

2', 4', 5 Trisübstitüe-2-fenilbenzimidazol Türevlerinin Sentez ve İn Vitro Antitüberküloz Etkileri Üzerinde Çalışmalar-I.

Studies on the Synthesis and In Vitro Antituberculosis Activity of 2', 4', 5-Trisubstituted-2-phenylbenzimidazoles-I.

Fatma GÜMÜŞ*

Seçkin ÖZDEN**
Ufuk ABBASOĞLU***

Tuncel ÖZDEN**

ÖZET

Bu çalışmada, 4 tanesi orijinal, 10 adet 2', 4', 5-trisübstitüe-2-fenilbenzimidazol türevi bileşik, sentez edilmek istenen bileşiğe göre seçilen 4-sübstitüe-o-fenilendiamin ile orto ve parasübstitübenzoik asitin polifosforik asit varlığında ısıtılması ile elde edilmişlerdir. Elde edilen bileşiklerin saflıkları İTK ile kontrol edildikten sonra, ergime dereceleri saptanmış ve yapıları IR, NMR, Elementel Analiz yöntemleri ile açıklanmıştır.

İn vitro antitüberküloz etkileri saptanan bu bileşiklerden 3 numaralı 2-(o-Metoksifenil) benzimidazol hidroklorür (MİK: 16.28 µg/ml) ün etkisi dikkate değer bulunmuştur.

SUMMARY

In this research, ten 2', 4', 5-trisubstituted-2-phenyl-benzimidazoles have been prepared and four of them are original. These compounds were synthesized by heating 4-substituted-o-phenylenediamines and ortho and parasubstitutedbenzoic acids in the presence of polyphosphoric acid. After the purity control by TLG their chemical structures have been elucidated by IR, NMR and Elemental Analysis.

*Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Gazi Üniversitesi.

** Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi

*** Mikrobiyoloji Bilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Gazi Üniversitesi,

The in vitro antituberculosis activity of all compounds were determined, and activity of compound 3 (2-(o-M.ethoxyphenyl) benzimidazole Hydrochloride) (MIC: 16.28 µg/ml) has been found noteworthy.

Anahtar Kelimeler: 2', 4', 5-Trisüstitüe-2-fenilbenzimidazol; IR, NMR, Elementel Analiz; Antitüberküloz aktivite.

Benzimidazoller üzerinde yapılan çalışmalarda 2 numaralı konum üzerinde yer alan çeşitli grupların aktiviteyi yönlendirdiği bildirilmektedir. Ayrıca 5. konuma yerleştirilen grupların ise aktivitenin şiddeti üzerinde etkili olduğu görülmektedir(1).

Bu araştırmada; benzimidazol halka sisteminin 2. konumuna planer bir yapı oluşmasını sağlayan fenil grubu yerleştirilmiş ve bu grubun orto ve para konumlarındaki çeşitli süstitüentlerin etki şiddeti üzerindeki rollerini bulmak amacıyla metil ve metoksil grupları yerleştirilmiştir. Metil ve metoksil gruplarının seçilmesi, bu konumlardaki elektron verici grupların etkiye katkılarının ortaya konulması amacıyla. Ayrıca 5 numaralı konumun etki şiddeti üzerindeki rolü düşünülerek bu pozisyona hem elektron verici hem de elektron çekici metil, klor, nitro grupları yerleştirilmiş veya boş bırakılmıştır. Benzimidazol halkası üzerinde, bu çalışmada seçilen aynı grupları taşıyan bazı bileşiklerin, antibakteriyel (2-4), antitüberküloz (2,3,5), spazmolitik (6) ve antihelmentik (1) etkilere sahip olduğu bildirilmektedir.

Literatürde, 2-fenilbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi için bir çok yöntem verilmektedir. Bunlar arasında en fazla kullanılanlar; N-fenilamidinin halka kapama reaksiyonları (1,7) ile o-fenilendiamin' in karboksilik asitlerle hidroklorik asitin çeşitli konsantrasyonlardaki sulu çözeltileri içinde (4, 8-11) veya polifosforik asit varlığında (14, 15) ısıtılması ve aldehitlerle bakır-II-asetat varlığında ısıtılması (2,12,13) ile yürütülen kondensasyon reaksiyonlarıdır.

