

**BAZI PİRAZİNO[1,2-a]BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ecz. USAMA ABU MOHSEN

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca

Farmasötik Kimya Anabilim Dalında

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Prof.Dr. Şeref DEMİRAYAK

Ocak - 1996

ÖZEL İZMİR EKİM ÜNİVERSİTESİ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

58

Usama Abu Mohsen'in YÜKSEKLİSANS tezi olarak hazırladığı "BAZI PİRAZİNO[1,2-a]BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI" başlıklı bu çalışma jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

.17.01.1996

Üye: Prof. Dr. Aysel GÜRSOY

Üye: Prof. Dr. Gülhan ZİTOUNİ

Üye: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 02.01.1996-gün ve ...01...sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK
Enstitü Müdürü
02.01.1996

Anadolu Üniversitesi
02.01.1996

ÖZET

Bu çalışmada, bazı 1-(benzimidazol-2-il)-3-aril-2-propenon ve α -bromoasetofenon türevlerinden hareketle hazırlanan 1-[1-(2-fenil-2-okzoetil)benzimidazol-2-il]-3-aril-2-propenon türevleri amonyum asetat ile asetik asit içinde reaksiyona sokularak 1-(2-arilvinil)-3-fenilpirazino[1,2-a] benzimidazol türevleri sentezlendi. Elde edilen bileşiklerin yapıları UV, IR, $^1\text{H-NMR}$ ve MASS spektroskopik verileri ve elementel analiz sonuçları yardımıyla aydınlatıldı. Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkileri araştırıldı.

SUMMARY

In this study, some 1-(2-arylvinyl)-3-phenylpyrazino[1,2-a]-benzimidazole derivatives were synthesized by reacting 1-[1-(2-phenyl-2-oxoethyl)benzimidazol-2-yl]-3-aryl-2-propenones with ammonium acetate in acetic acid. The latter were prepared from 1-(benzimidazol-2-yl)-3-aryl-2-propenone and α -bromoacetophenone derivatives. The structure elucidation of the compounds were performed by UV, IR, $^1\text{H-NMR}$, MASS spectroscopic data and elemental analyses results. Antibacterial and antifungal activities of the compounds were examined.

TEŞEKKÜR

Değerli fikir, eleőtiri ve yönlendirmeleriyle çalıőmamın gerçekleőmesini sağlayan danıőmanım Prof.Dr. Şeref DEMİRAYAK'a,

Çalıőmalarım sırasında T.B.A.M. nin imkanlarından yararlanmamıza izin veren Merkez M¼d¼r¼ ve Ecz. Fak. Dekanı Prof.Dr. K. H¼sn¼ Can BAŐER'e,

Çalıőmalarım s¼resince yakın desteklerini g¼rd¼ę¼m Farmas¼tik Kimya Anabilim Dalı'ndaki t¼m Öğretim Üyesi hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Tezimin yazılmasında emeklerini esirgemeyen Teknisyen G¼ray ATKOŐAR'a,

Y¼kseklisans programı s¼resince maddi ve manevi desteklerinden dolayı aileme en içten teőekk¼rlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
SUMMARY	ii
TEŞEKKÜR	iii
1. GİRİŞ	1
2. DENEYSEL BÖLÜM	12
2.1. ARAÇ ve GEREÇLER	12
2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	12
2.1.2. Kullanılan Elektronik Aletler	13
2.1.3. Kromatografik Çalışmalar	13
2.2. BAŞLANGIÇ MADELERİNİN SENTEZLERİ.....	14
2.3. GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ	16
2.4. ANTİMİKOTİK ve ANTİBAKTERİYAL ETKİLERİN ARAŞTIRILMASI	82
3. SONUÇ VE TARTIŞMA	85
3.1. BİLEŞİKLERİN SENTEZİ	85
3.2. SPEKTRAL VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	92
3.2.1. UV Bulguları	92
3.2.2. IR Bulguları	93

3.2.3. NMR Bulguları 95

3.2.4. MASS Bulguları 101

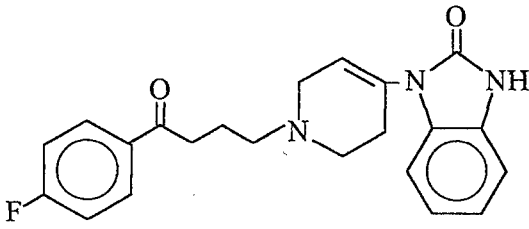
3.3. ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN SONUÇLARI 115

KAYNAKLAR 116

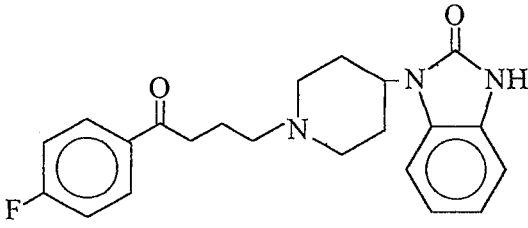
ÖZGEÇMİŞ 118

1. GİRİŞ

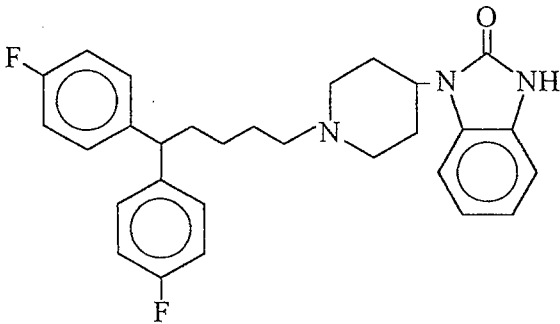
Benzimidazoller ilk sentezlendiği tarihten¹ günümüze değin 100 yılı aşkın bir süreden beri büyük bir çalışma alanı olagelmışlerdir. Bu ilginin nedeni, benzimidazol yapısının kimyasal aktifliği ve türevlerinin çok çeşitli biyolojik etkinlikler göstermesidir²⁻⁴. Biyolojik etki zenginliği, yapının organizmaya yabancı olmamasından kaynaklanmaktadır. Benzimidazol yapısı pürinlere olan yakın benzerliği nedeniyle, bunların biyoizosterleri sayılabilirler. Bu düşünceden hareketle nükleotidlerin yapılarına benzer şekilde benzimidazollerin oz türevleri sentezlenmiştir⁵. Benzimidazol çekirdeği içeren ve günümüzde tedavide de kullanılmakta olan çok değişik biyolojik etkili bileşikler bilinmektedir. Bunlar arasında antibakteriyel, antimikotik, germisidal, antifilariyal, antineoplastik, nöroleptik, antikonvulzan, antiienflamatuvar, analjezik, H₁ ve H₂ reseptör antagonisti, antihipertansif, kardiyotonik, antiaritmik ve koleretik etkileri sayılabilir^{4,6}. Droperidol, pimozid, benperidol, klemizol, mebendazol, omeprazol, astemizol, pimobendan v.s. gibi günümüzde tedavide kullanılmakta olan türevleri bulunmaktadır.



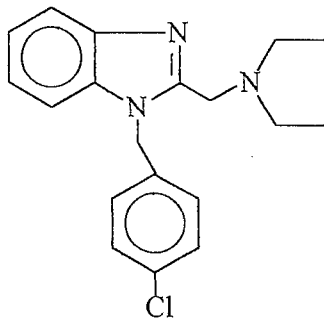
Droperidol (Nöroleptik)



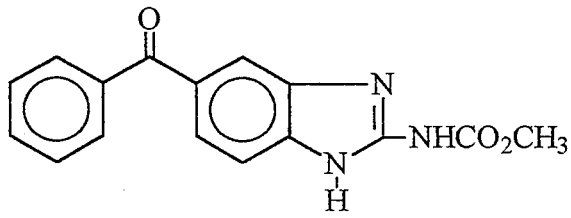
Benperidol (Nöroleptik)



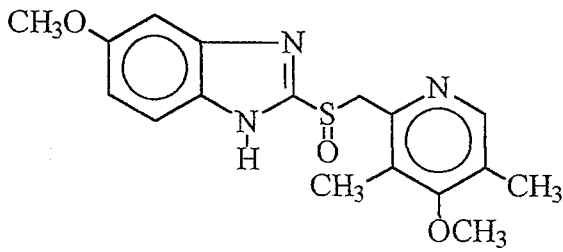
Pimozid (Nöroleptik)



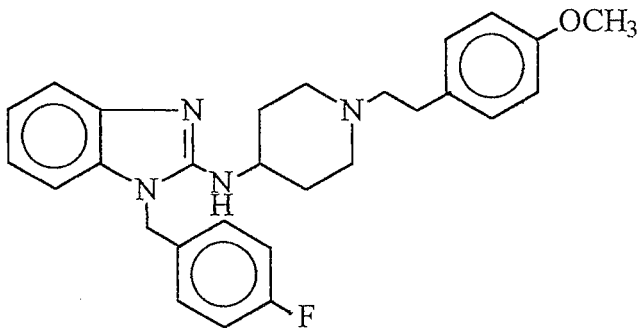
Klemizol (Antihistaminik)



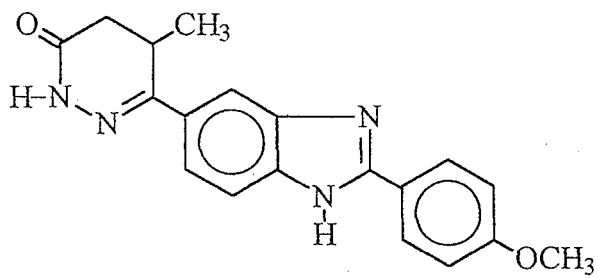
Mebendazol (Antihelminthik)



Omeprazol (Antihistaminik)



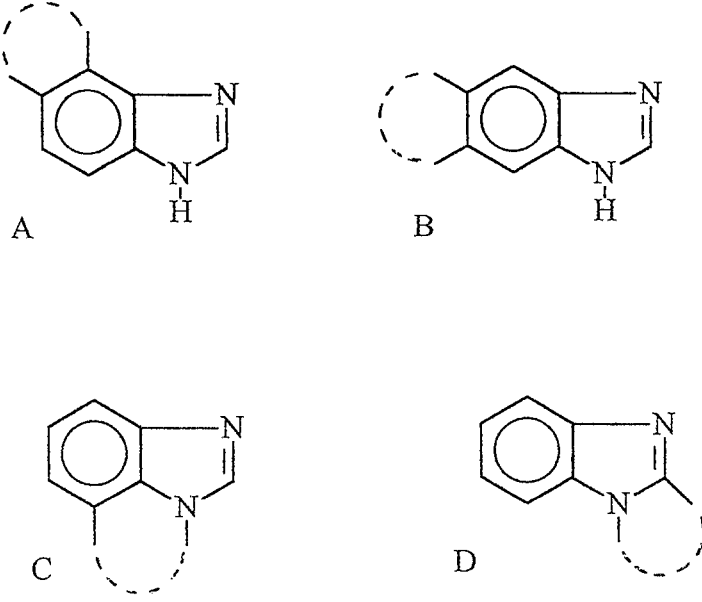
Astemizol (Antihistaminik)



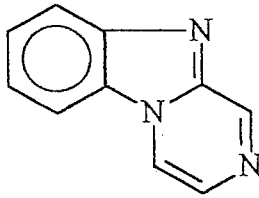
Pimobendan (Antiaritmik)

Benzimidazol yapısının kimyasal aktifliğinin oldukça yüksek olması ve çok değişik substitüentlerin yerleştirilebilir olması nedeniyle pek çok türevi sentezlenmiştir^{3,4}. Yine aynı nedenlerle kondanse benzimidazoller de çok işlek çalışma konularını oluşturmuşlardır.

Kondanse benzimidazoller aşağıdaki gibi şematize edilebilirler.



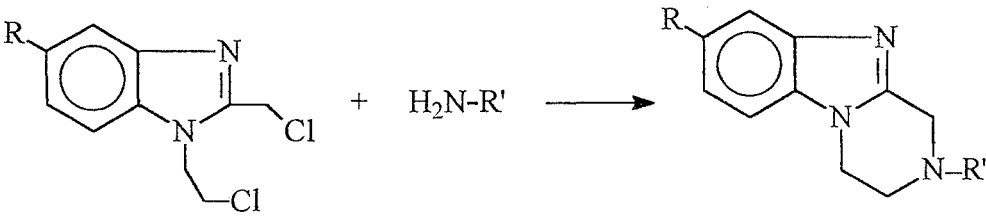
Bu çalışmamızın konusunu oluşturan ve D formunun bir üyesi olan pirazino[1,2-a]benzimidazoller konusunda literatürde pek az çalışmaya rastlanmıştır.



Çalışmalarımızda önce 1-(benzimidazol-2-il)-3-aril-2-propenon türevleri, α -bromoasetofenon veya α -bromopropiyofenon ile reaksiyona sorularak 1-(1-(2-fenil-2-okzoetil)benzimidazol-2-il)-3-aril-2-propenon türevlerinin eldesi, sonra bunların amonyum asetatlı ortamda halka kapanmasıyla 1-(2-(arilvinil)-3-fenil)pirazino[1,2-a]benzimidazol türevlerinin elde edilmesi, yapılarının aydınlatılması ve biyolojik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Pirazino[1,2-a]benzimidazol türevleri üzerinde yapılmış olan çalışmalar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

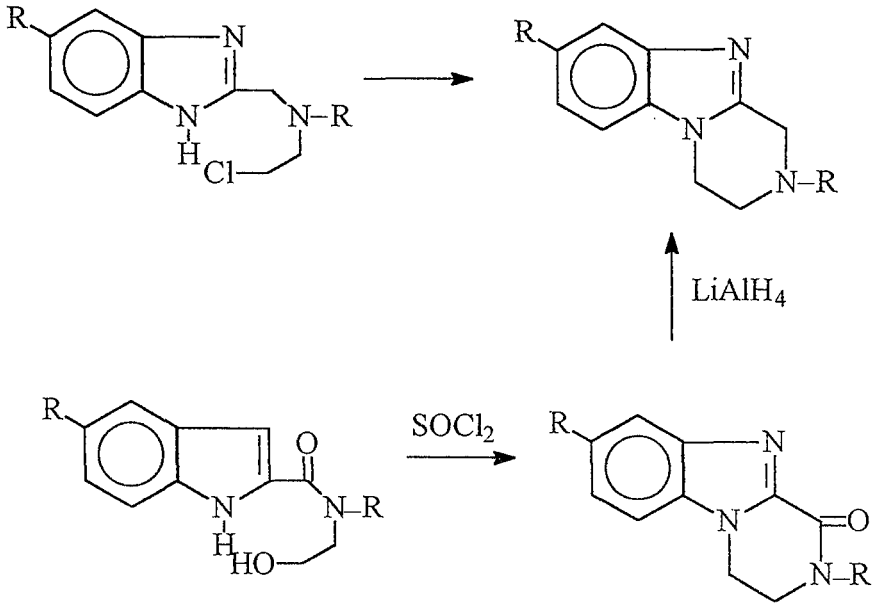
1,2,3,4-Tetrahidropirazino[1,2-a]benzimidazol türevleri antihipertansif ve antihelmintik etki yönünden önem taşırlar. Bu türevlerin sentezi için değişik yöntemler geliştirilmiştir. İlk uygulanan yöntem 1-(2-kloroetil)2-klorometilbenzimidazol'un uygun bir primer amin ile reaksiyona sokulmasına dayanmaktadır. Ancak reaksiyon verimi yan ürünler nedeniyle düşük bulunmuştur^{7,8}.



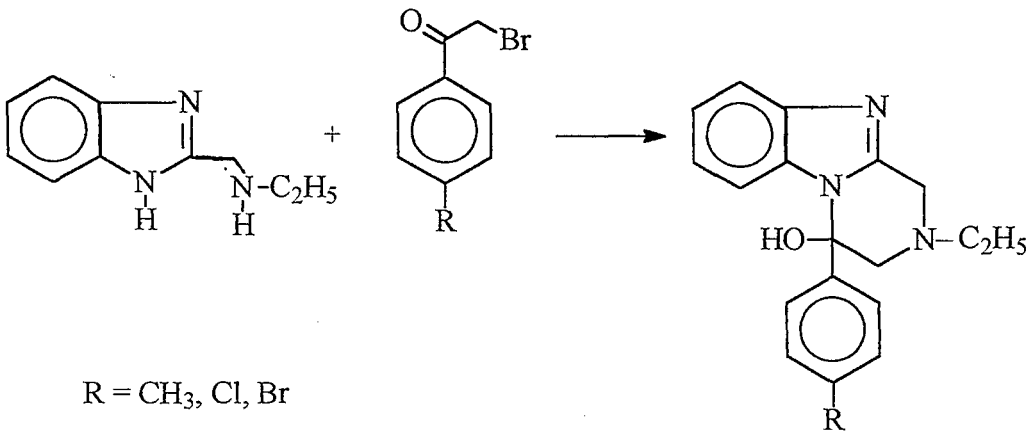
R = H, Cl, NO₂, NH₂, COOC₂H₅

R' = C₆H₅CH₂-, C₆H₅CH₂CH₂-, n-C₄H₉-

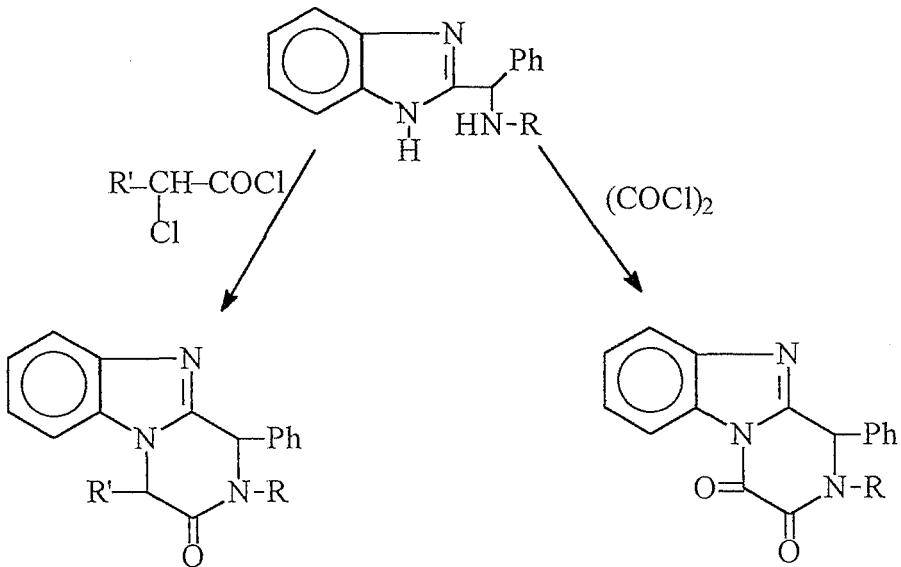
2-(2-Kloroetilaminometil)benzimidazol türevlerinin halka kapatılmasıyla veya N-(2-hidroksietil)-2-benzimidazolkarboksamid türevlerinin tiyonil klorür ile etkileştirilmesi ile elde edilen 1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]benzimidazol-1-on türevlerinin indirgenmesiyle de amaçlanan bileşiklere ulaşılmıştır⁹.



Gakhar ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada 2-(etilaminometil)-benzimidazolün α -haloasetofenonlarla reaksiyona sokulması sonunda 4-aril-2-etil-4-hidroksi-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]benzimidazollerini elde edilmiştir¹⁰.



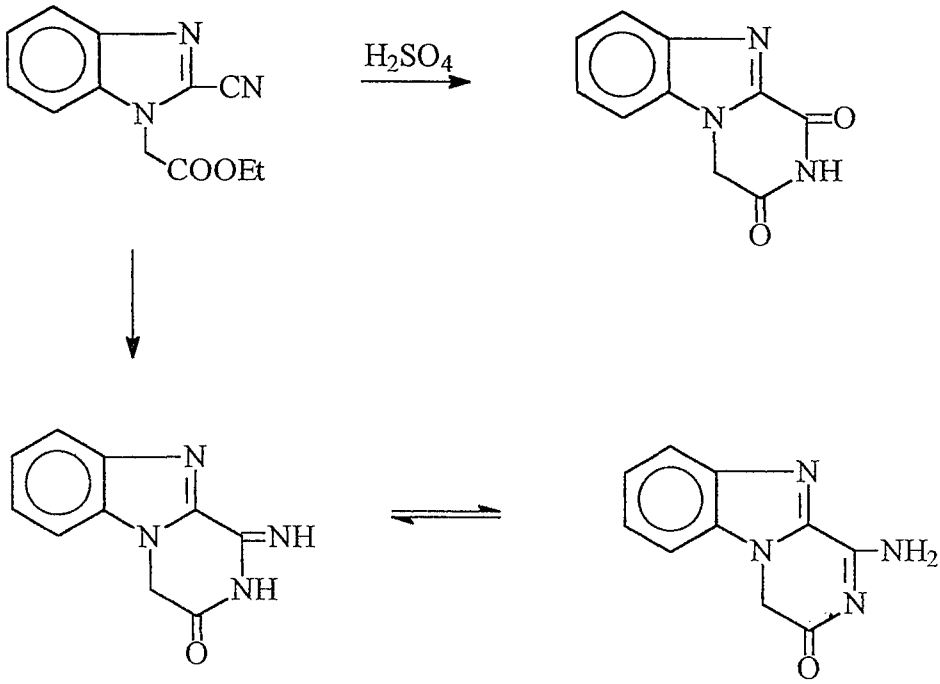
2-Aminometilbenzimidazol türevlerinin, α -klorokarboksilik asid klorürleriyle veya okzalilklorür ile reaksiyonuyla da yine benzer bileşikler elde edilmiştir¹¹.



R=H, , C₆H₅CH₂, alkil, aril

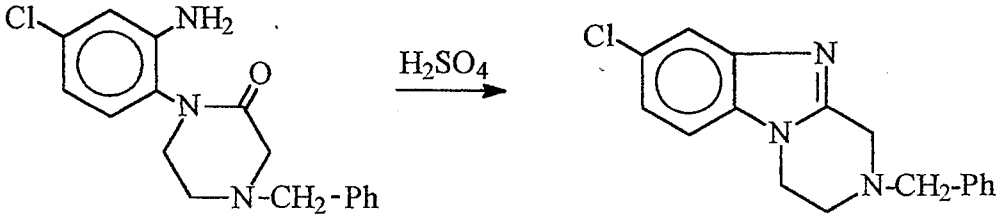
R'=H, C₆H₅-

Diğer yandan, pirazino[1,2-a]benzimidazol-1,3-dion, 1-(etoksi-karbonilmetil)-2-siyanobenzimidazolün sülfürik asid katalizörlüğünde hidrolitik siklizasyonuyla elde edilirken benzer şekilde aminolitik siklizasyonla tautomerik C(1)-imino türevine de ulaşılmıştır^{12,13}.

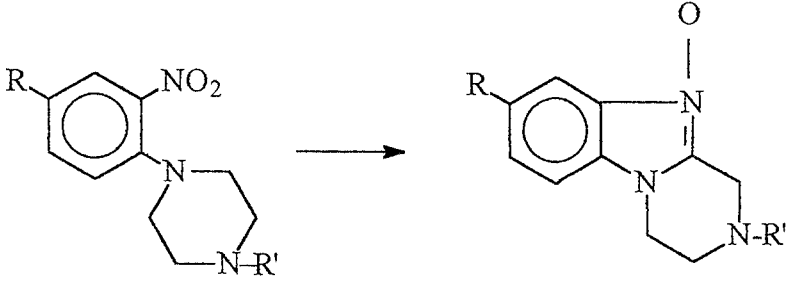


1,2,3,4-Tetrahidropirazinobenzimidazol türevlerini elde etmek için doğrudan benzimidazol halka sisteminin oluşturulmasına dayanan yöntemlerden de söz edilebilir.

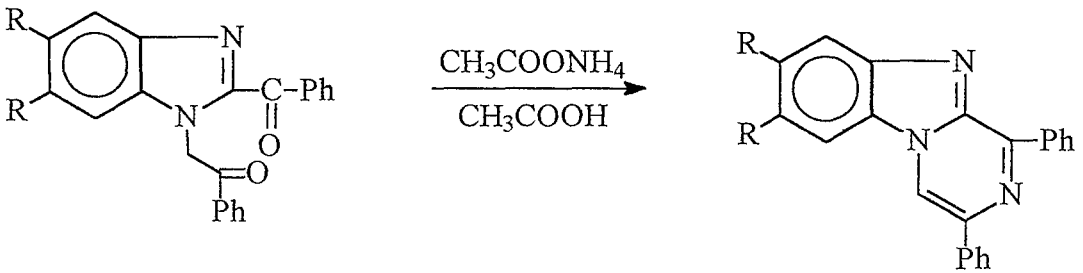
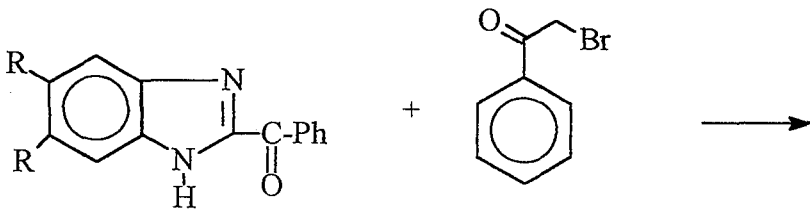
Bir Japon patenti olan çalışmada 1-(2-amino-4-kloro-fenil)-4-benzilpiperazin-2-on'un sülfürik asid katalizörlüğünde bir intramoleküler siklokondenzasyon yoluyla antihipertansif etkili, 2-benzil-8-kloro-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]benzimidazol elde edilmiştir¹⁴.



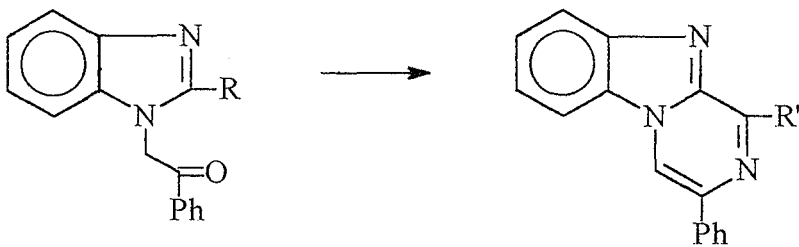
Benzer şekilde Tiwari ve Misra'nın bir çalışmasında 1-(2-nitro-4-substitüe fenil-4-substitüe piperazin türevlerinin halka kapanması sonucu, antihelmintik etkili pirazino[1,2-a]benzimidazol-10-oksit türevleri elde edilmiştir¹⁵.



Bu çalışmamızın konusunu oluşturan, tamamen ansature pirazino[1,2-a]benzimidazol halka sisteminin senteziyle ilgili çok az çalışmaya rastlanmıştır. Bu konudaki ilk çalışma Shedov ve arkadaşlarınca yapılmıştır. 2-Benzoilbenzimidazol türevlerinin α -bromoasetofenon ile verdiği ürünün amonyum asetat ile asetik asidli ortamda ısıtılmasıyla 1,3-difenilpirazino[1,2-a]benzimidazol türevleri elde edilmiştir¹⁶.



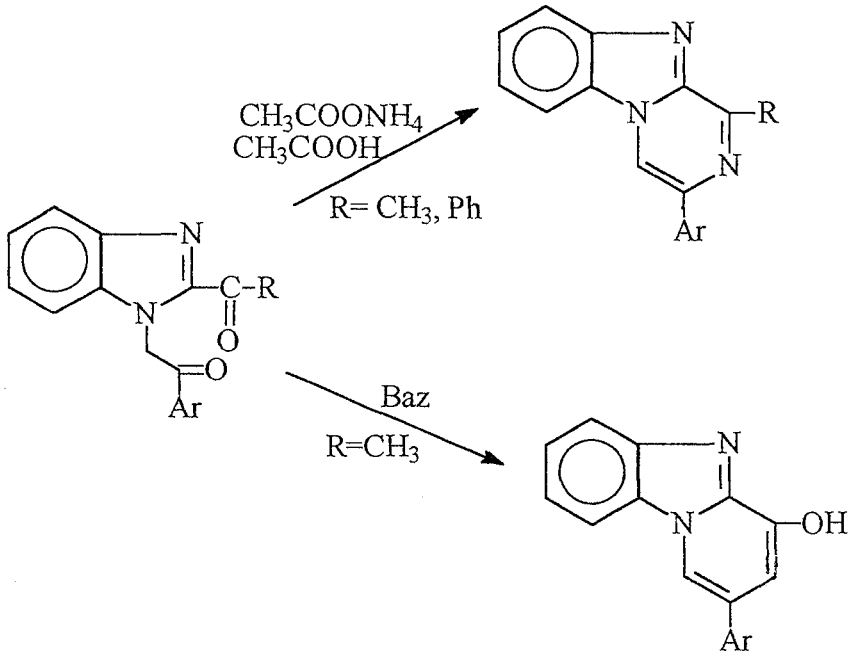
Son çalışmanın devamı olarak, Grinev ve arkadaşlarınca 2-formilbenzimidazol'un dietilasetali ve 2-etilokzalilbenzimidazol'un α -bromoasetofenon ile verdikleri ara ürünün halka kapatılmasıyla da benzer bileşikler elde edilmiştir¹⁷.



R = CH(OEt)₂ ve
COCOEt

R' = H ve COOEt

Demirayak tarafından yapılan bir çalışmada, 2-asetil ve 2-benzoilbenzimidazol türevlerinden hareketle 1-(2-aril-2-etanon-2-asetil veya 2-benzoilbenzimidazol türevleri hazırlanmıştır. Bu bileşikler amonyum asetatlı ortamda 1-metil veya 1-fenil-3-arilpirazino[1,2-a]benzimidazol türevlerini verirlerken R=CH₃ olan bileşiklerde bazik ortamda 2-aril-4-hidroksipirido[1,2-a]benzimidazol türevlerini oluşturmuşlardır¹⁸.



2. DENEYSEL BÖLÜM

2.1. ARAÇ VE GEREÇLER

2.1.1- Kullanılan Kimyasal Maddeler

1,2-Diaminobenzen (Merck)

Laktik asid (Merck)

Asetofenon (Merck)

Propiyofenon (BDH)

Benzaldehid (Merck)

2-Klorobenzaldehid (Fisons)

4-Klorobenzaldehid (Merck)

2,4-Diklorobenzaldehid (Merck)

Amonyum asetat (Merck)

2.1.2- Kullanılan Elektronik Aletler

Erime Derecesi Aleti: Gallenkamp Melting Point Apparatus

Elementel Analiz Aleti: Leco CHNS Elementel Analiz Aleti

Ultraviyole-Görünür Bölge Spektrofotometre: Shimadzu UV-Vis
160A Spektrofotometre

İnfrared Spektrofotometre: Shimadzu 435 IR Spektrofotometre

Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometre: Bruker DPX 400
Spektrometre, Bruker 250 MHz NMR Spektrometre, Jeol JNM-EX
90A FT NMR Spektrometre

Kütle Spektrometre: VG Platform Kütle Spektrometre

2.1.3- Kromatografik Çalışmalar

Yapılan sentez çalışmaları süresince reaksiyonun evreleri ve süresi ile son ürünün saflığı ince tabaka kromatografisi (İTK) yardımıyla saptanmıştır. Adsorban olarak 0,25 mm kalınlığında Silikajel GF₂₅₄, çözücü sistemi olarak: Sistem 1(S1): Etil asetat: Petrol eteri (1:3) ve Sistem 2(S2): Kloroform: Metanol (99:1) kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesi, UV ışığı (254 ve 366 nm) altında yapılmıştır.

2.2. BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN SENTEZLERİ

2-(1-Hidroksietil)benzimidazol

Literatür yöntemine göre, 1,2-diaminobenzen ve laktik asid kullanılarak elde edildi.

E.n. 178-180 °C Lit.¹⁹ E.n.178.5-179.5 °C

2-Asetilbenzimidazol

Literatür yöntemine göre, 2-(1-hidroksietil)benzimidazol'ün asetik asid içerisinde kromtrioksit ile oksitlenmesiyle elde edildi.

E.n. 188-190 °C Lit.²⁰ E.n. 188-189 °C

Kromatografi: Sistem S1 Rf 059

Sistem S2 Rf 036

α -Bromoasetofenon

Literatür yöntemine göre asetofenonun asetik asid içinde bromlanmasıyla elde edildi.

E.n. 49-51°C Lit.²¹ E.n. 50°C

Kromatografi: Sistem S1: Rf 0.87

Sistem S2: Rf 0.68

α -Bromopropiyofenon

Literatür yöntemine göre propiyofenonun asetik asid içinde bromlanmasıyla elde edildi.

Sıvı madde Lit.²² K.n. 64-65°C (1 mm Hg)

Kromatografi: Sistem S1: Rf 0.91

Sistem S2: Rf 0.70

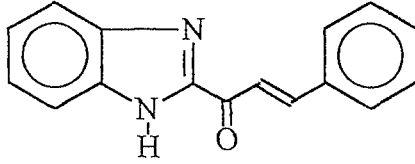
2.3. GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ

Yöntem A. 1-(Benzimidazol-2-il)-3-aril-2-propenon türevlerinin sentezi

2-Asetilbenzimidazol (50 mmol, 8 gr) %10 KOH içeren 100 ml etanolde çözüldü. Uygun benzaldehit türevi (54 mmol) ilave edilerek 6 saat oda sıcaklığında karıştırıldı, asetik asid ile ortam nötr yapıldı. Çökelek süzülerek alındı, etanolden kristallendirildi.

Bu yöntemle elde edilen bileşikler aşağıda verilmiştir.

1-(Benzimidazol-2-il)-3-fenil-2-propenon A1



2-Asetilbenzimidazol (50 mmol, 8 gr) ve benzaldehid (54 mmol, 5,72 gr) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

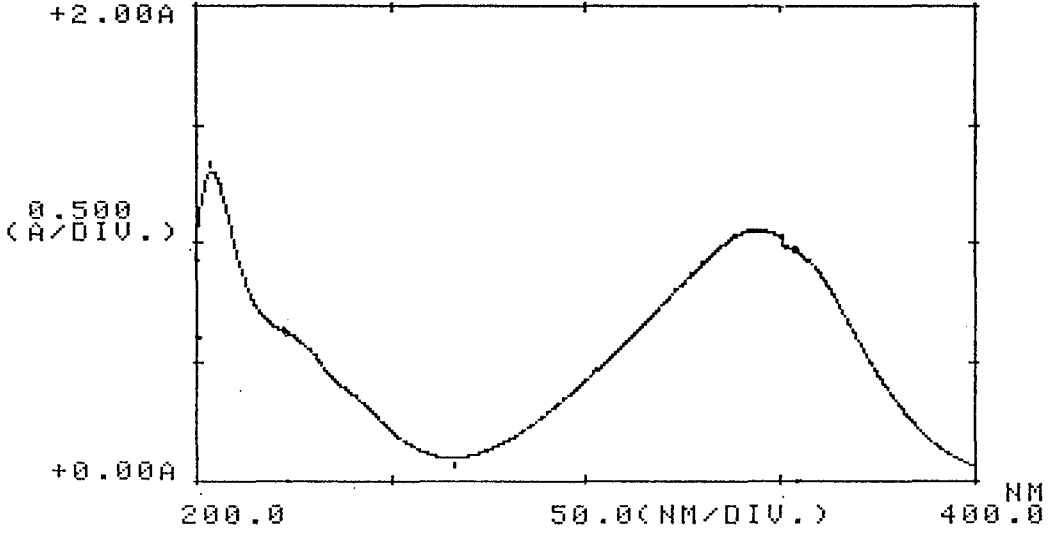
Verim %83

E.n. 206-207 °C

Lit.²³ E.n. 208 °C

Kromatografi: Sistem S1: Rf 0.50

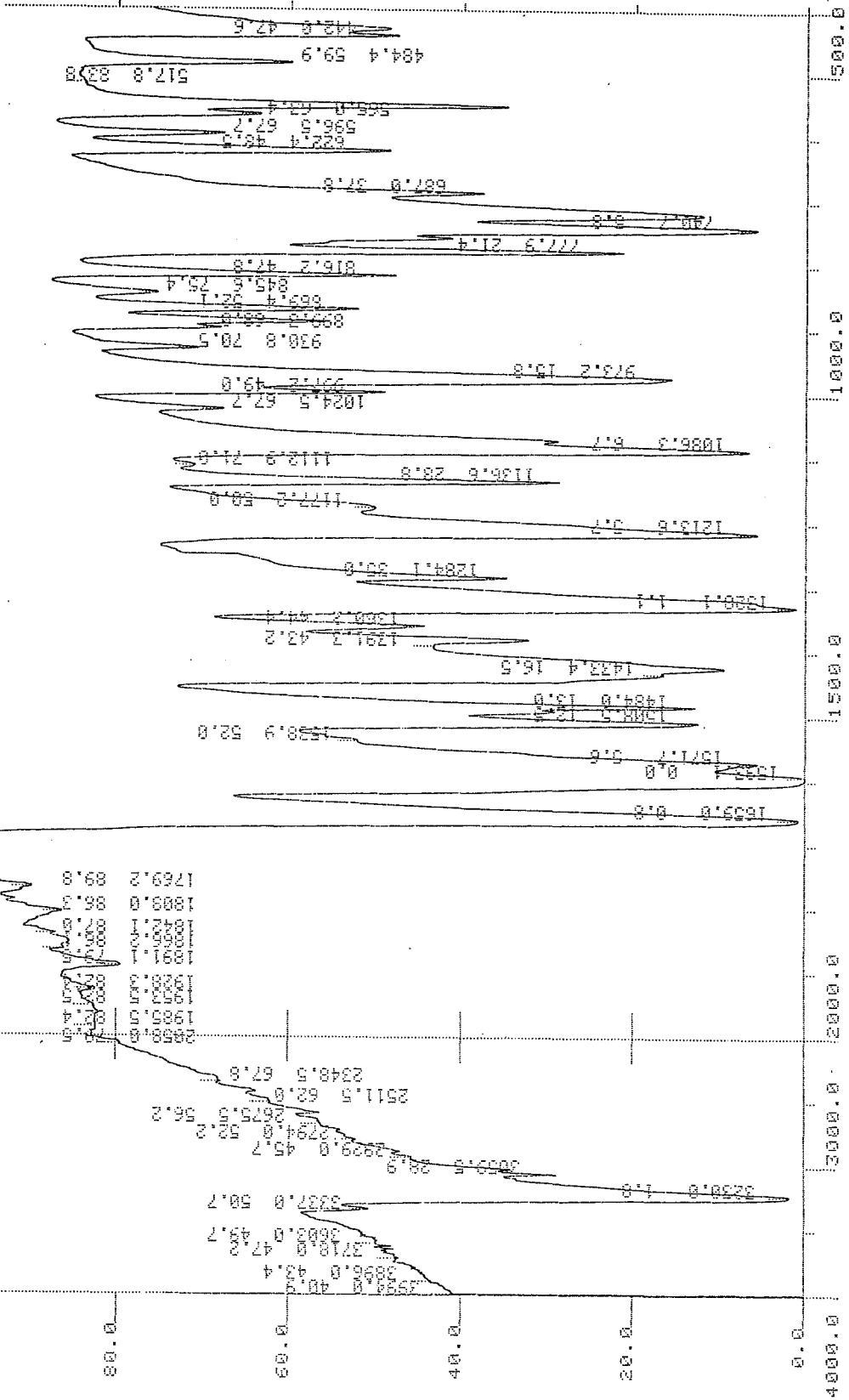
Sistem S2: Rf 0.64



Şekil 1. Bileşik Al'in UV spektrumu

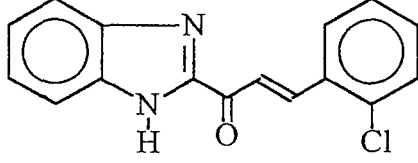
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 203.6 (4.66), 233 (omuz, 4.33) 345.4 (4.56), 354 (omuz, 4.51)

IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) 3230 (N-H gerilim bandı), 3059 (Aromatik ve HC=CH-grubunun, C-H gerilim bandı), 2929-2890 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1659 (C=O gerilim bandı), 1593-1430 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1420 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem içi eğilme bandı), 1320; 1213 (C-N gerilim bandı), 973 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem dışı eğilme bandı), 778 (1,2-disüstitüe benzen), 741, 687 (Monosüstitüe benzen).



