



تحضير وتشخيص قواعد مانخ جديدة للبايرازول حاوية على حلقة البنزوايميدازول

آية هيثم محمد¹، احمد عبد الحسن احمد¹، فاضل داود خالد¹

¹قسم الكيمياء ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

²قسم الكيمياء ، كلية العلوم ، جامعة كركوك ، كركوك ، العراق

الملخص

تم في هذا البحث تحضير مشتقات جديدة للبنزوايميدازول، وقد تم أولاً تحضير المركب 2-مركبتو بنزوايميدازول (A_1^*) من تفاعل أورثو فنيولين ثنائي أمين مع ثنائي كبريتيد الكاربون في وسط قاعدي، ثم تم تفاعل المركب (A_1^*) مع إيثايل كلورو اسيتات في وسط قاعدي للحصول على الاستر المقابل (A_2^*)، بعدها يعامل الاستر (A_2^*) مع الهيدرازين المائي (80%) للحصول على الهيدرازيد (A_3^*) الذي يدخل تفاعل غلق حلقي لتكوين مشتق البايرازول (A_4). وقد حضرت عدد من قواعد مانخ (A_{5-10}) من تفاعل مشتق البايرازول (A_4) مع أمينات أروماتية مناسبة وباستعمال الفورمالديهايد.

معلومات البحث

تاريخ الاستلام: 2017 / 4 / 17

تاريخ القبول: 2017 / 8 / 27

الكلمات المفتاحية:

البنزوايميدازول، البايرازول، قواعد مانخ

المراسلة مع:

الاسم: فاضل داود خالد

البريد الإلكتروني:

Fdk.chem@gmail.com

رقم الهاتف:

المقدمة

(1912) م ولذلك ارتبطت تسمية هذه المركبات باسمه [10,11]، وتستخدم قواعد المانخ في التحضير العضوي للمركبات الطبيعية مثل الببتيدات والمضادات والنيوكليوتيدات والقلويات مثل [12] tropinone وتعد قواعد مانخ من المركبات المهمة في الكيمياء الطبية بسبب تطبيقاتها البيولوجية والدوائية المختلفة [13].

الجزء العملي

تحضير 2- مركبتوبنزوايميدازول (A_1^*): (14)

Synthesis of 2-mercaptobenzimidazole

اذيب (0.01مول ، 1.08غم) من أورثو فنيولين ثنائي أمين في محلول هيدروكسيد البوتاسيوم (0.01مول، 0.56غم) المذاب في (20) مل من الايثانول المطلق، ثم أضيف إلى المزيج وبشكل تدريجي (0.12مول، 7.6مل) من ثنائي كبريتيد الكاربون ثم صعد المزيج لمدة 3 ساعات ونصف وبعدها تم إضافة الفحم المنشط لامتزاز الألوان وصعد المزيج مرة أخرى لمدة نصف ساعة أو أقل ، بعدها تم إضافة محلول حامض الهيدروكلوريك المخفف (50%) مع التحريك إلى أن يصبح المحلول متعادلا، رشح الناتج وأعيدت بلورته من الايثانول

البنزوايميدازول من المركبات العضوية غير متجانسة الحلقة، يحتوي على حلقة بنزين وحلقة ايميدازول ويتكون من ذرات الكاربون والنيتروجين والهيدروجين [1]، وهو من المواد صلبة القوام ذو لون أبيض - بني فاتح ودرجة انصهاره (172) م⁵ قابل للذوبان في الايثانول والماء [2]، يعد البنزوايميدازول ومشتقاته من المركبات المهمة في الكيمياء الطبية إذ تمتلك العديد من الأنشطة البيولوجية ومختلف التطبيقات العلاجية [3]، وقد استعملت كمضادات للفطريات والجراثيم، مضادات للتشنج، مسكنات للالام ومضادات للسرطان [4,5] . والبايرازول ايضا من المركبات العضوية غير متجانسة الحلقة، تم تحضيره لأول مرة عام (1980) م من تكثيف ابيكلورو هيدرين مع الهيدرازين المائي وبوجود كلوريد الزنك [6]، يعد البايرازول من المركبات المهمة في الحياة إذ يمتلك مدى واسع من الأنشطة البيولوجية ومجموعة متنوعة من التطبيقات الزراعية والصناعية [7] وقد استخدم البايرازول ومشتقاته كمضاد للاكتئاب والسرطان والالتهابات واستخدم ايضا كمبيد للحشرات والفطريات [8,9]. تم دراسة قواعد مانخ لأول مرة من قبل العالم (C.Mannich) في الفترة ما بين

