تحضير مركبات ثنائية الجالكون ودراسة الفعالية البايولوجية لها

طارق خليل ابراهيم

قسم الكيمياء / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى

الخلاصة

تحضير عدد من المشتقات الجديدة للجالكونات من خلال تكاثف المركب الكيتوني 1,1-(1,4-phenylene)diethanone مع الديهايدات مناسبة تحتوي على ذرة ألفا هايدروجين .

وكذلك تحضير مركبات ثنائية الجالكون بطريقة التكاثف وأشعة المايكروويف المركبات (1-5)

تم تحضير عدد من المشتقات الجديدة للجالكونات حاوية على الأيبوكساید (الأوكسيران) المركبات (6-10) ، وأخرى حاوية على البروم المركبات (11-15)،

4- تم تشخيص هذه المركبات بأستخدام الطرق الطيفية المتاحة وهي طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) وطيف الأشعة فوق البنفسجية (UV) وطيف الرنين النووي المغناطيسي (H-NMR) للبعض منها .

5– دراسة الفعالية البايولوجية لبعض المركبات المحضرة ، وقد تبين بأن العديد منها له قابلية على التثبيط

كلمات مفتاحية :- الفعالية ، ثنائية الجالكون ،أشعة المايكروويف

Synthesis of Dichalcone compounds and Study biological activity

Tareq . kh . ibraheem

Chemistry Departmment ,College of Education Pure Sciences,University of Diyala

Abstract

, In this research some new chalcon were prepared

Synthesis new derivatives of dichalcones by condensing1-[4-(Ethyl-nonyl)-phenyl]-ethanone with appropriate aldehyde

preparation two methods were used to the derivatives of dichalcones , there are condisation , and irridation of microwaves compounds (1-5)

Synthesis of new chalcones derivatives containing on the epoxide oxirane ring [compounds (6-10)] , others contained bromine compounds (11-15)

The prepared compounds were identefical uving IR , UV and Nuclear Magnatic Resonance spectra for some of them .

The biological activity of the prepared compounds was invejtigated and the prepared compound showed agood inhibition effect aginest some types of micro organisms .

Key words :- Activity . Dichalcon , irridation microwaves

مركبات الجالكون:-

وهي عبارة عن مركبات كيتونية تحتوي على حلقة بنزين على طرفيها حلقتين غير متجانستين تضم بينهما مجموعة الكاربونيل المرتبطة بآصرة مزدوجة في الموقع ألفا ، بيتا [4] والجالكونات بالإضافة الى ما تحمله مفردة جالكون فانها تحتوي على مجاميع معوضة على الحلقات غير المتجانسة في مختلف المواضع P, m,O ، إن وجود حلقتين أروماتيتين على طرفي الجالكون تظهر أستوائية الحلقات مع النظام (C=C-C=O) مما يقلل من تأثير المجاميع المعوضة عليها سواء كانت المجاميع ساحبة أودافعة للألكترونات[5] تكمن أهمية الجالكونات في إستخداماتها المتنوعة كمادة أولية رئيسية في العديد من التفاعلات والتي تعطي نواتج مهمة من الناحية الطبية والصناعية [7] ، فمن الناحية الطبية تعمل كدواء مضاد للفيروسات (antiviral) وللبكتريا (antibecteral) ومضاد للسرطان (anticancer) ومضاد للتقرح (antiulcerative)ومضاد للملاريا (antimalarial) ومضاد للمناعة (antiimmunmodulatory) ومسكن للآلام (antianolgesic)ومضاد للأكسدة (antioxidant) وخافض لسكر الدم (hyperglycemic)[8] كما إن هناك تشابهاً بينها وبين تركيب بعض المواد الطبيعية في النباتات[9] مثل الأنثوسيانيدات والفلافونات التي تكون مسؤولة عن ألوان الأزهار حيث تعطيان الصبغة الزرقاء والحمراء والسبب يعود إلى وجود التعاقب، حيث تصبح جزيئة المركبات ذات إستجابة ضوئية عالية وبذلك تكون كروموفورات فعالة.

كما أظهر الكثير منها فعاليات بايولوجية متنوعة أذ إنها تعمل كمضادات جيدة للأورام السرطانية [10] والملاريا[11]ومضادات للألتهابات [12] كما إن هناك نشاطاً مضاداً ضد عدة سلالات من الخميرة الممرضة للأنسان والإلتهابات[13].

