تحضير عدد من مشتقات الكومارين ذات الفعالية البايولوجية المتوقعة

أحمد خضر أحمد وعمر عبد الله صالح

قسم الكيمياء . كلية التربية. جامعة الموصل

(تاريخ الاستلام: ١٧ / ٢ / ٢٠٠٨ ، تاريخ القبول: ٢٩ / ٦ / ٢٠٠٨)

الملخص

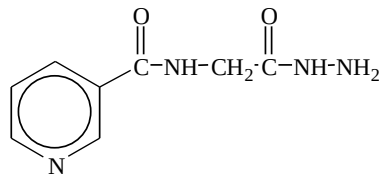
تعد مشتقات الكومارين من المركبات المهمة نظراً لفعاليتها البايولوجية والطبية ولأهميتها الزراعية و الصناعية. حضر في هذا البحث عدد من معوضات الكومارين الحاوية على حلقة ٤،٣،١ – أوكسادايازول. شخصت تراكيب المركبات المحضرة الجديدة بالطرق الطيفية والفيزياوية المتاحة.

المقدمة

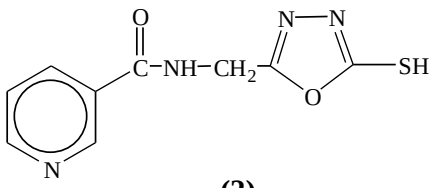
من الأسباب المهمة التي جعلت عدداً من الباحثين يعملون على تطوير طرائق جديدة لتحضير مشتقات الأوكسادايازول هي التطبيقات الواسعة لهذه المركبات وخاصة في المجال البايولوجي والطبي ولأهميتها في المجال الزراعي والصناعي[١]. فمثلاً أضهر المركب٧–هيدروكسي –٤– [(٥–مركبتو– ٤،٣،١– أوكسادايازول– ٢ – يل) مثيل] H٢ – كرومين–٢– أون فعالية تجاه البكتريا من نوع , *Pseudomonas aeruginos* *Staphylococus Pneumonia*[2] . وكذلك أظهرت مشتقات أخرى فعالية ضد الفطريات[٣]. في حين أظهرت مجموعة من مشتقات الأوكسادايازول فعالية ضد مرض سرطان الدم والأمعاء[4,5]. وأعطت مشتقات أخرى فعالية قوية ضد عصيات مرض السل[٦].

وفي المجال الزراعي أظهرت مشتقات أخرى فعالية ضد يرقات حرشفية الأجنحة نوع Leucana separate walkan والتي تعد من الآفات الزراعية إذ تتغذى على أوراق النباتات[٧]. في حين استخدمت مشتقات أخرى كمواد مبيدة للأعشاب[٨]. في المجال الصناعي استخدمت بعض المشتقات كمادة مازة في أعمدة الفصل[٩]، واستخدمت بوليمرات هذه المشتقات في صناعة الدايودات الباعثة للضوء[١٠].

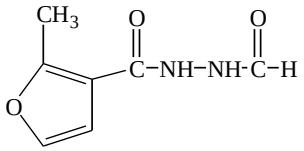
حضرت معوضات الأوكسادايازول (٢) من تفاعل الهيدرازيد (١) مع ثنائي كبريتيد الكاربون في وسط قاعدي من خلال وسطية الزانثات[١١] وكذلك حضرت معوضات أخرى للأوكسادايازول (٤) من تفاعل معوضات ١– فورميل–٢– معوضات هيدرازيد (٣) مع خماسي أوكسيد ثنائي الفسفور[١٢]. إضافة إلى ذلك فقد حضرت معوضات الأوكسادايازول (٦) من تفاعل الهيدرازيد (٥) مع بروميد السيانوجين[١٣].



