

1. ۱۹۴۲

۸۷/۱/۱۰۵۷۱۱  
۸۷/۱/۲۰



دانشگاه بلوچستان  
تحصیلات تکمیلی

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی معدنی

عنوان:

تهیه مشتقاتی از بازهای شیف و سنتز و شناسایی کمپلکس های  
پالادیوم (II) با لیگاندهای الکیل دی تیوکربامات و ۱۰،۱ فنانترولین

استاد راهنما:

دکتر حسن منصوری ترشیزی

استاد مشاور:

دکتر علی اکبر صبوری

تحقیق و نگارش:

سمیه شهرکی

تیر ماه ۱۳۸۷


۱۳۸۷ / ۹ / ۲۴

۱۰۷۹۲۴


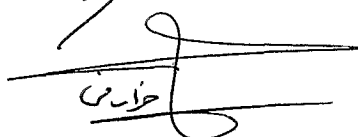
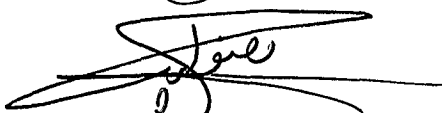

بسمه تعالی

این پایان نامه با عنوان تهیه مشتقاتی از بازهای شیف و سنتز و شناسایی کمپلکس های پالادیوم (II) با لیگاندهای الکیل دی تیوکربامات و ۱،۱۰ فتانترولین قسمتی از برنامه آموزشی دوره کارشناسی ارشد شیمی معدنی توسط دانشجو سمیه شهرکی تحت راهنمایی استاد پایان نامه، دکتر حسن منصوری ترشیزی تهیه شده است. استفاده از مطالب آن به منظور اهداف آموزشی با ذکر مرجع و اطلاع کتبی به حوزه تحصیلات تکمیلی دانشگاه سیستان و بلوچستان مجاز می باشد.

سمیه شهرکی  
امضاء دانشجو



این پایان نامه ۸ واحد درسی شناخته می شود و در تاریخ ۱۳۸۷/۴/۳ توسط هیئت داوران بررسی و درجه ~~ب~~..... به آن تعلق گرفت.

نام و نام خانوادگی	امضاء	تاریخ
استاد راهنما: دکتر حسن منصوری ترشیزی		
استاد مشاور: دکتر علی اکبر صبوری	از طرف <u>ستاد</u>	
داور ۱: دکتر مژگان خراسانی مطلق		
داور ۲: دکتر علیرضا رضوانی		
نماینده تحصیلات تکمیلی: دکتر میثم نوروزی فر		

تقدیم به:

روح پدرم که یادش در فکرم ، عشقش در قلبم ، و نگاهش همیشه در ذهنم ماندگار و عطر  
مهربانیش همیشه در وجودم جاریست.

و مادرم که اگر گل بودم شاخه ای از وجودم را تقدیم وجود عزیزش می کردم، اگر باران، آنقدر می  
باریدم تا غبار غم از دلش بردارم ، ولی افسوس که نه بارانم نه گل، اما هر چه هستم بینهایت دوستش  
دارم.

و خواهران و برادران عزیزم که همواره مشوق و همراه من بودند.

## سیاسگزاری

سیاس خدای را، به وسعت همه آن سیاسی که ملائکه مقرب و خلائق مکرم و ستاینندگان پسندیده گفته‌اند. برترین شکر از میان هر شکری، چون برتر است بر هر وجودی. سیاس خدای را او را شکر در برابر عطا و احسانش؛ احسانی که به ما و قبل از ما و بعد از ما از بندگانش، عطا فرموده سیاسی به اندازه آنچه هست و در آینه علمش می‌نماید، سیاسی چندبرابر آنچه هست، جاویدان و همیشگی، تا روز رستاخیز، سیاس بیکران.

فرصتی است تا بدین بهانه از اساتید ارجمند جناب آقای دکتر منصورى ترشیزی و جناب آقای دکتر صبوری که در کلیه مراحل این تحقیق از راهنمایی‌های ارزنده‌شان بهره‌مند بوده‌ام و با فروتنی و بزرگواری، آنطور که شایسته یک معلم واقعی است، نقایص اینجانب را مورد چشم‌پوشی قرار داده‌اند کمال تشکر و قدردانی را داشته باشم.

## چکیده

یکی از روش های بهبود کارایی سیس پلاتین، جابگزین کردن لیگاندهایی همچون شیف بازها و دی تیوکرباماتها با کلرها و یا آمین در سیس پلاتین است.

در این راستا، دو لیگاند جدید دو دندانه شیف باز به نام های N-بنزیل ایمین-۲،۱- دی استیل منو اکسیم و N-فنیل ایمین-۲،۱- دی استیل منو اکسیم تهیه و به روش های طیف سنجی شناسایی شدند. تلاش فراوان جهت استفاده از این دو ترکیب به عنوان لیگاند در برهمکنش با پالادیوم (II) و تهیه کمپلکس های مربوطه تا به حال به نتیجه نرسید.