2- Fenilbenzimidazol halkası oluşturmak için, elde edilmek istenen bileşiğe göre seçilen o-fenilendiamin ve karboksilik asitin kondensasyonunda kullanılacak en uygun su çekici ajanın, reaksiyon süresinin kısalığı ve ürünün daha temiz olması nedeniyle polifosforik asit olduğu bildirilmiştir(14).

Bu çalışmada; bileşikler, 4-süstitüe-o-fenilendiamin ve sentez edilmek istenen bileşiğe göre seçilen süstitüebenzoik asitin polifosforik asit varlığında kondensasyonu ile sentezlenmiş, yapıları kanıtlandıktan sonra in vitro antitüberküloz etkileri incelenmiştir.

Sentezleri yapıları ve in vitro antitüberküloz etkileri saptanan bileşiklerin taşıdıkları grupların etkiye katkılarının bulunması amacıyla yapılacak araştırma ayrı bir çalışma olarak sunulacaktır.

DENEL KISIM

Materyal ve Metod

Sentez çalışmalarında kullanılan 4—sübstitüe-o-fenilendiaminler(Ega), karboksilik asitler (Merck) ve polifosforik asit (Merck) saf bileşiklerdir. Kullanılan çözücülerin tümü teknik veya analitik niteliktedir.

Aletsel analiz çalışmalarında, spektral saflıkta potasyum bromür (Merck), dimetilsülfoksit-d₆ (Merck) ve kromatografik çalışmalarda kiselgel H F_{2,5,4} (Merck) kullanıldı.

Mikrobiyolojik çalışmalarda, A.Ü. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Bakterioloji Lab. dan temin edilen Mycobacterium tuberculosis H 37 Rv suşu kullanılmıştır. Kullanılan monopotasyum dihidrojenfosfat (Merck), Magnezyum sülfat (Riedel), magnezyum sitrat (Riedel), asparajin (Merck), gliserin (Atabay), malaşit yeşili (Merck) saf bileşiklerdir.

Aletsel analiz çalışmalarında, Ergime Derecesi Tayin Cihazı (Mettler FP-5), İnfrared Spektrofotometresi (Perkin-Elmer 1330), NMR Spektrometresi (Varian A-60) ve Elementel Analiz Cihazı (Perkin-Elmer Model 240-C) kullanılmıştır.

Benzimidazol Halka Sisteminin Oluşturulması

Bu çalışmada hazırlanan bileşikler, sentez edilmek istenen bileşiğe göre seçilen 0.015 mol 4—sübstitüe-o-fenilendiamin ile 0.200 mol karboksilik asitin polifosforik asit varlığında ısıtılması ile elde edildi. Reaksiyon geri çeviren soğutucu altında her bileşiğe göre değişen ısı ve sürelerde, yağ banyosunda manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak yapıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı buzlu suya döküldü ve karıştırılmaya devam edilerek ortam N₂C O₃ ile alkali yapıldı. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve % 10 luk Na₂CO₃ çözeltisi ile 30 dakika manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Daha sonra süzülerek ayrılan çökelek turnusol kağıdına nötr reaksiyon verinceye kadar su ile yıkandı ve açık havada kurutuldu. Elde edilen bu çökelek % 60 luk etanol içinde çözüldü. Bu çözeltinin rengi aktif

kömür ile giderildi ve soğukta kristallenmeye bırakıldı. Süzülüp alınan kristaller az miktarda susuz etanol içinde çözüldü, turnusol kağıdına karşı asit reaksiyon verinceye kadar damla damla ve katıştırılarak derişik HCl ilave edildi. Oluşan kristaller süzülerek alındı. Bir kez daha etanolden kristallendirilen tuz halindeki bileşikler vakum etüvünde kurutuldu ve herbirisinin saflıkları İnce Tabaka Kromatografisi ile kontrol edildi.

İnce Tabaka Kromatografisinde adsorban olarak Kieselgel HF₂₅₄ kullanıldı ve Camag İnce Tabaka Yayıcısı ile 0.300 mm olarak hazırlanan plaklar, 105°C lik etüvde 1 saat tutularak aktive edildi. Denenen solvan sistemleri içinde en uygun olanının Kloroform: Metanol (40:2) solvan sistemi olduğu görüldü. Lekelerin belirlenmesinde Ultraviyole ışığı ve Dragendorff belirtecinden yararlanıldı.

