

تحضير وتشخيص مركبات البنزايמידازول والبنزاثيازول المشتقة من (حامض الكاليك ، حامض النيكوتيك) وتقييم الفعالية المضادة للأكسدة لبعض منها

زينب هاشم محمد*1، ملاذ خلف رشيد2، رفاه رزوق حميد السامرائي1

1- قسم الكيمياء التطبيقية، كلية العلوم التطبيقية، جامعة سامراء، العراق

2- قسم الكيمياء، كلية التربية، جامعة سامراء، العراق



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

<https://doi.org/10.54153/sjpas.2024.v6i3.687>

الخلاصة:

تم في هذه الدراسة تحضير مركبات حلقيّة خماسية غير متجانسة مشتقة من حامض الكاليك وحامض النيكوتيك، حضرت مركبات البنزايמידازول (C_3, C_4, C_5, C_6) من مزج كميات مولية متساوية كل من حامض الكاليك وحامض النيكوتيك مع المركبات الامينية (أورثو فنلين ثنائي الامين و 4- مثيل أورثو فنلين ثنائي الامين). وحضرت مركبات البنزاثيازول (C_{10}, C_{11}) من مزج كميات متساوية كل من حامض الكاليك وحامض النيكوتيك مع 2- أمينو ثايوفينول، شخّصت المركبات المحضرة باستخدام التقنيات الطيفية المختلفة مثل (FT-IR و $H-NMR$ و Mass) وتم تقدير فعالية المركبات (حامض الكاليك، C_3, C_4, C_{10}) و (حامض النيكوتيك C_6, C_{11}) كمواد مضادة للأكسدة خارج الجسم (In vitro) وبثلاث طرق وهي القوة الاختزالية و قابلية المركب لاكتساح بيروكسيد الهيدروجين والسعة الكلية لتضاد الاكسدة حيث أظهرت بعض المركبات قابلية عالية كمضادات أكسدة ..

معلومات البحث:

تاريخ الاستلام: 2023/08/22

تاريخ التعديل : 2023/10/14

تاريخ القبول: 2023/11/17

تاريخ النشر: 2024/09/30

الكلمات المفتاحية:

بنزايמידازول، بنزوثيازول، حامض الكاليك، حامض النيكوتيك، مضادات أكسدة.

معلومات المؤلف

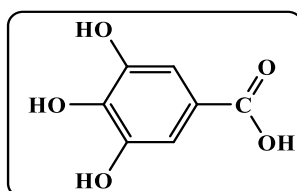
الايمل:

zainab.h@uosamarra.edu.iq

الموبايل:

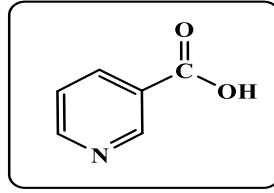
المقدمة:

حامض الكاليك هو مركب عضوي يعرف أيضا بـ (3،4،5 - ثلاثي هيدروكسي بنزويك) وهو أحد المركبات الكيميائية في التانين [1]، يوجد في المرارة ولحاء البلوط والعنب واوراق الشاي كأحد المكونات الفينولية الرئيسية [2]، لحامض الكاليك فعالية حيوية تتمثل بفعاليتها ضد الفطريات الفايروسات [3] وكذلك ضد نمو الخلايا السرطانية كونه مضاد أكسدة لذا فان له دور هام في حماية الخلايا من خطر الجذور الحرة [4]. كما ان لحامض الكاليك فعالية ضد داء السكر اذ يحسن من عملية نقل الكلوكوز الى داخل الخلايا كما انه يحسن من حساسية الانسولين ويثبط انزيم المحلل للنشا والكلايكوجين عند نقاط التفرع [5]. والشكل (1) يبين الصيغة التركيبية لحامض الكاليك [6]



الشكل 1: الصيغة التركيبية لحامض الكاليك

حامض النيكوتينك هو أحد الأشكال الهامة لفيتامين B₃، يشارك في العديد من العمليات الحيوية داخل خلايا جسم الكائن الحي ويؤدي نقصه الى الإصابة بالعديد من الامراض يستخدم كعامل مساعد لخفض المستويات العالية من الدهون في الدم [7]، كما وأظهرت مشتقاته فعالية عالية في علاج العديد من الامراض مثل الالتهاب الرئوي [8] وأمراض الكلى [9] والزهايمر [10]. والشكل (2) يبين الصيغة التركيبية لحامض النيكوتينك [11].



الشكل 2: الصيغة التركيبية لحامض النيكوتينك

البنزوايميدازول من المركبات المهمة والتي لها جانب متميز في الكيمياء الطبية إذ تمتلك مجموعة واسعة من الانشطة البيولوجية والتطبيقات العلاجية المختلفة [12]، وقد استخدمت كمضادات للالتهاب [13]، مضادات للسرطان [14]، مضادات لفيروس نقص المناعة المكتسب [15] ومسكن للالام [16].

البنزوثيريازول مركبات لها أهمية خاصة في مجال الكيمياء الطبية بسبب إمكاناتها الدوائية الرائعة. وان نواة بنزوثيريازول تمتلك عددًا من الانشطة البيولوجية مثل مضادات الاكسدة [17] ومضادات السكر [18]، مضاد للبكتريا [19].

مضادات الاكسدة هي مركبات كيميائية تمتاز بقدرتها على اختزال الجذور الحرة وتأخير او تمنع وصول اضرارها الى المكونات الخلوية القابلة للأكسدة، وهي تعمل كنظام دفاعي ضد الاجهاد التأكسدي الذي تسببه الجذور الحرة أو ذرات الاوكسجين الفعالة فهي تحمي خلايا الانسجة في الجسم من التأثيرات السلبية للجذور الحرة [20]. ان عمل مضادات الاكسدة يتبلور في اقتناص الجذور الحرة ومعادلتها بمنحها الالكترن او تتفاعل مع هذه الجذور وتكوين مركبات غير ضارة [21].

طريقة العمل

تحضير المركبات

تحضير مركب C₃ [22]

يمزج 0.5 غم (0.003 مول) من حامض الكاليك و0.3 غم (0.003 مول) من أورثو فنلين ثنائي الامين و0.16 غم (0.003 مول) من كلوريد الامونيوم اذ وضع الحامض الكربوكسيلي في ورق دائري مزود بمحرك مغناطيسي يحتوي على 20 مللتر ايثانول مطلق، ثم اضيف اليه قطرتين من حامض الهيدروكلوريك المركز، يحرك المزيج ثم يضاف المركب الاميني مع التحريك المستمر لعدة دقائق، وصعد المزيج لمدة 7-8 ساعات، بعدها تم تبريد مزيج التفاعل، واحتفظ به لمدة 24 ساعة ورشح وتم غسله بالماء المقطر، وتجفيفه، واعادة بلوته بالايثانول المطلق. كما في المخطط (1)، الجدول (1) يوضح الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة.

