



دانشگاه بلوچستان
تحصیلات تکمیلی

پایان نامه کارشناسی ارشد در (شیمی معدنی)

عنوان:

تهیه، شناسایی و مطالعات پیوند بین DNA و کمپلکس
۲'و۲-بی پیریدین -n- پروپیل دی تیو کرباماتو پالادیوم

(II) برمید

استاد راهنما:

دکتر حسن منصورى ترشیزی

استاد مشاور:

دکتر حمیدرضا شاطریان

تحقیق و نگارش:

صاحبه نجم الدینی

(این پایان نامه از حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه سیستان و بلوچستان بهره مند شده است)

بهمن ۱۳۹۰

بسمه تعالی

این پایان نامه با عنوان تهیه، شناسایی و مطالعات پیوند بین DNA و کمپلکس ۲' و ۲-بی پیریدین - n- پروپیل دی تیو کرپاماتو پالادیوم (II) برمید قسمتی از برنامه آموزشی دوره کارشناسی ارشد شیمی معدنی توسط دانشجو صاحبه نجم الدینی با 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.

صاحبه نجم الدینی

این پایان نامه واحد درسی شناخته می شود و در تاریخ توسط هیئت داوران بررسی و درجه به آن تعلق گرفت.

تاریخ

امضاء

نام و نام خانوادگی

استاد راهنما:

استاد راهنما:

استاد مشاور:

داور ۱:

داور ۲:

نماینده تحصیلات تکمیلی:



تعهدنامه اصالت اثر

اینجانب صاحبه نجم الدینی تعهد می کنم که مطالب مندرج در این پایان نامه حاصل کار پژوهشی اینجانب است و به دستاوردهای پژوهشی دیگران که در این نوشته از آن استفاده شده است مطابق مقررات ارجاع گردیده است. این پایان نامه پیش از این برای احراز هیچ مدرک هم سطح یا بالاتر ارائه نشده است.

کلیه حقوق مادی و معنوی این اثر متعلق به دانشگاه سیستان و بلوچستان می باشد.

نام و نام خانوادگی دانشجو: صاحبه نجم الدینی

امضاء

تقدیم

به پدر و مادر عزیزم

پروردگارا:

نه میتوانم موهایشان را که در راه عزت من سفید شد، سیاه کنم و نه برای دستهای پینه بسته شان که ثمره تلاش برای افتخار من است، مرهمی دارم . پس توفیقم ده که هر لحظه شکر گزارشان باشم و ثانیه های عمرم را در عصای دست بودنشان بگذرانم .

به خواهران نازنینم

سمیه، سمیرا، الهام

به پاس عاطفه سرشار و گرمای امید بخش وجودشان که در این سردترین روزگاران بهترین پشتیبانم بودند.

به برادر مهربانم

که نگاه مهربان و دستان پر توانش همواره بدرقه راهم بوده است.

و تقدیم به آنکه آفتاب مهرش در آستانه قلبم، همچنان پابرجاست و هرگز غروب نخواهد کرد.

سپاسگزاری

سپاس و ستایش خدای عزوجل را که آثار قدرت او بر چهره روز روشن، تابان است و انوار حکمت او در دل شب تار، درخشان. آفریدگاری که خویشتن را به ما شناساند و درهای علم را بر ما گشود و عمری و فرصتی عطا فرمود تا بدان، بنده ضعیف خویش را در طریق علم و معرفت بیازماید.

با تقدیر و تشکر از:

با تقدیر و تشکر شایسته از استاد فرهیخته و فرزانه جناب آقای دکتر حسن منصوری ترشیزی که با نکته های دلاویز و گفته های بلند، صحیفه های سخن را علم پرور نمود و همواره راهنما و راه گشای نگارنده در اتمام واکمال پایان نامه بوده است.

سرکار خانم دکتر سمیه شهرکی و زیبا سوری نظامی که در طول انجام آزمایش ها، مشاور و راهنما اینجانب بودند.

کلیه دوستان و همکلاسی ها و همکارانم که در طول دوران تحصیل مایه دلگرمی اینجانب بوده اند و موفقیت در این امر بدون ایشان، بی شک امکان پذیر نبود بر خود لازم می دانم از ایشان تقدیر و تشکر به عمل بیاورم:

آقای: علی حیدری

خانم ها: سمیه شیخ احمدی، مریم صادقی چاهویی، فاطمه ایزدی منش، بهاره نظری، مونا منصوربستانی، عاطفه تخته مینا، معصومه محمودی، صغری خسروانی و

چکیده:

