

Bazı 1 Substitue Benzimidazol Türevleri

M. Fethi ŞAHİN (*)
O. Cihat Şafak (**)
Mevlüt ERTAN (**)

Özet : Son derece yüksek aktiviteleri nedeniyle antifungal etkili azol bileşikleri üzerinde çalışmalar son on yıldır önemli ölçüde artmıştır. Bu çalışmada dört yeni 1 süstitüe benzimidazol türevi sentez edilmiş ve bunların kimyasal yapıları IR, NMR, Kütle spektral verileri ve elemental analiz yardımıyla açıklanmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin kimyasal isimlendirilişi ve % verimleri aşağıdaki gibidir :

Bileşik	% Verim
I 2-(1-Benzimidazolil)-1-feniletanon hidroklorür	90.23
II 2-(1-Benzimidazolil)-1-feniletanol hidroklorür	80.13
III 2-(1-Benzimidazolil)-1-(4-klorofenil) etanon hidroklorür	83.75
IV 2-(1-Benzimidazolil)-1-(4-klorofenil) etanol hidroklorür	82.11

SOME 1-SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

Summary : Studies on antifungal azole compounds have been significantly increased during the last decade due to their extremely high antifungal activity.

Four new 1-substituted benzimidazole derivatives have been synthesized and their chemical structure have been elucidated by the means of IR, NMR-Mass spectral data and elemental analysis in this study.

(*) Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Hipodrom - Ankara.

(**) Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Hacettepe - Ankara.

Chemical nomenclature and yield percentage of the compounds synthesized are as follows :

Compound	Yield %
I 2-(1-Benzimidazolyl)-1-phenylethanone hydrochloride	90.23
II 2-(1-Benzimidazolyl)-1-phenylethanol hydrochloride	80.13
III 2-(1-Benzimidazolyl)-1-(4-chlorophenyl) ethanone hydrochloride	83.75
IV 2-(1-Benzimidazolyl)-1-(4-chlorophenyl) ethanol hydrochloride	82.11

Keywords : 2-(1-Benzimidazolyl)-1-arylethanones, 2-(1-benzimidazolyl)-1-arylethanols, IR, NMR-Mass spectra of,

GİRİŞ

İnsanlarda fungal enfeksiyonlar süratle artmakta ve buna bağlı olarak antifungal ilaç araştırmaları giderek önem kazanmaktadır. Son yıllara kadar antifungal ilaç geliştirme çalışmaları büyük ölçüde antibiyotik ilaçlar üzerinde yapılan çalışmalarla sınırlı kalmışken 1967 senesinde Klotrimazol ve Mikonazol gibi bileşiklerin sentezi ve tedaviye girmeleri ile son on yıldır azol yapısına sahip antifungal bileşikler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır (1, 2).

Azol türevi antifungal bileşikler geniş antimikotik spektruma sahip olmaları yanısıra deri ve mukoz membran ile çok iyi uyum gösterme özelliğine sahiptir. Bunların yüksek antimikotik aktiviteleri tedavi süresini de önemli ölçüde kı-

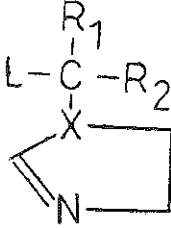
saltmaktadır. Topik ve oral kullanım yanısıra parenteral olarak da kullanılabilmeleri bu grup ilaçların diğer bir üstün yanıdır. Bu bileşikler fungusların plazma membranlarında sterol biosentezini inhibe ederek etki göstermektedirler. Bu inhibisyon membran geçirgenliğinde değişmeye yol açmakta, membranda yerleşmiş enzimlerin spesifik aktivitelerini değiştirmek suretiyle fungal hücrenin üremesi engellenmekte veya ölümüne neden olmaktadır (3). Bu grup ilaçların yukarıda sözü edilen üstünlüklerinin yanında sistemik alınmalarını takiben hepatotoksik etkileri ile testosteron ve kortikosteroid biosentezi üzerine olumsuz etkileri şakıncalı yönlerini oluşturmaktadır (3).

