معقدات الحديد الثنائي مع مرتبطات عطرية الاستبدال في الموقع (α) من نمط ثلاثي (٢-بيرديل ميثيل) امين: تأثير المتبادلات والفعالية بالمحاكاة البيولوجية.

الدكتور ناصر ثلاج*

ملخص

تؤدي المحاكاة البيولوجية لعملية الاكسدة للمواقع الفعالة لبروتينات الحديد إلى تشكل فوق الاكاسيد وبشكل محدد الماء الأكسيجيني حيث يمثل الأخير عامل مؤكسد قوي ومرضي الى حد بعيد ويتميز بعدم السمية وبالتكلفة المنخفضة. في العديد من الحالات توظف الطبيعة الأكسجين الجزيئي لعمليات الاكسدة وبشكل خاص تحت شروط ساحبة. تمت دراسة معقدات الحديد مع المرتبطات من نمط تريس (٢-بيرديل ميثيل) امين للمحاكاة البيولوجية للمواقع الفعالة حيويا واثبتت أهميتها الحيوية.

يدرس هذا البحث إمكانية الحصول على معقدات الحديد الثنائي مع مرتبطات عطرية من نمط ثلاثي (٢-بيرديل ميثيل) امين على الموقع ألفا من ذرة الآزوت مع اختبار الفعالية تجاه الأكسيجين الجزيئي لمعقد واحد تم اختياره من المعقدات المصنعة.

الكلمات المفتاحية: محاكاة بيولوجية، ثلاثي (٢-بيرديل ميثيل) امين، تنشيط الأكسجين الجزيئي، الحديد الثنائي.

*مدرس- كلية الصيدلة- الجامعة السورية الخاصة- دمشق- سورية.

Ferrous complexes with aromatic α-substituted tris(2-pyridylmethyl)amine ligands: effect of the substituents and biomimetic reactivity.

Dr. Nasser Thallaj[*]

Abstract

Biomimetic oxidations at active sites of iron proteins involve peroxides, especially hydrogen peroxide which is a strong and very convenient reagent since it is inexpensive and does not release any toxic by-products. In many cases however, mother Nature uses molecular dioxygen to carry out major oxidation reactions in particularly attractive conditions. The biomimetic interest of iron complexes in the tris(2-pyridylmethyl)amine series TPA is no longer to demonstrate. We prepared various α-substituted TPA-based ligands with the idea to modulate the electronic properties at the metal centre. We then checked the reactivity of a one example of complexes towards molecular dioxygen.

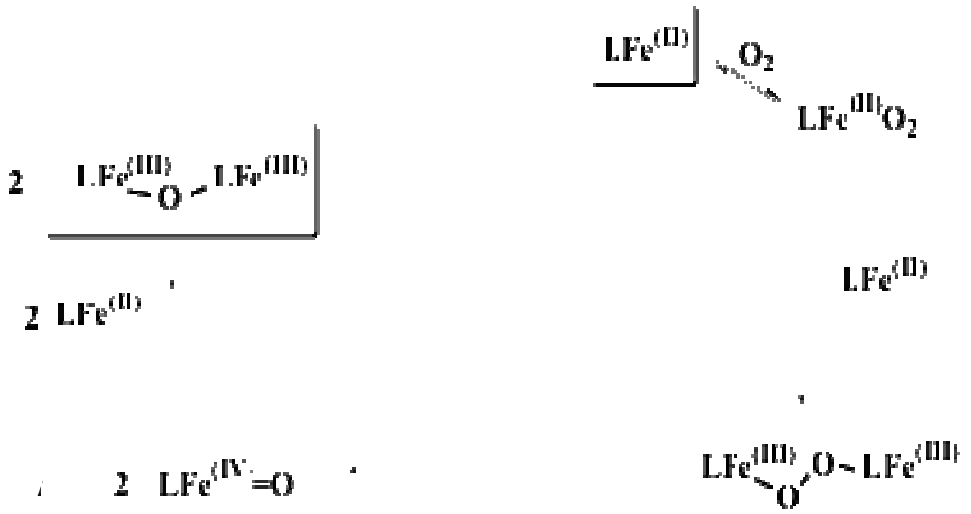
Keywords: Biomimetic, tris(2-pyridylmethyl)amine, iron$^{(II)}$, Molecular dioxygen activation.

[*] **Assistant Professor- Faculty of Pharmacy- Syrian Private University- Damascus- Syria.**

مقدمة:

دُرست الوساطة لعملية انتقال الأكسجين الى ركازة عضوية بشكل جيد في البيولوجيا وتتحقق هذه العملية بواسطة انزيمات بزمر ضمية (بروتينات بمراكز معدنية)، وكمثال عليها انزيمات السيتوكروم P-450 (cytochrome P-450) (المراكز حاوية على الحديد من النمط الهيمي) او الانزيمات اللاهيمية كمثال عليها انزيم الميثان احادي الأكسجيناز[1] (methan mono oxygenase).

يتحقق هذا التفاعل باستخدام الأكسجين الجزيئي وبهذه الحالة يجب تثبيت الأكسجين الجزيئي ومن ثم يتم تشكيل صنف هيدروبيروكسو فعال، وبعدها يتم فصم الرابطة O-O. الحالة الاخيرة وبعد فصم الرابطة يتشكل لدينا صنف فعال جدا هو معدن احادي الأكسجين[2-5] metal- oxo. وفق الالية الموضحة (بالشكل 1) وهذه الالية هي آلية بيولوجية لتنشيط الأكسجين الجزيئي.



الشكل1: يوضح مراحل تفاعل المواقع الفعالة حيويا مع الأكسجين الجزيئي وفق الية حيوية.

تمت دراسة معقدات الحديد مع نمط من المرتبطات (Ligands) رباعي المخلب او رباعي السن معروف اختصاراً Tetradent- TPA او ثلاثي (٢-بيرديل ميثيل) امين(TPA) tris(2-pyridyl methyl)amine ومشتقاتها الوظيفية المتعددة بشكل جيد في السنوات الاخيرة، بعضها اعطت مماثلات وظيفية لبعض انزيمات الحديد اللاهيميه والتي تقع ضمن مجال تنشيط الأكسجين الجزيئي[6-8] مع الاخذ بالاعتبار انه بأغلب الحالات يتم استخدام فوق اكسيد الهيدروجين (الماء الأكسجيني) كعامل معطي للأكسجين [9-16]

على الرغم من استخدام الأكسجين الجزيئي ولكن يجب ملاحظة انه لا يتفاعل الا مع الحديد الثنائي، والذي هو مرتبط مع الركازة والتي تلعب دوراً بتنشيط المعدن كالكاتيكولات والثيولات[16-19] (Catechols and Thiols) على سبيل المثال. في السنوات العشر الأخيرة، تمت دراسة معقدات الحديد الثنائي مع المرتبطات من نمط TPA مع مستبدلات متعددة بشكل موسع [20-24]

يؤدي الاستبدال في الموقع -الفا، بالنسبة لذرة النتروجين لعملية تعقيد للمعدن بنمط رباعي السن او ثلاثي السن وذلك حسب نوع الملح المعدني المستخدم وحسب نمط الربائط و الزمر الوظيفية المتواجدة عليها.

لقد تم اصطناع مجموعة من هذه المرتبطات وتمت الدراسة الاولية لمعقداتها ومدى فعاليتها مع الأكسجين الجزيئي ومدى تأثير المستبدلات على الفاعلية وعلى نمط التعقيد وكان الهدف من هذا الاصطناع هو إعداد نظام صناعي يهدف الى محاكات الأنظمة البيولوجية والتي تقوم بتنشيط الأكسجين الجزيئي بنفس الآلية الحيوية.

