اصطناع وتوصيف بعض مشتقات الكومارين انطلاقا" من الهيدروكينون مع المشتقات الأمينية ودراسة الخصائص المضادة للأكسدة لها .

الدكتورة تيماء العوض

مدرس في قسم الكيمياء – كلية العلوم – جامعة الفرات

الملخص

تم في هذا البحث تحضير ثلاثة مركبات جديدة للكومارين انطلاقا" من الهيدروكينون مع أسيتو أسيتات الإيتيل ومن ثم مفاعلة المركبات الناتجة مع بعض المركبات الأحادية وثنائية الأمين (هيدروكسيل الأمين والهيدرازين و بارا أمينو الفينول). حددت هوية المركبات الناتجة باستخدام مطيافية مطيافية الكتلة (MS) ومطيافية الأشعة تحت الحمراء(IR) . وأخيرا "درست الفعالية المضادة للأكسدة للمركبات الناتجة باستخدام كاشف(دي فنيل بكريل هيدرازين)DPPH وتحديد قدرة المركبات المحضرة على كبح الجذور الحرة.

الكلمات المفتاحية : الكومارين، أسيتو أسيتات الإيتيل ، الهيدروكينون ،أحاديات الأمين، ثنائيات الأمين، الفعالية المضادة للاكسدة.

المقدمة

يتزايد الإهتمام بمشتقات الكومارين باستمرار بسبب خصائصها الفريدة واستعمالاتها في التطبيقات الصيدلانية ، حيث أظهرت فعالية حيوية كمضادات بكتيرية وفطرية على نطاق واسع **[1]**. بالإضافة لنجاح استخدامها في استخلاص المعادن بواسطة تقنية الاستخلاص (سائل – سائل) المعروفة والتي تقوم على نقل المادة المذابة من الطور المائي الى طور عضوي غير قابل للامتزاج بالطور المائي [2] كما أظهرت مشتقات أخرى فعالية ضد البكتريا والفطرياتAspergillus Niger والتي تسبب التسمم الغذائي ، وأظهرت مشتقات أخرى فعالية ضد الالتهابات ، أما صناعيا فقد استخدمت بوصفها مادة مازة في أعمدة الفصل **[3]**.

في العام (2000)استخدم الكومارين ومشتقاته مع كواشف غرينيارد لتحضير مركبات ذات تطبيقات حيوية واسعة حيث أثبت فعاليتها على طيف واسع من الجراثيم الموجبة والسالبة الغرام **[4]** . حضر في العام 2009 أساس شيف كمستخلص عضوي انطلاقا" من مشتق الدهيدي للكومارين ووجد أن هذا المشتق الألدهيدي يتفاعل مع اتيلين دي أمين ليعطي المستخلص الإيميني الموافق والذي استخدم لاستخلاص عدد كبير من كاتيونات المعادن وخاصة كاتيونات المعادن الانتقالية **[5]**.

وفي عام (2008) تم تحضير عدد من مشتقات الأوكساديازول والتي كان لها تطبيقات واسعة في المجال البيولوجي والزراعي والصناعي حيث أظهرت فعاليتها ضد الفطريات والجراثيم وفعالية ضد مرض سرطان الدم وسرطان الأمعاء بالإضافة إلى فعاليها ضد مرض عصيات السل . حضرت هذه المركبات عن طريق أكسدة أسس شيف باستخدام ثنائي أكسيد الرصاص بوجود حمض الخل الثلجي [6].

2- الهدف من البحث وأهميته:

نظرا لأهمية مشتقات الكومارين في المجالات الطبية والصيدلانية والتي تعود لفعاليتها الحيوية ،فإن هدفنا في هذا البحث يتركز على النقاط الآتية :

- تحضير مشتقات عضوية للكومارين انطلاقا" من الكينولين وأسيتو أسيتات الإيتيل في المختبر،والتأكد من هوياتها بالطرائق الطيفية والكروماتوغرافية.

–دراسة الفعالية المضادة للأكسدة باستخدام كاشف ال DPPH دي فنيل بيكريل هيدرازين.

3- مواد البحث وطرائقه

مواد البحث :

تم الحصول على المواد المستخدمة في هذا البحث من شركة ميرك (Merck) وهي: الهيدروكينون وإتيل أسيتوأسيتات وبارا أمينوفينول وهيدروكسيل الامين و الهيدرازين وكلوروفورم وتولوين .

الأجهزة المستخدمة :

1)- جهاز سبيكتروفوتومتر من شركة جازكو اليابانية موديل V-630

2)–جهاز مطياف ما تحت الأحمر من نوع JASCO اليابانية موديل FT/IR-400

3)- جهاز LC-MS من شركةKRATUS -JAPAN.

