

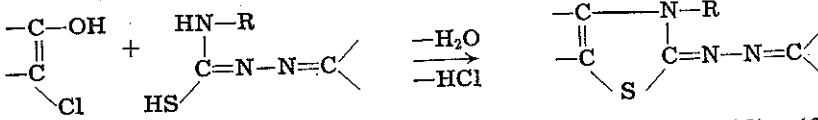
## Antipirin (4)- metiltiyazonilhidrazonlar üzerinde Çalışmalar I

### Studies on Antipyrin (4) - methylthiazolonylhydrazones I

Özner ATEŞ\*

Antipirinin şimdiye kadar 4- de sübtitüe pek çok türevi hazırlanmıştır, bunların farmakolojik tesirleri incelenmiş ve birbirleriyle mukayeseleri yapılmıştır; antipiretik ve analjezik tesirinin yanısıra tüberküloz tatik yeteneği de kazandırmak için tiyazolil hidrazonlarını hazırlamağa girişilmiştir. Bu amaç için, tiyazol halkasını kapatmak üzere  $\alpha$ - halojenoketon olarak klormetilantipiril keton,  $\alpha$ - kloretilantipiril keton (1), ele alınmıştır.  $\alpha$ - Halojenoketonlardan tiyazol halkasının teşekkülü, reaksiyon şartları (vasatın pH sı ve ısı) ve reaksiyona katılan maddeler yönünden incelenmiştir. Bulka ve arkadaşlarına göre (2), tiyosemikarbazon halinde kapanmış

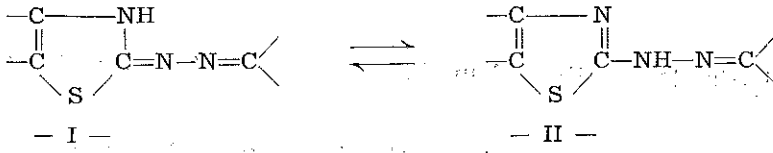
—N=C— yapısındaki N<sup>4</sup> alkil sübtitüe tiyosemikarbazid türevlerinde halka kapanışı N<sup>4</sup> den olmaktadır:



Bose (3), Grundman (4), Dymek (5), Stanislaw ve Lidia (6) elde ettikleri maddeler için 2,3- dihidrotiyazol - 2 - on - I - yapısını kabul etmektedirler.

Tiyosemikarbazid ve bilhassa tiyosemikarbazonların  $\alpha$ - halojenoketonlarla (aldehidler de olabilir) kondansasyonlarından meydana gelen maddelerin I ve II formüllerine uyduklarını gösteren birçok reaksiyonlardan bahsedilebilir. Tatbik edilen reaktife ve reaksiyon şartlarına göre I ve II formülünü kullanmak gerekmektedir ki esasen Beyler ve arkadaşları (7,8) bu iki formülün birbirinin totomeri olduğunu kabul etmişlerdir:

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



Bu çalışmada  $\alpha$ -kloretilantipiril keton ile gerek aldehidtiyosemikarbazonları, gerekse aldehid ve tiyosemikarbazid reaksiyona sokulmak suretiyle, 4-[2'-(benzilidenhidrazino)-5'-metiltiyazonil-(4')-]antipirin; 4-[2'-(p-metoksibenzilidenhidrazino)-5'-metiltiyazonil-(4')-]antipirin; 4-[2'-(p-hidroksi-m-metoksibenzilidenhidrazino)-5'-metiltiyazonil-(4')-]antipirin'in sentezi yapılmıştır. Elde edilen maddelerin hidrolizleri yardımıyla bünyeleri incelenmiş; ince tabaka kromatografileri yapılarak Rf değerleri tayin edilmiş; UV, IR, NMR spektrumları ve elementer analizleri yardımıyla formülleri tartışılmış ve yapıları aydınlatılmıştır.

#### DENEL KISIM

**Metod I** — 0.01 Mol 4- $\alpha$ -kloretilantipiril ketonun 20 ml etanoldeki çözeltisine 0.01 molen biraz fazla aldehid veya keton tiyosemikarbazonunun etanolü çözeltisi ilâve edilir. Karışım geri çeviren soğutucu altında, kaynar su banyosunda bir süre ısıtılır; sonra çözücü hacminin yarısı kalıncaya kadar uçurular, soğutulur. Su ile seyreltilir, 20 ml % 10 luk sodium asetat çözeltisi ile muamele edilir. Meydana gelen macun kıvamındaki tiyazolilhidrazon türevi bagetle sürtülerek katılaştırılır, süzülür; ham mahsul sodium asetat fazlasını bertaraf etmek için, su ile yıkanır, kurutulur ve kendi bahsinde belirtildiği şekilde temizlenir.

**Metod II** — 0.01 Mol 4- $\alpha$ -kloretilantipiril ketonun 20 ml etanoldeki çözeltisine, 0.01 molen biraz fazla aldehid veya keton komponenti ve 0.01 mol tiyosemikarbazidin 100 ml etanoldeki çözeltisi ilâve edilip, geri çeviren soğutucu altında, kaynar su banyosunda bir süre ısıtılır ve çalışmaya metod I deki gibi devam edilir.