2-1- طرائق تحضير الجالكونات :-

1-2-1- التحضير في الوسط القاعدي:-

تعد طريقة كليزن – شمدت[5] من أهم طرق تحضير الجالكونات في الوسط القاعدي وهوفي حقيقته تكاثف الدول مختلط تتفاعل فيه الألديهايدات الأروماتية مع الكيتونات الأروماتية بوجود قاعدة قوية (آيون الهيدروكسيل أو الكوكسيد) والناتج هو الديهايدات أو كيتونات تحوي مواقع ألفا ، بيتا غير المشبعة.

2-2-1-التحضير في الوسط الحامضي :-

3-2-1-التحضير بواسطة أشعة المايكرويف [6] تتميز هذه الطريقة ببساطتها وخلوها من المذيبات حيث تكون ظروف التفاعل سهلة ونظيفة وملامح التفاعل خفيفة وبذلك تكون صديقة للبيئة،حيث يتفاعل الألديهايد الأروماتي مع الكيتون الأروماتي بوجود اليود والألومينا عند التعرض لأشعة المايكرويف في غضون 90 ثانية ليعطي مركب الجالكون .

4-2-1 - التحضيربواسطة أشعة الموجات فوق الصوتية (Ultrasounds Irridation)

1-3- – تفاعل الجالكونات :-

بما أن الجالكونات تحتوي على مجموعة الكاربونيل المرتبطة مباشرة بمجموعة الألكين وهذا يجعل الآصرة المزدوجة قليلة الفعالية مما يجعل الجالكونات بصورة عامة المعوضة أو غير المعوضة تعاني تفاعلات الأضافة[7] من نوع (2,1) كليزن-شمدت(Claisen addition) او من نوع (4,1) (Micheal) وبالأعتماد على قوة أوقاعدية النيوكلوفيل والتركيب العام للمركب النيوكلوفيلي الفا ، بيتا غير المشبع بالأضافة الى درجة الحرارة.، وقد أمكن تحضير العديد من المركبات الحلقيةغير المتجانسة والتي تكون ذات أهمية كبيرة من الناحية الأقتصادية ومن هذه التفاعلات مايلي

1-3-1- لتفاعل مع اليوريا ومعوضاته:-

إستطاع الباحث (Sedovo)[8] وجماعته إجراء تفاعل بين الجالكون واليوريا بوجود القاعدة (إيثوكسيد الصوديوم) للحصول على مركبات البيريدين -(4,6-dimethyl -3, 4 dihydropyrimidin-2(1H)one) وهذه المركبات لها أهمية بايولوجية كبيرة إذ تستخدم كعقارٍ مسكنٍ للآلام.

2-3-1 التفاعل مع الهيدرازين والفنيل هيدرازين

إن الجالكون ومعوضاته يتفاعلان مع الهيدرازين والفنيل هيدرازين ومشتقاتهما حيث تتكون مركبات البايرازولين ومعوضاتهما وهي مركبات حلقية غير متجانسة لها إستخدامات واسعة من الناحيتين الصناعية والبيئيةحي ث إن الجالكون ومعوضاته يمكن أن يتفاعل مع الهيدرازين بوجود حامض الخليك لتكوين N-استيل بايرازولين[9] .

3-3-1-التفاعل مع الهكسانون الحلقي ينتج من هذا التفاعل مركبات ثنائي الكاربونيل فعندما يتفاعل البنزالديهايد والأسيتوفينون بوجود قاعدة (NaOH) في مذيب الإيثانول[10] بواسطة claisen-Schmit Condensationحيث يتكون المركب (E)-2-(3-oxo-1,3-diphenylprop-1-en-1-yl)cyclohexanone

4-3-1-التفاعل مع البروم

إن هذا التفاعل هو إضافة على الآصرة المزدوجة (C=C) حيث يتفاعل الجالكون مع البروم المذاب في رابع كلوريد الكاربون او ثنائي كلورو ميثان ويعطي مشتقات البروم [11] وتكون كمية البروم المستهلكة مقياساً لعدد الآواصر غير المشبعة وهذه المركبات لها أهمية كبيرة حيث إن قسماً منها يستخدم كمبيدات فعالة ضد الحشرة التي تصيب عضد الجذور في بعض النباتات

