

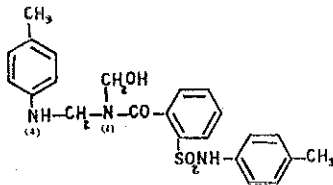
Sakkarinin Bazı Aromatik Aminlerle Verdiği Kondansasyon Bileşikleri I

The Condensation Products of Saccharin with some Aromatic Amines I

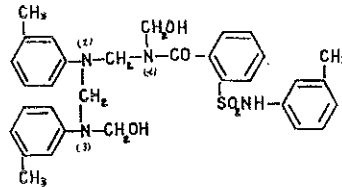
Hüsamettin KUTLU *

Bu çalışmada sakkarinden hareket ederek, Mannich reaksiyonuna benzeyen bir metodla yeni bazı kondansasyon maddeleri elde edilmiştir. İmidometilaminlerin hazırlanışıyla ilgili olarak literatürde değişik metodlar vardır. Çalışmamıza konu olan imidin literatürde yalnız piperidino- ve morfolino metil türevleri kayıtlıdır(1).

Heine ve arkadaşlarının(2) kullandığı teknik uygulandığında, reaksiyon mahsullerinin çok çeşitli olduğu, istenen maddenin reaksiyon vasatından tecridinin ekseriya mümkün olmadığı veya ancak çok az miktarlarda elde edilebildiği tesbit edilmiştir. Metodu tadil ederek, sakkarin ve amini etanollü vasatta, formaldehit solüsyonu yerine paraformaldehitle ısıtmak suretiyle, maddeler daha yüksek bir verimle elde edilmiştir. Böylece: o-[N-(p-tolil)]sülfamoil-[N¹-(p-toluidinometil)-N²-hidroksimetil]benzamid (I); o-[N-(m-tolil)]sülfamoil-[N²-(m-tolil)-N²-(N³-m-tolil-N³-hidroksimetil)aminometil-N¹-hidroksimetil]-benzamid (II) ve o-[N-(p-etoksifenil)]sülfamoil-[N²-(p-etoksifenil)-N²-(p-fenetidinometil)aminometil-N²-hidroksimetil]benzamid (III) yapısındaki bileşikler etanollü vasatta sırayla 2,2 ve 6 saat ısıtıldıktan sonra teşekkül etmiştir.

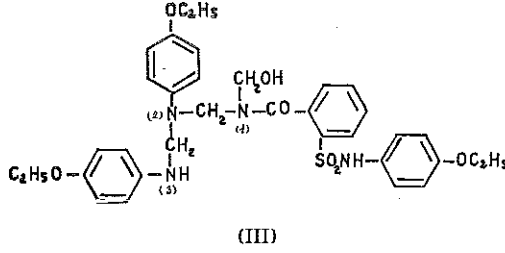


(I)



(II)

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



Maddelerin UV deki maksimum absorpsiyonları tayin edilmiş ve IR spektrumlarında aromatik halka, sübstitüsyon durumu, karbonil gerilim bandı, NH ve OH gruplarına ait bantlar görülmüştür.

NMR ve kütle spektrumu yapılmış olan madde (I) in NMR spektrumundan, maddenin aromatik hidrojenler yanında, N—CH₂—N, N—CH₂—OH ve —CH₃ gruplarını da ihtiva ettiği anlaşılmış; kütle spektrumu vasıtasıyla de amin, imid ve HCN e tekabül eden m/e değerleri yanında bilhassa m/e 31 pikinin mevcudiyeti (CH₂=OH⁺), maddenin yapısının aydınlatılması bakımından faydalı olmuştur.

Maddelerin elementel analizinde bulunan C, H, N ve S yüzdeleri, beklenen formüle uymuştur.

Esasen, reaksiyonlarda istenen madde yanında bol miktarda amin komponentinin N-hidroksimetil türevi ile yine aminin N-metilenbis türevi teşekkül etmektedir ve paraformaldehid kullanıldığı zaman elde edilen verim, solüsyon halinde formaldehid kullanıldığında elde edilen verime nazaran daha fazladır. Sakkarinin paraformaldehid ve aminle kondansasyonunda; beklenen yapıdaki maddenin teşekkül etmiş olduğunu, buna karşılık vasattan alınan maddenin, aminin metilenbis veya hidroksimetil türevi olmadığını teyid için; madde saflaştırıldıktan ve kromatografik olarak temiz olduğuna kanaat getirdikten sonra IR spektrofotometrik muayenesiyle, karbonil grubunun bulunduğu tesbit edilmiş ve müteakip analizlere bundan sonra geçilmiştir.