یک کمپلکس جدید محلول در آب با فرمول کلی $[Pd(bpy)(Pr-dtc)]Br$ (که در آن $bpy = 2,2'$ -بی پیریدین و $Pr-dtc =$ پروپیل دی تیو کر بامات می باشد) تهیه و توسط روش های اسپکتروسکوپی UV-Vis، IR، 1H NMR و همچنین روش های غیر اسپکتروسکوپی نظیر آنالیز عنصری و هدایت سنجی شناسایی شد. برهمکنش این کمپلکس با DNA غده تیموس گوساله (CT-DNA) در دو دمای 300 و 310 درجه کلون با استفاده از طیف سنجی UV-Vis و روش تیتراسیون همدمای در تریس بافر حاوی کلرید سدیم (25 میلی مولار) با $pH=7.0$ انجام شد. این کمپلکس می تواند CT-DNA را در غلظت های بسیار پایین ($90 \mu M$) غیر طبیعی کند. غلظت این ترکیب در نیمه راه انتقال، $[L]_{1/2}$ (برابر با 0.091 و 0.102 بترتیب در دو دمای 300 و 310 درجه کلون می باشد) است. شیوه های پیوندی این کمپلکس با CT-DNA، به کمک طیف سنجی UV-Vis بررسی شد. نتایج این مطالعات نشان داد که کمپلکس $[Pd(bpy)(pr-dtc)]Br$ به صورت متعاون با DNA پیوند می شود. در بررسی برهمکنش کمپلکس $[Pd(bpy)(pr-dtc)]Br$ با DNA، پارامترهای پیوندی زیادی مانند K (تعداد جایگاه پیوندی به ازای هر هزار نوکلئوتید، در دو دمای 300 و 310 درجه کلون 4 است)، n (نسبت تجمع پیوندی کمپلکس به DNA، برابر $30/94 mM^{-1}$ و $82/59 mM^{-1}$ بترتیب در دو دمای 300 و 310 کلون است)، m (میزان توانایی کمپلکس فلزی برای غیر طبیعی کردن DNA، برابر با $2/61$ و $8/9$ بترتیب در دو دمای 300 و 310 درجه کلون)، v (نسبت غلظت کمپلکس پیوند شده به غلظت DNA) و m (میزان توانایی کمپلکس فلزی برای غیر طبیعی کردن DNA، برابر با $175M^{-1}$ و $168M^{-1}$ بترتیب در دو دمای 300 و 310 درجه کلون است) و پارامترهای ترمودینامیکی $\Delta G_{(H_2O)}^\circ$ (پایداری ساختار DNA در عدم حضور کمپلکس فلزی، برابر $15/38 KJ/mol$ و $13/34 KJ/mol$ بترتیب در دو دمای 300 و 310 درجه کلون است)، $\Delta H_{(H_2O)}^\circ$ (گرمای لازم جهت غیر طبیعی شدن DNA در عدم حضور کمپلکس فلزی، برابر با $28/09 KJ/mol$ می باشد) و $\Delta S_{(H_2O)}^\circ$ (آنتروپی حاصل از غیر طبیعی شدن DNA توسط کمپلکس فلزی، برابر $0/01$ در دمای 300 درجه کلون است) تعیین شدند. همچنین، نتایج ژل کروماتوگرافی نشان داد که پیوند کمپلکس با DNA به اندازه کافی قوی است که به آسانی از DNA جدا نشود.

کلمات کلیدی: کمپلکس پالادیم (II)، برهمکنش با DNA، دی تیو کر بامات، ژل فیلتراسیون،

پارامترهای پیوندی، پارامترهای ترمودینامیکی

فهرست‌ها

صفحه	فهرست مطالب
۱	فصل اول: مقدمه
۲	۱-۱- مقدمه
۳	۲-۱- شیمی پالادیوم
۷	۳-۱- دی‌تیوکربامات‌ها
۷	۱-۳-۱- لیگندهای دی‌تیوکربامات
۹	۴-۱- کمپلکس‌های دی‌تیوکربامات و پالادیوم
۱۵	۵-۱- کمپلکس‌های ضدتومور دی‌تیوکربامات با فلزات واسطه دیگر
۱۹	۶-۱- ساختمان مولکول DNA
۲۲	۷-۱- اتصال دارو به DNA
۲۶	۸-۱- اتصال کمپلکس‌های فلزی مختلف با DNA
۳۲	فصل دوم: بخش تجربی
۳۳	۱-۲- مواد و دستگاه‌ها
۳۳	۲-۲- روش تهیه لیگاند دو دندان سدید پروپیل دی‌تیوکربامات
۳۴	۳-۲- تهیه کمپلکس ۲' و ۲-بی‌پیریدین دی‌بروموپالادیم (II)
۳۵	۴-۲- طرز تهیه کمپلکس [Pd(bpy)(Pr-dtc)]Br
۳۵	۵-۳- روش تهیه محلول‌ها
۳۵	۲-۵-۱- روش تهیه محلول بافر مادر (Stock، بافر غلیظ)
۳۶	۲-۵-۲- روش تهیه محلول بافر کار (Working)
۳۶	۲-۵-۳- روش تهیه محلول DNA
۳۶	۲-۵-۴- تهیه غلظت مناسب کمپلکس [Pd(bpy)(pr-dtc)]Br جهت برهم‌کنش با DNA
۳۷	۲-۶- روش انجام آزمایش‌ها
۳۷	۲-۶-۱- تعیین زمان بازداری یا انکوباسیون
۳۷	۲-۶-۲- غیرطبیعی شدن DNA در حضور کمپلکس
۴۲	۲-۶-۳- تیتراسیون کمپلکس توسط DNA و تعیین ΔA_{max}
۴۴	۲-۶-۴- تیتراسیون DNA توسط کمپلکس و رسم نمودار اسکاچارد
۴۷	۲-۶-۵- تعیین تغییرات آنتالپی پیوند شدن کمپلکس به DNA
۴۸	۲-۷- کروماتوگرافی سفادکس G-25
۴۹	۲-۷-۱- روش آماده‌سازی ستون کروماتوگرافی سفادکس G-25
۴۹	۲-۷-۲- عبور محلول DNA از ستون کروماتوگرافی سفادکس G-25

