

3H-İmidazo (4,5-b) ve (4,5-c) Piridinlerin 2- Alkil Sübstitüe Türevlerinin Sentez ve Yapı Açıklamaları*

Syntheses et Elucidation Structural des Derives de
3H-Imidazo (4,5-b) et (4,5-c) Pyridines Portant des Alkyles en
Position 2

Seçkin ÖZDEN**

GİRİŞ VE AMAÇ

Bir ilacın, beden içi ortamda emilmesi, dağılması, makromoleküllere bağlanması ve tekrar bu moleküllerden serbest bırakılarak etkisini göstermesi her zaman belirli kurallarla olur. Bu kuralları düzenleyen etkenler arasında ilaç moleküllerinin yapısı, ya tüm olarak, ya da bazı parçaları yönünden önemli yer tutar. Bu nedenle, ilaç moleküllerinin yapısı ile etkisi arasında saptanabilecek bağıntılar yeni ilaçların geliştirilmesinde son derece yararlı olacaktır. Böylece, daha seçici etkili, yan etkileri daha az ve yapısı daha yalın ilaçların sentezi gerçekleştirilebilecektir. Bunun sonucu olarak, gelişi güzel kimyasal bileşik sentezinden ve ayrıca bu sentezlerden sonra her bileşiğin ne gibi etki gösterdiğini anlamak için gerekli olan biyolojik eleme çalışmalarından kaçınmak mümkün olabilecektir. Kısacası masraf, emek ve zaman kaybı en alt düzeye inecektir.

Son yıllarda özellikle ilaç kimyası alanında, yapı-etki ilişkileri üzerinde pekçok çalışmalar yayınlanmaktadır. Bu çalışmalar arasında sistematik yapı değişimleri uygulanarak etkinin de ne yönde değişime uğradığını incelemek şeklinde olanları daha bilgi verici niteliktedir.

Redaksiyona verildiği tarih: 30 Ocak 1981

* "3H-İmidazo (4,5-b) ve (4, 5-c) Piridinlerin s-Alkil Sübstitüe Türevlerinde Nicel Yönden Yapı-Etki Bağdaştırılması Üzerinde Araştırmalar" isimli Doçenilik Tezinin sentezler bölümüdür.
Sınav Tarihi: Nisan 1978

** **Farmasötik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi**

Bu noktadan hareketle, literatürde yapılan incelemelerde, imidazopiridin türevi bileşikler üzerinde sistematik yapı değişikliği araştırmalarının az olduğu ve özellikle 2 no. lu konumda bulunan grupların belirli bir düzen içinde ele alınmadığı dikkati çekmektedir. Ayrıca, sentezi yapılan imidazopiridin türevlerinde biyosid, virusid, antiinflamatuvar, analjezik, antihelmentik, antikarsinojenik, antitümör, antihistaminik gibi çeşitli farmakolojik etkiler gözlenmiştir. Bu etkilerin ortaya çıkışında özellikle 2 no. lu konumda yapılan sübstitüsyonların önemli bir rol oynadığı görülmektedir.

Bu nedenlerle, araştırma konusu olarak imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridinler seçilmiş ve 2 no. lu konum sistematik olarak değiştirilmeye çalışılarak bu değişikliğin biyolojik etkiye olan katkısı incelenmiştir. Bu arada, diğer konumlarda sübstitüentlerin bulunması karıştırıcı nitelikte olabilir düşüncesiyle bu konumlar boş olarak ele alınmıştır. Yapısal değişiklikler alkil grupları ile gerçekleştirilmiştir. Bunun için, 2 no. lu konumda düz zincirli alkilerin yanısıra, molekülün uzaysal niteliklerinin de ne ölçüde etkin olduğunu saptamak üzere, düz zincirin karbon atomu kadar karbon içeren doymuş halkalı karıştları da sentez edilmiştir.

Biyolojik yanıt olarak antihistaminik etki ele alınmış ve sentez edilen bileşiklerin, histaminin etkisini ortadan kaldıran dozlarının saptanması şeklinde ölçülmüştür. Her ne kadar elde edilen türevlerin bazılarında antibakteriyel etki bulunduğu saptanmışsa da bütün türevlerde ortak olarak görülmediğinden bu etki üzerinde durulmamıştır.

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

DENEYSEL KISIM

Materyal:

Kimyasal Bileşikler: Tüm çalışmada kullanılan solvanlar (Merck) (Aldrich) (Riedel) teknik veya analitik niteliktedir. Sentezlerde başlangıç bileşiği olarak kullanılan 2- ve 4- aminopiridinler (Aldrich) ile şahit olarak kullanılan 2,3- ve 3,4- diaminopiridinler (Aldrich) arı bileşiklerdir.

Sentez çalışmalarında elde edilen ürünler ince tabaka kromatografisinde Silikagel HF₂₅₄ adsorbantı ve kloroform: metanol (100:10) solvan sistemi ile kontrol edilmiştir.

Elektronik Aygıtlar:

Elemanter Analiz Aygıtı: Perkin Elmer Model 240

Ultraviyole Spektrofotometresi: Pye Unicam SP 1700

Infrared Spektrofotometresi: Pye Unicam SP 1100

NMR Spektrometresi: Varian T-60

Kütle Spektrometresi: Dupont 21 490-B

Tüm bileşiklerin ergime dereceleri Mettler FP-5 ve FP-51 aygıtı ile saptanmıştır.

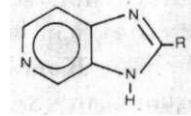
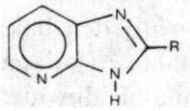
İmidazopiridinlerin Elde Ediliş Yöntemleri: İmidazopiridinlerin sentezi için literatürde, birbirlerinden az veya çok ayrıcalık gösteren birçok yöntem uygulanmıştır. Bütün yöntemlerde ortak yan diaminopiridin türevlerinin kullanılışdır. Bunun dışında asit türevi olarak çeşitli bileşikler denenmiştir. Bu çalışmada, en iyi sonuç, diaminopiridinlerin serbest asitlerle reaksiyona sokulması ile alınmıştır. Su çekici ve katalizör olarak polifosforik asit kullanıldığına verim daha yükselmektedir (1-4).









Başlangıç bileşiği olarak kullanılan diaminopiridinlerde, amin grupları birbirlerine göre alfa konumundadırlar ve piridin halkasının azotuna olan uzaklıklarına bağlı olarak da iki dizi imidazopiridin türevi elde edilmesini sağlarlar, Bunlar, imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridinlerdir. Yalnız imidazol halkasındaki çifte bağın durumuna göre, hangi azot üzerinde hidrojen bulunuyorsa tam isimlendirme bu hidrojenin yerinin belirtilmesiyle yapılır. Eğer 1 no. lu azot hidrojen taşıyorsa 1H-imidazo (4,5-b) veya (4,5-c) piridin, 3 no. lu azot taşıyorsa 3H- olarak değişir.