4)- زجاجيات متنوعة

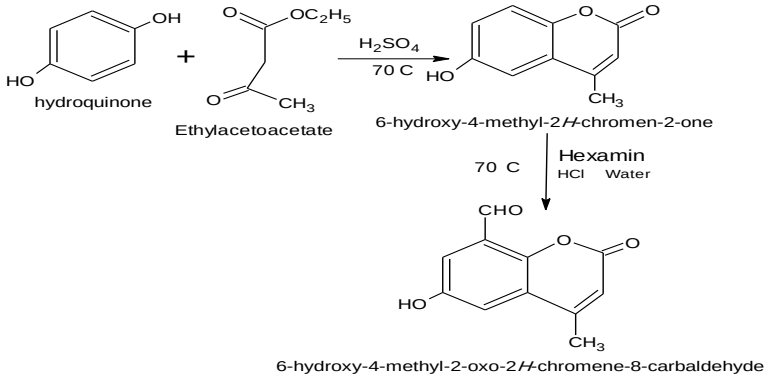
مكان إجراء البحث : - مخابر كلية العلوم – جامعة دمشق والفرات

الاصطناع :

- اصطناع المركب6 - هيدروكسي 4- ميتيل 2-أوكسو-كرومن8-كاربالدهيد(I)انطلاقا من الفينول وايتيل أسيتو أسيتات :

يحل0.12 غ (0.01 مول) من الهيدروكينون و 1,3 غ (0.01 مول) من أسيتو أسيتات الإتيل في (100) مل من الإيتانول بوجود قطرات من حمض الكبريت ، يسخن المزيج في المجال C^0(55 – 65) مع التحريك المستمر مدة ست ساعات **[7].** يترك المزيج ليبرد فتتشكل بلورات فضية لماعة، يرشح الراسب ويغسل بالماء الفاتر ، ثم يؤخذ (1.6) غ (0.01مول) من الناتج ويضاف إليه (1.4غ) (0.01 مول)من محلول الهكسامين في حمض الخل الثلجي (50) سم^3 ثم يضاف إليه (75)مل

HCl 20 % ويسخن إلى درجة الحرارة السابقة مدة 45 دقيقة. يترك المزيج ليبرد فتتشكل بلورات رمادية غامقة اللون، يرشح الراسب من جديد ويغسل بالماء الفاتر . تعاد بلورته في مزيج إيتانول : ماء (50:50) حجم/حجم . ينقى المنتج بواسطة العمود الكرماتوغرافي باستخدام الطور المتحرك (إيتانول : كلوروفورم) (50:50) حجم/حجم ، ينحل المركب المحضر بالتولوين ، ويتم التفاعل وفق المخطط الآتي:

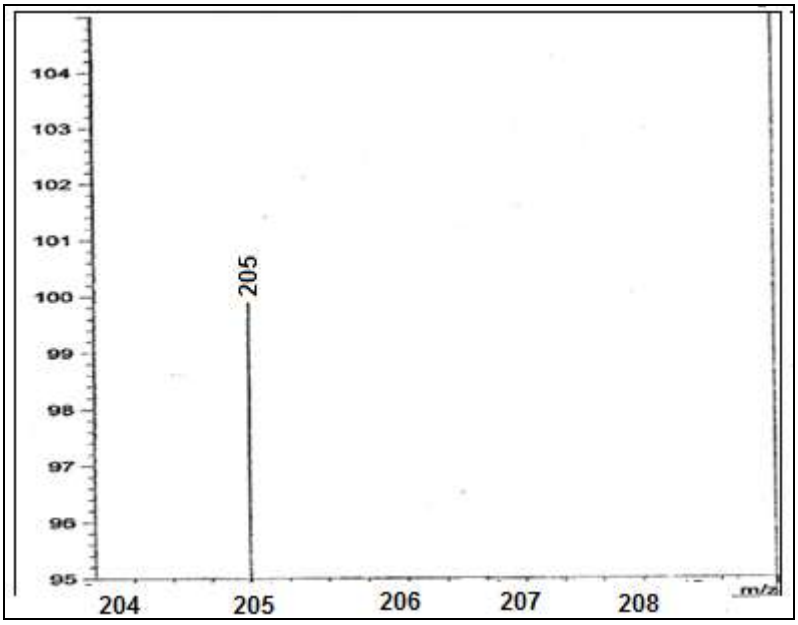


(I)

المردود(44.7 %) ، درجة الانصهار C^0(80-92)، R_f = 0.47

(أسيتون: ماء) (50:50) حجم/حجم.