Şekil 2. Bileşik Al'in IR spektrumu

1-(Benzimidazol-2-il)-3-(2-klorofenil)-2-propenon A2



2-Asetilbenzimidazol (50 mmol, 8 gr) ve 2-klorobenzaldehid (50 mmol, 7 gr) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

Verim %84 E.n. 198-199°C

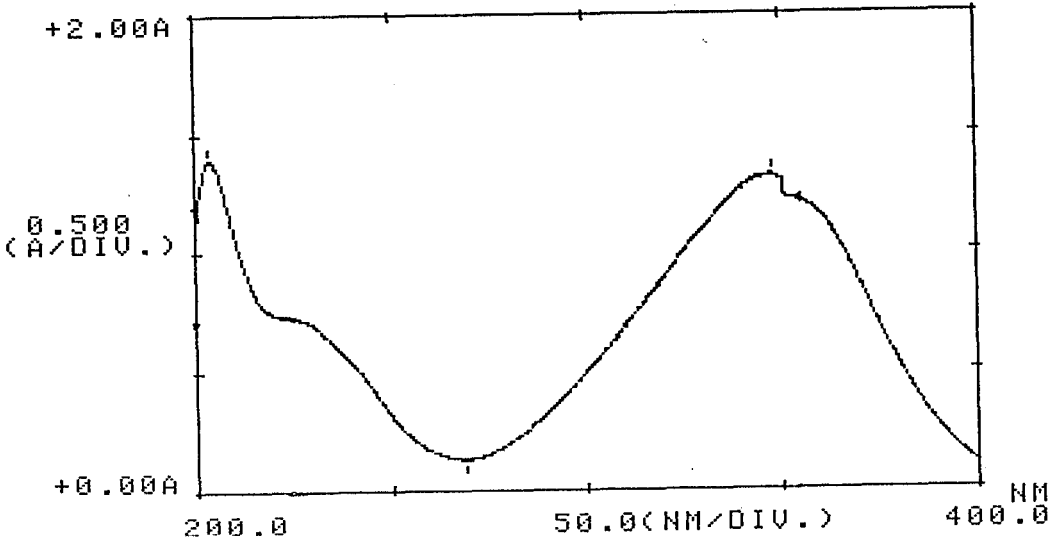
Kromatografi: Sistem S1: Rf 0.54

Sistem S2: Rf 0.68

Analiz: C₁₆H₁₁ClN₂O için

Hesaplanan: C 67.96 H 3.92 N 9.91

Bulunan : C 68.24 H 4.22 N 9.72

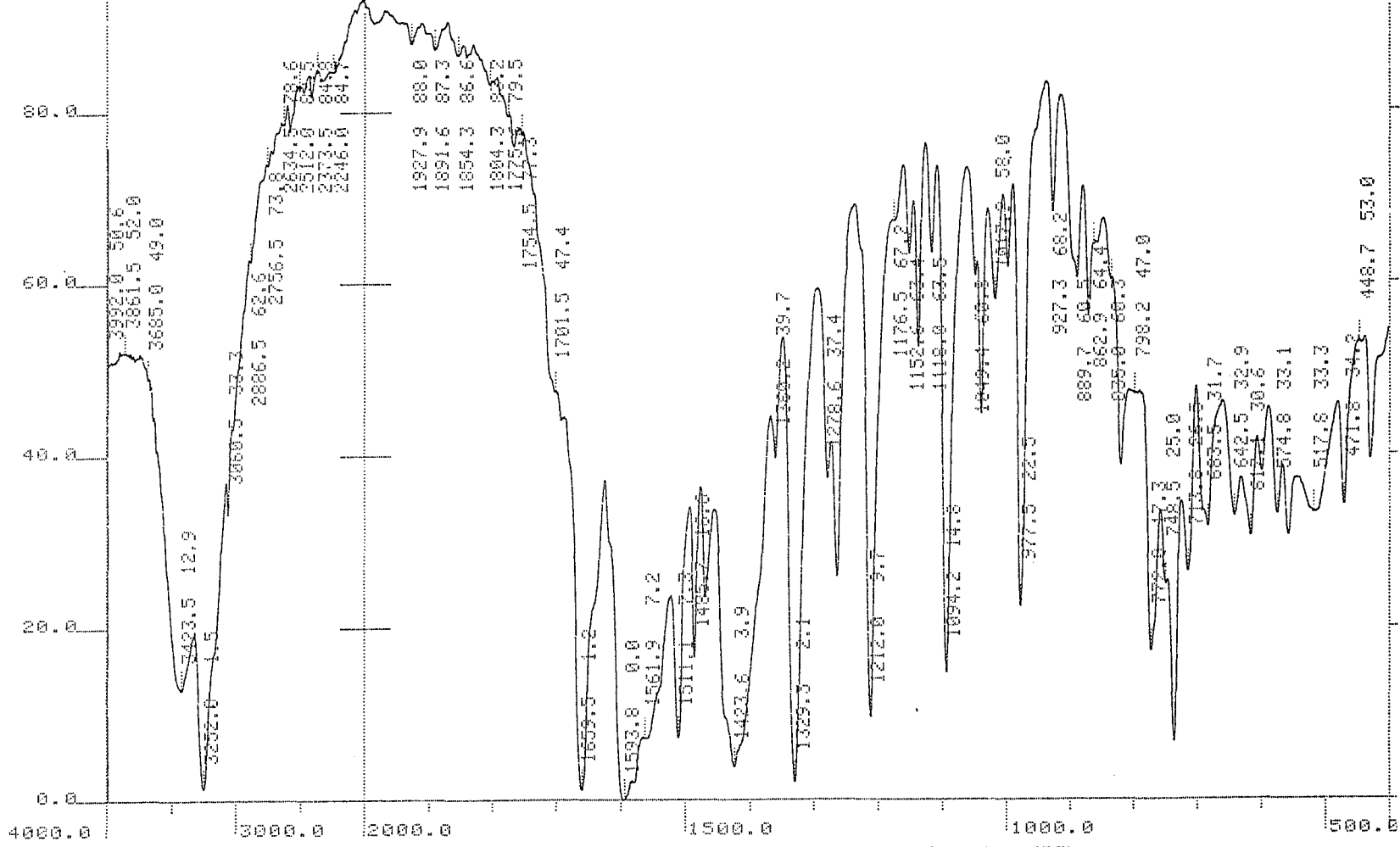


Şekil 3. Bileşik A2'nin UV spektrumu

UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 204.8 (5.69), 340(omuz, 4.44)

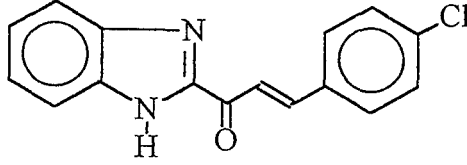
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3252 (N-H gerilim bandı) 3060 (Aromatik ve -CH=CH- grubun C-H gerilim bandı), 2886 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1659 (C=O gerilim bandı), 1593-1450 (C=N ve C=C gerilim bandı), 1423 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem içi eğilme bandı), 1329, 1212 (C-N gerilim bandı), 977 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem dışı eğilme bandı), 779 (1,2-disübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.30-8.12 (10H, m, Aromatik protonları ve -CH=CH- protonları).



Şekil 4. Bileşik A2'nin IR spektrumu

1-(Benzimidazol-2-il)-3-(4-klorofenil)-2-propenon A3

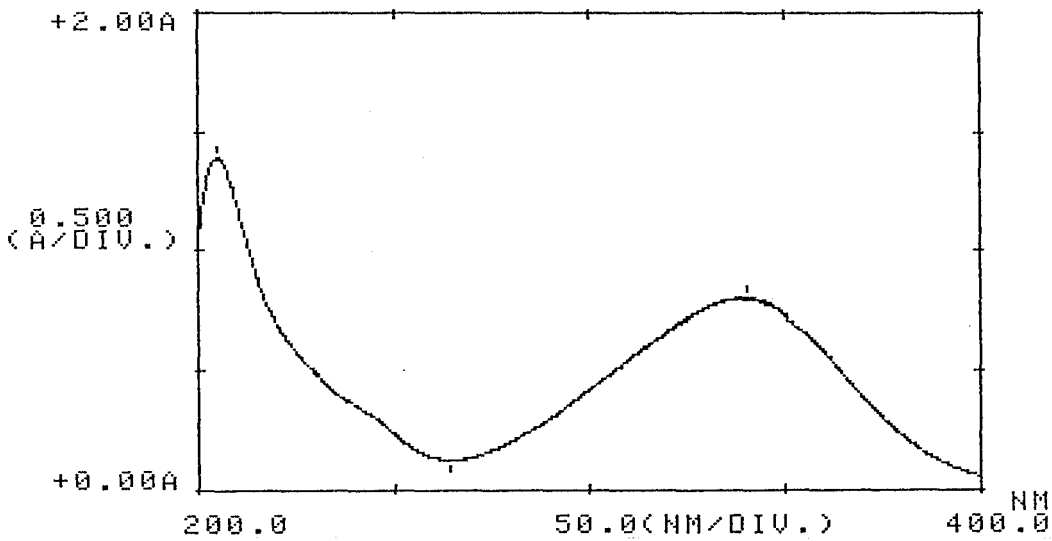


2-Asetilbenzimidazol (50 mmol, 8 gr) ve 4-klorobenzaldehid (50 mmol, 7 gr) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

Verim %78 E.n. 225-226°C Lit.²³ E.n. 229°C

Kromatografi: Sistem S₁: Rf 0.52

Sistem S₂: Rf 0.67



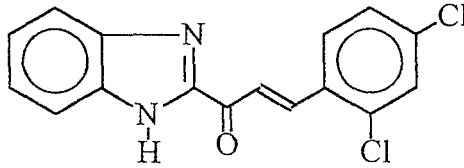
Şekil 5. Bileşik A3'ün UV spektrumu

UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 203.6 (4,54) 225(omuz, 4.34), 347.8 (4.53)

352 (omuz, 4.48)

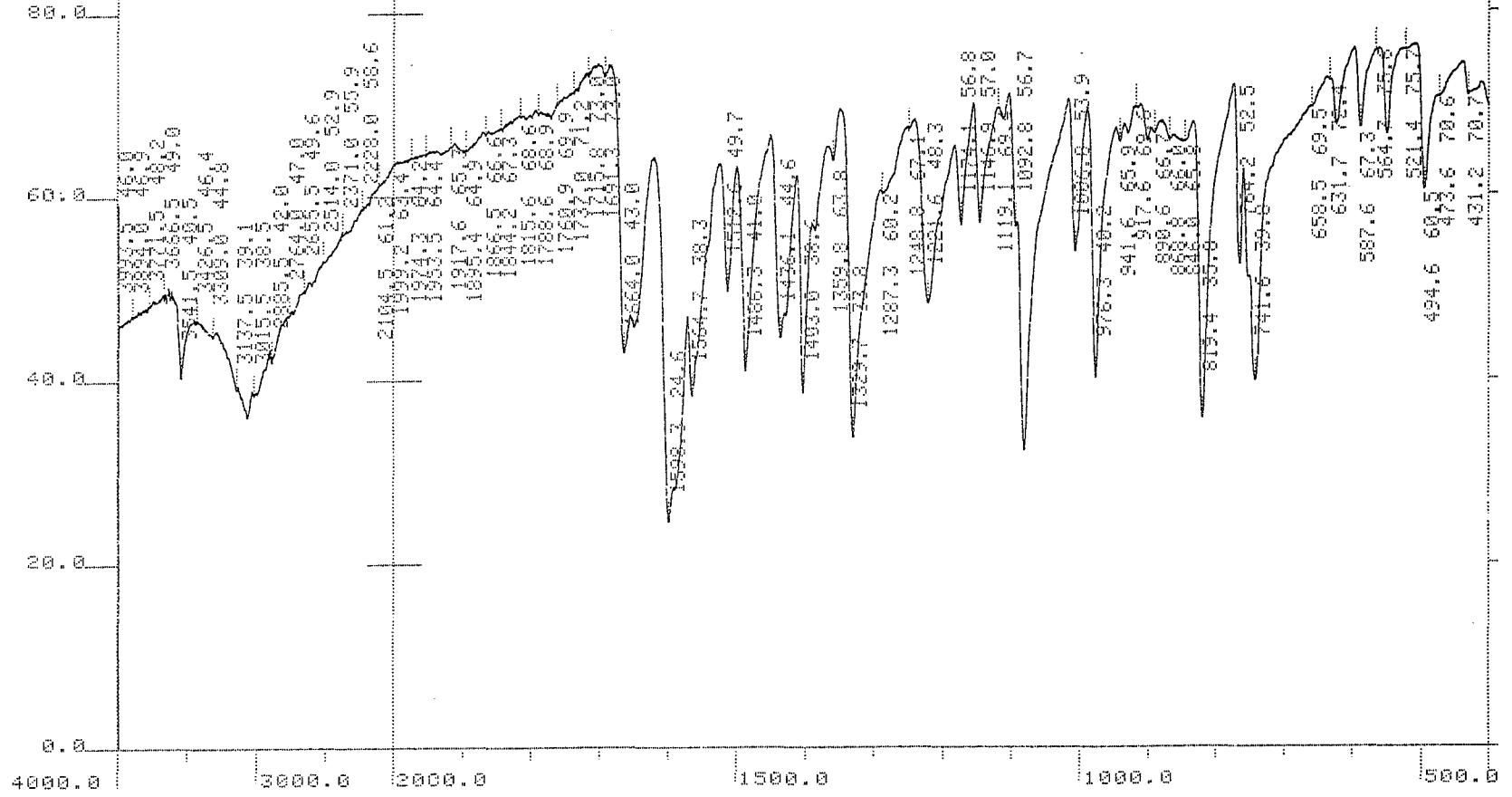
IR (KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3309 (N-H gerilim bandı), 3137, 3015 (Aromatik ve -HC=CH- grubunun C-H gerilim bandı), 2885 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1664 (C=O gerilim bandı), 1650-1436 (C=N ve C=C gerilim bandı), 1403 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem içi eğilme bandı), 1329, 1221 (C-N gerilim bandı), 976 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem dışı eğilme bandı), 819 (1,4-disüstitüe benzen), 742 (1,2-disüstitüe benzen).

1-(Benzimidazol-2-il)-3-(2,4 diklorofenil)-2-propenon A4



2-Asetilbenzimidazol (50 mmol, 8 gr) ve 2,4-diklorobenzaldehid (50 mmol, 8.7 gr) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

Verim %82 E.n. 231-232°C



Şekil 6. Bileşik A3'ün IR spektrumu

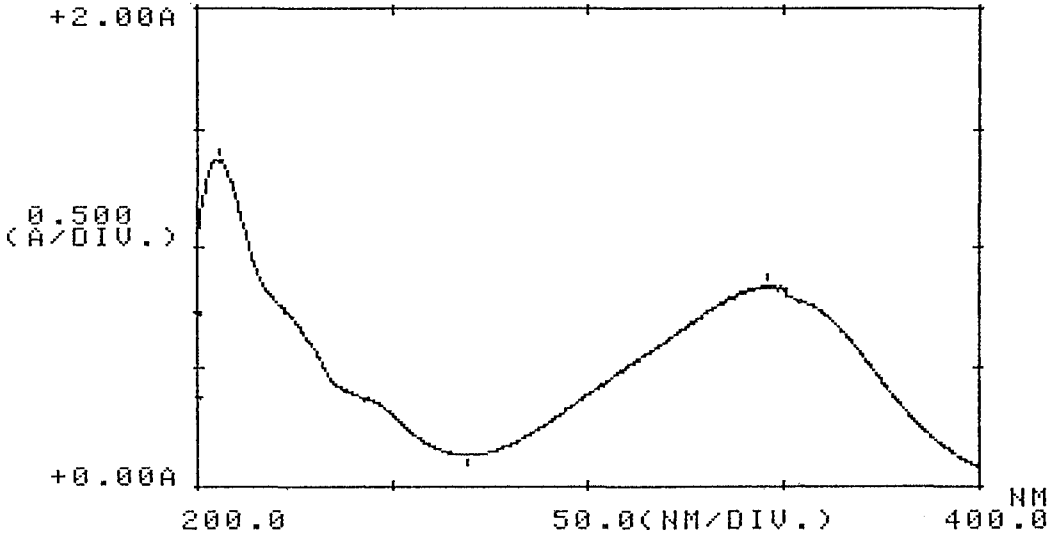
Kromatografi: Sistem S1: Rf 0.59

Sistem S2: Rf 0.70

Analiz: : $C_{16}H_{10}Cl_2N_2O$ için

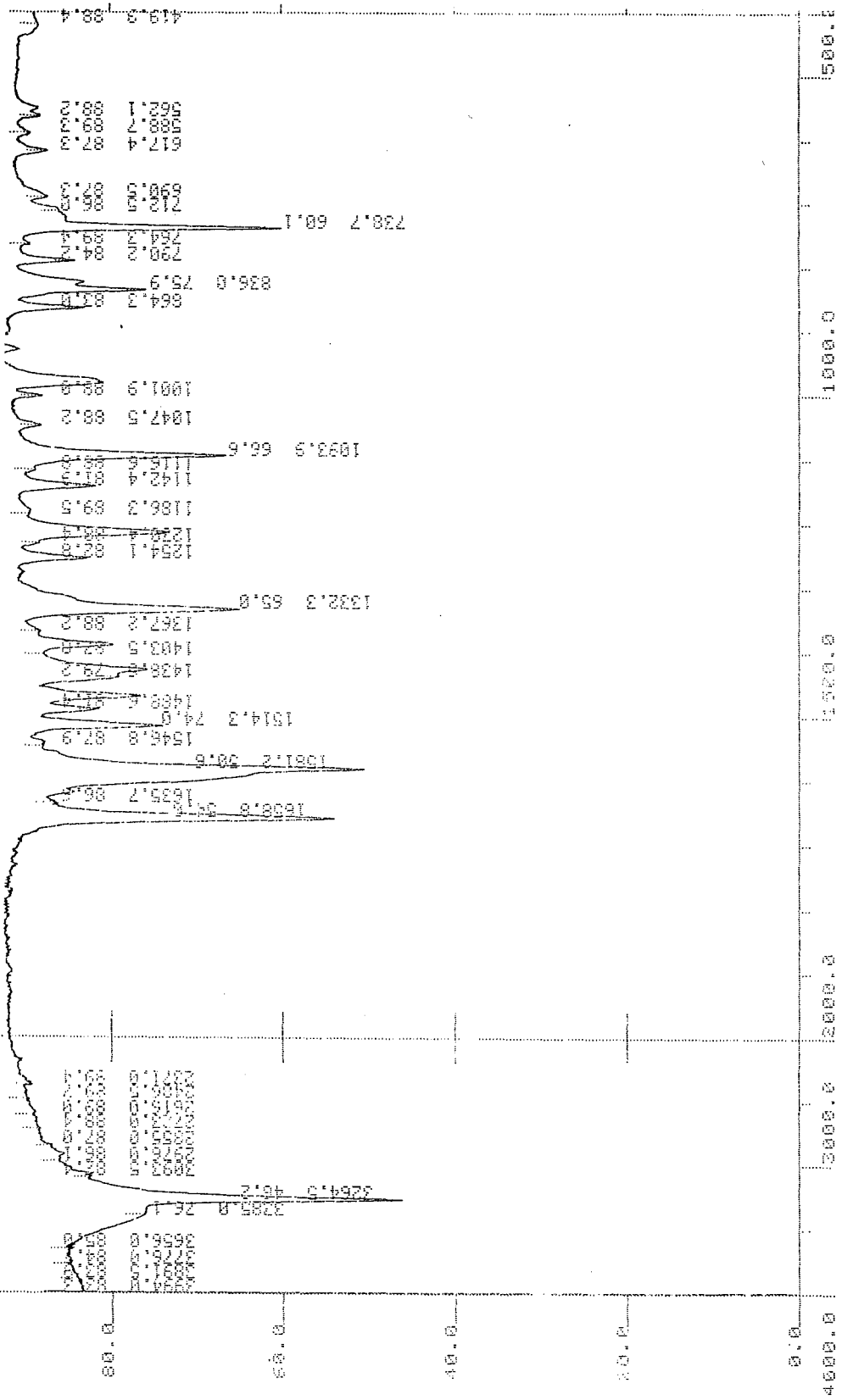
Hesaplanan : C: 60.58 H: 3.18 N:8.83

Bulunan : C: 60.42 H: 2.91 N:9.07

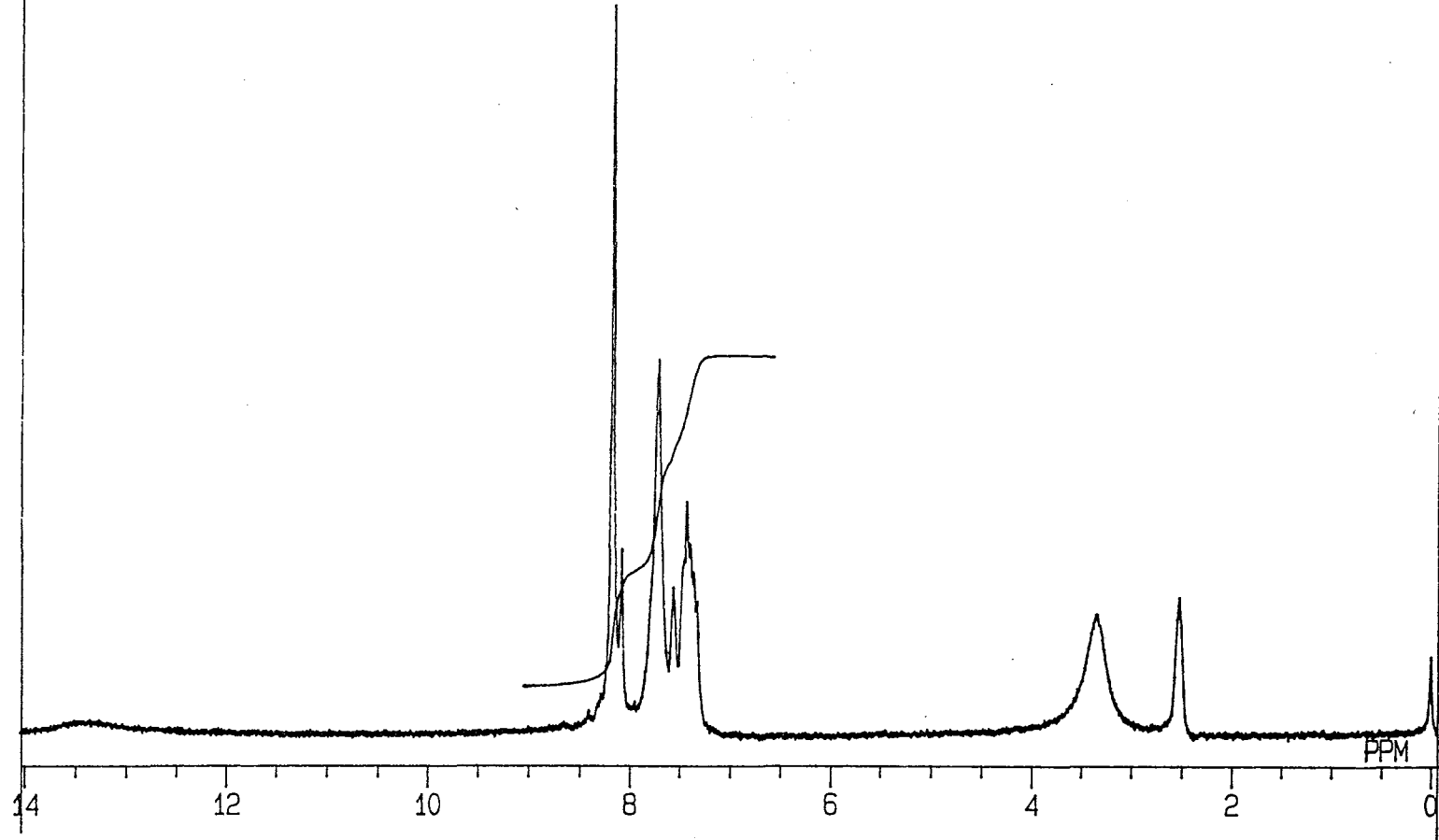


Şekil 7. Bileşik A4'ün UV spektrumu

UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ):205.4 (4.86), 223 (omuz, 4.60), 242 (omuz, 4.30), 345,6 (4.60), 354 (omuz, 4.60).



Şekil 8. Bileşik A4'ün IR spektrumu



Şekil 9. Bileşik A4'ün 90 MHz NMR spektrumu

IR (KBr) $v_{maks}(cm^{-1})$: 3264 (N-H gerilim bandı), 3093 (Aromatik -CH=CH- grubunun C-H gerilim bandı), 2976, 2855 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1659 (C=O gerilim bandı), 1635-1438 (C=N ve C=C gerilim bandı), 1403 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem içi eğilme bandı), 1332, 1230 (C-N gerilim bandı), 1002 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem dışı eğilme bandı), 819 (1,2,4-trisübstitüe benzen), 741 (1,2-disübstitüe benzen).

1H -NMR (90 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.32-8.28 (9H, m, Aromatik ve protonları ve -CH=CH- protonları).

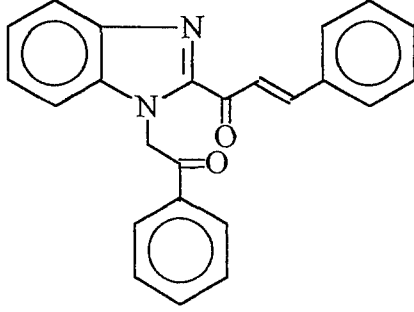
Yöntem B. 1-[1-(2-fenil-2-okzoetil)benzimidazol-2-il]-3-aril-2-propenon türevlerinin sentezi.

Uygun bir 1-(benzimidazol-2-il)-3-aril-2-propenon türevi (5 mmol), α -bromoasetofenon veya α -bromopropiyofenon (5 mmol) ve potasyum karbonat (6 mmol) aseton içinde oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Aseton ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı suyla yıkandı, ham ürün etanolden kristallendirildi.

Bu yöntem kullanılarak sentezlenen bileşikler aşağıda verilmiştir.

1-[1-(2-Fenil-2-okzoetil)benzimidazol-2-il]-3-fenil-

2-propenon B1



1-(Benzimidazol-2-il)-3-fenil-2-propenon (5 mmol, 1.2 gr) α -bromoasetofenon (5 mmol, 1 gr) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

Verim %72 E.n. 204-205°C

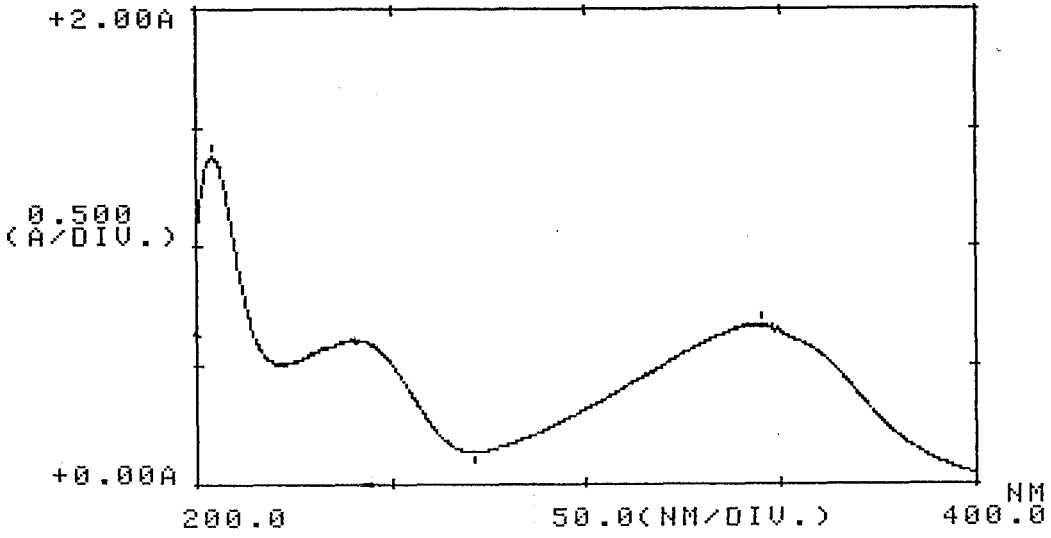
Kromatografi: Sistem S1: 0.54

Sistem S2: 0.80

Analiz : C₂₄H₁₈N₂O₂.H₂O için

Hesaplanan : C: 74.98 H: 5.25 N: 7.28

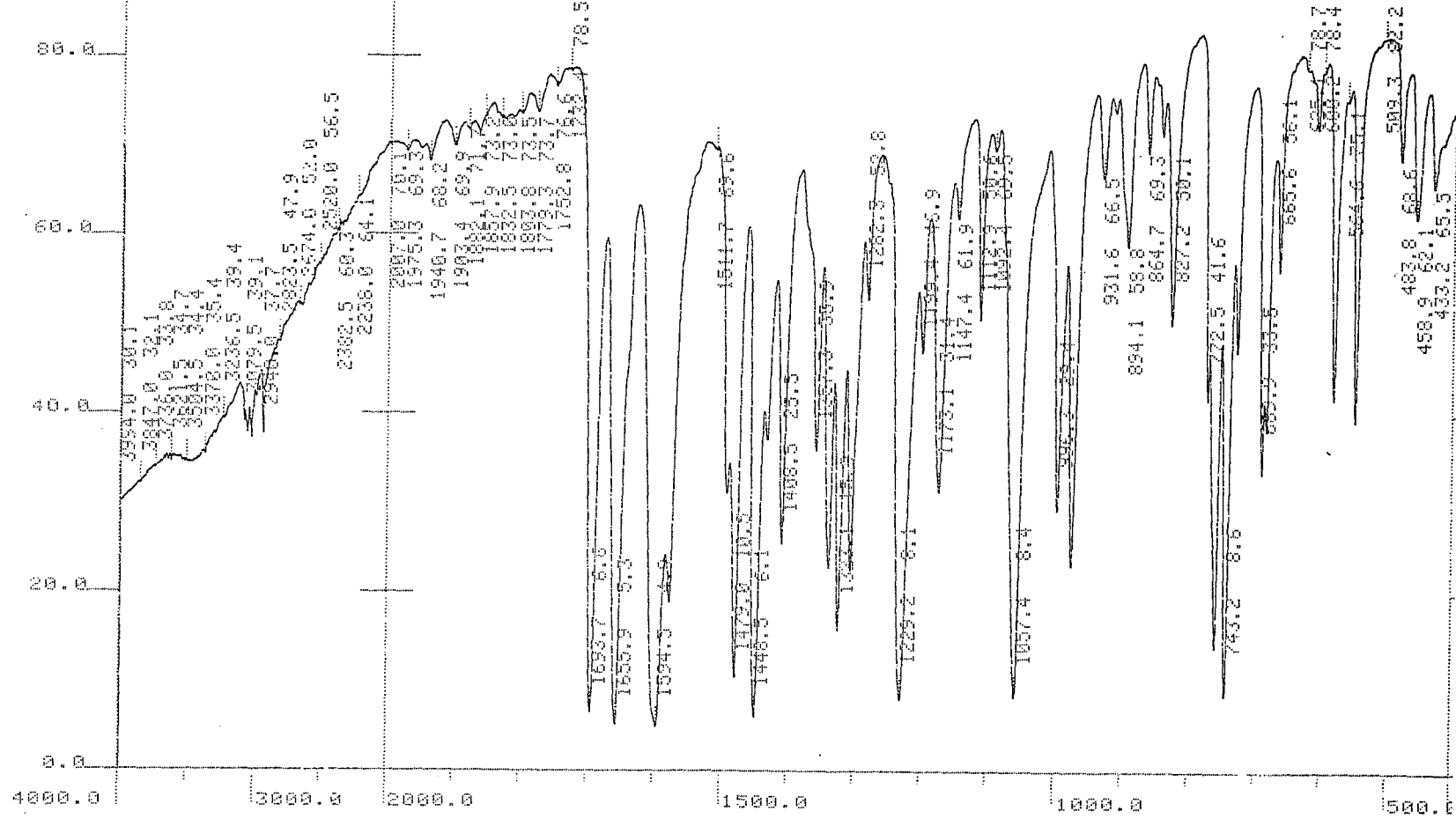
Bulunan : C: 75.12 H: 5.22 N: 7.44



Şekil 10. Bileşik B1'in UV spektrumu

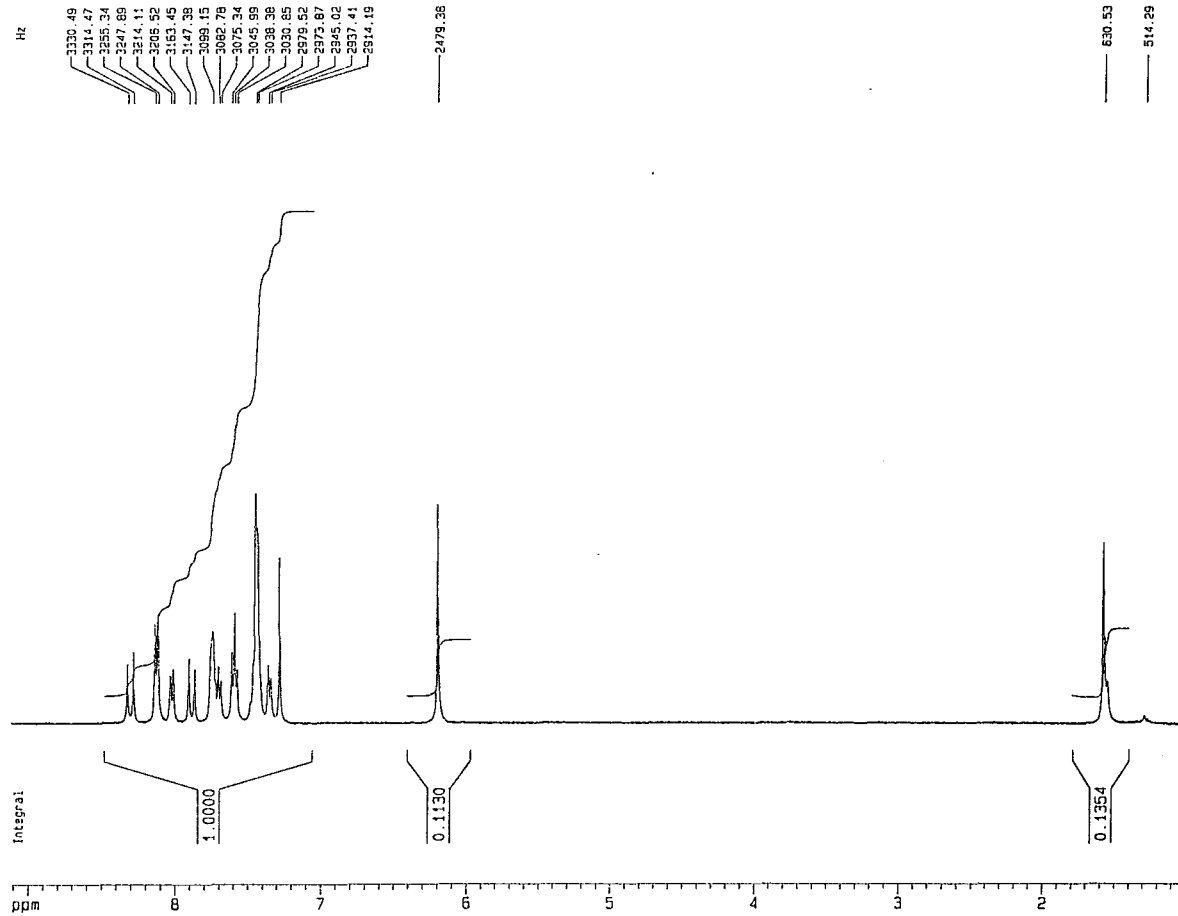
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 204.2 (4.74), 244 (omuz, 4.41), 345.2 (4.43).

IR(KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3079-3000 (Aromatik ve -CH=CH- grubunun C-H gerilim bandı), 2940-2823 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1694 (Fenasil grubunun C=O gerilim bandı), 1656 (Propenon grubunun C=O gerilim bandı), 1594-1448 (C=N, C=C gerilim bandları), 1408 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem içi eğilme bandı), 1330, 1229 (C=N gerilim bandı), 970 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem dışı eğilme bandı), 690, 743 (Monosüstitüe benzen), 760 (1,2-disüstitüe benzen).



