بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه شهید چمران اهواز

دانشکده علوم - گروه شیمی ۹۳۲۰۲۰۳۶۲

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی (گرایش معدنی)

عنوان :

سنتز، بررسی ساختار و فعالیت ضدباکتری کمپلکس‌های آلی جدیدی از قلع(IV) با بازهای شیف حاصل از پیریدوکسال و مشتقات آمینوفنول

نگارنده :

نیره نجارپور

استاد راهنما :

دکتر طاهره صداقت

اساتید مشاور :

دکتر سپیده سمیعی

دکتر حسین معتمدی

بهمن ماه ۹۳

تقدیم به

پدر و مادر عزیزم

همسر مهربانم

دوستان وفادار

و تمام کسانی که همیشه یار وهمراهم بوده اند

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

با تقدیر و تشکر شایسته از استاد فرهیخته و فرزانه سرکار خانم «دکتر طاهره صداقت» 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 و اکمال پایان نامه بوده است. همچنین بر خود لازم می دانم از زحمات تمامی اساتید گرانقدری که مرا در این راه یاری رساندند کمال تشکر را داشته باشم.

نام خانوادگی: نجارپور	**نام:** نیره	**شماره دانشجویی:** ۹۱۲۳۳۰۹
عنوان پایان نامه: سنتز، بررسی ساختار و فعالیت ضدباکتری کمپلکس‌های آلی جدیدی از قلع(IV) با بازهای شیف حاصل از پیریدوکسال و مشتقات آمینوفنول		
استاد راهنما: دکتر طاهره صداقت		
اساتید مشاور: دکتر سپیده سمیعی، دکتر حسین معتمدی		
درجه تحصیلی: کارشناسی ارشد	**رشته:** شیمی	**گرایش:** معدنی
دانشگاه: شهید چمران اهواز	**دانشکده:** علوم	**گروه:** شیمی
تاریخ فارغ التحصیلی: بهمن ماه ۱۳۹۳	تعدادصفحه:	
کلید واژه: پیریدوکسال ، کمپلکس‌های آلی قلع(IV)، فعالیت بیولوژیکی، کریستالوگرافی اشعه‌ی X		

چکیده :

با توجه به اهمیت بیولوژیکی و ساختاری کمپلکس های قلع (IV) با لیگاندهای شیف‌باز، در این کار تحقیقاتی از واکنش نمک پیریدوکسال هیدروکلراید با ۲-آمینوفنول، ۲-آمینو-۴-کلروفنل و ۲-آمینو-۴- متیل فنل به ترتیب بازهای شیف $H_2L^1.HCl$، $H_2L^2.HCl$ و $H_2L^3.HCl$ تهیه شدند. سپس از واکنش SnR_2Cl_2 (R=Me,Bu) با این لیگاندها در حضور تری اتیل آمین، کمپلکس‌های آلی قلع (IV) جدید $SnMe_2L^1$، $SnMe_2L^2$، $SnBu_2L^2$ و $SnMe_2L^3$ سنتز گردیدند. ترکیبات سنتز شده توسط آنالیز عنصری، طیف‌سنجی‌های IR، ^{1}HNMR، ^{13}CNMR و ^{119}SnNMR شناسایی شدند. همچنین ساختار $SnMe_2L^1$، $SnBu_2L^2$، $SnMe_2L^3$ به وسیله‌ی کریستالوگرافی اشعه‌ی X تائید شد. بر اساس این نتایج در کلیه کمپلکس‌ها باز شیف به طور کامل دپروتونه شده و به صورت لیگاند آنیونی سه دندانه ONO از طریق نیتروژن ایمین و دو اکسیژن فنولی به اتم قلع کوئوردینه می شوند. آرایش اتم قلع در ترکیب $SnBu_2L^2$ هرم مربع القاعده انحراف یافته با گروه بوتیل در رأس است. ساختار $SnMe_2L^1$ و $SnMe_2L^3$ نیز هرم مربع القاعده انحراف یافته با اتم نیتروژن در رأس است اما موقعیت ششم توسط اتم اکسیژن فنولی از مولکول مجاور اشغال شده و یک ساختار دیمری تشکیل می گردد. فعالیت ضد باکتری لیگاندها و کمپلکس های سنتز شده در برابر دو باکتری گرم مثبت و دو باکتری گرم منفی مورد بررسی قرار گرفت و نتایج حاصل با داروهای استاندارد مقایسه شد. همچنین توانایی تمامی ترکیبات برای شکستن DNA توسط روش الکتروفورز ژل آگارز مورد ارزیابی قرار گرفت.

