وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة ديالى
كلية العلوم
قسم الكيمياء

دراسة عملية ونظرية لتحضير معقدات بعض أيونات العناصر الفلزية مع ليكاندات متعددة المنح وتقييم فعاليتها كمواد مضادة للبكتيريا

رسالة مقدمة الى
مجلس كلية العلوم-جامعة ديالى
وهي جزء من متطلبات الحصول على شهادة
الماجستير

الطالبة

رهام مهند نوري

بكالوريوس علوم في الكيمياء / جامعة ديالى ٢٠١١

بإشراف

أ.د. صلاح الدين جاسم

د. فليح حسن علي

1438 هـ

2017 م

1.1- أهمية المعقدات Importance of Complexes

اهتم الكثير من الباحثين في تحضير المعقدات الفلزية نظراً لأهميتها البالغة في العديد من المجالات وخصوصا تلك التي تصب في خدمة المجتمع مثل الطب والصناعة وقد تزايد الاهتمام بهذه المركبات عندما تم اكتشاف اول عقار فعال لعلاج السرطان Cis platin وهو مختصر للـ *cis*-diamminedichloroplatinum(II) [1] ثم توالت الاكتشافات والابداعات الباهرة في تحضير مثل هذا النوع من المعقدات والتي اصبح لها الأثر المهم في خدمة البشرية للتخلص من كل انواع الأورام الخبيثة.

إن من أولويات الباحثين في تحضير هذه المعقدات هو الحفاظ على إستقراريتها بالشكل الذي يضمن فعالية ادائها في المهام الموكلة بها وخصوصا تلك التي تخص وظيفتها العلاجية.

2.1- إستقرارية المعقدات Stability of Complexes

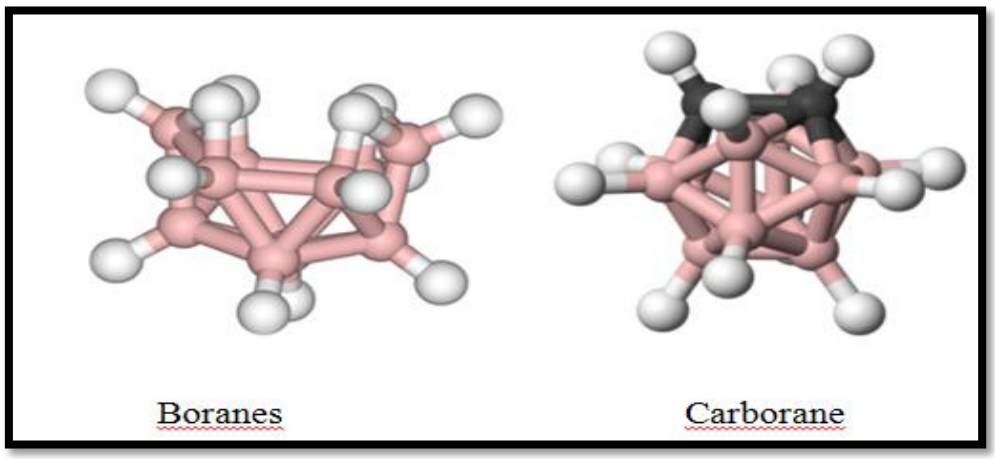
تتأثر إستقرارية المعقدات الفلزية بشكل أساسي بخصائص الفلز مثل العدد الذري، نصف القطر الايوني، جهد التأين والكهروسالبية وغيرها وأيضا تتأثر بخصائص الليكاند مثل حجم الليكاند وقاعديته،التأثير الكيليتي،التأثير الفراغي وغيرها حيث تم دراسة إستقرارية المعقدات من قبل Aljahdali M ومجموعة من الباحثين[1a] لبعض العناصر الانتقالية مع Imidazole-4-acetic acid (IMA) والجدول (1-1) يوضح خصائص الفلز لأيونات مختلفة.

جدول (1-1) الخصائص الفلزية للأيونات

Metal ion	Mn^{2+}	Co^{2+}	Ni^{2}	Cu^{2+}
Atomic number	25	27	28	29
Ionic radius(pm)	81	79	71	74
Electronegativity	1.55	1.88	1.91	2.00
Second ionization energy (kJ/mol)	1509	1646	1753	1958

فعند زيادة الكهروسالبية لأيونات الفلز فان الفرق في الكهروسالبية بين الفلز والذرة المانحة في الليكاند سوف يقل وبذلك فان الاصرة بين فلز- ليكاند سوف تصبح ذات صفة اكثر تساهمية (more covalent character) وعندها تزداد درجة الاستقرارية للمعقدات وان هذه الصفة من

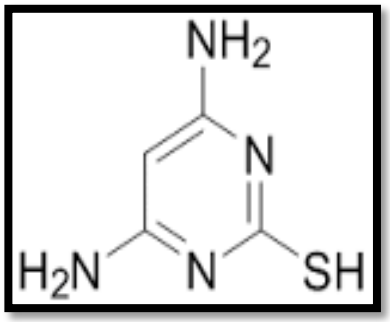
الأهمية في وصف الاستقرارية وقد تناولها مجموعة من الباحثين، فالباحث Grimes R. [2] تناول في دراسته استقرارية المعقدات الفلزية metallaboranes و metallacarboranes ولاحظ ان معقدات metallaboranes تكون اكثر استقرارا لان البورون اقل كهروسالبية من الكربون وعندها سيكون الفرق بالكهروسالبية بين الايون الفلزي وليكاندات boranes اقل من carborane وبذلك ستزداد الصفة التساهمية التي ستزيد من استقرارية المعقد.



