دراسات نظرية وطيفية و النشاط البيولوجي لبعض مشتقات قواعد شيف للهيدرازايد ومتراكباتها المعدنية

رسالة مقدمة من

منال احمد محمود عفيفى

للحصول على

درجة دكتوراه الفلسفة فى الكيمياء

(تخصص كيمياء غير عضوية)

قسم الكيمياء

كلية العلوم - جامعة الفيوم

٢٠٢٠

دراسات نظرية وطيفية و النشاط البيولوجي لبعض مشتقات قواعد شيف للهيدرازايد ومتراكباتها المعدنية

رسالة مقدمة من

منال احمد محمود عفيفى

للحصول على

درجة دكتوراه الفلسفة فى الكيمياء

(تخصص كيمياء غير عضوية)

لجنة الإشراف العلمى :

١- أ.د / سمير مصطفى حسن المدنى

.....

أستاذ الكيمياء غيرالعضوية-كلية العلوم-جامعةالفيوم

٢- أ.د / عبد المنعم عبد السلام محمد مخلوف

.....

أستاذ الكيمياءالعضوية-كلية العلوم-جامعةالفيوم

وكيل الكلية لشئون الدراسات العليا والبحوث

ا.د.محمد سعيد ابو الغار

الملخص العربى

هذا البحث يتضمّن دراسة المتراكبات الناتجة من تفاعل كل من Cu(II) و Ni(II) و oC(II) مع موانح قاعدة شيف

١- (E)-N'-(2-hydroxybenzylidene)-2-phenylacetohydrazid **(HL1)**

٢- (E)-N'-(1-(2-hydroxyphenyle) ethylidene)-- phenylacetohydrazide **(HL2)**

٣- (E)-N'-((1-hydroxynaphthalen-2-yl)methylene)-2-- phenylacetohydrazid **(HL3)**

وقد تم تحضير ديمر (Dimer) من تفاعل محفز حامضيا لليجند **HL2** اللذي ربما تكون من خلال آلية جذرية.

الليجاندات يتميّزون بوجود ثلاث مجموعات ارتباط هم (C=O)و (C=N) و– OH ترجع أهمية دراسة هذه الموانح ومتراكباتها إلي أهميتها التطبيقية في المجالات المختلفة مثل المجال البيولوجي، والطبي، والتحليلي. في هذا البحث تم استخدام التحليل الدقيق للعناصروأطياف الأشعة تحت الحمراء والطيف الكتلي وطيف البروتون ^{1}H NMR والقابليه المغناطيسيه و التوصيليه الكهربائيه في التعرّف علي الصيغة الجزيئية والبنائية للمتراكبات بالإضافة إلي التعرّف علي مواقع الارتباط بين الفلز والليجاند. تم استخدام نظرية DFT- B3LYP/6-311++G** فى الدراسة النظرية لليجاندات وتم استخدام نظرية DFT- B3LYP/GENECP فى الدراسة النظرية للمتراكبات .ولإلقاء الضوء علي

صحة هذه البناءات المقترحة. تم دراسة التكسير الحرارى لها. تم أيضا دراسة الخواص البيولوجية للموانح و متراكباتها وتقييم النشاط المضاد لاكسده الجذر $DPPH^{\cdot}$,وقد تم دراسة ارتباط المتراكبات مع الحمض النووى باستخدام طيف الامتصاص والانبعاث ومن خلال قياس اللزوجه علي CT-DNA عن طريق زياده تركيز المتراكبات. علاوه علي ذلك، اثبات الشكل الهندسى لمتراكب**HL1,HL2,dimer,[$(CuL2)_2$]** عن طريق تحليل اشعة X. تم ايضا دراسه طيف الرنين المغزلي للإلكترون ESR لمتراكب النحاس مع **HL3,HL2**. وتم دراسه الالتحام الجزيئي لليجاندات ومتراكباتها مع DNA.

تحتوى هذه الرسالة على اربع فصول:

الفصل الأول: المقدمة والأبحاث السابقة في المجال نفسه.

الفصل الثانى: الجزء العملى والدراسات النظرية.

الفصل الثالث: النتائج والمناقشة.

الفصل الرابع:النشاط البيولوجي و الالتحام الجزيئي لليجاندات ومتراكباتها مع DNA

يحتوى الفصل الثالث على اربعة اجزاء.

