

**2- p-Sübstitüefenil) -3H-İmidazo (4,5-c) Piridin
Türevlerinin Sentez ve Yapı Açıklamaları***

Synthesis and Structure Elucidation of

2-(p-Substitutedphenyl)-3H-Imidazo (4,5-c) Pyridine Derivatives

Seçkin ÖZDEN**

Fatma GÜMÜŞ***

Tuncel ÖZDEN**

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda yapılan araştırmalarda, ilaçların etkinliklerinin, fizikokimyasal özellikleri ile yakından ilgili olduğu görülmektedir. Bu özelliklerin matematiksel değerleri, vücut şartları göz önüne alınarak, geliştirilen çeşitli formüllerle, moleküllerin tümü için olduğu gibi, bir parçası için de hesaplanabilmektedir. Böylece hangi grupların etkiyi yönlendirdiği ve etki şiddetindeki rolünün ne olduğu önceden saptanabilmektedir. Tasarlanan ilaç molekülü üzerinde sistematik yapı değişiklikleri yapılarak, istenen etki için en uygun bileşiğe ulaşılmaya çalışılmaktadır. Zaman, emek ve masraf harcamalarında büyük ölçüde azalmayı sağlayan bu çalışmalar çoğunlukla başarıya ulaşmaktadır.

Literatürde, bu konuda, bazı ilaç sınıflarında geniş araştırmaların yapıldığı görülmektedir. Oysa organizmanın yakından tanıdığı

Redaksiyona verildiği tarih: 9 Şubat 1983

* Ecz. Fatma GÜMÜŞ'ün "2-(p-Sübstitüefenil)-3H-İmidazo (4,5-c) Piridin Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Yapı-Etki İlişkileri Üzerinde Araştırmalar" isimli Doktora Tezinin sentezler bölümüdür. (Sınav tarihi: Kasım 1982).

** Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi.

*** Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi. Gazi Üniversitesi.

adenin, purin, guanin yapı taşları ve ayrıca benzimidazollerle yapısal benzerliği olan ve çeşitli biyolojik etkiler gösteren imidazopiridin türevi bileşikler üzerinde ki yapı-etki çalışmaları çok az sayıdadır.

Yine literatür incelemelerinde, imidazopiridin türevi bileşiklerin, 2 numaralı konumunda yer alan grupların etkiyi yönlendirdiği ve imidazo (4,5-c) piridin türevlerinin, imidazo (4,5-b) piridin türevlerine göre daha etkili olduğu dikkati çekmektedir. Bu nedenlerle araştırma konusu olarak seçilen 3H-imidazo (4,5-c) piridin türevi bileşiklerin, yalnız 2 numaralı konumları ele alınmış ve bu konuma fenil grubu yerleştirilmiştir. Fenil halkası üzerine yerleştirilecek grupların, biyolojik etkiye olan katkısını kesin belirleyebilmek amacı ile yapısal değişikliklerin yalnız bir konumdan yapılması düşünülmüş ve bu konum para konumu olarak seçilmiştir. Çünkü, 2-fenil-3H-imidazo (4,5-c) piridin molekülünün düzlemsel yapısı nedeni ile fenil halkasının para konumunda yer alan grupların, sterik etkenler, hidrojen bağları ve diğer molekül içi etkenlerden uzak olacağı düşünülmüştür. Bu özellik, bu çalışmada incelenen logaritmik dağılıma katsayıları (log P), R_M gibi yalnız hidrofobik değişmezlerle yapı-etki ilişkileri kurulmasına olanak sağlamaktadır.

Yapısal değişiklikler, para konumundaki alkil, halojen, metoksi, nitro, amin, karboksil grupları taşıyan fenil halkası ile yapılmış ve biyolojik etki olarak antihistaminik etki ele alınmıştır. Bileşiklerin eşit mol gramlarının histamini inhibe eden % değerleri ölçülmüştür. Sentezi yapılan bu bileşikler büyük bir olasılıkla antienflamatuvar, analjezik etkilere de sahiptirler. Ancak sentezlerin masraflı oluşu ve rim düşüklüğü, bileşiklerin sözü edilen biyolojik etkilerinin araştırılması için gerekli olan niceliklerde elde edilmelerini engellemiştir.

Çalışmanın bu bölümünde önce imidazo (4,5-c) piridin türevlerinin sentezleri ve yapılarının aletsel yöntemlerle açıklanmaları ele alınacaktır.

