

## سنتز و شناسایی برخی دی‌اکسافسفرینان‌های جدید به عنوان معرف ضدسرطان

نیلوفر درستی\*<sup>1</sup> و اکرم بیرانوند<sup>2</sup><sup>1</sup>گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران<sup>2</sup>دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: 1397/9/18 تاریخ پذیرش: 1398/11/25

در پژوهش حاضر، مشتق‌های متفاوت دی‌اکسافسفرینان جدیدی با فرمول عمومی-4 (1), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (1), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (2), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (3), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH (4) [RC(O)NHP(O)OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O] تهیه و ساختار آنها به وسیله طیف‌سنجی‌های رزونانس مغناطیس هسته‌های <sup>1</sup>H، <sup>13</sup>C و <sup>31</sup>P و زیرقمر شناسایی گردید. وجود دو نوع پروتون مربوط به گروه‌های متیل متفاوت و اتم‌های H<sub>axial</sub> و H<sub>equatorial</sub> مربوط به گروه‌های CH<sub>2</sub> حلقه دی‌اکسا، تاییدکننده فرم صندلی این مشتق‌ها می‌باشد. همچنین، سمیت این ترکیب‌ها و سیکلوفسفامید (داروی استاندارد) بر روی سه رده سلول سرطانی انسانی PC-3 (سرطان پروستات)، HeLa (سرطان دهانه رحم) و MCF-7 (سرطان سینه) ارزیابی شد. نتایج نشان داد که ترکیب 4 با چارچوب فسفینوآوره و استخلاف متوکسی، موثرترین فعالیت را با مقدار IC<sub>50</sub> برابر با 0/009 ± 0/05 و 0/011 ± 0/003، 0/03 ± 0/007 و 0/009 ± 0/05 نانومولار به ترتیب در برابر سلول‌های سرطانی MCF-7، PC-3 و HeLa دارد. علاوه بر این، ارتباط فعالیت با ساختار این ترکیب‌ها (SAR)، حاکی از این است که قدرت چربی دوستی و حجم مولکولی زیاد ترکیب 4، نقش موثری در زیاد بودن سمیت این مشتق دارد.

کلید واژه: دی‌اکسافسفرینان، رابطه ساختار- فعالیت، رزونانس مغناطیسی هسته، ضدسرطان

### مقدمه

روی این دسته ترکیب‌ها برای یافتن داروهایی با تأثیر بیشتر و عوارض جانبی کمتر مورد توجه محققین دارویی قرار گرفته است.

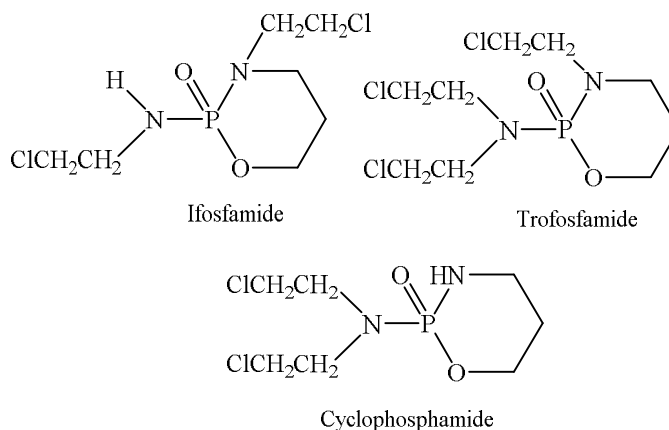
کربوکسیل آمیدوفسفامیدها دسته‌ای از ترکیب‌های فسفر دار با فرمول عمومی -C(O)NHP(O)- می‌باشند که به علت داشتن عامل شبه پپتیدی، دارای ویژگی‌های زیستی هستند. این مشتق‌ها کاربردهای فراوانی در شیمی کنور دیناسیون، پزشکی و صنعت دارند که به عنوان نمونه می‌توانند به عنوان مهارکننده آنزیم استیل و بوتیریل‌کولین استراز [13 و 14]، معرف ضدسرطان [15 و 16]، ضدباکتری [17] و ضد حریق [18] به کار روند. همچنین می‌توان به کاربرد این ترکیب‌ها به عنوان لیگاند تک‌دندانه و دوندانه از طریق اکسیژن گروه‌های عاملی فسفریل و کربونیل برای تشکیل کمپلکس اشاره نمود [19-21].

