

Original  
çalışmalar

## Bazı Isonikotinil ve Tiazolil - Hidrazon'lar Serisinde Araştırmalar

H. AMÂL ve N. ERGENÇ

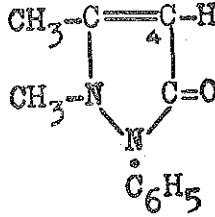
İstanbul Üniversitesi, ECZACI OKULU Farmasötik Kimya Enstitüsü

### GİRİŞ

A —) Antipirin ve türevleri:

L. Knorr'un (1) antipirini keşfettiği tarihten bu güne, bu madde üzerinde bir çok araştırmalar yapılmış ve bir seri türevleri elde edilmiştir.

Antipirin molekülünde reaksiyona en kabiliyetli mevki 4 - No. lu karbon olduğuna göre:



hemen hemen bu çalışmaların %95 i bahis mevzuu karbon üzerinde toplanmıştır. Antipirin molekülünde 4 - No. lu karbon üzerinde bulunan hidrojen, bir çok kondensasyon ve substitüsyon reaksiyonlarına imkân vermektedir.

Bu meyanda eskiden beri tanınan piramidon, novalgin, melubrin v.s. gibi amino türevleri yanında, propiliden amino, benzilinden amino, vanilinden amino bileşikleri nisbeten daha yenilerini teşkil eder. Amino türevinden sonra oldukça mühim bir grup, antipirinin asid klorürleriyle Friedel-Craft reaksiyonu neticesinde vücutte getirmiş olduğu antipiril-4-ketonlardır ki bunlar arasında 4- metilantipiril keton (2), 4- klor-metilantipiril keton (3), (4), 4- $\alpha$ -klor-etilantipiril keton (4), 2-fenil-kinolil 4-antipiril keton, 6-metoksi-kinolil - 4-antipiril keton (2), 4-amino-metilantipiril keton, 4 - $\alpha$ -aminoetilantipiril keton, 4 $\alpha$ .metilaminoetil antipiril keton, (3) (4) sayılmağa değer. Antipirin 4-karboksi asidi (5) ve bu asid türevleri - ester, amid v.s. - de ayrıca üzerinde çok durulmuş bileşiklerdir. Antipiril 4-ketonlar ve 4-formil antipirin (6) in karbonil grubu kondensasyon mahsülleri yukarıda saydığımız bileşiklere nazaran, nisbeten daha yeni maddelerdir. Bunlar arasında 4-formil antipirin'in oksim, fenil hidrazon, 2-4 dinitrofenil hidrazon, semikarbazon, tiyosemikarbazon (7) ve 4-metilantipiril keton'un diğer türevleri yanında, bilhassa tiyosemikarbazonu (7) sayılabilir.

Antipirin serisinde enteresan türevlerden bir grubu da tiyazolil-anti-pirinler teşkil eder. 4-klormetil - veya 4- $\alpha$ -kloretilantipiril ketonların tiyo üre ve tiyosemikarbazonlarla kondensasyonları neticesinde teşekkül eden bu maddeler Kloşa (8), Beyer, Stehwien (9) ve H. Amâl (7) tarafından elde edilmiş ve incelenmiştir.

#### B —) İsoniyazid:

Bu günkü tedavinin mühim ilâçlarından biri de isoniyazid (isonikotin asidi hidrazidi) dir. İsoniyazid ilk defa 1912 yılında Meyer ve Mally tarafından elde edilmiş olup (10), son yıllarda tüberküloz tedavisinde oldukça mühim bir rol almış bulunmaktadır (11), (12), (13), (14). Bu madde muhtelif firmalar tarafından Isoniazid, Niadrin, Nicozide, Nydrasid, Pyrizidin, Rimifon, Tyvid, Zinadon, Cotinazin gibi muhtelif isimlerle piyasaya çıkarılmıştır.

İsoniyazid, metil piridinden elde edilen isonikotinik asidin etil esteri veya klorüründen hidrazinle muamele suretiyle hazırlanmaktadır.

İsoniyazid, piridin halkasının ve hidrazid grubunun ( $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$ ) reaksiyonlarını verir. Hidrazid grubunda bulunan  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$  parçası, gerek  $-\text{NH}_2$  kısmıyla, gerekse  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$  parçasıyla bir çok türevler verebilir ki bunlardan bilhassa  $-\text{NH}_2$  grubunun karbonil kondensasyon türevleri ile - aldehyd ve ketonlarla - (15) (16) (17) (18) (19) hidrazid grubunun heyet-i umumîyesinin reaksiyonları arasında bakır kompleksleri, üzerinde durulmağa değer maddelerdir (20).

#### C —) p-Asetilaminobenzaldehid - tiyosemikarbazon:

p - Asetilaminobenzaldehid - tiyosemikarbazon (21) - Tb 1/698, Amithiozone, Tibione, Tubin v.s. - ilk olarak 1946 yılında Domagk, Schmidt ve arkadaşları tarafından (22) Mycobacterium Tuberculosis'e karşı aktif olarak tanıtılmıştı. 1947 de Kalkoff ve Moncorps (23) aynı maddeyi lupus tedavisinde denemişlerdi.

Tiyosemikarbazid ve tiyosemikarbazonlarda yapılan tüberkülostatik tesir denemeleri hemen hemen bütün bu seri maddelerde, invitro iyi netice vermelerine rağmen, invivo tesir ancak p-süstitüe benzaldehid tiyosemikarbazonunda görülmüş ve bilhassa p-asetilamino bileşiminin, bunlar arasında, en aktif madde olduğu gösterilmiştir (24) (25) (26) (27). Bununla beraber ileri araştırmalar, bu maddenin akciğer tüberkülozundan başka tüberküloz şekillerinde tesirli olduğunu, akciğer tüberkülozunda ancak hastalığın ilk anlarında tesirli olabileceğini ve nihayet toksik tesirinden dolayı mahzurlu olduğunu meydana çıkarmıştır (28) (29). Bu neticelerden sonra, tüberküloz tedavisinde, daha çok aktif ve daha az toksik maddelerin araştırılmasına hız verilmiş (24) (26) (30).

(31) (32) (33) (34) (35), fakat neticeler ümit verici olmamış ve bulunan maddelerin ekserisi, invitro tesirli oldukları halde, invivo tesirleri zayıf veya toksisiteleri yüksek bulunmuştur. Bununla beraber, her seride olduğu gibi, bu seride de araştırmalar ilerletilerek, fizyolojik aktivite ile kimyevî yapı arasındaki münasebetlerin araştırılmasına devam edilmiştir (36) (37).

### T r a v a y ı n m e v z u u v e g a y e s i

Tedavi nokta-i nazarından, fizyolojik tesirleri bulunduğu aşikâr olan antipirin, isoniyazid, p-asetilaminobenzaldehid - tiyosemikarbazon gibi ilâçların ve bilhassa antipirin ile p-asetilaminobenzaldehid - tiyosemikarbazon'un bu fizyolojik tesirleri yanında, toksik ve tâlî tesirlere de sahip olmaları, bu maddeler üzerinde durulmağa değer bir durum arz etmektedir.

„Bu travayda:

1) Antipirinin analjezik ve antipiretik tesirinden istifade ederek ve toksisitesini azaltarak, hattâ yanına ilâve edilen molekül vasıtasıyla fizyolojik tesirinde müsbet bir ilerleme yapmak ve bu suretle isoniyazid, p-asetilaminobenzaldehid - tiyosemikarbazon v.s. gibi fizyolojik bakımdan tesirli bileşiklere antipiril artığı bağlamak,

2) İsoniyazidin hidrazid - grubu -  $\text{NH}_2$  sinden karbonillerle kondensasyon yaparak hidrazid - hidrazon tipinde maddeler hazırlamak ve bu suretle tüberkülostatik tesirde ilerlemeler kaydetmek; isonikotil - hidrazonların teşekkülleriyle, sulu asitlere karşı durumlarını incelemek ve nihayet tüberküloz tedavisinde daha aktif olabilecek bakır komplekslerini hazırlamak; buna bağlı olarak, bakır kompleksi halinde teşhislerine imkân vermek,

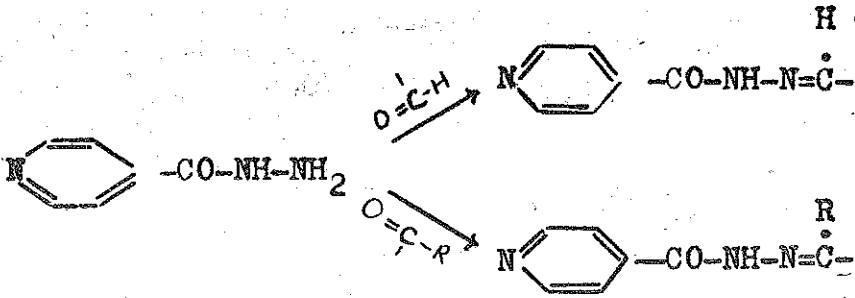
3) Tüberküloz ve lupus tedavisinde zaman zaman çok iyi neticeler vermiş olan p-asetilaminobenzaldehid - tiyosemikarbazon'u tâlî ve toksik tesiri az tiyazolil türevi haline geçirmek; bu arada tiyazolil halkası teşekkülü ile, bu halkanın durumunu tetkik etmek,

4) Amin - antipirin türevi olan vaniliden - aminoantipirinin serbest fenol grubu türevlerini yapmak maksadiyle hareket edilmiştir.

## TEORİK KISIM

### ISONİKOTİL HİDRAZONLAR

İsoniyazid molekülünde mevcut hidrazid, -  $\text{CO-NH-NH}_2$ , grubunun karbonil türevleri - aldehid veya keton - ile kondensasyon yapmağa el-



verişli olması iki bakımdan mühim bir durum arzeder:

- 1) İsonikotil - hidrazonları yaparak karbonil türevlerini teşhis,
- 2) İsoniyazidin fizyolojik tesirini aktif karbonil komponentleri yardımıyla arttırmak.

Bu mevzu üzerinde çalışan araştırmacılar hidrazid - hidrazonların teşekkül mekanizmaları hakkında bazı noktaları tesbit etmişlerdir.