DENEYSEL KISIM

Kimyasal Bileşikler: Tüm çalışmalarda kullanılan çözücüler (Merck, Aldrich, Riedel) teknik ya da analitik niteliktedir. 3,4-diaminopiridin (Fluka) arı bileşiktir. Hazırlanan p-florobenzoik asit

dışında kullanılan bütün karboksilik asitler, p-florobenzoil klorür ve polifosforik asit (Merck veya Aldrich) arı bileşikleridir.

Aletsel analiz çalışmalarında, spektral saflıkta potasyum bromür (Merck), trifloroasetik asid-d (Merck), dimetilsülfoksit-d₆ (Merck), kromatografi çalışmalarında adsorban olarak kiseljel HF_{2,5,4} (Camag) kullanılmıştır.

Elektronik Aygıtlar:

Ultraviyole Spektrofotometresi: Pye Unicam SP 1700

Infrared Spektrofotometresi: Pye Unicam SP 1025

Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometresi: Perkin Elmer R 32

Kütle Spektrometresi: Dupont 21 490-B

Ergime Noktası Tayin Aygıtı: Mettler FP-5 ve FP-51

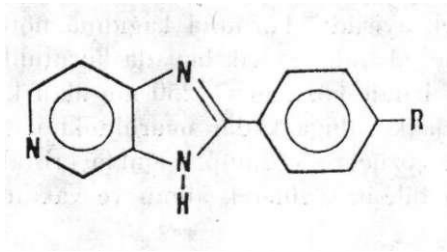
İmidazopiridinlerin Elde Ediliş Yöntemleri: İmidazopiridinlerin sentezleri için literatürde verilen yöntemlerin birbirlerinden az veya çok ayrıcalık gösterdiği görülmektedir. İmidazopiridin halkasını oluşturmak üzere başlıca iki madde kullanılmaktadır. Bunlardan biri diaminopiridin, diğeri ise karboksilik asit türevi bir bileşiktir. Çalışmaların hemen hemen hepsinde diaminopiridinlerin kullanılışı ortaktır. Karboksilik asit türevi olarak çeşitli bileşikler kullanılmıştır. Bunlar, asit anhidritleri (1,2), serbest asitler (1,3-11), aldehitler (12,13), amitler (14), esterler (15), nitriller (16), asit klorürleridir (17, 18).

İmidazopiridin halkası oluşturulmak istendiğinde, asit türevi olarak seçilecek en uygun bileşik karboksilik asitin kendisidir. Her ne kadar serbest asitin reaksiyona sokulması ile imidazopiridin halkası elde edilmekte ise de, su çekici ajan olarak polifosforik asit kullanıldığında verim daha yüksektir (19-22). Bu nedenlerle, bu çalışmada uygulanan reaksiyonlarda, 3,4-diaminopiridin ile serbest karboksilik asitler, polifosforik asit varlığında kullanılmıştır.

Başlangıç maddesi olarak kullanılan diaminopiridinlerde, amin grupları birbirine göre orta konumdadırlar ve piridin halkasının azotuna olan uzaklıklarına göre (4,5-b) ve (4,5-c) olmak üzere iki dizi imidazopiridin türevi elde edilmesini sağlarlar. Ayrıca imidazol

halkasındaki çifte bağın durumuna göre, hangi azot üzerinde hidrojen bulunuyorsa tam isimlendirme, bu hidrojenin yerinin belirtilmesi ile yapılır. Eğer 1 numaralı azot hidrojen taşıyorsa 1H-imidazo (4,5-b) veya (4,5-c) piridindir. 3 numaralı azot hidrojen taşıyorsa isimlendirmenin başında 3H yer alır.

Bu çalışmada sentez edilen imidazopiridin türevi bileşikler ve ergime dereceleri Tablo:1 de gösterilmiştir.



Tablo 1. Sentez Edilen Bileşikler ve Ergime Dereceleri.

