

اصطناع مشتق لثنائي الهيدرازيد انطلاقاً من كربوكسيلات وتعقيدها مع معدني الكوبالت والنحاس

ايناس يوسف*، وردة خليل**، عبد الهادي دله***

المخلص

صُنِعَ في هذا البحث معقدان لكل من الكوبالت II والنحاس II انطلاقاً من المرتبطة العضوية بيريدين 6.2-ثنائي كربوهيدرازيد (المرتبطة Hz) بمردود 73% لمعدن الكوبالت 71% لمعدن النحاس.

حضرت المرتبطة (Hz) من تفاعل الأميدة بين ثنائي ايتيل بيريدين 2.6-ثنائي كربوكسيلات وهيدرات الهيدرازين، تمت تنقية المركبات المحضرة بالبلورة وتم تتبع التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC)، كما تم توصيف المركبات المصنعة باستخدام الطرائق الطيفية المتوفرة FT-IR, ¹H-NMR

الكلمات المفتاحية: بيريدين 6.2-ثنائي كربوهيدرازيد، الأميدة، مرتبطة متعددة السن، معدن الكوبالت، معدن النحاس.

(* طالبة دكتوراه: قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة البعث - حمص - سوريا

(**) أستاذ مساعد- الكيمياء العضوية: قسم الكيمياء - كلية العلوم-جامعة البعث- حمص- سوريا، وأستاذ مساعد

في الكيمياء العضوية في كلية الصيدلة- جامعة الأندلس الخاصة

(***) أستاذ مساعد- الكيمياء اللاعضوية: قسم الكيمياء - كلية العلوم-جامعة البعث- حمص- سوريا

Synthesis of Di hydrazide derivatives from carboxylate and their complexity with Cobalt and Copper metals.

E. Yousef*, W.Khalil**, A.Dalla***

Abstract

In this paper two complexes of Co(II) and Cu(II) from 2,6-dicarbohydrazide pyridine (Hz) have been synthesized with yield 73% for Co complex and 71% for Cu. The compound (Hz) have been synthesized from 2,6-diethyl dicarboxylate pyridine and hydrate hydrazine by amidation. The prepared compounds were purified by crystallization. The reactions followed by using thin layer chromatography (TLC), the molecular structures have determinate by available spectroscopy methods FT-IR, ¹HNMR.

Keywords: 2,6-dicarbohydrazide pyridine, amidation reaction, multi-donated Ligands, Co(II), Cu(II) complexes.

*) PhD student: Department of chemistry-Faculty of Science-Al-Baath university, Syria

**) Assistant Prof Organic chemistry: Department of chemistry-Faculty of Science-Al-Baath University, Syria, Assistant Prof Organic chemistry, Faculty of Pharmacy -The Private Al-Andalus University, Syria.

***) Assistant Prof Inorganic chemistry: Department of chemistry-Faculty of Science-Al-Baath University, Syria

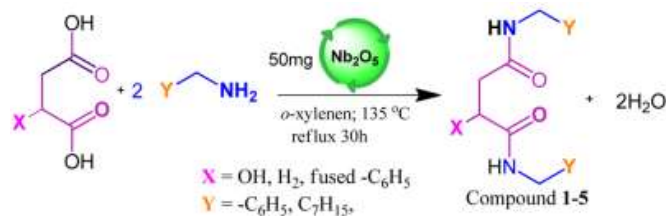
I- المقدمة:

جذبت الإسترات والمركبات الحاوية على زمر ثنائية الهيدرازيد اهتمام الكثير من الكيميائيين لإمكانية استخدامها في تصنيع مركبات ذات أهمية كبيرة في مختلف المجالات وأهمها المجالات الدوائية [1] والزراعية [2]، حيث تبدي مشتقات هذه المركبات ومعداتها أهمية كبيرة في الاصطناع العضوي كحفازات عضوية معدنية متجانسة [3].

