

## مطالعات ثابت پایداری کمپلکس‌های ۲، ۲'-دی آمینو- ۴، ۴'-بی تiazول در محیط آبی

سید علی اکبر سجادی\*

تهران، دانشگاه صنعتی شریف، مرکز تحقیقات آب و انرژی، صندوق پستی ۱۱۳۶۵-۸۶۳۹

غلامحسین پروهان و رضا مستقیم

تهران، دانشگاه صنعتی شریف، دانشکده شیمی

**چکیده:** ترکیب ۲، ۲'-دی آمینو- ۴، ۴'-بی تiazول (DABIT) به روش ارلن مایر تهیه شد. این ترکیب برای نخستین بار به روش ماکروویو سنتز شد. درصد محصول به دست آمده بالاتر از روش ارلن مایر بوده است. مطالعه اکسیداسیون ترکیب ۲، ۲'-دی آمینو- ۴، ۴'-بی تiazول (DABIT) در هوا، آب و متانول با استفاده از تکنیک‌های  $^1H-NMR$ ، IR، UV انجام شد. ثابت اسیدی ترکیب DABIT طبق واکنش تعادلی  $DABIT + H^+ \leftrightarrow H(DABIT)^+$  با استفاده از تیتراسیون‌های pH - متری در محلول آبی ( $NaNO_3$ ،  $I=0.1 M$ ،  $25^\circ C$ ) در دو غلظت متفاوت اندازه‌گیری شد. ثابت پایداری کمپلکس‌های ۱:۱ بین  $Ni^{2+}$ ،  $Co^{2+}$  و  $Cu^{2+}$  و DABIT به وسیله تیتراسیون‌های pH - متری در محیط‌های آبی ( $NaNO_3$ ،  $I=0.1 M$ ،  $25^\circ C$ ) اندازه‌گیری شد. با توجه به اینکه این لیگاند مانند لیگاندهای بی‌پیریدین و فنانترویلین دارای واحد ساختاری N-C-C-N است انتظار رفتار مشابهی می‌رود. نتایج به دست آمده از آزمایشات نیز تأیید کننده انتظارات اولیه بوده است.

**واژه‌های کلیدی:** بی تiazول، تیتراسیون‌های pH - متری، ثابت‌های پایداری، شیمی درمانی تومورها

**KEY WORDS :** Bithiazole, Potentiometric-pH-titration, Stability constant, Tumor chemotherapy

مقدمه

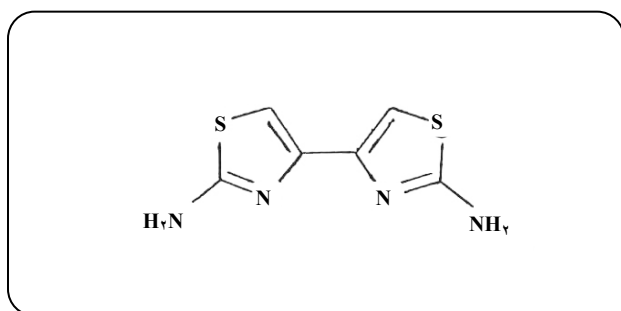
تiazول یک حلقه پنج عضوی با دو اتم نیتروژن و گوگرد است [۱]. این حلقه در ساختار بسیاری از ترکیبات مهم زیستی نظیر ویتامین B<sub>1</sub> و همچنین در ترکیب سولفات تiazول که یک ترکیب آنتی باکتریال است، مشاهده می‌شود. این مشاهدات، پژوهش‌گران را بر آن داشت تا خصوصیات بیولوژیکی مشتقات آن را بررسی نمایند [۲ و ۳]. به عنوان مثال مشتقات ۲- الکیل تiazول‌ها و S- اکسید آنها به عنوان جلوگیری کننده از زخم معده تهیه و بررسی شده‌اند [۴].

بی تiazول‌ها نیز که از دو حلقه جوش خورده تiazول تشکیل شده‌اند، نیز از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند. در این بین ۲، ۴'-بی تiazول و تعدادی از مشتقاتش از اهمیت خاصی برخوردارند [۵]، چرا که در قسمتی از ساختار ترکیب بلومایسین‌ها، که یک دسته از

\* E-mail: sajadi@sharif.sina.ac.ir

\*عهده دار مکاتبات

تیان و همکارانش [۱۱] اخیراً پژوهش‌هایی برای تهیه و تولید کمپلکس  $[ML_2(SO_4)]$  ( $M^{2+} = Co^{2+}, Ni^{2+}$ )، L=DABIT انجام داده و نشان دادند که در ساختار کمپلکس، لیگاند DABIT از طریق دو اتم N خود (و نه از طریق اتم‌های گوگرد)، همانند لیگاندهای بی‌پیریدین و فنانترویلین، به فلز مرکزی متصل می‌شوند. همچنین مطالعه بلورشناسی آنها نشان داد که کمپلکس، دو لیگاند (L) در یک جهت‌گیری سپس<sup>(۱)</sup> به اتم مرکزی اتصال دارند. مطالعه بیشتر در سنتز این کمپلکس‌ها



شکل ۱- ساختار ترکیب ۲،۲- دی آمینو - ۴،۴- بی‌تiazول

نشان داد که این ترکیب‌ها بر خلاف کمپلکس‌های ۴،۴- بی‌تiazول (به عنوان لیگاند) حتی در حالتی که نسبت فلز به لیگاند ۱ به ۳ بود، همان کمپلکس‌های با ساختار  $ML_2$  (کمپلکس ۱ به ۲ فلز به لیگاند) به دست آمد. همچنین آنها خصوصیات ساختاری و فعالیت ضد توموری کمپلکس‌های کبالت و نیکل با لیگاند DABIT و عکس‌العمل‌های متقابل آنها را با dGMP مورد بررسی قرار دادند و مشاهده کردند که جزیی از dGMP می‌تواند از طریق N-۷ خود به اتم

داروهای ضد سرطانی هستند، حلقه ۲،۴- بی‌تiazول دیده می‌شود [۶]. آزمایش‌ها نشان می‌دهند که ناحیه شامل بخش بی‌تiazول بلومایسین مسئول اتصال این ترکیب به رشته DNA است به طوری که دارو از طریق یک بر همکنش الحاقی بخش بی‌تiazول ترکیب به رشته DNA متصل می‌شود [۷].