Bileşik No.	-R	E.d.C		E.d.C (Lit.No.)	
		Baz	HCl tuzu	Baz	HCl tuzu
I	-H	227 3	263.1	224-5(13) 230-3(21)	260(13)
II	-CH ₃ *	247 2	273.4	-	-
III	-CH ₂ -CH ₃ * CH ₃	196 0	270.0 Dec.	-	-
IV	-C-CH ₃ * CH ₃	211 3	178.1	-	-
V	-F*	> 300	> 300	> 300(21)	-
VI	-Cl	300	> 300	> 300(21)	-
VII	-Br*	> 300	> 300	> 300(21)	-
VIII	OCH ₃	250 5	261.7	243(13)	254-5(13)
IX	-NO ₂ (+)	-	> 300	> 300(21)	> 300(21)
X	-NH ₂	> 300	> 300	> 300(21)	-
XI	-COOH*	> 300	> 300	-	-

* İlk kez bu çalışmada sentezlenmiştir.

+ Baz halde izole edilememiştir (Lit.No.: 21)

İmidazopiridin Halka Sisteminin Oluşturulması: Her bileşik 0,0027 mol 3,4-diaminopiridin ile elde edilmesi istenen bileşiğe göre değişen 0.0054 mol serbest karboksilik asitin, polifosforik asit

içinde, yağ banyosu üzerinde, geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ile elde edildi. Uygulanan ısı ve süresi her bileşiğe göre değiştirildi ve ısıtma süresince magnet ile karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon kabı oda ısısına kadar soğutulup, buzlu su içine oturtuldu ve 50 ml civarında su katıldı. Bu karışıma, turnusol kağıdına alkali reaksiyon verinceye kadar katı potasyum karbonat ilave edildi. Oluşan esmer renkli çökelek (A) süzülerek ayrıldı. 10 ml su ile yıkanan çökelek, buzlu su içine oturtuldu ve 20 ml %10 luk potasyum karbonat çözeltisi ile 15 dakika magnetik karıştırıcıyla karıştırıldı. Bu sürenin sonunda çökelek süzülerek ayrıldı. Turnusol kağıdına nötr reaksiyon verinceye kadar su ile yıkandı ve açık havada kurutuldu. Elde edilen bu çökelek metanol içinde çözüldü ve 250 mg aktif kömür ile rengi giderildi. Vakumda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra, her bileşiğe göre değişen bir çözücüde çözülüp, soğukta kristallendirildi. Oluşan kristal halindeki bileşik süzülerek alındı ve vakum etüvünde 300°C de kurutuldu.

Bu şekilde baz olarak kristallendirilmeyen 2-(p-nitrofenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridin ise hidroklorik asit ile tuz yapılarak anlaşıldı. Bunun için çökelek (A) 30 ml metanol içine alınıp, üzerine, asit reaksiyon verinceye kadar derişik hidroklorik asit damla damla ilave edildi. Karışıma 250 mg aktif kömür eklenerek sıcakkan süzöldü. Oda ısısında hemen çöken kristaller halindeki bileşik süzölerək ayrıldı. Eter ile yıkanarak temizlendi. Vakum etüvünde 30°C de kurutuldu.

Kromatografik çalışmalar için, çeşitli solvan sistemleri denendi ve en uygun solvan sisteminin kloroform: metanol (100:18) sistemi olduğu belirlendi. İnce Tabaka Kromatografisinin uygulandığı çalışmada adsorban olarak Kieselgel HF_{2,5,4} kullanıldı ve plaklar Camag İnce Tabaka Yayıcısı ile 0.300 mm olarak hazırlandı. Plaklar 105°C lik etüvde 1 saat tutularak aktive edildi. Lekelerin belirlenmesinde Ultraviyole ışığı ve Dragendorf belirtecinden yararlandı.

Sentez Edilen İmidazopiridin Türevlerinin Yapı Açıklamaları: Sentez edilen bütün imidazopiridin türevi bileşiklerin Ultraviyole, İnfrared, Nükleer Manyetik Rezonans ve Kütle spektrumları alındı. Bu spektrumlar yardımı ile her bir bileşiğin yapısı açıklandı.

Ultraviyole Spektrumları: Sentez edilen tüm bileşiklerin UV Spektrumları 1-oktanol içinde ve $2.37 \times 10^{-5} \text{M}$ ile $3.42 \times 10^{-5} \text{M}$ arasında değişen çözeltilerinde alınmış ve 190-400 nm arasında tarama yapılmıştır. Maksimumlar, 2 numaralı konumdaki fenil halkasının para konumunda yer alan süstitüentlere göre değişiklik göstermektedir (16, 20, 23). Sentezlenen tüm bileşiklerin dağılıma katsayıları, oktanol/su (Tampon çözelti pH 7.8) sistemi kullanılarak saptandığı için, bileşiklerin UV spektrumlarının başka bir solvan içinde tekrar edilmesine gerek duyulmamıştır.

