

اللهم اغفر لي



دانشکده علوم پایه

بسمه تعالی

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از رساله دکتری

خانم فاطمه غازیانی رساله واحدی خود را با عنوان: «سنتز، مطالعه ساختاری و ارزیابی بیولوژیکی برخی ترکیبات جدید فسفر آمید و فسفر استروکمپلکس های آنها» در تاریخ ۱۴/۱۰/۸۹ ارائه کردند. اعضای هیات داوران نسخه نهایی این رساله را از نظر فرم و محتوا تایید کرده است و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه دکتری پیشنهاد می کند.

اعضای هیات داوران	نام و نام خانوادگی	رتبه علمی	امضاء
۱- استاد راهنما	آقای دکتر خدایار قلیوند	استاد	
۲- استاد ناظر داخلی	آقای دکتر علیرضا محجوب	استاد	
۳- استاد ناظر داخلی	آقای دکتر علی مرسلی	دانشیار	
۴- استاد ناظر خارجی	آقای دکتر سعید قدیمی	استاد	
۵- استاد ناظر خارجی	آقای دکتر مصطفی پور امینی	استاد	
۶- استاد ناظر خارجی	آقای دکتر ناصر صفری	استاد	
۷- نماینده شورای تحصیلات تکمیلی	آقای دکتر علیرضا محجوب	استاد	



آیین نامه چاپ پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت های علمی- پژوهشی دانشگاه است بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱- در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) های خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲- در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:

«کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد / رساله دکتری نگارند در رشته شیمی معدنی است که در سال ۱۳۸۹ در دانشکده علوم باغ دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی سرکار خانم / جناب آقای دکتر خدایاری و همکاران از آن دفاع شده است.»

ماده ۳- به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ را به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اهدا کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴- در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تأدیه کند.

ماده ۵- دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه می تواند خسارت مذکور را از طریق مراجعه قضایی مطالبه و وصول کند؛ به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارند برای فروش، تأمین نماید.

ماده ۶- اینجانب فاطمه غازیاری دانشجوی رشته شیمی مقطع دکتری تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی: فاطمه غازیاری

تاریخ و امضا: ۱۴/۱۰/۸۹



آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهش‌های علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرح‌های تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می‌باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نامه دانشگاه بوده و با تأیید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجو مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می‌باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش آموختگی به صورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

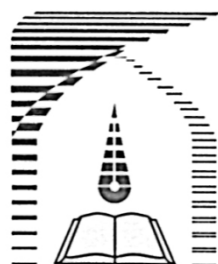
ماده ۳- انتشار کتاب، نرم‌افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند، فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده‌ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده‌ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و بر اساس آیین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته‌ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تأیید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب قاطعاً غایب نیستم»
دانشجوی رشته شیمی
ورودی سال تحصیلی ۱۳۸۳
مقطع دکتری دانشکده علوم پایه
متعهد می‌شوم کلیه نکات مندرج در آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته‌های علمی مستخرج از پایان‌نامه/ رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین‌نامه فوق‌الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می‌دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع به نام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله بر اساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم.»

تاریخ و امضا: ۸۹، ۱۰، ۱۴



دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پایه

رساله دوره دکتری شیمی (معدنی)

سنتز، مطالعه ساختاری و ارزیابی ریزوآژیک بر خن ترکیبات جدید
فوزر آمید، فوزر استرو که پیکاس های آنها

نگارنده :

فاطمه غازیانی

استاد راهنما :

دکتر خدیجه یار قلیوند

دی ماه ۱۳۸۹

تقدیم به:

مادر محبت‌گرا و عزیزان دیکرم که هر واژه مشوق و پشتیبان من بوده‌اند

و

تقدیم به:

همه فرزندان عزیزم با طریاری و همراهی‌شان

تشکر و قدردانی

اکنون که در سایه الطاف الهی رساله خویش را به اتمام رسانده‌ام، عریقانه بابت خضوع و ارمان از رحمت، برکات عشق و توجه خداوند متعال، اوریاء و اساتید پساگوناگون خودی بجز سبک‌گذاشتن دایم که از تمام اساتید و معلمانم که چراغ راهم بودند و نگاه‌های مرا قبول کردند و نکال تشکر و قدردانی را بعمل آوردم. ریاس بیلازله اساتید گرامی که مرا تقدیم آقای دکتر خدیار قن و بندهای راهنمایی‌های ارزنده، کما کما حمایت‌های بی‌شمار و غیره طول مدت تحریقی‌هایم که بسیار از ایشان آموختم.

ریاس از آقای دکتر میرشاهین و مشاوره‌های خودی هم‌پندین در اختیار گذاشتن امکانات آزمایشگاهی و دانشی‌هایم را حمایت می‌کنم کرد و دکتر میرشاهین و دکتر خدیار قن و اساتید محترم دانشگاه شهید بهشتی و آقای دکتر محمدی و استاد دانشگاه امام حسین که زحمت مطالعه و داوری رساله را تقبل فرمودند.

