



الارتقاء بالبحوث العلمية طريقنا لخدمة المجتمع

تحضير بعض مشتقات الجالكونات الجديدة وتقييم الفعالية البيولوجية لبعض منها

إيلاف عبد الحميد شهاب ، عفراء صابر شهاب ، فاضل داود خالد

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

معلومات البحث

الكلمات المفتاحية: حامض السالسليك ، بابرازولين-5-اون، جالكون.

الاسم: إيلاف عبد الحميد شهاب

البريد الإلكتروني:

رقم الهاتف:

الملخص

يتضمن هذا البحث تحضير استر مثيل حامض السالسليك من مفاعلة حامض السالسليك مع الميثانول المطلق ثم تحويله الى هيدرازيد الحامض المقابل ، وذلك بمفاعلة الاستر مع الهيدرازين المائي 80% ، ومن خلال الاضافة التحولية للهيدرازيد الى إيثايل اسيتو الخلات تم الحصول على معوض البابرازولين-5-اون . ثم حضرت مجموعة من الجالكونات كمشتقات للبابرازولين-5-اون من مفاعله مع عدد من معوضات البنزالديهايد كما في المخطط رقم (1). شخصت المركبات الناتجة بواسطة طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) وطيف الرنين النووي المغناطيسي (N.M.R) للبروتون والكربون بتردد (400MHz) وباستعمال (DMSO- d^6) كمذيب لبعض المركبات وكذلك تم تقييم الفعالية البيولوجية الاولى لبعض المركبات الناتجة.

2: الجزء العملي

قيست درجات الانصهار باستعمال جهاز (Stuart melting apparatus) وسجلت أطياف الاشعة تحت الحمراء بواسطة أقراص (KBr) باستعمال جهاز (Shimadzu FTIR 8400 spectrophotometer) كما سُجِّلَت أطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون $^1\text{H-NMR}$ والكربون $^{13}\text{C-NMR}$ (13) باستعمال جهاز (Bruker Ultra Shield 400MHz) وباستعمال (DMSO- d^6) كمذيب.

1-2: تحضير مثيل استر حامض السالسليك (2) وهيدرازيد حامض السالسليك (3) حُضِرَ المركبان بالطريقة نفسها التي وردت في الادبيات [12,11] على التوالي.

2-2: تحضير مشتق البابرازول (4):

سخن مزيج من (0.02 مول، 3.04 غم) من المركب (3) مع (0.2 مول، 15 مل) من أثيل اسيتو الخلات على حمام مائي وعند درجة حرارة (80-85)°م مدة ساعتين مع التحريك ، ثم اضيف الى المحلول الناتج المتكون 30 مل من الايثر لترسيب الناتج، ثم غسل الراسب بكمية أخرى من الايثر للتخلص من الشوائب، ثم جفف وأعيدت بلورته بالايثانول حيث تكوّن راسب ذو لون وردي باهت، درجة انصهاره (146-147)°م بنسبة ناتج 74%.

2-3: تحضير الجالكونات (5a-d)

حرك مزيج (0.01 مول، 2.18 غم) من البابرازولينون المحضر (4) كمادة اساسية مع (0.01 مول) من أحد مشتقات البنزالديهايد

