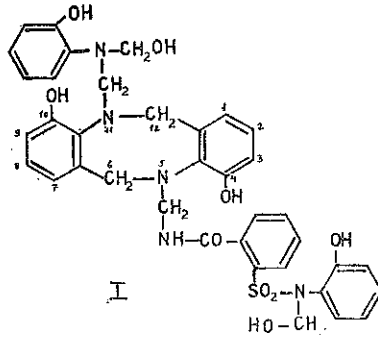


Sakkarinin Bazı Aromatik Aminlerle Verdiği Kondansasyon Bileşikleri II

The Condensation Products of Saccharin with Some Aromatic Amines II

Hüsamettin KUTLU*

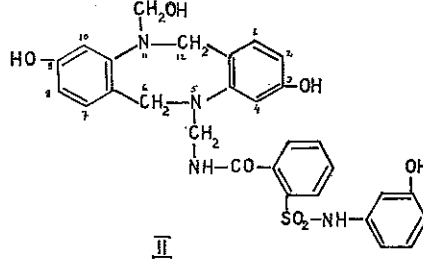
Çalışmamızın birinci kısmında (1) Mannich reaksiyonuna benzer bir metodla, sakkarinin; formaldehid beraberinde, m-toluidin, p-toluidin ve p-fenetidin ile verdiği kondansasyon mahsulleri incelenmişti. Burada aynı metodla sakkarinin, amin komponenti olarak, aldığımız o-, m-, ve p-aminofenolle verdiği Troeger bazı yapısındaki [5-(o-(N-hidroksimetil-N-o-hidroksifenil) sülfamoil) karboksamidometil-11-(N-o-hidroksi-N-hidroksimetil) aminometil] (6H, 12H) dibenzo-4-10-dihidroksi [b,f] [1,5] diazosin (I); [5-(o-(N-m-hidroksifenil) sülfamoil) karboksamidometil - 11 - hidroksimetil] (6H, 12H) dibenzo-3,9-dihidroksi [b,f] [1,5] diazosin (II); ve [5-(o-N-p-hidroksifenil-N-hidroksimetil) sülfamoil karboksamidometil-11 (N-(N¹-p-hidroksifenil-N¹-hidroksimetil)-N-hidroksi-o-hidroksimetilfenil) aminometil] (6H, 12H) dibenzo-2,8-dihidroksi [b,f] [1,5] diazosin (III) maddeleri elde edilmiştir.



Teşekkül eden maddelerin nisbeten büyük moleküler yapıda olması ve çözücülerin çoğunda, çözücüyü ancak renklendirecek kadar çö-

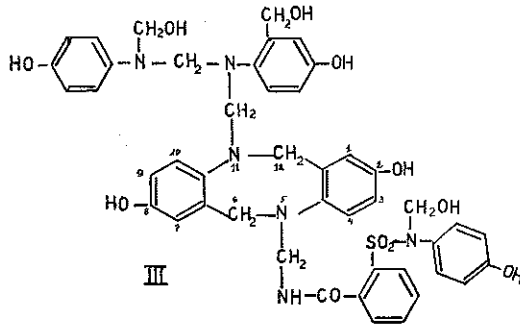
* Farmasötik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Üniversite, İstanbul.

zünmesi sebebiyle billurlendirme yapılamamış ve temizlenmeleri hususunda, hareket maddelerinden kromatografik derecede kurtarılmalarıyla yetinilmiştir.



Kalitatif olarak sulu mineral asitlerle hidrolizde husule gelen maddelerden formaldehid klasik usullerle teşhis, sakkarin ve amin komponenti ise kromatografik olarak tesbit edilmiştir.

Maddelerin UV'deki absorpsiyonları tayin edilmiş; IR spektrumlarında NH, OH, karbonil ve aromatik yapının varlığı görülmüştür.



