

## اصطناع مشتقات جديدة للكومارين انطلاقاً من الدهيدات مختلفة وتحديد هوياتها بالطرائق الطيفية ودراسة خواصها المضادة للأكسدة

الدكتورة تيماء العوض  
مدرس في قسم الكيمياء  
كلية العلوم - جامعة الفرات

### الملخص

تم في هذا البحث اصطناع ثلاث مشتقات عضوية جديدة للكومارين انطلاقاً من تفاعل الدهيدات مختلفة مع أسيتو أسيتات الإيثيل ومن ثم مفاعلة المركب الناتج مع الهيدرازين لتشكيل المركبات الحلقية الموافقة. حددت هوية المركبات باستخدام مطيافية الكتلة (MS) ومطيافية الأشعة تحت الحمراء (IR)، درست الفعالية المضادة للأكسدة بتعيين القدرة على كبح الجذور الحرة باختبار الـ (DPPH) الذي أظهر فعالية جيدة لها على ضم وكبح الجذور الحرة كمضادات أكسدة.

الكلمات المفتاحية : الكومارين ، المركبات الحلقية ، مضادات الأكسدة ، DPPH .

## المقدمة

يوجد الكثير من الأسباب التي جعلت عدداً من الباحثين يعملون على تطوير طرائق جديدة لتحضير مشتقات الكومارين بسبب التطبيقات الواسعة لهذه المركبات خاصة في المجال البيولوجي بوصفها مركبات دوائية [1] ، إذ أظهرت مجموعة من مشتقات الكومارين فعالية مضادة للأورام [2]، كما أظهرت مشتقات أخرى فعالية ضد البكتيريا والفطريات *Aspergillus Niger*، حيث كان لها فعالية واضحة ضد الالتهابات . [3].

في العام 2000 حضرت مشتقات جديدة من تفاعل الـريزورسينول مع مشتقات فينولية ، ومعالجة الناتج مع كلورو أسيتات الإيثيل ، فتشكلت المركبات الحلقية الموافقة ، حيث استخدمت كمضادات فطرية وبكتيرية [4] .

حضر في العام حضر في العام 2009 أساس شيف من تفاعل مشتق كوماريني مع إيتيلين دي أمين استخدم لاستخلاص عدد من كاتيونات المعادن الانتقالية فأثبتت نجاحها في عملية إستخلاص المعادن بواسطة تقنية الاستخلاص (سائل - سائل) وتحديد نسب الاستخلاص بتقنية الأشعة فوق البنفسجية [5].

نشر في عام 2010 بحث تم فيه تحضير مجموعة من مشتقات الكومارين مرتبطة بحلقات غيرمتجانسة خماسية وسداسية ودرست خصائص هذه المركبات كمضادات للسرطان والأورام ومضادات لتخثر الدم وأهم هذه المركبات هي مشتقات الكومارين الحاوية على حلقة الفوران الخماسية وهي عبارة عن مركبات ذات لون أحمر باستخدام تقنية الأشعة فوق البنفسجية ، ومن أجل دراسة الفعالية المضادة للأكسدة استخدم

ثنائي فينيل بركريل هيدرازيل (DPPH) كمركب عياري لتعيين القدرة على كبح الجذور الحرة [6].

**أهمية البحث:** اصطناع مركبات حلقيه غير متجانسة جديدة أساسها الكومارين وذلك من خلال إدخال زمر وجذور تملك فعالية كيميائية وحيوية هامة إلى بنية هذه المركبات، بواسطة تفاعلات تشكيل الایمينات (أسس شيف) وتفاعلات الاستبدال ، للحصول على مركبات جديدة تحوي زمرا" ذات فعالية حيوية ، ودراسة هذه المركبات دراسة طيفية للتأكد من هويتها وذلك باستخدام مطيافيات (IR , MS )، ومن ثم تحديد خواصها المضادة للأكسدة باستخدام كاشف دي فينيل بركريل هيدرازيل (DPPH)، وهو جذر حر و مستقر له لون بنفسجي في الحالة الحرة يتحول بدوره إلى اللون الأصفر في حالة ضم جذر هيدروجين، وحساب النسبة المئوية لكبح الجذور الحرة .

#### مواد البحث وطرائقه:

مواد البحث : تم الحصول على المواد المستخدمة في هذا البحث من شركة ميرك (Merck) وهي اسيتوأسيتات الاتيل والهيدرازين والإيتيلين دي أمين وهيدروكسيل الأمين والإيتانول والأسيتوننتريل والميتانول و تولوين وكلوروفورم و DPPH، وقد استخدم الماء المقطر في بعض التجارب .