الشكل (1-1) اشكال من Boranes and Carborane

اشار الباحث Knell M. [3] في اطروحته الى ان الليونة Softness لكل من الايون الفلزي والليكاند عند توفرها في المعقد تزيد من الصفة التساهمية وتزيد من الاستقرارية ايضا.

كما تناول الباحث Ashok M. [4] في دراسته استقرارية المعقدات المختلطة مع مجموعة من الايونات ثنائية الشحنة تتأثر بوجود الليكاند الاولي 4,6 – Diamino–2- MercaptoPyrimidine :

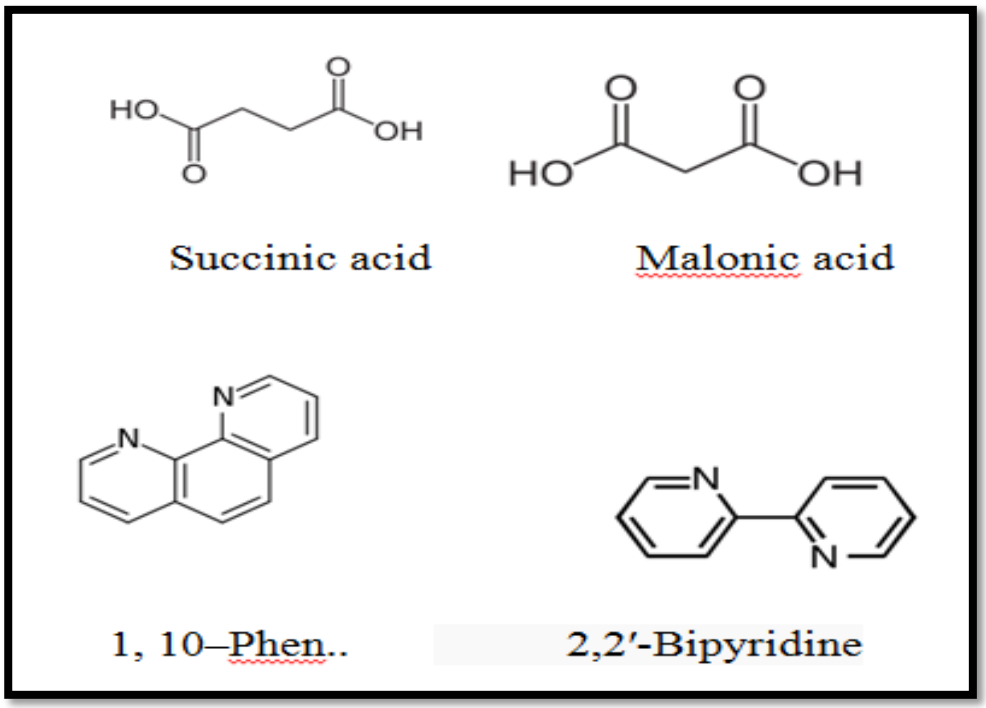


الشكل (1-2) تركيب الليكاند 4,6-Diamino-2-mercaptopyrimidine

إن استقرارية المعقد المختلط تكون أعلى ما يمكن عندما يكون الليكاند الثانوي يحتوي على تركيب مخلبي ثنائي السن من ذرتي اوكسجين بالمقارنة مع ذرتي نتروجين وبين ان استقرارية المعقدات المختلطة تتبع التسلسل التالي :

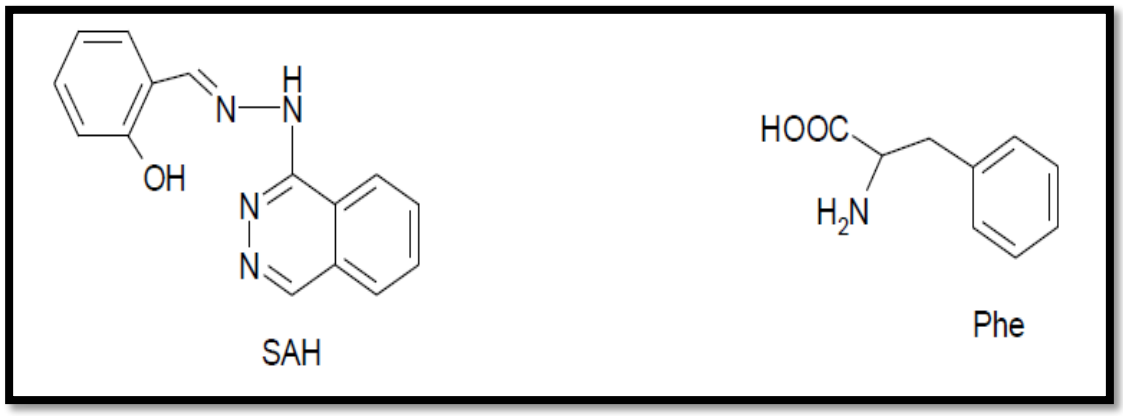
Malonic > Bipyridine > Phenanthroline.

