

## Aminopirinin Yeni Bir Renk Reaksiyonunun Mekanizması Üzerinde Çalışmalar

Etude Sur le Mécanisme Réactionnel de la Nouvelle Colorimétrie  
de l'Aminopyrine

Feyyaz ONUR\*

### ÖZET

Aminopirinin  $\text{NH}_4\text{SCN}$  tuzu benzaldehitte çözüldüğünde çözeltinin rengi sırasıyla mavi->mor-sarı şeklinde değişmekte, sonra renksiz olmaktadır. IR, ESR, NMR ve MS ile yapılan çalışmalar sonucunda bu reaksiyonun mavi renkli bir radikal oluşumu ile başlayan oksidasyon olduğu ve bis-(1-fenil-2-metil-4-hidroksi-5-okso-pirazolinil-3)-etan bileşiğinin meydana gelmesi ile sona erdiği saptandı.

### RESUME

Quand on dissout l'aminopyrine  $\text{NH}_4\text{SCN}$  dans bnzaldehyde la couleur de la solution devient bleu-violette->jaune et puis incolore. Selon nos études faites par IR, ESR, NMR et MS, nous avons déterminé que cette réaction était une oxydation qui commençait par apparition d'un radical dont la couleur était bleu et qui finissait par la production de bis- (1-phényl-2-méthyl-4-hydroxy-5-oxo-pyrazolinyl-3)-éthane.

**Anahtar kelimeler:** Piramidn, aminopirin, oksidasyon, benzaldehit, NMR, ESR, IR.

### GİRİŞ

nceki alışmamızda (1) aminopirinin  $\text{NH}_4\text{SCN}$  tuzunun benzaldehitte çözüldüğünde çözeltinin sırasıyla mavi-mor->sarı şeklinde

Redaksiyona verildiđi tarih: 8.4.1986

\* Analitik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Ankara niversitesi.

geçici renklendiği ve uzun bir zaman sonra renksiz olduğu, ayrıca beyaz renkli katı bir bileşiğin meydana geldiği gözlenmişti. Sonra bu dizi renklerden ilk oluşan mavi renk ortama (1:1) oranında benzilalkol ilave edilerek bir miktar tayini için gerekli ve yeter sürede ( $\sim 10$  dk) dayanıklı hale getirildikten sonra aminopirinin spektrofotometrik olarak miktar tayini gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada ise gözlenen renk değişiminin mekanizmasının araştırılması amaçlanmıştır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda aminopirinin sulu ortamda  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{HNO}_2$ ,  $\text{HIO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{AgNO}_3$  ve  $\text{O}_2$  ile reaksiyonumuza benzer bir renk değişimi ile reaksiyon verdiği belirtilmektedir (3-10). Aynı çalışmalarda bu reaksiyonun mekanizması üzerinde de araştırmalar yapıldığı ve reaksiyonun radikalik bir oluşum ile başlayan oksidasyon olduğu ileri sürülerek oluşan bileşiklerin formülleri verilmeye çalışılmaktadır (5,8,9).

#### DENEL KISIM

##### Materyal ve Yöntem

Çalışmalarda KAUFMANN (2)'a göre hazırlanan aminopirin  $\text{NH}_4\text{SCN}$  tuzu, benzaldehit (Analar) ve benzil alkol (Merck) kullanıldı.

Aminopirin  $\text{NH}_4\text{SCN}$  hazırlanması (2): 500 mg aminopirin ile 165 mg amonyum sulfosiyaniür 60 ml su içinde hafifçe ısıtılarak çözülür, sonra buzda kristallendirilir. Bis-(1-fenil-2-metil-4-hidroksi-5-okso-pirazolinil-3)-etan hazırlanması (5): 1.8 gr aminopirin, 180 ml 0.1 N  $\text{KIO}_3$  çözeltisi ve 4.5 ml % 20  $\text{H}_2\text{SO}_4$  bir saat boyunca geri çevirici soğutucuya bağlı olarak su banyosunda ısıtılır. Yaklaşık yarım saatlik bir reaksiyon süresinden sonra kırmızı kahve rengi bir çökelti ayrılmaya başlar. Nuce krozesinden süzöldükten sonra çökelek kurutulur. Daha sonra 20 ml tetrahidro hıran ile geri çevirici altında kısa süre kaynatılır. Madde bir kısmı koyu kırmızı renk alarak çözeltiye geçer. Açık sarı renkli kalıntı 0.36 gr gelir ve bu hazırlanmak istenen bileşiktir. (Erime noktası  $280^\circ\text{C}$  dir)

