

## سنتز و شناسایی کمپلکس های آلی فلزی پلاتین (II) حاوی لیگاندهای ایزوسیانید:

## مطالعات داکینگ مولکولی

حمید رضا شهسواری<sup>۱\*</sup>، رضا بابادی آقاخان پور<sup>۱</sup>، مرضیه دادخواه آسمان<sup>۲</sup>، مژگان باباقصابها<sup>۱</sup><sup>۱</sup>دانشکده شیمی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه زنجان، زنجان، ایران<sup>۲</sup>دانشکده شیمی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۱/۱۵

تاریخ تصحیح: ۹۶/۱۱/۱۴

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۹/۲۹

## چکیده

در این مطالعه، به سنتز و شناسایی دو کمپلکس آلی فلزی پلاتین (II) حاوی لیگاندهای ایزوسیانید با فرمول کلی  $[PtR'_2(CNR)_2]$  ( $R' = p\text{-tolyl}$ ,  $R = 2\text{-chloro-6-methylphenyl (1) and 2-naphtyl (2)}$ ) پرداخته شده است. کمپلکس های پلاتینی تهیه شده توسط طیف بینی NMR که شامل تکنیک های یک بعدی ( $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{195}Pt$ ) و دوبعدی ( $HSQC$  و  $HH\ COSY$ ) هستند شناسایی شدند. علاوه بر این، از تکنیک  $HH\ NOESY$  (طیف بینی اثر هسته ای اورهاوزر) برای تفسیر بهتر طیف های  $^1H\ NMR$  استفاده شد. به منظور داشتن دید ساختاری بهتر از کمپلکس های مذکور، ساختار این ترکیبات توسط روش  $DFT$  (محاسبات تنوری تابع چگالی) بهینه شدند. همچنین مطالعات داکینگ مولکولی بر روی کمپلکس های ۱ و ۲ جهت تعیین حالت اتصال و بهترین جهت گیری این کمپلکس ها با  $DNA$  صورت گرفت. کلمات کلیدی: کمپلکس های آلی فلزی پلاتین (II)، ایزوسیانید، شناسایی NMR، DFT، داکینگ مولکولی.

## ۱- مقدمه

داروی سیس-پلاتین یکی از بهترین دستاوردها در زمینه داروهای ضد سرطان است. با این همه، این داروی ارزشمند دارای عوارض جانبی از قبیل غیر اختصاصی بودن، سمیت عمومی و مقاومت دارویی است [۱-۳]. بنابراین تحقیقات بر روی داروهای ضد سرطان بر پایه پلاتین با عوارض جانبی کمتر ضروری به نظر می رسد [۴-۶]. در سال های اخیر بررسی خواص دارویی کمپلکس های پلاتین (II)، یکی از موفق ترین بخش ها در زمینه تحقیقات ضدسرطان بوده که با پیشرفت های چشمگیری همراه بوده است [۷-۱۰]. این تحقیقات می تواند در بازه وسیعی از لیگاندهای کمکی همانند فسفین، فسفیت، آمین، آلکن و ایزوسیانیدها صورت پذیرند [۱۱-۱۶]. در حقیقت تأثیرات الکترونی و فضایی لیگاندهای کمکی نقش اصلی را در تعیین ویژگی های بیولوژیکی کمپلکس ها بازی می کنند.

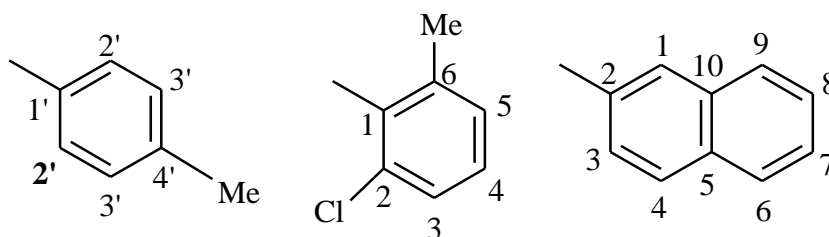
در میان لیگاندهای کمکی موجود، ایزوسیانیدها با فرمول عمومی  $(R) - CNR$  (R = آلکیل یا آریل)،  $\sigma$ -دهنده قوی و  $\pi$ -پذیرنده ضعیف هستند. پس می توان انتظار داشت که ویژگی های ساختاری ایزوسیانیدها توسط ماهیت استخلاف های R (گروه های آلکیل یا آریل) کنترل شوند. در تحقیقات انجام شده در گذشته، کمپلکس های مختلفی از ایزوسیانید با عناصر واسطه سنگین از جمله (Pt(II), Au(I), Ir(III), Cu(I), Ru(II)) تهیه و مورد بررسی قرار گرفته اند [۲۳-۱۷]. در این رابطه، کمپلکس های پلاتین حاوی لیگاندهای ایزوسیانید در تحقیقات مختلف همانند کاتالیزورهای فوتوشیمیایی و فوتوفیزیکی، ویژگی های کریستال مایع همراه با کاربردهایشان در زمینه ی سنسورهای حساس به بخار مواد شیمیایی و اتصال به DNA مورد توجه قرار گرفته اند [۲۷-۳۳].