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

D E N E L K I S I M

[5-(o-(N-hidroksimetil-N-o-hidroksifenil) sülfamoil) karboksamidometil-11-(N-o-hidroksi-N-hidroksimetil) aminometil] (6H, 12H) di-benzo-4, 11-dihidroksi [b,f] [1,5] diazosin (I) : 18.3 g (0.1 mol) sakkarin ve 10 g (takriben 0.33 mol) paraformaldehid, 500 ml lik altı yu-

varlak bir balonda, 100 ml % 96 lık etanolle, berrak bir eriyik elde edinceye kadar, geri çeviren soğutucu altında ve su banyosunda ısıtılır. 10.9 g (0.1 mol) o-aminofenolün 50 ml % 96 lık etanoldeki eriyiği ilave edilir ve karışım aynı şekilde iki saat daha ısıtılır. Bu müddetin sonunda balon muhtevası 1/2 oranında teksif edilir, soğumaya bırakılır. Rüşup önce eterle, sonra % 10 luk amonyak çözeltisiyle ve nihayet az etanolle ıslatıldıktan sonra tekrar eterle, eterli yıkama suları renksiz oluncaya kadar yıkanır, kurutulur (8.60 g). Verim % 11.5.

Koyu siyah renkte amorf tozudur. Piridin, dimetilformamid ve seyreltik alkalilerde çözünür; metanolde çok az çözünür; su, etanol, aseton, benzen, kloroform, eter, dioksan ve seyreltik asitlerde çözünmez. e.d. 230°C (ayrışarak).

Kromatografi : Silikajel G ile hazırlanan kromatogramlar, devlopmandan sonra açık havada kurutulur ve müteakiben UV_{254-366 nm} de veya reaktif püskürttükten sonra muayene edilir. Madde, potasium ferriyanür % 5-ferriklorür % 5 (1 : 1) püskürtme reaktifiyle koyu mavi, iod veya brom buharlarıyla koyu kahve renk verir. Benzen, kloroform, aseton, metanol ve benzen-aseton (70 : 30) sistemleriyle yapılan kromatografide madde, tatbik noktasında kalmış; buna karşılık o-aminofenol ve sakkarin, yukarıda sayılan sistemlerde sürüklenmiştir.

Muayeneler :

1) Hidroliz. Maddeyi teşkil eden komponentlerin tesbit ve teşhisi için 0.5 g 1, 50 ml lik bir balonda, 20 ml % 16 lık 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 ucunda gümüş aynası teşekkül eder.

b) Bir tüp içindeki alkalin potasium permanganat eriyiğinde toplandığında, bir müddet sonra permanganatın rengi kaybolur.

B — Sakkarinin teşhisi. (A) deneyinin sonunda balon muhtevası, bir ayırma hunisine aktarılarak kloroformla tüketilir. Kloroformlu ekstreler biraraya getirildikten sonra yıkanır, CaCl₂ üzerinde kurutulur. Aynı şekilde muamele edilmiş sakkarini şahit olarak kullanmak suretiyle, kloroformlu ekstrelerin muhtelif çözücü sistemleriyle elde edilen

kromatogramlarında sakkarin, UV_{254nm} de mor leke halinde görülür; bu lekenin Rf i, şahitle aynıdır.

C — Amin komponentinin teşhisi. (B) deneyinden kloroform ayırdıktan sonra kalan sulu kısım, % 10 luk sodium hidroksidle turnusola karşı bariz alkale hâle getirilir ve kloroformla ekstre edilir; bir araya getirilen ekstrelerin çözücüsü uçurulur. Bakiye, gerek kromatografik olarak ve gerekse kenetleme reaksiyonuyla, şahit olarak kullanılan o-aminofenolle aynı Rf değerinde ve aynı renkte leke verir.

2) Spektrel muayeneler :

A— UV. Maddenin metanoldeki eriyiği, VSU 1 Model Zeiss Spektrometre ile muayene edildi. λ_{maks} 304 nm.

B— IR. (Perkin-Elmer, Model 137, KBr). ν 3333 cm^{-1} (NH veya OH); 3030 cm^{-1} (aromatik C—H); 2899 cm^{-1} (alifatik C—H); 1739 cm^{-1} ve 1667 cm^{-1} (karbonil); 1605 cm^{-1} ve 1495 cm^{-1} (aromatik halka); 1499 cm^{-1} (metilen); 1333 cm^{-1} ve 1258 cm^{-1} (C—N); 1299 cm^{-1} ve 1183 cm^{-1} (—SO₂N); 755 cm^{-1} (1,2—disüstitüe benzen).