Bu grup bileşiklerden Mikonazol, Klotrimazol, Bifonazol, Tiyo-konazol, Oksikonazol ülkemizde

tedaviye girmiş antimikotik ilaçlara örnek olarak gösterilebilir.

Azol yapısı içeren antimikotik bileşikler aşağıda şematize edilen genel kimyasal yapıya sahiptirler :

- L : Lipofilik süstitüent
- R₁, R₂ : Hidrojen, alkil, aril (bunlardan en az biri lipofilik karakterde olmalı).
- Heteroaromatik halkada N-X arasında bir karbon atomu bulunmalı.



Şema 1 :

Biz de çalışmamızda antifungal etki göstermesini umduğumuz ve yukarıda sözü edilen temel yapısal gereksinimleri bünyesinde taşıyan 1-süstitüe benzimidazol yapısında 4 yeni bileşiğin sentezini yapmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kimyasal Çalışma :

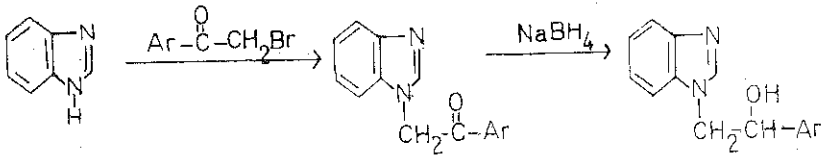
Bu çalışmada kullanılan benzimidazol, asetofenon, 4-kloroasetofenon ve sodyum borohidür Merck firmasının ürünüdür. Sentez hareket maddesi olarak kullanılan fenaçil bromür türevleri asetofenon ve 4-kloroasetofenonun genel yöntemlere göre bromlanmasıyla tarafımızdan hazırlanmıştır.

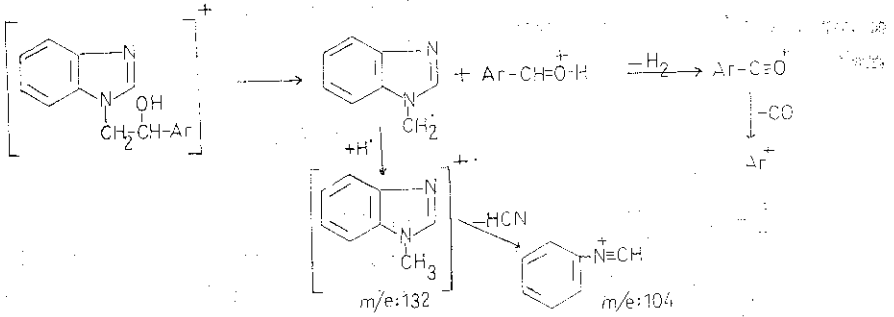
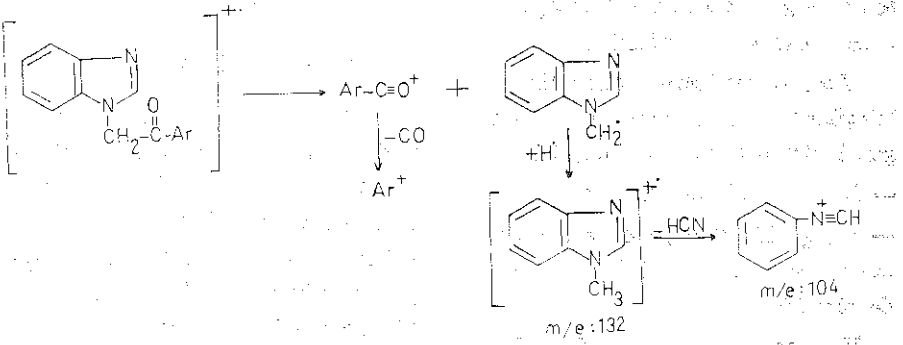
2-(1-Benzimidazolil)-1-ariletanon hidroklorür :

0.01 mol uygun fenaçil bromür ile 0.03 mol benzimidazol, dimetilformamid içerisinde, soğukta 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon mahsulü suya dökülüp oluşan çökelti süzülüp kurutuldu. Madde eterde çözümlenip bu çözümden gaz HCl geçirildi. Oluşan çökelti süzülüp kurutulduktan sonra alkol-etil asetat (1:1) karışımından kristallendirildi.