Her iki metoda göre elde edilen maddelerin saflık kontrolü için, özel bahislerinde belirtildiği şekilde, ince tabaka kromatografisinden faydalanılır.

**4 - [2' - (Benzilidenhidrazino) -5' - metiltiyazolonil - (4') -]  
antipirin (I)**

a) 2.78 g  $\alpha$  - Kloretilantipiril ketonun etanollü çözeltisi, 1.80 g benzaldehid tiyosemikarbazonun 40 ml etanoldeki çözeltisi ile bir saat ısıtılarak metod I'e göre çalışılır; elde edilen 3.70 g ham madde (verim: % 92.5) üç defa etanolden billürlendirilerek temizlenir e. d. 238° C.

b) 2.78 g  $\alpha$  - Kloretilantipiril keton, 1.08 g benzaldehid ve 0.91 g tiyosemikarbazid karışımı bir saat ısıtılarak metod II'ye göre çalışılır; elde edilen 3.9 g ham madde (verim: % 97) aynı şekilde temizlenir e. d. 238° C.

I ve II metodlarına göre elde edilen sarı renkli, billüri madde, suda çözünmez, etanol, metanol ve kloroformda soğukta az, sıcakta çok çözünür. Alkoldeki çözeltisi % 10 luk ferri klorür çözeltisi ile kırmızı - kahverengi renk verir, % 1 lik potasium permanganat çözeltisinin ve % 1 lik iyod çözeltisinin rengini giderir.

Kromatografik muayenede, hareket maddelerinden ayrı bir leke halinde tesbit edilmiştir.

**Muayeneler:**

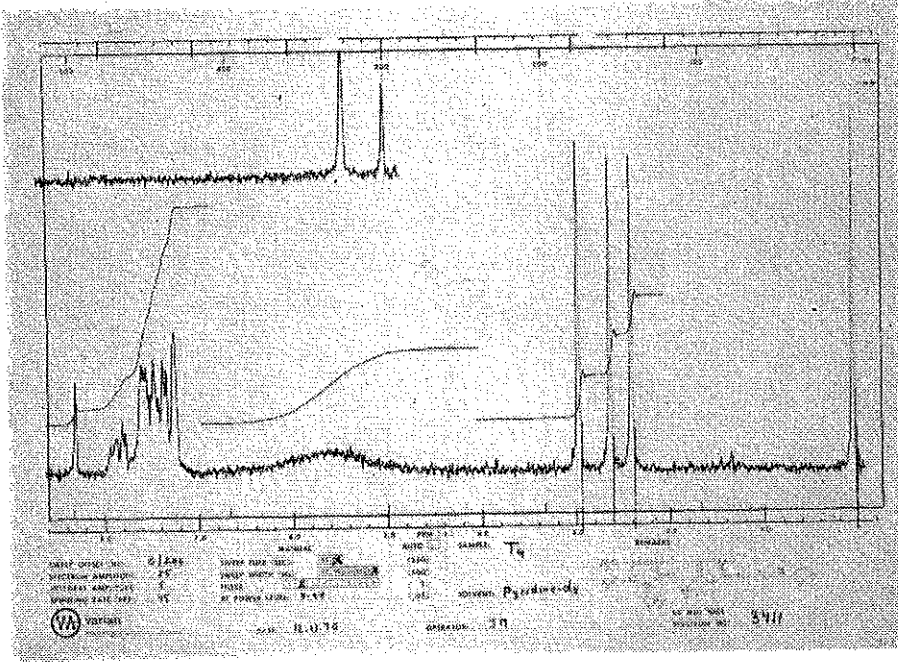
1. Hidroliz: Hidroliz mahsulünde benzaldehid teşhis edilmiştir.

2. Spektral muayeneler:

a) UV Spektrumu: (VSU 1 - model Zeiss - Spektrofotometre) 100 ml sinde 1.1 mg madde ihtiva eden etanollü çözeltide  $\lambda$  maks. 240 m $\mu$  ( $\epsilon$ : 26045) ve 342 m $\mu$  ( $\epsilon$ : 19442) (308 m $\mu$  da minimum); 240 m $\mu$  da ve 0.3 - 0.9 mg/100 ml arasındaki konsantrasyonlarda ekstinksiyon ile konsantrasyon orantılı olup Beer kanunundan k değeri kadar sapmaktadır.

b) IR Spektrumu: (Perkin - Elmer model 137 KBr disk). 3.12  $\mu$  (N—H); 3.25  $\mu$  (C—H aromatik halka); 3.40  $\mu$  (C—H, C—CH<sub>3</sub>); 3.46  $\mu$  (C—H, N—CH<sub>3</sub>); 5.98  $\mu$  (C=O pirazolon halkası); 6.2, 6.3 ve 6.63  $\mu$  (aromatik halka, tiyazol halkası ve —N=CH—) gerilme bandları; 6.95 ve 7.28  $\mu$  (C—H asimetric ve simetric, metil grupları eğilme bandları); 7.45  $\mu$  (C—N gerilme bandı); 13, 13.3, 14.2 ve 14.4  $\mu$  (mono süstitüe benzene ait bandlar).

