تحضير فلافانونات جديدة من جالكونات متعددة الهيدروكسيل

بديع على أحمد و هبة امين ابراهيم
قسم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة الموصل

(NJC)

(تاريخ الاستلام 17 / 6 /2009) **(تاريخ القبول 12 / 1 /2010)**

الخلاصة

تم تحضير سلسلة من مركبات الفلافانون الجديدة وذلك من خلال تحضير مركبات الكاربونيل ألفا_بيتا غير المشبعة الجالكونات (10-1) من مفاعلة 5,2_ثنائي هيدروكسي اسيتوفينون مع الالديهايدات الاروماتية المتجانسة وغير المتجانسة باستخدام (40%) من محلول هيدروكسيد الصوديوم المائي بوصفه قاعدة في الايثانول المطلق، ثم ادخال الجالكونات المحضرة في تفاعل اغلاق الحلقة باستخدام (1.5%) هيدروكسيد الصوديوم او (10%) حامض الكبريتيك في الايثانول المطلق لاعطاء الفلافانونات (20-11).

لقد شخصت المركبات الجديدة بالطرق الفيزياوية والطيفية المتوفرة.

Abstract

This work is concerned with the synthesis of α, β_unsaturated carbonyl compounds namly chalcones (1-10), through condensation of 2,5_dihydroxy acetophenone with different homo and hetero aromatic aldehydes under basic medium. These chalcones are used as synthones in synthesizing the target flavanones (11-20), via cyclization reaction using sodium hydroxide or sulfuric acid in absolute ethanol.

المقدمة

الفلافينويدات[1] مجموعة من المركبات الكيمياوية الطبيعية المنشأ. وهي صبغات نباتية[2] طبيعتها صفراء توجد اما بصورة حرة او على شكل كلايكوسيدات متحدة مع وحدات سكرية عادة الكلوكوز[3] اذ ان لهذه المركبات العضوية القابلية على الذوبان في الماء، وهي المسؤولة عن العديد من الالوان المختلفة للزهور والثمار.

ولقد تم تحضير الفلافانون في العام 1900 من تكاثف كليزن[4] (Claisen condensation) بين الاسيتوفينون مع استر حامض السالسيليك الحاوي على مجموعة ميثوكسي وبوجود فلز الصوديوم.

وحضرت بعض مركبات الفلافانون[5، 6] من اضافة الجالكون الى محلول ساخن من

الايثانول في وسط حامضي. وفي عام 1986 حضر من تفاعل مركب الكرومان[7] مع حامض السينامك بوجود كلوريد الخارصين واضافة اوكسي كلوريد الفسفور كعامل مساعد لاجراء تفاعل الغلق لمركب الجالكون.

تعتبر مركبات الجالكون[9] مواد اولية مثالية لتحضير الفلافينويدات وبالاخص اذا احتوت على معوضات مناسبة فقد حضرت مركبات الجالكون[10] من ازاحة املاح اريل دايزونيوم مع بعض المركبات غير المشبعة الفعالة مثل بيتا_بنزويل حامض الاكريليك ومعوضاته.

كما حضرت معوضات الجالكون[11] باستخدام تفاعل فتك من تفاعل البنزالديهايد[12، 13] مع كاربأنيون الفوسفونيت (المشتق من تفاعل ثنائي اثيل فيناسيل الفوسفينيت مع هيدريد الصوديوم).

كذلك حضر معوض 2_هيدروكسي جالكون[14] من تشعيع سينامات الفنيل عند طول موجي يتراوح بين (300-253) نانوميتر عن طريق تفاعل فريز الضوئي.

ومن الصفات المميزة لمركبات الفلافانون كونها تمتلك الخواص الدوائية[15] وخواص الحماية الاشعاعية التي تميزها بكونها مانعة لحصول الطفرة الوراثية[16] (Antimutagenic) وينحصر تأثير مركبات الفلافانون[17] على مركبات الكلايكوسيد حيث تمتاز بكونها ذات التأثير المضاد للاورام الخبيثة (Antineoplastic) اذ تمنع وتثبط حدوث التكرار العكسي[18] بفعالية عالية تجاه الامراض السرطانية وخاصة سرطان الدم وسرطان القولون (cancergenesis). من المميزات التي اكتشفت حديثاً لمركبات الفلافانون انها مسؤولة عن تنظيم حامض الكلوتاميك[19] في الخلايا العصبية، كونها مسؤولة عن السيطرة على افراز حامض الكلوتاميك في تنظيم الوظائف الدماغية.