در قسمت دوم این پایان نامه چهار کمپلکس از نوع  $[Pd(Phen)(R-dtc)]NO_3$  (که در آنها، ۱،۱۰- فنانترولین=phen، اتیل-، بوتیل-، هگزیل- و اکتیل- دی تیوکربامات=R-dtc می باشند) تهیه شدند. این ترکیبات به روش های طیف سنجی همچون ماوراء بنفش، مادون قرمز، رزونانس مغناطیس هسته پروتون و هدایت سنجی شناسایی شدند. مطالعه طیف های مادون قرمز و رزونانس مغناطیس هسته پروتون این کمپلکس ها، نشان داد که لیگاند های دی تیوکربامات به صورت دو دندانه و متقارن به پالادیوم کئوردینه شده و پیوندهای  $C \equiv N$  در ساختار الکیل دی تیوکربامات های پیوند شده به پالادیوم نسبت به پیوند نشده (آزاد) از خصلت دوگانه بیشتری برخوردارند. مقادیر هدایت مولی این کمپلکس ها در آب دو بار تقطیر، نشان داد که آنها در محیط مائی، الکتروولیت هایی با نسبت مولی ۱:۱ را تشکیل می دهند.

کلمات کلیدی: کمپلکس های پالادیوم (II)، الکیل دی تیوکربامات، ۱،۱۰-فنانترولین، شیف باز

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	فصل اول: مقدمه.....
۲	۱-۱- مقدمه.....
۳	۱-۱-۱- ترکیبات کتوردیناسیون و تومورها.....
۱۰	۱-۱-۲- مکانیزم عمل سیس پلاتین.....
۱۳	۱-۱-۳- اتصال دارو به DNA.....
۱۳	۱-۱-۳-۱- پیوند بیرونی.....
۱۳	۱-۱-۳-۲- اتصال شیاری.....
۱۴	۱-۱-۳-۳- اینترکلیشن.....
۱۸	۱-۲- شیف بازها.....
۲۲	۱-۲-۱- لیگاند های شیف باز.....
۲۲	۱-۲-۱-۱- تهیه شیف باز با استفاده از هیدرازین و مشتقات آنها.....
۲۳	۱-۲-۱-۲- تهیه شیف بازها با استفاده از هتروآریل آمین ها.....
۲۳	۱-۲-۱-۲-۱- تهیه شیف بازها با استفاده از پلی آمین ها و آلدهید های هترولیتیک.....
۲۳	۱-۲-۱-۲-۲- تهیه شیف بازها با استفاده از دی آمین ها.....
۲۴	۱-۲-۱-۲-۳- تهیه شیف بازها با استفاده از دی تیوکربازات ها.....
۲۴	۱-۲-۱-۲-۴- تهیه شیف بازها با استفاده از نیتروآرنها و کربن مونوکسید در حضور آب..
۲۵	۱-۲-۱-۲-۵- تهیه شیف بازها با استفاده از مشتقات فروسن.....
۲۵	۱-۲-۱-۲-۶- تهیه شیف بازها با استفاده از اترهای تاجی نیتروژن دار.....
۲۶	۱-۲-۱-۲-۷- تهیه شیف باز با استفاده از Template Effect.....
۲۷	۱-۲-۲- کمپلکس های شیف باز و کاربرد آنها.....
۲۸	۱-۲-۲-۱- کمپلکس های شیف باز با خواص ضد تومور.....
۳۰	۱-۲-۲-۲- کمپلکس های شیف باز با خواص ضد باکتری و ضد قارچ.....
۳۴	۱-۲-۲-۳- نقش کاتالیزوری شیف بازها.....
۳۶	۱-۲-۲-۴- کمپلکس های شیف باز و تهیه آنزیم های مصنوعی.....
۳۷	۱-۲-۲-۵- شیف بازها در تهیه مولکولار وایر و دندریمرها.....
۴۰	۱-۳- تومورها و کمپلکس های دی تیوکربامات.....
	فصل دوم: بخش تجربی.....
۵۰	۱-۲- مواد و دستگاه ها.....

