

الله





دانشگاه پیام نور مرکز تهران
گروه شیمی
پایان نامه کارشناسی ارشد (گرایش شیمی آلی)

عنوان:

یک روش ساده سنتز ۲- آریل بنزایمیدازول با
استفاده از کاتالیزور مؤثر نانو زئولیت
نشانه شده با یون های مس

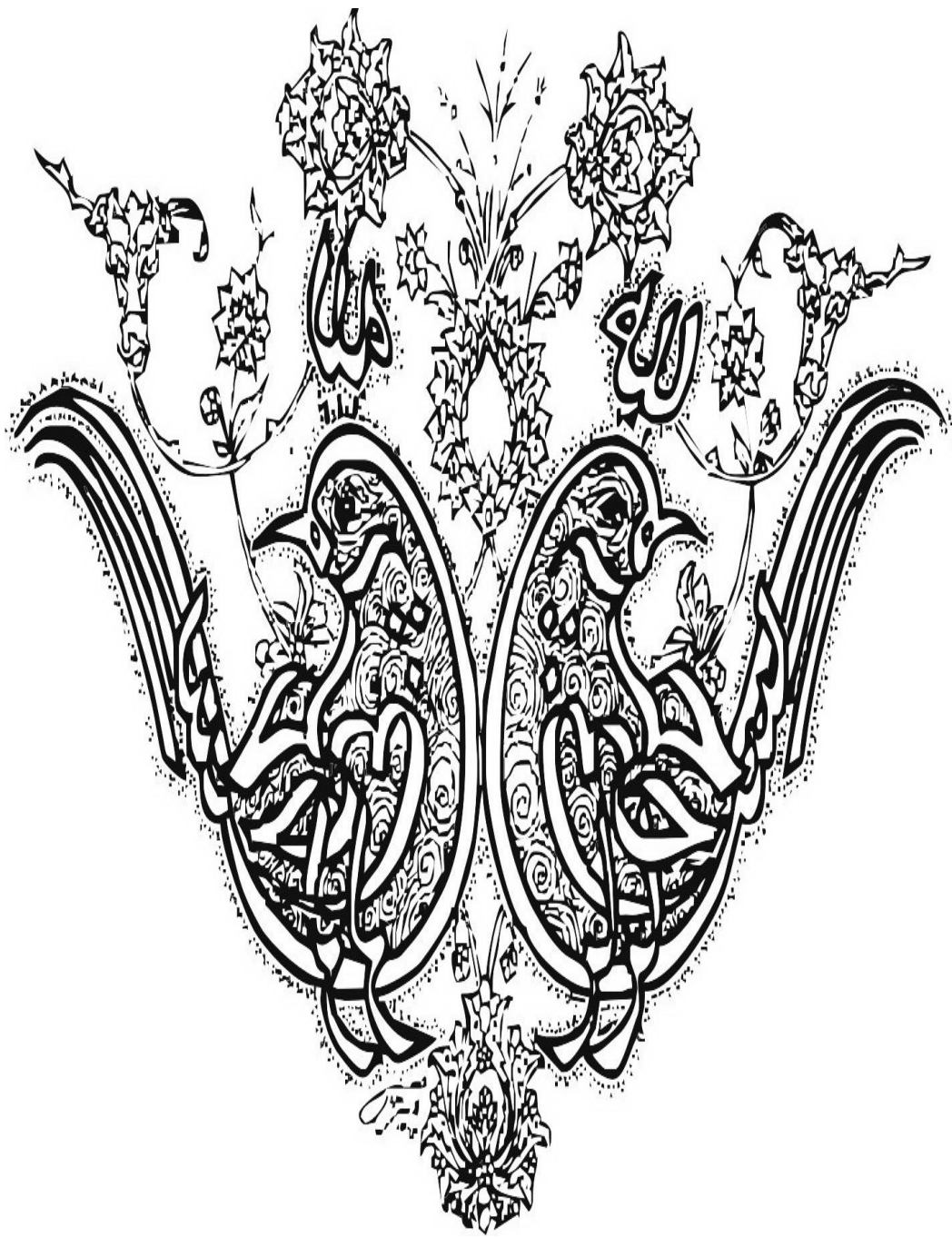
نگارش:

نوشین خداپرست

استاد راهنما: دکتر مهدی کلهر

استاد مشاور: دکتر طیبه پرتوی

دی ۱۳۹۱



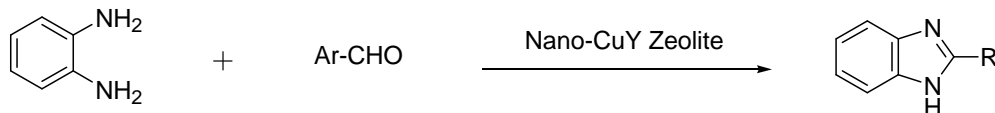
صفحه	عنوان
الف	چکیده
	فصل اول: مقدمه
۱	۱-۱- هتروسیکل
۱	۱-۱-۱- بنزایمیدازول
۴	۲-۱- فعالیت‌های بیولوژیکی مشتق‌های بنزایمیدازول
۴	۱-۲-۱- عوامل ضد باکتری و ضد قارچ
۶	۲-۲-۱- عوامل ضد کرم
۶	۳-۲-۱- عوامل ضد التهاب و ضد زخم
۸	۴-۲-۱- عوامل ضد تومور و سلول‌های سرطانی
۱۰	۵-۲-۱- تحریک کننده و ضد گیرنده‌های آنزیمی
۱۰	۳-۱- مروری بر روشهای سنتز بنزایمیدازول
۲۱	۴-۱- ساختار بنزایمیدازول در مواد طبیعی
۲۳	۵-۱- واکنشهای ملکول بنزایمیدازول
۲۳	۱-۵-۱- استخلاف بر روی موقعیت <i>N-1</i>
۲۴	۲-۵-۱- جفت شدن مستقیم بر روی <i>C-2</i>
۲۵	۳-۵-۱- واکنش دوینر- ون میلر در <i>C-7</i>
۲۶	۴-۵-۱- حلقه زایی بین موقعیت های <i>C-2, N-1</i>
۳۱	۵-۵-۱- مشتق‌های فلزی بنزایمیدازول
۳۲	۶-۱- کاتالیزور
۳۳	۱-۶-۱- دسته‌بندی کلی کاتالیزورها