لقد تم الاصطناع العضوي لهذه المرتبطات و من ثم تعقيد بعضها مع الحديد الثنائي وأُخضعت هذه المعقدات لشروط تفاعلية خاصة وتم تتبع الفعالية بعدة تقنيات منها مطيافية الفوق بنفسجية ومطيافية االطنين النووي المغناطيسي للمعقد من نمط الطردية .

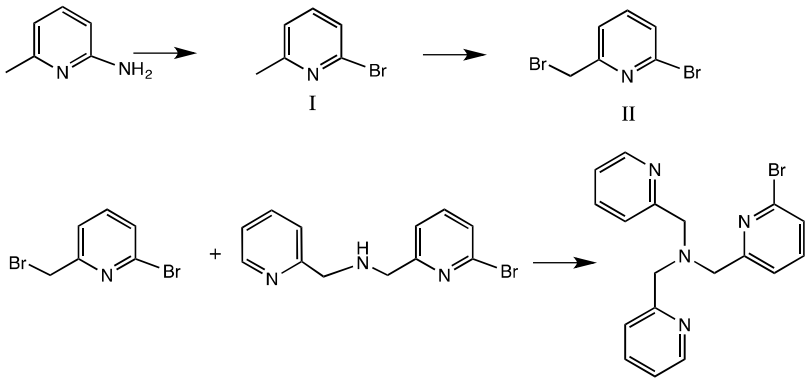
اصطناع المرتبطات :

تم اصطناع مجموعة من المرتبطات من نمط (TPA) أحادي الاستبدال بحيث تم اختيار مستبدلات تنشط هذا النمط من المعقدات

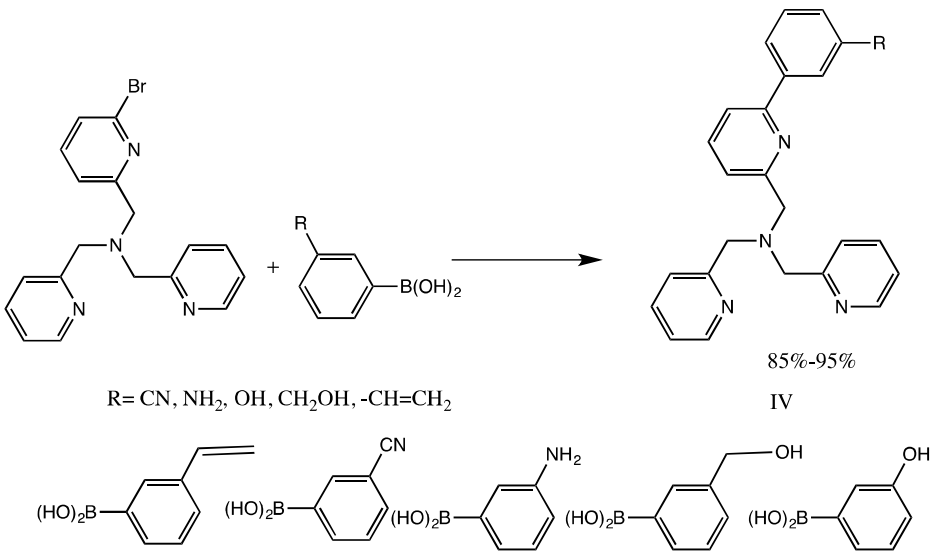
($PhCH_2OH$, $PhCH_2NH_2$, $PhNH_2$, PhOH, PhCN, $PhCHCH_2$)

تم اختيار الزمر الوظيفية المذكورة أعلاه بناء على دراسة مسبقة لمفاهيم الهندسة الجزيئية والمحاكاة البيولوجية (Biomimetic) للمواقع الفعالة حيوياً، مع الأخذ بعين الاعتبار تحسين تأثير الزمر المضافة على فعالية هذه المراكز الفعالة والتي يتم اصطناعها لمحاكاة المراكز الفعالة حيويا.

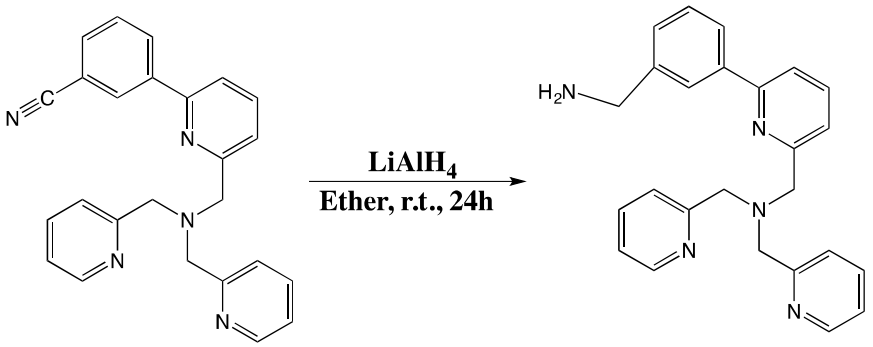
لقد تم الاصطناع بمراحل متعددة مع اختيار اصطناع سوزوكي (Susuki coupling Synthesis) لإضافة زمر جديدة ومتنوعة لحلقة البيريدين كونه يعطي مردوداً جيداً جداً.



I) :Br_2, HBr, $NaNO_2$, H_2O, 0°C. II) : NBS, dibenzoylperoxyde ,CCl_4 ,reflux 15h. III) : Na_2CO_3 inCH_3CN reflux 16h.



IV) $Pd(PPh)_4$, Toluene, reflux, 25h, 105C



مشكلة البحث Research problem

يحاول هذا البحث إثبات إمكانية تنشيط الأكسجين الجزيئي عن طريق معقدات الحديد الثنائي مع مرتبطات من نمط ثلاثي (٢-بيرديل ميثيل) امين tris(2-pyridyl methyl)amine (TPA) ، تتم هذه العملية عن طريق المرتبطات المصنعة في هذا البحث والتي يمكن ان تشكل معقدات خماسية التساند (Penta coordination) أو معقدات سداسية التساند (Hexa coordination) والتي تختلف بالفعالية مع الأكسجين الجزيئي.

أهداف البحث وأهميته:

أهداف البحث:

– إثبات أن معقدات الحديد الثنائي مع المرتبطات من نمط ثلاثي (٢–بيرديل ميثيل) امين –2)tris pyridyl methyl)amine (TPA)، قادرة على تنشيط الأكسجين الجزيئي وتتبع حركية هذا التفاعل عن طريق المطيافيات المختلفة.

– إجراء اختبار بسيط لعملية نقل الأكسجين الجزيئي بعد التنشيط بهذا النمط من المعقدات لركازة عضوية اي اختبار وساطة هذه المعقدات لعملية نقل الأكسجين الجزيئي.

– تحديد الشروط المثلى لعملية الحفز باستخدام الأكسجين الجزيئي ومحاولة تحسين الشروط التفاعلية ووضع اسس لتطوير هذه المرتبطات بما يخدم هذه العملية.

أهمية البحث:

تكمن أهمية هذا البحث في المحاكاة البيولوجية للمواقع الفعالة في الأنزيمات والتي تؤمن شروط تفاعلية لطيفة وباستخدام أكسجين الهواء والتي يمكن تطويرها مستقبلا بالارتباط إما ببروتين من النوع الناقل للإلكترونات أو بسطوح معدنية نانوية بحيث يستفاد من محاسن الوساطة النانوية، ومن جهة اخرى يسمح غرس هذه المعقدات على سطوح معدنية بتامين مصدر للإلكترونات والذي يسمح بإرجاع الحديد الثلاثي الناتج عن عملية الاكسدة الى حديد ثنائي.