Bir seri aldehid ve ketonlardan elde edilen N-açil hidrazonlar üzerinde yapılan tetkikler, araştırmacılara göre, az çok değişik netice ve kaidelerin ortaya atılmasına sebep olmuştur ki biz burada evvelâ bu kaidelerin münakaşalarını kendi tecrübelerimize göre yaparak isonikotil - hidrazonlar hakkında yeni bazı noktaları ortaya koyacağız:

1912 den beri yapılan araştırmalarda isonikotil ve umumiyetle N-açil hidrazonların elde edilmesi için - karbonil türevi ve hidrazid ne olursa olsun - iki komponentin münasip bir eritici veya eriticiler karışımında ısıtılması lâzım olduğu söylenmekteydi. Daha sonraları Sah ve Peoples (14) isonikotil - hidrazonların elde edilisinde üç ayrı metod vermekte ve bu metodların her birinin muayyen bir cins aldehid veya ketona tatbik edilebileceğini (meselâ katı halde bulunan ve suda erimiyen karbonil türevleri için sulu isoniyazid eriyiği ile absölü alkollü karbonil türevini beş dakika kaynatmak; kaynama noktaları  $100^{\circ}$  C. civarında veya altında olanlar için beş dakika soğukta çalkama, 24-saat bekletme ve sonunda su banyosunda ısıtma - mayiin uçması için-; suda eriyebilen keto veya aldo asitler için her iki komponentin sulu eriyiklerini beş dakika ısıtmak) söylemektedirler.

Diğer taraftan Libermann ve arkadaşları (18), bu tip maddelerin teşekkülünde âmil olan faktörün bir eriticide eriyebilme veya kaynama noktası v.s. gibi fizik özellik olmayıp, karbonil türevinin kimyasal yapısı olduğu esası üzerinde durmakta ve böylece aromatik ve heterosiklik aldehid ve ketonların isonikotil - hidrazonlarının teşekkülünün çok kolay, bilakis alifatik karbonil türevleri için reaksiyonun daha güç yürüdüğü kaidelerini çıkarmaktadırlar.

Bu noktadan, bizim aseton, benzaldehid, p-nitrobenzaldehyd, o-nitrobenzaldehyd, p-dimetilaminobenzaldehid, vanilin, asetofenon, 4 - formilantipirin, 4 - metilantipirilketon, asetoaset esteri v.s. ile yaptığımız deneylerde her iki travayda vaz'edilen kaidelerin yerinde olmadığını gördük. Her şeyden önce isonikotil - hidrazon teşekkülü bir çok maddeler için çok kolay olup, soğukta yürüyebilir. Sah ve Peoples'in birinci metodla elde ettikleri benzaldehid, o - nitrobenzaldehyd, p-nitrobenzaldehyd, p-dimetil aminobenzaldehid, asetofenon v.s. gibi suda erimiyen karbonil komponentlerinin hidrazonlarını, biz, soğukta iki maddeyi karıştırmak suretiyle elde etmiş bulunuyoruz. (Bu hidrazonlar şimdiye kadar isoniyazid sulu eriyiğine karbonil türevinin alkollü veya absölü alkollü eriyiğinin ilâvesinden sonra beş dakika ısıtmakla elde ediliyordu.)

Diğer taraftan Libermann ve arkadaşlarının kabul ettikleri gibi karbonil komponentinin aromatik olması kondensasyonu kolaylaştırıcı bir faktör olamaz. Bu bakımdan aromatik bir keton olan asetofenonun isonikotilhidrazonu, alifatik olan asetonun isonikotil - hidrazonundan daha zor ve geç teşekkül etmektedir. Yine aynı tip mukayeseyi, her ikisi de heterosiklik karbonil türevi olan 4-formilantipirin ve 4 - metilantipirilketonla yaparak bunların isonikotilhidrazon türevlerinin aynı sür'atle teşekkül etmediklerini müşahade ettik. Yine aromatik bir keton olan benzoinin de isonikotil - hidrazon bileşiği doğrudan doğruya soğukta elde edilememiştir.

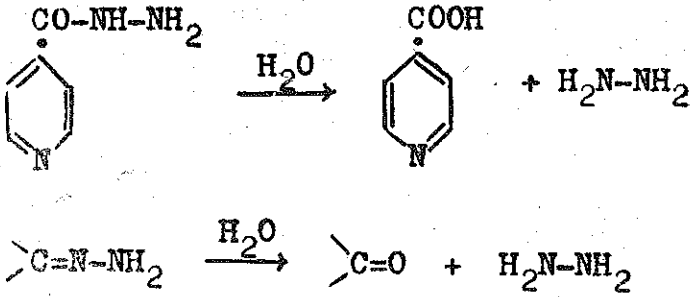
Bütün bu tecrübelerden sonra denebilir ki; hidrazon teşekkülü, Sah ... ve Libermann... tarafından gösterilen komponentlerin eritici veya eriticiler karışımında ısıtılması, kaynama noktaları, karbonilin aromatik veya alifatik oluşu gibi kaide ve hususlarla tahdit edilmemelidir.

Teşekkülde her şeyden önce rol oynayan faktör, karbonil grubuna komşu veya buna tesir eden grupların durumu, molekülde mevcut olabilen chelation v.s. ile, karbonilin zayıf veya kuvvetli karakterde olmasıdır.

Biz tecrübe ettiğimiz maddelerle isonikotil - hidrazonları, literatürün verdiği metodlardan başka iki komponenti soğukta karıştırmak, iki komponent eriyiğini muayyen bir müddet güneş ışığına arzetmek - bu müddet karbonil bileşiğine göre değişir, - isoniyazid ve karbonil karışımını alkol, ester asetik, su-alkol karışımı gibi eriticilerde sıcakta erittikten sonra billûrlanmaya bırakmak suretiyle, klasik metodlardan daha kolay yollarla elde ettik.

İsonikotil - hidrazonlar mevzuunda ikinci bir nokta da bu bileşiklerin hidroliz yapan ajanlara karşı durumlarıdır.

Isoniyazidin, değişik asidler tesiri altında hidrazin ve isonikotlinik aside ayrıldığı malûmdur. (38). Diğer taraftan hidrazonlar da böyle reaktifler tesiri altında hidrazin ve karbonil türevi verirler:



Molekülünde bu iki ödevli grubu taşıyan isonikotil - hidrazonlarda hidroliz yapan reaktiflere karşı durum incelenince; hidrazonların kolay hidroliz olabilmelerinden dolayı, evvelâ hidrazin grubunun açılarak isoniyazid ile karbonil komponentinin husule geldiği görülür.

Mantegazza (39) ya göre, bu tip hidroliz invivo da aynı şekilde yürümekte olup, ekseriyetle isonikotil - hidrazonlar vücutta 50% nisbetinde isoniyazid ile karbonile ayrılırlar.

Bununla beraber bazı araştırmacılar - Libermann - isonikotinil - hidrazonların, hidrolizde son mahsül olarak isonikotlinik asid, hidrazin tuzu ve karbonil bileşiği verdiğini söylemektedirler (40). Bu durum ancak maddeyi uzun zaman asidlerle kaynatmak suretiyle meydana gelebilir.

Biz tecrübelerimiz neticesinde hidrazon grubunun hidrazid grubuna nazaran daha çabuk hidroliz olduğunu gördük ve hidroliz neticesi karbonil türevini tamamen, isoniyazidi kısmen vasattan tecrit edebildik; - bu esnada bir kısım isoniyazid isonikotlinik aside kadar hidroliz olmuştur.

Bu mevzuda tetkik ettiğimiz üçüncü nokta da isonikotinil - hidrazonların  $\text{CuSO}_4$  karşısındaki durumlarıdır.

Hidrazidlerin bakır sülfat ile verdikleri rüsuplar muhtelif araştırmacılar tarafından tetkik edilmiştir (20) (41) (42).

Biz elde ettiğimiz isonikotinil - hidrazonların bakır komplekslerini yapmak üzere bu reaksiyonu tatbik ettik. Neticede; benzaldehyd - isonikotilhidrazon, o-nitrobenzaldehyd - isonikotilhidrazon, p-nitrobenzaldehyd - isonikotil hidrazon, p-dimetilaminobenzaldehyd - isonikotilhidrazon, vanilin - isonikotil hidrazon, ester asetoasetik - isonikotilhidrazon, asetonisonikotilhidrazon, asetofenon - isonikotilhidrazon, 2-4 dinitrobenzaldehyd - isonikotilhidrazon, asetil malon dietil ester - isonikotilhidrazon,

kamfr - isonikotilhidrazon, benzoin - isonikotilhidrazon, 4 - formilanti-  
piril keton - isonikotilhidrazon, 4 - metilantipirilketon - isonikotilhidrazon  
- bakır bileşiklerini:

1) Önceden elde edilmiş hidrazonların sulu - alkollü eriyiklerine  
5% lik bakır sülfat eriyiğinden 4-5 damla ilâve ederek,

2) İsoniyazid sulu eriyiği ile, karbonil bileşiğinin - katı olduğu tak-  
dirde - alkollü eriyiği karışımına derhal 5 % lik bakır sülfat eriyiği koya-  
rak muhtelif isonikotil - hidrazonların bakır bileşiklerini elde ettik.

Burada yaptığımız denemeler, bilhassa ikinci grup çalışmalarımız,  
isonikotil - hidrazonların teşekkülleri hakkında aydınlatıcı bir durum  
arzetmektedir. Şöyle ki: Teşekkülleri ani veya kolay olan isonikotil - hid-  
razonların teşekkül vasatına ilâve edilen bakır sülfat, derhal hidrazonun  
bakır bileşiğinin rengini; bilâkis teşekkülü güç veya yavaş olanlarda va-  
sata konan bakır sülfat, isoniyazidin bakır kompleksinin rengini - mavi  
renkli rüsup - vermektedir ki bunların bazılarında zamanla, yavaş yavaş  
hidrazonun rengine doğru bir gidiş olduğu halde, bazılarında - ancak sı-  
cakta teşekkül edebilen hidrazonlar - rüsup, mavi halde kalmaktadır.

