

ANKARA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**1, 2, 5 (6) - TRİSÜBSTİTÜE BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZ, YAPI - AYDINLATMASI ve MİKROBİYOLOJİK ETKİLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Ecz. Canan KUŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hakan GÖKER

ANKARA - 1992



Anneme, Babama ve eşim (Mühendis) Selim Kuş'a.

Yüksek lisans tezimin hazırlanması ve çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, sorunlarımla yakinen ilgilenen, her zaman her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doc.Dr. Hakan GÖKER'e tüm içtenliğimle teşekkür ve şükranlarımı sunarım.



Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini, ayrıca Mass spektrumlarının yurt dışında çekilmesi hususunda yardımlarını esirgemeyen A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı Başkanı, Sayın Prof.Dr. Rahmiye ERTAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm tüm hocalarım ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Mikrobiyolojik çalışmaların yapılmasında yardımcı olan A.Ü. Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Bilim Dalı Başkanı, Sayın Prof.Dr. Ahmet AKIN'a ve Uzm.Ecz. Nurten ALTANLAR'a ve ¹H NMR spektrumlarının çekiminde yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Hülya AKGÜN'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin yazımında büyük bir özveri ile yardımlarını esirgemeyen eşim Mühendis Selim KUŞ'a içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. TEORİK BÖLÜM	3
1. BENZİMİDAZOLLERİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ	3
2. BENZİMİDAZOLLERİN SENTEZ YÖNTEMLERİ	32
2.1. Açillenmiş O-nitroarilaminlerden hareketle ...	33
2.2. O-fenilendiamin ile karboksilik asitler, asit anhidritleri, esterler ya da amidlerden hareketle	34
2.3. O-fenilendiamin ile nitrillerden hareketle ...	35
2.4. O-fenilendiaminler ile iminoeterler veya iminotiyo eterlerden hareketle	35
2.5. O-fenilendiamin ile aldehit ya da ketonlardan hareketle	36
2.6. Diğerleri	37
3. BENZİMİDAZOLLERİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ	39
4. BENZİMİDAZOLLERİN SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİ	48
4.1. UV Spektral Analizleri	48
4.2. IR Spektral Analizleri	49
4.3. NMR Spektral Analizleri	51
4.4. Mass (KÜTLE) Spektral Analizleri	53
III. PRATİK BÖLÜM	59
1. SENTEZ EDİLEN MADDELERİN ANALİTİK KONTROLÜNDE UYGULANAN YÖNTEMLER	59
2. SPEKTRAL ANALİZLER	60

3. MİKROBİYOLOJİK ÇALIŞMALAR	60
3.1. Antibakteriyal Aktivite Tayini	61
3.2. Antifungal Aktivite Tayini	62
3.3. Minimum Bakterisidal Etkinliğin Tayini	63
4. MATERYAL, YÖNTEM VE BULGULAR	65
4.1. Sentezler Sırasında Kullanılan Kimyasal Maddeler	65
4.2. Benzimidazol Halkasının Sentezi	65
4.3. Benzimidazol Halkası ile diğer Heterosiklik Halkaların Kondansasyonu	66
4.3.1. 2-(4-metilpiperazinil)metil, 5(6) -nitro-1H-benzimidazol.3HCl	66
4.3.2. 2-(4-metilpiperazinil)metil, 5(6) -kloro-1H-benzimidazol.3HCl	71
4.3.3. 2-(4-metilpiperazinil)metil, 5(6) -metil-1H-benzimidazol.2HCl	74
4.3.4. 2-[4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il]metil-1H-benzimidazol.2HCl	77
4.3.5. 2-[4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il]metil,5(6)-nitro-1H-benzimidazol.2HCl ..	79
4.3.6. 2-[4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il]metil,5(6)-kloro-1H-benzimidazol.3HCl ..	82
4.3.7. 2-(2-hidroksimetilpiperidin-1-il)metil, 5(6)-nitro-1H-benzimidazol	85
4.3.8. 2-(2-hidroksimetilpiperidin-1-il)metil, 5(6)-kloro-1H-benzimidazol.2HCl	88

4.3.9.	2-(2-hidroksimetilpiperidin-1-il)metil, 5(6)-metil-1H-benzimidazol.2HCl91
4.3.10.	5(6)kloro-2(4-metilpiperidin-1-il)-1H- benzimidazol95
4.3.10.1.	5(6)klorobenzimidazolin-2- on sentezi95
4.3.10.2.	5(6)kloro-2-kloro-1H-ben- zimidazolün sentezi96
4.3.11.	2-(4-metilpiperidin-1-il)metil,5(6)- metil-1H-benzimidazol.2HCl99
4.3.12.	2-(4-metilpiperidin-1-il)-metil,5(6)- metil-1H-benzimidazol.2HCl102
4.3.13.	2-(4-metilpiperidin-1-il)-metil,5(6)- kloro-1H-benzimidazol.2HCl106
4.3.13.1.	1-benzil-2-(4-metilpiperi- din-1-il) metil, 5-kloro- benzimidazol.2HCl ve 1-ben- zil-2-(4-metilpiperidin-1- il) metil, 6-kloro-benzimi- dazol.2HCl109
4.3.13.2.	1-etil-2-(4-metilpiperidin- -1-il) metil, 5-kloro-ben- zimidazol.2HCl ve 1-etil-2 -(4-metilpiperidin-1-il)me- til, 6-kloro-benzimidazol. 2HCl113

4.3.13.3.	1-allil-2-(4-metilpiperidin-1-il) metil, 5-kloro-benzimidazol.2HCl ve 1-allil-2-(4-metilpiperidin-1-il) metil, 6-kloro-benzimidazol. 2HCl	117
4.3.14.	2-(3-metilpiperidin-1-il)metil, 5(6)-kloro-1H-benzimidazol.2HCl	119
4.3.15.	2-(2-metilpiperidin-1-il)metil, 5(6)-kloro-1H-benzimidazol.2HCl	121
IV.	TARTIŞMA VE SONUÇ	125
V.	ÖZET	129
VI.	SUMMARY	131
VII.	LİTERATÜR	133

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin B₁₂ (Siyanokobalamin)'nin yapısında yer alan benzimidazol çekirdeği, günümüzde bir çok ilacın etken maddesi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bunlara verebileceğimiz örnekler arasında;

Omeprazol (H⁺/K⁺-ATP_{az} inhibitörü, antiasit)(30)

Astemizol (Histamin H₁-antagonisti, antihistaminik)(68)

Clemizol (Histamin H₁-antagonisti, antihistaminik)(77)

Mebendazol (Antihelmentik)(50,81)

Tiyabendazol (Antihelmentik)(10,16)

Pimozid (Nöroleptik)(48)

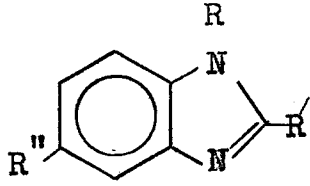
Benperidol (Nöroleptik)(77)

Droperidol (Nöroleptik)(77)

sayılabilir ve son ikisi hariç diğerleri ülkemizde de ruhsatlandırılmıştır.

Benzimidazol halkası üzerinde yapılan farklı sübstitüsyonlarla çok farklı farmakolojik etkiler ortaya çıkmakta olup araştırmacıların, her yıl artan oranlarda ilgisini çekmektedir. Henüz, günümüzde antibakteriyal ya da antifungal etkili yeni bir benzimidazol türevi bileşik, tedaviye girmemişse de bu konu üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır.

Genellikle bu halka üzerinde bugüne kadar yapılan çalışmalarda antibakteriyal etki açısından ümit veren sonuçlara ulaşmada, 1,2 ve 5(6) konum sübstitüsyonlarının önemi dikkati çekmektedir.



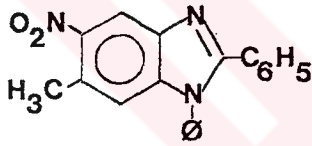
R	R'	R''
<p>(34)</p>	-CH ₃ (1)	-NO ₂ (1)
<p>(34)</p>	-Ar (1)	-Ar (1)
<p>(34)</p>	<p>(2)</p>	<p>(42)</p>
	<p>(15)</p>	-Cl (39)
	-7ACA (52)	-CF ₃ (39)
	<p>(26)</p>	-OCH ₃ (39)
	<p>(39)</p>	
	<p>(71)</p>	

Bizde de yukarıda bahsedilen bu çalışmalardan esinlenerek 2. pozisyonda süstitüe piperidin ve piperazin halka sistemlerini, 1. ve 5 ya da (6). konumlarda farklı diğer süstitüentleri, taşıyan bir seri benzimidazol türevi, yeni bileşikler hazırlamayı ve bunları antibakteriyal ve antifungal aktivite açısından incelemeyi amaçladık.

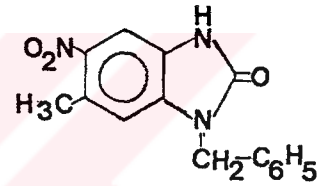
II. TEORİK BÖLÜM

1. BENZİMİDAZOLLERİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

ABOU-SHADI ve arkadaşları(1), 5. pozisyonda nitro ve 2. veya 6. pozisyonda metil ya da diğer aril, alkil sübstüentlerini taşıyan bir seri yeni benzimidazol [formül 1] ve benzimidazol-2-on [formül 2] türevlerini sentezlemiş ve bunlarla Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Bacillus subtilis, Bacillus pumilis ve Salmonella typhi c'ye karşı 100-10 µg/ml arasında değişen konsantrasyonlarda kayda değer aktiviteler elde etmişlerdir.



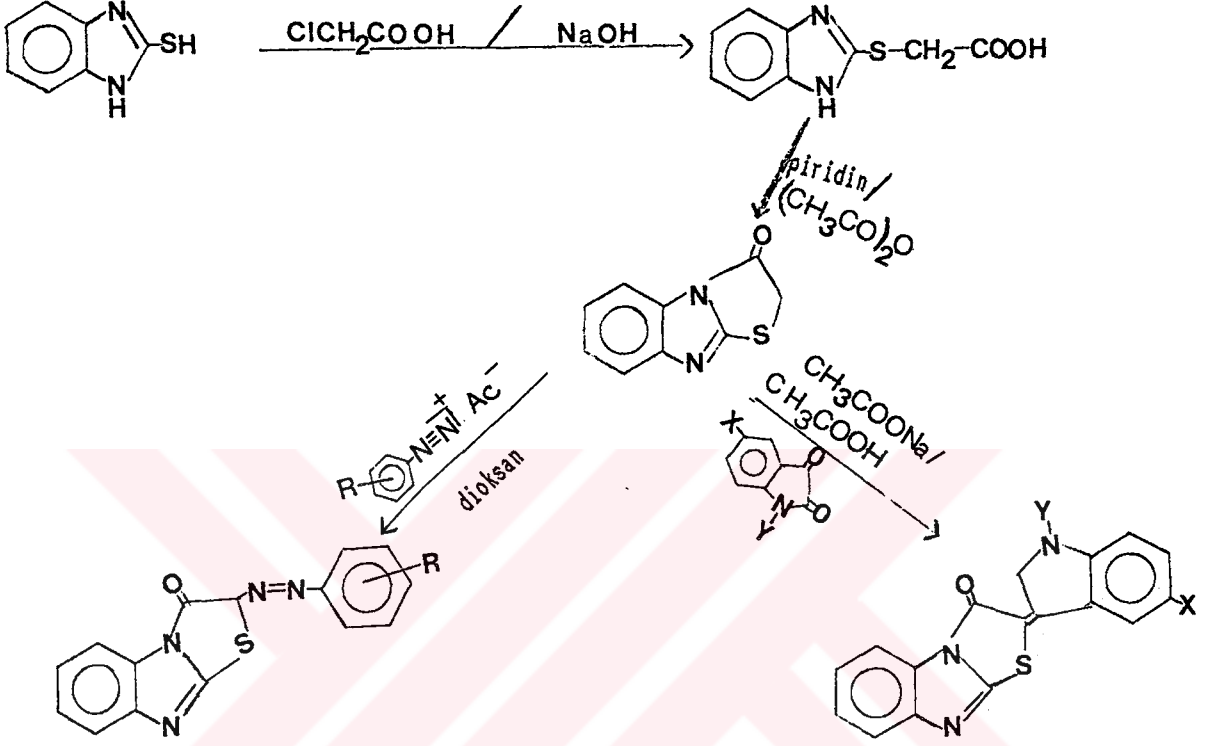
[Formül 1]



[Formül 2]

Tiazolo [3,2-a]benzimidazol-2-asetik asit türevlerinin antitüberküloz (9,101), antidepresan (9) ve antime-tastatik (9,25,33) olmak üzere çeşitli aktiviteler gösterdikleri bilinmektedir. Aynı zamanda Tiazolo [3,2-a] benzimidazol-3(2H)-on türevleri antikonvülzan ve antifungal (91) etki de göstermektedir. Rıda ve arkadaşları (85), tiazolo [3,2-a] benzimidazol-3(2H)-on'u sentezledikten sonra nükleofilik reaksiyonlara son derece açık olan metilen grubu üzerinden bir takım kondansasyon reaksiyonları yapmışlardır. Bunlardan biri arildiazonyum tuzları ile dioksan içerisinde 5°C da 2-(arilazo) tiazolo[3,2-a] benzimidazol-3(2H)-on'ların sentezi, diğeri ise glacial asetik asit ve Na-asetat

varlığında uygun istatin türevleri ile bir seri 2-isatiniliden türevlerinin sentezidir. Reaksiyonlar Şema-1'de bir arada gösterilmektedir.

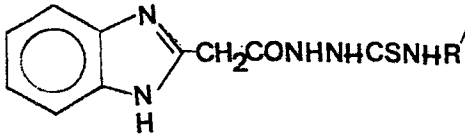


[Şema-1]

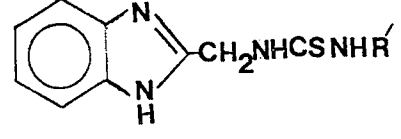
Sentezlemiş oldukları bir seri bileşikten; sadece arilazo türevi olan ve para konumunda klor taşıyan bileşiğin Staphylococcus aureus'a karşı önemli derecede bir etki gösterdiği bildirilmektedir.

2. konumda imino ve hidrazon grupları taşıyan tiazolidinonların, antimikrobiyal aktiviteleri olduğu iyi bilinmektedir (2). Bunun yanısıra benzimidazoller, yukarıda da bildirildiği gibi antifungal ve antimikrobiyal aktivite göstermektedirler (77,94). Bu bilgiler ışığında, yine Rıda ve arkadaşları (84,86), ayrı ayrı antimikrobiyal etkileri olan

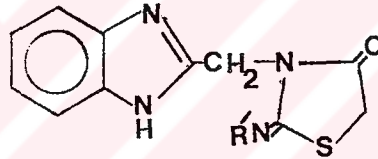
bu iki çekirdeği aynı molekül üzerinde birleştirmiş ve yapılan aktivite tayinlerinde bu bileşiklerin bir kısmının Staphylococcus aureus'a karşı kayda değer sonuçlar verdiklerini gözlemişlerdir. Ancak yine de aşağıda formülleri görülen benzimidazollerin tiyosemikarbazid [Formül 3] ve tiyoüre [Formül 4] türevlerinin kendilerine karşılık gelen halkalı ürünleri olan, tiazolidinon [Formül 5] taşıyan türevlerden daha aktif olduğu bildirilmiştir.



[Formül 3]

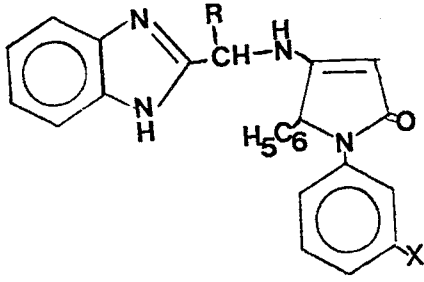


[Formül 4]

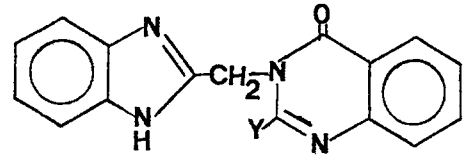


[Formül 5]

Yine Rıda ve arkadaşları (87), 2. konumda direkt ya da S, metilen veya tiyometil grubunu müteakiben furan (27), tiyofen (65), morfolin, piperidin ya da pirazin (26), gibi heterosiklik halkaları süstitüent olarak taşıyan benzimidazollerin antimikrobiyal ve antifungal aktivite göstermelerinden yola çıkarak farklı heterosiklik halkaları taşıyan yeni benzimidazoller sentezlemişlerdir. Bu çalışmalarında aşağıda formülleri görülen, birinde yan zincir olarak 1,5-dihidro-2-il-pirrol-2-on [Formül 6] ve diğerinde, 4-kinazolinon [Formül 7] taşıyan türevlerin maalesef kayda değer bir antimikrobiyal aktivitelerinin olmadığını bildirmişlerdir.

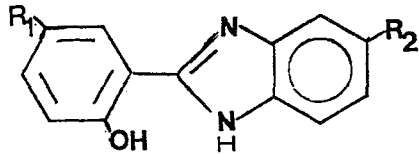


[Formül 6]



[Formül 7]

Coburn ve arkadaşları (15), in-vitro olarak Actinomyces'lere karşı aktif olduğu bildirilen, 5-(n-alkil), 5-(n-açıl) ve 5-(n-alkilsülfonil) salisilanilid yapısının biyoizosteri olarak benzimidazol çekirdeğini ele almış ve 2-[(5-n-açıl-hidroksi)fenil] benzimidazol [Formül 8] genel yapısında bir grup bileşik sentezlemişlerdir ve bu türevlerin periodontal rahatsızlıklara neden olan Actinomyces viscosus ve Bacteroides gingivalis gibi mikroorganizmalara karşı hayli yüksek aktivitelerinin olduğunu bildirmişlerdir.

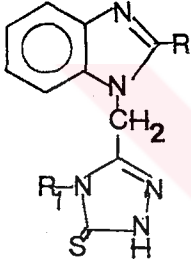


R₁: -Br , n-C₃H₇CO, H, v.b.

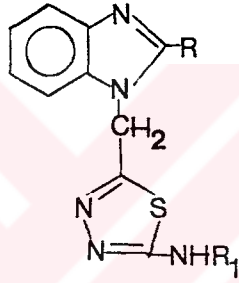
R₂: H, Cl, CH₃, CF₃, NO₂

[Formül 8]

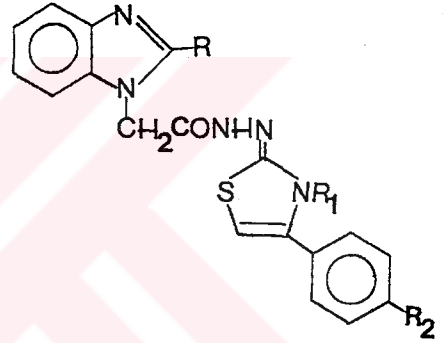
Habib ve arkadaşları (34), 1.konumda triazol-5-tiyon [Formül 9] tiyadiazol [Formül 10] ve tiazolin [Formül 11] halka sistemlerini taşıyan bir seri benzimidazol türevi yeni bileşik sentezleyip, bunların Staphylococcus aureus, Escherichia coli ve Candida albicans'a karşı aktivitelerini incelemişlerdir. Ancak test edilen bileşiklerin hiç birinin Staphylococcus aureus ve Escherichia coli'ye karşı streptomycin'den daha fazla aktivite göstermediğini bildirmişlerdir.



[Formül 9]

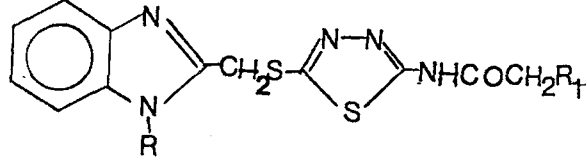


[Formül 10]

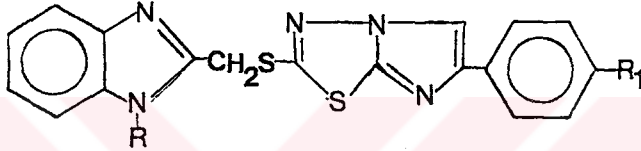


[Formül 11]

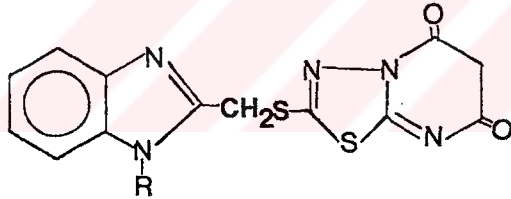
Ashour ve arkadaşları (6), 1990 yılında antibakteriyal, antifungal ve antiviral aktiviteleri iyi bilinen tiyadiazol [Formül 12], imidazo[2,1-b]1,3,4-tiyadiazol [Formül 13] ve 1,3,4-tiyadiazolo[3,2-a]pirimidin [Formül 14] halka sistemleri ile benzimidazol çekirdeğini aynı molekül üzerinde birleştirmiş ve aktivite tayinleri sonucunda bu bileşiklerin hiç birinin, Staphylococcus aureus ve E.coli'ye karşı streptomycin sülfattan, Staphylococcus aereus'a karşı penisilin-G'den ve Candida albicans'a karşı nystatin'den daha aktif olmadığını bildirmişlerdir.



[Formül 12]



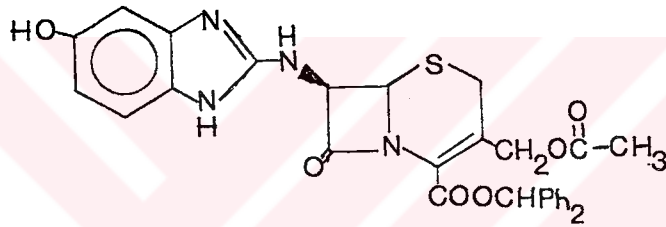
[Formül 13]



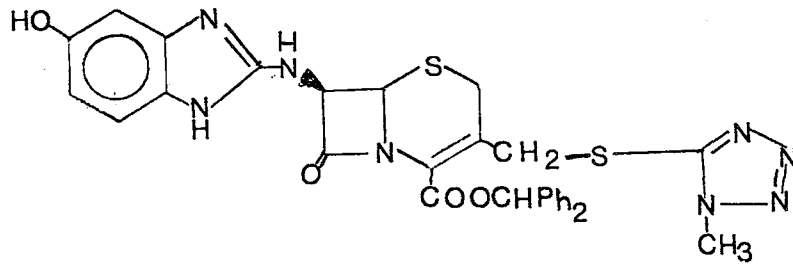
[Formül 14]

Bilindiği üzere penisilinlerde 6. konum ve sefalosporinlerde 7. konumdaki amid fonksiyonunun, R gruplarının varyasyonları ile, son senelerde çok sayıda yeni antibakteriyel bileşik sentezlenmektedir. Ancak yukarıda bahsi geçen bu konumlarda amid taşımayan tek istisna, mecillinam olarak bilinmektedir. Jung ve arkadaşları (52), mecillinam gibi sefalosporinleri 7. konumda amid grubu olmaksızın benzimidazol ve izosteri olan diğer heterosiklik halkalarla bağlamış ve anti-

mikrobiyal etkilerini Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı test etmişlerdir. Gram-pozitif mikroorganizmalara karşı benzimidazol ve diğer izosterleri taşıyan bu sefalosporinler benzer etkilere sahipken, Gram-negatif mikroorganizmalara karşı benzimidazol çekirdeği taşıyan bileşiklerin daha aktif olduğu görülmüştür. Ayrıca araştırmacılar aşağıda formülleri görülen türevlerin [Formül 15 ve 16] Staphylococ ve bazı Gram-negatif mikroorganizmalara karşı cefotaxim'in etkisine eşit aktivite gösterdiğini bildirmektedirler.



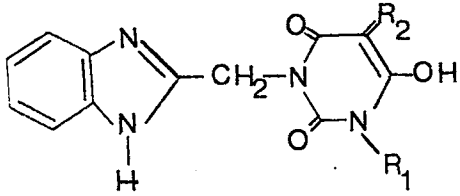
[Formül 15]



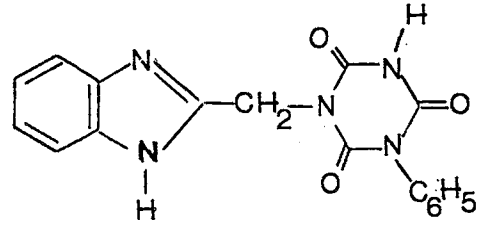
[Formül 16]

2. pozisyonda furil(27), tienil(65), pirazinil(26), quinazolinil(87), dihidropirrolil (87) ve tiyazolidinil (86) gibi heterosiklik sistemleri taşıyan benzimidazol türevlerinin antimikrobiyal ve antifungal aktivite gösterdiğinin önceden literatürde bildirilmiş olmasından hareketle, Badaway

ve arkadaşları (8), bu sefer benzimidazollerin 2. konumunda, aşağıda formülleri görülen barbitürat [Formül 17] ve triazin [Formül 18] halka sistemlerini taşıyan yapıları sentezlemişler, ancak MIC değerlerini 250 µg/ml nin üzerinde bulmuşlardır.

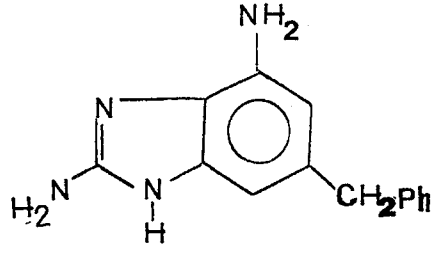


[Formül 17]

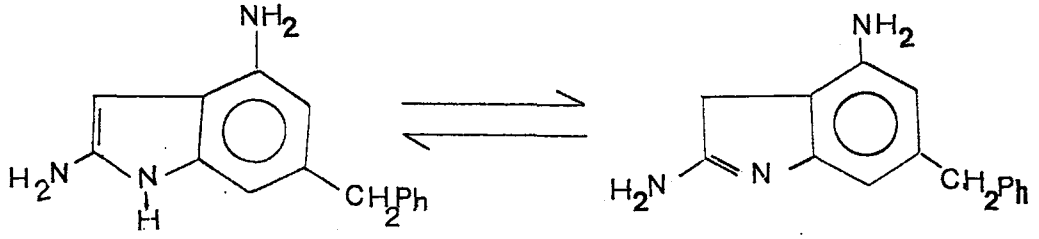


[Formül 18]

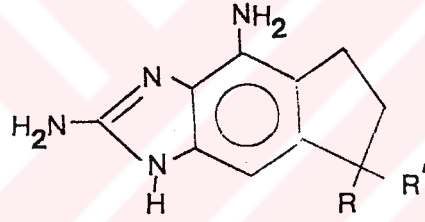
1991 yılında Ohemeng ve arkadaşları(70), Dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimine karşı yeni inhibitörler geliştirmek ve bunların etkisini moleküler düzeyde açıklamak üzere çalışmalar yapmışlardır. Trimethoprim ve methotrexate gibi DHFR'in güçlü inhibitörlerinde yer alan 2,4-diaminopirimidin iskeletine analog olarak 2,4-diamino-6-benzilbenzimidazol [Formül 19] ve bunun indol [Formül 20] analoglarını veya bunların daha kompleks tri ya da tetrasiklik [Formül 21] türevlerini sentezlemişlerdir. Bu halka sistemlerinin elektronik yapısının ve bağ açılarının 2,4-diaminopirimidinden oldukça farklı olmasına rağmen, PKa değerleri ve hidrojen bağ uzaklıklarının kabul edilebilir bir paralellik gösterdiği bildirilmiştir. Ancak çalışmalar sonucunda hiçbir bileşiğin istenen etki düzeyini sağlayamadığı gözlenmiş ve böylece 2,4-diaminopirimidin sisteminin bu enzimin kompetitif inhibisyonunda günümüzde eşsiz olduğu sonucuna varılmıştır.



[Formül 19]



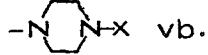
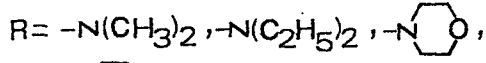
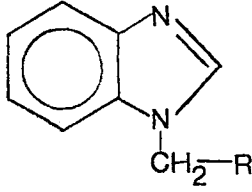
[Formül 20]



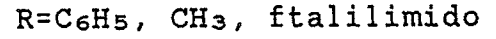
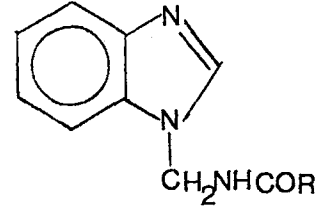
R'=R=H; -S(CH₂)₂S; O(CH₂)₂O

[Formül 21]

Fadda ve arkadaşları (24), benzimidazol halkasının aktif hidrojeni üzerinden mannich reaksiyonu uygulayarak sentezledikleri ve aşağıda formülleri görülen [Formül 22, 23] bileşikler ile Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus viridans ve Candida albicans'a karşı 500-1000 µg/ml konsantrasyonda önemli sayılamayacak bir aktivite elde ettiklerini bildirmişlerdir.

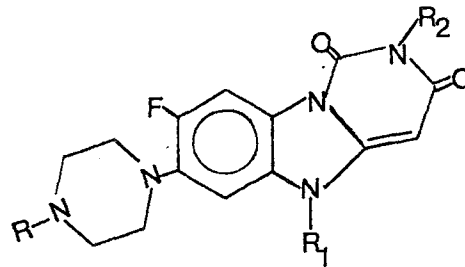


[Formül 22]



[Formül 23]

Hubschwerlen ve arkadaşları(42), 1992 yılında primido[1,6-a]-benzimidazollerini, nalidiksik asit ve fluorokinolonlara alternatif yeni bir sınıf DNA-giraz inhibitörü olarak sentezlediklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmada bileşiklerin [Formül 24], DNA-giraz inhibitörü olan antibakteriyal etkili norfloxacin ya da fleroxacin gibi bileşiklerden daha az potent olduğunu bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada, bu yeni sınıf DNA-giraz inhibitörlerinin etki mekanizmasının aydınlatılması açısından daha ileri çalışmalara gerek olduğu ve böylece daha da potent bileşiklerin bulunabileceği söylenmektedir.



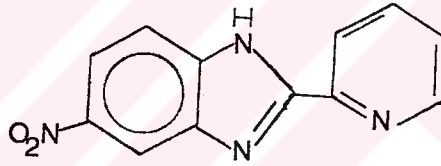
R=H, Me, BOC (Bütoksikarbonil)

R₁=Etil veya siklopropil

R₂=H, OH, NH₂, NHBOC, NMeBOC, N(Me)₂

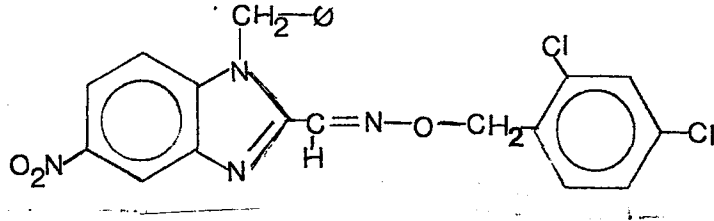
[Formül 24]

Hisano ve arkadaşları (39), sentezledikleri benzok-sazol, benzimidazol ve benzotiyazol türevi bileşiklerin an-tifungal, insektisit ve herbisit aktivitelerini araştı-rmışlardır. Benzoksazol ve benzotiyazol halkalarında antibak-teriyal aktivite olmadığını, 5-nitro-2-(2- piri- dil)benzimi-dazol'un [Formül 25], Escherichia coli'ye karşı aktif olduğu- nu ve yine benzimidazol türevlerinde kayda değer oranda anti-fungal aktiviteye rasladıklarını bildirmişlerdir. Ayrıca benzimidazol türevlerinin 5. konumunda bulunan klor, trifluo-rometil, metoksi ve etoksi gibi grupların aktiviteyi artırdı-ğını ve 2. konumdaki 2-piridil sübstitüentinin aktivite için gerekli olduğunu bildirmişlerdir.



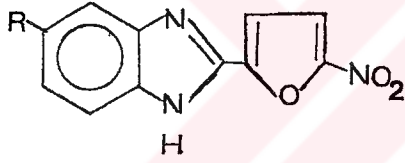
[Formül 25]

Garuti ve arkadaşları (29), sentezledikleri bileşik-ler içerisinde aşağıda formülü görülen türevin [Formül 26] 25 µg/ml lik MIC değeri ile hem Candida tropicalis hem de C. al-bicans'a karşı oldukça iyi antimikotik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar benzimidazol halkasının elektron çekici gruplarla sübstitüsyonunun biyolojik aktivite açısından önemli olduğu görüşünde birleşmişlerdir.

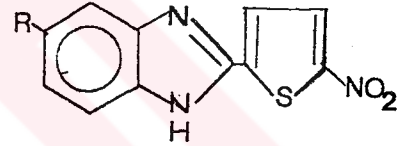


[Formül 26]

Pedini ve arkadaşları (71), 1990 yılında 2.pozisyon-
da furan [Formül 27] ya da tiyofen [Formül 28] halka sistem-
lerini taşıyan bir seri benzimidazol türevi bileşik sentezle-
mişler ve bunların germisidal aktivitelerini araştırdıkların-
da 5. pozisyonunda NO₂ grubunun bulunması ile mikrobiyolojik
aktivitenin arttığını ve furan halkası taşıyan türevlerin ise
tiyofen taşıyanlardan daha etkili olduğunu gözlemişlerdir.



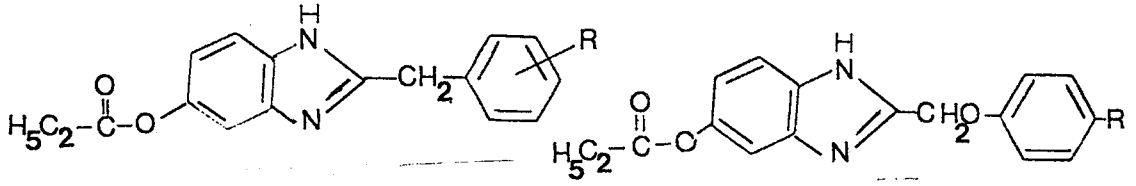
[Formül 27]



[Formül 28]

R=H, CH₃, CF₃, Br, Cl, F, NO₂

H.Göker ve arkadaşları (31), 1991 yılında, 2.pozis-
yonda benzil [Formül 29] veya fenoksimetil [Formül 30] sübs-
titüentlerini taşıyan bir seri benzimidazol türevi bileşik
sentezleyip bazı candida türlerine karşı antifungal aktivi-
telerini incelemişlerdir. Bu bileşiklerin hiçbirinin 100
µg/ml konsantrasyonda antifungal aktivite göstermediğini bil-
dirmişlerdir.



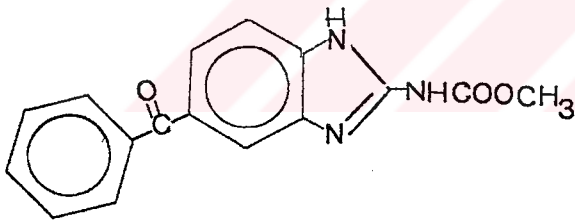
R=H, Cl, Br, NO₂, OCH₃

[Formül 29]

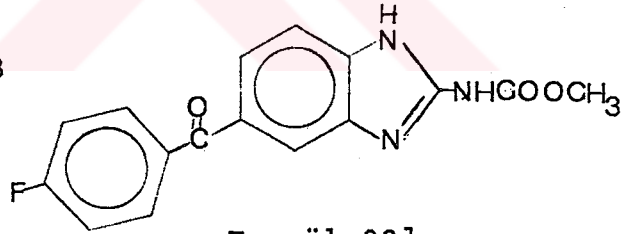
R=H, Cl

[Formül 30]

1978 yılında Raeymaekers ve arkadaşları (81), bir seri alkil-(5-açıl-1H-benzimidazol-2-il) karbamat türevi bileşik hazırlamış ve bunların antihelmentik etkilerini incelemişlerdir. Bu türevler arasında aşağıda formülleri görülen, metil-N-(5-benzoil-1-H-benzimidazol-2-il) karbamat (mebendazol) [Formül 31] ve metil-[5-(4-fluorobenzoil)-1H-benzimidazol-2-il] karbamat (flubendazol) [Formül 32] en aktif bileşikler olarak saptanmış olup günümüzde halen ilaç olarak kullanılmaktadırlar.



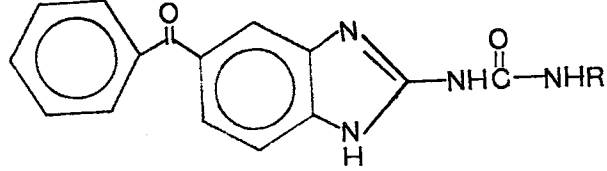
[Formül 31]



[Formül 32]

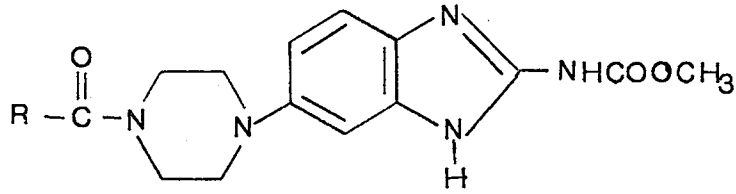
Mebendazol ve flubendazolün, antihelmentik aktiviteye ilaveten önemli derecede antifilarial aktivite gösterdiği de bildirilmektedir. Ancak suda az çözünme, plazma ve dokulardan absorpsiyonun belli bir limitte kalması gibi dezavantajlar nedeniyle bu ilaçların filarial enfeksiyonların tedavisinde oral kullanımı çok sınırlıdır. Siya Ram ve arkadaşları (82), oral kullanılabilmeğe uygun aşağıda formülü görülen bileşikleri [Formül 33] sentezlemişlerdir. Bu bile-

şiklerin antifilarial aktivitelerini Brugia phangi ve Litomosoides carini'ye karşı denemişler ancak mebendazolün metil-karbamoil yapısının N-sübstitüe üre haline dönüştürülmesi ile antifilarial aktivitenin düştüğünü bildirmişlerdir.



[Formül 33]

Dubey ve arkadaşları (19), benzimidazol-2-karbamat ve sübstitüe piperazin çekirdeklerini aynı molekül üzerinde birleştirerek bir seri bileşik sentezlemişlerdir. Bu türevlerden aşağıda formülü görülen [Formül 34] türevlerin 100-250 mg/kg lık üç oral doz ile Hymenolepis nana'ya karşı %100 etkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda bu bileşiklerin ratlara intraperitonal olarak verilmesiyle mikrofilaryalara ve helmentlere karşı da etkili olduğu bildirilmiştir.

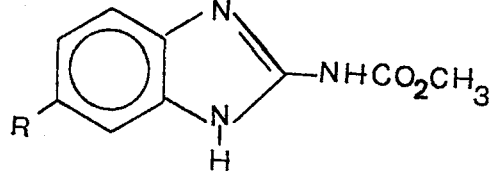


R=Benzil, 2-Furil, dietilamimo

[Formül 34]

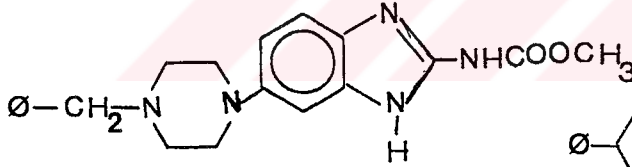
Lacey ve Watson (58), [5(6)-sübstitüe-benzimidazol-2-il] karbamat [Formül 35] yapısında antihelmentik etkili bir seri bileşik sentezleyerek yapı-aktivite ilişkilerini incelemiş ve 5(6). konum sübstitüsyonunun aktivite açısından çok önemli olduğunu gözlemişlerdir. Bu konumda -OH, -NH₂, -NO₂

ve F gurupları ile etkinin azaldığını, alkoksi ve alkil gruplarının varlığında ise, aktivitenin arttığını ve bu artışın metoksiden propoksiye doğru olduğunu bildirmişlerdir.

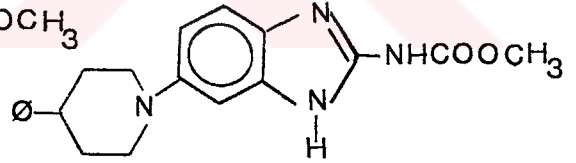


R=H, F, OH, NH₂, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, OC₆H₅, CH₃ v.b.
[Formül 35]

Sánchez-Alonso (89) ve arkadaşları, 1989 yılında 5. konumda 4-sübstitüe piperazin [Formül 36] ya da piperidin [Formül 37] halka sistemlerini taşıyan bir seri benzimidazol türevi bileşik sentezleyip antihelmentik aktivitelerini incelemiş, piperazin halkasının etki için önemli olduğunu ve aynı zamanda etkinin, bu halkanın N-4 pozisyonunda bulunan sübs-titüentin özelliğine bağlı olduğunu bildirmişlerdir.

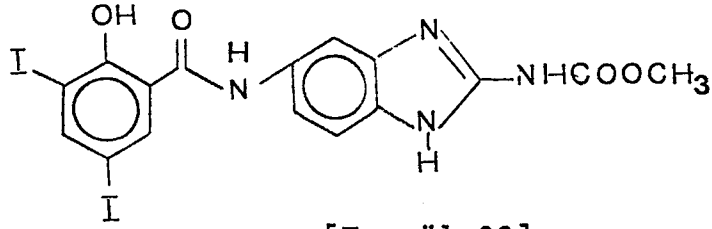


[Formül 36]



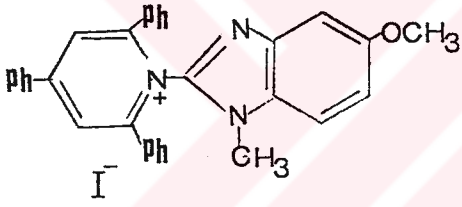
[Formül 37]

Srivastava ve Sharma (95), 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada aşağıda formülü görülen 2,5-disübstitüe benzi-midazol türevinin [Formül 38], oral 50mg/kg dozda Ancylostoma ceylanicum ve Hymenolepis nana'ya karşı antihelmentik aktivi-telerini denemiş ve bu helmentleri %100 e yakın oranda elimi-ne ettiğini bildirmişlerdir.

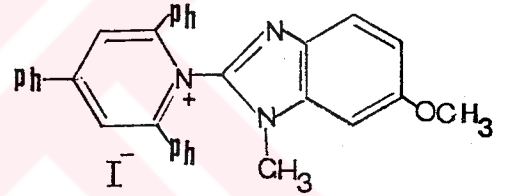


[Formül 38]

Alcalde ve arkadaşları (3), 1991 yılında, N-benzimidazolil-2,4,6-trifenil piridinyum tuzlarını hazırlamış ve in vitro antileishmanial aktiviteleri arasındaki kantitatif yapıdaki ilişkilerini araştırmışlardır. Sentezledikleri bileşikler içerisinde 5-metoksi-1-metil-benzimidazol [Formül 39] ve 6-metoksi pozisyon izomerinin [Formül 40] Leishmania donovani helmentine karşı oldukça yüksek aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

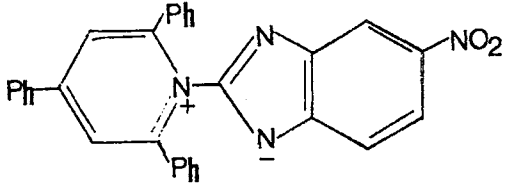


[Formül 39]

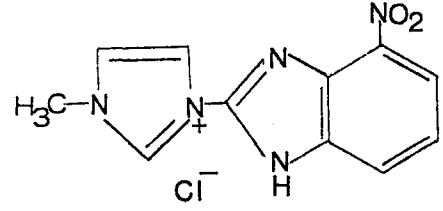


[Formül 40]

Aynı araştırmacı grubu(4), 1992 yılında ise benzimidazol çekirdeğinin 2. konumunda piridinyum ve imidazolium halkalarını taşıyan türevleri de sentezlemişlerdir. 5-nitro piridinyum bileşiğini [Formül 41] Trichomonas vaginalis'e karşı in vitro ortamda oldukça aktif olarak gözlemişlerdir. 4-Nitro-imidazolium türevlerinin de [Formül 42] antitriko-
monal aktivite göstermesi nedeniyle nitro grubunun bu etki için önemli olduğunu bildirmişlerdir.