Reaksiyonumuzun bir renk değişimi reaksiyonu olması nedeniyle mekanizmanın araştırılması için öncelikle oluşan herbir renkteki maddenin saf halde elde edilerek analizinin yapılması gerekir. Ama yapı-

lan çalışmalarda çözeltide değişken renklerin oluştuğu anda bu renkli maddelerin tek tek çözücüyü uçurma, distilasyon, başka çözücü ilavesi, ortamın pH mı değiştirme, sıcaklığın düşürülmesi, katı faza adsorbe etmek gibi yöntemler ile katı halde elde edilmesi sağlanamadı. Dolayısıyla bu renk değişimi UV, IR, NMR, ESR gibi enstrümental analiz yöntemleri ile izlendi. Ayrıca reaksiyonun sonunda oluşan artık maddenin analizi yapıldı.

## BULGULAR

### 1) Spektrofotometrik çalışmalar

Aminopirin  $\text{NH}_4\text{SCN}$  tuzunun benzaldehit ve benzaldehit-benzilalkol (1:1) karışımındaki çözeltilerinin çözücü referans olarak kullanılarak alınan spektrumlarında (SP8-100 UV - visible spektrofotometresinde) çözeltilerin renginin mavi olduğu anda max. absorpsiyonun 590 nm de olduğu ve zamanla daha düşük dalga boylarına kayarak rengin sarı olduğu anda da 420 nm ye kadar indiği görüldü. Dalga boyundaki bu kayma çözücü olarak benzaldehit kullanıldığında çok hızlı olarak meydana gelmektedir. Benzaldehit-benzilalkol (1:1) çözücü olarak kullanıldığında ise 590 nm deki absorpsiyon yaklaşık 10 dk. kadar sabit kalmaktadır. 590 nm deki bu absorpsiyonun log s si 2.69 olarak hesaplandı. 350 nm nin altındaki dalga boylarında ise çözücünün referans olarak kullanılmasına rağmen spektrum alınmadı.

### 2) IR ile yapılan çalışmalar

Yine çözeltideki renk değişimi sırasında 2 şer dakika aralıklar ile üst üste IR spektrumları alındı. 0.5 mm NaCl pencereleli sıvı hücrelerinin kullanıldığı bu analizde referans olarak çözücüler kullanıldı (benzaldehit ve benzaldehit-benzilalkol (1:1)).

