

## Bazı Tiyosemikarbazonların Klormetilantipirilketonla Reaksiyonları

Über die Kondensation von einigen Thiosemicarbazonen mit Chloracetylantipyrin

Nedime ERGENÇ \*

Antipirin, Knorr(1) tarafından keşfedildiğinden bu yana, daha tesirli türevlerini elde etmek gayesiyle pek çok maddelerle reaksiyona tabi tutulmuş bir bileşiktir. Antipirin çekirdeğine ithal edilen yeni gruplar bir yandan antipiretik-analjezik tesiri artırırken, bir taraftan da toksisiteyi azaltmakta, ya da bu yeni gruplar yardımı ile farmakolojik tesiri tamamen değişik olan maddeler elde edilmektedir(2). Pirazolon çekirdeğinde farmakolojik tesiri artırmak maksadıyla yapılan değişiklikler meyanında, tiyazolil-hidrazon türevleri de zikre değer(3, 4).

Bu çalışmada antipirin'in monoklorasetilklorür ile reaksiyonundan elde edilen klormetilantipiril keton(5, 6) ile, bazı tiyosemikarbazonlar muamele edilerek tiyazolil hidrazon tipinde maddeler elde edilmiştir. Kondansasyonda kullanılan tiyosemikarbazonlar şunlardır: glükotiyosemikarbazon, anisaldehydtiyosemikarbazon, tereftalaldehid-tiyosemikarbazon, salisilaldehidtiyosemikarbazon ve kojik asidtiyosemikarbazon.

### DENEL KISIM

**4-[2'-Hidrazinotiyazolil-(4')] antipiringlükozhidrazon:** 2.65 g (0.01 mol) klormetilantipiril keton, 2.6 g (0.01 molden biraz fazla) glükotiyosemikarbazon ve 50 ml % 90 lık etanol karışımı su banyosunda, geri çeviren soğutucu altında, 15 dakika ısıtılır, soğutulur. Klasik metodda(4) verilmiş olan bu süre maddenin teşekkülüne yetmediğinden 45 dakika daha ısıtılır, soğutulur ve bir gece bekletilir. Krem - beyaz

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

renkli, amorf bir toz meydana gelir, süzülür, kurutulur, çok az miktarda etanolden, iki defa billurlandırılır; krem - beyaz renkte billuri, suda çözünen bir toz elde edilir, e.d. 190 - 200° C (renk koyulaşması ve gaz çıkışı ile bozunma).

UV Spektrumu (VSU 1-Model Spectrophotometer) :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  242 m $\mu$  ( $\epsilon$  15 680). (Tiyazol halkasının 240 m $\mu$  civarında kuvvetli bir absorpsiyon gösterdiği bilinmektedir) (7).

IR Spektrumu (KBr, Perkin-Elmer, Model 137) : 3400 cm<sup>-1</sup> O—H, 3000 cm<sup>-1</sup> metil grubuna ait C—H, 1640 cm<sup>-1</sup> C=O (azota bağlı karbonil), 1550 cm<sup>-1</sup> C=C (aromatik yapı ve tiyazol halkası), 1080 cm<sup>-1</sup> O—H (primer alkol), 1030 cm<sup>-1</sup> O—H gerilme bandı, 900 cm<sup>-1</sup> aromatik C—C eğilme bandı, 750 cm<sup>-1</sup> mono-süstitüe benzen halkası.

Analiz : C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub>N<sub>5</sub>S için hesaplanan : N, 15.1; S, 6.91. Bulunan : N, 15.08; S, 6.73.

Kromatografi : Adsorban, silika gel G; solvent sistemi, kloroform-etanol-asetik asid (90 : 5 : 5); lekelerin belirtilmesi, Dragendorff; R<sub>f</sub> değeri, 0.39.

