

تحضير مركبات ثنائية الجالكون ودراسة الفعالية البيولوجية لها

طارق خليل ابراهيم

تحضير مركبات ثنائية الجالكون ودراسة الفعالية البيولوجية 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 المايكرويف المركبات (1-5)

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

4- تم تشخيص هذه المركبات باستخدام 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 البيولوجية لبعض المركبات المحضرة ، وقد تبين بأن العديد منها له قابلية على التثبيط

كلمات مفتاحية:- الفعالية ، ثنائية الجالكون ، أشعة المايكرويف

Synthesis of Dichalcone compounds and Study biological activity

Tareq . kh . ibraheem

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

Abstract

, In this research some new chalcon were prepared

Synthesis new derivatives of dichalcones by condensing 1-[4-(Ethyl-nonyl)-phenyl]-ethanone with appropriate aldehyde

preparation two methods were used to the derivatives of dichalcones , there are condensation , and irradiation 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 identified using IR , UV and Nuclear Magnetic Resonance spectra for some of them .

The biological activity of the prepared compounds was investigated and the prepared compound showed a good inhibition effect against some types of micro organisms .

Key words :- Activity . Dichalcon , irradiation microwaves

مركبات الجالكون

وهي عبارة عن مركبات كيتونية تحتوي على حلقة بنزين على طرفيها حلقتين غير متجانستين تضم بينهما مجموعة الكربونيل المرتبطة بأصرة مزدوجة في الموقع ألفا ، بيتا⁽⁴⁾ والجالكونات بالإضافة إلى ما تحمله مفردة جالكون فإنها 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 أو دافعة 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 (antibacterial) ومضاد للسرطان (anticancer) ومضاد للتقرح (antiulcerative) ومضاد للملاريا (antimalarial) ومضاد للمناعة (antiimmunomodulatory) ومسكن للألام (antianalgesic) ومضاد للأكسدة (antioxidant) وخافض لسكر الدم (hyperglycemic)⁽⁸⁾ كما إن هناك تشابهاً بينها وبين تركيب بعض المواد الطبيعية في النباتات⁽⁹⁾ مثل الأنتوسيانيدات 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 بيولوجية متنوعة أذ إنها تعمل كمضادات جيدة للأورام السرطانية⁽¹⁰⁾ والملاريا⁽¹¹⁾ ومضادات للإلتهابات⁽¹²⁾ كما إن هناك نشاطاً مضاداً ضد عدة سلالات من الخميرة الممرضة للأنسان والإلتهابات⁽¹³⁾.

طرائق تحضير الجالكونات

التحضير في الوسط القاعدي:-

تعد طريقة كليزن – شمدت⁽⁵⁾ من أهم طرق تحضير الجالكونات في الوسط القاعدي وهو في حقيقته تكاتف الدول مختلط تتفاعل فيه الألديهيدات الأروماتية مع الكيتونات الأروماتية بوجود قاعدة قوية (أيون الهيدروكسيل أو الكوكسيد) والنتاج هو الديهايدات أو كيتونات تحوي مواقع ألفا ، بيتا غير المشبعة.

التحضير في الوسط الحامضي :-

التحضير بواسطة أشعة المايكرويف⁽⁶⁾ تتميز هذه الطريقة ببساطتها وخلوها من المذيبات حيث تكون ظروف التفاعل سهلة ونظيفة وملاح التفاعل خفيفة وبذلك تكون صديقة للبيئة، حيث يتفاعل الألديهيدات الأروماتية مع الكيتونات الأروماتية بوجود اليود والألومينا عند التعرض لأشعة المايكرويف في غضون 90 ثانية ليعطي مركب الجالكون .

التحضير بواسطة أشعة الموجات فوق الصوتية (Ultrasounds Irridation)

تفاعل الجالكونات

بما أن الجالكونات تحتوي على مجموعة الكربونيل المرتبطة مباشرة بمجموعة الألكين وهذا يجعل الأصرة 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 النيوكولفيل والتركيب العام للمركب النيوكولفيلي ألفا ، بيتا غير المشبع بالأضافة الى درجة الحرارة، وقد أمكن تحضير العديد من المركبات الحلقية غير المتجانسة والتي تكون ذات أهمية كبيرة من الناحية الأقتصادية ومن هذه التفاعلات مايلي

لتفاعل مع اليوريا ومعضاته:-

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 بيولوجية كبيرة إذ تستخدم كعقار مسكن للألام.

التفاعل مع الهيدرازين والفنيل هيدرازين

إن الجالكون ومعضاته يتفاعلان مع الهيدرازين والفنيل هيدرازين ومشتقاتهما حيث تتكون مركبات البايرازولين ومعضاتهما وهي مركبات حلقية غير متجانسة لها إستخدامات واسعة من الناحيتين الصناعية والبيئيةحيث إن الجالكون ومعضاته يمكن أن يتفاعل مع الهيدرازين بوجود حامض الخليك لتكوين N-استيل بايرازولين⁽⁹⁾ .

