جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية / كلية العلوم
قسم علوم الكيمياء

دراسة البزاميدازول واستخداماته الطبية

بحث تقدم به الطالب

محسن حمادي صيهود الكيم

الى مجلس كلية العلوم (قسم علوم الكيمياء) كجزء من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس في علوم الكيمياء

اشراف
أ.د. خالد جواد كاظم العادلي

1439 هـ

2018 م

المــقــدمــة

أهتم الكثير من الباحثين في حقل الكيمياء بالكيمياء التناسقية وذلك للتطور السريع في الجوانب العلمية التي تتمثل في تحضير المركبات المعقدة ومعرفة تركيبها حيث تطلق تسمية المركبات التناسقية او المعقدات الفلزية على المركبات التي تحتوي على ايون او ذرة مركزية محاطة بعدد من الايونات او الجزيئات العضوية او غير العضوية والتي تحتوي مزدوجات الكترونية غير مشاركة قابلة للتاصر والتي تسمى الليكاندات .

كان الاهتمام واسع في الاونة الاخيرة بمركبات الازو لما لها من الاستعمالات الواسعة في حقول متعددة والسبب في ذلك لما تتمتع بها من ثبات عال وحساسية وانتقائية كبيرتين عندما تتفاعل مع العديد من الايونات الفلزية و لمركبات الازو استخدامات متعددة في الصناعة والزراعة وتاثيرها الحيوي كذلك تعتبر قواعد شف من المركبات العضوية المهمة والتي تستخدم كليكاندات في الكيمياء اللاعضوية لايونات الفلزات الانتقالية وغير الانتقالية وكذلك اهميتها في الفعالية الحيوية كمضادات للبكتريا ,مضادات للسرطان ومضادات للفطريات ,

يعد البنزميدازول من المركبات العضوية ذات الشهرة الواسعة من حيث استخداماتها في تطوير الكثير من الادوية الخافضة للضغط ,المضادة للفيروسات والفطريات والمضادة للسرطان حيث تستخدم مشتقاتها كليكاندات للكشف عن الكثير من العناصر الانتقالية و لمركبات الازو قاعدة شف اهمية كبيرة لاستخداماتها الواسعة كمضادة للتاكل ,فعاليتها الحيوية ,ليكاندات للكشف عن الكثير من العناصر الانتقالية وليكاندات استخلاص جيدة لبعض ايونات العناصر الانتقالية من المحاليل المائية .

يتعلق موضوع البحث بالمركب العضوي البنزميدازول ومن اجل هذا قام الباحث بعد المقدمة الممهدة بتقسيم البحث الى فصلين تم تفصيل كل منهما بعدة

نقاط حيث تناول اباحث في الاول منهما المعلومات العامة عن مركب البنزميدازول وتصنيفه وطرق تحضيره المتعددة ، اضافة الى تفاعلاته الكيميائية وخصائصها وظروفها .

الفصل الثاني تم تخصيصه لتوضيح طرق تناسق مركبات البنزاميدازول وانشاء الليكاندات ، فيما تناولنا في محور اخر من الفصل الفعالية البايولوجية لمركبات البنزاميدازول . وقد ختم الباحث بملخص لخص فيه اهم نقاط البحث وسجل في نهايته قائمة بالمراجع المستخدمة في البحث .

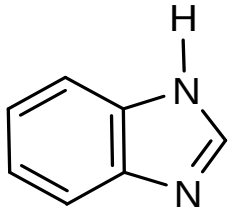
الفصل الاول

طرق تحضير البنزاميدازول

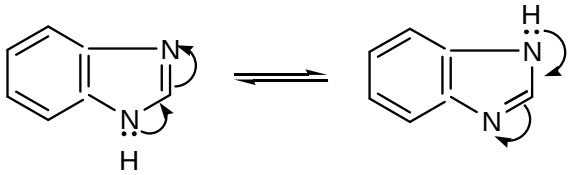
البنزاميدازول

Benzimidazole

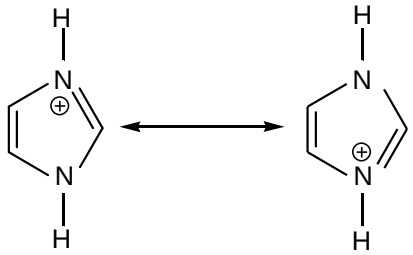
ومن مشتقات الاميدازول المهمة هو البنزاميدازول حيث يتكون من حلقة فنيل ملتحمة مع حلقة ايميدازول كما مبين تركيب البنزاميدازول في الصيغة التالية :



هذا الصنف المهم من المركبات حظى بتطبيقات عملية في مجالات واسعة منذ اكتشافه سنة 1827 من قبل العالم Hoebrecker حيث تم اكتشاف المركب 6.5- ثنائي مثيل بنزإميدازول وهو جزء من تركيب فيتامين B12 ان جزيئة البنزاميدازول تحتوي على ذرة هيدروجين مرتبطة بالنيتروجين في الموقع (1) تعاني عملية التوتومرية كما مبين ادناه [1]:-