تحضير مركب C₄

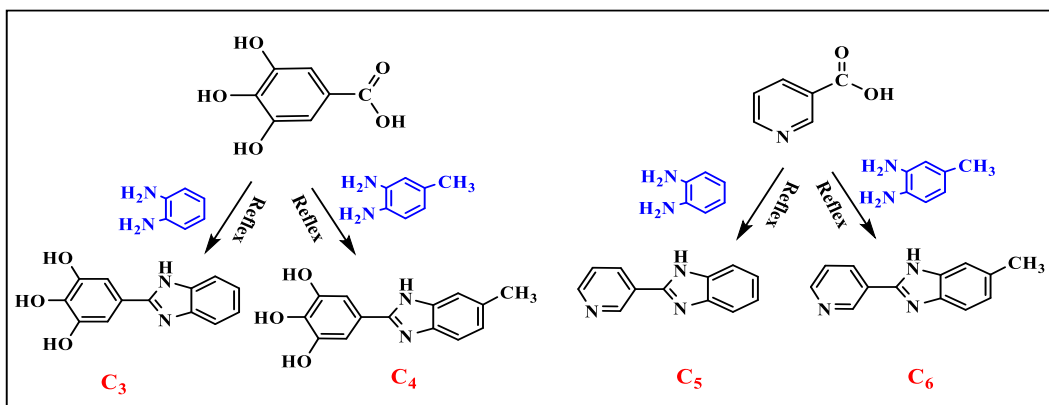
يمزج 0.5 غم (0.003 مول) من حامض الكاليك و0.43 غم (0.004 مول) من 4-مثيل أورثو فنلين ثنائي الامين و0.2 غم (0.004 مول) من كلوريد الامونيوم، وكما ذكر في تحضير مركب C₃.

تحضير مركب C₅

يمزج 0.5 غم (0.004 مول) من حامض النيكوتينك و0.3 غم (0.004 مول) من أورثو فنلين ثنائي الامين و0.16 غم (0.004 مول) من كلوريد الامونيوم، وكما ذكر في تحضير مركب C₃.

تحضير مركب C₆

يمزج 0.5 غم (0.004 مول) من حامض النيكوتينك و0.5 غم (0.004 مول) من أورثو فنلين ثنائي الامين و0.2 غم (0.004 مول) من كلوريد الامونيوم، وكما ذكر في تحضير مركب C₃.



المخطط 1: تحضير مركبات البنزايמידازول المشتقة من حامض الكاليك وحامض النيكوتيك

الجدول 1: بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة (C₃, C₄, C₅, C₆)

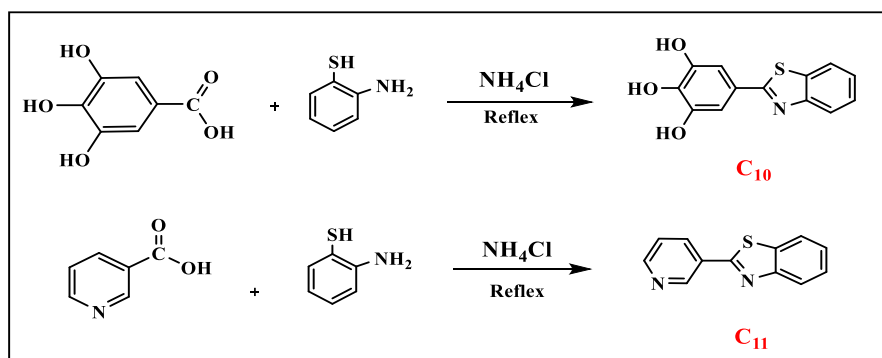
Comp. No.	Molecular Formula	molecular weight	Colour	m.p °C	Time/ hr	Yield %
C ₃	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₃	242.23	Purple	150-153	7	72
C ₄	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃	256.26	Black	200-203	7	80
C ₅	C ₁₂ H ₉ N ₃	195.23	Brown	251-253	8	68
C ₆	C ₁₃ H ₁₁ N ₃	209.25	White	174-176	7	70

تحضير المركب C₁₀ [23]

يتمزج 0.5 غم (0.003 مول) من حامض الكاليك مع 0.4 مللتر (0.003 مول) من 2-أمينوثايوفينول و 0.16 غم (0.003 مول) من كلوريد الامونيوم اذ وضع الحامض الكربوكسيلي في ورق دائري مزود بمحرك مغناطيسي يحتوي على 20 مللتر ايثانول مطلق ثم اضيف اليه قطرتين من حامض الهيدروكلوريك المركز، يحرك المزيج لمدة ربع ساعة ثم يضاف من 2-أمينوثايوفينول مع التحريك المستمر لعدة دقائق. صعد المزيج لمدة 7-8 ساعات، بعدها تم تبريد مزيج التفاعل واحتفظ به لمدة 24 ساعة، ورشح الراسب، وتم غسله بالماء المقطر، وتجفيفه، واعادة بلوته بالايثانول المطلق. كما في المخطط (2)، الجدول (2) يوضح الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة.

تحضير مركب C₁₁

يتمزج 0.5 غم (0.004 مول) من حامض الكاليك مع 0.43 مللتر (0.004 مول) من 2-أمينوثايوفينول و (0.004 مول) من كلوريد الامونيوم، وكما ذكر في تحضير مركب C₁₀.



المخطط 2: تحضير مركبات البنزوثيازول المشتقة من حامض الكاليك وحامض النيكوتيك

الجدول 2: بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة (C₁₀-C₁₁)

Comp. No.	Molecular Formula	molecular weight	Colour	m.p °C	Time/ hr	Yield %
C ₁₀	C ₁₃ H ₉ NO ₃ S	259.28	Light Brown	87-89	7	78
C ₁₁	C ₁₂ H ₈ N ₂ S	212.27	Yellow	90-91	8	70

تقدير فعالية المركبات كمواد مضادة للأوكسدة خارج الجسم (*In vitro*)
أولاً: القوة الاختزالية

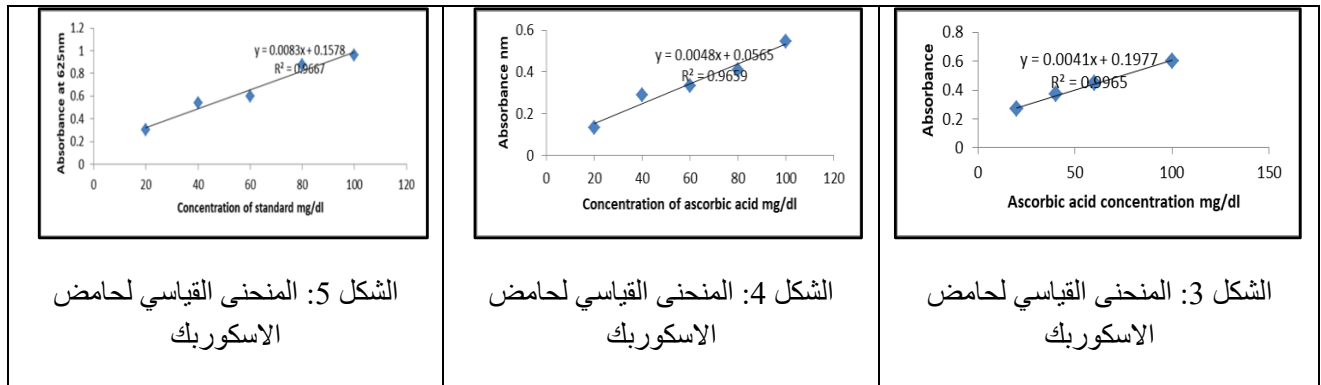
تقدر القوة الاختزالية للمركبات المحضرة اعتماداً على طريقة القوة الاختزالية [24] Oyaizu إذ إن المواد التي لها قوة اختزالية تتفاعل مع بوتاسيوم فيري سيانيد لتعطي بوتاسيوم فيرو سيانيد الذي يتفاعل مع كلوريد الحديدك لينتج معقد ملون (أزرق مخضر) من Fe(II)-2,3,5-Triphenyltetrazolium chloride له أعلى امتصاصية عند الطول الموجي 700 نانوميتر، إذ إن الزيادة في الامتصاصية بزيادة التركيز [25] (حسب قانون بير-لامبرت) يدل إن المادة تمتلك قوة اختزالية، وتم حساب قيمة الـ IC₅₀ اعتماداً على معادلة الخط المستقيم للشكل أدناه وباستخدام برنامج الاكسل لحساب التركيز الذي يظهر 50% من فعالية المادة المضادة للأوكسدة كما في الشكل (3).

