

تهیه و شناسایی کمپلکس‌های جدید آریل سیکلویلاتینه (II) دارای لیگاند 2-فنیل پیریمیدین: بررسی‌های نظری و مطالعه داکینگ مولکولی

سمیرا چمیانی و حمید رضا شهسواری*

دانشکده شیمی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه زنجان، زنجان، کدپستی 45137-66731، ایران

تاریخ دریافت: 1400/1/13 تاریخ پذیرش: 1400/2/13

واکنش کمپلکس A, $cis-[Pt(p-MeC_6H_4)_2(SMe_2)_2]$ با یک اکی‌والان لیگاند 2-فنیل پیریمیدین (Phpym) در شرایط تقطیر برگشتی و در حلال استون، کمپلکس سیکلومتاله 1, $[Pt(Phpym)(p-MeC_6H_4)(SMe_2)]$ را تولید کرد. این کمپلکس با استفاده از طیف‌سنجی رزونانس مغناطیس هسته و طیف‌سنجی جرمی به روش یونش الکترواسپری با وضوح بالا شناسایی شد، و همچنین، ویژگی‌های الکترونی این کمپلکس با طیف‌سنجی فرابنفش-مرئی نیز بررسی شد. برای داشتن دید ساختاری بهتر از کمپلکس 1، ساختار این ترکیب با روش محاسبات نظریه تابع چگالی بهینه شد. بررسی‌های داکینگ مولکولی جهت تعیین بهترین حالت اتصال و جهت‌گیری کمپلکس 1 با DNA انجام گرفت. واکنش‌پذیری کمپلکس 1 در مقابل لیگاند تری‌فنیل‌فسفین بررسی شد، که در یک واکنش جانشینی منجر به تولید کمپلکس- $[Pt(Phpym)(p-MeC_6H_4)(PPh_3)]$ 2، شد که ساختار این کمپلکس نیز با طیف‌سنجی رزونانس مغناطیس هسته اثبات گردید. همچنین نتایج نظریه تابع چگالی و داکینگ مولکولی مربوط به کمپلکس 1 با کمپلکس مشابه آن با فرمول $[Pt(ppy)(p-MeC_6H_4)(SMe_2)]$ 3، که در ساختار خود دارای لیگاند سیکلومتاله (2-فنیل پیریدین، ppy) است مقایسه گردید.

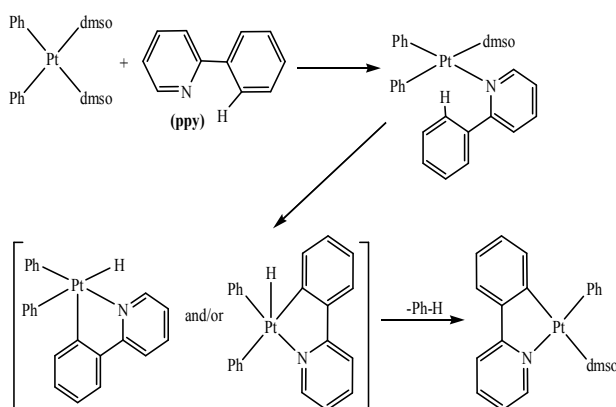
کلید واژه: داکینگ مولکولی، 2-فنیل پیریمیدین، کمپلکس‌های پلاتین، لیگاند سیکلومتاله‌شونده، محاسبات نظری

مقدمه

C^N تهیه ترکیب‌ها سیکلویلاتینه (II) استفاده می‌شود، لیگاند‌های می‌باشند که در گروه پژوهشی ما نیز بر روی این دسته از ترکیبات، بررسی‌های گسترده‌ای صورت گرفته است (طرح واره 2) [6]. چون کمپلکس‌های پلاتینی دارای لیگاند‌های C^N به طور معمول پایدارند و شرایط ویژه‌ای برای تهیه آنها لازم نمی‌باشد، اما لیگاند‌های دیگر سیکلومتاله‌شونده مانند C^P به اکسیژن هوا بسیار حساسند و حتماً باید در یک گاز بی‌اثر استفاده شوند [2 و 7]. علاوه بر این لیگاند‌های C^N باعث ایجاد کی‌لیت‌های پنج عضوی پایدار در این ترکیب‌ها می‌گردند و می‌توانند ویژگی‌های نثری جالبی را رقم زنند.

کمپلکس‌های سیکلومتاله‌شده با فلزهای واسطه یکی از جذاب‌ترین زمینه‌های پژوهشی در شیمی آلی فلزی می‌باشد. این دسته از ترکیب‌ها، اولین بار در دهه 1960 میلادی توسط ترفیمنکو تهیه گردید. ویژگی اصلی کمپلکس‌های سیکلومتاله، وجود یک پیوند سیگمای محکم بین اتم کربن و فلز مرکزی است [1]. پایداری ذاتی این ترکیب‌ها باعث گردیده است که آنها نقش مهمی در تهیه کاتالیزگرهای آلی، کاتالیزگرهای نوری، علم مواد (دیودهای ساطع کننده نور، سونیچ‌های مولکولی، سلول‌های فتوالکترونیک، مواد بلوری مایع) و پژوهش‌های زیست‌پزشکی (عوامل ضدسرطان، ردیاب‌های دارویی) ایفا کنند [2].

یکی از مهم‌ترین فلزهایی که در تهیه ترکیب‌های سیکلومتاله استفاده می‌گردد، فلز پلاتین می‌باشد، که تعداد متنوعی از کمپلکس‌های سیکلویلاتینه (II) سنتز و شناسایی شده‌اند [2]. این ترکیب‌ها دارای گروه‌های متفاوت الکیلی یا آریلی به همراه لیگاند‌های گوناگون سیکلومتاله‌شونده (C^P , C^N) می‌باشند [3]. برای تشکیل ترکیب‌های سیکلویلاتینه، یک فرایند فعال‌سازی گزینشی درون‌مولکولی پیوند $X-C^D$ ($X = H, \text{halide}, D = N, P$) ضروری است. به طور معمول برای سنتز این دسته از کمپلکس‌های سیکلومتاله پلاتینی، از ترکیب‌های تک‌پاری اولیه تغییرپذیر با فرمول شیمیایی $[PtX_2S_2]$ ($X = Me, \text{aryl}, Cl, R$ and $S = SMe_2, MeCN, DMSO$) و یا کمپلکس‌های دوپاری $[PtR_2(\mu-SMe_2)]_2$ ($R = Me, \text{aryl}$) استفاده می‌کنند [4]. این کمپلکس‌های اولیه می‌توانند به آسانی به گروه دهنده ($D = N, P$) لیگاند سیکلومتاله‌شونده $X-C^D$ شوند کونور دینه شوند و باعث فعال‌سازی پیوند $X-C$ گردند (طرح‌واره 1) [5].



طرح واره 1. مسیر مرسوم برای تهیه یک کمپلکس

سیکلویلاتینه (II) [5].