بلورة الراسب الناتج بالايثانول وكانت درجة انصهاره (215-213) م⁵ المنشورة (230-200) م⁵ ونسبة 65%.

تحضير مشتق البايразول (A₄) : (17)

Synthesis of Pyrazole Derivative

سخن مزيج من (0.005 مول، 1.11 غم) من (A₃) مع (0.05 مول، 13 مل) من أثيل اسيتو اسيتيت على حمام مائي وعند درجة حرارة (85-80) م⁵ لمدة ساعتين مع التحريك بين فترة وأخرى بواسطة محرك زجاجي وبعدها ترك دورق التفاعل ليبرد بدرجة حرارة الغرفة، ومن ثم غسل الناتج بالايثر لإزالة الشوائب الملونة ورشح الراسب الناتج وجفف وأعيدت بلورته بالايثانول للحصول على راسب ذو لون وردي، درجة أنصهاره (200-199) م⁵ ونسبة 74%.

تحضير قواعد مانخ⁽¹⁷⁾ (A₅₋₁₀) :

Synthesis of Mannich Bases:

مزج (0.001 مول، 0.313 غم) من مشتق البايразول (A₄) مع (3) مل من الفورمالديهايد، ثم تم إضافة (0.001) مول من معوضات الامين الاولى مع التحريك بشكل مستمر وبعدها أضيف إلى المزيج (10) مل من الايثانول المطلق، ثم صعد المزيج لمدة ساعتين وبعدها ترك المحلول ليبرد، أضيف إلى التلج المجروش مع التحريك المستمر وتكون راسب، فصل الناتج بالترشيح وأعيدت بلورته باستعمال الايثانول، وتم قياس درجة الانصهار، علماً أن بعض الصفات الفيزيائية مبيته في الجدول (1).

المطلق للحصول على راسب ابيض درجة أنصهاره (290) م⁵ المنشورة (304-285) م⁵ ونسبة 89%.

تحضير ايثايل (بنزوإيميدازول -2- ثايو) اسيتات (A₂)⁽¹⁵⁾

Synthesis of Ethyl(benzimidazole-2-yl thio) acetate
حضر هذا المركب عن طريق اضافة (0.007 مول، 0.85 غم) من ايثيل -2- كلورو اسيتات بشكل تدريجي مع التحريك المستمر الى (0.007 مول، 1.05 غم) من -2- مركبوتينزوإيميدازول و (0.007 مول، 0.39 غم) من هيدروكسيد البوتاسيوم المذاب في (10) مل من الايثانول المطلق ثم صعد المزيج لمدة 5 ساعات، رشح الراسب وغسل بالماء المقطر ثم اعيدت بلورته بالكلوروفورم للحصول على راسب ذو لون بني فاتح درجة أنصهاره (103-100) م⁵ المنشورة (105-100) م⁵ ونسبة 88%.

تحضير (بنزوإيميدازول -2- ثايو) اسيتو هيدرازيد (A₃)⁽¹⁶⁾

Synthesis of (Benzimidazole-2-yl thio) acetohyrazide

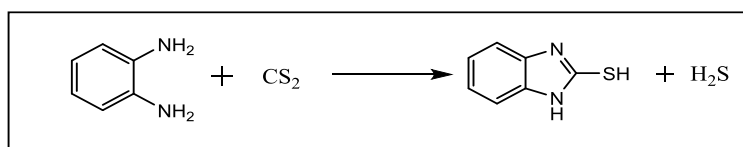
صعد مزيج من (0.0034 مول، 0.75 غم) من (A₂) مع (0.0136) مول من الهيدرازين المائي (80%) لمدة 4 ساعات وبعدها تم اضافة (2) مل من الايثانول المطلق وصعد المزيج مره أخرى لمدة ساعة لاكمال عملية تكوين الهيدرازيد، ثم ركز المزيج إلى النصف، واضيف اليه التلج المجروش إذ ظهر راسب ذو لون رصاصي فاتح، تم إعادة