c) NMR Spektrumu: (Varian T-60 Spektrometre, piridin  $d_5$  deki çözelti). 2.4 ppm pirazolon halkasında 3 No. lu karbona bağlı  $-\text{CH}_3$ 'e ait singlet (integral değeri 3 H); 2.63 ppm tiyazol halkasında 5 No. lu karbona bağlı  $-\text{CH}_3$ 'e ait singlet (integral değeri 3 H); 2.98 ppm pirazolon halkasında 2 No. lu azota bağlı  $-\text{CH}_3$ 'e ait singlet (integral değeri 3 H); 7.25 - 7.95 ppm arasında fenil pikleri multipllet halinde ve  $\text{NH}$ 'a ait hidrojen (integral değeri 11 H - çözücü olarak kullanılan piridin  $d_5$ 'e ait 3 H çıkarıldıktan sonra -); 8.3 ppm  $-\text{N}=\text{CH}-$ 'a ait singlet (integral değeri 1 H).



Şek. 1. Madde I'in NMR spektrumu

[Kontrol gayesiyle alınan piridin  $d_5$  in NMR spektrumunda, piridin  $d_5$  içinde kirlilik olarak bulunan piridin  $d_5$  in  $\beta$  mevkilerindeki iki hidrojene ait; 7.57 ppm de  $\gamma$  mevkiindeki bir hidrojene ait 8.73 ppm de  $\alpha$  mevkilerindeki iki hidrojene ait; 5.6 ppm de tuttuğu suya ait pikleri var.]

**Analiz:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$  için hesaplanan: C, 65.48; H, 5.24; N, 17.35; S, 7.94. Bulunan: C, 65.70; H, 5.05; N, 17.25; S, 7.88.

**4-[2'-(p-Metoksibenzilidenhidrazino)-5'-metiltiyazonil-(4')-] antipirin (II)**

a) 2.78 g  $\alpha$  - Kloretilantipiril ketonun etanollü çözeltisi, 2.10 g anisaldehyd tiyosemikarbazonun 50 ml etanoldeki çözeltisi ile yarım saat ısıtılarak metod I'e göre çalışılır; elde edilen 3.10 g ham madde (verim: % 71.5) iki defa etanolden billürlendirilerek temizlenir e. d. 231 - 232° C.

b) 2.78 g  $\alpha$  - Kloretilantipiril keton, 1.38 g anisaldehyd ve 0.91 g tiyosemikarbazid karışımı, yarım saat ısıtılarak metod II'ye göre çalışılır; elde edilen 3.5 g ham madde (verim: % 80.7 aynı şekilde temizlenir e. d. 231 - 232° C.

I ve II metodlarına göre elde edilen sarı renkli billüri madde suda çözünmez, etanol ve metanolde soğukta güç, sıcakta kolay çözünür, kloroformda çözünür.

Kromatografik muayenede, hareket maddelerinden aynı bir leke halinde tesbit edilmiştir.

**Muayeneler:**

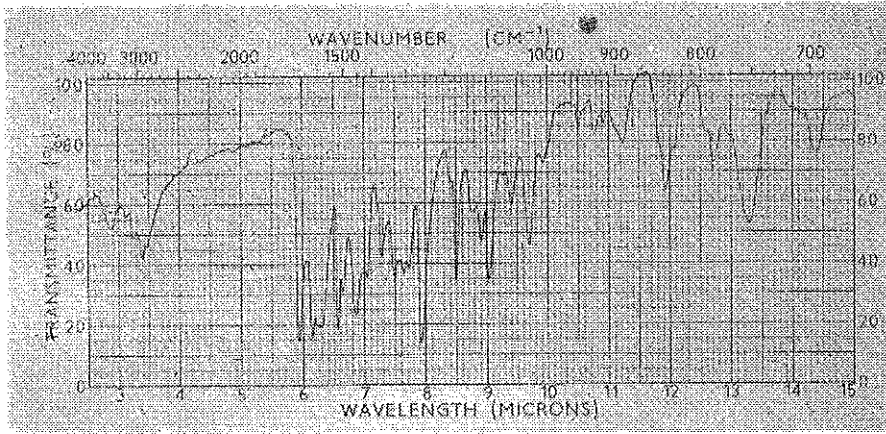
1. Metoksil grubu Zeisel metoduna (9) göre teşhis edilmiştir.
2. Hidroliz: Hidroliz mahsulünde anisaldehyd teşhis edilmiştir.
3. Spektral muayeneler:

a) UV Spektrumu: (VSU 1 - model Zeiss - Spektrofotometre)

