

224

II

SÜBSTİTÜEBENZİMİDAZOLLER
VE
FOSFOR İÇEREN o-FENİLENDİAMİN TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Ahmet Mete

İnönü Üniversitesi
Fen ve Sosyal Bilimler Enstitüleri

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav
Yönergesi'nin

Kimya Anabilim Dalı için öngördüğü
DOKTORA TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

Aralık, 1987

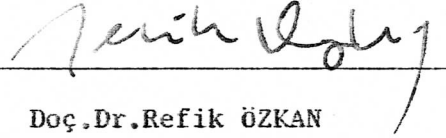
İşbu çalışma, Jürimiz tarafından Kimya
Anabilim dalında DOKTORA TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Başkan



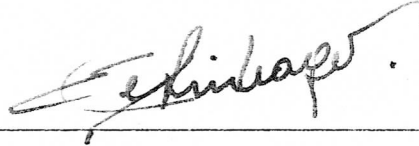
Prof.Dr.Bekir ÇETİNKAYA

Üye



Doç.Dr.Refik ÖZKAN

Üye



Doç.Dr.Engin ÇETİNKAYA

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

18/12/1987



Prof.Dr.A.Nihat BOZCUK
Enstitü Müdürü

Eşim Ayşe, Kızlarım Banu ve Ebru'ya

Çalışmam boyunca yakın ilgi ve desteğini bir an bile eksiltmeyen, yerinde ve zamanında yaptığı uyarılarla yol göstererek bana güç ve moral veren Hocam Prof. Dr. Bekir Çetinkaya'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam sırasında gerek duyduğum her türlü yardımı büyük bir anlayış ve sabırla yapmış olan, başta Arş. Grv. Mustafa Sülü olmak üzere tüm Bölümümüz Elemanlarına; ayrıca Tezimin yazılması ve çoğaltılması konusundaki yardımlarıyla gerçek bir beceri ve özveri örneği vermiş olan Serda ve Satılmış Kaya'ya en içten dileklerimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER	Sayfa
I. GİRİŞ	1
I.1. Benzimidazoller	1
I.1.1. Adlandırma	1
I.1.2. Genel Özellikler	3
I.1.2.1. Erime Noktaları, Kaynama Noktaları ve Asosiyasyon Derecesi	3
I.1.2.2. Psödoasidik Karakter	3
I.1.2.3. Bazik Güç ve Elektronik Yapı	4
I.1.2.4. Tautomerik Karakter	5
I.1.2.5. Kimyasal Özellikler	7
I.1.3. Sentetik İşlemler	7
I.1.3.1. Açillenmiş o-Nitroarilaminlerden Oluşum	7
I.1.3.2. o-Fenilendiaminler ve Karboksilik Asitler, Asit Anhidritleri, Esterler ya da Amitlerden Oluşum	9
I.1.3.3. o-Fenilendiaminler ve Nitrillerden Oluşum	12
I.2. 2-Aminobenzimidazoller	13
I.3. 2-Hidroksibenzimidazoller	13
I.4. 2-Klorbenzimidazoller	16
I.5. Nitrobenzimidazoller	16
I.6. Alkilbenzimidazoller ve 1,3-Dialkilbenzimidazolyum Tuzları	17
I.7. Benzimidazollerin Fizyolojik Etkileri	19
I.8. Organofosfor Bileşikleri	20
I.8.1. Fosfor Bileşiklerinin Yapısı	20
I.8.2. Fosfor Bileşiklerinin Adlandırılması	21
I.8.3. Organofosfor Bileşiklerinin Bağ Enerjileri	22
I.8.4. Trivalent Fosfor Bileşikleri	23

	Sayfa
I.8.5. Pentakovalent Fosfor Bileşikleri	24
I.9. Çalışmanın Amacı	25
II. MATERYAL VE YÖNTEM	26
II.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	26
II.2. C-P Bağı Oluşturmak Amacıyla İzlenen Yol	27
II.3. Trialkil Fosfitlerin Sentezi	28
II.4. Alkil Dialkoksifosfinilformatların Sentezi	29
II.5. 1-Metansülfonilbenzimidazollerin Sentezi	30
II.6. 2-Süstitübenzimidazollerin Sentezinde Metalleme Yönteminden Yararlanma	30
II.7. 1-Alkilbenzimidazollerin Sentezi	31
II.8. Dialkil Fosfitlerin ve Dialkil Klorfosfonatların Sentezi	32
II.9. 2-Aminobenzimidazolün Sentezi	33
III. DENEYSEL BÖLÜM	35
III.1. o-Fenilendiamin Türevlerinin Sentezi	35
III.1.1. Etil (2-aminoanilino)etoksifosfinilformat Sentezi	35
III.1.2. Etil (2-amino-4,5-dimetilanilino)etoksifosfinilformat Sentezi	36
III.1.3. Metil (2-aminoanilino)metoksifosfinilformat Sentezi	37
III.1.4. Metil (2-amino-4,5-dimetilanilino)metoksifosfinilformat Sentezi	39
III.1.5. Metil (2-aminoanilino)etoksifosfinilformat Sentezi	40
III.1.6. Metil (2-amino-4,5-dimetilanilino)etoksifosfinilformat Sentezi	41
III.2. o-Fenilendiamin Türevlerinin Ksilen İçinde Isıtılması	41

	Sayfa
III.2.1. Bileşik 3'ün Ksilen İçinde Isıtılması	41
III.2.2. Bileşik 5'in Ksilen İçinde Isıtılması	42
III.3. Benzimidazollerin Metansülfonil Klorürle Tepkimesi	42
III.3.1. 1-Metansülfonilbenzimidazol Sentezi	43
III.3.2. 1-Metansülfonil-4,5-dimetilbenzimidazol Sentezi	43
III.3.3. N,N'-(4-Nitro-1,2-fenilen)bismetansülfonamid Sentezi	44
III.4. 2-Aminobenzimidazolün Diazolanması	45
III.4.1. 2-Hidroksibenzimidazol Sentezi	45
III.4.2. 2-Klorbenzimidazol Sentezi	46
IV. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	47
IV.1. Sonuçlar	47
IV.1.1. Sentez Edilen o-Fenilendiamin Türevleri	47
IV.1.2. o-Fenilendiamin Türevlerinin Ksilen İçinde Isıtılması	48
IV.1.3. Sentez Edilen 1-Süstitüebenzimidazoller	49
IV.1.4. Sentez Edilen 2-Süstitüebenzimidazoller	49
IV.2. Tartışma	50
V. ÖZET	53
VI. SUMMARY	54
VII. BIBLIYOGRAFYA	56
VII.1. Makaleler	56
VII.2. Kitaplar	57
VIII. EKLER	58

Çizelgeler Listesi

Sayfa

1. Fosfor bileşiklerinde bağ enerjileri
2. Fosfor içeren o-fenilendiaminler

23

47

Şekiller Listesi	Sayfa
III.1. Bileşik 1'in ir spektrumu	36
III.2. Bileşik 2'nin ir spektrumu	37
III.3. Bileşik 3'ün ir spektrumu	38
III.4. Bileşik 3'ün ¹ H nmr spektrumu	38
III.5. Bileşik 4'ün ir spektrumu	39
III.6. Bileşik 4'ün ¹ H nmr spektrumu	39
III.7. Bileşik 5'in ir spektrumu	40
III.8. Bileşik 5'in ¹ H nmr spektrumu	40
III.9. Bileşik 6'nın ir spektrumu	41
III.10. Bileşik 3'ten oluşan ürünün ir spektrumu	42
III.11. Bileşik 5'ten oluşan ürünün ir spektrumu	42
III.12. Bileşik 7'nin ir spektrumu	43
III.13. Bileşik 8'in ir spektrumu	44
III.14. Bileşik 9'un ir spektrumu	45
III.15. Bileşik 10'un ir spektrumu	45
III.16. Bileşik 11'in ir spektrumu	46

I. GİRİŞ

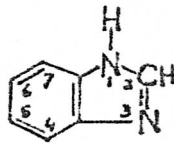
Literatür incelendiğinde, benzimidazollerin 19. yüzyılın sonlarından günümüze kadar üzerinde çalışılmış ve halen araştırmalara konu olmaya devam eden bileşikler olduğu görülür. Yapılan çalışmalar sonunda çok sayıda benzimidazol türevi ele geçmiştir (Ek 1). Özellikle 1-süstitüe, 2-süstitüe ya da 1,2-disüstitüebenzimidazollerin değişik fizyolojik etkilere sahip bileşikler olduğu bilinmektedir. Bu nedenle benzimidazolün henüz sentez edilmemiş, yeni türevlerinin elde edilerek fizyolojik bir etkiye sahip olup olmadıklarının araştırılması önemlidir.

Bu çalışmada bazı süstitüe benzimidazollerle fosfor içeren o-fenilendiamin türevleri sentez edildi. Bulunan sonuçlar açıklanmadan önce; benzimidazoller ve organofosfor bileşikleri hakkında bu çalışmanın kapsamı dışına çıkmamaya çalışılarak özet bilgi verilecektir.

I.1.Benzimidazoller (Hofmann 1953)

I.1.1.Adlandırma

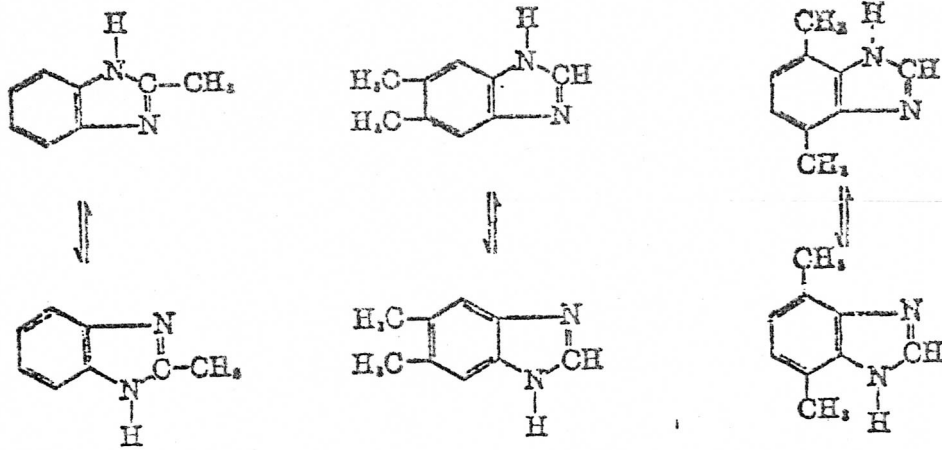
Imidazole 4,5- konumunda bir benzen halkasının kaynaşmış bulunduğu halka sistemi benzimidazol olarak bilinir. Diğer adları olan benzimidazol ve 1,3-benzodiazol sık kullanılırsa da serinin ana bileşiğinin adı benzimidazoldür.



benzimidazol

Benzimidazol halkasının değişik konumları imino grubuna 1 numarası verilerek şekilde görüldüğü gibi numaralandırılır.

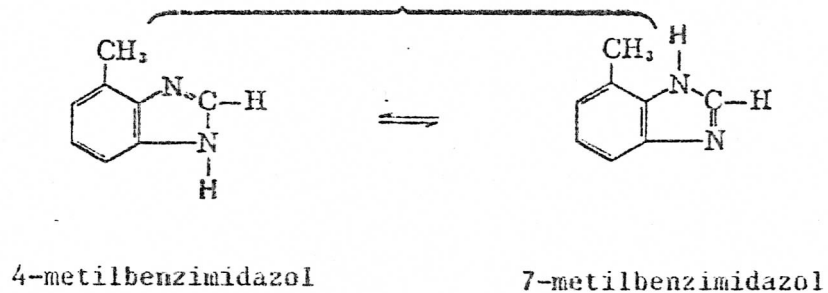
Benzimidazoller bir serbest imino hidrojeni bulunduran tautomerik sistemlerdir. Mümkün olan tautomerik yapılar, 2-metil-, 5,6-dimetil- ve 4,7-dimetilbenzimidazol örneklerinde aşağıda görüldüğü gibidir.



2-metilbenzimidazol 5,6-dimetilbenzimidazol 4,7-dimetilbenzimidazol

Mono- ve polisüstitübenzimidazoller bir simetri düzlemine sahip olmadıklarından bunlar için tek bir yapı formülü verilemez. Örneğin 4-metilbenzimidazol, 7-metilbenzimidazolün tautomeri olduğundan bu bileşiği 4(7)-metilbenzimidazol şeklinde adlandırmak daha doğru olmaktadır. Aynı nedenle 5-nitrobenzimidazol de 5(6)-nitrobenzimidazol şeklinde adlandırılır.

4(7)-metilbenzimidazol



İmino hidrojenin süstitüsüyonu ile bu tautomeri ortadan kalkar ve numaralandırmaya süstitüe azot atomundan başlanarak bileşik için tek bir yapı formülü verilebilir.

I.1.2.Genel Özellikler

I.1.2.1.Erime Noktaları, Kaynama Noktaları ve Asosyasyon Derecesi

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

Benzimidazoller apolar çözücüler içinde yüksek derecede asosiye halde bulunan bir serbest imino hidrojeni taşırlar. Asosyasyonun bir moleküldeki imino grubu ile bir başka moleküldeki tersiyer azot arasında hidrojen bağlarının oluşması nedeniyle olduğuna inanılmaktadır. İmino hidrojeninin süstitüsüyonu ile oluşan N-süstitüeben-zimidazoller asosyasyon yapamadıklarından erime ve kaynama noktalarının düşük olduğu görülür.

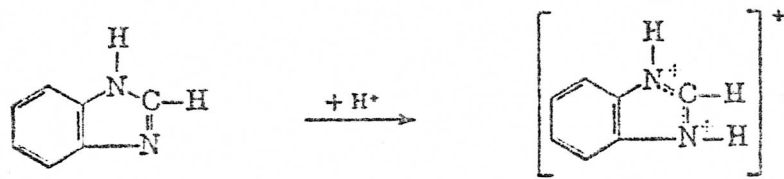
I.1.2.2. Psödoasidik Karakter

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

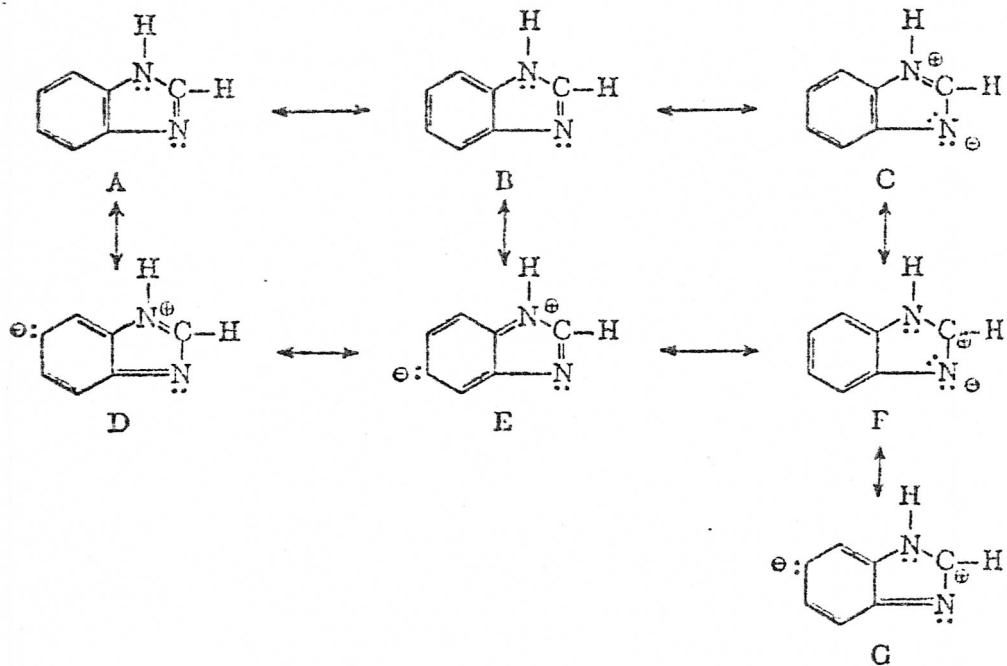
ortadan kalkar.

I.1.2.3. Bazik Güç ve Elektronik Yapı

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



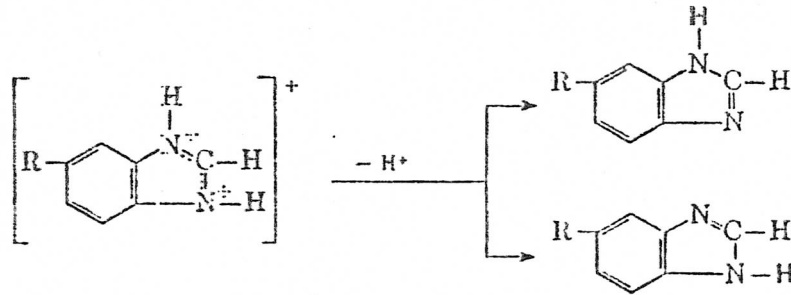
Benzimidazol imidazolden çok daha zayıf bir bazdır. Bazik güçteki bu fark imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyon nedeniyle oluşur. Böylece tersiyer azot üzerindeki elektronların verilmesi ya da başka bir deyişle bu azota bir protonun bağlanması zorlaşmaktadır. Bu da bazik güçte azalma demektir.



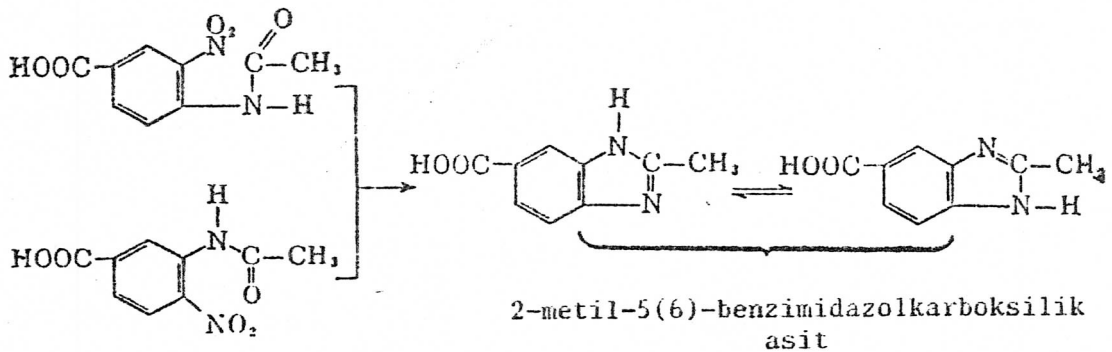
D, E ve G yapıları imidazol ve benzen kısımları arasındaki konjügasyonu göstermektedir. Bu katkıbasyon formüllerine bakarak imidazol ve benzimidazolün bazik güçleri arasındaki fark kolaylıkla açıklanabilir.

I.1.2.4. Tautomerik Karakter

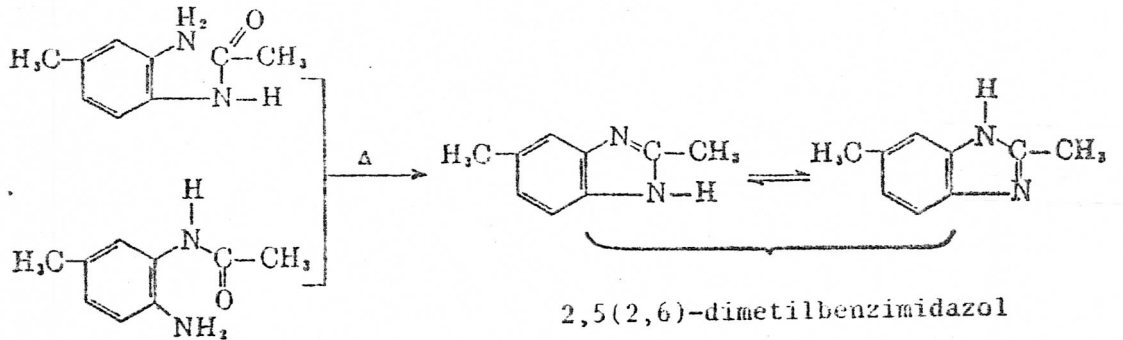
Bir simetri düzlemine sahip olmayan süstitüe benzimidazollerde imino hidrojeninin farklı konumlarda bulunduğu iki izomerik yapı mümkündür. Örneğin 5(6)-alkilbenzimidazolde bu iki yapı bir temel katyon ya da anyondan türetilebilir.



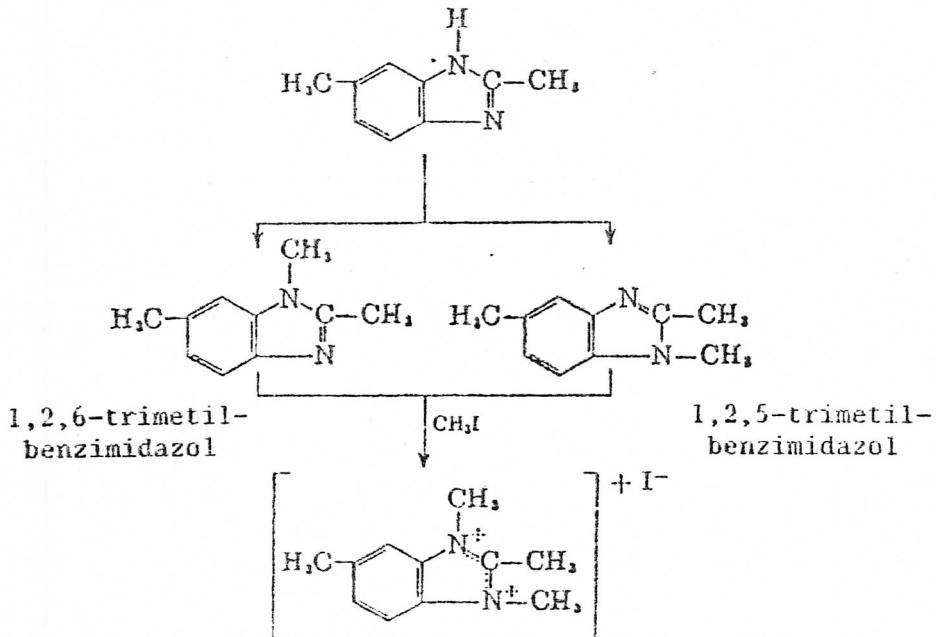
Benzimidazollerdeki imidazol halkasının tautomeri gösterdiği ilk kez Kaiser tarafından bildirilmiştir. 3-Nitro-4-asetamidobenzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asidin ayrı ayrı indirgenmesinden tek bir ürünün, 2-metil-5(6)-benzimidazolkarboksilik asidin oluştuğunu gözlemiştir. Aynı gözlem Gallinek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



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



2,5(2,6)-Dimetilbenzimidazolün tautomerik doğası Otto Fischer tarafından açıklıkla ortaya konmuştur. Bu araştırmacı metilleme yaparak 1,2,5-trimetilbenzimidazol ve 1,2,6-trimetilbenzimidazolün birbirinden ayrılabilen bir karışımını elde etmiştir. Her iki izomer metil iyodürle muamele edildiğinde aynı tek metiyodüre dönüşmektedir.



I.1.2.5. Kimyasal Özellikler

Benzimidazollerin en belirgin özelliklerinden biri kimyasal dayanıklılıklarıdır (aromatik karakter). Asitler ve bazlarla en etkin şekilde muamele edilseler bile direnç gösterirler.

Imidazol halkası çoğu yükseltgenlere karşı dirençlidir. Benzimidazol potasyum permanganatla etkin şekilde muamele edildiğinde benzen halkası yükseltgen olarak parçalanır ve 4,5-imidazoldikarboksilik asit oluşur. 2-Metilbenzimidazolün permanganatla yükseltgenmesiyle ise karşılık gelen 2-benzimidazolkarboksilik asit oluşur.

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

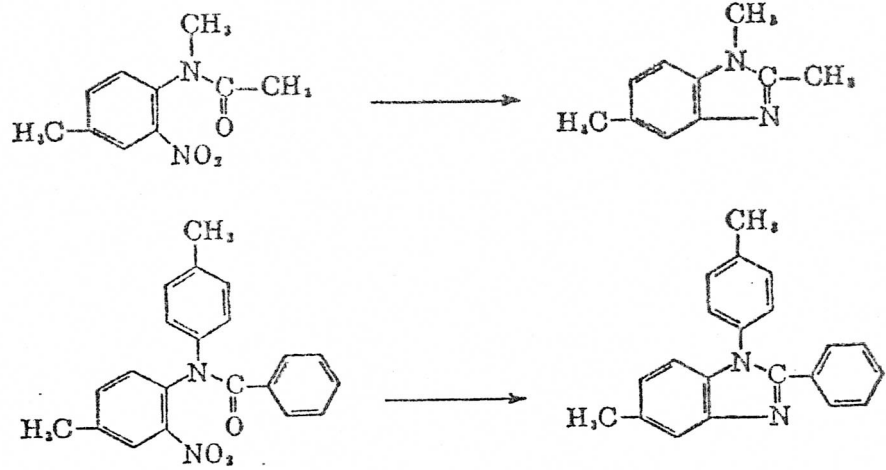
Benzimidazolün kimyasal etkinliği azotların tuz oluşumu, açillenme ve alkillenme tepkimeleri ile, benzen halkasının elektrofilik süstitüsyon tepkimesinden ibarettir.

I.1.3. Sentetik İşlemler

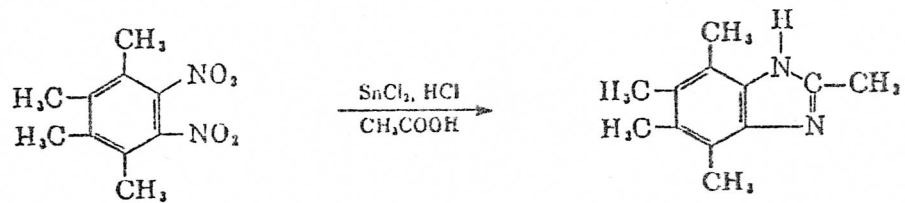
I.1.3.1. Açillenmiş o-Nitroarilaminlerden Oluşum

Açillenmiş o-nitroarilaminin indirgenerek benzimidazole dönüştürülmesi tarihsel olduğu gibi halen de pratikte uygulanmakta olan bir yoldur. İlk kez Hobrecker bu yolla, 2-nitro-4-metilasetanilidi kalay ve hidroklorik asitle indirgemiş ve 2,5(2,6)-dimetilbenzimidazol elde etmiştir.