لازم به ذکر است که ترکیب‌های ضد سرطانی یا از طریق الحاق، که بیشتر به ترکیب‌های آلی که از دو یا چند حلقه جوش خورده مسطح کاتیونی تشکیل شده‌اند، مربوط می‌شود و یا به طریقه کووالانسی - کوئوردینانسی که بیشتر به کمپلکس‌های فلزی مربوط می‌شود، مانند سپس پلاتین، که در آنها فلز مرکزی کمپلکس، از طریق یک پیوند کووالانسی - کوئوردینانسی به اتم نیتروژن حلقه، N-۷، گوانین یا آدنین رشته DNA متصل می‌شود.

این مشاهدات محققین را بر آن داشت تا به سنتز ترکیب‌هایی همانند آنها اقدام نمایند. در همین راستا ۴،۴- بی‌تiazول که از موقعیت ۲،۲ - خود استخلاف دار شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. آزمایش‌ها نشان دادند که ترکیب ۲،۲- بیس (۲-آمینواتیل) - ۴،۴- بی‌تiazول در مجاورت یون  $Co^{2+}$  فعال است و توانایی شکستن زنجیر DNA را دارد [۸]. همچنین تحقیقات نشان داد که ۲،۲- دی آمینو - ۴،۴- بی‌تiazول [DABIT] (شکل ۱) به تنهایی فعالیت بیولوژیکی ندارد. مشتقاتی از ۴،۴- بی‌تiazول تهیه و برای درمان زخم معده مورد آزمایش قرار گرفتند [۹] و همچنین واکنش‌های آنها با یون‌های فلزی، به عنوان معرف‌های تجزیه‌ای مورد تحقیق قرار گرفتند [۱۰]. در بین ترکیب‌هایی که مورد توجه قرار گرفته‌اند، کمپلکس‌های معدنی بعضی از مشتقات بی‌تiazول‌ها با کاتیون‌های فلزات واسطه جایگاه ویژه‌ای دارند.

داخل کشور تهیه شده و در صورت لزوم قبل از مصرف خالص سازی شدند. در تمام موردها آب دوبار تقطیر شده‌ای که قبل از مصرف جوشانده و گاز  $N_2$  از آن عبور داده شده، استفاده شد. غلظت دقیق محلول NaOH به‌وسیله پتاسیم هیدروژن فتالات تعیین و غلظت‌های واقعی محلول‌های کاتیون‌های فلزی با استفاده از کمپلکس شدن با EDTA تعیین شدند.

تهیه ۱،۴ - دی برم - ۲،۳ - بوتان دی ان

۳۹۸ / ۲ گرم (۰/۰۲۷۸ mol) از ترکیب ۳،۲ - بوتان دی ان به همراه ۳۰ میلی‌لیتر تتراکلرید کربن در یک بالن دو دهانه ریخته شد و سپس حدود ۳ میلی‌لیتر برم مایع را در ۲۰ میلی‌لیتر تتراکلرید کربن حل کرده و قطره قطره به بالن حاوی دی کتون در شرایط رفلاکس اضافه شد (هر قطره پس از بی رنگ شدن قطره قبلی، اضافه شد). پس از بی‌رنگ شدن آخرین قطره افزوده شده و پایان واکنش، مخلوط را سرد کرده و از روی کاغذ صافی عبور می‌دهیم. محصول حاصل که ترکیب ۱،۴ - دی برم - ۲،۳ - بوتان دی ان است به صورت کریستال زرد پولکی جمع‌آوری می‌شود.

تهیه ترکیب ۲،۲ - دی آمینو ۴،۴ - بی‌تiazول (DABIT) به روش ارلن مایر [۱۲]

مقدار ۱/۲۷ گرم (۰/۰۱۶۹ mol) تیواوره را به همراه ۲۰ میلی‌لیتر اتانول (محلول A) و مقدار ۲/۰۳۷ گرم (۰/۰۳۳ mol) محلول‌های A و B را در بالن ۱۰۰ میلی‌لیتر ریخته و شرایط رفلاکس فراهم می‌آید. دمای حمام آب برای رفلاکس ۷۰ درجه سانتی‌گراد و مدت زمان رفلاکس ۱ ساعت و جامد سفید رنگ که نمک برمه DABIT است، تشکیل می‌شود.

مرکزی کمپلکس متصل شود و خصوصیت ضد توموری کمپلکس، از همین اتصال ناشی می‌شود.

از ویژگی‌های خاصی که کمپلکس‌های معدنی بایستی داشته باشند، میزان پایداری مناسب آنها در محیط‌های بیولوژیکی است. مطالعه پایداری این‌گونه کمپلکس‌ها برای حل و پاسخگویی به بسیاری از سؤالات مربوط به سیستم‌های بیولوژیکی حایز اهمیت است. این مشاهدات، این ایده را در ما ایجاد کرد که به بررسی بیشتر این لیگاندها و کمپلکس‌های آن بپردازیم. آنچه در ادامه می‌آید، شامل بررسی اکسایش لیگاندها ۲،۲ - دی آمینو - ۴،۴ - بی‌تiazول (DABIT) در محیط آب، هوا، متانول و اندازه‌گیری ثابت اسیدی و تعیین ثابت پایداری کمپلکس‌های  $M(DABIT)^{2+}$  با نسبت‌های (M:L) ۱:۱ با یون‌های  $Cu^{2+}$ ،  $Ni^{2+}$ ،  $Co^{2+}$  در محیط آبی است.

مواد و روشها

تیتراسیون‌های pH - متری با پتانسیوگراف Titroline alpha از شرکت SCHOTT DURAN انجام شد. کلیه

#### (۱) Cis

کلیه طیف‌های IR به‌وسیله دستگاه - MATTSON 100FT IR ثبت شد.