كما حضر مركب الفلافانون من تفاعل 4_هيدروكسي سينامويل كوانزايم A[8] مع مالونيل كوانزيم A ناتجاً من التخليق الحيوي وذلك في عام (2002).

الجزء العملي Experimental

درجات الانصهار تم قياسها في جهاز (Electro Thermal 1A 9000 Digital series Melting point 1998).

اطياف الاشعة تحت الحمراء تم قياسها باستخدام جهاز (Thermo Nicolet, Fourior Transform Infrared FT-IR spectrophotometer).

وطيف الاشعة فوق البنفسجية تم قياسها باستخدام جهاز Intro 56 BC Scientific Equipment U.V.-Visible spectrophotometer).

تم استخدام صفائح زجاجية مطلية بطبقة رقيقة من هلام السليكا في تقنية كروماتوغرافي الطبقة الرقيقة (Thin layer chromatography).

1. تحضير مركبات الجالكون

الطريقة العامة[20]

يذاب (1 مول) من البنزالديهايد او احد معوضاته مع 5,2_ثنائي هيدروكسي اسيتوفينون (1 مول) بالايثانول المطلق (20 مل) مع التحريك المستمر، وبعد اكمال الاذابة تضاف القاعدة المركزة هيدروكسيد الصوديوم (40%) (5 مل) وتسخن المحتويات على حمام مائي لمدة ساعتين (40-45°C)، اذ يتكون ملح الجالكون ذو اللون الاخضر الغامق، يحمض المزيج بحامض الهيدروكلوريك المركز (45%) (50 مل) للحصول على راسب برتقالي مصفر، يرشح ويغسل الراسب بالماء البارد ويجفف وتعاد بلورته بالايثانول.

2. تحضير الفلافانون[21]

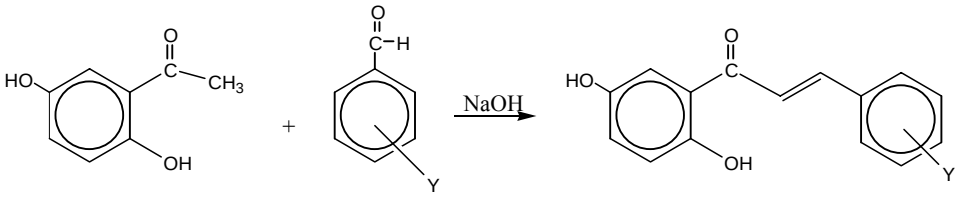
يذوب الجالكون (10-1) (1 مول) المحضر في الطريقة (1) في دورق مدور سعة (100 مل) في الايثانول المطلق (10 مل) ويوضع في حمام مائي مع التحريك المستمر لمدة (3 ساعات) وعند حرارة (35-30 ^{0}م)، وبعد اكتمال الاذابة تضاف القاعدة هيدروكسيد الصوديوم (1.5%، 30 مل) فيتلون المزيج باللون البني الغامق، ويترك للتحريك المستمر ليوم كامل، يحمض المزيج بحامض الهيدروكلوريك (15%، 50 مل) اذ يتكون راسب اصفر غامق الذي يرشح تحت الضغط المخلخل، ويغسل بالماء البارد ويجفف وتعاد بلورته بالايثانول ليعطي راسب اصفر ذا بريق.

تتم متابعة سير التفاعلات بكروماتوغرافي الطبقة الرقيقة وذلك باستخدام مزيج المذيب المناسب هو الايثانول مع الايثر البترولي (60-40 ^{0}م) بنسبة (1:3) في درجة حرارة الغرفة (25 ^{0}م) وتم اظهار البقع بواسطة بخار اليود.