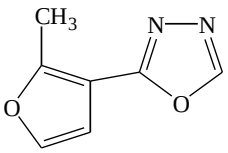
(1)



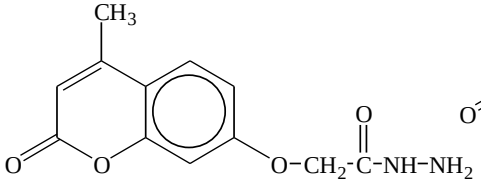
(2)



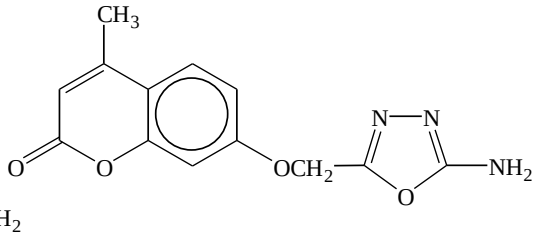
(3)



(4)



(5)



(6)

إضافة إلى ما جاء أعلاه من تحضير مركبات الأوكسادايازول تم تحضير عدد من معوضات الكومارين الحاوية على حلقة الأوكسادايازول عن طريق أكسدة قواعد شيف المحضرة من تفاعل ٤- مثيل -٧- كومارينايلوكسي مثيل هيدرازيد وباستخدام ثنائي أوكسيد الرصاص[١٤].

الجزء العملي

تم قياس درجة الانصهار للمركبات باستخدام جهاز (Gallenkamp) وهي غير مصححة، كما قيست الأشعة تحت الحمراء باستخدام جهاز (Buker,FT-IR,Spectrometer, Tensor 27) أما طيف الأشعة فوق لبنفسجية (U.V) فتم قياسه باستخدام جهاز UV- , UV-1650PC Visible Spectrophotometer Shimazu.

تحضير ٤- مثيل -٧- هيدروكسي كومارين (٧)

حضر المركب من تفاعل (٠,١ مول ، ١١ غم) من الريسورسينول مع(٠,١ مول ، ١٣ غم) من أسيتو خلات الأثيل. وحسب ماورد في الأدبيات[١٥] ، ٩٨%، درجة الأنصهار ١٨٣-١٨٥ °م. (المنشورة ١٨٥ °م).

٤- مثيل -٧- O- (أيثوكسي كاربونيل مثيل) كومارين (٨)

حضر المركب من تفاعل (٠,١١ مول ، ١٩,٣٦غم) من ٤- مثيل -٧- هيدروكسي كومارين مع (٠,١١ مول ، ١٥,١٨ غم) من كاربونات الكالسيوم اللامائية و (٠,١١ مول، ١٨,٣٧غم) من بروموخلات الأثيل وحسب ما ذكر في الأدبيات[١٦] ٩٧%، درجة الانصهار ١٠٠-١٠٢°م. (المنشورة١٠٢°م).

٤- مثيل -٧- كومارينايلوكسي مثيل هيدرازيد (٩) [١٧]

يصعد مزيج من (٠,٠١٢٥ مول ، ٣,٢٧ غم) من الأستر (٨) مع(٠,٠٦٢٥ مول ، ٣ مل) من الهيدرازين المائي (٨٠%) في (٥٠ مل) من الإيثانول المطلق لمدة (١٠ ساعات) ، يبرد المحلول ثم يبخر تحت الضغط المخلخل فيتكون راسبا أبيض مصفر يفصل الراسب المتكون بالترشيح ويغسل بالماء البارد ويجفف وتعاد بلورته باستخدام الإيثانول (٢,٩ غم ، ٩٣%) ٢٠٣-٢٠٥ °م. (المنشورة ٢٠١-٢٠٤ °م).

تحضير مركبات الهيدرازون[١٨] (10-14)

يصعد مزيج (٠,٠٠٥ مول ، ١,٢٤ غم) من الهيدرازيد (٩) مع (٠,٠٠٦ مول) من الالديهايد الاروماتي في (٦٠ مل) من الإيثانول المطلق لمدة (٥ ساعات) ، يبرد المحلول، يرشح الراسب المتكون،ثم يجفف الراسب وتعاد بلورته من DMSO / ماء (٥٠:٥٠). الثوابت الفيزياوية والخواص الطيفية موضحة في الجدولين (٢،١).