۴۹ ۳-۷-۲ عبور محلول کمپلکس-DNA از ستون کروماتوگرافی G-25
۵۱ فصل سوم: بحث و نتیجه‌گیری
۵۲ ۱-۳ شناسایی دی تیوکربامات‌ها، بحث کلی
۵۲ ۱-۱-۳ طیف IR لیگاندهای دی تیوکربامات
۵۳ ۲-۳ شناسایی لیگاند پروپیل دی تیوکربامات
۵۴ ۱-۲-۳ طیف IR لیگاند پروپیل دی تیوکربامات
۵۴ ۲-۲-۳ طیف رزونانس مغناطیسی هسته ($^1\text{H NMR Spectrum}$)
۵۴ ۳-۲-۳ طیف $^1\text{H NMR}$ لیگاند سدیم پروپیل دی تیوکربامات
۵۵ ۳-۳ شناسایی کمپلکس $[\text{Pd}(\text{bpy})(\text{Pr-dtc})]\text{Br}$
۵۵ ۱-۳-۳ طیف مادون قرمز (IR Spectra)
۵۶ ۲-۳-۳ طیف $^1\text{H NMR}$ کمپلکس $[\text{Pd}(\text{bpy})(\text{Pr-dtc})]\text{Br}$
۵۷ ۴-۳ طیف‌های جذب الکترونی (VU-vis spectra)، بحث کلی
۶۰ ۱-۴-۳ طیف جذب الکترونی کمپلکس $[\text{Pd}(\text{bpy})(\text{Pr-dtc})]\text{Br}$
۶۱ ۵-۳ هدایت سنجی
۶۲ ۶-۳ تجزیه عنصری
۶۳ ۷-۳ بررسی نتایج آزمایش‌های برهم کنش کمپلکس با DNA
۶۳ ۱-۷-۳ مقدمه
 ۲-۷-۳ غیرطبیعی کردن بیوماکرومولکول DNA با افزایش غلظت $[\text{Pd}(\text{bpy})(\text{Pr-dtc})]\text{Br}$
۶۴
۷۲ ۳-۷-۳ توابع پیوندی
۷۳ ۴-۷-۳ تیتراسیون کمپلکس توسط DNA
۷۵ ۵-۷-۳ تیتراسیون DNA توسط کمپلکس
 ۸-۳ کروماتوگرام محلول DNA عبور داده شده از ستون کروماتوگرافی سفادکس G-25
۷۹
 ۱-۸-۳ کروماتوگرام محلول DNA-L(complex) عبور داده شده از ستون کروماتوگرافی سفادکس G-25
۸۰
۸۱ جمع بندی و پیشنهادات
۸۲ ۱-۴ جمع بندی
۸۵ ۲-۴ پیشنهادات
 مراجع
 پیوست‌ها

فهرست جداول

عنوان جداول	صفحه
جدول ۱-۱. خصوصیات اتمی و فیزیکی فلز پالادیوم	۶
جدول ۱-۳) فرکانس‌های کششی مهم در لیگاند دی تیوکربامات (بر حسب cm^{-1})	۵۴
جدول ۲-۳ جابجایی شیمیایی، سطح زیر سیگنال و ثابت کوپلاژ پروتون‌های لیگاند پروپیل دی تیوکربامات	۵۵
جدول ۳-۳) فرکانس‌های کششی گروه‌های عاملی مهم در کمپلکس $[\text{Pd}(\text{bpy})(\text{Pr-dtc})]\text{Br}$ و مقایسه آنها با محدوده فرکانسهای کششی گزارش شده	۵۶
جدول ۳-۴ جابجایی شیمیایی و سطح زیر نوار پروتونهای کمپلکس $[\text{Pd}(\text{bpy})(\text{Pr-dtc})]\text{Br}$	۵۷
جدول ۳-۵ یافته‌های طیف UV-vis کمپلکس دیتیوکربامات	۶۱
جدول ۳-۶ یافته‌های طیف‌های UV-vis کمپلکس $[\text{Pd}(\text{bpy})(\text{Pr-dtc})]\text{Br}$ در حلالهای مختلف	۶۱
جدول ۳-۷) دامنه کلی هدایت محلول الکتروولت ترکیبات یونی	۶۲
جدول ۳-۸) یافته‌های مربوط به هدایت الکتریکی کمپلکس تهیه شده	۶۲
جدول ۳-۹ نتایج تجزیه عنصری لیگاند و کمپلکس $[\text{Pd}(\text{bpy})(\text{Pr-dtc})]\text{Br}$	۶۳
جدول ۳-۱۰: مقادیر $[L]_{1/2}$ در برهم کنش کمپلکس بحث شده در این پایان نامه (۱) و گزارش شده (۲ تا ۷) با DNA [۴۸،۴۹،۷۰]	۶۷
جدول ۳-۱۱: مقادیر $\Delta G_{(H_2O)}^\circ$ در برهم کنش کمپلکس بحث شده در این پایان نامه (۱) و گزارش شده (۲) تا (۷) با DNA [۷۰،۴۹،۴۸]	۶۹
جدول ۳-۱۲: مقادیر $\Delta H^\circ_{\text{Conformation}}$ در برهم کنش کمپلکس بحث شده در این پایان نامه (۱) و گزارش شده (۲ تا ۷) با DNA [۷۰،۴۹،۴۸]	۷۱
جدول ۳-۱۳: مقدار $\Delta S_{(H_2O)}^\circ$ در برهم کنش کمپلکس بحث شده در این پایان نامه (۱) و گزارش شده (۲) تا (۷) با DNA [۷۰،۴۹،۴۸]	۷۲
جدول ۳-۱۴: مقادیر m در برهم کنش کمپلکس های بحث شده در این پایان نامه (۱) و گزارش شده (۲ تا ۷) با DNA [۷۰،۴۹،۴۸]	۷۳
جدول ۳-۱۵. طول موج مربوط به کمپلکس $[\text{Pd}(\text{bpy})(\text{Pr-dtc})]\text{Br}$	۷۴
جدول ۳-۱۶: مقادیر ΔA_{max} در برهم کنش کمپلکس بحث شده در این پایان نامه (۱) و گزارش شده (۲ تا ۷) با DNA [۷۰،۴۹،۴۸]	۷۵
جدول ۳-۱۷. مقادیر پارامترهای g، K و n در برهم کنش کمپلکس $[\text{Pd}(\text{bpy})(\text{Pr-dtc})]\text{Br}$ با DNA ...	۷۷

