

99778

t
53

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİK AKTİFLİĞİ OLAN BAZI BENZİMİDAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ, FİZİKSEL SABİTLERİNİN
SAPTANMASI VE DEĞERLENDİRİLMELERİ.

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

DOKTORA TEZİ /

Ecz. ŞEREF DEMİRAYAK

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ

ESKİŞEHİR 1985

T E Ş E K K Ü R

Doktora tez konumun seçiminde ve çalışmalarım sırasında, bana her türlü yardım ve desteklerini esirgemeyen Doktora Tez Yöneticim, Anadolu Üniversitesi Fen ve Edebiyat Fakültesi Kimya Bölüm Başkanı Sayın Doç. Dr. Cemil ÖĞRETİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Bana her türlü kolaylığı gösteren Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanlığı'na, çalışmalarım sırasındaki yardımlarından dolayı Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı'mız Öğretim Üyeleri'ne, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı Başkanlığı'na, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne, Anadolu Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Laboratuvarı Yetkilileri'ne ve Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen ve Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Yetkilileri'ne teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Doktora tezimi TBAG - 578 no'lu Proje kapsamında maddi katkılarıyla destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu'na ayrıca teşekkür ederim.

Ö Z E T

Bu çalışmada, bazı benzimidazol türevleri sentezlenerek bazı fizikokimyasal parametreleri saptanmış, elde edilen değerlerle kimyasal ve biyolojik aktiflikleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

Türevlerin asitlik sabitleri saptanmış, bu arada, elektron çeken sübstitüentlerin pK_a değerlerini küçülttüğü, elektron verenlerin ise büyülttüğü gözlenmiştir. 2- veya 5- (6-) sübstitüe benzimidazol türevleri için ΔpK_a değerleriyle σ_p değerleri arasında çizilen grafiklerin birer doğru verdiği görülmüş ve her iki seri için de σ sabitleri hesaplanmıştır. İkinci konumda bulunan sübstitüentlerin reaksiyon merkezi üzerine olan etkilerinin, beşinci konumdaki sübstitüentlerin etkilerinden daha büyük olduğu görülmüştür. Bu etki farklılığı nedeniyle, farklı konumlarda veya birden fazla sübstitüent taşıyan benzimidazol türevlerinin bir $\Delta pK_a - \sigma$ doğrusunda toplanmadığı gözlenmiştir. Doğrusallığın sağlanabilmesi için her bir sübstitüentin reaksiyon merkezi üzerine olan bağıl etkisinin hesaplanmasıyla bulunan σ_T sabitleri önerilmiştir.

2,6-Disübstitüe benzo [1,2-d, 4,5-d'] diimidazol türevleri için ΔpK_a ile $\sigma_{hes.}$ değerleri arasında çok iyi bir korelasyon bulunmuştur.

Benzimidazol çekirdeğinde oluşan bir reaksiyonda sübstitüent

etkilerini incelemek üzere, örnek olarak nitrolama kinetiği incelenmiş ve elektron çeken sübstitüentlerin reaksiyonu yavaşlatıp, elektron verenlerin ise hızlandırdığı gözlenmiştir. İncelenen bütün türevlerin protonlanmış şekilleriyle nitrolandıkları saptarmıştır.

Benzimidazol çekirdeğinde bulunan sübstitüentlerin biyolojik bir sisteme olan etkilerinin incelenmesi amacıyla, bazı türevlerin *Lepidium sativum* tohumlarının köklerinin büyümesini engelleyici etkileri incelenmiş ve bulunan TD_{50} değerleriyle $\log P$, ΔpK_a ve δ_T değerleri arasında doğrusal ilişkilerin varlığı saptarmıştır.

S U M M A R Y

In this work, some benzimidazole derivatives were synthesized and their physicochemical parameters determined. The relationships between these obtained parameters and chemical and biological activities were studied.

The basicity of these derivatives were measured. The effect of electron - donating and electron - withdrawing substituents were found to increase and decrease the basicity of the nucleus respectively. For 2- or 5- (6-) substituted benzimidazole derivatives an excellent correlation between ΔpK_a and σ_p was obtained and σ values were calculated. The effect of substituent on reaction centre at C_2 found to be severe comparing to substituent at C_5 . Because of this changing difference according with the reactivity of substituents it was necessary to determine a σ_T values to correlate ΔpK_a values with σ for mono, di or three substituted compounds.

For 2- and 6-disubstituted benzo [1,2-d, 4,5-d'] diimidazole derivatives an excellent correlation between $\sigma_{calc.}$ and ΔpK_a was observed.

To study the effect of substituents on reactions which take place on benzimidazole nucleus the nitroation was chosen. It was observed kinetically that the electron - donating groups activate and electron -

withdrawing groups deactivate the nitration. All the compounds which their nitration kinetic studied were found to be nitrate via conjugate - acid mechanisms.

To be able determine the effect of growth - inhibition of the studied derivatives, the growe rate of *Lepidium sativum* roots were studied. The obtained TD_{50} values are found to be correlate with $\log P$, ΔpK_a and δ_T values nicely.

İÇİNDEKİLER

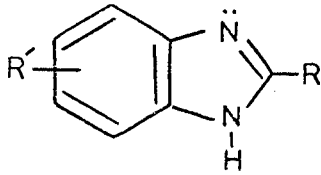
	Sayfa
I. GİRİŞ	1
1. 1 BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ	2
A. Benzimidazollerin sentezleri	2
B. Benzo [1,2-d, 4,5-d'] diimidazollerin sentezleri	4
C. 2,2-Bibenzimidazollerin sentezleri	5
1. 2 BENZİMİDAZOL ÇEKİRDEĞİNİN SÜBSTİTÜSYON REAKSİYONLARI	5
A. Benzen halkası üzerinde yürüyen reaksiyonlar	5
B. İmidazol halkasında yürüyen reaksiyonlar	7
i. Proton alma ve verme reaksiyonları	7
ii. Alkillenme reaksiyonları	7
1. 3 MADDELERİN PROTON ALMA VE VERME DAVRANIŞLARI	8
A. Asitlik - bazlık	8
B. Asitlik dengesi	9
C. Asitlik fonksiyonları	11
1. 4 ASİTLİK SABİTLERİNİN SAPTANMASINDA KULLANILAN YÖNTEMLER	13
A. Ultraviyole - görünür bölge spektrofotometrik yöntem	13
B. Raman ve N.M.R. spektroskopik yöntemleri	16
C. Potansiyometrik titrasyon yöntemi	16
D. Çözünürlük ölçülmesi	16
1. 5 ASİTLİK SABİTLERİNİN KULLANIM ALANLARI	16
1. 6 HAMMETT EŞİTLİĞİ VE KULLANIMI	17

1. 7	NİTROLANMA REAKSİYON MEKANİZMALARI	23
A.	Genel nitrolanma mekanizması	23
B.	Heteroaromatik maddelerin nitrolanma mekanizmaları	25
C.	Heteroaromatik maddelerin nitrolanma mekanizmalarının aydınlatılması	25
i.	Hız profilleri	25
ii.	Model madde	28
iii.	Arrhenius parametreleri	28
iv.	Rastgeliş hızı	29
1. 8	BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN BİYOLOJİK EKKİLERİ ÜZERİNDE YAPILMIŞ OLAN ÇALIŞMALAR	30
II.	DENEMELER	32
2. 1	KULLANILAN MADDELER VE CİHAZLAR	32
2. 2	SENTEZLER	33
2. 3	BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN ASİTLİK SABİTLERİNİN SAPTANMASI	54
2. 4	BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN NİTROLANMA KİNETİĞİNİN İNCELENMESİ	66
2. 5	BAZI BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN LEPIDIUM SATIVUM TOHUMLARININ KÖKLERİNİN BÜYÜMESİNİ İNHİBE EDİCİ ETKİLERİNİN SAPTANMASI	75
2. 6	BİYOLOJİK TEST UYGULANAN BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN PARTİSYON KATSAYILARININ SAPTANMASI	77
III.	SONUÇLAR VE TARTIŞMA	78
IV.	KAYNAKLAR	131

I. GİRİŞ

İlk benzimidazol yapısının Hobrecker¹ tarafından elde edilmesinden bu yana benzimidazoller, büyük bir çalışma alanı olagelmışlerdir. Bu ilginin nedeni, benzimidazol yapısının kimyasal aktifliği ve türevlerinin çeşitli biyolojik etkinlikler göstermesidir. Biyolojik etki zenginliği, yapının organizmaya yabancı olmamasından kaynaklanmaktadır. Önemli biyolojik etkinlikleri olan histidin ve histaminin yapısında imidazol, B₁₂ vitamininin yapısında ise benzimidazol bulunmaktadır. Adenin ve pürin bazları da benzimidazol çekirdeğinin biyoizosterleri sayılabilirler.

Benzimidazol yapısında bulunan sp² hibritleşmiş azot, bir proton alıcı, sp³ hibritleşmiş azot ve ona bağlı hidrojen ise bir proton verici olarak iki aktif merkezi oluştururlar.

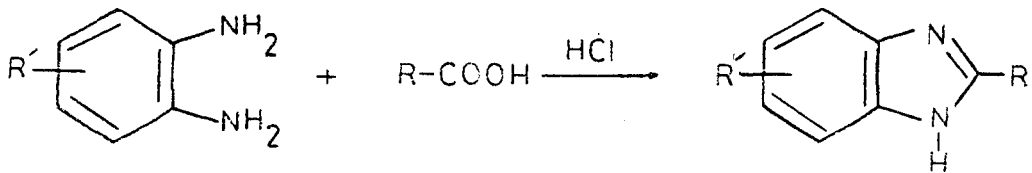


Çekirdekte oluşan reaksiyonların yönlendirilmesinde bu iki aktif merkezin büyük önemi vardır. Bir ilaç molekülünde benzimidazol çekirdeğinin yer alması halinde ilacın dağılımı, taşınması, reseptörlere bağlanması ve metabolizma olaylarında da yine bu merkezlerin rolü büyüktür.

Bunlardan anlaşılacağı gibi, Benzimidazol türevlerinin biyolojik aktifliği ile fiziksel ve kimyasal özellikleri arasında yakın ilişkiler vardır. Bu bilgilerin ışığında, özellikle son yıllarda yapı - biyolojik etki ilişkileri kurma çalışmaları yoğunlaşmış ve biyolojik etkiye neden olan yapıların saptanması yolunda önemli adımlar atılmıştır.^{2 - 6}

1. 1 BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

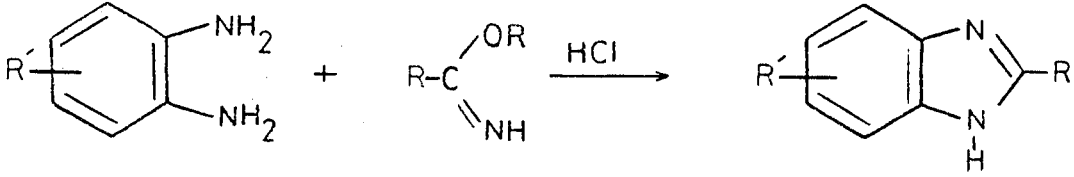
A. Benzimidazollerin sentezleri: Benzimidazol yapısının sentezinde uygulanan en yaygın metod Phillips yöntemidir.^{7,8} Yöntemin esası, hidroklorik asit katalizörlüğünde bir 1,2-arilendiaminin bir karboksilik asit ile birlikte kaynatılmasına dayanır. Hidroklorik asit karbonil oksijenini protonlayarak karbonyum iyonunu oluşturur. Arilendiaminin bir amin grubunun karbonyum iyonuna yaptığı atakla monoasil türevini oluşturur. Bu olayın tekrarlanması benzimidazol yapısını verir. Ortamda suyun gerekli olduğunu Roeder ve Day, bir dizi reaksiyonla göstermişlerdir.⁹



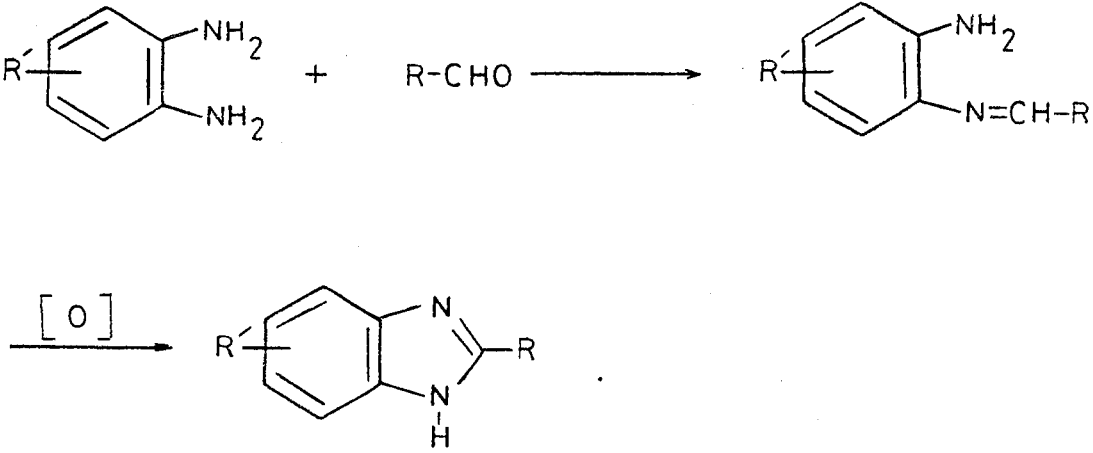
Aromatik karboksilik asitlerin Phillips yöntemiyle olumlu sonuç vermediği saptanmış, bu reaksiyonlarda katalizör ve su çekici ajan olarak polifosforik asit ve polifosfat esterleri kullanılmıştır.^{10 - 14}

Phillips yönteminde asit kataliz nedeniyle protonlanmış halde bulunan amin gruplarının karbonyum iyonuna atağının engellenme problemi vardır. Bu problemin karbonil grubu yerine daha bazik olan imino gruplarının

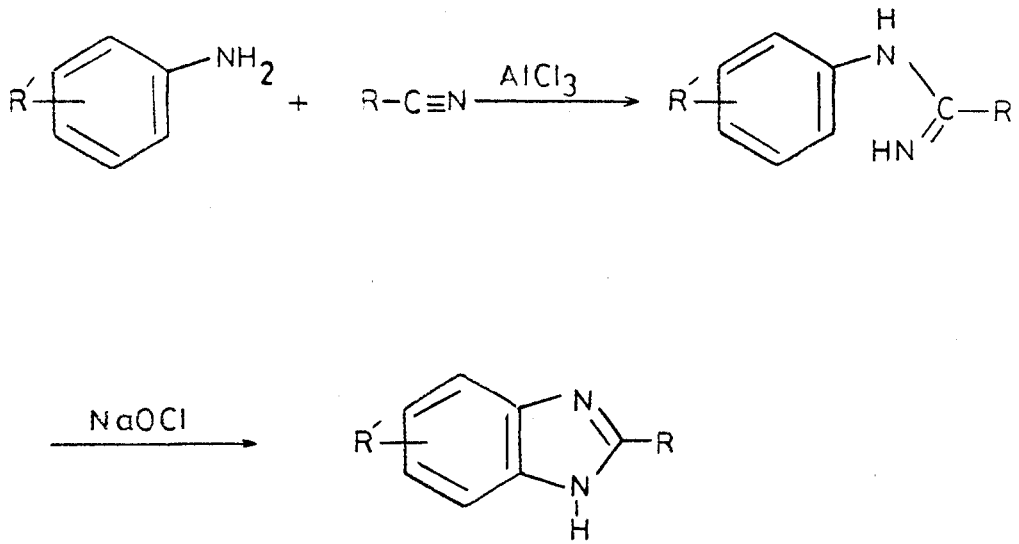
geçirilmesiyle giderilmesi düşünülmüş ve nitril grubu önce iminoeter yapısına getirilip sonra arilendiamin ile etkileştirilmiştir. Bu reaksiyonun bir eşit mol hidroklorik asit ile daha hızlı yürüdüğü saptanmıştır.¹⁵



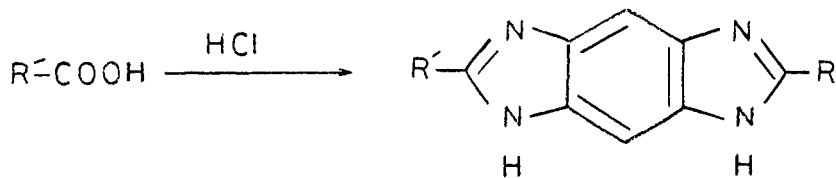
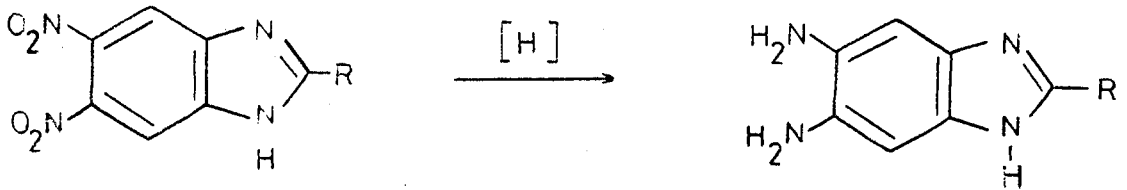
Özellikle ikinci konumda heterosiklik grup taşıyan türevler elde etmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntem, 1,2-arilendiamin ile bir aldehidin şift bazı ara basamağından sonra bakır II asetat, kurşun IV asetat sodyum bisülfid ve nitrobenzen gibi oksitleyici madde etkisiyle halka kapatılmasıdır.^{16 - 22}



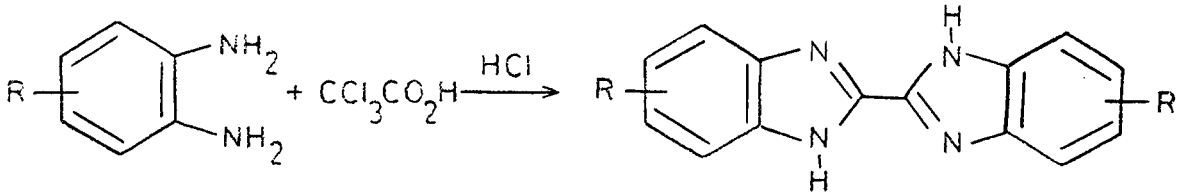
Anilin türevlerinin nitrillerle alüminyum triklorür katalizörlüğünde verdiği imidat yapısının sodyum hipoklorit etkisiyle benzimidazol sentezi, arilendiamin gerektirmeyen diğer bir yöntemdir.^{23 - 25}



B. Benzo [1,2-d, 4,5-d] diimidazollerin sentezleri: Benzodiimidazol türevlerinin sentezleri genellikle iki ayrı yöntemle gerçekleştirilmiştir. İlk yöntemde 1,2,4,5-tetraaminobenzen ve karboksilik asit türevleri kullanılmıştır.^{26,27} Bu çalışmada da kullanılan ikinci yöntemde, 2-süstitüe benzimidazollerin nitrolanma ürünü olan 5,6-dinitro türevi, indirgenerek 5,6-diamino türevine geçilmiş, ikinci bir halka kapatma işlemi uygulanarak benzodiimidazol yapısı elde edilmiştir.^{28,29}

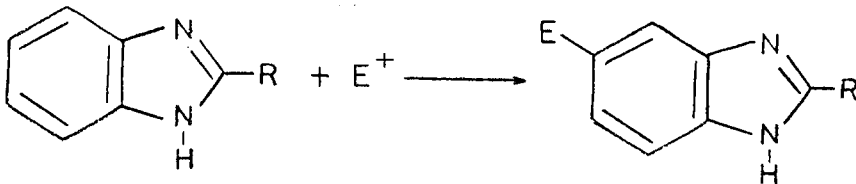


C. 2,2-Bibenzimidazollerin sentezleri: Bu türevler, Bir 1,2-arilendiamin ile diamidlerin veya 2-trihalojenometilbenzimidazollerin etkileştirilmesiyle ve 1-alkilbenzimidazollerin metallenme reaksiyonlarıyla elde edilmişlerdir.^{30 - 35} Bu çalışmada bibenzimidazollerin sentezi, arilendiamin türevleriyle trikloroasetik asitin 4 N hidroklorik asit ile kaynatılmasıyla gerçekleştirilmiştir.³⁵

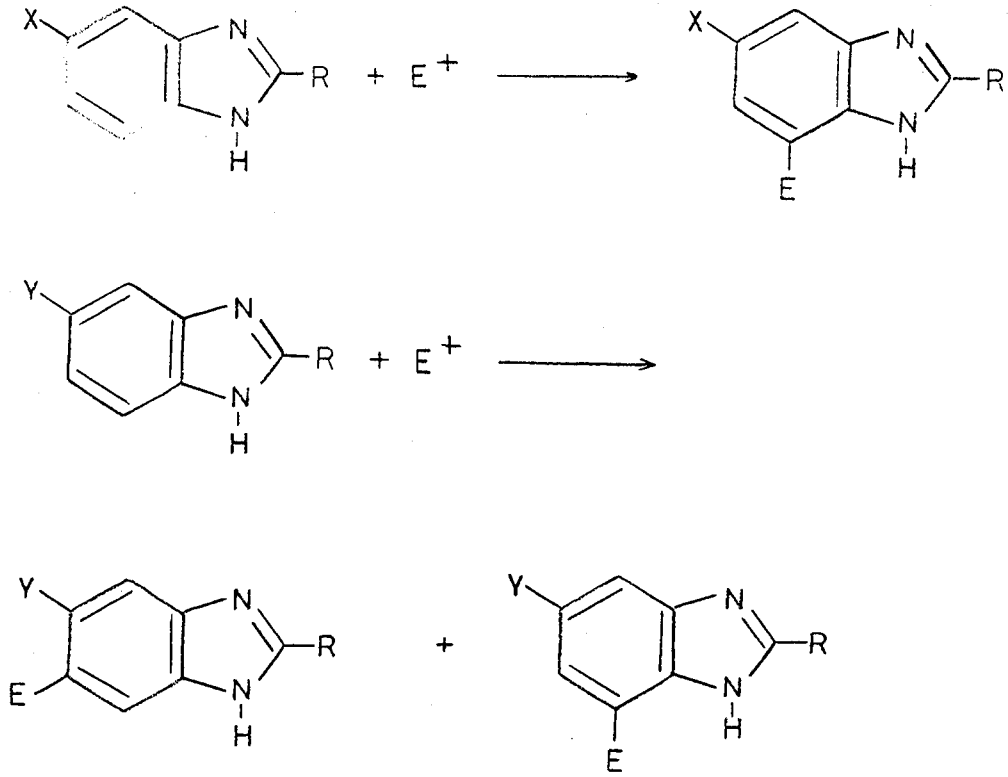


1. 2 BENZİMİDAZOL ÇEKİRDEĞİNİN SÜBSTİTÜSYON REAKSİYONLARI

A. Benzen halkası üzerinde yürüyen reaksiyonlar: Benzimidazol türevlerinin elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları Wright ve Preston tarafından geniş bir şekilde incelenmiş ve benzen halkasında sübstitüent taşımayan benzimidazolde elektrofilik sübstitüsyonun 5(6)- konumunda olduğu gözlenmiştir.^{36,37}



Elektrofilik atak, beşinci konumda elektron verici bir grubun varlığında yedinci konuma, elektron çekici bir grubun varlığında ise yedinci konumdan çok altıncı konuma yönelir.

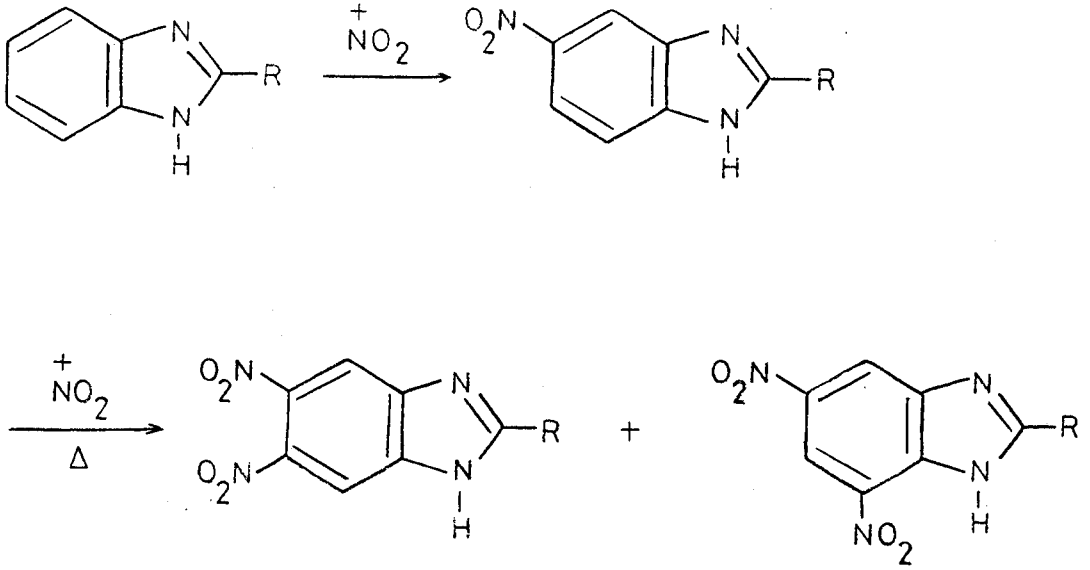


X: Elektron verici grup

Y: Elektron çekici grup

Bu yonlarmenin teorik açıklamasını Brown ve Heffernan yapmışlardır.³⁸

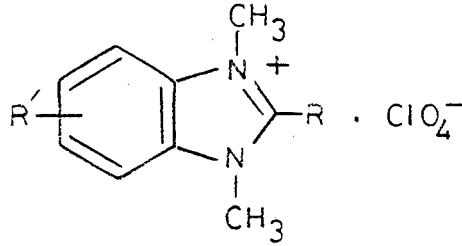
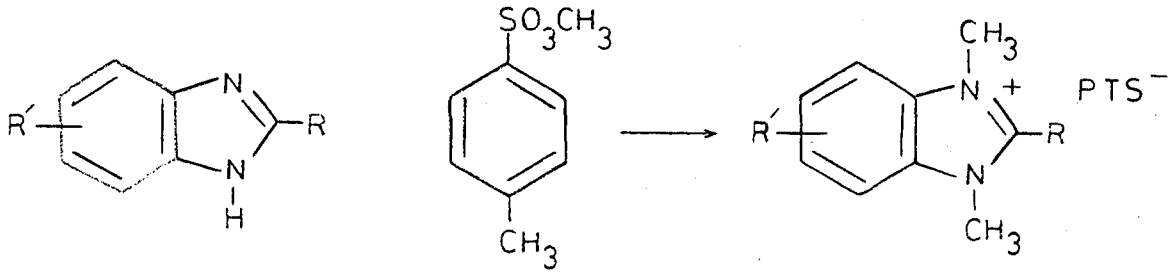
Nitrolu türevler, benzimidazol türevlerinin sülfürik asit-nitrik asit karışımında nitrolanmasıyla elde edilmişlerdir. Nitrolanma reaksiyonu, bir bir nitro grubu taşıyan türevler için $0 - 5^{\circ} \text{C}$ de, iki nitro grubu taşıyan türevler için ise kaynatılarak yapıldı. Son durumda oluşan iki izomer, 5,6-dinitro ve 5,7-dinitro türevleri ayrımsal kristallendirmeyeyle ayrılabilmişlerdir.²⁹ Çalışmalar sırasında sülfürik asit - nitrik asit karışımında nitrolanma reaksiyonunun başarısız olan türevlerin nitrolanmaları, daha ılımlı bir ortam olarak maddenin asetik asitteki çözeltisine sülfürik asit nitrik asit karışımı ilave edilerek sağlanmıştır.



B. İmidazol halkasında yürüyen reaksiyonlar:

i. Proton alma ve verme reaksiyonları: sp^2 hibritleşmiş azot, asitlerle kolaylıkla protonlanarak tuz oluştururlar. sp^3 hibritleşmiş azotun hidrojeni metallere yer değiştirebilecek kadar asidiktir ve metal benzimidazollerini verirler. Bu konu Bölüm 1. 3'de geniş bir şekilde incelenecektir.

ii. Alkilleme reaksiyonları: Benzimidazoller, alkil halojenürlerle ılımlı şartlarda 1-alkilbenzimidazollerini, daha kuvvetli şartlar altında ise 1,3-dialkilbenzimidazolium halojenür tuzlarını oluştururlar.^{39 - 41} Alkilleme ajanı olarak alkil halojenürler yanında diazometan ve dialkil sülfatlar da kullanılmıştır.⁴² Bu çalışmada benzimidazolium tuzlarını elde etmek için alkilleme ajanı olarak p-toluen metilsülfonat kullanılmıştır.



1. 3 MADDELERİN PROTON ALMA VE VERME DAVRANIŞLARI

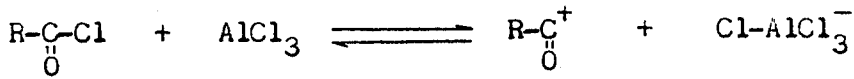
A. Asitlik - bazlık: İlk asitlik bazlık tanımını Arrhenius yapmıştır.

Buna göre proton veren maddeler asit, hidroksit veren maddeler de bazdır.

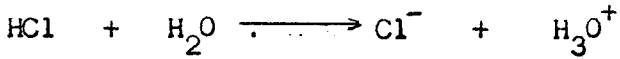
Tanıma göre bir asit molekülü yapısında proton, baz molekülü ise hidroksit taşımalıdır. Ancak yapısında proton veya hidroksit taşımayan başka bazı maddeler de asit veya baz özellik gösterirler. Tanımdaki bu eksiklik, yapılan diğer tanımlarla giderilmiştir. İkinci asitlik bazlık tanımını I.N Bronsted ve T.M. Lowry yapmışlardır. Buna göre, proton veren maddeler asit, alanlar da bazdır. Bu tanımdaki asitlik tanımıyla Arrhenius'un asitlik tanımı aynıdır. İkinci bazlık tanımı biraz daha genişletilerek amonyak ve su gibi proton alabilen maddelerin davranışları açıklanabilmiştir.

Bu konuda daha kapsamlı bir tanım Lewis'e aittir. Elektron çifti alan

maddeler asit, verenler de bazdır. Tanımın kapsamına giren asitlere Lewis asiti, bazlara ise Lewis bazı denmiştir. Lewis asitleri elektron alan maddeler oldukları için elektrofilye, bazları da elektron veren maddeler oldukları için nükleofilye olarak adlandırılırlar. Bu tanım, diğerlerine oranla daha çok sayıda maddeyi tanımlar ve diğer tanımlarla açıklanamayan, özellikle susuz ortamdaki reaksiyonları da kapsar. Örneğin, Friedel - Crafts reaksiyonlarında alüminyum triklorür bir elektrofilye yani Lewis asiti, açıl klorür ise bir nükleofilye yani Lewis bazıdır.

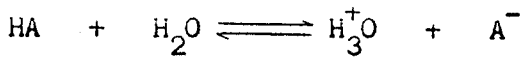


B. Asitlik dengesi: Sulu ortamda tamamen iyonlaşan asit ve bazlar için iyonlaşma dengesi yazılamaz.

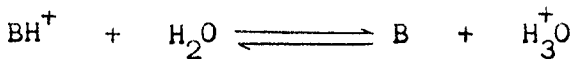


Buna karşın, organik asit ve bazlar sulu ortamda bir denge içinde iyonlaşırlar. Asitlik - bazlık tanımında Bronsted - Lowry esas alınarak, asit ve bazlar için ayrı birer denge yazmak yerine konjuge asit - baz denge durumu benimsermiştir.

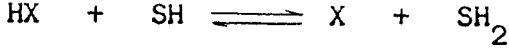
Bir asit için denge,



Bir bazın konjuge asiti için denge,



şeklinde yazılabilir. Bu iki denge ortak bir şekle sokulursa,



elde edilir. SH, herhangi bir çözücüdür. Bu denge için denge sabiti şöyle yazılabilir.

$$K_a = \frac{a_x \cdot a_{\text{SH}_2}}{a_{\text{HA}}} \quad (1.1)$$

a, aktifliktir. Aktivlik yerine, eşiti olan γ yazılabilir.

$$K_a = \frac{[X] \gamma_x}{[HX] \gamma_{\text{HX}}} a_{\text{SH}_2} \quad (1.2)$$

$$\frac{\gamma_x}{\gamma_{\text{HX}}} a_{\text{SH}_2} = H_x \quad \text{alınırsa,}$$

$$K_a = \frac{[X]}{[HX]} H_x \quad (1.3)$$

elde edilir, H_x , bir asitlik fonksiyonudur. (Bak Bölüm 1. 3 C)

Seyreltik çözeltilerde aktivlik sabiti bire eşit olarak alınabileceğinden eşitlik 1. 2 aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$K_a = \frac{[X][H]}{[HX]} \quad (1.4)$$

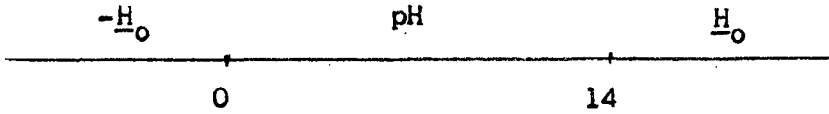
Eşitlik 1. 4'ün logaritması alınarak düzenlenirse,

$$pK_a = pH - \log \frac{[X]}{[HX]} \quad (1. 5)$$

eşitlik 1. 5 elde edilir. Burada pK_a 'nın çözücüye bağlı olmayıp, termodinamik bir sabit olduğu kabul edilmiştir.

C. Asitlik fonksiyonları: Seyreltik çözeltilerde asitlik ölçüsü

olarak kullanılan pH değerleri, sıfır ile ondört arasındadır. Örneğin 0.1 N hidroklorik asit çözeltisinin pH değeri birdir. Ancak daha derişik çözeltiler için pH değerlerinden söz edilemez. Aynı durum baz çözeltileri için de geçerlidir. pH dışında kalan bu bölgelerde, asitlik - bazlık ölçüsü olarak bazı asitlik fonksiyonları geliştirilmiştir. Bunlardan en tanınmış olanları H_0 ve H_- fonksiyonlarıdır.



H_0 fonksiyonu üzerinde ilk çalışmayı Hammett ve Deyrup yapmışlardır.^{43,44}

Nitroanilinler gibi bir zayıf organik baz serisinin değişik asit çözeltilerindeki protonlanma derecelerinin spektroskopik olarak saptanması esasına dayanan bu yöntem, kısaca şöyle özetlenebilir. Eşitlik 1. 3 zayıf bir baz olarak, BH^+ 'ın iyonlaşması için yazılıp düzenlenirse eşitlik 1. 6 elde edilir.

$$pK_a = \log \frac{[BH^+]}{[B]} - H_0 \quad (1. 6)$$

pK_a değeri bilinen p-nitroanilin'in artan asitliklerdeki çözeltilerde protonlanması, yani $[BH^+] / [B]$ oranları saptanmış, oran çok yükselince aynı seriden daha az bazik bir diğer nitroanilin türevi önceki indikatörün yerini almıştır. Yeni indikatörün pK_a değeri bir önceki indikatör yardımıyla elde edilmiş olan H_0 değerlerini veren çözeltilerde $[BH^+] / [B]$ oranlarının ölçülmesiyle elde edilmiştir. Kuvvetli bazik bölgedeki asitlik fonksiyonu H_- değerlerinin elde edilmesi için indikatör olarak indoller ve fluorenler kullanılmıştır.^{45 - 48}

Asitlik fonksiyonlarını saptamak için yukarıda sözedilenlerden başka değişik yapıda daha birçok indikatör kullanılmış, her indikatör serisi için farklı asitlik fonksiyonları elde edilmiştir. Triarilkarbinoller için H_R , tersiyer aromatik aminler için H_- , amidler için H_A , indoller H_I asitlik fonksiyonları bilinmektedir.^{49 - 53}

Eşitlik 1. 6'ya göre $\log [BH^+] / [B]$ ile H_- arasında çizilen grafiğin eğimi birdir. $[BH^+] = [B]$ olan noktada $pK_a = H_0$ olacağından, herhangi bir maddenin pK_a 'sı hesaplanabilir. Bu duruma uyan maddelere Hammett bazı adı verilir. Diğer asitlik fonksiyonları ile $[BH^+] / [B]$ grafiğinin eğimi birden küçük veya büyük olabilir. Yates, bütün diğer asitlik fonksiyonları ile H_0 arasında,

$$\frac{H_x}{H_0} = m \frac{H_0}{H_0} \quad (1. 7)$$

şeklinde bir ilişkinin bulunduğu ve bütün asitlik fonksiyonlarının $H_0 = 0$ noktasından geçtiği saptanmıştır.⁵⁴ Bu yüzden Hammett bazı dışında kalan bazlar, $\log [BH^+] / [B]$ değerlerine karşı çizilen H_0 grafiğinde $\log [BH^+] / [B] = 0$ değerleri pK_a yerine yarı protonlama değerini

verir. Bu, $H_0^{1/2}$ ile gösterilir. Buna göre pK_a değeri aşağıdaki eşitlikle hesaplanabilir.

$$pK_a = m H_0^{1/2} \quad (1. 8)$$

1. 4 ASİTLİK SABİTLERİNİN SAPTANMASINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

A. Ultraviyole - görünür bölge spektrofotometrik yöntem: Spektrofotometrik yöntemler arasında en çok kullanılan ve en duyarlı olanı ultraviyole görünür bölge spektrofotometre yöntemidir.⁵⁵ Çok zaman almasına rağmen, az madde gerektirmesi ve çok duyarlı olması nedeniyle tercih edilir. Bu yöntemle bütün pH alanında, -8 'e kadar uzanan H_0 ve H_- alanlarında rahatlıkla çalışılabilir.

Ultraviyole - görünür bölge spektrofotometresinde asitlik sabiti saptayabilmek için maddenin moleküler türü ile iyonlaşmış türünün spektrumlarının farklı olması gerekir. Yöntemin esası, moleküler türün iyonlaşmış türe oranının saptanmasına dayanır.

Lambert - Beer kurallarının her iki türe de uyduğu varsayılarak,

$$A = A_I + A_m \quad (1. 9)$$

A: Maddenin seçilen dalga boyundaki soğurması.

A_I : İyonize türün soğurması.

A_m : Moleküler türün soğurması.

yazılabilir. Lambert - Beer eşitliğinde A'nın değeri eşitlik 1. 10 ile

verilmiştir.

$$A = \epsilon l c \quad (1. 10)$$

ϵ : Molar soğurma katsayısı.

l : Ölçümün yapıldığı çözeltinin kalınlığı.

c : Çözeltinin derişimi (Molarite).

İyonlaşan kısım F_I olursa, iyonlaşan türün derişimi $C F_I$ dir.