فصل اول / بخش تئوری

۱-۱- شیمی کئوردیناسیون ۲

۱-۲- بازهای شیف ۲

۱-۲-۱- تاریخچه سنتز بازهای شیف ۲

۱-۲-۲- سنتز بازهای شیف ۳

۱-۲-۳- مکانیزم‌های سنتز بازهای شیف ۴

۱-۲-۴- روش‌های سنتز کمپلکس‌های باز شیف ۵

۱-۳- انواع لیگاندهای باز شیف ۸

۱-۳-۱- طبقه‌بندی بر اساس تعداد و نوع سایت‌های کئوردینه شونده ۸

۱-۳-۲- طبقه‌بندی بر اساس تقارن ۱۰

۱-۴- اهمیت و کاربرد لیگاندها و کمپلکس‌های باز شیف ۱۱

۱-۵- ویتامین B_6 ..... ۱۴

۱-۶- کمپلکس‌های حاصل از بازهای شیف مشتق شده از پیریدوکسال (PL) و پیریدوکسال-'5- فسفات (PLP) ۱۶

۱-۶-۱- بازهای شیف PLPM و PLPPMP و کمپلکس‌های حاصل از آن ۱۶

۱-۶-۲- شیف بازهای حاصل از PL و PLP با آمینواسیدها (aa) و کمپلکس‌های آن ۲۲

۱-۶-۳- کمپلکس‌های فلزی حاصل از پیریدوکسال و گونه‌های مرتبط، با سایر آمین‌ها ۳۱

۱-۷- کمپلکس‌های قلع سنتز شده از لیگاندهای باز شیف ۳۹

۱-۷-۱- برخی روش‌های سنتز ۳۹

۱-۷-۱-۱- واکنش هالیدهای آلی قلع (IV) با نمک‌های سدیم و پتاسیم باز شیف ۳۹

۱-۷-۱-۲- واکنش در حضور تری اتیل آمین به عنوان عامل دپروتونه‌کننده ۴۳

۱-۷-۱-۳- واکنش شیف باز با ترکیب اکسید آلی فلز قلع (IV) ۴۳

۱-۷-۱-۴- واکنش باز شیف با تری فنیل هیدروکسید فلز قلع ۴۴

۱-۷-۲- مطالعات بیولوژیکی کمپلکس‌های باز شیف قلع ۴۴

۱-۷-۲-۱- فعالیت ضد سرطان ۴۴

۱-۷-۲-۲- فعالیت ضد باکتریایی ۴۶

فصل دوم / بخش عملی

۲-۱- مواد اولیه و حلال‌های مورد استفاده در این طرح پژوهشی ۵۰

۲-۲- دستگاه‌های مورد استفاده در این طرح پژوهشی ۵۰

۲-۲- روش سنتز ترکیبات ۵۲

۲-۲-۱- سنتز لیگاند شیف باز $H_2L^1.HCl$ ۵۲

۲-۲-۲- سنتز کمپلکس $SnMe_2L^1$ ۵۲

۲-۲-۳- سنتز لیگاند باز شیف $H_2L^2.HCl$ ۵۳

۲-۲-۴- سنتز کمپلکس $SnMe_2L^2$ ۵۴

۲-۲-۵- سنتز کمپلکس $SnBu_2L^2$ ۵۵

۲-۲-۶- سنتز لیگاند $H_2L^3.HCl$ ۵۶

۲-۲-۷- سنتز کمپلکس $SnMe_2L^3$ ۵۶

۲-۳- بررسی فعالیت بیولوژیکی لیگاند شیف باز و کمپلکسهای حاصل از آنها ۵۷
۲-۳-۱- ارگانیسم های مورد استفاده ۵۷
۲-۳-۲- تهیه محیط کشت ۵۸
۲-۳-۳- بررسی فعالیت ضد باکتری به وسیله ی روش انتشار دیسک ۵۸
۲-۳-۴- بررسی تخریب DNA با کمک الکتروفورز ۵۹
۲-۳-۴-۱- استخراج DNA ی خالص باکتری ۵۹
۲-۳-۴-۲- تهیه محلول ۱۰X از بافر TBE ۶۱
۲-۳-۴-۳- تهیه بافر بارگذاری ۶۲
۲-۳-۴-۴- تهیه ژل آگارز ۶۲
۲-۳-۴-۵- تیمار DNA باکتری‌های مورد نظر با ترکیبات سنتز شده ۶۲
۲-۳-۴-۶- انجام الکتروفورز ۶۳