30 - 40 mg civarında madde, iki pastil KOH ve 1 ml su ile karıştırıldıktan sonra küçük bir alev üzerinde ısıtılarak tiyazol halkası parçalanır ve meydana gelen merkaptö türevi % 5 lik sodyum nitroprusiyat çözeltisi ile muamele edilir : kırmızı bir renk teşekkül eder. (Bu reaksiyon, bundan sonraki maddelerde de aynı şekilde yürümüştür).

**4-[2'-Hidrazinotiyazolil-(4')] antipirinanisaldehydhidrazon** : 2.65 g (0.01 mol) Klormetilantipiril keton ve 1.5 g (0.01 molden biraz fazla) anisaldehydtiyosemikarbazon 50 ml etanolle karıştırılır ve geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda 25 dakika ısıtılır. Soğuyunca yeşilimsi - sarı renkli billüri bir madde meydana gelir; az miktarda etanolden billürlendirilerek temizlenir, kirli sarı renkli billürların e.d. 220 - 225° C (renk siyahlaşması ve gaz çıkışı ile bozunma).

UV Spektrumu :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  346 m $\mu$  ( $\epsilon$  21 600).

IR Spektrumu : 3450 cm<sup>-1</sup> C—O (metoksi grubu), 3025 cm<sup>-1</sup> C—H (alifatik gerilme bandı), 2950 cm<sup>-1</sup> C—H (aromatik gerilme bandı ve alifatik eter), 1630 cm<sup>-1</sup> C=O (azota bağlı karbonil), 1525 cm<sup>-1</sup> C=C (aromatik yapı, tiyazol halkası ve p-süstitüe fenil), 1450 cm<sup>-1</sup> C—H (metil grubuna ait eğilme bandı). 1260 ve 1160 cm<sup>-1</sup> Ar—O—C (metoksi fenil), 835 cm<sup>-1</sup> p-süstitüe fenil, 690 cm<sup>-1</sup> aromatik yapı.

Analiz :  $C_{22}H_{21}O_2N_5S$  için hesaplanan : N, 16,7; S, 7,63. Bulunan : N, 16,9; S, 7,75.

Kromatografi : Adsorban, solvent, sistemi ve püskürtme reaktifi bir evvelki maddenin aynıdır.  $R_f$  değeri, 0,24.

**4-[2'-Hidrazinotiyazolil-(4')] antipirintereftalaldehid-bis-hidrazon :** 5,3 g (0,02 mol) klormetilantipiril keton ve 2,9 g (0,01 mol)den biraz fazla) tereftalaldehid di-tiyosemikarbazon 60 ml % 90 lık etanolle muamele edildikten sonra, geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda 45 dakika ısıtılır; ısınma esnasında çözeltinin rengi gittikçe koyulaşır ve soğutulunca siyah renkli toz manzarasında bir madde çöker. Süzülür, kurutulur ve etanolden billürlendirilir. Suda ve etanolde az çözünen, siyaha yakın kahverenkli billüri bir toz elde edilir, e.d. 130-170° C (madde net bir erime göstermez, 130° C de bozunmaya başlar ve 170° C de tamamiyle sıvılaştır).

UV Spektrumu :  $\lambda_{\max}^{EtOH}$  255 ve 295  $m\mu$  ( $\epsilon$  16 000).

IR Spektrumu : 3050 ve 2900  $cm^{-1}$  C—H (aromatik), 1710  $cm^{-1}$  C=O (azota bağlı karbonil), 1610 ve 1560  $cm^{-1}$  C=C (aromatik yapı ve tiyazol halkası), 830  $cm^{-1}$  p-süstitüe fenil, 755 ve 700  $cm^{-1}$  aromatik yapı.

Analiz :  $C_{36}H_{32}O_2N_{10}S_2$  için hesaplanan : N, 20; S, 9,1. Bulunan : N, 19,7; S, 8,93.

Kromatografi : Adsorban, solvent sistemi ve püskürtme reaktifi daha önceki maddelerdekini aynıdır.  $R_f$  değeri, 0,17.

