



ATATÜRK'ÜN 100. DOĞUM YILINA ARMAĞAN

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
MECMUASI



ANKARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
MECMUASI

Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University

Vol : 11

No : 1

1981

Yayın Komisyonu

Nevin TANKER

Ningür NOYANALPAN

Eriş ASİL

Redaksiyon Heyeti

Nevin TANKER

Eriş ASİL

Bilge UZALP

Serpil NEBİOĞLU

Ahmet AKIN

S a h i b i : M e k i n T A N K E R

M e s . M d . : N e v i n T A N K E R

Adres: A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Tandoğan Meydanı Ankara — Türkiye

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
A.Altan BİLGİN - 2-Piridil-4-Feniltiyazoller 2-Pyridyl -4-Phenylthiazoles	1
Rahmiye ERTAN - Spazmolitik Etki Gösteren Bazı Flavanon Eter Türevleri Üzerinde Sentez Çalışmaları. Essais de Synthèse sur Quelques derives d'Ether de Flavanone ayant l'Activité Spasmolytique	9
Feyyaz ONUR, Pierre LEVİLLAIN - Floresein'in mono-, di-, tri- ve tetrabromo Derivelerinin Kolon Kromatografisi ile Ayrılmaları. Separation des derives mono-, di-, tri- et tetrabromes de la Fluorescein par Chromatographie	23
A.Cemal OMURTAG, Ahmet AKIN - Değişik Termal İşlem Uygulanan Sütlerin Hijyenik Kalitelerinin Saptanması Üzerinde Araştırma. Research on Determination of Hygienic Qualifications of Milks Applied Different Termic Operation	27
Tuncel ÖZDEN, Alain RABARON, Michel PLAT - Etude par Resonance Magnétique Nuclaire de Molecules a Interet Therapeutique et Biologique. Etude des Interactions Entre les Hormones Thyroïdiennes et les Proteins Seriques. Biyolojik Kökenli ve Tedavide Kullanılan Bileşiklerin Nükleer Manyetik Rezonans ile İncelenmesi. Serum Proteinleri ve Tiroid Hormonları arasındaki Etkileşimlerin İncelenmesi	34
Erendiz ATASÜ, İnci KILIÇER PETEERS - Türkiye'de Yetişen Withania somnifera Dun. Bitkisinin Kimyasal Bileşimi. Constituents of Withania somnifera Dun. Growing in Turkey	48
Kandemir CANEFE, Enver İZGÜ - Tarım İlaçlarının Ambalajlanmasında Kullanılan Plastik Materyaldeki Pestisit Kalıntıları Üzerinde Araştırmalar. Untersuchungen über die Pestizidenrückstände der Kunststoffbehälter; die als Verpackungsmaterialien für die Pflanzenschutzmittel verwendet werden	53
Ahmet AKIN - İlaçların Mikrobiyolojik Standardizasyonu. La Standardisation Microbiologique des Medicaments	70
Seçkin ÖZDEN - 3H-İmidazo (4,5-b) ve (4,5-c) Piridinlerin 2-Alkil Sübtitüe Türevlerinin Sentez ve Yapı Açıklamaları. Syntheses et Elucidation Structural des Derives de 3H İmidazo (4,5-b) et (4,5-c) Pyridines Portant des Alkyles en Position	80
Seçkin ÖZDEN - İmidazo (4,5-b) ve (4,5-c) Piridinlerin 2. Konumundan Sübtitüe Türevlerinde NMR Spektroskopisi Yöntemi ile Kesin Yapı Tayinleri. Determination de la Structure Exacte de Derives de l'Imidazo (4,5-b) et (4,5-c) Pyridines Substitues en Position 2 par la Spectroscopie de RMN	103
Mekin TANKER, Eriş ASİL - Türkiye'de İlk Eczacılık Derneği. The First Pharmaceutical Society in Turkey	112