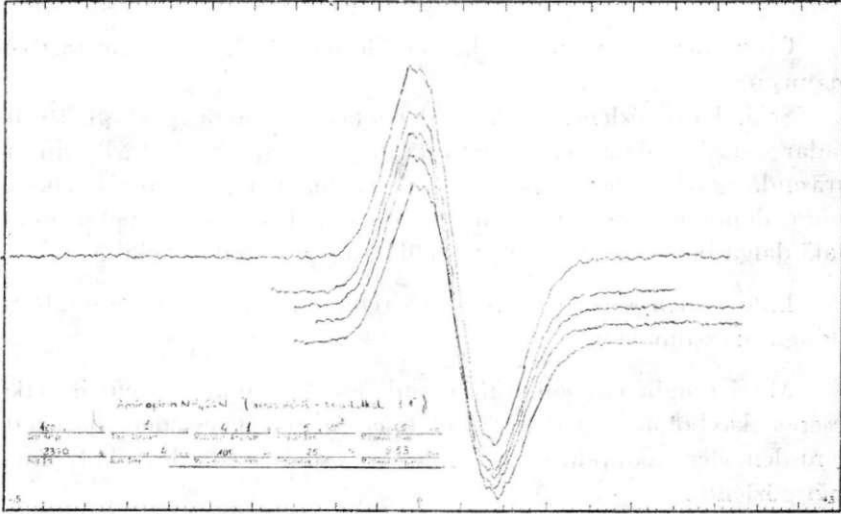
IR spektrumlarına bakıldığında çözücü olarak benzaldehit kullanıldığında  $2040 \text{ cm}^{-1}$  de tipik SCN grubuna ait ( $-\text{S}-\text{C}\equiv\text{N}$ ) pikin yanısıra  $620-640 \text{ cm}^{-1}$  de şiddeti zamanla azalan geniş ve yaygın bir pik daha olduğu, bunların dışında ise yorumlabilecek başka piklerin olmadığı gözlemlendi. Çözücü olarak benzaldehit-benzilalkol (1:1) kullanıldığında benzaldehitte gözlenen  $620-640 \text{ cm}^{-1}$  deki pikin kaybolduğu, ayrıca  $2040 \text{ cm}^{-1}$  deki SCN grubuna ait pikin şiddetinin he-

men hemen yarıya indiği (konsantrasyonları eşit ve % 2) ve reaksiyon sırasında da şiddetinin çok yavaş biçimde azalmaya devam ettiği gözlenmektedir. Bu sonuçlara bakarak reaksiyonda SCN grubunun önemli rol oynadığı anlaşılmaktadır.

### 3) ESR ile yapılan analizler

Daha önceki çalışmalarda aminopirinin sulu ortamda benzeri reaksiyonlarda radikalik bir halin meydana geldiği belirtilmektedir (3-10). Reaksiyonumuzun bu yönden analizi için ESR yönteminden yararlanıldı. Varian E-15 X-Band ESR spektrometresinde aminopirin  $\text{NH}_4\text{SCN}$  tuzunun benzaldehit-benzilalkol (1:1) karışımı içindeki çözeltisinin renk değişimi sırasında spektrumu alındı (Şekil 1). Aynı maddenin benzaldehitte spektrumu ise alınamadı. Çünkü bu çözücüdeki renk değişimi spektrum almak için gerekli süreden daha kısa bir sürede gerçekleşmekte, dolayısıyla spektrumda herhangi bir pike rastlanmamaktadır.

Elde edilen spektrumda (Şekil 1) 3370 gauss'ta ve 9.53 GHz te tek bir pikin olduğu görülmektedir.



Şekil 1. Aminopirin  $\text{NH}_4\text{SCN}$  tuzunun benzaldehit -benzilalkol (1:1) karışımındaki çözeltisinin 1 er dakika aralıklar ile alınmış ESR spektrumu.

$$h.\nu = g_E \cdot \beta_E \cdot H$$

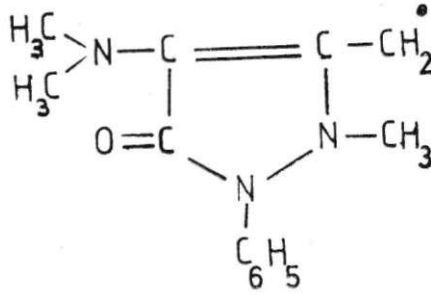
eşitliğinde bu değerler yerine konulursa:

$$(6.62 \times 10^{-27}) (9.53 \times 10^9) = g_E (9.27 \times 10^{-27}) \times 3370$$

$$g_E = 2.0195$$

bulunmaktadır ki bu değer ortamda serbest bir radikalın meydana geldiğini göstermektedir.