هم‌پندین مراتب قدردانی خود را به محضر اساتید محترم گروه شیمی و به خصوص شیمی معدنی تربیت مدرس آقایان هجرت و دکتر مرسلی که در طول تحصیل از محضرشان عام و ادب‌آلود و آموختن و تشکر خود را از مساعدت‌های بیدریغ اعضای گروه شیمی آقای مهندس بهمن زاده، سرکار خانم محمدی و جناب آقای آهوپای و سرکار خانم فرانی ابراز می‌کنم. کارشناسان و مریدین آفندگی و پژوهشی و سایر عزیزانی که مرا بیدریغ یاری کردند، تشکر می‌نمایم.

تشکر و قدردانی بابت، اساتید و کارکنان گروه علوم دامی پردیس کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه تهران که شرایط مناسبی را برای تحصیل اینجانب فراهم کردند، ابراز می‌کنم و بجز خود لازم می‌دانم تا از تمام دوستان و همکاران خوب و محترم خود در آزمایشگاه دکتر قن و دکتر میرشاهین و به ویژه دکتر امیرنوشاد که تشکر و قدردانی‌های خود را بابت تشکر و قدردانی می‌نمایم.

ریاس از پدر، مادر، خواهران و برادرانم که بخیرهایم تا ایشان همیشه مرا مورد لطف قرار داده‌اند تشکر می‌کنم و به فرزندان عزیزم که هر واژه و راز و فداکاری‌ها، پشتیبانی‌ها و دلگرمی‌های خود را بویارم و بوند و کاستی‌هایم را تاب آورده و قدردانی می‌نمایم.

چکیده

در این رساله 45 ترکیب جدید از خانواده دی‌آزافسفول کایرال و غیرکایرال (1-7)، دی‌آزافسفورینان (8 و 9)، اکسازافسفورینان (10-14)، فسفرتری‌آمید (16، 18-19، 21-29)، بیس فسفرآمید (20)، فسفرآستر (15، 30-31) و کمپلکس‌هایی از لیگاندهای فسفرآمید (32-45) سنتز و توسط روش‌های طیف‌سنجی ^1H ، ^{13}C ، ^{31}P NMR و IR شناسایی شدند. بررسی طیف NMR و محاسبات کوانتم مکانیک وجود دو و سه مرکز کایرال فسفر و کربن را در ترکیبات 2 و 4-7 اثبات نمود. از روی تغییر فرکانس کششی نوارهای مربوط به فسفریل، کربونیل و حلقه پیریدین در لیگاندهای کوردینه شده به فلز می‌توان پیشنهاد کرد که کئوردینه شدن لیگاند در کمپلکس‌های 34-41 و 45 از سر N حلقه پیریدین و در کمپلکس‌های 34، 36-40، 42 و 45 از سر اکسیژن گروه P=O انجام می‌شود. تک بلور ترکیبات 34 و 40 به دست آمده است که با روش بلورنگاری با استفاده از تفرق پرتو ایکس تعیین ساختار شد. بررسی ساختار بلور ترکیب 34 نشان داده است که کمپلکس منگنز از دو سر اکسیژن گروه P=O و N حلقه پیریدین به فلز متصل شده و یک پلیمر سه بعدی تشکیل شده است. توانایی مهارکنندگی ترکیبات فسفرآمید 46، 19، بیس فسفرآمید 47، 20 و بیس فسفونات 48-59 بر آنزیم استیل کولین استراز انسانی (hAChE, EC 3.1.1.7) با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر UV-Vis و به روش ال‌من ارزیابی شد. نتایج نشان می‌دهد که با افزایش خاصیت آگریزی مقدار مهارکنندگی افزایش و IC_{50} کاهش می‌یابد. همچنین مقدار IC_{50} برای ترکیبات بیس فسفونات 48-49 و 58 در حد ترکیب 59 (سدیم آلدرونیت) است که یک دارو از دسته بیس فسفونات-هاست و در درمان کاهش دانستیه استخوان مورد استفاده قرار می‌گیرد. مقایسه مقادیر IC_{50} ترکیبات فسفرآمید و بیس-فسفرآمید نشان می‌دهند که ترکیبات کرباسیل‌آمید با دو عامل P=O (47) مهارکننده قوی‌تری از ترکیب با یک گروه عاملی P=O (46) و ترکیب سولفونامیدی 19 و 20 هستند. مشتقات بیس فسفرآمید مهارکننده‌های قویتری نسبت به مشتقات بیس فسفونات‌ها می‌باشند. اثرات ضدتوموری ترکیبات دی‌آزا 8-9، 61-67 و اکسازافسفورینان 10-14 و 60، دی‌آزافسفول کایرال 4 و غیر کایرال 3 به همراه سولفونامید 68 و داروی سیکلوفسفامید CP به عنوان کنترل مثبت بر روی سه رده سلول سرطانی شامل لوکمیا، سرطان گلبول سفید خون انسان (K562) و کارسنیوم، سرطان پستان (MDA-MB-231) و کارسنیوم سرطان کبد (HEPG2) در کشت سلول به روش رنگ‌سنجی MTT بررسی شد. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که اثر ضدتوموری ترکیبات مورد بررسی در حد میکرومولار بوده و مقادیر IC_{50} در محدوده 0/07-84/59 میکرومولار به دست آمده است. فعالیت بیولوژیکی این مشتقات سنتز شده در حد سیکلوفسفامید، یا کمتر از آن می‌باشد. با اتصال گروه پارآمینوسولفونامید به فسفر، مقدار IC_{50} کاهش بیشتری نسبت به ترکیب مشابه با استخلاف آنیلین نشان می‌دهد. در ترکیبات اکسازا 10-14 و 60، مقدار سمیت بیشتر از ترکیب دی‌آزا 8-9، 61-67 است، اما با استخلاف دو گروه متیل در موقعیت C_5 حلقه آلیفاتیک 9، 62، 64-67، مقدار IC_{50} کاهش می‌یابد. مقایسه نتایج اثر ضدتوموری سولفونامید با مشتقات آن نشان می‌دهد که مقدار IC_{50} مشتقات سولفونامید (3، 8 و 11) در حد سولفونامید (68) و گاهی حتی بیشتر از آن می‌باشد. اثر ترکیب 4 بر روی سلول‌های مختلف متفاوت است. مقدار IC_{50} ترکیب مشتق فسفورینان سولفونامید در سلول K562 در حد مقدار IC_{50} سیکلوفسفامید است (0/15 μM). بنابراین این ترکیبات می‌توانند در حد غلظت‌های داروهای ضدتومور استفاده شوند. بررسی نتایج آزمایش‌های سلولی نشان می‌دهد که با تغییرات کوچک ساختاری در مشتقات سیکلوفسفامید می‌توان تغییراتی را در فعالیت بیولوژیکی آنها ایجاد کرد. بر اساس این نتایج، رابطه بین اثر ضد توموری ترکیبات فوق با اثر الکترونی گروه‌های استخلاف شده روی حلقه فنیل و ماهیت حلقه فسفرینان مورد بررسی قرار گرفت.