Böylece iyonlaşan kısmın soğurması eşitlik 1. 11 ile verilebilir.

$$A_I = \epsilon_I F_I l c \quad (1. 11)$$

Aynı eşitlik, moleküler tür için de yazılıp ,

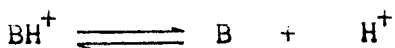
$$A_m = \epsilon_m F_m l c \quad (1. 12)$$

eşitlik 1. 9 'da yerine konursa, eşitlik 1. 13 elde edilir.

$$\epsilon l c = \epsilon_I F_I l c + \epsilon_m F_m l c$$

$$\epsilon = \epsilon_I F_I + \epsilon_m F_m \quad (1. 13)$$

Asitlik sabiti saptanacak olan madde için denge sabiti yazılıp düzenlenerek,



$$[BH^+] = \frac{1}{K_a} [B] [H^+] \quad (1. 14)$$

elde edilir.

$$F_I = \frac{[BH^+]}{[BH^+] + [B]} \quad \text{ve} \quad F_m = \frac{[B]}{[B] + [BH^+]}$$

eşitliklerinde önce BH^+ yerine koyularak sonra eşitlik 1. 13 yazılıp düzenlenirse eşitlik 1. 15 elde edilir.

$$F_I = \frac{[H^+]}{[H^+] + K_a} \quad \text{ve} \quad F_m = \frac{K_a}{K_a + [H^+]}$$

$$\epsilon = \epsilon_I \frac{[H^+]}{[H^+] + K_a} + \epsilon_m \frac{K_a}{K_a + [H^+]}$$

$$H^+ (\epsilon - \epsilon_I) = K_a (\epsilon_m - \epsilon) \quad (1. 15)$$

Elde edilen son eşitliğin logaritması alınarak düzenlenirse ,

$$pH = pK_a + \log \frac{\epsilon - \epsilon_m}{\epsilon_I - \epsilon} \quad (1. 16)$$

eşitliği elde edilir. pH yerine çalışılan asitlik fonksiyonuna göre H_- veya H_0 yazılabilir.

B. Raman ve Nükleer Manyetik Rezonans spektroskopisi yöntemleri de asitlik sabitlerinin saptanmasında kullanılmışlardır.⁵⁶ Ancak bu yöntemler çok madde gerektirmeleri ve duyarlılıklarının düşük olması nedeniyle fazla kullanılmamaktadırlar.

C. Potansiyometrik titrasyon yöntemi, ölçümde çok madde gerektirmesine rağmen çok kısa zaman alması nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Yöntemin esası, referans elektrodu ile indikatör elektrot arasında doğan potansiyel farkının ölçülmesine dayanır.⁵⁵

D. Çözünürlük ölçülmesi, diğer yöntemlerin uygulanamadığı durumlarda maddenin çeşitli pH değerlerindeki çözünürlüğünün ölçülmesiyle yaklaşık pK_a değerini verir.⁵⁵

1. 5 ASİTLİK SABİTLERİNİN KULLANIM ALANLARI

Asitlik sabitleri, bir molekülde bulunan iyonlaşabilen grupların varlığını ve özelliklerini saptamak için kullanılmış, fakat bu uygulama modern yapı aydınlatma yöntemlerinin yaygınlaşmasından sonra azalmıştır.⁵⁷ Asitlik sabitleri, asidik veya bazik özelliğe sahip bir molekülün stereo-kimyasal yapısının belirlemesinde ve konformasyonel analizlerde kullanılmaktadırlar.^{58, 59} Organik reaksiyonlarda elektrofilik veya nükleofilik atağın yönü ve kuvveti, ara ürünlerin kararlılığı ve gerekli aktivasyon enerjisinin büyüklüğü hakkında yararlı bilgiler verirler.⁶⁰ Biyokimya, enzimlerin aktif merkezlerinin saptanmasında kullanılan maddelerin proton alma ve verme sabitlerinden yararlanılmaktadır.⁶¹

Sentez çalışmalarında, elde edilecek olan maddenin iyonlaşma sabiti

biliniyorsa, yüksek verim elde edilmesi sağlanabilir. Sentez işlemleri sonunda maddeler çoğunlukla çözürmüş tuz halinde bulunurlar. Maddeyi baz şeklinde çöktürme işlemi sırasında ortamın pH'sı maddenin pK_a değerinin iki birim üzerine ayarlanmasıyla en yüksek verim elde edilebilir.

İlaç olarak kullanılan maddelerin çoğunun zayıf asit veya zayıf baz özelliği göstermesi nedeniyle, ilaçmolekülünün membranlardan geçişi, dağılımı, taşınması ve reseptörlere bağlanması olaylarında iyonlaşma sabitlerinin büyük etkisi vardır. Zayıf asit ve bazların sulu ortamda iyonize olma oranları, asitlik sabitleri ve ortamın pH 'sı ile ilgilidir. Aynı durum vücut sıvıları için de geçerlidir. Bu ilişki, Handerson - Hasselbach denklemiyle gösterilir.

Zayıf asitler için:

$$\log \frac{[\text{İyonize olmamış ilaç}]}{[\text{İyonize ilaç}]} = pK_a - pH \quad (1. 17)$$

Zayıf bazlar için:

$$-\log \frac{[\text{İyonize olmamış ilaç}]}{[\text{İyonize ilaç}]} = pK_a - pH \quad (1. 18)$$

1. 6 HAMMETT EŞİTLİĞİ VE KULLANIMI

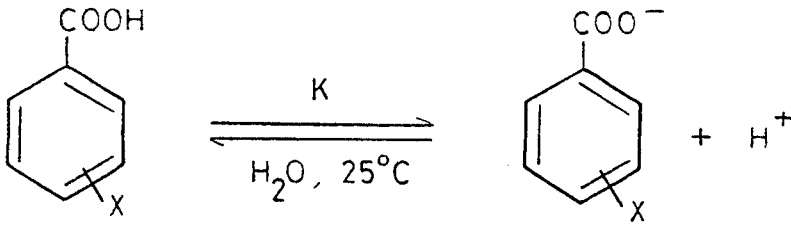
Asitlik sabitlerinin en önemli kullanım alanlarından birisidir.

Hammett eşitliğinin ilk ortaya atılmasından bu yana organik bileşiklerin yapıları ve aktiflikleri arasındaki ilişkiler en çok tartışılan ve uygulanan

konular olmuş ve defalarca tekrarlanmışlardır.^{62 - 66}

Organik kimyada sık karşılaşılan konulardan biri, elektronik geçişmelerdir. Bunlar indüktif ve mezomerik etkiler olarak bilinirler. Bu iki etki organik reaksiyonların mekanizmalarının teorik açıklamalarının temel taşlarıdır. Bu arada sterik etkileşmelerin olaylara karmaşıklıklar getirdiğini belirtmek gerekir.

Hammett eşitliğinin amacı, bir molekülde bulunan sübstitüentlerin reaksiyon hızı veya denge sabiti üzerine olan etkilerini kantitatif bir temele oturtmaktır. Hammett, benzoik asidin asitliği üzerine benzen çekirdeği üzerinde bulunan m- ve p- sübstitüentlerin etkilerini pK_a cinsinden incelemiş, pK_a değerleri arasındaki farklarla elektronik etkilerin kantitatif ölçüsünü vermiştir.⁶⁴



$$\sigma_x = \log K - \log K_o = pK_{a_o} - pK_a \quad (1.19)$$

σ : Sübstitüent sabiti.

K : Sübstitüent taşıyan benzoik asidin denge sabiti.

K_o : Benzoik asidin denge sabiti.

Bu çalışmada yararlanılan bazı sübstitüent sabitleri Çizelge I. 1'de verilmiştir.⁶⁵

Bu aşamadan sonra, σ değerlerinin diğer reaksiyon ve denge durumları için de korelasyon verip vermediği araştırılmış ve çoğunlukla başarıya

Çizelge I. 1 Bazı sübstitüent sabitleri.

Sübstitüent	δ_m	δ_p
$-\text{NH}_2$	-0.16	-0.66
$-\text{NHCH}_3$	-0.30	-0.84
$-\text{NHCOCH}_3$	0.21	0.00
+ $-\text{NH}_3$	0.86	0.60
$-\text{OH}$	0.12	-0.37
$-\text{OCH}_3$	0.12	-0.27
$-\text{CH}_3$	-0.07	-0.17
$-\text{C}_2\text{H}_5$	-0.07	-0.15
$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	-0.07	-0.15
$-\text{C}_6\text{H}_5$	0.06	-0.01
$-\text{F}$	0.34	0.06
$-\text{Cl}$	0.37	0.23
$-\text{Br}$	0.39	0.23
$-\text{CH}_2\text{Cl}$	0.11	0.18
$-\text{CH}_2\text{OH}$	0.00	0.00
$-\text{CF}_3$	0.43	0.54
$-\text{COO}^-$	-0.10	0.00
$-\text{COOH}$	0.37	0.45
$-\text{COCH}_3$	0.38	0.50
$-\text{NO}_2$	0.71	0.78
$-\text{SO}_2\text{CH}_3$	0.60	0.72

ulaşılmıştır. Eşitliğin uygulama sonuçlarından birisi de reaksiyon sabiti olarak bilinen ve reaksiyonun veya dengenin sübstitüent etkilerine duyarlılığını belirten ρ sabitinin saptanmasıdır.

Böylece Hammett eşitliği, bir reaksiyon için:

$$\log \frac{k}{k_0} = \rho \quad (1. 20)$$

ve bir denge için:

$$\log \frac{K}{K_0} = \rho \quad (1. 21)$$

k : Sübstitüe molekülün verdiği reaksiyonun hız sabiti.

k_0 : Sübstitüe olmayan molekülün verdiği reaksiyonun hız sabiti.

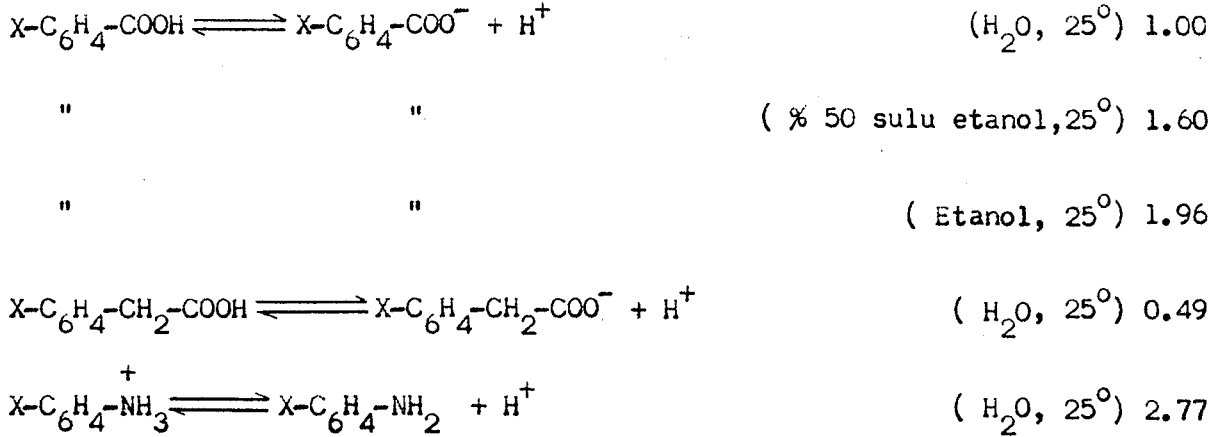
şeklinde yazılır. $\log k / k_0$ veya $\log K / K_0$ değerlerine karşı çizilen ρ grafiğinin eğimi ile bulunan ρ , negatif ise reaksiyonun pozitif yüklü ara ürünü üzerinden, pozitif ise negatif yüklü ara ürünü üzerinden yürüdüğünü gösterir. Ortamın etkisi bu ara ürünler üzerinde gözlemlendiğinden her reaksiyon için farklı ρ değerleri bulunur. Benzoik asidin iyonlaşması için ρ , standart olarak bir alınmıştır. Bazı reaksiyon sabitleri Çizelge I. 2'de verilmiştir.⁶⁰

Hammett eşitliği, reaksiyon ile enerji değişimini birleştirdiğinden doğrusal serbest enerji değişimi ilgilerini belirler.

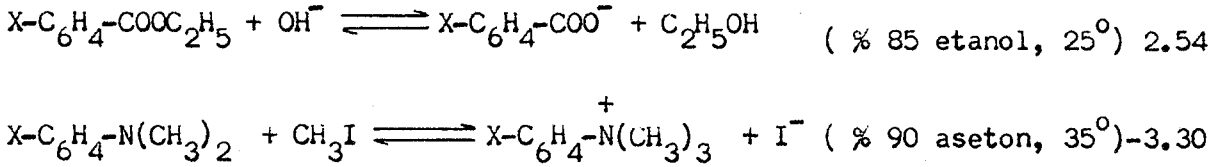
Orijinal Hammett eşitliğinden sapmalar da gözlenmiştir. Bu sapmaların nedenleri, farklı yapı ve reaksiyonlarda sübstitüentlerle reaksiyon merke-

Çizelge I. 2 Bazı reaksiyon sabitleri.

Dengeler



Reaksiyonlar



zinin doğrudan konjugasyon içinde bulunması, moleküler tür veya iyonik türlerdeki kararlılık farklılıkları veya sterik faktörlerce reaksiyon merkezinin büyük bir etki altında kalmasından kaynaklanır. Bu gibi nedenlerle korelasyonun sağlanabilmesi için yeni σ değerlerine gereksinim duyulmuş ve σ^o , σ^- , σ^+ , σ^* gibi işaretlerle gesterilen değerler türetilmiştir. Bu yeni σ değerlerine olan gereksinim, büyük ölçüde σ değerlerinin indüktif ve mezomerik etkilerin her ikisini de birlikte içermesinden kaynaklanmaktadır. Bu iki etkinin σ 'ya olan katkılarını Swain ve Lupton, bir

seri çalışmayla belirlemişlerdir.⁶⁷ Bir süstitüent sabitinin indüktif ve mezomerik etkilere parçalanmasını eşitlik 1. 22 ile vermişlerdir.

$$\delta = f F + r R \quad (1. 22)$$

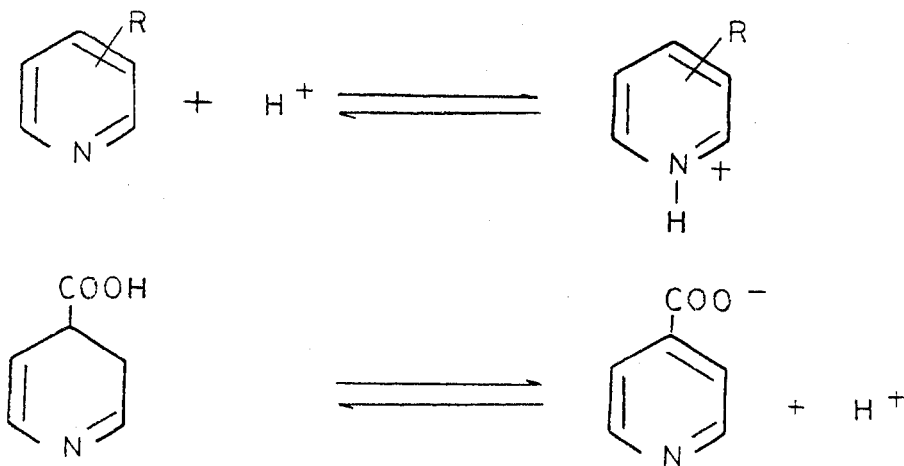
f : indüktif etkiye duyarlık

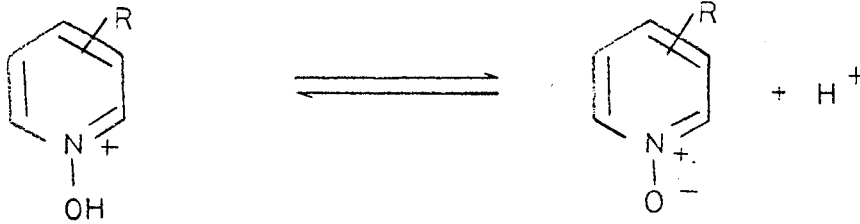
r : Mezomerik etkiye duyarlık

F : Saf indüktif süstitüent sabiti

R : Saf mezomerik süstitüent sabiti

Heteroaromatik sistemlerde Hammett eşitliğine üç türlü yaklaşım önerilmiştir. Birinci yaklaşım, heteroatomun reaksiyon merkezi olarak alınması, ikinci yaklaşım, heteroatomun süstitüent olarak kabul edilmesi ve üçüncü yaklaşım, reaksiyon merkezi ile süstitüent arasında iletişim aracı olarak düşünülmüştür.⁶⁶ Üç yaklaşım, piridin üzerinde birer örnekle aşağıda gösterilmiştir.



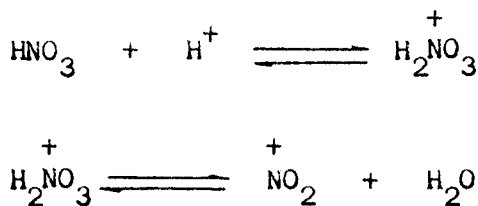


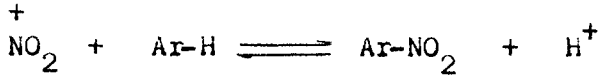
1. 7 NİTROLANMA REAKSİYON MEKANİZMALARI

A. Genel nitrolanma mekanizması: Aromatik maddelerin en önemli özelliklerinden biri, katılma reaksiyonları yerine sübstitüsyon reaksiyonlarına daha yatkın olmalarıdır. Elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarının nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonlarına oranla uygulama alanları daha geniştir. Nitrolanma reaksiyonları, elektrofilik sübstitüsyonun en klasik örneğidir.

İlk nitrolanma reaksiyonunun 1903'te Euler⁶⁸ tarafından yapılmasından bu yana, yapılan çalışmalarla reaksiyon mekanizması aydınlatılmıştır. Kriyoskopik ölçümler, raman spektral analizleri ve x-ışınları kristal çalışmalarıyla, reaksiyon ortamında nitronyum katyonunun varlığı saptanmış, reaksiyonlarda etkin elektrofilin nitronyum iyonu olduğu ve benzenoid maddelerin nitrolanmalarının bir iki istisna dışında ikinci dereceden reaksiyonlar olduğu bir seri kinetik çalışmayla saptanmıştır.^{69 - 74}

Ingold'un kinetik çalışmaları, nitrolanma reaksiyonunun aşağıdaki kademelerden oluştuğunu ortaya koymuştur.⁷²





Ortamda bulunan iki katyondan, nitrik asidium ve nitronyumun hangisine aromatik maddenin atak yaptığını Westheimer ve Kharash'ın çalışmaları aydınlatmıştır.⁷³ Eğer nitrolama ajanı nitrik asidium katyonu ise, bu iyonun oluşumu,

$$\text{H}_\text{O} = \text{pK}_{\text{H}_2\text{NO}_3^+} + \log \frac{[\text{H}_2\text{NO}_3^+]}{[\text{HNO}_3]} \quad (1. 23)$$

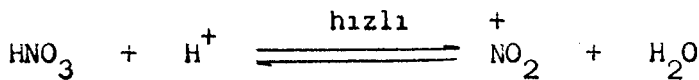
eşitliğine uymalı, eğer nitronyum katyonu ise,

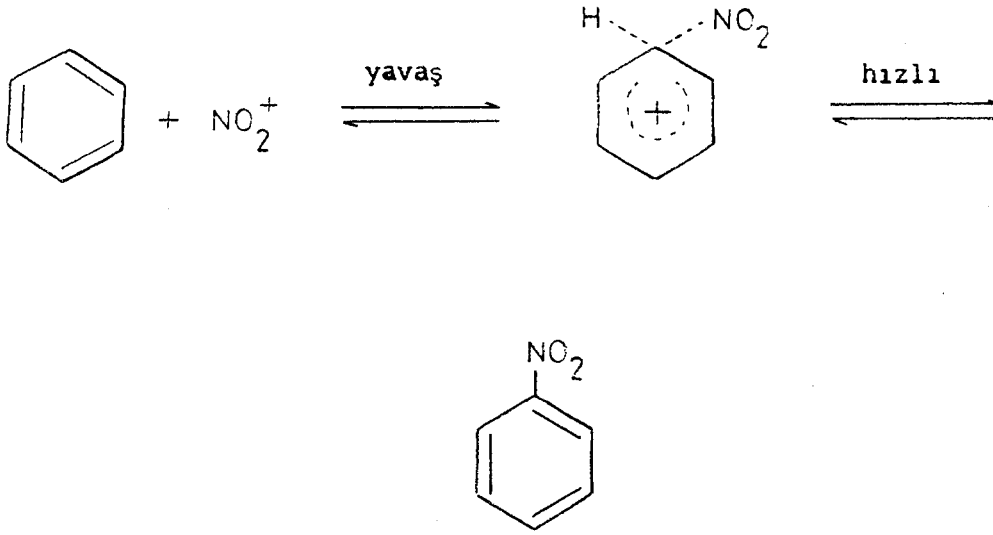
$$\text{H}_\text{R} = \text{pK}_{\text{HNO}_3} + \log \frac{[\text{HNO}_3]}{[\text{NO}_2]} \quad (1. 24)$$

eşitliğine uymalıdır. Yapılan çalışmalar, nitrolanma hızının H_R fonksiyonuna paralel yürüdüğü ve aromatik yapının atak yaptığı elektrofilin nitronyum iyonu olduğunu göstermiştir.⁷³

Melander'in benzen- D_6 türevleriyle yaptığı kinetik çalışmalarda, herhangi bir izotop etkisi gözlenmemiş ve karbon-azot bağının hız saptayan basamakta oluşup, bunu hızlı karbon-hidrojen bağının kopmasının izlediğini saptamıştır.⁷⁴

Bu bilgiler ışığında, aromatik nitrolanma mekanizması aşağıdaki gibi verilebilir.





B. Heteroaromatik maddelerin nitrolanma mekanizmaları: Heteroaromatik maddelerin nitrolanma hız ve konumlarında benzen bileşiklerine göre bazı karmaşıklıklar gözlenmiştir. Piridin benzenle oranla çok daha güçlü şartlarda nitrolanabildiği uzun süredir bilinmektedir.⁷⁵ Piridin halkasına aktifliği azaltıcı olarak bilinen gruplar ($-\text{Cl}$, $-\text{NO}_2$ gibi) sokulduğu zaman, nitrolanmanın olmaması beklenirken, piridine oranla daha kolay nitrolanması da bu karmaşıklıklardan biridir.⁷⁶ Piridin oldukça kuvvetli bir baz olduğu ($\text{pK}_a = 5.17$) için nitrolanma ortamında protonlanmış halde bulunur. Bu nedenle piridin, iki pozitif yüklü bireyin bir araya gelmesinin güç olduğu için oldukça zor nitrolanır.

C. Aromatik maddelerin nitrolanma mekanizmalarının aydınlatılması:

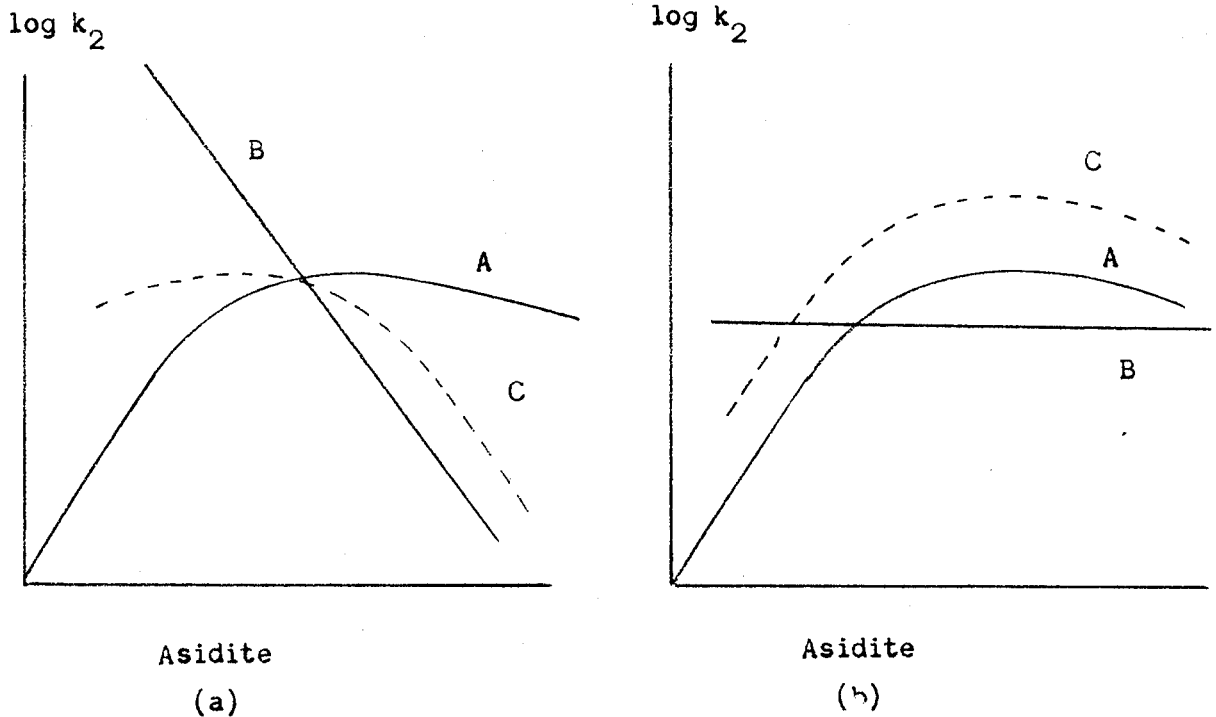
Bunun için dört ayrı metoddan yararlanılır.

i. Hız profilleri:

a. Yüksek asidite hız profili ($\% 85 \text{ H}_2\text{SO}_4$): Bu bölgede oluşan nitrolanma reaksiyonlarının hız profillerinin şekilleri, nitrolanmanın

serbest baz veya konjuge asit üzerinden yürümesine göre çok farklıdır. Konjuge asit üzerinden yürüyen reaksiyonlarda, nitrolanan maddenin derişimi ortamın asitliğine bağılı değildir ve reaksiyon hızı $a_{\text{NO}_2}^+$ 'nın asitliğe bağılı olarak değışimiyle paralel yürür. Nitrik asidin pK_a 'sına karşı gelen asiditeye kadar (% 88 H_2SO_4) devam eder. Paralellik, bu asiditeden sonra bozulur. Eğim küçük ve negatiftir.

Asidite büyüdükçe madde protonlandığından, serbest baz mekanizmasında nitrolanan maddenin hız profilinin şekli, nitronyum iyon aktivitesi ile değışen madde derişiminin birleşimidir.



Şekil I. 1 (a) Serbest baz hız profili. A: $a_{\text{NO}_2}^+$, B: Serbest baz derişimi, C: Hız profilinin oluşumu. (b) Konjuge asit hız profili, A: $a_{\text{NO}_2}^+$, B: Konjuge asit derişimi, C: Hız profilinin oluşumu.

$\underline{H}_0$ 'a karşı çizilen $\log k_2$ grafiğinin eğimi $\underline{H}_0 = -9$ 'dan sonra serbest baz nitrolanması için 0.8 - 1.5 arasında ve konjuge asit nitrolanması için de 0.2 - 0.6 arasında değerler aldığı saptanmıştır.⁷⁷ Serbest baz nitrolanma hız profilinin eğiminin yüksek olması, asiditenin yükselmesiyle maddenin derişiminin azalmasından ileri gelir. Bu azalmanın miktarı göz önüne alınıp hız sabitleri hesaplanarak elde edilen $\log k_{2(sb)}$ ile $\underline{H}_0$ arasında çizilen grafiğin şekli, konjuge asit hız profiline paralel hale gelir.

$$k_{2(den.)} ([BH^+] + [B]) = k_{2(sb)} [B] \quad (1. 25)$$

$$k_{2(sb)} = k_{2(den.)} \left(\frac{[BH^+] + [B]}{[B]} \right)$$

$$\log k_{2(sb)} = \log k_{2(den.)} + \log \left(\frac{[BH^+] + [B]}{[B]} \right)$$

bu ortamda, $[BH^+] \gg [B]$ olarak alınırsa ,

$$\log k_{2(sb)} = \log k_{2(den.)} + \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$

elde edilir. $\log [BH^+] / [B]$ 'ın değeri yerine konursa, eşitlik 1. 26 elde edilir.

$$\log k_{2(sb)} = \log k_{2(den.)} + pK_a - m \underline{H}_0 \quad (1. 26)$$

b: Düşük asidite hız profili ($\langle \% 85 \text{ H}_2\text{SO}_4 \rangle$) : Moodie ve Schofield, $-(\frac{H}{R} + \log a_{\text{H}_2\text{O}})$ 'e karşı çizilen $\log k_{2(\text{den.})}$ grafiğinin bir doğru verdiğini ve bu doğrunun eğiminin, birçok benzenoid maddede ve konjuge asit üzerinden yürüyen heteroaromatik maddelerin nitrolanmasında bir civarında, serbest baz üzerinden yürüyen reaksiyonlarda 0.5 civarında olduğunu göstermişlerdir.⁷⁸

ii. Model madde: Bu metod kesin sonuç vermekle beraber, model madde hazırlanmasındaki güçlükler nedeniyle kısıtlıdır. Bu methodda heteroaromatik maddenin nitrolanma hızıyla modelinin hızı karşılaştırılır. Hazırlanan model maddenin yapısında her türlü proton alma ve verme ve tautomerik dengenin yok edilmiş olması gerekir.⁷⁷

iii. Arrhenius parametreleri: Nitrolanma hızlarının sıcaklığa bağlı olarak değişiminin incelenmesi, Arrhenius eşitliği yardımıyla bazı termodinamik parametrelerin (E_a : aktivasyon enerjisi, $\log A$: frekans faktörü) hesaplamasını sağlar.⁷⁹

$$\log k_{2(\text{den.})} = - \frac{E_a}{2.303 R T} + \log A \quad (1. 27)$$

Mutlak hız teorisinden yararlanılarak bulunan eşitlik 1. 28 kullanılarak $\Delta S^\ddagger$ ve $\Delta H^\ddagger$ değerleri hesaplanmıştır.⁷⁹

$$\log \frac{k_{2(\text{den.})}}{T} = - \frac{\Delta H^\ddagger}{4.574 T} + \frac{\Delta S^\ddagger}{4.574} + 10.319 \quad (1. 28)$$

Elde edilen bu değerler de aşağıdaki eşitlik yardımıyla $\Delta G^\ddagger$ 'nin bulunmasını sağlamışlardır.

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger \quad (1. 29)$$

Termodinamik faktörler de konjuge asit veya serbest baz mekanizmalarına göre değişik değerler alırlar.⁷⁷

Çizelge I. 3 Termodinamik faktörlerin konjuge asit ve serbest baz mekanizmalarına göre değişimleri.

Mekanizma	$\Delta S^\ddagger$	E_a	log A
Serbest baz	-20 entropi bir.	20 - 26 Kkal mol ⁻¹	9 - 12
Konjuge asit	-10 " "	13 - 17 " "	6 - 8

iv. Rastgeliş hızı: Eşitlik 1. 30 kullanılarak, serbest baz moleküllerinin nitronyum iyonu ile her çarpışmasında reaksiyon verdiği varsayılarak rastgeliş hızları hesaplanmıştır.⁷⁹

$$k_{2(rh)} = \frac{8 R T}{3000 \eta} \quad (1. 30)$$

η ortamın viskozite katsayısıdır. Eşitlik 1. 26 yardımıyla bulunan $k_{2(sb)}$ değeri, $k_{2(rh)}$ değerlerinden daha büyük ise reaksiyonun serbest baz üzerinden yürümesi olası değildir. Aksine $k_{2(sb)}$ 'ın $k_{2(rh)}$ 'dan küçük olması ise reaksiyonun serbest üzerinden yürüyebileceğini gösterir.

1. 8 BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN BİYOLOJİK ETKİLERİ

ÜZERİNDE YAPILMIŞ OLAN ÇALIŞMALAR

Benzimidazoller üzerinde yapılan biyolojik etki çalışmaları özellikle son yıllarda yoğunlaşmış ve türevlerin biyolojik etkiyle olan ilişkileri incelenmiştir.

İkinci konumda aril ve heterosiklik sübstitüent taşıyan benzimidazol türevlerinin antibakteriyel ve fungusit etkileri incelenerek 2-furil türevlerinde antibakteriyel etkinin, halojen taşıyan türevlerde ise fungusit etkinin baskın olduğu saptanmıştır.^{3, 80 - 83} Antihelmintik etkiye ikinci konumdaki heterosiklik grupların, özellikle tiyazolün ve sübstitüe amino gruplarının etkilerinin büyük olduğu gözlemlenmiştir.^{2, 84 - 88} 2-Halometil türevleri, özellikle 2-triflorometilbenzimidazol ve türevlerinin insektisit ve herbisit etkileri üzerinde yapılan çalışmalar da geniş yer tutmaktadır.^{89 - 92}

Birinci veya ikinci konumda benzil ve dialkilaminoalkil grupları taşıyan türevlerin sinir sistemi üzerinde çeşitli etkileri gözlemlenmiştir. 2-(p-sübstitüe benzil)-1-dialkilaminoalkilbenzimidazollerin analjezik etkisi, 1-(p-sübstitüe benzil)-2-dialkilaminoalkilbenzimidazollerin ise antispazmodik ve antihistaminik etkileri bulunmaktadır.^{93 - 98}

B₁₂ vitamininin yapısında yer alan 5,6-dimetilbenzimidazol yerine diğer benzimidazol türevlerinin prekürsör olarak sokulmasına çalışılmış, molekül üzerindeki sübstitüentlerin elektronik ve sterik yönden ana yapıya bağlanabilme özellikleri incelemiştir.^{99 - 102} Pürin bazlarının biyoizosterleri sayılabilmeleri nedeniyle, nükleotidlerin yapılarına benzer şekilde benzimidazollerin oz türevleri üzerinde yapılan çalışmalar bir makalede

toplammıştır.¹⁰³ Çeşitli deney hayvalarıyla yapılan çalışmalarda, benzimidazolollerin mikrozomal metabolizasyon olayları sırasında elektrofilik sübstitüsyon kurallarına uygun olarak beşinci konumdan hidroksillenerek glüküronitleri şeklinde atıldıkları saptanmıştır. Tavşandan elde edilen karaciğer mikrozomal preparatları kullanılarak tiyabendazol'un Stokrom P-450'ye bağlı olarak 5-hidroksilasyonu gözlenmiş ve bazı enzimatik hız faktörleri de hesaplanmıştır.^{104 - 106}

Günümüzde çeşitli amaçlarla ilaç olarak kullanılan birçok benzimidazol türevi bulunmaktadır. Bunlardan tiyabendazol, kambendazol, parbendazol ve mebendazol antihelmintik, diabazol vazodilatatör, droperidol, pimoziid ve benperidol psikofarmakolojik, klemizol antihistaminik ve fuberidazol fungusit olarak kullanılmaktadır.

Tiyabendazol: 2-(4-tiyazolil) benzimidazol

Kambendazol: 2-(4-tiyazolil)-5-benzimidazol karbamat izopropil ester

Parbendazol: Metil-(5-butil-2-benzimidazolil) karbamat

Mebendazol: Metil-(5-benzoil-2-benzimidazolil) karbamat

Diabazol: 2-Benzilbenzimidazol

Droperidol: 1-[1-[3-(p-florobenzoil) propil] 1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil] 2-benzimidazolinon

Benperidol: 1-[1-[3-(p-florobenzoil) propil] 4-piperidinil]-2-benzimidazolinon

Pimoziid: 1-[1-[4,4-bis(p-florofenil) bütil] 4-piperidinil] 2-benzimidazolinon

Klemizol: 1-p-klorobenzil-2-pirrolidinometilbenzimidazol

Fuberidazol: 2-(2-furil) benzimidazol

II. DENEMELER

2. 1 KULLANILAN MADDELER VE CİHAZLAR

Çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler Merck, Aldrich ve Riedel marka olup tekrar arıtılmamışlardır.

Sentezlenen maddelerin erime noktaları Gallenkamp erime noktası cihazı ile saptanmıştır.

Ültraviyole-görünür bölge spektrofotometrik ölçümleri, Varian Super Scan 3 ve Perkin-Elmer Coleman 124 U.V.-Vis. Spektrofotometreleriyle, infrared spektrumları, Perkin-Elmer 177 I.R. Spektrofotometresiyle ve N.M.R. spektrumları, Varian T.A. 60 MHz., Perkin-Elmer R-32 MHz., Nicolet N.T. 300 300 MHz. ve Bruker Spectrospin 250 MHz. N.M.R. Spectrometreleriyle alınmıştır.

Çözeltilerin pH ölçümleri Orion 701 A pH metresiyle yapılmıştır.

Hesaplamalar, Interdata 7/16 Bilgi-İşlem Sistemi ve Basic dilinde yapılmış olan en küçük kareler programı ve Hawlet-Packard H.P.-322 programlı hesap makinasıyla yapılmıştır. (Bak Ek-1)

2. 2 SENTEZLER

Benzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.⁷ E.N. 169-171°
(Lit. E.N. 171°).

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 7.70(4H, m), 8.60(1H, s).

I.R. (KBr disk) 3550-2400(N-H ger.), 1630-1490(C=C ve C=N ger.) ve 830-720(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

5-Nitrobenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.¹⁰⁷ E.N. 202-204°
(Lit. E.N. 204-206°).

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 8.40(3H, m), 8.80(1H, s).

I.R. (KBr disk) 3550-2500(N-H ger.), 1625-1450(C=C ve C=N ger.), 1380-1300(N-O ger.) ve 830-740(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Metilbenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.⁷ E.N. 183-186°
(Lit. E.N. 185-187°).

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 7.40(4H, m), 2.60(3H, s).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1650-1450(C=C ve C=N ger.), 840-730(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Metil-5-nitrobenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.¹⁰⁸
E.N. 218-219° (Lit. E.N. 217-219°)

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 2.68(3H, s), 8.2(3H, m).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1630-1450(C=C ve C=N ger.), 1350-1300(N-O ger.), 850-720(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-İzopropilbenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.¹¹⁵
E.N. 230-233° (Lit. E.N. 232-233°)

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 1.85(6H, d), 3.78(1H, m), 7.90(4H, m).

I.R. (KBr disk) 3400-2500(N-H ger.), 1635-1420(C=C ve C=N ger.), 750(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-İzopropil-5-nitrobenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.¹⁰⁹

E.N. 286-288° (Lit. E.N. 288.5-291°)

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 1.46(6H, d), 3.45(1H, m), 8.34(3H, m)

I.R. (KBr disk) 3500-2400(N-H ger.), 1630-1420(C=C ve C=N ger.), 1340(N-O ger.), 800-750(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Klorometilbenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.¹⁰⁸

E.N. 158-161° (Lit. E.N. 160°).

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 5.20(2H, s), 7.90 (4H, m).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1620-1500(C=C ve C=N ger.), 740(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Klorometil-5-nitrobenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.¹¹⁰

E.N. 183-185° (Lit. E.N. 184-185°).

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 5.20(2H, s), 8.40(3H, m).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1625-1460(C=C ve C=N ger.), 1340-1310(N-O ger.), 830-750(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Hidroksimetilbenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.¹¹¹

E.N. 151-154° (Lit. E.N. 155°).

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 5.30(2H, s), 7.70(4H, m).

I.R. (KBr disk) 3600-2400(N-H ger.), 1630-1500(C=C ve C=N ger.), 1060(C-O ger.), 745(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Hidroksimetil-5-nitrobenzimidazol. 2-Hidroksimetilbenzimidazol

(0.2 gm) 1 ml asetik asitte çözüldü. Buz banyosunda karıştırılarak 2 ml sülfürik asit ve 0.2 ml nitrik asit karışımı damla damla ilave edildi.

Otuz dakika sonra, karışım buza dökülerek amonyum hidroksit çözeltisiyle nötralleştirildi. Çöken madde benzenden sarı iğneler şeklinde kristallendirildi. Verim 0.24 gm, % 92. E.N. 195-196° (Lit.¹¹² E.N. 196-198°).

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 5.05(2H, s), 8.30(3H, m).

I.R. (KBr disk) 3600-2500(N-H ger.), 1640-1500(C=C ve C=N ger.)

1380-1350(N-O ger.), 1080(C-O ger.), 830-740(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Merkaptometilbenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.¹¹⁰

E.N. 98-100° (Lit. E.N. 97-100°).

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 4.00(2H, s), 7.60(4H, m).