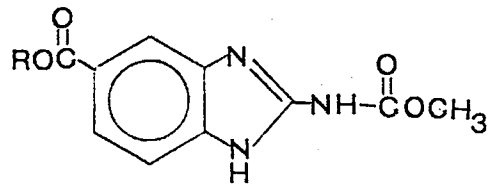



[Formül 41]



[Formül 42]

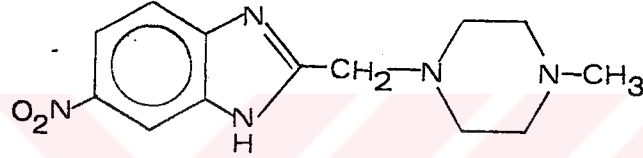
Siya Ram ve arkadaşları (83), 1992 yılında yayınladıkları bir çalışmada, insanda ekstremitelerin hareket kabiliyetini ortadan kaldırma, ya da körlük oluşturma gibi çok ciddi tehlikelere neden olabilen filariyal enfeksiyonlara karşı oral kullanılabilen yeni bir benzimidazol karbamat türevi geliştirmek üzere aşağıda genel formülleri görülen türevleri [Formül 43] hazırlamışlardır. Deneysel olarak Brugia pahangi, Litomosoides carinii ve Acanthocheilonema viteae ile enfekte edilmiş jirdlerde, in vivo olarak, hazırladıkları türevlerin antifilariyal aktivitelerini test etmiş ve bazı türevler ile oldukça önemli sonuçlar bulduklarını bildirmişlerdir.



R=CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, CH₂CH=CH₂, CH₂-
(CH₂)₂CHCH₃CH₂-C(CH₃)₃

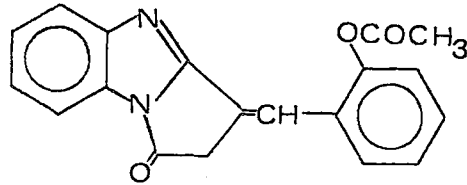
[Formül 43]

Sule ve arkadaşları (96), süstitüe piperazinometil taşıyan benzimidazol yapısında [Formül 44] bir seri bileşik sentezleyip antihelmentik aktivitelerini incelemişlerdir. Aktif bileşikleri yomesan ile karşılaştırdıklarında, bu türevlerin yaklaşık %90 aktivite gösterdiklerini ve 5(6). konumda bulunan nitro grubunun aktivite açısından önemli olduğunu bildirmişlerdir.



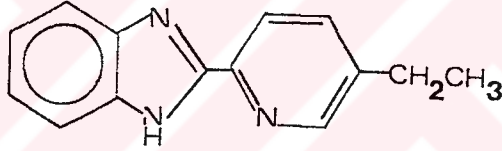
[Formül 44]

Kúzmierkiewicz ve arkadaşları (57), 3-(1H-benzimidazol-2)-Propanoik asit (procodazol)'den hareketle, aromatik aldehitler kullanmak suretiyle çeşitli laktam ve buradan türetilmiş asit türevlerini elde ederek analjezik ve antienflamatuvar etki yönünden incelemişlerdir. Bu bileşikler içinde aşağıda formülü görülen laktam türevinin [Formül 45] en fazla analjezik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



[Formül 45]

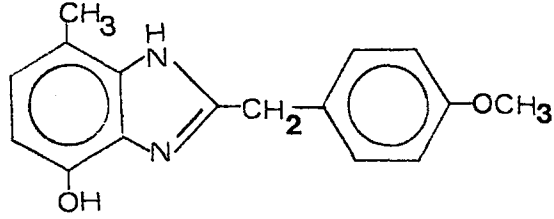
Bilindiği üzere asidik karakterdeki antienflamatuvar ilaçlar gastrointestinal irritasyona neden olmaktadır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, fluorofenilbenzimidazol(28) gibi bazı nonasidik bileşiklerin de antienflamatuvar etki gösterdiğinin anlaşılması nedeniyle, Tsukamoto ve arkadaşları (98), 2-(2-piridil)benzimidazol türevi bir seri yeni bileşik sentezleyip, antienflamatuvar etkilerini araştırdıklarında aşağıda formülü görülen en aktif türevin [Formül 46], fenilbutazon ve tiaramid'den daha etkili ve daha az oranda gastrointestinal irritasyona neden olması sebebiyle ilaç geliştirme çalışmalarına aday olabileceğini bildirmişlerdir.



[Formül 46]

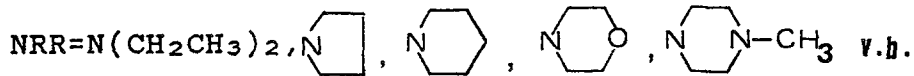
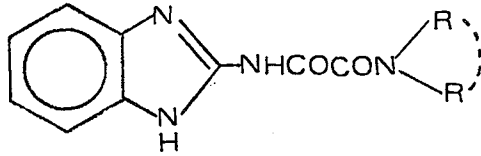
Buckle ve arkadaşları (11), 2. konumda fenil, sübs-titüe fenil, benzil, 2-furil, 2-tienil ve 3-piridil gibi sübs-titüentleri taşıyan bir seri potent 5-lipoksigenaz inhi-bitörü, yeni benzimidazol-4-ol yapısında bileşik sentezlemişlerdir. Bu türevlerin slow reaktng substance of anaphylaxis (SRS-A) salınımını ve kronik inflamasyonda görülen monositlerin akümülasyonunu, dexametazon gibi inhibe etmeleri sebebiyle insanda allerji ve inflamasyonun tedavisinde yararlı olabileceği bildirilmiştir. Yukarıda bahsi geçen her iki etkiyi de bir arada gösteren 2-(4-metoksibenzil)7-metil-1H-benzimi-

dazol-4-ol bileşiğinin [Formül 47] en aktif türevlerden biri olduğu bildirilmiştir.



[Formül 47]

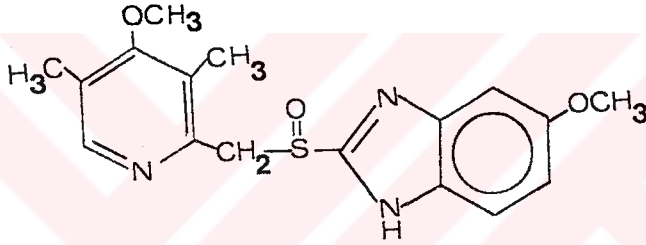
Benzimidazol çekirdeğinin biyoizosteri olan indol, benzo[b]furan veya benzo[b]tiyofen halka sistemlerini taşıyan bazı bileşiklerin, tromboksan A₂ sentetazı inhibe ettiğinin bildirilmesinden hareketle, Carotı ve arkadaşları (12) da aşağıda formülü görülen bir seri yeni benzimidazol türevi bileşik [Formül 48] sentezleyip bunların antilipidemik ve plaketlerin agregasyonunu inhibe edici etkilerini incelemişler ancak bileşiklerin hiç birinin yeterli etkiye sahip olmadığını bildirmişlerdir.



[Formül 48]

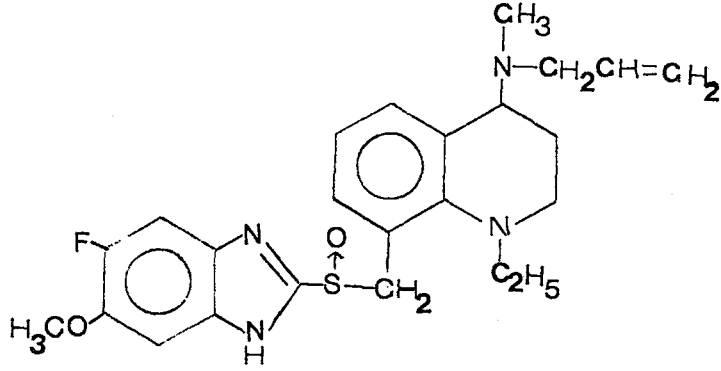
Gastrointestinal kanal pariyetal hücre membranlarında, 1974 yılında proton pompası rolü oynayan H⁺/K⁺ ATP-az

enziminin varlığı anlaşıldıktan sonra bu enzimi inhibe ederek asit sekresyonunu engelleyebilecek yeni bir ilaç geliştirme çabaları sırasında bazı süstitüe benzimidazollerin (timoprazol, pikoprazol ve omeprazol) potent bir aktivite sergiledikleri görülmüştür. Bu bileşiklerden aşağıda formülü görülen Omeprazol [Formül 49] günümüzde H₂ reseptör blokörlerine alternatif olarak duodenal ülser, peptik ülser, reflux ösofajitis ve Zollinger Ellison sendromunda oldukça başarılı olarak kullanılmaktadır (30).



[Formül 49]

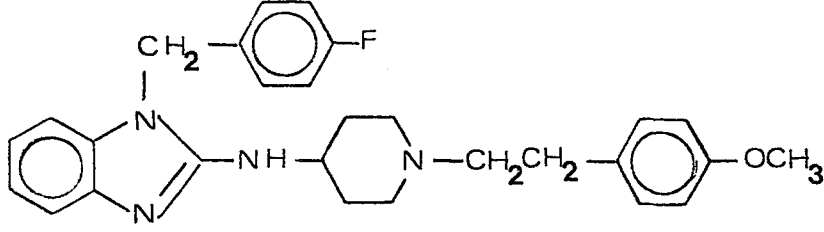
Bu konuda ilaç geliştirme üzerine yapılan son uygulamalara örnek olarak, Uchiada ve arkadaşlarının (99), benzimidazol ve tetrahidrokinolin çekirdeklerini aynı molekül üzerinde birleştirmiş ve aşağıda formülü görülen bileşiğin [Formül 50] en aktif türev olduğunu bildirmişlerdir.



[Formül 50]

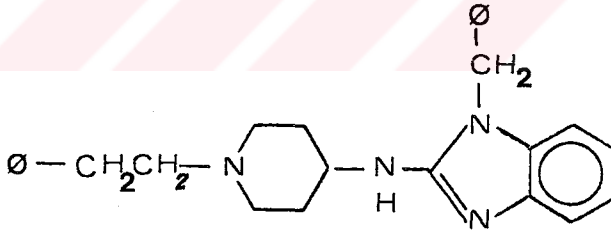
Günümüzde antihistaminik etkili pek çok ilaç olmasına rağmen, henüz tam anlamıyla ideal bir antihistaminik geliştirilmiş değildir. Hemen hemen hepsinin terapötik dozları ile S.S.S.'ni deprese ederek sedasyona ve antikolinergik etkileri nedeniyle ağız kuruluğuna, ve de yüksek dozlarıyla konvülzyon ve komaya neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, istenen ölçüde aktif, ancak S.S.S. üzerine yan etkisi olmayan yeni bileşikler geliştirme çalışmaları sırasında 1-[(4-florofenil)metil]-N-[1-[2-(4-metoksifenil)etil]-4-piperidinil]'in (astemizol) [Formül 51] istenilen vasıflara uygun bir antihistaminik bileşik olduğu görülmüştür (7).

Niemegeers ve arkadaşları (68), astemizol'ün oldukça etkili, spesifik, emniyetli ve nonsedatif bir H₁-reseptör antagonisti olduğunu ve buna ilaveten, Kingswood ve arkadaşları (54), ise bu ilacın 200 mg.lık yüksek dozu ile bile uyuklama dışında hiçbir yan etkisi olmadığını bildirmişlerdir.



[Formül 51]

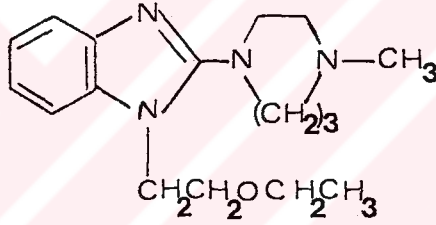
Bu konuda yapılan son uygulamalara örnek olarak, Janssens ve arkadaşları'nın (50), N(4-piperidinil)1H-benzimidazol-2-amin yapısında, daha önce bilinen klasik antihistaminiklerle yapısal bir ilişkisi olmayan bileşikler üzerine yaptıkları çalışmayı verebiliriz. Araştırmacılar bu bileşiklerin in vitro ve in vivo olarak antihistaminik etkilerini incelediklerinde aşağıda genel formülü verilen feniletıl grubu taşıyan türevlerin [Formül 52] kobaylara oral verilışı ile en fazla etki görüldüğünü bildirmişlerdir.



[Formül 52]

Iemura ve arkadaşları (43), bir seri 2(4-sübstitüe)-1-[(homo)-piperazinil] benzimidazol türevi bileşik sentezlemişler ve bunların H₁-antihistaminik aktivitelerini kobay ileumunda denemişlerdir. Sentezledikleri 53 bileşik üzerinden elde ettikleri yapı-aktivite ilişkilerinde (46), 2.konumda yer alan metil-homopiperazin ve 1.konumdaki etoksietil

sübstitüentleri ile maksimum aktivite elde ettiklerini ve aşağıda formülü görülen bileşiğin [Formül 53] klorfeniramin maleattan 39 kez daha aktif olduğunu bildirmişlerdir. Bu bileşiğin yeni bir antihistaminik ilaç olmaya aday olduğu anlaşıldığında, insanda klinik denemelerine başlanmış, detaylı olarak metabolizma çalışmaları, olası metabolitlerin sentezlenip in vivo sonuçlar ile karşılaştırılması şeklinde yapılmıştır. Ayrıca metabolitlerin anabileşik ile karşılaştırmalı aktivite tayinleri yapıldığında, hiçbir metabolitin daha aktif olmadığına anlaşıldığı bildirilmiştir (45).

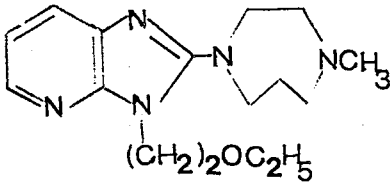


[Formül 53]

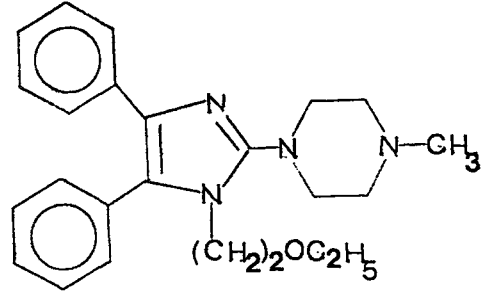
Yine aynı araştırmacılar, daha sonra piperazin halkasını bir metilen köprüsünü müteakiben yerleştirmiş, ayrıca bu konumda piperidin ve aminoalkilamin taşıyan türevleri de sentezlemişlerdir. Ancak bu sentezledikleri bileşiklerin, yukarıda formülü görülen türeva alternatif olmadığını bildirmişlerdir (44).

Aynı araştırmacılar, 1989 yılında da yukarıda bahsedilen bileşiğe analog olmak üzere aşağıda formülü görülen imidazo[4,5-b] piridin [Formül 54] yapısını tasarlamışlar, , keza bu bileşiğin de benzer aktivite gösterdiğini,

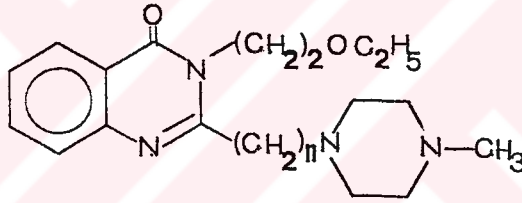
ancak benzimidazol analogu olarak difenilimidazol [Formül 55] ile etkinin düştüğünü 4(3H)kinazolinon [Formül 56] ile de biraz azaldığını ve neticede en iyi sonuçların benzimidazol halkası ile alındığını bildirmişlerdir (47).



[Formül 54]

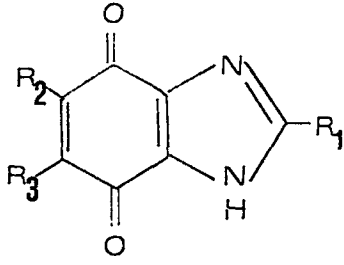


[Formül 55]



[Formül 56]

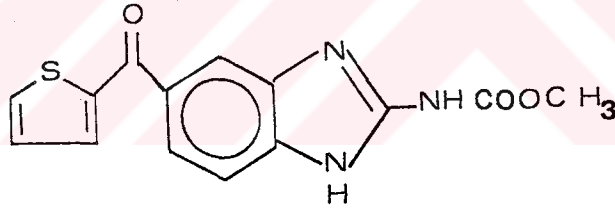
Kinon halkasının antitümöral aktivitesinin iyi bilindiğinden hareketle, Antonini ve arkadaşları (5), bir seri 1.2.5. ve 6. konumlarda süstitüent içeren 4,7-dion benzimidazol yapısını, kinon analogları olarak sentezlemişler ve antitümöral aktivitelerini in vivo P388 Leukemie üzerinde denemişlerdir. Sentezledikleri bileşikler arasında aşağıda formülü görülen türevlerin [Formül 57] yüksek toksisiteleriyle birlikte oldukça önemli sayılabilecek bir oranda antitümöral aktivite gösterdikleri bildirilmiştir.



R1	R2	R3
CH ₂ OCONHPh	H	H
H	N-CH ₂ CH ₂	Br
H	NH ₂	Br

[Formül 57]

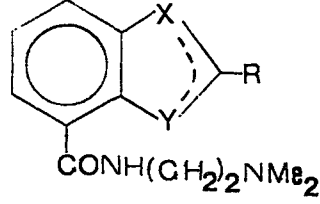
Benzimidazol halkası taşıyan ve mebendazol analogu olan antifungal (16), antineoplastik (59) ve antihelmentik (81) etkili oncodazol'ün [Formül 58] antitümöral aktivitesinden tedavi amacıyla yararlanmak üzere Kruse ve arkadaşları (56), suda çözünebilecek, molekül üzerinde polar ya da yüklü fonksiyonel gruplar taşıyan bir seri oncodazol analogu hazırlamışlardır. Ancak suda artan çözünürlüğe paralel olarak antitümöral aktivitenin düştüğünü bildirmişlerdir.



[Formül 58]

Denny ve arkadaşları (18), 1990 yılında 2. konumda fenil, 2-furil, 2-tienil, 2-pirrolil ve 4-N-sübstitüe-karboksiamido gruplarını taşıyan bir seri benzimidazol türevi, yeni bileşikler sentezleyip in vitro ve in vivo şartlarda antitümöral aktivitelerini incelemişler ve bu bileşiklerin antitümöral aktivitelerini topoizomerez II üzerinden etkilemek suretiyle göstermediğini, böylece sitotoksitelerinin düşük olduğunu ancak bazı türevlerin orta şiddette in vivo

lösemiye karşı etki gösterdiğini bildirmişlerdir. ilgili bileşiklerin formülleri aşağıda gösterilmiştir.[Formül 59]



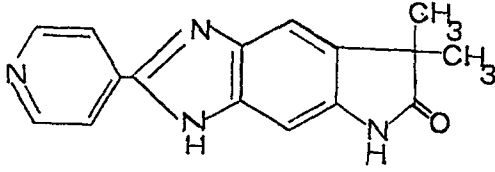
X=NH, =N-, -NMe (1. pozisyon)

Y:=N-, N-Me (3. pozisyon)

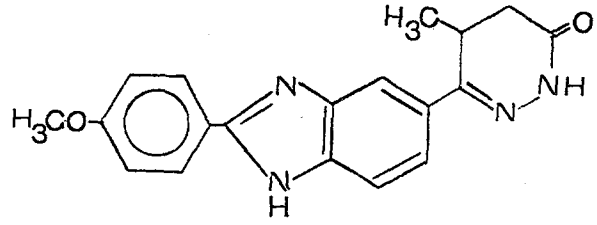
R:Ph, 2-furil, 2-tiyenil, 3-tiyenil, 2-pirrolil

[Formül 59]

Mertens ve arkadaşları (66), 2. konumda piridin taşıyan pirrolo[2,3-f]benzimidazol-6-on türevi bir seri yeni bileşiği sentezleyip, bunların pozitif inotropik ve vazodilatör etkilerini incelediklerinde, trisiklik halka sistemine 4-pridil çekirdeğinin direkt bağlı olmasının ve 7. konumda küçük alkil grubunun bulunmasının potent pozitif inotropik aktivite için gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Aşağıda formülü görülen bileşiğin [Formül 60] konjestif kalp yetmezliğinde kullanılmak üzere yeni geliştirilen 2.jenerasyon olarak bilinen milrinone ve enoximone ile farmakolojik etkileri karşılaştırıldığında daha etkili ve oral olarak etkisinin pimobendan'a [Formül 61] (105) eşit olması nedeniyle konjestif kalp yetmezliğinde kullanılabileceği bildirilmiştir.

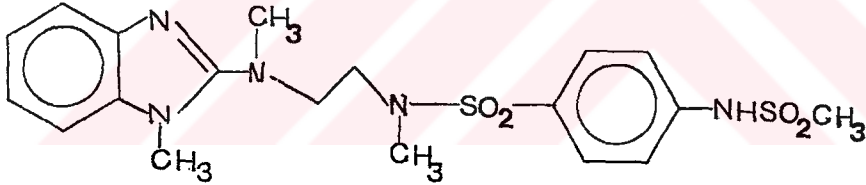


[Formül 60]



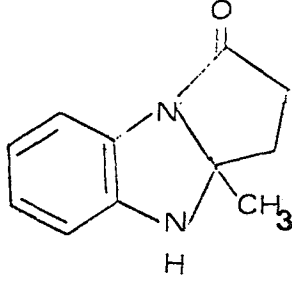
[Formül 61]

Ellingboe ve arkadaşları (23), 1992 yılında, 2-amino-benzimidazol yapısını süstitüent olarak taşıyan, 4-[(metil-sülfonil)amino] benzamid ve sülfonamid türevi bir seri bileşik sentezlemiş ve bu türevler içerisinde aşağıda formülü görülen bileşiğin [Formül 62] potent ve spesifik bir sınıf-III antiaritmiği olduğunu bildirmişlerdir.



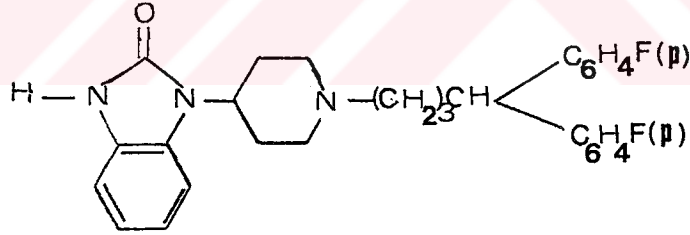
[Formül 62]

Chimirri ve arkadaşları (14), 1989 yılında pirrolo-benzimidazolun yapısında bir seri yeni bileşik sentezleyip, antikonvülzan bir ilaç olan difenilhidantoin ve valproate ile bu bileşiklerin etkilerini kıyasladıklarında aşağıda formülü görülen non-süstitüe türevin [Formül 63] en aktif olduğunu ve toksisitesinin difenilhidantoininden düşük, ancak valproat'a eşit ya da daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

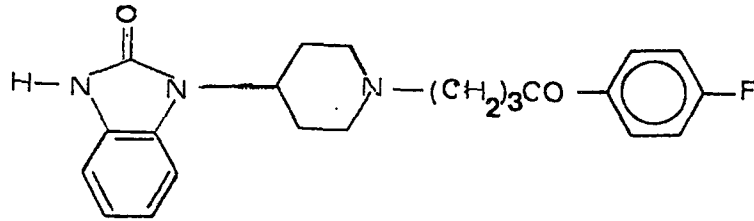


[Formül 63]

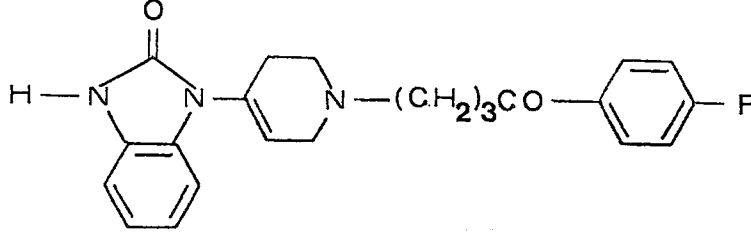
Bilindiği üzere haloperidol ve fenotiyazin türevi nöroleptik ilaçların çoğu, şizofreni septomlarını tedavi etmek üzere geliştirilmiş olup, ancak hepsinde de yan etkilere sıklıkla rastlanması ve hatta bazılarında bu etkilerin kalıcı olması nedeniyle, bilim adamlarının yeni nöroleptik ilaç geliştirme çabaları sırasında, benzimidazolinon yapısı taşıyan pimozid [Formül 64](49), benperidol [Formül 65] (77) ve droperidol [Formül 66] (77) gibi ilaç olarak da ruhsatlandırılmış preparatlar ortaya çıkmıştır.



[Formül 64]

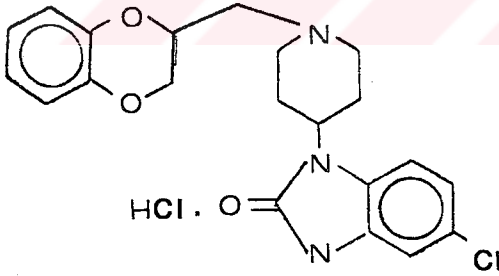


[Formül 65]

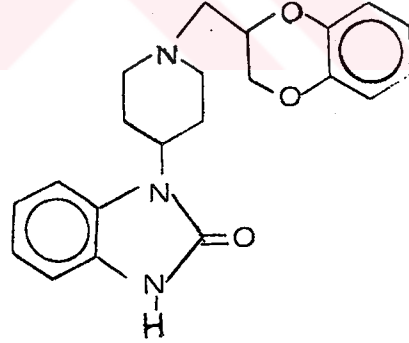


[Formül 66]

Günümüzde de devam eden, benzimidazol çekirdeği taşıyan yeni nöroleptik ilaç geliştirme çalışmalarını sırasında, Henning ve arkadaşları (35), (4-piperidinil)benzimidazol ve benzo-1,4-dioksanil halkalarını birlikte taşıyan bir seri yeni türev sentezlemişlerdir. Aşağıda formülü görülen bileşiklerin [Formül 67,68] nöroleptik etki yönünden ümit verici sonuçlar vermesi sebebiyle araştırmacılar bu bileşiklerin, prelinik ve toksikolojik çalışmalara aday olabileceğini bildirmişlerdir.



[Formül 67]



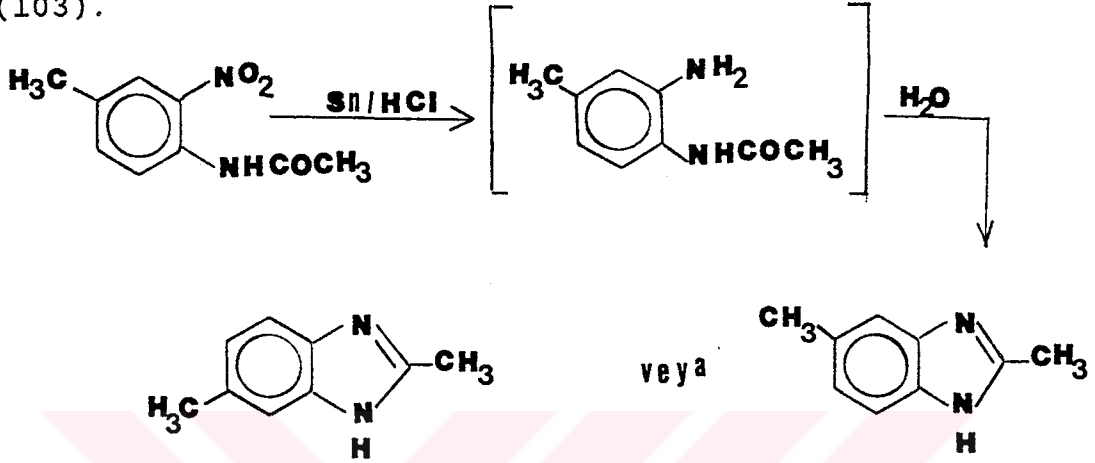
[Formül 68]

2. BENZİMİDAZOLLERİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

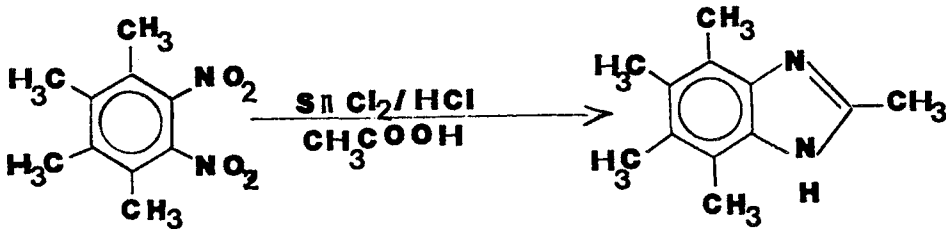
Benzimidazol sentez yöntemlerinde başlangıç maddesi olarak çoğunlukla O-fenilendiamin ya da bunun süstitüe türevlerinin kullanıldığını görülmektedir.

2.1. Açillenmiş O-nitroarilaminlerden hareketle :

Tarihsel açıdan ilk benzimidazol, 1872 yılında sentezlenmiştir. 2-Nitro-4-metil asetanilidin redüksiyonu ile 2,5(veya 2,6) dimetil benzimidazol olarak elde edilmiştir (103).



O-dinitrobenzen türevlerinin kalayklorür ile hidroklorik asit ve asetik asit varlığında, redüksiyonu da benzimidazol yapısının oluşmasına neden olmaktadır. 1,2-dinitro-3,4,5,6-tetrametilbenzen'in aynı redüksiyon koşullarında asetik asit ile muamelesi sonucu 2,4,5,6,7-pentametilbenzimidazol oluşmaktadır (92, 93).

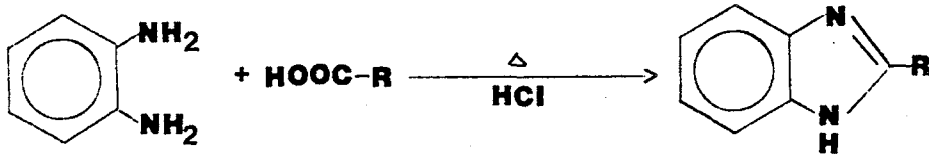


2.2. O-fenilendiaminler ile karboksilik asitler, asit anhidritleri, esterler ya da amidlerden hareketle:

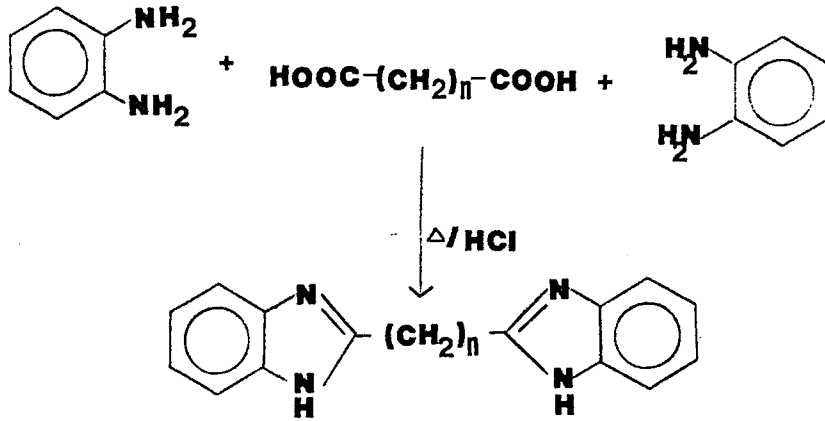
O-fenilendiamin ve karboksilik asidin etkileşimi ile ilk benzimidazol sentezi, Ladenburg (60) tarafından gerçekleştirilmiştir. 3,4-diaminotoluen glasiyal asetik asit içinde ısıtılarak 2,5-(ya da 2,6) dimetilbenzimidazol elde edilmiştir.

O-fenilendiamin ile formik asit muamele edilerek, hiç bir süstitüent taşımayan benzimidazol ana halkası sentezlenmiştir(103). 2-Alkil benzimidazoller de yine o-fenilendiamin ile karboksilli asidlerin reaksiyonu sonucunda elde edilmektedir (75).

Benzimidazol sentezlerinde ençok kullanılan metod, o-fenilendiaminlerin dilüe HCl'deki (genellikle 4N HCl kullanılmaktadır) çözeltisi ile karboksilik asit ya da asit anhidritinin muamelesidir. Bu yöntem Philips'in benzimidazol sentezi olarak iyi bilinmektedir (72,73).

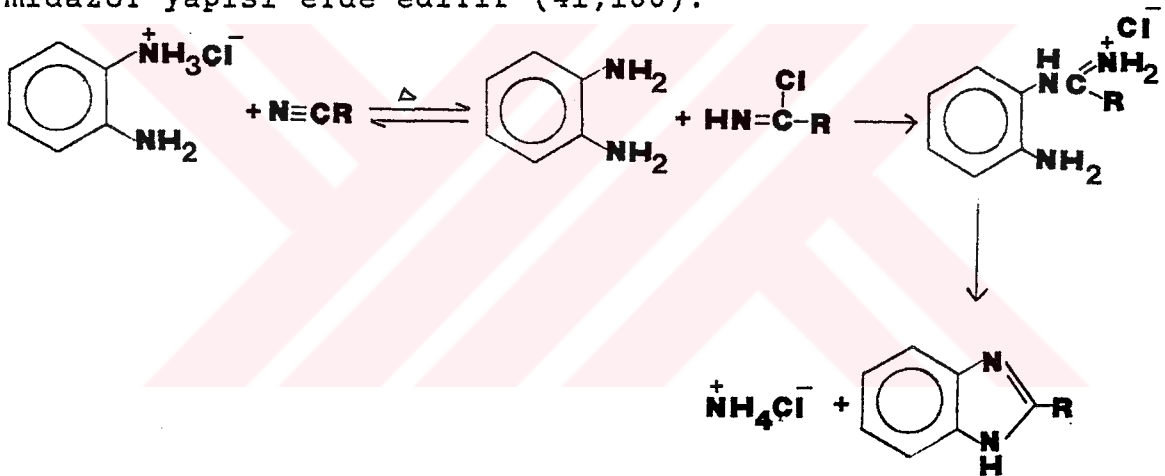


Genellikle bisbenzimidazoller, iki mol o-fenilendiamin ile bir mol dikarboksilli asidin dil.HCl'li ortamda ısıtılması sonucu majör ürün olarak elde edilirler (74).



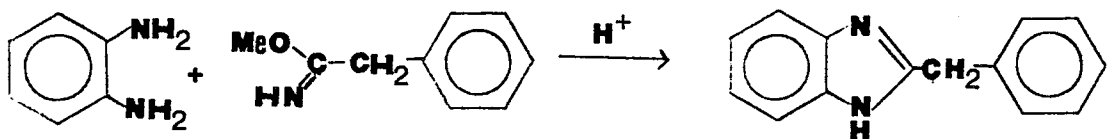
2.3. O-fenilendiamin ile nitrillerden hareketle :

O-fenilendiaminin mono HCl tuzu ile bir alifatik ya da aromatik nitrilin 200°C da muamelesiyle 2-sübstitüebenzimidazol yapısı elde edilir (41,100).



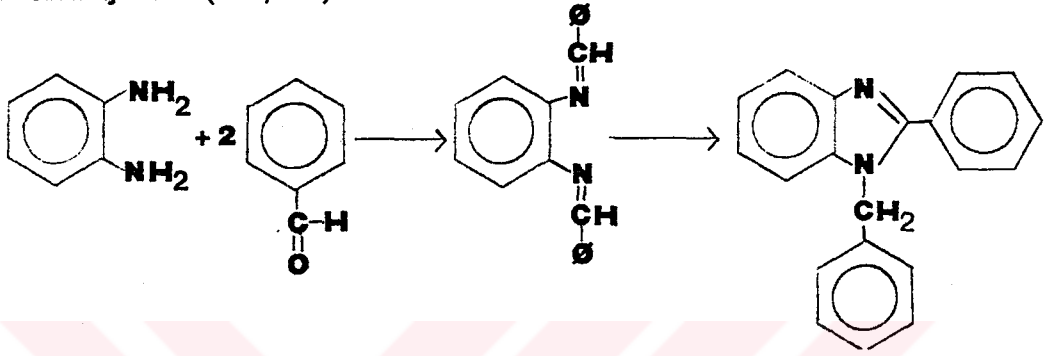
2.4. O-fenilendiaminler ile iminoeterler veya imino-
tiyo eterlerden hareketle :

O-fenilendiamin ile fenasetiminometil eterin'in metanoldeki solüsyonununun ısıtılması sonucu 2-benzilbenzimidazol oluşmaktadır (53).



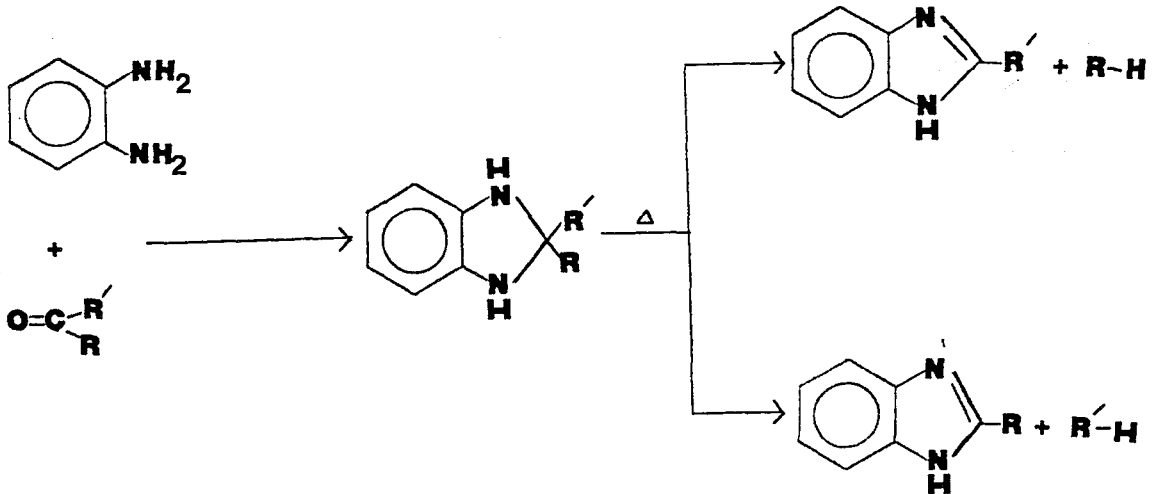
2.5. O-fenilendiamin ile aldehit ya da ketonlardan hareketle :

Bir mol O-fenilendiamin ile iki mol aldehit arasından schiff bazını müteakiben, benzimidazol yapısının oluşumuna ait reaksiyon ile 1-benzil-2-fenilbenzimidazol yapısı sentezlenmiştir (36,37).



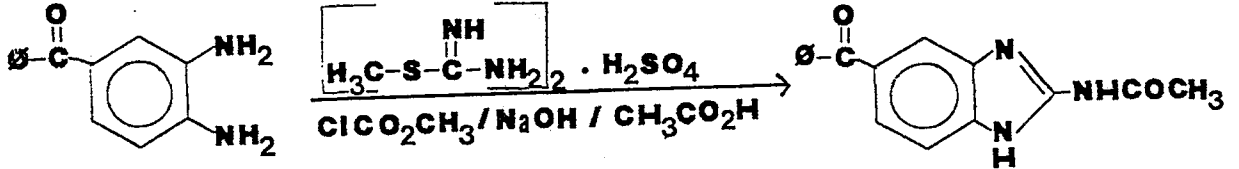
Weidenhagen, aldehitlerle gerçekleştirilen reaksiyonlardaki verimin düşüklüğünün katalizör olarak, bakır asetat kullanımı ile giderilen bir yöntem önermiştir (102).

O-fenilendiamin ketonlarla muamele edildiğinde 2-disübstitüe benzimidazolinleri verir. Bu oluşan ürün ısıtıldığı zaman 2-sübstitüe benzimidazol ve hidrokarbon yapılarını vermek üzere parçalanır. (20,21).

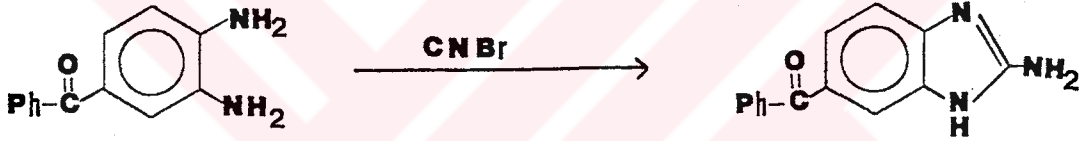


2.6. Diğerleri:

A. O-fenilendiaminler ile 2-Metiltiyopseudoüre sülfat ve metilkloroformat karışımı arasından, bazik ortamda 1H-benzimidazol-2-karbamatlar elde edilir. Antihelmentik etkili mebendazol bu yolla sentez edilmiştir (81).



B. 3,4-diaminobenzofenon ile bromonitril sulu ortamda karıştırıldığında, 2-amino-5(6)-benzoil-1H-benzimidazol elde edilir (70).



Tasarladığımız türevlere ulaşmak üzere önce sübstitüe o-fenilendiamin ile monokloroasetik asit arasından Philips yöntemini (72,73) kullanarak;

2-klorometil-1H-benzimidazol

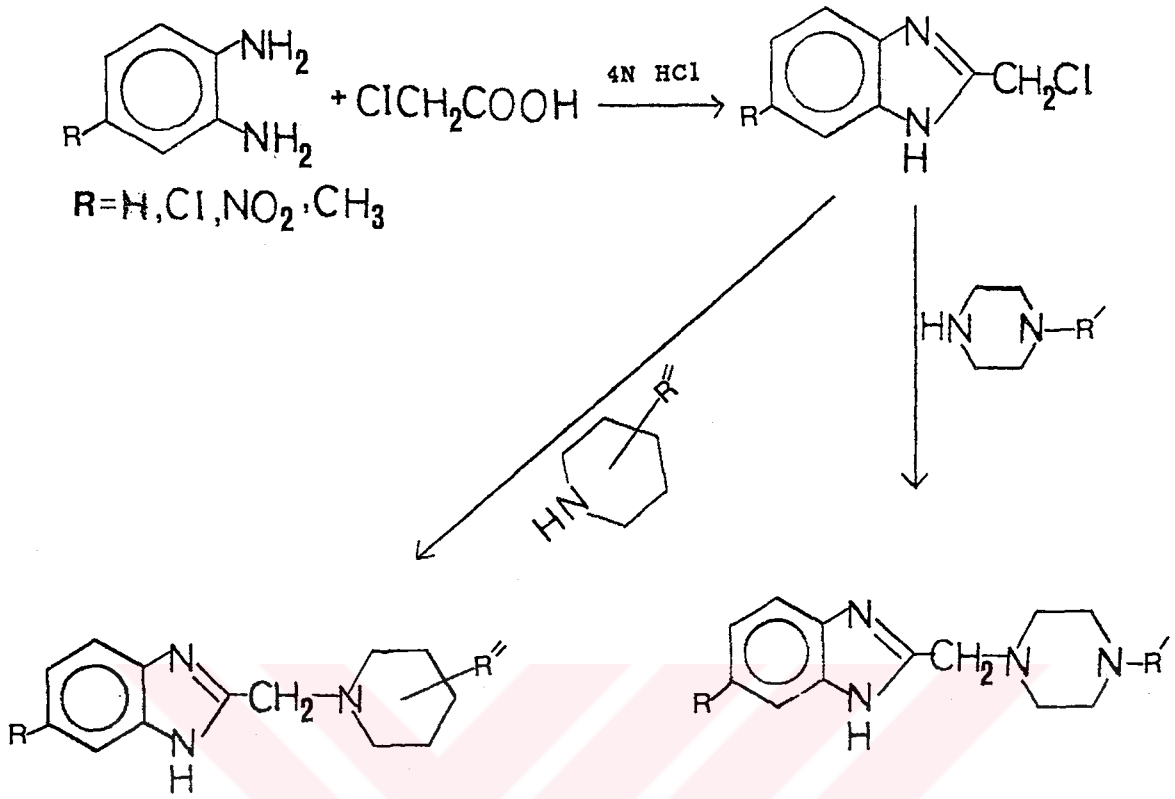
2-klorometil-5(6)metil 1H benzimidazol

2-klorometil-5(6)nitro 1H benzimidazol

2-klorometil-5(6)kloro 1H benzimidazol ve

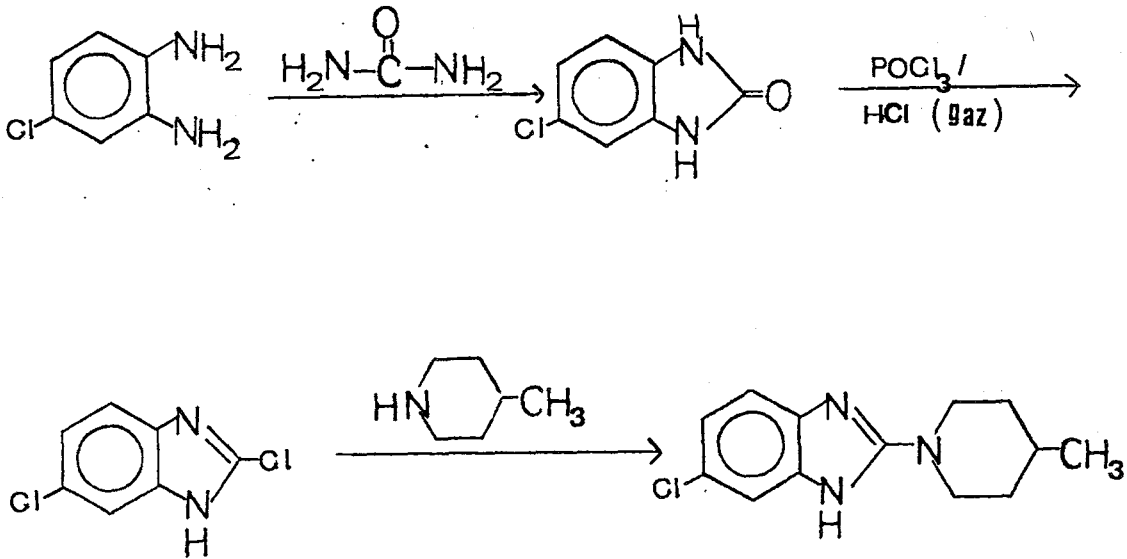
2.5-dikloro-1H-benzimidazol

türevleri sentezlenmiş ve ardından sübstitüsyon reaksiyonu ile 2.konuma sübstitüe piperazin ya da piperidin halkaları getirilmiştir [Şema 2].