Bundan mâda; soğukta teşekkülü güç veya yavaş olan bazı isoniko-  
tinil - hidrazonlar, bakır sülfat karşısında derhal teşekkül etmektedirler.  
Böylece bakır sülfatın bazı bileşiklerin teşekküllerinde çabuklaştırıcı bir  
rol oynadığı da gösterilmiş olur.

Netice itibariyle; çalıştığımız maddelerde, bu bakımdan, dört grup  
ayrılmak kabildir:

1) Derhal teşekkül eden ve  $\text{CuSO}_4$  ile hemen hususî rengiyle çöken  
isonikotil hidrazonlar (aseton -, benzaldehid -, o-nitrobenzaldehyd-, p- nit-  
robenzaldehyd-, p-dimetilaminobenzaldehid-, vanilin-, 4- metilantipirilke-  
ton - isonikotilhidrazonlar).

2) Teşekkülleri yavaş veya ancak sıcakta olduğu halde bakır iyonları  
ile derhal husule gelen isonikotil - hidrazonlar (asetofenon-, 2-4 di oksi-  
asetofenon-, aseto aset ester-, 4- formilantipiril - isonikotilhidrazonlar)

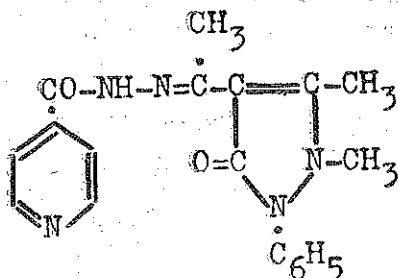
3) Teşekkülleri gibi, bakır bileşiği vermeleri için de uzun zaman is-  
tleyen isonikotilhidrazonlar (2-4 dinitrobenzaldehyd-, asetil malon di-etil  
ester - isonikotilhidrazonlar),

4) Teşekkülleri zor ve uzun zaman isteyen ve bakır tuzlarıyla sadece  
isoniyazid - bakır bileşiği verenler (kâfur-, benzoin - isonikotilhidrazon-  
lar).

Böylece, hidrazidler gibi bir taraftan hidrazid, diğer taraftan hidra-  
zon bünyesinde olan maddelerin de bakır iyonları yardımı ile, bulunduk-

ları eriyiklerden ayrılacakları ve verdikleri değişik renkler sayesinde teşhislerinin mümkün olabileceği gösterilmiş olur. (\*)

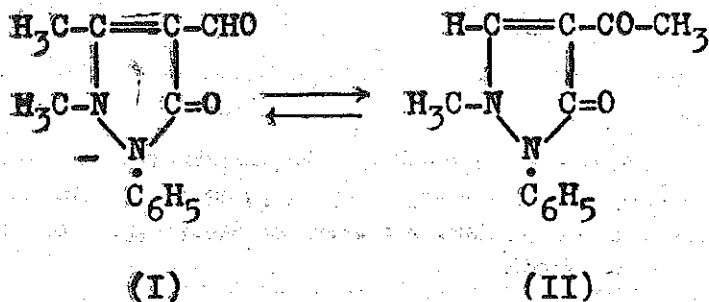
FORMÜL - 4 ANTİPİRİN - İSONİKOTİLHİDRAZON



İsonikotil - 1 - fenil - 2, 3 - dimetil - 4 - formil - pirazolon - 5 - hidrazon.

(β. β. β - triklor - α - oksietil) - antipirinden potasyum hidroksid veya potasyum karbonat tesiriyle elde edilen formül 4 - antipirin (6) molekülünde mevcut aldehid grubu ile, barbitür ve tio barbitür asidleriyle tekabül (43) eden kondensasyon türevlerini; semikarbazon, oksim, fenilhidrazon, p-nitrofenilhidrazonunu (44) ve nihayet tiyosemikarbazonunu verir (45).

Bir taraftan (46) K. Bodendorf, diğer taraftan J. Ledrut ve Combes'a göre türevleri halinde sabit olan bu madde bilhassa hidroliz yapan reaktifler karşısında bir nevi syn-anti muvazenesine girer:



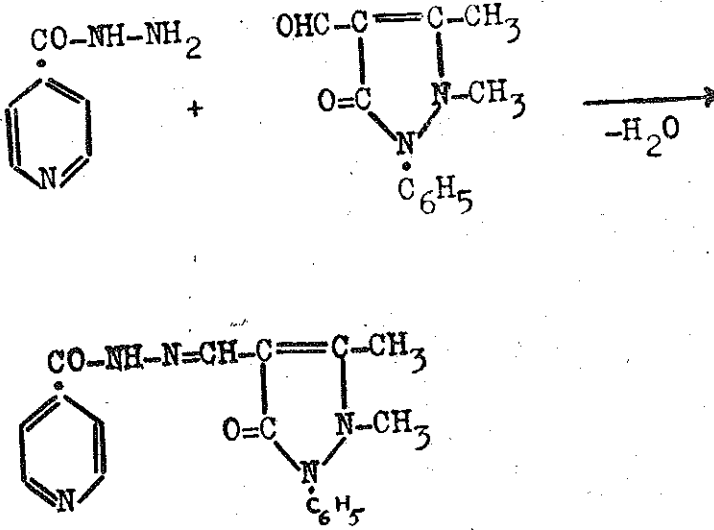
Bu reaksiyona göre - I - in oksim, semikarbazon v.s. gibi türevlerinin hidrolizi veya 4 - β.β.β. - triklor - α - oksietil) - antipirinin NaOH, KOH, veya Ba (OH)<sub>2</sub> gibi maddelerle uzun müddet muamelesi esnasında - II - teşekkül eder.

(\*) İsonikotilhidrazonların bakır kompleksleri, ayrı bir travay mevcuttur.



Yine aynı araştırmacılara göre bu muvazene pirazolon serisinde daha başka misallerle de isbat edilmiştir.

Bu maddenin isoniyazid ile bir isonikotinil - hidrazon vermesi için hangi şartlarda çalışmak icabettiğini tetkik ettik ve:



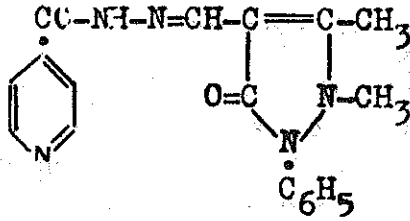
denklemine göre, soğukta iki komponenti karıştırmak suretiyle maddenin teşkiline imkân bulamadık. Bu maddeyi ancak klasik metodla veya, isoniyazid ile 4-förmilantipirin karışımına biraz alkol ilâvesinden sonra eriyinceye kadar ısıtmak ve billurlanmaya bırakmak suretiyle elde edebildik ki bu şeklin de birinciden pek farkı yoktur.

Buna mukabil komponentlerin eriyiklerini 5% lik bakır sülfatla muamele ederek, tekabül eden bakır bileşiğini derhal elde edebildik ki bu, madde için, bakır iyonlarının reaksiyonu kolaylaştırıcı bir tesirde olmasından ileri gelmektedir.

4 - Metilantipirilketona nazaran yalnız bir  $\text{CH}_3$  - grubu eksik olan 4 - formilantipirin, teşekkül bakımından homologundan farklıdır.

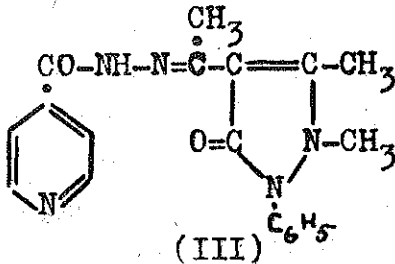
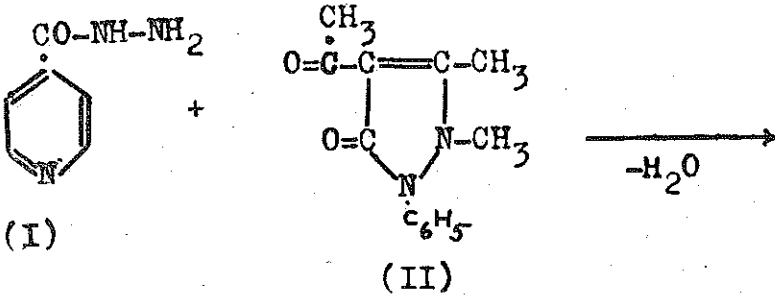
Hareket maddesinin belli başlı hususiyeti olan syn-anti değişmesi isonikotil - hidrazonunda bariz olup, bu madde asid hidroliz sonunda erime noktası  $160^\circ \text{C}$ . olan 4 - formil antipirin yerine erime noktası  $216^\circ \text{C}$ . olan 1 - fenil - 2 - metil - 4 - asetil pirazolon - 5'i vermektedir ki bu durum da Ledrut ve Bodendorf'un gösterdiklerine uymaktadır.

## 4 - METİLANTİPİRİLKETON - İZONİKOTİLHİDRAZON



Bir taraftan aldehid ve ketonların hidrazin ve süstitüe hidrazinlerle kondensasyon yapmalarının bu maddelerin umumî reaksiyonlarından olması, diğer taraftan isoniyazidin bir hidrazid türevi olarak reaksiyonlara elverişli bulunması bu sonuncunun 4 - metilantipirilketonla (2) kondensasyonuna imkân vermektedir.

Hidrazid - hidrazonun teşekkülü için üç metoddan bahsetmek kabildir ki her üçünde de aşağıdaki reaksiyon yürümektedir:



Umumiyet itibariyle literatürün kullandığı teknik (47) ile çalışmada I ve II nin eriyikleri bir müddet ısıtıldıktan sonra teşekkül eden madde - III - vasattaki alkol-su karışımında erimiş halde bulunur ve buradan alkol yavaş yavaş uçarken çöker. Bu teknikte alkolü uçurmak için ısıtmak kabil ise de, karışım fazla hararete maruz kalacağından bozunma olabilir; bu sebeple teşekkül eden maddenin vasattan billurlaşması için alkolün yavaş yavaş uçması tercih edilir.

