

اصطناع وتوصيف المشتق الجديد: نetro فنيل أزومتين ميتوكسي الفينول باستخدام حفاز الامبرلست A-21 الصديق للبيئة

بتول علواني¹ د. وردة خليل²

المخلص

تم استخدام الفانيلين كمادة وسيطة في التركيبات الصيدلانية والكيميائية، كما ثبت أن مشتقات أساس شيف لها تأثير بيولوجي مفيد، انطلاقاً من هذه الأهمية تم تحضير 2- ميتوكسي-6-((4-نتروفينيل) أمينو) ميثيل) الفينول من خلال تفاعل أساس شيف باستخدام أورto الفانيلين كمادة أولية مع 4-نترو الأنيلين بوجود وسط قلوي. تم التأكد من نقاوة هذا المشتق بقياس درجة الانصهار وبواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC وأثبتت البنية الجزيئية للمشتق بالطرق الطيفية مثل: مطيافية الطنين النووي المغناطيسي NMR-1H، NMR-13C ومطيافية الأشعة تحت الحمراء.

¹¹ بتول علواني، طالبة ماجستير في الكيمياء العضوية

² د. وردة خليل - استاذ مساعد في الكيمياء العضوية - قسم الكيمياء - جامعة البعث.

**Synthesis and Spectral Characterization of the new
derivative: Nitro phenyl Azo methene methoxy
Benzaldehyde using the amberlist (A-21) as
ecofreindly catalyst**

Batool Alwany³ and warda Khalil⁴

abstract

Vanillin has been used as an intermediate in pharmaceutical and chemical formulations, and Schiff based derivatives have been shown to have a beneficial biological effect. On the basis of this importance, it has been prepared 2-methoxy-6-(((4-nitro phenyl) amino) methyl) phenol. Through the reaction of Schiff's base using ortho-vanillin as a raw material with 4-nitor-aniline in the presence

³ Master student in organic chemistry- Faculty of Science-Department of chemistry

⁴ Associate professor in organic chemistry- Faculty of Science- Department of chemitry

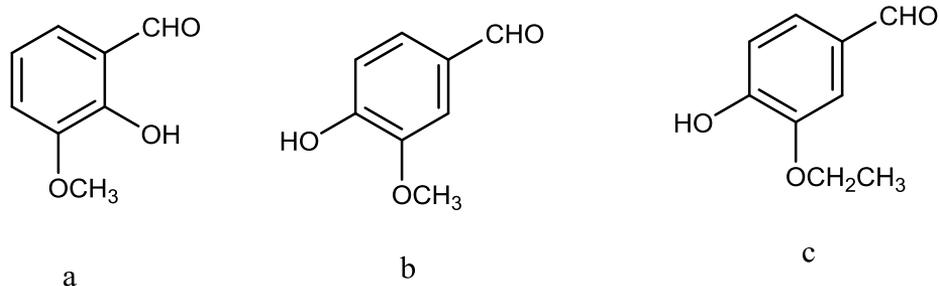
of an alkaline medium, the purity of this derivative was confirmed by measuring the melting points and by TLC, Purified dyes were characterized by means of spectroscopic methods as: IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR

Key words: ortho-vanillin-Schiff bases- Azo methene

1- المقدمة:

الفانيلين Vanillin أو (ميتوكسي ألدهيد الفينول) هو مركب عضوي ألدهيدي فينولي وهو المكون الأساسي لمستخلص حبوب الفانيليا. يوجد أيضاً في *Leptotes bicolor* [1] وكذلك في البن المحمص [2] والصنوبر الأحمر الصيني *Chinese red pine*. يوجد الفانيلين على شكل مماكبين هما أورثو وبارا الفانيلين. يعد الفانيلين الاصطناعي، بديلاً لفانيليا الطبيعية [3]، ويستخدم أحياناً كعامل توايل في الأطعمة والمشروبات والمستحضرات الصيدلانية [4]. كما يستخدم بديله إيثيل الفانيلين في صناعة المواد الغذائية. وهو يختلف عن الفانيلين من خلال وجود مجموعة إيثوكسي (-O-CH₂-CH₃) بدلاً من مجموعة الميثوكسي (-O-CH₃) الشكل (a). الشكل

:1



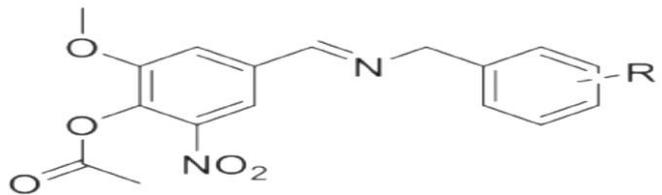
الشكل-1: أورثو (a) وبارا (b) الفانيلين والفانيلين الصناعي (c)