فهرست شکل‌ها

عنوان شکل‌ها	صفحه
شکل ۱-۱. ساختار برخی از کمپلکس‌های ضدسرطان پلاتین (II) و (IV).....	۲
شکل ۱-۲. شکل (I) هیبرید رزونانس و شکل‌های (II)، (III) و (IV) ساختارهای رزونانسی دی‌تیوکربامات.....	۸
شکل ۱-۳. سه شیوه کنوردیناسیون دی‌تیوکربامات (a) دو دندان‌ای متقارن (b) دو دندان‌ای نامتقارن (c) یک دندان‌ای.....	۹
شکل ۱-۴. ساختار کمپلکس‌های $[M(MSDT)X]_n$ (M=Pt(II), Pd(II); X=Cl or Br).....	۱۰
شکل ۱-۵. ساختار کمپلکس‌های (d) $[M(ESDT)(Nor)Cl]$ و (e) $[M(ESDT)(Syn)Cl]$	۱۱
شکل ۱-۶. ساختار کمپلکس $[Pd(bpy)(but-dtc)]NO_3$	۱۲
شکل ۱-۷. کمپلکس‌های خنثی $[M(DMDT)(Am)X]$ و یونی $[M(DMDT)(Am_2)X]$	۱۲
شکل ۱-۸. سنتز کمپلکس‌های پالادیم با فرمول کلی $[Pt(DT)Pd(PR_3)Cl]$	۱۳
شکل ۱-۹. ساختار کمپلکس‌های $[M(ESDT)(L)Cl]$ (فرم A و B)، $[M(ESDT)(L)_2]Cl$ و.....	۱۴
شکل ۱-۱۰. ساختار کمپلکس‌های $[M(TSDTM)X_2]$ و $[M(TSDT)X_2]$ (M = Pt(II), Pd(II)).....	۱۴
شکل ۱-۱۱. ساختار کمپلکس‌های Pd با فرمول کلی $[Pd(allyl)(S_2CNR_2)]$	۱۵
شکل ۱-۱۲. ساختار دو ایزومر از کمپلکس $[Pt(ESDT)(Py)Cl]$	۱۶
شکل ۱-۱۳: ساختار کمپلکس‌های $[Pt(ESDT)(Py)Cl]$ و $[Pt(ESDT)(Py)Cl]$	۱۶
شکل ۱-۱۴. نمونه‌هایی از کمپلکس‌های فلز واسطه روتنیوم (II) و (III) با لیگاند پیرولیدین دی‌تیوکربامات.....	۱۷
شکل ۱-۱۵. ساختار کمپلکس‌های بیس-بای پیرویدین دی‌تیوکربامات روتنیوم (II).....	۱۸
شکل ۱-۱۶. ساختار کلی کمپلکس $Bi(S_2CNR_2)$	۱۸
شکل ۱-۱۷. ساختار کمپلکس‌های.....	۱۹
..... 2-n butyl-2-(dimethyldithiocarbamate)-1,3,2-oxathiastannolane	
..... 2-n butyl-2-(piperidylthiocarbamate)-1,3,2-oxathiastannolane	
شکل ۱-۱۸. ساختار کلی یک واحد نوکلئوتید.....	۲۰
شکل ۱-۱۹. بازهای پورینی و پیریمیدینی DNA.....	۲۰
شکل ۱-۲۰. مدل واتسون-کریک ساختمان DNA، مدل ابتدایی که توسط واتسون و کریک فرض گردید.....	۲۱
شکل ۱-۲۱. سه کنفورماسیون DNA.....	۲۲
شکل ۱-۲۲. اتصال به DNA از طریق پیوند الکترواستاتیک.....	۲۳