Literatürce bilinen bu metod, bir çok araştırmacılar tarafından hâlâ tatbik edilmektedir (47), (48), (40).

Biz araştırmalarımızda bir hidrazid - hidrazon teşekkülünün kolaylık derecesini tesbit etmek için daha basit ve çabuk yürüyebilen teknikler aradık ve evvelâ, madde eriyiklerini karıştırarak güneş ışığına maruz bıraktık. Burada, aynı zamanda, komponentlerin eriyik halinde güneş ışığına karşı durumunu da incelemiş olduk ki bu maddelerin ikisi de güneş ışığı tesirinde - muayyen bir müddet - kimyasal ve fizik karakterlerinden bir şey kaybetmemektedir. Bu şartlar altında maddenin teşekkülü, üç saatte biter; bu müddetin sonunda serin bir yere ve gölgeye alınan solüsyondan kısa bir müddet sonra billûrlar ayrılır. Solüsyon üç saatten sonra yine güneş ışığına maruz bırakılacak olursa, dört gün müddetle teşekkül eden isonikotilhidrazonun şekil, E. N., v.s. karakterlerinde hiç bir değişme olmaz; fakat beş gün veya daha fazla bırakılan solüsyonlardan elde edilen billûrların erime noktası düşüktür.

Buna göre, 4 - metilantipirilketon - isonikotilhidrazon, güneş ışığında üç saat zarfında teşekkül etmekte olup, beş gün veya daha fazla zaman güneşe arzedildiğinde yavaşça bozunmaktadır ki bu bozunma daha ziyade antipirin halkasına ait umumî bir özeliğe atfedilebilir. Filhakika antipirin eriyikleri uzun müddet güneş ışığına maruz bırakıldıkları takdirde yavaş yavaş bozulurlar ve çok uzun zaman güneşte kaldıklarında veya ultraviyole ışığa arzedildiklerinde fenil izonitril kokusu vererek sararırlar.

Bu tetkikten sonra maddenin teşekkülünü daha da basitleştirmek gayesiyle komponentleri bir havanda karıştırdık. Bu takdirde ilk beklediğimiz netice bir karışım erime noktası bulmaktı (izoniyazid E. N. 170 - 173°C., metil-antipirilketon E.N. 156 - 157°C., buna göre; şayet bir birleşme olmasaydı erime noktası 156° nin altında olmalıydı). Fakat netice beklediğimizin aksine olarak 240°C. gibi yüksek bir nokta verdi ki bu da 1 ve 2 No. lu tekniklerle elde ettiğimiz maddenin erime noktasına uygun olup, bize hidrazon grubunun teşekkülünü açıklamış oldu.

Netice itibariyle; metilantipirilketon'u isoniyazidle bir hidrazon vermesi için ısıtmaya hiç lüzûm yoktur. (Sadece iki tozu karıştırmak suretiyle bu grubun teşekkül ettiği, şimdiye kadar literatürde rastlanmamış olup ilk defa tarafımızdan ortaya konmuştur. Ayrıca reaksiyonu güneş ışığında yürütmek de yine bu seride ilk defa tarafımızdan tatbik edilmiştir).

Üç metodun mukayesesine gelince; Umumiyetle literatürün verdiği 1 Nolu metodla madde elde edilişi oldukça uzun olup, maddeyi temizlemek için en az iki billûrlendirme yapmak icabeder.

Güneş ışığında reaksiyon yürütüldüğü zaman ilk hamlede en temiz maddeyi elde etmek kabildir. Isı tatbik edilmediğinden bu yolla hareket edildiği zaman, ısıya karşı nisbeten dayanıksız olan metilantipirilketon termik bozulmaya karşı korunmuş oluyor. (Böylece ısı tatbik edilmeyen 2 ve 3 No. lu tekniklerde verimin yüksek olmasının sebebi de ortaya çıkmış olur).

Doğrudan doğruya iki komponentin karıştırılması suretiyle tatbik edilen üçüncü metod gayet sür'atli olması bakımından diğer ikisinden üstündür. Karıştırma kâfi derecede tam yapılmışsa verim ve mahsülün temizliği, 1 No. lu metotla mukayese kabul etmeyecek kadar iyidir. Ancak, verimin ilk hamlede 100 % olmaması ve billürlandırma esnasında da reaksiyonun devam etmesi sebebiyle, diğer metottan daha iyi değildir.

Madde üzerinde yapılan muhtelif incelemeler verilen formülün doğru olduğunu göstermektedir. Nitekim:

I) Teşekkül eden madde ile bir taraftan isoniyazid, diğer taraftan 4-metilantipirilketon karışımlarının erime noktaları her bir maddeninkinden düşüktür.

II) Madde ferri klorür eriyiği ile esmer bir renk vermektedir ki metilantipirilketon aynı belirteçle kırmızı bir renk göstermekte, isoniyazid ise renk vermemektedir.

III) Rast metoduna göre yapılan molekül ağırlığı ve Dumas metoduna göre tayin edilen azot miktarı, teorik rakkamlara uygunluk göstermektedir. Reaksiyon esnasında kondensasyon vukua gelmemiş olsaydı bulunacak molekül ağırlığı, bulunanın yarısı civarında olacaktı.

Daha bariz bir isbatı da azot yüzdesi vermektedir. Pratik olarak bulunan azot yüzdesi, reaksiyona giren maddelerin azot yüzdelерinden çok farklı olup, kondensasyon mahsülü maddenin miktarına uymaktadır.

Kondensasyon mahsülü maddenin en karakteristik grubu, hidrazid-hidrazon,  $CO. NH. N:C:$ , dur. Bu grubun bir taraftan hidrazid, diğer taraftan hidrazon kısımlarının net bir şekilde teşhisi oldukça güçtür. Kesif sülfürik asitli veya aset anhidritli vasatta oksidanlarla elde edilen renk reaksiyonları - Bulow reaksiyonu - (49), maddenin kesif sülfürik asid veya anhidrit asetikteki eriyiklerinde bir defa, oksidan olarak kullanılan ferri klorürle, bir defa da potasyum kromat ile tatbik edildi. Husule gelen renk, bazı müelliflere göre hidrazidlere, bazılarına göre ise hidrazonlara ait bir reaksiyon mahsülüdür. Esasen hidrazin dahi, bu şartlar altında, renkli mahsül verebilir. Nitekim kendisi bu reaksiyonla renk verirken, diğer taraftan hidroliz mahsülleri ve nihayet isoniyazid de aynı rengi ver-

Literatürce bilinen bu metod, bir çok araştırıcılar tarafından hâlâ tatbik edilmektedir (47), (48), (40).

Biz araştırmalarımızda bir hidrazid - hidrazon teşekkülünün kolaylık derecesini tesbit etmek için daha basit ve çabuk yürüeyebilen teknikler aradık ve evvelâ, madde eriyiklerini karıştırarak güneş ışığına maruz bıraktık. Burada, aynı zamanda, komponentlerin eriyik halinde güneş ışığına karşı durumunu da incelemiş olduk ki bu maddelerin ikisi de güneş ışığı tesirinde - muayyen bir müddet - kimyasal ve fizik karakterlerinden bir şey kaybetmemektedir. Bu şartlar altında maddenin teşekkülü, üç saatte biter; bu müddetin sonunda serin bir yere ve gölgeye alınan solüsyondan kısa bir müddet sonra billûrlar ayrılır. Solüsyon üç saatten sonra yine güneş ışığına marûz bırakılacak olursa, dört gün müddetle teşekkül eden isonikotilhidrazonun şekil, E. N., v.s. karakterlerinde hiç bir değişme olmaz; fakat beş gün veya daha fazla bırakılan solüsyonlardan elde edilen billûrların erime noktası düşüktür.

Buna göre, 4 - metilantipirilketon - isonikotilhidrazon, güneş ışığında üç saat zarfında teşekkül etmekte olup, beş gün veya daha fazla zaman güneşe arzedildiğinde yavaşça bozunmaktadır ki bu bozunma daha ziyade antipirin halkasına ait umumî bir özeliğe atfedilebilir. Filhakika antipirin eriyikleri uzun müddet güneş ışığına maruz bırakıldıkları takdirde yavaş yavaş bozulurlar ve çok uzun zaman güneşte kaldıklarında veya ultraviyole ışığa arzedildiklerinde fenil izonitril kokusu vererek sararırlar.

Bu tetkikten sonra maddenin teşekkülünü daha da basitleştirmek gayesiyle komponentleri bir havanda karıştırdık. Bu takdirde ilk beklediğimiz netice bir karışım erime noktası bulmaktı (izoniyazid E. N. 170 - 173°C., metil-antipirilketon E.N. 156 - 157°C., buna göre; şayet bir birleşme olmasaydı erime noktası 156° nin altında olmalıydı). Fakat netice beklediğimiz aksine olarak 240°C. gibi yüksek bir nokta verdi ki bu da 1 ve 2 No. lu tekniklerle elde ettiğimiz maddenin erime noktasına uygun olup, bize hidrazon grubunun teşekkülünü açıklamış oldu.

Netice itibariyle; metilantipirilketon'u isoniyazidle bir hidrazon vermesi için ısıtmaya hiç lüzüm yoktur. (Sadece iki tozu karıştırmak suretiyle bu grubun teşekkül ettiği, şimdiye kadar literatürde rastlanmamış olup ilk defa tarafımızdan ortaya konmuştur. Ayrıca reaksiyonu güneş ışığında yürütmek de yine bu seride ilk defa tarafımızdan tatbik edilmiştir).

Üç metodun mukayesesine gelince; Umumîyetle literatürün verdiği 1 Nolu metodla madde elde edilişi oldukça uzun olup, maddeyi temizlemek için en az iki billûrlandırma yapmak icabeder.

Güneş ışığında reaksiyon yürütüldüğü zaman ilk hamlede en temiz maddeyi elde etmek kabildir. Isı tatbik edilmediğinden bu yolla hareket edildiği zaman, ısıya karşı nisbeten dayanıksız olan metilantipirilketon termik bozulmaya karşı korunmuş oluyor. (Böylece ısı tatbik edilmeyen 2 ve 3 No. lu tekniklerde verimin yüksek olmasının sebebi de ortaya çıkmış olur).