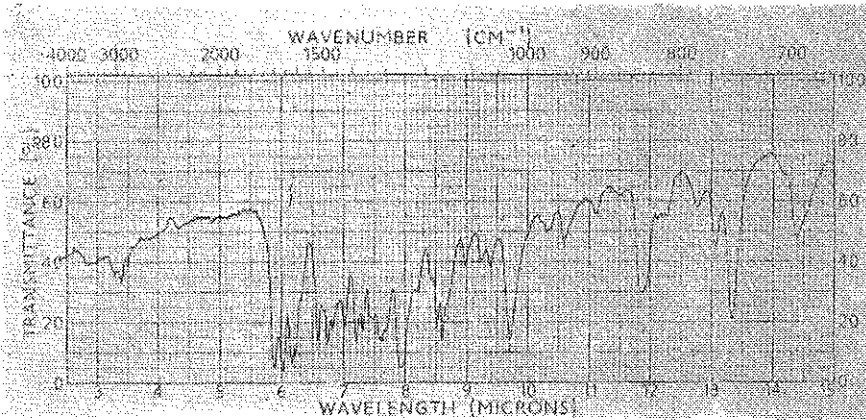
100 ml sinde 1.025 mg madde ihtiva eden etanollü çözeltide  $\lambda$  maks. 265 m $\mu$  ( $\epsilon$ : 27455) ve 340 m $\mu$  da ( $\epsilon$ : 25976) (240 ve 304 m $\mu$  da minimum); 265 m $\mu$  da ve 0.256 - 1.025 mg/100 ml arasındaki konsantrasyonlarda ekstinksiyon ile konsantrasyon orantılı olup Beer kanunundan k değeri kadar sapmaktadır.

b) IR Spektrumu: (Perkin - Elmer model 137 KBr disk). 3.12  $\mu$  (N—H); 3.24  $\mu$  (C—H aromatik halka); 3.40  $\mu$  (C—H, C—CH<sub>3</sub>); 3.50  $\mu$  (C—H, O—CH<sub>3</sub> ve N—CH<sub>3</sub>); 5.94  $\mu$  (C=O pirazolon halkası); 6.14, 6.3, 6.55, 6.64  $\mu$  (aromatik halka, tiyazol halkası ve —N=CH—) gerilme bandları; 6.85 ve 7.28  $\mu$  (C—H asimmetrik ve simetrik, metil grupları eğilme bandları); 7.5  $\mu$  (C—N gerilme bandı); 7.92 ve 9.70  $\mu$  (=C—O ve O—CH<sub>3</sub> asimmetrik ve

simetrik gerilme bandı); 11.94  $\mu$  (parasüstitüe benzen); 13.3 ve 14.4  $\mu$  (mono süstitüe benzen). Madde II'nin NH ma ait band; 3.12  $\mu$  da, asetillenmiş türevinde kalkmıştır.



Şek. 2. Madde II'nin IR spektrumu



Şek. 3. Madde II'nin asetilli türevinin IR spektrumu

c) NMR Spektrumu: (60 MC Spektrometre,  $CDCl_3$  deki çözelti). 2.28 ppm pirazolon halkasında 3 No.lu karbona bağlı  $-CH_3$ 'e ait singlet (integral değeri 3 H); 2.38 ppm tiyazol halkasında 5 No.lu karbona bağlı  $-CH_3$ 'e ait singlet (integral değeri 3 H); 2.93 ppm pirazolon halkasında 2 No.lu azota bağlı  $-CH_3$ 'e ait singlet (integral değeri 3 H); 3.78 ppm O  $-CH_3$  grubu  $-CH_3$ 'ine ait singlet (integral değeri 3 H); 6.8 ppm metoksi grubuna göre orto mevkiindeki

fenil hidrojenlerine ait dublet (integral değeri 2 H) ; 7.4 ppm pirazon halkasında 1 No. lu azota bağlı fenil hidrojenleri (integral değeri 5 H) ; 7.53 ppm metoksi grubuna göre meta mevkiindeki fenil hidrojenlerine ait dublet (integral değeri 2 H) ; 7.71 ppm — N=CH— a ait singlet (integral değeri 1 H).

**Analiz:**  $C_{23}H_{23}N_5O_3S$  için hesaplanan: C, 63.72; H, 5.35; N, 16.15; S, 7.39. Bulunan: C, 63.80; H, 5.50; N, 16.09; S, 7.55.

### 4-[2'-(p-Oksi-m-meteksibenzilidenhidrazino)-5'-metiltiyazonil-(4')-]antipirin (III)

a) 2.78 g  $\alpha$  - Kloretilantipiril ketonun etanolü çözeltisi, 2.26 g vanilin tiyosemikarbazonun 15 ml etanoldeki çözeltisi ile yarım saat ısıtılarak metod I'e göre çalışılır; elde edilen 4.03 g ham madde (verim: % 89.6) dört defa etanolden billürlendirilerek temizlenir e. d. 250 - 252° C.

b) 2.78 g  $\alpha$  - Kloretilantipiril keton, 1.53 g vanilinin 5 ml etanoldeki çözeltisi ve 0.91 g tiyosemikarbazid karışımı yarım saat ısıtılarak metod II'ye göre çalışılır; elde edilen 3.54 g ham madde (verim: % 78.7) daha önce belirtilen şekilde temizlenir e. d. 250 - 252° C.