کلید واژه: فسفرتری‌آمید، کایرالیته، آنزیم استیل کولین استراز، رزونانس مغناطیس هسته، سلول‌های سرطانی HEPG2،

K562، MDA-MB-231

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فهرست جدول‌ها	و
فهرست شکل‌ها	ح
فهرست نمودارها	ک

فصل 1- مروری بر مطالعات انجام شده

1-1- مقدمه	2
2-1- انواع ترکیبات فسفرآمید	3
1-2-1- آزاسفازان‌های هتروسیکل	4
2-2-1- مشتقات سولفونامیدی فسفرآمید و فسفراستر	6
3-2-1- فسفرآمیدهای کایرال	8
3-1- محاسبات کوانتومی	10
4-1- بررسی اثر ترکیبات فسفرآمید بر روی آنزیم	10
1-4-1- آنزیم استیل کولین استراز	11
2-4-1- مکانیسم مهار شدن استیل کولین استراز توسط ترکیبات فسفر	12
3-4-1- روش اندازه‌گیری IC_{50} و مکانیسم مهارکنندگی	14
1-3-4-1- روش اندازه‌گیری IC_{50}	14
5-1- بررسی اثر ترکیبات فسفرآمید بر روی سلول‌های سرطانی	15
1-5-1- سلول‌های سرطان انسانی	17
6-1- اهداف این رساله	19

فصل 2- بخش تجربی

1-2- بخش اول: سنتز شیمیایی و اطلاعات طیفی ترکیبات	21
1-1-2- حلال‌ها و مواد شیمیایی مورد استفاده در سنتز ترکیبات	21
2-1-2- دستگاه‌های مورد استفاده	23
3-1-2- تهیه ترکیبات حدواسط	24
1-3-1-2- 4-N- فنیل سولفونیل فسفرآمیدیک دی کلرید (a)	24
2-3-1-2- حدواسط‌های b-h	25
3-3-1-2- 4-N',N- (4-فنیل سولفونیل)- بیس فسفرآمیدیک دی کلرید (i)	25
4-1-2- تهیه ترکیبات فسفرآمید و فسفراستر	25