النتائج والمناقشة

تحضير مركبات الجالكون (10-1)

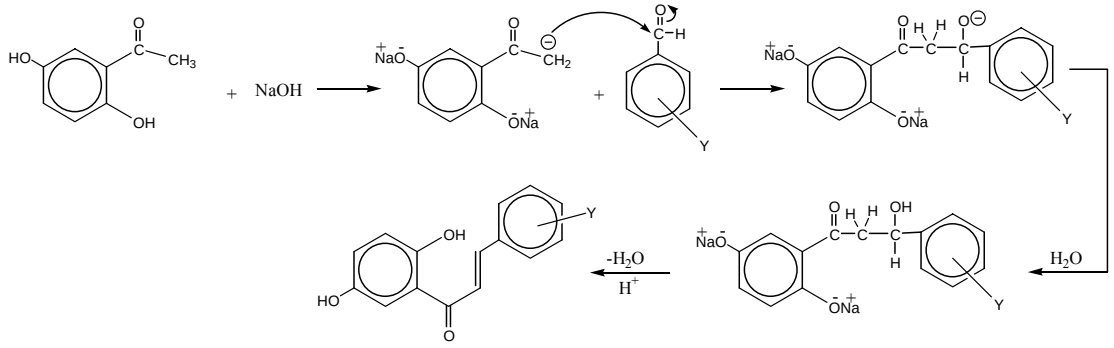
تحضير مركبات 1_(5,2_ثنائي هيدروكسي فنيل)_3_فنيل معوض_2_بروبين_1_اون):



Y= معوضات مختلفة موضحة في الجدول (1)

المعادلة العامة لتحضير الجالكونات (10-1)

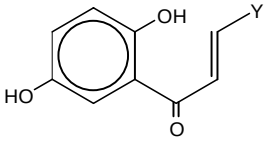
تمثل المركبات الحاوية على الهيدروجين الحامضية الفعالة مثل الاسيتوفينون ومعوضاته مصدراً مناسباً لتكوين الكاربأنيون اذا عومات مع قاعدة مناسبة مثل هيدروكسيد الصوديوم بنسبة (40%) ويمكن لهذا الانأنيون المتكون ان يتفاعل مع الالديهايدات الاروماتية المتجانسة وغير المتجانسة من خلال تفاعل (كليزن_شميدت) معطياً الجالكون ناتجاً نهائياً. على هذا الاساس تم اذابة[20] 5,2_ثنائي هيدروكسي اسيتوفينون في الايثانول المطلق وذلك لضمان الاذابة الكاملة للكيتون، وتستكمل الاذابة بالتسخين في حمام مائي، ثم تضاف القاعدة والتفاعل[22] يحدث حسب ميكانيكية تكوين الجالكون كما موضح في المخطط(1):



Y= معوضات مختلفة (10-1)

المخطط (1)

جدول (1) يوضح الخواص الفيزياوية للمركبات (10-1)



رقم المركب	الصيغة الجزيئية	-y	نسبة الناتج %	درجة الانصهار م^0	اللون	R_f
1	$C_{15}H_{12}O_3$	-Phenyl	92	149-152	برتقالي	0.94
2	$C_{17}H_{17}NO_3$	*p*-N,N`_Dimethyl aminophenyl	51	204-206	احمر غامق	0.72
3	$C_{15}H_{11}NO_5$	*m*-Nitro phenyl	73	181-182	اخضر فاتح	0.93
4	$C_{17}H_{16}O_5$	2,4-Dimethoxy phenyl	83	137-138	برتقالي	0.93
5	$C_{15}H_{12}O_6$	2,3,4-Trihydroxy phenyl	57	202-203	اصفر فاتح	0.72
6	$C_{15}H_{10}Cl_2O_3$	3,4-Dichlorophenyl	89	159-160	برتقالي	0.93
7	$C_{17}H_{13}NO_3$	3-Indolyl	82	158-159	وردي فاتح	0.85
8	$C_{16}H_{12}O_5$	2-Piperernyl	86	138-140	برتقالي	0.92
9	$C_{19}H_{14}O_3$	2-Naphthyl	99	78-80	اصفر فاتح	0.96
10	$C_{23}H_{16}O_3$	9-Anthracyl	92	86-88	برتقالي	0.95

جدول (2) يوضح الخواص الطيفية للمركبات (1-10)

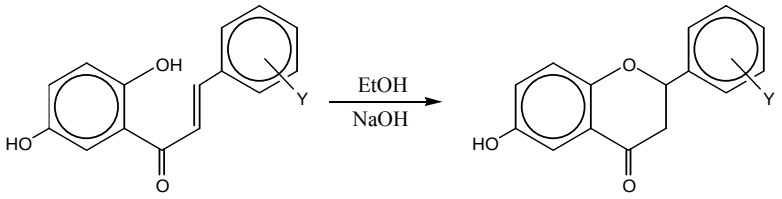
رقم المركب	U.V ($CHCl_3$) λ_{max} (nm)	IR (KBr ν_{cm}^{-1})			
		C=C (s)	C=O (s)	O-H (w)	O-H (s) free
1	320	1635	1650	3230	3537
2	444	1620	1665	3480	3500
3	350	1620	1644	3336	3404
4	370	1640	1665	3370	3500
5	370	1630	1660	3435	3569
6	340	1632	1665	3450	3580
7	370	1634	1660	3169	3250
8	370	1631	1664	3480	3500
9	380	1650	1666	3450	3500
10	420	1640	1670	3258	3551