Mevlüt ERTAN - (s) Triazol -N-Glikozitleri. III. Bazı 1,5-Disübstitüe-1,2,4-triazol-3-on N-glikozitleri üzerinde Sentez Çalışmaları. Die Untersuchung über einige 1,5-Disübstitüerte 1,2,4-triazol-3-on-N-Glycoside	118
Nevin TANKER, Filiz İLİSULU - Türkiye'de Kekik Olarak Kullanılan Bitkilerden Thymus capitatus (L.) Hoffm.et Link. Thymus capitatus (L.) Hoffm. et Link, One of the Plants Used in Turkey as Thyme	127
Enver İZGÜ, Nevin ÇELEBİ - Türkiye'nin Doğal Anorganik Hidrokolloidlerinin Absorbsiyon Özellikleri Üzerinde Araştırmalar. Study on the Adsorbtion Properties of Natural Anorganic Hydrocolloids of Turkey.	136

2- Piridil -4- Feniltiyazoller

2- Pyndyl -4- Phenylthiazoles

A. Altan BİLGİN*

GİRİŞ

Değişik yapıdaki tiyazol bileşiklerinin, bakteriostatik (1-4), antimitotik (5), antiparaziter (6), antihistaminik (7) ve benzeri etki göstermeleri nedeni ile, bu grubu içeren bileşikler, farmakoloji ve farmasötik kimya bakımından önem taşırlar.

Tiyazol bileşiklerinin sentezi için çeşitli yöntemler bulunmakla beraber, ençok uygulanan teknik Hantzsch (8) sentezi olarak anılan yoldur. Bu yöntemde a-halokarbonil bileşikleri, tiyoamid, tiyoüre, tiyosemikarbazid ve benzeri bileşiklerle kondenzasyona sokulur.

Literatürde değişik yapılarda pekçok tiyazol bileşiğinin sentezlerine ait kayıtlar vardır. Ancak süstitüent olarak piridin halkası içeren tiyazoller üzerindeki çalışmaların ve bu gruptan sentezi yapılmış maddelerin sayıları çok azdır. İlk defa 1945 yılında KARRER ve SCHUKRI (9), daha sonraki yıllarda KAKIMOTO ve arkadaşları (10) ve SEYDEL (11) bazı piridiltiyazollerin sentezini yapmışlardır.

Biz de bu çalışmada nikotinoiltiyoamid ve isonikotinoiltiyoamidin, fenaçil bromür, p-metilfenaçil bromür, p-metoksi fenaçil bromür, p-klorofenaçil bromür ve p-bromofenaçil bromürle Hantzsch tekniğine göre reaksiyonundan, fizyolojik etkinlik göstereceğini umduğumuz 2- piridil -4- feniltiyazol yapısında yeni bileşiklerin sentezini yaptık.

Redaksiyona verildiği tarih: 30 Ocak 1981

* Farmasötik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi

Genel Sentez Yöntemi:

0.01 Mol Tiyoamid ve 0.01 Mol fenaçil bromür veya süstitüe fenaçil bromürün 100 ml etanoldeki çözeltisi, su banyosunda, geri çeviren soğutucu altında, bariz bir çökelti meydana gelinceye kadar ısıtıldı (1-3 saat). Oda sıcaklığına kadar soğuduktan sonra süzülüp, süzüntü yoğunlaştırıldı ve soğumaya bırakıldı. Oluşan çökelti ilk elde edilen çökelti ile birleştirildikten sonra eterle yıkandı. 100 ml suda çözülüp sodyum karbonat ile alkalilendirildi. Meydana gelen çökelti alınıp suyla yıkandı; oda sıcaklığında kurutulduktan sonra seyreltik etanol ile kristallendirildi.

Spektral Kontroller

Maddelerin UV spektrumları 100 ml metemolde 0.3-2 mg madde ihtiva eden çözeltilerinden PYE Unicam SP 1700 spektrofotometre ile alınmıştır. IR spektrumlarının alınmasında KBr disk tekniği uygulanmış ve Perkin-Elmer Model 457 IR spektrofotometresinden yararlanılmıştır. NMR spektrumları ise Perkin-Elmer MR 32 ve Vanan H 60 T Spektrometrelerinde ve maddelere ait monograflarda belirtilen çözücüler içinde çekilmiştir.