همان‌طور که قبلاً گزارش کردیم، فسفرینان‌هایی با چارچوب فسفینوآوره -NHC(O)NHP(O)- دارای ویژگی‌های ضدسرطانی قابل توجهی می‌باشند [22 و 23]. در این تحقیق، 4 ترکیب جدید از دسته دی-اکسافسفرینان با فرمول R-C(O)NHP(O)OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O [R = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (1), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (2), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (3), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH (4)] تهیه و به وسیله طیف‌های رزونانس مغناطیس هسته‌های <sup>1</sup>H، <sup>13</sup>C و <sup>31</sup>P و همچنین طیف زیرقمر شناسایی شدند (شما 1). فعالیت سمیت این ترکیب‌ها، دو مشتق دی‌اکسافسفرینان دیگر [5 و 6] و سیکلوفسفامید (داروی استاندارد، CP) بر روی سه رده سلول انسانی PC-3 (سرطان پروستات)، HeLa (سرطان دهانه رحم)، و MCF-7 (سرطان سینه) آزمایش شد تا بتوان به ارزیابی اهمیت جایگزینی استخلاف‌های مختلف و همچنین تغییر چارچوب کربوکسیل آمیدوفسفامید پرداخت. در ادامه به بررسی ویژگی‌های فیزیکی- شیمیایی ترکیب‌ها و ارتباط آنها با فعالیت ضدسرطانی احتمالی‌شان پرداخته می‌شود.

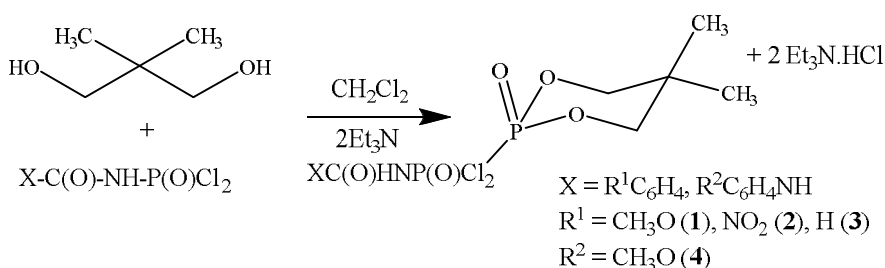
### بخش تجربی

تمام مواد شیمیایی در این تحقیق، از شرکت‌های شیمیایی مرک و آلدریچ تهیه و بدون خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفتند. طیف‌های

با افزایش مشکلات محیطی متعدد و همچنین استعمال دخانیات، پس از بیماری‌های قلبی- عروقی، سرطان دومین عامل مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه به شمار می‌آید. در سال 2008، 12/4 میلیون مرگ و میر ناشی از این بیماری گزارش شده است که پیش‌بینی می‌شود تا سال 2030، نزدیک به 27 میلیون نفر بیمار مبتلا به سرطان وجود خواهد داشت [3-1]. سرطان موضعی می‌تواند بوسیله جراحی خارج شود، اما سرطان پس از متاستاز، با استفاده از شیمی درمانی همراه پرتودرمانی و جراحی درمان می‌شود. از آنجاکه بسیاری از روش‌های درمانی جاری با مشکلاتی نظیر سمیت، حلالیت و مقاومت دارو همراه می‌باشند، توجه زیادی از شیمی‌دانان به کشف و توسعه معرف‌های ضدسرطانی جدید و موثرتر معطوف شده است [6-4]. همچنین، ساروکارها برای مرگ سلول‌های سرطانی مشابه نیستند و از این‌رو، یافتن سازوکارهای مرگ این سلول‌ها می‌تواند به کشف روش‌های درمانی مناسب‌تر کمک نماید. بنابراین، به طراحی، سنتز و ارزیابی اثرات ترکیب‌های جدید بر روی سلول‌های سرطانی نیاز می‌باشد. مشتق‌های هتروسیکل فسفر بخاطر ویژگی‌های ساختاری نظیر برهمکنش‌های فضایی، الکترونی و صورت-بندی که به آنها اجازه می‌دهد به آسانی با زیست پلیمرهای سیستم‌های زنده برهمکنش نمایند، در مهار تکثیر سلول‌های سرطانی مفید می‌باشند [7 و 8]. اکسازفسفرینان‌هایی نظیر سیکلوفسفامید، ایفوسفامید و تروفوسفامید از جمله موثرترین پیش داروهای ضدسرطان می‌باشند که برای درمان اکثر تومورهای جامد به‌کار می‌روند [9-11] (شکل 1). تغییر ساختاری سیکلوفسفامید منجر به سنتز معرف‌های آلکیل‌کننده برای یافتن معرف ضدسرطان با اثرات جانبی کمتر نسبت به داروهای موجود می‌شود [11 و 12]. در سیکلوفسفامید و آنالوگ‌های آن، دو قسمت مهم یکی حلقه و دیگری استخلاف روی فسفر وجود دارد که با تغییر آنها مشتقات جدید با خواص جالب بدست می‌آید [9-12]. بنابراین در سالهای اخیر، مطالعه بر



شکل 1. اکسازفسفرینان‌های با فعالیت ضدسرطان.