لقد تم قياس درجات الانصهار للجالكونات المحضرة، كما استخدمت تقنية كروماتوغرافي الطبقة الرقيقة (T.L.C.) للتحقق من النواتج ونقاوتها كما تم اجراء قياسات طيفية على النواتج مثل قياس طيف الاشعة تحت الحمراء (I.R) وطيف الاشعة فوق البنفسجية (U.V). فقد أظهر طيف الاشعة تحت الحمراء للجالكونات (1-10) موضحة في الجدول (2) حزم امتصاص قوية الشدة (s) عند الترددات (1620-1651 cm^{-1}) والتي تعود الى تردد امتطاط الاصرة كاربون_كاربون المزدوجة المتعاقبة مع مجموعة الكاربونيل، وظهرت حزم امتصاص عند الترددات (1640-1670 cm^{-1}) والتي تعود الى تردد امتطاط مجموعة الكاربونيل المتعاقبة مع الاصرة المزدوجة والتي اعطت حزم امتصاص قوية الشدة (s). وظهرت حزم امتصاص الاصرة (O-H) المرتبطة باصرة هيدروجينية مع مجموعة الكاربونيل لمركبات الجالكون عند (3169-3480 cm^{-1}) وهي حزمة عريضة (w)، كما ظهرت حزم امتصاص لمجموعة الهيدروكسيل الحرة غير المرتبطة باصرة هيدروجينية مع مجموعة الكاربونيل وذلك عند التردد (3250-3580 cm^{-1}) وهي حزمة امتصاص قوية الشدة (s)، وكما موضح في الجدول (2)، اما طيف الاشعة فوق البنفسجية (U.V) فقد اعطى قيم امتصاص ما بين (309-444 nm). اذ ان المركبات التي تحتوي على مجاميع فعّالة[23] على الحلقة الاروماتية وهي الاوكسوكروم ولكونها مجاميع دافعة للالكترونات فانها تزيد من الكثافة الالكترونية على الحلقة، اذ ان وجود التعاقب بين اصرة كاربون_كاربون المزدوجة ومجموعة الكاربونيل ومع الاوكسوكروم من خلال الحلقة يزيد من الطول الموجي لامتصاص هذا المركب اذ يحصل الانتقال $n\rightarrow\pi^*$ الذي يحتاج طاقة قليلة للاثارة للانتقال من مستويات الطاقة الالكترونية المستقرة الى مستويات الطاقة الالكترونية المثارة، وعلى هذا الاساس تكون شدة الامتصاص عالية ويحصل للمركبات ازاحة باثوكرومية (Bathochromic shift) باتجاه اللون الاحمر (Red shift). اما المركبات الحاوية على حلقات مندمجة فتظهر حزمة الامتصاص[24] عالية مقارنة بالاسيتوفينون المعوض وذلك لوجود الحلقات المندمجة التي تزيد من تعاقب اصرة كاربون_كاربون المزدوجة مع

مجموعة الكاربونيل، والتي يجعل الانتقال $\pi \rightarrow \pi^*$ تحتاج الى طاقة اثارة قليلة للانتقال من مستويات طاقة الكترونية واطئة الى مستويات طاقة الكترونية عالية، وشدة الامتصاص تكون عالية ويؤدي هذا الى زيادة الطول الموجي، فتظهر للمركب ازاحة باثوكرومية (Red shift) أي ازاحة الى اللون الاحمر مقارنة بالمادة الاولية الاسيتوفينون.