2-(1-Benzimidazolil)-1-ariletanol hidroklorür :

0,01 mol 2-(1-benzimidazolil)-1-ariletanon'un metanoldeki çözelti-





sine 30 dakika içerisinde 0.04 mol sodyum borohidür porsiyonlar halinde eklendi. Sodyum borohidür ilavesinden sonra karışım 30 dakika daha karıştırıldı. Karışım kuruluğa kadar uçurulup kalan artık üzerine seyreltik HCl çözeltisi eklendi. Oluşan çökelti süzülüp kurutulduktan sonra eterde çözülüp bu çözeltiden gaz HCl geçirildi. Oluşan çökelti süzülüp kurutulduktan sonra alkol-etil asetat (1:1) karışımından kristallendirildi.

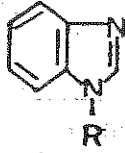
Kontroller :

Bileşiklerin erime derecesi «Thomas Hoover Capillary Melting

Point Apparatus» erime derecesi tayin cihazında saptanmıştır.

Bileşiklerin IR spektrumları Perkin-Elmer 457 IR spektrofotometresinde; UV spektrumları bileşiklerin metanoldeki yaklaşık 10^{-4} M çözeltileriyle Hitachi 220 S spektrofotometresinde; Kütle spektrumları Varian Mass Spectrometer CH-74 spektrometresinde elektron iyonizasyon yöntemiyle; NMR spektrumları DMSO- d_6 içerisinde Bruker-90 MHz spektrometresinde alınmıştır.

Bileşiklerin elementer analizleri Mainz Üniversitesi Eczacılık Fakültesi-Federal Almanya'da yapılmıştır.



Bileşik	R	% Verim
I	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{HCl}$	90.23
II	$-\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{HCl}$	80.13
III	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl}) \cdot \text{HCl}$	83.75
IV	$-\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl}) \cdot \text{HCl}$	82.31

Tablo - 1

BULGULAR

2-(1-Benzimidazolil)-1-feniletanon hidroklorür (I) :

0,01 mol fenafil bromür ve 0,03 mol benzimidazol'ün reaksiyonuyla elde edilmiştir. Verim 90,23 %. Alkol-etil asetat karışımından kristallenen beyaz bir maddedir. E.d. : 268°C.

UV λ MeOH maks 270 (log ϵ : 3,86)

ve 245 nm (log ϵ : 4,35). IR 2900-2300 (N⁺-H g), 1680 (C = O g), 1590, 1440 (C = C ve C = N g), 1230 (C-O g), 760 (1,2-disüstitüe benzen) ve 750, 690 cm⁻¹ (monosüb-

stitüe benzen). NMR δ 6.77 (2H,s, CH₂), 7.95-8.57 (9 H,m, fenil protonları) ve 9.96 ppm de (1 H,s, imidazol 2H). Kütle m/e : 236, 132, 105, 104, 77, 51. Analiz : C₁₅H₁₃ClN₂O için hesaplanan C : 66,07, H : 4,80, N : 10,27; bulunan C : 66,37, H : 5,05, N : 9,99.

2-(1-Benzimidazolil)-1-feniletanol hidroklorür (II) :

0,01 mol 2-(1-benzimidazolil)-1-feniletanon'un redüksiyonu ile elde edilmiştir. Verim 80,13 %. Alkol-etil asetat karışımından kristallenen gri renkli bir maddedir. E.d. : 250-1°C.

UV λ MeOH
maks 273 (log ϵ : 3.48),

266 (log ϵ : 3.73), 245 (log ϵ : 3.73)
ve 215 nm (log ϵ : 3.82). IR 3240
(O-H g), 3000-2300 N+H g), 1540,
1440 (C=C ve C=N g), 1190 (C-O g),
750 (1,2-disübstitüe benzen) ve 750,
695 cm^{-1} (monosübstitüe benzen).
NMR δ 5.20 (2H, d, CH_2), 5.53 (1H,
t, CH), 7.70-8.52 (9H, m, fenil pro-
tonları) ve 10.20 ppm de (1H, s, imi-
dazol ^2H). Kütle m/e : 239, 132, 107,
105, 104, 79, 77, 52, Analiz : $\text{C}_{15}\text{H}_{15}$
 ClN_2O için hesaplanan C : 65.58, H :
5.50, N : 10.20; bulunan C : 65.28, H :
5.23, N : 9.96.