واکنش‌پذیری لیگاند‌های 2-فنیل پیریدین (I, ppy), 2, 2'-بی‌پیریدین (II, bpy), 6, 6'-دی‌متیل 2, 2'-بی‌پیریدین (III, dmbpy) و 2, 2'-بی‌پیریدین-N-اکساید (IV, Obpy) در مقابل کمپلکس‌های اولیه پلاتینی مختلف و ویژگی‌های گوناگون آنها نیز بررسی شده‌اند [6 و 8]. اما شیمی لیگاند سیکلومتاله‌شونده 2-فنیل پیریمیدین (V, Phpym) در مقابل

طیف‌های رزونانس مغناطیس هسته در طرح‌واره 3 نشان داده شده است.

سنتر لیگاند Phpym

ترکیب 2-کلروپیریمیدین (250 میلی‌گرم، 2.18 میلی‌مول)، فنیل-بورونیک اسید (400 میلی‌گرم، 3.29 میلی‌مول)، کمپلکس $Pd(OAc)_2$ (25 میلی‌گرم، 0.11 میلی‌مول)، لیگاند تری‌فنیل‌فسفین (60 میلی‌گرم، 0.22 میلی‌مول)، پتاسیم کربنات (900 میلی‌گرم، 6.51 میلی‌مول) به مخلوطی از حلال‌های 1،4-دی‌اکسان/آب (8 میلی‌لیتر: 2 میلی‌لیتر) اضافه و مخلوط واکنش در دمای 100 درجه سانتی‌گراد به مدت 24 ساعت در شرایط بازروانی حلال حرارت داده شد. پیشرفت واکنش با کروماتوگرافی لایه نازک دنبال شد. بعد از اتمام واکنش، لایه آبی با حلال دی‌کلرومتان (5×3 میلی‌لیتر) استخراج گردید. مواد استخراج‌شده آبی در نزدیکی با سدیم سولفات بی‌آب خشک و با کروماتوگرافی لایه نازک با استفاده از مخلوط حلال‌های پترولیوم اتر/اتیل استات خالص سازی شد و Phpym با بازده 81 درصد حاصل گردید.

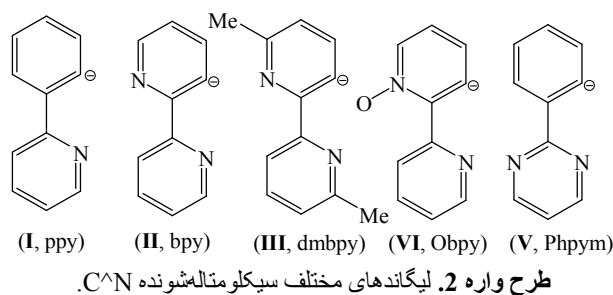
Elem. Anal. Calcd. for $C_{10}H_8N_2$ (156.18): C, 76.90; H, 5.16; N, 17.94. Found: C, 76.94; H, 5.15; N, 17.92. Mp = 34 °C. NMR Data in $CDCl_3$: δ (1H) 8.81 (d, $^3J_{HH} = 4.8$ Hz, 2H, H³), 8.45 (dd, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, $^4J_{HH} = 2.2$ Hz, 2H, H²), 7.51-7.48 (m, 3H, H^{3'} and H^{4'}), 7.18 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, H⁴); δ ($^{13}C\{^1H\}$) 164.9 (s, 1C, C²), 157.4 (s, 2C, C³), 137.7 (s, 1C, C¹), 130.9 (s, 1C, C⁴), 128.7 (s, 2C, C^{3'}), 128.3 (s, 2C, C^{2'}), 119.2 (s, 1C, C⁴).

سنتر کمپلکس‌های سیکلویلاتینه (II)

تهیه کمپلکس شماره 1
 $[Pt(Phpym)(p-MeC_6H_4)(SMe_2)]$, 1, به محلول کمپلکس A (200 میلی‌گرم، 0.40 میلی‌مول) در استون (15 میلی‌لیتر)، لیگاند Phpym (200 میلی‌گرم، 0.40 میلی‌مول) افزوده شد، سپس مخلوط واکنش به مدت 5 ساعت در شرایط بازروانی حلال حرارت داده شد. رنگ محلول ابتدا زرد و با گذشت زمان به سبز تبدیل شد. سپس با کاهش حلال واکنش، محلول تغلیظ و به حجم حدود 2 میلی‌لیتر رسانده شد. در ادامه برای بدست آوردن کمپلکس 1 (سبز تیره رنگ)، η -پنتان (3 میلی‌لیتر) اضافه شد. سپس رسوب حاصل صاف و با η -پنتان (2×3 میلی‌لیتر) شست‌شده و در پایان جامد بدست آمده در خلأ خشک گردید (بازده: 87 درصد).

HR ESI-MS(+) m/z Calcd. for $C_{19}H_{18}N_3PPT [1^+H]^+$ 483.1136; Found 483.1131. Elem. Anal. Calcd. for $C_{19}H_{20}N_2PtS$ (503.52): C, 45.32; H, 4.00; N, 5.56; S, 6.37. Found: C, 45.41; H, 4.07; N, 5.59; S, 6.39. Mp = 228 °C (decomp.). NMR Data in $CDCl_3$: δ (1H) 9.01 (dd, $^3J_{PH} = 20.4$ Hz, $^3J_{HH} = 5.5$ Hz, $^4J_{HH} = 2.1$ Hz, 1H, H⁶), 8.88 (dd, $^3J_{HH} = 4.5$ Hz, $^4J_{HH} = 2.1$, 1H, H⁴), 8.02 (dd, $^3J_{HH} = 6.9$ Hz, $^4J_{HH} = 1.9$ Hz, 1H, H²), 7.44 (d, $^3J_{PH} = 64.6$ Hz, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, 2H, H⁰), 7.16 (t, $^3J_{HH} = 5.1$ Hz, 1H, H⁵), 7.13-7.06 (m, 2H, H^{3'} and H^{5'}), 6.96-6.93 (m, 3H, H^{4'} and H^m), 2.31 (s, 3H, Me), 2.21 (s, $^3J_{PH} = 25.7$ Hz, 6H, SMe_2); δ

ترکیب‌های پلاتینی بسیار کم مورد توجه قرار گرفته‌است [9] و فقط ترکیب‌های محدودی از این لیگاند با فلز ایریدیوم تهیه شده است [10] و [11]. بنابراین هدف این پژوهش، بررسی واکنش‌پذیری لیگاند سیکلومتاله-شونده Phpym در مقابل کمپلکس اولیه پلاتینه پلاتینی $cis-[Pt(p-C_6H_4Me)_2(SMe_2)_2]$, A, سیکلویلاتینه (II) می‌باشد که در ساختار خود دارای یک گروه ترک‌کننده فعال باشد که توانایی جایگزینی با لیگاند‌های مختلف را داشته باشد [13]. ساختار ترکیب‌های تهیه‌شده با استفاده از روش‌های متداول طیف‌سنجی تأیید گردید و همچنین ویژگی‌های الکترونی آنها نیز بررسی شد. ساختار کمپلکس‌های مربوطه با استفاده از روش محاسباتی نظریه تابع چگالی بهینه شدند. همچنین، بررسی‌های داکینگ مولکولی بر روی کمپلکس‌های مورد نظر برای فهم توانایی اتصال آنها به DNA صورت گرفته است.



