جامعة الموصل

كلية التربية للعلوم الصرفة

دراسة ثرموداينميكية للمعقدات المشتقة من بعض العناصر ثنائية التكافؤ مع الأدوية عمليا ونظريا وتقييم الفعالية الحيوية

مشتاق سعد يونس محمد العبيدي

أطروحة دكتوراه

الكيمياء

باشراف

الأستاذ المساعد	الأستاذ
الدكتور محمد محمود حسين النعيمي	الدكتور جاسم محمد الياس

١٤٤٧هـ

٢٠٢٦ م

الخلاصة

تضمنت هذه الاطروحة أربعة مسارات وكالاتي

1- المسار الأول : (تحضير نوعين من الليكندات):

a- ليكاند الازو L1

N-(5-methyl-4,5-dihydroisoxazol-3-y4-((naphthalene-2-yloxy)diazenyl)benzenesulfonamide تم تحضيره بخطوتين هما: تحضير ملح الدايزونيوم (من خلال استخدام المضاد الحيوي (Sulfamethaxazole) في وسط حامضي عند درجة حرارة (5°C- 0) تلتها عملية الاقتران (الازوته) مع مركب (2-Naphthol) في الايثانول المطلق .

b- الليكند قاعدة شيف L2

L2= 2-hydroxy-5-((4-hydroxybezylidene)amino)benzoic acid

تم تحضيره من التفاعل التكثيفي مابين المركب 5-Amino Salicyclic acid والمركب 4-hedroxy bezaldehyde باستخدام حامض الخليك الثلجي كعامل مساعد والايثانول كمذيب .

2- المسار الثاني (تحضير أربعة أصناف من المعقدات اللاعضوية) :

a- معقدات أحادية النواة (A1-A10) بأستخدام ليكاند الازو كليكاند اولي مع كلوريدات Co(II) , Ni(II) ,Cu(II) , Zn(II) , Cd(II) واحد القواعد النتروجينية 1,10-فينانثرولين(Phen) او 2,2-bipyridine (bipy) كليكاند ثانوي وبنسبة مولية 1:1:1 L1:M:N-basic ذات الصيغ العامة

[M(L1)phen)Cl2].2H2O

[M(L1)(bipy)CL2].2H2O

M = Co(II) , Ni (II) , Cu(II) , Zn(II) , Cd(II)

b- معقدات أحادية النواة (A11-A20)

باستخدام ليكاند قاعدة شيف L2 كليكاند اولي مع كلوريدات Co , Ni,Cu,Zn,Cd(II) وأحد القواعد النتروجينية وبنسبة مولية (1:1:1) L1:M:N-basic ذات الصيغ العامة

[M(L2)(phen)Cl2].2H2O

[M(L2)(bipy)Cl2].2H2O

M= Co(II) , Ni(II) , Cu(II) , Zn(II) , Cd(II)

c- شخصت الليكاندات والمعقدات كافة بطرائق فيزيائية وكيميائية مثل درجات الانصهار

والتحليل الدقيق للعناصر ، طيف الاشعة تحت الحمراء والاطياف الالكترونية وطيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (^{1}HNMR) بالإضافة الى قياسات الحساسية المغناطيسية والتوصيلية الكهربائية المولارية وطيف الامتصاص الذري . اذ دلت نتائج التوصيلية المولارية للمعقدات على انها غير الكتروليتية (غير موصلة) أي انها معقدات متعادلة واتضح من هذه القياسات ان الشكل الهندسي لجميع المعقدات ثماني السطوح الأكثر احتمالا ، ففي معقدات الصنف الأول تبين ان الليكاند الاولي L1 يتناسق بشكل ثنائي السن من خلال ذرة الاوكسجين لمجموعة السلفونيل وذرة نتروجين مجموعة الأمين .

اما الليكاندين الثانوي (phen , bipy) فيتناسق بشكل ثنائي السن من خلال ذرات النتروجين مع ايوني كلور ليصبح التناسق سداسيا حول كل ايون فلزي ويعطي الشكل ثماني السطوح ، اما معقدات الصنف الثاني فأن الليكاند الاولي L2 يتناسق بشكل ثنائي السن من خلال ذرة الاوكسجين الفينولية وذرة الاوكسجين لمجموعة الكاربوكسيل بدون فقدان للبروتون والليكاند الثانوي أيضا يتناسق كما في معقدات الصنف الأول مع ايوني كلور ليصبح التناسق سداسيا حول كل ايون فلزي ويعطي الشكل ثماني السطوح .

