

Bilimsel Arařtırmalar

**2-Benzilbenzimidazol (2BBI)
Türevlerinde, Birinci Derece Valans
Konnektivite İndeksi Kullanılarak
Yapılan Nicel Yapı-Etki Çalışmaları**

Erdem BÜYÜKBİNGÖL (*)
Ningur NOYANALPAN (**)

Özet : Bu araştırmada, 2-benzilbenzimidazol (2BBI) türevlerinin göstermiş olduğu spazmolitik aktivite ile, Kier'in moleküler konnektivite indeksi arasındaki korelasyon üzerinde çalışılmıştır. Moleküler yapı içinde bağ elektronegatifliği, (δ_i^{γ} , δ_j^{γ}) şeklinde tanımlamakta ve birinci derece valans moleküler konnektivite indeksi (1^{γ}), bağ tanımlamalarının toplamından saptanabilmektedir. Yapılan regresyon analizi sonucu, spazmolitik aktivitenin moleküler yapı ile olan ilişkisinde korelasyon, yalnızca alkil grupları ile elde edilmiş ve 2BBI türevlerinde moleküler geometrinin tam anlamıyla tanımlanabilmesi için de farmakofor grup sayısının artırılması görüşüne varılmıştır.

(*) A. Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Tandođan - ANKARA.

(**) G. Ü., Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Etiller - ANKARA.

**QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY STUDIES ON
2-BENZYL BENZIMIDAZOLE (2BBI) DERIVATIVES USING FIRST
ORDER VALENCE CONNECTIVITY**

Summary : In this research, an attempt was made to correlate spasmolytic activity of 2-benzylbenzimidazole derivatives with Kier's molecular connectivity index ($^1\chi^v$). Within the molecular structure, the bond electronegativity was defined as (δ_i^v, δ_j^v), and the first order molecular connectivity index was found as a sum of these bond descriptions. The good correlations were found from linear and parabolic models between the molecular structure bearing alkyl groups and spasmolytic activity. And the extensions of pharmacophor groups should be taken into account for describing the molecular geometry accurately in structure-activity relationship of such biological action with 2BBI derivatives.

Key Words : molecular connectivity benzimidazole.

GİRİŞ :

Medisinal kimya ve moleküler farmakoloji araştırma alanları içine giren konulardan biri de, ilaçların fizikokimyasal ve farmakolojik aktiviteleri arasındaki ilişkileri, yapıların topolojik indekslerini gözönüne almak suretiyle ortaya koymaktır (1,2). Böylece moleküler yapı ya da genel moleküler biçim, nümerik indeksler şeklinde ifade edilerek, moleküler mimarinin fiziksel ve biyolojik özelliklerinin tahmininde kullanılabilir (1-3). Bu da, ilaç-reseptör etkileşmesi düzeyinde moleküler yapının geometrik karakterini yansıtan ve yapı-aktivite ilişkilerinde yer alan bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır. Bugün için geçerli konulardan biri olan ilaç-reseptör etkileşmesinin doğasının aydınlatılması, gerek ilacın fizikokimyasal özelliklerinden, gerekse etkileşim böl-

gelerinin konfigürasyonu ve konformasyonel konumundan doğan özelliklerin bir bütün içinde ele alınmasıyla gerçekleştirilebilmektedir. Kimyasal yapı-etki yöresi etkileşiminde yer alan klasik termodinamik faktörlerin yanı sıra moleküllerin topolojik özelliklerinin biyolojik sistem aktivasyonunda etkili oldukları ortaya konulmuştur (4,5). Böylece ilaç etki mekanizmasına yeni bir boyut şeklinde giren ve moleküler yapının rölatif bir ölçütü olarak karşımıza çıkan topolojik parametreler, reseptör yapısı söz konusu olmadığında durumlarda, reseptör tarafından tanınmayı ya da reseptöre bağlanmayı karakterize edebilmek için de kullanılmaktadır (1,6).