شکل ۱-۲۳. اتصال به DNA به طریق شیاری.....	۲۴
شکل ۱-۲۴. اتصال به DNA به طریق اینترکلیشن.....	۲۵
شکل ۱-۲۵. ساختار تعدادی سیستم کاتیونی مسطح که به خوبی در DNA اینترکلیت می شوند.....	۲۶
شکل ۱-۲۶. کمپلکس‌های ضدتومور فلزات پلاتین (II) و پالادیم (II) با مشتقی از لیگاند دی‌تیوکربامات.....	۲۸
شکل ۱-۲۷. ساختار مولکولی کمپلکس [Pt(ESDT)(Py)Cl].....	۲۸
شکل ۱-۲۸. فرم‌های ایزومری ممکن برای کمپلکس‌های [M(ESDT)(AM)Cl].....	۲۸
شکل ۱-۲۹. ساختار کمپلکس‌های $[Pd(dithiocarbamate)(diamine)]_n Cl_n$ و $[Pd_2Cl_2(dithiocarbamate)_2(diamine)]$	۲۹
شکل ۱-۳۰. نمونه‌هایی از ترکیبات روتنیوم (II).....	۳۰
شکل ۱-۳۱. کمپلکس‌های مس و بازهای هتروسیکل.....	۳۱
شکل ۱-۲: نمودار اسکاچارد برای (a) سیستم غیر متعاون، (b) متعاون و (c) ضد متعاون.....	۴۶
شکل ۱-۳. ساختارهای گروه عاملی دی‌تیوکربامات.....	۵۲
شکل ۲-۳. شکل (I) هیبرید رزونانس و شکل‌های (II، III، IV) ساختارهای رزونانسی دی‌تیوکربامات.....	۵۲
شکل ۳-۳. روش‌های مختلف کنوردینه شدن بخش $NCSS^-$ به فلز.....	۵۴
شکل ۲-۴. ساختار پیشنهادی کمپلکس $[Pd(bpy)(Pr-dtc)]Br$	۶۳
شکل ۳-۵. منحنی غیر طبیعی شدن DNA با افزایش غلظت کمپلکس $[Pd(bpy)(Pr-dtc)]Br$ در $pH=7/0$ و دمای $300K$	۶۵
شکل ۳-۶. منحنی غیر طبیعی شدن DNA با افزایش غلظت کمپلکس $[Pd(bpy)(Pr-dtc)]Br$ در $pH=7/0$ و دمای $310K$	۶۶
شکل ۳-۷. منحنی غیر طبیعی شدن DNA در برابر غلظت کمپلکس $[Pd(bpy)(Pr-dtc)]Br$ در $pH=7/0$ و دمای $300K$ و A_D و A_N معادله خط مربوط به فرم طبیعی و غیرطبیعی است.....	۶۷
شکل ۳-۸. منحنی غیر طبیعی شدن DNA در برابر غلظت کمپلکس $[Pd(bpy)(Pr-dtc)]Br$ در $pH=7/0$ و دمای $310K$ و A_D و A_N معادله خط مربوط به فرم طبیعی و غیرطبیعی است.....	۶۸
شکل ۳-۹. نمودار ΔG° در برابر $[L]_t$ مربوط به بر هم کنش DNA با کمپلکس.....	۶۹
شکل ۳-۹. نمودار ΔH° تغییر کانفورماسیون DNA بر حسب غلظت کل کمپلکس.....	۶۹
شکل ۳-۱۰. نمودار $1/\Delta A$ بر حسب $1/[DNA]$ برای تیتراسیون کمپلکس $[Pd(bpy)(Pr-dtc)]Br$ در دمای $300K$ و $310K$	۷۱
شکل ۳-۱۱. نمودار $1/\Delta A$ بر حسب $1/[DNA]$ برای تیتراسیون کمپلکس $[Pd(bpy)(Pr-dtc)]Br$ در دمای $300K$ و $310K$	۷۲
شکل ۳-۱۱. نمودار $1/\Delta A$ بر حسب $1/[DNA]$ برای تیتراسیون کمپلکس $[Pd(bpy)(Pr-dtc)]Br$ در دمای $300K$ و $310K$	۷۴
توسط DNA در دمای $300K$ و $310K$	۷۴

- شکل ۳-۱۲. نمودار اسکاچارد برای برهم کنش کمپلکس $[Pd(bpy)(Pr-dtc)]Br$ با DNA در $pH=7.0$ و دمای $300K$ (●) و $310K$ (○) منحنی‌ها، مربوط به مقادیر تئوری و نقاط، مربوط به مقادیر تجربی می‌باشد. ۷۸
- شکل ۳-۱۳. منحنی ایزوترم پیوندی برای برهم کنش کمپلکس $[Pd(bpy)(Pr-dtc)]Br$ با DNA در $pH=7.0$ و دمای $300K$ (●) و $310K$ (○). ۷۸
- شکل ۳-۱۴. نمودار $\Delta H^{\circ}_{binding}$ بر حسب غلظت کمپلکس آزاد در محدوده دمایی $300K$ تا $310K$ برای برهمکنش کمپلکس $[Pd(bpy)(Pr-dtc)]Br$ با DNA. ۷۹
- شکل ۳-۱۵. کروماتوگرام محلول DNA عبور داده شده از ستون کروماتوگرافی سفادکس G-25. ۸۰
- شکل ۳-۱۶. کروماتوگرام محلول کمپلکس $[Pd(bpy)(Pr-dtc)]Br$ -DNA عبور داده شده از ستون کروماتوگرافی سفادکس G-25. ۸۱