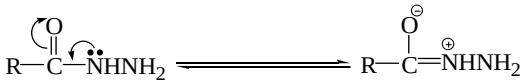
تحضير ٢-معوضات فنيل-٥-(٤-مثيل-٧-كومارينايلوكسي مثيل)١،٣،٤-أوكسادايازول[١٤] (15-19)

يضاف (٠,٠٠١ مول) من أحد المركبات (10-14) إلى (٦٠ مل) من حامض ألخليك الثلجي مع التحريك المستمر، ثم يصعد المزيج حتى يصبح المحلول متجانساً ثم يضاف (٠,٠٠١ مول ، ٢,٣٩ غم) من ثنائي أوكسيد الرصاص (PbO_2) يستمر التحريك مع التصعيد لمدة (٣ ساعات). بعد ذلك يضاف إلى وسط التفاعل (٢٠٠ غم) من مسحوق الثلج و(٥٠ مل) من الماء ويترك إلى اليوم التالي، يرشح الراسب المتكون ويغسل بالماء ويجفف وتعاد بلورته باستخدام DMSO / ماء (٥٠:٥٠). الثوابت الفيزياوية والخواص الطيفية موضحة في الجدولين (٤،٣).

المناقشة

تم في هذا البحث تحضير ٤- مثيل-٧- هيدروكسي كومارين كمادة أساسية لتحضير بعض المشتقات الحاوية على حلقة الأوكسادايازول.الأستر (٨) تم تحضيره من خلال تفاعل الإزاحة النيوكليوفيلية للبروم في مركب برومو خلات الأثيل بواسطة مجموعة الهيدروكسيل في المركب ٤- مثيل -٧- هيدروكسي كومارين (٧) وقد شخص الأستر حسب ما ورد في الأدبيات[١٩].

الهيدرازيد (٩) تم الحصول عليه من خلال تفاعل الأستر (٨) مع الهيدرازين المائي في وسط كحولي. شخص الهيدرازيد الناتج طيفياً حيث أظهر طيف الأشعة تحت الحمراء حزمة تردد عند ($3500\ cm^{-1}$) تعود إلى اهتزاز المط لمجموعة (N-H) ولوحظ أن مجموعة الكاربونيل قد حصل لها إزاحة إلى تردد أوطأ ($1660\text{-}1680\ cm^{-1}$) مقارنة بامتصاص مجموعة كاربونيل الأستر ($1740\ cm^{-1}$) ويعود السبب في ذلك إلى وجود ظاهرة الرنين في حالة الهيدرازيد التي تعمل على تقليل صفة الآصرة المزدوجة (C=O) فيقل ثابت الآصرة وينخفض ترددها[٢٠].