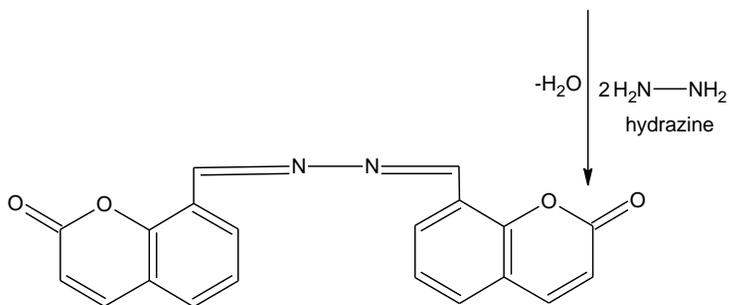
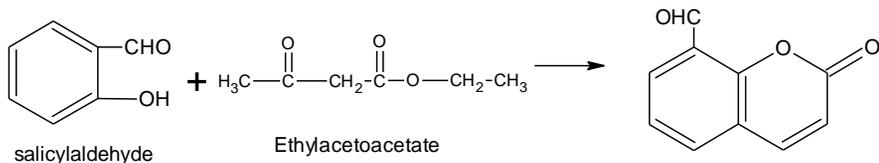
#### الأجهزة المستخدمة :

- 1- سخان كهربائي مع خلاط أو محرك مغناطيسي - Nuova Stir hot plate - Japan
- 2- ميزان الكتروني بدقة Sartorius basic 0.0001 -China
- 3- سبيكترو فوتومتر من نوع JASCO-V-630 (UV-VIS) -Japan
- 4- مطياف ما تحت الأحمر من نوع FT\ IR - 4100 - JASCO-Japan
- 5- جهاز LC-MS من شركة KRATUS -JAPAN.

#### الإصطناع :

تحضير 1,2- ثنائي (أوكسو كرومين -8-كاربالدهيد) هيدرازون (I) :

يحل 1,24 غ (0.01 مول) من الساليسيل الدهيد مع 1.3 غ (0.01 مول) من أسيتو أسيتات الإيتيل في محل الإيتانول . يسخن المزيج حتى الدرجة  $150\text{ C}^0$  مع التحريك المستمر مدة (12)ساعة . يترك المزيج ليبرد فيتشكل راسب. يرشح الراسب ويغسل بالماء المقطر ثم يضاف 0.064 غ (0.02 مول) الهيدرازين . يحرك المزيج مدة (12)ساعة بدرجة حرارة الغرفة ، ويترك المزيج ليبرد فتتشكل بلورات صفراء اللون ، يرشح الراسب ثم تنقى البلورات المتشكلة بإعادة البلورة في الإيتانول . ينقى الراسب من جديد بواسطة العمود الكرماتوغرافي باستخدام الطور المتحرك (إيتانول : كلوروفورم) ( 50:50حجم/حجم) . ينحل المركب المحضر بالأسيتو نتريل:

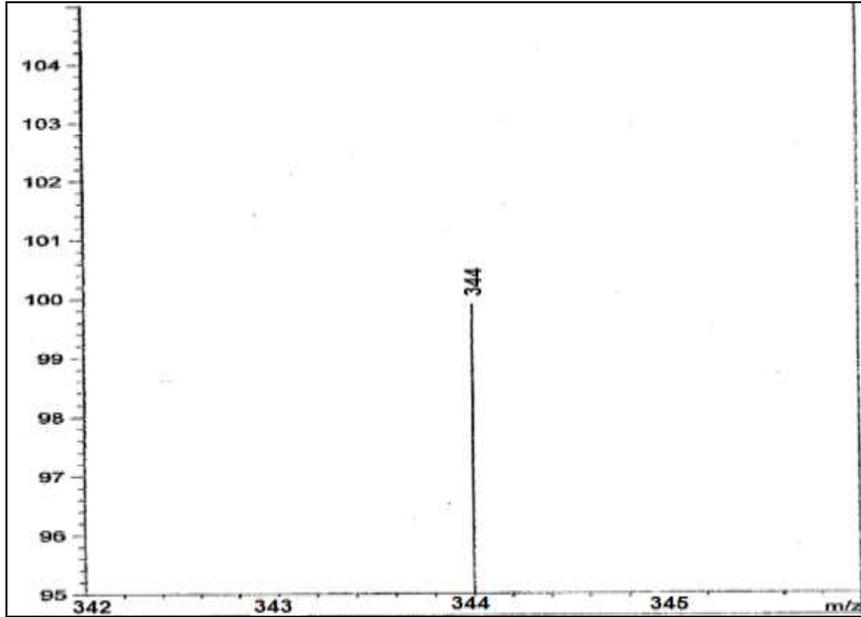


1,2-di(oxo-2H-chromene-8-carbaldehyde) hydrazone

(I)