ثانياً: قابلية المركب لاكتساح بيروكسيد الهيدروجين

تم الاعتماد على طريقة [26] Ilhami 2005 لتقدير مقدرة النموذج على اكتساح بيروكسيد الهيدروجين، وتم حساب قيمة الـ IC₅₀ اعتماداً على معادلة الخط المستقيم للشكل أدناه وباستخدام برنامج الاكسل لحساب التركيز الذي يظهر 50% من فعالية المادة المضادة للأوكسدة كما في الشكل (4).

ثالثاً: السعة الكلية لمضادات الاكسدة

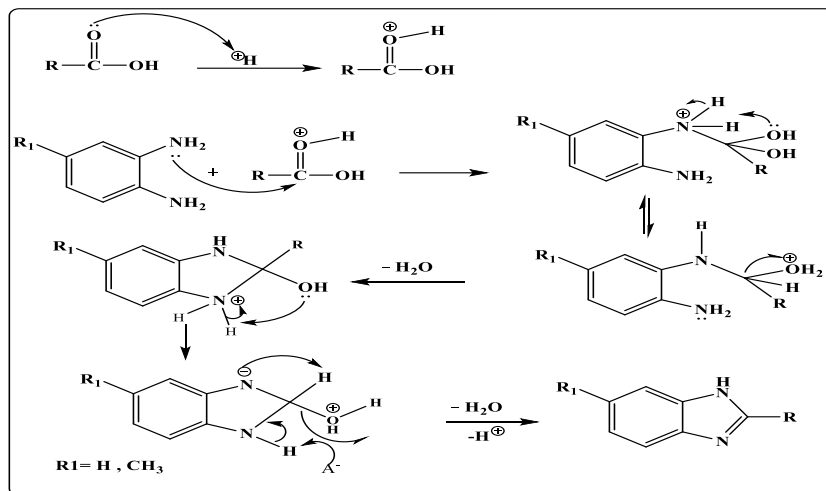
تعتمد الطريقة على اختزال Mo(VI) إلى Mo(V) بوجود المواد المضادة للأوكسدة وتكون معقد الموليبيدوم(V) عند دالة حامضية وبدرجات حرارية عالية وله أعلى امتصاصية عند 695 نانوميتر [27]، وتم حساب قيمة الـ IC₅₀ اعتماداً على معادلة الخط المستقيم للشكل أدناه وباستخدام برنامج الاكسل لحساب التركيز الذي يظهر 50% من فعالية المادة المضادة للأوكسدة كما في الشكل (5).



النتائج والمناقشة

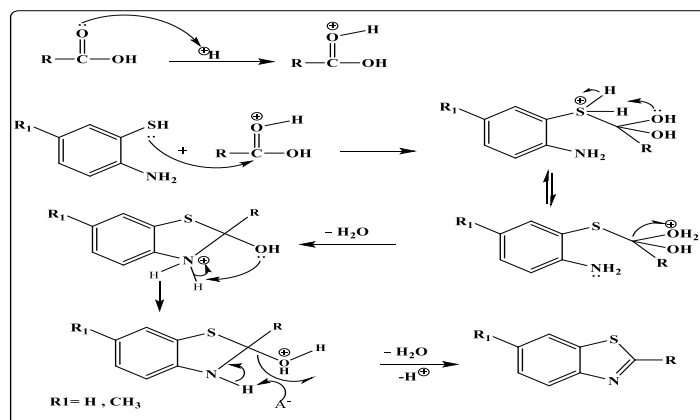
تشخيص المركبات المحضرة

حضرت مركبات البنزايمايدازول (C₃-C₆) وفق الميكانيكية المقترحة في المخطط (3) [28]



المخطط 3: ميكانيكية تحضير مركبات البنزيميدازول (C3-C6)

وحضرت مركبات البنزوثيازول (C10,C11) وفق الميكانيكية المقترحة في المخطط (4) [23]

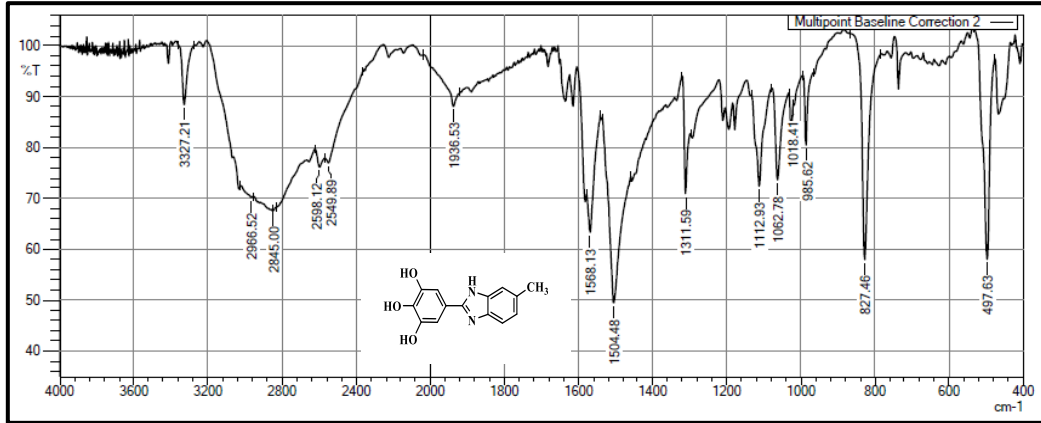


المخطط 4: ميكانيكية تحضير مركبات البنزيميدازول (C10,C11)

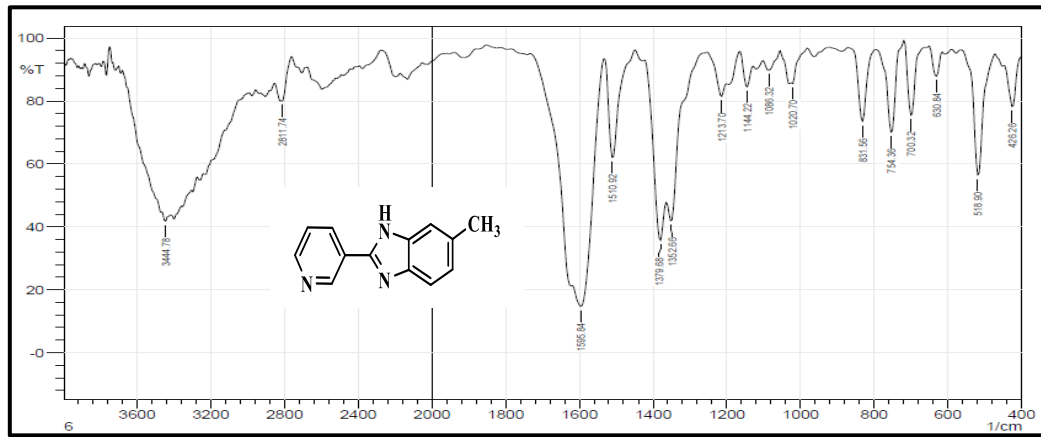
شخصت المركبات المحضرة من خلال قياسات أطياف (FT-IR) باستعمال جهاز (FTIR-8400S) والمجهز من شركة Shimadzu اليابانية وطيف الكتلة من نوع (GC-MS-QP 2012) والمجهز من شركة Shimadzu اليابانية في مختبرات جامعة سامراء و(H-NMR1) في مختبرات جامعة البصرة - كلية التربية للعلوم الصرفة باستعمال جهاز Bruker ultrashield 500 MHz, NMR-Spectrometric,Co.,Germany وتم التأكد من حصول التفاعل من خلال ملاحظة التغيرات التي حصلت على الصفات الفيزيائية من درجة الانصهار والتغير الكبير في اللون عند ملاحظة طيف الأشعة تحت الحمراء للمركبات المحضرة لوحظ اختفاء حزم امتصاص الاهتزاز الامتطاطي المتناظر وغير المتناظر لمجموعة الامين (-NH₂) والتي يتراوح مداها (3500-3200 cm⁻¹) واختفاء حزم امتصاص الاهتزاز الامتطاطي المتناظر لمجموعة (C=O) الكربوكسيلية والتي يتراوح مداها (1725-1700cm⁻¹) وظهور حزمة متوسطة الشدة عند (3323-3330 cm⁻¹) تعود لمط اصرة (N-H) للمركبات (C₄,C₆) وظهور حزمة عند (690cm⁻¹) تعود لأصرة C-S للمركب C₁₀، وكما مبين في الجدول (3) الذي يبين نتائج امتصاص الأشعة تحت الحمراء للمركبات (C₄,C₆,C₁₀) و الأشكال (6) الى (8) الذي يبين امتصاص الأشعة تحت الحمراء للمركبات (C₄) و(C₆) و(C₁₀) على التوالي والجدول 3 الذي يبين نتائج امتصاص الأشعة تحت الحمراء للمركبات (C₄,C₆,C₁₀) وكانت مقارنة لما موجود في الادبيات [29].

