

BAZI OKSİ-METOKSİFENİL TÜREVLERİNİN SÜLFONLANMASI VE FENOL GRUBU TÜREVLERİ HAKKINDA

H. AMÂL VE F. KIRMAN

(İstanbul Üniversitesi Eczacı Okulu Farmasötik Kimya Enstitüsü)

Diantipiril 4-(4'-oksi, 3'-metoksifenil) metan türevleri (*)

Vaniliden bis antipirin molekülünden iki sınıf türev elde edilmiş olup bunlardan birincisi fenol grubu açık ve oksî metoksifenil halkasından sülfonlanmış olanlar (sülfon asidi ve sülfonklorür üzerinden sülfonamid); ikinci fenol grubu türevleri (benzoil-, p-nitrobenzoil- ve fenilüretan = fenilkarbamik asidi esteri)dir.

Birinci grup türevlerde fenol grubu açık olduğu için hepsi alkali hidroksid eriyiklerinde erir. Bu türevler alkali vasatta pembe renkli olup pH indikatörleri karşısında ayarlanamaz.

İkinci grup türevlerde fenol grubu kapalı olduğundan alkalilerde erimez ve muhtelif pH larda renk değiştirmediklerinden bunların hidroklorür tuzlarının miktar tayinleri asidimetrik olarak yapılabilir.

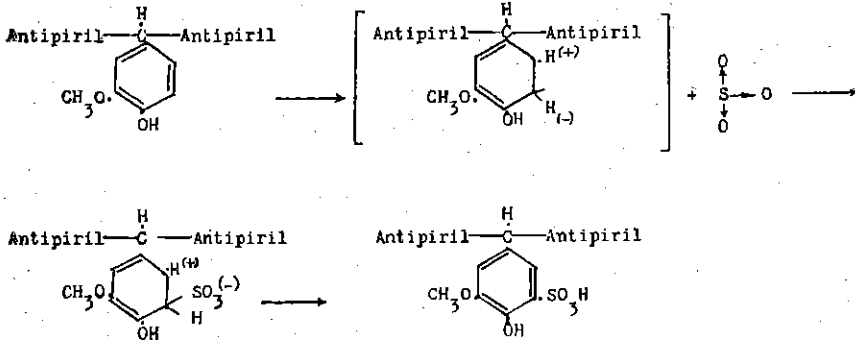
S ü l f o n A s i d i :

Vaniliden bis antipirinin literatürde mevcut olmayan türevlerini hazırlarken bu maddenin fizyolojik bakımından aktif olabilmesi nazara itibara alınarak herşeyden evvel suda eriyebilen bir türev haline getirilmesi gayesiyle molekülün sülfonlanması düşünülmüştür. Böyle bir sülfon asidi, sodyum tuzu halinde suda çok kolay eriyecektir. Daha önce benzeri maddede yapılan deneme (**) ve antipirin üzerinde seri halindeki çalışmaların çoğunda görüldüğü gibi sülfonlanma reaksiyonu esnasında da antipirin molekülü bozulmaz ve böyle hallerde $-SO_3H$ gurubu aromatik moleküle girer (fakat hiçbir zaman pirazolon çekirdeğindeki $-C_6H_5$ 'e değil). Elimizdeki bünyede sülfonlanabilecek olan halkanın durumu incelenince burada bir fenol, bir metoksi ve bir de substitüe metan artığı bulunduğu görülür. Bu değişik grupların molekülün sülfonlanmasında

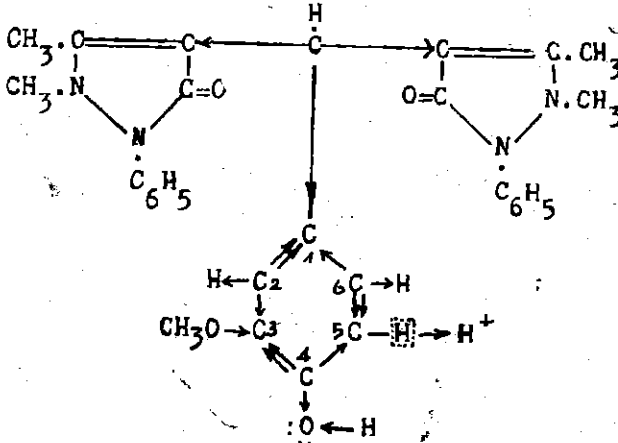
(*) Cilt III, Sayı 2 den devam.

(**) Bu türeve tekabül eden bir aşağı homologu 1-fenil, 3-metil, 5-pirazonun vanilin türevinin sülfonlanmasında olduğu gibi (62).

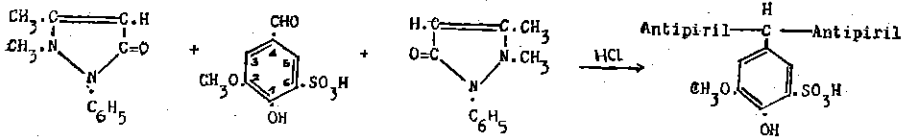
adıgı rol nazarı itibare alınarak sülfonlamanın mümkün olduğu kadar ay olabileceği düşünülebilir; mamafi molekülün büyüklüğü bu duru- nisbeten güçleştirebilir. Bununla beraber fenol gruplarının sülfon- ıyı kolaylaştırması sayesinde -SO₃ yüzdesi düşük oleum ile kısa bir ddet zarfında ve su banyosu temperaturünde sülfon asidi elde edil- ştir:



Molekülde mevcut -OH ve CH = (antipiril)₂ grupları -SO₃H mevkiiini tayin ederler ve bu iki grup yeni giren substitüentin yerini olarak tesbit ederler; şöyle ki: birinci cinsten bir substitüent olan- grubu orto mevkiine sevkederken (halkada boş olarak bir tek orto vkii bulunmaktadır) iki tane elektronegatif guruba (antipiril artik-) bağlı -C H- parçası da ikinci cinsten bir substitüent olarak-SO₃H bunu meta mevkiine sevkeder. Böylece bu vafsa uyan bir tek mevki nevkii olduğuna göre teşekkül eden türev: diantipiril 4-(4'-oksi- metoksifenil) metanın 5'-sülfon asididir. Hernekadar halkada mevcut.



metoksi gurubu birinci cinsten bir substitüent olarak sülfonlamayı hal-kadaki 2'-ve 6'-mevkiine sevkedersede gerek-OCH₃ grubunun-OH grubu kadar kuvvetli yöneltme kabiliyetine malik olmayışı gerekse bil-hassa 2' ve 6' mevkilerinde substitüsyonun bir taraftan-OH diğer taraftan -CH = (antipiril)₂ grupları tarafından imkânsızlaştırılması (alternatif tesirle bu mevkilerdeki karbonun okdeti gevşek olup hidrojenin proton halinde kopması olmaz) dolayısıyla sülfonlama 5' mevkiinde olur. Esasen bu vaziyeti biz, yaptığımız bir başka deneme ile de ispat etmiş bulunuyoruz. Vanilin-6 sülfon asidini elde ettikten sonra antipirinle birleştirdik. Literatüre göre elde edilen vanilin-6 sülfon asidi (63) hidroklorik asitli vasatta antipirin ile birleştirilmiş ve diantipiril 4-(4'oksi, 3'metoksifenil) metan 5'-sülfon asidinin aynı karekterde bir madde elde edilmiştir:

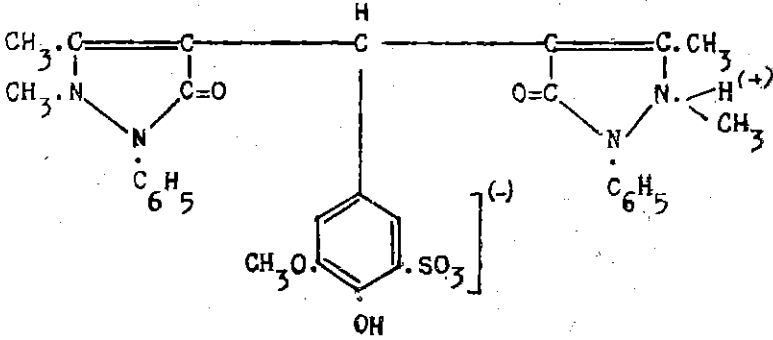


Bu şekildeki kondensasyonu biz vanilin-6 sülfon asidini vasatından ayırdıktan sonra HCl li vasatta yaptığımız gibi, bu maddeyi tecrit etmeden doğrudan doğruya sülfonlama vasatına antipirin ilâve ederek (sülfürük asitli vasatta) yaptık.