المردود (73.8 %) ، درجة الانصهار (154-188) س ،  $R_f = 0.50$  (أسيتون: ماء) (50:50 حجم/حجم)

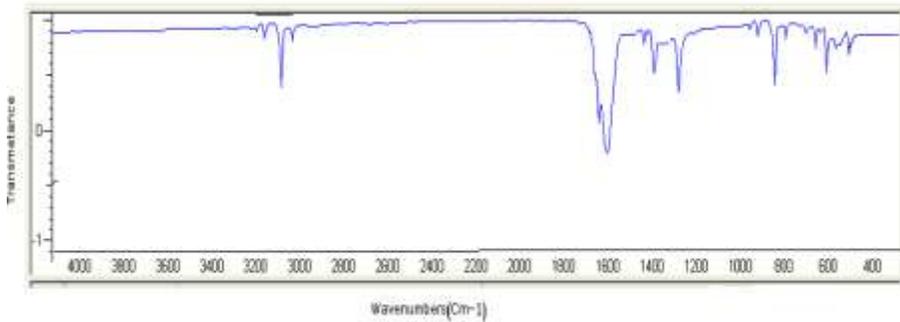
أكدت مطيافية الكتلة الكتلة الجزيئية للمرتبطة (II) الحصول على القمة الأيونية الموافقة  $m/z=344$  وهي موافقة تماما" للكتلة الجزيئية للمركب المقترح كما في الشكل (1) :



الشكل (1) طيف MS للمركب (I)

كذلك أكدت مطيافية (IR) للمرتبطة (I) بنية هذا المركب من خلال ظهور عصابات الامتصاص التالية :

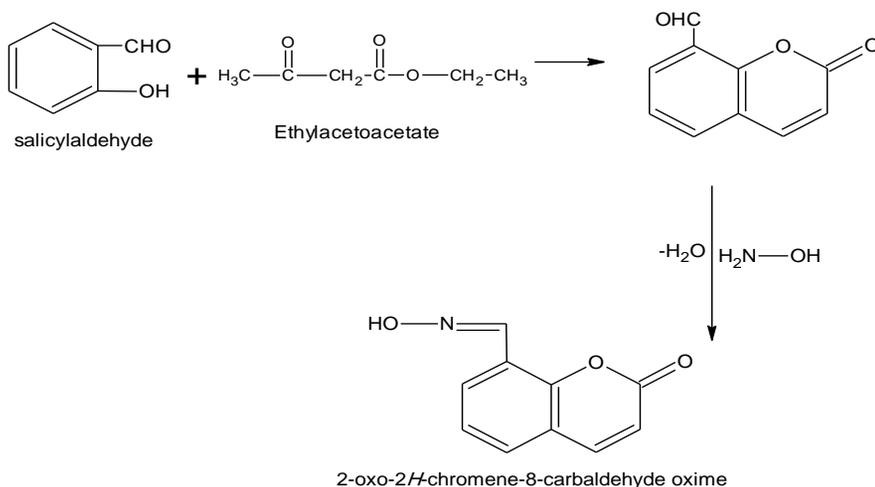
IR ( KBr pellets,  $\text{cm}^{-1}$  ) : 1659.1 (C=O), 1651 (C=N),  
1610.5 (C=C)arom ,3017.8 (-C-H)arom.



الشكل (2) طيف IR للمركب (I)