Sentezi yapılan maddelerin dilüe mineral asitlerle hidrolizinden sonra, yapısını teşkil eden aromatik amin ve sakkarin arasındaki N—CH₂—N bağının açılmasıyla meydana gelen formaldehid, klasik kalitatif usullerle teşhis ve ayrıca sakkarin ve aromatik amin komponentleri kromatografik olarak tesbit edilmiştir.

DENEY KISIM

o-[N-(p-tolil)]sülfamoil-[N'-(p-toluidinometil)-N'-hidroksimetil] benzamid (I): 18.3 g (0.1 mol) sakkarin ve 10 g (takriben 0.33 mol)

paraformaldehid 500 ml lik altı yuvarlak bir balonda, 100 ml % 96 lik etanolle, berrak bir eriyik elde edilinceye kadar, geri çeviren soğutucu altında ve su banyosunda ısıtılır. 10.7 g (0.1 mol) p-toluidinin 50 ml % 96 lik etanoldeki eriyiği ilâve edilir ve karışım aynı şekilde iki saat daha ısıtılır. Bu müddetin sonunda balon muhtevası 1/2 oranında teksif edilir, soğumaya bırakılır. Billûrlar süzülerek alınır, kurutulur (11.7 g). Verim % 26.6. Ham mahsul birkaç defa eterle yıkanarak, reaksiyona girmemiş serbest aminden kurtarılır, sonra etanolle ıslatılır, sakkarin tamamen bertaraf edilinceye kadar % 10 luk amonyağın az miktarlarıyla yıkanır. Tekrar az etanolle ıslatıldıktan sonra eterle yıkanır, kurutulur ve asetondan billûrlandırılarak temizlenir.

Açık bej renğinde veya renksiz iğneler. Metanol ve kloroformda çözünür; etanol ve asetonda az çözünür; su, eter, petrol eteri ve benzende çözünmez. Metanol-kloroform (1 : 1) karışımında daha kolaylıkla çözünür. e. d. 198 - 200°C.

Kromatografi : Silikajel G ile hazırlanan kromatogramlar, developmandan sonra açık havada kurutulur ve müteakiben $UV_{254 - 366 \text{ nm}}$ de veya reaktif püskürttükten sonra muayene edilir. Maddede eser miktarda aminoksid kirliliği bulunuyorsa, bu da $UV_{254 \text{ nm}}$ de mor leke halinde görülür. Madde, potasium ferrisiyanür % 5 ferriklorür % 5 (1 : 1) püskürtme reaktifiyle koyu mavi, iod buharlarıyla koyu sarı renk verir. Kullanılan çözücü sistemleri ve bulunan Rf değerleri aşağıda gösterilmiştir :

Çözücü	Amin	Madde
Benzen	0.18	0
Benzen-Metanol (90 : 10)	0.61	0
Benzen-Metanol (85 : 15)	0.64	0
Metanol	0.80	0.06
Kloroform	0.39	0

Muayeneler :

1) Hidroliz. Maddeyi teşkil eden komponentlerin tesbit ve teşhisi için 0.5 g l, 50 ml lik bir balonda 20 ml % 16 lk sülfürik asitle, açık alevde 5 - 15 dakika kaynatılır. Reaksiyon sonunda teşekkül eden maddeler ve bunların teşhis yolları aşağıda gösterilmiştir.

A — Formaldehid teşhisi. Yukarıda bahsedildiği gibi yapılan hidrolizde, balonun ağzına bir mantarla dik açı şeklinde bükülmüş bir cam boru takılır ve ısıtma esnasında çıkan buharlar :

a — Bir tüp içindeki amonyaklı gümüş nitrat eriyiğinde toplandığında birkaç dakika içinde cam borunun ucu ve tütün kenarlarında gümüş aynası teşekkül eder.

b — Bir tüp içindeki alkale potasium permanganat eriyiğinde toplandığında birkaç dakika içinde permanganatın rengi kaybolur.