۳۳	۱-۱-۶-۱- کاتالیزور همگن
۳۳	۲-۱-۶-۱- کاتالیزور ناهمگن
۳۵	۲-۶-۱- مقدمه کاتالیزور ژئولیت
۳۵	۳-۶-۱- پیشینه‌ی سنتز
۳۶	۴-۶-۱- ژئولیت‌های طبیعی
۳۷	۵-۶-۱- ژئولیت‌های سنتزی
۳۸	۶-۶-۱- ساختار شیمیایی
۳۹	۷-۶-۱- جذب
۴۰	۱-۷-۶-۱- جذب فیزیکی و جذب شیمیایی
۴۱	۸-۶-۱- کاربردهای ژئولیت به عنوان کاتالیزور
	فصل دوم: بخش تجربی
۴۲	۱-۲- دستگاه‌ها و مواد شیمیایی
۴۲	۱-۱-۲- ارتوفیلین دی آمین (۱و۲- دی آمینو بنزن)
۴۳	۲-۲- کاتالیزورهای مصرفی
۴۳	۱-۲-۲- روش تهیه کاتالیزور ژئولیت در ابعاد معمولی و نانو
۴۴	۳-۲- بهینه‌سازی روش واکنش
۵۰	۴-۲- سنتز مشتقات ۲- آریل بنزایمیدازول‌ها با استفاده از کاتالیزور نانو ژئولیت مس‌دار
۵۱	۱-۴-۲ (۲- فنیل)- $H-1$ ، ۳،۱- بنزایمیدازول
۵۱	۲-۴-۲ (۲- کلرو فنیل)- $H-1$ ، ۳،۱- بنزایمیدازول
۵۲	۳-۴-۲ (۴- نیترو فنیل)- $H-1$ ، ۳،۱- بنزایمیدازول
۵۲	۴-۴-۲ (۴- متیل فنیل)- $H-1$ ، ۳،۱- بنزایمیدازول
۵۳	۵-۴-۲ (۴- متوکسی فنیل)- $H-1$ ، ۳،۱- بنزایمیدازول

۵۳	۶-۴-۲ (۲-هیدروکسی فنیل)- H -۱-۳,۱-بنزایمیدازول
۵۴	۷-۴-۲ (۲-هیدروکسی-۴-متوکسی فنیل)- H -۱-۳,۱-بنزایمیدازول
۵۴	۸-۴-۲ (۵-نیترو-فوران-۲-ایل)- H -۱-۳,۱-بنزایمیدازول
۵۵	۹-۴-۲ (۱,۴-بیس((۴- H)-بنزایمیدازول-۲-ایل) فنوکسی) متیل) بنزن
۵۶	۱۰-۴-۲ (۱,۳-بیس((۳- H)-بنزایمیدازول-۲-ایل) فنوکسی) متیل) بنزن
فصل سوم: بحث و نتیجه گیری	
۵۷	۱-۳- بحث و نتیجه گیری
۵۸	۲-۳- مکانیسم پیشنهادی انجام واکنش
۵۹	۳-۳- نتایج طیفهای مادون قرمز (IR) و رزونانس مغناطیسی هسته (NMR) ترکیبات جدید
۵۹	۱-۳-۳ (۲-فنیل- H -۱-۳) بنزایمیدازول
۶۰	۲-۳-۲ (۲-کلرو فنیل)- H -۱-۳,۱-بنزایمیدازول
۶۱	۳-۳-۲ (۴-نیترو فنیل)- H -۱-۳,۱-بنزایمیدازول
۶۳	۳-۳-۲ (۴-متیل فنیل)- H -۱-۳,۱-بنزایمیدازول
۶۴	۳-۳-۵ (۴-متوکسی فنیل)- H -۱-۳,۱-بنزایمیدازول
۶۵	۳-۳-۶ (۲-هیدروکسی فنیل)- H -۱-۳,۱-بنزایمیدازول
۶۷	۳-۳-۷ (۲-هیدروکسی-۴-متوکسی فنیل)- H -۱-۳,۱-بنزایمیدازول
۶۹	۳-۳-۸ (۵-نیترو-فوران-۲-ایل)- H -۱-۳,۱-بنزایمیدازول
۷۰	۳-۳-۹ (۱,۴-بیس((۴- H)-بنزایمیدازول-۲-ایل) فنوکسی) متیل) بنزن
۷۲	۳-۳-۱۰ (۱,۳-بیس((۳- H)-بنزایمیدازول-۲-ایل) فنوکسی) متیل) بنزن
۷۵	فصل چهارم: طیف ها و پیوست ها
۱۰۶	منابع و مأخذ