الجدول 3: نتائج امتصاص الأشعة تحت الحمراء للمركبات (C₄, C₆, C₁₀)

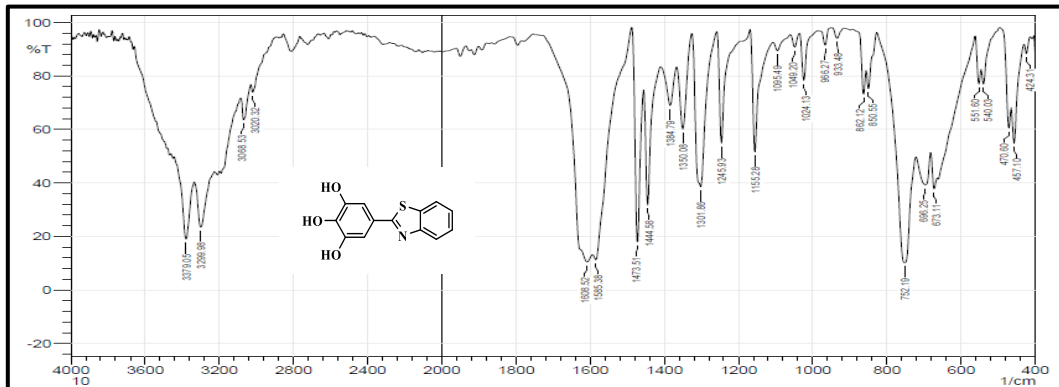
Com.	ν O-H Phenol	νNH	νC-H Arom.	νC-H Alip.		νC=N	ν C=C ring	Others
				Asym.	Sym.			
C ₄	3372	3327	2966	2854	1629	1592	1464	δCH ₃ at 1350
C ₆	-----	3330	3019	2921	1620	1584	1435	δCH ₃ at 1341
C ₁₀	3345	-----	3062	-----	-----	1634	1597	C-S at 690



الشكل 6: طيف FT-IR للمركب C₄



الشكل 7: طيف FT-IR للمركب C₆



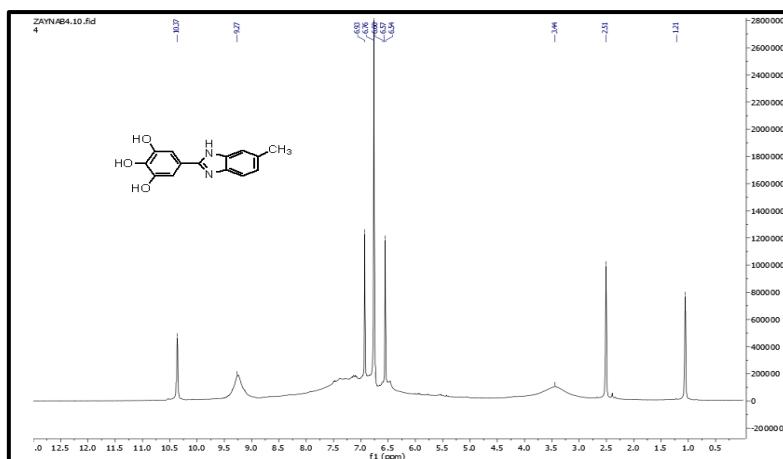
الشكل 8: طيف FT-IR للمركب C₁₀

تم تشخيص بعض المركبات المحضرة طيفيا بتقنية (¹H-NMR) باستخدام (DMSO-d₆) كذيب فقد ظهرت اشارة احادية بشكل عام عند المدى (ppm 2.5) وكذلك ظهور اشارة منفردة عند (ppm 3.3) تعود الى بروتونات الماء (H₂O) في المذيب

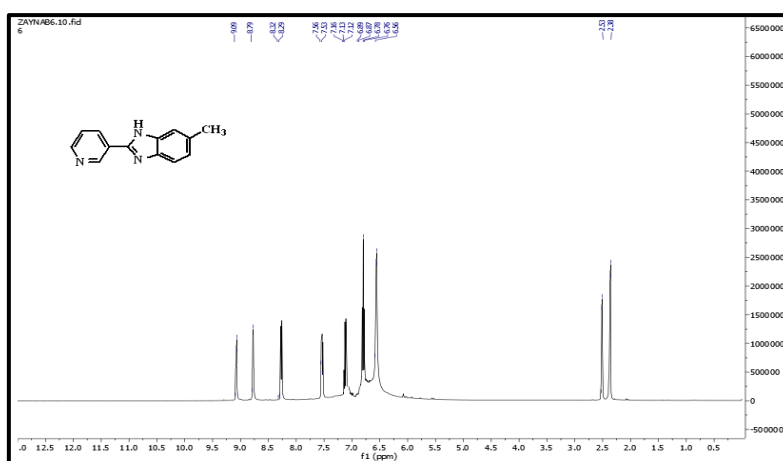
المستعمل بالإضافة الى ظهور العديد من الاشارات عند ازاحات كيميائية وفقا للعلاقة التعددية (n+1) وحسب نوع البروتون وما يؤثر عليه من المجاميع المعوضة سواء كانت دافعة او ساحبة للإلكترونات. الاشكال (9،10،11) الذي يبين أطياف $^1\text{H-NMR}$ للمركبات (C₄) و(C₆) و(C₁₁) على التوالي والجدول 4 الذي يبين قيم الازاحات الكيميائية ($^1\text{H-NMR}$) لبعض المركبات المحضرة وكانت مقارنة لما موجود في الادبيات [30].