Doğrudan doğruya iki komponentin karıştırılması suretiyle tatbik edilen üçüncü metod gayet sür'atli olması bakımından diğer ikisinden üstündür. Karıştırma kâfi derecede tam yapılmışsa verim ve mahsülün temizliği, 1 No. lu metotla mukayese kabul etmeyecek kadar iyidir. Ancak, verimin ilk hamlede 100 % olmaması ve billürlandırma esnasında da reaksiyonun devam etmesi sebebiyle, diğer metodtan daha iyi değildir.

Madde üzerinde yapılan muhtelif incelemeler verilen formülün doğru olduğunu göstermektedir. Nitekim:

I) Teşekkül eden madde ile bir taraftan isoniyazid, diğer taraftan 4-metilantipirilketon karışımlarının erime noktaları her bir maddeninkinden düşüktür.

II) Madde ferri klorür eriyiği ile esmer bir renk vermektedir ki metilantipirilketon aynı belirteçle kırmızı bir renk göstermekte, isoniyazid ise renk vermemektedir.

III) Rast metoduna göre yapılan molekül ağırlığı ve Dumas metoduna göre tayin edilen azot miktarı, teorik rakkamlara uygunluk göstermektedir. Reaksiyon esnasında kondensasyon vukua gelmemiş olsaydı bulunacak molekül ağırlığı, bulunanın yarısı civarında olacaktır.

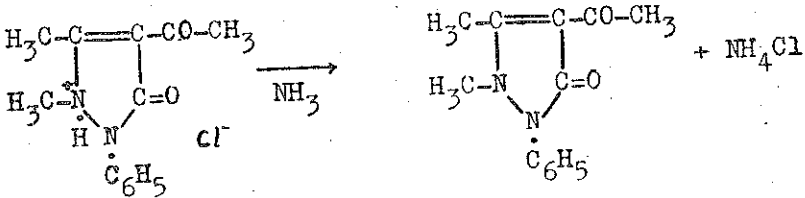
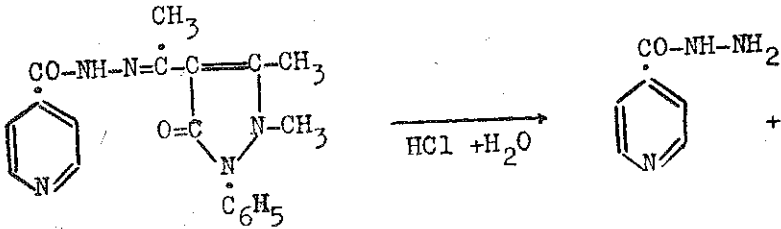
Daha bariz bir isbatı da azot yüzdesi vermektedir. Pratik olarak bulunan azot yüzdesi, reaksiyona giren maddelerin azot yüzdelерinden çok farklı olup, kondensasyon mahsülü maddenin miktarına uymaktadır.

Kondensasyon mahsülü maddenin en karakteristik grubu, hidrazid-hidrazon,  $CO. NH. N:C:$ , dur. Bu grubun bir taraftan hidrazid, diğer taraftan hidrazon kısımlarının net bir şekilde teşhisi oldukça güçtür. Kesif sülfürik asitli veya aset anhidritli vasatta oksidanlarla elde edilen renk reaksiyonları - Bulow reaksiyonu - (49), maddenin kesif sülfürik asid veya anhidrit asetikteki eriyiklerinde bir defa, oksidan olarak kullanılan ferri klorürle, bir defa da potasyum kromat ile tatbik edildi. Husule gelen renk, bazı müelliflere göre hidrazidlere, bazılarına göre ise hidrazonlara ait bir reaksiyon mahsülüdür. Esasen hidrazin dahi, bu şartlar altında, renkli mahsül verebilir. Nitekim kendisi bu reaksiyonla renk verirken, diğer taraftan hidroliz mahsülleri ve nihayet isoniyazid de aynı rengi ver-

mektedir. Bu sahada yaptığımız tecrübe ve incelemeler bize, reaksiyonun spesifik olmadığını göstermiştir. Bir hidrazid - hidrazon olan maddenin her halde Bulow reaksiyonuna müsbet cevap vermesi bu yüzden tabii olacaktır. Esasen; reaksiyonun yürüyüşünü yakından tetkik edecek olursak, görürüz ki bu reaksiyonda madde sülfürik asid muvacehesinde oksidan maddenin eriyiği ile - muamele ediliyor; bu esnada hasil olan ısı, bu maddenin hidrazid veya hidrazon hattâ her iki grubunun da bir miktar hidrolizine sebep olabilir ki bu suretle teşekkül edecek - az da olsa - hidrazin, bahis mevzuu rengi husule getirecektir.

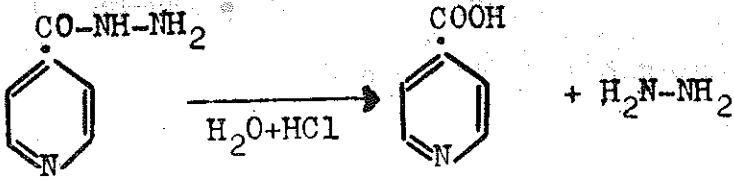
Hidrazid - hidrazon grubunun daha müsbet bir şekilde tayini için, bu grubun hidrolizini inceledik. 10 % ve 30 % luk sülfürik asidlerle yapılan hidrolizde madde, vasatta kısmî bir hidrolize uğramakta ve mühim bir kısmı bozunmamış bir halde kalmaktadır.

37 % lik klorhidrik asidle (50) ancak dört saatte madde kantitatif olarak hidrolize uğrar. Hidroliz mahsûlü, isoniyazid ile metilantipirilketondur. Reaksiyon mahsûlünde konsantre vasatta billûrlar düşer ki yapılan araştırmada bunların, gayri saf isoniyazid olduğu görülmüştür. Diğer taraftan, eriyikte metilantipirilketon, hidroklorür tuzu halinde bulunmaktadır ki bu, eriyik hafifçe nötralleştirildikten sonra, vasattan kloroformla tüketilebilmiş ve keton miktarı teorik olarak bulunmuştur:



Hidroliz esnasında isoniyaziddeki hidrazid grubunun açılması ihtimal içinde ise de vasattan isonikotinik asidi tecridetmek kabil olmamıştır.

Ancak; hidroliz mahsülünden 4-metilantipirilketon'un kantitatif olarak elde edilmesine mukabil, isoniyazid miktarı çok düşüktür. Esasen bu hidroliz reaksiyonunda:

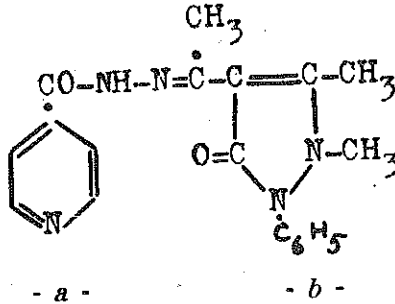


denklemine göre ileri gidileceği tabiidir.

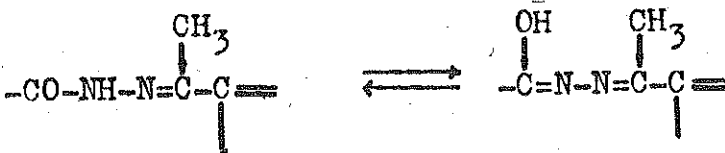
İsoniyazidin hidrolizi literatürce malûm bir reaksiyon olduğundan biz bilhassa karbonil komponenti üzerinde durduk.

#### 4 - Metilantipirilketon - isonikotilhidrazon'un tuzları :

Bir taraftan piridin halkası - a -, diğer taraftan pirazolon çekirdeğinde - b - mevcut entrasiklik azotlar sayesinde madde bazik bir karakter taşıyabilir.



Hakikatte hidrazid - hidrazon grubunda bulunan - CO-NH-N= parçası bariz enolizasyon dolayısıyla asid bir karakterdedir:



fakat bu durum, halka azotlarının tuz teşkil etmesine mani olamaz; azotların çokluğu - üç azot - dolayısıyla molekülün bütünü bazik karakterdedir; bu sayede asidlerle suda eriyebilen ve güzel billürleşabilen tuzlarını verir.

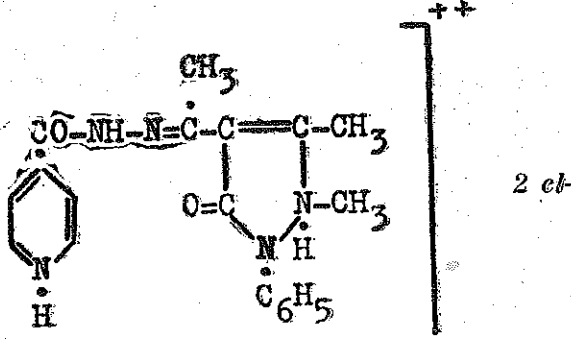
4 - Metilantipirilketon - isonikotilhidrazon'un tuzlarını elde ederken asidleri iki noktayı nazar-i itibare alarak seçtik:



1) Maddenin suda eriyen ve fizyolojik tesir bakımından zararsız iyon taşıyan,

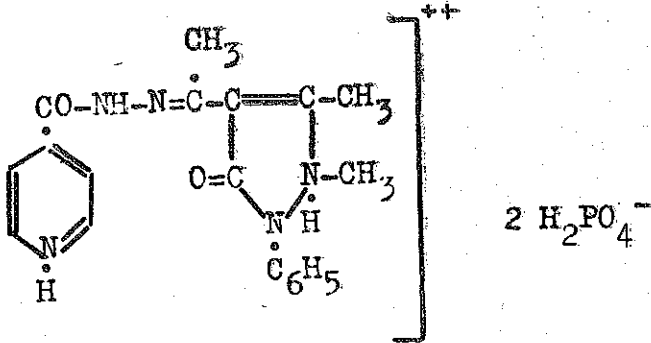
2) Maddenin tasfiye ve teşhisine yardım edebilen tuzlarını hazırlamak. Bu sebeple, birinci gayeye en çok hizmet edebileceği düşünülen fosfat ve hidroklorür tuzlarıyla daha ziyade ikinci gayeye yarayabilecek pikrat ve pikrolonat tuzları elde edilmiştir.