فرضيات البحث:

تقوم هذه الدراسة على مبدأ تحديد الشروط الواجب تحسينها في المرتبطات لناحية الشرط الفراغي من حيث التحكم بنوع التساند خماسي أو سداسي والشرط الإلكتروني من حيث تحديد المجموعات الساحبة والمجموعات المعطية للإلكترونات الواجب إضافتها لتحسين الشروط التفاعلية. من جهة أخرى، تم استقصاء ماهية تأثير درجة الحرارة على نمط التعقيد.

منهجية البحث:

تم اصطناع هذه المرتبطات عن طريق الاصطناع العضوي متعدد المراحل وتم استخدام مختلف التقنيات في هذه الدراسة مثل عواميد الفصل لعمليات التنقية بعد التفاعلات وتحليلات مطيافية الطنين النووي المغناطيسي ومطيافية الامتصاص للأشعة فوق البنفسجية القريبة من تحت الأحمر، والتحليل عن طريق كرموتوغرافيا الطور الغازي وتمت دراسة العوامل المختلفة المؤثرة على التفاعلية ومقارنتها ببعض النتائج الموجودة على نطاق البحوث المنشورة على هذا الصعيد.

1-طريقة عامة لتشكيل معقدات الحديد الثنائي

تم تعقيد هذه المرتبطات مع ملح كلور الحديد الثنائي اللامائي، مع العلم أن ملح كلور الحديد الثنائي اللامائي هو مركب صلب ناصع البياض.

يستمر تفاعل التعقيد لمدة خمس ساعات باستخدام محل اسيتونتريل (CH_3CN) أو رباعي هيدروالفوران (THF) مع مراعاة التقطير الجيد والحديث للمحلات أي عدم وجود الماء فيها، وبما أن أملاح الحديد الثنائي حساسة لأكسجين الهواء يجري التفاعل بجو خامل ويستخدم لهذه الغاية غاز الأرغون وفق المعادلة التالية:

$$L \quad + \quad FeCl_2 \xrightarrow[\text{Argon/ 5 h}]{\text{THF Or } CH_3CN} LFeCl_2$$

بعد تجفيف وتحويل المعقدات المُعدة إلى الحالة الصلبة تصبح مركبات حلولة بالمحلات مثل الاسيتونتريل (CH3CN) تمهيدا لدراستها باستخدام التقنيات التالية:

- مطيافية الامتصاص للأشعة فوق البنفسجية الجهاز المستخدم من نوع:
(Varian CARY 05E UV-vis-NIR)
- الطنين النووي المغناطيسي من نمط المغناطيسية الطردية الجهاز المستخدم من نوع:
(Bruker AC 300 fonctionnant à 300.1300 MHz).

2-دراسة وتوصيف معقدات بعض هذه المرتبطات باستخدام مطيافية الامتصاص للأشعة فوق البنفسجية UV-visible Spectrum

معقدات املاح ثنائي كلوريد الحديد ($FeCl_2$) مع هذا النمط من المرتبطات:

- CNPhTPA

تعطي عصابتي امتصاص شديدة ومميزة عند الطول الموجي(256,5 nm, و283,6 nm =λ).

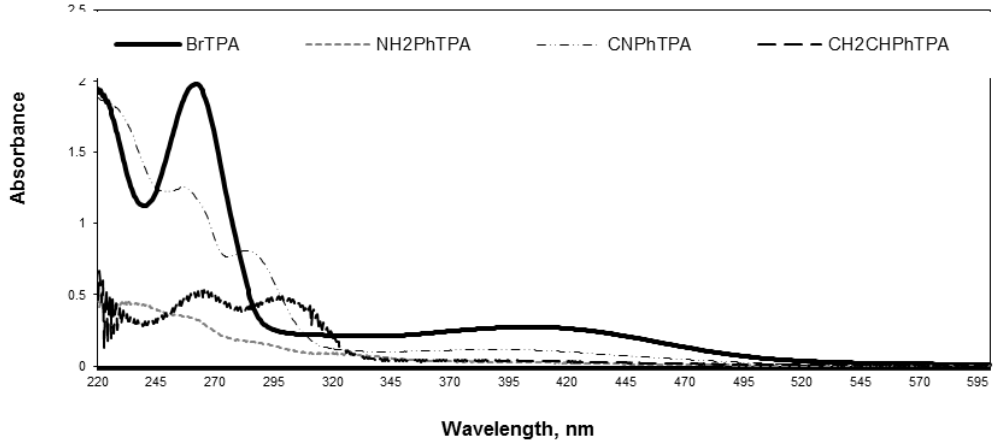
- $CH_2CHPhTPA$

وفي حالة المعقد مع $CH_2CHPhTPA$ عصابتي الامتصاص تكون عند
(λ= 270,5 nm, 300,0 nm).

- NH_2PhTPA

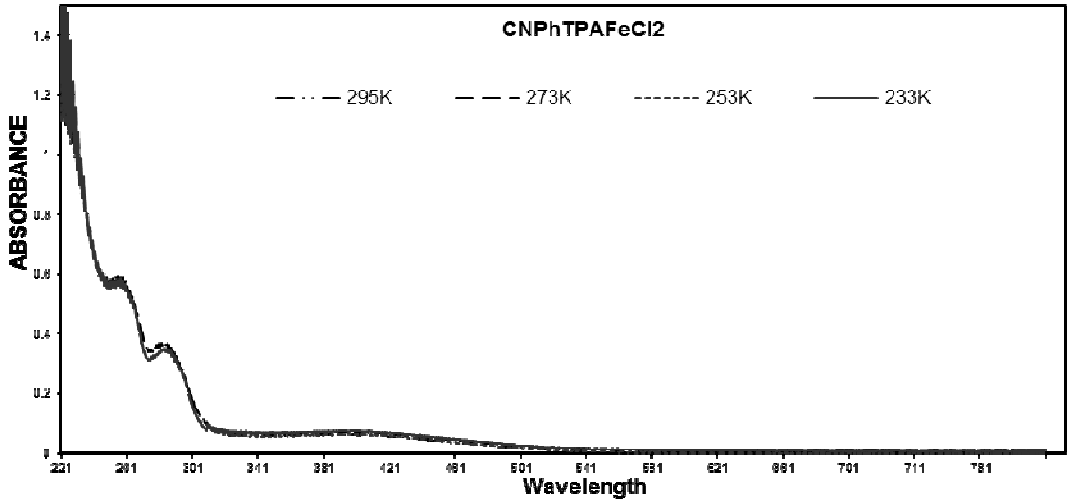
أما حالة NH_2PhTPA فتكون هذه العصابات (λ= 260,0. nm, 290,0).

العصابات المزدوجة هي عصابة توصف الترافق لزمر الفينيلية المستبدلة مع حلقة البيريدين وهي تعود للانتقال $\pi \rightarrow \pi^*$. أما عصابة الامتصاص الضعيفة والتي توجد عند 323,0 λ=389,0 nm, 383,0 nm علي التوالي فهي توصف انتقال الشحنة من مدارات الحديد من النمط d الى المدارات π للبيريدين **Fe→L** أي انتقال الشحنة من المعدن الى المرتبطة (الشكل **2**).



