

## ربط الريبو فلافين مع اللواجن (المرتبطات) من نمط TPAs الحاوية على ذرتي هالوجين مستبدلة بالموقع $\alpha$ -

د. ناصر ثلاج\*

### الملخص

بعد أن تمت دراسة معقدات اللواجن (المرتبطات) من النمط TPAs البسيطة والمستبدلة في الموقع  $\alpha$ - والتي هي رباعية التمخبل، وما أظهرته (وبالأخص تلك المستبدلة بذرة هالوجين) من خواص مهمة للغاية لعملية تنشيط الأكسجين ونقله نحو ركازة. وبعد أن تمكنا في دراسة سابقة من ربط الريبو فلافين والذي يؤدي دوراً مانحاً للإلكترونات في عمليات الأكسدة البيولوجية مع الـ DPAs (مرتبطات ثلاثية التمخبل)؛ مما سمح لنا بتشكيل مركز تنشيط إرجاعي للأكسجين الجزيئي. نعرض في هذه الورقة العلمية عملية ربط الريبو فلافين مع المرتبطات رباعية التمخبل، وذلك بتفاعل برومو رباعي خلات الريبو فلافين مع اللواجن من نمط TPAs المستبدلة في الموقع  $\alpha$ - على إحدى حلقات البيريدين بزمرة سيانو، وعلى حلقتي البيريدين الأخرين بالموقع  $\alpha$ - بذرتي هالوجين متبوعة بإرجاع زمرة السيانو إلى زمرة أمين، حيث يتم الربط مع الريبو فلافين من خلال زمرة الأمين ضمن شروط تفاعلية خاصة مما يسمح لنا بتشكيل لواجن (مرتبطات) لمركز تنشيط إرجاعي للأكسجين الجزيئي رباعي التمخبل.

**الكلمات المفتاحية:** الريبوفلافين/ اللواجن من نمط TPAs/ كيمياء كهربائية/  
مانح للإلكترونات/ رباعي التمخبل.

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

## Conjugation of Riboflavin to TPAs Ligands with two halogens atoms in $-\alpha-$ position substitution

Dr. Nasser THallaj\*

### Abstract

In a previous study, the complexes of the ligands TPAs [tris(pyridin-2-ylmethyl)amine] and TPAs with  $-\alpha-$  position substitution by halogens (tetradents) have shown very important properties in the process of oxygen activation and transfer to substrate. On the other hand, we have been able to conjugate riboflavin, which plays the role of electron-mediator in biological oxidation processes with a trident ligand; the DPAs, this allowed us to obtain reductive activation of dioxygen molecule. In this paper, we aim to bind the riboflavin molecule to a set of TPAs ligands with two  $-\alpha-$ -position substitutions by halogens and a third one by cyano-group. After the reduction of cyano-group to primary amin, which allowed the binding to riboflavin under special reactional conditions, we have obtained ligands to form a reductive activation center capable of dioxygen activation.

**Key words:** Riboflavin / TPAs ligands / Electrochemistry / Electron Mediator / Tetradents.

---

\* Faculty of Pharmacy Syrian Private University Damascus- Syria

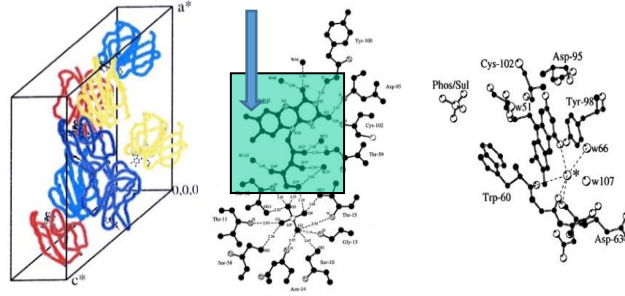
### المقدمة:

دُرست معقدات الحديد الثنائي المختلفة بشكل موسع خلال السنوات السابقة مع رباط (متمخبات) من نمط TPAs، وقد استطعنا إجراء تعديلات بنيوية مكنتنا من التحكم بالبنية الفراغية للمعقد عن طريق اصطناع العديد من اللواجن. أُجريت دراسات لمعقدات هذه المرتبطات أو المتمخبات ومشتقاتها الوظيفية المتعددة بشكل جيد في السنوات الأخيرة، بعضها أعطت مماثلات وظيفية لبعض أنزيمات الحديد اللاهيمية والتي تقع ضمن مجال تنشيط الأكسجين الجزيئي<sup>[1]</sup> مع الأخذ بالحسبان أنه غالباً ما يستعمل فوق أكسيد الهيدروجين (الماء الأكسجيني) كعامل مانح للأكسجين<sup>[2-5]</sup>.

دُرست في السنوات العشر الأخيرة معقدات الحديد الثنائي مع المرتبطات من نمط TPA مع مستبدلات متعددة بشكل موسع<sup>[6,7]</sup> حيث استعمل الأكسجين الجزيئي بدل الماء الأكسجيني، وتجدر الإشارة إلى أن الفاعلية تجاه الأكسجين الجزيئي لا تتم إلا مع الحديد الثنائي المرتبط مع الركيزة المنشطة للمركز المعدني. من الأمثلة المعروفة عن ذلك الكاتيكولات والثيولات (Catechols and Thiols)<sup>[8-10]</sup>.

تُمثل محاولة محاكاة النظم البيولوجية التي تقوم بتفاعلات وساطة حيوية لتحقيق تفاعلات كيميائية بشروط لطيفة<sup>[11,12]</sup> تحدياً كبيراً للكيميائيين. دُرست عملية التحكم بالنظم البيولوجية وتصميمها وتعديلها في محاولة لتقليد الموروث الطبيعي باستعمال تقنية تجميع الجزيئات الحيوية وربطها بجزيئات كيميائية اصطناعية سابقاً، وبشكل جيد، وذلك عن طريق تفاعلات الاصطناع العضوي؛ مما سمح للكيميائيين بإجراء تعديلات على بنى البروتينات، وأدى لتصميم الأنزيمات الاصطناعية<sup>[1]</sup>. سمحت بعض المعطيات غير المتوقعة الناتجة عن هذه التعديلات في بنية البروتينات باكتشاف أصناف جديدة من الأنزيمات<sup>[2]</sup>. على سبيل المثال، فإن مماثلات الفلافين معروفة بشكل جيد بتفاعلات الوساطة مثل أكسدة الأمينات الثالثية، السولفيدات،

الكيتونات، ويُستعمل الهيدروبيروكسيد (الماء الأكسجيني) بشكل عام كوسيط للأكسدة [3-5]. أيضاً، نجد بعض الحالات التي يُستعمل فيها الأكسجين الجزيئي [8].  
تكمّن فكرة هذا البحث بتفعيل أحد الجوانب الحرة المتوافرة في الريبو فلافين والتي لاتعيق ارتباطه بالبروتين صغير الحجم (papain) والذي يمثل الجزء الحيوي في محاولة تحقيق تفاعل أكسدة ثنائي هيدرو نيكوتين أميد [2] الشكل 1.



الشكل 1: البنية الفراغية بالأشعة السينية (X-ray) لمعقد ابوفلافودوكسين/ريبوفلافين (apoflavodoxin\riboflavin complexe) الموجود بالبكتيريا [13]. ديسيلفوفيريوفولغيرز (*Desulfovibrio vulgairs*) وذلك بحسب (Hildenborough) والذي يظهر زمرة مثل حرة (المشار إليها بالسهم) موجودة على الريبو فلافين والتي يمكن أن تفعل عن طريق ربطها بمعقد معدني.

استعرضنا في هذه الدراسة عملية تحضير لواجن رباعية التخلب (Tetradents) بحيث حددنا سلفاً شكل الربيطه؛ مما يُظهر تأثير العامل الفراغي مع تحسين تأثير هذه الربيطه على المركز المعدني عن طريق إضافة مستبدلات هالوجينية في الموقع  $\alpha$ - بالنسبة لحلقة البيريدين ذات الفعل الساحب للإلكترونات بمحاولة لتوظيف العامل الإلكتروني في تشكيل هكذا لواجن، كما يمكننا إضافة مستبدلات متنوعة مدروسة سابقاً وموصوفة جيداً من حيث تعقيدها مع المعدن،

ونمط التساند خماسي او سداسي التساند وفاعليتها مع الأوكسجين الجزيئي وأثر تغيير أنماط المرتبطات على هذه الفاعلية [14,15] .

دُرس أول مثال عن هذا الربط مع جزيئة هيم (hemes) منذ فترة لابأس بها كمثال عن أنزيمات الهيدروكسيلاز نصف الاصطناعية، ومن أوضح الأمثلة عن ذلك أنزيمات P-450 الفاعلة من دون أن تترافق مع الريدوكتاز [9] (reductase).

دُرس سابقاً وبصورة مفصلة ربط الريبوفلافين بشكل تكافؤي مع البروتوبورفيرين (protoporphyrin IX)؛ مما سمح بالتنشيط الإرجاعي للأوكسجين الجزيئي عن طريق الميوغلوبين الاصطناعي [10] (myoglobin artificial). في هذا المثال يكون ارتباط البروتين في المعقد بورفيرين/فلافين من طرف البورفيرين.

يمكن أن ترتبط مشتقات الفلافين مع البروتينات عن طريق الفلافين نفسه، إن قابلية الفلافين للارتباط مع حامل للإلكترونات منخفض الكمون، مثل الفلافوبروتين لتشكيل معقدات ثابتة متعارف عليها بشكل جيد في المكتبة العلمية [6,7,16].

في هذه الحالة يقوم جزء الفلافين بدور الموقع الذي يحدث عليه التفاعل. يؤدي الفلافين ومشتقاته في عمليات الأوكسدة البيولوجية دور المانح للإلكترونات (electron mediators)؛ لذلك يحتاج هذا التجمع من مشتقات الفلافين إلى نظم موصلة للإلكترونات.

