

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ ve ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ

MİNE GÜVEN

98076

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

İ.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANLAMA MERKEZİ

Sevgili Dayıma ,



" Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne "

İş bu çalışma, jürimiz tarafından Organik Kimya Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. KADİM CEYLAN

Üye

Doç. Dr. AHMET METE

Üye

Doç. Dr. HASAN KÜÇÜKBAY

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

12.../02/2000

Prof. Dr. Satılmış Kaya

Enstitü Müdürü

ÖZET

Bu çalışma özellikle benzimidazolyum bileşikleri ile ilgilidir ve üç bölümden oluşmuştur.

Birinci bölümde benzimidazoller ile ilgili literatür değerlendirilmiştir.

İkinci bölüm yeni benzimidazolyum tuzlarının sentezi ile ilgilidir. Sentezlenen bu bileşiklerin listesi aşağıda şema I. de verilmiştir. Bu bölüm sentez edilmiş benzimidazollerin in vitro antimikrobiyal (antibakteriyel ve antifungal) aktivite çalışmaları ve bazı 1-süstitüe benzimidazol türevlerinin asitlik sabiti (pK_a) belirleme çalışmalarını da içermektedir.

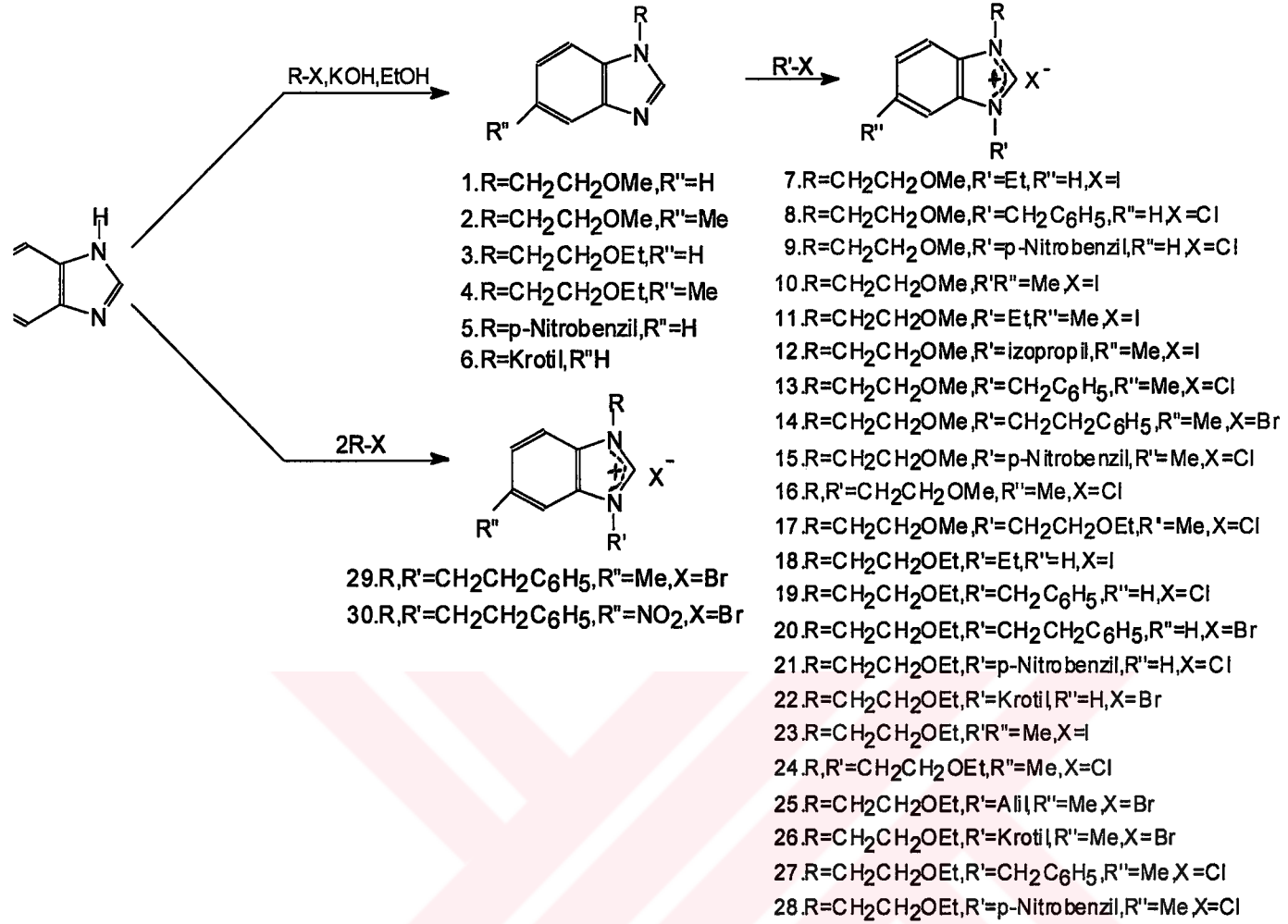
Bu çalışmada sentez edilmiş benzimidazol türevleri arasında **5, 9, 15, 21, 27, 28, 29 ve 30** bileşikler 12.5-200 $\mu\text{g/mL}$ minimum inhibitör derişimlerinde (MIC) gram pozitif bakteriler, *Enterococcus faecalis* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı etkili bulundular.

Diğer taraftan **5, 9, 27, 29 ve 30** bileşikler sırasıyla *Candida albicans* ve *Candida tropicalis*'e karşı 12.5, 12.5, 50, 6.25 ve 12.5 $\mu\text{g/mL}$ MIC değerlerinde etkili bulundular.

Bazı 1-süstitüe benzimidazol türevlerinin pK_a değerleri 4.46-6.70 arasında bulunmaktadır.

Son bölüm, elde edilen sonuçların değerlendirilmesi ve tartışmasını içermektedir.

Anahtar Kelimeler : Benzimidazol türevleri, antimikrobiyal aktivite, pK_a sabiti



Şema.I. Sentezlenmiş Benzimidazol Türevleri

SUMMARY

This work particularly deals with benzimidazolium compounds and consists of three chapters.

In the first chapter, a literature review related with benzimidazoles is given evaluated.

The second chapter is concerned with synthesis of new benzimidazolium salts. A list of these compounds are given below in scheme I. This chapter also contains in vitro antimicrobial (antibacterial and antifungal) activity studies for the synthesized benzimidazolers determination of basicity constant values (pK_a) studies for the some 1-substitutedbenzimidazole derivatives.

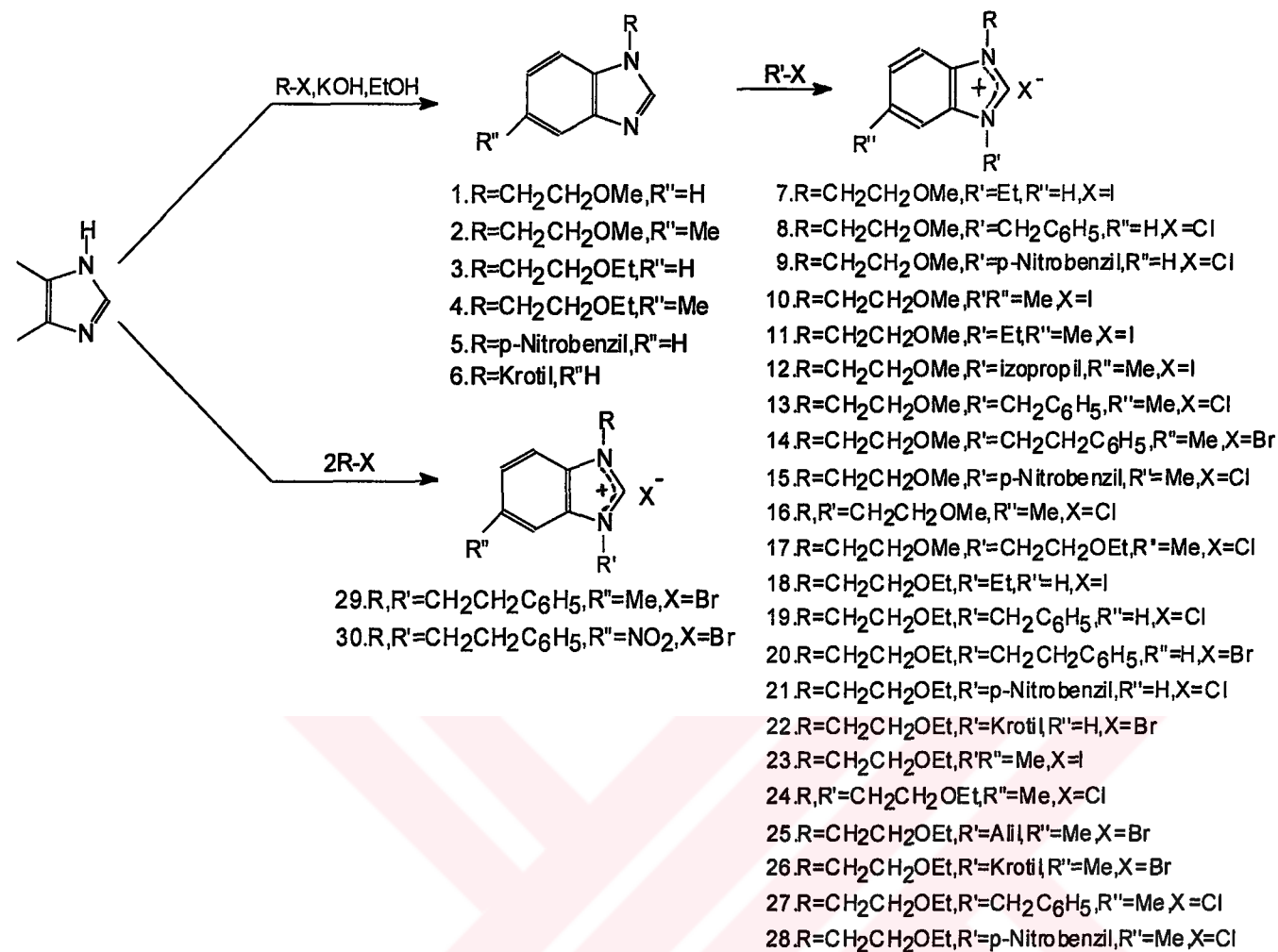
Among the synthesised benzimidazole derivatives in this work **5, 9, 15, 21, 27, 28, 29** and **30** compounds are found effective against gram-positive bacteria, *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus* at the minimum inhibitory concentrations (MIC) of 12.5-200 $\mu\text{g/mL}$.

On the other hand, the compounds of **5, 9, 27, 29** and **30** are found to be effective with the MIC values in turn in order 12.5, 12.5, 50, 6.25 and 12.5 $\mu\text{g/mL}$ against *Candida albicans* and *Candida tropicalis*, respectively.

The pK_a values of the some 1-substitutedbenzimidazole derivatives are found between 4.46- 6.70.

The last chapter contains the evaluation of the results obtained and the discussion.

Key words: Benzimidazole derivatives, antimicrobial activity, pK_a constant.



Scheme.I. The Synthesized Benzimidazole Derivates

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yönlendirilmesinde ve her aşamasında yakın ilgi, hoşgörü ve desteğini esirgemeyen, bana yol gösteren değerli hocam Sayın Doç. Dr. Hasan Küçükbay'a teşekkür ederim.

Proton bağlama sabitlerinin belirlenmesi çalışmasında yardımlarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. F. Zehra Küçükbay ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Haluk Türkdemir'e; nmr spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Ahmet Mete ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa Sülü'ye; ir spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Sayın Arş. Grv. Dr. Ahmet Gültek'e ve mikrobiyolojik testlerin yapılmasına imkân sağlayan Sayın Prof. Dr. Rıza Durmaz'a teşekkür ederim .

Ayrıca tezimin yazılmasında büyük yardımlarını gördüğüm değerli arkadaşlarım Sibel Uluata ve Birgül Aydoğan'a ve çalışmalarım süresince bana büyük destek olan ve moral veren aileme en içten dileklerimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ	1
1.1	Genel Bilgiler	1
1.1.1	Adlandırma	1
1.1.2	Erime Noktaları, Kaynama Noktaları ve Asosiyasyon derecesi	2
1.1.3	Psödoasidik Karakter	3
1.1.4	Bazik Güç ve Elektronik Yapı	3
1.1.5	Tautomerik Karakter	4
1.1.6	Kimyasal Özellikler	7
1.1.7	İmino Hidrojen Atomunun Sübstitüsü	7
1.1.8	Benzen Halkasında Sübstitüsyon	9
1.2	Benzimidazollerin Sentez Yöntemleri	10
1.2.1	<i>o</i> -Fenilendiaminlerin Açıl Türevlerinden veya <i>o</i> -Nitroanilinlerin Açıl Türevlerinden	10
1.2.2	<i>o</i> -Fenilendiaminler ve Mono ve Dibazik asitlerden	12
1.2.3	<i>o</i> -Fenilendiaminler ve Asit Türevlerinden	14
1.2.4	<i>o</i> -Fenilendiaminler ve Aldehitlerden	17
1.3	Benzimidazollerin Fizyolojik Özellikleri	21
1.4	Benzimidazollerin Proton Alma Sabitlerinin Belirlenmesine Ait Çalışmalar	25
1.5	Çalışmanın Amacı	26
2.	DENEYSEL BÖLÜM	27
2.1	Genel Bilgiler	27

2.2	Benzimidazol Türevlerinin Sentezi	28
2.2.1	1-(2-Metoksietil)benzimidazol Sentezi	28
2.2.2	5-Metil-1-(2-metoksietil)benzimidazol Sentezi	29
2.2.3	1-(2-Etoksietil)benzimidazol Sentezi	29
2.2.4	1-(2-Etoksietil)-5-metilbenzimidazol Sentezi	30
2.2.5	1-(4-Nitrobenzil)benzimidazol Sentezi	30
2.2.6	1-Krotilbenzimidazol Sentezi	31
2.2.7	3-Etil-1-(2-metoksietil)benzimidazolyum İyodür Sentezi	31
2.2.8	3-Benzil-1-(2-metoksietil)benzimidazolyum Klorür Sentezi	32
2.2.9	1-(2-Metoksietil)-3-(4-nitrobenzil)benzimidazolyum Klorür Sentezi	32
2.2.10	3,5-Dimetil-1-(2-metoksietil)benzimidazolyum İyodür Sentezi	32
2.2.11	3-Etil-5-metil-1-(2-metoksietil)benzimidazolyum İyodür Sentezi	33
2.2.12	5-Metil-1-(2-metoksietil)-3-izopropilbenzimidazolyum İyodür Sentezi	33
2.2.13	3-Benzil-5-metil-1-(2-metoksietil)benzimidazolyum Klorür Sentezi	33
2.2.14	3-(2-Feniletil)-5-metil-1-(2-metoksietil)benzimidazolyum Bromür sentezi	34
2.2.15	5-Metil-1-(2-metoksietil)-3-(4-nitrobenzil)benzimidazolyum Klorür Sentezi	34
2.2.16	5-Metil-1,3-di(2-metoksietil)benzimidazolyum Klorür Sentezi	34
2.2.17	3-(2-Etoksietil)-5-metil-1-(2-metoksietil)benzimidazolyum Klorür Sentezi	35
2.2.18	3-Etil-1-(2-etoksietil)benzimidazolyum İyodür Sentezi	35
2.2.19	3-Benzil-1-(2-etoksietil)benzimidazolyum İyodür Sentezi	35
2.2.20	1-(2-etoksietil)-3-(2-feniletil)benzimidazolyum Bromür Sentezi	36
2.2.21	1-(2-Etoksietil)-3-(4-nitrobenzil)benzimidazolyum Klorür Sentezi	36
2.2.22	1-(2-Etoksietil)-3-krotilbenzimidazolyum Bromür Sentezi	36

2.2.23	1-(2-Etoksietil)-3,5-dimetilbenzimidazolyum İyodür Sentezi	37
2.2.24	1.3-Di-1-(2-etoksietil)-5-metilbenzimidazolyum Klorür Sentezi	37
2.2.25	3-Alil-1-(2-etoksietil)-5-metilbenzimidazolyum Bromür Sentezi	37
2.2.26	1-(2-Etoksietil)-3-krotil-5-metilbenzimidazolyum Bromür Sentezi	38
2.2.27	3-Benzil-1-(2-etoksietil)-5-metilbenzimidazolyum Klorür Sentezi	38
2.2.28	1-(2-etoksietil)-3-(4-nitrobenzil)-5-metilbenzimidazolyum Klorür Sentezi	38
2.2.29	1,3-Di(2-feniletil)-5-metilbenzimidazolyum Bromür Sentezi	39
2.2.30	1,3-Di(2-feniletil)-5-nitrobenzimidazolyum Bromür Sentezi	39
2.3	Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	39
2.4	Bazı Benzimidazol Türevlerine Ait pK_a Belirlenmesi	40
3.	SONUÇLAR ve TARTIŞMA	41
3.1	Benzimidazol Türevleri Sentezi	41
3.1.1	1-(2-Metoksietil)benzimidazol Sentezi	43
3.1.2	5-Metil-1-(2-metoksietil)benzimidazol Sentezi	45
3.1.3	1-(2-Etoksietil)benzimidazol Sentezi	47
3.1.4	1-(2-Etoksietil)-5-metilbenzimidazol Sentezi	49
3.1.5	3-Etil-5-metil-1-(2-metoksietil)benzimidazolyum İyodür Sentezi	51
3.1.6	5-Metil-1-(2-metoksietil)-3-izopropilbenzimidazolyum İyodür Sentezi	53
3.1.7	3-(2-Etoksietil)-5-metil-1-(2-metoksietil)benzimidazolyum Klorür Sentezi	56
3.1.8	3-Etil-1-(2-etoksietil)benzimidazolyum İyodür Sentezi	58
3.2	Sentezlenen Benzimidazol Türevlerine Ait Mikrobiyolojik Test Sonuçları ve Elde Edilen Sonuçların Tartışılması	60
3.3	Bazı Benzimidazol Türevlerine ait pK_a Değerlerinin Sonuçlarını Tartışılması	64

Genel Sonuç	67
KAYNAKLAR	68
ÖZGEÇMİŞ	72



TABLÖLER LİSTESİ

1.4.1. Benzimidazol Türevlerine Ait pK_a Sabitleri	25
3.1.1. Benzimidazol Türevlerine Ait % Verim, E.n.(k.n.) ve Elementel Analizler	41
3.1.2. Benzimidazol Türevlerine Ait 1H -NMR Spektrum Verileri	42
3.2.3. Sentezlenen Benzimidazol Türevlerine Ait Minimum Antibakteriyel İnhibisyon Derişimleri	61
3.2.4. Sentezlenen Benzimidazol Türevlerine Ait Antifungal İnhibisyon Derişimleri	63
3.3.5. Bazı Benzimidazol Türevlerine Ait Proton Bağlama Sabitleri	64

ŞEKİLLER LİSTESİ

2.2.1. Sentezlenen Benzimidazol Türevleri	28
3.1.1. (a) Bileşik 1'e ait FTIR Spektrumu	44
3.1.1. (b) Bileşik 1'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	45
3.1.2. (a) Bileşik 2'e ait FTIR Spektrumu	46
3.1.2. (b) Bileşik 2'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	47
3.1.3. (a) Bileşik 3'e ait FTIR Spektrumu	48
3.1.3. (b) Bileşik 3'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	49
3.1.4. (a) Bileşik 4'e ait FTIR Spektrumu	50
3.1.4. (b) Bileşik 4'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	51
3.1.5. (a) Bileşik 11'e ait FTIR Spektrumu	52
3.1.5. (b) Bileşik 11'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	53
3.1.6. (a) Bileşik 12'e ait FTIR Spektrumu	55
3.1.6. (b) Bileşik 12'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	56
3.1.7. (a) Bileşik 17'e ait FTIR Spektrumu	57
3.1.7. (b) Bileşik 17'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	58
3.1.8. (a) Bileşik 18'e ait FTIR Spektrumu	59
3.1.8. (b) Bileşik 18'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	60
3.3.9. Benzimidazol ve Türevlerinin Potansiyel Titrasyon Eğrisi	66

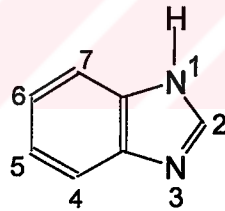
1. GİRİŞ

Benzimidazoller, 19. Yüzyılın sonlarından günümüze kadar üzerinde çalışılmış ve halen araştırmalara konu olmaya devam eden bileşiklerdir. Yapılan çalışmalar sonunda çok sayıda benzimidazol türevi ele geçmiştir. Benzimidazoller özellikle 1-süstitüe, 2-süstitüe veya 1,2-disüstitüe benzimidazoller kimyasal dayanıklılıklarına ilaveten önemli fizyolojik aktiviteler gösteren ilginç heterosiklik bileşiklerdir. Bu tip bileşikler antibakteriyel, antifungal, anthelmintik, antialerjik, antineoplastik, lokal analjezik, antihistaminik, vazodilatör, hipotensif ve spazmolitik aktiviteler gibi değişik etkinliklere sahiptir.

1.1. Genel Bilgiler

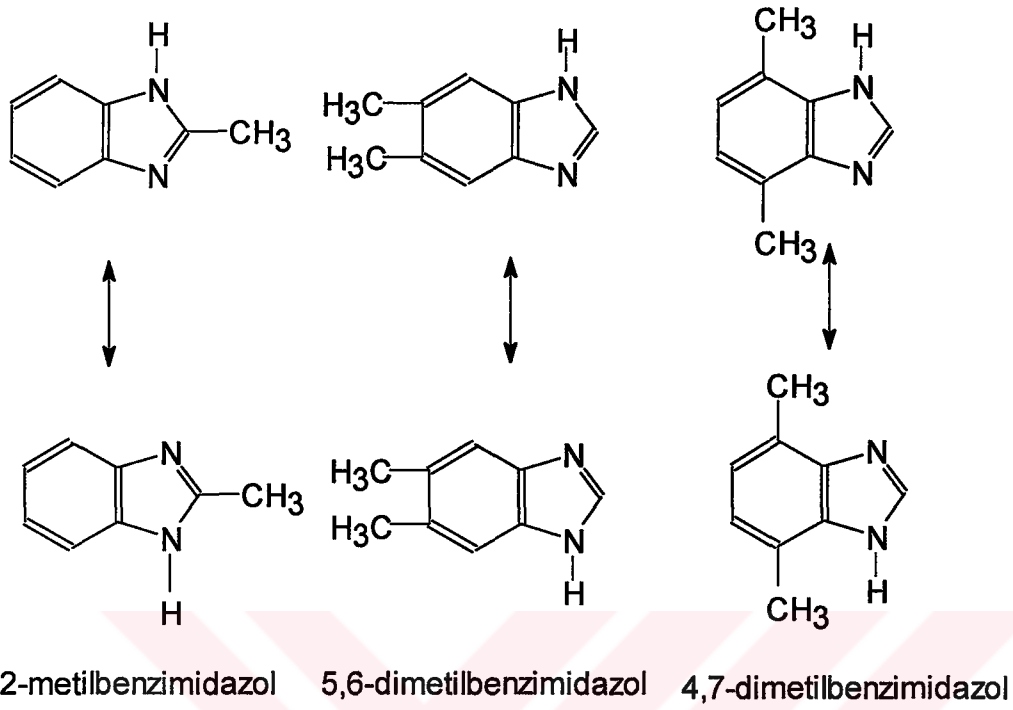
1.1.1. Adlandırma

İmidazole 4,5- konumunda bir benzen halkasının kaynaşmış olduğu halka sistemi benzimidazol olarak bilinir. Aynı zamanda benzimidazol ve 1,3-benzodiazol de sık kullanılsa da serinin ana bileşiğinin adı benzimidazoldür.¹



Benzimidazol halkasının değişik konumları imino grubuna 1 numara verilecek şekilde numaralandırılır.

Benzimidazoller bir serbest imino hidrojeni bulunduran tautomerik sistemlerdir. Mümkün olan tautomerik yapılar; 2-metil, 5,6-dimetil ve 4,7-dimetilbenzimidazol için aşağıda verilmektedir.



1.1.2. Erime Noktaları, Kaynama Noktaları ve Asosiyasyon Derecesi

Benzimidazoller genel olarak kristal yapılı, yüksek erime ve kaynama noktasına sahip katılardır. Polar çözücülerde çözünürler fakat apolar çözücülerdeki çözünürlükleri çok azdır. Bazı örnekler sudan kristallendirilebilirse de suda basit imidazollerden çok daha az çözünürler.