IR Spektrumları: Sentez edilen bileşiklerin IR Spektrumları potasyum bromür ile pellet haline getirilerek alınmıştır. IR Spektrumlarında görülen bantlar hemen hemen tüm bileşikler için benzerdir (12, 24, 25). Bu bantlar aşağıdaki şekildedir:

- 1) 3500-2100 cm^{-1} — N—H gerilimi (İmidazol halkası için Özel)
- 2) 3100-3040 cm^{-1} = C—H gerilimi
- 3) 2980-2900 cm^{-1} — C—H gerilimi
- 4) 1640-1620 cm^{-1} C=N gerilimi ve
N—H eğilimi
- 5) 1600-1500 cm^{-1} C = C gerilimleri
- 6) 1470-1450 cm^{-1} C—H eğilimi
- 7) 1390-1370 cm^{-1} C—H eğilimi
- 8) 810- 700 cm^{-1} C—H plan dışı eğilimi
(1,2 ve 1,4-disübstitüe benzen halkaları)

Bu bantların dışında 2. konumdaki fenil halkasına bağlı süstitüente göre oluşan bantlar ise şöyledir:

- 2-(p-Metoksifenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridin: Bileşik VIII
1300 1030 cm^{-1} C—O—C gerilimleri
- 2-(p-Nitrofenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridin: Bileşik IX
1535 cm^{-1} asimetrik —NO₂ gerilimi
1365 cm^{-1} simetrik —NO₂ gerilimi
- 2-(p-Aminofenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridin: Bileşik X
3300-3500 cm^{-1} primer amin N—H gerilimleri
- 2-(p-Karboksifenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridin: Bileşik XI
3400-3300 cm^{-1} O—H gerilimi
1710 cm^{-1} C = O gerilimi
1030 cm^{-1} O—H eğilimi

Sentez edilen bileşiklerin içinde sadece p-nitrofenil türevi hidroklorür tuzu halindedir. Bu bileşiğin IR spektrumunda $N^+ - H$ bantı $2750-2650\text{ cm}^{-1}$ de görülmektedir. Yalnız 2. konumdaki fenil halkası üzerinde halojen taşıyan türevlerde C-halojen gerilim bantları bileşiklerin yapılarının karışık olmaları ve bu bantların moleküler vibrasyon bölgesinde görülmeleri nedeniyle kesin olarak saptanamamıştır.

NMR Spektrumları: Sentez edilen bileşiklerin NMR spektrumları, tüm bileşiklerin kolayca çözündüğü bir çözücü olan trifloroasetik asit-d içinde alınmıştır. Bu bileşiğin paramanyetik etkisi sebebi ile özellikle fenil ve piridil protonları daha düşük alanda rezonans vermektedir. Sadece 2-(p-aminofenil) imidazopiridin türevinin NMR spektrumu dimetilsülfoksit-d₆ içinde alınmıştır. Bu bileşiğin spektrumu ile diğer bileşiklerin spektrumları karşılaştırıldığında trifloroasetik asitin paramanyetik etkisi kolayca görülmektedir.

NMR spektrumlarında imidazopiridin halkasının protonlarının sinyali tüm bileşiklerde aynı alanda görülmektedir. 2. konumdaki fenil halkası ve bu halkaya bağlı grupların protonları ise gruplara bağlı olarak değişmektedir (12, 16, 21, 25).

NMR spektrumlarında, trifloroasetik asit-d nin karboksil protonu 11.30 ppm de sinyal vermektedir. Bu sinyal bileşiklerin protonlarının sinyalleri ile karışmamaktadır. Ancak çözücü nedeni ile imidazol halkasının $N-H$ protonuna ait sinyal spektrumların hiç birinde görülmemektedir.

Kütle Spektrumları: Sentez edilen bileşiklerin tümünün kütle spektrumları çekilmiştir. Spektrumlarda moleküllerin genellikle stabil olduğu görülmektedir. Ana pik 2-(p-ter-butilfenil) ve 2-(p-metoksifenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridinin dışındakilerde moleküler iyondur.