جدول (1): بعض الصفات الفيزيائية والنسب المئوية للمنتوج لقواعد مانخ (A₅₋₁₀)

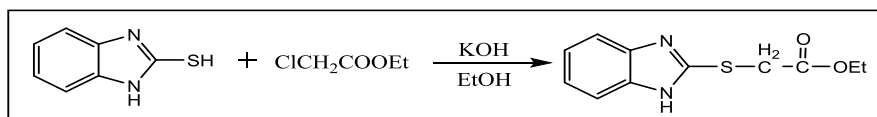
Comp. No.	R	Molecular Formula	M.P (°C)	Colour	Yelid %
A ₅		C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O ₃ S	200-202	Orange	88%
A ₆		C ₂₁ H ₂₂ N ₆ O ₂ S	122-124	Orange	85%
A ₇		C ₂₀ H ₁₉ N ₆ O ₂ SCl	177-179	Orange	89%
A ₈		C ₂₁ H ₂₂ N ₆ O ₂ S	215-217	Orange	79%
A ₉		C ₂₁ H ₂₂ N ₇ O ₂ S	148-150	Yellow	84%
A ₁₀		C ₂₀ H ₂₀ N ₇ O ₂ S	139-141	Yellow	89%

وباستعمال محلول من هيدروكسيد البوتاسيوم الكحولي مكونا حلقة الايميدازول.

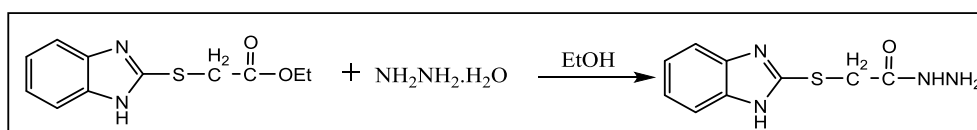
النتائج والمناقشة: حضر المركب 2- مركبوتينزوإيميدازول (A₁) من خلال تفاعل أورثو فنيولين ثنائي امين مع ثنائي كبريتيد الكربون



ظهرت حزمة عند التردد (1465) سم⁻¹ تعود إلى مط (C=N) وكذلك ظهرت حزم عند التردد (1258) سم⁻¹ تعود لمجموعة (C=S) ولوحظ ظهور حزمة عند التردد (1010) سم⁻¹ تعود لمط اصرة (C-N) .
اما المركب (A₂) فقد حضر من التصعيد الحراري ل 2- مركبتو بنزوايميدازول مع ايثايل كلورو اسيتيت وباستعمال الايثانول المطلق في وسط قاعدي.



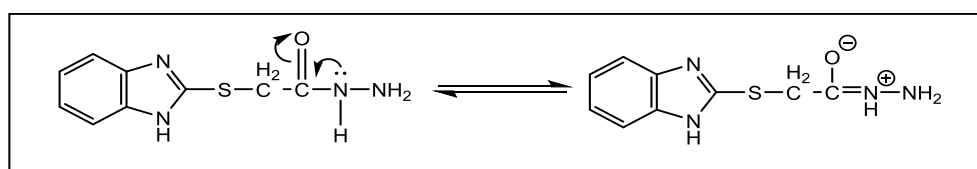
ظهرت حزم عند المدى (1438-1506) سم⁻¹ تعود لمط اصرة (C[≡]C) الأروماتية وكذلك ظهور حزمة عند التردد (1402) سم⁻¹ تعود الى مط اصره (C-N) كما اظهر حزمة عند (1020) سم⁻¹ تعزى لتردد مط اصرة (O-C).
حضر الهيدرازيد (A₃) من التصعيد الحراري للاستر (A₂) مع الهيدرازين المائي (80%) وباستعمال الايثانول المطلق.