#### Hidroklorür tuzu:



Bu tuzu evvelâ  $C_{19}H_{19}O_2N_5$ , HCl olmak üzere hazırlamak istedik, fakat bu tuz, suda erimediği veya alkollü vasattan düşmediği, aynı zamanda sabit bir tuz teşkil etmediği için di hidroklorür tuzu elde edilmiştir ki bu tuz üzerinde gerek klorür iyonları tayini suretiyle, gerekse tuzdan bazı serbest hale geçirmek, ekstre etmek, solventi uçurduktan sonra artığı tartmak suretiyle yapılan tayin,  $C_{19}H_{19}O_2N_5 \cdot 2 HCl$  formülüne uymuştur.

#### Fosfat tuzu:

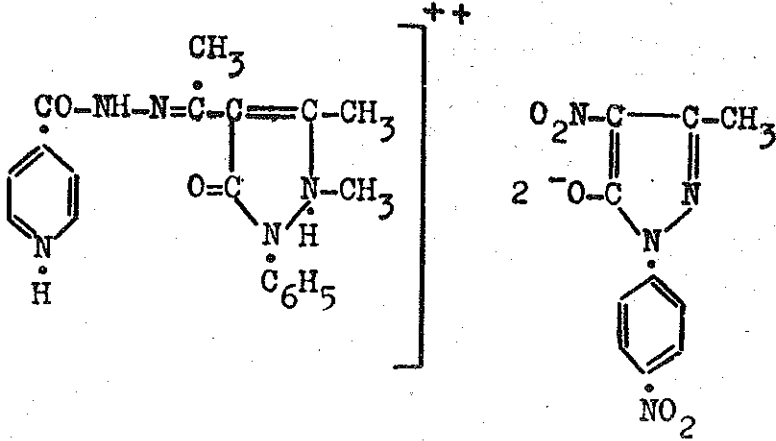


Histamin fosfat, klorokin fosfat v.s. gibi üç azot ihtiva eden bileşiklerde olduğu gibi maddemizde de suda eriyen fosfat tuzu teşekkülü 2

mol fosforik asitle olmuştur. (Daha az miktarlarda fosforik asid-bir moleküle, bir  $H_3PO_4$  - takdirinde suda eriyen bir tuz elde edilememiştir).

Hazırlanan madde üzerinde yapılan asidimetrik ve gravimetrik-amonyum molibdatla - tayin,  $C_{19}H_{10}O_2N_5$ ,  $2H_3PO_4$  formülüne uygunluk göstermiştir.

#### Pikrolonat tuzu:



Bu tuz, saf madde ile pikrolonik asidten elde edilebildiği gibi, önceden düşündüğümüz şekilde, maddenin 1 ve 2 No. lu tekniklerle elde edilğinde vasattan ayrılması için de kullanılabilir. Bu tuzun ancak maddeyi tecrit bakımından ehemmiyetli olması, fakat fizyolojik bakımdan değeri bulunmaması dolayısıyla üzerinde fazla durulmamıştır.

**Pikrat tuzu:** Her ne kadar 4 - metilantipirilketon - isonikotilhidrazon, entrasiklik azotlarıyla alkaloidlere benzemekte ve bazik bir karakter taşımakta ise de pikrik asidle bir tuzu tecrit edilememiştir. Pikrik asid eriyiği madde eriyiği üzerine ilâve edildiğinde billûrî bir rüsüp hasıl oluyorsa da yapılan incelemelerde bu rüsübun, 4 - metilantipirilketon-isonikotilhidrazonun, yani maddenin, kendisi olduğu anlaşılmıştır.

#### 4 - Metilantipirilketon - isonikotilhidrazon - Bakır kompleksi:

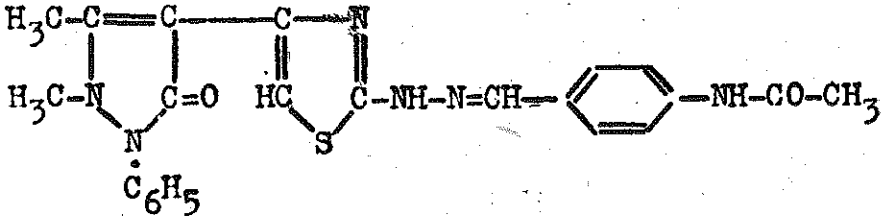
o - Benzal aminofenol ve nitro türevleri, bazı oksî kinolin, oksî kinoksalin gibi maddelerin metallere chelat teşkil ederek tüberkülostatik aktivitelerinin arttığı, son senelerde, gösterilmiş bulunmaktadır. Bu kelaflar arasında bilhassa bakır iyonları ile yapılanlar tesirli görülmüştür.

İsoniazid'in bakır tuzlarıyla verdiği bu tip bir bileşikte tüberkülostatik tesirin, isoniyazidten on defa daha fazla olduğu söylenmektedir.

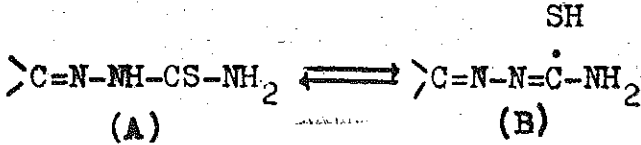




ANTİPİRİN 4 - [2' - HİDRAZİNO - TİYAZOLİL (4')] p - ASETİLAMİ-  
NOBENZALDEHİD - HİDRAZON



Aldehid ve ketonların tiyosemikarbazidle kondensasyon türevi olan tiyosemikarbazonların

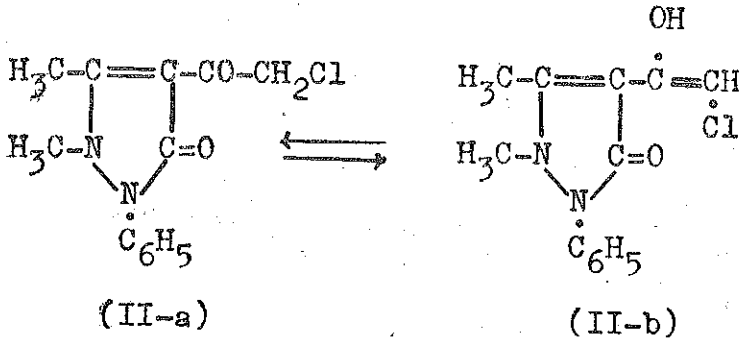


B. formülünde, kükürt üzerindeki hidrojeninden mübadele (-S-Metal) veya kondensasyon reaksiyonları (51) 1922 yılından beri bilinmektedir. Bunlar arasında bilhassa tiyosemikarbazonların  $\alpha$ -halo ketonlarla reaksiyonları neticesinde tiyazolil halkası teşekkülü ve bu suretle tiyazolil-2 - hidrazino türevlerinin elde edilimleri Beyer, Höhn ve Lassig (52) tarafından ilk olarak tetkik edilmişti. Bu araştırmalarda benzaldehid-, p-asetilaminobenzaldehid-, asetofenon-, anisaldehyd-, glikoz- v.s. tiyosemikarbazonlarından ve tiyosemikarbazitten  $\alpha$  -  $\beta$  - di klor di etileter kondensasyonu ile, tiyazolil - 2 - hidrazonları elde etmişlerdi. Daha sonraları Beyer ve Henseke (53) muhtelif fenil - tiyazolihidrazinlerin mono - sakkaritlerle verdikleri türevleri, Beyer ve Stehwen (54) tiyosemikarbazonların klormetilantipirilketonla kondensasyon türevlerini ve H. Amâl ve Ö. Alp (55) bir taraftan klormetilantipirilketon, diğer taraftan  $\alpha$  - klor etilantipirilketonun bazı tiyosemikarbazonlarla reaksiyonlarını vermişlerdir.

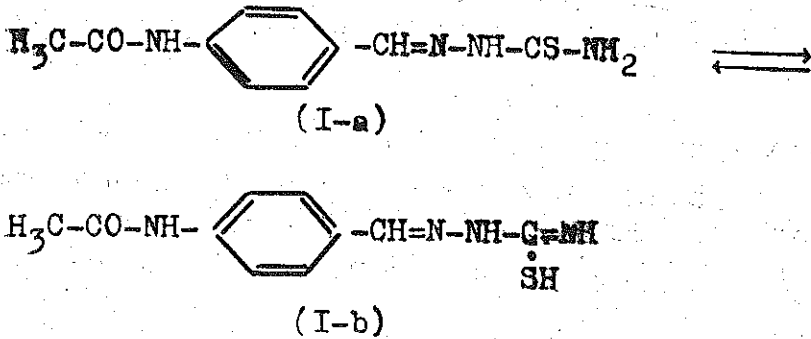
p - Asetilaminobenzaldehid - tiyosemikarbazonunun tüberkülostatik tesirinin, ihmal edilemeyecek fizyolojik bir tesir olmasına rağmen tatbik sahasında bazı mahzurlar arzemesi, bu madde üzerinde durulmasını icabettiriyordu. Buna mukabil antipirin molekülünün analjezik ve anti-piretik tesirde olması, bu iki molekülün birleştirilerek fizyolojik bakımdan daha tesirli maddeler elde edilmesine imkân bırakacaktı.

Bu düşüncelerle hareket ederek, klormetilantipirilketonla (3), p-asetilaminobenzaldehidtiyosemi karbazonunu birleştirmegi tecrübe ettik.

İki maddenin kondensasyonu, p-asetilaminobenzaldehidtiyosemi-karbazonunun - I - fazla miktarda, sıcak alkoldeki eriyiği veya soğuk süspansiyonu üzerine 4 - klormetilantipirilketon - II - ilâvesi ve su banyosunda ısıtılmasıyla olur. İlk önce erimemiş halde bulunan karışım, -II- molekülünde bir enol şeklinin - II b - teşekkül etmesiyle



kondensasyon imkânı hasıl olur. Diğer taraftan - 1 - de de buna benzer bir değişme düşünülebilir ki





da bahsedildiği şekilde, HCl li alkolde eritilerek, sodyum asetat eriyiği ile çöktürüldükten sonra, alkolde billürlandırılır. Ham maddenin temizlenmesinde verim, çok düşmekte olup, temiz madde üzerinden nihai verim, 30% civarına iner.