Şekil 11. Bileşik B1'in IR spektrumu

sample : BSK 11



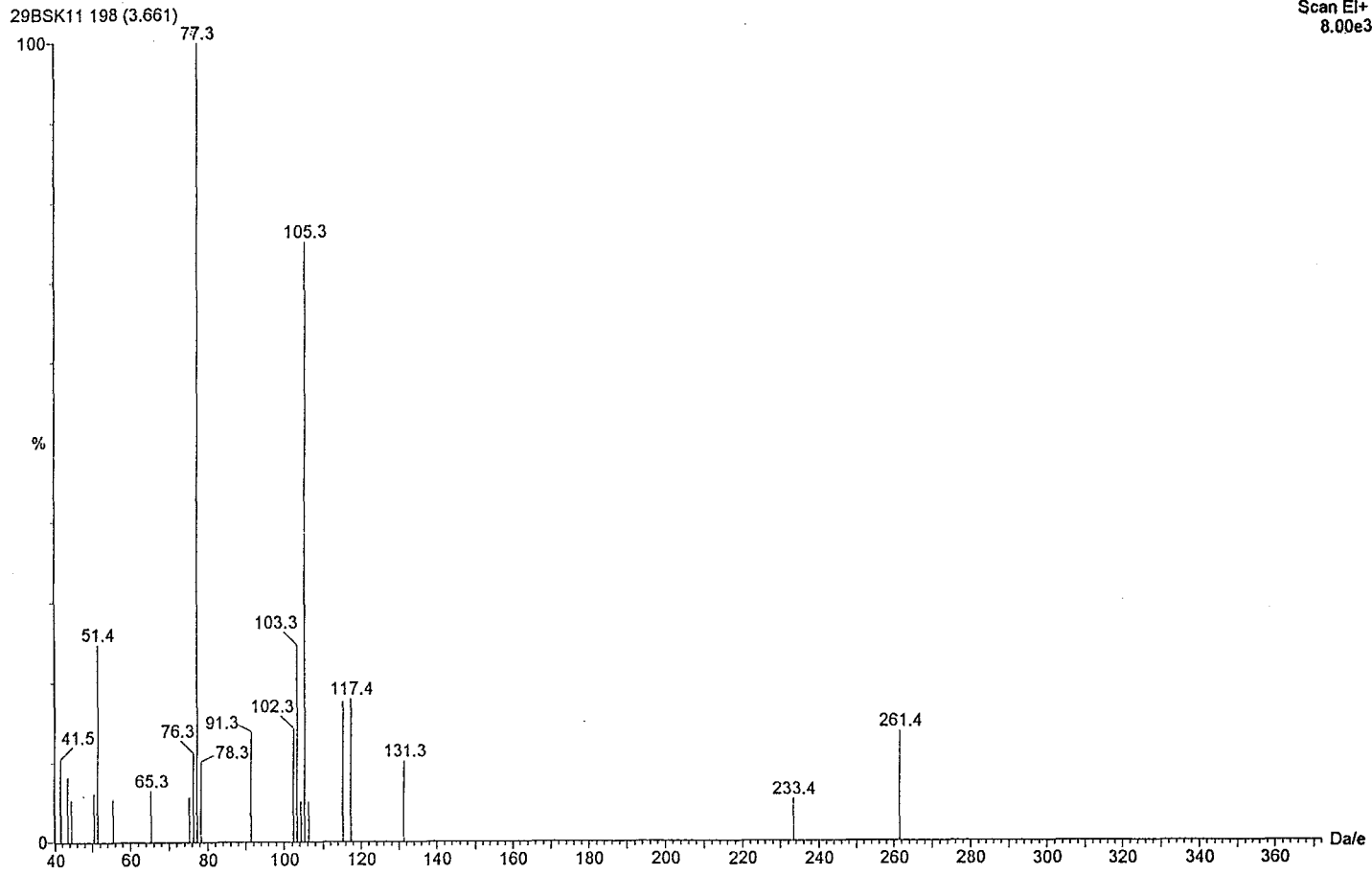
Current Data Parameters
NAME es
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date 950711
Time 13.44
PULPROG zg30
SOLVENT CDC13
AQ 4.7450962 sec
FIDRES 0.105378 Hz
DM 144.8 usec
RG 574.7
NUCLEUS off
D1 1.0000000 sec
P1 9.8 usec
DE 4.5 usec
SF01 400.1320406 MHz
SWM1 3453.04 Hz
TD 32768
NS 8
OS 2

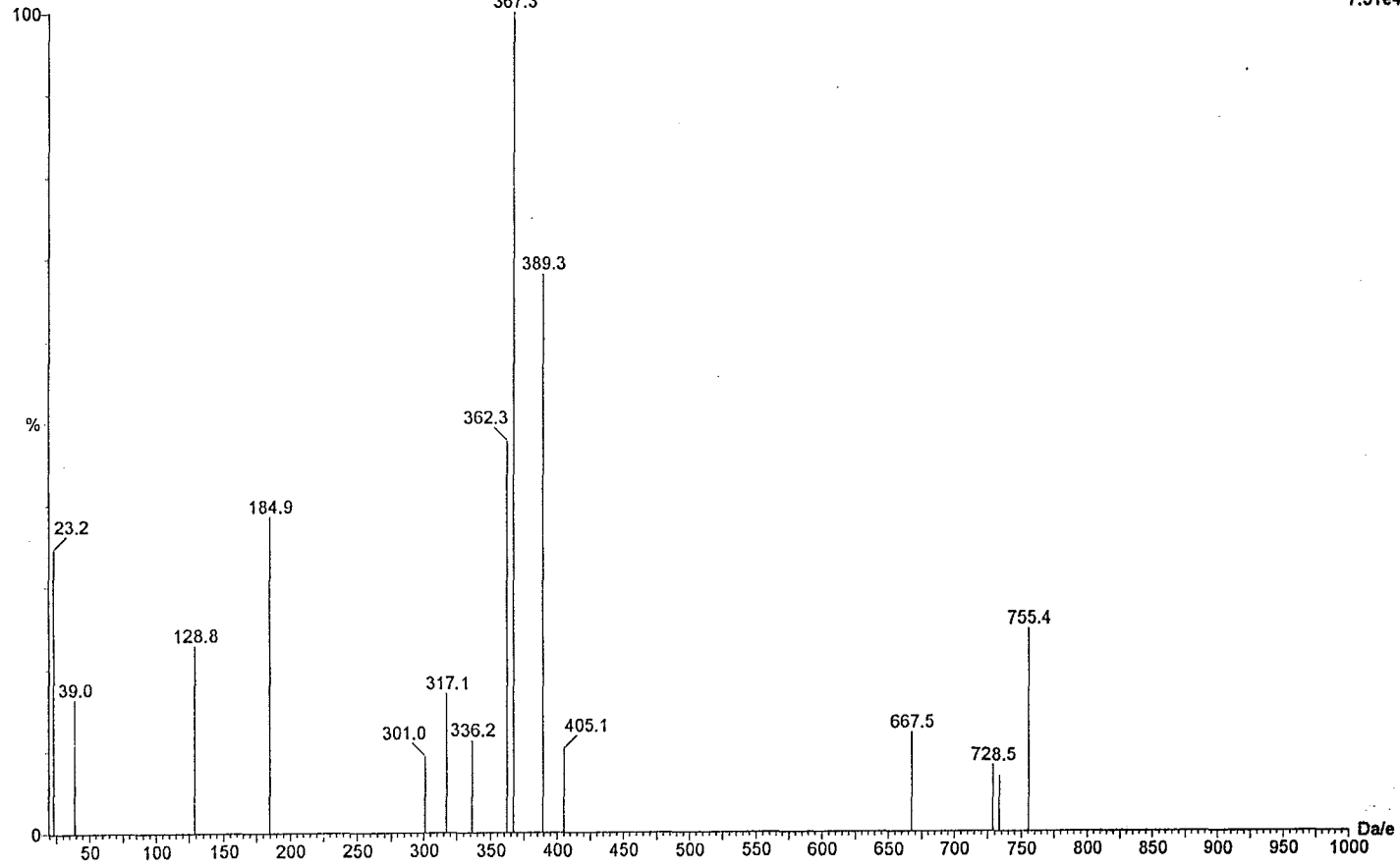
F2 - Processing parameters
SI 16384
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 22.00 cm
F1P 9.109 ppm
F1 3544.86 Hz
F2P 0.920 ppm
F2 368.07 Hz
PPMCM 0.37224 ppm/
HZCM 148.94499 Hz/c

Şekil 12. Bileşik B1'in 250 MHz NMR spektrumu



Şekil 13. Bileşik B1'in EI MASS spektrumu



Şekil 14. Bileşik B2'nin ES MASS spektrumu

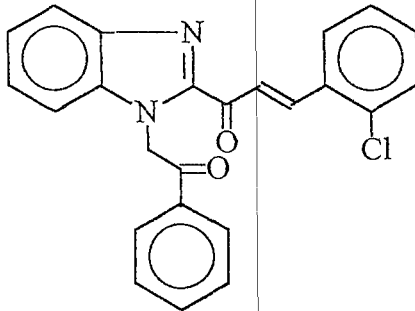
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ (ppm): 6.19(2H, s, $-\text{COCH}_2-$), 7.34-7.74(10H, m, benzimidazol çekirdeğinin C(5)-H ve C(6)-H, propenon'un 3-konumundaki aril grubunun ve benzimidazol'un birinci konumuna bağlı gruptaki fenil'in C(3)-H, C(4)-H ve C(5)-H protonları). 7.69 (1H, d; j: 7.44 Hz, benzimidazol çekirdeğinin C(7)-H protonu), 8.02 (1H, d; j: 7.59 Hz, benzimidazol çekirdeğinin C(4)-H protonu), 8.12 (2H, d; j 7.47 Hz, benzimidazol çekirdeğine bağlı gruptaki fenilin C(2)-H ve C(6)-H protonları) 7.88 (1H, d; j: 16.07 Hz, propenon C(2)-H protonu) 8.30 (1H, d; j: 16.02 Hz, propenon C(3)-H protonu).

MASS (EI) m/z : Moleküler iyon piki görülemedi, 261.4, 233.4, 131.3, 117.4, 115, 105.3, 103.3, 102.3, 91.3, 77,3 (%100).

MASS (ES) M+1 : m/z : 367.3 (%100).

1[1-(2-Fenil-2-okzoetil)benzimidazol-2-il]-3-(2-klorofenil)-

2-propenon B2



1-(Benzimidazol-2-il)-3-(2-klorofenil)-2-propenon (5,3 mmol, 1,5 gr) α -bromoasetofenon (5,3 mmol, 1,06 gr) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

Verim %78 E.n. 190-192°C

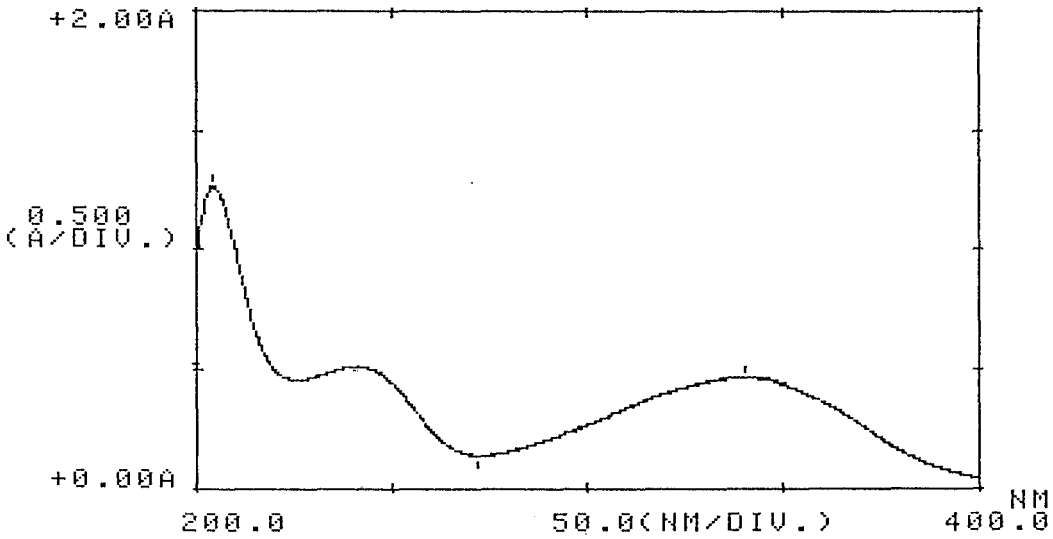
Kromatografi: Sistem S1: Rf 0.50

Sistem S2: Rf 0.81

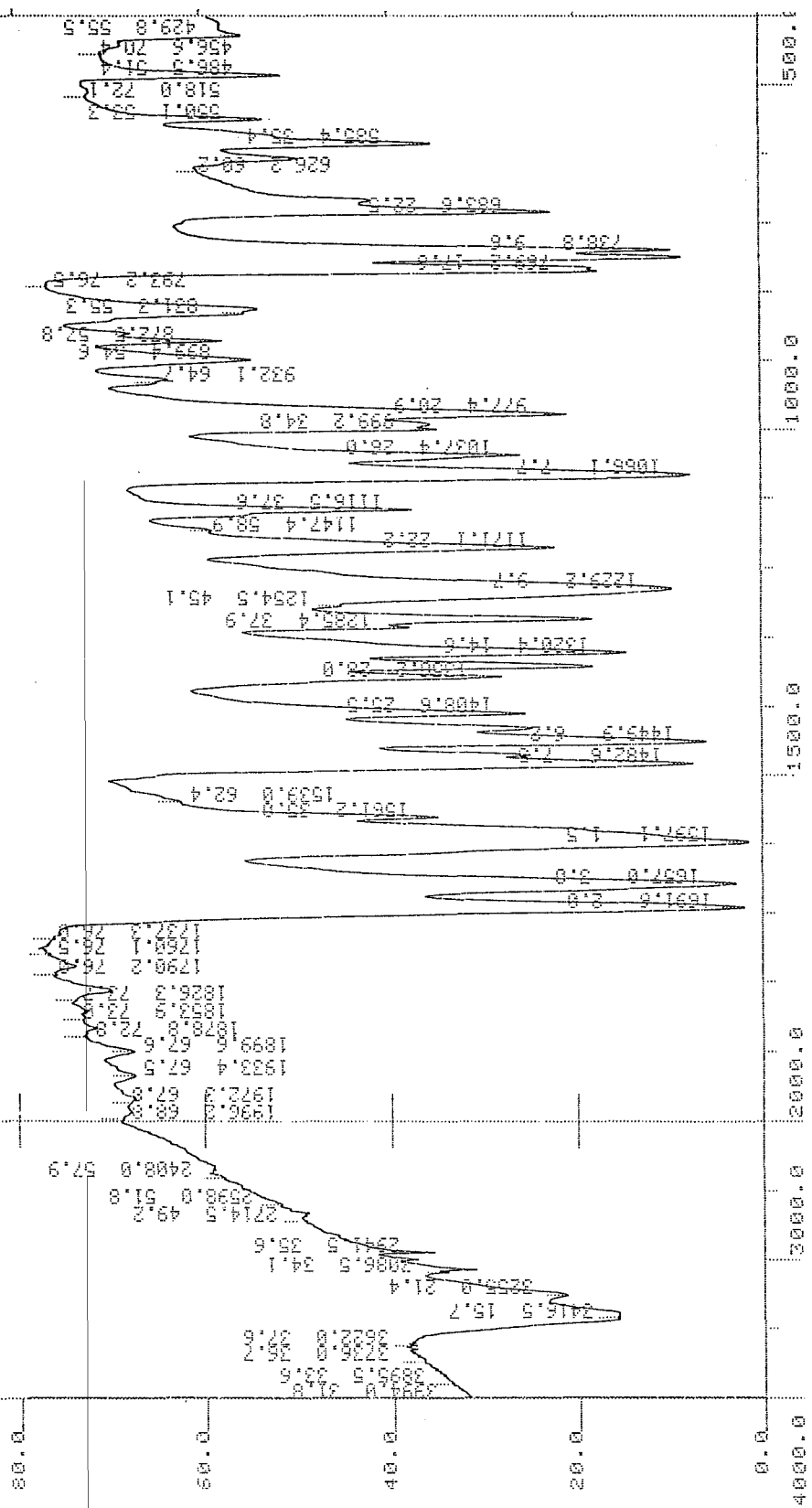
Analiz : $C_{24}H_{17}ClN_2O_2 \cdot H_2O$ için

Hesaplanan : C: 68.81 H:4.57 N: 6.68

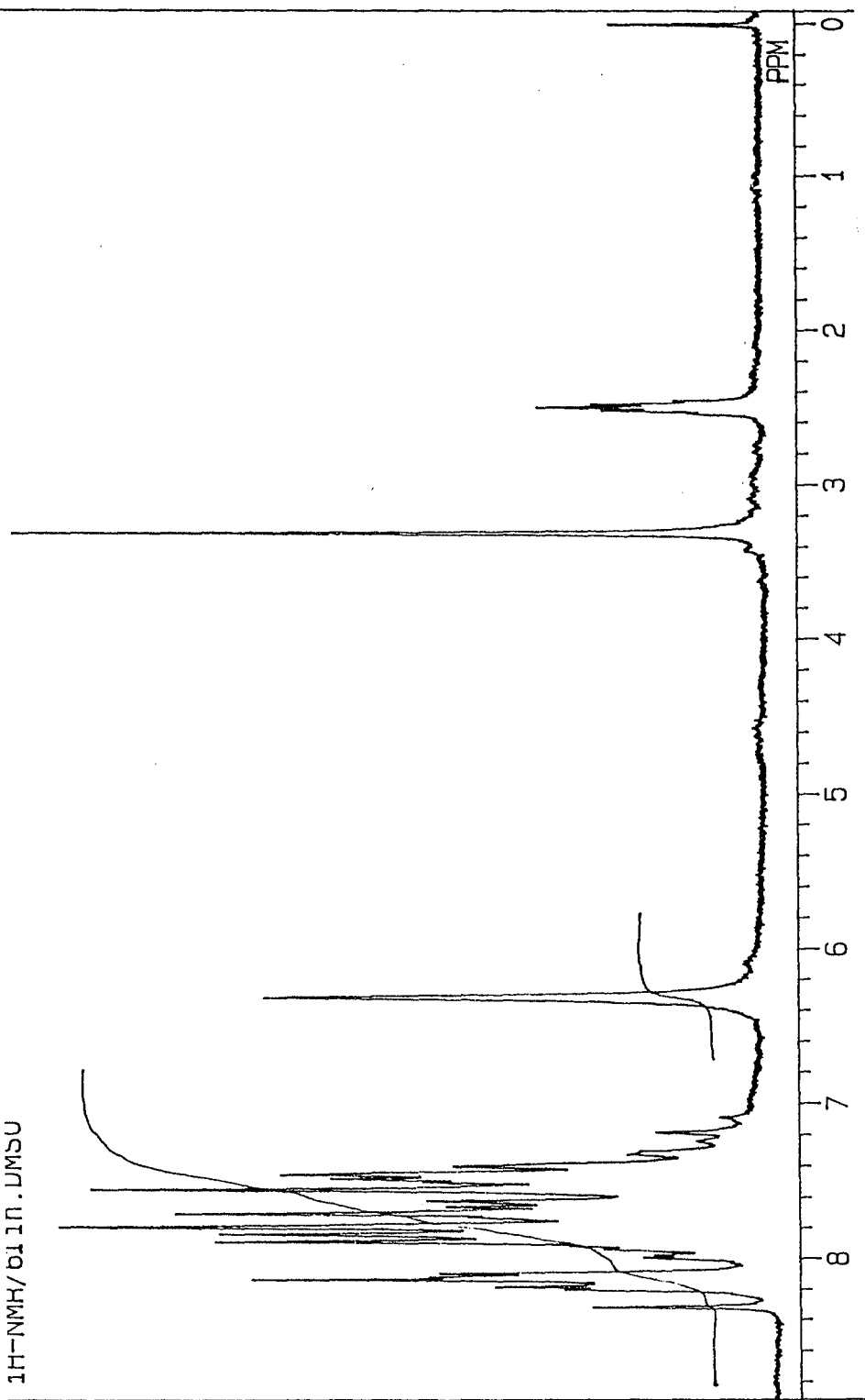
Bulunan : C:68.71 H: 4.54 N: 6.80



Şekil 15. Bileşik B2'nin UV spektrumu



Şekil 16. Bileşik B2'nin IR spektrumu



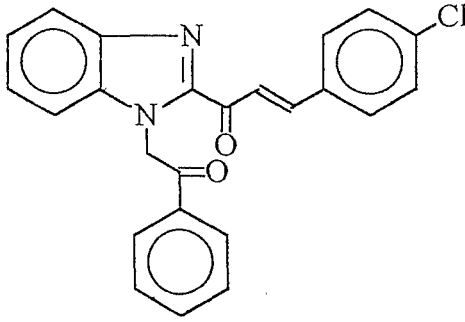
Şekil 17. Bileşik B2'nin 90 MHz NMR spektrumu

UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 204.4 (5.01), 242 (omuz, 4.60), 339.8 (4.58)

IR(KBr) ν_{maks} (cm^{-1}) :3086, 3000 (Aromatik ve -CH=CH- grubunun C-H gerilim bandı. 2041-2850 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1692 (Fenasil grubunun C=O gerilim bandı), 1657 (Propenon grubunun C=O gerilim bandı), 1597-1450 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1408 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem içi eğilme bandı), 1320, 1229 (C-N gerilim bandı), 977 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem dışı eğilme bandı), 750, 739 (1,2-disübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.31 (2H, s, -COCH $_2$ -) 7.08-8.31 (15H, m, Ar-H ve -COCH=CH-).

1-[1-(2-Fenil-2-okzoetil)benzimidazol-2-il]-3-(4-klorofenil)-2-propenon B3



1-(Benzimidazol-2-il)-3-(4-klorofenil)-2-propenon (5.3 mmol, 1.5 gr) α -bromoasetofenon (5.3 mmol, 1.06 gr) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

Verim %82 E.n. 199-200°C

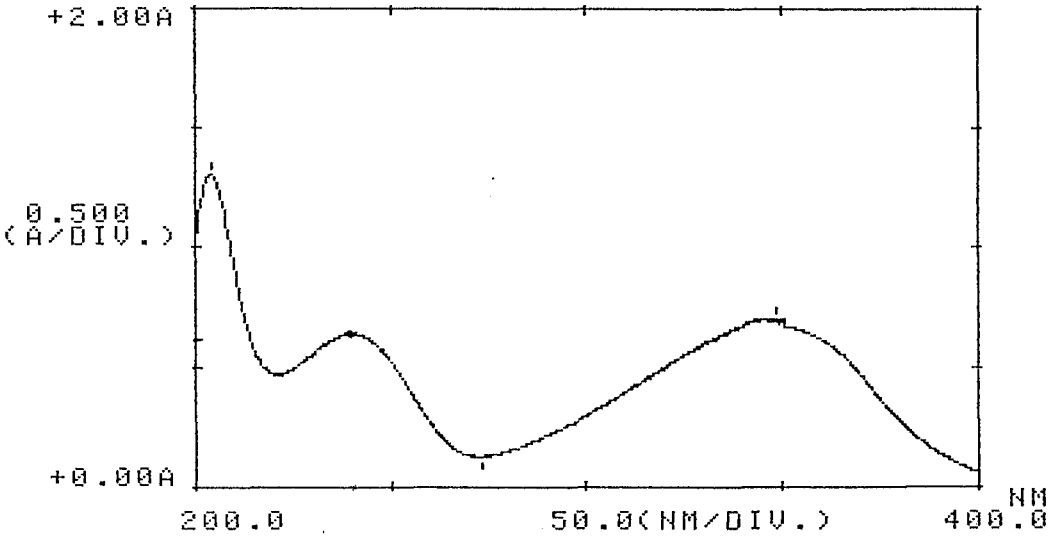
Kromatografi: Sistem S1: Rf 0.54

Sistem S2: Rf 0.81

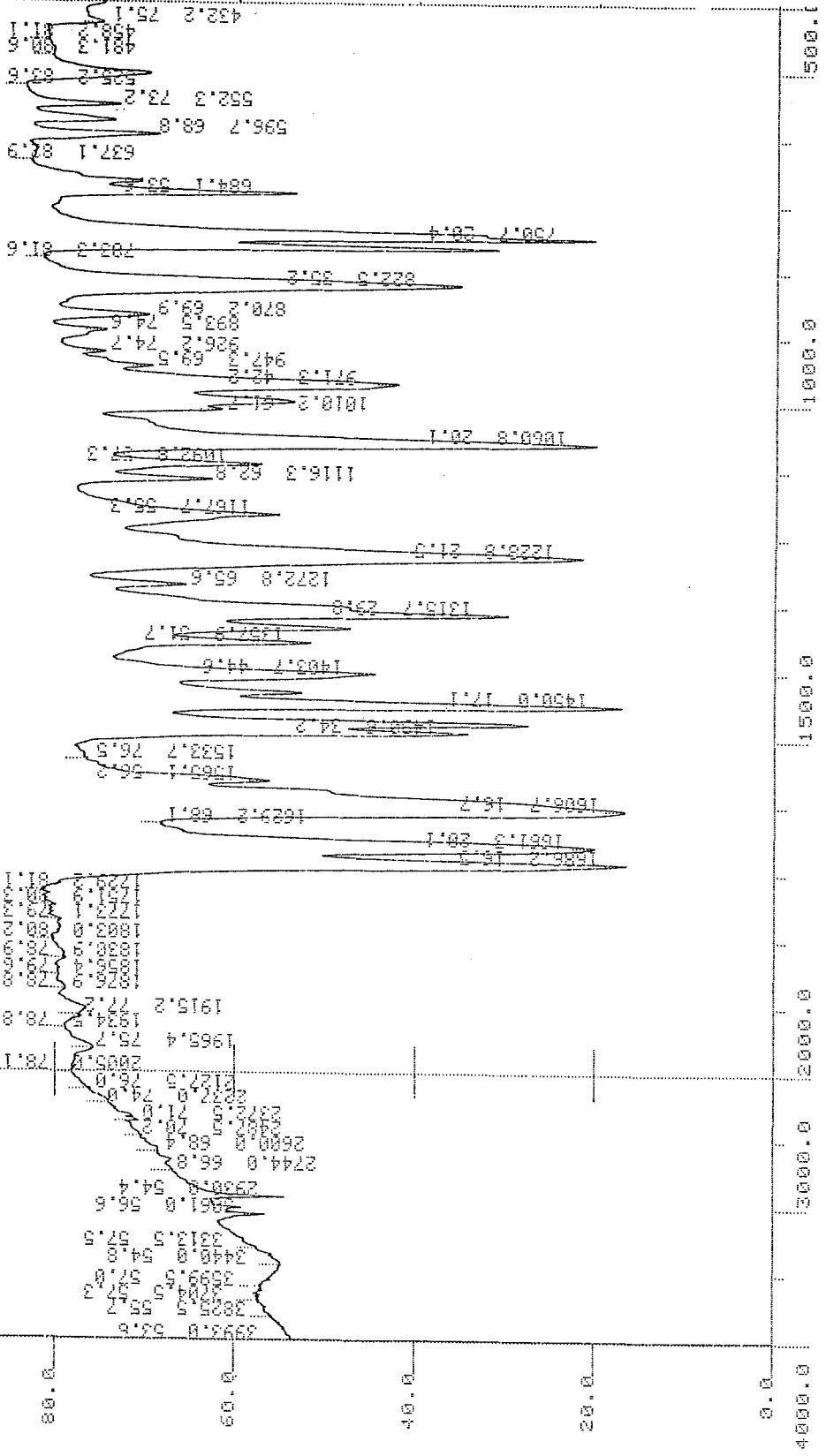
Analiz : $C_{24}H_{17}ClN_2O_2 \cdot H_2O$ için

Hesaplanan : C:68.81 H: 4.57 N: 6.68

Bulunan : C: 68.59 H: 4.51 N: 6.82

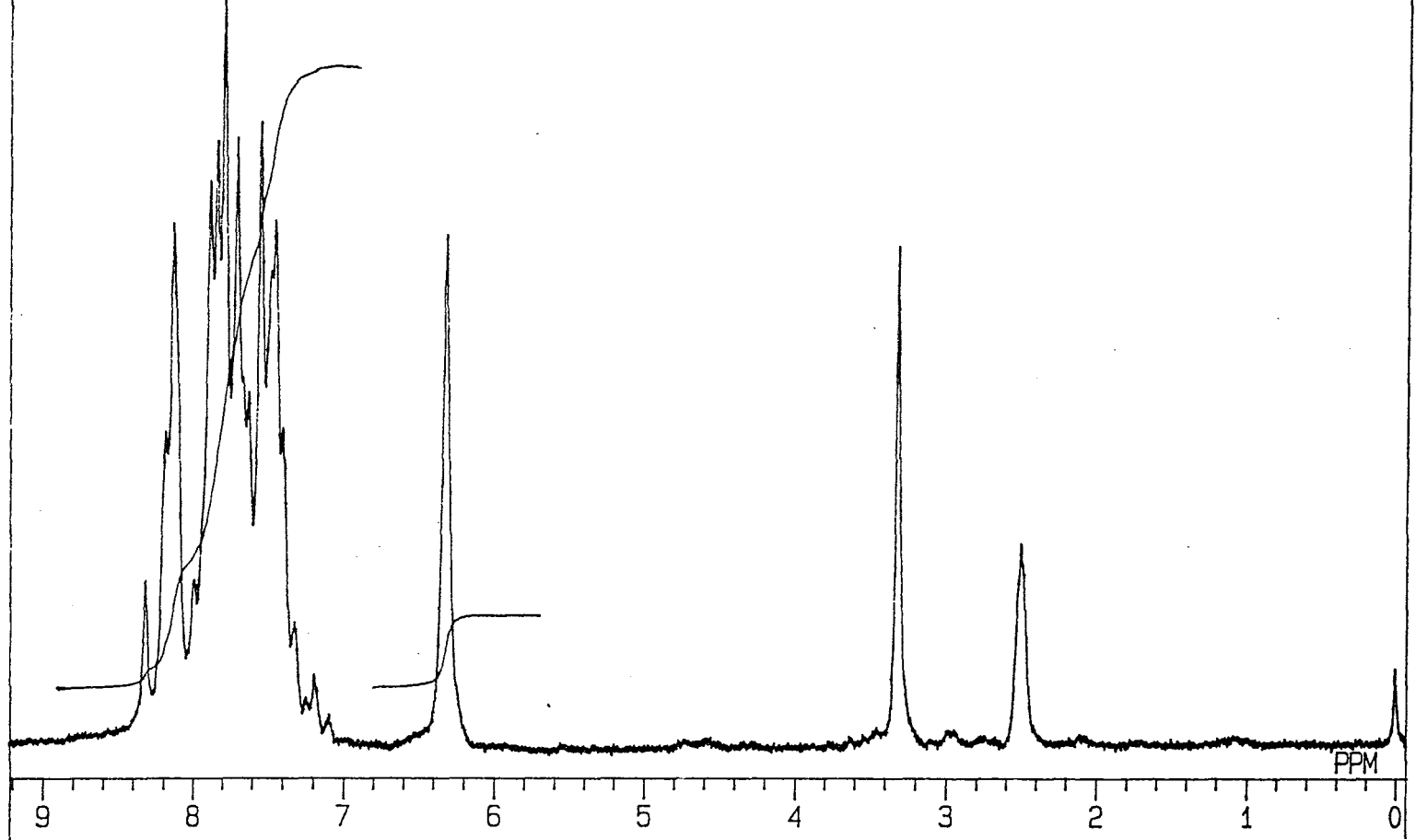


Şekil 18. Bileşik B3'ün UV spektrumu

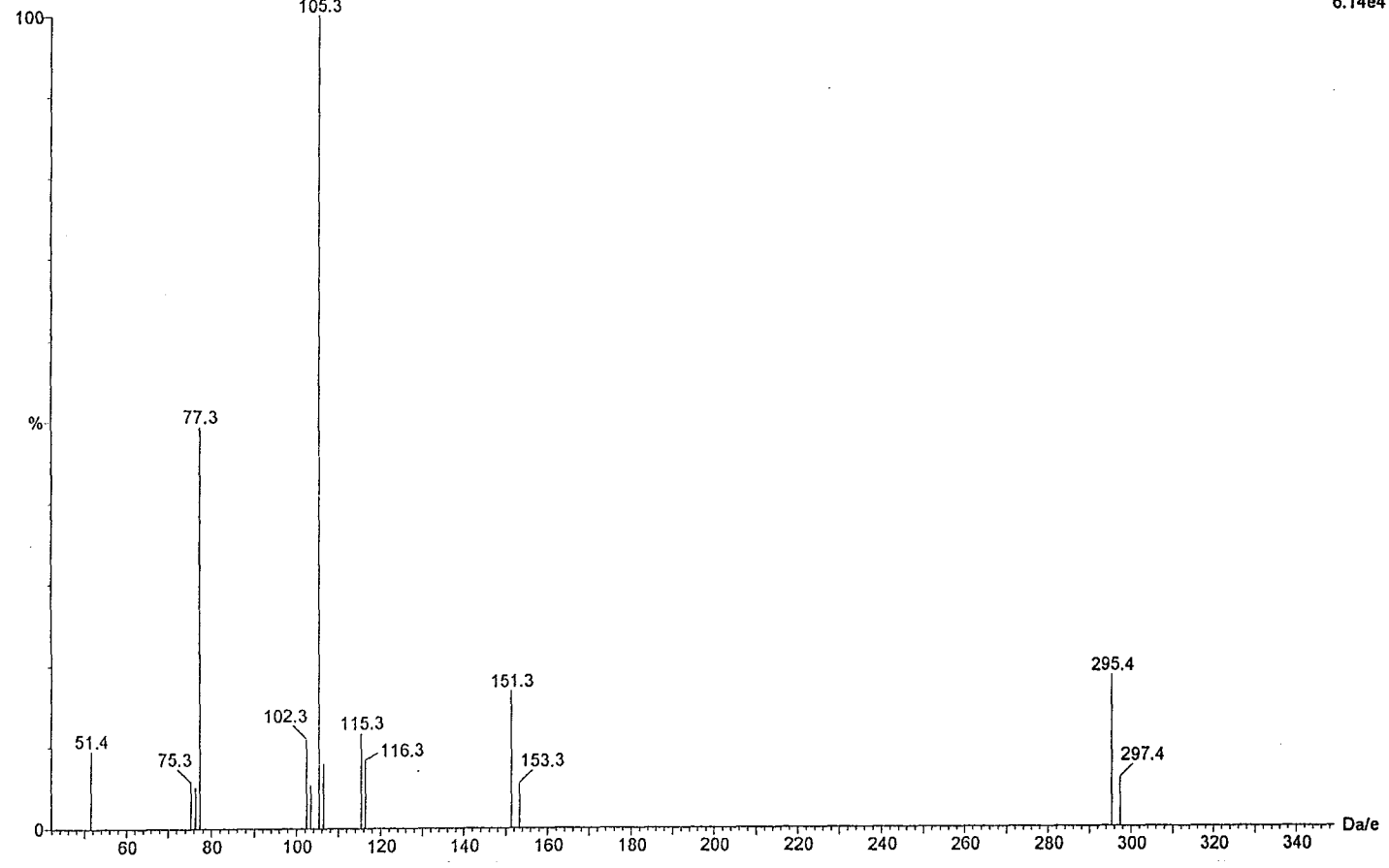


Şekil 19. Bileşik B3'ün IR spektrumu

1H-NMR/21.in.DMSO

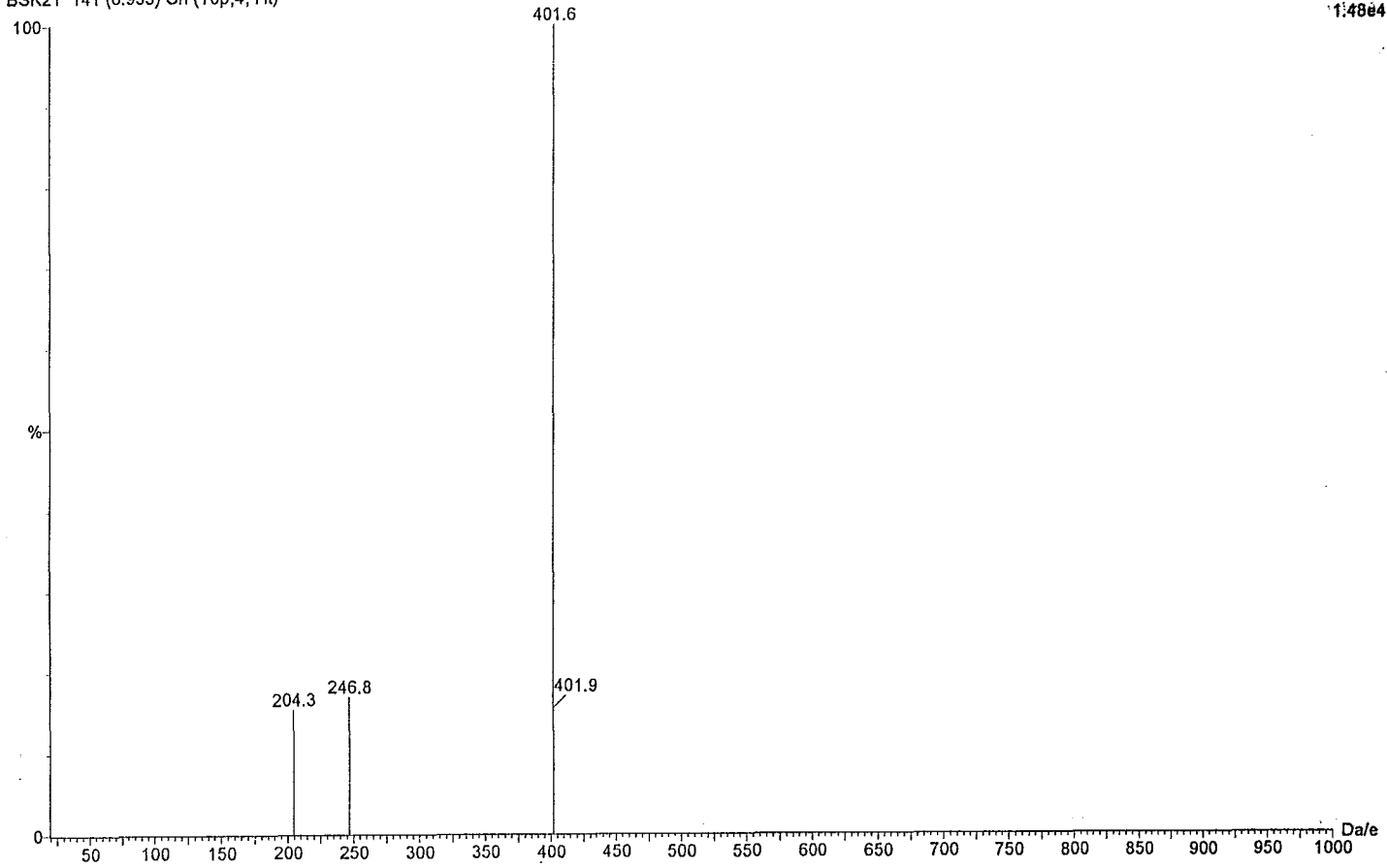


Şekil 20. Bileşik B3'ün 90 MHz NMR spektrumu



Şekil 21. Bileşik B3'ün EI MASS spektrumu

BSK21 141 (6.933) Cn (Top,4, H1)



Şekil 22. Bileşik B3'ün ES MASS spektrumu

UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 204 (4.90), 240 (omuz, 4.60), 348.2 (4.64).

IR(KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3061, 3000 (Aromatik ve -CH=CH- grubunun C-H gerilim bandı), 2930 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1686 (Fenasil grubunun C=O gerilim bandı), 1661 (Propenon grubunun C=O gerilim bandı), 1606-1450 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1403 (-CH=CH-grubunun C-H düzlem içi eğilme bandı), 1315, 1229 (C-N gerilim bandı), 822 (1,4-disübstitüe benzen), 750 (1,2-disübstitüe benzen).

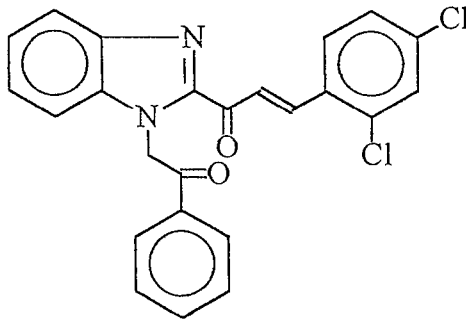
$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.31 (2H, s, -COCH $_2$)
7.18-8,32 (15H, m, Ar-H ve -COCH=CH-)

MASS (EI) m/z : Moleküler iyon piki görülemedi, 297.4, 295.4, 153.3, 151.3, 116.3, 115.3, 105.3 (%100), 102.3 , 77.3.