B — Sakkarinin teşhisi. (A) deneyinin sonunda balon muhtevası, bir ayırma hunisine aktarılarak kloroformla tüketilir. Kloroformlu ekstreler biraraya getirildikten sonra yıkanır ve CaCl_2 üzerinde kurutulur. Aynı şekilde muamele edilmiş sakkarini şahit olarak kullanmak suretiyle, kloroformlu ekstrelerin muhtelif çözücü sistemleriyle elde edilen kromatogramlarında, sakkarin $\text{UV}_{254 \text{ nm}}$ de mor leke halinde görülür, bu lekenin R_f i şahitle aynıdır.

C — Amin komponentinin teşhisi. (B) deneyinden kloroform ayırdıktan sonra kalan sulu kısım % 10 luk sodium hidroksid ile turnusola karşı bariz alkale hale getirilir ve kloroformla ekstre edilir ve biraraya getirilen ekstrelerin, çözücüsü uçurulur. Bakiyenin :

a — Az miktarı kloroformla çözüldükten sonra, muhtelif solvent sistemleriyle kromatografiye edildiğinde, şahit olarak kullanılan p-toluidinle aynı R_f değerinde ve yukarıda bahsedilen reaktiflerle aynı renkte leke verir.

b — Çukurlu porselen levhada hazırlanan diazonium tuzu; α -naftilaminle kenetlendiğinde, şahitle aynı erguvani renk, α -naftolle kenetlendiğinde ise şahitle aynı turuncu-kırmızı renk verir.

2) Spektral muayeneler :

A — UV (100 ml metanolde 2.0275 mg madde ihtiva eden solüsyon, VSU 1 Model Zeiss Spektrofotometre ile muayene edildi). $\lambda_{\text{maks.}}$ 229 nm (ϵ 6 028) ve $\lambda_{\text{maks.}}$ 316 nm (ϵ 15 206).

B — İR. (Perkin-Elmer, KBr). ν 3344 cm^{-1} ve 1053 cm^{-1} (alkol), 3344 cm^{-1} (sekonder amin), 2985 cm^{-1} (alifatik CH gerilimi), 1667 cm^{-1} , 1504 cm^{-1} ve 1325 cm^{-1} (amid I, II ve III bantları), 1634 cm^{-1} ve 1582 cm^{-1} (aromatik halka), 1449 cm^{-1} ve 1385 cm^{-1} (metil), 1258 cm^{-1} (CN bağı), 1340 cm^{-1} ve 1143 cm^{-1} (sülfonamid grubu), 826 cm^{-1} (1,4-disüstitüe benzen), 763 cm^{-1} (1,2-disüstitüe benzen).

C — NMR. Varian NMR Spektrofotometre H-100 (DMSO-d_6). 2.29 ve 2.32 ppm de aromatik halkaya bağı metil grupları, 3.62 ppm de alkol hidrojenleri, 5.21 ve 5.23 ppm de N— CH_2 —N hidrojenleri, 7 ppm - 7.6 ppm arasında aromatik halka hidrojenleri, 6.7 ve 8.4 ppm de amid hidrojenleri.

D — Kütle spektrumu. m/e 368, 355, 250 ve 236 pikleri yanında; sakkarin komponentinden gelen 183, 120 ve p-toluidinden gelen 91, 76 pikleri ile alkol grubuna ait 31 pikini vermiştir.

3) Analiz: $C_{23}H_{25}N_3O_4S$ için hesap edilen C, 62.85; H, 5.73; N, 9.56; S, 7.30. Bulunan C, 62.99; H, 5.37; N, 9.76; S, 7.36.

c-[N-(m-tolil)]sülfamoil-[N²-(m-tolil)-N²-(N³-m-tolil-N³-hidroksimetil)aminometil-N¹-hidroksimetil]benzamid (II) : 18.3 g (0.1 mol) sakkarin, 10 g (takriben 0.33 mol) paraformaldehid ve 10 ml (takriben 0.1 mol) m-toluidinden, madde I de bahsedilen tekniğe göre hazırlanır ve aynı şekilde temizlenir. Temizlenmiş madde üzerinden verim % 8.2.