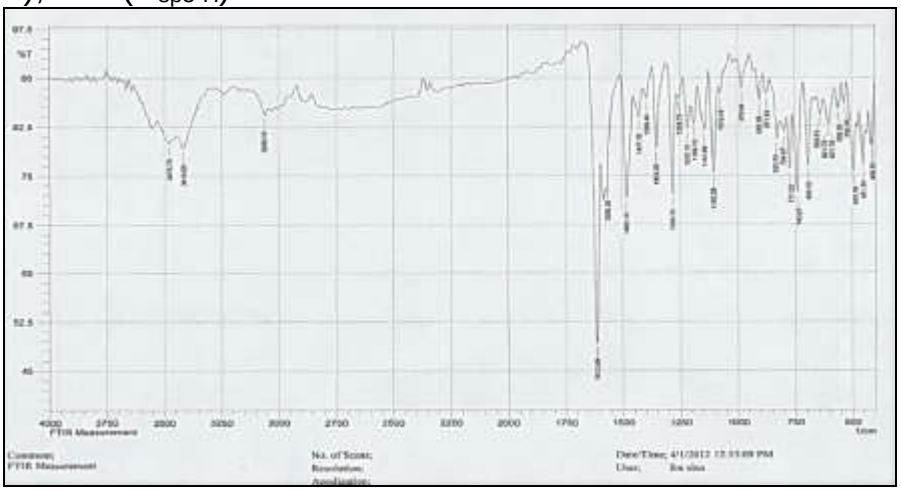
أكدت مطيافية الكتلة الكتلة الجزيئية للمرتبطة (I) الحصول على القمة الأم الموافقة $m/z=205(M+H)^+$ وهي موافقة تماما" للكتلة الجزيئية للمركب المقترح كما في الشكل (1) :



الشكل (1) طيف MS للمركب (I)

كما أكد طيف IR لهذا المركب اختفاء عصابات امتصاص زمرة الكربونيل والهيدروكسيل التابعة لأسيتو اسيتات الإتيل والهيدروكينون وظهور عصابة للمشتق الكوماريني الناتج :

IR(KBr DISK, cm^{-1}) , 3401(-OH) , 1608.5 $(C=C)_{arom}$,1695.7 (-CHO) ,3097.8$(-CH)_{arom}$,2999.7(C-H) $_{Ar}$,, 1675(C=O), 1425(C-O),2881(C_{sp3-H})



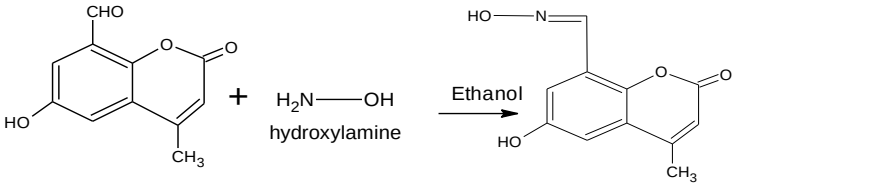
الشكل (2) طيف IRللمركب (I)

- تحضير مشتقات من تفاعل المركب (I) مع أمينات مختلفة:

1- تحضير المركب6 - هيدروكسي 4- ميتيل 2-أوكسو-كرومن8-كاربالدهيد أوكسيم(II) :

يحل 2.05غ (0.01 مول) من المركب (I) و 0.33 غ (0.01 مول) من الهيدروكسيل أمين في (100) مل من الإيتانول، يسخن المزيج عند الدرجة (55-60) C^0 مع التحريك المستمر مدة ساعتين ، يترك المزيج ليبرد فتتشكل بلورات حمراء اللون، يرشح الراسب ثم تنقى البلورات المتشكلة بإعادة البلورة من

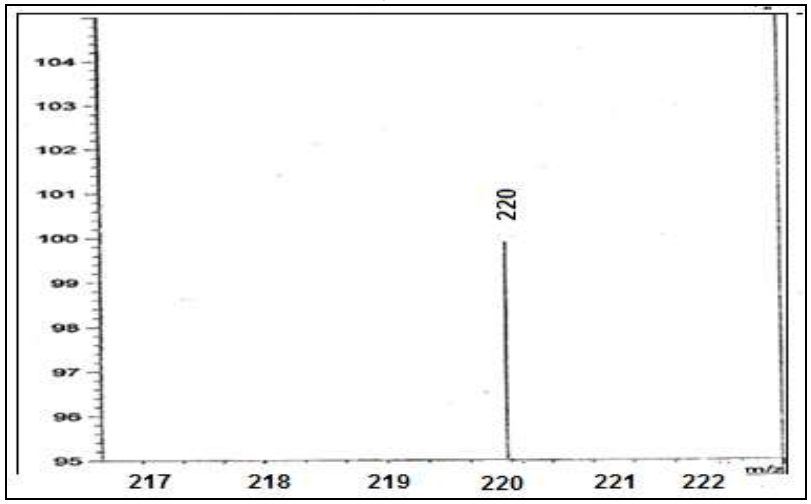
الإيتانول . ينقى من جديد بواسطة العمود الكرماتوغرافي باستخدام الطور المتحرك (إيتانول : كلوروفورم) (50:50) حجم/حجم.ينحل المركب المحضر بالتولوين . ويتم التفاعل وفق المخطط الآتي:



(II) 6-hydroxy-4-methyl-2-oxo-2*H*-chromene-8-carbaldehyde oxime

المردود(36.9 %) ، درجة الانصهار C^0(160-170) ، R_f = 0.43(أسيتون: ماء) (50:50) حجم/حجم

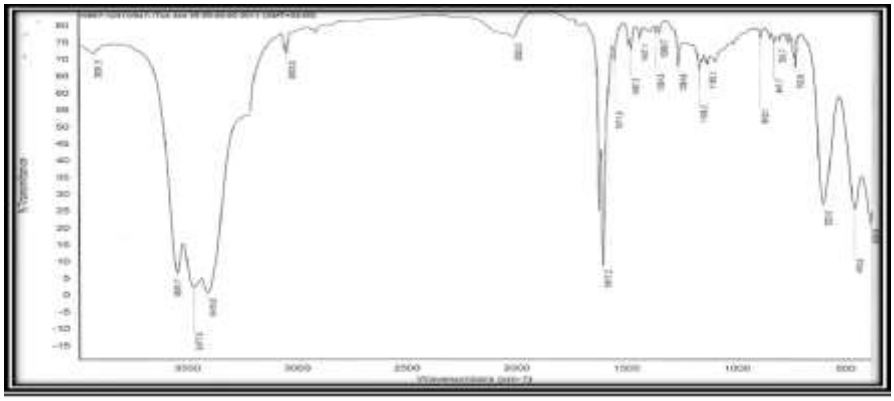
أكدت مطيافية الكتلة الكتلة الجزيئية للمرتبطة (II) الحصول على القمة الأم الموافقة $m/z=220(M+H)^+$ وهي موافقة تماما" للكتلة الجزيئية للمركب المقترح كما في الشكل (3) :



الشكل (3) طيف MS للمركب (II)

كما أكد طيف IR لهذا المركب اختفاء عصابات امتصاص زمرة الألدهيد والزمرة الكربونيلية التابعة لأسيتو اسيتات الإتيل والهيدروكينون وظهور عصابة الامتصاص الإيمينية وزمرة الكربونيل التابعة للمشتق الإيميني :

IR (KBr DISK, cm^{-1}):3425.5 (-OH), 1651.1 (C=N), 1610.5 $(C=C)_{arom}$,3028.8 $(-CH)_{arom}$, 2998.7 $(C-H)_{Ar}$, 1685(C=O), 1425(C-O),2881(C_{sp3-H}).

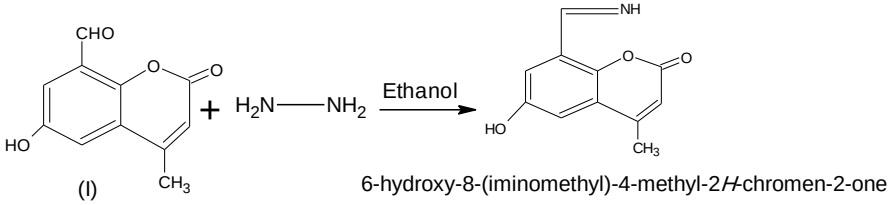


الشكل (4)طيف (IR) للمركب (II)

2- تحضير6- هيدروكسي 8-(إيمينو ميتيل) –4- ميتيل 2—كرومن2 -ون (III) :

يحل 2.05 غ (0.01 مول) من المركب (I) و 0.32 غ (0.01 مول) من الهيدرازين في (100) مل من الإيتانول، يسخن المزيج عند الدرجة

C^0(70- 80) مع التحريك المستمر مدة ساعتين، يترك المزيج ليبرد فتتشكل راسب أصفرمخضر اللون، يرشح الراسب ثم تنقى البلورات المتشكلة بإعادة البلورة من الإيتانول . ينقى من جديد بواسطة العمود الكرماتوغرافي استخدام الطور المتحرك (إيتانول : كلوروفورم) (50:50) حجم/حجم. ينحل المركب المحضر بالتولوين، ويتم التفاعل وفق المخطط الآتي:



(I)

6-hydroxy-8-(iminomethyl)-4-methyl-2*H*-chromen-2-one

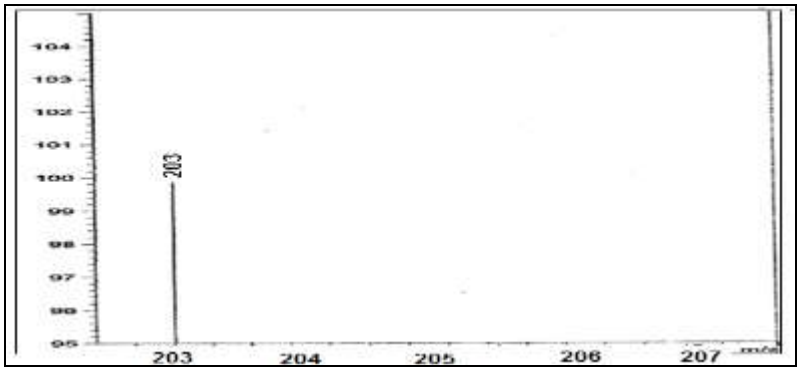
(III)

(III)

المردود التفاعل (60.7 %)،درجة الانصهار C^0(71-77) ،

R_f= 0.61 (أسيتون: ماء) (50:50) حجم/حجم.