شمای 1. روش تهیه ترکیب‌های 1-4

= 8.11 Hz, 2H, Ar-H), 9.82 (d,  $^2J(P, H) = 9.53$  Hz, 1H, NH).  $^{13}C$  NMR (75.48 MHz, DMSO- $d_6$ ): 19.67 (s), 21.45 (s), 31.75 (d,  $^3J(P, C) = 6.11$  Hz), 55.51 (s), 77.70 (d,  $^2J(P, C) = 2.41$  Hz), 118.24 (s), 120.11 (s), 124.60 (d,  $^3J(P, C) = 5.01$  Hz, Ar), 130.51 (s), 167.80 (d,  $^2J(P, C) = 3.41$  Hz, C=O).  $^{31}P$  NMR (121.49 MHz, DMSO- $d_6$ ): -9.04 ppm. IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3156 ( $\nu_{N-H}$ ), 1666 ( $\nu_{C=O}$ ), 1242 ( $\nu_{P=O}$ ), 947 ( $\nu_{P-N}$ ).

**(2) -N-(4-نیتروبنزویل)-4,3,2-دی‌اکسافسفرینان-2-اکسید**

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.86 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.20 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.95 (dd,  $^3J(P, H) = 20.71$  Hz,  $^2J(H, H) = 10.60$  Hz, 2H), 4.30 (d,  $^2J(H, H) = 10.29$  Hz, 2H), 8.10 (d,  $^3J(H, H) = 8.67$  Hz, 2H, Ar-H), 8.31 (d,  $^3J(H, H) = 8.53$  Hz, 2H, Ar-H), 10.35 (s, 1H, NH).  $^{13}C$  NMR (75.48 MHz, DMSO- $d_6$ ): 19.55 (s), 21.37 (s), 31.78 (d,  $^3J(P, C) = 6.59$  Hz), 77.76 (d,  $^2J(P, C) = 3.21$  Hz), 117.19 (s), 123.53 (s), 124.35 (s), 129.90 (s), 154.16 (s).  $^{31}P$  NMR (121.49 MHz, DMSO- $d_6$ ): -10.05 ppm. IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3107 ( $\nu_{N-H}$ ), 1677 ( $\nu_{C=O}$ ), 1247 ( $\nu_{P=O}$ ), 859 ( $\nu_{P-N}$ ).

**(3) -N-(بنزویل)-2,3,1-دی‌اکسافسفرینان-2-اکسید**

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.85 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.198 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.95 (dd,  $^3J(P, H) = 21.39$  Hz,  $^2J(H, H) = 10.60$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 4.29 (d,  $^2J(H, H) = 10.35$  Hz,

رزونانس مغناطیس هسته‌های  $^1H$ ،  $^{13}C$  و  $^{31}P$  با استفاده از طیف-سنج رزونانس مغناطیس هسته Bruker Avance DPX 300 MHz و طیف‌های FTIR با دستگاه Shimadzu model IR-60 با قرص‌های KBr تهیه شدند. جابجایی‌های شیمیایی در طیف‌های رزونانس مغناطیس برای هسته‌های  $^1H$  و  $^{13}C$  نسبت به تترامتیل‌سیلان و برای طیف  $^{31}P$  نسبت به فسفریک اسید 85% به عنوان استاندارد خارجی بدست آمدند.

**روش عمومی برای سنتز ترکیب‌های جدید دی‌اکسافسفرینان (1-4)**

حدواسط‌های  $R-C_6H_5C(O)NHP(O)Cl_2$  ( $R = H, 4-CH_3O, 4-NO_2$ ) مشابه با روش کریسانف و همکارانش تهیه شدند [24 و 25]. به 3/95 میلی‌مول از سوسپانسیون حدواسط در 10 میلی‌لیتر دی‌کلرومتان در دمای صفر درجه سانتی‌گراد، 3/95 میلی‌مول (0/41 گرم) 1,3-پروپان دی‌ال و 7/9 میلی‌مول (1/6 گرم) تری‌اتیل‌آمین در دی‌کلرومتان اضافه شد. پس از 24 ساعت به هم خوردن، محلول واکنش به وسیله پمپ خلا خارج و پودر بدست آمده با آب مقطر شسته و نمک تری‌اتیل‌آمین جدا گردید. محصول‌های (1-4) بدست آمده، پایداری بالایی داشته و از بازده نسبتاً بالایی برخوردار بودند.