فصل سوم / بحث و نتیجه گیری

۳-۱- بررسی لیگاندهای $H_2L^1.HCl$، $H_2L^2.HCl$ و $H_2L^3.HCl$ ۶۵
۳-۲- بررسی کمپلکس $SnMe_2L^1$ ۶۸
۳-۲-۱- بررسی طیف FT-IR کمپلکس $SnMe_2L^1$ ۶۸
۳-۲-۲- بررسی طیف ^1HNMR کمپلکس $SnMe_2L^1$ ۶۹
۳-۲-۳- بررسی طیف $^{119}SnNMR$ ترکیب کمپلکس $SnMe_2L^1$ ۷۲
۳-۲-۴- بررسی طیف $^{13}CNMR$ ترکیب کمپلکس $SnMe_2L^1$ ۷۲

۳-۲-۵- بررسی ساختار کریستالی کمپلکس $SnMe_2L^1$ ۷۴

۳-۳- بررسی کمپلکس $SnMe_2L^2$ ۷۹

۳-۳-۱- بررسی طیف FT-IR ترکیب کمپلکس $SnMe_2L^2$ ۸۰

۳-۳-۲- بررسی طیف ^1HNMR کمپلکس $SnMe_2L^2$ ۸۱

۳-۳-۳- بررسی طیف $^{119}SnNMR$ کمپلکس $SnMe_2L^2$ ۸۳

۳-۳-۴- بررسی طیف $^{13}CNMR$ ترکیب $SnMe_2L^2$ ۸۳

۳-۴- بررسی کمپلکس $SnBu_2L^2$ ۸۵

۳-۴-۱- بررسی طیف FT-IR کمپلکس $SnBu_2L^2$ ۸۵

۳-۴-۲- بررسی طیف ^1HNMR کمپلکس $SnBu_2L^2$ ۸۷

۳-۴-۳- بررسی طیف $^{119}SnNMR$ کمپلکس $SnBu_2L^2$ ۸۹

۳-۴-۴- بررسی طیف $^{13}CNMR$ ترکیب $SnBu_2L^2$ ۸۹

۳-۴-۵- بررسی ساختار کریستالی کمپلکس $SnBu_2L^2$ ۹۱

۳-۵- بررسی کمپلکس $SnMe_2L^3$ ۹۷

۳-۵-۱- بررسی طیف FT-IR کمپلکس $SnMe_2L^3$ ۹۷

۳-۵-۲- بررسی طیف ^1HNMR کمپلکس $SnMe_2L^3$ ۹۸

۳-۵-۳- بررسی طیف $^{119}SnNMR$ کمپلکس $SnMe_2L^3$ ۱۰۰

۳-۵-۴- بررسی طیف $^{13}CNMR$ ترکیب $SnMe_2L^3$ ۱۰۱

۳-۵-۵- بررسی ساختار کریستالی کمپلکس $SnMe_2L^3$ ۱۰۲

۳-۶- مطالعات بیولوژیکی ۱۰۷

۳-۶-۱- بررسی فعالیت آنتی باکتری ترکیبات سنتز شده ۱۰۷

۳-۶-۲- بررسی فعالیت ترکیبات سنتز شده بر DNAی استخراج شده از باکتری ۱۱۸

فصل چهارم / طیف ها، مراجع و واژه‌نامه

طیف ها ۱۲۴

مراجع ۱۴۳

واژه نامه ۱۴۷

فصل اول

بخش تئوری

۱-۱- شیمی کوئوردیناسیون

بررسی و سنتز ترکیبات کوئوردیناسیون، همواره مورد توجه شیمیدان های معدنی بوده است. نخستین ترکیب کوئوردیناسیونی شناخته شده، کمپلکس $KFe^{(III)}[Fe^{(II)}(CN)_6]$ (آبی پروس) است که در سال ۱۷۰۶ توسط دیزباخ[1] کشف شد. امروزه بخشی از علم شیمی را که به بررسی کمپلکس‌های فلزات می‌پردازد، شیمی کوئوردیناسیون می‌نامند. یکی از شناخته شده ترین شاخه‌های شیمی کوئوردیناسیون با کاربرد در بیوشیمی معدنی، سنتز و شناسایی کمپلکس‌های ایمین یا باز شیف[2] است.