BULGULAR

2- (3- Piridil) -4- Feniltiyazol

0.1,4 g Nikotinoiltiyoamid ve 0.19 g fenaçil bromürden elde edilmiştir (verim % 62)

Beyaz renkte yaprakçıklar halinde kristalize bir maddedir. e. d. 71°- 2°C. Suda çözünmez; metanol, eter ve diğer organik çözücülerde çözünür. UV $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 246 (log ϵ : 4.37) ve 316 nm (log ϵ : 3.94). IR 1600, 1582, 1575, 1480 (C = C ve C = N gerilim), 775 ve 710 cm^{-1} (monosüstitüe benzen). NMR (CDCl_3) δ 7.35 (4H, tiyazol H, benzen H² H⁴ H⁶), 7.95 (2H, benzen H³ H⁵), 8.02 (1H, piridin H⁴), 8.18 (1H, piridin H⁵), 8.65 (1H, piridin H⁶) ve 9.17 ppm (1H, piridin H²). Analiz C₁₄H₁₀N₂S için hesaplanan G, 70.56; H, 4.23; N, 11.75; S, 13.45; bulunan C, 70.41; H, 4.43; N, 11.82; S, 13.34.

2- (3- Piridil) -4- (p-tolil) tiyazol

1 .38 g Nikotinoiltiyoamid ve 2.13 g p-metil fenaçil bromürden elde edilmiştir (verim % 40).

Beyaz renkte, yaprakçıklar halinde kristalize bir maddedir. e.d. 93°C. Suda çözünmez; metanol, eter ve diğer organik çözücülerde

çözünür. $UV \lambda^{\text{MeOH}}$ maks 234 (log ϵ : 4.51) ve 325 nm (log ϵ : 4.15).

IR 1590, 1500, 1475 (C = C ve C = N gerilim) ve 825 cm^{-1} (p-disübstitüe benzen). *Analiz* $\text{C}_{15} \text{H}_{12} \text{N}_2 \text{S}$ için hesaplanan G, 71.40; H, 4.80; N, 11.10; S, 12.71; bulunan C, 71.51; H, 4.78; N, 11.02; S, 12.58.

2- (3- Piridil) -4- (p- metoksifenil) tiyazol

1 .38 g Nikotinoiltiyoamid ve 2.29 g p- metoksifenaçil bromürden elde edilmiştir (verim % 42).

Beyaz renkte, yaprakçıklar halinde kristallerdir. e.d. 124 °G.

Suda çözünmez; organik çözücülerde çözünür. UV^{MeOH} maks 263

(log ϵ : 4.41) ve 330 nm (log ϵ : 3 .73), *IR* 1605, 1585, 1565, 1525, 1490, 1475 (C=C ve C = N gerilim), 1175 (C-O gerilim) ve 835 cm^{-1} (p-disübstitüe benzen). *NMR* (CCl_4) δ 3.82 (3H, CH_3O -), 6.86 (2H, benzen H^b H^c), 7.29 (1H, tiyazol H^d), 7.85 (2H, benzen W , W), 8 .20 (1H, piridin H^e), 8 .60 (2H, piridin H^f H^g) ve 9.18 ppm (1H, piridin H^h). *Analiz* $\text{C}_{15} \text{H}_{12} \text{OS}$ için hesaplanan C, 67.14; H, 4.51; N, 10.44; S, 11.96; $-\text{OCH}_3$, 11.57; bulunan C, 67.26; H, 4.50; N, 10.52; S, 11.79; $-\text{OCH}_3$, 11.77

2- (3- Piridil) -4- (p-klorofenil) tiyazol

1 .38 g Nikotinoiltiyoamid ve 2.32 g p-klorofenaçil bromürden hazırlanmıştır (verim % 44).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristallerdir. e.d. 133°C. Suda çözünmez; metanol, eter ve benzeri çözücülerde çözünür. UV^{MeOH} maks

251 (log ϵ : 4.31) ve 320 nm (log ϵ : 3.88). *IR* 1585, 1570, 1495, 1470 (G=C ve G = N gerilim), 835 (p-disübstitüe benzen) ve 745 cm^{-1} (C-Cl gerilim). *Analiz* $\text{C}_{14} \text{H}_9 \text{ClN}_2 \text{S}$ için hesaplanan C, 61.65; H,

3.33; Cl, 13.00; N, 10.27; S, 11.75; bulunan C, 61.74; H, 3.43; Cl, 12.92; N, 10.19; S, 11.54,

2- (3- **Piridil**) -4- (**p- bromofenil**) **tiyazol**

1.38 g Nikotinoiltiyoamid ve 2.78 g p-bromofenaçil bromürden hazırlanmıştır (verim % 37).