- 26.....(1) 2-4-1-2 -1-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل)-2,3,1-2,3,1-دی آزاسفول-2-اکسید
- 26.....(2) 2-4-1-2 -2-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل)-2,3,1-2,3,1-سیکلوهگزودی آزاسفول-2-اکسید
- 27.....(3) 3-4-1-2 -3-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل)-2,3,1-2,3,1-دی آزاسفول-2-اکسید
- 28.....(4) 4-4-1-2 -4-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل)-4-متیل-2,3,1-2,3,1-دی آزاسفول-2-اکسید
- 29.....(5) 5-4-1-2 -5-4-1-2 (4-N-نیتروفنیل)-4-متیل-2,3,1-2,3,1-دی آزاسفول-2-اکسید
- 29.....(6) 6-4-1-2 -6-4-1-2 (4-N-بنزوئیل)-4-متیل-2,3,1-2,3,1-دی آزاسفول-2-اکسید
- 30.....(7) 7-4-1-2 -7-4-1-2 (4-N-نیتروبنزوئیل)-4-متیل-2,3,1-2,3,1-دی آزاسفول-2-اکسید
- 31.....(8) 8-4-1-2 -8-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل)-2,3,1-2,3,1-دی آزاسفورینان-2-اکسید
- 32.....(9) 5 و 5 -9-4-1-2 -9-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل)-2,3,1-2,3,1-دی آزاسفورینان-2-اکسید
- 32.....(10) 10-4-1-2 -10-4-1-2 (N-فنیل)-2,3,1-2,3,1-آکسازافسفورینان-2-اکسید
- 33.....(11) 11-4-1-2 -11-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل)-2,3,1-2,3,1-آکسازافسفورینان-2-اکسید
- 34.....(12) 12-4-1-2 -12-4-1-2 (4-N-متوکسی فنیل)-2,3,1-2,3,1-آکسازافسفورینان-2-اکسید
- 34.....(13) 13-4-1-2 -13-4-1-2 (4-N-نیترو فنیل)-2,3,1-2,3,1-آکسازافسفورینان-2-اکسید
- 35.....(14) 14-4-1-2 -14-4-1-2 (4-متیل فنوکسی)-2,3,1-2,3,1-آکسازافسفورینان-2-اکسید
- 36.....(15) 15-4-1-2 -15-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل فسفرآمیدیک اسید دی متیل استر)
- 37.....(16) 16-4-1-2 -16-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل -N', N''- بیس (پروپیل) فسفریک تری آمید
- 36.....(17) 17-4-1-2 -17-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل -N', N''- بیس (بوتیل) فسفریک تری آمید
- 37.....(18) 18-4-1-2 -18-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل -N', N''- بیس (ایزوپروپیل) فسفریک تری آمید
- 38.....(19) 19-4-1-2 -19-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل)-N', N''- بیس (ترسیوبوتیل) فسفریک تری آمید
- 20-4-1-2 -20-4-1-2 (4-آمینوبنزن سولفونامید)-بیس [بیس (N'', N''')-ترسیوبوتیل]] فسفریک تری آمید (20)
- 39.....
- 40.....(21) 21-4-1-2 -21-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل)-N' و N''-بیس (سیکلوپروپیل) فسفریک تری آمید
- 41.....(22) 22-4-1-2 -22-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل)-N' و N''-بیس (سیکلوپنتیل) فسفریک تری آمید
- 41.....(23) 23-4-1-2 -23-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل)-N' و N''-بیس (سیکلوهگزیل) فسفریک تری آمید
- 42.....(24) 24-4-1-2 -24-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل)-N' و N''-بیس (پی پیریدینیل) فسفریک تری آمید
- 43.....(25) 25-4-1-2 -25-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل)-N' و N''-بیس (مورفولینیل) فسفریک تری آمید
- 43.....(26) 26-4-1-2 -26-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل)-N' و N''-بیس فنیل فسفریک تری آمید
- 44.....(27) 27-4-1-2 -27-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل)-N' و N''-بیس (4-اتیل فنیل) فسفریک تری آمید
- 44.....(28) 28-4-1-2 -28-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل)-N' و N''-بیس (4-فلوئوروفنیل) فسفریک تری آمید
- 45.....(29) 29-4-1-2 -29-4-1-2 (4-N-فنیل سولفونیل)-N', N''-بیس (4-فلوئوروبنزیل) فسفریک تری آمید
- 46.....(30) 30-4-1-2 -30-4-1-2 (2-آمینو 5- کلرو پیریدینیل) فسفرآمیدیک اسید (4-متیل فنیل) استر کلرید
- 47.....(31) 31-4-1-2 -31-4-1-2 (2-آمینو 5- کلرو پیریدینیل) فسفرآمیدیک اسید (4-متیل فنیل استر)
- 32-4-1-2 -32-4-1-2 بیس [N- (4-متیل فنیل)-N'-(2-آمینو 5- کلرو پیریدینیل) فسفرآمیدیک کلرید] دی متیل
- 48.....(32) 32-4-1-2 -32-4-1-2 استانات (IV) دی کلرید