**تحضير 1- (أوكسو كرومين -8-كاربالدهيد) أوكسيم (II):**

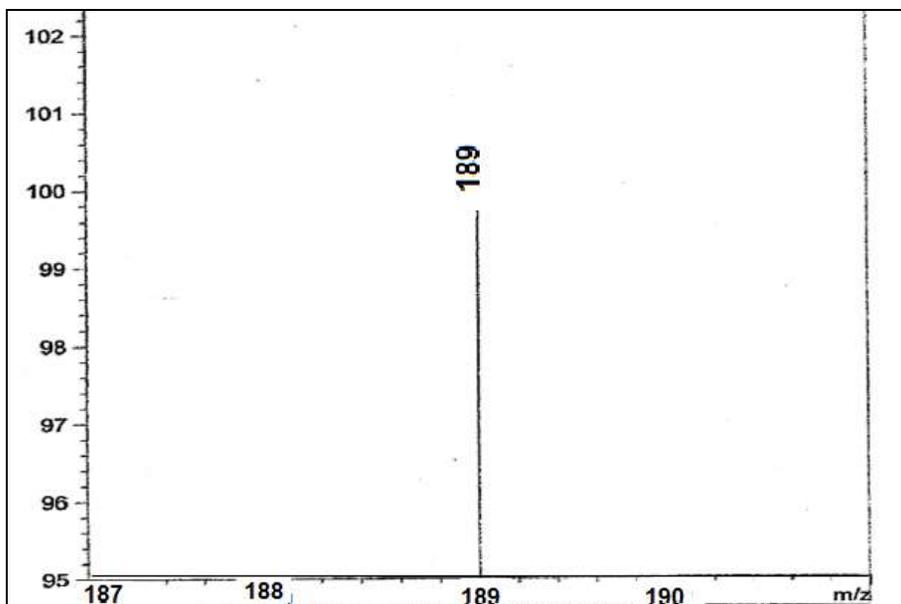
يحل 1,24 غ (0.01 مول) من الساليسيل الدهيد مع 1.3 غ (0.01 مول) من أسيتو أسيتات الإيتيل في محل الإيتانول . يسخن المزيج حتى الدرجة  $150\text{ C}^0$  مع التحريك المستمر مدة (12)ساعة . يترك المزيج ليبرد فيتشكل راسب. يرشح الراسب يغسل بالماء المقطر ثم يضاف 0.033 غ (0.01 مول) الهيدروكسيل أمين . يحرك المزيج مدة (12)ساعة بدرجة حرارة الغرفة ، ويترك المزيج ليبرد فتتشكل بلورات رمادية اللون ، يرشح الراسب ثم تنقى البلورات المتشكلة بإعادة البلورة في الإيتانول . ينقى الراسب من جديد بواسطة العمود الكروماتوغرافي باستخدام الطور المتحرك (إيتانول : كلوروفورم) ( 50:50حجم/حجم) . ينحل المركب المحضر بالأسيتو نتريل:



**(II)**

المردود (79,80 %) ، درجة الانصهار (240-244) س،  $R_f = 0.78$  (أسيتون: ماء) (50:50 حجم/حجم)

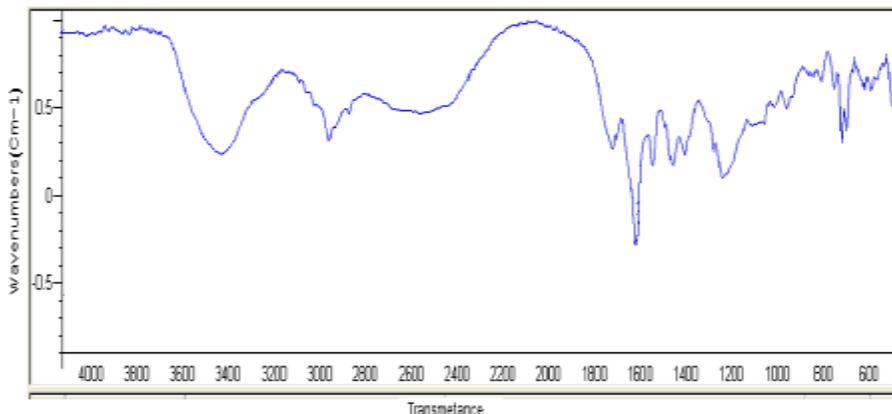
أكدت مطيافية الكتلة الجزيئية المرتبطة (II) الحصول على القمة الأيونية الموافقة  $m/z=344$  وهي موافقة تماما" للكتلة الجزيئية للمركب كما في الشكل (3) :



الشكل (3) طيف MS للمركب (II)