مجموعة الكاربونيل من التردد (1739) سم⁻¹ الى (1666) سم⁻¹ وسبب ذلك يعزى الى وجود ظاهرة الرنين في الهيدرازيد والتي تعمل على تقليل صفة الاصرة المزدوجة ل (C=O) وبذلك يقل ثابت قوة الاصرة وينخفض ترددها.

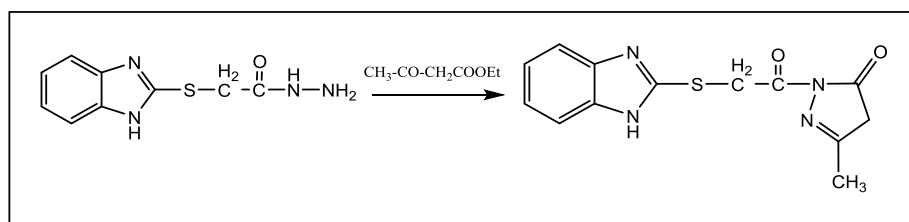
وقد تم التأكد من المركب الناتج من خلال قياس درجة الانصهار وملاحظة تغير اللون وكذلك من خلال استعمال الكشوفات الكيميائية إذ أعطى كشف الكبريت نتيجة موجبة، ان طيف الاشعة تحت الحمراء (IR) للمركب (A₁) يوضح اختفاء حزمة (NH₂) وظهور حزمة عند التردد (3117) سم⁻¹ تعود الى مجموعة (NH) وحزمة ضعيفة عند التردد (2571) سم⁻¹ تعود إلى تردد مط مجموعة (SH)، فضلاً عن

وقد تم تشخيص المركب (A₂) من خلال قياس درجة الانصهار وتغير اللون و قياس طيف الاشعة تحت الحمراء (IR) فقد أعطى حزمة عند التردد (3049) سم⁻¹ تعود الى مط اصرة (C-H) الاروماتية وكذلك ظهور حزمي امتصاص عند (2873-2972) سم⁻¹ تعود إلى مط الاصرة (C-H) الاليفاتية المتناظرة وغير المتناظرة وحزمة عند التردد (1739) سم⁻¹ تعود لمط مجموعة الكاربونيل الاسترية وكذلك

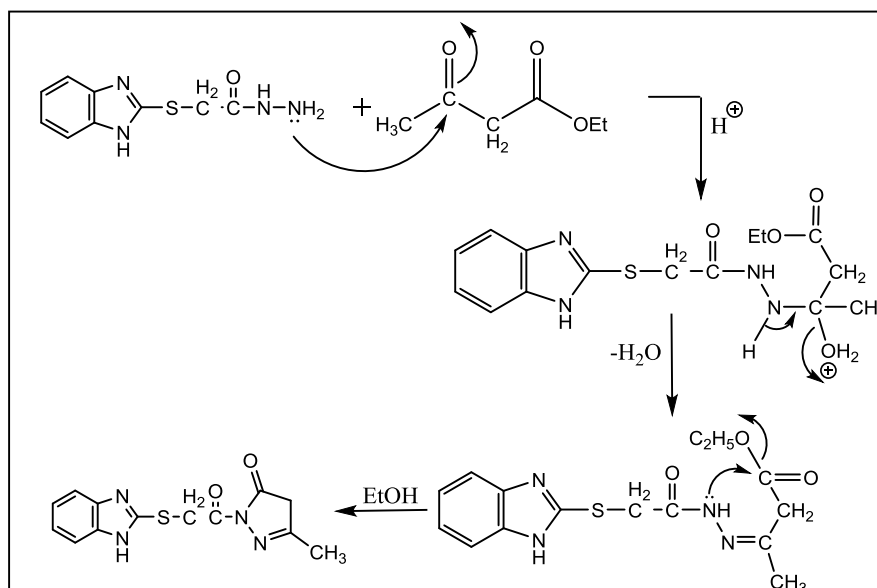


كما حضر المركب (A₄) من خلال تفاعل الهيدرازيد المحضر (A₃) مع اثيل اسيتو اسيتيت.