MASS (ES) M+1 : m/z : 401,6 (%100)

1-[1-(2-fenil-2-okzoetil)benzimidazol-2-il]-3-(2,4-diklorofenil)-

2-propenon B4



1-(Benzimidazol-2-il)-3-(2,4-diklorofenil)-2-propenon (4.7 mmol, 1.5 gr) α -bromoasetofenon (4.7 mmol, 0.94 gr) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

Verim %80 E.n. 220-221°C

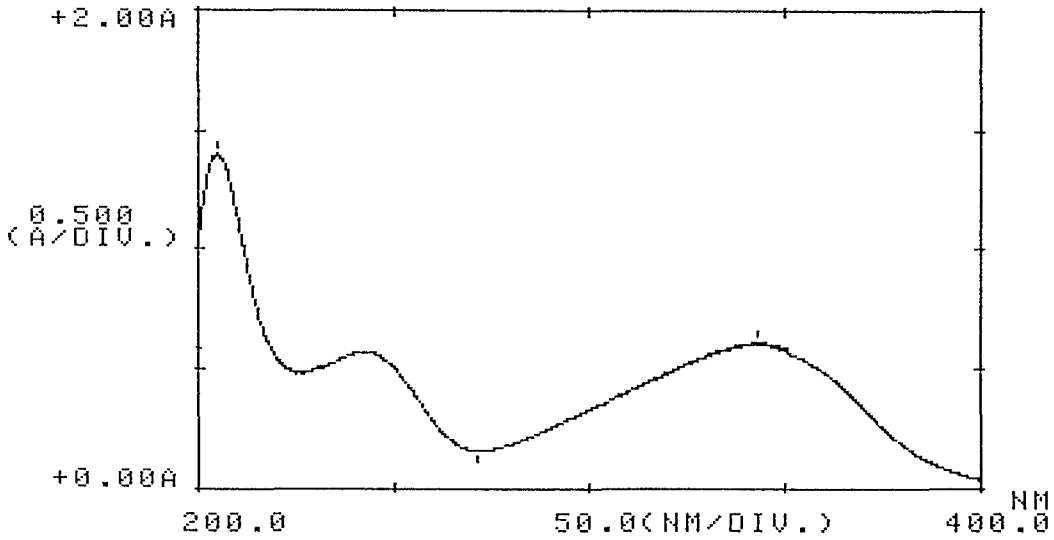
Kromatografi: Sistem S1: Rf 0.56

Sistem S2: Rf 0.83

Analiz : $C_{24}H_{16}Cl_2N_2O_2 \cdot H_2O$ için

Hesaplanan : C: 63.58 H: 4.00 N:6.18

Bulunan : C: 63.47 H:3.92 N: 6.15

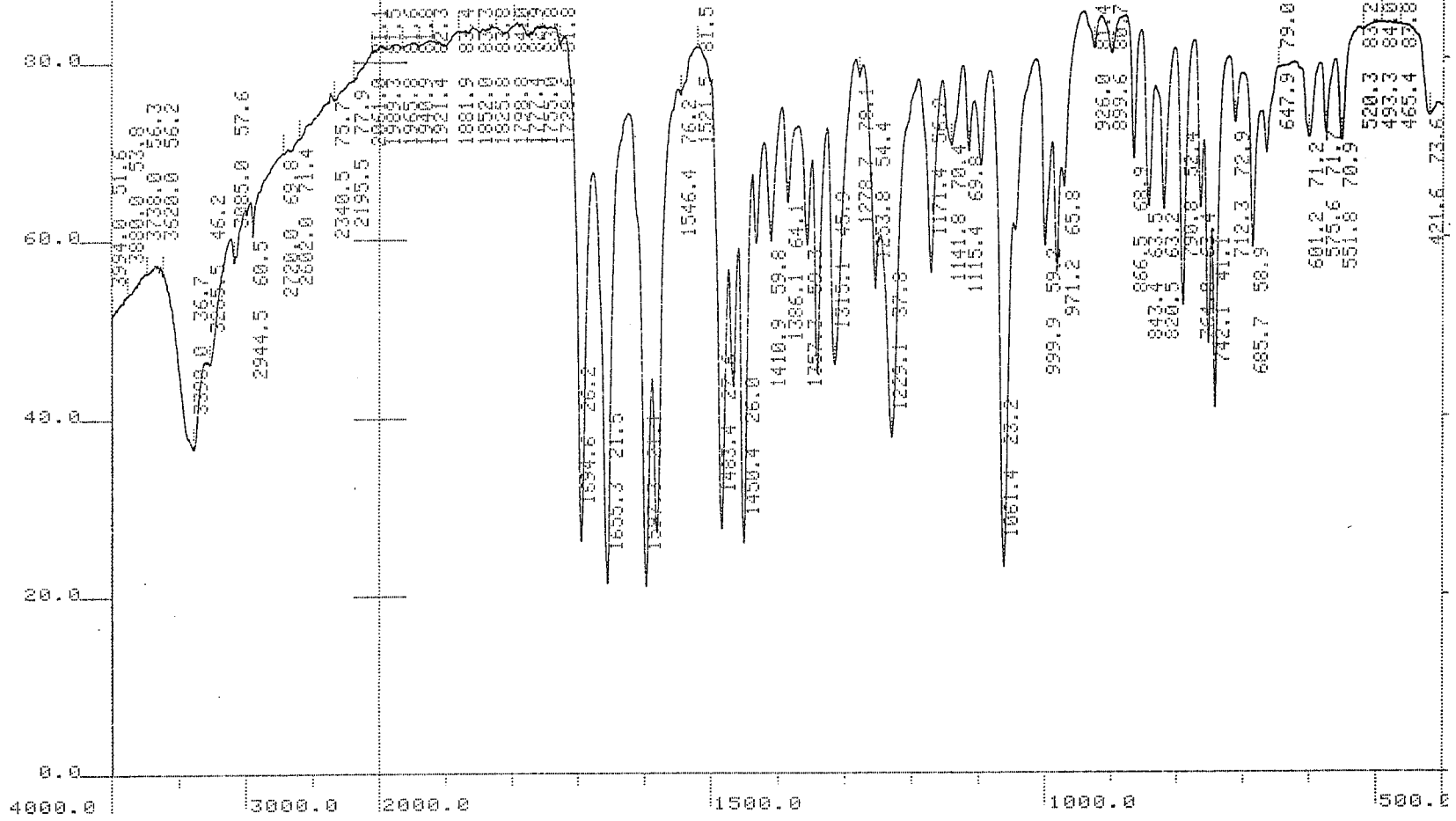


Şekil 23. Bileşik B4'ün UV spektrumu

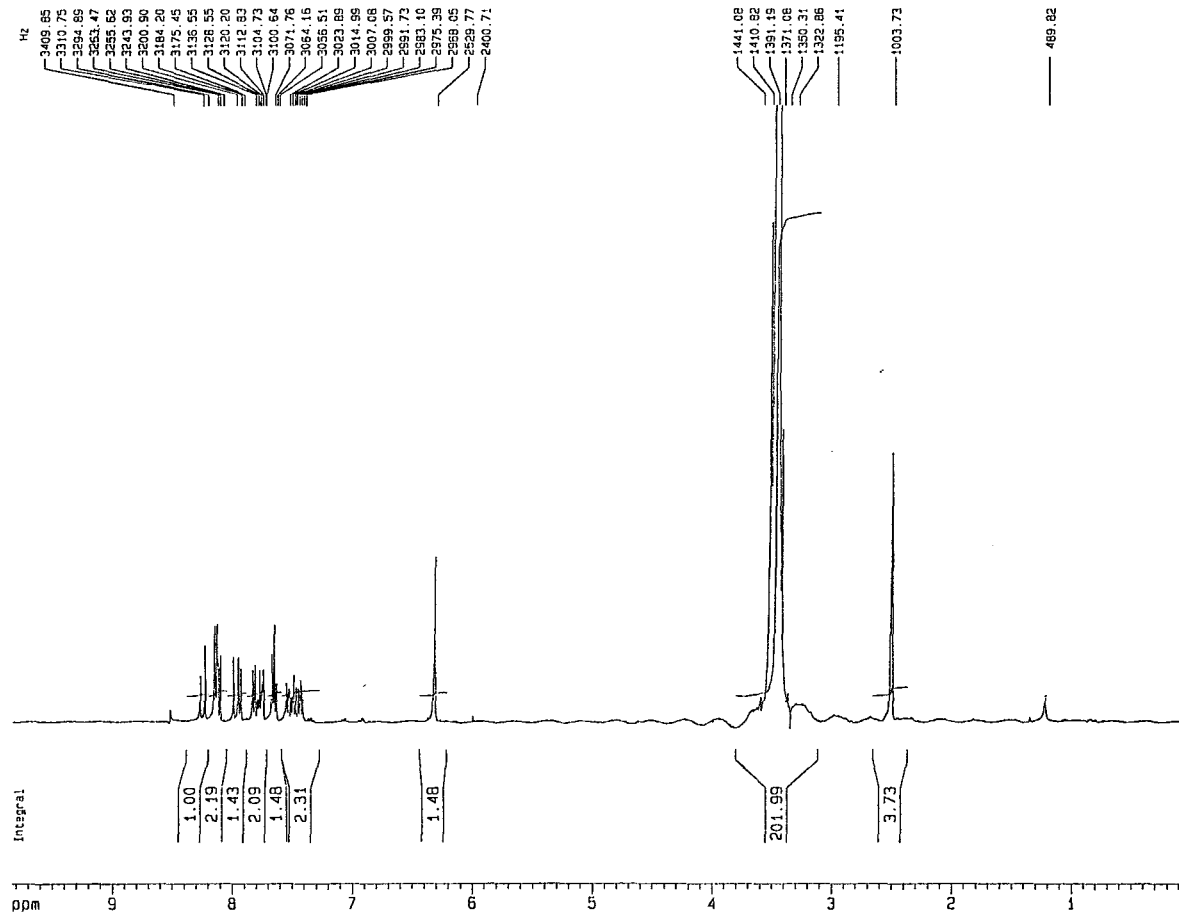
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 205 (5.04), 244 (omuz, 4.66), 343.2 (4.60).

IR(KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3085 (Aromatik ve -CH=CH- grubunun C-H gerilim bandı), 2945 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1694 (Fenasil grubunun C=O gerilim bandı), 1655 (Propenon C=O gerilim bandı), 1597-1450 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1410 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem içi eğilme bandı), 1315, 1229 (C-N gerilim bandı), 790 (1,2,3-trisüstitüe benzen), 742 (1,2-disüstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ (ppm): 6.32 (2H, s, -COCH₂). 7.35-7.59 (10H, m, benzimidazol çekirdeğin C(5)-H ve C(6)-H, propenon'un 3. konumdaki aril grubunun ve benzimidazolun 1. konumuna bağlı gruptaki fenilin C(3)-H, C(4)-H ve C(5)-H protonları), 7.79 (1H, d; j: 7.37 Hz benzimidazol çekirdeğinin C(7)-H protonu), 7.83 (1H, d; j:8,00 Hz benzimidazol çekirdeğinin C(4)-H protonu), 7.98 (1H, d; j: 16.70 Hz propenon'un C(2)-H protonu), 8.25 (1H, d; j: 15.86 Hz propenon'un C(3)-H protonu), 8.14 (2H, d; j: 7.85 Hz benzimidazol çekirdeğine bağlı gruptaki fenilin C(2)-H ve C(6)-H protonları).



Şekil 24. Bileşik B4'ün IR spektrumu



Current Data Parameters
 NAME 00149
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date 950926
 Time 14.31
 PULPROG zg30
 SOLVENT DMSO
 AQ 0.5113056 sec
 FIDRES 0.978127 Hz
 DW 62.4 usec
 RG 128
 NUCLEUS off
 D1 1.0000000 sec
 P1 9.8 usec
 DE 4.5 usec
 SFO1 400.1324008 MHz
 SWH 8012.82 Hz
 TD 8192
 NS 20
 DS 2

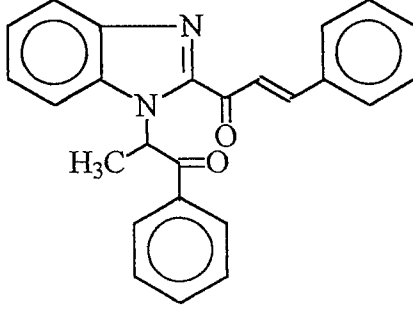
F2 - Processing parameters
 SI -4096
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 22.00 cm
 F1P 9.831 ppm
 F1 3933.67 Hz
 F2P -0.029 ppm
 F2 -11.78 Hz
 PPMCM 0.44820 ppm/
 HZCM 179.33835 Hz/c

Şekil 25. Bileşik B4'ün 400 MHz NMR spektrumu

1-[1-(1-Metil-2-fenil-2-okzoetil)benzimidazol-2-il]-3-fenil-

2-propenon B5



1-(Benzimidazol-2-il)-3-fenil-2-propenon (5 mmol, 1.24 gr) α -bromopropiyofenon (5 mmol, 1.07 gr) kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

Verim %92 E.n. 150-151°C

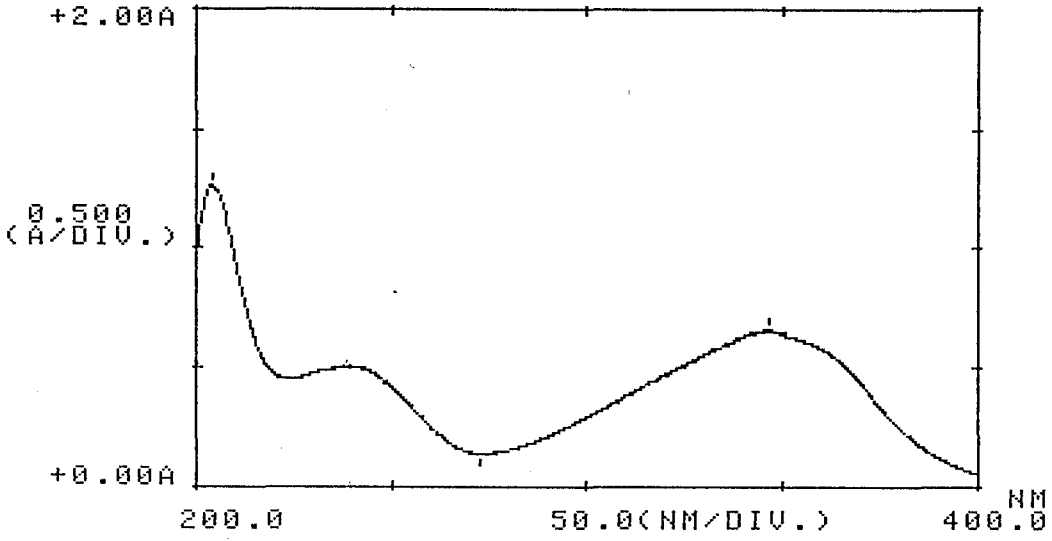
Kromatografi: Sistem S1: Rf 0.58

Sistem S2: Rf 0.83

Analiz : C₂₅H₂₀N₂O₂.H₂O için

Hesaplanan : C: 75.35 H: 5.56 N: 7.03

Bulunan : C: 75.25 H: 5.50 N: 7.11

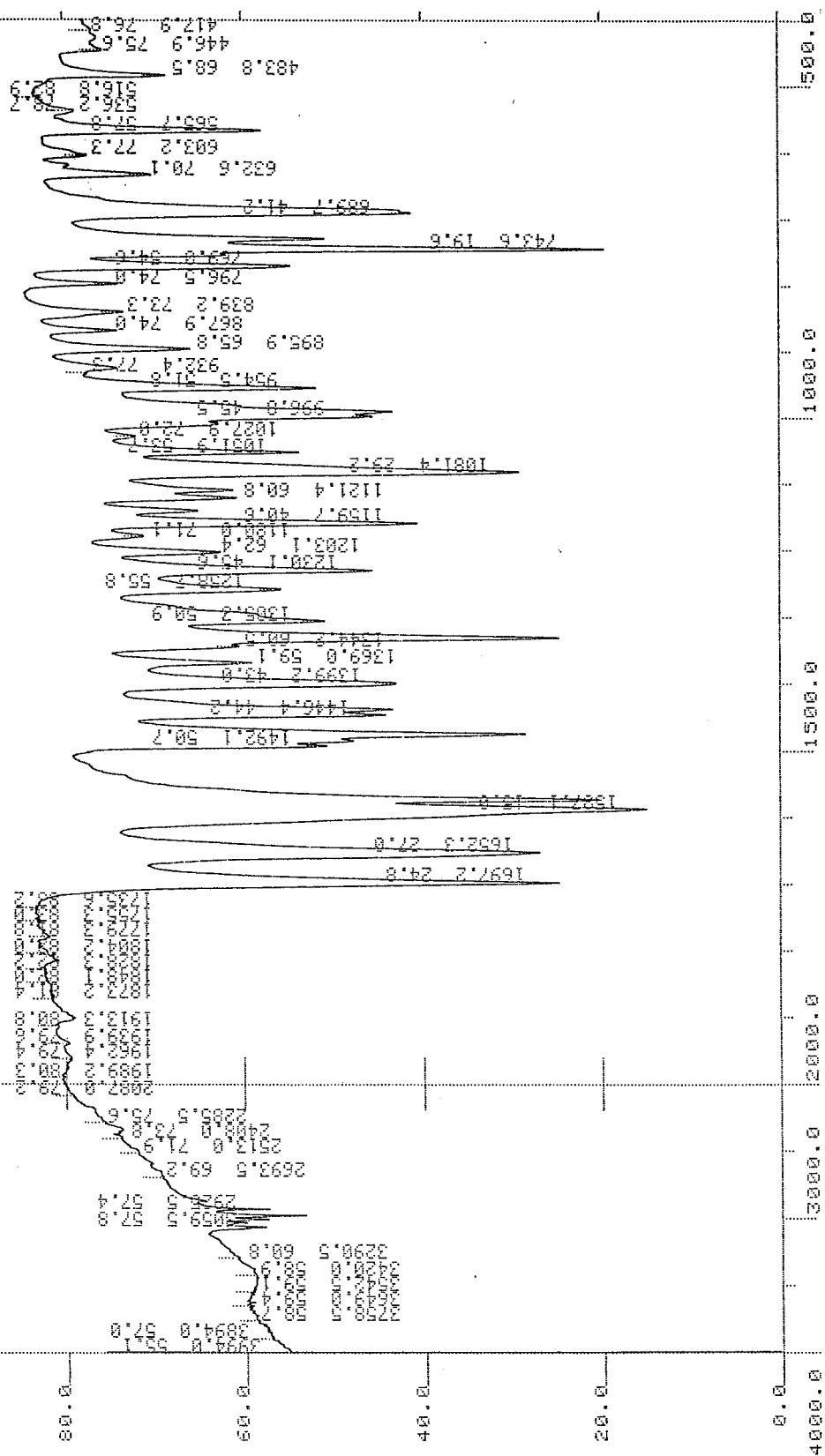


Şekil 26. Bileşik B5'in UV spektrumu

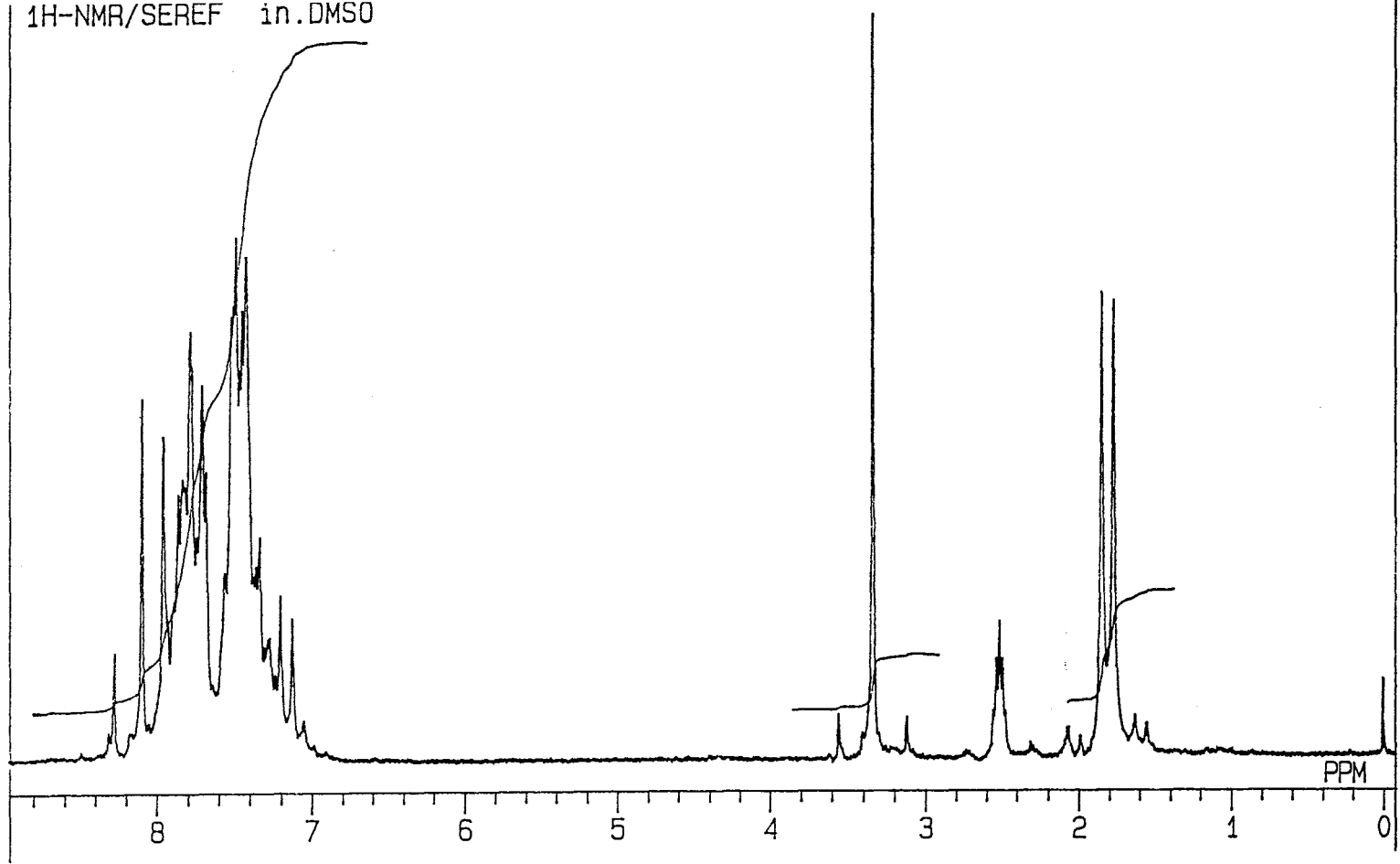
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 204.4 (4.98), 240 (omuz, 4.60), 346.6 (4.70).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3059-3000 (Aromatik ve -CH=CH- grubunun C-H gerilim bandı), 2925 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1697 (Fenasil grubunun C=O gerilim bandı), 1652 (Propenon grubunun C=O gerilim bandı), 1587-1446 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1425 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem içi eğilme bandı), 1330, 1230 (C-N gerilim bandı), 980 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem dışı eğilme bandı), 769 (disüstitüe benzen), 690, 744 (Monosüstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.80 (3H, d, -COC- CH_3) 7.04-8.31 (17H, m, Ar-H,-COCH-ve -COCH=CH- protonları).



Şekil 27. Bileşik B5'in IR spektrumu



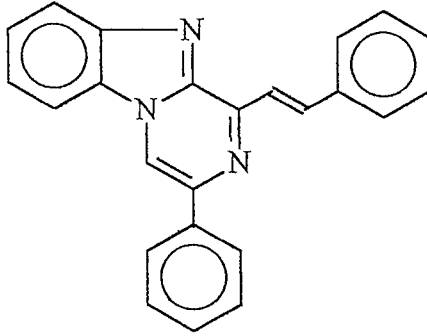
Şekil 28. Bileşik B5'in 90 MHz NMR spektrumu

Yöntem C: 1(2-Arilvinil)-3-fenilpirazino[1,2-a] benzimidazol türevlerinin sentezi.

Bir -1-[1-(2-fenil-2-oksoetil (veya propil) benzimidazol-2-il]-3-aril-2-propenon türevi (2 mmol) amonyum asetat (20 mmol) 100 ml asetik asit içinde 3 saat 100°C de karıştırıldı, karışım soğutularak suya döküldü, ortam Na₂CO₃ ile nötr yapıldı. Oluşan çökelek süzülerek alındı, etanolden kristallendirildi.

Bu yöntem kullanılarak elde edilen bileşikler aşağıda verilmiştir.

1-(2-Fenilvinil)-3-fenilpirazino[1,2-a]benzimidazol C1



[1-(2-Fenil-2-oksoetil)benzimidazol-2-il]-3-fenil-2-propenon (2mmol) amonyum asetat (20 mmol), 100 ml asetik asit kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

Verim %73

E.n. 195-197°C

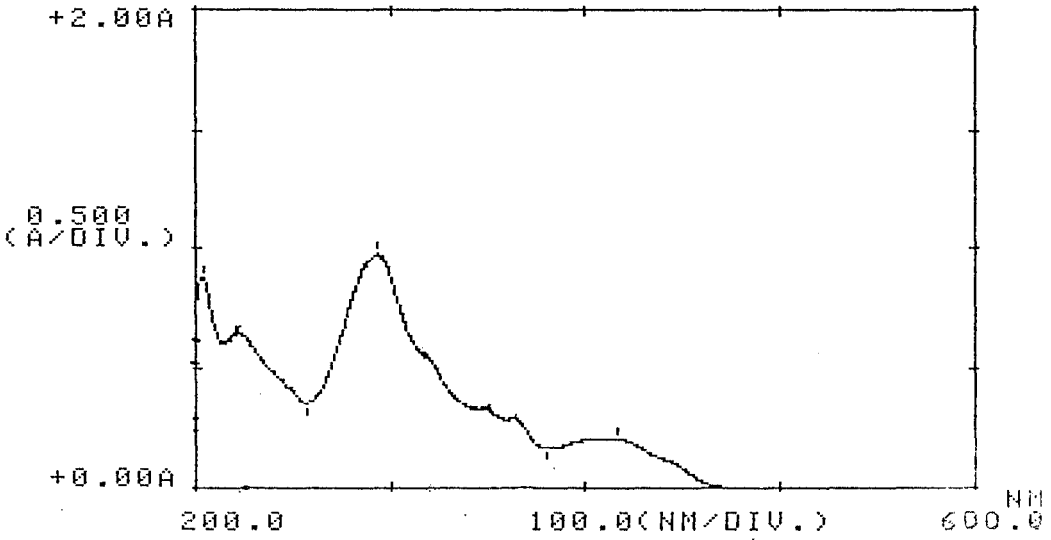
Kromatografi: Sistem S1: Rf 0.60

Sistem S2: Rf 0.83

Analiz : $C_{24}H_{17}N_3$

Hesaplanan : C: 82.97 H: 4.93 N: 12.09

Bulunan : C: 83.37 H:4.94 N: 12.14



Şekil 29. Bileşik C1'in UV spektrumu

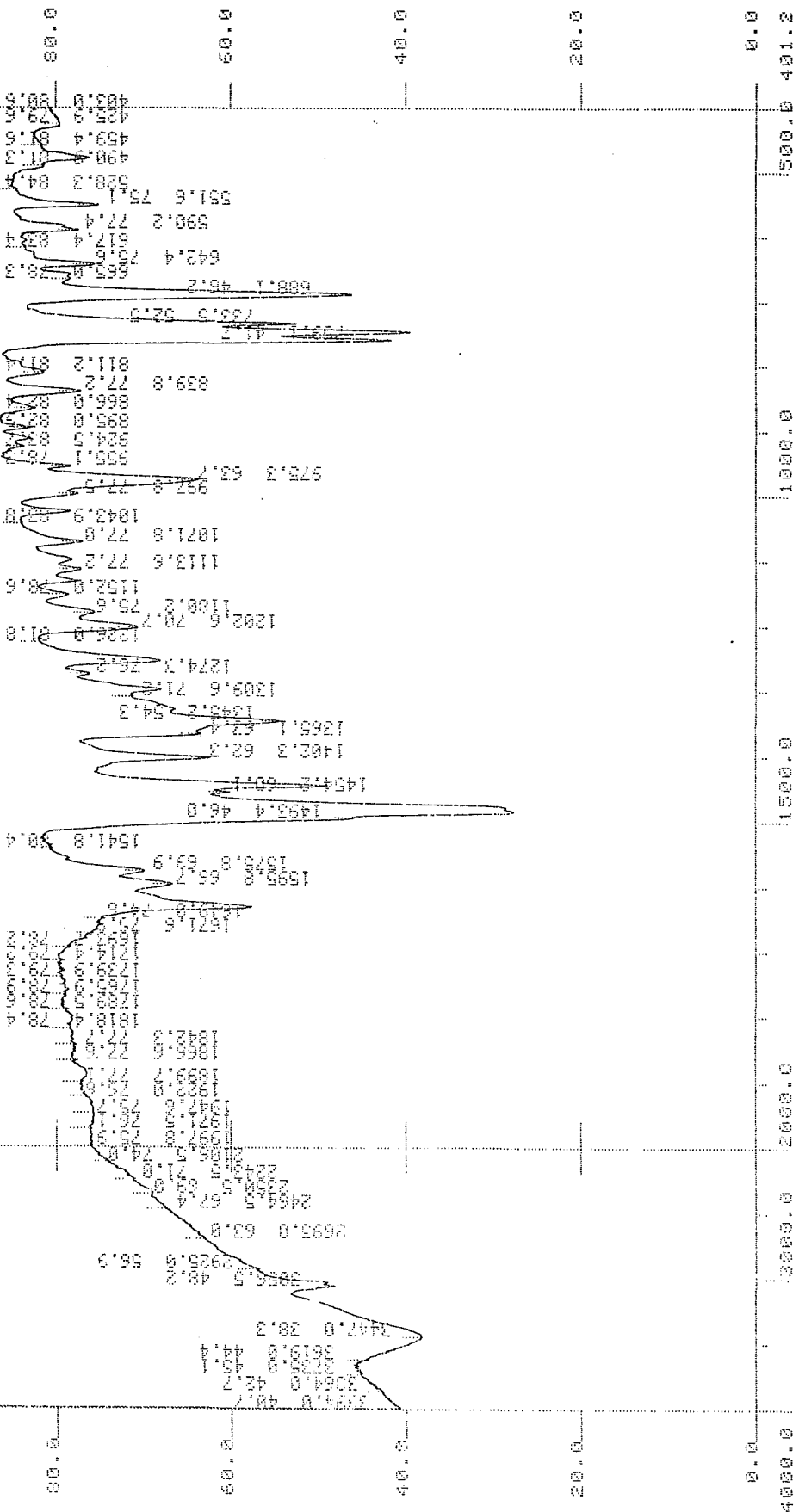
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 203.5 (4.54), 212 (omuz, 4.40) 260 (omuz, 4.30).277 (omuz, 4.04) 283 (omuz, 3.94) 293.0 (4.59) 416,5 (3.91)

IR(KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3056 (Aromatik ve -CH=CH- grubunun C-H gerilim bandı), 1630-1454 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1402 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem içi eğilme bandı), 1365, 1202 (C-N gerilim bandı), 975 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem dışı eğilme bandı), 759 (1,2- -disübstitüe benzen), 730, 688 (Monosübstitüe benzen).

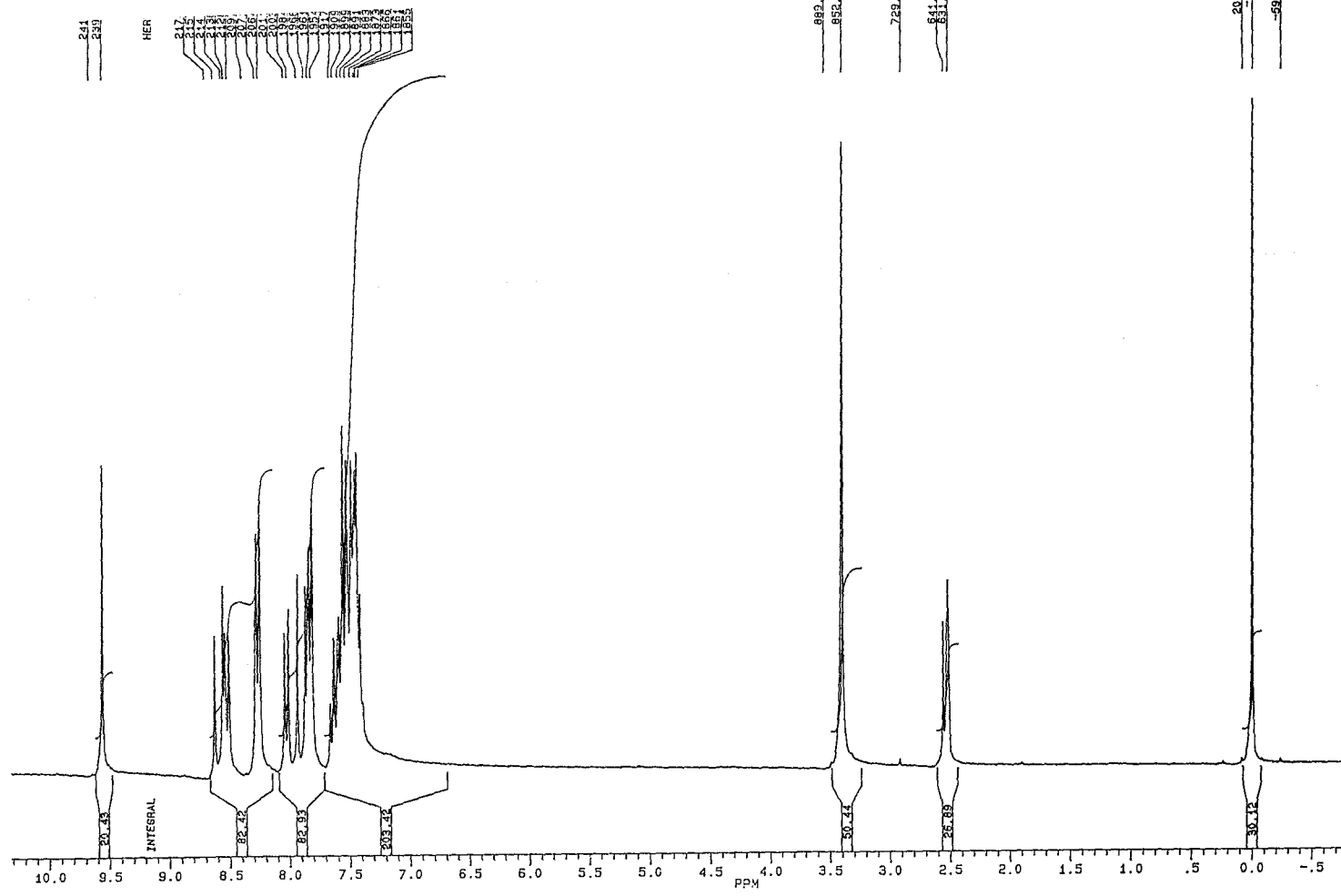
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.42-7.67 (8H,m, pirazinobenzimidazol'ün C(6)-H, C(7)-H, 1-fenilvinil grubunun aril protonlarının C(3)-H, C(4)-H ve C(5)-H, 3-fenil grubunun C(3)-H, C(4)-H ve C(5)-H protonları) 8.03 (1H, d; j: 8.11 Hz, pirazinobenzimidazol'ün C(5)-H protonu) 8.52 (1H, d; j: 8.17 Hz, pirazinobenzimidazol'ün C(8)-H protonu) 7.83 (2H, d; j: 7.06 Hz, 1- fenilvinil grubunun C(2)-H ve C(6)-H protonları) 8.27 (2H, d; j: 7.48 Hz, 3-fenil grubunun C(2)-H ve C(6)-H protonları) 7,90 (1H,d; j: 16.23 Hz, vinil grubunun C(1)-H protonu) 8.66 (1H, d; j: 17.95 Hz vinil grubunun C(1)-H protonu) 9.67 (1H, s, pirazinobenzimidazol C(4)-H protonu).

MASS (EI) m/z : 348.5 (M+1), 347.5 (M), 346.5 (%100), 270.3, 245.3, 244.3, 243.3, 173.2, 172, 166.0, 153.7, 143.2, 115.3, 102.3.

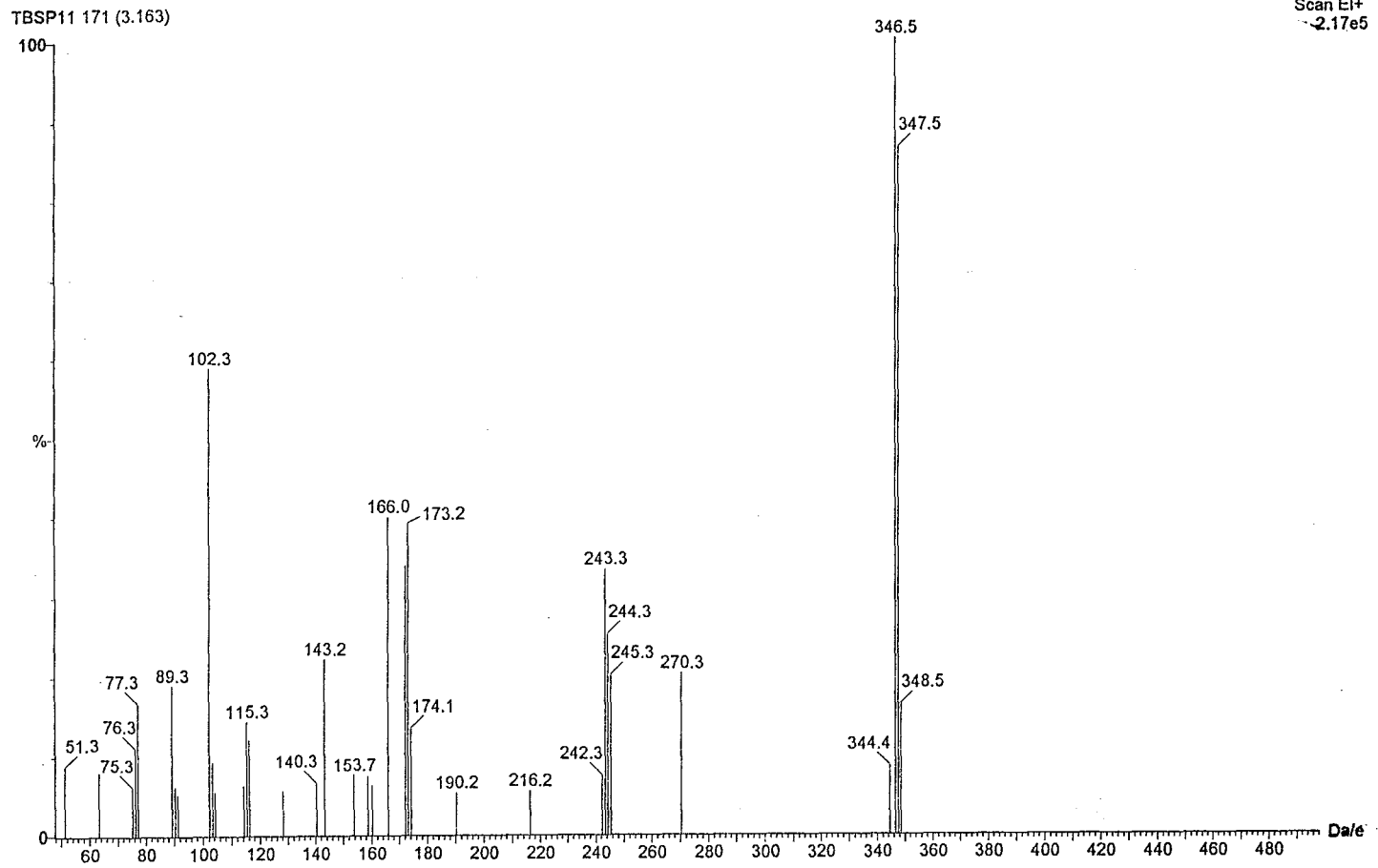
MASS (ES) M+1 : m/z : 348.1 (%100).