ترکیب‌های ۳،۲ - بوتان دی ان از شرکت Aldrich و تیواوره، برم مایع، اسیدنیتریک، نیترات سدیم، نیترات‌های  $N(II)$ ،  $Co(II)$ ،  $Cu(II)$  و محلول هیدروکسید سدیم تیترازول از شرکت Merck و پتاسیم هیدروژن فتالات از شرکت Riedel-de haen تهیه شدند. کلیه ترکیب‌های اتانول، متانول، تتراکلریدکربن، کلروفرم، آمونیاک و گازنیتروژن از تولیدات

علمی‌پژوهشی

همزن مغناطیسی در معرض هوا مخلوط می شود و به فاصله زمانی هر ۳۰ دقیقه طیف های UV از آن تهیه می شود. لازم به ذکر است که محلول آبی سیر شده DABIT غلظتی معادل mM ۱/۸۶۵ را دارد. این آزمایش چند بار تکرار شده و حداقل زمان همزدن ۴ ساعت است. همچنین این آزمایش در حضور یون فلزی  $Co^{2+}$  یعنی بعد از تشکیل کمپلکس  $Co(DABIT)^{2+}$  انجام شد. در مرحله بعد، این آزمایش با استفاده از حلال متانول تکرار شده است.

تیتراسیون های pH - متری

تیتراسیون pH با یک Titroline alpha - پتانسیوگراف از شرکت SCHOTT DURAN متصل شده به یک چاپگر Canon و یک ماکرو الکتروود شیشه ای مرکب از نوع 6.0202.100(NB) یا 6.0202.100(JC) انجام شده است. محلول های بافر ۴/۰۰، ۷/۰۲، pH=۹/۰۰، بر اساس مقیاس NBS (انجمن ملی استانداردها و تکنولوژی ایالات متحده) برای کالیبره کردن مورد استفاده قرار گرفتند. برای محاسبه ثابت اسیدی خوانده های مستقیم pH- متر استفاده شد. یعنی این ثابتها، ثابت های کاربردی یا مختلط یا ثابت های برونستد هستند [۱۴]. این لگاریتم های منفی داده شده برای محلول های آبی ۲۵ درجه سانتی گراد و  $I=0/1M(NaNO_3)$  به وسیله کم کردن  $log\ unite\ 0/02$  [۱۴] از مقدار pKa داده شده می تواند به ثابت غلظت مربوطه تبدیل شود. این "ترم های تبدیلی" هم شامل پتانسیل اتصال الکتروود شیشه ای و هم فعالیت یون هیدروژن است [۱۴] و هیچ تبدیلی برای ثابت های پایداری کمپلکس یون های فلزی ضروری نیست. همچنین غلظت

سپس رسوب را صاف کرده و در ۵۰ میلی لیتر آب مقطر ۸۰ درجه سانتی گراد حل می کنیم. با افزایش آمونیاک غلیظ یا محلول  $[NaOH]=2M$  محیط را بازی (pH=۸) می کنیم. بلورهای سوزنی DABIT حاصل می شود. برای تبلور مجدد DABIT، از محلول ۵۰ درصد حجمی آب و اتانول استفاده می شود و بازده این واکنش برابر با ۷۴ درصد است [۱۳].

تهیه ترکیب ۲،۲ - دی آمینو - ۴،۴ - بی تiazول به روش ماکروویو (برای نخستین بار)

مقدار ۰/۶۰۹۱ گرم از ترکیب ۱،۴ - دی برم - ۲،۳ - بوتان دی ان را به همراه ۰/۳۹۷ گرم تیواوره در داخل ظرف پلی اتیلنی ویژه ماکروویو ریخته و به این مجموعه ۵ میلی لیتر اتانول اضافه می کنیم و به مدت ۳ دقیقه آن را در دستگاه ماکروویو قرار می دهیم. سپس ظرف واکنش را که شامل جامد سفید رنگ است با اتانول شسته و محصول را روی کاغذ صافی انتقال می دهیم. آن را در آب مقطر داغ حل کرده و به وسیله آمونیاک غلیظ pH محلول را به ۸ می رسانیم. پس از مدتی بلورهای سوزنی شکل ظاهر می شوند. (این روش می تواند ایده ای برای تولید ترکیبات بی تiazول با استفاده از روش ماکروویو باشد). بر اساس وزن DABIT خشک به دست آمده بازده واکنش برابر با ۸۰ درصد است.

آزمایش های مطالعه اکسایش

ابتدا ترکیب خالص DABIT در معرض هوا قرار داده شده و به فاصله زمانی هر ۳۰ دقیقه یک طیف  $^1H-NMR$  و IR تهیه می شود. همچنین مقداری از ترکیب DABIT خالص در آب دو بار تقطیر شده ریخته شده و به وسیله

هر یک از اجزاء در ۵۰ میلی‌لیتر محلول نهایی به این ترتیب بوده است:

$$[\text{NaNO}_3] = 0.1 \text{ M } (I=0.1, 25^\circ\text{C}), [\text{DABIT}] = 3 \text{ mM}$$

$$[\text{M}^{2+}] = 3 \text{ mM}, [\text{HNO}_3] = 4 \text{ mM}$$

در سری دوم آزمایش‌ها غلظت‌های اجزاء طوری انتخاب شدند که در نهایت غلظت گونه‌های مختلف در ۵۰ میلی‌لیتر محلول نهایی به ترتیب زیر باشند:

$$[\text{NaNO}_3] = 0.1 \text{ M } (I=0.1, 25^\circ\text{C}), [\text{DABIT}] = 0.3 \text{ mM}$$

$$[\text{M}^{2+}] = 1.5 \text{ mM}, [\text{HNO}_3] = 4 \text{ mM}$$

در هر دو سری آزمایش‌ها، تیتراسیون‌ها در مجاورت و غیاب لیگاند و تحت گاز  $\text{N}_2$  و به وسیله محلول  $0.03 \text{ M}$   $[\text{NaOH}]$  انجام شد.

### نتایج

#### مطالعه اکسایش ترکیب DABIT

طیف‌های به‌دست آمده از ترکیب ۲،۲-دی آمینو-۴،۴-بی‌تiazول مشتعل بر  $^1\text{H-NMR}$ ، UV، IR مطابقت خوبی را با طیف‌های مرجع نشان می‌دهند و خالص بودن آن را تأیید می‌کنند.