Sülfonlama ajanı olarak kullanılan oleumların SO₃ yüzdeleri elde edilen sülfon asidi verimi üzerine de müessir olmuş ve en iyi verim 30 % oleum ile bulunmuştur. Bu reaktifle elde edilen verime nazaran daha düşük bir oleumla (20 % ile) yapılan sülfonlamadan, verim tåkriben 23 % bir düşüklük göstermektedir ki bu da 20 % lik oleumun 30 % lik oleum kadar kuvvetli olmaması ile izah edilir. Diğer taraftan 65 % lik oleumla alınan verim 30 % oleum ile alınan verimden 60 % bir düşüklük göstermektedir. Bu duruma sebep olarak kuvvetli bir oleumla vaniliden bis antipirin sülfonlanırken maddenin kısmen parçalanması, yüksek yüzdeli oleumlarla çalışılırken bir miktar sülfonun teşekkül etmiş olması ve nihayet mahsulün sülfürük asidden kurtarılması için daha uzun bir temizlemeye ihtiyaç göstermesi ve böylece madde kaybına sebep olması ileri sürülebilir.

Elde edilen sülfon asidinin vasattan tecridi, bilhassa sülfürük asid-den kurtarılarak katı halde elde edilmesi için tatbik edilen muhtelif metodlardan en iyi neticeyi aseton ile çöktürmek suretiyle bulduk. Bu iş için bir alkali karbonat eriyiginde eritmek, bundan sonra asitle çöktür-

mek, daha evvel buzlu suya dökerek sülfürik asidin mühim bir kısmından kurtarmak veya sodyum klorürle muamele ederek sülfürik asidden kurtarmak gibi usuller tatbik edilmişse de bu metodla elde edilen madde dâimâ yapışkan, kolay süzülmeyen ve havada durmakla rengi koyulaşan bir kitle halinde kalmakta ve tam olarak temizlenememektedir. Bu sebeble mahsulü, evvelâ buzlu suya dökmek, süzerek ayırmak ve sonra alçak temperatürde asetonla yukamak suretiyle kolay süzülen, ince, beyaz toz halinde maddeyi elde edebildik. Böylece temizlenmiş madde yüzde yüz bir saflıkta olmayıp biraz da olsa sülfürik asid ve vaniliden bis antipirinle karışık olduğundan tamamen temizlenmesi için sodyum tuzu haline geçirildikten sonra hidroklorik asitle çöktürülür. Antipirin molekülünde mevcut azotların bazikliğinden, elde edilen sülfon asidi iç tuz karakterinde olduğundan



suda erimez (büyük molekülü olması bu özelliğe sebep olabilir) ve böylece sulu vasatlardan ayrılabilir. Yine aynı sebeble maddenin erime derecesi hareket maddesine nazaran yüksektir. (Vaniliden bis antipirin erime derecesi 123° , sülfon asidininse 320° den yukarı) Hernekadar sülfon asitleri hareket maddeleri karbürlerden yüksek erime derecesi gösterirlerse de buradaki farkın büyüklüğüne iç tuz sebep olarak gösterilebilir.

Molekülde mevcut $-\text{SO}_3\text{H}$ ve $-\text{OH}$ grupları dolayısıyla madde alkali hidroksid eriyiklerinde ve $-\text{SO}_3\text{H}$ grubu ile de sodyum karbonat ve bikarbonat eriyiklerinde erir; ancak bu vasatlarda maddede mor-kırmızı renk alır.

Vaniliden bis antipirin sülfon asidinin Na-, NH_4 -, Ba-, tuzları $-\text{SO}_3\text{H}$ grubu reaksiyonlarında olduğu şekilde elde edilmiştir. Suda çok eriyen bu tuzlardan mineral asid yardımıyla serbest asid tekrar çöktürülebilir. Organik baz olarak kullanılan anilin ve p-toluidin beklenen tuzları vermiş isede S-Benzilzotiuromyum tuzu temiz bir halde tecrit edilmemiştir.

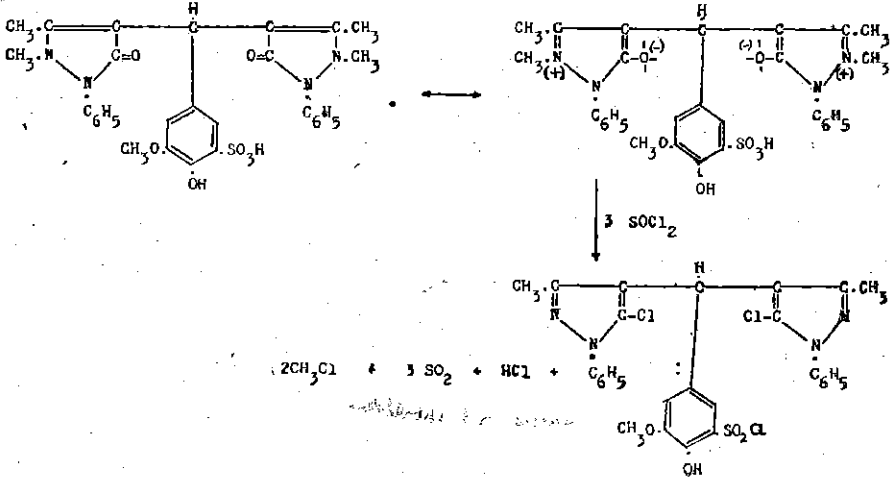
Bu vaziyet molekülde fenol grubu bulunuşundan ileri gelmektedir, esasen S-Benzilzotiuronyum tuzlarının teşkili oksisülfon asidleri için elverişli olmayıp ekseriyetle bu tuzlar iyi billûrlaşamazlar (64) ve temizlenemediklerinden bu asidler için bir teşhis vasıtası olamazlar.

Elde edilen sülfon asidinden bu grubun diğer türevlerine geçmek için sülfonklorürlerin klâsik elde edilmiş metodunu tatbik ederek vanililen bis antipirin sülfon asidi üzerine fosfor pentaklorür ve tiyoniklorür esir ettirdik.