Moleküler konnektivite indeksi, bir topolojik parametre olup Randic (7) tarafından çeşitli aşamalarla ortaya konulmuş ve Kier ve

Hall (8) tarafından teorisi geliştirilerek medisinal kimya araştırmalarında çeşitli moleküler yapılara ve biyolojik aktivitelere uygulanmıştır (9,10). Bu parametre, moleküler yapının büyüklüğü, biçimi, bağ tipleri, doymamışlığı, siklizasyonu, dallanması ve hetero-element içeriği ile karakterize edilmektedir (11,12). Bu parametre kullanılarak yapılan yapı-aktivite araştırmalarda üzerinde çalışılan biyolojik etkiler ve moleküler yapılar oldukça çeşitlilik göstermektedir (8). Bu çalışmada ise, 2-benzilbenzimidazol türevlerinin düz kaslarda göstermiş olduğu spazmolitik etki de bu bileşiklerin topolojik karakterleri moleküler konnektivite indeksi ile incelenmiş ve regresyon analizi uygulayarak bu özelliğin biyolojik aktivite ile ilişkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM :

Moleküler Konnektivite İndeksinin Algoritması :

Moleküler konnektivite indeksi (χ), Kier ve Hall'ın heteroatom içeriği gözönüne alınarak ortaya koydukları modifiye yönteme göre hesaplanmıştır (12,13). Buna göre, moleküler iskelet, hidrojen atomları ihmal edilerek ele alınır ve her bir karbon atomu, komşu karbonlara bağlanma sayısına göre 1,2,3 ya da 4 (δ_1 δ_2) şeklinde numaralandırılır. Her heteroatoma bağlı hidrojen sayısının da çıkartılmasından sonra valans elektron sayısına eşit olan

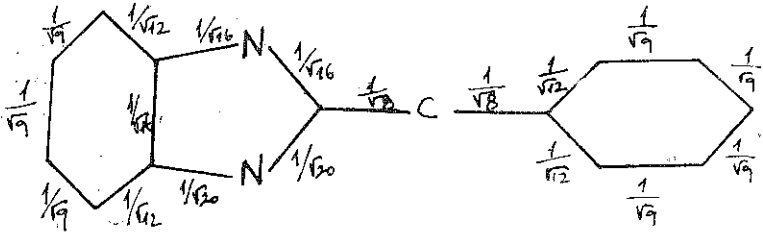
değer heteroatoma ait olarak ele alınır (13). Daha sonra her bağ için, bağı oluşturan atomların almış oldukları sayılardan hareketle bir değer bulunur. Bu değer, karekökünün tersi bağ değeri olarak hesaplanır. Her bir bağ değerinin toplanması ile de molekülün valans konnektivite indeksi ($^1\chi^v$) elde edilir. Bu hesaplamayı formül ile gösterecek olursak;

$$(^1\chi^v) = \sum (\delta_i^v, \delta_j^v)^{-1/2}$$

şeklinde yazabiliriz. Valans konnektivite indeksini belirleyen bu formülde δ_i^v ve δ_j^v , i ve j atomlarının valans konnektivitelerini göstermektedir, ve aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır.

$$\delta_i^v = Z_i - h_i$$

Burada Z_i , i atomunun valans elektron sayısını, h_i ise, bu atoma bağlı hidrojen sayısını göstermektedir. Heteroatomlar için alınması gereken değerler (δ^v) Tablo-1 de verilmiştir. Buradan da anlaşılacağı gibi, oksijen atomu eğer bir alkol yapısında ise, 5, eter yapısında ise 6 değerini almaktadır. Azot içinse, amin şeklinde olduğu zaman 3, piridin halkası şeklindeyse 5 değerini alacaktır (8,13). Böylece δ^v değerinin kullanımı, bize birinci dereceden Chi teriminin ($^1\chi^v$) hesaplanmasını sağlamaktadır. Bu algoritmaya örnek olarak, çalışmaya dahil olan bileşiklerden 2-benzilbenzimidazol ele alınmış ve moleküler konnektivite indeksi hesaplaması gösterilmiştir.



$${}^1\chi^v = (7 * \frac{1}{\sqrt{9}}) + (4 * \frac{1}{\sqrt{12}}) + (2 * \frac{1}{\sqrt{16}}) + (2 * \frac{1}{\sqrt{20}}) + (2 * \frac{1}{\sqrt{8}})$$

$${}^1\chi^v = 5.3924$$

Tablo 1. Heteroatomlar için Valans Delta Değerleri

| Atom | δ^v | Atom | δ^v |
|-------------------------------|------------|-------------------------------|------------|
| -NH ₂ | 3 | -OH | 5 |
| -NH- | 4 | -O- | 6 |
| >N- | 5 | -C=O | 6 |
| -C≡N | 5 | Furan O | 6 |
| -C=NH | 4 | O=N-O | 6 |
| Piridin N | 5 | H ₂ O | 4 |
| Nitro N | 6 | H ₃ O ⁺ | 3 |
| NH ₃ | 2 | F | (-) 20 |
| NH ₄ ⁺ | 1 | Cl | 0.690 |
| >N+< | 6 | Br | 0.254 |
| =NH ₂ ⁺ | 3 | I | 0.085 |