[Şema 2]

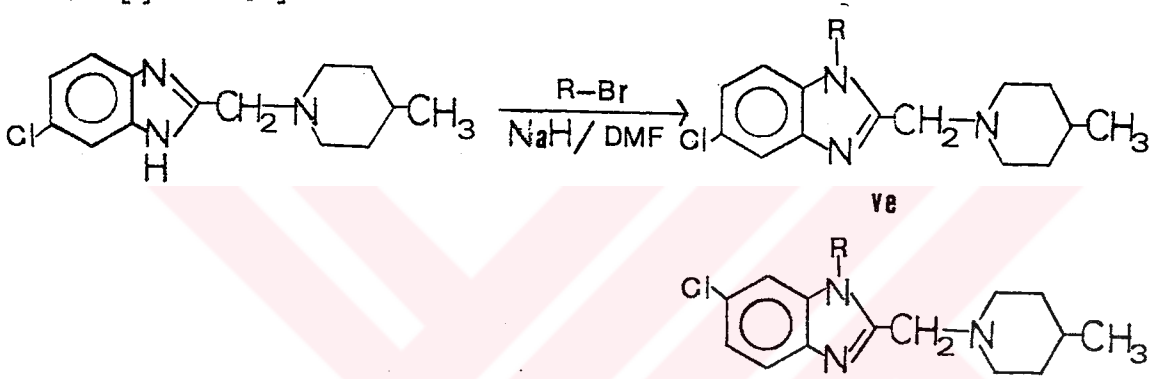
2.konumda metilen köprüsü içermeyen 10 nolu bileşik ise şöyle hazırlanmıştır [Şema 3] .



[Şema 3]

4-kloro-o-fenilendiamin ile üre,yüksek sıcaklıkta eritilerek 5-klorobenzimidazol-2-on elde edilmiş, bunu müteakiben POCl₃ ve gaz HCl ile 2,5(6) diklorobenzimidazole geçirilmiştir. Elde edilen bu türev 4-metil-piperidin ile 2-kloro grubu üzerinden sübstitüe edilerek bileşik 10 hazırlanmıştır.

Ayrıca 13 üzerinden 13a, 13b ve 13c bileşikleri aşağıdaki şemada verilen reaksiyon ile hazırlanmıştır [Şema 4].



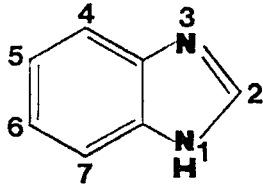
Bil.	R
13a	Ø-CH ₂ -
13b	CH ₃ -CH ₂ -
13c	CH ₂ =CH-CH ₂ -

[Şema 4.]

Sentezlenen tüm türevleri, suda çözünür hale getirmek için pratik bölümde belirtildiği şekilde HCl tuzları hazırlanmıştır.

3. BENZİMİDAZOLLERİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Benzimidazol olarak tanımlanan halka sistemi, benzen ve imidazol halkalarının birleşmesinden meydana gelmiştir [Formül 69]. İmidazol halkası, benzene 4 ve 5. konumlarından kaynaşmıştır.

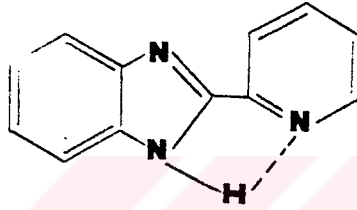


[Formül 69]

Yukarıdaki formülde de görüldüğü gibi benzimidazol halka sistemi iki farklı yapıda azot atomuna sahiptir. Bunlardan biri üzerinde hidrojen taşımaktadır ve "pirrol azotu" veya "imino azotu" olarak tanımlanmaktadır. Hidrojen taşımayan ve tersiyer yapıda bulunan diğer azot ise "piridin azotu" veya "tersiyer azot" olarak adlandırılmaktadır. Bu adlandırma imidazol halkası için daha yaygın kullanıma sahip olmakla birlikte benzimidazol halkası için de bazı literatürlerde rastlanmaktadır. Benzimidazol halkasının numaralandırılmasına, hidrojen taşıyan azottan başlanmakta ve 3 numara diğer azota verilecek şekilde devam edilmektedir. Serbest imino hidrojenine sahip benzimidazoller tautomerik karakter gösterirler. Bu serbest hidrojenin süstitüsüyonu tautomerizim olasılığını ortadan kaldırır ve kesin yapıyı tanımlamak mümkün olur. Böyle bir durumda numaralandırma süstitüe azot üzerinden başlayarak yapılır (40).

Benzimidazoller oldukça yüksek erime ve kaynama noktasına sahip katı bileşiklerdir. Örneğin: Benzimidazolün kendisi 170°C de erir. Bu bileşikler polar çözücülerde çözünür, polar olmayan çözücülerde ise az çözünürler ve bu polar olan çözücülerde serbest imino hidrojeni assosiye halde bulunur. İmino hidrojeninin süstitüsüyonu kaynama ve erime noktalarını önemli ölçüde düşürür (40).

Hisano ve Ichikawa (38), benzimidazolün 2. konumuna H,metil, 2-piridil, 4-piridil, 2-kinolil ve 4-kinolil gibi sübstitüentleri getirip PKa değerlerini incelediklerinde, 2-piridil türevinin en yüksek PKa değerine sahip olduğunu gözlemişlerdir. Bunun nedeninin piridin azotu ile benzimidazolün imino hidrojeninin, hidrojen bağı yapması olduğunu ileri sürmüşlerdir,[Formül 70]



[Formül 70]

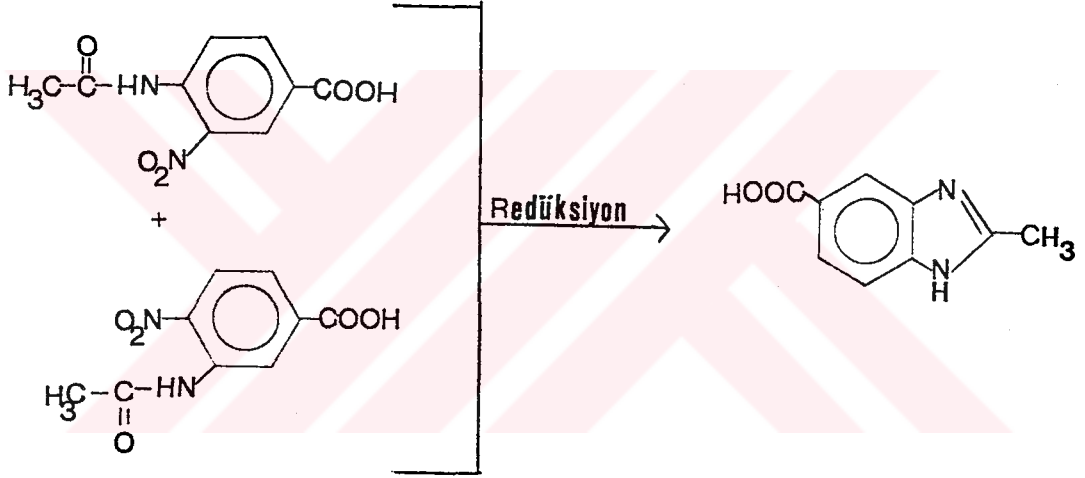
Benzimidazoller, amfoterik bileşikler oldukları için metallere tuz oluştururlar. Kaynar sudaki benzimidazol çözeltisine $AgNO_3$ ilavesi ile suda az çözünen gümüş tuzu oluşur, bu tuz seyreltik mineral asitlerde ve asetik asitte çözüdür. Benzimidazollerin asidik karakterinin bir diğer göstergesi ise, grignard bileşikleri ile reaksiyona girerek N-Magnezyum halojenürleri vermesidir. Benzimidazollerin imino hidrojeninin sübstitüsyonu pseudo-asidik karakteri ortadan kaldırır. Elektronegatif gruplar benzimidazollerin asidik karakterlerini artırır. Örneğin: nitrobenzimidazoller, Na_2CO_3 veya sulu amonyak çözeltileri ile tuz oluşturacak kadar asidiktir.

Benzimidazoller asitlerle tuz oluşturma kabiliyetine sahip bazik bileşiklerdir. Rogers ve Clayton, 1972 yılında yaptıkları çalışmada benzimidazol halkasının asitlerle protonlandığını, floresans dalga boylarının farklı olması ile kanıtlamışlardır. Protonlanan benzimidazoller 365 nm de floresans verirken, protonlanmamış turevleri 305 nm de floresans vermektedir. Bazik karakterleri piridin azotunun proton yakalama kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Benzimidazol (PKa 5.5) imidazol (PKa 7.0)'den daha zayıf bir bazdır. Bu farklılık imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyondan kaynaklanmaktadır. Konjugasyondan dolayı rezonans nedeniyle halka dayanıklılığı artmakta ve böylece piridin azotunun proton yakalama kabiliyeti azalmaktadır. Benzimidazoller asitler ve bazlara karşı oldukça dayanıklıdırlar ve oksitleyici bileşiklerden kolay etkilenmezler. Metilbenzimidazollerin permanganat ile oksidasyonu, benzimidazolkarboksilik asitleri verir. Ancak permanganat ile yapılan kuvvetli oksidasyon, benzimidazolün 4,5-imidazoldikarboksilik asite dönüşmesine neden olur. Kuvvetli hidrojenasyon şartlarından etkilenmemekle birlikte, platin oksit mevcudiyetinde ve glasiyal asetik asit içinde yapılan hidrojenasyon benzen halkasını indirger ve tetrahidrobenzimidazol turevlerinin oluşmasına neden olur (88).

Benzimidazollerin kimyasal aktiviteleri, azotlarından dolayı tuz oluşturma, açilasyon, alkilasyon ve benzen halkası üzerinden yürüyen elektrofilik süstitüsyon olarak özetlenebilir. Benzimidazoller, aromatik diazo bileşikleri ile kenet-

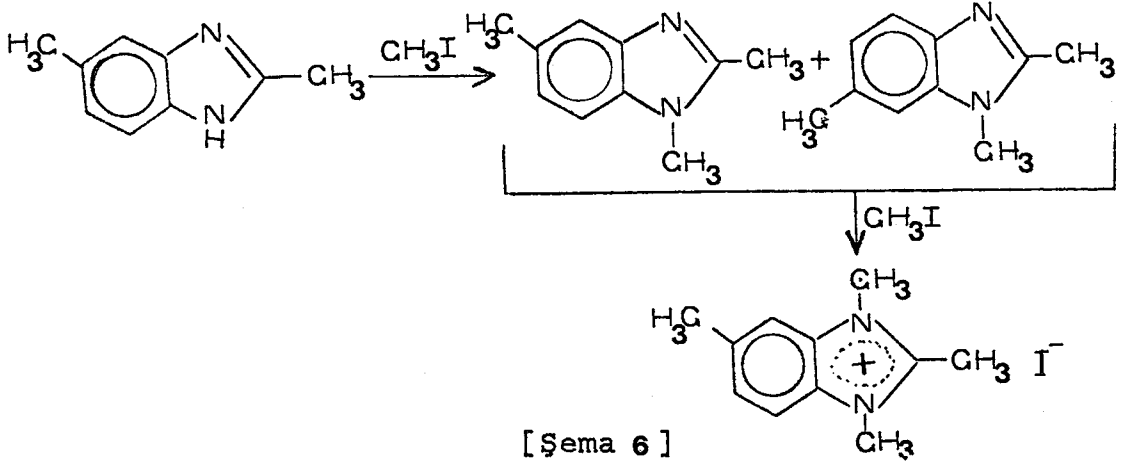
leme reaksiyonu vermezler (88).

Serbest imino hidrojeni içeren benzimidazoller, tautomerik sistemlerdir. Benzimidazollerin tautomerik karakteri nedeniyle aşağıda da gösterildiği gibi 3-nitro-4-asetamido-benzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asitten hareketle, 2-metil-5-benzimidazol karboksilik asid ve izomerinin eldesi düşünülürken sonuçta bu bileşiklerin redüksiyonu ile tek ve aynı benzimidazol türevi elde edilmiştir (32). [Şema 5]



[Şema 5]

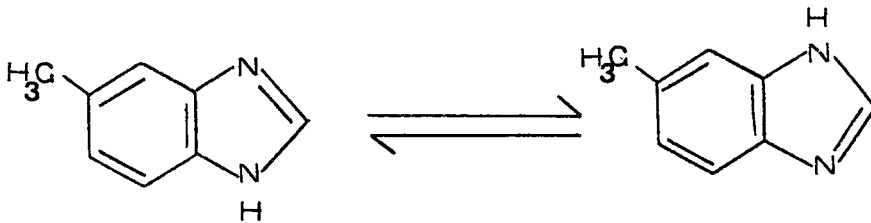
Benzimidazol'ün tautomerizmi nötral şartlarda da oluşmaktadır. 2,5-dimetilbenzimidazol metiliyodür ile reaksiyona sokulduğunda 1,2,5,-trimetil ve 1,2,6-trimetilbenzimidazol, ayrı ayrı elde edilmekte ve her iki izomer tekrar metil iyodür ile kuaternize edildiğinde tek bir türeve ulaşılmaktadır. Bu bulgular benzimidazollerin tautomerik karaktere sahip olduğunu açıkça ortaya koymaktadır (32) [Şema 6].



Ayrıca 1975 yılında Elquero ve arkadaşları (22), ¹H NMR spektroskopisi ile 2. konumdaki hetero atom üzerindeki hidrojen ile intramoleküler hidrojen bağı yapabilen bir sübstitüentin bulunması halinde, bu protonun değişme hızının yavaşladığını kanıtlamışlardır. Aynı zamanda ortama konsantre H₂SO₄ ilavesi ile benzimidazolium iyonu oluşturarak da bu süreç büyük ölçüde yavaşlatılabilmektedir. Zira bu esnada H-2 protonu azot atomları üzerindeki her bir hidrojen ile etkileşerek triplet vermektedir ($J_{1,2}=J_{2,3}=2.5\text{Hz}$)(77).

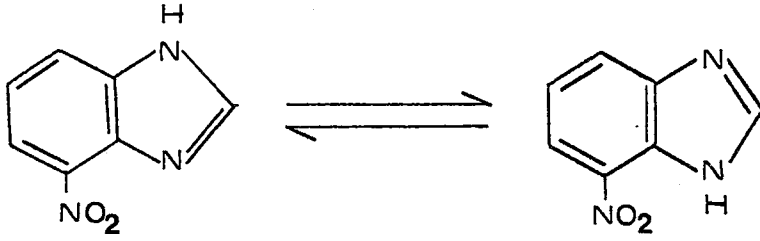
Benzen üzerindeki sübstitüentin karakteri azot üzerinden sübstitüsyonu etkilemekte ve genellikle farklı verimlerde izomerlerin elde edilmesine neden olmaktadır.

5(6)-metilbenzimidazol gibi simetri düzlemi içermeyen türevlerin iki farklı izomer formuna sahip olması imino azotunun mevcudiyetinden kaynaklanmaktadır [Şema 7].



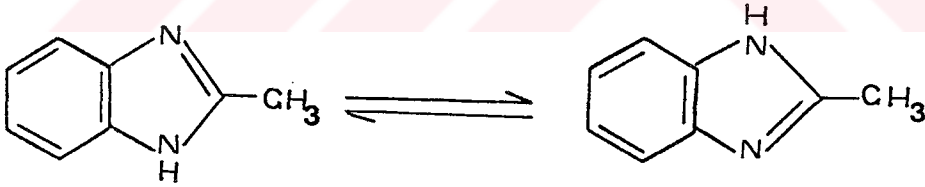
[Şema 7]

Bu tip bileşiklerde kesin yapıyı tanımlayabilmek mümkün olmayabilir. Yukarıda görüldüğü gibi 5-metil-benzimidazol, 6-metilbenzimidazol'ün tautomerik formudur. Aynı durum 4(7)-nitrobenzimidazol ile de örneklenebilir (80), [Şema 8].

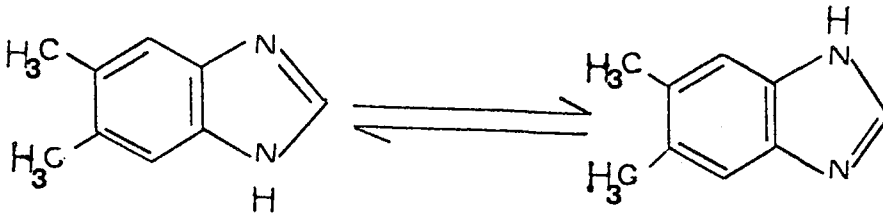


[Şema 8]

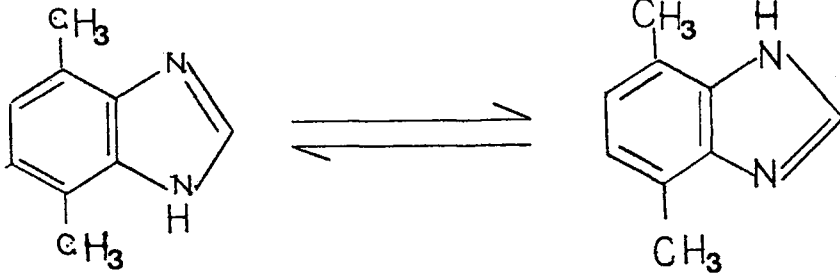
Benzimidazol ve simetri düzlemi içeren türevlerin tautomerik formları ise birbirinin aynıdır ve kesin bir yapı belirlemek mümkündür. Örneğin: 2-metil [Şema 9], 5,6-dimetil [Şema 10] ve 4,7-dimetil [Şema 11] benzimidazol simetri düzlemine sahiptir. Bunların tautomerik formları aşağıda gösterilmiştir.



[Şema 9]



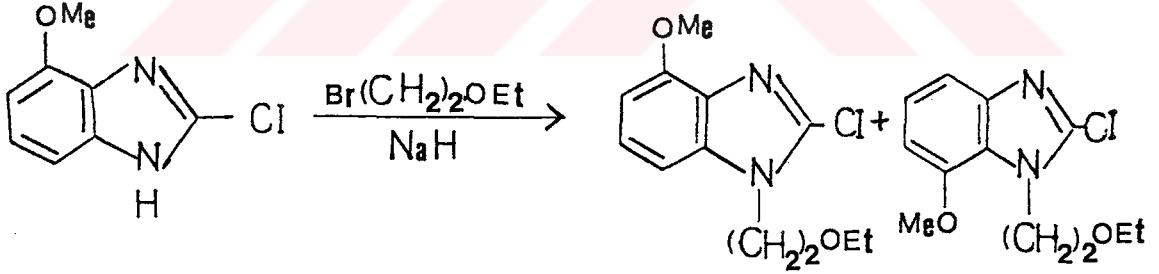
[Şema 10]



[Şema 11]

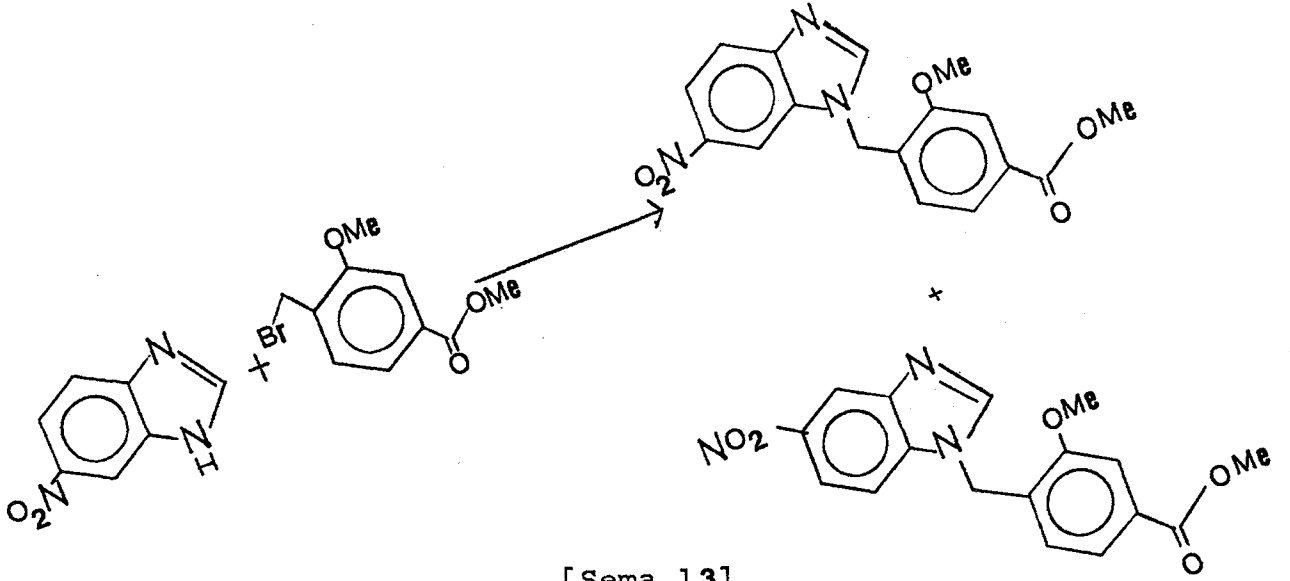
Benzimidazol yapısının benzen halkası üzerinde simetri düzlemini bozacak şekilde süstitüent taşıması halinde imino hidrojeni süstitüe edilecek olursa, iki farklı izomer karışımı elde edilmektedir (40).

1989 yılında Iemura ve arkadaşları (45), 2-kloro-4-metoksi bileşiğinden hareketle imino hidrojeninin süstitüsü ile 2-kloro-1-(2-etoksietil)-4-metoksi-1H-benzimidazol ve 2-kloro-1-(2-etoksietil)-7-metoksi-1H-benzimidazol yapılarını elde etmişler ve bu izomerleri kolon kromatografisi ile ayırmayı başarmışlardır [Şema 12].



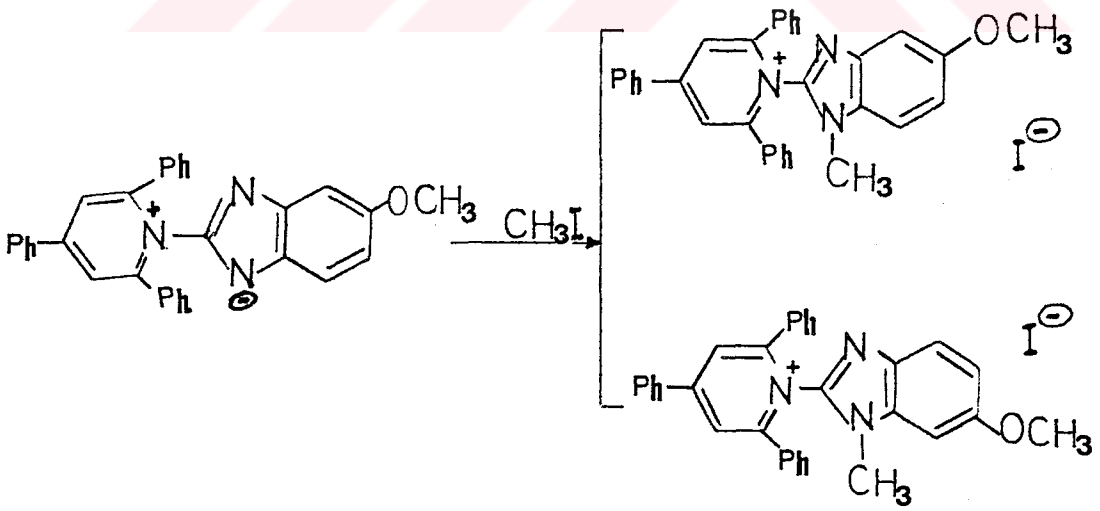
[Şema 12]

Matassa ve arkadaşları (62), 1990 yılında 5-nitrobenzimidazolü, 3-metoksi-4-bromometil, metilbenzoat ile 1.konumdan alkillediklerinde iki izomer karışımı elde etmişler ve bunu kolon kromatografisi ile ayırabildiklerini bildirmişlerdir [Şema 13].



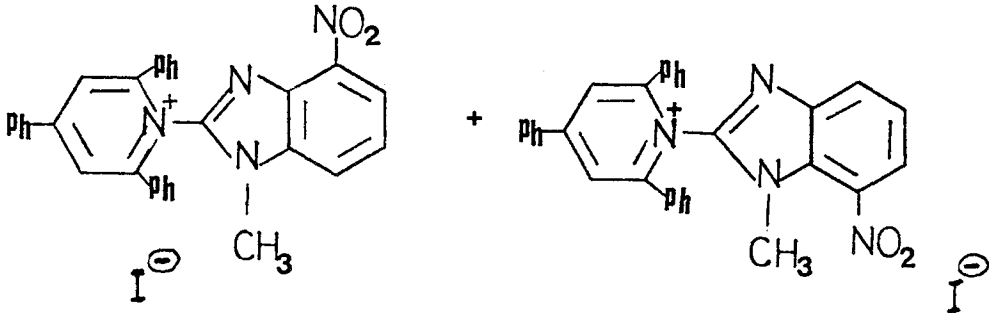
[Şema 13]

Alcalde ve arkadaşları (3), 1991 yılında 2,4,6-trifenilpiridinyum benzimidazolat (içtuz) ile metil iyodürden hareketle elde ettikleri izomer karışımını kristalizasyon ile ayırmaya çalıştıklarında 6-metoksi izomeri saf olarak elde edebildiklerini ancak 5-metoksi izomeri için bunun mümkün olmadığını bildirmişlerdir [Şema 14].



[Şema 14]

Aynı araştırıcılar 1992 yılında . . . , yapmış oldukları bir çalışmada da aşağıda formülleri görölen [Formöl 71] izomer karışımını kristalizasyon tekniği ile ayrı ayrı saf olarak elde ettiklerini bildirmişlerdir (4).



4. BENZİMİDAZOLLERİN SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİ

4.1. UV Spektral Analizleri

Benzimidazollerin UV spektrumları süstitüe benzen türevlerinkine benzemektedir; kısa ve uzun dalga boyundaki absorpsiyon bandları sırasıyla imidazol ve benzen halkalarındaki geçişlerle ilgilidir (78).

Benzimidazol halkasının basit alkil grupları ile süstitüsyonu tüm bandların dalga boyunun değişmesi ile az oranda batokromik kaymalara neden olmaktadır. Özellikle, metil süstitüe benzimidazollerde, 5(6) izomerlerinin daha fazla batokromik kaymaya neden olduğu bildirilmiştir. Elektron çekici gruplar ile genellikle bu etki hipsokromik kayma şeklindedir. Benzimidazolün kendisi etanol içinde λ_{max} : 280 nm ($\log\epsilon=3.80$), 272 nm ($\log\epsilon=3.91$) ve 243 nm ($\log\epsilon=3.80$) de en fazla absorpsiyon yapmaktadır (78,40).

5(6) nitro benzimidazollerin UV spektrumunda nitro

grubundan dolayı beklenen pikler daha kısa dalga boyuna kaymakta ve ayrıca 300 nm civarında yeni bir band gözlenmektedir (13,78,80). Bizim moleküllerimizden NO₂ taşıyan 1,5,7 ve 12 numaralı türevlerde de aynı pikler gözlenmektedir.

Halojen atomunun bulunmasına bağlı olarak, benzimidazol halkasına ait karakteristik bandlarda batokromik kayma gözleendiği bildirilmektedir (79). Aynı durum bizim moleküllerimiz için de geçerlidir.

Dilüe hidroklorik asit solüsyonunda benzimidazol halkası protonlanmakta ve benzimidazoliüm iyonu oluşmaktadır. Bu durum genellikle, spektrumdaki küçük hipsokromik kaymalar ile kendisini göstermektedir (78).

4.2. IR Spektral Analizleri

Benzimidazollerin, IR çalışmalarında kullanılan alı-sılagelmiş çözücülerde çok iyi çözünmemeleri nedeniyle potasyum bromür diski ile spektrumlarını almak daha kolaydır (78, 79).

Benzimidazollerin IR spektrumları oldukça karmaşıktır (79). Basit yapıdaki benzimidazollerin katı fazdaki IR spektrumları 3300 den 2800 cm⁻¹ 'e kadar kuvvetli, yayvan bir band verirler. Bu band -NH gruplarının kuvvetli bir şekilde intermoleküler hidrojen bağı yaptığını göstermektedir. Halkanın CH gerilim titreşimleri de bu aralıkta olduğundan NH geriliminden genellikle ayırd edilememektedirler (78). Benzer bandlar bizim moleküllerimizde de gözlenmektedir (A bandları)

Aromatik C=C ve C=N gerilim bantları aynı sahada

bulunmaktadır ve genellikle ayırd edilememektedirler. Benzi-
midazol spektrumu 1622 ve 1591 cm^{-1} 'de orta şiddette iki ve
1604 cm^{-1} 'de de zayıf bir banda sahiptir. 1650-1500 cm^{-1} sa-
hası benzimidazol spektrumu için karakteristik bir aralıktır.
Tüm süstitüe benzimidazoller, süstitüentin pozisyonuna ve
yapısına bağlı olarak bu alanda şiddeti ve konumu değişen
bandlar verirler. Benzimidazol spektrumlarından 1590 cm^{-1}
civarında gözlenen band benzen ve imidazol halkalar arasın-
daki konjugasyondan dolayı oldukça şiddetlidir. Bahsi geçen
bu bandlar bizim türevlerimizde 1560-1575 cm^{-1} arasında göz-
lenmektedir (B bandları).

Tüm benzimidazoller 1500-1400 cm^{-1} sahasında düzlem
içi halka titreşimleri olarak düşünölen güçlü bandlar verir-
ler. 2-süstitüe benzimidazollerin spektrumu 1320 cm^{-1} civa-
rında güçlü bir band ve 1380 cm^{-1} civarında ise orta şiddete
absorbsiyon bandına sahiptir. 5(6)-süstitüe benzimidazoller
genellikle 1370 ve 1350 cm^{-1} civarında iki absorbsiyon bandı
gösterirler. Hem 2. konum ve hem de 5(6). konumdan süstitüe
olan bizim türevlerimizde de bu sahada ilgili bandlar görül-
mektedir (C bandları).

1000-960 cm^{-1} yakınlarında, basit benzimidazollerin
spektrumlarında düzenli olarak gözlenen bandlar benzenoid
kalıntısı ile ve 760 ve 880 cm^{-1} yakınlarındaki bandlar ise
heterosiklik halka kalıntıları ile ilgili olabilir (67).
Düzlem dışı CH deformasyon ve düzlem içi halka deformasyon
pikleri 1000-650 cm^{-1} sahasında absorbsiyona neden olmak-
tadır.

2-sübstitüe benzimidazoller 850 cm^{-1} de değişik şiddette sabit bir banda 747-733 cm^{-1} de oldukça şiddetli bir banda sahiptirler ve bu band, bu sahadaki en keskin piktir. 5(6)-sübstitüe bileşiklerin spektrumu 790-740 cm^{-1} civarında keskin iki band göstermektedir (78,79). Kendi moleküllerimize ait bahsi geçen bu düzlem dışı deformasyon bandları yukarıdaki verileri tamamen doğrulamaktadır (D bandları).

4.3. NMR Spektral Analizleri

Benzimidazolün aromatik protonlarının bölünme şeklinin A^2B^2 sistemi ile olduğu bildirilmiştir(77). Ancak eser miktarda asit ilave edildiğinde halkadaki tautomer dengesinden dolayı bu protonların $AA'BB'$ sistemi halinde izlendiği belirtilmektedir(22).

Benzimidazolün farklı çözücüler içerisinde alınan NMR spekturumundaki aromatik protonlarının kimyasal kayma değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (17) [Tablo 1].

Çözücü	H-5 H-6 δppm	H-4 H-7 δppm
Aseton- d_6	7.26	7.70
DMSO- d_6	7.22	7.65
Kloroform- d_1	7.14-7.24	7.45-7.70

[Tablo 1]

5(6). konumunda NO_2 taşıyan 1,5,7 ve 12 nolu türevlerin H^4 protonları DMSO- d_6 ve CHCl_3 - d_1 çözücülerinde ortalama olarak 8.40 ppm'de $J_{4,6}=2-3$ Hz etkileşme sabitesi ile (d), H^6 protonları 8.15 ppm'de $J_{4,6}=2-3$ Hz ve $J_{6,7}=10-12$ Hz (dd) ve H^7 protonları ise 7.80 ppm'de $J_{6,7}=10-12$ Hz'de (d) olarak görülmektedir.

5(6). konumda klor taşıyan 2, 4, 6, 8, 13, 13a, 13b, 13c, 14 ve 15 nolu türevlerde yukarıda bahsedilen protonlar sırasıyla benzer etkileşme sabiteleri ile 7.8 ppm, 7.4 ppm ve 7.7 ppm'de , aynı spin yarılımlarıyla görülmektedir.

5(6). konumunda metil taşıyan 3,9 ve 11 nolu türevlerde yine bu protonlar bütün benzer kriterlerle, sırasıyla 7.6 ppm ,7.3 ppm ve 7.7 ppm kimyasal kayma değerlerinde görülmektedir.

Benzen halkasının süstitüe olmadığı, 4 nolu türevin aromatik protonları H⁵ , H⁶ ve H⁴ , H⁷ sırasıyla 7.3 ve 7.8 ppm'de gözlenmektedir.

Bileşiklerimizde bulunan metilen köprüsünün protonları ise genellikle 4.5 ppm aralığında gözlenmektedir.

13b numaralı bileşigimizde beklenenden daha fazla görülen multipler yarılımları esasen, iki izomer bileşigin çok az birbirinden farklı olan kimyasal kaymalarından kaynaklanmaktadır. 1. konumda süstitüent taşıyan diğer iki türev olan 13a ve 13c'de yukarıda bahsi geçen olay benzil ve HCl protonunun overlap yapması nedeniyle net olarak görülmemektedir.

2. konumdaki heterosiklik halkaların protonları deneysel kısımda verilmiştir.

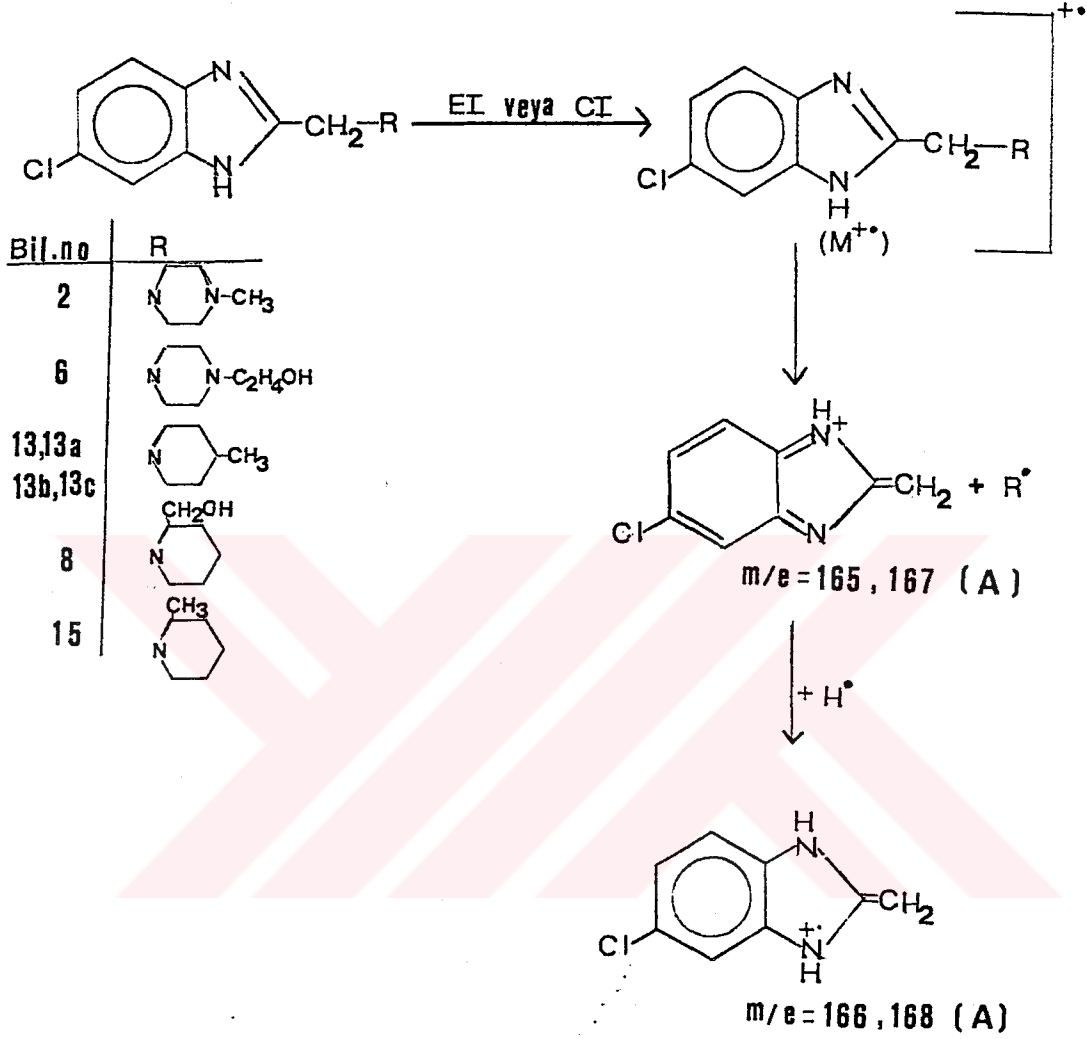
Heteroatom üzerindeki proton çok hızlı bir tautomeri ile N¹ ve N³ arasında yer değıştirdiğinden, bu protona ait pik , oda sıcaklığında tek bir singlet olarak gözlenmektedir. (22). Ancak DMSO-d₆ gibi çözücüler içinde, döteryum değışmesine bağılı olarak bu protona ait sinyaller kaybolmaktadır.

Bizim moleküllerden $^1\text{H-NMR}$ spektrumu sadece $\text{CHCl}_3\text{-d}_1$ içerisinde alınan 10 nolu bileşikte ilgili proton δ 7.7 ppm'de yayvan bir singlet band şeklinde görülmektedir (sayfa 97).

4.4. Mass (KÜTLE) Spektral Analizleri

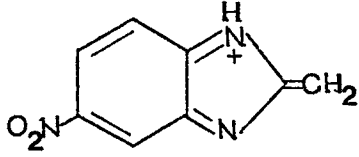
Elektron iyonizasyon ve kimyasal iyonizasyon yöntemleri kullanmak suretiyle, sentezlediğimiz bileşiklerin alınan mass spektrumları bileşiklerimizin beklenen yapılarını kanıtlar niteliktedir. Taşıdıkları süstitüentlere bağlı olarak her bileşikte beklenen moleküler iyon piki (M^+) ya da ($\text{M}+1$) görülmekte olup farklı relatif intansitelerde bulunmaktadır. Amonyak kullanmak suretiyle kimyasal iyonizasyon yöntemi ile alınan spekturumlarda çoğu kez temel pik olarak moleküler iyon piki görülmektedir.

5(6) numaralı konumda klor taşıyan türevler, 2, 6, 8, 13, 13a, 13b, 13c ve 15 de klor izotopuna bağlı olarak $\text{M}+2$ iyon pikleri de beklenen oran olan 1/3 intansitesinde gözlenmektedir. Yine bu türevlerde, [Şema-15]'de A iyonu olarak gösterilen ve m/e 165, 166, 167 ve 168 değerleri ile belirtilen, 2. konumdaki metilen köprüsünden, ilgili heterosiklik halkanın ayrılması suretiyle geride kalan benzimidazol yapısına ait iyon pikleri, izotopları ile birlikte her türevde görülmektedir.