حيث استخدم طريقة potentiometric في التحقق من النتائج.



الشكل (1-3) أنواع من الليكندات ذات تراكيب مختلفة

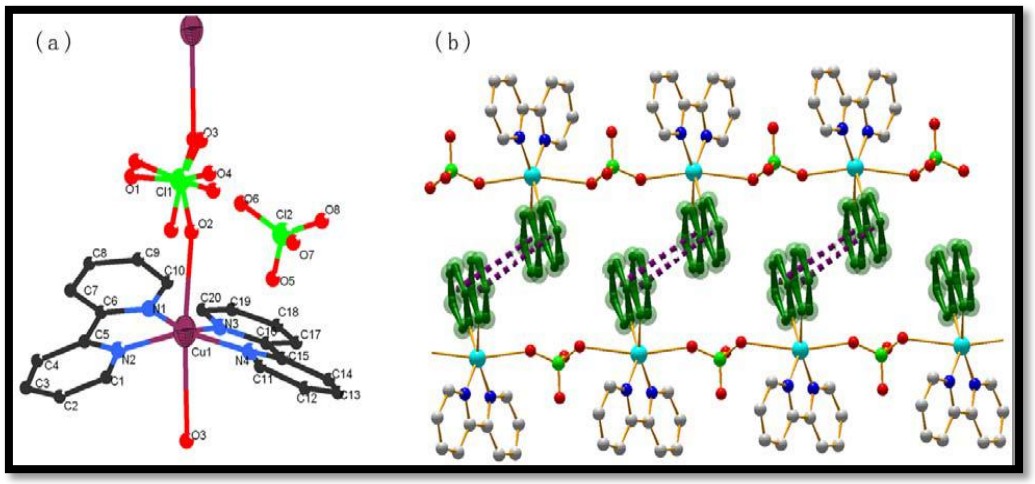
الباحث Mahrouka M. [5] تطرق في دراسته الى طبيعة التآصر التناسقي للايونات ثنائية الشحنة مع كل من ليكاندات SAH-hydrazone و الحامض الاميني phenylalanine منفردة او مختلطة.



الشكل (1-4) ليكاندات مختلفة التركيب

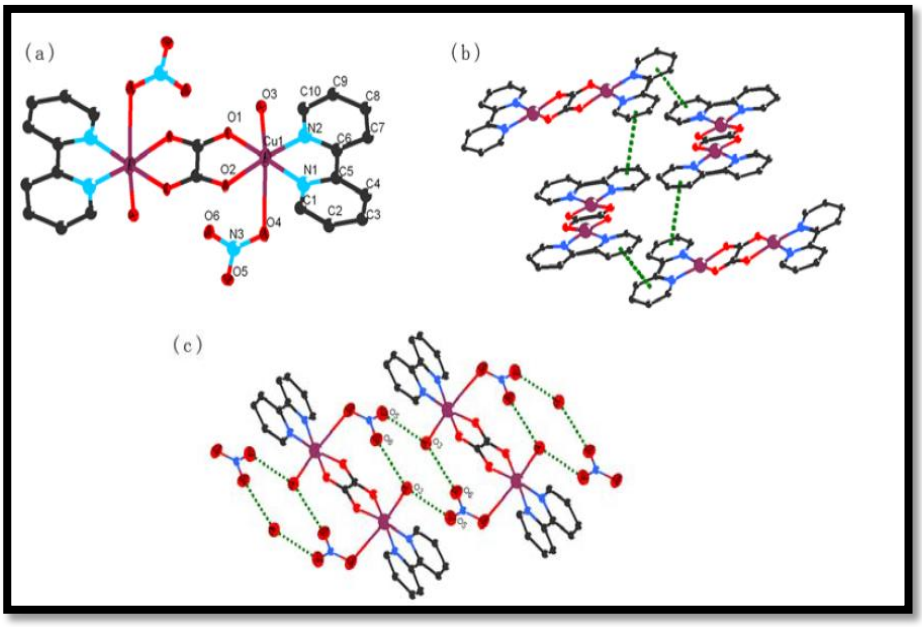
لاحظ من خلال متابعته إستقرارية المعقدات الثنائية والثلاثية ان الحامض الاميني يرتبط بسهولة اكبر مع الايون المركزي $(Cu^{+2},Ni^{+2},Co^{+2},Mn^{+2})$ عندما يكون حراً أي ليس مرتبطا مع SAH وذلك لان ارتباط الأيون قد ساهم في تقليل الشحنة وتقليل صفة الأيون الموجب كحامض لويس اي صعوبة تقبل الحامض الأميني (الواهب للمزدوجات). وقد فسر أيضا ان استقرارية المعقد المختلط بوجود تاصر من نوع باي بين Phe و SAH والذي يزيد من الترابط بينهما نتيجة لحدوث inter-ligand interaction يؤدي الى زيادة الاستقرارية والتي تزداد ايضا نتيجة لتعادل شحنة $M(SAH)^+$ مع الشحنة السالبة للحامض الاميني Phe نتيجة حصول عملية ازالة البروتون.

