

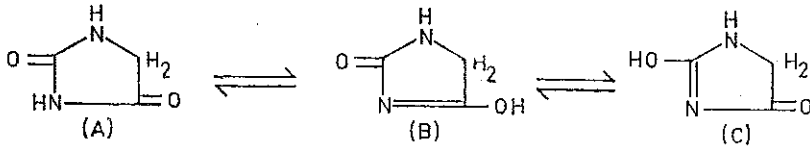
## Hidantoin ve Tiyohidantoinin Tereftalaldehid ile Kondansasyon Bileşikleri

### The Condensation Products of Hydantoin and Thiohydantoin with Terephthalaldehyde.

Esin ONAT \*

Bu imidazol türevi olarak kabul edilen hidantoinin molekülünde, reaksiyona elverişli bir metilen grubu bulunur. Ancak hidantoinin metilen grubu, aynı şekilde metilen grubu ihtiva eden malonik asid veya esterleri veyahut barbitürik asidden farklı olarak her iki taraftan karbonile bağlı olmayıp bir karbonil ve bir  $\text{NH}$  (amid  $\text{NH}$ ) arasındadır. Bu sebeple bu metilen grubu hidrojenleri, iki taraftan karbonile bağlı  $-\text{CH}_2-$  ihtiva eden maddelerdekiler kadar kuvvetli reaksiyona giremez; yine bu sebeptendir ki hidantoinin kondansasyonları, hep ufak moleküllü veya çok aktif tesirdeki aldehidlerle yapılmıştır. Bu reaksiyonlar etanol veya metanollü vasatlarda hidroklorik asid tesiri altında ve hattâ daha kuvvetli bir kondansasyon ajanı olan piridin tesirinde yürütülememiş, ancak glasyal asetik asidli vasatta ve sodiyum asetat muvacehesinde olabilmıştır.

Hidantoindeki metilen grubunun hidrojenleri sübstitüe edilemez, ancak halojenleme kısmen 5-de yürüyebilir. Diazometan gibi asid hidrojeni tesbit eden reaktifle 3-metil türevi elde edilebilir. Bilhassa 5-non-sübstitüe hidantoin ile aynı yerde mono veya disübstitüe hidantoinlerin disosiyasyon konstantlarının çok farklı olması 5- deki hidrojenlerin asid karakterde olmadığını en bariz delilidir. Esasen diazometan ile tesbit edilen asidlik 3- veya totomer formülde 4- deki hidrojende olabilir. Buna göre hidantoini aşağıdaki formüllerle gösterebiliriz:

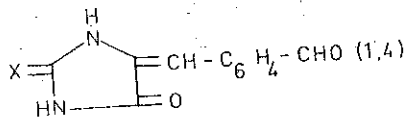


\* Farmasötik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Üniversite, İstanbul.

Bu şekilde gösterilen formüller arasında en uygunu şüphesiz ki Arndt (1) in hidrokisprimidinler için verdiği formülle benzerlik teşkil etmesi bakımından (B) şeklindedir. Buna rağmen hidantoin molekülündeki totomeri, barbitürik asiddeki kadar bariz değildir ve ekseriyetle hidrojenler 1 ve 3 mevkiinde gösterilir (formül A).

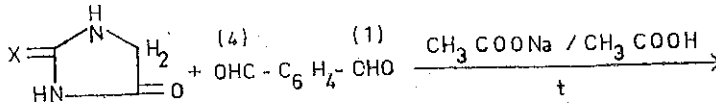
Bu durumları aynen tiyohidantoin için de düşünmek imkânı vardır. Tiyohidantoin, hidantoinden daha kuvvetli asid karakterde bir madde olup metilen grubu hidrojenleri hidantoinine nazaran daha kuvvetli aktiftir.