I.R. (KBr disk) 3600-2400(N-H ger.), 1635-1500(C=C ve C=N ger.),

800-750(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Aminometilbenzimidazol dihidroklorür. Literatüre göre sentezlendi.¹¹³

E.N. 266-268° (Lit. E.N. 267°).

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 4.35(2H, s), 7.50(4H, m).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1600-1500(C=C ve C=N ger.),

880-770(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Aminometil-5-nitrobenzimidazol dihidroklorür. 1,2-Fenilendiamin

(1.50 gm) ve hippürik asit (3.50 gm) karışımı 130-140° 'de beş saat

ısıtıldı. Oluşan katı madde ezilerek seyreltik hidroklorik asit çözeltisi

ile karıştırıldı. Çözülmeyen kısım süzülerek atıldı. Süzüntü, amonyum

hidroksit çözeltisiyle nötralleştirildi. Çöken 2-benzamidometilbenzimidazol

ayrılarak etanolden iğneler şeklinde kristallendirildi. E.N. 223-226°

(Lit.¹¹³ E.N. 228°).

2-Benzamidometilbenzimidazol (0.50 gm) 3 ml asetik asitte çözüldü.

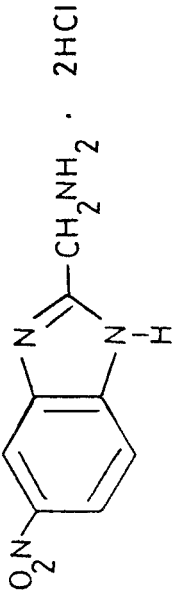
Buz banyosunda karıştırılarak 3 ml sülfürik asit ve 0.5 ml nitrik asit

karışımı damla damla ilave edildi. Otuz dakika sonra karışım buza döküldü

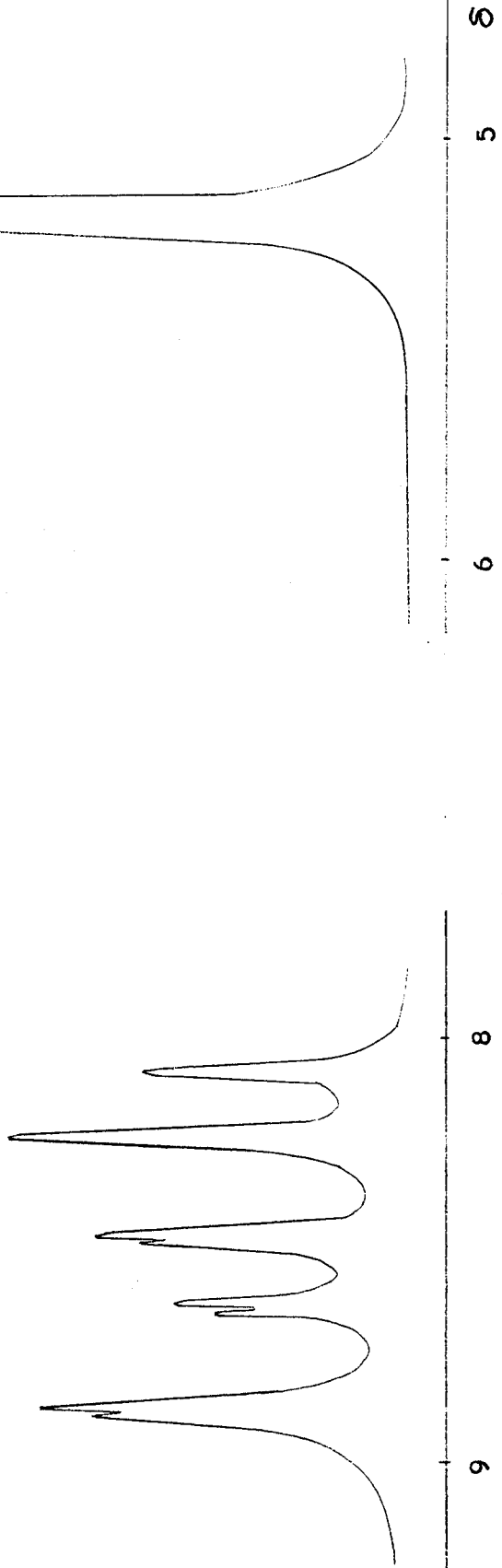
ve amonyum hidroksit çözeltisiyle nötralleştirildi. Çöken 2-benzamidometil-

5-nitrobenzimidazol, etanol-su karışımından plakçıklar şeklinde kristallen-

dirildi. Verim 0.57 gm, % 97. E.N. 75-76°



Şekil II. 1 2-Aminometil-5-nitrobenzimidazol dihidroklorür'ün 60 MHz. N.M.R. spektrumu (D_2O içinde).



2-Benzamidometil-5-nitrobenzimidazol (0.50 gm) 5 ml derişik hidroklorik asit çözeltisi ile iki saat geri akıtın soğutucu altında kaynatıldı. Bir gece buzlukta bekletilerek çöken kısım atıldı. Süzüntü aktif kömürle yıkanarak yoğunlaştırıldı. Kalıntı, etanol-eter karışımından iğneler şeklinde kristallendirildi. Verim 0.36 gm, % 82 E.N. 202-204° N.M.R. δ (D₂O) 5.18(2H, s), 8.50(3H, m).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1630-1450(C=C ve C=N ger.), 1400-1350(N-O ger.), 830-730(=C-H düzlem dışı eğil.) cm⁻¹.

2-Benzilbenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.¹¹⁴

E.N. 171-174° (Lit. E.N. 175°).

N.M.R. δ (DMSO-d₆) 4.60(2H, s), 7.50(4H, m), 7.70(5H, m).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1620-1500(C=C ve C=N ger.), 850-690(=C-H düzlem dışı eğil.) cm⁻¹.

2-Benzil-5-nitrobenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.¹¹⁴

E.N. 194-196° (Lit. E.N. 192°).

N.M.R. δ (DMSO-d₆) 4.35(2H, s), 7.41(5H, m), 8.12(3H, m).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1635-1450(C=C ve C=N ger.), 1400-1350(N-O ger.), 850-690(=C-H düzlem dışı eğil.) cm⁻¹.

5-Metilbenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.¹¹⁵

E.N. 115-118° (Lit. E.N. 116-118°).

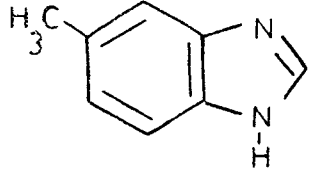
N.M.R. δ (DMSO-d₆) 2.10(3H, s), 7.42(3H, m), 8.27(1H, s).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1625-1400(C=C ve C=N ger.), 810-750(=C-H düzlem dışı eğil.) cm⁻¹.

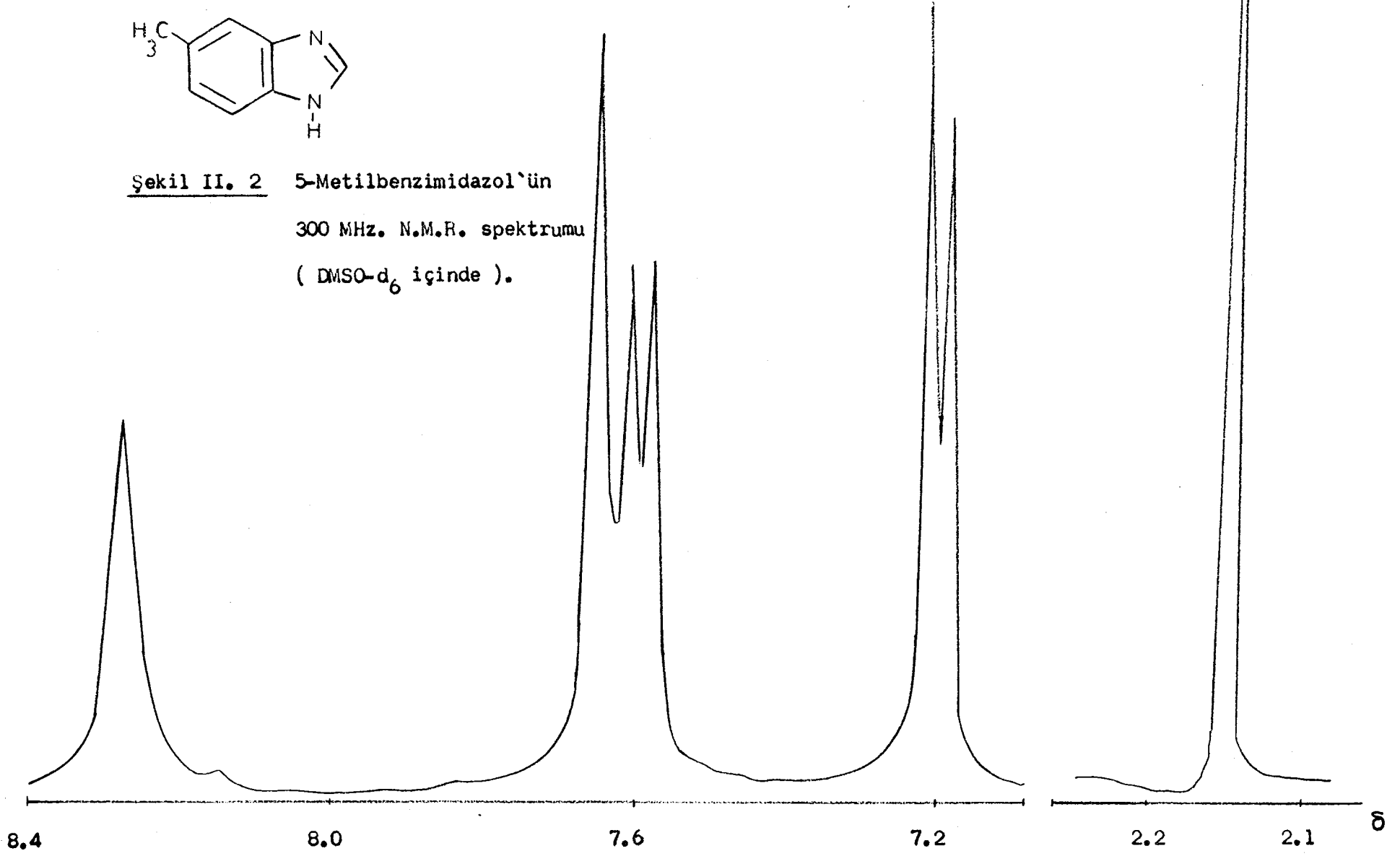
5-Klorometilbenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.¹³⁶

E.N. 120-123° (Lit. E.N. 125-126°).

N.M.R. δ (DMSO-d₆) 7.62(3H, m), 8.44(1H, s).



Şekil II. 2 5-Metilbenzimidazol'ün
300 MHz. N.M.R. spektrumu
(DMSO-d₆ içinde).



I.R. (KBr disk) 3600-2400(N-H ger.), 1620-1400(C=C ve C=N ger.), 800-700(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Triflorometilbenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.²⁵

E.N. 206-207° (Lit. E.N. 210°).

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 7.80(4H, m).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.) 1640-1450(C=C ve C=N ger.), 1300-1150(C-F ger.), 800-750(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Triflorometil-5-nitrobenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.²⁵

E.N. 148-149° (Lit. E.N. 152°)

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 8.40(3H, m).

I.R. (KBr disk) 3500-2400(N-H ger.), 1640-1400(C=C ve C=N ger.), 1380(N-O ger.), 1300-1150(C-F ger.), 825-750(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Triflorometil-5-metilbenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.³⁵

E.N. 185-186° (Lit. E.N. 190°).

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 3.38(3H, s), 7.38(3H, m).

I.R. (KBr disk) 3550-2400(N-H ger.), 1640-1470(C=C ve C=N ger.), 1200-1130(C-F ger.), 800-700(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Triflorometil-5-klorobenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.¹¹⁶

E.N. 195-197° (Lit. E.N. 201°).

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 7.57(3H, m).

I.R. (KBr disk) 3550-2400(N-H ger.), 1620-1450(C=C ve C=N ger.), 1250-1130(C-F ger.), 810-700(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Klorodiflorometilbenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.²⁵

E.N. 208-210° (Lit. E.N. 225°).

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 7.80(4H, m).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1640-1400(C=C ve C=N ger.), 1150(C-F ger.), 820-750(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Klorodiflorometil-5-nitrobenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.²⁵ E.N. 145-148° (Lit. E.N. 144°).

N.M.R. δ (DMSO-d₆) 8.40(3H, m).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1620-1400(C=C ve C=N ger.), 1200-1150(C-F ger.), 850-780(=C-H düzlem dışı eğil.) cm⁻¹.

2-Aminobenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.¹¹⁷

E.N. 228-230° (Lit. E.N. 225°).

N.M.R. δ (DMSO-d₆) 7.15(4H, m).

I.R. (KBr disk) 3550-2400(N-H ger.), 1610-1400(C=C ve C=N ger.), 800-770(=C-H düzlem dışı eğil.) cm⁻¹.

2-Amino-5-nitrobenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.¹¹⁸

E.N. 230-231° (Lit. E.N. 220-223°).

N.M.R. δ (DMSO-d₆) 7.70(3H, m).

I.R. (KBr disk) 3500-2400(N-H ger.), 1630-1450(C=C ve C=N ger.), 1350-1300(N-O ger.), 810-700(=C-H düzlem dışı eğil.) cm⁻¹.

1,3-Dimetilbenzimidazolium perklorat. Benzimidazol (1.00 gm) ve p-toluen metilsülfonat (3.31 gm) 15 ml toluen içinde geri akıtan soğutucu altında onbeş dakika kaynatıldı. Çöken p-toluensülfonat tuzu, suda çözülerek perklorat şekline getirilmiş Amberlit IRA 400 (Cl)⁻den geçirilerek perklorat tuzu elde edildi. Etanol - eter karışımından iğneler şeklinde kristallendirildi. Verim 1.82 gm, % 87 E.N. 140-142° (Lit.¹¹⁹ E.N. 148-149°)

N.M.R. δ (D₂O) 4.10(6H, s), 7.88(4H, m), 9.16(1H, s)

I.R. (KBr disk) 1615-1460(C=C ve C=N ger.), 1150-1050(Cl-O ger.), 760-800(=C-H düzlem dışı eğil.)

1,3-Dimetil-5-nitrobenzimidazolium perklorat. 5-Nitrobenzimidazol (1.00 gm) ve p-toluen metilsülfonat (2.4 gm) ile 1,3-dimetilbenzimidazo-

lium perklorat gibi sentezlendi. Pirizma şeklinde kristaller.

Verim 1.47 gm, % 82 E.N. 179-181° (Lit.¹²⁰ E.N. 185-186°).

N.M.R. δ (D₂O) 4.18(6H, d), 8.40(3H, m).

I.R. (KBr disk) 1610-1470(C=C ve C=N ger.), 1345(N-O ger.), 1100(Cl-O ger.), 810-720(=C-H düzlem dışı eğil.) cm⁻¹.

1,2,3-Trimetilbenzimidazolium perklorat. 2-Metilbenzimidazol (1.0 gm) ve p-toluen metilsülfonat (2.96 gm) ile 1,3-dimetilbenzimidazolium perklorat gibi sentezlendi. Plakçıklar şeklinde kristaller.

Verim 1.81 gm, % % 92 E.N. 209-211° (Lit.¹¹⁹ E.N. 216-217°).

N.M.R. δ (D₂O) 3.00(3H, s), 4.20(6H, s), 8.04(4H, s).

I.R. (KBr disk) 1620-1480(C=C ve C=N ger.), 1100(Cl-O ger.) , 820-790(=C-H düzlem dışı eğil.) cm⁻¹.

1,2,3-Trimetil-5-nitrobenzimidazolium perklorat. 2-Metil-5-nitrobenzimidazol (1.00 gm) ve p-toluen metilsülfonat (2.20 gm) ile 1,3-dimetilbenzimidazolium perklorat gibi sentezlendi. Pirizma şeklinde kristaller.

Verim 1.3 gm, % 75 E.N. 208-210° (Lit.¹²¹ E.N. 206-207°)

N.M.R. δ (D₂O) 2.92(3H, s), 4.05(6H, d), 8.36(3H, m)

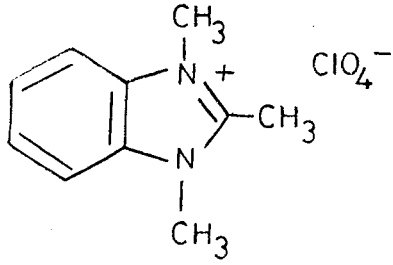
I.R. (KBr disk) 1630-1490(C=C ve C=N ger.), 1360(N-O ger.), 1100(Cl-O ger.), 750-800(=C-H düzlem dışı eğil.) cm⁻¹.

1,3-Dimetil-2-triflorometilbenzimidazolium perklorat. 2-Triflorometilbenzimidazol (1.00 gm) ve p-toluen metilsülfonat (2.10 gm) ile 1,3-Dimetilbenzimidazolium perklorat gibi sentezlendi. Plakçıklar şeklinde kristaller.

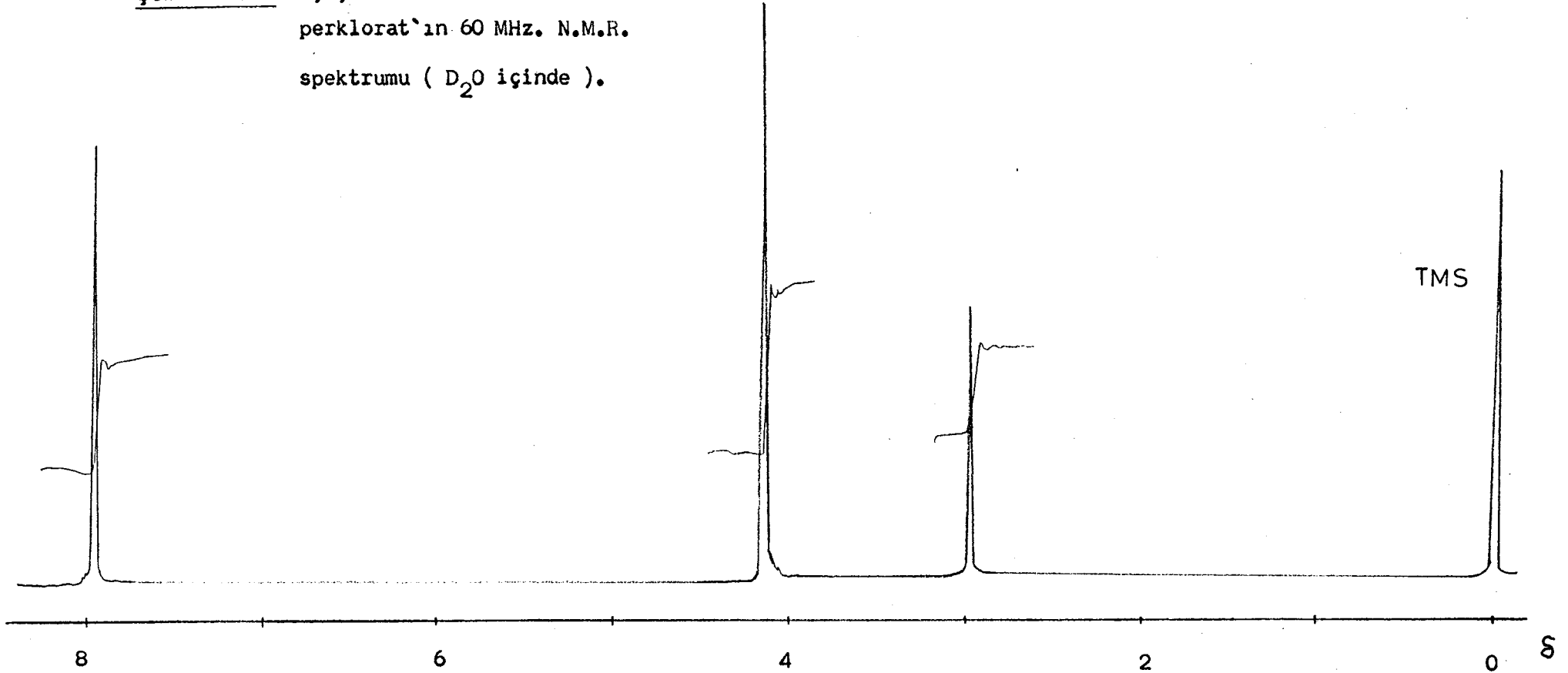
Verim 1.45 gm, % 86 E.N. 249-253° (Lit.¹²² 260°).

N.M.R. δ (D₂O) 4.12(6H, s), 7.76(3H, s).

I.R. (KBr disk) 1600-1490(C=C ve C=N ger.), 1260(C-F ger.), 1090-1140(Cl-O ger.), 820-750(=C-H düzlem dışı eğil.) cm⁻¹.



Şekil II. 3 1,2,3-Trimetilbenzimidazolium
perklorat'ın 60 MHz. N.M.R.
spektrumu (D₂O içinde).



1,3-Dimetil-2-triflorometil-5-nitrobenzimidazolium perklorat.

2-Triflorometil-5-nitrobenzimidazol (1.00 gm) ve p-toluen metilsülfonat (1.70 gm) ile 1,3-dimetilbenzimidazolium perklorat gibi sentezlendi.

Pirizma şeklinde kristaller. Verim 1.10 gm, % 71 E.N. 235-236°

N.M.R. δ (D₂O) 4.39(6H, d), 8.70(3H, m).

I.R. (KBr disk) 1620-1470(C=C ve C=N ger.), 1360(N-O ger.) 1260(C-F ger.), 1100(Cl-O ger.), 810-740(=C-H düzlem dışı eğil.) cm⁻¹.

2,2'-Bibenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi.³⁰

E.N. 350° 'nin üstünde. (Lit.E.N. 355°).

N.M.R. δ (CF₃COOH) 8.0 (8H, m).

I.R. (KBr disk) 3550-2450(N-H ger.), 1665-1500(C=C ve C=N ger.), 830-730(=C-H düzlem dışı eğil.) cm⁻¹.

5,5'-Dimetil-2,2'-bibenzimidazol. 4-Metil-1,2-fenilendiamin (2.44 gm)

ve trikloroasetik asit (8.15 gm) 50 ml 6 N hidroklorik asit çözeltisiyle on saat geri akıtan soğutucu altında kaynatıldı. 100 ml suyla seyreltildi. Oluşan çökelek etanol-su karışımından pirizma şeklinde kristallendirildi.

Verim 1.17 gm, % 48 E.N. 350° 'nin üstünde. (Lit.²⁵ E.N. 360° 'nin üstünde)

N.M.R. δ (DMSO-d₆) 3.35 (6H, s), 7.55(6H, m).

I.R. (KBr disk) 3550-2400(N-H ger.), 1630-1400(C=C ve C=N ger.), 800-700(=C-H düzlem dışı eğil.) cm⁻¹.

5,5'-Dikloro-2,2'-bibenzimidazol. 4-Kloro-1,2-fenilendiamin (2.86 gm)

ve trikloroasetik asit (8.15 gm) ile 5,5-dimetil-2,2'-bibenzimidazol gibi sentezlendi. Pirizma şeklinde kristaller.

Verim 1.28 gm % 45 E.N. 350° 'nin üstünde. (Lit.²⁵ E.N. 360°).

N.M.R. δ (DMSO-d₆) 7.82(6H, m).

I.R. (KBr disk) 3500-2400(N-H ger.), 1635-1400(C=C ve C=N ger.), 820(=C-H düzlem dışı eğil.) cm⁻¹.

5,5'-Dinitro-2,2'-bibenzimidazol. 2,2-Bibenzimidazol (0.50 gm)

5 ml sülfürik asitte çözüldü. Buz banyosunda ve karıştırılarak 2 ml sülfürik asit ve 0.44 ml nitrik asit karışımı damla damla ilave edildi. Bir saat sonra karışım buza döküldü. Oluşan çökelek süzüldü ve seyreltik sülfürik asit çözeltisiyle yıkandı. Madde, trifloroasetik asitte çözülerek aktif kömürle temizlendi. Süzüntüye su ilave edilerek çöktürüldü. Sarı amorf toz.

Verim 0.67 gm % 97 E.N. 350°`nin üstünde.

N.M.R. (CF₃COOH) 8.50(6H, m).

I.R. (KBr disk) 3500-2400(N-H ger.), 1620-1480(C=C ve C=N ger.), 1420-1340(N-O ger.), 800-730(=C-H düzlem dışı eğil.) cm⁻¹.

Benzo [1,2-d, 4,5-d'] diimidazol. Benzimidazol (5.90 gm), 10 ml

nitrik asit ve 30 ml sülfürik asit karışımında geri akıtan soğutucu altında bir saat kaynatıldı. Soğutularak buza döküldü. Ortam, amonyum hidroksit çözeltisiyle pH, 4-5'e getirilerek, çöken madde süzülerek ayrıldı. Çökelek, 50 ml derişik hidroklorik asit çözeltisiyle çözününceye kadar ısıtıldı. Elde edilen çözelti buzlukta kristallenmeye bırakıldı. Pirizma şeklindeki 5,6-dinitrobenzimidazol hidroklorür, çözeltide kalan 4,6-dinitrobenzimidazol'den süzülerek ayrıldı. Suda çözülerek ortamın pH'ı amonyum hidroksit çözeltisiyle 4-5'e getirildi. Çöken madde sulu etanolden kristallendirildi.

Verim % 68 E.N. 229-232° (Lit.²⁹ 233-233.5°)

5,6-Dinitrobenzimidazol (4.16 gm) % 10`luk 50 ml hidroklorik asitte çözüldü. Karıştırılarak, ortama parçalar halinde toz kalay (12 gm) bir saat içinde ilave edildi. Karışım beş dakika kaynatılarak, buzlukta kristallenmeye bırakıldı. Oluşan pirizma şeklindeki 5,6-diaminobenzimidazol kalay klorür kompleksi kristalleri süzülerek ayrıldı. E.N. 350°`nin üstünde.

5,6-Diaminobenzimidazol kalay klorür kompleksi (1.0 gm) 6 N 20 ml

hidroklorik asit ve 2 ml formik asit ile geri akıtan soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Oluşan plakçıklar şeklindeki benzodiimidazol kalay klorür kompleksi kristalleri 50 ml etanolde süspansiyon haline getirilerek ortam bazik olana kadar amonyum hidroksit çözeltisi eklendi. Bir gün sonra çöken kalay hidroksitleri süzülerek atıldı. Süzüntü aktif kömürle yıkanarak kristallenmeye bırakıldı. İğnemsî kristaller.

Verim % 63 (5,6-Dinitrobenzimidazol üzerinden) E.N. 350° 'nin üstünde.
(Lit.²⁹ E.N. 400° 'nin üstünde.)

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 7.92(2H, s), 8.69(2H, s).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1625-1400(C=C ve C=N ger.),
8500-830(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Metilbenzo [1,2-d, 4,5-d'] diimidazol. 5,6-Diaminobenzimidazol kalay klorür kompleksi (1.0 gm) ve 2 ml asetik asit ile benzodiimidazol gibi sentezlendi.

Verim % 78 (5,6-Dinitrobenzimidazol üzerinden) E.N. 350° 'nin üstünde.
(Lit.¹²³ E.N. 360° 'nin üstünde.)

N.M.R. δ (D₂O) 3.05(3H, s), 8.42(2H, s), 9.60 1H, s), (HClO₄ tuzu).

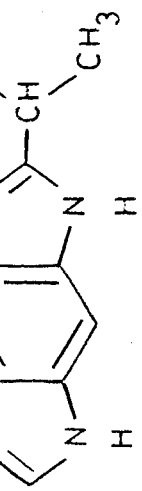
I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1640-1450(C=C ve C=N ger.),
860-740(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-İzopropilbenzo [1,2-d, 4,5-d'] diimidazol. 5,6-Diaminobenzimidazol kalay klorür kompleksi (1.0 gm) ve 2 ml izobütirik asit ile benzodiimidazol gibi sentezlendi.

Verim % 62 (5,6-Dinitrobenzimidazol üzerinden), E.N. 350° 'nin üstünde.

N.M.R. δ (DMSO- d_6) 1.39(6H, d), 3.17(1H, m), 7.60(2H, s), 8.17(1H, s).

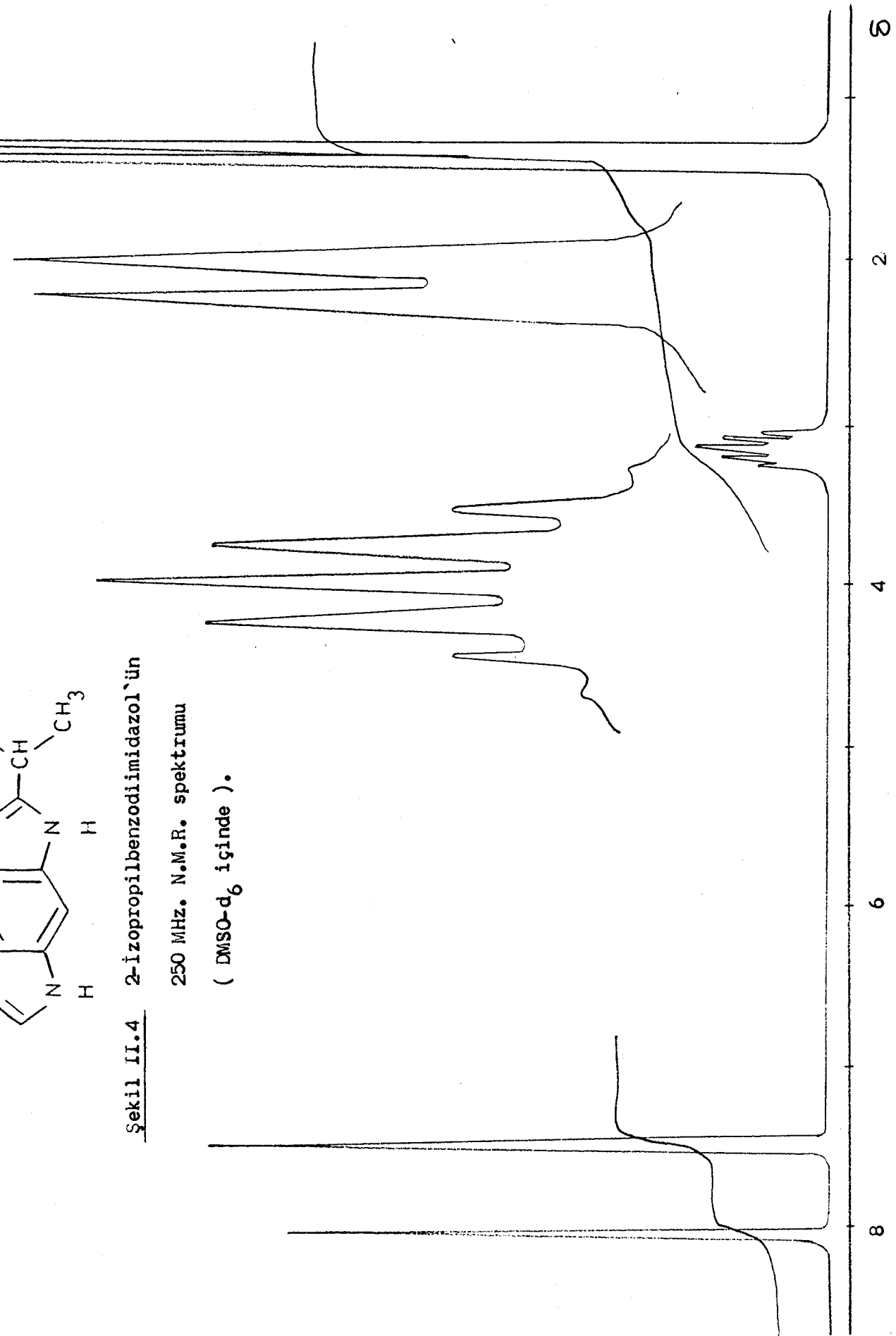
I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1640-1400(C=C ve C=N ger.),
870-830(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

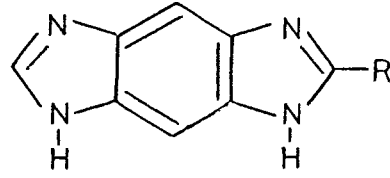


Şekil II.4 2-izopropilbenzodimidazol'ün

250 MHz. N.M.R. spektrumu

(DMSO-d₆ içinde).

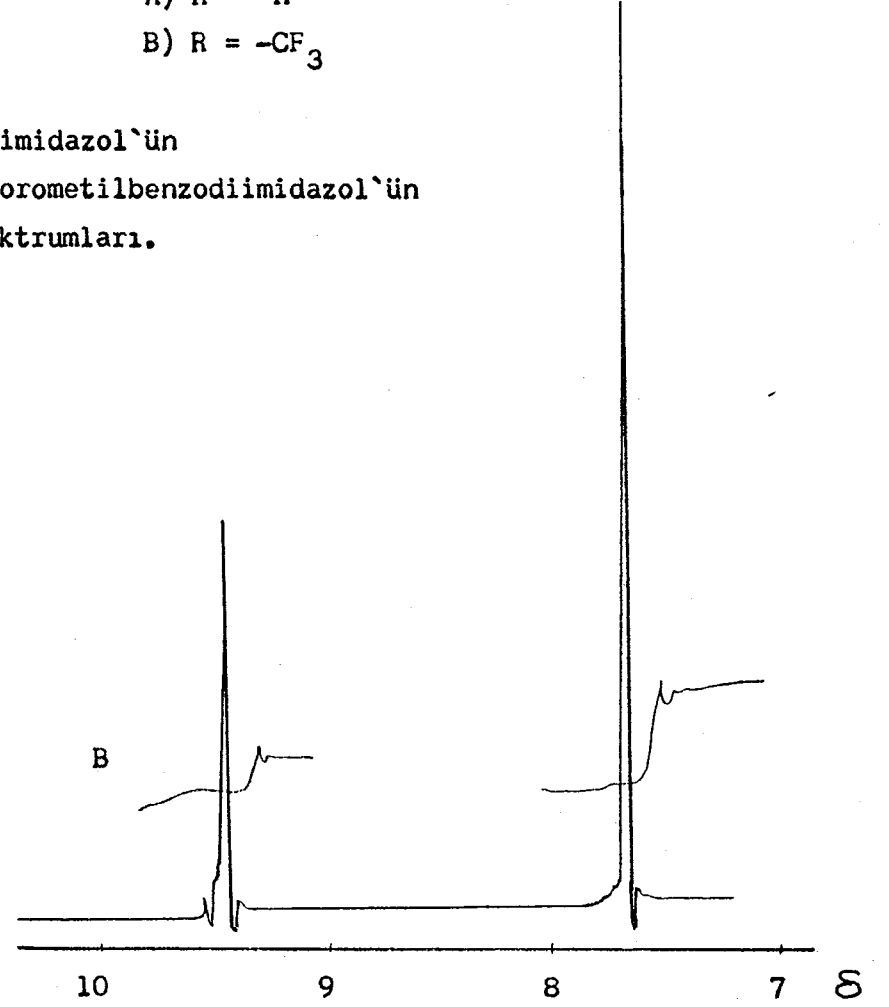
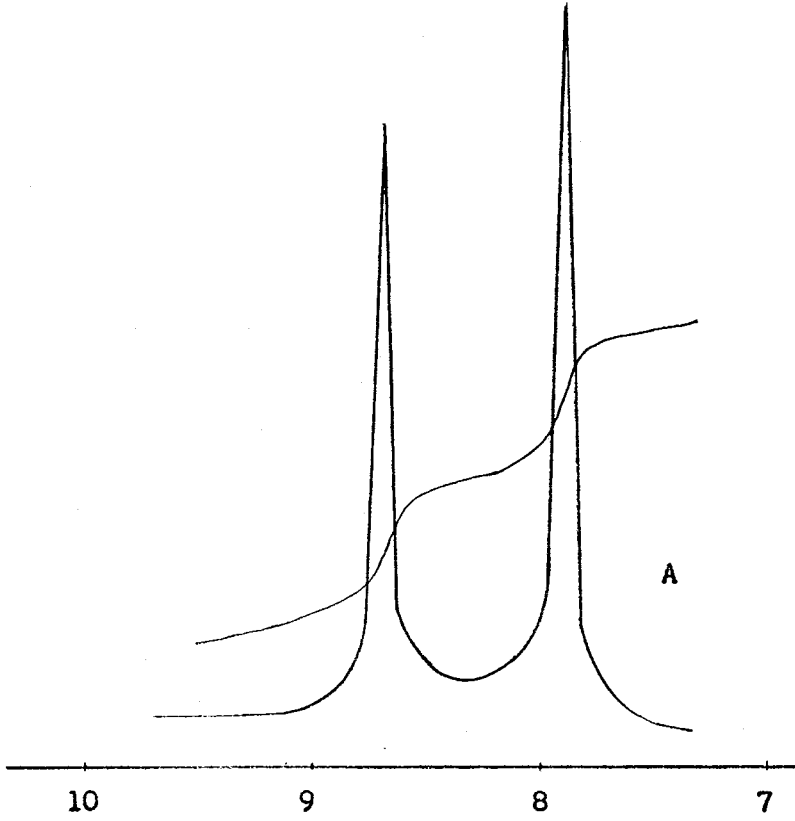




A) R = -H

B) R = -CF₃

Şekil II. 5 A) Benzodiimidazol`ün
B) 2-Triflorometilbenzodiimidazol`ün
N.M.R. spektrumları.



2-Triflorometilbenzo [1,2-d, 4,5-d] diimidazol. 5,6-Diaminobenzimidazol kalay klorür kompleksi (1.0 gm) ve 2 ml trifloroasetik asit ile benzodiimidazol gibi sentezlendi.

Verim % 74 (5,6-Dinitrobenzimidazol üzerinden), E.N. 350° 'nin üstünde.

N.M.R. δ (D_2O) 7.78(2H,s), 9.43(1H, s), ($HClO_4$ tuzu).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1630-1460(C=C ve C=N ger.), 1200-1130(C-F ger.), 820(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

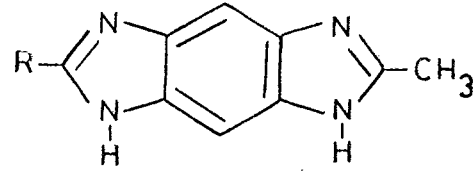
2,6-Dimetilbenzo [1,2-d, 4,5-d] diimidazol. 2-Metilbenzimidazol (6,60 gm), 10 ml nitrik asit ve 30 ml sülfürik asit karışımında geri akıtan soğutucu altında bir saat kaynatıldı. Soğutulurak buza döküldü. Ortam, amonyum hidroksit çözeltisiyle pH, 4-5'e getirilerek çöken krem renkli madde süzülerek alındı. Çökelek, 50 ml derişik hidroklorik çözeltisinde çözünürceye kadar ısıtıldı. Elde edilen çözelti, buzlukta kristallenmeye bırakıldı. Pirizma şeklinde ayrılan 2-metil-5,6-dinitrobenzimidazol hidroklorür kristalleri, çözeltide kalan 2-metil-4,6-dinitrobenzimidazol'den süzülerek ayrıldı. Suda çözülerek amonyum hidroksit çözeltisiyle ortamın pH'sı 4-5'e getirilerek çöktürülen madde, sulu etanolden pirizma şeklinde kristallen-dirildi.

Verim % 60 E.N. $231-233^{\circ}$ (Lit.²⁹ E.N. $230-230.5^{\circ}$).

2-Metil-5,6-dinitrobenzimidazol (4.44 gm), % 10'luk 50 ml hidroklorik asitte çözüldü. Karıştırılarak parçalar halinde (12 gm) toz kalay bir saat içinde ortama eklendi. Karışım beş dakika kaynatılarak buzlukta kristallenmeye bırakıldı. Oluşan pirizma şeklindeki 2-metil-5,6-diaminobenzimidazol kalay klorür kompleksi kristalleri süzülerek ayrıldı.

