

Bazı Simpatomimetik Aminlerin 2,4-Dinitrobenzensülfenil Türevleri I : Türevlerin hazırlanması ve karakterize edilmesi

2,4-Dinitrobenzenesulphenyl Derivatives of some Sympathomimetic Amines I: Preparation and Characterisation

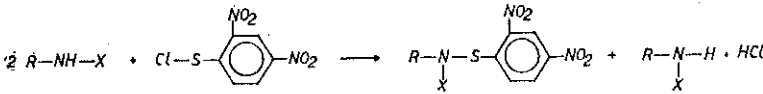
Rasim TULUS ve Lâle ZEYTİNOĞLU *

GİRİŞ

Simpatomimetik aminlerin karakterize edilmesinde bunların benzamid (1-4), 3,5- ve 2,4-dinitrobenzamid (4), benzensülfonamid (1), p-toluensülfonamid (5), 4-(fenil)-azobenzensülfonamid (6), feniltiyöre (1, 7) ve 2,4-dinitrofenil (8) türevlerinden faydalanılmaktadır. Diğer taraftan birçok maddelerle reaksiyon veren 2,4-dinitrobenzensülfenil klorürün aminlerle billuri türevler (9-11) verdiği bilinmektedir. Bu çalışmanın gayesi bazı simpatomimetik aminlerin 2,4-dinitrobenzensülfenil türevlerini hazırlamak ve bunların özelliklerini incelemektir.

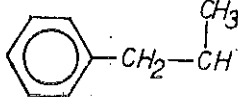
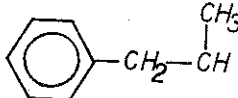
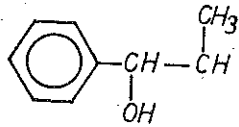
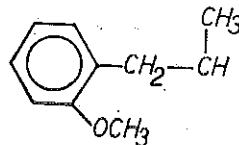
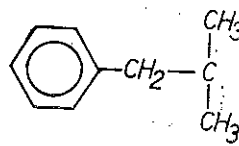
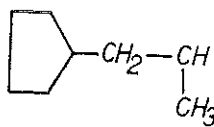
İNCELEMELER ve SONUÇLARI

Bu çalışmada Cetvel I de gösterilen 6 simpatomimetik aminin 2,4-dinitrobenzensülfenil klorür (I) ile reaksiyon ürünü hazırlandı. Sarı renkli billuri maddeler olan bu türevler, amin ve (I) i eterli çözeltilde 2:1 oranında reaksiyona sokmak suretiyle elde edildi (10).



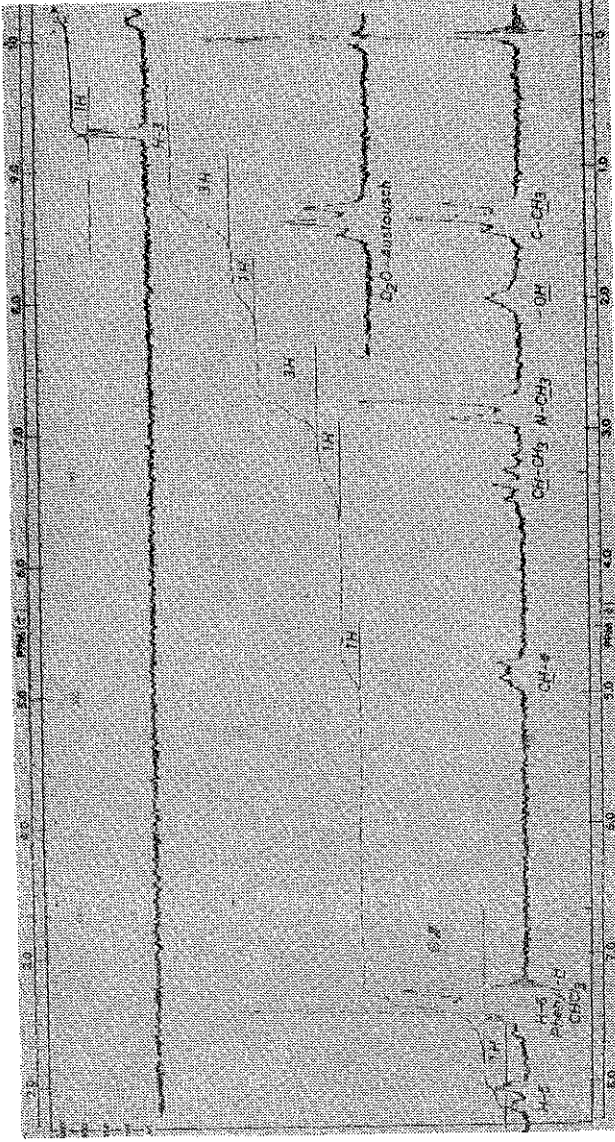
* Genel ve Analitik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Üniversite, İstanbul.