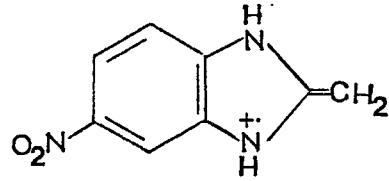


[Şema 15]

Nitro grubu taşıyan, yukarıda bahsedilen bu yapıya karşılık gelen iyonlar 1, 5, 7 ve 12 numaralı bileşiklerde, m/e 177 ya da 178 değeri ile görülmektedir. (B iyonu)

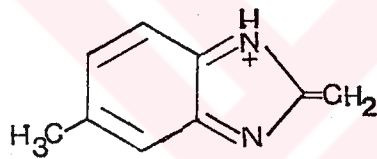


m/e 177(B)

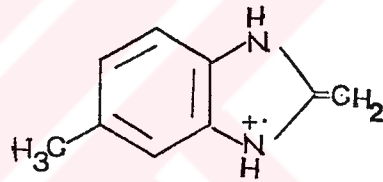


m/e 178(B)

Yine 5(6). konumunda metil taşıyan 3,9 ve 11 nolu bileşiklerde bahsi geçen iyonlar (A) m/e 146 ya da m/e 147 değerlerinde görülmektedir.(C iyonu)

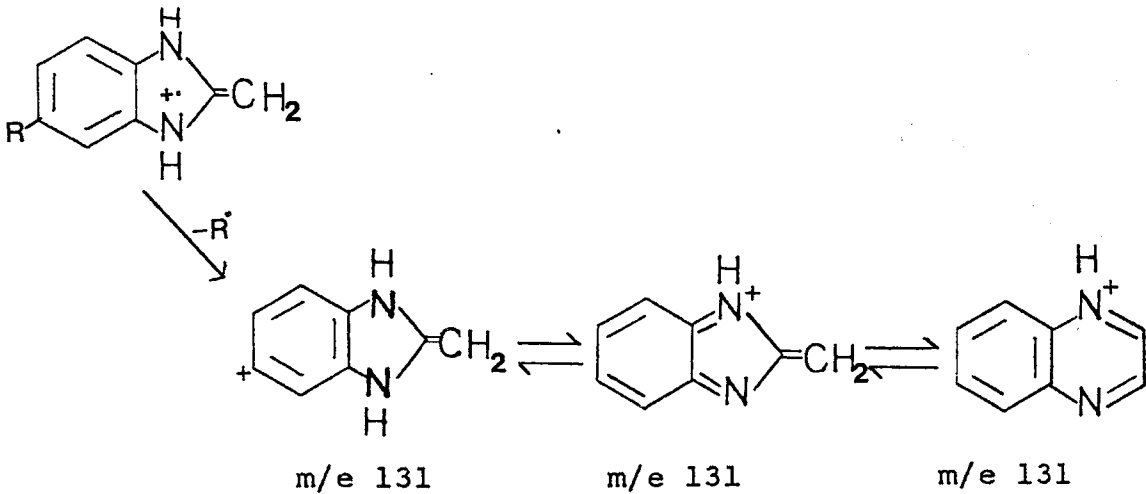


m/e 146(C)



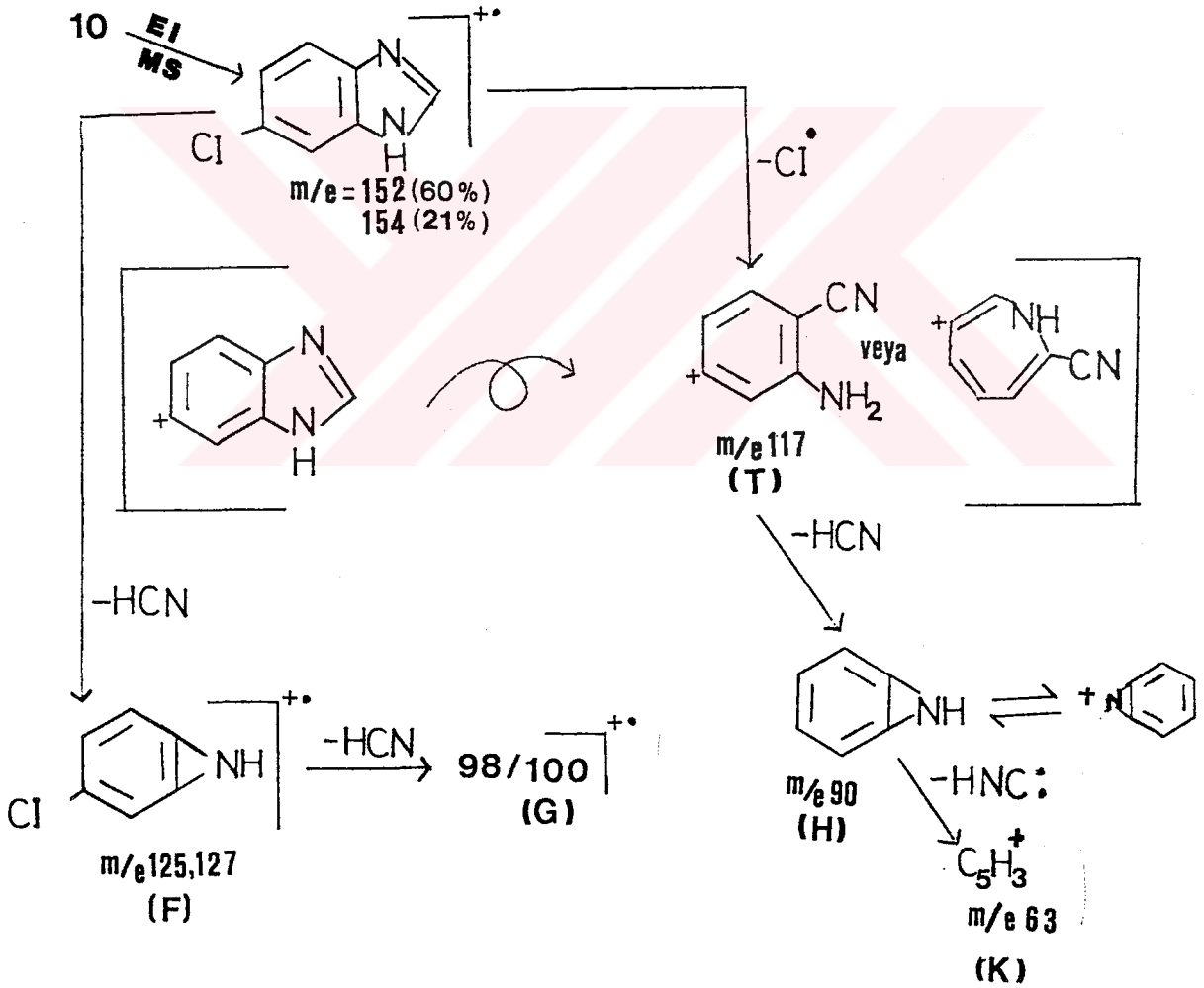
m/e 147 (C)

Ayrıca A,B,C iyonlarından, benzimidazolün 5(6) nolu konumundaki sübtitüenlerin kırılması ile hepsinde ortak olan ve m/e 131 değeri ile düşük intansitede görülen pikler mevcuttur.(D iyonu)



(D)

Metilen köprüsü taşımayan 10 numaralı bileşikte ise bu iyon klor izotopuna bağlı olarak m/e 152 (60%) ve 154 (21%) değerleri ile görülmektedir. Geride kalan benzimidazol yapısına ait daha ileri degradasyon ürünleri, Mathias ve arkadaşlarının (63) yaptığı çalışmada belirtildiği üzere, 5(6). konumda süstitüent taşıyan benzimidazollere için verilen mass yarılma ürünleri ile tamamen bir paralellik göstermektedir [Şema 16].



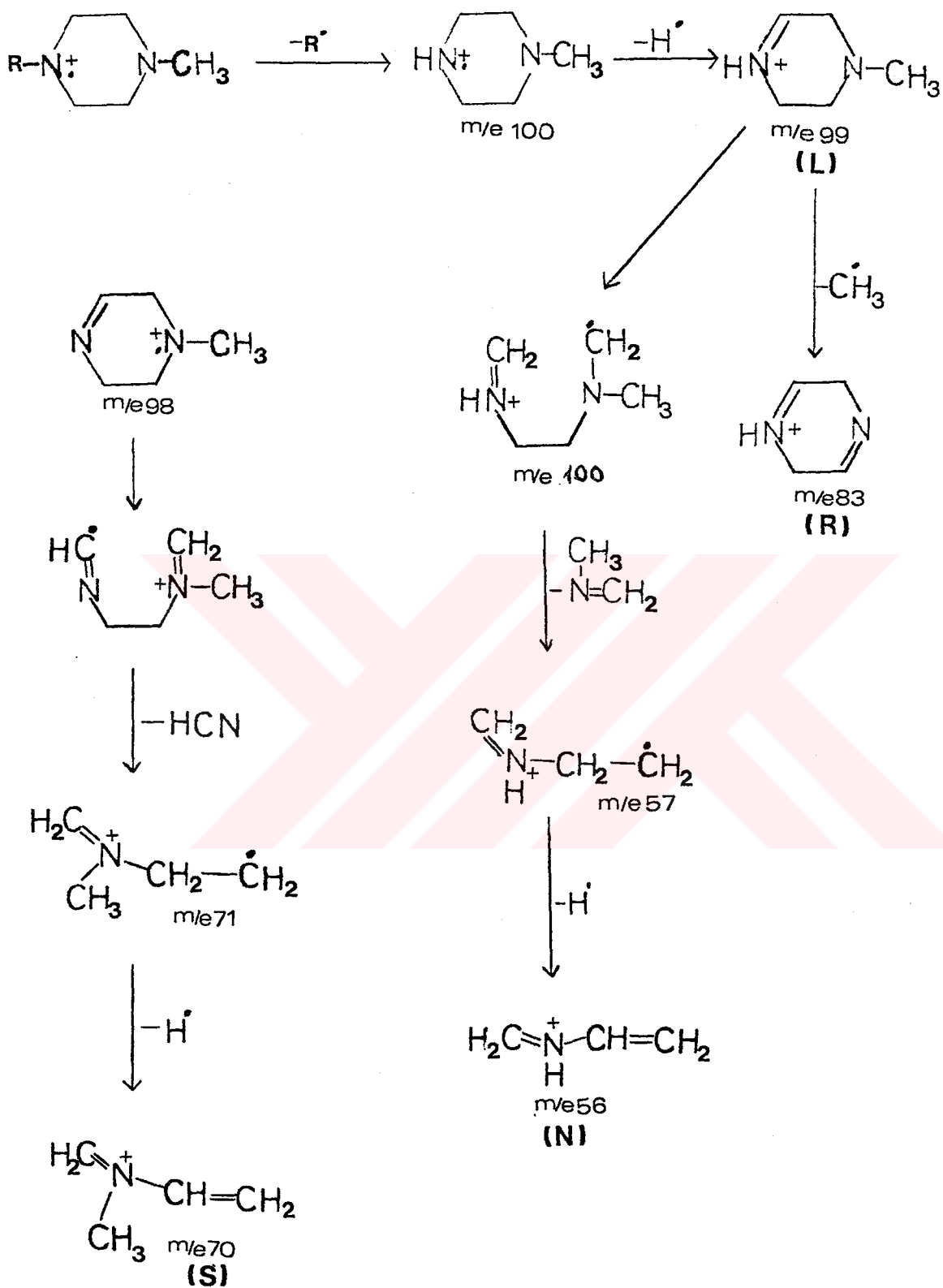
[Şema 16]

Lawesson (61) ve ayrıca Maquestiau (64) ve arkadaşları tarafından, benzimidazollerin mass spektrumlarına ait sistematik çalışmalar ile parçalanma yollarının imidazol halkasının benzeri olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada benzimidazol halkasından ard arda iki molekül HCN ayrıldığı gösterilmiş olup, yukarıdaki şemada görüldüğü üzere bu durum bizim 10 numaralı bileşiğimiz için de geçerlidir. Ancak bizim molekülümüzde benzen halkasındaki klor atomunun heterosiklik yarılmaya bağlı olarak beklenen kütle değerleri bir birim eksiği ile gözlenmektedir. Diğer moleküllerimizde 2. konumdaki metilen zincirinin benzimidazol halkasına kazandırdığı kararlılık, HCN çıkışına bağlı olan iyon piklerinin görülememesine neden olmaktadır.

5, 6, 7, 8 ve 9 nolu benzimidazol halkasının 2.konumundaki heterosiklik halkalar üzerinde alkol grubu taşıyan türevlerimizde, beklenen iyonlar olan (M-18), kütle değerleri, moleküler iyon piklerinden (M⁺) daha düşük intansitelerde olmak üzere görülmektedir.

Piperazin ve piperidin halkalarının benzer yarıma kuralları çerçevesinde iyonlar oluşturdıkları bilinmektedir. (76). En yaygın fragmantasyon ürünleri bizim moleküllerde de görüldüğü üzere internal α -kırılmaları şeklindedir.

Benzimidazol halkasının, 2. konumda N-metil piperazin taşıyan 1,2 ve 3 ya da N-(2-hidroksietil) piperazin taşıyan 5 ve 6 numaralı türevlere ait parçalanma ürünleri aşağıdaki şemada toplu olarak gösterilmiştir [Şema 17].



III. PRATİK BÖLÜM

1. SENTEZ EDİLEN MADDELERİN ANALİTİK KONTROLÜNDE UYGULANAN YÖNTEMLER :

1.1. Kromatografik Analizler : Sentez çalışmalarını sırasında reaksiyonlardaki gelişmeyi izlemek, elde edilen maddelerin saflık derecelerini saptamak ve Rf değerlerini tayin etmek amacıyla ince tabaka kromatografisinden yararlanıldı. Bu amaçla 0.30 mm. kalınlığında adsorban kaplanarak hazırlanan plaklar kullanıldı. Çalışmada kullanılan adsorban ve çözücü sistemleri aşağıda verilmiştir.

Adsorban : Kieselgel-60 GF₂₅₄ (merck)

Çözücü Sistemleri :

- | | | | |
|---------------|---------------|---------------|------------|
| A) Kloroform | : izopropanol | : Dimetilamin | (10:8:0.6) |
| B) Kloroform | : izopropanol | | (20:4) |
| C) Kloroform | : Aseton | : Formik asit | (15:4.5:1) |
| D) Kloroform | : izopropanol | | (30:1) |
| E) Etilasetat | : Hekzan | | (10:20) |
| F) Kloroform | : Aseton | : Formik asit | (10:10:2) |
| G) Aseton | : Formik asit | | (20:3) |

Sürüklenme işlemi tamamlandıktan sonra, açık havada kurutulan plaklardaki lekeler UV lambası altında 254 ve 350 nm dalga boylarında incelendi.

1.2. Erime Noktası Tayinleri : Büchi SMP-20 aletinde, kapiller yöntemle düzeltmeksizin yapıldı.

1.3. Elemanter Analizler : C, H ve N tayinleri Hewlett Packard 185 CHN analiz cihazı ile yapıldı.

2. SPEKTRAL ANALİZLER :

2.1. UV Spektrumları : PYE-UNICAM SP-1700 spektrofotometresinde alındı. Çözücü olarak etanol : su (1:1) kullanıldı. 100 ml sinde 1.7-2 mg madde taşıyan çözeltilerde yapılan ölçümlerle λ_{max} . ve loge değerleri saptandı.

2.2. IR Spektrumları : PYE-UNICAM SP-1025 spektrofotometresinde KBr (merck) diski hazırlanarak yapıldı.

2.3. NMR Spektrumları : Int. TMS sıfır sinyaline göre genellikle DMSO- d_6 ve $CHCl_3-d_1$ içinde BRUKER (80 MHz) spektrometresinde yapıldı. Kullanılan çözücüler ilgili spektrumlarda belirtildi.

2.4. Kütle Spektrumları : KRATOS MS890 kütle spektrometresinde alınmıştır. Elektron iyonizasyonu yöntemindeki iyonizasyon potansiyeli 35 ve 70 eV, kimyasal iyonizasyon yönteminde ise kimyasal bileşik olarak NH_3 kullanılmıştır.

3. MİKROBİYOLOJİK ÇALIŞMALAR

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyal ve antifungal etki tayini, in vitro ortamda sıvı besi yerinde sulandırım yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Bu bileşiklerin antibakteriyal ve antifungal aktiviteleri, Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü koleksiyonundan temin edilen aşağıdaki standart mikroorganizmalardan yararlanılarak incelenmiştir.

<u>Staphylococcus aureus</u>	R.S.K.K.	250
<u>Staphylococcus epidermidis</u>	R.S.K.K.	95
<u>Streptococcus faecalis</u>	R.S.K.K.	500

<u>Escherichia coli</u>	R.S.K.K.	313
<u>Klebsiella Pneumoniae</u>	R.S.K.K.	256
<u>Candida albicans</u>	R.S.K.K.	628

Mikroorganizmaların 24 saat'lik buyyon kültürlerinin 1/100'lük sulandırılmaları Müller Hinton Broth besiyeri kullanılarak yapılmıştır.

3.1. Antibakteriyal Aktivite Tayini :

Antibakteriyal etki tayininde Müller Hinton Broth (Meat infusion : 6 g, casein hydrolysate : 17.5 g, starch : 1.5 g) besiyeri 1 lt distile su içinde ısıtılarak eritildikten sonra PH : 7.4'e ayarlanmıştır. Hazırlanan besiyeri steril tüplerin her birine 1'er ml konularak, otoklavda 121 °C de 15 dakika tutularak sterilize edilmiştir.

Antibakterial etkinliği ölçülecek olan bileşiklerin distile su içerisindeki steril gözeltelerinden, her bakteri için hazırlanmış serinin ilk tüpüne belirtilen konsantrasyonlarda olacak şekilde, 1 ml ilave edilip tüpten tüpe 1'er ml aktarımlar ile çift katlı sulandırılmaları hazırlandı. Her aktarımdan sonra tüpler vorteksde (Heidolph Reax. 2000) iyice karıştırılmıştır. Son tüpten 1 ml dışarı atılmıştır. Son iki tüp kontrol tüpü olarak ayrılmıştır (Bakteri kontrol ve Besiyeri kontrol tüpü).

Mikroorganizmaların 24 saat'lik buyyon kültüründen hazırlanan 1/100'lük dilüsyonlarından 0.2 ml, besiyeri kontrol tüpü hariç bütün tüplere ilave edilmiştir. Karıştırıldık-

tan sonra 37 °C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda kontrol tüpleri incelenmiştir. Besiyeri kontrol tüpünde üremenin bulunmaması ve bakteri kontrol tüpünde ise üremenin görülmesi nedeniyle numunelerin minimal inhibisyon konsantrasyonları (MIK) belirlenmiştir.

3.2. Antifungal Aktivite Tayini :

Antifungal etki tayini için, Sabouroud Dextrose Broth (Neopeptone : 10 g, Dextrose : 40 g) besiyeri 1 lt distilesu içerisinde ısıtılarak eritildikten sonra PH : 6'ya ayarlanıp, besiyeri steril tüplere 1'er ml konulduktan sonra 121 °C'de 15 dakika otoklavda sterilize edildi.

Antifungal etkinliği ölçülecek olan bileşiklerin distile su içerisindeki steril çözeltilerinden, seçilen fungus için hazırlanmış serinin ilk tüpüne istenen konsantrasyonda bileşik bulunacak şekilde, tüpten tüpe aktarımlarla çift katlı sulandırımıları hazırlandı. Ayrıca bileşik içermeyen iki tüp besiyeri kontrol tüpleri olarak ayrıldı.

Seçilen fungusun 24 saat'lik buyyon kültüründen hazırlanan 1/100'lük dilüsyonundan, besiyeri kontrol tüpü hariç, çeşitli dilüsyonlarda bileşik çözeltisi içeren sıvı besiyeri tüplerine, 0.2 ml ilave edildi. Tüpler iyice karıştırılıp 25 °C'de 5 gün inkübasyona bırakıldı. Bu süre sonunda yapılan kontrollerde bulanıklık içermeyen en düşük konsantrasyon MIK (Minimum İnhibitör Konsantrasyon) olarak belirlendi.

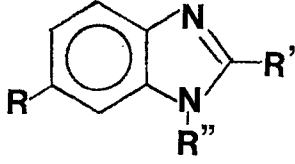
3.3. Minimum Bakterisidal Etkinliğin Tayini :

Üremenin gözlenmediği tüplerden birer öze alınarak D.S.T. Agar (Oxoid Code CM261) besiyerine ekim yapılarak 37 °C'de 1 gece inkübasyona bırakıldı. Katı besiyerinde üreme göstermeyen son tüpteki konsantrasyon minimum bakterisidal konsantrasyon olarak belirlenmiştir.

Sonuçta MIK değeri olarak belirlenen konsantrasyonların aynı zamanda bakterisid etkili oldukları da saptanmıştır.

-
- (1)- Bilgehan, H., Klinik Mikrobiyolojik Tanı, 140-141, Barış Yayınları, Bornova, 1992.
 - (2)- Branch, A., Starkay, D.H., Power, E.E., "Diversiji cations in the Tube Dilution Test for Antibiyotic Sensitivity of Microorganisms" Appl. Microbiol.,13,469-472,1965.
 - (3)- Çetin, E.T., Genel ve Pratik Mikrobiyoloji, İstanbul, Semet Matbaası, 1973.
 - (4)- Finegold, S., Martin, W., "Diagnostic Microbiology", 533-555, The C.V. musby Company, st. lows, 1982.

Sentezlenen bileşiklerin bulunan mikrobiyolojik aktiviteleri (µg/ml olarak MİK değerleri).



Bileşik No	R	R'	R''	S.a.*	S.e.*	S.f.*	E.c.*	K.p.*	C.a.*
1	NO ₂	-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	> 800	> 800	> 800	> 800	> 800	> 800
2	Cl	-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	200	200	> 800	> 800	> 800	> 800
3	CH ₃	-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	> 800	800	> 800	> 800	> 800	> 800
4	H	-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₂ CH ₂ OH	H	> 800	> 800	> 800	> 800	> 800	> 800
5	NO ₂	-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₂ CH ₂ OH	H	> 800	> 800	> 800	> 800	> 800	> 800
6	Cl	-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₂ CH ₂ OH	H	> 800	> 800	> 800	> 800	> 800	> 800
7	NO ₂	-CH ₂ -N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	H	800	400	> 800	> 800	> 800	> 800
8	Cl	-CH ₂ -N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	H	400	400	1600	1600	1600	>1600
9	CH ₃	-CH ₂ -N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	H	1600	1600	>1600	>1600	>1600	>1600
10	Cl	-N(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	200	50	> 200	> 200	> 200	> 200
11	CH ₃	-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	800	800	800	800	1600	400
12	NO ₂	-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	800	800	1600	800	>1600	400
13	Cl	-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	200	200	200	200	200	100
13a	Cl	-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₃	-CH ₂ -Ø	100	50	> 200	> 200	> 200	> 200
13b	Cl	-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₃	-CH ₂ CH ₃	100	100	> 200	> 200	> 200	> 200
13c	Cl	-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH=CH ₂	50	100	> 200	> 200	> 200	> 200
14	Cl	-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	100	200	400	400	> 400	100
15	Cl	-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	200	200	> 200	> 200	> 200	> 200

* S.a. : Staphylococcus aureus

* S.e. : Staphylococcus epidermides

* S.f. : Staphylococcus faecalis

* E.c. : Escherichia coli

* K.p. : Klebsiella Pneumoniae

* C.a. : Candida albicans

[Tablo 2]

4. MATERYAL, YÖNTEM VE BULGULAR

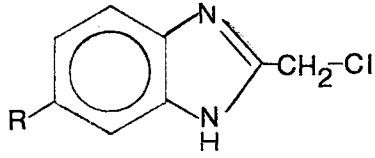
4.1. Sentezler Sırasında Kullanılan Kimyasal

Maddeler:

O-fenilendiamin, 4-nitro-O-fenilendiamin, 4-kloro-O-fenilendiamin, 2-piperidin metanol, 4-metil piperidin, 3-metil piperidin, 2-metil piperidin, Dimetilamin[Ega-chemie]; 4-metil-O-fenilendiamin, monokloro asetik asit, N-metilpiperazin, 2-(piperazin-1-il) etanol, etil bromür, susuz sodyumsülfat, HCl, H₂SO₄, kloroform, izopropanol, etilasetat, hekzan [merck]; benzil bromür, allilbromür, [BDH]; N,N-dimetilformamid [Aldrich]; dietil eter [Baker]; 2-klorometil 1H benzimidazol, 2-klorometil-5(6)-nitro-1H-benzimidazol, 2-klorometil-5(6)-kloro-1H-benzimidazol, 2-klorometil-5(6)-metil-1H-benzimidazol, 5(6)-kloro-benzimidazolin-2-on ve 2-kloro-5(6)-kloro-1H-benzimidazol [tarafımızdan sentezlendi].

4.2. Benzimidazol Halkasının Sentezi

Stökiyometrik miktarlarda 4-sübtitüe-O-fenilendiamin ile monokloroasetik asit 4N HCl içerisinde karıştırılarak 45 dakika süre ile geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon ortamına su ilave edildi ve ortam soğutuldu. NaHCO₃ veya amonyak ile alkali yapıldı. Oluşan çökelek süzülüp su ile yıkandı, kurutuldu ve benzen-petrol eteri veya etanol-su (1:2) karışımından kristallendirildi.



	R
1	H
2	Cl
3	NO ₂
4	CH ₃

1) 2-klorometil-1H-benzimidazol

E.N.: 160-162°C (lit(55):163°C)

2) *2-klorometil-5(6)-kloro-1H-benzimidazol

E.N.: 138-142°C (lit(55):136-138°C)

3) *2-klorometil-5(6)-nitro-1H-benzimidazol

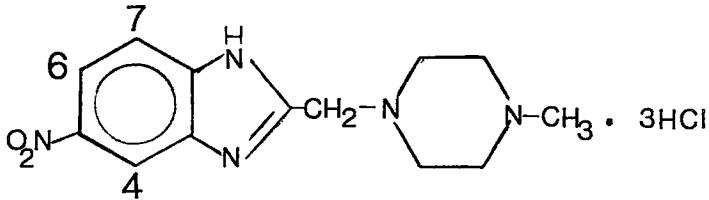
E.N.: 180-182°C (lit(90):184-185°C)

4) 2-klorometil-5(6)-metil-1H-benzimidazol

E.N.: 123-125°C (lit(97):121-123°C)

4.3. Benzimidazol Halkası ile Diğer Heterosiklik Halkaların Kondensasyonu :

4.3.1. 2-(4-metil piperazinil)metil,5(6)-nitro-1H-benzimidazol, 3HCl = 1



* Benzen-petrol eterinden kristallendirildi.

3 g (0.014 mol) 2-klorometil-5(6)-nitro-1H-benzimidazol ve 2 g (0.02 mol) N-metilpiperazin, 1 ml N,N-dimetilformamid içerisinde, geri çeviren soğutucu altında 60°C da 3 saat süre ile magnetik karıştırıcı üzerinde ısıtıldı. Reaksiyon ortamına su ilave edilerek 4N NaOH ile bazikleştirildi. Ortamın NaCl ile doygunluğu sağlandı, kloroform ile ekstre edildi. Kloroformlu faz susuz Na₂SO₄ ile suyundan kurtarıldı ve rotavaporda uçuruldu. Adsorban olarak Kieselgel-60, 0.040-0.063 (230-400 mesh ASTM) ve mobil faz olarak kloroform: izopropanol : dimetilamin (10:6:0.4) kullanılarak sütun kromatografisi ile saflaştırıldı. Böylece %40 verimle 1.0 g, En(baz):142 °C olan hafif sarımsı kristalize ürün elde edildi.

1'in HCl tuzunu hazırlamak üzere baz maddenin etanoldeki doygun çözeltilisi hazırlandı, bu ortamdan HCl gazı geçirildi ve eter ilavesi ile çöktürüldü. En(tuz): 239-240 °C (lit(96):240-241 °C

Rf değerleri: Solvan A:0.46 solvan G:0.41(baz)
Solvan A:0.44 solvan G:0.45(tuz)

Elemanter Analiz : (C₁₃H₁₇N₅O₂.2H₂O)

Hesaplanan : C:50.16 H:6.75 N:22.50

Bulunan : C:50.96 H:6.23 N:23.45

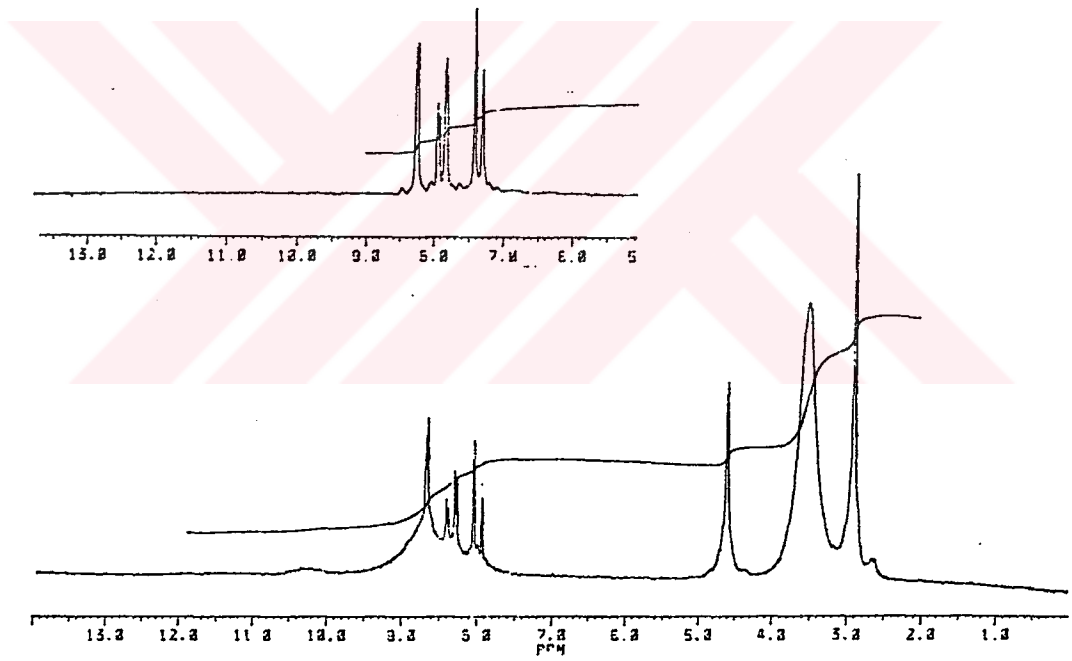
UV spektrumu λ_{max} . nm : 234 (log ϵ :4.38),
312(log ϵ :4.10).

IR spektrumu cm^{-1} : 3450-2800 (A bandları),
1575-1560 (B bandları),
1380-1270 (C bandları),
790 -700 (D bandları).



1(baz)'in IR Spektrumu

NMR spektrumu δppm : 2.1(S.3H,N-CH₃),
2.4-2.5(8H,piperazin metilen
protonları),
3.8(S.2H,-CH₂),
7.5(d.1H,J_{6,7}=12 Hz, H-7),
8.1(dd.1H,J_{6,7}=12 Hz,J_{6,4}=3 Hz,
H-6),
8.45(d.1H,J_{4,6}=3 Hz, H-4),
8.75(yaygın singlet HCl tuzu)
10.3(yaygın singlet N-H)

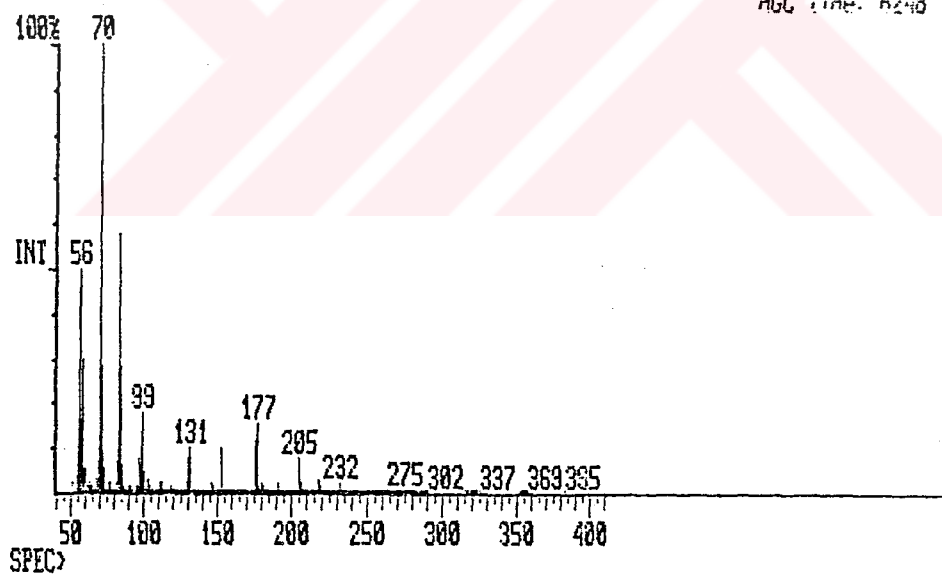


1'in NMR Spektrumu (CDCl_3 ve DMSO-d_6)

Kütle Spektrumu 35 eV m/e :

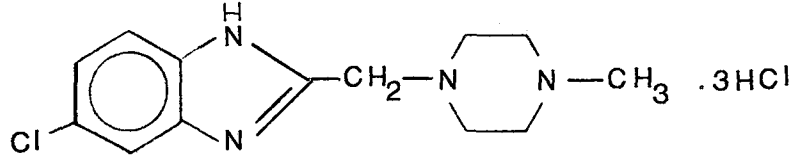
EI : 275		(M ⁺ ·)
205	(9%)	(M-70)
177	(15%)	(B iyonu)
131	(11%)	(D iyonu)
99	(18%)	(L iyonu)
83	(58%)	(R iyonu)
70	(100%)	(S iyonu)
56	(52%)	(N iyonu)

Spectrum # 34 Filename: BSC10711 Acquired: Nov-07-1991 06:54:05 + 1:00
Comment: SCHEIDENANIEL C17
Base Pk: 70 Int: -2444748 Range: 51-398 RIC: 67963 100.00% = -2444748
AOC time: 6248



1'in Mass Spektrumu

4.3.2. 2-(4-metilpiperazinil)metil,5(6)-kloro-1H-benzimidazol, 3HCl = 2



3 g (0.015 mol) 2-klorometil,5(6)-kloro-1H-benzimidazol ve 1.5 g (0.015 mol) N-metilpiperazin'den hareketle 1'de verilen yöntemle göre sentezlendi ve kloroform : izopropanol : dimetilamin (35:50:5) solvan sistemi kullanılarak sütun kromatografisi ile saflaştırıldı.

1'de verilen yöntemle 2'nin HCl tuzu hazırlandı. Sonuçta %26 verimle E.n.:193 °C (dec., bubbling) olan 1.5 g sarımsı renkte ve higroskopik karakterdeki tuz elde edildi.

Rf değerleri : Solvan A:0.50 ve solvan G:0.43

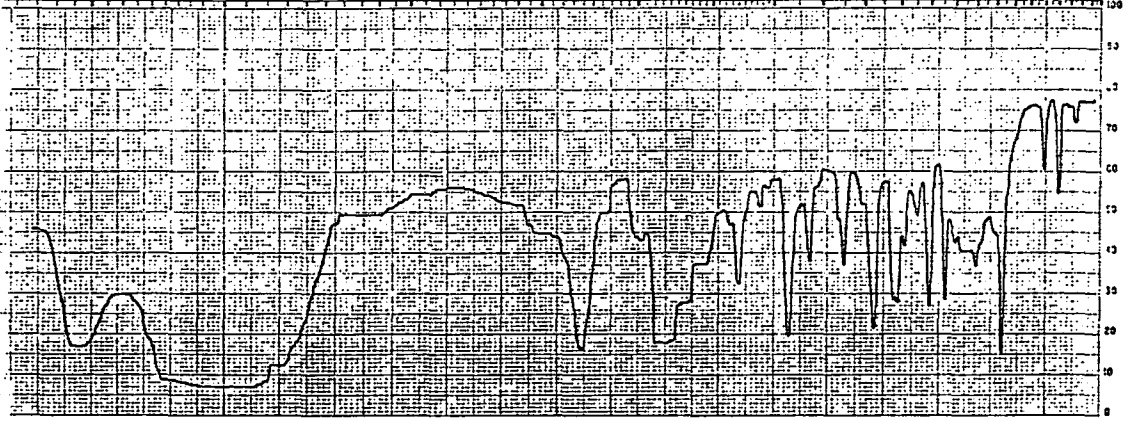
Elementer analiz : (C₁₃H₁₇ClN₄.3HCl.H₂O)

Hesaplanan : C:39.79 H:5.61 N:14.28

Bulunan : C:39.81 H:5.58 N:13.97

UV spektrumu λ_{max} . nm:217(log ϵ =4.39),
255(log ϵ =3.78), 285(log ϵ =3.93), 301(log ϵ =3.89)

IR spektrumu cm⁻¹ : 3650-2400 (A Bandları) ,
1670-1510 (B Bandları) ,
1500-1300 (C Bandları) ,
820-650 (D Bandları) ,



2'nin IR Spektrumu

NMR spektrumu δ ppm : 2.9(S.3H,N-CH₃),

3.0-3.8(8H,piperazin metilen
protonları),

4.5(S.2H,-CH₂),

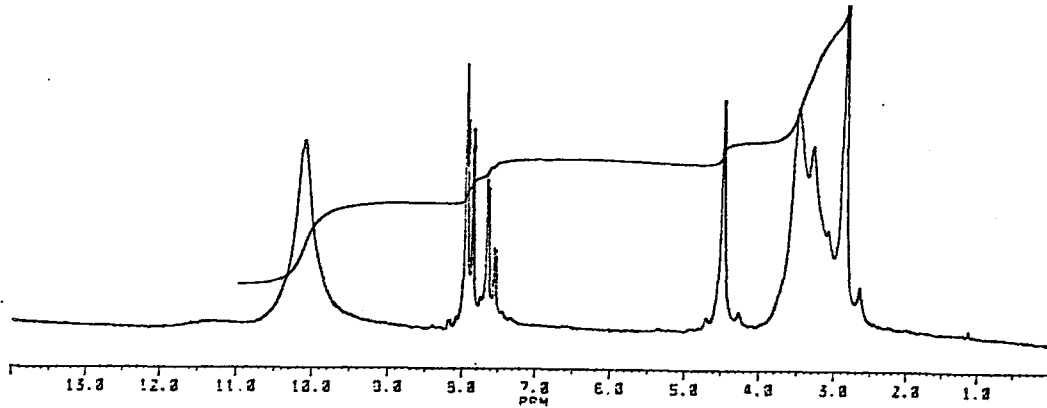
7.6(dd.1H,J_{6.7}=12 Hz, J_{4.6}=3
Hz, H-6),

7.85(d.1H,J_{6.7}=12 Hz, H-7),

7.95(d.1H,J_{4.6}=3 Hz, H-4),

10.15(Yaygın singlet, HCl tuzu)

11.2(yaygın singlet N-H)

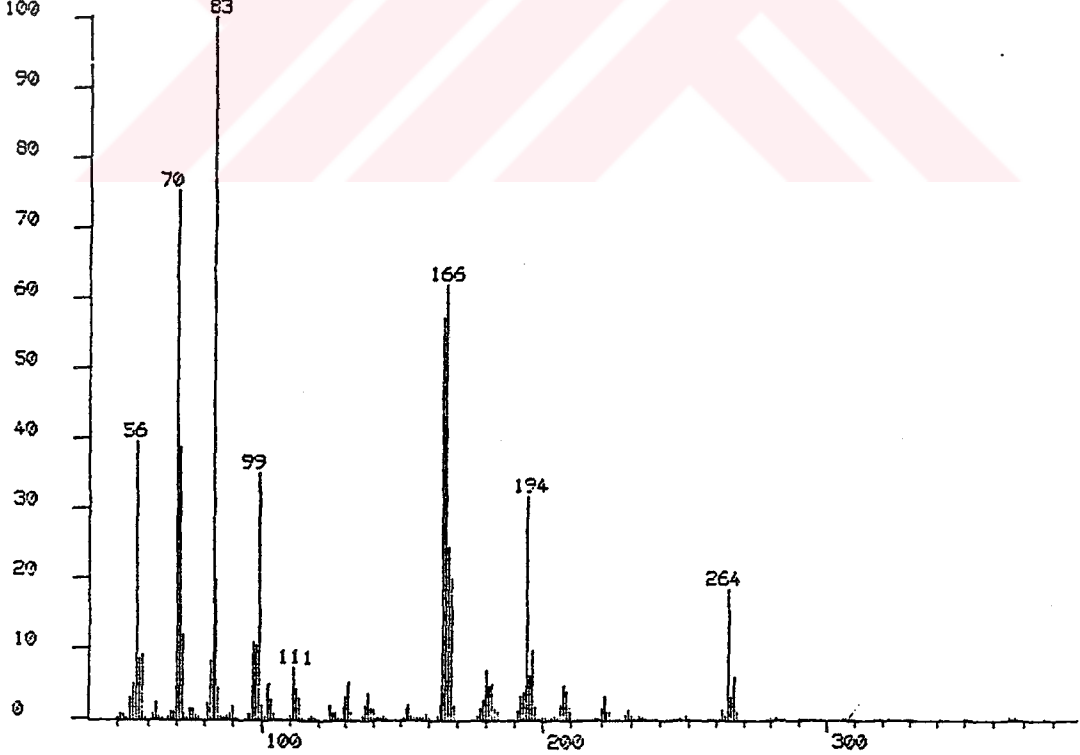


2'nin NMR Spektrumu (CDCl₃ ve DMSO-d₆)

Kütle spektrumu 35 eV m/e :

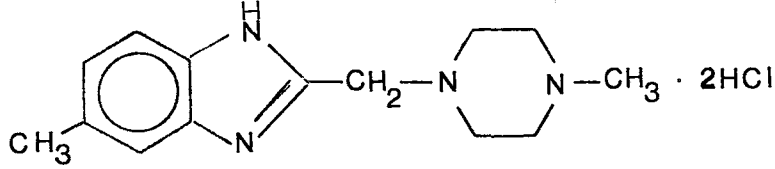
EI : 264	(18%)	(M ⁺ ·)
266	(6%)	(M+2)
194	(33%)	(M-70)
196	(11%)	(M+2-70)
166	(62%)	(A iyonu)
168	(21%)	(A+2 iyonu)
99	(45%)	(L iyonu)
83	(100%)	(R iyonu)
70	(75%)	(S iyonu)
56	(39%)	(N iyonu)

DS90 04070008.252 RT= 07:34 +EI LRP 04/07/92 16:20 SUB
TIC= 25848830 100% = 3244800 Sample C2



2'nin Kütle Spektrumu

4.3.3. 2-(4-metilpiperazinil)metil,5(6)-metil-1H-benzimidazol, 2HCl = 3



1 g (0.005 mol) 2-klorometil-5(6)-metil-1H-benzimidazol ve 1.1 g (0.01 mol) N-metilpiperazin'den hareketle 1'de verilen yöntemle göre sentezlendi. Kloroform:izopropanol:dimetilamin (15:3:0.2) solvan sistemi kullanılarak sütun kromatografisi ile saflaştırıldı ve yine 1'de verilen yöntemle göre HCl tuzu yapıldı. Sonuçta %30 verimle 0.6 g , En: 180 °C (165 °C bubbling) olan hafif krem renkli tuz elde edildi.