Açılennmiş N-alkil-o-nitroarilaminin indirgenmesi 1-alkilbenzimidazol; açılennmiş o-nitrodialarilaminin indirgenmesi ise 1-arilsübstitübenzimidazol verir. Örneğin, 4-metil-2-nitro-N-metil-N-asetilani- linden 1,2,5-trimetilbenzimidazol; N-benzoil-2-nitro-di-p-tolilaminden 1-(p-tolil)-2-fenil-5-metilbenzimidazol oluşur.



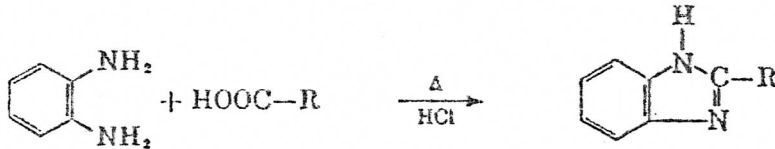
Bir o-dinitrobenzen türevinin hidroklorik ya da asetik asit ya- nında kalay klorürle indirgenmesiyle bir benzimidazol elde edilebilir. Örneğin, 1,2-dinitro-3,4,5,6-tetrametilbenzenden 2,4,5,6,7-pentametil- benzimidazol oluşumu aşağıda gösterilmiştir.



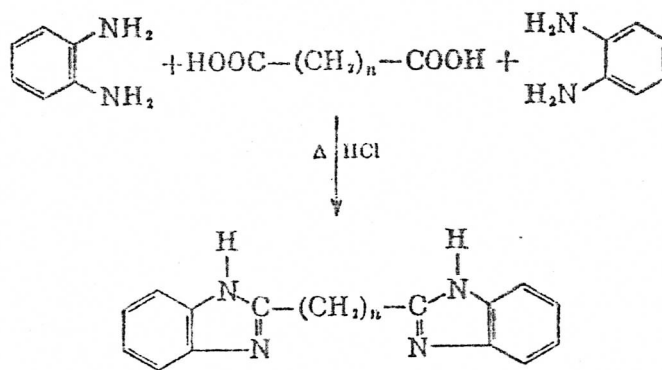
2-Nitro-N,N-dimetilanilinün kalay ve hidroklorik asitle indirgen- mesi 1-metilbenzimidazol ve N,N-dimetil-o-fenilendiaminin bir karışı- mını verir.

1.1.3.2. o-Fenilendiaminler ve Karboksilik Asitler, Asit Anhidritleri, Esterler ya da Amitlerden Oluşum

o-Fenilendiamin ve karboksilik asit karışımının ısıtılması benzimidazolün sentezi için geniş ölçüde uygulanan bir yöntemdir. Daha gelişmiş bir yöntemde ise bir o-fenilendiamin ve bir karboksilik asit ya da bir asit anhidriti seyreltik hidroklorik asit içinde gerisoğutucu altında ısıtılır. Genellikle 4N hidroklorik asidin kullanıldığı bu yöntem Phillips benzimidazol sentezi adını alır.

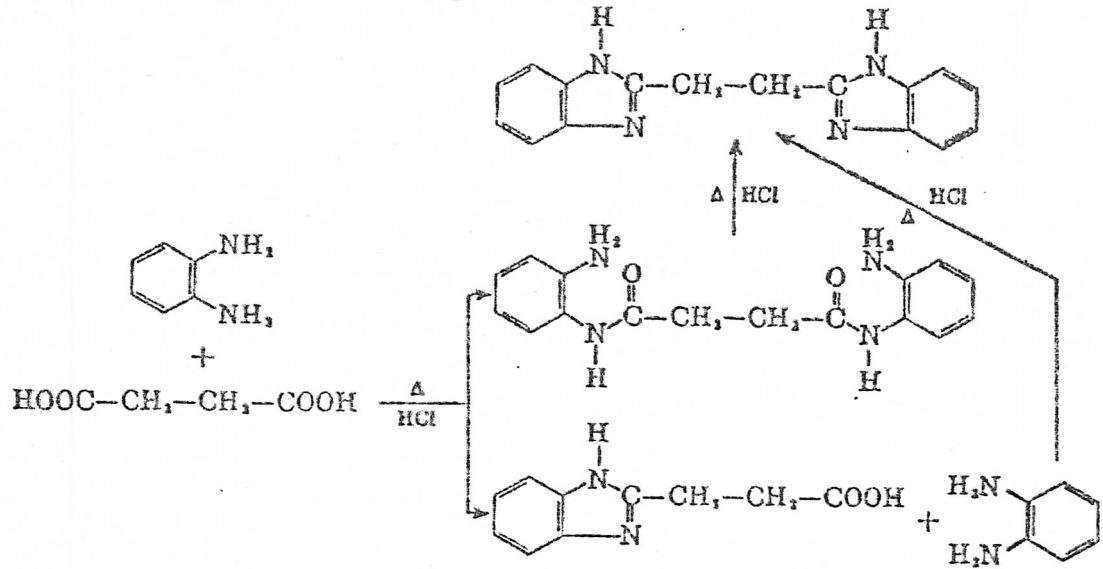


Bir dibazik asidin o-fenilendiaminle etkileşmesi kullanılan maddelerin molar oranlarına bağlı olarak farklı ürünler verir. İki eşdeğer o-fenilendiamin bir eşdeğer dibazik asitle seyreltik HCl yanında ısıtılırsa ana ürün olarak bir bisbenzimidazol elde edilir.

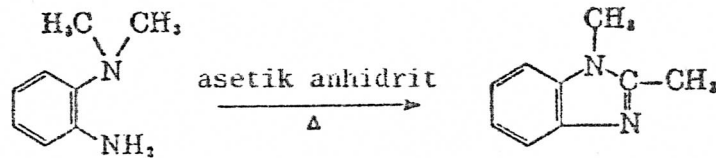


Süksinik asit iki eşdeğerden daha az o-fenilendiaminle tepkimeye girdiğinde oluşacak diğer tepkime ürünleri aşağıdaki şemada görülmektedir. Eşdeğer miktarda asit ve o-fenilendiamin 4N HCl içinde etkileştirilirse 2,2'-diaminosüksinanilit ve 2-benzimidazolpropiyonik asit

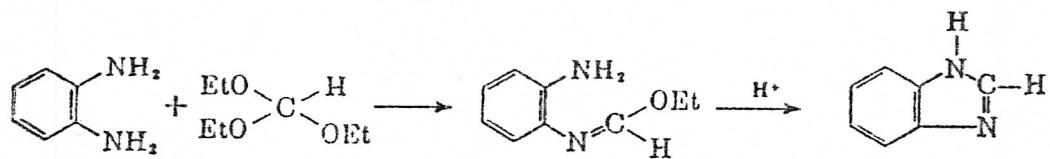
oluşur. Bir mol süksinik aside karşılık iki mol o-fenilendiamin kullanıldığında ise ana ürün etilen-bisbenzimidazoldür. 2,2'-diaminosüksinanilit ve 2-benzimidazolpropiyonik asidin her ikisi de kolaylıkla etilen-bisbenzimidazole dönüşür.



o-Amino-N,N-dimetilanilinler asetik anhidritle gerisogutucu altında ısıtıldığı zaman 1,2-dimetilbenzimidazollere dönüşür.

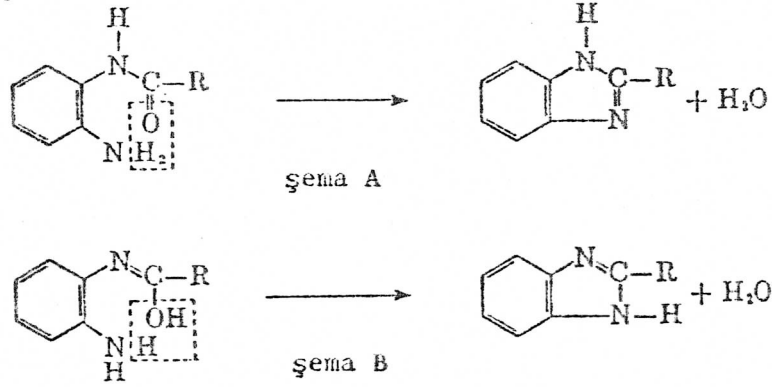


Bir esterle o-fenilendiaminin etkileşimi de bir benzimidazol verir. Örneğin o-fenilendiamin etil ortoformatla etkileşince benzimidazol ele geçer ki bu benzimidazollerin sentezi için mükemmel bir yoldur.

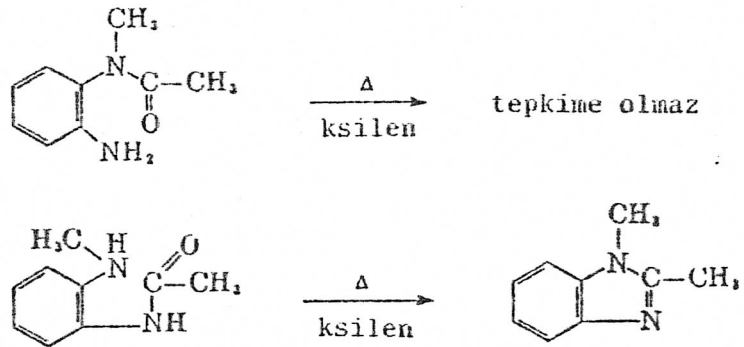


Bu yöntem aside duyarlı gruplar içeren benzimidazollerin sentezinde özel öneme sahiptir.

o-Fenilendiaminin bir karboksilik asit, bir asit anhidriti, bir ester ya da bir amitle etkileşerek bir benzimidazol oluşturmada ilk aşamada monoaçillenmiş o-fenilendiamin oluşur ki bu anahtar ara üründür. Monoaçillenmiş o-fenilendiaminlerden suyun eliminasyonunun iki mekanizmaya göre olduğu düşünülebilir. Her iki hidrojen de aynı amino grubundan ayrılabilir ya da amino gruplarının her ikisinden birer hidrojen uzaklaşır.

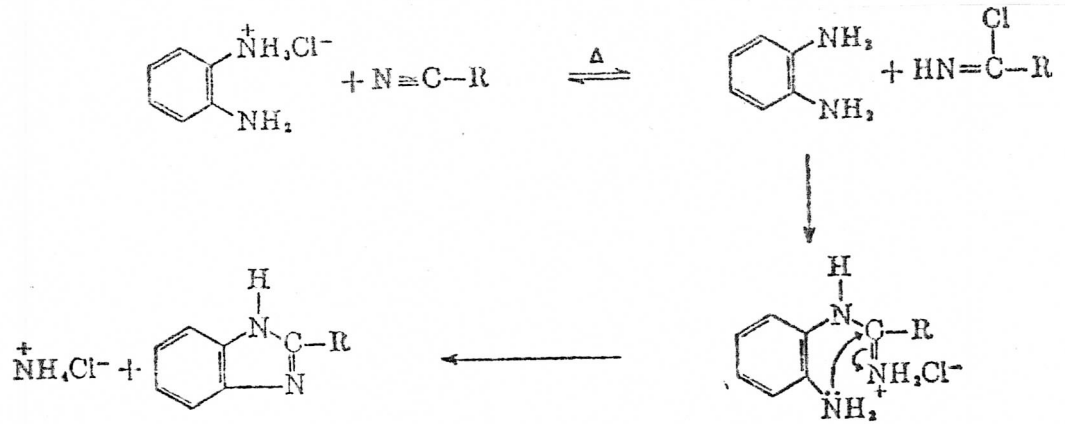


o-Amino-N-metilasetanilidin kuru ksilen içinde ısıtıldığında tepkime vermemesi ikinci mekanizmanın geçerli olduğunu gösterir. Aynı koşullarda N-metil-N'-asetil-o-fenilendiamin kantitatif olarak 1,2-dimetilbenzimidazole dönüşür.

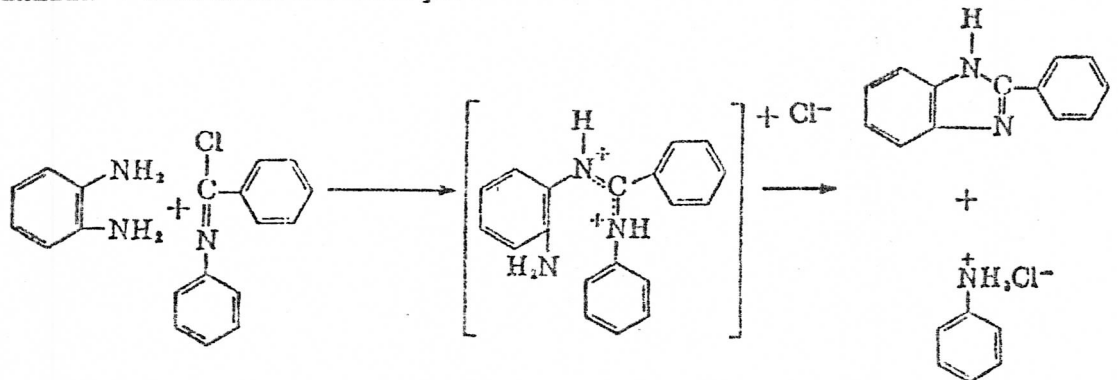


1.1.3.3. o-Fenilendiaminler ve Nitrillerden Oluşum

o-Fenilendiaminin monohidroklorürü bir alifatik ya da aromatik nitrille yüksek sıcaklığa ısıtıldığında 2-substitübenzimidazol ele geçer. İlk aşamada o-fenilendiamin ve bir imino klorürün karışımı oluşur ki bu, tepkimenin hızını belirleyen basamaktır. Burada doymamış karbon-azot bağı bir karbonil grubu gibi davranır ve primer amino grubu bu bağa katılır.

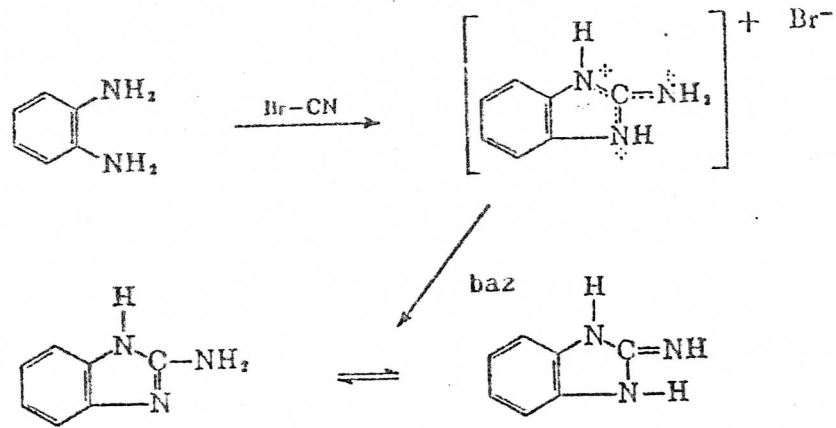


o-Fenilendiamin N-fenilbenzimidazol klorürle etkileşirse 2-fenilbenzimidazol verir. Tepkime N-fenil-N'-o-aminofenilbenzamidin ara ürünü üzerinden gerçekleşir. Eger reaktifler düşük sıcaklıkta etkileştirilirse tepkime bu noktada kalır. Eger N-fenil-N'-o-aminofenilbenzamidin hidroklorür ısıtılacak olursa kantitatif olarak 2-fenilbenzimidazol ve anilin hidroklorüre dönüşür.

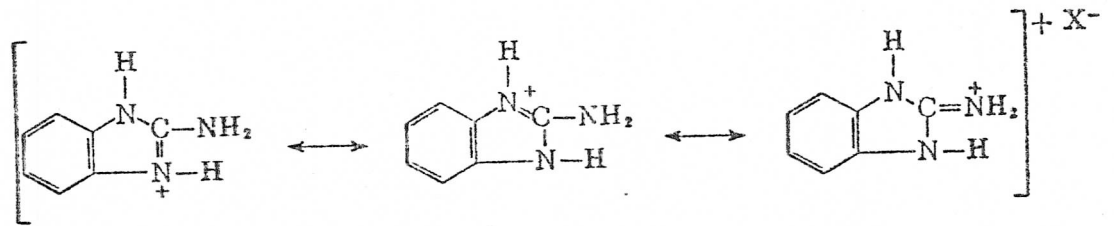


I.2. 2-Aminobenzimidazoller

2-Aminobenzimidazoller o-fenilendiaminlerle siyanojen bromürün tepkimesinden elde edilir. 2-Aminobenzimidazolle o-fenilenguanidin arasında şekilde görüldüğü gibi bir tautomeri vardır.



2-Aminobenzimidazoller guanidin türevleri olarak genel yapıları aşağıda gösterilen tuzlar oluşturan monoasidik bazlardır.

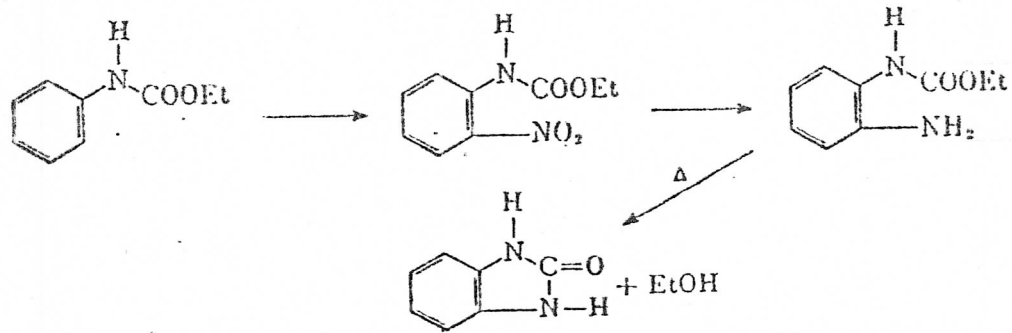


I.3. 2-Hidroksibenzimidazoller

Bu sınıf bileşiklerde 2(3H)-benzimidazolen (A) ile 2-hidroksibenzimidazol yapısı (B) arasında bir tautomeri bulunmaktadır.

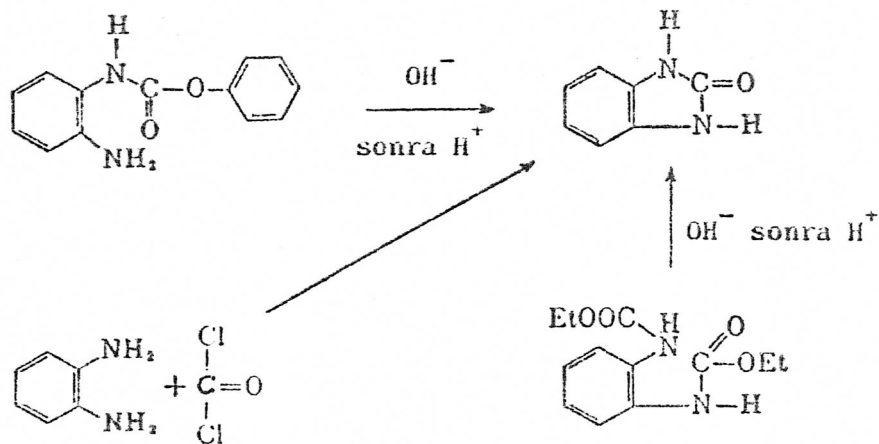


2(3H)-Benzimidazolon ilk kez Rudolf tarafından bulunmuştur. o-Nitro-N-karbetoksianilin vermek üzere karbetoksianilini nitrolamış, sonra bunu da indirgeyerek o-amino-N-karbetoksianilin elde etmiştir. Bu son bileşimin ısıtılmasıyla da etanol eliminasyonu ile birlikte 2(3H)-benzimidazolon ele geçmektedir.

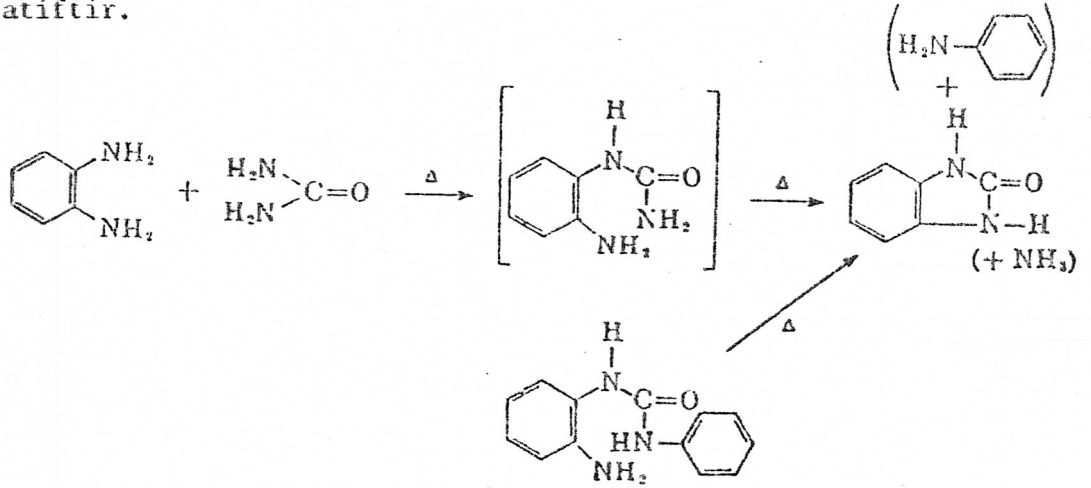


o-Amino-N-karbofenoksianilinlerin önce seyreltik bazla etkileştirilmesi, sonra tepkime karışımının asitlendirilmesi ile yine 2(3H)-benzimidazolonlar ele geçer. Burada fenoller elimine olmaktadır.

Seyreltik baz N,N'-dikarbetoksi-o-fenilendiamini de 2(3H)-benzimidazolona dönüştürür. o-Fenilendiaminin fosgenle etkileştirilmesi 2(3H)-benzimidazolon eldesi için diğer önemli bir yoldur.



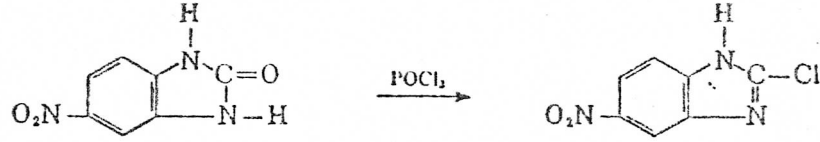
2(3H)-Benzimidazolunlar bir o-fenilendiamin üreyle ısıtıldığı zaman da elde edilebilir. o-Fenilendiamin ve üre karışımı amil alkol içinde gerisogutucu altında ısıtıldığı zaman verim pratik olarak kantitatifdir.



Bu tepkime o-aminofenilüre ara ürünü üzerinden yürümektedir. o-Aminofenilüre erime noktasının üstünde ısıtıldığı zaman 2(3H)-benzimidazolun ve amonyak vermek üzere bozunur. N-(o-aminofenil)-N'-fenilüre gibi daha yüksek süstitüe o-aminofenilüreler ısıtılınca, 2(3H)-benzimidazolun ve anilin vermek üzere bozunurlar.

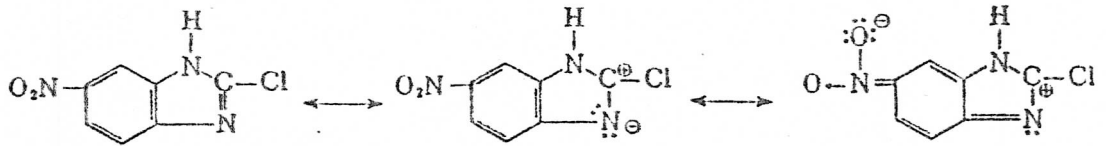
I.4. 2-Klorbenzimidazoller

2-Klorbenzimidazoller 2(3H)-benzimidazolonların fosfor oksiklorürle etkileştirilmesiyle elde edilir. Şekilde 5(6)-nitro-2(3H)-benzimidazolonun 2-klor-5(6)-nitrobenzimidazole dönüşümü gösterilmiştir.



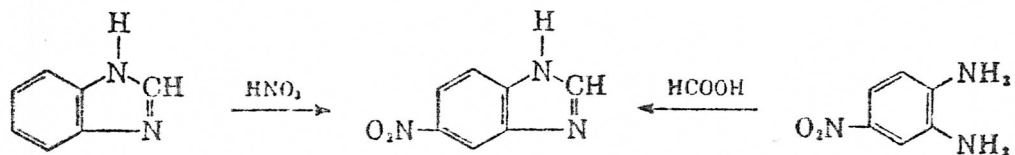
Bu bileşikteki klor reaktiftir ve tipik süstitüsyon tepkimelerini verebilir. 2-Klor-5(6)-nitrobenzimidazol hidroklorik asitle uzun süre ısıtıldığında tekrar 2(3H)-benzimidazolun oluşur. Anilinle ısıtıldığında ise 2-anilino-5(6)-nitrobenzimidazole dönüşür. Sulu amonyakla yüksek sıcaklıklara ısıtma 2-amino-5(6)-nitrobenzimidazol oluşumu ile sonuçlanır.

2- Klorbenzimidazollerdeki klor, 2- konumunda elektron eksikliği bulunması nedeniyle nükleofilik reaktiflerle süstitüsyon tepkimesi verebilmektedir. Nitro grubu elektron çekici özelliği nedeniyle bu etkiyi artırmaktadır.



I.5. Nitrobenzimidazoller

Benzimidazolün benzen halkasında nitrolanması ile 5(6)-nitrobenzimidazol oluşur. Aynı bileşik 3,4-diaminonitrobenzenin formik asitle etkileştirilmesiyle de elde edilebilir.



1.6. Alkilbenzimidazoller ve 1,3-Dialkilbenzimidazolyum Tuzları

Benzimidazollerdeki imino hidrojeni alkil gruplarıyla kolaylıkla sübstitüsyona uğrayarak 1-alkilbenzimidazolleri verir. Bir alkil halojenürün eşdeğer miktarıyla metanol içinde ısıtmak, benzimidazol gümüş tuzunu alkil halojenürle muamele etmek, ya da dialkil sülfatla etkileştirmek benzimidazollerin alkillenmesi için uygun yöntemlerdir. 1-Alkilbenzimidazoller asitlerle kristalli tuzlar oluşturan bazik maddelerdir. Bir alkil halojenür molekülüne bağlanma yetenekleri olduğundan 1,3-disübstitübenzimidazolyum tuzları da oluşturabilirler. Bir benzimidazol bir alkil halojenürün iki eşdeğeriyle ısıtılınca her iki azotun da sübstitüent taşıdığı 1,3-dialkilbenzimidazolyum tuzu oluşur.