**(4) -N-(متوکسی‌بنزویل)-1,2,3-دی‌اکسافسفرینان-2-اکسید (1)**

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.85 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.19 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.82 (dd,  $^3J(P, H) = 21.08$  Hz,  $^2J(H, H) = 10.17$  Hz, 2H), 4.28 (d,  $^2J(H, H) = 9.77$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $^3J(H, H) = 8.15$  Hz, 2H, Ar-H), 7.94 (d,  $^3J(H, H)$

$RC(O)NHP(O)OCH_2C(CH_3)_2CH_2O$  تهیه و به وسیله طیف-سنجی های رزونانس مغناطیس هسته های  $^1H$ ،  $^{13}C$  و  $^{31}P$  و زیرقمرز شناسایی شدند. مقایسه داده ها در جدول 1 به خوبی نشان می دهد که جابجایی شیمیایی ترکیب های شامل گروه نیتر و در میدان بالاتری در مقایسه با دیگر ترکیب ها ظاهر شده است. برای مثال، برای مشتق 2، مقدار جابجایی شیمیایی  $^{31}P$  برابر 10/05 ppm - می باشد، در صورتی که مشتق های 1 و 3 به ترتیب مقادیر 9/04 ppm و 9/33 ppm را نشان می دهند. همچنین از داده ها مشخص می شود که در مقایسه با ترکیب های دی آکسافرینان گزارش شده [23] که دارای جابجایی شیمیایی مثبتی برای فسفر می باشند، مقادیر جابجایی شیمیایی فسفر در محصولات دی اکسافرینان منفی و حاکی از این است که با اتصال اکسیژن به جای NH دانسیته الکترونی بر روی فسفر افزایش می یابد که مربوط به برهمکنش بیشتر جفت الکترون های غیریوندی اکسیژن با اوربیتال های ضدپیوندی فسفر مربوط می باشد. طیف های  $^1H$  NMR محصول های جنید حاکی از وجود دو نوع پروتون مربوط به گروه های متیل می باشد. علاوه بر این، در طیف سنجی  $^1H$  NMR، اتم های  $H_{axial}$  و  $H_{equatorial}$  مربوط به گروه های  $CH_2$  حلقه دی اکسا در این ترکیب ها، در جابجایی های شیمیایی مختلفی ظاهر می گردد. ثابت جفت شدن  $J(POCH)$  از 18/91 به 21/71 هرتز مرتز مربوط به اتم  $H_{equatorial}$  می باشد. این مسئله نشان می دهد که ترکیب های سنتز شده، دارای صورت بندی صندلی هستند که با داده های گزارش شده قبل مطابقت دارد [26]. مشابه طیف  $^1H$  NMR، در طیف  $^{13}C$  NMR، دو سیگنال مجزا برای کربن های متیل های استوایی و محوری ترکیب ها مشاهده می شود.

بررسی طیف زیرقمرز نیز به خوبی تشکیل این ترکیب ها را نشان می دهد. نوار کششی مربوط به گروه های  $NH_{amide}$  در ناحیه  $3106\text{ cm}^{-1}$ -3175 و نوار مربوط به  $NH_{aniline}$  در ناحیه  $3380\text{ cm}^{-1}$ -3350 مشاهده می گردد. گروه عاملی کربنیل در ناحیه  $1702\text{ cm}^{-1}$ -1666 و گروه فسفریل در ناحیه  $1261\text{ cm}^{-1}$ -1240 ظاهر می شوند.

### فعالیت زیستی

هدف از این مطالعه، یافتن دید بیشتر نسبت به ویژگی های ساختاری لازم جهت سنتز مشتق های جدید با فعالیت ضدسرطانی می باشد. از این رو، فعالیت ضد سرطانی ترکیب های دی اکسافرینان 6-1 با چارچوب -NHC(O)NHP(O)- (کربوکسیل آمیدو فسفات)، -NHC(O)NHP(O)- (فسفینو اوره ای) و CP به صورت آزمایشگاهی بروی سه رده سلول سرطانی انسانی سرطان پروستات، سرطان دهانه رحم و سرطان سینه ارزیابی شد. نتایج این آزمایش ها در جدول 2 خلاصه شده است. تعداد سلول های زنده با استفاده از روش MTT با سه بار تکرار بررسی شدند. نمودار مقادیر  $IC_{50}$  برای همه ترکیب ها در زمان 48 ساعت، در شکل 2 آورده شده است.