Bu radikal şu şekildedir (8,9): (Formül 1)



Formül 1

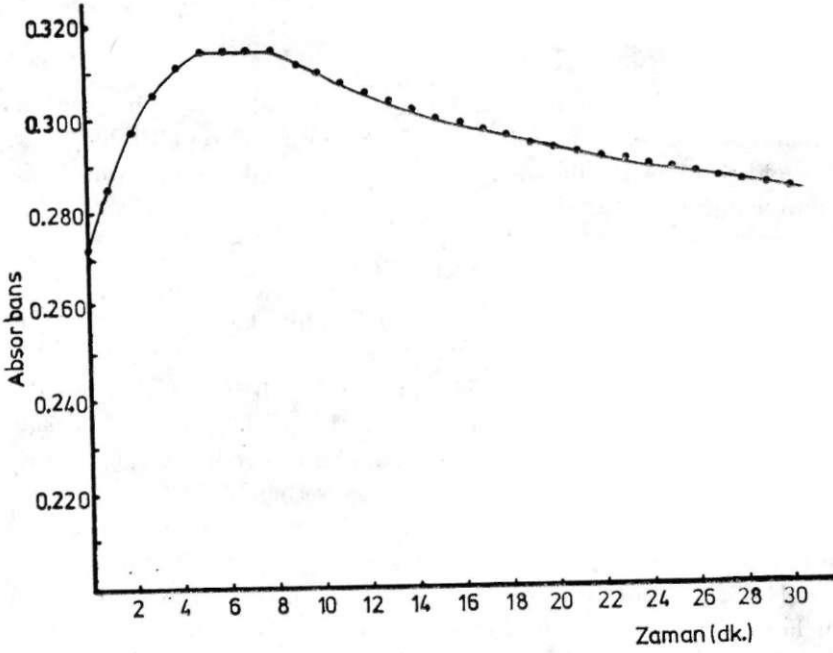
Çözücülerin aynı şartlarda kendilerine ait ESR pikine rastlanmamıştır.

Şekil 1 de gözlenen pikin şiddeti önce artmakta, yaklaşık 10 dk. kadar sabit kaldıktan sonra zamanla düşmektedir (Şekil 2). Bu düşme sırasında gözle izlendiğinde çözeltinin mavi renginde kaybolup mora döndüğü görülmektedir. Bu durum UV-visible spektrumundaki dalga boyu kayması ile paralellik göstermektedir (Şekil 3).

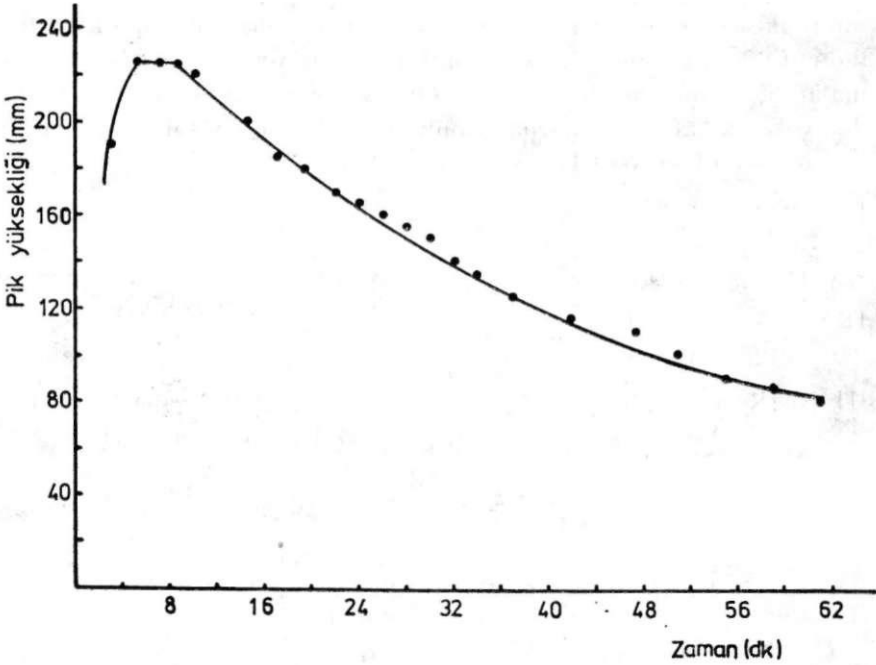
Elde edilen sonuçlardan mavi rengin radikalik oluşuma bağlı olduğu anlaşılmaktadır.