الجزء الأوّل : يحتوى على دراسة التجارب العملية للمانح **HL1** ومتراكباته و الحسابات النظرية لهم.

1-التجارب العملية:

إن تفاعل ($L1^-$) مع $Cu(CH_3COO)_2.H_2O$, $Ni(CH_3COO)_2.H_2O$, $Co(NO_3)_2$ أعطى المتراكبات **$[Cu(L1)_2].2H_2O$**, **$[Co(L1)_2]$ $[Ni(L1)_2]$** ، على الترتيب. اثبتت الدراسات باستخدام الاشعه السينيه لليجاند ان لا يوجد في الفراغ في المستوي نفسه وانه ذو المجموعه الفراغيه(C_1 system) .أثبت التحليل العنصري و الطيف الكتلي أن النسبة المولارية (للفلز) : (الليجاند) في المتراكبات هي ٢:١ ووجود جزيئين ماء في متراكب النحاس . أظهرت نتائج طيف الأشعة تحت الحمراء ارتباط المانح بالمعدن من خلال ذراتي الأكسجين لكل من مجموعتي (C=O)و -OH جنبا الي جنب مع ذره النيتروجين لمجموعه(C=N) ليعمل كمانح ثلاثي السن .تم دراسة التكسير الحرارى للمتراكبات تحت الدراسة لإلقاء الضوء علي البناءات المقترحة للمتراكبات، أثبتت الدراسة وجود جزيئين من الماء البلوري مع متراكب النحاس.

٢-الحسابات النظرية

تناول الجزء الثانى من الدراسة العلاقة بين التركيب الالكترونى وكذلك الخواص فى الحالة المستقرة و الغازية لليجاند **HL1** ومتراكباته مع العناصر الانتقالية. وقد أجريت حسابات المدارات الجزئية لليجاند باستخدام نظرية كثافة الشحنة (DFT)عند المستوى B3LYP وأستخدام قاعدة البناء 6311++G**. وتم دراسة الشكل الفراغى وخواص المتراكبات باستخدام طريقة GENECP. باستخدام النظريتين أمكن التعرف على أعلى مستوى طاقة ممتلئ بالالكترونات (HOMO) وأقل مستوى طاقة خالى من الالكترونات (LUMO) فيها والتى امكن من خلالها التعرف على بعض خواص المركبات مثل النشاط الكيميائى والسالبية الكهربية وصلابة المتراكبات. وقد اثبتت الحسابات النظرية ان

الشكل الفراغى لهذه المتراكبات غير خطي لأن ايون العنصر ليس فى نفس مستوى الليجاند. تم دراسة الشحنات الموزعة فى المدارات وايضا الخواص الضوئية غير الخطية عن طريق حساب قيمة β. وقد اثبتت الدراسات النظرية ان هذه المتراكبات تمتلك خواصا ضوئية.

الجزء الثاني : يحتوى على دراسة التجارب العملية للمانح **HL2** ومتراكباته و الحسابات النظرية لهم.

1-التجارب العملية:

تم الحصول علي المتراكبين **$[(CuL2)_2]$, $[Ni(L2)_2]$** من تفاعل ($L2^-$) مع $Cu(CH_3COO)_2.H_2O$, $Ni(CH_3COO)_2.H_2O$ ، على الترتيب. اثبتت الدراسات باستخدام الاشعه السينيه لليجاند ان لا يوجد في الفراغ في المستوي نفسه وانه ذو المجموعه الفراغيه(C_s system) .اثبتت الدراسات باستخدام الاشعه تحت السينيه dimer انه ذو المجموعه الفراغي(S_2 (C_2+ σ_v) .أثبت التحليل العنصري و الطيف الكتلي أن النسبة المولارية (للفلز) : (الليجاند) في المتراكب النحاس هي ٢:٢ ولمتراكب النيكل ٢:١. أظهرت نتائج طيف الأشعة تحت الحمراء ارتباط المانح بالنحاس من خلال ذره النيتروجين لمجموعه (C=N) جنبا الي جنب مع ذره الأكسجين لكل من مجموعتي الهيدروكسيد الاليفاته والاروماتيه و ارتباط المانح بالنيكل من خلال ذراتي الأكسجين لكل من مجموعتان (C=O)و -OH جنبا الي جنب مع ذره النيتروجين لمجموعه.(C=N) ليعمل كمانح ثلاثي السن . اثبت الدراسات باستخدام الاشعه تحت السينيه لمتراكب النحاس تكون حلقه خماسيه وسداسيه بين الليجاند والمعدن وانه ذو المجموعه الفراغيهS_2(C_2+ σ_v) .تم دراسة التكسير الحرارى للمتراكبات تحت الدراسة لإلقاء الضوء علي البناءات المقترحة