داده های جدول 2 حاکی از این است که ترکیب های آزمایش شده، فعالیت بیشتری (نانومولار) در برابر سلول های انتخاب شده، نسبت به داروی سیکلوفسفامید (میکرومولار) از خود نشان می دهد. همان گونه که در گزارش های قبلی ذکر کردیم، -NHC(O)NHP(O)- به عنوان چارچوب با خواص زیستی موثر است [23]. در این تحقیق، ترکیب های دی اکسافرینان با چارچوب -C(O)NHP(O)- به جای چارچوب -NHC(O)NHP(O)- انتخاب و با تغییر استخلاف روی حلقه فنیل، به

$2H, CH_2)$ , 7.48 (t,  $^3J(H, H) = 7.62$  Hz, 1H, Ar-H), 7.62 (d,  $^3J(H, H) = 7.14$  Hz, 2H, Ar-H), 7.96 (d,  $^3J(H, H) = 7.29$  Hz, 2H, Ar-H), 10.01 (d,  $^2J(P, H) = 9.41$  Hz, 1H, NH).  $^{13}C$  NMR (75.48 MHz, DMSO- $d_6$ ): 19.63 (s), 21.43 (s), 31.74 (d,  $^3J(P, C) = 5.98$  Hz), 77.69 (d,  $^2J(P, C) = 2.79$  Hz), 128.40 (d,  $^3J(P, C) = 9.81$  Hz, Ar), 132.55 (s), 132.73 (s), 168.73 (d,  $^2J(P, C) = 3.70$  Hz, C=O).  $^{31}P$  NMR (121.49 MHz, DMSO- $d_6$ ): -9.33 ppm. IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3175 ( $\nu_{N-H}$ ), 1678 ( $\nu_{C=O}$ ), 1240 ( $\nu_{P=O}$ ), 941 ( $\nu_{P-N}$ ).

### N-(4-متوکسی فنیل یوریدو)-2,3,1-دی اکسافرینان-2-اکسید (4).

$^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.79 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.15 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.10 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.55 (m, 2H,  $CH_2$ ), 3.84 (m, 2H,  $CH_2$ ), 6.83 (d,  $^3J(H, H) = 8.26$  Hz, 2H, Ar-H), 7.26 (d,  $^3J(H, H) = 8.01$  Hz, 2H, Ar-H), 7.60 (d,  $^2J(P, H) = 5.87$  Hz, 1H, NHP), 9.19 (s, 1H, PhNH).  $^{13}C$  NMR (75.48 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  18.79 (s), 22.3 (s), 31.7 (d,  $^3J(P, C) = 6.77$  Hz), 55.12 (s), 75.35 (d,  $^2J(P, C) = 6.22$  Hz), 113.849 (d,  $^4J(P, C) = 2.10$  Hz), 114.67 (s), 119.90 (s), 132 (s), 155.46 (s).  $^{31}P$  NMR (121.49 MHz, DMSO- $d_6$ ): -3.46 ppm. IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3374 ( $\nu_{N-H}$ ), 1702 ( $\nu_{C=O}$ ), 1339 ( $\nu_{OCH_3}$ ), 1240 ( $\nu_{P=O}$ ), 984 ( $\nu_{P-N}$ ).

### ارزیابی سمیت

سیکلوفسفامید (CP) به عنوان کنترل مثبت بکار برده شد. برای ارزیابی فعالیت ضدتکثیر سیکلوفسفامید و ترکیب های 1-6، 3 سلول سرطان پروستات، سرطان دهانه رحم و سرطان سینه در صفحه های 96 خانه برای مدت 24 ساعت قبل از افزودن ترکیب ها، در RPMI1640 با 1 درصد سرم، 2 درصد L-گلوتامین و محلول 1 درصد آنتی بیوتیک در دمای 37 درجه سانتی گراد در اتمسفری از  $CO_2$  5 درصد قرار گرفتند. ترکیب های آزمایش شده در محلول 2 درصد دی متیل سولفوکسید حل و یک محلول 2 درصد دی متیل سولفوکسید نیز به عنوان کنترل منفی بکار برده شد. غلظت های مختلفی از ترکیب ها از 0/01-3 میلی مولار اضافه و در دو زمان مختلف (48 و 24 ساعت) و 3 بار تکرار، سمیت آنها اندازه گیری شد. فعالیت بازدارندگی رشد ترکیب ها بر سلول های سرطانی انتخاب شده با استفاده از روش MTT بررسی گردید. این آزمایش براساس کاهش ماده زرد رنگ 3-(4,5-دی متیل تیزازول-2-ایل)-5,6-دی فنیل تترازولیم بروماید توسط میتوکندریال دی هیدروژناز سلول های زنده به فورمازون آبی مایل به ارغوانی انجام شد. مقدار رنگ تشکیل شده به تعداد سلول های فعال از نظر متابولیت بستگی دارد و میزان آن توسط دستگاه Eliza Plate Reader در 570 نانومتر خوانده شد. ثابت های بازدارندگی  $IC_{50}$  (غلظتی از ترکیب که 50% از فعالیت سلول را مهار کند) برای هر ترکیب اندازه گیری شد.