E.N. 350° 'nin üstünde.

2-Metil-5,6-diaminobenzimidazol kalay klorür kompleksi (1.0 gm) ve



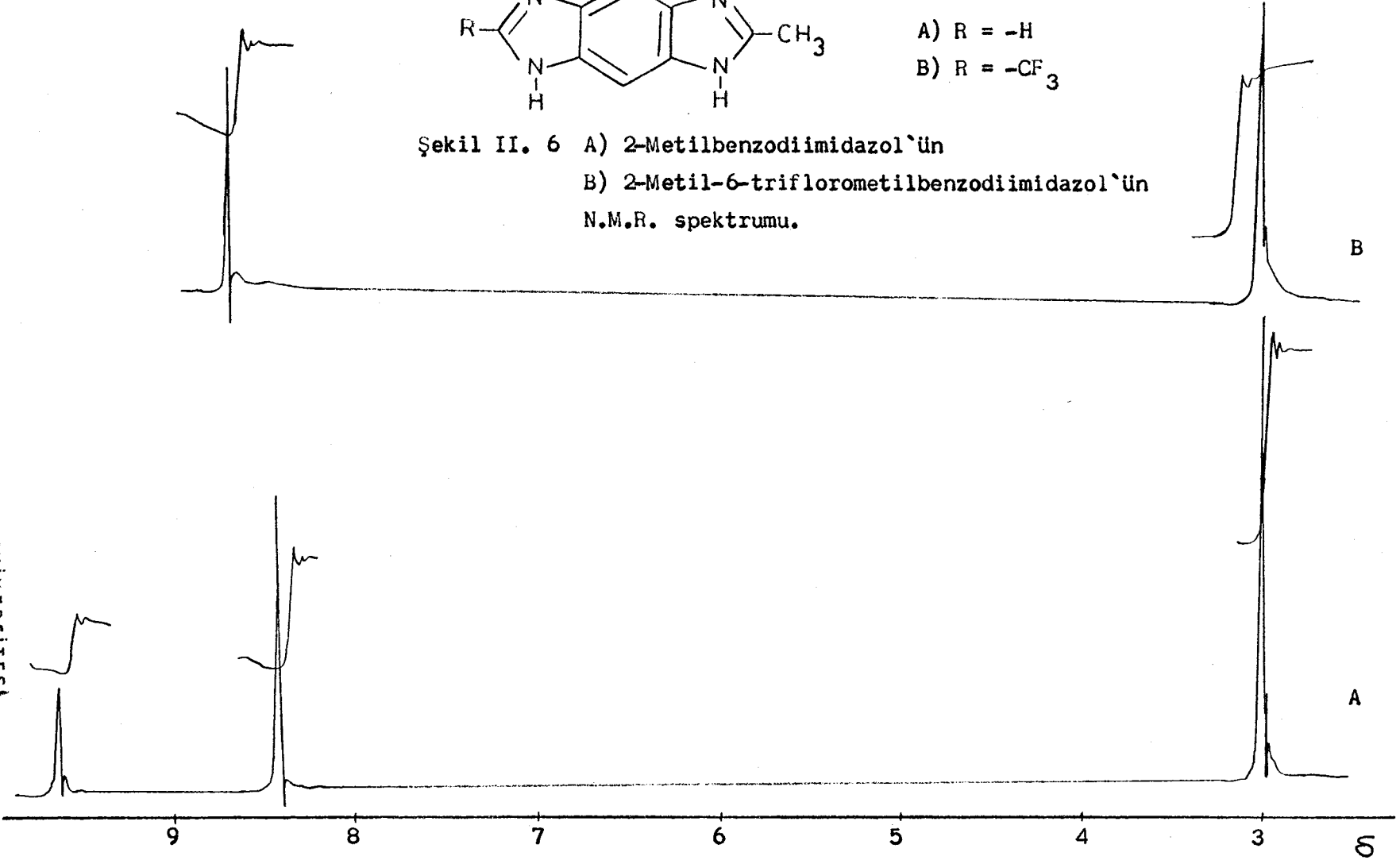
A) R = -H

B) R = -CF₃

Şekil II. 6 A) 2-Metilbenzodiimidazol'un

B) 2-Metil-6-triflorometilbenzodiimidazol'un

N.M.R. spektrumu.



2 ml asetik asit, 6 N 20 ml hidroklorik asit çözeltisi ile üç saat geri akıtan soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan plakçıklar şeklindeki kristaller ayrıldı. 50 ml etanolde süspansiyon haline getirilip ortam bazik olana kadar amonyum hidroksit çözeltisi ilave edildi. Bir gün sonra, çöken kalay hidroksitleri süzülerek atıldı. Süzüntü, aktif kömürle yıkanarak kristallermeye bırakıldı. İğnemsî kristaller.

Verim % 68, (2-Metil-5,6-dinitrobenzimidazol üzerinden), E.N. 350° 'nin üstünde. (Lit.²⁹ E.N. 400° 'nin üstünde.)

N.M.R. δ (D_2O) 2.95(6H, s), 8.45(2H, s), ($HClO_4$ tuzu).

I.R. (KBr disk) 3400-2400(N-H ger.), 1625-1400(C=C ve C=N ger.), 830-750(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Metil-6-izopropilbenzo[1,2-d, 4,5-d']diimidazol. 2-Metil-5,6-diaminobenzimidazol kalay klorür kompleksi (1.0 gm) ve 2 ml izobütirik asit ile 2,6-dimetilbenzodiimidazol gibi sentezlendi.

Verim % 57 (2-Metil-5,6-dinitrobenzimidazol üzerinden), E.N. 350° 'nin üstünde.

N.M.R. δ (D_2O) 1.62(6H, d), 3.10(3H, s), 3.65(1H, m), 8.40(2H, s), ($HClO_4$ tuzu).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1650-1400(C=C ve C=N ger.), 830(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Metil-6-triflorometilbenzo[1,2-d, 4,5-d']diimidazol. 2-Metil-5,6-diaminobenzimidazol kalay klorür kompleksi (1.00 gm) ve 2 ml trifloroasetik asit ile 2,6-dimetilbenzodiimidazol gibi sentezlendi.

Verim % 77 (2-Metil-5,6-dinitrobenzimidazol üzerinden), E.N. 350° 'nin üstünde.

N.M.R. δ (D_2O , CF_3COOH) 3.0 (3H, s), 8.70(2H, s), (HCl tuzu).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1650-1400(C=C ve C=N ger.), 1200-1120(C-F ger.), 830(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2,6-Diizopropilbenzo [1,2-d, 4,5-d']diimidazol. 2-İzopropilbenzimidazol (8.0 gm), 10 ml nitrik asit ve 30 ml sülfürik asit karışımında geri akıtan soğutucu altında bir saat kaynatıldı. Soğutularak buza döküldü. Ortam amonyum hidroksit çözeltisiyle pH, 4-5'e getirilerek çöken sarı renkli madde süzülerek alındı. Çökelek, 50 ml derişik hidroklorik asit çözeltisinde çözününceye kadar ısıtıldı. Elde edilen çözelti buzlukta kristallermeye bırakıldı. Pirizma şeklinde ayrılan 2-izopropil-5,6-dinitrobenzimidazol hidroklorür, çözeltide kalan 4,6-dinitro türevinden süzülerek ayrıldı. Suda çözülerek, ortam amonyum hidroksit çözeltisiyle pH, 4-5 'e getirilerek çöktürülen madde, etanolden kristallendirildi.

Verim 8.40 gm % 67, E.N. 165-168°

2-İzopropil-5,6-dinitrobenzimidazol (2,5 gm), % 10'luk 50 ml hidroklorik asitte çözüldü. Karıştırılarak parçalar halinde (8.0 gm) toz kalay bir saat içinde ilave edildi. Bu süre sonunda, karışım beş dakika kaynatılarak buzlukta kristallermeye bırakıldı. Oluşan pirizma şeklindeki 2-izopropil-5,6-diaminobenzimidazol kalay klorür kompleksi kristalleri süzülerek ayrıldı. E.N. 350° 'nin üstünde.

2-İzopropil-5,6-diaminobenzimidazol kalay klorür kompleksi (1.0 gm) ve 2 ml izobütirik asit, 6 N 20 ml hidroklorik asit çözeltisiyle beş saat geri akıtan soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan plakçıklar şeklindeki kristaller ayrılıp 50 ml etanolde süspansiyon haline getirilerek, ortam bazik olana kadar amonyum hidroksit çözeltisi eklendi. Bir gün sonra çöken kalay hidroksiti süzülerek atıldı. Süzüntü aktif kömürle yıkanarak kristallarmeye bırakıldı. İgne şeklinde kristaller.

Verim % 47 (2-İzopropil-5,6-dinitrobenzimidazol üzerinden), E.N. 350° 'nin üstünde.

N.M.R. δ (D_2O) 1.70(12H, d), 3.80(2H, m), 8.70(2H, s), ($HClO_4$ tuzu).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1650-1440(C=C ve C=N ger.), 860-840(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-İzopropil-6-triflorometilbenzo [1,2-d, 4,5-d'] diimidazol.

2-İzopropil-5,6-diaminobenzimidazol kalay klorür kompleksi (1,00 gm) ve 2 ml trifloroasetik asit ile 2,6-diizopropilbenzodiimidazol gibi sentezlendi. Verim % 74 (2-İzopropil-5,6-dinitrobenzimidazol üzerinden), E.N. 350° 'nin üstünde.

N.M.R. δ (D_2O , CF_3COOH) 1.84(6H, d), 4.00(1H, m), 8.91(2H, s), ($HClO_4$ tuzu).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1640-1430(C=C ve C=N ger.), 1330-1220(C-F ger.), 835(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2,6-Di(triflorometil)benzo [1,2-d, 4,5-d'] diimidazol. 2-Trifloro-

metilbenzimidazol (9.30 gm), 10 ml nitrik asit ve 30 ml sülfürik asit karışımında geri akıtan soğutucu altında bir saat kaynatıldı. Soğutularak buza döküldü. Oluşan çökelek ayrılıp, 50 ml derişik hidroklorik asit çözeltisinde çözününceye kadar ısıtıldı. Elde edilen çözelti buzlukta kristallenmeye bırakıldı. Pirizma şeklinde ayrılan 2-triflorometil-5,6-dinitrobenzimidazol kristalleri süzülerek alındı.

Verim 11.4 gm % 82, E.N. $239-241^{\circ}$ (Lit.¹²⁴ E.N. $242-243^{\circ}$).

2-Triflorometil-5,6-dinitrobenzimidazol (2.74 gm), % 10'luk 30 ml hidroklorik asitte çözüldü. Karıştırılarak parçalar halinde kalay tozu (10 gm) bir saat içinde ilave edildi. Karışım beş dakika kaynatılarak buzlukta kristallenmeye bırakıldı. Oluşan iğnemsiz 2-triflorometil-5,6-diaminobenzimidazol kalay klorür kompleksi kristalleri süzülerek alındı. E.N. 350° 'nin üstünde.

2-Triflorometil-5,6-diaminobenzimidazol kalay klorür kompleksi

(1.00 gm) ve 2 ml trifloroasetik asit 6 N 20 ml hidroklorik asit çözeltisiyle beş saat geri akıtan soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan çökelek ayrılıp 50 ml etanolde süspansiyon haline getirildi. Ortama bazik olana kadar amonyum hidroksit çözeltisi ilave edildi. Bir gün sonra çöken kalay hidroksiti süzülerek atıldı. Çözelti aktif kömürle yıkanarak kristallenmeye bırakıldı. İğnemsî kristaller.

Verim % 68 (2-Triflorometil-5,6-dinitrobenzimidazol üzerinden),
E.N. 350° 'nin üstünde. (Lit.¹²⁵ E.N. 400° 'nin üstünde.).

N.M.R. δ (CF_3COOH) 8.84(2H, s).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1660-1420(C=C ve C=N ger.),
1250-1120(C-F ger.), 830-750(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Klorometil-6-triflorometilbenzo [1,2-d, 4,5-d'] diimidazol.

2-Triflorometil-5,6-diaminobenzimidazol kalay klorür kompleksi (1.00 gm) ve 2 gm kloroasetik asit ile 2,6-di(triflorometil)benzodiimidazol gibi sentezlendi.

Verim % 56 (2-Triflorometil-5,6-dinitrobenzimidazol üzerinden)

E.N. 350° 'nin üstünde.

N.M.R. δ (D_2O) 5.36(2H, s), 7.70(2H, s), (HClO_4 tuzu).

I.R. (KBr disk) 3500-2500(N-H ger.), 1600-1400(C=C ve C=N ger.),
1100(C-F ger.), 860-800(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2-Hidroksimetil-6-triflorometilbenzo [1,2-d, 4,5-d'] diimidazol.

2-Triflorometil-5,6-diaminobenzimidazol kalay klorür kompleksi (1.00 gm) ve 2 gm glikolik asit ile 2,6-di(triflorometil)benzodiimidazol gibi sentezlendi. Verim % 68 (2-Triflorometil-5,6-dinitrobenzimidazol üzerinden).

E.N. 350° 'nin üstünde.

N.M.R. δ (D_2O) 5.30(2H, s), 7.75(2H, s), (HClO_4 tuzu). I.R. (KBr disk)
3500-2500(N-H ger.), 1600-1400(C=C ve C=N ger.), 1240-1120(C-F ger.),
820(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

2. 3 BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN ASİTLİK SABİTLERİNİN SAPTANMASI

Çalışmalarda proton alma ve verme sabitleri ultraviyole - görünür bölge spektrofotometre yöntemiyle saptanmıştır.^{55, 126} (Bak bölüm 1. 4)

Ölçümlerde kullanılan tampon çözeltiler, hidroklorik asit, borik asit asetik asit, sodyum hidroksit ve potasyum dihidrojen fosfat çözeltileriyle hazırlanıp kesin pH değerleri pH metre ile saptandı. Değişik yüzdelere sahip sülfürik asit çözeltileri, derişik sülfürik asitin distile suyla seyreltilmesiyle elde edildi ve kesin yüzdeleri ayarlı sodyum hidroksit çözeltisiyle saptandı. Aynı şekilde, bazik bölgede kullanılmak üzere hazırlanan çeşitli normalite değerlerine sahip sodyum hidroksit çözeltilerinin kesin normaliteleri de ayarlı hidroklorik asitçözeltisiyle saptandı.

Asitlik sabiti ölçümü yapılacak maddenin uygun bir çözücünde 10^{-3} Molar civarında bir stok çözeltisi hazırlanarak değişik yüzdeli sülfürik asit, değişik normaliteli sodyum hidroksit ve tampon çözeltileriyle 1/10 oranında seyreltilerek referans çözelti yanında spektrofotometrede soğurma değerleri okundu. Maddelerin Lambert - Beer kurallarına uygunluğu ve aynı çözeltilerdeki soğurma değerlerinin kırk sekiz saat aynı kalıp kalmadığının kontrol edilmesiyle de dayanıklılıkları kontrol edildi. İşlemler sırasında yapılan seyreltmelerden dolayı dolaylı değişen H_x değerleri yukarda belirtilen yöntemlerle yeniden belirlendi.

Ölçümün yapıldığı dalga boyu, maddenin nötral ve iyonlaşmış halde bulunan türlerinin molar soğurma katsayılarının en farklı olduğu spektrum kesitinden seçildi. Şekil II 7, 10, 13

Seçilen dalga boyunda ölçülen soğurma değerleri ile eşitlik 1. 10 kullanılarak elde edilen molar soğurma katsayıları ve H_x değerleri arasında

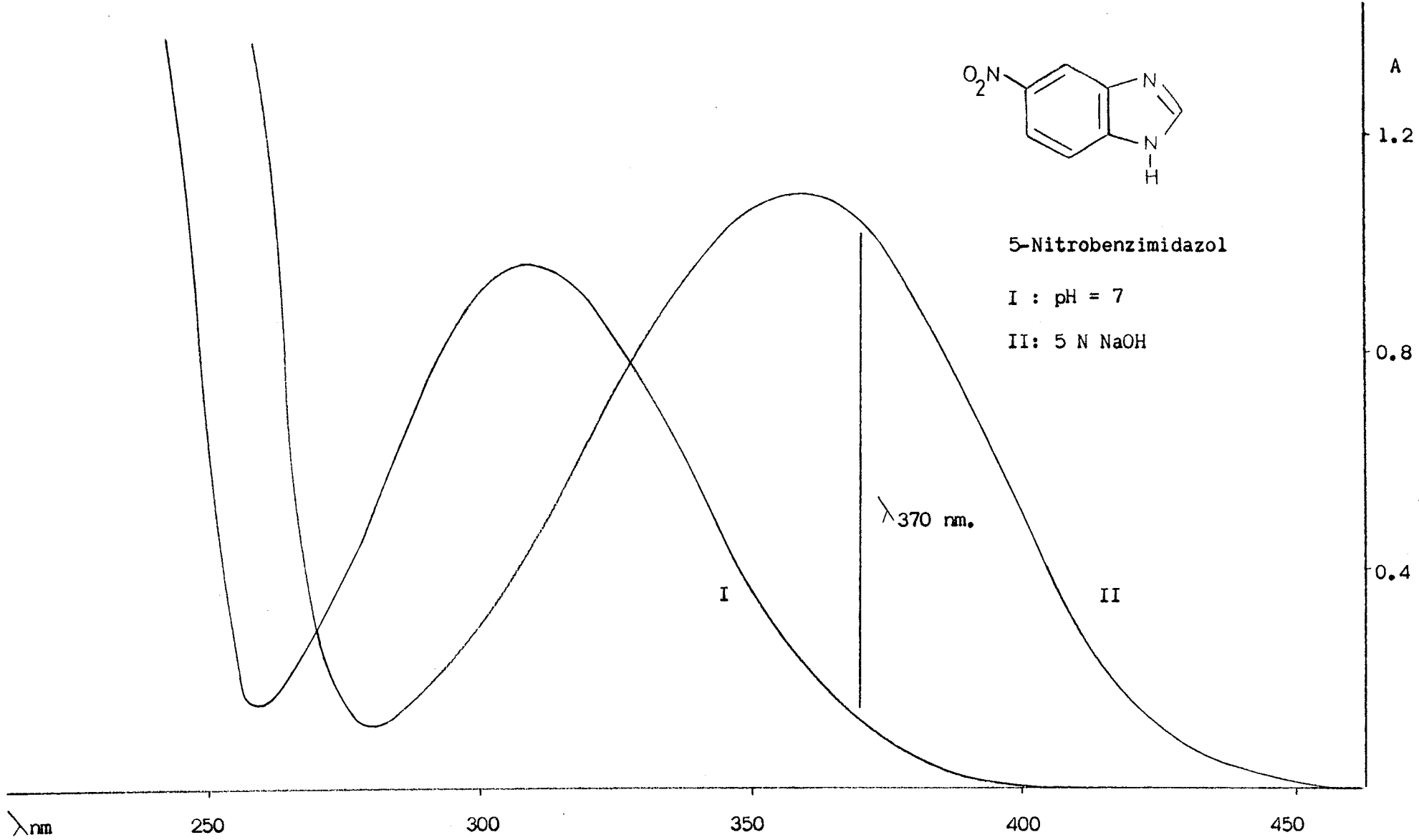
bir grafik çizildi. Şekil II. 8, 11, 14 Elde edilen S şeklindeki eğrinin uçları doğrusal olarak uzatılarak, iyonlaşmış ve nötral durumdaki türlerin molar soğurma katsayıları saptandı.

Eşitlik 2. 1 kullanılarak iyonlaşma oranları hesaplandı. Çizelge II. 1

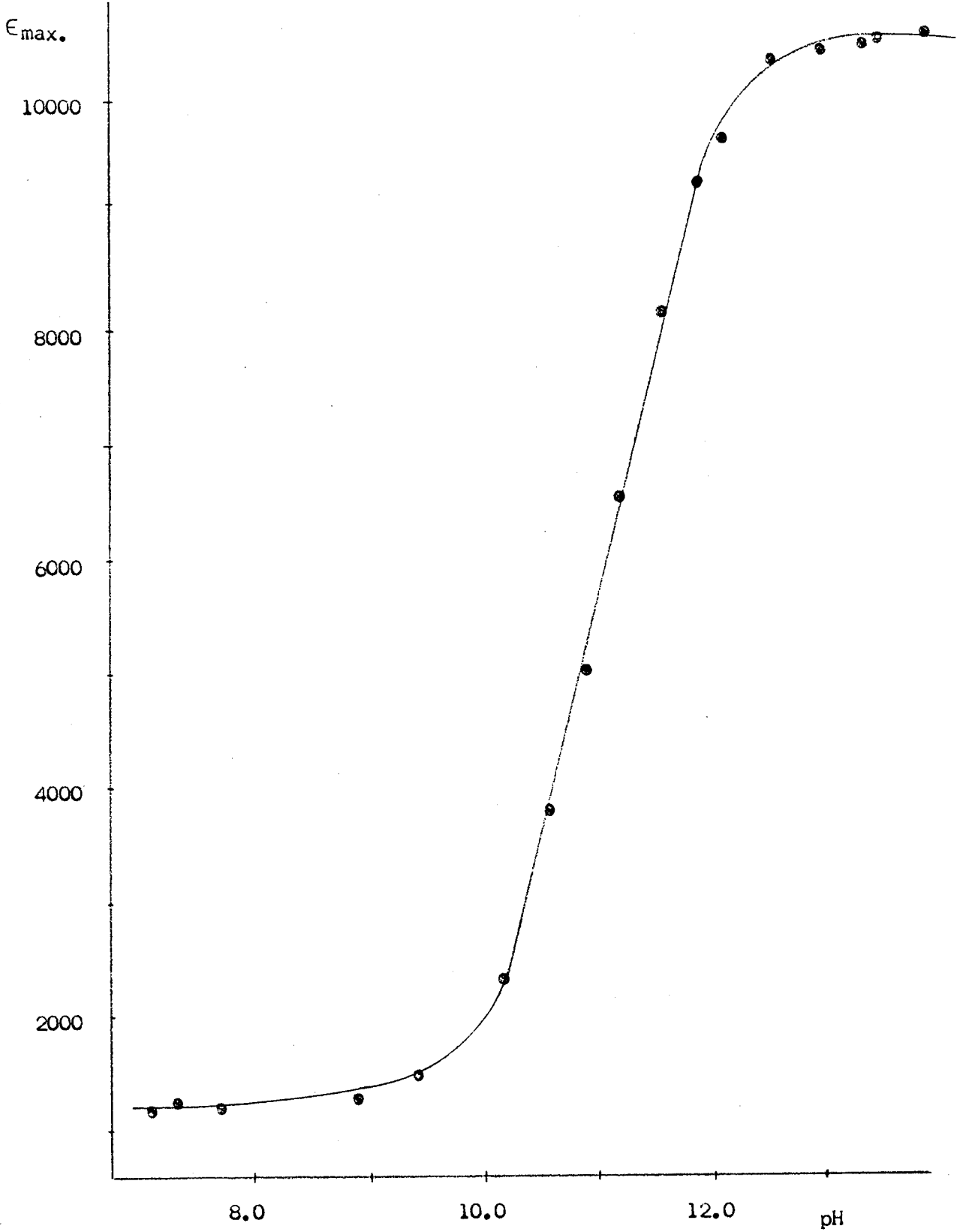
$$I = \frac{[BH^+]}{[B]} = \frac{A_{göz.} - A_{nötr.}}{A_{iyon.} - A_{göz.}} = \frac{\epsilon_{göz.} - \epsilon_{nötr.}}{\epsilon_{iyon.} - \epsilon_{göz.}} \quad (2. 1)$$

$\log I$ değerlerine karşı çizilen $\underline{H}_x$ grafiğinden eğimi m olan, $\log I = 0$ noktasında yarı protonlama değerini veren bir doğru elde edildi. Şekil II. 9, 12, 15 Yarı protonlama değeriyle eğimin çarpımı pK_a değerini verdi.

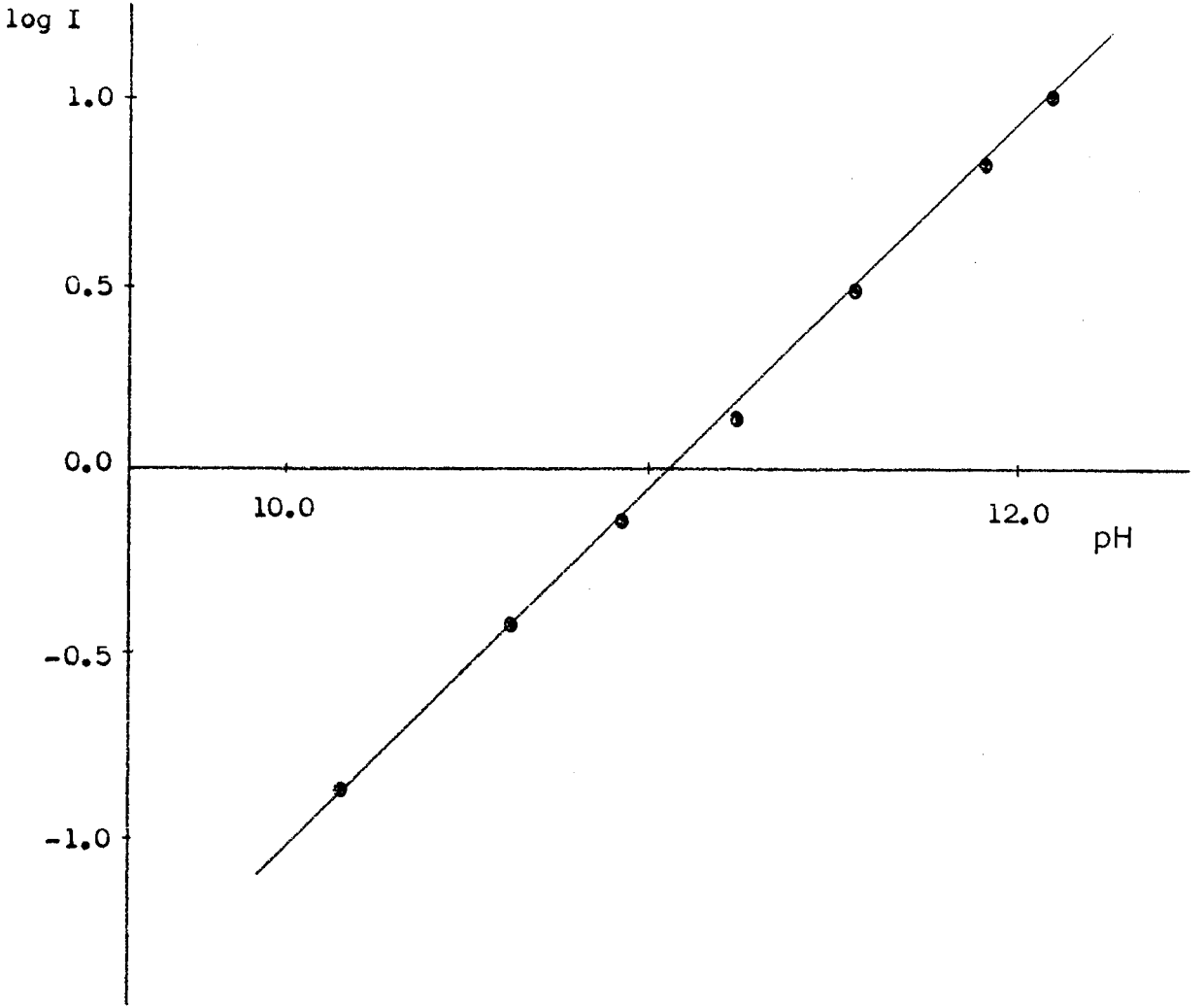
İncelenen maddeler için, maksimum molar soğurma katsayıları, ölçümün yapıldığı dalga boyları, yarı protonlama değerleri, $\log I - \underline{H}_x$ grafiğinin eğimi ve bulunan pK_a değerleri Bölüm III'de verilmiştir.



Şekil II. 7 5-Nitrobenzimidazol'un proton verme sabitinin saptanması.



Şekil II. 8 5-Nitrobenzimidazol'un proton verme sabitinin saptanması.



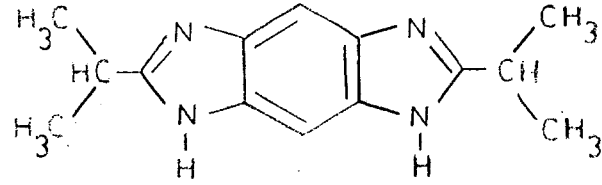
Şekil II. 9 5-Nitrobenzimidazol'un proton verme sabitinin saptanması.

Eğim : 0.966

İntersept : 11.074

$pK_a = m \frac{H}{O}^1_2 : 0.966 \times 11.074$

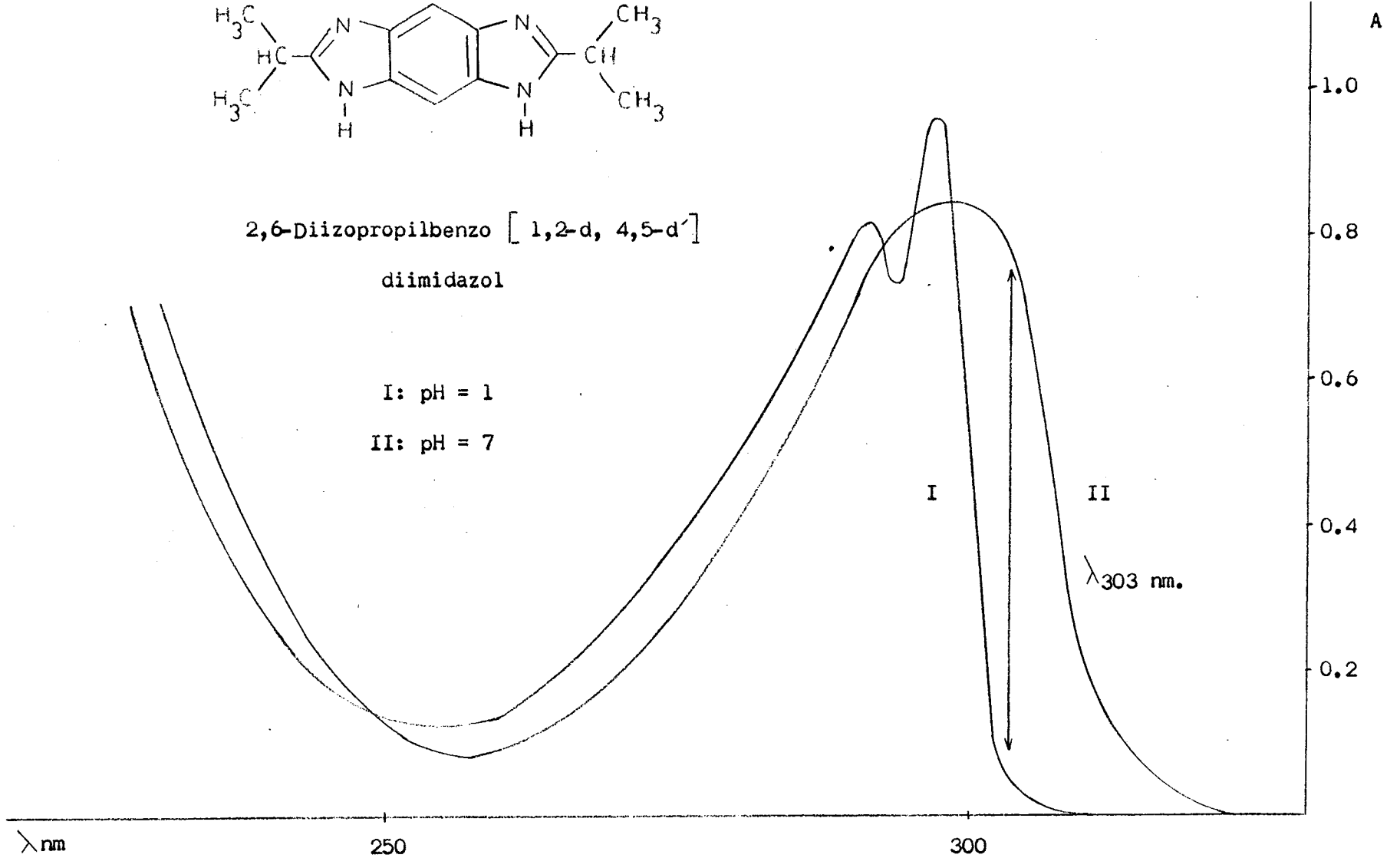
pK_a : 10.70



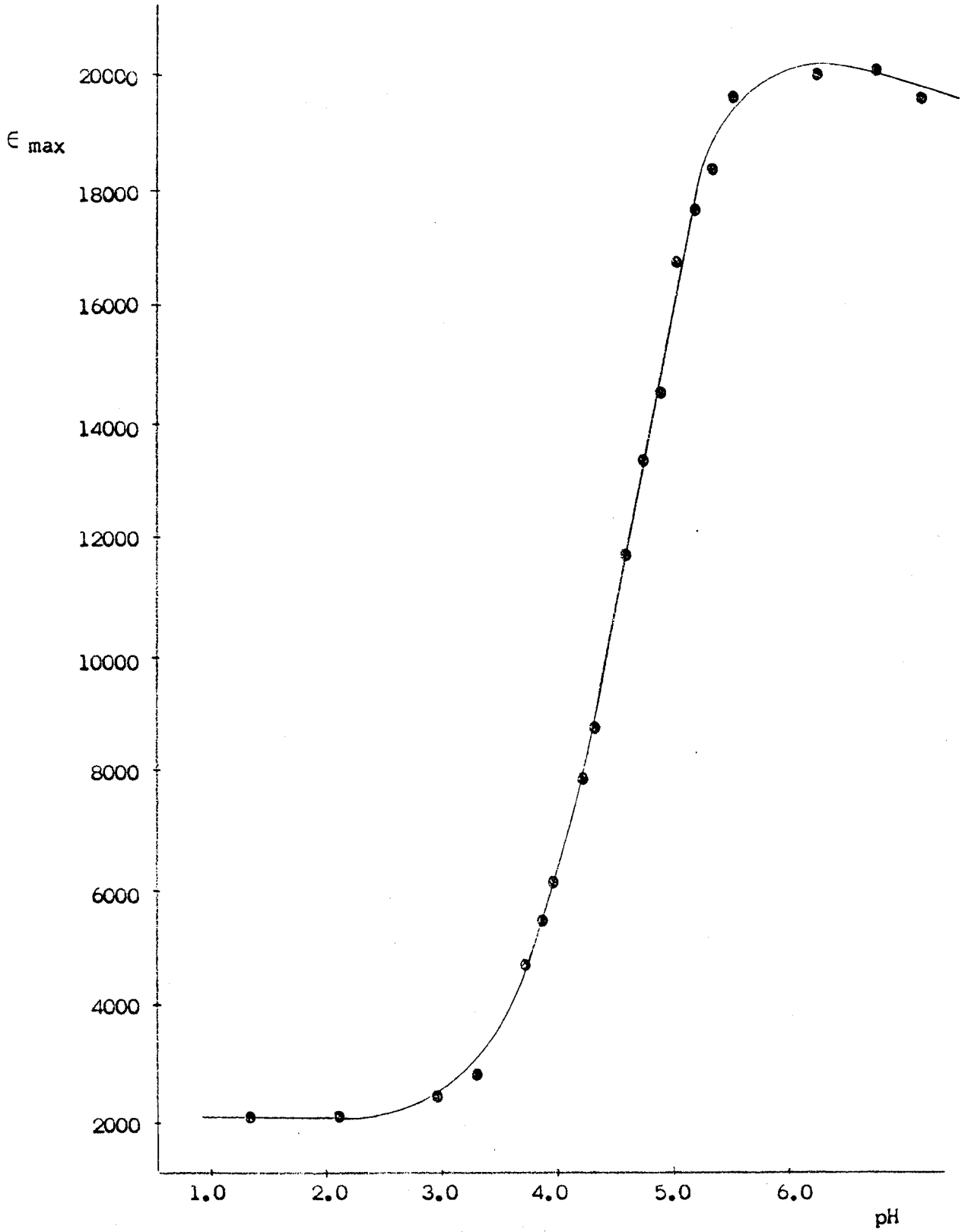
2,6-Diizopropilbenzo [1,2-d, 4,5-d']
diimidazol

I: pH = 1

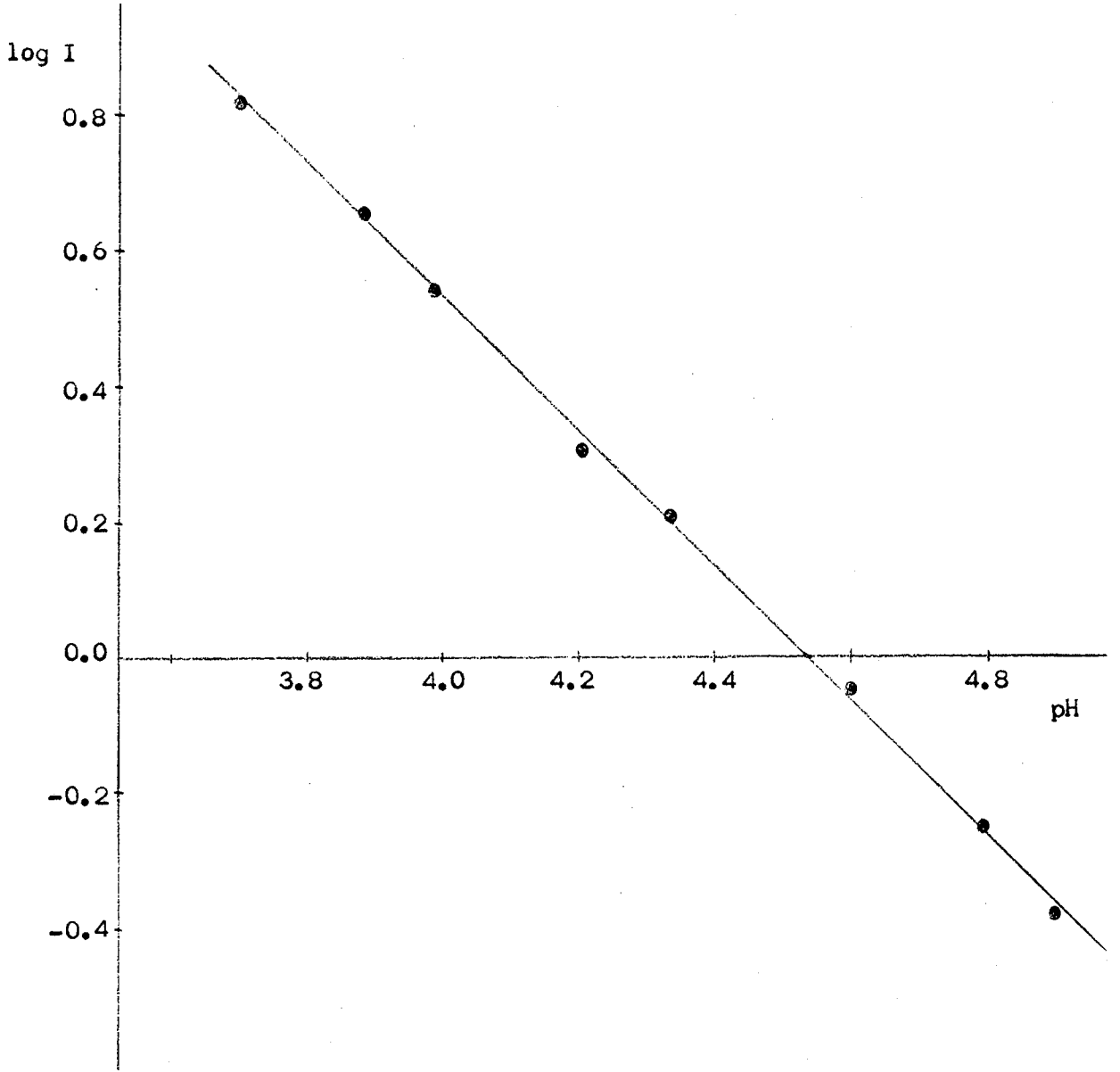
II: pH = 7



Şekil II. 10. 2,6-Diizopropilbenzodiiimidazol'un proton alma sabitinin saptanması.