Benzimidazoller apolar çözücüler içinde yüksek derecede asosiye halde bulunan bir serbest imino hidrojeni taşırlar. Asosiyasyonun bir moleküldeki imino grubu ile bir başka moleküldeki tersiyer azot arasında hidrojen bağlarının oluşması nedeniyle olduğuna

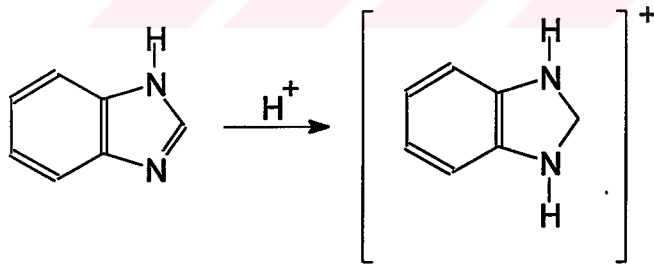
inanılmaktadır. İmino hidrojeninin sübstitüsyonu ile oluşan N-sübstitüe benzimidazoller asosiyasyon yapamadıklarından erime ve kaynama noktalarının düşük olduğu görülür.

1.1.3. Psödoasidik Karakter

Benzimidazolün birçok türevinin psödoasidik karakteri, metallerle tuz oluşturma yeteneği ile kendini gösterir. Bunlar içinde en önemlisi benzimidazolün kaynar sudaki çözeltisine gümüş nitrat çözeltisi katıldığı zaman az çözünen gümüş tuzunun oluşmasıdır. Benzer şekilde bakır, kobalt, kadmiyum ve çinko iyonlarının amonyaklı çözeltileriyle etkileştirildiğinde az çözünen çökelekler elde edilir. Grignard reaktifleriyle tepkime verme yeteneği de benzimidazollerin asidik yapısını gösterir. İmino hidrojeninin sübstitüsyonu ile psödoasidik karakter ortadan kalkar.

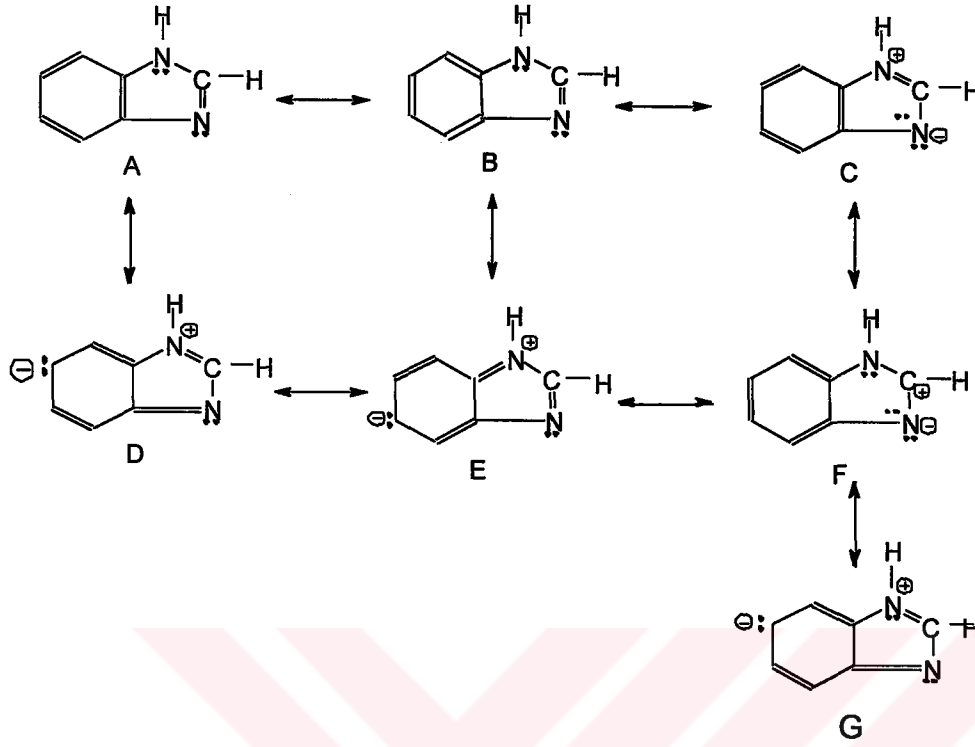
1.1.4. Bazik Güç ve Elektronik Yapı

Benzimidazoller asitlerle tuz oluşturabilecek kadar bazik bileşiklerdir. Bazik özellikleri yapılarında bulunan tersiyer azotun proton bağlayabilme yeteneğinden ileri gelir.



Benzimidazol imidazolden çok daha zayıf bir bazdır. Bazik güçteki bu fark imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjügasyon nedeniyle oluşur. Böylece tersiyer

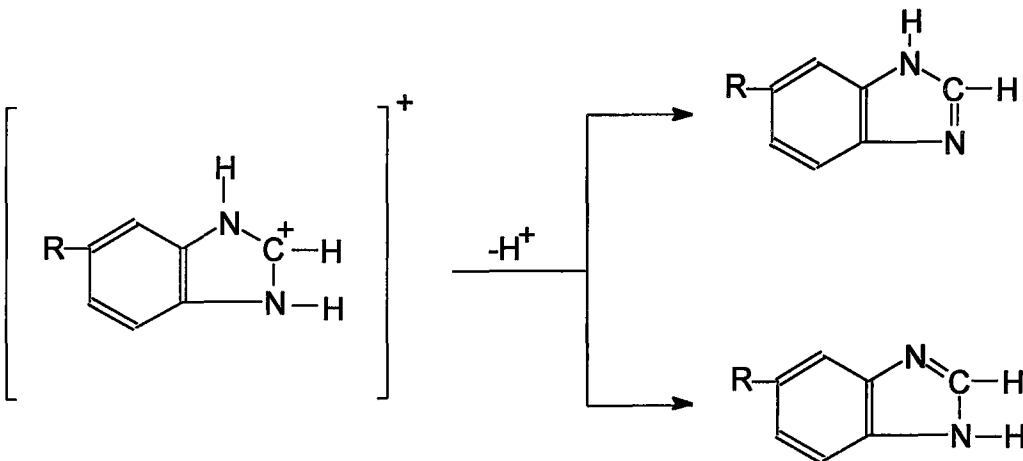
azot üzerindeki elektronların verilmesi başka bir deyişle bu azota bir protonun bağlanması zorlaşmaktadır.



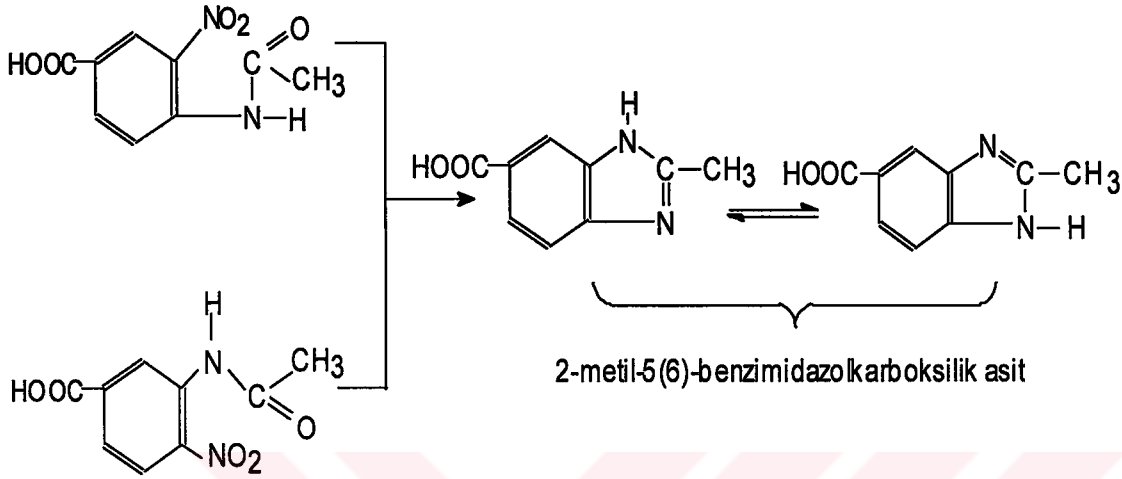
D, E ve G yapıları imidazol ve benzen kısımları arasındaki konjügasyonu göstermektedir. Bu katkı formüllerine bakarak imidazol ve benzimidazolün bazı güçleri arasındaki fark kolaylıkla anlaşılabilir.

1.1.5. Tautomerik karakter

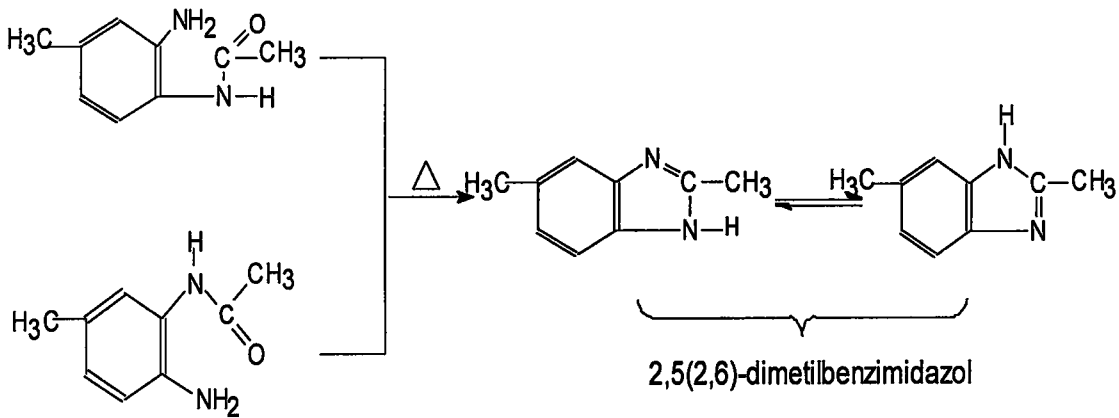
Bir simetri düzlemine sahip olmayan süstitüe benzimidazollerde imino hidrojeninin farklı konumlarda bulunduğu iki izomerik yapı mümkündür. Örneğin, 5(6)-alkilbenzimidazolde bu iki yapı bir temel katyon ya da anyondan türetilir.



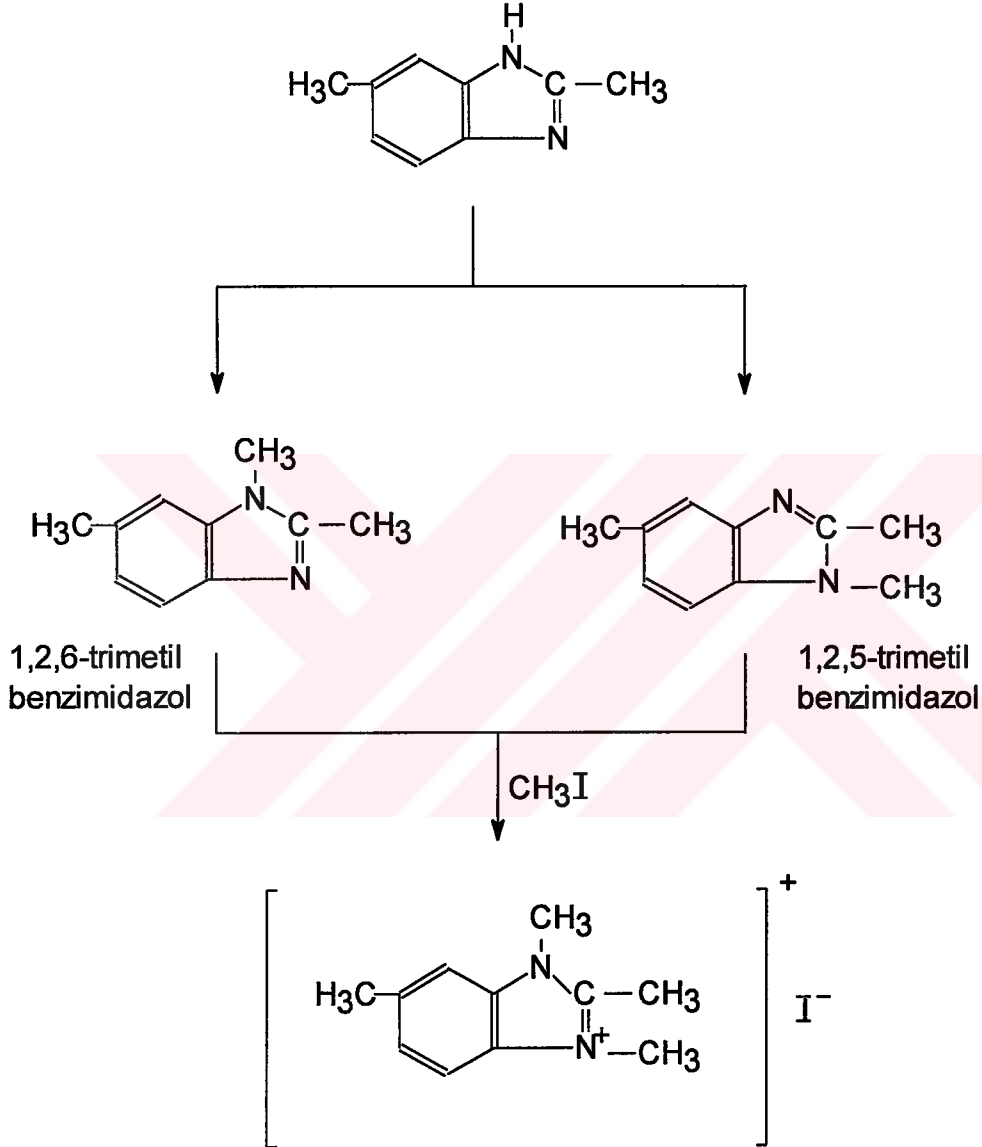
Benzimidazollerdeki imidazol halkasının tautomeri gösterdiği ilk kez Kaiser tarafından bildirilmiştir.² 3-Nitro-4-asetamidobenzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asidin ayrı ayrı indirgenmesinden tek bir ürünün, 2-metil-5(6)-benzimidazolkarboksilik asidin oluştuğunu gözlemiştir. Aynı gözlem Gallinek tarafından da yapılmıştır.³



Day ve Green, 3-amino-4-asetamidotoluen ve 4-amino-3-asetamidotolueni kuru simen içinde ısıtarak aynı tek bir bileşiğin, 2,5(2,6)-dimetilbenzimidazolün oluştuğunu görmüşlerdir.⁴



2,5(2,6)-dimetilbenzimidazolün tautomerik yapısı Otto Fischer tarafından açıklıkla ortaya konmuştur. Fischer, metilleme yaparak 1,2,5-trimetilbenzimidazol ve 1,2,6-trimetilbenzimidazolün birbirinden ayrılabilen bir karışımını elde etmiştir. Her iki izomer metil iyodür ile etkileştirildiğinde tek bir metil iyodür türevi ele geçmektedir.⁵



1.1.6. Kimyasal Özellikler

Benzimidazollerin en belirgin özelliklerinden biri kimyasal dayanıklılıklarıdır.

Asitler ve bazlarla en etkin şekilde etkileştirmelere bile direnç gösterirler.

İmidazol halkası çoğu yükseltgenlere karşı dirençlidir. Benzimidazol potasyum permanganatla etkin şekilde etkileştirildiğinde benzen halkası yükseltgenerek parçalanır ve 4,5-imidazoldikarboksilik asit oluşur. 2-metilbenzimidazolün permanganatla yükseltgenmesiyle ise karşılık gelen 2-benzimidazolkarboksilik asit oluşur.

Benzimidazoldeki imidazol halkası indirgenmeye karşı da çok dirençlidir. Hatta benzen halkası bile indirgenmeye karşı direnç gösterir. Benzimidazoller Ni ve hidrojenle indirgenemezken, 1-metil-2-etil ve 1,2-dimetilbenzimidazol buzlu asetik asit içinde platin oksit üzerinde hidrojenlendiği zaman karşılık gelen tetrahidro türevlerine dönüşür. 2-fenilbenzimidazol bu koşullarda 2-sikloheksil-4,5,6,7-tetrahidrobenzimidazole dönüşür.

Benzimidazolün kimyasal etkinliği azotların tuz oluşumu, açillenme ve alkillenme tepkimeleri ile benzen halkasının elektrofilik süstitüsyon tepkimesinden oluşmaktadır.

1.1.7. İmino Hidrojen Atomunun Süstitüsyonu

Alkilasyon 1-konumunda metil sülfat ve alkil iyodür ile oldukça hızlı olmaktadır.

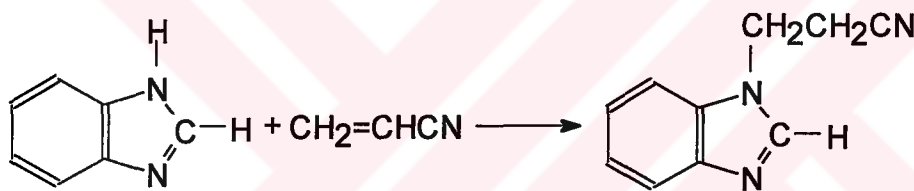
Metil sülfat ile 5(6)-metilbenzimidazol, 5(6)-brombenzimidazol ve 5(6)-nitrobenzimidazolün metilasyonu ile ilgili bir çalışma benzen halkasındaki elektron-çekici süstitüentlerin varlığından dolayı 1,6-izomerinin oluşumunun kolaylaştığını göstermiştir.

Bir alkali varlığı ya da yokluğu 1,6-izomerinin 1,5-izomerine oranını da etkiler.⁶

<u>Benzimidazol</u>	<u>(CH₃)₂SO₄</u>	<u>(CH₃)₂SO₄ + alkali</u>
5(6)-metil	10:1	1:1
5(6)-bromo-2-metil	50:1	2:1
5(6)-nitro-2-metil	100:1	5:1

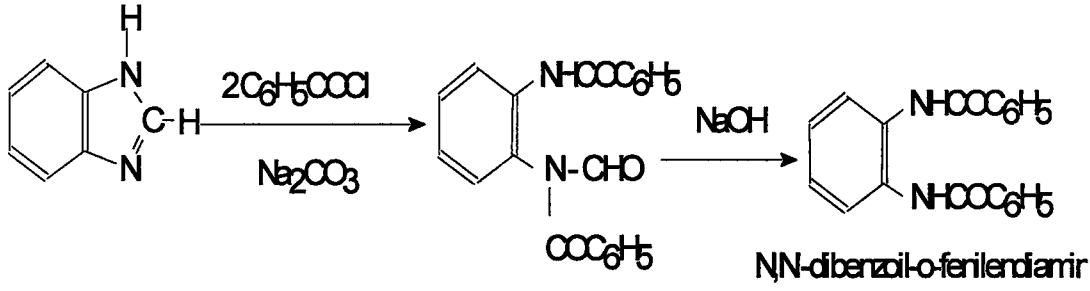
Alkilleyici ayıraçların aşırısında benzimidazolün kuaterner tuzlarının oluşumu görülmektedir. Buna göre metanol çözeltisi içinde benzimidazol etil iyodür ile ısıtıldığında (150-160°C) erime noktası 225-227°C olan 1,3-dietilbenzimidazolyum iyodür oluşur.⁷

1-(2-siyanoetil)benzimidazol, bir baz katalizörü varlığında benzimidazol ile asetonitrilin etkileştirilmesi ile hazırlanabilir.⁸



1-Süstitüe benzimidazoller çoğunlukla asosiye moleküllerin oluşumunun yetersiz olması sonucu düşük erime noktasına sahiptir.

Schotten-Baumann yöntemiyle benzimidazollerin benzoillenmesi sonucu imidazol halkası ayrılır ve o-fenilendiamine karşılık gelen bir dibenzoil türevi oluşur.⁹ Gerngross, sodyum karbonatın varlığında benzoil klorür ile benzimidazolü etkileştirerek N-formil-N,N'-dibenzoil-1,2-diaminobenzeni izole etmiştir. Bileşiğin sodyum hidroksit ile etkileştirilmesiyle 1,2-dibenzoilaminobenzen oluşur.

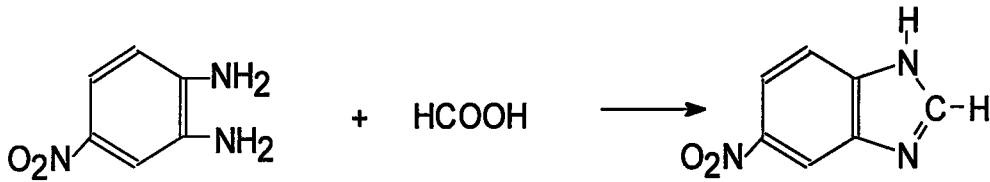


1-benzoilbenzimidazol sodyum karbonat veya sodyum hidroksit yokluğunda benzimidazol ve benzoil klorürün ısıtılmasıyla hazırlanabilir.

1.1.8. Benzen Halkasında Süstitüsyon

Benzimidazolün benzen kısmındaki süstitüentler, genellikle benzimidazolün hazırlanmasından önce benzen halkasına takılırlar. Bu sebeple benzimidazollerin süstitüsyon reaksiyonları biraz ihmal edilmiştir.

Benzimidazolün derişik nitrik ve sülfürik asitler ile nitrolanması 5(6)-nitrobenzimidazol vermektedir. Van der Want formik asit ve 4-nitro-*o*-fenilendiaminden aynı nitrobenzimidazolü elde ederek nitro grubunun konumunu belirtmiştir.¹⁰



5(6)-nitro-2-metilbenzimidazolün nitrolanma ürünü 5,6-dinitro-2-metilbenzimidazol olduğundan muhtemelen çoğu nitrolama 5,6-dinitro türevi şeklindedir.¹¹

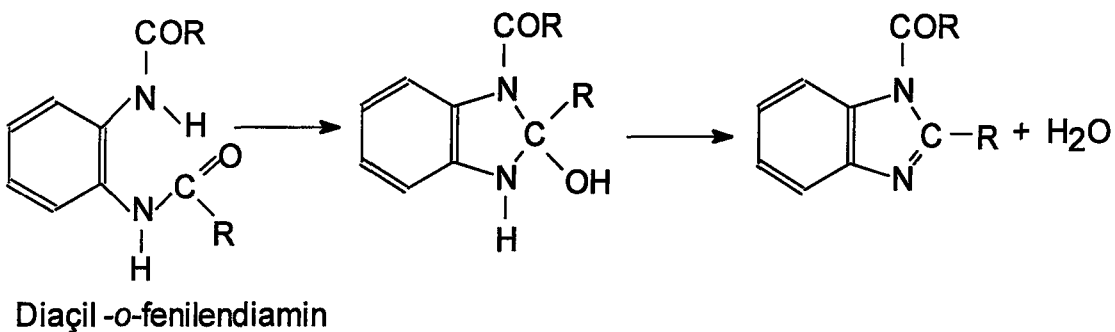
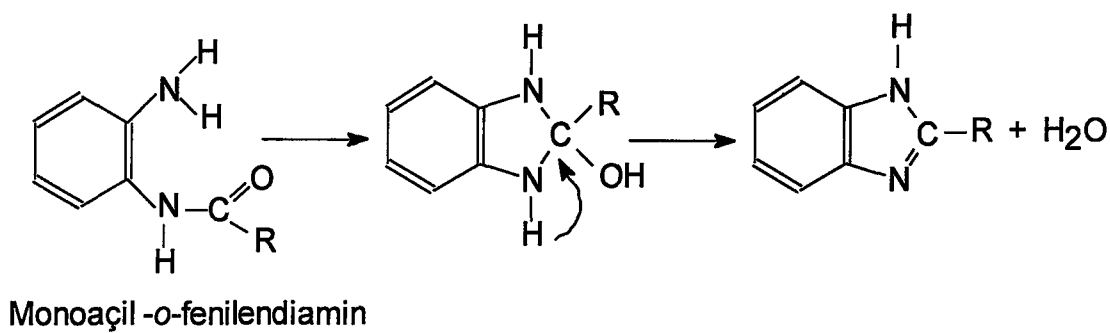
Benzimidazollerin halojenlenmesi yaygın olarak çalışılmamıştır. Buzlu asetik asit içinde bir mol brom ile 2-metilbenzimidazolün etkileştirilmesi ile 4(7)-brom-2-metil benzimidazol oluşmaktadır.¹²

1.2. Benzimidazollerin Sentez Yöntemleri

1.2.1. *o*-Fenilendiaminlerin Açıl Türevlerinden veya *o*-Nitroanilinlerin

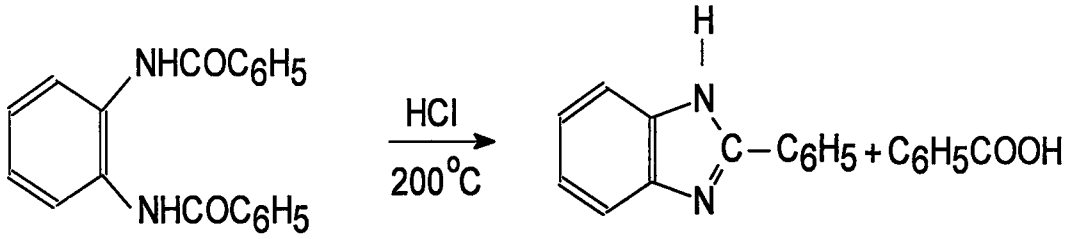
Açıl Türevlerinden

Ladenburg, *o*-fenilendiaminin monoaçıl türevlerinin tek başına ısıtılarak karşılık gelen benzimidazollere kolayca dönüştüğünü belirtmiştir.¹³ Bu değişmeler genellikle başlangıç bileşiklerinin erime noktalarının biraz yukarısındaki sıcaklıklarda olmaktadır. Monoaçıl türevleri kolayca elde edildiğinden bu benzimidazollerin hazırlanması için uygun bir yöntemdir. Bu yöntemde yükseltgenmeyi önlemek amacıyla azot atmosferinde diaminin monoaçıl türevi ısıtılır.¹⁴ Bu şartlar altında iyi verimler elde edilir ve kolaylıkla saflandırılabilir. *o*-Fenilendiaminlerin diaçıl türevleri de benzimidazollere çevrilir.¹⁵ Ancak yüksek sıcaklıklar gerekir. Yüksek sıcaklık ise çoğu zaman yan tepkimeleri ilerletir ve bu yüzden istenen ürünün veriminde azalma olur.