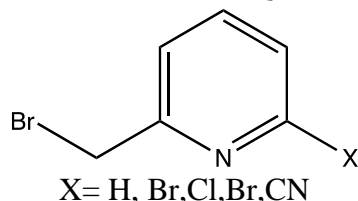
إن حقيقة إمكانية أن يقوم معقد الفلافين/فلافودوكسن (flavin/flavodoxin) بوظيفة حامل للإلكترون واحد ضمن مجال قريب من كمون مساري الهيدروجين كما استعرضناه سابقاً (مما سمح بتعديل بنية الجزء المرتبط بالريبو فلافين)، تمكننا أن نضيف مجموعات ساحبة للإلكترونات أو مانحة للإلكترونات. إذا ثبتنا العامل الفراغي، وقمنا بدراسة العامل الإلكتروني، أو يمكن أن نثبت العامل الإلكتروني، ونقوم بتعديل البنية الفراغية، ومن ثم إجراء تعديلات تسمح بتطوير العامل

الإلكتروني بما يتوافق وأهداف الدراسات المراد تطبيقها على هذا النمط من الأنزيمات الصناعية، ويمكن لنا أن نقوم بكتنا العمليتين في الوقت نفسه. لقد تمت دراسة معقدات ثنائي كلوريد الحديد مع لواجن (مرتبطات) تحوي مستبدلات على حلقة البيريدين في الموقع  $\alpha$ - بشكل موسع خلال السنوات السابقة، وقد استطعنا إجراء تعديلات بنيوية مكنتنا من التحكم بالبنية الفراغية للمعقد عن طريق اصطناع العديد من اللواجن.

#### مواد البحث

لقد تمت دراسة جميع المركبات المصنعة بواسطة مطيافية الطنين النووي المغناطيسي للبروتون والكربون ( $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy) نوع بروكر (Bruker AC 300) عند 300.130 ميغاهيرتز (75.486 ميغا هيرتز) ولفلور ( $^{19}\text{F}$ ) باستعمال الجهاز نفسه مع تعديل المجال إلى (282.4045 ميغا هيرتز) وكمركب مرجعي أخذ المركب  $\text{CFCl}_3$ . وتم أيضاً تحليل المركبات بواسطة التحليل العنصري (elemental analysis)، واستخدمت مطيافية الكتلة عند الضرورة، وهي من نوع (MicroTOF). أجريت هذه التحاليل كافة في المخابر التابعة للمركز الوطني للأبحاث العلمية (CNRS) في جامعة ستراسبورغ، فرنسا.

طريقة عامة لاصطناع 2-halogen-6-bromomethylpyridine



يذاب (57 ميلي مول) مركب 2-هالو-6-ميثيل بيريدين المتوفر تجارياً ( يكون 6-ميثيل بيريدين في حال عدم وجود مستبدل الهالوجين) في 200 مل من رباعي كلور الكربون، ومن ثم يضاف 10.14 غرام (56 ميلي مول) من (N-bromo-succinimide, NBS)، ويضاف إلى المزيج كمية من مبادر البرومة، وهو فوق

أكسيد البنزويل ثم يُقطر المزيج تقطيراً مرتداً لمدة 5 ساعات عند درجة حرارة 90 درجة مئوية. يبرد المزيج بعد انقضاء المدة المحددة ثم يرشح لفصل الصلب عن المحلول، ويبخر المحل، ويتم فصل المركبات باستعمال كروماتوغرافيا عمود الفصل باستعمال السيليس (أبعاد العمود قطر 4 سم وارتفاع 45 سم) يتم فصل مركب 2-فلورو-6-برومو ميثيل بيريدين والذي يملك (للمشتق الفلوري  $R_f=0.49$ )، (للمشتق الكلوري  $R_f=0.43$ )، (للمشتق البرومي  $R_f=0.39$ )، (للمشتق السيانو  $R_f=0.45$ ) يُستعمل التولوين كسائل حامل للمركب في عمود الفصل، وفي تتبع عملية الفصل بكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة، بنهاية العملية نحصل على مردود 48% كمركب صلب أبيض اللون.

المشتق الفلوري:

التحليل العنصري:

$C_6H_5NBrF$  : القيمة المحسوبة : % : C: 37.93; H: 2.65; N: 7.37.

القيمة المقاسة : % : C: 37.60; H: 2.21; N: 7.17.

$NMR^1H$  : ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm) :

7.78, 1H, dd,  $^3J_{HH} = 8.05$  Hz,  $^3J_{HF} = 7.05$  Hz; 7.30, 1H, dd,  $^3J_{HH} = 7.32$  Hz,  $^5J_{HF} = 2.20$  Hz; 6.85, 1H, dd,  $^3J_{HH} = 8.23$  Hz,  $^4J_{HF} = 2.74$  Hz; 4.44, 2H, s.

$NMR^{19}F$  : ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm) : -66.88 ppm,  $^3J_{FH} = 7.05$  Hz.

المشتق الكلوري:

التحليل العنصري:

$C_6H_5NBrCl$  : القيمة المحسوبة : % : C: 34.90; H: 2.44; N: 6.78.

القيمة المقاسة : % : C: 34.80; H: 2.40; N: 6.73.

$^1H$  NMR.: ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 7.66 (t,  $CH_\gamma$ , 1H), 7.38, (d,  $CH_\beta$ , 1H), 7.25 (d,  $CH_\beta$ , 1H); 4.48, (s,  $CH_2$ , 2H).

### المشتق البرومي

التحليل العنصري:  $C_6H_5NBrBr$  : القيمة المحسوبة : %: C: 28.72; H: 2.01; N: 5.58.

القيمة المقاسة : %: C: 28.66; H: 1.98; N: 5.53.

$NMR^1H$ : ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm): 7.7( t,1H, $CH_\gamma$ ) -7.35, (dd,1H, $CH_\beta$ ) 7.3, (dd,1H, $CH_{\beta'}$ )  $H_{arom}$ , m; 4.41, 2H, s.

مشتق السيانو:

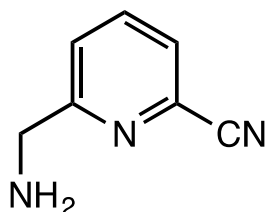
### التحليل العنصري:

$C_7H_5N_2Br$  : القيمة المحسوبة : %: C: 42.67; H: 2.56; N: 14.22.

القيمة المقاسة: %: C: 42.64; H: 2.53; N: 14.19.

$NMR^1H$ ,  $\delta$ , ppm,  $CDCl_3$  : 7.86(t,1H, $CH_\gamma$ ); 7.69(dd,1H, $CH_{\beta'}$ ); 7.62(dd,1H, $CH_\beta$ ); 4.55(s,2H, $CH_2$ ).

### اصطناع 6-(aminomethyl)picolinonitrile



يذاب (29.7 ميلي مول) من 2-سيانو-6-بروموميثيل بيريدين في 50 مل من DMF، يضاف إليه 11.8 جرام (63.9 ميلي مول) من فتالاميد البوتاسيوم، ثم يضاف كمية 6.38 جرام (73.7 ميلي مول) من كربونات الصوديوم الحامضية. يُفطّر المزيج تقطيراً مرتداً لمدة 3 ساعات، يُترك بعدها لتتخفف حرارته لدرجة حرارة الغرفة، ويتم بعدها ترشيح المزيج، ويفصل المركب الصلب الأبيض عن الرشاحة والتي تؤخذ ويبخر المحل عنها ثم يضاف الماء المقطر بشكل تدريجي حتى يتشكل راسب أبيض يتم ترشيحه، ويكون هذا الراسب هو مشتق الفتالاميد للمركب المطلوب.



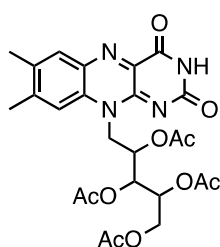
يضاف إلى الراسب الأبيض 150 مل من بروم الهيدروجين (48%) يُقطر المزيج تقطيراً مرتداً لمدة 15 ساعة. يبرد المزيج بعد انتهاء التقطير إلى حرارة الغرفة ثم يبرد المزيج إلى درجة حرارة الصفر المئوية؛ فنحصل على راسب هو حمض الفتاليك والذي يفصل بالترشيح. تؤخذ الرشاحة وتبرد إلى درجة الصفر المئوية بواسطة حمام ثلجي، ويضاف إلى الرشاحة محلول 10 مولي من هيدروكسيد الصوديوم بشكل تدريجي مع التحريك حتى نصل إلى وسط قلوي يتم استخلاص المركب من الطور المائي بواسطة ثنائي إيثيل الإيثر عدة مرات، ثم يتم تجفيف الطور العضوي (pH=10) بواسطة كبريتات المغنيزيوم اللامائية، ومن ثم يتم تبخير ثنائي إيثيل الإيثر؛ فنحصل على 3.04 غرام من (6-سيانو بيرين -2-ايل) ميثيل أمين ويكون المرود 58%.

5.30: التحليل العنصري: C: 63.14%; H: 5.22%; N: 31.56%.  
 $C_7H_7N_3$  : القيمة المحسوبة : C: 63.14; H: 5.22; N: 31.56.

القيمة المقاسة : C: 63.08; H: 5.22; N: 31.49.

$^1H$ -NMR: (CDCl<sub>3</sub>, □ ppm): 7.6 (dd, 1H), 7.3-7.1 (m, 2H), 4.0 (s, 2H), 2.0 (br s, 2H, NH).

اصطناع riboflavin tetra Acetae :



Müller<sup>21</sup> اصطناع رباعي خلات ريو فلافين وذلك حسب المرجع

بإذابة 20 غرام من الريبوفلافين (36.54 ميلي مول) في 75 مل من حمض الخل 100%، ويضاف إليها كمية مماثلة أي 75 مل من بلا ماء حمض الخل في دورق ثنائي الرأس بحيث يحرك المزيج، ويضاف إليه بالتقطيع ما مقداره 8 مل من حمض بيركلوريك الكثيف والمبرد حتى درجة الصفر المئوية، يستمر تحريك الخليط التفاعلي بعد إضافة الوسيط مدة ساعة، ومن ثم يضاف 11 مل من الماء المبرد حتى درجة الصفر مئوية، يتم بعدها استخلاص الناتج بواسطة ثنائي كلور الكربون 3 مرات 50 مل كل مرة. يجفف الطور العضوي بواسطة كبريتات المغنيزيوم اللامائية، ومن ثم يتم ترشيح المزيج، وتؤخذ الرشاحة، ويتم تقليص الحجم حتى 20 مل بواسطة المبخر الدوار، يتم ترسيب الناتج عن طريق إضافة ثنائي إيثيل الإيثر الجاف بالتقطيع حتى تمام الترسيب، يتم بعدها فصل الراسب بعملية ترشيح بواسطة ورق الترشيح المخبري، ويتم بعدها غسل الراسب بواسطة ثنائي إيثيل الإيثر الجاف والبارد ثلاث مرات في كل مرة 30 مل، ومن بعدها يجفف الراسب باستعمال المخلية، فنحصل على راسب أصفر شاحب مع مردود 90%.

التحليل العنصري:  $C_{17}H_{20}N_4O_6$  : القيمة المحسوبة : C: 54.25.14; H: 5.36; N: 14.89.