**4-[2'-Hidrazinotiyazolil-(4')] antipirinsalisilaldehidhidrazon :** Kloraasetilantipirin ve salisil aldehid thiosemikarbazonun ekimoleküler miktarlardaki karışımı 50 ml % 90 lık etanolde, geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda 30 dakika ısıtılır; ısınma esnasında renk yavaş yavaş sararır. Soğutulur, sarı renkli bir çökelti elde edilir, süzülür. Süzüntü bir gece bekletilir; renk kırmızıya döner, tekrar 30 dakika su banyosunda ısıtılıp soğutulan bu ana maddeden kiremit kırmızısı renkte billüri bir bileşik meydana gelir. İlk yarım saatlik ısıtma sonunda elde edilen sarı renkli madde, metanolden billürlendirilerek temizlenir; e.d. 247° C. Kırmızı renkli madde etanolden billürlendirilir. Su ve etanolde az çözünen, kırmızı ince billürlar halindeki bu maddenin e.d. 150° C dir. Literatürde klormetilantipiril keton ve salisilaldehid tiyosemikarbazonundan teşekkül eden tek bir madde belirtilmekte ve erime derecesi 207° C olarak verilmektedir(2). Elemanter analiz so-

nucunda sarı renkli maddenin düşünülen formülde olduğu tesbit edilmiş ve kırmızı madde ayrıca incelenmek üzere bir tarafa bırakılmıştır.

UV Spektrumu :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  275 - 300  $m\mu$  ( $\epsilon$  16 200).

IR Spektrumu : 3450  $\text{cm}^{-1}$  O—H, 3050  $\text{cm}^{-1}$  C—H (aromatik), 1725  $\text{cm}^{-1}$  C=O (azota bağlı karbonil), 1625  $\text{cm}^{-1}$ , 1560  $\text{cm}^{-1}$  ve 1500  $\text{cm}^{-1}$  C=C (aromatik yapı ve tiyazol halkası), 1515  $\text{cm}^{-1}$  C—H (metil grubuna ait eğilme bandı), 755  $\text{cm}^{-1}$  o-sübstitüsyon, 650  $\text{cm}^{-1}$  aromatik yapı.

Analiz :  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_5\text{S}$  için hesaplanan : N, 17.2; S, 7.8. Bulunan : N, 16.72; S, 7.64.

Kromatografi : Çalışma şekli diğer maddelerdeki gibi.  $R_f$  değeri, 0.46.

**4-[2'-Hidrazinotiyazolil-(4')] antipirin-kojik asidhidrazon :** Klorometilantipiril keton ve kojik asid-tiyosemikarbazonunun ekimoleküler miktarlardaki karışımı 50 ml % 80 lik etanolde çözüldükten sonra, geri çeviren soğutucu altında, su banyosunda 25 dakika ısıtılır, renksiz çözelti ancak bir gece bekledikten sonra beyaz renkli, billüri bir çökelti meydana getirir. Kloroform - etanol (3+1) karışımı ile yıkılarak temiz madde elde edilir. Su ve kloroformda çözünmeyen, metanolde çözünen billürların e.d. 288 - 290° C.

UV Spektrumu :  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  254  $m\mu$  ( $\epsilon$  22 100).

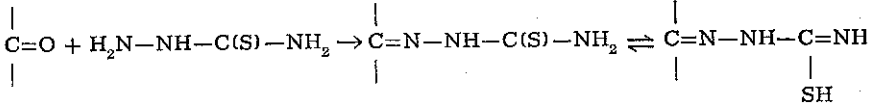
IR Spektrumu : 3200  $\text{cm}^{-1}$  O—H (alkol), 2925  $\text{cm}^{-1}$  C—H (aromatik gerilme bandı), 2800  $\text{cm}^{-1}$  C—H (metil grubu), 1700  $\text{cm}^{-1}$  C=O (azota bağlı karbonil grubu), 1590 ve 1500  $\text{cm}^{-1}$  C—C gerilme bandı (aromatik yapı ve tiyazol halkası), 1375  $\text{cm}^{-1}$  C—H eğilme bandı, 1250  $\text{cm}^{-1}$  halka için eter, 1100  $\text{cm}^{-1}$  O—H (primer alkol), 820 ve 755  $\text{cm}^{-1}$  mono sübstitüe benzen, 705  $\text{cm}^{-1}$  aromatik yapı.