3'ün Rf değerleri : Solvan A:0.39 Solvan G:0.43

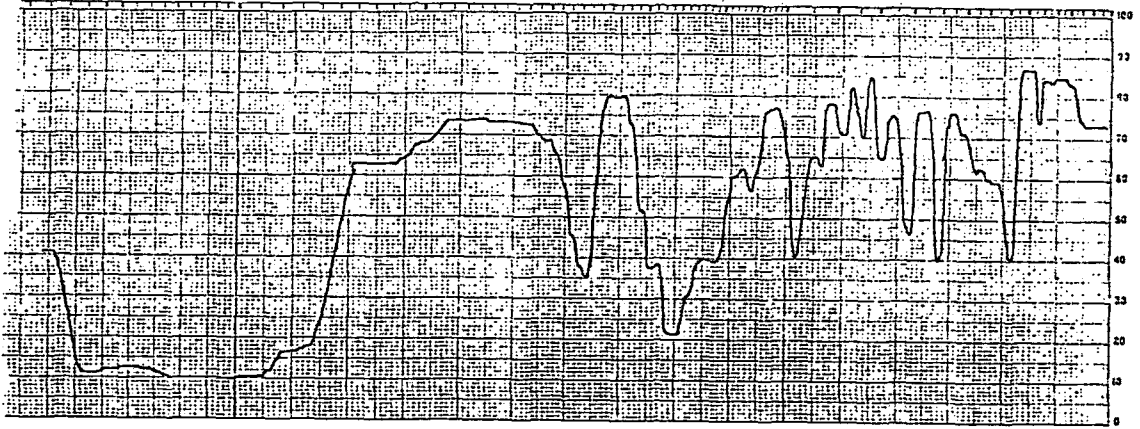
Elementer Analiz : (C₁₄H₂₀N₄.2HCl.1/2H₂O)

Hesaplanan : C:46.34 H:6.34 N:15.44

Bulunan : C:46.64 H:6.95 N:14.52

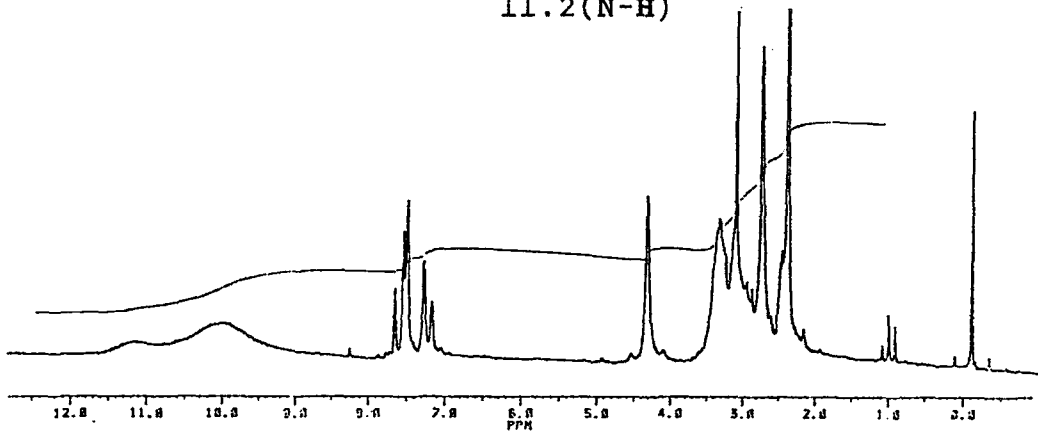
UV spektrumu λ_{max} . nm : 216(log ϵ =4.33),
254(log ϵ =3.89), 283(log ϵ =4.00), 288(log ϵ =3.99)

IR spektrumu cm⁻¹ : 3600-2400 (A bandları),
1650-1450 (B bandları),
1430-1310 (C bandları),
815-760 (D bandları),



3'ün IR Spektrumu

NMR spektrumu δ ppm : 2.5 (s. 3H, 5-CH₃),
2.8 (s. 3H, N-CH₃),
3.0-3.6 (8H, piperazin metilen
protonları),
4.4 (s. 2H, -CH₂-),
7.3 (d. 1H, $J_{6.7}=10$ Hz, H-6),
7.6 (s. 1H, H-4),
7.7 (d. 1H, $J_{6.7}=10$ Hz, H-7), meta
etkileşimleri gözlenemedi,
10.0 (Yaygın singlet HCl tuzu),
11.2 (N-H)



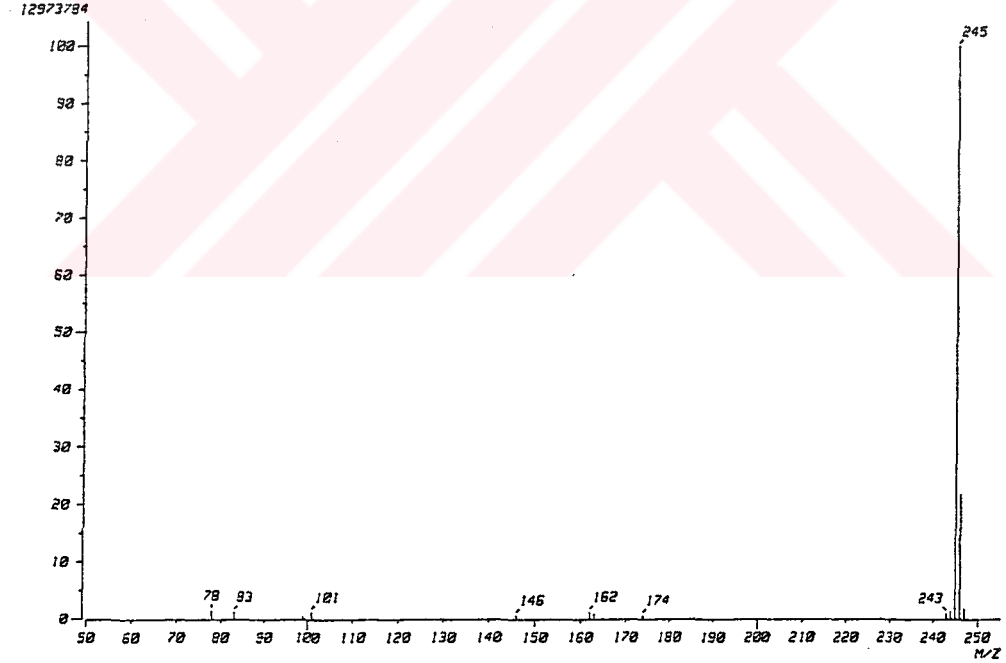
3'ün NMR Spektrumu (CDCl₃ ve DMSO-d₆)

Kütle Spektrumu 35 eV m/e :

EI	: 245	(100 %)	(M+1)
	174	(2 %)	(M-70)
	146	(2 %)	(C iyonu)
	83	(2 %)	(R iyonu)

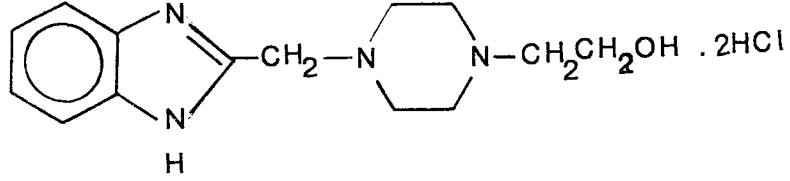
[MASS SPECTRUM]

Data : C3
Sample : C3
RT : 3.135 Mode : MF-CI [Pos.] DI(Deg.C) : 96.4
BP : M/Z = 245.0000 INT. = 1186.26
Scan# : 95-15



3'ün Kütle Spektrumu

4.3.4. 2-[4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il]metil-1H-benzimidazol, 2HCl = 4



2 g (0.012 mol) 2-klorometil-1H-benzimidazol ve 1.56 g (0.012 mol) N-(2-hidroksietil)piperazin, 1 ml N,N-dimetilformamid içerisinde geri çeviren soğutucu altında 60°C de 2 saat süre ile magnetik karıştırıcı üzerinde ısıtıldı. Reaksiyon ortamına su ilave edilerek süzüldü. Kuruluğa kadar suyu uçuruldu, mobil faz olarak kloroform:izopropanol:dimetilamin (25:20:0.5) solvan sistemi kullanılarak sütun kromatografisi ile saflaştırıldı.

1'de verilen yönteme göre HCl tuzu yapıldı. Böylece %21 verimle 1.0 g , E.n.: 211-213 °C (lit(96): 208-210 °C) olan ürün elde edildi.

Rf değerleri : Solvan A:0.34 Solvan G:0.49

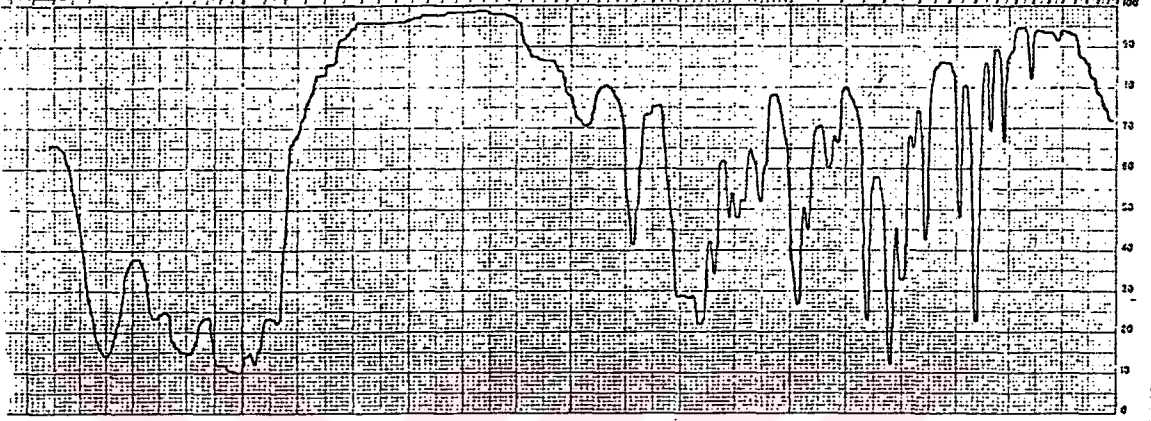
Elemanter Analiz : (C₁₄H₂₀N₄O.2HCl.2H₂O)

Hesaplanan : C:41.43 H:6.41 N:13.81

Bulunan : C:40.79 H:6.98 N:13.61

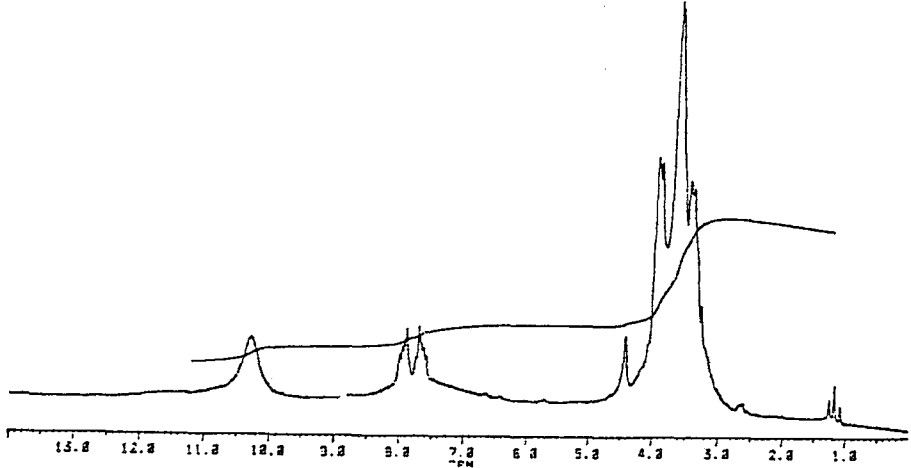
UV spektrumu λ_{max} . nm : 209(log ϵ =4.19),
245(log ϵ =4.26), 277(log ϵ =3.70), 284(log ϵ =3.82),320(log ϵ =3.93)

IR spektrumu cm^{-1} : 3445-2410 (A bandları),
1560-1440 (B bandları),
1420-1305 (C bandları),
865-735 (D bandları)



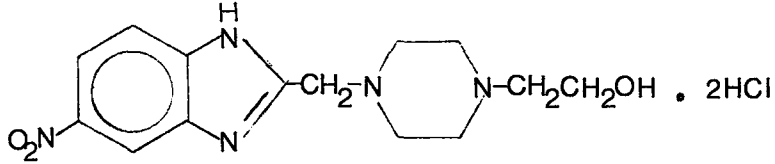
4'ün IR Spektrumu

NMR spektrumu δ ppm : 3.0-4.1(12H, piperazin ve etanolamin metilen protonları) ,
4.4(s. 2H, $-\text{CH}_2-$),
7.6(m. 2H, H-5.6),
8.0(m. 2H, H-4.7),
10.3(Yaygın singlet, HCl tuzu),



4'ün NMR Spektrumu (CDCl_3 ve $\text{DMSO}-d_6$)

4.3.5. 2-[4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il]metil
,5(6)-nitro-1H-benzimidazol, 2HCl = 5



2 g (0.009 mol) 2-klorometil-5(6)-nitro-1H-benzimidazol ve 1.2 g (0.009 mol) N(2-hidroksietil)piperazin'den hareketle 4'de verilen yöntemle göre sentezlendi ve mobil faz olarak kloroform:izopropanol:dimetilamin (35:50:2) kullanılarak sütun kromatografisi ile saflaştırıldı.

1'deki yöntemle göre HCl tuzu yapıldı. %84 verimle, 2.2 g, E.n: 230 °C (bubbling) olan tuz elde edildi.

Rf değerleri : Solvan A:0.33 Solvan G:0.48

Elementer Analiz : (C₁₄H₁₉N₅O₃.2HCl.H₂O)

Hesaplanan : C:42.42 H:5.80 N:17.67

Bulunan : C:43.17 H:5.92 N:16.79

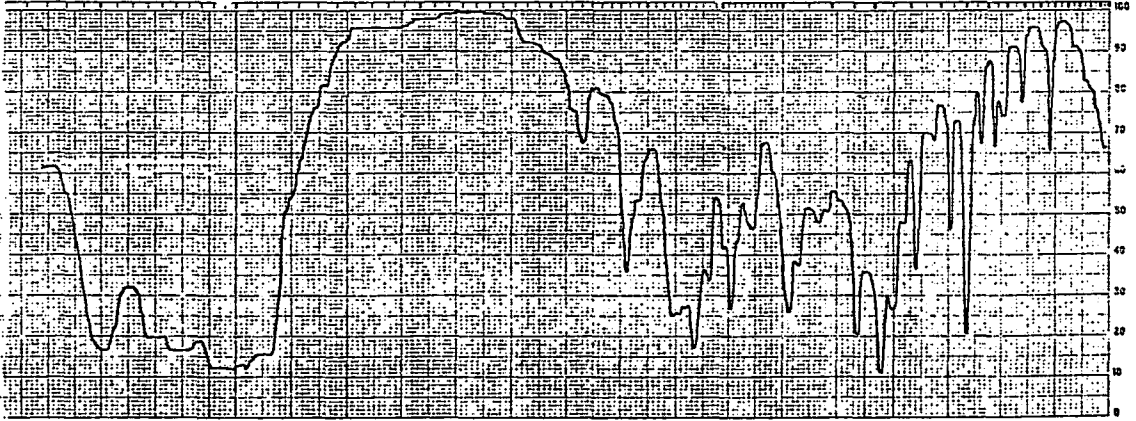
UV spektrumu λ_{max} . nm : 206(log ϵ =3.88),
240(log ϵ =4.04), 290(log ϵ =3.84)

IR spektrumu cm⁻¹ : 3440-2400 (A bandları)

1640-1440 (B bandları)

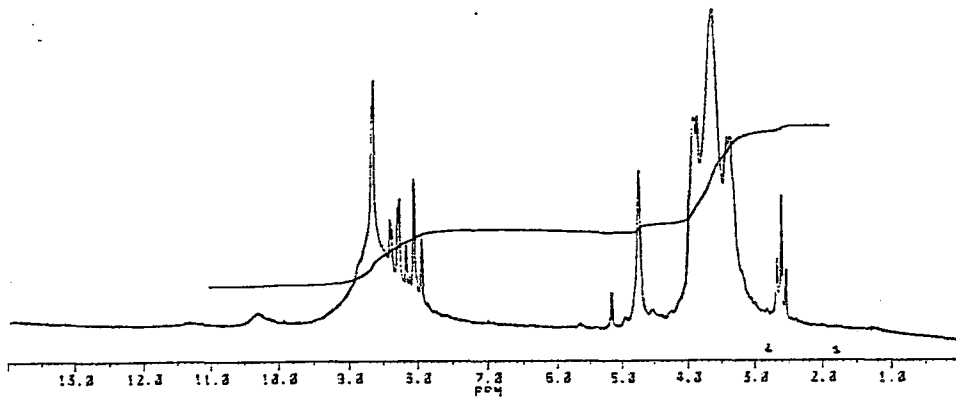
1430-1240 (C bandları)

870-740 (D bandları)



5'in IR Spektrumu

NMR spektrumu δ ppm : 3.1-4.1(12H, piperazin ve etanolamin metilen protonları),
4.7(s. 2H, -CH₂-),
8.0(d. 1H, $J_{6,7}=12$ Hz, H-7),
8.2(dd. 1H, $J_{6,7}=12$ Hz, $J_{4,6}=3$ Hz, H-6),
8.35(d. 1H, $J_{4,6}=3$ Hz, H-4),
8.65(yaygın singlet HCl)
10.3(yaygın singlet 1H, -OH)



5'in NMR Spektrumu (CDCl₃ ve DMSO-d₆)

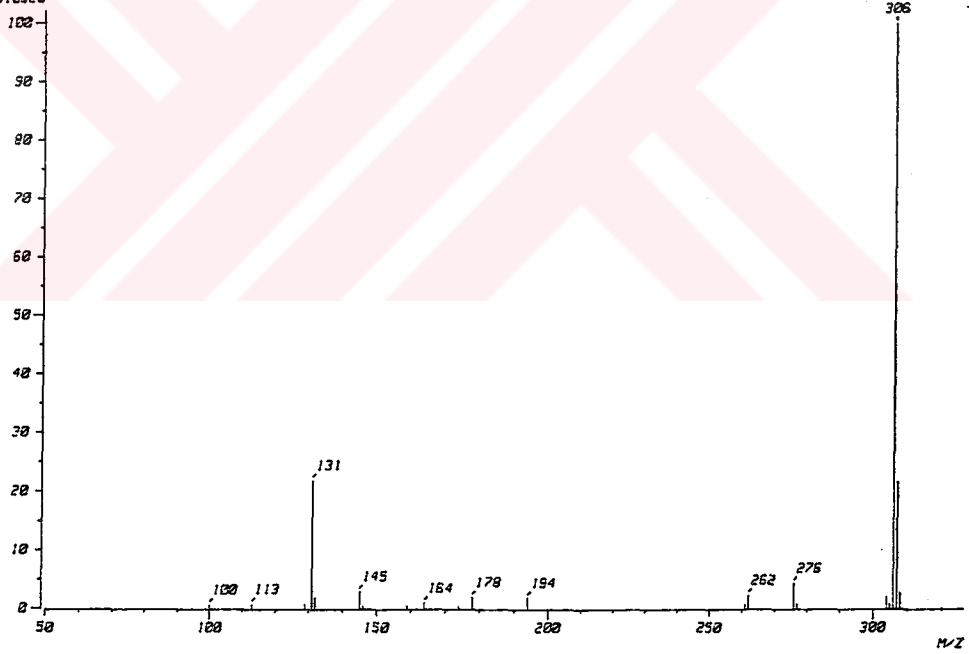
Kütle Spektrumu 35 eV m/e :

EI	:	306	(100 %)	(M+1)
		178	(4 %)	(B iyonu)
		131	(23 %)	(D iyonu)
		113	(2 %)	

[MASS SPECTRUM]

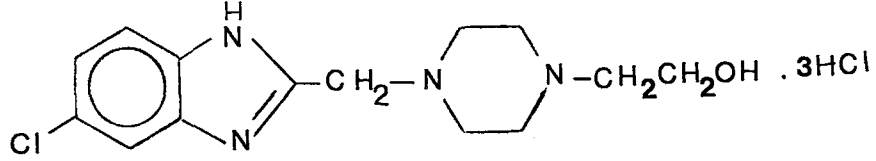
Data : CS
Sample : PPK
RT : 7.433 Mode : MF-CI (Pos.) DI(Deg.C) : 222.6
SP : M/Z = 306.0200 INT. = 1093.94
Scan# : 224-72

11610320



5'in Kütle Spektrumu

4.3.6. 2-[4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il]metil
5(6)-kloro-1H-benzimidazol, 3HCl = 6



2.2 g (0.01 mol) 2-klorometil-5(6)-kloro-1H-benzimidazol ve 1.4 (0.01 mol) N-(2-hidroksietil)piperazin'den hareketle 5'deki yöntemle göre sentezlendi. HCl tuzu %26 verimle 1.1 g, E.n: 145°C (bubbling) olarak elde edildi.

Rf değerleri : Solvan A:0.41 Solvan G:0.56

Elementer Analiz : (C₁₄H₁₉ClN₄O.3HCl.H₂O)

Hesaplanan : C:39.62 H:6.13 N:13.20

Bulunan : C:39.34 H:5.57 N:12.68

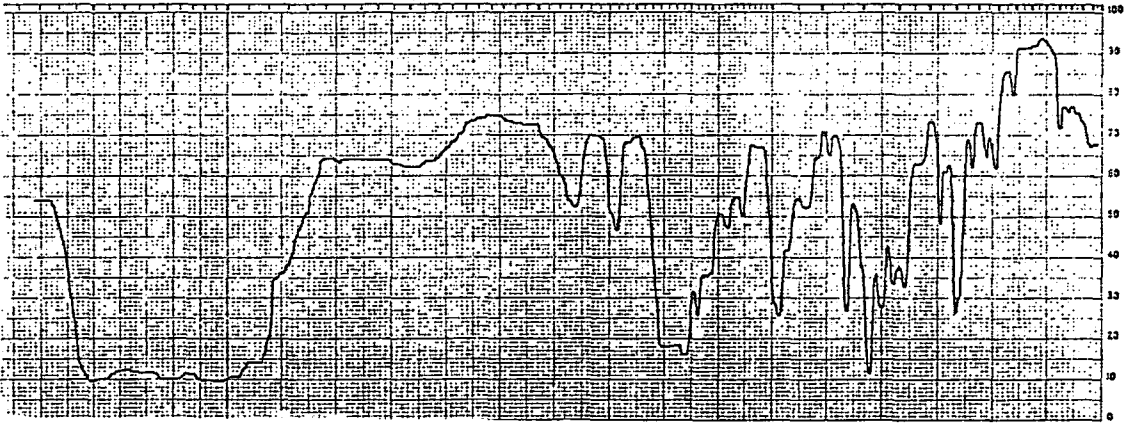
UV spektrumu λ_{max} . nm : 213(log ϵ =4.27),
255(log ϵ =3.47), 286(log ϵ =3.63), 292(log ϵ =3.59)

IR spektrumu cm⁻¹ : 3500-2400 (A bandları)

1630-1450 (B bandları)

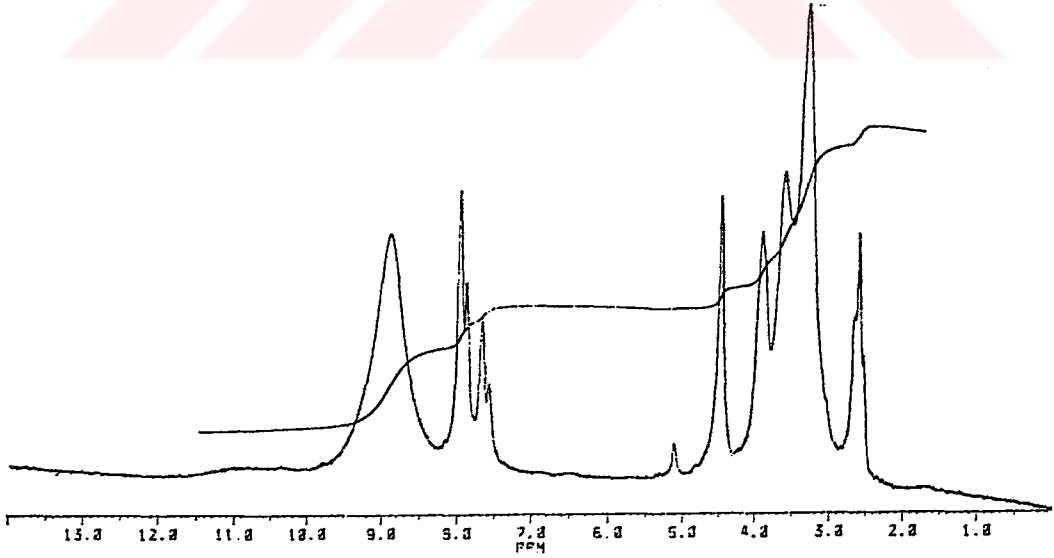
1420-1300 (C bandları)

870-700 (D bandları)



6'nın IR Spektrumu

NMR spektrumu δ ppm : 2.9-4.2(12H,piperazin ve etanolamin metilen protonları),
4.5(S.2H,-CH₂-),
7.1(d.1H, $J_{6,7}=12$ Hz, H-6),
7.85(d.2H,H-4 ve H-7,üst üste),
9(Yaygın S.HCl tuzu),

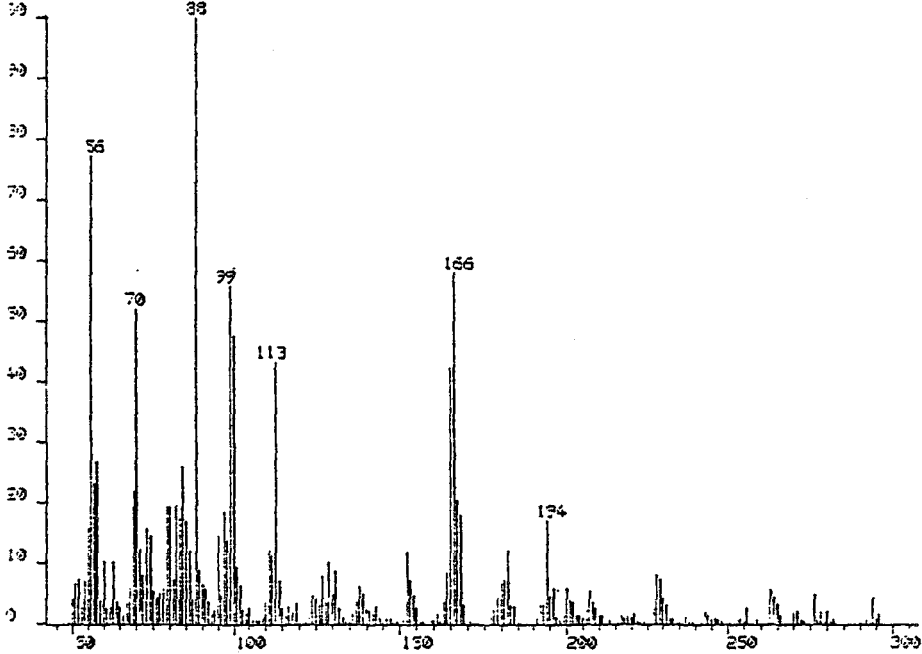


6'nın NMR Spektrumu (DMSO-d₆)

Kütle spektrumu 35 eV m/e :

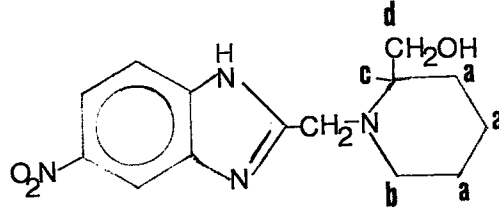
294	(5%)	(M ⁺ ·)
296	(2%)	(M+2)
276	(7%)	(M-H ₂ O)
278	(2%)	(M+2-H ₂ O)
194	(19%)	
196	(7%)	
166	(59%)	(A iyonu)
166	(20%)	(A+2 iyonu)
113	(43%)	
99	(56%)	(L iyonu)
88	(100%)	$\text{CH}_3-\overset{+}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
70	(53%)	(S iyonu)
56	(77%)	(N iyonu)

330 04060009.300 RT= 11:30 +EI LRP 04/06/92 17:19
IC= 3512000 100%= 245396 Sample C6



6'nın Kütle Spektrumu

4.3.7. 2-(2-hidroksimetilpiperidin-1-il)metil,5(6)-nitro-1H-benzimidazol = 7



0.55 g (0.003 mol) 2-klorometil-5(6)-nitro-1H-benzimidazol ve 0.59 g (0.005 mol) 2-piperidinmetanol 1 ml N,N-dimetilformamid içerisinde, geriçeviren soğutucu altında 120°C de 2 saat süre ile ısıtıldı. Reaksiyon ortamı su ile alınıp, etilasetat ile ekstre edildi. Etilasetatlı faz susuz Na₂SO₄ ile suyundan kurtarıldı ve rotavaporda uçuruldu. Kloroform:izopropanol (20:3) mobil fazı kullanılarak madde sütun kromatografisi ile saflaştırıldı. Baz madde etanol: su (1:1) kristallendirildi. Sonuçta %53 verimle, 0.4 g, E.n:166°C olan hafif sarı renkli, kristalize bir madde elde edildi.

1'de verilen yöntemle hazırlanan tuzun E.n: 210 °C (bubbling)

Rf değerleri : Solvan B:0.44 Solvan F:0.33(Baz)
Solvan B:0.42 Solvan F:0.31(Tuz)

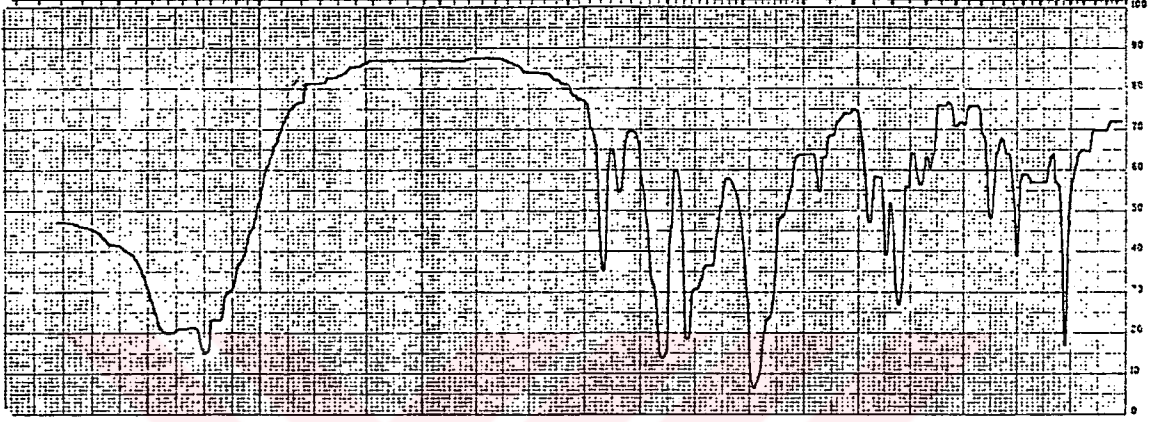
Elemanter Analiz : (C₁₄H₁₈N₄O₃.2HCl.H₂O)

Hesaplanan : C:44.09 H:5.77 N:14.69

Bulunan : C:45.12 H:5.57 N:14.18

UV spektrumu λ_{max} . nm : 207(log ϵ =4.00),
242(log ϵ =4.29), 320(log ϵ =4.00)

IR spektrumu cm^{-1} : 3400-2800 (A bandları)
1635-1475 (B bandları)
1450-1300 (C bandları)
890-720 (D bandları)

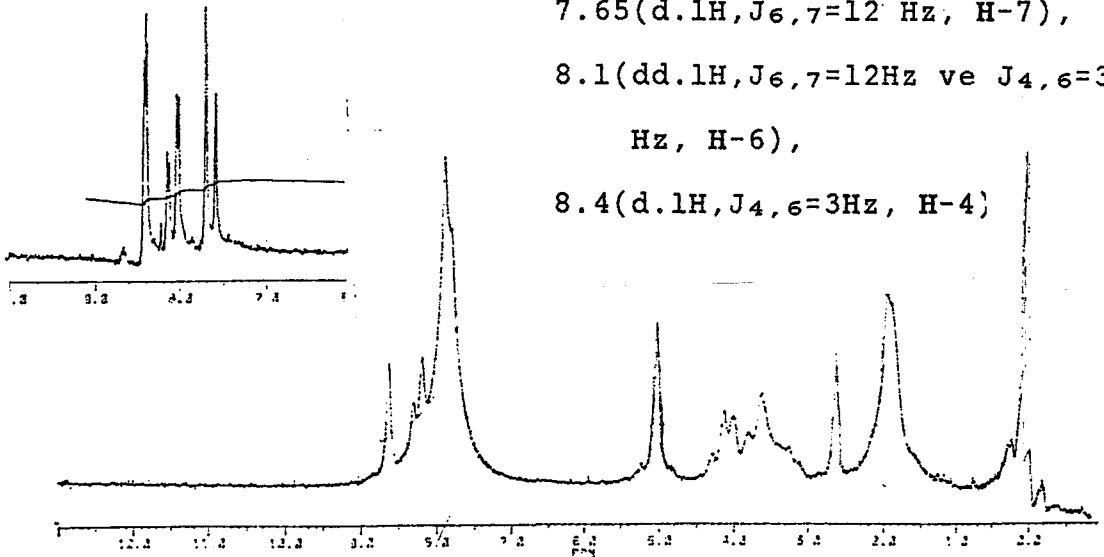


7'nin IR Spektrumu

NMR spektrumu δppm : 1.6-2.2(6H, a protonları),
3.2-4.5(5H, b, c, d protonları),
5.1(s. 2H, $-\text{CH}_2-$),

Aromatik protonlar CDCl_3 içerisinde alındığında :

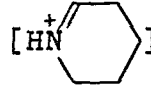
7.65(d. 1H, $J_{6,7}=12\text{ Hz}$, H-7),
8.1(dd. 1H, $J_{6,7}=12\text{ Hz}$ ve $J_{4,6}=3\text{ Hz}$, H-6),
8.4(d. 1H, $J_{4,6}=3\text{ Hz}$, H-4)



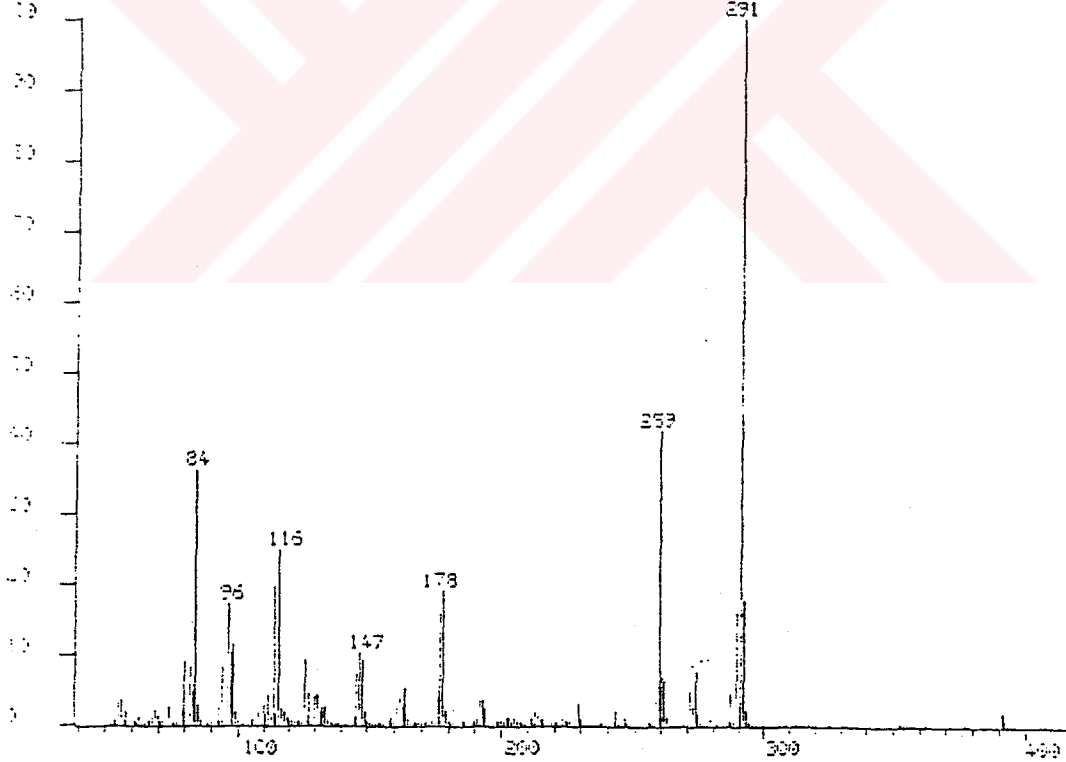
7'nin NMR Spektrumu (DMSO-d_6)

Kütle Spektrumu 35 eV m/e :

CI : 291	(100%)	(M+1)
273	(9%)	(M+1-H ₂ O)
272	(3%)	(M-H ₂ O)
259	(42%)	(M-CH ₂ OH)
178	(20%)	(B iyonu)
116	(25%)	
96	(17%)	
84	(36%)	

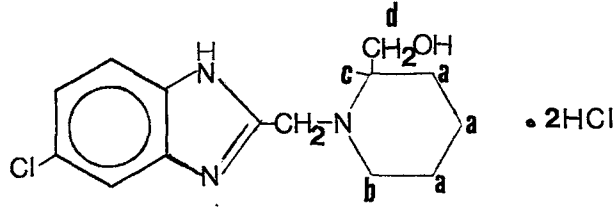


.330 05220009.4 RT= 00:12 +CI LRP 05/22/92 14:02
TIC= 25900000 100% = 3830000 Sample C7 base (Ammonia CI)



7'nin Kütle Spektrumu

4.3.8. 2-(2-hidroksimetilpiperidin-1-il)metil,5(6)-kloro-1H-benzimidazol, 2HCl = 8



0.7 g (0.0034 mol) 2-klorometil,5(6)-kloro-1H-benzimidazol ve 0.79 g (0.0068 mol) 2-piperidinmetanol'den hareketle 7'deki yöntemle göre sentezlendi ve HCl tuzu hazırlandı. %26.4 verimle, 0.37 g, E.n: 210 °C olan ürün elde edildi.

Rf değerleri : Solvan B:0.33 Solvan F:0.37

Elementer Analiz : (C₁₄H₁₈ClN₃O.2HCl.3H₂O)

Hesaplanan : C:41.32 H:6.39 N:10.33

Bulunan : C:41.84 H:5.91 N:10.08

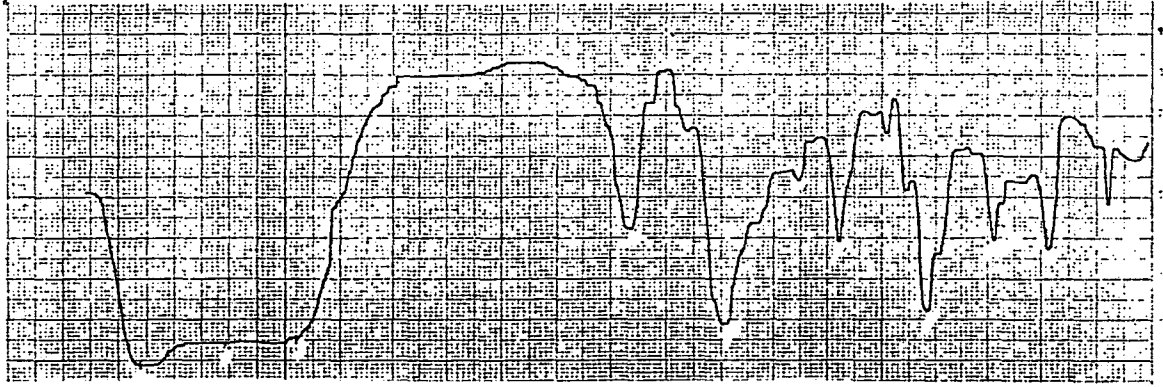
UV spektrumu λ_{max} . nm : 217(log ϵ =4.42),
254(log ϵ =3.92), 284(log ϵ =4.07), 290(log ϵ =4.03)

IR spektrumu cm⁻¹ : 3510-2580 (A bandları)

1645-1450 (B bandları)

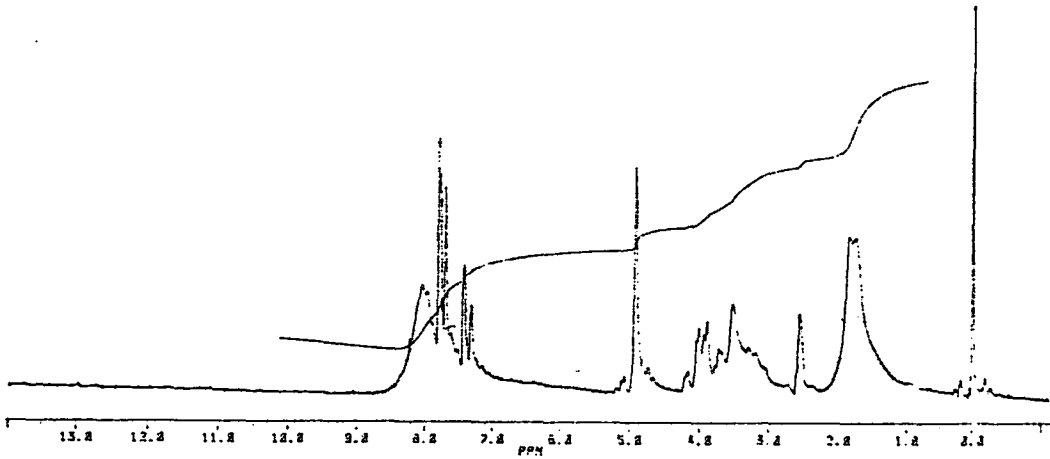
1420-1305 (C bandları)

815-700 (D bandları)



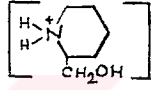
8'in IR Spektrumu

NMR spektrumu δ ppm : 1.3-2.1(6H,a protonları),
3.5(3H,b,c protonları),
4(d.3H,d protonları ve -OH),
4.9(s.2H,-CH₂-),
7.35(dd.1H, $J_{6,7}=2-3$ Hz, $J_{4,6}=11$ Hz,H-6),
7.7(d.1H, $J_{6,7}=11$ Hz,H-7),
7.8(d.1H, $J_{4,6}=2$ Hz, H-4),
8.1(Yaygın S.HCl)

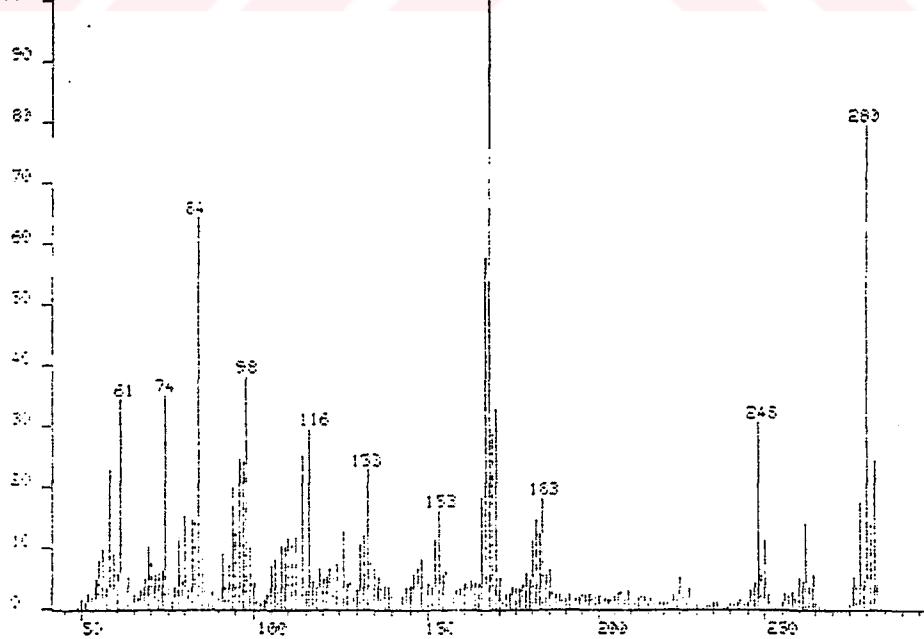


8'nin NMR Spektrumu (CDCl₃ ve DMSO-d₆)

Kütle Spektrumu 35 eV m/e :

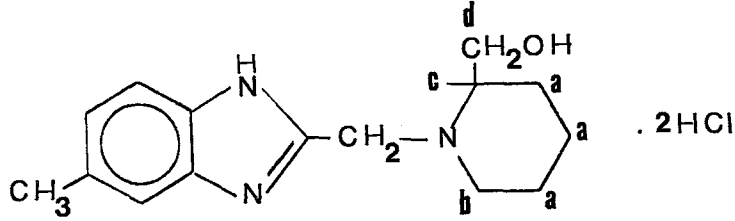
CI :	280	(79%)	(M+1)
	282	(25%)	(M+1+2)
	262	(15%)	(M-H ₂ O)
	264	(5%)	(M+2-H ₂ O)
	248	(32%)	(M-CH ₂ OH)
	250	(11%)	(M+2-CH ₂ OH)
	167	(100%)	(A iyonu)
	169	(33%)	(A+2 iyonu)
	116	(30%)	
	98	(38%)	(116-H ₂ O)
	84	(64%)	(116-CH ₂ OH)
	74	(35%)	
	61	(34.5%)	

D590 05220002.84 RT= 05:36 +CI LRP 05/22/92 11:29
TIC= 5918464 100% 335456 Sample C8 (Ammonia CI)
100 167



8'in Kütle Spektrumu

4.3.9. 2-(2-hidroksimetilpiperidin-1-il)metil,5(6)-metil-1H-benzimidazol, 2HCl = 9



0.7 g (0.004 mol) 2-klorometil,5(6)-metil-1H-benzimidazol ve 0.7 g (0.008 mol) 2-piperidinmetanol'den hareketle 7'deki yöntemle göre sentezlendi ve kloroform:izopropanol (20:1) mobil fazı kullanılarak sütun kromatografisi ile saflaştırıldı. %31 verimle, 0.4 g madde elde edildi. E.n:240°C dir.