فهرست علائم

نشانه	علائم
Nuclear magnetic resonance	NMR
Fourier transform infra red	FT-IR
Ultra Violet- visible	UV-Vis
Deoxyribonucleic acid	DNA
Calf thymus DNA	Ct-DNA
50% cytotoxic concentration of compound	Cc ₅₀
Molecular Weight	M.W.
2,2'-bipyridine	bpy
Diethyl dithiocarbamate	DDTC
Propyl dithiocarbamate	Pro-dtc
Palladium(II)	Pd(II)
Platinum(II)	Pt(II)
Tris-HCl buffer containing 25 mM sodium chloride (pH 7.0)	Tris-buffer

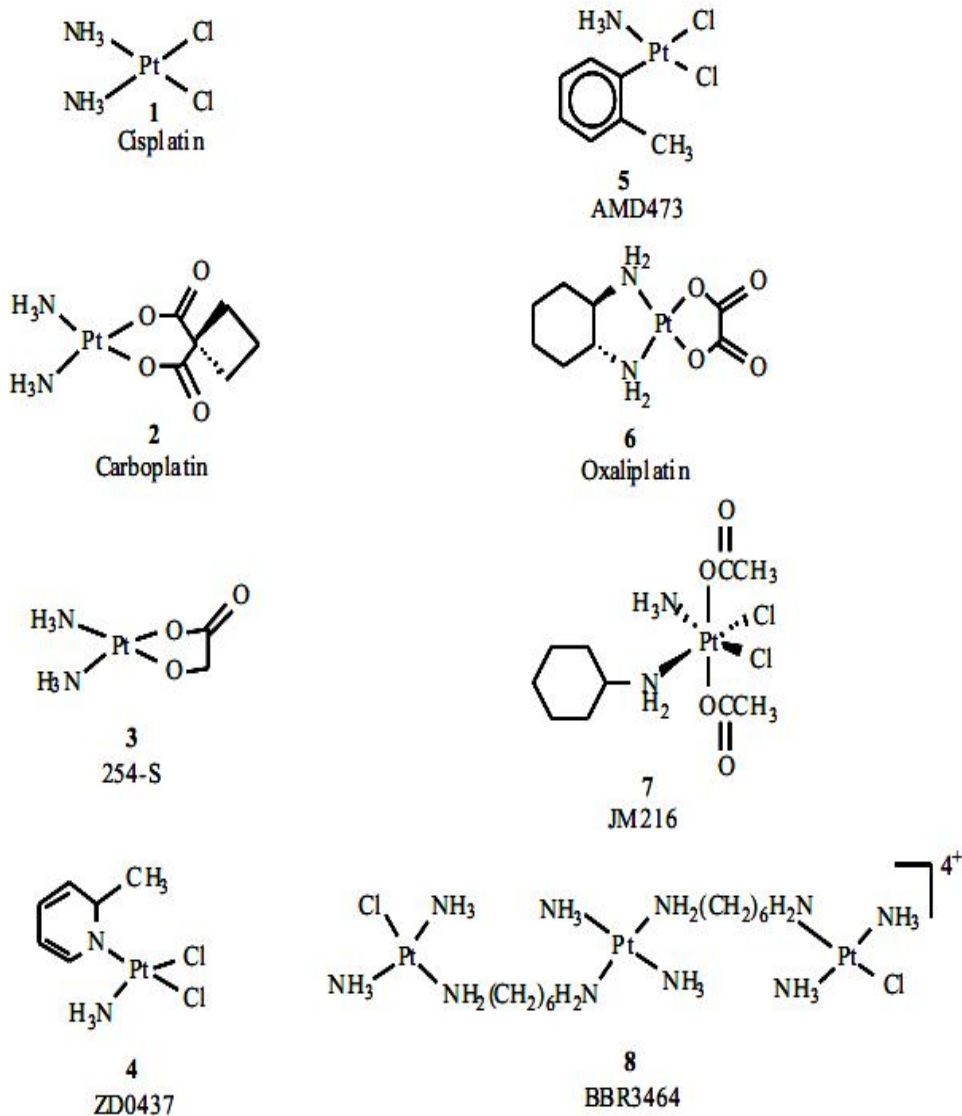
Symbols	نام
g	تعداد جایگاه های پیوندی
n	ضریب هیل
v	متوسط تعداد مول لیگاند پیوند شده به یک مول ماکرومولکول
m	قدرت دناتور کنندگی لیگاند
K_{app}	میانگین ثابت تجمعی پیوند
[L]_{1/2}	غلظت لیگاند در نقطه میانی انتقال

فصل اول

مقدمه

مقدمه

برخی کمپلکس‌های پلاتین (II) و (IV) دارای خواص ضدتومورند. از آن جمله می‌توان از سیس پلاتین $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ و آنالوگ‌های آن که به عنوان داروهای ضد سرطان وارد بازار شده اند، نام برد [۱]. تعدادی از آنها در شکل ۱-۱ نشان داده شده است.



شکل ۱-۱. ساختار برخی از کمپلکس‌های ضدسرطان پلاتین (II) و (IV)

نظر به اینکه این داروها دارای عوارض جانبی می باشند، دانشمندان به دنبال آنالوگ‌هایی با خواص بهتر و عوارض جانبی کمتر می باشند. کمپلکس‌های فلزات واسطه دیگر همچون پالادیوم نیز دارای خواص ضدتومور جالبی هستند. این مسئله شاید بدلیل این باشد که شیمی فضایی پالادیم و پلاتین مشابه هم است. اخیراً خواص ضدتومور کمپلکس‌های پالادیم توجه محققان را به خود جلب نموده و مطالعات زیادی در این زمینه انجام شده و یا در حال انجام است [۲].