چکیده

بنزایمیدازولها دسته‌ی مهمی از ترکیب‌های آلی هستند که کاربردهای دارویی فراوان دارند، از جمله فعالیت‌های بیولوژیکی این دسته از مواد را می‌توان خاصیت ضد باکتری، ضد قارچ، ضد کرم، ضد التهاب، ضد زخم، ضد تومور و سلول‌های سرطانی، تحریک کننده و ضد گیرنده‌های آنژیومی نام برد. در این پروژه، روشی برای سنتز کارآمد انواع ۲-آریل-بنزایمیدازولها از واکنش تراکمی حلقه‌زایی ۲و۱-فنیلندی آمین با آلدئیدهای آروماتیک مختلف در حضور نانو ذرات زئولیت با یون‌های نشانده شده مس روی آن به عنوان یک کاتالیزور موثر گزارش میشود. از مزایای استفاده از این کاتالیزورمی توان به زمان کوتاه واکنش، بهره بالا، قابلیت بازیافت کاتالیزور، به دست آوردن محصول بصورت خالص به آسانی و دوستدار محیط بودن آن اشاره کرد.



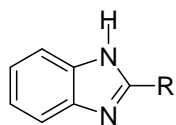
فصل اول: مقدمه

۱-۱- هتروسیکل‌ها

ترکیبات آلی شناخته شده، ساختمان‌های گوناگونی دارند و بسیاری از این ساختمان‌ها واحد سیستم حلقوی هستند. اگر سیستم حلقوی، متشکل از اتم‌های کربن و حداقل یک عنصر دیگر باشد، این ترکیب به عنوان هتروسیکل طبقه‌بندی می‌شود. عناصری که معمولاً به همراه کربن در سیستم حلقوی وجود دارند، نیتروژن، اکسیژن و گوگرد می‌باشند. ترکیب‌های هتروسیکل کاربرد زیادی دارند، تعدادی از این ترکیب‌ها مواد دارویی هستند؛ برخی از آنها شبیه واکنشگرهای ضد اکسنده و بازدارنده برای جلوگیری از فساد تدریجی، مورد استفاده قرار می‌گیرند، بسیاری از رنگ‌ها و رنگدانه‌ها نیز دارای ساختار هتروسیکل هستند. ترکیبات هتروسیکل در شیمی آلی بسیار متداول هستند و همچنین بسیاری از آنها خواص بیولوژیکی مهمی دارند مثلاً آنتی‌بیوتیک‌ها، خواب‌آورها و شیرین‌کننده‌ها که همگی حلقه هتروسیکل دارند. یکی از دلایل استفاده وسیع از ترکیبات هتروسیکل آن است که می‌توان ساختمان آنها را برای دستیابی به تغییر دلخواه در عملکرد، ماهرانه دستکاری کرد.

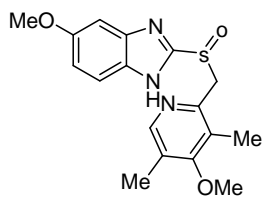
۱-۱-۱- بنزایمیدازول

بنزایمیدازول (۱)، یک سیستم حلقه‌ای آروماتیک جوش خورده است که در آن یک حلقه‌ی بنزن به یک حلقه‌ی ایمیدازول متصل شده است. بنزایمیدازول‌ها همچنین به نام بنزایمینازول و ۱،۳-بنزودیازول‌ها خوانده می‌شوند [۱،۲]. گروه NH در بنزایمیدازول‌ها نسبتاً اسید قوی و بازضعیفی است.

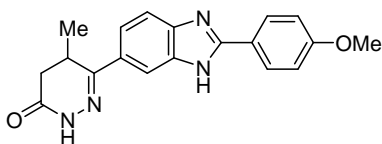


(۱)

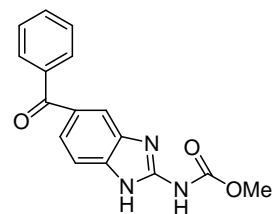
مشتق‌های بنزایمیدازول‌های استخلاف دار، کاربردهای دارویی گوناگونی از جمله خواص ضد سرطان، ضد ویروس، ضد باکتری و... دارند [۳]. بهینه سازی ساختار بنزایمیدازول منجر به تهیه داروهای متنوعی می‌شود که هم اکنون در بازار وجود دارند، مانند: امپرازول^۱ (۲)، پیموبندان^۲ (۳) و مبندازول^۳ (۴).



(۲)

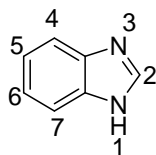


(۳)



(۴)

سیستم شماره گذاری در حلقه‌ی بنزایمیدازول به صورت زیر می‌باشد:

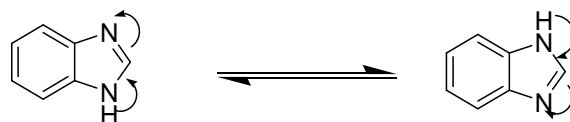


¹ - Omeprazole

² -pimobendan

³ -mebendazole

موقعیت (۲) به نام موقعیت آلفا (α) هم خوانده می‌شود. بنزایمیدازولی که یک اتم هیدروژن بر روی نیتروژن در موقعیت (۱) دارد، به آسانی توتومری می‌شود (شکل ۱-۱).



