

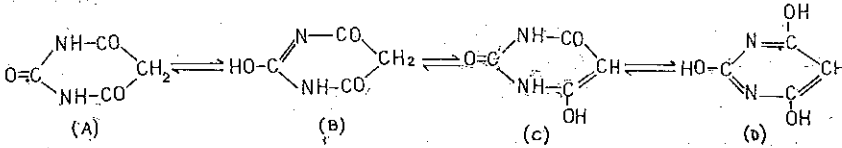
## Barbitürük ve Tiyobarbitürük Asitlerin Bazı Kondansasyon Türevleri I

### Some Condensation Products of Barbituric and Thiobarbituric Acids I

Esin GÜRSU \*

Barbitürük asidin geniş bir ilâç sınıfının (hipnotik, depresan ve antikonvulsif) ana maddesini teşkil etmesi ve az toksik olması, bu madde molekülünde bulunan hidrojenlerin değişik gruplarla sübtüsyonuna veya kondansasyonuna yol açmış ve böylece yeni ilâçlar yapılmıştır.

Barbitürük asit, bir pirimidin türevi olarak 2,4,6-trioksoheksahidropirimidin şeklinde açıklanabilir. Bu bünyedeki enolizasyon dolayısıyla, maddeyi dört totomer formül halinde göstermek mümkündür :



ve barbitürük asidin asit karakteri bundan ileri gelmektedir.

Barbitürük asidin 2,4,6-trihidroksipirimidin halkası (formül D) halinde gösterilmesi mutad ise de, pirimidin halkasının aromatik karakterini belirtmesi bakımından uygundur, ayrıca bazik karakterde olan pirimidin halkasına bir OH grubunun girmesile molekülün amfoter bir hal alması ve (OH) sayısının artmasıyla asit karakter göstermesi, bu maddelerin asitliliğini izah bakımından kabul edilebildiği gibi, 2,4,6-trikloropirimidinin 2,4,6-trihidroksipirimidine fosforoksiklorür<sup>(1)</sup> (veya pentaklorür) tesirile elde edilmesi de D formülü lehinedir. Diğer taraftan barbitürük asidin daha ziyade 2,6-diokso-4-hidroksi-dihidropirimidin (formül C) şeklinde laktam

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

strüktürü ile yazılması, bilhassa Arndt<sup>(2)</sup> tarafından hidroksipirimidinlerin bünyesini aydınlatmak maksadile yapmış olduğu çalışmalar sırasında ortaya atılmıştır. Bu yazış tarzı, aynı zamanda, barbitürik asidin bir monoproitik asit olması karakterine de uyar, ancak barbitürik asidin 5-süstitüe türevleri gibi sentezi yapılan 5 mevkiinde kondanse türevlerinin de bir monoproitik asit olarak hareket etmesi, 4 mevkiinde hidroksipirimidin halkasındaki çifte bağın yerinin 3-4 mevkileri arasında olması mecburiyetini doğurur.

Bütün bu izahlara rağmen bir yandan barbitürik asidin 5,5-disüstitüe türevleri gibi 5 mevkiinde kondanse türevlerinin de zayıf asit karakter göstermesi, diğer yandan O-açıl türevlerinin elde edildikten sonra derhal hidrolize uğraması ve sebatsız olması<sup>(3)</sup> aynı alkoksipirimidinlerin bir yer değiştirme ile laktam şekline geçerek N-alkil türevlerine dönmesi<sup>(4)</sup> gözönüne alınacak olursa 5 mevkiinde kondanse türevlerinin ekseriyetle (formül A) ile gösterilmesi, fakat moleküldeki mesomerinin de nazarı dikkate alınarak gerektiğinde (B) veya (C) formüllerine göre yazılması uygun olacaktır. Formül (A) da barbitürik asidin amid karakterde (laktam) olması dolayısıyla iki amid karbonili arasındaki metilen grubu hidrojenlerinin reaktif kabiliyeti de aydınlanır. Nitekim malonik asit ve malon esterlerde olduğu gibi barbitürik asitte de iki karbonil arasındaki karbonun hidrojenleri — CO — CH<sub>2</sub> — CO — artıklarıyla değişebilir veya kondansasyon reaksiyonuna kolaylıkla girebilir.