Parçalanmalar genellikle 2 numaralı konumda yer alan fenil halkası üzerindeki süstitüentin kopması ile oluşmaktadır. Diğer parçalanmalar ise çok az sayıdadır ve ana pike göre % olarak önemsizdir. (12, 25).

1) p-Florobenzoik asitin sentezi:

5.28 g (0.0332 mol) p-florobenzoil klorür 35 ml su içine damla damla ilave edildi ve 3 saat magnet ile 30°C de karıştırıldı. Bu sürenin

sonunda oluşan beyaz renkli çökelek süzüldü. Su ile yıkandı eterden kristallendirildi. Vakum etüvünde 30°C de kurutulup ergime derecesi saptandı. E.d. 182°C (**26**). **4.33** g arı bileşik elde edildi. (Verim: % **92.73**).

2) 2-Fenil-3H-imidazo (4,5-c) piridin (Bileşik No I)

Benzoik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde **2** saat süre ile $160-170^{\circ}\text{C}$ lik ısı uygulandı. (Verim: % **73.03**).

UV Spektrumu: $\lambda_{\text{maks.}}$ 238 (ϵ : 21988) ve 291 nm (ϵ : 21403)

NMR Spektrumu: δ ppm. 8.16 (2.konumdaki fenil halkasının meta ve para konumundaki protonlar, 3H, m), 8.64 (2.konumdaki fenil halkasının orto konumundaki protonlar, 1H, dd), 8.90(7.konumdaki proton, 1H, d), 9.30 (6.konumdaki proton, 1H, d), 10.10 (4.konumdaki proton, 1H, s).

Kütle Spektrumu:

M^+ 195 Moleküler iyon, ana pik, % 100

m/e 194 ($M^+ - 1$) hidrojen kopuşu, % 13.21

3) 2-(p-Metilfenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridin (Bileşik No: II)

p-Toluik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde **3** saat süre ile $175-180^{\circ}\text{C}$ lik ısı uygulandı. (Verim: % **57.08**)

UV Spektrumu: $\lambda_{\text{maks.}}$ 242 (ϵ : 12469) ve 299 nm (ϵ : 19668)

NMR Spektrumu: δ ppm. 2.64 (metil grubunun protonları, 3H, s), 7.83 ve 8.38 (2.konumdaki fenil halkasının protonları, 4H, dd (AA'MM' sistemi)), 8.71 (7.konumdaki proton, 1H, d), 9.13 (6. konumdaki proton, 1H, d), 9.90 (4.konumdaki proton, 1H, s).

Kütle Spektrumu:

M^+ 209 Moleküler iyon, ana pik, % 100

m/e 208 ($M^+ - 1$) hidrojen kopuşu, % 29.68

m/e 91 tropilium iyonu, % 14.84

m/e 65 (m/e 91-26) siklopentadienil katyonu, % 12.72

4) 2-(p-Etilfenil)-3H-İmidazo (4,5-c) piridin (Bileşik No: III)

p-Etilbenzoik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde **1** saat süre ile $150-155^{\circ}\text{C}$ lik ısı uygulandı. (Verim: % **40.78**)

UV Spektrumu: λ_{maks} . 243 (ϵ : 14491), 293 (ϵ : 22295) ve 299 nm (ϵ : 23278)

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.40 (etil grubunun metil protonları, 3H, t), 2.95 (etil grubunun metilen protonları, 2H, k), 7.74 ve 8.31 (2. konumdaki fenil halkasının protonları, 4H, dd (AA'MM' sistemi)), 8.60 (7.konumdaki proton, 1H, d), 9.02 (6.konumdaki proton, 1H, d), 9.79 (4. konumdaki proton, 1H, s)

Kütle Spektrumu:

M^+223 Moleküler iyon, ana pik, % 100

m/e 222 (M^+-1) hidrojen kopuşu, % 26.85

m/e 208 (M^+-15) — CH_3 grubu kopuşu, % 91.11

m/e 207 (m/e 222—15) — CH_3 grubu kopuşu, % 18.86

5) 2-(p-ter-butilfenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridin (Bileşik No: IV)

p-ter-butilbenzoik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 3 saat süre ile 165-170°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 64.87)

UV Spektrumu: λ_{maks} . 242 (ϵ : 18071), 294 (ϵ : 27071) ve 299 nm (ϵ : 28464)