### بحث و نتیجه گیری

#### مطالعه طیفی

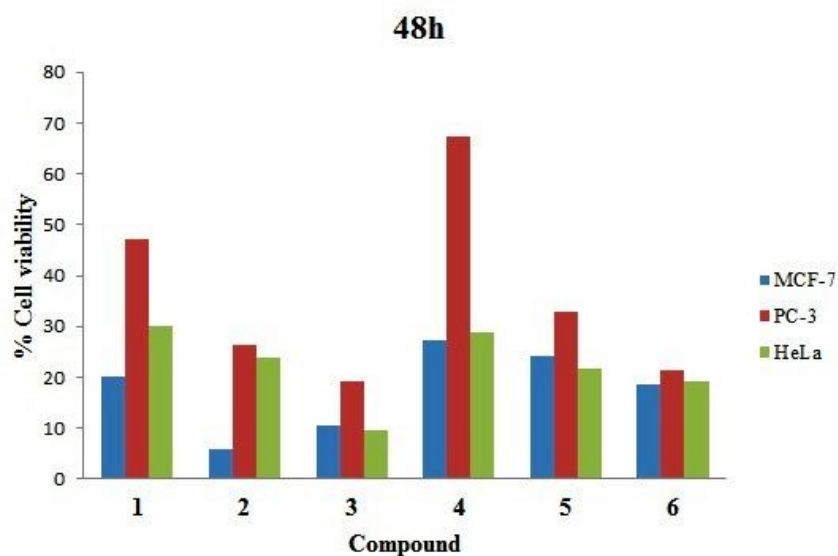
در این تحقیق، 4 مشتق جدید دی اکسافرینان با فرمول عمومی

جدول 1. برخی داده‌های طیفی ترکیب‌های 1-6

Ref.	$\nu_{P=O}$	$\nu_{C=O}$	$^2J(P,H)_{exo}$ (Hz)	$^3J(POCH)$ (Hz)	$^2J(P,C)_{endo}$ (Hz)	$^3J(P,C)_{endo}$ (Hz)	$\delta^{31}P$ (ppm)	استخلاف	ترکیب
This work	1242	1666	9.53	21.08	2.41	28.88	-9.04	4-CH <sub>3</sub> O	1
This work	1247	1677	-	20.71	3.21	27.91	-10.05	4-NO <sub>2</sub>	2
This work	1240	1679	9.41	21.39	2.79	28.21	-9.33	H	3
This work	1240	1702	5.87	m	6.22	6.77	-3.46	4-CH <sub>3</sub> O	4
[22]	1261	1700	9.10	19.21	6.88	6.97	-9.68	4-NO <sub>2</sub>	5
[22]	1244	1700	8.30	18.91	7.07	6.70	-8.95	H	6

جدول 2. فعالیت ضدسرطانی تجربی [IC<sub>50</sub> (nM)] مشتق‌های 1-6 و سیکلوفسفامید

HeLa	PC-3	MCF-7	استخلاف	ترکیب
4.25 ± 0.39	1.22 ± 0.13	3.37 ± 0.07	4-OCH <sub>3</sub>	1
5.40 ± 0.18	2.31 ± 0.21	4.01 ± 0.15	4-NO <sub>2</sub>	2
5.48 ± 0.28	5.48 ± 0.32	20.21 ± 1.82	H	3
0.05 ± 0.009	0.011 ± 0.003	0.03 ± 0.007	4-OCH <sub>3</sub>	4
11.59 ± 0.41	1.65 ± 0.17	5.48 ± 0.31	4-NO <sub>2</sub>	5
10.31 ± 0.25	0.95 ± 0.06	7.56 ± 0.25	H	6
7.09 ± 0.29	13.39 ± 2.91	39.64 ± 3.94	-	CP (μM)



شکل 2. اثر سمیت ترکیب‌های 1-6 در زمان 48 ساعت بر روی سلول‌های سرطانی MCF-7، PC-3 و HeLa.

**جدول 3.** توصیف‌گرهای کوانتوم شیمیایی برای ترکیب‌های 1-6

Density	Volume ( $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$ )	$\mu$	استخلاف	ترکیب
1.54	194.19	5.83	4-OCH <sub>3</sub>	1
2.03	154.63	7.68	4-NO <sub>2</sub>	2
1.66	162.33	6.26	H	3
1.28	244.83	6.30	4-OCH <sub>3</sub>	4
1.58	208.39	13.17	4-NO <sub>2</sub>	5
1.44	197.74	6.82	H	6