Aynı durum tiyobarbitürik asit için de düşünülebilir. Tiyobarbitürik asit, barbitürik asit gibi bir oksopiridin türevi olup 2-tiyo-4,6-dioksopirimidindir. Barbitürik asitten farklı olarak 2-mevkiinde oksijen yerine kükürt ihtiva eder ve bu sayede reaksiyonlara daha kolaylıkla girebilir.

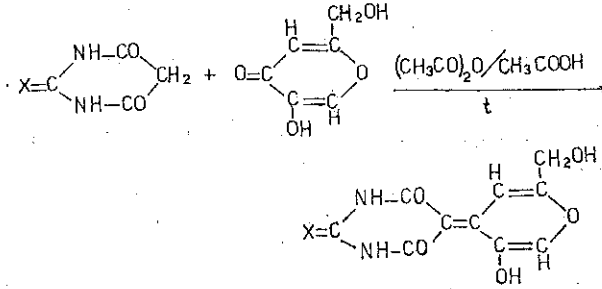
Tiyobarbitürik asidin barbitürik asitten daha kuvvetli asit karakterde olması, keto-enol totomerisinin daha bariz bir şekilde enol lehine olmasındandır.

Bizi en çok ilgilendiren bir husus 5-mevkiindeki metilen grubu hidrojenlerinin kondansasyonudur. Bu kondansasyon ekseriyetle bir karbonil oksijeni ile aktif metilen grubu hidrojenlerinin su teşkili suretile olur.

Bu çalışmada, karbonil bileşiği olarak bir siklik keton olan kojik asit alınmış, barbitürik ve tiyobarbitürik asitlerle kondansasyonu yapılmıştır. Kojik asit siklik bir keton olduğundan aldehitler kadar

ve tabiatile ufak molekülü, dialkil —veya aralkil— ketonlar kadar kolaylıkla reaksiyona giremez. Bu sebeptendir ki bu türevler, aldehitlerle kondansasyon türevlerini veren tekniklerle hazırlanamamış ve ilk anda piridin gibi kuvvetli bir kondansasyon ajanının dahi beklenen reaksiyona imkân sağlamadığı görülmüştür.

Kojik asidin bir  $\gamma$ -piron türevi olduğunu nazarı itibare alarak teknik değiştirilmiş ve Eiden'in siklik malonamidlerin  $\gamma$ -pironlarla kondansasyonu<sup>(5)</sup> için kullandığı asetik anhidrit-asetik asit tekniği tatbik edilmiş ve 130° de çalışarak beklenen maddeler elde edilmiştir.



I. X = O [5-(2'-hidroksimetil-5'-hidroksi-4'-piraniliden) barbitürük asit]

II. X = S [5-(2'-hidroksimetil-5'-hidroksi-4'-piraniliden)-2-tiyobarbitürük asit]

#### DENEL KISIM

Metot A : 0.01 mol barbitürük asit (veya tiyobarbitürük asit), 1.42 g (0.01 mol) kojik asit, 20 ml asetik anhidrit ve 10 ml glasyal asetik asitle 130° de geri çeviren soğutucu altında iki saat (tiyobarbitürük asit takdirinde birbuçuk saat) ısıtılır. Isıtmaya başladıktan bir müddet sonra karışımın rengi koyulaşır; reaksiyonun sonunda eter ilâvesile koyu bir rüsüp çöker, rüsüp eterle yıkanarak temizlenir.

Metot B : metot A daki karışım su banyosunda geri çeviren soğutucu altında yarım saat ısıtılır. Eterle çöktürülür ve rüsüp eterle yıkanarak temizlenir.

Metot C : metot A daki karışım hiç ısıtılmadan bir gece bekletilir, yine aynı mahsul teşekkül eder (hareket maddeleri ayrı ayrı olarak aynı şartlar altında bekletildiğinde hiçbir değişme olmamıştır). Eter ilâvesile madde çöktürülür, eterle yıkanarak temizlenir.