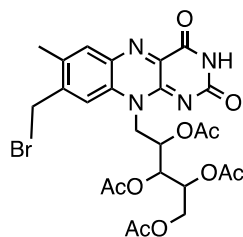
القيمة المقاسة : C: 54.22.14; H: 5.31; N: 14.82.

**NMR<sup>1</sup>H:**  $\delta$ ,  $CDCl_3$ , ppm: 8.5 (s, 1H, Ar); 8.02 (s, 1H, NH); 7.56 (s, 1H, Ar); 5.74-7.60 (1H, CH aliphatic); 5.50-5.35 (m, 2H, CH, aliphatic); 5.28 – 5.70 (Large, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 4.50-4.37 (dd, 1H, aliphatic); 4.30-4.14 (dd, 2H, aliphatic); 2.56 (s, 3H, methyl); 2.44 (s, 3H, methyl); 2.28 (s, 3H, acetyl); 2.21 (s, 3H, acetyl); 2.07 (s, 3H, acetyl); 1.75 (s, 3H, acetyl).

**NMR<sup>13</sup>C:**  $\delta$ ,  $CDCl_3$ , ppm: 170.68(C, of CO, acetyl); 170.37(C, of CO, acetyl); 169.90(C, of CO, acetyl); 169.77(C, of CO, acetyl); 159(C, of CO, carbonyl, riboflavin); 155(C, of CO, carbonyl, riboflavin); 150(C, of riboflavin); 148(C, of riboflavin); 137(C, C-CH<sub>3</sub> of riboflavin); 135(C, C-CH<sub>3</sub> of riboflavin); 134(C, of riboflavin); 132(C aromatic of, CH de riboflavin); 132(C, aromatic of, CH of riboflavin); 115(C, aliphatic of CH riboflavin); 70.63(C, aliphatic of CH riboflavin); 69.59(C, aliphatic of CH riboflavin); 69.37(C, aliphatic of CH riboflavin); 68.98(C, aliphatic of CH<sub>2</sub> riboflavin); 61.86(C, aliphatic of CH<sub>2</sub> riboflavin); 24.45 (C, of CH<sub>3</sub>, acetyl);

21.04(C, of CH<sub>3</sub>, carbonyl, acetyl ); 20.80(C, of CH<sub>3</sub>, acetyl, ); 20.68(C, of CH<sub>3</sub>, acetyl, ); 20.32(C, of CH<sub>3</sub>, riboflavin ) ; 19.43(C, of CH<sub>3</sub>, riboflavin ) .

#### اصطناع bromo-tetra Acetate riboflavin



يتم الحصول على أحادي برومو رباعي خلات الريبوفلافين وفقاً للطريقة الموصوفة<sup>[27]</sup>. وذلك بإذابة 7 غرام (12.9 ميليمول) من رباعي خلات الريبوفلافين المحضر سابقاً في 70 مل من الديوكسان، ويضاف إليها 60 ملغ من المبادر، وهو بيروكسيد ثنائي البنزويل، ومن ثم يضاف ما مقداره 2.9 غرام (18 ميليمول) من البروم المحلول في 10 مل من رباعي كلور الكربون بالتقطيع مع التحريك خلال 5 دقائق ثم يُقطر المزيج تقطيراً مرتداً لمدة 20 دقيقة، يترك المزيج ليبرد إلى حرارة الغرفة ثم يتم تبخير المحل بالمبخر الدوار ومن بعدها يتم إعادة إذابة المادة الصلبة في 70 مل من ثنائي كلور الميثان، ويتم غسله بواسطة محلول موقٍ (pH=7) من الفوسفات مرتين متتاليتين، ومن ثم يغسل بالماء المقطر، ويجفف الطور العضوي بواسطة كبريتات المغنيزيوم اللامائية، يرشح المزيج، وتؤخذ الرشاحة، ويخفض الحجم حتى 20 مل بالتبخير. نحصل على المشتق البرومي لرباعي خلات الريبوفلافين عن طريق الترسيب بإضافة 80 مل من ثنائي إيثيل الإيثر الجاف والبارد؛ فنحصل على مادة صلبة صفراء اللون تجفف بالضغط المنخفض؛ فنحصل على مردود 75% من المشتق البرومي لرباعي خلات الريبوفلافين.

**التحليل العنصري:** C: 44.85%; القيمة المحسوبة: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub> Br N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: H: 4.21; N: 12.31.

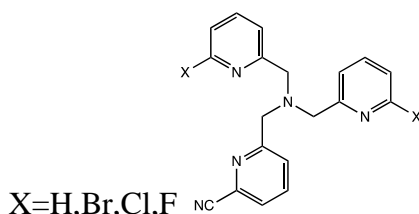
القيمة المقاسة: %: C: 44.79; H: 4.19; N: 12.28.

القيمة المقاسة:

$NMR^1H$ ;  $CDCl_3$ , ppm:  $\delta$ ,  $CDCl_3$ , ppm: 8.78 (s, 1H, NH); 8.02 (s, 1H, Ar); 7.80(s, 1H, Ar); 5.74-7.60 ( 1H, CH aliphatic ); 5.50-5.35 (m, 2H, CH, aliphatic ); 5.28 – 5.70 (Large , 2H, N-CH<sub>2</sub>); 4.67(s, 2H, CH<sub>2</sub>,of Br-CH<sub>2</sub>); 4.50-4.37 (dd, 1H, aliphatic ); 4.30-4.14 (dd, 2H, aliphatic ); 2.58 (s, 3H, methyl ); 2.29 (s, 3H, acetyl); 2.24 (s, 3H, acetyl); 2.08 (s, 3H, acetyl); 1.75 (s, 3H, acetyl).

$NMR^{13}C$   $\delta$ ,  $CDCl_3$ , ppm:170.68(C, of CO, acetyl );170.37(C, of CO, acetyl );169.90(C, of CO, acetyl );169.77(C, of CO, acetyl ); 159(C, of CO, carbonyl, riboflavin ); 155(C, of CO, carbonyl, riboflavin ); 150(C, of riboflavin ); 148(C, of riboflavin); 137(C,C-CH<sub>3</sub> of riboflavin);135(C,C-CH<sub>3</sub> of riboflavin); 134(C, of riboflavin); 132(C aromatic of,CH of riboflavin); 132(C, aromatic of,CH of riboflavin); 115(C, aliphatic of CH riboflavin); 70.63(C, aliphatic of CH riboflavin); 69.59(C, aliphatic of CH riboflavin); 69.37(C, aliphatic of CH riboflavin); 68.98(C, aliphatic of CH<sub>2</sub> riboflavin); 61.86(C, aliphatic of CH<sub>2</sub> riboflavin); 30.8(C, of CH<sub>2</sub>-Br); 24.45 (C, of CH<sub>3</sub>, acetyl ); 21.04(C, of CH<sub>3</sub>, carbonyl, acetyl ); 20.80(C, of CH<sub>3</sub>, acetyl, ); 20.68(C, of CH<sub>3</sub>, acetyl, ); 20.32(C, ofCH<sub>3</sub>, riboflavin ); 19.43(C, of CH<sub>3</sub>, riboflavin ).

### طريقة عامة لاصطناع TPAX<sub>2</sub>CN



يذاب (6 ميلي مول) من 6-(أمينوميثيل)بيكولينونتريل

(6-(aminomethyl)picolinonitrile) في 200 مل من الإيثانول ويضاف إليه

(12 ميلي مول) من 2-هالوجين 6-بروموميثيل البيريدين-6-halogen-2)

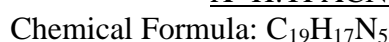
(bromomethylpyridine) وفي حال الحالة البسيطة يكون 6-بروموميثيل

البيريدين (6-bromomethylpyridine) ويضاف إليها (24 ميلي مول) من

كربونات الصوديوم (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) يُقَطَّر المزيج تقطيراً مرتداً لمدة 14 ساعة عند

درجة حرارة 95<sup>0</sup>C بعد نهاية المدة المذكورة يتم تبخير المحل بشكل كامل . يضاف

الماء المقطر للتخلص من كربونات الصوديوم، وتتم إضافة محل ثنائي كلور الكريون لحل المركب المطلوب، ويفصل الطور العضوي الذي يحوي المركب المطلوب، ويجفف باستعمال كبريتات المغنيزيوم اللامائية  $MgSO_4$ . يرشح المزيج لفصل كبريتات المغنيزيوم عن الطور العضوي، يبخر المحل، تُعاد بلورة الناتج عن طريق استعمال البنثان البارد ( $-20^{\circ}C$ ) والمردود يكون 80% في الحالة البسيطة غير المستبدلة، 59% في حالة الاستبدال بالفلور، و 63% في حالة الاستبدال بالكلور، و 52% في حالة الاستبدال بالبروم.



التحليل العنصري:

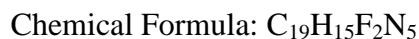
القيمة المحسوبة: C% :72.36 ;H%:5.43; N%:22.21.

القيمة المقاسة: C% :72.63; H%:5.08; N%:22.42.

RMN  $^1H$ ,  $\delta$ , ppm,  $CDCl_3$ : 8.53(m,2H, $CH_a$ ); 7.82(dd,1H, $CH_{\beta 1}$ ); 7.77(t,1H, $CH_{\gamma 1}$ ); 7.65 (td,2H, $CH_{\gamma}$ ); 7.54(dd,1H, $CH_{\beta 1'}$ ); 7.51(dt,2H, $CH_{\beta'}$ ); 7.15(m,2H, $CH_{\beta}$ ); 3.92 (s,2H, $CH_2$ ); 3.88 (s,4H, $CH_2$ ).

RMN  $^{13}C$ : 162(1C,2'); 159(2C,2); 149(2C,6); 137(1C,4'); 136(1C,4); 132(1C,6'); 127(1C,3'); 126(1C,5'); 123(2C,3); 122(2C,5); 117(1C,CN); 60(2C, $CH_2$ ); 59(1C, $CH_2$ ).

I.R.:  $\nu_{(CN)}=2539\text{ cm}^{-1}$ .



القيمة المحسوبة:التحليل العنصري: C% :64.95 ;H%:4.30; N%:19.93.

القيمة المقاسة: C% : 64.87 ;H%:4.22; N%:19.88.

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm): 7.82(dd,1H, $CH_{\beta 1}$ ); 7.77(t,1H, $CH_{\gamma 1}$ ); 7.54(dd,1H, $CH_{\beta 1'}$ ); 7.48,(dd, 2H); 7.70,(dd 2H); 6.77,(dd 2H); 3.89,(s 4H) 3.92 (s,2H, $CH_2$ ) .