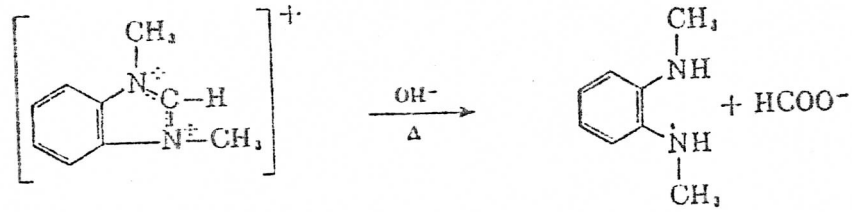


1,3-Dialkilbenzimidazolyum pikratları iyi kristallenirler ve karakterizasyon için yararlı bileşiklerdir.

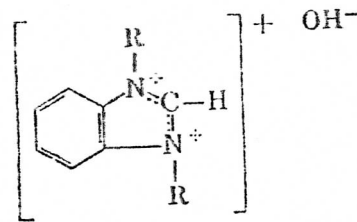
1,3-Dialkilbenzimidazolyum iyodürler ısıtılınca 1-alkilbenzimidazol ve alkil halojenür vermek üzere bozunur. Bu tepkimenin gidişini alkil grubunun doğası belirler. Örneğin, 1-metil-3-etilbenzimidazolyum iyodür ısıtıldığında 1-etilbenzimidazol ve metil iyodür vermek üzere bozunur. Halbuki benzer koşullarda 1-metil-3-benzilbenzimidazolyum iyodürden benzil iyodür elimine olarak 1-metilbenzimidazol oluşur.



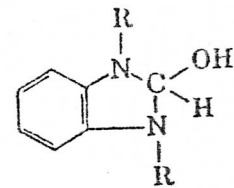
1,3-Dialkilbenzimidazolyum tuzları sıcak alkali ile muamele edildiğinde halka parçalanması olur; bir mol karboksilik asitle bir mol N,N'-dialkil-o-fenilendiamin oluşur. 2- konumunda substitüe olmamış 1,3-dialkilbenzimidazollerden formik asit; 2-metil-, 2-etil- ya da 2-fenil-1,3-dialkilbenzimidazollerden de sırasıyla asetik, propiyonik ve benzoik asit oluşur. 1,3-Dialkilbenzimidazolyum halojenürdeki bu halka açılması, N,N'-dialkil-o-fenilendiaminlerin hazırlanması için uygun bir yöntemdir. Tipik bir örnek 1,3-dimetilbenzimidazolyum iyodürün N,N'-dimetil-o-fenilendiamin ve formik aside dönüşmesidir.



Bu parçalanma tepkimelerinde iki farklı araürün, amonyum bazları ve karbinol bazları oluşabilir. 1,3-Dialkilbenzimidazolyum halojenürün sulu çözeltisi gümüş oksidin etkisine maruz kaldığında, eterde çözünmeyen 1,3-dialkilbenzimidazolyum hidroksit (amonyum bazi) içeren, elektriği ileten, kuvvetli bazik bir çözelti oluşur. Sulu alkali kullanılacak olursa amonyum bazi yerine karbinol bazi oluşur. Karbinol bazları, zayıf bazik karakterleri, organik çözücülerde çözünmeleri ve suda çözünmemeleri ile amonyum bazlarından farklıdır.

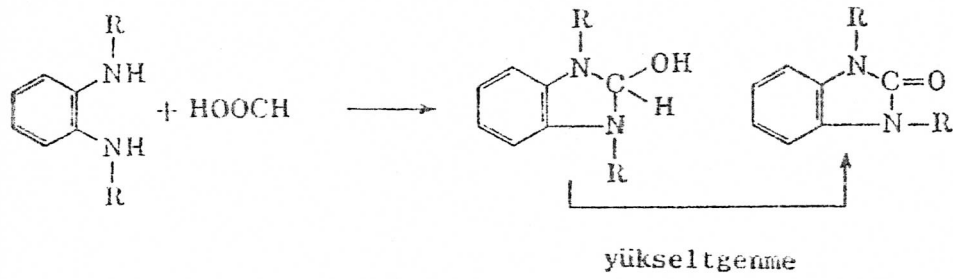


amonyum bazi

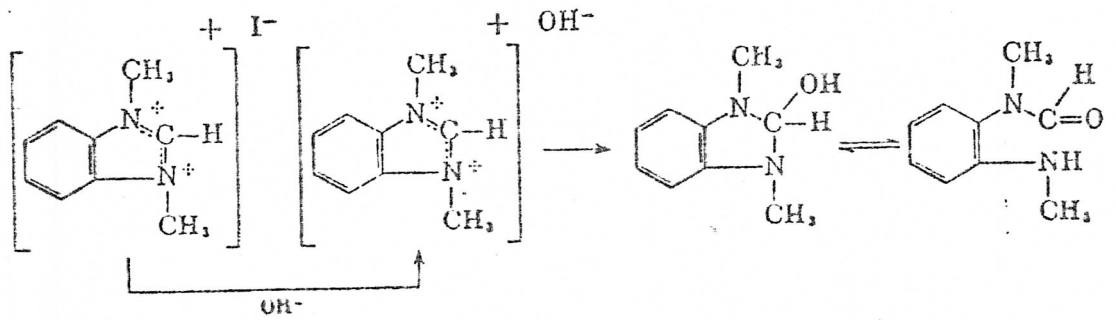


karbinol bazi

Karbinol bazları Niementowski tarafından bulunmuş ve formülleri 2-hidroksi-1,3-dialkilbenzimidazolin olarak verilmiştir. Karbinol bazlarının permanganat yükseltgenmesi ile 1,3-dialkil-2(3H)-benzimidazolona dönüşmesi bu yapıyı destekler. N,N'-dialkil-o-fenilendiamin ve bir karboksilik asitten karbinol bazlarının oluşumu da 2-hidroksibenzenimidazolin formülü için bir başka kanıttır.



2-Hidroksibenzenimidazolin formülü bazı çalışıcılar tarafından kabul edilmemektedir. Onlar bu bileşiklere N,N'-dialkil-N-açıl-o-fenilendiaminler gözüyle bakmayı tercih etmektedir.



1.7. Benzimidazollerin Fizyolojik Etkileri (Elderfield 1957)

Literatür incelendiğinde, benzimidazol ve birçok türevinin fizyolojik etkiye sahip olduğu görülür. Böyle bileşiklerin sayısı çok fazla olduğundan bazı örnekler vermekle yetinilecektir.

Benzimidazol bazı bakteri ve mayaların büyümesini engeller. Benzimidazolün benzen halkasında bir amino grubunun süstitüsüyonu engelleyemeyi herhangi bir ölçüde etkilemez. Ancak 2- konumundaki karbon üzerindeki bir süstitüsyon etkinliğin azalmasına yol açar. Enzim sistemlerine bağlanmada imidazol halkasındaki -NH- grubu gerekli olduğundan, 1(3) numaralı azot üzerindeki hidrojenin yerine bir grup geçmekle etkinlik yok olur.

2-Alkilaminometil- ve 2-dialkilaminometilbenzimidazoller lokal anesteziye etkiye sahip bileşiklerdir. Bunlar aynı zamanda analjezik özelliğe de sahiptir.

2-Aminobenzimidazoller ve metilsüstitüe türevleri ile kediler ve tavşanlar üzerinde yapılan denemelerde, bu bileşiklerin kalbin çalışma düzeninde bozulmaya yol açtığı belirlenmiştir. Aynı deney koşullarında 2-amino-5-klorbenzimidazol ve 2-amino-1-fenilbenzimidazol ise etkisizdir. Etkin bileşiklerdeki benzen halkasında metil süstitüsüyonunun artışıyla birlikte bileşiğin etkinliği de artar (Joseph 1963).

Kısa adı mebendazol olan, metil (5-benzoil-1-H-benzimidazol-2-il) karbamat ve bunun fluor analogu, kısa adı flubendazol olan metil [5-(4-fluorbenzoil)-1-H-benzimidazol-2-il]karbamat antelmintik maddelerdir (Thienpont vd 1978), (Hutchison vd 1975), (Raeymaekers vd 1978).

2-(5-Etilpiridin-2-il)benzimidazol analjezik ve antipiretik özelliklere sahiptir (Ito vd 1982).

I.8. Organofosfor Bileşikleri (Roberts ve Caserio 1964)

I.8.1. Fosfor Bileşiklerinin Yapısı

Fosfor periyodik sistemin 5. grup ve 2. sıra elementidir. Dış kabuğundaki elektron konfigürasyonu azotunkine benzer. O halde bu iki

elementin organik kimyadaki davranışında bir benzerlik beklenebilir. Ancak gerçekte pek çok çarpıcı farklılıklar vardır. Azot atomunun dörtten fazla kovalent bağ yaptığı bileşik yoktur. Fosfor ise bileşiklerinde 3, 4 ve 5 kovalent bağ yapabilir. Öte yandan fosfor; oksijen, azot ve karbonla, nitro, nitrozo, azo, diazo, azido, nitril ve imino gruplarını içeren bileşiklere karşılık gelecek, kararlı, doymamış bileşikler oluşturamaz. Benzer şekilde fosfor, pirol ve piridine karşılık gelecek kararlı, aromatik heterosiklik bileşikler de oluşturamaz.

Fosforun pentafenilfosforanda olduğu gibi $(C_6H_5)_5P$, beş kovalent bağlı bileşik oluşturması, bu elementin dış kabuğundaki boş 3d orbitallerini kullanarak 10 elektron barındırdığını gösterir. Azotun aynı şekilde 5 kovalent bağ yapamaması ise 3d orbitallerinin çok yüksek enerjili olmasına bağlanır.

1.8.2. Fosfor Bileşiklerinin Adlandırılması

Organofosfor bileşiklerinin adlandırılması sistematik değildir. Bununla birlikte 1952'de American Chemical Society ve Chemical Society (London) tarafından yayınlanan bir adlandırma sistemi İngilizce konuşulan ülkelerde kabul edilmiştir. Bu adlandırma sistemi organofosfor bileşiklerini, fosforun hidrür, oksiasit ve oksitlerinin türevleri olarak kabul eder. Bir kısmı kararsız olduğu için izole edilemeyen söz konusu ana bileşikler şunlardır:

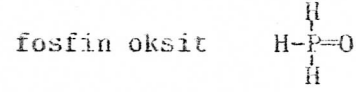
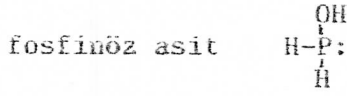
fosfin $H_3P:$

fosforan H_5P

fosfonik asit $\begin{array}{c} OH \\ | \\ H-P=O \\ | \\ OH \end{array}$

fosfonöz asit $\begin{array}{c} OH \\ | \\ H-P: \\ | \\ OH \end{array}$

fosfinik asit $\begin{array}{c} OH \\ | \\ H-P=O \\ | \\ H \end{array}$



Karbon-fosfor bağına sahip bileşikler hidrojen-fosfor bağı taşıyan bir bileşikteki hidrojenin bir alkil ya da aril grubuyla yer değiştirdiği düşünülerek adlandırılır. Böylece metilfosfonik asit dendiğinde $\text{CH}_3\text{-P(O)(OH)}_2$ anlaşılır. Oksiasitlerin esterleri de bir O-H bağından hidrojenin çıkıp yerine bir alkil ya da aril grubunun girdiği düşünülerek adlandırılır. O halde dimetil metilfosfonat diye adlandırılan bileşik şudur: $\text{CH}_3\text{-P(O)(OCH}_3)_2$. Fosfor-halojen ya da fosfor-azot bağına sahip bileşikler ise fosforöz oksiasidin asidik OH grubunun halojen, NH_2 , NHR ya da NR_2 ile yer değiştirdiği düşünülerek adlandırılır. O halde metilfosfonik diklorür ve metilfosfonik diamit sırasıyla $\text{CH}_3\text{-P(O)Cl}_2$ ve $\text{CH}_3\text{-P(O)(NH}_2)_2$ dir.

I.8.3. Organofosfor Bileşiklerinin Bağ Enerjileri

Fosfor-hidrojen bağları azot-hidrojen bağlarından daha zayıftır. Bu nedenle polar ya da serbest radikal tepkimelerinde organofosfor bileşiklerindeki P-H bağı kolayca kırılır.

Fosfor-oksijen tek bağı C-O tek bağından daha sağlam olurken P=O ikili bağı P-O tek bağından 45 kcal kadar daha sağlamdır. Fosforil grubunun (P=O) oluşum enerjisi, fosfor bileşiklerinin pek çok tepkimesi için itici güç olarak kullanılır.

Fosfor-halojen bağları azot-halojen bağlarına göre daha sağlamdır ve karbon-halojen bağlarının sağlamlığı ile karşılaştırılabilir. Oluşukça kararlı fakat reaktif bileşikler olması bakımından fosfor halojenürler alkil halojenürlere benzerler.

Çizelge 1. Fosfor bileşiklerinde bağ enerjileri

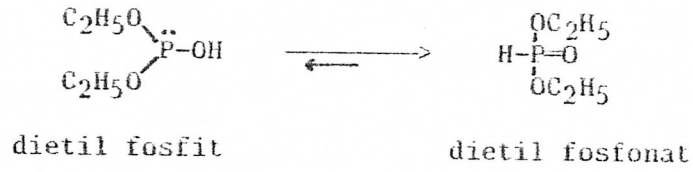
Bağ	Bağ Enerjisi kcal/mol
P-H (PH ₃ te)	77
P-C [P(CH ₃) ₃ te]	63
P-O	~95
P=O	~140
P-Cl (PCl ₃ te)	78
P-P (P ₄ te)	48

Fosfor-karbon bağları sağlamlıkları bakımından karbon-karbon bağları ile karşılaştırılabilirler ve bu bağların kopmasını içeren tepkimeler pek sık görülmez.

1.8.4. Trivalent Fosfor Bileşikleri

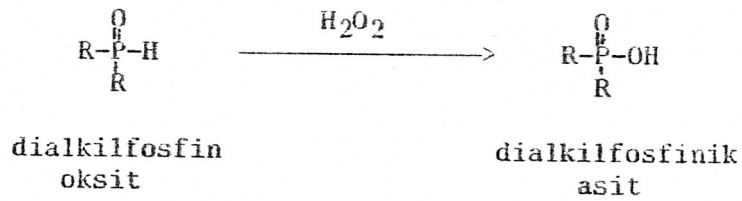
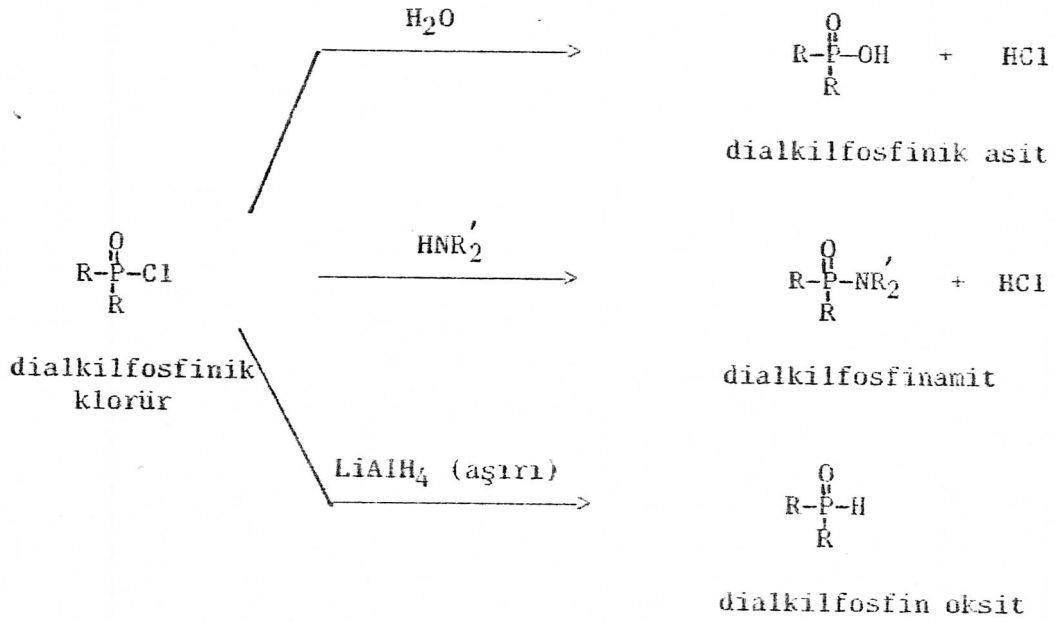
En çok rastlanan organofosfor bileşikleri, fosfinler R₃P, R₂PH, RPH₂ ile fosforöz ve fosfinöz asitlerin türevleri RP(OH)₂, R₂POH dir. Trivalent fosfor bileşiklerinin en önemli özelliği kolayca pentavalent duruma geçebilmesidir. Gerçekte düşük fosfor hidrürleri yükseltgenmeye öyle yatkındır ki havada kendiliğinden yanabilir. Bu yüzden oksijensiz ortamda çalışılmalıdır. Bu zorluk zehirli olma özellikleri ve hoş olmayan kokularıyla birleşince bu bileşiklerle çalışmanın oldukça zor olduğu ortaya çıkar.

Genelde trivalent fosfor atomuna bağlı hidroksil grubu (>P-OH) kararsızdır. Kararlı yapı şöyledir: H-P=O . Bu nedenle fosforöz asidin diesterleri kararsızdır ve fosfonik asidin diesterlerine dönüşürler.



I.8.5. Pentakovalent Fosfor Bileşikleri

Fosforun beş kovalent bağa sahip olduğu organofosfor bileşikleri oldukça kararlıdır ve bir dizi önemli tepkime verir. P-Cl, P-OR ve P-NR₂ gruplarına sahip bileşikler fosfor üzerine nükleofil göçünü içeren yerdeğiştirme tepkimeleri verir. Doğal olarak, P-H bağına sahip bileşikler de kolayca P-OH bağına yükseltgenirler.



I.9. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmadaki amaçlar aşağıdaki gibi sıralanabilir.

1. V-A grubu elementlerinden olan fosforun biyolojik sistemlerde önemli ölçüde yer alan bir element olduğu bilinmektedir. Literatür incelendiğinde birçok benzimidazol türevinin değişik fizyolojik etkilere sahip olduğu görülür. Bunlar akla fosfor içeren benzimidazol türevlerinin de biyolojik sistemlerde yer alabileceği, yani fizyolojik etkiye sahip bileşikler olabileceği düşüncesini getirmektedir. Bunun gerçekçi bir düşünce olduğunu gösterebilecek bir örnek verilebilir. Siyanokobalamin adı da verilen B₁₂ vitamininin yapısında α -ribazol fosfattan ibaret bir nükleotit vardır. α -Ribazol bir 1- α -D-ribofuranozil-5,6-dimetilbenzimidazoldür. Bu nedenle ve özellikle 2-süstitüe-benzimidazoller fizyolojik etkiye sahip olduğundan, 2- konumunda karbon-fosfor bağı içeren benzimidazol türevlerinin sentezi amaçlandı.

2. Literatürün incelenmesinden metansülfonil grubu içeren bazı bileşiklerin fizyolojik etkiye sahip oldukları anlaşılmaktadır. Ayrıca bu grubu taşıyan bileşiklerin biyolojik sistemlerle etkileşimi daha kolay olmaktadır. Bu nedenle 1- ve 2- konumunda metansülfonil grubu taşıyan benzimidazol türevlerinin sentezi amaçlandı.

3. Yapılan literatür taraması sonunda 2-aminobenzimidazollerin diazolama tepkimelerinin incelendiğine dair bilgiye rastlanmadığından bu incelemenin yapılması amaçlandı. Eğer olumlu sonuç alınabilirse benzimidazollerin 2- konumunda karbon-fosfor bağı oluşturmada bu yoldan yararlanılabileceği düşünüldü.

II. MATERYAL VE YÖNTEM

II.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu araştırma sırasında kullanılan, bir kısmı hazır olarak bulunabilen, bir kısmı da sentez edilmek suretiyle elde edilen temel ve yardımcı kimyasal maddeleri aşağıdaki gibi dört grup altında toplamak mümkündür.

1. Anorganik Maddeler: Bakır(I) klorür, brom, fosfor triklorür, hidroklorik asit, siyanojen bromür (sentez edildi), sodyum, sodyum hidroksit, sodyum nitrit, sodyum siyanür.

2. Hazır Olarak Bulunabilen Organik Reaktifler: Benzil klorür, n-bütillityum, 4,5-dimetil-o-fenilendiamin, etanol, etil dietoksifosfinil format, o-fenilendiamin, formik asit, metanol, metansülfonil klorür, metil iyodür, metil klorformat, 4-nitro-o-fenilendiamin, piridin, trietilamin.

3. Sentez Edilmiş Olan Organik Reaktifler: 2-Aminobenzimidazol, benzimidazol, dietil hidrojen fosfit, 1-metilbenzimidazol, metil dietoksifosfinilformat, metil dimetoksifosfinilformat, 5(6)-nitrobenzimidazol, trietil fosfit, trimetil fosfit.

4. Kullanılan Organik Çözücüler: Benzen, etanol, etil eter, n-hekzan, karbon tetraklorür, ksilen, metanol, petrol eteri (50-70°), toluen.

Hazır olarak bulunabilen maddeler, Merck ve Aldrich firmalarına aittir. Sentezi yapılan maddeler de saflıkları spektroskopik yolla saptandıktan sonra kullanıldı. Bu amaçla ir ve proton nmr spektrumları alındı. Ayrıca katı reaktiflerin erime noktalarına da bakıldı. Kullanılan ir spektrofotometresi, Unicam SP 1025 ve proton nmr spektrometresi 60 MHz Varian EM-360L dir. Erime noktalarının belirlenmesi için

de Büchi 510 erime noktası tayin cihazı kullanıldı.

II.2. C-P Bağı Oluşturmak Amacıyla İzlenen Yol

Benzimidazollere o-fenilendiaminlerin türevleri gözüyle bakmak mümkündür. Bu nedenle başlıca sentez yöntemi, o-fenilendiaminin ya da uygun reaktiflerle kondansasyonu sonunda ele geçen türevlerinin halka kapanmasına uğratılmasıdır. Böylece benzimidazol ya da türevleri elde edilir.

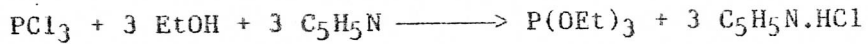
Benzimidazolleri vermek üzere o-fenilendiaminlerle tepkimeye girebilecek reaktif gruplarının sayısı çok fazladır. Bunlardan biri de esterlerdir. Esterlerle olan kondansasyon tepkimesinde ilk adım o-fenilendiamindeki bir N-H grubunun ester karboniline katılmasıdır, bunu halka kapanması izler.

Esterler benzimidazollerin sentezinde geniş ölçüde kullanılmamaktadır. Ancak, diğer asit türevlerinin ya da serbest asitlerin benzimidazolleri iyi verimle elde etmeye yeterli olmadığı hallerde esterlerden yararlanılabilir. Benzimidazolün 2- konumunda C-P bağı oluşturmada bu yöntemden yararlanmak amacıyla fosfor içeren esterler o-fenilendiaminlerle etkileştirildi. Fosforlu reaktif olarak formik asidin dialkoksifosfinil esterleri kullanıldı. Bu esterlerden etil dietoksifosfinilformat piyasadan sağlanarak; metil dietoksifosfinilformatla metil dimetoksifosfinilformat ise sentez edilerek kullanıldı.

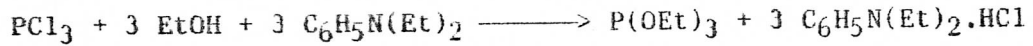
Söz konusu bu esterlerin sentez edilebilmesi için ilk aşamada fosforöz asidin simetrik esterleri olan trietil fosfit ve trimetil fosfit sentez edildi. Daha sonra bu bileşikler metil klorformatla etkileştirildi (Arbusov tepkimesi).

II.3. Trialkil Fosfitlerin Sentezi

Fosforöz asidin simetrik esterleri, fosfor triklorürün piridin varlığında alkollerle etkileştirilmesi sonunda ele geçer. Bir mol fosfor triklorürün üç mol piridin yanında üç mol etanolle tepkimesinden trietil fosfit elde edilir.



Burada piridin yerine dimetilanilin kullanılabileceği gibi (McCombie vd 1945), tribütülamın ve triamılamin gibi tersiyer aminler; ya da amonyak, anilin ve amonyum karbamat da kullanılabılır. Bazı araştırmacılar dietilanilin kullanmışlardır (Ford-Moore ve Perry 1963). Dietilanilinın oluşan hidroklorürünün, çok kolay süzülmesi ve higroskopik olmaması gibi avantajları vardır.



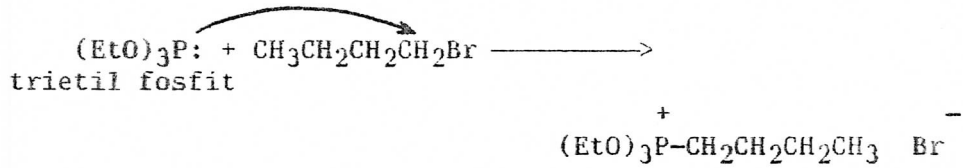
Mutlak etanolün ve yeni damıtılmış dietilanilinın kuru petrol eterindeki çözeltisi, bir kapalı karıştırıcı, bir gerisogutucu ve bir damlatma hunisi içeren üç boyunlu bir balona konur. Damlatma hunisine de yeni damıtılmış fosfor triklorürün kuru petrol eterindeki çözeltisi konur. Balon soğuk suyla soğutulur. Etkin şekilde karıştırarak fosfor triklorür çözeltisi, katılmanın sonuna doğru karışım hafifçe kaynatacak bir hızda katılır. Sonra karışım karıştırmaya devam ederek gerisogutucu altında hafifçe ısıtılır. Soğutulduktan sonra dietilanilin hidroklorür çökeleği cam süzgeçten süzülür. Amin tuzu iyice bastırılır ve kuru petrol eteri ile yıkanır. Ana süzüntü ve yıkama süzüntüsü birleştirilerek su banyosu sıcaklığında Vigreux kolonunda deriştirilir. Kalıntı armut dipli bir balona aktarılır, vakum altında Vigreux kolo-

nunda damıtılır. Verim: % 83. kn: 57-58°/16 mm.