Fosfor pentaklorürün tesirini 80-180° ler arasında iki maddenin kuru kuruya ısıtılması veya benzen gibi eritici karşısında muamele ederek eğişik şekillerde inceledik. Fakat her seferinde amid haline geçirilene bile tecrid edilemeyen mahsuller elde ettik. Nisbeten daha yumuşak klorlayıcı vasıta olan tiyoniklorürle bu moleküldeki reaksiyonu incelemek imkânını bulduk ve tiyoniklorüre kısa bir müddet muamele ettik, mahsul asidklorürü olması icabettiğine göre bu maddeyi amid ve substitüe amid (α -naftilamid) haline geçirdik. Tecrid ettiğimiz amid ve substitüe amid türevlerinin tamamen temizlendikten sonra organik klorotiva ettiğini tecrübe ile bulduk. Esâsen pirazolon çekirdeği üzerindeki çalışmalarda Michaelis (65) ve arkadaşları azotta metilini kaybetmiş 5-kloropirazollerin teşekkül ettiğini göstermişlerdir. Daha sonraları Duuenois ve Amâl (66) antipirin 4-karboksi asidi üzerine fosforpentaklorür ve tiyoniklorür tesir ettirerek bu bünyede azotun metil kaybetmesiyle 5-kloropirazol teşekkül ettiğini açıklamışlardır. Nihayet antipirin-karboksi asidinin tiyoniklorür karşısındaki vaziyeti ve klorlayıcı ajanın hangi şartlar altında ne gibi mahsuller verdiği üzerindeki incelemeler (67) bu klorlayıcı maddelerin pirazolon çekirdeğine tesirlerini göstermiştir. Esâsen fosfor pentaklorürün vaniliden bis antipirin sülfon asidi için elverişli olmayacağı bu maddenin fenol grubu taşımamasından dolayı da göz önünde tutulması gereken bir husustur. Böyle bir molekülde mevcut ve iç tuz halinde bulunan $-SO_2Cl$ haline geçirmek için kullanılacak reaktifin enerjik olması ve tesirin çabuk olmadığına göre uzun zaman ısıtmak icab edeceği aşikârdır. Bu sebeble enerjik bir ajan olan fosfor pentaklorür tesir şartında sadece 5-kloropirazol teşekkülü eğil, aynı zamanda fenol grubu da müteessir olacaktır.

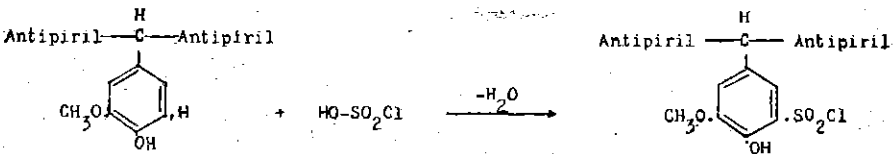
Tiyoniklorürle eğer tesir uzun sürmez ve mümkün olduğu kadar yüksek temperatürde çalışılırsa, ayrıca tiyoniklorür kullanılmadan önce almumu üzerinden distile edilerek temizlenirse o takdirde pirazolon alkalasının bozulmadan kalabileceği Amâl (67) tarafından gösterilmiştir. Ancak yukarıda işaret edildiği gibi zayıf karakterdeki $-SO_3H$ gurubunun ortanması kısa bir zamanda olmamış ve ancak dört saatten fazla bir

müddet tesirden sonra $-SO_2Cl$ gurubu yapılabilmıştır ki, bu zaman zarfında pirazolon halkası da reaktifden müteessir olmuştur. Netice itibarile tiyoniklorürün pirazolon çekirdeğine tesiri çabuk olduğundan bu suretle elde edilen madde vaniliden bis antipirin sülfonklorür olmayıp di (1-fenil, 3-metil, 5-kloropirazol) 4-(4'-oksi, 3'-metoksifenil) metamn sülfonklorürüdür.



Bu madde amonyak ve amonyumkarbonatla tekabül eden sülfonamidi ve α -naftilaminle sülfon- α -naftilamidi verir. Sülfonamiddenden temizlendikten sonra hidrolizle amonyak teşhis edilmiştir. Sülfon- α -naftilamidin, α -naftilamidinden kurtarıldıktan sonra ve hidrolizinden sonra etere alınan α -naftilamin, erime derecesi ve kenetleme reaksiyonu ile teşhis edilerek reaksiyonun yürüyüşü tesbit edilmiştir.

Fosfor pentaklorür ve tiyoniklorür ile beklenen sülfonklorür elde edilemediğinden bu maddeyi klorosülfonik asid yardımıyla vaniliden bis antipirinden hareket ederek yaptık. Klorosülfonik asidle 0° den başlayarak ve nihayet 60° ye kadar çıkıldığından ve reaksiyonun şiddetli yürümesi için tedbir alındığından, ayrıca bu reaktif pirazolon halkalarına tesir etmediğinden vaniliden bis antipirin sülfonklorürü doğrudan doğruya elde edilebilmiştir.

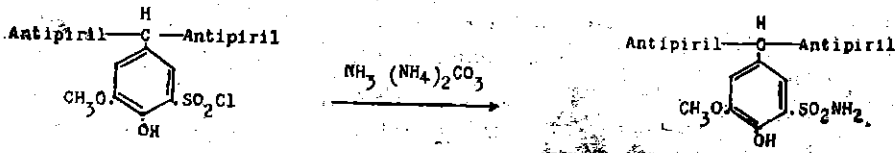


Bu reaksiyonda klorosülfonik asid miktarı fazla alınarak (bir mole tak-

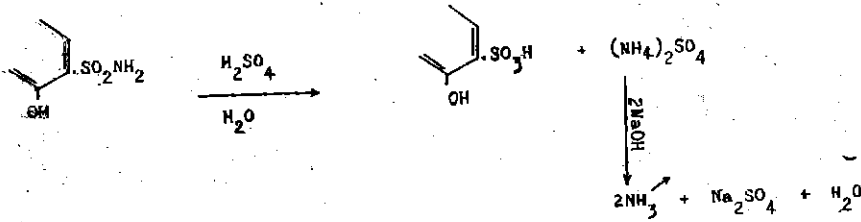
ben yedi mol) sülfon asidi safhasında kalmasına veya sülfon teşekküline mani olduk. Bu arada reaksiyonun şiddetini hafifletmek için kloroformlu eriyikte çalıştık.

ü l f o n a m i d :

Bu yolla elde edilen sülfonklorürün amid haline geçirilmesi gayet kolay olup kesif amonyak eriyiği ve amonyumkarbonat ile muamele edilerek olur. Bilhassa ikinci şekilde daha temiz bir madde elde etmek kâdirdir ancak bu fark pek bariz değildir.



Bu suretle elde edilen vaniliden bis antipirin sülfonamid, 5-kloropizol türevi sülfonamiddan farklı olarak organik klor ihtiva etmez, erime derecesi daha yüksektir. Bu iki maddenin karışım erime dereceleri yüksektir (208°, 170-174°, karışım 153 ilâ 160° kapilerde). Temizlenmiş maddenin sülfürik asitle hidrolizi (68) neticesinde sülfon asidi ve amonyak teşhis edilmiştir:

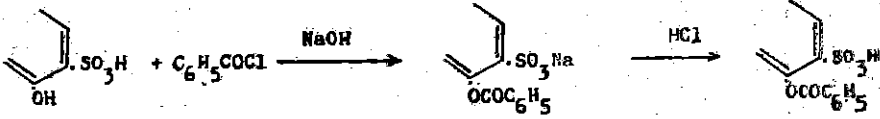


(sülfon asidi anilin tuzu halinde teşhis edilmiştir). Maddede kalitatif olarak kükürt teşhisi moleküle $-SO_2$ -parçasının girdiğini ispat etmekte ve

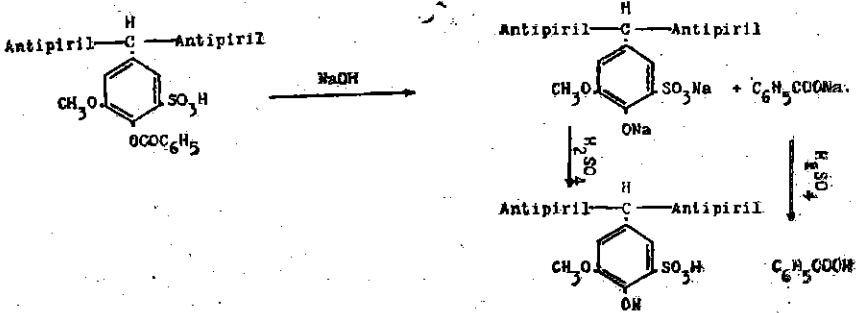
H, N miktar tayinleri de maddenin formülünü vermektedir. Böylece yapılan reaksiyon sonunda diantipiril 4-(4'-oksi, 3'-metoksifenil) meta-5'sülfonamidinin elde edildiğini ispat etmiş bulunuyoruz. Hernekadar sülfonamidlerin alkali hidroksid eriyiklerinde erimeleri bu maddelerin hususiyetlerinden isede bizim elde ettiğimiz maddede bir fenol grubunun bulunması bu hususiyeti tebarüz ettirmeye imkân vermez.

