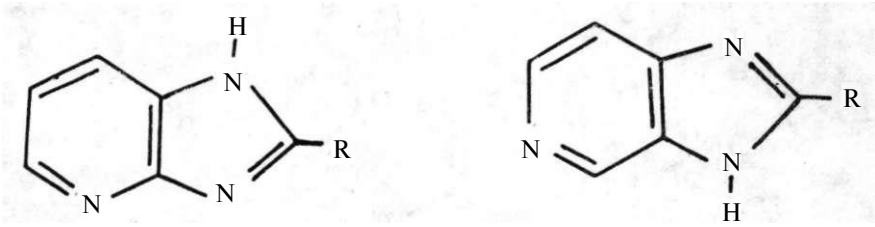


İmidazo (4,5-b) ve (4,5-c) Piridinlerin 2. Konumundan Sübstitüe Türevlerinde NMR Spektroskopisi Yöntemi ile Kesin Yapı Tayinleri*

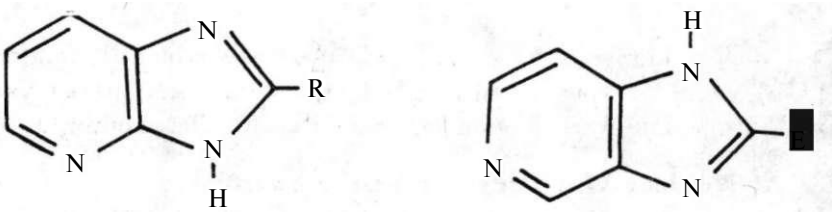
Détermination de la Structure Exacte de Dérivés de l'Imidazo
(4,5-b) et (4,5-c) Pyridines Substitués en Position 2 par la Spectroscopie
de RMN

Seçkin ÖZDEN**

Organik kimya yönünden 2,3- veya 3,4- diaminopiridin serbest karboksilik asitlerle reaksiyona sokulduğunda teorik olarak 1H- veya 3H- olmak üzere iki izomer oluşmaktadır. Ancak, yapılan çalışmalar sonucu sentezlerde bir izomerin teşekkül ettiği anlaşılmıştır (1).



1H-İmidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin



3H-İmidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin

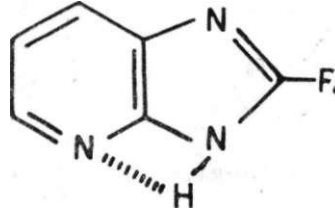
Redaksiyona verildiği Tarih: 30 Ocak 1981

* "3H-İmidazo (4,5-b) ve (4,5-c) Piridinlerin 2-Alkil Sübstitüe Türevlerinde Nicel Yönten Yapı-Etki Bağdaştırılması Üzerinde Araştırmalar" isimli Doçentlik Tezinin bir bölümüdür. Sınav Tarihi: Nisan 1978

** Farmasötik Kimya Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi

Azot atomu üzerinde bulunan hidrojen mobil özelliğinden dolayı komşu protonlarla spin-spin eşleşmesi yapmadığından NMR spektrumundan yararlanılarak alışılmış yöntemlerle imidazol halkası üzerinde hidrojenin bağlandığı azotun yeri saptanamaz. Keza bu saptama, diğer spektroskopik yöntemlerden yararlanılarak da yapılamamaktadır.

Kimyasal olarak, imidazo (4,5-b) piridin türevlerinde hidrojenin 3 no. lu azot üzerinde bulunduğu şu şekilde açıklanmaktadır: Benzimidazol türevlerinde hidrojenin bulunduğu her yer birbirine eşit olduğu yani yapıda bir simetri bulunduğu halde, imidazopiridin türevlerinde hidrojen 1 no. lu konumda bulunduğu etkileşim göstereceği bir yer bulamazken, 3 no. lu konumda olduğunda kendisine göre beta pozisyonunda bulunan piridin halkasının azotu ile etkileşim gösterebilir. Bu tür etkileşimler intramoleküler hidrojen bağı olarak bilinmektedir ve moleküle dayanıklılık kazandırır. Bu nedenle teorik olarak 3H- yapısı oluşmalıdır. Ancak (4,5-b) piridin bileşikleri için geçerli olabilecek bu kural, (4,5-c) piridin türevleri için yetersizdir.



Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi yöntemi ile imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin türevlerinde kesin yapı saptanması yani azot hidrojeninin yeri aşağıda verilen iki teknik ile yapılmıştır.

A) Nükleer Overhauser Etkisi Yöntemi

Birçok araştırmacı tarafından başarı ile uygulanan Nükleer Overhauser Etkisi Yöntemi protonların kesin yerlerinin saptanması için uygun bir tekniktir (2, 3). Overhauser etkisi, NMR spektroskopisi yönteminde bir proton enerji absorblaması yaptığında yani temel durumdan uyarılmış duruma geçtiğinde, tekrar temel duruma ge-

çerken enerjisinin bir kısmını komşu protona vererek bu protonun uyarılması için gerekli enerji tutarından çok az bir kısım daha az enerji absorblamasını sağlamasıdır. Böylece, komşu protonun absorbladığı enerji miktarında ve buna bağlı olarak da integralinde çok az bir düşüşe sebep olacaktır. Yapılan araştırmalarda, NMR spektroskopisi yönteminde bu teknik Nükleer Overhauser Etkisi olarak isimlendirilmiş ve çift ışınlama (double irradiation) yapıldığında bu enerji alışverişi ortaya çıkmayacağına göre iki durumda integral karşılaştırılması yapılarak kesin yapı saptanmıştır. Moreau, Nükleer Overhauser Etkisi yöntemini çeşitli organik kimya reaksiyonlarına uygulamış ve bu reaksiyonlar sonucu oluşan izomerlerin yüzdelerini bulmuştur (4).

Teknik:

a) 0.4 M olacak şekilde, mümkünse, kloroform-d içinde bileşiğin çözeltisi hazırlanır ve NMR numune tüpü içine doldurulur. Çözücü olarak genellikle kloroform-d kullanılmasının sebebi diğer çözücülerin dipol-dipol etkileşmesi yapabilmelerindedir.

b) Ortamda bulunan atmosfer gazlarını çıkarmak üzere çözelti içinden takriben beş dakika süreyle argon gazı geçirilir ve bu süre sonunda numune tüpünün ağzı sıkıca kapatılır.

c) Bileşiğin NMR spektrumu alınır ve daha sonra komşu olduğu düşünülen proton üzerinde çift ışınlama (double irradiation) (decoupling power: 2) yapılarak diğer proton veya protonların spektrum kağıdında görülebilecek en yüksek değerde 8-10 kez integrali çizdirilir. Bunun nedeni integral ortalamalarının alınarak kesin integral değerinin bulunmasıdır.

d) Alet koşullarını aynı tutmak çift ışınlama (double irradiation) bir kez de sinyalin bulunduğu bölgenin yakınında yapılır ve aynı alet koşullarında tekrar integral ortalama değeri bulunur.

e) Proton üzerinde ışınlama yapıldığında bulunan integral niceliği, ışınlama yapılmadan bulunan integral niceliğine bölünmesi ile bulunan değer virgülden sonrası % ifade olarak değerlendirilir. Bulunan değer Nükleer Overhauser Etki yüzdesi olarak isimlendirilir ve komşu protonlar için daima büyük çıkar.

Deney:

Sentez edilen türevlerde, yukarıda anlatılan teknik, imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin serisinden birer tanesi ile yapıldı. Deney sonucu bulunan % değerleri şu şekildedir:

2-n- Propilimidazo (4,5-b) piridin için:

| | |
|----------------|---------|
| N-H ışınlaması | |
| H 7 | % 3.02 |
| H 6 | % 5.34 |
| H 5 | % 11.07 |
| H-7 ışınlaması | |
| N-H | % 0.12 |

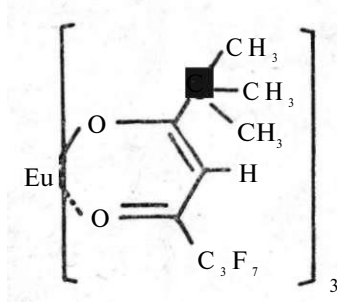
2-n- Propilimidazo (4,5-c) piridin için:

| | |
|----------------|--------|
| N-H ışınlaması | |
| H 7 | % 2.89 |
| H 6 | % 4.97 |
| H 4 | 17.67 |
| H-7 ışınlaması | |
| N-H | % 0.19 |