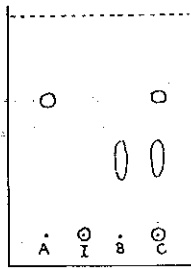
Her iki maddede molekülün ispatı bakımından aşağıdaki özellikler incelenmiş ve muayeneler yapılmıştır :

I. 5-(2'-hidroksimetil-5'-hidroksi-4'-piraniliden) barbitürik asit:  $C_{10}H_8N_2O_6$  Verim: metot A da, % 35.7; metot B de, % 11.9; metot C de, % 9.9. 290° ye kadar erime göstermemiştir. Maddenin sudaki ve metanoldeki eriyiği, a) sodyum nitrit eriyiği ile hiçbir renk göstermez (barbitürik asitten farkı); b) % 5 lik ferri klorürle derhal renk vermez, bekleme ile hafif kırmızımsı kahverengi olur (kojik asit ferri klorürle derhal erguvani-kırmızı renk verir). Alkali hidroksidlerle uzun zaman kaynatılan eriyikte asetik asit bulunmamıştır. Maddenin metanoldeki % 0.0022 lik çözeltisinin pH sı 5.55, sudaki % 0.04 lük çözeltisinin pH sı 2.65 dir.

### Muayeneler :

#### 1. Kromatografi :

adsorban: silikajel HF<sup>254+366</sup> (Merck), solvent sistemi: asetik asit - metanol (100 : 10)



Şekil 1. I = madde, A = barbitürik asit, B = kojik asit, C = karışım;  
Rf(I): 0, Rf(A): 0.62; Rf(B): 0.35

#### 2. Spektral muayeneler :

Maddenin metanollü eriyiği ultraviole ve visibl spektral alanda VSU-1 Model Zeiss Spektrofotometre ile muayene edilmiştir: pH 5.55 de  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$  388 m $\mu$ , 268 m $\mu$ ; pH 11 de  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$  267 m $\mu$ .

Maddenin 268 m $\mu$  daki absorpsansı 2.2. - 0.022 mg/100 ml alanında konsantrasyon ile oranlıdır.

3. Nötralizasyon ekivalanı tayini: (Potansiyometrik olarak yapılmıştır).

$C_{10}H_8N_2O_6$  için nötralizasyon ekivalanı - hesabedilen, 252.18; bulunan, 253.22.

4. Analiz:  $C_{10}H_8N_2O_6$  için - hesabedilen, C, 47.62; H, 3.19; N, 11.10; bulunan, C, 47.12; H, 3.22; N, 11.52.

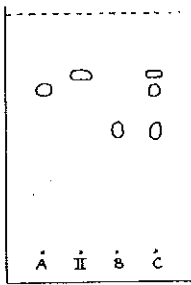
II. 5-(2'-hidroksimetil-5'-hidroksi-4'-piraniliden)-2-tiyobarbitürik asit:  $C_{10}H_8N_2O_5S$  Verim: metot A da, % 22 metot B de, % 9.5;

metot C de, % 3.7. 290° ye kadar erime göstermemiştir. Maddenin sudaki veya metanoldeki eriyiği, a) sodyum nitrit eriyiği ile renk vermez (tiyobarbitürük asit ise mavimsi-mor renk verir); b) % 5 lik ferri klorür ile bekletmekle kırmızimsı-kahverengi renk verir (kojik asit ise aynı şartlarda derhal erguvani-kırmızı renk gösterir). Alkali hidroksidlerle kaynatıldıktan sonra mahsul asetik asit reaksiyonu göstermez. Maddenin metanoldeki % 0.016 lık çözeltisinin pH sı 5.8, sudaki % 0.03 lük çözeltisinin pH sı 3.15 dir.

### Muayeneler :

#### 1. Kromatografi :

adsorban: silikajel G (Merck), solvent sistemi: asetik asit - etanol (2 : 1)



Şekil 2. II = madde, A = tiyobarbitürük asit, B = kojik asit, C = karışım; Rf(II): 0.74, Rf(A): 0.69, Rf(B): 0.51

#### 2. Spektral muayeneler :

Maddenin metanollü eriyiği ultraviole ve visibl spektral alanda VSU-1 Model Zeiss Spektrofotometre ile muayene edilmiştir: pH 5.8 de  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$  295 m $\mu$ ; pH 11 de  $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$  298 m $\mu$ .

Maddenin 295 m $\mu$  daki absorbansı 1.6 - 0.4 mg/100 ml alanında konsantrasyon ile orantılıdır.