Şekil 30. Bileşik C1'in IR spektrumu

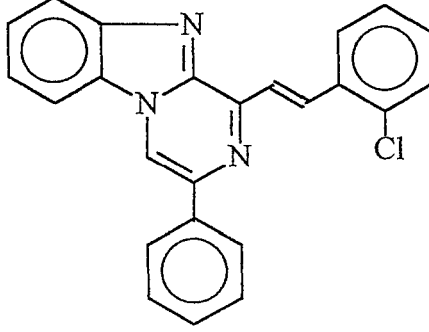


Şekil 31. Bileşik C1'in 250 MHz NMR spektrumu



Şekil 32. Bileşik C1'in EI MASS spektrumu

1-(2-Klorofenilvinil)-3-fenilpirazino[1,2-a] benzimidazol C2



1-[1-(2-Fenil-2-okzoetil)benzimidazol-2-il]-3-(2-klorofenil)-2-propenon (2 mmol) amonyum asetat (20 mmol), 100 ml asetik asit kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

Verim %77 E.n. 1.70-1.72°C

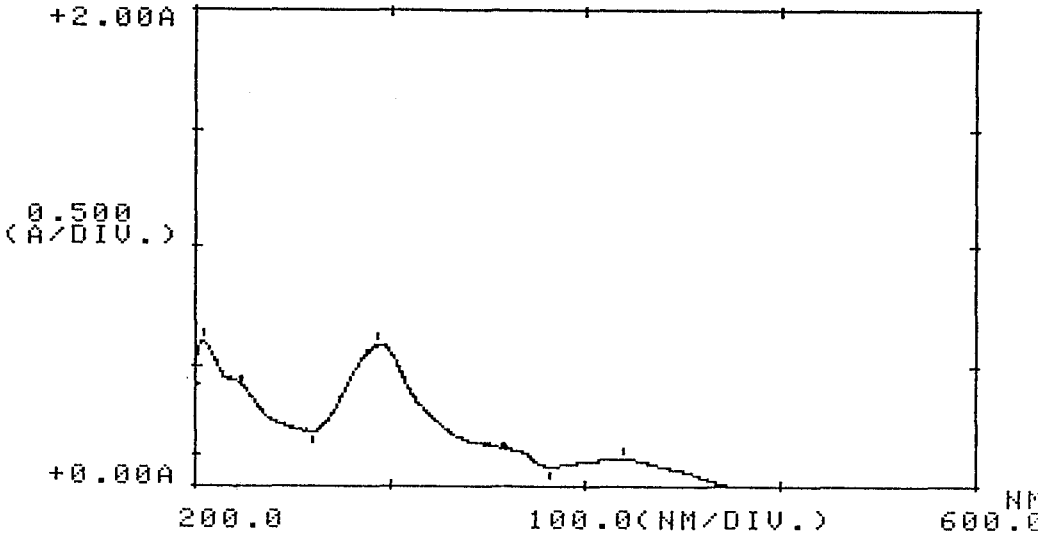
Kromatografi : Sistem S1: Rf 0.56

Sistem S2: Rf 0.83

Analiz : C₂₄H₁₆ClN₃

Hesaplanan : C: 75.49 H: 4.22 N: 11.00

Bulunan : C: 75.12 H: 3.80 N: 10.55

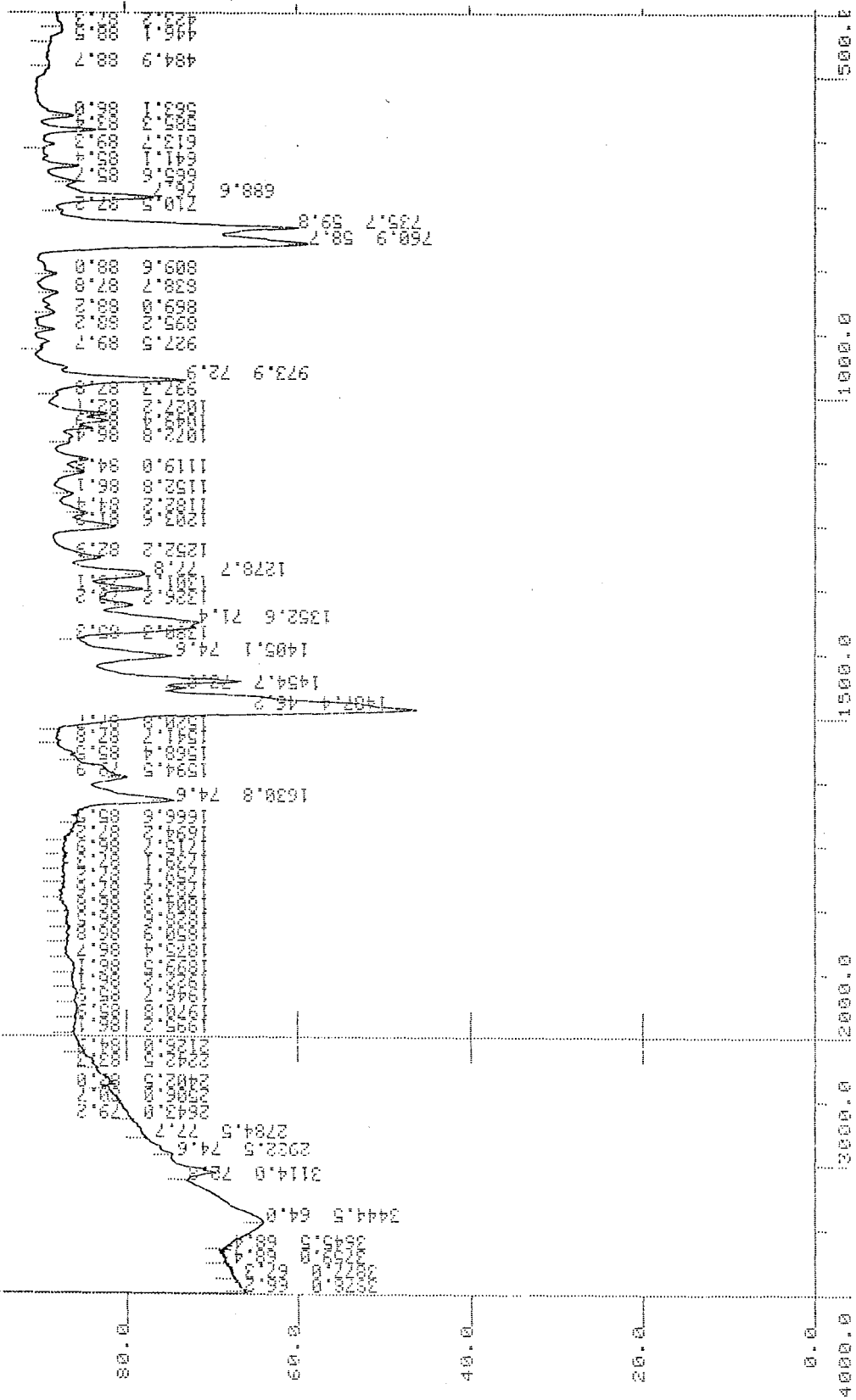


Şekil 33. Bileşik C2'nin UV spektrumu

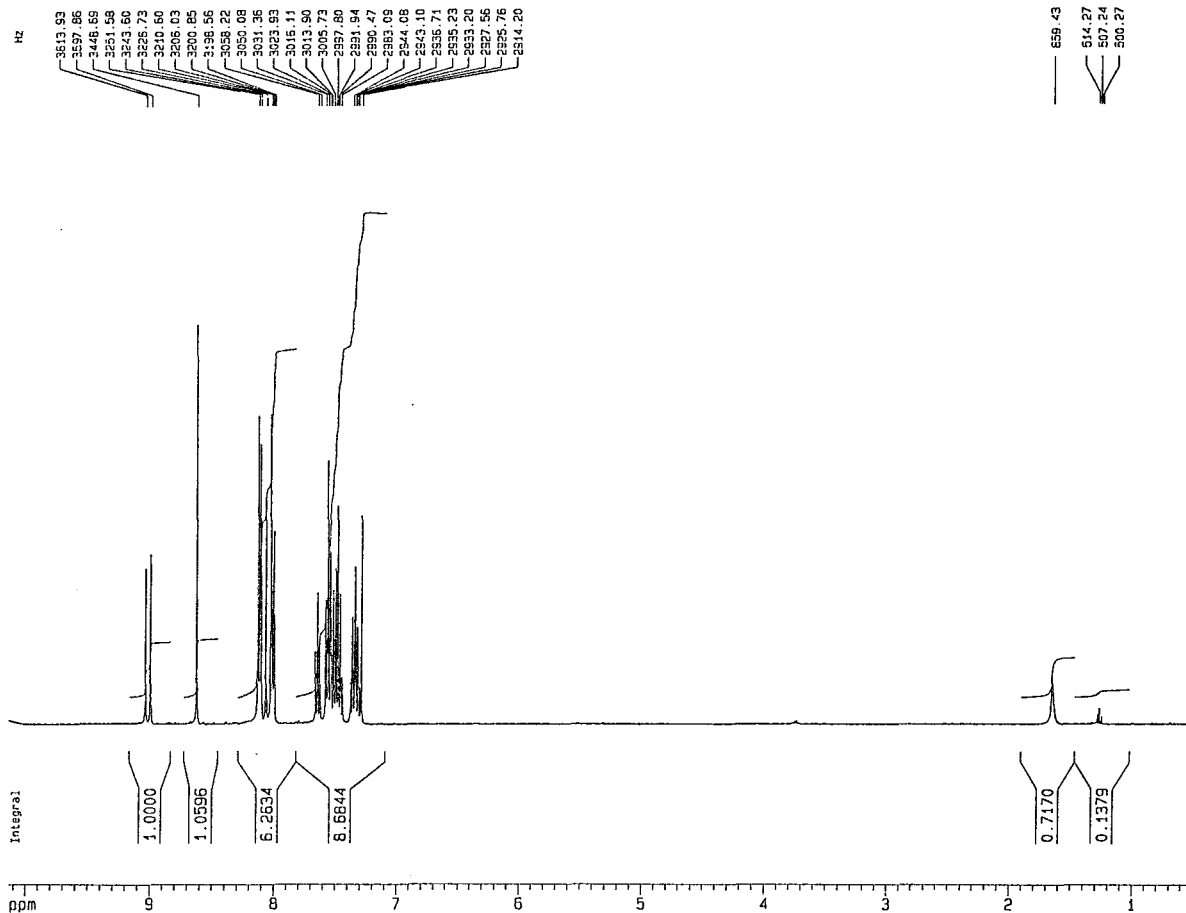
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 204.5 (4.54), 210 (omuz, 4.23), 279 (omuz, 3.87), 294.0 (4.54), 419.5 (3.81).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3050 (Aromatik ve -CH=CH- grubunun C-H gerilim bandı), 1630-1455 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1405 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem içi eğilme bandı), 1352, 1278 (C-N gerilim bandı), 974 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem dışı eğilme bandı), 761 (Disüstitüe benzen), 736, 689 (Monosüstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ (ppm): 7.31-7.64 (7H,m, Ar-H) 7.99-8.13 (5H, m, Ar-H) 8.04 (1H, d; j: 16.13 Hz, vinil grubunun C(1)-H protonu) 9.01 (1H, d; j: 16.07 Hz, vinil grubunun C(2)-H protonu) 8.61 (1H, s, pirazinobanzimidazol çekirdeğinin C(4)-H protonu).



Şekil 34. Bileşik C2'nin IR spektrumu



Current Data Parameters

NAME	es
EXPNO	10
PROCNO	1

F2 - Acquisition Parameters

Date	950711
Time	13.19
PULPROG	zg30
SOLVENT	CDCl3
AQ	4.2469921 sec
FIDRES	0.117738 Hz
DM	129.6 usec
RG	456.1
NUCLEUS	off
D1	1.0000000 sec
P1	9.8 usec
OE	4.5 usec
SFO1	400.1321254 MHz
SWH	3858.02 Hz
TD	32768
NS	8
DS	2

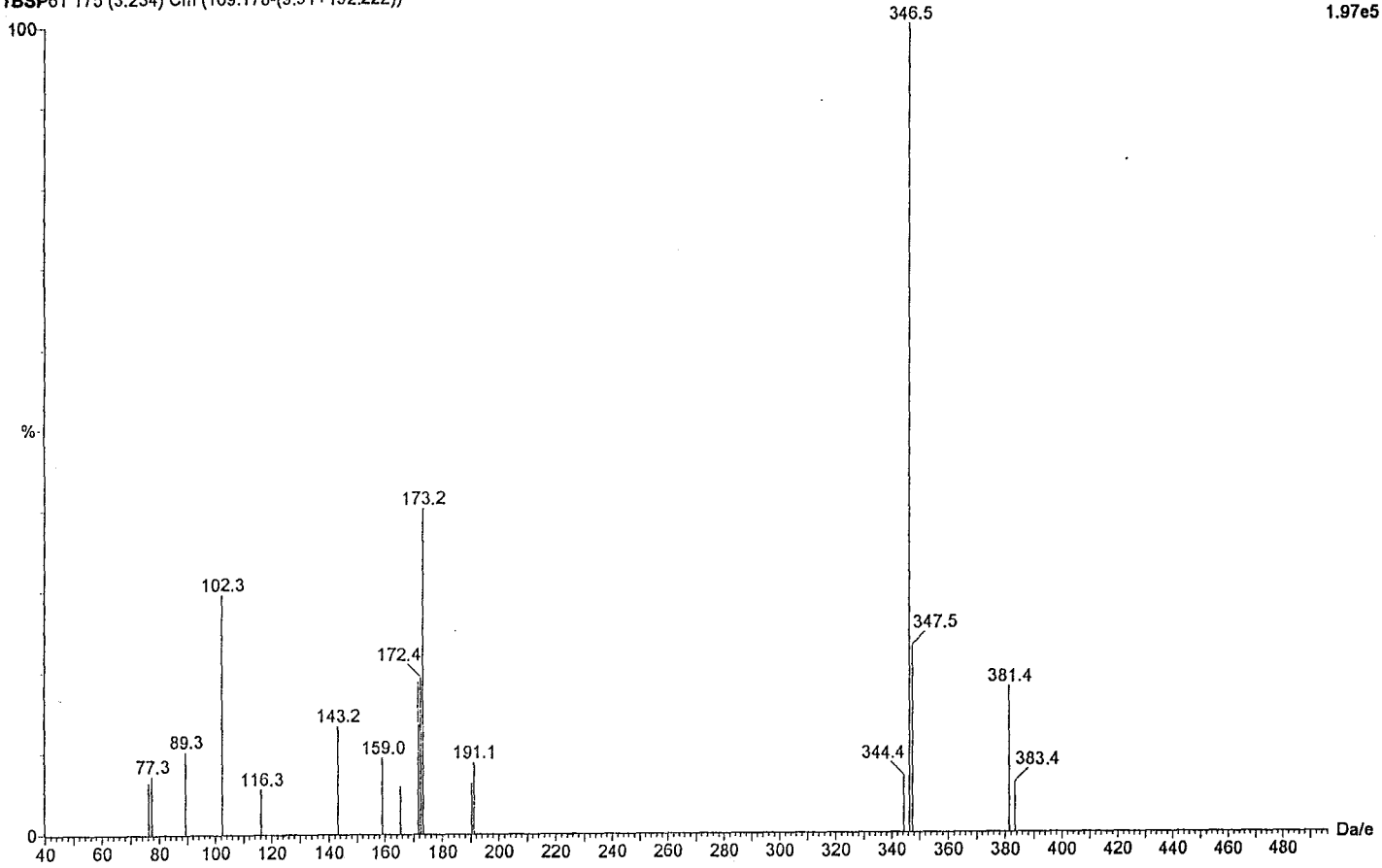
F2 - Processing parameters

SI	16384
SF	400.1300000 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	0.30 Hz
GB	0
PC	1.00

1D NMR plot parameters

CX	22.00 cm
F1P	10.133 ppm
F1	4054.39 Hz
F2P	0.491 ppm
F2	196.36 Hz
PPMCM	0.43827 ppm/
HZCM	175.36478 Hz/c

Şekil 35. Bileşik C2'nin 400 MHz NMR spektrumu

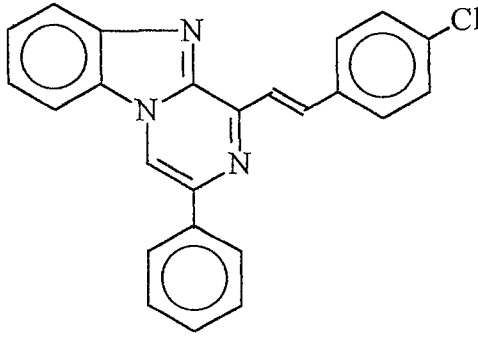


Şekil 36. Bileşik C2'nin EI MASS spektrumu

MASS (EI) m/z : 383,4 (M+2), 381.4 (M), 347.5, 346.5 (%100),
344.4, 191.1, 173.2, 172.4, 159.0, 143.2, 116.3, 102.3.

MASS (ES) M+1 : m/z : 382.1 (%100).

*1-[(2-(4-Klorofenil)vinil)]-3-fenilpirazino[1,2-a]-
benzimidazol C3*



[1-(2-Fenil-2-okzoetil)benzimidazol-2-il]-3-(4-klorofenil)-
2-propenon (2 mmol) amonyum asetat (20 mmol), 100 ml asetik asit
kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

Verim %78 E.n. 189-191°C

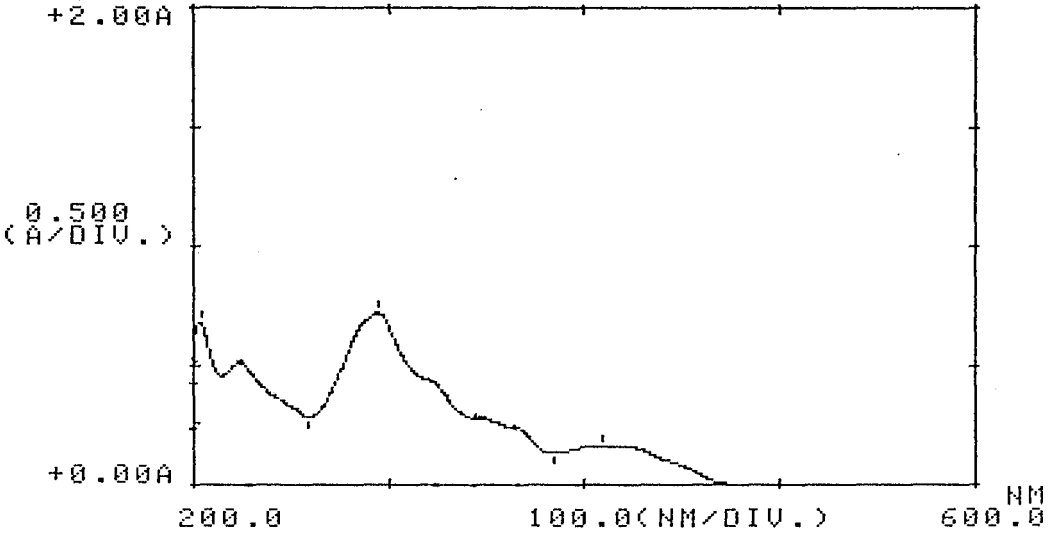
Kromatografi : Sistem S1: Rf 0.64

Sistem S2: Rf 0.83

Analiz : $C_{24}H_{16}ClN_3$

Hesaplanan : C:75.49 H: 4.22 N: 11.00

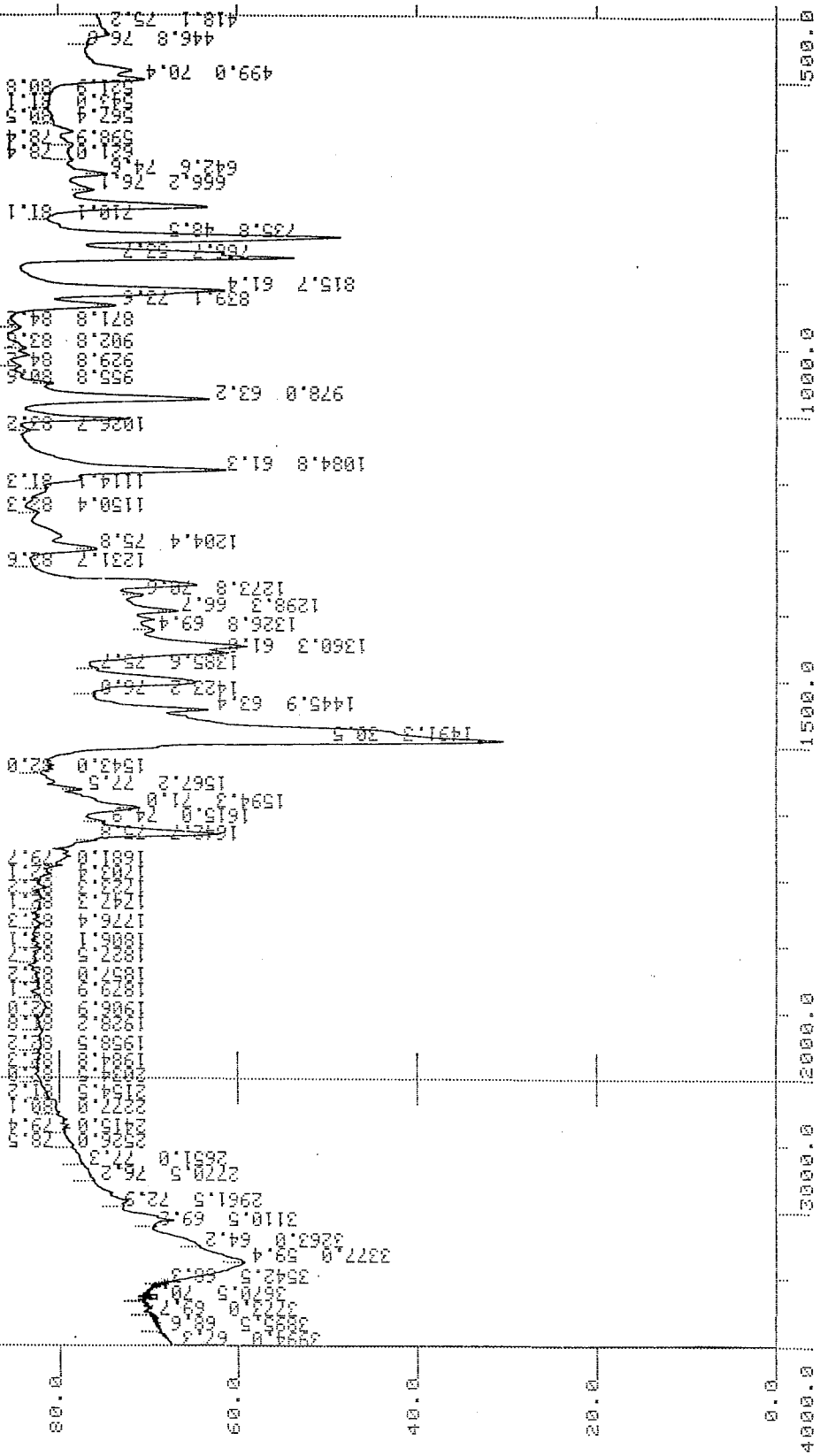
Bulunan : C: 75.82 H: 3.90 N: 10.82



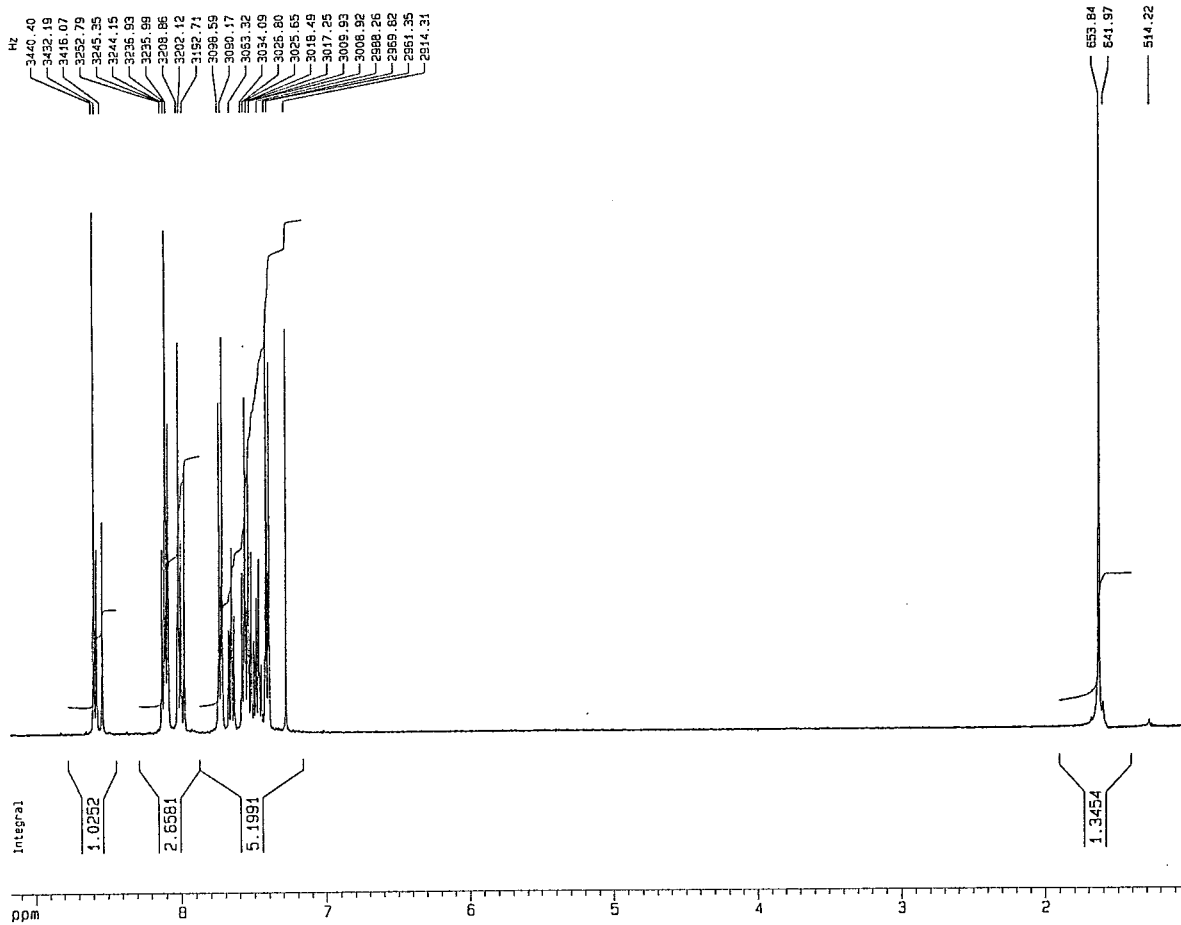
Şekil 37. Bileşik C3'ün UV spektrumu

UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 203.5 (4.65), 213 (omuz, 4.57) 262 (omuz, 4.43).271 (omuz, 4.23) 283 (omuz, 5.17) 294.5 (4.68) 409.0 (4.03)

IR(KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3050 (Aromatik ve -CH=CH- grubunun C-H gerilim bandı), 1630-1446 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1410 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem içi eğilme bandı), 1360, 1250 (C-N gerilim bandı), 978 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem dışı eğilme bandı), 816 (1,4 - disüstitüe benzen), 766 (1,2-disüstitüe benzen), 736-690 (Monosüstitüe benzen).



Şekil 38. Bileşik C3'ün IR spektrumu



Current Data Parameters
 NAME es
 EXPNO 11
 PROCNO 1

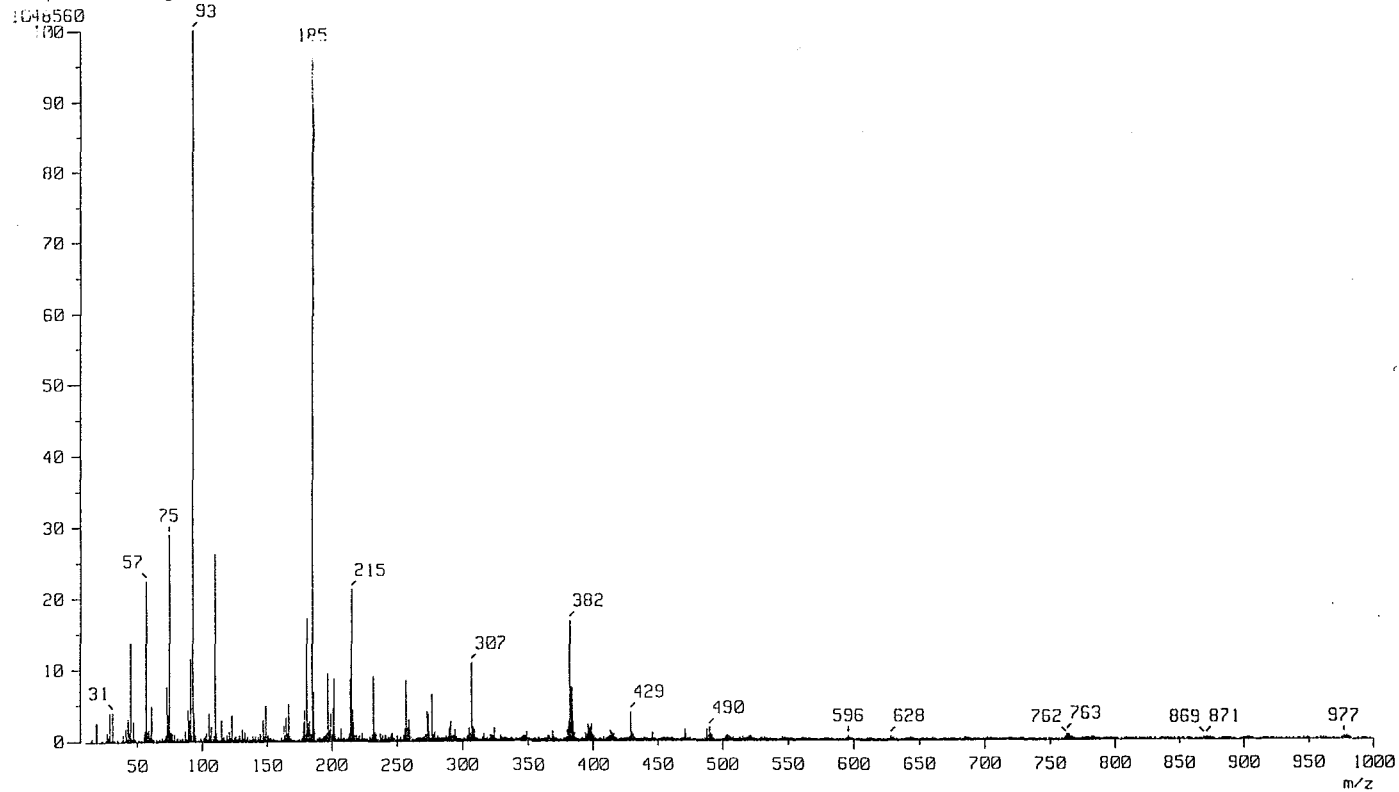
F2 - Acquisition Parameters
 Date 950711
 Time 13.28
 PULPROG zg30
 SOLVENT CDCl3
 AQ 4.7188802 sec
 FIDRES 0.105964 Hz
 DW 144.0 usec
 RG 512
 NUCLEUS off
 D1 1.0000000 sec
 P1 9.8 usec
 DE 4.5 usec
 SFO1 400.1320548 MHz
 SMI1 3472.22 Hz
 TD 32768
 NS 8
 DS 2

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 400.1300000 MHz
 MDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 22.00 cm
 F1P 9.176 ppm
 F1 3571.51 Hz
 F2P 0.968 ppm
 F2 387.37 Hz
 PPMCM 0.37308 ppm/
 HZCM 149.27924 Hz/c

Şekil 39. Bileşik C3'ün 400 MHz NMR spektrumu

[Mass Spectrum]
Date : 24-Jun-94 17:06
Data : BSP21
Sample: MW=381 Matrice: GT Note : R ASTIER SA:02
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
Spectrum Type : Regular [MF-Linear]
RT : 0.12 min Scan# : 1
Temp : 15.5 deg.C
BP : m/z 93.0000 Int. : 100.00
Output m/z range : 10.0000 to 1000.0000 Cut Level : 0.001

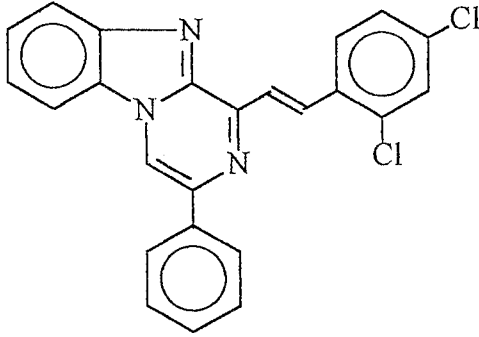


Şekil 40. Bileşik C3'ün FAB MASS spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ (ppm): 7.41 (2H, d; j: 8.47 Hz 1-[2-(4-klorofenil)vinil] grubunun aril C(3)-H C(5)-H protonları 7.73 (2H, d; j: 8.42 Hz 1-[2(4-klorofenil)vinil] grubunun aril C(2)-H ve C(6)-H protonları 7.47, 7.65 (5H, m, 3-grubunun C(3)-H, C(4)-H ve C(5)-H protonları 7.99 (1H, d; j: 7.05 Hz pirazinobenzimidazol çekirdeğinin C(5)-H protonu) 8.12 (1H, d; j: 7.44 Hz (pirazinobenzimidazol çekirdeğinin C(8)-H protonu. 8,08 (2H, d; j: 7.22 Hz (3-fenil grubunun C(2)-H ve C(6)-H protonları. 8.00 (1H,d;j: 16.15 Hz, vinil grubunun C(1)-H protonu).8.56 (1H,d;j: 16.12 Hz, vinil grubunun C(2)-H protonu). 8.60(1H, s, pirazinobenzimidazol çekirdeğinin C(4)-H protonu)

MASS (FAB) $\text{M}+1$: m/z : 382.

*1-[2-(2,4-Diklorofenil)vinil]-3-fenilpirazino[1,2-a]-
benzimidazol C4*



1-[1-(2-Fenil-2-okzoetil)benzimidazol-2-il]-3-(2,4-diklorofenil)-
2-propenon (2 mmol) amonyum asetat (20 mmol), 100 ml asetik asit

kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

Verim %83 E.n. 165-167°C

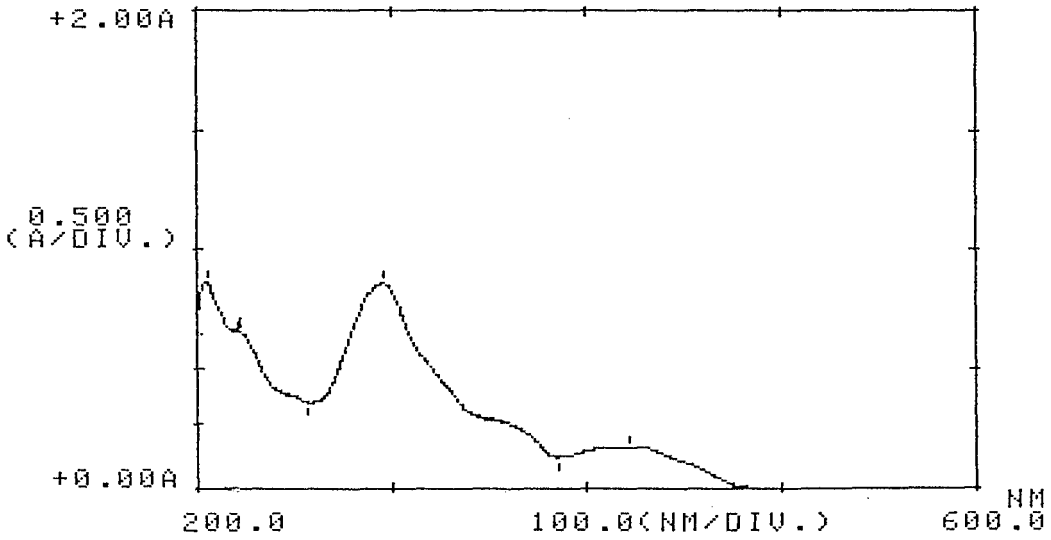
Kromatografi: Sistem S1: Rf 0.62

Sistem S2: Rf 0.81

Analiz : $C_{24}H_{15}Cl_2N_3$

Hesaplanan : C:69.24 H: 3.63 N: 10.09

Bulunan : C: 69.18 H: 3.48 N: 10.41



Şekil 41. Bileşik C4'ün UV spektrumu

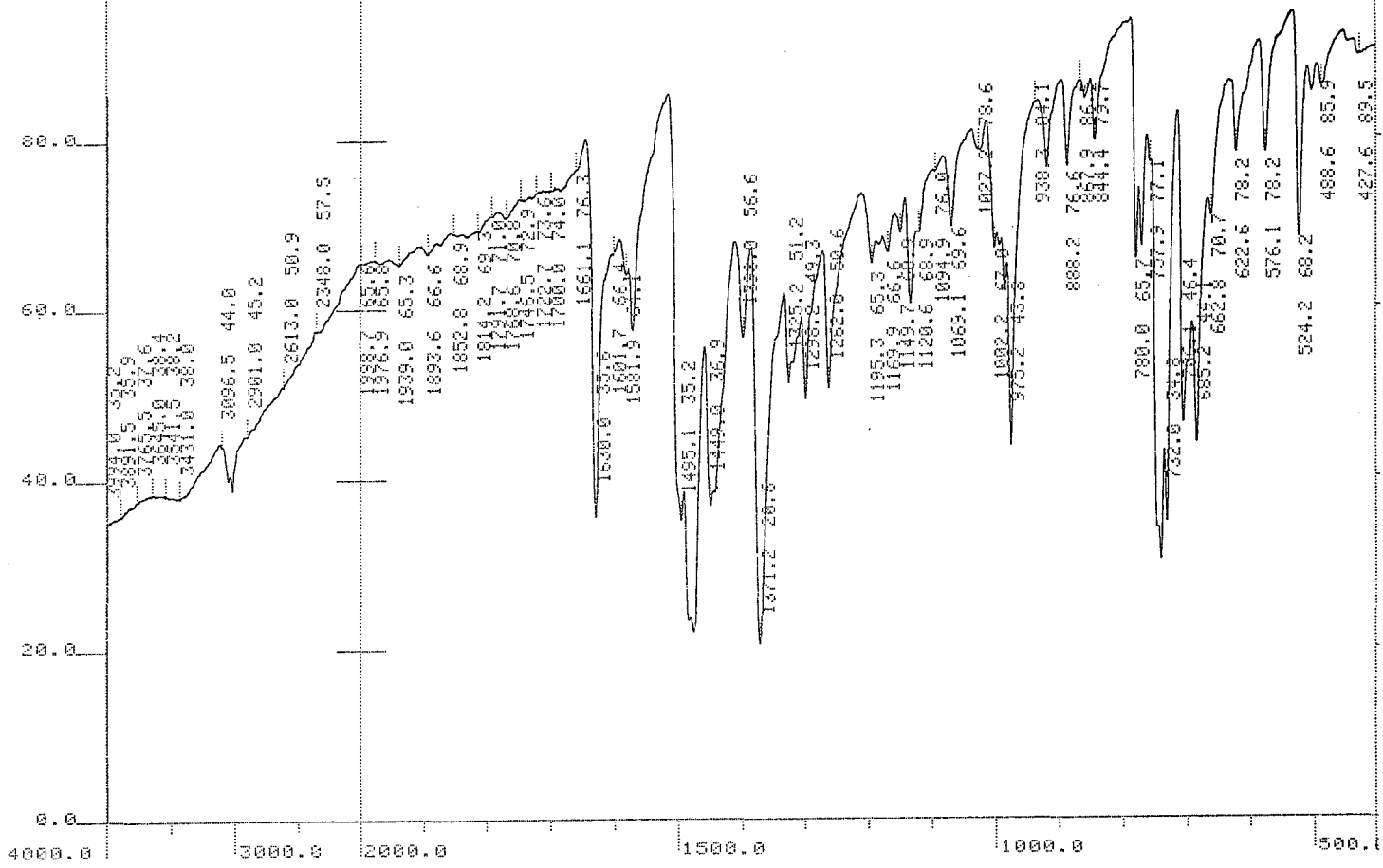
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 205.0 (4.85), 210 (omuz, 4.72), 279 (omuz, 4.38), 296.5 (4.85), 422.0 (4.14).