الفانيلين له استخدامات على نطاق واسع كعامل منكه في عالم الطهي حيث يضاف للحلويات مثل الأيس كريم والمعجنات وكريمات الزبدة ويضاف أيضاً للتبغ كما يستخدم كمعطر وملطف للجو [5]. و كعلاج لفقر الدم المنجلي [6]. ولمنع انتشار خلايا سرطان الثدي وتنشيطها [7]. وكعلاج للاكتئاب [8]. وأيضاً تم التحقق من أنه يؤثر بشكل مباشر على الغشاء السيتوبلازمي للبكتيريا المرتبطة بالغذاء [9]. كما أنه يمتلك العديد من الخواص البيولوجية النشطة كمضاد للأكسدة [10]. وللطفرات [11]. ولارتفاع شحميات الدم ولتخثر الدم [12] و لتسمم الكبد ومضاد فطريات وجراثيم كما يمتلك نشاطات أخرى كطارد للحشرات ومسكن ومخدر ومطهر لذلك يكون استخدامه مهما في المجال الطبي [13.14].

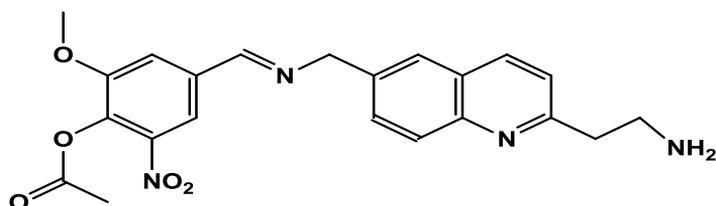
صنعت مشتقات متنوعة انطلاقاً من الفانيلين مثل مشتقات النترو كما في الأشكال الآتية:

لوحظ أن الفانيلين يعمل كجميع مضادات الميكروبات حيث يتفاعل مع غشاء الخلية ثم

يعطل الانزيمات الأساسية و يدمر الخلايا الخبيثة [15-16-17-18]:



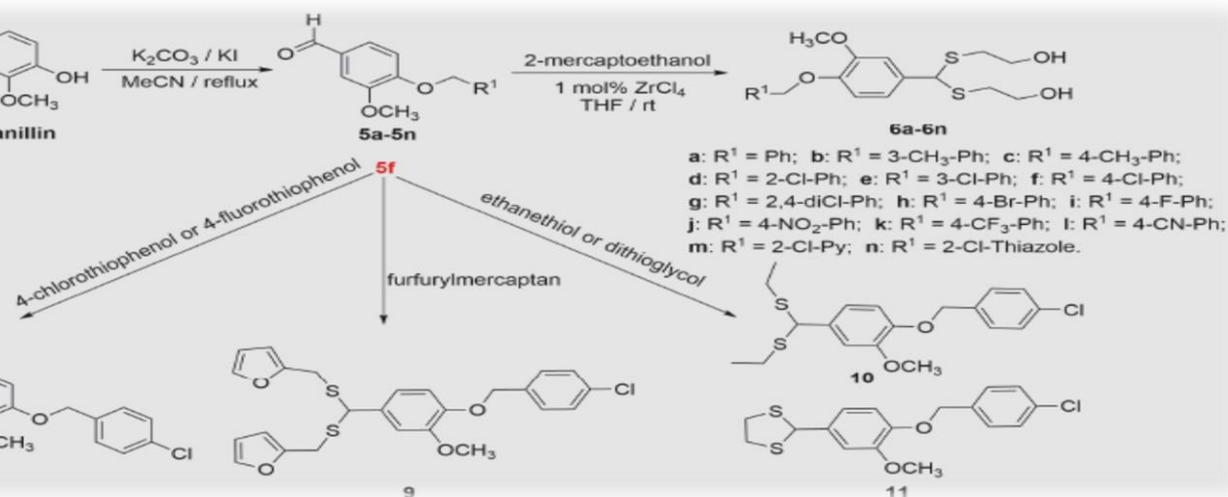
الشكل-2- الصيغة العامة لمشتقات النترو انطلاقاً من الفانيلين



الشكل-3- أحد مشتقات النترو القائمة على الفانيلين

و تم تحضير العديد من المشتقات وفقاً للمخطط الآتي:

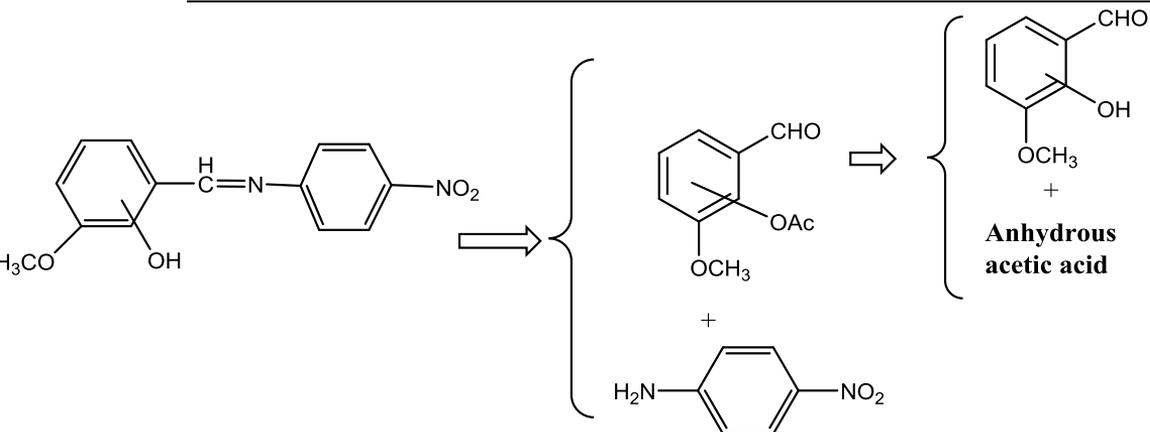
حيث وجد أن المركبات المحضرة لها تأثير جيد ضد فيروس الباطا و لها تأثير ضد فسيفساء الخيار أي أن هذا المسار هو طريق يدعم الحصول على مشتقات جديدة للفانيلين التي تفيد كمضادات للفيروسات [19]



المخطط-1- بعض مشتقات الفانيلين المضادة للفيروسات

يمتلك الفانيلين ثلاث مراكز تفاعلية هي زمرة الألدheid وزمرة الهيدروكسيل إضافة للحلقة العطرية وهذا ما يجعل الفانيلين أساس انطلاق لتحضير مشتقات متنوعة ويجعل منه مركباً هاماً، اعتماداً على البنية الكيميائية المميزة وللخصائص التي يتمتع بها الفانيلين وأهمية مشتقاته، تم اختيار الفانيلين لتصنيع بعض مشتقات أسس شيف انطلاقاً من أورثو وبارا الفانيلين ودراسة تأثير مركب الانطلاق على مردود التفاعل.

يمكن أن يتم الاصطناع وفق المخطط التراجعي العام التالي:



المخطط-2- المخطط التراجعي العام لاصطناع المشتق

تم اختيار الاصطناع بدون حماية زمرة الهيدروكسيل لدراسة تأثير ذلك على المردود.

2- هدف وأهمية البحث:

تكمن أهمية مشتقات الفانيلين اعتمادا على الفانيلين الذي يمتلك خصائص طبيعية مختلفة وخاصة بيولوجية لذلك فإن هدف البحث هو اصطناع مشتقات أسس شيف انطلاقا من الفانيلين وباستخدام مركبات عطرية متنوعة.

3- المواد وطريقة العمل:

3-1 الأجهزة والأدوات المستخدمة:

- جهاز مطياف الطنين النووي المغناطيسي بروتوني و كربوني نموذج 400MHz من شركة Bruker السويسرية.
- جهاز طيف الامتصاص الضوئي تحت الأحمر نموذج FT-IR-410 من شركة Jasco اليابانية.
- جهاز قياس درجة الانصهار Electrothermal.
- صفائح كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة من الألمنيوم مطلية بالسليكا جل 60F254 قياس 20 X 20 من شركة Merck الألمانية.

2-3 المواد الكيميائية المستخدمة:

أورتو الفانيلين، 4-نترو الأنيلين، أمبرلست A-21، إيثانول، هكسان، خلات الايتيل،

دي ميثيل سلفوكسيد، من إنتاج شركتي SIGMA ALDRICH & MERCK.

3-3 طريقة العمل:

3-3-1 تحضير 2-ميتوكسي-6-(((4-نتروفينيل) أمينو) ميثيل) الفينول:

2-methoxy-6-(((4-nitrophenyl) imino) methyl) phenol

وضع في حوالة مصنفة ثنائية الفتحة سعة (50 ml) مجهزة بمحرك مغناطيسي ومبرد عكوس

(0.22 gr -1.5 m mol) من 4-نترو الأنيلين في (10 ml) إيثانول عند درجة الحرارة 78 C^0 ووضع الامبرلست A-21 (0.04gr-10%) كوسط قلوي للتفاعل

اصطناع وتوصيف المشتق الجديد: نثرو فنيل أزومتين ميتوكسي الفينول باستخدام حفاز الامبرلست
A-21 الصديق للبيئة