البته با توجه به اینکه کمپلکس‌های پالادیوم 10^5 مرتبه از کمپلکس‌های پلاتین آنالوگ خود فعالترند، ممکن است بعد از هیدرولیز به گونه‌های فعال خود تبدیل و باعث عوارض جانبی گردند. این مشکل را می‌توان با جایگزین کردن لیگاندهای دو دندانه کیلیت ساز که به آسانی هیدرولیز نمی شوند تا حد زیادی برطرف نمود و حل کرد. از طرف دیگر، گزارش شده است که سیس پلاتین در درمان تومورهای ناحیه معده و روده کارایی چندانی ندارد. دلیل آن وجود غلظت بالای یون کلرید در این نواحی است. در نتیجه بنظر می رسد که کمپلکس‌های پالادیوم حاوی لیگاندهای کیلیت دهنده، برای درمان تومورهای لوله گوارش مناسب باشند [۳،۴].

در مطالعات این پایان نامه یک کمپلکس پالادیوم (II) با لیگاندهای دودندانه تهیه و برهمکنش آن با DNA به عنوان هدف انجام پذیرفت. بنابراین فصل اول این پایان‌نامه به شیمی پالادیوم، لیگاندهای دی‌تیو کربامات و دی آمین، کمپلکس‌های پالادیوم با مشتقات دی‌تیو کربامات، ساختار DNA و انواع پیوندهای ممکن بین DNA و کمپلکس‌ها می پردازد.

۱-۲- شیمی پالادیوم

پالادیم عنصری فلزی به رنگ سفید است که در سال ۱۸۰۳ توسط ویلیام ولاستون^۱ دانشمند انگلیسی کشف گردید. در سال ۱۸۲۲ وی پلاتین را ذوب و تصفیه و پالایش کرد و توانست با کار بر روی ۶۱ پوپ پلاتین (پوپ=۱۶/۳۸ کیلو گرم) دو پوند و یک چهارم پوند از پالادیم را جدا کند (پوند=۴۵۳/۶۹ گرم) که ارزش آن به علت کمیابی ۵/۵ برابر قیمت طلا شد. این عنصر همراه کانی‌های پلاتین، مس و جیوه یافت می شود [۵،۶]. نام این عنصر از آستروئید پالاس گرفته شده است. پالاس نام یک الهه یونانی است الهه حکمت و فرزانیگی.

1. William Wollaston

پالادیوم هم به صورت فلز آزاد و هم به صورت آلیاژ با طلا و پلاتین و دیگر فلزات این گروه در محل کوه‌های اورال استرالیا، اتیوپی و آمریکای شمالی و جنوبی یافت می‌شود. با این حال، اکثر پالادیوم مصرفی بدلیل صرفه اقتصادی از معادن نیکل و مس در آفریقای جنوبی و اونتاریو دریافت می‌شود، چرا که حجم بالای این فعالیت‌ها عمل دریافت پالادیوم را به صرفه می‌کند [۷].

پالادیم باعث سوزش پوست، چشم یا مجاری تنفسی و حساسیت پوست می‌شود و مایع آن باعث سوختگی پوست و چشم می‌شود. اگر پالادیم بلعیده شود، باید آب، شیر و غیره به شخص داد. در صورت تماس با پالادیم، چشم‌ها یا پوست را با آب بشویید. معمولا مردم به ندرت با ترکیبات پالادیم مواجه می‌شوند. کلیه ترکیبات پالادیم سمیت بالایی دارند و سرطان زا هستند. در جانوران آزمایشگاهی کلرید پالادیم باعث آسیب مغز استخوان، کبد و کلیه شده است. اما کلرید پالادیم به میزان ۰/۰۶۵ گرم در روز در درمان سل موثر است بدون این که عوارض بدی ایجاد کند، ولی بعدا داروهای موثر دیگر جایگزین آن شدند [۸]. پالادیوم دارای کاربردهای فراوانی است که از آن جمله می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

- پالادیم به علت زیبایی و درخشندگی مورد علاقه‌ی جواهرفروشان است. اگر مقدار کمی از پالادیم را به طلا اضافه کنیم رنگ زرد جزئی آن را از بین می‌برد و به آن رنگ سفید زیبایی می‌دهد. این نوع طلا برای ساختن زیور آلات مؤثر است. پالادیوم نیز همانند طلا می‌تواند به ورقه‌های نازک تبدیل شود.
- تیتانیم عنصری است که در مقابل خوردگی بسیار مقاوم است و حتی اسیدنیتریک نیز نمی‌تواند لطمه‌ای به تیتانیم وارد کند اما تیتانیم تحت تاثیر اسید هیدروکلریک و اسیدسولفوریک تغلیظ شده و کم کم خورده می‌شود. اگر تیتانیم با پالادیم ویتامینه شود قدرت آن در برابر این نوع اسیدها افزایش می‌یابد.
- آلیاژ پالادیم با فلزهای دیگر و عمدتا نقره برای ساختن دندان‌های مصنوعی در دندان پزشکی استفاده می‌شود و همین طور در روکش وسایل الکترونیکی و ساختن وسایل پزشکی و ترموکوپل‌ها از پالادیم استفاده شده است. در تجهیزات و سیستم‌های مخابراتی^۱ نیز از پالادیوم استفاده می‌شود.
- پالادیوم کاتالیزورهای خوبی را شکل داده، مخصوصا در عمل تصفیه نفت، سرعت هیدروژن‌گیری و هیدروژن‌زدایی را زیاد می‌کند.