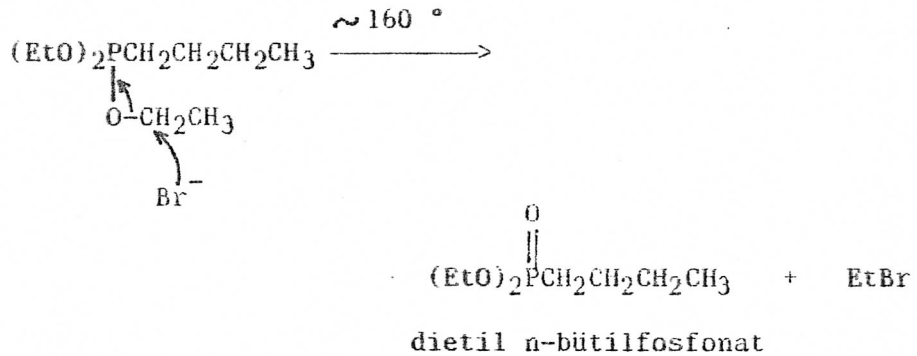
Aynı yolla, etanol yerine susuz metanol kullanılarak trimetil fosfit elde edilebilir.

II.4. Alkil Dialkoksifosfinilformatların Sentezi

C-P bağının oluşturulduğu en bilinen tepkimelerden biri Arbusov tepkimesidir. Bu tepkime hem trivalent fosfor bileşiğinin kuvvetli nükleofilik özelliğini hem de fosforil (P=O) grubunun oluşumu için kuvvetli istemli olması özelliğini göstermesi açısından önemlidir. Tepkimedeki ilk basamak trialkil fosfitin bir alkil halojenüre nükleofilik saldırısıdır. Örneğin;



Tepkime burada durmaz ve halojenürün nükleofil olarak alkoks gruplarından birinin karbonuna saldırmasıyla devam eder. Buna kararlı fosforil grubunun oluşması da yardım eder. Ürün bir dialkil fosfonattır.



Bu tepkimeden yararlanarak metil dietoksifosfinilformat hazırlanabilir.



Metil klorformat trietil fosfite 120° de, etil klorürün devamlı oluşmasını sağlayacak bir hızda katılır. Ham ürünün vakumda damıtılmasıyla saf ürün elde edilir. Verim: % 82. kn: 58-59°/1 mm.

Aynı yolla trimetil fosfite metil klorformat etki ettirilerek, metil dimetoksifosfinilformat da hazırlanabilir.

II.5. 1-Metansülfonilbenzimidazollerin Sentezi

Benzimidazoldeki -NH- grubu çok zayıf bazik ve nispeten kuvvetli asidiktir. Bu nedenle imino hidrojen atomu süstitüsyona uğrayarak 1-süstitübenzimidazoller oluşabilir. Bu noktadan hareketle araştırmamızda önce, uygun o-fenilendiaminler formik asitle etkileştirilerek karşılık gelen benzimidazollere dönüştürüldü; sonra metansülfonil klorürle etkileştirilip 1-metansülfonilbenzimidazoller elde edildi.

Karşılık gelen benzimidazolleri elde etmek üzere, o-fenilendiamin; 4,5-dimetil-o-fenilendiamin ve 5-nitro-o-fenilendiamin formik asidin fazlasıyla ısıtıldı (Wagner ve Millett 1943).

o-Fenilendiamin formik asitle su banyosunda ısıtılır. Soğutulduktan sonra NaOH çözeltisiyle bazik yapılır. Çöken ham benzimidazol, su trompunda süzülüp soğuk suyla ykandıktan sonra sıcak sudan kristallendirilir. Verim: % 85. en: 170° (Vogel 1978).

5,6-Dimetilbenzimidazolle 5(6)-nitrobenzimidazol de aynı şekilde elde edilir.

II.6. 2-Süstitübenzimidazollerin Sentezinde Metalleme Yönteminden

Yararlanma

2-Süstitübenzimidazolleri elde etmek için metalleme yönteminden de

yararlanılabılır. İmino hidrojen atomunu süstitüsyonla uzaklaştırıp benzimidazolün 1- konumunu koruduktan sonra 2- konumuna metal geçirebilir. Örneğin önce 1-metilbenzimidazol elde edilir sonra bu bileşik n-bütillityumla etkileştirilerek 2- konumuna lityum geçirilir. Daha sonra halojen içeren bir reaktifle etkileştirme sonunda lityum halojenür ayrılarak 1-metil-2-süstitübenzimidazol elde edilebilir.

II.7. 1-Alkilbenzimidazollerin Sentezi

1-Metilbenzimidazolü elde etmek için değişik yollar vardır. Bunlar; benzimidazolü dimetil sülfat ya da metil iyodürle alkillemek, monometil o-fenilendiamini formik asitle halka kapanmasına uğratmak ve benzimidazolü N,N-dimetilformamit dimetil asetalle etkileştirmek gibi işlemlerdir.

Dimetil sülfat ve alkil iyodürlerle 1- konumunda alkilleme az çok kolay olur. Aşırı alkilleme aracı kullanılırsa kuaterner benzimidazolium tuzları oluşur. Benzimidazolün alkil iyodürlerle seyreltik ve değişik çözeltiler içinde 60-100° arasında tepkimeye girmesiyle monoalkil ve dialkil ürünü birlikte oluşur (Fischer 1905). 100-130° arasında çalışılırsa dialkil ürünü büyük oranda oluşur. Monometilbenzimidazol veriminin yüksek olması için benzimidazol ve metil iyodür eterli çözeltide, basınç altında 90° de ısıtılmalıdır.

1-Metilbenzimidazol monometil-o-fenilendiamin ve formik asitten de elde edilebilir. Monometil-o-fenilendiamin ise o-nitroanilin ve metil iyodürden elde edilir. Kırmızı renkli bir yağ olarak ele geçen monometil-o-nitroanilin soğutulunca katılaşır. Su buharı damıtmasıyla dimetil-o-nitroanilinden ayrılan ürün 37° de erir. Bunun Sn ve HCl ile indirgenmesiyle elde edilen monometil-o-fenilendiamin formik asitle ısıtıldıktan sonra asidin fazlası damıtılır. Kalıntı NaOH ile nötrale-

leştirilir ve eterle ekstrakte edilir. Eter uçurulduktan sonra kalan kısım vakumda damıtılır. Sarı renkli damıtma ürünü soğutulursa yağ ve kristal karışımı haline gelir. Bunlar 33° de erir. Ancak bu gerçek erime noktası değildir. Madde yavaş yavaş katılaşır. İki hafta süreyle vakumda sülfürik asit üzerinde bekletilirse erime noktası 61° olur ve madde taş gibi sertleşir. Ürün petrol eterinden kristallendirilir.

1-Metilbenzimidazol elde etmek için izlenebilecek bir başka yol da şudur: Benzimidazol ve N,N-dimetilformamit dimetil asetal toluen içinde gerisogutucu altında 30 saat ısıtılır (Stanovnik vd 1981). Çözücü vakumda buharlaştırıldıktan sonra yağ şeklindeki kalıntı su içinde süspansiyon haline getirilir ve bir gece soğutucuda bekletilir. Ürün benzen/petrol eterinden kristallendirilir. Verim: % 38. en: 60-61°.

II.8. Dialkil Fosfitlerin ve Dialkil Klorfosfonatların Sentezi

Benzimidazolün 2- konumunda C-P bağı oluşturabilmek amacıyla bu konum lityumlandıktan sonra bileşiğin fosfor triklorürle ve dialkil klorfosfonatla etkileştirilmesi düşünüldü. Bu işlem için gerekli olan dialkil klorfosfonat başlıca iki şekilde; dialkil hidrojen fosfit için den klor gazı geçirerek ya da dialkil hidrojen fosfitin karbon tetra-klorürle etkileştirilmesiyle elde edilmektedir (Mc Combie vd 1945).

Dietyl hidrojen fosfitin elde edilmesi için etanolle fosfor triklorür piridinsiz ortamda etkileştirilir (Mc Combie vd 1945). Çözücü olarak eter ya da karbon tetraklorür kullanılabilir.

Fosfor triklorür eterde çözülür, buzlu suyla soğutulan bir balonda bulunan etanole yavaşça katılır. Bu arada karışımın içinden mümkün olduğu kadar çok HCl çıkması için hava geçirilir. Sonra karışımın içinden kuru amonyak gazı geçirilir. Çöken amonyum klorür ayrılır ve bütün

HCl nin ayrılmasını sağlamak için süzüntünün içinden tekrar amonyak gazı geçirilir. Eter damıtılarak uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı vakumda damıtılır. Verim: % 93. kn:87°/20 mm.

Karbon tetraklorürde çözülmüş etanole yine karbon tetraklorürde çözülmüş fosfor triklorür yavaşça katılır. Isınma olursa da dıştan soğutmak gereksizdir. HCl ve düşük kaynayan sıvıların uzaklaşmasını sağlamak amacıyla içinden hava geçirdikten sonra karışım gerisogutucu altında ısıtılır. Daha sonra ürün vakumda damıtılır. Verim: % 93. kn: 73-74°/14 mm.

Dietil klorfosfonat elde etmek için; dietil hidrojen fosfit tuzbuz karışımında soğutulur ve sıvının içinden rengi sarı oluncaya kadar klor gazı geçirilir. Bol miktarda hidrojen klorür gazı çıkar. Ürün vakumda damıtılır. Verim: % 87. kn: 92°/17 mm.

Dietil klorfosfonat dietil hidrojen fosfitin karbon tetraklorürle etkileştirilmesiyle de hazırlanabilir (Atherton vd 1945).

0° ye soğutulmuş dietil hidrojen fosfit ve karbon tetraklorür karışımına karıştırarak yavaşça trietilamin katılır. Bir süre 0° de daha sonra oda sıcaklığında karıştırmaya devam edilir. Karışım süzülükten sonra düşük kaynayan bileşenler vakumda, oda sıcaklığında damıtılarak uzaklaştırılır. Kalıntı yine düşük sıcaklıkta vakumda damıtılacak olursa hoş kokulu bir yağ halinde olan ürün ele geçer. Verim: % 81. kn: 64°/7 mm.

II.9. 2-Aminobenzimidazolün Sentezi

2-Aminobenzimidazol o-fenilendiamin ve siyanojen bromürden hazırlanabilir (Leonard vd 1947). Bu yöntem benzimidazol vermek üzere o-fenilendiamin ve nitriller arasındaki tepkimenin bir başka örneğidir.

Siyanojen bromür küçük kısımlar halinde karıştırarak o-fenilen-

diaminin sudaki süspansiyonuna katılır. Oluşan çözelti bir gece bekle-
tildikten sonra süzülür. Sulu NaOH çözeltisiyle nötralleştirildikten
sonra çözelti su banyosunda buharlaştırılır. Soğutulunca ayrılan koyu
renkli, yağlı tabaka bekletilince kristallenir. Sudan yeniden kristal-
lendirilerek saf ürün elde edilir. Verim: % 73. en:224°.

2-Aminobenzimidazol eldesinde kullanılan siyanojen bromür, sodyum
siyanür ve bromdan hazırlanabilir (Hartman ve Dreger 1943).

Su-buz banyosunda soğutulan bir balona brom ve biraz su konur. Bu
karışıma karıştırarak sodyum siyanürün sudaki çözeltisi yavaş yavaş
katılır. Karışımın sıcaklığı 30° nin altında tutulur. Katma tamamlan-
ınca siyanojen bromür su banyosu sıcaklığında damıtılır. Ham ürün
kalsiyum klorürle kurutulup süzöldükten sonra tekrar damıtılır. Verim:
% 73. en: 49-51°.

III. DENEYSEL BÖLÜM

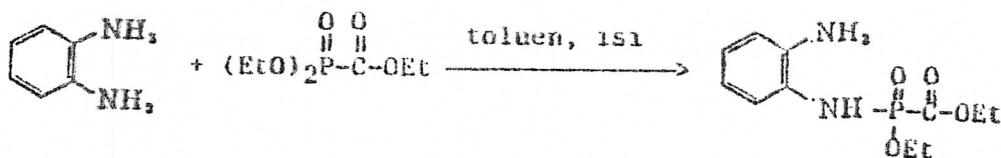
Sentezi yapılan bileşiklerin karakterizasyonu için erime noktası tayini ve elementel analiz yanında ir ve nmr spektroskopisinden yararlanıldı. Disk yapımında spektroskopik nitelikte KBr (Merck); dötero çözücü olarak D_2O , $CDCl_3$ ve $DMSO-d_6$; iç standart olarak, 1H nmr ve ^{13}C nmr için tetrametilsilan (TMS) ve sodyum 2,2-dimetil-2-silapentan-5-sülfonat (DSS), ^{31}P nmr için de H_3PO_4 kullanıldı. 1H nmr spektrumları 60 MHz Varian EM360L spektrometresinde; ^{13}C nmr ve ^{31}P nmr spektrumları 80 MHz Bruker AC80FT spektrometresinde; ir spektrumları da Unicam SP1025 spektrofotometresinde alındı. Elementel analiz için Perkin Elmer 240A; erime noktası tayini için de Büchi 510 erime noktası tayin cihazı kullanıldı.

III.1. o-Fenilendiamin Türevlerinin Sentezi

o-Fenilendiaminler fosfor içeren formik asit esterleriyle etkileştirilerek aşağıdaki altı bileşik hazırlandı.

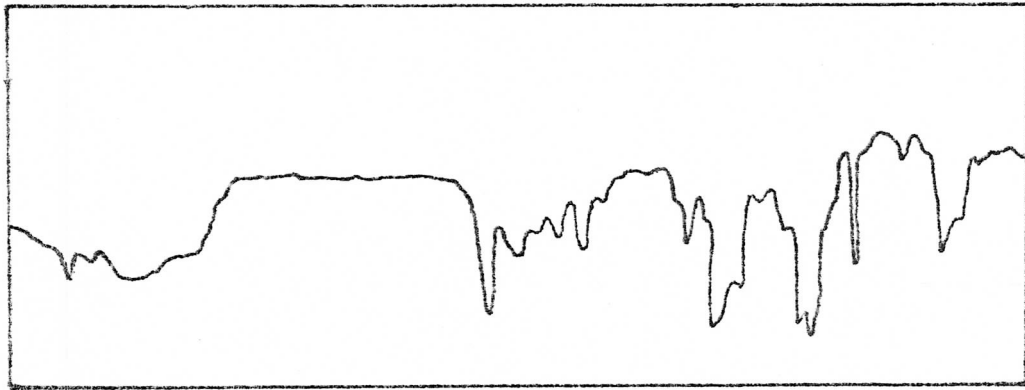
III.1.1. Etil (2-aminoanilino)etoksifosfinilformat Sentezi

Bileşik no.1



o-Fenilendiamin (2,7 g; 25 mmol), etil dietoksifosfinilformatla (5,3 g; 25 mmol) toluen içinde, gerisogutucu altında 1 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soguyunca ortamdan kendiliginden ayrılan katı ham ürün, su trompu yardımıyla süzüldü, toluenle yıkandı. Alkol/eter

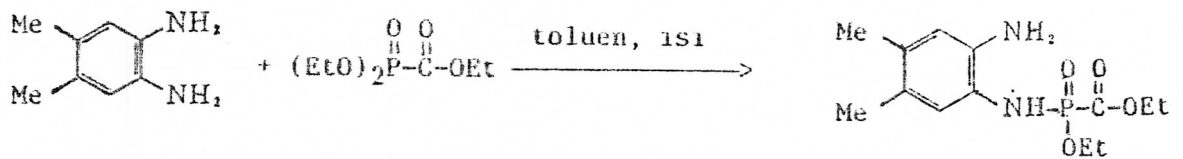
karışımından kristalleendirilen ürün süzöldü, eterle yıkandı ve açık havada kurutuldu, en: 133°. Verim: 4,4 g (% 65). $C_{11}H_{17}N_2O_4P \cdot H_2O$ için hesaplanan: %C 45,52; %H 6,55; %N 9,66; bulunan: %C 45,78; %H 6,53; %N 10,12. 1H nmr ($CD_3OD+TMS$), δ (ppm): 1,18 (6H,t) CH_3CH_2 ; 4,05 (4H,m) CH_3CH_2 ; 6,95 (4H,m) H 3,4,5,6 (halka). ^{13}C nmr ($CD_3OD+TMS$), δ (ppm): 15,0 (s) C- OCH_2CH_3 ; 16,2 (d) P- OCH_2CH_3 ; 49,2 (m) P- OCH_2CH_3 ; 121,2 (s) C 4,5 (halka); 124,2 (s) C 3,6 (halka); 130,2 (s) C 1,2 (halka); 174,0 (d) C=O (Pavia 1979).



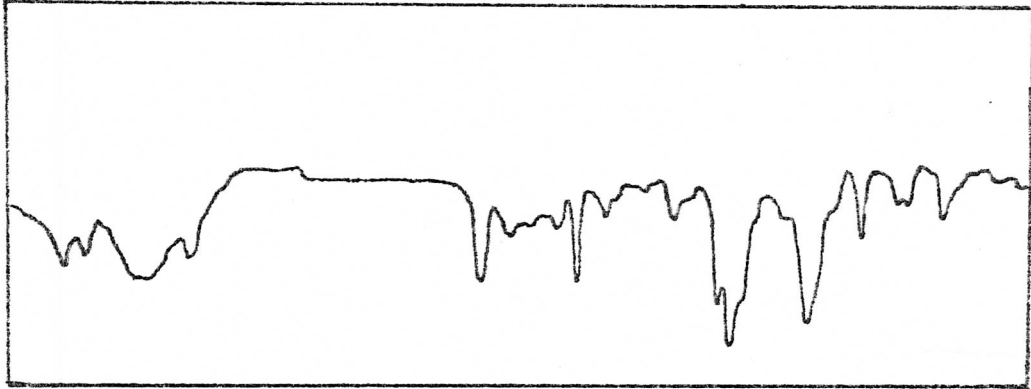
Şekil III.1. Bileşik 1'in ir spektrumu.

III.1.2. Etil (2-amino-4,5-dimetilanilino)etoksifosfinilformat Sentezi

Bileşik no.2



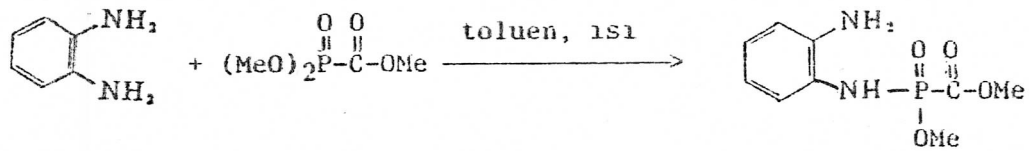
4,5-Dimetil-o-fenilendiamin (3,4 g; 25 mmol) etil dietoksifosfinilformatla (5,3 g; 25 mmol) toluen içinde, gerisogutucu altında ısıtıldı. Bileşik 1 için yapılanlar uygulandı, en: 143°. Verim: 5,1 g(% 68).



Şekil III.2. Bileşik 2'nin ir spektrumu.

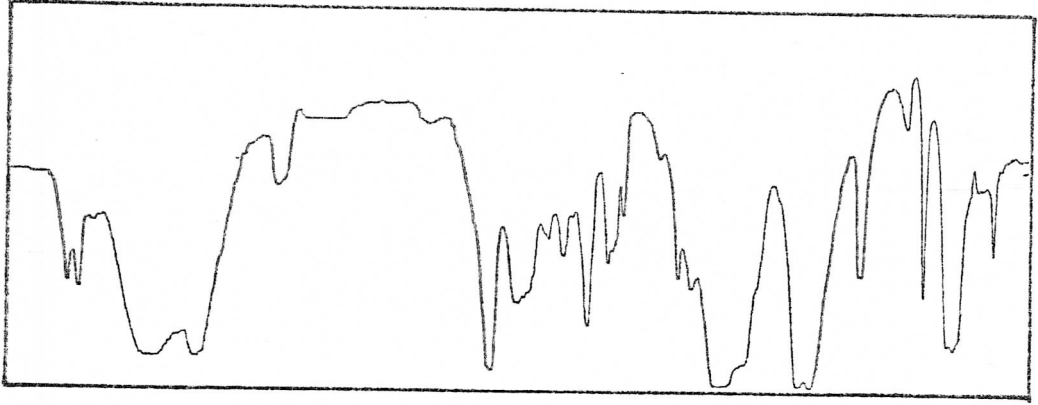
III.1.3. Metil (2-aminoanilino)metoksifosfinilformat Sentezi

Bileşik no.3

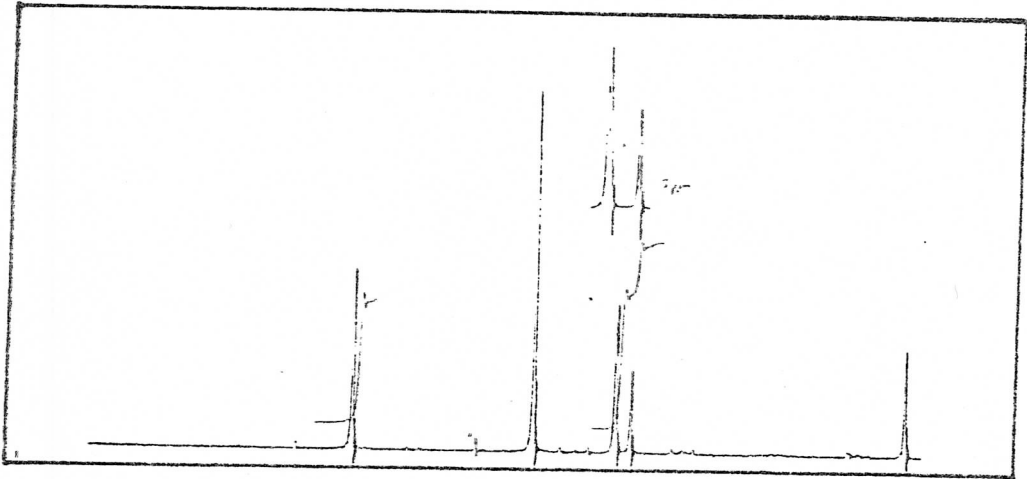


o-Fenilendiamin (5,4 g; 50 mmol) metil dimetoksifosfinilformatla (8,4 g; 50 mmol) toluen içinde, gerisogutucu altında ısıtıldı. Bileşik 1 için yapılanlar uygulandı, en: 122°. Verim 7,7 g (% 63). ^1H nmr ($\text{D}_2\text{O}+\text{DSS}$), $\delta(\text{ppm})$: 3,65 (3H,d) P-OCH₃; 3,75 (3H,s) C-OCH₃; 7,15 (4H,s)

H 3,4,5,6 (halka). ^{13}C nmr ($\text{D}_2\text{O}+\text{DSS}$), $\delta(\text{ppm})$: 50,78 C-OCH₃; 52,01 P-OCH₃; 120,20 C 4,5 (halka); 123,84 C 3,6 (halka); 127,48 C 1,2 (halka); 172,11 C=O. ^{31}P nmr ($\text{D}_2\text{O}+\text{H}_3\text{PO}_4$), $\delta(\text{ppm})$: -4,2845 (s) P.



Şekil III.3. Bileşik 3'ün ir spektrumu.

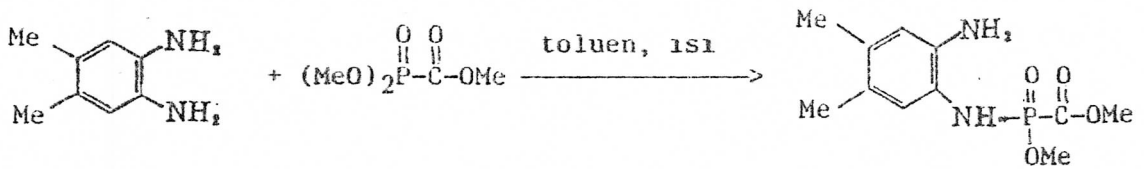


Şekil III.4. Bileşik 3'ün ^1H nmr spektrumu.

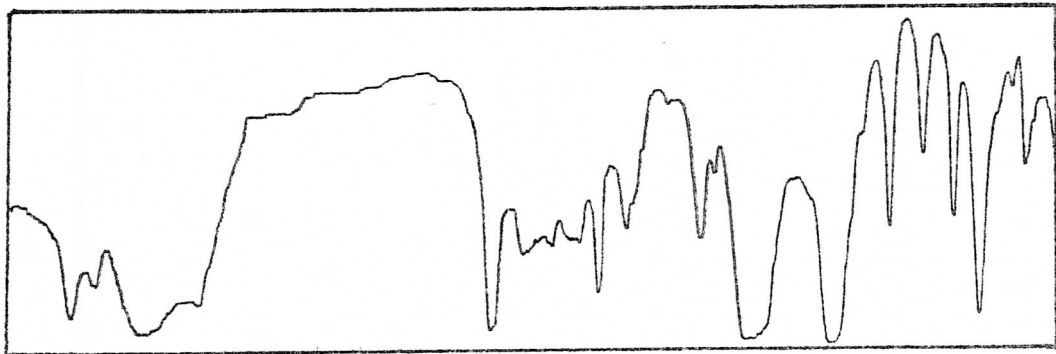
III.1.4. Metil (2-amino-4,5-dimetilanilino)metoksifosfinilformat

Sentezi

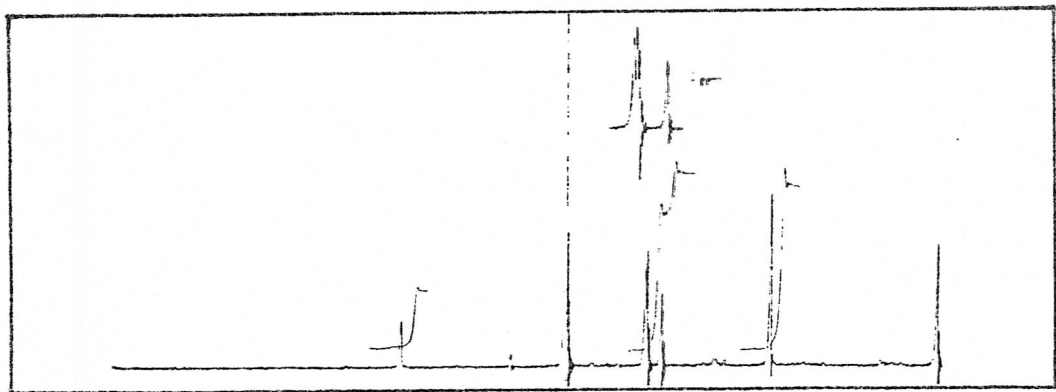
Bileşik no.4



4,5-Dimetil-o-fenilendiamin (6,8 g; 50 mmol) metil dimetoksifosfinilformatla (8,4 g; 50 mmol) toluen içinde, gerisöğütücü altında ısıtıldı. Bileşik 1 için yapılanlar uygulandı, en: 158° . Verim: 8,9 g (% 65). ^1H nmr ($\text{D}_2\text{O}+\text{DSS}$), δ (ppm): 2,20 (6H,s) CH_3 ; 3,65 (3H,d) P-O CH_3 ; 3,80 (3H,s) C-O CH_3 ; 7,00 (2H,s) H 3,6 (halka).