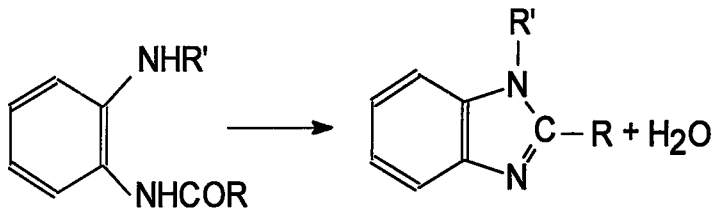


Birinci adım olarak diğer aminoliz tepkimelerine çok benzer bir tepkime ile bir karbonil grubuna bir N-H grubu nükleofilik olarak katılır. Bu katılım sonucu bir halkalı bileşik oluşur(dihidrobenzimidazol) ve bir su molekülünün ayrılmasıyla istenen benzimidazol meydana gelir.

o-Fenilendiaminin dibenzoil türevi kapalı bir tüp içinde hidroklorik asit ile ısıtılırsa 2-fenilbenzimidazole çevrilir.¹⁶



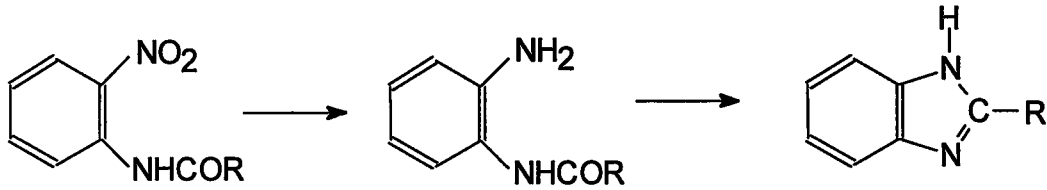
2-Benzilbenzimidazol HCl ile 140°C'de ısıtıldığı zaman karşılık gelen bisfenilasetil türevi oluşur. *o*-Fenilendiaminlerin monoalifatik açıl türevleri genellikle seyreltik hidroklorik asit içinde geri soğutucu altında kaynatıldığında karşılık gelen benzimidazollere çevrilir.¹⁷



R' = H, alkil veya aril

R = alkil

o-Diamino bileşiklerinin kolayca elde edilemediği durumlarda, karşılık gelen 1-amino-2-nitro bileşiklerinin açıl türevleri kullanılabilir. Bu türevler kalay ve çinko gibi metaller ve hidroklorik asit gibi asitlerle indirgenerek karşılık gelen benzimidazoller elde edilir.¹⁸ Nitro bileşiği platin ve palladyum varlığında hidrojenlendiği zaman amin ara ürünü izole edilebilir.



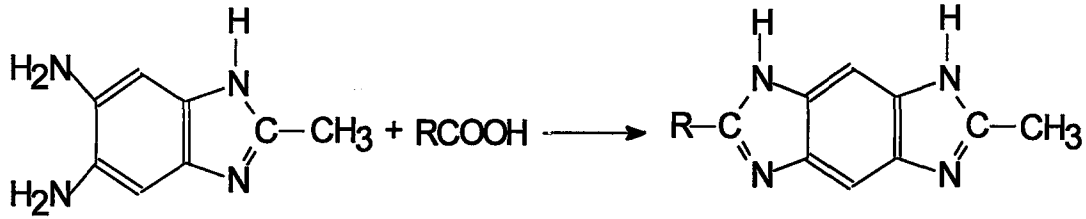
Amino türevi seyreltik hidroklorik asit ile ya da tek başına geri soğutucu altında kaynatıldığında karşılık gelen benzimidazollere çevrilir.

1.2.2. *o*-Fenilendiaminler ve Mono ve Dibazik asitlerden

Bu yöntem sadece alifatik asitler için geçerlidir. Molekül ağırlığı arttıkça verim oldukça azalmaktadır. Genellikle diaminin aşırısı ile basit olarak ısıtılır.¹⁹ Bu yöntem yağ asitlerinin tanınma tepkimesi olarak da önemlidir.

Fenilasetik asit ve difenil asetik asit gibi α -hidroksi asitler de *o*-fenilendiamin ile ısıtıldığı zaman karşılık gelen benzimidazollere dönüşür.²⁰ Bu yöntem Phillips modifikasyonu denir ve 4N hidroklorik asit içinde monobazik asit ve *o*-fenilendiaminin geri soğutucu altında kaynatılması ile karşılık gelen benzimidazoller oluşur. Benzoik asit sadece eser miktarda 2-fenilbenzimidazol verir.²¹

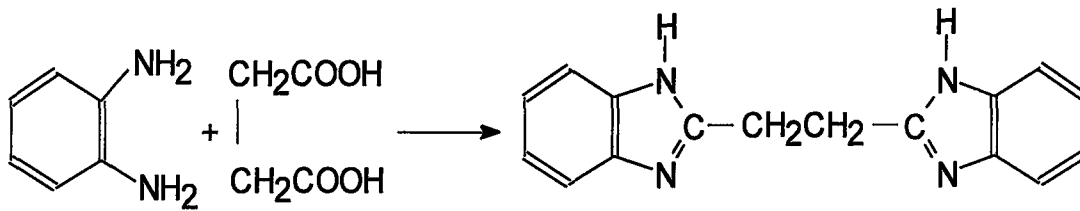
Phillips modifikasyonu 5,6-diamino-2-metilbenzimidazole de uygulanmıştır. Bileşik 180°C'de ve bir saat süre ile kapalı bir tüp içinde %15 hidroklorik asit içinde bir eşdeğer gram monokarboksilik asit ile ısıtıldığında karşılık gelen 1,2,4,5-diimidazolobenzenler oluşmaktadır.



5,6-Diamino-2-metilbenzimidazol

$\text{R}=\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ve $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

Bir mol *o*-fenilendiamin ve 0.5 mol alifatik dibazik asit 4N hidroklorik asit ile geri soğutucu altında kaynatıldığında iyi verimle bisbenzimidazoller oluşur.



Dimetilenbisbenzimidazol

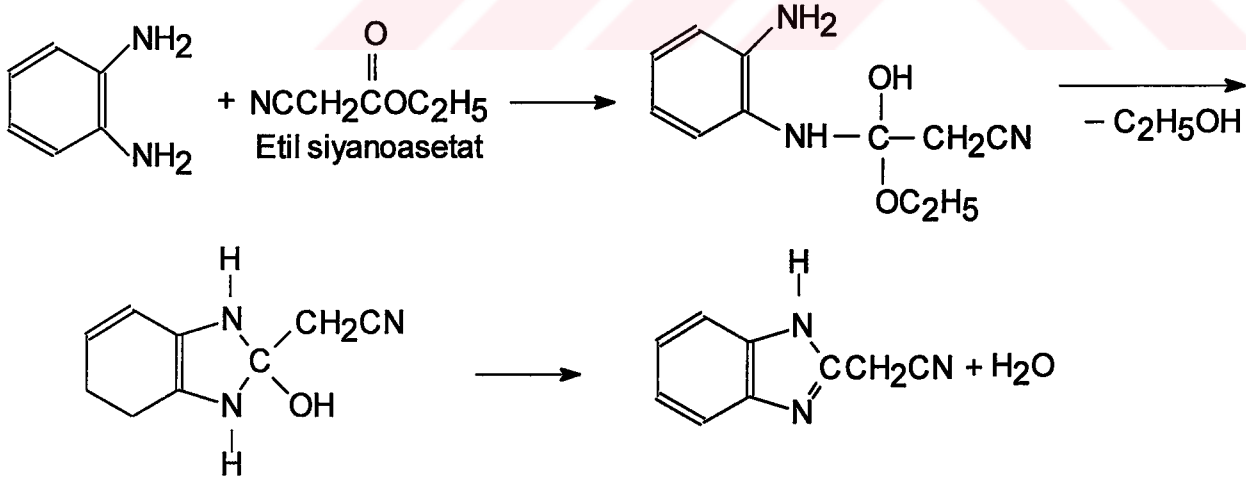
α -Amino asitler ile *o*-fenilendiaminden benzimidazol oluşumu başarıyla gerçekleşmemiştir. Bununla beraber N-benzoilamino asitler diamin ile kondanse olabilir.

1.2.3. *o*-Fenilendiaminler ve asit türevlerinden

Asit türevi bir anhidrit, açıl klorür, amit, amidin veya nitril olabilir. Tepkimeler aminoliz reaksiyonları gibi düşünülebilir. Diamin grubu aminolizleyici ve asit türevi de karbonil bileşiği gibi davranır.

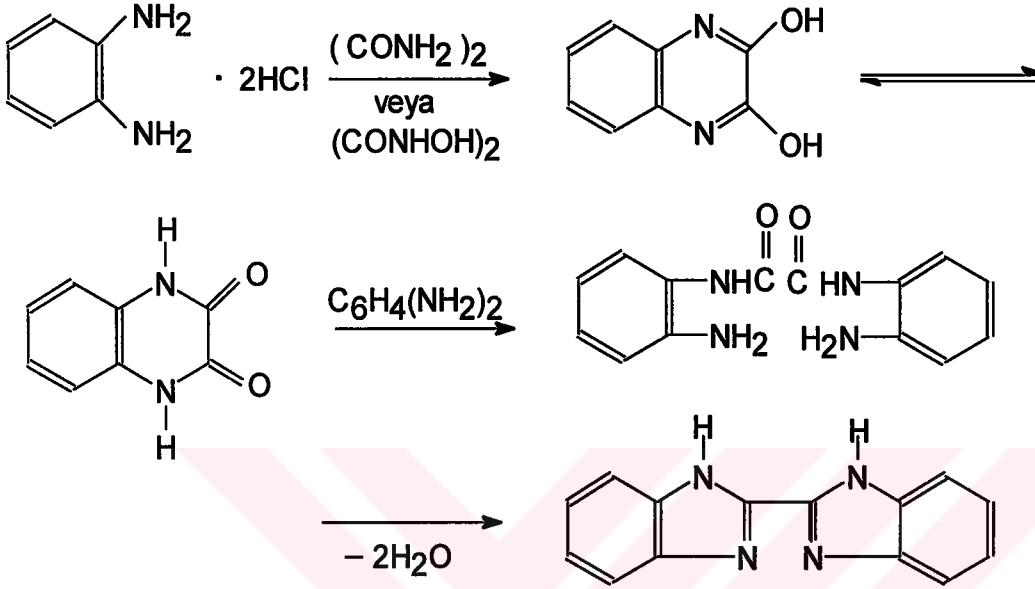
Birinci adımda bir karbonil grubuna bir N-H grubunun katılımı gerçekleşir, bunu halka kapanması takip eder. *o*-Fenilendiaminler asetik anhidrit ile geri soğutucu altında kaynatıldığında 2-metilbenzimidazole çevrilir. Benzer reaksiyonlar açıl halojenürler için de geçerlidir.

Esterler ve aminler bu tepkimeler içinde çok kapsamlı kullanılmamışlardır. Bununla beraber bazı tepkimeler diğer asit türevleri veya serbest asitler ile başaramadığı zaman bir ester veya bir amit kullanılarak benzimidazol sentezlenebilir. Örneğin; *o*-fenilendiamin etil siyanoasetat veya siyanoasetamit ile ısıtıldığı zaman 2-siyanometilbenzimidazol oluşmaktadır.²²

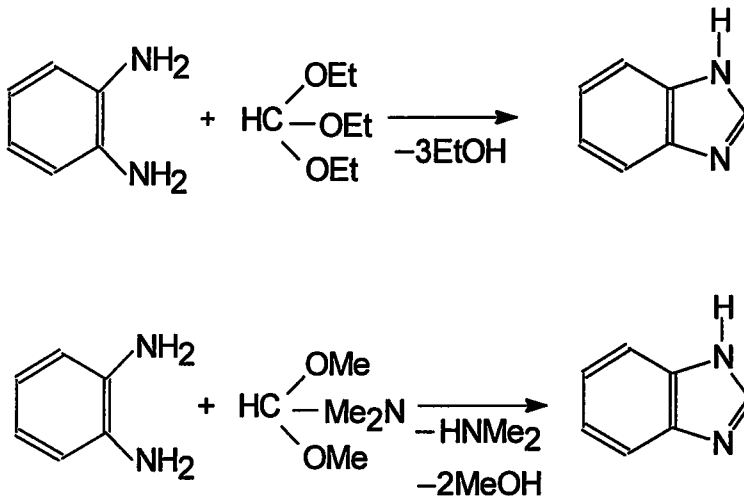


2,3-Dihidroksikinoksalin , *o*-fenilendiamin dihidroklorür ve okzalik asit

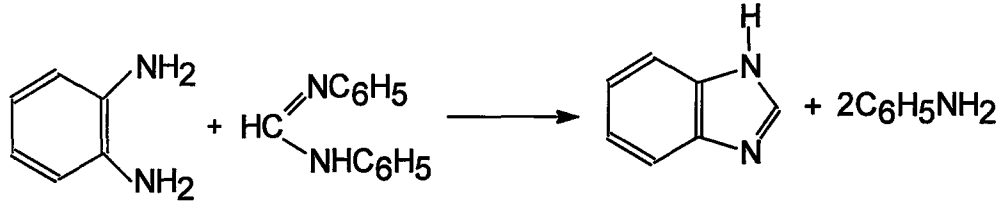
veya dietil okzalatin tepkimesinin ürünü olmasına rağmen okzamid veya okzamik asit kullanıldığı zaman tepkimenin ilerlemesinde bazı farklılıklar görülmektedir. Okzamid veya okzamik asit ile bir eşdeğer gram *o*-fenilendiaminin etkileşmesiyle kinoksalin üzerinden ilerleyen bir çeşit aminoliz tepkimesi ile halka kapanarak 2,2'-bisbenzimidazol oluşur.²³



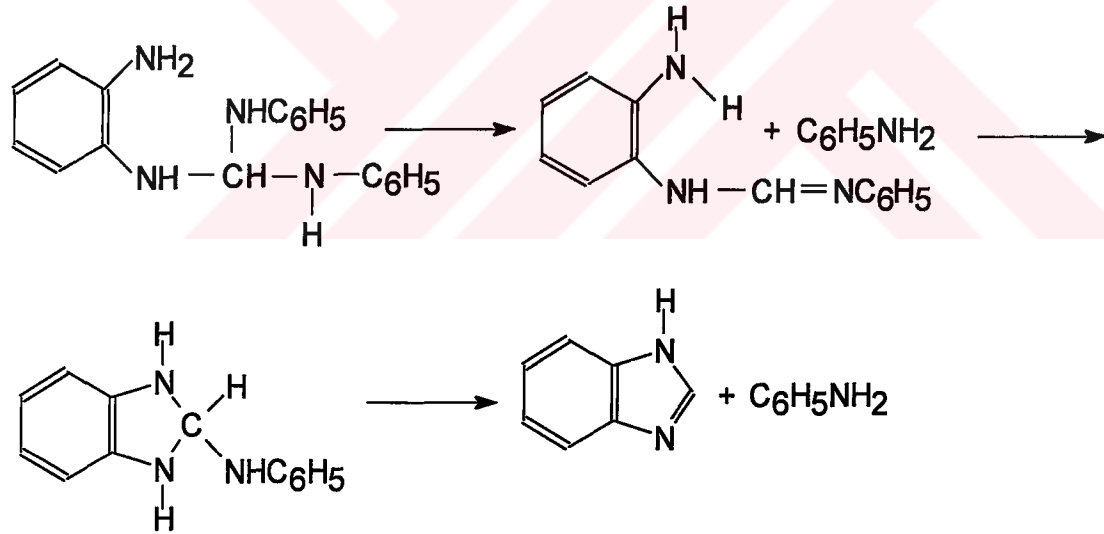
Benzimidazoller ortoformik asit esterleri ve N,N-dimetilformamit dimetilasetalin *o*-fenilendiamin ile etkileşmesi ile de sentezlenebilir.²⁴



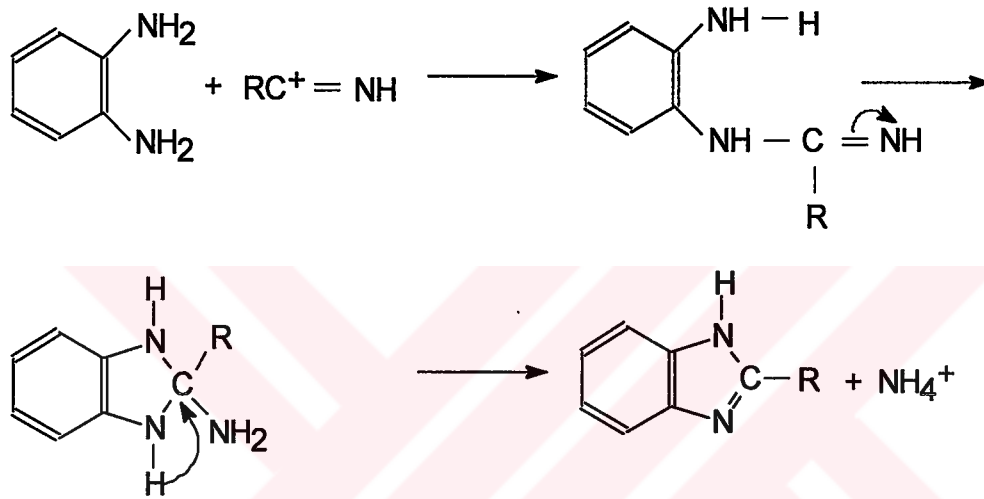
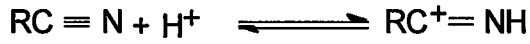
o-Fenilendiamin amidinler²⁵ ile veya nitriller²⁶ ile de etkileşerek benzimidazollerini oluşturur. Bu reaksiyonda, $-C=N-$ bağı karbonil grubunun yerini alır.



Tahminen ilk adım olarak doymamış karbon-azot bağına bir N-H grubunun nükleofilik katılımı gerçekleşmektedir ve bunu halka kapanması ve anilinin uzaklaşması takip etmektedir.

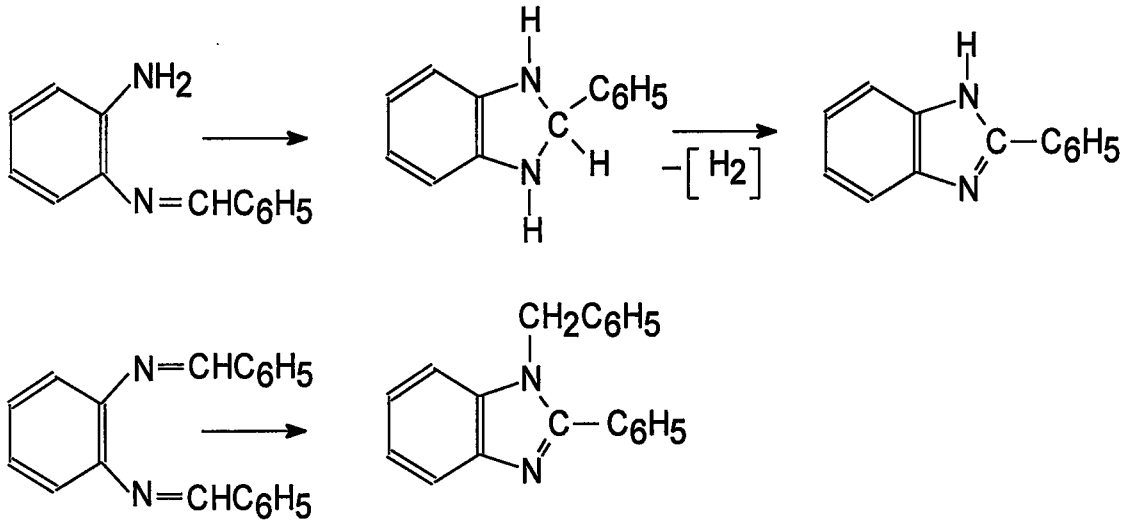


Tepkime nitriller ile alkil ve aril nitrillerin her ikisine de uygulanır. *o*-Fenilendiamin hidroklorür ve nitril kapalı bir tüp içinde ısıtılarak benzimidazoller elde edilebilir. Bu tepkime asitlerle katalizlenir. Bu tepkimede aynı zamanda bir karbonil grubunun yerini doymamış karbon-azot bağı alır ve bu bağa primer amino grubu katılır.



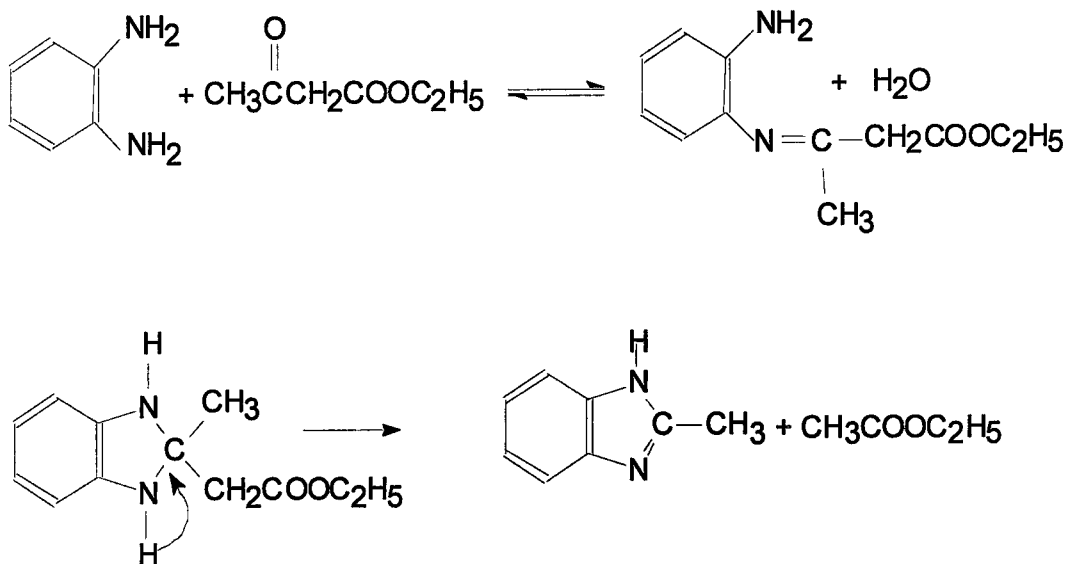
1.2.4. *o*-Fenilendiaminler ve Aldehitlerden

Benzaldehit ve *o*-fenilendiaminin tepkimesi çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir.²⁷ Tepkime kullanılan aldehit miktarına bağlı olarak 1-benzil-2-fenilbenzimidazol veya 2-fenilbenzimidazolün oluşumu şeklinde sonuçlanır. Schiff bazları bu tepkimelerin ara ürünleridir ve benzo-*o*-fenilendiamin ve dibenzo türevlerinin ısıtılarak karşılık gelen benzimidazollere dönüştüğü ispat edilmiştir.