5-3-1-التفاعل مع البيروكسيدات[12]

يؤدي هذا التفاعل إلى تكوين مركبات الأوكسيران [14,13]ويتم هذا التفاعل في الوسط القاعدي وبإستخدام الإيثانول كمذيب[15] ، إن مركبات الأوكسيران لها إستخدامات واسعة حيث تستخدم في صناعة الألياف الصناعية والمطاط الصناعي واللواصق وغيرها من الإستخدامات كما أن لها أهمية بايولوجي[16]

6-3-1- التفاعل مع الثايو يوريا

تتفاعل الجالكونات بصورة عامة مع الثايويوريا بوجود القاعدة هيدروكسيد الصوديوم (NaOH)والإيثانول [17]

2-الجزء العملي :-

1-2-أجهزة المستخدمة:-

UV-visible Spectrophotometer تمت القياسات في المختبرات المركزية / جامعة تكريت

1--مطياف الأشعة فوق البنفسجية المرئية نوع Cinta5-GBC Scientific Equipment

2--مطياف الأشعة تحت الحمراء(IR) نوع IR-Infrared Spectrophotometer -1 Affinity وتمت القياسات في قسم الكيمياء / كلية التربية أبن الهيثم /جامعة بغداد وكلية التربية والعلوم والمختبر المركزي / جامعة تكريت

2-2- تجهيز المواد الكيمياوية المستخدمة

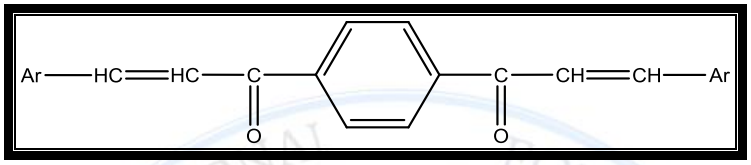
لقد تم تجهيز المواد الكيمياوية المستخدمة لأجراء البحث من قبل الشركات Fluka , Aldrich , BDH وبنقاوة 99%

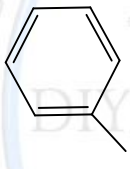
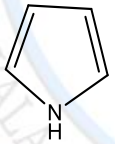
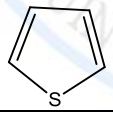
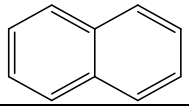
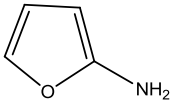
3-2 تحضير المركبات

2-3-1-تحضير الجالكونات (1-5)

تم وضع(1.3غم، 0.005 مول) من المركب الكيتوني الأروماتي 1,1-(1,4-phenylene)diethanone [18] في دورق دائري القعر ومجهز بمحرك مغناطيسي ويضاف اليه (5مل) من هيدروكسيد الصوديوم تركيز 10% مع التحريك المستمر حيث يتم أذابته ثم يضاف (0.01 مول)(اي ضعف الكمية) من الألديهايد المناسب ويوضع المزيج في حمام ثلجي ولمدة ثلاث ساعات ونصف مع التحريك المستمر ويترك المزيج بعد ذلك ليستقرثم يفصل الراسب عن الراشح ثم يجفف الراسب بدرجة حرارة(50) °م ويوضح الجدول (2-1) بعض الصفات الفيزياوية للمركبات المحضرة .

الجدول (2-1) يمثل بعض الصفات الفيزياوية للمركبات التي لها الصيغة التركيبية



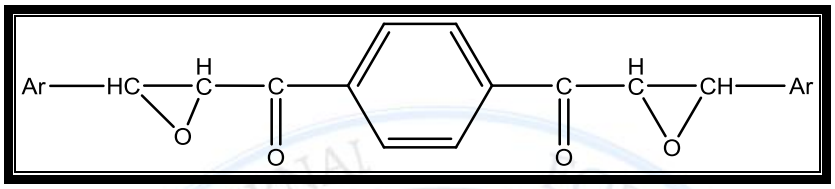
Comp No	Ar		Yield %	M.P (C°)	Recryst Solvent
1		$C_{24}H_{16}I_2O_2$	86	74	Ethanol
2		$C_{20}H_{16}N_2O_2$	79	91	Ethanol
3		$C_{20}H_{14}O_2S_2$	82	63	Ethanol
4		$C_{32}H_{22}O_2$	80	102	Ethanol
5		$C_{20}H_{16}N_2O_4$	90	87	Ethanol