Sentezlenen Bileşiklerin İn vitro Antitüberküloz Etki Tayini:

Bu çalışmada, tüberküloz basillerini üretmek için aşağıda, hazırlaması bildirilen Löwenstein-Jensen besiyeri kullanılmıştır(16).

KH ₂ PO ₄	2.4 g
MgSO ₄	0.24 g
Magnezyum sitrat... .	0.6 g
Asparajin	3.6 g
Gliserin12 cc
Distile su600 cc

Maddeler bir balona konup, su banyosu üzerinde ısıtılarak eritilmiş ve 121 °C de 20 dakika sterilize edilmiştir. Diğer taraftan 2g malaşit yeşili 98cc steril distile su ile ayrı bir balona alınıp, 37°C lik etüvde ara sıra karıştırılarak malaşit yeşilinin 2 saat içinde erimesi sağlanmıştır.

Yukarıda hazırlanılışı verilen tuz solüsyonuna 20 cc malaşit yeşili solüsyonundan ilave edilmiş ve diğer bir steril boncuklu balonda, iyice çalkalanmış 20 adet yumurta ile karıştırılmıştır. Karışımdan tüplere 5 cc taksim edilmiştir.

İn vitro antitüberküloz etki denemesinde Craig ve Ark. nın (17) ve Meindl ve Ark. nın (18) bildirdikleri teknikten yararlanılmıştır. İn vitro antitüberküloz etkisi denenecek 10 adet maddenin dilüe

alkol içinde hazırlanmış 1/125M konsantrasyondaki çözeltileri teste kullanılmıştır. Tüplere taksim edilmiş Löwenstein-Jensen besiyeri içinde her madde konsantrasyonları 1/250, 1/500, 1/1000, 1/2000, 1/4000, 1/8000, 1/16000, 1/32000 olacak şekilde iki katlı sulandırılmıştır. Her madde sulandırmasından iki seri hazırlanmıştır.

İçlerinde madde ihtiva eden ve etmeyen besiyerleri 80°C lik fırında, yatık durumda 1 saat sterilize edilmişlerdir. Bu süre sonunda, soğuması beklenen, katı besiyeri ihtiva eden tüplere, tüberküloz basilinden 0.2 cc miktarında inoküle edilmiştir. Çalışmada kullanılan Mycobacterium tuberculosis H 37 Rv suşu, A.Ü. Tıp Fak. Göğüs Hast. ve Tüberküloz Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarından, 1 mg/ml konsantrasyonunda eşele göre ezilerek distile su ile süspansiyone edilmiş halde temin edilmiştir.

Çalışmada kontrol olarak, madde ihtiva etmeyen besiyerine tüberküloz basilinden 0.2 cc miktarında inoküle edilmiştir.

Bütün tüplerin ağzındaki pamuklar steril lastik tıplararla sıkıca kapatılmış, 37°C'te 2 ay inkübe edilmişlerdir. Bu süre sonunda sonuçlar okunmuştur. Okunan bu sonuçlar Tablo 2 de toplu halde verilmektedir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Sentez Edilen Bileşiklerin Yapı Açıklamaları

IR Spektrumları: Bileşiklerin IR Spektrumları potasyum bromür ile pellet haline getirilerek alınmıştır. IR Spektrumlarında görülen bantlar hemen hemen tüm bileşikler için benzerdir. Bu bantlar aşağıdaki şekildedir.

- 1) 3300 - 2100 cm^{-1} — N — H gerilimi (imidazol halkası için)
- 2) 3100 - 3000 cm^{-1} = C — H gerilimi
- 3) 2980 - 2900 cm^{-1} — C — H gerilimi
- 4) 1610 - 1490 cm^{-1} C = C gerilimleri
- 5) 1490 - 1470 cm^{-1} C—H eğilimi
- 6) 1380 - 1360 cm^{-1} C—H eğilimi
- 7) 870 - 750 cm^{-1} C—H plan dışı eğilimi
(Sübstitübenzen halkaları)

Yapısında — N O₂ grubu bulunan bileşikler için:

1530 cm^{-1} Simetrik Nitro gerilimi

1365 cm^{-1} Asimetrik Nitro gerilimi

Yapısında — O C H₃ grubu bulunan bileşikler için:

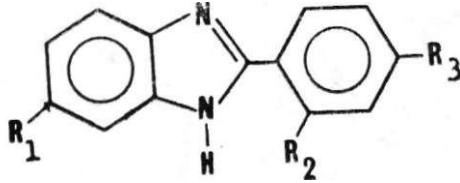
1300-1050 cm^{-1} C — O — C gerilimleri

NMR Spektrumları: Sentezlenen her bileşiğin NMR Spektrumu ayrı ayrı çözümlenmektedir. Çözücü olarak dimetilsülfoksit-d₆ ve İnternal Standart olarak tetrametilsilan kullanılmıştır.