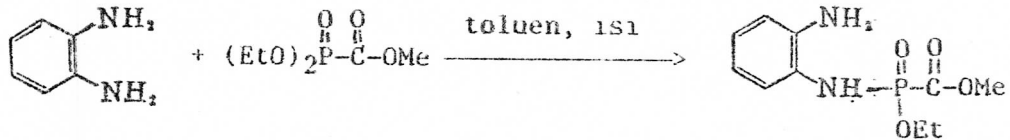
Şekil III.5. Bileşik 4'ün ir spektrumu.



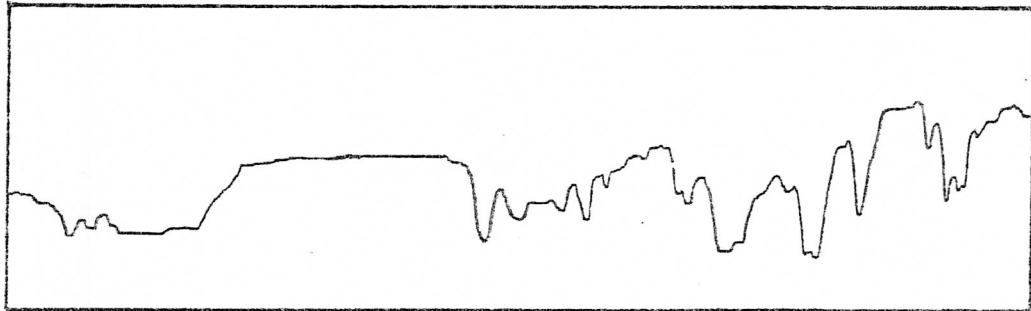
Şekil III.6. Bileşik 4'ün ^1H nmr spektrumu.

III.1.5. Metil (2-aminoanilino)etoksifosfinilformat Sentezi

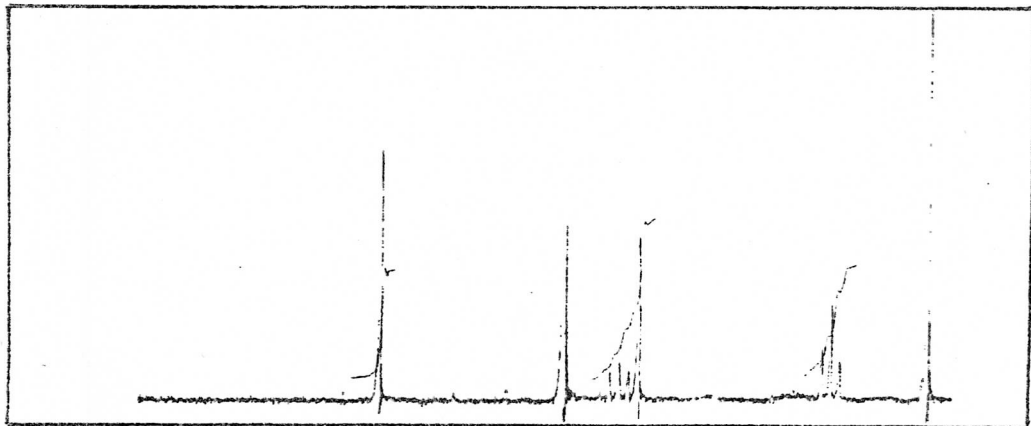
Bileşik no.5



o-Fenilendiamin (5,4 g; 50 mmol) metil dietoksifosfinilformatla (9,8 g; 50 mmol) toluen içinde, gerisogutucu altında ısıtıldı. Bileşik 1 için yapılanlar uygulandı, en: 138°. Verim: 7,5 g (% 58). ^1H nmr ($\text{D}_2\text{O}+\text{DSS}$), δ (ppm): 1,25 (3H,t) P-OCH₃; 3,80 (3H;s) C-OCH₃; 3,95 (2H,q) P-OCH₂CH₃; 7,12 (4H,s) H 3,4,5,6 (halka).



Şekil III.7. Bileşik 5'in ir spektrumu.

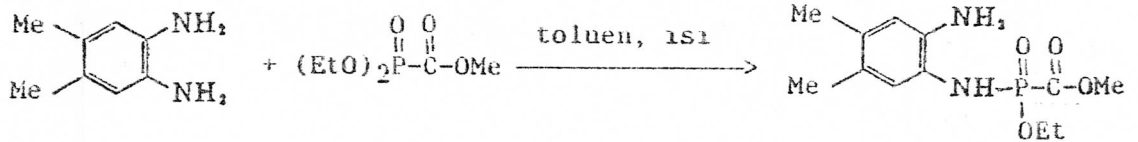


Şekil III.8. Bileşik 5'in ^1H nmr spektrumu.

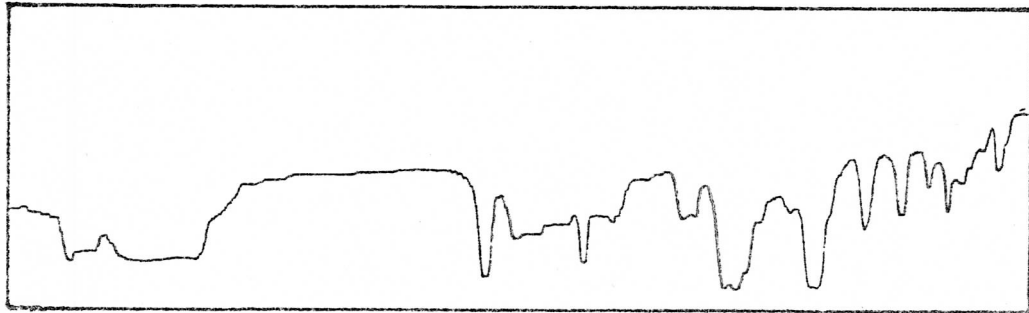
III.1.6. Metil (2-amino-4,5-dimetilanilino)etoksifosfinilformat

Sentezi

Bileşik no.6



4,5-Dimetil-o-fenilendiamin (6,8 g; 50 mmol) metil dietoksifosfinilformatla (9,8 g; 50 mmol) toluen içinde, gerisogutucu altında ısıtıldı. Bileşik 1 için yapılanlar uygulandı, en: 140°. Verim: 8,9 g(% 62).
¹H nmr (D₂O+DSS), δ(ppm): 1,28 (3H,t) P-OCH₂CH₃; 2,15 (6H,s) C-OCH₃; 4,08 (2H,q) P-OCH₂CH₃; 6,92 (2H,s) H 3,6 (halka).



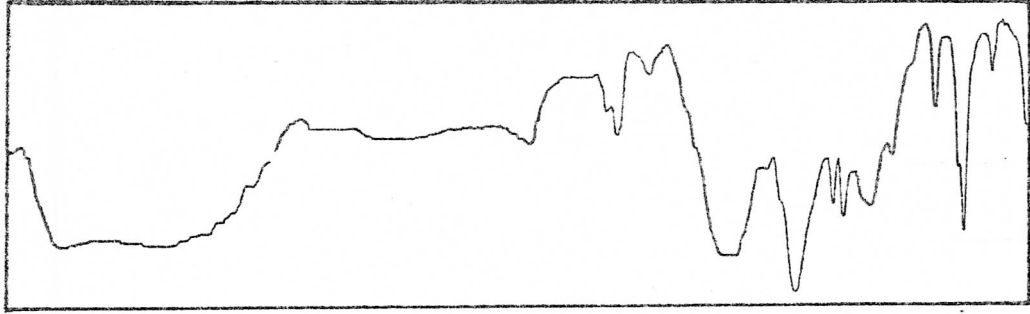
Şekil III.9. Bileşik 6'nın ir spektrumu.

III.2. o-Fenilendiamin Türevlerinin Ksilen İçinde Isıtılması

III.2.1. Bileşik 3'un Ksilen İçinde Isıtılması

Bileşik 3, ksilen içinde, gerisogutucu altında 1 saat ısıtıldı. Isıtmanın sonuna doğru, sıcakta katı bir maddenin ayrıldığı görüldü. Deney düzeneginde balonla gerisogutucu arasına basınç dengeli bir ayırma hunisi konulmuş olduğundan burada ksilenle birlikte bir miktar

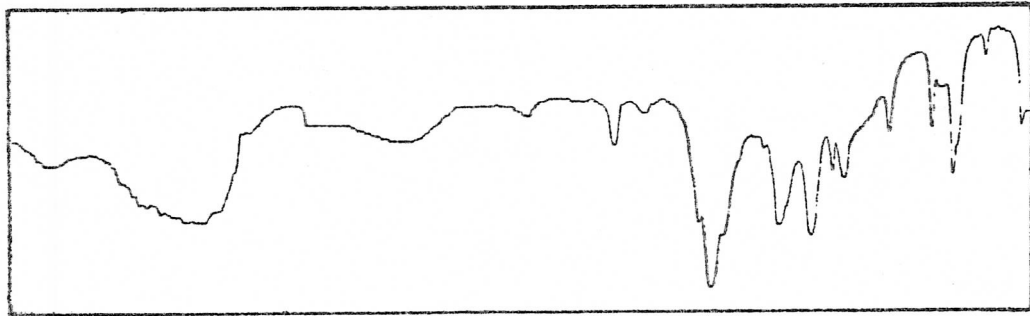
da su toplanmış olduğu saptandı. Süzülerek ksilenden ayrılan ürün, açık havada kurutulduktan sonra toz haline getirildi ve ksilenle yıkandı. Polar ya da apolar temel çözücülerde çözünmediğinden kristallendirilemedi.



Şekil III.10. Bileşik 3'ten oluşan ürünün ir spektrumu.

III.2.2. Bileşik 5'in Ksilen İçinde Isıtılması

Bileşik 5, ksilen içinde Bileşik 3 için yapıldığı gibi ısıtıldı. Aynı işlemler sonunda benzer sonuç elde edildi.



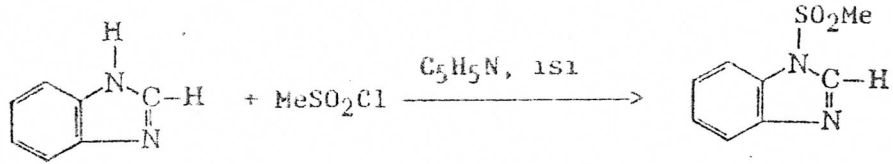
Şekil III.11. Bileşik 5'ten oluşan ürünün ir spektrumu.

III.3. Benzimidazollerin Metansülfonil Klorürle Tepkimesi

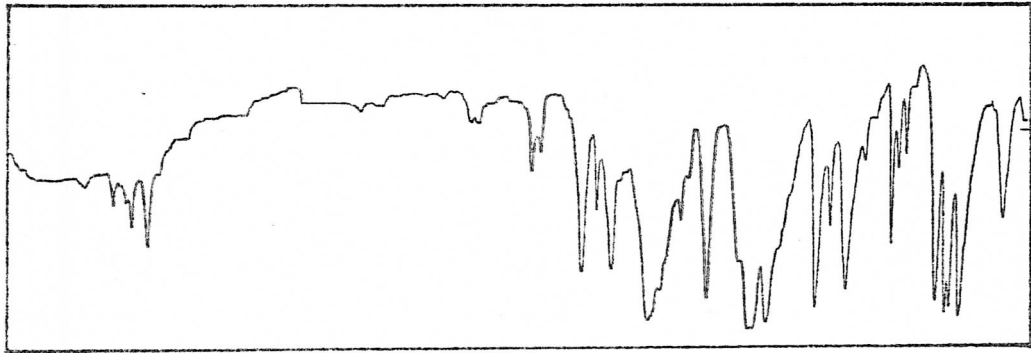
Benzimidazoller metansülfonil klorürle piridin'in fazlası içinde ısıtılarak iki tane benzimidazol türevi; bir tane de halka açılması sonunda oluşan o-fenilendiamin türevi elde edildi.

III.3.1. 1-Metansülfonilbenzimidazol Sentezi

Bileşik no.7



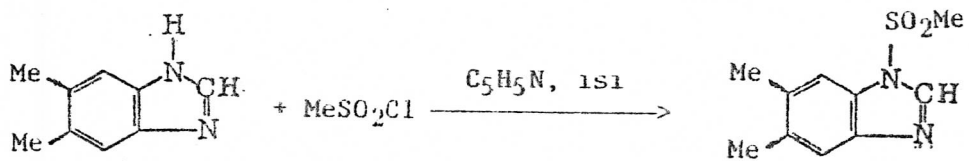
Benzimidazol (5,9 g; 50 mmol) metansülfonil klorürle (5,8 g; 50 mmol) hem çözücü hem de baz olarak kullanılan piridin içinde gerisogutucu altında 1 saat ısıtıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı NaOH çözeltisi ile muamele edildi. Çözünmeyen kısım süzüldü, etanol/su karışımından kristallendirildi, en: 143°. Verim: 7,3 g (%74). ^1H nmr (CDCl_3+TMS), $\delta(\text{ppm})$: 3,30 (3H,s) s- CH_3 ; 7,67 (4H,m) H 4,5,6, 7 (halka); 8,28 (1H,s) N=C-H.



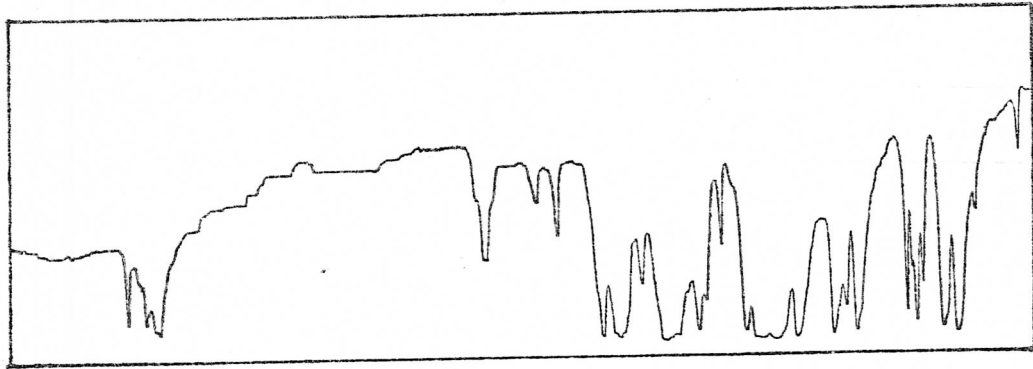
Şekil III.12. Bileşik 7'nin ir spektrumu.

III.3.2. 1-Metansülfonil-4,5-dimetilbenzimidazol Sentezi

Bileşik no.8



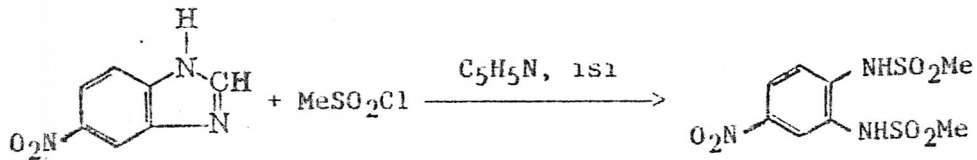
5,6-Dimetilbenzimidazol (7,3 g; 50 mmol) metansülfonil klorürle (5,8 g; 50 mmol) piridin içinde, gerisogutucu altında ısıtıldı. Bileşik 7 için yapılanlar uygulandı, en: 173°. Verim: 7,7 g (% 69). ^1H nmr (CDCl_3+TMS), $\delta(\text{ppm})$: 2,45 (6H,s) CH_3 ; 3,28 (3H,s) S- CH_3 ; 7,62 (2H,s) H 4,7 (halka); 8,22 (1H,s) N=C-H.



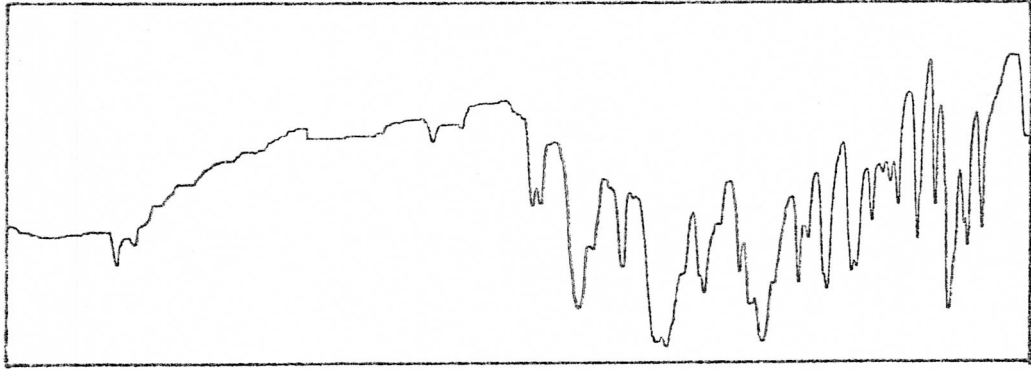
Şekil III.13. Bileşik 8'in ir spektrumu.

III.3.3. N,N'-(4-Nitro-1,2-fenilen)bismetansülfonamit Sentezi

Bileşik no.9



5(6)-Nitrobenzimidazol (4,2 g; 25 mmol) metansülfonil klorürle (2,9 g; 25 mmol) piridin içinde, gerisogutucu altında ısıtıldı. Çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı su ile süspansiyon haline getirildi. NaOH çözeltisi ile turnusola karşı nötralleştirildikten sonra ham ürün etanol/su karışımından kristallendirildi, en: 256°. Verim:3,7 g (%48). ^1H nmr ($\text{DMSO}-d_6+\text{TMS}$), $\delta(\text{ppm})$: 3,35 (6H,s) S- CH_3 ; 3,85 (2H,s) NH; 8,45 (3H,m) H 3,5,6 (halka).



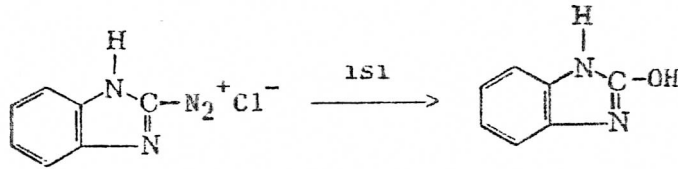
Şekil III.14. Bileşik 9'un ir spektrumu.

III.4. 2-Aminobenzimidazolün Diazolanması

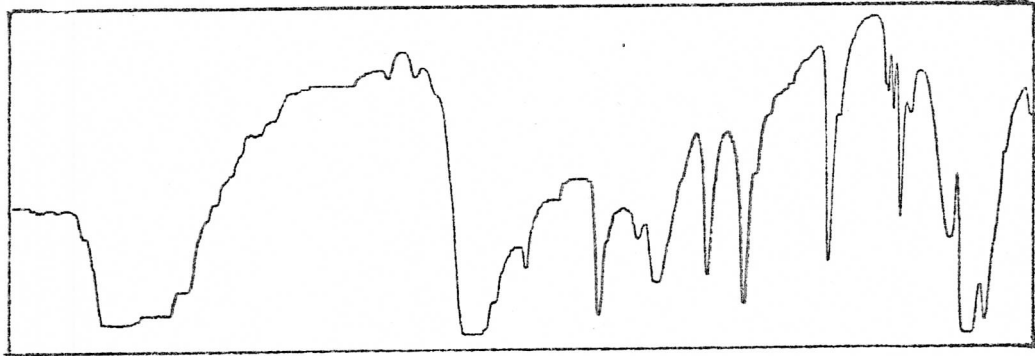
2-Aminobenzimidazole normal diazolama işlemi uygulanarak diazonyum tuzu oluşturulduktan sonra, aşağıdaki iki bileşik elde edildi.

III.4.1. 2-Hidroksibenzimidazol Sentezi

Bileşik no.10



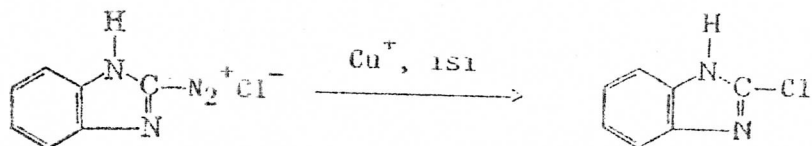
2-Aminobenzimidazolden (4 g; 30 mmol) çıkıp, normal diazolama işlemi uygulanarak, diazonyum klorür çözeltisi oluşturuldu. Bu çözeltinin doğrudan ısıtılmasıyla ürün elde edildi, en: 310°. Verim:2,7 g (% 67).



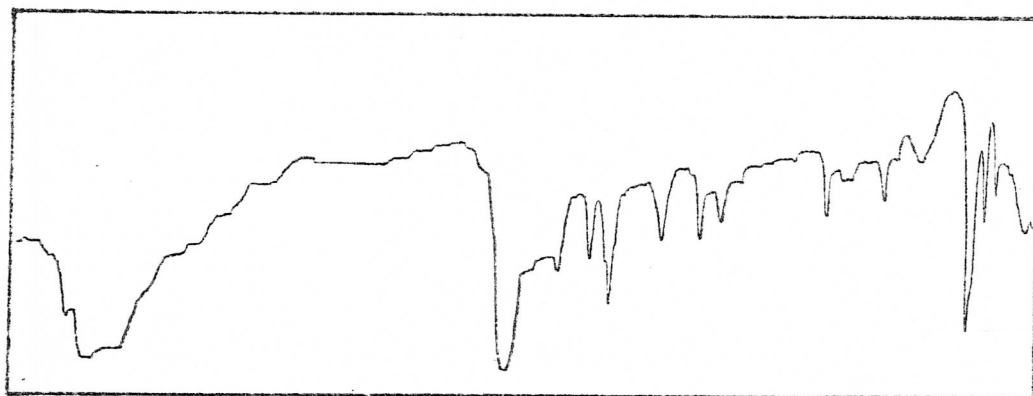
Şekil III.15. Bileşik 10'un ir spektrumu.

III.4.2. 2-Klorbenzimidazol Sentezi

Bileşik no.11



2-Aminobenzimidazolden (4 g; 30 mmol) çıkıp, normal diazolama işlemi sonunda elde edilen diazonyum klorür çözeltisi katalitik miktarda bakır(I) klorür beraberinde ısıtılarak ürün elde edildi, en:218°. Verim: 2,8 g (% 61).



Şekil III.16. Bileşik 11'in ir spektrumu.

IV. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

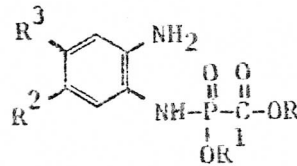
IV.1. Sonuçlar

Bu araştırmanın kapsamı içinde yapılan çalışmalar sonunda elde edilen 11 bileşikten sekizi orijinaldir; üçü ise literatürde yer alan bileşikler olmakla birlikte farklı bir yoldan elde edilmiştir. Bulunan sonuçlar aşağıdaki gibi sıralanabilir.

IV.1.1 Sentez Edilen o-Fenilendiamin Türevleri

o-Fenilendiaminleri fosfor içeren formik asit esterleriyle toluen içinde ısıtmak suretiyle altı bileşik hazırlandı (Çizelge 2). Yapılan literatür taraması sonunda hepsinin de orijinal bileşikler olduğu görüldü. Alkol/eter karışımından kristallendirilerek saflaştırılan bu bileşiklerin yapılarını aydınlatmak amacıyla, öncelikle spektroskopik yöntemlerden yararlanıldı.

Çizelge 2. Fosfor içeren o-fenilendiamin türevleri.



Bileşik no	R	R ¹	R ²	R ³	en, °C
1	Et	Et	H	H	133
2	Et	Et	Me	Me	143
3	Me	Me	H	H	122
4	Me	Me	Me	Me	158
5	Me	Et	H	H	138
6	Me	Et	Me	Me	140

Suda ve alkolde çok kolay çözünen bu bileşiklerden bir numaralı olanın ^1H nmr spektrumu CD_3OD içinde; diğerlerinin ^1H nmr spektrumları ise D_2O içinde alındı. İç standart olarak kullanılan TMS ve DSS'ye göre ppm cinsinden saptanan kimyasal kayma değerleri deneysel bölümde her bileşik için ayrı ayrı verildi.

Bir ve üç numaralı bileşiklerin ^{13}C nmr spektrumları da alınarak saptanan kimyasal kayma değerleri deneysel bölümde verildi.

Bir numaralı bileşik için yaptırılan elementel analiz sonuçları verilerek bu bileşik için öngörülen değerlerle karşılaştırıldı.

Üç numaralı bileşiğin ^{31}P nmr spektrumu D_2O içinde alınarak standart olarak kullanılan H_3PO_4 'e göre, ppm olarak saptanan kimyasal kayma değeri deneysel bölümde verildi.

Bu serideki tüm bileşiklerin ir spektrumları KBr ile disk haline getirilerek alındı ve deneysel bölümde verildi. Ancak bu spektrumların her bileşik için ayrı ayrı çözümlenmesine gerek görülmedi. Tüm bileşikler için ortak olan soğurma bantları şunlardır: $1050-970\text{ cm}^{-1}$, P-O-C (alifatik) gerilme titreşimi; $1299-1250\text{ cm}^{-1}$, P=O gerilme titreşimi; $1730-1715\text{ cm}^{-1}$, C=O (format esterleri) gerilme titreşimleri; $3365-3290\text{ cm}^{-1}$, N-H (primer amin) gerilme titreşimi.

IV.1.2. o-Fenilendiamin Türevlerinin Ksilen İçinde Isıtılması

Üç numaralı ve beş numaralı bileşikler, tepkime koşullarını etkinleştirerek halka kapanmasını sağlamak amacıyla ksilen içinde ayrı ayrı ısıtıldı. Böylece alkol, eter, aseton, su, ksilen, kloroform gibi polar ya da apolar temel çözücülerde çözünmeyen katı ürünler elde edildi. Çözünürlüğün sorun olması nedeniyle nmr spektrumları alınamayan bu bileşiklere ait ir spektrumları, KBr ile disk haline getirilerek alındı ve deneysel bölümde verildi. Diğer bileşiklerin de aynı

sonucu vereceği düşünülerek ksilen içinde ısıtılmasına gerek görülmedi.

