



NITROGÉN TARTALMÚ HETEROCIKLUSOS VEGYÜLETEK REZGÉSI SPEKTROSKÓPIÁJA

Ph.D. értekezés tézisei

Készítette:

Endrédi Henrietta

Témavezető:

Dr. Billes Ferenc

egyetemi magántanár

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Fizikai Kémia Tanszék
Budapest, 2004

I. Bevezetés

A nitrogén-tartalmú heterociklusos vegyületek számos biológiailag aktív vegyületben előfordulnak, azonosításukhoz, az élőszervezetben kifejtett hatásmechanizmusok jobb megismeréséhez szükségünk van ezen vegyületek szerkezetének, spektroszkópai tulajdonságainak minél teljesebb ismeretére.

A N-tartalmú heterociklusos vegyületek vizsgálatának hagyományai vannak a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Fizikai Kémia Tanszéken. Szerettem volna ezt a munkát folytatni és kibővíteni.

Kutatómunkámat nitrogén-tartalmú öttagú heterociklusos vegyületek (az imidazol, a pirazol, az 1,2,3,-triazol, az 1,2,4-triazol és a tetrazol) vizsgálatával kezdtem.

A továbbiakban egy N-tartalmú hattagú heterociklusos vegyülettel, a pirazinnal, valamint metil és klór szubsztituált származékaival foglalkoztam. A metil és klór szubsztituált pirazinok egyszerű, de mégis szemléletes példájának segítségével tanulmányoztam, hogy milyen hatást gyakorolnak ezek a csoportok az diazinok szerkezetére és rezgési spektroszkópai tulajdonságaira. Érdekesnek találtam a klórpirazinok esetében az izotóp effektus vizsgálatát.

Munkám során a kolozsvári Babeş-Bólyai Egyetem felkérésére foglalkoztam N-metil-(10H)-fenotiazinokkal és N-metil-(10H)-fenotiazin-oxidokkal. Ezek a vegyületek ígéretes gyógyszer alapanyagok. Az N-metil-(10H)-fenotiazin és az N-metil-(10H)-fenotiazin-oxid alapgyűrűk szerkezeti és rezgési spektroszkópai tulajdonságainak meghatározásán kívül vizsgáltam az alkohol és aldehid szubsztitúció hatását ezen gyűrűk szerkezetére és rezgési színeképeire.

II. A munka célja és az alkalmazott módszerek

A N-tartalmú heterociklusos vegyületek szerkezetének és rezgési spektroszkópiai tulajdonságainak vizsgálatával céлом az volt, hogy átfogó, részletes képet alakítsak ki a vizsgált vegyületekről. Céлом elérésének érdekében mind kísérleti, mind elméleti munkát végeztem.

- A kísérleti munkám keretében a vizsgált vegyületek infravörös és Raman spektrumait mértem, a vegyületek egy részét deuteráltam, valamint a mért spektrumokat számítógépi programok segítségével kiértékeltem.

- Az elméleti munka során kvantumkémiai számításokat végeztem, a N-tartalmú öt és hattagú heterociklusos vegyületek esetében töltés sűrűség funkcionál (DFT) módszert alkalmaztam, míg a vizsgált fenotiazinoknál HF számításokat végeztem. Céлом az volt, hogy a skálafaktorok optimalizálása révén a számított frekvenciákat a kísérletiekhez illesszem, és ezúton meghatározzam a rezgési módok jellegét.

III. Új tudományos eredmények

N-tartalmú öttagú heterociklusos vegyületek
(pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol)

1. *Tautoméria.* DFT Becke3P86/6-311G** kvantumkémiai számításokkal vizsgáltam a 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol és a tetrazol molekulák összes lehetséges tautomer formájának r_e egyensúlyi geometriájához tartozó energia értékeit. Ezek alapján az egyes triazolok közül az 1H-1,2,3-triazol, a 4H-1,2,4-triazol, valamint az 1H-tetrazol bizonyultak a legstabilabb konformereknek.

2. *Asszociáció.* A vizsgált N-tartalmú öttagú heterociklusos vegyületek infravörös spektrumában 2500 és 3400 cm^{-1} között kialakuló kiterjedt sávrendszert intra- és intermolekuláris

hidrogénkötésekkel hoztam összefüggésbe. Megállapítottam hogy asszociáció a monomer molekula NH és CH vegyértékrezgésének frekvencia csökkenését, míg az NH és CH csoportok síkbeli és a síkra merőleges deformációinak frekvencia növekedését, a sávok kiszélesedését és intenzitás-növekedését idézi elő.