تبدي المشتقات الأميدية للحموض الكربوكسيلية ثنائية الوظيفة ومشتقات البيريدين تطبيقات مهمة حيث أنها تعتبر من العوامل النشطة بيولوجياً [4,5] كما تستخدم في العديد من التطبيقات الصناعية [6,7] وفي مجال الاصطناع العضوي [8]، إضافة إلى الفعالية الحيوية التي تبديها هذه المركبات كمضادات لمرض السكر والسرطان وغيرها [9].

كما أظهرت عدة أبحاث أن الرابطة الأميدية من أهم الروابط في الكيمياء العضوية، حيث أن 25% من العقاقير الصيدلانية ناتجة عن مركبات حاوية على الزمرة الأميدية CONH لذلك تستخدم الأميدات وعلى وجه الخصوص المشتقات ثنائية الأميد كتطبيقات دوائية وسريية [10].

في دراسة أخرى تم اصطناع العديد من مشتقات ثنائية الأميد [11] وذلك انطلاقاً من حموض كربوكسيلية ثنائية الوظيفة الحمضية مع الأمينات الأولية كما في المخطط التالي:



المخطط-1. معادلة تحضير بعض مشتقات ثنائية الأميد

تبدي هذه المركبات فعالية مضادة للسرطان.

II- هدف البحث: اصطناع وتوصيف مرتبطة عضوية جديدة وبعض معقداتها مع معادن الكوبالت والنحاس وتوصيفها بالطرائق الطيفية المناسبة.

III- المواد وطرائق البحث:

III-1- الأجهزة والأدوات المستخدمة:

قيست درجات الانصهار لجميع المركبات التي تم الحصول عليها بطريقة الأنبوب الشعري على جهاز Melting Point ، وسُجّلت أطياف FT-IR باستخدام مطياف تحت الأحمر (FT/IR-spectrum-410) ، بينما سُجّلت أطياف $^1\text{H-NMR}$ للمركبات على جهاز الطنين النووي المغناطيسي نموذج Bruker 400MHz. المواد المستخدمة: هيدرات الهيدرازين، هيدروكسيد الصوديوم، كلوريد الكوبالت المائية ، كلوريد النحاس المائية ، ميتانول ، إيتانول ، دي ميتيل سلفوكسيد ، جميعها من إنتاج شركتي Merck الألمانية و BDH.

III-2- القسم العملي:

III-2-1- تحضير المرتبطة بيريدين 6.2-ثنائي كربوهيدرازيد (المرتبطة Hz) :

2,6-dicarbohydrazide pyridine

تجهز حوجلة مصنفة سعة 50ml مجهزة بمحرك مغناطيسي ومبرد عكوس في حمام مائي ويوضع فيها (1.58gr , 7mmol) من ثنائي إيتيل بيريدين 6.2-ثنائي كربوكسيلات مع (1ml , 20mmol) من هيدرات الهيدرازين و 20ml إيتانول ثم يتم غلي المزيج لمدة أربع ساعات عند درجة الحرارة (78.3°C)، يبرد المزيج إلى درجة حرارة الغرفة فيتشكل راسب أبيض يشبه ندف القطن حيث يرشح وتعاد بلورته بالميتانول الساخن ويجفف الناتج، بلغ المرودود (86%) (0.507gr , 2.6mmol) ودرجة انصهاره ($288-290^{\circ}\text{C}$).

III-2-2- اصطناع المعقدات المعدنية للمرتبطة (Hz) :

1-اصطناع معقد الكوبالت مع المرتبطة (Hz) :

تجهز حوجلة مصنفة ذات فتحتين سعة 50ml مجهزة بمحرك مغناطيسي ومبرد عكوس وقمع تنقيط في حمام مائي ، ويوضع فيها 10ml إيتانول (95% و 0.195gr) (0.1mmol) من المرتبطة المصنعة في المرحلة السابقة مع (0.080 gr, 2mmol)