Cetvel I. Hazırlanan türevler

Simpatomimetik aminin adı	Türevdeki Sübstitüentler R	x	Türevin işareti
Amfetamin		H	S ₁
Metamfetamin		CH ₃	S ₂
Efedrin		CH ₃	S ₃
Metoksifenamin		CH ₃	S ₄
Mefentermin		CH ₃	S ₅
Siklopentamin		CH ₃	S ₆

Efedrin ile (I) arasındaki reaksiyonda (I) in alkol grubu ile mi yoksa amin grubu ile mi reaksiyona girdiğini tespit etmek için türevin NMR spektrumu tetkik edildi(*). Spektrumda (şekil 1) 8.0 ppm

(*) Bu maddenin NMR spektrumunun alınmasını sağlayan Prof. Dr. H. Wagner (Institut für pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München) e teşekkür ederiz.



Şekil 1. Efedrin türevinin NMR spektrumu

de OH grubuna ait bir proton görülüyor, döteryumla değiştirme sonunda husule gelen ürünün NMR spektrumunda ise bu pik (peak) kayboluyor. Diğer taraftan: eğer sülfenil grubu OH da bulunan protona bağlanmış olsa idi türevin molekülünde $-\text{NH} \cdot \text{CH}_3$ grubunun bulunması lâzımdı. Bu taktirde bu gruptaki protonların koplung yapması ve ayrıca bunun yanındaki $\text{H}-\text{C}-\text{CH}_3$ grupları ile karşılıklı tesir neticesinde $\tau = 7.15$ de bir mültiplet husule gelmesi gerekirdi, halbuki spektrumun bu bölgesinde bir mültiplet görülüyor. Diğer protonların adetleri ve yerleri de 2,4-dinitrobenzensülfenil grubunun azota bağlanması neticesinde husule gelen türevin yapısına uygundur (Spektrumla ilgili teknik bilgi denel kısımdadır).

Türevleri hazırlanan diğer aminlerde (I) ile reaksiyon verebilecek yalnız bir grup bulunduğundan bunların türevlerinin NMR spektrumlarının alınmasına lüzum görülmedi.

Türevlerin karakterize edilmesinde elementel analizden başka molekül vezni ve ekivalan vezni tayini hususlarından faydalanılması düşünülür.

a) Molekül vezni tayini, donma noktası inmesi özelliğinden faydalanılarak yapıldı (12, 13). Çözücü olarak kullanılan kâfurun donma noktası inmesi molar sabitesi saf asetanilid ile tayin edildi. Çalışma tarzının doğruluk derecesi saf p-asetofenetidinle kontrol tayinleri yapılarak tespit edildi. S_6 işaretli türev hariç değerlerinde molekül vezni, kontrol tayinlerindeki hata hudutları içinde bulundu. S_6 da şöyle bir durum olmaktadır: Tayin esnasında kâfur ile S_6 karışımı eritildikten sonra soğutulduğunda diğer karışımlardakinin aksine sistem katılaşmayıp yapışkan bir kütle halinde kalmaktadır. Ayrıca madde kâfurla karıştırıldıktan sonra sistemin eritilmesi esnasında da diğerlerindeki gibi farklı olarak S_6 'nın e.n. civarında kütlelerin bir kısmı yumuşamakta, tam erime ise bundan çok daha yüksek bir suhunette olmaktadır.

b) Ekivalan vezni tayini: Bu konu asid-baz titrasyonu ve titano-metrik titrasyon usulleriyle incelendi.