كما اظهر الطيف حزمة عند التردد (1533) سم⁻¹ تعود لمط اصرة (C[≡]C) الاروماتية وحزمة مط عند (1556) سم⁻¹ تعود الى (C=N).

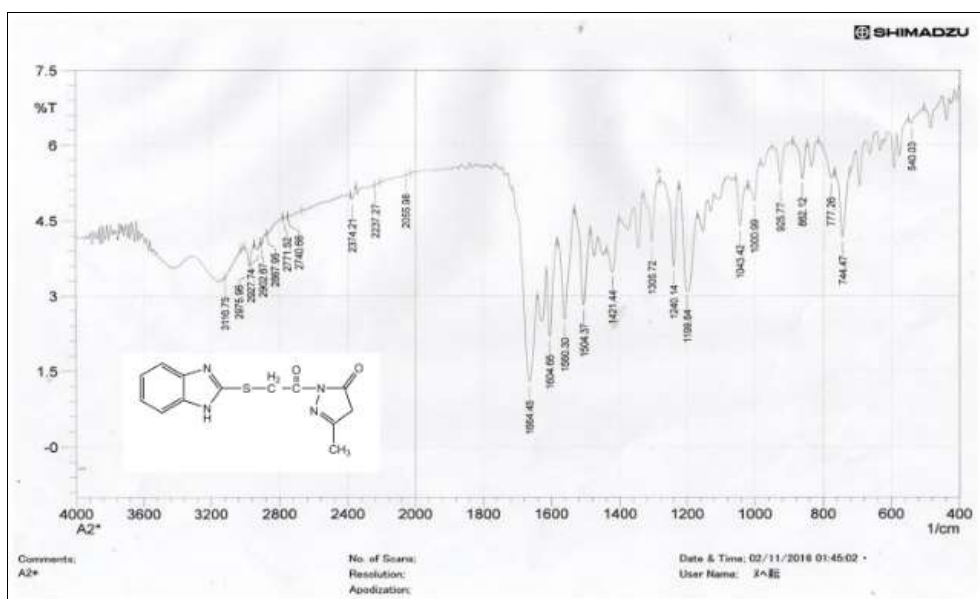


يمكن توضيح الميكانيكية المقترحة للتفاعل أعلاه على النحو الاتي: (18)

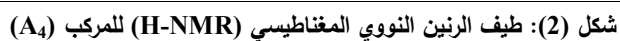


لكل جزء من المليون تعود لبروتونات مجموعة الميثيل (CH_3)، كما ظهرت اشارة احادية عند المدى (2.7) لكل جزء من المليون تعود لبروتونات (—C—C(=O)—CH_3) ، وظهرت اشارة احادية عند (4.01) لكل جزء من المليون تعزى الى بروتونات مجموعة الميثيلين (-S- CH_2 -) وظهرت اشارة عند الموقع (6.5) لكل جزء من المليون تعود لبروتون (N-H) وظهرت اشارات متعددة عند المدى (7.68-7.12) لكل جزء من المليون تعود لبروتونات الحلقة الاروماتية، وتبين وجود اشارة احادية عند (2.5) لكل جزء من المليون وهي تعود للمذيب (d_6 -DMSO)، والشكل رقم (2) يبين طيف الرنين النووي المغناطيسي للمركب (A_4).