Vaniliden bis antipirin sülfon asidi molekülünde bulunan serbest H grubunu kapamak maksadiyle bu maddenin benzoil türevini hazırladık. Vaniliden bis antipirin sülfon asidinin benzoillenmesi için su-alkali vasatta benzoil klorürle (69) çalıştık. Reaktifin ilâvesiyle şid-

detli ısınma oldu ki buda benzoilleme reaksiyonunun klâsik hususiyetlerindedir. Benzoil klorürle çalkalamada hernekadar ufak yağ damlaları teşekkül ettiyse de molekülde $-SO_3H$ grubu olduğundan bu türev alkalide eriyip tamamen ayrılmamış ve madde bir asid ilâvesiyle çöktürülmüştür.



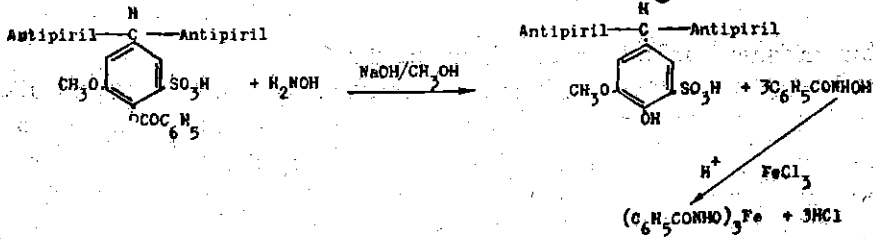
Fenol grubunun benzoillenmesiyle diantipiril 4-(4'-benzoiloksi, 3'-metoksifenil)-metan 5'-sülfon asidi elde edilmiş olur. Bu suretle elde edilen maddenin, benzoillenmemiş sülfon asidinden temizlenmesi güç olup bu iki maddede alkali hidroksid veya karbonat eriyiklerinde eridiklerinden bu şekilde bir ayırma yapılamaz. Ancak benzoil türevinin dilüe etanol billûrlanabilmesi sayesinde vaniliden bis antipirin sülfon asidinden kurtarılabilir. Bu madde de sülfon asidi gibi 320° ye kadar katı halini muhafaza eder. Alkalilerle sabunlaştırılmış maddeden (⁷⁰) vasat asidendirildikten sonra çöken rüsuptan eterle benzoik asidi tüketerek teşhis ettik.



Ayrıca maddenin ester $O.CO C_6H_5$ grubu hidroksamik asid tecrübesiyle (⁷¹) ispat edilmiştir. Hidroksilaminle metanollü alkali vasatın-

NOT: Vaniliden bis antipirin ve türevlerinde fenol gurubunun ferri klorür reaksiyonuyla bazı yardımcı teşhislerin yapılması molekülde antipiril artıklarının bulunması ve bu sebeble vaniliden bis antipirinin kendisinin ferri klorürle (pirazolondan da) renk vermesinden dolayı tatbik edilemez ve net bir nokta olarak kabul edilemez. Bu yüzden fenol guruplarının ferri klorür reaksiyonları neticeyi vermeyeceğinden teşhiste yardımcı olarak kullanılamamıştır. Ancak yukardaki reaksiyonda, durumu tamamen başka olup hidroksamik asidin ferri klorürle renk vermesi kuvvetli asid vasatta olmaktadır; bu vasatlarda fenoller ve antipirin ferri klorürle renk vermezler.

a muamele edilen maddenin ester karakteri olduğundan hidrolizden sonra benzoilhidroksamik asid teşekkül etmiş ve buda ferri klorürle renk ermiştir:



Ester grubu taşımayan, hareket maddemiz vaniliden bis antipirin sülfonasiyle yapılan aynı tecrübede ise karakteristik renk görülmemiştir.

Bu maddenin $-\text{SO}_3\text{H}$ grubu bariz asid karakterde olup asidimetrik olarak tayin edilebilir. Ayrıca fenol grubunun kapalı oluşu pH indikatörleri karşısında renk dönümünü bozmaz ve titrasyon neticesi tespit edilebilir. Ancak elde edilen vaniliden bis antipirin sülfon asidi benzoil ürevinin yüzde yüz saflıkta elde edilmemesi (eriticilerde bu iki maddenin erime nispetlerinin çok farklı olmaması) dolayısıyla nötralizasyon kivalanı düşük bulunmaktadır.

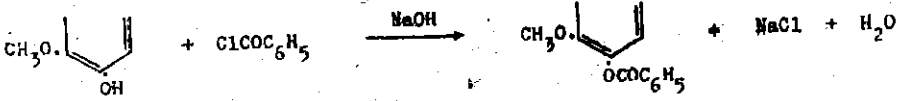
Bu reaksiyonla biz vaniliden bis antipirin sülfon asidinin fenol grubunun karakterlerini bariz olarak verdiğini ispat etmiş oluyoruz.

benzoil Türevi:

Diantipiril 4-(4'-oksi, 3'-metoksifenil) metanın fenol grubunun benzoillenmesi yapılmıştır. Bir taraftan molekülün büyük oluşu $\text{C}_{30}\text{H}_{39}$

N_4 de bir $-\text{OH}$) diğer taraftan bazik azotların bulunuşu $(\text{CH}_3-\text{N}-\text{N})$

enol grubu karakterinin zayıf olmasına sebep olabilir. (4'-oksi, 3'-metoksifenil) parçası taşıyan antipirin 4-metilen gayakolün benzoillenmesi (1) yirmi dakikada olmuş, vaniliden aminoantipirinin (9) ise ancak bir saat muamelesinden sonra benzoil türevi elde edilmiştir. Vaniliden bis antipirin ile yaptığımız benzoilleme yirmi otuz dakikada olmaktadır. Bu müddetin sonunda benzoil türevinin yağ halinde ayrılması tamamlanır. Buna göre vaniliden bis antipirinde bulunan fenol grubunun durumu antipirin 4-metilen gayakolden pek bariz fark göstermez. Herne kadar umumiyet itibarile benzoilleme reaksiyonları beş on dakikada niyet bulursa da bu şüra ancak kuvvetli karakterdeki alkol veya fenol ürupları için bahis mevzuudur. Binaenaleyh maddemizdeki fenol karakteri oldukça barizdir. Ayrıca vaniliden aminoantipirinden daha kısa



bir müddet zarfında benzoillenmektedir.

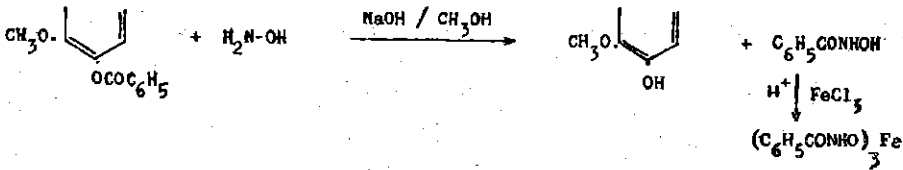
Yağ halinde ayrılan vaniliden bis antipirin benzoil türevinin alkali ile yıkanması neticesinde reaksiyona girmemiş vaniliden bis antipirin ve benzoil klorür, benzoat gibi kısımlardan kurtarılır. Teşekkül eden madde antipiril artıklarındaki azotlardan dolayı asidlerle tuz teşkil edebildiğinden sulu hidroklorik asid ilâvesiyle hidroklorür tuzu haline geçirilir. Bu tuz temizlendikten sonra istenirse bikarbonat eriyiğiyle yıkanarak HCl'inden kurtarılır. Bu suretle elde edilen baz, beyaz bir toz olup alkolde erir fakat bu eriyikten eterle çökmeyiz.