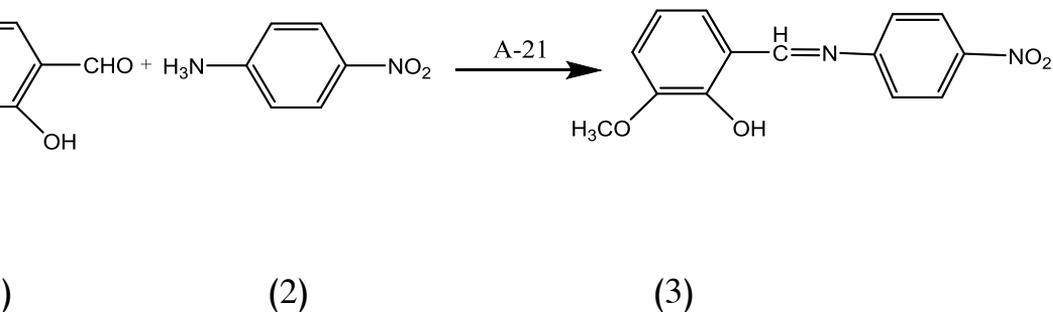
وترك حتى انحلال 4- نثرو الأنيلين بشكل كامل ثم أضيف أورتو الفانيلين (0.25 gr-) و1.5 m mol المحلول في (10 ml) إيثانول بالتقطيط وببطيء فوق مزيج التفاعل واستمر تحريك التفاعل عند درجة الحرارة نفسها لمدة 15 ساعة ثم برد المزيج لدرجة حرارة صفر المئوية فحصلنا على بلورات صفراء -برتقالية اللون حيث تمت مراقبة سير التفاعل بصفائح TLC وجملة جرف (4 هكسان: 6 خلات الايتيل) تم فصل البلورات وتنقيتها وذلك بمعالجتها بالإيثانول الساخن ثم الترشيح وترك البلورات لتتشكل وتجف وكان وزن الراسب (0.35gr) ودرجة انصهار ($97-98C^0$) وبلغ المرودود(74.4%) والشكل 3-يوضح شكل البلورات



الشكل 4- يوضح شكل البلورات

4-النتائج والمناقشة:

4-1-مخطط التفاعل:

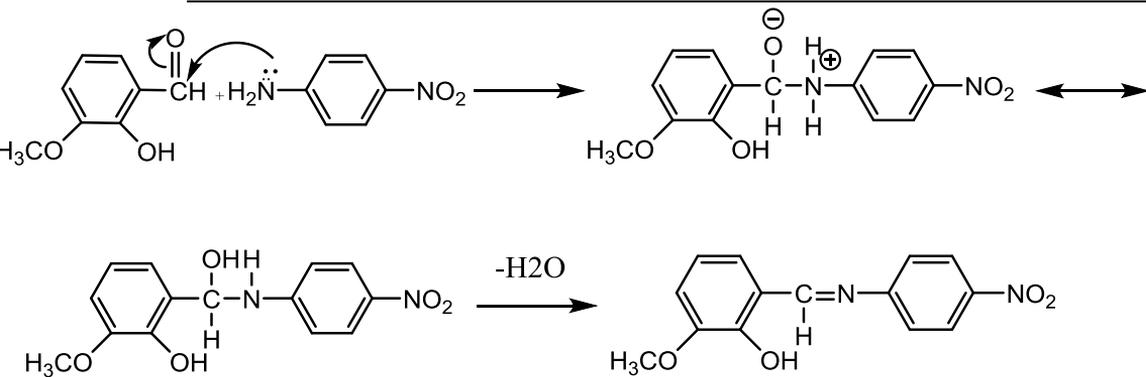


المخطط -3- يوضح التفاعل لتحضير المشتق (3)

تم تحضير المركب (3) وفقاً لتفاعل شيف وهو عبارة عن تفاعل لتشكل إيمينات (C=NR) تكون فيها ذرة النتروجين مرتبطة بأريل أو الكيل دون ذرة الهيدروجين حيث تحضر هذه المركبات من تفاعل الأمينات (2) مع مركبات حاوية على مجموعة كربونيل (1) فيحدث أولاً إضافة نيكليوفيلية وثانياً عملية بلمهة للحصول على الإيمين وعادةً تكون الإيمينات الناتجة من تفاعل الأمينات الأولية مع الألدهيدات بحالة صلبة.

4-2-آلية التفاعل:

اصطناع وتوصيف المشتق الجديد: نتروفيل أزومتين ميتوكسي الفينول باستخدام حفاز الامبرلست
A-21 الصديق للبيئة



المخطط-4- يوضح آلية التفاعل لتحضير

المشتق (3)

4-3- توصيف المركب:

4-3-1- طيف IR:

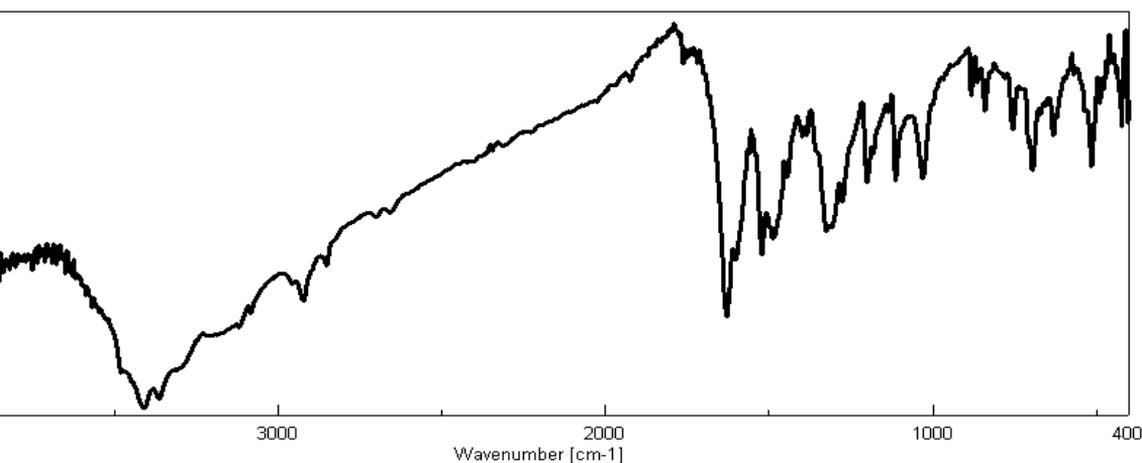
تم تسجيل طيف ما تحت الحمراء IR للمركب المحضر بوجود قرص من KBr في

المجال ($400-4000\text{cm}^{-1}$) وبين الشكل-8- الطيف ما تحت الحمراء IR والزمير

الوظيفية للمركب الناتج، حيث نلاحظ وجود إشارة قوية عند 1629cm^{-1} ناتجة عن

وجود الرابطة الإيمينية $-CH=N-$ مما يدل على تشكل المركب المطلوب، كما يوضح

الجدول - 1- أهم الزمر والامتصاصات المقابلة في المركب



الشكل - 5 - طيف ما تحت الحمراء للمركب الناتج (3)

جدول 1- أهم حزم الامتصاص في طيف تحت الحمراء والزمرة المميزة

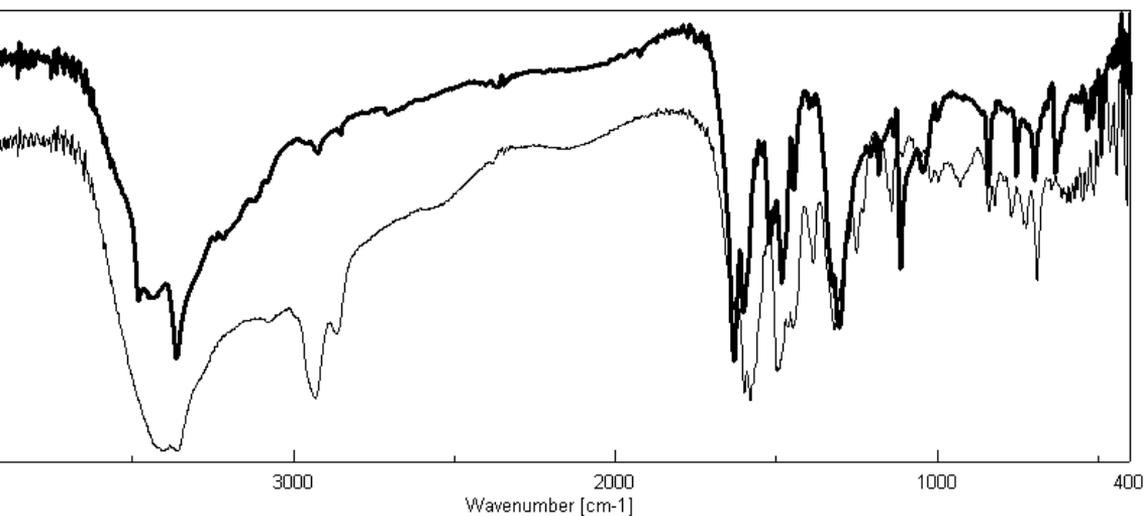
للمركب المحضر

حزم الامتصاص cm^{-1}	الرابطة
1629	C=N (Imine)
1026	C-O-C
3412	O-H
1489	-NO₂ (Aromatic)

عند النظر لطيف IR للمركب المحضر (3) يحيل إليه أن هناك آثار من أحد مواد الانطلاق (4-نترو الأنيلين) في العينة ومن أجل إزالة الإبهام الموجود قمنا بتسجيل طيف

اصطناع وتوصيف المشتق الجديد: نثرو فنيل آزومتين ميتوكسي الفينول باستخدام حفاز الامبرلست
A-21 الصديق للبيئة

IR لهذه المادة مع المركب الناتج فنتبين عدم وجود تطابق بين الطيفين وهذا يدل على
تشكل مركب جديد. والشكل -6- يوضح الطيف المتراكب للمادة (1) مع ال (3)



الشكل -6- طيف ما تحت الحمراء المتراكب للمادة (2) مع المركب

الناتج (3)

3-4-2- طيف $^{13}\text{C-NMR}$:

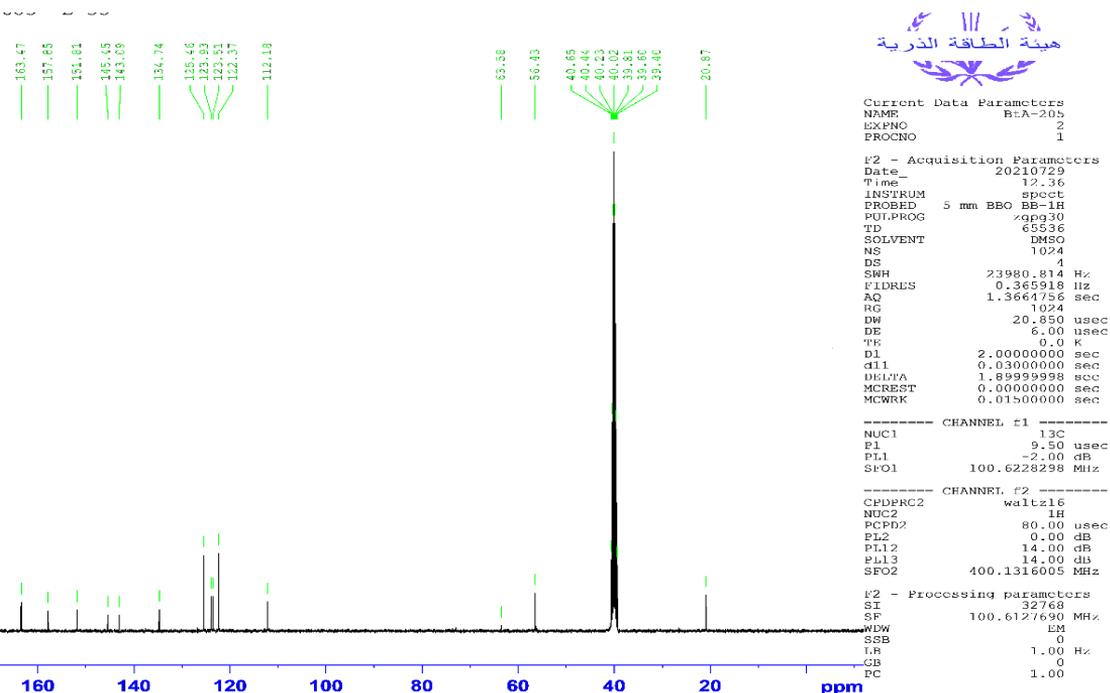
سجل طيف الطنين النووي المغناطيسي الكربوني $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب المحضر في

DMSO ويبين الشكل -7- طيف الطنين النووي المغناطيسي الكربوني لوحظ وجود 14

إشارة عائدة ل 14 ذرة كربون ووجود إشارة كربون الأزومتين ($-\text{CH}=\text{N}$) عند (168.47

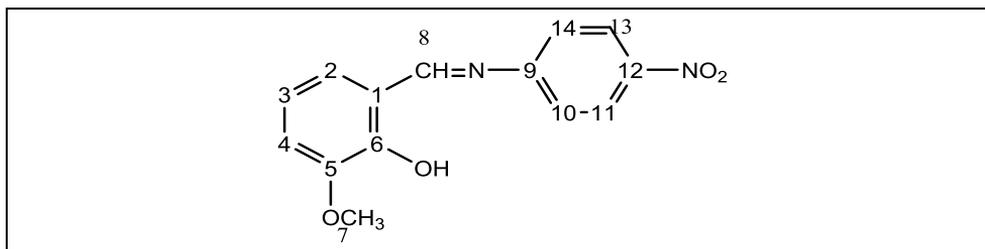
(ppm) وهذا يؤكد تشكل المركب المطلوب. يبين الجدول - 2- الإشارات الموجودة في

الطيف وتفسيرها بالاعتماد على جداول تحليل طيوف $^{13}\text{C-NMR}$



الشكل -7- طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للمركب الناتج

الجدول-2- يوضح الانزياحات الكيميائية العائدة لكل كربون



اصطناع وتوصيف المشتق الجديد: نتروفنيل أزومتين ميتوكسي الفينول باستخدام حفاز الامبرلست
A-21 الصديق للبيئة

الانزياح الكيميائي	رقم ذرة الكربون	الانزياح الكيميائي	رقم ذرة الكربون
163.47	8	122.37	1
168.47	9	134.74	2
123.93	10	143.09	3
125.88	11	112.18	4
145.45	12	151.81	5
125.46	13	157.84	6
123.51	14	56.43	7