التفاعل مع الهكسانون الحلقي

ينتج من هذا التفاعل مركبات ثنائي الكاربونيل فعندما يتفاعل البنزالديهيد والاسيتوفينون بوجود قاعدة (NaOH) في مذيب الإيثانول⁽¹⁰⁾ بواسطة claisen-Schmit Condensation حيث يتكون المركب (E)-2-(3-oxo-1,3-diphenylprop-1-en-1-yl)cyclohexanone

التفاعل مع البروم

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

التفاعل مع البيروكسيدات⁽¹²⁾

يؤدي هذا التفاعل إلى تكوين مركبات الأوكسيران^(13,14) ويتم هذا التفاعل في الوسط القاعدي وباستخدام 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⁾

التفاعل مع الثايو يوريا

تتفاعل الجالكونات بصورة عامة مع الثايو يوريا بوجود القاعدة هيدروكسيد الصوديوم (NaOH) والإيثانول⁽¹⁷⁾

الجزء العملي**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 Affinity -1 IR-Infrared Spectrophotometer وتمت القياسات في

قسم الكيمياء / كلية التربية ابن الهيثم / جامعة بغداد وكلية التربية والعلوم والمختبر المركزي / جامعة تكريت

تجهيز المواد الكيماوية المستخدمة

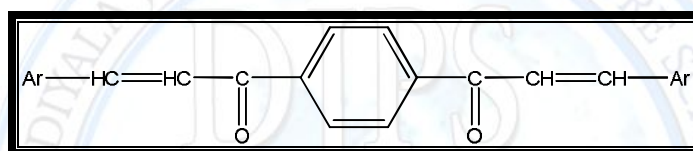
لقد تم تجهيز المواد الكيماوية المستخدمة لأجراء البحث من قبل الشركات BDH , Aldrich , Fluka وبنقاوة 99%

تحضير المركبات

تحضير الجالكونات (5-1)

تم وضع (1.3 غم، 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) (أي ضعف الكمية) من الألددهايد المناسب ويوضع المزيج في حمام ثلجي ولمدة ثلاث ساعات ونصف مع التحريك المستمر ويترك المزيج بعد ذلك ليستقر ثم يفصل الراسب عن الراشح ثم يجفف الراسب بدرجة حرارة (50) °م ويوضح الجدول (1-2) بعض الصفات الفيزيائية للمركبات المحضرة .

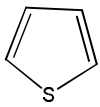
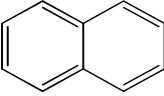
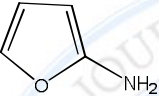
الجدول (1-2) يمثل بعض الصفات الفيزيائية للمركبات التي لها الصيغة التركيبية



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

تحضير مركبات ثنائية الجالكون ودراسة الفعالية البيولوجية لها

طارق خليل ابراهيم

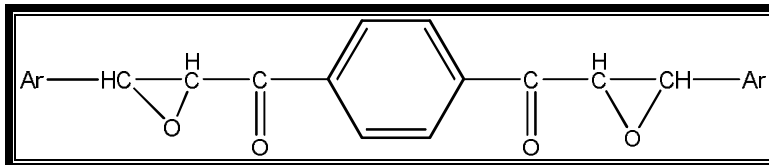
3		$C_{20}H_{14}O_2S_2$	82	63	Ethanol
4		$C_{32}H_{22}O_2$	80	102	Ethanol
5		$C_{20}H_{16}N_2O_4$	90	87	Ethanol

تحضير مشتقات الجالكونات

تحضير مشتقات الأوكسيران⁽¹⁵⁾ جالكون المركبات (10-6)

وضع (1.9 غم ، 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 الصوديوم 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 الفيزيائية لها.

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

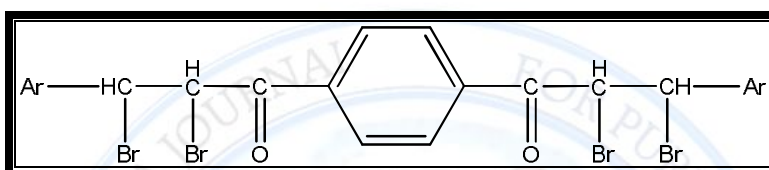


Com p No	Ar		M.P (C°)	Yield %	Recryst Solvent
6		$C_{24}H_{16}I_2O_4$	72	65	Ethanol
7		$C_{20}H_{16}N_2O$ 4	179 Dc	54	Ethanol
8		$C_{20}H_{14}O_4S_2$	220 Dc	71	Ethanol
9		$C_{32}H_{22}O_4$	130	63	Ethanol
10		$C_{20}H_{16}N_2O$ 6	230 Dc	68	Ethanol

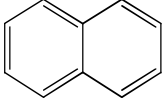
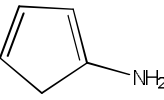
تحضير مشتقات البروم جالكون المركبات من (11-15)