Beyaz renkte, iğne şeklinde kristallerdir. e.d. 106°C Suda çözülmüyor; metanol, etanol ve benzeri çözücülerde çözünür. UV^{MeOH}
maks
254 (log ϵ :4.56) ve 317 nm (log ϵ : 4.13). *IR* 1590, 1570, 1510, 1470, 1420 (C=C ve C=N gerilim), 840 (p-disübstitüe benzen) ve 675 cm^{-1} (C-Br gerilim). *Analiz* C₄ H₉ BrN₂ S için hesaplanan C, 53.01; H, 2.86; Br, 25.19; N, 8.83; S, 10.11; bulunan C, 53.06; H, 3.11; Br, 25.03; N, 8.89; S, 10.16.

2- (4- **Piridil**) -4- **feniltiyazol**

1.38 g İsonikotinoiltiyoamid ve 1.99 g fenaçil bromürden elde edilmiştir (verim % 68).

Beyaz renkte iğneciklerdir. e.d. 114°C. Suda çözünmez; metanol, aseton, eter ve diğer organik çözücülerde çözünür. UV^{MeOH}
maks
249 (log ϵ : 4.30) ve 325 nm (log ϵ : 3.89). *IR* 1595, 1580, 1550, 1475, 1440, 1410 (C=C ve C=N gerilim), 770 ve 700 cm^{-1} (monosübstitüe benzen). *NMR* (CDCl₃) δ 7.50 (3H, tiyazol H^s ve benzen H² H⁶), 7.87 (2H, piridin H³ H⁵), 7.92 (2H, benzen H³ H⁵), 8.09 (1H, benzen H^j) ve 8.67 ppm (2H, piridin H² H⁶). *Analiz* C₁₄ H₁₀ N₂ S için hesaplanan C, 70.56; H, 4.23; N, 11.75; S, 13.45; bulunan C, 70.40; H, 4.30; N 11.94; S, 13.20.

2- (4- **Piridil**) -4- (**p-tolil**) **tiyazol**

1.38 g İsonikotinoiltiyoamid ve 2.13 g p-metilfenaçil bromürden elde edilmiştir (verim % 70).

Beyaz renkte, yaprakçıklar halinde kristalize bir maddedir. e.d. 118°C. Suda çözünmez; metanol, etanol ve benzeri organik çözücülerde çözünür. UV^{MeOH}
maks
256 (log ϵ : 4.52) ve 332 nm (log ϵ : 4.01). *IR*

1590, 1550, 1500, 1480, 1440, 1410, (C=C ve C=N gerilim) ve 825 cm^{-1} (p-disübstitüe benzen). *Analiz* $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$ için hesaplanan C, 71.40; H, 4.80; N, 11.10; S, 12.71; bulunan C, 71.44; H, 4.98; N, 11.14; S, 12.55.

2- (4- Piridil) -4- (p-metoksifenil) tiyazol

1.38 g İsonikotinoiltiyoamid ve 2.29 g p-metoksifenaçil bromürden elde edilmiştir (verim % 46).

Beyaz renkte, yaprakçıklar halinde kristalize bir maddedir. e.d.

131° - 2° C. Suda çözünmez; organik çözücülerde çözünür. UV^{MeOH} maks 263

(log ϵ : 4.41) ve 330 nm (log ϵ : 3.73). *IR* 1608, 1590, 1550, 1500, 1475, 1440, 1410 (C=C ve C=N gerilim), 1175 (C-O gerilim), 840 ve 825 cm^{-1} (p-disübstitüe benzen). *NMR* (CCl_4) δ 3.82 (3H, CH_3 O-), 6.86 (2H, benzen H^3, H^5), 7.33 (1H, tiyazol H^f), 7.80 (2H, benzen H^2, H^6), 7.90 (2H, piridin H^3, H^5), 8.62 (2H, piridin H^2, H^6). *Analiz* $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ için hesaplanan C, 67.14; H, 4.51; N, 10.44; S, 11.95; CH_3 O, 11.57; bulunan C, 67.02; H, 4.44; N, 10.47; S, 11.78; CH_3 O., 11.64.