روش‌های تجربی و نظری

مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

طیف‌های رزونانس مغناطیس هسته ترکیب‌های تهیه‌شده با دستگاه بروکر آوانس DPX 400 MHz و در دمای اتاق ثبت شدند. از روش‌های یک بعدی (1H NMR (400 MHz), $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz), DEPT 135° (100 MHz), $^{31}P\{^1H\}$ NMR (162 MHz), $^{195}Pt\{^1H\}$ NMR (86 MHz), HH COSY یا دو بعدی HSQC و HMBC برای ثبت طیف‌ها استفاده گردید. از TMS (1H و ^{13}C) و H_3PO_4 (^{31}P) و محلول آبی Na_2PtCl_6 (^{195}Pt) به عنوان مرجع استاندارد خارجی استفاده شد. جابجایی‌های شیمیایی (δ) برحسب ppm و ثابت‌های جفت‌شدگی (J) برحسب هرتز بیان شدند. تجزیه عنصری و نقطه ذوب ترکیب‌های تهیه‌شده به ترتیب با استفاده از دستگاه‌های vario EL CHNS و Buchi 510 انجام شدند. طیف جرمی با طیف‌سنج جرمی شیمانز و مدل IT-TOF با استفاده از فاز متحرک آب-استونیتریل ثبت شد. طیف الکترونی فرابنفش-مرئی در حالت محلول در غلظت 3×10^{-4} مولار و در حلال دی‌کلرومتان با دستگاه فرابنفش-مرئی/زیرقرمز نزدیک جاسکو مدل V-770 ثبت شد. مواد شیمیایی مورد نیاز از شرکت‌های سیگما-آلدریچ و اکروس خریداری شدند و حلال‌های واکنش‌ها نیز بدون هیچ‌گونه خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفتند. کمپلکس‌های $cis-[Pt(p-C_6H_4Me)_2(SMe_2)_2]$, A, $[Pt(ppy)(p-MeC_6H_4)(SMe_2)]$, 3, برحسب‌گذاری لیگاند‌های Phpym و تولیل برای تفسیر شدند [12 و 13].

بدون اعمال هیچ‌گونه محدودیت‌تقارنی بهینه‌سازی شدند. محاسبات انجام-
شده برای به‌دست آوردن انتقال‌های الکترونی با استفاده از روش
TD-DFT انجام شد [15].

محاسبات داکینگ مولکولی

برای ارزیابی نحوه برهم‌کنش ترکیب‌ها با DNA، از داکینگ
مولکولی استفاده شد و نقشه 3-بعدی اتصال آنها به جایگاه فعال DNA
حاصل شد. این نقشه‌ها با استفاده از نرم‌افزار اتوداک تولز نسخه 1.5.6
ایجاد شدند. ساختار DNA با کد 3CO₃ از بانک اطلاعات پروتئین‌ها
استخراج شدند [16].

نتایج و بحث روی نتایج

سنتر و شناسایی کمپلکس‌های سیکلوپلاتینه

ترکیب‌های بیس‌آریل پلاتین که دارای لیگاند‌های ترک کننده فعال
می‌باشند، نامزدهای مناسبی برای واکنش‌های سیکلومتالشدن هستند. یکی
از ترکیب‌هایی که برای ساخت کمپلکس‌های آریل سیکلوپلاتینه (II) مورد
توجه می‌باشند، کمپلکس A، $cis-[Pt(p-C_6H_4Me)_2(SMe_2)_2]$ است
[12]. این ترکیب با بسیاری از لیگاند‌های سیکلومتال‌شونده واکنش داده و
کمپلکس‌هایی به فرمول $[Pt(C^{\wedge}N)(p-MeC_6H_4)(SMe_2)]$ ایجاد کرده-
اند [6]. بنابراین در این قسمت واکنش‌پذیری کمپلکس A با لیگاند 2-فنیل-
پیریمیدین (Phpym) بررسی خواهد شد.

مسیر کلی سنتر لیگاند Phpym و کمپلکس‌های پلاتینی در طرح‌واره
3 نشان داده شده است. لیگاند Phpym از واکنش جفت‌شدن سوزوکی بین
ترکیب‌های 2-کلروپیریمیدین و فنیل بورونیک اسید در حضور نمک
Pd(OAc)₂ به عنوان کاتالیست با بازده مناسب حاصل گردید [17].
ساختار این لیگاند با استفاده از رزونانس مغناطیس هسته که شامل
روش‌های یک بعدی (¹H, ¹³C{¹H}), می‌باشند، شناسایی شد (شکل‌های
S1 و S2). کمپلکس‌های فلزی توانایی فعال‌سازی پیوند C₂-H این لیگاند
را در واکنش سیکلومتالشدن دارند. بنابراین از واکنش کمپلکس A با یک
اکی‌والان از لیگاند Phpym در حلال استون و در شرایط بازروانی
حلال، کمپلکس پلاتینی شماره 1، $[Pt(Phpym)(p-C_6H_4Me)(SMe_2)]$
تهیه شد. این کمپلکس از جایگزینی لیگاند‌های
SMe₂ و آریل در کمپلکس A با لیگاند 2-فنیل‌پیریمیدین به‌دست آمد.
ساختار کمپلکس 1 با روش طیف‌سنجی رزونانس مغناطیس هسته که شامل
روش‌های یک‌بعدی (¹H, ¹³C{¹H}, ¹⁹⁵Pt{¹H}), روش DEPT 135°
و دوبعدی (HMBC, HSQC, HH COSY) است، در محلول شناسایی

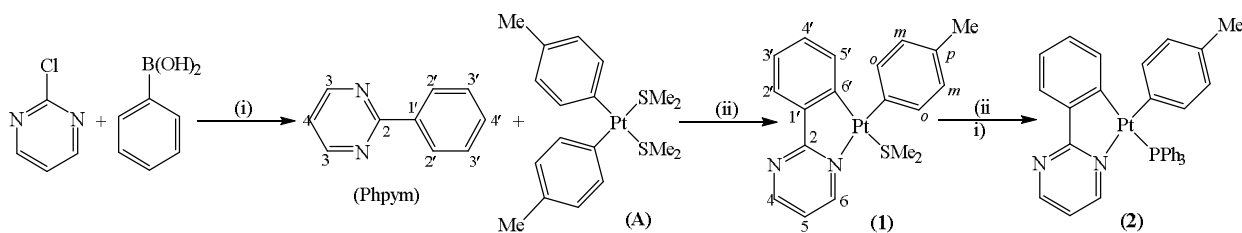
(¹³C{¹H}) 174.3 (s, 1C, C²), 158.2 (s, 1C, C⁴), 153.4 (s,
²J_{PtC} = 14 Hz, 1C, C⁶), 152.4 (s, 1C, C¹), 142.9 (s, 1C,
C⁶), 142.7 (s, 1C, C⁹), 136.9 (s, ²J_{PtC} = 110 Hz, 2C, C⁰),
136.7 (s, ³J_{PtC} = 29 Hz, 1C, C⁴), 132.4 (s, ²J_{PtC} = 83 Hz,
1C, C⁵), 131.1 (s, 1C, C^{ipso}), 128.6 (s, ³J_{PtC} = 79 Hz, 2C,
C^m), 127.5 (s, ³J_{PtC} = 44 Hz, 1C, C²), 124.4 (s, ⁴J_{PtC} = 8
Hz, 1C, C³), 118.3 (s, ⁴J_{PtC} = 6 Hz, 1C, C⁵), 21.1 (s, 1C,
Me), 20.3 (s, 2C, SMe₂); δ (¹⁹⁵Pt{¹H}) -3898.7 (s, 1Pt).