1 — Asid-baz titrasyonu ile. Türevler suda çözünmediğinden suda başka sistemlerde titrasyon tekniği uygulandı. Türevleri, glasiyal asetik asiddeki çözeltide perklorik asidin glasiyal asetik asiddeki çözeltisiyle gerek endikatör muvacehesinde gerekse potansiyometrik olarak bir baz gibi titre etmek mümkün olamadı, halbuki türevlere teka-bül eden serbest aminler aynı şartlarda titre edilebiliyor. Glasiyal asetik asidde titre edilemeyen zayıf bazların asetik anhidridde çözülüp perklorik asid ile titre edilebileceği bildirilmektedir (14, 15). Bu mak-

satla türevler asetik anhidridde çözüldü, perklorik asidin glasiyal asetik asid-asetik anhidrid (1:1) karışımındaki 0.1 N çözeltisiyle potansiyometrik olarak titre edilmek istendi, fakat yine sonuç alınmadı.

Huber(16) aromatik nitro bileşiklerini glasiyal asetik asidli ortamda platin oksid (Adams'a göre) katalizörü ile hidrojene edip amine tahvil ettikten sonra perklorik asidin glasiyal asetik asiddeki çözeltisiyle titre ederek tayin etmektedir. Bu tekniğin, hazırladığımız türevlere ve ayrıca p-nitroaniline tatbikinde potansiyometrik titrasyonun seyri esnasındaki elektriki gerilim değişimleri çok az olduğundan ekivalans noktasını tespit etmek zor oldu. S₁, S₂, S₃, S₅ işaretli türevler ile yapılan tecrübelerde elde edilen sonuçlar hidrojenasyon ürünlerinin bir değerli bir baz gibi hareket ettiğini gösterdi. Buna mukabil p-nitrozirlanan türevlerin hidrojenasyon ürünlerinin, ikisi primer biri tersiyer olmak üzere, üç amino grubu ihtiva etmesine rağmen bir aminogrubu ihtiva eden bir bileşik gibi titre edilmesi hidrojenasyon ürünlerinin ikinci ve üçüncü kademede baz sabitelerinin çok küçük olmasısıyla izah edilebilir. Bu sebeple titrasyon eğrilerinde ikinci ve üçüncü kademede nötralizasyona tekabül eden potansiyel atlamaları fark edilmeyecek kadar az olmaktadır. Titrasyon neticelerinin anormal oluşu hidrojenasyonun başka bir şekilde yürümesinden de ileri gelebilir. Hidrojene edilen çözeltilerin kırmızısı kahverengi olması bu ihtimalin de göz önüne alınmasını icap ettirmektedir. Yukarıdaki izahattan anlaşıldığı üzere türevlerin hidrojenasyonundan sonra da baz olarak titre edilmesinde zorluklar vardır. Bu sebeple türevlerin zayıf asid olarak fazla nitro grubu ihtiva eden aminlerin piridinde trietil-n-butilamonyum hidroksid ile asid gibi titre edileceğini göstermiştir. Hazırlanan türevlerin titre edilmediği yapılan tecrübelerden anlaşıldı, şöyle ki: ayarlı baz çözeltisinin daha ilk damlalarının ilâvesinde şahit tecrübede olduğu gibi en yüksek potansiyel değişmesi olmakta, titrasyon bir ekivalan baz ilâvesine kadar devam ettirildiğinde potansiyel yavaş olarak artmakta, fakat bir atlama göstermemektedir. Ayrıca yukarıda adı geçen çalışmada 2-nitroanilin, 2-nitrodifenilamin gibi asidliği bariz olmayan maddelerin bu usule göre titre edilmediği bildirilmektedir.