Bu çalışmada sentez edilen imidazopiridin türevleri Tablo: 1 de ergime dereceleri ile birlikte gösterilmiştir.

2- Amino -3- nitropiridin Sentez Yöntemi: İmidazo (4,5-b) piridin türevlerinin sentezinde kullanılan 2,3- diaminopiridin bileşiğini elde etmek için 2- amino -3- nitropiridin'den hareket edilmektedir. Bu bileşiğin sentezinde ise **Caldwell** ve **Korngeld**'in yöntemi

uygulanmıştır (5). Yöntemin esası, 2- aminopiridin bileşiğinin sülfürik asit ve nitrik asit karışımı ile nitrolanmasıdır. Reaksiyon sonucu 2- amino -3- nitropiridin ile 2- amino -5- nitropiridin olmak üzere iki izomer oluşmaktadır. Literatürde de belirtildiği gibi her iki bileşik birlikte çökmektedir (6, 7). Birbirinden ayrılma için uygulanan işlem son derece uzun ve karışıktır. **Caldwell** ve **Korn-geld**'in sentez yönteminde ise su buharı distilasyonu uygulanarak 2- amino -3- nitropiridin saf olarak elde edilebilmiştir (5). (Verim: % 15.0) (E.d.: 164-166°C)



Bileşik No.	R	E.n.	Bileşik No.	R	E.n.
I	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	98°C	X	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ (HCl)	207.3 C
II	-CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	153.2°C	XI	-CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	162.2°C
III	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	84.2°C	XII	-(CH ₂) ₃ -CH ₃ (HCl)	167.9 C
IV	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	106.2°C	XIII	-(CH ₂) ₄ -CH ₃ (HCl)	176.9 C
V	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	81.6°C	XIV	-(CH ₂) ₅ -CH ₃ (HCl)	184.7°C
VI		179.9°C	XV		218.8°C
VII		155.8°C	XVI		182.3°C
VIII		167.1 C	XVII		176.6°C
IX		179.0°C	XVIII		217.6°C

Tablo 1: Sentez Edilen İmidazopiridin Türevi Bileşikler ve Ergime Dereceleri

2,3- Diaminopiridin Sentez Yöntemi: Petrow ve Saper'in 5- azakinoksalin ve 4- azabenzimidazol sentezi için kullandıkları 2,3- diaminopiridin sentez yöntemi bu çalışmada da uygulanmıştır (7). Buna göre, 2- amino -3- nitropiridin metanol-su karışımında indirgenmiş demir ve hidroklorik asit karışımı ile hidrojene edildikten sonra alkali ile çöktürülüp benzen ile tüketilmiştir. Benzenli çökeltiler yoğunlaştırılıp soğukta bırakıldığında 2,3- diaminopiridin kristallenerek ayrılmaktadır. (Verim: % 83.0, E.d.: 114-116°C) Arı bileşik (Aldrich) ile karışım ergime derecesi tayin edildiğinde aynı değeri vermektedir.

4- Amino -3- nitropiridin Sentez Yöntemi: İmidazo (4,5 -c) piridin türevlerinin sentezinde kullanılan 3,4- diaminopiridin bileşiğini elde etmek için 4- amino -3- nitropiridin'den hareket edilmiştir. Bu bileşik ise Koenig ve Ark. tarafından uygulanan yöntem göre hazırlanmıştır (8). Buna göre 4- aminopiridin nitrolanarak 4- nitraminopiridin elde edildikten sonra (Verim: % 91.5), E.d.: 243.9°C) yağ banyosunda sülfürik asit ile ısıtılarak 4- amino -3- nitropiridin şeklinde molekül yeniden düzenlenme reaksiyonunun uğratılmıştır. (Verim: % 30.0, E.d.: 204,5°C)

3.4- Diaminopiridin Sentez Yöntemi: Bu bileşiğin sentezi yine **Petrow ve Saper** tarafından verilen yöntem göre yapılmıştır (7). 4- Amino -3- nitropiridin sulu metanol içinde indirgenmiş demir ve hidroklorik asit ile hidrojene edilmiştir. Ayırma ve anlaştırma işleminden sonra ele geçen bileşiğin ergime derecesi, literatürdeki değeri tutmaktadır Ayrıca, arı bileşik (Aldrich) ile yapılan karşılaştırmalı kromatografik çalışmalar ve karışım ergime dereceleri istenilen sonuçları vermiştir. (Verim: % 60.8, !E.d.: 219-220°C).

İmidazopiridin Halka Sisteminin Oluşturulması: Her bileşik, 0.003 mol 2,3-veya 3,4- diaminopiridin ile elde edilmesi istenilen bileşiğe göre değişen 0.005 mol serbest asitin polifosforik asit içinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla elde edildi. Uygulanan ısı ve süresi her bileşiğe göre değiştirildi ve ısıtma süresince magnet ile karıştırıldı. Isıtma süresi sonunda reaksiyon kabı oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra buzlu su içine oturduldu ve üzerine 50 ml su katıldı. Karışıma, turnusol kağıdına alkali reaksiyon verinceye kadar % 25 lik amonyak çözeltisi kondu. Oluşan esmer renkli çökelek (A) süzülerek ayrıldı ve açık havada kurutuldu.

Süzüntü (B) 5 kez 30 ml lik bölümler halinde kloroform ile tüketildi. Kloroformlu bölümler birleştirildi, susuz sodyum sülfat ile kurutuldu. Vakumda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra kalıntı aseton da çözüldü (I) ve bulanıklık oluşuncaya kadar petrol eteri eklenerek soğukta kristallendirildi. Oluşan kristalen bileşik süzülerek alındı ve petrol eteri ile yıkanarak temizlendi. Vakum etüvünde 30°C de kurutulduktan sonra ergime derecesi saptandı. Çökelek (A) beş kez 20 şer ml lik bölümler halinde sıcak metanol ile tüketildi. Metanolü bölümler biraraya getirildi, 250 mg aktif kömür ile rengi giderildi, vakumda kuruluğa kadar uçurulup kalıntı aseton da çözüldü (II). Bulanıklık oluşana kadar petrol eteri ilave edilerek soğukta kristallendirildi. Oluşan kristalen bileşik süzülerek alındı ve vakum etüvünde 30°C de kurutulup ergime derecesi saptandı.