مطالعات اکسید شدن ترکیب DABIT و همچنین کمپلکس‌های آن  $\text{M}^{2+}(\text{DABIT})$  در محیط‌های مختلف (آب، متانول و هوا) با استفاده از تکنیک‌های UV، IR،  $^1\text{H-NMR}$  نشان می‌دهد که ترکیب DABIT در آب و در معرض هوا پس از گذشت ۷۲ ساعت در حدود ۵ درصد اکسید شده است. اما همین آزمایشات در متانول پایداری این ترکیب را نشان می‌دهد. بنابراین نتیجه‌های به‌دست آمده به‌وسیله این گروه اکسید شدن ترکیب DABIT و همچنین  $\text{M}^{2+}(\text{DABIT})$  را در مدت زمان حداقل سه ساعت رد

NaOH با استفاده از پتاسیم هیدروژن فتالات اندازه‌گیری شد. کلیه محاسبات با یک کامپیوتر پنتیوم و با روش curve fitting با استفاده از برنامه تهیه شده در این گروه بر اساس Newton - Gauss nonlinear Least - Squares انجام شده و برای محاسبه ثابت‌های پایداری از معادلات (۱) و (۲) استفاده شده است. (برای جزئیات بیشتر به مرجع [۲۳] مراجعه شود).

#### تعیین ثابت اسیدی لیگاند DABIT

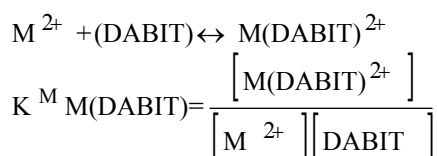
ثابت اسیدی  $\text{H}(\text{DABIT})$  برای  $\text{K}^{\text{H}} \text{H}(\text{DABIT})^+$  به‌وسیله دو سری تیتراسیون انجام شد. در سری اول ۵۰ میلی‌لیتر از  $[\text{HNO}_3] = 12 \text{ mM}$  در شرایط ۲۵ درجه سانتی‌گراد و  $I=0.1 \text{ M}(\text{NaNO}_3)$  و در مجاورت و غیاب لیگاند (۲۹/۷ mg) تحت گاز  $\text{N}_2$  با محلول  $[\text{NaOH}] = 0.02 \text{ M}$  انجام گرفت و در سری دیگر ۵۰ میلی‌لیتر از محلول  $[\text{HNO}_3] = 4 \text{ mM}$  در شرایط  $I=0.1 \text{ M}(\text{NaNO}_3)$  و در مجاورت و غیاب لیگاند (۲۹/۷ mg)، تحت گاز  $\text{N}_2$  با محلول  $[\text{NaOH}] = 0.03 \text{ M}$  انجام شد.

#### تعیین ثابت پایداری کمپلکس $\text{M}^{2+}(\text{DABIT})$ (نسبت ۱:۱ از DABIT: $\text{M}^{2+}$ ) ( $\text{M}^{2+} = \text{Cu}^{2+}, \text{Co}^{2+}, \text{Ni}^{2+}$ )

در این آزمایش‌ها به طور کلی دو سری آزمایش با غلظت‌های متفاوت انجام شد. در سری اول به ۲۰ میلی‌لیتر از محلول  $[\text{HNO}_3] = 0.1 \text{ M}$ ، ۲۳ میلی‌لیتر آب دو بار تقطیر و ۲۹/۷ میلی‌گرم از DABIT اضافه کرده و تحت گاز  $\text{N}_2$  تا حل شدن کامل DABIT مخلوط را به هم زدیم. سپس ۵ میلی‌لیتر از  $[\text{NaNO}_3] = 1 \text{ M}$  و ۲ میلی‌لیتر از محلول  $[\text{M}^{2+}] = 75 \text{ mM}$  را به مخلوط اولیه افزودیم. در این شرایط غلظت

نظر گرفتن گونه‌های  $M(DABIT)^{2+}$ ,  $M^{2+}$ ,  $H(DABIT)^+$ ,  $M(HDABIT)^{3+}$  و  $H^+$  محاسبه شد (جدول ۲). داده‌ها مجموعه‌ای از pH ها با اختلاف ۰/۱ واحد بودند که از حداقل pH که از آزمایش قابل دستیابی بود یا از درجه تشکیل حدود ۵ درصد برای  $M^{2+}$   $M(DABIT)$  یا شروع آبکافت (ap)  $M^{2+}$  (با  $Cu^{2+}$ ) است و از تیتراسیون‌های بدون لیگاند مشاهده شده بود تا حداکثر از درجه تشکیل حدود ۹۵ درصد برای  $M(DABIT)$   $Ni^{2+}$  و  $Co^{2+}$  به دست آمد.

(۲)



روش ابداعی این گروه برای سنتز ترکیب ۲، ۲- دی آمینو-

۴، ۴' - بی‌تiazول به وسیله تکنیک میکروویو موفق بوده و نشانگر

جدول ۱- لگاریتم‌های منفی ثابت اسیدی برای گونه  $H(DABIT)^+$  پروتونه شده که به وسیله تیتراسیون‌های pH - متری در محلول آبی در ۲۵ درجه سانتی‌گراد و  $(NaNO_3)$   $I=0.1M$  تعیین شده است.

تعداد منحنی‌ها	جفت	$pK_{H(L)}^*$	نوع جزء $H(L)^+$
۱۳ جفت		$4.25 \pm 0.02$	$H(DABIT)^+$

\* ثابت‌های کاربردی یا مختلط [۱۴] در جدول آورده شده است. حدود خطای داده شده سه برابر خطای استاندارد مقدار میانگین یا حاصل جمع خطاهای سیستماتیک احتمالی (که اغلب بزرگتر است) می‌باشد.

جدول ۲- ثابت پایداری کمپلکس  $M(DABIT)^{2+}$  اندازه‌گیری شده به وسیله آزمایشات تیتراسیون‌های pH - متری در

می‌کند که این مسئله بر خلاف مطالب ذکر شده توسط گروه تیان [۱۵] است.