الجدول 4: قيم الازاحات الكيميائية ($^1\text{H-NMR}$) لبعض المركبات المحضرة

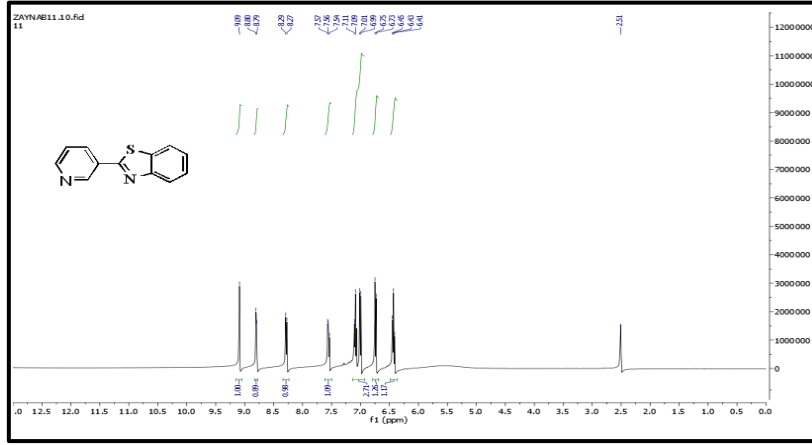
Comp.	Chemical Shift (ppm)	No. of Protons	Type of single	Group
C ₄	1.2	3	s	Ar-CH ₃
	6.5-7	5	m	Ar-H
	9.3	1	s	-NH-
	6.7	1	s	Ar-OH
C ₆	1.2	1	s	Ar-CH ₃
	6.6-7.0	7	m	Ar-H
	9	1	s	-NH-
C ₁₁	6.4-7.5	4	m	Ar-H
	8.3-9.2	2	m	Ar-H-N-



الشكل 9: طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب C₄

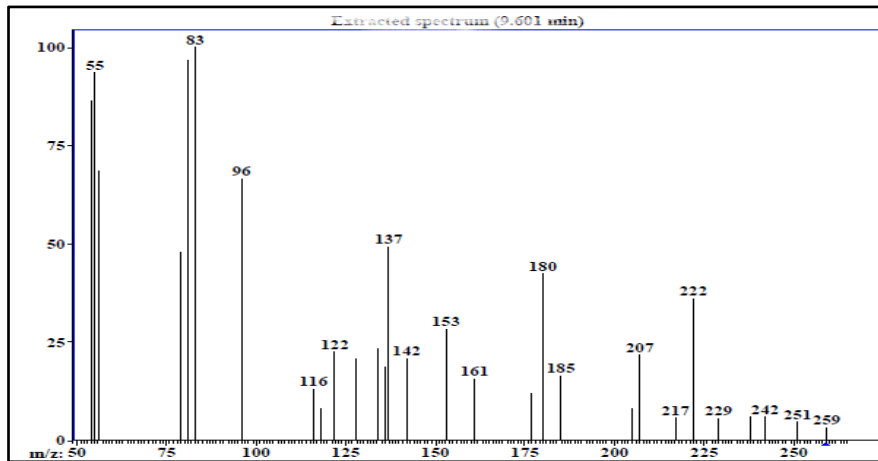


الشكل 10: طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب C₆



الشكل 11: طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب C_{11}

أما طيف الكتلة للمركب (C_{10}) فأعطى قمة عند (259 m/z) والتي تمثل الايون الجزيئي حيث ظهر بوفرة ضعيفة المرتبطة باستقراره فاذا كان الايون الجزيئي غير مستقر يحدث تشطي، وكذلك أعطى طيف الكتلة القمة الاساس عند (83 m/z) والتي تمثل الشظية الاكثر استقرارا، والشكل (12) يبين طيف الكتلة للمركب C_{10} . [31]



الشكل 12: طيف الكتلة للمركب C_{10}

فعالية المركبات المحضرة كمضادات أكسدة

تم دراسة فعالية المركبات المحضرة كمضادات أكسدة (خارج الجسم) وباستعمال طرق مختلفة :-

- أ- القوة الاختزالية Reducing power
- ب- قابلية المركب لاكتساح بيروكسيد الهيدروجين Scavenging ability for hydrogen peroxide
- ج- السعة الكلية لتضاد الاكسدة Total antioxidant capacity

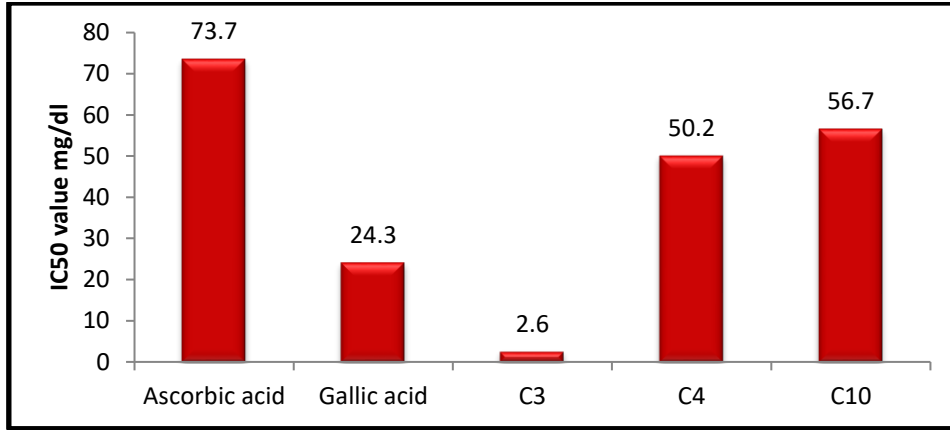
اذ ان المركبات التي تمتلك فعالية مضادة للأكسدة تعتبر مركبات محورية هامة كعامل حماية لصحة الفرد ، حيث تقلل من خطر الاصابة بالأمراض مثل السرطان وداء السكر وأمراض القلب [32] كما أنها قد تعمل كمواد حافظة للأطعمة تحميها من خطر الاكسدة[20]، لذلك اتجه الباحثين للبحث عن المركبات التي لها قابلية اختزالية من خلال اختبار فعالية مركبات الأيض الثانوية أو تحضير مركبات جديدة [33].

تم الاعتماد على قيمة الـ IC_{50} لتقييم فعالية المركبات المحضرة في الدراسة الحالية كمركبات مضادة للأكسدة و الـ IC_{50} هو تركيز المادة التي تحتوي على فعالية مضادة للأكسدة قادرة على اخماد 50% من الجذور الحرة [34]. وقد أشار Phongpaichit وجماعته [35] الى ان المركبات التي تحتوي قيم الـ IC_{50} تتراوح ما بين (5000 الى 10000) ملغم/100سم³ تعتبر مركبات ذات فعالية لتضاد الاكسدة متوسطة Intermediate antioxidant activity في حين ان

المركبات التي لها قيمة IC_{50} تتراوح ما بين (1000-5000) ملغم/100سم³ تعتبر مضادات اكسدة قوية Strong antioxidant activity .

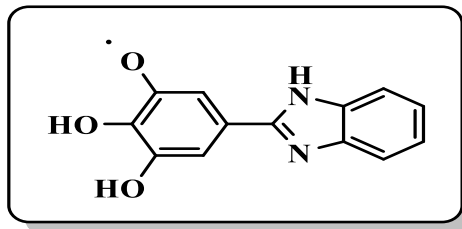
القوة الاختزالية

تم استعمال طريقة القوة الاختزالية لتقييم القدرة الاختزالية للمركبات المحضرة مقارنة مع حامض الاسكوريك كمادة قياسية وبالاعتماد على قيمة IC_{50} كمؤشر للقوة الاختزالية. أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان مركبات حامض الكاليك لها قوة اختزالية عالية جدا وكما موضح في الشكل (13)