I ve II metodlarına göre elde edilen sarı - yeşil renkli billüri madde, suda çözünmez, etanol, metanol ve kloroformda soğukta az, sıcakta kolay çözünür.

Kromatografik muayenede, hareket maddelerinden ayrı bir leke halinde tesbit edilmiştir.

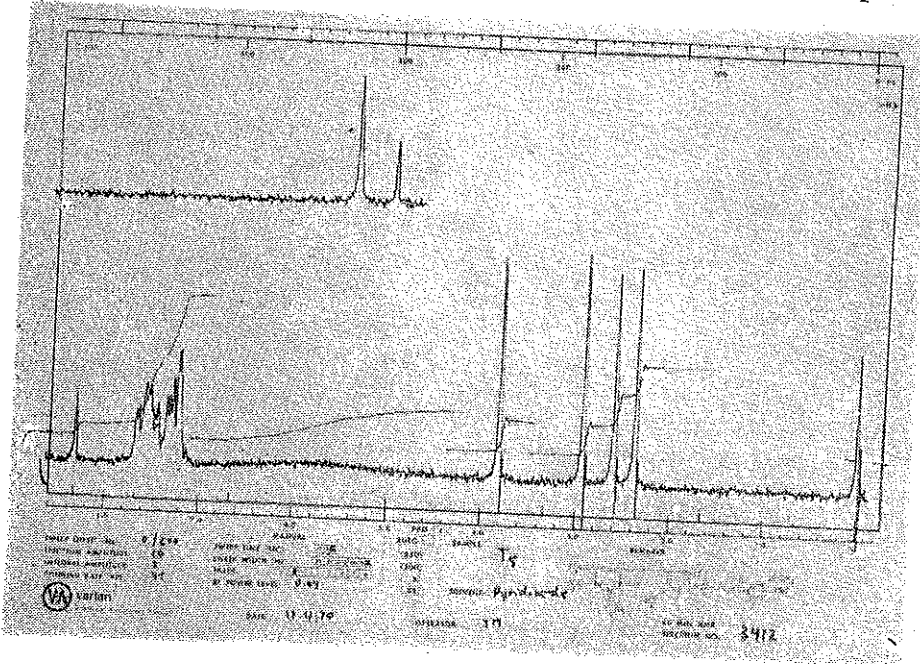
#### Muayeneler:

1. Metoksil grubu Zeisel metoduna (9) göre teşhis edilmiştir.
2. Hidroliz: Hidroliz mahsulünde vanilin teşhis edilmiştir.
3. Spektral muayeneler:

a) UV Spektrumu: (VSU 1 - model Zeiss - Spektrofotometre)  
100 ml sinde 0.5 mg madde ihtiva eden etanoldeki çözeltide  $\lambda$  maks. 268 m $\mu$  ( $\epsilon$ : 43152) ve 347 m $\mu$  ( $\epsilon$ : 52771) (255 ve 311 m $\mu$  da minimum); 347 m $\mu$  da ve 0.125 - 0.5 mg/100 ml arasındaki konsantrasyonlarda ekstinksiyon ile konsantrasyon orantılı olup Beer kanunundan k değeri kadar sapmaktadır.

b) IR Spektrumu: (Perkin - Elmer model 137 KBr disk).  $3.1 \mu$  (C—OH fenolik OH ve N—H);  $3.25 \mu$  (C—H aromatik halka);  $3.4 \mu$  (C—H, C—CH<sub>3</sub>, N—CH<sub>3</sub> ve O—CH<sub>3</sub>);  $6.03 \mu$  (C=O pirazolon halkası);  $6.25$ ,  $6.59$  ve  $6.75 \mu$  (aromatik halka, tiyazol halkası ve —N=CH—) gerilme bandları;  $6.85$  ve  $7.3 \mu$  (C—H asimetrik ve simetrik, metil grupları eğilme bandları);  $7.5 \mu$  (C—N gerilme bandı);  $8.4$  ve  $9.62 \mu$  (=C—O ve O—CH<sub>3</sub> asimetrik ve simetrik gerilim bandı);  $7$  ve  $8.56 \mu$  (C—O gerilme ve O—H, fenol grubu, eğilme bandı),  $11.1$  ve  $11.7 \mu$  (1 : 2 : 4 tri sübstitüe benzen),  $13.1$  ve  $14.43 \mu$  (mono sübstitüe benzen). Madde III'ün NH ma ait band,  $3.1 \mu$  da, asetillenmiş türevinde kalkmıştır.

c) NMR Spektrumu: (Varian T-60 Spektrometre, piridin d<sub>5</sub> deki çözelti).  $2.38$  ppm pirazolon halkasında 3 No. lu karbona bağlı —CH<sub>3</sub>'e ait singlet (integral değeri 3 H);  $2.6$  ppm tiyazol halkasında 5 No. lu karbona bağlı —CH<sub>3</sub>'e ait singlet (integral değeri 3 H);  $2.93$  ppm pirazolon halkasında 2 No. lu azota bağlı —CH<sub>3</sub>'e ait singlet (integral değeri 3 H);  $3.82$  ppm O—CH<sub>3</sub> grubu —CH<sub>3</sub>'üne ait singlet (integral değeri 3 H);  $7.23 - 7.68$  ppm arasında fenil pikleri



Şek. 4. Madde III'ün NMR spektrumu



müльтиplet halinde, NH ve fenol grubu OH'na ait hidrojen (integral değeri 10 H - çözücü olarak kullanılan piridin d<sub>5</sub> e ait 3 H çıkarıldıktan sonra -); 8.33 ppm —N=CH—'a ait singlet (integral değeri 1 H).