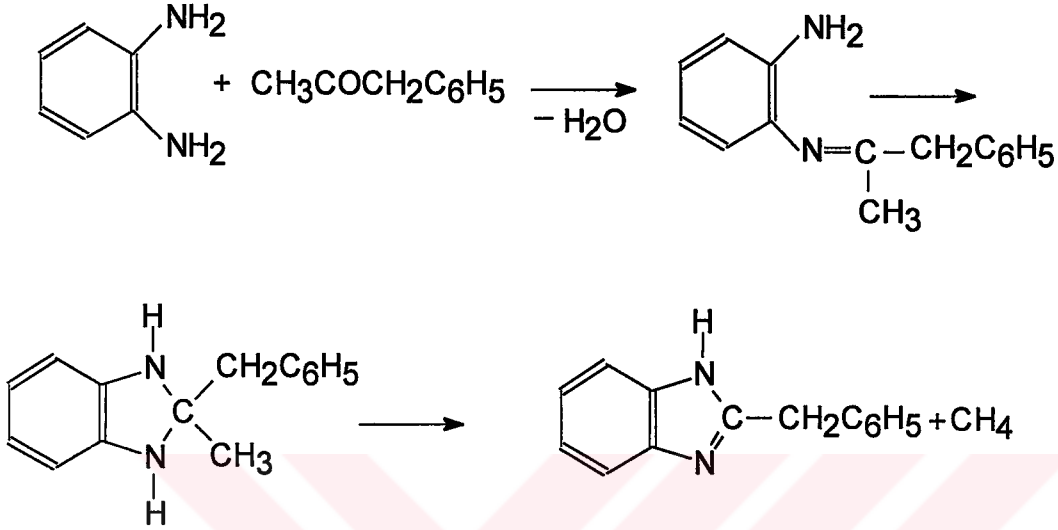


Alifatik aldehytler ve *o*-fenilendiaminlerden benzimidazollerin hazırlanması ile ilgili bilgiler fazla değildir. Ancak *o*-fenilendiamin ve asetaldehit ile 2-metilbenzimidazol ve 1-etil-2-metilbenzimidazol oluşumu açıklanabilmiştir.²⁸

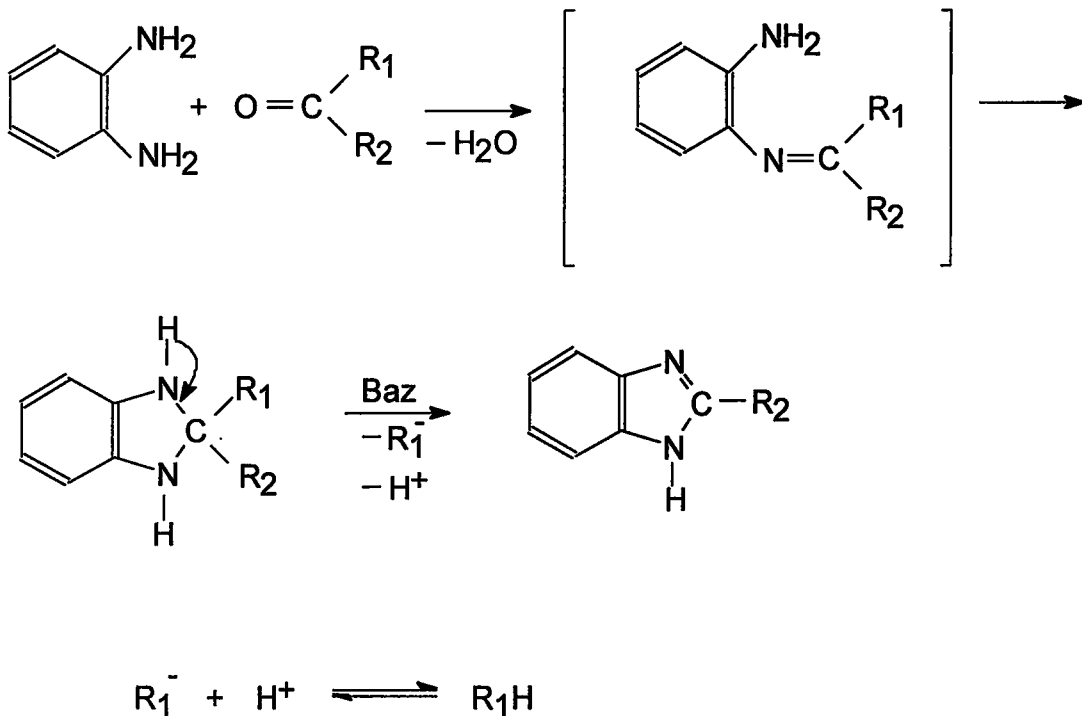
Aromatik aldehytler ve *o*-fenilendiaminler arasındaki tepkimeler sonucu benzimidazoller oluşmasına rağmen bu yöntem yaygın olarak kullanılmamıştır. Bazı ketonlar, aldehytlere benzer şekilde *o*-fenilendiaminle etkileştirildiklerinde süstitüe benzimidazoller verseler de aldehytler kadar çalışılmamışlardır. Örneğin; *o*-fenilendiamin etilasetoasetat ile ısıtıldığı zaman 2-metilbenzimidazol meydana gelmektedir.²⁹



2-Metilbenzimidazol alkol çözeltisi içinde *o*-fenilendiamin ile etil α -klorasetoasetatın ısıtılmasıyla da hazırlanabilmektedir.³⁰ 2-Benzilbenzimidazol *o*-fenilendiamin ile metil benzil ketonun azot atmosferinde 200-250°C'de ısıtılmasıyla hazırlanmaktadır.³¹



Elderfield ve McCarty *o*-fenilendiaminin N-metil- ve N-fenil-*o*-fenilendiamin ile bir seri alifatik ketonların tepkimesini incelemişlerdir. Bu tepkimeler aşağıda özetlenmektedir.³²



Tepkimenin başlangıcında oluşan benzimidazolin birçok örnekte izole edilebilmiştir. Piroliz tepkimesinde R_1 veya R_2 hidrokarbon şeklinde uzaklaşmaktadır. R_1 veya R_2 'nin hangisinin kaybolduğu α -karbon atomu üzerindeki R_1 veya R_2 'nin dallanmış olmasına bağlıdır. Tepkime baz katalizlidir ve baz katalizörü yokluğunda imidazolin araürünü bir katalizör gibi etkir. *o*-Fenilendiaminin bir azotu üzerindeki metil grubunun süstitüsüyonu benzimidazolinin bozunmasını hızlandırır. Fakat fenil grubunun süstitüsyonunda bu etki gözlenmemektedir.

o-Fenilendiaminler ile aldehitlerin etkileştirilmesinin geliştirilmiş bir şekli olan Weidenhagen metodu ise *o*-fenilendiamin veya bir süstitüe *o*-fenilendiaminin bir aldehit ile bakır(II)asetat varlığında su, sulu alkol veya alkol çözeltisi içinde ısıtılmasına dayanmaktadır. Bu yöntem için alifatik, aromatik ve heterosiklik aldehitler kullanılabilir.³³ 5,6-Diaminokinolin ve 3,4-diaminopiridin gibi heterosiklik diaminler de bu tepkimede başarıyla kullanılmıştır. Bu yöntem, *o*-diaminler ile aldehitlerden benzimidazol hazırlanması için belirtilen yöntemlerden daha iyidir.

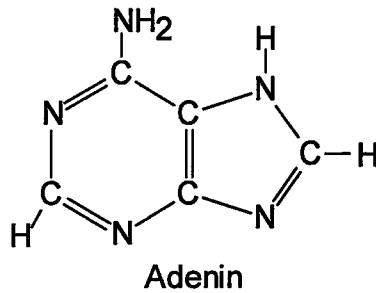
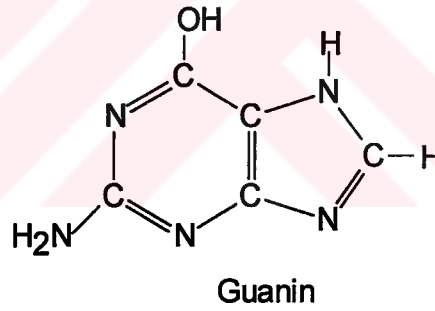
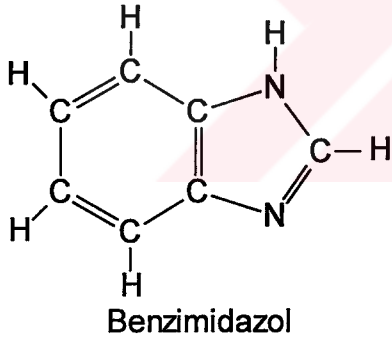
Genel olarak tepkime karışımı 75-100 °C'de ısıtılır. Eşdeğer miktarda bakır asetat kullanılır. Tepkime başladıktan kısa bir süre sonra imidazol bakır(I) tuzu çöker. Mavi rengin kaybolmasından sonra bakır(I) tuzu süzülerek süspansiyon halinde ise sıcak su veya sulu alkol içinde hidrojen sülfür ile etkileştirilerek uzaklaştırılır. Benzimidazol hidroklorür tuzu şeklinde çözelti içinde tutulduğu ve çözünmez bakır sülfürden kolayca ayrılabilirdiği için bu son yöntem özellikle faydalı görünmektedir. Bakır(II)asetat bu tepkimede bir yükseltgen gibi davranarak bakır(I)'e indirgenir.

1.3. Benzimidazollerin Fizyolojik Özellikleri

Benzimidazol ve türevleri bakteri ve maya gelişimini inhibe etmektedir.³⁴ Ayrıca benzimidazoller genellikle değişik fizyolojik özellikler gösteren ilginç heterosiklik bileşiklerdir. Örneğin ; antibakteriyel, antihistaminik, antifungal, anthelmintik, antialerjik, antineoplastik, lokal analjezik, vazodilatör, spazmotik gibi aktivitelere sahiptir.

Benzimidazolün benzen halkasında bir amino grubunun süstitüsüyonu aktiviteyi herhangi bir ölçüde etkilemez. Ancak 2-konumundaki karbon üzerindeki bir süstitüsyon etkinliğin azalmasına yol açmaktadır. Enzim sistemlerine bağlanmada imidazol halkasındaki N-H grubu gerekli olduğundan 1(3)-numaralı azot üzerindeki hidrojenin yerine bir grup geçmekle etkinlik azalır veya yok olur.

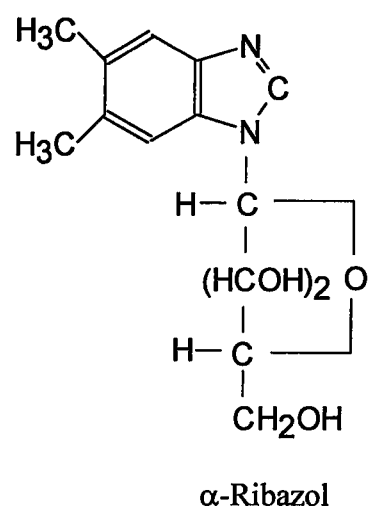
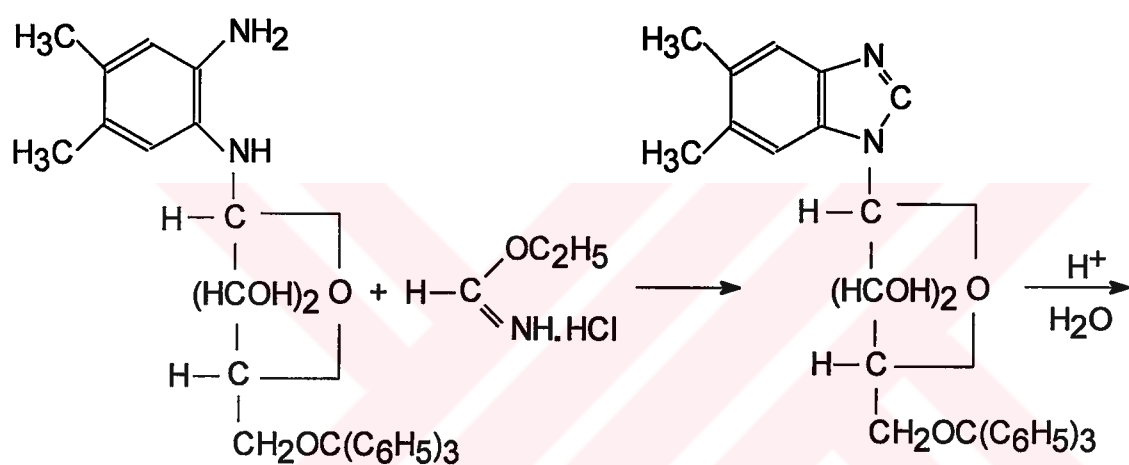
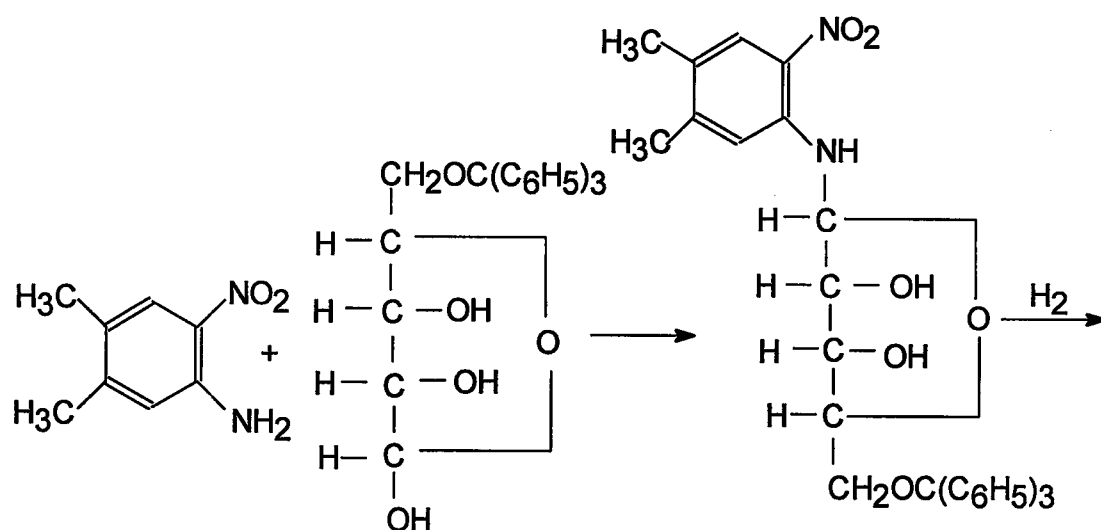
Benzimidazolün virüs oluşumuna inhibitör etkisi guanin ve adenin ilavesi ile tersine döner.



B₁₂ vitamini 5,6-dimetilbenzimidazolün bir türevi gibi kabul edilebilir. 5,6-Dimetilbenzimidazol- α -D-ribofuranosido-3-fosfat, B₁₂ vitamininin hidroliz ürünleri arasındadır.³⁵

1- α -D-ribofuranosido-5,6-dimetilbenzimidazol(α -ribazol), 1-amino-2-nitro-4,5-dimetilbenzen ve 5-trityl-D-ribofuranozdan sentez edilmiştir.





2-Nitro-4,5-dimetil-N-(5'-trityl-D-ribofuranozido)anilin ilk asetillendiğinde aynı proses ile β -ribazol de elde edilir. β -Ribazol α -ribazolden daha az fizyolojik etkiye sahiptir.³⁶

İmidazol çekirdeğinin metalik iyonların bir kısmı ile kolayca koordine olduğu bilinmektedir ve bu özellik B₁₂ vitamini ve hemoglobinde önemli rol oynar.³⁷

Alkil sübstitüe benzimidazoller grip hastalığının Lee bakterisinin çoğalmasına inhibitör etki gösterir.³⁸ Bu amaçla 2-izopropil-5-metil-, 2-n-bütil-5-metil-, 2-etil-5-metil- ve 2,4,5,6,7-pentametilbenzimidazoller oldukça etkin bileşiklerdir.

2-Alkilaminometil ve 2-dialkilaminometilbenzimidazoller lokal anestezi ve aynı zamanda analjezik etkiye sahip bileşiklerdir.³⁹

2-Aminobenzimidazoller ve metil sübstitüe türevlerinin kediler ve tavşanlar üzerindeki denemelerinden bu bileşiklerin kalbin çalışma düzenini bozduğu tespit edilmiştir. Aynı deney koşullarında 2-amino-5-klorbenzimidazol ve 2-amino-1-fenilbenzimidazol ise etkisizdir. Etkin bileşiklerdeki benzen halkasında metil sübstitüsyonunun artışı ile birlikte bileşiğin etkinliği de artmaktadır.

Kısa adı mebendazol olan metil-(5-benzoil-1-H-benzimidazol-2-il)karbamat ve bunun fluor analogu kısa adı flubenzimidazol olan metil-[-5-(4-fluorbenzoil)-1-H-benzimidazol-2-il]karbamat antihelmintik maddelerdir.

2-(5-Etilpiridin-2-il)benzimidazol analjezik ve antipiretik özelliklere sahiptir.

4-(İndol-3-)-1-(benzimidazolinpropil)piperidin antihistaminik özelliğe sahiptir.

3-(Benzimidazol-2-il)-4-hidroksi-2-okso-1,2-dihidrokinolin antitiroid etki gösterir.

1.4. Benzimidazollerin Proton Alma Sabitlerinin Belirlenmesine Ait Çalışmalar

Kimyasal maddelerin hücre içinde biyolojik aktivite gösterebilmeleri için hücre duvarını geçmeleri gerekir. Kimyasal maddeler ile hücre duvarı arasındaki etkileşmelerde moleküllerin elektronik yapılarının etkili olduğu sanılmaktadır. Bu amaçla bazı benzimidazol türevlerinin proton bağlama sabitlerinin belirlendiği çalışmalar yapılmıştır.⁴⁰⁻⁴³

Tablo 1.4.1' de çalışılan bazı benzimidazol türevlerine ait pK_a sabitleri görülmektedir.

Tablo 1.4.1. Benzimidazol türevlerine ait pK_a sabitleri

Bileşik	pK_a
Benzimidazol	5.53
5-Nitrobenzimidazol	3.98
5-Metilbenzimidazol	5.65
5-Florbenzimidazol	5.11
5-Klorbenzimidazol	4.98
5-Brombenzimidazol	4.89
2-Metilbenzimidazol	6.19
2-Etilbenzimidazol	6.15
2-Fenilbenzimidazol	5.23
2-Benzilbenzimidazol	6.17

1.5. Çalışmanın Amacı

Benzimidazoller çok değişik özellikler gösteren ilginç heterosiklik bileşiklerdir. Birçok türevi hatta kendisi bile değişik fizyolojik özellikler göstermektedir. Bu nedenle bu çalışmada yeni benzimidazol türevleri sentezlenerek fizyolojik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu bileşiklerin fizyolojik özellikleri ile proton bağlama sabitleri arasındaki ilişkilerin açığa çıkarılması önemli olmaktadır. Bu amaçla bazı benzimidazol türevlerinin proton bağlama dengelerine ait denge sabitleri potansiyometrik yöntemle belirlenmiştir.

Ayrıca çalışmamızda, sentez edilen benzimidazol türevlerinin erime noktası, kaynama noktası, ^1H -NMR, FTIR, element analizi (mikroanaliz) ve antimikrobiyal etkileri tespit edilmiştir.



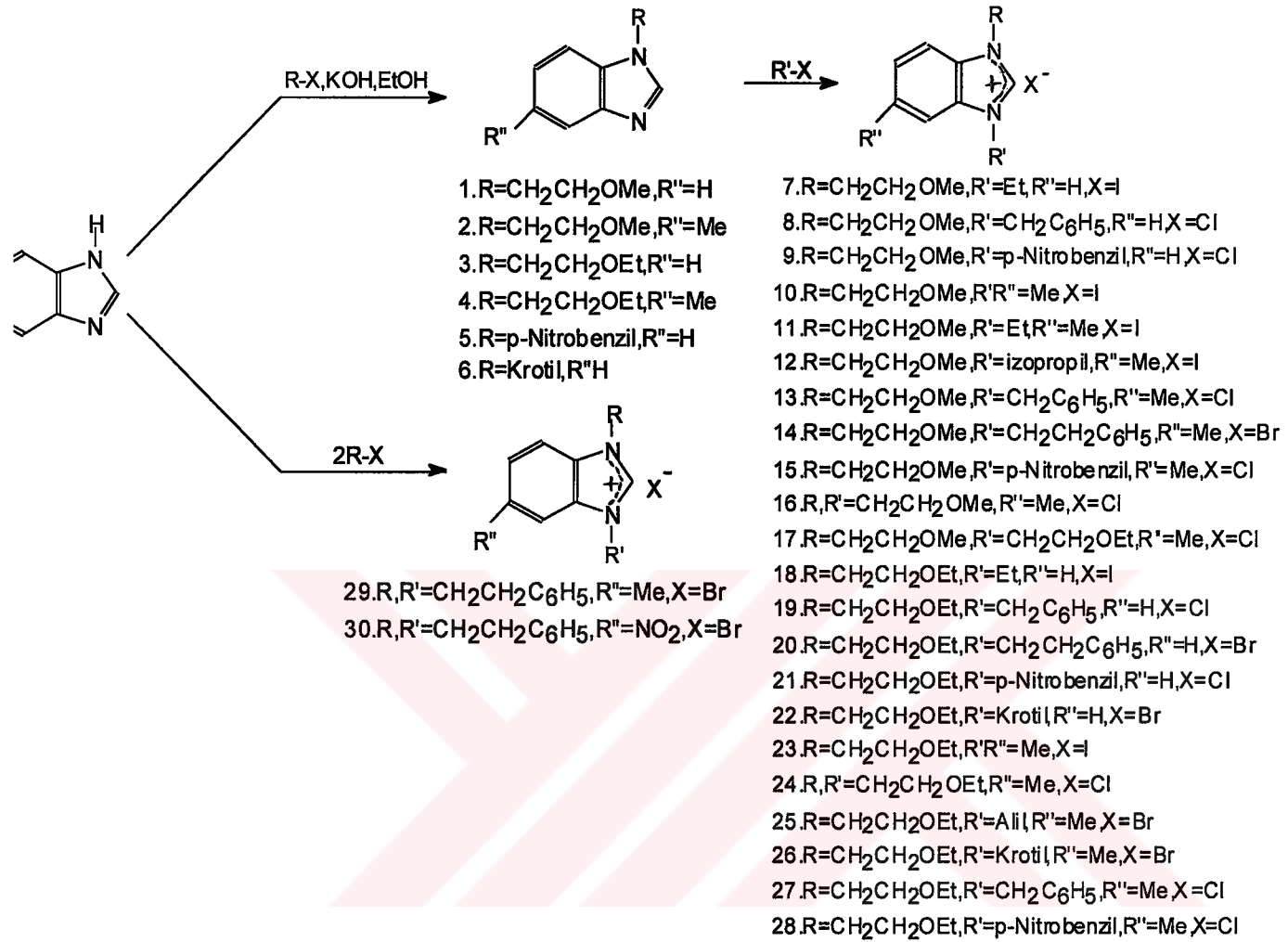
2. DENEYSEL BÖLÜM

2.1. Genel Bilgiler

Bu çalışmada gerekli olan kimyasal maddelerin bir kısmı laboratuvarında sentez edildi. Benzimidazol ⁴⁴ve 1-etilbenzimidazol ⁴⁵ literatür yöntemlerine göre sentez edildi. Kullanılan kimyasal maddelerin bir kısmı da Merck ve Aldrich Chemical Co.' dan sağlandı.

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları EM 360 L 60MHz NMR spektrometresinde alındı. Çözücü olarak karbon tetraklorür, trifluoroasetik asit ve iç standart olarak tetrametilsilan kullanıldı. FTIR spektrumları Mattson 1000 cihazında alındı. Sıvı örneklerin spektrumları sodyum klorür plakaları arasında film halinde; katı örneklerin spektrumları da KBr ile disk haline getirilerek alındı. Bileşiklerin erime noktaları Elektrotermal 9200 elektrikli erime noktası cihazın alındı ve düzeltilmedi.