ثابت اسیدی

ثابت اسیدی به وسیله محاسبه با کامپیوترهای

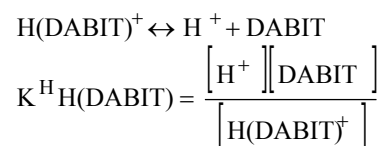
با IBM

پردازنده‌های ۸۰۴۸۶ یا پنتیوم متصل به چاپگرهای Epson Stylus ۱۰۰۰ و ترسیم کننده‌های Hewlett-Pakard 7485A و به وسیله یک فرآیند برازش منحنی که از روش Newton-Gauss nonlinear Least-Squares استفاده شده، انجام گرفت (جدول ۱).

محدوده pH که برای محاسبه‌ها استفاده شد،  $pK_{H(DABIT)}^H \pm 1/2$  مشخص شده که مربوط به ختشی

شدن بین حدود ۵ و ۹۵ درصد است که به تعادل  $H(DABIT)^+/DABIT$  مربوط است. در این آزمایش‌ها ابتدا DABIT را به وسیله نیتریک اسید پروتونه می‌کنیم و سپس لیگاند پروتونه شده را به وسیله سود تیترو می‌کنیم. تعادل‌های مربوطه به صورت زیر است:

(۱)



ثابت‌های پایداری

ثابت‌های پایداری  $M(DABIT)$   $K^M$  برای کمپلکس‌های  $M(DABIT)^{2+}$  ( $M = Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}$ ) در محلول‌های آبی برای هر جفت تیتراسیون با کامپیوتر (ذکر شده در قسمت ثابت اسیدی) و یک فرآیند برازش منحنی، با در

pH = ۲ تا pH = ۱۱ بوده است که در این محدوده فقط یک پروتون تیترا شد. به عبارت دیگر در این محدوده لیگاند مونو بازیک عمل می‌کند.

موضوع قابل توجه در این مورد این است که لیگاند دو دندان بایستی دو پروتون از دست می‌داد اما در اینجا فقط یک پروتون سنجیده شده است. در این خصوص باید گفت که تصور می‌شود نخستین پروتون در pH های پایین‌تری نسبت به محدوده مورد آزمایش آزاد می‌شود یعنی تقریباً در حدود pH < ۱ که در این مقاله به اندازه‌گیری ثابت اسیدی (pK<sub>a</sub>) آن پرداختیم زیرا برای محیط‌های بیولوژیکی فقط پروتون دوم حایز اهمیت می‌باشد.

ساساکی [۸] و تیان و همکارانش [۱۱ و ۱۵ و ۱۶] دریافتند که کمپلکس Co(DABIT)<sup>۲+</sup> فعالیت ضد توموری از خود نشان می‌دهد. این موضوع نیز بر اهمیت کار حاضر می‌افزاید چرا که در مطالعات مکانیسم عمل این کمپلکس‌ها در شرایط بیولوژیکی، همچنین میزان تاثیر و پایداری آنها روی سلول‌های توموری، اطلاع از میزان پایداری کمپلکس ضروری است.

از طرف دیگر اندازه‌گیری ثابت پایداری کمپلکس‌های مشتقات بی‌تيازول با فلزات مختلف برای نخستین بار است که انجام می‌شود، بنابراین فقدان اطلاعات از ثابت‌های پایداری این ترکیب‌ها (گرچه می‌توانستیم محدوده پایداری کمپلکس‌ها را بر اساس لیگاندهای مشابه تخمین بزنیم) ما را بر آن داشت که از این سه فلز که نسبت به دیگر عناصر واسطه دوره اول جدول، کمپلکس‌های پایدارتری را تشکیل می‌دهند استفاده کرده و تحقیقاتمان را شروع کنیم.

لیگاندهایی نظر لیگاند DABIT دارای دو یا چند حلقه جوش خورده به هم هستند (به عبارت دیگر لیگاندهای تقریباً مسطحی هستند) وقتی با فلزات کمپلکس ۱:۱ تشکیل

محیط آبی در ۲۵ درجه سانتی‌گراد و I=۰/۱ (NaNO<sub>3</sub>) و  
pK<sup>H</sup><sub>H(DABIT)</sub> = ۴/۲۵ ± ۰/۰۲

M <sup>۲+</sup>	log K <sup>M</sup> <sub>M(DABIT)</sub> *	تعداد جفت منحنی‌ها
Co <sup>۲+</sup>	۴/۸۵ ± ۰/۰۶	۴ جفت
Ni <sup>۲+</sup>	۵/۲۵ ± ۰/۰۵	۵ جفت
Cu <sup>۲+</sup>	۶/۲۵ ± ۰/۰۴	۷ جفت

\* حدود خطای داده شده، سه برابر خطای استاندارد مقدار میانگین یا حاصل جمع خطاهای سیستماتیک احتمالی (که اغلب بزرگتر است) می‌باشد.

این مطلب است که درصد محصول به دست آمده نیز نسبت به روش قبلی افزایش یافته است. از کلیه آزمایش‌ها و مشاهدات انجام شده در خصوص اکسید شدن لیگاند DABIT می‌توان نتیجه گرفت که در محدوده زمانی حدود ۳ ساعت لیگاند پایدار است و یا دست کم مقدار بسیار ناچیزی از آن اکسید می‌شود. بنابراین، اگر در طی انجام آزمایشات pH - متری گاز N<sub>2</sub> به‌طور مداوم از داخل و روی مخلوط مورد آزمایش عبور داده شود و همچنین آب مقطر دو بار تقطیر شده جوشیده‌ای که از داخل آن نیز گاز N<sub>2</sub> عبور داده شده باشد استفاده شود، لیگاند و کمپلکس‌های محلول مورد نظر آن اکسید نخواهند شد و بنابراین می‌توان با اطمینان از اینکه عمل اکسید شدن لیگاند صورت نمی‌گیرد، آزمایش‌ها را دنبال کرد.