2 — Titanometrik titrasyon ile: Hazırlanan türevler nitro grubu ihtiva ettiğinden bunların ekivalan vezni tayini suretiyle karakterize edilmesinde titanometriden faydalanılması düşünüldü. Bu maksatla

Milch ve arkadaşlarının (18) nitrofuran türevlerinin titanometrik tayini için geliştirdikleri usulden faydalanıldı, yalnız türev dimetilformamid yerine alkolde çözüldü. Yukarıda bildirilen çalışma tarzından ayrı olan bir husus da ayarlı titan (III) klorür ilâvesinden sonra hemen geri titrasyona başlamayıp redüksiyonun sona ermesi için balonun ağzı kapalı olarak onbeş dakika bekletilmesidir. Bu çalışma tarzına göre türevlerin ekivalan vezni tayininde hata oranının $- \% 4$ ile $+ 2,1$ arasında değiştiği görüldü, S_1 ise hiç hatasız tayin edilebilmiştir.

DENEL KISIM

A) Kullanılan maddeler : Amfetamin hidrojen fosfat (a), metamfetamin hidroklorür (b), efedrin (Merck), metoksifenamin hidroklorür (c), mefentermin sülfat (d), siklopentamin hidroklorür (e).

Efedrin hariç diğerleri tuzları halinde olduğundan türevlerini hazırlamak için bunlar önce, sulu çözeltiyi $\% 10$ luk NaOH ile bazik duruma getirip eterle ekstre etmek suretiyle serbest bazları haline geçirildi.

B) 2,4-dinitrobenzensülfenil türevlerinin hazırlanması :

1 - 1.8 g serbest baza 2 : 1 mol oranında tekabül eden hesaplı miktar 2,4-dinitrobenzensülfenil klorür, su banyosunda ısıtılmış 50 - 75 ml eterle muamele edildi. Sistem sıcakken, ağır zımparalanmış, 100 ml lik cam balona süzülerek çözünmeyen kısımdan ayrıldı. (2,4-dinitrobenzensülfenil klorür cam kapaklı şişede ve desikatörde saklanmasına rağmen kısmen değişikliğe uğramakta ve eterde çözünmeyen kısımlar huzule gelmektedir, bu sebeple preparatın eterde çözünen kısmı kullanılmaktadır). Çökelti sıcak eter (5 ml) ile tekrar muamele edilip bu ikinci kısım da esas çözeltiyeye ilâve edildi. Bu çözeltiyeye, efedrin hariç sıvı olan diğer serbest amin bazları (bir mol 2,4-dinitrobenzensülfenil klorüre iki mol amin oranında) ilâve edildi. Serbest aminin bulunduğu kap 5 ml eterle çalkalanarak bu çözelti de reaksiyon kabına kondu. Efedrin (1.044 g) ise eterdeki (15 ml) çözeltisi halinde kullanıldı. Karışım bir geri çeviren soğutucu altında su banyosunda yarım saat ısı-

a) Hüsnü Arsan laboratuvarı - Beyazıt/Istanbul, b) Deva A. Ş. - Bomonti/Istanbul, c) Eczacıbaşı İlaç Fabrikası - Levent/Istanbul, d) Wyeth İlaç Fabrikası - Topkapı/Istanbul, e) M. Nevzat İlaç Fabrikası - Mecidiyeköy/Istanbul firmalarına kıymetli yardımlarından dolayı teşekkür ederiz.

tıldı. Başlangıçta husule gelen ve amin hidroklorürden ibaret olan çökelti ısıtma esnasında arttı. Siklopentamin hariç diğerlerinde sistem oda suhunetini aldıktan sonra nuçeden süzüldü. Çökelti renksiz oluncaya kadar her seferinde 3 er ml eterle yıkandı. Birleştirilen sıvı kırsımlar alçak basınçta ve su banyosunda ısıtılarak madde eterden kurtarıldı. Siklopentaminle yapılan tecrübeye ise çökme, ancak bir gece buz dolabında bekletme neticesinde tamamlandığı için bu türevin işlenmesinde sistem önce bir gece buz dolabında bekletildi.