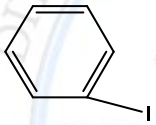
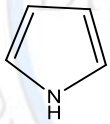
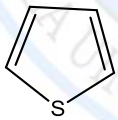
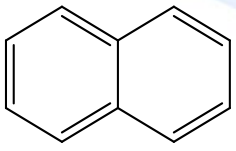
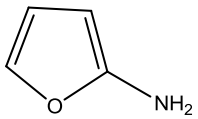
2-3-2- تحضير مشتقات الجالكونات

2-3-2-1-تحضيرمشتقات الأوكسيران[15] جالكون المركبات (6-10)

وضع (1.9غم ، 0.005 مول) من المركب رقم(1) في دورق وأضيف اليه 5مل من الأيثانول ويرج جيدا حتى تتم الأذابة وفي دورق آخر يوضع (0.3غم ، 0.005 مول) زيادة من بيروكسيد الهيدروجين ويضاف اليه محلول هيدروكسيد الصوديم بتركيز 10% وتضاف محتويات الدورق الثاني الى الأول مع التحريك المستمر ويصعد لمدة 4 ساعات ويترك ليستقر ثم يفصل الراسب عن الراشح ويجفف والجدول (2-2)يوضح تحضير مركبات الأوكسيران وبعض الخصائص الفيزياوية لها.

الجدول (-2-2) يمثل بعض الصفات الفيزياوية للمركبات التي لها الصيغة التركيبية التالية

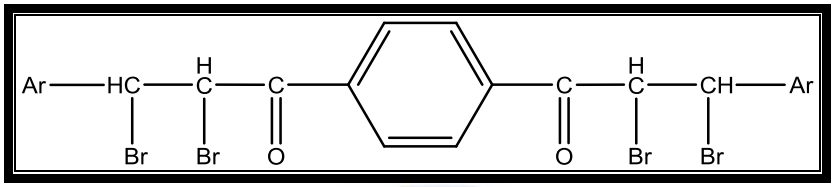


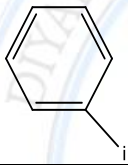
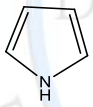
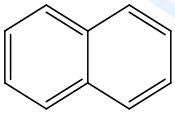
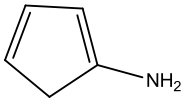
Comp No	Ar		M.P (C°)	Yield %	Recryst Solvent
6		$C_{24}H_{16}I_2O_4$	72	65	Ethanol
7		$C_{20}H_{16}N_2O_4$	179 Dc	54	Ethanol
8		$C_{20}H_{14}O_4S_2$	220 Dc	71	Ethanol
9		$C_{32}H_{22}O_4$	130	63	Ethanol
10		$C_{20}H_{16}N_2O_6$	230 Dc	68	Ethanol

2-2-3-2- تحضير مشتقات البروم جالكون المركبات من (11-15)

وضع (1غم ، 0.0025مول)من المركب رقم (1) وأضيف اليه 10مل من ألأيثانول حيث تتم الأذابة ثم يضاف (0.1 غم ، 0.002مول) من البروم وتستمر الأضافة الى ظهور لون البروم مع الرج ويترك المزيج 12 ساعة لتركيد الراسب ويرشح الراسب وتعاد بلورته بأستخدام الميثانول والجدول (2-3) يوضح مركبات البروم وبعض الخصائص الفيزياوية للمركبات المحضرة .

الجدول (2-3) يمثل بعض الصفات الفيزياوية للمركبات التي لها الصيغة التركيبية التالية



Comp NO	Ar		M.P (C°)	Yield %	Recryst Solvent
11		$C_{24}H_{16}Br_4I_2O2$	135	84	Ethanol
12		$C_{20}H_{16}Br_4N_2O2$	196 DC	67	Ethanol
13		$C_{20}H_{14}Br_4O_2S_2$	117	72	Ethanol
14		$C_{32}H_{22}Br_4O2$	91	63	Ethanol
15		$C_{20}H_{16}Br_4N_2O_2$	89	65	Ethanol