وقد تم التأكد من المركب الناتج من خلال تغير اللون وقياس درجة الانصهار وقياس طيف الاشعة تحت الحمراء (IR)، فقد اعطى حزمة عند التردد (3116) سم $^{-1}$ تعود لاصره (C-H) الاروماتية اما (C-H) الاليفاتية فقد ظهرت ضمن المدى (2927-2975) سم $^{-1}$ ، كما ظهرت حزمة عند التردد (1664) سم $^{-1}$ تعود لمط مجموعة الكربونيل (C=O) وحزمة امتصاص مط الاصرة (C=N) عند (1604) سم $^{-1}$ كما ظهرت حزمة عند التردد (1560) سم $^{-1}$ لاصرة ($\text{C}^{\text{---}}\text{C}$) الاروماتية وكذلك ظهرت حزم ضمن المدى (1240-1305) سم $^{-1}$ تعود لمط اصرة (C-N)، والشكل رقم (1) يبين طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (A_4). وظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ($^1\text{H-NMR}$) اشارة احادية عند الازاحة الكيميائية (1.631)

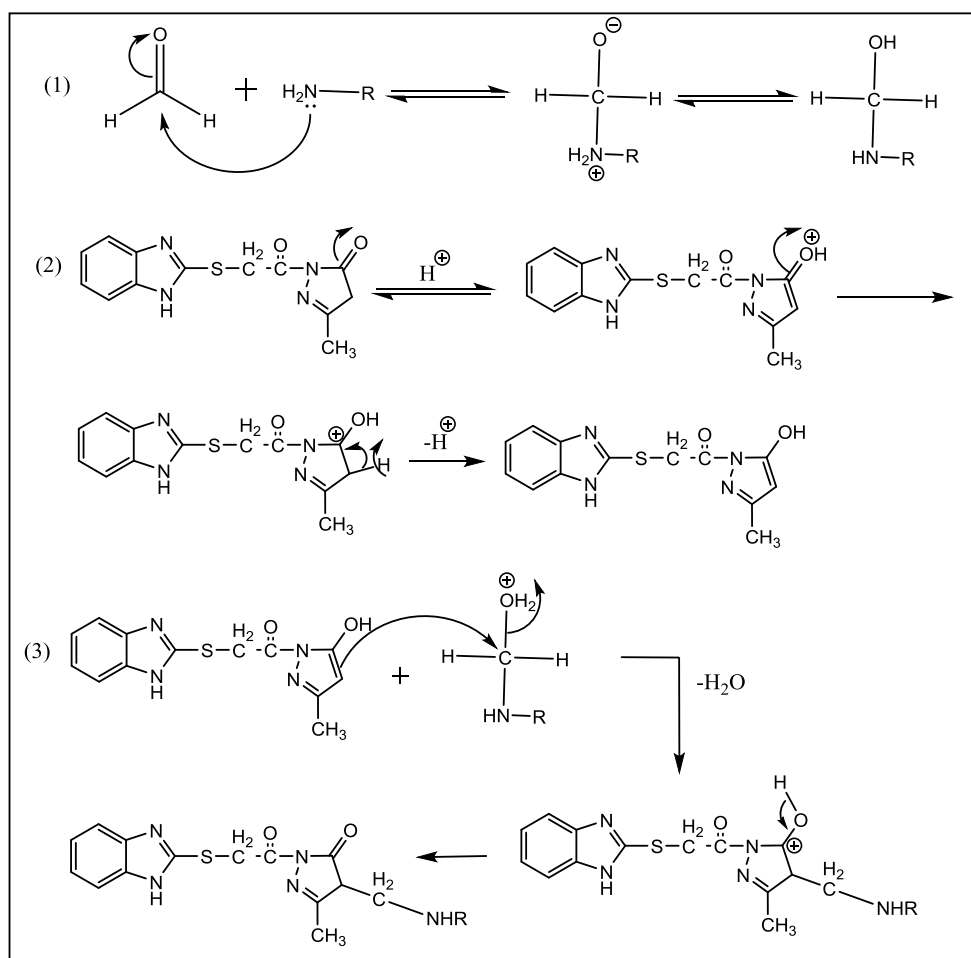


شكل (1): طيف الاشعة تحت الحمراء (IR) للمركب (A_4)

Cc1c[nH]c2ccccc12SCCOC(=O)n1c(=O)c(C)c[nH]1 + H2N-R >> Cc1c[nH]c2ccccc12SCCOC(=O)n1c(=O)c(C)c[nH]1CNC(R)R