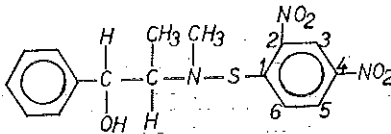
Türevlerin işlenmesinde eterin giderilmesinden sonra yalnız S₅ türevinde bakiye sultur, diğerlerinde ise koyu kıvamlıdır. Buharlaştırma bakiyesi kaynar su banyosunda mümkün olduğu kadar az metanolde (S₂ ve S₅ de metanol yerine etanol alınması icap etmiştir) çözüldü. Sıcakken süzüldü, buz dolabında bir gece bekletme sonunda S₆ hariç diğerlerinde husule gelen sarı renkli billürlar süzüldü. S₆ ise ancak buz dolabında bir hafta bekletildikten sonra billürlandı. Ana çözelti bulanık oluncaya kadar damla damla su ile muamele edildi, kısa bir müdden ısıtılarak bulanıklık giderildi; oda suhunetini aldıktan sonra buz dolabında bekletildiğinde S₆ hariç diğerlerinde yeniden billürlanma oldu, bu billürlar da süzülerek alındı ve ilk billürlarla birleştirildi. Bu muameleler sonunda türevler sırasıyla şu verimle elde edildi : S₁ % 30, S₂ % 56, S₃ % 27, S₄ % 34, S₅ % 39, S₆ % 66. Ham ürünler koyu kıvamlı olduğundan verimler ilk billürlandırmadan sonra elde edilen miktarlara göre hesaplanmıştır.

C) Efedrinin 2,4-dinitrobenzen sülfenil türevinin NMR spektrumu ile ilgili teknik bilgi :

Alet : VARIAN NMR Spektrometre

Nümune : Efedrin türevi

Formülü :



Konsantrasyon : 30 mg / 0.5 ml

Çözücü : CDCl_3

	Integral
Filter bandwidth : 2	2 cps
R. F. field : 0.05	0.25 MG
Sweep time : 250	25 sec
Sweep width : 500	500 cps
Sweep offset : 500	500 cps
Spectrum amp. : 6.3×10	6.3×10
Integral amp. :	80

D) Türevlerin erime noktaları ve elementel analiz neticeleri :

Erime noktaları : Türevlerin erime noktaları ve billürlendirildiği çözücü sistemleri aşağıda gösterilmiştir :

S_1 : 91 - 93° (etanol-su, 1 : 4), S_2 : 97 - 99° (etanol), S_3 : 110 - 113° (etanol-su, 1 : 3), S_4 : 82 - 83° (metanol), S_5 : 99 - 101° (etanol), S_6 : 52 - 56° (metanol).

Elementel analiz neticeleri :

- S_1 : $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{SO}_4$ için hesaplanan : C, 54.04; H, 4.53; S, 9.61.
Bulunan : C, 53.65; H, 4.65; S, 9.86.
- S_2 : $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{SO}_4$ için hesaplanan : C, 55.31; H, 4.93; S, 9.23.
Bulunan : C, 55.43; H, 5.12; S, 9.26.
- S_3 : $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{SO}_5$ için hesaplanan : C, 52.88; H, 4.71; S, 8.82.
Bulunan : C, 52.59; H, 4.85; S, 8.92.
- S_4 : $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{SO}_5$ için hesaplanan : C, 54.11; H, 5.03.
Bulunan : C, 53.95; H, 5.18.
- S_5 : $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{SO}_6$ için hesaplanan : C, 56.50; H, 5.26.
Bulunan : C, 56.18; H, 5.20.
- S_6 : $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{SO}_4$ için hesaplanan : C, 53.07; H, 6.23; S, 9.45
Bulunan : C, 53.07; H, 6.34; S, 9.58.

E) Çözünürlükleri : Türevlerin hepsi benzen, etilen klorür, etilasetat ve eterde çok çözünür. Bunların glasiyal asetik asit, aseton ve dioksandaki çözünürlükleri yukarıdaki çözücülerdekenden azdır. Türevler etanolde daha da az çözünür. Metanoldeki duruma gelince : S_1 , S_3 ve S_6 metanolde az çözünür; S_2 , S_4 ve S_5 ise diğer türevlerden daha az çözünür. Türevler petrol eterinde (k.n. : 110 - 118°) ve suda pratik olarak çözünmez.