Elementel Analizleri: Sentezlenen bileşiklerin Elementel Analiz sonuçları her bileşik için ayrı ayrı verilmektedir.

Sentezlenen bileşiklerin, reaksiyon süre ve ısıları, ergime dereceleri, % verim ve R_f değerleri Tablo 1 de toplu halde verilmektedir.

Tablo 1. Sentezlenen Benzimidazol Türevlerinin, reaksiyon süre ve ısıları, ergime derecesi, % verim ve R_f değerleri.



Bil. No	R ₁	R ₂	R ₃	Isı (°C)	Süre (Saat)	E.d. (°C)	E.d. (°C) (Lit. No)	Verim (%)	CHCl ₃ :MeOH (40:2)
1	H	H	CH ₃	190	1	269.8	275(2) 264-6(19)	56.93	0.7547
2	H	H	OCH ₃	180	1	270.1	267(2) 263-70(10)	57.17	0.6509
3	H	OCH ₃	H	140	G	242.5	179-80 Baz (9,20)	37.07	0.8962
4	CH ₃	H	OCH ₃	180	1.5	275.3	275(11)	44.89	0.7009
5*	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	130	4	260.3	—	22.09	0.8207
6*	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	135	7	237.5	—	30.01	0.9056
7	Cl	H	H	175	3	291.2	290-1(8)	54.10	0.7358
8*	Cl	CH ₃	CH ₃	160	3	280.2	—	40.91	0.8773
9	NO ₂	CH ₃	H	140	1	268.5	152 Baz (21)	45.05	0.7452
10*	NO ₂	CH ₃	CH ₃	170	1	257.8	—	66.22	0.8396

İlk kez bu çalışmada sentezlenmiştir.

1) 2-(p-Metilfenil) benzimidazol hidroklorür (Bileşik No: 1)

1.62 g (0.015 mol) o-fenilendiamin ve 2.72 g (0.020 mol) p-toluik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 2.09 g saf bileşik elde edildi.

NMR Spektrumu: δ ppm. 2.55 (metil grubunun protonları, 3H, s), 7.65-8.73 (benzimidazol halkasının ve 2. konumdaki fenil halkasının protonları, 8H, m).

Elementel Analiz: $G_{14}H_{13}ClN_2$ için,

Hesaplanan : C: % 68.71, H: % 5.35, N: % 11.44

Bulunan : C: % 68.79, H: % 5.29, N: % 11.56

2) 2 (p-Metoksifenil) benzimidazol hidroklorür (Bileşik No:2)

1.62 g (0.015 mol) o-fenilendiamin ve 3.04 g (0.020 mol) p-anisik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 2.23 g saf bileşik elde edildi.

NMR Spektrumu: δ ppm. 4.03 (metoksil grubu protonları, 3H, s), 7.30-8.88 (benzimidazol halkasının ve 2. konumdaki fenil halkasının protonları, 8H, m).

Elementel Analiz: $C_{14}H_{13}ClN_2O$ için,

Hesaplanan : C: % 64.49, H: % 5.02, N: % 10.74

Bulunan : C: % 64.39, H: % 5.13, N: % 10.82

3) 2-(o-Metoksifenil) benzimidazol hidroklorür (Bileşik No:3)

1.62 g (0.015 mol) o-fenilendiamin ve 3.04 g (0.020 mol) o-anisik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 1.45 g saf bileşik elde edildi.

NMR Spektrumu: δ ppm. 4.25 (metoksil grubu protonları, 3H, s), 7.41-8.70 (benzimidazol halkasının ve 2. konumdaki fenil halkasının protonları, 8H, m).

Element Analizi: $C_{14}H_{13}ClN_2O$ için,

Hesaplanan : C: % 64.49, H: % 5.02, N: % 10.74

Bulunan : C: % 64.41, H: % 5.22, N: % 10.63

4) 5-Metil-2-(p-metoksifenil) benzimidazol hidroklorür (Bileşik No: 4)

1.83 g (0.015 mol) 4-metil-o-fenilendiamin ve 3.04 g (0.020 mol) p-anisik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 1.85 g saf bileşik elde edildi.