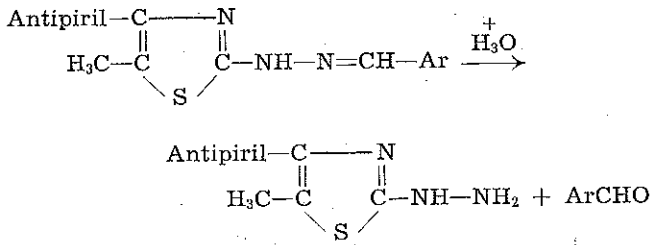
**Analiz:** C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S için hesaplanan: C, 61.45; H, 5.16; N, 15.58; S, 7.13. Bulunan C, 61.33; H, 5.04; N, 15.40; S, 6.92.

#### TARTIŞMA

Literatür tartışmalarından çıkarılacak sonuca göre, çalışmalarımızda (tiyosemikarbazon halinde reaksiyona sokulan komponentten, 4 - (4' - antipiril) tiyazol - 2 - hidrazon veya bunun totomeri olan 4 - (4' - antipiril) tiyazon - 2 - hidrazon türeviden meydana gelecek yani kondansasyon tiyosemikarbazon molekülünde N<sup>4</sup> den olacaktır. Reaksiyon vasatının kuvvetli asit olmaması, çözücü olarak etanolün kullanılması ve nihayet H — S — grubu ile — C — Cl kondansasyonu sırasında çıkan HCl in vasata verdiği asitliğin çok zayıf olması göz önünde tutulacak olursa reaksiyonun yukarıda belirtildiği gibi yürüdüğü, bu arada tiyadiazin türevinin teşekkül etmediği sonucuna varılabilir.

Maddelerimizi elde etmek için kullandığımız metodlara göre husule gelen maddelerin teşekkül mekanizması incelendiğinde, bilhassa üç komponentin beraberce vasata konması halinde, reaksiyonun birinci safhasında tiyosemikarbazonun teşekkül ettiğini ve ikinci safhasında bunun α - kloretilantipiril ketonla reaksiyona girerek 4 - [2' - (.....ilidenhidrazino) - 5' - metiltiyazolil - (4') -] antipirini verdiğini söylemek mümkündür. Bu durumu teyid eden iki delil: a) karbonil türevin tiyosemikarbazonuna aynı şartlarda α - kloretilantipiril keton tesir ettirildiği zaman, aşağı yukarı aynı verimle aynı maddenin elde edilmesi; b) α - kloretilantipiril ketonu önceden tiyosemikarbazidle reaksiyona soktuğumuzda 4 - antipiriltiyazolil - 2 - hidrazin yapısındaki bileşiğin tecrit edilemediği ve bu reaksiyon mahsulüne benzaldehid veya anisaldehyd tesir ettirildiğinde madde I veya II nin teşekkül etmediğidir. Esasen 4 - [2' - hidrazinotiyazolil - (4') -] antipirinin sebatsız bir madde olduğu ve bir aldehid ve ketonla birleştirilemediği Beyer ve Stehwen (10) tarafından bildirilmiştir. Bunun bir yüksek homologu olan 4 - [2' - hidrazino - 5' - metiltiyazolil - (4') -] antipirin de aynı derecede lâbil bir maddedir.

Elde edilen maddeler üzerinde yapılan ilk denemelerde, bunların hidroliz yapan ajanlar karşısındaki durumları incelenmiş ve formaldehid ve asetik asitle yapılan hidrolizde, hidrazon grubuna bağlı olan aldehid veya ketonun yerini önce sebatsız olan  $\text{CH}_2$  artığına bıraktığı ve bunun da kısmen, yine sebatsız olan, 4 - [2' - hidrazinotiyazolil - (4') - ] antipirine dönüştüğü ve ayrıca bir sürü bozunma ürününün meydana geldiği tarafımızdan tesbit edilmiştir. Hidroliz, daha kuvvetli ajan olan sülfirik asitle yapıldığında bir taraftan hidrazon grubunun açılması ile aldehid (yada keton) meydana gelirken diğer taraftan tiyazol halkasına bağlı azotun kopması ile (11) 4 - antipiril - 5 - metiltiyazol - 2 - on teşekkül etmektedir. Ayrıca tiyazol halkalarına bağlı hidrazin artığının da koptuğunu aşağıdaki deneme ile tesbit etmiş bulunuyoruz, şöyleki: Hidrolize tabi tutulan aldehid komponenti, vasattan tamamen alındıktan sonra kalan kısmın  $-\text{NH}-\text{NH}_2$  grubu taşınması ve hidroliz aşağıdaki denkleme göre