Açık sarı renkte mikrokristalin toz. Kloroformda kolay çözünür; metanolde çözünür, etanol ve asetonda az çözünür. Su, eter, petrol eteri ve benzende çözünmez. Metanol-kloroform (1:1) karışımında daha kolaylıkla çözünür. e. d. 173 - 4° C.

Kromatografi: Madde I deki gibi çalışılmış ve aynı sonuçlar alınmıştır. Kullanılan çözücü sistemleri ve bulunan R_f değerleri aşağıda gösterilmiştir:

Çözücü	Amin	Madde
Benzen	0.20	0
Benzen-Metanol (90 : 10)	0.64	0
Benzen-Metanol (85 : 15)	0.67	0
Kloroform	0.30	0
Metanol	0.82	0

Muayeneler :

1) Hidroliz. Madde I deki gibi çalışılmış; sakkarin, formaldehid ve m-toluidin teşhis edilmiştir.

2) Spektrel muayeneler :

A — UV. 100 ml metanol-kloroform (1:1) karışımında 1.5264 mg madde ihtiva eden solüsyon, VSU 1 Model Zeiss Spektrofotometre ile muayene edildi. λ_{maks} . 248 nm (ϵ 22 666) ve λ_{maks} . 317 nm (ϵ 13 367).

B — İR. (Perkin-Elmer, KBr). 3333 cm^{-1} ve 1053 cm^{-1} (alkol), 3030 cm^{-1} ve 2874 cm^{-1} (alifatik CH gerilimi), 1727 cm^{-1} (karbonil), 1667 cm^{-1} , 1506 cm^{-1} ve 1338 cm^{-1} (amid I, II ve III bantları), 1613 cm^{-1} ve 1587 cm^{-1} (aromatik halka), 1449 cm^{-1} ve 1370 cm^{-1} (metil), 1250 cm^{-1} (CN bağı), 1290 cm^{-1} ve 1183 cm^{-1} (sülfonamid S=O

gerilimi), 866 cm^{-1} ve 797 cm^{-1} (1,3-disübstitüe benzen), 753 cm^{-1} (1,2-disübstitüe benzen).

3) Analiz : $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ için hesap edilen C, 65.28; H, 6.16; N, 9.47; S, 5.42. Bulunan C, 65.39; H, 4.45; N, 9.98; S, 5.94.

o-[N-(p-etoksifenil)]sülfamoil-[N²-(p-etoksifenil)-N²-(p-fenetidino-metil)aminometil-N²-hidroksimetil]benzamid (III) : 18.3 g (0.1 mol) sakkarin, 10 g (takriben 0.33 mol) paraformaldehid ve 10 ml (takriben 0.1 mol) p-fenetidinden, madde I deki tekniğe göre 6 saat ısıtılarak elde edilir. Bu müddetin sonunda balon muhtevası 1/2 oranında tek-sif edilir ve buzdolabında bir gece bekletilir. Billürler süzülerek alınır, eterle yıkanır, kurutulur ve tartılır (6.24 g). Verim % 10.5. Ham mahsul sakkarin ve aminden yıkanarak kurtarılır, kurutulur, metanolden billürlendirilir.

Beyaz, yıldız kümeleri halinde iğneler. Metanol ve kloroformda çözünür; etanol ve asetonunda az çözünür; su, eter, petrol eteri ve benzende çözünmez. Metanol-kloroform (1:1) karışımında daha kolaylıkla çözünür. e. d. 122° C.

Kromatografi : Madde I deki gibi çalışılmış ve aynı sonuçlar alınmıştır. Madde; potasium ferrisiyanür % 5 ferriklorür % 5 (1:1) püs-kürtme reaktifiyle koyu mavi, iody buharlarıyla koyu kahve rengi leke halinde görünür. Kullanılan çözücü sistemleri ve bulunan Rf değerleri aşağıda gösterilmiştir :

Çözücü	Amin	Madde
Benzen	0.06	0
Benzen-Aseton (2:1)	0.71	0
Metanol	0.80	0.32 (kuyruk)
Kloroform	0.21	0

Muayeneler :

1) Hidroliz. Madde I deki gibi çalışılmış; sakkarin, formaldehid ve p-fenetidin teşhis edilmiştir.