Yukarıda gösterilen şekilde ayrı ayrı toplanan asetonlu çözeltiler içerdikleri değişik oranlardaki kirlilikler nedeniyle karıştırılmadan ayrı ayrı kristallendirildi.

Bu şekilde baz halde kristallendirilemeyen bileşikler ise hidroklorik asitle tuzları yapılarak anlaşıldı. Bunun için, süzüntüden elde edilen kloroformlu çözelti vakumda 40°C de kuruluğa kadar uçuruldu. Kalıntı 5 ml metanolde çözüldü ve üzerine mavi turnusol kağıdını kırmızılaştırıncaya kadar hidroklorik asit gazı ile doyurulmuş metanolden eklendi. Hafif bulanıklık görülünceye kadar aseton katıldıktan sonra soğukta kristallenmeye bırakıldı. Oluşan kristalen bileşik süzülerek alındı, metanol-aseton karışımından tekrar kristallendirilerek temizlendi. Vakum etüvünde 30°C de kurutulup ergime derecesi saptandı. Çökeltiyi kullanarak elde edilen metanollü çözelti de kuruluğa kadar uçurulup yukarıda anlatılan işlemlere sokuldu.

Sentez Edilen İmidazopiridin Türevlerinin Yapı Açıklamaları

Sentez edilen tüm imidazopiridin türevlerinin UV, IR, NMR ve Kütle spektrumları çizilmiş ve her bileşiğin elementer analizi yapılmıştır. Bu bileşiklerin UV ve IR spektrumları, kimyasal yapı benzerliklerinden dolayı ortak değerler göstermektedir. Bu nedenle, her bir türevin UV ve IR spektrumlarının ayrı ayrı açıklanması yerine, genel bir açıklama yapılabilir. Daha sonra her bileşik diğer verilerle birlikte tek tek incelenecektir.

Bileşiklerin IR spektrumları potasyum bromür pelletleri halinde, UV spektrumları ise metanol içinde alınmıştır. NMR spektrumları ise, bileşikler baz halinde ise kloroform-d, tuz halinde ise dime-tilsulfoksit-d₆ içinde alınmıştır.

Tüm Türevlerin IR Spektumlarının İncelenmesi: Yukarıda da açıklandığı gibi spektrumlar genel olarak birbirlerine çok benzemektedir. Moleküller oldukça yalın olduğundan IR spektrumlarında pek bilgi yoktur, ancak N-H geriliminin 2800 cm⁻¹ de görülmesi imidazol halkasına özeldir ve halkanın oluştuğunu göstermektedir. Genel bakış ile tüm IR spektrumlarında şu karakteristik bantlar görülmektedir.

3100-3000	cm ⁻¹	= C - H gerilimleri
3000-2850	cm ⁻¹	- C - H gerilimleri
2800	cm ⁻¹	- N - H gerilimleri (imidazol halkası)
1650-1625	cm ⁻¹	C = N gerilimleri
1600-1500	cm ⁻¹	C = C gerilimleri
1470-1360	cm ⁻¹	C-H deformasyon bantları
1290-1285	cm ⁻¹	C-N gerilimleri
825-800	cm ⁻¹	C-H plan dışı deformasyon bantları

Tüm Türevlerin UV Spektrumlarının İncelenmesi: Sentez edilen bileşiklerin UV spektrumları, hemen hemen her zaman ortak dalga boyu değerlerinde absorpsiyon göstermektedir. Rastlanılan absorpsiyon değerleri şu şekildedir:

λ maks. ve min.: 210 (maks), 220 (min), 240 (maks), 260 (min) ve 280 (maks) nm.

1) 2-n- Propilimidazo (4,5-b) piridin (I)

Butirik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 16 saat süre ile 170-180°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 44.0)

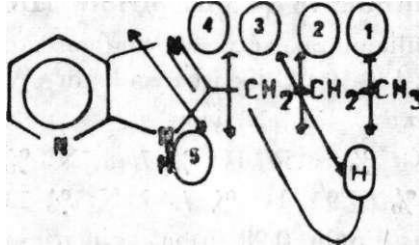
Elementer Analiz: C, H₁₁ N₃ için

Hesaplanan: C: % 67.06, H: % 6.88, N: % 26.07

Bulunan : C: % 66.85, H: % 6.63, N: % 25.94

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.07 (n-propil zincirinin metil protonları, 3 H, t), 2.02 (n-propil zincirinin 2. konumundaki metilen protonları, 2 H, sekst.), 3.07 (n-propil zincirinin 1. konumundaki metilen protonları, 2 H, t), 7.23 (6. konumdaki proton, 1 H, k), 8.07 (7. konumdaki proton, 1 H, d), 8.37 (5. konumdaki proton, 1 H, d), 13.00 (N-H protonu, 1 H,s)

Kütle Spektrumu:



M 161 Moleküler İyon

- 1) m/e 146 (M-15) -CH₃ kopuşu
- 2) m/e 132 (M-29) -C₂H₅ kopuşu
- 3) m/e 133 (M-28) -C₂H₄ kopuşu
- 4) m/e 118 (M-43) -C₃H₇ kopuşu
- 5) m/e 92 (m/e 118-26) -CN kopuşu

1) 2-İzopropilimidazo (4,5-b) piridin (II)

İzobutirik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 16 saat süre ile 170-180°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 57.9)

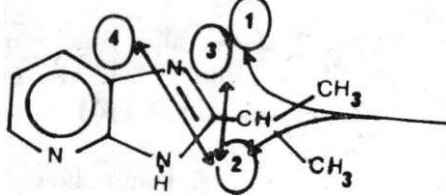
Elemanter Analiz: C₉ H₁₁ N, için

Hesaplanan: C: % 67.06, H: % 6.88, N: % 26.07

Bulunan: C: % 66.34, H: % 6.50, N: % 25.62

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.58 (izopropil zincirinin metil protonları, 6 H, d), 3.42 (izopropil zincirinin metin protonu, 1 H, sept.), 7.27 (6. konumdaki proton, 1 H, k), 8.10 (7. konumdaki proton, 1 H, d), 8.40 (5. konumdaki proton, 1 H, d), 13.90, (N-H) protonu, 1 H, s)

Kütle Spektrumu:



- M 161 Moleküler İyon
1) m/e 146 (M - 15) -CH₃ kopuşu
2) m/e 131 (M - 30) -C₂H₆ (2. CH₃) kopuşu
3) m/e 113 (M - 43) -C₃H₇ kopuşu
4) m/e 92 (m/e 118-26) -CN kopuşu

3) 2-n- Butilimidazo (4,5-b) piridin (III)

Valerik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 11 saat süre ile 180-190°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 51.0)