I.R.:  $\nu_{(CN)}=2532\text{ cm}^{-1}$ .

X=Cl: Cl<sub>2</sub>(CN)TPA

Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>

القيمة المحسوبة: التحليل العنصري C% :59.39 ;H%:3.93; N%:18.23.

القيمة المقاسة C% : 59.44 ;H%:3.97; N%:18.41.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm), 7.80(dd,1H,CHβ<sub>1</sub>);  
7.73(t,1H,CHγ<sub>1</sub>); 7.68–7.54,(m, CHarom, 6H);  
7.50(dd,1H,CHβ<sub>1</sub>' ); 3.90 (s,2H,CH<sub>2</sub>); 3.87 (s,CH<sub>2</sub>, 4H).

I.R.: ν(CN)=2534 cm<sup>-1</sup>.

X=Br: Br<sub>2</sub>(CN)TPA

Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>5</sub>

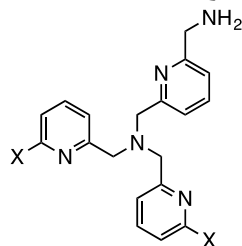
القيمة المحسوبة: التحليل العنصري C% :48.23 ;H%:3.20; N%:14.80.

القيمة المقاسة C% : 48.24 ;H%:3.26; N%:14.86.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 7.82(dd,1H,CHβ<sub>1</sub>);  
7.74(t,1H,CHγ<sub>1</sub>); 7.70–7.60,(m, CHarom, 6H);  
7.52(dd,1H,CHβ<sub>1</sub>' ); 3.90 (s,2H,CH<sub>2</sub>); 3.86 (s,CH<sub>2</sub>, 4H).

I.R.: ν(CN)=2529 cm<sup>-1</sup>.

طريقة عامة لاصطناع (X<sub>2</sub>)TPACH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>:



X=H,F,Cl,Br.

يوضع في دورق تفاعل ما مقداره (7.42 ميلي مول) من TPAX<sub>2</sub>CN، ويضاف اليه 300 cm<sup>3</sup> من ثنائي إيثيل الإيثر المقطر حديثاً، ويضاف إلى المحلول بشكل تدريجي ما مقداره (37.11 ميلي مول) من LiAlH<sub>4</sub>. يُترك المزيج التفاعلي بالتحريك بدرجة حرارة المختبر (درجة حرارة الغرفة) لمدة 24 ساعة. بعد انقضاء المدة يضاف إلى المزيج ما مقداره 50 مل من الماء المقطر بالتقطيط

البطيء مع التحريك. يفلتر الناتج، ويستخلص المركب من المزيج بثنائي إيثيل الإيثر ثلاث مرات في كل مرة نستخدم 30 مل من الإيثر، يؤخذ الطور العضوي، ويجفف باستعمال  $MgSO_4$ ، وتفصل الرشاحة، ويبخر الإيثر باستعمال المبخر الدوراني؛ فنحصل على الناتج بشكل سائل زيتي لزج بلون بني والمردود بحدود 86%.

#### TPACH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

$NMR^1H$ ,  $\delta$ , ppm,  $CDCl_3$ : 8.46(m,2H,CH<sub>α</sub>) ; 7.63 (m,4H,CH<sub>β-γ</sub>) ; 7.56 (m,1H,CH<sub>γ1</sub>) ; 7.52 (m,1H,CH<sub>β1</sub>) ; 7.05 (m,3H,CH<sub>γ-β1</sub>) ; 3.88 (s,2H,CH<sub>2</sub>) ; 3.83 (s,4H,CH<sub>2</sub>) ; 3.82 (s,2H,CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) ; 2.83 (s,2H,NH<sub>2</sub>).

$NMR^{13}C$ : 160 (1C,2') ; 159 (2C,2) ; 158 (1C,6') ; 149 (2C,6) ; 137 (1C,4') ; 136 (2C,4) ; 123 (2C,3) ; 121 (2C,5) ; 120 (1C,3') ; 119 (1C,5') ; 60 (3C,CH<sub>2</sub>) ; 48 (1C,CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>).

التحليل العنصري:

Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>

القيمة المحسوبة: C% =71.47 H%=6.58 N%=21.94.

C% =71.60 H%=6.67 N%=21.82. القيمة المقاسة:

$NMR^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 7,70 (m, 2H) 7,67 (m, 1H) ; 7,63 (m, 1H) ; 7,48 (m, 2H) ; 7,19 (m, 1H) ; 6,77 (m, 2H) ; 3,86 (s, 4H) ; 3,94 (s, 2H) ; 3.82 (s,2H,CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) ; 2.80 (s,2H,NH<sub>2</sub>).

التحليل العنصري:

Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>

القيمة المحسوبة: C% =64.21 H%=5.39 N%=19.71.

القيمة المقاسة: C% =64.18 H%=5.36 N%=19.67.

#### Cl<sub>2</sub>TPACH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

$RMN^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm) , 7,68 (m, 2H) 7,65 (m, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,43 (m, 2H) ; 7,16 (m, 1H) ; 6,75 (m, 2H) ; 3,83 (s, 4H) ; 3,91 (s, 2H) ; 3.82 (s,2H,CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) ; 2.81 (s,2H,NH<sub>2</sub>).

التحليل العنصري :

Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>

القيمة المحسوبة: C% =58.77 H%=4.93 N%=18.04.

القيمة المقاسة: C% =58.74 H%=4.87 N%=17.94.

### Br<sub>2</sub>TPACH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

NMR 1H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 7,68 (m, 2H) 7,62 (m, 1H) ; 7,58 (m, 1H) ; 7,44 (m, 2H) ; 7,14 (m, 1H) ; 6,75 (m, 2H) ; 3,81 (s, 4H) ; 3,88 (s, 2H) ; 3.80 (s,2H,CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) ; 2.83 (s,2H,NH<sub>2</sub>).

التحليل العنصري:

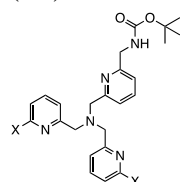
Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>5</sub>

القيمة المحسوبة : C% =47.82 H%=4.01 N%=14.68.

القيمة المقاسة: C% =47.78 H%=3.97 N%=14.65.

طريقة عامة لحماية بروتون من زمرة الأمين

اصطناع (X<sub>2</sub>)TPACH<sub>2</sub>NHBoc



X=H,F,Cl,Br.

يذاب (47.58 ميلي مول) من (X<sub>2</sub>)TPACH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> في 50 مل من ثنائي كلورالميثان، يضاف إلى المحلول السابق (128.3 ميلي مول) من ثنائي بوتيل ثنائي كربونات)، ثم يضاف 50 مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم 7 نظامي إلى المزيج التفاعلي، يتم تحريك المزيج بدرجة حرارة المختبر لمدة 3 ساعات. بعد هذه المرحلة يتم الاستخلاص بواسطة ثنائي كلور الميثان ثلاث مرات كل مرة بواسطة 50 مل، يجفف الطور العضوي بواسطة محلول كلور الصوديوم فوق المشبع، ومن ثم بواسطة كبريتات المغنيزيوم اللامائية، يرشح المزيج، ويؤخذ الطور العضوي، ويبخر المحل، وينقى بواسطة عمود الفصل الكروموتوغرافي باستعمال الألومين وبوجود مزيج



من 70% ثنائي كلور الكربون و30% خلات الإيثيل. نحصل على المركبات المطلوبة بالشكل الصلب، وتكون ذات لون برتقالي داكن بمرود 68.5%.

**TPACH<sub>2</sub>NHBoc**

NMR <sup>1</sup>H,  $\delta$ , ppm, CDCl<sub>3</sub>: 8.46(m,2H,CH<sub>α</sub>) ; 7.63 (m,4H,CH<sub>β-β</sub>) ; 7.56 (m,1H,CH<sub>γ1</sub>) ; 7.52 (m,1H,CH<sub>β1'</sub>) ; 7.05 (m,3H,CH<sub>γ-β1</sub>) ; 3.88 (s,2H,CH<sub>2</sub>) ; 3.83 (s,4H,CH<sub>2</sub>) ; 3.82 (s,2H,CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) ; 2.90 (s,1H,NH<sub>2</sub>) 1.35 (s, 9H).

التحليل العنصري :

Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>

القيمة المحسوبة: C% =71.47 H%=6.58 N%=21.94.

القيمة المقاسة: C% =71.60 H%=6.67 N%=21.82.

**F<sub>2</sub>TPACH<sub>2</sub>NHBoc**

NMR <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 7,70 (m, 2H) 7,67 (m, 1H) ; 7,63 (m, 1H) ; 7,48 (m, 2H) ; 7,19 (m, 1H) ; 6,77 (m, 2H) ; 3,86 (s, 4H) ; 3,94 (s, 2H) ; 3.82 (s,2H,CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) ; 2.90 (s,1H,NH<sub>2</sub>) 1.40 (s, 9H).

التحليل العنصري :

Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>

القيمة المحسوبة: C% =64.21 H%=5.39 N%=19.71.

القيمة المقاسة: C% =64.18 H%=5.36 N%=19.67.

**Cl<sub>2</sub>TPACH<sub>2</sub>NHBoc**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) , 7,68 (m, 2H) 7,65 (m, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,43 (m, 2H) ; 7,16 (m, 1H) ; 6,75 (m, 2H) ; 3,83 (s, 4H) ; 3,91 (s, 2H) ; 3.82 (s,2H,CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) ; 2.90 (s,1H,NH<sub>2</sub>) 1.42 (s, 9H).

التحليل العنصري :

Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>

القيمة المحسوبة: C% =58.77 H%=4.93 N%=18.04.

القيمة المقاسة: C% =58.74 H%=4.87 N%=17.94.

### **Br<sub>2</sub>TPACH<sub>2</sub>NHBoc**

**NMR 1H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 7,68 (m, 2H) 7,62 (m, 1H) ; 7,58 (m, 1H) ; 7,44 (m, 2H) ; 7,14 (m, 1H) ; 6,75 (m, 2H) ; 3,81 (s, 4H) ; 3,88 (s, 2H) ; 3.80 (s,2H,CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) ; 2.90 (s,1H,NH<sub>2</sub>) 1.38 (s, 9H).

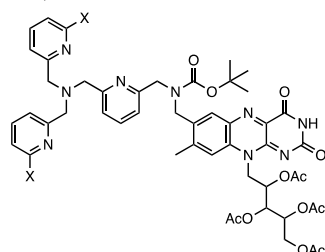
التحليل العنصري :

Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>5</sub>

القيمة المحسوبة: C% =47.82 H%=4.01 N%=14.68.