2) Spektral muayeneler :

A — UV. 100 ml metanolde 1.5 mg madde ihtiva eden solüsyon, VSU 1 Model Zeiss Spektrofotometre ile muayene edildi. $\lambda_{\text{maks.}}$ 306 nm (ϵ 13 930) ve $\lambda_{\text{maks.}}$ 326 nm (ϵ 12 915).

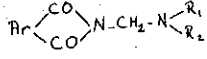
B — İR. (Perkin - Elmer, KBr). ν 3448 cm^{-1} (sekonder amin), 3448 cm^{-1} ve 1047 cm^{-1} (alkol), 4255 cm^{-1} (alifatik CH gerilimi),

1881 cm^{-1} ve 1517 cm^{-1} ve 1333 cm^{-1} (amid I, II ve III bantları), 1639 cm^{-1} ve 1590 cm^{-1} (aromatik halka), 1481 cm^{-1} (CH bükülme), 1453 cm^{-1} ve 1399 cm^{-1} (metil), 1282 cm^{-1} ve 1258 cm^{-1} (CN bağı), 1143 cm^{-1} (sülfonamid S=O gerilimi), 844 cm^{-1} ve 826 cm^{-1} (1,4-disüstitüe benzen), 769 cm^{-1} ve 760 cm^{-1} (1,2-disüstitüe benzen).

3) Analiz: $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ için hesap edilen C, 62.94; H, 6.21; N, 8.58; S, 4.91. Bulunan C, 62.91; H, 6.53; N, 8.41; S, 4.74.

TARTIŞMA

Literatürde, aromatik imidlerin formaldehid ve siklik veya asiklik primer veya sekonder aminlerle



yapısında türevler verdiği belirtilmektedir. Bu durum, alifatik imidlerle de aynıdır(3).

Aromatik bir imid olan sakkarinin literatürde piperidino- ve morfolino metil türevleri kayıtlıdır; fakat bu iki yeni türevle ilgili orijinal çalışmanın teminindeki güçlük, şimdiye kadar bize maddelerin yapıları hakkında kati bir şey söylemeye imkân vermemekteydi. Bununla beraber bu reaksiyon ürününün (A) yapısında olması gerektiği düşünülmüş, bu maksatla tarafımızdan sakkarinin, heterosiklik sekonder bir amin olan piperazinle, literatürdeki şartlara uyarak N-piperazinometil türevi hazırlanmış ve analiz neticeleri vasıtasıyla bu uygunluk gösterilmiştir.

Aromatik primer aminler, alifatik imidlerle aynı şartlarda yine (A) formülüne uygun türevler vermektedir(24). Bunun böyle olduğu, gerek şimdiye kadar yapılmış ve gerekse tarafımızdan hazırlanmış yeni türevlerin analiz sonuçlarıyla doğrulanmıştır.

Mesele, aromatik imidlerin, aromatik primer aminlerle verdiği türevlerin yapısını aydınlatmaktır. Bu tip kondansasyonlardan elde edilen türevlerden bazılarının yapıları (A) formülüne uygunluk göstermişse de(2, 5, 6, 7); çoğunun bu formülden daha değişik yapıda olduğu müşahede edilmiştir. Bu şartlarda elde ettiğimiz türevler; reaksiyon yolunun beklenen kademesinin değil, fakat daha ileri kademe-lerin mahsulüdür. Şöyle ki: Hidroksimetilsakkarin (veya muhteme-

len sakkarin), 1 mol aromatik aminle (veya muhtemel olarak hidrok-simetilaminle) reaksiyona girerek, reaksiyonun beklenen ilk kademesini tamamlar ve (A) yapısındaki türevi meydana getirir. Fakat reaksiyon bu kademe bitmez :

1. (A) yapısındaki madde, 2. mol hidrok-simetilamin (veya bazı hallerde sadece amin) le reaksiyona girerek, sakkarinin imid grubunu açar ve süstitüe bir amid teşkil eder (madde I de olduğu gibi).

2. (A) yapısındaki sekonder amin grubu, 1 mol hidrok-simetilaminle (veya bazı hallerde sadece aminle) kondansasyona girerek polimer yapıdaki türevi verebilir (bu tip türevler de tarafımızdan elde edilmiş ve formüllerine uygunluğu analiz sonuçlarıyla doğrulanmıştır).