3- النتائج لمناقشة

3-1-تحضير الجالكونات

سجلت نتائج امتصاصات الأشعة تحت الحمراء للمركبات المحضرة للجالكونات مط الآصرة (C=O) لكيتونية (1656-1707)سم$^{-1}$وللآصرة (C=C) الأوليفيني (1523-1600)سم$^{-1}$وللآصرة (C-H)ألأليفاتية (2800-2905)سم$^{-1}$وللآصرة (C-H) الأروماتية (3020-3186)سم$^{-1}$

3-2-1- تحضير مركبات الأوكسيران

أهم مايميز مشتقات الأوكسيران هو وجود الآصرة (C-O-C)حيث سجلت أمتصاصات الأشعة تحت الحمراء (1020-1157)سم$^{-1}$

3-2-2-تحضير مركبات البروم

أستعمل في تحضيرها زيادة في البروم بنسبة ضعف عدد مولات الجالكون المستخدم اما قيم ترددات مط الآصرة (C-Br)فكانت مسجلة بمدى(514-690) سم$^{-1}$

الجدول(3-1) نتائج طيف أمتصاص الأشعة فوق البنفسجية لبعض المركبات

Comp No	λmax	A_1	λmax	A_2	λmax	A_3	λMax	A_4	λmax	A_5
5	740	0.57	304	0.59						
14	624	0.34	397	0.35	306	0.37				
10	290	5	302	3.58	300	3.7				
12	298	0.54								
9	303	0.58								

3-3-أطياف الرنين النووي المغناطيسي

أستخدم المذيب DMSO-d^6 في دراسة أطياف الرنين النووي المغناطيسي للبوتون (^{1}H-NMR) ورباعي مثيل سيلان (Tetramethyl Silan) ومختصره TMS والوحدات المستخدمة في القياس يعبر عنها (ppm) .

والجدول (3-2) يوضح نتائج طيف الرنين النووي المغناطيسي للبرتون HNMR لبعض المركبات المحضرة

الجدول (3-2) نتائج طيف الرنين النووي المغناطيسي للبرتون HNMR لبعض المركبات المحضرة

Comp NO	Chemical Shift
2	, 7.32 – 7.72 (C=C)doublet, benzene ring 7.5 -7.9 (CH=CH)triplet 5.00 (N – H), 6.62-6.59 (CH)2-Pyrrole 8-8.1 (CH) 1-benzene
3	7.21 – 7.81 (C=C)doublet benzene ring 2.85 7.20 – 8.11 (CH) 2-thiophene , 7.26 – 8.08 (CH) 1-Benzene , 5.25 – 7.19 (CH) 1-ethylene
11	7.2- 7.5 (C=C) (doublet) benzene ring 7.26 – 7.77 (CH) 1-Benzene , 0.38 1- Iodo

3-4- الفعالية البايولوجية **Biological Activity**

تمت دراسة الفعالية البايولجية للمركبات المحضرة في هذا البحث على نمو ثلاثة أنواع من البكتريا وهي : Pseudo monas . areuginosa و Escherichia .coli و Staphylococcus . aureus أختيرت هذه الأنواع من البكتريا لكونها مهمة في الحقل الطبي لأنها تسبب العديد من الأمراض ولها مقاومة واسعة للمضادات الحيوية .

أن طريقة الأنتشار في الأكار (modifical agar diffusion method) هي الطريقة التي أستخدمت في دراسة الفعالية البايولوجية للمركبات المحضرة حيث تم تحضير وسط الأكار المغذي وعقم ثم وزع في أطباق وترك ليتصلب ووضع في حاضنة لمدة 24 ساعة حتى يتم التأكد من عدم تلوثها بعد ذلك أخذت مسحات من الأوساط البكتيرية ووزعت على الأطباق بطريقة النشر ووضعت في الحاضنة لمدة ساعة واحدة .

أخرجت الأطباق من الحاضنة ومن ثم تم حفرها بمعدل خمس حفرات في الطبق الواحد ثم أخذت تراكيز متساوية لخمس مركبات ووضعت في الحفرللوسط الزرعي الأول وفي الوسط الزرعي الثاني غبرت التراكيز وهكذا بالنسبة للوسط الزرعي الثالث.