القيمة المقاسة: C% =47.78 H%=3.97 N%=14.65.

طريقة عامة لاصطناع X<sub>2</sub>TPACH<sub>2</sub>N(Boc)-tetra Acetate riboflavin



يحضر محلول (10.93mmol) من المشتق المحمي بزمرة الحماية (Boc) المحضرة أعلاه (هيدروجين، فلور، كلور، بروم) في 50 مل من ال DMF المطلق، يضاف إلى هذا المحلول 262 ملي غرام (10.93mmol) NaH. يتوافر هذا المركب تجارياً محفوظاً بالزيت المعدني بتركيز 60%؛ وبالتالي نأخذ ما مقداره 436 ملي غرام. يوضع المزيج التفاعلي بحرارة الغرفة مع التحريك المستمر بجو من غاز الأرجون الخامل لمدة ساعة حتى تجانس المحلول.

يضاف إلى المزيج محلول 20 مل من ال DMF المطلق الحاوي على ما مقداره (10.93mmol) من برومو رباعي خلات الريبوفلافين ( bromo-tetra )

Acetate riboflavin يتترك المزيج بالتحريك لمدة 24 ساعة بدرجة حرارة الغرفة. بنهاية التفاعل يبخر المحل بالضغط المنخفض، تحل المادة الزيتية المتبقية بعد تبخير المحل ب 50 مل من ثنائي كلور الميثان، وتغسل ثلاث مرات بالماء المقطر كل مرة باستعمال 50 مل، يجفف الطور العضوي بواسطة كبريتات المغنيزيوم اللامائية، يتم بعدها ترشيح المزيج، وتتخذ الرشاحة، ويتم تقليص حجم المحل إلى 20 مل يرسب الناتج بإضافة 80 مل من ثنائي إيثيل الإيثر الجاف والبارد، يتم فصل الناتج الصلب بالترشيح، ويجفف بالضغط المنخفض، ويكون الناتج صلباً أصفر مائلاً إلى اللون البني بمرود 58% في الحالات الأربع .

TPACH<sub>2</sub>N(Boc)-tetra Acetate riboflavin

NMR<sup>1</sup>H:  $\delta$ ,  $CDCl_3$ , ppm: 8.53 (s, 1H, NH); 8.46(m,2H,CH<sub>α</sub>) 7.92 (s, 1H Ar); 7.63 (m,4H,CH<sub>β-β'</sub>) ; 7.56 (m,1H,CH<sub>γ1</sub>) ; 7.52 (m,1H,CH<sub>β1'</sub>) ; 7.49 (s, 1H, Ar); 7.05 (m,3H,CH<sub>γ-β1</sub>) 5.59 (d, 1H, ribityl CH); 5.46 (m, 2H, ribityl CH<sub>2</sub>); 4.44-4.39 (dd, 1H, aliphatic); 4.31-4.23 (m, 1H, aliphatic); 4.15 (s,4H,-CH<sub>2</sub>N(Boc)- CH<sub>2</sub>); 3.82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-ribofl.); 3.88 (s,2H,CH<sub>2</sub>); 3.83 (s,4H,CH<sub>2</sub>) ; 2.55 (s, 3H, methyl); 2.42 (s, 3H, acetyl); 2.32 (s, 3H, acetyl); 2.26 (s, 3H, acetyl); 2.19 (s, 3H, acetyl) 1.35 (s, 9H-methyl ofBoc).

NMR<sup>13</sup>C  $\delta$ ,  $CDCl_3$ , ppm: 171-169.4 (4 acetyl C=O ) ; 159.4 (flavin C=O); 157.8 (C<sub>quat</sub>) ; 156.6 (C<sub>quat</sub>);155.6 ( C=O Boc); 152.6 (flavin C=O); 150 (C<sub>quat</sub> flavin); 148.6 (C<sub>quat</sub>) ; 146.7 (2CH<sub>pyridyl</sub>); 140. (2C<sub>quat</sub> flavin); 138.6(2CH<sub>pyridyl</sub>); 126.7(2CH<sub>pyridyl</sub>); 122.6(2CH<sub>pyridyl</sub>); 120.6(2CH<sub>pyridyl</sub>); 136.8 (C<sub>quat</sub> flavin); 132.1. (C<sub>quat</sub> flavin); 124.2 (C<sub>quat</sub> flavin);115.5 (2CH<sub>Ar</sub>);78.8 (C<sub>quat</sub>, Boc); 70.4, 69.4, 69.1 (3CH); 65.6 (2CH<sub>2pyridyl</sub>); 62.7 (2CH<sub>2pyridyl</sub>);61.9 (CH<sub>2</sub> ribofl); 27.0 (3CH<sub>3</sub> of Boc);21.4, 21.1, 21.0, 20.8, (4CH<sub>3</sub> of Ac);20.0 (CH<sub>3</sub> of flavin).

Chemical Formula: C<sub>49</sub>H<sub>55</sub>N<sub>9</sub>O<sub>12</sub>

التحليل العنصري

القيمة المحسوبة: C: 61.18; H:5.76; N: 13.10.

القيمة المقاسة : C: 61.14; H:5.70; N: 13.07.

Mass spectroscopy: ES<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>CN + 0.1% formic acid, m/z: 963 (L+H<sup>+</sup>).

F<sub>2</sub>TPACH<sub>2</sub>N(Boc)-tetra Acetate riboflavin

$NMR^1H$ :  $\delta$ ,  $CDCl_3$ ,  $ppm$ : 8.55 (s, 1H, NH); 7.92 (s, 1H Ar); 7.70 (m, 2H  $\square$ ); 7.67 (m, 1H); 7.63 (m, 1H); 7.56 (s, 1H, Ar); 7.48 (m, 2H); 7.19 (m, 1H); 6.77 (m, 2H) 5.59 (d, 1H, ribityl CH); 5.46 (m, 2H, ribityl  $CH_2$ ); 5.3 – 5.1 (m, 2H, N- $CH_2$ ); 4.44-4.39 (dd, 1H, aliphatic); 4.31-4.23 (m, 1H, aliphatic); 4.15 (s, 4H, - $CH_2N(Boc)-CH_2$ ); 4.05 (s, 2H,  $CH_2$ ); 3.90 (s, 4H  $CH_2$ ); 3.82 (s, 2H,  $CH_2$ -ribofl.); 2.55 (s, 3H, methyl); 2.42 (s, 3H, acetyl); 2.32 (s, 3H, acetyl); 2.26 (s, 3H, acetyl); 2.19 (s, 3H, acetyl) 1.40 (s, 9H-methyl of Boc).

$NMR^{13}C$   $\delta$ ,  $CDCl_3$ ,  $ppm$ : 171-169.4 (4 acetyl C=O); 159.4 (flavin C=O); 157.8 ( $C_{quat}$ ); 156.6 ( $C_{quat}$ ); 155.6 (C=O Boc); 152.6 (flavin C=O); 150 ( $C_{quat}$  flavin); 148.6 ( $C_{quat}$ ); 166.7 (2C-F<sub>pyridyl</sub>); 140. (2 $C_{quat}$  flavin); 139.6(2 $CH_{pyridyl}$ ); 128.7(2 $CH_{pyridyl}$ ); 126.6(2 $CH_{pyridyl}$ ); 120.6(2 $CH_{pyridyl}$ ); 136.8 ( $C_{quat}$  flavin); 132.1. ( $C_{quat}$  flavin); 124.2 ( $C_{quat}$  flavin); 115.5 (2 $CH_{Ar}$ ); 78.8 ( $C_{quat}$ , Boc); 70.4, 69.4, 69.1 (3CH); 65.6 (2 $CH_{2pyridyl}$ ); 62.7 (2 $CH_{2pyridyl}$ ); 61.9 ( $CH_2$  ribofl); 27.0 (3 $CH_3$  of Boc); 21.4, 21.1, 21.0, 20.8, (4 $CH_3$  of Ac); 20.0 ( $CH_3$  of flavin).

التحليل العنصري :

Chemical Formula:  $C_{49}H_{53}F_2N_9O_{12}$

القيمة المحسوبة C: 58.97; H:5.35; N:12.36.

القيمة المقاسة C: 58.99; H:5.38; N:12.39.

Mass spectroscopy:  $ES^+$ ,  $CH_3CN$  + 0.1% formic acid, m/z: 999 ( $L+H^+$ ).

$Cl_2TPACH_2N(Boc)$ -tetra Acetate riboflavin

$NMR^1H$ :  $\delta$ ,  $CDCl_3$ ,  $ppm$ : 8.55 (s, 1H, NH); 7.92 (s, 1H Ar); 7.70 (m, 2H  $\square$   $\gamma$   $\square$ ); 7.67 (m, 1H); 7.63 (m, 1H); 7.56 (s, 1H, Ar); 7.45 (m, 2H); 7.18 (m, 1H); 6.76 (m, 2H) 5.59 (d, 1H, ribityl CH); 5.46 (m, 2H, ribityl  $CH_2$ ); 5.3 – 5.1 (m, 2H, N- $CH_2$ ); 4.44-4.39 (dd, 1H, aliphatic); 4.31-4.23 (m, 1H, aliphatic); 4.10 (s, 4H, - $CH_2N(Boc)-CH_2$ ); 3.95 (s, 2H,  $CH_2$ ); 3.80 (s, 4H  $CH_2$ ); 3.80 (s, 2H,  $CH_2$ -ribofl.); 2.55 (s, 3H, methyl); 2.42 (s, 3H, acetyl); 2.32 (s, 3H, acetyl); 2.26 (s, 3H, acetyl); 2.19 (s, 3H, acetyl) 1.40 (s, 9H-methyl of Boc).

$NMR^{13}C$   $\delta$ ,  $CDCl_3$ ,  $ppm$ : 171-169.4 (4 acetyl C=O); 159.4 (flavin C=O); 157.8 ( $C_{quat}$ ); 156.6 ( $C_{quat}$ ); 155.6 (C=O Boc); 152.6 (flavin C=O); 150 ( $C_{quat}$  flavin); 148.6 ( $C_{quat}$ ); 163.2 (2C-Cl<sub>pyridyl</sub>); 140. (2 $C_{quat}$  flavin); 139.6(2 $CH_{pyridyl}$ ); 128.7(2 $CH_{pyridyl}$ ); 126.6(2 $CH_{pyridyl}$ ); 120.6(2 $CH_{pyridyl}$ ); 136.8 ( $C_{quat}$  flavin); 132.1. ( $C_{quat}$  flavin); 124.2 ( $C_{quat}$  flavin); 115.5 (2 $CH_{Ar}$ ); 78.8 ( $C_{quat}$ , Boc); 70.4, 69.4, 69.1 (3CH); 65.6 (2 $CH_{2pyridyl}$ ); 62.7 (2 $CH_{2pyridyl}$ ).