۱-۲- بازهای شیف

۱-۲-۱- تاریخچه سنتز بازهای شیف

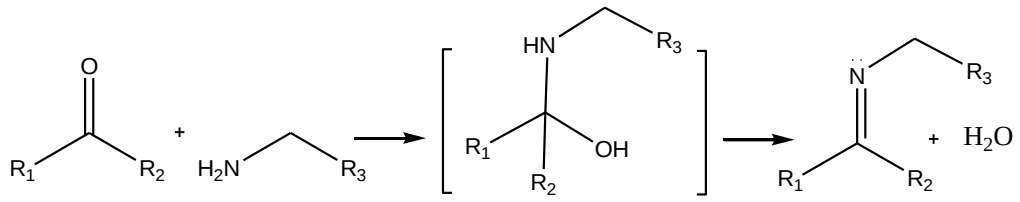
بیش از یک قرن از سنتز اولین ترکیب باز شیف می‌گذرد و در این مدت ترکیبات مختلفی از بازهای شیف و کمپلکس های آن ها با فلزات واسطه تهیه و مورد بررسی قرار گرفته اند. هوگو شیف[3]، شیمی دان جوان آلمانی از دانشگاه فلورانس ایتالیا در سال ۱۸٦٤ بازهای حاصل از واکنش سالسیل آلدهید و آمین را سنتز و جداسازی نمود و به این ترتیب روش تهیه مؤثر کمپلکس‌های سالسیل آلدیمین را از برهم کنش کمپلکس های فلزی سالسیل آلدهید با آمین های نوع اول کشف کرد و ترکیبات مشابهی را از واکنش اوره با سالسیل آلدهید بدست آورد. به واسطه این تحقیقات گسترده و هدفمند بود که سال ها بعد چنین ترکیباتی را به افتخار او بازهای شیف نامیدند.

1. Diesbach
2. Schiff base
3. Hugo Schiff

هرچند مدت زمان زیادی از شناسایی و سنتز بازهای شیف می گذرد، اما بررسی در زمینه سنتز انواع بازهای شیف متقارن و نامتقارن و بررسی خواص آنها، از اوایل دهه هفتاد تاکنون از شدت بیشتری برخوردار بوده است [۱].

۱-۲-۲- سنتز بازهای شیف

از واکنش تراکمی آمین های نوع اول با آلدهیدها یا کتون ها و مشتقاتشان، ترکیباتی به نام ایمین حاصل می شود که در قسمتی از ساختارشان پیوند دوگانه میان کربن و نیتروژن وجود دارد (شکل ۱-۱).



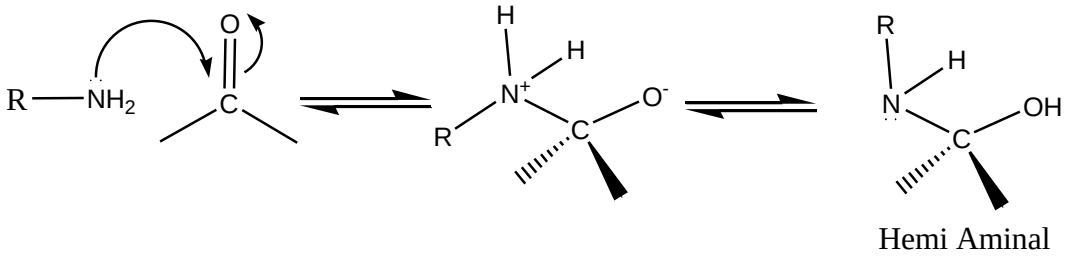
شکل ۱-۱ : تشکیل بازهای شیف از آمین ها و آلدهیدها یا کتون ها

ایمین حاصل از واکنش تراکمی میان آمین و آلدهیدها، آلدیمین[1] و محصول واکنش میان آمین و کتون ها، کتیمین[2] نامیده می شود. ایمین ها با داشتن زوج الکترون ناپیوندی بر روی اتم نیتروژن خود، خصلت بازی داشته و می توانند به عنوان لیگاند، با اسیدهای لویس[3] که اغلب یون های فلزی هستند، واکنش دهند [۲].