1. Switching-Systems

هیدروژن به راحتی در پالادیوم گرم شده منتشر می‌شود که در خالص‌سازی گازها کاربرد دارد [۹،۱۰].

همانطور که اشاره شد پالادیوم فلزی است سفید رنگ و انعطاف پذیر که دارای کمترین چگالی و نقطه ذوب در بین فلزات گروه پلاتین است. وقتی که این فلز حرارت داده می‌شود نرم و مفتول پذیر شده و خاصیت رسانایی پیدا می‌کند و وقتی سرد می‌شود میزان مقاومت و سختی آن افزایش پیدا می‌کند. در دمای اتاق این عنصر دارای خصوصیات غیر عادی مثل جذب بالای هیدروژن است که ترکیبی به نام هیدرید پالادیم را تولید می‌کند. فلز پالادیوم در هوا پایدار بوده و در مقابل بیشتر معرف‌ها بجز تیزاب سلطانی (مخلوط ۱:۱ اسید کلریدریک و اسید نیتریک) و اسید نیتریک مقاوم است. این عنصر در جدول تناوبی در گروه VIII B فلزات واسطه با آرایش الکترونی ($^{46}\text{Pd}: 4d^{10}, 5s^0$)، زیر نیکل قرار گرفته است. دارای حالت اکسایش ۰ تا +۶ می‌باشد که از بین آنها اعداد اکسایش +۲ و +۴ خصوصاً در محیط آبی پایدارتر است [۱۱]. برخی از خصوصیات اتمی و فیزیکی فلز پالادیوم در جدول ۱-۱ ارائه شده است.

صدها ترکیب پالادیوم در حالت‌های مختلف در مقالات علمی گزارش شده است، اما اندکی از آنها از لحاظ اقتصادی مقرون به صرفه بوده و کاربردی هستند. برخی از ترکیبات پالادیوم قادر به برهمکنش با بیوماکرومولکول‌ها می‌باشند از جمله، اولین آنالوگ سنتز و مطالعه شده در آزمایش‌های بالینی در مقابل تومورها ترکیبات cis-[Pd(en)Cl_2 و cis-[Pd(DACH)Cl_2 بود که ساختار مربع مسطح داشته و به ترکیبات سیس پلاتین و مشابه‌های آن شبیه هستند [۱۲،۱۳].

به طور کلی هر چند کمپلکس‌های پلاتین (II) از لحاظ ترمودینامیکی پایدارتر از پالادیوم (II) هستند اما پالادیوم 10^5 بار در واکنش‌های جایگزینی لیگاند سریع تر از کمپلکس‌های پلاتین عمل می‌کند و این مسئله سنتز کمپلکس‌های بهینه شده با پالادیوم را مقدور می‌سازد در صورتی که ممکن است با پلاتین واکنش انجام نشود. اما از طرفی این مسئله علت فعالیت کمتر ضدتوموری و سمیت بالای این ترکیبات، در مقایسه با کمپلکس‌های پلاتینی مشابه آنها است. پالادیوم (II) به دلیل نرم بودن با لیگاندهای غیرفعال و نرم S و N ترکیبات مفیدتری از فلزات دیگر می‌دهد، آنها فعالیت مناسب برای پیوند با DNA داشتند و از لحاظ سینتیکی بسیار غیرفعال اند در صورتی که فلزاتی از قبیل Ni(II) ، Zn(II) ، Cu(II) و ... پایداری ترمودینامیکی کافی ندارند [۱۳].

جدول ۱-۱. خصوصیات اتمی و فیزیکی فلز پالادیوم

خواص	پالادیوم
فلز واسطه	طبقه بندی
جامد	حالت استاندارد
فویل، گرانول، پودر، میله، ساچمه، اسفنج یا سیم	انواع
۴۶	عدد اتمی
۱۰۶/۴۲	جرم اتمی نسبی
۱۰۵ (۲۲/۳٪)، ۱۰۶ (۲۷/۳٪)، ۱۰۸ (۲۶/۵٪)	فراوانی ایزوتوپ ها
فلزی سفید رنگ/ انعطاف پذیر	رنگ/فرم
بدون جلا	جلا پذیری
۲/۲	الکترونگاتیوی (مقیاس پائولینگ)
مکعبی	ساختار کریستالی
۰/۱۷۹	شعاع اتمی
۱۵۵۴	(°C) نقطه ذوب
۲۹۴۰	(°C) نقطه جوش
غیر قابل احتراق/عدم تجزیه	قرار گرفتن در معرض گرما یا شعله
۱۲/۰۲	دانسیته در ۲۰ درجه سانتیگراد
اسید استیک (۹۹٪)، اسید هیدروفلوریک (۴۰٪)	
اسید استیک (۴۰٪)، اسید هیدروفلوریک (۳۶٪)	حلالیت
غیر قابل حل در آب (pH=5-7)	