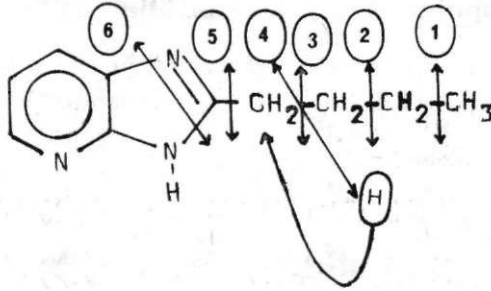
Elemanter Analiz: C₁₀ H₁₃ N₃ için

Hesaplanan: C: % 68.54, H: % 7.48, N: % 23.98

Bulunan: C: % 67.93, H: % 7.46, N: % 23.75

NMR Spektrumu: δ ppm. 0.98 (n-butil zincirinin metil protonları, 3 H, t), 1.17-2.12 (n-butil zincirinin 2 ve 3. konumlarındaki metilen protonları, 4H, m), 3.10 (n-butil zincirinin 1. konumundaki metilen protonları, 2 H, t), 7.27 (6. konumdaki proton, 1 H, k), 8.08 (7. konumdaki proton, 1 H, d), 8.38 (5. konumdaki proton, 1 H, d), 12.10 (N-H protonu, 1 H, s)

Kütle Spektrumu:



- M 175 Moleküler İyon
1) m/e 160 (M-15) -CH₃ kopuşu
2) m/e 146 (M-29) -C₂H₅ kopuşu
3) m/c 132 (M-43) -C₃H₇ kopuşu
4) m/e 133 (M-43 ve bir hidrojen transferi) -C₃H₆ kopuşu
5) m/e 118 (m/e 133-15 veya m/e 132-14) -CH₃ veya -CH₂ kopuşu
6) M/e 92 (M/e 118-26) -CN kopuşu

4) 2-n-Pentilimidazo (4,5-b) piridin (IV)

Hekzanoik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 12 saat süre ile 180-190°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 59.8)

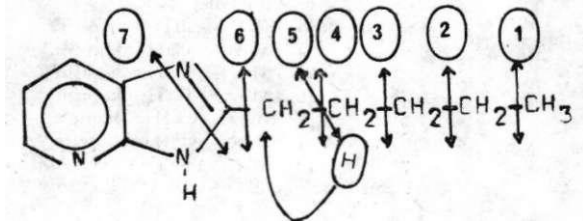
Elemanter Analiz: C₁₁ H₁₅ N₃ için

Hesaplanan: G: % 69.81, H: % 7.99, N: % 22.20

Bulunan: C: % 70.36, H: % 7.60, N: % 21.96

NMR Spektrumu: δ ppm. 0.90 (n-pentil zincirinin metil protonları, 3 H, t), 1.42 (n-pentil zincirinin 3 ve 4. konumlarındaki metilen protonları, 4 H, m), 2.00 (n-pentil zincirinin 2. konumundaki metilen protonları, 2 H, t), 3.08 (n-pentil zincirinin 1. konumundaki metilen protonları, 2 H, t), 7.25 (6. konumdaki proton, 1 H, k), 8.05 (7. konumdaki proton, 1 H, d), 7.35 (5. konumdaki proton, 1 H, d), 13.30 (N-H protonu, 1 H, s)

Kütle Spektrumu:



M 189 Moleküler İyon

- 1) m/e 174 (M-15) - C₆H₉ kopuşu
- 2) m/e 160 (M-29) - C₅H₇ kopuşu
- 3) m/e 146 (M-43) - C₄H₅ kopuşu
- 4) m/e 132 (M-57) - C₃H₃ kopuşu
- 5) m/e 133 (M-56) - C₄H₈ kopuşu
- 6) m/e 118 (M-71) - C₅H₁₁ kopuşu
- 7) m/e 92 (M-97) - C₆H₁₁N ve (m/e 118-26) -CN kopuşu

5) 2-n- Hekzilimidazo (4,5-b) piridin (V)

Heptanoik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 12 saat süre ile 170-180°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 62.9)

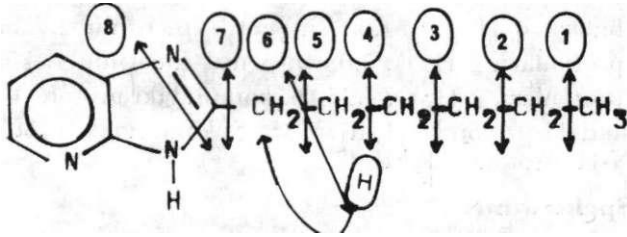
Elemanter Analiz: C₁₂ H₁₇ N₃ için

Hesaplanan: G: % 70.90, H: % 8.43, N: % 20.67

Bulunan: C: % 70.26, H: % 8.30, N: % 20.47

NMR Spektrumu: δ ppm. 0.87 (n-hekzil zincirinin metil protonları, 3 H, t), 1.37 (n-hekstil zincirinin 3, 4 ve 5. konumlarındaki metilen protonları, 6 H, m), 1.98 (n-hekzil zincirinin 2. konumundaki metilen protonları, 2 H, m), 3.08 (n-hekzil zincirinin i. konumundaki metilen protonları, 2 H, t), 7.25 (6. konumdaki proton, 1 H, k), 8.07 (7. konumdaki proton, 1 H, d), 8.35 (5. konumdaki proton, 1 H, d), 12.35 (N-H protonu, 1 H, s)

Kütle Spektrumu:



M	203	Moleküler İyon
1) m/e	188	(M-15) -CH ₃ kopuşu
2) m/e	174	(M-29) -C ₂ H ₅ kopuşu
3) m/e	160	(M-43) -C ₃ H ₇ kopuşu
4) m/e	146	(M-57) -C ₄ H ₉ kopuşu
5) m/e	132	(M-71) -C ₅ H ₁₁ kopuşu
6) m/e	133	(M-70) -C ₅ H ₁₀ kopuşu
7) m/e	118	(m/e 133-14) -CH ₂ kopuşu
8) m/e	92	(m/e 118-26) -CN kopuşu

6) 2- Siklopropilimidazo (4,5-b) piridin (VI)

Siklopropan karboksilik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 6 saat süre ile 80-90°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 62.7)