NMR Spektrumu: δ ppm. 2.56 (5. konumdaki metil grubu protonları, 3H, s), 4.03 (metoksil grubu protonları, 3H, s), 7.26-8.85

(benzimidazol halkasının ve 2 .konumdaki fenil halkasının protonları, 7 H, m).

Elementel Analiz: C₁₅H₁₅ClN₂O için,

Hesaplanan : C: % 65.57, H: % 5.50, N: % 10.19

Bulunan : C: % 65.49, H: % 5.67, N: % 9.97

5) 5 Metil-2-(o, p-dimetoksifenil) benzimidazol hidroklorür (Bileşik No: 5)

1.83 g (0.015 mol) 4-metil-o-fenilendiamin ve 3.64 g (0.020 mol) o, p-dimetoksibenzoik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 1.01 g saf bileşik elde edildi.

NMR Spektrumu: δ ppm. 2.55 (5. konumdaki metil grubu protonları, 3H, s), 3.46-3.96 (2. konumdaki fenil halkasının orto ve para konumundaki metoksil grupları protonları, 6H, s), 7.20-8.56 (benzimidazol halkasının ve 2. konumdaki fenil halkasının protonları, 6H, m).

Elementel Analiz: C₁₆H₁₇ClN₂O için,

Hesaplanan : C: % 63.05, H: % 5.62, N: % 9.19

Bulunan : C: % 63.12, H: % 5.69, N: % 9.27

6) 5 Metil-2 (o-metoksi-p metilfenil) benzimidazol hidroklorür (Bileşik No: 6)

1.83 g (0.015 mol) 4-metil-o-fenilendiamin ve 3.32 g (0.020 mol) o-metoksi-p-metilbenzoik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 1.30 g saf bileşik elde edildi.

NMR Spektrumu: δ ppm. 2.58 (5.konumdaki metil grubu ve 2. konumdaki fenil halkasının metil grubu protonları, 6H, s), 4.21 (2. konumdaki fenil halkasının metoksil grubu protonları, 3H, s) 7.08-8.76 (benzimidazol halkasının ve 2. konumdaki fenil halkasının protonları, 6H, m).

Elementel Analiz: C₁₆H₁₇ClN₂O için,

Hesaplanan : C: % 66.54, H: % 5.93, N: % 9.70

Bulunan : C: % 66.43, H: % 5.81, N: % 9.86

7) 5-Kloro 2- fenilbenzimidazol hidroklorür (Bileşik No: 7)

2.13 g (0.015 mol) 4-kloro-o-fenilendiamin ve 2.44 g (0.020 mol) benzoik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 2.15 g saf bileşik elde edildi.

NMR Spektrumu: δ ppm. 7.75-8.50 (benzimidazol halkasının ve 2. konumdaki fenil halkasının protonları, 8H, m).

Elementel Analiz: $C_{14}H_{13}ClN_2$ için,

Hesaplanan : C: % 58.89, H: % 3.80, N: % 10.56

Bulunan : C: % 58.79, H: % 3.71, N: % 10.53

8) 5-Kloro-2- (o, p-dimetilfenil) benzimidazol hidroklorür (Bileşik No: 8)

2.13 g (0.015 mol) 4-kloro-o-fenilendiamin ve 3.00 g (0.020 mol) o, p-dimetilbenzoik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 1.58 g saf bileşik elde edildi.

NMR Spektrumu: δ ppm. 2.50 (2. konumdaki fenil halkasının para konumundaki metil grubu protonları, 3H, s), 2.70 (2. konumdaki fenil halkasının orto konumundaki metil grubu protonları, 3H, s), 7.40-8.58 (benzimidazol halkasının ve 2. konumdaki fenil halkasının protonları, 6H, m).

Elementel Analiz: $C_{15}H_{14}ClN_2$ için,

Hesaplanan : C: % 69.90, H: % 5.47, N: % 10.86

Bulunan : C: % 70.03, H: % 5.44, N: % 10.82

9) 5-Nitro-2-(o-metilfenil) benzimidazol hidroklorür (Bileşik No:9)

2.29 g (0.015 mol) 4-nitro-o-fenilendiamin ve 2.72 g (0.020 mol) o-toluik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 1.95 g saf bileşik elde edildi.