Şekil II. 11 2,6-Diizopropilbenzodiimidazol'un proton alma sabitinin saptarması.



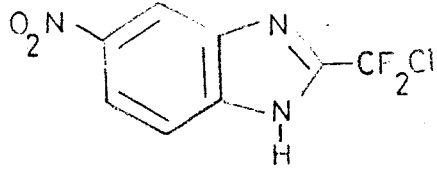
Şekil II. 12 2,6-Diizopropilbenzodiimidazol'un proton alma sabitinin saptarması.

Eğim : 1.000

İntersept : 4.534

$pK_a = \frac{mH}{-o}^1_2$: 1.000 x 4.534

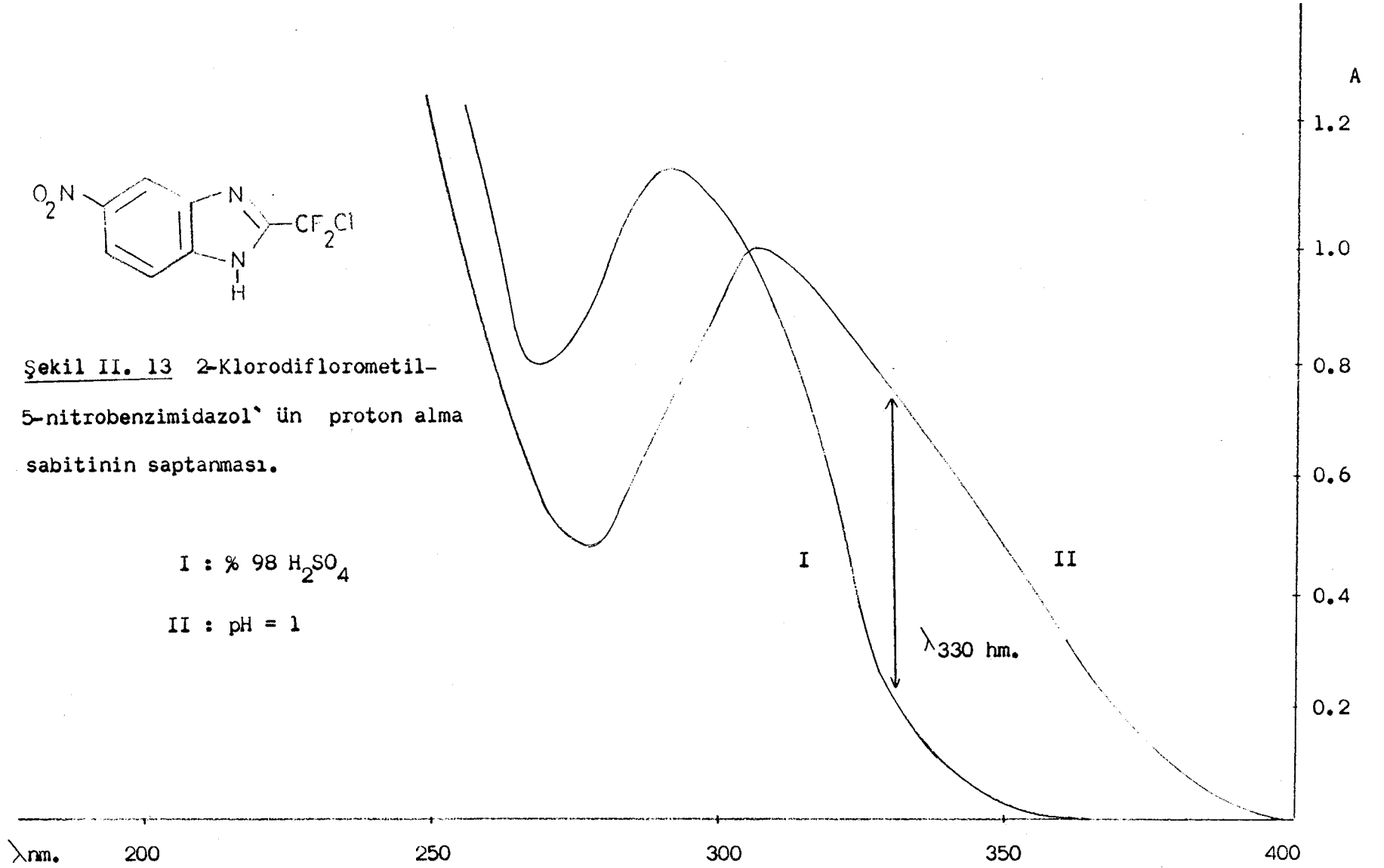
pK_a : 4.53

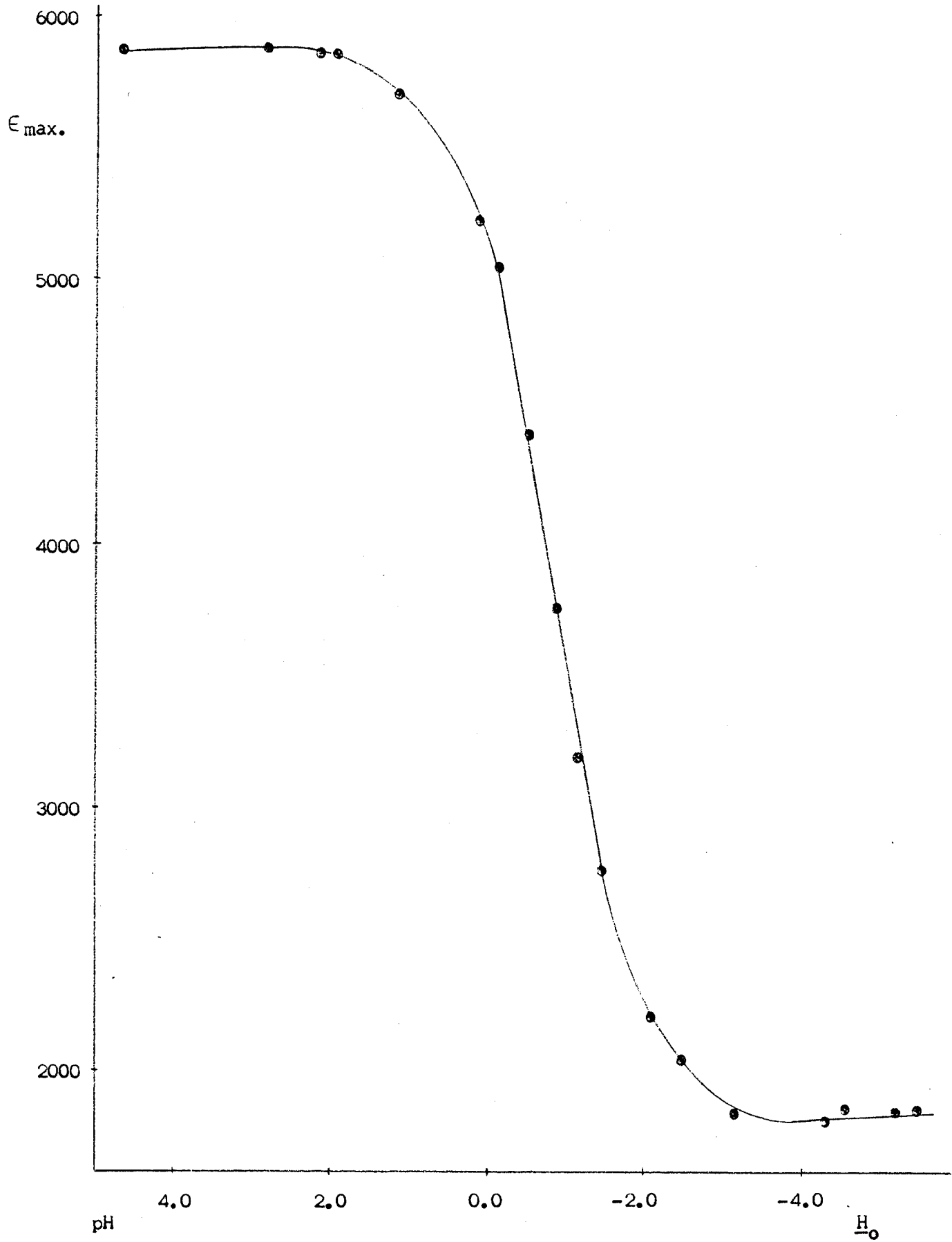


Şekil II. 13 2-Klorodiflorometil-
5-nitrobenzimidazol'ün proton alma
sabitinin saptanması.

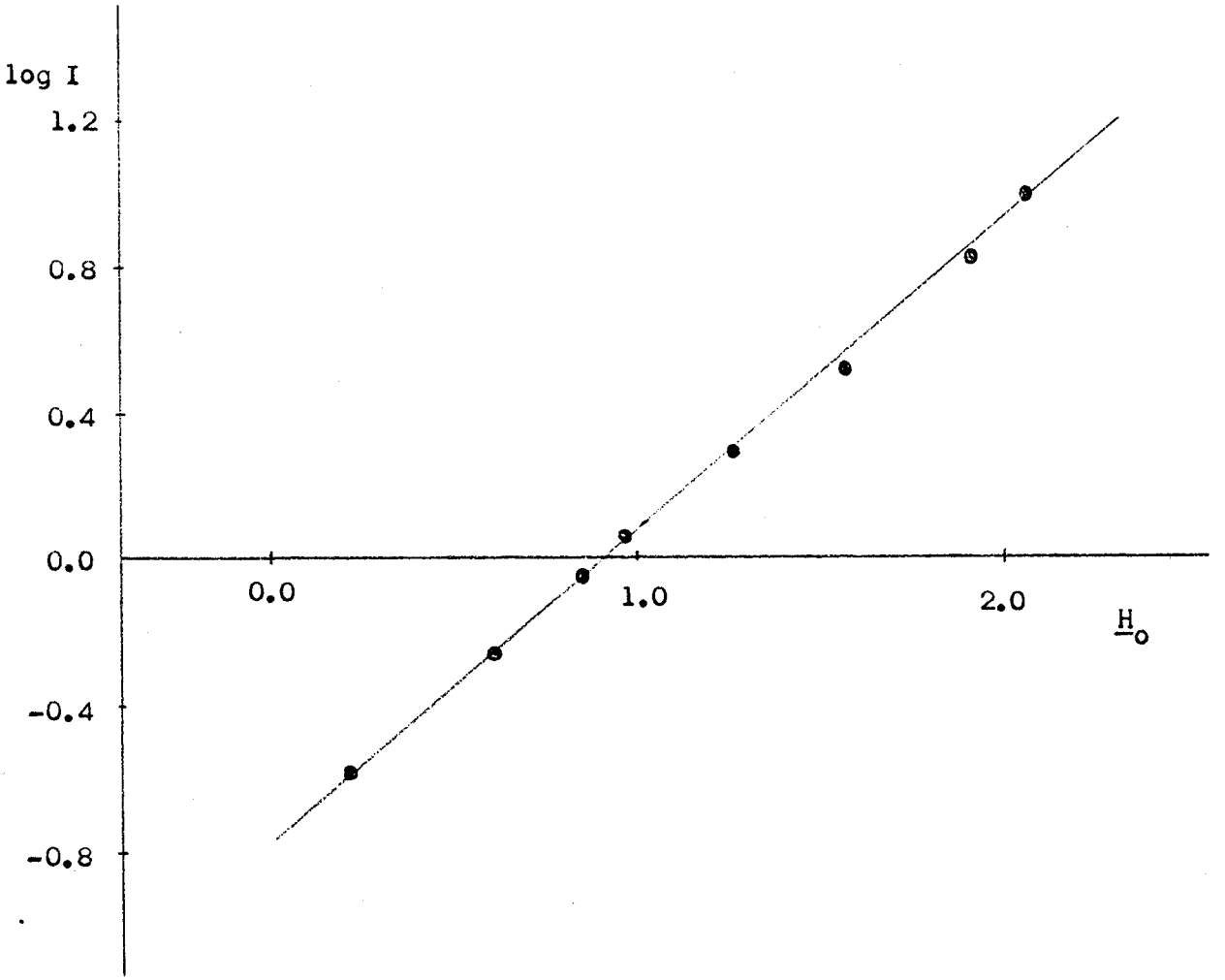
I : % 98 H₂SO₄

II : pH = 1





Şekil II. 14 2-Klorodiflorometil-5-nitrobenzimidazol'un proton alma sabitinin saptanması



Şekil II. 15 2-Klorodiflorometil-5-nitrobenzimidazol'ün proton alma sabitinin saptanması.

Eğim : 0.844

İntersept : -0.912

$pK_a = m \frac{1}{2} H_o$: $0.844 \times (-0.912)$

pK_a : -0.77

2. 4 BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN NİTROLAMA KİNETİĞİNİN İNCELENMESİ

Nitrolama kinetiği incelenecek maddenin ve onun nitrolu türevinin % 98'lik sülfürik asitteki çözeltisinin ultraviyole - görünür bölge spektraları kaydedildi. İki spektrum arasında en fazla soğurma farkı bulunan dalga boyu seçilerek molar soğurma katsayıları hesaplandı. Şekil II. 16

Maddenin ve nitrik asidin, yüzdesi bilinen bir sülfürik asit çözeltisi ile ayrı ayrı stok çözeltileri hazırlandı. Maddenin stok çözeltisinden alınan belirli miktar çözelti, kinetik takip edilecek olan yüzdesi bilinen sülfürik asit çözeltisi ile seyreltilerek hesaplı miktar nitrik asit stok çözeltisi ilavesiyle, önceden seçilen analitik dalga boyunda belirli zaman aralıklarında soğurma değerleri okundu.

Reaksiyonların yavaş yürüdüğü asiditelerde, kinetik çalışmalar psödo birinci derece şartları altında, hızlı yürüdüğü yüksek asiditelerde ise ikinci derece şartları uygulandı. Psödo birinci derece şartlarının uygulandığı ölçümlerde, nitrik asit derişimi madde derişiminin on - yirmi katı fazlası, ikinci derece kinetik şartlarında ise nitrik asit derişimi maddenin derişimine yaklaşık olarak eşit alındı.

Psödo birinci dereceden hız sabitini hesaplamak için aşağıdaki eşitlik kullanıldı.

$$\log (A_{\infty} - A_t) = \frac{-k t}{2.303} \quad (2. 2)$$

A_{∞} : Sonsuz zamanda okunması gereken soğurma değeri.

A_t : Herhangi bir zamanda okunan soğurma değeri.

k : Psödo birinci derece hız sabiti.

t : Zaman

$-\log (A_{\infty} - A_t)$ değerlerine karşı $t(\text{sn})$ grafiği çizildi. Şekil II. 17
Elde edilen doğrunun eğimi kullanılarak aşağıdaki eşitlik yardımıyla hız sabiti hesaplandı.

$$\frac{m \cdot 2.303}{M_{\text{HNO}_3}} = k \text{ (göz.) } \text{lt. mol}^{-1} \cdot \text{sn}^{-1}. \quad (2. 3)$$

İkinci derece hız sabitini hesaplamak için aşağıdaki eşitlik kullanıldı.

$$k_2 = \frac{2.303}{(b - a) t} \log \left[\frac{a (b - X_t)}{b (a - X_t)} \right] \quad (2. 4)$$

$$X_t = \frac{a (A_t - A_0) / (A_{\infty} - A_0)}{(A_{\infty} - A_0)}$$

a : Maddenin derişimi.

b : Nitrik asidin derişimi.

X_t : Herhangi bir zamanda oluşan nitrolarmış maddenin derişimi.

$$\log \left[\frac{a (b - X_t)}{b (a - X_t)} \right] \text{ değerlerine karşı } t(\text{sn}) \text{ grafiği çizildi. Şekil II.}$$

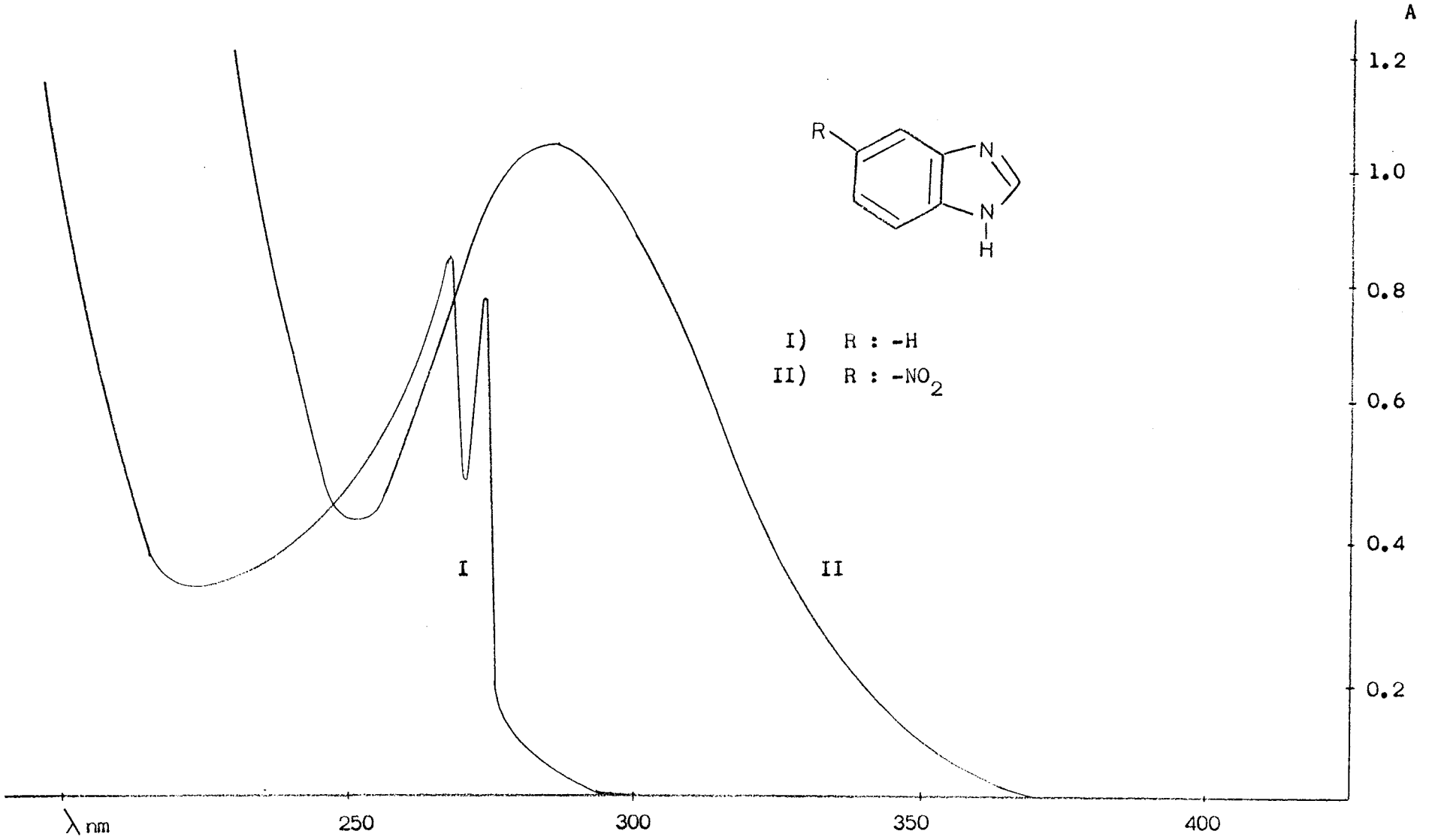
18 Elde edilen doğrunun eğimi kullanılarak eşitlik 2. 5 yardımıyla hız sabiti hesaplandı.

$$\frac{m \cdot 2.303}{b - a} = k_{2(\text{göz.})} \text{lt. mol}^{-1} \cdot \text{sn}^{-1}. \quad (2. 5)$$

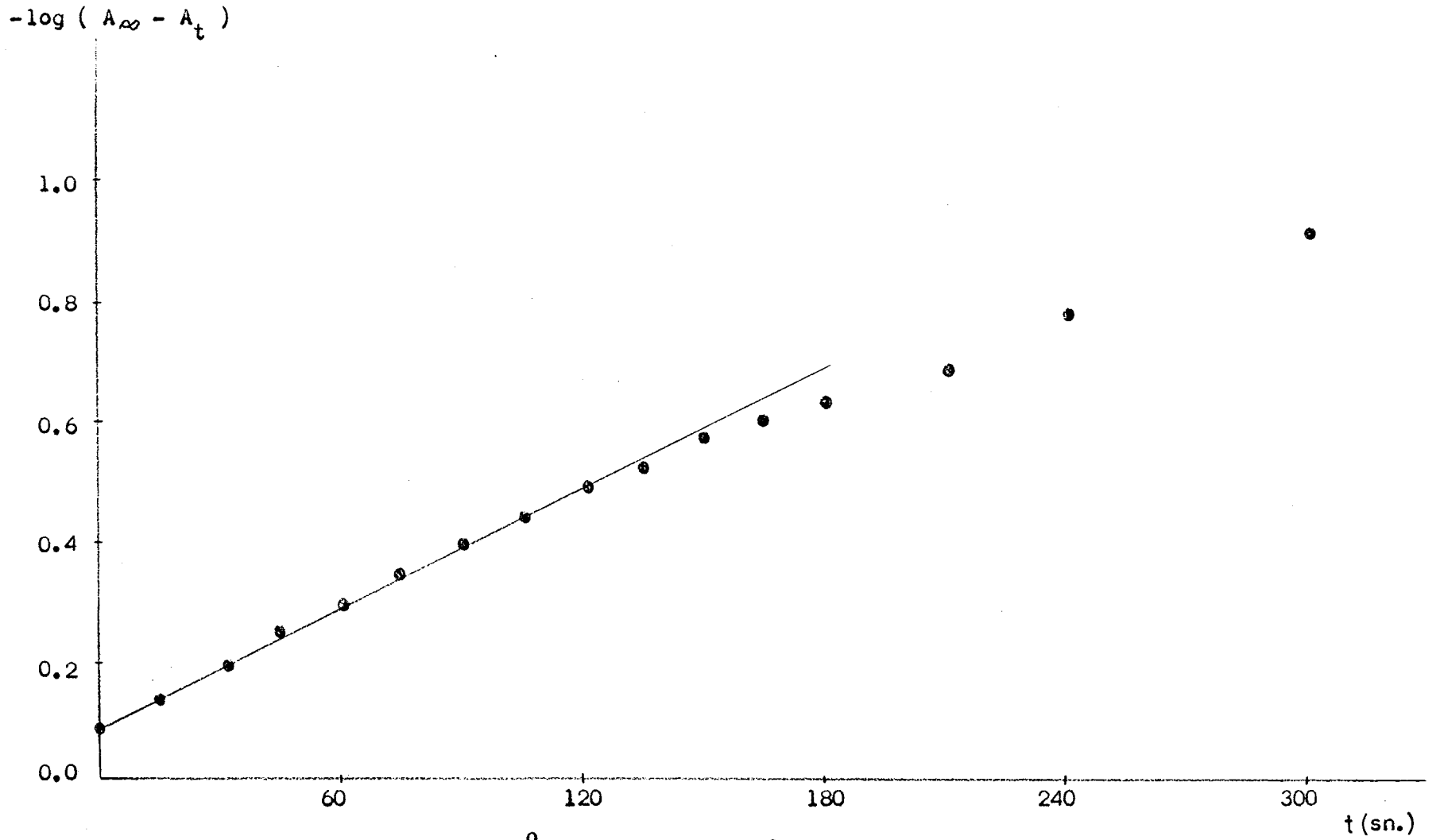
Arrhenius denklemi yardımıyla bazı termodinamik parametrelerin hesaplanabilmesi için deneyler bir kere de 25° yanında 40°, 50° ve 60°C`lik sıcaklıklarda tekrarlanarak hız sabitleri bulundu. Denklem gereğince $\log k_2$ ile $1 / T$ değerleri arasında bir grafik çizildi. Şekil II. 19 Elde edilen doğrunun eğimi kullanılarak eşitlik 2. 6 yardımıyla aktivasyon enerjisi hesaplandı.

$$E_a = -(m \cdot 2.303 R \cdot) \quad (2. 6)$$

Elde edilen $\log k_2$ ve termodinamik parametreler Bölüm III`de verilmiştir.



Şekil II. 16 Benzimidazol'un nitrolanma kinetiğinin incelenmesi.



Şekil II. 17. Benzimidazol'un 25°C ve % 85.65 H_2SO_4 'de psödo birinci derece şartlarında nitrolanması.

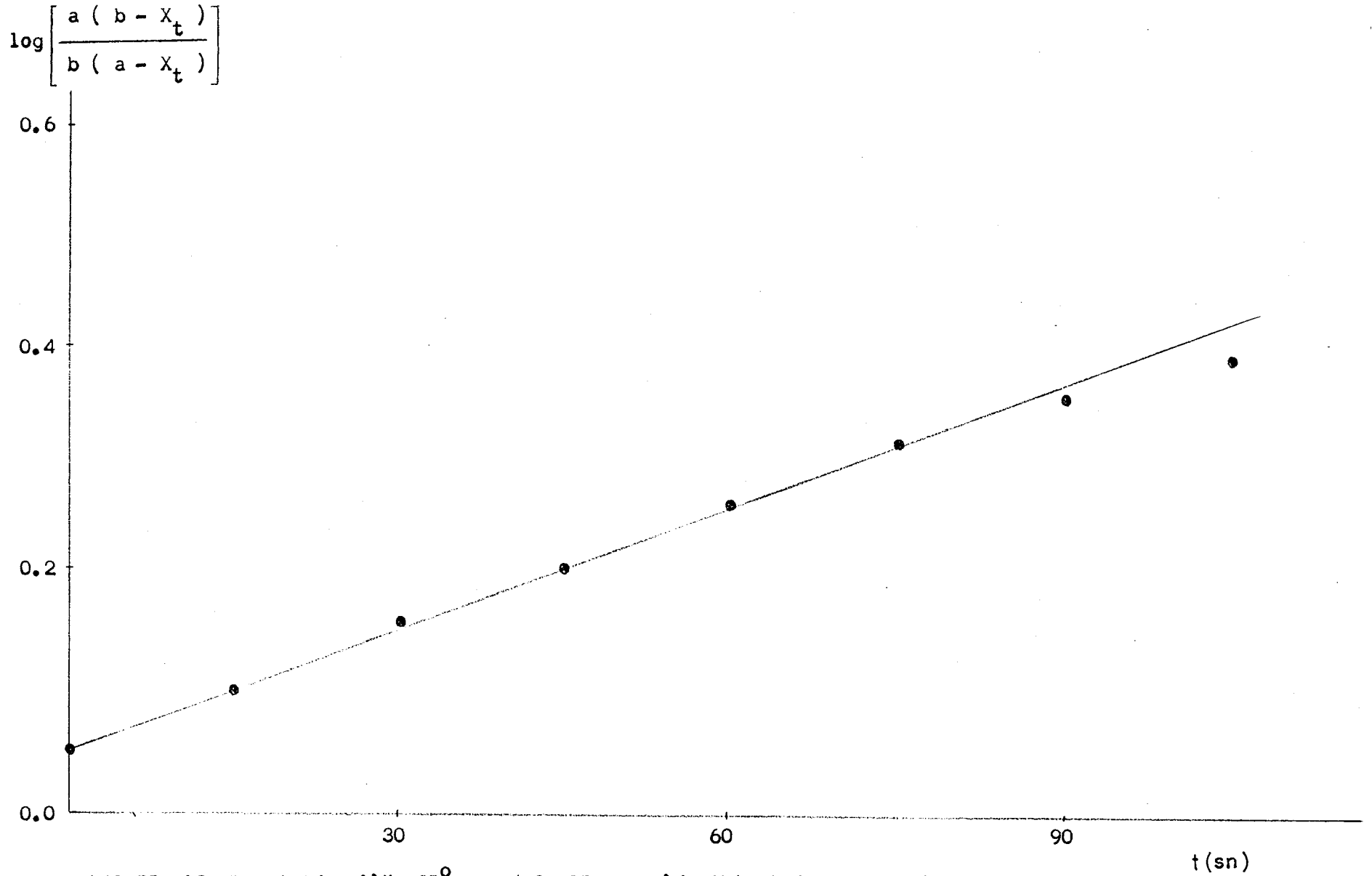
Çizelge II. 3 Benzimidazol'un 25°C de ve % 94.15 H₂SO₄'de ikinci derece kinetik şartlarında nitrolanması.

$$C_a : 1.40 \cdot 10^{-4} M$$

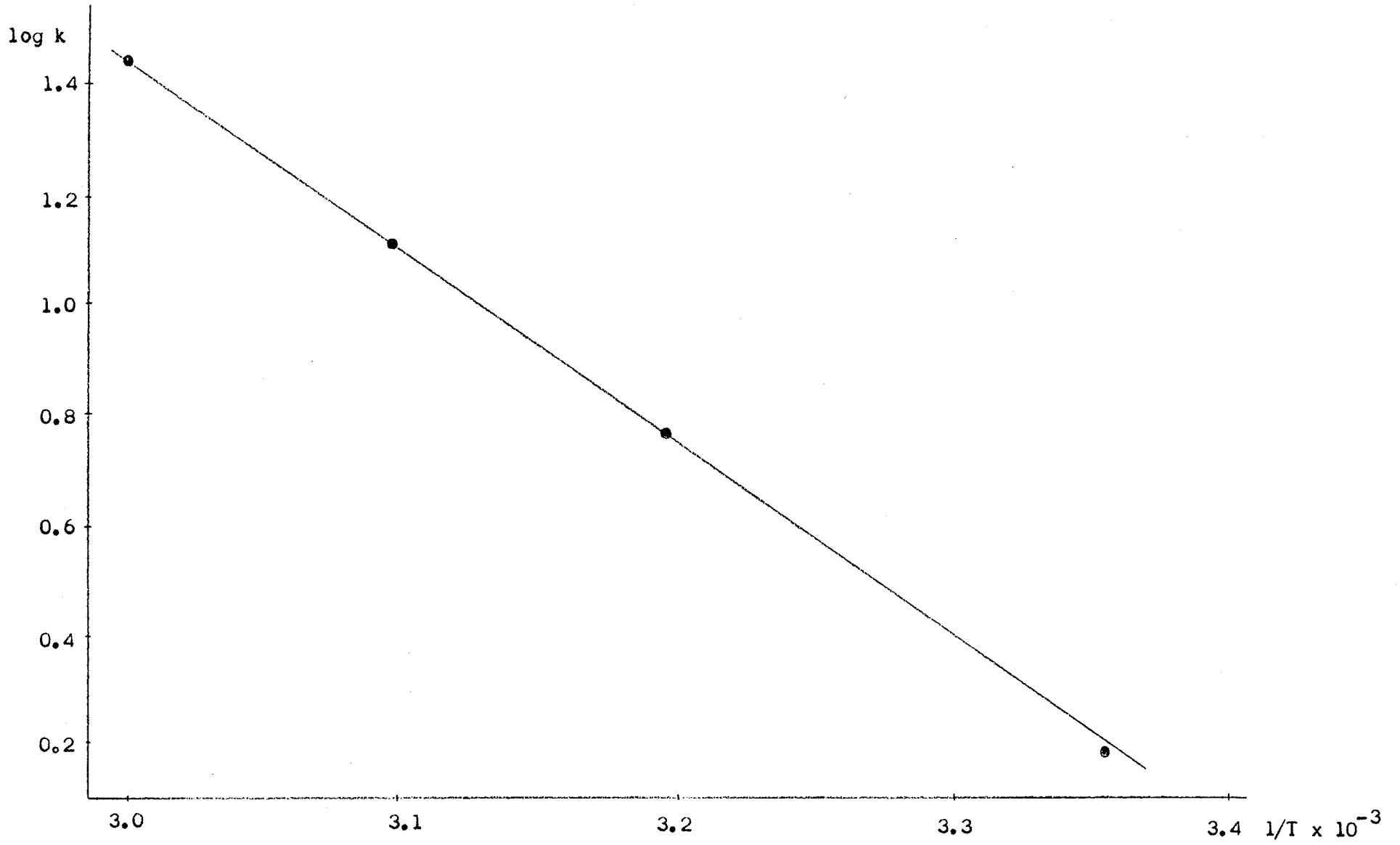
$$C_b : 1.55 \cdot 10^{-4} M$$

$$A_{\infty} : 0.90$$

t(sn)	A _t	X _t	$\log \left[\frac{a (b - X_t)}{b (a - X_t)} \right]$
0	0.110	1.70 10 ⁻⁵	0.027
15	0.290	4.50 "	0.084
30	0.430	6.69 "	0.150
45	0.510	7.93 "	0.200
60	0.580	9.02 "	0.258
75	0.630	9.80 "	0.313
90	0.665	1.03 10 ⁻⁴	0.355
105	0.690	1.07 "	0.390
120	0.700	1.09 "	0.410
150	0.725	1.13 "	0.460
240	0.755	1.17 "	0.520
600	0.800	1.24 "	0.650



Şekil II. 18 Benzimidazol'un 25°C ve % 94.15 H₂SO₄'de ikinci derece şartlarında nitrolanması.



Şekil II. 19 2-Triflorometilbenzimidazol'ün Arrhenius grafiği. % 83.51 H_2SO_4 'de.

2. 5 BAZI BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN LEPIDIUM SATIVUM TOHURLARININ

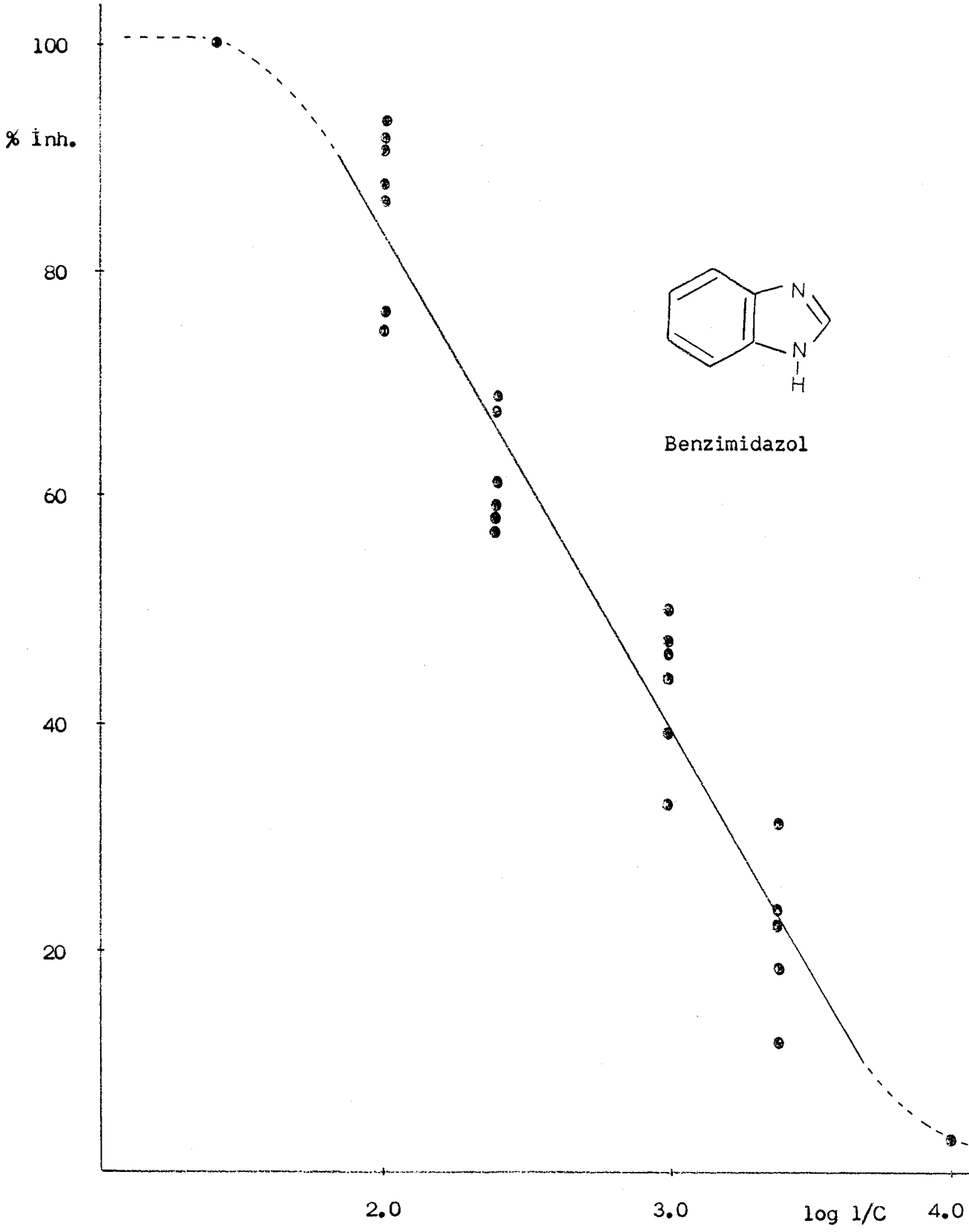
KÖKLERİNİN BÜYÜMESİNİ İNHİBE EDİCİ ETKİLERİNİN SAPTANMASI

Bitki tohumları için geliştirilmiş olan bu yöntemde çimlenirken tek kök uzantısı çıkaran *Lepidium sativum* tohumları kullanıldı.¹²⁷

Tohumlar bir gün boyunca çimlemeye bırakılarak, kök uzantıları kabuğundan çıkmış olanlardan on - onbeş kadarı petri kutularına alındı. Üzerlerine etkisi incelenecek olan benzimidazol türevinin % 0.5 'lik metil selüloz çözeltisiyle çeşitli derişimlerde hazırlanan çözelti veya süspansiyonlarından on'ar mililitre ilave edilerek 25°C'de bir gün bırakıldılar. Bu süre sonunda kök uzunlukları ölçülerek, bulunan değerler şahit deneyde elde edilen uzama miktarlarıyla karşılaştırıldı ve eşitlik 2. 7 ile yüzde inhibisyon değerleri hesaplandı.

$$\% \text{ inhibisyon} = \frac{\text{Şahitin uzunluğu} - \text{Numunenin uzunluğu}}{\text{Şahitin uzunluğu}} \times 100 \quad (2. 7)$$

Yüzde inhibisyon değerlerine karşı çizilen log 1 / c grafiğinden % 50 inhibisyon veren toksik doz (TD₅₀) değerleri saptandı. Şekil 2. 20 Deneyler sonunda bulunan TD₅₀ değerleri Bölüm III'de verildi.



Şekil II. 20 Benzimidazol'un *Lepidium sativum*'un kökleri üzerine inhibisyon etkisi.

2. 6 BİYOLOJİK TEST UYGULANAN BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN

PARTİSYON KATSAYILARININ SAPTANMASI

Maddelerin partisyen katsayılarının saptanması için oktanol - su sistemi seçildi.¹²⁸ Hacimce 1 / 1 oranında oktanol su karışımı bir hafta süreyle bekletilerek oktanol ile doymuş su ve suyla doymuş oktanol elde edildi ve çalışmalar süresince kullanıldı.

Ölçümü yapılacak maddenin oktanolde bir stok çözeltisi hazırlanarak Ultraviyole - görünür bölge spektrumu alındı ve analitik dalga boylarıyla $\epsilon_{\max}$ değerleri saptandı.