);61.9 (CH<sub>2</sub> ribofl); 27.0 (3CH<sub>3</sub> of Boc);21.4, 21.1, 21.0, 20.8, (4CH<sub>3</sub> of Ac);20.0 (CH<sub>3</sub> of flavin).

التحليل العنصري :

Chemical Formula: C<sub>49</sub>H<sub>53</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>12</sub>

القيمة المحسوبة: C: 57.09; H:5.18; N: 12.23.

القيمة المقاسة: C: 57.11, H: 5.22, N: 12.25.

Mass spectroscopy: ES<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>CN + 0.1% formic acid, m/z: 1031 (L+H<sup>+</sup>).

Br<sub>2</sub>TPACH<sub>2</sub>N(Boc)-tetra Acetate riboflavin

NMR<sup>1</sup>H: δ, CDCl<sub>3</sub>, ppm:8.55 (s, 1H, NH); 7.92 (s, 1H Ar); 7,68 (m, 2H γ □; 7,62 (m, 1H) ; 7,58 (m, 1H) ;7.56 (s, 1H, Ar); 7,44-7.42 (m, 2H) ; 7,14 (m, 1H) ; 6,77 (m, 2H) 5.59 (d, 1H, ribityl CH); 5.46 (m, 2H, ribityl CH<sub>2</sub>); 5.3 – 5.1 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 4.44-4.39 (dd, 1H, aliphatic); 4.31-4.23 (m, 1H, aliphatic); 3.95 (s,4H,-CH<sub>2</sub>N(Boc)- CH<sub>2</sub>); 3.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub> ); 3,84 (s, 4H CH<sub>2</sub>); 3.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-ribofl.); 2.55 (s, 3H, methyl); 2.42 (s, 3H, acetyl); 2.32 (s, 3H, acetyl); 2.26 (s, 3H, acetyl); 2.19 (s, 3H, acetyl) 1.38 ( s, 9H-methyl ofBoc).

NMR<sup>13</sup>C δ, CDCl<sub>3</sub>, ppm: 171-169.4 (4 acetyl C=O ) ; 159.4 (flavin C=O); 157.8 (C<sub>quat</sub>); 156.6 (C<sub>quat</sub>);155.6 ( C=O Boc); 152.6 (flavin C=O); 150 (C<sub>quat</sub> flavin); 148.6 (C<sub>quat</sub>); 161.2 (2C-Br<sub>pyridyl</sub>); 140. (2C<sub>quat</sub> flavin); 139.6(2CH<sub>pyridyl</sub>); 128.7(2CH<sub>pyridyl</sub>); 126.6(2CH<sub>pyridyl</sub>); 120.6(2CH<sub>pyridyl</sub>); 136.8 (C<sub>quat</sub> flavin); 132.1. (C<sub>quat</sub> flavin); 124.2 (C<sub>quat</sub> flavin);115.5 (2CH<sub>Ar</sub>); 78.8 (C<sub>quat</sub>, Boc); 70.4, 69.4, 69.1 (3CH); 65.6 (2CH<sub>2pyridyl</sub> ); 62.7 (2CH<sub>2pyridyl</sub>);61.9 (CH<sub>2</sub> ribofl); 27.0 (3CH<sub>3</sub> of Boc);21.4, 21.1, 21.0, 20.8, (4CH<sub>3</sub> of

Ac);20.0 (CH<sub>3</sub> of flavin).: التحليل العنصري

Chemical Formula: C<sub>49</sub>H<sub>53</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>12</sub>

القيمة المحسوبة: C: 52.56; H:4.77; N: 11.26.

القيمة المقاسة: C: 52.60; H:4.80; N: 11.32.

Mass spectroscopy: ES<sup>+</sup>, CH<sub>3</sub>CN + 0.1% formic acid, m/z: 1121 (L+H<sup>+</sup>).

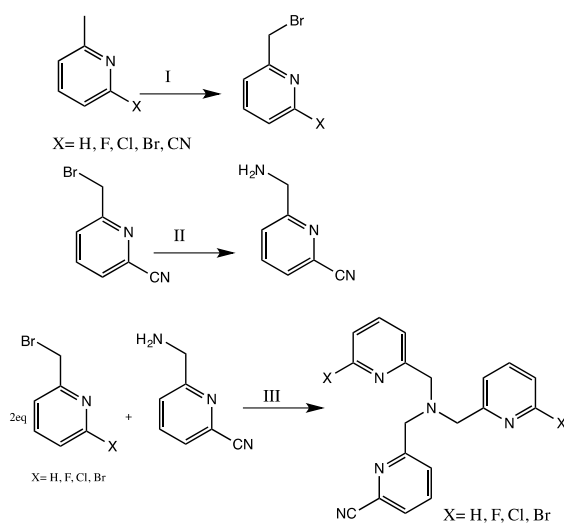
### النتائج والمناقشة

يكمن التحدي الأكبر في تصميم اللواجن وتصنيعها، وإضافة تعديلات على البنية تسمح بالتحكم بالهندسة الفراغية للمعقدات لجهة تحديد نمط التخلب خماسي أو سداسي، والسيطرة على الخواص متعددة اللواجن (المرتبطات) لناحية التحكم بالخواص الحمضية للمركز المعدني (حمض لويس) من حيث زيادة الحموضة أو إنقاصها؛ مما سمح بتنشيط الأكسجين الجزئي بطرائق المحاكاة البيولوجية في الآليات الحيوية عن طريق تنشيط المركز المعدني بالمعقد [17-19].

وقد بينت الدراسات الأثر الواضح للمستبدلات الهالوجينية والتي ترفع من تفاعلية المركز المعدني مع الأكسجين الجزئي كون ذرات الهالوجين تمثل زمراً ساحبة (ذات فعل ميزوميري سالب)؛ مما يزيد من حمضية المركز المعدني (حمض لويس [20,21]) وهو ما يمثل الفعل الإلكتروني لتنشيط هذا النوع من التفاعلات، في حين وجود مجموعات ذات فعل معيق فراغياً أو مانح للإلكترونات يؤدي إلى تبطيء هذا النوع من التفاعلات [22,23].

قيس كمون الأكسدة والإرجاع للمرتبطات المصنعة (اللواجن) باستعمال القياسات الفولتومتريّة، كما دُرست جميع المركبات المصنعة بواسطة مطيافية الطنين النووي المغناطيسي للبروتون والكربون ( $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy) وتم تحليلها بواسطة التحليل العنصري (elemental analysis) واستُخدمت مطيافية الكتلة عند الضرورة.

يتم تحضير اللواجن (المرتبطات) المستبدلة بالموقع  $\alpha$  بالنسبة لذرة الهيدروجين عن طريق الحصول على المشتق البرومي، يليه تحويل المشتق البرومي الحاوي على زمرة سيانو المستبدلة على الموقع  $\alpha$  إلى الأمين الموافق عن طريق اصطناع غابرييل، ومن ثم مفاعلة الناتج مع مكافئين من المشتق البرومي لمجموعة المركبات المستبدلة بالهالوجينات (فلور، كلور، بروم) على الموقع  $\alpha$  كما هو موضح بالمخطط 1.

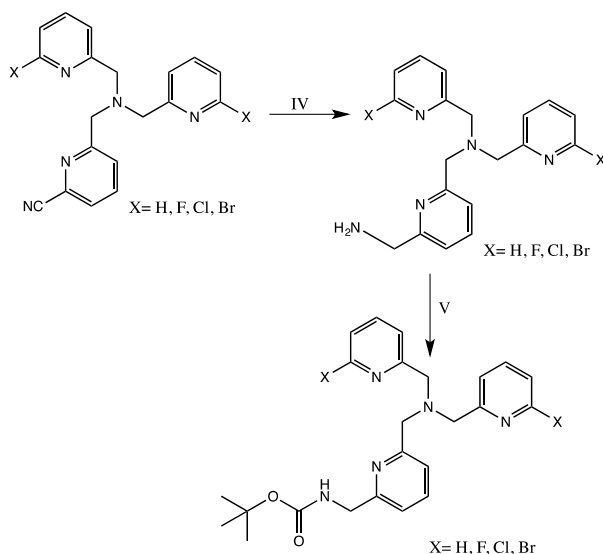


**المخطط 1: تحضير اللواجن (المرتبطات) المصنعة في هذه الدراسة ابتداءً من المواد الأولية**

I: Reaction in carbon tetra chloried, NBS, dibenzoylperoxyde, reflux, 80 °C, 4h.

II: a) Potasum phtalamid, NaHCO<sub>3</sub>, reflux, 6h, b) HBr (48%), Reflux, 15h.

III: Reaction in ethanol, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, reflux, 90°C, 16h.



المخطط 2: عملية إرجاع زمرة السيانو الى أمين أولي، ومن ثم عملية حماية زمرة الأمين عن

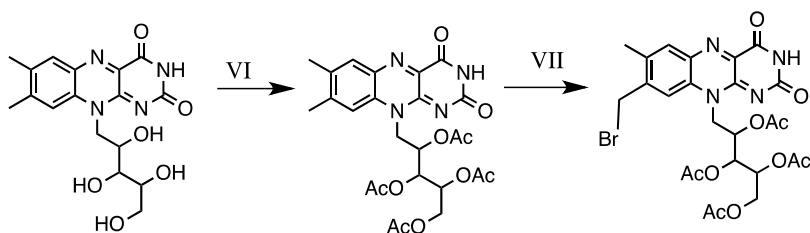
طريق استعمال زمرة حماية مناسبة لهذه الحالة، وهي (Boc).

IV: Reaction in ether (diethyl ether)  $\text{LiAlH}_4$ , r.t., 24h.

V:  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 30min.

بعد اصطناع اللواجن (المرتبطات) وحماية هيدروجين واحد من زمرة الأمين يجري إعداد الريبوفلافين لعملية ربطه مع هذه اللواجن (المرتبطات)، حيث تقوم بحماية الزمر الغولية في الريبوفلافين بمفاعلتها مع بلا ماء حمض الخل لتشكيل خلات الريبوفلافين، ومن ثم تقوم بتفاعل برومة زمرة الميثيل لتشكيل برومو-خلات الريبوفلافين وفق المخطط رقم 3 .