Mavi rengin kaybolmasının, radikalın havanın oksijeni ile etkileşerek kaybolması nedeniyle olabileceği düşüncesinden hareketle aynı deneyler vakumda tekrarlandı. Ama sonuçlarda değişiklik olmadığı gözlemlendi.

-197°C da sıvı azot içerisinde alınan ESR spektrumunda da aynı tek pik gözlendi ve bu pikin şiddetinde zamanla bir azalmanın



Şekil 2. Aminopirin  $\text{NH}_4\text{SCN}$  tuzunun benzaldehit -benzilalkol (1:1) deki çözeltisinin ESR spektrumundaki pik yüksekliklerinin zamana karşı çizilen grafiği.



Şekil 3. Aminopirin  $\text{NH}_4\text{SCN}$  tuzunun benzaldehit -benzilalkol (1:1) karışımı içindeki çözeltisinin 590 nm deki absorpsiyonunun zamana karşı çizilen grafiği.

olmadığı ayrıca çözeltinin mavi renginin de sabit kaldığı görüldü. Bu sıcaklıkta çözücüsünde donması nedeniyle mavi renkli bileşik katı olarak elde edilemedi. Bu sonuç mavi rengin radikalik oluşuma bağlı olduğunu doğrulamaktadır.

#### 4) NMR ile yapılan analizler ( $^1\text{H-NMR}$ )

Aminopirin  $\text{NH}_4\text{SCN}$  tuzunun benzaldehitteki çözeltisinin NMR spektrumunda  $\delta = 2.6$  da  $\text{C-CH}_3$ ,  $\delta = 3.1$  de  $\text{N-CH}_3$ ,  $\delta = 3.2$  de  $\text{N(CH}_3)_2$  protonlarına ait tekli pikler ve  $\delta = 8-9$  da  $\text{C}_6\text{H}_5$  protonlarına ait pik grubu görülmektedir. Ve  $\delta = 3.2$  deki pikin şiddeti de zamanla düşmektedir. Aynı tuzun benzaldehit-benzilalkol (1:1) karışımındaki çözeltisinin NMR spektrumunda ise benzilalkolün  $-\text{CH}_2-$  ve  $-\text{OH}$ 'a ait proton piklerine ilaveten  $\delta = 3.1$  de  $\text{C-CH}_3$ 'e ait tekli pik,  $\delta = 3.6$  da  $\text{N-CH}_3$ 'e ait tekli pik görülmekte buna karşılık  $-\text{N(CH}_3)_2$  protonlarına ait pik görülmemektedir. Elde edilen bu sonuçlara göre reaksiyonun  $\text{N(CH}_3)_2$  grubu üzerinden yürüdüğü anlaşılmaktadır. Buna ait pikin şiddetindeki zamanla azalma ESR ve UV-visible spektrumlarındakiler ile paralellik göstermektedir.

5) Reaksiyonumuzun renk değişim sırasındaki meydana gelen son renk sarıdır ve mavi renge göre daha uzun süre dayanıklı kalmaktadır. Oluşan bu bileşiğin yapısının aydınlatılması için yapılan çalışmalarda, ortama eter ilave edildiğinde bu sarı renkli bileşiğin ortamdan çökerek katı halde ayrıldığı bulundu. Elde edilen bileşiğin analizlerinde aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

En:  $279^\circ\text{C}$

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  : 231 ve 267 nm de

IR:  $3330\text{ cm}^{-1}$  (OH),  $1660\text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1315\text{ cm}^{-1}$  (C-N),  $1126\text{ cm}^{-1}$  (C-O)

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1.3$  (triplet  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ),  $\delta = 2.2$  (singlet  $\text{N-CH}_3$ ),  $\delta = 2.9$  (singlet  $-\text{OH}$ )  $\delta = 7-8$  (multiplet  $\text{C}_6\text{H}_5$ )