للمتراكبات، أثبتت الدراسة عدم وجود أي جزيئات ماء بلورية أو مرتبطة تناسقيا مع الفلز في المتراكبين.

٢-الحسابات النظرية

تناول الجزء الثانى من الدراسة العلاقة بين التركيب الالكترونى وكذلك الخواص فى الحالة المستقرة الغازية لليجاند **HL2** ومتراكباته مع العناصر الانتقالية. وقد أجريت حسابات المدارات الجزئية لليجاند باستخدام نظرية كثافة الشحنة (DFT)عند المستوى B3LYP وأستخدام قاعدة البناء 6311++G**. وتم دراسة الشكل الفراغى وخواص المتراكبات باستخدام طريقة GENECP. باستخدام النظريتين أمكن التعرف على أعلى مستوى طاقة ممتلئ بالالكترونات (HOMO) وأقل مستوى طاقة خالى من الالكترونات (LUMO) فيها والتى امكن من خلالها التعرف على بعض خواص المركبات مثل النشاط الكيميائى والسالبية الكهربية وصلابة المتراكبات. وقد اثبتت الحسابات النظرية ان الشكل الفراغى لهذه المتراكبات غير خطي لأن ايون العنصر ليس فى نفس مستوى الليجاند. تم دراسة الشحنات الموزعة فى المدارات وايضا الخواص الضوئية غير الخطية عن طريق حساب قيمة β. وقد اثبتت الدراسات النظرية ان هذه المتراكبات تمتلك خواصا ضوئية

الجزء الثالث : يحتوى على دراسة التجارب العملية للمانح **HL3** ومتراكباته و الحسابات النظرية لهم.

1-التجارب العملية:

إن تفاعل ($L3^-$) مع $Cu(CH_3COO)_2.H_2O$, $Ni(CH_3COO)_2.H_2O$, $Co(NO_3)_2$ أعطى المتراكبات **$[Co(L3)_2].2H_2O$**, **$[(CuL3)_2]$** **$[(NiL3)_2,]$** ، على الترتيب.

أثبتت التحليل العنصري و الطيف الكتلي أن النسبة المولارية (للفلز) : (الليجاند) في المتراكبين النحاس والنيكل هي ٢:٢ ولمتراكب الكوبلت ٢:١ ووجود جزيئين ماء في متراكب الكوبلت . أظهرت نتائج طيف الأشعة تحت الحمراء ارتباط المانح بالنحاس والنيكل من خلال ذره النيتروجين لمجموعه (C=N) جنبا الي جنب مع ذره الأكسجين لكل من مجموعتي الهيدروكسيد الاليفاته والاروماتيه و ارتباط المانح بالكوبلت من خلال ذراتي الأكسجين لكل من مجموعتان (C=O)و -OH جنبا الي جنب مع ذره النيتروجين لمجموعه(C=N) ليعمل كمانح ثلاثي السن.تم دراسة التكسير الحرارى للمتراكبات تحت الدراسة لإلقاء الضوء علي البناءات المقترحة للمتراكبات، أثبتت الدراسة وجود جزيئين من الماء البلوري مع متراكب Co.

٢-الحسابات النظرية.