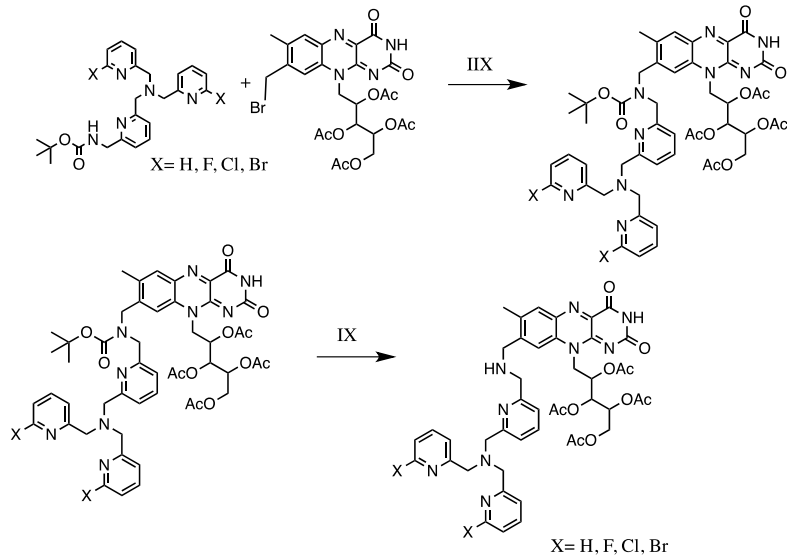


المخطط 3: إعداد الريبوفلافين لربطه مع اللواجن (المرتبطات) المحضرة من نمط TPAs.

VI: Reaction in AcOH, (Ac)<sub>2</sub>O, HClO<sub>4</sub>, 1h.

VII: Reaction in deoxan, dibenzoylperoxid, Br<sub>2</sub> in CCl<sub>4</sub>, relux.20min

يوضح المخطط 4 عملية ربط اللواجن (المرتبطات) من نمط TPAs مع الريبوفلافين لتشكل معقد الارتباط (TPAs/ريبوفلافين)<sup>[24-27]</sup> حيث تم هذا التفاعل باستعمال اللواجن (المرتبطات) TPAs مع 8-برومو رباعي خلات الريبوفلافين<sup>[25,27,28]</sup> في مذيب هو DMF جاف لمدة 24 ساعة حيث تمت أقلمة العملية المتبعة في تفاعل إعداد N-8 إيميدازوليل ريبوفلافين<sup>[26]</sup>. يبخر المحل، ونحصل على مركبات برتقالية مائلة إلى اللون البني بعملية إعادة الترسيب من مزيج ثنائي كلور الكربون مع ثنائي إيثيل الإيثر (Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). نحصل على هذه المركبات بمردود يتراوح بين 50-55%.



مخطط 4: ربط اللواجن (المرتبطات) مع 8- برومو رباعي خلات الريبوفلافين

**IIX: Reaction in DMF, NaH, 1h r.t, then ligands added.**

**IX: (Cleavage) HCl 3N in EtOAc 25°C, 30 min.**

الجدير بالذكر هنا أنه لفك زمر الحماية، وهي هنا أربع زمر خلات نستخدم الطريقة التقليدية<sup>[29]</sup> أي نستخدم كربونات البوتاسيوم  $K_2CO_3$  بوسط من الإيثانول الجاف ولمدة 48 ساعة مع التحريك، ونقوم بتعديل الوسط باستعمال ريزين التبادل الشاردي (البولي ستيرين المسلفن) وهو من نوع Amberlite IR-120 exchange resin، والذي يسمح لنا بفك زمرة الحماية على الأمين المحمي بواسطة مجموعة (Boc) إذا أردنا الإبقاء على زمرة الحماية إلى النهاية، كما هو موضح بالمخطط 4، المركبات الناتجة بنية اللون حلولة في أغلب المحلات العضوية، لكننا هنا في هذه الدراسة أثرتنا أن نبقى على زمر الحماية، ولن نقوم بفك هذه الزمر إلا في حالة الرغبة في الربط مع البروتين، وهو ما سنقوم به بالمستقبل القريب.

دراسة كمونات الأكسدة للواجن (المرتبطات) كلاً على حدة وللريبو فلافين:

تمت جميع القياسات بمحل هو الأسيتونتريل بدرجة حرارة الغرفة، سرعة مسح الخلية  $200\text{mV/Sec}$  الإلكتروليت المستخدم هو  $(\text{TBAPF}_6 \text{ } 0.1\text{M})$  المساري مصنوعة من بلاتين، ECS.

لكل من هذه المرتبطات نحصل على موجة غير عكوسة مسؤولة عن أكسدة الأمين المركزي في المرتبطات؛ علماً أننا استخدمنا كمرجع (reference) للمقارنة ferrocene/ferrocenium والذي يعطي موجة عكوسة عند  $E_{1/2}=0.382$  كما يظهر الجدول 10. يلاحظ أنه بزيادة كهرسلبية ذرة الهالوجين يزداد كمون الأكسدة للأمين المركزي في المرتبطات ثنائية الاستبدال بذرتي هالوجين على الموقع  $\alpha$  بحلقتي بيريدين حيث تملك الربطة ذات الاستبدال بذرتي فلور أعلى كمون أكسدة والذي يوافق استعمال هذه المرتبطات زيادة في حموضة لويس على المركز المعدني المستخدم؛ مما ينعكس على فاعلية المعقد على تنشيط الأكسجين الجزيئي، ونقله إلى الركازة.

	TPA	TPABr2	TPACl <sub>2</sub>	TPAF <sub>2</sub>
$E_a$ (V/ECS)	1.118	1.206	1.221	1.236

الجدول 1: قيم كمونات الأكسدة المقاسة للربائط رباعية التخلب (Tetradents).

باستعمال نفس الشروط السابقة.  $E_{1/2} = -0.770 \text{ V}$  يُظهر رباعي خلات البيو فلافين موجة إرجاع عكوسة عند تم اصطناع اللواجن من نمط TPAs ثنائية الاستبدال بالموقع  $\alpha$  بذرتي هالوجين، وهذه المرتبطات دُرست سابقاً، وقد تم نشر النتائج المتعلقة بها لناحية تشكيل المعقدات مع أملاح الحديد المختلفة، ونمط التساند خماسي أو سداسي التساند [20]، كما تمّت دراسة الفاعلية لهذه المعقدات لناحية تنشيط الأكسجين الجزيئي بغياب الركازة [19]. وقد بينت هذه الدراسات الدور المهم لهذا النمط من المرتبطات في تنشيط المركز المعدني وفق الآلية الحيوية [30] وليس وفق آلية الجذور الحرة. أيضاً، دُرست تنشيط الأكسجين الجزيئي، ونقله إلى ركازة من الألكانات، وتحويل حلقي الهكسان إلى حلقي الهكسانون وحلقي الهكسانول [30]؛

وبالتالي فهذا النمط من المرتبطات ومعقداته فاعل تجاه تنشيط الأكسجين الجزيئي ونقله إلى الركائز. في العديد من هذه الحالات المدروسة استطعنا إعادة إرجاع المركز المعدني بعد عملية الأكسدة عن طريق ملغمة الزنك والزنبق. يمكن أن يقوم معقد الفلافين/فلافودوكسن (flavin/flavodoxin) بوظيفة حامل لإلكترون واحد ضمن مجال قريب من كمون مساري الهيدروجين<sup>[16]</sup>؛ مما يسمح بتعديل بنية الجزء المرتبط بالريبوفلافين؛ بالتالي يمكننا أن نضيف مجموعات ساحبة للإلكترونات أو مانحة للإلكترونات إذا ثبتنا العامل الفراغي، وقمنا بدراسة العامل الإلكتروني، ويمكن أن نثبت العامل الإلكتروني، ونقوم بتعديل البنية الفراغية، ومن ثم إجراء تعديلات تسمح بتطوير العامل الإلكتروني بما يتوافق وأهداف الدراسات المراد تطبيقها على هذا النمط من الأنزيمات الصناعية، ويمكن لنا أن نقوم بكلتا العمليتين في الوقت نفسه.

تم إعداد معقد تكون فيه اللواجن من نمط DPA (Tridents) ومشتقاتها المرتبطة تكافؤياً مع الريبوفلافين الذي يؤدي دوراً مهماً كناقل للإلكترونات لعمليات الأكسدة والإرجاع، تمت دراسة هذا الدور الذي يؤديه الريبوفلافين كناقل للإلكترونات في اقتران عملية الأكسدة والإرجاع، ونُشرت في عدة دوريات علمية<sup>[29, 31-36]</sup>.  
ويعدُّ النموذج فلافين/ربيطة من الموصلات القابلة للاصطناع، وحسب معلوماتنا لا يوجد غير أمثلة قليلة، وقد نُشر مقال في عام 2007 يربط بين هذا النمط من اللواجن وموصلات بيولوجية من نمط الريبوفلافين<sup>[24-26, 29]</sup>. تعدُّ هذه الدراسة هي متابعة للدراسات السابقة فيما يخص اصطناع أنواع من المرتبطات (اللواجن) من نمط TPA (Tetradents) ومشتقاتها الهالوجينية، وإثبات إمكانية الربط وقياس الكمونات الخاصة باللواجن والموصل الإلكتروني؛ وبالتالي عملية تصنيع أنواع جديدة من اللواجن تقع ضمن مجال التحكم بالعامل الإلكتروني بقياس كمونات الأكسدة.

يمكن مستقبلاً وكامتداد لهذه الدراسة تدعيمها بدراسات تساعد على التحكم بالعامل الفراغي ومن ثم مزج العامل الفراغي مع الإلكتروني للوصول إلى الشروط الفراغية والإلكترونية المثلى، كما يمكن ربط هذا النوع من المرتبطات والتي أثبتت فاعليتها سلفاً مع أجسام نانوية تقوم بدور الحوامل الإلكترونية من نمط  $C_{60}$  أو الأنابيب النانوية في محاولة لتوظيف الخواص الفريدة التي تتمتع بها الأجسام النانوية في عملية تشكيل لواجن للوساطة المتجانسة تقوم مقام التفاعلات الأنزيمية وجوده وميزات تفوق الوساطة البيولوجية في بعض النواحي.