Kütle spektrumu:  $\text{M}+406$  (moleküler iyon % 11.03)

m/e 372 ( $\text{M}+ -334$  %45.2)

m/e 252 ( $\text{M}+ -221$  %5.15)

m/e 203 ( $\text{M}+ -203$  % 6.21)

m/e 111 ( $\text{M}+ -295$  % 100)

m/e 77 ( $\text{M}+ -329$  % 78.48)

m/e 30 ( $\text{M}+ -376$  % 18.33)

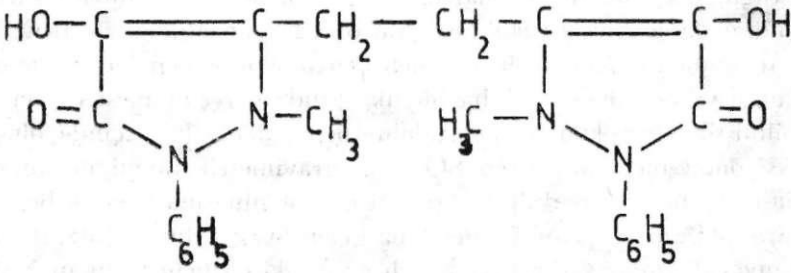
Elementer analiz:

C % 64.89, H % 5.36, N % 13.70, O % 15.68

İnce tabaka kromatografisi:

$\text{CHCl}_3/\text{Metanol}/\text{Asetik asit}$  (7/3/0.5)  $R_f$ : 0.65

Elde edilen bu analiz sonuçlarının değerlendirilmesi ve materyal yöntem bölümünde hazırlanış biçimi belirtilen bis-(1-fenil-2-metil-4-hidroksi-5-okso-pirazolinil-3)-etan bileşiğinin aynı analizlerinin sonuçları ile karşılaştırılarak elde edilen sarı renkli bileşiğin bu bileşik olduğu saptandı (Formül 2)



Formül 2

6) Aminopirin  $\text{NH}_4\text{SCN}$  tuzunun benzaldehitteki çözeltisinde meydana gelen renk değişiminin sonunda çözeltinin renksiz olduğu ve geride beyaz bir kalıntının olduğu görülmektedir. Bunun üzerinde yapılan analizlerde bileşiğin  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  olduğu belirlendi. Benzaldehit-benzilalkol içerisindeki reaksiyonun bitiminde gravimetrik olarak yapılan  $\text{SO}_4^{-2}$  tayinleri sonucunda aminopirin  $\text{NH}_4\text{SCN}$  deki bir mol  $\text{NH}_4\text{SCN}$ 'ün 1 mol  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 'a dönüştüğünden hareketle yapılan hesaplamalarda, başlangıçtaki aminopirinin % 60'ının bu reaksiyona girdiği bulundu. Bu oran AWE, BUERHOP, BAMEL (9) e göre  $\text{AgNO}_3$  ile olan reaksiyonda % 50 olarak gerçekleşmektedir. Benzaldehitteki reaksiyon sonucunda oluşan  $\text{SO}_4^{-2}$  miktarı ise çok düşük olduğu için duyarlı olarak hesaplanamadı.

#### SONUÇ ve TARTIŞMA

Anlatılan şartlarda ilk kez tarafımızdan gözlenen ve renk değişimi ile yürüyen reaksiyonumuzun, benzaldehit gibi reaktivitesi yüksek ve fiziksel özellikleri nedeniyle içinde çalışılması oldukça zor olan bir



çözücüde gerçekleşmiş olması mekanizmasının belkide bazı basamaklarının tam açıklanmasına imkan vermemesine karşılık UV, IR, NMR, ESR ve diğer analizler ile incelenmesi sonucunda mavi renkli radikal oluşumu ile başlayan bir oksidasyon reaksiyonu olduğu kanısına varıldı. Oksidasyon olayı düşüncemize göre şöyle gerçekleşmektedir; bilindiği gibi benzaldehit kolaylıkla indirgenebilen bir maddedir. Sulfosiyanür, benzaldehit ile karşılaşıncı sulfata yükseltgenmekte, benzaldehit ise benzilalkole indirgenmektedir. Bu indirgenmeye karşılık aminopirin oksidasyona uğramaktadır. Bunun ilk basamağında mavi renkli radikal oluşumudur (5, 8, 9).