Bir tiyazolil - hidrazon türevi olan ve literatürce şimdiye kadar bilinmeyen bu maddenin kimyevi formülünü isbat için aşağıdaki hususları tetkik ederek neticeye varmış bulunuyoruz:

I) Tiyosemikarbazonların  $\alpha$  - halo ketonlarla tiyazolil - hidrazon türevi verdikleri literatürde isbat edilmiştir (52), (53), (54), (55).

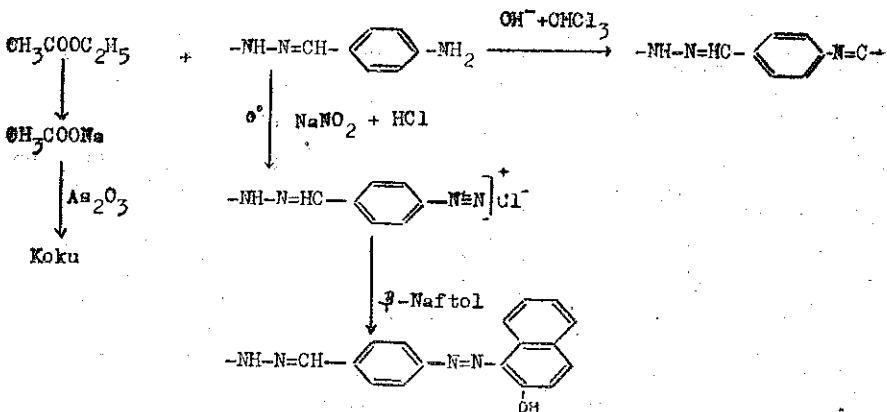
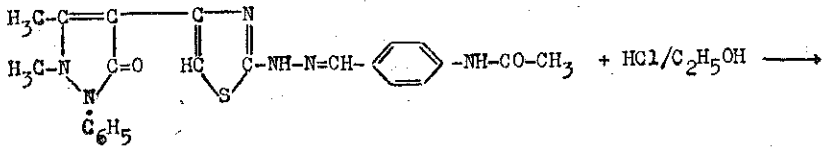
II) Reaksiyon mahsülü maddede:

a) C, H, S miktar tayinleri formüle uymaktadır.

b) 1 — Maddemiz nitrik asitte, pratik olarak, erimez. Bu özellik, tiyazol türevleri için oldukça karakteristiktir (56).

2 — Moleküldeki tiyazol halkası alkali ile merkapto bileşiği haline geçirildikten sonra renk reaksiyonu ile (57) isbat edilmiştir. - Bu reaksiyonu 4 - [2' - hidrazino - 5' - metil tiyazolil - (4') - ] antipirin - aseto-fenon - hidrazon (9) ile kontrol ederek aynı neticeleri aldık.

c) Molekülün asetilamino grubundaki asetil parçasını alkollü klorhidrik asitle açarak bir taraftan serbest amino grubunu diazolama, ke-netleme neticesinde verdiği renkle ve isonitril reaksiyonu ile, diğer taraftan amino grubundan ayrılarak vasattaki absölü alkolle ester haline





geçen asetik asidin - etil asetat - distilaya geçmesiyle bu maddenin kokusundan ve daha emin olmak için esterden aside geçildikten sonra, kakodil reaksiyonu ile isbat edilmiştir.

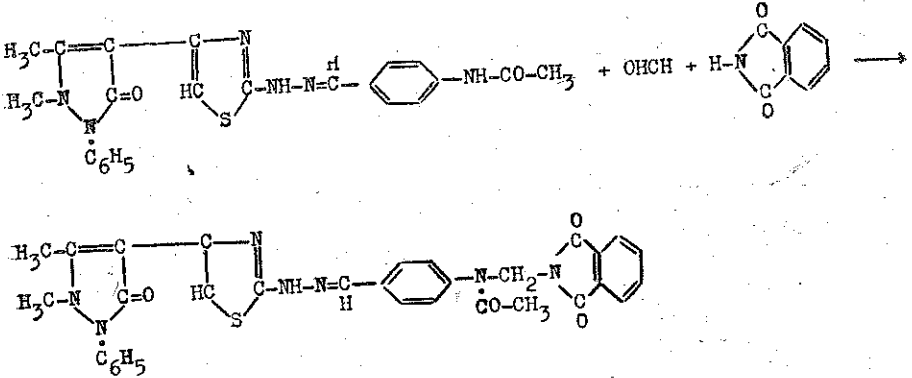
d) Primer ve sekonder aromatik aminlerin N-hidroksi metilftalimid (58) ile erime noktaları ve billür şekilleri net türevler vermelerinden istifade ederek, üç yolla,

[1. Ftalimid (ftalimidi, ftalik asid anhidridi ve üreden elde ettik. (59)), formaldehid ve maddemizin ekimoleküler miktarını alkollü vasatta ısıtarak,

2. Önceden elde edilmiş N-hidroksi metilftalimidin (N-hidroksi metilftalimid, ftalimid ve formaldehidten elde ettik (60)), etanolü teşekkül vasatına maddemizin alkollü eriyiğini ilâve ederek,

3. Hariçten alınmış (\*) N-hidroksimetilftalimidle maddemizi kondensasyona sokarak].

N-4-[2'-hidrazinotiyazolil (4') antipirin] p-asetilaminobenzaldehid hidrazon-metil ftalimid türevini hazırladık.



Her üç halde hareket maddelerinin karışımı ısıtma ile derhal berrak bir eriyik verir ki bu eriyikten billürlerin ayrılması yani reaksiyonun sona ermesi için bir buçuk saat gibi bir zamana ihtiyaç vardır. Literatüre nazaran bu reaksiyon umumiyetle primer ve sekonder aminlerde yarım ilâ bir saat zarfında nihayete ermelidir. Fakat moleküldeki p-asetilamin grubunun bağlandığı  $-C_6H_4-CH$ : N- parçasındaki  $-CH$ : N- kondanse aldehyd grubunun metaya sevkedici tesiri reaksiyonu geciktirmiş olabilir. Umumiyetle, molekülünde metaya sevkettirici grubu olan aminlerde reaksiyon bir buçuk saatten daha uzun bir zaman istemektedir. Bizim

(\*) N-hidroksi metilftalimid, B. D. H. (British Drug House) firması tarafından enstitümüze hediye edilmiştir.

maddemizle reaksiyonun bir buçuk saatte sona ermiş olmasının sebebi, azota bağlı -COCH<sub>3</sub> grubunun N-hidroksi metilftalimid türevi teşkilinde kolaylaştırıcı bir rol oynamasıdır.

Diğer taraftan; bu reaksiyon şimdiye kadar sadece Ar. NH<sub>2</sub>, Ar.NH. R, Ar.NH.Ar. v.s. tipindeki hakikî aminlere tatbik edilmiştir. Halbuki bizim maddemizde bulunan -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH-CO-CH<sub>3</sub> grubu bir taraftan aromatik amin olmakla beraber, diğer taraftan bir amid karakteri taşır. O halde bu reaksiyon sadece aminler değil, fakat amid-aminler için de kabil-i tatbiktir ki bu husus, literatürde kayıtlı olmayıp, ilk defa tarafımızdan ortaya konulmuştur.

(Literatürde belirtildiği gibi, aminimizin N-hidroksi metilftalimid türevi, hareket maddesinininkinden çok daha yüksek bir erime noktası taşır - hareket maddesinin E. N. 269°C. N-hidroksi metilftalimid türevinin E. N. 320°C. - ).

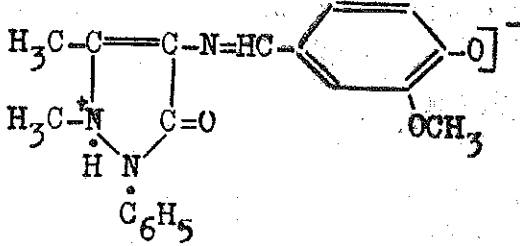
4[2' - Hidrazinotiyazolil (4')] antipirin - p - asetilaminobenzaldehid-hidrazon, alkollü eriyiğinde ferri klorürle koyu mavi bir renk verir ki bu renk, 0,0125 - 0,1 mg. arasında, miktarla mütenasip bir durum arzeder, yani bu iki hudut arasında Beer kanununa uygunluk gösterir. (Lumetron foto elektrik kolorimetre ile yapılan incelemeler).

Maddemizin ferri klorür ile verdiği bu renk, tiyazol halkasına has bir reaksiyon mahsülü değildir. Çünkü, 4 - [2' - hidrazino - 5' - metil tiyazolil-(4')] antipirin-asetofenon-hidrazon (7) ve 4-[2'-hidrazinotiyazolil-(4')] antipirin-asetofenon-hidrazon (9) ile yapılan tecrübeler müsbet netice vermemiştir. Gerek asetil-amino grubunun, gerekse kontebenin ferri klorürle bir renk reaksiyonu yoktur. Hidrazino-hidrazon, -NH-N: CH-, grubunun da ferri klorür ile renkli bir bileşik verdiği literatürde kayıtlı değildir. Moleküldeki pirazolon parçasına gelince; gerçi antipirin molekülü, ferri klorürle, literatürün Ferripirin diye kaydettiği, formülü münakaşalı - hakikatte antipirin, FeCl<sub>3</sub> şeklinde gösterilen - kırmızı renkli bir bileşik husule getirmektedir. Fakat 4-te fazla yüklü antipirin türevlerinin çoğu ve bilhassa hidrazino - tiyazolil - antipirin türevleri ferri klorürle renk hasıl etmemektedirler. Esasen maddemizin ferri klorürle verdiği renk, kırmızı değil, koyu mavidir.