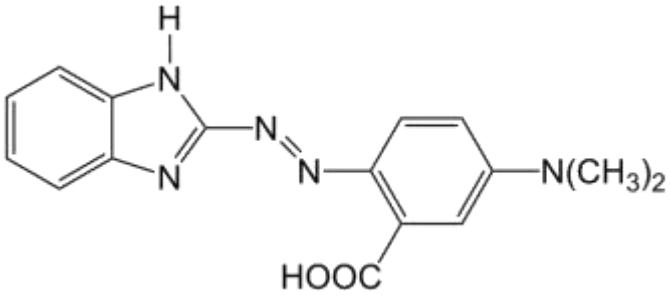


وهي مناظرة لما هي عليه في الاميدازول وكما موضح ادناه [2] :



والامثلة على هذا النوع من المركبات كثيرة منها المركب المستخدم في تثبيط نوع من الفطريات المسماة *Eumycota*

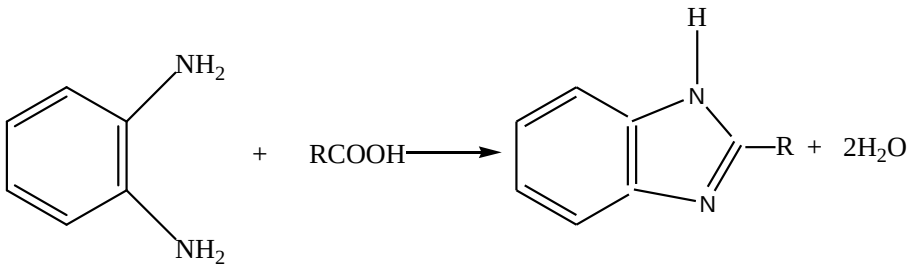
2-[(2'-Benzimidazolyl) azo]-5-N,N'-dimethyl amino benzoic acid (BIAMB) وله الصيغة التركيبية ادناه [3]



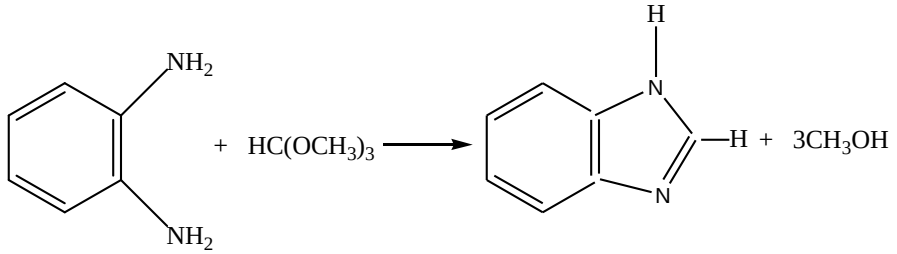
BIAMB

1-1- تحضير البنزاميدازول وبعض مشتقاته preparation of benzimidazole and some of its derivatives

1-1-1- تحضيره من المركب فنيل ثنائي الامين Phenylendiamin



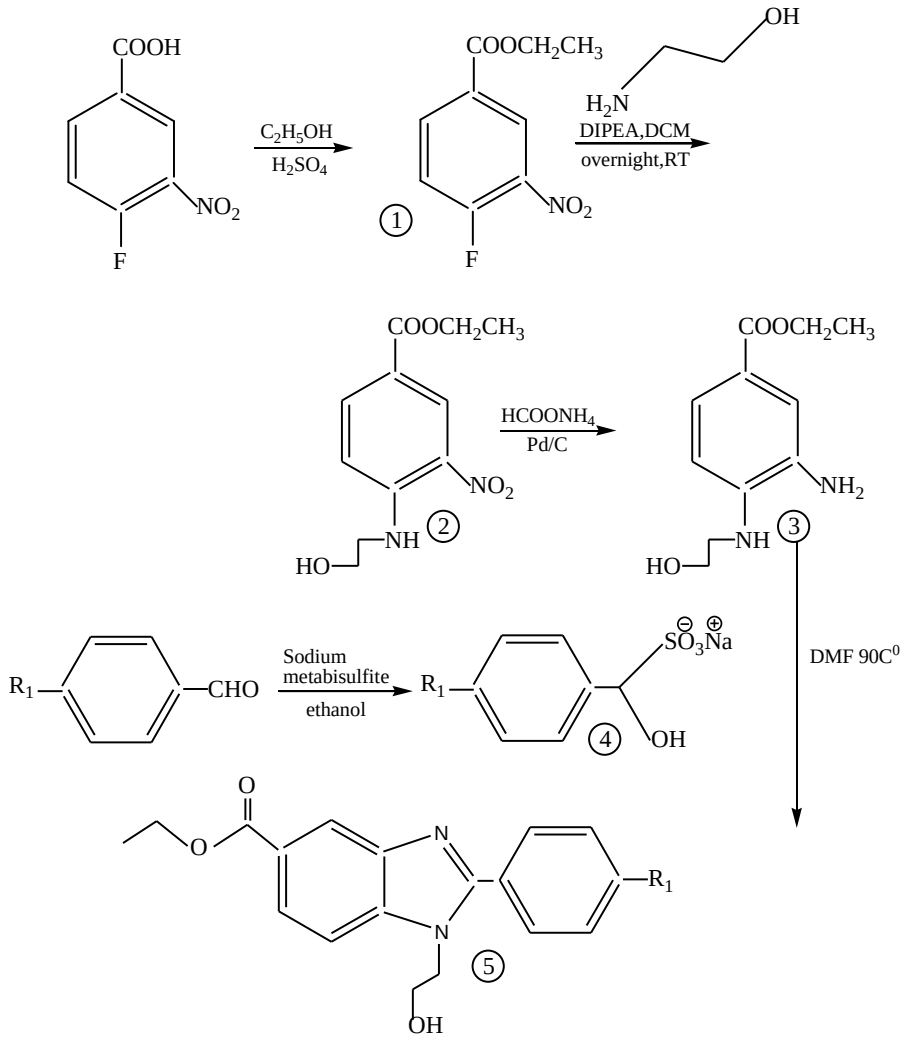
هذا التفاعل يعطي مركبا" للبنزاميدازول معوضا" في الموقع 2 حيث يتم التفاعل بتسخين المواد المتفاعلة على حمام بخاري لدرجات حرارة مرتفعة ومثاله التفاعل مع حامض الفورميك HCOOH وغيره من الحوامض كما سنرى في معادلة التحضير بين المركب اورثو فنلين ثنائي الامين مع حامض ثلاثي مثيل اورثو فورميت trimethyl ortho formate [4] :