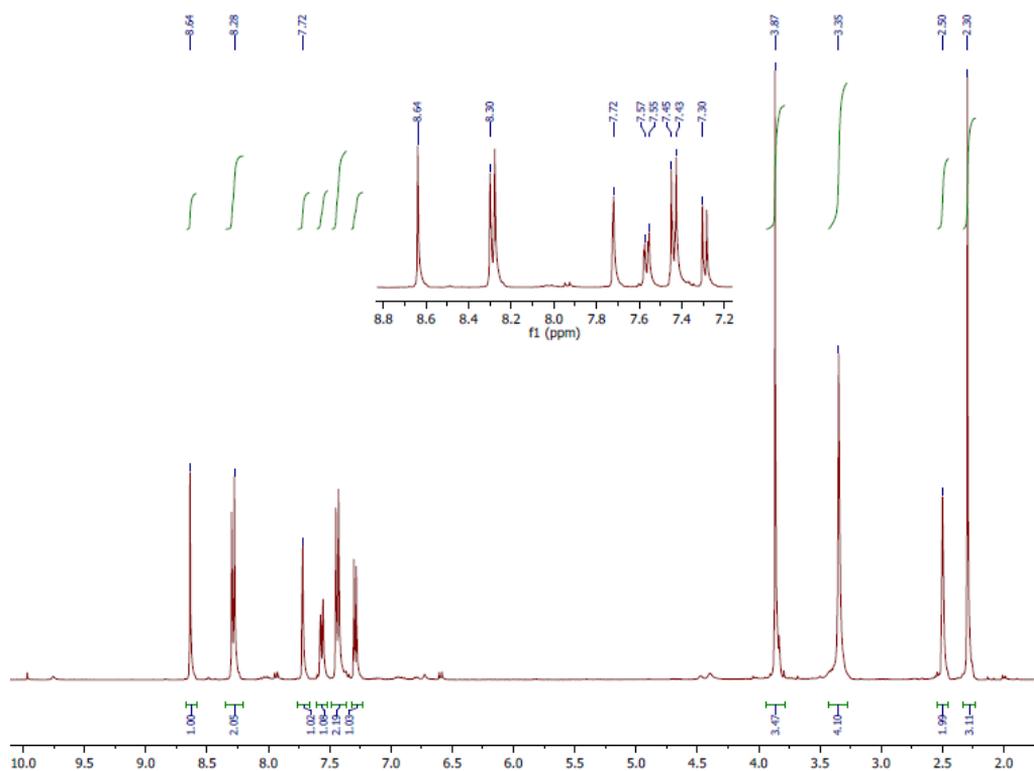
3-4-3 طيف $^1\text{H-NMR}$:

سجل طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمركب المحضر في

DMSO وبيبين الشكل-8-طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني وتم تحديد

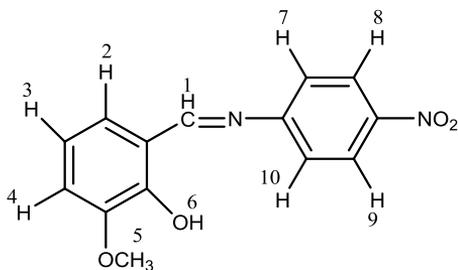
الانزياحات لكل بروتون لوحظ وجود إشارة عند ppm التي تعود إلى بروتون مجموعة

الإيمين، وبيبين الجدول-3-الانزياحات الكيميائية للبروتونات في المركب



الشكل-8- طيف $^1\text{H-NMR}$ للمركب الناتج

الجدول-3- الانزياحات الكيميائية لكل بروتون في المركب الناتج



نوع ذرة الهروجين	$^1\text{H-NMR}$ [δ , Ppm]	No
إيمينية	8.36 (S,1H)	1
عطرية	7.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H)	2

اصطناع وتوصيف المشتق الجديد: نتروفنيل أزومتين ميتوكسي الفينول باستخدام حفاز الامبرلست
A-21 الصديق للبيئة

عطرية	3.61 (t, J = 208.0 Hz, 1H)	3
عطرية	7.36 (d, J = 49.5 Hz, 1H)	4
ايترية	2.29 (S,3H)	5
هيدروكسيديية	7.92 (S,1H)	6
عطرية	7.56 (d, J = 8.1 Hz,2H)	7,10
عطرية	8.01 (d, J = 232.2 Hz,2H)	8,9

5-الاستنتاجات والمقترحات:

- ✓ تم تحضير المشتق 2-ميتوكسي-6-((4-نتروفينيل) أمينو) ميثيل الفينول انطلاقا من أورثو الفانيلين بوجود الحفاز القلوي A-21 وحددت بنية المشتق الناتج بالطرائق الطيفية المتاحة.
- ✓ بلغ مردور التفاعل 74.4% ولوحظ من خلال التجارب العملية أن وجود الحفاز أدى لزيادة المردود وتخفيض زمن التفاعل حيث أنه صديق للبيئة.
- ❖ نوصي باستخدام حفازات أساسية أخرى وحفازات حمضية المتجانسة وغير المتجانسة ومقارنة سير التفاعل ومردوده
- ❖ نوصي باستخدام العديد من الأمينات الأخرى.
- ❖ نوصي بدراسة الفعالية البيولوجية للمركب المحضر ودراسة تأثيره على الجراثيم الإيجابية والسلبية الغرام.