شکل ۱-۱- توتومری شدن بنزایمیدازول

مشابه این توتومری شدن در ایمیدازول و آمیدین هم دیده می‌شود. به علت همین توتومری موقعیتهای (۵) و (۶) با هم مشابه هستند و ۵- متیل بنزایمیدازول توتومری از ۶- متیل بنزایمیدازول است و هر دو ساختار یک ترکیب را نشان می‌دهند. در صورتی که گروهی بزرگتر از هیدروژن بر روی نیتروژن بنشیند، توتومری اتفاق نخواهد افتاد و فرمهای ایزومری بوجود نخواهند آمد. با گذاشتن یک استخلاف بر روی موقعیت (۱) به طور کلی نقطه‌ی ذوب کاهش پیدا می‌کند. پس می‌توان اینگونه نتیجه‌گیری کرد که: بنزایمیدازول‌هایی که دارای یک هیدروژن در موقعیت (۱) هستند، از پایداری بیشتری برخوردارند.

بنزایمیدازول‌هایی با گروه نیتروژن ایمیدی (هیدروژن در موقعیت ۱) معمولاً در حلال‌های قطبی بهتر حل می‌شوند. به عنوان مثال بنزایمیدازول، در آب داغ حل می‌شود ولی در اتر، بنزن و پترولیوم اتر به سختی حل می‌شود. با جایگزینی استخلاف‌های غیرقطبی بر روی حلقه، حلالیت در حلال‌های

غیرقطبی افزایش پیدا می‌کند، به عنوان مثال ۲- متیل بنزایمیدازول به راحتی در اتر حل می‌شود. برعکس با جایگزینی استخلاف‌های قطبی در مولکول، حلالیت در حلال‌های قطبی بالا می‌رود، یعنی ۲- آمینوبنزایمیدازول در آب حل می‌شود. بنزایمیدازول‌ها بازهای ضعیفی هستند، حتی ضعیف‌تر از ایمیدازول‌ها و به اندازه‌ای اسیدی هستند که به طور کلی در محلول‌های بازی حل شده و ترکیبات N فلزی می‌دهند. دلیل خاصیت اسیدی این دسته پایداری یون بوجود آمده به علت رزونانس و آروماتیسیته بیشتر ساختار حدواسط است.

۲-۱- فعالیت‌های بیولوژیکی مشتق‌های بنزایمیدازول

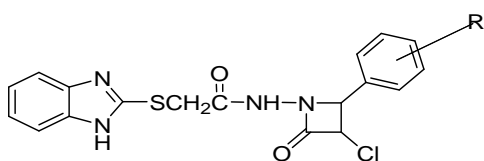
۲-۱-۱- عوامل ضد باکتری و ضد قارچ:

تحقیقات برای به دست آوردن ترکیب‌هایی که دارای فعالیت ضد باکتری هستند، در چند سال اخیر رو به افزایش نهاده زیرا نرخ رشد میکروارگانیسم‌هایی که در مقابل آنتی بیوتیک‌ها از خود مقاومت نشان می‌دهند بالا رفته است [۶۳]. به همین دلیل، محققان زیادی در پی یافتن خواص ضد میکروبی در بین مشتق‌های بنزایمیدازول هستند. مشتق‌های ۲- مرکاپتو بنزایمیدازول به عنوان مواد دارای فعالیت‌های بیولوژیکی شناخته شده‌اند [۶۴]. اخیراً سنتزهای سریع و مناسبی برای یک سری مشتق‌های آزتیدین ۲- ان بنزایمیدازول‌ها (۵)، (شکل ۲-۱)، ارائه شده است که همگی دارای فعالیت‌های ضد باکتری علیه باکتری‌هایی نظیر باسیلوس ساب‌تیلیس^۴ و استافیلوکوکوس اورئوس^۵ می‌باشند. به طور کلی، ترکیب‌های (۵a, 5i, 5j) در شکل (۲-۱)، فعالیت ضد باکتری بیشتری نسبت به بقیه از خود نشان

⁴-Bacillus subtilis

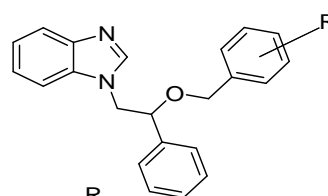
⁵-Staphylococcus aureus

می‌دهند، با این حال ترکیبهای (۵b-h) هم در مقابل هر دو نوع باکتری گرم مثبت و منفی فعال هستند. بنزایمیدازول بنزیل اترهای (۶) فعالیت ضد باکتری خوبی در مقابل استافیلوکوکوس اورئاس و ضد قارچ در برابر کاندیدا آلبیکنز^۶ و کاندیدا کروسی^۷، از خود نشان می‌دهند. به علاوه، گزارش شده است که مشتق‌های ۵- فلونورو بنزایمیدازول کربوکسی آمید (۷)، (شکل ۱-۲) [۶۵]، و بنزایمیدازول ایزوکسازولین‌های (۸)، [۶۶] نیز دارای فعالیت ضد باکتری و ضد قارچ هستند.