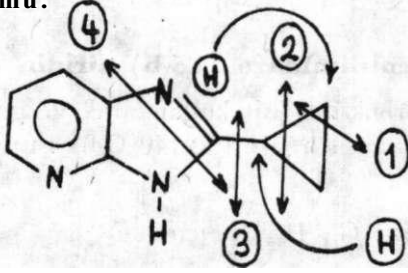
Elemanter Analiz: C₉, H₉, N₃ için

Hesaplanan: C: % 67.91, H: % 5.70, N: % 26.40

Bulunan: C: % 67.75, H: % 5.55, N: % 26.20

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.33 (siklopropan halkasının metilen protonları, 4 H, m), 2.25 (siklopropan halkasının metin protonu, 1 H, m), 7.18 (6. konumdaki proton, 1 H, k), 7.89 (7. konumdaki proton, 1 H, d), 3.32 (5. konumdaki proton 1 H, d), 12.17 (N-H protonu, 1 H, s)

Kütle Spektrumu:



M 159 Moleküler İyon

- 1) m/e 144 (M-15) -CH₃ kopuşu
- 2) m/e 133 (M-26) -C₂H₂ kopuşu
- 3) m/e 118 (m/e 133-15) -CH₃ kopuşu
- 4) m/e 92 (m/e 118-26) -CN kopuşu

7) 2- Siklobutilimidazo (4,5-b) piridin (VII)

Siklobutankarboksilik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 6 saat süre ile 100-110°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 68.0)

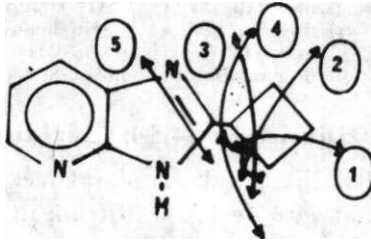
Elementer Analiz: C₁₀ H₁₁ N₃ için

Hesaplanan: C: % 69.34, H: % 6.40, N: % 24.26

Bulunan: C: % 68.88, H: % 6.18, N: % 23.85

NMR Spektrumu: δ ppm. 2.47 (siklobutan halkasının metilen protonları, 6 H, m), 3.88 (siklobutan halkasının metin protonu, 1 H, m), 7.23 (6. konumdaki proton, 1 H, k), 8.05 (7. konumdaki proton, 1 H, d), 8.35 (5. konumdaki proton, 1 H, d), 13.33 (N-H protonu, 1 H, s)

Kütle Spektrumu:



M 173 Moleküler İyon

- 1) m/e 159 (M-14) -CH₂ kopuşu
- 2) m/e 145 (M-28) -C₂H₄ kopuşu
- 3) m/e 131 (M-42) -C₃H₆ kopuşu
- 4) m/e 118 (M-55) -C₄H₇ kopuşu
- 5) m/e 92 (m/e 118-26) -CN kopuşu

8) 2- Siklopentilimidazo (4,5-b) piridin (VIII)

Siklopentankarboksilik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 6 saat süre ile 130-140°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 72.0)

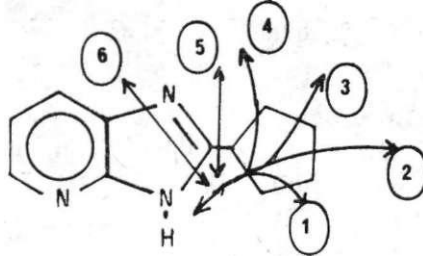
Elemanter Analiz: C₁₁ H₁₃ N₃ için

Hesaplanan: C: % 70.56, H: % 7.00, N: % 22.44

Bulunan: G: % 70.71, H: % 6.86, N: % 22.25

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.93 (siklopentan halkasının metilen protonları, 8 H, m), 3.47 (siklopentan halkasının metin protonu, 1 H, m), 6.88 (6. konumdaki proton, 1 H, k), 8.05 (7. konumdaki proton, 1 H, d), 8.32 (5. konumdaki proton, 1 H, d), 13.33 (N-H protonu, 1 H, s)

Kütle Spektrumu:



M 187 Moleküler iyon

- 1) m/e 172 (M-15) -CH₃ kopuşu
- 2) m/e 159 (M-28) -C₂H₄ kopuşu
- 3) m/e 146 (M-41) -C₃H₅ kopuşu
- 4) m/e 133 (M-54) -C₄H₆ kopuşu
- 5) m/e 118 (m/e 133-15) -CH₃ kopuşu
- 6) m/e 92 (m/e 118-26) -CN kopuşu

9) 2- Sikloheksilimidazo (4,5-b) piridin (IX)

Sikloheksankarboksilik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 3 saat süre ile 170-180°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 74.0)

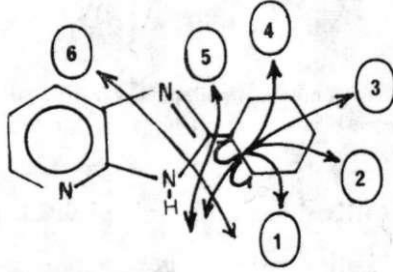
Elemanter Analiz: C₁₂ H₁₅ N₃ için

Hesaplanan: C: % 71.61, H: % 7.51, N: % 20.88

Bulunan: C: % 71.71, H: % 7.29, N: % 20.94

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.80 (sikloheksan halkasının metilen protonları 10 H, m), 3.05 (sikloheksan halkasının metin protonu, 1 H, m), 7.36 (6. konumdaki proton, 1 H, k), 8.07 (7. konumdaki proton, 1 H, d), 8.35 (5. konumdaki proton, 1 H, d), 13.25 (N-H protonu, 1 H, s)

Kütle Spektrumu:



M 201 Moleküler İyon

- 1) m/e 187 (M-14) -CH₂ kopuşu
- 2) m/e 173 (M-28) -C₂H₄ kopuşu
- 3) m/e 159 (M-42) -C₃H₆ kopuşu
- 4) m/e 145 (M-56) -C₄H₈ kopuşu
- 4) m/e 118 (M-83) -C₆H₁₁ kopuşu
- 6) m/e 92 (m/e 118-26) -CN kopuşu

10) 2-n-Propilimidazo (4,5-c) piridin Hidroklorür (x)

Butirik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 14 saat süre ile 170-180°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 68.5)

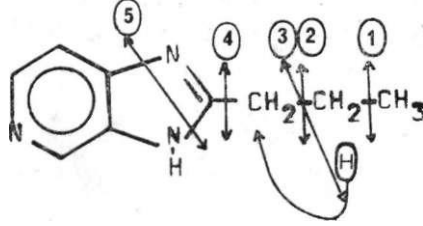
Elemanter Analiz: C₉ H₁₉ N₃ Cl₃ için

Hesaplanan: C: % 39.92, H: % 5.18, N: % 15.53, G): % 39.37

Bulunan: C: % 39.13, H: % 5.05, N: % 15.08

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.00 (n-propil zincirinin metil protonları, 3 H, t), 1.90 (n-propil zincirinin 2. konumundaki metilen protonları, 2 H, seks.), 3.05 (n-propil zincirinin 1. konumundaki metilen protonları, 2 H, t), 8.13 (7. konumdaki proton, 1 H, d), 8.67 (6. konumdaki proton, 1 H, d), 9.47 (4. konumdaki proton, 1 H, s), 9.87 (N-H ve N⁺-H protonları, 4 H, s)

Kütle Spektrumu:



Bu bileşiğin kütle spektrumu 2-n-propylimidazo (4,5-b) piridin (I) bileşiğine benzerdir. Tüm değerler adı geçen bileşik ile çakıştığından spektrumun yorumuna gerek duyulmamıştır.

