

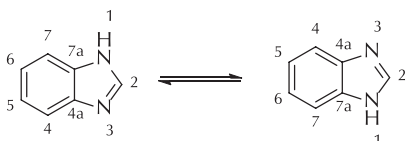


I. Sokol*

Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
Sveučilišta u Zagrebu
Trg Marka Marulića 19, 10 000 Zagreb

Benzimidazol u strukturama biološki važnih spojeva

Heterociklički spojevi zauzimaju središnje mjesto u medicinskoj kemiji te su od posebnog interesa i važnosti u potrazi za novim bioaktivnim molekulama u farmaceutskoj industriji. Heterocikli koji sadrže dušik pokazuju raznolik raspon bioloških aktivnosti.¹ Benzimidazol je biciklički spoj koji sadrži fuzionirani benzenski prsten na položaju 4a i 7a s imidazolnom jezgrom koja predstavlja povlaštenu strukturu. Benzimidazolni prsten sadrži dva atoma dušika amfoterne prirode, tj. ima i kisele i bazične karakteristike. Ti prstenovi postoje u dva jednaka tautomerna oblika (slika 1), u kojima se atom vodika može nalaziti na bilo kojem od dva atoma dušika. Nadalje, zbog tautomerije, supstituenti na položajima 5- i 6- smatraju se ekvivalentima, a u slučaju *N*-supstitucije tautomerija nije moguća te se mogu izolirati dvije različite neekvivalentne molekule ili izomeri.² Iako se svih sedam položaja u jezgri benzimidazola mogu zamijeniti raznim kemijskim entitetima, većina aktivnih spojeva na bazi benzimidazola sadrže funkcionalne skupine na položajima 1,2 i/ili 5 ili 6. Stoga, ti spojevi mogu biti mono-, di- ili trisupstituirani.

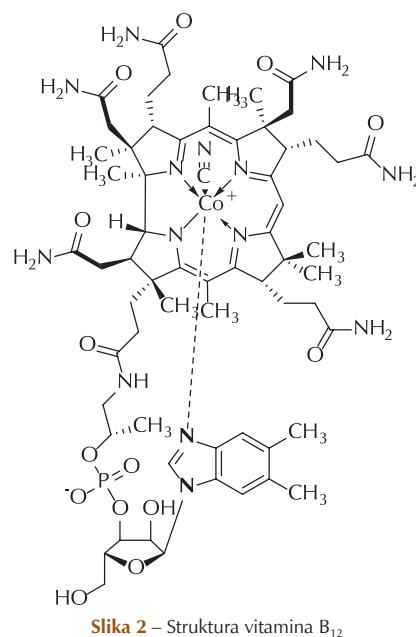
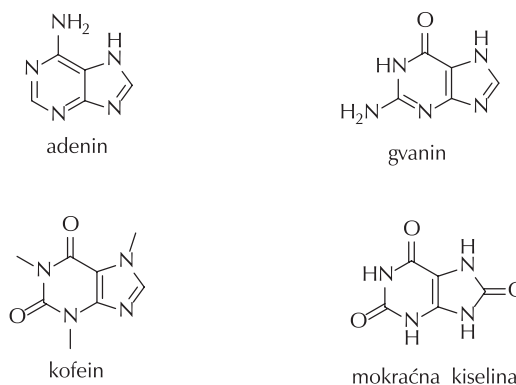


Slika 1 – Tautomerne strukture benzimidazola

Terapeutski učinak benzimidazolne jezgre seže do 1944. godine kad je Woolley nagađao da benzimidazol može djelovati slično kao purini da bi potakli biološki odgovor. Pet godina kasnije Brink je identificirao *N*-ribozil-dimetilbenzimidazol kao razgradni produkt vitamina B₁₂ (slika 2) koji služi kao aksijalni ligand za vezivanje kobalta u vitaminu.