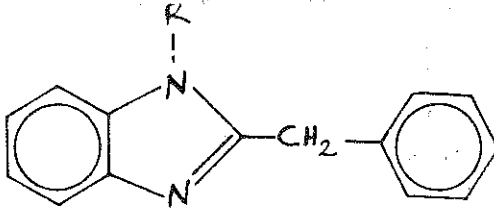
BULGULAR :

2-Benzilbenzimidazol ve bu bileşiğin alkilasyonu ile elde edilen türevlerin kobay ile umunda asetilkolin aktivitesine karşı oluşturdıkları spazmolitik etki niceliği (14) ve bu türevlerin Gereç ve Yöntem Bölümünde anlatılan Algoritma ile matematiksel olarak hesaplanan mo-

leküler konnektivite indeksleri arasındaki ilişki, doğrusal ve parabolik regresyon analizi ile araştırılmış ve model denklemleri şeklinde verilmiştir. Tablo-2 de ise, moleküler yapıların gösterimi ile konnektivite indeksleri ve nicel spazmolitik etki verileri yer almaktadır. Elde edilen regresyon modellerinde

C, asetilkolinin oluşturduğu spazmi % 100 inhibe eden madde konsantrasyonunu göstermektedir ve bileşimin etki yöresine karşı gösterdiği affinite niteliğinden dolayı pC şeklinde ele alınmıştır. Regresyon denklemlerinde kullanılan istatistiksel kriterler olarak, determinas-

yon katsayısı, regresyon standart sapması ve F değeri kullanılmış, ve ayrıca her katsayıya ait olan standart sapma ve t-değerleri ile t-değerlerinin anlamlılık düzeyi modeller üzerinde gösterilmiştir (Tablo-3).



Tablo 2. 2-Benzilbenzimidazol türevlerinin birinci derece moleküler konnektivite ve biyolojik etki nicelikleri

| R | $1\chi^u$ | pC |
|---|-----------|------------|
| 1) H | 5.3924 | 3.55577190 |
| 2) C ₂ H ₅ | 6.3629 | 3.94066970 |
| 3) CH ₂ -CH=CH ₂ | 6.4723 | 4.20115426 |
| 4) n-C ₃ H ₇ | 6.8629 | 4.12158510 |
| 5) n-C ₄ H ₉ | 7.3629 | 4.29700625 |
| 6) n-C ₅ H ₁₁ | 7.8629 | 4.30112544 |
| 7) n-C ₆ H ₁₃ | 8.3629 | 4.32647091 |
| 88) CH ₂ -COOC ₂ H ₅ | 7.4134 | 3.95456056 |
| 9) CH ₂ -Ph | 7.9201 | 3.95051463 |

SONUÇ ve TARTIŞMA :

Bu çalışmada, $1\chi^u$ ve spazmotik aktivite arasındaki korelasyonun tanımlanması, moleküler yapıların etki yöresi ile olan etkileşimlerinin istatistiksel kriterlerden hareketle yorumlanmasına çalışılmıştır. Bu seri üzerinde yapılan hesaplamalar, bizi molekülün fiziksel özelliklerine götürmekte ve moleküllerin geometrik çehresini içeren

yapısal karakterizasyonunun tam olarak tanımlamadığı izlenimini vermektedir. Şöyle ki, bağ tertipinin (bond order) hesaplamaya katılmasıyla elde edilen moleküler konnektivite indeksi, hem atom-bağ (polarizasyon), hem de bağ-bağ (dispersiyon) özelliklerini içermesinden dolayı (14), bu çalışmada biyolojik sistem olarak ele alınan spazmotik etkide 2BBI türev-