1: المقدمة

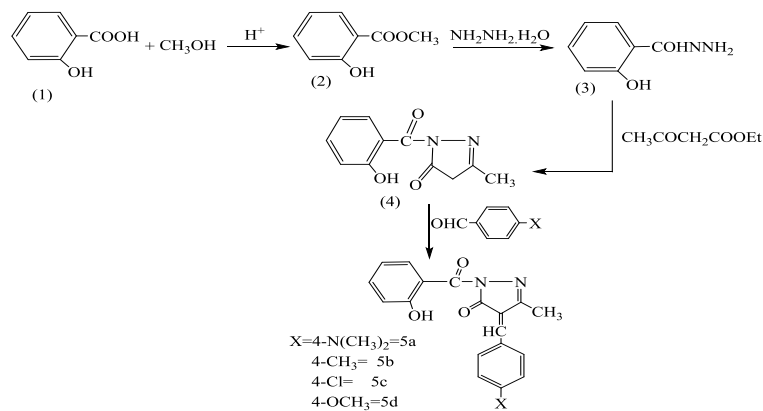
تعد مجموعة الكربونيل (C=O) واحدة من أوسع المجاميع العضوية انتشارا في حقل الكيمياء العضوية والحيوية وتزداد هذه الأهمية عند وجود مجموعة الكربونيل مقترنة Conjugated مع مجموعة وظيفية أخرى مثل المجموعة (C=C) كما في مركبات الفا- بيتا غير المشبعة [1] التي تُعد الجالكونات أحد أنواعها، تستخدم الجالكونات كمادة أولية لانتاج مواد طبية وصناعية حيث تأتي أهميتها [2] من خلال تشابهها مع تراكيب مواد مهمة مثل الفلافونوات المحتوية على نفس المجاميع الفعالة وفي حالة تعاقب أيضا. كما استعملت كدواء [3] مضاد للفيروسات (Antiviral) [4] ومضاد للبكتريا (Antibacterial) [5] ومضاد للسرطان (Anticancer) [6] وقد ثبت ذلك من خلال تقييم نمو الخلايا السرطانية وكذلك كمضاد للفطريات [7].

ولا تقتصر أهمية مركبات الجالكونات لذاتها بل تمتد أهميتها من خلال استعمالها كمصدر لبناء مركبات عضوية ولا عضوية جديدة قد تمتلك فعالية بايولوجية متنوعة أو اضافية مثل مشتقات البابرازول التي يمكن تحضيرها من الجالكونات وبالعكس يمكن تحضير الجالكونات من بعض مشتقاتها. وتعد البابرازولات ومشتقاتها مركبات فعالة بايولوجيا إذ أظهر بعضها فعالية ضد بعض الأنواع من الخلايا السرطانية [9,8]، كما أنّ بعضاً منها [10] يشبه في عمله الانوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية (مثل النابروكسين والبروفين) وذلك لتنبيطها لإنزيم سايكلوواوكسيجيناز 2 (Cox-2, Cox-1).

المذابة في (10 مل) من الايثانول المطلق بعد ذلك اضيف (3.5 مل) من المحلول المائي KOH (50%) يترك المزيج لمدة 24 ساعة بعدها حمض المزيج بواسطة محلول HCl (50%) لحين ظهور

الجدول (1) بعض الخصائص الفيزيائية للمركبات المحضرة والنسبة المئوية للنواتج (5a-d)

Comp. No.	Chemical Formula: (Molecular Weight)	M.P °C	Color	Yield %
5a	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃ (349.39)	271-273	Red	72
5b	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃ (320.35)	238-240	White	77
5c	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ (340.76)	242-240	Brown	82
5d	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄ (336.35)	262-260	Yellow	75



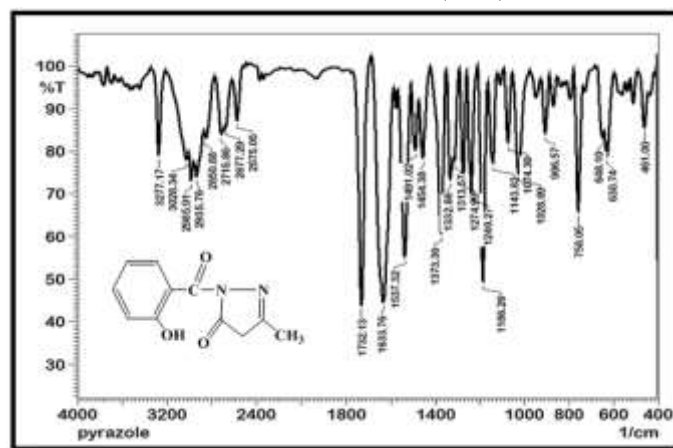
المخطط رقم (1) : مسار معادلات تحضير المركبات