#### بحث

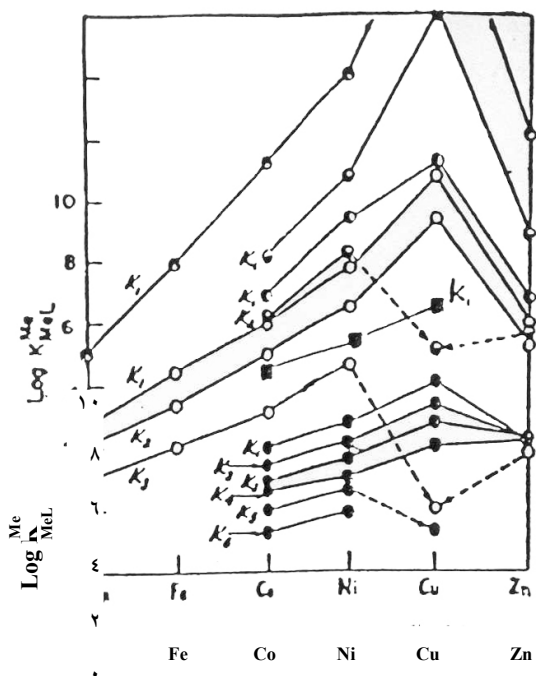
لیگاند DABIT یک لیگاند دو دندان است و می‌تواند از طریق اتم‌های نیتروژن به اتم مرکزی کوئوردینه شود [۱۵]، همچنین این اتم‌های نیتروژن می‌توانند پروتون جذب کنند و در هنگام تیترا شدن پروتون جذب شده را از دست بدهند. محدوده‌ای از pH که تیتراسیون لیگاند انجام شده از

مربوط به این آزمایش‌ها در جدول ۲ ثبت شده اند. در این شرایط انتظار داشتیم که هر مولکول لیگاند به شکل دو دندان‌ای به یک یون فلز متصل شود و برای اطمینان از این موضوع آزمایشاتی را با نسبت فلز به لیگاند در حدود ۵:۱ که غلظت فلز ۱/۵ میلی مولار و غلظت لیگاند ۰/۳ میلی مولار بود انجام دادیم. اگر در این شرایط از غلظت، مقدار ثابت‌های پایداری اندازه‌گیری شده با ۰/۳mM مقادیرهای اندازه‌گیری شده با غلظت فلز و لیگاند ۰/۳mM متفاوت می‌بود، دلیل بر اتصال متفاوتی از فلز به لیگاند بود. به عنوان مثال لیگاند به صورت یک دندان به یک فلز متصل می‌شد و یا اینکه یک لیگاند مانند پل بین دو یون فلز قرار می‌گرفت (احتمال این حالت بسیار کم است)، زیرا تحت این شرایط به دلیل مزاحمت فضایی موجود از جمله گروه‌های آمین روی حلقه دو اتم نیتروژن حلقه‌های لیگاند نمی‌توانند از یک طرف به وسیله یک اتم به یک فلز و از

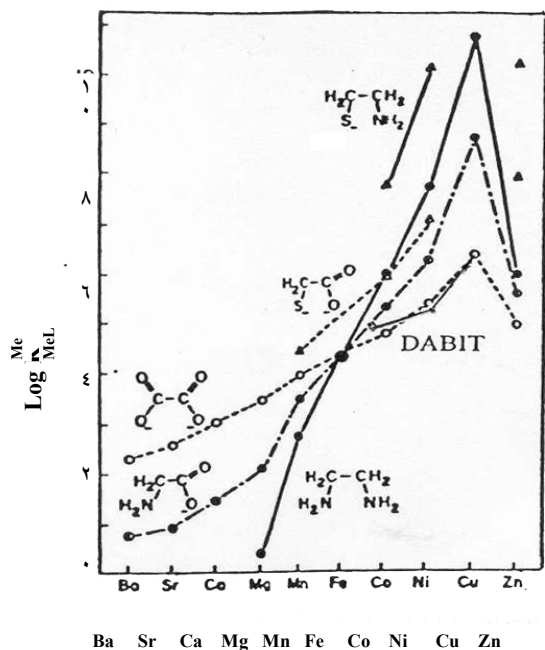
دهند، کمپلکس نیز تا حدودی مسطح خواهد بود و امکان دارد که صفحه دو یا چند مولکول کمپلکس با یکدیگر نزدیک شده و به هم بچسبند (استکینگ)<sup>(۱)</sup> و بنابراین، کمپلکس‌های موجود در محلول تنها مونومر نخواهند بود بلکه دی مر یا تری مر و غیره نیز خواهند بود.

تحت این شرایط ثابت‌های پایداری که اندازه‌گیری می‌شوند قابل اطمینان نخواهند بود و مشخص نیست که مربوط به یک کمپلکس مونومر است یا یک کمپلکس دی مر. از طرفی ثابت اندازه‌گیری شده تحت این شرایط را می‌توان هم به ثابت کوئوردینه شدن لیگاند به فلز نسبت داد و هم به ثابت پایداری تبدیل کمپلکس‌های دی مر یا تری مر و ... به کمپلکس‌های مونومر منسوب دانست. بنابراین، لازم است که غلظتی از لیگاند و در نهایت از کمپلکس تحقیق شود که احتمال انجام اتفاقات ذکر شده را منتفی سازد.

تحقیقات انجام یافته توسط زیگل بر روی پدیده خود تجمعی<sup>(۲)</sup> نوکلئوزیدهای گوناگون و کمپلکس‌های فلزات مختلف آنها [۱۷] نشان داد که اگر غلظت کمپلکس‌ها به طور کلی کمتر از حدود ۰/۵mM انتخاب شود، پدیده خود تجمعی روی نخواهد داد (البته این غلظت برای کمپلکس‌های گوناگون کمتر یا بیشتر از این حد نیز خواهد بود). اگرچه نوکلئوزیدها با لیگاند DABIT متفاوت هستند اما تا حدودی ساختار مسطح مشابهی دارند، و با توجه به این شرایط بود که ما غلظت ۰/۳mM را برای لیگاند انتخاب کردیم. در این آزمایش‌ها ابتدا غلظت ۰/۳ mM را برای لیگاند انتخاب کرده (یعنی نسبت ۱:۱ از فلز به لیگاند) و آزمایش‌ها را تحت این شرایط انجام دادیم. نتیجه‌های







Ba Sr Ca Mg Mn Fe Co Ni Cu Zn

شکل ۳- لگاریتم‌های ثابت‌های پایداری برای کمپلکس‌های ۱:۱ یون‌های  $Ba^{2+}$  تا  $Zn^{2+}$  و لیگاندهای دو دندانه اکسالیک اسید، گلايسين، اتیلن دی آمین، مرکاپتواسیتیک اسید و مرکاپتواتیل آمین و ۲، ۲- دی آمینو- ۴، ۴- بی‌تيازول (DABIT).