تناول الجزء الثانى من الدراسة العلاقة بين التركيب الالكترونى وكذلك الخواص فى الحالة المستقرة الغازية لليجاند **HL3** ومتراكباته مع العناصر الانتقالية. وقد أجريت حسابات المدارات الجزئية لليجيندات باستخدام نظرية كثافة الشحنة (DFT)عند المستوى B3LYP وأستخدام قاعدة البناء 6311++G**. وتم دراسة الشكل الفراغى وخواص المتراكبات باستخدام طريقة GENECP. باستخدام النظريتين أمكن التعرف على أعلى مستوى طاقة ممتلئ بالالكترونات (HOMO) وأقل مستوى طاقة خالى من الالكترونات (LUMO) فيها والتى امكن من خلالها التعرف على بعض خواص المركبات مثل النشاط

الكيميائى والسالبية الكهربية وصلابة المتراكبات. وقد اثبتت الحسابات النظرية ان الشكل الفراغى لهذه المتراكبات غير خطي لأن ايون العنصر ليس فى نفس مستوى الليجاند. تم دراسة الشحنات الموزعة فى المدارات وايضا الخواص الضوئية غير الخطية عن طريق حساب قيمة β. وقد اثبتت الدراسات النظرية ان هذه المتراكبات تمتلك خواصا ضوئية.

الجزء الرابع : دراسه طيف الرنين المغزلي للإلكترون ESR لمتراكب النحاس مع **HL3,HL2**.

اثبتت قيم $g_{//}$ و $g_{\perp}$ ان الرابطه بين الليجند والنحاس رابطه تساهميه وان الإكترونات غير المتزاوجه تتركز علي المدار d_{x2-y2} ومن خلال قيمه G وجد انه يوجد تفاعل تبادلي بين ذرتين النحاس في المتراكب.

يحتوي الفصل الرابع علي جزئين.

اولا:النشاط البيولجي الليجاندات ومتراكباتها تم فحص الانشطه المضاده للبكتريا والفطريات ووجد انه قيمه النشاط البيولوجي تزدات مع تكون المتراكب وان متراكبات النحاس لها أعلي قيمه نشاط بيولوجي .

تم اختبار المركبات تحت الدراسة كمضادات ضد الاكسدة عن طريق التخلص من بعض الجذور المؤكسدة مثل $DPPH^{\cdot}$. اثبتت النتائج ان هذة المركبات أمكنها التخلص من جذر $DPPH^{\cdot}$ بطريقة تعتمد علي التركيز لذلك فانها يمكن ان تستخدم كدافع لمنع التسرطن.ووجد ان ترتيب المتراكبات من حيث قيم IC_{50}

$[(CuL2)_2]$ < $[(CuL3)_2]$ < $[Cu(L1)_2].2H_2O$ < $[Co(L3)_2].2H_2O$ < $[Co(L1)_2]$ < $[Ni(L2)_2]$ < $[Ni(L3)_2]$ < $[Ni(L1)_2]$.

تم فحص مدي نشاط وفاعليه المتراكبات علي الربط مع الحمض النووي (DNA) حيث اثبتت الدراسات وجود تنافسيه في هذا النوع من الربط مع ترابط بروميد الإيثيديوم ووجد ان ترتيب قوه ربط هذه المتراكبات مع الحمض النووي تكون كما يلي:

$[(CuL3)_2]$ > $[(CuL2)_2]$ > $[Ni(L3)_2]$ > $[Cu(L1)_2].2H_2O$ > $[Co(L3)_2].2H_2O$ > $[Co(L1)_2]$ > $[Ni(L2)_2]$ >$[Ni(L1)_2]$.

تم اجراء قياسات اللزوجه علي CT-DNA عن طريق زياده تركيز المتراكبات . وجد ان قيمة اللزوجه النسبيه من الحمض النووي $(\eta/\eta_o)^{1/3}$ تزايدت بزيادة تركيز المتراكبات .واثبتت النتائج ان زياده درجه اللزوجه تتبع الترتيب التالي:

$[(CuL3)_2]$ > $[Ni(L3)_2]$ > $[(CuL2)_2]$ > $[Cu(L1)_2].2H_2O$ >$[Co(L3)_2].2H_2O$ > $[Co(L1)_2]$ > $[Ni(L2)_2]$ > $[Ni(L1)_2]$.

ثانيا:الالتحام الجزيئي لليجاندات ومتراكباتها مع DNA

يشرح الالتحام الجزيئي تفاعلات DNA مع المركب وطريقة الربط والطاقة المحتملة .تحدد دراسات الالتحام الجزيئي الطريقه التي تتناسب بها

المركبات الراسية بشكل أساسي في أخدود DNA الصغير وتتألف من تفاعلات الرابطة الكارهة للماء والأيونية والهيدروجين مع قواعد الحمض النووي.