3. *Deuterálás.* Deutero vegyületek előállításával az alapvegyületekben kialakuló NH---N kölcsönhatásokat próbáltam csökkenteni. Megállapítottam, hogy a deuterálás következtében nem csak a gyűrű nitrogén atomján lévő hidrogén cserélődött le deutériumra, hanem részben a nitrogén atom melletti szén atom hidrogénje is. Ezt a megállapítást támasztja alá a deuteroimidazol Raman színeképében a 2342 cm^{-1} -nél található nagyon éles sáv is.

4. *Spektrum értelmezés.* Az NH csoportok síkbeli deformációs rezgési módjaihoz a vizsgált vegyületek színeképében az $1600\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$, a CH kötések síkbeli deformációihoz az $1500\text{-}900\text{ cm}^{-1}$ hullámszám tartományban található sávokat rendeltem. Igazoltam, hogy a βNH és a βCH deformációk erős keveredést mutatnak egymással, valamint a gyűrűk vegyérték nyújtásaival és síkbeli deformációs mozgásaival. Megállapítottam, hogy az NH merőleges deformációs rezgésekre az $500\text{-}600\text{ cm}^{-1}$, a CH merőleges deformációs rezgésekre a $700\text{-}900\text{ cm}^{-1}$ hullámszám tartomány jellemző. A síkra merőleges NH deformációk bizonyos esetekben keverednek a gyűrű merőleges deformációival, míg a CH merőleges deformációs rezgések csoportrezgések.

Azonosítottam a gyűrűk vegyértékrezgéseikhez rendelhető sávokat, melyek a vizsgált vegyületek színeképében az $1000\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ tartományban található. A színekép $800\text{-}900\text{ cm}^{-1}$ tartományában lévő sávokat a vizsgált vegyületek síkbeli gyűrű deformációs rezgéseikhez (β_{rg}) rendeltem. Megállapítottam, hogy a nitrogén tartalmú öttagú heterociklusos vegyületek gyűrűjének síkra merőleges deformációs rezgései a $600\text{-}700\text{ cm}^{-1}$ tartományban jelennek meg a spektrumokban.

N-tartalmú-hattagú-heterociklusos vegyületek
(pirazin, 2-klórpirazin, 2,6-diklórpirazin, 2-metilpirazin, 2,3-dimetilpirazin, 2,5-dimetilpirazin, 2,6-dimetilpirazin)

5. *Szubsztituens effektusok.* Megállapítottam, hogy a klór szubsztituensek -I+M, a metil csoportok +I-M effektusa mind a szubsztituensek közvetlen környezetére, mind a pirazin gyűrű egész elektron rendszerére, ezáltal az egész molekulára hatással van.

Igazoltam, hogy a klór szubsztitúció hatására a vicinális CC erőállandók csökkennek, míg az NC-hez tartozó erőállandók értékei nőnek, az N-C kötések rövidülnek. Az NC nyújtási koordinátákhoz tartozó erőállandók nagyobbak a metilszubsztituált pirazinok esetében, mint az alpmolekulában. A metil csoport a gyűrűbeli N-C kötéstávolságokat megnyújtja, és a szénatomok körüli kötésszögeket csökkenti.

Számításaim alapján elmondható, hogy a második metil csoport vagy klór atom rávitele a pirazin gyűrűre zömmel felerősíti a hatást, néha azonban nem hoz jelentős változást a monoszubsztituált vegyületekhez képest. A második klór bevitelével CC erőállandók kiegyenlítődték, alig különböznek a pirazinétól, míg a 2,6-dimetilpirazin esetében a gyűrűben található két CC nyújtási állandó ugyan kiegyenlíti egymást, de jóval nagyobb, mint a monoszubsztituált pirazin esetében. Az NC nyújtási koordinátákhoz tartozó erőállandók nagyobbak a metilszubsztituált pirazinok esetében, mint az alpmolekulában.