R = Primary amine

يمكن توضيح الميكانيكية المقترحة للتفاعل على النحو الآتي: ⁽¹⁹⁾



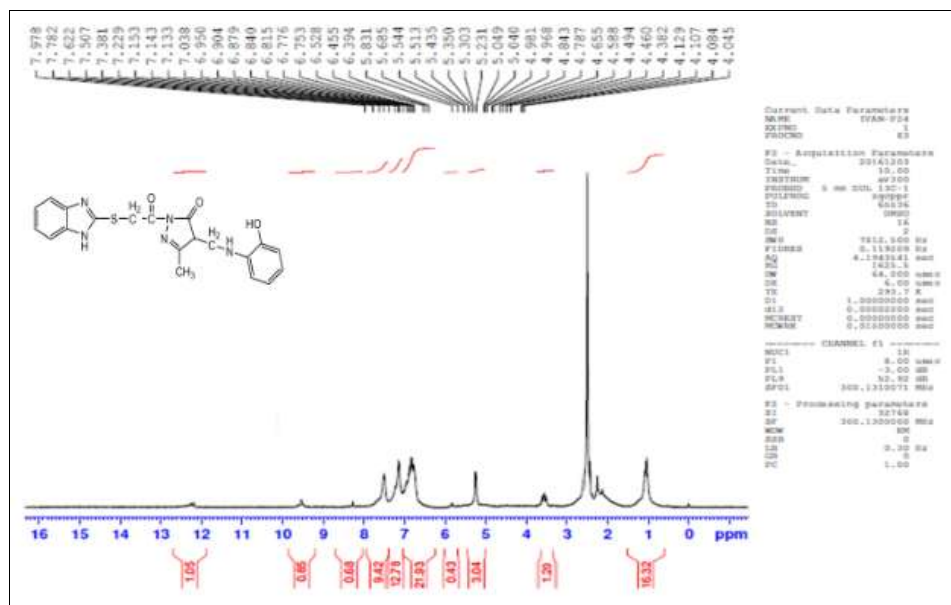
وقد شخصت قواعد مانخ المحضرة من خلال تغير خواصها الفيزيائية المبيته في الجدول (1) وقياس طيف الاشعة تحت الحمراء (IR) إذ اظهر الطيف حزمًا عند المدى (3321-3427) سم⁻¹ تعود إلى مط أصره (N-H) وظهرت حزم عند المدى (2921-2978) سم⁻¹ تعزى إلى مط أصره (C-H) الاليفاتية ، ولوحظ ظهور حزم عند المدى (1595-1627) سم⁻¹ تعود إلى مط أصره (C=N) كما ظهرت حزم عند المدى (1106-1265) سم⁻¹ تعزى إلى مط أصره (C-N) و الجدول رقم (2) يبين نتائج الاشعة تحت الحمراء (IR) لقواعد مانخ المحضرة .

جدول (2): حزم امتصاص الاشعة تحت الحمراء (IR) لقواعد مانخ (A₅₋₁₀)

Comp. No.	R	IR cm ⁻¹ (KBr)					
		N-H	C-H arom.	C-H alph.	C=N	C-N	C-S
A ₅		3373	3025	2925	1623	1255	746
A ₆		3386 3365	3063	2975	1620	1236	810
A ₇		3392	3072	2977	1625	1265	744
A ₈		3390	3010	2921	1622	1263	744
A ₉		3350	3055	2978	1625	1106	743
A ₁₀		3384	3056	2977	1595	1240	769

واظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ($^1\text{H-NMR}$) اشارة مفردة عند الموقع (1.1) جزء من المليون تعود لبروتونات المثل (CH_3) وظهرت اشارة عند الموقع (2.3ppm) تعود الى بروتون مجموعة ($-\text{CH}$) و اشارة عند الموقع (3.4-3.5ppm) تعود لبروتونات المثلين ($-\text{CH}_2-\text{N}$)، و اشارة عند (5.2ppm) تعود لبروتونات مجموعة المثلين ($-\text{S}-\text{CH}_2-$)، كما ظهرت اشارات متعددة عند المدى

(7.4-7.6ppm) تعود لبروتونات الحلقة الاروماتية و اشارة عند الموقع (8.3ppm) تعود الى بروتون (NH) خارج الحلقة و اشارة عند الموقع (9.5ppm) تعود الى بروتون (OH) و اشارة عند الموقع (12.2ppm) تعود الى بروتونات (NH) الحلقة، والشكل رقم (3) يبين طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (A_5).