1-1-2- تحضيره من المركب 4- فلورو -3- نايترو حامض البنزويك 4-Fluoro-3-nitrobenzoic acid

في دراسة حديثة [5] تم تحضير مركب البنزاميدازول من المركب 4- فلور -3- نايتروبنزويت والذي تم استرته بوجود حامض الكبريتيك مع الايثانول ليعطي المركب اثيل- 4-فلورو-نايترو بنزويت والذي يعامل لاحقا مع الايثانول امين والمركب ثنائي ازوبربيل اثيل امين DIPEA في وسط من ثنائي كلوروميثان DCM الجاف وبدرجة حرارة الغرفة ليعطي المركب اثيل 4-[(2-هيدروكسي اثيل امينو)]-3-نايتروبنزويت والذي يختزل باستخدام فورمات الامونيوم للمركب اثيل 4-[(2-

هيدروكسي اثيل امينو)]-3-امينو بنزويت والذي يدخل تفاعلات تعويض مؤدية الى تكوين مركب للبنزاميدازول وكما موضح في مخطط التفاعلات التالية :



1- ethyl- 4- fluro – nitro benzoate

2- ethyl 4- (2- hydroxyethyl amino) -3 -nitrobenzoate

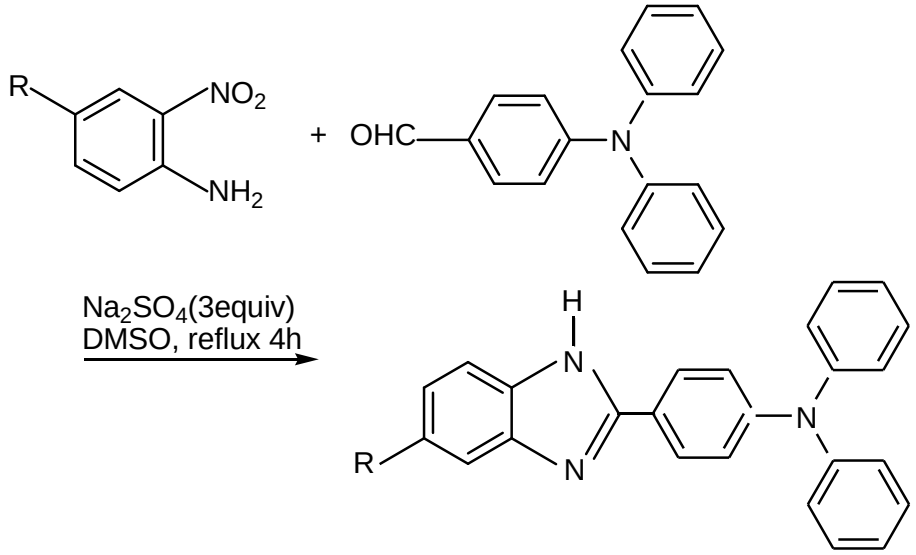
3- ethyl 4- (2- hydroxyl ethyl amino)- 3- animobenzoate

4- Sodium bisulfite addicts of 4- substuled benzaldhyde

5- 4- substituted benzimidazole

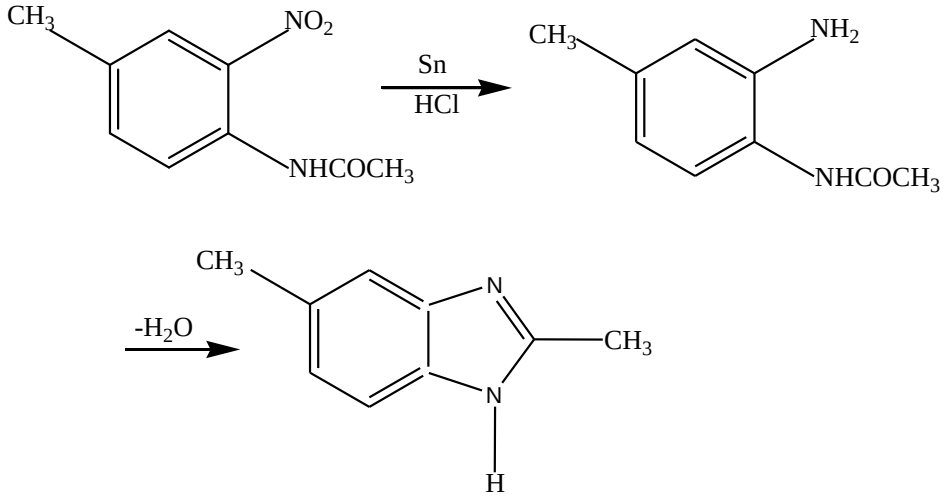
1-1-3- تحضيره من النايتروانلين nitro aniline