وبعد ذلك وضعت الأطباق في الحاضنة لمدة 24 ساعة وبدرجة حرارة (37) م° وفي اليوم التالي قرأت النتائج وقيست مناطق التثبيط بالملم لبيان حساسية المركبات المحضرة والمستخدمة في الدراسة ، ولوحظ أن أغلب المركبات التي تم تم أختبارها تمتلك قدرة على تثبيط البكتريا المستعملة في الدراسة ، وعند زيادة تركيز المادة يزداد قطر التثبيط في المنطقة الخالية من النمو البكتيري ، وعند مقارنة نتائج دراسة التأثير الحيوي للمركبات التي يدخل الثايوفين والنفثالين في تركيبها تكون ذات تأثير تثبيطي أعلى من المركبات التي يدخل البيرول والأيودو بنزالديهايد في تركيبها ، والسبب في ذلك يعود الى وجود مجموعة الكبريت ممايزيد من فعاليته ضد هذه الجراثيم وقد أظهرت هذه الدراسة أن الفعالية البايولوجية لجميع هذه المركبات تكون أكبر ما يمكن عند أعلى تركيز مستخدم لهذه المركبات (15 ملغم / مل) ولجميع المشتقات التي أجريت لها الدراسة .

الجدول (3-3) يبين قطر التثبيط (بالملم) لبعض المركبات المحضرة

Comp No	Conc Mg/ml	Psedo monas . reuginosaa	Escherichia . coli	Staphylococcus . aureus
4	15 10 5	13 11.5 7	7 - 6	- - 9
3	15 10 5	11 10.7 7.8	15 11.9 13.4	17.9 13.8 14.9

المصادر

1-D. N. Dhar , " The Chemistry of Chalcones Related Compounds " , John Wiley and Sons, Inc . ,214-215, (1981)

2- - Y. M. Shahar , S. A. Ahmed and A. , M. Ashraf , J . Serb. Chem . Soc 72, 5 , (2007).

3- T. Robinson , **"The Organic Constituents Of Higher Plants"** 2nd Ed. ,Burgess Publishing Company ,197-201 , (1964) .

4- M. A. Sioongo W. , F. Jusoh , Hapani ,S. Edward R. T. Tiekink 362: 5031-5037 (2006)

5- K. L. Willimson ," Macroscale and Macroscale organic Experimental" 2nd . , Houghton Miffin , Boston ,417,(1994) .

6-Internet www.ukpmc.ac.uk/abstract/MED/21910757 (2011) .

7 - مكراي ، **"التفاعلات العضوية الأساسية "** ، ترجمة خالد محمود داؤد مطبعة جامعة الموصل ، 57 ،56، 54 ، 131 ، 126 ، 127، (1984)

8- V. F. Sedova Seevan and V. P. Mamqev , nauk ,Ser.Khim. , 4, 91- 97 ; **Chem . Abstr**. ,, 79 , 105180 , (1973).

Craig , P. Comisior ,E. Sarsge ; Green Chemistry 6: 227-231 (2004). 7- M.

8- S. Andrew Jr , H. clayton and H. Cock , **"Introduction to Organic Chemistry"** , 2nd. , Macmillan publishing Co . ,Inc. , New Yourk ,601,598, 599,393,600, (1981)

9- M. A. Regaila and N.T. Latif ,J ,Chem. Sc Perkin Trans . ,1,4,565,(1987)

10-Englwood Cliffs , 33-36 , (1967) 10- D. G. Pawers , D. S. Casebier , D. Fokas , w. j. Rayan , J. R. Troth , D. L. Coffen ,"Tetrahedron" **,** 54 ,4085 , (1998)

11- M. Z. Khalif , M. Sc. , Thesis , University of Tikrit. Iraq (2011) .

12- C. Ramalingan , Y. Kwak , Tetrahedron . 64, 5023 (2008)

13- R. A. Osisanya and J. O. Oluwodiya , J. Hetrocyclic chem. ,26 (1984).

14- A. R. Katritzkyand C. W. Ress , "Comperhensive Heterocyclic Chem ." 1st Ed . , Vol . 7, Pergamon Press , New Yourk , 102-108 , (1984

15- M. A. El-Hashash , M. R. Mahmoud , S. A. Madboli, Indian . J . Chem . 32,449 (1993)

16- V. M. Barot. , S. R. Modi, H. B. Naik , Asian . J. Chem 12, 581 (2000)

17- N. P. Balagi , M. Sai Sreevani , P. Harini and T. J. Chandu , j chem. Pharm . Res . 2 (4) : 754-758 (2010) .

18- N. L. Shab aldin ,Ph . D thesis Basrah University , Iraq ,(1998) .