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.51 (ter-butil grubunun metil protonları, 9H, s), 8.08 ve 8.44 (2.konumdaki fenil halkasının protonları, 4H, dd (AA'MM' sistemi)), 8.71 (7.konumdaki proton, 1H, d), 9.12 (6.konumdaki proton, 1H, d), 9.87 (4.konumdaki proton, 1H, s)

Kütle Spektrumu:

M^+251 Moleküler iyon, % 38.16

m/e 236 (M^+-15) — CH_3 grubu kopuşu, ana pik % 100

m/e 208 (M^+-43) — C_3H_7 grubu kopuşu, % 16.25

m/e 43 — C_3H_7 iyonu, % 24.02

6) 2-(p-Florofenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridin (Bileşik No: V)

p-Florobenzoik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 1.5 saat süre ile 170-175°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 50.36)

UV Spektrumu: λ_{maks} . 238 (ϵ : 14714) ve 293 (ϵ : 18228)

NMR Spektrumu: δ ppm. 7.57 ve 8.44 (fenil halkasının protonları, 4H, dm (AA'MM' sistemi)), 8.60 (7.konumdaki proton, 1H, d), 8.97 (6.konumdaki proton, 1H, d), 9.77 (4.konumdaki proton, 1H, s)

Kütle Spektrumu:

M^+213 Moleküler iyon, ana pik, % 100

m/e 212 (M^+-1) hidrojen kopuşu, % 10.24

m/e 122 (M^+-91) aminopiridin iyonu kopuşu, % 14.13

m/e 95 (M^+-118) imidazopiridin kopuşu, (florobenzen iyonu), % 9.89

7) 2-(p-Klorofenil)-3H-imİdazo (4,5-c) piridin (Bileşik No: VI)

p-Klorofenzoik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 3 saat süre ile **170-175°C** lik ısı uygulandı. (Verim: % **51.43**)

UV Spektrumu: $\lambda_{maks.}$ 243 (ϵ : 21459) ve 296 nm (ϵ : 26334)

NMR Spektrumu: δ ppm. 7.99 ve 8.52 (2. konumdaki fenil halkasının protonları, 4H, dd (AA'MM' sistemi)), 8.78 (7.konumdaki proton, 1H, d), 9.17 (6.konumdaki proton, 1H, d), 10.00 (4.konumdaki proton, 1H, s)

Kütle Spektrumu:

M^+229 (231) Moleküler iyon, ana pik, % 100

m/e 194 ($M^+-35(37)$) -Cl kopuşu, % 8.26

8) 2-(p-Bromofenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridin (Bileşik No: VII)

p-Bromobenzoik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 6 saat süre ile **180-190°C** lik ısı uygulandı. (Verim: % **43.77**)

UV Spektrumu: $\lambda_{maks.}$ 244 (ϵ : 21434) ve 296 nm (ϵ : 28354)

NMR Spektrumu: δ ppm. 8.24 (2. konumdaki fenil halkasının protonları, 4H, dd (AA' BB' sistemi)), 8.70 (7.konumdaki proton, 1H, d), 9.08 (6. konumdaki proton, 1H d), 9.89 (4.konumdaki proton, 1H, s).

Kütle Spektrumu:

M^+273 (275) Moleküler iyon, ana pik, % 100

m/e 194 ($M^+-79(81)$) -Br kopuşu, % 42.75

9) 2-(p-Metoksifenil)-3H-İmidazo (4,5-c) piridin (Bileşik No: VIII)

p-Anisik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde **15** dakikalık süre ile **170-175°C** lik ısı uygulandı. (Verim: % **48.50**)

UV Spektrumu: λ_{maks} . 254 (ϵ : 11221) ve 305 nm (ϵ : 27326)

NMR Spektrumu: δ ppm. 4.20 (metoksil grubunun protonları, 3H, s), 7.73 ve 8.66 (2. konumdaki fenil halkasının protonları, 4H, dd (AA'MM' sistemi)), 8.83 (7.konumdaki proton, 1H, d), 9.28 (6.konumdaki proton, 1H, d), 9.97(4.konumdaki proton, 1H, s)

Kütle Spektrumu:

M+225 Moleküler iyon, % 92.57

m/e 224 ($M^+ - 1$) hidrojen kopuşu, ana pik, % 100

10) 2-(p-Nitrofenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridin hidroklorür (Bileşik No: IX)

p-Nitrobenzoik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 5 saat süre ile 170-180°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 33.60)

UV Spektrumu: λ_{maks} . 222 (ϵ : 22585) ve 322 nm (ϵ : 15741)

NMR Spektrumu: δ ppm. 8.86 (7.konumdaki proton ve 2.konumdaki fenil halkasının protonları, 5H, m), 9.20 (6.konumdaki proton, 1H, d), 10.30 (4.konumdaki proton, 1H, s.)