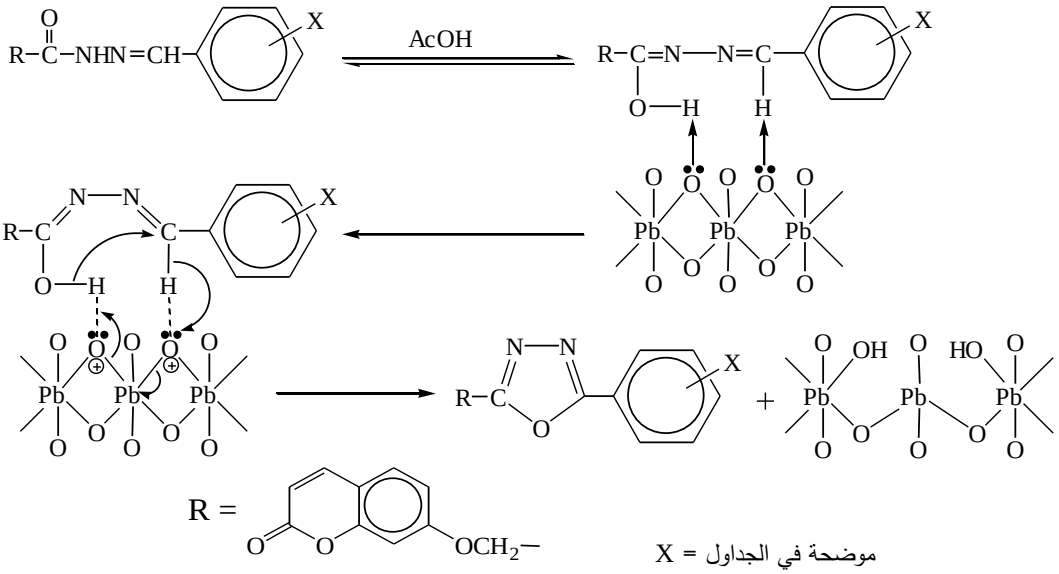


وأظهر طيف الأشعة فوق البنفسجية حزمة أعلى امتصاص عند الطول ألموجي(λ_{max} (320 nm.

حضرت المركبات (10-14) من خلال تفاعل الهيدرازيد مع عدد من معوضات الالديهايدات الاروماتية لتعطي مركبات من قواعد شيف الاروماتية، شخصت هذه المركبات بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء حيث أتضح من خلال هذا الطيف ظهور حزم جديدة ومميزة لهذه المركبات عند المواقع التالية ($1612\text{-}1626\ cm^{-1}$) تعود إلى ترددات اهتزاز المط لمجموعة (C=N) ، وحزم عند المواقع مابين ($1676\text{-}1700\ cm^{-1}$) تعود لتردد المط لمجموعة الكاربونيل. هذا فضلاً عن الحزم التي تعود لمط المجموعة (N-H) عند المواقع المحصورة مابين ($3212\text{-}3314\ cm^{-1}$).

وأظهر طيف الأشعة فوق البنفسجية حزم أعلى امتصاص عند الطول ألموجي(λ_{max} (294-324 nm.

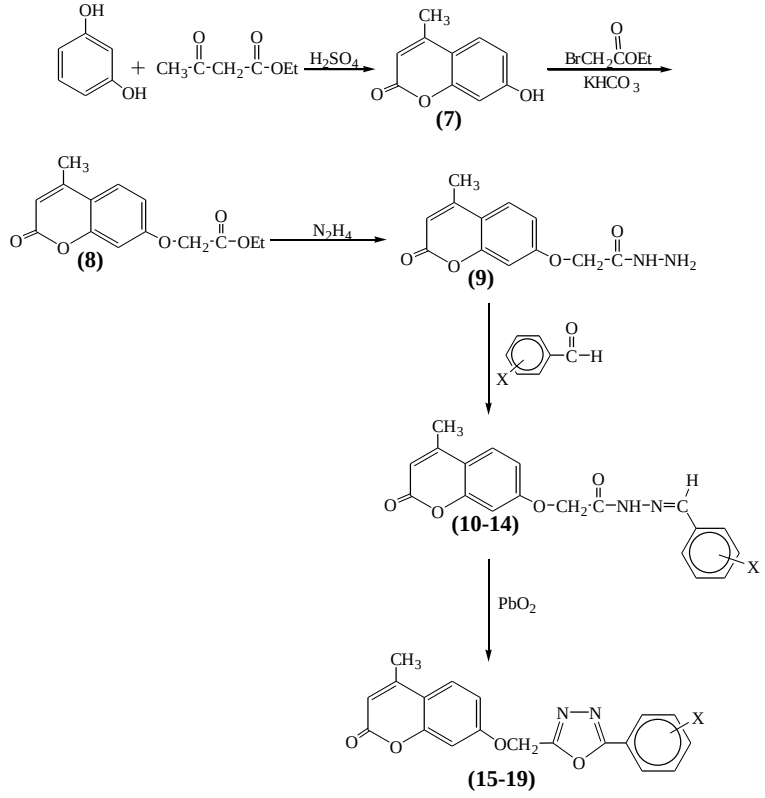
أما مركبات الأوكسادايازول (15-19) فقد حضرت عن طريق أكسدة قواعد شيف (10-14) باستخدام ثنائي أوكسيد الرصاص في حامض الخليك الثلجي وقد افترض أن التفاعل يسير وفق الميكانيكية التالية[٢٠]:



إذ يلاحظ حدوث عملية اختزال لذرة الرصاص من حالة التأكسد (4+) إلى حالة التأكسد (2+).