المراجع:

- 1- Bythrow JD. Vanilla as a medicinal plant. In Seminars in integrative medicine 2005 Dec 1 (Vol. 3, No. 4, pp. 129-131). WB Saunders.
- 2- Kumar R, Sharma PK, Mishra PS. A review on the vanillin derivatives showing various biological activities. J Pharmtech Res. 2012 Jan;4(1):266-79.
- 3- Hocking MB. Vanillin: synthetic flavoring from spent sulfite liquor. Journal of chemical education. 1997 Sep 1;74(9):1055.
- Hocking, M.B., 1997. Vanillin: synthetic flavoring from spent sulfite liquor. J. Chem. Educ. 74, 1055-1059
- 4
- 5-Makkar, H.P.S., Beeker, K., 1994. Isolation of tannins from leaves of some trees and shrubs and their properties. J. Agric. Food Chem. 42, 731-734
- 6- Abraham DJ, Mehanna AS, Wireko FC, Whitney J, Thomas RP, Orringer EP. Vanillin, a potential agent for the treatment of sickle cell anemia.

- 7- Lirdprapamongkol K, Kramb JP, Suthiphongchai T, Surarit R, Srisomsap C, Dannhardt G, Svasti J. Vanillin suppresses metastatic potential of human cancer cells through PI3K inhibition and decreases angiogenesis in vivo. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009 Apr 22;57(8):3055–63.
- 8- Xu J, Xu H, Liu Y, He H, Li G. Vanillin-induced amelioration of depression-like behaviors in rats by modulating monoamine neurotransmitters in the brain. *Psychiatry research*. 2015 Feb 28;225(3):509–14.
- 9- Asaruddin MR, Ezekiel S, Ariffeen MF, Affan MA. Synthesis and Spectral Characterization of 4-Hydroxy-3-Methoxybenzaldehyde Derivatives. *Borneo Journal of Resource Science and Technology*. 2015;5(1):43–8..
- 10-Hocking, M.B., 1997. Vanillin: synthetic flavoring from spent sulfite liquor. *J. Chem. Educ.* 74, 1055–1059
- 11-Sinha AK, Sharma UK, Sharma N. A comprehensive review on vanilla flavor: extraction, isolation and quantification of vanillin and others constituents. *International journal of food sciences and nutrition*. 2008 Jan 1;59(4):299–326.

12–Gustafson DL, Franz HR, Ueno AM, Smith CJ, Doolittle DJ, Waldren CA. Vanillin (3-methoxy-4-hydroxybenzaldehyde) inhibits mutation induced by hydrogen peroxide, N-methyl-N-nitrosoguanidine and mitomycin C but not ¹³⁷Cs γ -radiation at the CD59 locus in human-hamster hybrid AL cells. *Mutagenesis*. 2000 May;15(3):207–13.

13 –Illicachi LA, Montalvo-Acosta JJ, Insuasty A, Quiroga J, Abonia R, Sortino M, Zacchino S, Insuasty B. Synthesis and DFT Calculations of Novel Vanillin-Chalcones and Their 3-Aryl-5-(4-(2-(dimethylamino)-ethoxy)-3-methoxyphenyl)-4, 5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbaldehyde Derivatives as Antifungal Agents. *Molecules*. 2017 Sep;22(9):1476.

14–Asaruddin MR, Ezekiel S, Arifteen MF, Affan MA. Synthesis and Spectral Characterization of 4-Hydroxy-3-Methoxybenzaldehyde Derivatives. *Borneo Journal of Resource Science and Technology*. 2015;5(1):43–8

15–Jay JM, Rivers, GM. Antimicrobial activity of some food flavoring compounds. *J Food Saf*. 1984; 6:129–139

16–Ultee A, Gorris LG, Smid EJ. Bactericidal activity of carvacrol towards the food-borne pathogen *Bacillus cereus*. *J Appl Microbiol*. 1998; 85:211–218.

- 17**–Sikkema J, de Bont JA, Poolman B. Interactions of cyclic hydrocarbons with biological membranes. *J Biol Chem.* 1994; 269:8022–8028.
- 18**–Sikkema J, de Bont JA, Poolman B. Mechanisms of membrane toxicity of hydrocarbons. *Microbiol Rev.* 1995; 59:201–222.
- 19**–Zhang J, Zhao L, Zhu C, Wu Z, Zhang G, Gan X, Liu D, Pan J, Hu D, Song B. Facile synthesis of novel vanillin derivatives incorporating a bis (2–hydroxyethyl) dithioacetal moiety as antiviral agents. *Journal of agricultural and food chemistry.* 2017 Jun 14;65(23):4582–8.