نتایج آن نشان می‌دهد که مقدار عددی ثابت پایداری با شرایط قبلی متفاوت نیست و چون غلظت‌های فلز و لیگاندها در این شرایط نیز ۱:۱ انتخاب شده است، نتیجه می‌گیریم که لیگاندها به صورت دو دندانه به فلز و به هر یون فلز فقط یک لیگاندها متصل شده است و پدیده خود تجمعی نیز در این شرایط وجود ندارد.

ثابت‌های پایداری اندازه‌گیری شده برای کمپلکس‌های  $Co^{2+}$ ،  $Ni^{2+}$ ،  $Cu^{2+}$  که در جدول ۲ فهرست شده‌اند، نشان می‌دهند که پایداری کمپلکس‌ها به ترتیب  $Co > Ni > Cu$  افزایش یافته که وجود این روند قابل انتظار بود.

تحقیقات قبلی [۱۸] نشان دادند عوامل مختلفی روی پایداری کمپلکس‌ها موثر هستند که این عوامل عبارتند از:

شکل ۲- پایداری برخی از کمپلکس‌های یون‌های واسطه با لیگاندهای نوع - نیتروژن به‌عنوان تابعی از عدد اتمی.

آمونیاک، داده‌ها برای دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد و  $I=0.1M$  معتبرند.  
اتیلن دی آمین. داده‌ها برای دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد و  $KCl$  نرمال معتبرند.

۲، ۱- تری آمینو پروپان. داده‌ها برای دمای ۲۰ درجه سانتی‌گراد و  $I=0.1M$  معتبرند.

دی اتیلن تری آمین، داده‌ها برای دمای ۲۰ درجه سانتی‌گراد و  $I=0.1M$  معتبرند.

تری اتیلن تترا آمین، داده‌ها برای دمای ۲۰ درجه سانتی‌گراد و  $I=0.1M$  معتبرند.

۲، ۲- دی آمینو- ۴، ۴- بی‌تيازول، داده‌ها برای دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد

$I=0.1M$  معتبرند.

طریق اتم دیگر به یون فلز دیگری متصل شوند. از طرفی یک مولکول لیگاندها نمی‌توانست از یک حلقه‌اش از طریق نیتروژن و از طرف حلقه دیگر از طریق اتم گوگرد به یون فلز دیگر متصل شود، چرا که در پیش مشاهده شده بود که کوئوردیناسیون فقط از طریق اتم نیتروژن صورت می‌گیرد و نه از طریق اتم گوگرد [۱۵].

ثابت‌های پایداری اندازه‌گیری شده نشان می‌دهند که مقدار عددی ثابت‌های اندازه‌گیری شده تحت این شرایط با مقدارهای به‌دست آمده تحت شرایط قبلی (غلظت فلز و لیگاندها  $0.3mM$ ) یکسان است و این حاکی از کوئوردینه شدن یکسان لیگاندها به فلز تحت این دو شرایط متفاوت است.

باز هم برای اطمینان بیشتر، اندازه‌گیری‌های ثابت پایداری تحت غلظت  $3mM$  از فلز به لیگاندها به نسبت ۱:۱ صورت گرفت و

علمی‌پژوهشی

خواهد بود. برای مقایسه رفتارها روند به دست آمده در این کار در شکل ۳ آمده است. بنابراین قابل انتظار بود که پایداری کمپلکس‌ها به ترتیب  $Cu > Ni > Co$  افزایش یابد و میزان افزایش پایداری از نیکل به مس بیشتر از روند تغییرات ایزوینگ- ویلیامز (شکل ۳) می‌توان به این مهم دست یافت. همچنین پایداری زیاد این ترکیب با مس باعث می‌شود که این کمپلکس در محیط بیولوژیکی پایدار بماند و به دلیل داشتن این خصوصیت است که ما آن را به عنوان یک ترکیب جدید (علاوه بر کمپلکس نیکل و کبالت) برای پژوهش‌های بیشتر و بررسی تاثیر آن روی سلول‌های توموری پیشنهاد می‌کنیم و انتظار داریم که بتواند رفتار رضایتبخشی را از خود نشان دهد و بتوان آن را در درمان سرطان مورد استفاده قرار داد.

#### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از دانشگاه صنعتی شریف به خاطر حمایت مالی از این طرح تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

تاریخ دریافت: ۱۳۸۲/۱۱/۳۰

شعاع یون فلزی، پایداری و اوربیتال هیبریدی شرکت کننده در پیوند، سختی و نرمی اتم‌های کوئوردینه شونده لیگاند و یون فلز کمپلکس شونده و غیره. روند تغییرات به دست آمده در تحقیقات قبلی [۱۸] به همراه روند تغییرات به دست آمده در این مقاله در شکل ۲ آورده شده است. در این لیگاند اتم کوئوردینه شونده نیتروژن‌های درون حلقه می‌باشند (و نه نیتروژن‌های گروه آمین روی حلقه) [۱۵]، از طرفی می‌دانیم که نیتروژن در گروه اتم‌های نرم قرار دارد و می‌تواند با یون‌های نرم نسبت به یون‌های سخت کمپلکس‌های پایدارتری را تشکیل دهد [۱۸]. زیگل و همکارانش [۱۹-۲۳] نشان دادند (شکل ۳) که در یون‌های دو ظرفیتی سری اول عناصر واسطه اتم‌های قبل از آهن (به سمت چپ جدول) خصلت اسید سخت را دارا می‌باشند و اتم‌های بعد از آهن (به سمت راست جدول) خصلت اسید نرم را دارند. هر چقدر در طول سری از آهن به سمت چپ بیشتر پیش برویم اسید سخت‌تر می‌شود و به هر میزان در طول سری از آهن به سمت راست بیشتر پیش برویم اسید نرم‌تر می‌شود. با توجه به اینکه اسید نرم با باز نرم و اسید سخت با باز سخت پیوند پایدارتری را تشکیل می‌دهد، کمپلکس مس پایدارتر از نیکل و آن هم پایدارتر از کبالت

#### مراجع

- [1] Baker, A.T., Goodwin, H.A., Iron (II) and Nickel (II) Complexes of L,L'-Bithiazole, *Aust. Chem.* **38**, 851 (1985).
- [2] Duplessis, H.T., The Action of Aminothiazole on the Thyroid of the normal and hypophysectomized Trion, *Compt. Rend.*, **221**, 716 (1945).
- [3] Bovet, D., Bablet, J., The experimental Bases of the Chemical Therapeutics of Thyrotoxicosis by Aminothiazole and Untithyroid Substances, *Semaine Hopitaux Paris*, **37**, 8 (1945).