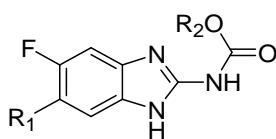
	R		R
a	4-NO ₂	f	2-OMe
b	3,4,5-(OMe) ₃	g	4-OMe
c	2-OH	h	2-Cl
d	3-OH	i	3-Cl
e	4-OH	j	4-Cl

(۵)



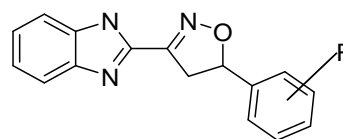
	R
a	4-H
b	4-F
c	4-Cl
d	4-Br
e	2,4-di-Cl
f	2,6-di-Cl
h	3,4-di-Cl

(۶)



R ₁	R ₂
N-methylpiperazine	H
3-methylpiperazine	n-propyl
4-methylpiperazine	cyclopropyl
morpholine	

(۷)



R= H, 4-OMe, 4-Cl, 4-NO₂, 4-NMe₂,
3,4,5-tri-OMe, 3,4-di-OMe

(۸)

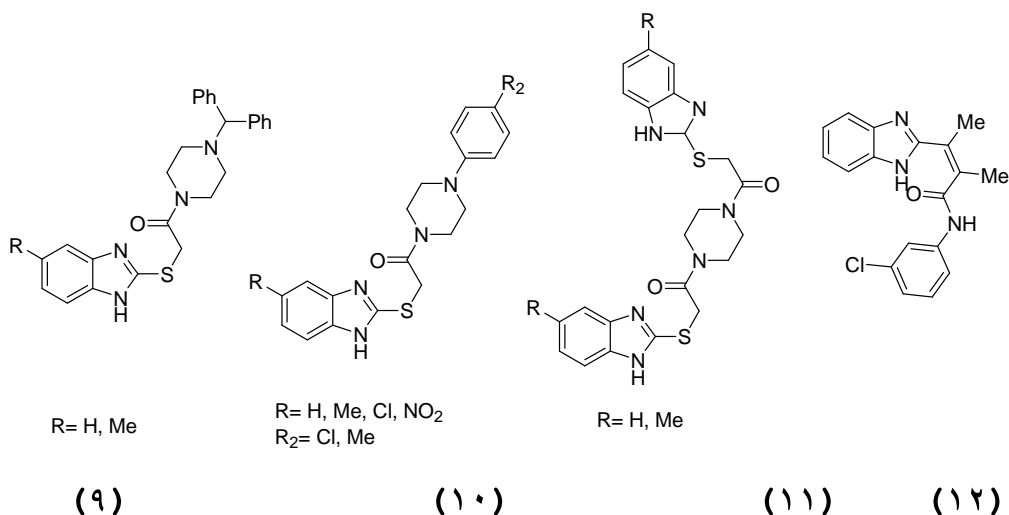
شکل ۱-۲- بعضی از مشتق‌های ضد باکتری و قارچ بنزایمیدازول

⁶ -Candida albicans

⁷ -Candida krusei

۱-۲-۲-عوامل ضد کرم:

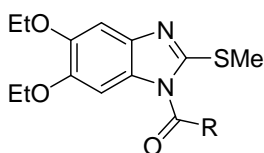
مشتق‌های سنتزی پیرازین بنزایمیدازول، نزدیک به ۵۰٪ فعالیت ضد کرمی در مورد موش‌های آلوده به کرم سیفاشیا ابولاتا از خود نشان می‌دهند [۶۷]. به علاوه، این اثر را مشتق‌های پیرازین، (۶- استخلاف- $1H$ - بنزایمیدازول -۲- ایل تیو) استیک اسیدهای (۹) و (۱۱)، [۶۸]، و بنزایمیدازول کروتونیک اسید آنیلیدهای (۱۲) نیز دارند [۶۹]. مبندازول، که شکل آن در مقدمه آمده است نیز جزء این دسته می‌باشد.



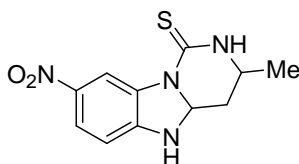
۱-۲-۳-عوامل ضد التهاب و ضد زخم:

تحقیقات در مورد ارتباط بین ساختار و فعالیت در مورد مشتق‌های ۶۵- دی آلکوکسی-۲- تیو بنزایمیدازول (۱۳) نشان داده است که این ترکیبها دارای خواص ضد التهاب هستند [۷۰]. با اینکه موفقیت‌های چشمگیری در تهیه‌ی بنزایمیدازول‌های تجاری برای درمان بیماریهای مربوط به زخم به

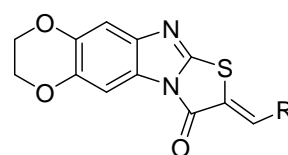
دست آمده است، با این حال دانشمندان در پی سنتز داروهای جدیدی با ساختار بنزایمیدازول با خاصیت ضد زخم هستند. مشتق‌هایی از سینیتاپراید^۸ (۱۸) برای همین منظور مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۷۱]. به علاوه ۳-او-۳- دو استخلاف -۳و-۴ دی هیدروپیریمیدو بنزایمیدازول‌ها و ۳- استخلاف -۳و-۴ دی هیدرو پیریمیدو بنزایمیدازول-۱ (۲H) تیون‌ها خاصیت ضد کرم معده دارند [۷۲].