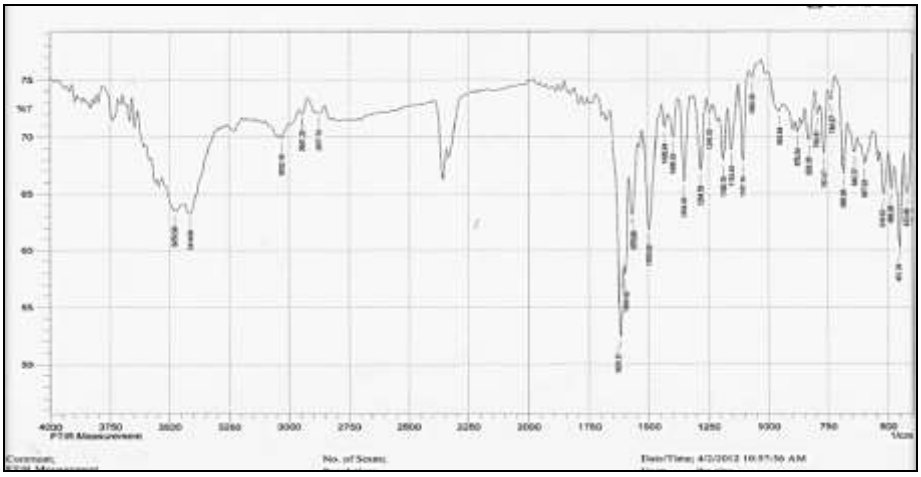
أكدت مطيافية الكتلة الكتلة الجزيئية للمرتبطة (III) الحصول على القمةالأم الموافقة $m/z=203(M+H)^+$ وهي موافقة تماما" للكتلة الجزيئية للمركب المقترح كما في الشكل (5) :



الشكل (5) طيف MS للمركب (III)

كما أكد طيف IR لهذا المركب اختفاء عصابات امتصاص زمرة الألدهيد والزمرة الكربونيلية التابعة لأسيتو اسيتات الإتيل والهيدروكينون وظهور عصابة الامتصاص الإيمينية وزمرة الكربونيل التابعة للمشتق الإيميني :

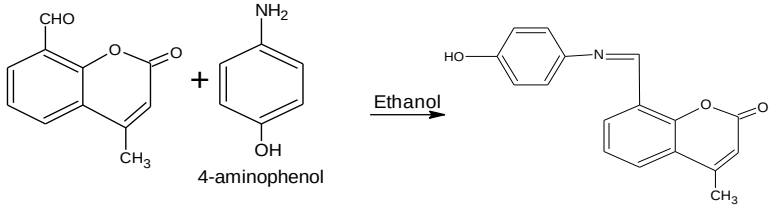
IR(KBr DISK, cm^{-1} 1581.1 (C=N), 1610.5 $(C=C)_{arom}$,3000.8 $(-CH)_{arom}$, 2987 $(C-H)_{Ar}$,1681.1 (C=O),1416(C-O),2872(C_{sp3-H}).



الشكل (6)طيف IR للمركب (III)

3-تحضير 8-{[(هيدروكسي فينيل) إيمينو] ميتيل-2-كرومن-2-ون (IV)

يحل 2.04 غ(0.01 مول) من المركب (I) و 1.9 غ (0.01 مول) من بارا أمينو الفينول في (100) مل من الإيتانول ، يسخن المزيج عند الدرجة (60- 70)C^0 مع التحريك المستمر مدة ساعتين، يترك المزيج ليبرد فيتشكل راسب أصفر اللون، يرشح الراسب ويغسل بالماء المقطر عدة مرات ثم تنقى البلورات المتشكلة بإعادة البلورة من الإيتانول . ينقى من جديد باستخدام العمود الكرماتوغرافي بوجود الطور المتحرك (إيتانول : كلوروفورم) (50:50) حجم/حجم . ينحل المركب المحضر بالتولوين، ويتم التفاعل وفق المخطط الآتي:

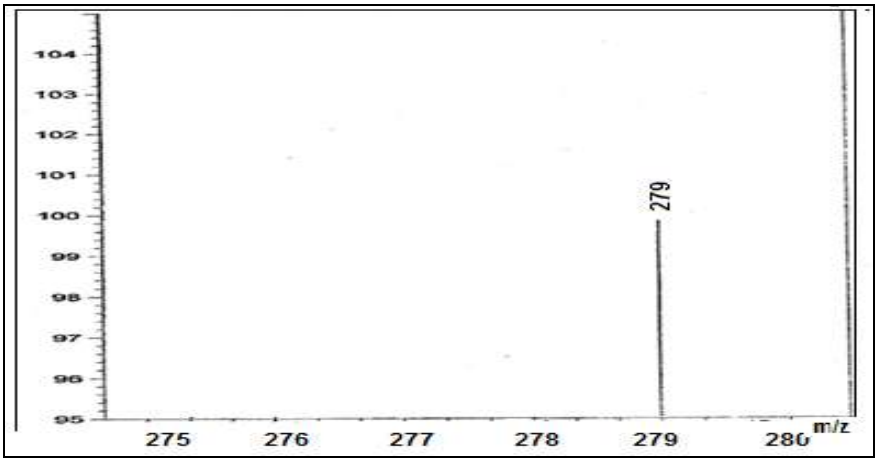


8-{[(4-hydroxyphenyl)imino]methyl}-4-methyl-2*H*-chromen-2-one

(IV)

المردود(44.7 %) ، درجة الانصهار C^0(90-99) ، R_f = 0.52 (أسيتون: ماء) (50:50) حجم/حجم.

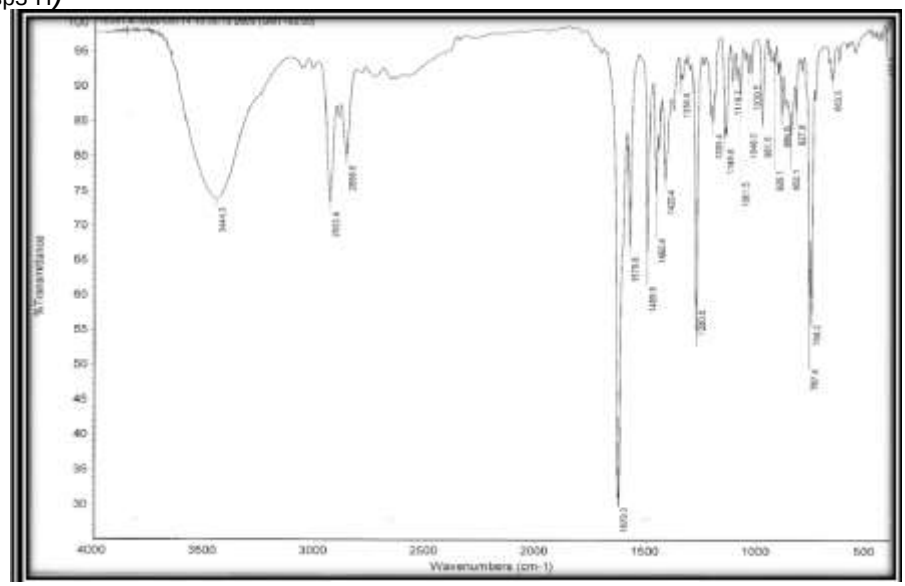
أكدت مطيافية الكتلة الكتلة الجزيئية للمرتبطة (III) الحصول على القمةالأم الموافقة $(M+H)^+$ 279 =m/z وهي موافقة تماما" للكتلة الجزيئية للمركب المقترح كما في الشكل (7) :



الشكل (7) طيف MS للمركب (III)

كما أكد طيف IR لهذا المركب اختفاء عصابات امتصاص زمرة الألدهيد والزمرة الكربونيلية التابعة لأسيتو اسيتات الإتيل والهيدروكينون وظهور عصابة الامتصاص الإيمينية وزمرة الكربونيل التابعة للمشتق الإيميني :

IR(KBr DISK, cm^{-1}): 1570.1 (C=N), 1650.5 $(C=C)_{arom}$,3032.8 $(-CH)_{arom}$, 3009.7 $(C-H)_{Ar}$, 1625.7 (C=O), 1240(C-O), 2861(C_{sp3-H})



الشكل (8)طيف IRللمركب (IV)

4)- –تعيين القدرة على الكبح (الخواص المضادة للأكسدة):

تم تعيين القدرة على كبح الجذور الحرة باختبار الDPPH ثنائي فينيل بكريل هدرزيل بطريقة Blois وتتم بواسطة جذر حر و ثابت له لون بنفسجي في الحالة الحرة يتحول إلى اللون الأصفر في الحالة المعتدلة [8] .

يحل0.045g(0.1)مول من الكاشف الخاص لمضادات الاكسدة(DPPH.)