امتصاص عند التردد (1633) سم⁻¹ تعود الى مط مجموعة الكربونيل خارج الحلقة ، وحزمة امتصاص عند التردد (3277) سم⁻¹ تعود الى مط مجموعة (N-H) أما حزم امتصاص عند مدى التردد (2986-2850) سم⁻¹ فهي تعود للمط المتناظر وغير المتناظر على التوالي لمجموعة (C-H) الالفاتية، وكذلك حزمة امتصاص عند تردد (3028) سم⁻¹ تعود لمط مجموعة (C-H) الاروماتية وحزمة عند التردد (1373) سم⁻¹ تعود الى انحاء مجموعة (N-H).

3: النتائج والمناقشة

أ / تشخيص معوض البايرازولين-5-اون

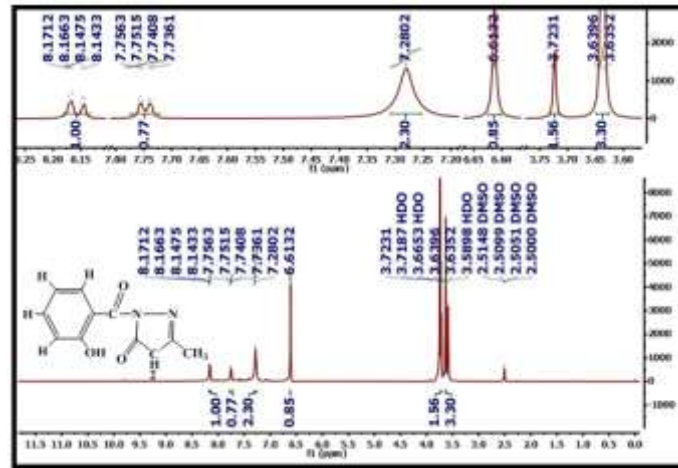
تم تشخيص البايرازول (4) الناتج باستخدام طيف الاشعة تحت الحمراء وظهر الطيف حزمتي امتصاص عند الترددين (1454 و 1491) سم⁻¹ تعودان إلى مط الاصرة المزدوجة (C=C) للحلقة الاروماتية، وحزمة امتصاص عند التردد (1537) سم⁻¹ تعود الى مط مجموعة (C=N) وحزمة امتصاص عند التردد (1732) سم⁻¹ تعود الى مط مجموعة الكربونيل للحلقة غير المتجانسة (C=O) وحزمة



الشكل (1) طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب (4)

مندمجة أصلها متعددة عند الموقع $\delta = (7.28)$ جزء من المليون تعود لبروتوني الحلقة الاروماتية (2H) وكذلك ظهور اشارتان ثنائيتان عند الموقعين (7.74) و (8.14) جزء من المليون تعودان الى البروتوني الحلقة الاروماتية (2H)، كما في الشكل (2).

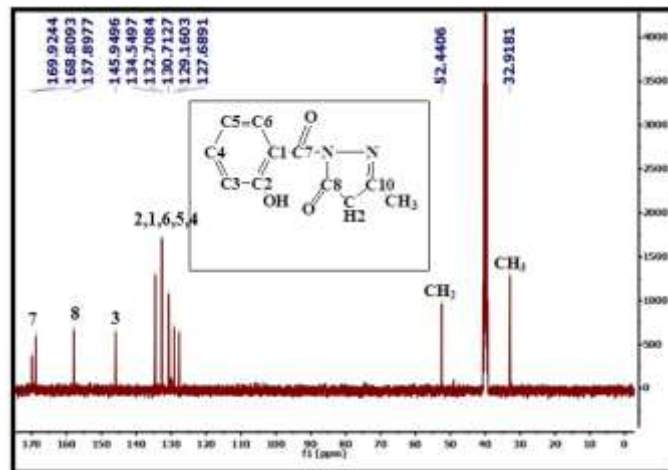
وأظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) إشارة أحادية عند الموقع $\delta = (3.63)$ جزء من المليون تعود لبروتونات المجموعة (CH_3) ، وإشارة أحادية عند الموقع $\delta = (3.72)$ جزء من المليون تعود لبروتونين مجموعة (CH_2) وإشارة أحادية عند الموقع $\delta = (6.61)$ جزء من المليون تعود الى بروتون مجموعة (OH) الفينولية ، وإشارة