Yukarıda verilen değerlerden de kolayca anlaşılacağı üzere hid-rojenin imidazo (4,5-b) piridin türevlerinde 5 no.lu konuma, imi-dazo (4,5-c) piridin türevlerinde 4 no. lu konuma yakın olduğu, ya-ni 3 no. lu konumdaki azot üzerinde olduğu, 1 no. lu konumdaki azot ile 2 no. lu konumdaki karbon atomu arasında ise çifte bağın olduğu kolayca anlaşılacaktır.

B) Paramanyetik Kaydırma (Şift) Reaktifleri

Paramanyetik kaydırma reaktifleri, heteroatom içeren bileşik-lerde heteroatom üzerinde bulunan elektron çifti ile bağ yaparak NMR spektrumlarında heteroatoma yakın protonları en fazla ol-mak üzere, tüm protonların sinyalini kaydırmaktadır. Europiyum bileşikleri kullanıldığında, bu kayma düşük alana (yüksek δ ppm) olmaktadır. Uygulanan deneyde paramanyetik kaydırma reaktifi olarak, 1, 1, 1, 2, 2, 3, 3- heptafloro- 7, 7- dimetiloktandion [Eu (fod)₃] kullanılmıştır.



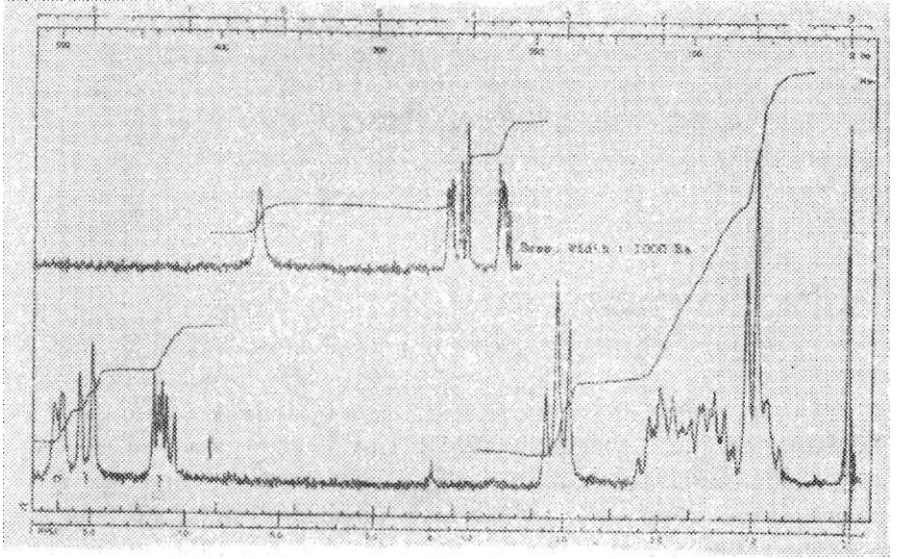
1,1,1,2,2,3,3- heptafloro- 7,7- dimetiloktandion [Eu fod]3

Paramanyetik kaydırma reaktifi olan bu bileşik ortama belirli konsantrasyonlarda eklenerek NMR sinyallerinin kayması gözlenmiştir. İmidazopiridin türevlerinde piridin azotu ile imidazol halkasının 3 no. lu konumundaki azot birbirine yakın olduğundan, paramanyetik kaydırma reaktifi daha çok bu azot atomlar üzerine bağlanır. Bağlanma, 1 no. lu azot atomunda da görülmekte ise de teorik olarak daha azdır. Deney, yine 2-n-propilimidazo (4,5-b) piridin ve 2-n- propilimidazo (4,5-c) piridin bileşiklerine uygulanmıştır. 2-n- Propilimidazo (4,5-b) piridin bileşiğine yapılan uygulama ve sonuçlar aşağıda gösterilmiştir:

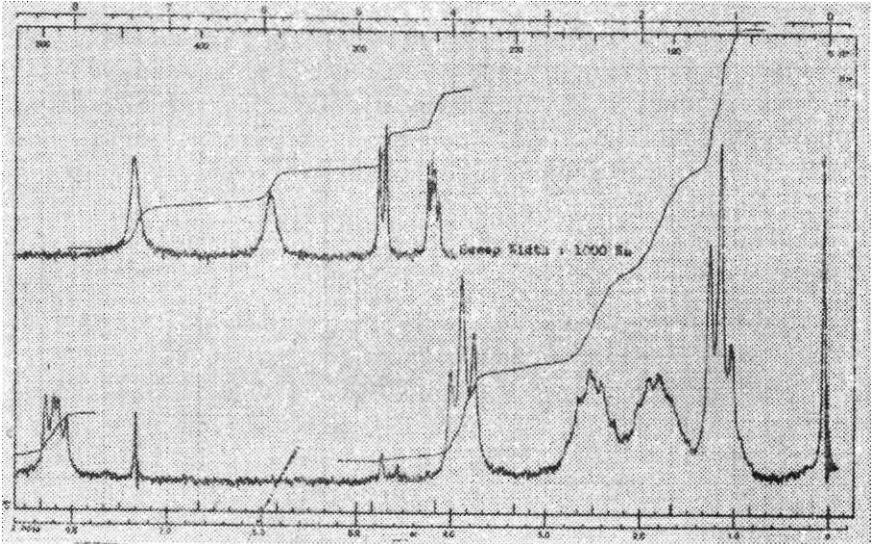
Bileşiğin kloroform-d içinde 0.4 M çözeltisi hazırlanmış ve NMR spektrumu alınmıştır. (Şekil: 1) Daha sonra belirli niceliklerde paramanyetik kaydırma reaktifi katılmış ve her katımdan sonra tekrar NMR spektrumları alınmıştır. Paramanyetik kaydırma reaktifinin molaritesinin, bileşiğin molaritesine bölünmesiyle bulunan değer "R" olarak gösterilmektedir. Şekil: 2-5 bileşiğin değişik R değerlerindeki NMR spektrumlarını göstermektedir.

Grafik: 1 ise bileşik çözeltisi içine çeşitli konsantrasyonlarda paramanyetik kaydırma reaktifi katıldıktan sonra, R değerlerine göre çeşitli protonların spektrumdaki kayma değerleri gösterilmiştir. Ordinattaki değerler sinyallerde gözlenen kaymalar (δ ppm), absisteki değerler ise reaktifin oluşturduğu molaritenin, bileşiğin molaritesine bölümü sonucu elde edilen değerlerdir.

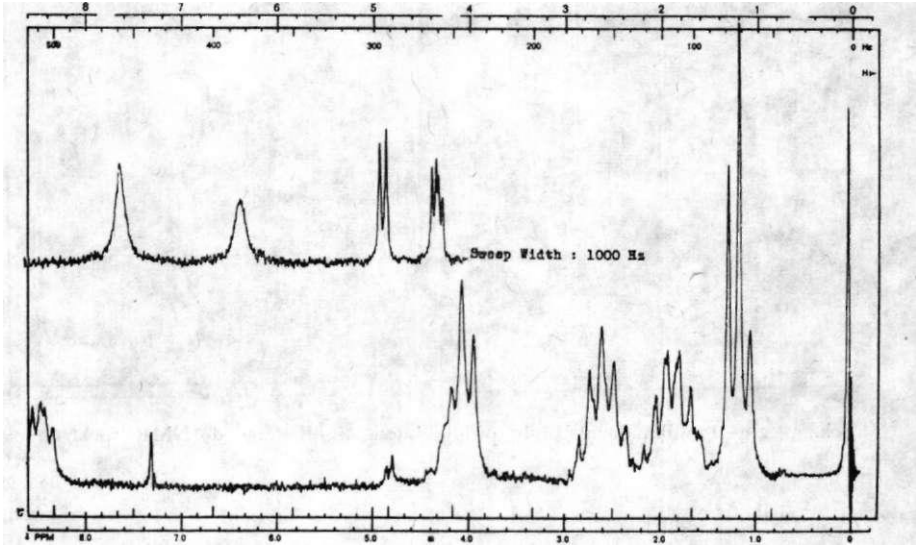
Grafikten görüldüğü gibi sinyallerde en fazla kayma 5 no. lu koma bağı proton ile azot atomuna bağı proton için olmaktadır.