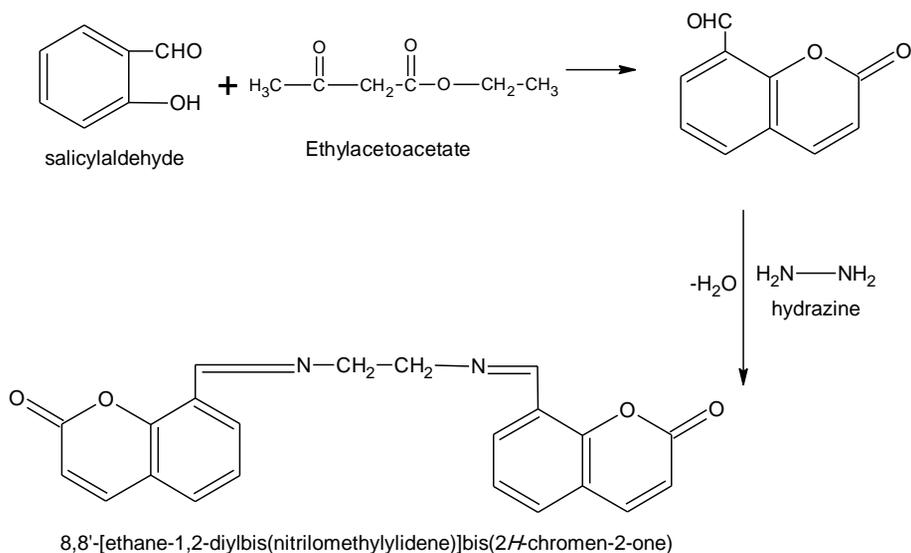
كذلك أكدت مطيافية ال (IR) بنية المركب (II) من خلال ظهور عصابات الامتصاص التالية :

IR : ( KBr pellets,  $cm^{-1}$  ) : 3425.5 (-OH), 1652.1 (C=O),  
1617.5 (C=C)arom , 3002.8 (-CH)arom , 1645(-C=N).



الشكل (4) طيف IR للمركب (II)

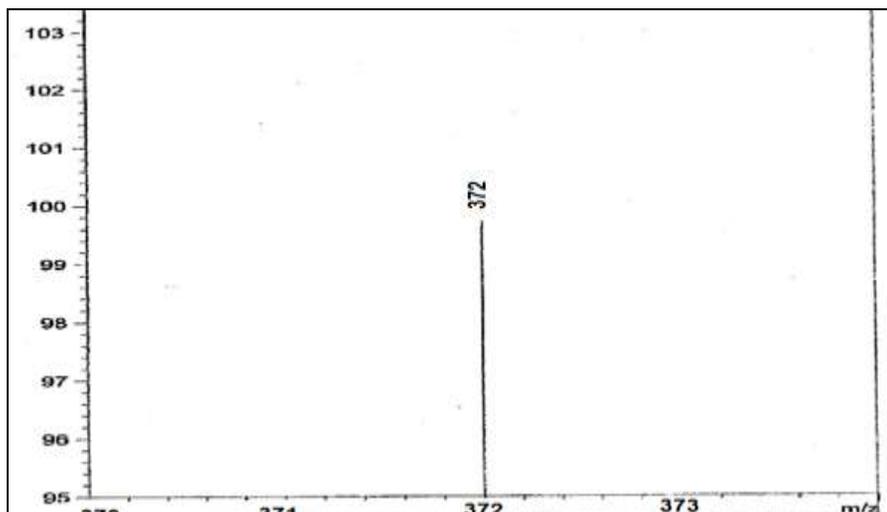
- تحضير 8,8- (إيتان 1,2-بيس (نتريلو متيليدين)) بيس كرومين -2-ون (III):  
 يحل 1,24 غ (0.01 مول) من الساليسيل الدهيد مع 1.3 غ (0.01 مول) من أسيتو أسيتات الإيتيل في محل الإيتانول . يسخن المزيج حتى الدرجة  $150\text{ C}^0$  مع التحريك المستمر مدة (12)ساعة . يترك المزيج ليبرد فيتشكل راسب. يرشح الراسب يغسل بالماء المقطر ثم يضاف 0.12 غ (0.02 مول) الهيدرازين . يحرك المزيج مدة (12)ساعة بدرجة حرارة الغرفة ، ويترك المزيج ليبرد فتتشكل بلورات صفراء اللون ، يرشح الراسب ثم تنقى البلورات المتشكلة بإعادة البلورة في الإيتانول . ينقى الراسب من جديد بواسطة العمود الكروماتوغرافي باستخدام الطور المتحرك (إيتانول : كلوروفورم)(50:50حجم/حجم) . ينحل المركب المحضر بالأسيتو نتريل:



(III)

المردود (48,96 %) ، درجة الانصهار (210-212) س، Rf = 0.65 (أسيتون):  
ماء (50:50 حجم/حجم)