شكل (2) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$) للمركب (4)

$\delta = (134.54-127.68)$ جزء من المليون والكربون المعوض عليه مجموعة الهيدروكسيل عند الازاحة $\delta = (145.94)$ جزء من المليون ومجموعتي الكربونيل عند الازاحة $\delta = (157.89)$ جزء من المليون و $\delta = (168.80)$ جزء من المليون، كما في الشكل (3).

اما طيف الرنين النووي المغناطيسي $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب (4) فقد اظهر إشارة مجموعة (CH_3) عند الازاحة $\delta = (32.91)$ جزء من المليون وإشارة مجموعة (CH_2) عند الازاحة $\delta = (52.44)$ جزء من المليون اما ذرات كربون الحلقة الاروماتية فقد ظهرت بين

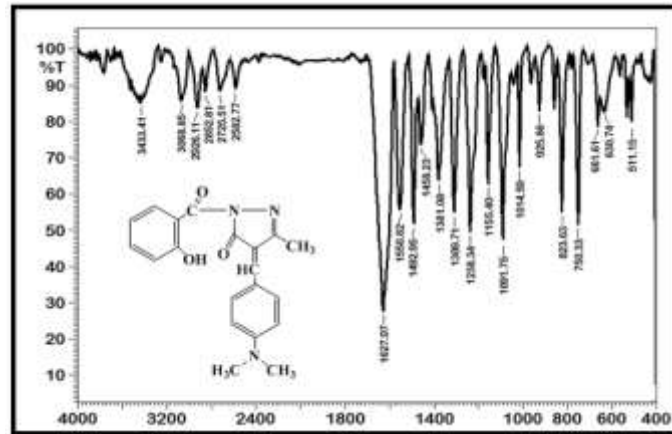


الشكل (3) طيف الرنين النووي المغناطيسي ($^{13}\text{C-NMR}$) للمركب (4)

(C=O)، وظهرت حزم ضمن المدى (1504-1564) سم $^{-1}$ تعود لمط اصره (C=N)، أما الحزم ضمن المدى (1492-1458) سم $^{-1}$ و(1460-1440) فتعزى الى المط المتناظر وغير المتناظر على التوالي لمجاميع (C $\equiv$ C) الاروماتية، والجدول رقم (2) يبين قيم طيف الأشعة تحت الحمراء للجالكونات المحضرة.

ب/ تشخيص الجالكونات:

حضرت هذه المركبات باستخدام مولات متساوية من المركب (4) ومشتقات البنزالددهايد في وسط قاعدي (50%KOH) حسب الميكانيكية [13]، وقد تم تشخيص الجالكونات المحضرة باستخدام طيف الاشعة تحت الحمراء إذ أعطت حزمًا ضمن المدى (3433-3466) سم $^{-1}$ تعود لمط اصرة (O-H)، كما ظهرت حزم عند المدى (1627-1599) سم $^{-1}$ تعود إلى مط اصره مجموعة الكربونيل