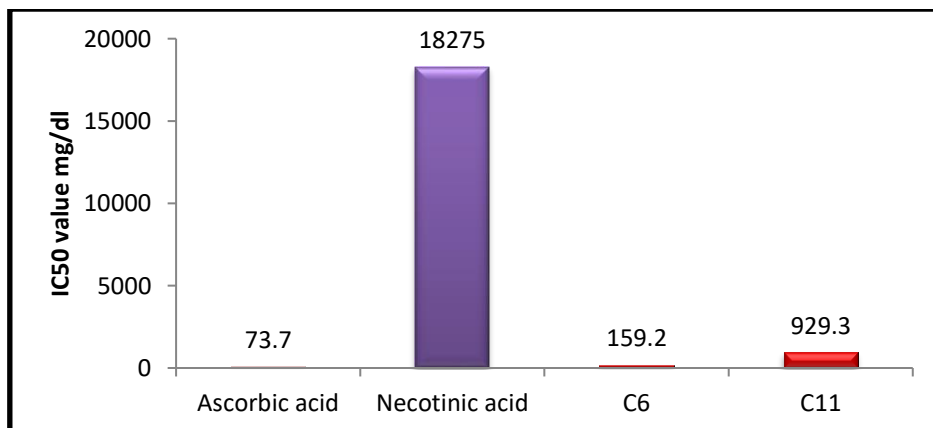
الشكل 13: قيمة الـ IC_{50} للمركبات المحضرة المشتقة من حامض الكاليك

اذ أظهرت جميع مركباتها المحضرة فعالية أعلى حتى من حامض الاسكوريك وخاصة المركب C₃ الذي يعتبر جذر حر شديد الاستقرارية بسبب انتقال الجذر الحر الى الحلقة نتيجة الرنين كما في الشكل (14)



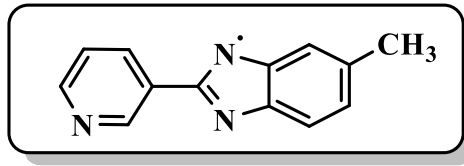
الشكل 14: الجذر الحر لمركب C₃

كما وتم دراسة القوة الاختزالية لمشتقات حامض النيكوتينك أو ما يسمى بالنياسين (فيتامين B₃) اذ اظهرت النتائج ان قيمة الـ IC_{50} له كانت 18275 ملغم/100سم³ وهي تشير أن الفيتامين ليس له فعالية مضادة للأكسدة وهذا متوافق مع نتائج دراسة Ganji وجماعته الذين اشاروا الى عدم امتلاك الفيتامين فعالية مضادة للأكسدة خارج الجسم [36] في حين أظهرت مشتقات حامض النيكوتينك قوة اختزالية عالية (أقل من حامض الاسكوريك نسبيا) اذ كانت قيمة الـ IC_{50} للمركب C₆ تبلغ 159.2 ملغم/100سم³ و 929.3 ملغم/100سم³ للمركب C₁₁ وكما في الشكل (15)



الشكل 15: قيمة ال- IC₅₀ للمركبات المحضرة المشتقة من حامض النيكوتيك

يتضح من الشكل اعلاه ان المركب C₆ له قوة اختزالية أعلى من المركب C₁₁ وأقل من حامض الاسكوربيك وهذا يعود الى استقرارية الجذر الحر الناتج بسبب الرنين كما في الشكل (16)

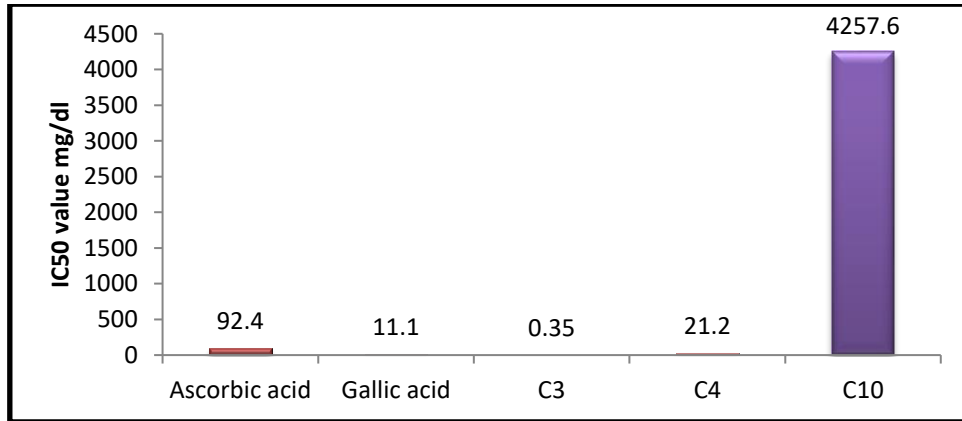


الشكل 16: الجذر الحر لمركب C₆

قابلية اكتساح بيروكسيد الهيدروجين

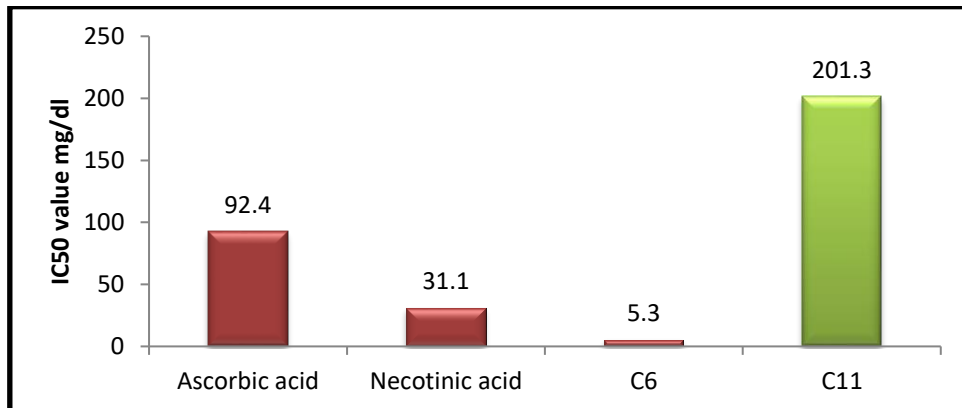
يعتبر بيروكسيد الهيدروجين جزيئة مهمة داخل جسم الانسان الذي يعتبر أحد انواع الاوكسجين التفاعلية ، اذ ان له العديد من الوظائف الضرورية فهو ينظم نمو الخلايا وينشط مناعة الجسم وله دور في حدوث الموت المبرمج للخلايا [37] Apoptosis الا انه عند زيادة تركيزه داخل الخلية ممكن ان يسبب تلف الخلايا [38] وحدث التهابات [39] والاصابة بالسرطان [40] ولتقليل هذ الخطر يستخدم الجسم مضادات الاكسدة الداخلية المنشأ مثل الكلوتاثيون والكلوتاثيون بيروكسيدز والكتليز والخارجية المنشأ مثل الفيتامينات (حامض الاسكوربيك وفيتامين E) وكذلك بعض مركبات النواتج الطبيعية التي تتواجد في النباتات كالمركبات الفينولية والفلافونيدية [37].

تظهر النتائج ان لحامض الكالكيك ومشتقاته قابلية عالية كمضاد للأكسدة أعلى من حامض الاسكوربيك ما عدا المركب C₁₀ وكما في الشكل (17) وهذا يعود الى تكون جذر حر أكثر استقرارا بسبب الرنين.



الشكل 17: قابلية مشتقات حامض الكالكيك المحضرة لاكتساح بيروكسيد الهيدروجين

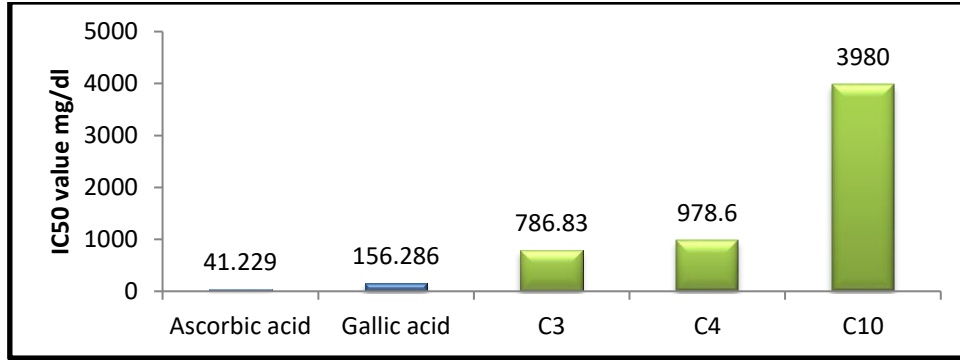
كما ويظهر الشكل (18) ان حامض النيكوتيك يظهر قابلية لاكتساح بيروكسيد الهيدروجين أعلى من حامض الاسكوربيك وكذلك مشتقه C₆ في حين ان قابلية المركب C₁₁ لاكتساح بيروكسيد الهيدروجين كانت أقل.