3. Nötralizasyon ekivalanı tayini: (Potansiyometrik olarak yapılmıştır).

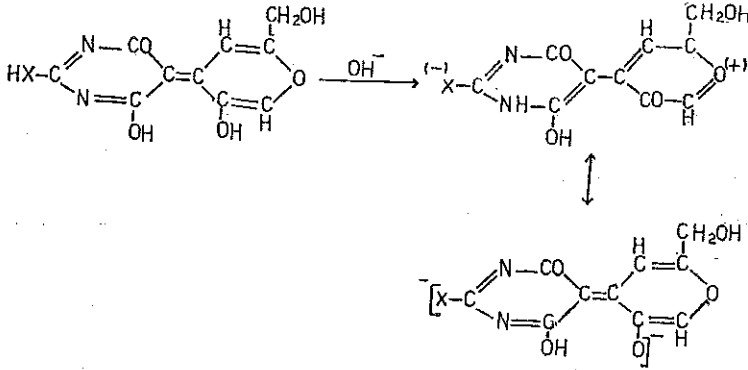
C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S için nötralizasyon ekivalanı - hesabedilen, 268.25; bulunan, 268.81.

4. Analiz: C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S için - hesabedilen, C, 44.77; H, 3.00; N, 10.44; S, 11.95; bulunan, C, 43.90; H, 3.24; N, 10.84; S, 11.93.

## TARTIŞMA

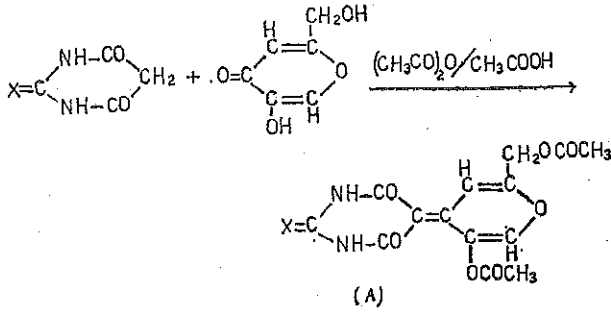
Bu inceleme neticesinde, yukarıdaki çalışma şartları altında barbitürik veya tiyobarbitürik asidin 5 mevkiindeki hidrojenlerinin siklik bir keton karbonili ile kondanse edilebileceği ortaya konmuştur. Maddeleri elde etmek için karışımlara üç ayrı usul tatbik edilmiş ve neticeler mukayese edilmiştir.  $130^\circ$  gibi nisbeten yüksek bir ısı tatbiki, verim üzerinde bariz bir şekilde müsbet bir tesir yapmaktadır. Filhakika su banyosunda kısa bir zaman ısıtarak veya bir gece bekleterek elde edilen maddelerin verimi arasında büyük bir fark olmamakla beraber  $130^\circ$  de kazanılan madde veriminde bariz bir yükseklik görülmektedir. Bu durum gösteriyor ki, barbitürik asit veya tiyobarbitürik asidin kojik asit gibi bir ketonla birleşmesi için asetik anhidrit gibi su çeken kuvvetli bir ajana ihtiyaç vardır ve piridin veya HCl bu kondansasyonu yapmağa yetmez. Vasattaki asetik asidin çok büyük bir rolü olmaz ve kondansasyon asetik asitsiz olarak dahi yürüeyebilir.

Madde teşekkülünün ilk belirtisi rengin koyulaşması ile olmaktadır. Burada da yeni husule gelen maddelerdeki geniş mesomeri imkânları rengi koyulaştırmıştır. Bu durum bilhassa alkale vasatta maddelerin daha koyu bir renk alması ile kinoid anyonik bünyenin teşekkülünde daha kolaylıkla anlaşılır. Kojik asit kısmında bir kinoid bünye teşekkülü ftaleinlerdeki duruma benzer :