الشكل 2: مطيافية للأشعة فوق البنفسجية للمعقدات الموضحة اعلاه

في بعض الحالات تغير مطيافية الامتصاص للأشعة فوق البنفسجية مع تغير درجة الحرارة يشير بقوة لتغير التساند من خماسي لسداسي و بالعكس أو تشكل معقدات ثنائية النوى، لذلك تم دراسة مطيافية الامتصاص للأشعة فوق البنفسجية للمعقد ($CNPhTPAFe^{(II)}Cl_2$,) بدرجات حرارة متنوعه والتي تشير الى عدم تغير في مطيافية الامتصاص مع تغير درجة الحرارة الشكل 3.



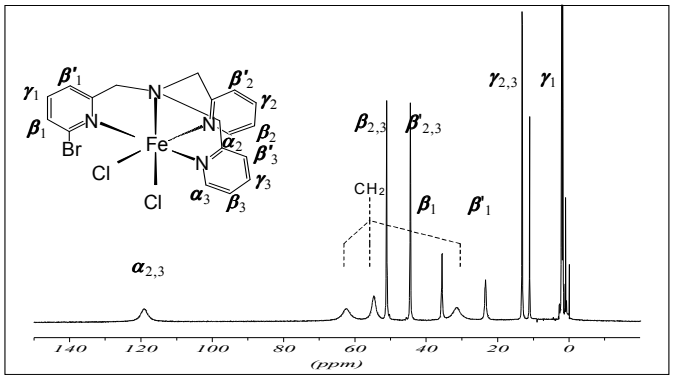
الشكل 3: مطيافية الامتصاص للأشعة فوق البنفسجية للمعقد ($CNPhTPAFe^{(II)}Cl_2$,) بدرجات حرارة متنوعه.

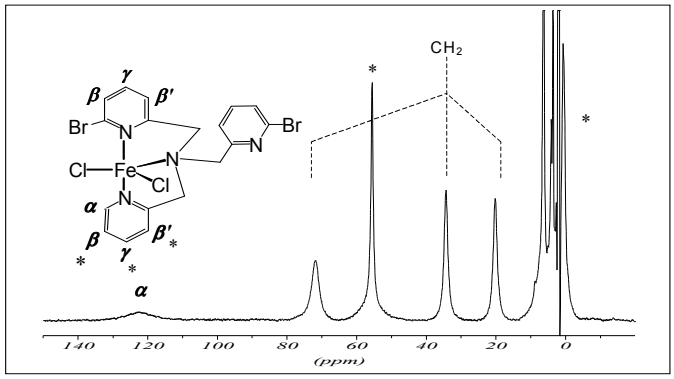
3-مطيافية الطنين النووي المغناطيسي للمغناطيسية الطردية

Para magnetic NMR ^{1}H spectroscopy

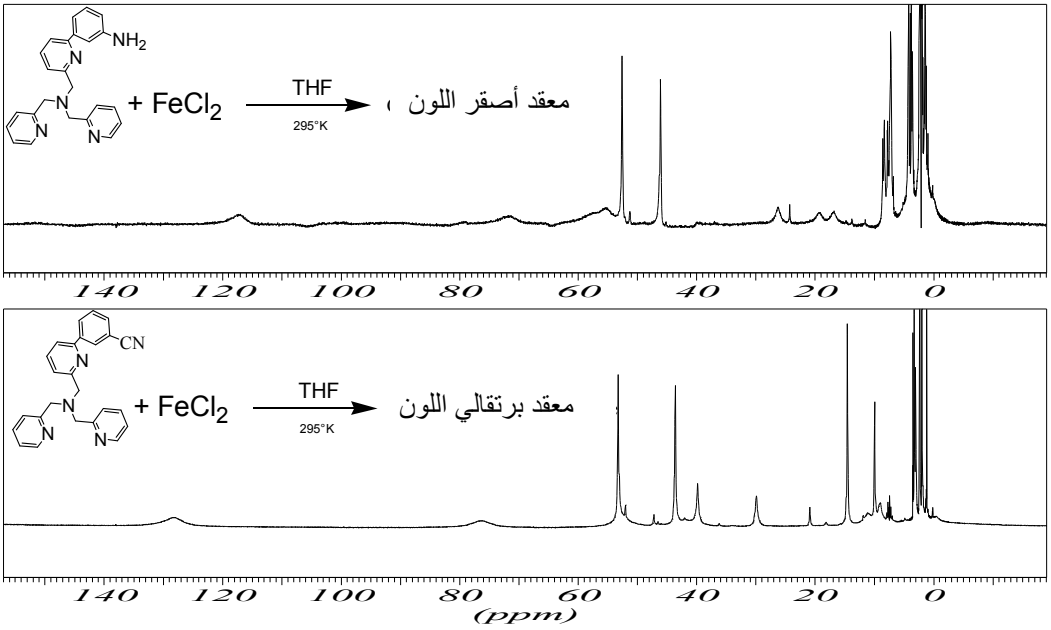
تملك كافة المعقدات المتشكلة من المرتبطات والحديد الثنائي مغناطيسية طردية وهذا النمط من المركبات يدرس منذ سنوات عديدة عن طريق مطيافية الطنين النووي المغناطيسي للمغناطيسية الطردية وتعتمد هذه التقنية على تمييز الإشارات في المطيافية وذلك لدراسة حالة السبين للمعدن [25].

وبشكل عام يُلاحظ آلية تأثير نواة العنصر ذو المغناطيسية الطردية بالاتصال المباشر عن طريق الرابطة الكيميائية وهذا ناتج عن التأثر ثنائي القطب داخل الصنف نفسه. يسمح هذا النمط من المطيافيات بدراسة حالة السبين للمركز المعدني وتأثيره على الانزياح للطنين بشكل ملحوظ وقد تمت دراسة معقدين سابقاً وهما $BrTPAFe^{(II)}Cl_2$, $Br_2TPAFe^{(II)}Cl_2$ حيث نُشر عنهما بحث مهم [25] مما مكن من أخذهما كمركبين مرجعيين لتحديد الهندسة الفراغية للمعقد إما خماسي التساند أو سداسي التساند بالاعتماد على شكل الإشارات في هذا النوع من المطيافيات وبالاستفادة من مطيافيات الامتصاص للأشعة فوق البنفسجية كما هو موضح بالشكل 2. وتبين المقارنة بين اشكال الاشارات بهذين المعقدين ومعقدين من معقدات المرتبطات التي تم اصطناعها في هذا البحث ($BrTPAFe^{(II)}Cl_2$, $Br_2TPAFe^{(II)}Cl_2$, $CNPhTPAFe^{(II)}Cl_2$, $NH_2PhTPAFe^{(II)}Cl_2$) امكانية التنبؤ بالشكل الفراغي بالحالة السائلة للمعقدين حيث يدل ربط أشكال الإشارات بالنسبة لمعقد $BrTPAFe^{(II)}Cl_2$ على أنه سداسي التساند (Hexacoordination) أما معقد ($Br_2TPAFe^{(II)}Cl_2$) فهو خماسي التساند (Pentacoordination) وبمقارنة مطيافية المعقدات الجديدة مع المعقدين المرجعيين نجد أن إشارات الأطياف قريبة من التساند السداسي من حيث القمم الناتجة وأشكالها كما هو موضح بالشكل4 والشكل 5.





الشكل 4: يوضح مطيافية الطنين النووي المغناطيسي للمعقدين المرجعين ونمط التساند $BrTPAFe^{(II)}Cl_2$, $Br_2TPAFe^{(II)}Cl_2$.