الشكل 18: قابلية مشتقات حامض النيكوتنك المحضرة لاكتساح بيروكسيد الهيدروجين

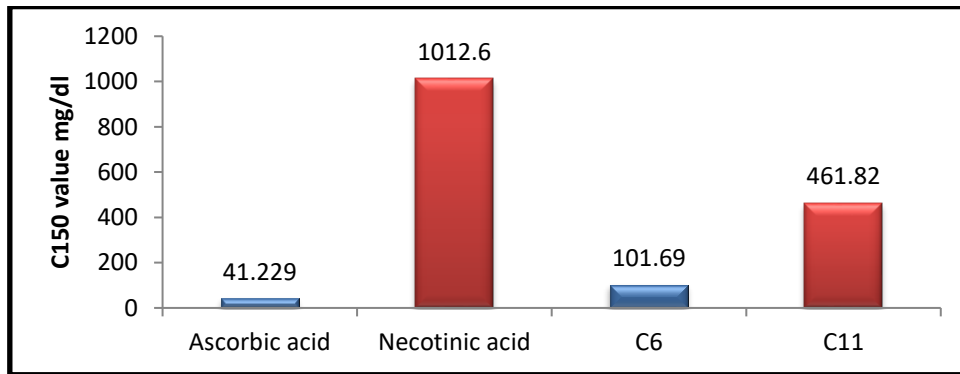
السعة الكلية لمضادات الاكسدة

تم استعمال طريقة فوسفات الموليبيدوم [27] لتقييم السعة الكلية لتضاد الاكسدة للمركبات المحضرة وقد أظهرت النتائج ان السعة الكلية لتضاد الاكسدة لحامض كما وأظهر حامض الكاليك سعة كلية لتضاد الاكسدة أقل بقليل من حامض الاسكوريك وهذا يتوافق مع نتائج Khatoun وجماعته [41] الذين اشاروا الى ان فعالية تضاد الاكسدة له أقل من حامض الاسكوريك، في حين لم تظهر مشتقاته سعة تضاد أكسدة ذي أهمية وخاصة للمركب C₁₀ وكما في الشكل (19)



الشكل 19: السعة الكلية لتضاد الاكسدة لمشتقات حامض الكاليك

أما مشتقات حامض النيكوتنك فقد أظهرت بعض الفعالية خاصة للمركب C₆ اذ بلغت قيمة ال-IC₅₀ له 101.69 ملغم/سم³ و 461.82 ملغم/100سم³ للمركب C₁₁ مقارنة بـ 41.229 ملغم/سم³ لحامض الاسكوريك، في حين لم يظهر حامض النيكوتنك اي فعالية لتضاد الاكسدة وكما في الشكل (20)



الشكل 20: السعة الكلية لتضاد الاكسدة لمشتقات حامض النيكوتنك

الاستنتاجات

في هذه الدراسة، تم استنتاج امكانية تحضير مركبات حلقة خماسية حاوية على النتروجين والكبريت مشتقة من حامض الكاليك وحامض النيكوتنك لها قابلية عالية للأكسدة مقارنة بالمادة القياسية (حامض الاسكوريك) لتقدير النسبة المئوية للتركيز المثبط 50 (IC₅₀). بعد تشخيص المركبات المحضرة بتقنيات (FT-IR و¹HNMR و Mass).

References

1. Jiang, R. W., Ming, D. S., But, P. P., & Mak, T. C. (2000). Gallic acid monohydrate. Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications, 56(5), 594-595.
2. Zhao, J., Khan, I. A., & Fronczek, F. R. (2011). Gallic acid. Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online, 67(2), o316-o317.

3. Bebout, D., & Pagola, S. (2009). Methyl gallate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 65(2), o317-o318.
4. Verma, S., Singh, A., & Mishra, A. (2013). Gallic acid: Molecular rival of cancer. *Environmental toxicology and pharmacology*, 35(3), 473-485.
5. Altomare, A., Burla, M. C., Camalli, M., Cascarano, G. L., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., ... & Spagna, R. (1999). SIR97: a new tool for crystal structure determination and refinement. *Journal of applied crystallography*, 32(1), 115-119.
6. Qadeer, G., Rama, N. H., Taş, M., Yeşilel, O. Z., & Wong, W. Y. (2007). 3, 4, 5-Trimethoxybenzoic acid. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 63(8), o3456-o3456.
7. Bruckert, E., Labreuche, J., & Amarenco, P. (2010). Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 210(2), 353-361.
8. Hendrix, C. R., Housh, T. J., Mielke, M., Zuniga, J. M., Camic, C. L., Johnson, G. O., ... & Housh, D. J. (2010). Acute effects of a caffeine-containing supplement on bench press and leg extension strength and time to exhaustion during cycle ergometry. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 24(3), 859-865.
9. Crouse III, J. R. (1996). New developments in the use of niacin for treatment of hyperlipidemia: new considerations in the use of an old drug. *Coronary artery disease*, 7(4), 321-326.
10. Boatman, P. D., Richman, J. G., & Semple, G. (2008). Nicotinic acid receptor agonists. *Journal of medicinal chemistry*, 51(24), 7653-7662.
11. Lisicki, D., Nowak, K., & Orlińska, B. (2022). Methods to produce nicotinic acid with potential industrial applications. *Materials*, 15(3), 765.
12. M. K. Rasheed , D. Al-Rifai, (2022) "Synthesis and Characterization of some Nano Composites of Derivation Benzimidazole and study its activity anti bacteria and antifungal " *Samarra Journal of Pure and Applied Science*, 4(2), 83-106.
13. Rathore, A., Sudhakar, R., Ahsan, M. J., Ali, A., Subbarao, N., Jadav, S. S., ... & Yar, M. S. (2017). In vivo anti-inflammatory activity and docking study of newly synthesized benzimidazole derivatives bearing oxadiazole and morpholine rings. *Bioorganic chemistry*, 70, 107-117.
14. M.Sugumaran and M.Y.Kumar,(2012) "Synthesis and Biological Activity of Novel 2,5-disubstituted benzimidazole derivatives". *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 4(1), 80-83.