در این پژوهش، سنتز و شناسایی یک سری جدید از کمپلکس های آلی فلزی پلاتین (II) با فرمول کلی  $[PtR'_2(CNR)_2]$  (R' = *p*-tolyl, R = 2-chloro-6-methylphenyl (1) and 2-naphtyl (2)) توسط طیف بینی NMR یک بعدی و دوبعدی همراه با کمک تکنیک NOESY مورد شناسایی قرار گرفتند. ساختار کمپلکس ها با استفاده از روش DFT بهینه شدند. علاوه بر آنچه ذکر شد، مطالعات داکینگ مولکولی بر روی این کمپلکس ها به منظور بررسی توانایی اتصال آن ها به DNA صورت گرفته است.

## ۲-بخش تجربی

### ۲-۱- مواد شیمیایی و دستگاه ها

طیف های  $^1H$  NMR (400 MHz),  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (100 MHz),  $^{195}Pt$  NMR (86 MHz), DEPT 135°, HH COSY, HSQC و HH-NOESY توسط دستگاه Bruker Avance DPX 400 MHz و در دمای اتاق ثبت شدند. TMS ( $^1H$ ) و  $^{13}C$  (و محلول آبی  $(^{195}Pt) Na_2PtCl_6$ ) به عنوان مرجع استاندارد خارجی استفاده شد. جابجایی های شیمیایی ( $\delta$ ) بر حسب ppm و ثابت های جفت شدگی ( $J$ ) بر حسب هرتز Hz بیان شدند. آنالیز عنصری CHN توسط دستگاه vario EL CHNS انجام شد. مواد شیمیایی 2-Chloro-6-methylphenyl isocyanide و 2-naphtyl isocyanide از شرکت های سیگما-آلدریچ و اکروس خریداری شدند. حلال های استفاده شده به عنوان مواد شیمیایی تجاری قابل دسترس بودند و نیازی به خالص سازی بیشتر جهت انجام واکنش های صورت گرفته نداشتند. کمپلکس  $A, cis-[Pt(p-tolyl)_2(SMe_2)_2]$ ، بر طبق گزارشات قبلی سنتز شد [۳۴]. برای مشخص کردن بهتر جابه جایی های شیمیایی لیگاندها در طیف بینی NMR طبق طرح ۱ بر حسب گذاری شدند.



طرح ۱. برچسب گذاری لیگاندهای *p*-tolyl و ایزوسیانیید.

## ۲-۲- تهیهی کمپلکس $[\text{Pt}(p\text{-tolyl})_2(\text{CNR})_2]$ , ( $\text{R} = 2\text{-chloro-6-methylphenyl}$ ) ۱.

ابتدا به محلول کمپلکس A (۱۹۹ mg, ۰/۱۹۹ mmol) در حلال  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (۱۵ mL)، 2-chloro-6-methylphenyl، (۶۱ mg, ۰/۳۹۸ mmol) isocyanide اضافه شد و مخلوط واکنش به مدت ۴ ساعت در دمای اتاق چرخید. سپس با کمک خلأ حلال آن تبخیر گشت و جامد حاصل شده با *n*-هگزان سرد (۳ mL) شستشو داده شد. در نهایت محصول به صورت جامد زرد روشن حاصل که تحت خلأ خشک شد (بازده ۷۳٪).