المسار الثالث : دراسة المعقدات (A1-A20) المحضرة فيزيائياً

بعد تحضير وتشخيص جميع المعقدات التي تم الحصول عليها في المسار البحثي الثاني تمت دراستها ثرموداينميكياً عند خمسة درجات حرارية (298, 303, 308, 313 and 318°K) من خلال إيجاد ثوابت استقرارها عند الدرجات الحرارية الخمسة وعند الظروف المثلى لكل منها، بعد أن تم تقدير نسب المكونات لكل معقد بأستخدام طريقة النسبة المولية والتي كانت (1:1:1) والتي تطابقت مع دراسة المسار الثاني اللاعضوي. هذا شجعنا على حساب المتغيرات الثرموداينميكية ΔG° و ΔH و ΔS° ، فتبين انها تفاعلات تلقائية وباعثة للحرارة وأكثر إنتظاماً من خلال اشاراتها السالبة جميعها على الترتيب.

المسار الرابع :دراسة المعقدات (A1-A20) المحضرة نظريا مع تقييم الفعالية الحيوية

تم دعم الجانب العملي الفيزيائي بدراسة نظرية بأستخدام البرامج الكيميائية مثل برنامج Chem draw حيث رُسمت المركبات في برنامج Chem 2D ومن ثم تم تخفيض الطاقة في البرنامج

Chem 3D وإكمال الدراسة النظرية حسب نظرية Hatree-Fouk والمختصرة برمز (HF) من خلال حساب قيم HOMO , LUMO لتحديد موقع الارتباط وتكوين المعقدات، ومن ثم مقارنتها مع الدراسة الثرموداينميكية العملية. وأخيراً دُرست الفعالية الحيوية لجميع المعقدات باستخدام ثلاث أنواع من البكتريا السالبة والموجبة لكراهام وهي *Staphylococcus aureus* , *Klebsiella pneumonia* و *pseudomonas.sppl* بأستعمال ثنائي مثيل سلفوكسيد (DMSO) كمذيب باستخدام نموذج للسيطرة (Control) ودراسة تأثيره على نمو البكتيريا في الظروف نفسها لتجنب تداخلات المذيب ، وتبين أن بعض هذه الليكاندات والمعقدات لها فعالية عالية .

Abstract

This dissertation comprises four research pathways as follows:

1- First Pathway: (Synthesis of Two Ligands)

a) Azo Ligand (L1)
N-(5-methyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl-4-((naphthalene-2-yloxy)diazenyl)benzenesulfonamide)

The ligand was synthesized via a two-step procedure. The first step involved the preparation of the diazonium salt through diazotization of the antibiotic Sulfamethoxazole in an acidic medium at a temperature range of 0–5 °C. This was followed by an azo coupling reaction with 2-Naphthol in absolute ethanol.

b) Schiff Base Ligand (L2)
2-hydroxy-5-((4-hydroxybenzylidene)amino)benzoic acid (L2)

This ligand was synthesized via a condensation reaction between 5-Aminosalicylic acid and 4-Hydroxybenzaldehyde, using glacial acetic acid as a catalyst and ethanol as the solvent.

2- Second Pathway: (Synthesis of Four Types of Inorganic Complexes)

a) Mononuclear Complexes (A1–A10)

Mononuclear complexes were synthesized using the azo ligand (L1) as the primary ligand in combination with the chlorides of _element","Co(II)","cobalt ion"], ["chemical_element","Ni(II)","nickel ion"], _element","Cu(II)","copper ion"], chemical_element","Zn(II)","zinc ion"], and chemical_element","Cd(II)","cadmium ion"], together with a nitrogenous base—either 1,10-phenanthroline (Phen) or 2,2′-bipyridine (Bipy)—as the secondary ligand, in a 1:1:1 molar ratio.