تهیه کمپلکس شماره 2
 $[Pt(Phpym)(p-MeC_6H_4)(PPh_3)]$, 2,
(200 میلی‌گرم، 0.40 میلی‌مول) در استون (15 میلی‌لیتر)، لیگاند تری-
فنیل‌فسفین (200 میلی‌گرم، 0.40 میلی‌مول) افزوده شد، سپس مخلوط
واکنش به مدت 2 ساعت در دمای محیط به‌هم زده شد. پس از آن، با کاهش
حلال واکنش، محلول تغلیظ و به حجم حدود 1 میلی‌لیتر رسانده شد. در
ادامه برای به‌دست آوردن کمپلکس 2 (سبز رنگ)، *n*-هگزان
(3 میلی‌لیتر) اضافه شد. سپس رسوب حاصل صاف و با *n*-هگزان
(3 × 2 میلی‌لیتر) شست‌شده و در پایان جامد به‌دست آمده در خلاء خشک
گردید (بازده: 74 درصد).

Elem. Anal. Calcd. for C₃₅H₂₉N₂Pt (703.67): C, 59.74; H, 4.15; N, 3.98. Found: C, 59.85; H, 4.09; N, 4.06. Mp = 241 °C (decomp.). NMR Data in CDCl₃: δ (¹H) 8.71 (dd, ³J_{HH} = 4.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.2, 1H, H⁴), 8.13 (d, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H, H²), 7.82 (dd, ³J_{PH} = 19.7 Hz, ³J_{HH} = 5.5 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, 1H, H⁶), 7.60-7.48 (m, 6H, H^o of PPh₃), 7.37-7.33 (m, 4H, H^s and H^p of PPh₃), 7.28-7.22 (m, 6H, H^m of PPh₃), 7.14 (t, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 1H, H³), 7.06 (t, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 1H, H⁴), 7.00 (d, ³J_{PH} = 68.3 Hz, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H^o), 6.50 (t, ³J_{HH} = 5.2 Hz, 1H, H⁵), 6.46 (d, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2H, H^m), 2.12 (s, 3H, Me); δ (³¹P{¹H}) 29.2 (s, ¹J_{PtP} = 2070 Hz, 1P); δ (¹⁹⁵Pt{¹H}) -4041.6 (d, ¹J_{PtP} = 2078 Hz, 1Pt).

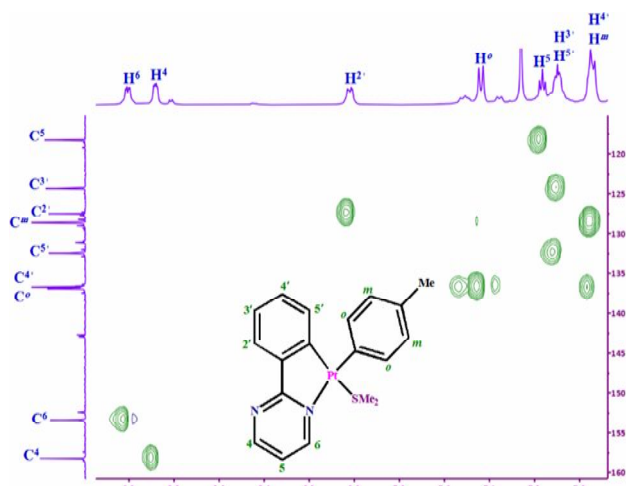
محاسبات نظری

محاسبات نظریه تابع چگالی با برنامه گوسین 09 و با استفاده از
نظریه B3LYP level اجرا شد [14]. مجموعه پایه LANL2DZ برای
توصیف پلاتین و مجموعه پایه 6-31G(d) برای توصیف دیگر اتم‌ها
انتخاب شد. هندسه کمپلکس‌ها به‌طور کامل با استفاده از نظریه تابع چگالی



طرح‌واره 3. روش تهیه لیگاند Phpym و کمپلکس‌های 1 و 2. (i) $Pd(OAc)_2$, PPh₃, K₂CO₃, 1,4-dioxane/H₂O, 100 °C (ii) PPh_3 , 25 °C (iii) acetone, 50 °C (ii)

ناحیه $m/z = 483.1131$ است که می‌تواند مربوط به جایگزین شدن لیگاند SMe_2 با CH_3CN در این کمپلکس باشد. زیرا از CH_3CN به عنوان فاز متحرک در هنگام ثبت طیف جرمی استفاده شده است. در این شرایط، استونیتریل جانشین SMe_2 گردیده و در فاز گازی کمپلکسی با فرمول $[Pt(Phpym)(p-C_6H_4Me)(CH_3CN)]$, $1'$ ، تشکیل شده است. بنابراین قطعه مشاهده شده در این منطقه مربوط به $[1' + H]^+$ می‌باشد. همچنین، مقدار جرمی و الگوی ایزوتوپی پیش‌بینی شده، تشکیل این کمپلکس را تأیید می‌کند (شکل 2). حضور این پیک بیانگر این نکته است که لیگاند SMe_2 به‌آسانی با واکنشگرهای دهنده دیگر (ترکیب‌های دهنده نیتروژنی یا فسفری) می‌تواند جانشین شود [6]. بنابراین، پس از این مشاهده، واکنش‌پذیری کمپلکس 1 در مقابل لیگاند تری‌فنیل‌فسفین مطالعه شد.



شکل 1. طیف HSQC کمپلکس 1 در حلال $CDCl_3$. کربن و هیدروژن‌های موجود در ناحیه آروماتیک این کمپلکس نمایش داده و برجسب گذاری شده‌اند.

از واکنش کمپلکس 1، با یک اکی‌مولار لیگاند PPh_3 در حلال استون کمپلکس 2، $[Pt(Phpym)(p-MeC_6H_4)(PPh_3)]$ تولید گردید، که این کمپلکس حاصل جایگزینی لیگاند SMe_2 با لیگاند فسفین است. کمپلکس 2 با طیف‌سنجی رزونانس مغناطیس هسته با روش‌های 1H , ^{13}C , ^{195}Pt و نتایج عددی این طیف‌سنجی در قسمت تجربی آورده شده است.