IR(KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3040 (Aromatik ve -CH=CH- grubunun C-H gerilim bandı), 1630-1449 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1435 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem içi eğilme bandı), 1371, 1226 (C-N gerilim bandı), 975 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem dışı eğilme bandı), 882, 780 (1,2,4-trisübstitüe benzen), 760 (1,2-disübstitüe benzen), 745, 685 (Monosübstitüe benzen).

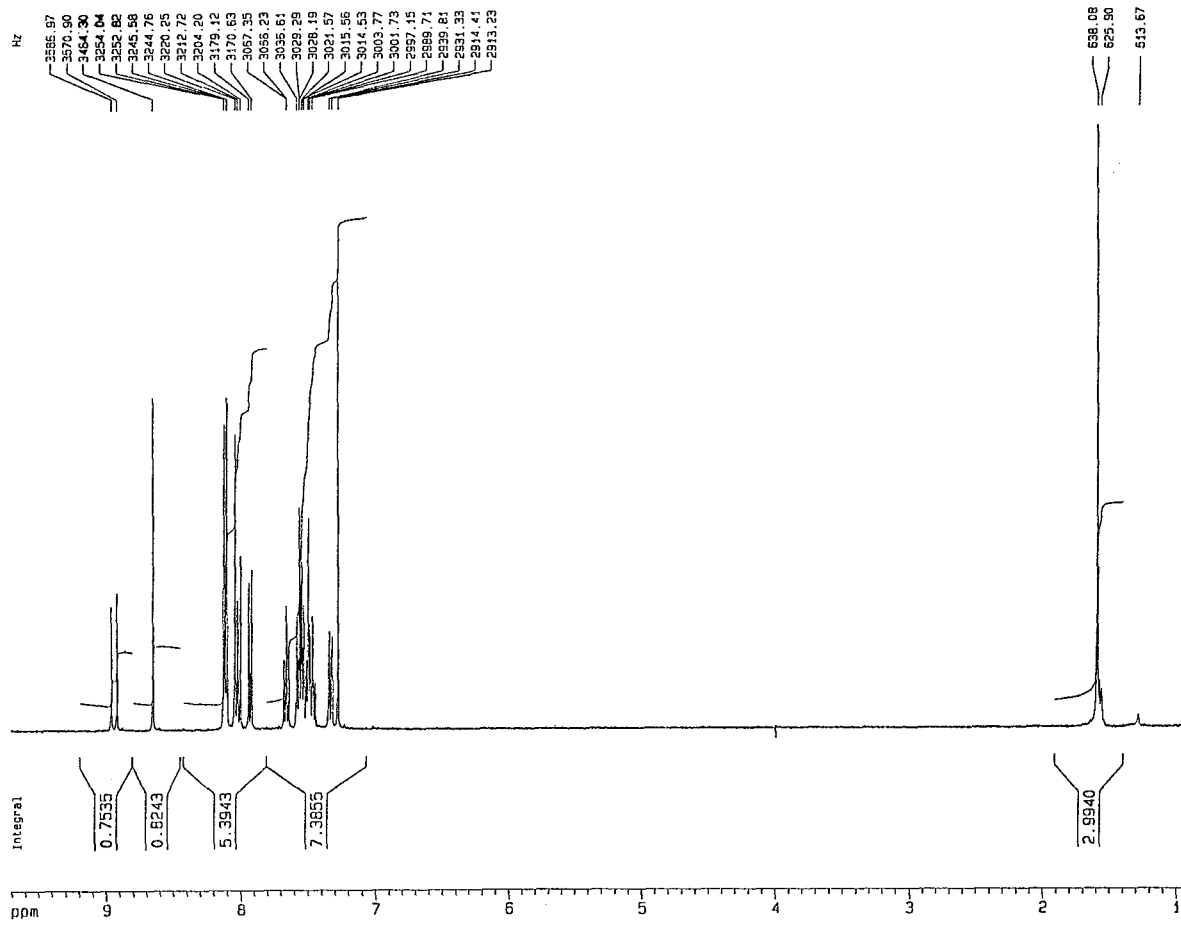
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ (ppm): 7.28-7.66 (7H, m, Ar-H
7.92-8.13 (4H, m, Ar-H) 8.03 (1H, d; j: 16.05 Hz, vinil grubunun C(1)-H protonu) 8.95 (1H, d; j: 16.08 Hz, vinil grubunun C(2)-H protonu) 8.66 (1H, s, pirazino benzimidazol çekirdeğinin C(4)-H protonu)

MASS (EI) m/z : 417.4 (M+1), 415.4 (M-1), 383.5, 382.5, 381, 380.5 (%100), 191.3, 190.2, 173.1, 172.2, 171.3, 143.2, 116.3, 102.3, 89.3, 77.3.

MASS (ES) M+1 : m/z : 417.7 (%32)



Şekil 42. Bileşik C4'ün IR spektrumu



Current Data Parameters
NAME es
EXPNO 12
PROCNO 1

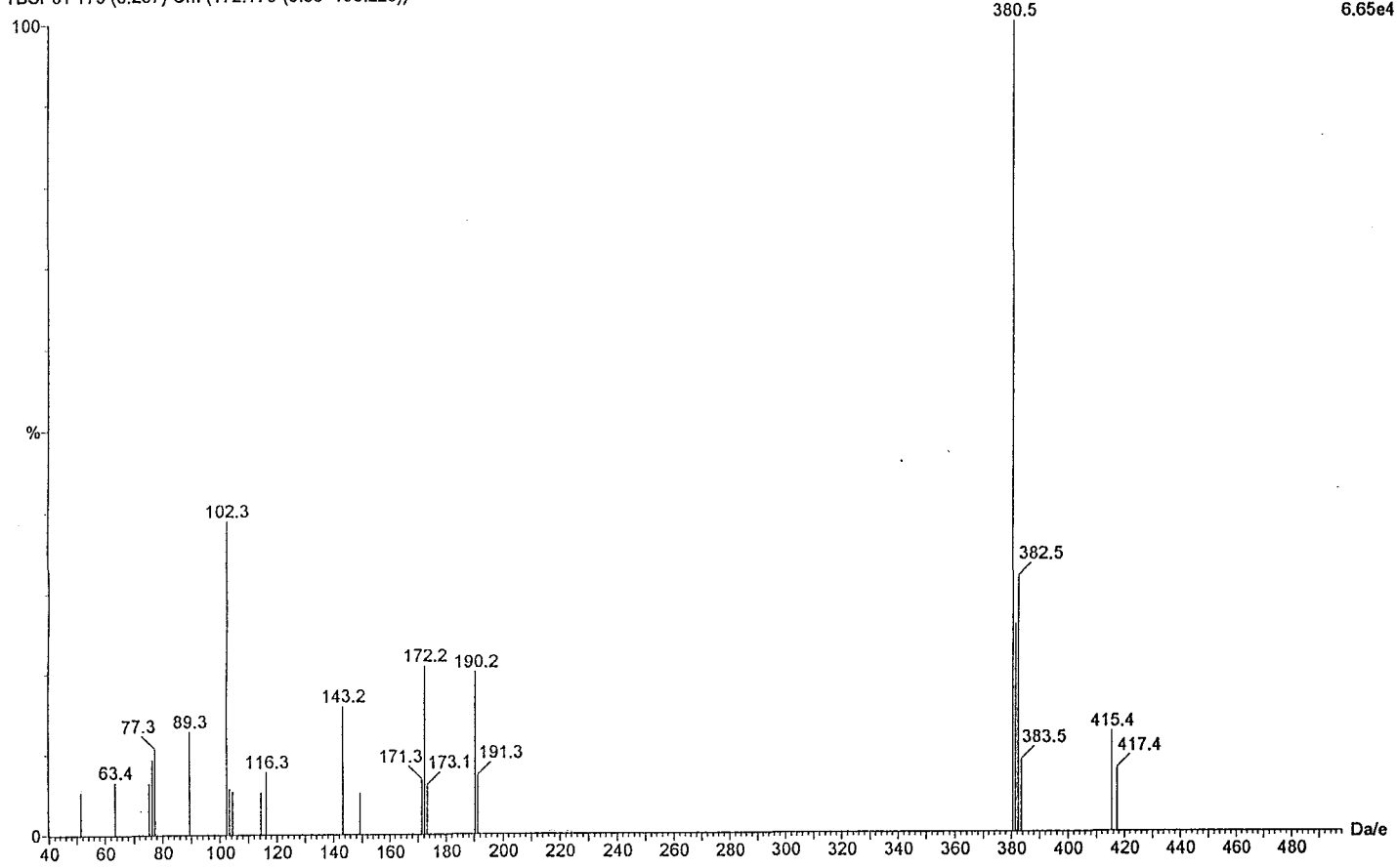
F2 - Acquisition Parameters
Date 950711
Time 13.34
PULPROG zg30
SOLVENT CDCl3
AQ 4.3780718 sec
FIDRES 0.114212 Hz
DM 133.6 usec
RG 574.7
NUCLEUS off
D1 1.0000000 sec
P1 9.8 usec
DE 4.5 usec
SF01 400.1321501 MHz
SMH 3742.51 Hz
TD 32768
NS 8
OS 2

F2 - Processing parameters
SI 16384
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 22.00 cm
F1P 9.709 ppm
F1 3884.90 Hz
F2P 0.872 ppm
F2 349.00 Hz
PPMCM 0.40168 ppm/
HZCM 160.72258 Hz/c

Şekil 43. Bileşik C4'ün 400 MHz NMR spektrumu

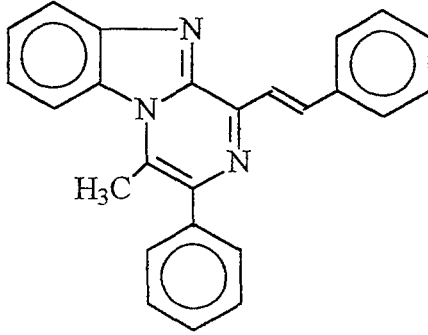
TBSP81 175 (3.237) Cm (172:178-(3:85+193:228))



Şekil 44. Bileşik C4'ün EI MASS spektrumu

75

1-(2-Fenilvinil)-3-fenil-4-metilpirazino[1,2-a]benzimidazol C5



1-[1-(1-Metil-2-fenil-2-okzoetil)benzimidazol-2-il]-3-fenil-

2-propenon (2 mmol) amonyum asetat (20 mmol), 100 ml asetik asit kullanılarak genel sentez yönteminde tarif edildiği gibi elde edildi.

Verim %73 E.n. 196-197°C

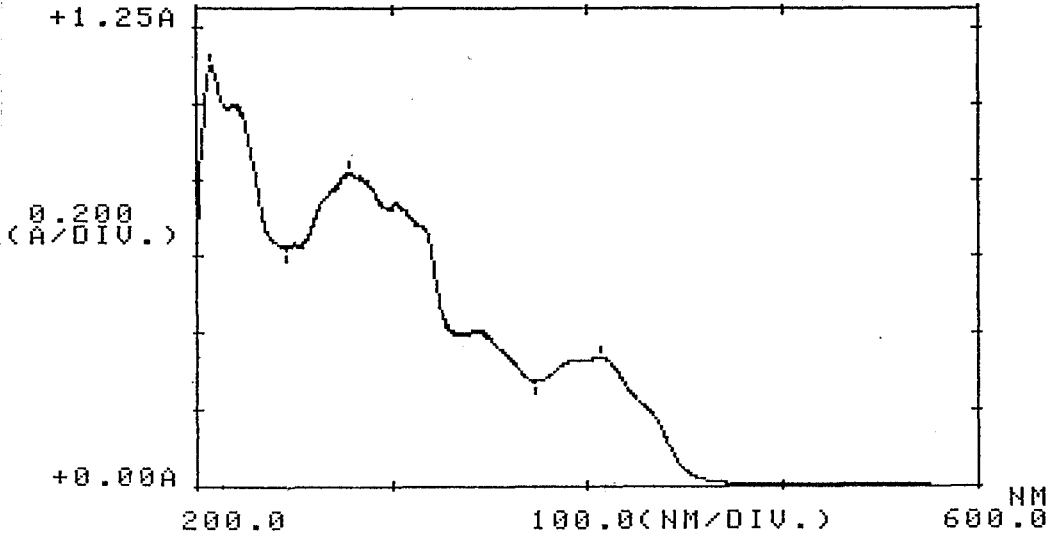
Kromatografi: Sistem S1: Rf 0.60

Sistem S2: Rf 0.83

Analiz : C₂₅H₁₈N₃

Hesaplanan : C:83.30 H: 5.03 N: 11.65

Bulunan : C: 82.72 H: 4.61 N: 11.25



Şekil 45. Bileşik C5'in UV spektrumu

UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ) : 207.0 (4.72), 212 (omuz, 4.75), 248 (omuz, 4.5), 278.5 (4.6), 372 (omuz, 4.1), 406.5 (4.2), 408 (omuz, 4.0).

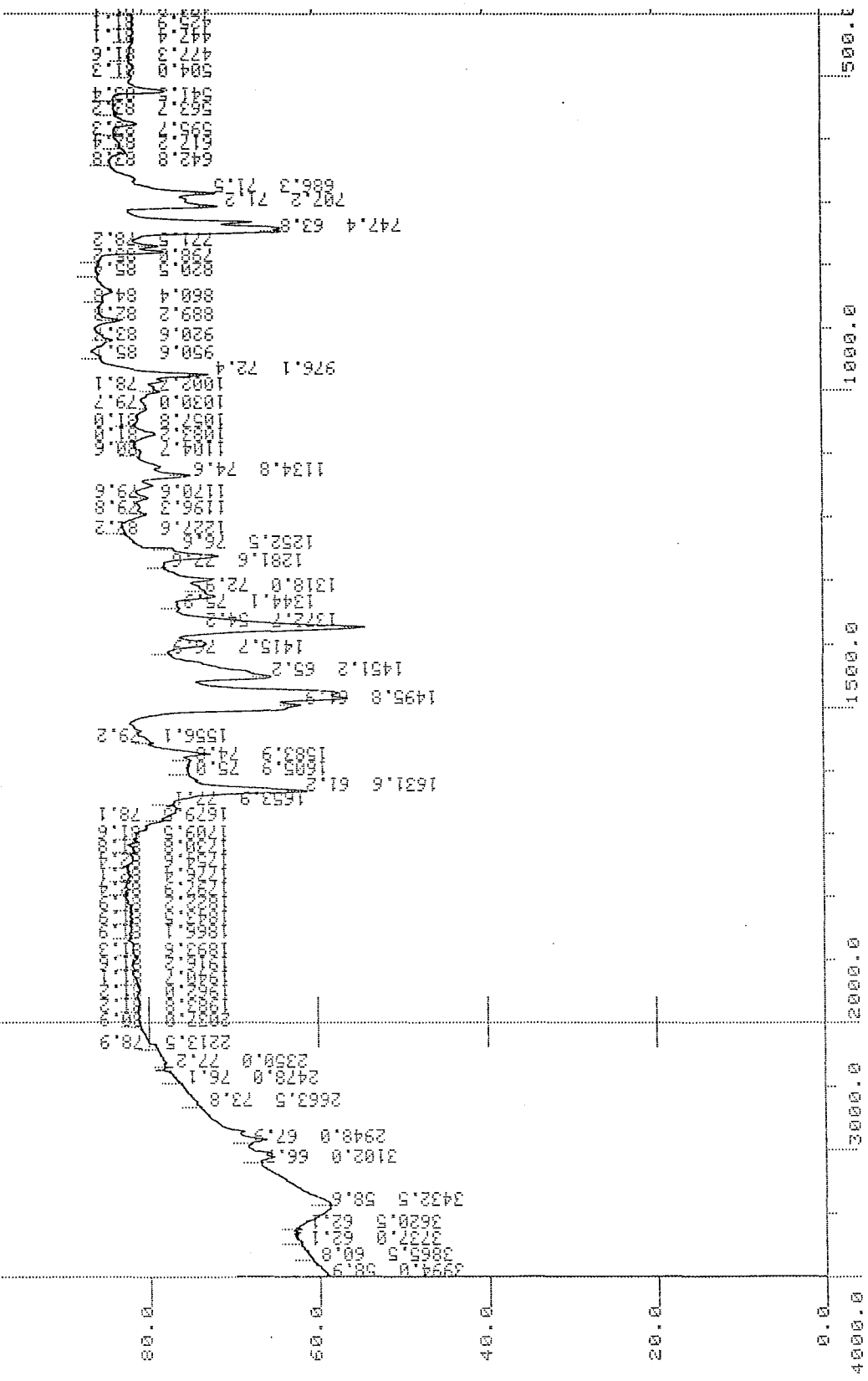
IR(KBr) ν_{maks} (cm^{-1}): 3050 (Aromatik ve -CH=CH- grubunun C-H gerilim bandı), 1631-1454 (C=N ve C=C gerilim bandları), 1403 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem içi eğilme bandı), 1360, 1275 (C-N gerilim bandı), 974 (-CH=CH- grubunun C-H düzlem dışı eğilme bandı), 778 (Disüstitüe benzen), 735, 685 (Monosüstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3) δ (ppm): 7.36 (2H, d; j: 7.75 Hz, 1-[2(fenilvinil)] grubunun, aril C(3)-H, C(5)-H protonları. 7.55 (2H, d; j: 7.26 Hz, 1-[2(fenilvinil)] grubunun aril C(2)-H, C(6)-H protonları). 7.65

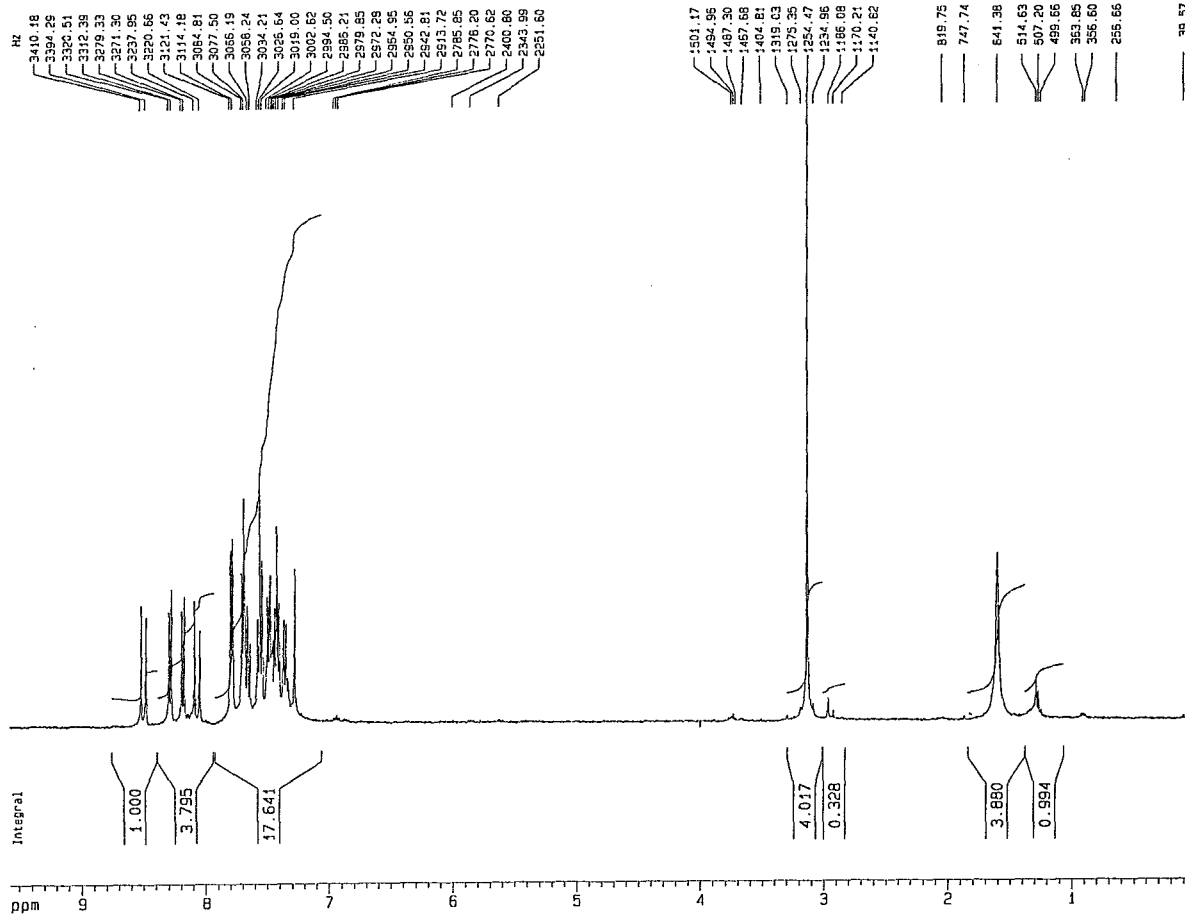
(1H, d; j: 7.95 Hz, pirazinobenzimidazol çekirdeğinin C(5)-H protonu).
8.18 (1H, d; j: 8.3 Hz, pirazino benzimidazol çekirdeğinin C(8)-H protonu).
7.79 (2H, d; j: 7.25 Hz, 3-fenil grubunun C(2)-H, C(6)-H protonları). 8.07
(1H, d; j: 17.29 Hz, vinil grubunun C(1)-H protonu). 8.20 (1H, s,
prazinobenzimidazol çekirdeğinin C(4)-H protonu). 8.50 (1H, d; j: 15.89 Hz,
vinil grubunun C(2)-H protonu). 3.10 (3H, s, metil protonları).

MASS (EI) m/z : 362.4 (M+1), 361.4 (M), 360.3 (%100), 346.3,
284.2, 258.2, 257.2, 245.2, 244.2, 243.2 , 181.0, 180.2, 179.2, 173.1 172.1,
166.0, 165.2, 147.7, 140.1, 128.1, 116.2, 115.1, 102.1, 89.1, 77.2.

MASS (ES) M+1 : m/z : 362.2(%100).



Şekil 46. Bileşik C5'in IR spektrumu



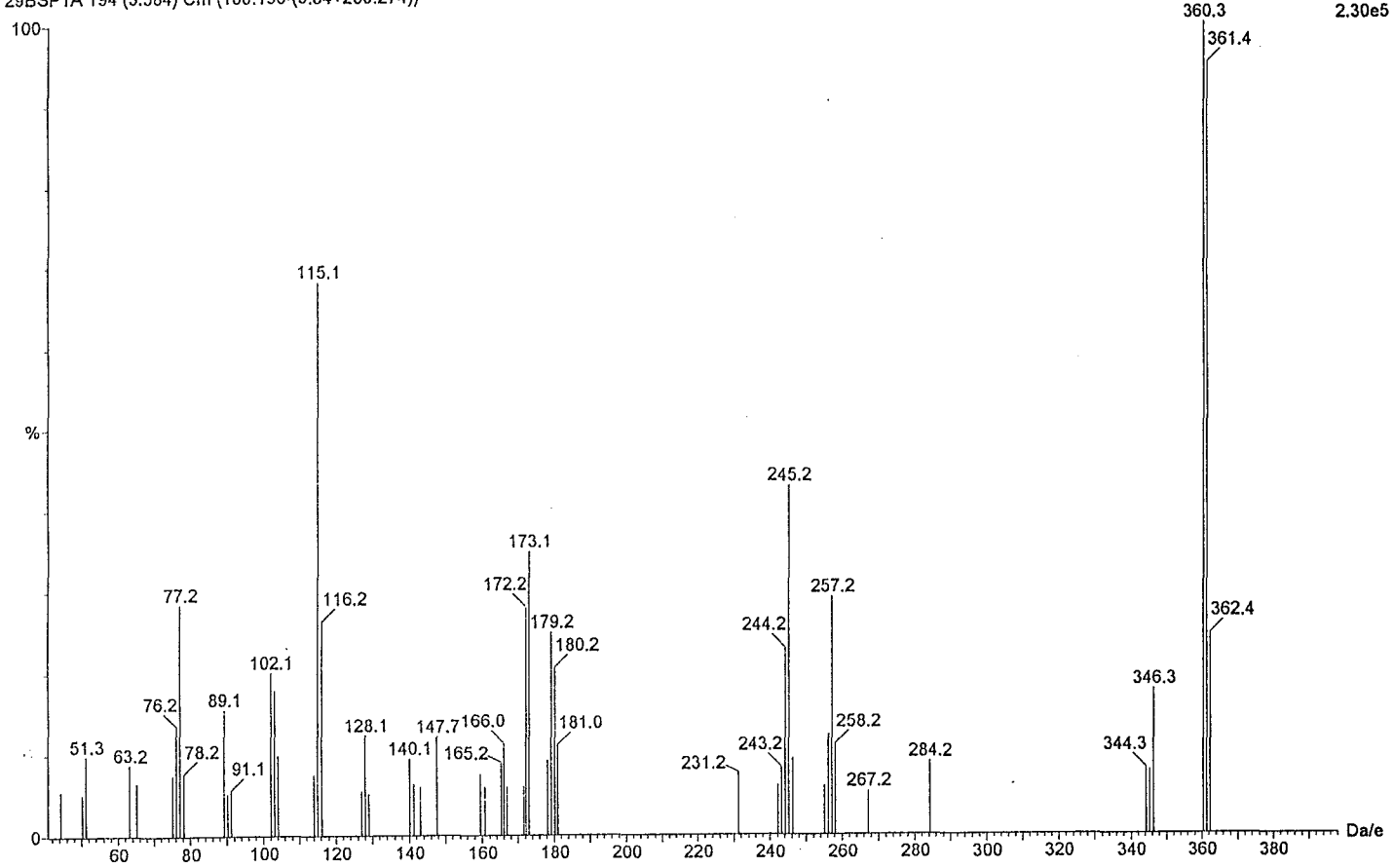
Current Data Parameters
 NAME 00150
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date 950926
 Time 15.34
 PULPROG zg30
 SOLVENT CDCl3
 AQ 0.5113056 sec
 FIDRES 0.978127 Hz
 DM 62.4 usec
 RG 1625.5
 NUCLEUS off
 D1 1.0000000 sec
 P1 9.8 usec
 DE 4.5 usec
 SFO1 400.1324008 MHz
 SWH 8012.82 Hz
 TD 8192
 NS 8
 DS 2

F2 - Processing parameters
 SI 4096
 SF 400.1300000 MHz
 NDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 22.00 cm
 F1P 9.570 ppm
 F1 3829.15 Hz
 F2P 0.014 ppm
 F2 5.64 Hz
 PPMCM 0.43435 ppm/
 HZCM 173.79588 Hz/c

Şekil 47. Bileşik C5'in 400 MHz NMR spektrumu



Şekil 48. Bileşik C5'in EI MASS spektrumu

2.4. ANTİMİKOTİK ve ANTİBAKTERİYAL ETKİLERİN ARAŞTIRILMASI*

Bileşiklerin antibakteriyal etkilerinin araştırılmasında kontrol suşları olarak *S.aureus* ATCC 25923, *E.coli* ATCC 25922 ve *P.aeruginosa* ATCC 27853 antifungal araştırılmasında ise *C.albicans* ATCC 10231 kullanılmıştır. Çalışmada kontrol antibakteriyal olarak ceftriaxone (Roche), kontrol antifungal madde olarak ise clotrimazole (Bayer) kullanılmıştır.

Bileşiklerin antibakteriyal ve antifungal etkileri tüp dilüsyon yöntemi^{18,24} kullanılarak belirlenmiştir. Bu amaçla besiyeri olarak bakteriler için Nutrient Broth (pH:7), funguslar için Malt Ekstrakt Broth (pH: 5.4) kullanılmıştır. Besiyerlerine, incelenen bileşiğin dimetilsülfoksit'deki steril çözeltisi başlangıç konsantrasyonu 1000 µg/ml olacak şekilde ilave edilmiştir. Buradan steril besiyerleriyle 2 kat seyreltmeler yapılarak 10 dilüsyon (1000, 500, 250, ...2µg) hazırlanmış ve steril deney tüplerine her dilüsyondan 2 ml aktarılmıştır.

*Bileşiklerin antibakteriyal ve antifungal etkileri İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikroorganizma Kültür Koleksiyonları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (KÜKENS) Dr.Habibe Erdeniz ve Dr.Muammer Kiraz tarafından yapılmıştır.

Her tüpe, mikroorganizma ile inoküle edilerek 37 oC de 18-24 saat inkübasyona bırakılarak elde edilen mikroorganizma süspansiyonundan 1 damla (0.05 ml) ilave edilmiştir. Bu şekilde inoküle edilen tüpler 37oC’de 24 saat inkübe edildikten sonra, üreme sonucu oluşan bulanıklık dikkate alınarak, her mikroorganizma için bulanıklık göstermeyen ilk dilüsyon minimal inhibisyon konsantrasyonu(MİK) olarak saptanmıştır.

Çalışma sırasında olası hataları önlemek amacıyla her deney üç paralel seri halinde yapılmıştır. Ayrıca, mikroorganizmaların üremelerini kontrol etme açısından, bileşik içermeyen besiyerleri aynı şartlarda inoküle edilerek kontrol olarak çalışılmıştır.

Bileşikler için elde edilen MİK değerleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1: Bileşiklerin Antibakteriyal ve Antifungal Etkileri (MİK µg/ml)

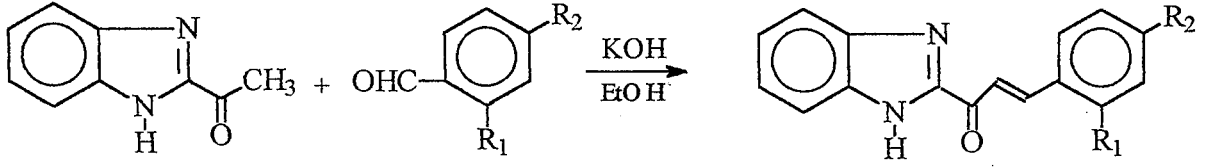
Bileşik	S.aureus	E.coli	P.aeruginosa	C.albicans
B1	125	125	125	62.5
B2	125	125	125	62.5
B3	125	125	125	62.5
B4	62.5	62.5	62.5	31.25
B5	125	125	125	62.5
C1	125	125	125	62.5
C2	125	125	125	62.5
C3	125	125	125	62.5
C4	62.5	62.5	62.5	31.25
C5	125	125	125	62.5
Ceftriaxone	2	0.03	8	25
Clotrimazole	-	-	-	2

3. SONUÇ VE TARTIŞMA

3.1. BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Çalışma konumuzu oluşturan pirazino[1,2-a]benzimidazol türevlerinin sentezi üç basamak halinde verilebilir.

İlk basamak, 2-asetilbenzimidazol ve bazı arilaldehidlerden hareketle 1-(benzimidazol-2-il)-3-aril-2-propenon türevlerinin eldesi ile ilgilidir.



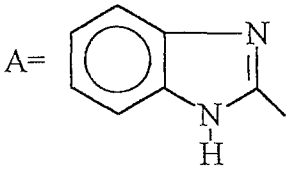
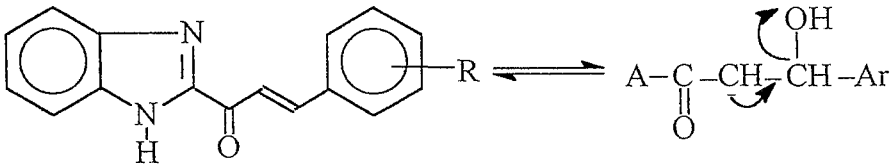
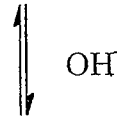
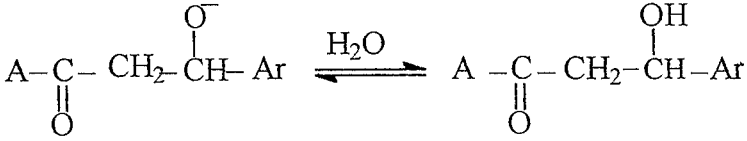
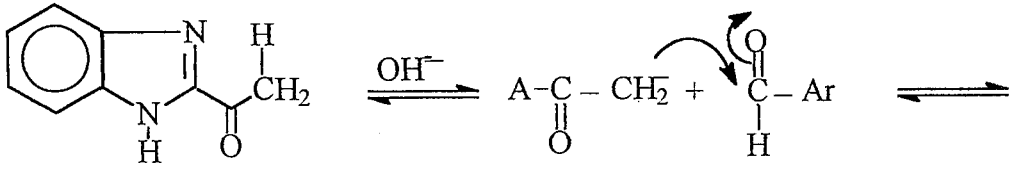
1a-d

1	R ₁	R ₂
a	H	H
b	Cl	H
c	H	Cl
d	Cl	Cl

Bu kondenzasyon reaksiyonu için literatürde değişik yöntemlerden söz edilmektedir. Reaksiyon şartı olarak etanol veya metanol'ün sodyum hidroksit, potasyum hidroksit, sodyum etoksit çözeltileriyle^{25,26} soğukta, etanol-sodyum asetat²³ karışımında veya metanol içinde piperidin'le²⁷ kaynatma işlemleri uygulanmıştır.

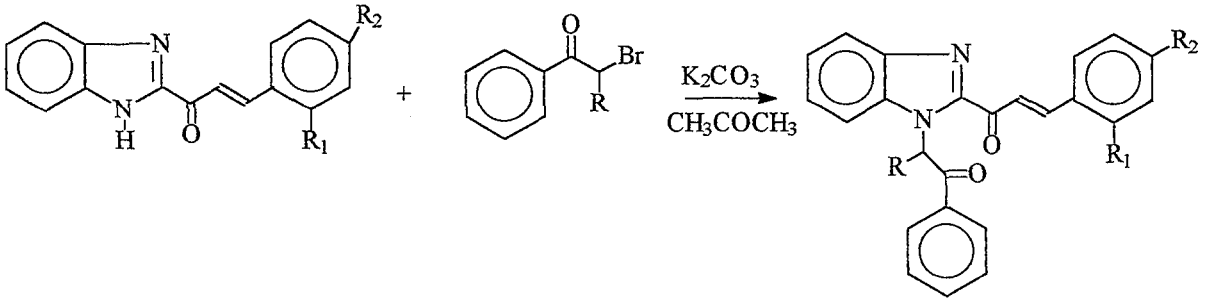
Çalışmalarımızda, reaksiyon ortamı olarak, potasyum hidroksidin etanollü veya metanollü çözeltisi kullanılmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığında ve karıştırılarak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sırasında ısı uygulandığı zaman, oluşan yan ürünler nedeniyle verimin düştüğü gözlenmiştir.

2-Asetilbenzimidazol'ün asetil grubundaki α -hidrojenlerine baz etkisiyle kopartılması sonucunda oluşan karbanyon, aromatik alhidin karbonil grubuna bağlanarak karşılık gelen β -hidroksi-karbonil bileşimini oluşturur. Dehidrasyon sonucu 1-(benzimidazol-2-il)-3-aril-2-propenon bileşiklerine ulaşılır.

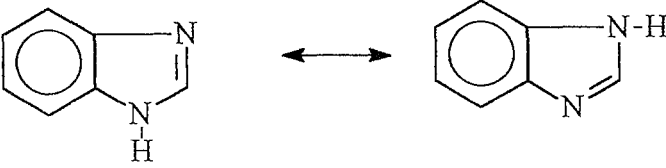


Yapılan literatür araştırmalarında elde edilen bileşiklerden A2 ve A4 'e rastlanamamıştır.

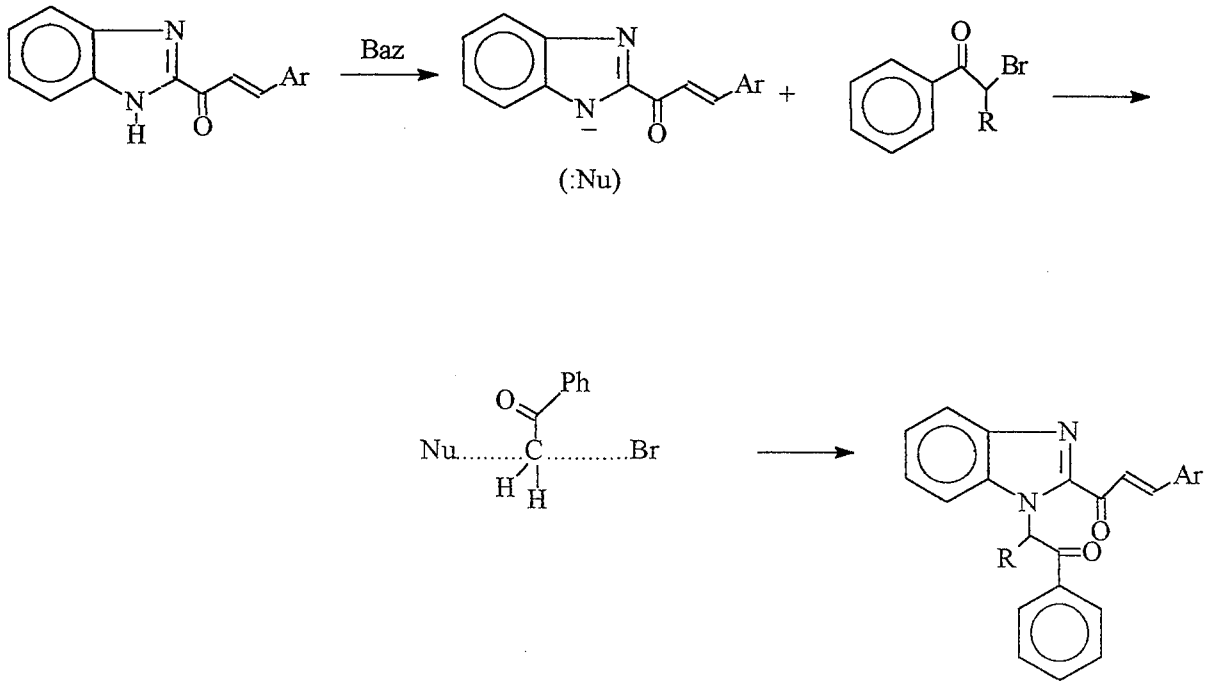
İkinci basamakta, 1-(benzimidazol-2-il)-3-aril-2-propenon turevleriyle α -bromoasetofenon veya α -bromopropiyofenon'un bazik ortamda kondenzasyonu ile 1-[(2-fenil-2-oksoetil)benzimidazol-2-il]-3-aril-2-propenon turevleri sentezlenmiştir. Reaksiyon aseton içinde, baz olarak potasyum karbonat ile oda sıcaklığında karıştırılarak yapılmıştır.