۵۱	..... ۲-۲- لیگاندهای شیف باز و کمپلکس های آنها
۵۱	..... ۱-۲-۲- روش تهیه لیگاند دو دندانه N-فنیل ایمین-۲،۱-دی استیل مونواکسیم
۵۱	..... ۲-۲-۲- روش تهیه لیگاند دو دندانه N-بنزیل ایمین-۲،۱-دی استیل مونو اکسیم
۵۲	..... ۳-۲-۲- روش تهیه کمپلکس $[Pd(PIDAMO)Cl_2]$
۵۲	..... ۴-۲-۲- روش تهیه کمپلکس $[Pd(BIDAMO)Cl_2]$
۵۳	..... ۳-۲- لیگاندهای دی تیوکربامات و کمپلکس های آنها
۵۳	..... ۱-۳-۲- روش تهیه لیگاند دو دندانه سدیم اتیل دی تیو کربامات
۵۴	..... ۲-۳-۲- روش تهیه کمپلکس $[Pd(phen)Br_2]$
۵۴	..... ۳-۳-۲- روش تهیه کمپلکس $[Pd(Et-dtc)(phen)]NO_3$
۵۵	..... ۴-۳-۲- روش تهیه کمپلکس $[Pd(Bt-dtc)(Phen)]NO_3$
۵۵	..... ۵-۳-۲- روش تهیه کمپلکس $[Pd(Hex-dtc)(phen)]NO_3$
۵۶	..... ۶-۳-۲- روش تهیه کمپلکس $[Pd(Octyl)(phen)]NO_3$
	..... فصل سوم: بحث و نتیجه گیری
۵۸	..... ۱-۳- شناسایی لیگاندهای دی تیوکربامات
۵۸	..... ۱-۱-۳- طیف مادون قرمز (IR Spectrum)
۶۰	..... ۲-۱-۳- طیف رزونانس مغناطیسی هسته ( $^1H$ NMR Spectrum)
۶۰	..... ۱-۲-۱-۳- طیف $^1H$ NMR لیگاند سدیم اتیل دی تیوکربامات
۶۱	..... ۲-۳- شناسایی کمپلکس های دی تیوکربامات
۶۱	..... ۱-۲-۳- طیف های مادون قرمز (IR Spectra)
۶۲	..... ۳-۳- طیف های رزونانس مغناطیس هسته، ( $^1H$ NMR Spectra)
۶۲	..... ۱-۳-۳- طیف $^1H$ NMR کمپلکس $[Pd(phen)(Et-dtc)] NO_3$
۶۲	..... ۲-۳-۳- طیف $^1H$ NMR کمپلکس $[Pd(phen)(Bu-dtc)] NO_3$
۶۳	..... ۳-۳-۳- طیف $^1H$ NMR کمپلکس $[Pd(phen)(Hex-dtc)] NO_3$
۶۳	..... ۴-۳-۳- طیف $^1H$ NMR کمپلکس $[Pd(phen)(Oct-dtc)] NO_3$
۶۴	..... ۴-۳- طیف های جذب الکترونی (UV-Vis Spectra)
۶۶	..... ۵-۳- هدایت سنجی
۶۹	..... ۶-۳- شناسایی لیگاند های شیف باز
۶۹	..... ۱-۶-۳- طیف مادون قرمز (IR Spectra)
۷۰	..... ۲-۶-۳- طیف رزونانس مغناطیس هسته ( $^1H$ NMR Spectrum)
۷۰	..... ۱-۲-۶-۳- طیف $^1H$ NMR لیگاند PIDAMO
۷۰	..... ۲-۲-۶-۳- طیف $^1H$ NMR لیگاند BIDAMO
	..... فصل چهارم: جمع بندی و پیشنهادات
۷۲	..... ۱-۴- جمع بندی
۷۹	..... ۲-۴- پیشنهادات
۸۱	..... پیوست ها





## فهرست شکل ها

صفحه	عنوان شکل
۳	شکل ۱-۱ ساختار گونه های داروئی غیر فلزی Tamoxifen و Taxol
۵	شکل ۲-۱ جدول تناوبی وعناصر فلزی بکار رفته در ساختار کمپلکس های ضد تومور
۵	شکل ۳-۱ گسترش داروهای ضد سرطان
۶	شکل ۴-۱ کمپلکس های هم خانواده پلاتین که وارد مرحله کلینیکی شده اند
۷	شکل ۵-۱ ترکیبات ضد سرطان با استفاده از سایر فلزات
۸	شکل ۶-۱ رفتار شیمیایی کمپلکس $trans-RuCl_2(DMSO)_4$
۸	شکل ۷-۱ اتصال $trans-RuCl_2(DMSO)_4$ به 5'-dGMP
۹	شکل ۸-۱ کمپلکس $Ru(salen)(Cl)(NO)$
۱۰	شکل ۹-۱ تهیه سیس پلاتین با استفاده از $K_2[PtCl_4]$
۱۱	شکل ۱۰-۱ ورود سیس پلاتین به داخل سلول و برهم کنش آن با اجزای سلول
۱۲	شکل ۱۱-۱ اتصال سیس پلاتین و گونه های هم خانواده با آن به گوانین از DNA
۱۲	شکل ۱۲-۱ شیوه های برقراری پیوند کمپلکس $cis-[Pt(NH_3)H_2O]$ با N-7 گوانین، N-3 سیتوزین، N-1 و N-7 آدنین (پیوند هیدروژنی در ترکیب گوانین ممکن است باعث فعال تر شدن N-7 گوانین گردد).
۱۳	شکل ۱۳-۱ اتصال به DNA به طریق External Binding
۱۴	شکل ۱۴-۱ اتصال به DNA به طریق Groove binding
۱۵	شکل ۱۵-۱ شمای از پیوند اینترکلیشن
۱۶	شکل ۱۶-۱ اتصال ترکیبات آروماتیک به صورت اینترکلیشن
۱۶	شکل ۱۷-۱ اتصال ایتیدیم برمید به DNA
۱۷	شکل ۱۸-۱ ساختار کمپلکس های $(a)MPE-Fe(II)$ و $(b) [PdAO(CH_2)_6enCl_2]^+$
۲۱	شکل ۱۹-۱ ساختار آمینوپلاست
۲۲	شکل ۲۰-۱ ساختار لیگاند $H_2BEZDO$
۲۳	شکل ۲۱-۱ شیف بازهای بدست آمده از (a) بنزوایزوتیازول، (b) بنزوتیازول و (c) تیازول
۲۴	شکل ۲۲-۱ دو فرم زرونانسی لیگاند شیف باز
۲۶	شکل ۲۳-۱ سنتز شیف بازها از طریق تشکیل حدواسط کربینولامین
۲۶	شکل ۲۴-۱ تشکیل کمپلکس شیف باز به کمک Template Effect