هيدروكسيد الصوديوم وتغلى لمدة نصف ساعة، حضر محلول كلوريد الكوبالت (II) المائية بإضافة (0.713gr, 3mmol) من كلوريد الكوبالت (II) المائية $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ في (10ml) إيتانول في أرلينة سعة 10ml حيث يتم إضافته بالتقسيط إلى المزيج السابق ولمدة ساعة مع التحريك والتسخين المستمر عند درجة الحرارة (78.3°C)، ويستمر تحريك مزيج التفاعل لمدة 8 ساعات إضافية بعد الانتهاء من الإضافة مع المحافظة على درجة الحرارة السابقة، بعد ذلك يتم إيقاف التسخين ويبرد مزيج التفاعل لدرجة حرارة الغرفة، ويرشح الناتج لفصل الراسب الأسود. ينقى الراسب بغسله بالماء المقطر ويجفف الناتج. فكان المرودود (73%) (0.49gr, 0.73mmol)، ودرجة انصهاره ($>300^\circ\text{C}$).

2- اصطناع معقد النحاس مع المرتبطة (Hz):

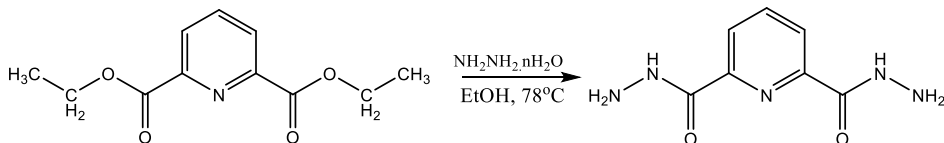
لتحضير المعقد المعدني لمعدن النحاس فقد تم استخدام كلوريد النحاس (II) المائي $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ بإضافة (0.17gr, 3mmol) منه وبنفس الطريقة السابقة حيث تم الحصول على راسب ذو لون بني محمر وبمرودود (71%) (0.48gr, 0.71mmol) ودرجة انصهار ($310-312^\circ\text{C}$).

IV – النتائج والمناقشة:

أولاً: تحضير المرتبطة (Hz) ومعقداتها العضوية المعدنية لأملاح Co(II) و Cu(II) :

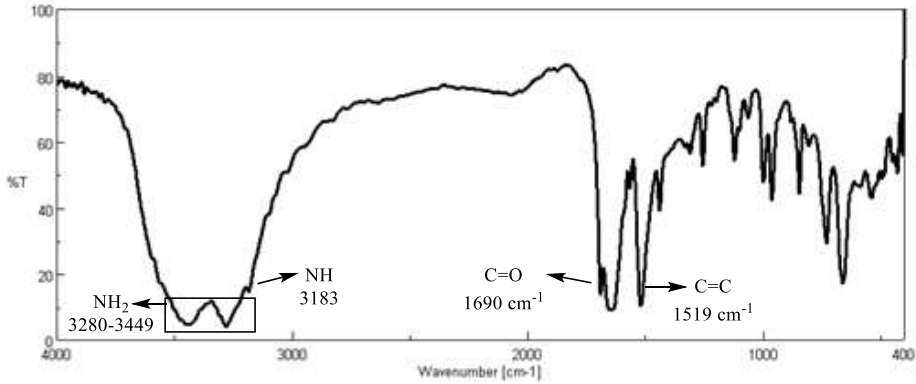
المرحلة الأولى: تحضير المرتبطة بيريدين 6.2-ثنائي كربوهيدرازيد (المرتبطة Hz) :

تم تحضير المرتبطة بيريدين 6.2-ثنائي كربوهيدرازيد (المرتبطة Hz) وفق تفاعل الأميدة وذلك عن طريق إضافة ثنائي إيتيل بيريدين 6.2-ثنائي كربوكسيلات للهيدرازين والمخطط الآتي يوضح التفاعل الحاصل: [12]