Vaniliden bis antipirin benzoil hidroklorür, hidrate bir tuzdur ve yeni billürlanmış bir maddé dihidrat halinde olup bu halde sebatlıdır. Kurutulduğunda suyunu çok yavaş ve uzun zamanda kaybeder. Susuz haldeki beyaz, toz da süratle su alarak dihidrat teşkil eder.

Vaniliden bis antipirin benzoil molekülünde hernekadar iki antipiril artığı bulunursa da molekülün hidroklorür tuzunda bir HCl bulunur; başka bir tabirle vaniliden bis antipirin benzoil türevi mono hidroklorür tuzu halinde elde edilir. Esasen vaniliden bis antipirin ve benzeri bis antipirin türevleri mono-HCl tuzu halinde daha yaygındır.

Bir ester karakterinde bulunan bu maddede serbest fenol gurubu bulunmadığından alkali hidroksid eriyiklerinde erimez (vaniliden bis antipirinden temizlenebilme imkânı) ancak bu eriyiklerle ısıtıldığı zaman ester gurubu açılır. Bu özelliğinden istifade ederek:

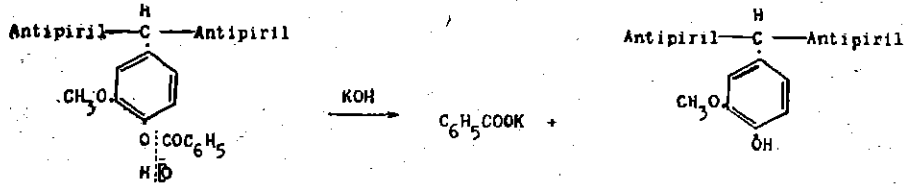
- a) Ester gurubu teşhisini,
- b) Ester gurubunun sabunlaşma derecesini tayin ettik.
- a) Hidroksamik asid tecrübesiyle:



Vaniliden bis antipirin ve türevlerinde hidroklorür tuzları etanolde eriyip eter ilâvesiyle çökerler ve bu suretle temizlenebilirler. Tuz olmayan vaniliden bis antipirin ve türevlerinin temizlenmesi nisbeten daha zor olduğundan bu seri maddeler HCl tuzları halinde elde edilmiştir.

droksamik asid ferri kompleksinden ibaret mor renk görülmüştür.

b) Sabunlaşma sıcakta etanolü alkali ile su banyosu temperaturünde yapılmıştır. Değişik müddetler zarfında yapılan sabunlaşmada bir ayık saatde esterin ancak 82 ilâ 86 % si açılabilmiştir. İki saatte açılıma artmış ve esterin takriben 98 % si sabunlaşmıştır.



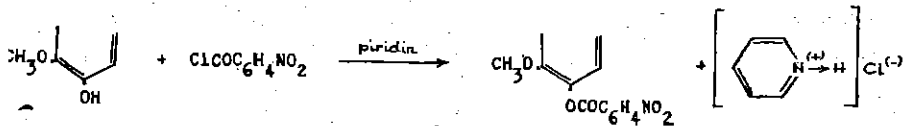
hakikatte bu rakkam relatif olup esterın sabunlaşmasının vukubulduğu deneme ile boş deneme arasındaki fark aynı pH'lara tekabül edemez. boş denemede nötralizasyon noktasında vasatta sodyum sülfat ile su şekkül ederki bu derecede tam nötr bir noktayı tesbit etmiş oluruz. albuki ester ihtiva eden dolu denemede sabunlaşmadan artan alkali zlasının nötralize edildiği anda vasatta potasyum benzoat bulunduğunun boş denemenin pH'sına tekabül etmez, sabunlaşma için sarfedilen kali hakikatte olduğundan daha az görünür. Diğer taraftan daha uzun itmalar saunlaşmada bir ilerleme göstermediğinden iki saatlik müddet bunlaşma için azami müddettir.

Sabunlaşma mahsulunden, benzcik asid tecrit edilerek teşhis ve isit edilmiştir.

Maddenin C, H, N tayinleri de diantipiril 4 (4'-benzoiloksi, 3'-me-sifenil) metan, HCl, 2 H₂O olduğunu göstermiştir.

- Nitrobenzoil türevi :

Vaniliden bis antipirinin p-nitrobenzoil klorürle reaksiyonu piridinli isatta çalışılarak yapılmıştır. Gerek hareket maddesinin HCl'i gerekse aksiyon neticesinde teşekkül eden HCl piridin tarafından alınır ki:



isatta sulu sülfürik asid ilâvesiyle piridin, piridinyum sülfat halinde da erir; Suyla yıkanarak piridinden tamamen kurtarılan p-nitrobenzoil revii yağ halinde ayrılır. Alkali ilâvesiyle reaksiyona girmemiş vaniliden bis antipirin, fenolatı halinde, p-nitrobenzoilde p-nitrobenzoatı halinde yıkama sularına alınır. Bu esnada madde katılaştır ve katı olarak da edilir.

Bu reaksiyon bir saatte tamamlanır. Daha fazla ısıtmanın verimi yükseltmediği müşahade edilmiştir. Benzoil türevinden farklı olarak bu molekül hidrate değildir, buna mukabil benzoilde olduğu gibi p-nitrobenzoilde bir mono HCl tuzudur.

Hidroksamik asid tecrübesi de bu esterde müsbet netice vermiştir. Sabunlaşmadan sonra ayrılan p-nitrobenzoik asid ve vaniliden bis antipirin vasattan tecritten sonra teşhis edilmiştir.

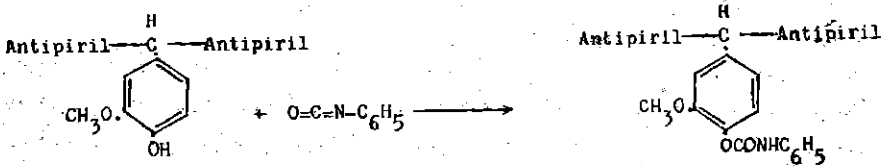
Bu maddede bir sabunlaşma derecesi tayin etmek istedik fakat hidroliz neticesinde husule gelen vaniliden bis antipirinin kendisi alkali vasatta renkli olmasından dolayı sabunlaşmayı alkalimetrik olarak yapamadık; ayrıca potansiyometrik çalışmada da buna benzer bir müşkülle karşılaştık; hidroliz neticesi serbest hale geçen p-nitrobenzoik asid kuvvetli asid olduğundan pH bariz değildir.

Nihayet maddede yapılan C, H, N tayinleri bu maddenin diantipiril 4-(4'-p-nitrobenzoiloksi, 3'-metoksifenil) metan, HCl tuzu olduğunu göstermiştir.

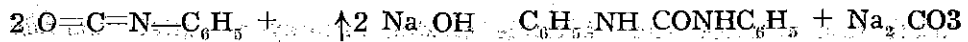
Fenilüretan :

Vaniliden bis antipirin molekülündeki fenol grubunun aktifliği fenilzosiyanat ile de ispat edilmiş ve böylece bu grubun fenilkarbamik asidi esteri elde edilmiştir.