Tablo 3. 2-Benzilbenzimidazol türevlerinin moleküler konnektivite indeksleri ve spazmolitik aktiviteleri ile elde edilen regresyon modelleri (n=9)

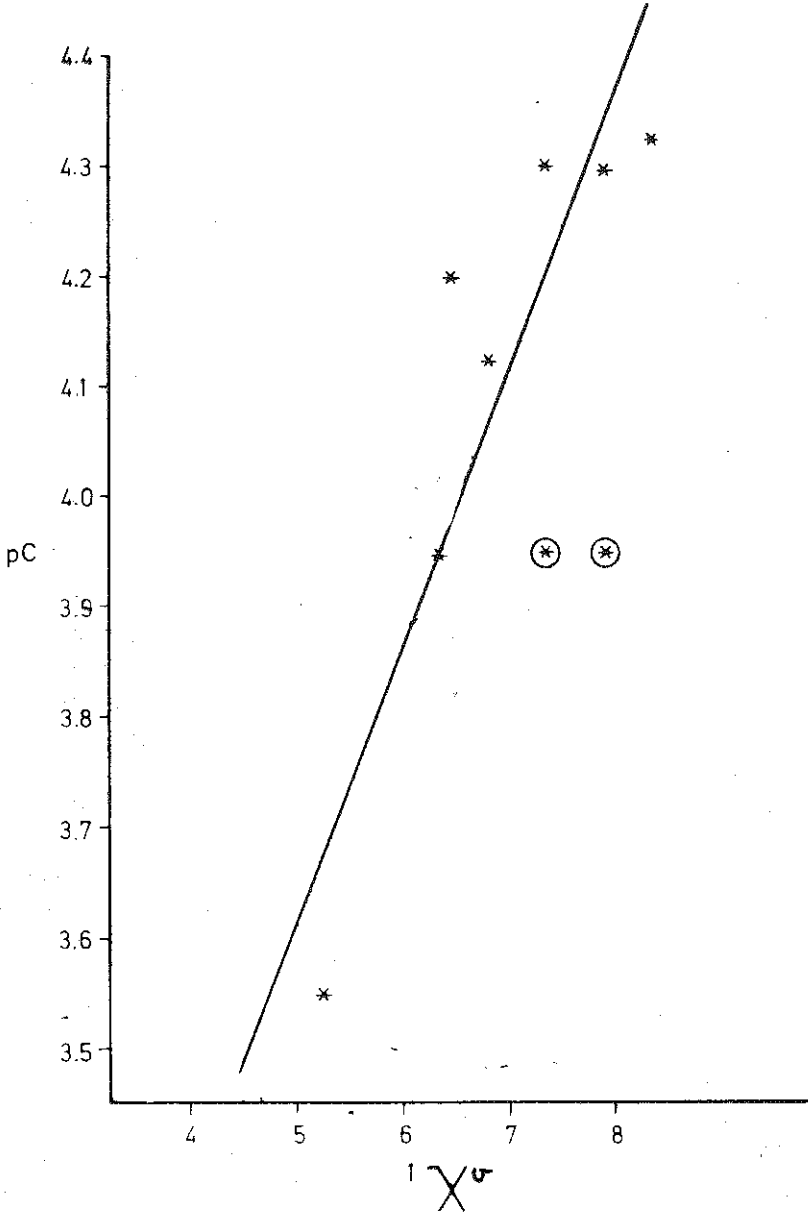
| | R ² | s | F | |
|--|----------------|------|----------------|-----|
| $pC = 2.73 + 0.19 \cdot 1x^u$ (.52) (.07) (5.27) (2.6) (P < .01) (P < .05) | .492 | .190 | 6.78 (P < .05) | (1) |
| $pC = -1.68 + 1.49 \cdot 1x^v - .09 (1x^u)^2$ (3.29) (0.96) (0.7) (.51) (1.55) (1.35) (A) (A) (A) | .597 | .169 | 5.19 (P < .05) | (2) |
| $pC = 1.49 + 3.05 \log 1x^v$ (0.93) (1.09) (1.59) (2.77) (A) (P < .05) | .524 | .184 | 7.69 (P < .05) | (3) |
| $pC = -13.1 + 38.4 \cdot 1x^v - 21.3 (\log 1x^v)^2$ (11.2) (27.0) (16.3) (1.17) (1.42) (1.31) (A) (A) (A) | .618 | .165 | 5.66 (P < .05) | (4) |
| (A) = Anlamsız | | | | |