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

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



Comp NO	Ar		M.P (C°)	Yield %	Recryst Solvent
11		C₂₄H₁₆Br₄I₂O₂	135	84	Ethanol
12		C₂₀H₁₆Br₄N₂O₂	196 DC	67	Ethanol
13		C₂₀H₁₄Br₄O₂S₂	117	72	Ethanol

14		$C_{32}H_{22}Br_4O_2$	91	63	Ethanol
15		$C_{20}H_{16}Br_4N_2O_2$	89	65	Ethanol

النتائج لمناقشة

تحضير الجالكونات

سجلت نتائج امتصاصات الأشعة تحت الحمراء للمركبات المحضرة للجالكونات مط الأصرة (C=O) لكيتونية (-1656 1707) سم⁻¹ وللأصرة (C=C) الأوليفيني (1523-1600) سم⁻¹ وللأصرة (C-H) الأليفاتية (2800-2905) سم⁻¹ وللأصرة (C-H) الأروماتية (3020-3186) سم⁻¹

تحضير مركبات الأوكسيران

أهم مايميز مشتقات الأوكسيران هو وجود الأصرة (C-O-C) حيث سجلت امتصاصات الأشعة تحت الحمراء (-1020 1157) سم⁻¹

تحضير مركبات البروم

أستعمل في تحضيرها زيادة في البروم بنسبة ضعف عدد مولات الجالكون المستخدم اما قيم ترددات مط الأصرة (C-Br) فكانت مسجلة بمدى (514-690) سم⁻¹

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

Comp No	λ_{max}	A ₁	λ_{max}	A ₂	λ_{max}	A ₃	λ_{Max}	A ₄	λ_{max}	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								

أطياف الرنين النووي المغناطيسي

أستخدم المذيب $DMSO-d_6$ في دراسة أطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (^1H-NMR) ورباعي مثيل سيلان (Tetramethyl Silan) ومختصره TMS والوحدات المستخدمة في القياس يعبر عنها (ppm).

والجدول (2-3) يوضح نتائج طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H-NMR لبعض المركبات المحضرة

الجدول (2-3) 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

Biological Activity**الفعالية البيولوجية**

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

تحضير مركبات ثنائية الجالكون ودراسة الفعالية البيولوجية لها

طارق خليل ابراهيم

أن طريقة الانتشار في الأكار (modifical agar diffusion method) هي الطريقة التي أستخدمت في دراسة الفعالية البيولوجية 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 الطبقة الواحد ثم أخذت تراكيز متساوية لخمس مركبات ووضعت في الحفر للوسط الزراعي الأول وفي الوسط الزراعي الثاني غيرت التراكيز وهكذا بالنسبة للوسط الزراعي 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 والمستخدم في الدراسة ، ولوحظ أن أغلب المركبات التي تم تم اختبارها 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 البيروول والأيوذو بنزالديهايد في تركيبها ، والسبب في ذلك يعود الى وجود مجموعة الكبريت ممايزيد من فعاليته ضد هذه الجراثيم وقد أظهرت هذه الدراسة أن الفعالية البيولوجية 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	Pseudo monas . reuginosaa	Escherichia . coli	Staphylococcus . aureus
4	15	13	7	-
	10	11.5	-	-
	5	7	6	9
3	15	11	15	17.9
	10	10.7	11.9	13.8
	5	7.8	13.4	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 Mifflin , Boston ,417,(1994) .
6. Internet www.ukpmc.ac.uk/abstract/MED/21910757 (2011) .
7. مكراي ، "التفاعلات العضوية الأساسية " ، ترجمة خالد محمود داود 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).
9. Craig , P. Comisor ,E. Sarsge ; Green Chemistry 6: 227-231 (2004). 7- M.
10. 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)
11. M. A. Regaila and N.T. Latif ,J ,Chem. Sc Perkin Trans . ,1,4,565,(1987)
12. Englwood Cliffs , 33-36 , (1967) 10- D. G. Powers , D. S. Casebier , D. Fokas , w. j. Rayan , J. R. Troth , D. L. Coffen , "Tetrahedron" , 54 ,4085 , (1998)
13. M. Z. Khalif , M. Sc. , Thesis , University of Tikrit. Iraq (2011) .
14. C. Ramalingan , Y. Kwak , Tetrahedron . 64, 5023 (2008)
15. R. A. Osisanya and J. O. Oluwodiya , J. Hetrocyclic chem. ,26 (1984).

16. A. R. Katritzky and C. W. R. S. , "Comprehensive Heterocyclic Chem ." 1st Ed . , Vol . 7, Pergamon Press , New Yourk , 102-108 , (1984
17. M. A. El-Hashash , M. R. Mahmoud , S. A. Madboli, Indian . J . Chem . 32,449 (1993)
18. V. M. Barot , S. R. Modi, H. B. Naik , Asian . J. Chem 12, 581 (2000)
19. N. P. Balagi , M. Sai Sreevani , P. Harini and T. J. Chandu , j chem. Pharm . Res . 2 (4) : 754-758 (2010) .
20. N. L. Shab aldin, Ph.D. thesis Basrah University , Iraq ,(1998) .