2-(1-Benzimidazolil)-1-(4-klorofe-
nil) etanon hidroklorür (III) :

0.01 mol 4-klorofenaçil bromür
ve 0.03 mol benzimidazol'ün reak-
siyonuyla elde edilmiştir. Verim
83.75 %. Alkoetil asetat karışımın-
dan kristallenen beyaz renkli bir
bileşiktir. E.d. : 273°C.

UV λ MeOH
maks 250 (log ϵ : 4.38)

ve 212 nm (log ϵ : 3.92). IR 3010
(C-H, g, aromatik), 2900-2200 (N+H
g), 1680 (C = O g), 1585, 1440 (C = C
ve C=N g) 1090 (C-O, g) 835 (1,4-di-
sübstitüe benzen) ve 750 cm^{-1} (1,2-
disübstitüe benzen). NMR δ 6.92 (2H,
s, CH_2), 7.97-8.07 (2H, m, benzimida-
zol ^5H , ^6H), 8.15 (2H, d, fenil ^3H , ^5H),
8.29-8.46 (2H, m, benzimidazol ^4H ,
 ^7H), 8.58 (2H, d, fenil ^2H , ^6H) ve
10.14 ppm de (1H, s, imidazol ^2H).
Kütle m/e : 272, 270, 141, 139, 132,
113, 111, 104, 77, 52. Analiz : $\text{C}_{15}\text{H}_{12}$
 $\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ için hesaplanan C : 58.65, H :

3.94, N : 9.11; bulunan C : 58.32, H :
3.84, N : 8.91.

2-(1-Benzimidazolil)-1-(4-klorofe-
nil) etanol hidroklorür (IV) :
0.01 mol 2-(1-benzimidazolil)-1-
(4-klorofenil) etanon'un redüksiyon-
uyla elde edilmiştir. Verim 82.11
%. Alkol-etil asetat karışımından
kristallenen beyaz renkli bir mad-
dedir. E.d. : 275°C.

UV λ MeOH
maks 272 (log ϵ : 3.71),

263 (log ϵ : 3.73), 248 log ϵ : 3.78)
ve 220 nm (log ϵ : 4.39). IR 3220
(O.H g), 2900-2300 (N+H g), 1540,
1440 (C = C ve C = N g) 1090 (C-O
g), 820 (1, 4-distübstitüe benzen)
ve 755 cm^{-1} (1, 2-disüsbsstitüe ben-
zen). NMR δ 5.13 (2H, d, d, CH_2),
6.53 (1H, t, CH), 7.77-8.53 (8H, m,
fenil protonları) ve 10.14 ppm de
1H, s, imidazol ^2H). Kütle m/e : 274,
272, 143, 141, 139, 132, 114, 104, 77, 52.
Analiz $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ için hesapla-
nan C : 58.27, H : 4.56, N : 9.06; bulu-
nan C : 58.31, H : 4.41, N : 9.01.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada benzimidazolün
çeşitli fenaçil bromürlerle reak-
siyonuyla 1-sübstitüe benzimidazol tü-
revleri hazırlanmış ve bu türevlerin
sodyum borohidrür ile reaksiyonuy-
la keton grubu alkol grubuna re-
düklenmiştir.

Benzimidazol halkasının N-al-
kilasyonu elektrofilik sübstitüsyon
olup önerilen mekanizma SE2 dir.
Sübstitüsyonun tersiyer azot üze-
rinden yürüdüğü daha sonra çifte

bağın diğer azot atomu üzerine kaymasıyla gerçekleştiği öne sürülmektedir. Benzimidazollerin bir no.lu konumdan süstitüsyonları nötr ve bazik ortamda gerçekleşebilmektedir. 1-Alkilbenzimidazollerin elde edilişi geniş olarak Preston tarafından derlenmiştir (4).