Fenilzosiyanat ile toz halinde, kurutulmuş madde sıcakta reaksiyona sokulur. (72,73) yapılan tecrübelerde bizim maddemizle bu reaksiyonun yürümesi için bir saat ısıtmak icap ettiği anlaşılmıştır:



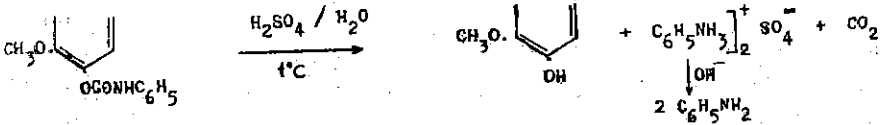
Teşekkül eden maddenin hareket maddesinden temizlenmesi için alkali ile yıkanır; bu esnada fenilzosiyonat fazlasıda difenilüre haline geçer:



Klasik tekniklere göre vasatta difenilüre teşekkülüne mani olmak için tamamen susuz vasatlarda çalışılır ve reaksiyon sonunda benzenle yıkanma ile fenilzosiyanat fazlası bertaraf edilir. Bizim fenilüretanımız benzenle kolay eriyen bir madde olduğundan ilk tecrübelerde benzenle yı-

kamada bütün mahsul eriyiğe geçti. Bu sebeble evvelâ reaksiyona girmemiş vaniliden bis antipirinden kurtulmayı, bu arada fenilözosiyanatı da difenilüre haline geçirmeyi, nihayet difenilüre ve teşekkül eden fenilüretanı eriticiler vasıtasıyla ayırmayı denedik. Fenilüretanda serbest fenol (-OH) bulunmamasından ve bu maddenin suda erimemesinden faydalanarak alkali ile yıkadık ve böylece vaniliden bis antipirinden kurtardık. Nihayet difenilürenin kloroformda az erimesi ve bu mahlûlden petrol eteri ilâvesiyle çökmemesi bize fenilüretanı temizleme imkânını verdi.

Vaniliden bis antipirin fenilüretanın teşhisi için (fenilkarbamik asid esterinin) hidrolizi yapılmıştır:



Bu hidroliz hernekadar sulu alkalilerle yapılabilirse de böyle bir hidroliz için maddeyi alkali ile kaynatırken antipiril artıklarındaki N-fenilgurubunun parçalanması ile anilin teşekkül eder ve böylece teşhis, bir mana ifade etmez. Diğer taraftan sulu asidler antipirin molekülüne tesir etmediklerinden bu maddenin hidrolizi 50 % sülfirik asidle yapılmıştır. (73) Hidroliz mahsulünde sülfat tuzu halinde bulunan anilin, alkali ilâvesiyle serbest hale getirilmiş ve hipokloritle teşhisi yapılmıştır.* (74)

Bütün vanilidenbis antipirin türevlerinde olduğu gibi bu maddede asidlerle tuzlarını verir. Böylece etanolü hidroklorik asidle muamelesinden hidroklorür tuzu elde edilmiştir. Vaniliden bis antipirinin hidrokloründe olduğu gibi, türevlerin HCl tuzları da etanolde eriyip eterle çökerler.

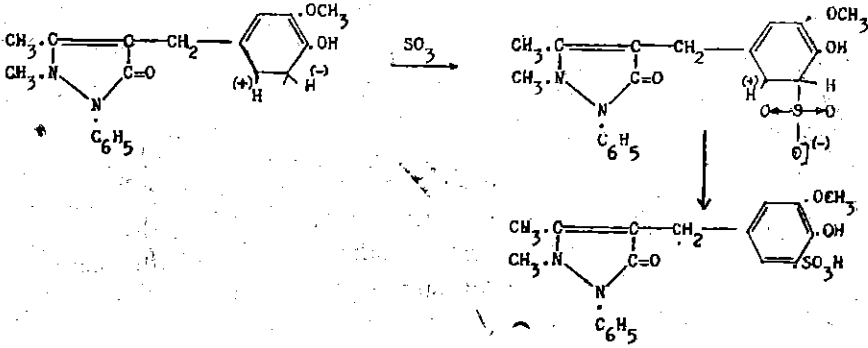
Bu hidroklorür tuzu soğukta elde edildiği takdirde beyaz, sıcakta hazırlanmışsa güzel, parlak kırmızı renktedir. Her iki madde aynı olup aynı miktarda HCl ihtiva ederler. Bir şekilden diğerine reversibl olarak geçilebilir. Fenilüretan veya HCl tuzları alkalide erimez; buda fenol gurubunun kapalı olduğunu gösterir. Madde üzerinde yapılan teşhislerden sonra beyaz ve kırmızı renklerdeki hidroklorür tuzlarında HCl tayini molekülde bir HCl olduğunu göstermiştir. Ayrıca C, H, N tayinleri maddenin fenilkarbamik asidin diantipiril 4-(4'-oksi,3'-metoksifenil) metan esterini olduğunu göstermiştir.

(* Anilin teşhisi için bromlu metodu kullanmak da bir mana ifade etmez, çünkü moleküldeki gerek antipiril artıklarından gerekse metoksifenil kısımlarından dolayı anilin olmasa da yine bromlu su ile çökme olur.

(Antipiril 4-(4'-oksi, 3'-metoksifenil) metilen sülfon asidi

Vaniliden bis antipirinden bir antipiril artığı eksik olan antipirin 4-metilen gayakolün sülfonlayıcı ajanlar karşısındaki durumu vaniliden bis antipirine mukayese maksadiyla yapılmıştır. Fazla olarak bu maddenin molekülünün biraz daha küçük olması kesif sülfürik asid yardımıyla da sülfonlamayı temin etmiştir. Bu madde ile de en yüksek verimi 30 % oleum ile elde ettik; ve bunu takiben de 20 % oleum, sonra kesif sülfürik asid ve nihayet 65 % oleum ile verim nisbetleri gelmektedir.

Antipirin 4-metilen gayakol molekülüne $-SO_3H$ gurubu girmesi aynen vaniliden bis antipirindeki gibi olur:



Esasen benzen halkasındaki substitüe olabilecek üç mevkiden (2', 5' ve 6') ancak 5' mevkiindeki karbonun okteti sıkı olup bu karbon gerek-OH daki oksijenin gerekse antipiril $-CH_2-$ gurubunun alternatif tesirini birbirine ilâve eden yegâne karbondur ve substitüsyon buradan olmalıdır.

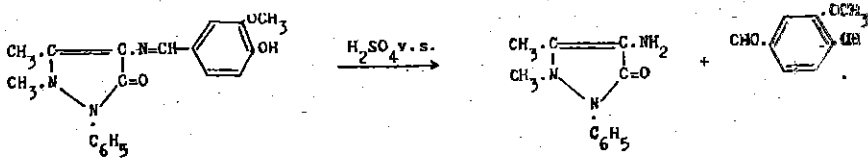
Sulfonlama karışımından sülfürik asid fazlasının ayrılması, elde edilen sülfon asidinin çok ince zerrelî olmaması ve sülfürik asidi tutmaması sayesinde kolayca, buzlu suya dökülerek yapılır. Sodyum bikarbonat eriyiğinde eritilen ve asitle çöktürülen madde dilüe etanol ve glasyel asetik asidden billûrlendirilerek temizlenir. Erime derecesi oldukça yüksek bir madde olup, antipirin 4-metilen gayakol ile karışımının erime derecesi antipirin 4-metilen gayakole nazaran en az 20° düşer.

Bu molekül, vaniliden bis antipirin gibi tri fenil metan tipi bir madde olmadığından asid veya alkale vasatlarda renk değiştirmez; bu suretle pH indikatörü karşısında alkali ile titre edilerek nötralizasyon ekivalanı tayin edilmiş ve bir molekülde bir tane sülfon grubu bulunmuştur. Bu $-SO_3H$ gurubu $Na-$, NH_4- , $Ba-$, anilin, p-toluidin ve S-benzilzotiuromyum tuzlarını billûri olarak verir; ancak fenol gruplu bir madde olması dolayısıyla S-benzilzotiuromyum tuzu temiz elde edilememiştir.