Analiz :  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_5\text{S}$  için hesaplanan : N, 16.4; S, 7.52. Bulunan : N, 16.85; S, 7.24.

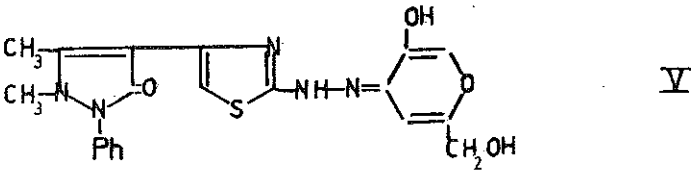
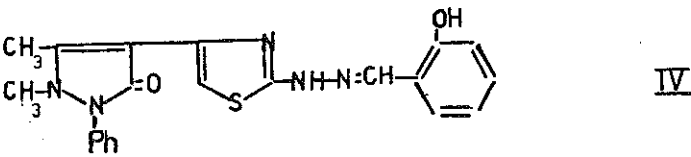
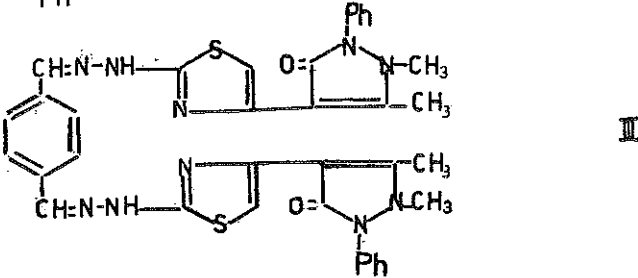
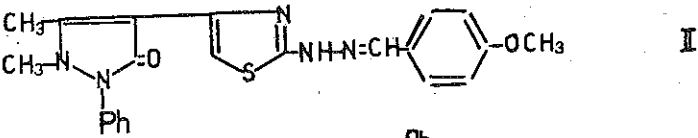
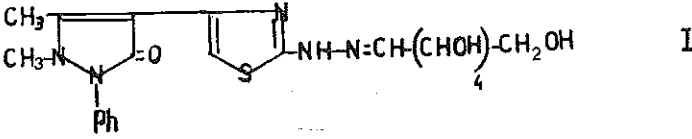
Kromatografi : Bundan önceki maddelerdeki gibi yapılıır.  $R_f$ , 0.31.

#### TARTIŞMA

Aldehid ve ketonların tiyosemikarbazidle kondensasyon mahsul-leri olan tiyosemikarbazonların, alfa-halo-ketonlarla reaksiyon verdikleri bilinmektedir(8, 9) :



Bu çalışmada, klormetilantipiril keton (6) ile bazı tiyosemikarbazonlar etanolü çözeltide ve su banyosu temperaturünde muamele edilmiş ve her iki komponentin enol şekli üzerinden yürüyen bu reaksiyon sonunda, I, II, III, IV ve V formülleriyle gösterilen ve tiyazol halkası



taşıyan bileşikler elde edilmiştir. Kondensasyon esnasında açığa çıkan HCl, moleküldeki bazik azotlarla tuz teşkil edebilirse de reaksi-

\* Azot ve kükürt tayinleri Batı Berlin Üniversitesi, Eczacılık Enstitüsünde yapılmıştır. İlgilere teşekkür ederim.

yon temperaturünde kısmen uçması ve ayrıca mono hidroklorür tuzlarının çok sebatsız olması nedeniyle doğrudan doğruya baz halindeki maddeler elde edilmiştir. Bu bileşiklerin teşekkülü için gerekli olan ısıtma süresi 25 dakika ile 60 dakika arasında değişmektedir. Literatürde bu tip maddeler için gösterilmiş olan 15 dakika ısıtma madde teşekkülüne yetmemekte, buna karşılık bir saatten fazla ısıtma verim üzerinde artırıcı bir tesir yapmamaktadır.