Bütün bunlara göre bu renk reaksiyonu, gruplardan hiç birine izafe edilemeyen, molekülün bütününe has bir özellik olarak kabul edilebilir.



b) İç tuz; molekülün reaksiyona daha geç girmesine sebep olur.

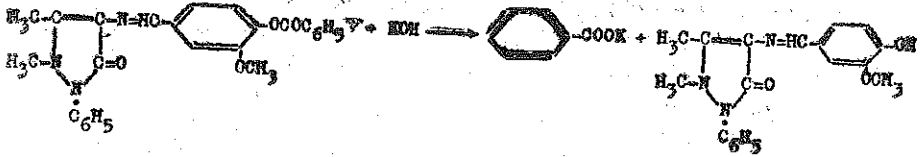


Bu yüzden reaksiyon, 15 dakika yerine ancak bir saate biter.- Daha kısa zamanlarda yapılan reaksiyonlarda mahsülde daima benzol klörür kokusu duyulmakta idi.

Maddenin formülünü isbat için:

1) Elde ettiğimiz maddede serbest fenol grubu kalmamıştır; çünkü hareket maddesi, vaniliden aminoantipirin, ferri klorürle kıvılcık bir renk verdiği halde, benzoillenmiş bileşik aynı reaktifle renk göstermez,

2) Madde alkali sabunlaşma ile - O. CO. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> grubundan kantitatif olarak açılmaktadır:



3) HI ile yapılan deneme - O.CH<sub>3</sub> grubunun mevcudiyetini göstermiştir.

4) Yeni maddenin elementer analizinde C, H, N yüzdeleri hesaplanan miktarlara uymaktadır.

5) Esasen maddede benzoil klorürle reaksiyon verebilecek başka grup yoktur.

Bu hususlarda isbat ediyor ki vaniliden aminoantipirin benzoil türevi, Schotten - Baumann reaksiyonu ile teşekkül etmektedir. Yukarıda izah edildiği gibi benzoil türevi teşekkülü, geç tamamlanan bir reaksiyon olduğundan bu maddenin sabunlaşması da oldukça yavaş yürür. Sabunlaşma ilk 60 dakikada gayet sür'atlidir, fakat bu nokta nihai olmayıp reaksiyon iki saatte sona erer ki bu da bütün esterlerde rastlanan bir vaziyettir.

## L İ T E R A T Ü R

1. L. KNORR Ber. 17, 2038, (1884)
2. H. P. KAUFMANN, L. S. HUANG, H. BÜCKMANN Arzneimittelsynthetische Studien, 16, mitteilung; Ber. 75, 1236, (1942)
3. E. BENARY Ber. 66, 924, (1953)
4. H. AMÁL, L. CAPUANO Pharm. Acta. Helv. 28, 87, (1952)
5. H. AMÁL Fen fak. Mecmuası A. V. 3-4, 237, (1941)
6. K. BODENDORF, J. MILDNER, T. LEHMANN Lieb. Ann., 563, 1, (1949)  
J. LEDRUT, G. COMBES Bull. Soc. Chim, 127, (1950)  
J. LEDRUT, G. COMBES Bull. Soc. Chim, 228, (1950)
7. H. AMÁL, Ö. ALP Pharm. Acta. Helv. 30, 190, (1955)
8. J. KLOSA Arch. der. Pharm, 286/59, 1, (1954)
9. H. BEYER, D. STEHWIEN Arch. der. Pharm. 286/58, 13, (1953)
10. H. BEYER, J. MALLY Monatsh. Chem, 33, 393, (1912)
11. H. H. FOX Science, 116, 129, (1952); 118, 497, (1953)
12. H. H. FOX, J. T. GIBAS J. Org. Chem., 17, 1653, (1952); 18, 983-94, (1953)
13. J. BERNSTEIN ve arkadaşları Am. Rev. Tuberc., 65, 357, (1952)
14. P. P. T. SAH, S. A. PEOPLES J. Am. Pharm. Assoc. Scientific Ed, 9, 514, (1954)
15. P. P. T. SAH, T. S. MA, Chinese Chem, 2, 40, (1940)
16. P. P. T. SAH, W. H. YIN Rec. Trav. Chim, 59, 238, (1940)
17. P. P. T. SAH, J. Am. Chem. Soc. 75, 2512, (1953)
18. LİBERMANN ve arkadaşları Bull. Soc. Chim, 957, (1953)
19. LİBERMANN, DESNOES, HENGL, C. R. 232, 2027, (1951)
20. E. SORKİN, W. ROTA, H. ERLÉNMEYER Helv. Chim. Acta. 35, 1736, (1952)
21. BEHNISCH, MIETZSCH, SCHMİDT Ang. Chem. A, 60, 113 (1948)
22. DOMAGK, SCHMİDT ve arkadaşları Naturwissenschaften 33, 315, (1946)
23. KALKOFF, MONCORPS Med. Klinik 812, (1947)
24. E. HOGGARTH, A. R. MARTİN, N. E. STOREY Brit., J. Pharmacol, 4, 248, (1949)
25. G. DOMAGK Am. Rev. Tuberc, 61, 819, (1950)
26. R. DONOVİCK, F. PANSY, G. STRYKER, J. BERNSTEIN J. Bact., 59, 667 (1950)
27. D. HAMRE, J. BERNSTEIN, R. DONOVİCK J. Bact., 59, 675, (1950)
28. L. B. HOBSON, W. Mc DERMOTT Criteria for the clinical evolution of anti-tuberculosis agents, Ann. New York Acad. Sc. 52, 782, (1949)
29. J. PESCHKE Tuberkuloseavzt 4, 440 (1950)
30. J. BERNSTEIN, H. L. YALE, K. LOSE ve arkadaşları J. Am. Chem. Soc. 73, 906, (1950)
31. T. S. GARDNER, F. A. SMİTH, E. WENİS, J. LEE J. Org. Chem., 16, 1121, (1951)
32. F. E. ANDERSON, J. DUCA J. Am. Soc., 73, 4967, (1951)
33. W. L. NOBLES, J. H. B. HALTER J. Am. Pharm. Assoc., 42, 176, (1953)
34. E. CAMPAİGNE, P. A. MONROE, B. ARNWİNE, W. L. ARCHER J. Am. Chem. Soc. 75, 988, (1953)
35. G. BİHAN, F. BİNON, Ng. D. YOUNG J. Org. Chem, 18, 121, (1953)

36. R. C. FUSON Chem. Revs, **16**, 1, (1935)
37. C. CALDWELL, W. L. NOBLES J. Am. Pharm. Assoc. **XLV**, 729, (1956)
- 38.
39. MANTEGAZZA ve TOMASSİNİ Atti Della Soc. Lombarda di Sc. Med. et Biol., **7**, 496, (1952)
40. LIBERMANN ve arkadaşları Bull. Soc. Chim. FRANCE **11-12**, 1430, (1954)
41. J. AGGARWALL J. Chem. Soc. (LONDON), 1941, (1929)
42. S. FALLAB, H. ERLLENMEYER Experientia **8**, 298, (1952)
43. J. LEDRUT, G. COMBES Bull. Soc. Chim. (5), **17**, 786, (1950)
44. J. LEDRUT, G. COMBES Bull. Soc. Chim. (5), **17**, 228, (1950)
45. J. LEDRUT, G. COMBES Bull. Soc. Chim. (5), **19**, 180, (1952)
46. K. BODENDORF, MILDNER ve LEHMANN Ann. **563**, 1, (1942)
47. P. P. T. SAH, S. A. PEOPLES J. Am. Pharm. Assoc. Scientific Ed. **9**, 514, (1954)
48. Farben Fabriken Bayer A. G.; C. A. 50/18., 13698 a, (1956)
49. Ber. **35**, 3684, (1902); **37**, 4170, (1904); **41**, 4166, (1908)
50. İ. M. KOLTHOFF, E. S. PROSKAUER Org. Analysis **2**, 50, (1954)
51. F. J. WILSON, R. BURNS J. Chem. Soc. 870, (1922)
52. H. BEYER, HÖHN, LASSIG B. **85**, 1122, (1952)
53. H. BEYER, Cr. HENSEKE, W. LIEHENOW Ber. **86**, 10, (1953)
54. H. BEYER, D. STEHWIEN Arch. der Pharm. 286/58, **1**, 13 (1953)
55. H. AMÂL Pharm. Act. Helvetia, **30**, 190, (1955)
56. P. KARRER Lehrbuch der Org. Chem. 757, (3. Auflage 1953)
57. Ber. **73**, 1240, (1940)
58. H. W. HEINE, N. B. WINSTEAD, R. P. BLAIR J. Am. Chem. Soc. **78**, 672, (1956)
59. VOGEL Prac. Org. Chem. 731, (Second Edition 1951)
60. J. Am. Chem. Soc. **77**, 1913, (1955)
61. MARC TIFFENEAU C. **1**, 1368, (1914)
62. H. AMÂL Fen Fak. Mecmuası A. VIV, **4**, 317, (1950)
63. VOGEL Pract. Org. Chem; 559, (Sec. Ed. 1951)
64. VOGEL Prac. Org. Chem. 899, (Sec. Ed. 1951)
65. P. POÏRIER, M. PESEZ Methodes et reactions de L'analyse org. 108, (1952)
66. H. AMÂL İlaçların analizi 111, (1953)
67. P. POÏRIER, M. PESEZ Methodes et reactions de L'analyse org. 141, (1952)
68. R. TULUS Kantitatif Analiz 156, (1955)
69. R. TULUS Anorganik Kalitatif Analiz 74, (1953)
70. J. Chem. Soc. **123**, 799, (1923)
71. B. M. WERSTER ve arkadaşları Rec. Trav. Chim. **70**, 1105, (1951)
72. VOGEL Pract. Org. Chem. 412, (Sec. Ed. 1951)
73. VOGEL Pract. Org. Chem. 567, (Sec. Ed. 1951)
74. MESSINGER B. **21**, 2914, (1888)
75. R. L. SHRINER, R. C. FUSON, D. Y. CURTIN The Systematic Identification of Organic Compounds 116, (Fourth Ed. 1956)