3) Analiz : C₃₇H₃₇N₅O₉S, H₂O için hesabedilen C, 59.42; H, 5.29; N, 9.43; S, 4.31. Bulunan C, 58.90; H, 4.92; N, 9.61; S, 4.20.

[5-(o-(N-m-hidroksifenil) sülfamoil) karboksamidometil-11-hidroksimetil] (6H, 12H) dibenzo-3,9-dihidroksi [b,] [1,5[diazosin (II):

18.3 g (0.1 mol) sakkarin, 10 g (takriben 0.33 mol) paraformaldehid ve 10.9 (0.1 mol) m-aminofenolden, madde I deki tekniğe göre 30 dakika ısıtmakla elde edilir ve aynı şekilde temizlenir (19.2 g). Verim % 33.

Kırmızımsıtrak kahve renkte amorf tozdur. Metanolde çok az çözünür; diğer organik çözücülerle seyreltik asid ve alkalilerde pratik olarak çözünmez. e.d. > 300°C.

Kromatografi : Madde I deki gibi çalışılmıştır. Madde, potasium-ferrisiyanür % 5 — ferriklorür % 5 (1 : 1) püskürtme reaktifiyle koyu mavimsi, iodye veya brom buharlarıyla morumsu-kahve renk verir. Benzen, kloroform, aseton ve metanol sistemleriyle yapılan kromatografide madde, tatbik noktasında kalmış; buna karşılık m - aminofenol ve sakkarin, yukarıda sayılan sistemlerde sürüklenmiştir.

Muayeneler :

1) Hidroliz : Madde I deki gibi çalışılmış ve yapıyı teşkil eden maddeler aynı tarzda teşhis ve tesbit edilmiştir.

2) Spektrel muayeneler :

A— UV. Maddenin metanoldeki eriyiği, VSU 1 Model Zeiss Spektrometre ile muayene edildi. $\lambda_{\text{maks.}}$ 324 nm.

B— IR. (Perkin-Elmer, Model 137, KBr). ν 3333 cm^{-1} (NH veya OH); 3175 cm^{-1} (aromatik C—H); 2857 cm^{-1} (alifatik C—H); 1718 cm^{-1} (karbonil); 1613 cm^{-1} , 1575 cm^{-1} ve 1493 cm^{-1} (aromatik halka); 1429 cm^{-1} (metilen); 1325 cm^{-1} ve 1250 cm^{-1} (C—N); 1282 cm^{-1} ve 1176 cm^{-1} (—SO₂ N—); 752 cm^{-1} (1,2-disübstitüe benzen).

3) Analiz : C₂₉H₂₈N₄O₇S için hesap edilen C, 60.41; H, 4.89; N, 9.37; S, 5.56. Bulunan C, 60.62; H, 5.24; N, 8.79; S, 5.26.

[5-(o-(N-p-hidroksifenil-N-hidroksimetil) sülfamoil) karboksamidometil-11-(N-(N'-hidroksimetil) aminometil-N-(p-hidroksi-m-hidroksimetilfenil) aminometil] (6H, 12H) dibenzo-2,8-dihidroksi [b,f] [1,5] diazozin (III): 18.3 g (0.1 mol) sakkarin, 10 g (takriben 0.33 mol) paraformaldehid ve 10.9 g (0.1 mol) p-aminofenolden madde I deki tekniğe göre iki saat ısıtmakla elde edilir ve aynı şekilde temizlenir (9.6 g). Verim % 11.

Koyu siyah renkte amorf tozdur. Dimetilformamid ve seyreltik alkalilerde çözünür; metanol ve piridinde az çözünür; su, etanol, aseton, kloroform, benzen, eter, dioksan ve seyreltik asidlerde çözünmez. e.d. 180°C (ayrışarak).