### المراجع:

- 1- Romary, J., Zachariazen, R.D., Barger, J.D., Scheisser, H., 1968, New 2-pyridyl polyamines. Synthesis, spectra, and proton dissociation constants, *J. Chem. Soc. C*, 23, 2884.
- 2- Da Mota, M.M., Rodgers, J., Nelson, S.M., 1969, The coordination number of transition-metal ions. Part VII. An evaluation of steric factors in the stabilisation of high-spin five-co-ordinate nickel(II) complexes of multidendate  $\alpha$ -pyridyl ligands, *J. Chem. Soc. (A)*. 2036-2044.
- 3- Blackman, A.G., 2005, The coordination chemistry of tripodal tetraamine ligands, *Polyhedron*, 24, 1-39.
- 4- Jensen, M.P., Lange, S.J., Mehn, M.P., Que, E.L., Que, L.Jr., 2003, Biomimetic aryl hydroxylation derived from alkyl hydroperoxide at a nonheme iron center. Evidence for an Fe(IV)=O oxidant, *J. Am. Chem. Soc.* 128, 5, 2113-2128.
- 5- Tyelar, Z., Jacobson, R.R., Wei, N., Murthy, N.N., Zubieta, J., Karlin, K.D., 1993, Reversible reaction of O<sub>2</sub> (and CO) with a copper (I) complex: X-ray structures of relevant mononuclear Cu(I) precursor adducts and the trans-( $\mu$ -1,2-peroxo)-dicopper(II) product, *J. Am. Chem. Soc.* 115, 2677-2689
- 6- Prévot-Halter, I., Smith, T.J., Weiss, J., 1997, Assembling Organic Receptors around Transition Metal Templates: Functionalized Catechols and Dioxomolybdenum(VI) for the Recognition of Dicarboxylic Acids, *J. Org. Chem.* 62, 2186-2192
- 7- Masaro, S., Yutaka, M., Takeaki, I., 1992, Convenient synthesis of N,N,N',N'-tetrakis(2-pyridylmethyl)- $\alpha,\omega$ -alkanediamines using a phase-transfer catalyst, *Synthesis*, (6), 539-540.
- 8- Chuang, C.L., Dos Santos, O., Xu, X., Canary, J.W., 1997, Synthesis and Cyclic Voltammetry Studies of Copper Complexes of Bromo- and Alkoxyphenyl-Substituted Derivatives of Tris(2-pyridylmethyl)amine: Influence of Cation-Alkoxy Interactions on Copper Redox Potentials, *Inorg. Chem.* 36, 1967-1972.
- 9- Offermann, W., Vögtle, F., 1977, *Synthesis*, 272-276
- 10- Offermann, W., Vögtle, F., 1980, Brominations with *N*-Bromosuccinimide: Solvent and Selectivity, *Angev. Chem.; Int. Ed. Engl.* 19, 464-465

- 11-Anderegg, G., Wenk, F., 1967 Pyridinderivate als Komplexbildner VIII Die Herstellung je eines neuen vier- und sechszähligen Liganden, *Helv. Chim. Acta.*, 50, 2330.
- 12-Nelson, M.S., Rogers, J., 1968 A strong-field non-conjugated polyamine ligand: low-spin iron(II) and high-spin nickel(II) complexes, *J. Chem. Soc. A.*, 272.
- 13- Pueyo, J.J., Curley, G.P., Mayhew, S.G., 1996, Kinetics and thermodynamics of the binding of riboflavin, riboflavin 5'-phosphate and riboflavin 3',5'-bisphosphate by apoflavodoxins, *Biochem. J.*, 313, 855 – 861.
- 14- Kleespies, S.T., Oloo, W.N., Mukherjee, A., Que, L Jr., 2015, C-H Bond Cleavage by Bioinspired Nonheme Oxoiron(IV) Complexes, Including Hydroxylation of n-Butane. *Inorg Chem.*, 54, 5053-64.
- 15-Oloo, W.N., Que, L Jr., 2015, Bioinspired Nonheme Iron Catalysts for C-H and C=C Bond Oxidation: Insights into the Nature of the Metal-Based Oxidants, *Acc Chem Res.*, 48, 2612-21.
- 16-Caprio, V., Guyen, B., Opoku-Boahen, Y., Mann, J., Gowan, S.M., Kelland, L.M., Read, M.A., Neidle, S., 2000, A novel inhibitor of human telomerase derived from 10H-indolo[3,2-b]quinoline, *Bioorg Med Chem Lett.* 10(18):2063-6.
- 17-Shuman, R.T., Rothenberger, R.B., Campbell, C.S., Smith, G.F., Gifford-Moore, D.S., Paschal, J.W., Gesellchen, P.D., 1995, Structure-activity study of tripeptide thrombin inhibitors using alpha-alkyl amino acids and other conformationally constrained amino acid substitutions, *J. Med Chem*, 38(22), 4446-53.
- 18-Harata, M., Jitsukawa, K., Masuda, H., Einaga, H., 1995, Synthesis and structure of a new tripodal polypyridine copper(II) complex that enables to recognize a small molecule, *Chem. Lett.*, 61-62.
- 19-Machkour, A., 2005, Ph. D. Thesis, Strasbourg University, France (Laboratoire de Chimie Biomimétique des Métaux de Transition), p32-35, p60-68.
- 20- Thallaj, N.K., Rotthaus, O., Benhamou, L., Humbert, N., Elhabiri, M., Lachkar, M.,  
Welter, R., Albrecht-Gary, A.M., Mandon, D., 2008, Reactivity of molecular dioxygen towards a series of isostructural dichloroiron(III) complexes with tripodal tetraamine ligands:

- general access to mu-oxodiiron(III) complexes and effect of alpha-fluorination on the reaction kinetics, *Chemistry*, 14(22), 6742-53
- 21-Wane, A., Thallaj, N.K., Mandon, D., 2009, Biomimetic interaction between Fe(II) and O<sub>2</sub>: effect of the second coordination sphere on O<sub>2</sub> binding to Fe(II) complexes: evidence of coordination at the metal centre by a dissociative mechanism in the formation of mu-oxo diferric complexes, *Chemistry*, 15(40):10593-602.
- 22-Thallaj, N.K., Orain, P.Y., Thibon, A., Sandroni, M., Welter, R., Mandon, D., 2014, Steric congestion at, and proximity to, a ferrous center leads to hydration of  $\alpha$ -nitrile substituents forming coordinated carboxamides, *Inorg Chem*, 53(15), 7824-36.
- 23-Prakash, J., Rohde, G.T., Meier, K.K., Münck, E., Que, L Jr., 2015, Upside Down! Crystallographic and Spectroscopic Characterization of an [Fe IV(O syn)(TMC)]<sup>2+</sup> Complex, *Inorg Chem.*, 54(23), 11055-7.
- 24- Machkour, A., Mandon, D., Lachkar, M., Welter, R., 2004, Easy preparation of the tris(2-fluoro-6-pyridylmethyl)amine ligand and instantaneous reaction of the corresponding dichloroferrous complex with molecular dioxygen: new access to dinuclear species, *Inorg. Chem.*, 43, 1545 – 1550.
- 25-Miyaura, N., Yanagi, T., Suzuki, A., 1981, Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases, *Synth. Commun.*, 11, 513 – 519.
- 26-Edmonson, E.D., De Francesco, R.; 1991, *Chemistry and Biochemistry of Flavoenzymes*, F. Müller Eds., vol. 1, 73 – 103, CRC Press, Boca Raton.
- 27-Walker, W.H., Singer, T.P., Ghisla, S., Hemmerich, P., 1972, Studies on succinate dehydrogenase. 8 -Histidyl-FAD as the active center of succinate dehydrogenase, *Eur. J. Biochem*, 26, 279–289.
- 28-Mayhe, S.G., Tollin, G., 1992, *General Properties of Flavodoxins, Chemistry and Biochemistry of Flavoenzymes*, Müller, F. Eds., vol. 3, 389 – 426, CRC Press, Boca Raton.
- 29- Thallaj, N.K., Mandon, D., White, K.A., 2007, The Design of Metal Chelates with a Biologically Related Redox-Active Part: Conjugation of Riboflavin to Bis(2-pyridylmethyl)amine Ligand and Preparation of a Ferric Complex, *Eur. J. of Inorg. Chem.*, 44-47.



- 30-Jaafar, H., Vileno, B., Thibon, A., Mandon, D., 2011, Tuning the conversion of cyclohexane into cyclohexanol/one by molecular dioxygen, protons and reducing agents at a single nin-porphyrinic iron centre and chemical versatility of the tris(2-pyridylmethyl)amine  $\text{TPAFe}^{\text{II}}\text{Cl}_2$  complex in mild oxidation chemistry Dalton Trans., 40, 92.
- 31-Mandon, D., Machkour, A., Goetz, S., Welter, R., 2002, Trigonal bipyramidal geometry and tridentate coordination mode of the tripod in  $\text{FeCl}_2$  complexes with tris(2-pyridylmethyl)amine derivatives bis-alpha-substituted with bulky groups. structures and spectroscopic comparative studies, Inorg. Chem, 41, 5364 – 5372.
- 32- Prakash, J., Que, L., 2016, Formation of the syn isomer of  $[\text{Fe}(\text{IV})(\text{Oant})(\text{TMC})(\text{NCMe})](2+)$  in the reaction of Lewis acids with the side-on bound peroxo ligand in  $[\text{Fe}(\text{III})(\eta(2)\text{-O}_2)(\text{TMC})]$ , Chem Commun (Camb), 52, 8146-8.
- 33- Klein, J.E., Dereli, B., Que, L., Cramer, C.J., 2016, Why metal-oxos react with dihydroanthracene and cyclohexadiene at comparable rates, despite having different C-H bond strengths. A computational study, Chem Commun (Camb), 52, 10509-12.
- 34-Makhlynets, O.V., Oloo, W.N., Moroz, Y.S., Belaya, I.G., Palluccio, T.D., Filatov, A.S., Müller, P., Cranswick, M.A., Que, L Jr., Rybak-Akimova, E.V., 2014,  $\text{H}_2\text{O}_2$  activation with biomimetic non-haem iron complexes and AcOH: connecting the  $g = 2.7$  EPR signal with a visible chromophore. Chem Commun (Camb), 50, 645-8.
- 35-Wang, X., Gao, Y., Song, J., Tang, C., Wang, M., Que, L., Liu, L., Zhu, G., Chen, Q., Yao, Y., Xu, Y., Li, Y., 2017, The TIR/BB-loop mimetic AS-1 prevents non-alcoholic steatohepatitis and hepatic insulin resistnace by inhibiting NLRP3-ASC inflammasome activation. Br J Pharmacol, DOI: 10.1111/bph.13786. Epub ahead of print.
- 36-Bigelow, J.O., England, J., Klein, J.E., Farquhar, E.R., Frisch, J.R., Martinho, M., Mandal, D., Munk, E., Shaik, S., Que, L Jr., 2017, Oxidation of Tetramethylcyclam Complexes with Axial Carboxylate Ligands: Effect of Tethering the Carboxylate on Reactivity. Inorg Chem, 56(6):3287-3301.