Rf değerleri : Solvan B:0.22 Solvan F:0.31

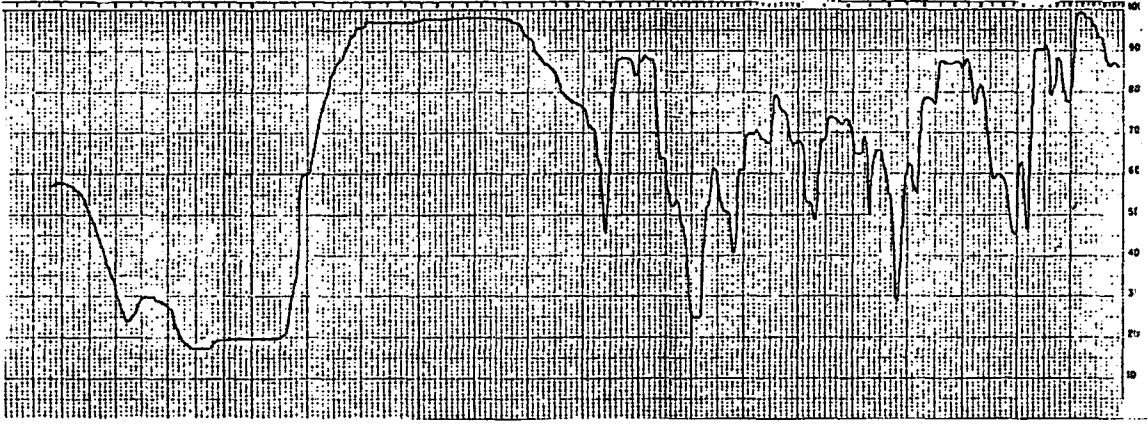
Elementer Analiz : (C₁₅H₂₁N₃O.2HCl.1/2H₂O)

Hesaplanan : C:52.78 H:7.10 N:12.31

Bulunan : C:53.02 H:7.19 N:11.55

UV spektrumu λ_{max} . nm : 213(log ϵ =4.36),
250(log ϵ =4.04), 280(log ϵ =4.15), 286(log ϵ =4.13)

IR spektrumu cm⁻¹ : 3420-2470 (A bandları)
1630-1440 (B bandları)
1430-1350 (C bandları)
850-725 (D bandları)



9'un IR Spektrumu

NMR spektrumu δ ppm : 1.5-1.9(6H,a protonları),

2.5(s.3H,5. konumdaki -CH₃),

3.1-3.8(4H,b,c ve OH protonları),

4(2H, d protonları),

5.1(s.2H,-CH₂-),

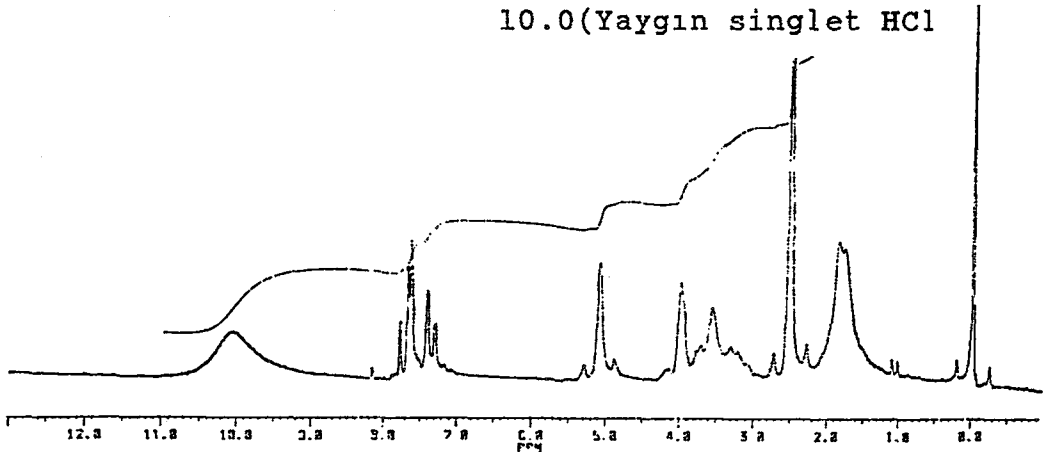
7.3(d.1H, $J_{6,7}=11$ Hz, H-6),

7.55(s.1H, H-4),

7.7(d.1H, $J_{6,7}=11$ Hz, H-7),

Aromatik sahada meta etkileşimler gözlenemedi.

10.0(Yaygın singlet HCl



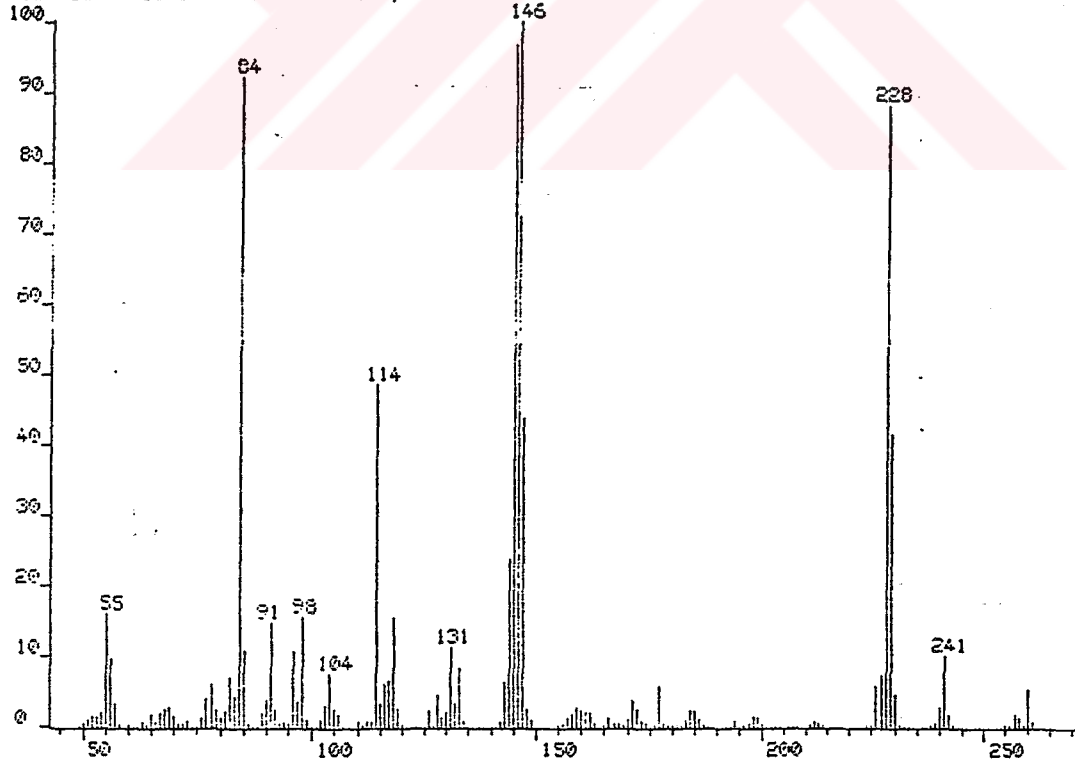
9'un NMR Spektrumu (CDCl₃ ve DMSO-d₆)

Kütle Spektrumu 35 eV m/e :

EI : 260	(6%)	(M+1)
241	(10%)	(M-H ₂ O)
228	(88%)	(M-CH ₂ OH)
146	(100%)	(C iyonu)
131	(11.5%)	(D iyonu)
98	(15%)	(116-H ₂ O)
84	(93%)	(116-CH ₂ OH)
55	(15%)	

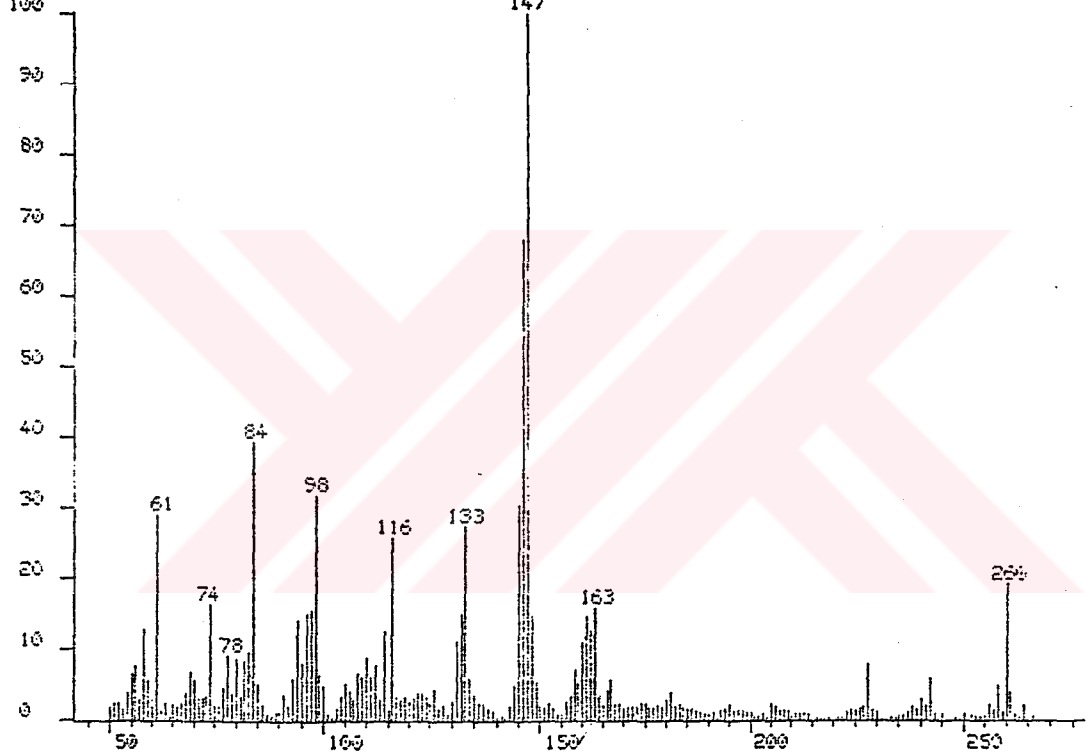
CI : 116 (25%) (8 nolu bileşikte görül-
mektedir.)

D590 05220017.20 RT= 01:17 +EI LRP 05/22/92 16:51
TIC= 68857860 100%= 7378688 Sample C9



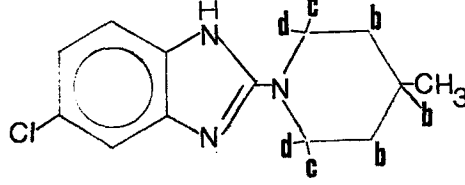
9'un Kütle Spektrumu(EI)

DS90 05220007.120 RT= 08:02 +CI LRP 05/22/92 13:22
TIC= 5410048 100% = 483088 Sample C9 (Ammonia CI)



g'un Kütle Spektrumu(CI)

4.3.10. 5(6)kloro-2(4-metilpiperidinil)-1H-benzimidazol = 10



0.7 g (0.0037 mol) 2-kloro-5(6)-kloro-1H-benzimidazol ile 0.85 g (0.0085 mol) 4-metilpiperidin 125°C de gerçe-viren soğutucu altında karıştırılarak 3 saat süre ile ısıtıl-dı. Su ilave edilip, etilasetat ile ekstre edildi. Susuz Na₂SO₄ ile suyundan kurtarıldı ve kuruluğa kadar uçuruldu. Ba-kiye mobil faz olarak etilasetat: n-hekzan (15:10) kullanıla-rak sütun kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra alkol-sudan kristallendirildi. Sonuçta %32.61 verimle, 0.3 g, beyaz renkli, kristalize bir madde elde edildi. E.n : 173 °C

2-kloro-5(6)-kloro-1H-benzimidazol aşağıda verilen yöntem ile sentezlenmiştir.

4.3.10.1. 5(6)klorobenzimidazolin-2on sentezi :

10 g (0.07 mol) 4-kloro-O-fenilendiamin ile 6.3 g (0.105 mol) üre, 2 saat süre ile 150-160°C de kuru kuruya ısıtıldı. Reaksiyon ortamına %5 NaOH ilave edildikten sonra ortamda çözünmeden kalan çökelek uzaklaştırıldı. Süzüntüye %5 HCl ilave edildiğinde çöken kısım süzülerek alındı ve alkol-sudan kristallendirildi. E.n:>290 °C, E.n. lit(104) :>300 °C

4.3.10.2. 5(6)kloro-2-kloro-1H-benzimidazolün

sentezi :

2 g (0.0012 mol) 5(6)kloro benzimidazolin-2-on, 20 ml yeni distillenmiş POCl₃ ile 30 dakika geriçeviren soğutucu altında ısıtıldıktan sonra 3 saat süre ile ortamdan HCl gazı geçirildi. Bu süre sonunda POCl₃ 'ün fazlası rotavaporda uçurularak uzaklaştırıldı. Reaksiyon ortamına 40 ml buzlu su ilave edilerek ham ürün çöktürüldü. Çökelek önce dilüe HCl ve sonrada su ile yıkanarak alkol-su'dan kristallendirildi. E.n.: 201-202 °C, E.n. lit(5l) : 203 °C

10'un En(tuz): >280 °C

10'un Rf değerleri : Solvan D:0.49 Solvan E:0.44

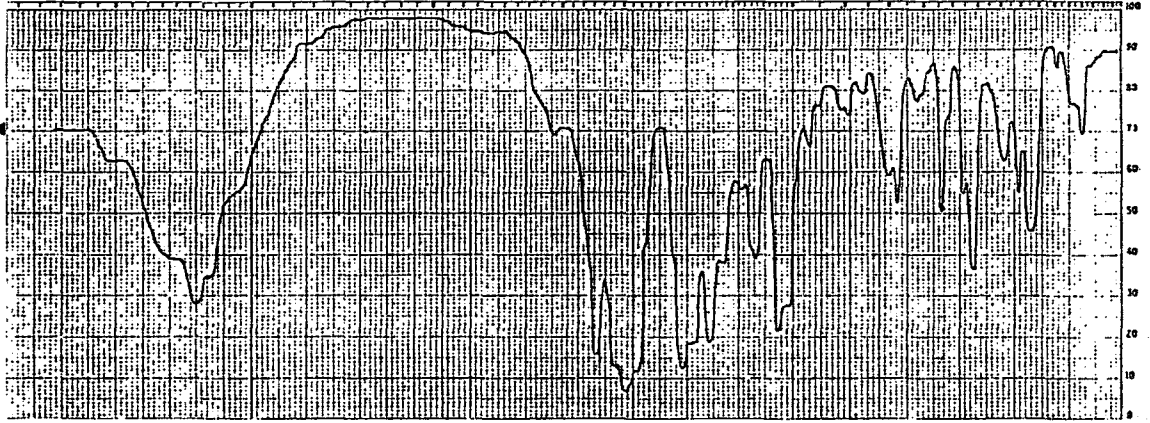
Elemanter Analiz : (C₁₃H₁₆ClN₃.1/2H₂O)

Hesaplanan : C:60.81 H:6.62 N:16.37

Bulunan : C:61.44 H:6.33 N:15.88

UV spektrumu λ_{max} . nm : 226(log ϵ =4.36),
258(log ϵ =3.88), 303(log ϵ =4.08)

IR spektrumu cm⁻¹: 3500-2445 (A bandları)
1655-1465 (B bandları)
1410-1305 (C bandları)
860 - 650 (D bandları)



10'un IR Spektrumu

NMR spektrumu δ ppm : 0.9(d.3H, -CH₃),

1.1.-2.0(5H, b protonları),

2.9(2H, c ya da d protonları),

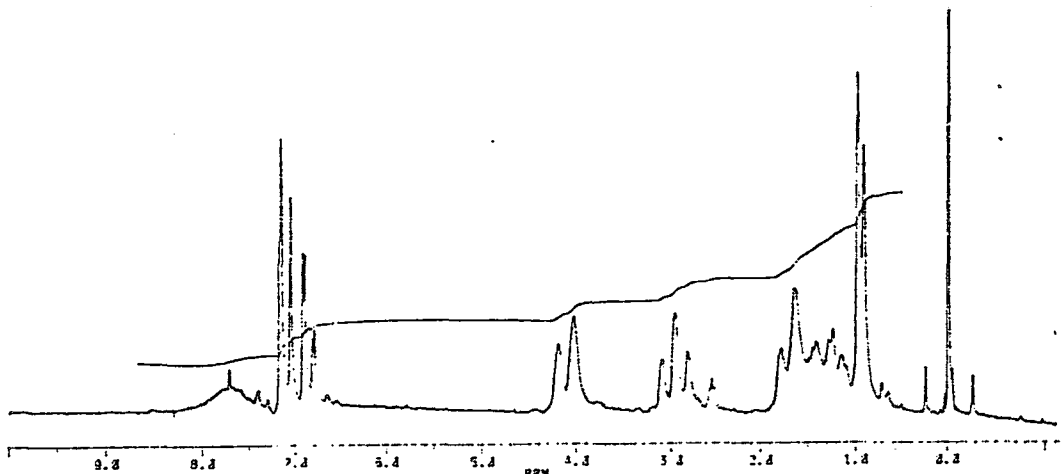
4.1(2H, c ya da d protonları),

6.8(dd.1H, $J_{6,7}=12$ Hz, $J_{4,6}=3$ Hz,
H-6),

7.1(d.1H, $J_{6,7}=12$ Hz, H-7),

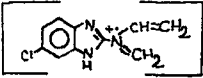
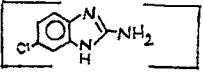
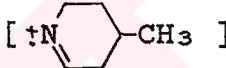
7.15(d.1H, $J_{4,6}=3$ Hz, H-4),

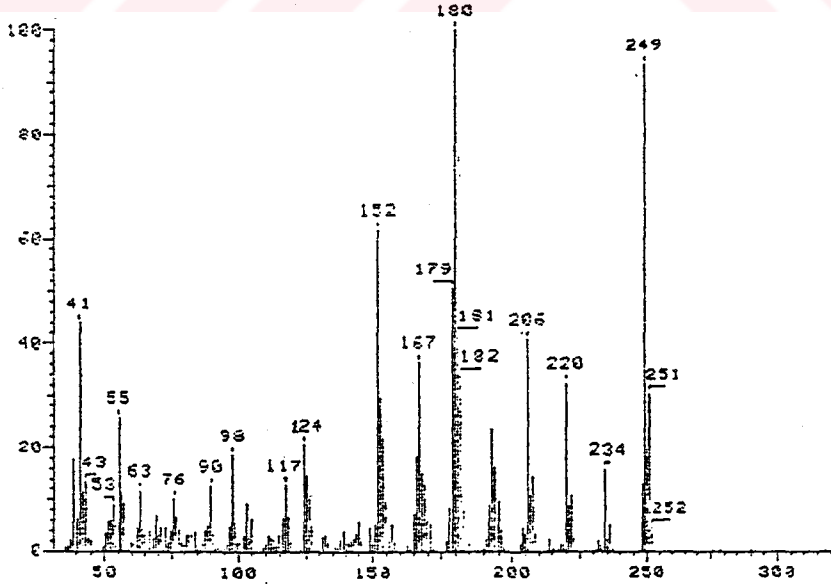
7.7(Yaygın S. imdazol N-H)



10'un NMR Spektrumu (CDCl₃)

Kütle spektrumu 70 eV m/e :

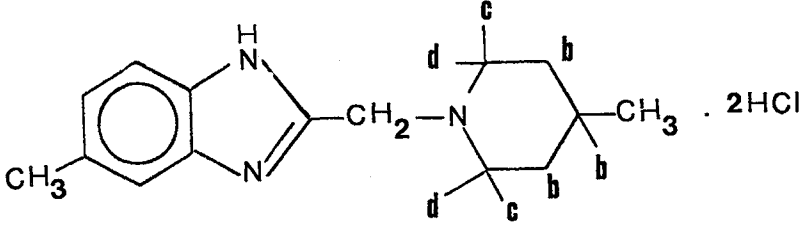
EI : 249	(94%)	(M+1)
251	(34%)	(M+1+2)
248	(12%)	(M+·)
234	(16%)	(M+1-CH ₃)
236	(5%)	(M+1+2-CH ₃)
220	(32%)	
222	(12%)	
206	(40%)	
208	(14%)	(206+2)
180	(100%)	(206-CH=CH ₂)
182	(34%)	(206+2-CH=CH ₂)
167	(39%)	
169	(13%)	(167+2)
152	(60%)	(E iyonu)
154	(21%)	(E+2)
124	(22%)	(F iyonu)
126	(8%)	(F+2)
117	(12%)	(T iyonu)
98	(18%)	[]
90	(12%)	(117-HCN, H iyonu)
76	(10%)	
63	(11%)	(90-HCN, K iyonu)
55	(26%)	



EI-MS(70EV)NAT112S (19343) 13-15
 Analysis Name: ER.AVE;2 Spec# 15 Norm: B /Scale: 27591
 Date: MAR 30 92 13:16:33 V66.2

10'un Kütle Spektrumu

4.3.11. 2-(4-metilpiperidin-1-il)metil, 5(6)-metil-1H-benzimidazol, 2 HCl = 11



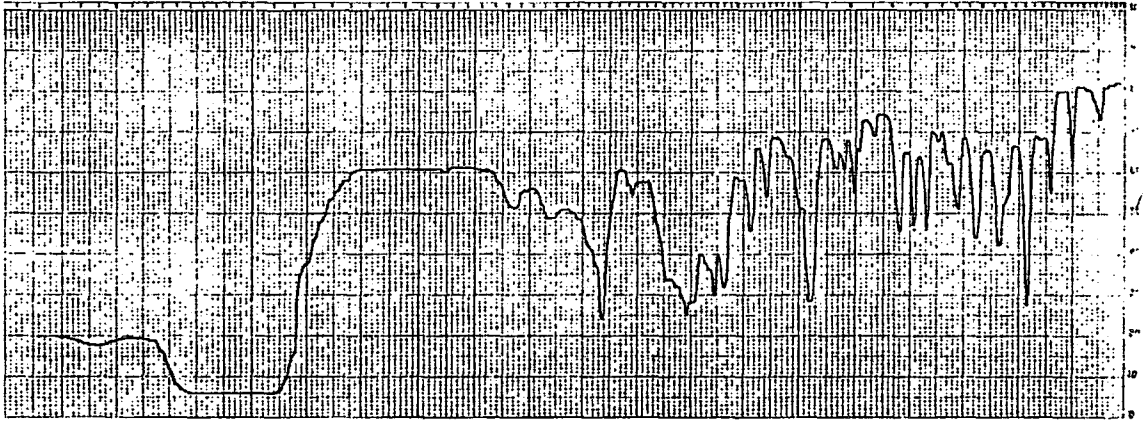
1 g (0.0055 mol) 2-klorometil-5(6)-metil-1H-benzimidazol ile 1.1 g (0.0011 mol) 4-metilpiperidin, 1 ml DMF içerisinde çözüldü ve geriçeviren soğutucu altında, karıştırılarak 60°C'de 3 saat süre ile ısıtıldı. Reaksiyon ortamı etilasetat ile ekstre edildi. Etilasetatlı ortam su ile ekstre edilerek yıkandı ve susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Mobil faz olarak kloroform:izopropanol (20:1) kullanılarak sütun kromatografisi ile saflaştırıldı.

11'in tuzu 1'de verilen yöntemle yapıldı. %50.3 verimle, 0.9 g, hafif sarı renkli bir madde elde edildi.
E.n : 260 °C (dec.)

Rf değerleri : Solvan B:0.64 Solvan F:0.47

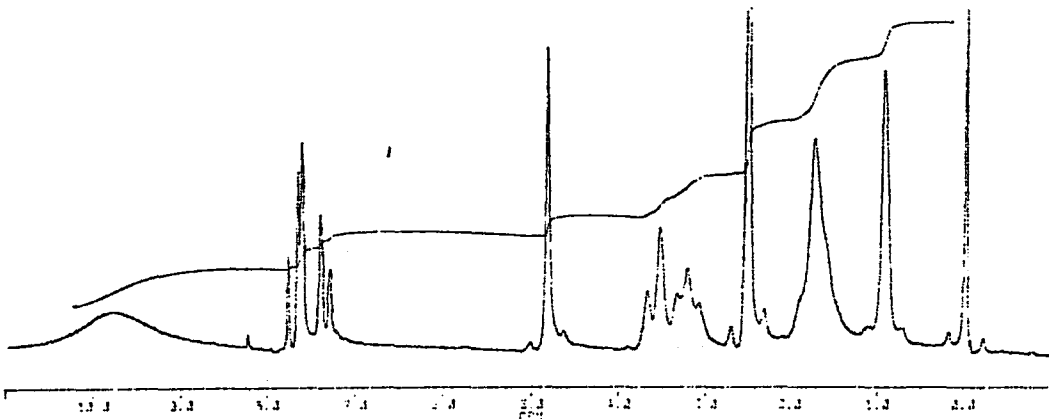
UV spektrumu λ_{max} . nm : 215(log ϵ =4.30),
252(log ϵ =3.89), 282(log ϵ =4.00), 288(log ϵ =3.98)

IR spektrumu cm⁻¹: 3540-2450 (A bandları),
1650-1470 (B bandları),
1415-1315 (C bandları),
870-660 (D bandları)



11'in IR Spektrumu

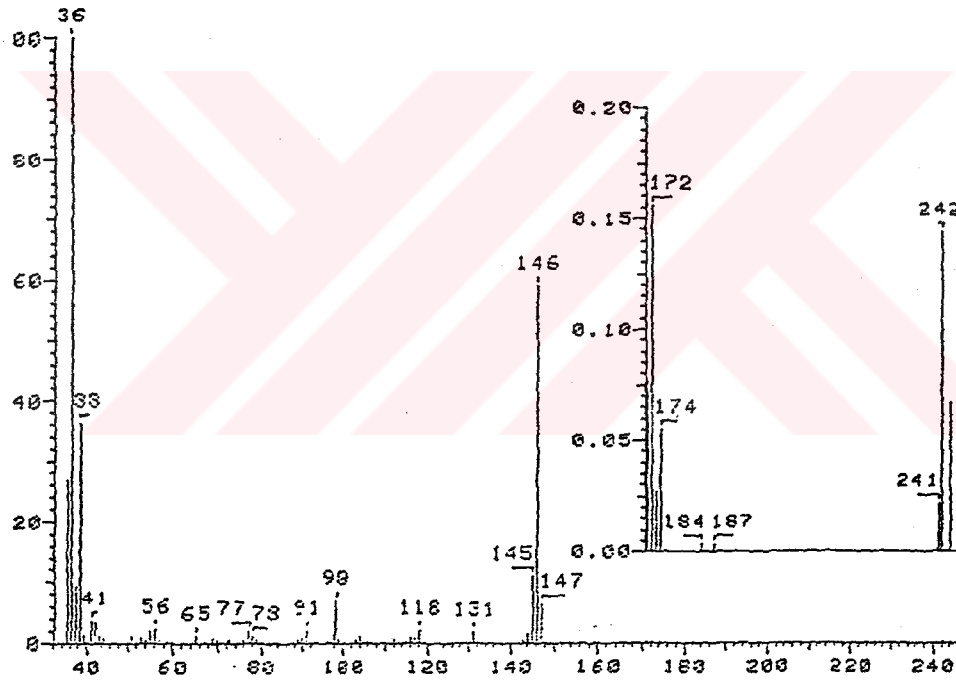
NMR spektrumu δ ppm : 0.9(3H,a protonları),
1.7(5H,b protonları),
2.5(s.3H, 5.konum CH₃),
3.25(2H, c ya da d protonları),
4.15(2H, c ya da d protonları),
4.8(s.2H, -CH₂-),
7.3(dd.1H, $J_{6,7}=11$ Hz, $J_{4,6}=2$ Hz,
H-6),
7.6(d.1H, $J_{4,6}=2$ Hz, H-4),
7.7(d.1H, $J_{6,7}=11$ Hz, H-7),
9.8(Yaygın singlet, HCl



11'in NMR Spektrumu (DMSO-d₆)

Kütle spektrumu 70 eV m/e :

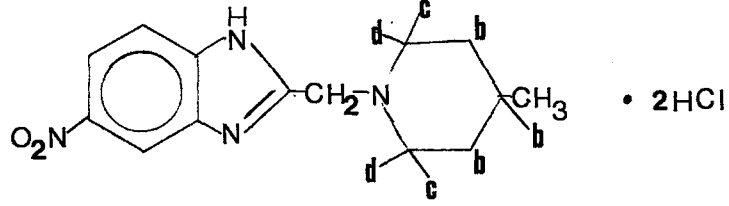
EI : 244	(0.08%)	(M+1)
242	(0.15%)	(M-1)
146	(60%)	(C iyonu)
98	(7%)	(10. bileşikte gösterildi)
56	(2.5%)	(N iyonu)
38	(36%)	(C ₃ H ₂ ⁺)
36	(100%)	(HCl ⁺ veya C ₃ ⁺)



EI-MS(70EV)MAT112S (19888)
Analysis Name: ER.IAT;1 Spect 15 Norm: B /Scale: 131668
Date: MAR 30 92 10:09:01 V06.2

11'in Kütle Spektrumu

4.3.12. 2-(4-metilpiperidin-1-il)-metil, 5(6)-nitro-1H-benzimidazol, 2HCl = 12



0.8 g (0.0038 mol) 2-klorometil, 5(6)-nitro-1H-benzimidazol ve 0.75 g (0.0076 mol) 4-metilpiperidin'den hareketle, 11' de verilen yöntemle göre sentezlendi. Sonuçta %37 verimle, 0.5 g, beyaz renkli HCl tuzu elde edildi. E.n : 213°C

Rf değerleri : Solvan B:0.72 Solvan C:0.33

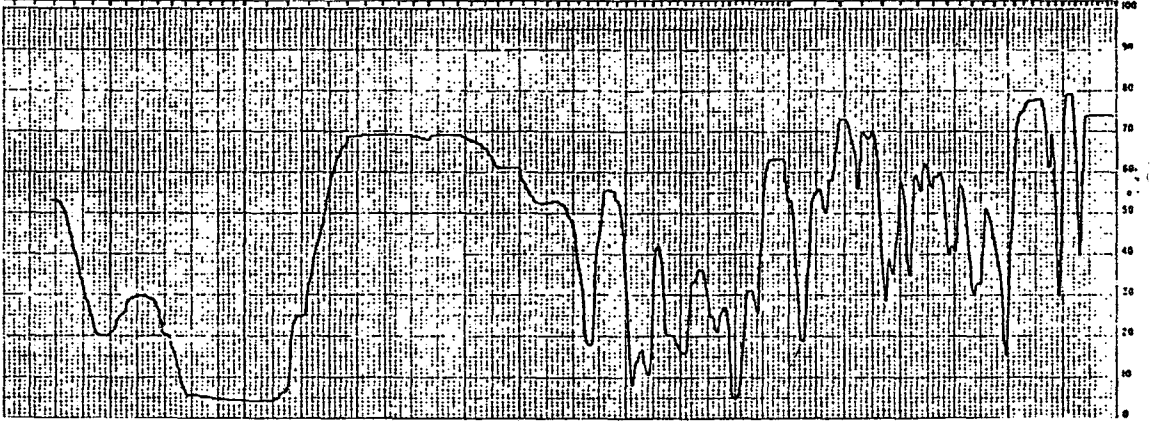
Elementer Analiz : (C₁₄H₁₈N₄O₂·2HCl·1/2H₂O)

Hesaplanan : C:47.20 H:5.90 N:15.73

Bulunan : C:48.03 H:6.00 N:15.12

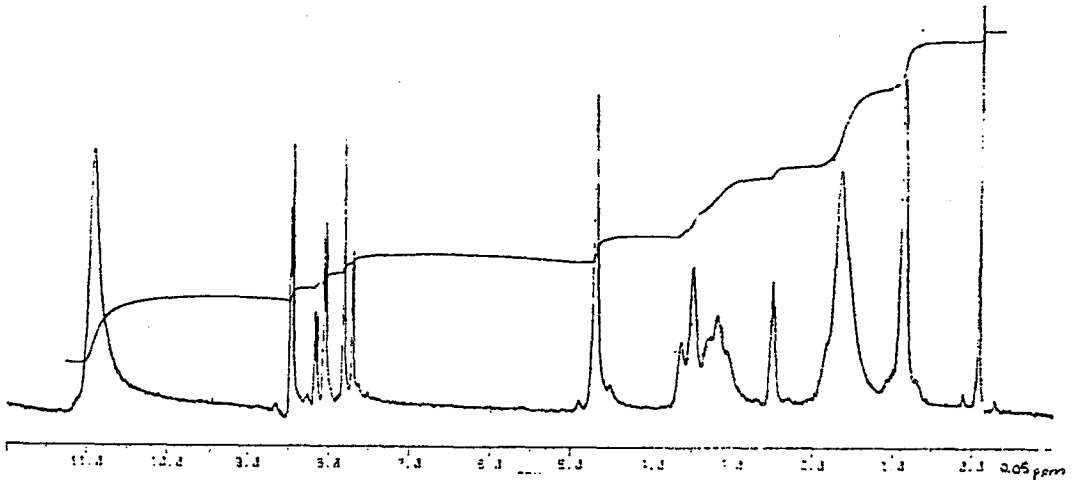
UV spektrumu λ_{max} . nm : 243(log ϵ =4.39),
315(log ϵ =4.12)

IR spektrumu cm⁻¹: 3550-2400 (A bandları),
1640-1510 (B bandları),
1455-1315 (C bandları),
890-690 (D bandları)



12'nin IR Spektrumu

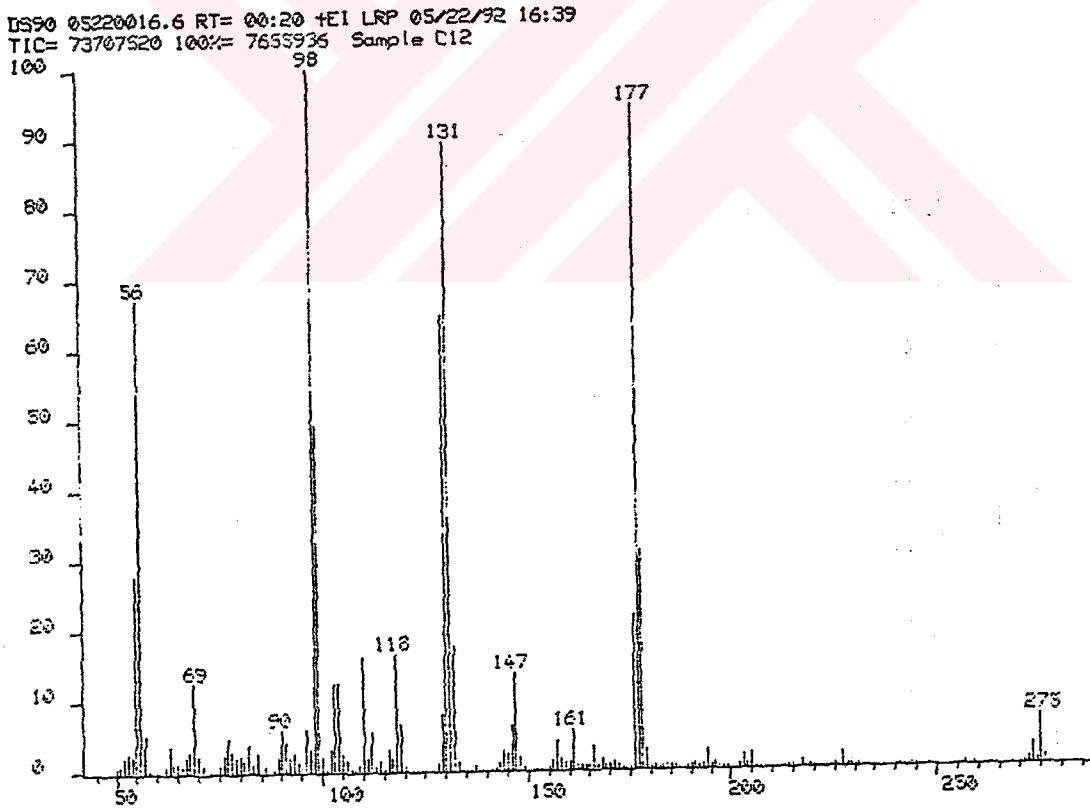
NMR spektrumu δ ppm : 0.9(3H,a protonları),
1.6(5H,b protonları),
3.2(2H, c ya da d protonları),
3.6(2H, c ya da d protonları),
4.7(s.2H, -CH₂-),
7.8(d.1H, $J_{6,7}=12$ Hz, H-7),
8.1(dd.1H, $J_{6,7}=12$ Hz, $J_{4,6}=3$ Hz,
H-6),
8.45(d.1H, $J_{4,6}=3$ Hz, H-4),
10.9(HCl tuzu)



12'nin NMR Spektrumu (CDCl₃ ve DMSO-d₆)

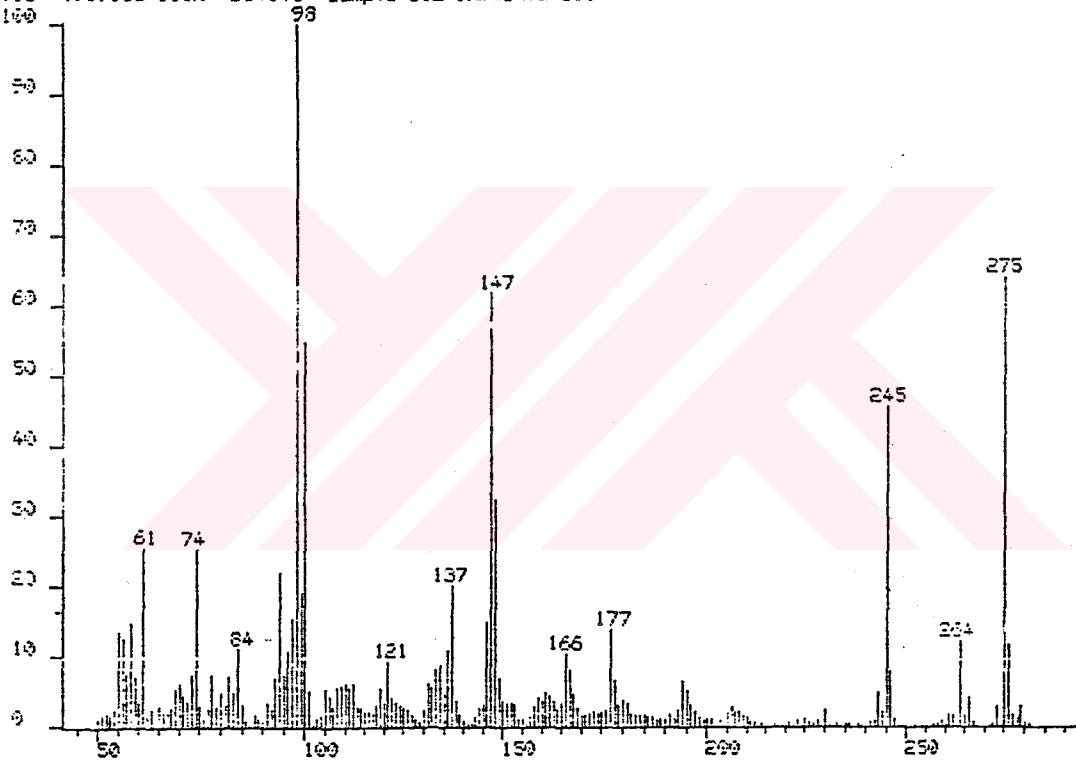
Kütle spektrumu 35 eV m/e :

EI :	275	(8.5%)	(M+1)
	177	(95%)	(B iyonu)
	131	(90%)	(D iyonu)
	98	(100%)	(10. bileşikte gösterildi)
	69	(12%)	
	56	(68%)	(N iyonu)
CI :	245	(12%)	(275-NO)



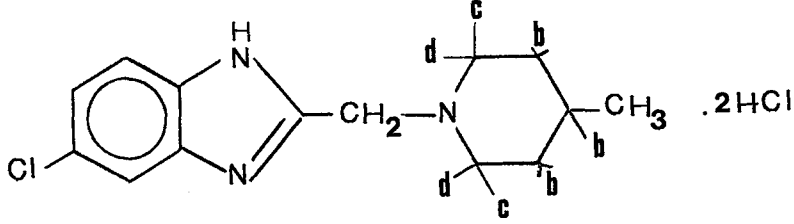
12'nin Kütle Spektrumu(EI)

0550 05220006.64 RT= 04:15 tCI LRP 05/22/92 12:56
FIC= 4717056 100%= 384048 Sample C12 (Ammonia CI)



12nin Kütile Spektrumu(CI)

4.3.13. 2-(4-metilpiperidin-1-il)-metil, 5(6)-kloro-1H-benzimidazol, 2HCl = 13



1 g (0.005 mol) 2-klorometil, 5(6)-kloro-1H-benzimidazol ve 0.5 g (0.005 mol) 4-metilpiperidin'den hareketle, 11' de verilen yönteme göre sentezlendi. Mobil faz olarak kloroform:izopropanol (30:1) kullanılarak sütun kromatografisi ile saflaştırıldı. 1'de verilen yönteme göre hazırlanan beyaz renkli HCl tuzu, %47 verimle, 0.8 g elde edildi.

E.n : 244 °C (dec.)