10 ml stok çözelti ve 10 ml su biyolojik testlerin yapıldığı sıcaklıkta, 25°C'de bir saat karıştırılıp santrifüjlenerek oktanol ve su tabakaları ayrıldı. Oktonollü çözeltinin analitik dalga boyundaki soğurma değerleri okunarak eşitlik 1. 10 ile derişimi hesaplandı.

Aşağıdaki eşitlik yardımıyla her bileşik için partisyen katsayısı bulundu.

$$\log P = \log \frac{\text{Oktanöl tabakasındaki madde miktarı}}{\text{Su tabakasındaki madde miktarı}} \quad (2. 8)$$

Saptanan log P değerleri Bölüm III'de verilmiştir.

III. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

2-Süstitüe benzimidazol türevleri, Phillips genel yöntemi uygulanarak sentezlenmişlerdir. (Bak bölüm I. 1)

2-Süstitüe benzimidazollerin 5-nitro türevlerini elde etmek için sülfürik asit - nitrik asit karışımı kullanılmış, bu şartlarda parçalanmış duyarlı bileşiklerin nitrolanması, daha ılımlı bir ortam olarak maddenin asetik asitteki çözeltisine nitrik asit - sülfürik asit karışımı ilave edilerek sağlanmıştır. Literatürde sentezi 4-nitro-1,2-fenilendiamin kullanılarak yapılmış olan 2-hidroksimetil-5-nitrobenzimidazol, 2-hidroksimetilbenzimidazol'un ılımlı şartlarda nitrolanmasıyla elde edilmiş, ancak 2-merkaptometilbenzimidazol'un nitrolanması oksitleme nedeniyle gerçekleştirilememiştir. 2-Aminometil-5-nitrobenzimidazol dihidroklorür ilk kez sentezlenmiştir.

Benzimidazolium türevlerini sentezlemek için çok etkin şartlar isteyen metil iyodür ile kaynatma işlemi, ancak benzimidazol ve 2-metilbenzimidazol ile çok uzun sürede ve düşük verimle uygulanabilmiştir. Bunların nitrolu türevleri için kapalı tüpte metil iyodür ile ısıtmak gerekmiş, 2-triflorometilbenzimidazol ve nitrolu türevi ise çok düşük verimle metillenebilmişlerdir. Metillermedeki güçlük, benzimidazol türevinin proton alma sabitinin küçülmesiyle artış göstermiştir. p-Toluen metilsülfonat ile sözü edilen

bütün türevlerin toluen içinde onbeş dakika kaynatılması, yeni bir yöntem olarak çok yüksek verimle 1,3-dimetilbenzimidazolium p-toluen sülfonat türevlerinin sentezinde kullanılmıştır. Ürünler, Amberlit IRA 400 (C1)'den geçirilerek perklorat tuzları şekline geçirilmişlerdir. Bu arada, 1,3-dimetil-2-triflorometil-5-nitrobenzimidazolium perklorat sentezi bu yöntemle ve ilk kez yapılmıştır.

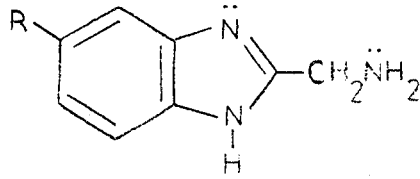
Benzo [1,2-d, 4,5-d'] diimidazol türevlerinin sentezi literatürde verilen genel yöntemle yapılmıştır. (Bak Bölüm I. 1. b)Çalışmalar sırasında 8 yeni bileşik elde edilmiş, 2,6-di(triflorometil) benzodiimidazol'ün sentezi bu yöntemle yinelenmiştir.

2,2-Bibenzimidazol'ün Büchel tarafından yapılan sentezi, bu çalışmada 5,5-dimetil ve 5,5-dikloro-2,2-bibenzimidazol türevlerinin sentezi için de uygulanmıştır. 5,5-Dinitro-2,2-bibenzimidazol, 2,2-bibenzimidazol'ün sülfürik asit - nitrik asit karışımının nitrolanmasıyla elde edilmiştir.

Proton vermeyeyle ilgili asitlik sabitlerinin saptanması sırasında, proton verme olayının başladığı çözeltilerde nitrolu türevlerin herbiri için farklı tonlarda olmak üzere turuncu renklendiği, ortama asit çözeltisi ilavesiyle pH'ın düşürülmesiyle rengin geri dönüşümlü olarak kaybolduğu gözlemlenmiştir.

İndikatör olarak kullanılabilecek nitelikte olan bu maddeler için renk dönümünün başladığı pH aralıkları Çizelge III. 1'de verilmiştir.

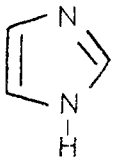
Aynı şekilde 2-izopropilbenzimidazol'ün de pH = 9.5 - 13.5 arasında mor renklendiği, daha küçük veya büyük pH değerlerinde bu rengin kaybolduğu gözlemlenmiştir.



R = -H, -NO₂

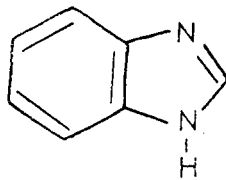
2-Benzil-5-nitrobenzimidazol ve 2,2-bibenzimidazol türevlerinin asitlik sabitleri pH = 7 civarındaki tampon çözeltilerde çözürmemeleri nedeniyle ölçümün sulu ortamda yapılmasını gerektiren bu yöntemle yapılamamış. ancak ölçümün % 50'ye kadar etanol - su karışımında yapılabildiği titrasyon yönteminde elde edilen değerlerin, sulu ortamda bulunan değerlerden küçük bulunması nedeniyle uygulamamıştır.¹⁰¹

Benzimidazol molekülündeki benzen halkasının elektron çekici özelliği nedeniyle pK_a (= 5.53) değeri, imidazol'un pK_a (= 6.95)¹³⁷ değerinden küçük bulunmuştur. Aynı şekilde, bir benzen halkası daha fazla içeren nafto [2,3-d] imidazol (pK_a = 5.24)¹³⁷ aynı nedenle benzimidazol'den daha az bazıktır. 5,6,7,8-tetrahidronafto [2,3-d] imidazol'un pK_a (= 5.99)¹³⁷ değeri ise, alisiklik halkanın elektron verici etkisi nedeniyle 5,6-dimetilbenzimidazol'ün pK_a (= 5.99)¹¹⁵ değerine eşit bulunmuştur.



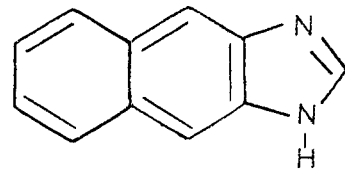
İmidazol

pK_a = 6.95



Benzimidazol

pK_a = 5.53



Nafto [2,3-d] imidazol

pK_a = 5.24

Çizelge III. 1 5-Nitro benzimidazol türevlerinin renklemeye başladığı pH aralıkları.

Benzimidazol	pH
5-nitro	9.4 - 9.7
2-metil-5-nitro	9.0 - 9.5
2-izopropil-5-nitro	9.2 - 9.8
2-klorometil-5-nitro	8.2 - 9.0
2-hidroksimetil-5-nitro	8.7 - 9.0
2-triflorometil-5-nitro	8.5 - 9.0
2-klorodiflorometil-5-nitro	5.5 - 5.8
2-fenil-5-nitro	8.5 - 9.0
2-(2-furil)-5-nitro	7.6 - 8.0
2-(2-tenil)-5-nitro	7.7 - 8.2

2- Veya 5- sübstitüe benzimidazol türevleri için proton alma sabitleri Çizelge III. 2 ve 3`de verilmiştir.

2-Aminometilbenzimidazol ve nitrolu türevinde proton alma merkezleri çakıştığı için, uygulanan yöntemin özelliği nedeniyle proton alma sabitleri, bazik bölgede dayanıklı olmamaları nedeniyle de proton verme sabitleri saptanamamıştır.

Çizelge III. 2 BAZI BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN PROTON ALMA SABİTLERİ VE U.V. SPEKTRA SONUÇLARI

Madde	$\lambda_{\text{max.}}(\text{nm})$ ($\log \epsilon$)		$\frac{c}{H_0}$ (1/2)	$\frac{d}{m}$	pK_a	$\frac{e}{\lambda \text{ nm}}$
	$\frac{a}{\text{Nötral}}$	$\frac{b}{\text{Katyon}}$				
Benzimidazol	269.6(3.66)	265.6(3.76)	-	-	5.53 ^f	-
5-nitro	307.0(4.00)	280.0(4.01)	3.356	1.171	3.93	280
2-metil	272.0(3.74)	266.7(3.83)	-	-	6.19 ^g	-
2-metil-5-nitro	317.0(3.98)	293.0(4.02)	4.269	1.209	5.16	330
2-etil	-	-	-	-	6.15 ^h	-
2-izopropil	272.0(3.79)	267.7(3.89)	6.420	0.919	5.90	245
2-izopropil-5-nitro	318.0(3.99)	286.0(4.01)	3.980	0.945	3.79	330
2-amino	293.0(4.11)	281.0(3.88)	-	-	7.54 ⁱ	-
2-klorometil	277.0(4.05)	277.0(4.09)	4.619	0.897	4.14	250
2-klorometil-5-nitro	310.0(3.80)	290.0(3.77)	2.341	0.946	2.21	325
2-hidroksimetil	274.0(3.72)	270.0(3.82)	5.798	0.851	4.93	245
2-hidroksimetil-5-nitro	315.0(3.75)	292.0(3.69)	3.575	0.976	3.49	330
2-aminometil 2 HCl	274.0(3.45)	273.0(3.58)	-	-	-	-
2-aminometil-5-nitro 2 HCl	310.0(3.74)	285.0(3.47)	-	-	-	-
2-merkaptometil	277.0(4.16)	278.0(4.08)	4.804	0.706	3.39	250

2-benzil	274.0(3.92)	277.5(4.02)	5.696	1.083	6.17	277.5
2-benzil-5-nitro	-	300.0(3.40)	-	-	-	-
2-klorodiflorometil	285.0(4.08)	279.0(3.87)	1.089	0.965	1.05	278
2-klorodiflorometil-5-nitro	322.0(3.84)	240.0(4.05)	-0.912	0.844	-0.77	330
2-triflorometil	252.0(3.80)	274.0(4.04)	1.575	1.255	1.97	225
2-triflorometil-5-nitro	355.0(3.86)	285.0(3.94)	-0.223	0.841	-0.18	320
2-fenil	-	-	-	-	5.23 ^k	-
2-fenil-5-nitro ¹	333.0(4.14)	316.0(4.28)	3.035	0.971	2.95	360
2-(2-furil) ^m	306.0(4.55)	377.0(4.42)	4.811	1.121	5.39	318
2-(2-furil)-5-nitro ¹	346.0(4.16)	334.0(4.38)	2.307	1.147	2.64	330
2-(2-tenil) ^m	318.0(4.42)	328.0(4.24)	4.767	0.958	4.57	225
2-(2-tenil)-5-nitro ¹	348.0(4.18)	340.5(4.35)	2.461	0.961	2.36	336
2-(3-furil) ^m	289.0(4.30)	249.6(4.31)	5.405	0.934	5.05	307
2-(2-(5-bromo)furil) ^m	303.0(4.46)	330.0(4.48)	4.318	1.045	4.51	340
2-(2-(5-nitro)furil) ^m	380.0(4.17)	365.0(4.18)	2.948	0.995	2.94	420
2-(2-(5-metil)tenil) ^m	321.0(4.44)	326.9(4.41)	4.963	0.977	4.85	388

^a Ölçüm pH = 7 çözeltisinde yapılmıştır. ^b Ölçüm % 98 H₂SO₄'de yapılmıştır. ^c Yarı protonlanma değerleri.

^d Eğimler. ^e Ölçümün yapıldığı dalga boyları.

f 129 ve 130 nolu kaynaklardan alınmıştır. Ayrıca bu değer, 115 ve 101 no`lu kaynaklarda 5.52, 131 no`lu kaynakta 5.55 ve 132 no`lu kaynakta 5.30 olarak verilmiştir.

g 133 no`lu kaynaktan alınmıştır.

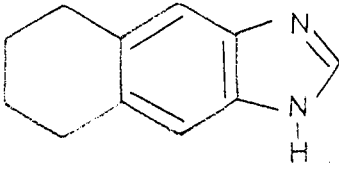
h 155 no`lu kaynaktan alınmıştır.

i 130 no`lu kaynaktan alınmıştır.

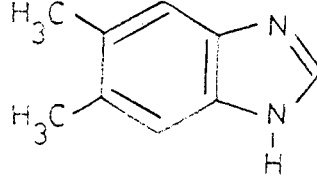
k 131 no`lu kaynaktan alınmıştır.

l 141 no`lu kaynaktan alınmıştır.

m 14 no`lu kaynaktan alınmıştır.



5,6,7,8-Tetrahidronafto [2, 3-d]-
imidazol $pK_a = 5.99$



5,6-Dimetilbenzimidazol
 $pK_a = 5.99$

Çizelge III. 3 5-Süstitüe benzimidazol türevlerinin proton alma
sabitleri.

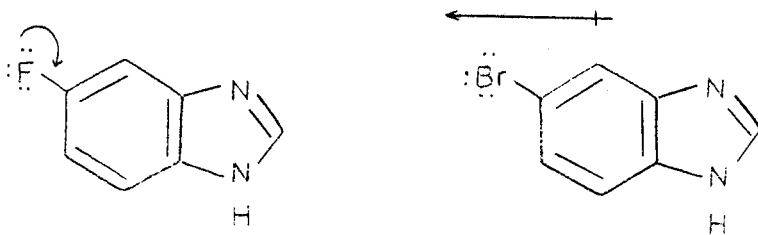
Madde	pK_a
5-amino	6.11 ^a
5-metoksi	5.72 ^b
5-etoksi	5.70 ^b
5-metil	5.78 ^c
5-floro	5.11 ^d
5-kloro	4.98 ^e
5-bromo	4.89 ^e
5-triflorometil	4.22 ^c

^a 101 no`lu kaynaktan, <sup>b</sup> 115 no`lu kaynaktan, ^c 134 no`lu kaynaktan,

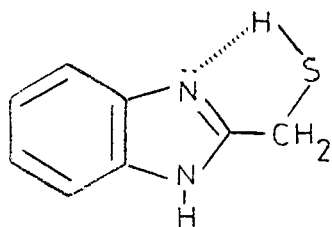
^d 135 no`lu kaynaktan, <sup>e</sup> 136 no`lu kaynaktan alınmıştır.

Benzimidazol molekülünün proton alma merkezi üzerine sübstitüentlerin etkileri, elektron çekici veya verici olma özelliklerine göre açık bir şekilde görülmüştür. Beklendiği gibi elektron veren gruplar bazikliği artırırken, elektron çeken gruplar da azaltmışlardır. Bunun yanında, sübstitüentlerin reaksiyon merkezi üzerine olan etkileri ikinci konumla beşinci konumda bulurmalarına göre de farklılıklar göstermiştir. Sübstitüentler ikinci konumdayken, beşinci konumdakine oranla daha etkindirler. Örneğin, metil grubu ikinci konumda olduğu zaman bazikliği, beşinci konuma göre daha çok artırırken, aynı şekilde triflorometil grubu, bazikliği daha da azaltmaktadır. Etki şiddetleri arasındaki fark, sübstitüentlerin mezomerik ve indüktif etkilerinin farklılığından kaynaklanmaktadır. Sübstitüent beşinci konumdayken, reaksiyon merkezinden oldukça uzaktadır ve daha çok mezomerik olarak etki gösterirken, ikinci konumda reaksiyon merkeziyle çok yakın ilişkiler içindedir ve konjugatif etki yanında kuvvetli indüktif etki gösterir.

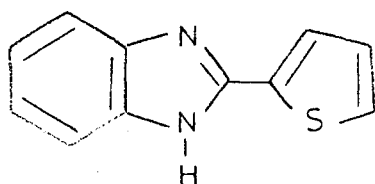
Yapısında halojen bulunduran benzimidazollerin pK_a değerleri, halojenlerin elektron çekici etkileri nedeniyle ana moleküle göre daha küçüktür. Bu arada elektron çekme gücünün flor - klor - brom sırasında azalması, bağlı oldukları benzimidazolün bazikliğini kendi aralarında ve yine aynı sırada artırmaları gerektiği sonucuna götürebilir. Ancak, karbon - halojen bağının bromdan flora doğru kısılması, halojenen çiftleşmemiş elektron çifti ile ana molekül arasındaki mezomerik ilişkiyi kolaylaştırıp halojenin elektron verme gücünü artırır.¹³⁶ Bu nedenle 5-florobenzimidazol, 5-kloro ve 5-bromobenzimidazollerden daha baziktir.



Benzer bir ilişki, hidroksimetil ve merkaptometil grupları arasında da görülmüştür. Merkaptometil grubu, hidroksimetil grubundan daha büyük bir indüktif etki göstermiş ve böylece 2-merkaptometilbenzimidazol'ün pK_a (= 3.39) değeri, 2-hidroksimetilbenzimidazol'ün pK_a (= 4.93) değerinden daha küçük bulunmuştur. Bu durum, S-H'nin O-H'dan daha asidik olması nedeni ile bu grupların reaksiyon merkeziyle hidrojen bağı oluşturup, proton alma olayını geciktirmesinden de kaynaklanabilir.



Bu olayı, furil ve tenil grubu taşıyan benzimidazollerin pK_a değerlerinin hidroksimetil ve merkaptometil grubu taşıyan benzimidazollerin pK_a değerlerinden daha büyük olması destekler görünüyorsa da bu durumun, furil ve tenil halkalarıyla imidazol halkası arasında konjugasyonun sağlanabilmiş olmasından kaynaklanabileceği de söylenebilir.

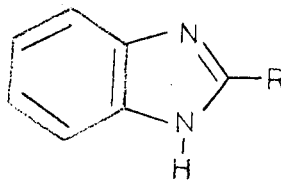
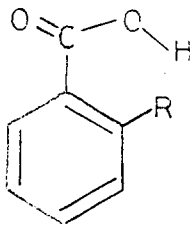


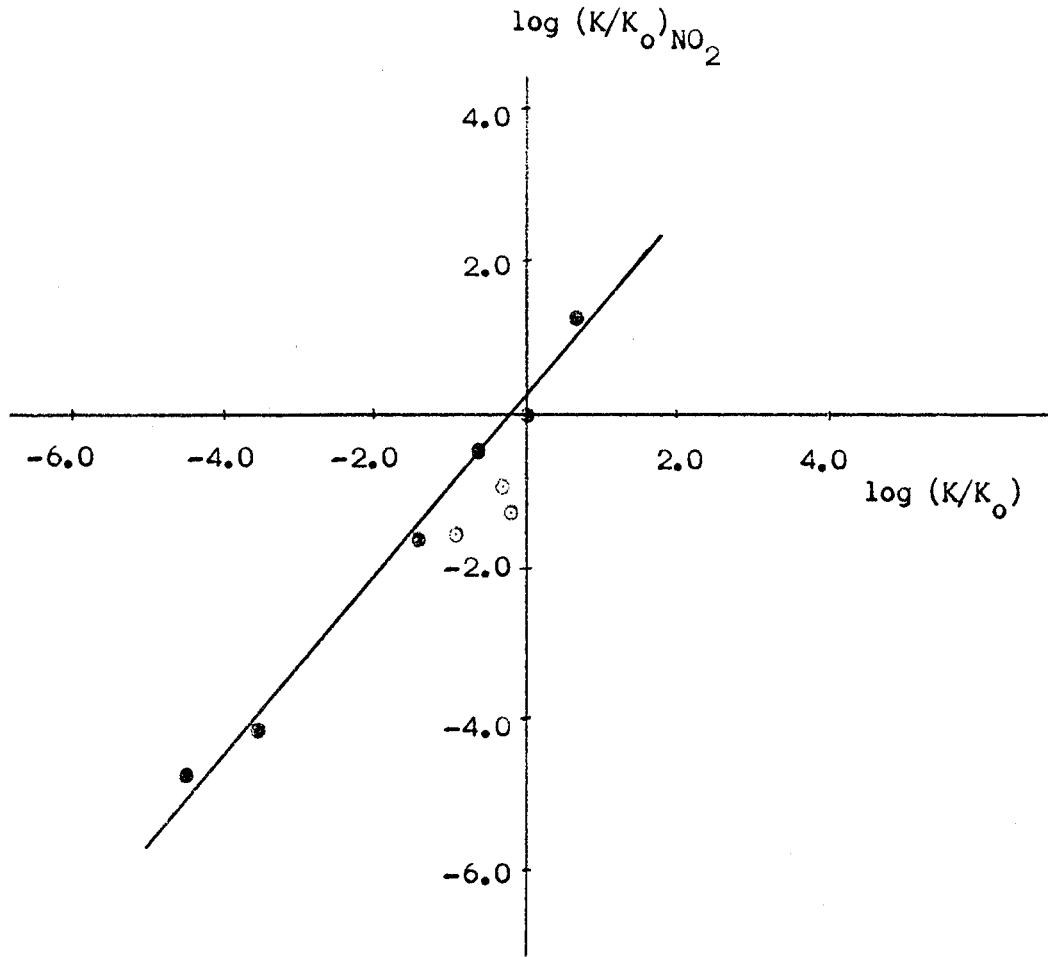
Nitrolu türevlerin pK_a değerleri, nitro taşımayan bileşiklere göre bir - iki birim küçük bulunmuştur. Nitro grubunun elektron çekme gücüyle orantılı olan bu düşüş, ikinci konumdaki grubun da etkisiyle belirli oranlarda oluşmuştur. Nitrosuz ve nitrolu bileşiklerin ΔpK_a değerleri arasında çizilen grafik bunu göstermektedir. Şekil III. 1 Grafikte, ikinci konumda alifatik grup taşıyan türevler için bir doğru elde edilirken, aromatik halka taşıyan türevler doğrudan sapma göstermişlerdir.

ΔpK_a değerlerine karşı çizilen δp değerlerinden elde edilen grafikler hem 2-süstitüe ve hem de 5-süstitüe benzimidazol türevleri için birer doğru vermiştir. Şekil III. 2 ve 3. Merkaptometil, benzil, klorodiflorometil, furil ve tenil grupları için literatürde δ değerleri olmadığı için grafikte yerine konulamamıştır.

5-Süstitüe benzimidazol türevleri için, $\Delta pK_a - \delta p$ grafiğinin düzgün bir doğru vermesi beklenen bir durum iken, 2-süstitüe türevler için süstitüentlerle reaksiyon merkezi arasındaki yakınlık nedeniyle, bazı sterik faktörlerin ortaya çıkma olasılığının bulunmasıyla beklenmeyen bir durumdur.

α -Süstitüe benzoik asit türevlerinde, reaksiyon merkezi ile süstitüentler arasındaki sterik etkiler nedeniyle süstitüent etkileri saptanamamıştır.⁶⁵ Ancak, benzimidazol molekülünde, reaksiyon merkezi ile ikinci konumdaki süstitüent, benzoik asit molekülündeki kadar yakın ilişkiler





Şekil III. 1 Nitrolu ve nitrosuz 2- sübstitüe benzimidazol türevleri için ΔpK_a grafiği.

içinde değildir. ΔpK_a ve σ_p değerleri arasında düzgün bir korelasyonun bulunması da reaksiyon merkezi ile sübstitüentler arasında sterik etkilerden çok indüktif ve mezomerik etkilerin baskın olduğunu göstermektedir.

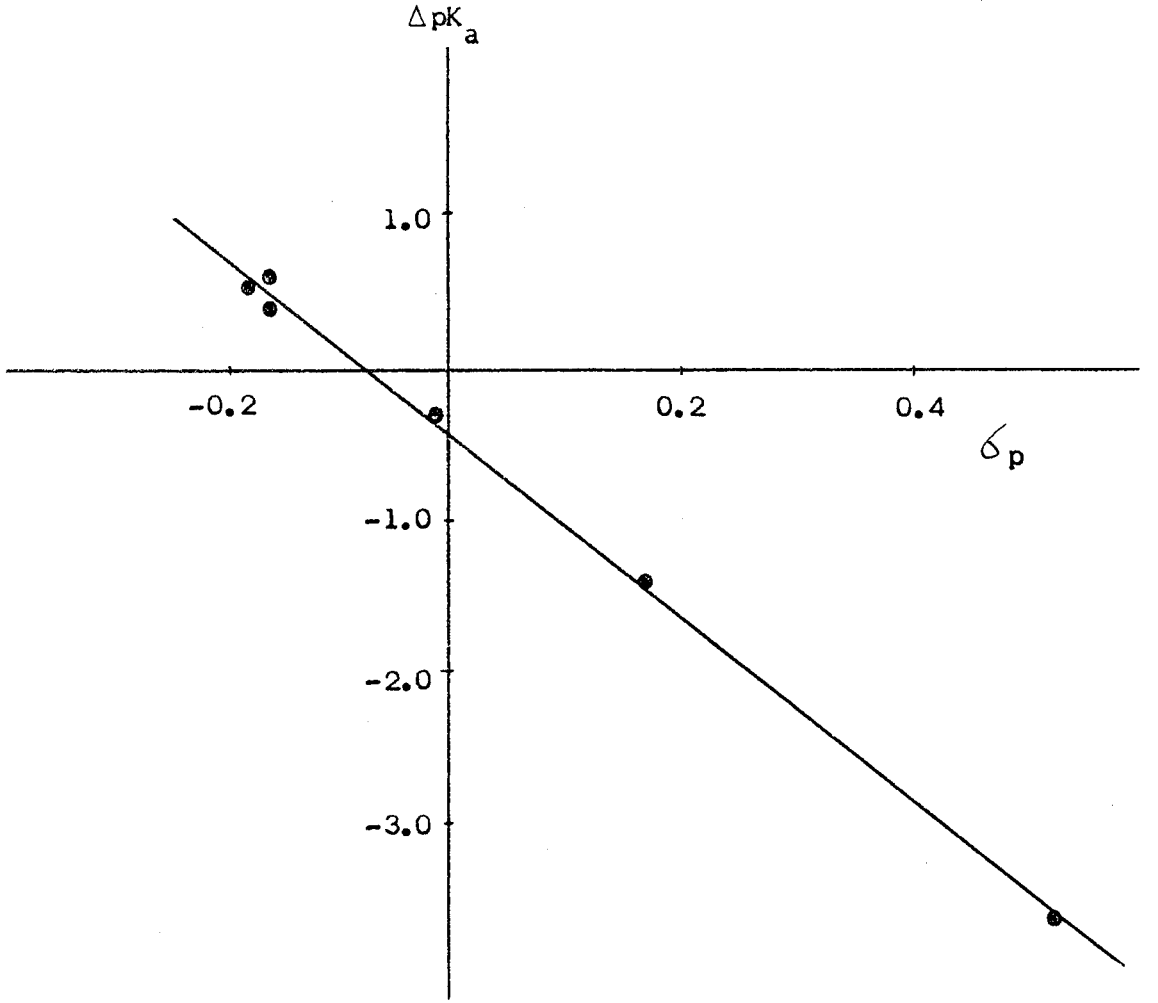
2- ve 5-sübstitüe benzimidazol serilerinin her ikisi için de elde edilen ρ değerinin negatif değerli olması, dengenin sübstitüent

etkilerine duyarlılığının bir ölçüsü olarak, protonlanma olayında kararlılığı elektron veren sübstitüentlerin artırıp, elektron çekenlerin ise azalttığını gösteren kantitatif bir ifadedir. 2-Sübstitüe türevler için elde edilen reaksiyon sabitinin ($\rho = - 5.86$) mutlak değer olarak, 5-sübstitüe türevler için elde edilen reaksiyon sabitinden ($\rho = - 1.78$) yaklaşık olarak 3.3 kat büyük olması, sübstitüentlerin reaksiyon merkezi üzerine olan etkilerinin ikinci konumda, beşinci konumda olduğundan çok daha fazla olduğunun kanıtıdır. Hammett eşitliğinin uygulaması sonucu elde edilen denklemlerde bir n sayısı yer almıştır. Ortaya çıkan bu orijinden sapma, imidazol halkasında elektron çiftini halkayla paylaşan bir sp^3 hibritleşmiş azot atomunun bulunmasıyla ilgilidir.

Elde edilen Hammett denklemleri kullanılarak, her iki seri için de her sübstitüent için $\delta_{hes.}$ değerleri hesaplanarak Çizelge III. 4 ve 5'de verilmiştir. Aynı şekilde, δ_p değerleri bulunmayan benzil, merkaptometil, klorodiflorometil, furil ve tenil grupları için de $\delta_{hes.}$ değerleri bulunarak çizelgelere eklenmiştir. Benzimidazol türevleri için $\delta_{hes.}$ değerlerinin yapıyla, δ_p değerlerinden daha uyumlu olduğu düşünülerek, gerekli işlemlerde sübstitüent sabiti olarak kullanılacaklardır.

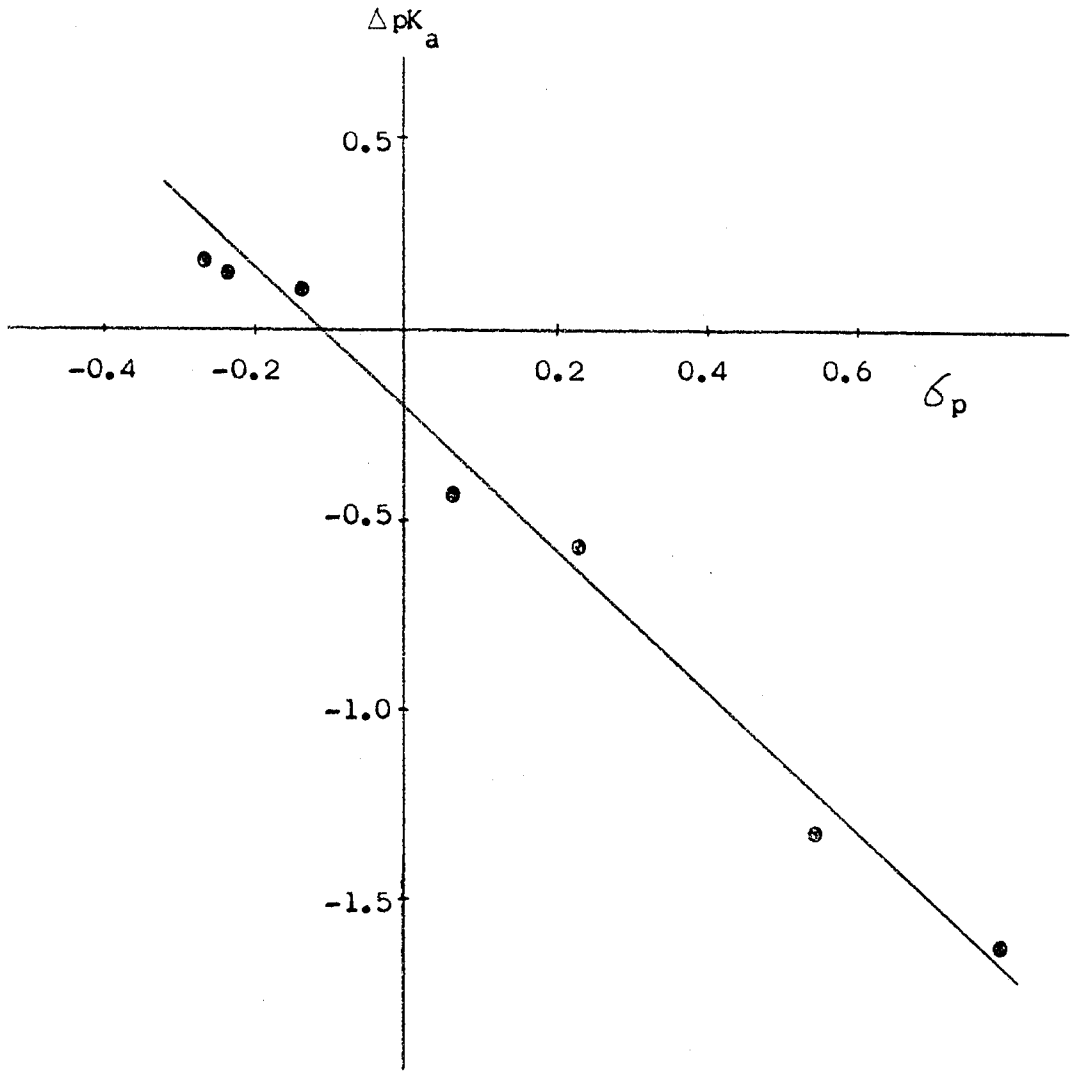
Birden fazla sübstitüen taşıyan nitrolu türevlerin Hammett grafiği, nitro grubunun sübstitüent sabiti göz önüne alınmadan, her bileşiğin pK_a değerinin 5-nitrobenzimidazol'un pK_a değerinden çıkarılarak elde edilen ΔpK_a 'ya karşı ikinci konumdaki sübstitüentin $\delta_{hes.}$ değerleri kullanılarak çizilmiş ve bir doğru elde edilmiştir. Şekil III. 4

Nitro grubu taşıyan türevler için uygulanan bu yöntem, ancak iki sübstitüentden birisinin sabit olarak ve belirli bir konumda bulunduran türevlere uygulanabilir. Yapısında değişik sübstitüentleri farklı konumlarda



$$\Delta pK_a = - 5.86 \sigma_p - 0.399 \quad (r: 0.997)$$

Şekil III. 2 2-Süstitüe benzimidazol türevleri için $\Delta pK_a - \sigma_p$ grafiği.

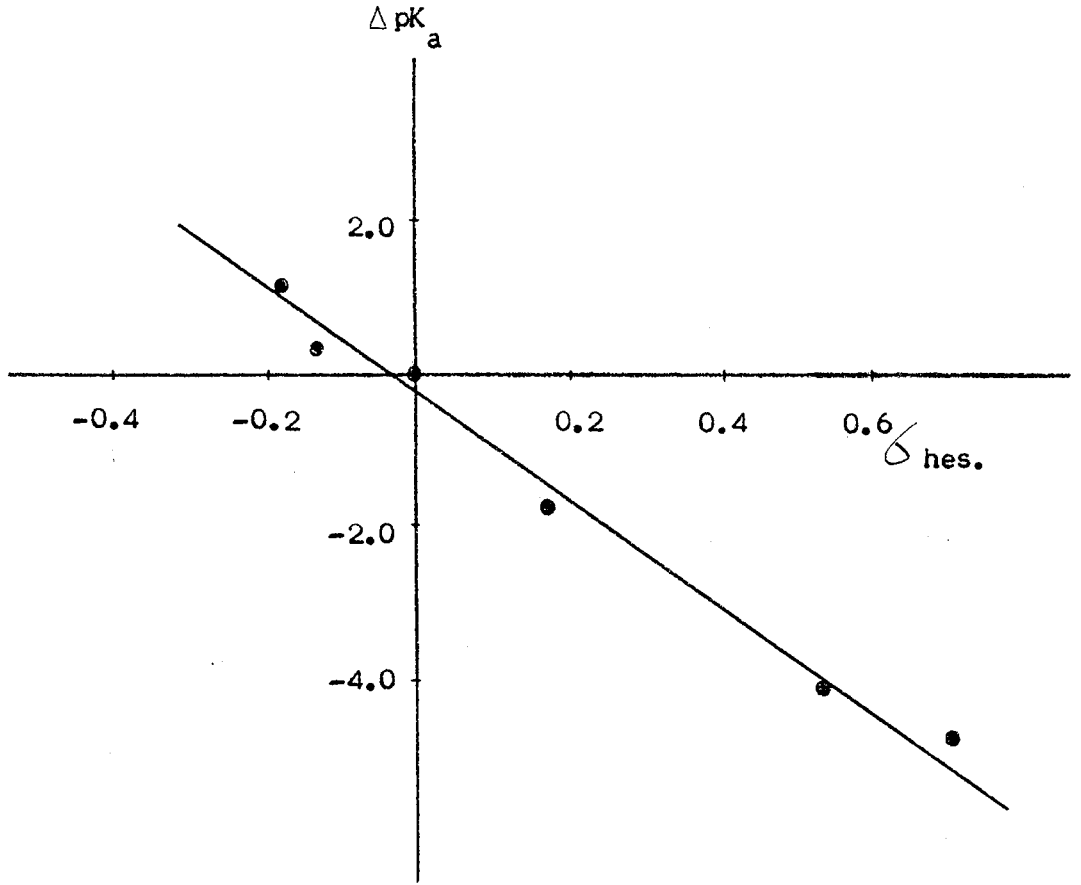


$$\Delta pK_a = - 1.78 \sigma_p - 0.247 \quad (r: 0.995)$$

Şekil III. 3 5-Süstitüe benzimidazol türevleri için $\Delta pK_a - \sigma_p$ grafiği.

Çizelge III. 4 2-Süstitüe benzimidazol türevleri için
 $\delta_{\text{hes.}}$ değerleri.

Süstitüent	pK_a	ΔpK_a	δ_p	$\delta_{\text{hes.}}$
2-H	5.53	0	0	0
2-CH ₃	6.19	0.66	-0.17	-0.180
2-CH ₂ -CH ₃	6.15	0.62	-0.15	-0.174
2-CH(CH ₃) ₂	5.90	0.37	-0.15	-0.131
2-CH ₂ -OH	4.93	-0.60	0.00	0.034
2-CH ₂ -Cl	4.14	-1.39	0.18	0.170
2-CF ₃	1.97	-3.56	0.54	0.539
2- 	5.23	-0.30	-0.01	-0.017
2-CH ₂ -SH	3.39	-2.14	-	0.296
2-CH ₂ - 	6.17	0.64	-	-0.177
2-CF ₂ Cl	1.05	-4.48	-	0.696
2- 	5.39	-0.14	-	-0.044
2- 	4.57	-0.96	-	0.095



$$\Delta pK_a = - 6.74 \delta_{hes.} - 0.28$$

Şekil III. 4 Nitrolu türevler için ΔpK_a 'ya karşı $\delta_{hes.}$ grafiği.

birlikte bulunduran bileşiklerde, sübstitüentlerin reaksiyon merkezi üzerine olan etkilerinin, yukarıda açıklanan nedenlerle farklı şekillerde görülmesi ΔpK_a ile δ_p veya $\delta_{hes.}$ değerlerinin bir doğru üzerinde toplanamamalarına neden olur. Bunu sağlayabilmek için, sübstitüentlerin birbirlerine oranla reaksiyon merkezi üzerine olan etkilerinin toplamının bulunması gerekir. Bunun için her bir konumdaki sübstitüent grupları için ayrı ayrı bulunmuş

Çizelge III. 5 5-Süstitüe benzimidazol türevleri için

 $\delta_{\text{hes.}}$ degerleri.