1. Aldimine
2. Ketimine
3. Lewis Acid

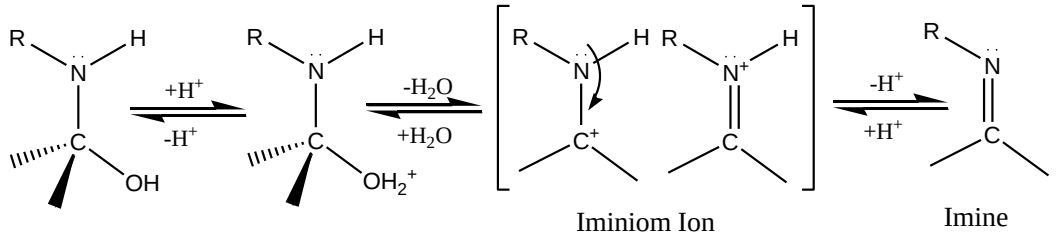
۱-۲-۳- مکانیزم سنتز بازهای شیف

واکنش تهیه بازهای شیف دو مرحله ای است و شامل تشکیل یک حد واسط همی آمینال[1] و سپس آب زدایی از این حد واسط است. هنگامی که آلدهیدها و کتون ها در مجاورت گروه آمین قرار گیرند، ترکیبی مشابه همی استال که همی آمینال نام دارد ایجاد می کنند (شکل ۱-۲).



شکل ۱-۲ : تشکیل همی آمینال در فرآیند سنتز باز شیف

همی آمینال تشکیل شده به راحتی یک مولکول آب از دست می دهند و پیوند دوگانه کربن- نیتروژن تشکیل می شود. مکانیسم حذف آب از همی آمینال با پروتونه شدن گروه هیدروکسی آغاز شده و با حذف آب از ترکیب، یون ایمینیوم حد واسط تشکیل می شود، سپس پروتون زدایی از یون ایمینیوم انجام شده و ایمین تشکیل می شود (شکل ۱-۳).



شکل ۱-۳ : تشکیل باز شیف از حد واسط ایمینیوم

1. Hemi Aminal

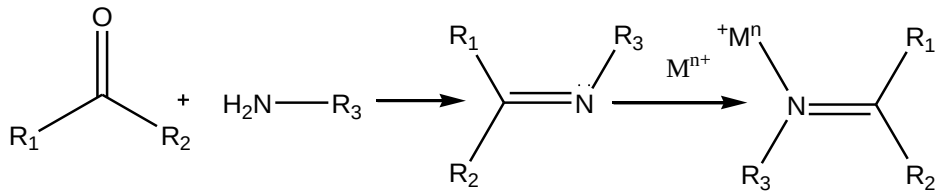
اسیدها وبازهای معمولی قادرند به سادگی روند تشکیل این حد واسط ها را کاتالیز کنند. عوامل متعددی چون pH محیط واکنش، ماهیت استخلاف های متصل به آمین و آلدهید یا کتون و غلظت کاتالیست‌های اسیدی و بازی، همگی بر سرعت تشکیل باز شیف تاثیر می گذارند.

در حالت عمومی، آلدهیدها راحت تر از کتون ها در واکنش های باز شیف شرکت می کنند و این به واسطه محدودیت های فضایی کمتری است که آلدهیدها نسبت به کتون ها در طی واکنش تراکمی دارند. از طرفی دیگر گروه R اضافی در کتون ها، می توانند به عنوان یک گروه دهنده، دانسیته الکترونی بر روی کربن گروه کربونیل را افزایش داده و قدرت الکتروفیلی آن را در واکنش با آمین کاهش دهد و منجر به کاهش سرعت تشکیل ایمین شود. به طور عمومی آلدهیدها و به خصوص آلدهیدهای آروماتیک قادرند در شرایط عادی و در دماهای پایین، در مدت زمان کوتاهی واکنش تراکمی با آمین ها را انجام دهند، اما در کتون ها و بخصوص در کتون های آروماتیک، استفاده از کاتالیست های مناسب، دماهای بالا، زمان طولانی واکنش و حذف آب تولید شده در واکنش هم زمان با تولید محصول، از شرایط تاثیر گذار در انجام واکنش است [۳].