3. İkinci haldeki polimer türev, tekrar 1 mol hidrok-simetilaminle (veya bazı hallerde sadece aminle) reaksiyona girerek, sakkarinin imid grubunu açar ve bütün analiz sonuçlarıyla yapısı aydınlatılan, beklenmeyen yapıdaki türevi verebilir (madde II ve III de olduğu gibi).

2 mol primer aromatik amin ve 3 mol formaldehitten hazırlanan Tröger(8) bazları, bu şartlarda polimer türevlerin teşekkül ettiğini göstermiştir. Literatürde N-vinilftalimidin, aromatik primer aminlerle reaksiyonunda, imid grubunun açıldığı ve imid CO gerilim bandının İR spektrumunda kaybolduğu, bunun yerine amid bantlarının teşekkül ettiği ve yine vinil grubunun son mahsulde reaksiyona girmeden kaldığı Bayer testi vasıtasıyla gösterilmiştir(9,10).

Pratik çalışmalarımızda, amid yapısındaki I, II ve III maddelerine artan miktarlarda sakkarin karıştırıldıktan sonra İR spektrumları alınmış ve karışık maddelerde, amid bantlarının dışında; sakkarinin imid CO bandının amid bantlarına nazaran daha düşük dalga boyunda teşekkül ettiği ve intansite bakımından, karışımdaki sakkarinin artan miktarlarıyla doğru orantılı olarak arttığı, buna karşılık ilk maddenin orijinal amid bantlarının yer ve intansitesinde bir değişiklik olmadığı tesbit edilmiştir.

Sakkarinin, ileride neşredebileceğimiz hazırlanmış yeni türevleri ile hazırlanmakta olan bazı türevlerinin analiz neticeleri, bu şartlarda reaksiyonun hangi kademeye kadar gidebildiğini gösterecek ve reaksiyon mekanizmasını daha iyi aydınlatacaktır.

Ö Z E T

Sakkarini, paraformaldehid ve arilaminlerle (p-toluidin, m-toluidin ve p-fenetidin) etanollü vasatta ısıtarak üç yeni maddenin sen-

tezi yapılmış ve bunlar temizliğinden emin olmak için ince tabaka kromatografisiyle kontrol edilmiştir. Müteakiben yapıları, kimyasal ve spektral metodlarla aydınlatılmıştır.

S U M M A R Y

In this paper, three new substances were synthesized by heating saccharin with paraformaldehyde and arylamines (p-toluidin, m-toluidin and p-phenethidin) in ethanol. The synthesized derivatives were controlled for their purity by thin-layer chromatography. Their structures have been elucidated by spectral and chemical analysis.

L İ T E R A T Ü R

1. Zinner, H., Zelck, U. and Rambarz, G., *J. Prakt. Chem.*, **8**, 150 (1959) - Ref: *C. A.*, **54**, 6614 (1960).
2. Heine, H. W., Winstead, M. B. et Blair, R. P., *J. Amer. Chem. Soc.*, **78**, 672 (1956).
3. Zejc, A., *Diss. Pharm. Pharmacol.*, **19** (4), 343 (1947) - Ref: *C. A.*, **68**, 49552 (1968).
4. Sekiya, M. and Ito, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **15** (9), 1339 (1967).
5. Winstead, M. B. and Heine, H. W., *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 1913 (1955).
6. Amâl, H. and Demir, S., *İstanbul Ecz. Fak. Mec.*, **3**, 1 (1967).
7. Amâl, H., Gürsu, E. et Demir, S., International Symposium V. Chromatographie Electrophorèse 441 (1969); Presses Académiques Européennes, Bruxelles.
8. Beyer, H., *Organic Chemistry*, 120, S. Hirzel Verlag, Leipzig (1963).
9. Kiyoshi, K., Matayasu, Y., *Osaka Kogyo Gijutsu Shikengo Kiho*, **19**, 47 (1968) - Ref: *C. A.*, **70**, 11084 (1969).
10. Kiyoshi, K., Matayasu, Y., *Osaka Kogyo Gijutsu Shikengo Hokoku*, **329**, 3 (1968).

(Redaksiyona verildiği tarih: 30 Mart 1970)