F) Ekvivalan vezni tayiniyle ilgili tecrübeler :

1) *Glasiyal asetik asidli ortamda titrasyon* : Serbest aminlerin ve türevlerinin perklorik asidin glasiyal asetik asiddeki çözeltisiyle titrasyonunda kullanılan perklorik asidin glasiyal asetik asiddeki 0,1 N çözeltisi (19) a göre hazırlandı ve sulp Na_2CO_3 ile potansiyometrik olarak ayarlandı. Elektrodlar : Cam elektrod (Beckman No. 41262) ve glasiyal asetik asidli kalomel elektrod (Beckman No. 150665/5003). Alet : pH-metre Beckman model H-3.

Çalışma tarzı : Serbest amin (87.12 mg efedrin) glasiyal asetik asidde (40 ml) çözüldü. Elektrodlar çözeltiye batırılıp gerilim ölçüldü. Ekvivalans noktası civarında ayarlı çözelti 0.01 ml lik porsiyonlar halinde ilâve edildi. $\Delta mV/0.01$ ml kıymetlerinden ekivalans noktasına kadar olan sarfiyat (4.31 ml) bulundu. Buradan efedrin için bulunan ekivalan vezni : 178.89, teorik kıymet : 174.25, Hata : + % 2.6.

Türevlerin katalitik hidrojenasyonundan sonra titrasyonunda da aynı teknik tatbik edildi ve platin katalizör süzülmeden titrasyona başlandı.

2) *Asetik anhidridli ortamda titrasyon* : HClO_4 ün glasiyal asetik asid-asetik anhidrid (1 : 1) karışımındaki 0.1 N çözeltisi (15) e göre hazırlandı.

Çözeltinin ayarlanması sulp Na_2CO_3 ile potansiyometrik olarak yapıldı. Elektrodlar yukarıdakinin aynıdır.

Titrasyon : 50.0 mg türev 40 ml asetik anhidridde çözüldü; sisteme elektrodlar batırıldı ve 2 ml lik bir mikro bürette bulunan ayarlı 0.1 N perklorik asid çözeltisiyle ($f = 0.9320$) titre edilmeğe çalışıldı. Ayarlı çözelti 0.01 ml lik porsiyonlar halinde ilâve edildi. Her ilâveden sonra çözelti karıştırıldı, gerilim ölçüldü ve 0.01 ml ye tekabül eden gerilim farkı, yani $\Delta mV/0.01$ ml hesaplandı. Ayrıca bir de şahit tecrübe yapıldı. Şahit tecrübeye en fazla gerilim değişmesi 0.055 ml ayarlı çözelti ilâvesinde olmaktadır, S_2 nin titrasyonunda en çok gerilim değişmesi aynı sarfiyattadır. Türev mono asid bir baz olarak kabul edildiğinde teorik olarak 0.66 ml tam ayarlı çözelti sarf edilmesi icap ederdi.

Diğer türevlerin titrasyonunda da teorik miktardakinden çok daha az ayarlı çözelti harcanmıştır. Bunların içinde en çok sarfiyat ise S_3 de olup 0.20 ml tam ayarlı çözeltidir, bu türev için teorik sarfiyat 0.64 ml dir.

3) *Türevlerin asid olarak titrasyonu tecrübesi* :

Ayarlı çözelti : Titrasyonlar trietil-n-butil-amonyum hidroksidin pi-

ridindeki 0.1 N çözeltisiyle yapıldı. Bu madde trietilamin ile butil iyodürden hazırlanan trietil-n-butilamonyum iyodürün gümüş oksid ile reaksiyonu neticesinde hazırlandı(17). Trietil-n-butilamonyum hidroksoidin piridindeki 0.1 N çözeltisi aynı literatüre göre hazırlandı ve benzoik asid ile ayarlandı.

Elektrodlar : Cam elektrod (Beckman No. 41262), kalomel elektrod (Beckman No. 399790). Bu elektrodadaki sulu potasyum klorür çözeltisi yerine KCl ün metanoldeki doymuş çözeltisi kondu.

Alet : pH-metre Beckman model H-3.