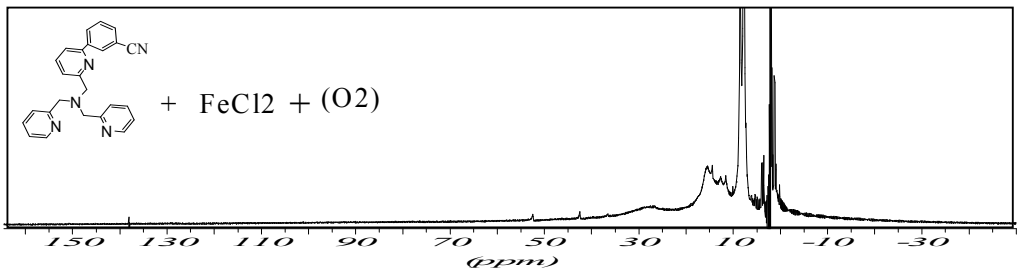


الشكل 5: يوضح مطيافية الطنين النووي المغناطيسي للمعقدين $CNPhTPAFe^{(II)}Cl_2$, $NH_2PhTPAFe^{(II)}Cl_2$.

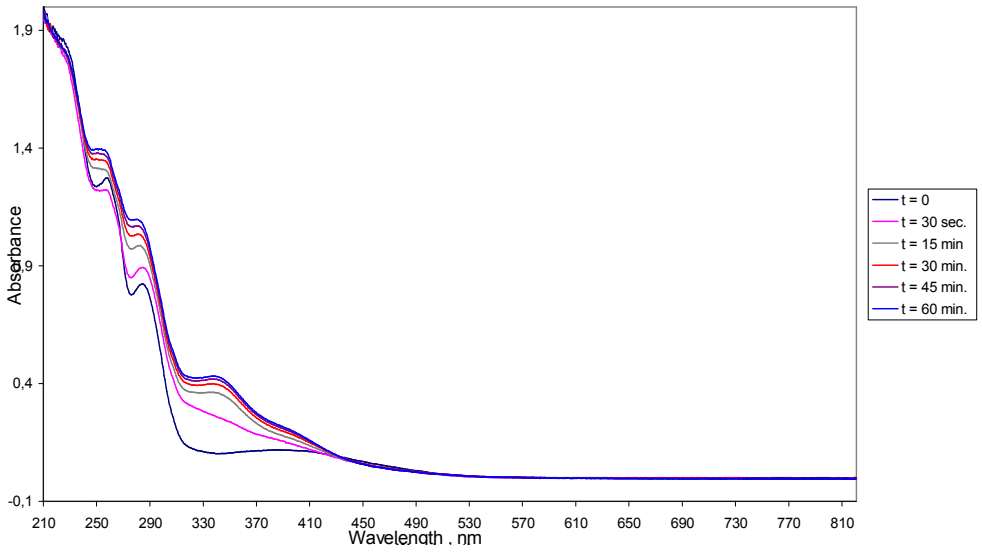
4–دراسة مثال عن فعالية هذا النمط من المعقدات مع الأكسجين الجزيئي:

نأخذ كمثال عن هذه الفعالية المعقد $CNPhTPAFe^{(II)}Cl_2$ وذلك كون المُستبدل الموجود على المرتبطة ساحب للإلكترونات مما يُعزز حموضة لويس للمركز المعدني [25–28]. ونقوم بحقن الأكسجين الجزيئي بخلية القياس والتي هي بوسط لامائي وبجو من غاز الأرغون الخامل ونقوم بالقياس قبل حقن الأكسجين وبعد 30 ثانية ثم نقوم بالقياس بمعدل مرة كل 15 دقيقة ونلاحظ تغير شكل الطيف وتطوره علما ان التفاعل انتهى بغضون ساعة كما هو موضح بالدراسة المطيافية وقد استخدمت نفس الشروط في نوعين من المطيافيات (الشكل6) و (الشكل 7) كما هو موضح بمطيافية الطنين النووي المغناطيسي من نوع المغناطيسية الطردية حيث توضح غياب جميع القمم من المنطقة ذات المغناطيسية الطردية وانزياحها لمنطقة المغناطيسية العكسية عند التفاعل مع الأكسجين الجزيئي وهو يوصف بشكل تقليدي تشكل الصنف μ–oxo .

إن الصنف المتشكل هو من نمط μ–oxo ان ولهذا النمط من الأصناف طيف امتصاص بمطيافية الامتصاص فوق البنفسجية عند الطول الموجي λ= 350 ,0 nm حيث لاحظنا تشكل طيف الامتصاص عند هذه القيمة بينما لا نلاحظ تغيرات تطرأ على مكان القمم الأخرى.



الشكل6: يوضح تفاعل المعقدCNPhTPAFe$^{(II)}$Cl مع الأكسجين الجزيئي وتشكل الصنف معدن ميو اوكسو (μ–oxo).



الشكل 7: قياسات التفاعل مع الأكسجين الجزيئي باستخدام مطيافية الامتصاص للأشعة فوق البنفسجية

5–دراسة لاختبار تفاعل الأكسجين الجزيئي مع ركازة:

تظهر آلية تفاعل هذا النمط من المعقدات مع الأكسجين الجزيئى (الشكل 1) أنه يجب تشكل الحديد الرباعي كحالة وسطية Fe $^{(IV)}$ – oxo هذه الحالة تمثل الصنف الفعال بعملية نقل الأكسجين الجزيئي عن طريق الالية الحيوية والتي نسعى لمحاكاتها.

أجرينا اختبار تحويل حلقي الهكسان إلى حلقي الهكسانون بواسطة نموذجين من المعقدات التي تم تحضيرها وتم إجراء اختبار لملح الحديد الثنائي وملح الحديد الثلاثي لمعرفة دور المرتبطات بفعالية نقل الأكسجين الى الركازة وقد تم استخدام مرجع وهو ملغم الزنك(zinc amalgam) لتامين عملية إرجاع الحديد الثلاثي إلى ثنائي Fe^{III}/Fe^{II}.

تمت عملية تحديد الناتج وحساب المردود عن طريق كروموتوغرافيا الطور الغازية CPG

[cyclohexanone]=1.2[acetophenone]*Air(cyclohexanone)/Air(acetophenone)

TON=[cyclohexanone]/[catalyst]

	$NH_2PhTPAFeCl_2$	$CNPhTPAFeCl_2$	$FeCl_2$	$FeCl_3$
TON	=18	=40	0	0

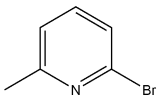
هذه النتائج تدل على فعالية هذه المعقدات تجاه الأكسجين الجزيئي من حيث التنشيط وتفاعل الصنف المنشط مع ركازة وغياب هذه الفعالية تماما عن املاح الحديد الثنائي والثلاثي.

النتائج والمناقشة:

الجزء العملي:

اصطناع 2-برمو-6 ميثيل بيريدين:

2-Bromo-6-Methylpyridine[28]. :



27 غرام (250ميلي مول) من 2- امينو-6- ميثيل بريدين حلت في 150 مل من بروميد الهيدروجين، تخفض درجة حرارة المزيج التفاعلي حتى الدرجة صفر درجة مئوية باستخدام حمام من مزيج الثلج وملح الطعام يتم تحريك المزيج بمحرك خارجي من نمط خلاطات التحريك ذات الساعد كون المزيج يصبح شديد اللزوجة وعملية التحريك بهذا النوع من الخلاطات يؤمن عملية تجانس حراري جيدة والتي لا تؤمنها عملية التحريك باستخدام المحركات مغناطيسية المعروفة.

38 ميلي لتر من البروم تضاف بشكل تنقيط أي نقطة فنقطة الى مزيج التفاعل خلال 40 دقيقة، يتم الحفاظ على درجة الحرارة عند الدرجة صفر مئوية ودون تخطيها لدرجة الصفر.