Kromatografi : Madde I deki gibi çalışılmıştır. Madde, potasium-ferrisiyanür % 5 - ferriklorür % 5 (1 : 1) püskürtme reaktifiyle koyu mavi, iod veya brom buharlarıyla koyu kahve renk verir. Kullanılan çözücü sistemleri ve bulunan Rf değerleri aşağıda gösterilmiştir.

Benzen, kloroform, aseton ve metanol sistemleriyle yapılan kromatografide madde, tatbik noktasında kalmış; buna karşılık p-aminofenol ve sakkarin, yukarıda sayılan sistemlerde sürüklenmiştir.

Muayeneler :

1) Hidroliz : Madde I deki gibi çalışılmış ve yapıyı teşkil eden maddeler aynı tarzda teşhis ve tesbit edilmiştir.

2) Spektral muayeneler :

A— UV. Maddenin metanoldeki eriyiği, VSU 1 Model Zeiss Spektrometre ile muayene edildi. $\lambda_{\text{maks.}}$ 305 ve $\lambda_{\text{maks.}}$ 310 nm.

B— IR. (Perkin-Elmer, Model 137, KBr). ν 3175 cm^{-1} (NH veya OH); 1667 cm^{-1} (karbonil); 1613 cm^{-1} , 1582 cm^{-1} ve 1511 cm^{-1} (aromatik halka); 1449 cm^{-1} (metilen); 1325 cm^{-1} ve 1250 cm^{-1} (C—N); 1274 cm^{-1} ve 1143 cm^{-1} (—SO₂N—); 833 cm^{-1} (1,4-disübstitüe benzen); 754 cm^{-1} (1,2-disübstitüe benzen).

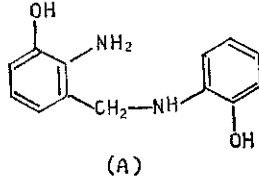
3) Analiz : $C_{46}H_{48}N_6O_{12}S$ için hesap edilen C, 60.78; H, 5.32; N, 9.14; S, 3.48. Bulunan C, 60.23; H, 5.03; N, 9.50; S, 3.41.

T A R T I Ő M A

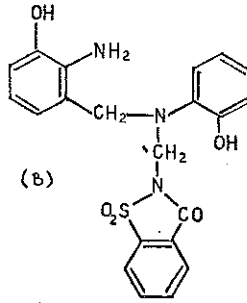
Halkada süstitüe veya nonsüstitüe aromatik aminler, nötr veya asidli vasatta formaldehidle reaksiyona girerek, komponentlerin cins ve miktarına ve vasata tabi olmak üzere değişik yan mahsuller yanında, ana madde olarak Troeger bazı denen bileşikleri verir (2,3). Meselâ: p-toluidinin asidli vasatta formaldehidle reaksiyonunda kademeli olarak metilen-bis-p-toluidin veya metilen-p-toluidin, o-amino-m-ksilil-toluidin ve 3-p-tolil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin teşekkül eder (4-10).

Çalışma şartlarımızda reaksiyonun muhtemel yürüyüşü, meselâ madde I için, aşağıda gösterildiği gibi olmalıdır:

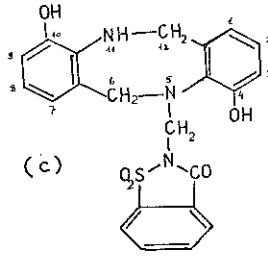
Önce, 2 mol amin ve 1 mol formaldehidin kondansasyonundan (A) yapısındaki madde teşekkül eder.



Bunun 1 mol N-hidroksimetilsakkarinle kondansasyonundan, N¹—(N-sakkarino metil)—N¹—(o-amino-m-hidroksi) benzil-o-hidroksianilin (B) hasıl olur.

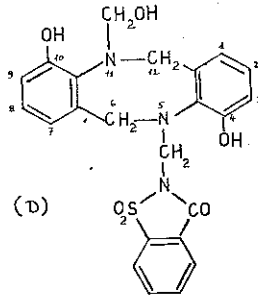


3. molekül formaldehid, serbest aminle (moleküldeki) C—N bağını yapar ve teşekkül eden N—hidroksimetil türevi, halka hidrojeniyle, 1 mol su vererek (C) maddesini meydana getirir.