مطالعه، به بررسی فعالیت برخی ترکیب‌های دی‌اکسافسفرینان پرداخته و از محاسبات شیمی کوانتومی برای پیدا نمودن ویژگی‌های ساختاری و الکترونی آنها استفاده می‌شود. گشتاور دوقطبی عاملی است که چربی-دوستی/آبدوستی را مشخص می‌کند و پارامتر ارزشمندی برای تشخیص قدرت نفوذ ترکیب از دیواره سلول می‌باشد. با کاهش گشتاور دوقطبی، قطبیت کاهش و طبیعت چربی دوستی افزایش می‌یابد [29]. بنابراین، بر طبق داده‌های جدول 3، ترکیب‌های 1 و 4 بیشترین قدرت برای نفوذ به دیواره سلول را دارا می‌باشند. علاوه بر این، مقایسه بین مقادیر حجم مولکولی نشان می‌دهد که بطور قابل ملاحظه‌ای ترکیب 4 دارای بیشترین حجم مولی است و این پارامتر روند مستقیمی با اثر سمیت آن دارد. دانسیته هر ترکیب نیز پارامتر دیگری است که با فعالیت آن ارتباط معکوس دارد [30]. ترکیب 4 با کمترین دانسیته، فشرده می‌شود و فعالیت آن افزایش می‌یابد.

### نتیجه گیری

چهار مشتق جدید دی‌اکسافسفرینان با دو چارچوب با استخلاف‌های مختلف روی حلقه فیل تهیه، شناسایی و فعالیت ضدسرطانی آنها مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه بر لزوم چارچوب فسفینوآوره‌ای و استخلاف متوکسی برای تهیه مشتقات جدید با خواص ضدسرطانی تأکید می‌کند. همچنین پارامترهای الکترونی نظیر گشتاور دوقطبی و حجم مولی بر فعالیت زیستی این ترکیب‌ها موثر می‌باشد.

### مراجع

- 1) S. Liao, X. Qin, D. Li, Z. Tu, J. Li, X. Zhou, J. Wang, B. Yang, X. Lin, J. Liu, X. Yang, Y. Liu, *Eur. J. Med. Chem.* 83 (2014) 236.
- 2) X.W. Zhou, H.L. Ma, X. Zhang, S.Y. Jing, J.Y. Miao, B. X. Zhao, *Eur. J. Med. Chem.* 79 (2014) 95.
- 3) W. Xie, S. Xie, Y. Zhou, X. Tang, J. Liu, W. Yang,

بررسی اثر آن روی سمیت ترکیب‌ها پرداخته شد. داده‌های جدول 2 نشان می‌دهد که مقادیر IC<sub>50</sub> برای ترکیب‌های 1-3 با چارچوب -C(O)NHP(O)- در محدوده 20/21-1/22 نانومولار و برای ترکیب‌های 4-6 با چارچوب ساختاری -NHC(O)NH-، در محدوده 11/59-0/011 نانومولار قرار دارد.

داده‌ها نشان می‌دهد که وقتی اتم هیدروژن در موقعیت پارا با گروه‌های متوکسی و نیترو جایگزین شود، استخلاف الکترون‌دهنده متوکسی در برابر سلول‌های سرطانی MCF-7، فعالیت بیشتری از استخلاف الکترون‌کشنده نیترو دارد (ترکیب 4 (4-CH<sub>3</sub>O, IC<sub>50</sub>, 0.03 nM) و ترکیب 5 (4-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub>, 5.48 nM)). بطور مشابه در برابر سلول‌های PC-3، ترکیب 1 (4-CH<sub>3</sub>O, IC<sub>50</sub>, 1.22 nM) فعالیت بیشتری از ترکیب 2 (4-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub>, 2.31 nM) از خود نشان می‌دهد. همچنین براساس داده‌های جدول 2، بیشترین اثر مهارکنندگی در برابر سه رده سلول سرطانی انتخاب شده را ترکیب‌های با چارچوب اورهای 4-6 در مقایسه با ترکیبات با چارچوب کربوکسامیدی 1-3 از خود نشان می‌دهند که با گزارش‌های قبلی همخوانی دارد [15]. از آنجا که پیوندهای هیدروژنی نقش کلیدی در فرایندهای زیستی از خود نشان می‌دهند [27]، این نتایج پیشنهاد می‌کند که احتمالاً تعداد پیوند هیدروژنی بیشتر در مشتق‌های 4-6 عامل موثری برای برهمکنش‌های مهمان-میزبان است. جهت مطالعه درجه گزینش‌پذیری سمیت ترکیب‌های 1-6، بررسی اثر سمیت برخی از این ترکیب‌ها بر روی لنفوسیت جدا شده از خون محیطی انسان انجام گرفت. نتایج حاکی از زنده ماندن درصد 93 از سلول‌های سالم در مقابل ترکیب‌های آزمایش شده می‌باشد.