Kütle Spektrumu:

M⁺240 Molekül iyon, ana pik, % 100

m/e 194 ($M^+ - 46$) — NO₂ grubu kopuşu, % 51.59

m/e 193 (m/e 194-1) hidrojen kopuşu, % 9.18

11) 2-(p-Aminofenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridin (Bileşik No:X)

p-Aminobenzoik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 4 saat süre ile 175-180°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 51.56)

UV Spektrumu: λ_{maks} . 218 (ϵ : 29790), 265 (ϵ : 7096) ve 326 nm (ϵ : 30359)

NMR Spektrumu: δ ppm. 6.99 ve 8.26 (2. konumdaki fenil halkasının protonları, 4H, dd (AA'MM')), 7.79 (7.konumdaki proton, 1H, d), 8.60 (6.konumdaki proton. 1H. d), 9.23 (4.konumdaki proton, 1H, s)

Kütle Spektrumu:

M⁺210 Moleküler iyon, ana pik, % 100

m/e 209 ($M^+ - 1$) hidrojen kopuşu, % 13.83

m/e 118 ($M^+ - 92$) aminobenzen iyonu kopuşu, % 9.18

m/e 65 siklopentadienil katyonu, % 10.60

12) 2-(p-Karboksifenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridin (Bileşik No: XI)

p-Siyanobenzoik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 6 saat süre ile 170-175°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 46.87)

UV Spektrumu: λ_{maks} . 246 (ε: 15571) ve 302 (ε: 26715)

NMR Spektrumu: δ ppm. 8.62 (7.konumdaki proton ve 2.konumdaki fenil halkasının protonları, 5 H, m), 9.02 (6.konumdaki proton, 1H, d), 9.93 (4.konumdaki proton, 1H, s)

Kütle Spektrumu:

M⁺239 Moleküler iyon, ana pik, % 100

m/e 222 (M⁺-17) hidroksil grubu kopuşu, % 13.42

m/e 194 (M⁺-45) karboksil grubu kopuşu, % 14.84

m/e 65 siklopentadienil katyonu, % 9.54

SONUÇ

Bu çalışmada ele alınan bileşiklerin sentezi için yapılan araştırmalarla, diaminopiridinlerle serbest karboksilik asitlerin, polifosforik asit varlığında ısıtılması halinde, halka kapanma reaksiyonunun en yüksek verimle yürüdüğü ortaya konulmuştur.

Bu nedenle, 3,4-diaminopiridin, 2 numaralı konumda p-sübstitüefenil grubu taşıyan 3H-imidazo (4,5-c) piridin türevlerini oluşturmak üzere, benzoik asit, p-toluik asit, p-etilbenzoik asit, p-ter-butylbenzoik asit, p-florobenzoik asit, p-klorobenzoik asit, p-bromobenzoik asit, p-anisik asit, p-nitrobenzoik asit, p-aminobenzoik asit, p-siyanobenzoik asitlerle, polifosforik asit varlığında reaksiyona sokulmuştur.

ÖZET

Bu araştırmada, yapı-etki ilişkilerinin incelenmesi amacı ile imidazopiridin türevi bileşikler sentez edilmiştir. Sentez başlangıç maddeleri olarak 3,4-diaminopiridin ve p-sübstitüebenzoik asitler kullanılmıştır. Halka kapanma reaksiyonu, polifosforik asit varlığında her bileşik için değişik süre ve ısıda çalışılarak yürütülmüştür. Böylece, 2 numaralı konumlarında p-sübstitüefenil grubu taşıyan 3H-imidazo (4,5-c) piridinler elde edilmiştir.