15. Bi, X., Meng, X., Chen, G., Chen, B., & Zhao, P. (2018). Manganese oxide catalyzed synthesis of anti-HIV N-substituted benzimidazoles via a one-pot multistep process. *Catalysis Communications*, 116, 27-31.
16. J.T. Leonard, L Jeyaseeli, M Kumar and R Sivakumar,(2006) "Synthesis, Antiinflammatory and Antibacterial Activities of 4- Substituted Phenyl Benzimidazoles", *Asian Journal of Chemistry*, 18(2), 1104.
17. Cressier, D., Prouillac, C., Hernandez, P., Amourette, C., Diserbo, M., Lion, C., & Rima, G. (2009). Synthesis, antioxidant properties and radioprotective effects of new benzothiazoles and thiadiazoles. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(14), 5275-5284.
18. Su, X., Vicker, N., Ganeshapillai, D., Smith, A., Purohit, A., Reed, M. J., & Potter, B. V. (2006). Benzothiazole derivatives as novel inhibitors of human 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *Molecular and cellular endocrinology*, 248(1-2), 214-217.
19. Singh, M., Singh, S. K., Gangwar, M., Nath, G., & Singh, S. K. (2014). Design, synthesis and mode of action of some benzothiazole derivatives bearing an amide moiety as antibacterial agents. *RSC advances*, 4(36), 19013-19023.
20. Chen, L., Zhang, X., Hao, T., Liang, R., Man, S. Y. B., Huang, G., & Tang, S. (2016). Research progress on antioxidant activity of natural products. *European Journal of BioMedical Research*, 2(1),(pp.36-40).
21. Surai, P. F., Kochish, I. I., Fisinin, D. I., & Kidd, M. T.(2019). Antioxidant defence systems and oxidative stress in poultry biology: An update. *Antioxidants*, 8(7), 235.
22. Ajani, O. O., Aderohunmu, D. V., Olorunshola, S. J., Ikpo, C. O., & Olanrewaju, I. O. (2016). Facile synthesis, characterization and antimicrobial activity of 2-alkanamino benzimidazole derivatives. *Oriental Journal of Chemistry*, 32(1), 109.
23. García-Báez, E. V., Padilla-Martínez, I. I., Tamay-Cach, F., & Cruz, A. (2021). Benzothiazoles from condensation of o-aminothiophenols with carboxylic acids and their derivatives: A review. *Molecules*, 26(21), 6518.
24. Oyaizu, M. (1986). Antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine. *Jpn. J. Nutr.*, 44, 307-315.
25. Gobrecht, A., Bendoula, R., Roger, J. M., & Bellon-Maurel, V. (2015). Combining linear polarization spectroscopy and the Representative Layer Theory to measure the Beer-Lambert law absorbance of highly scattering materials. *Analytica chimica acta*, 853, 486-494.
26. Zafar, M., Khan, M. A., Ahmad, M., Jan, G., Sultana, S., Ullah, K., ... & Ullah, Z. (2010). Elemental analysis of some medicinal plants used in traditional medicine by atomic absorption spectrophotometer (AAS). *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(19), 1987-1990.

27. Nabavi, S. M., Ebrahimzadeh, M. A., Nabavi, S. F., Fazelian, M., & Eslami, B. (2009). In vitro antioxidant and free radical scavenging activity of *Diospyros lotus* and *Pyrus boissieriana* growing in Iran. *Pharmacognosy magazine*, 5(18), 122-126.
28. Senapak, W., Saeeng, R., Jaratjaroonphong, J., Promarak, V., & Sirion, U. (2019). Metal-free selective synthesis of 2-substituted benzimidazoles catalyzed by Brønsted acidic ionic liquid: Convenient access to one-pot synthesis of N-alkylated 1, 2-disubstituted benzimidazoles. *Tetrahedron*, 75(26), 3543-3552.
29. Zainab M. Mahmood, Ahmad Kh. Ahmad, (2020) "Synthesis of Some Heterocyclic Compounds Derived From 2-Amino Benzothiazole" *Journal of Education and Science (ISSN 1812-125X)*, Vol: 29, No: 4, (193-205).
30. Elmi, F., Movaghar, A. F., Elmi, M. M., Alinezhad, H., & Nikbakhsh, N. (2017). Application of FT-IR spectroscopy on breast cancer serum analysis. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 187, 87-91.
31. Silverstein, R. M., & Bassler, G. C. (1962). Spectrometric identification of organic compounds. *Journal of Chemical Education*, 39(11), 546.
32. Cuzzocrea, S., Riley, D. P., Caputi, A. P., & Salvemini, D. (2001). Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacological reviews*, 53(1), 135-159.
33. Gupta, A. K., Kalpana, S., & Malik, J. (2012). Synthesis and in vitro antioxidant activity of new 3-substituted-2-oxindole derivatives. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 74(5), 481.
34. Olugbami, J. O., Gbadegesin, M. A., & Odunola, O. A. (2014). In vitro evaluation of the antioxidant potential, phenolic and flavonoid contents of the stem bark ethanol extract of *Anogeissus leiocarpus*. *African journal of medicine and medical sciences*, 43(Suppl 1), 101.
35. Phongpaichit, S., Nikom, J., Rungjindamai, N., Sakayaroj, J., Hutadilok-Towatana, N., Rukachaisirikul, V., & Kirtikara, K. (2007). Biological activities of extracts from endophytic fungi isolated from *Garcinia* plants. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 51(3), 517-525.
36. Silva, J. P., González-Berdullas, P., Esteves da Silva, J. C., & Pinto da Silva, L. (2022). Development of a Coelenterazine Derivative with Enhanced Superoxide Anion-Triggered Chemiluminescence in Aqueous Solution. *Chemosensors*, 10(5), 174.
37. Narayanankutty, A., Job, J. T., & Narayanankutty, V. (2019). Glutathione, an antioxidant tripeptide: dual roles in carcinogenesis and chemoprevention. *Current Protein and Peptide Science*, 20(9), 907-917.
38. Imlay, J. A., & Linn, S. T. U. A. R. T. (1987). Mutagenesis and stress responses induced in *Escherichia coli* by hydrogen peroxide. *Journal of bacteriology*, 169(7), 2967-2976.

39. Mittal, M., Siddiqui, M. R., Tran, K., Reddy, S. P., & Malik, A. B. (2014). Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & redox signaling*, 20(7), 1126-1167.
40. Jo, S. M., Wurm, F. R., & Landfester, K. (2019). Oncolytic nanoreactors producing hydrogen peroxide for oxidative cancer therapy. *Nano letters*, 20(1), 526-533.
41. Khatoon, M., Islam, E., Islam, R., Rahman, A. A., Alam, A. K., Khondkar, P., ... & Parvin, S. (2013). Estimation of total phenol and in vitro antioxidant activity of *Albizia procera* leaves. *BMC research notes*, 6, 1-7.

Preparation and Identification of Benzimidazole, and Benzothiazol Compounds Derived from (Gallic acid, Nicotinic acid) and Evaluation of the Antioxidant Activity of Some of Them

Zainab Hashim Mohammad^{1*}, Malath Khalaf Rasheed² and Rafah Razooq Hameed Al-Samarrai¹

1- Department of Applied Chemistry, College of Applied Science, University of Samarra, Iraq

2- Department of Chemistry, College of Education, University of Samarra, Samarra, Iraq

Article Information

Received: 22/08/2023

Revised: 14/10/2023

Accepted: 17/11/2023

Published: 30/09/2024

Keywords:

Benzimidazole,
Benzothiazole, Gallic acid,
Nicotinic acid,
Antioxidants

Corresponding Author

E-mail:

zainab.h@uosamarra.edu.iq

Mobile:

Abstract

The subject of the research includes the preparation of five-start heterocyclic compounds from (Gallic acid, Nicotinic acid). The compounds (C₃, C₄, C₅, C₆) was prepared by mixing equal molar amounts of (Gallic acid, Nicotinic acid) with the amino derivative (*o*-Phenylene diamine, 4- Methyl-*o*-Phenylene diamine. Benzthiazole (C₁₀, C₁₁) was prepared from glutathione with (2- Amino thiophenol), The prepared compounds were identified by physical properties such as melting point, color change, as well as spectral methods such as FT-IR, ¹H-NMR and Mass spectroscopy. The effectiveness of the compounds (Gallic acid, C₃, C₄, C₁₀) Nicotinic acid, C₆, C₁₁) was estimated as antioxidants outside the body (in vitro) and by three methods, which are Reducing power assay, Scavenging of Hydrogen Peroxide, and Phosphomolybdenum Method, where some compounds showed high potential as antioxidants.