- شکل ۱-۲۵. مکانیزم پیشنهادی جهت تهیه کمپلکس شیف باز  $[ML(NNN^R)]^+$  ۲۷
- شکل ۱-۲۶. تهیه کمپلکس شیف باز Cu از لیگاند  
 $MeCONHCH_2CH_2N=CHPy$  ۲۸
- شکل ۱-۲۷. کمپلکس Cu حاصل از تراکم سالیسیل آلدهید با ۲-آمینواتیل فنلیک اسید ۲۹
- شکل ۱-۲۸. فعالیت لیگاند  $LH_3$  و کمپلکس مربوطه بر علیه HL-60(A) و A-549(B) ۲۹
- شکل ۱-۲۹. ساختار لیگاند (4',5,7-trihydroxy-flavanone benzoyl hydrazone)  $LH_3$  ۳۰
- شکل ۱-۳۰. ساختار کمپلکس  $[RuX(2-atmp-ba)(pPh_3)]$  ۳۰
- شکل ۱-۳۱. نحوه تشکیل کمپلکس  $[RuCl(CO)(pPh_3)(B)(L)]$  ۳۱
- شکل ۱-۳۲. تشکیل کمپلکس شیف باز با خواص ضد باکتری ۳۲
- شکل ۱-۳۳. فرم های توتومری thion-thiol از S-متیل و S-بنزیل دی تیوکربازات ۳۲
- شکل ۱-۳۴. کمپلکس های مشتق شده از سالیسیل آلدهید و اورتو فنیلن دی آمین TiO<sub>2</sub> و Cr(VI), Cr(III), Pb(II) با فلزات ۳۲
- شکل ۱-۳۵. ساختار لیگاند و کمپلکس شیف باز منگنز (II) ۳۲
- شکل ۱-۳۶. تهیه کمپلکس شیف باز  $[RuLX_2(EPh_3)_2]$  ۳۳
- شکل ۱-۳۷. چرخه کاتالیز واکنش تبدیل گروه الکی به گروه فنولی در حضور NMO و کمپلکس شیف باز  $[RuLX_2(EPh_3)_2]$  ۳۳
- شکل ۱-۳۸. تهیه کمپلکس شیف باز M-HPED,  $[M=Co(II), Ni(II), Fe(III)]$  ۳۴
- شکل ۱-۳۹. مکانیزم عمل کاتالیز توسط کمپلکس M-HPED ۳۴
- شکل ۱-۴۰. سولفو کسیدیشن تیوآنیزول در حضور کمپلکس شیف باز Cr(salophen) در حفره اپومیوگلوبین ۳۵
- شکل ۱-۴۱. کمپلکس Cr(salophen) (a), تهیه آنزیم مصنوعی در حفره اپومیوگلوبین (b) ۳۵
- شکل ۱-۴۲. ساخت مولکولار وایر توسط واکنش شیف باز ۳۶
- شکل ۱-۴۳. ساختار دندریمر با چهار مرکز کمپلکس Co-salen (b) واکنش کاتالیز شده توسط دندریمر ۳۷
- شکل ۱-۴۴. دندریزیم تهیه شده توسط Burnner و همکارانش (B) واکنش سیکلوپروپانیشن استیرن ۳۷
- شکل ۱-۴۵. فرم های رزونانسی DDTC (B) روش های مختلف کئوردینه شدن DDTC به فلز ۳۸
- شکل ۱-۴۶. ایزومرهای لیگاند TSDTM؛ (B) لیگاند TSDT ۴۰
- شکل ۱-۴۷. اتصال لیگاند های TSDTM و TSDT به فلز واسطه به صورت نامتقارن و متقارن ۴۱
- شکل ۱-۴۸. ترکیب PDTC ۴۲