6. *Spektrum értelmezés.* Megállapítottam hogy a pirazin C-H vegyértékrezgései csoportrezgések, a $3060-3010\text{ cm}^{-1}$ tartományban jelennek meg a spektrumban. A monoklór, illetve monometil származékoknál az ehhez a rezgési módhoz tartozó frekvenciákat $20-40\text{ cm}^{-1}$ -rel magasabb értéknek találtam. A 2,6-diklórpirazin infravörös spektrumában a C-H vegyértékrezgéseket 3104 és 3099 cm^{-1} -nél azonosítottam, a diszubsztituált metilszármazékok esetében viszont ezt az értéket mintegy $25-40\text{ cm}^{-1}$ -rel alacsonyabbnak találtam. Számításaim alapján a CH

síkbeli deformációs mozgások nagy keveredést mutatnak mind a gyűrű vegyérték nyújtásaival és síkbeli deformációival, mind a szubsztituensek nyújtásaival és hajlításaival. A megfelelő sávok a spektrumokban az $1600-1000\text{ cm}^{-1}$ tartományban találhatóak. A vizsgált vegyületeknél a CH merőleges deformációkhoz egyértelműen csoportrezgések tartoznak, és ezeket 1000 cm^{-1} alatti értékek jellemzik.

Megállapítottam, hogy mind a metil, mind a klór szubsztituensek hatására a pirazinhoz képest a gyűrű vegyértékrezgésekhez tartozó frekvenciák a szubsztituensek számát növelve egyre magasabb értékeket vesznek fel. A gyűrű síkbeli és síkra merőleges deformációihoz rendelhető sávok a metil és a klór szubsztituált pirazinok spektrumában alacsonyabb hullámszámnál jelennek meg, mint a pirazin esetében.

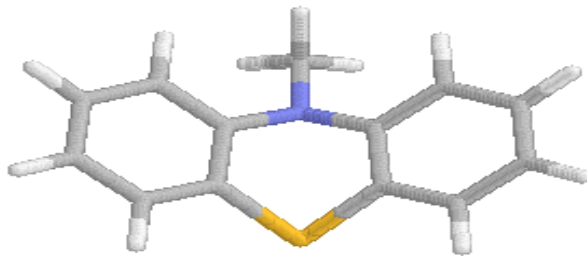
A szubsztituensek vegyértéknyújtási, valamint síkbeli, és merőleges deformációs mozgásai nagy keveredést mutatnak a gyűrű vegyértéknyújtási és síkbeli, valamint merőleges deformációival. Kivételt képeznek az alacsony frekvenciáknál jelentkező merőleges deformációk, melyek csoportrezgések.

7. *Izotóp effektus.* A klórpirazinok C-Cl vegyértékrezgéseit modell számításaim alapján jelentősen nem befolyásolja a ^{35}Cl és ^{37}Cl helyettesítés. Az izotóphelyettesítés miatti frekvencia eltolódást a C-Cl síkbeli és síkra merőleges deformációk esetében 10 cm^{-1} körüli értéknek találtam.

Fenotiazinok

(10-metil-(10H)-fenotiazin, 10-metil-(10H)-fenotiazin-3-karbaldehyd, 10-metil-(10H)-fenotiazin-3-il-metanol, 10-metil-(10H)-fenotiazin-5-oxid, 10-metil-(10H)-fenotiazin-3-karbaldehyd-5-oxid, 10-metil-(10H)-fenotiazin-3-il-metanol-5-oxid)

8. *Szubsztitúció és molekulaszervezet.* Az alapmolekula lepke alakját a szubsztitúció alig befolyásolja.



10-metil-(10H)-fenotiazin

Megállapítottam, hogy az alkohol csoport kevésbé hat a fenotiazin gyűrű szerkezetére, az aldehid szubsztitúció viszont jelentősen megnyújtja az aldehid csoporthoz közelebb lévő N-C kötéstávolságot, az S-O kötéstávolságot viszont lecsökkenti. Az aldehid szubsztitúció hatására mind a CNC, mind a CSC vegyértékszögek nőnek, a CCNC és a CCSC torziós szögek pedig csökkennek.

9. *Spektrum értelmezés.* A 10-metil-(10H)-fenotiazin, a 10-metil-(10H)-fenotiazin-5-oxid valamint az alkohol szubsztituált származékaik esetében a két aromás gyűrű rezgési módjai csatolódnak, míg az aldehideknél ilyen csatolás nem jelentkezik. A szétcsatolódást az aldehidek erős $-M$ effektusával magyaráztam.