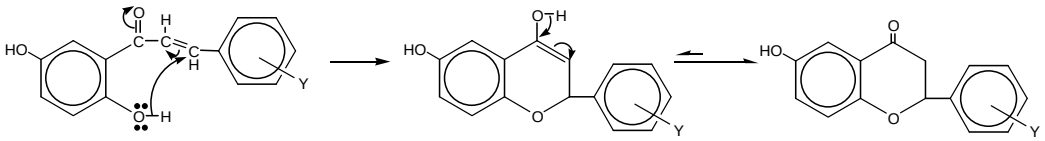
تحضير مركبات الفلافانون (11-20)

تحضير مركبات 6_هيدروكسي_2_فنيل معوض كرومان_4_اون



(11-20)

لقد تم تحضير مركبات الفلافانون المعوضة (11-20) في الوسط القاعدي بوجود هيدروكسيد الصوديوم بنسبة (1.5%) اذ يذاب الجالكون في الايثانول المطلق في حمام مائي بدرجة (30-35 ^{0}م) مع التحريك المغناطيسي المستمر، لتكوين ملح الفلافانون الذي يحرر بالوسط الحامضي ليعطي مركب الفلافانون المعوض كما موضح في المخطط (2):

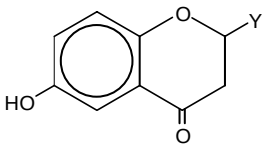


(1-10) (11-20)

Y= معوضات مختلفة

مخطط رقم (2)

الجدول (3) يوضح الخواص الفيزياوية للفلافانونات المحضرة (11-20)



رقم المركب	الصيغة الجزيئية	-y	نسبة الناتج %	درجة الانصهار م^0	اللون	R_f
11	$C_{15}H_{12}O_3$	-Phenyl	53	>395 decomp.	بني	0.72
12	$C_{17}H_{17}NO_3$	*p*-N,N`_Dimethyl aminophenyl	34	265-267	اصفر فاتح	0.64
13	$C_{15}H_{11}NO_5$	*m*-Nitro phenyl	21	181-184	اخضر فاتح	0.65
14	$C_{17}H_{16}O_5$	2,4-Dimethoxy phenyl	74	90-93	اصفر غامق	0.82
15	$C_{15}H_{12}O_6$	2,3,4-Trihydroxy phenyl	33	202-204	اصفر فاتح	0.71
16	$C_{15}H_{10}Cl_2O_3$	3,4-Dichlorophenyl	83	179-181	اصفر فاتح	0.92
17	$C_{17}H_{13}NO_3$	3-Indolyl	31	190-192	وردي فاتح	0.62
18	$C_{16}H_{12}O_5$	2-Piperernyl	60	179-182	اصفر فاتح	0.78
19	$C_{19}H_{14}O_3$	2-Naphthyl	95	120-122	اصفر	0.94
20	$C_{23}H_{16}O_3$	9-Anthracyl	91	184-185	اصفر فاتح	0.93

جدول (4) يبين الخواص الطيفية لـ 6_هيدروكسي_2_فنيل معوض كرومان_4_اون (11-20)