Osim toga, taj vitamin podržava normalnu funkciju živčanih stanica i potreban je za stvaranje crvenih krvnih stanica kao i sintezu DNK. Ove početne spoznaje pokrenule su aktivno istraživanje ove jezgre za različita terapijska djelovanja.³

Nadalje, DNK je možda najpoznatija biološka molekula. Gotovo svaka stanica u našem tijelu sadrži DNK ili genetski kod. DNK nosi upute za razvoj, rast, reprodukciju i funkcioniranje cijelog života. Ta molekula sadrži jedinstveni genetski kod svake osobe odnosno upute za izgradnju proteina koji su nužni za funkcioniranje našeg tijela.⁴ Nadalje, među članovima te skupine molekula dobro su poznati gradivni blokovi za biopolimere poput DNK, kao što su adenin i gvanin, dvije od pet baza nukleinskih kiselina. Tu jezgru također nalazimo i u ostalim prirodnim produktima poput kofeina, odnosno mokraćne kiseline (slika 3).⁵

Slika 2 – Struktura vitamina B₁₂

Slika 3 – Strukture produkata u kojima se nalazi jezgra benzimidazola

Zbog gore navedenih otkrića ne čudi činjenica da se upravo ta heterociklička struktura nalazi u velikom broju biološki aktivnih struktura. Optimiranje struktura rezultiralo je raznim lijekovima koji se trenutačno nalaze na tržištu odobrenih od FDA (engl. *Food and Drug Administration*) za mnoge bolesti poput albendazola kao antihelmintika, omeprazola kao inhibitora protonske pumpe, astemizola kao antihistaminika, enviradina kao antivirusnog

* Ivana Sokol, mag.appl.chem.
e-pošta: isokol1@fkit.hr

agensa i telmisartana kao antihipertenziva. Povijesni razvoj ostalih aktivnosti prikazan je u tablici 1.

Tablica 1 – Kronološki poredana otkrića derivata benzimidazola⁶

Godina	Biološka aktivnost
1943.	Goodman i Hart objavili su prvi rad o antibakterijskim svojstvima benzimidazola.
1944.	Woolley je objavio rad o benzimidazolima. Također je izvijestio o antibakterijskom djelovanju sintetiziranih derivata benzimidazola protiv <i>E. coli</i> i <i>Streptococcus lactic</i> .
1960.	Fort i sur. objavili su otkriće o derivatima benzimidazola kao inhibitora protonske pumpe.
1965.	Burton i sur. izvijestili su o 2-trifluoro benzimidazolima kao inhibitorima fotosinteze.
1971.	Mebendazol je otkriven u farmaceutskoj tvrtki Janssen u Belgiji.
1975.	Albendazol je izumio Robert J. Gyurik i Vassilios J. Theodorides – SmithKline korporacija.
1977.	Otkriven Astemizol – Janssen.
1989.	Lackner i sur. izvijestili su o protuupalnom djelovanju benzimidazola Omeprazol je razvila Astra AB (sada AstraZeneca).
1991.	Otkriven je Telmisartan.
1994.	Devivar i sur. izvijestili su o 6-diklorobenzimidazol-1-βD-ribofuranozidu (DRB) i njegovim 2-supstituirani derivatima.

ZAHVALA

Ovaj rad izrađen u sklopu projekta Hrvatske zaklade za znanost HRZZ-IP-2018-01-4682 “Novi spojevi temeljeni na bioizosterima purina za ispitivanje njihovih antitumorskih i antipatogenih djelovanja”.

Literatura

1. M. Gaba, C. Mohan, Development of drugs based on imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles: recent advances and future directions, *Med. Chem. Res.* **25** (2) (2016) 173, doi: <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1495-5>.
2. R. S. Kerj, A. Hiremathad, S. Budagumpi, B. M. Nagaraja, Comprehensive Review in Current Developments of Benzimidazole - Based Medicinal Chemistry, *Chem. Biol. Drug. Des.* **86** (2014) 19, doi: <https://doi.org/10.1111/cbdd.12462>.
3. Y. Bansal, O. Silakari, The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. *Bioorg. Med. Chem.* **20** (2012) 6208, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.09.013>.
4. URL: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/319818#the-structure-of-dna> (5. 7. 2022.).
5. K. Kamanna, Synthesis and Pharmacological Profile of Benzimidazoles, u: M. Marinescu (ur.), *Chemistry and Applications of Benzimidazole and Its Derivatives*, IntechOpen, 2019., doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.85229>.
6. V. K. Singh, A. Parle, The intriguing benzimidazole, A review, *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **10** (2019) 1540.