Böylece; [5—sakkarinometil—11 H] (6H, 12H) dibenzo-4,10-dihidroksi [b,f] [1,5] diazosin teşekkül eder.

4. molekül formaldehid, 11-mevkiindeki amin hidrojeniyle hidrosimetil verir (D).



Vasatta mevcut N-hidroksimetil-o-aminofenolün 1 molekülü, su çıkışı ile 11- mevkiine o-hidroksi-N-hidroksimetilaminometil artığını bağlarken, 2. molekül N-hidroksimetil-o-aminofenol, N-sübstitüe sakkarinin imid halkasını açar; neticede 5-mevkiine o-(o-hidroksi-N-hidroksimetil-sülfamoil) karboksamidometil- artığı bağlanır ve Troeger bazının beklenen türevi teşekkül eder (madde I).

Amin komponentlerinin farklı pK_b değerleri, teşekkül eden türevlerin biribirinden kısmen farklı olmasına sebeb olmuştur. Şöyle ki; madde II de, sakkarinin imid halkası serbest amin komponentiyle açılmış, 11-mevkii ise ileri kondansasyona gitmeden hidrosimetil halinde kalmıştır.

Madde III de de durum buna benzer şekildedir: sakkarinin imid halkası, N-hidroksimetilamin komponentiyle açılmış; 11-mevkiindeki hidrosimetil ise, sübstitüe metilen-bis-aminle kondansasyona girmiştir.

Maddelerde; hidroliz sonunda ayrılacak formaldehid ve amin komponentlerinin, formüllerinden de görüldüğü gibi, farklı miktarlarda oluşu, kalitatif kontrollerde de kendini göstermiş, meselâ, amonyaklı gümüş nitratin redüksiyonu sırasile madde II, I ve III de gittikçe daha kolay olmuştur.

Sakkarinin imid halkasının aromatik aminlerle açılmasında elde edilen neticeler ileride neşredilecektir.

Ö Z E T

Bu çalışmamızda sakkarinin o-,m- ve p- aminofenollerle paraformaldehid beraberinde, etanollü vasatta sırayla iki, yarım ve iki saat ısıtılması neticesinde elde edilen Troeger bazı türevi üç yeni maddenin sentezi yapılmış, ince tabaka kromatografisiyle temizlenmiş, yapıları kimyasal ve spektral metodlarla aydınlatılmıştır.

S U M M A R Y

o-, m- and p-Aminophenols were condensed with saccharin and paraformaldehyde by heating in ethanol for 2, 1/2 and 2 hours respectively. The synthesized derivatives were controlled for their purity by TLC. Their structures have been elucidated by UV and IR spectra, chemical reactions and elemental analysis.

L İ T E R A T Ü R

1. Kutlu, H., *J. Fac. Pharm. Istanbul*, **6**, 35 (1970).
2. Eisner, A. ve Wagner, E. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 1938 (1934 - Ref. C. A., **28**, 6718 (1934)).
3. Wagner, E. C., *ibid.*, **57**, 1926 (1935) - Ref. C. A., **29**, 5846 (1935).
4. Spielman, M. A., *ibid.*, **57**, 583 (1935) - Ref. C. A., **29**, 2959 (1935).
5. Miller, T. R. ve Wagner, E. C., *ibid.*, **63**, 832 (1941).
6. Rutter, H. A., *ibid.*, **74**, 3452 (1952).
7. Wagner, E. C., *J. Org. Chem.*, **19**, 1862 (1954).
8. Cooper, F. C. ve Partridge, M. W., *J. Chem. Soc.*, 1955, 991.
9. Farrar, W. V., *J. Appl. Cem. (London)*, **14**, 389 (1964) - Ref. C. A. **62**, 7753 (1965).
10. Metlesics, W., Tavares, R. ve Sternbach, L. H., *J. Org. Chem.*, **31**, 3356 (1966).

(Redaksiyona verildiği tarih : 5 Ağustos 1970)