المخطط-2: تحضير المرتبطة Hz

تم تحديد بنية المرتبطة (Hz) بالاعتماد على المطيافيات المتوفرة FT-IR, 1H-NMR ويُظهر الشكل الآتي طيف الأشعة ما تحت الحمراء للمرتبطة المحضرة والذي يظهر امتطاط لكل من الروابط الأمينية والعطرية حيث نلاحظ عصابتي امتصاص عند $v=3449\text{cm}^{-1}$ و $v=3280\text{cm}^{-1}$ تابعة لامتطاط الرابطة الأمينية وعصابة امتصاص عند $v=3183\text{cm}^{-1}$ تابعة للزمرة NH وعصابة امتصاص عند $v=1690\text{cm}^{-1}$ و العائدة لامتطاط الرابطة (C=O) كما نلاحظ اختفاء عصابة الامتصاص العائدة للزمرة الأليفاتية وهذا دليل واضح على تشكل المركب المطلوب.



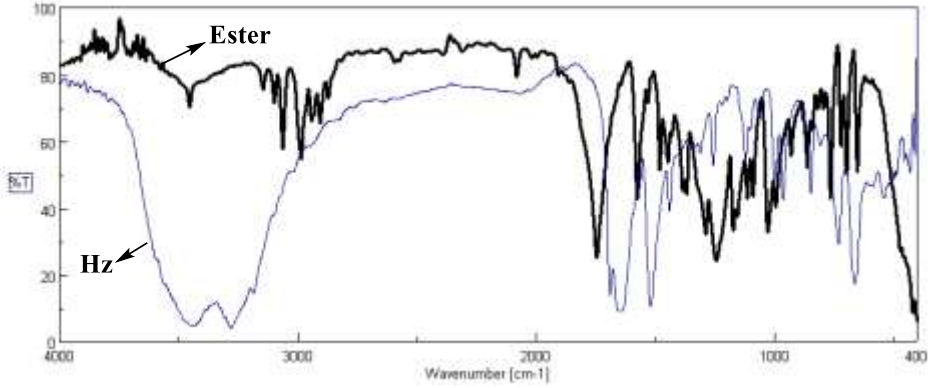
الشكل-1 طيف FT-IR في المرتبطة Hz

ويوضح الجدول الآتي أهم الامتصاصات في المركب المحضر مع قيمة الامتطاط الموافق

الجدول-1 أهم امتصاصات طيف الأشعة ما تحت الحمراء للمرتبطة Hz

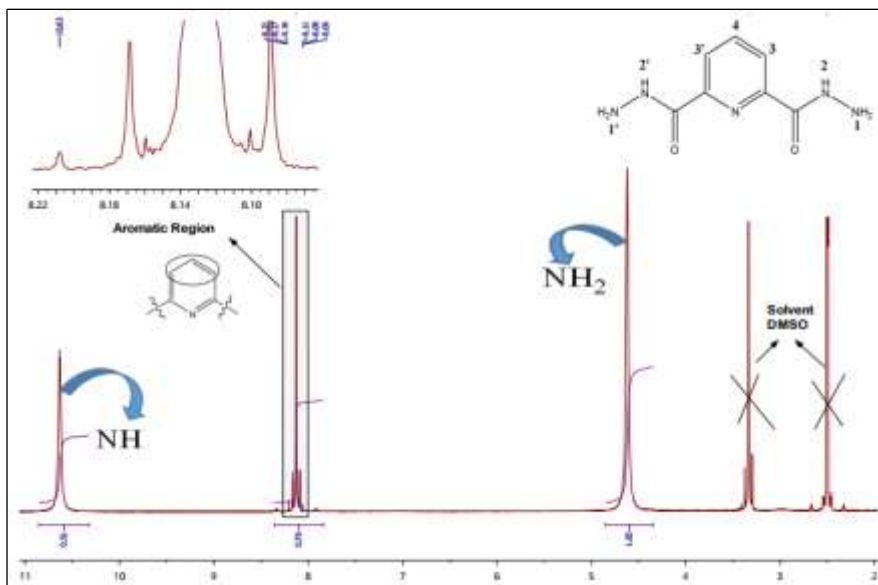
C=O	NH ₂	NH	الزمرة الوظيفية
1690	3280-3449	3183	الامتطاط الموافق cm ⁻¹

كما يوضح طيف التراكب التالي بين الإستر مع الناتج انزياح بعض عصابات الامتصاص دلالة على تشكل الناتج.