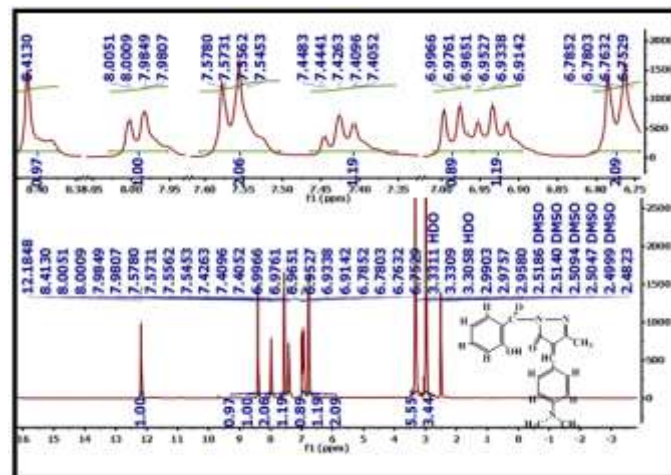
شكل (4) طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب (5a)

جدول (2) قيم طيف الأشعة تحت الحمراء للجالات (5a-d)

Comp. No.	X	IR cm ⁻¹ (KBr)					Others
		O-H	C-H Arom.	C=O	C=N	C≡C Arom. Sym, Asym	
5a	4-N(CH ₃) ₂	3433	3068	1627	1550	1492 1458	2725, 2852 (C-H _{aliph.})
5b	4-CH ₃	3460	3043	1624	1560	1490 1440	2924, 2860 (CH ₃) Sym, Asym
5c	4-Cl	3465	3057	1620	1564	1488 1460	670 (Cl)
5d	4-OCH ₃	3466	3057	1599	1504	1458 1455	1050-1155 (C-O-C)

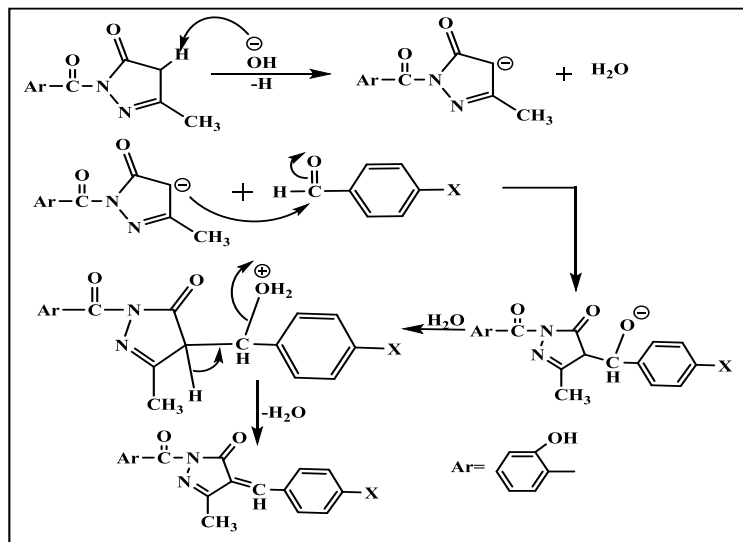
كما اظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) إشارة واحدة عند الموقع δ= (2.99) جزء من المليون تعود لبروتونات (CH₃) وإشارة أحادية عند الموقع δ= (3.33) جزء من المليون تعود الى بروتونات (N(CH₃)₂) وإشارة ثنائية عند الموقع δ= (6.75) جزء من المليون تعود الى بروتوني الحلقة الاروماتية المعوضة بالأمين (2H) وإشارة ثلاثية عند الموقع δ= (6.93) جزء من المليون تعود الى بروتون الحلقة الفينولية (1H) وإشارة عند الموقع δ= (6.97) جزء من المليون تعود الى بروتون الحلقة الفينولية (1H) وإشارة ثلاثية عند الموقع δ= (7.42) جزء من المليون تعود الى بروتون الحلقة الفينولية (1H) وإشارة ثنائية عند الموقع δ= (7.55) جزء من المليون تعود الى بروتوني الحلقة الاروماتية المعوضة بالامين (2H)، كذلك أظهر إشارة ثنائية عند الموقع δ= (7.98) جزء من المليون تعود الى بروتون الحلقة الفينولية (1H) وإشارة عند الموقع δ= (8.41) جزء من المليون تعود الى بروتون مجموعة (OH)، وأخيراً ظهرت إشارة في المجال الواسع δ= (12.2) جزء من المليون تقريباً يمكن أن تعود الى بروتون مجموعة (CH)، كما في الشكل (5) في ادناه:

كما اظهر طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) إشارة واحدة عند الموقع δ= (2.99) جزء من المليون تعود لبروتونات (CH₃) وإشارة أحادية عند الموقع δ= (3.33) جزء من المليون تعود الى بروتونات (N(CH₃)₂) وإشارة ثنائية عند الموقع δ= (6.75) جزء من المليون تعود الى بروتوني الحلقة الاروماتية المعوضة بالأمين (2H) وإشارة ثلاثية عند الموقع δ= (6.93) جزء من المليون تعود الى بروتون الحلقة الفينولية (1H) وإشارة عند الموقع δ= (6.97) جزء من المليون تعود الى بروتون الحلقة الفينولية (1H) وإشارة ثلاثية عند الموقع δ= (7.42) جزء من المليون تعود الى بروتون الحلقة الفينولية (1H) وإشارة ثنائية عند الموقع δ= (7.55) جزء من المليون تعود الى بروتوني الحلقة الاروماتية المعوضة بالامين (2H)، كذلك أظهر إشارة ثنائية عند الموقع δ= (7.98) جزء من المليون تعود الى بروتون الحلقة الفينولية (1H) وإشارة عند الموقع δ= (8.41) جزء من المليون تعود الى بروتون مجموعة (OH)، وأخيراً ظهرت إشارة في المجال الواسع δ= (12.2) جزء من المليون تقريباً يمكن أن تعود الى بروتون مجموعة (CH)، كما في الشكل (5) في ادناه:



الشكل (5) طيف الرنين النووي المغناطيسي (¹H-NMR) للمركب (5a)

وبناءً على ما ثبت من تركيب المركبات بالطرائق الطيفية التي ورد ذكرها فعليه يمكن اعتبار هذا التفاعل يجري حسب ميكانيكية تكاثف



شكل (6) ميكانيكية تفاعلات تحضير الجالكونات (5a-d)

والمستخدمة في الدراسة. لوحظ ان معظم المركبات التي تم تقييم الفعالية البايولوجية لها تمتلك القدرة على تثبيط البكتريا المستعملة في الدراسة، تم استخدام مضاد البنسلين كمثبط قياسي لهذه البكتريا بتركيز 0.03 ملغم/مل ، والجدول (3) يبين نتائج الفعالية البايولوجية لهذه المركبات.

جدول (3) نتائج الفعالية البايولوجية لبعض المركبات المحضرة

Comp. No.	Conc. Mg/ml			E.Coli
	0.1	0.01	0.001	
	Inhibition zone diameter(mm)			
2	25	20	-	
Penicillin	18			
3	20	15	-	
Penicillin	22			
5a	10	9	-	
Penicillin	15			
5b	16	12	-	
Penicillin	10			
5d	13	7	-	
Penicillin	17			