Bu çalışmada, hidantoin ve tiyohidantoinin aktif metilen grupları ile tereftalaldehidin kondansasyonu mukayeseli olarak incelenmiştir:

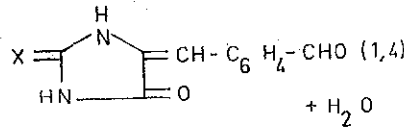


- X = O      1-Formil-4-(5'-metilenhidantoin)benzen (I)  
X = S      1-Formil-4-(5'-metilen-2'-tiyohidantoin)benzen (II)

Bu maddeler yukarıda bahsedildiği gibi çok güçlükle teşekkül edebilmiştir. Hidantoinin metilen grubu hidrojenlerinin yeteri kadar oynak olmaması bu reaksiyonu güçleştirmiş ve sodium asetat-asetik asidli vasatta, ayrıca su çıkışı sağlayabilecek ergitilmiş sodium asetat gibi kuvvetli ajana rağmen tereftalaldehid ancak bir aldehid grubu ile birleşmiştir (2).



X = O veya S



#### DENEY KISIM

0.0125 mol hidantoin (veya tiyohidantoin) 1.75 g (0.0125 molder biraz fazla) tereftalaldehid, 3.75 g ergitilmiş sodium asetat ve 12.5 ml glasyal asetik asid karışımı, yağ banyosunda, 140°C de dört saat ısıtılır.

Sıcakken bol miktardaki suya boşaltılır. Önce su ile (hidantoin, tiyohidantoin ve sodium asetatın kurtarmak için), sonra etanolla ve daha sonra eterle (tereftalaldehitten kurtarmak için) yıkanır, % 30 luk asetik asitten billürlandırılır. Desikatörde aktif kömür üzerinde bekletilerek asetik asitten kurtarılır.

Her iki maddede molekülün ispatı bakımından aşağıdaki özellikler incelenmiş ve muayeneler yapılmıştır:

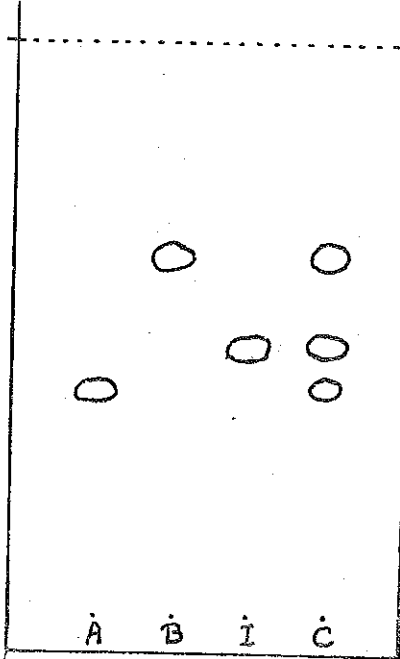
I — 1-Formil-4-(5'-metilenhidantoin)benzen :  $C_{11}H_8N_2O_3$ ; Verim : % 44.5; 290°C ye kadar erime göstermemiştir. Maddede serbest aldehyd grubunun teşhisi amonyaklı gümüş nitratla yapılmış, burada gümüş açığa çıkmış ve beklemede gümüş aynası teşekkül etmiştir. Metanoldeki % 0.006 lık çözeltisinin pH sı 6.65 dir.

Muayeneler :

1. Kromatografi (ince tabaka)

Adsorban: Silikajel HF<sub>254+366</sub> (Merck)

Mobil faz: Dioksan-amonyak % 25 (95 : 5)



I — madde  
A = hidantoin  
B = tereftalaldehid  
C = karışım

Rf (I): 0.46; Rf (A): 0.40;  
Rf (B): 0.63

Maddenin metanoldeki eriyiği yukarıda yazılı mobil faz ile sürüklenildiğinde uçuk sarı renkli veya UV de muayene edildiğinde açık gri renkli tek leke vermiştir. Aynı vasatta hidantoin az sürüklenmiş, tereftaldehid ise daha büyük bir Rf değerinde, UV de muayene edildiğinde, mor leke vermiştir. Üçünün karışımı veya maddenin ayrı ayrı tereftaldehid ve hidantoinle hazırlanan karışımlarında her bir maddeye ait lekeler ayrılmıştır (hidantoin, merküro nitrat % 1 reaktifi ile teşhis edilmiştir).