11) 2- İzopropilimidazo (4,5-c) piridin (XI)

İzobutirik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentizde 15 saat süre ile 150-160°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 49)

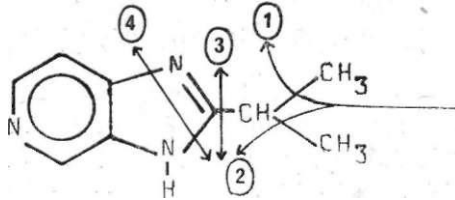
Elementer Analiz: C₉ H₁₁ N₃ için

Hesaplanan: C: % 67.06, H: % 6.88, N: % 25.07

Bulunan: C: % 66.89, H: % 6.82, N: % 25.87

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.52 (izopropil grubunun metil protonları, 6 H, d), 3.37 (izopropil grubunun metin protonu, 1 H, hept.), 7.50 (7. konumdaki proton, 1 H, d), 8.38 (6. konumdaki proton, 1 H, d), 8.75 (4. konumdaki proton, 1 H, s), 13.20 (N-H protonu, 1 H, s)

Kütle Spektrumu:



Bu bileşiğin kütle spektrumu 2-izopropilimidazo (4,5-b) piridin (II) bileşiğine benzerdir. Tüm değerler adı geçen bileşik ile çakıştığından spektrumun yorumuna gerek duyulmamıştır.

12) 2-n- Butilimidazo (4,5-c) piridin Hidroklorür (XII)

Valerik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 11 saat süre ile 180-10,0°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 63.9)

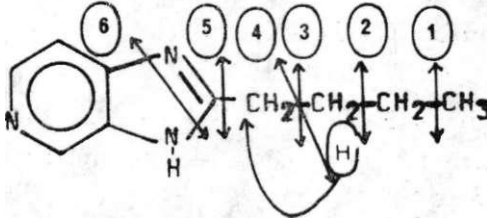
Elemanter Analiz: C₁₀ H₁₆ N₃ Cl₃ için

Hesaplanan: C: % 42.18, H: % 5.63, N: % 14.76, Cl: % 37.04

Bulunan: C: % 41.93, H: % 5.56, N: % 14.60

NMR Spektrumu: δ ppm. 0.95 (n-butil zincirinin metil protonları, 3 H, t), 1.08-2.18 (n-butil zincirinin 2 ve 3. konumlarındaki metilen protonları, 4 H, m), 3.05 (n-butil zincirinin 1. konumundaki metilen protonları, 2 H, t), 7.77 (N-H ve N⁺-H protonları, 4 H, s), 8.08 (7. konumdaki proton, 1 H, d), 8.55 (6. konumdaki proton, 1 H, d), 9.38 (4. konumdaki proton, 1 H, s)

Kütle Spektrumu:



Bu bileşiğin kütle spektrumu 2-n-butylimidazo (4,5-b) piridin (III) bileşiğine benzerdir. Tüm değerler adı geçen bileşik ile çakıştığından spektrumun yorumuna gerek duyulmamıştır.

13) 2-n- Pentilimidazo (4,5-c) piridin Hidroklorür (XIII)

Hekzanoik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 12 saat süre ile 180-190°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 61.6)

Elemanter Analiz: C₁₁ H₁₃ N₃ Cl₃ için

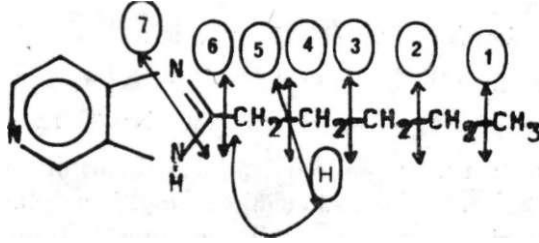
Hesaplanan: C: % 44.22, H: % 6.03, N: % 14.07, Cl: % 35.68

Bulunan: C: % 44.01, H: % 5.98, N: 13.92

NMR Spektrumu: δ ppm. 0.83 (n-pentil zincirinin metil protonları, 3 H, t), 1.25 (n-pentil zincirinin 3 ve 4. konumlarındaki metilen protonları, 4 H, m), 1.83 (n-pentil zincirinin 2. konumundaki metilen protonları, 2 H, m), 3.00 (n-pentil zincirinin 1. konumundaki meti-

len protonları, 2 H, t), 8.10 (7. konumdaki proton, 1 H, d), 8.63 (6. konumdaki proton, 1 H, d), 9.47, (4. konumdaki proton, 1 H, s), 10.10 (N-H ve N⁺-H protonları, 4 H, s)

Kütle Spektrumu:



Bu bileşiğin kütle spektrumu 2-n-pentilimidazo (4,5-b) piridin (IV) bileşiğine benzerdir. Tüm değerler adı geçen bileşik ile çakıştığından spektrumun yorumuna gerek duyulmamıştır.

14) 2-n-Hekzilimidazo (4,5-c) piridin Hidroklorür (XIV)

Heptanoik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 15 saat süre ile 180-190°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 55.3)

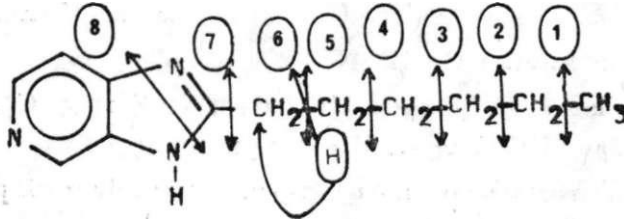
Elementer Analiz: C₁₂ H₂₀ N₃ Cl₃ için

Hesaplanan: C: % 46.08, H: % 6.40, N: % 13.44, Cl: % 34.08

Bulunan: C: % 45.59, H: % 6.23, N: % 13.01

NMR Spektrumu: δ ppm. 0.85 (n-hekzil zincirinin metil protonları, 3 H, t), 1.35 (n-hekzil zincirinin 3, 4 ve 5. konumlarındaki metilen protonları, 6 H, m), 1.85 (n-hekzil zincirinin 2. konumundaki metilen protonları, 2 H, m), 3.03 (n-hekzil zincirinin 1. konumundaki metilen protonları, 2 H, t), 7.10 (N-H ve N⁺-H protonları, 4 H, s), 8.07 (7. konumdaki proton, 1 H, d), 8.53 (6. konumdaki proton, 1 H, d), 9.40 (4. konumdaki proton, 1 H, s)

Kütle Spektrumu:



Bu bileşiğin kütle spektrumu a-n-hekzilimidazo (4,5-b) piridin (V) bileşiğine benzerdir. Tüm değerler adı geçen bileşik ile çakıştığından spektrumun yorumlanmasına gerek duyulmamıştır.