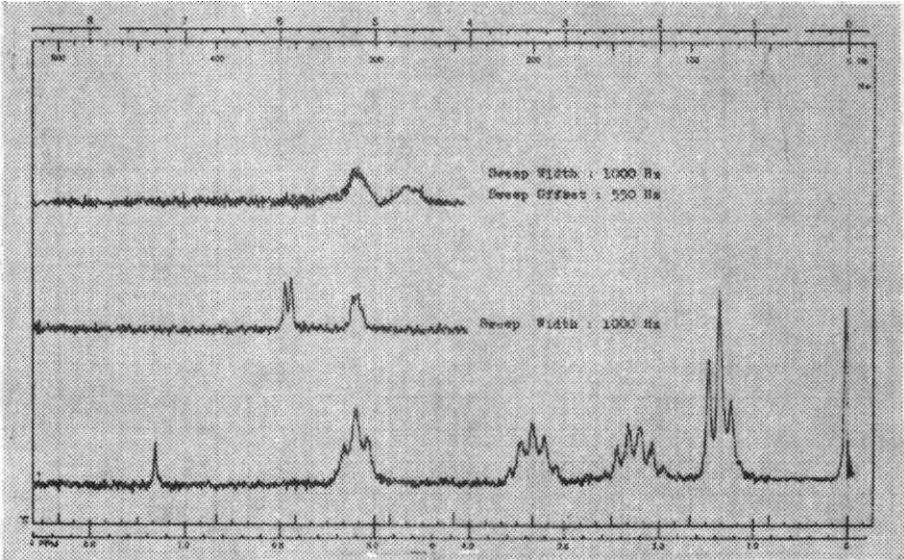
Şek. 2-n- Propilimidazo (4,5-b) piridin bileşiğinin NMR spektrumu (0.4 M)



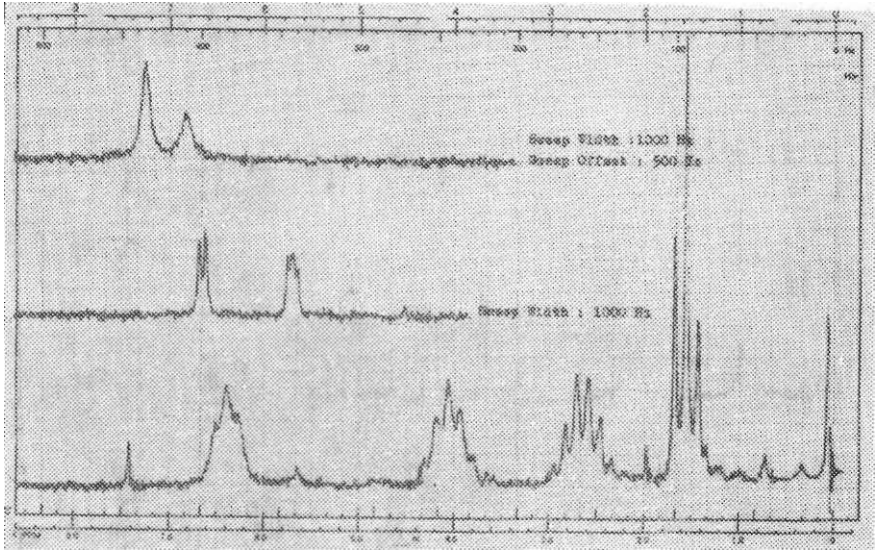
Şek. 2. 2-n-Propilimidazo (4,5-b) piridin bileşiğinin R=0.1 de NMR spektrumu