2.2. Benzimidazol Türevlerinin Sentezi



Şekil 2.2.1. Sentez edilen benzimidazol türevleri

2.2.1. 1-(2-Metoksietil)benzimidazol, 1, Sentezi

Benzimidazol (4.00 g ; 33.85 mmol) , KOH (2.84 g ; 50.78 mmol) ve 2-kloretil metil eter (6.2 mL ; 67.70 mmol) EtOH (10 mL) içinde çözüldü. Daha sonra çözelti 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına gelen karışımdan ayrılmış olan katılar

süzülerek uzaklaştırıldı ve kalan yağimsı kısım CHCl_3 (10 mL) ile ekstrakte edildi. Daha sonra üzerine 0.1 M NaOH (5 mL) çözeltisi ilave edildi ve muhtemel KCl ' nin uzaklaştırılması sağlandı. Kloroform ekstraktı ayrıldı ve Na_2SO_4 ile kurutulduktan sonra indirgenmiş basınçta damıtılarak saf ürün elde edildi.

Verim : 4.64 g % 78 k.n.: 132 °C / 1.2 mmHg

2.2.2. 5-Metil-1-(2-metoksietil)benzimidazol, 2 ,Sentezi

5-Metilbenzimidazol (5.00 g ; 37.83 mmol) , KOH (3.18 g ; 56.77 mmol) ve 2-kloretil metil eter (7.2 mL ; 75.63 mmol) EtOH (10 mL) içinde çözöldü. Hazırlanan çözelti 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına gelen karışımdan ayrılmış olan katılar süzölerek uzaklaştırıldı. Kalan yağimsı kısım CHCl_3 (12.5 mL) ile ekstrakte edildi ve ekstrakt üzerine 0.1 M NaOH (6.0 mL) çözeltisi ilave edilerek muhtemel KCl'nin uzaklaştırılması sağlandı. Kloroform ekstraktı ayrılarak Na_2SO_4 ile kurutulduktan sonra indirgenmiş basınçta damıtılarak saf ürün elde edildi.

Verim : 5.56 g % 78 k.n.: 130 °C / 1.2 mmHg

2.2.3. 1-(2-Etoksietil)benzimidazol, 3 ,Sentezi

Benzimidazol (7.00 g ; 59.25 mmol) , KOH (4.97 g ; 88.75 mmol) ve 2-kloretil etil eter (12.8 mL ; 118.50 mmol) EtOH (10 mL) içinde çözöldükten sonra 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan katı kısım oda sıcaklığına geldikten sonra süzölerek uzaklaştırıldı. Kalan yağimsı kısım CHCl_3 (17.5 mL) ile ekstrakte edildi. Sonra üzerine 0.1 M NaOH (8.7 mL) çözeltisi ilave edilerek muhtemel KCl 'nin uzaklaştırılması

sağlandı. Kloroform ekstraktı ayrıldıktan sonra Na_2SO_4 ile kurutuldu ve indirgenmiş basınçta damıtılarak ürün elde edildi.

Verim : 8.41 g % 75 k.n.: 138 °C / 1.2 mmHg

2.2.4. 1-(2-Etoksietil)-5-metilbenzimidazol, 4 ,Sentezi

5-Metilbenzimidazol (7.00 g ; 52.96 mmol) , KOH (4.45 g ; 79.44 mmol) ve 2-kloretil etil eter (11.5 mL ; 105.92 mmol) , EtOH (10 mL) içinde çözöldü. Daha sonra çözelti 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına gelen karışımdan ayrılmış olan katılar süzölerek uzaklaştırıldı ve kalan yağimsı kısım CHCl_3 (17.5 mL) ile ekstrakte edildi. Sonra 0.1 M NaOH (8.7 mL) çözeltisi ilave edilerek muhtemel KCl' nin uzaklaştırılması sağlandı. Kloroform ekstraktı ayrıldıktan sonra Na_2SO_4 ile kurutuldu ve indirgenmiş basınçta damıtılarak saf ürün elde edildi.

Verim : 8.70 g % 80 k.n.: 140 °C / 1.2 mmHg

2.2.5. 1-(4-Nitrobenzil)benzimidazol, 5 ,Sentezi

Benzimidazol (4.00 g ; 33.85 mmol) , KOH (2.84 g ; 50.78 mmol) ve 4-nitrobenzil klorür (11.61 g ; 67.72 mmol) EtOH (10 mL) içinde çözöldü. Daha sonra çözelti geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına geldikten sonra karışımdan ayrılan katılar süzölerek uzaklaştırıldı. Kalan kısım CHCl_3 (10 mL) ile ekstrakte edildi. Daha sonra üzerine 0.1 M NaOH (5 mL) çözeltisi ilave edilerek muhtemel KCl' nin uzaklaştırılması sağlandı. Kloroform ekstraktı ayrıldı ve Na_2SO_4 ile kurutuldu. İndirgenmiş

basınçta damıtıldı. Damıtma sırasında oluşan katı kısım EtOH'den kristallendirilerek saf ürün elde edildi.

Verim : 4.79 g % 56 e.n.: 246-247 °C

2.2.6. 1-Krotilbenzimidazol, 6 ,Sentezi

Benzimidazol (5.00 g ; 42.32 mmol) , KOH (3.60 g ; 63.48 mmol) ve krotil bromür (8.7 mL ; 84.58 mmol) EtOH (10 mL) içinde çözüldü. Sonra çözelti 2 saat su banyosunda ve geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışımdan ayrılmış olan katılar süzülerek uzaklaştırıldı ve kalan yağimsı kısım CHCl_3 (12.5 mL) ile ekstrakte edildi. Daha sonra üzerine 0.1 M NaOH (6.0 mL) çözeltisi ilave edildi ve muhtemel KCl' nin uzaklaştırılması sağlandı. Kloroform ekstraktı ayrıldıktan sonra Na_2SO_4 ile kurutulan çözelti indirgenmiş basınçta damıtılarak saf ürün elde edildi.

Verim: 3.45 g % 47 k.n.: 96 °C / 1.2 mmHg

2.2.7. 3-Etil-1-(2-metoksietil)benzimidazolyum İyodür, 7 ,Sentezi

1-(2- Metoksietil) benzimidazol (0.64g ; 3.63 mmol) ve etil iyodür (0.4 mL ; 4.23 mmol) 4 saat su banyosu üzerinde ve geri soğutucu altında kaynatıldı. Ele geçen katı ürün EtOH /Et₂O (2:1)'den kristallendirildi.

Verim : 0.95 g % 79 e.n.: 123-124 °C

2.2.8. 3-Benzil-1-(2-metoksietil)benzimidazolyum Klorür, 8 ,Sentezi

1-(2-Metoksietil)benzimidazol (0.34 g ; 1.94 mmol) ve benzil klorür (0.3 mL ; 2.68 mmol) 3.5 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Ele geçen katı ürün EtOH/Et₂O (2:1)'dan kristallendirildi.

Verim : 0.44 g % 76 e.n.: 171-172 °C

2.2.9. 1-(2-Metoksietil)-3-(4-nitrobenzil)benzimidazolyum Klorür, 9 ,Sentezi

1-(2-Metoksietil)benzimidazol (0.56 g ; 3.18 mmol) ve 4-nitrobenzil klorür (0.64 g ; 3.73 mmol) 1 saat oda sıcaklığında ve ardından 2 saat 40°C'de ve geri soğutucu altında ısıtıldı. Oluşan katı EtOH'dan kristallendirildi.

Verim : 0.67 g % 61 e.n.: 225-226 °C

2.2.10. 3,5-Dimetil-1-(2-metoksietil)benzimidazolyum İyodür, 10 ,Sentezi

1-(2-Metoksietil)-5-metilbenzimidazol (0.70 g ; 3.68 mmol) ve metil iyodür (0.3 mL ; 4.36 mol) bir gün süre ile oda sıcaklığında karıştırıldı. Ele geçen yağimsı ürün EtOH/Et₂O(2:1)' den kristallendirildi.

Verim : 0.89 g % 74 e.n.: 104-105 °C

2.2.11. 3-Etil-5-metil-1-(2-metoksietil)benzimidazolyum İyodür, 11 ,Sentezi

1-(2-Metoksietil)-5-metilbenzimidazol (0.48 g ; 2.52 mmol) ve etil iyodür (0.3 mL ; 3.14 mmol) 3.5 saat su banyosunda geri soğutucu altında ısıtıldı.Ele geçen katı ürün EtOH/Et₂O(2:1)'den kristallendirildi.

Verim : 0.70 g % 81 e.n.: 125-126 °C

2.2.12. 5-Metil-1-(2-metoksietil)-3-izopropilbenzimidazolyum İyodür ,12 ,Sentezi

1-(2-Metoksietil)-5-metilbenzimidazol (0.62 g; 3.26 mmol) ve izopropil iyodür (0.4 mL ; 3.82 mmol) 4 saat su banyosunda ve geri soğutucu altında ısıtıldı. Ele geçen yağimsı ürün EtOH/Et₂O'den kristallendirildi.

Verim : 0.79 g % 67 e.n.: 128-129 °C

2.2.13. 3-Benzil-5-metil-1-(2-metoksietil)benzimidazolyum Klorür, 13 ,Sentezi

1-(2-Metoksietil)-5-metilbenzimidazol (0.50 g ; 2.63 mmol),benzil klorür (0.4 mL ; 3.39 mmol) ve tetrahidrofuran (10 mL) 2 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Ele geçen katı ürün EtOH/Et₂O(2:1)'den kristallendirildi.

Verim : 0.69 g % 84 e.n.: 158-159 °C

**2.2.14. 3-(2-Feniletıl)-5-metil-1-(2-metoksietıl)benzimidazolyum Bromür, 14 ,
Sentezi**

1-(2-Metoksietıl)-5-metilbenzimidazol (0.45 g ; 2.36 mmol) ve 2-feniletıl bromür (0.4 mL ; 2.86 mol) 2 saat su banyosunda daha sonra 3 saat su banyosu olmadan geri soğutucu altında ısıtıldı. Ele geçen katı ürün EtOH/Et₂O(2:1)'den kristallendirildi.

Verim : 0.80 g % 91 e.n.: 121-122 °C

**2.2.15. 5-Metil-1-(2-metoksietıl)-3-(4-nitrobenzil)benzimidazolyum Klorür
, 15 ,Sentezi**

1-(2-Metoksietıl)-5-metilbenzimidazol (0.60 g ; 3.16 mmol) ve 4-nitrobenzil klorür (0.60 g ; 3.73 mmol) 2 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Ele geçen katı ürün EtOH/Et₂O(2:1)'den kristallendirildi.

Verim : 0.76 g % 68 e.n.: 211-212 °C

2.2.16. 5-Metil-1,3-di-1-(2-metoksietıl)benzimidazolyum Klorür, 16 ,Sentezi

1-(2-Metoksietıl)-5-metilbenzimidazol (0.40 g ; 2.10 mmol) ve 2-kloretil metil eter (0.3 mL ; 2.99 mmol) geri soğutucu altında 90°C'ta 2 saat ve ardından kaynama şartlarında 3 saat ısıtıldı. Karışımın oda sıcaklığına soğutulmasıyla oluşan katı ürün EtOH/Et₂O(2:1)'den kristallendirildi.

Verim : 0.33 g % 53 e.n.: 77-78 °C

2.2.17. 3-(2-Etoksietil)-5-metil-1-(2-metoksietil)benzimidazolyum Klorür

, 17 , Sentezi

1-(2-Metoksietil)-5-metilbenzimidazol (0.49 g ; 2.57 mmol) ve 2-kloretil etil eter (0.4 mL ; 3.50 mmol) 3 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Karışımın oda sıcaklığına soğutulmasıyla oluşan ham ürün EtOH'dan kristallendirildi.

Verim : 0.45 g % 59 e.n.: 79-80 °C

2.2.18. 3-Etil-1-(2-etoksietil)benzimidazolyum İyodür, 18 ,Sentezi

1-(2-Etoksietil)benzimidazol (0.52 g ; 2.74 mmol) ve etil iyodür (0.3 mL ; 3.33 mmol) 5 saat su banyosunda ve geri soğutucu altında ısıtıldı. Ele geçen ürün EtOH/Et₂O(2:1)'den kristallendirildi.

Verim : 0.78 g % 83 e.n.: 118-119 °C

2.2.19. 3-Benzil-1-(2-etoksietil)benzimidazolyum Klorür, 19 ,Sentezi

1-(2-Etoksietil)benzimidazol (0.59 g ; 3.12 mmol) ve benzil klorür (0.5 mL ; 3.86 mmol) 2 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Ele geçen katı ürün EtOH/Et₂O(2:1)'den kristallendirildi.

Verim : 0.83 g % 84 e.n.: 149-150 °C

2.2.20. 1-(2-Etoksietil)-3-(2-feniletil)benzimidazolyum Bromür, 20 ,Sentezi

1-(2-Etoksietil)benzimidazol (0.67 g ; 3.54 mmol) ve 2-feniletil bromür (0.6 mL ; 4.05 mmol) 2 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Ele geçen ürün EtOH/Et₂O(2:1)'den kristallendirildi.

Verim : 1.15 g % 87 e.n.. 85-86 °C

2.2.21. 1-(2-Etoksietil)-3-(4-nitrobenzil)benzimidazolyum Klorür, 21 ,Sentezi

1-(2-Etoksietil)benzimidazol (0.53 g ; 2.80 mmol) ve 4-nitrobenzil klorür (0.58 g ; 3.38 mmol) 3 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulan katı ürün EtOH/Et₂O(2:1)'den kristallendirildi.

Verim : 0.89 g % 89 e.n.: 123-124 °C

2.2.22. 1-(2-Etoksietil)-3-krotilbenzimidazolyum Bromür, 22 ,Sentezi

1-(2-Etoksietil)benzimidazol (0.80 g ; 4.22 mmol) ve krotil bromür (0.5 mL ; 4.96 mmol) su banyosunda ve geri soğutucu altında 3 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulmasıyla oluşan katı ürün EtOH/Et₂O(2:1)'den kristallendirildi.

Verim : 0.84 g % 62 e.n.: 106-107 °C

2.2.23. 1-(2-Etoksietil)-3,5-dimetilbenzimidazolyum İyodür, 23 ,Sentezi

1-(2-Etoksietil)-5-metilbenzimidazol (0.44 g ; 2.16 mmol) ve metil iyodür (0.2 mL ; 2.81 mmol) su banyosunda ve geri soğutucu altında 3.5 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan yağimsı ürün EtOH/Et₂O(2:1)'den kristallendirildi.

Verim : 0.55 g % 75 e.n.: 84-85 °C

2.2.24. 1,3-Di-1-(2-etoksietil)-5-metilbenzimidazolyum Klorür, 24 ,Sentezi

1-(2-Etoksietil)-5-metilbenzimidazol (0.48 g ; 2.36 mmol) ve 2-kloretil etil eter (0.4 mL ; 3.22 mmol) 3.5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan yağimsı ürün EtOH/Et₂O(2:1)'den kristallendirildi.

Verim : 0.51 g % 69 e.n.: 89-90 °C

2.2.25. 3-Alil-1-(2-etoksietil)-5-metilbenzimidazolyum Bromür, 25 ,Sentezi

1-(2-Etoksietil)-5-metilbenzimidazol (0.86 g ; 4.21 mmol) ve alil bromür (0.5 mL ; 5.04 mmol) su banyosunda ve geri soğutucu altında 3 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulan yağimsı ürün EtOH/Et₂O(2:1)'den kristallendirildi.

Verim: 0.81 g % 59 e.n.: 127-128 °C

2.2.26. 1-(2-Etoksietil)-3-krotil-5-metilbenzimidazolyum Bromür, 26 ,Sentezi

1-(2-Etoksietil)-5-metilbenzimidazol (0.50 g ; 2.45 mmol) ve krotil bromür (0.4 mL ; 3.18 mmol) su banyosunda ve geri soğutucu altında 3 saat ısıtıldı.Karışım oda sıcaklığına soğutulduğunda oluşan yağimsı ham ürün EtOH/Et₂O(2:1)'den kristallendirildi.

Verim : 0.63 g % 76 e.n.: 76-77 °C

2.2.27. 3-Benzil-1-(2-etoksietil)-5-metilbenzimidazolyum Klorür, 27 , Sentezi

1-(2-Etoksietil)-5-metilbenzimidazol (0.62 g ; 3.03 mmol) ve benzil klorür (0.5 mL ; 3.79 mmol) 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan yağimsı ürün EtOH/Et₂O(2:1)'den kristallendirildi.

Verim : 0.75g % 77 e.n.: 141-142 °C

2.2.28. 1-(2-Etoksietil)-3-(4-nitrobenzil)-5-metilbenzimidazolyum Klorür, 28 , Sentezi

1-(2-Etoksietil)-5-metilbenzimidazol (0.63 g ; 3.10 mmol) ve 4-nitrobenzil klorür (0.60 g ; 3.66 mmol) 3 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulan katı ürün EtOH/Et₂O(2:1)'den kristallendirildi.

Verim : 1.00 g % 86 e.n.: 211-212 °C

2.2.29. 1,3-Di-1-(2-feniletil)-5-metilbenzimidazolyum Bromür, 29 ,Sentezi

5-Metilbenzimidazol (1.00 g ; 7.56 mmol) ve 2-feniletil bromür (2.0 mL ; 15 .12 mmol) 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan katı ürün EtOH/Et₂O(2:1)'den kristallendirildi.

Verim : 2.93 g %86 e.n.: 122-123 °C

2.2.30. 1,3-Di(2-Feniletil)-5-nitrobenzimidazolyum Bromür, 30 ,Sentezi

5-Nitrobenzimidazol (1.00 g ; 6.13 mmol) ve 2-feniletil bromür (1.9 mL ; 12.92 mmol) 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Isıtma süresince meydana gelen beyaz renkli katı ürün EtOH'den kristallendirildi.

Verim : 2.16g % 78 e.n.: 179-180 °C

2.3. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Sentez edilen benzimidazol türevlerinin antimikrobiyal aktivite çalışmaları Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirildi. Bileşiklerin *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Candida albicans* ve *Candida tropicalis* suşlarına karşı minimal inhibitör konsantrasyonları (MIC) " National Committee for Clinical Laboratory Standarts " ın önerdiği agar dilüsyon yöntemi kullanılarak saptandı. Stok çözeltiler dimetil sülfoksit içerisinde hazırlandı. Bütün seyreltmeler distile su kullanılarak yapıldı. Bileşiklerin 800, 400, 200, 100, 50, 25, 12.5 ve

6.25 $\mu\text{g} / \text{mL}$ ' lik derişimleri test edildi. Deney koşullarının standardizasyonunu kontrol etmek amacıyla bakteriler için ampicilin , mantarlar için ise flukanozol kullanıldı.

2.4. Bazı Benzimidazol Türevlerine Ait pK_a Belirlenmesi

Benzimidazol, 5-nitrobenzimidazol, 5-metilbenzimidazol, 1-etilbenzimidazol, 1-(2-metoksietil)benzimidazol, 5-metil-1-(2-metoksietil)benzimidazol, 1-(2-etoksietil)benzimidazol ve 1-(2-etoksietil)-5-metilbenzimidazolün proton bağlama sabitleri potansiyometrik titrasyondan yararlanılarak belirlendi.

Potansiyometrik titrasyonların uygulanışında; sudaki çözünürlüklerinin az olması dolayısıyla incelenecek maddelerin 10^{-3} M ' lık çözeltileri hazırlanmış, bunların 10 mL lik kısımları 10^{-2} M ' lık (0.0108 M) HCl çözeltisi ile titre edilmişlerdir. Titrasyon boyunca ortamın iyon şiddeti değişiminden korunmak amacıyla titrant ve analiz ortamı 0.1 M NaCl içerecek şekilde hazırlanmıştır. Sıcaklık değişim etkilerinden kaçınmak amacıyla su ceketli toplam 25 mL hacimli bir beherde titrasyon yapılmıştır. Çözünmüş CO_2 gazının pH üzerindeki bozucu etkisini önlemek amacıyla titrasyon ortamından saf Ar gazı geçirilmiştir. pH ölçümleri sırasında çözelti magnetik karıştırıcı ile sürekli karıştırılırken, mikropipet yardımıyla titrant eklenmiş, ölçümlerde Jenwey 3010 model bir pH Metre ve pH elektrodu kullanılmıştır. Her titrasyon öncesinde pH metrenin çalışma aralığındaki kalibrasyonu üzerinde önemle durulmuştur. Çalışılan 0.1 M NaCl ortamı için 30°C ' daki K_{su} sabiti $1.258 \cdot 10^{-13}$ olarak belirlenerek hesaplamalarda kullanılmıştır.

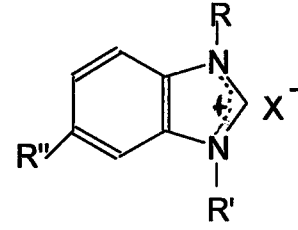
3. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

3.1. Benzimidazol Türevleri Sentezi

Bu çalışmada 28 yeni benzimidazolyum halojenür bileşiği sentez edilerek fiziksel, kimyasal ve mikrobiyal özellikleri tespit edilmiştir. Sentez edilen benzimidazol türevlerine ait fiziksel veriler ile $^1\text{H-NMR}$ değerleri Tablo 3.1.1 ve Tablo 3.1.2 'de görülmektedir.

Tablo 3.1.1 Benzimidazol türevlerine ait % verim,e.n.(k.n.) ve elementel analizler

Bileşik No	Verim %	e.n.(°C) (k.n.°C / mmHg)	Bulunan (Hesaplanan) (%)		
			C	H	N
1	78	132 / 1.2 mmHg			
2	78	130 / 1.2 mmHg	69.41(69.43)	7.35(7.42)	14.43(14.73)
3	75	138 / 1.2 mmHg			
4	80	140 / 1.2 mmHg	68.53(70.54)	7.14(7.90)	14.05(13.72)
5	56	246 – 247	66.39(66.66)	3.98(4.00)	16.54(16.66)
6	47	96 / 1.2 mmHg			
7	79	123 – 124	42.98(43.39)	5.01(5.16)	7.54(8.43)
8	76	171 – 172			
9	61	225 – 226			
10	74	104 – 106			
11	81	125 – 126			
12	67	128 – 129			
13	84	158 – 159			
14	91	121 – 129	59.11(59.51)	6.35(6.38)	7.40(7.71)
15	68	211 – 212			
16	53	77 – 78			
17	59	79 – 80			
18	83	118 – 119	44.55(45.10)	5.52(5.53)	7.91(8.09)
19	84	149 – 150			
20	87	85 – 86	60.12(60.81)	6.03(6.18)	7.65(7.46)
21	89	128 – 124	58.94(59.75)	5.45(5.57)	11.34(11.61)
22	62	106 – 107			
23	75	84 – 85			
24	69	89 – 90			
25	59	127 – 128	63.86(64.16)	7.12(7.54)	9.17(9.98)
26	51	76 – 77			
27	77	141 – 142			
28	86	211 – 212			
29	86	122 – 123	68.26(69.06)	5.01(5.03)	6.85(6.71)
30	78	179 – 180			



Tablo 3.1.2. Benzimidazol türevlerine ait ^1H -NMR spektrumu verileri

Bileşik No	<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>R''</i>	2-CH	Ar-H
1	3.2(s),3.5(t), 4.2(t)			7.9(s)	7.2-8.1(m)
2	3.1(s),3.5(t), 4.1(t)		2.3(s)	7.8(s)	6.9-7.7(m)
3	1.0(t),3.2(q), 3.4(t),4.1(t)			7.8(s)	7.6-7.7(m)
4	1.1(t),3.2(q), 3.6(t),4.1(t)		2.4(s)	7.8(s)	6.8-7.6(m)
5	5.8(s)			7.9(s)	7.3(d),7.5(m), 8.1(d)
6	1.8(d),4.6(d), 5.5(m)				7.1-7.9(m)
7	3.2(t),3.4(s), 4.8(t)	1.6(t),3.5(q)		9.1(s)	7.8(m)
8	3.0(s),3.5(t), 4.2(t)	5.2(s)		8.9(s)	6.8-7.3(m)
9	3.5(s),3.8(t), 4.7(t)	5.7(s)		8.8(s)	7.2-8.1(m)
10	3.5(s),4.1(t), 4.8(t)	4.0(s)	2.5(s)	9.1(s)	7.5(m)
11	3.4(s),4.5(q), 4.7(m)	1.5(t),4.3(m)	2.4(s)	9.1(s)	7.5(m)
12	3.4(s),4.1(t), 4.8(t)	1.7(d),4.9(m)	2.5(s)	9.0(s)	7.4-7.6(m)
13	3.6(s),4.2(t), 4.8(t)	5.6(s)	2.6(s)	8.5(s)	7.3-7.6(m)
14	3.5(s),4.2(t), 4.8(m)	3.2(t),4.8(m)	2.7(s)	9.7(s)	6.8-7.8(m)
15	3.4(s),3.9(t), 4.6(t)	5.6(s)	2.3(s)	8.9(s)	7.1-8.1(s)
16	3.1(s),3.7(t), 4.2(t)		2.1(s)	8.7(s)	7.1(m)
17	3.5(s),4.2(m), 4.8(m)	1.2(t),3.8(q), 4.1(m),4.8(m)	2.5(s)	9.1(s)	7.6(m)
18	1.5(t),4.0(t), 4.3(q),4.7(t)	1.0(t),3.6(q)		9.1(s)	7.5(m)