Çalışma tarzı : 72.6 mg S_2 türevi 25 ml piridinde çözüldü ve 0.1 N trietil-n-butilamonyum hidroksoid çözeltisiyle ($f = 0.9507$) potansiyometrik olarak titre edildi. Ayarlı çözelti 0.01 ml lik porsiyonlar halinde kondu ve $\Delta mV/0.01$ ml ler hesaplandı.

İlk ilâvede, yani 0.01 ml de en yüksek gerilim farkı tespit edildi. Teorik olarak 1.8 ml ayarlı çözelti sarf edilmesi gerekirdi; ayrıca şahit tecrübe de yapıldı, en fazla gerilim değışmesi ilk damlada (0.01 ml) oldu. Aynı tecrübe 66.74 mg S_1 ile yapıldığında en fazla gerilim değışmesi 0.02 ml de oldu, teorik sarfiyat 1.8 ml ayarlı çözelti.

4) Titanometrik tayin :

0.2 N $TiCl_3$ çözeltisi % 15 lik $TiCl_3$ (Merck) çözeltisinden hazırlandı ve miktarı iometrik olarak tayin edilen 0.2 N demir şapı çözeltisiyle ayarlandı. Endikatör : % 10 luk NH_4SCN çözeltisi.

Ayarlı titan III klorür çözeltisi özel bir tertibatla CO_2 atmosferinde bulunduruldu.

Titrasyon : 100 ml lik altı yuvarlak bir balonda 50.0 mg türev 40 ml etanol (% 96 lik) da çözüldü. Bu çözeltiye CH_3COONa ın sudaki % 20 lik çözeltisinden 30 ml ve ayrıca 200 mg $NaHCO_3$ kondu. Çözeltiden 2 dakika müddetle CO_2 gazı geçirildi. Sisteme 18 ml 0.2 N $TiCl_3$ konuldu, çözeltiden tekrar iki dakika müddetle CO_2 gazı geçirildi ve ağzı kapalı olarak 15 dakika bekletildikten sonra 12.5 ml % 20 lik HCl çözeltisi ve 2.5 ml % 10 luk NH_4SCN çözeltisi ilâve edilip 10 ml lik bir büretten akıtılan 0.2 N demir şapı çözeltisiyle geri titre edildi.

G) Molekül vezni tayini :

Tayinler Rast(14) usulüne göre yapıldı. 553.0 mg kâfur ile 50.0 mg asetanilid karışımının e.n. $153^\circ C$, bu kâfur numunesinin e.n. $178^\circ C$ olduğundan kâfurun donma noktası inmesi molar sabitesi $K=37.3$ olarak bulundu. Türevlerin molekül vezni tayini tecrübelerinde 522.0 -

528.8 mg kâfur ile 50.0 - 50.6 mg türev karışımı kullanıldı, bu takdirde e.n. nda 9.5 - 10.0 derecelik bir inme oldu.

Ö Z E T

Serbest bazı eterli çözeltide 2,4-dinitrobenzenesülfenil klorürle reaksiyona sokmak suretiyle 6 simpatomimetik aminin (amfetamin, metamfetamin, efedrin, metoksifenamin, mefentermin ve siklopentamin) N-2,4-dinitrobenzenesülfenil türevi ($S_1 - S_6$) hazırlandı. Sarı renkli olan bu türevler elementel analiz, Rast usulü ile molekül vezni tayini, titanometrik titrasyonla ekivalan vezni tayini, erime noktası, çözünürlüklerinin tayini suretiyle karakterize edildi. Efedrin türevinde 2,4-dinitrobenzenesülfenil grubunun alkol grubuna mı, yoksa amin grubuna mı bağlı olduğunu aydınlatmak için bu türevin NMR spektrumu incelendi ve reaksiyonun amin grubu ile olduğu sonucuna varıldı.