- 33-4-1-2- بیس [N-(4-متیل فنیل)-N',N''-بیس(2-آمینو-5-کلروپیریدینیل)فسفریک تری آمید] دی متیل
 استانات(IV) دی کلرید (33).....48
- 34-4-1-2- بیس [N-ایزونیکو تینیل -N',N''-بیس(سیکلو پنتیل) فسفریک تری آمید] منگنز(II) دی کلرید
 (34).....49
- 35-4-1-2- بیس [N-ایزونیکو تینیل -N',N''-بیس(سیکلو پنتیل)فسفریک تری آمید] فریک (III) نترات (35)
 50.....
- 36-4-1-2- بیس [N-ایزونیکو تینیل -N',N''-بیس(سیکلو پنتیل) فسفریک تری آمید] فریک (III) تری کلرید
 (36).....50
- 37-4-1-2- بیس [N-ایزونیکو تینیل -N',N''-بیس(سیکلو پنتیل) فسفریک تری آمید] کبالت (II) دی کلرید
 (37).....51
- 38-4-1-2- بیس [N-ایزونیکو تینیل -N',N''-بیس(سیکلو پنتیل) فسفریک تری آمید] نیکل(II) دی کلرید (38)
 51.....
- 39-4-1-2- بیس [N-ایزونیکو تینیل -N',N''-بیس(سیکلو پنتیل) فسفریک تری آمید] نقره (I) نترات (39).....52
- 40-4-1-2- بیس [N-ایزونیکو تینیل -N',N''-بیس(سیکلو پنتیل) فسفریک تری آمید] جیوه(II) دی کلرید
 (40).....52
- 41-4-1-2- بیس [N-ایزونیکو تینیل -N',N''-بیس(سیکلو پنتیل) فسفریک تری آمید] استانات(IV) تتراکلرید
 (41).....53
- 42-4-1-2- بیس [N-ایزونیکو تینیل -N',N''-بیس(سیکلو پنتیل) فسفریک تری آمید] دی متیل استانات(IV)
 دی کلرید (42).....53
- 43-4-1-2- بیس [N-ایزونیکو تینیل -N',N''-بیس(سیکلو پنتیل) فسفریک تری آمید] لانتان(III) تری کلرید
 (43).....54
- 44-4-1-2- بیس [N-ایزونیکو تینیل -N',N''-بیس(سیکلو پنتیل)فسفریک تری آمید] لانتان(III) نترات (44).....
 55.....
- 45-4-1-2- بیس [N-ایزونیکو تینیل -N',N''-بیس(سیکلو پنتیل) فسفریک تری آمید] سریم(III) تری کلرید
 (45).....55
- 2-2- بخش دوم: ارزیابی بیولوژیکی (آنزیم و سلول).....56
- 1-2-2- دستگاه های مورد استفاده56
- 2-2-2- مواد و وسایل مورد استفاده در اندازه گیری های آنزیمی56
- 1-2-2-2- روش تهیه محلول ها56
- 3-2-2- روش انجام آزمایش آنزیمی و اثر تغییر غلظت مهارکننده بر فعالیت آنزیم57
- 1-3-2-2- تعیین مقدار IC₅₀ از روی نتایج آزمایش های آنزیم.....58
- 4-2-2- مواد و وسایل لازم برای تهیه محیط کشت سلول ها و روش تهیه آنها.....58
- 5-2-2- رده سلول های سرطانی و شرایط نگهداری آنها59

- 6-2-2- اندازه گیری IC_{50} ترکیبات دی آزا فسفرینان، اکسازا فسفرینان و سیکلوفسفامید به روش تشخیص MTT بر روی سه رده سلول سرطانی انسانی در محیط کشت 59
- 6-2-2-1- روش انجام آزمایش سلولی 59

فصل 3- نتایج و بحث

- 1-3- بخش اول: سنتز ترکیبات فسفرآمیدی 64
- 1-1-3-1- مقدمه 64
- 1-1-3-2- سنتز ترکیبات 65
- 1-1-3-2-1- حدواسط های فسفرآمید 65
- 1-1-3-3- فسفرآمیدهای حلقوی 66
- 1-3-1-3-1- فسفرآمیدهای حلقوی پنج عضوی (دی آزا فسفولان کایرال و غیرکایرال) (1-7) 68
- 1-3-1-3-2- فسفرآمیدهای حلقوی شش عضوی (دی آزا فسفرینان و اکسازا فسفرینان) (8-14) 82
- 1-1-3-4- فسفرآمید و فسفرسترهای مشتقات سولفونامید 86
- 1-4-1-3-1- فسفرآمیدهای آمین نوع اول و دوم خطی و شاخه دار 86
- 1-4-1-3-2- فسفرآمیدهای آمین نوع اول و دوم آلیفاتیک حلقوی 88
- 1-1-3-5- فسفریک تری آمیدهای حاصل از آمین آروماتیک (26-31) 89
- 2-3- بخش دوم: سنتز کمپلکس های فسفرآمید 93
- 1-2-3-1- کمپلکس های فسفرآمیدی 32 و 33 93
- 2-2-3-2- کمپلکس های کرباسیل آمیدو فسفیت $M\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}$ (34-45) 94
- 3-3- بخش سوم: محاسبات کوانتمی 100
- 1-3-3-1- محاسبات از اساس بر روی ترکیب $4-NH_2-SO_2-C_6H_4NHP(O)[NHCH(CH_3)CH_2NH]$ 100
- 2-3-3-2- طیف FT-IR ترکیب $4-NH_2-SO_2-C_6H_4NHP(O)[NHCH(CH_3)CH_2NH]$ 108
- 3-3-3-3- طیف سنجی رامان ترکیب $4-NH_2SO_2C_6H_4NHP(O)[NHCH(CH_3)CH_2NH]$ 110