- شکل ۱-۴۹. A و B مربوط به  $[M(ESDT)(L)Cl]$ ، C مربوط  
 به  $[M(ESDT)(L)_2]Cl$  و D مربوط به  $[M(ESDT)(en)Cl]$  ۴۲
- شکل ۱-۵۰. ساختار برخی کمپلکس ها با فرمول کلی  $Pd(AmATC)_2$  ۴۳
- شکل ۱-۵۱. ساختار کمپلکس های طلا با فرمول کلی  $[(HSDT)AuX_2]$ ،  
 $[Au(HSDT)_3]$  و  $[(HSDT)_2Au]X$  ۴۴
- شکل ۱-۵۲. لیگاندهای دی تیوکربامات جهت تهیه کمپلکس های تریس کیلیت As ۴۵
- شکل ۱-۵۳. ساختار ضد قارچ های Zineb و Ziram ۴۶
- شکل ۱-۵۴. برخی از ترکیبات دی تیوکربامات که در کنترل آفت های گیاهی  
 استفاده می شوند ۴۶
- شکل ۳-۱. استخلاف  $CS_2$  با هیدروژن آمین نوع اول و آمین نوع دوم ۴۷
- شکل ۳-۲. ساختارهای رزونانسی بخش NCSS ۵۷
- شکل ۳-۳. روش های مختلف کئوردینه شدن بخش NCSS به فلز ۵۷
- شکل ۳-۴. ساختارهای پیشنهادی کمپلکس های دی تیوکربامات ۵۸
- شکل ۴-۱. تهیه لیگاندهای شیف باز به کمک آمین نوع اول و ۱،۲- دی استیل  
 مونواکسیم ۶۷
- شکل ۴-۲. توتومری در ایمین و انامین ۷۱
- شکل ۴-۳. توتومری در اکسیم و نیتروزو ۷۲
- شکل ۴-۴. توتومری در لیگاندهای شیف باز تهیه شده ۷۲
- شکل ۴-۵. تهیه کمپلکس های دی تیوکربامات ۷۳

## فهرست جدول ها

صفحه	عنوان جدول
۲	جدول ۱-۱ کاربردهای فلزات در ساختار انواع داروها
۵۹	جدول ۱-۳. فرکانس های کششی مهم در لیگاند های دی تیوکربامات (بر حسب $\text{cm}^{-1}$ )
۶۰	جدول ۲-۳. فرکانس های کششی گروه های عاملی مهم در کمپلکس های دی تیوکربامات تهیه شده
۶۴	جدول ۳-۳. داده های طیف UV-Vis کمپلکس های دی تیوکربامات
۶۵	جدول ۴-۳. دامنه کلی هدایت محلول الکترولیت ترکیبات یونی
۶۶	جدول ۵-۳. داده های مربوط به هدایت الکتریکی کمپلکس های تهیه شده
۶۸	جدول ۶-۳. فرکانس ارتعاشات کششی مهم لیگاند های شیف باز تهیه شده (بر حسب $\text{cm}^{-1}$ )