lerinin gösterdiği ilişkinin, bu iki gücün etkisine bağlı olarak geliştiği tam anlamıyla söylenememektedir. Kurulan parabolik modelden elde edilen sonuç da, aynı savı doğrular niteliktedir. İlişkiyi belirleyici model kurma çalışmalarından elde edilen Eşitlik-1 e bakıldığında bu modelin determinasyon katsayısı düşük görülmesine rağmen hem tümüyle (F=6.78) hem de tek tek katsayıları ile anlamlı olduğu görülmektedir. Buna benzer bir sonuç, $1x^u$ nin logaritmasıyla da elde edilmiştir. Grafik-1 deki veri çiftlerinin dağılımlarından 1-etoksi-metil ve 1-benzil grupları çıkartılırsa bu kez dağılımın, hem doğru-

sal hem de parabolik modelde daha fazla anlamlılık kazandığı görülmektedir. Bu da bize etki yöresine ulaşmada topolojik karakterin düz zincirli alkil grupları ile uygunluk kazandığı izlenimini vermektedir. Tablo-4 de, ve Tablo-5 de, iki noktanın çıkartılmasıyla elde edilen regresyon modelleri ve bu iki modelden elde edilen hesaplanmış biyolojik aktivite sonuçları gösterilmiştir.

Moleküler konnektivite indeksi, molekülün büyüklüğünü, biçimini ve dallanmasını yansıttığına göre parabolik modelden (eşitlik-6) elde edilen en iyi model olma özelliği, bileşiklerin etki yöresindeki al-

Grafik 1. 2-Benzilbenzimidazol türevlerinin moleküler konnektivite ilişkisinin grafiksel dağılımı. Elde edilen doğru, eşitlik-5 e göre çizilmiştir



kil gruplarından kaynaklanan hidrofobik bağ yapma özelliğine dayandırılabilir. Parabolik ilişkinin

doğrusal modele göre daha anlamlı olması da, etki yöresindeki alkil gruplarının hidrofob özelliğinin

Tablo 4. Düz zincirli alkil gruplarıyla elde edilen regresyon modelleri (n=7)

| | R ² | s | F | |
|---|----------------|-------|-------|-------------|
| pC = 2.39+0.25 ¹ x ⁰ (0.4) (0.06) (5.9) (4.3) (P<.01) (P<.01) | 0.784 | 0.141 | 18.13 | P<.05) (5) |
| pC = -2.83+1.79 ¹ x ⁰ -0.11 (¹ x ⁰) ² (1.57) (0.46) (0.033) (1.81) (3.90) (3.38) (P>.05) (P<.02) (P<.0.2) | 0.934 | 0.078 | 35.44 | (P<.05) (6) |

Tablo 5. Gözlemlenmiş ve hesaplanmış biyolojik etki verileri

| Mol. Konn. | Göz. Bio. etki niceliği | Eşitlik-5 Hes. Bio. etki ni. | Eşitlik-6 Hes. Bio. etki ni. |
|------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1) 5.3924 | 3.5557719 | 3.725398 | 3.56101756 |
| 2) 6.3629 | 3.9406697 | 3.960984 | 4.02338482 |
| 3) 6.4723 | 4.20115426 | 3.98786272 | 4.06232044 |
| 4) 6.8629 | 4.1215851 | 4.08383006 | 4.17953946 |
| 5) 7.3629 | 4.29700625 | 4.20667612 | 4.27989253 |
| 6) 7.8629 | 4.30112544 | 4.32952218 | 4.32444404 |
| 7) 8.3629 | 4.32647091 | 4.45236824 | 4.31319397 |

artmasıyla molekül hacim tolerans mekanizmasının işin içine girmesi (16) ve birden fazla kompartıman geçilmesi (17) olarak düşünülebilir. Bunlara bağlı olarak bu indeksin bir çeşit sterik parametre özelliğini de taşıması (18), nonspesifik etkileşim olasılığını da ortaya koymaktadır.