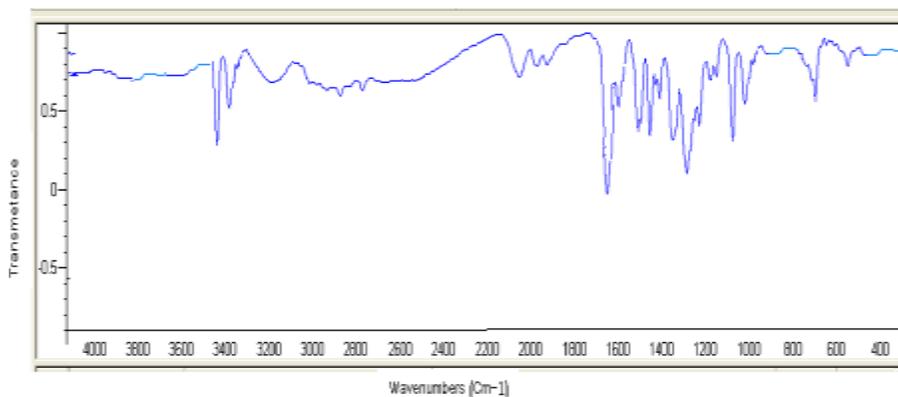
أكدت مطيافية الكتلة الجزيئية للمرتبطة (III) الحصول على القمة الأبوبية الموافقة  
m/z=344 وهي موافقة تماما" للكتلة الجزيئية للمركب المقترح كما في الشكل (5):



الشكل (5) طيف MS للمركب (III)

كذلك أكدت مطيافية ال (IR) بنية المركب (III) من خلال ظهور عصابات الامتصاص التالية :

IR : ( KBr pellets,  $\text{cm}^{-1}$  ) : 1641.1 (C=O), 1615.5 (C=C)arom  
,3001.8 (-CH)arom , 1635(-C=N), 3000.6 (C-H) ALphatic).



الشكل (6) طيف IR للمركب (III)

-تعيين القدرة على الكبح (الخواص المضادة للأكسدة):

تم تعيين القدرة على كبح الجذور الحرة باختبار الـ DPPH 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] .

يحل 0.045g (0.1)مول (DPPH.) 2,2-Diphenyl-1-picryl hydrazyl في الميثانول النقي حتى الحصول على تركيز 0.2mM. ثم يحضر خمسة محاليل في الميثانول النقي بتركيز (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 إليه 5مل من محلول الـ DPPH. 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 الميثانول النقي + 1مل من الـ DPPH).

ت حسب نسبة كبح الجذور الحرة بالطريقة الحسابية التالية [9].