شخصت مركبات الأوكسادايازول عن طريق استخدام طيف الأشعة تحت الحمراء إذ أظهرت حزما عند الترددات المحصورة بين (1074-1084 cm^{-}) ([1] تعود إلى اهتزازات المط المتناظر لمجموعة (C-O-C)، وحزم مط محصورة بين (1266-1296 cm^{-1}) تعود إلى أهتزازات المط غير المتناظر لنفس المجموعة وكذلك حزم عند الموقع (1614-1619 cm^{-1}) تعود لمط مجموعة الايمين (C=N) وأظهرت المجموعة (N-N) حزماً عند الترددات (1016-1050 cm^{-1}) بالإضافة إلى ترددات المجاميع المعوضة على الحلقة الاروماتية .

أما طيف الأشعة فوق البنفسجية فقد أظهرت حزم أعلى امتصاص عند الطول الموجي(252-336 nm) λ_{max} حيث لوحظ أن المركبات (15,16,17) قد حصل لها إزاحة حمراء مقارنة مع المواد الأولية المحضرة منها، أما بالنسبة إلى المركبات (18,19) فقد حصل لها إزاحة زرقاء مقارنة مع المواد الأولية المحضرة منها.

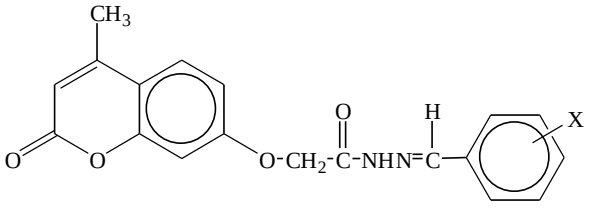


X = موضحة في الجداول

مخطط (١) تحضير بعض معوضات الأوكسادايازول المشتقة من

٤-مثيل-٧-هيدروكسي كومارين

الجدول (١): الثوابت الفيزياوية للهيدروزونات (14-10)

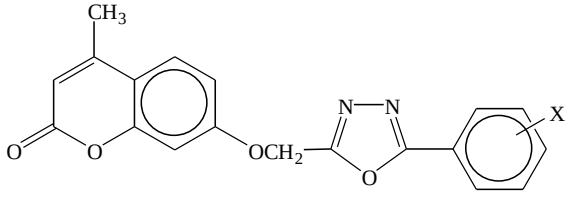


Compd. No.	X	M.P. °C	Color	Yield%
١٠	-H	٢٤٦-٢٤٨	أبيض	95
11	4-NO_2	277-279	أصفر	٩٨
12	2-Cl	226-228	أبيض	90
13	4-OCH_3	260-262	أبيض	98
14	4-OH	267-269	أبيض	85

الجدول (٢): الخواص الطيفية للمركبات (14-10)

Compd No.	X	I.R. υ cm^{-1} (KBr)						U.V λ_{max} nm (DMSO)
		N-H	C=N	C=O (amid)	C-O-C asy. sy.	O-H	NO_2 asy. sy.	
١٠	-H	3221	1617	1687	1272 1085	---	---	294
11	4-NO_2	3212	1619	1689	1272 1052	---	1525 1344	324
12	2-Cl	3279	1622	1700	1251 1078	---	---	304
13	4-OCH_3	3314	1626	1686	1257 1022	---	---	310
14	4-OH	3282	1612	1676	1265 1085	3420	---	312

الجدول (٣): الثوابت الفيزياوية لمشتقات ٢-معوضات فنيل-٥- (٤-مثيل-٧-كومارينانيلوكسي مثيل) ١،٣،٤-أوكسادايازول (19-15)



Compd. No.	X	M.P. °C	Color	Yield%
15	-H	227-230	أصفر- شاحب	77
16	4-NO_2	249-252	بني فاتح	71
17	2-Cl	210-213	قهوائي	70
18	4-OCH_3	195-198	أصفر	68
19	4-OH	235-238	بني فاتح	71