Rf değerleri : Solvan B:0.69 Solvan C:0.37

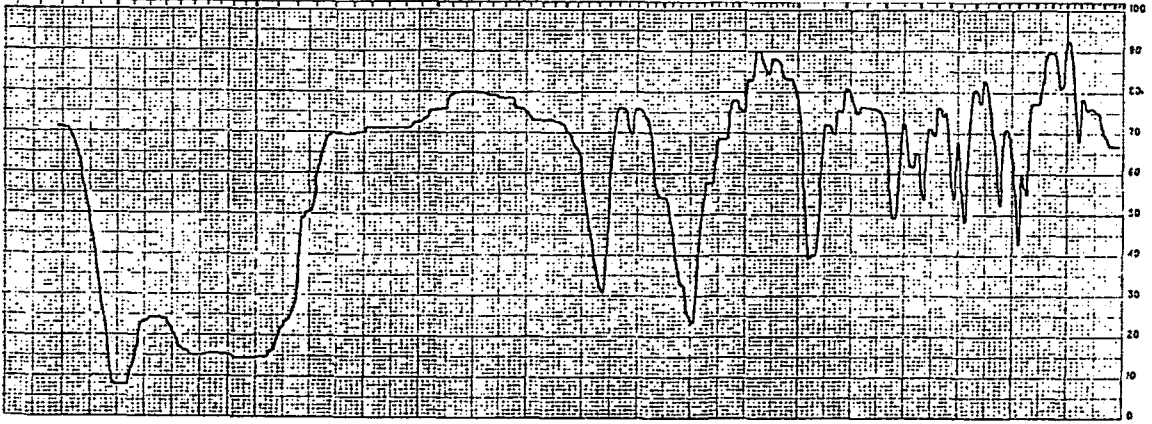
Elemanter Analiz : (C₁₄H₁₈ClN₃.2HCl.1/2H₂O)

Hesaplanan : C:48.69 H:6.08 N:12.15

Bulunan : C:48.33 H:6.17 N:11.31

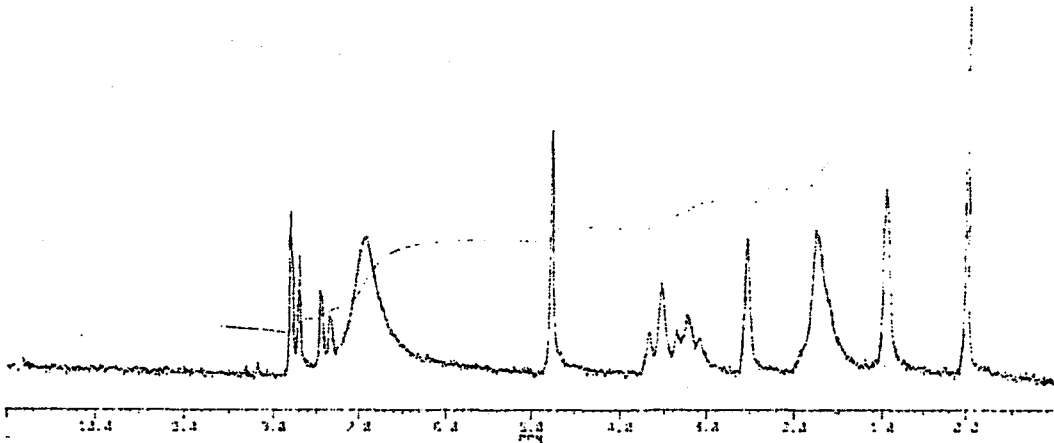
UV spektrumu λ_{max} . nm : 215(log ϵ =4.34),
254(log ϵ =3.80), 283(log ϵ =3.94), 289(log ϵ =3.91)

IR spektrumu cm⁻¹: 3490-2510 (A bandları),
1635-1455 (B bandları),
1395-1225 (C bandları),
850-690 (D bandları)



13'ün IR Spektrumu

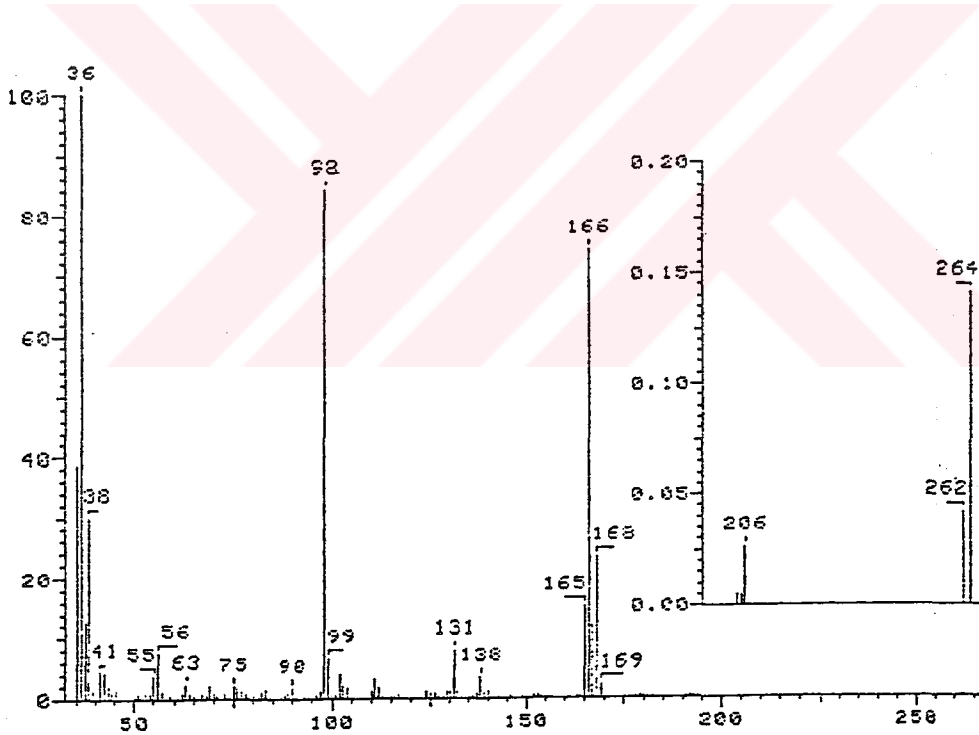
NMR spektrumu δ ppm : 0.95(3H, a protonları),
1.7(5H, b protonları),
3.3(2H, c ya da d protonları),
3.6(2H, c ya da d protonları),
4.75(s. 2H, -CH₂-),
6.9(Yaygın s. HCl),
7.4(dd. 1H, J_{6,7}=12 Hz, H-6),
7.7(d. 1H, J_{6,7}=12 Hz, J_{4,6}=3 Hz,
H-7),
7.8(d. 1H, J_{4,6}=3 Hz, H-4),



13'ün NMR Spektrumu (DMSO-d₆)

Kütle spektrumu 70 eV m/e :

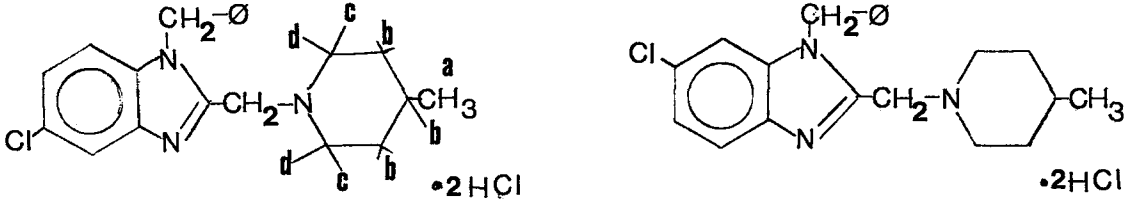
EI : 264	(0.14%)	(M+1)
166	(76%)	(A iyonu)
168	(24%)	(A+2 iyonu)
131	(8%)	(D iyonu)
98	(84%)	(10. bileşikte gösterildi)
56	(7%)	(N iyonu)
38	(30%)	(C ₃ H ₂ ⁺)
36	(100%)	(HCl ⁺ veya C ₃ ⁺)



C13 EI-MS(70EV)MAT112S (19342)
Analysis Name: ER.DAT;2 Spec# 11 Norm: B /Scale: 76684
Date: MAR 30 92 10:57:41 V05.2

13'ün Kütle Spektrumu

4.3.13.1. 1-benzil-2-(4-metilpiperidin-1-il)metil,
5-kloro-benzimidazol,2HCl ve 1-benzil-2-(4-metilpi-peridin-1-
il)metil, 6-kloro-benzimidazol, 2HCl = 13a

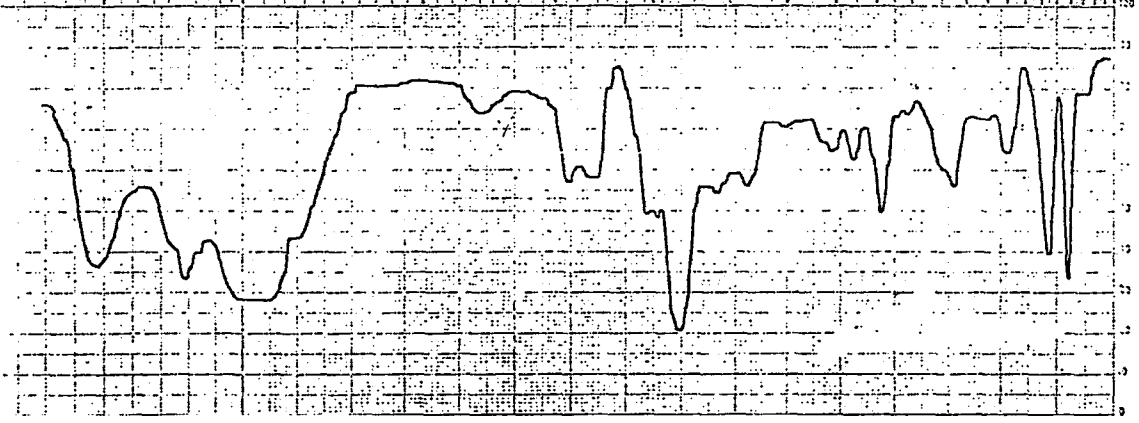


0.3 g (0.0011 mol) 13 bileşiği üzerine 0.5 ml N,N-dimetilformamid ve 0.0792 g (0.0033 mol) NaH ilave edilerek kuvvetlice karıştırıldı. Gaz çıkışı tamamlandığında ortama 0.1947 g (0.0011 mol) benzilbromür ilave edildikten sonra 60°C'de 2 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamına su ilave edildi ve etilasetat ile ekstre edildi. Etilasetatlı faz susuz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve rotavaporda yoğunlaştırılarak 1'de verilen yönteme göre HCl tuzu hazırlandı. %69 verimle, 0.3 g beyaz renkli tuz elde edildi. E.n : Sabit bir erime noktası gözlenemedi.

Rf değerleri : Solvan D:0.72 Solvan E:0.60 ve 0.54

UV spektrumu λ_{max} . nm : 218(log ϵ =4.41),
260(log ϵ =3.77), 285(log ϵ =3.77), 291(log ϵ =3.73)

IR spektrumu cm^{-1} : 3500-2420 (A bandları),
1670-1460 (B bandları),
1435-1310 (C bandları),
820-700 (D bandları)



13a'nın IR Spektrumu

NMR spektrumu δ ppm : 0.9(3H, a protonları),

1.7(5H, b protonları),

3.2-3.8(4H, c ve d protonları),

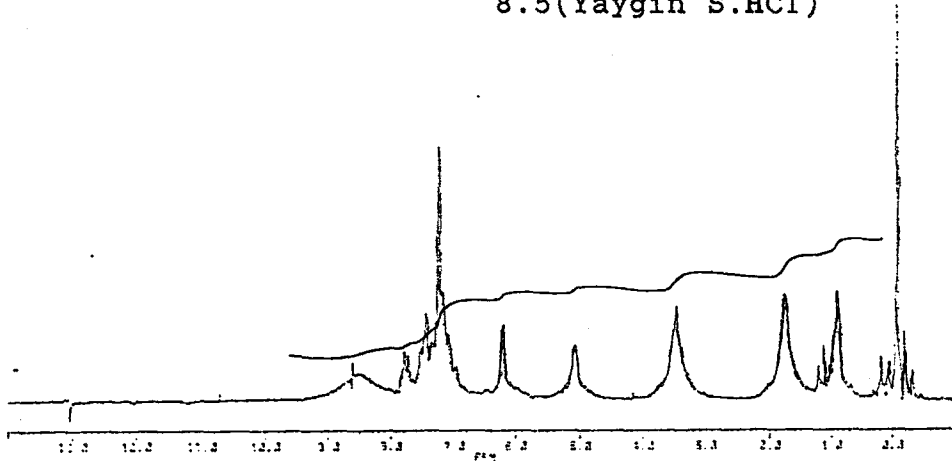
5.1(s.2H, -CH₂-),

6.2(s.2H, benzilik -CH₂-),

6.9-8.0(Aromatik protanlar iki

pozisyon izomerlerinin karışımı olduğu için, benzer protanlar hafif kimyasal kaymalarla farklı görünmeleri nedeniyle net bir ayırım sağlanamamaktadır.),

8.5(Yaygın S.HCl)

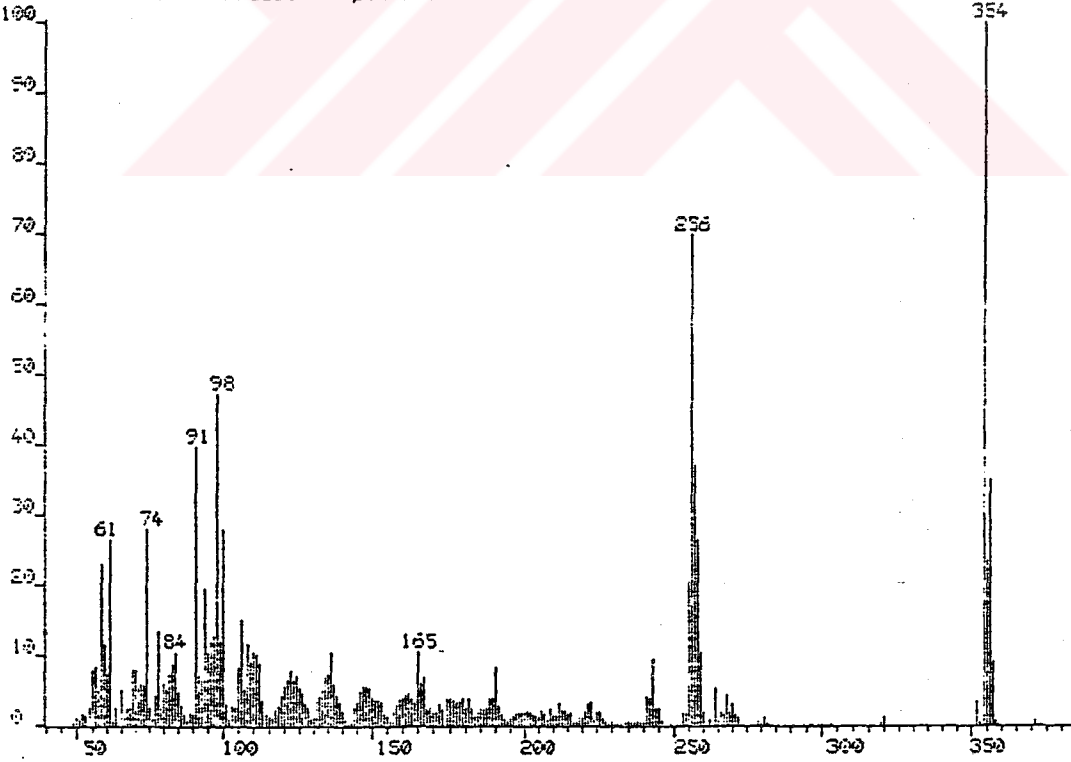


13a'nın NMR Spektrumu (CDCl₃ ve DMSO-d₆)

Kütle spektrumu 35 eV m/e :

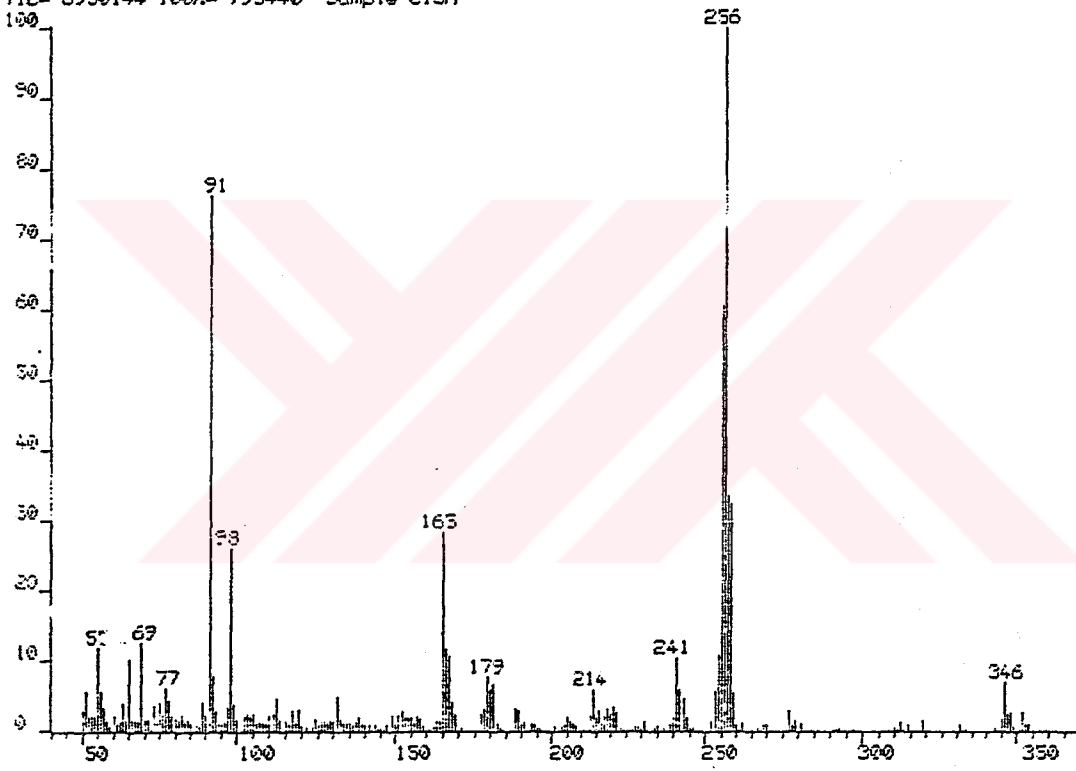
CI :	354	(100%)	(M+1)
	356	(35%)	(M+1+2)
	256	(73%)	(A+benzil)
	258	(27%)	(A+2+benzil)
	98	(49%)	(10. bileşikte gösterildi)
	91	(40%)	(tropilyum)
EI :	165	(30%)	(A iyonu)
	167	(11%)	(A+2 iyonu)
	77	(6%)	(C ₆ H ₅ ⁺)

05220001.50 RT= 03:18 +CI LRP 05/22/92 11:00
TIC= 3728320 100%= 262256 Sample C13A (Armonia CI)



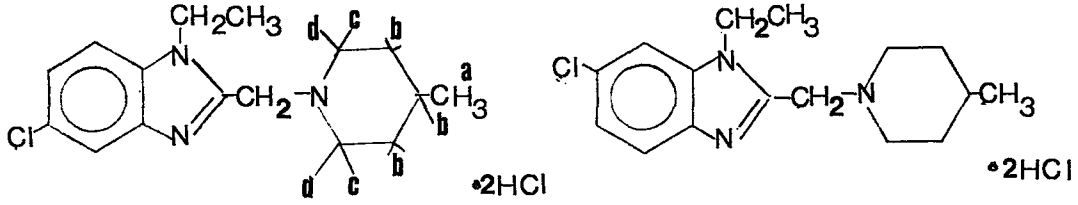
13a'nın Kütle Spektrumu(CI)

DS90 05220011.30 RT= 01:57 +EI LRP 05/22/92 15:08
TIC= 6950144 100%= 795440 Sample C13A



13a'nın Kütle Spektrumu(EI)

4.3.13.2. 1-etil-2-(4-metilpiperidin-1-il)metil, 5-kloro-benzimidazol, 2HCl ve 1-etil-2-(4-metilpiperidin-1-il)metil, 6-kloro-benzimidazol, 2HCl = 13b



0.2 g (0.0008 mol) 13, 0.0023 g (0.0008 mol) etilbromür ve 0.055 g (0.0024 mol) NaH'den hareketle 13a'da verilen yöntemle göre sentezlendi. 1'deki yöntemle göre hazırlanan HCl tuzu, %71 verimle, 0.2 g beyaz renkte elde edildi. E.n : Sabit bir erime noktası gözlenemedi.

Rf değerleri : Solvan D:0.52 Solvan E:0.44

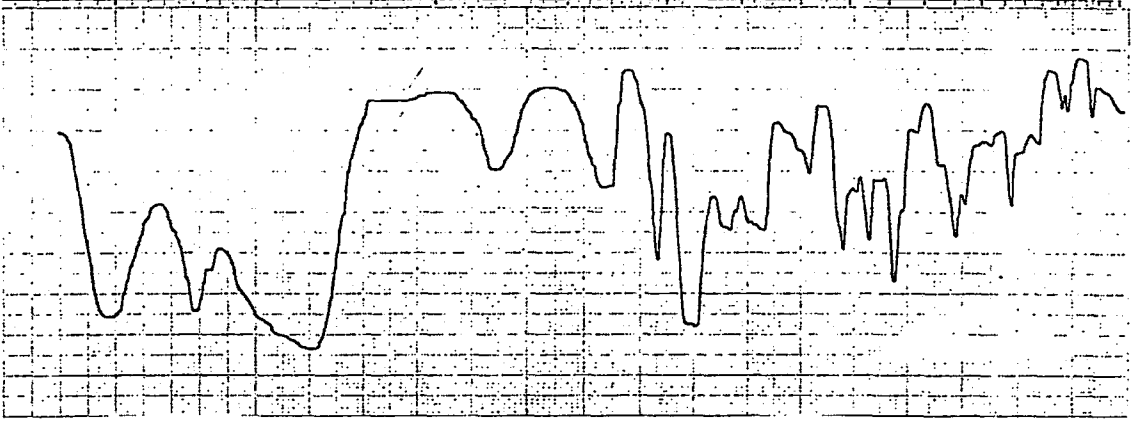
Elementer Analiz : (C₁₆H₂₂ClN₃.2HCl.1/2H₂O)

Hesaplanan : C:51.41 H:6.69 N:11.24

Bulunan : C:51.66 H:6.40 N:11.09

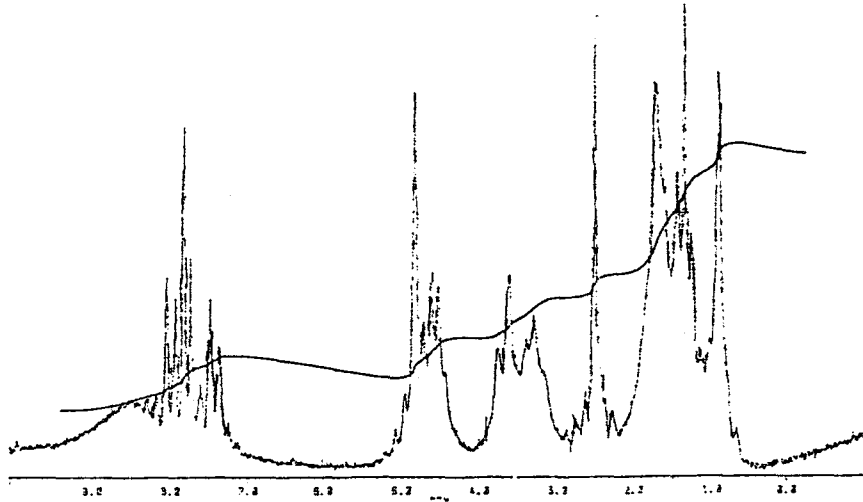
UV spektrumu λ_{max} . nm : 220(log ϵ =4.37),
262(log ϵ =3.89), 286(log ϵ =3.96), 292(log ϵ =3.94)

IR spektrumu cm⁻¹: 3535-2300 (A bandları),
1800-1535 (B bandları),
1480-1310 (C bandları),
840-685 (D bandları)



13b'nin IR Spektrumu

NMR spektrumu δ ppm : 0.9(3H, a protonları),
1.4(3H, -CH₃ protonları),
1.7(5H, b protonları),
3.4(2H, c ya da d protonları),
3.8(2H, c ya da d protonları),
4.6(q.2H, N-CH₂-CH₃),
4.9(s.2H, N-CH₂-),
7.2-8.2(Aromatik protanlar),
8.6(Yaygın S.HCl)

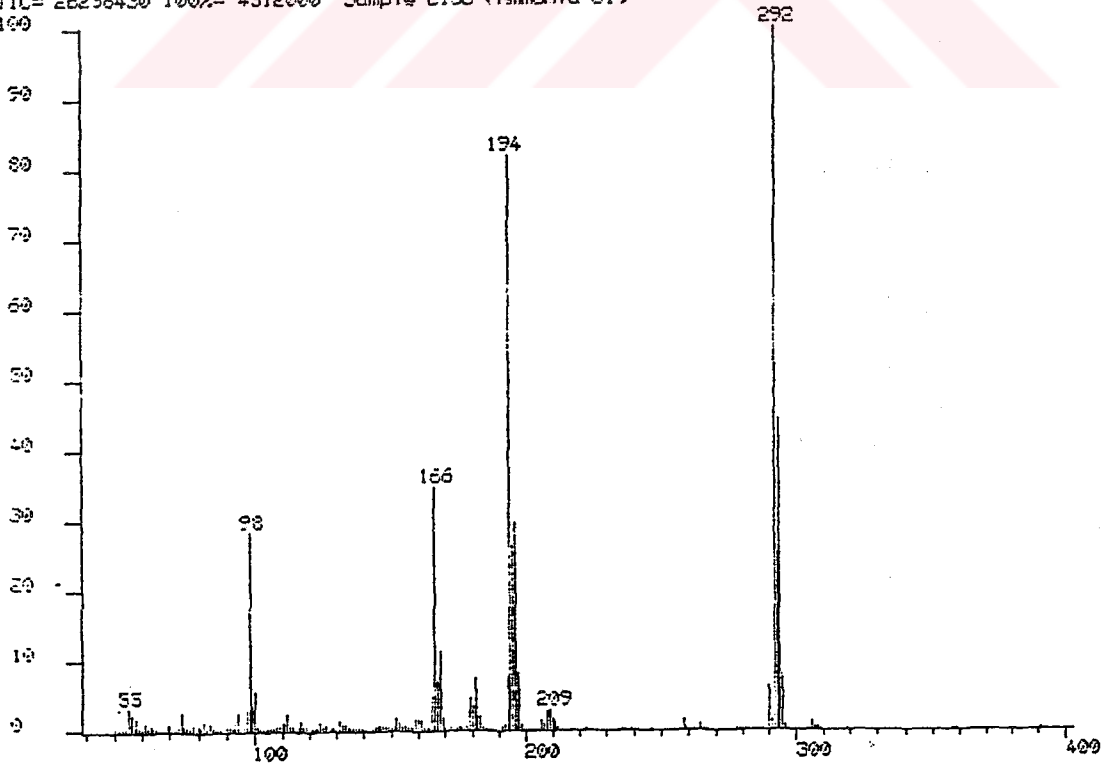


13b'nin NMR Spektrumu (CDCl₃ ve DMSO-d₆)

Kütle spektrumu 35 eV m/e :

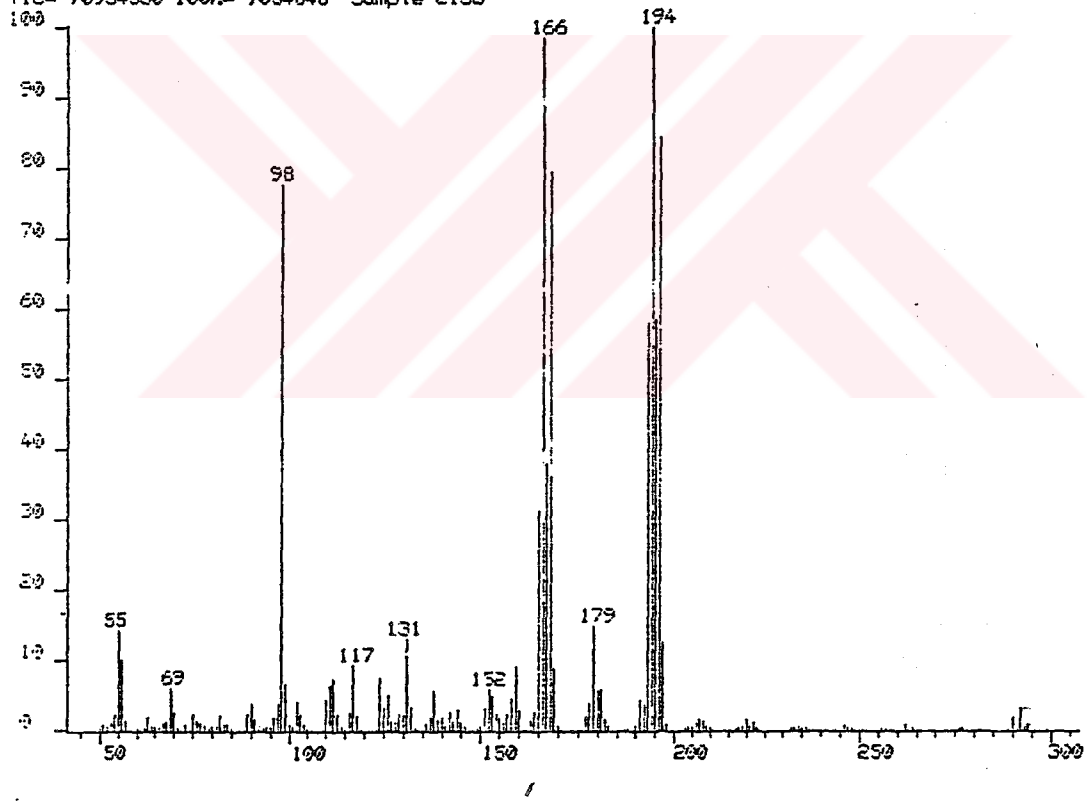
CI : 292	(100%)	(M+1)
294	(40%)	(M+1+2)
194	(83%)	(A+etil)
196	(28%)	(A+2+etil)
166	(35%)	(A iyonu)
168	(12%)	(A+2)
98	(28%)	(10. bileşikte gösterildi)
55	(3%)	(N iyonu)
EI : 131	(13%)	(D iyonu)
292	(3%)	(M+1)
294	(1%)	(M+1+2)

5590 05220005.40 RT= 02:38 +CI LRP 05/22/92 12:34
TIC= 26258430 100%= 4512000 Sample C138 (Ammonia CI)
100



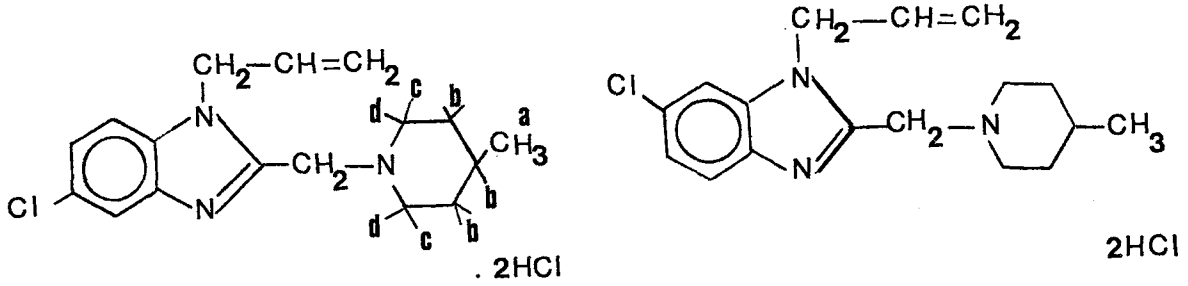
13b'nin Kütle spektrumu(CI)

0590 05220015.40 RT= 02:38 HEI LRP 05/22/92 16:30
TIC= 70934530 100%= 7054848 Sample C13B



13b'nin Kütle Spektrumu(EI)

4.3.13.3. 1-allyl-2-(4-metilpiperidin-1-il)metil, 5-kloro-benzimidazol, 2HCl ve 1-allyl-2-(4-metilpiperidin-1-il)metil, 6-kloro-benzimidazol, 2HCl = 13c

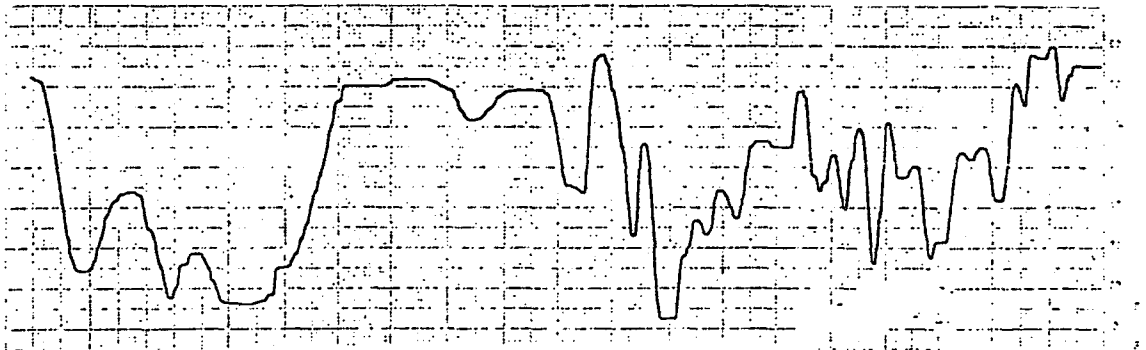


0.2 g (0.0008 mol) 13, 0.009 g (0.0008 mol) allyl-bromür ve 0.055 g (0.0024 mol) NaH'den hareketle 13a'da verilen yönteme göre sentezlendi. 1'deki yönteme göre HCl tuzu, hazırlandı. Sonuçta %66 verimle, 0.19 g beyaz renkli tuz elde edildi. E.n : Sabit bir erime noktası gözlenemedi.

Rf değerleri : Solvan D:0.63 Solvan E:0.49 ve 0.45

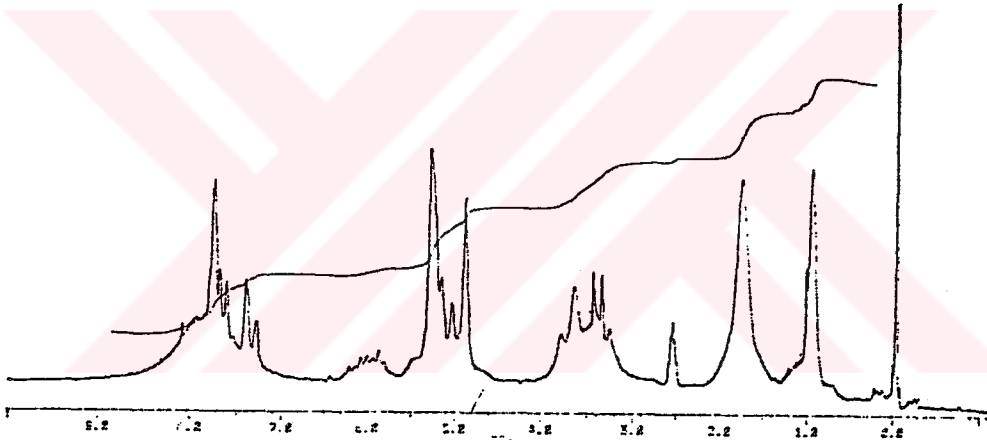
UV spektrumu λ_{max} . nm : 220(log ϵ =4.4),
260(log ϵ =3.99), 286(log ϵ =4.02), 293(log ϵ =4.00)

IR spektrumu cm^{-1} : 3550-2400 (A bandları),
1660-1530 (B bandları),
1480-1330 (C bandları),
870-690 (D bandları)



13c'nin IR Spektrumu

NMR spektrumu δ ppm : 0.9(3H, a protonları),
1.85(5H, b protonları),
3.25-3.85(4H, c ve d protonla-
rı),
4.9(s. 2H, -CH₂-),
5.15(d. 2H, =CH₂),
5.3(s. 2H, N-CH₂-CH=),
6(m. 1H, -CH=)
7.3-8.3(Aromatik protanlar ve
HCl),

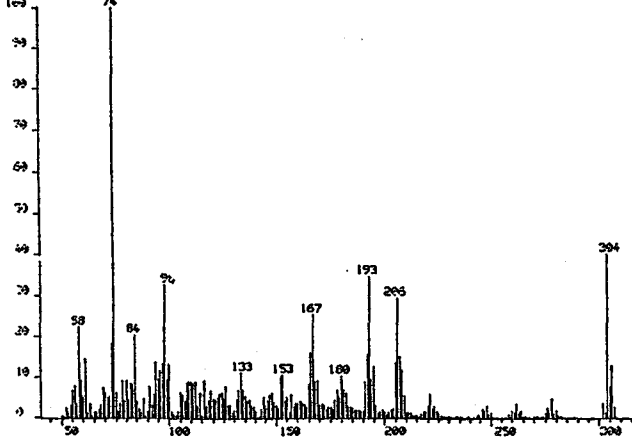


13c'nin NMR Spektrumu (CDCl₃ ve DMSO-d₆)

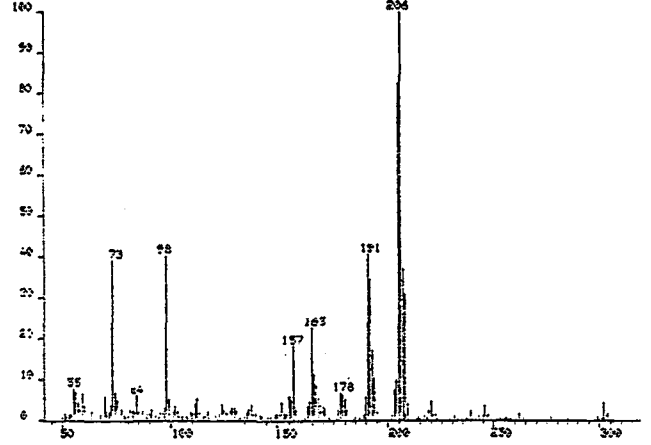
Kütle spektrumu 35 eV m/e :

CI : 304	(40%)	(M+1)
306	(13%)	(M+1+2)
206	(32%)	(A+allil)
208	(11%)	(A+2+allil)
167	(26%)	(A)
169	(9%)	(A+2)
98	(32%)	(10. bileşikte gösterildi)

0590 05220003.45 RT= 02:58 L1 JP 05/22/92 11:48
TIC= 3524900 100% 266768 Sample: C13C (Anonim C1)

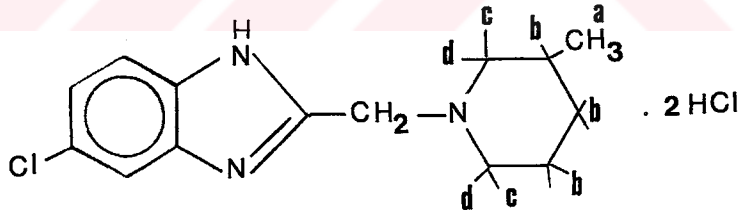


0590 05220013.74 RT= 04:53 HCl LRP 05/22/92 15:54
TIC= 27192320 100% 2710272 Sample: C13C



13c'nin Kütle Spektrumları

4.3.14. 2-(3-metilpiperidin-1-il)metil, 5(6)-kloro-1H-benzimidazol, 2HCl = 14



1 g (0.005 mol) 2-klorometil-5(6)kloro-1H-benzimidazol ve 0.49 g (0.005 mol) 3-metilpiperidin'den hareketle 11'de verilen yonteme göre sentezlendi ve kloroform:izopropolanol (20:1) mobil fazı kullanılarak sütun kromatografisi ile saflaştırıldı. 1'deki yonteme göre HCl tuzu hazırlandı. Böylece %16 verimle, 0.28 g, beyaz renkli tuz elde edildi.

E.n: 231 °C

Rf değerleri : Solvan B:0.71 Solvan C:0.35

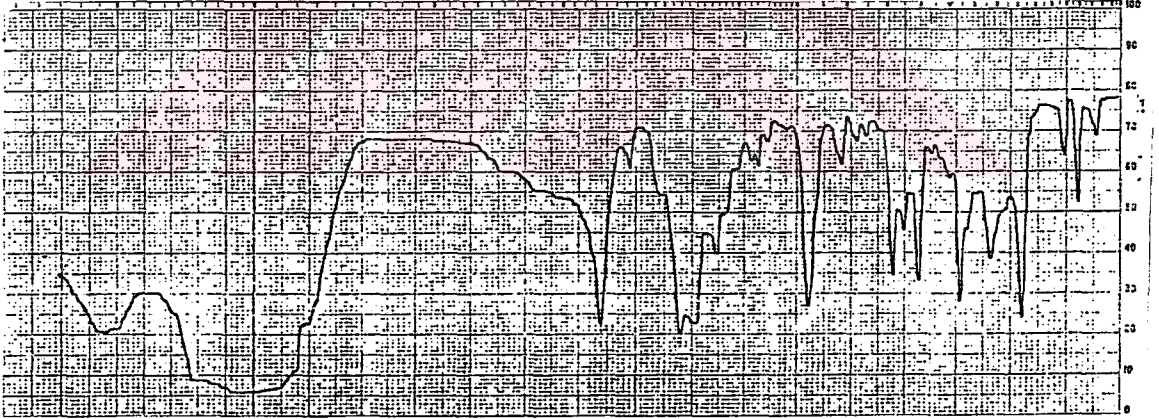
Elemanter Analiz : (C₁₄H₁₈ClN₃.2HCl.1/2H₂O).

Hesaplanan : C:49.92 H:6.08 N:12.15

Bulunan : C:50.09 H:6.00 N:11.61

UV spektrumu λ_{max} . nm : 218(log ϵ =4.33),
255(log ϵ =3.82), 285(log ϵ =3.96), 291(log ϵ =3.91)

IR spektrumu cm⁻¹: 3650-2400 (A bandları),
1630-1570 (B bandları),
1480-1350 (C bandları),
865-650 (D bandları)



14'ün IR Spektrumu

NMR spektrumu δ ppm : 0.9(d.3H,a protonları),

1.9(5H,b protonları),

2.6-3.3(2H,c ya da d protonları),

3.4-3.8(2H,c ya da d protonları),

-121/-

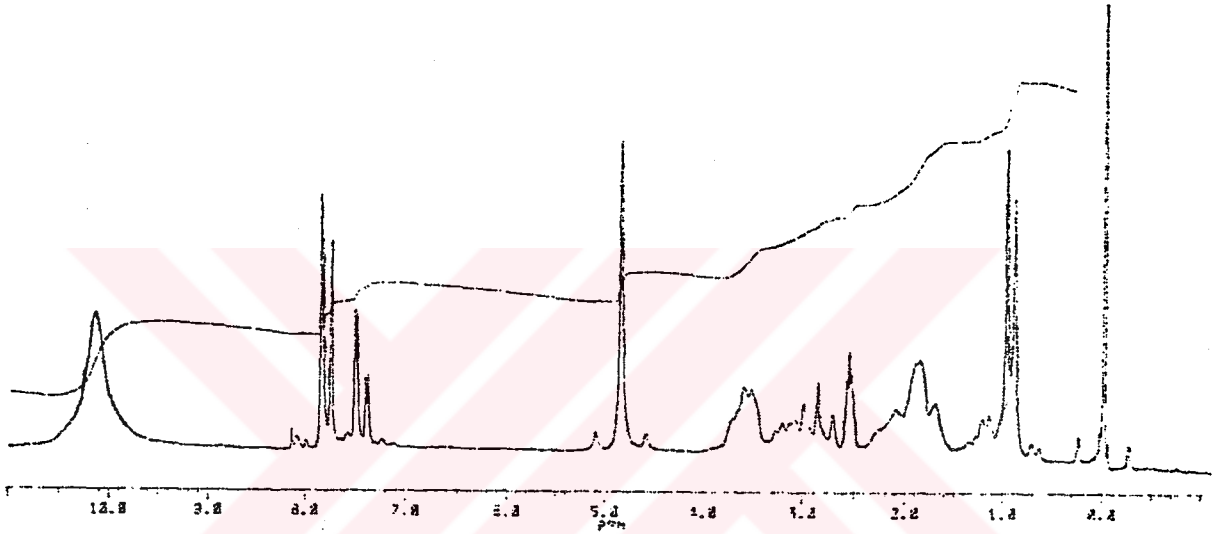
4.85(s.2H, -CH₂-),

7.4(dd.1H, J_{6,7}=12 Hz, J_{4,6}=3 Hz,
H-6),

7.75(d.1H, J_{6,7}=12 Hz, H-7),

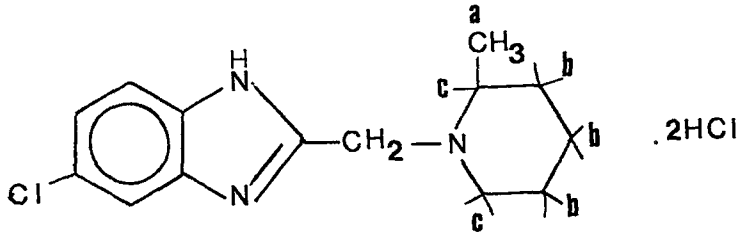
7.85(d.1H, J_{4,7}=3 Hz, H-4),

10.15(Yaygın S.HCl)



14'ün NMR Spektrumu

4.3.15. 2-(2-metilpiperidin-1-il)metil, 5(6)-kloro-1H-benzimidazol, 2HCl = 15



1 g (0.005 mol) 2-klorometil-5(6)-kloro-1H-benzimidazol ve 0.49 g (0.005 mol) 2-metilpiperidin'den hareketle 11'de verilen yöntemle göre sentezlendi ve kloroform:izopropa-

nol (20:1) mobil fazı kullanılarak sütun kromatografisi ile saflaştırıldı. 1'deki yöntemle göre HCl tuzu hazırlandı. %24 verimle, 0.4 g, beyaz renkli tuz elde edildi. E.n: 225 °C

Rf değerleri : Solvan B:0.68 Solvan C:0.31

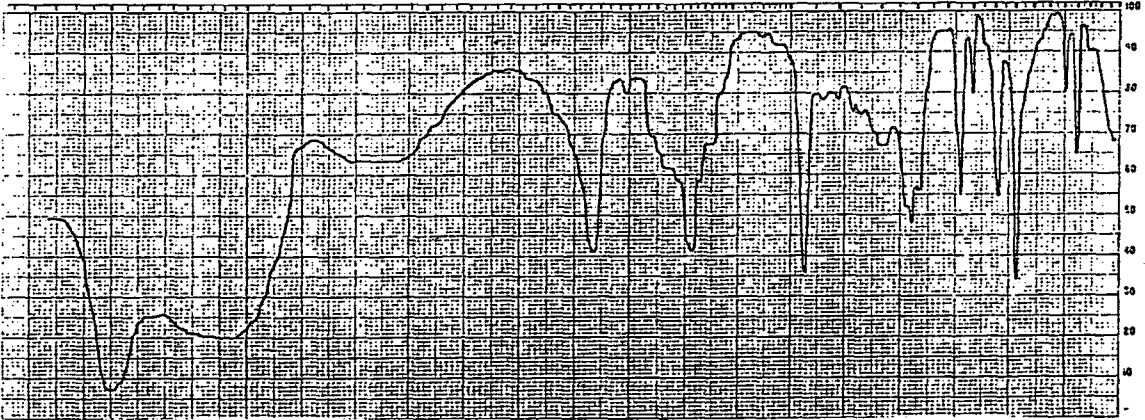
Elementer Analiz : (C₁₄H₁₈ClN₃.2HCl)

Hesaplanan : C:49.92 H:5.94 N:12.48

Bulunan : C:50.09 H:6.02 N:11.95

UV spektrumu λ_{max} . nm : 216(log ϵ =4.30),
255(log ϵ =3.69), 285(log ϵ =3.85), 291(log ϵ =3.81)

