırlar. Madde bu reaksiyona müsbet cevap vermektedir.

b) Ekimoleküler miktarda vanilin ile etanollü eriyikte, su banyosunda, 15 dakika ısıtıldığı takdirde 223-230° de dekompozisyonla eriyen, hidrazid-hidrazon tipinde bir madde teşekkül eder, bu bileşik soğuk suda güç, sıcak suda kolay erir; etanollü eriyiği % 37 lik hidroklorik asitle hidrolize tâbi tutulduğu takdirde hidrazid - hidrazon bağı açılır ve vanilin kokusu duyulur.

c) Maddenin sulu çözeltisi derişik sülfürik asidli vasatta potasium bikromat ile yeşil, kurşun bioksid ile mor renk verir [Bulow reaksiyonu (4)]. Bu reaksiyonu bazı hidrazonlar da vermekle beraber esas olarak hidrazidlere aittir.

Miktar tâyini

Klorür tâyini (Volhard metoduna göre):

Tartım: 0.2076 g, 0.1 N AgNO₃: 5.16 ml, C₆H₅N₃Cl = 401.5 için hesaplanan: % 8.841 klorür, bulunan: % 8.823 klorür.

(Bu tâyinde ekimoleküler miktarda isoniazid ile boş deneme yapılmıştır).

İodometrik tâyin

1) Hidrazid grupundan 0.1 N iod eriyiği ile: (5).

Tartım: 0.0200 g, 0.1 N iod: 1.989 ml, bulunan: 0.0199 g.

(Bu tâyinde ekimoleküler miktarda isoniazid ile boş deneme yapılmıştır).

2) Maddeyi, tekabül eden katerner amonium iodyür haline geçirerek: (6).

Tartım: 0.0563 g. Bu tartımdaki maddenin oksidasyonu ile hâsil olan karboksil türevine tekabül eden teorik miktar: 0.0543 g dir. 0.1 Na₂S₂O₃ = 1.4 ml, bulunan (karboksil türevi üzerinden): 0.0542 g.

Veya hidrazid halindeki esas madde üzerinden hesaplanırsa: Tartılan: 0.0563 g, bulunan 0.0562 g.

(Ekimoleküler miktarda isoniazidle boş deneme yapılmıştır).

Sodium lauril sülfat ile tâyin (7).

Tartım: 0.0162 g. sodium lauril sülfat sarfiyatı: 9.65 ml, bulunan: 0.0161 g.

Standard potasium ferrisiyanür çözeltisi ile tâyin

Tartım: 0.2436 g. bu tartımda maddenin oksidasyonu ile hâsil olan karboksil türevine tekabül eden teorik miktarı: 0.2351 g, 0.1 N K₃FE(CN)₆: 2.02 ml, bulunan: 0.2348 g (karboksil türevi).

Veya hidrazid halindeki esas madde üzerinden hesaplanacak olursa:

Tartılan: 0.2436 g. bulunan: 0.2433 g. (Boş deneme isoniazidle yapılmıştır).

Molekül ağırlığı tayini (8) (Rast metoduna göre):

Tartım: 0.0363 g, Kâfur tartımı: 0.486 g, Kâfurun erime derecesi: 165°.

Kâfur ve madde karışımının erime derecesi: 157.5°, ΔT : 7.5°, Kâfurun kriyoskopi sabitesi: 40, $C_{10}H_{10}O_3N_2Cl$ için hesaplanan molekül ağırlığı: 401.5, bulunan molekül ağırlığı: 398.35.

Ö Z E T

N-(Metilantipirilketon- γ -karbonilhidrazidopiridinium klorür, 4-metilantipirilketon ile isoniazidin etanol-kloroform çözeltisinde veya toluenli vasatta ısıtılması suretiye elde edilir. Teşekkül eden turuncu renkli mahsul önce kloroform, sonra etil asetat ile yıkanarak temizlenir.

Maddenin yapısı aşağıdaki metodlarla tesbit ve tayin edilmiştir:

- Volhard metodu ile klorür tâyini.
- Hidrazid grupunun iodometrik tâyini (T. Canback metodu).
- Maddeyi tekabül eden katerner amonium iodür tuzu haline geçirerek tâyin,
- Ayarlı potasium ferrisiyanür çözeltisi ile tâyin.
- Rast'ın kâfur metodu ile maddenin molekül ağırlığının tâyini.

Maddenin katerner karakteri genel metodlar yardımı ile de, kalitatif olarak, tâyin edilmiştir.

S U M M A R Y

N-(Methylantipyrilketone) - γ - carbonylhydrazidopyridinium chloride was prepared by 4-methylantipyrilketone and isoniazid in ethanol-chloroform solution, and in toluol solution. The orange coloured product was purified by washing first with chloroform and than with ethylacetate.

The structure of the substance was estimated by the following methods:

Chloride determination (Volhard's method); iodometric determination of hydrazide group (T. Canback's method); by converting the substance

to the corresponding quaternary ammonium iodide salt; estimation with standardized potassium ferricyanide solution.

Furthermore the molecular weight was determined by Rast's Camphor method; and finally the quaternary character was proved by different methods.

L I T E R A T Ü R

- 1 — Sah., P.P.T., Peoples, S.A., J. Am. Pharm. Assoc. Scient. Ed. 9, 514 (1954).
- 2 — King, L.C., J. Am. Chem. Soc. 66, 894, 1612, (1944); 68, 717 (1946).
- 3 — Kröhnke, F., Ber., 66, 604, 1386 (1933)†
- 4 — Eulow, C., Ber., 35, 3684 (1902); 37 4170 (1904); 41, 4166 (1908).
- 5 — Canback, T., J. Pharm. and Pharmacol., 4, 407 (1952).
- 6 — Reiss, R., Arzneimittel Forsch., 6,(2), 77-79 (1956).
- 7 — Carkhuff, E.D., Boyd, F., J. Am. Pharm. Assoc. Scient. Ed., 43, 240 (1954).
- 8 — Vogel, A., Prac. Org. Chem., 899 (1951).

(Redaksiyona verildiği tarih: 1 Nisan 1965)