يتم اذابة 40 غرام (623 ميلي مول) من نتريت الصوديوم في 100 ملي لتر ماء مقطر وتضاف بشكل بطيء الى المزيج التفاعلي وخلال فترة 60 دقيقة.

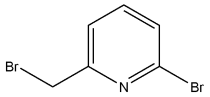
بنهاية هذه المرحلة يكون التفاعل قد تم، ومن ثم يتم تعديل وسط التفاعل باستخدام محلول 80 غرام هيدروكسيد الصوديوم في 100 ملي لتر ماء مقطر ويتم استخلاص الناتج عدة مرات باستخدام الايثر تجمع الخلاصة وتجفف باستخدام كبريتات الصوديوم اللامائية(Na_2SO_4) ويرشح المزيج ثم يبخر الإيثر. يتم تقطير الناتج تحت ضغط مخفف بقيمة 15 ميلي متر زئبقي القطفة الناتجة بين درجة حرارة 93-95 درجة مئوية هي المركب والذي يكون زيت عديم اللون يتبلور عند التبريد الى درجة الصفر درجة مئوية

NMR ^1H, ($CDCl_3$, δ, ppm)

7.44-7.41-7.38, (1Hγ, t,J1= 9 ;J2=9) ; 7.28-7.26 (1Hβ, d, J=6); 7.10-7.07 (1Hβ',d, J=9); 2.52, 3H, s(CH_3).

اصطناع 2-برومو-6- برومو ميثيل بيريدين

2-Bromo-6-Bromomethylpyridine[29-31]:



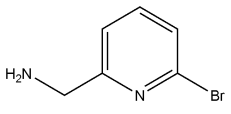
يذاب 4غرام (23.3ميلي مول) من 2-برمو-6 ميثيل بيردين في 200ميلي لتر من رباعي كلور الكربون

ويضاف 4.5 غرام (25.3 ميلي مول) من **N–bromosuccinimide** ثم يضاف 0.93 ميلي مول من فوق أكسيد البنزوئيل كمبادر لتفاعل البرومة الجذري ويتم التفاعل بالتقطير المرتد وبدرجة حرارة 90 درجة مئوية لمدة 5 ساعات وتحت تأثير مصباح زئبقي طيلة فترة التفاعل.

بنهاية التفاعل يتم تبخير المحل ثم يحل الناتج بالتولوين ويتم الفصل باستخدام تقنية كرموتوغرافيا العمود باستخدام السيليس وينتج لدينا 2–برومو–6– ميثيل بيردين وهو مادة صلبة بيضاء بمردود يقارب 55٪.

NMR^{1}H : ($CDCl_3$, δ, ppm) : 7.7–7.3, 3H$_{arom}$, m; 4.4, 2H, s.

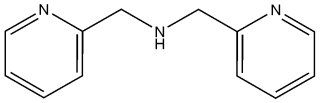
اصطناع ٢–برومو–٦– امينو ميثيل بيريدين



(2–bromo 6–aminomethyle) pyridine[32–37]:

يذاب من7.04غرام (29.7 ميلي مول) من 2–برومو–6– برومو ميثيل بيريدين في 50 ميلي لتر من (DMF) ويضاف اليه ما مقداره 11.8 غرام،(63.9 ميلي مول) من فتال اميد البوتاسيوم وباضافة 6.38 غرام من بيكربونات الصوديوم (73.7 ميلي مول) يوضع المزيج بالتقطير المرتد لمدة 6 ساعات ومن ثم يبرد لدرجة حرارة الغرفة وتتم إزالة المادة الصلبة البيضاء بالفلترة وبعدها يبخير المحل ويضاف الماء المقطر بشكل تدريجي حتى تشكل راسب ابيض ثم تفلتر المادة الصلبة والتي هي عبارة عن مشتق الفتال اميد ، يعالج هذا المركب ب 150 ميلي ليتر من بروميد الهيدروجين 48% ويوضع المزيج بالتقطير المرتد لمدة 15 ساعة، يبرد الناتج لترسيب حمض الفتاليك والذي يفصل ويضاف محلول هيدروكسيد الصوديوم 10 مولي على المحلول المتبقي مع التبريد للوصول الى وسط قلوي 10 pH ومن ثم يستخلص المركب بالايثر (ثنائي إيثيل الإيثر) أكثر من مرة ويجفف الناتج باستخدام كبريتات المغنيزيوم اللا مائية يتم بعدها الفلترة وتبخير المحل فنحصل على2–برومو–6– امينو ميثيل بيريدين بمردود 58%.

NMR^{1}H: ($CDCl_3$, **δ** , ppm): 7.6 (dd,1H), 7.3-7.1 (m, 2H), 4.0 (s, 2H), 2.0 (br s).

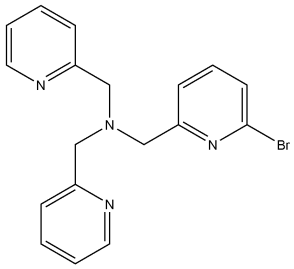


Bis(pyridine-2-ylmethyle)amine (DPA)[29-36]

يذاب 5 غرام (39.2 ميلي مول) من بيكوليل كلورايد يذاب في 120 ميلي ليتر من الغول الايثيلي ويضاف اليه غرام 8.84 (81.8 ميلي مول) من2– امينو ميثيل بيريدين يتم وضع المزيج لمدة 12 ساعة بالتقطير المرتد في نهاية التفاعل يضاف محلول مائي من كربونات البوتاسيوم ومن ثم يضاف ثنائي كلور الميثان يتم فصل الطور العضوي والحاوي على المركب المنشود ويتم تجفيف الطور العضوي بواسطة كبريتات المغنيزيوم اللامائية ومن ثم يتم فصل كبريتات المغنيزيوم بالفلترة وتبخير ثنائي كلور الميثان .

يتم فصل المركب بالتقطير تحت الضغط المخفض1–2 ميلي متر زئبقي باستخدام جهاز تقطير تحت الضغط المنخفض وهو جهاز مصنفر متعدد النهايات (ضرع البقرة) حيث يفصل عند درجة الحرارة 45–55 درجة مئوية وهي عبارة عن2– امينو ميثيل البيريدين وهي المادة الاولية يمكن اعادة استخدامها اما المركب المطلوب فيتقطر عند درجة حرارة تتراوح بين139–141درجة مئوية وهو عبارة عن ثنائي بيريدين2–ميثيل امين (**DPA**) بمردود 80% وهو مركب زيتي شفاف مائل الى الصفرة.

NMR^{1}H: ($CDCl_3$, δ , ppm): 7.6-6.8, (m, $6H_{arom,}$); 8.5, (dd $2H_{arom}$); 3.82, (s, 4H).

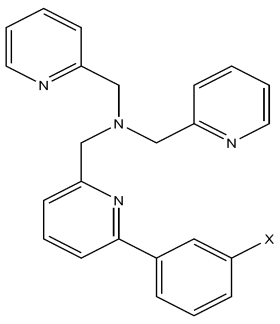


(2-bromo-pyridine-6-ylméthyle)Bis(pyridine-2-ylméthyle)amine (BrTPA) [31-33]:

يذاب 43.2 غرام (12.2 ميلي مول) من بيس بيردين2–ميثيل امين (DPA) في 150 ميلي ليتر من الايثانول ويضاف للمحلول 3.088 غرام (12.3 ميلي مول) 2–برومو–6– برومو ميثيل بيريدين ويضاف اليها 4 غرام من بيكربونات البوتاسيوم يتم وضع المزيج التفاعلي لمدة 20 ساعة بالتقطير المرتد عند درجة 90 درجة مئوية يجفف الناتج بكبريتات الصوديوم اللامائية ويم فصل الصلب عن السائل بالفلترة ويتم الحصول بعد تبخير المحل على الناتج باستخلاصه بالبنتان المبرد الى درجة حرارة (–20 درجة) وبتبخير البنتان نحصل على الناتج على شكل بلورات ابرية ناصعة البياض بمردود 45% علماً أن هذه البلورات تتحول بدرجة حرارة الغرفة الى زيت لزج.