فصل 4- بررسی اثرات بیولوژیکی

- 1-4-1- بخش اول: اثر آنزیمی 115
- 1-1-4-1- مطالعه اثر بازدارندگی برخی ترکیبات سنتز شده بر روی آنزیم استیل کولین استراز انسانی و تعیین IC_{50} 115
- 2-1-4-2- مقایسه خواص مهارکنندگی بیس فسفرآمید با بیس فسفونات ها 118
- 2-4-2- بخش دوم: اثر سلولی 123
- 1-2-4-1- مطالعه اثر برخی ترکیبات سنتز شده بر روی سلول های سرطان انسانی و تعیین IC_{50} 123
- 2-2-4-2- مطالعه اثر برخی ترکیبات سنتز شده بر روی سلول K562 و تعیین IC_{50} در زمان های مختلف ... 124

- 3-2-4- مطالعه اثر برخی ترکیبات سنتز شده بر روی سلول MDA-MB-231 و تعیین IC_{50} در زمان های مختلف..... 128
- 4-2-4- مطالعه اثر برخی ترکیبات سنتز شده بر روی سلول HEPG2 و تعیین IC_{50} در زمان های مختلف.. 130
- 5-2-4- مقایسه عوامل مختلف بر روی اثر ضدتوموری مشتقات سیکلوفسفامید 134

فصل 5- بلورنگاری اشعه X

- 1-5- مطالعه مطالعه ساختار بلوری کمپلکس $HgCl_2\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}_2$ (19) به روش بلورنگاری با پرتو X-..... 140
- 2-5- مطالعه ساختار بلوری کمپلکس $MnCl_2\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}_2$ (34) به روش بلورنگاری با پرتو X-..... 147
- 3-5- نتیجه گیری..... 154
- 4-5- پیشنهادات..... 156
- فهرست منابع و مأخذ..... 157

فهرست جدول‌ها

صفحه	عنوان
21.....	جدول 2-1. موادشیمیایی مورد استفاده.....
22.....	جدول 2-2. آمین‌های مورد استفاده.....
23.....	جدول 2-3. حلال‌های مورد استفاده.....
70.....	جدول 3-1. برخی داده‌های طیفی NMR (در حلال d ₆ -DMSO) و IR (در KBr) ترکیبات 7-1 در دمای 25°C.....
85.....	جدول 3-2. برخی داده‌های طیفی NMR (در حلال d ₆ -DMSO) و IR (در KBr) ترکیبات 14-8 در دمای 25°C.....
87.....	جدول 3-3. برخی داده‌های طیفی NMR (در حلال d ₆ -DMSO) و IR (در KBr) ترکیبات 20-15 در دمای 25°C.....
89.....	جدول 3-4. برخی داده‌های طیفی NMR (در حلال d ₆ -DMSO) و IR (در KBr) ترکیبات 25-21.....
91.....	جدول 3-5. برخی داده‌های طیفی NMR (در حلال d ₆ -DMSO) و IR (در KBr) ترکیبات 31-26.....
94.....	جدول 3-6. داده‌های طیفی IR ترکیبات لیگاند و کمپلکس‌های آن.....
96.....	جدول 3-7. داده‌های NMR ترکیب لیگاند و کمپلکس‌های آن در دمای 25°C.....
97.....	جدول 3-8. مقایسه داده‌های طیف مادون قرمز کمپلکس‌های 43-45 با لیگاند مربوطه.....
102.....	جدول 3-9. انرژی و اختلاف انرژی‌های محاسبه شده برای هشت کنفورمر ترکیب 4.....
103.....	جدول 3-10. ممان دیپل محاسبه شده هشت کنفورمر ترکیب 4.....
104.....	جدول 3-11. طول (Å)، زوایا (°) و زوایای دو وجهی (°) پیوند در کنفورمر C1 ترکیب 4.....
105.....	جدول 3-12. طول (Å)، زوایا (°) و زوایای دو وجهی (°) پیوند در کنفورمر C2 ترکیب 4.....
106.....	جدول 3-13. طول (Å)، زوایا (°) و زوایای دو وجهی (°) پیوند در کنفورمر C3 ترکیب 4.....
107.....	جدول 3-14. طول (Å)، زوایا (°) و زوایای دو وجهی (°) پیوند در کنفورمر C4 ترکیب 4.....
109.....	جدول 3-15. اعداد موجی (cm ⁻¹) محاسبه شده* و تجربی کنفورمرهای ترکیب 4.....
117.....	جدول 4-1. مقادیر IC ₅₀ ترکیبات فسفرآمید و بیس فسفرآمید.....
120.....	جدول 4-2. مقایسه مقادیر IC ₅₀ ترکیبات 20، 47 و 48-58 در مهارکنندگی آنزیم استیل کولین - استراز.....
126.....	جدول 4-3. مقادیر IC ₅₀ از اثر ترکیبات سنتز شده بر روی سلول K562 در زمان‌های مختلف.....