Az alapvegyület és az aldehiddel szubsztituált molekulák színeképeit összehasonlítva azt a következtetést vontam le, hogy az aldehid szubsztitúció a CH csoportok merőleges deformációinak $5-15\text{ cm}^{-1}$ -es hullámszám csökkenését eredményezi, míg a CH_2OH szubsztituens $5-10\text{ cm}^{-1}$ -es csökkenést eredményez a CH csoportok merőleges deformációját jellemző hullámszám értékekben az aldehiddel szubsztituált molekulákhoz képest.

Igazoltam, hogy az alifás CH vegyértékrezgéseknél egyrészt az N-CH_3 csoportokhoz tartozók, másrészt az aldehid, illetve a hidroximetil csoportokhoz tartozók szigorúan csak csoporton belül keverednek. Megjelenési tartományuk $2980-2850\text{ cm}^{-1}$.

Ráműtattam arra, hogy a gyűrűk vegyértéknyűjtási és deformációs mozgásai egyértelmű keveredést mutatnak a szubsztituensek mozgásaival. Jó példa erre a gyűrű azon vegyértékrezgése, melyben a C-H csoportok síkbeli deformációja is részt vesz. Az N-metil-(10H)-fenotiazin-5-oxid aromás gyűrűinek síkbeli és síkra merőleges deformációira alacsonyabb frekvencia értéket kaptam, mint az N-metil-(10H)-fenotiazinára. Megállapítottam, hogy az aldehid és alkohol szubsztituált származékok aromás gyűrűinek síkbeli és merőleges deformációs rezgéseikhez rendelhető sávok a spektrumban jelentősen alacsonyabb hullámszám értékeknél jelennek meg, mint az alapvegyületében. Ezt az aldehid és alkohol csoportok erős induktív és mezomer effektusával hoztam összefűgésbe.

A számításaim alapján a S=O csoport síkbeli és merőleges deformációs mozgásai egymással keverednek, amihez még a gyűrűk merőleges deformációs mozgásai is hozzájárulnak.

Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni Dr. Billes Ferencnek, témavezetőmnek azt, hogy felkeltette érdeklődésemet a rezgési spektroszkópia iránt, lehetővé tette számomra a diplomamunka, majd a doktori disszertáció megírását. Köszönöm időt és türelmet nem kímélő segítségét, magyarázatait, és áldozatkész munkáját. Köszönet illeti a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Fizikai Kémia Tanszék Spektroszkópai Csoportjában dolgozókat, akikhez megoldásra váró problémáimmal fordulhattam.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Zrinyi Miklósnak, tanszékvezetőmnek a tanszékre történő befogadásért, a Varga József alapítványnak az anyagi támogatásért. Szeretnék köszönetet mondani a MTA KK KI Rezgési Spektroszkópai Csoport tagjainak, kiemelten Dr. Keresztury Gábornak, akik lehetővé tették számomra a Raman és infravörös spektrumok felvételét, valamint szakmai tanácsaikkal bővítették ismereteimet.

Végül köszönöm szüleimnek és férjemnek, a türelmet és a támogató légkört, amellyel segítették munkámat.

Publikációs lista

1. Billes, F., Endrédi, H., Jalsovszky, G.: Vibrational spectroscopy of diazoles
J. Mol. Structure (THEOCHEM), **465**, 157-172 (1999).
2. Billes, F., Endrédi, H., Keresztury, G.: Vibrational spectroscopy of triazoles and tetrazole
J. Mol. Structure (THEOCHEM), **530**, 183-200 (2000)
3. Billes, F., Endrédi, H., Várady, B.: Effect of deuteration on the vibrational spectra of organic molecules
Studia Universitatis Babes-Bolyai, Physica, special issue, (2001), 136-144.
4. Endrédi, H., Billes, F., Holly, S. : Vibrational spectroscopic and quantum chemical study of the chlorine substitution of pyrazine
J. Mol. Structure (THEOCHEM), **633**, 73-82 (2003).
5. Endrédi, H., Billes F., Keresztury, G.: Revised assignment of the vibrational spectra of methylpyrazines based on scaled DFT force fields
J. Mol. Structure (Theochem), **677**, 211-225 (2004)
6. Billes F., Endrédi H., Majdik K., Paizs Cs.: Fenotiazinok rezgési spektroszkópiája
IX. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társaság kiadványa, pp. 116-120 (2003)