في دراسة حديثه اجريت من قبل الجمعية الكيميائية الامريكية [6] حضر مركب ثلاثي فنيل امين بنزاميدازول بخطوة واحدة من المركب اورثو نايترو انلين الديهايد بوجود المركب ثلاثي فنيل امين الديهايد بأستخدام ثنائي مثيل اوكسيد الكبريت DMSO كمذيب عند درجة حرارة 120م^0.



1-1-4- تحضيره من المركب 2-nitro - 4- methyl acetanilide

حضر المركب 2, 6- ثنائي مثيل بنزاميدازول بواسطة اختزال المركب 2- nitro [7] - 4- methyl acetanilide

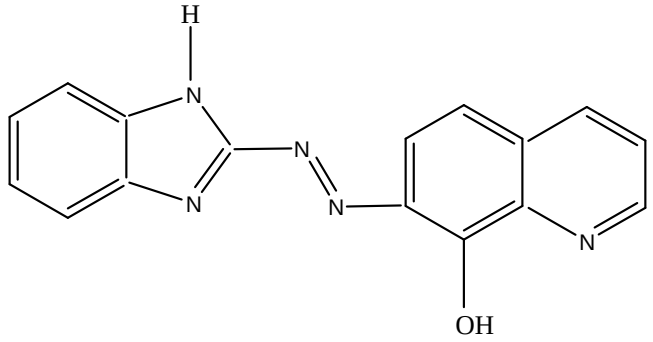


1-2- التفاعلات الكيميائية للبنزاميدازول Chemical reaction of benzimidazolyle

ان تفاعلات مشتقات البنزاميدازول لاقت اهتماما واسعا من قبل العديد من الباحثين بسبب فاعليته وقابليته للتناسق حيث ان حلقة الاميدازول الخماسية تدخل تفاعلات الازدواج لمركبات الازو عند مفاعلته مع ملح الديازونيوم ذي الخواص الالكتروفيلية والتي تمكنه من الاقتران مع حلقة الاميدازول ذات الكثافة الالكترونية العالية عند الموقع 2[8] .

ففي دراسه حديثة [9] تم تحضير الليكاند7-[2-(بنزاميدازوليل) ازو] 8-هيدروكسي كوينولين (BIAHQ)

7- [2-(Benzimidazolyl) azo] 8- hydroxyl Quinoline وكما موضح في الصيغة التالية:

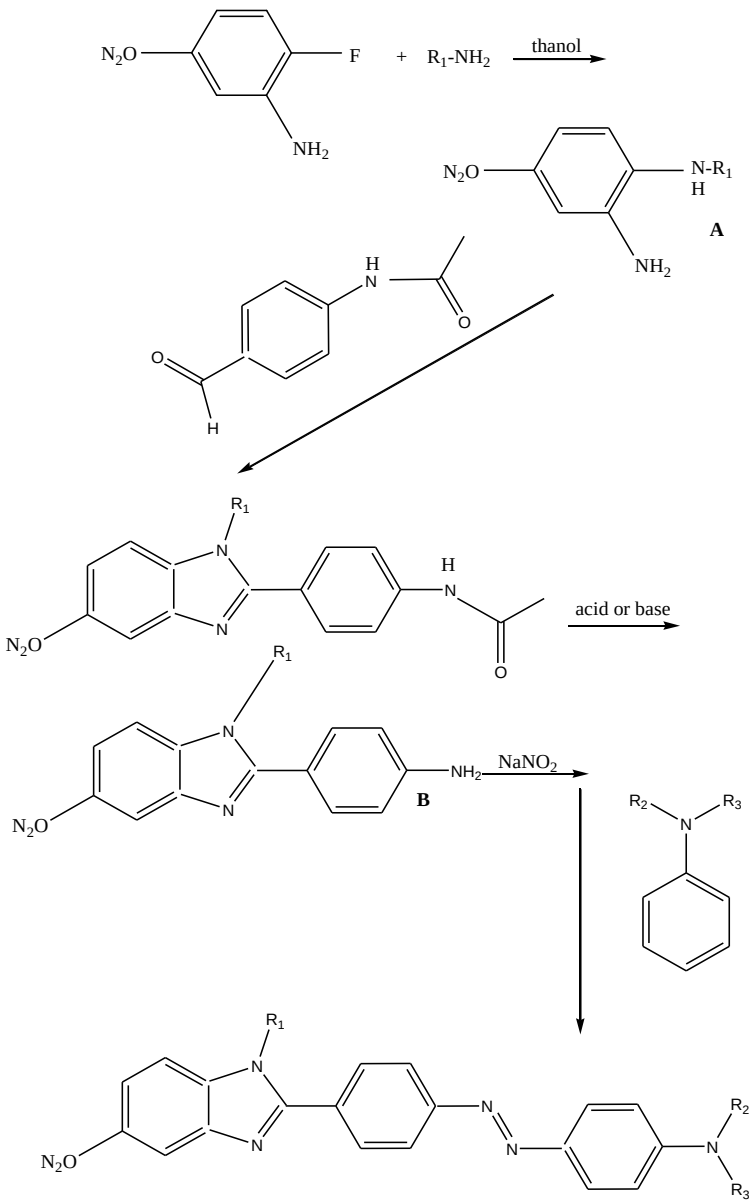


BIAHQ

حيث ان تحضير انواع جديدة من اصباغ الازو والمشتقة من المركب بنزاميدازول مستمر لانها اصباغ ذات ثباتية واستقرارية عاليتين ولها الوان زاهية وسبب تلونها هو عدم تمركز الالكترونات n على الاصرة π [10] وخصوصا اللون الاحمر والبرتقالي والاصفر [11] وتعتبرمن انواع الدهانات المهمة حتى المستخدمة من قبل الفنانين لما تعطيه من خصائص تلوين ممتازة وثباتيه في اللون وهذه الثباتية تعتمد ايضا" على المادة الحاملة للصبغة وليس فقط على خصائص الازو العضوية . ان معظم اصباغ الازو تعتبر غير سامة ولكن بعضها يعتبر كعامل مطفر كيميائي لتغير المادة الوراثية DNA للكائن الحي او كالمطفرات المسببة للامراض مثل السرطان Cancer [12] .

وهناك دراسات عديدة تربط موضوع اصباغ الازو مع الاصابة بامراض سرطان الخلايا القاعديةBasal cell carcinoma [13] ، ويذكر ان انتاج اصباغ الازو وخاصة اصباغ الازوبنزدين كان متوقفا" حتى سنة 1980 في اهم مصانع البلدان الغربية [14] .

وقد تم تحضير كل من مركبي البنزاميدزول والبنزاميدازوليل ازو ابتداءً من المركب 2-fluoro -5- nitro aniline [15] وكما موضح في التفاعلات التالية :



1- (2- Aminoethyl) -2- [4- [4-[4-[N-c2- hydroxyl ethyl) –

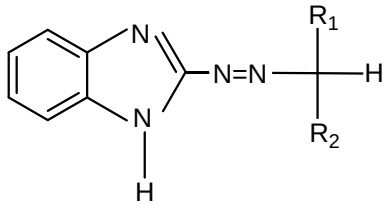
N – eth ylamio] phenyl] azo] -5- nitrobenzimidazole .

R1= $-CH_2-CH_2-NH_2$

R2 = $-CH_2-CH_2-oH$

R3 = $-CH_2-CH_3$

وهكذا فقد استخدم البنزإميدازول في تحضير الكثيرمن مركبات الآزو من نوع بنزاميدازوليل آزو حيث حضرت مشتقات لمركبات 2–ثنائي ازو بنزإميدازول من مركب للبنزاميدازول [16] باذابة 2–امينوبنزاميدازول في محلول لحامض الهيدروكلوريك ثم تم اضافة نتريت الصوديوم بشكل قطرات ومزج المحلول المتكون مع المركب اثيل سيانواسيتيت لتكوين المركب النهائي وهو Ethyl[-1H-benzimidazol-2-yldiazenyl](cyano)acetate والموضحة صيغته التركيبية ادناه



C_2H_5 2 R_1 = CN ; R_2 = CO

الفصل الثاني

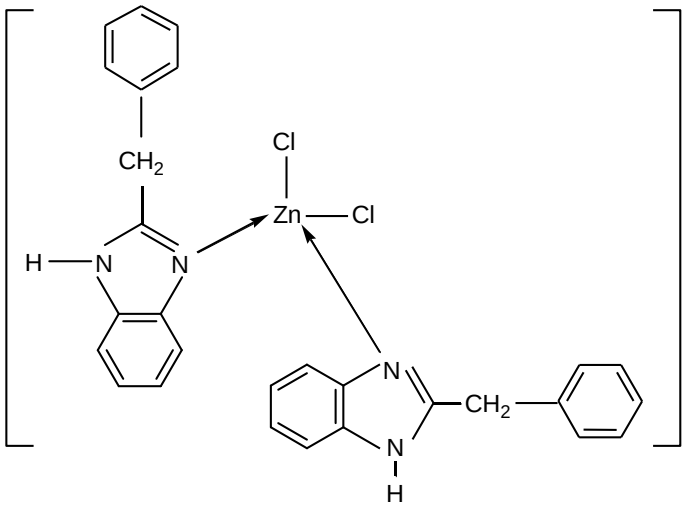
2–1– طرق تناسق مركبات البنزاميدازول

Coordination methods of benzimidazole compounds

2–1–1– ليكاندات احادية المخلب Monodentate ligands

يرتبط الليكاند في هذا النوع من التأصر عن طريق اصرة تناسقية واحدة ، وهناك الكثير من مركبات البنزاميدازول تسلك سلوك ليكاند احادي المخلب عندما تكون الحلقة المرتبطة بمجموعة الازو غير معوضة بمجاميع مانحة للالكترونات خصوصاً في الموقع اورثو نسبة لمجموعة الازو الجسرية والتي تعد لوحدها ليكاندا ضعيفا وفي حالة دخولها كجزء من الحلقة فانها ستكون اكثر استقراراً. تتآصر حلقة الاميدازول مع الايونات الفلزية عن طريق الزوج الالكتروني غير التآصري لذرة النيتروجين عندئذ تعتبر هذه الجزيئة ليكاند لحادية المخلب .