Keton yapısındaki bileşiklerin (Bileşik I ve III) sentezinde reaksiyon polar aprotik çözücü içinde yapılmış, N-alkilasyon için herhangi bir baz kullanılmayarak benzimidazolün aşırısı kullanılmıştır. Redüksiyon işleminde yumuşak şartlarda çalışmaya olanak sağlaması ve yüksek verim elde edilmesi nedeniyle sodyum borohidür tercih edilmiştir.

Bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde N-H yapısına ait gerilme titreşimleri 3000-2200 cm^{-1} arasında bulunmaktadır. Bileşik I ve III deki C=O yapısına ait gerilme titreşimleri 1680 cm^{-1} de bunların redükte türevi olan Bileşik II ve IV'de O-H gerilim titreşimlerine ait pikler 3200 cm^{-1} de gözlenmektedir. Bileşik I ve II'deki 1, 2 disüstitü ve monosüstitü benzen yapısına ait pikler, Bileşik III ve IV'deki 1,2 disüstitü ve 1,4 disüstitü benzen yapısına ait pikler spektrumlarında bulunmaktadır.

Bileşiklerin NMR spektrumları incelendiğinde Bileşik I'deki metilen protonları (CH_2) 6.77 ppm de pik verirken, bunun redükte türevinde (Bileşik II) metilen protonları 3.20 ppm de bulunmuştur. Bile-

şik II'deki metin protonu (CH -) 5.53 ppm de gözlenmektedir. Bileşik III'de 6.92 ppm de gözlenen metilen protonları Bileşik IV'de 5.13 ppm de pik vermektedir. Bileşik IV'deki metin protonu ise 6.53 ppm de görülmektedir. Bileşik II ve IV'deki alkol fonksiyonuna ait hidrojenler spektrumda görülmektedir. NMR spektrumlarının DMSO-d_6 içinde alınmış olması bu bileşiklerde bir dötoryum değişmesi olduğunu göstermektedir.

Bileşiklerin kütle spektrumları incelendiğinde, tüm bileşiklerde HCl ayrılmasına bağlı M-HCl iyonuna ait sinyaller görülmektedir. Yine tüm bileşiklerde m/e : 104 ve 132 de elde edilen sinyaller bu yapıdaki bileşikler için literatürde verilen değerlere uymaktadır. (4) Bileşik I ve III de Ar-C-O⁺ iyonunun oluşumuna bağlı pikin yanısıra oluşan bu iyondan sırasıyla C = O ve H-C-C-H ayrılmasıyla oluşan iyonlara ait pikler de görülmektedir.

Alkol fonksiyonu içeren Bileşik II ve IV de Ar-CH-OH iyonunun oluşmasına bağlı sinyaller ile bu iyondan bazı grupların ayrılmasıyla oluşan iyonlara ait sinyaller pik vermektedir. Bileşik III ve IV'ün yapısında klor atomu bulunduğu için bunların kütle spektrumlarında M+2 piki bulunmaktadır. Bileşik III ve M+2 piki m/e : 272'de (% M+ : 33), Bileşik IV de m/e : 274 de (% M+ : 33) gözlenmektedir.

Bileşiklerin elemental analiz sonuçları da yapılarını doğrulamaktadır.

Sentezini yaptığımız bileşiklerin antifungal aktivitelerinin incelenmesi ayrı bir çalışma olarak ele alınacaktır.

KAYNAKLAR

1. Zirngibl, L., «Fifteen years of structural Modification in the field of Antifungal Monocyclic 1-Substituted 1H-Azoles», Prog. Drug. Res. 27, 253, 1983.
2. D'Arcy, P.F., Scott, E.M., «Antifungal Agents», Prog. Drug Res. 22, 93-147, 1978.
3. Berg, D., Büchel, H., Plempel, M. Regel, E., «Antimycotic Sterol Biosynthesis Inhibitors», Trends in pharmacological sciences, 7, 233-8, 1986.
4. Prenton, P.N. Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds, part I New York, John Wiley and Sons, 1981.