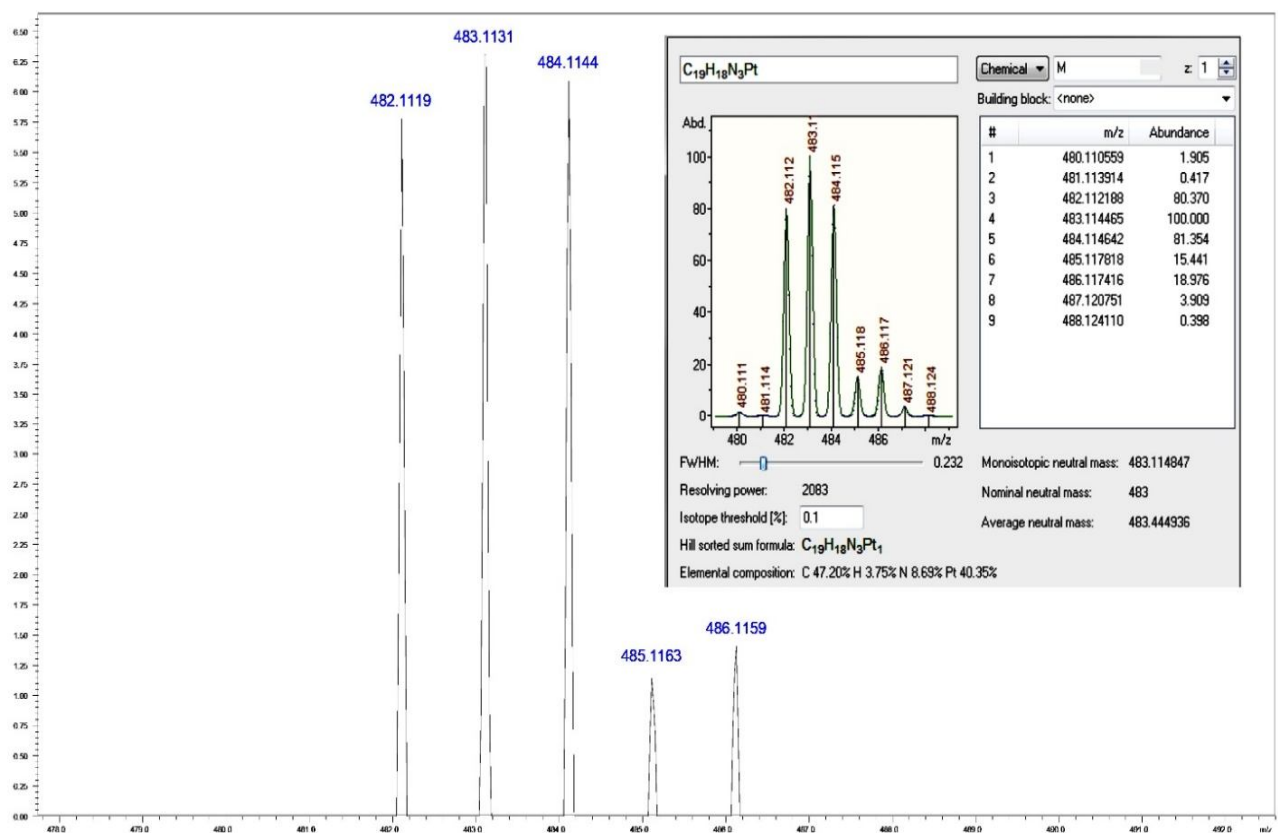
در طیف 1H NMR کمپلکس 2 در حلال $CDCl_3$ (شکل S10)، پروتون‌های استخلاف متیل لیگاند تولیل به‌صورت یک یکتایی در $\delta = 2.12$ ppm ظاهر می‌گردد. پیک‌های موجود در محدوده $\delta = 6.46-8.71$ ppm مربوط به هیدروژن‌های لیگاند‌های $p-MeC_6H_4$ و $Phpym$ می‌باشد. هیدروژن‌های متا در $\delta = 6.46$ ppm ظاهر می‌شوند که در نتیجه جفت‌شدن با هیدروژن‌های ارتو منجر به ایجاد یک دوتایی با ثابت جفت‌شدگی $J_{HH} = 7.4$ هرتز می‌گردند. اما هیدروژن‌های ارتو یک دوتایی با پیک‌های اقماری پلاتین در $\delta = 7.00$ ppm با ثابت جفت‌شدگی $J_{PtH} = 68.3$ هرتز را نشان می‌دهند، که این دوتایی شدن به دلیل جفت‌شدن هیدروژن‌های ارتو با هیدروژن‌های متا با ثابت جفت‌شدگی $J_{HH} = 7.4$ هرتز می‌باشد. پیک

شد (شکل‌های 1 و S3-S9). همچنین ساختار این کمپلکس با طیف‌سنجی جرمی به روش یونش الکترواسپری با وضوح بالا نیز بررسی شد (شکل 2). داده‌های عددی برای طیف‌سنجی‌های رزونانس مغناطیس هسته و جرمی در بخش تجربی گردآوری شده است.

در طیف رزونانس مغناطیس هسته هیدروژن کمپلکس 1 (شکل S3) در $CDCl_3$ ، پیک یکتایی همراه با پیک‌های اقماری پلاتین در $\delta = 2.21$ ppm با ثابت جفت‌شدگی $J_{PtH} = 25.7$ هرتز مربوط به پروتون‌های لیگاند SMe_2 می‌باشد. پروتون‌های استخلاف متیل لیگاند تولیل به‌صورت یک پیک یکتایی در $\delta = 2.31$ ppm ظاهر می‌گردد. پیک‌های موجود در محدوده $\delta = 6.93-9.01$ ppm هیدروژن‌های لیگاند‌های تولیل و $Phpym$ می‌باشد. هیدروژن‌های متا تولیل و هیدروژن H^4 لیگاند $Phpym$ در دامنه $\delta = 6.93-6.96$ ppm ظاهر می‌شوند. اما هیدروژن‌های ارتو لیگاند تولیل یک پیک دوتایی با پیک‌های اقماری پلاتین در $\delta = 7.44$ ppm با ثابت جفت‌شدگی $J_{PtH} = 64.6$ هرتز نشان می‌دهند، که این دوتایی شدن به دلیل جفت‌شدن هیدروژن‌های ارتو با هیدروژن‌های متا با ثابت جفت‌شدگی $J_{HH} = 7.7$ هرتز می‌باشد. پیک دوتایی از دوتایی با پیک‌های اقماری پلاتین در $\delta = 9.01$ ppm با ثابت جفت‌شدگی $J_{PtH} = 20.4$ هرتز مربوط به هیدروژن شماره 6 لیگاند $Phpym$ می‌باشد، که این دوتایی از دوتایی شدن به دلیل جفت‌شدن این هیدروژن با H^5 و H^4 به ترتیب با ثابت‌های جفت‌شدگی $J_{HH} = 5.5$ و جفت‌شدگی با پلاتین است، نشان‌دهنده اتصال این لیگاند به صورت سیکلومتال‌هسته به Pt می‌باشد.