19	1.1(t),3.9(t), 4.1(t),4.8(t)	5.7(s)		8.9(s)	7.4-7.9(m)
20	1.2(t),3.8(q), 4.9(m)	3.2(t),4.2(t), 4.9(m)		8.8(s)	6.8-7.9(m)
21	1.2(t),3.6(q), 3.8(t),4.5(t)	5.5(s)		9.1(s)	7.4-8.5(m)
22	1.2(t),3.9(t), 4.1(m),4.8(t)	1.9(d),5.0(d), 5.9(m)		8.9(s)	7.8(m)
23	1.2(t),3.8(q), 4.2(t),4.7(t)	4.1(s)	2.5(s)	9.1(s)	7.5(m)
24	1.2(t),3.5(q), 4.1(t),4.7(t)	1.2(t),3.5(q), 4.1(t),4.7(t)	2.5(s)	9.0(s)	7.5(m)
25	1.1(t),3.7(q), 4.0(t),4.6(t)	4.8(d),5.3(d), 5.7(m)	2.4(s)	8.8(s)	7.2(m)
26	1.0(t),3.5(q), 4.0(t),4.6(t)	1.7(d),4.8(d), 5.7(m)	2.4(s)	8.8(s)	7.3(m)
27	1.2(t),3.8(q), 4.1(t),4.7(t)	5.6(s)	2.6(s)	8.9(s)	7.3-7.7(m)
28	1.1(t),3.8(q), 4.2(t),4.7(t)	5.7(s)	2.5(s)	9.0(s)	7.2-8.4(m)
29	3.4(t),4.9(t)		2.8(s)	8.2(s)	7.1-7.9(m)
30	3.2(t),4.7(t)	3.2(t),4.7(t)		8.9(s)	6.6-8.8(m)

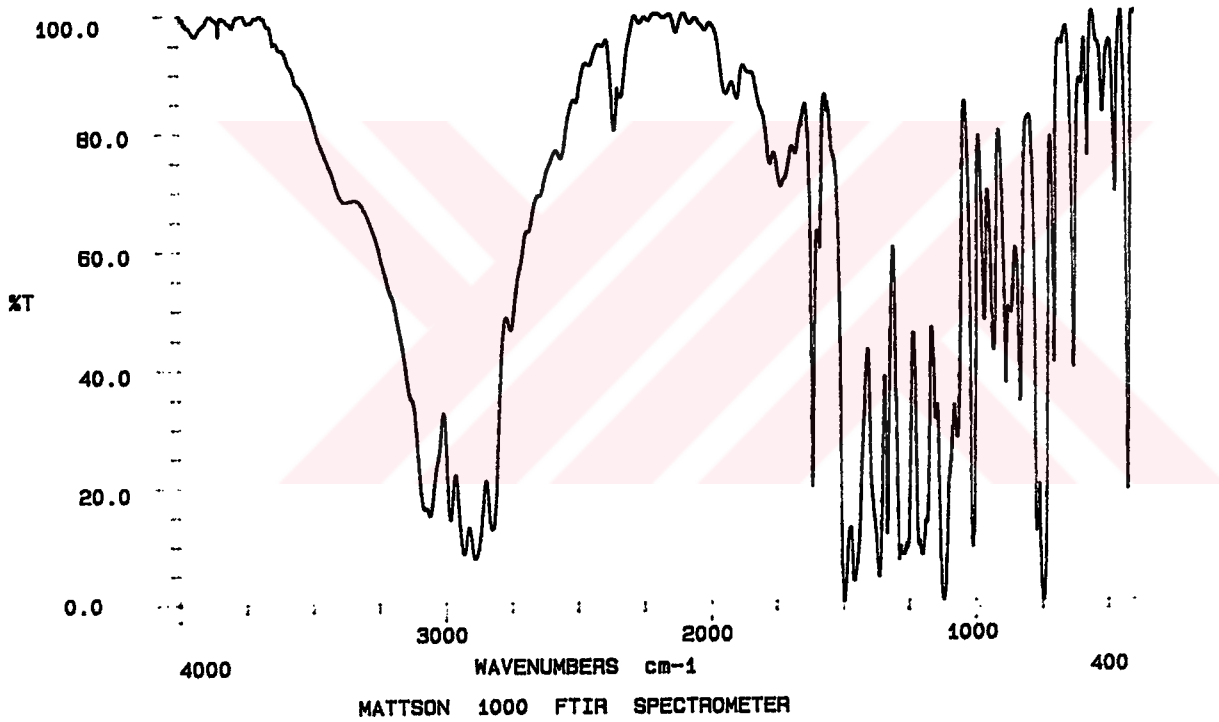
Tablo 3.1.2'nin devamı

Çoğu benzimidazolyum halojenür bileşiklerinin sentezinde, 1-süstitübenzimidazoller ikinci mol alkil halojenür ile etkileştirildi. Diğer benzimidazolyum halojenür sentezinde ise benzimidazol ile iki mol alkil halojenürün geri soğutucu altında ısıtılmasından yararlanıldı.

3.1.1. 1-(2-Metoksietil)benzimidazol , 1, sentezi

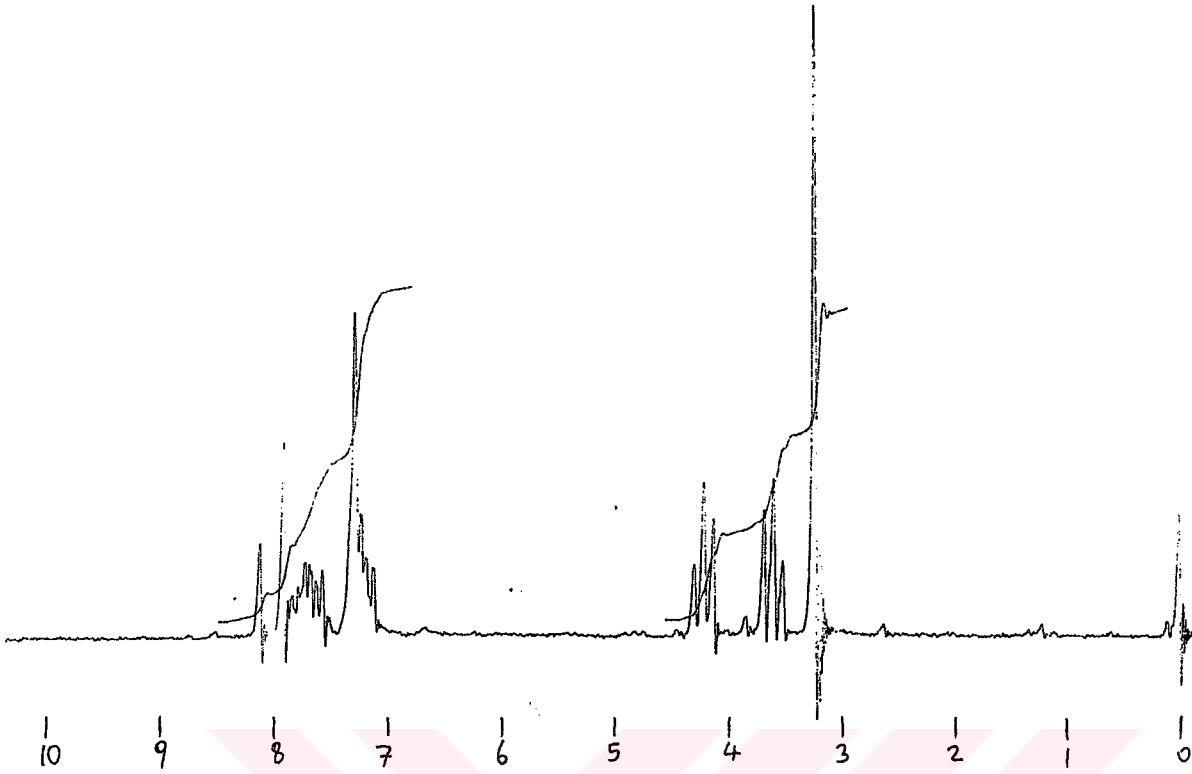
1 Bileşiği benzimidazolün 2-kloretil metil eter ile alkol içinde ve KOH varlığında geri soğutucu altında ısıtılması ile sentez edilmiştir. Bileşik k.n. = 132°C / 1.2 mmHg olan açık sarı renkli viskoz bir sıvıdır. Bileşiğin şekil 3.1.1. (b) deki ¹H-NMR spektrumu

incelendiğinde $\delta = 3.2$ ppm'de oksijen atomuna bağı olan metil grubuna ait pik singlet olarak görülmektedir. Azot atomuna bağı metilene ait pik $\delta = 3.6$ ppm'de , oksijene bağı metilene ait pik ise 4.2 ppm'de triplet olarak görülmektedir. C²-Hidrojeni $\delta = 7,9$ ppm'de ortaya çıkmaktadır. Aromatik protonlar $\delta = 7.2-8.1$ ppm aralığında görülmektedir.



(a)

Şekil 3.1.1. 1 Bileşiğine ait FTIR spektrumu



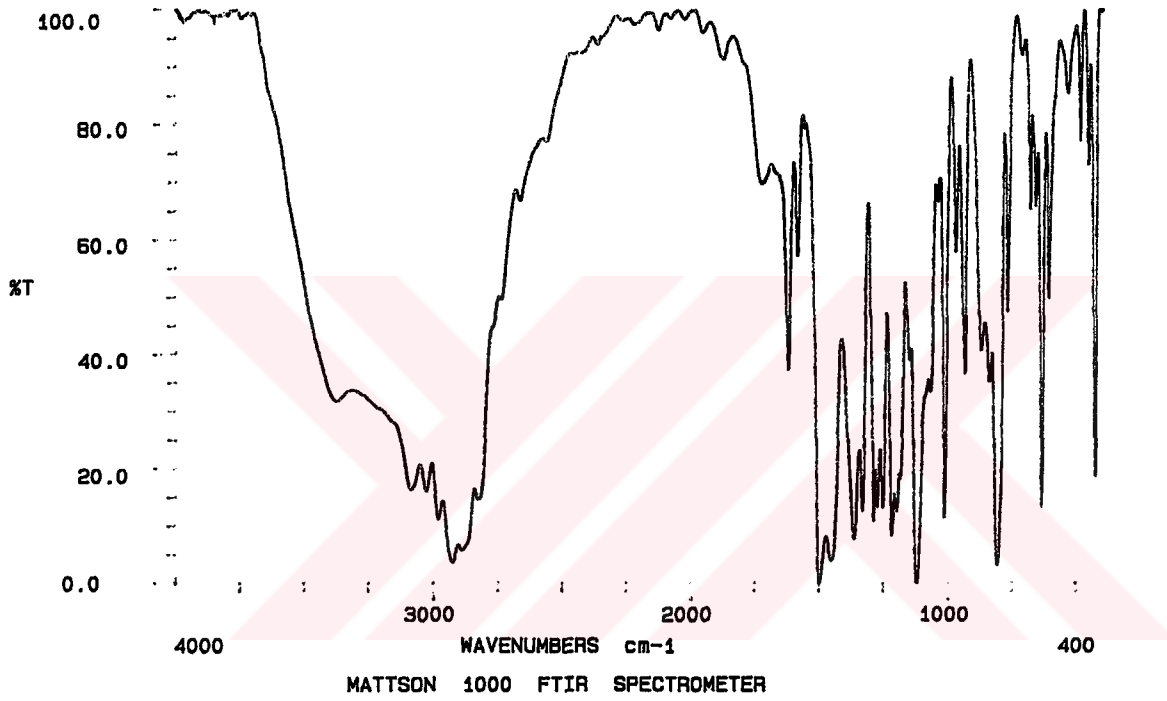
(b)

Şekil 3.1.1. 1 Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

3.1.2. 5-Metil-1-(2-metoksietil)benzimidazol, 2 ,sentezi

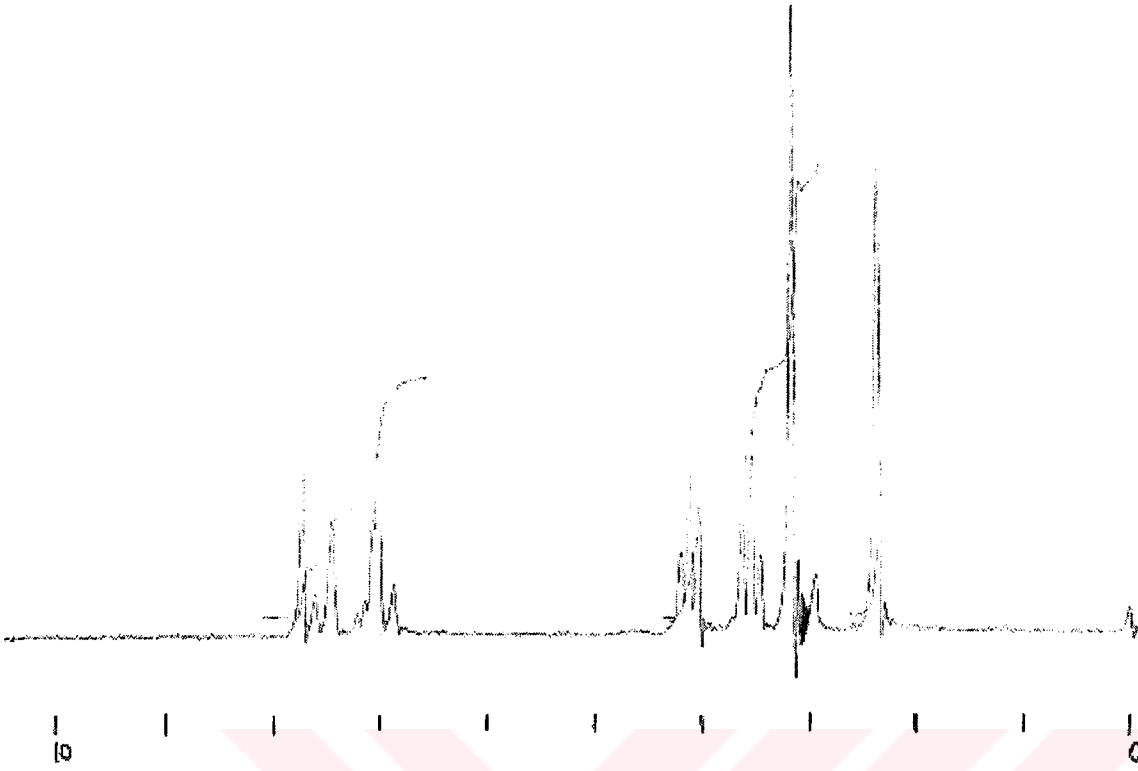
2 Bileşiği 5-metilbenzimidazolün 2-kloretil metil eter ile 1-bileşiğine benzer yöntemle sentez edilmiştir. Oluşan ürün k.n. = 130°C / 1.2 mmHg olan açık sarı viskoz bir sıvıdır. Bileşiğin şekil 3.1.2. (b)'deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde $\delta = 3.1$ ppm'de oksijen atomuna bağlı olan metil grubuna ait pik singlet olarak görülmektedir. $\delta = 3.5$ ppm'de oksijen atomuna göre daha az elektronegatif bir atom olan azot atomuna bağlı olan metilen grubuna ait pik ve daha düşük alana kaymış olan $\delta = 4.1$ ppm'de oksijen atomuna bağlı metilene ait pikler triplet olarak görülmektedir. Aromatik halkaya bağlı metil piki

$\delta = 2.3$ ppm'de singlet olarak görülmektedir. C^2 -Hidrojenleri $\delta = 7.8$ ppm'de singlet şeklinde ortaya çıkarken aromatik hidrojenler $\delta = 6.9-7.7$ ppm aralığında multiplet şeklinde görülmektedir.



(a)

Şekil 3.1.2. 2 Bileşiğine ait FTIR spektrumu



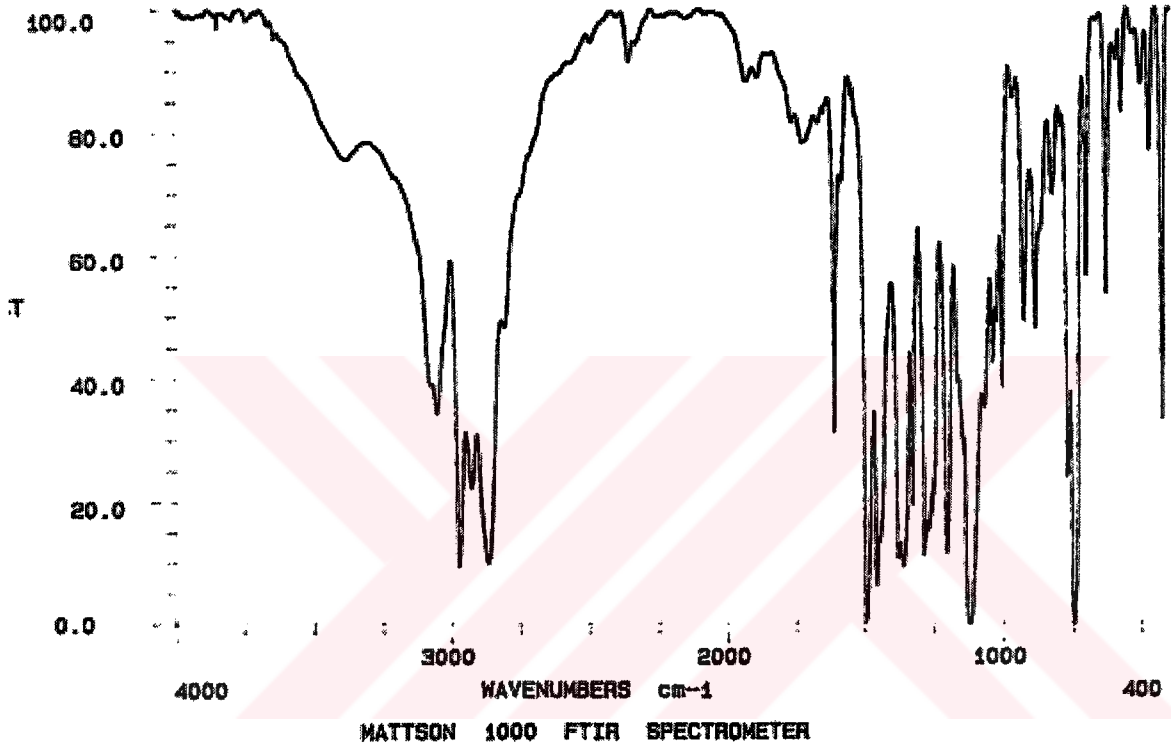
(b)

Şekil 3.1.2. 2 Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

3.1.3. 1-(2-Etoksietil)benzimidazol, 3 ,sentezi

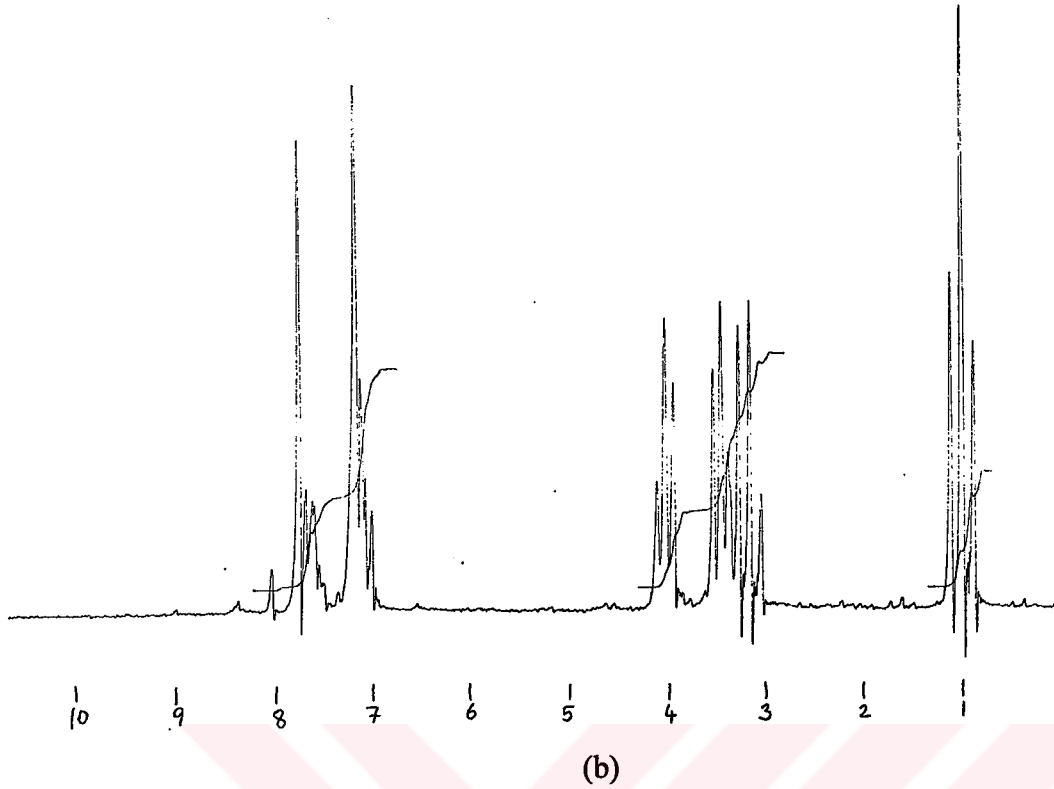
3 Bileşiği de 1 ve 2 bileşiklerinde uygulanan yöntemle sentez edilmiştir. Oluşan ürün kaynama noktası 138°C / 1.2 mmHg olan açık sarı renkte viskoz bir sıvıdır. Bileşiğin şekil 3.1.3. (b)'deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde $\delta = 1.0$ ppm'de etil grubuna ait metil piki triplet olarak görülmektedir. Etil grubuna ait metilen piki $\delta = 3.2$ ppm'de kuartet olarak görülmektedir. $\delta = 3.4$ ppm ve $\delta = 4.1$ ppm'de sırasıyla 1-konumundaki azot atomuna ve oksijen atomuna bağlı metilene ait pikler triplet olarak görülmektedir.

Başlangıç bileşiği olan benzimidazolün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda olduğu gibi bileşiğin C^2 -hidrojeni $\delta = 7.9$ ppm'de multipler olarak ortaya çıkmaktadır. Aromatik protonlar ise $\delta = 7.6-7.7$ ppm aralığında multipler olarak görülmektedir.