تناول الباحث Sun J. [6] وزميله فكرة stacking interaction (التداخل التراصي) وتأثيرها على استقرارية المعقدات من خلال تحضيرهم لمعقدات النحاس الثنائي والمنغنيز الثنائي مع 1,10-Phen..-2-carboxylic acid and 2-2-Bipyridie حيث اوضح الباحث انه كلما كان هناك تداخل قوي ما بين الحلقات الاروماتية تزداد الاستقرارية، وبين ان تكوين الاواصر الهيدروجينية يلعب دورا مهما في تكوين تركيب المعقد حيث استخدم الباحث املاح مختلفة لعناصر النحاس والمنغنيز مثل الخلات والبيركلورات والنترات ولاحظ ان كل هذه الاملاح تدخل في التركيب النهائي للمعقد وقد اكد تراكيب هذه المعقدات من خلال تقنية X-ray. الشكل (1-5) يبين طبيعة aromatic stacking interactions بين الحلقات من سلاسل تركيبية للمعقد وكذلك طبيعة الروابط الجسرية الساندة لاستقرارية المعقد والمكونة من البيركلورات للمعقد ذات الصيغة التركيبية $Cu(ClO_4)_2$ /$[Cu(2,2\text{-bipy})_2(ClO_4^-)](ClO_4)$ وكما مبين ادناه:-



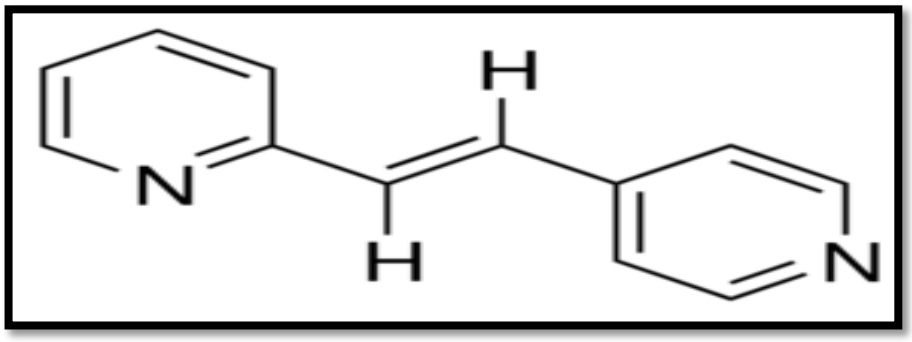
الشكل (1-5) تاثير التراص الاروماتي بين الحلقات

تساهم الاواصر الهيدروجينية في تكوين تركيب ثنائي الابعاد والتي يمكن استنتاجها من خلال حسابات اطوال الاواصر والزوايا وبعدها او قربها بين الذرات الواهبة للألكترون كالاوكسجين من جزيئة والهيدروجين من جزيئة اخرى والشكل (1-6) يوضح الصيغة البنائية للمعقد [Cu(2,2-bipy)$_2$ $(NO_3)_2$] و الاواصر الهيدروجينية ويلاحظ في هذا الشكل كيف aromatic stacking ان الاوكسالات التي اضيفت بصيغة حامض الاوكزاليك الى مزيج التفاعل كيف كان لها الاثر في ربط المعقدات بجسور تزيد من استقرارية المعقد



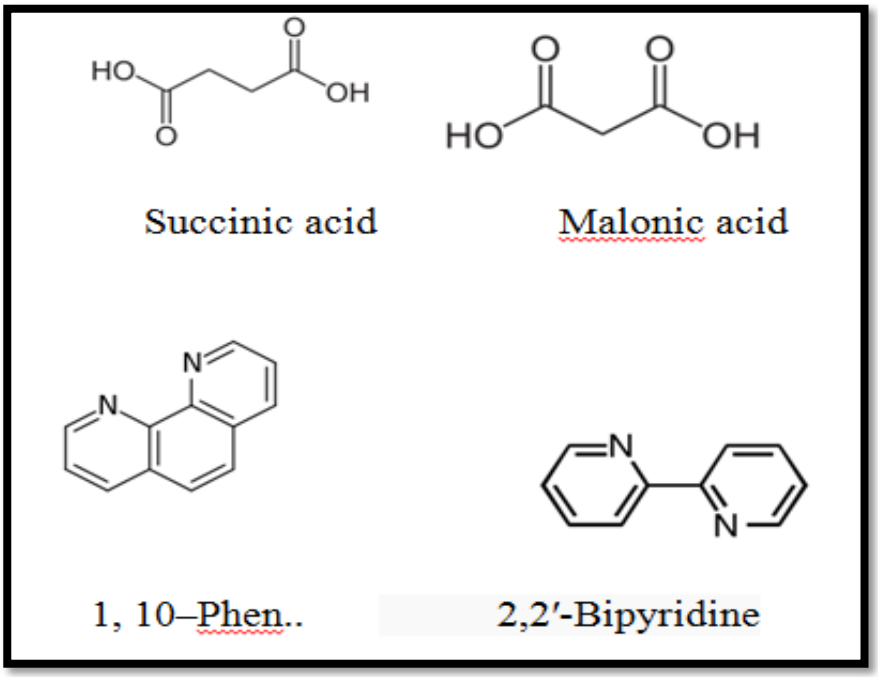
الشكل (1-6) الصيغة البنائية لمعقد النحاس [Cu(2,2-bipy)$_2$ $(NO_3)_2$]