۱-۲-٤- روش های سنتز کمپلکس‌های باز شیف

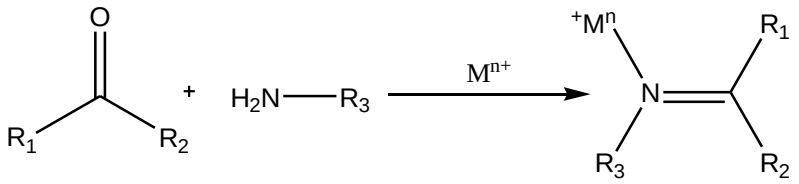
۱. در روش مستقیم ابتدا لیگاند مورد نظر از واکنش تراکمی میان آمین و آلدهید یا کتون سنتز می‌شود و پس از خالص سازی، تحت واکنش با یون فلزی مورد نظر قرار گرفته و کمپلکس باز شیف تشکیل می شود (شکل ۱-٤). از معایب این روش آن است که در

صورتی که فرآیند خالص سازی لیگاند به طور کامل انجام نشود و ناخالصی‌هایی چون مواد اولیه واکنش نداده در محصول باز شیف باقی بماند، می تواند باعث آلودگی کمپلکس نهایی شده و مراحل شناسایی کمپلکس را مختل کند. اما مزیت این روش آن است که در صورت تشکیل محصول باز شیف، خالص سازی آن با شیوه های رایج و معمول خالص سازی مثل استفاده از ستون حاوی سیلیکاژل و حلال های رایج، راحت بوده و از خالص سازی کمپلکس نهایی بسیار آسان تر است. از طرفی سنتز لیگاند مورد نظر به تنهایی و نسبت به سنتز کمپلکس نهایی، مزیت دیگری نیز دارد و آن امکان شناسایی و پیگیری تحقق سنتز کمپلکس، از روی مقایسه طیف های کمپلکس و لیگاند آزاد است.



شکل ۱-٤ : سنتز کمپلکس باز شیف به روش مستقیم

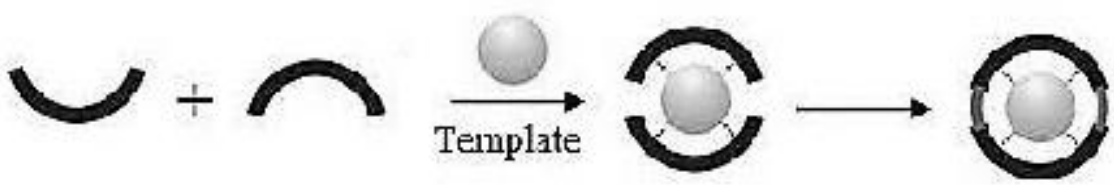
۲. روش هم زمان، که تمپلیت[1] نیز نام دارد، مراحل سنتز باز شیف و تشکیل کمپلکس فلزی هم زمان انجام می شود (شکل ۱-۷).