Fenil halkasının para konumunda yer alan gruplar, metil, etil, ter-butil, flor, klor, brom, metoksi, nitro, amino, siyano gruplarıdır. Bu bileşiklerin yapıları, UV, IR, NMR, Kütle Spektrumları alınarak açıklanmıştır. Ayrıca, her bileşiğin ergime derecesi saptanmış ve kromatografik incelemeleri yapılmıştır.

SUMMARY

In this research, some derivatives of Imidazopyridines were synthesised for the investigation of the relationship between the chemical structure and the biological activity. 3,4-Diaminopyridine and p-substitutedbenzoic acids were used as the starting materials. Ring closure reaction was realized in the presence of polyphosphoric acid with different reaction times and temperatures. Thus, 3H-imidazo (4,5-c) pyridines having p-substituted phenyl group in position 2 were obtained.

The substituents on the para position of the phenyl ring were methyl, ethyl, ter-butyl, fluoro, chloro, bromo, methoxy, nitro, amino and cyano groups. The chemical structure of all compounds had been elucidated by their UV, IR, NMR and Mass Spectra. Melting point determination and chromatographic analysis were also made for each compound.

LİTERATÜR

- 1- Von Knobloch, W., Kühne, N.: *J.Pakt. Chem.*, 17, 199 (1962).
- 2- Tschitschibabin, A.E., Kirsanow, A.W.: *Chem.Ber.*, 60, 766 (1927).
- 3- Baldwin, J.S., Lumma, P.K., Novello, F.C., Ponticello, G.S., Sprague, J.M.: *J.Med.Cliem.*, 20, 1189 (1977).
- 4- Berner, H., Reishagen, H.: Schweizerische Eidgenossenschaft CH Patentschrift 591.209, 30.4.1975.
- 5- Korte, F.: *Chem.Ber.*, 85, 1012 (1952).
- 6- Markees, D.G., Kidder, G.W.: *J.Am.Chem.Soc.*, 78, 4130 (1936).
- 7- Petrow, V., Saper, J.: *J.Chem.Soc.*, 1389 (1948).
- 8- Salemink, C.A., Van Der Want, G.M.: *Rec.Trav.Chem.Pays-bas*, 68, 1013 (1949).
- 9- Schelling, J.E., Salemink, C.A.: *Rec.Trav.Chem. Pays-bas*, 91, 650 (1972).
- 10- Shell Internationals Research Maatschappi, N.V.: Patent Specification, 1.114.199, 15 May 1968.

- 11- Vohra, M.M., Pradhan, S.M., Jain, P.C., Chatterjee, S.K., Anand, N.: *J.Med. Chem.*, 8, 296 (1965).
- 12- Dubey, P.K., Ratnam, C.V.: *Proc. Indian Acad. Sci.*, 85, 204 (1977).
- 13- Weidenhagen, R., Weeden, U.: *Chem.Ber.*, 71 B, 2347 (1938).
- 14- Graboyes, H., Day, A.R.: *J.Am.Chem.Soc.*, 89, 6421 (1957).
- 15- Israel, M., Jones, L.C.: *J.Heteroeycl. Chem.*, 10, 201 (1973).
- 16- Cleve, G., Gibian, H., Hoyer, G.A., Rahtz, D., Schröder, E., Schultz, G.: *Ann. Chem.*, 747, 158 (1971),
- 17- Abramovitch, R.A., Rogers, R.B.: *J.Org.Chem.*, 39, 1802 (1974).
- 18- Deutsche Gold und Silber Scheidenanstalt vormals Roessler. Frankfurt A.M. (Brd).: Desterreihhisches Patentamt De Patentschrift, 315.831, 10 Jun 1974.
- 19- Case, F.H.: *J. Heterocycl.Chem.* 4, 157 (1967).
- 20- Garmaise, O.L., Komlossy, J.: *J.Org.Chem.*, 29, 3403 (1964).
- 21- Middleton, R.W., Wibberley, D.G.: *J.Heterocycl.Chem.*, 17, 1757 (1980).
- 22- Özden, S.: A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Doçentlik Tezi (1977).
- 23- Rochling, H., Büchel, K.H.: *Chem.Ber.*, 104, 344 (1971).
- 24- Berner, H., Reinshagen, H.: *Monatsh.Chem.*, 106, 1059 (1975).
- 25- Dubey, P.K., Ratnam, C.V.: *Indian J.Chem.*, 18B, 428 (1979).
- 26- Handbook of Tables for Organic Compound Identification (1974).