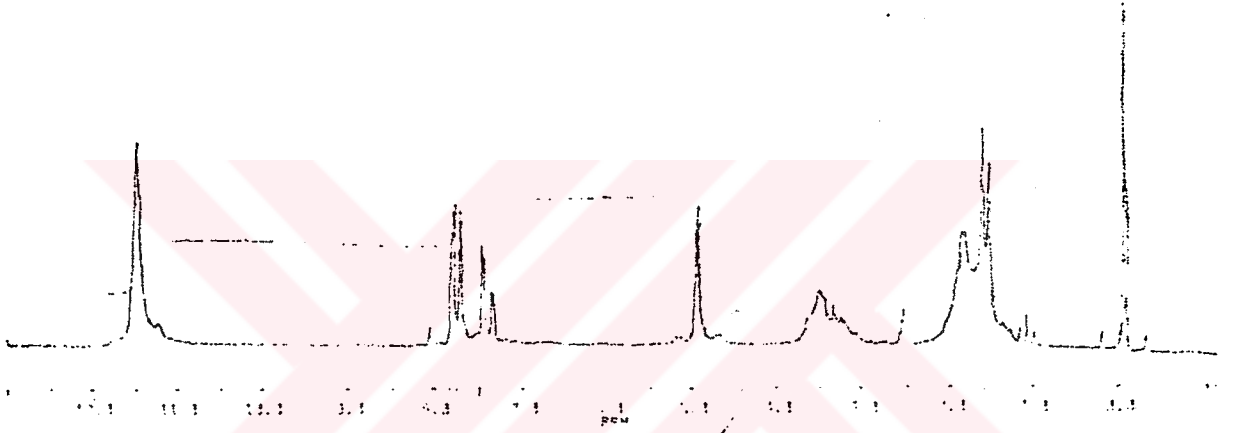
IR spektrumu cm⁻¹: 3500-2550 (A bandları),
1640-1460 (B bandları),
1450-1225 (C bandları),
895-695 (D bandları)



15'in IR Spektrumu

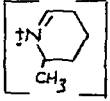
NMR spektrumu δ ppm : 1.6(d.3H, a protonları),
1.85(6H, b protonları),

3.1-3.8(3H,c protonları),
4.9(s.2H, -CH₂-),
7.4(dd.1H,J_{6,7}=11 Hz,J_{4,6}=2 Hz,
H-6),
7.7(d.1H,J_{6,7}=11 Hz, H-7),
7.8(d.1H,J_{4,6}=2 Hz, H-4),
11.5(Yaygın S.HCl)

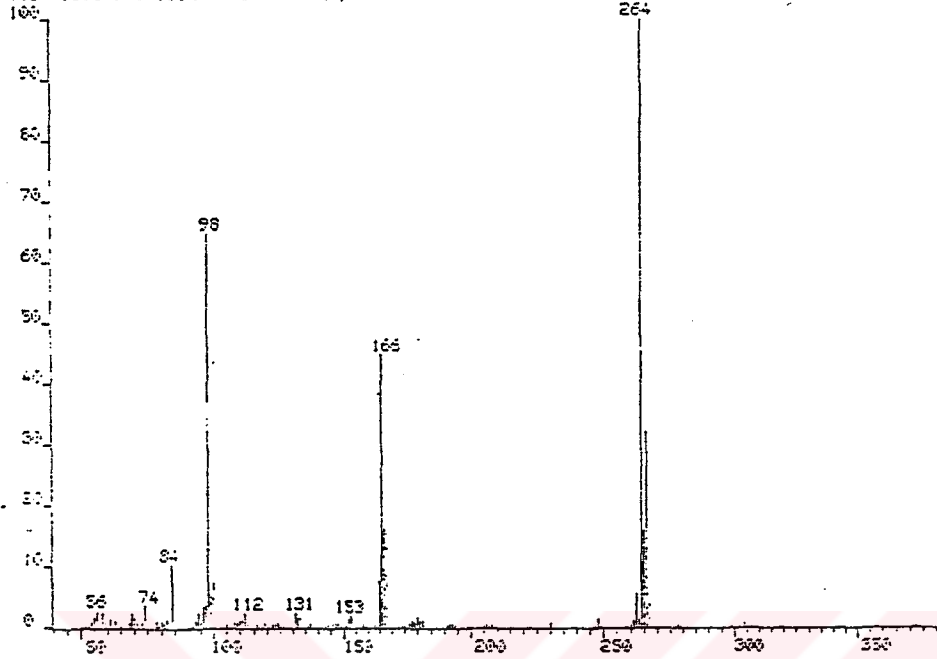


15'in NMR Spektrumu (DMSO-d₆)

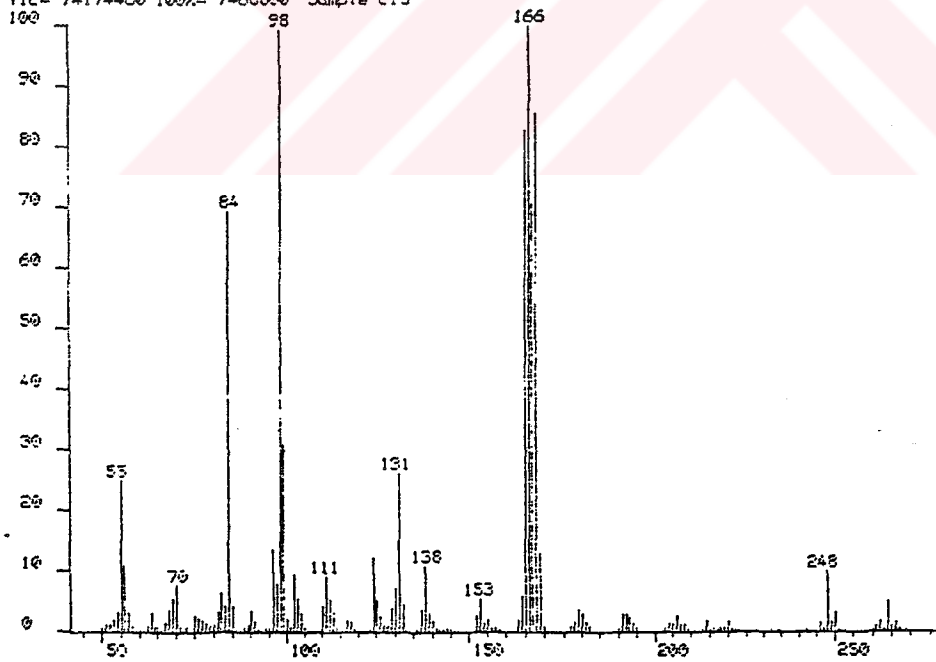
Kütle spektrumu 35 eV m/e :

CI : 264	(100%)	(M+1)
266	(32%)	(M+1+2)
166	(44%)	(A iyonu)
168	(15%)	(A+2)
131	(4%)	(D iyonu)
98	(65%)	
84	(10%)	

DS90 0522000-12.25 RT= 01:37 +CI LRP 05/22/92 12:07
TIC= 15167970 100%= 3258304 Sample C15 (Ammonia C1)



DS90 0522000-14.02 RT= 05:28 +EI LRP 05/22/92 16:21
TIC= 74174460 100%= 7468800 Sample C15



15'in Kütle Spektrumları

IV. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, antibakteriyal ve antifungal etkileri olduğu bilinen benzimidazol halkası ile sübstitüe piperidin ve piperazin halkalarını aynı molekülde taşıyan türevlerin sentezlenmesi ve bu türevlerin Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus faecalis, Eschericheia coli, Klepsiella pnemoniae ve Candida albicans gibi mikro organizmalara karşı antimikrobiyal etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2'si hariç 16 sı orijinal olarak hazırlanan benzimidazol türevi bu bileşiklerin çeşitli mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkinliklerinin göstergesi olan MIK değerleri [Tablo 2]'de bir arada verilmektedir (Sayfa 64).

Alınan sonuçlara göre 5(6) nolu konumda klor taşıyan türevlerde belirgin bir aktivite artışı gözlenmektedir. Hışano ve arkadaşları (39) yaptıkları bir çalışmada 5.konuma getirilen klor sstitenti ile antimikrobiyal etkinin arttığını belirtmektedirler. Bu teori bizim bulgularımızla da destek-

lenmektedir. Yapılan ön denemeler ile 5(6) nolu konuma getirilen klor atomu ile maksimum aktivitenin ortaya çıktığı görüldükten sonra, 2.konum sübstitüentleri ele alınmış, elde edilen sonuçlara göre 4-metil piperidin taşıyan türevlerin en küçük MIK değerleri verdiği saptanmıştır. Bu verilere göre 13 nolu bileşik diğerleri arasında en ideal olarak görülmektedir. Piperidin halkasının 4.konumdaki metil grubunun 2. ya da 3.konumuna kaydırılması suretiyle hazırlanan bileşik 14 ve 15 'in antimikrobiyal etkinliklerinde önemli bir fark olmadığı görülmüştür.

10 nolu bileşik bu ön denemelerin verdiği bilgiler ışığında, 13'e alternatif olarak hazırlanmış ve Staphylococcus epidermidis'e karşı 50 µg/ml lik MIK değeri ile en yüksek aktiviteyi göstermiş, ancak Candida albicans'a karşı da aktivitenin azaldığı görülmüştür.

Yapılan mikrobiyolojik çalışmalar 5(6).konumda klor ve 2.konumda 4-metil piperidin sübstitüentleri ile maksimum aktivite elde edildiğini göstermesi üzerine, 1.konumda imino hidrojeninin basit bir kimyasal reaksiyonu müteakiben sübtütle hale getirilmesi ile aktivite üzerinde ne gibi değişiklikler oluşturacağı sorusunu ortaya çıkarmıştır. Bu amaçla en aktif türevlerden biri olan 13 üzerinden 13a, 13b ve 13c bileşikleri hazırlanmıştır.

Teorik kısımda da bahsedildiği üzere serbest imino hidrojeni içeren benzimidazollerde tautomerik denge görülür. Benzimidazol yapısının benzen halkası üzerinde simetri düzlemini bozacak şekilde sübstitüent taşıması halinde, imino hidrojeni sübstitüe edilecek olursa, 2 farklı izomer elde edilmesi söz konusudur. 13 Nolu bileşiğin, 5(6) nolu konomda klor atomu taşıması benzen halkasının simetri düzlemini bozmaktadır. Şu halde 13a, 13b ve 13c türevleri 13 üzerindeki imino hidrojeninin sübstitüsüyonu ile hazırlandıkları için, iki izomerin karışımı şeklinde meydana gelmektedirler. Gerçekten de fiziksel özellikler ve bazı spektral analizler bu türevlerin birer karışım olduğunu doğrulamaktadır. Her üçünün de kesin birer erime noktaları yoktur. Diğer taraftan I.T.K. analizleri incelendiğinde; izomerlerin birbirlerine göre polariteye getirebilecekleri farklılıklar olmaması nedeniyle, her zaman kesin bir ayırım beklenemeyebilir. Ancak yine de molekül için çekim kuvveti ve yerlerinin değişikliği ölçüsünde polaritede oluşan küçük farklılıklar, 13a ve 13c türevlerinin mobil faz olarak kullanılan E.çöz.sis. de, birbirinden az farklı Rf değerleri ile ayrıldığını göstermektedir. 13a bileşiği E.çöz.sis. de 0.54^{ve 0.60} Rf değerleri ile ayrılabilirken, D çöz.sis. de 0.72 değeri ile tek bir maddeymiş gibi görülmektedir. 13c ise benzer şekilde E çöz.sis. de 0.49-0.45 ve D çöz.sis de 0.63 değerleri ile izlenmektedir. 13b türevi için çok sayıda farklı mobil fazlar denenmiş ancak yine de belirgin bir ayırım sağlamak mümkün olmamıştır.

Spektral bulgular incelendiğinde izomerlerin teşhisi konusunda Mass, IR ya da UV Spektroskopik yöntemlerinden yararlanılabilmesi söz konusu değildir. Ancak NMR bulguları bu türevlerin izomer karışımları olduğu hususunda fikir verebilmektedir. İTK da, tarafımızdan ayırımı sağlanamayan 13b bileşiğinin benzen halkasının protonları çok küçük kimyasal kayma farkları ile birlikte eşleşmiş halde görülmektedir. Özellikle klor atomlarına komşu olan hidrojenler (5.ya da 6.konum) beklenenden fazla kimyasal kaymalarla görülmektedir. Ancak bu fark 80 MHz lik bir spektrometre ile alınan diğer iki spektrumda net olarak gözlenememiştir. Yine bu bileşiklerin IR spektrumlarında absorpsiyon bandlarının keskin pikler halinde görülememesinin sebebi, pozisyon izomerlerinin karışımına bağlanabilir.

Her ne kadar, Hısano ve arkadaşları (39), 2 numaralı konumda maksimum aktivite sağlayan 2-piridil etil sübstitüentini imino azotu üzerine getirdiklerinde antimikrobiyal etkinliğin azaldığını bildirmişlerse de, çok az sayıda yapılan kendi örneklerimizde, aktivitenin bazı mikroorganizmalara karşı artmış olduğu görülmektedir.

1 Nolu konumda benzil grubu taşıyan 13a bileşiğinin Staphylococcus epidermidis'e karşı MİK değeri 50 µg/ml olarak bulunmuştur. Yine 1 numaralı konumda allil taşıyan 13c bileşiği de Staphylococcus aureus'a karşı 50 µg/ml lik MİK değeri ile 13 nolu bileşiğe göre aktivitenin arttığı görülmektedir.

Sonuç olarak 2.konuma 4-metil piperidin ve 5.konuma getirilecek, klor atomları ile ideal etkili bileşiğe ulaşmada yarar sağlanabileceği söylenebilir.

V. ÖZET

Bu çalışmada, 5(6). konumda klor, nitro ve metil, 2. konumda sübstitüe piperazin ve piperidin halka sistemlerini taşıyan 16 tanesi ilk kez bu çalışmada olmak üzere toplam 18 adet 1,2,5(6)-trisübstitüe-1H-benzimidazol türevi sentezlenmiştir.

Tasarlanan bileşiklere varmak üzere ilk aşamada Phillips yöntemi kullanılarak 2-klorometil ya da 2-kloro, 5(6)-sübstitüe-1H-benzimidazol türevleri hazırlanmıştır. Böylece elde edilen türevler 2. konumdan çeşitli piperazin ya da piperidin halkaları ile sübstitüe edilerek sonuç ürünlere ulaşılmıştır.

Bileşiklerin kimyasal yapısı UV, IR, ¹H-NMR ve Kütle Spektroskopisi bulguları ile ve elementel analiz sonuçları ile aydınlatılmıştır.

Sentezini yaptığımız bileşiklerin, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus faecalis gibi bazı Gram-pozitif, Escherichia coli, Klebsiella Pneumoniae gibi bazı Gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyal ve Candida albicans'a karşı antifungal etkileri, Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri şeklinde saptanmıştır.

Sentezlenen bileşikler arasında 5(6). konumda klor ve 2. konumda 4-metilpiperidin sübstitüentlerini taşıyan 13 nolu bileşiğin ideal etkili olduğu görüldükten sonra 1. konum üzerinde yapılacak sübstitüsyon ile etkinin ne ölçüde değişeceğini saptamak üzere, bu bileşikten hareketle 1. konumda alil, benzil ya da etil sübstitüentlerini taşıyan yeni türev-

ler hazırlanmıştır.

Böylece hazırlanan, 13a, 13b ve 13c bileşiklerinde etkinin hafif arttığı söylenebilir.



VI. SUMMARY

In this study, synthesis of 1, 2, 5(6)-trisubstitue-1H-benzimidazole derivatives, the presence of a, chloro, nitro or methyl substituents and piperazine, or piperidine rings at the 5(6) and 2.position of the molecules, respectively are reported. Sixteen of them have been prepared for the first time.

At the first step, 2-chloromethyl or 2-chloro, 5(6)-substitue-1H-benzimidazole derivatives were synthesized by using Phillips method, and then, these products were substituted at the second position of the molecules with several piperazine and piperidine derivatives.

The chemical structure of the compounds have been elucidated by their UV, IR, ¹H-NMR and Mass Spectral data and their elemental analyses.

The antibacterial activity of these compounds against some gram-positive bacteria such as Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus faecalis, and some gram-negative bacteria such as Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli and the antifungal activity against Candida albicans were determined as the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) values.

Compounds 13, the presence of a chlorine atom and 4-methyl piperidin moiety at the 5(6) and 2.position, respectively, was found most active.

In order to clarify influence on the activity of the modification at the 1.position, tri benzimidazole derivatives which possess allil, benzyl and ethyl group at the 1.position were prepared and slightly increased activity was seen.



VII. LITERATUR

(1) ABOU-SHADI, H., EL-TALIAWI, G., NABIH, I., KAMEL, M.M., ZAYED, A., and FADDAH, L.M. : Synthesis and Antibacterial Activity of Some Nitrobenzimidazoles and 2(3H)Benzimidazolones ; *Pharmazie*, 34, 576 (1979).

(2) AKERBLOM, E.B. : Synthesis and Structure-Activity Relationships of a series of Antibacterially Active 5-(5-Nitro-2-furfurylidene) thiazolones, 5-(5-Nitro-2-furylpropenyli-dene) thiazolones and 6-(5-Nitro-2-furyl)-4H-1, 3-thiazino-nes; *J.Med.chem.*, 17(6), 609-615 (1974).

(3) ALCALDE, E., DINARES, I., and FRIGOLA, J. : NMR Studies of N-(benzimidazol-2-yl) pyridinium derivatives : QSAR with the Antileishmanial Activity and their Carbon-13 NMR chemicalshifts; *Eur.J.Med.chem.*, 26, 633-642 (1991).

(4) ALCALDE, E., PEREZ-GARCIA, L., DINARES, I., COOMBS, G.H., and FRIGOLA, J. : Synthesis and Antitrichomonal Acti-vity of Azinium (azolium) 4-Nitrobenzimidazolate Betaines and their Derivatives ; *ibid* ., 27, 171-176 (1992).

(5) ANTONINI, I., CLAUDI, F., CRISTALLI, G., FRANCHET-TI, P., GRIFANTINI, M., and MARTELLI, S. : Heterocyclic Qui-nones with Potential Antitumor Activity. Synthesis and Anti-tumor Activity of Some Benzimidazole-4, 7-dione Derivatives; *J.Med.chem.*, 31, 260-264 (1988).

(6) ASHOUR, F.A., HABIB, N.S., EL-TAIBBI, M., EL DINE, S., and EL DINE, A.S. : Synthesis of 1,3,4-Thiadiazoles, Imi-dazo [2,1-b],1,3,4-Thiadiazoles and Thiadiazolo [3,2-a] Pyrimidines Derived from Benzimidazole as Potential

Antimicrobial Agents; *IL FARMACO*, 45 (12), 1341-1349 (1990).

(7) AWOUTERS, F.H.L., NIEMEGERES, C.J.E., and JANSSEN, P.A.J. : Pharmacology of the Specific Histamine H₁-Antagonist Astemizole; *Arzneim-Forsch./Drug.Res.*, 33 (I), 381-388 (1983).

(8) BADAWEY, -S.A.M., HASSAN, A.M.M., and KAPPE, T. : Synthesis of New Benzimidazole Derivatives as Potential Anti-microbial Agents; *Arch. Pharm.*, 324, 355-357 (1991).

(9) BELL, S.C., and WEI, P.H.L. : Syntheses of Heterocyclic Fused Thiazole Acetic Acids; *J.Med.chem.*, 19 (4), 524-530 (1976).

(10) BERG, D., BUCHEL, K.H., PLEMPEL, M., and ZYWIETZ, A. : Action Mechanisms of Cell-Division-Arresting Benzimidazoles and of Sterol Biosynthesis-Inhibiting Imidazoles, 1,2,4-Triazoles, and Pyrimidines ; *Mykosen*, 29 (5), 221-229 (1986).

(11) BUCKLE, D.R., FOSTER, K.A., TAYLOR, J.F., TEDDER, J.M., THODY, V.E., WEBSTER, R.A.B., BERMUDEZ, J., MARKWELL, R.E., and SMITH, S.A. : Novel 1H Benzimidazol-4-ols with Potent 5-Lipoxygenase Inhibitory Activity ; *J.Med.chem.*, 30, 2216-2221 (1987).

(12) CAROTI, P., CECCOTTI, C., DA SETTIMO, F., and PRIMOFIORE, G. : Synthesis, Antilipidemic and Platelet Antiaggregatory Activity of 2-Aminobenzimidazole amide Derivatives ; *IL FARMACO*, 44 (3), 227-255 (1989).

(13) CASY, A.F., and WRIGHT, J. : Some 2-Benzyl-5-nitrobenzimidazoles ; *J.Chem.Soc.*, (c) 1511-1513 (1966).

(14) CHIMIRRI, A., DE SARRO, A., DE SARRO, G., GRASSO, S., TRIMARCHI, G.R., and ZAPPALA, M. : Synthesis and Anticon-

vulsant Properties of 2,3,3a,4-Tetrahydro 1H-pyrrolo [1,2-a] benzimidazol-1-ones ; J.Med.chem., 32, 93-95 (1989).

(15) COBURN, R.A., CLARK, M.T., EVANS, R.T., and GENCO, R.J. : Substituted 2-(2-Hydroxyphenyl) benzimidazoles as Potential Agents for the Control of Periodontal Diseases ; J. Med.chem., 30, 205-208 (1987).

(16) DAVIDSE, L.C., and FLACH, W. : Interaction of Thiabendazol with Fungal Tubulin; Biochim. Biophys.Acta., 543 82-90 (1978).

(17) DEMBECH, P., SECONI, G., and VIVARELLI, P. : Studies on Benzimidazoles. Part VIII. ¹H Nuclear Magnetic Resonance Study of Substituted 2-Chloro-1-methylbenzimidazoles ; J. Chem.Soc. (B), 1670-1675 (1971).

(18) DENNY, W.A., REWCASTLE, G.W., and BAGULEY, B.C. : Potential Antitumor Agents. Structure-Activity Relationships for 2-Phenylbenzimidazole-4-carboxamides, a New class of 'Minimal' DNA-Intercalating Agents which May Not Act via Topoisomerase II ; J.Med.chem., 33, 814-819 (1990).

(19) DUBEY, R., ABUZAR, S., SHARMA, S., CHATTERJEE, R. K., and KATIYAR, J.C. : Synthesis and Anthelmintic Activity of 5(6)-(Benzimidazol-2-yl carbamoyl) and (4-substituted piperazin-1-yl) benzimidazoles; J.Med.chem., 28, 1748-1750 (1985).

(20) ELDERFIELD, R.C., and KREYSA, F.J. : The Reaction of o-Phenylenediamine and of 8-Amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Derivatives with Carbonyl Compounds ; J.Am.Chem.Soc., 70, 44-48 (1948).

(21) ELDERFIELD, R.C., and Mc CARTHY, J.R. : The Reaction of o-Phenylenediamines with Carbonyl Compounds. Aliphatic Ketones ; *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 975-984 (1951).

(22) ELQUERO, J., LIOUQUET, G., and MARZIN, C. : Annular Tautomerism of Benzimidazoles : Effect of a Hydrogen Bond on the Prototropic Rate; *Tetrahedron Letters*, 46, 4085-4086 (1975).

(23) ELLINGBOE, J.W., SPINELLI, W., WINKLEY, M.W., NGUYEN, T.T., PARSONS, R.W., MOUBARAK, I.F., KITZEN, J.M., ENGEN, D.V., and BAGLI, J.F. : Class III Antiarrhythmic Activity of Novel Substituted 4-[(Methyl sulfonyl)amino] benzamides and Sulfonamides ; *J. Med. Chem.*, 35, 705-716(1992).

(24) FADDA, A.A., ETMAN, H.A., and ALI, M.M. : Some New Benzimidazolyl-N, N-aminomethyl and l-aminomethyl Derivatives of Pharmacological Interest ; *Pharmazie* 46, 52-53 (1991).

(25) FENICHEL, R.L., GREGORY, F.J., and ALBURN, H.E. : Anti-tumor and Anti-metastatic Activity of 3-(p-Chlorophenyl)-2,3-dihydro-3-hydroxythiazolo [3,2-a]-benzimidazole-2-acetic acid; *Brit. J. Cancer*, 33(3), 329-35 (1976), *Ref. C.A.*: 85, 298h (1976).

(26) FOKS, H., and JANOWIEC, M.: Pyrazine Derivatives Synthesis and Tuberculostatic Activity of 2-Pyrazinylbenzimidazoles; *Acta pol. Pharm.*, 35(3), 281-8(1978), *Ref. C.A.*: 90, 168536m (1979).

(27) FUJIMOTO, K. ; Studies on the Relation between Chemical Structure and Antimicrobial Action of Nitrofurans Derivatives. Antibacterial Activity In-Vitro; *Nippon Kagaku Ryohogakukai Zasshi* 15(3), 228-45(1967), *Ref. C.A.*: 67, 97907v

(1967).

(28) FUYEAU, S.A. :(Fluorophenyl) benzimidazoles with Antiinflammatory and analgesic Activities; Fr.Demande, 2,092,648.Ref.C.A.: 77, 118208s(1972).

(29) GARUTI, L., GIOVANNINETTI, G., FERRANTI, A., CHIARINI, A., BEROCCHI, G., SABATINO, P., and BRIGIDI, P. : Synthesis and Antimycotic Activity of Some Benzyloxyimino Compounds ; Pharmazie, 42, 378-381 (1987).

(30) GÖKER, H., and DÜVER, C. : Potent Gastric Asit Sekretasyon Inhibitörü : Omeprazol; Pharmacia-J.T.P.A., 30 (2), 98-109 (1990).

(31) GÖKER, H., and ERTAN, R. : Synthesis and Antifungal Activity of Some New Benzimidazole Derivatives ; Arch.Pharm., 324, 283-286 (1991).

(32) GREEN, H., and DAY, A.R. : The Tautomeric Character of the Imidazole Ring ; J.Am.Chem.Soc., 64, 1167-1173 (1942).

(33) GREGORY, F.J., ALBURN, H.E., and WEI, P.H.L.:Effect of thiazolobenzimidazole and Thiazolobenzothiazole Compounds on metastatic and autoimmune disease models ;Progr. Cancer Res.Ther. 16, 539-51 (1981),Ref.: C.A.95, 411w (1981).

(34) HABIB, N.S., ABDEL-HAMID, S., and EL-HAWASH, M. : Synthesis of Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents; IL FARMACO, 44 (12), 1225-1232 (1989).

(35) HENNING, R., LATRELL, R., GERHARDS, H.J., and LEVEN, M. : Synthesis and Neuroleptic Activity of a series of 1-[1-(Benzo-1,4-dioxan-2-ylmethyl)-4-piperidinyl] benzimidazolone Derivatives ; J.Med.chem., 30, 814-819 (1987).

(36) HINSBERG, O. : Zur Constitution der Aldehydine; Ber., 19, 2025-2027 (1886)

(37) HINSBERG, O. : Ueber die Einwirkung einwerthiger Aldehyde der Fettreihe auf m-p-Toluyldiamin; Ber., 20, 1585-1591 (1887)

(38) HISANO, T., and ICHIKAWA, M. : Acidic Properties of Benzimidazoles and Substituents Effects. Correlation between Acid Dissociations and Hydrogen Bondings of Some Benzimidazoles; Chem.pharm.Bull., 22 (8), 1923-1927 (1974).

(39) HISANO, T., ICHIKAWA, M., TSUMOTO, K., and TASAKI, M. : Synthesis of Benzoxazoles, Benzothiazoles and Benzimidazoles and Evaluation of Their Antifungal, Insecticidal and Herbicidal Activities; Chem.Pharm.Bull., 30 (8), 2996-3004 (1982).

(40) HOFFMANN, K. : Imidazole and Its Derivatives, Interscience Publishers, INC, New York, (1953).

(41) HÖLLJES, E.L., and WAGNER, E.C. : Some Reactions of Nitriles as Acid Anammonides; J.Org.Chem., 9, 31-49 (1944).

(42) HUBSCHWERLEN, C., PFLIEGER, P., SPECKLIN, J.L., GUBERNATOR, K., GMÜNDER, H., ANGEHRN, P., and KOMPIS, I. : Pyrimido [1,6-a] benzimidazoles : A New Class of DNA Gyrase Inhibitors ; J.Med.chem., 35, 1385-1392 (1992).

(43) IEMURA, R., KAWASHIMA, T., FUKUDA, T., ITO, K., and TSUKAMOTO, G. : Synthesis of 2-(4-substituted-1-piperazinyl) benzimidazoles as H₁-Antihistaminic Agents; J.Med.chem., 29, 1178-1183 (1986).

(44) IEMURA, R., KAWASHIMA, T., FUKUDA, T., ITO, K., and TSUKAMOTO, G. : Synthesis of benzimidazole Derivatives as potential H₁-Antihistaminic Agents ; J. Heterocyclic chem., 24, 31-37 (1987).

(45) IEMURA, R., HORI, M., and OHTAKA, H. : Syntheses of the Metabolites of 1-(2-Ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)-1H-benzimidazole Difumarate (KG-2413) and Related Compounds; Chem.Pharm.Bull., 37 (4), 962-966 (1989).

(46) IEMURA, R., and OHTAKA, H. : Quantitative Structure-Activity Relationships of H₁-Antihistaminic Benzimidazole Derivatives; Chem.Pharm.Bull., 37 (4), 967-972 (1989).

(47) IEMURA, R., HORI, M., SAITO, T., and OHTAKA, H. : Bioisosteric Transformation of H₁-Antihistaminic benzimidazole Derivatives ; Chem.Pharm.Bull., 37 (10), 2723-2726 (1989).

(48) JANSSEN, P.A.J. and ALLEWIJN, F.T.N.: Pimozide, a chemically Novel, Highly Potent and Orally Long-Acting Neuroleptic Drug.; Arzneim.Forsch./Drug Res., 18, 279-282 (1968).

(49) JANSSEN, P.A.J., SOUDIJN, W., WIJNGAARDEN, I. and DRESSE, A.: Pimozide, a Chemmically Novel, Highly Potent and Orally Long-Acting Neuroleptic Drug.; Arzneim. forsch/Drug Res., 18, 282-287 (1968).

(50) JANSSENS, F., TORREMANS, J., JANSSEN, M., STOKBROEKS, R.A., and LUYCKX, M.: New Antihistaminic N-Heterocyclic 4-piperidinamines. Synthesis and Antihistaminic Activity of N-(4-piperidinyl)-1H-benzimidazol-2-amines ; J.Med. Chem., 28, 1925-1933 (1985).

(51) JOSEPH, L., and ALBERT, A.H. : Dialkylamination by Means of Dimethylformamide (DMF) 2-Dimethylaminobenzimidazoles; J.Heterocyclic chem., 3 (1), 107-108 (1966).

(52) JUNG, F., DEIVARE, C., BOUCHEROT, D., and HAMON, A.: Synthesis and Structure-Activity Relationship of New Cephalosporins with Amino Heterocycles at c-7. Dependence of the Antibacterial Spectrum and β -lactamase stability on the PKa of the c-7 Heterocycle ; J.Med.chem., 34, 1110-1116 (1991).

(53) KING, F.E., and ACHESON, R.M. : The Synthesis of benzimidazoles from ortho-Phenylenediamines and Imino-ethers; J.Chem.soc., 1396-1400 (1949).

(54) KINGSWOOD, J.C., ROUTLEDGE, P.A., and LAZARUS, J.H.: A Report of Overdose with Astemizole; Human Toxicol, 5, 43-44 (1986).

(55) KNOBLOCH, W. : Synthese von Substituierten Benzimidazolen mit potentieller Antitumorwirkung; Chem.Ber., 91, 2557-2561 (1958).

(56) KRUSE, L.I., LADD, D.L., HARRSCH, P.B., McCABE, F. L., MONG, S.-M., and FAUCETTE, L. : Synthesis, Tubulin Binding, Antineoplastic Evaluation, and Structure-Activity Relationships of Oncodazole Analogues; J.Med.chem., 32, 409-417 (1989).

(57) KUZMIERKIEWICZ, W., FOKS, H., HAC, E., and STRZALKOWSKAGRAD, H. : Synthesis and Analgetic and Antiinflammatory Activity of Derivatives of 3-(1H-benzimidazole-2) propanoic acid; Pharmazie, 40, 462-464 (1985).

(58) LACEY, E., and WATSON, T.R. : Structure-Activity Relationships of Benzimidazole Carbamates as Inhibitors of Mamalian Tubulin, In-vitro; Biochemical Pharmacology, 34, 1073-1077 (1985).

(59) LACEY, E., and WATSON, T.R. : Activity of Benzimidazole Carbamates against L1210 Mouse Leukaemia Cells: Correlation with In Vitro Tubulin Polymerization assay: Biochem. Pharmacol., 34(19), 3603-3605 (1985).

(60) LADENBURG, A. : Derivate von Diaminen; Ber., 8, 677-678 (1875).

(61) LAWESSON, S.-O., SCHROLL, G., BOWIE, J.H., and COOKS, R.G. : Electron Impact Studies-XXII. Mass Spectra of Substituted Benzimidazoles; Tetrahedron, 1875-1888 (1968).

(62) MATASSA, V.G., BROWN, F.J., BERNSTEIN, P.R., SHAPIRO, H.S., MADUSKUIE, T.P., CRONK, L.A., VACEK, E.P., YEE, Y.K., SNYDER, D.W., KRELL R.D., LERMAN, C.L., and MALONEY, J. J. : Synthesis and in-Vitro LTD₄ Antagonist Activity of Bicyclic and Monocyclic Cyclopentylurethane and Cyclo-Pentylacetamide N-Arylsulfonyl Amides; J.Med.chem.,33,2621-2629(1990).

(63) MATHIAS, L.J., and OVERBERGER, C.G. : Mass Spectral Behavior of 5(6) Substituted Benzimidazoles, J.Org chem., 43 (18), 3518-3526 (1978).

(64) MAQUESTIAU, A., VAN HAVERBEKE, Y., and FLAMMANG, R. : Fragmentation D'azoles Sous L'impact Electronique. Iso-merisation du Benzimidazole Avant Degradation; Organic Mass. Spectrometry, 9, 1188-1193 (1974).

(65) MERCK and Co., Inc.: Fungicides; USA Pat.6, 510, 290 (1966);Ref.C.A. : 65, 5466a (1966).

(66) MERTENS, A., MULLER-BECKMANN, B., KAMPE, W., HÖLCK, J.-P., and VON DER SAAL, W. : Nonsteroidal Cardiotonics. 2-pyridyl-6, 7-dihydro-3H, 5H-Pyrrolo [2,3-f] benzimidazol-6-ones, a Novel Class of Cardiotoxic Agents; J.Med.chem., 30, 1279-1287 (1987).

(67) MORGAN, K.J. : The Infrared Spectra of Some Simple Benzimidazoles; J.chem.soc., 26, 2343-2347 (1961).

(68) NIEMEGERERS, C.J.E., AWOUTERS, F., and JANSSEN, P.A. J. : The Pharmacological profile of a Specific, safe, Effective and Non-sedative Anti-allergic, Astemizole; Agents and Actions, 18 (1/2), 141-143 (1986).

(69) NOVAK, M., and BLACKBURN, B.J. : Anthelmintic Activity of Several 5-Substituted Benzimidazolyl Carbamates Against *Hymenolepis nana* Cysticercoides; Experientia, 37, 250-251 (1981).

(70) OHEMENG, K.A., and ROTH, B. : Receptor-Based Design of Novel Dihydrofolate Reductase Inhibitors : Benzimidazole and Indole Derivatives; J.Med.chem., 34, 1383-1394 (1991).

(71) PEDINI, M., DE MEO, G., and RICCI, A. : New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicidal Activity-VII-2-(5'-Nitro-2'-furyl or 2'-Thienyl) Benzimidazoles with Different Substituents in the 5-position; IL FARMACO, 45 (3), 303-312 (1990).

(72) PHILLIPS, M.A. : The Formation of 2-Methylbenzimidazoles; J.chem.soc., 172-177 (1928).

(73) PHILLIPS, M.A. : The Formation of 2-Substituted Benzimidazoles; J.chem.soc., 2393-2399 (1928).

(74) PHILLIPS, M.A. : Bis-Benzimidazoles; J.Am.Chem.Soc., 64, 187 (1942).

(75) POOL, W.O., HARWOOD, H.J., and RALSTON, A.W. : 2-Alkylbenzimidazoles as Derivatives for the Identification of Aliphatic Acids; J.Am.Chem.Soc., 59, 178-179 (1937).

(76) PORTER, Q.N., and BALDAS, J. : Mass Spektrometry of heterocyclic Compounds, New York-LONDON (1971).

(77) PRESTON, P.N.: Synthesis, Reactions, and Spectroscopic Properties of Benzimidazoles ; Chem.Rew. 74(3), 279-314 (1974).

(78) RABIGER, D.J., and JOULLIE, M.M. : The Ionization Constants, Ultraviolet and Infrared Spectra of Some Substitued Benzimidazoles; J.org.chem., 29, 476-482 (1964).

(79) RABIGER, D.J., and JOULLIE, M.M. : The Ionization Constants, and Ultraviolet and Infrared spectra of 4(7) and 5(6)-Halogenated Benzimidazoles; J.chem.soc., 29, 915-920 (1964).

(80) RABINOWITZ, J.L., and WAGNER, E.C. : Restriction of Tautomerism in the Amidine System by Hydrogen Bonding. The case of 4(7)-Nitrobenzimidazole; J.Am.chem.soc., 73, 3030-3037 (1951).

(81) RAEYMAEKERS, A.H.M., VAN GELDER, J.L.H., ROEVENS, L.F.C., and JANSSEN, P.A.J. : Synthesis and Anthelminthic Activity of Alkyl-(5-acyl-1H-benzimidazol-2-yl) Carbamates; Arzneim.-Forsch./Drug Res., 28 (1), 586-594 (1978).

(82) RAM, S., SKINNER, M., KALVIN, D., WISE, D.S., TOWNSEND, L.B., Mc CALL, J.W., WORTH, D., ORTWINE, D., and WERBEL, L.M. : Synthesis of Potential Antifilarial Agents. 1-(5-Benzoylbenzimidazol-2-yl)-3-alkyl and arylureas; J.Med.chem., 27, 914-917 (1984).

(83) RAM, S., WISE, D.S., WOTRING, L.L., Mc CALL, J.W., and TOWNSEND L.B. : Synthesis and Biological Activity of Certain Alkyl 5-(Alkoxy-carbonyl)-1H-benzimidazole-2-carbamates and Related Derivatives : A New class of Potential Antineoplastic and Antifilarial Agents; J.Med.chem., 35, 539-547 (1992).

(84) RIDA, S.M., SALAMA, H.M., LABOUTA, I.M., and GHANY, Y.S.A. : Synthesis of Some 3-(Benzimidazol-2-ylmethyl) thiazolidinone Derivatives as Potential Antimicrobial Agents; Pharmazie, 40, 727-728 (1985).

(85) RIDA, S.M., SALAMA, H.M., LABOUTA, I.M., and GHANY, Y.S.A. : Syntheses and In-Vitro Antimicrobial Activities of Thiazolo-[3,2-a]-benzimidazol-3(2H)-ones; Pharmazie, 41, 324-326 (1986).

(86) RIDA, S.M., LABOUTA, I.M., SALAMA, H.M., GHANY, Y. S.A., EL-GHAZZAUI, E., and KADER, O. : Syntheses and In-Vitro Antimicrobial Evaluation of some Benzimidazol-2-ylmethylthio-ureas, Benzimidazol-2-yl-acetyl-thiosemicarbazides and Products of their Condensation with monochloro-acetic acid; Pharmazie, 41, 475-477 (1986).

(87) RIDA, S.M., SOLIMAN, F.S.G., and BADAWEY, -S.A.M. : Novel Benzimidazoles with potential antimicrobial and antine-

oplastic activities; *Pharmazie*, 41, 563-565 (1986).

(88) ROGERS, K.S., and CLAYTON, C.C. : Effects of PH on Benzimidazole Fluorescence; *Analytical Biochemistry*, 48, 199-201 (1972).

(89) SANCHEZ-ALONSO, R.M., RAVINA, E., SANTANA, L., GARCIA-MERA G., SANMARTIN, M., and BALTAR, P. : Piperazine Derivatives of Benzimidazole as potential anthelmintics; *Pharmazie*, 44, 606-607 (1989).

(90) SIEGART, W.R., and DAY, A.R. : Metabolite Analogs. Preparation of some Benzimidazolyl Analogs of Ethyl pteroylglutamate; *J.Am.chem.soc.*, 79, 4391-4394 (1957).

(91) SINGH, A., HANDA R.N., and PUJARI, H.K. : Heterocyclic Systems Containing Bridgehead Nitrogen Atoms: Reaction of 2-Mercapto-5-Bromobenzimidazole with Chloroacetic acid, α -halo Ketones and 1,3-dibromopropane. *Indian J.Chem.*, 16 B, 478-80 (1978); *Ref.C.A.* : 90, 72108x (1979).

(92) SMITH, L.I., and HARRIS, S.A. : Studies on the Polymethylbenzenes. The Nitration of Pentamethylbenzene and of Hexamethyl-and Hexaethylbenzene; *J.Am.chem.soc.*, 57, 1289-1292 (1935).

(93) SMITH, L.I., and MOYLE, C.L. : The Jacobsen Reaction; *J.Am.chem.soc.*, 58, 1-10 (1936).

(94) SOLIMAN, F.S.G., RIDA, S.M., BADAWY, S.A.M., and KAPPE, T. : Synthesis of Substituted 3-Hydroxy-1H, 5H pyrido [1,2-a]-benzimidazol-1-ones as Possible Antimicrobial and Antineoplastic Agents; *Arch.Pharm.*, 317, 951-958 (1984).

(95) SRIVASTAVA, R.P., and SHARMA, S. : Synthesis of 2,5-disubstituted Benzimidazoles, 1,3,4-Thiadiazoles and 3, 5-Diiodosalicylanilides as Structural Congeners of Rafoxanide and Closantel; Pharmazie, 45, 34-37 (1990).

(96) SULE, D.P., and SHAH, M.H. : Synthesis and Anthelmintic Activity of 2-(N⁴-substituted-N¹-piperazinyl)methyl 5-(or 6)-substituted Benzimidazoles; Bull.Haff.Instt., 6 (2), 62-64 (1978).

(97) TATSUOKA, S., and HITOMI, H. : Studies on metabolic antagonists Synthesis of α -aminoacids with a benzimidazole ring; J.Pharm.soc. Japan, 71, 871-874 (1951) ref : C.A. : 46, 4002g (1952).

(98) TSUKAMOTO, G., YOSHINO, K., KOHNO, T., OHTAKA, H., KAGAYA, H., and ITO, K.: Synthesis and Antiinflammatory Activity of some 2-(substituted-pyridinyl)benzimidazoles; J.Med.chem., 23, 734-738 (1980).

(99) UCHIDA, M., CHIHIRO, M., MORITA, S., YAMASHITA, H., YAMASAKI, K., KANBE, T., and NAKAGAWA, K. : Synthesis and Antiulcer Activity of 4-Substituted 8-[(2-Benzimidazolyl)sulfinylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and Related Compounds; chem.Pharm.Bull., 38 (6), 1575-1586 (1990).

(100)WAGNER, E.C. : Some Reactions of Amidines as Ammono-Carboxylic Acids or Esters; J.Org.chem., 5, 133-141 (1940).

(101)WEI, P.H.L., and BELL, S.C.:(Benzimidazol-2-ylthio) benzoylalkyl-carboxylic acids and their alkyl esters; USA P. 3775426 (1973); ref. : C.A. : 80, 70807u (1974).

(102)WEIDENHAGEN, R. : Eine Neue Synthese von Benzimidazol Derivaten; Ber., 69, 2263-2266 (1936).

(103)WRIGHT, J.B. : The Chemistry of Benzimidazoles; chem. rev., 48, 397 (1951).

(104)WRIGHT, W.B.Jr. : N,N'-Cabbonyldiimidazole as a Reagent for the preparation of Five-membered Heterocycles; J. Heterocyclic chem., 1-2, 41-43 (1965).

(105)YAMANAKA, M., MIYAKE, K., SUDA, S., OHHARA, H., and OGAWA, T. : Imidazo [1,2-a] pyridines. Synthesis and Inotropic Activity of New 5-Imidazo[1,2-a]pyridinyl-2(1H)-pyridinone Derivatives; chem.Pharm.Bull., 39 (6), 1556-1567 (1991).

ÖZGEÇMİŞİM

1968 yılında Adana'da doğdum. İlk ve orta eğitimimi Ankara'da tamamladım. 1988 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden mezun oldum. Bir yıl sonra aynı fakültenin Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'na Araştırma Görevlisi olarak atandım.

Halen bu görevimi sürdürmekteyim.