IV.1.3. Sentez Edilen 1-Süstitübenzimidazoller

Benzimidazol ve 5,6-dimetilbenzimidazol piridinli ortamda metansülfonil klorürle ısıtılarak, imino hidrojeninin süstitüsüyonu ile karşılık gelen 1-metansülfonil türevleri elde edildi. Alkol/su karışımından kristallendirilerek saflaştırılan bu bileşiklerin ^1H nmr spektrumları CDCl_3 içinde alındı. İç standart olarak kullanılan TMS'ye göre ppm cinsinden saptanan kimyasal kayma değerleri deneysel bölümde verildi.

Her iki bileşimin de ir spektrumları KBr ile disk haline getirilerek alındı ve deneysel bölümde verildi. Bu spektrumlardaki her bandın çözümlenmesine gerek görülmedi. Ancak her iki bileşikte de yaklaşık 3265 cm^{-1} deki sülfonamitlere ait bantla, $3100-2900\text{ cm}^{-1}$ deki S-CH₃ soğurma bandı ortaktır.

5(6)-Nitrobenzimidazolle aynı koşullarda yapılan tepkime sonunda bir benzimidazol türevi değil, bir o-fenilendiamin türevi elde edildi. Alkol/su karışımından kristallendirilen bu bileşimin ^1H nmr spektrumu DMSO-d₆ içinde alındı. İç standart olarak kullanılan TMS'ye göre ppm cinsinden saptanan kimyasal kayma değerleri deneysel bölümde verildi. KBr ile disk haline getirilerek alınan ir spektrumu da deneysel bölümde verildi. Ancak çözümlenmedi.

IV.1.4. Sentez Edilen 2-Süstitübenzimidazoller

2-Aminobenzimidazolü diazolama yoluyla 2-hidroksi- ve 2-klorbenzimidazol elde edildi. Bu bileşiklerin ir spektrumları, KBr ile disk haline getirilerek alındı. Deneysel bölümde verilen bu spektrumların çözümlenmesine gerek görülmedi.

IV.2. Tartışma

Araştırmamızda ilk önce, 2- konumunda C-P bağı içeren benzimidazoller elde etme amacına yönelik çalışmalar yapıldı. Bu amaçla o-fenilendiaminler fosfor içeren formik asit esterleriyle etkileştirildi. Böylece, ilk aşamada benzimidazollerin esterler aracılığıyla sentezi yöntemi gereğince, fosfor içeren o-fenilendiamin türevleri oluşacağı, sonraki aşamada bu bileşiklerin halka kapanması yoluyla, 2- konumunda C-P bağı içeren benzimidazollere dönüşeceği umulmaktaydı. Ancak bu ilk aşamada ester alkilinden oluşan bir alkolün ayrılması yerine, fosfora bağlı alkoksi gruplarından birinden oluşan bir alkolün ayrılmış olduğu saptandı. Bu şekilde altı değişik ve orijinal o-fenilendiamin türevi ele geçti.

Bu bileşikler NH-C=O bağı değil, NH-P=O bağı taşıdıklarından benzimidazollere dönüşemezler. Çünkü o-fenilendiaminlerin benzimidazollere dönüşebilmesi ancak bileşiğin bir NH₂ ya da NH ve bir NH-C=O grubu taşımasıyla mümkündür. O halde elde edilen bu türevler, koşullar etkileştirilerek halka kapanmasına uğratılmak istenirse, yapıları gereğince su ayrılarak, benzimidazoller değil başka sınıf bileşikler oluşacaktır. Ancak su ayrılması amino grubuyla fosforil (P=O) grubu arasında olamaz. Zira fosforil grubundaki fosfor oksijen bağı çok sağlamdır (~140 kcal/mol). Ayrılma amino grubuyla karbonil grubu arasında olacaktır. Nitekim çalışmamızda, su ayrılması olduğu ve oluşan ürünlerin spektrumlarında karbonil grubuna ait soğurma bandı bulunmadığı gözlemlendi.

Amino grubuyla karbonil grubu arasında gerçekleşen su ayrılması iki yolla olabilir. Ya molekül içi ayrılmayla bir benzofosfadiazin türevi, ya da moleküller arası ayrılmayla polimerik bir bileşik oluşa-

çaktır. Çalışmamızda ksilen içinde ısıtarak elde edilen bileşikleri çözmek, dolayısıyla kristallendirmek mümkün olmadığından su ayrılmasının moleküller arası mekanizmayla olduğu daha muhtemel görünmektedir.

Bu yolla, hedeflenen benzimidazoller elde edilememiş olmakla birlikte sentezlenen bu o-fenilendiamin türevleri de büyük olasılıkla biyolojik etkinliğe sahip bileşiklerdir. Çünkü bilindiği üzere o-fenilendiamin ve türevleri biyolojik etkinlik göstermektedir.

Araştırmamızda 1-sübstitüebenzimidazoller elde etme amacına yönelik çalışmalar da yapıldı. Böylece benzimidazol ve 5,6-dimetilbenzimidazolün 1-metansülfonil türevleri elde edildi. Aynı koşullarda 5(6)-nitrobenzimidazolün halka açılmasına uğradığı saptandı. Böylece bir benzimidazol türevi değil, 4-nitro-o-fenilendiaminin disülfonamidi oluşmaktadır. Sentezi yapılan bu bileşiklerin literatürde yer alıp almadıkları araştırıldığında sübstitüebenzimidazollerin bulunmadığı görüldü. Yalnız literatürde 2-benzimidazolmetanolün metansülfonilasyonuyla elde edilen bir bileşik bulunmaktadır (Charlson 1973). Yöntem aynı olmakla birlikte elde ettiğimiz bileşikler farklı olarak 2- konumunda sübstitüe değildir. Literatürdeki bileşik antitümör etkinliğe sahip olduğundan elde ettiğimiz bileşiklerin de büyük olasılıkla aynı etkiye sahip olacağı düşünülmektedir.

5(6)-Nitrobenzimidazolün metansülfonilasyonuyla ele geçen bileşik literatürde yer almaktadır (Atwell vd 1972). Ancak 4-nitro-o-fenilendiaminin metansülfonilasyonuyla elde edilmiştir. Çalışmamızda aynı sonuca farklı bir yoldan ulaşılmış olmaktadır.

Hedeflenen 2-sübstitüebenzimidazoller, esterler aracılığıyla elde edilemeyince başka yollar araştırıldı. Bu amaçla metalleme yönteminden

yararlanılabileceği düşünöldü. 1-Benzilbenzimidazolün lityumlanması-
dan sonuç alınamayınca benzimidazolün 1- konumunu korumak amacıyla
metilleme yolu seçildi. 1-Metilbenzimidazolün n-bütöl lityumla etki-
leştirilmesi sonunda elde edilen 2-benzimidazolil lityum fosfor tri-
klorürle etkileştirildi. Tepkimenin ılıman şekilde yürümesini sağlayı-
cı önlemler alındığı halde, hızlı bir tepkimeyle yağimsı bir karışım
ele geçti. Bu karışımdan beklenen türde bir bileşik izole edilemedi-
ğinden fosfor triklorürün bu koşullarda uygun bir reaktif olmadığı so-
nucuna varıldı. 2-Benzimidazolil lityumun çok güçlü bir baz olması,
bunun yanında fosfora bağılı üç reaktif klor atomunun bulunması nede-
niyle tepkimenin beklenenden daha ileriye gittiği düşünölmektedir.

Bu sakıncayı gidermek amacıyla fosfora bağılı yalnız bir klor ato-
mu içeren bir reaktif kullanıldı. Benzimidazolün lityum tuzu dietil
klorfosfonatla etkileştirildi. Tepkimenin düzenli olarak yürüdüğü göz-
lendi. Ancak oluşan ürünün fosfor ve etil gruplarını taşımadığı sap-
tandı. 1-Metilbenzimidazolün ¹H nmr spektrumunda 3,50 ppm'de görölen
metil protonlarına ait pik üründe, yaklaşık 1 ppm düşük alana kaymış
bulunmaktadır. Bu sonuç 2- konumuna elektronegatif bir atom ya da gru-
bu bağlanmış olduğu şeklinde yorumlanmaktadır.

V. ÖZET

1- ve 2-süstitüebenzimidazollerin sentezinin amaçlandığı bu araştırmada, özellikle 2-konumunda karbon-fosfor bağı içeren benzimidazol türevlerinin elde edilmesine çalışıldı. Bu amaçla fosfor içeren formik asit esterleri, o-fenilendiaminlerle etkileştirildi. Kondansasyon tepkimesi sonunda fosfor içeren o-fenilendiamin türevleri ele geçti. Bu yolla hazırlanan bileşiklerin yapısı, ir, proton nmr, C-13 nmr, fosfor-31 nmr ve elementel analiz verilerine dayanarak aydınlatıldı. Yapıları gereği benzimidazollere dönüşmesi mümkün olmayan bu bileşikler, ksilen içinde ısıtılarak halka kapanmasına uğratılmak istendiğinde muhtemelen polimerik yapıda ürünlerin oluştuğu gözlemlendi.

1-Süstitüebenzimidazoller elde etmek amacıyla benzimidazol ve benzen halkasında süstitüent içeren benzimidazoller metansülfonil klorürle etkileştirildi. Böylece 1-metansülfonilbenzimidazoller ele geçti. Bu arada 5(6)-nitrobenzimidazolün halka açılması sonunda 4-nitro-o-fenilendiaminin disülfonamidine dönüştüğü saptandı. Bu bileşiklerin karakterize edilmesinde ir ve proton nmr spektroskopisinden yararlanıldı.

Benzimidazolün 2- konumunda karbon-fosfor bağı oluşturmak amacıyla 1-metilbenzimidazol n-bütil lityumla 2- konumunda metallendikten sonra fosfor triklorürle etkileştirildi. Oluşan muhtemelen polimerik yapıdaki yağimsı maddeyi kristallendirmek mümkün olmadı. Fosfor triklorürün uygun bir reaktif olmadığı sonucuna varılması üzerine aynı tepkime, dietil klorfosfonat ile yapıldı. Ancak bundan da olumlu sonuç alınamadı.

Bu çalışmada 2-aminobenzimidazolün diazolanabilme yeteneği de araştırılarak bu yolla 2-hidroksi- ve 2-klorbenzimidazol sentez edildi.

VI. SUMMARY

In this study synthesis of 1- and 2-substituted benzimidazoles and especially preparation of benzimidazole derivatives containing carbon-phosphorus band at 2-position was aimed. For this purpose formic acid esters containing phosphorus were treated with o-phenylenediamines. As a result of condensation reaction, o-phenylenediamine derivatives containing phosphorus were obtained. The structure of the compounds obtained in this manner was elucidated by ir, proton nmr, C-13 nmr, phosphorus-31 nmr and elemental analysis data. These compounds which can not, by virtue of their structures, convert into benzimidazoles; were intended to undergo cyclization by heating in xylene, but it was observed that polymeric products were formed.

Benzimidazole and benzimidazoles which contain substituents on benzene ring were treated with methanesulfonyl chloride in order to obtain 1-substitutedbenzimidazoles. 1-Methanesulfonylbenzimidazoles were thus obtained. Meanwhile it was detected that 5(6)-nitrobenzimidazole transformed into disulfonamide of 4-nitro-o-phenylenediamine by ring opening. In characterization of these compounds, ir and nmr spectroscopic techniques were employed.

In attempt to form a carbon-phosphorus band at 2-position of benzimidazole was treated with phosphorus trichloride after metalation with n-butyllithium at 2-position. It was not possible to recrystallize the oily product which was probably of polymeric structure. Concluding that phosphorus trichloride was not a suitable reagent, the same reaction was carried out with diethyl chlorophosphonate. The result was negative again.

Also diazotization capability of 2-aminobenzimidazole was investigated and 2-hydroxy- and 2-chlorobenzimidazole were synthesized in this manner.

VII. BIBLIYOGRAFYA

VII.1. Makaleler

- Atherton, F.R., Openshaw, H.T. ve Todd, A.R., "Studies on Phosphorylation", J.Chem.Soc., 1945, 660.
- Atwell, G.J., Cain, B.F. ve Seelye, R.N., "Potential Antitumor Agents. 12. 9-Anilinoacridines", J.Med.Chem., 15(6), 1972, 611.
- Charlson, A.J., "Methylsulfonylation of 2-benzimidazolemethanol and α -(2-benzimidazolyl)benzyl alcohol", Carbohyd.Res., 29(1), 1973, 89.
- Fischer, O., "Ueber Benzimidazole und deren Aufspaltung", Ber. 38, 1905, 320.
- Hutchison, J.G.P., Johnston, N.M., Plevy, M.V.P., Thangkhiew, I. ve Aidney, C. "Clinical Trial of Mebendazole, A Broadspektrum Anthelminthic", British Med.J., 2, 1975, 309.
- Ito, K., Kagaya, H., Fukuda, T., Yoshino, K. ve Nose, T., "Pharmacological Studies of a New Non-steroidal Antiinflammatory Drug: 2-(5-Ethylpridin-2-yl)benzimidazole (KB-1043)", Arzneim.Forsch., 32(1), 1982, 49.
- Joseph, L., "Substituted 2-Aminobenzimidazoles", J.Med.Chem., 6(5), 1963, 601.
- Leonard, N.J., Curtin, D.Y. ve Beck, K.M., "Sulfonate Salts of Substituted Benzimidazoles", J.Am.Chem.Soc., 69, 1947, 2459.
- McCombie, H., Saunders, B.C. ve Stacey, G.J., "Ester Containing Phosphorus Part I", J.Chem.Soc., 1945, 380.
- Raeymaekers, A.H.M., Van Gelder, J.L.H., Roevens, L.F.C. ve Janssen, P.A.J., "Synthesis and Anthelminthic Activity of Alkyl(5-acyl-1-H-benzimidazole-2-yl)Carbamates", Arzneim.Forsch., 28(4), 1978, 586.
- Stanovnik, B., Tisler, M., Hribar, A., Barlin, G.B., ve Brown, D.J., "Methylation of Heterocyclic Compounds Containing NH, SH and/or OH Groups by Means of N,N'-Dimethylformamide Dimethyl Acetal", Aust.J.Chem., 34, 1981, 1729.

Thientpont, D., Vanparinjs, O., Niemegeers, C. ve Marsboom, R., "Biological and Pharmacological properties of Flubendazole", Arzneim. Forsch., 28(4), 1978, 605.

VII.2. Kitaplar

Elderfield, R.C., Heterocyclic Compounds, Vol.5, New York, John Wiley&Sons Inc., 1957.

Ford-Moore, A.H. ve Perry, B.J., Organic Syntheses, Vol.4, New York, John Wiley&Sons, Inc., 1963.

Hartman, W.W. ve Dreger, E.E., Organic Syntheses, Coll. Vol. II, New York, John Wiley&Sons, Inc., 1943.

Hofmann, K., The Chemistry of Heterocyclic Compounds Imidazole and its Derivatives Part I, New York, Interscience Publishers, Inc., 1953.

Pavia, D.L., Lampman, G.M. ve Kriz, Jr., C.S., Introduction to Spectroscopy A Guide for Students of Organic Chemistry, Philadelphia, Saunders College Publishing, 1979.

Roberts, J.D. ve Caserio M.C., Basic Principles of Organic Chemistry, California, W.A. Benjamin, Inc., 1964.

Silverstein, R.M., Bassler, C.G. ve Morrill, T.C., Spectrometric Identification of Organic Compounds, Third Edition, New York, John Wiley& Sons, Inc., 1974.

Vogel, A., Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, Fourth Edition, New York, Longman Inc., 1978.

Wagner, E.C. ve Millett, W.H., Organic Syntheses, Coll. Vol. II, New York, John Wiley&Sons, Inc., 1943.

Ek 1. BENZIMIDAZOLES

Compound	M. p., °C
A. Alkyl- and Arylbenzimidazoles	
Benzimidazole.....	170-172
1-(<i>p</i> -acetamidophenylsulfonyl) deriv.....	197-200
1-acetyl deriv.....	113-114, <i>Pi</i> 158, <i>It</i> 205
1-(<i>p</i> -aminophenylsulfonyl) deriv.....	285-288
1-benzoyl deriv.....	93, <i>Pi</i> 215
1-butyryl deriv.....	45, <i>Pi</i> 145
1-(1-naphthylcarbonyl) deriv.....	141.5-142
1-(phenylcarbonyl) deriv.....	153-154
1-propionyl deriv.....	125, <i>Pi</i> 228
4,5,6,7-tetrahydro deriv.....	149-150, <i>Pi</i> 189-190
1-benzoyl deriv.....	131-132
2-amylbenzimidazole.....	163-163.5, <i>Pi</i> 282
2-benzhydryl-.....	218-219, <i>HCl</i> 233-238
1-benzyl-.....	115-115.5, <i>Pi</i> 161-163
2-benzyl-.....	189, <i>Pi</i> 214-215, <i>HCl</i> 92-94, <i>phthalate</i> 177
1-benzyl-2-methyl- 4,5,6,7-tetrahydro deriv.....	76, <i>Pi</i> 143
2-benzyl-1-methyl-.....	<i>Pi</i> 249
2-benzyl-5(or 6)-methyl-.....	150-151, <i>HCl</i> 61-63
1-benzyl-2-phenyl-.....	134
2-butyl-.....	155-155.5
2-cyclohexyl-.....	280
4,5,6,7-tetrahydro deriv.....	267
2-decyl-.....	114-114.5
1,2-diothyl-.....	<i>Pi</i> 207, <i>HCl</i> 168.5-169.5
1,2-dimethyl-.....	112, <i>Pi</i> 243, <i>hydrate</i> 66-69
4,5,6,7-tetrahydro deriv.....	<i>Pi</i> 192
1,5-dimethyl-.....	96, <i>Pi</i> 248-250, <i>tartrate</i> 185.2-185.9
1,6-dimethyl-.....	74-75
1,7-dimethyl-.....	68-70.5
2,4(or 2,7)-dimethyl-.....	168-169
2,5(or 2,6)-dimethyl-.....	203-204
4,5,6,7-tetrahydro deriv.....	184
4,5(or 6,7)-dimethyl-.....	196-197
5,6-dimethyl-.....	204-205
2-(2,6-dimethyl-1,5-heptadienyl)-.....	102

Compound	M. p., °C
2,4(or 2,7)-dimethyl-7(or 4)-isopropyl-.....	179.5-179.9
2-(1,2-diphenylvinyl)-.....	269
2-dodecyl-.....	109-109.5
1-dodecyl-2-methyl-.....	—
1-ethyl-.....	160-162, <i>Pi</i> 218-219
2-ethyl-.....	177, <i>Pi</i> 137, <i>phthalate</i> 197
4,5,6,7-tetrahydro deriv.....	202, <i>Pi</i> 145-146
1-ethyl-2-methyl-.....	<i>Pi</i> 236-237
2-ethyl-1-methyl-.....	54.5-55.5, <i>Pi</i> 235-236
2-ethyl-5(or 6)-methyl- 4,5,6,7-tetrahydro deriv.....	204-205
1-ethyl-2-phenyl-.....	88-88.5
2-ethyl-1-propyl-.....	<i>Pi</i> 212-212.5, <i>HI</i> 158-159
5(or 6)-ethyl-2,4,6,7(or 2,4,5,7)-tetramethylbenzimidazole.....	205.5
2-undecyl-.....	107.5
2-heptadecyl-.....	93-94.5
2-heptyl-.....	144.5-145
2-hexadecyl-.....	93.5-94.5
1,2,4,5,6,7-hexamethyl-.....	165, <i>Su</i> 258-261, <i>HI</i> >350
2-hexyl-.....	136-138
4,5,6,7-tetrahydro deriv.....	157-158, <i>Pi</i> 142-144
2-isobutyl-.....	186-187
4,5,6,7-tetrahydro deriv.....	200
2-isopropyl-.....	228, <i>Pi</i> 136
4,5,6,7-tetrahydro deriv.....	240-241, <i>Pi</i> 90-93
2-isopropyl-1-methyl-.....	<i>Pi</i> 225-226
1-methyl-.....	60, <i>Pi</i> 246-247, <i>HCl</i> 226-227
2-methyl-.....	178.5-170, <i>Pi</i> 214, <i>phthalate</i> 190, <i>HCl</i> >300
1-(phenylcarbamyl) deriv.....	128-129
4,5,6,7-tetrahydro deriv.....	224, <i>Pi</i> 185-186
4(or 7)-methyl-.....	145, <i>HCl</i> >300
5(or 6)-methyl-.....	114
4,5,6,7-tetrahydro deriv.....	117-118
1-methyl-2-phenyl-.....	98
2-methyl-1-phenyl-.....	70
5(or 6)-methyl-2-phenyl-.....	249-250, <i>HCl</i> 274-275
5(or 6)-methyl-2-(2-phenylethyl)-.....	134-136, <i>HCl</i> 82-83.5

Compound	M. p., °C
2-methyl-1-propyl-.....	<i>Pi</i> 218-219
5(or 6)-methyl-2-propyl- 4,5,6,7-tetrahydro deriv.....	183-184
2-methyl-4,5,6,7-tetraethyl-.....	241-242
2-(2-methylbutyl)-.....	158-159
2-(<i>p</i> -methylphenyl)-.....	266-269
2-(1-naphthyl)-.....	271
2-nonyl-.....	127-127.5
2-octyl-.....	139.5-140.5
2-pentadecyl-.....	96.5-97
2,4,5,6,7-pentamethyl-.....	264
1-phenyl-.....	98
2-phenyl-.....	290, <i>HCl</i> 306
4,5,6,7-tetrahydro deriv.....	290-291, <i>Pi</i> 258, <i>HCl</i> 249-251
2-(2-phenylethyl)-.....	189-190, <i>HCl</i> 268-270
2-(9-phenylheptadecyl)benzimidazole.....	—
2-(2-phenylvinyl)-.....	201-202
2-(2-phenylvinyl)-4,5,6,7-tetramethyl-.....	278-279
1- <i>n</i> -propyl-.....	<i>Pi</i> 204-206
2- <i>n</i> -propyl-.....	157-159, <i>Pi</i> 124
4,5,6,7-tetrahydro deriv.....	185-186, <i>Pi</i> 115-116
2-tetradecyl-.....	98.5-99.5
1,2,4,5-tetramethyl-.....	144-145
1,2,5,6-tetramethyl-.....	164
2,4,5,7(or 2,4,6,7)-tetramethyl-.....	233
2-tridecyl-.....	105-105.5
1,2,5-trimethyl-.....	142
1,2,6-trimethyl-.....	122-123
1,2,7-trimethyl-.....	146-147
1,4,5-trimethyl-.....	95-96
1,5,6-trimethyl-.....	140-143
2,4,5(or 2,6,7)-trimethyl-.....	188-190
2,5,6-trimethyl-.....	233-234
1-vinyl-.....	<i>Pi</i> 194-195, <i>CPI</i> 240-245
2-vinyl- (polymer).....	290

B. Alkyl- and Arylbenzimidazolium Salts

1-benzyl-3-ethylbenzimidazolium, iodide.....	173.5-174.5
1-benzyl-3-methyl-, iodide.....	158
1,3-diethyl-, iodide.....	225-227, <i>Pi</i> 254-257
1,3-diethyl-2-methyl-, iodide.....	200-202
1,3-dimethyl-, sulfate.....	128
1,3-dimethyl-2-ethyl-, iodide.....	173-173.5
1,3-dipropyl-, iodide.....	202-203
1-ethyl-3-methyl-, iodide.....	192-193
1-ethyl-3-propyl-, iodide.....	171.5-172

Compound	M. p., °C
1,2,3-trimethyl-, chloride.....	226-231
1,2,3-trimethyl-, iodide.....	256-259

C. Oxo- and Hydroxybenzimidazoles and Their Sulfur Analogues

1. 2(3H)-Benzimidazolones (2-Hydroxybenzimidazoles, o-Phenyleneureas)

(a) Alkyl-2(3H)-benzimidazolones Including Those Containing Additional Functional Groups

2(3H)-benzimidazolone.....	312
<i>O</i> -acetyl deriv.....	205
<i>O</i> -benzoyl deriv.....	205
1,3-diacetyl deriv.....	149
1,3-dibenzoyl deriv.....	212-213
hexahydro deriv.....	147-149
1-(phenylcarbonyl) deriv.....	197
5-amino-1-methyl-.....	<i>HCl</i> 320-330
6-amino-1-methyl-2(3H)-benzimidazolone.....	<i>HCl</i> 348
1-L-arabityl-4,5-dimethyl-.....	247-248
1,3-bis(hydroxymethyl)-.....	164-165
diacetyl deriv.....	143-144
dibenzoyl deriv.....	165
5,6-dinitro-1-methyl-.....	294
acetyl deriv.....	191
1-D-xylyl-5,6-dimethyl-.....	216
1-L-mannomethyl-5,6-dimethyl-.....	219-220
4-nitro-.....	—
5-nitro-1-methyl-.....	300
acetyl deriv.....	175-176
6-nitro-1-methyl-.....	272
acetyl deriv.....	185-186
1-D-ribityl-4,6-dimethyl-.....	248

(b) 2(3H)-Benzimidazolonecarboxylic Acids and Carboxyalkyl-2(3H)-benzimidazolones

2(3H)-benzimidazolone-1-carboxylic acid	
ethyl ester.....	156
methyl ester.....	159
2(3H)-benzimidazolone-4-carboxylic acid.....	>305
methyl ester.....	260-263
hexahydro deriv.....	204-205
2(3H)-benzimidazolone-5-carboxylic acid.....	>300
methyl ester.....	312-313
hexahydro deriv.....	206-207
2(3H)-benzimidazolone-1-thionocarboxylic acid.....	—
ethyl ester.....	122-123
2(3H)-benzimidazolone-5-acetic acid	
ethyl ester.....	208-209
(2-hydroxyethyl)amide.....	245-246
2(3H)-benzimidazolone-4-butyric acid.....	299-300
hexahydro deriv.....	198-208
2(3H)-benzimidazolone-5-butyric acid.....	253.5-255
hexahydro deriv.....	138-142