الشكل-2 طيف التراكب لكل من الاستر و Hz الناتج

أيضاً تم إجراء طيف الطنين النووي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ للمرتبطة Hz باستخدام مذيب دي ميتيل سلفوكسيد المديتر، حيث نلاحظ وجود امتصاصات عائدة لـ 4 بيئات بروتونية مختلفة تعود لـ 9 بروتونات وأهم ما يميزها البروتون H_2 العائد لبروتون مجموعة الأמיד والذي ظهر عند 10.55 ppm إضافة لبروتونات الزمرة الأمينية والتي ظهرت على شكل إشارة أحادية عند 4.6 ppm إضافة إلى بروتونات الحلقة العطرية والتي ظهرت في المجال العطري [8.0-8.3].



الشكل-3 طيف $^1\text{H-NMR}$ للمرتبطة Hz في مذيب DMSO

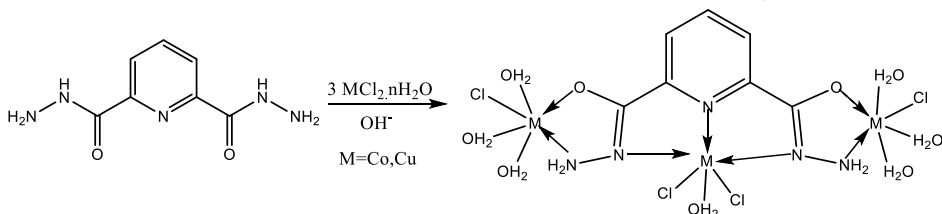
ويوضح الجدول-2 قيم الانزياحات البروتونية مع عدد البروتونات للمركب المحضر .

الجدول-2 أهم الانزياحات الكيميائية δ_{H} للمرتبطة Hz

نوع ذرة الهيدروجين	الانزياح الكيميائي	No
أمينية	4.6 (s, 1H)	1,'1
أميدية	10.55 (s, 1H)	2,'2
عطرية	8.0 – 8.3 (m, 3H)	3,'3,4

المرحلة الثانية: تشكيل المعقدات المعدنية للمرتبطة (Hz) بنسبة مولية (1:3) (معادن: مرتبطة):

تم تشكيل المعقدات المعدنية للمرتبطة (Hz) بتساندها مع كل من شارديتي الكوبالت (II) والنحاس (II) باستخدام كلوريدات المعدن المائية وبنسبة مولية (1:3) (معادن: مرتبطة) وفق التفاعل الآتي:

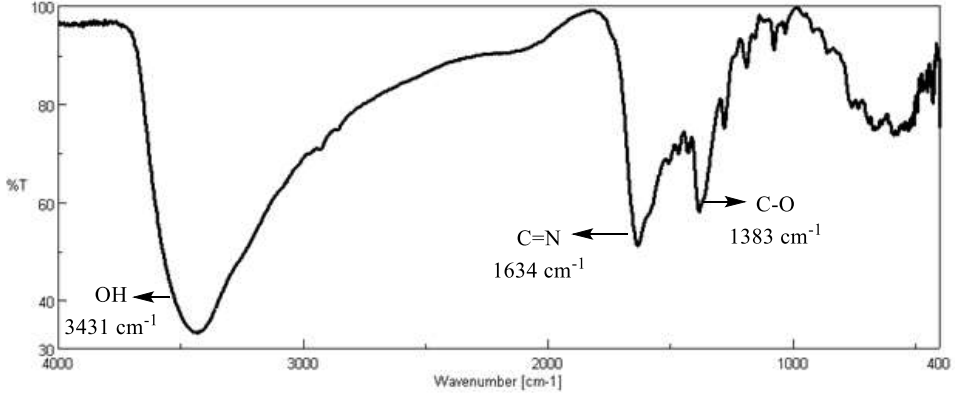


المخطط-3: تشكيل معقدات المرتبطة Hz مع معادن الكوبالت والنحاس

تشير معطيات جهاز FT-IR لمعقد الكوبالت (II) إلى اختفاء عصابة الامتصاص العائدة لامتطاط الرابطة C=O وظهور عصابة الامتصاص العائدة لمجموعة (C=N)_{azomethine} عند $\nu=1634\text{cm}^{-1}$ ، ونلاحظ انزياح عصابة الامتصاص العائدة لمجموعة (C=N)_{py} من $\nu=1564\text{cm}^{-1}$ في المرتبطة (Hz) إلى $\nu=1508\text{cm}^{-1}$ في المعقد مما يدل على تساند المرتبطة بالمعدن عن طريق ذرتي النتروجين العائدة لزمريتي (C=N)_{azomethine} والـ (C=N)_{py}، ونلاحظ ظهور قمة عريضة ممتدة من (3000- 3431 cm^{-1}) نتيجة وجود روابط هيدروجينية داخلية، كما نلاحظ ظهور عصابة امتصاص عند $\nu=1383\text{cm}^{-1}$ عائدة للرابطة (C-O) مؤكداً بشكل واضح مشاركة أوكسجين زمرة الكربونيل الأميدية في التساند مع أيون المعدن بسبب تشكل الشكل الإينولي وفقدان بروتون زمرة (N-H) الأميدية.

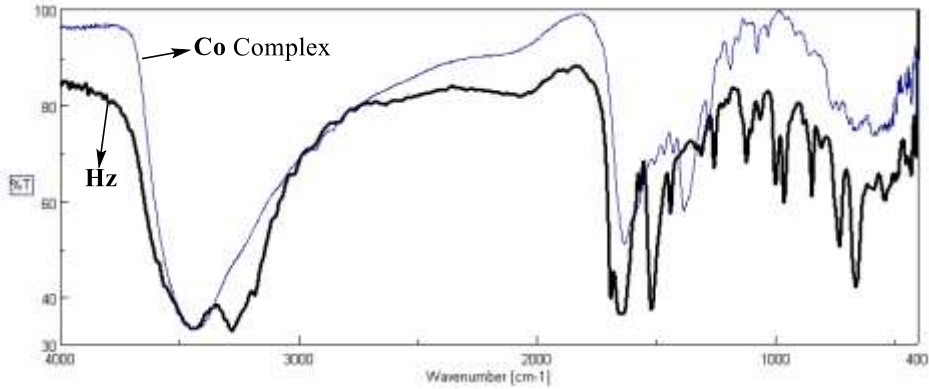
أما بالنسبة لمعقد النحاس (II) نلاحظ أيضاً اختفاء عصابة الامتصاص العائدة لامتطاط الرابطة C=O وظهور عصابة الامتصاص العائدة لمجموعة (C=N)_{azomethine} عند $\nu=1637\text{cm}^{-1}$ ، وانزياح عصابة الامتصاص العائدة لمجموعة (C=N)_{py} إلى $\nu=1513\text{cm}^{-1}$ ، كما نلاحظ ظهور عصابة امتصاص عند $\nu=1384\text{cm}^{-1}$ عائدة للرابطة (C-O).

ويبين الشكل-4 والشكل-6 طيف FT-IR لكل من معقد الكوبالت (II) والنحاس (II) مع المرتبطة (Hz).