- جدول 4-4. مقادیر IC_{50} از اثر ترکیبات سنتز شده بر روی سلول MDA-MB-231 در زمان‌های مختلف..... 129
- جدول 4-5. مقادیر IC_{50} از اثر ترکیبات سنتز شده بر روی سلول HEPG2 در زمان‌های مختلف..... 131
- جدول 4-6. نتایج IC_{50} مشتقات سیکلوفسفامید بر سلول‌های سرطانی K562، HEPG2 و MDA-MB-231..... 133
- جدول 5-1. داده‌های بلوری کمپلکس $HgCl_2\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}_2$ (19)..... 141
- جدول 5-2. برخی از طول پیوندهای (Å) کمپلکس $HgCl_2\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}_2$ (19)..... 142
- جدول 5-3. برخی از زوایای پیوندی ($^\circ$) و زوایای دو وجهی کمپلکس $HgCl_2\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}_2$ (19)..... 143
- جدول 5-4. پیوندهای هیدروژنی در کمپلکس $HgCl_2\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}_2$ (19)..... 145
- جدول 5-5. داده‌های بلوری کمپلکس $MnCl_2\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}_2$ (34)..... 148
- جدول 5-6. برخی از طول پیوندهای (Å) کمپلکس $MnCl_2\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}_2$ (34)..... 149
- جدول 5-7. برخی از زاویه‌های پیوندی ($^\circ$) و زوایای دو وجهی کمپلکس $MnCl_2\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}_2$ (34)..... 150
- جدول 5-8. برخی از زوایای دو وجهی ($^\circ$) کمپلکس $MnCl_2\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}_2$ (34)..... 151
- جدول 5-9. پیوندهای هیدروژنی در کمپلکس $MnCl_2\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}_2$ (34)..... 153

فهرست شکل‌ها

صفحه	عنوان
5.....	شکل 1-1. شکل ساختاری (a) سیکلوفسفامید، (b) ایزوفسفامید.....
14.....	شکل 1-2. واکنش ترکیبات فسفر با استیل کولین استراز. (دو جزء دیگر فرآیند کاتالیتیکی، هیستیدین 440 و گلوتامیک اسید 327، به خاطر واضح شدن واکنش حذف شده‌اند).....
15.....	شکل 1-3. واکنش انجام شده بین معرف DTNB و سوبسترای هیدرولیز شده و تشکیل رنگ زرد (روش المن).....
16.....	شکل 1-4. مکانیسم فعال سازی سیکلوفسفامید در کبد.....
18.....	شکل 1-5. تصویر میکروسکوپی سلول‌های مختلف سرطانی.....
65.....	شکل 3-1. شکل مولکولی ترکیبات حدواسط.....
67.....	شکل 3-2. شمای بخشی از ترکیبات سنتز شده در این رساله.....
66.....	شکل 3-3. روش سنتز دی‌آزاسفول‌های 7-1.....
71.....	شکل 3-4. طیف ^{31}P NMR (a) پروتون دکاپل، (b) پروتون کاپل ترکیبات دی‌آزاسفول و دی‌آزاسفرینان 7-1 در حلال $\text{d}_6\text{-DMSO}$ و دمای 25°C
72.....	شکل 3-5. بخشی از طیف ^1H NMR پیک NH (a) فسفردکاپل و (b) فسفرکاپل گروه آمین داخل حلقه ترکیبات 7-1 در حلال $\text{d}_6\text{-DMSO}$ و دمای 25°C
73.....	شکل 3-6. کنفورماسیون‌های گروه SO_2 نسبت به NH_2
74.....	شکل 3-7. رابطه دیاسترومرها در ترکیبات با دو اتم نامتقارن.....
75.....	شکل 3-8. کنفیگوراسیون ایزومرهای سیس و ترانس 1،2-دی‌آمینوسیکلوهاگزان.....
76.....	شکل 3-9. طیف $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ NMR ترکیب 4 در: (1) حلال D_2O ؛ (2) در حلال D_2O و در حضور بتاسیکلودکسترین (به نسبت وزنی 1:2).....
78.....	شکل 3-10. (a) و (b) ساختار کنفورماسیونی نیم‌صندلی و (c) و (d) ساختار پیچشی -پاکتی ترکیب 4، (e) ساختار کنفورماسیونی ترکیب 2.....
80.....	شکل 3-11. طیف دینامیک ^{31}P NMR (500 MHz) دما بالای ترکیب 2 در حلال $\text{d}_6\text{-DMSO}$ در دماهای (1) 313 K (2) 323 K (3) 333 K (4) 343 K (5) 353 K (6) 363 K.....