تطرق الباحث Yuqian L. [7] ومجموعته في دراسته الى تحضير معقدات الكادميوم المختلطة من الليكاند الاساسي التالي:



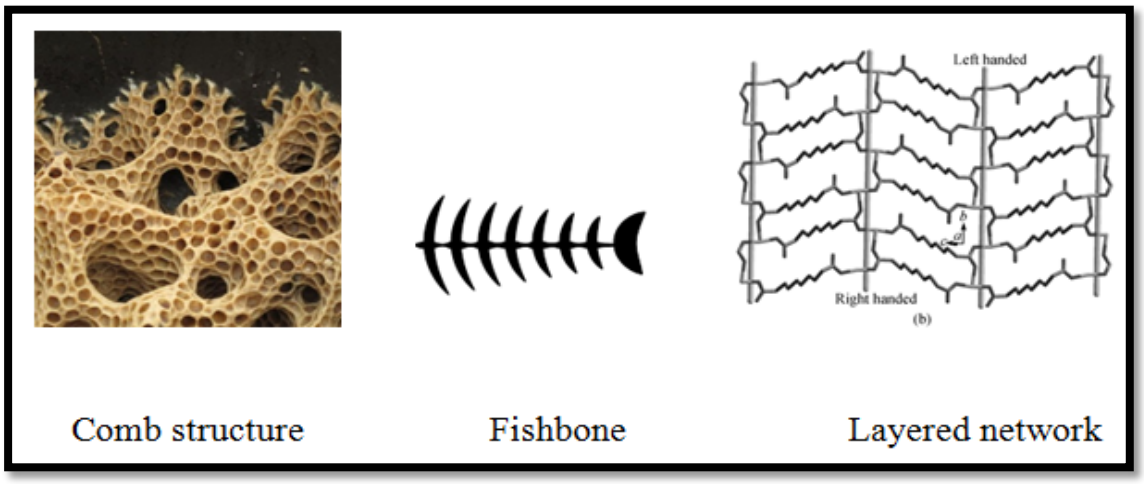
شكل (1-7) trans-1-(2-Pyridyl)-2-(4-pyridyl)-ethylene

ومجموعة من الليكاندات نوع dicarboxylate ligands مثل



الشكل (1-8) مجموعة من الليكاندات ثنائية الكاربوكسليت

ولاحظ ايضا العديد من الاشكال البلورية لهذه المعقدات خلال تشخيصه بتقنية X-ray والموضحة في الاشكال التالية:



الشكل (1-9) الاشكال البلورية لمجموعة من المعقدات مقاسة بتقنية X Ray

وهذه الاشكال هي نتيجة العديد من الارتباطات بين الاشكال الثنائية والثلاثية الابعاد 2D&3D والمتضمنة Stacking interaction سواءا بين الحلقات الاروماتية pyridyl في bpe او بين حلقات هذا الليكاند وحلقات phenyl في nip اضافة الى الاواصر الهيدروجينية والتي تلعب فيها المجاميع الكاربوكسيلية دورا أساسيا فيها.

ان أهمية ظاهرة Aromatic stacking في استقرارية المعقدات كانت محط اهتمام عدد كبير من الباحثين [8-14] وذلك من خلال تحضيرهم مجموعة كبيرة من معقدات الأيونات الفلزية المنفردة والمختلطة الليكند وأوضحوا من خلال دراستهم طبيعة التراص الأروماتي بين الحلقات الأروماتية لليكاندات وكيف يلعب دورا مهما في استقرارية المعقدات.

3.1- الفعالية البايلوجية للمعقدات Biological activity of the complexes

1.3.1- نظرية Tweedy Chelation Tweedy Chelation theory

إن إزياد فعالية المعقدات البيولوجية يمكن تفسيرها بالإعتماد على مبدأ Overtone's ونظرية Tweedy's chelation ووفقا لمبدأ Overtone's لنفاذية الخلية فأن غشاء الخلية الدهني الذي يحيط بالخلية يفضل المرور من خلاله المواد الدهنية فقط حيث ان الذوبانية عامل مهم جدا ويعتبر المتحكم والمسيطر على الفعالية المضادة للميكروبات حيث ان قطبية الفلز تقل بواسطة الـ Chelation (التعقيد) بسبب توزع الشحنة الموجبة بين الذرات المانحة وكذلك الكترونات تتوزع على الحلقة الكيليتية وهذا يعمل على تحسين صفة Lipophilicity للمعقدات لان زيادة هذه الصفة يحسن من اختراق المعقدات للاغشية الدهنية ويمنع الفلز من اخذ مواقع الانزيمات للكائنات الحية الدقيقة.[15]

تناول الباحث .Jone K[15a] الفعالية البيولوجية لليكاند والمعقدات من خلال بحثه كمضادات للبكتيريا والفطريات حيث اجرى بحثه العملي على عدة انواع من البكتيريا وهي: *B. Subtilis, S. Aureas, E. Coli and K. Pneumoniea* اما الفطريات فقد كانت بالانواع التالية *M. Rubram, A. Niger and C. Albicans* ووجد من خلال مقارنته بين فعالية الليكاند وفعالية المعقدات بأن فعالية المعقدات كمضادات اتجاه البكتيريا والفطريات اكبر من فعالية الليكاند لوحده.