در طیف $^{13}C\{^1H\}$ NMR کمپلکس 1 (شکل S4) در $CDCl_3$ ، کربن متیل لیگاند SMe_2 به‌صورت یک یکتایی در $\delta = 20.3$ ppm ظاهر می‌گردد. پیک یکتایی مشاهده‌شده در $\delta = 21.1$ ppm مربوط به کربن متیل بر روی لیگاند تولیل می‌باشد. همچنین کربن‌های موقعیت متا و ارتو هرکدام به صورت یک پیک یکتایی با پیک‌های اقماری پلاتین به ترتیب در $\delta = 128.6$ ppm و $\delta = 136.9$ ppm و با ثابت‌های جفت‌شدگی $J_{PtC}^m = 79$ و $J_{PtC}^o = 110$ هرتز مشاهده می‌شوند، و پیک یکتایی در $\delta = 142.7$ ppm مربوط به کربن پارای این لیگاند می‌باشد. C^{ipso} لیگاند تولیل، کربنی که مستقیماً به پلاتین متصل و ترانس به نیتروژن است، نیز به‌صورت یک پیک یکتایی در $\delta = 131.1$ ppm ظاهر می‌گردد. چون C^{ipso} یک کربن نوع چهارم است، پس پیک مربوط به آن در طیف $DEPT 135^\circ$ دیده نمی‌شود. (شکل S5) کربن‌های C^5 و C^6 لیگاند $Phpym$ به صورت یک پیک یکتایی با پیک‌های اقماری پلاتین به ترتیب در $\delta = 132.4$ ppm و $\delta = 153.4$ ppm با ثابت جفت‌شدگی $J_{PtC}^2 = 83$ و $J_{PtC}^2 = 14$ هرتز ظاهر می‌گردد. وجود این رزونانس‌ها که دارای ثابت جفت‌شدگی با فلز مرکزی پلاتین می‌باشند، موید اتصال لیگاند $Phpym$ به صورت سیکلومتال‌هسته به هسته پلاتین است. بقیه کربن‌های این لیگاند در جایجایی شیمیایی مشاهده می‌شوند (رجوع شود به بخش تجربی). لازم به توضیح هست که برای تعیین دقیق پیک‌های مشاهده‌شده در طیف‌های 1H NMR و $^{13}C\{^1H\}$ NMR کمپلکس 1 به ترتیب از روش‌های دوبعدی HH COSY، $HSQC$ ، $HMBC$ استفاده شد (شکل‌های 1 و S6-S8). طیف $^{195}Pt\{^1H\}$ NMR کمپلکس 1 در حلال $CDCl_3$ ، یک پیک یکتایی در $\delta = -3898.7$ ppm را نشان می‌دهد (شکل S9).

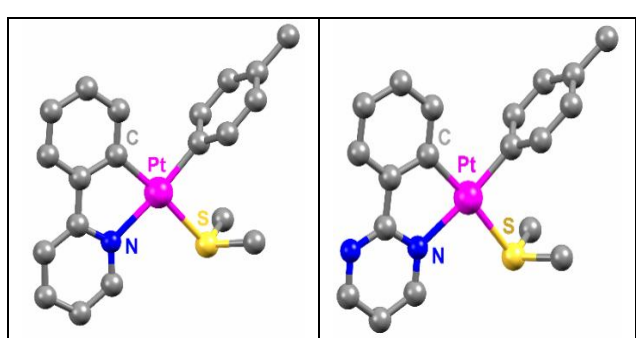
طیف جرمی کمپلکس 1 (شکل 2)، نشان‌دهنده حضور یک پیک در



شکل 2. طیف HR ESI-MS(+) کمپلکس 1 در حلال CH₃CN. طیف شبیه‌سازی شده این قطعه نیز نمایش داده شده است.

مولکول است و طول پیوندهای Pt-C_{p-tolyl} تقریباً با یکدیگر برابر هستند. زاویه‌های پیوندی اطراف هسته پلاتین در این کمپلکس‌ها تقریباً 90 درجه است، که نشانگر این واقعیت است که هندسه اطراف مرکز پلاتین بسیار شبیه به ساختار مسطح مربعی است. ساختارهای بهینه‌شده کمپلکس‌های 1 و 3 در شکل 3 و سنجه‌های هندسی این کمپلکس‌ها در جدول S1 آورده شده است.

طیف جذبی فرابنفش-مرئی، برای کمپلکس‌های 1 و 3 در حلال CH₂Cl₂ ثبت گردید (شکل 4) که داده‌های جذب الکترونی به دست آمده



شکل 3. نمایی از ساختار نظریه تابع چگالی بهینه‌شده از کمپلکس‌های (راست) 1 و (چپ) 3 در حلال CH₂Cl₂. اتم‌های هیدروژن برای وضوح بیشتر حذف شده‌اند.

دوتایی از دوتایی با پیک‌های اقماری پلاتین در $\delta = 7.82$ ppm با ثابت جفت‌شدگی $J_{PtH} = 19.7$ هر تز مربوط به H⁶ لیگاند Phym می‌باشد. وجود این پیک که دارای ثابت جفت‌شدن با مرکز پلاتینی است، نشان‌دهنده این است که در هنگام واکنش بین PPh₃ و کمپلکس 1، پیوند Pt-N تفکیک نشده و ساختار سیکلومتال‌شده لیگاند Phym حفظ شده است.

طیف NMR $\{^1H\}^3P$ کمپلکس 2 در حلال CDCl₃ (شکل S11)، دارای یک پیک یکتایی در $\delta = 29.2$ ppm با پیک‌های اقماری پلاتین با ثابت جفت‌شدگی $J_{PtP} = 2070$ هر تز متعلق به فسفر لیگاند PPh₃ می‌باشد. در طیف NMR $\{^1H\}^{195}Pt$ این کمپلکس در حلال CDCl₃ (شکل S12)، یک پیک دوتایی در ناحیه $\delta = -4041.6$ ppm با ثابت جفت‌شدگی $J_{PtP} = 2078$ هر تز مشاهده می‌گردد. این دوتایی شدن به علت جفت‌شدن بین مرکز Pt با هسته فسفر می‌باشد. مقدار ثابت جفت‌شدگی حاصل از این طیف همخوانی مناسبی با مقدار ثابت جفت‌شدن به دست آمده از طیف NMR $\{^1H\}^3P$ این کمپلکس دارد.

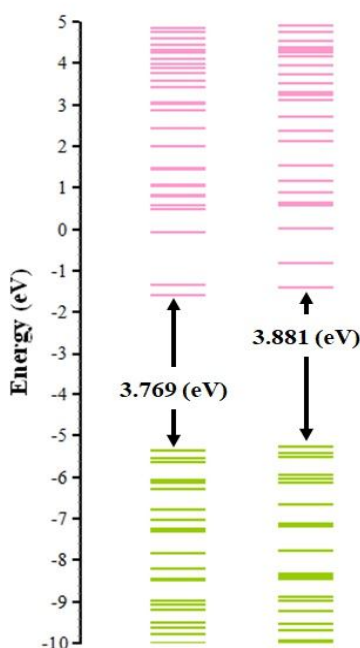
طیف جذبی فرابنفش-مرئی و محاسبات نظری

برای این که درک مناسبی از ساختار مولکولی و الکترونی کمپلکس 1 به دست آید، ساختار این کمپلکس و کمپلکس مشابه آن [Pt(ppy)(p- [13] MeC₆H₄)(SM₂)], 3، با روش محاسباتی نظریه تابع چگالی و نظریه تابع چگالی وابسته به زمان در حالت پایه و در حلال CH₂Cl₂ بهینه‌سازی گردید. برای هر دو کمپلکس لیگاند p-MeC₆H₄ تقریباً عمود بر صفحه