Yalnızca alkil grupları ile gözlemlenen iyi korelasyon veren modellerden hareketle, bu modelleri diğer çeşitli farmakofor gruplara yansıtılması, elde edilen sonuçlara

göre oldukça zor görünmektedir. Bunun yanı sıra çalışılan grup sayısının sınırlı olması nedeniyle de bir genellemeye gitmek tam anlamıyla mümkün olamamaktadır. Ancak 2BBI türevlerinde moleküler konnektivite indeksi ele alınarak yapılan bu çalışmada, alkil gruplarının yapı-etki ilişkilerinde başarılı sonuçlar verdiğini söylemek mümkündür. Yapılacak diğer çalışmalarla da bu ilişkiyi bütünüyle karakterize edecek bir genelleme yapmak mümkün olacaktır.

(G.T. 14.6.1985)

KAYNAKLAR

1. Kier L.B., Hall L.H. (ed.), **Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research**, Academic Press, New York, 1976.
2. Di Paolo T., «Structure-Activity Relationship of Anesthetic Ethers Using Molecular Connectivity», **J. Pharm. Sci.**, 67, 564-566, 1978.
3. Ray S.K., Basak S.C., Raychaudhury C., Roy A.B., Ghosh J.J., «A Quantitative Structure-Activity Relationship Study of N-Alkylmorphetobemidones and Triazinones Using Structural Information Content», **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, 32, 322-325, 1982.
4. Parker G.R., «Correlation of log P with Molecular Connectivity in Hydroxyureas: Influence of Conformational System on logP.», **J. Pharm. Sci.**, 67, 513-516, 1978.
5. Ray S.K., Basak S.C., Raychaudhury C., A.B., Ghosh J.J., «The Utility of Information Content, Structural Information Content, Hydrophobicity and van der Waals Volume in the Design of Barbiturates and Tumor Inhibitory Triazines», **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, 33, 352-356, 1983.
6. Basak S.C., Magnuson V.R., «Molecular Topology and Narcosis», **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, 33, 501-503, 1983.
7. Randic M., «On Characterization of Molecular Branching», **J. Am. Chem. Soc.**, 97, 6609-6615, 1975.
8. Kier L.B., Hall L.H., «Derivation and Significance of Valence Molecular Connectivity», **J. Pharm. Sci.**, 70, 583-589, 1981.
9. Kier L.B., Hall L.H., «Molecular Connectivity Study of Muscarinic Receptor Affinity of Acetylcholine Antagonists», **J. Pharm. Sci.**, 67, 1408-1412, 1978.
10. Kier L.B., Murray W.J., «Molecular Connectivity. 4. Relationships to Biological Activities», **J. Med. Chem.**, 18, 1272-1274, 1975.
11. Hall L.H., Kier L.B., «Molecular Connectivity and Substructure Analysis», **J. Pharm. Sci.**, 67, 1743-1747, 1978.
12. Hall L.H., Kier L.B., «Molecular Connectivity. VII: Specific Treatment of Heteroatoms», **J. Pharm. Sci.**, 65, 1806-1809, 1976.
13. Hall L.H., Kier L.B., «Structure - Activity Studies Using Valence Molecular Connectivity», **J. Pharm. Sci.**, 66, 642 - 644, 1977.
14. Noyanalpan N., Büyükbingöl E., «1 Nolu Konumdan Değişik Gruplarla Sübstitüye Edilmiş 2-Benzilbenzimidazol Türevlerinin Sentezi, Yapı Aydınlatılması ve Yapı - Aktivite

- İlişkileri üzerinde Çalışmalar», Büyükbingöl E. Doktora Tezi, 1983.
15. Kier L.B., Hall L.H., Murray W.J., Randić M., «Molecular Connectivity I: Relationship to Nonspecific Local Anesthesia», *J. Pharm. Sci.*, 64, 1971-1974, 1975.
 16. Di Paolo T., «Molecular Connectivity in Quantitative Structure - Activity Relationships Study of Anesthetic and Toxic Activity of Aliphatic Hydro - Carbones, Ethers, and Ketones»; *J. Pharm. Sci.*, 67, 566-568, 1978.
 17. Hansch C., «Quantitative Structure - Activity Relationships in Drug Design», Ariens E.J. (ed.), «Drug Design», Vol. I, Academic Press, New York, 1971.
 18. Samanta A.K., Ray S.K., Basak S.C., Bose S.K., «Molecular Connectivity and Antifungal Activity», *Arzneim. - Forsch. /Drug Res.*, 32, 1515-1518, 1982.