اما الباحث .Subramanian V [16] فقد تطرق في بحثه مع زملائه الى كيفية تفسير الفعالية البيولوجية لليكاندات والمعقدات من خلال دراسته على عدة انواع من البكتيريا:

StapHylococcus aureus, Escherichia coli, Bacillus subtilis and Klebsilla

وهذا يؤكد بان عملية Chelation (التعقيد) تسهل عملية المرور خلال غشاء الخلية وان هذه الظاهرة يمكن تفسيرها استنادا الى Tweedy's chelation theory حيث ان قطبية الايون الفلزي يمكن ان تختزل اوتقلل بسبب عملية Chelation وان الشحنة الجزئية الموجبة تتوزع بين المجاميع الفعالة المانحة وكذلك الالكترونات تتموقع فوق الحلقة الكيليتية.

اكد الباحث.Srivastava K [17] ما استنتجه الباحثان اللذان سبقوه حول الفعالية البيولوجية للمعقدات حيث حضر معقدات Schiff base وبين ان المعقدات تمتاز بفعالية عالية كمضادات

للبكتيريا مقارنة باليكندات ،حيث ان الليكاندات تصبح اكثر واقوى فعالية بيولوجية بعد التناسق مع الفلز حسب Tweedy's Chelation Theory.

تناول الباحث Ikotun A. [18] من خلال بحثه ومجموعه اخرى من الباحثين دعم نظرية Tweedy's Chelation Theory والتي من خلالها استطاع تفسير قوة الفعالية البيولوجية لليكندات قبل وبعد التناسق مع العنصر الفلزي حيث اثبت ان قوة الليكند بعد تناسقه مع الفلز وتكوينه معقد تكون اكبر كمضاد للبكتيريا مقارنة بقوته قبل التناسق مع الفلز، حيث تقل قطبية الفلز بعد التناسق بسبب توزيع الشحنة الجزئية الموجبة حول المجاميع المانحة وتجمع الالكترونات حول الحلقة الكيليتية وبذلك تزداد صفة Lipophilic للمعقدات وبذلك تفضل تلك المعقدات اختراق طبقات البكتيريا الدهنية.

2.3.1- الفعالية البيولوجية للفينانثرولين .Biological activity of 1,10phen

تطرقت الباحثة Walla H. [19] ومجموعتها الى الفعالية البيولوجية لمعقدات.1,10-phen.. واستنتجت من خلال دراستها بانه مفيد كمضاد للبكتيريا والفطريات حيث اجريت الدراسة على عدة انواع من البكتيريا والفطريات وهي:

Bacillus subtilis, StapHylococcus aureus, Beisseria gonorrhoeae and Escherichia coli.

اما الباحث Ndosiri N. [20] فقد اثبت الفعالية البيولوجية من خلال بحثه وزملائه عندما حضر معقدات مجموعة من الليكاندات وهي:

1,10-phen., و 2,2`-bipyridine .

حيث اجرى دراسته على انواع مختلفة من الفطريات وهي:

Candida albicans, candida krusei, Cryptococcus neoformans and candida parapsilosis.

واوضح من خلال دراسته ان 1,10-phen.. اكثر فعالية كمضاد للفطريات مقارنة باليكند 2,2`-bipyridine على الرغم من ان تناسق كلا الليكندين مع العنصر الفلزي يكون من

خلالN-N وكذلك كلما كانت قيم التراكيز المستخدمة واطئة كلما ازدادت فعالية الليكندات كمضادات للفطريات عندما تتناسق تلك الليكندات مع الفلزات.

اما الباحث.Prashanthi Y [21] فقد اوضح فعالية 1,10-phen.. البيولوجية واستنتج بانه مضاد للميكروبات وكذلك مضاد للسرطان وايضا يمكن لمعقداته ان تتحد مع DNA من خلال بحثه وزملائه عندما حضروا معقدات النيكل مع مزيج من الليكندات ومن ضمنها .1,10-phen

الباحث .Ismail E [22] اثبت فعالية 1,10-phen..كمضاد للبكتيريا ومضاد للميكروبات وكذلك كمضاد للسرطان حيث اوضحت دراسته حول انواع معينة من البكتيريا وهي:

E.Coli, P. aeruginosa, Bacillus subtilis and StapHylococcus aureus

بانه يكون اكثر فعالية عند استخدام تراكيز عالية وكذلك يظهر فعاليته اتجاه نوع من الفطريات وهي Candida Albicans.