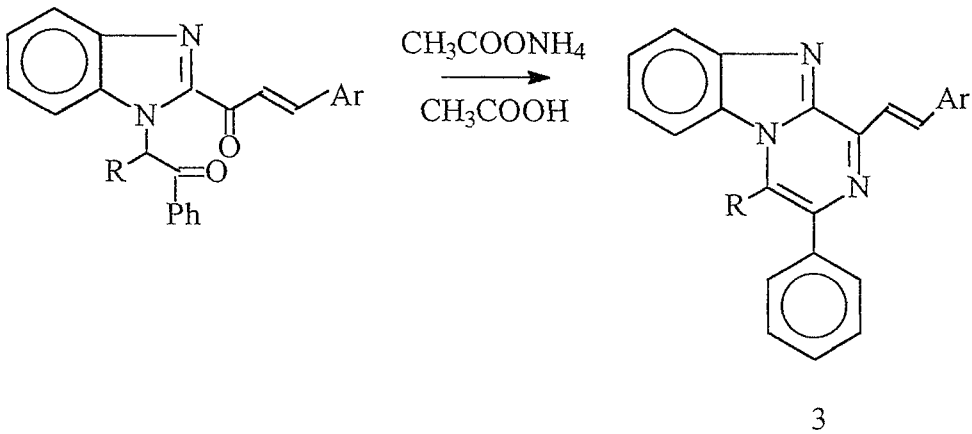
Benzimidazol çekirdeğinin birinci konumundaki indol tipi N-H ile üçüncü konumundaki piridin tipi >N: arasında tautomerik bir denge bulunmaktadır.



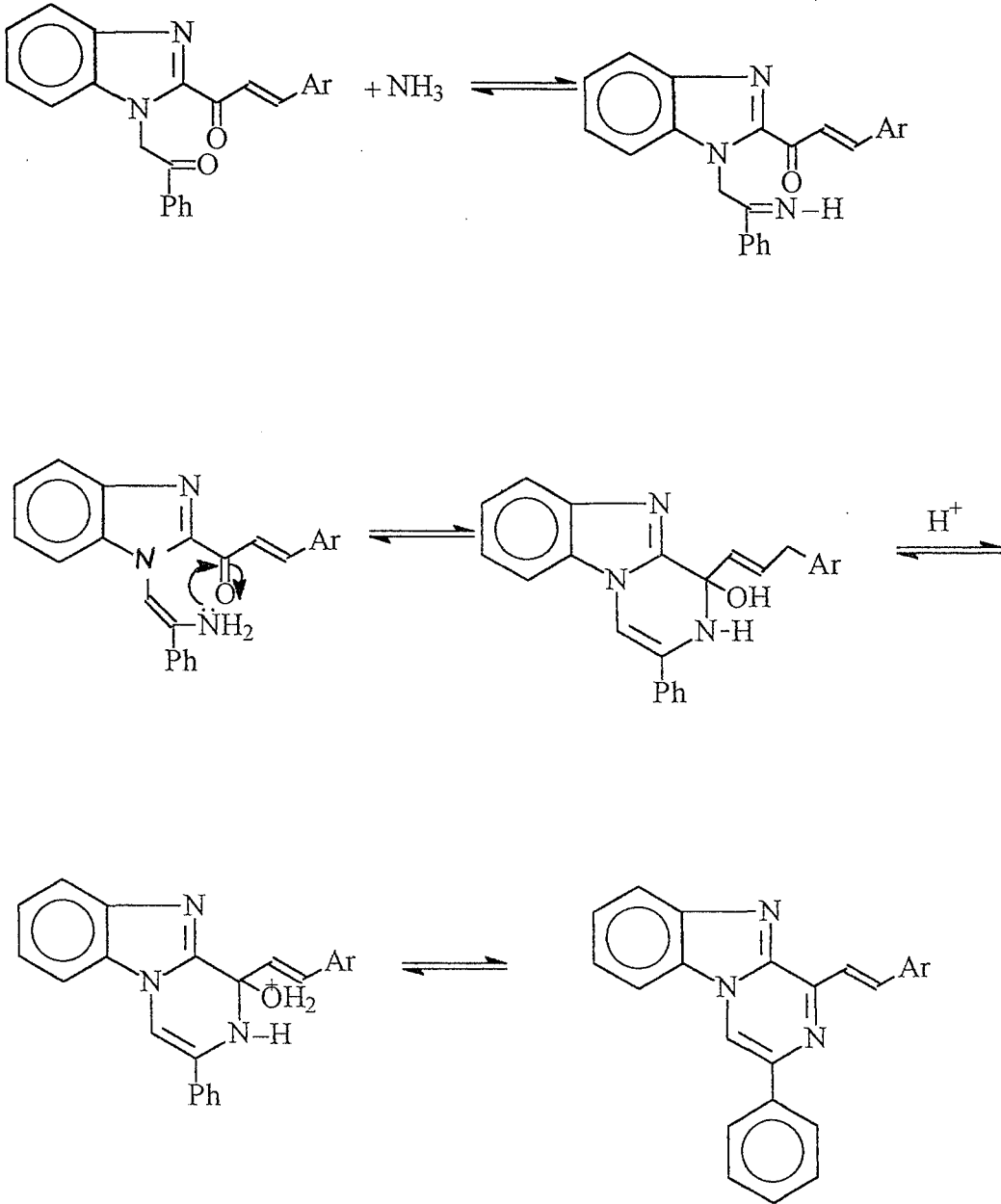
Bu proton asidik karakter taşıdığı için bazlarla kolaylıkla kopartılarak benzimidazolün metal tuzlarını oluşturabildiği bilinmektedir²⁸. Bu özelliği ile benzimidazol yapısı bir nükleofil olarak α -bromoasetofenon ile sübstitüsyon reaksiyonuna ($\text{S}_{\text{N}}2$) girerek ürünü oluşturduğu söylenebilir.



Son basamak, bir önceki basamakta sentezlenen N(1), C(2) bifonksiyonlu benzimidazol bileşiklerinin halka kapanmasına bağlı olarak pirazino[1,2-a] benzimidazol türevlerinin elde edilmesiyle ilgilidir.

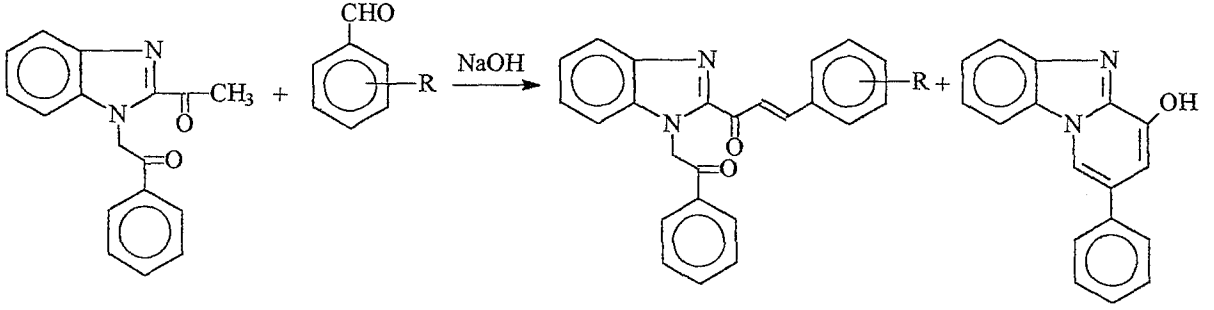


Reaksiyon ortamı olarak literatürde de benzer sentezlerde uygulanan bir yöntem olan amonyum asetat-asetik asid sistemi uygulanmıştır¹⁶⁻¹⁸. Amonyum asetat reaksiyon sırasında bir amonyak prekürsörü olarak davranmaktadır. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibi önerilebilir.

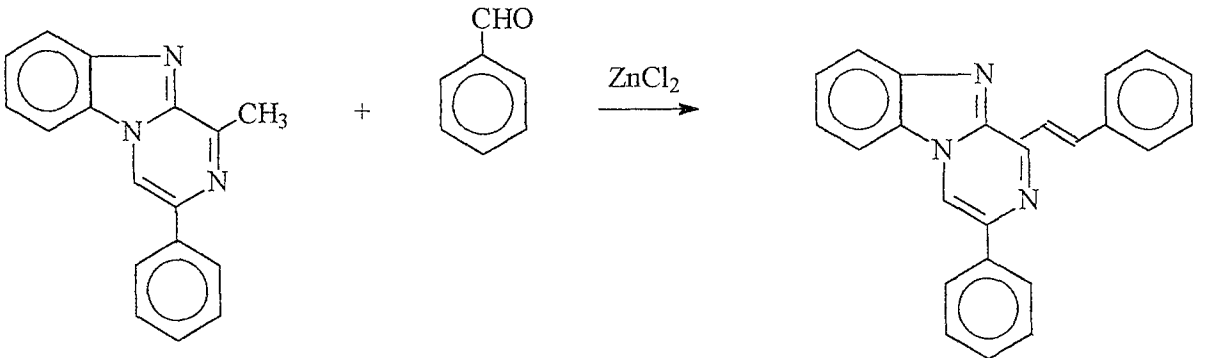


1-(2-Arilvinil)-3-fenilpirazino[1,2-a]benzimidazol bileşiklerine

ulaşmak için alternatif yollar da denendi. Demirayak tarafından yapılan bir çalışmada¹⁸ yine bazı prazinobenzimidazol türevini elde etmek için hazırlanmış olan 1-(2-fenil-2-okzoetil)-2-asetilbenzimidazol aromatik aldehytlerle bazik ortamda reaksiyona sokularak propenon türevlerinin eldesine çalışıldı. Ancak beklenen propenon türevinin yanında daha fazla oranda olmak üzere, belirtilen çalışmada da uygulandığı gibi bazik ortamın etkisi ile 1-(2-fenil-2-okzoetil)-2-asetilbenzimidazol'ün intrakondenzasyona uğramasıyla pirido[1,2-a]benzimidazol türevinin de oluştuğu saptandı.



Diğer bir deneme, 1-metil-3-fenilpirazino[1,2-a]benzimidazol'ün aromatik aldehydlerle kondenzasyona sokulmasıdır. Literatürde²⁹ maddemize benzer aktif metil grubu taşıyan bileşiklere uygulanan ZnCl₂ ile yüksek sıcaklıkta ısıtma işleminin uygulanmasıyla, %18 lik bir verimle 1-(2-fenilvinil)3-fenil pirazinobenzimidazol elde edilmiştir.



3.2. SPEKTRAL VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.2.1. UV Bulguları

Üç madde grubunun A, B ve C, UV spektrumları kendi aralarında benzerlik göstermektedir. A grubunu oluşturan dört 2-sinnoilbenzimidazol türevinin birisi süstitüentsiz diğeri üçü de klor süstitüedir. Dört bileşimin de UV spektrumlarının benzer olması, klor gruplarının spektruma etkilerinin çok az olduğunu göstermektedir. A grubu için iki ana band 203-205 nm ve 345-347 nm civarında gözlenirken yine dört bileşik içinde geçerli olan ve benzer şekilde gözlenen omuz şeklindeki bandlar da karakteristiktir. İlk ana banddan sonra gözlenen ardışık iki omuz yaklaşık 225-233 nm ve 240-245 nm arasında, ikinci ana banddan sonra gözlenen bir omuz da yaklaşık 352-354 nm de bulunmaktadır.

İkinci gruptaki beş bileşimin yapıları da birbirine benzemektedir.

2-sinnoilbenzimidazol türevlerinde benzimidazol çekirdeğinin N(1) konumuna fenasil yapısı eklenmiştir. Bu grubun UV spektrumları incelendiğinde, ilk gruba göre yeni eklenen yapının etkisi ile spektrumda değişiklikler gözlenmiştir. A grubu için gözlenen ana bandlar yine benzer şekilde ve yaklaşık aynı dalga boylarında geldiği saptanmıştır. Söz konusu bu iki band yine sırasıyla 204-205 nm ve 340-348 nm gözlenmişlerdir. Ancak A grubu maddeler için ilk ana banddan sonra gelen iki ardışık omuz şeklindeki band B grubunda batokromik ve hiperkromik etkileri ile 240-244 nm civarında bir ana band halinde gözlenmişlerdir. Bu yeni bandın fenasil grubunun etkisiyle oluştuğu söylenebilir.

A grubu maddeler için ikinci ana banddan hemen sonra gözlenmiş olan omuz, B grubu maddeler için ya iyice belirginliğini kaybetmiş ya da tamamen kaybolmuşlardır.

Son grup olan 1-(2-arilvinil)-3-fenilpirazino[1,2-a]benzimidazol türevlerinin UV spektrumları incelendiğinde spektrumların şekillerinin ilk iki grubun spektrumlarına göre daha karmaşık olduğu göze çarpmaktadır. B grubunda benzimidazol çekirdeğinin N(1) ve C(2) konumlarındaki iki substitüent grubunun siklizasyonu ile yeni bir halka sistemi oluşumu sonucu elde edilmiş olan C grubu bileşiklerde meydana gelen yeni elektronik konjugasyon sisteminin etkisiyle UV spektrumunda batokromik kaymalar gözlenmiştir. Üç grup belirgin band seçilmektedir. Bunlar sırasıyla yaklaşık, 204-205 nm, 293-296 nm ve 409-422 nm de gözlenmektedirler.

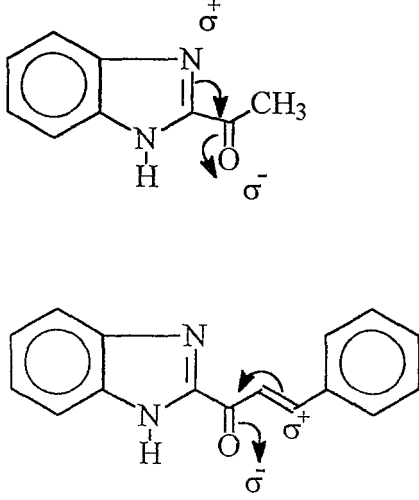
3.2.2. IR Bulguları

IR spektrumlarında da üç madde grubuna bağlı olarak karakteristik IR bandları gözlenebilmektedir.

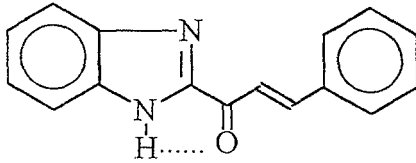
A grubu 2-sinamoilbenzimidazol türevlerini karakterize eden bandlar karbonil gerilim bandı ve benzimidazol N(1)-H gerilim bandıdır.

Karbonil grubuna ait gerilim bandı $1659-1664\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmiştir. Bu değer 1670 cm^{-1} de gelen 2-asetilbenzimidazol'ün karbonil bandına²⁰ göre daha düşük dalga sayısında bulunmaktadır. Bu düşmenin nedeni, 2-asetilbenzimidazol de konjuge durumda bulunan karbonil grubunun

2-sinnamoilbenzimidazolde fenil grubu ile de konjugasyona girmesinden kaynaklanmaktadır.



Bu durumun diğeri bir nedeni de karbonil grubu ile benzimidazol çekirdeğinin N-H grubu arasındaki hidrojen bağına bağlanabilir.



N-H gerilim bandlarının 3250 cm^{-1} civarında gelmiş olması, N-H in hidrojen bağı yaptığının bir diğeri kanıtıdır. Bu intramoleküler hidrojen bağı dışında literatürde de belirtildiği gibi benzimidazol çekirdeğinin önemli bir karakteristiği olarak intermoleküler hidrojen bağı oluşturmakta ve buna ait N-H gerilim bandı da $3500\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ arasında yaygın band olarak gözlenmektedir^{30,31}.

B grubu bileşiklerde, A grubundan farklı olarak benzimidazolün N(1) konumu süstitüe olduğu için N-H gerilim bandı kaybolmuş. Bu bileşiklerde iki farklı karbonil grubuna bağlı olarak iki kuvvetli gerilim bandı gözlenmiştir. Bunlardan 1661-1657 cm^{-1} arasında gözlenen band, A grubu bileşiklerde sözedildiği gibi, propenon grubunun karboniline aittir. 1695-1686 cm^{-1} de gözlenen band ise fenasil grubunun karboniline ait gerilim bandıdır.

Pirazinobenzimidazol bileşiklerinde, başlangıç maddeleri olan B grubu bileşikleri karakterize eden ve 1695-1657 cm^{-1} arasında gözlenen kuvvetli C=O gerilim bandları halka kapanması nedeniyle kayboldukları için artık gözlenememektedirler.

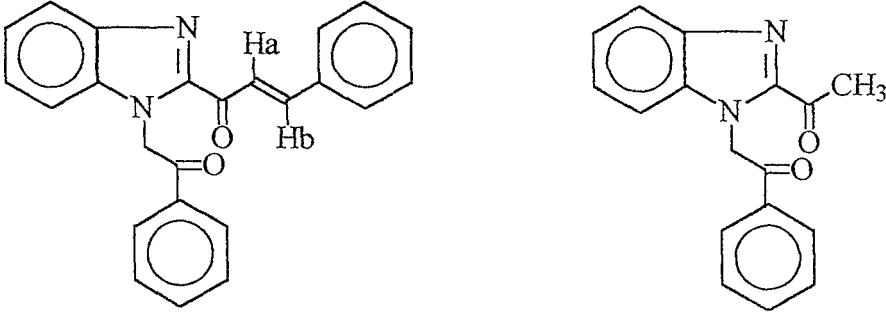
3.2.3. NMR Bulguları

A grubu bileşiklerin 90 MHz NMR spektrometresinde alınan spektrumları incelendiği zaman yalnızca 7.1-8.3 ppm arasında multiplerin yer aldığı görülmektedir, daha yüksek alanda rezonans vermesi beklenen -COCH=CH- yapısındaki etilenik protonlar da bu gruba bağlı olan benzimidazol ve aril gruplarının her iki yönden elektron çekmelerine bağlı olarak aromatik protonlarla birlikte aynı alanda rezonans vermektedirler.

B grubu bileşiklerde aromatik protonlar ve etilenik protonlar yine aynı alanda rezonans vermekte ve 7.1-8.3 ppm arasında multipler olarak görülmektedirler. Ancak B1 bileşiği için 400 MHz NMR spektrometresinde alınan spektrumdan yapı aydınlatılmasında daha aydınlatıcı bilgiler elde edilebilmiştir.

Karakteristik yarıma sabiti değerlerine sahip etilenik protonlara ait dubletler spektrumdan seçilebilmektedir.

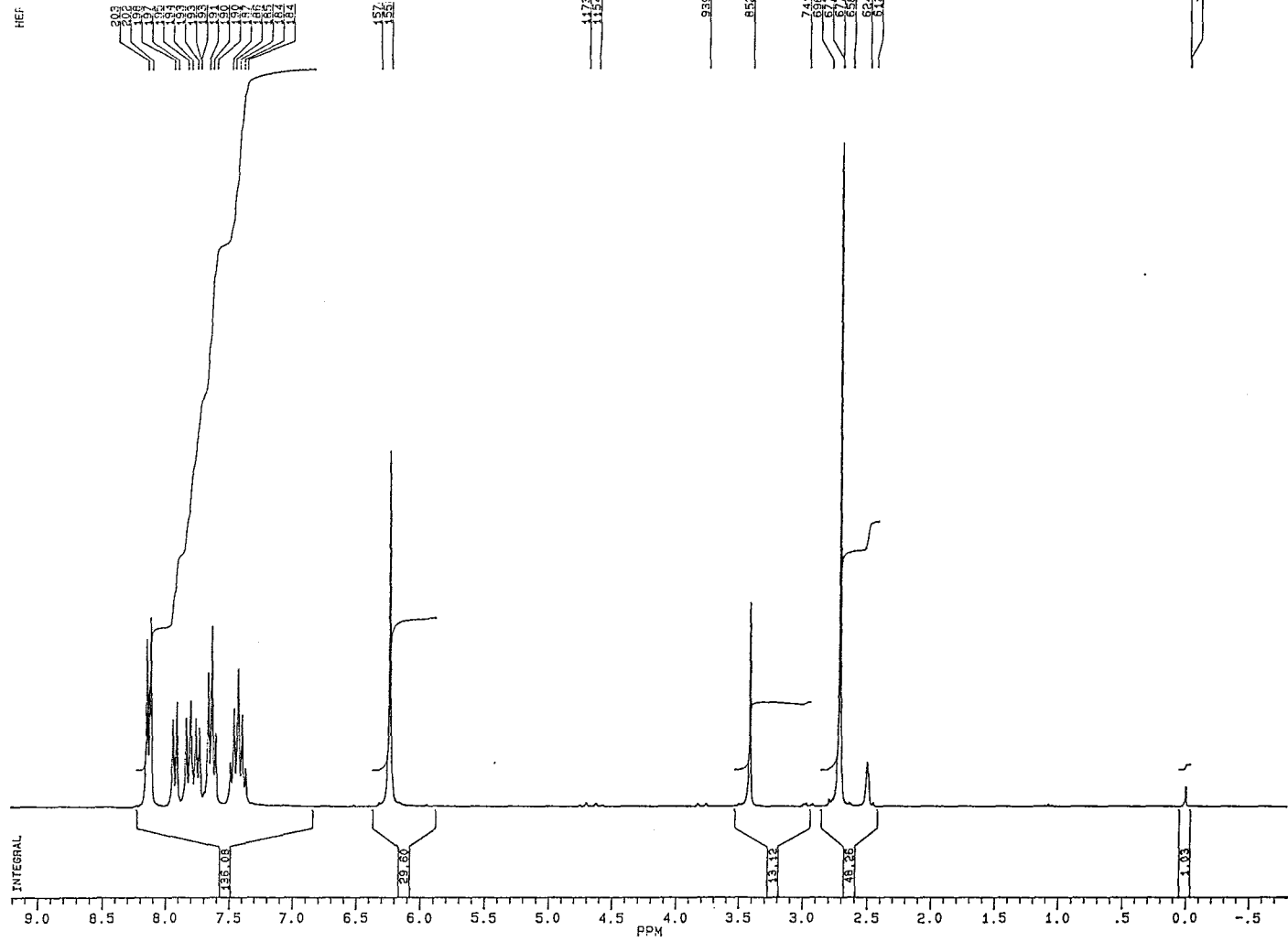
Bu konuda daha önceki bir çalışmada elde edilmiş ve yapısı aydınlatılmış olan 1-(2-fenil-2-oksoetil)-2-asetilbenzimidazol bileşiği model madde olarak alınmış ve NMR verileri yapı aydınlatılmasında yardımcı olarak kullanılmıştır. Bu bileşiğin 250 MHz NMR spektrumu Şekil 49’da verilmiştir.



Ha ve Hb protonlarına ait pikler 7.88 (j: 16.07 Hz) ve 8.30 (j: 16.02 Hz) de gözlenmektedir. Seçilebilen diğer yarılmalara ait sabitler j: 7-8 Hz arasındaki değerleriyle karakteristik aromatik protonlara ait yarılmaları göstermektedir.

B1-4 türevlerinde benzimidazolün birinci konumuna bağlı fenasil grubunun metilen protonları her iki yönden de elektron çeken grupların etkisinde olduğu için beklenenden daha aşağı alanda 6.31 ppm de rezonans vermektedirler.

Bileşik B5’de bu konumda bulunan metil grubu protonları beklendiği gibi dublet halinde 1.80 ppm de gözlenirken metin protonu

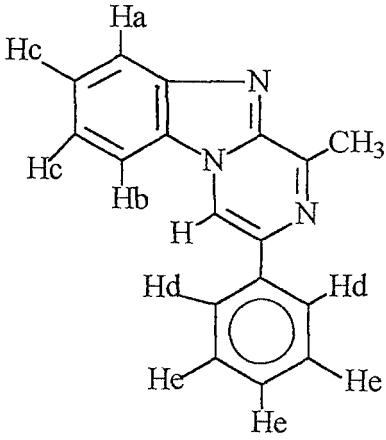


Şekil 49. 1-(2-fenil-2-oksoetil)-2-asetilbenzimidazol bileşiği 250 MHz

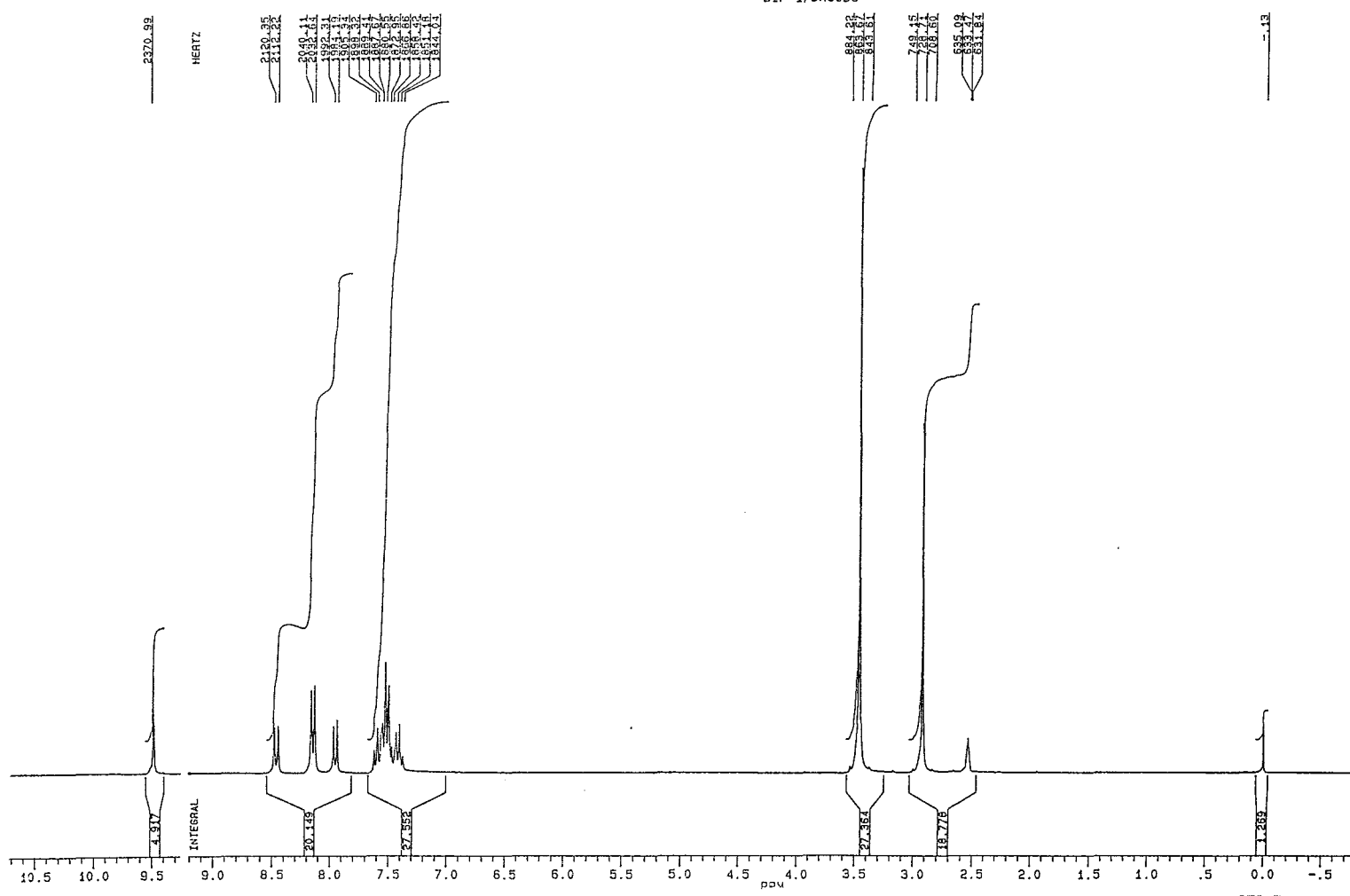
NMR spektrumu

aromatik ve etilenik protonlarla birlikte aynı alanda rezonansa uğraması nedeniyle beklenen şekliyle bir kuartet olarak ayrıca gözlenememiştir.

Son grup bileşiklerde aromatik protonların rezonansa uğradıkları alan ilk iki gruba göre daha geniş bir alana yayılmış olduğundan yapı tayininde daha ayrıntılı bilgiler elde edilebilmiştir.

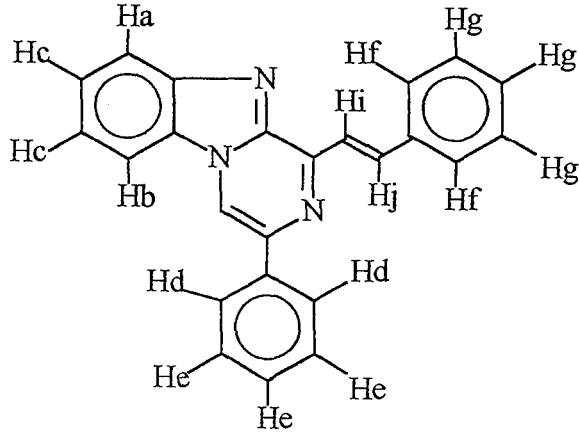


Bu grubun yapı aydınlatılmasında yukarıda belirtildiği şekilde model madde olarak 1-metil-3-fenilpirazino[1,2-a]benzimidazol bileşiğinin NMR verilerinden yararlanılmıştır. Bu bileşiğin 250 MHz NMR spektrumu Şekil 50'de verilmiştir.



Şekil 50. 1-metil-3-fenilpirazino[1,2-a]benzimidazol bileşiği 250 MHz

NMR spektrumu



C1

7.42-7.67 ppm arası, Hc, He ve Hg protonları multiyet olarak görülmüşlerdir. Bu piklerden sonra gelen 6 adet dubletin analizleri j değerleri ve integrasyon değerleri de göz önüne alınarak aşağıdaki gibi yapılabilmektedir. 7.83 ppm (j: 7.06 Hz) de ve 8.27 ppm (j: 7.48 Hz) de merkezlenmiş olan ve integral değerleri ikişer protona karşılık gelen dubletler sırasıyla Hf ve Hd protonlarına aittir.

8.03 ppm (j: 8.11 Hz) ve 8.52 ppm (j: 8.17 Hz) de merkezlenmiş olan ve integral değerleri birer protona karşılık gelen iki dublet de Hb ve Ha protonlarını göstermektedir.

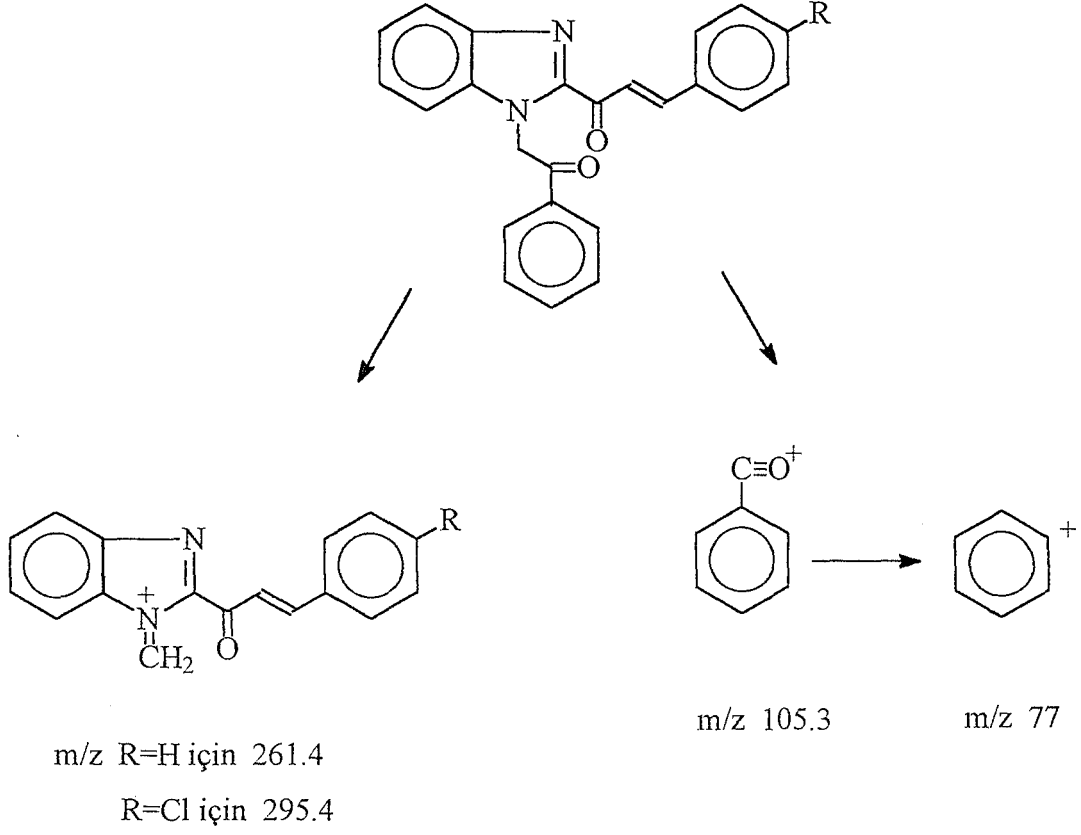
Yukarıda belirtilen dört dubletin de j değerleri karakteristik aromatik proton etkileşimleri sonucu ortaya çıkan bölünmelere ait j değerlerine benzerlik içindedirler.

7.90 ppm (j: 16.23 Hz) ve 8.66 ppm (j: 17.95 Hz) de gelen iki dublet birer protonluk integral değerine sahiptirler. j değerlerinden de görülebileceği gibi protonların Hi ve Hj protonlarına karşılık geldikleri söylenebilir.

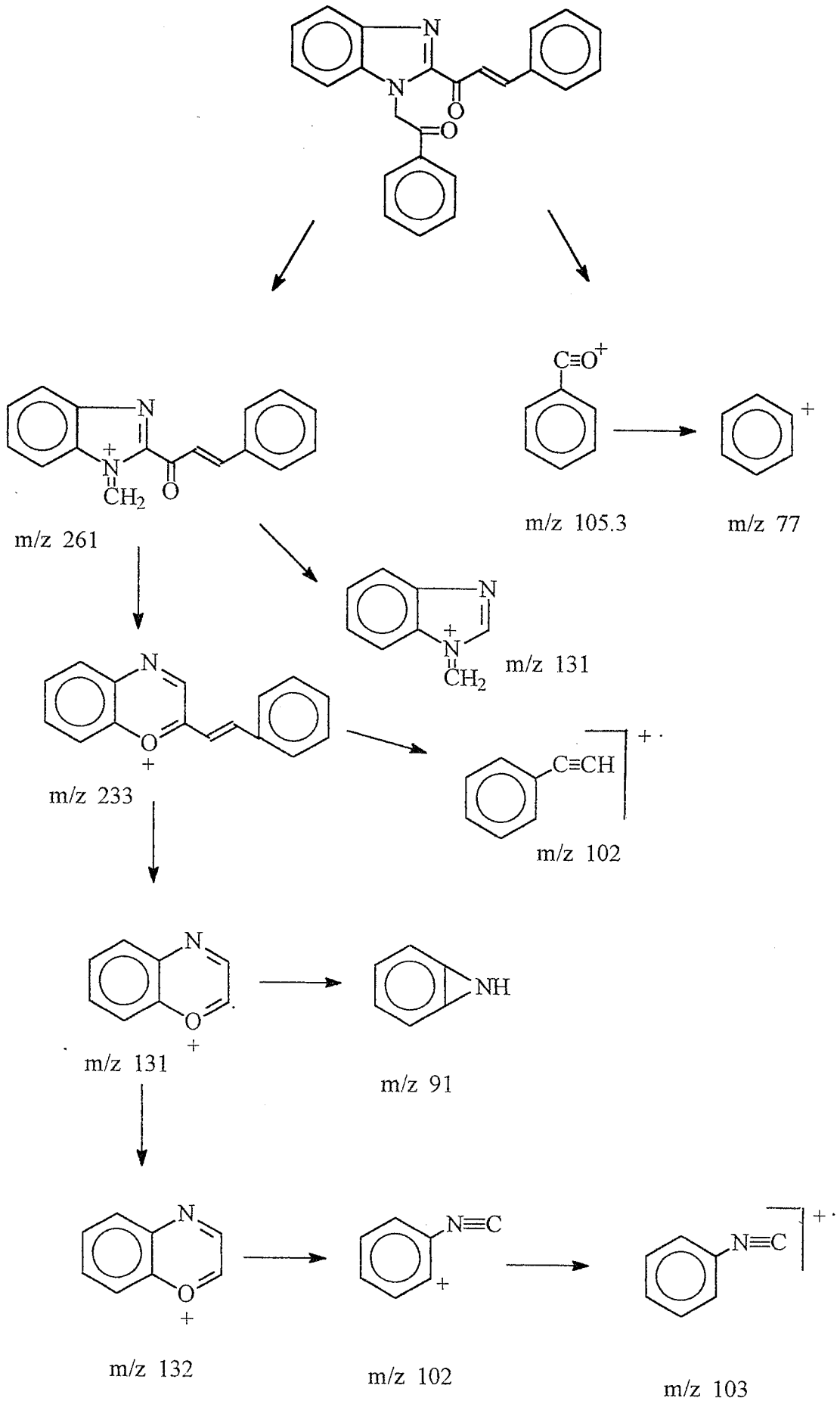
Diğer bileşiklerin NMR spektrum verileri de bileşik C1'e benzer şekilde değerlendirilebilir.