15) 2- Siklopropilimidazo (4,5-c) piridin (XV)

Siklopropankarboksilik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 5 saat süre ile 90-95°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 59.0)

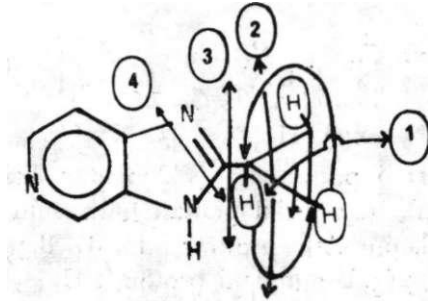
Elementer Analiz: C₉ H₉ N₃ için

Hesaplanan: C: % 67.91, H: % 5.70, N: % 26.40

Bulunan: C: % 68.14, H: % 5.63, N: % 26.19

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.10 (siklopropan halkasının metilen protonları, 4 H, m), 2.15 (siklopropan halkasının metin protonu, 1 H, m), 7.50 (7. konumdaki proton, 1 H, d), 8.33 (6. konumdaki proton, 1 H, d), 8.77 (4. konumdaki proton, 1 H, s), 12.07 (N-H protonu, 1 H, s)

Kütle Spektrumu:



Bu bileşiğin kütle spektrumu 2- siklopropilimidazo (4,5-b) piridin (VI) bileşiğine benzerdir. Tüm değerler adı geçen bileşik ile çakıştığından spektrumun yorumlanmasına gerek duyulmamıştır.

16) 2- Siklobutilimidazo (4,5-c) piridin (XVI)

Siklobutankarboksilik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 7 saat süre ile 95-105°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 66.5)

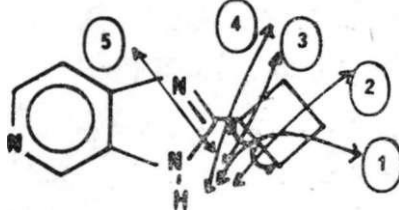
Elementer Analiz: C₁₀ H₁₁ N₃ için

Hesaplanan: C: % 69.34, H: % 6.40, N: % 24.26

Bulunan: C: % 69.19, H: % 6.20, N: % 24.03

NMR Spektrumu: δ ppm. 2.37 (siklobutan halkasının metilen protonları, 6 H, m), 3.83 (siklobutan halkasının metin protonu, 1 H, m), 7.52 (7. konumdaki proton, 1 H, d), 8.40(6. konumdaki proton, 1 H, d), 9.13 (4. konumdaki proton, 1 H, s), 13.27 (N-H protonu, 1 H, s)

Kütle Spektrumu:



Bu bileşğin kütle spektrumu a-siklobutilimidazo (4,5-c) piridin (VII) bileşiğine benzerdir. Tüm değerler adı geçen bileşik ile çakıştığından spektrumun yorumlanmasına gerek duyulmamıştır.

17) 2- Siklopentilimidazo (4,5-c) piridin (XVII)

Siklopentankarboksilik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 5 saat süre ile 120-130°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 68.0)

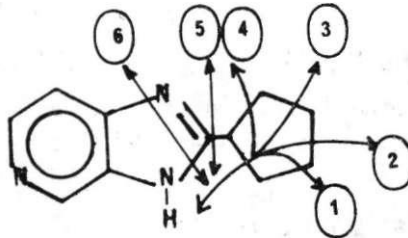
Elementer Analiz: C₁₁ H₁₃ N₃ için

Hesaplanan: C: % 70.56, H: % 7.00, N: % 22.44

Bulunan: C: % 70.33, H: % 6.85, N: % 22.20

NMR Spektrumu: δ ppm. 1.87 (siklopentan halkasının metilen protonları, 8 H, m), 3.42 (siklopentan halkasının metin protonu, 1 H, m), 7.50 (7. konumdaki proton, 1 H, d), 8.38 (6. konumdaki proton, 1 H, d), 9.05 (4. konumdaki proton, 1 H, s), 13.52 (N-H protonu, 1 H, s)

Kütle Spektrumu:



Bu bileşğin kütle spektrumu 2-siklopentilimidazo (4,5-b) piridin (VIII) bileşiğine benzerdir. Tüm değerler adı geçen bileşik ile çakıştığından spektrumun yorumlanmasına gerek duyulmamıştır.

18) 2- Sikloheksilimidazo (4,5-c) piridin (XVIII)

Sikloheksankarboksilik. asit kullanılarak ve genel yönteme göre yapılan sentezde 4 saat süre ile 170-180°C lik ısı uygulandı. (Verim: % 81.0)

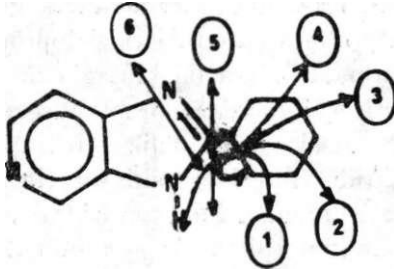
Elementer Analiz: C₁₂ H₁₅ N₃ için

Hesaplanan: C: % 71.61, H: % 7.51, N: % 20.88

Bulunan: C: % 71.08, H: % 7.34, N: % 20.51

NMR Spektrumu: ppm. 1.70 (sikloheksan halkasının metilen protonları, 10 H, m), 3.03 (sikloheksan halkasının metin protonu 1 H, m), 7.55 (7. konumdaki proton, 1 H, d), 8.40 (6. konumdaki proton, 1 H, d), 9.37 (4. konumdaki proton, 1 H, s), 13.00 (N-H protonu, 1 H, s)

Kütle Spektrumu:



Bu bileiin kütle spektrumu 2-sikloheksilimidazo (4,5-b) piridin (IX) bileiine benzerdir. Tüm değerler adı geçen bileşik ile akıtıından spektrumun yorumlanmasına gerek duyulmamıştır.