فهرست پیوست ها

صفحه	عنوان شکل
۷۷	شکل (۱) طیف IR لیگاند (Et-dtcNa)
۷۸	شکل (۲) طیف IR لیگاند (Bu-dtcNa)
۷۹	شکل (۳) طیف IR لیگاند (Hex-dtc Na)
۸۰	شکل (۴) طیف IR لیگاند (Oct-dtc Na)
۸۱-۸۲	شکل های (۵) - (۶) طیف $^1\text{H NMR}$ لیگاند Et-dtcNa
۸۳-۸۵	شکل های (۷) - (۹) طیف $^1\text{H NMR}$ لیگاند Bu-dtcNa
۸۶-۸۸	شکل های (۱۰) - (۱۲) طیف $^1\text{H NMR}$ لیگاند Hex-dtcNa
۸۹-۹۱	شکل های (۱۳) - (۱۵) طیف $^1\text{H NMR}$ لیگاند Oct-dtcNa
۹۲	شکل (۱۶) طیف IR کمپلکس $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{Et-dtc})] \text{NO}_3$
۹۳	شکل (۱۷) طیف IR کمپلکس $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{Bu-dtc})] \text{NO}_3$
۹۴	شکل (۱۸) طیف IR کمپلکس $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{Hex-dtc})] \text{NO}_3$
۹۵	شکل (۱۹) طیف IR کمپلکس $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{Oct-dtc})] \text{NO}_3$
۹۶-۹۸	شکل های (۲۰) - (۲۲) طیف $^1\text{H NMR}$ کمپلکس $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{Et-dtc})] \text{NO}_3$
۹۹-۱۰۱	شکل های (۲۳) - (۲۵) طیف $^1\text{H NMR}$ کمپلکس $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{Bu-dtc})] \text{NO}_3$
۱۰۲-۱۰۵	شکل های (۲۶) - (۲۹) طیف $^1\text{H NMR}$ کمپلکس $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{Hex-dtc})] \text{NO}_3$
۱۰۶-۱۰۸	شکل های (۳۰) - (۳۲) طیف $^1\text{H NMR}$ کمپلکس $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{Oct-dtc})] \text{NO}_3$
۱۰۹-۱۱۰	شکل های (۳۳) - (۳۴) طیف $^1\text{H NMR}$ کمپلکس $[\text{Pd}(\text{phen})\text{Br}_2] \text{NO}_3$
۱۱۱-۱۱۲	شکل های (۳۵) - (۳۶) طیف $^1\text{H NMR}$ لیگاند Phen
۱۱۳	شکل (۳۷) طیف UV-Vis کمپلکس $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{Et-dtc})] \text{NO}_3$
۱۱۴	شکل (۳۸) طیف UV-Vis کمپلکس $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{Bu-dtc})] \text{NO}_3$
۱۱۵	شکل (۳۹) طیف UV-Vis کمپلکس $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{Hex-dtc})] \text{NO}_3$
۱۱۶	شکل (۴۰) طیف UV-Vis کمپلکس $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{Oct-dtc})] \text{NO}_3$
۱۱۷	شکل (۴۱) طیف مادون قرمز لیگاند PIDAMO
۱۱۸	شکل (۴۲) طیف مادون قرمز لیگاند BIDAMO
۱۱۹-۱۲۰	شکل های (۴۳) - (۴۴) طیف $^1\text{H NMR}$ قرمز لیگاند PIDAMO
۱۲۱-۱۲۲	شکل های (۴۵) - (۴۶) طیف $^1\text{H NMR}$ لیگاند BIDAMO

## فهرست علائم اختصاری

نام کامل	علامت
1,10 phenanthroline	phen
Infrared	IR
Ultra Violet- visible	UV-vis
5'- Guanidinmonophosphate	5'-dGMP
Nitric Oxide Synthetase	NOS
Escheriachia Coli	E-coli
N- methyl-morpholine-N-Oxide	NMO
Diethyl dithiocarbamate	DDTC
ter-buthyl sarcosinedithiocarbamate	TSDT
ter-buthylsarcosine(s-methyl)dithiocarbamate	TSDTM
pyrrolidine dithiocarbamate	PDTC
ethylsarcosinedithiocarbamate ion	ESDT
aminedithiocarbamic acid	HAmDTC
sarcosinedithiocarbamate(N-methyl glicinedithiocarbamate	HSDT
N-phenylimine-1,2-diacetylmonooxime	PIDAMO
N-Benzylimine-1,2-diacetylmonooxime	BIDAMO

## فصل اول

### مقدمه

THE UNIVERSITY OF TEXAS AT AUSTIN

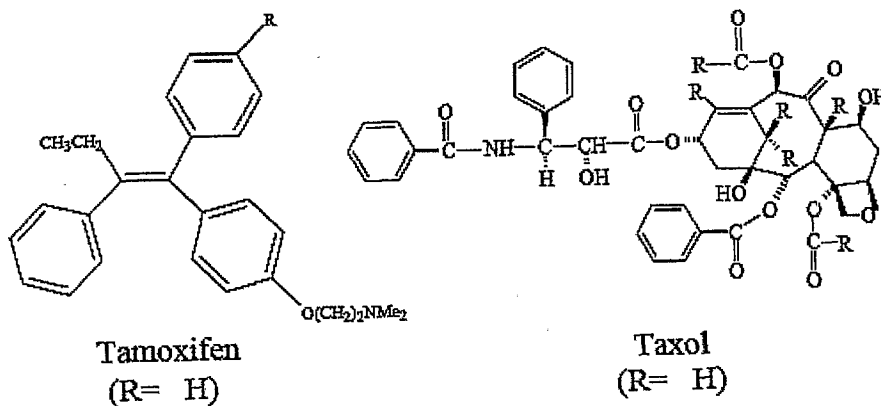


تاریخچه کاربرد پزشکی فلزات به حدود ۵۰۰۰ سال قبل برمی گردد، اما کمبود تجربه شیمیدان هایی که در عرصه پزشکی و یا داروسازانی که در زمینه فعالیت زیستی کمپلکس های فلزی مطالعه می نمودند، مانعی در جهت پیشرفت این زمینه از علم بود. با افزایش دانستگی ها درباره متالوپروتئین ها و نقش فلزات در اکتیوسایت آنها، دانشمندان به اهمیت کمپلکس های فلزی در بیولوژی و احتمالاً نقش دارویی آنها در کنترل برخی بیماری ها پی بردند. از جمله ماکرومولکول های زیستی که دارای عناصر فلزی هستند، شامل ترانس فرین (Transferin)، هموگلوبین (آهن)، زانتین اکسیداز (مولیبدن)، کربونیک آنهیدریز (روی)، هموآنالدین (وانادیوم)، هپاتوکوپرین (مس) و غیره می باشند. در جدول (۱-۱) فلزاتی که در تهیه انواع داروها کاربرد دارند، لیست شده است [۹۸].