ومن الامثلة على ذلك ارتباط الليكاند (2-بنزايل بنزاميدازول-N3) مع أيون الخارصين الثنائي مكونا" معقدا رباعي السطوح وكما مبين في الصيغة التالية [17] :

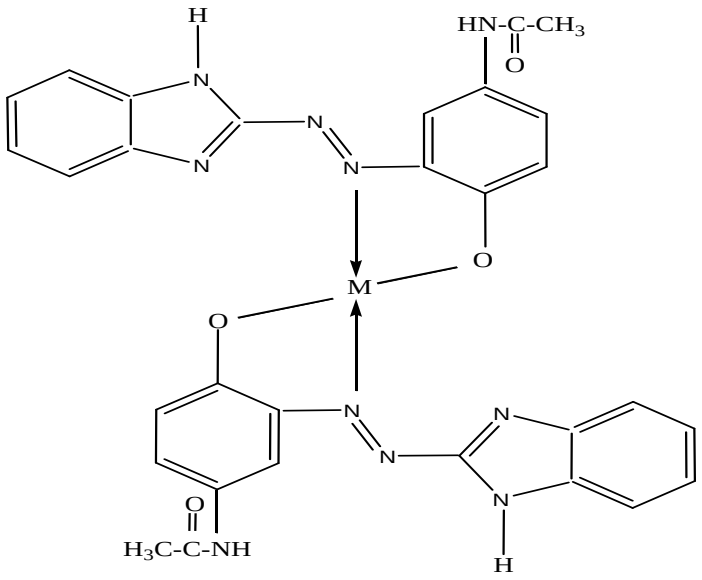


Bis-(2-Benzyl-1H-benzoimidazole-N3)dichloro Zinc(II)

2-1-2- ليكانـــــــــــــدات ثنائيـــــــــــــة المخلـــــــــــــب

Bidentate ligands

هنا تتوافر ذرتان لكل منهما مزدوج اليكتروني غير مشارك تستطيع من خلاله تكوين اصرة تناسقية مع مجموعة اوربيتالات الايون الفلزي حيث يتم التناسق عن طريق ذرة النيتروجين لحلقة الاميدازول في مجموعة البنزاميدازول غير المتجانسة من جهة وذرة نيتروجين مجموعة الازو الجسرية البعيدة عن الحلقة المذكورة من جهة اخرى حيث تتكون حلقة خماسية مستقرة وبسبب توفر مركزين للتناسق تتكون حلقة خماسية واحدة وبذلك تعتبر هذه الليكاندات اكثر استقرارا" من ليكاندات الصنف الاول احادية السن او المخلب كما هو الحال في ليكاند [(البنزاميدازوليل ازو)-4-اسيتامايدوفينول]-4-acetamidophenol [(benzimidazolylazo)] (BIAAP)[18] حيث يكون تناسقة ثنائيا" مع الايونات الثنائية للخارصين والكادميوم بينما يكون تناسقة ثلاثيا" في حالة ايونات كل من الكوبلت والنيكل والنحاس ثنائية الشحنة الموجبة والحديد الثلاثي كما يتغير ايضا عدد جزيئات الماء المرتبطة بالمعقد اعتمادا على نوع الايون الفلزي الداخل بالتناسق وكما موضح ادناه:



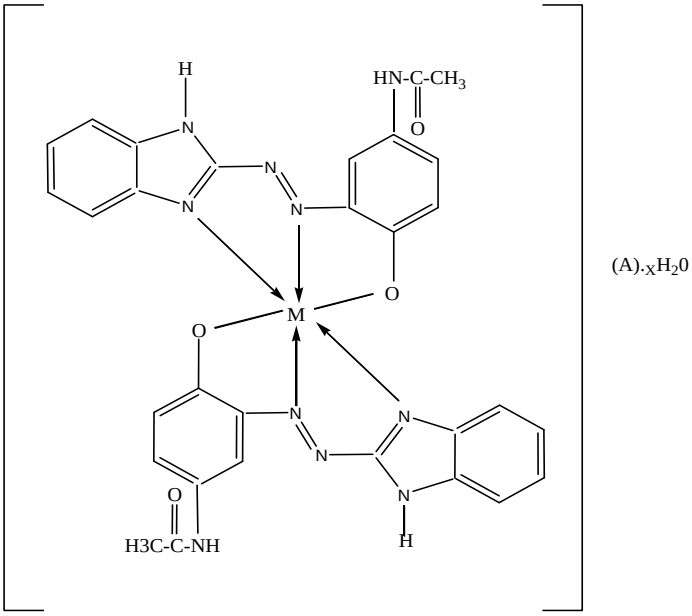
M=Zn(II) and Cd(II)