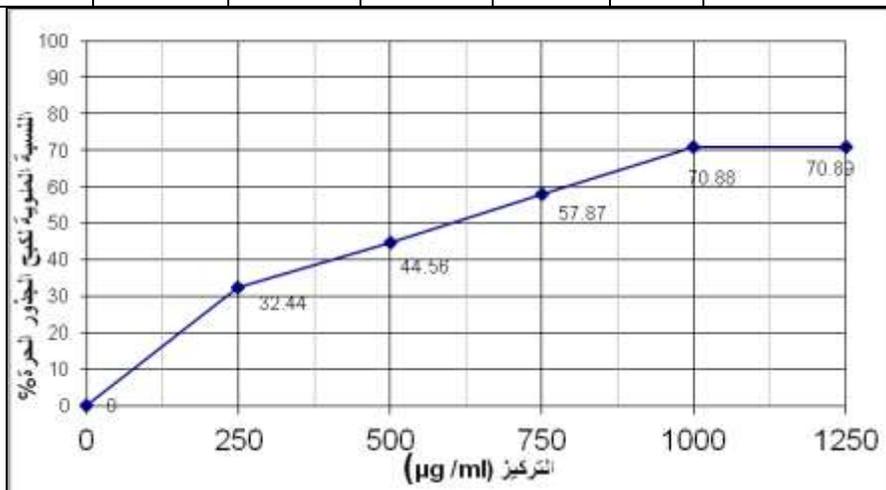
$$DPPH\% = [(AB- AA)/AB] \times 100$$

حيث AA امتصاصية العينة

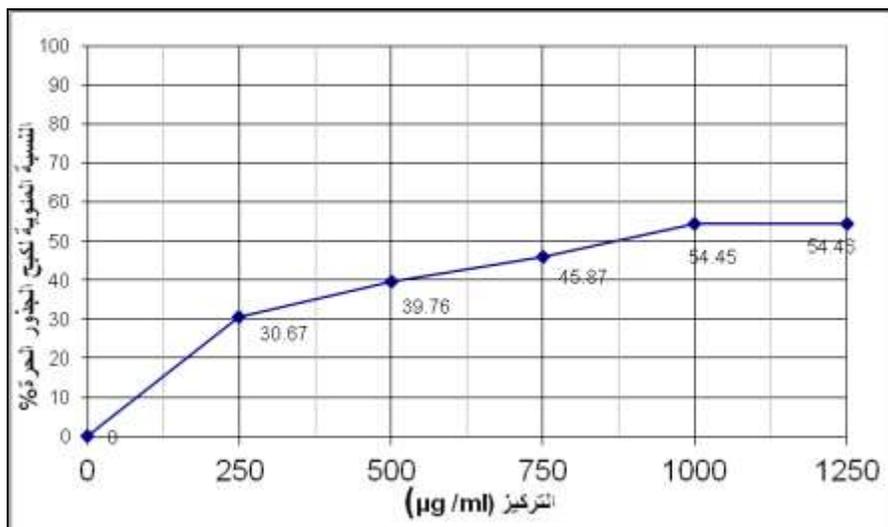
AB امتصاصية العينة الشاهدة

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

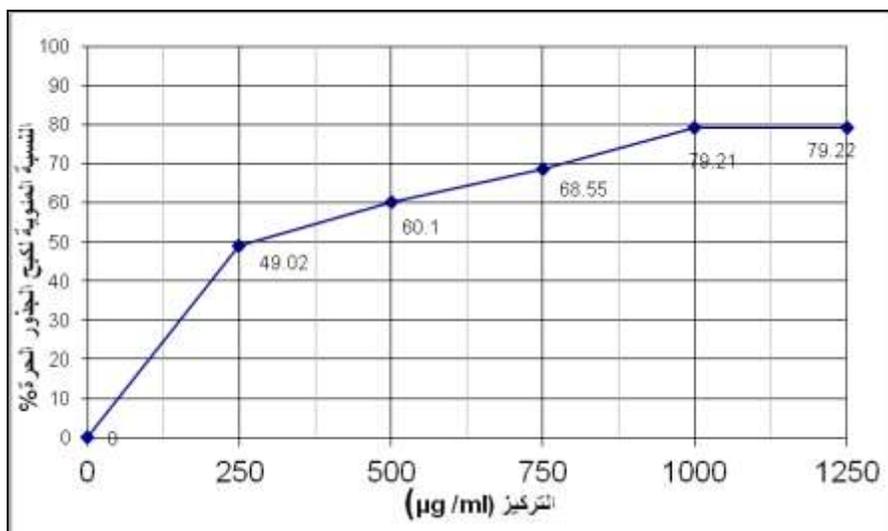
التركيز ( $\mu\text{g/ml}$ )	0	250	500	750	1000	1250
النسبة المئوية للمركب I	0	32.44	44.56	57.87	70.87	70.89
النسبة المئوية للمركب II	0	30.67	39.76	45.87	54.45	65.23
النسبة المئوية للمركب III	0	49.02	60.10	68.55	79.21	79.22



الشكل (7) نتائج اختبار الـ DPPH للمركب (I)



الشكل (8) نتائج اختبار الـDPPH للمركب (II)



الشكل (9) نتائج اختبار الـDPPH للمركب (II)

-الاستنتاجات:

1- سهولة اصطناع مشتقات عضوية للكومارين انطلاقاً من الدهيدات مختلفة وهي:

\* 2,1- ثنائي (أوكسو كرومين -8-كاربالدهيد) هيدرازون (I)

\* تحضير 1- (أوكسو كرومين -8-كاربالدهيد) أوكسيم (II)

\* 8,8- (إيتان 2,1-بيس (نتريلو متيلدين)) بيس كرومين -2-ون (III)

2- حضرالمشتق (I) انطلاقاً من تفاعل الساليسيل الدهيد مع أسيتوأسيتات الإثيل ومعالجة الناتج مع الهيدرازين . حددت هوية المركب الناتج بواسطة مطيافية ماتحت الأحمر IR ومطيافية الكتلة MS . إذ يلاحظ في طيف IR لهذا المركب اختفاء عصابات امتصاص زمرة الألدھيد والزمرة الكربونيلية التابعة لأستيو أسيتات الإثيل وظهور عصابة الامتصاص الإيمينية وزمرة الكربونيل التابعة للكومارين ، كما أظهر طيف الكتلة القمة 344 الموافقة للكتلة الجزيئية للمركب المذكور .