Türevlerin sulu olmayan ortamda asid-baz titrasyonlarındaki durumları da incelendi. Glasiyal asetik asitli ve ayrıca glasiyal asetik asid-asetik anhidridli (1 : 1) (15) ortamlarda türevleri $HClO_4$ ün aynı çözücü sistemlerindeki 0.1 N çözeltisiyle potansiyometrik olarak titre etmek mümkün olmadı. Türevlerin glasiyal asetik asitli ortamda platin oksid (Adams'a göre) katalizörü ile katalitik hidrojenasyonundan sonra $HClO_4$ ün glasiyal asetik asiddeki 0.1 N çözeltisiyle potansiyometrik titrasyonunda (16) bir değerli bir baz gibi reaksiyon verdiği görüldü. İki veya daha fazla nitro grubu ihtiva eden aminlerin piridinde trietiln-butilamonyum hidroksidle bir asid gibi titre edilebileceği bildirilmektedir (17). Hazırlanan 2,4-dinitrobenzenesülfenil türevlerinin bu usule göre de titre edilmediği yapılan tecrübelerde anlaşıldı.

S U M M A R Y

We prepared the N-2,4-dinitrobenzenesulphenyl derivatives ($S_1 - S_6$) of six sympathomimetic amines, namely amphetamine, methamphetamine, ephedrine, methoxyphenamine, mephentermine and cyclopentamine, by the reaction of these amines (free bases) with 2,4-dinitrobenzenesulphenyl chloride in ether (mole ratio 2:1).

These yellow substances are characterized by elemental analysis, and the determination of molecular weight (the method of Rast), equivalent weight (titrimetry), melting point and solubility. To find out whether the 2,4-dinitrobenzenesulphenyl chloride has reacted with the

amino or the hydroxyl group of ephedrine, the NMR spectrum of the resulting derivative was taken and examined. We stated that the first reaction took place.

The behaviour of these derivatives in acid-base titrations (potentiometric) in nonaqueous systems were also studied. They could not be titrated as bases with perchloric acid in glacial acetic acid or in a mixture of this solvent with acetic anhydride (1:1) (15). After catalytic hydrogenation in the presence of platinum oxide catalyst (Adams), the titration of these derivatives with perchloric acid in glacial acetic acid was feasible, and then they behave as monovalent bases.

Fritz et al.(17) have stated, that amines containing two or more nitro groups could be titrated as acids with triethyl-n-butylammonium hydroxide in pyridine. This method too could not be applied to our derivatives.

L İ T E R A T Ü R

1. Fisher, W. H. A., Plein, E. M., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **44**, 313 (1955).
2. United States Pharmacopoeia, 14th. rev., **45**, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1950.
3. Leithe, W., *Ber.*, **65**, 660 (1932).
4. Hartung, W. H., Munch, J. C., Kester, E. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 1526 (1932).
5. Parihar, D. B., Sharma, S. P., Tewari, K. C., *J. Chromatog.*, **24**, 443 (1966).
6. Jarb, A., Bigler, A. J., *ibid.*, **29**, 255 (1967).
7. Gadamar, J., *Arch. Pharm.*, **246**, 366 (1908) - Ref. *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **44**, 313 (1955).
8. Schwartz, D. P., Brewington, R., Parks, O. W., *Microchem. J.*, **8**, 402 (1964) - Ref. *C. A.*, **62**, 12136 (1965).
9. Tulus, R., Güran, A., *Fen Fak. Mec. Seri C*, **28**, 114 (1963).
10. Bilman, J. H., Garrison, J., Anderson, R., Wolnack B., *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 1920 (1941).
11. Kharasch, N., King, W., Bruce, T. C., *ibid.*, **77**, 932 (1955).
12. Rast, K., *Ber.*, **55**, 3727 (1922).
13. Vogel, A. I., *A Text-Book of Practical Organic Chemistry*, 3. ed., 1037, Longmans, Green and Co., London, 1957.
14. Gremillion, A. F., *Anal. Chem.*, **27**, 133 (1955).
15. Streuli, C. A., *ibid.*, **30**, 997 (1958).
16. Huber, W., *Z. f. analyt. Chem.*, **216**, 260 (1966).
17. Fritz, J. S., Moye, A. J., Richard, M. J., *Anal. Chem.*, **29**, 1685 (1957).
18. Milch, G., Hallos, J., Aczel, K., Bitters, K., *Pharm. Zentralhalle*, **104**, 564 (1965).
19. British Pharmacopoeia 1958, 809.