(a)

Şekil 3.1.3. 3 Bileşiğine ait FTIR spektrumu

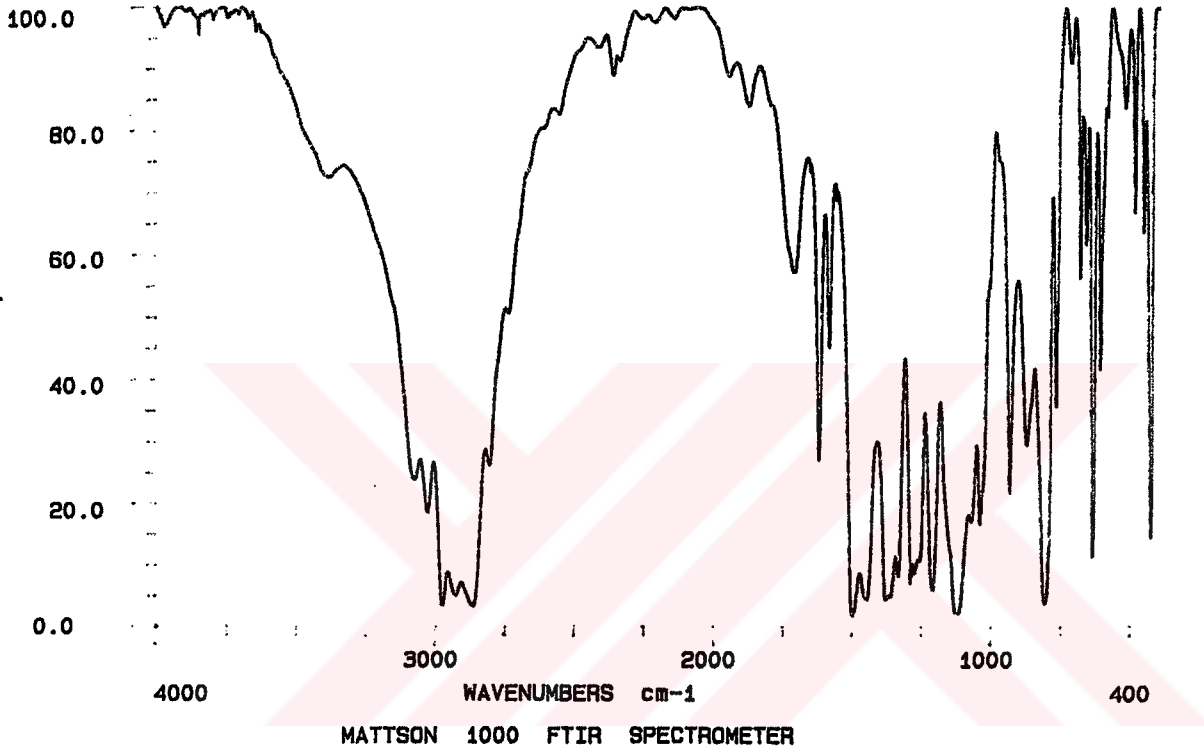


Şekil 3.1.3. 3 Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

3.1.4. 1-(2-Etoksietil)-5-metilbenzimidazol, 4 ,sentezi

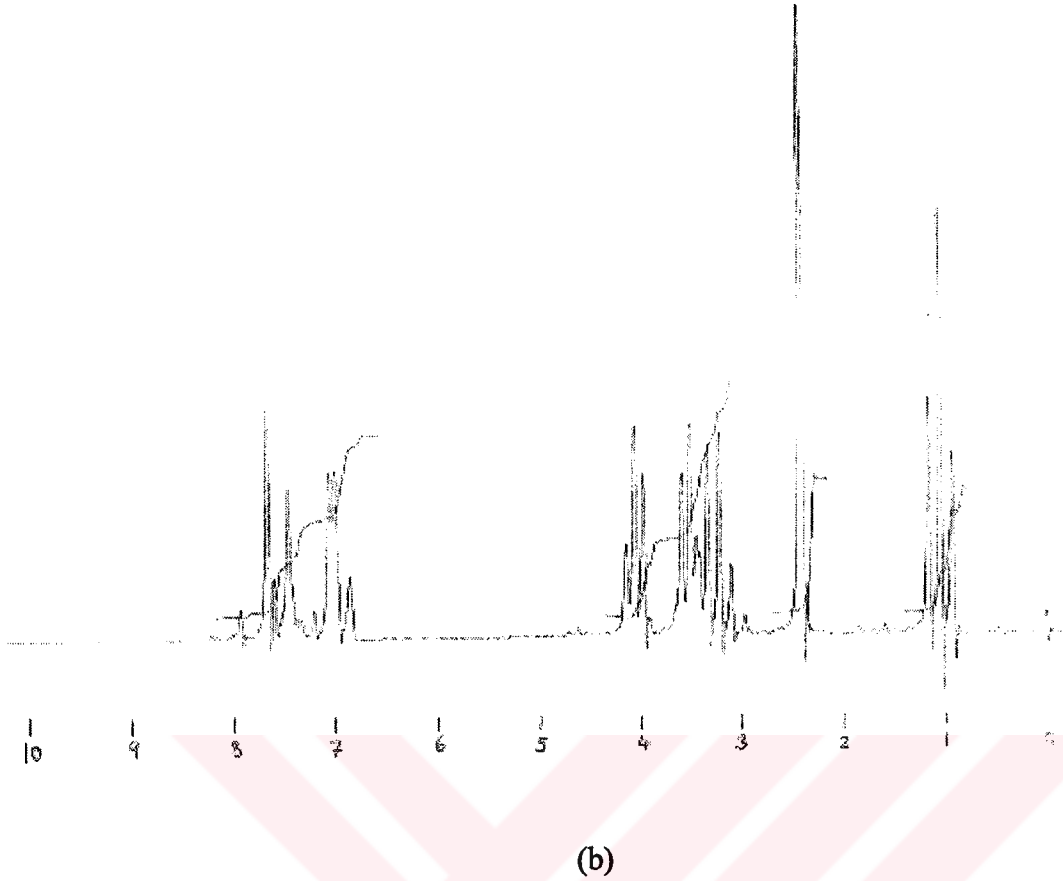
4 Bileşiği, 5-metilbenzimidazolün 2-kloretil etil eter ile KOH ve alkollü ortamda ısıtılmasıyla sentez edilmiştir. Ürün kaynama noktası 140°C / 1.2 mmHg olan sarı renkli bir sıvıdır. 4 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde $\delta = 1.1$ ppm'de etil grubuna ait metil piki triplet olarak görülmektedir. $\delta = 3.2$ ppm'deki kuartet piki ise etil grubuna ait metilen pikidir. $\delta = 2.4$ ppm'deki singlet pik benzimidazolün 5-konumundaki metile aittir. Benzimidazolün 1-konumundaki azot atomuna bağlı metilene ait pik $\delta = 3.4$ ppm'de ortaya çıkarken oksijen atomuna bağlı olan metilene ait triplet pik $\delta = 4.1$ ppm'de ortaya

çıkmaktadır. C²-Hidrojenine ait pik $\delta = 7.8$ ppm'de singlet olarak görülürken aromatik protonlar $\delta = 6.8-7.6$ ppm aralığında multiyet olarak ortaya çıkmaktadır.



(a)

Şekil 3.1.4. 4 Bileşiğine ait FTIR spektrumu



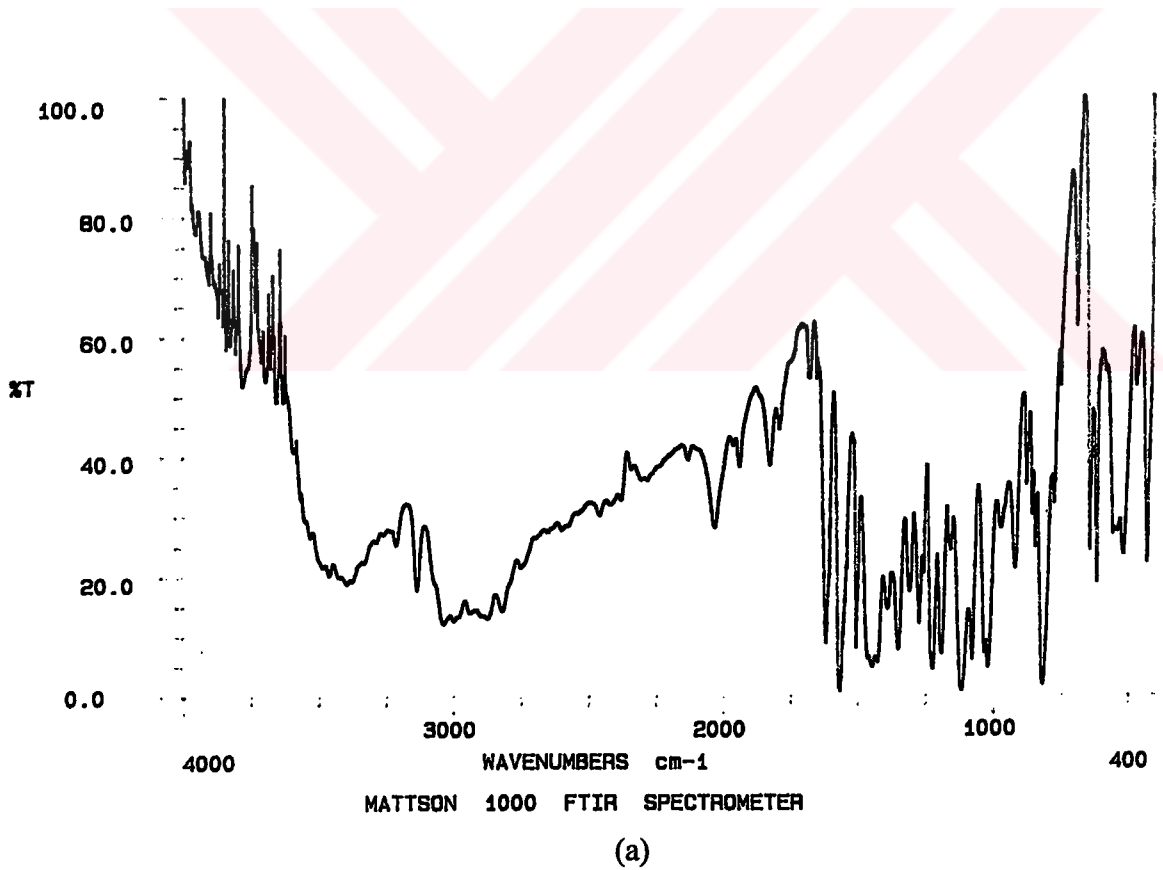
Şekil 3.1.4. 4 Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

3.1.5. 3-Etil-5-metil-1-(2-metoksietil)benzimidazolyum iyodür, 11 , sentezi

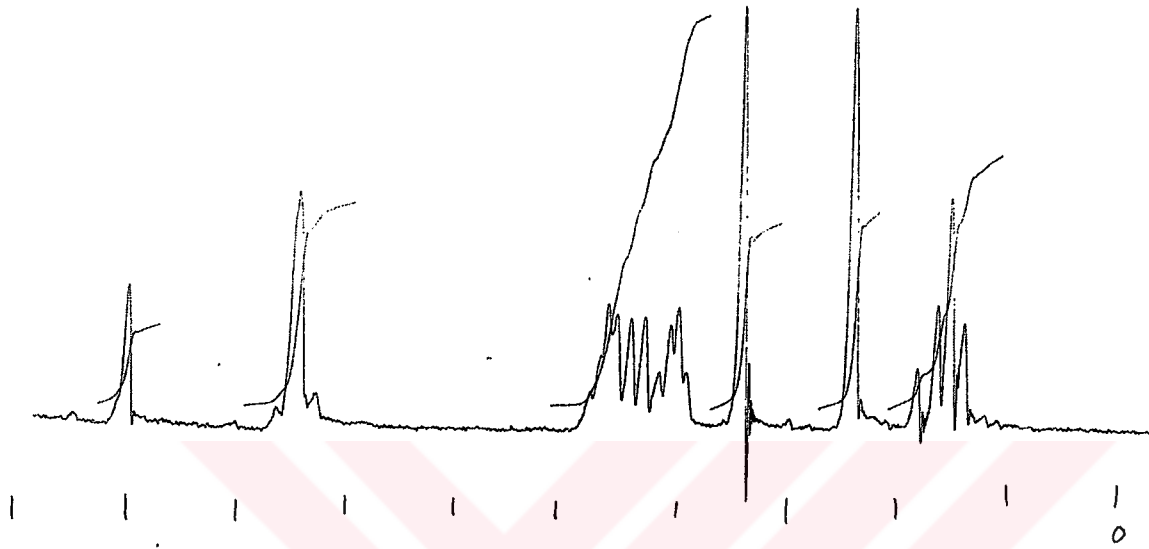
11 Bileşiği , 5-metil-1-(2-metoksietil)benzimidazol ile etil iyodürün geri soğutucu altında 3.5 saat ve çözücüsüz ısıtılmasıyla sentez edilmiştir. Başlangıç bileşiği olan 5-metil-1-(2-metoksietil)benzimidazol kaynama noktası 130°C / 1.2 mmHg olan bir sıvıdır. Oluşan ürün ise erime noktası $125-126^\circ\text{C}$ olan sarı renkli bir katıdır. Bileşiğin şekil 3.1.5.(b)'deki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde ürünün tuz yapısında olması nedeniyle piklerin genel olarak düşük alana kaydığı görülmektedir.

$\delta = 1.5$ ppm'de 3-konumundaki etil grubuna ait metil piki triplet olarak , metilen piki ise $\delta = 4.5$ ppm'de kuartet olarak çıkmaktadır. Başlangıç bileşiğinde 1-konumundaki oksijen atomuna bağlı metil piki $\delta = 3.1$ ppm'de görülürken üründe $\delta = 3.4$ ppm'de singlet şeklinde ortaya çıkmıştır. 5-Konumundaki metil grubuna ait pik $\delta = 2.4$ ppm'de singlet olarak görülmektedir. C²-Hidrojeni başlangıç bileşiğinde $\delta = 7.8$ ppm'de görülürken üründe $\delta = 9.1$ ppm'de ortaya çıkmaktadır. Bu da ürünün tuz yapısında olmasından kaynaklanmaktadır. $\delta = 7.5$ ppm'de ise aromatik protonlara ait pik multipler şeklinde görülmektedir.

Bileşiğe ait şekil 3.1.5.(a)'daki FTIR spektrumu incelendiğinde ✓ (t-amin tuzu) ≈ 2500 cm⁻¹ de görülmektedir.



Şekil 3.1.5. 11 Bileşiğine ait FTIR spektrumu



(b)

Şekil 3.1.5. 11- Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumları

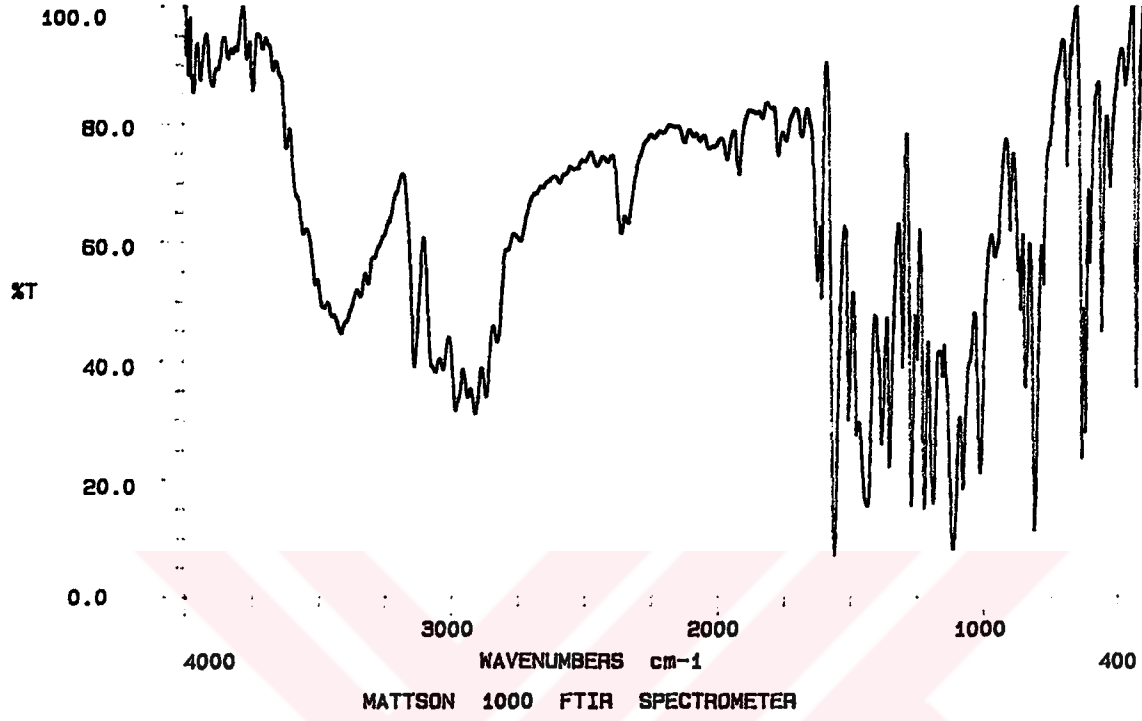
3.1.6. 5-Metil-1-(2-metoksietil)-3-izopropilbenzimidazolyum iyodür, 12 , sentezi

12 Bileşiği, 5-metil-1-(2-metoksietil)benzimidazolün izopropil iyodür ile çözücüsüz olarak geri soğutucu altında 4 saat ısıtılmasıyla sentez edilmiştir. Başlangıç bileşiği olan 5-metil-1-(2-metoksietil)benzimidazol yüksek kaynama noktalı bir sıvı (130°C / 0.25 mmHg) olmasına rağmen ürün tuz yapısında olduğundan erime noktası $128-129^\circ\text{C}$ olan sarı renkli bir katıdır. Başlangıç bileşiği ve ürünün ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde bileşiğin tuz

yapısına dönüştüğü piklerin genel olarak düşük alana kaymasıyla da anlaşılmaktadır. Özellikle ürünün C²-hidrojeninin asidik karakterinin artmasıyla düşük alana kayma çok çarpıcıdır. C²-Hidrojeni başlangıç bileşiğinde $\delta = 7.8$ ppm'de görülürken üründe $\delta = 9.0$ ppm'e kaymıştır.

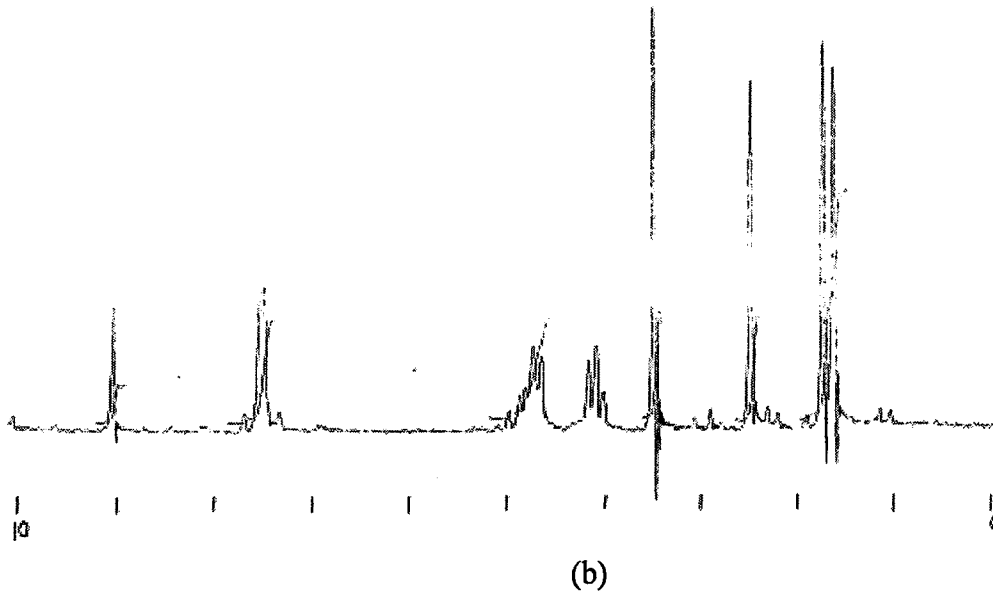
Aromatik protonlar başlangıç bileşiğinde $\delta = 6.9-7.7$ ppm aralığında görülürken üründe $\delta = 7.4-7.6$ ppm'e kaymaktadır. 5-Konumundaki metil grubuna ait pik başlangıç ve üründe sırasıyla $\delta = 2.3$ ppm ve $\delta = 2.5$ ppm'de görülmektedir. 1-Konumundaki oksijene bağlı metil grubuna ait pikler de başlangıç ve ürün bileşiğinde sırasıyla $\delta = 3.1$ ppm ve $\delta = 3.4$ ppm'de görülmektedir. 1-Konumundaki metilen gruplarından oksijen atomuna komşu olan metilen piki daha düşük alanda çıkmaktadır. Başlangıç bileşiğinde bulunmayan izopropil grubuna ait metil pikleri dublet olarak $\delta = 1.1$ ppm ($J = 7.0$ Hz) ve metin hidrojenine ait pik ise $\delta = 4.9$ ppm'de multipler olarak çıkmaktadır.

Bileşiğin şekil 3.1.6.(a)'daki FTIR spektrumu incelendiğinde ✓ (t-amin tuzu)'na ait pikin 2450 cm⁻¹'de ortaya çıktığı görülmektedir.



(a)

Şekil 3.1.6. 12 Bileşiğine ait FTIR spektrumu



Şekil 3.1.6. 12 Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

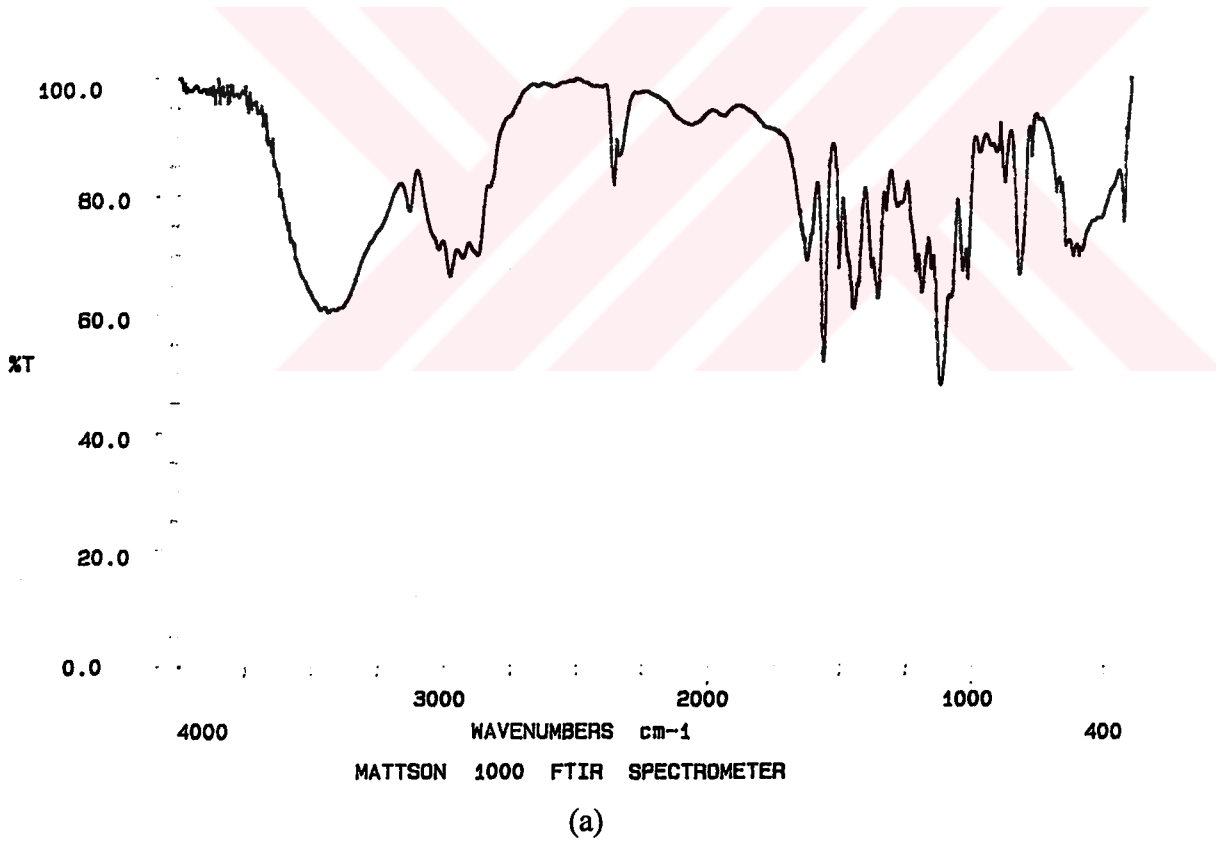
3.1.7. 3-(2-Etoksietil)-5-metil-1-(2-metoksietil)benzimidazolyum klorür, 17, sentezi

17 Bileşiği 5-metil-1-(2-Metoksietil)benzimidazol ile 2-kloretil etil eterin geri soğutucu altında 3 saat ısıtılmasıyla sentez edilmiştir. Başlangıç bileşiği olan 5-metil-1-(metoksietil)benzimidazol kaynama noktası $130^\circ\text{C}/1.2 \text{ mmHg}$ olan bir sıvıdır, ürün ise tuz yapısında ve erime noktası $79-80^\circ\text{C}$ olan beyaz renkli bir katıdır.