NMR Spektrumu: δ ppm. 2.73 (2. konumdaki fenil halkasının metil grubu protonları, 3H, s), 7.66-8.68 (benzimidazol halkasının ve 2. konumdaki fenil halkasının protonları, 7H, m).

Elementel Analiz: $C_{14}H_{12}ClN_2O_3$ için,

Hesaplanan : C: % 58.04, H: % 4.17, N: % 14.50

Bulunan : C: % 58.16, H: % 4.01, N: % 14.39

10) 5-Nitro-2-(o, p-dimetilfenil) benzimidazol hidroklorür (Bileşik No: 10)

2.29 g (0.015 mol) 4-nitro-o-fenilendiamin ve 3.00 g (0.020 mol) o, p-dimetilbenzoik asit kullanılarak ve genel yöntemle göre yapılan sentezde 3.01 g saf bileşik elde edildi.

NMR Spektrumu: δ ppm. 2.50 (2. konumdaki fenil halkasının para konumundaki metil grubu protonları, 3 H, s), 2.73 (2. konumdaki fenil halkasının orto konumundaki metil grubu protonları, 3H, s) 7.40-8.45 (benzimidazol halkasının ve 2. konumdaki fenil halkasının protonları, 6H, m).

Elementel Analiz: $C_{15}H_{14}ClN_3O_2$ için,

Hesaplanan : C: % 59.31, H: % 4.64, N: % 13.83

Bulunan : C: % 59.42, H: % 4.81, N: % 13.72

İn vitro Antitüberküloz Etki Çalışması:

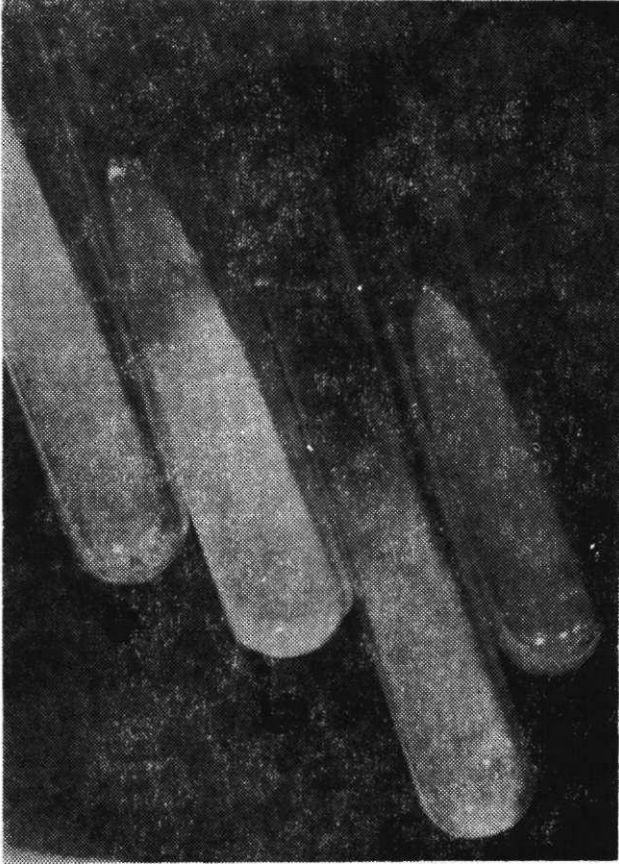
Bileşiklerin İn Vitro Antitüberküloz Etki Sonuçları Tablo 2 de verilmektedir.

Tablo 2: Sentezlenen Benzimidazol Türevlerinin in vitro Antitüberküloz Etki Sonuçları

Bileşik No.	MİK (1/M)	MİK g/ml	Bileşik No	MİK (1/M)	MİK g/ml
1	1000	244.50	6	1000	288.50
2	2000	130.00	7	1000	268.75
3	1G000	16.28	8	—	—
4	1000	274.50	9	—	—
5	2000	152.25	10	2000	151.75

Çalışmada kontrol olarak kullanılan basilsiz besiyeri temiz, madde ihtiva etmeyip sadece basil inoküle edilen tüplerde ise tipik tüberküloz basilleri koloniler halinde görülmüştür. Kolonilerden alınan örnek Ziehl-Neelsen le boyanıp mikroskopik incelemeleri yapılmış ve saf tüberküloz basilleri gözlenmiştir.