Compound	M. p., °C
2(3 <i>H</i>)-benzimidazolone-4-valeric acid.....	263-265
hexahydro deriv.....	212-215
2(3 <i>H</i>)-benzimidazolone-5-valeric acid.....	234-236
hexahydro deriv.....	212-214
5-(γ -carboxybutyryl)-2(3 <i>H</i>)-benzimidazolone.....	280-282
5-(β -carboxypropionyl)-.....	298
2. 2(3<i>H</i>)-Benzimidazolethiones (2-Mercaptobenzimidazoles, o-Phenylenethioureas)	
2(3 <i>H</i>)-benzimidazolethione.....	309-10 or 312-313
<i>S</i> -(2-benzothiazolyl) ether.....	233-234
<i>S</i> -benzoyl deriv.....	186-187
<i>S</i> -carbethoxymethyl ether.....	97
<i>S</i> -carbomethoxymethyl ether.....	83
2(3 <i>H</i>)-benzimidazolethione (<i>contd.</i>)	
<i>S</i> -carboxymethyl ether.....	190
<i>S</i> -[(2-hydroxyethyl)carbonylmethyl] ether.....	—
<i>S</i> -methyl ether.....	201
acetyl deriv.....	200
2,2'-dithiobisbenzimidazole.....	230, <i>HCl</i> 210
1- <i>n</i> -butyl-.....	100-101
5(or 6)-bromo-.....	300-301
1-(<i>p</i> -bromophenyl)-6-ethoxy-.....	255
5(or 6)-chloro-.....	295-297
5-chloro-1-(4-diethylamino-1-methylbutyl)- <i>S</i> -methyl ether.....	—
5(or 6)-ethoxy-.....	251-255
5(or 6)-iodo-.....	381
1-(<i>p</i> -iodophenyl)-6-methyl-.....	284-285
<i>S</i> -methyl ether.....	139-140
5(or 6)-methoxy-.....	261-263
1-methyl-.....	200-200.5
5(or 6)-methyl-.....	>295
5(or 6)-nitro-.....	—
1,3-bis(hydroxymethyl)-.....	160-162
diacetyl deriv.....	145-148
dibenzoyl deriv.....	176-178
2(3 <i>H</i>)-benzimidazolethione-1-carboxylic acid ethyl ester.....	93-94
2(3 <i>H</i>)-benzimidazolethione-5(or 6)-sulfonic acid <i>p</i> -acetamidoanilide.....	—
<i>p</i> -aminoanilide.....	240-242
<i>o</i> -hydroxyanilide.....	265

Compound M.p., °C

3. Mono- and Polyhydroxyalkyl- and Hydroxyarylbenzimidazoles, Their Ethers and Halogen Derivatives

(a) Hydroxy-, Hydroxyalkyl-, and Hydroxyarylbenzimidazoles, Their Ethers and Sulfur Analogues

4,7-dihydroxy-2-methyl-1,3-diphenylbenzimidazolium acetate	
<i>O,O'</i> -diacetyl deriv.....	135-136, <i>Pi</i> 207, <i>HCl</i> 259
5(or 6)-ethoxy-2-benzylbenzimidazole.....	162-163, <i>HCl</i> 189
6-ethoxy-5-methyl-1-(<i>p</i> -methylphenyl)-.....	102.5, <i>Pi</i> 228
1-(4-ethoxy-3-methylphenyl)-6-methyl-.....	<i>Pi</i> 186-187
5(or 6)-ethoxy-2-phenyl-.....	51-53, <i>HCl</i> 249-250
5(or 6)-ethoxy-2-(2-phenylethyl)-.....	151-152, <i>HCl</i> 216-217
2-(2-ethoxyethyl)-.....	156.5-157
2-(1-ethoxyisopropyl)-.....	203.7-204.4
2-(ethoxymethyl)-.....	154.5-155
1-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-.....	224
2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-.....	221-222
1-hydroxy-2-methyl-.....	231
5(or 6)-hydroxy-2-methylbenzimidazole.....	187.5-188.5
5-hydroxy-2-methyl-1-phenyl-.....	243
acetyl deriv.....	141
5-hydroxy-1-(<i>p</i> -methylphenyl)-.....	239
acetyl deriv.....	133
1-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-6-methyl-.....	196-197
2-(1-hydroxy-2-naphthyl)-.....	>265
5-hydroxy-1-phenyl-.....	244
acetyl deriv.....	88
2-(α -hydroxybenzyl).....	202-203, <i>Pi</i> 209
1-(2-hydroxyethyl)-.....	107-108, <i>Pi</i> 204, <i>HCl</i> 183-184, <i>CPi</i> 189-190
<i>DL</i> -2-(1-hydroxyethyl)-.....	179-181
acetyl deriv.....	152-153
<i>L</i> -2-(1-hydroxyethyl)-.....	175-177, <i>Pi</i> 131, <i>HCl</i> 213-215
<i>D</i> -2-(1-hydroxyethyl)-.....	175-177, <i>HCl</i> 213-215
2-(2-hydroxyethyl).....	153.5-154.5
2-(1-hydroxyethyl)-5-ethoxy-.....	170-171
2-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-.....	80
2-(1-hydroxyisopropyl)-.....	227.5-228
1-(hydroxymethyl)-.....	141-143
2-(hydroxymethyl)-.....	171-172, <i>Pi</i> 214
-(mercaptomethyl)-.....	158
2-(hydroxymethyl)-1-methyl-.....	105
2-[<i>o</i> -(hydroxymethyl)phenyl]-.....	237-239
2-(<i>o</i> -hydroxyphenyl)-.....	233

Compound	M.p., °C
2-(1-hydroxypropyl)-.....	220-221
5(or 6)-methoxy-.....	123, <i>Pi</i> 191
5(or 6)-methoxy-2-benzyl-.....	46, <i>HCl</i> 176-178
5(or 6)-methoxy-2-methyl-.....	141.5-142.5 <i>Pi</i> 191.5-192.5
5-methoxy-2-methyl-1-phenyl-.....	103-105
5(or 6)-methoxy-6(or 5)-phenoxy-2-methyl-.....	149
5(or 6)-methoxy-2-phenyl-.....	142, <i>HCl</i> 255-267
5(or 6)-methoxy-2-(2-phenylethyl)-.....	128-130, <i>HCl</i> 239-241
2-(methoxymethyl)-.....	137
2-(<i>p</i> -methoxyphenyl)-.....	228-230
4,5,6,7-tetrahydro deriv.....	236-238, <i>Pi</i> 211-212
2-(<i>p</i> -methoxyphenyl)-1-ethyl-.....	106-106.5
2-(<i>p</i> -methoxyphenyl)-1-methyl-.....	118
2-(<i>p</i> -methoxyphenyl)-1-propyl-.....	67.5-68
1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-.....	175
2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-.....	249
2-(phenoxyethyl)-.....	162
(b) <i>Hydroxy-, Hydroxyalkyl-, and Hydroxyarylbenzimidazoles Containing Halogen</i>	
4,5(or 6,7)-dihydroxy-6,7(or 4,5)-dichlorobenzimidazole.....	196
diacetyl deriv.....	213
5,6-dihydroxy-4,7-dichloro-1,2-dimethyl-.....	>300, <i>HCl</i> >300
diacetyl deriv.....	200
4,5(or 6,7)-dihydroxy-6,7(or 4,5)-dichloro-2-methyl-..	<i>HCl</i> >250
diacetyl deriv.....	148
5,6-dihydroxy-4,7-dichloro-2-methyl-.....	>300, <i>HCl</i> >300
diacetyl deriv.....	267
4,5-dihydroxy-6,7-dichloro-2-methyl-1-phenyl-.....	>160
5-hydroxy-4-bromo-2-methyl-1-phenyl-.....	206
6-hydroxy-1-(<i>p</i> -bromophenyl)-.....	206
ethyl ether.....	—
5-hydroxy-4-chloro-1-(<i>o</i> -chlorophenyl)-2-methyl-....	250
5-hydroxy-4-chloro-1-(<i>p</i> -chlorophenyl)-2-methyl-....	270
acetyl deriv.....	186
5-hydroxy-4-chloro-2-methyl-1-phenyl-.....	287
acetyl deriv.....	161
5-hydroxy-4-chloro-1-(<i>p</i> -methylphenyl)-.....	217
5-hydroxy-4-chloro-1-phenyl-.....	220
5-hydroxy-1-(<i>o</i> -chlorophenyl)-2-methyl-.....	245
5-hydroxy-1-(<i>p</i> -chlorophenyl)-2-methyl-.....	228
5(or 6)-hydroxy-4,6(or 5,7)-dibromo-2-methyl-.....	—
5-hydroxy-4,6-dibromo-2-methyl-1-phenyl-.....	190
5(or 6)-hydroxy-4,6(or 5,7)-dichloro-.....	>250
acetyl deriv.....	212
5(or 6)-hydroxy-4,6(or 5,7)-dichloro-2-methyl-.....	<i>HCl</i> 250

Compound	M. p., °C
5-hydroxy-4,6-dichloro-2-methyl-1-phenyl-.....	216, <i>HCl</i> 283
acetyl deriv.....	183
5(or 6)-hydroxy-4,6(or 5,7)-dichloro-2-phenyl-.....	240
2-(hydroxymethyl)-5(or 6)-chloro-.....	206-207
 (c) <i>Polyhydroxyalkylbenzimidazoles</i>	
2-(<i>D-erythro</i> -trihydroxypropyl) benzimidazole.....	177-178
2-(<i>L-erythro</i> -trihydroxypropyl)-.....	177-178
1- <i>L-arabityl</i> -2,6-dimethyl-.....	235-236
2-(<i>L-arabino</i> -tetrahydroxybutyl)-.....	235, <i>Pi</i> 158, <i>HCl</i> 230
tetraacetyl deriv.....	141-142
2-(1,4-anhydro- <i>D-arabino</i> -tetrahydroxybutyl)-.....	208
isopropylidene deriv.....	195-196
2-(<i>D-lyxo</i> -tetrahydroxybutyl)-.....	189, <i>Pi</i> 95-99, <i>HCl</i> 191
2-(<i>L-lyxo</i> -tetrahydroxybutyl)-.....	189
2-(1,4-anhydro- <i>D-lyxo</i> -tetrahydroxybutyl)-.....	200-204, <i>Pi</i> 132-138
2-(<i>D-ribo</i> -tetrahydroxybutyl)-.....	191, <i>Pi</i> 184-186, <i>HCl</i> 201-203
2-(1,4-anhydro- <i>D-ribo</i> -tetrahydroxybutyl)-.....	82-83,
1- <i>D-xylityl</i> -2,6-dimethylbenzimidazole.....	179-180
2-(<i>D-xyl</i> -tetrahydroxybutyl)-.....	141-143, <i>HCl</i> 181-182
2-(1,4-anhydro- <i>D-xyl</i> -tetrahydroxybutyl)-.....	221-223
2-(1,4-anhydro- <i>D-xyl</i> -tetrahydroxybutyl)-1-benzyl-..	215-217
2-(<i>D-allo</i> -pentahydroxypentyl)-.....	198
2-(<i>D-galacto</i> -pentahydroxypentyl)-.....	246, <i>Pi</i> 217, <i>HCl</i> 202-204
hexaacetyl deriv.....	179
2-(<i>L-galacto</i> -pentahydroxypentyl)-.....	250
2-(<i>D-L-galacto</i> -pentahydroxypentyl)-.....	233
1- <i>D-sorbityl</i> -2,5-dimethyl-.....	226
2-(<i>D-gluco</i> -pentahydroxypentyl)-.....	215, <i>Pi</i> 203, <i>HCl</i> 180
2-(<i>L-glucu</i> -pentahydroxypentyl)-.....	215
2-(<i>D-gluco</i> -pentahydroxypentyl)-1-benzyl-.....	188
2-(<i>D-gulo</i> -pentahydroxypentyl)-.....	201
2-(<i>D-ido</i> -pentahydroxypentyl)-.....	154-156
2-(<i>D-manno</i> -pentahydroxypentyl)-.....	227, <i>Pi</i> 205
2-(<i>D-ulo</i> -pentahydroxypentyl)-.....	190-191
2-(<i>D-digitoxo</i> -trihydroxypentyl)-.....	207-209, <i>Pi</i> 124-127
2-(<i>L-galactomethyl</i> -tetrahydroxypentyl)-.....	<i>Pi</i> 248-249, <i>Pi</i> 189-191, <i>HCl</i> 224-225
2-(<i>D-glucomethyl</i> -tetrahydroxypentyl)-.....	190
2-(<i>L-mannomethyl</i> -tetrahydroxypentyl)-.....	210, <i>Pi</i> 168, <i>HCl</i> 173-175
2-(<i>D-gala-L-manno</i> -hexahydroxyhexyl)-.....	218
2-(<i>D-gluco-D-gulo</i> -hexahydroxyhexyl)-.....	215
2-(<i>D-gluco-D-ido</i> -hexahydroxyhexyl)-.....	192
2-(<i>D-manno-D-gula</i> -hexahydroxyhexyl)-.....	241

Compound	M. p., °C
2-(D-gala-1-gula-heptahydroxyheptyl) -	234-235
2-(D-gluco-1-gala-heptahydroxyheptyl) -	246-247
2-(D-gluco-1-talo-heptahydroxyheptyl) -	191-192
2,2'-(1,2,3,4-tetrahydroxytetramethylene)-dibenzimidazole	
D-(galactomucodibenzimidazole)	298, <i>Pi</i> 250, <i>HCl</i> 318
D-mannomucosaccharo-	250, <i>Pi</i> 241, <i>HCl</i> 256-257
D-saccharo-	238, <i>Pi</i> 211, <i>HCl</i> 257-258

4. Benzimidazolecarboxaldehydes, Ketones, and Quinones

2-benzimidazolecarboxaldehyde	235
2,4-dinitrophenylhydrazone	309-311
oxime	213-215
3-(2-benzimidazolyl)-2,4-pentanedione	138-139, <i>HCl</i> 243-244
3-(2-benzimidazolyl)-4-(phenylimino)-2-pentanone	315-316
2-benzimidazolylmethyl methyl ketone	148
5-(2-methylbenzimidazolyl)methyl ketone	190-191
2,4-dinitrophenylhydrazone	336
4,7-dioxo-6(or 5)-chloro-5(or 6)-hydroxybenzimidazole	250
4,7-dioxo-6(or 5)-chloro-5(or 6)-hydroxy-2-methyl-	250
4,5(or 6,7)-dioxo-6,7(or 4,5)-dichloro-	>280, <i>Ni</i> 162
4,5-dioxo-6,7-dichloro-1,2-dimethyl-	>300
4,5(or 6,7)-dioxo-6,7(or 4,5)-dichloro-2-methyl-	280
4,5-dioxo-6,7-dichloro-2-methyl-1-phenyl-	229
4,5(or 6,7)-dioxo-6,7(or 4,5)-dichloro-2-phenyl-	305
5,6-dioxo-4,7-dihydro-1,2-dimethyl-4,4,7,7-tetrachloro-	<i>HCl</i> 200
5,6-dioxo-4,7-dihydro-2-methyl-4,4,7,7-tetrachloro-	<i>HCl</i> 300
4(or 7)-oxo-6(or 5)-chloro-5(or 6)-hydroxy-2-methyl-7(or 4)-(phenylimino)-	300
4(or 7)-oxo-6(or 5)-chloro-5(or 6)-hydroxy-7(or 4)-(phenylimino)-	280
5(or 6)-oxo-4,4,6,7(or 4,4,5,7)-tetrachloro-2-phenyl-	<i>HCl</i> 199

D. Halogeno-, Halogenoalkyl-, and Halogenoarylbenzimidazoles

5(or 6)-bromobenzimidazole	137
5-bromo-1,2-dimethyl-	141
6-bromo-1,2-dimethyl-	180
5(or 6)-bromo-2-methyl-	215
2-(2-bromoethyl)-	227-229
5(or 6)-chloro-	124-126, <i>Pi</i> 215-216
5(or 6)-chloro-2-(chloromethyl)-	140, <i>Pi</i> 195-196, <i>HCl</i> 213-214
5-chloro-1,6-dimethyl-	154
5(or 6)-chloro-6(or 5)-methyl-	191
5-chloro-6-methyl-1-phenyl-	100

Compound	M. p., °C
5(or 6)-chloro-2-phenyl-.....	210, <i>HCl</i> 290-291
5(or 6)-chloro-2-propenyl-.....	184-187
4(or 7)-chloro-2,5,6,7(or 2,4,5,3)-tetramethyl-.....	288.5
5(or 6)-chloro-2,4,6,7(or 2,4,5,7)-tetramethyl-.....	250-251
2-(1-chloroethyl)-.....	134.7-135.4
2-(2-chloroethyl)-.....	88.5-89, <i>HCl</i> 180
2-(1-chloroethyl)-1-methyl-.....	64-65
2-(1-chloroisopropyl)-.....	135.5-136.6
2-(chloromethyl)-.....	165
2-(chloromethyl)-1-methyl-.....	94.5-95.5
2-(<i>o</i> -chlorophenyl)-5(or 6)-methyl-.....	160, <i>Pi</i> 189
2-(1-chloropropyl)-.....	144.5-145.5
1-(2-iodoethyl)-.....	<i>Pi</i> 196-197, <i>HI</i> 174-175
2-(iodomethyl)-.....	137-139

**E. Nitro-, Nitroalkyl-, and Nitroarylbenzimidazoles Including Those
Containing Additional Functional Groups**

4,5-dinitro-1,2-dimethylbenzimidazole.....	170
5,6-dinitro-1,2-dimethyl-.....	232
2-[2-(2,4-dinitrophenyl)vinyl]-.....	215
4(or 7)-nitro-.....	238-239, <i>Pi</i> 184-185
5(or 6)-nitrobenzimidazole.....	203, <i>Pi</i> 215
4(or 7)-nitro-2,6(or 2,5)-dimethyl-.....	248
5-nitro-1,2-dimethyl-.....	226
6-nitro-1,2-dimethyl-.....	242
5-nitro-1,2-diphenyl-.....	181
5(or 6)-nitro-2-methyl-.....	221
5-nitro-1-methyl-2-phenyl-.....	189, <i>HCl</i> 262
5-nitro-2-methyl-1-phenyl-.....	—
5-nitro-1-(<i>p</i> -methylphenyl)-2-phenyl-.....	177-178, <i>HCl</i> 235
5(or 6)-nitro-2-(<i>p</i> -nitrophenyl)-.....	358
5(or 6)-nitro-1-phenyl-.....	—
5(or 6)-nitro-2-phenyl-.....	206
2-(<i>o</i> -nitrobenzyl)-.....	217
2-(<i>p</i> -nitrobenzyl)-.....	215
2-(<i>o</i> -nitrophenyl)-.....	261, <i>HCl</i> 291
2-(<i>m</i> -nitrophenyl)-.....	207-208
2-(<i>p</i> -nitrophenyl)-.....	329-330, <i>HCl</i> 310
2-(<i>m</i> -nitrophenyl)-1-ethyl-.....	117.5-118
2-(<i>p</i> -nitrophenyl)-1-methyl-.....	213-214
5(or 6)-(2,4-dinitroanilino)-2-methyl-.....	<i>HCl</i> 325-326
α -form.....	156
β -form.....	241
5-(2,4-dinitroanilino)-1-phenyl-.....	221
5-nitro-6-amino-1,2-dimethyl-.....	309
5(or 6)-nitro-6(or 5)-amino-2-methyl-.....	292
acetyl deriv.....	235
5-nitro-1-(3-nitro-4-anilinophenyl)-2-methyl-.....	199

Compound	M. p., °C
2-(<i>o</i> -nitrophenyl)-1-(<i>p</i> -methylanilino)-5-methyl-.....	230, <i>Pi</i> 182
nitroso deriv.....	130
2-(<i>m</i> -nitrophenyl)-1-(<i>p</i> -methylanilino)-5-methyl-.....	224-225, <i>Pi</i> 174
nitroso deriv.....	120
2-(<i>p</i> -nitrophenyl)-1-(<i>p</i> -methylanilino)-5-methyl-.....	—
5-nitro-2-chloro-1-methyl-.....	186
6-nitro-2-chloro-1-methyl-.....	202-203
5-nitro-1-(<i>o</i> -chlorophenyl)-2-methyl-.....	140
5-nitro-1-(<i>p</i> -chlorophenyl)-2-methyl-.....	210
5-nitro-1-(3-nitro-4-chlorophenyl)-2-methyl-.....	226
6-nitro-5-hydroxy-4-chloro-2-methyl-1-phenyl-.....	221
4(or 7)-nitro-6(or 5)-methoxy-.....	>250, <i>HCl</i> 100
5(or 6)-nitro-6(or 5)-methoxy-.....	<i>Ni</i> 204

F. Aminobenzimidazoles

1. Amino-, Aminoalkyl-, and Aminoarylbenzimidazoles

2-aminobenzimidazole.....	—
<i>N</i> -(<i>m</i> -aminophenylsulfonyl) deriv.....	325
<i>N</i> -(<i>p</i> -aminophenylsulfonyl) deriv.....	321-322
1-(<i>p</i> -aminophenylsulfonyl) deriv.....	211-212
<i>N</i> -(<i>m</i> -nitrophenylsulfonyl) deriv.....	299-301
1-(<i>m</i> -nitrophenylsulfonyl) deriv.....	233-234
<i>N</i> -(phenylsulfonyl) deriv.....	354-356
1-carbamyl deriv.....	<i>Pi</i> 250-260
4(or 7)-aminobenzimidazole.....	120-121, <i>Pi</i> >250
<i>N</i> -formyl deriv.....	209
5(or 6)-amino-.....	166.5-167, <i>Pi</i> 205, <i>HCl</i> >210, <i>Di HCl</i> >300
5-amino-1-anilino-2-phenyl-.....	228, <i>Pi</i> 204, <i>Po</i> 186
diacetyl deriv.....	105
4(or 7)-amino-2,6(or 2,5)-dimethyl-.....	100
acetyl deriv.....	160, <i>Ni</i> 125, <i>HCl</i> 235
<i>N</i> ,1-diacetyl deriv.....	169
4(or 7)-(2-amino-1-naphthylazo)-2,6(or 2,5)-dimethyl-.....	<i>HCl</i> 231
4(or 7)-(2-hydroxy-1-naphthylazo)-2,6(or 2,5)-di- methyl-.....	<i>Su</i> 210
5-amino-1,2-dimethyl-.....	167
acetyl deriv.....	239
2-amino-1-methyl-.....	—
4(or 7)-amino-2-methyl-.....	<i>HCl</i> >290
<i>N</i> -acetyl deriv.....	97-98
5(or 6)-amino-2-methyl-.....	—
<i>N</i> -acetyl deriv.....	250, <i>HCl</i> 325
5-amino-2-methyl-1-phenyl-.....	153
acetyl deriv.....	233
5-amino-1-(<i>p</i> -methylphenyl)-.....	128
acetyl deriv.....	210

Compound	M. p., °C
5-(<i>p</i> -nitrophenylazimino) deriv.....	214
1-(2-amino-4-methylphenyl)-2,5-dimethyl- <i>N</i> -acetyl deriv.....	217
5-amino-1-phenyl.....	131
2-[<i>o</i> -(<i>o</i> -aminoanilinoethyl)-phenyl].....	>300
2-(<i>p</i> -aminobenzyl).....	213, <i>HCl</i> 310-312
1-(2-aminoethyl)- <i>N</i> -phthaloyl deriv.....	214-215
2-(2-aminoethyl).....	<i>Pi</i> 193, <i>Di HCl</i> 270-272
2-(3-aminoguanidino).....	195-197
2-(aminomethyl).....	53, <i>Di HCl</i> 263
<i>N</i> -acetyl deriv.....	200
<i>N</i> -benzoyl deriv.....	231
1-(<i>o</i> -aminophenyl)-2-methyl- <i>N</i> -acetyl derivative.....	220
2-(<i>o</i> -aminophenyl)-5(or 6)-methyl.....	190
2-(<i>m</i> -aminophenyl)-5(or 6)-methyl.....	236
2-(<i>p</i> -aminophenyl)-5(or 6)-methyl.....	124
2-(<i>p</i> -aminophenyl)-1-phenyl.....	197
2-[(<i>amylamino</i>)methyl].....	<i>Di HCl</i> 190-191
2-anilino.....	188, <i>HCl</i> 151-152
1-anilino-5-(benzylideneamino)-2-phenyl.....	242
nitroso deriv.....	110
1-anilino-2-phenylbenzimidazole.....	211, <i>Pi</i> 199, <i>Po</i> 220
nitroso deriv.....	137
2-(anilinomethyl).....	162
2-(anilinomethyl)-1-methyl.....	118
2-[1-(benzylamino)ethyl].....	155.5-156, <i>HCl</i> 218-220
2-[(benzylamino)methyl].....	<i>Di HCl</i> 211-213
5-(benzylideneamino)-1-(<i>p</i> -methylphenyl).....	142
2-[1-(butylamino)ethyl].....	120.3-121.7, <i>HCl</i> 171.8-172.7
2-[(butylamino)methyl].....	<i>Di HCl</i> 203-204
2-[(cyclohexylamino)methyl].....	<i>Di HCl</i> 213-214
5,6-diamino-1,2-dimethyl.....	279
4,5(or 6,7)-diamino-2-methyl- diacetyl deriv.....	176
triacetyl deriv.....	260
5,6-diamino-2-methyl.....	—
acetyl deriv.....	>300
diacetyl deriv.....	>300
2-[1-(dibenzylamino)ethyl].....	222.3-223.2
2-[(dibenzylamino)methyl].....	169
2-[1-(dibutylamino)ethyl].....	139.1-139.3
2-[(dibutylamino)methyl].....	132
2-[1-(diethylamino)ethyl].....	177.5-178
2-[(2-diethylaminoethyl)amino].....	126-128
1-[(diethylamino)methyl].....	—
2-[(diethylamino)methyl].....	170