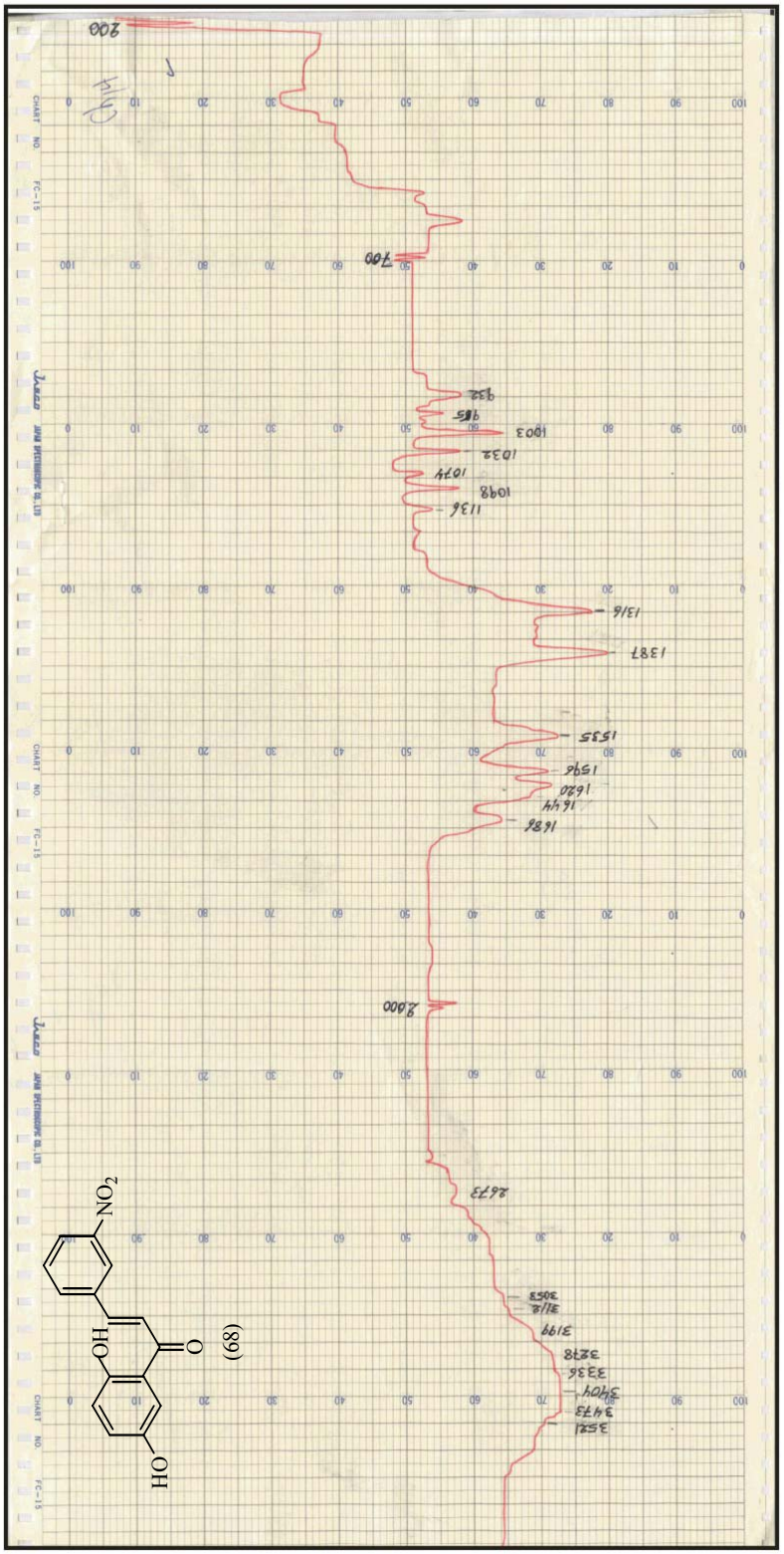
رقم المركب	U.V ($CHCl_3$) λ_{max} (nm)	IR (KBr ν_{cm}^{-1})		
		C-O-C (s)	C=O (s)	O-H (w)
11	310	1150	1665	3280
12	350	1200	1700	3257
13	320	1170	1690	3295
14	350	1198	1686	3352
15	360	1200	1680	3248
16	345	1100	1688	3345
17	350	1195	1665	3260
18	360	1200	1690	3368
19	370	1198	1670	3290
20	400	1200	1700	3358

لقد تم تشخيص مركبات الفلافانون باستخدام تقنيات طيف الاشعة تحت الحمراء (I.R) وطيف الاشعة فوق البنفسجية (U.V) وكما مبين في الجدول (4).