The general formulas of these complexes are:

[M(L1)(phen)Cl2]·2H2O[M(L1)(phen)Cl_2]\cdot 2H_2O[M(L1)(phen)Cl2]·2H2O
[M(L1)(bipy)Cl2]·2H2O[M(L1)(bipy)Cl_2]\cdot 2H_2O[M(L1)(bipy)Cl2]·2H2O

Where M = Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II).

b) Mononuclear Complexes (A11–A20)

These complexes were prepared using the Schiff base ligand (L2) as the primary ligand with chlorides of Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), or Cd(II), and a nitrogenous base (Phen or Bipy) in a 1:1:1 molar ratio.

The general formulas are:

[M(L2)(phen)Cl2]·2H2O[M(L2)(phen)Cl_2]\cdot 2H_2O[M(L2)(phen)Cl2]·2H2O
[M(L2)(bipy)Cl2]·2H2O[M(L2)(bipy)Cl_2]\cdot 2H_2O[M(L2)(bipy)Cl2]·2H2O

Where M = Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II).

c) Characterization of Ligands and Complexes

All ligands and complexes were characterized using various physical and chemical methods, including: melting point determination, elemental analysis, infrared (IR) spectroscopy, electronic absorption spectra, proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR), magnetic susceptibility measurements, molar conductivity, and atomic absorption spectroscopy.

The molar conductivity results indicated that the complexes are non-electrolytic (i.e., neutral complexes). Analysis of these measurements suggested that the most probable geometry for all complexes is octahedral.

- In the first type of complexes, the primary ligand (L1) coordinates in a bidentate manner through the oxygen atom of the sulfonyl group and the nitrogen atom of the amino group. The secondary ligands (Phen or Bipy) coordinate bidentately via nitrogen atoms with chloride ions, resulting in octahedral coordination around each metal ion and an overall octahedral geometry.
- In the second type of complexes, the primary ligand (L2) coordinates bidentately through the phenolic oxygen and the carboxyl oxygen without deprotonation. The secondary ligand coordinates similarly to the first type with chloride ions, leading to an octahedral coordination around each metal ion and an overall octahedral geometry.

Third pathway: Physical study of the prepared complexes**(A1-A20)**

After the preparation and characterization of all complexes obtained in the second research pathway, they were studied thermodynamically at five

temperatures (298, 303, 308, 313, and 318 K) by determining their stability constants at these temperatures under their respective optimal conditions. The stoichiometry of each complex was estimated using the molar ratio method, which was found to be 1:1, consistent with the inorganic study of the second pathway. This encouraged us to calculate the thermodynamic parameters ΔG°, ΔH°, and ΔS°. The results indicated that the reactions are spontaneous, exothermic, and more ordered, as evidenced by the negative signs of all the parameters, respectively.

Fourth Pathway: Theoretical study(A1-A20) of the synthesized complexes and evaluation of their biological activity

The experimental physicochemical studies were complemented by a theoretical investigation using chemical software programs such as ChemDraw. The compounds were initially modeled in Chem2D, followed by energy minimization in Chem3D. The theoretical calculations were performed according to the Hartree–Fock (HF) method, where the HOMO and LUMO energies were determined to identify the binding sites and elucidate the formation of the complexes. These theoretical findings were subsequently compared with the experimental thermodynamic data.

Furthermore, the biological activity of all synthesized complexes was evaluated against three Gram-positive and Gram-negative bacterial strains: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas* spp. Dimethyl sulfoxide (DMSO) was used as the solvent, and a control model was employed to assess the effect on bacterial growth under identical conditions, thereby avoiding solvent interference. The results indicated that several of the ligands and their corresponding complexes exhibited significant biological activity.

University of Mosul
College of Education
for Pure Science

A Thermodynamics Study for Complexes Derived from Some Divalent Metal Ions with Drugs Practically and Theoretically and Evaluation of Biological Activity

Mushtaq Saad Younis Muhammed Al-Obaidi

Ph.D. Thesis
Chemistry

Supervised by

Assist. Prof.
Dr.Mohammad Mahmoud Hussein Al-Niemi

Prof.
Dr.Jassim Muhammad Alyass

2026 A.D. 1447.H.