2. Spektral muayeneler:

a) IR \* de (Beckmann model 5A) (Nujol)

$\lambda$  3.18 $\mu$ , 3.28 $\mu$ , (NH grubu); 3.28 $\mu$ , 3.34 $\mu$  (aromatik halka); 3.65 $\mu$  (serbest aldehid grubu); 6.25 $\mu$ , 6.35 $\mu$  (C=O, C=C, fenil halkası ve aromatik halkaya konjüge C=C); 11.45 $\mu$  (p-disüstitüe benzen).

b) Madde metanoldeki eriyiği halinde UV ve visibl spektral alanda muayene edilmiştir (Spektrofotometre VSU 1, Model Zeiss).

$\lambda$  maks. (pH, 6.65) 365 nm; (pH, 11) 370 nm.

Maddenin 365 nm de % 3-0.10 mg arasındaki absorbansı konsantrasyonu ile orantılıdır.

3. Nötralizasyon ekivalanı tayini:

$C_{11}H_8N_2O_3$  için nötralizasyon ekivalanı - Hesabedilen: 216.20;  
bulunan: 216.75.

4. Analiz:

$C_{11}H_8N_2O_3$  için - Hesabedilen: C, 61.10; H, 3.73; N, 12.95;  
bulunan: C, 61.00; H, 3.66; N, 13.11.

II — 1-Formil-4-(5'-metilen-2'-tiyohidantoin)benzen:  $C_{11}H_8N_2O_2S$ ,  
Verim: % 37.9, e.d. 270°.

Madde, oksijenli türevdeki gibi serbest aldehid grubundan dolayı amonyaklı gümüş nitrattan gümüş açığa çıkarır ve ayna teşekkül eder. Metanoldeki % 0.0023 lük çözeltisinin pH sı 6.85 dir.

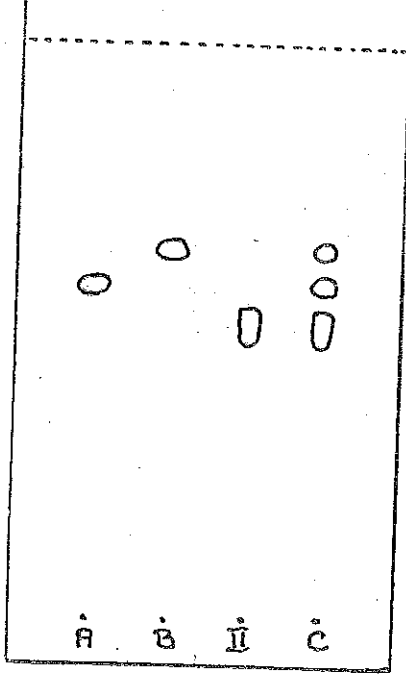
\* IR spektral muayeneler Dr. H. Linde - Pharmazeutisches Institut der Universität Basel, Totengässlein 3 - tarafından yapılmıştır, teşekkür ederim.

## Muayeneler :

## 1. Kromatografi (ince tabaka)

Adsorban: Silikajel HF<sup>254+366</sup> (Merck)

Mobil faz: Dioksan-amonyak % 25 (95 : 5)



II — madde  
 A = tiyohidantoin  
 B = tereftaldehid  
 C = karışım

Rf (II): 0.50; Rf (A): 0.56;  
 Rf (B): 0.63

Madde bu vasatta sarı renkte tek leke vermiştir.

## 2. Spektral muayeneler:

Madde metanollü eriyiği halinde UV ve visibl spektral alanda muayene edilmiştir (Spektrofotometre VSU 1, Model Zeiss).

$\lambda$  maks. (pH, 6.85) 395, 365, 316, 292 nm; (pH, 10.6) 420, 402, 311, 289, 282, 267 nm.

Maddenin 292 nm de % 2.3-0.023 mg arasındaki absorbansı konsantrasyonu ile orantılıdır.

## 3. Nötralizasyon ekivalanı tayini:

$C_{11}H_8N_2O_2S$  için nötralizasyon ekivalanı - Hesabedilen: 232.26;  
 bulunan: 232.68.