شكل (3): طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (A_5)

المصادر

- 1- N. Sing, A. pandurangan, P. Anand and A. Ahmad, **J. International Current Pharmaceutical.**, 1(15), 119-127, (2012).
- 2- S. Servi, S.Afr. **J. Chem.**, 55, 119-123, (2002).
- 3- R. Walia, Md. Hedaitullah, S.F. Nazz, K. Iqbal, and HS. Lamba, **Int. J. Research in Pharmacy and Chemistry**, 1(3), 565-574, (2011).
- 4- M. Sugumaran and M.Y. Kumar, **Int. J. Pharm. Sci. and Drug Res.**, 4(1), 80-83, (2012).
- 5- A.P. Nikalje and M. Ghodke, **World J. Pharm. and Pharmaceutical Sci.**, 3(2), 1311-1322, (2014).
- 6- D.T.Davies, "Aromatic Heterocyclic Chemistry" 1th Ed., Great Britain, the Bath Press, Avon, London, (1992).
- 7- R.M. Rao, G.N. Reddy and J. Sreeramulu, **Der Pharma Chem.**, 3(5), 301-309, (2011).
- 8- K.A. Kumar and P. Jayaroopa, **Int. J. Pharm Tech Res.**, 5(4), 1473-1486, (2013).
- 9- L.R.S.Dias and R.R.S.Salvador, **Pharmaceuticals**, 5(10), 317-324, (2012).
- 10- M.S.M. Al-Tamemey, M.A. Al-Dakilley, A.J. Mahrath and A.H. Maeky, **National J. of Chemistry**, 37, (2010).
- 11- M.I. Konakaleva, L.S. Suwadi, M. Kostove and J. Deschamps, **Tetrahedro Letters**, 52, 1909-1912, (2011).
- 12- H.Y. Hussin, **Jou. Raf. Sci**, 20(4), 52-57, (2009).
- 13- K.A.J. Al-Bayati, **Tikrit J. of Pure Sci.**, 17(2), 40-45, (2012).
- 14- L.W. Maw and L.L. Biing, **J. Chin. Inst. Chem. Eng.**, 38(2), 161, (2007).
- 15- Z.A.K. Al-Messri, **Um-Salama Science J.**, 6(1), 200-208, (2009).
- 16- S.R. Pattan, P.A. Rabara, J.S. Pattan, A.A. Bukitagar, V.S. Wakale and S. Musmade, **Indian J. of Chemistry**, 48B, 1453-1456, (2009).
- 17- J.March, "Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Strcture", 2nd Ed., McGraw-Hill, Co. London, 307, (1977).
- 18- M.Z. Khalaf, **M.Sc. Thesis**, University of Tikrit, Tikrit, Iraq, (2011).

Synthesis and Characterization of new Mannich Bases for Pyrazole containing Benimidazole Ring

Aya H. Mohammed , Ahmed A. H. Al-Kadhimi , Fadhel D. Khaled

Department of Chemistry , College of Science , University of Tikrit , Tikrit , Iraq

Abstract

This research includes synthesis of new derivatives of benzimidazole , the compound (A_1^*) prepared by reaction of o-phenylene diamine with carbon disulfide in alcoholic potassium hydroxide. Then the compound (A_1^*) was reaction with ethyl chloroacetate and potassium hydroxide to give ester (A_2^*). Then preparation of hydrazide (A_3^*) by the reaction of (A_2^*) with hydrazine hydrate (80%). Then we used the hydrazide (A_3^*) to prepare pyrazole (A_4), then preparation of mannich basses by reaction of compound (A_4) with different primary aromatic amines and formaldehyde

Keywords: Benzimidazole, Pyrazole, Mannich Basses