3- حضرالمشتق (II) انطلاقاً من تفاعل الساليسيل الدهيد مع أسيتوأسيتات الإثيل ومعالجة الناتج مع الإثيلين دي أمين . حددت هوية المركب الناتج بواسطة مطيافية ماتحت الأحمر IR ومطيافية الكتلة MS . إذ يلاحظ في طيف IR لهذا المركب اختفاء عصابات امتصاص زمرة الألدھيد والزمرة الكربونيلية التابعة لأستيو أسيتات الإثيل وظهور عصابة الامتصاص الإيمينية وزمرة الكربونيل التابعة للكومارين ، كما أظهر طيف الكتلة القمة 189 الموافقة للكتلة الجزيئية للمركب المذكور .

4- حضرالمشتق (III) انطلاقاً من تفاعل الساليسيل الدهيد مع أسيتوأسيتات الإثيل ومعالجة الناتج مع الهيدروكسيل أمين . حددت هوية المركب الناتج بواسطة مطيافية ماتحت الأحمر IR ومطيافية الكتلة MS . إذ يلاحظ في طيف IR لهذا المركب اختفاء

عصابات الامتصاص زمرة الأدهيد والزمرة الكربونيلية التابعة لأستيو اسيتات الإيتيل وظهر عصابة امتصاص الإيمينية وزمرة الكربونيل التابعة للكومارين ، كما أظهر طيف الكتلة القمة 372 الموافقة للكتلة الجزيئية للمركب المذكور.

5- أظهرت نتائج اختبار الDPPH على المركبات المحضرة قدرة كبيرة على كبح الجذور الحرة ، كانت نسب الكبح بالنسبة للمركب(III)عالية مقارنة مع المركبات الأخرى حيث وصلت نسبة الكبح 79,22% وأقل نسبة كبح للمركب II حيث بلغت 65,23%، مع العلم أن النسبة المئوية تتزايد مع ازدياد تركيز المركب المدروس حتى تثبت عند التركيز 750 ميكرو غرام /مل .

## References

- 1- V. S. V. Satyanarayana, P. Sreevani, AmaravadiSivakumar , and V. Vijayakumar\* 2008, Synthesis and antimicrobial activity of new Schiff bases containing coumarin moiety and their spectral characterization India, . VIT University, Vellore-632014.
- 2- K. SIDDAPPA\*, K. MALLIKARJUN, TUKARAM REDDY, 2008, Synthesis, Characterization and Antimicrobial Studies 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- MONA A. HOSNY\*, HYAM A. RADWAN, ,2012, Synthesis and Anticancer Activity of Some New Derivatives of Coumarin and Quinolinyyl Mercaptotriazoles, Cairo, Egypt. Chem., Int. Ed., V.47, pp. 6877 - 6880.
- 4- Z. M. Nofal\*, M. I. El-Zahar and S. S. Abd El-Karim, 2000, Novel Coumarin Derivatives with Expected Biological

Activity, Cairo, Egypt. Drug Research, Vol 67, NO. 4, pp. 423–427.

5– Aftalion, 1991,.A History of the International Chemical Industry (Univ.Penn. Press)

6– Hassan Valizadeha,\* and Abbas Shockravib, ,2009, An efficient procedure for the synthesis of coumarin derivatives using TiCl<sub>4</sub> as catalyst under solvent-free conditions, Tehran, Iran. Eur. Jour. Med. Chem. Vol. 40, pp: 694–700.

7– Swayam Sourav Sahoo<sup>1</sup>, Smita Shukla<sup>2</sup>, Subhangankar Nandy<sup>3</sup>, 2012,Synthesis of novel coumarin derivatives and its biological evaluations,USA.Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol.18, pp: 6542–6548

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

9– zohra Mohammadi, .(2006) Etude du poUVoire antimicrobien et antioxidant des huiles essentielles et des flavonoides de quelque plantes de la region de tlemcen .algerie, Bioorg. Med. Chem. Lett., vol. 15, pp. 3177–3180.

**synthesis and characterization of new  
Coumarin Derivatives starting with different  
Aldehydes and study of their Antioxidant Activities.**

Taymaa Al-Awad

Department of organic chemistry

Al Furat University

**ABSTRACT**

Three new Coumarin derivatives were synthesised from different Aldehydes and ethylacetoacetate. The produced compounds were reacted with Hydrazine . The prepared compounds were characterized by (IR, and MS) Sprctroscopies.The Antioxidant Activity was studied by DPPH radical scavenging activity . The tested compounds showed good antioxidant activity .

**Key words:** Coumarin , Aldehyde , Cyclo compound, Ethyl acetoacetate , Antioxidants , DPPH.