شکل ۱-۵ : سنتز کمپلکس باز شیف به روش همزمان

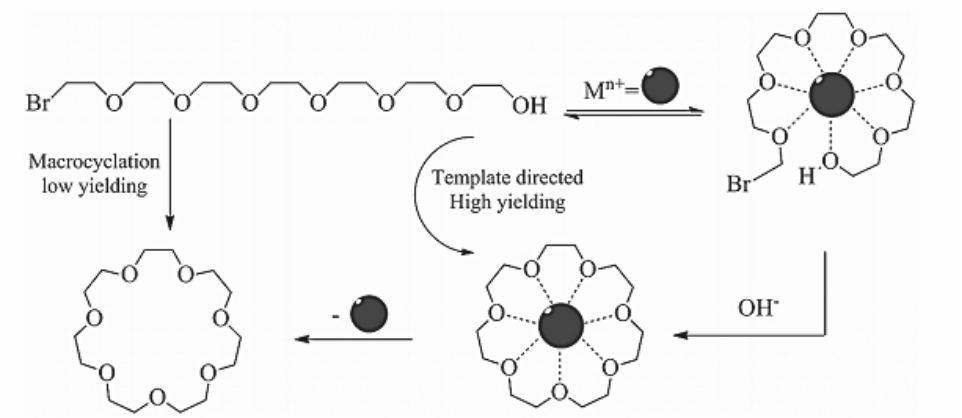
1. Template

مکانیزم عمل تشکیل مولکول در این روش، نزدیک شدن مراکز اتصال دو مولکول هدف به وسیله اتصال به مرکز فلزی است. به عبارت دیگر فلز مرکزی، شرایط فضایی مناسب برای نزدیک شدن دو واکنش گر را فراهم می سازد (شکل ۱-٦).



شکل ۱-٦ : مکانیزم روش تمپلیت

از روش تمپلیت بیشتر در سنتز ماکروسیکل ها استفاده می شود، چرا که در طی فرآیند سنتز این ترکیبات و در صورت عدم حضور یون فلزی، ممکن است واکنش ناخواسته ای چون تشکیل پلیمر اتفاق افتاده و مانع از تشکیل کمپلکس و یا محصول مورد نظر شود. از طرفی بالا بودن بازده تشکیل محصول در روش تمپلیت نسبت به روش های دیگر، مزیت بزرگی به حساب می آید (شکل ۱-۷).



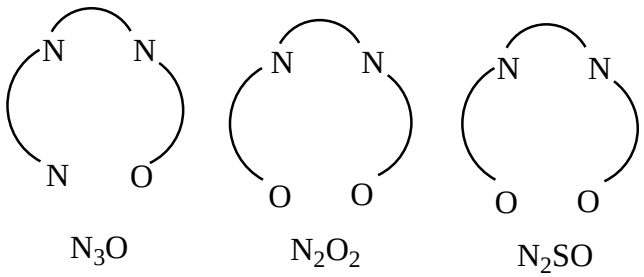
شکل ۱-۷ : حلقه زایی و سنتز ماکروسیکل ها به روش تمپلیت و مستقیم

یکی از عوامل تأثیرگذار در روش تمپلیت، اندازه یون فلزی است که در مواردی حتی با وجود لیگاندهای یکسان، ولی یون‌های فلزی متفاوت، محصولاتی با ساختارهای متفاوت ایجاد می‌شود و در بعضی موارد نیز یون فلزی مانع از تشکیل محصول دلخواه می‌شود [٤].

۱-۳- انواع لیگاندهای باز شیف

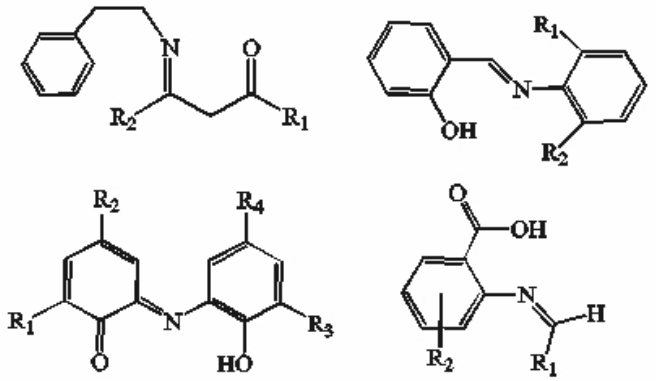
۱-۳-۱- طبقه بندی بر اساس تعداد و نوع سایت های کئوردینه شونده

بازهای شیف براساس تعداد هتروواتم‌های دهنده‌ای که قابلیت کئوردینه شدن به یون‌های فلزی را دارند و اغلب هترو اتم های O, N, S هستند، به انواع تک دندانه، دو دندانه، سه دندانه و چند دندانه طبقه‌بندی می‌شوند. بعنوان مثال منظور از یک سیستم چهار دندانه N_2SO این است که لیگاند باز شیف حاوی دو اتم دهنده N، یک اتم O و یک اتم S است. در شکل (۱-۸) تعدادی از این ساختارها مشاهده می‌شود.