- R
- a Ph
 - b 4-MeC₆H₄
 - c 4-MeOC₆H₄
 - d 4-FC₆H₄
 - e 4-ClC₆H₄
 - f 3-ClC₆H₄
- (۱۳)

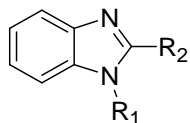


(۱۴)



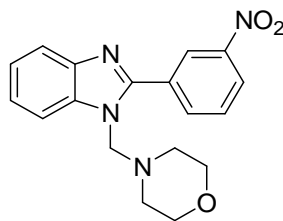
R=4-FC₆H₄, 2-furyl, 3-pyridyl

(۱۵)



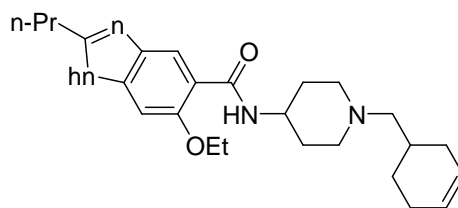
R₁= Ts, C₆H₅
R₂= CCl₃, CH₂Ph

(۱۶)



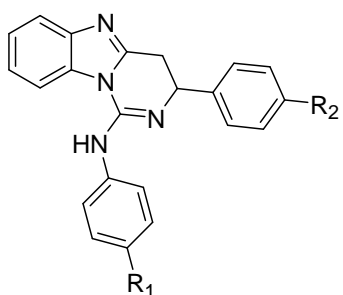
(۱۷)

⁸ -Cinitapride



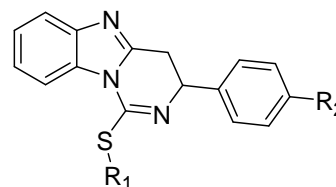
Cinitapride related benzimidazole

(۱۸)



R₁=H, Cl, OMe
R₂=H, Cl, Me

(۱۹)



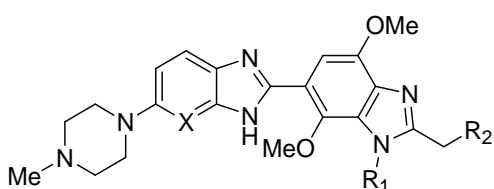
R₁=Me, Et, CH₂Ph
R₂=H, Cl

(۲۰)

۱-۲-۴-عوامل ضد تومور و سلول‌های سرطانی:

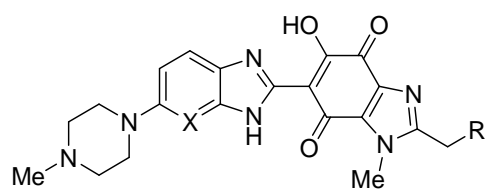
نیمی از ساختار بیس بنزایمیدازول‌های جدید (۲۱-۲۴)، از قطعه‌های بنزایمیدازول، پیریدوایمیدازول، و ایمیدازوکینون متصل به یک گروه عامل پیرازینیل تشکیل شده اند [۷۳]. این سری از بیس بنزایمیدازول‌ها حاوی گروه‌های ترک کننده‌ی مختلف همراه با استخلاف‌های پارا متوکسی هستند، که این استخلاف‌ها بر روی زوج الکترون آزاد نیتروژن و در نتیجه بر روی ویژگی‌های پیوندی لیگاندها، اثر دارند. این ترکیبات جدید بر علیه بسیاری از سرطان‌های انسان مانند سرطان کلیه، روده‌ی بزرگ، پستان و پوست موثر هستند. ترکیب‌های پیریدوایمیدازول (۲۱-۲۳) نسبت به (۲۴) فعالیت بیشتری دارند. در ترکیب (۲۴) یک جزء پاراکینون وجود دارد که باعث افزایش خصلت ضد توموری می‌شود. این

نتیجه‌ی بیولوژیکی پیشنهاد می‌دهد که اصلاح ساختار بیس بنزایمیدازول توسط اتصال آن به یک جزء کینون، می‌تواند اثر قابل توجهی بر روی خواص ضد سلولهای سرطانی این سری از داروها داشته باشد.



x= N, R₁=H
R₂= OMe, OEt, OAc, OH

(۲۱)



X=N, CH; R=OH, Cl

(۲۴)

x=CH, R₁=H
R₂= OMe, OEt, OAc, OH

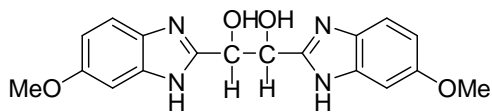
(۲۲)

x= N, R₁=Me
R₂= OMe, OEt, OAc, OH

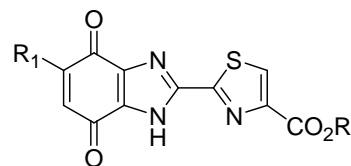
(۲۳)

این اثرات را ترکیبهای بیس بنزایمیدازول دارای پیوند آلکیل (۲۵)، [۷۴] و تiazolیل بنزایمیدازول-۴-

۷- دی ان (۲۶)، [۷۵] نیز از خود نشان می‌دهند.