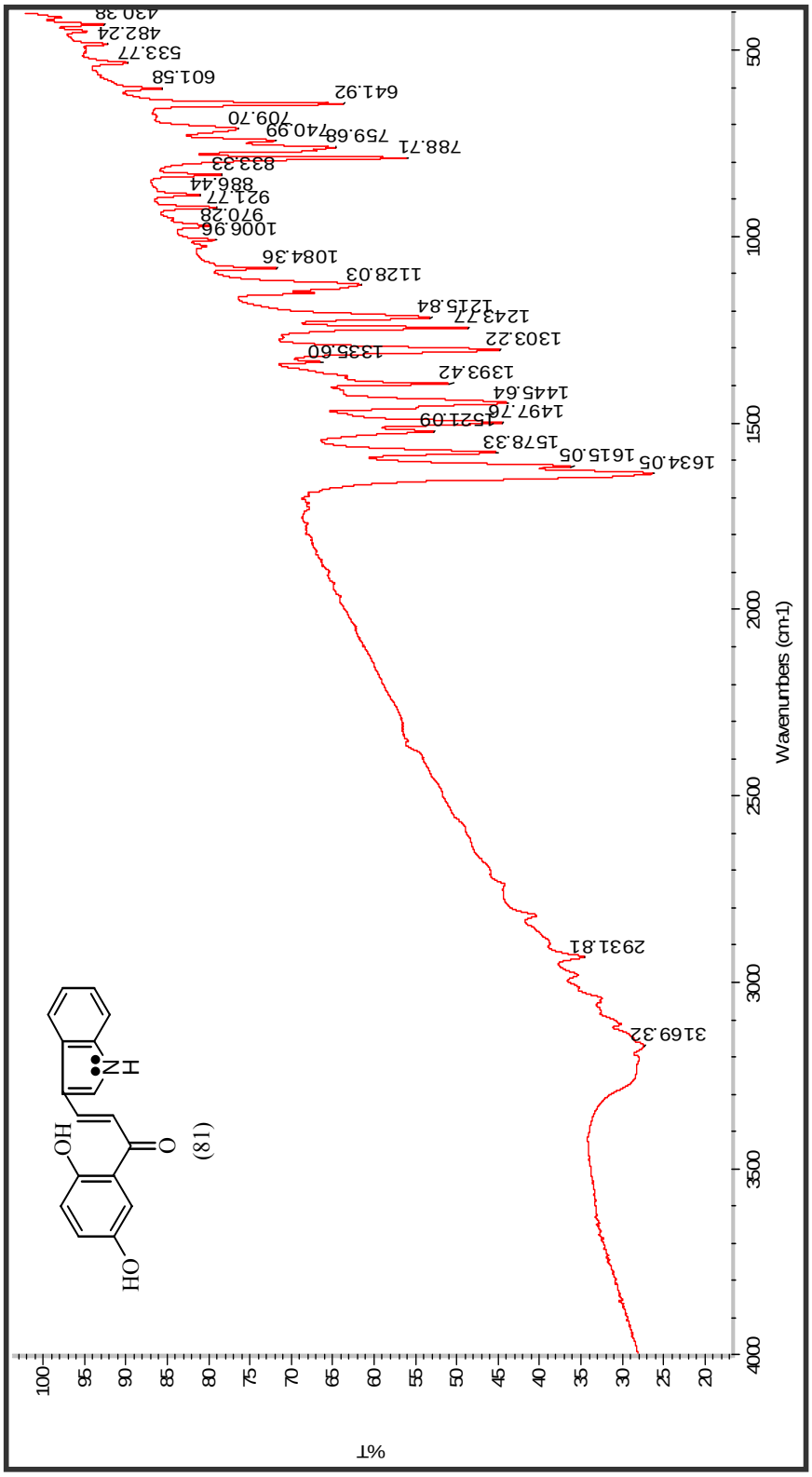
فقد اظهر طيف الاشعة تحت الحمراء (I.R) للفلافانونات المعوضة (20-11) اختفاء تردد الاصرة المزدوجة المتعاقبة مع مجموعة الكاربونيل (العائدة للجالكون)، وظهور تردد حزمة[25] عند (cm^{-1} 1214-1100) يعود الى تردد امتطاط مجموعة (C-O-C) وهذا اثبات على تكوين الفلافانون واغلاق الحلقة. وكما اظهرت حزم امتصاص عند التررددات (cm^{-1} 1700-1660) والتي تعود الى تردد امتطاط مجموعة الكاربونيل وهي حزمة قوية الشدة (s). واظهرت حزم امتصاص عند الترددات[26] (cm^{-1} 3368-3240) والتي تعود الى تردد امتطاط مجموعة الهيدروكسيل الحرة غير المرتبطة باصرة هيدروجينية مع مجموعة الكاربونيل وهي حزمة امتصاص عريضة (w) وهذا دليل اخر على تكوين الفلافانون على خلاف الجالكون الذي تظهر له حزمتين لاصرة O-H مرتبطة باصرة هيدروجينية مع الكاربونيل واخرى حرة غير مرتبطة باصرة هيدروجينية.

اما طيف الاشعة فوق البنفسجية (U.V) فقد ظهرت حزم امتصاص تتراوح بين (λ_{max}=300-400 nm) اذ اظهرت المركبات الحاوية على مجاميع دافعة للالكترونات والتي تزيد من الكثافة الالكترونية على الحلقة وانعدام التعاقب بين الاصرة المزدوجة ومجموعة الكاربونيل الذي ادى الى انخفاض في الطول الموجي، وانخفاض في المستوى الطاقي المستقر الذي يحتاج الى طاقة عالية للاثارة والانتقال من مستويات طاقة الكترونية واطئة الى مستويات طاقة الكترونية عالية، وشدة امتصاص واطئة، ادت الى ازاحة نحو الاطوال الموجية القصيرة ممايسبب ازاحة هايبسوكرومية (Hypsochromic shift) أي ازاحة نحو اللون الازرق (blue shift) بصورة عامة اظهرت المركبات في طيف الاشعة فوق البنفسجية (U.V) انخفاضاً في الاطوال الموجية بسبب تحول الجالكون الى الفلافانون، واختفاء الاصرة المزدوجة، وانعدام التعاقب بين الاصرة كاربون_كاربون المنفردة ومجموعة الكاربونيل، وهذا دليل على تكون الفلافانون والذي ادى الى ازاحة نحو اطوال موجية قصيرة، أي حصلت ازاحة هايبسوكرومية أي ازاحة نحو اللون الازرق مقارنة بالجالكون بوصفه مادة اولية.