Reaksiyon yalnızca benzaldehit içinde yürütüldüğünde çok hızlı olduğu, benzaldehit-benzilalkol karışımı içinde ise uzun bir süreye yayıldığı daha önce belirtilmişti. Bu olayda benzaldehit ile benzilalkol arasındaki dengenin ilave edilen benzilalkol ile benzaldehit lehine kayması ve reaksiyonun daha büyük oranda gerçekleşmesi ile açıklanabilmektedir. Gerçektende benzaldehit-benzilalkol (1:1) içinde oluşan reaksiyonda meydana gelen  $SO_4^{-2}$ 'ın gravimetrik tayini ile aminopirin'in % 60'ının reaksiyona girdiği hesaplanmasına karşılık benzaldehitte oluşan reaksiyonda meydana gelen  $SO_4^{-2}$  duyarlı olarak saptanmayacak kadar azdır. Ayrıca adı geçen iki çözücüde alınan NMR spektrumları karşılaştırıldığında da benzer sonuca varılmaktadır, benzaldehitte  $-N(CH_3)_2$  protonlarına ait pik spektrumda şiddeti düşen biçimde gözlenirken benzaldehit-benzilalkol (1: 1) karışımında bu piklerin kaybolduğu görülmektedir.

#### LITERATUR

- 1- **Onur, F.**, Aminopirinin Yeni bir Renk Reaksiyonu, *J. Fac. Pharm. Ankara* **13**, 54 (1983)
- 2- **Kaufmann, H.P.**, Verfahren zur Darstellung von Wasserlöslichen Verbindungen des 1-phenyl-2, 3-dimethyl-4-dimethyl amino-5-pyrazolons mit Anorganischen Rhodaniden. *Reichspatentamt Patentschrift*, Deutschland, 27 Mai 1933
- 3- **Pinxteren, J.A.C., Verloop, M.E.**, De Vorming van Nevenprodukten Bij de Oxidimetrische Bepaling van Enige Prazolonen (II), *Pharm. Weekblad* **110**, 61 (1975)
- 4- **Pechtold, F.**, Untersuchungen über den Oxydativen Abbau von Derivaten des 4-aminophenazonc, *Arzneimittel-Forschung* **14**(4), 258 (1964)
- 5- **Awe, W., Stoy, E., Buerhop, R.**, Die Einwirkung von Oxydation mitteın auf 4-dimethylamino-1-phenyl--2,3-dimethyl-pyrazol-5-on (Pyramidon), *Arch. Pharm.* **293**, 489 (1960)

- 6- **Tomankova, H., Zyka, J.**, The Oxydation of Aminophenazone by Hydrogen Peroxide, *Microchem. J.* **20**, 132 (1975)
- 7- **Awe, W., Buerhop, R.**, Die Einwirkung von Oxydationmitteln auf 4-dimethylamino-1-phenyl-2, 3-dimethyl-pyrazol-5-on (Pyramidon), *Arch. Pharm.* **292**(64), 749 (1959)
- 8- **Awe, W., Stoy-Geilich, E., Buerhop, R., Bammel, H.**, Die Einwirkung von Oxydationmitteln auf 4-dimethylamino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazol-5-on, *Arznei-mittel-Forschung* **10**, 796 (1960)
- 9- **Awe, W., Buerhop, R., Bammel, H.**, Studien zu der Bekannten Reaktion des Pyramidons mit Silbernitrat, *Pharm. Ztg.* **106**, 1611 (1961)
- 10- **Reisch, J.**, Über die Photochemie Arzneilich Verwendeter Pirazolin Derivative, *Gyogyszereszel* **19**, 81 (1975)