3.2.4. MASS Bulguları

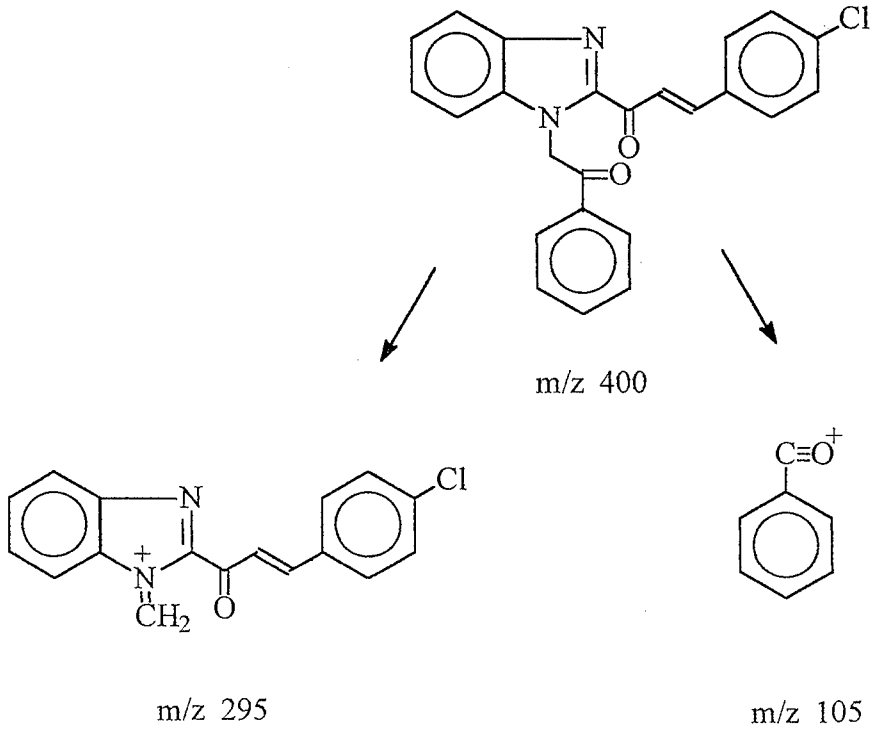
1-[1-(2-Fenil-2-oksoetil)benzimidazol-etil]-3-aril-2-propenon türevlerinde B1 ve B3 için yapılan EI MASS spektrumlarında moleküler iyon pikine rastlanamamıştır. Ancak ES yöntemine göre elde edilen spektrumlarda M+1 piki temel pik olarak elde edilmiştir. M+1 piki ES yönteminin bir özelliği olarak ortaya çıkmaktadır. EI spetrumlarında bağıl bolluğu yüksek olan iki pik göze çarpmaktadır. Bunlar 105.3 ve 77.3 parçalarına aittir. B1 için 77.3 %100 lük bağıl bolluğuyla temel piki oluştururken B3 için 105.3 lük pik temel piki oluşturmuştur. Bu da moleküller üzerinde ilk parçalanmanın aşağıdaki gibi olduğunu göstermektedir.



Bu iki bileşik için elde edilen spektrumun parçalanma şeması Şekil 51 ve 52’de gösterildiği gibi önerilebilir. Spektrumların elde edilmesi sırasında % 5’in altındaki bağıl bolluğa sahip pikler alınmamıştır. Bu nedenle spetrumda yer almayan ancak parçalanma kalıplarının çıkartılmasında gerekli olan bazı değerler spektrumda yer almamasına rağmen gösterilmek zorunda kalmıştır.



Şekil 51. Bileşik B1'in Mass parçalanma şeması



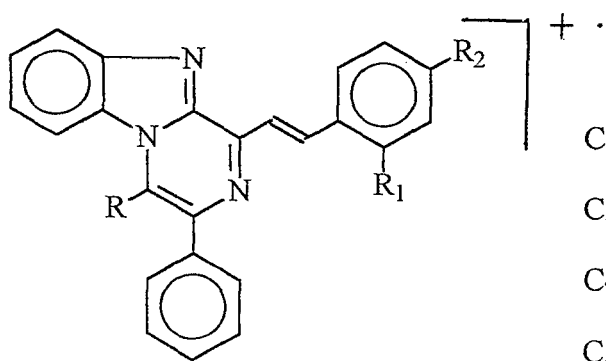
Şekil 52. Bileşik B3'ün Mass parçalanma şeması

Pirazinobenzimidazol türevleri için elde edilen EI MASS spektrumlarında klor taşımayan C1 ve C5 bileşikleri için moleküler iyon piki %80 nin üstünde bağlı bollukla oluşurlarken M-1 piki %100 lük bir bağlı bollukla oluşmuşlardır. Klor içeren C2 bileşiğinde moleküler iyon piki yaklaşık %20 bağlı bollukta iken bu molekülden bir klor ayrılmasıyla oluşan 346.5 te gelen iyonun bağlı bolluğu %100 dür ve temel piki oluşturmuştur. Benzer şekilde C4 bileşiğinden bir klor ayrılmasıyla oluşan 380.5 piki temel piktir. Buna karşın, moleküler iyon piki olan 416 piki spektrumda yer almamış, ancak M+1 ve M-1 pikleri olan 417 ve 415 pikleri %10 civarında bağlı bollukla spektrumda yer almışlardır. Muhtemelen moleküler iyon pikinin bağlı bolluğu %5 in altında bulunması nedeniyle

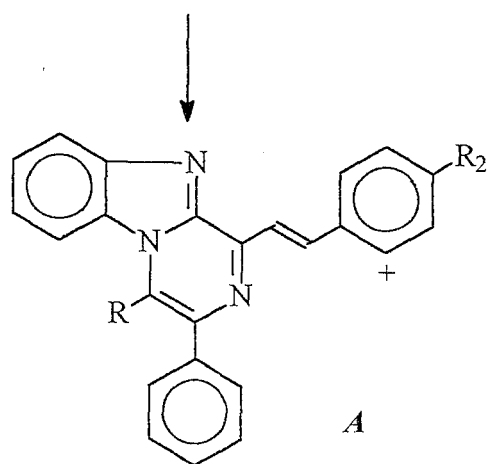
spektrumda gözlenememiş olabilir. Bu dört bileşik için elde edilen ES MASS spektrumlarında M+1 piki saptanmıştır.

Bileşik C3 için yapılan FAB MASS spektrumunda yine yöntemin özelliği olarak M+1 piki saptanmıştır.

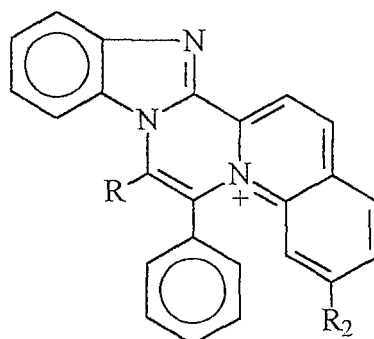
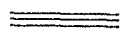
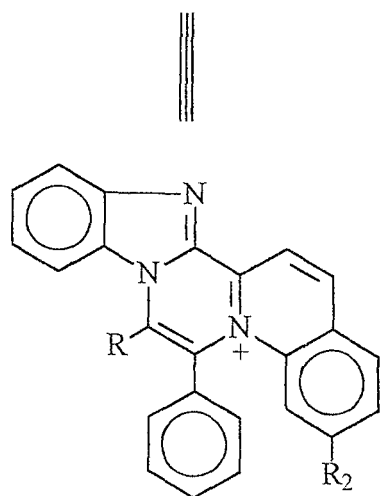
Yukarıda bahsedildiği gibi ya ana molekülden bir proton çıkmasıyla ya da bir klor kopmasıyla oluşan M-1 pikinin temel pik olması en önemli parçalanma kalıbının aşağıda önerildiği gibi oluştuğu söylenebilir.



	R	R ₁	R ₂	m/z
C1	H	H	H	347
C2	H	Cl	H	381
C4	H	Cl	Cl	416
C5	CH ₃	H	H	361

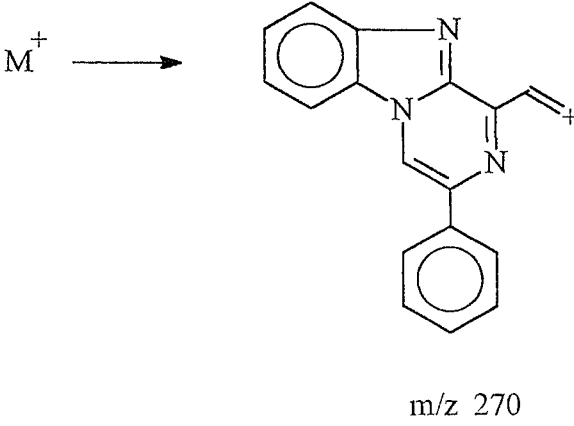


	m/z
C1	346
C2	346
C4	380
C5	284



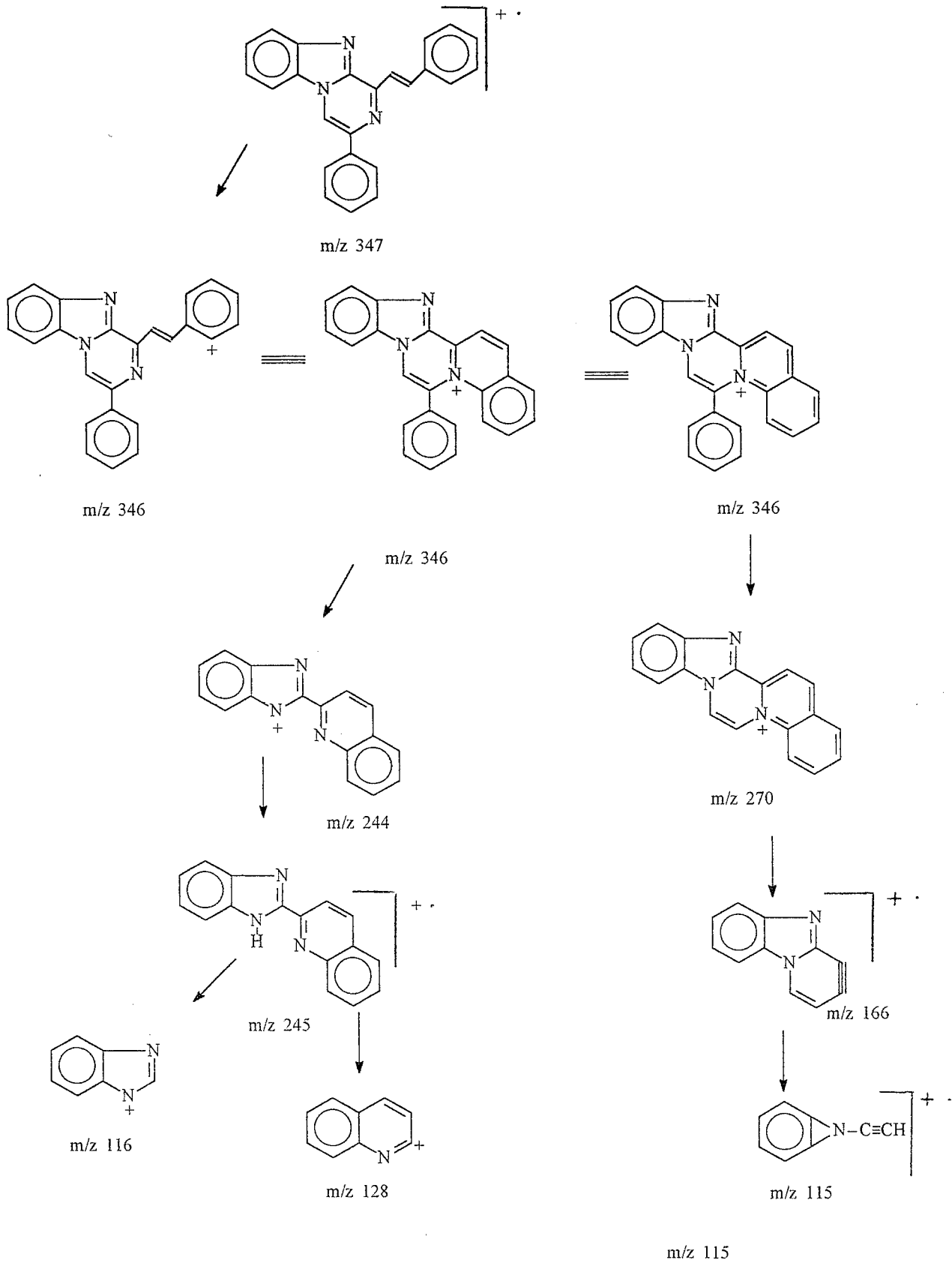
Bir proton ayrılmasıyla oluşan A formundaki iyon, düzenlenmeyle B ve C şekillerinde yazılabilir. Bu iyonların parçalanmasıyla diğer iyonlar oluşmaktadır.

Bir diğer önemli parçalanma şekli moleküler iyondan viniliden grubuna bağlı aril grubunun kopmasıyla oluşmaktadır.

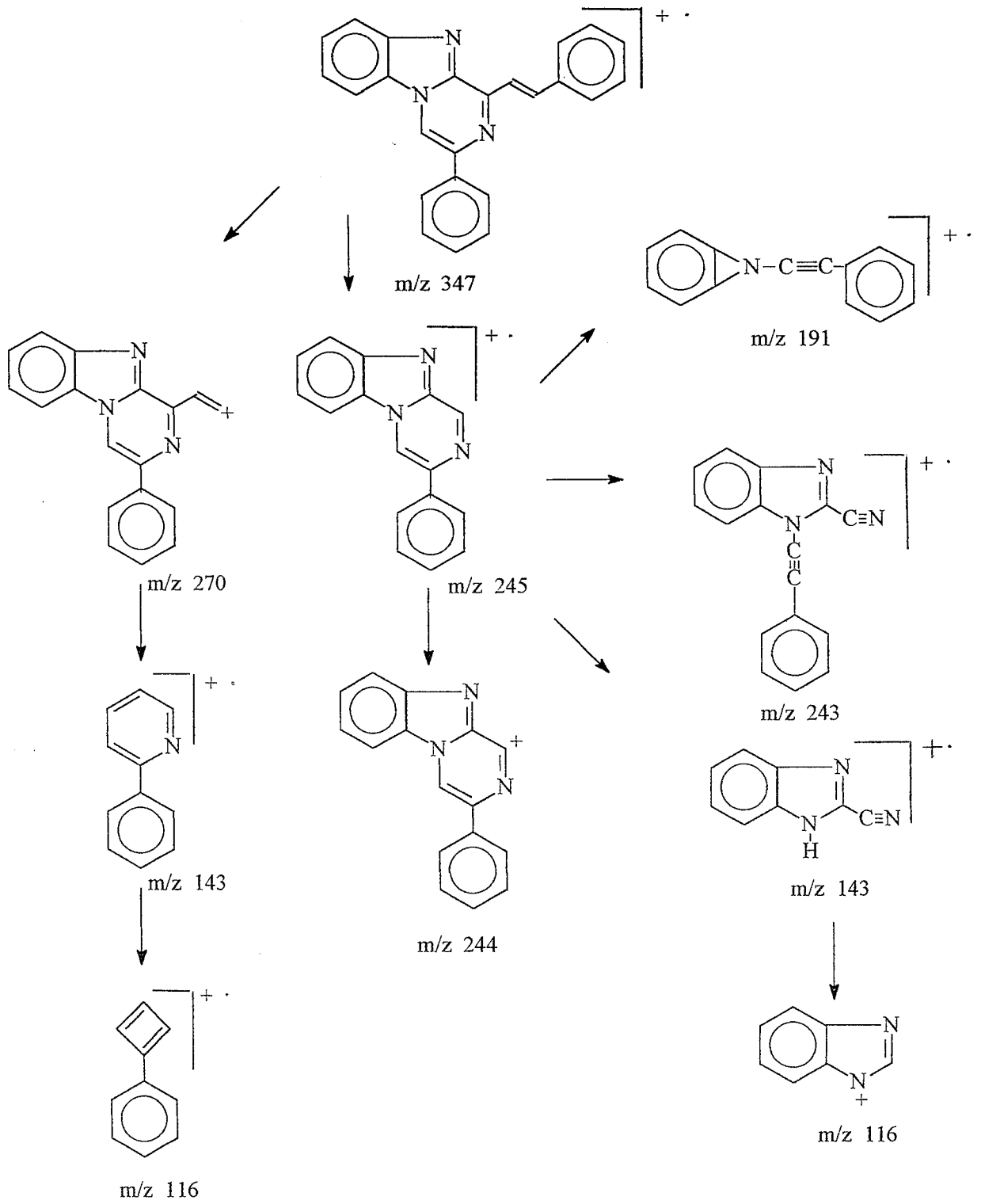


Spektrumlarda gözlenen ve %40 bağıl bolluktaki m/z 173 parçası, hiçbir parçalanma kalıbına sokulamamıştır. Bu nedenle hangi parçaya karşılık geldiği saptanamamıştır

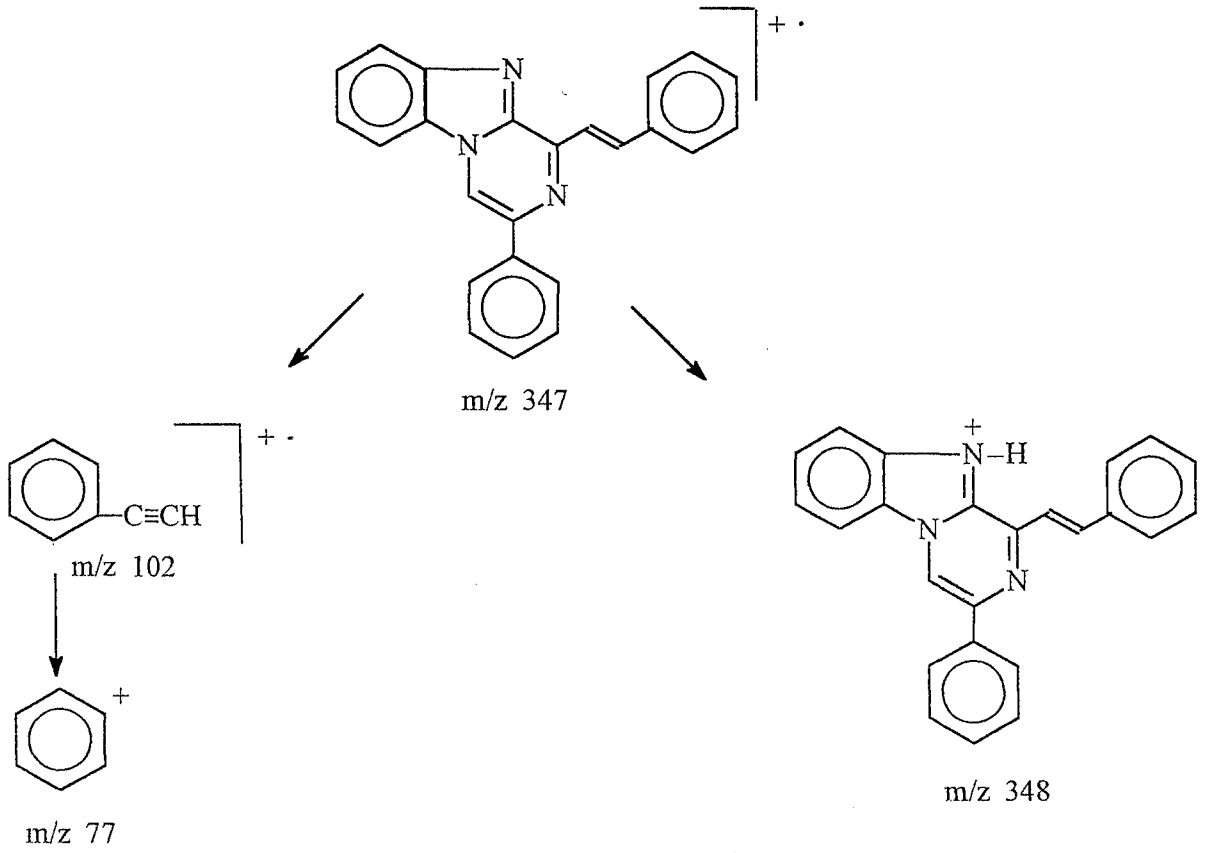
Bileşiklerin parçalanma kalıpları Şekil 51-56 da verilmiştir.



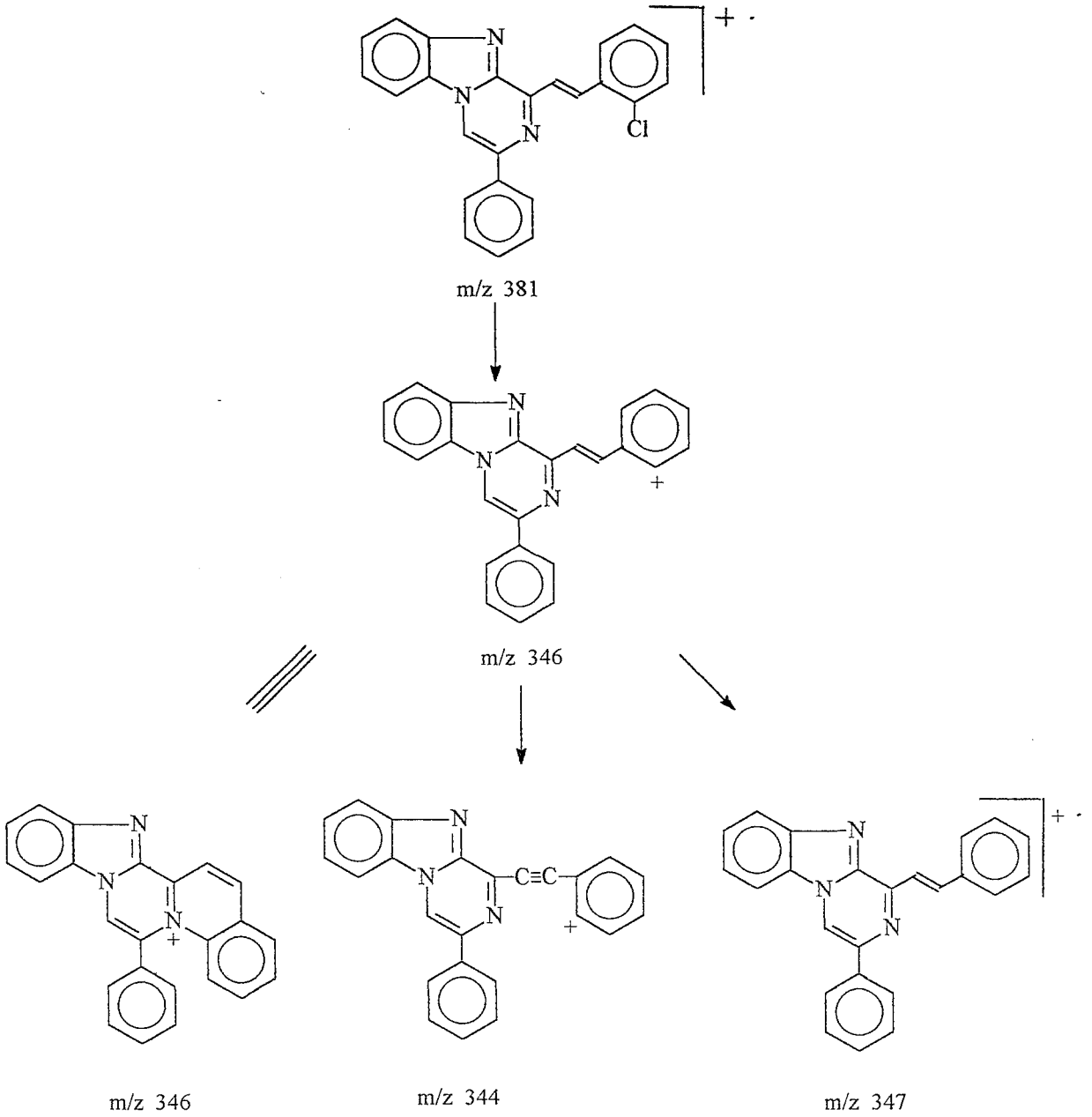
Şekil 53. Bileşik C1'in Mass parçalanma şeması



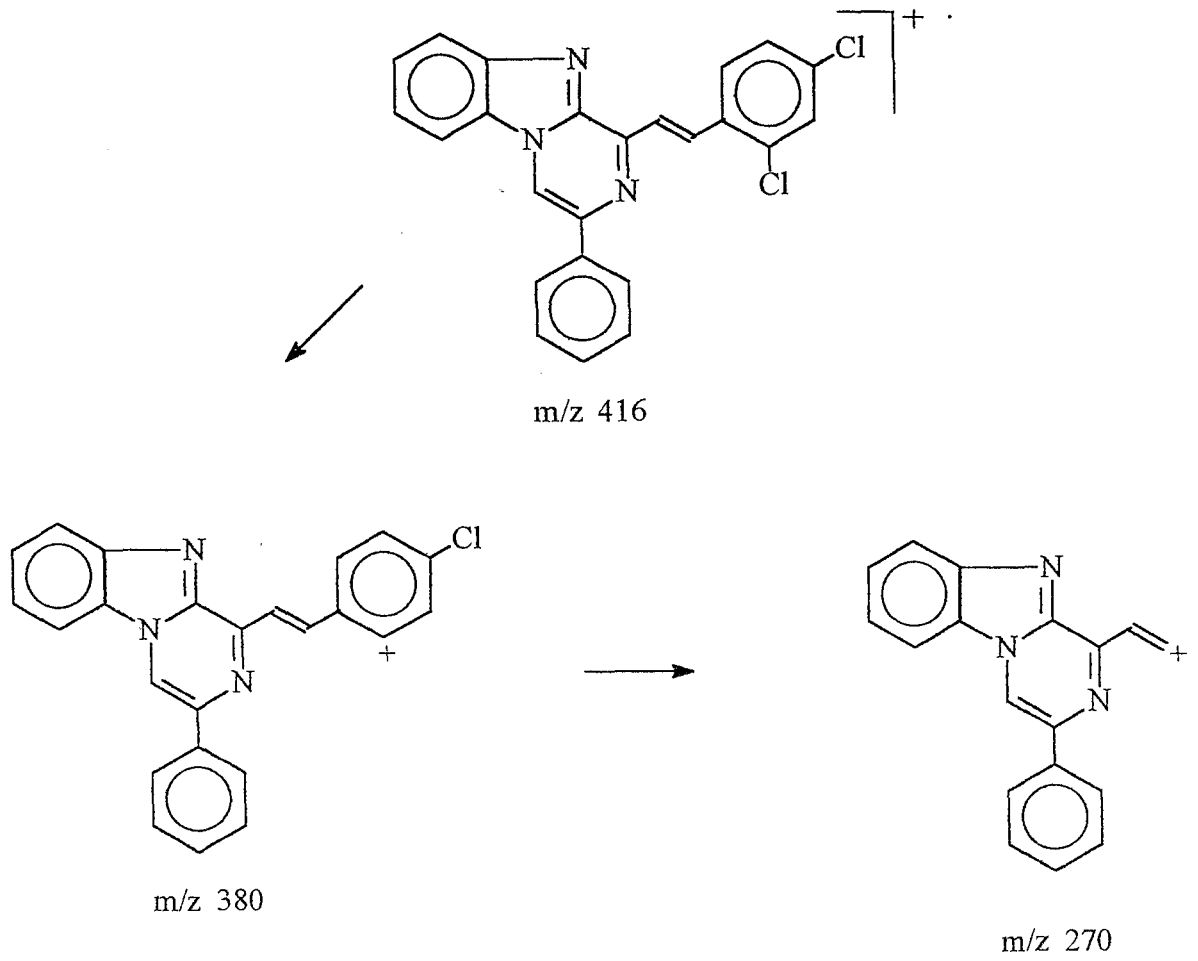
Bileşik C1'in Mass parçalanma şeması devamı



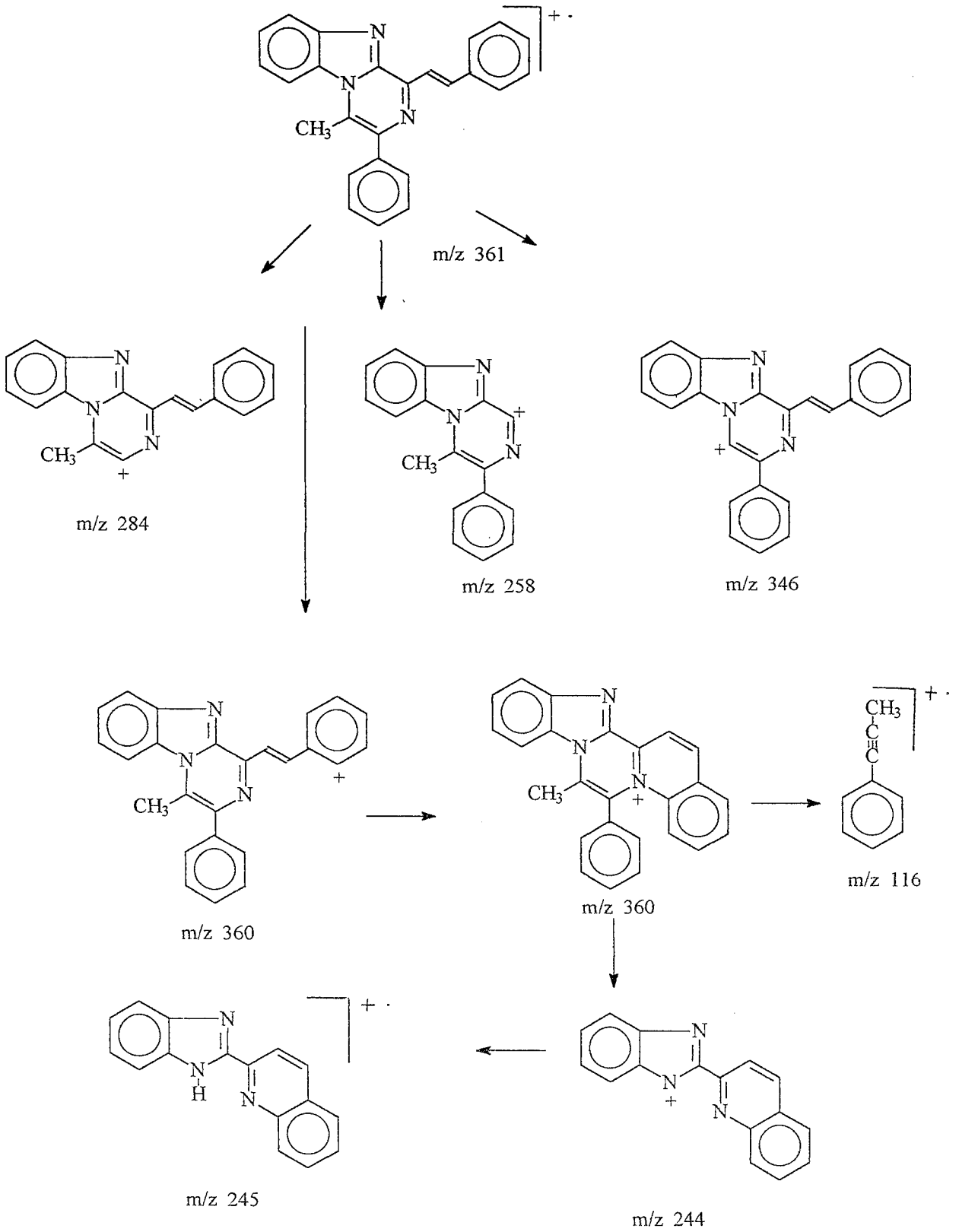
Bileşik C1'in Mass parçalanma şeması devamı



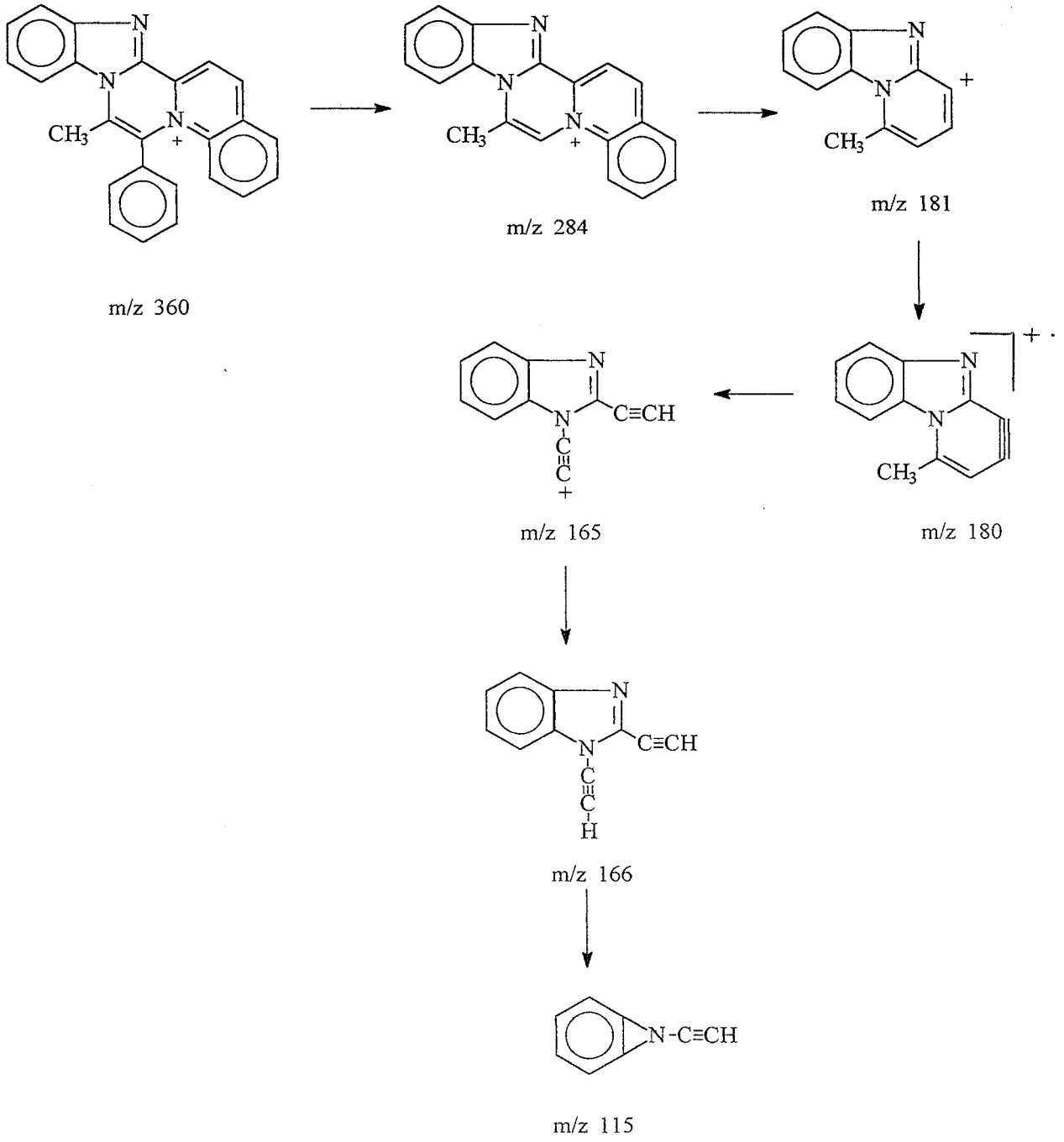
Şekil 54. BileşikC2'nin Mass parçalanma şeması



Şekil 55. Bileşik C4'ün Mass parçalanma şeması



Şekil 56. Bileşik C5'in Mass parçalanma şeması



Bileşik C5'in Mass parçalanma şeması devamı

3.3. ANTİMİKROBİYAL ETKİ SONUÇLARI

Bileşiklerin antibakteriyal ve antifungal etkileri, tüp dilüsyon tekniği kullanılarak deneysel bölümde açıklandığı gibi saptanmıştır. Sonuçlar MİK, µg/ml cinsinden Tablo 1’de verilmiştir.

Kontrol maddeleri olan ceftriaxone ve clotrimazole’e kıyasla etkilerini incelediğimiz bileşiklerimizin antibakteriyal ve antifungal etkilerinin düşük olduğu görülmektedir. En etkili dilüsyon olarak 31.25 değeri bulunurken en etkili bileşiklerin B4 ve C4 olduğu bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Hobrecker. F., Ber., 5, 920 (1872).
2. Preston, P.N., Chem Rev. 74, 279 (1974)
3. Preston, P.N., Smith, D.M., Ternant. G, Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic compounds Part I, John Wiley and sons, N.Y. 1981.
4. Preston, P.N., Smith, D.M., Ternant. G, Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic compounds Part II, John Wiley and sons, N.Y. 1981.
5. Townsend, L.B., Revnakar, G.R., Chem. Revs. 70, 380 (1970).
6. Kuş, C., Göker, H., FABAD J.Pharm. Sci. 19, 23 (1974).
7. Matrick, H., Day, A.R., J.Org.Chem 26, 1511 (1961).
8. Schmutz, J., Künzle, F., Helv. Chim Acta., 134, 1145 (1956).
9. Edwards, W.B., Day, A.R., J.Org.Chem., 39, 1519 (1974).
10. Gakhar, H.K., Crank, G., Cole, E.R., Indian J.Chem., Sect.B 21B(7), 699 (1982) Chem. Abstr., 97, 198149z (1982).
11. Schubert, H., Lettau, H., Fischer, J., Tetrahedron 30, 1231 (1974).
12. Serafin, B., Konopski, L., Pol J.Chem., 52, 51 (1978) Chem. Abstr., 89, 24218 (1978).
13. Konopski, L., Serafinowa, B., Pol. PL 109, 420 Chem. Abstr., 96, 199686 (1982).
14. Otsuka Pharm. Co., Ltd. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 82, 109, 789 Chem. Abstr. 97, 182457n (1982).
15. Tiwari, S.S., Misra, S.B., Indian J.Chem., Sect. B 14 B(9) 725 (1976), Chem. Abstr., 86, 121291 (1977).

16. Shvedov, V.I., Altukhova, L.B., Chernyshkova, L.A., Grinev, A.N., Khim. Farm., Zh 3, 15, (1969), Chem. Abstr. 72, 66899 (1970).
17. Grinev, A.N., Druzhinina, A.A., Sorokino, I.K., Khim. Geterotsikl, Soedin, 1266 (1976), Chem. Abstr., 86, 29761 (1977).
18. Demirayak, Ş., Güven, K., Pharmazie, 50, 527 (1995).
19. Siegart, W.R., Day, A.R., J.Am. Chem. Soc., 79, 4391 (1957)
20. Cheeseman, G.W., J.Chem.Soc., 4645 (1964).
21. Cawper, R.N., Davidson, L.H., Org.Syn.Col.Vol. 2, 480 (1943).
22. Baver, D.P., Macombas, R.S., J.Org.Chem., 40, 1990 (1975).
23. Ali, M.I., Abd-Elfattah, A.M., Hammouda, H.A., Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem.,Org. Chem., 31b, 254 (1976).
24. Koneman, E.W., Allen, S.D., Dovell, W.R.Jr., Sommers, H.M., Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, s 308, J.B., Lippincott Comp. Philadelphia (1979).
25. Fauran, C., Eberle, J., Raynaud, G., Thomas, J., Ger. Offen. 2, 159, 674 C.A. 77, 140078w (1972).
26. Ruether, G., Stenzel, W., Ger. Offen. DE 4, 107, 489 C.A. 118, 22233k (1993).
27. Zoorob, H.H., Ismail, E.S., Z. Naturforsch., 31b, 1680 (1976).
28. Demirayak, Ş., Öğretir, C., Chim. Acta Turc., 18, 120 (1990).
29. Paquette, L.A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, W.A. Benjamin Inc., NY (1968).
30. Morgan, K.J., J.Chem. Soc., 2343 (1961).
31. Rabiger, D.J., Joullie, M.M., J.Org.Chem.,29, 476 (1964).