جدول (۱-۱) کاربردهای فلزات در ساختار انواع داروها

Metal	Medical Use	کاربرد پزشکی
Au	Arthritis, gout	ساییدگی مفاصل، نقرس
Ag	Antiseptic agent, prophylacetate	معرف ضد عفونی کننده، پروفیل استات
As,Sb	Bactericides	ضدباکتری
Bi	Skin injuries, diarrhea, alimentary diseases	جراحات پوستی، اسهال، بیماریهای تغذیه ای
Co	Vitamine B12	ویتامین B <sub>12</sub>
Cu	Algicide, fungicide, insecticide	ضد جلبک، ضد قارچ، حشر آه کش
Ga	Antitumor agent	معرف ضدتومور
Hg	Antiseptic	معرف ضد عفونی کننده
Li	Manic depression	افسردگی جنون آمیز
Mn	Fungicide, Parkinson's disease	ضد قارچ، پارکینسون
Os	Antiartthritis	ضد ساییدگی مفاصل
Pt,Pd	Antitumor agents	معرف ضدتومور
Rb	Substitute for K in muscular dystrophy; protective agent against adverse effects of heart drugs	جایگزین K در اختلالات تغذیه گوشتی، معرف محافظ در برابر اثرات زیان آور داروهای قلبی
Ru,Rh,Os	Experimental antitumor agents	معرف ضدتومور آزمایشگاهی
Sn	Bactericide, fungicide	ضدباکتری، ضدقارچ
Ta,Si	Inert medical applications as gauzes, implants	دارویی مقاوم در شکل گاز، پیوند
Zn	Fungicide	ضدقارچ

البته بسیاری از گونه های داروئی نظیر Tamoxifen و Taxol غیر فلزی هستند (شکل ۱-۱) [۹۹].



شکل (۱-۱) ساختار گونه های داروئی غیر فلزی Tamoxifen و Taxol

#### ۱-۱-۱ ترکیبات کئوردیناسیون و تومورها

همه سلول های بدن به جز سلول های عصبی در حال تکثیر و تولید مثل می باشند. گاهی همین سلول ها به صورت غیر طبیعی و کنترل نشده رشد و تکثیر می کنند و لذا توده هایی را بوجود می آورند که به آنها تومور گویند. سلول های نامناسب نیز معمولا در جریان تقسیم سلول های بدن تشکیل می شوند اما سیستم دفاعی بدن این سلول ها را شناسایی کرده و از بین می برد. اگر یک سری سلول در این فرایند غیر طبیعی، شکل و خاصیت اصلی خود را از دست داده و علیه بدن فعالیت کنند، به آنها سلول های سرطانی بدخیم اطلاق می شود. این سلول ها همچنین می توانند از محل اولیه خود حرکت کرده و به سایر بافت های بدن بروند و آنجا را نیز آلوده سازند. برای درمان سرطان روش های متعددی از جمله عمل جراحی (Surgery) پرتو درمانی (Radiationtherapy)، شیمی درمانی (chemotherapy) و غیره وجود دارد. استفاده از داروهای شیمیایی در درمان بیماری (شیمی درمانی) علاوه بر سلول های سرطانی بر سلول های سالم نیز تاثیر گذار بوده و اثر مخرب دارد. بافت های حساس مثل بافت های مغز استخوان، دستگاه گوارش و دفع ادرار که فعالیت زیاد و ظریف دارند، بیشترین صدمه را متحمل می شوند. البته پس از شیمی درمانی سیستم ترمیم بدن این آثار را به مرور بر طرف می کند. انتخاب نوع دارو بر حسب عواملی مانند نوع تومور، اندازه، محل و مخصوصا مرحله ای که تومور در آن قرار دارد، مختلف است. داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی از راه خوراکی، تزریق عضلانی

یا تزریق وریدی به بیمار داده می شود. این داروها عمدتاً از ترکیبات کئوردیناسیون و اورگانومتال می باشند. در شکل ۱-۲ به طور شماتیک فلزات موجود در ساختار ترکیبات ضد سرطان با رنگ های متفاوت نشان داده شده است [۱].