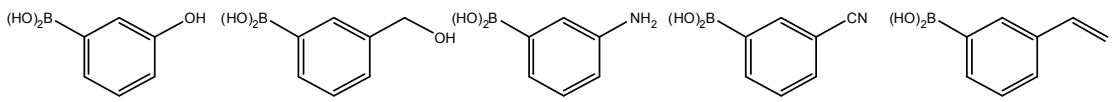
NMR^{1}H : ($CDCl_3$,□ δ , ppm) 8.54, $2H_{arom,}$ d; 7.62-7.16, $9H_{arom,}$ m; 3.88, 6H, s.

تفاعل الحصول على (TPA) احادي الاستبدال



TPA–mono substitution [34–39]:

تحضر هذه المركبات عن طريق تفاعل سوزوكي باستخدام الوساطة المتجانسة للبالاديوم ومجموعة متنوعة من حمض البورونيك Boronic acids كما هو موضح ادناه.



يذاب 800 ميلي غرام من Br–TPA (2.17 ميلي مول) بالتولوين المعالج بعملية نزع الغازات منه لضمان عدم وجود الأكسجين حيث أن هذا الوسيط حساس لوجود الأكسجين ويستخدم أمثال استيكيومترية متساوية (أي مكافئ الى مكافئ) من حمض البورونيك الموافق ويضاف 7.2 ميلي لتر من محلول كربونات الصوديوم المحضرة حديثا (21.2 غرام تحل ب100 ميلي لتر ماء) ويضاف الوسيط $Pd(PPh_3)$ يتم التفاعل بجو خامل من غاز الارغون لمدة 25 ساعة بالتقطير المرتد، يتم تبخير المحل ثم يحل الناتج بثنائي كلور الميثان ويغسل عدة مرات بمحلول من كربونات الصوديوم ثم يجفف باستخدام كبريتات المغنيزيوم اللامائية ويبخر المحل ويكون المركب الناتج بمردود 80%.

HOPhTPA :

NMR : H^1 , ppm, CDCl3: δ 8.50 (d, 2H, Hα) 7.65-7.00 (dd, 9H) 6.83 (dd, 2H) 3.98 (s, 4H, CH2) 3.92 (s, 2H, CH2)

$HOCH_2PhTPA$:

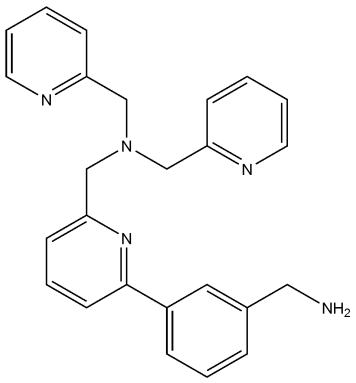
NMR : H^1 , ppm, CDCl3: δ 8.50 (d, 2H, Hα) 8.1-7.1 (m, 11H) 4.8-4.6 (s, 2H, CH2OH) 3.9-3.88 (s, 2H, CH2) 3.88-3.86 (s, 4H, CH2).

NH_2PhTPA:

NMR : H^1 , ppm, CDCl3: δ 8.50 (d, 2H, Hα) 8.1-7.1 (m, 11H) 6.65(m,2H)3.95(s,4H CH2) 3.98(s, 2H, CH2).

CNPhTPA:

NMR : H^1, ppm, CDCl3: δ8.50 (d, 2H, Hα) 8.44-8.30 (m, 1H) 8.25-8.20 (m, 2H) 7.93- 7.05 (m, 11H) 4-3.94 (s, 2H, CH2), 3.94-3.88 (s, 4H, CH2).



CNPhTPA تفاعل ارجاع

600 ملغ (1.52 ميلي مول)من **CNPhTPA** تذاب في 100 ميلي لتر من الايثر (ثنائي ايثيل الإيثر) حديث التقطير يضاف اليها 160 ملغ من ليثيوم المنيوم هيدرات**$LiAlH_4$** هذا المزيج يتم تحريكه لمدة 24 ساعة تحت جو من غاز الارغون بدرجة حرارة الغرفة ثم يضاف 100 ميلي لتر من الماء المقطر بشكل بطيئ وتدريجي حتى انتهاء الفوران. يكون المركب المطلوب في الطور العضوي الذي يفصل ويجفف ويبخر المذيب ونحصل على مردود 98%.

NH_2 CH_2PhTPA

NMR : H^1 , δ, ppm, CDCl3: 8.50 (d, 2H, Hα) 8.1-7.1 (m, 12H) 3.95 (s, 4H CH_2) 3.92 (s, 2H, CH_2) 3.98 (s, 2H, CH_2NH_2).

المناقشة والخلاصة:

بالاستعانة بمطيافية الأشعة فوق البنفسجية، قمنا بدراسة لأمثلة من معقدات الحديد الثنائي مع هذا النمط من المرتبطات (TPA–PhX) و تمت الدراسة ايضا بمطيافية الطنين النووي المغناطيسي لمعقدين سابقين ($CNPhTPAFe^{(II)}Cl_2$, $NH_2PhTPAFe^{(II)}Cl_2$) بالإضافة للمقارنة مع مركبات مرجعية مدروسة سابقاً بشكل معمق ($BrTPAFe^{(II)}Cl_2$, $Br_2TPAFe^{(II)}Cl_2$)، بحيث أمكن التنبؤ بهندسة المعقد من حيث نمط التساند خماسي او سداسي بالحالة السائلة.

وقد أخضعنا احد هذه المعقدات ($CNPhTPAFeCl_2$) لاختبار الفعالية مع الأكسجين الجزيئي بغياب الركازة للتأكد من القدرة على تنشيط الأكسجين الجزيئي. يكمن السبب في اختيار هذا المعقد كون زمرة السيان الموجودة على المستبدل العطري تعزز من خاصة حمض لويس على المركز المعدني على اعتبار أنها زمرة ساحبة. وكانت النتيجة ايجابية بحيث انه تم تتبع التفاعل بقياسات متعددة بمطيافية الاشعة فوق البنفسجية وقد تبين انتهاء التفاعل بغضون 60 دقيقة.

وبوجود ركازة مثل حلقي الهكسان تم اجراء اختبار تفاعل الاكسدة باستخدام الأكسجين الجزيئي والتحول من حلقي الهكسان الى حلقي الهكسانون باستخدام هذا النمط من المعقدات وكانت النتائج الاولية مشجعة وواعدة وقابلة للتطوير مستقبلا عن طريق تغير الزمر الساحبة او المانحة او تعديل بنمط التساند.

بينت هذه الدراسة وجود زمر وظيفية على هذا النمط من المرتبطات حسّن بشكل جيد من خواص وفعالية معقداتها (وهو عائد للتأثير الالكتروني) مع الأكسجين الجزيئي. ان ارتباط هذا النمط من المعقدات مع مواد بروتينية ناقلة للإلكترونات تسمح بإرجاع الحديد الثلاثي بعد التفاعل الى حديد ثنائي مما يمكن من تصميم نظم تسمح بالمحاكاة البيولوجية للأنزيمات المؤكسدة والتي تتفاعل بشروط لطيفة وباستخدام أكسجين الهواء ويسمح بتطوير عمليات صناعية غير مكلفة على المدى البعيد.