2- (4- Piridil) -4- (p- klorofenil) tiyazol

1.38 g İsonikotinoiltiyoamid ve 2.32 g p-klorofenaçil bromürden elde edilmiştir (verim % 72).

Beyaz renkte, iğnecikler halinde kristalize bir maddedir. e.d.

148° - 50°C. Suda çözünmez; metanol, etanol ve benzeri çözücülerde çözünür. UV^{MeOH} maks 253 (log ϵ : 4.34) ve 325 nm (log ϵ : 3.91). *IR*

1600, 1550, 1515, 1500, 1470, 1410 (C=C ve C=N gerilim), 840, 820 (p-disübstitüe benzen) ve 750 cm^{-1} (C-Cl gerilim). *Analiz* $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{S}$ için hesaplanan C, 61.65; H, 3.33; Cl, 13.00; N, 10.27; S, 11.75; bulunan C, 61.42; H, 3.24; Cl, 12.64; N, 10.29; S, 11.63.

2- (4-Piridil) -4- (p-bromofenil) tiyazol

1.38 g İsonikotinoiltiyoamid ve 2.78 g p-bromofenaçil bromürden elde edilmiştir (verim % 80).

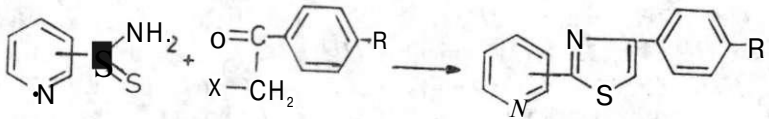
Beyaz renkte, yaprakçıklar halinde kristalize bir bileşiktir. e.d.

145°C. Suda çözünmez; metanol, etanol ve benzeri organik çözücü-

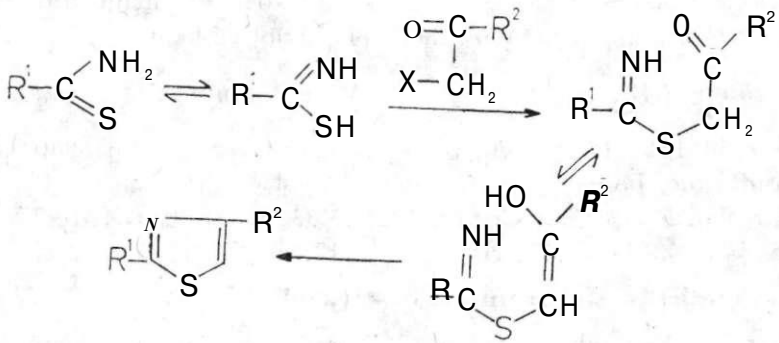
lerde çözünür. UV^{MeOH} maks 255 (log ϵ : 4.29), 270 (log ϵ : 4.28) ve 325 nm (log ϵ : 3.85). *IR* 1600, 1550, 1500, 1470, 1410 (C=C ve C=N gerilim), 825 (p-disübtitüe benzen), 690 ve 625 cm^{-1} (C-Br gerilim). *Analiz* $C_{14}H_9BrN_2S$ için hesaplanan C, 53.01; H, 2.86; Br, 25.19; N, 8.83; S, 10.11; bulunan C, 52.94; H, 2.91; Br 25.26; N, 8.79; S, 9.97.

TARTIŞMA VE SONUÇ


Maddelerin elde edilmelerinde uygulanan yöntem, tiyoamidlerin fenaçil bromürlerle ısıtılması ve oluşan hidrobromür tuzlarının temizlendikten sonra baz haline dönüştürülmesi safhalarını içerir.



Reaksiyonda, önce tiyoamid grubunun kükürt üzerinden alkilendiği, daha sonra oluşan S-fenaçiltiyolimidik esterin enol formu üzerinden su kaybederek halka oluşturduğu bilinmektedir (12).