شکل‌های S14 و S15 اوربیتال‌های مرزی برای این کمپلکس‌ها را نشان می‌دهد. در هر دو کمپلکس سیکل‌پلاتینه (II)، سطح لومو بیشتر بر روی لیگاند سیکلومتاله‌شونده ($C^{\wedge}N$) قرار گرفته است. انرژی سطح لومو در کمپلکس 3-1.400- الکترون‌ولت (جدول S4) است که با افزودن اتم نیتروژن به لیگاند سیکلومتاله‌شونده ppy و تبدیل آن به لیگاند Phpym در کمپلکس 1، به 1.597- الکترون‌ولت (جدول S3) تغییر می‌یابد. سطح‌های هومو در هر دو کمپلکس، کانتورهای تقریباً یکسانی دارند که بیشترین چگالی الکترونی بر روی حلقه $p-MeC_6H_4$ و مرکز پلاتینی قرار دارد. بر اساس اوربیتال‌های لومو، انرژی اوربیتال‌های هومو در کمپلکس 1 (5.366- الکترون‌ولت) پایدارتر از کمپلکس 3 (5.281- الکترون‌ولت) می‌باشد. اختلاف محاسبه شده بین هومو و لومو برای این کمپلکس‌ها به طور کیفی با داده‌های تجربی همخوانی دارد که از 3 به 1 کاهش می‌یابد و باعث ایجاد یک جابجایی قرمز در طیف‌های جذبی می‌گردد (شکل‌های 4 و 5).

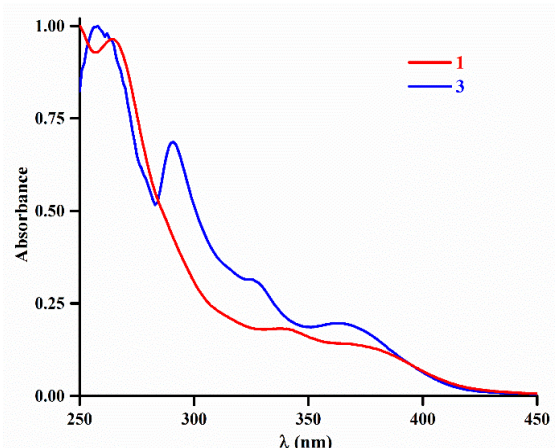
بررسی‌های داکینگ مولکولی

بر طبق یافته‌های علمی، سازوکار واکنش کمپلکس‌های ضد سرطان پلاتینی از طریق برهم‌کنش با جفت بازهای DNA صورت می‌گیرد [19]. از این رو، بررسی‌های داکینگ مولکولی بر روی کمپلکس‌های پلاتین (II) برای تعیین جایگاه ویژه اتصال، حالت اتصال و هندسه اتصال‌شان به DNA مورد استفاده قرار می‌گیرد [20]. انرژی‌های اتصال کمپلکس‌های سیکل‌پلاتینه (II) سنتز شده در این پژوهش با ساختار DNA بررسی شد (جدول 1). بیشترین انرژی‌های اتصال بر حسب‌های خروجی برنامه AutoDock dlG [21] کیلوکالری برمول از داده به عنوان نتیجه در هر اجرا در نظر گرفته شد. همان‌گونه که در جدول 1 مشاهده می‌شود، کمپلکس 1 انرژی اتصال داکینگ افزایش یافته (7.58- های خروجی



شکل 5. نمودار مقایسه سطوح انرژی اوربیتال‌های مولکولی محاسبه‌شده برای کمپلکس‌های (چپ) 1 و (راست) 3 در حلال CH_2Cl_2 .

برای این کمپلکس‌ها در جدول S2 جمع‌آوری شده است. طیف‌های جذبی این دو کمپلکس انتقال‌هایی با شدت زیاد در محدوده 280-250 نانومتر در انرژی‌های بالا نشان می‌دهند [4]. این نوارها مربوط به انتقال‌های درون لیگاندی $\pi \rightarrow \pi^*$ (1IL) در روی لیگاند‌های سیکلومتاله‌شونده ($L = C^{\wedge}N$) و آریل ($L = p-MeC_6H_4$) می‌باشند که در مقایسه با لیگاند $HC^{\wedge}N$ آزاد به وسیله مرکز فلزی به مقدار ناچیزی دچار آشفتگی شده‌اند. انتقال‌های الکترونی با شدت کمتر در ناحیه 340-290 نانومتر که احتمالاً ترکیب مخلوطی دارند (بر اساس محاسبات نظریه تابع چگالی وابسته به زمان، شکل S13) می‌توانند به عنوان مخلوطی از نوارهای 1IL (لیگاند $C^{\wedge}N$) و 1MLCT (انتقال بار فلز به لیگاند و $Pt \rightarrow C^{\wedge}N$) توصیف شوند. علاوه بر این، انتقال‌هایی با شدت نسبتاً کم در محدوده 400-350 نانومتر به مخلوطی از 1IL ، L/LCT و 1MLCT اسپین مجاز نسبت داده می‌شوند ($L = C^{\wedge}N$ و $L' = p-MeC_6H_4$). نوار کم انرژی (این نوار معمولاً مسئول رنگ در کمپلکس‌های سیکل‌پلاتینه می‌باشد) در کمپلکس 1 در مقایسه با نوار متناظرش در کمپلکس 3 جابجایی قرمز دارد (شکل 4).



شکل 4. طیف جذبی کمپلکس‌های 1 و 3 با غلظت 5×10^{-5} مولار، در حلال CH_2Cl_2 و در دمای محیط.

این یافته‌ها با یافته‌های محاسباتی حاصل از بررسی‌های نظری مربوط به اختلاف انرژی سطوح هومو-لومو در این دو کمپلکس همخوانی خوبی دارد (شکل 5). این جابجایی قرمز می‌تواند به دلیل وجود اتم الکترون‌کشنده نیتروژن در بخش لیگاند سیکلومتاله‌شونده Phpym کمپلکس 1 باشد که سبب کاهش شکافتگی سطوح هومو-لومو می‌شود (شکل 5) [18].

محاسبات نظریه تابع چگالی وابسته به زمان روی ساختار هندسی بهینه با حالت پایه یکتایی، همخوانی خوبی بین انرژی‌های جذبی پیش‌بینی شده و قدرت نوسانگر و مواردی که به صورت تجربی مشاهده شده‌اند، نشان می‌دهد (شکل S13). همان‌طور که در شکل S13 نشان داده شده، طول موج‌های جذبی محاسبه‌شده و قدرت نوسانگر نمایی از انتقالات مجاز برگزیده (نشان داده شده به صورت میله‌ای) به همراه طیف جذبی تجربی در حلال CH_2Cl_2 توافق خوبی با هم دارند.