### رابطه فعالیت-ساختار

برطبق نظریه هانش و همکارانش [28]، بین خواص فیزیکی-شیمیایی مولکول نظیر عوامل الکترونی، فضایی، آب دوستی و فعالیت زیستی آن رابطه وجود دارد. رابطه فعالیت و ساختار برای خواص ضدسرطانی و ضدباکتری برخی ترکیب‌های دی‌آزاسفیرینان توسط ما گزارش و مشخص گردید که ویژگی‌های الکترونی، بر روی فعالیت



- 17) K. Gholivand, N. Dorosti, *Monatsh. Chem.* 142 183 (2011).
- 18) Z. Shariatinia, N. Javeri, S. Shekarriza, *Carbohydr Polym.* 118 (2015) 183.
- 19) K. Gholivand, M. Rajabi, N. Dorosti, F. Molaei, *Appl. Organomet. Chem.* 29 (2015) 739.
- 20) K. Gholivand, S. Farshadian, *Inorg. Chim. Acta.* 368 (2011) 111.
- 21) K. Gholivand, R. Salami, Z. Shahsavari, E. Torabi, *J. Organomet. Chem.* 819 (2016) 155.
- 22) K. Gholivand, N. Dorosti, F. Ghaziany, M. Mirshahi, S. Sarikhani, *Heteroatom Chem.* 23 (2012) 74.
- 23) N. Dorosti, B. Delfan, K. Gholivand, A. A. Ebrahimi Valmoozi, *Med. Chem. Res.* 24 (2016) 769.
- 24) A.V. Kirsanov, R. Makitra, *J. Gen. Chem.* 26 (1956) 907.
- 25) A.V. Kirsanov, I.V. Zhmurova, *J. Gen. Chem USSR* 26 (1956) 2642.
- 26) S.E. Denmark, X. Su, Y. Nishigaichi, D.M. Coe, K. T. Wong, S.B.D. Winter, J.Y. Choi, *J Org. Chem.* 64 (1999) 1958.
- 27) S. Liu, G.L. Gilliland, W.J. Steven, R.N. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* 115 (1993) 7910.
- 28) C. Hansch, R.M. Muir, T. Fujita, P.P. Maloney, F. Geiger, M. Streich, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 2817.
- 29) M. Carcelli, P. Mazza, C. Pelizzi, G. Pelizzi and F. Zani, *J. Inorg. Biochem.* 57 (1995) 43.
- 30) S.A. Khan, A.M. Asiri, A.A. Basheike, K. Sharma, *Eur. J. Chem.* 4 (2013) 454.
- M. Qiu, *Eur. J. Med. Chem.* 81 (2014) 22.
- 4) J.A.R. Salvador, J.F.S. Carvalho, M.A.C. Neves, S.M. Silvestre, A.J. Leitao, M.M.C. Silva, M.L.S. E. Melo, *Nat. Prod. Rep.* 30 (2013) 324.
- 5) Y. Chen, L. Hu, *Med. Res. Rev.* 29 (2009) 29.
- 6) W. Kemnitzer, J. Kuemmerle, S. Jiang, H.Z. Zhang, N. Sirisoma, S.C. Kasibhatla, B. Crogan-Grundy, J. Tseng, S. Drewe, X. Cai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18 (2008) 6259.
- 7) R. Hua, J.P. Doucet, M. Delamar, R. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 2158.
- 8) T.K. Venkatachalam, S. Qazi, F.M. Uckun, *Bioorg. Med. Chem.* 14 (2006) 5161.
- 9) F. Baumann, R. Preiss, *J. Chromatogr. B* 764 (2001) 173.
- 10) Z. Li, J. Han, Y. Jiang, P. Browne, R.J. Knox, L. Hu, *Bioorg. Med. Chem.* 11 (2003) 4171.
- 11) Q. Sun, R.T. Li, W. Guo, J.R. Cui, T.M. Cheng, Z.M. Ge, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16 (2006) 3727.
- 12) Z. Li, J. Han, Y. Jiang, P. Browne, R.J. Knox, L. Hu, *Bioorg. Med. Chem.* 11 (2003) 4171.
- 13) K. Gholivand, Z. Hosseini, S. Farshadian, H. Naderi-Manesh, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 5130.
- 14) K. Gholivand, A.A. Ebrahimi Valmoozi, H.R. Mahzouni, S. Ghadimi, R. Rahimi, *J. Agric. Food. Chem.* 61 (2013) 6776.
- 15) K. Gholivand, N. Dorosti, Z. Shariatinia, F. Ghaziany, S. Sarikhani, M. Mirshahi, *Med. Chem. Res.* 20 (2011) 1287.
- 16) N. Dorosti, K. Gholivand, N. Dorosti, Yafte, 13 (2012) 39.