7. Endrédi H., Billes, F., Jalsovszky Gy.: N-tartalmú ötagú heterociklusos vegyületek rezgési spektroszkópiája

41. Magyar Spektrokémiai Vándorgyűlés, Book of Abstracts, pp. 169-172.(1998)

8. Endrédi H., Billes F.: Metil-pirazinok rezgési spektroszkópiája.

43. Magyar Spektrokémiai Vándorgyűlés kiadványa, pp. 153-156.(2000)

9. Billes F., Endrédi H.: Azolok (ötagú N-heterociklikus vegyületek) rezgési spektroszkópiája

Vegyészkonferencia '99 (Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társaság) kiadványa, pp. 28-31. (1999)

10. Endrédi H., Billes F.: Metil és klór szubsztituensek hatása a pirazin rezgési spektroszkópiájára

VI. Vegyészkonferencia Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társaság, kiadványa, pp. 94-97. (2000)

11. Endrédi H., Billes F. :Fenotiazin-oxidok rezgési spektroszkópiája

45. Magyar Spektrokémiai Vándorgyűlés kiadványa, pp. 110-113. (2002)

12.H. Endrédi, F. Billes, G. Keresztury: Investigation of methylpyrazines by vibrational spectroscopy and quantum chemical calculations

XVIII.-th International Conference on Raman Spectroscopy, ICORS, August 25-30, (2002), Proceedings, pp. 97-98.

1. Billes, F., Endrédi, H., Jalsovszky, G., Geidel, E.:
Vibrational spectroscopic study on five-membered nitrogen heterocycles
XXIV. European Congress on Molecular Spectroscopy
Prága (Cseh Köztársaság), 1998. augusztus 23-28.
2. Endrédi H., Billes, F., Jalsovszky Gy.: N-tartalmú öttagú heterociklusos vegyületek rezgési spektroszkópiája
41. Magyar Spektrokémiai Vándorgyűlés
Budapest, 1998. szeptember 1-4.
3. Endrédi H., Billes F., Várady B., Keresztury G.: Metil-pirazinok rezgési spektroszkópiája
42. Magyar Spektrokémiai Vándorgyűlés
Veszprém, 1999. június 28-30.
4. Billes F., Endrédi H.: Azolok (öttagú N-heterociklikus vegyületek) rezgési spektroszkópiája
Vegyészkonferencia '99 (Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társaság)
Kolozsvár (Románia), 1999. november 26-28.
5. Endrédi H., Billes F.: Metil-pirazinok rezgési spektroszkópiája.
43. Magyar Spektrokémiai Vándorgyűlés
Zalaegerszeg, 2000. június 26-28.
6. H. Endrédi : Quantum chemically supported vibrational spectroscopic study of diazines
Third European Conference on Computational Chemistry (Euco-CC3)
Budapest, 2000. Szeptember 4-8.

7. Endrédi H., Billes F.: Metil és klór szubsztituensek hatása a pirazin rezgési spektroszkópiájára
VI. Vegyészkonferencia, Erdélyi Magyar Műszaki Tudományos Társaság
Kolozsvár (Románia), 2000. november 17-19.
8. Endrédi H., Billes F.: Fenotiazinok rezgési spektroszkópiája
45. Magyar Spektrokémiai Vándorgyűlés
Siófok, 2002. július 1-3.
9. H. Endrédi, F. Billes: Investigation of phenothiazines by vibrational spectroscopy and quantum chemical calculations
XVI.-th Slovak Spectroscopic Conference,
June 23-27, 2002, Košice , Slovakia
10. H. Endrédi, F. Billes, G. Keresztury: Investigation of methylpyrazines by vibrational spectroscopy and quantum chemical calculations
XVIII.-th International Conference on Raman Spectroscopy, ICORS,
August 25-30, 2002, Budapest, Hungary
11. F. Billes, H. Endrédi, K. Majdik, Cs. Paizs: Fenotiazinok rezgési spektroszkópiája
9th International Conference of Chemistry
Kolozsvár (Románia), 2003. november 14-16.