## 4. Analiz:

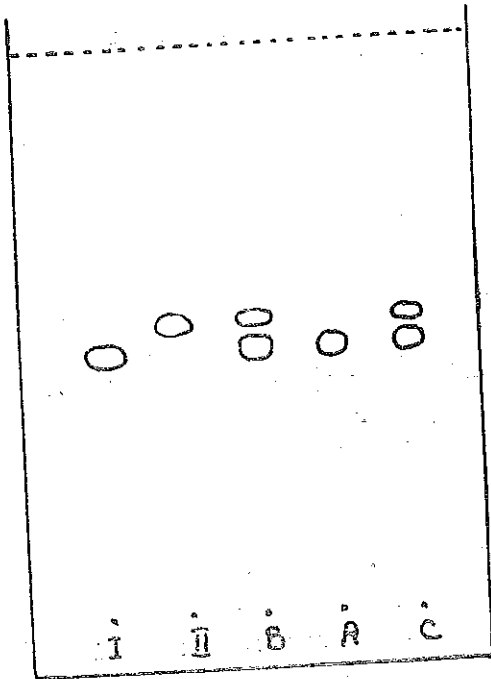
$C_{11}H_8N_2O_2S$  için - Hesabedilen: C, 56.88; H, 3.47; N, 12.06;  
S, 13.80; bulunan: C, 56.83; H, 3.74; N, 12.16; S, 13.93.

## 4-Tiyo türevinin oksijenli türev haline geçirilmesi:

Tereftalaldehidin tiyohidantoin türevi olan madde (II) nin 0.25 gramı üzerine 0.75 g monoklorasetik asid ve 10 ml su ilâve edilir.  $130^\circ$  de iki saat ısıtılır, soğutulur. Karışım süzülür. Süzüntü (A) ve rusup (B) ayrı ayrı kromatografik olarak yukarıdaki gibi incelenir. A solüsyonunun verdiği leke 1-formil-4-(5'-metilenhidantoin)benzen Rfindedir ve karışımları tek leke verir. B maddesi, metanolde eritildikten sonra tatbik edildiğinde (I) ve (II) ye ait iki leke gösterir.

## Kromatografik inceleme:

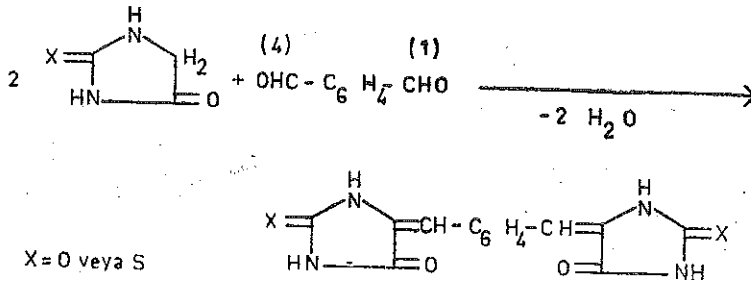
Absorban: Silikajel HF<sup>254+366</sup> (Merck)  
Mobil faz: Dioksan-amonyak % 25 (95 : 5)



I = madde (I)  
II = madde (II)  
B = reaksiyon mahsulü rusup  
A = reaksiyon mahsulü süzüntü  
C = madde (I) + madde (II)

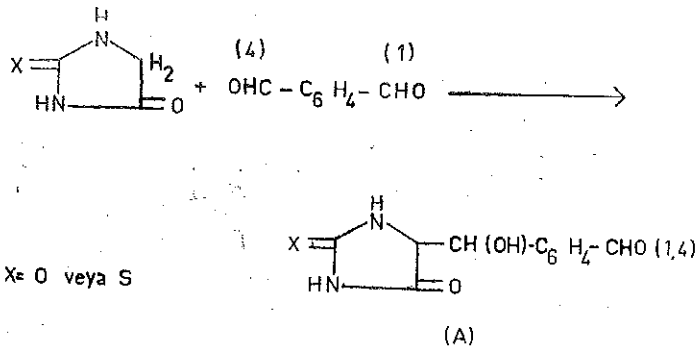
## M Ü N A K A Ş A

Bu çalışma şartları altında beklenen reaksiyon her iki aldehid grubuna kondansasyondur.

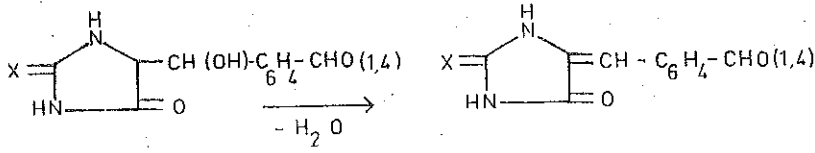


Bu maksatla teknik, 2 mol hidantoini (veya tiyohidantoini) bir mol tereftaldehidle muamele ederek tekrarlandığında daima tek bir mahsul (madde I veya II) elde edilmiştir.