(۲۵)



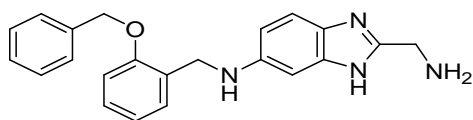
R₁= NH₂, OMe; R₂= NH₂, OEt, OH

(۲۶)

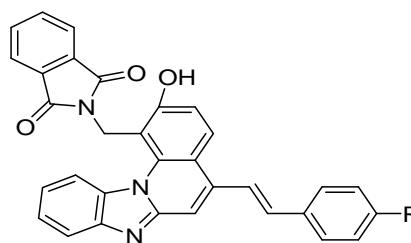
۱-۲-۵- تحریک کننده و ضد گیرنده های آنزیمی:

بسیاری از مشتق های بنزایمیدازول به عنوان تحریک کننده ی گیرنده های آنزیمی و نیز به عنوان بازدارنده آن گیرنده ها گزارش شده اند که در آن (۲۷) نقش بازدارنده ی آنزیم گلاتیناز B^A [۷۶]، و

(۲۸) ضد گیرنده ی کلسایتوکینین B^{10} [۷۷] می باشد.



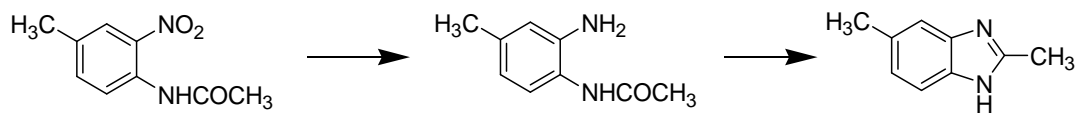
(۲۷)



(۲۸)

۱-۳- مروری بر روش های سنتز بنزایمیدازول

از نظر تاریخچه، اولین بنزایمیدازول توسط هوبرکر^{۱۱} در سال [4] ۱۸۷۲ میلادی با احیاء ۲- نیترو- ۴- متیل استانیلید (۲۹) و تبدیل آن به ۲ و ۵- دی متیل بنزایمیدازول (۳۰) به دست آمد. (شکل ۱-۳)



(۳۰)

(۲۹)

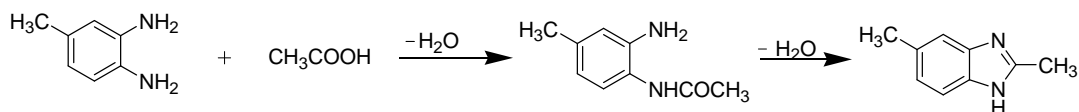
شکل ۱-۳- سنتز بنزایمیدازول توسط هوبرکر

⁹ -Gelatinase B

¹⁰ -Cholecystokinin B

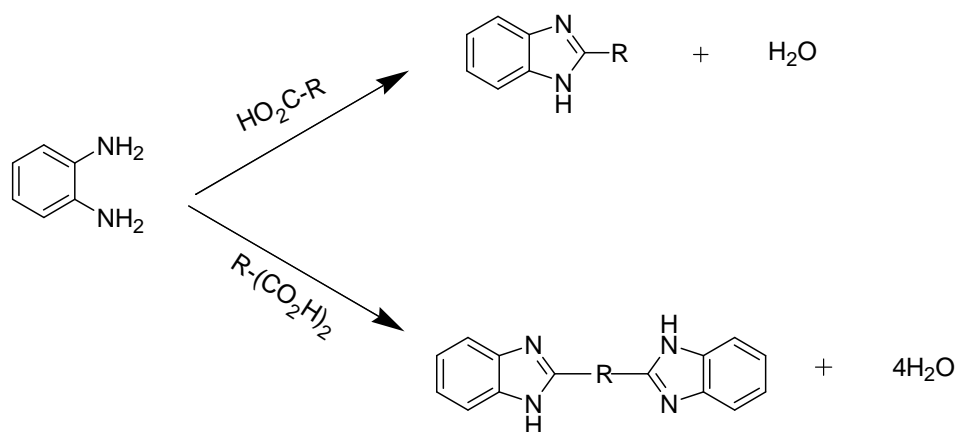
¹¹ -Hoebrecker

چندین سال بعد، لادنبرگ^{۱۲} ترکیب مشابه را با رفلاکس کردن ۳ و ۴-دی آمینو تولوئن و اسید استیک [۵] به دست آورد (شکل ۱-۴).



شکل ۱-۴- سنتز بنزایمیدازول توسط لادنبرگ

بنزایمیدازول‌ها، به طور سنتی، از واکنش ۱ و ۲-دی آمینو بنزن با کربوکسیلیک اسیدها تحت شرایط سخت آبیگری، با استفاده از اسیدهای قوی مانند پلی فسفریک اسید، هیدروکلریدریک اسید، بوریک اسید و پارا-تولوئن سولفونیک اسید بدست می‌آیند [۶]. ۱ و ۲-دی آمینو بنزن با اکثر کربوکسیلیک اسیدها، یک و دو ظرفیتی، وارد واکنش شده و با بهره‌ی بالایی مشتق‌های بنزایمیدازول را می‌دهد. در حضور کربوکسیلیک اسید با دو بنیان اسیدی، بیس بنزایمیدازول تشکیل می‌شود [۸ و ۹] (شکل ۱-۵).