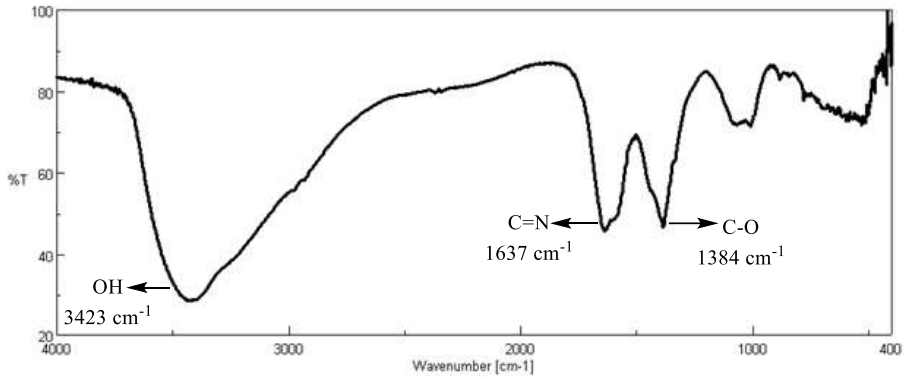
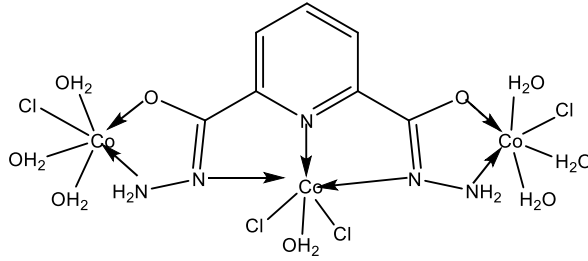
الشكل-4 طيف FT-IR لمعقد الكوبالت (II)

والشكل التالي يوضح طيف التراكب لكل من المرتبطة ومعقد الكوبالت، حيث يوضح طيف التراكب انزياحات واضحة للزمر وهذا دلالة على تشكل المعقد المطلوب.



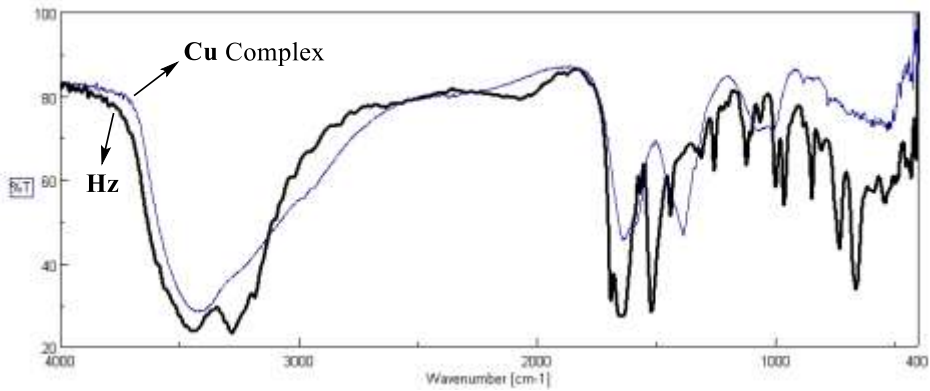
الشكل-5 طيف التراكب لكل من Hz ومعقد Co(II) الناتج

تم اقتراح البنية للمعقد الناتج بناءً على المراجع العلمية وهي بنية ثمانية الوجوه [13].



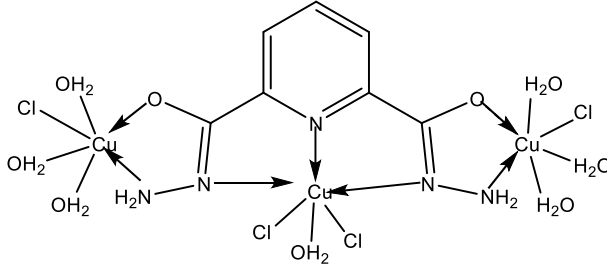
الشكل-6 طيف FT-IR لمعقد النحاس (II)

والشكل التالي أيضاً يوضح تراكب طيف Hz مع معقد النحاس الناتج وأيضاً نلاحظ انزياحات واضحة للزمر أيضاً هذا دلالة على تشكل معقد النحاس (II) الناتج.



الشكل-7 طيف التراكب لكل من Hz ومعد Cu(II) الناتج

تم اقتراح البنية للمعد الناتج بناءً على المراجع العلمية وهي بنية ثمانية الوجوه [12].