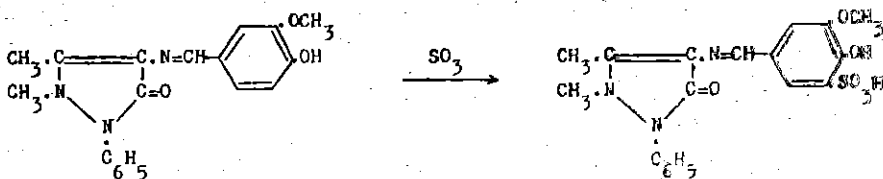
Antipirin 4-metilen gayakolde antipiril artığının bulunuşu ve bu artığın fosfor oksiklorür, fosfor pentaklorür, tiyoniklorür gibi klorlayıcı naddelerle kloropirazol türevi vermesinden dolayı sülfon asidinin klorürü, ancak moleküle doğrudan doğruya klorosülfonik asid tesirile yapılmış ve bu vaniliden bis antipirinde olduğu gibi yürümüştür. Elde edilen mahsulün bir sülfonklorür olup olmadığını kontrol etmek maksadıyla amonyak ve amonyumkarbonatla muamele ederek amid haline geçirlik. Bu suretle elde edilen amid, sülfon asidi amonyum tuzundan farklı olarak suda erimez, kloroformda kolayca erir, hernekadar erime derecesi antipirin 4-metilen gayakolünküne yakınsada bu iki madde karışımının erime dereceleri düşer. Alkalilerle erir fakat bu özellik sadece amid grubunun hususiyeti olmayıp aynı zamanda açık fénel grubunda ileri geldiğinden fazla bir hususiyet arzetmez. Mamafı bu eriyiğe asid ilâvesiyle çöken madde sülfon asidi değildir ve alkali karbonatlarda erimez. Asidlerle ısıtıldığında hidrolize uğrayarak amonyak çıkarır ve bu eriyikten sülfon asidi elde edilebilir.

Antipirin 4-vanilalamino sülfon asidi

Vaniliden aminoantipirin sülfonlama serisinde tek antipirin molekülü ve bir schiff bazı olarak diğer iki madde ile mukayese edilmiştir. Vanilin substitüe amin kondensasyon bileşiği olan bu maddenin sülfürik aside karşı durumu sadece sülfonlanma bakımından değil, aynı zamanda (-N=CH-) grubu noktai nazarından da incelendi. Bu maddenin diğerlerinin aksine olarak sülfonlayıcı ajanlarla fazla ısıtmada vanilin verecek azometin gurubundan açıldığını müşahede ettik:



Soğukta veya az ısıtıldığında SO_3 yüzdesi az oleum ile sülfonlama vukubulmayıp madde sülfat tuzu haline geçmektedir. Ancak 65 % oleum sülfonlamayı yapmış ve vaniliden aminoantipirin sülfon asidi elde edilmiştir.



Böylece elde edilen sülfon asidi fazla higroskopik ve suda kolay eriden ancak susuz vasatlarda organik eriticide alınmaktadır.

Na-, Ba-, anilin ve p-toluidin tuzlarını vermiştir. Vaniliden aminoantipirinin klorosülfonik asitle reaksiyonu diğer iki teden oldukça farklıdır: Burada sülfonklorür teşekkülü az olup, reaksiyon mahsulu buza dökülüp süzme esnasında rüsup olarak vanilid aminoantipirin kalır ve sülfonklorür suya geçerken buradan baryum sülfat yardımıyla baryum sülfat ayrıldıktan sonra eriyiğin kuruluğa çıkarılmasıyla vaniliden aminoantipirin sülfon asidinin baryum tuzunu elde edilmiştir.

Vaniliden aminoantipirine çok benzeyen bir madde olan benziliden aminoantipirinin sülfonlanması üzerinde yapılan denemeler aynı şartlarda azometin bağının kopması neticesinde benzaldehid vermiştir. Benzenaleyle bu maddenin sülfon asidi ancak benzaldehid sülfon asidinin aminoantipirin ile kondensasyonundan elde edilir.

Ö Z E T

travayda:

1 — Vaniliden bis antipirinin sülfonlayıcı ajanlar (20 %, 30%, 65 % oleum ve klorosülfonik asid) karşısındaki durumu tetkik edilmiş, sülfon asidi elde edilmiş ve bu asidin fosfor pentaklorür, tiyoniklorür ve benzoiklorürle verdiği reaksiyonlar incelenmiş, tuzları ve sülfonamidi elde edilmiştir. Sülfonamidin hidrolizi yapılmış ve elemanter analizi yapılarak formülü ispat edilmiştir.

2 — Antipirin 4-metilen gayakolün aynı reaktifler karşısındaki durumu tetkik edilmiş, sülfon asidi ve bu asidin tuzları elde edilmiştir. Sülfon asidi alkali ile titre edilerek nötralizasyon ekivalanı hesaplanmıştır.

3 — Vaniliden bis antipirin ve antipirin 4-metilen gayakole mukayese maksadıyla vaniliden aminoantipirin ve benziliden aminoantipirinde aynı reaktiflerin tesiri incelenmiştir.

Vaniliden bis antipirinin :

- 1 — Benzoil,
- 2 — p-Nitrobenzoil,
- 3 — Fenilüretan,

türevleri ve bu türevlerin hidroklorür tuzları elde edilmiştir.

Bu türevlerde hidrolizden sonra sıra ile benzoik, p-nitrobenzoik asitle anilin teşhisi yapılmıştır. Benzoil türevinde ester sayısı ve su miktarı üç türevde HCl tayini yapılmıştır.

Her üç maddenin C, H, N tayinleri yapılarak formülleri ispat edilmiştir.

SUMMARY

1 — The effect of different sulphonating agents on diphenazone 4-(4'-oxy, 3'-methoxyphenyl) methane has been examined and the sulphonic acid of above mentioned substance has been prepared, the action of phosphorus pentachloride, thionylchloride and benzoylchloride has been studied. The salts of the sulphonic acid and the sulphonamide has been obtained. The hydrolysis of sulphonamide was made and by elementary analysis its formula was proved.

2 — The effect of sulphonating agents on phenazone 4-methylene guaiacol was studied, the sulphonic acid and its salts were prepared. The neutralisation equivalent of corresponding sulphonic acid is determined.

3 — A comparative study of the same reactions was made with vanillal 4-amino phenazone and benzal aminophenazone.

— The following derivatives of diphenazone 4-(4'-oxy, 3'-methoxyphenyl) methane and their hydrochloride salts were obtained:

1 — Benzoyl,

2 — p-Nitrobenzoyl, (p-Nitrobenzoyl)

3 — Phenylurethan.

After the hydrolysis of these derivatives, benzoic acid, p-nitrobenzoic acid and anilin isolated respectively. The number of ester and the quantity of water in benzoyl derivative, and the quantity of HCl in all these three derivatives were ascertained. After the determination of C, H, N content in above mentioned derivatives their formulas were proved.