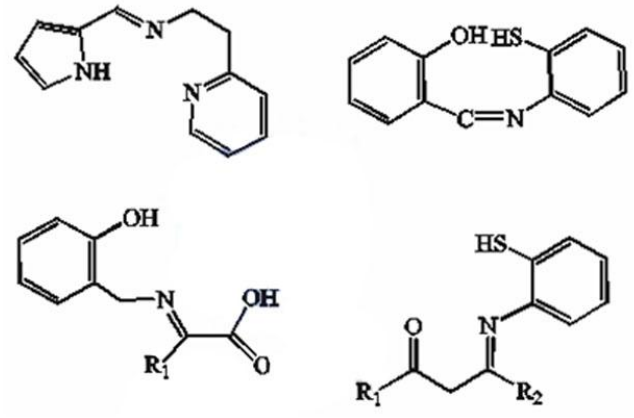


شکل ۱-۸ : تعدادی از سیستم‌های دهنده در لیگاندهای چهاردندانه‌ای

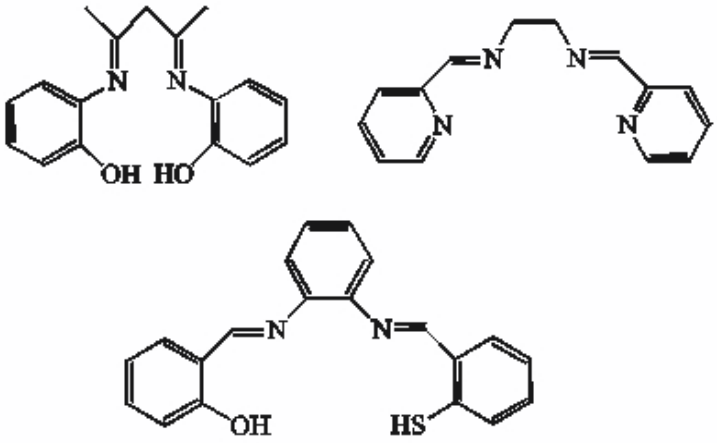
مثال هایی از لیگاندهای باز شیف دو دندانه، سه دندانه، و چهار دندانه، به ترتیب در شکل های (۱-۹) تا (۱-۱۱) آمده است.



شکل ۱-۹ : مثالی از لیگاندهای باز شیف دودندانه



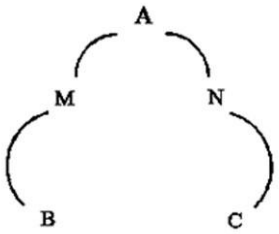
شکل ۱-۱۰ : مثالی از لیگاندهای باز شیف سه دندانه



شکل ۱-۱۱ : مثالی از لیگاندهای باز شیف چهار دندانه

۱-۳-۲- طبقه بندی بر اساس تقارن

از نظر تقارن می‌توان لیگاندهای بازشیف را به دو دسته متقارن و نامتقارن طبقه بندی کرد، منظور از نامتقارن بودن لیگاند، متفاوت بودن گروه های C, B و یا نامتقارن بودن گروه A است. A, B, C گروه های آلی آلیفاتیک و M, N هتروواتم هایی مثل O, N, S هستند(شکل ۱-۱۲).



A,B,C = Organic Groups

M,N = Heteroatom

شکل ۱-۱۲ : ساختار عمومی بازهای شیف دو دندانه ای متقارن و نامتقارن

این طبقه بندی از آن جهت اهمیت می یابد که بررسی های متعدد، حاکی از آن است که در بسیاری از موارد، لیگاندهای متقارن و نامتقارن که از لحاظ ساختاری مشابه اند، عملکرد متفاوتی در سیستم های بیولوژیکی و فرآیندهای کاتالیستی از خود نشان می‌دهند، به عنوان مثال مشخص شده که کمپلکس‌های باز شیف چهار دندانه نامتقارن، در مقایسه با هم خانواده های متقارن خود، کارایی بیشتری در تشریح ساختاری و فعالیت سایت های اتصال فلزی در متالوپروتئین ها داشته و می توانند منجر به افزایش کارایی‌های آنزیمی و انتخاب پذیری سیستم های طبیعی، در مواجهه با ترکیبات سنتزی شوند [۵]. در شکل های (۱-۱۳) و (۱-۱٤) مثال هایی از سیستم های چهاردندانه ای متقارن و نامتقارن آورده شده است.