2,2-Diphenyl-1-picryl hydrazyl (C18H12N5O5)في الميتانول النقي حتى الحصول على تركيز 0,2mM. ثم يحضر خمسة محاليل في الميتانول النقي بتراكيز (1250,1000,750,500,250) ميكروغرام/مل من المركبات المحضرة تعادل (0.1 مول). يستعمل حمض الأسكوربيك كمركب مرجعي تقاس به القدرة على كبح الجذور الحرة بسبب قدرته الإرجاعية [9].يوضع في أنبوب اختبار 1مل من المحلول المراد اختباره ، ثم يضاف إليه5 مل من محلول الـDPPH.بعد التحريك توضع الأنابيب في مكان مظلم في درجة حرارة الغرفة مدة 20 دقيقة.تقاس الإمتصاصية في جهاز التحليل الطيفي في المجال المرئي عند طول موجة 517 نانومتر (المحل الشاهد يكون 2,5 مل من الميتانول النقي+1مل من الـDPPH).

تحسب نسبة كبح الجذور الحرة بالطريقة الحسابية التالية[9].

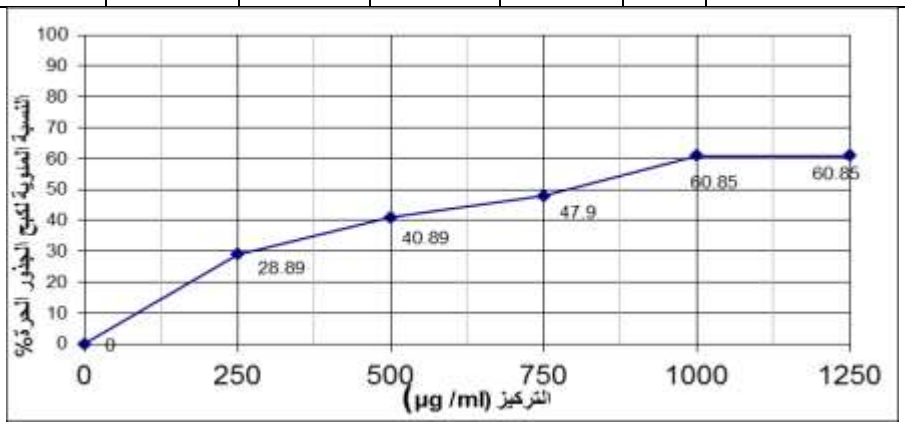
$$DPPH\% = [(AB-AA)/AB] \times 100$$

حيث AA امتصاصية العينة

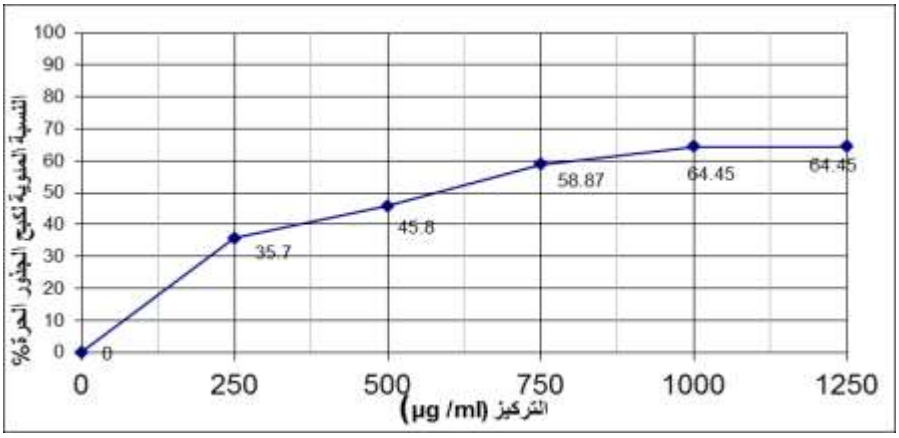
AB امتصاصية العينة الشاهدة

الجدول (1) نتائج اختبار الـDPPH (نسب كبح الجذور الحرة على المركبات المحضرة بتراكيز مختلفة):

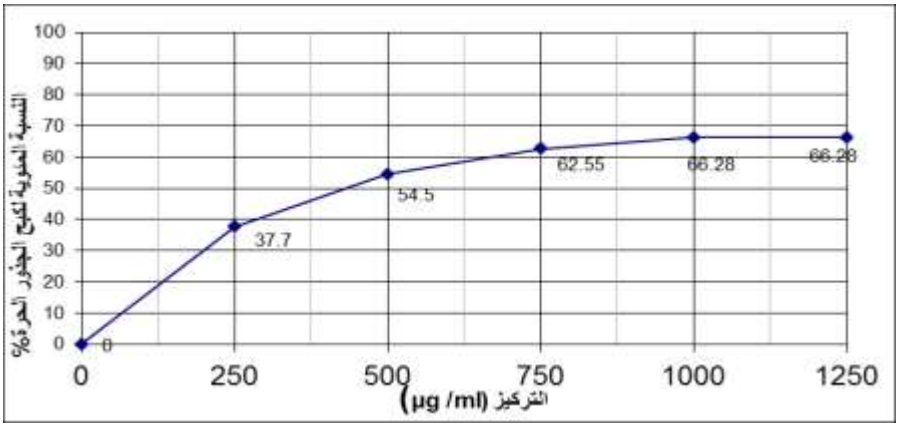
التركيز (µg/ml)	0	250	500	750	1000	1250
النسبة المئوية للمركبII	0	28.89	40.89	47.90	60.85	60.80
النسبة المئوية للمركب III	0	35.7	45.8	58.87	64.45	64.45
النسبة المئوية للمركب IV	0	37.7	54.5	62.55	66.28	66.28