Bu çalışmada, benzimidazol halkasının 5. konumundaki ve 2. konumda yer alan fenil halkasının orto ve para konumlarındaki grupların etkiye katkılarının bulunması açmacı ile 4 tanesi orijinal toplam 10 adet 2', 4', 5-trisüstitüe-2-fenilbenzimidazol türevi bileşik sentezlenmiştir. Bileşiklerin 5 numaralı konumları, metil, klor, nitro



- Resim 1. 2 ay inkübasyon müddeti sonunda kontrol tüplerin makroskobik görünüşleri,
- Hakleri inoküle edilmemiş, madde ihtiva etmeyen ,temiz Lövenstein-Jensen besiyeri
 - Madde ihtiva etmeyen besiyerinde, Mycobacterium tuberculosis H 37 Rv susunun oluştuğu koloniler
 - Testte kullanılan maddelerden 10 numaralı olanın 4000 (1/M) dilüsyonunun, M. tuberculosis in üremesini inhibe edememesi sonucu oluşan koloniler
 - 10 numaralı maddenin 2000 (1/M) dilüsyonunun, M. tuberculosis in üremesini inhibe ettiği ve kolonilerin oluşmadığı besiyeri

grupları ya da hidrojen atomu taşıırken, 2 numaralı konumlarında yer alan fenil halkasının orto ve para konumda metil, metoksil grupları veya hidrojen atomu bulunmaktadır.

Bileşikler, 4-sübstitüe-o-fenilendiamin ve sübstitübenzoik asitin polifosforik asit varlığında ısıtılmasıyla elde edilmiş ve IR, NMR

ve Elementel Analiz yöntemleri ile yapıları açıklanmıştır. Bileşiklerin in vitro antitüberküloz etkileri çift katlı sulandırma yöntemi ile çalışılarak yapılmıştır.

Günümüzde tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçların anti-tüberküloz aktiviteleri üzerinde çalışılmış ve şu sonuçlar bildirilmiştir (18):

İlaç	MİK ($\mu\text{g/ml}$)	ilaç	MİK ($\mu\text{g/ml}$)
İzoniiazid	0.030	Dapson	5.120
Rifampisin	0.512	Trimetoprim	179.000
Sikloserin	25.600	Aminosalisilik asit	0.025

Benzer yöntemle in vitro antitüberküloz etkilerini araştırdığımız 10 adet bileşikten 8 ve 9 numaralı olanlarda hiç etkiye rastlanmamıştır. 1, 4, 6 ve 7 numaralı bileşiklerde MİK (1/M.) 1000 olarak 2,5 ve 10 numaralı bileşiklerde MİK(1/M) 2000 olarak saptanmıştır. 3 numaralı bileşiğin MİK (1/M) 16000 ($\mu\text{g/ml}$) 16.28 olarak bulunmuştur. Bu bileşiğin in vitro antitüberküloz etki sonucunun literatürdeki değerlerle kıyaslanabilir ölçüde olması dikkate değer bulunmuştur.

• LİTERATÜR

- 1- **Robert, E.J., North, M.M., Victor, J.G., Edison, N.J.** Berizimidazole Synthesis and Intermediates employed Therein, U.S. Pat. 3.325.506, 13 June 1967.
- 2- **Charlton, P.T., Maliphant, G.K., Oxley, .D., Peak, D.A.**, Antituberculous Compounds. Part VII. Some Further N-Substituted Amidines and Analogues, *J. Chem. Soc.* 485 (1951)
- 3- **Cymerman-Craig, J., Rubbo, S.D., Loder, J.W, Pierson, B.J.**, Chemical Constitution and Anti-tuberculous Activity: Part III Heterocyclic Bases, *Brit. J. exp. Path.*, **36**, 261 (1955)
- 4- **Mndzhoyan, A.L., Ter-Zakharyan, Yu. Z., Paronikyan, G.M., Zhuruli L.D., Apoyan, N.A.**, *Biol. Svoistva Khim. Soedin*, (1) 235 (1962), Ref. : C.A., 60: 884 h (1964)
- 5- **Cymerman-Craig, J., Rubbo, S.D., Pierson, B.J.**, Chemical Constitution and Anti-tuberculous Activity: Part II. Bases Possessing the Diphenyl Structure, *Brit. J. exp. Path.*, **36**, 254 (1955)
- 6- **Komissarov, I.V., Filippov, LT., Prokop eva, T.M., Dadali, V.A. Litvinenko, L.M., Simanenko, Yu, S.**, Effect of Structural Factors on the Spazmolytic Activity of Some Imidazole and Benzimidazole Derivatives, *Khim-Farm. £h.* **16** (5), 570 (1982). Ref.: C.A., 97: 84764 r (1982)