ترکیب اوربیتال‌های مرزی برگزیده برای کمپلکس‌های 1 و 3 بر حسب لیگاند و فلز در جدول‌های S3 و S4 نشان داده شده است. همچنین

نتیجه‌گیری

کمپلکس سیکلوپلاتینه 1 در شرایط بازروانی حلال تهیه و ساختار آن با روش‌های دستگاهی متفاوت تأیید شد. این کمپلکس دارای لیگاند فعال SMe_2 می‌باشد که می‌تواند به‌آسانی با لیگاند فسفینی PPh_3 جایگزین شود و کمپلکس 2 را ایجاد کند. ساختار این کمپلکس نیز با رزونانس مغناطیس هسته شناسایی شد. طیف‌های جذبی کمپلکس 1 و نمونه مشابه آن که دارای لیگاند ppy است، دارای انتقال‌های متفاوتی می‌باشند. براساس محاسبات نظریه تابع چگالی وابسته به زمان، این انتقال‌های الکترونی به مخلوطی از انتقال‌های $IL/MLCT/L'LCT$ ($L =$ لیگاند سیکلومتال‌شونده و $L' =$ لیگاند آریلی) مربوط می‌شوند و با کاهش انرژی از ترتیب $(Phpym) > 1 (ppy) > 3$ پیروی می‌کنند [18]. این کاهش انرژی احتمالاً به علت وجود اتم نیتروژن در لیگاند $Phpym$ می‌باشد. توانایی برهمکنش کمپلکس‌های 1 و 3 با DNA با الگوسازی مولکولی برای تعیین جایگاه ویژه اتصال، حالت اتصال و بهترین هندسه آنها مورد ارزیابی قرار گرفت. مدل داکینگ مولکولی تعیین کرد که این کمپلکس‌ها از طریق حالت اتصال شیاری به DNA متصل می‌شوند. همچنین انرژی‌های اتصال به‌دست آمده از داکینگ نشان داد که کمپلکس 1 دارای انرژی اتصال بیشتری نسبت به کمپلکس 3 است. بنابراین کمپلکس 1 می‌تواند نامزد خوبی برای داروهای ضد سرطان باشد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه زنجان صمیمانه قدردانی می‌نمایند.

پیوست

پیوست (Electronic Supporting Information) شامل طیف‌های NMR، داده‌های تئوری و داکینگ مولکولی می‌باشد.

مراجع

- 1) M. Albrecht, Chem. Rev. 110 (2010) 576.
- 2) Y. Chi, P.T. Chou, Chem. Soc. Rev. 39 (2010) 638.
- 3) I. Omae, Cyclometalation Reactions: Five-Membered Ring Products as Universal Reagents, Springer, Japan, 2014.
- 4) G. Millán, N. Giménez, R. Lara, J.R. Berenguer, M. T. Moreno, E. Lalinde, E. Alfaro-Arnedo, I.P. López, S. Piñeiro-Hermida, J.G. Pichel, Inorg. Chem. 58 (2019) 1657.
- 5) T. Yagyu, J. I. Ohashi, M. Maeda, Organometallics, 26 (2007) 2383.
- 6) H.R. Shahsavari, S. Paziresh, R. Babadi Aghakhanpour, S. Chamyani, Inorg. Chem. Res. 4 (2020) 225225.
- 7) S. Paziresh, R. Babadi Aghakhanpour, A.R.

کیلوکالری‌برمول) را در اتصال به $3CO_3$ برنامه AutoDock dl [21] کیلوکالری‌برمول از داده به عنوان نتیجه در هر اجرا در نظر گرفته شد. همان‌گونه که در جدول 1 مشاهده می‌شود، کمپلکس 1 انرژی اتصال داکینگ افزایش یافته (-7.58) از خود نشان داد. اما کمپلکس 3 انرژی اتصال داکینگ (-7.26 کیلوکالری‌برمول) کمتری را در اتصال به $3CO_3$ دارد. شاید افزایش انرژی اتصال در کمپلکس 1 مربوط به وجود اتم نیتروژن در لیگاند $Phpym$ باشد که بر همکنش مطلوب‌تری را با ساختار DNA ایجاد می‌کند، که در محاسبات داکینگ نیز مشاهده گردید. یافته‌های داکینگ مولکولی حاکی از آن است که کمپلکس 1 با شیاری جزئی از DNA بر همکنش می‌کند (شکل 6) [16]. همچنین گروه‌های $p-MeC_6H_4$ متصل‌شده به مرکز پلاتینی در این کمپلکس، به دور از جفت بازها در شیاری جزئی قرار می‌گیرند. علاوه بر این، کمپلکس 1 از طریق گروه‌های متیل متصل به لیگاند ایزوسیانید با جفت بازهای G11، G9، G12 و A10 موجود در ساختار DNA بر همکنش می‌کند.

جدول 1. انرژی بررسی‌های داکینگ مولکولی بر روی کمپلکس‌های 1 و 3 با ساختار DNA

کمپلکس	انرژی آزاد (ΔG_b) اتصال به DNA (کیلوکالری‌برمول)
1	-7.58
3	-7.26



شکل 6. بر همکنش‌های سه بعدی لیگاندهای پذیرنده در کمپلکس 3 با ساختار DNA ($3CO_3$).



- Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Inc., Wallingford, CT, 2016.
- 15) Chemissian v4.2, 2014, <http://www.chemissian.com>.
- 16) M. Fereidoonzezhad, M. Niazi, M. Shahmohammadi Beni, S. Mohammadi, Z. Faghieh, Z. Faghieh, H.R. Shahsavari, *Chem. Med. Chem.* 12 (2017) 456.
- 17) M. Drev, U. Grošelj, B. Ledinek, F. Perdih, J. Svete, B. Štefane, F. Požgan, *Org. Lett.* 20 (2018) 5268.
- 18) H.R. Shahsavari, R.B. Aghakhanpour, M. Babaghasabha, M. Golbon Haghghi, S.M. Nabavizadeh, B. Notash, *New J. Chem.* 41 (2017) 3798.
- 19) R.G. Kenny, C.J. Marmion, *Chem. Rev.* 119 (2019) 1058.
- 20) T.C. Johnstone, K. Suntharalingam, S.J. Lippard, *Chem. Rev.* 116 (2016) 3436.
- 21) G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M.F. Sanner, R.K. Belew, D.S. Goodsell, A.J. Olson, *J. Comput. Chem.* 30 (2009) 2785.
- Esmailbeig, J. *Organomet. Chem.* 803 (2016) 73.
- 8) A. Abedi, V. Amani, N. Safari, S.N. Ostad, B. Notash, *J. Organomet. Chem.* 799-800 (2015) 30.
- 9) J. Zhao, F. Dang, Z. Feng, B. Liu, X. Yang, Y. Wu, G. Zhou, Z. Wu, W.-Y. Wong, *Chem. Commun.* 53 (2017) 7581.
- 10) X.-F. Ma, J.-C. Xia, Z.-P. Yan, X.-F. Luo, Z.-G. Wu, Y.-X. Zheng, W.-W. Zhang, *J. Mater. Chem. C* 7 (2019) 2570.
- 11) A. Nakagawa, Y. Hisamatsu, S. Moromizato, M. Kohno, S. Aoki, *Inorg. Chem.* 53 (2014) 409.
- 12) H.R. Shahsavari, R. Babadi Aghakhanpour, A. Biglari, M. Niazi, P. Mastroilli, S. Todisco, V. Gallo, E. Lalinde, M.T. Moreno, N. Giménez, M.R. Halvagar, *Organometallics* 39 (2020) 417.
- 13) S.M. Nabavizadeh, H.R. Shahsavari, M. Namdar, M. Rashidi, *J. Organomet. Chem.* 696 (2011) 3564.
- 14) M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.J.A. Montgomery, J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J.