سیس پلاتین (*cis*-diaminedichloroplatinum(II) or cisplatin or cis-DDP) اولین ترکیب کئوردیناسیون است که در درمان سرطان بکار رفت. حدود چهل سال قبل، Barnett Rosenberg و همکارانش مقاله ای تحت عنوان "Platinum compounds: A new class of potent antitumour agents" را منتشر کردند و در آن ترکیبات پلاتین را به عنوان معرف های ضد تومور معرفی نمودند [۲]. کشف خاصیت ضد تومور سیس پلاتین از این قرار بود که روزنبرگ و همکارانش باکتری *E.coli* را در محیط کشتی که شامل کلرید آمونیوم به عنوان یکی از مواد غذایی برای رشد باکتری بود، قرار دادند. هدف آنها از این کار بررسی تاثیر میدان الکتریکی بر تقسیم سلولی بود. طی انجام آزمایش متوجه شدند که جریان برق در تقسیم سلولی تاثیری نداشته، بلکه بین مقدار کمی یون پلاتین (1ppm) حاصل از انحلال الکترودها و کلرید آمونیوم موجود در محیط، واکنش شیمیایی صورت گرفته و مواد حاصل که شامل  $cis-[Pt(NH_3)_2Cl_4]$  و  $cis-[Pt(NH_3)_2Cl_2]$  و غیره بودند، باعث ممانعت از تقسیم باکتری ها شده اند. از آن پس سیس پلاتین بعد از بررسی های کلینیکی در شکل داروی ضد سرطان، برای درمان بسیاری سرطان ها از جمله سرطان بیضه، تخمدان و سر و گردن استفاده می شود. ولی عملکرد این دارو به دلیل عوارض جانبی از جمله سمیت کلیوی آن محدود است. در همین راستا، در دو دهه اخیر صدها ترکیب از پلاتین و پالادیوم به منظور اصلاح و کاهش محدودیت سیس پلاتین تهیه شده اند. نخستین ترکیب کربوپلاتین (Carboplatin) [۳] و بعد از آن اکسالی پلاتین (Oxaliplatin) [۴] است که توسط Kidani سنتز و در درمان سرطان روده بزرگ با سمیتی بسیار کم تر نسبت به سیس پلاتین استفاده شد [۴].

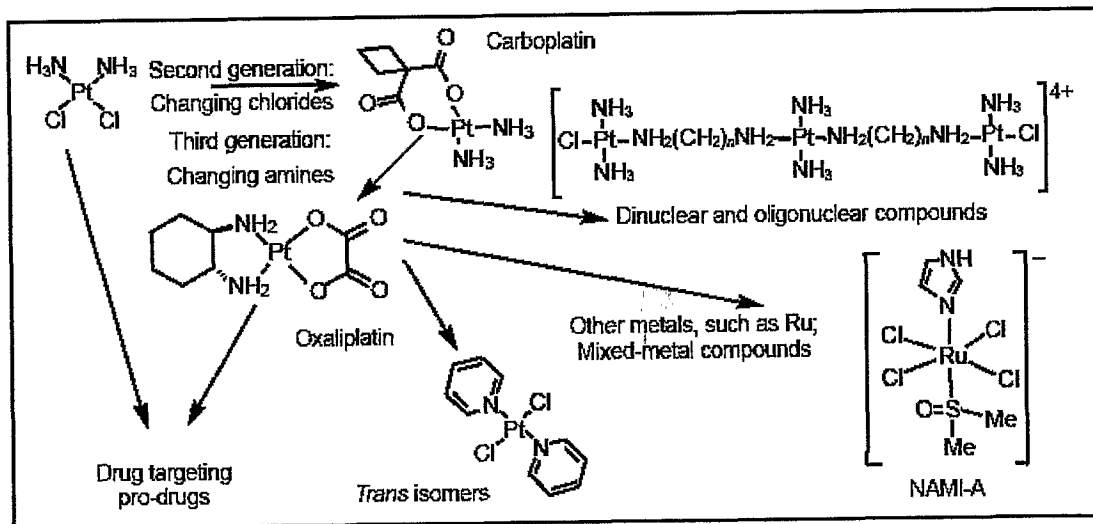
### Periodic Table of Elements

1													13	14	15	16	17	18
1	2																	2
H																		He
3	4												5	6	7	8	9	10
Li	Be												B	C	N	O	F	Ne
11	12	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar	
19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe	
55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	
Cs	Ba	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu	Rn	

- Magenta: Complexes of these metals have entered clinical trials for their antitumour activity
- Red: Complexes of these metals show antitumour activity *in vitro* or/and *in vivo*
- Green: Metallocene complexes of these metals show sporadic antitumour activity *in vivo*
- Blue: Metallocene complexes of these metals show no antitumour activity *in vivo*
- \* Cisplatin is widely used in chemotherapy treatments

شکل (۲-۱) جدول تناوبی وعناصر فلزی بکار رفته در ساختار کمپلکس های ضد تومور [ ۱ ]

تهیه برخی مشتقات سیس پلاتین به طور شماتیک در شکل ۳-۱ مشخص شده است [۵].



شکل (۳-۱) گسترش داروهای ضد سرطان