ان ربط هذه المعقدات على سطوح نانوية تسمح بإعداد وساطة نانوية (Nano–catalysis) للعديد من عمليات الاكسدة او تشكيل ما يعرف في التحليل العنصري بلواقط الأكسجين (Oxygen Captor) ، كما ان ربطها بسطوح صلبة يسمح بتشكيل ما يعرف(electro–catalysis) او الوساطة على سطوح المساري.

المراجع References :

(1) A SHORT COURSE. ROAT-MALONE, R.M., *Bioinorganic Chemistry :* Wiley Interscience. 2002, P45.

(2) -Makhlynets OV, Oloo WN, Moroz YS, Belaya IG, Palluccio TD, Filatov AS, Müller P, Cranswick MA, Que L Jr, Rybak-Akimova EV.Chem Commun (Camb). 2014 Jan 21;50(6):645-8. P645-646.

(3) SOLOMON, E. I., BRUNOLD, T. C., DAVIS, M. I., KEMSLEY, J. N., LEE, S. K., LEHNERT, N., NEESE, F., SKULAN, A. J., YANG, Y. S., ZHOU, J., *Chem. Rev*., *100*, 235-349, 2000,P235-236.

(4) Iyer SR, Javadi MM, Feng Y, Hyun MY, Oloo WN, Kim C, Que L Jr.Chem Commun (Camb). 2014 Nov 18;50(89):13777-80.P 13777-13778-13779

(5) Coordination Chemistry Reviews 200-202, 443-485, 2000,P443-444-445.

(6) KRYATOV, S.V., RYBAK-AKIMOVA, E.V., MMACMURDO, V.L., QUE, L.JR., *Inorg Chem* 40, 2220-2228, 2001,P2220-2221

(7) Kleespies ST, Oloo WN, Mukherjee A, Que L Jr. Inorg Chem. 2015 Jun 1;54(11):5053-64. P5053-5054-50555

(8) Oloo WN, Que L Jr.Acc Chem Res. 2015 Sep 15;48(9):2612-21. doi: 10.1021/acs.accounts.5b00053. Epub 2015 Aug 17.

(9) Prakash J, Rohde GT, Meier KK, Münck E, Que L Jr.Inorg Chem. 2015 Dec 7;54(23):11055-7.P11055-11056.

(10) Prakash J, Que L. Chem Commun (Camb). 2016 Jun 21;52(52):8146-8. P 8147-8148.

(11) Klein JE, Dereli B, Que L, Cramer CJ. Chem Commun (Camb). 2016 Aug 18;52(69):10509-12.P10509-10510.

(12) MICHAEL P .JENSEN ,STEVEN J.LANGE, MARK, EMILY L.*que And Lawrence Que ,* Jr. JACS , *125, 2113*-2128, 2003,P2113-2114

(13) LEHNERT, N., HO, R.Y.N., QUE, L.JR., SOLOMON, E.I., *J. Am Chem Soc*., 123, 8271-8290, 2001, P8271-8272-8273-8274.

(14) COSTAS, M., TIPTON A.K., CHEN, K., JO, D.H., QUE, L.JR, *J. Am Chem Soc*., 123, 6722-6723, 2001, P6722.

(15) JO, D.H., CHIOU, Y.M., QUE, L.JR., *J.Am.Chem.Soc*., 40, 3181-3190, 2001,P3181-3182.

(16) CHIOU, Y.M., QUE, L.JR., *J.Am.Chem.Soc*., 117, 3999-4013, 1995, P3999-4001-4002-4003.

(17) ZANG, Y., QUE, L.,JR., *Inorg Chem* 34, 1030-1035, 1995,P1030-1031.

(18) MANDON, D., MACHKOUR, A., GOETZ, S., WELTER, R., *Inorg. Chem* Vol.*41*,No.*21*, 41, 5364–5372, 2002., P5364-5365-5366-5367.

(19) MACHKOUR, A., MANDAON, D., WELTER, R., *Inorg. Chim. Acta*, 358, 839–843, 2005, P840-841.

(20) MIYAURA, N., YANAGI, T., SUSUKI, A., SYNTH. *Commun*, 11(7), 513-519, 1981, P514-515.

(21) -Machkour A, Thallaj NK, Benhamou L, Lachkar M, Mandon D.Chemistry. 2006 Aug 25;12(25):6660-8.P 6660-6661-6662-6663.

(22) Thallaj NK, Rotthaus O, Benhamou L, Humbert N, Elhabiri M, Lachkar M, Welter R, Albrecht-Gary AM, Mandon D. Chemistry. 2008;14(22):6742-53.P6745-6746-6747..

(23) Wane A, Thallaj NK, Mandon D. Chemistry. 2009 Oct 12;15(40):10593-602. P10594-10595-10595.

(24) Thallaj NK, Orain PY, Thibon A, Sandroni M, Welter R, Mandon D. Inorg Chem. 2014 Aug 4;53(15):7824-36. P7826-7827-7828.
(25)DA MOTA, M. M.; RODGERS, J.; NELSON, S. M.; J. *Chem.* Soc. (A). 1969, 2036-2044, P2040-2042.
(26)Jaafar H, Vileno B, Thibon A, Mandon D. Dalton Trans. 2011 Jan 7;40(1):92-106.P 92-93-94-95-96.
(27)-Benhamou L, Thibon A, Brelot L, Lachkar M, Mandon D. Dalton Trans. 2012 Dec 21;41(47):14369-80.P14369-14370-14371-14372.
(28)BERTINI, I., LUCHINAT, C., PARIGI, G., Solution RMN paramagnetic Molecules. Current Methods in inorganic chemistry, Vol 2, Elsevier, 2001, P14-22, 34-39, 67-98.
(29)TYEKLAR, Z.; JACOBSON, R. R.; WEI, N.; MURTHY, N. M.; ZUBIETA, J AND KARLIN, K. D.; J. AM. *Chem. Soc*. 1993, 115, 2677-2689, P2681-2682,2683.
(30)NELSON, M. S.; RODGERS, J.; J. *Chem. Soc.* (A). 272-276, 1968, P272-273-274.
(31)V. CAPRIO, J. MANN, J. *Chem. Soc., Perkin Trans*. 1, 3151–3155, 1998,P3152-3153.
(32)R T. SHUMAN, P.L. ORNSTEIN, J. W. PASCHAL, P.D. GESELLCHEN, J. ORG. *Chem*. 55, 738-741, 1990,P739.
(33)L. M. BERREAU, S. MAHAPATRA, J. A. HALFEN, V. G. YOUNG, JR., W. B. *Tolman Inorg. Chem.* 35, 6339-6342, 1996,P6340.
(34)HARATA, M.; JITSUKAWA, K.; MASUDA, H.; EINAGA, H. *Chem. Lett*. 1995, P61-62.
(35)W., VÖGTLE, F. *Offermann,Synthesis* 1977, P272-273.
(36)W.; VÖGTLE, F.; ANGEV. *Offermann, Chem.,* Int. Ed. Engl. 19, 1980,P464-465.
(37)A. MACHKOUR, D. MANDON, M. LACHKAR, R. WELTER, *Inorg. Chem*. 43, 1545-1550, 2004,P1548-1549.
(38)CHUANG, C. L.; DOS SANTOS, O.; XU, X.; CANARY, J. W.; Inorg. Chem. 36, 1967-1972, 1997,P1969-1970.
(39)PRÉVOT-HALTER, I.; SMITH, T. J.; WEISS, J.; J. ORG. Chem. 62, 2186-2192, 1997, P2189-2190.