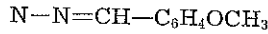
yürüseydi, daha önce de bahsettiğimiz gibi bu açık grubun benzaldehyd ile birleşerek madde I i vermesi gerekirdi; halbuki, madde I hiç teşekkül etmemiş fakat buna karşılık parçalanma ürünleri arasında Benzalazin (e. d. 92° C.) bulunmuştur. Bu suretle reaksiyonda antipiriltiyazolilhidrazonun totomer şekliyle hareket ettiği ve hidrazin kısmının da koptuğu ve böylece hidroliz mahsüllerinden sadece aldehid veya ketonun tecrit edilebildiği tesbit edilmiştir.

Maddelerin bir tiyazolon türevi olduğunu gösteren başka bir delil de NMR spektrumlarında 10 - 11 ppm civarında herhangi bir pikin görülmemesidir. Eğer maddelerimiz tiyazol türevi yapısında olsaydı o takdirde hidrazon kısmındaki  $-\text{NH}'$ ın hidrojeni 10 - 11 ppm civarında bir pik gösterecekti (12),  $\text{D}_2\text{O}$  değişmesinde bu pik kaybolacaktı; halbuki maddelerimizin NMR spektrumunda,  $\text{CDCl}_3$  veya piridin  $d_5$  çözeltilerinde çalışıldığında,  $-\text{NH}-$ ın piki aromatik sahalarında çıkmış  $\text{DMSO} (d_6)$  da çalışıldığında ise -integral hesabı

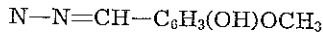


bilmiş - ki bu da havada okside olarak benzoik asid haline geçmiştir -; molekülün geri kalan kısmında hidrazin -hidrazon grubunun kopması ile beklenen 4 - antipiril - 2 - hidrazinotiyazol elde edilememiştir. Bunun yerine bozunma ürünleri arasında hidrazinin meydana geldiği tesbit edilmiştir. Madde II nin hidrolizi sonunda anisaldehyd ve madde III ün hidrolizinden vanilin tesbit edilmiştir. Hidroliz çözeltilerinde serbest halde bulunması muhtemel hidrazino türevden, benzaldehid ile tekrar hidrazona geçmek mümkün olmamıştır, buna karşılık benzalazin teşekkül etmiştir. Metoksi grubunun teşhisi Zeisel (9) metodu ile yapılmıştır. Madde III deki fenol grubunun tesbiti OH a nazaran parada süstitüe bir türev olduğundan, ayrıca ferri klorür ile antipirin artığından dolayı renk verdiğiinden, alkali hidrokside çözünmesi ve spektral bulgularla yapılabilmiş ve beklenen sonuçlar elde edilmiştir. OH grubunun açılması moleküldeki NH'nin mevcudiyetinden dolayı spesifik olmamakla beraber asetillenmiş maddenin IR spektrumunda OH a (ve NH a) ait bandın ortadan kalkması, fazladan iki — C=O grubu bandının eklenmesi delilleri tamamlayan bir husus olmuştur.

UV: 4 - Antipiriltiyazolün grubunun karakteristiği olan 217 m $\mu$  daki maks. absorpsiyon, madde I de N — N=CH — C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> grubunun bağlanması ile 240 ve 340 m $\mu$  da, madde II de,



grubunun bağlanması ile 265 ve 340 m $\mu$  da, madde III de ise,



grubunun bağlanması ile 268 m $\mu$  ve 347 m $\mu$  da görülmüştür.

IR: Maddelerimizdeki karakteristik bandlar, pratik kısımda verildiği üzere çıkması gereken yerlerde bulunmuştur.

NMR: Maddelerimizde müşterek olan antipiriltiyazolün artıkları ile NH, CH = kısımlarında bulunan hidrojenler belirli yerlerinde ve tipik bir şekilde bulunmuştur. Şöyleki antipiril artığında 3 No. lu karbona bağlı CH<sub>3</sub>, piridin d<sub>5</sub> de çözülmüş madde ile çalışıldığında 2.4 - 2.38 ppm de, CDCl<sub>3</sub> deki çözelti ile çalışıldığında 2.28 ppm de CH<sub>3</sub>'ün bağlı bulunduğu karbon tersiyer olduğundan, CH<sub>3</sub> — C=, singlet halinde görülmüştür [antipirinin CDCl<sub>3</sub> deki çözeltisinde bu pik 2.23 ppm de çıkar (14)]. Antipirin halkasının 2 No. lu azotuna