Hidantoinin tereftaldehidle reaksiyonunda önce bir katım türevi bahis konusu olabilir:



Bu şekilde (A) maddesi husule gelebilir, bilhassa sodium asetat/asetik asidli vasatta ilk reaksiyonun bu şekilde yürümesi imkân içindedir, ancak reaksiyonun sonunda bir molekül su kaybı ile metilen türevi madde (I) veya (II) teşekkül eder.



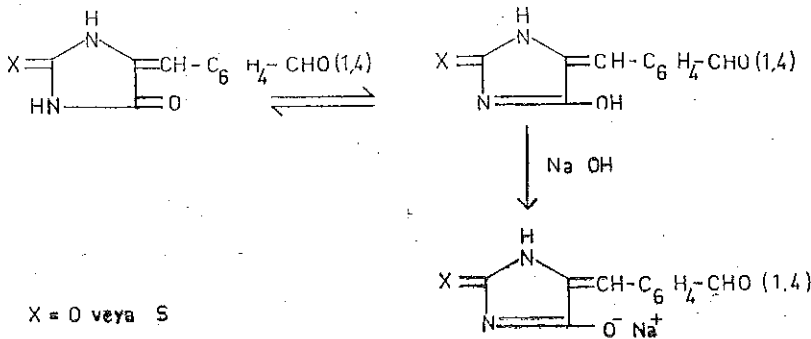
X = O veya S

Esasen madde (I) ve (II) nin sentezi esnasında derhal bir renklenme olmaması, sarı rengin ancak dört saat sonra husule gelmesi, hidantoindeki metilen grubunun her iki hidrojeninin iki taraftan karbonile bağlı metilen grubu hidrojenlerinki kadar asid olmaması reaksiyonun (A) formülü üzerinden geçtiğine delil olarak kabul edilebilir.

Tabiatile burada akla gelebilecek bir ihtimal de I ve II maddelerinin (A) strüktüründeki 1-formil-4-(5'-hidroksimetilhidantoin)benzen ve 1-formil-4-(5'-hidroksimetil-2'-tiyohidantoin)benzen şeklinde kalması idi. Ancak IR muayeneleri esnasında aromatik halkaya konjüge durumda çifte bağa ait maksimumların bulunması ve maddelerin renkli olması nihai maddenin (A) strüktüründe olmadığını delilidir. Ayrıca sentezin sonunda maddeleri tecrid için su içine boşaltılarak çöktürülebilmesi durumu da ara mahsul olarak teşekkül edebilmiş olan (A) nın irreversibl bir şekilde su kaybetme kabiliyetinde olduğunu gösterir.

Reaksiyonun yürüyüşü bu şekilde açıklandıktan sonra teşekkül eden yeni maddelerde hareket maddeleri olan hidantoin (veya tiyohidantoin) ve tereftalaldehidin bulunmadığını: a) Merkürnitratla koyu renk vermemesi; b) Kromatografik muayenede komponentlerin madde (I) ve (II) den ayrı Rf değerleri ve karışımlarının kendilerine ait Rf leri gösteren üç leke vermesi; bu arada maddeye ait lekenin merkürnitratla siyahlanmaması ile isbat ettik.

Madde (I) ve (II) molekülde bulunan 3 No.lu mevkideki hidrojenin sağladığı totomer formül (enol şekli) ile hafifçe asid karakter gösterdiğinden bir alkali ile titre edilebilmektedir.



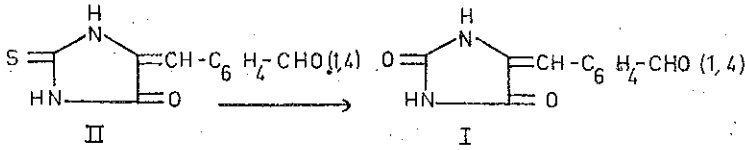
X = O veya S



Bu sayede beklenen nötralizasyon ekivalanını tayin etmek mümkün olmuş ve neticeler hesaplanan rakama uymuştur.