- 333 K (3 ; 313 K (2 ; 298 K (1 در دماهای D_2O و در ترکیب 4 در حلال ^{31}P NMR (a) 12-3
 (b) ^{31}P NMR طیف ترکیب 4 در حلال d_6 -DMSO و در دماهای (1 ; 313 K (2 ; 353 K (3 ;
 81.....333K
- شکل 3- 13. شکل مولکول های دی آزاسفرینان و اکسازاسفرینان **8-14**.....83
- شکل 3- 14. شمای کمپلکس های سنتز شده در این تحقیق.....93
- شکل 3- 15. هشت ساختار دیاسترومر ترکیب **4**.....101
- شکل 3- 16. شماره گذاری ساختار ترکیب **4**.....101
- شکل 3- 17. طیف IR ترکیب **4** در KBr.....108
- شکل 3- 18. طیف رامان حالت جامد سولفونامید.....110
- شکل 3- 19. طیف رامان حالت جامد ترکیب **4**.....111
- شکل 3- 20. طیف IR و رامان محاسباتی کنفورمرهای C1-C2 ترکیب **4**.....112
- شکل 3- 21. طیف IR و رامان محاسباتی کنفورمرهای C3-C4 ترکیب **4**.....113
- شکل 4 - 1. نمودار $\frac{V_i}{V_0}$ نسبت به $\log(I)$ برای مهارکننده های 19، 20، 46 و 47 بر روی آنزیم استیل کولین استراز.....116
- شکل 4 - 2. نمودار $\frac{V_i}{V_0}$ نسبت به $\log(I)$ برای مهارکننده های بیس فسفونات **48-53** بر روی آنزیم استیل کولین استراز.....119
- شکل 4 - 3. نمودار $\frac{V_i}{V_0}$ نسبت به $\log(I)$ برای مهارکننده های بیس فسفونات **53-59** بر روی آنزیم استیل کولین استراز.....120
- شکل 4 - 4. مقایسه رابطه بین $\log P$ و IC_{50} مهار آنزیمی ترکیبات بیس فسفرآمید و بیس فسفونات.....122
- شکل 4 - 5. تصویر میکروسکوپی سلول K562 قبل از اثر دارو با بزرگنمایی $10\times$125
- شکل 4 - 6. تصویر میکروسکوپی سلول K562 بعد از در معرض قرار گرفتن دارو با بزرگنمایی $10\times$125
- شکل 4 - 7. منحنی IC_{50} بعد از زمان های 24، 48 و 72 ساعت بر روی سلول K562.....127
- شکل 4 - 8. تصویر میکروسکوپی سلول MDA-MB-231 قبل از اثر دارو با بزرگنمایی $10\times$128
- شکل 4 - 9. تصویر میکروسکوپی سلول MDA-MB-231 بعد از در معرض قرار گرفتن دارو با بزرگنمایی $10\times$128
- شکل 4-10. منحنی IC_{50} بعد از زمان های 24، 48 و 72 ساعت بر روی سلول MDA-MB-231.....130
- شکل 4 - 11. تصویر میکروسکوپی سلول HEPG2 قبل از اثر دارو با بزرگنمایی $10\times$130

- شکل 4-12. تصویر میکروسکوپی سلول HEPG2 بعد از در معرض قرار گرفتن دارو با بزرگنمایی $10\times$131
- شکل 4-13. منحنی IC_{50} بعد از زمان های 24، 48 و 72 ساعت بر روی سلول HEPG2.....132
- شکل 4-14. منحنی IC_{50} بعد از زمان 48 ساعت بر روی سه رده سلولی.....133
- شکل 4-15. مقایسه نتایج IC_{50} ترکیبات 10، 61 و 62.....134
- شکل 4-16. مقایسه نتایج IC_{50} ترکیبات 8، 9 و 11.....135
- شکل 4-17. مقایسه نتایج IC_{50} ترکیبات 14، 63 و 64.....135
- شکل 4-18. مقایسه نتایج IC_{50} ترکیبات CP و 10-13.....136
- شکل 4-19. مقایسه نتایج سمیت سلولی ترکیبات 13، 60 و 65-67.....137
- شکل 4-20. مقایسه نتایج سمیت سلولی ترکیبات 3 و 4.....137
- شکل 5-1. ساختار مولکولی (تصویر ارتپ) کاتیون کمپلکس
 $HgCl_2\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}_2$ (19).....144
- شکل 5-2. ساختار مولکولی (تصویر ارتپ) آنیون کمپلکس
 $HgCl_2\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}_2$ (19).....144
- شکل 5-3. ساختار مولکولی (تصویر ارتپ) کامل کمپلکس
 $HgCl_2\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}_2$ (19) به همراه شماره های اتمی آنها.....145
- شکل 5-4. انباشتگی یاخته یکه در کمپلکس $HgCl_2\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}_2$146
- شکل 5-5. ساختار مولکولی (تصویر ارتپ) کمپلکس $MnCl_2\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}_2$ (34) که نامتقارنی را در سلول واحد کمپلکس نشان می دهد.....152
- شکل 5-6. ساختار مولکولی (تصویر ارتپ) کمپلکس $MnCl_2\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}_2$ (34) که کئوردیناسیون اتم Mn را نشان می دهد.....152
- شکل 5-7. انباشتگی یاخته یکه در کمپلکس $MnCl_2\{NC_5H_4C(O)NHP(O)[NHC_5H_9]_2\}_2$ (34).....153

فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
66	نمودار 3-1. روش تهیه ترکیبات حدواسط
82	نمودار 3-2. شمای کلی سنتز مولکولهای 8-14
87	نمودار 3-3. شمای سنتز مولکولهای 15-20
88	نمودار 3-4. شمای کلی سنتز ترکیبات 21-25
90	نمودار 3-5. شمای کلی سنتز ترکیبات 26-29
90	نمودار 3-6. شمای کلی سنتز ترکیبات 30-31
118	نمودار 4-1. شمای مولکول های بیس فسفرآمید و بیس فسفونات
123	نمودار 4-2. شمای کلی روش سنتز مولکول های بررسی شده بر روی سلول

فصل اول:

مروری بر مطالعات انجام شده