L I T E R A T Ü R

- 1 — H. Amál, Fen Fak. mec. Seri A, **XIV**, 4, 311-324 (1950)
- 2 — O. F. Ginzburg., Lensovet Tech. Inst. Leningrad, Zhur. Obschei Khim. **23**, 1677-82 (1953)
- 3 — O. F. Ginzburg, D. V. Ioffe., Lensovet Tech. Inst. Leningrad, Zhur. Obschei Khim. **25**, 1739-43 (1955)
- 4 — O. F. Ginzburg, D. V. Ioffe, N. S. Melnikova., Lensovet Tech. Inst. Leningrad, Zhur. Obschei Khim. **25**, 358-62, J. Gen. Chem. U. S. S. R. **25** 339-41 (1955)
- 5 — J. Klosa., Arch. Pharm. **289**, 65-71 (1956)
- 6 — F Hoffmann La Roche, C. (1930), **11**, 811 (DRP 496647).
- 7 — M. Tiffeneau., C. (1914), **1**. 1368
- 3 — L. Knorr, Stols., A. **293**, 61 (1896)
- 9 — H. Amál, N. Ergenc., Fen Fak. mec. Seri C, **XXIII**, 1, 41 (1958)
- 0 — Houben Weyl., Meth. der Org. Chem. **9**, 450 (1955)
- 1 — W. H. Hunter, M. M. Sprung., Am. Soc. **53**, 1440 (1931)
- 2 — DRP. 164292 (1903), Farb. Bayer; Frdl. **8**, 231; R. E. Schmidt, K. Thun. B. **37**, 68 (1904)
- 3 — H. Hübner, H. Wiesinger, H. Vollbrecht., B. **10**, 171 (1877)
- 4 — P. Schweiz 193339 (1936), Geigy., C. (1938), **1**, 3695
- 5 — Siehe F. G. Bordwell, W. H. McKellin, D. Babcock., Am. Soc. **73**, 5567 (1951)
- 6 — O. Jacobsen., B. **10**, 1011 (1877)
- 7 — O. Steinfort, Dissertation Marburg (1952)
- 8 — F. Fichter, W. Wenck., B. **45**, 1382 (1912)
- 9 — E. Koenigs, G. Kinne., B. **54**, 13-1 (1921)
- 0 — G. V. Shirolkar, I. S. Uppal, V. Venkataraman., J. Indian chem. Soc. **17**, 445 (1940), C. **1**, 2103 (1941)
- 1 — F. P. 483716 (1917), L. M. Dennis., Chem. Abstr. **12**, 909 (1918)
- 2 — Downs, U. S. pat. 1,279,295 vel, 279, 296 C. A. **12**, 2572 (1918); Bender, U. S. pat. **1**, 301, 360 C. A. **13**; 1862 (1919)
- 3 — F. Kraft, W. Wilke., B. **33**, 3207 (1900); J. V. Braun, K. Weiss Bach., B. **63**; 2839, (1930).
- 4 — Houben Weyl., Meth. der Org. chem. **9**, 439 (1955)
- 5 — A. I. Vogel., Prac. Org. Chem. 548 (Third ed. 1956)
- 6 — Houben Weyl., Meth. der Org. Chem. 1/1, 460 (1958)
- 7 — Houben Weyl., Meth. der Org. Chem. **9**, 444 (1955)
- 8 — Technisches Verfahren, BIOS Final Rep., **1149**, 130 (1947)
- 9 — M. Dominikiewichz., C. (1935), **1**, 1539
- 0 — F. Ephraim., B. **54**, 965 (1921)
- 1 — A. N. Kurahin., Z. Obsch. Khim. **18**, 2090 (1948)
- 2 — H. Erdmann., B **32**, 3190 (1899)
- 3 — A. D. Barton, L. Young., Am. Soc. **65**, 294 (1943);, Bd. 11 S. 602
- 4 — E. Huntress, G. L. Foote., Am. Soc. **64**, 1017 (1942)
- 5 — R. Bassmann., A. **191**, 234 (1878)
- 6 — DRP. 580648 (1932), I. G. Farb., Erf. G. Kranzlein, H. Hopff; Frdl. **19**. 627
- 7 — J. Hilger., Farb. Bayer.

- 39 — DRP.-Anm 4467 (1941), Deutsche Hydrierwerke (G., Erf. E. Schirm.
 40 — Houben Weyl., Meth. der Org. Chem. 9, 572 (1955)
 41 — Ind. eng. Chem. 44, 2089 (1952); Ind. eng. Chem. 45, 2051 (1953); Ind. eng. Chem. 46, 1901 (1954)
 42 — E. H. Huntress, F. H. Canten., Am. Soc. 62, 511 (1940)
 43 — DRP. 859461 (1942), Farbf. Bayer, Erf. H. Meerwein.
 44 — R. Schiller, R. Otto., B. 9, 1637 (1876); T. Zincke, W. Frohneberg., B. 42, 2728 (1909), B. 43, 840 (1910), DRP 550685 (1928), Chem. Fabrik. V. Heyden., A. G. Erf. W. Ohse; Frdl 17, 531
 5 — R. Otto., A. 145, 323 (1868); F. Ullmann, A. Lehner., B. 38, 732 (1905); DRP 124407 (1900); Basler Chem Fabrik, Frdl 6, 1207; J. Tröger, W. Meine., J, pr. 2, 68, 317-334 ((1903) K. Fries, W. Vogt. A. 381-383 (1911)
 6 — R. Otto, A. Rössing., B. 24, 3879, 3881 (1891)
 7 — Houben Weyl., Meth. der Org. Chem. 9, 606 (1955)
 8 — N. D. Cheronis, J. B. Entrikin., Semimicro Qual. Org. An. (Second ed. 528)
 9 — DRP. 733514 (1939) I. G. Farb, Erf. H. Krzikalla, O. Ferrares., 611, 371 (1943)
 0 — 407003 (1922) Ciba, Froll, 14, 478
 1 — O. C. Billeter., B. 37, 692 (1904)
 2 — T. Curtius F. Lorenzer., J. pr. 2, 58, 176 (1898)
 3 — Houben Weyl., Meth. der Org. Chem. 9, 609-626 (1955)
 4 — C. Schotten., B.17, 2445 (1884); E. Baumann., B. 19, 3218 (1886)
 5 — L. Claisen., B. 27, 3182 (1894)
 6 — A. Einborn, F. Hollandt., A. 301, 96 (1898)
 7 — T. Reichstein., Helv. Chim. Acta. 9, 799 (1926)
 8 — T. Reichstein., Helv. Chim. Acta. 9, 799, 803 (1926); M. Furter, Helv. Chim. Acta 21, 876 (1938)
 9 — A. W. Hoffmann., A. 74, 16 (1850); B. 18, 518 (1885)
 0 — St. Veibel, Hanne Lillelunde, Dansk. Tidskr. Farm. 14, 236 (1940); C. (1941) 1, 1576
 1 — R. Wilistater, F. Hocheder., A. 354, 253 (1907); O. Behagel, H. Freien-sehner B. 67, 1374 (1934)
 2 — H. Amäl, L. Kapuano., Pharm. Acta. Helv. 26, 379-86 (1951)
 3 — Finger, Schott., J. pr. 2, 115, 287
 4 — Houben Weyl., Meth. der Org. Chem. 9, 448 (1955)
 5 — A. Michaelis, Pasternack., A. 320. 1, (1902)
 6 — P. Duquenois, H. Amäl, Fen Fak. mec. Seri A, VII, 1-2, 7,9 (1942)
 7 — H. Amäl, Fen Fak. mec. Seri A XIV, 1, 44 (1949)
 8 — A. I. Vogel., Prac. Org. Chem. 1076-77 (Third ed. 1956)
 9 — A. I. Vogel., Prac. Org. Chem. 652 (Third ed. 1956)
 0 — A. I. Vogel., Prac. Org. Chem. 392, 786 (Third ed. 1956)
 1 — N. D. Cheronis, J. B. Entrikin., Semimicro Qual. Org. An. (Second ed. 229)
 2 — N. D. Cheronis, J. B. Entrikin., Semimicro Qual. Org. An. (Second ed. 515)
 3 — P. Duquenois, H. Amäl, Fen Fak. mec. Seri A, VII, 1-2, 2-4 (1942)
 4 — M. Alen Eeva., Journal Prikladnoi Khimii 4, 137 (1931); C. (1931) 1, 26,