- [4] Machinami, T., Yasufuku, K., Shiahara, S., Yuda, Y., Hirano, F., Preparation of 2-Alkylthiazoles,-imidazoles, and S-oxide Derivatives as Ulcer Inhibitors, *Eur. Pat. Appl. Ep.* 452, 076(c1 C07D277174), 16 Oct 1991, KP Appl. 90,92,280.09 Apr. 1990: 32pp
- [5] Kross, J., Henner, W.D., Hasetine, W.A., Structural Basis for the DNA Affinity of Bleomycine, *Biochemistry*, **21**(15), 3711 (1982).
- [6] Cuada, K.C., Levy, M.J., Hecht, S.M., Highly Efficient DNA Stand Scission by Photoactivated Chlorobithiazoles, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 1271, (1993).
- [7] Fisher, L.M., Kuroda, R., Sakai, T.T., Interaction of Blomycine A2 with Deoxyribonucleic Acid, *Biochemistry*, **24**, 3199 (1985).
- [8] Sasaki, H., 2,2'-Bis(2-Aminoethyl)-4,4', -Bithiazole Synthesis of a novel DNA Cleaving Agent Activated by Co(II), *Tetrahedron Letters*, **35**(25), 4401 (1994).
- [9] Takasug, H., Katasura, Y., Tomosh, T., Inoue, Y., Preparation of Thiazoles as H2 Antagonists for Treatment of Ulcer., *Eur. Pat. Appl. Ep.* 417,751, (c1 C0D 417/04). 20Mar . 1991, GB Aod, 89120, 977, 15 sep. 1989: 105pp.
- [10] Uno, T., Akihama, S., Asakawa, K., Reacion of the 4,4'-Bithiazole Derivatives with Metal Ions, *Banseki Kagaku*, **10**, 750 (1961).
- [11] Tian, Y., Yang, P, Ii, Q., Zhao, C., Synthesis Characterisation, Antitumor Activity of Ni(II) and Co(II)-Complexes of 2,2'-Diamino -4,4'-Bithiazole and their Interaction with dGMP., *Chinies J. Chem.*, **14**(5), 428 (1996).
- [12] Erlenmeyer, H., Menzi, K., Stereochemical Investigation of Bithiazoles., *Helv. Chim Acta*, **31**, 2065 (1948).
- [13] Dann, O., Haagner, W., 2,2'-Diamino -4,4'-Bithiazole, *Arch. Pharm.* **284**, 361 (1951).
- [14] Sigel, H., Zuberbuler, A.D., Yamauchi, O., Comments on Potentiometric pH-Titrations and the Relationship between pH meter Reading and Hydrogen Ion Concentration, *Anal. Chim. Acta*, **255**, 63 (1991).
- [15] Tian, Y., Yang, P., Wang, H., Sythesis, Molecular Structure and Tumor-Inhibiting Properties of Co(II) and N(II) Complexes of 2,2'-Diamono -4,4'-Bithiazole, *Polyhedrone*, **15**(16), 2771 (1996).
- [16] Tian, Y., Yang, P., Wang, H., Synthesis, Molecular Structure and Tumor-Inhibiting Properties of Co(II) and Ni(II) Complexes of 2,2'-Diamino -4,4'-Bithiazole., *J. Coord. Chem.*, **41**, 223 (1997).
- [17] Sigel, H., Self-Association of Nucleotides, *Bio. T.E. Res.*, **21**, 49 (1989).
- [18] Irving, H., Williams, R.J.P., The Stability of Transition-Metal Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, 3192 (1953).
- [19] Sigel, H., McCormick, D.B., On the Discriminating Behavior of Metal Ions and Ligands with Regard to their Biological Significances, *Acc. Chem. Res.*, **3**, 201-208 (1970).
- [20] Sajadi, S. Ali A., Matthias Bastian, Helmut Sigel, Stabilities of Metal Ion Complexes of Adenosine 5'-Diphosphate (ADP) and Uridine 5'-Diphosphate (UDP), *J. Inorg. Biochem.*, **59**(2,3) 139(1995).
- [21] Sajadi, S. Ali A., Bin Song, Fridrich Gregan, and Helmut Sigel, Ternary Complexes in Solution: Intermolecular Hydrophobic and Stacking Interactions in Mixed Lingand Complexes Formed by

Copper (II) 2,2'-Bipyridyl or 1,10-Phenanthroline, and n-Butyl Diphosphate (BuDP) or Phenyl Diphosphate (PhDP), *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **11**(2) 121-130 (1997).

- [22] Sajadi, S. Ali A., Bin Song, Helmut Sigel., Ternary Complexes in Solution. Intermolecular Stacking Interactions in Mixed Ligand Complexes Formed by Copper (II), 2,2'-Bipyridyl or 1,10-Phenanthroline and A Pyrimidine-Nucleotide 5'-Diphosphate (CDP, UDP, dTDP), *Inorg. Chim. Acta.* **283**, 193-201 (1998).
- [23] Sajadi, S. Ali A., Bin Song, Fridrich Gregan, Helmut Sigel, Acide-Base and Metal Ion-Coordinating Properties of Pyrimidine Nucleotide 5'-Diphosphate (CDP, UDP, dTDP) and of several Simple Diphosphate Monoesters. Establishment of Relationship between Complex Stability and Diphosphate Basicity, *Inorg. Chem.* **38**(3) 439-448 (1999).