الجدول (٤): الخواص الطيفية للمركبات (19-15)

Compd No.	X	I.R. υ cm^{-1} (KBr)					U.V λ_{max} nm (DMSO)
		C=N	C-O-C asy. sy.	O-H	NO_2 asy. sy.	N-N	
١٥	-H	1615	1273 1084	---	---	1020	308
١٦	4-NO_2	1615	1270 1082	---	1523 1342	1046	336
١٧	2-Cl	1619	1296 1078	---	---	1050	316
١٨	4-OCH_3	1617	1266 1074	---	---	1016	286
١٩	4-OH	1614	1278 1078	3449	---	1017	252

المصادر

1- S.Furmeir and J.O.Metzger, Eur. J. Org. Chem., 885 (2003).
2- M.Caeic, M.Trkovink, F.Caeic and H.Has-Schon; Molecules, 11, 134-147 (2006).
3- A.O.Maslat, M.Abussaacl, H.Tashtoush and M.Al-Talib; Pol. J. Pharmacol., 54, 55-59 (2002).
4- A.Mansour, M.Eaid and S. A. M.Khatil; Molecules, 8, 744-755 (2003).
5- K.H.Kong and Y.L.Lam; 2 Science Drive 3, Singapora 117543 (2001).
6- M.G.Mamolo, D.Zampieri, L.Vio, M.Fermeglia, M.Ferrons, S.Pricl, G.Scialion and E.Banfi; Bioorganic and Medicinal Chemistry; 13, 3797-3809 (2005).
7- S.Cao, X.Qian, G.Song and Q.Huang; J. Fluorin Chem., 117, 63-66 (2002).
8- H.S.Chen, Z.M.Li and J.F.Li; Journal of Chemical Technology Biotechnology, 67(2), 124 (2000).
9- C.K.Lai and Y.C.Ke; Taylor and Francis Group, Vol. 29, 915-920 (2002).
10- Ch. Wang, M.Kilitziraki, L.O.Palsson, M.R.Bryce, A.P.Monkman and D.W.Samuel; Adv. Funct. Mater., 11, 1, 47-50 (2001).
11- A.Kh.Ahmad, Ph.D Thesis, College of Eduction, University of Mosul, Iraq. (1998).
12- A.Shafiee, E.Naimi, P.Mansobi, F.P.Foroumadi and M.Shekari J.Heterocyclic Chem., 32, 1235, (1995).
13- A.Kh.Ahmad and A. O. M. Obaid; Notational Journal of Chemistry, Vol. 22, 161-176 (2006).
14- M.M.Dutta, B.N.Joswomi and J.C.S.Kataky; J. Heterocyclic Chem., 23, 793 (1986).
15- A.O.Fitton and R.K.Smalley; Practical Heterocyclic Chemistry Academic Press, London and New York, p. 97, (1968).
16- M.I.Husain, M.K.Shukla and S.K.Agrawal; J. Indian Chem. Soc., LVI, 306 (1979).
17- A.Kh.Ahmad and A.O.M.Obaid; J. Edu. & Sci., Vol. 16, No (3), 83-96 (2004).
18- A.Y.O.Eissa, M.Sc. Thesis, College of Eduction, University of Mosul, Iraq. (2006).
19- R.M.Silverstein, G.C.Bassler and T.C.Morrill; "Spectrometric identification of organic compound", 3rd ed, John Wiley & Sons, Inc., New York, 100, 106, (1974).
20- B.F.Erlanger, W.V.Curran and N.Kokowasky ; J. Am. Chem. Soc., 8, 1128, (1958).

(Received 17 / 2 / 2008, Accepted 29 / 6 / 2008)

Abstract

Some derivatives of coumarine such as 1,3,4-oxadiazole are well known to have biological activities, and important uses in the medicine, agricultural and industrial. Several compounds of this groups were synthesized. The structure of the compounds were established on the bases of spectral and physical data.