SONUÇ

Çalışmanın bu bölümünde, önce, piridinlerden balıyarak nitro ve aminopiridinler sentez edilmiştir. Bu sentezlerde 2- aminopiridin ve 4- aminopiridin'in nitrolama reaksiyonları sırasinda ayrıcalıklı davranışları incelenmiştir. 4-Aminopiridin'den çıkılarak yapılan nitrolama çalışmalarında önce nitramin türevi elde edilmektedir. Bu türev dayanıklı olduğundan ancak sülfürik asit içinde ve ısı ile yeniden düzenlenerek nitrolu türevi vermektedir. 2-Aminopi-

ridin ile durum aynı değildir. Oluşan nitramin türeyi son derece dayanıksızdır. Bu nedenle, hızla yeniden düzenlenerek nitro türevlerini vermektedir. Daha sonra, bu bileşikler hidrojene edilip amin türevlerine geçilmiştir. Bu, aminli piridinlerden çıkış yapılarak düzenli bir şekilde 2. konumda büyüyen yan zincir içeren imidazopiridin bileşikleri sentez edilmiştir. Bu sentezler için yapılan araştırmalar, serbest asitlerle polifosforik asit varlığında ve ısıtılarak halka kapanmasının en yüksek verimle yürüdüğünü ortaya koymuştur. Bu nedenle, aminli piridinler üç karbonlu yan zinciri verecek butirik asitten başlayarak, pentanoik (valerik), hekzanoik, heptanoik asitlerle ye daha sonra da siklopropilkarboksilik, siklobutilkarboksilik, siklopentilkarboksilik ve sikloheksil karboksilik asitlerle haka kapanması reaksiyonuna sokuldu. Bu reaksiyonlar hem 2,3-diaminopiridin, hem de 3,4-diaminopiridin ile tekrarlandı ve böylece iki seri bileşik elde edildi.

Bu sentezler sırasında, siklopropilkarboksilik asit ile yapılan çalışmalarda, reaksiyon ortamında tanımlanması güç olan bir bileşiğin daha oluştuğu görüldü. Özellikleri siklopropil türevine benzemeyen çok ve az oranda oluşan bu bileşiğin ne olduğunu anlamak üzere izobutirik asitle çalışılarak izopropil türevi hazırlandı. Bu bileşiğin sentezlenmesindeki amaç, siklik türevin reaksiyon sırasında parçalanma olasılığı idi. Gerçekte, siklik türevin parçalanmadığı ancak bu türevin yapı yönünden imidazopiridin türevi olmadığı daha sonra saptandı. Oluşan bu bileşik hiç ele alınmadı. Sentezlenen izopropil türevi ise diğer türevlerle birlikte etki araştırmalarına alındı,

ÖZET

Bu araştırmada, yapı-etki ilişkilerinin incelenmesi amacıyla imidazopiridin türevi bileşikler ele alınmıştır. Araştırmanın bu bölümünde, imidazopiridin bileşiklerinin sentezi için gerekli çalışmalar yapılmış, başlangıç bileşikleri olan diaminopiridinler, aminopiridinlerden çıkılarak sentezlenmiştir. Bu arada aminopiridin bileşiklerinin nitrolama ürünlerinin özellikleri incelenmiştir. Daha sonra, 2,3-diaminopiridin ve 3,4-diaminopiridin'den başlayarak bir dizi içinde sentez çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmada, karbon zincirleri birer metilen grubu büyüyen asitler ele alınmış ve polifosforik asit varlığında her bileşik için değişen süre ve ısıda halka kapama reak-

varlığında her bileşik için değişen süre ve ısıda halka kapama reaksiyonları yapılmıştır. Böylece, imidazopiridinlerin 2 no.lu konumunda değişik sayıda karbon atomu içeren düz zincirler bulunan bileşikler sentez edilmiştir. Daha sonra, aynı piridin bileşiklerinden yararlanılarak bu kez düz zincirli benzerleri kadar karbon atomu içeren doymuş halkalı asitler ele alınmış ve bir kez de bunlarla halka kapama reaksiyonları yapılarak 2 no. lu konumda kapalı halka şeklinde yan zincir içeren imidazopiridinler elde edilmiştir. Bu bileşiklerin herbiri spektral yöntemlerle incelenerek yapıları saptanmıştır. Bu amaçla, her bileşiğin ergime dereceleri bulunmuş ve kromatografik incelemesi yapılmıştır. Ultraviyole, infrared, nükleer manyetik rezonans ve kütle spektrumları alınmış, her spektrum ayrı ayrı yorumlanmıştır.

RESUME

Ce travail a été l'occasion d'apporter une contribution à l'étude des relations structure-activité. D'après les recherches et constatations bibliographiques, il a semblé judicieux de choisir le matériel dans la série imidazopyridines, synthétisées à partir de diaminopyridines. Les matières premières étant les aminopyridines ce fut l'occasion d'étudier également leur produits de nitration. On a donc synthétisé des imidazopyridines en série, à partir des 2,3-diaminopyridinei et 3,4-diaminopyridines dans cette première partie de ce travail.

1

Le cyclisation de ces composés a nécessité des températures et des temps de réaction variables, et des acides à chaîne carbonée croissant d'un groupe méthylène, en présence d'acide polyphosphorique. Ainsi ont été obtenues des imidazopyridines portant en position 2, soit une chaîne linéaire à nombre d'atomes de carbone croissant, soit des cycles saturés à nombre de carbones évoluant dans la même sens.

Le structure de chaque produit synthétisé a été révélée par interprétation de ses constantes. À cette fin, on a déterminé leur point de fusion, étudié leur migration chromatographique et tracé les spectres ultraviolet, infrarouge, de résonance magnétique nucléaire et de masse.

LITERATÜR

- 1- **Garmaise, D. L., Komlossy, J.:** *J. Org. Chem.*, 29, 3403 (1964)
- 2- **Revankar, G. R., Siddapa, S.:** *Monatsch.*, 95, 242 (1964.)
- 3- **Case, F. H.:** *J. Heterocycl. Chem.*, 4, 157 (1967)
- 4- **Brooks, W., Day, A. R.:** *J. Heterocycl. Chem.*, 6, 759 (1969)
- 5- **Caldwell, T. W., Kornfeld, C. E.:** *J. Amer. Chem. Soc.*, 64, 1696 (1942)
- 6- **Phillips, M. A.:** *J. Chem. Soc.*, 9 (1941)
- 7- **Petrow, V., Saper, J.:** *J. Chem Soc.*, 1389 (1948)
- 8- **Koenings, E., Miels, M., Gurlt, H.:** *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 57, 1179 (1924)