Tiyazol türevlerinin UV spektrumları üzerinde çalışan araştırmacılar nonsübtitüe tiyazolün 230 nm civarında absorpsiyon göster-

diğini ancak halka üzerinde aromatik süstituent içerenlerde batokromik kayma görüldüğünü ortaya koymuşlardır (13, 14). 2- Feniltiyazollerde ayrıca 320 nm civarında aromatik imin grubu  C-C₀H₅ transisyonundan ileri geldiği öne sürülen ikinci bir band daha görüldüğü bildirilmektedir (13). Bizim maddelerimizin spektrumlarında da sözü edilen bandlar görülmekte, ancak süstitüentler nedeni ile λ maks. larda bazı kaymalar göze çarpmaktadır.

Maddelerin IR Spektrumlarında, sentezlerinde kullanılan ilkel maddelerden farklı olarak N-H gerilim ve C=O gerilim pikleri görülmemekte, buna karşılık halkalara ait C=C ve C=N gerilim pikleri ile aromatik halka üzerindeki süstitüentleri belirleyen pikler bulunmaktadır.

NMR Spektrumları alınan bileşiklerde, tiyazol halkası 5 numaralı hidrojeni, Vincent ve arkadaşlarının (15) belirttiği gibi 7.30 ppm civarında pik vermekte, piridin halkası, benzen halkası ve benzen halkası üzerinde hidrojenli süstitüent içeren bileşiklerde bu süstitüentlere ait hidrojenler, beklenen yer ve integral değerinde görülmektedir.

Maddelerin elementel analiz sonuçları da hesaplanan değerlere uymakta ve yapılarını kanıtlamaktadır.

ÖZET

Bu çalışmada nikotinoiltiyoamid ve isonikotinoiltiyoamidin, etanolü ortamda fenaçil bromür, p-metilfenaçil bromür, p-metaoksi-fenaçil bromür, p-klorofenaçil bromür ve p-bromofenaçil bromürle ısıtılması suretiyle, literatürde kayıtlı bulunmayan 2-piridil -4- feniltiyazol yapısında bileşiklerin sentezi yapılmıştır.

Elde edilen bileşiklerin fiziksel özellikleri incelenmiş, UV, IR, NMR Spektrumları ve elementel analizleri yardımı ile yapıları kanıtlanmıştır.

SUMMARY

In this study several new 2- pyridyl -4- phenylthiazoles were obtained by heating nicotinoylthioamide or isonicotinoylthioamide with phenacyl bromide, p-methylphenacyl bromide, p-methoxy-

phenacyl bromide, p-chlorophenacyl bromide or p bromophenacyl bromide in ethanol.

The physical properties of the obtained compounds were investigated and their structures were proved by UV, IR, NMR spectroscopy and elemental analysis.

LITERATÜR

- 1- **Kulkarni, K. D., et al.**, *J. Sci. Ind. Research* 19C, 6 (1960)
- 2- **Jeney, E., Zsolnai, T.**, *Zentr. Bakteriolog. Parasitenk. Abt. I. Orig.* 180, 84 (1960).
- 3- **Weuffen, W., et al.**, *Pharmazie* 20, 629 (1965).
- 4- **Robba, M., Moreau, R. C.**, *Ann. Pharm. Franc.* 22, 201 (1964).
- 5- **Szuchnik, A., et al.**, *Roczniki Chem.* 32, 271 (1958).
- 6- **Schmidt, P., et al.**, *Int. Congr. Chemother. Proc. ref. CA* 71, 11558.
- 7- **Tripathy, P., et al.**, *J. Indian Chem Soc.* 35, 407 (1958).
- 8- **Hantzsch, A.**, *Ann.* 250, 257 (1889).
- 9- **Karrer, P., Schurki, J.**, *Helv. Chim. Acta* 28, 820 (1945).
- 10- **Kakimoto, S., et al.**, *Arzneim. Forsch.* 12, 127 (1962).
- 11- **Seydel, J.**, *Chemotherapia* 5, 46 (1962)
- 12- **Wiley, R. H., et al.**, *Organic Reactions* Vol. 6, 5. ed., 367, John Wiley, New-York(1964).
- 13- **Gelus. M., Bonnier, J. M.**, *J. Chim. phys.* 64, 1602 (1967).
- 14- **Bredereck, H., et al.**, *Ber.* 93, 1389 (1960).
- 15- **Vincent, E. J., et al.**, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3530 (1966).