الشكل (1) و(2) يوضحان طيف الـ IR.



الشكل (1) يبين طيف الاشعة تحت الحمراء (IR) للمركب (3)



الشكل (2) يبين طيف الأشعة تحت الحمراء (FT.IR) للمركب (7)

References

1. D. Cecilia. and A.M.C. Intosh., 2004, TN.37614-0703.
2. E.E. Turner and M.M. Harris; **Organic Chemistry**; 1st Ed., 1952, 730-740.
3. R.Q. Brewster and W.E. Mcewen; **Organic Chemistry**; 3rd Ed., 1964, 703-704.
4. رعد الحمداني ومقداد توفيق ايـوب; **الكيمياء العضوية المتقدمـة**; 155-167 وطبع بدار النـشر للطباعـة، 1990، جامعة الموصل.
5. T.A. Geissman and R.O. Clinton; ***J. Amer. Chem. Soc***.; 1946, **68**, 697.
6. G.F. Katecker and A.G. Moritiz; ***Aust. J. Chem***.; 1969, **22,** 2337.
7. R.V. Suresh, Ch. S. Rukmani Iyer and P. Rama; Heterocycles***; An International Journal For Reviews and Communication in Heterocyclic Chemistry***, 1986, **24(7)**, 1925.
8. P.M. Dewick; Medicinal Natural Products Biosynthetic Approach, 2002, 2nd Ed, 148-156.
9. H.S. Mehra and K.B.L. Mathur; ***J. Indian Chem. Soc***.; 1955, **32(7)**, 465.
10. H.S. Mehra and K.B. Mathur; ***J. Indian Chem. Soc***.; 1956, **33(8)**, 618.
11. S. Trippett and P.M. Walker; ***Chem. Ind***.; 1960, 933.
12. S. Trippett and P.M. Walker; ***J. Chem. Soc***.; 1961, 1266.
13. J. Bestmann and B. Arnason; ***Chem. Ber.***; 1962, **95**, 1513.
14. V.T. Ramakrishran and Jacqueskagan; ***J. Org. Chem.***; 1970, **35(9)**, 2901.
15. T.Y. Liuchenok, A.L. Homenko and L.M. Frigidovaetal; ***Pharmacology and Toxicology;*** 1975. **38(5)**, 607.
16. N. Moritan, et al.; ***Environmutagen***; 1981, **3(4),** 401.
17. Chusc, Hsiehys and Linty; ***J. Nat. Prod***.; 1992, **55(2),** 179.
18. S. Kuntz et al; ***European Journal of Nutrition;*** 1999, **38, Issue. 3**, 133, 10.
19. G.A.R. Johnston; ***Journal and Proceeding of the royal Society of New South Wales***, 2003, **135, ISSN 00359173/03/020057-15**, 57.

20. T.R. Gormileyar and W.I. Osuliran; ***Tetrahedron***; 1973, **29**, 369.
21. H.A. Ebraheem 2005; M.Sc. Thesis. Mosul University, Mosul, Iraq-22.
22. A.Y. Ghazal, 1999, M.Sc. thesis, University of Mosul, Mosul, Iraq, 46.
23. D.S. Noyce and M.J. Jorgenson; ***J. Amer. Chem. Soc***., 1962, **84**, 4312.
24. خضير شريبه، جاسـم محمـد علـى الـرواي؛ طبـع بمطـابع جامعـة الموصل، مديرية مطبعـة الجامعـة، 1986.
25. W. Davey and D.J. Tivey; ***J. Chem. Soc***.; 1958, **1,** 1236.
26. Ph. Crew, J. Rodriguez and M. Jaspars; ***Organic Structure Analysis***, 1998, 317-347, 349-373.