Süstitüent	pK_a	ΔpK_a	δ_p	$\delta_{\text{hes.}}$
5-H	5.53	0	0	0
5-CH ₃	5.65	0.12	-0.17	-0.206
5-OCH ₃	5.72	0.19	-0.27	-0.245
5-OC ₂ H ₅	5.70	0.17	-0.24	-0.234
5-F	5.11	-0.42	0.06	0.097
5-Cl	4.98	-0.55	0.23	0.170
5-Br	4.89	-0.64	0.23	0.221
5-CF ₃	4.22	-1.31	0.54	0.597
5-NO ₂	3.93	-1.60	0.78	0.760

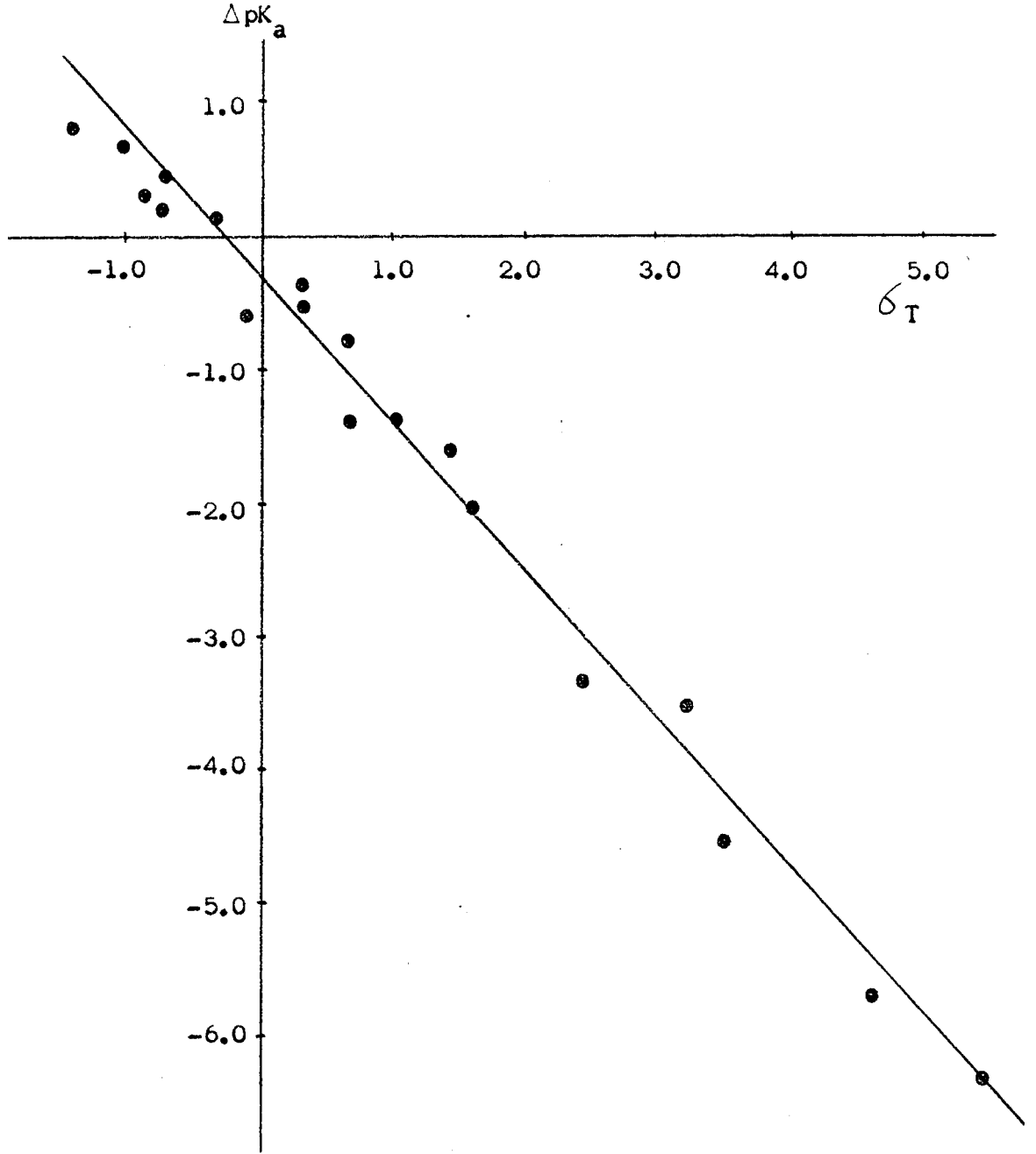
olan ρ degerleri, ilgili süstitüentin δ degeriyle çarpılıp, reaksiyon merkezi üzerine yaptığı bağıl etkinliği bulunarak bütün süstitüentler için degerler toplanmıştır. Bulunan bu yeni bağıl süstitüent etkileri toplamına δ_T diyebiliriz. Çeşitli 2-, 5- ve 6- süstitüe benzimidazol türevleri için elde edilen δ_T degerleri, Çizelge III. 6'da, ΔpK_a degerlerine karşı çizilen δ_T grafiği de Şekil III. 5'de verilmiştir.

Literatürde 1-, 4- veya 7- süstitüe benzimidazol türevleri için bu konumlarla ilgili reaksiyon sabitlerini saptamaya yetecek kadar veri bulunmaması nedeniyle bu konumda süstitüent taşıyan türevlerin δ_T degerleri hesaplanamamıştır.

Çizelge III. 6 Bazı 2-, 5- ve 6-süstitüe benzimidazol türevleri için δ_T değerleri.

Süstitüent	ΔpK_a	δ_T
H	0	0
5-Cl	-0.55	0.30
5-CH ₃	0.12	-0.35
5-NO ₂	-1.60	1.35
2-CH ₃	0.66	-1.05
2-CH ₂ Cl	-1.39	0.99
2-CF ₃	-3.56	3.16
2-CH ₃ , 5-NO ₂	-0.37	0.29
2-CH(CH ₃) ₂ , 5-NO ₂	-1.37	0.59
2-CH ₂ Cl , 5-NO ₂	-3.32	2.35
2-CH ₂ OH , 5-NO ₂	-2.04	1.52
2-CF ₃ , 5-NO ₂	-5.71	4.51
2-CF ₂ Cl , 5-NO ₂	-6.30	5.39
2-CF ₃ , 5-Cl	-4.55	3.46
5-CH ₃ , 6-CH ₃	0.46 ^a	-0.71
2-CH ₃ , 5-Cl	0.15 ^a	-0.75
5-Cl , 6-Cl	-0.79 ^a	0.60
5-OCH ₃ , 6-OCH ₃	0.28 ^a	-0.87
2-CH ₃ , 5-OCH ₃ , 6-NO ₂	-0.63 ^a	-0.14
2-CH(CH ₃) ₂ , 5-CH ₃ , 6-CH ₃	0.82 ^a	-1.46

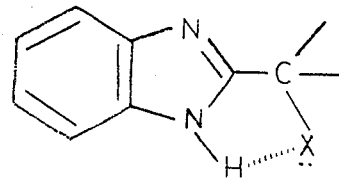
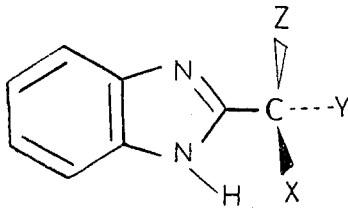
^a 115 no'lu kaynaktan alınmıştır.



Şekil III. 5 Benzimidazoller için $\Delta pK_a - \delta_T$ grafiği.

2- ve 5- sübstitüe benzimidazol türevleri için proton verme sabitleri Çizelge III. 7 ve 8'de verilmiştir.

5-Sübstitüe benzimidazol türevleri için proton alma ve proton verme sabitleri arasında çizilen ΔpK_a grafiğinin bir doğru vermesi, sübstitüent etkilerinin proton alma olayında olduğu gibi proton verme olayına da paralel olarak yansıdığını göstermektedir. Şekil III. 6 Bu sonuç, Daha önce de açıklamış olduğu gibi, 5-sübstitüe benzimidazol türevlerinde sübstitüentlerle reaksiyon merkezi arasındaki ilişkilerin daha çok mezomerik etkilere bağlı kalmasından ileri gelmiştir. Buna karşın 2-sübstitüe benzimidazol türevleri için aynı korelasyon elde edilememiştir. Şekil III. 7 Bu da ikinci konumdaki sübstitüentlerin proton verme reaksiyonu üzerindeki etkilerinin, proton alma reaksiyonu üzerine olan etkilerinden farklı yönde olduğunu göstermektedir. Bazı sübstitüentlerin sterik etkileri ve bazı-
larının da hidrojen bağı yapmaları nedeniyle proton verme reaksiyonunu etkilemekte ve pK_a 'yı beklenen değerinden saptırmaktadırlar. Bu sübstitüentlerin reaksiyon merkezi üzerindeki sterik etkileri, reaksiyon merkezinin azot - hidrojen bağıyla kendilerine doğru yakınlaşmış olması nedeniyle proton alma merkezi üzerine olan sterik etkilerinden daha büyüktür.



Benzer şekilde, birinci konumdaki hidrojen ile ikinci konumda bulunan sübstitüentin hidrojen bağı yapma yeteneğine sahip heteroatomları arasında oluşabilecek hidrojen bağının, aza azotu ile ikinci konumdaki hidroksimetil

Çizelge III. 7 BAZI BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN PROTON VERME SABİTLERİ VE U.V. SPEKTRA SONUÇLARI

Madde	$\lambda_{\max}$ (nm) (log ϵ)		$\frac{c}{H_0}$ (1/2)	$\frac{d}{m}$	pK _a	$\frac{e}{\lambda}$ nm.
	$\frac{a}{\text{Anyon}}$	$\frac{b}{\text{Nötral}}$				
Benzimidazol	275.0(3.83)	269.6(3.66)	13.094	1.034	13.55	280
5-nitro	359.0(4.04)	307.0(4.00)	11.074	0.966	10.70	370
2-metil	278.0(3.85)	272.0(3.74)	13.521	1.046	14.14	280
2-metil-5-nitro	354.5(4.20)	317.0(3.98)	10.514	1.341	11.10	377
2-izopropil	280.5(3.90)	272.0(3.79)	13.737	1.015	13.95	282.5
2-izopropil-5-nitro	387.0(4.09)	318.0(3.99)	11.360	0.910	10.34	380
2-klorometil	280.0(4.10)	277.0(4.05)	11.959	1.029	12.30	250
2-klorometil-5-nitro	378.0(3.95)	310.0(3.80)	10.070	0.903	9.09	370
2-hidroksimetil	280.0(3.82)	274.0(3.72)	11.786	1.064	11.54	285
2-hidroksimetil-5-nitro	259.0(3.95)	315.0(3.75)	10.383	1.104	11.46	370
2-aminometil 2 HCl	-	274.0(3.45)	-	-	-	-
2-aminometil-5-nitro 2 HCl	-	310.0(3.74)	-	-	-	-
2-benzil	280.0(4.00)	274.0(3.92)	12.462	0.936	11.67	277
2-benzil-5-nitro	-	-	-	-	-	-
2-klorodiflorometil	295.0(4.16)	285.0(4.08)	6.344	1.620	10.27	278

2-klorodiflorometil-5-nitro	267.0(4.00)	322.0(3.84)	8.218	0.519	4.27	360
2-triflorometil	276.0(3.89)	252.0(3.80)	8.987	0.904	8.13	275
2-triflorometil-5-nitro	352.0(3.95)	335.0(3.86)	6.681	1.114	7.44	350
2-fenil	-	-	-	-	11.91 ^f	-
2-fenil-5-nitro	390.0(4.22)	333.0(4.14)	10.208	0.903	9.22	400
2-(2-furil)	312.0(4.53)	306.0(4.55)	10.599	1.055	11.18	265
2-(2-furil)-5-nitro	397.0(4.17)	346.0(4.16)	9.559	0.978	9.56	410
2-(2-tenil)	322.0(4.40)	318.0(4.42)	13.499	1.209	16.31	225
2-(2-tenil)-5-nitro	404.0(4.18)	348.0(4.18)	9.432	1.108	10.45	410
2-(3-furil)	295.7(4.31)	289.0(4.30)	12.166	1.160	14.11	304
2-(2-(5-bromo)furil)	317.7(4.46)	303.0(4.46)	11.417	0.950	10.85	250
2-(2-(5-nitro)furil)	420.0(4.13)	380.0(4.17)	9.444	1.038	9.81	370
2-(2-(5-metil)tenil)	327.0(4.45)	321.0(4.44)	13.490	0.944	12.73	225

^a Ölçüm 5 N NaOH Çözeltisinde yapılmıştır. ^b Ölçüm pH = 7 çözeltisinde yapılmıştır. ^c Yarı proton verme değerleri. ^d Eğimler. ^e Ölçümün yapıldığı dalga boyları.

^f 131 no'lu kaynaktan alınmıştır.

ve merkaptometil gruplarının oksijen ve kükürte bağlı hidrojenleri arasında düşünülen hidrojen bağından daha kuvvetli olduğu söylenebilir. Benzimidazol ün söz konusu O-H ve S-H'dan daha asidik olması bu düşüncayı desteklemektedir. 2-Hidroksimetil ve merkaptometilbenzimidazol' ün O-H ve S-H gruplarına ait proton verme sabitlerinin saptanabilmesi için süper bazik bölgeye gereksinim duyulmuş, ancak bu bölgede ortaya çıkan çalışma güçlükleri nedeniyle bu ikinci proton verme sabitleri saptanamamıştır.

Çizelge III. 8 5-Süstitüe benzimidazol türevleri için proton verme sabitleri ve ΔpK_a değerleri.

Madde	pK_a	ΔpK_a
Benzimidazol	13,55	0
5-metil	13.76	0.21
5-floro	12.33 ^a	-1.22
5-kloro	12.07 ^a	-1.48
5-bromo	12.02 ^a	-1.53
5-triflorometil	11.72 ^a	-1.83
5-nitro	10.70	-2.85

^a 138 no'lu kaynaktan alınmıştır.

İkinci konumda bulunan bazı süstitüentlerin, birinci konumda bulunan hidrojen ile hidrojen bağı yaptıkları deneysel olarak da saptanmıştır.¹⁴⁰

Çizelge III. 10 BAZI BENZO [1,2-d, 4,5-d] DIİMİDAZOL TÜREVLERİNİN İKİNCİ PROTON ALMA SABİTLERİ
VE U.V. SPEKTRA SONUÇLARI

Madde	$\lambda_{\max}$ (nm)	(log ϵ)	$\frac{c}{H_o}$ (1/2)	$\frac{d}{m}$	pK_a	$\frac{e}{\lambda \text{ nm}}$
	^a Nötral	^b Kasyon				
2-Triflorometil-benzodiimidazol	289.0(4.18)	290.0(4.18)	-0.186	0.575	-0.11	230
2-metil-6-triflorometil	293.0(4.08)	292.0(4.10)	-0.578	0.799	-0.46	310
2-izopropil-6-triflorometil	293.5(4.35)	292.0(4.39)	-0.486	0.561	-0.27	310
2-hidroksimetil-6-triflorometil	295.0(4.31)	290.2(4.32)	-0.386	0.974	-0.37	230
2-klorometil-6-triflorometil	291.5(4.32)	291.0(4.31)	-0.721	0.761	-0.55	230
2,6-di(triflorometil)	29 .0(4.24) ^f	293.0(4.31)	-1.431	0.708	-1.01	230

^a Ölçüm pH = 1 çözeltisinde yapılmıştır. ^b Ölçüm % 98 H₂SO₄'de yapılmıştır. ^c İkinci yarı protonlanma değerleri. ^d Eğimler. ^e Ölçümün yapıldığı dalga boyu. ^f Ölçüm pH = 7 çözeltisinde yapılmıştır.

Çizelge III. 9 BAZI BENZO [1,2-d, 4,5-d'] DİİMİDAZOL TÜREVLERİNİN BİRİNCİ PROTON ALMA SABİTLERİ
VE U.V. SPEKTRA SONUÇLARI

Madde	λ_{max} (nm) (log ϵ)		$\frac{c}{H_2O}$ (1/2)	$\frac{d}{m}$	pK _a	$\frac{e}{\text{nm}}$
	$\frac{a}{\text{Nötral}}$	$\frac{b}{\text{Katyon}}$				
Benzodiimidazol	288.0(4.03)	283.0(4.14)	3.770	0.934	3.52	230
2,6-dimetil	293.0(4.94)	294.0(4.14)	4.564	1.100	5.02	300
2,6-diizopropil	295.0(4.30)	296.5(4.42)	4.531	1.000	4.53	303
2-triflorometil	291.0(4.16)	289.0(4.18)	5.101	0.860	4.39	305
2-metil-6-triflorometil	293.0(4.04)	293.0(4.08)	5.932	0.910	5.40	230
2-izopropil-6-triflorometil	298.0(4.29)	293.5(4.35)	5.766	1.026	5.92	310
2-hidroksimetil						
6-triflorometil	292.0(4.28)	295.0(4.31)	5.244	0.924	4.83	310
2-klorometil						
6-triflorometil	298.0(4.19)	291.5(4.32)	5.722	0.680	3.89	315

$\frac{a}$ Ölçüm pH = 7 çözeltisinde yapılmıştır. $\frac{b}$ Ölçüm pH = 1 çözeltisinde yapılmıştır. $\frac{c}$ Yarı protonlama değerleri. $\frac{d}$ Eğimler. $\frac{e}$ Ölçümün yapıldığı dalga boyları.

Çizelge III. 11 BAZI BENZO [1,2-d, 4,5-d'] DIİMİDAZOL TÜREVLERİNİN BİRİNCİ PROTON VERME SABİTLERİ
VE U.V. SPEKTRA SONUÇLARI

Madde	$\lambda_{\max}$ (nm) (log ϵ)		$\frac{c}{H_2O}$ (1/2)	$\frac{d}{m}$	pK _a	$\frac{e}{nm}$
	$\frac{a}{\text{Anyon}}$	$\frac{b}{\text{Nötral}}$				
2-Triflorometil-benzodiimidazol	299.5(4.18)	291.0(4.16)	8.785	0.931	8.17	305
2-metil-6-triflorometil	293.0(4.04)	299.0(4.09)	9.013	1.035	9.33	310
2-izopropil-6-triflorometil	299.0(4.37)	298.0(4.29)	9.024	0.941	8.49	310
2-hidroksimetil-6-triflorometil	300.0(4.32)	292.0(4.28)	9.240	0.898	8.30	310
2-klorometil-6-triflorometil	300.0(4.36)	298.0(4.18)	9.997	0.576	5.72	315
2,6-di(triflorometil)	294.0(4.24) ^f	302.0(4.32)	8.429	0.875	7.27	320

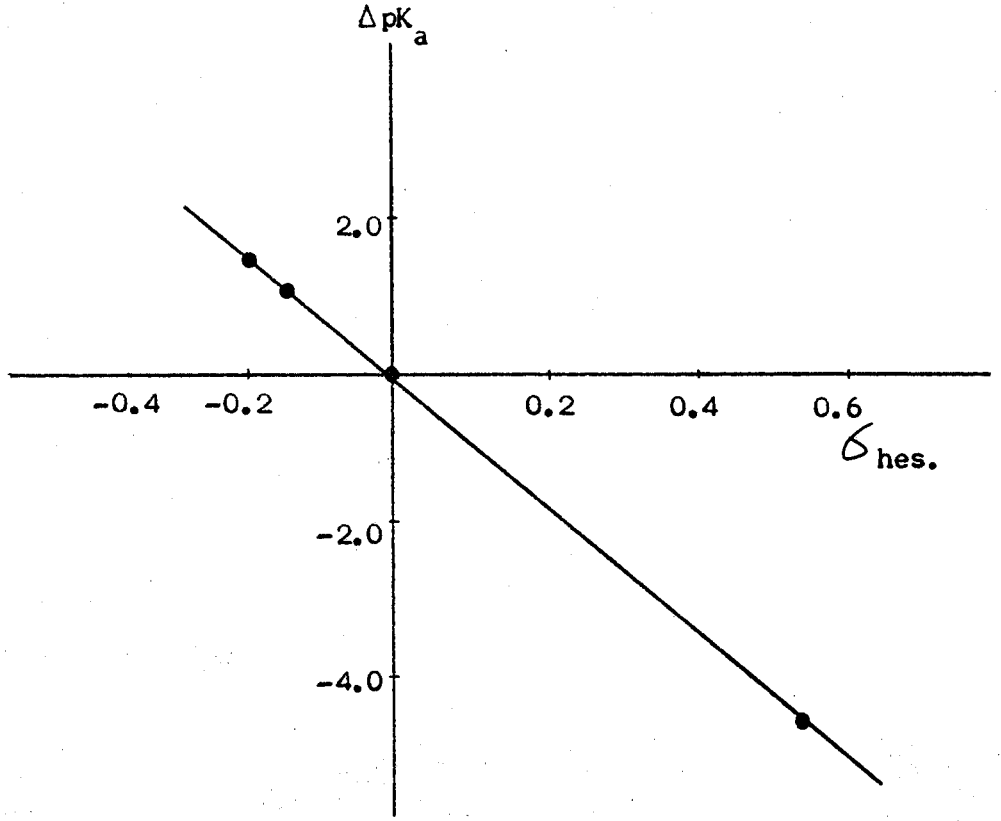
^a Ölçüm pH = 12 çözeltisinde yapılmıştır. ^b Ölçüm pH = 7 çözeltisinde yapılmıştır. ^c Yarı proton verme değerleri. ^d Eğimler. ^e Ölçümlerin yapıldığı dalga boyları. ^f Ölçüm 5 N NaOH çözeltisinde yapılmıştır.

Çizelge III. 12 BAZI BENZO [1,2-d, 4,5-d'] DIİMİDAZOL TÜREVLERİNİN İKİNCİ PROTON VERME SABİTLERİ

VE U.V. SPEKTRA SONUÇLARI

Madde	$\lambda_{\max}$ (nm) (log ϵ)		$\frac{c}{H_0}$ (1/2)	$\frac{d}{m}$	pK _a	$\frac{e}{\lambda}$ nm
	$\frac{a}{\text{Anyon}}$	$\frac{b}{\text{Dianyon}}$				
Benzodiimidazol	288.0(4.03) ^f	305.0(4.03)	12.859	0.883	11.36	310
2,6-dimetil	293.0(4.02) ^f	303.0(4.05)	13.250	0.942	12.48	310
2,6-diizopropil	295.0(4.30) ^f	304.0(4.31)	13.333	1.023	13.64	313
2-triflorometil	299.5(4.18)	301.0(4.17)	13.742	1.175	16.15	325
2-metil-6-triflorometil	299.0(4.09)	303.0(4.03)	13.993	1.247	17.45	320
2-izopropil-6-triflorometil	299.0(4.37)	303.0(4.31)	13.934	1.284	17.98	322
2-hidroksimetil- 6-triflorometil	300.0(4.36)	304.0(4.35)	13.901	0.837	11.65	325
2-klorometil-6-triklorometil	300.0(4.36)	304.0(4.35)	14.069	1.100	15.48	330

^a Ölçüm pH = 12 çözeltisinde yapılmıştır. ^b Ölçüm 5 N NaOH çözeltisinde yapılmıştır. ^c İkinci yarı proton verme değerleri. ^d Eğimler. ^e ölçümlerin yapıldığı dalga boyları. ^f Ölçüm pH = 7 çözeltisinde yapılmıştır.



$$\Delta pK_a = - 8.33 \sigma_{hes.} - 0.025 \quad (r: 0.9999)$$

$$\Delta pK_a = - 8.28 \sigma_p - 0.052 \quad (r: 0.9987)$$

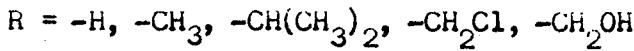
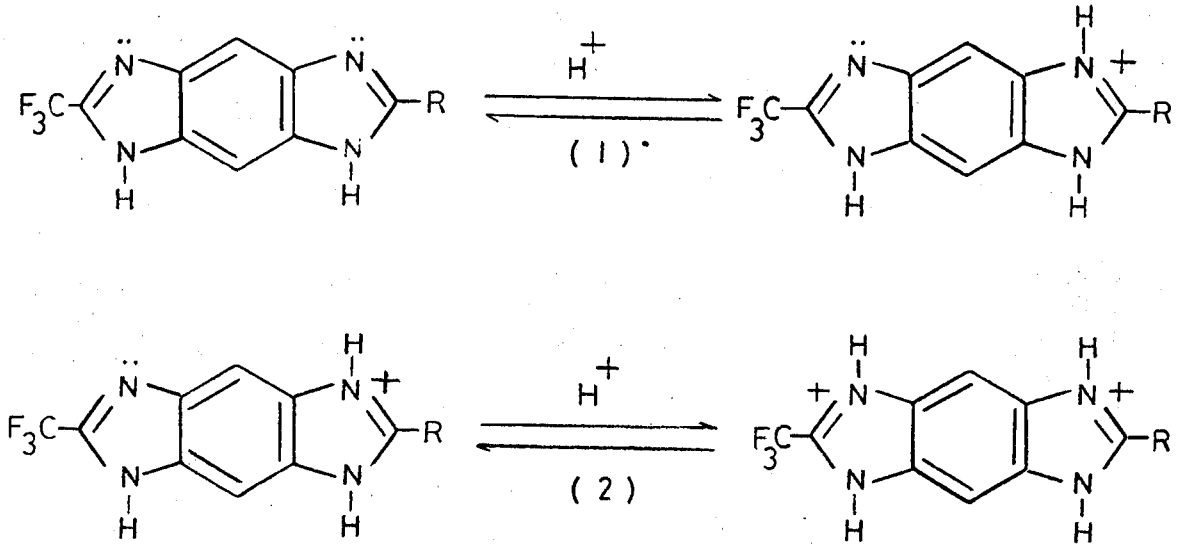
Şekil III. 8 Simetrik benzodiiimidazol türevleri için ΔpK_a 'ya karşı $\sigma_{hes.}$ grafiği.

molekülün proton alma ve verme merkezlerinde protonlaşma veya proton verme olaylarının simetrik türevlerin tersine aynı anda oluşmadığını doğrular yöndedir.

Dört ayrı asitlik sabiti, yalnızca ikinci veya altıncı konumların birinde triflorometil grubu taşıyan , simetrik olmayan türevler için elde edilebilmiştir. Diğer simetrik olmayan türevler için molekül üzerindeki

iki proton alma veya iki proton verme merkezinin kendi aralarında çakışmaları nedeniyle asitlik sabitleri saptanamamıştır.

Bu bilgiler ışığında, simetrik türevlerin pK_a değerleri de göz önüne alınarak simetrik olmayan türevler için proton reaksiyonunun aşağıda (I) ve (II)'de önerildiği şekilde önce üçüncü konumda sonra beşinci konumda, aynı şekilde proton verme reaksiyon verme reaksiyonunun önce yedinci sonra birinci konumda meydana geldiği sonucuna varılabilir.



Simetrik türevler için sözü edilen elektronik dağılımın bu türevlerde bozulmuş olması, elde edilen pK_a değerlerinde değişikliğe neden olmuştur. 2-Metil-6-triflorometilbenzodiimidazol bileşiğinde, (I) durumu için elde edilmiş olan pK_a değeri 2,6-dimetilbenzodiimidazol'ün pK_a değerinden daha büyük, (II) durumu için elde edilmiş olan pK_a değeri ise 2,6-di(triflorometil) benzodiimidazol'ün pK_a değerinden daha küçüktür. Aynı durum diğer türevler için de geçerlidir. Görüldüğü gibi, süstitüent etkileri, simetrik olmayan türevlerde simetrik olanlara oranla daha büyüktür.

Yukarıda açıklanan nedenlerden dolayı simetrik olmayan benzodimidazol türevleriyle, (I) durumu için saptanmış olan pK_a değerleri kullanılarak bulunan pK_a değerleri ile $\delta_{hes.}$ arasında simetrik türevlerin tersine bir doğru elde edilememiştir.

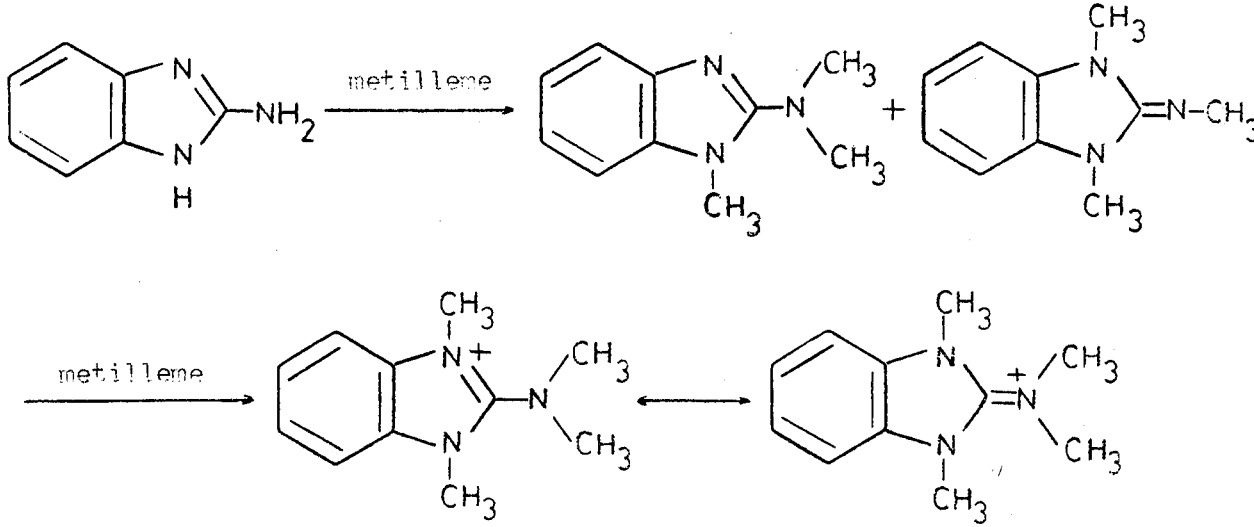
Nitrolanma kinetiği incelenen benzimidazol türevleri için elde edilen hız sabitleri Çizelge III. 13 - 19 ve hız profilleri Şekil III. 9 - 12'de verilmiştir.

Benzimidazol çekirdeğinde reaksiyon merkezleri olarak incelemiş olan azotların ve ikinci konumda bulunan süstitüentlerin yine çekirdekte yürüyen bir reaksiyon üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla üzerinde en çok çalışılmış olan aromatik elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarından nitrolanma reaksiyonu seçilerek incelemiştir.

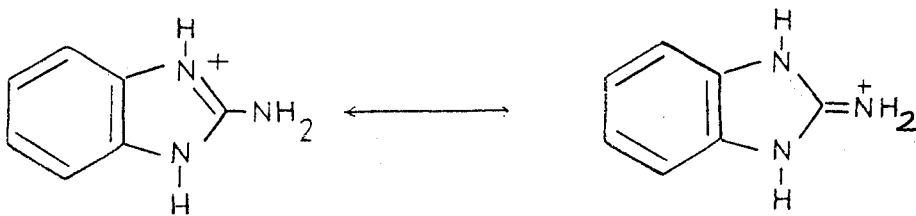
Bölüm I. 2'de belirtildiği gibi nitro grubu beşinci konumdan yapıya bağlanmıştır. Kinetik incelemeler sırasında reaksiyonun yavaş yürüdüğü düşük asitlik bölgesinde psödo birinci derece kinetik şartları uygulamış ölçümlerde nitrik asit derişimi madde derişiminin on ile otuz katı olacak şekilde alınmıştır. Reaksiyonun hızlı yürüdüğü yüksek asitlik bölgesinde ise nitrik asit derişimi madde derişimine yaklaşık olarak eşit alınarak ikinci derece kinetik şartları uygulanmıştır.

2-Metil-ve 2-aminobenzimidazol türevleri için yüksek asidite bölgesinde ikinci derece kinetik şartları uygulandığı halde reaksiyonun takip edilemeyecek kadar hızlı yürümesi nedeniyle bu bölgede kinetik ölçümleri yapılamamıştır. İncelenen model maddelerin nitrolanma reaksiyonları, katerner tuz şeklinde olduklarından beklendiği gibi ana bileşiğe göre daha

yavaş yürüdüğünden, ikinci derece kinetik şartlarının uygulanması gerekmemiştir. 2-Aminobenzimidazol'un bütün proton alma - verme ve tautomerik dengenin yok edildiği bir modelinin hazırlanamaması nedeniyle model madde incelemeleri yapılamamıştır.¹³⁹



Beklendiği gibi, ikinci konumda bulunan elektron verici metil grubu, nitrolanma reaksiyonunun hızını artırırken, elektron çekici triflorometil grubu azaltmıştır. Reaksiyon ortamında protonlanmış olması gereken amino grubunun reaksiyon hızını yavaşlatması beklenirken molekül üzerindeki tautomerik denge nedeniyle reaksiyon hızı, metil grubu taşıyan türevin reaksiyon hızına eşit bulunmuştur.



Çizelge III. 13 Benzimidazol`ün 25°C`de nitrolarma kinetik verileri.

$\% \text{H}_2\text{SO}_4$	$-\underline{\text{H}}_{\text{O}}$	$-(\underline{\text{H}}_{\text{R}} + \log a_{\text{H}_2\text{O}})$	$\log k$
97.80	10.40	-	1.92
94.15	9.70	-	1.82
92.36	9.38	-	1.77
89.22	8.70	-	1.52
87.20	8.62	-	1.54
85.64	8.36	18.35	0.81
84.02	8.12	17.90	0.44
83.40	8.05	17.65	0.002
81.80	7.76	10.00	-0.60
79.75	7.42	16.22	-1.30
77.80	7.10	15.50	-2.09
76.52	6.70	15.05	-2.63
74.42	6.54	14.40	-2.92

Çizelge III. 14 2-Metilbenzimidazol`ün 25°C`de nitrolarma kinetik verileri.

$\% \text{H}_2\text{SO}_4$	$-\underline{\text{H}}_{\text{O}}$	$-(\underline{\text{H}}_{\text{R}} + \log a_{\text{H}_2\text{O}})$	$\log k$
85.52	8.34	18.50	1.75
84.50	8.20	18.05	1.54
82.78	7.92	17.40	0.79
82.23	7.82	17.20	0.47
80.78	7.58	16.65	0.03
79.31	7.35	16.05	-0.28
75.05	6.62	14.75	-1.54
73.51	6.36	14.05	-2.08
70.42	5.90	13.05	-3.04

Çizelge III. 15 2-Aminobenzimidazol`ün 25°C`de nitrolama kinetik verileri.

% H ₂ SO ₄	-H ₀	- ($\frac{H}{R} + \log a_{H_2O}$)	log k
86.10	8.28	18.75	1.69
84.33	8.16	17.90	1.04
81.51	7.72	16.90	0.39
79.67	7.42	16.15	-0.41
78.64	7.23	15.80	-0.66
76.81	6.94	15.15	-1.12
75.38	6.66	14.70	-1.72
73.73	6.40	14.15	-2.12
71.62	6.06	13.35	-2.51
70.61	5.92	13.10	-2.76

Çizelge III. 16 2-Triflorometilbenzimidazol` ün 25°C`de nitrolama kinetik verileri.

% H ₂ SO ₄	-H ₀	-($\frac{H}{R} + \log a_{H_2O}$)	log k
97.80	10.40	-	-0.17
95.82	9.98	-	-0.17
95.05	9.65	-	-0.18
91.16	9.16	-	-0.21
89.32	8.92	-	-0.23
87.00	8.58	-	-0.31
86.12	8.44	-	-0.58
85.42	8.34	18.45	-0.77
85.01	8.26	18.30	-0.92
84.80	8.25	18.20	-1.03
83.72	8.07	17.80	-1.49
82.72	7.90	17.38	-1.97

81.85	7.76	17.05	-2.35
81.55	7.72	16.90	-2.42
80.70	7.56	16.60	-2.80

Çizelge III. 17 1,3-Dimetilbenzimidazolium perklorat'ın 25°C'de nitrolanma kinetik verileri.

% H ₂ SO ₄	-H ₀	-($\frac{H}{R}$ + log a _{H₂O})	log k
97.80	10.40	-	0.74
95.25	9.88	-	0.70
90.67	9.10	-	0.70
87.72	8.68	19.30	0.37
85.42	8.46	18.65	0.15
84.40	8.18	18.02	-0.58
82.57	7.88	17.35	-1.17
81.85	7.76	17.05	-1.39
79.95	7.46	16.30	-2.26
75.60	6.72	15.10	-3.12

Çizelge III. 18 1,2,3-Trimetilbenzimidazolium perklorat'ın 25°C'de nitrolanma kinetik verileri.

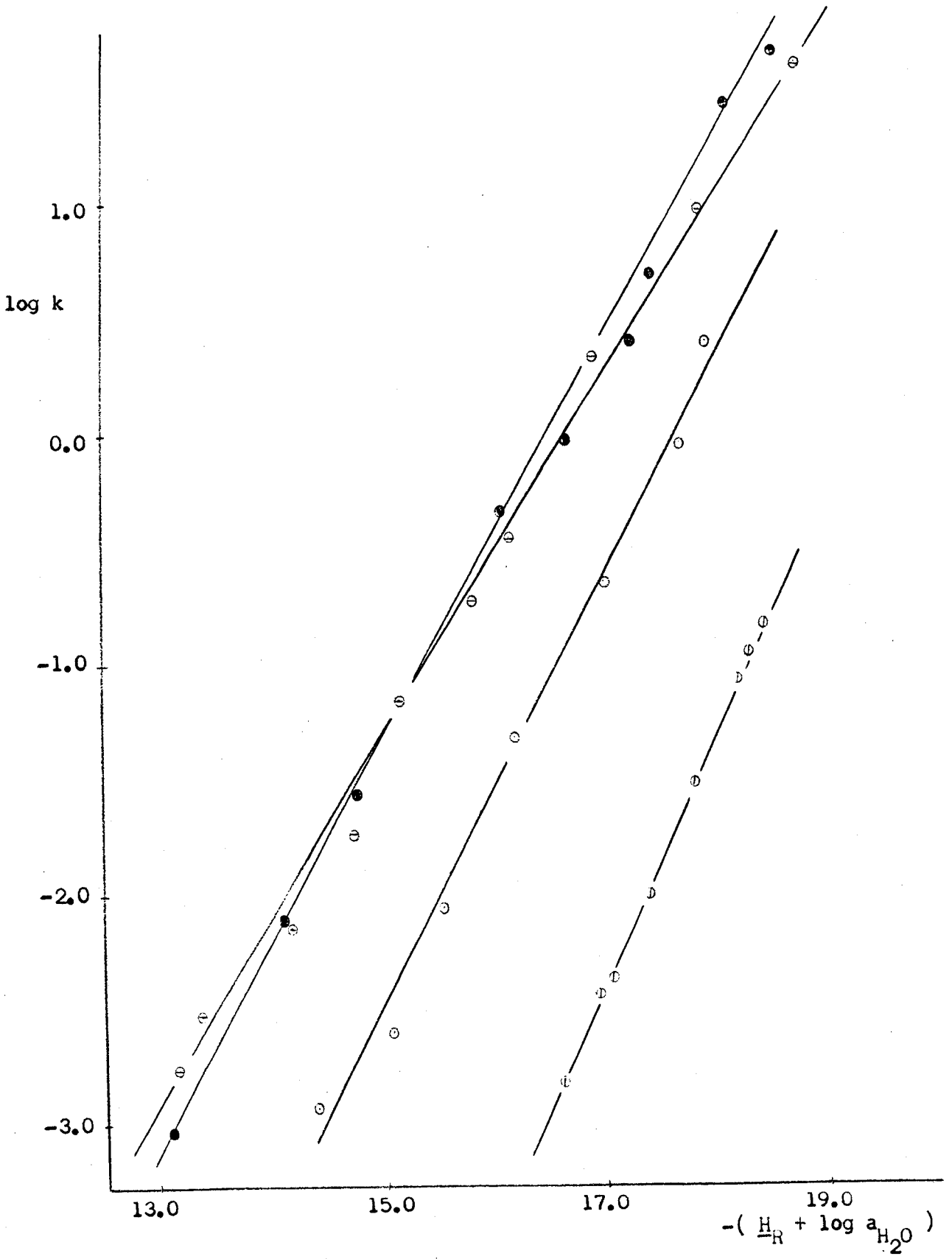
% H ₂ SO ₄	-H ₀	-($\frac{H}{R}$ + log a _{H₂O})	log k
97.80	10.40	-	1.17
92.82	9.48	-	1.08
90.67	9.10	-	1.13
85.56	8.36	18.55	1.07
84.28	8.16	18.01	0.55
83.12	7.75	17.05	-0.04
81.56	7.72	16.90	-0.44
78.36	7.18	15.70	-1.56
76.11	6.82	14.90	-2.25

Çizelge III. 19 1,3-Dimetil-2-triflorometilbenzimidazolium perklorat'ın 25°C'de nitrolama kinetik verileri.