4: الفعالية البايولوجية

في هذا البحث تم تقييم الفعالية البايولوجية على بعض المركبات المحضرة على بكتريا اشيريشيا القولون E.Coli تم اختيار هذا النوع من البكتريا لأهميتها في المجال الطبي ولكونها تسبب العديد من الامراض وذات مقاومة واسعة للمضادات الحيوية . ان الطريقة المستخدمة لقياس الفعالية البايولوجية للمركبات المحضرة هي طريقة الانتشار في الاكار Muller-Hinton وذلك من خلال تحضير وسط الاكار المغذي وعقم ثم وزع بالتساوي في اطباق بتري بعد ان صلب وضع في الحاضنة لمدة 24 ساعة للتأكد من عدم التلوث ثم اخذت مسحات من الوسط البكتيري ووزعت على الاطباق باستخدام طريقة النشر ووضعت في الحاضنة لمدة ساعة واحدة. ومن ثم تم حفرها بمعدل ثلاث حفرات في الطبقة الواحدة ثم اخذت ثلاث تراكيز مختلفة للمركب (0.1, 0.01, 0.001) ملغم/مل ووضعت في الحفر للوسط الزرعي وهكذا بالنسبة للمركبات الأخرى. بعد ذلك وضعت الاطباق في الحاضنة لمدة 24 ساعة وبدرجة حرارة (37) °م بعدها قرأت النتائج وقيست مناطق التثبيط بالملمتر لمعرفة حساسية المركبات المحضرة

المصادر

- Morrison. R.T. and Boyed. R.N, (1974). "Organic Chemistry", 3rd ed., U.S, New York, 865-866.
- Jioui.I., Dâoun. K., Solhy. A., Jouiad. M., Zahouily. M., Essaid. B., Len. C., Fihri. A. (2016). Journal of Industrial and Engineering Chemistry. (39).218-225.
- Ariane de J., Sousa. B., Cintia I.M., Silva. P.M., Souza. A., Rocha. P.B., Rossi - Bergmanna. R., and Santos. O. (2018). Journal of Global Antimicrobial Resistance, 13(5):139-142.
- Yan - Jiao. W., Da - Gui. Z., Fang - Cheng. H., HeJi - Xiang. C., Yong - Zhong. C., Xiu - Hai. G, De- Yu. H. and Bao-An. S.. "Chinese Chemical Letters". 29, (1),127-130 (2018).
- Simon. F.S., Thomas. B., Mogens L., Kristian. S., and Hasse. K.(2004) "Bioorg Med Chem Journal". 12(11)3047-3054.
- Mahapatra. D.K., Bharti. S. K. and Asati. V .(2015)"Eur. J. Med. Chem",98(15)69-114.
- Kai - Xia. Z., Wei. W., Fei. Z., Qing - Gue. M., and Yong - Sheng. J. (2018). Chemistry of Natural Compounds. 1(54)158-170.
- Mohamed. S.A., Mustafa M.G., Zainab. H.I., Soad. M.A., and Hala. M.A. (2018). Med Chem Res.1 (27)72-79.

9. Mohammed. S. M.. (2008). "J. Saudi Pharmaceutical", 16(2), 135-145.
10. A.J.M. Al-Hoory, A.T. Al-Samaraie and G.H. Al-Somaydaie, "Tikrit J. of Puure Science", 18(1), 121-130, (2013).
11. Fieser. L. F. and Williamson. K.L., (1992). "Organic Experiments". D. C. Heath and Company, 278-281.
12. Pattan. Sh. R., Rabara P.A., Pattan. J. S., Bukitagar. A.A., Wakalee. V.S. and Musmade .D.S. (2009) "J. Ind. Chem ", 48B, 1453-1456.
13. Solomons. T.W.G. (1980). "Organic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley and Sons, New York., 727.

Synthesis of Some New Derivatives of Chalcones and Study Their Biological Activity

Elaf A. Shihab , Afraa S. Shihab , Fadhil D. Khalid

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

Abstract

This research includes the preparation of salicylic acid methyl ester by reaction of the acid with absolute methanol. The ester was converted to its corresponding acid hydrazide by using hydrazine hydrate 80%. The cyclo-addition reaction of the acid hydrazide with ethyl aceto acetate led to form a substituted pyrazolin-5-one, which produced α,β -unsaturated ketone compounds by reaction with some substituted benzaldehydes as in scheme (1). The structure of synthesized compounds(chalcones) were confirmed by infrared spectroscopy and ¹H-NMR. The biological activity of some derivatives were evaluated.