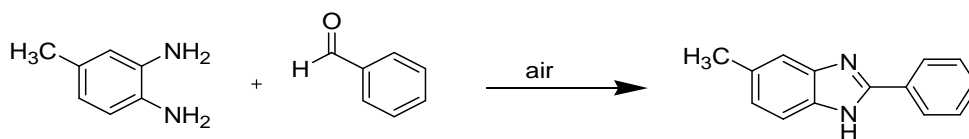


شکل ۱-۵- واکنش اورتوفیلن‌دی‌آمین با کربوکسیلیک اسیدهای یک و دو ظرفیتی

¹²-Ladenburge

والتر^{۱۳} و پولوسکی^{۱۴} گزارش داده‌اند که اسیدهای آروماتیک حاوی یک گروه نیترو استخلاف شده بر روی حلقه، به علت اثر اکسیدکننده گروه نیترو در دمای بالا، کربونیزه شدن را به طور کامل انجام می‌دهند [۹]. در این روش از استخلاف‌های زیادی بر روی حلقه‌ی فنیلن دی آمین استفاده شده است که عبارتند از: گروه‌های آلکیل، آریل، آلکوکسی، آریلوکسی، هالوژن‌ها، گروه‌های آمینو، نیترو [۱۰]، سیانو [۱۱]، کربوکسیلیک اسیدها [۱۲-۱۴]، آرسونیک اسید [۱۵]، استیل [۱۶]، سولفونامید [۱۷] که مکانیسم این واکنش‌ها را فیلیپس^{۱۵} برای اولین بار در مقاله‌ی خود عنوان کرد [۱۸ و ۱۹]. با این حال با استفاده از واکنش‌گرهای ملایمتر، مخصوصاً اسیدهای لوئیس [۲۰]، هم راندمان و هم خلوص واکنش را می‌توان بالا برد [۲۱].

آلدهیدها نیز در واکنش با ۲-دی آمینو بنزن، تحت عوامل اکسیدکننده، بنزایمیدازول‌ها را تولید می‌کنند. این واکنش اولین بار توسط ویدن هاگن^{۱۶} با استفاده از کوپریک استات در حلال آب یا الکل گزارش شد [۲۲]. عوامل اکسیدکننده‌ی مختلفی مانند نیترو بنزن، بنزوکینون، سدیم متابی سولفات، اکسید جیوه، تتراستات سرب، ید، استات مس (II) و یا حتی هوا [۲۳]، برای این منظور استفاده شده‌اند [۲۴] (شکل ۱-۶).



شکل ۱-۶- استفاده از هوا به عنوان اکسید کننده در تهیه‌ی بنزایمیدازول

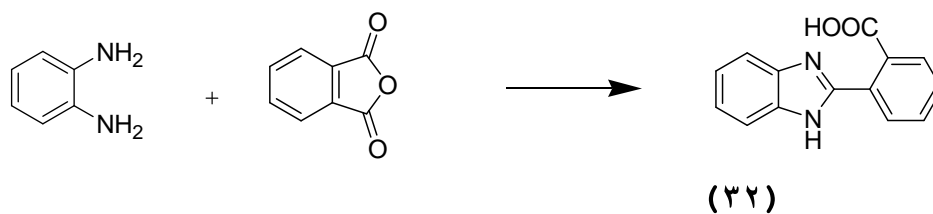
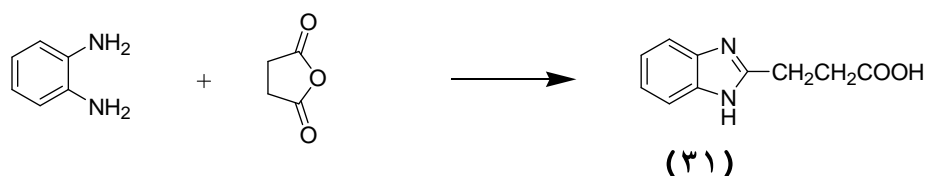
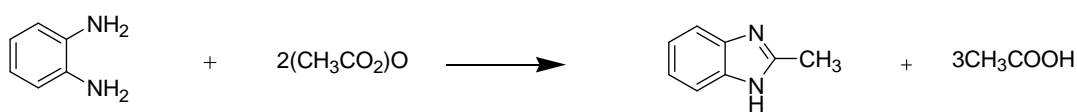
¹³ -Walther

¹⁴ -Pulawski

¹⁵ -Philiphs

¹⁶ -Weidenhagen

مشتق‌های کربوکسیلیک اسیدها مانند نیتریل‌ها، اورتواسترها، انیدریدها و لاکتون‌ها هم می‌توانند در واکنش با ۱و۲-دی آمینو بنزن، مشتق‌های بنزایمیدازول را تولید کنند. ۱و۲-دی آمینو بنزن در حرارت با انیدرید استیک، بعد از چند ساعت، به طور کامل به ۲-متیل بنزایمیدازول تبدیل می‌شود [۲۵]، حتی انیدرید اسیدهای دارای دو بنیان هم وارد واکنش می‌شوند، به عنوان مثال، سوکسینیک انیدرید با ۱،۲-دی آمینو بنزن، β -(۲-بنزایمیدازول) پروپیونیک اسید (۳۱) و فتالیک انیدرید O -(۲-بنزایمیدازول) بنزوئیک اسید (۳۲) را می‌دهند. (شکل ۷-۱)



شکل ۷-۱- تهیه‌ی بنزایمیدازول از انیدریدهای مختلف

واکنش ۱و۲-دی آمینو بنزن با اسید کلریدها، بسته به شرایط واکنش، منجر به تشکیل بنزایمیدازول یا دی آمینو بنزن منو یا دی استیله می‌شود. واکنش شاتن-بومن، که در حقیقت روشی برای باز کردن حلقه‌ی ایمیدازول در بنزایمیدازول است، محصول دی استیله را می‌دهد [۲۶]. در سالهای اخیر این