BIAAP

2-1-3- ليكانـــــــــــــدات ثلاثيـــــــــــــة المخلـــــــــــــب

Tri dentate ligands

في هذا النوع من الليكاندات هناك ثلاثة مواقع للتناسق مع الايون الفلزي هي نيتروجين مجموعة الازو من جهة ونتروجين حلقة الاميدازول لمجموعة البنزاميدازول من جهة اخرى اما التناسق الثالث فيكون عن طريق مجموعة معوضة في الموقع اورثو على الطرف الاخر من مجموعة الازو الجسرية وقد تكون هذه المجاميع المعوضة حامضية مثل (-SO3H,-COOH,-OH,) او مجاميع قاعدية مثل الامينات في مركبات الاورثو امين ويؤدي الارتباط الى تكوين حلقتين خماسيتين مستقرتين [18] ونلاحظ هذا النوع من التآصر في الليكاند السابق ازو-2)-2 benzimidazolylazo)-4-acetamidophenol (BIAAP) وذلك عند ارتباطة مع ايونات الحديد(III) والنحاس(II) والنيكل(II) والكوبلت (II)



M=Co(II)(X=2),Ni(II)(X=4)
Fe(III)(A=Cl)(X=2)

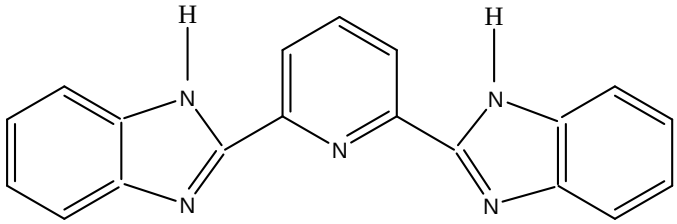
2-2- الفعالية البايولوجية لمركبات البنزاميدازول Biological activity of benzimidazole compound

ان التأثير الفاعل في حيوية الكثير من الكائنات الحية ومن ضمنها البكتريا من قبل الكثير من المركبات سواء العضوية ام اللاعضوية [19] وجه انظار الكثير من الباحثين لمعرفة الفاعلية التثبيطية لهذه المركبات على البكتريا المرضية [20]. وتقسم البكتريا عادة الى قسمين نسبة الى استجابتها لصبغة كرام التفريقية Gramstain [21] بكتريا موجبة لصبغة كرام Grampositive ومثالها الاجناس *Streptococcus* و *Staphylococcus* و Micrococcus. وبكتريا سالبة

لصبغة كرام ومثالها الاجناس *Psedomonas* و *Escherichia* و *Klebsiella* و *Proteus* .

ان من اسباب قابلية هذه المركبات على تثبيط الفعالية الحيوية لعدد من البكتريا والفطريات هو وجود ذرات النتروجين والكبريت والاوكسجين التي تجعلها قابلة للارتباط بمختلف العناصر التي تسهم في تثبيط الفعالية البايولوجية لهذه الاحياء [22] .وقد حظيت مركبات البنزاميدازول بهذا الاهتمام لكونها من الكواشف المهمة الموجودة في كثير من الانظمة البايولوجية التي تجهز مواقع الارتباط القوية والكافية للايونات الفلزية [23] .

حيث اجريت دراسة [24] لمعقدات Ru(III) مع ليكاند6,2- ثنائي- بنزاميدازول بردين وقد اثبت جدواه كمضادات للاورامAntitumor ومضادات لمرض نقص المناعة المكتسبة Anti-HIV ونبين في ادناه الصيغة التركيبية للمركب المذكور:



وكما بينت دراسة [76]الاثر الحيوي الفاعل لليكاندين

Ethyl[−1H−benzimidazol−2−yldiazenyl](cyano)acetate(I)

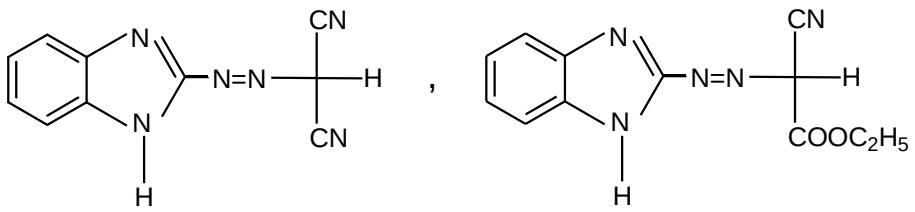
والليكاند [−1H−Benzoimidazol−

2−yldiazenyl]propanedinitrile(II)

ومعقداتهما مع ايونات النيكل والنحاس والفضة ثنائية الشحنة الموجبة ضد عدة سلالات من بكتريا كرام الموجبة Gram positive وبكتريا كرام السالبة Gram negative متمثلة بالانواع :

gram positive bacterial strains [*Bacillus subtilis (BS) and Staphylococcus aureus (SA)*], gram negative bacterial strains [*Escherichia coli (EC) and Klebsiella pneumoniae*] وكذلك على سلالتين من الفطريات [*Aspergillus niger (AN) Candida albicans (CA)*]