Madde (I) in IR muayenesi aromatik halkaya konjüge durumda çifte bağdan maada  $\text{NH}$  grubu (siklik amid  $\text{NH}$  1),  $\text{CO}$  (amid karbonili), p-disüstitüe benzen ve bilhassa  $3.65\mu$  da serbest aldehid grubuna ait maksimumları göstermiştir. Nihayet elementer analizde bulunan C, H ve N yüzdeleri (I) ve (II) formüllerine uymaktadır (çift taraflı bir birleşme ile şayet p-fenilen bis 5'-metilenhidantoin husule gelseydi, bulunan karbon yüzdesi daha düşük, azot yüzdesi ise daha yüksek olacaktı).

Tiyohidantoin molekülündeki kükürdün, merkürü oksid ve asid (3) (4), etanolü brom (4), nitrik asid veya permanganat (5) (6) ve kloroasetik asid (7) ile ısıtılarak koparılabilirdiği ve yerine oksijen geçmesile hidantoina döndüğü bilinmektedir. Bu esasa dayanarak madde (II) nin madde (I) haline geçirilmesi, kloroasetik asid metoduna göre yapılmış ve oldukça iyi bir verimle madde (I) elde edilmiştir.



Madde (I), madde (II) ye nazaran suda daha iyi eridiğinden, sulu kısımda tamamen saf olarak oksijenli türev kromatografik olarak teşhis edilmiştir. Rusupta ise (I) ve değişmemiş (II) nin yanyana bulunduğu kromatografi ve karışımlarının mukayeseli kromatografisi ile tesbiti mümkün olmuştur.

#### Ö Z E T

1-Formil-4-(5'-metilenhidantoin)benzen ve 1-formil-4-(5'-metilen-2'-tiyohidantoin)benzen, hidantoin (veya tiyohidantoin) in ergitilmiş sodium asetat-glasyal asetik asidli vasatta ve sıcakta tereftalaldehidle muamelesile hazırlanmıştır. Elde edilen maddeler, ince tabaka kromatografisi yardımıyla teşhis edilmiş ve elementer analiz neticeleri ile molekül yapıları ispat edilmiştir. Her iki maddenin UV spektrumu incelenmiş ve 1-formil-4-(5'-metilenhidantoin)benzen'in IR spektrumu yapılarak bileşiğin ödevli grupları teşhis edilmiştir. Ayrıca, tiyo türevinin klorasetik asitle muamelesi oksijenli türevi vermiş ve her iki madde ince tabaka kromatografisi yardımıyla incelenmiştir.

## S U M M A R Y

1-Formyl-4-(5'-methylenehydantoyl)benzene and the corresponding thio derivative were prepared by heating hydantoin (or thiohydantoin) and terephthalaldehyde in the presence of fused sodium acetate and glacial acetic acid. By thin-layer chromatography these compounds were identified, and the structures of the molecules were proved by means of the elemental analyses. The UV spectrums of these compounds were studied, and the IR spectrum was run on the compound, 1-formyl-4-(5'-methylenehydantoyl)benzene, and the functional groups of this compound were identified. Furthermore, the treatment of the thio derivative with chloroacetic acid gave the corresponding O-derivative, and utilizing thin-layer chromatographic analysis, both of the latter compounds were studied.

## L I T E R A T Ü R

1. Arndt, F., *Istanbul Univ. Fen Fak. Mec.*, **9A**, 19 (1944); *ibid.* **1**, No. 4, 1 (1936).
2. Johnson, B. ve Walter, M.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **37**, 1851 (1915).
3. Bailey, J.R. ve Randolph, C.P., *Ber.*, **41**, 2494 (1908).
4. Johnson, T.B., *J. Biol. Chem.*, **11**, 97 (1912) - Ref. Elderfield, R.C., *Heterocyclic Compounds*, Vol. 5, 257, John Wiley, (1957).
5. Biltz, H., Krebs, P., Seydel, K., *Ber.*, **42**, 1792 (1909).
6. Eberly, F. ve Dains, F.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 2544 (1936).
7. Johnson, B., Hill, A.J. ve Zelsey, E.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **42**, 1711 (1920).

(Redaksiyona verildiği tarih: 14 Aralık 1966)