bağlı  $\text{CH}_3$ 'ü ise 2.93 - 2.98 ppm de (antipirinde 3.06 ppm de), diğer taraftan tiyazol halkasının 5 mevkiindeki  $\text{CH}_3$ 'ü 2.38 - 2.63 ppm civarında [4 - metiltiyazolde  $\text{CH}_3$  ler 2.38 ppm de (14)] bulunmuştur. Aromatik halka hidrojenleri halkanın süstitüsyon durumuna bağlı olarak 6.8 - 7.95 ppm civarında çıkmıştır.  $\text{CH}=\text{N}-\text{N}$  grubunda karbona bağlı H, 8 civarında görülmüştür. Madde II'nin  $\text{CDCl}_3$  de alınmış NMR spektrumunda,  $\text{O}-\text{CH}_3$  grubuna ait bir singlet (3.78 ppm), aromatik halkanın  $\text{O}-\text{CH}_3$ 'e göre orto mevkiindeki hidrojenlerine (6.8 ppm) ve meta mevkiindeki hidrojenlerine ait (7.53 ppm) iki dublet görülür ve bu dubletler eşit J değerlerindedir ( $J_{\text{Ha}}=J_{\text{Hb}}=9$  cps). Madde III'ün piridin  $d_5$  de alınmış olan NMR spektrumu,  $\text{O}-\text{CH}_3$  grubuna ait bir singlet (3.82 ppm) göstermekte olup, fenolik OH'nin da aromatik saha pikleri içine girdiği [esasen vanilinde fenolik OH piki 6.47 ppm de çıkmaktadır (14)] integral değerinden tesbit edilmektedir.

Bütün bu bulgular, elde ettiğimiz antipirilmetiltiyazonilhidrazonların yapılarını aydınlatmayı sağlamıştır.

#### Ö Z E T

Bu çalışmada  $\alpha$  - kloretilantipiril keton ile gerek aldehidtiyosemi-karbazonları, gerekse aldehid ve tiyosemikarbazid reaksiyona sokulmak suretiyle, 4 - [2' - (benzilidenhidrazino) - 5' - metiltiyazonil - (4') - ] antipirin; 4 - [2' - (p - metoksibenzilidenhidrazino) - 5' - metiltiyazonil - (4') - ] antipirin; 4 - [2' - (p - hidroksi - m - metoksibenzilidenhidrazino) - 5' - metiltiyazonil - (4') - ] antipirin'in sentezi yapılmıştır. Elde edilen maddelerin hidrolizleri yardımıyla bün-yeleri incelenmiş; ince tabaka kromatografileri yapılarak Rf değerleri tayin edilmiş; UV, IR, NMR spektrumları ve elementer analizleri yardımıyla formülleri tartışılmış ve yapıları aydınlatılmıştır.

#### S U M M A R Y

In this study, three new substances were synthesized by reacting  $\alpha$  - chlorethylantipyryl ketone with either aldehyde and thiosemicarbazide or with aldehydethiosemicarbazone. These substances are: 4 - [2' - (benzylidenhydrazino) - 5' - methylthiazolonyl - (4') - ] antipyrin; 4 - [2' - (p - methoxybenzylidenhydrazino) - 5' - methylthia-

zolonyl - (4') - ] antipyrin; 4 - [2' - (p - hydroxy - m - methoxybenzylidenhydrazino) - 5' - methylthiazolonyl - (4') - ] antipyrin.

Physical (by UV, IR and NMR spectrometry) and chemical methods (by hydrolysis and elementary analysis) were used to elucidate their structures. The presence of —NH— groups were determined by IR absorption bands; after acetylation, substances were showed no —NH— bands in their spectra.

#### LİT E R A T Ü R

1. Amâi, H., Capuano, L., *Pharm. Acta Helv.*, **28**, 87 (1953).
2. Bulka, E., Rohde, H. G., Beyer, H., *Ber.*, **98**, 259 (1964).
3. Bose, P. K., *J. Ind. Chem. Soc.*, **1**, 51 (1924) - Ref. C., 1925 (I), 528; Bose, P. K., *ibid.*, **2** 95 (1925) - Ref. C., 1926 (I), 1197.
4. Grundmann, C., *Ber.*, **82**, 227 (1949).
5. Dymek, W., *Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska*, **6**, 37 (1951) - Ref. C.A., **49**, 1643<sup>i</sup> (1955).
6. Stanislaw, B., Lidia, B., *ibid.*, **23**, 107 (1968) - Ref. C.A., **72**, 21634<sup>m</sup> (1970).
7. Beyer, H., Henseke, G., *Ber.*, **83**, 247 (1950).
8. Beyer, H., Höhn, H., Lassig, W., *ibid.*, **85**, 1122 (1952).
9. Shriner, Fuson, Curtin, *The Systematic Identification of Organic Compounds*, 4th Ed., 116, John Wiley (1956).
10. Beyer, H., Stehwien, D., *Arch. Pharm.*, **226**, 13 (1953).
11. Mc Lean, J., Wilson, F. J., *J. Chem. Soc.*, 556 (1937).
12. Karabatsos, G. J., Vane, F. M., Toller, R. A., Hst, N., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3351 (1964).
13. Martin, G., Selim, M., Selim, M., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3270 (1968).
14. High Resolution NMR Spektra Catalog, Vol. I-II, Varian Analytical Instrument Division (1962 - 63).

---

(Redaksiyona verildiği tarih : 21 Şubat 1972)