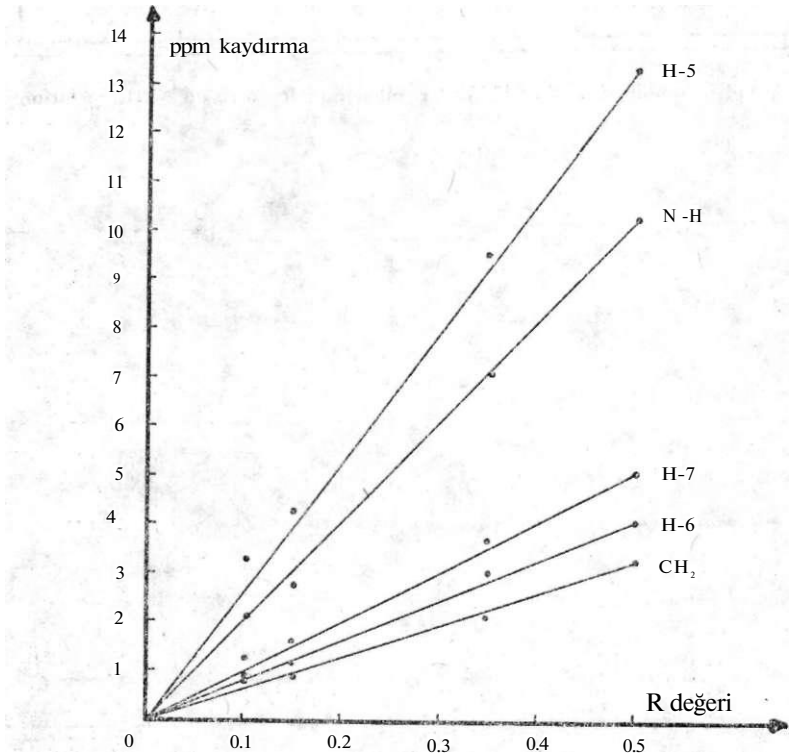
Şek. 3. 2-n- Propilimidazo (4,5-b) piridin bileşiminin R=0.15 de N M R spektrumu



Şek. 4. 2-n- Propilimidazo (4,5-b) piridin bileşiminin R = 0.35 de N M R spektrumu



Şek. 5. 2-n- Propilimidazo (4,5-b) piridin bileşiminin $R=0.50$ de NMR spektrumu



Grafik: 1. 2-n-Propilimidazo (4,5-b) piridin bileşiminin değişik konsantrasyonlarda paramanyetik kaydırma reaktif ilavesiyle alınan spektrumlardaki kaymalar

Bu durum, bu protonların 3 ve 4 no. lu konumlardaki azot atomlarına çok yakın olduklarını ve dolayısıyla azot hidrojeninin 3 no. lu konumda olduğunu göstermektedir. Deney, 2-n- propilimidazo (4,5-c) piridin bileşiğine de uygulanmış ve benzer sonuçlar alınmıştır.

SONUÇ

Sentezlenen imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin türevlerinde tek bir izomer elde edilmektedir. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi yöntemi ile yapılan çalışmalar sonucu bu bileşiklerin 3H- izomerleri olduğu ortaya konulmuştur. 1H- izomerleri ise sentez sırasında ya hiç, ya da izole edilemeyecek kadar az oranda oluşmaktadır.

ÖZET

Bu çalışmada, imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin türevlerinde Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi yardımıyla imidazol halkası üzerindeki hidrojenin hangi azot atomuna bağlı olduğu ortaya konulmuştur. Bunun için, Nükleer Overhauser Etkisi ve Paramanyetik Kaydırma Reaktif etkisi olmak üzere iki ayrı yöntem uygulanmış ve yapılan çalışmalar sonucu azot atomuna bağlı hidrojenin 3 no. lu konumda olduğu ortaya konulmuştur.

RESUME

Dans ce travail on a mis en evidence la position de Phydrogen qui se trouve sur le cycle imidazolique par la spectroscopie de RMN. Pour cette raison on a appliqué deux méthodes tels que Peffet des réactifs de déplacement paramagnetiques et Peffet Overhauser. Après les applications on a montré que l'hydrogène attaché à Pazote, se trouve en position 3.

LİTERATÜR

- 1- Özden, S.: *Ank. Ecz. Fak, Mec*, 11 (1), 80 (1981)
- 2- Overhauser, A.: *Phys. Rev.*, 89, 689 (1953)
- 3- Overhauser, A.: *Phys. Rev.*, 92, 477 (1953)
- 4- Moreau, G.: *Bull. Soc. Chim. France*, 5, 1770 (1969)