- 7- **Victor, J.G., Robert, E.J., George, G., Meyer, S.**, Novel Preparation of Benzimidazoles from N-Arylamidines. New Synthesis of Thiabendazole 1, *J. Org. Chem.* **30** (1) 259 (1965)
- 8- **Porai-Koshits, B.A., Efros, L.S., Geinzburg, O.F.**, Imidazole derivatives II. Synthesis of Some New Phenyl and Alkylphenyl derivatives of benzimidazole, *Zhur Obshehey Khim.*, **19**, 1542 (1949). Ref.: C.A., 44: 1100g (1950)
- 9- **Montanari, F., Passerini, R.**, Benzimidazoles. III., *Boll. Sci. Facoltà Chim. Ind. Bologna*, **11**, 42 (1953), Ref.: C.A., 48: 6437 a (1954)
- 10- **Porai-Koshits, B.A., Kharkharova, G.M.**, Synthesis and Properties of Some Derivatives of Benzimidazole. Reaction of o-phenylenediamine with [Some Carboxylic acids., *Zhur. Obshei Khim.* **25**, 2138 (1955), Ref.: C.A., 50: 8609 b (1956)
- 11- **Rope, M., Isensee, R.W., Joseph, L.**, Derivatives of 2-Phcnyl-benzimidazole, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 1095 (1952)
- 12- **Kiprianov, A.I., Shrubovich, V.A.**, Steric Hindrance and Salts of 2-Arylbenzothiazoles, 2-Arylbenzimidazoles and 2-Arylpyridines, *Zhur. Obshehei Khim.*, **29**, 1290 (1959). Ref.: C.A., 54: 9956 a (1958)
- 13- **De Seimes, R.C., Benzimidazoles. I.**, 2-(HeterocyclicSubstitued) benzimidazoles, *J. Amer. Chem. Soc.* **27**, 2163 (1962)
- 14- **Ichikawa, M., Nabeya, S., Muraoka, K., Hisano, T.**, Acidic properties of Benzimidazoles and Substitued Effects. IV. Relationship between the Acidities of N'-(Substitued Phenyl) arylamidines and Ring Closures to Imidazole, *Chem. Pharm. Bull.*, **27** (5), 1255 (1979)
- 15- **Hein, D.W., Alheim, R.J., Leavitt, J.J.**, The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl and 2-Alkyl-substitued Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazols, *J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 427 (1957)
- 16- **Arda, M.**, Genel Bakteriyoloji, *Ank. Un. Bas.* Ankara, 413 (1978)
- 17- **Cymerman-Craig, J., Rubbo, S.D., Pierson, B.J.**, Chemical Constition and Antituberculous Activity: Part I. Primary Aromatic Amines, *Brit. J. exp. Path.*, **35**, 478 (1954)
- 18- **Meindl, W.R., Angerer, E., Schonenberger, H., Ruckdeschel, G.**, Benzylamines: Synthesis and Evaluation of Antimycobacterial Properties, *J. Med. Chem.*, **27** (9), 1111 (1984)
- 19- **Vaughn, J., Smith, A.S.**, Effect of Some Substituents on the Thermal Breakdown of Diaryl Tetrazoles, *J. Org. Chem.*, **23**, 1903 (1958)
- 20- **Leandri, G., Mangini, A., Montanari, F., Passerini, R.**, Ricerche Sugli Eterociclici: Spettri di Assorbimento U.V. e Proprietà Cromoforiche-Nota I: Imidazoli, benzimidazoli e fenil-benzimidazoli, *Gazz. Chim. Ital.*, **85**, 769 (1955)
- 21- **Bapat, D.G., Shirsat, M.V.**, Chemotherapy of Bacterial Infections XV. Synthesis of Some New Alkyl-, 2-Aryl- and 2-Pyridyl- 5 (6)-Aminobenzimidazoles, *Indian J. Chem.* **3** (2), 81 (1965). Ref.: C.A., 63: 599 a (1965)