Çalışmalar esnasında asetik anhidrit - asetik asit karışımının barbitürik veya tiyobarbitürik asit üzerinde bu çalışma şartlarında

herhangi bir reaksiyon yapmayacağına emin olmakla beraber aynı durum kojik asit için emniyetle kabul edilemezdi. Bilhassa 130° gibi oldukça yüksek bir suhnette kojik asidin, asetik anhidritle a) enol ve b) alkol gruplarının asetillenebilmesi c)  $\gamma$ -piron halkasından kendi arasında bir kondansasyonun ihtimallerini gözönüne almak zaruri idi. Bu sebeple kojik asit, yalnız asetik anhidrit ve asetik asitle aynı çalışma şartlarında muamele edilmiş ve bir renk koyulaşması olmamıştır. Burada belki kojik asidin bir asetil türevi teşekkül edebilirdi. Ancak kondansasyon, asetik anhidritli vasatta yapıldığına göre maddelerin hidrosimetil-hidroksipiraniliden türevi olmayıp asetilhidrosimetil-asetilpiraniliden türevi (A) (veya tek hidrosil grubundan asetillenmiş) olması varid olabilirdi.



X = O veya S

Bu ihtimal karşısında aşağıdaki hususlar aydınlatılmıştır :

a) Her üç metot (130° de, su banyosunda ve adî suhnette) ile elde edilen maddelerin aynı olması karşısında asetil türevinin teşekkül ihtimali ortadan kalkmıştır. Çünkü asetil türevinin adî suhnette teşekkülü mümkün değildir.

b) Teşekkül eden maddelerde asetil grubu aranması etanollü alkali ile yapılmış ve asetik asit bulunmamıştır.

Böylece teşekkül eden maddelerin diasetil türevi olmadığı meydana çıkarılmıştır. Maddelerin reaksiyona girmemiş hareket maddeleri ihtiva etmediği gerek ilkel maddelerin renk reaksiyonlarile gerekse kromatografik muayenelerle (karışımlar ve mukayeseler) tesbit edilmiştir.

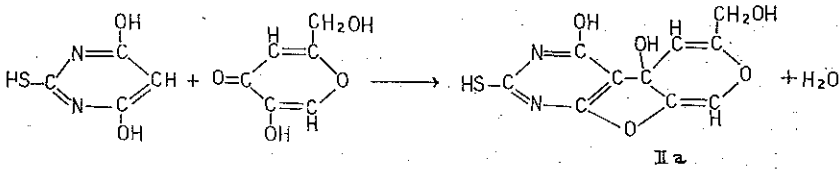
Madde I, molekülündeki enol ve alkol OH ları sayesinde birçok organik eriticilerde kolayca erimektedir. Bu maddenin asitliği kojik asidinkinden kuvvetli fakat barbitürük asidinkinden zayıftır. Bu mo-

lekülün bir monoproitik asit olarak hareket etmesi de bu sebeptendir; böylece bir monoproitik asit gibi titre edilmesi kabil olmuş ve hesaplanan nötralizasyon ekivalanı beklenen madde formülüne uyan rakamı vermiştir. Bu maddedeki çifte bağlar oldukça dayanıklıdır ve kolayca doyurulamaz. Ultraviolede karakteristik bantlar gösterir; bu maksimumlar hareket maddelerinkinden farklıdır ve daha uzun dalga boyları alanındadır.

Maddenin elemanter analizinde azot ihtiva etmesi ve N yüzdesinin barbitürik asidinkinin aşağı yukarı yarısı olması, ayrıca (I) formülüne uyması gözönüne alınacak olursa, barbitürik asidin kojik asitle metilen grubu hidrojenleri ve keton karbonili arasında vukubulan bir kondansasyon neticesinde ve tahmin edildiği gibi birleştiği aşikâr bir şekilde ortaya çıkar.

Barbitürik asit gibi tiyobarbitürik asit de kojik asitle kondansasyona girer. 1960 da Eiden<sup>(6)</sup>'in  $\gamma$ -piron türevleri ve flavonların tiyobarbitürik asitle 130° de iki saat ısıtarak kondansasyon yapmasına karşılık, bu travayda aynı zamanda kojik asit ve tiyobarbitürik asit kondansasyon mahsulü, hareket maddelerini yarım saat su banyosunda tutmak veya adı suhunette bekletmek suretiyle de elde edilmiştir. Esasen barbitürik asit, kojik asitle soğukta birleştiğine göre tiyobarbitürik asitte de bu birleşmenin yürümesi tabiidir.