الشكل (9) نتائج اختبار الـDPPH للمركب(II)



الشكل (10) نتائج اختبار الـDPPH للمركب(III)



الشكل (11) نتائج اختبار الـDPPH للمركب(IV)

الاستنتاجات:

1-اصطناع المشتق الكوماريني (I) انطلاقا من الهيدروكينون مع أسيتوأسيتات الإيتيل بوجود الهكسامين .

2- سهولة اصطناع ثلاث مشتقات عضوية للكومارين انطلاقا" من المركب (I) انطلاقا" من أمينات مختلفة.

3- التأكد من هوية المركبات الناتجة بواسطة مطيافية ماتحت الأحمر IRومطيافية الكتلةMS . إذ يلاحظ في طيف IR لهذا المركب اختفاء عصابات امتصاص الزمرة الكربونيلية التابعة لأسيتو اسيتات الإتيل وظهور عصابة الامتصاص الإيمينية وزمرة الكربونيل التابعة للكومارين ، كما أظهر طيف الكتلة القمم الموافقة للكتلة الجزيئية للمركبات المذكورة.

6- أظهرت نتائج اختبار الـDPPH على المركبات المحضرة قدرة كبيرة على كبح الجذور الحرة ، كانت نسب الكبح بالنسبة للمركب(IV)هي الأعلى مقارنة مع المركبات الأخرى حيث وصلت نسبة الكبح 66,28% وأقل نسبة كبح للمركب II حيث بلغت60,80% ضمن نفس التركيز، مع العلم أن النسبة المئوية تتزايد مع ازدياد تركيز المركب المدروس حتى تثبت عند التركيز 1000 ميكرو غرام /مل .

References:

1- Satyanarayana V. S, . Sreevani V., P, AmaravadiSivakumar , and V. Vijayakumar* 2008,Synthesis and antimicrobial activity of new Schiff bases containing coumarin moiety and their spectral characterization. VIT University, Vellore-632014, IndiA

2- SiddaPPA .K *, MALLIKARJUN.K, TUKARAM REDDY, 2008, Synthesis, Characterization and AntimicrobialStudies of N1-[(1E)-1-(2-Hydroxyphenyl)ethylidene]-2-oxo-2H-chromene-carbohydrazide and its Metal Complexes, Karnataka, India.Med. Chem. Lett., vol. 15, pp. 3177–3180.

3- Hosny .Mona A *, HYAM A. RADWAN, ,2005,Synthesis and Anticancer Activity of Some New Derivatives of Coumarin and
Quinolinyl Mercaptotriazoles, Cairo, Egypt.Chem., Int. Ed., V.47, pp. 6877 – 6880.

4- Nofal. Z. M *, El-Zahar. M. I. and Abd El-Karim. S. S, 2000,Novel Coumarin Derivatives with Expected Biological Activity, Cairo, Egypt. Drug Research, Vol 67, NO. 4, pp. 423-427.

5- Stojadin Dekić1. Vidoslav Dekić1 , Branimirka Vučić, ,2005,SYNTHESIS OF NEW CONDENSED COUMARIN DERIVATIVES, SERBIA. Arabian journal of chemistry,Vol.7, p:33

6- أحمد خضر ، صالح عبدالله ، ,2008 تحضير عدد من مشتقات الكومارين ذات الفعالية البايولوجية المتوقعة ، مجلة جامعة الموصل ، 224-212 ، العراق

7- Sourav Sahoo1 .S, Shukla2 .S, Nandy3.S, 2012,Synthesis of novel coumarin derivatives and its biologica evaluations,USA.Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol.18, pp: 6542-6548

8- Casadevall. A, Scharff. MD. Return to the past, 1995,The case for antibody - based therapies in infectious diseases. Clin Infect Dis, 21, 150–61.

Synthesis and characterization of some coumarin derivatives starting with Hydroquinone and amines derivatives , and study of their Antioxidant Activities.

Taymaa Al-Awad
Department of chemistry - Al Furat University

ABSTRACT

Three new compounds were prepared in this paper starting with Hydroquinone and Ethylacetoacetate . The produced compounds were reacted with mono and diamines as (Hedroxylamine ,Hydrazine , p-Aminophenol).The prepared compounds were characterized by (IR and MS) Spectroscopies, The Antioxidant Activity was studied by DPPH radical scavenging activity.

Key words: Coumarin , Ethyl acetoacetate, Hydroquinone ,Mono and Di Amines, Antioxidant activity.