% H ₂ SO ₄	-H ₀	-($\frac{H}{R}$ + log a _{H₂O})	log k
97.80	10.40	-	-0.73
96.25	10.05	-	-0.75
92.25	9.45	-	-0.80
86.60	8.82	-	-0.71
85.85	8.40	18.65	-1.00
85.56	8.35	18.50	-1.21
84.32	8.16	18.04	-1.61
82.85	7.94	17.45	-2.01
81.45	7.70	16.90	-2.63

Nitrolama kinetiği incelenen türevlerin pK_a değerleri, bileşiklerin reaksiyon ortamında protonlanmış halde bulunacaklarını gösterir. Kinetik ölçümlerimiz de aynı doğrultuda sonuç vermiş, incelenen bütün maddelerin konjuge asit üzerinden nitrolandığı saptarmıştır. log k değerleriyle düşük asidite bölgesinde $-(\frac{H}{R} + \log a_{H_2O})$ değerleri arasında çizilen grafiklerden elde edilen doğruların eğimlerinin bir civarında olması, yüksek asidite bölgesinde H_0 'a karşı çizilen doğruların eğimlerinin sıfıra yakın olması konjuge asit mekanizmasını doğrulamaktadır. Aynı mekanizmayı, model maddelerin hız profillerinin ana moleküllerin hız profillerine paralel bulunması da desteklemektedir. (Bak Bölüm I. 7)

Reaksiyonlar bir kere de 40°, 50° ve 60°C'lik sıcaklıklarda yapılmış, elde edilen hız sabitleri kullanılarak Eşitlik I. 27 - 29 yardımıyla bazı termodinamik parametreler hesaplanarak Çizelge III. 20'de verilmiştir.



Şekil III. 9 Düşük asidite hız profilleri.

- Benzimidazol, ● 2-Metilbenzimidazol,
 ⊙ 2-Aminobenzimidazol, ⊗ 2-Triflorometilbenzimidazol.

Çizelge III. 21 Kısmi hız faktörleri.

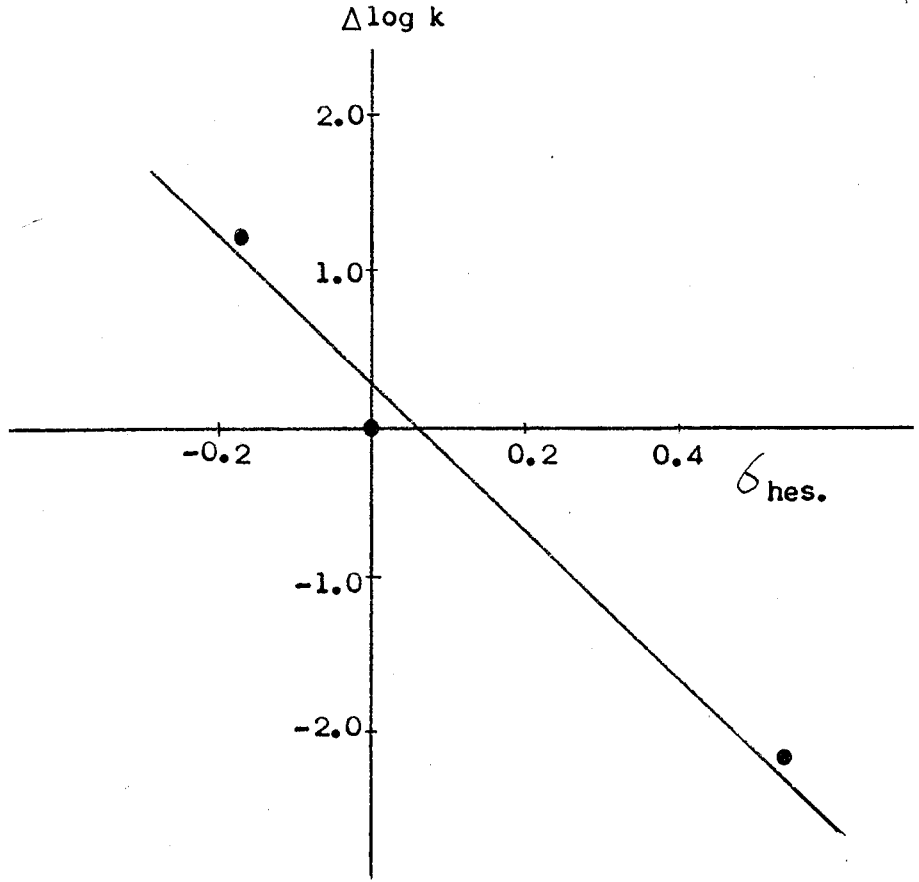
Madde	$d \log k / d H_0$	$\log k$	Kısmi hız faktörü. ^a
Benzimidazol	0.982	-2.95	$3.22 \cdot 10^{-4}$
2-metil	0.878	-1.70	$5.73 \cdot 10^{-4}$
2-amino	0.811	-1.67	$6.14 \cdot 10^{-3}$
2-triflorometil	1.099	-5.06	$2.50 \cdot 10^{-6}$

^a 25°C'de % 75 H₂SO₄'de ($H_0 = -6.60$), $k_0 = 3.48$ olarak alınmıştır.

Çizelge III. 22 Rastgeleş hızları.

Madde	$\log k$ (göz.)	$\log k$ (sb)
Benzimidazol	-2.95	9.18
2-metil	-1.70	11.06
2-amino	-1.67	12.47
2-triflorometil	-5.06	3.51

Süstitüentlerin reaksiyon hızı üzerine etkilerini kantitatif olarak saptamak için % 75 H₂SO₄'de elde edilen hız sabitleri kullanılarak bulunan $\Delta \log k$ değerlerine karşı $\delta_{hes.}$ grafiği çizilmiştir. Şekil III. 13. Yukarıda açıklanan nedenlerle 2-aminobenzimidazol bu korelasyona alınmamıştır. Elde edilen doğru, reaksiyon hızıyla süstitüent etkileri arasında doğrusal bir ilişkinin varlığını göstermektedir.



$$\Delta \log k = -4.49 \delta_{hes.} + 0.25 \quad (r: 0.991)$$

Şekil III. 13 Benzimidazol türevleri için $\Delta \log k$ 'ya karşı

$\delta_{hes.}$ grafiği.

İkinci ve beşinci konumdan sübstitüe bazı benzimidazol türevlerinde sübstitüent etkilerinin biyolojik aktiflikle olan ilişkilerini incelemek amacıyla yeni çimlenmiş *Lepidium sativum* tohumlarının kökleri üzerine bileşiklerin gösterdiği inhibisyon etki, TD_{50} şeklinde saptanmış ve Çizelge III. 23'de verilmiştir.

Bitki hücrelerinin çeperlerinin, içinde yağ damlacıkları bulunan selülozdan yapılı olduğu göz önüne alınarak maddelerin hücrede biyolojik bir etki gösterebilmek üzere hücre duvarını geçebilmesinin yağ - su partisyon özellikleri yanında iyonlaşma özellikleriyle de ilişkili olacağı sonucuna varılabilir. Bu düşünceden hareketle, TD_{50} değerleriyle partisyon katsayısı, $\log P$, σ_T ve ΔpK_a değerleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

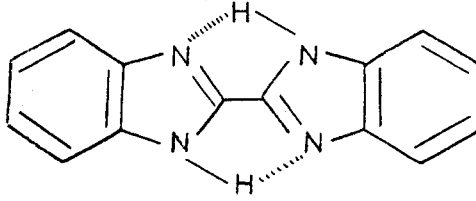
TD_{50} ile $\log P$ değerleri arasında zayıf bir doğrusal ilişki görülmüş (r : 0.898), ancak, iki değer arasında çizilen grafiğin incelemesi sonucu yapısında metil grubu taşıyan bileşiklerin doğrudan sapma gösterdikleri saptanmıştır. Şekil III. 14. Bu bileşiklerin işlem dışı tutulmasıyla çok iyi bir korelasyon elde edilmiştir (r : 0.994).

Aynı şekilde TD_{50} ile σ_T değerleri arasında da zayıf bir doğrusal korelasyon elde edilmiş (r : 0.833), değerler arasında çizilen grafikte birbirine yaklaşık olarak paralel durumda iki ayrı doğrunun ortaya çıktığı saptanmıştır. Şekil III. 15. Bu doğrulardan birini (II), ikinci konumda triflorometil grubu taşıyan türevler oluşturmuştur. Herbisit etkisi bilinen 2-triflorometilbenzimidazol türevlerinin diğer türevlere oranla paralel bir şekilde daha etkili olmaları beklenen bir sonuçtur. Elde edilen bu iki doğrunun korelasyonlarının çok iyi olduğu görülmüştür. (I. için r : 0.939, II. için r : 0.984) TD_{50} ile ΔpK_a değerleri arasındaki ilişkiler de TD_{50} ile σ_T arasındaki ilişkilere benzemektedir. Şekil III. 16.

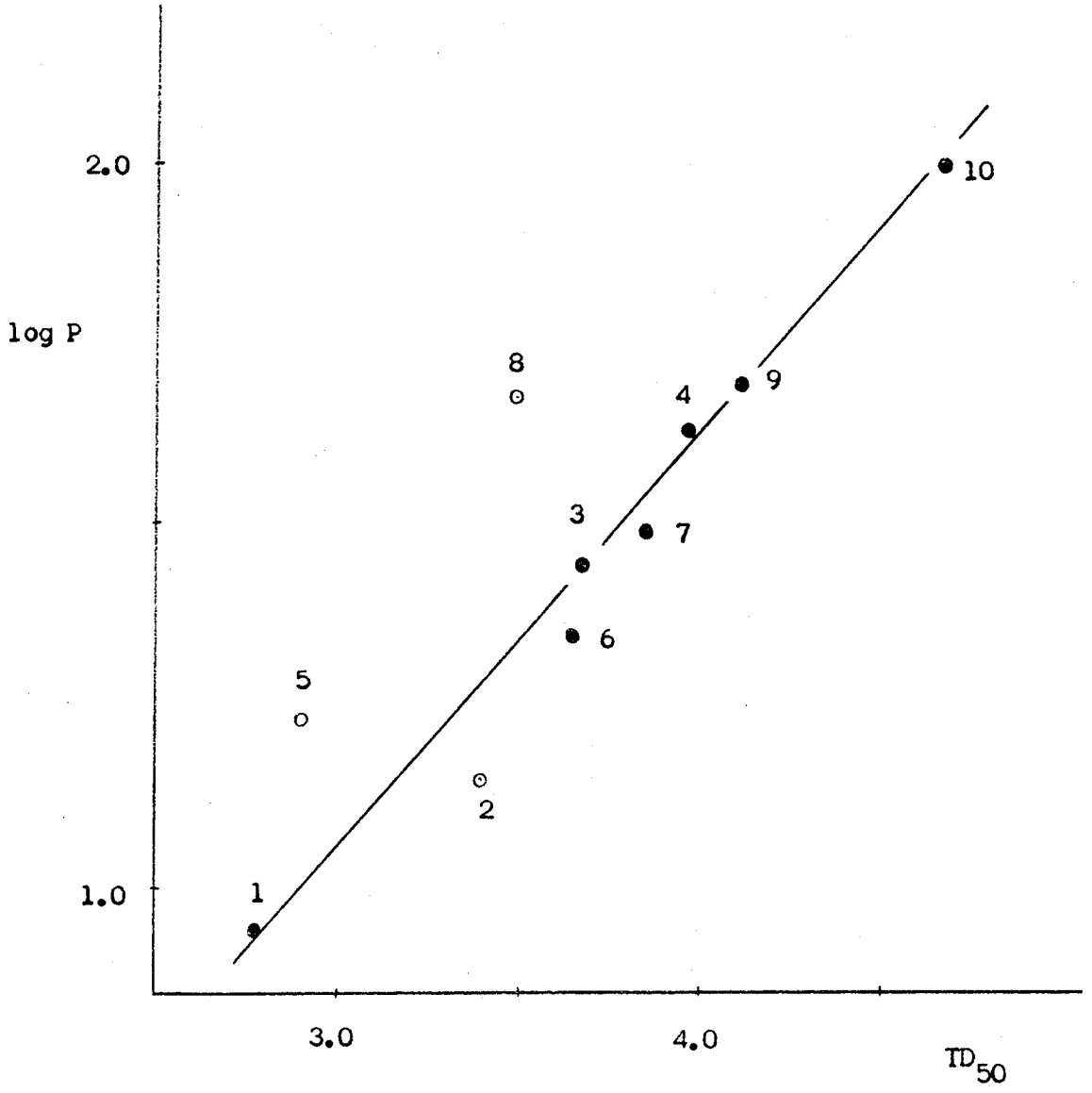
Çizelge III. 23 Bazı benzimidazol türevleri için elde edilen
TD₅₀ ve log P değerleri.

Madde	TD ₅₀	log P
1. Benzimidazol	2.96	0.942
2. 5-metil	3.39	1.146
3. 5-kloro	3.69	1.454
4. 5-nitro	3.98	1.642
5. 2-metil	2.89	1.242
6. 2-klorometil	3.65	1.356
7. 2-triflorometil	3.85	1.506
8. 2-triflorometil-5-metil	3.48	1.688
9. 2-triflorometil-5-kloro	4.13	1.712
10. 2-triflorometil-5-nitro	4.69	2.055
11. 2,2-Bibenzimidazol	-	2.580
12. 5,5-dimetil	-	2.226
13. 5,5-dikloro	-	2.172
14. 5,5-dinitro	-	2.976

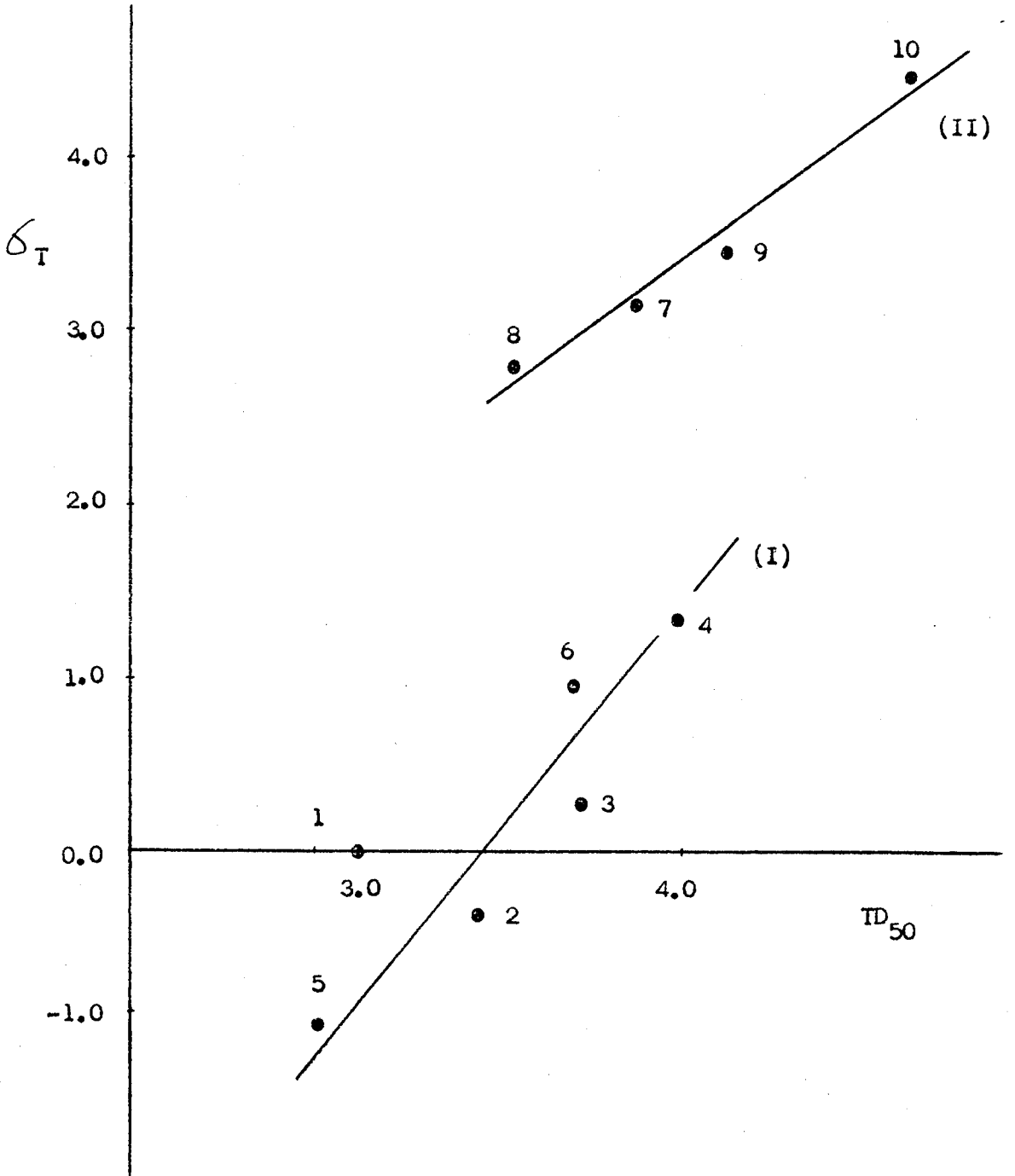
2,2-Bibenzimidazol türevlerinde diğer türevlerden farklı olarak kuvvetli molekül içi hidrojen bağları bulunmaktadır.¹⁴⁰ Bunun bileşiklerin yağda çözünürlüklerinin artmasına neden olması yanında, imidazol çekirdeğinin aktif merkezlerinin perdelermesine yol açmasıyla biyolojik etkinin görülmesine de neden olduğu sanılmaktadır.



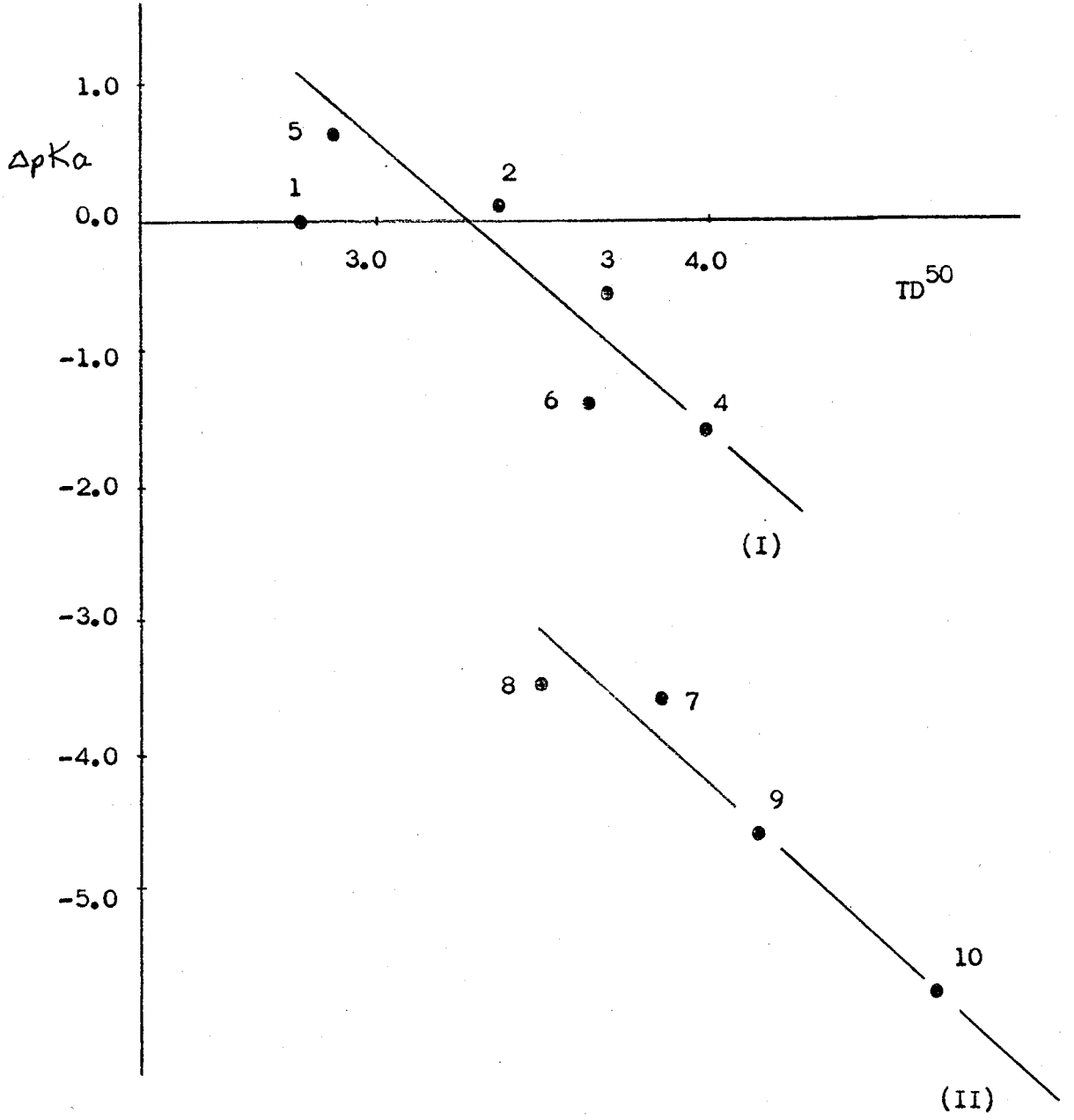
Sonuç olarak, benzimidazol üzerinde bulunan sübstitüentlerin pK_a değerini küçültüp, yağ / su partisyon katsayısını artırmaları oranında söz konusu biyolojik aktifliği artırdıkları söylenebilir.



Şekil III. 14 Benzimidazol türevleri için TD_{50} - $\log P$ grafiği.



Şekil III. 15 Benzimidazol türevleri için $TD_{50} - \delta_T$ grafiği.



Şekil III. 16 Benzimidazol türevleri için $TD_{50} - \Delta pK_a$ grafiği.

EK - 1

```

LIST
10 REM      EN KUCUK KARELER METODUNUN DOGRUYA UYGULANMASI
20 READ M
25 DIM X(1,M),Y(1,M)
30 MAT READ X,Y
40 S1=0
50 S2=0
60 S3=0
70 S4=0
80 S5=0
90 FOR N=1 TO M
100 S1=S1+X(1,N)
110 S2=S2+Y(1,N)
120 S3=S3+X(1,N)*Y(1,N)
130 S4=S4+X(1,N)*X(1,N)
140 S5=S5+Y(1,N)*Y(1,N)
150 NEXT N
160 X1=S1/M
170 Y1=S2/M
180 P1=0
190 P2=0
200 FOR K=1 TO M
210 P1=P1+(X(1,K)-X1)*(Y(1,K)-Y1)
220 P2=P2+(X(1,K)-X1)*(X(1,K)-X1)
230 NEXT K
240 B=P1/P2
250 A=Y1-B*X1
260 K1=(M*S3-S1*S2)/(SQR((M*S4-S1*S1)*(M*S5-S2*S2)))
261 I1=A/E
262 PRINT "X","Y"
263 PRINT
264 FOR L=1 TO M
265 PRINT X(1,L),Y(1,L)
266 NEXT L
267 PRINT
268 PRINT
270 PRINT USING " Y=@@.@@@X+@@.@@@",B,A
280 PRINT USING "KOROLASYON KATSAYISI=@.@@@",K1
290 PRINT USING "INTERSEPT=@@.@@@",I1
300 DATA 6
310 DATA 13.78,13.96,14.14,14.26,14.36,14.4
320 DATA .447,.152,-.164,-.371,-.462,-.591
400 END
BASIC 03-00

```

K A Y N A K L A R

1. F. Hobrecker, Ber., 5, 920, (1872).
2. H. Brown, R. Matzuk, I.R. Ileus, L.H. Peterson ve S.A. Harris, J. Amer. Chem. Soc., 83, 1764, (1961).
3. T. Kharizanova, I. Torlakov, L. Zhelyazko, N. Todorova ve N. Sheikov, Adven. Antimicrob. Antineoplas. Chemother., Ther. Int., Congr. Chemother., 7.th 1971. 1(1), 449, (1972), Chem. Abst., 79, 38436r.
4. T. Kharizanova, I. Torlakov, L. Zhelyazko, N. Todorova ve N. Sheikov, Tr. Nauchnoizsled Khim-Farm. Inst., 8, 347, (1972). Chem. Abst., 79. 38526v.
5. S.H. Dandegaonker, G.R. Revnakar, Arch. Pharm., 301(3), 177, (1968). Chem Abst., 68, 94343t.
6. C.C. wai, L.H. Lee, W. C. Yung ve G. T. Bryan, Mutat. Res., 58(1), 11, (1978).
7. M.A. Phillips, J. Chem. Soc., 2393, (1928).
8. M.A. Phillips, J. Chem. Soc., 2820, (1929).
9. C.H. Roeder ve A.R. Day, J. Org. Chem., 6, 25, (1941).
10. D.J. Hein, R.J. Alhaim ve J.J. Leavitt, J. Amer. Chem. Soc., 79, 427, (1957).
11. M. Ichikawa, S. Nabeya, K.Muraoka, T. Hisano, Chem. Pharm. Bull., 27(5), 1255, (1979).

12. V. Kanaoka, O. Yonemitsu, K. Tanizawa ve Y. Ban,
Chem. Pharm. Bull., 12, 773, (1964).
13. F. Cramer ve H. Hettler, Ber., 91, 118, (1958).
14. N. Noyanalpan, I. Işıkdag, Chim. Acta Turc., 11(3), 257, (1983).
15. R. Roger ve O.G. Nielson, Chem. Rev., 61, 179, (1961).
16. R. Weidenhagen, Ber., 69(B), 2263, (1936).
17. R.C.D. Selms, J. Org. Chem., 27, 2161, (1962).
18. F.F. Stephens ve J.D. Bower, J. Org. Chem., 2971, (1949).
19. F.F. Stephens ve J.D. Bower, J. Org. Chem., 1722, (1950).
20. H.F. Ridley, R.G. Spickett ve G.M. Timmis,
J. Het. Chem., 2(4), 453, (1965).
21. V.D. Jerchel, H. Fischer ve M. Kracht, Ann., 572, 162, (1952).
22. V.D. Jerchel, M. Kracht, K. Krucker, Ann., 590, 232, (1954).
23. M.W. Patridge ve H.A. Turner, J. Chem. Soc., 2086, (1958).
24. V.J. Grenda, R.E. Jones ve M. Sletzing, J. Org. Chem.,
30, 259, (1965).
25. G. Holan, E.L. Samuel, B.C. Ennis ve R.W. Hinde,
J. Chem. Soc., (C) 20, (1967).
26. M.A. Phillips, J.Chem. Soc., 1415, (1930).
27. P. Ruggli ve R. Ficher, Helv. Chim. Acta, 28, 1270, (1945).
28. O. Kym ve L. Ratner, Ber., 45, 3245, (1912).
29. G.E. Ficken ve D.J. Fry, J.Chem. Soc., 736, (1963).
30. E.S. Lane, J. Chem. Soc., 2238, (1953).
31. W. Ried, ve J. Patschorke, Ann., 616, 87, (1958).
32. B.D. Tertov ve A.V. Koblik, Tetr. Lett., 4445, (1968).
33. H. Ogura ve H. Takahashi, Syn. Commun., 3(2), 135, (1973).
Chem. Abst., 79, 79090s.

34. E.S. Lane, J. Chem. Soc., 534, (1955).
35. K.H. Buechel, Z. Naturforsch B, 25(9), 945, (1970).
36. J.B. Wright, Chem. Rev., 48, 397, (1951).
37. P.N. Preston, Chem. Rev., 74, 279, (1974).
38. R.D. Brown ve M.L. Heffernan, J. Chem. Soc., 3683 ve 4288, (1956).
39. O. Fischer, Ber., 26, 195, (1893).
40. R. Meldola ve H. Kuntzen, J. Chem. Soc., 99, 2334, (1911).
41. A.F. Pozharskii, A.A. Garnovskii ve Simonov,
Russ Chem. Rev., 35, 122, (1966). Chem. Abst., 64, 15869d.
42. G.A. Mokrushiva, R.V. Kunakova ve N.P. Bednyagina,
Khim. Geterot. Soedin., 131, (1970). Chem. Abst., 72, 90369r.
43. L.P. Hammett ve A.J. Deyrup, J. Amer. Chem. Soc., 54, 2721 ve
4236, (1932).
44. L.P. Hammett ve M.A. Paul, J. Amer. Chem. Soc., 56, 827, (1934).
45. C.H. Rochester, Quart. Rev. Chem. Soc., 20, 511, (1966).
46. R. Stewart ve O'Donnell, J. Amer. Chem. Soc., 84, 493, (1962).
47. Cockerill ve J.E. Lamper, J. Chem. Soc., (B), 503, (1971).
48. K. Bowden ve A.F. Cockerill, J. Chem. Soc., (B), 173, (1970).
49. K. Bowden, Chem. Rev., 66, 199, (1966).
50. G. Schwarzenbach ve R. Sulzberger, Helv. Chim. Acta, 27. 348, (1944).
51. N.C. Deno, J.J. Varuzelski ve A. Schriesheim,
J. Amer. Chem. Soc., 77, 3044, (1955).
52. K. Yates ve J.B. Stevens, Canad. J. Chem., 43, 529, (1965).
53. R.L. Hirman ve J. Lang, J. Amer. Chem. Soc., 86, 3796, (1964).
54. K. Yates ve R.A. Mc. Clelland, J. Amer. Chem. Soc., 89, 2686, (1967).
55. A. Albert ve E.P. Serjent, " The Determination of Ionization Constants."
Chapman and Hall Ltd. London, (1971).

56. D.G. Lee, *Canad. J. Chem.*, 48, 1919, (1970).
57. H.F. Cookson, *Chem. Rev.*, 74, 5, (1974).
58. H.C. Brown, O.H.Mc. Daniel ve O. Hafliger, "Determination of Organic Structures by Physical Methodes." Vol. 1, Academic Press, New York, (1955).
59. J. Chilton ve J.B. Steplake, *J. Pharm. Pharmacol.*, 14, 367, (1962).
60. C.D. Johnson, "The Hammett Equation" Cambridge Univ. Press. (1973).
61. P.A. Frey, F.O. Kokesh ve F.H. Westheimer, *J. Amer. Chem. Soc.*, 93, 7266 ve 7270, (1971).
62. L.P. Hammett, *J. Amer. Chem. Soc.*, 59, 96, (1937).
63. L.P. Hammett, *J. Chem. Soc. Trans. Faraday Soc.*, 34, 156, (1938).
64. L.P. Hammett, "Physical Organic Chemistry." Mc. Graw-Hill, New York, (1940).
65. H.H. Jaffé, *Chem. Rev.*, 53, 191, (1953).
66. H.H. Jaffé, H.L. Jones, "Advanced in Heterocyclic Chemistry" Ed. A.R. Katritzky, Vol. 3, Academic Press, (1964).
67. G.G. Swain ve E.C. Lupton Jr. *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 4328, (1968).
68. H. Von Euler, *Ann.*, 330, 286, (1903).
69. R. V. Gillespie, *J. Chem Soc.*, 2493, (1950).
70. G.K. Ingold ve D.J. Millen, *J. Chem. Soc.*, 2612, (1950).
71. D.R. Goddard, E.D. Hughes ve G.K. Ingold, *J. Chem. Soc.*, 2559, (1950).
72. G.K. Ingold, D.J. Millen ve H.G. Poole, *J. Chem. Soc.*, 2576, (1950).
73. F.H. Westheimer ve M.S. Kharash, *J. Amer. Chem. Soc.*, 68, 1971, (1946).
74. L. Melander, *Nature*, 63, 599, (1949).
75. F. Friedl, *Ber.*, 45, 428, (1912).
76. C.D. Johnson, A.R. Katritzky, B.J. Ridgewell ve M. Niney, *J. Chem. Soc., (B)*, 1204, (1967).

77. O.H. Tarhan, " Pirazollerin Nitrolanma Reaksiyonları " Doçentlik tezi, (1973).
78. R.B. Moodie, K. Schofield ve M.J. Williamson, " Nitro Compounds " Pergamon Pres, London, (1964).
79. C. Öğretir, Doktora tezi, Univ. of East Anglia, Norwich, England, (1975).
80. R. Meyer ve G. List, Ger. Pat., 1.117.000
81. M.M. Elchaninov, L.Y. Oleinikova ve A.M. Simonov, Khim. Geterot. Soedin.,(8), 1047, (1979).
83. Neth. G. 510. Chem. Abst. 65 P 5466a.
84. T.J. Gavin, R.D. Turk, R.R. Bell, Am. J. Vet. Research, 23, 185, (1962). Chem. Abst., 56, 13495d.
85. J.R. Egerton, W. H. Ott, A.C. Cuckler, Nature, 198, 309, (1963).
86. D.G. Bennett Jr., Am. J. Vet. Research, 29, 2325, (1968).
87. P. Actor, E.L. Anderson, C.J. Dicuollo, R.J. Ferlauto, J.R.E. Hoover, J.F. Pagano, R.R. Ravin, S.F. Schedy, R.J. Stedman ve V.J. Theodorides, Nature, 215, 5098, (1967).
88. J.S. Stedman, U.S. Pat., 3.455.948, Chem. Abst. 71, 81369t.
89. D.E. Burton, A.J. Lambie, J.C.L. Ludgate, G.T. Newbold, A. Percival, ve D.T. Saggars, Nature, 208, 1166, (1965).
90. O.T.G. Jones ve W.A. Watson, Nature, 208, 1169, (1965).
91. K.H. Büchel, Z. Naturforsch., B., 25(9), 934, (1970).
92. J. Miesel, U.S. Pat., 4.000.295, Chem. Abst. 86, 140050s.
93. G. Inesi, Farmaco. Ed. Sci., 194, (1959). Chem. Abst. 53, 20553c.
94. A.F. Casy ve J. Wright, J. Pharm. Pharmacol., 18, 677, (1966).
95. M. Mousserson, J.M. Kamenka ve A. Stenger, Chim. Ther., 2(2), 95, (1967). Chem. Abst. 68, 21883J.

96. Y.Y. Dol`nikov ve L.S. Epel`dimov, Sb. Rab. Gel`mintol, 129, (1971).
97. W. Schulemann ve H. Friebe, Deut. Med. Nachschr., 78, 540, (1953).
Chem. Abst. 47. 7656g.
98. L. Lecolies ve G. Trouiller, Chim. Ther., 2(1), 16, (1967).
Chem Abst. 77, 73555c.
99. J. Pawelkiewics, Congr. Intern. Resumes. Comm. Congr., Brussels, 100, (1955). Chem. Abst. 51, 7506d.
100. J. Pawelkiewicz ve K. Novakowska, Acta Biochim. Polon., 2, 259, (1955) Chem. Abst. 51, 13070h.
101. M.T. Davies, P. Mamalis, V. Petrov ve B. Sturgeon, J. Pharm. Pharmacol., 2, 420, (1951).
102. F.M. Robinson, I.M. Miller, J.F. Mc. Pherson ve F. Folkers, J. Amer. Chem. Soc., 77. 5192, (1955).
103. L.B. Townsend ve G.R. Revnakar, Chem. Rev., 70, 389, (1970).
104. C.G. Wilson, D.V. Parke ve M.A. Cawthorne, Biochem. Soc. Trans., 1(1), 195, (1973).
105. R. Ho, H. Nemoto ve K. Nagasawa, Nippon Univ. J. Med., 3, 141, (1961). Chem. Abst. 58,6055g.
106. R.T. Tylor, J.T. Lee, H. Flynn ve W.J.A. Vander Hevel, Drug metab. Dispos. 4(2), 177, (1976).
107. O. Fischer ve W. Hess, Ber., 36, 3967, (1903).
108. A. Bloom ve A.R. Day, J. Org. Chem., 4, 14, (1939).
109. H. Goldsmith ve R.F. Crawford, U.S. 3.325.271, Chem. Abst. 68, 12973m.
110. M.Pianka ve J.B. Edwards, J. Sci. Ed. Agric., 19, 399, (1968).
111. H.Skolnik, J.G. Miller ve A.R. Day, J. Amer. Chem. Soc., 65, 1854, (1943).

112. W.R. Siegart ve A.R. Day, J. Amer. Chem. Soc., 79, 4391, (1957).
113. R.F. Crawford ve J.T. Edwards, J. Chem. Soc., 673, (1956).
114. B.N. Feitelson ve R. Rothstein, J. Chem. Soc., 2448, (1958).
115. D.J. Rabiger ve M.M. Joullié, J. Org. Chem., 29(2), 476, (1964).
116. B.C. Bishop, A.S. Jones ve J.C. Tatlov, J. Chem. Soc., 3076, (1964).
117. W. Michaud, P. Krommer, Angew. Chem. Internat. Ed., 12, 841, (1973).
118. S.S. Berg ve E.W. Parnell, J. Chem. Soc., 5275, (1961).
119. H. Quast ve E. Schmitt, Ber., 101(11), 4012, (1968).
120. A.V. El'tsov, Zhur. Org. Khim., 1(6), 112, (1965).
Chem. Abst. 63, 11540e.
121. A.V. El'tsov ve V.S. Kuznetsov, Zhur. Org. Khim., 2(8), 1482, (1966).
Chem. Abst. 66. 46368s.
122. L.I. Larina, T.I. Vakulskawa, A.V. Fitalov, B.I. Istomon, E.F. Shibanova,
V.A. Lopyrev ve M.G. Voronkov, Org. Magn. Reson., 17(1), 1, (1981).
Chem. Abst. 96, 34072x.
123. L.S. Efros, Zhur. Obshchei Khim., 22, 1008, (1952).
Chem. Abst. 47, 12366a.
124. Fisons Pest Control Ltd. Belg. 659,384 Chem. Abst. 63, 18102b.
125. H. Roechling, Zhur. Naturforsch B, 25(9), 931, (1970).
126. C.D. Johnson, A.R. Katritzky, B.J. Ridgewell, N. Shakir ve A.M. White,
Tetrahedron, 21, 1055, (1965).
127. G. Turan, Doktora tezi, Univ. of Montpellier, French, (1981).
128. R.N. Smith, C. Hansch ve M.M. Ames, J. Pharm. Sci., 64, 599, (1975).
129. G. Schwarzenbach ve K. Lutz, Helv. Chim. Acta, 1162, (1940).
130. A. Albert, R.J. Goldakre ve J. Phillips, J. Chem. Soc., 2240, (1948).
131. H. Walba ve R.W. Isensee, J. Org. Chem., 26, 2789, (1961).

132. H.F.W. Taylor, J.Chem. Soc., 765, (1948).
133. K. Hofmann, " The Chemistry of Heterocyclic Compounds " A. Weissberger, Ed., Interscience Publishers Inc., New York (1953), sayfa 379.
134. H. Walba, D.L. Stiggall ve S.M. Coutts, J. Org. Chem., 32, 1954, (1967).
135. E.C. Fisher ve M.M. Joullié, J. Org. Chem., 23, 1944, (1958).
136. D.J. Rabiger ve M.M. Joullié, J. Chem. Soc., 915, (1964).
137. A. Albert, " Physical Methods in Heterocyclic Chemistry " Ed., A. R. Katritsky, Vol. I sayfa 1, Academic Press., London. 1963
138. H. Walba ve R. Ruiz-Velasco Jr., J. Org. Chem., 34(11), 3115, (1969).
139. J. Musco ve D.B. Murphy, J. Org. Chem., 36(22), 3469, (1971).
140. C. Öğretir ve F. Acar, Yayınlanmamış çalışma.
141. I. Işıkdag, Ü. Uçucu ve Ş. Demirayak, Yayınlanmamış çalışma.