Ancak tiyobarbitürik asidin barbitürik aside nazaran daha kuvvetli asit karakterde olması, asetik asitli vasatta kondansasyonun yapılması madde II nin teşekkülünde başka bir ihtimali de akla getirebilir. Bu ihtimal tiyobarbitürik asidin enol strüktüründe, kojik asit enol OH 1 ile furanoid bünye yaparak üç halkalı bir türev vermesidir.



Böyle bir ihtimal hernekadar, çalışma şartları içinde varid ise de II a bünyesindeki maddenin alkalihidroksidlerle daha koyu bir renk vermesi (kinoid anyon) yapıyla izah edilemez. Bundan maada maddenin ferri klorürle renk vermesi ve C, N, S yüzdeleri böyle bir ihtimali ortadan kaldırır.



Madde I de olduğu gibi burada da en yüksek verim sıcakta çalışıldığı zaman elde edilmiş ve ısı düşürüldükçe verim de düşmüştür. Ancak madde I ile mukayese edilecek olursa madde II nin birçok eriticilerde madde I e nazaran daha kolay erimesi temizlemeler esnasında verimi düşürmektedir. Bununla beraber 130° de çalışma ile madde birbuçuk saat içinde elde edilmiştir.

Madde II, bünyesindeki çifte bağlar ve kinoid sistem teşekkül edebilmesi sayesinde renklidir; tiyobarbitürük asit ve piraniliden halkası arasındaki çifte bağlar sağlamdır. Madde renkli olduğundan endikatörler muvacehesinde titrasyon yapılamaz; bu sebeple nötralizasyon ekivalanı potansiyometrik olarak tâyin edilebilmiş ve beklenen rakam bulunmuştur.

Madde II nin UV de kendine mahsus absorpsiyon bantı vardır ki bu dalga boyundaki maksimum hareket maddelerinkinden farklı ve burada daha uzun dalga boylarındadır.

Netice itibarile barbitürük ve tiyobarbitürük asidin bu şartlar altındaki kondansasyonunu reaksiyonun ilk fazında bir katım ve sonra bir su çıkışı şeklinde kabul etmek imkânsızdır. Çünkü adı suhunette dahi kolaylıkla maddenin elde edilişi reaksiyonun bir kademeli olduğunu teyid etmektedir.

#### Ö Z E T

5-(2'-hidroksimetil-5'-hidroksi-4'-piraniliden) barbitürük asit ve 5-(2'-hidroksimetil-5'-hidroksi-4'-piraniliden)-2-tiyobarbitürük asit, barbitürük (veya tiyobarbitürük) asidin asetik asit ve asetik anhidritli vasatta ve sıcakta kojik asitle muamelesi neticesinde hazırlanmıştır. Elde edilen maddeler teşekkül şartları ve verim bakımından incelenmiş, ince tabaka kromatografisi yardımıyla teşhis edilmiştir. Ayrıca, maddelerin UV spektrumları incelenmiş ve karakteristik absorpsiyon bantları tesbit ve nötralizasyon ekivalanı tayin edilmiş; elementer analiz neticeleri ile molekül yapıları ispat edilmiştir.

#### S U M M A R Y

5-(2'-hydroxymethyl-5'-hydroxy-4'-pyranilidene) barbituric acid and the corresponding thio derivative were prepared by heating barbituric (or thiobarbituric) acid and kojic acid in the presence of acetic acid and acetic anhydride. The reaction conditions and the

yields of these compounds were studied; these compounds were identified by thin-layer chromatography. Furthermore, the UV spectrums were run on these compounds and the characteristic absorption bands were detected and the neutralisation equivalents are determined. The structure of the molecules were proved by the elemental analyses.

#### LİTERATÜR

1. Gabriel, S., *Ber.*, **33**, 3366 (1900); Gabriel, S. ve Colman, H., *ibid.*, **37**, 3657 (1904).
2. Arndt, F., *Fen Fak. Mec.* **9A**, 19 (1944); *ibid.*, **1**, No. 4, 1 (1936).
3. Elderfield, R. C., *Heterocyclic Compounds*, Vol. 6, 281, Wiley, New York (1957).
4. Chi, Y. F., Wei, C. ve Pan, N. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 1719 (1938).
5. Eiden, F., *Arch. der Pharm.*, **293/65**, 404 (1960); *ibid.*, **295**, 127-36 (1962).

---

(Redaksiyona verildiği tarih : 9 Aralık 1967)