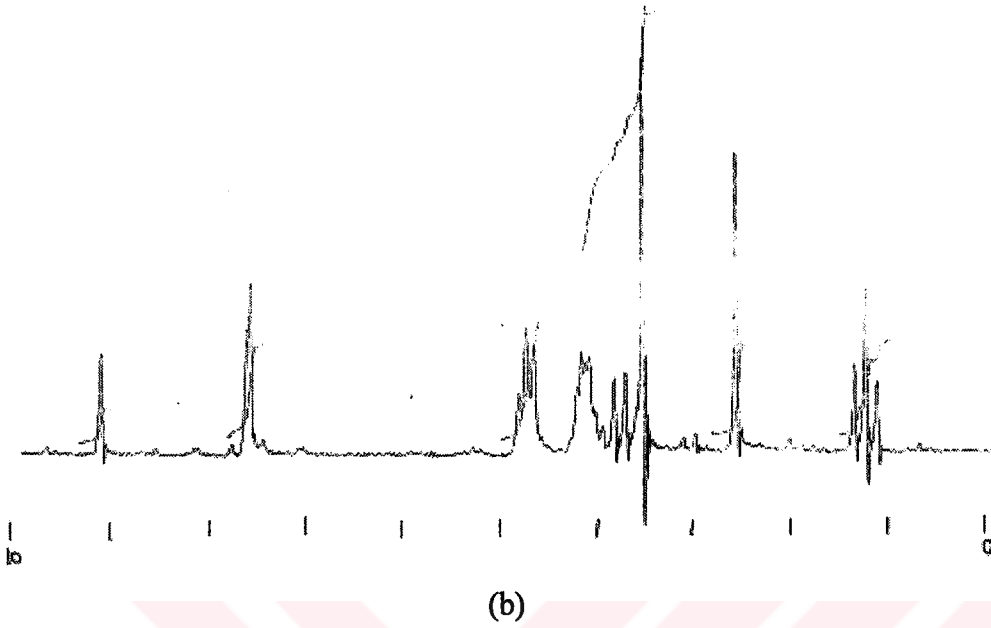
17 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde çıkış maddesinden farklı olarak 3-konumundaki oksijene bağlı etil grubuna ait metil piki $\delta = 1.2 \text{ ppm}$ 'de triplet olarak ortaya çıkmaktadır. 1- ve 3-Konumlarındaki azot ve oksijen atomuna komşu olan metilen pikleri sırasıyla $\delta = 4.2 \text{ ppm}$ ve $\delta = 4.8 \text{ ppm}$ 'de üst üste çakışmadan dolayı multiplet olarak çıkmaktadır. $\delta = 3.5 \text{ ppm}$ 'de başlangıç

bileşiğinde olduğu gibi 1-konumundaki oksijen atomuna komşu metil piki singlet şeklinde görölmektedir. 3-Konumundaki oksijen atomuna komşu olan metilen grubuna ait pik $\delta = 3.8$ ppm'de kuartet şeklinde çıkmaktadır. $\delta = 2.5$ ppm'deki singlet pik 5-konumundaki metile aittir. Başlangıç bileşiğinde C^2 -hidrojeni $\delta = 7.8$ ppm'de görölürken ürünün tuz yapısında olmasından dolayı $\delta = 9.1$ ppm'de singlet şeklinde ortaya çıkmaktadır. Aromatik protonlar ise $\delta = 7.6$ ppm'de multiplet halinde görölmektedir.

Bileşiğin şekil 3.1.7. (a)'daki FTIR spektrumunda ise karakteristik $\checkmark$ (t-amin tuzu) pikinin 2450 cm^{-1} 'de ortaya çıktığı görölmektedir.



Şekil 3.1.7. 17 Bileşiğine ait FTIR spektrumu



Şekil 3.1.7. 17 Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

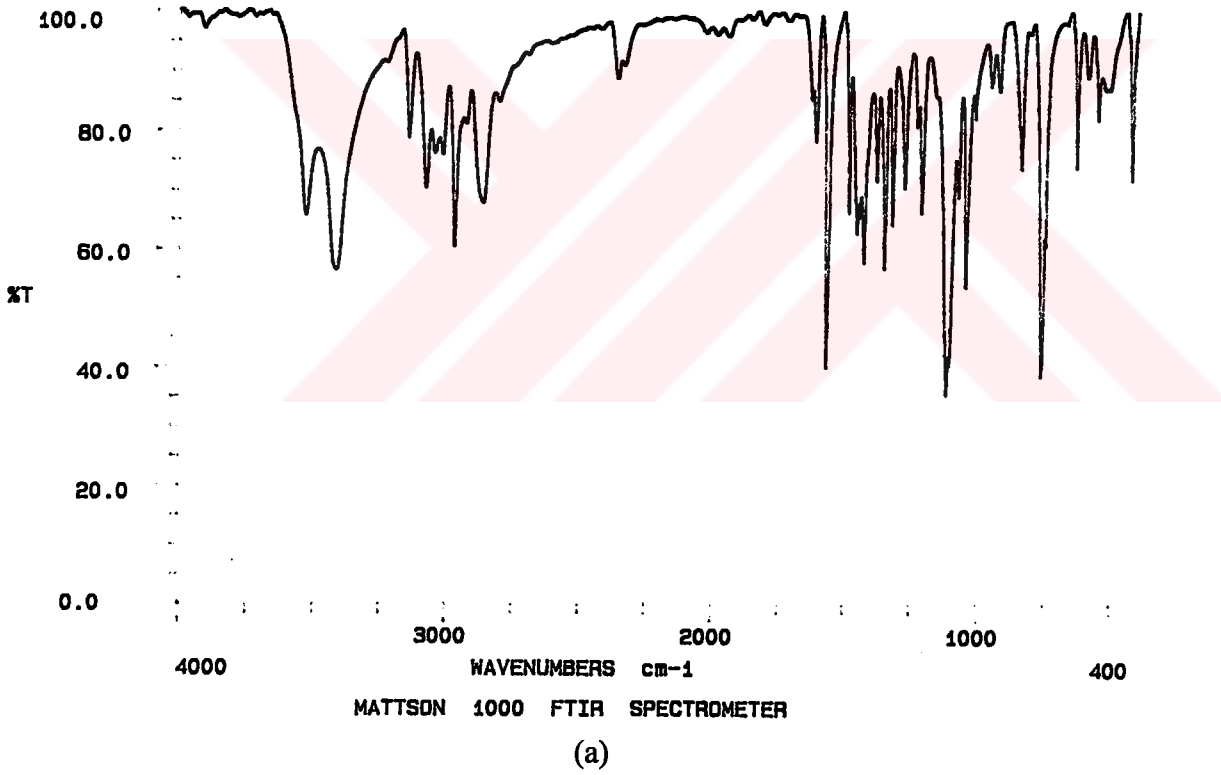
3.1.8. 3-Etil-1-(2-etoksietil)benzimidazolyum iyodür, 18 ,sentezi

18 Bileşiği 1-(2-etoksietil)benzimidazol ve etil iyodürün geri soğutucu altında çözücüsüz 5 saat ısıtılması sonucu sentez edilmiştir. Başlangıç bileşiği olan 1-(2-etoksietil)benzimidazolün kaynama noktası yüksek ($138^\circ\text{C}/1.2 \text{ mmHg}$) bir sıvı olmasına karşılık ürün erime noktası $118-119^\circ\text{C}$ olan kahverenkli bir katıdır.

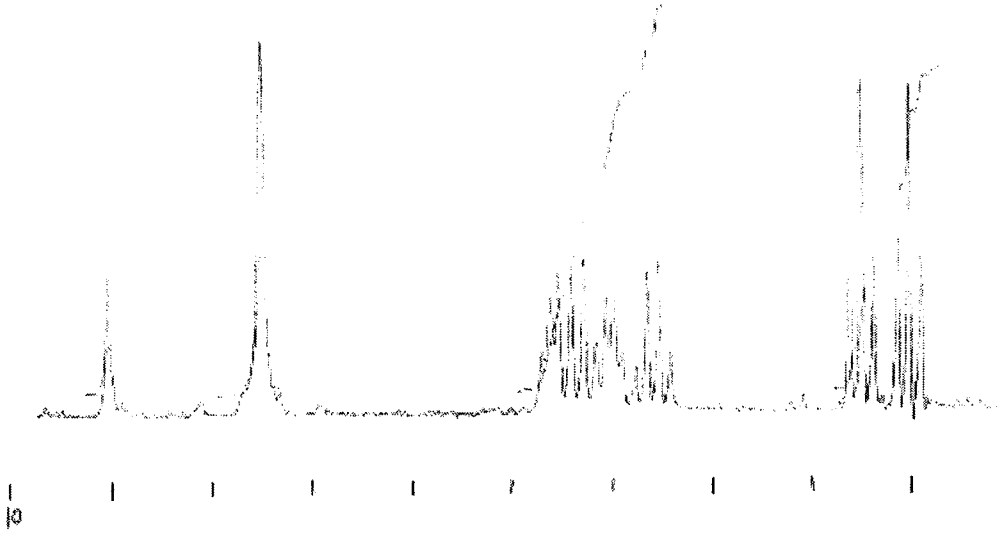
Bileşiğin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde $\delta = 1.0 \text{ ppm}$ 'de 3-konumundaki azot atomuna komşu olan metile ait triplet pik görülmektedir. $\delta = 1.5 \text{ ppm}$ 'de ise 1-konumundaki oksijen atomuna bağlı metile ait pik yine triplet şeklinde görülmektedir. $\delta = 3.6 \text{ ppm}$ 'de 3-konumundaki azot atomuna bağlı metilene ait pik , $\delta = 4.3 \text{ ppm}$ 'de 1-konumundaki oksijen atomuna bağlı metilen piki kuartet şeklinde görülmektedir. 1-

Konumundaki azota bağı metilen piki $\delta = 4.0$ ppm'de triplet şeklinde ortaya çıkarken oksijen atomuna bağı olan metilen piki ise $\delta = 4.7$ ppm'de ortaya çıkmaktadır. Başlangıç bileşiğinde C^2 -hidrojenleri $\delta = 7.8$ ppm'de görülürken tuz yapısında olması nedeniyle üründe $\delta = 9.1$ ppm gibi düşük bir alanda görülmektedir. Aromatik protonlar ise $\delta = 7.5$ ppm'de multipler şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Bileşiğin şekil 3.1.8. (a)'daki FTIR spektrumu incelendiğinde $\checkmark$ (t-amin tuzu) = 2500 cm^{-1} de ortaya çıktığı görülmektedir.



Şekil 3.1.8. 18 Bileşiğine ait FTIR spektrumu



(b)

Şekil 3.1.8. 18- Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

3.2. Sentezlenen Benzimidazol Türevlerine Ait Mikrobiyolojik Test Sonuçları ve Elde Edilen Sonuçların Tartışılması

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal özellikleri agar dilüsyon tekniği⁴⁶ kullanılarak gram pozitif [*Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213)] ve gram negatif bakteriler [*Escherichia coli* (ATCC 25922) , *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853)]' e karşı araştırıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 3.2.3 ve Tablo 3.2.4 'da görülmektedir.

Tablo 3.2.3 Sentezlenen benzimidazol türevlerine ait minimum antibakteriyel inhibisyon ($\mu\text{g} / \text{mL}$) derişimleri

Bileşik No	Enterococcus Faecalis(ATCC 29212)	Staphylococcus aureus(ATCC 29213)	Escherichia coli(ATCC 25922)	Pseudomonas aeruginosa(ATCC 27853)
Ampicilin	0.78	0.39	3.12	>75
1	>800	>800	>800	>800
2	>800	>800	>800	>800
3	>800	>800	>800	>800
4	800	800	800	>800
5	100	100	800	>800
7	>800	>800	>800	>800
9	200	100	800	>800
10	>800	>800	>800	>800
11	>800	>800	>800	>800
12	>800	>800	>800	>800
13	>800	400	>800	>800
14	800	200	>800	>800
15	400	200	>800	>800
17	>800	>800	>800	>800
18	>800	>800	>800	>800
19	>800	200	>800	>800
20	>800	400	>800	>800
21	800	200	>800	>800
22	>800	800	>800	>800
23	>800	>800	>800	>800
24	>800	>800	>800	>800
25	>800	>800	>800	>800
27	400	100	>800	>800
28	200	200	>800	>800
29	50	12.5	>800	>800
30	100	50	800	>800

Tablo 3.2.3 incelendiğinde test edilen bileşikler arasında 5 , 9 , 15 , 21 , 27 , 28 , 29 ve 30 numaralı bileşikler MIC 12.5 - 200 $\mu\text{g} / \text{mL}$ arasında bakterilere karşı önemli aktivite göstermektedirler. Bu bileşiklerdeki aktivite ile yapıları arasındaki ilişkiler incelendiğinde , gözlenen aktivitelerin muhtemelen benzimidazole 1,3- ya da 5- konumunda süstitüent

olarak bulunan nitro veya 2-feniletıl grubundan kaynaklandığı söylenebilir. Özellikle 29 ve 30 numaralı bileşiklerde gözlenen yüksek antibakteriyel aktiviteler, 2-feniletıl grubunun epinefrindeki $^{47}-N-CH_2-CH_2-Ph$ yapısına benzerliğinden kaynaklanıyor olabilir.

Tablo 3.2.3 incelendiğinde bileşiklerin hiçbirı gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktivite göstermemiştir. Bu durum muhtemelen gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin hücre duvarları arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.

Tablo 3.2.4 'te sentezlenen benzimidazol türevlerine ait antifungal aktiviteler görölmektedir. Tablo 3.2.4 incelendiğinde bileşiklerin genellikle *Candida Tropicalis* 'e karşı 6.25 - 800 $\mu g / mL$ MIC değerlerinde etkili oldukları görölmektedir. Bileşiklerin *Candida Albican* ' a karşı da 50 - 800 $\mu g / mL$ MIC değerlerinde antifungal aktivite göstermelerine rağmen bu etkinin *Candida Tropicalis* ' de olduğu kadar büyük olmadığı anlaşılmaktadır.

Tablo 3.2.4 Sentezlenen benzimidazol türevlerine ait minimum antifungal inhibisyon ($\mu\text{g/mL}$) derişimleri

Bileşik No	Candida Albicans	Candida Tropicalis
Flukanozol	1.25	1.25
1	400	400
2	400	400
3	800	800
4	100	100
5	800	12.5
7	800	200
9	800	12.5
10	800	400
11	800	400
12	800	400
13	>800	400
14	400	200
15	800	400
17	800	400
18	800	400
19	800	200
20	800	400
21	800	200
22	800	400
23	800	400
25	800	200
27	400	50
29	50	6.25
30	100	12.5

Test edilen bileşiklerden özellikle 5, 9, 27, 29 ve 30 numaralı bileşikler

Candida Tropicalis 'e karşı sırasıyla 12.5, 12.5, 50, 6.25 ve 12.5 $\mu\text{g} / \text{mL}$ MIC değerleri ile en yüksek aktiviteyi göstermişlerdir. Bu bileşiklerin yapıları incelendiğinde benzimidazole bağlı nitro veya 2-feniletil grubunun antifungal aktivitelerde de önemli bir rol oynadığı anlaşılmaktadır.

3.3. Bazı Benzimidazol Türevlerine Ait pK_a Değerlerinin Sonuçlarının

Tartışılması

Benzimidazol bileşiklerinin pK_a sabitlerinin belirlenmesinde Henderson-Hasselbach eşitliğine uygun olarak grafik yöntemiyle belirlenen $V_{eş} / 2$ 'ye karşılık gelen $pK_a = pK_{su} - pH_{1/2}$ eşitliğinden yararlanıldı. Tablo 3.3.5 'de bu benzimidazol bileşiklerine ait pK_a değerleri görülmektedir.

Tablo 3.3.5 Bazı benzimidazol türevlerine ait proton bağlama sabitleri

Bileşik	pK_a
Benzimidazol	6.65
5-Metilbenzimidazol	6.70
1-Etilbenzimidazol	6.66
1-(2-Metoksietil)benzimidazol	6.55
5-Metil-1-(2-metoksietil)benzimidazol	6.62
1-(2-Etoksietil)benzimidazol	6.54
1-(2-Etoksietil)-5-metilbenzimidazol	6.61
5-Nitrobenzimidazol	4.46

Tablo 3.3.5 incelendiğinde beklenildiği gibi en az bazik özellik gösteren bileşik 5-nitrobenzimidazoldür. Diğer bileşikler kimyasal yapı olarak birbirine çok benzemektedirler. Bu nedenle bazik güç hemen hemen aynı değerdedir. Örneğin 1-(2-etoksietil)-5-metilbenzimidazol olması gerektiği gibi 1-(2-etoksietil)benzimidazolden daha baziktir. Çünkü benzimidazole 5-konumunda indüktif olarak elektron salan metil grubu bağlanmıştır.

Benzimidazol, 5-metil-1-(2-etoksietil)benzimidazol ve 1-(2-etoksietil)-5-metilbenzimidazole ait potansiyometrik titrasyon eğrisi şekil 3.3.9.'daki gibidir.



Genel Sonuç

Benzimidazoller çok değişik özelliklere sahip ilginç heterosiklik bileşiklerdir. Bunların birçoğu değişik fizyolojik aktivite göstermektedir.

Çalışmamızın temel amaçlarından olan yeni benzimidazol türevleri sentez edip bunların fizyolojik aktivitelerinin belirlenmesi çerçevesinde çok sayıda yeni benzimidazol türevleri hazırlanarak antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri belirlendi. Benzimidazolün tuz yapısında olmayan 1-süstitübenzimidazol bileşiklerinin proton bağlama sabitleri de potansiyometrik yöntemlerden yararlanarak tespit edildi. Proton bağlama sabitlerinin 4.46 - 6.70 arasında olduğu tespit edildi.



KAYNAKLAR

1. Elderfield R.C, Heterocyclic Compounds, Vol.5 Jhon Wiley and Sons, Inc., (1957);
 Mete A, " Süstitüe benzimidazoller ve fosfor içeren o-fenilendiamin türevlerinin
 sentezi ve özelliklerinin incelenmesi" , Doktora Tezi, İnönü Ün., Malatya(1987)
2. Kaiser, Ber., **18**,2942(1885)
3. Gallinek, Ber., **30**,1912(1897)
4. Green H. and Day A.R., J.Am. Chem. Soc., **64**,1167(1942)
5. Fischer and Romer, J. Prakt. Chem., **73(II)**,424(1966)
6. Phillips J, J.Chem. Soc., 1143(1931)
7. Auwers and Marburg, Ber., **61**,2411(1928); Fischer, J. Prakt. Chem., **73(II)**,419(1906)
8. Ger. Pat. 641,597(1937)
9. (a) Bamberger and Berle, Ann., **273**,340(1893); (b) Gemgross, Ber., **46**,1913(1913); (c)
 Oddo and Raffa, Gazz. Chem. Ital., **67**,537(1937);**68**,199(1938)
10. (a) Bamberger and Berle, Ann., **273**, 340(1893); (b) Fischer and Hess, Ber.,
36,3968(1903); (c) Van der Want, Rec. Trav. Chem., **67**,45(1948)
11. (a) Kym and Ratner, Ber., **45**,3245(1912); (b) Efros Zhur. Obschei. Chem.,
22,1008,1015(1952)
12. (a) Baczynski and Niementowski, Bull. Acad. Sci., 421(1902); (b) Niementowski, Ber.,
25,860(1892)
13. Ladenburg, Ber., **8**,677(1875); **11**,826(1878)
14. Kelly C.F. and Day A.R., J. Am. Chem. Soc., **67**,1074(1945)
15. Bistrzycki and Ulffers, Ber., **23**,1876(1890); **25**,1992(1892)
16. Walther and Pulawski, J. Prakt. Chem., **(2)59**,249(1899)

17. Walther and Kessler, J. Prakt., **(2)69**,40(1904)
18. Hobrecker, Ber., **5**,920(1872)
19. (a) Fischer and Veid, Ber., **38**,320(1905); (b) Maron, Kontorowitsch and Bloch, Ber., **47**,1347(1914); (c) Seka and Müller, Monatsh, **57**,97(1931); (d) Pool, Harwood and Ralston, J. Am. Chem. Soc., **59**,178(1937); (e) Wagner and Millet, Org. Synthesis., **19**,12(1939); (f) Clemo and Swan, J. Chem. Soc., **274**(1944)
20. Bistrzycki and Przeworski, Ber., **45**,3483(1913)
21. Phillips J, J. Chem. Soc., 2393(1928)
22. Coopeland A.B. and Day A.R., J. Am. Chem. Soc., **65**,1072(1943)
23. Lane, J. Chem. Soc., 1079(1955)
24. Jenkins G.L., Knevel A.M. and Doris C.S., J. Org. Chem., **26**,174(1961)
25. Wagner E.C., J. Org. Chem., **5**,133(1940)
26. Hölljes E.L. and Wagner E.C., J. Org. Chem., **9**,31(1944)
27. (a) Hinsberg and Koller, Ber., **29**,1498(1896); (b) Fischer and Limmer, J. Prakt. Chem., **74(II)**,57(1906); (c) Crippa and Maffei, Gazz. Chem. Ital., **71**,194(1941); (d) Weil and Marcinkowska, Roczniki. Chem., **14**,1312(1934)
28. (a) Hinsberg, Ber., **20**,1585(1887); (b) Hinsberg and Funcke, Ber., **27**,2187(1894)
29. Crippa and Maffei, Gazz. Chem. Ital., **71**,194(1941)
30. Baxter and Spring, J.Chem. Soc.,229(1945)
31. Elderfield R.C. and Kreysa F.J., J. Am. Chem .Soc.,**70**,44(1948)
32. Elderfield R.C. and McCarthy J., J. Am. Chem. Soc.,**73**,975(1951)
33. (a) Weidenhagen, Ber.,**69**,2263(1936); (b) Weidenhagen and Wagner, Z.Wirtschaftsgruppe Zuckerind., **87**, Tech, Tl.,755(1937); (c)Weidenhagen and

- Wagner, Ber., **71**, 2124(1938); (d) Ger.Pat., 676.196(1937); (e) Weidenhagen et al., Ber., **75**, 1936(1942)
34. Wooley, J. Biol. Chem., **152**, 225(1944); Küçükbay H., Çetinkaya E., and Durmaz R., Arzneium.-Forsch./Drug Res., **45(II)**, 1331, (1995); Çetinkaya B., Çetinkaya E., Küçükbay H., Durmaz R., Arzneium.-Forsch./Drug Res., **46(II)**, 821-823, (1996); Çetinkaya B., Çetinkaya E., Küçükbay H., Durmaz R., Arzneium.-Forsch./Drug Res., **46(II)**, 1154-1158, (1996); Durmaz R., Küçükbay H., Çetinkaya E., Çetinkaya B., Tr. J. Med. Sci., **27(II)**, 59-61, (1997); Küçükbay H., Durmaz B., Arzneium.-Forsch./Drug Res., **47(I)**, 667-670, (1997)
35. Folkers K., J. Am. Chem. Soc., **72**, 1866, 2820(1950); **73**, 332(1951); **74**, 2856(1952)
36. (a) Stanovnik B. and Tisler M., Synthesis, **120**(1974); (b) Keir W.F., MacLennan H.A. and Wood H.C.S., J. Chem. Soc. Perkin I., 1321(1977)
37. Ghosh, J. Indian. Chem. Soc., **28**, 710(1951)
38. Tamm et al., J. Exptl. Med., **98**, 219, 229, 245(1953)
39. Carl H. Roeder and Allan R. Day, J. Am. Chem. Soc., **6**, 25(1941)
40. Rabiger D.J, Joullie M.M, J. Org. Chem., **29**, 2, 476(1964)
41. Albert A, Goldacre R.J, Phillips J, J. Chem. Soc., 2240(1948)
42. Öğretir C, Demirayak Ş, Doğa Türk. Kim. Der., **10.2**, 112(1986)
43. Öğretir C, Demirayak Ş, Doğa Türk. Kim. Der., **10.2**, 118(1986)
44. Furniss B.S. et al., Vogel's Textbook of Practical Org. Chem., 4th Ed(1978)
45. Pozharskii A.F., Simanov A.M, J. Gen. Chem. USSR., **172**(1963)
46. National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1992. Document M27-P. Villanova, Pa.

47. Rose K.M, Rosenfield E.C, Loose-Mitchell, Pharmacology, Williams and Wilkins, Ed.

J. N. Gardner, (1989)



ÖZGEÇMİŞ (Mine Güven)

19.05.1975 yılında Malatya’da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Malatya’da tamamladı. 1993 yılında İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde okumaya hak kazandı. 1997’de İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı.

Yayınları;

1. Küçükbay H., Güven M., Durmaz R., Günel S., Bazı Benzimidazol Türevleri ve Antimikrobiyal Etkinlikleri, 12. Ulusal Kimya Kongresi, Trakya Üniversitesi., P-0540, 45, 1998 (Edirne)
2. Küçükbay F.Z., Güven M., Türkdemir M.H., Küçükbay H., Bazı Benzimidazol Türevlerinin Proton Bağlama Sabitlerinin Potansiyometrik ve Spektrofotometrik Yöntemlerle Belirlenmesi, XIII. Ulusal Kimya Kongresi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi., P-1245, 622, 1999 (Samsun)
3. Güven M., Küçükbay H., İşlevsel Gruplu Sübstitüye Benzimidazol Türevleri Sentezi, XIII. Ulusal Kimya Kongresi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi., P-1253, 630, 1999 (Samsun)