V- الاستنتاجات والتوصيات:

- 1- صنعت مرتبطة عضوية مشتقة من ثنائي الهيدرازيد انطلاقاً من حمض كربوكسيلي ثنائي الوظيفة.
- 2- صنعت معقداتها مع كل من شاردي الكوبالت (II) والنحاس (II) .
- 3- حددت بنية المركبات الناتجة بالاعتماد على المعطيات الطيفية المتوفرة.
- 4- نقترح دراسة بنية المركبات المحضرة باستخدام X-Ray.

المراجع:

- [1] J.B. O'Neal, H. Rosen, P.B. Russel, A.C. Adams and A. Blumenthal, Potential Hypoglycemic Agents: 1,3,4-Oxadiazoles and Related Compounds , *J. Med. Pharm. Chem.*, (1962), 5, 617.
- [2] M.M. Dutta, B.N. Goswami and J.C.S. Katakya, Studies on Biologically Active Heterocycles. Part-II. Synthesis and Antifungal Activity of some New 2-Substituted-amino-5-(2,4-dichlorophenyl)-1,3,4-oxadiazoles and -thiadiazoles , *J. Ind. Chem. Soc.*, (1987), 64, 195-197.
- [3] R.A. Lal, S. Adhikari, A. Pal, A.N. Siva, A. Kumar, Synthesis and Characterization of the Homobimetallic [Bis (2-hydroxy-1-naphthaldehyde) oxaloyldihydrazonato] bisdioxomolybdenum(VI) Tetrahydrate Complex and its Reactivity towards Proton and Electron Donor Reagents, *J. Chem. Res. (S)* (1997) 122–123.
- [4] M. B. Smith, *Compendium of Organic Synthetic Methods*; Wiley: New York, (2001); Vol. 9, pp 100-116.
- [5] D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, Leazer, J. L, Jr.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y, Key green chemistry research areas—a perspective from pharmaceutical manufacturers, *Green Chem.* (2007), 9, 411-420.
- [6] D. D. Pietro, R. M. Borzilleri and S. M. Weinreb, beta-Tosylethylamine: A Useful Reagent for Preparation of N-Protected Amides, Carbamates, and Related Compounds. Application to Synthesis of beta-Lactams, *J. Org. Chem.*, (1994), 59, 5856-5857 .
- [7] S. A. Miller and A. R. Chamberlin, Highly selective formation of cis-substituted hydroxylactams via auxiliary-controlled reduction of imides, *J. Org. Chem.*, (1989), 54, 2502 -2504.
- [8] J. A. Seijas, M. P. Vázquez-Tato, M. M. Martínez and G. Núñez-Corredoira, Direct Synthesis of Imides from Dicarboxylic Acids using Microwaves, *J. Chem. Res. (S)* ,(1999), 420-421

- [9] F.Hassanzadeh, M.Rabbanib, and G.Ali Khodarahmia, Synthesis and Evaluation of the Anxiolytic Activity of Some Phthalimide Derivatives in Mice Model of Anxiety, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* (2012), 11 (1): 109-115.
- [10] Almarsson, Ö.; Zaworotko, M. J. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines, *Chem. Commun.* (2004), 17, 1889–1896.
- [11] Md. Ayub Ali,* A.Nath, Direct Synthesis of Diamides from Dicarboxylic Acids with Amines Using Nb₂O₅ as a Lewis Acid Catalyst and Molecular Docking Studies as Anticancer Agents, *ACS Omega*, (2021), v.6, p.25002–25009.
- [12] Vadavi.R, et al, Crystal structure of nonadentate tricompartamental ligand derived from pyridine-2,6-dicarboxylic acid: Spectroscopic, electrochemical and thermal investigations of its transition metal(II) complexes. *spectrochimia acta part A* , (2011), 79; 348-355.
- [13] S.M.Jadhav, V.A.Shelke, S.G.Shankarwar, A.S.Munde & T.K.Chondhekar, Synthesis, spectral, thermal, potentiometric and antimicrobial studies of transition metal complexes of tridentate ligand, *Journal of Saudi Chemical Society* .(2014), V18, pp.27-34.