Compound	M. p., °C
2-[(diisopropylamino)methyl]-.....	178-178.5
1-[2-(dimethylamino)ethyl]-.....	<i>Di HCl</i> 234-236
2-[1-(dimethylamino)ethyl]-.....	208-210
1-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-isopropyl-.....	<i>Di Pi</i> 235-236
1-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-methyl-.....	<i>Di HCl</i> 238-239.5
1-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-phenyl-.....	72.5-74, <i>Di HCl</i> 234
2-[(dimethylamino)methyl]-.....	132.5-133
2-(<i>p</i> -dimethylaminophenyl)-1-(<i>p</i> -methylanilino)-5- methyl-.....	249, <i>Pi</i> 177
2-[2-(<i>p</i> -dimethylaminophenyl)ethyl]-.....	187, <i>Pi</i> 198
2-[2-(<i>p</i> -dimethylaminophenyl)vinyl]-.....	256, <i>PCI</i> 232
2-[2-(<i>p</i> -dimethylaminophenyl)vinyl]-1-methyl-.....	<i>HI</i> 234
2-[(diphenylamino)methyl]-.....	215
2-[(dipropylamino)methyl]-.....	180.5-181
2-[1-(ethylamino)ethyl]-.....	149-149.3, <i>HCl</i> 225.7-226
2-[(ethylamino)methyl]-.....	<i>Di HCl</i> 223-225
2-guanidino-.....	254, <i>Pi</i> 269-270, <i>Ni</i> 228, <i>Di HCl. H₂O</i> 237
2-guanidino-5,6-dimethyl-.....	191, <i>Pi</i> 258-259, <i>HCl</i> 265
2-guanidino-5(or 6)-methyl-.....	<i>Pi</i> 264, <i>Di HCl</i> 228-229
2-(3-isopropylguanidino)benzimidazole.....	168, <i>Pi</i> 263-264, <i>Di HCl</i> 230-232
2-(3-isopropylguanidino)-5,6-dimethyl-.....	<i>Pi</i> 245, <i>HCl</i> 138-141
2-(3-isopropylguanidino)-5(or 3)-methyl-.....	<i>Pi</i> 212, <i>HCl</i> 214-217
2-(3-methyl-3-phenylguanidino)-.....	163
2-[(methylamino)methyl]-.....	<i>Di HCl</i> 207-209
2-(<i>o</i> -methylanilino)-.....	182, <i>HCl</i> 89-90
2-(<i>p</i> -methylanilino)-.....	207, <i>HCl</i> 174
1-(<i>p</i> -methylanilino)-5-methyl-2-phenyl- nitroso deriv.....	231 129
2-(<i>N</i> -methylanilinomethyl)-.....	202
2-(<i>N</i> -methylanilinomethyl)-1-methyl-.....	145
2-[(2-phenylethyl)aminomethyl]-.....	<i>Di HCl</i> 238-239
2-(3-phenylguanidino)-.....	178, <i>Ni</i> 173-174
2-(3-phenylureido)-.....	250, <i>HCl</i> 193
2-ureido-.....	—
2-(2-anilinovinyl)-1,3-dimethylbenzimidazolium iodide	273
5-(dimethylamino)-1,2,3-trimethyl-, sulfate.....	255
2-[2-(<i>p</i> -dimethylaminophenyl)vinyl]-1,3-diethyl- iodide.....	245-247
2-[2-(<i>p</i> -dimethylaminophenyl)vinyl]-1,3-dimethyl- iodide.....	>310

Compound	M. p., °C
<i>2. Amino-, Aminoalkyl-, and Aminoarylbenzimidazoles Containing Additional Functional Groups</i>	
5(or 6)-amino-4(or 7)-bromo-2-phenylbenzimidazole..	238-230
acetyl deriv.....	160
2-amino-5(or 6)-chloro.....	167-168, Ni 168, At 228-227
1-(<i>m</i> -nitrophenylsulfonyl) deriv.....	216-218
5(or 6)-amino-6(or 5)-chloro-	
formyl deriv.....	205
5-amino-4-chloro-2-methyl-1-phenyl.....	257
acetyl deriv.....	228
5-amino-6-chloro-2-methyl-1-phenyl.....	208
<i>N</i> -acetyl deriv.....	199
5-amino-4-chloro-1-(<i>p</i> -methylphenyl)-.....	128
acetyl deriv.....	209
formyl deriv.....	178
5-amino-6-chloro-1-(<i>p</i> -methylphenyl)-	
formyl deriv.....	195
5-amino-4-chloro-1-phenyl.....	143
acetyl deriv.....	205
5-amino-1-(<i>o</i> -chlorophenyl)-2-methyl.....	130
5-amino-1-(<i>p</i> -chlorophenyl)-2-methyl.....	170
5-phenylazimino deriv.....	194
5(or 6)-amino-4,6(or 5,7)-dichloro-	
formyl deriv.....	225
2-(anilinomethyl)-5(or 6)-chlorobenzimidazole.....	<i>Pi</i> 214-215, <i>Di HCl</i> 250-251
2-[(diethylamino)methyl]-5(or 6)-chloro.....	150-151
1-[3-(diethylamino)propyl]-5-chloro-2-methyl.....	53-54, <i>Pi</i> 165, <i>Di Pi</i> 239, <i>Di Po</i> 235-236
1-[3-(diethylamino)propyl]-6-chloro-2-methyl.....	<i>Di Pi</i> 217, <i>Di Po</i> 236, <i>Di HCl</i> 100-110
1-[3-(diethylamino)propyl]-5,6-dichloro-2-methyl....	<i>Di Pi</i> 228-228
2-guanidino-5(or 6)-chloro.....	207, <i>Pi</i> 280-261, <i>Di HCl</i> 211
2-guanidino-5,6-dichloro.....	244, <i>Pi</i> 319, <i>HCl</i> 287-290
2-(3-isopropylguanidino)-5(or 6)-chloro.....	<i>Pi</i> 248, <i>Di HCl</i> 215-217
2-(3-isopropylguanidino)-5,6-dichloro.....	204, <i>Pi</i> 296, <i>Di HCl</i> 224-225
1-(<i>p</i> -methylanilino)-2-(<i>o</i> -chlorophenyl)-5-methyl.....	195, <i>Pi</i> 178-179
nitroso deriv.....	124
5-amino-1-anilino-2-(<i>o</i> -hydroxyphenyl)-.....	177
4(or 7)-amino-5(or 6)-ethoxy-2-methyl.....	147
4(or 7)-amino-6(or 5)-methoxy.....	<i>Pi</i> 240
<i>N</i> -(<i>p</i> -methylphenylsulfonyl) deriv.....	248
5(or 6)-amino-6(or 5)-methoxy.....	—
<i>N</i> -acetyl deriv.....	210

Compound	M. p., °C
4(or 7)-[(2-diethylaminoethyl)amino]-6(or 5)-methoxy- N-(p-methylphenylsulfonyl) deriv.....	179-181
1-(2-amino-4-hydroxyphenyl)-2,5-dimethyl-, or 1-(2-amino-4-methylphenyl)-5-hydroxy-2-methyl-....	348
N,O-diacetyl deriv.....	243
1-(2-amino-4-hydroxyphenyl)-5-methoxy-2-methyl-, or 1-(2-amino-4-methoxyphenyl)-5-hydroxy-2-methyl-...	278
N,O-diacetyl deriv.....	244
1-(2-amino-4-methoxyphenyl)-2,5-dimethyl-, or 1-(2-amino-4-methylphenyl)-5-methoxy-2-methyl- N-acetyl deriv.....	202
1-(2-amino-4-methoxyphenyl)-5-methoxy-2-methyl-..	148
N-acetyl deriv.....	236
2-(2-aminoethyl)-5(or 6)-ethoxy-.....	Di HCl 251-252
1-anilino-5-(o-hydroxybenzylideneamino)-2-(o- hydroxyphenyl)-.....	242
nitroso deriv.....	125
2-(3-butylguanidino)-5,6-dimethoxy-.....	115-120, Pi 256, Di HCl 232
1-(4-diethylamino-1-methylbutyl)-5-methoxy-.....	Pi 161
1-(4-diethylamino-1-methylbutyl)-6-methoxy-.....	Pi 135, Po 197
1-(4-diethylamino-1-methylbutyl)-5-methoxy-2- methyl.....	Di Pi 198, Po 229
1-(4-diethylamino-1-methylbutyl)-6-methoxy-2- methylbenzimidazole.....	Pi 192, Po 230
1-[2-(diethylamino)ethyl]-5-methoxy-.....	HCl 203
4(or 7)-[2-diethylaminoethyl(amino)-6(or 5)-methoxy- 1-(2-diethylaminoethyl)- N-(p-methylphenylsulfonyl) deriv.....	120
1-[3-(diethylamino)propyl]-5-methoxy-2-methyl-.....	40, Di Pi 238-239
1-[3-(diethylamino)propyl]-6-methoxy-2-methyl-.....	Pi 218-219
1-[3-(diethylamino)propyl]-6-methoxy-2-(2-phenyl- vinyl)-.....	Di HCl 234-236
1-[(3-diethylaminopropyl)amino]-5(or 6)-methoxy-...	--
5(or 6)-[(3-diethylaminopropyl)amino]-6(or 5)- methoxy-.....	Pi 206
1-(p-dimethylaminophenyl)-6-ethoxy-.....	141-143
1-(p-dimethylaminophenyl)-6-ethoxy-2-(o-hydroxy- phenyl)-.....	182-183
2-guanidino-5,6-dimethoxy-.....	163, HCl H ₂ O 235
2-guanidino-5(or 6)-methoxy-.....	203, Pi 258-258, Di HCl 219-220
2-(3-isopropylguanidino)-5,6-dimethoxy-.....	215, Pi 278, Di HCl 244-246
2-(3-isopropylguanidino)-5(or 6)-methoxy-.....	117-122 Pi 224-225, Di HCl 207
1-(p-methylanilino)-2-(o-hydroxyphenyl)-5-methyl-... diacetyl deriv.....	197-198 --

Compound	M.p., °C
1-(2-amino-4-hydroxyphenyl)-chloro-2,5-dimethyl-, or 1-(2-amino-4-methylphenyl)-chloro-5-hydroxy-2- methyl-	280
1-(2-amino-4-hydroxyphenyl)-chloro-5-methoxy-2- methyl-, or 1-(2-amino-4-methoxyphenyl)-chloro-5-hydroxy-2- methyl-	270
1-(4-diethylamino-1-methylbutyl)-5-chloro-2-(<i>p</i> - methoxyphenyl)-.....	—
1-(4-diethylamino-1-methylbutyl)-2-(<i>p</i> -chlorophenyl)- 5-methoxy-.....	—

G. Cyanobenzimidazoles

1-cyano-2-(cyanoamino) benzimidazole.....	—
2-(cyanoamino)-.....	—
2-(cyanomethyl)-.....	209.7–210.7
5(or 6)-(cyanomethyl)-.....	158–159
5(or 6)-(cyanomethyl)-2-methyl-.....	206
2-(<i>p</i> -cyanophenyl)-.....	260
1-(<i>m</i> -cyanophenyl)-2-methyl-5-nitro-.....	260

II. Benzimidazolecarboxylic Acids

1. Monocarboxylic Acids

(a) Alkyl- and Arylbenzimidazolecarboxylic Acids Including Those Containing Additional Functional Groups

1-benzimidazolecarboxylic acid	
ethyl ester.....	107, <i>Pi</i> 178, <i>PCI</i> 145
2-benzimidazolecarboxylic acid.....	174
ethyl ester.....	212.7–213.7
methyl ester.....	187.3
amide.....	>300
benzylamide.....	172.4
<i>n</i> -butylamide.....	180.5–181.5
cyclohexylamide.....	209.5
dibutylamide.....	101.2
diethylamide.....	124.5
dimethylamide.....	223–224
ethylamide.....	210–211
(2-hydroxyethyl)amide.....	219–220
(2-methoxyethyl)amide.....	138
methylamide.....	246.5
(4-morpholinyl)amide.....	181.2
1-methyl-.....	98–99
2-methyl-4(or 7)-.....	>300
2-ethyl-5(or 6)-	
ethyl ester.....	151
2-hexyl-	
ethyl ester.....	<i>HCl</i> 238–240
7(or 4)-amino-2-methyl-5(or 6)-.....	310
acetyl deriv.....	>375

Compound	M. p., °C
5(or 6)-chloro-2-.....	159
[3-(1-piperidyl)propyl] amide.....	173-174
6(or 5)-bromo-2-methyl-5(or 6)-.....	323
6(or 5)-chloro-2-methyl-.....	324
6(or 5)-hydroxy-2-methyl-4(or 7)-.....	dec. 300-350
6(or 5)-methoxy-2-methyl-.....	300-305
6(or 5)-(hydroxymethyl)-2-methyl-5(or 6)-lactone....	—
7-nitro-2-methyl-1-phenyl-5-.....	289
7(or 4)-nitro-2-methyl-5(or 6)-.....	305

(b) *Carboxyalkyl-, Carboxyalkanyl-, and Carboxyarylbenzimidazoles*

2-benzimidazoleacetic acid.....	116
ethyl ester.....	128.5-129.5
amide.....	244-247
(2-hydroxyethyl)amide.....	185-190
α -acetyl.....	172, HCl 290-291
ethyl ester.....	128-129
anilide.....	255
1-methyl- amide.....	239-240
5(or 6)-benzimidazoleacetic acid.....	HCl 240-242
ethyl ester.....	65-66
(2-hydroxyethyl)amide.....	160-162
2-methyl-.....	218-219
α,β -diphenyl-2-benzimidazoleacrylic acid.....	186
ethyl ester.....	—
anilide.....	278
β -(2-benzimidazolylimino)butyric acid.....	>300
2-benzimidazolecarbamic acid	
ethyl ester.....	320
2-[(<i>o</i> -carboxyanilino)methyl]benzimidazole	
methyl ester.....	216
2-[(<i>p</i> -carboxyanilino)methyl]-.....	231, Pi 216, HCl 268
azide.....	150
ethyl ester.....	248, Pi 210, HCl 255
benzylidene hydrazide.....	276, Pi 224, HCl 283
2-[(<i>p</i> -carboxyanilino)methyl]-5(or 6)-chloro-.....	237, Pi 235, HCl 276
2-(2-carboxycyclohexyl)-.....	245-247
ethyl ester.....	163-164
2-[2-(2'-carboxy)diphenyl]-.....	206-207
amide.....	227
anilide.....	248
ethyl ester.....	143
phenylhydrazide.....	157
2-(8-carboxy-1-naphthyl)-.....	265-269
2-(8-carboxy-1-naphthyl)-5(or 6)-methyl-.....	273-275

Compound	M. p., °C
2-(<i>o</i> -carboxyphenyl)-.....	270
amide.....	264
anilide.....	327
hydrazide.....	293
phenylhydrazide.....	262
2-(<i>o</i> -carboxyphenyl)-5(or 6)-chloro.....	285
2-(<i>o</i> -carboxyphenyl)-5(or 6)-methyl.....	260-262
2-(2-carboxy-3,4,5,6-tetrachlorophenyl)-.....	236
phenylhydrazide.....	295
2-(3-carboxy-1,2,2-trimethylcyclopentyl)-.....	233
2-(3-carboxy-2,2,3-trimethylcyclopentyl)-.....	203
2-(3-carboxy-1,2,2-trimethylcyclopentyl)-5(or 6)- methyl.....	239-240
2-(3-carboxy-2,2,3-trimethylcyclopentyl)-5(or 6)- methylbenzimidazole.....	250-252
β -(2-benzimidazolylamino)erotic acid.....	>300
<i>N</i> -(2-benzimidazolyl)- α,α -diethylmalonamic acid.....	214
methyl ester.....	116
5-(2-benzimidazolyl)-3,4-dihydroxy-2,5-bis(<i>p</i> -methoxyphenyl)-2,4-pentadienoic acid γ -lactone.....	334
5-(2-benzimidazolyl)-3,4-dihydroxy-2,5-diphenyl- γ -lactone.....	312
5-(2-benzimidazolyl)-4-hydroxy-3-methoxy-2,5- diphenyl- γ -lactone.....	325
2-benzimidazolepropionic acid.....	228,
ethyl ester.....	137
methyl ester.....	144-145
amide.....	259-260
hydrazide.....	268
5(or 6)-ethoxy.....	181, <i>HCl</i> 221
methyl ester.....	103
amide.....	189
1,5,7-trimethyl.....	265-267
1-methyl-2-benzimidazolepyruvic acid ethyl ester.....	154-156
1-phenyl- ethyl ester.....	151-152, <i>Pi</i> 185-186
<i>N</i> -[<i>p</i> -[(2-benzimidazolylmethyl)amino]benzoyl]- <i>DL</i> - methionine.....	105

2. Dicarboxylic Acids

2-benzimidazolemalonic acid diethyl ester.....	218
5,7(or 4,6)-dihydroxy-4,6(or 5,7)-benzimidazole- dicarboxylic acid diethyl ester.....	131-132
6(or 5)-methoxy-2,4(or 2,7)-.....	290-295

Compound	M. p., °C
<i>N</i> -[<i>p</i> -(2-benzimidazolylmethyl)amino]benzoyl]- <i>L</i> -glutamic acid (benzimidazole analogue of folic acid).....	167, <i>HCl</i> 201
diethyl ester.....	125, <i>Pi</i> 179, <i>HCl</i> 232
<i>N</i> -[<i>p</i> -(5(or 6)-chloro-2-benzimidazolylmethyl)amino]-benzoyl]- <i>L</i> -glutamic acid.....	<i>HCl</i> 199-202
diethyl ester.....	123, <i>Pi</i> 195, <i>HCl</i> 219-220
<i>N</i> -[<i>N</i> -(2-benzimidazolylmethyl)sulfanyl]- <i>L</i> -glutamic acid.....	—

I. Benzimidazolesulfonic Acids, Sulfoalkyl-, and Sulfoarylbenzimidazoles

2-(<i>p</i> -aminophenyl)-1-phenylbenzimidazolesulfonic acid.....	—
1-benzimidazolesulfonic acid.....	221-222
2-benzimidazolesulfonic acid.....	305
2-(methylsulfonyl)benzimidazole.....	202
5(or 6)-benzimidazolesulfonic acid amide.....	213-214
2-methylamide.....	231
<i>d</i> - α -methyl-2-benzimidazole ϵ thanesulfonic acid.....	—
<i>l</i> - α -methyl-2-benzimidazole ϵ thanesulfonic acid.....	—
<i>nc</i> - α -methyl-2-benzimidazole ϵ thanesulfonic acid.....	—
<i>d</i> - α -ethyl-2-benzimidazolemethanesulfonic acid.....	—
<i>d</i> - α -propyl.....	—
<i>nc</i> - α -ethyl-2-benzimidazolemethanesulfonic acid.....	—
<i>nc</i> - α -ethyl-5(or 6)-methyl.....	—
<i>nc</i> - α -methyl.....	>350
<i>nc</i> - α -phenyl.....	—
<i>nc</i> - α -propyl.....	—
2-[(<i>p</i> -methylsulfonyl)phenyl]benzimidazole.....	202, <i>Pi</i> 235

J. Benzimidazole Arsenicals

5(or 6)-(3-amino-4-hydroxyphenyl)arseno]benzimidazole.....	<i>HCl</i> 206
4(or 7)-arsono.....	277
5(or 6)-arsono.....	297
5(or 6)-arsono-2-amino.....	<i>Su</i> 219
5(or 6)-arsono-6(or 5)-amino-2-methyl-acetyl deriv.....	—
5-arsono-1-(carbamylmethyl), or.....	—
6-arsono-1-(carbamylmethyl)-.....	—
5(or 6)-arsono-2-(carbamylmethylmercapto)-.....	—
5-arsono-1-(carboxymethyl), or.....	—
6-arsono-1-(carboxymethyl)-.....	—
5(or 6)-arsono-2-(carboxymethylmercapto)-.....	—
5-arsono-2,3-dihydro-2-hydroxy-1,2,3-trimethyl.....	—
6-arsono-1,2-dimethyl.....	>300
5(or 6)-arsono-2,7(or 2,4)-dimethyl.....	—
5(or 6)-arsono-2-ethyl.....	—
4(or 7)-arsono-2-(1-hydroxyethyl)-.....	—

Compound	M. p., °C
5(or 6)-arsono-2-(1-hydroxyethyl)-.....	—
5(or 6)-arsono-2-(1-hydroxyethyl)-1-phenyl-.....	—
5(or 6)-arsono-2(3 <i>H</i>)-benzimidazolethione thiolacetamide deriv.....	245
2,2'-dithiobis[5(or 6)-arsonobenzimidazole].....	—
4(or 7)-arsono-2-methyl-.....	280-282
5(or 6)-arsono-2-methyl-.....	275
5(or 6)-arsono-7(or 4)-methyl-.....	300
5(or 6)-arsono-2-methyl-6(or 5)-nitro-.....	>300
5-arsono-2-methyl-1-phenyl-.....	—
5-arsono-1-phenylbenzimidazole.....	—
5(or 6)-arsono-2-sulfo-.....	—
5(or 6)-thioarso-2(3 <i>H</i>)-benzimidazolethione.....	—
4,4'(or 7,7')-arsenobisbenzimidazole.....	—
5,5'(or 6,6')-arsenobis-.....	—
5,5'(or 6,6')-arsenobis[1-(carbamylmethyl)-.....	—
5,5'(or 6,6')-arsenobis[2-(carbamylmethylmercapto)-.....	—
5,5'(or 6,6')-arsenobis[1-carboxymethyl)-.....	—
5,5'(or 6,6')-arsenobis[2-(carboxymethylmercapto)-.....	—
5,5'(or 6,6')-arsenobis[2,7(or 2,4)-dimethyl-.....	—
5,5'(or 6,6')-arsenobis[2(3 <i>H</i>)-benzimidazolethione].....	—
4,4'(or 7,7')-arsenobis(2-methyl-.....	—
5,5'(or 6,6')-arsenobis(2-methyl-.....	—
5,5'(or 6,6')-arsenobis[7(or 4)-methyl-.....	—
5,5'(or 6,6')-arsenobis(2-sulfo-.....	—
5,5'-arsenobis[2(3 <i>H</i>)-benzimidazolone].....	—
2(3 <i>H</i>)-benzimidazolone-5-arsinic acid.....	—
2(3 <i>H</i>)-benzimidazolone-5-arsinous acid.....	—

K. 2,3-Dihydrobenzimidazoles (Benzimidazolines)

2,3-dihydro-1,3-dimethyl-2-phenylbenzimidazole.....	95-96
2,3-dihydro-6-methoxy- 1-(<i>p</i> -methylphenylsulfonyl) deriv.....	119-120
5,5'-oxybis[5-(2,3-dihydro-5,6-dimethyl-2-ethyl-3-propyl-1-benzimidazolyl) barbitoric acid].....	384-385
5,5'-oxybis[5-(2,3-dihydro-3-methyl-1-benzimidazolyl)-.....	365
5,5'-oxybis[5-(2,3-dihydro-2,5,6-trimethyl-1-benzimidazolyl).....	348

L. Heteroring-Substituted Benzimidazoles

1. Furan Derivatives

2-(2-furyl)benzimidazole.....	286-290
4,5,6,7-tetrahydro deriv.....	290-300, <i>Pi</i> 220-225
2-(2-furyl)-1-methyl-.....	56
2-(2-furyl)-5-methyl-1-(<i>p</i> -methylanilino)-.....	227

2. Thiophene Derivatives

2-(2-thienyl)benzimidazole.....	>280
2,5-di-2-benzimidazolyl-3,4-dibromothiophene.....	385

Compound	M. p., °C
3. Pyrrole Derivative	
2-[2-(2,5-dimethyl-1-phenyl-3-pyrrolyl)vinyl]-1,3-diethylbenzimidazolium iodide.....	236-238
4. Pyrazole Derivative	
4-(2-benzimidazolyl)-3-methyl-1-phenyl-5-pyrazolone.	172-173, HCl 283-284
5. Pyridine Derivatives	
2-(2-carboxy-3-pyridyl)benzimidazole.....	246-247
amide.....	266-268
anilide.....	315-317
methyl ester.....	195-196
2-(2-pyridyl)-.....	—
2-(3-pyridyl)-.....	310, HCl 296-298
6. Piperidine Derivatives	
2-[1-(1-piperidyl)ethyl]benzimidazole.....	187-167.2
1-(1-piperidylmethyl)-.....	91.5-92.5
2-(1-piperidylmethyl)-.....	201, Di HCl 204-205
2-(1-piperidylmethyl)-5(or 6)-chloro-.....	163-164, Di HCl >250, HCl 249-251
7. Morpholine Derivatives	
2-[1-(4-morpholinyl)ethyl]benzimidazole.....	196.8-197
1-(4-morpholinylmethyl)-.....	110.5-111.5
2-(4-morpholinylmethyl)-.....	211, Di HCl 194-195
8. Xanthyl Derivatives	
1-(9-xanthyl)-2(3H)-benzimidazolone.....	268-270
1,3-di-9-xanthyl-.....	283-285
1-(9-xanthyl)-2(3H)-benzimidazoethione.....	252-254
1,3-di-9-xanthyl-.....	260-262
9. Phthalide Derivative	
3-(1-phenyl-2-benzimidazolylmethylene)phthalide....	280-281
10. Indane and Indole Derivatives	
2-[2(3H)-benzimidazolylidene]-1,3-indanedione.....	>350, N: 184
3-(α -2-benzimidazolylbenzylidene)oxindole.....	264
3-(2-benzimidazolylmethylene)oxindole.....	>350

Compound	M. p., °C
<i>11. Quinoline Derivatives</i>	
2-(2,4-dimethyl-3-quinolyl)benzimidazole	328-330, P: 250, HCl >300
2-(2-hydroxy-4-methyl-sulfo-3-quinolyl)-	293-295, HCl >310
<i>12. Benzodiazepine Derivative</i>	
3-(2-benzimidazolyl)-2,4-dimethyl-1,5-benzodiazepine	>310, HCl >300
<i>13. Acenaphthene Derivative</i>	
2-(2-benzimidazolylmethylene)-1-acenaphthenone	295
<i>M. Bi-, Di-, and Bisbenzimidazoles</i>	
2,2'-bibenzimidazole	—
1,4-di-2-benzimidazolyl-2,3-butanedione	>300
s-di-2-benzimidazolylthiourea	208
1,1'-benzylidenebis(2-benzylbenzimidazole)	171
2,2'-ethylenobisbenzimidazole	325-330, Di HCl 312-315
2,2'-heptamethylene-	273-275, Di HCl 269-272
2,2'-hexamethylene-	263-286, Di HCl 296-299
2,2'-(iminodiethylidene)-	206.8-210.2, Di HCl 236-270
5,5'-isopropylidenebis(2-methylbenzimidazole)	225
2,2'-(methyliminodiethylidene)bisbenzimidazole	205.1-205.9, Di HCl 234-237
2,2'-octamethylene-	277-279, Di HCl 263-265
2,2'-pentamethylene-	225-226, Di HCl 270-272
2,2'-o-phenylenedibenzimidazole	412
2,2'-p-phenylene-	>300
2,2'-tetramethylenebisbenzimidazole	259-260, Di HCl 305-309
2,2'-trimethylene-	258-259, Di HCl 270-273, Di methiodide 228
2-[3-(1,3-diethyl-2(3H)-benzimidazolylidene)propenyl]-1,3-diethylbenzimidazolium iodide	278-280
2-[3-(1,3-dimethyl-2(3H)-benzimidazolylidene)-(1-methyl-2-benzimidazolyl)isobutenyl]-1,3-dimethyl-3-benzimidazolium iodide	230
2-[3-(1,3-dimethyl-2(3H)-benzimidazolylidene)propenyl]-1,3-dimethylbenzimidazolium iodide	303