وفي ادناه الصيغة التركيبية لكلا الليكاندين:



كذلك وجد ان مركباتBenzimidazolylazo لها تأثير مضاد لأنواع عديدة من الاحياء المجهرية خارج وداخل الجسم الحي فقد وجد ان هذه المركبات مضادة للبكتريا *Bacillussubtilis* وكذلك *Pneumocystiscarinil* المسببة لمرض ذات

الرئة في الجرذان المختبريه والمثبطه مناعيا [25] . واستطاع العالمwang وجماعته من استخدام المركب [26]2- ([2' -(بنزاميدازوليل ازو)] -5-ثنائي مثيل امين حامض البنزويك في تثبيط انواع من الفطريات الحديثة *Eumycota* حيث وجد ان مجموعة الفطريات Fanqiimperfect اكثر عرضة للتثبيط بواسطة هذا المركب.

المصادر

1. **John B. Wright , Research Laboratories ,*"The Chemistry of the Benzimidazol " The Up John Company . Kalamazoo , Michigan* , 1951.**
2. **A. Albert and E. P. Serjeant,*"Ionization Constant of Acids and Basis " ,John Wiley and Sons, New York*, 1962.**
3. **J. Kper ; Amer. *soc. microbio*.; 1994,173,95.**
4. **E.C. Wagner , W.H. Millett, *" Benzimadazole " , org . syutu . coll* . , 1943, vol . 2 : 65..**
5. **Y.K. Yoon , M. A. Ali , A.C Wei , T.S. Choon , H. Osman , K. Parange ,A. N.Shirazi , *" Bioorganic & Medicinal chemistry "* , 2014 , 22, 703- 710 .**
6. **Rosa M.F. Batista , Susana P.G. Costa , M. Mannela M. Raposo *; " The Jornal of Oxganic Chemistry "*, 2013, 78,11389 – 11395.**

7. C. p. Rathod , R. M. Rajukar, S. Thoutes ; *" Benzimidazol . Synthesis and Biological evolution " , IAJPR* ., 2013 , 3 (2) : 2323- 2329.
8. A. M. Simonov, L. M. Sitkina, and A. F. Pozharskii.;*chem. Ind.(London)* , 1967,1454
9. Hassan . A. Habeeb , Khalid . J. Al – Adilee , Suadad . A.Jaber , " *Chemistry and Martial Research "* , 2014, Vol . 6No . 8.
10. Clark H. T. , W. R. Kimer; *Methy Red , org . Synth . col .,* 1941 , *vol . 374 . Retervieved* granary 8 , 2009.
11. S. R . Hair , G. A . Taylor , Schultz , *L.W. J. Chem . Educ* ., 1990 , 67-70.
12. Tueson Unversity , *" Health & Safetry in the Arts , Asear chable Database of Health & Safety Information for Artists "* . Tueson university studies .
13. Eva Eugel , Heidi ulrich , Rvdolf Vasold , Burkhard Konig , Michal Landthaler , Rudolf Sultinger , Wolfgang Beulner ; *Azo Pigments and Basal call cencinoma at the thumb , Dermatology*, 2008, 216 (1),76 – 80.
14. Klaus Hungot , Peter Muschke , Wolfgang Rieper , Roderich Raue , Klaus Kunda , Alous

Engel*; Azo Dyes ,Inulmonns Encyclopia ofindustrial chemistry* , 2005.

15. Elisa M. Cross , Kenneth M. White , Robert S. Moshrefzadeh, and Cecil V. Francis; *Macromolecules*, 1995 , 28 , 2526- 2532.
16. Yellajytsula Laksnmi Narasimna Murthy , Gudura Durga , An Jali Jha , *" Medicinal Chemistry Research "*, 2013, 22, 2266 – 2272.
17. F.L. Bei, F. – F. Jian , X .- J. Yang , L .Lu , X . Wang , I.A Razak , .S.S.S Raj and H. – K. fun ; Acta . Crys T., 57 , 45, 2001 .
18. G. G. Mohmed, M. A. Zayed,Nadia E. A. El–Gamel;*" Spectrocuimica Acta Part A"* , 2002, 58, 3167- 3178.
19. M.U. Hassan ;Z.H.Chohan ;C.T.Supuran,*Article,* 2002,8(32),1445.
20. G.Pandey and K.K .Narang .*Article* , 2004,2(34), 291 .
21. E. Jawetz ;J. L. Melnick and E. A. Adelberg *,"Medical Microbiology " ,21th Edition Appleton and lang*, 1998.
22. A. Kumar ;S. Sinha and M.S. Chauhan , *Chem , Lett* ,2002 ,12,667-670.
23. Y.V. Gopal and A.K . Kondapi ,Arech, *Biochem, Biophys.* ,2001 ,26 (2) ,271.

24. Lallan Mishara , Ajay K. Yadaw, Ratna S. Phadke, Chang S. Choi and Koji Araki; *" Metal Based Drugs "* , 2001,vol.8, Nr.2.

25. M. Sato; I. Muramatsu ; M. Fujiwara , *J. Medicen* ,1984 ,21(5),246.

26. Z. Kang ; C. C. Dykstra and D.W. Bojkin , *Molecues* , 2004,9,158.