Elde edilen maddelerin tiyazolilhidrazon türevi olduklarını ispatlamak maksadıyla N ve S analizleri yapılmış, ayrıca UV ve IR spektrumları, düşünülen formülde olduklarını teyid etmiştir. Bu bileşiklerden salisilaldehidtiyosemikarbazon ile elde edilen türev, literatürde kayıtlı olmasına rağmen yeniden ele alınmıştır, çünkü klormetilantipiril keton ile salisilaldehidtiyosemikarbazon arasındaki reaksiyon esnasında iki ayrı madde meydana gelmektedir. e.d. 247° C olan sarı renkli bileşik, literatürde verilen maddeye tekabül etmekte, fakat erime dereceleri tutmamaktadır. Bu madde için literatürde gösterilen e.d. 207° C dir. Aynı karışımdan elde edilmiş olan kiremit kırmızısı renkli madde 150° C de dekompozisyona uğramaktadır (bu kırmızı madde üzerinde ayrıca durulacaktır).

#### Ö Z E T

Bu çalışmada klorasetilantipirin (klormetilantipiril keton) bazı tiyosemikarbazonlarla klasik metoda göre reaksiyona sokulmuş ve aşağıdaki tiyazolilhidrazonlar elde edilmiştir: 4-[2'-hidrazinotiyazolil-(4')] antipiringlükozhidrazon (I), 4-[2'-hidrazinotiyazolil-(4')] antipirinanisaldehydhidrazon (II), 4-[2'-hidrazinotiyazolil-(4')] antipirintereftalaldehid-bis-hidrazon (III), 4-[2'-hidrazinotiyazolil-(4')] antipirinsalisilaldehidhidrazon (IV), ve 4-[2'-hidrazinotiyazolil-(4')] antipirinkojikasidhidrazon (V). Elde edilen maddelerin azot ve kükürt analizleri ile UV ve IR spektrumları düşünülen formüllere uygunluk göstermiştir. Ayrıca bu maddeler ince tabaka kromatografisiyle de incelenmiştir.

#### Z U S A M M E N F A S S U N G

Durch Kondensation von Chloracetylantipyrin mit Glucosethiosemicarbazon, Zimtaldehydthiosemicarbazon, Salicylaldehydthiosemicarbazon, Terephthalaldehydthiosemicarbazon, und Kojisäurethiosemicarbazon wurden die folgenden Verbindungen erhalten: Glucose-, Zimtaldehyd-, Salicylaldehyd-, Terephthalaldehyd- und Kojisäure-hidrazon des-

4-[2'-Hydrazinothiazolyl-(4')] antipyrins. Die N, S Analysenwerte und die UV und IR Absorbtion-spektren dieser Verbindungen stimmen mit derjenigen, der vermuteten Produkte. Auch dünnschichtchromatographische Untersuchungen wurden ausgeführt.

## L İ T E R A T Ü R

1. Knorr, L., *Ber.*, **17**, 2038 (1884).
2. Morita, M., *Yakugaku Zasshi*, **82**, 36 (1962) - Ref. C. A., **57**, 16588 (1962).
3. Beyer, H., Stehwien, D., *Arch. Pharm.*, **286**, 13 (1953).
4. Amâl, H., Alp, Ö., *Pharm. Acta Helv.*, **30**, 190 (1955).
5. Benary, E., *Ber.*, **66**, 924 (1933).
6. Kaufmann, H. P., *Ber.*, **75**, 1243 (1942).
7. Ruehle, A. E., *J. Amer. Chem. Soc.*, **57**, 1887 (1935).
8. Beyer, H., Höhn, H., Lassig, W., *Ber.*, **85**, 1122 (1952).
9. Klosa, J., *Arch. Pharm.*, **287**, 12 (1954).

---

(Redaksiyona verildiği tarih : 29 Aralık 1969)