4.1-الكيمياء النظرية Theoretical chemistry

تعتمد على نظريات كيمياء الكم Quantum chemistry ومن اهم ادواتها ووسائلها التنفيذية هي البرامجيات التي تعرف بالنمذجة الجزيئية Molecular modeling والتي تعتبر من اهم الوسائل الحديثة في اجراء البحوث المتقدمة والتي يتعذر اجرائها مختبريا كتلك التفاعلات التي تبلغ من السرعة جزء صغير من اجزاء الثانية او تلك التي تتطلب متابعة او تفسير سبل تفاعلاتها تفاصيل كثيرة لا يمكن متابعتها في التجارب العملية.[23,23a]

تصنف البرامجيات الى انواع كثيرة تعتمد على قواعد وتقريبات ذات دلالات معينة في كيمياء الكم ويمكن تصنيفها الى ما يلي:

Semiempirical methods*-1.4.1

وتستخدم لمعالجة الجزيئات الكبيرة وتمتاز بالسرعة على حساب الدقة وتعتمد في حساباتها على القيم التجريبية وتشمل:

1- Complete Neglect of Differential Overlap (CNDO).

2- Intermediate Neglect of Differential Overlap (INDO).

الاولى تلغى وهي محدودة لمعالجة الالكترونات التكافؤية ، وتتميز هذه الطرق بان حساباتها واطئة الدقة فمثلا لاتستطيع حساب طاقة الترابط binding energy بالدقة المطلوبة.

3- Modified intermediate neglect of differential overlap/3 (MINDO).

4- Modified Neglect of Diatomic Overlap (MNDO).

5- Neglect of Differential Diatomic Overlap integral approximation (Austin mode AM1).

6- Parameterized model PM3.

في الطرق الاربعة الاخيرة أصبح بالامكان توسعة االغلاف التكافؤي من الاوربيتال الذري الى الجزيئي. ان طريقة INDO مناسبة لمعالجة عناصر الدورة الاولى بينما CNDO هي الافضل لعناصر الدورة الثانية. بينما كلا من الطريقتين MINDO3 و MNDO لمعالجة عناصر على مدى اوسع من سابقاتها. AM1 هي الطريقة المفضلة لمتابعة وتقدير الاواصر الهيدروجينية H-bonding بينما PM3 هي طريقة مطورة عن AM1 وكلا الطريقتين تعتبر الافضل والاكثر استخداما قياسا للطرق الاخرى في هذا الصنف (Semiempirical method). [23b]

Haretree Fock (HF)-2.4.1

وتستخدم تقريبات approximation لقياس دالة الموجة wave function ودقتها جيدة في تقدير الاواصر الهيدروجينية ولكنها ليست دقيقة في حسابات عزم ثنائي القطب والاستقطابية [24].

Density functional theory (DFT) 3.4.1

تعتبر الأفضل بين الأصناف الثلاثة ودقتها عالية خصوصا عند حساب الطاقة للـ ground state energy على شرط اختيار الدالة المناسبة correlation functional ويكون الوقت المستغرق للتنفيذ طويلاً وخصوصا عند معالجة جزيئة كبيرة مع احد القواعد Basis set المتقدمة وربما جزيئة من هذا النوع تستغرق العديد من الأسابيع لإنجاز حساباتها وتصنف هذه الطريقة الى pure DFT و hybrid DFT[25].

ترتبط كلا الطريقتين بعدد كبير من القواعد Bases sets وهي مجموعة من الدوال الرياضية تتحد مع بعضها لتكوين الاوربيتال الجزيئي ومن خلالها يتم الوصف الدقيق للذرات المكونة للجزيئة وحسب الغلاف التكافؤي لكل من هذه الذرات لتحديد الكثافة الالكترونية Electron density على عموم الجزيئة وتعتمد دقة النتائج الحسابية النهائية على اختيار الدالة المناسبة وهو أمر ليس بالهين ويتطلب جهدا كبيرا. ومن هذه القواعد:

STO-1G, STO-3G, 3-21G, 3-21G*, 3-21+G, 3-21+G*, 4-21G, 31G, 6-21G, 6-31G, 6-31++G*, 6-31++G**, 6-311G, 6-311G*, 6-311+G**(6-311+G(d,p)

(*) تعني polarization function

(+) تعني diffusion function

والفكرة الاساسية انه كلما كبرت Basis set زادت الدوال المستخدمة وعلى سبيل المثال فان عدد الدوال المستخدمة في 6-31++G* تساوي 25 دالة بينما في 6-31++G** تكون 32.

5.1- تطبيقات الكيمياء النظرية Applications of theoreticalchemistry

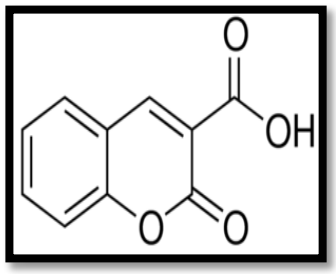
استخدمت برامجيات النمذجة الجزيئية على مدى واسع من الدراسات الحديثة ويمكن الاشارة الى البعض منها خلال الاستعراض التالي:

1.5.1- خصائص المعقدات الفلزية Properties of metal complexes

استقطب هذا الجانب العديد من الباحثين في مجال تحضير وتشخيص المعقدات، فقد تناول الباحث [26] في دراسته طريقة إرتباط الليكاند coumarin-3-carboxylic acid ذو التركيب المبين في الشكل (1-10) الاحتمالات المتوقعة للتناسق بطريقة

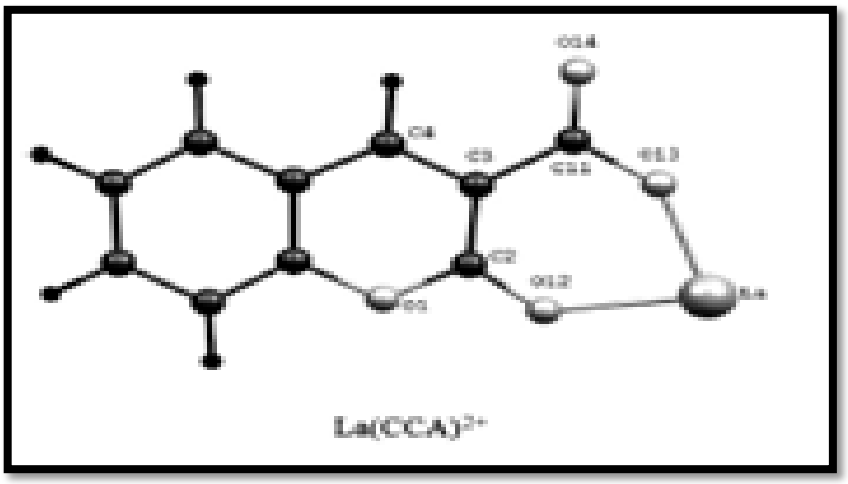
DFT/ B3LYP/ 6-31G(d) and 6-31++G(d,p)

حيث استطاع تحديد هيئة HCCA الاكثر تقبلا للارتباط ضمن المعقد عندما يفقد بروتوناً



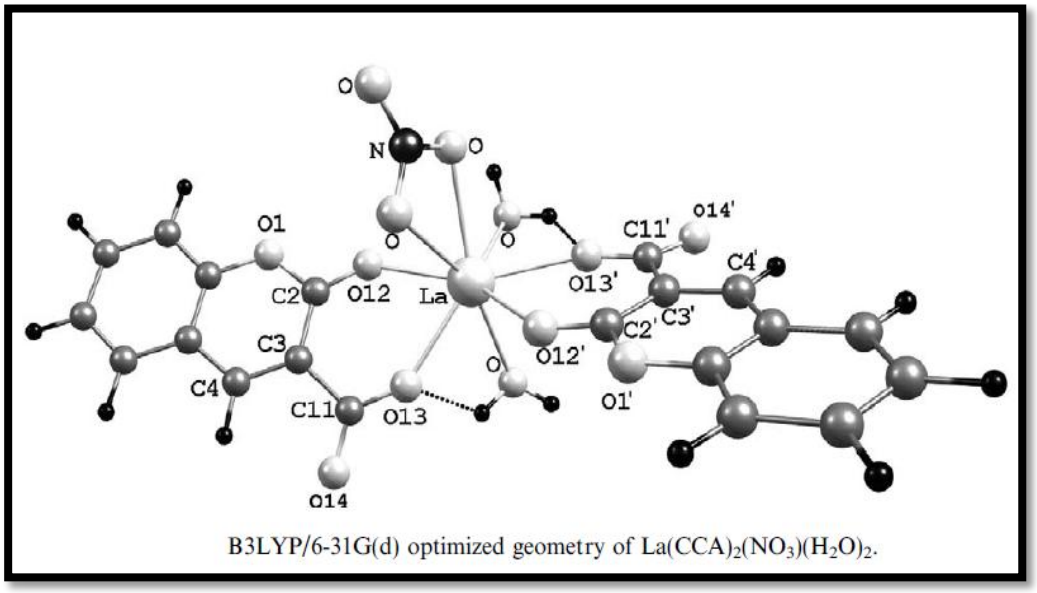
الشكل (1-10) ليكند coumarin-3-carboxylic acid

وحصول حالة إزالة البروتون Deprotonation وبذلك استطاع الباحث أن يحدد طبيعة Binding mode لإرتباط أيون اللانثانوم مع الليكاند اذ يكون المعقد $La(CCA)^{2+}$ أقل طاقة من بقية المعقدات بالمقدار 30.62 kcal mol^{-1}



الشكل (1-11) صيغه المعقد $La(CCA)^{2+}$

وبعدها تمكن من تحديد الشكل الهندسي النهائي final geometry والمبين في الشكل(1-12)



الشكل (1-12) الشكل النهائي للمعقد

$La(CCA)^{2+}$

الهدف من البحث

1- تحضير عدد من المعقدات الفلزية لبعض العناصر(Zn^{+2},Cd^{+2},Co^{+3},Ni^{+2}) مع ليكاندات بشكل منفرد ومع خليط من الليكاندات.

2- دراسة نظرية لتنافسية الليكاندات المتعددة المنح اتجاه الايونات الفلزية ومقارنة نتائجها مع الدراسة العملية

3- تشخيص المعقدات بالطرق الطيفية.

4- دراسة الفعالية البيولوجية للمعقدات الفلزية اتجاه بعض البكتيريا.