Anal. Calc. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{Pt}$ : C, 52.95; H, 3.85; N, 4.12. Found: C, 52.63; H, 3.71; N, 4.23. NMR in  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta(^1\text{H}) = 2.22$  [s, 6H, Me of *p*-tolyl]; 2.32 [s, 6H, Me of CNR]; 6.88 [d, 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$  Hz,  $\text{H}^{3'}$  of *p*-tolyl]; 7.14-7.29 [m, 6H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$  and  $\text{H}^5$  of CNR]; 7.37 [d, 4H,  $^3J_{\text{PH}} = 63.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$  Hz,  $\text{H}^{2'}$  of *p*-tolyl];  $\delta(^{13}\text{C}) = 19.1$  [s, 2C, Me of CNR]; 21.2 [s, 2C, Me of *p*-tolyl]; 127.6; 128.1 [s, 4C,  $^2J_{\text{PC}} = 67$  Hz,  $\text{C}^{2'}$  of *p*-tolyl]; 129.0; 129.9; 131.0; 132.2; 137.8; 139.1 [s, 4C,  $^3J_{\text{PC}} = 44$  Hz,  $\text{C}^{3'}$  of *p*-tolyl]; 148.7 [s, 2C,  $^1J_{\text{PC}} = 889$  Hz,  $\text{C}^{1'}$  of *p*-tolyl]; 151.9 [s, 2C,  $^1J_{\text{PC}} = 920$  Hz,  $\text{C}^1$  of CNR];  $\delta(^{195}\text{Pt}) = -4026.3$  [s, 1Pt, Pt center].

## ۲-۳- تهیهی کمپلکس $[\text{Pt}(p\text{-tolyl})_2(\text{CNR})_2]$ , ( $\text{R} = 2\text{-naphtyl}$ ) ۲.

ابتدا به محلول کمپلکس A (۱۹۹ mg, ۰/۱۹۹ mmol) در حلال  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (۱۵ mL)، 2-naphtyl isocyanide، (۶۲ mg, ۰/۳۹۸ mmol) اضافه شد و مخلوط واکنش به مدت ۴ ساعت در دمای اتاق چرخید. سپس با کمک خلأ حلال آن تبخیر گشت و جامد حاصل شده با *n*-هگزان سرد (۳ mL) شستشو داده شد. در نهایت محصول سبز رنگی حاصل گردید که تحت خلأ خشک شد (بازده ۸۵٪).

Anal. Calc. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{Pt}$ : C, 63.24; H, 4.13; N, 4.10. Found: C, 62.91; H, 4.51; N, 3.97. NMR in  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta(^1\text{H}) = 2.28$  [s, 6H, Me of *p*-tolyl]; 6.97-7.88 [m, 22H, aromatic protons of naphtyl and *p*-tolyl moieties];  $\delta(^{13}\text{C}) = 21.3$  [s, 2C, Me of *p*-tolyl]; 122.9; 124.5; 125.9; 127.8; 128.1; 128.3 [s, 4C,  $^2J_{\text{PC}} = 65$  Hz,  $\text{C}^{2'}$  of *p*-tolyl]; 129.9; 132.3; 132.7; 133.0; 139.2 [s, 4C,  $^3J_{\text{PC}} = 44$  Hz,  $\text{C}^{3'}$  of *p*-tolyl]; 146.6 [s, 2C,  $^1J_{\text{PC}} = 922$  Hz,  $\text{C}^1$  of CNR]; 149.3 [s, 2C,  $^1J_{\text{PC}} = 893$  Hz,  $\text{C}^{1'}$  of *p*-tolyl];  $\delta(^{195}\text{Pt}) = -4055.5$  [s, 1Pt, Pt center].

## ۲-۴- جزئیات محاسبات تئوری

محاسبات تابع چگالی (DFT) توسط برنامه‌ی Gaussian03 [۳۵] و با استفاده از روش B3LYP اجرا شد [۳۶-۳۸]. کد دستور LANL2DZ برای توصیف پلاتین و کد دستور 6-31G(d) برای توصیف سایر اتم‌ها انتخاب شد [۳۹ و ۴۰]. همچنین هندسه‌ی کمپلکس‌ها به‌طور کامل با استفاده از روش DFT بدون اعمال هیچ‌گونه محدودیت‌های تقارنی بهینه‌سازی شدند.

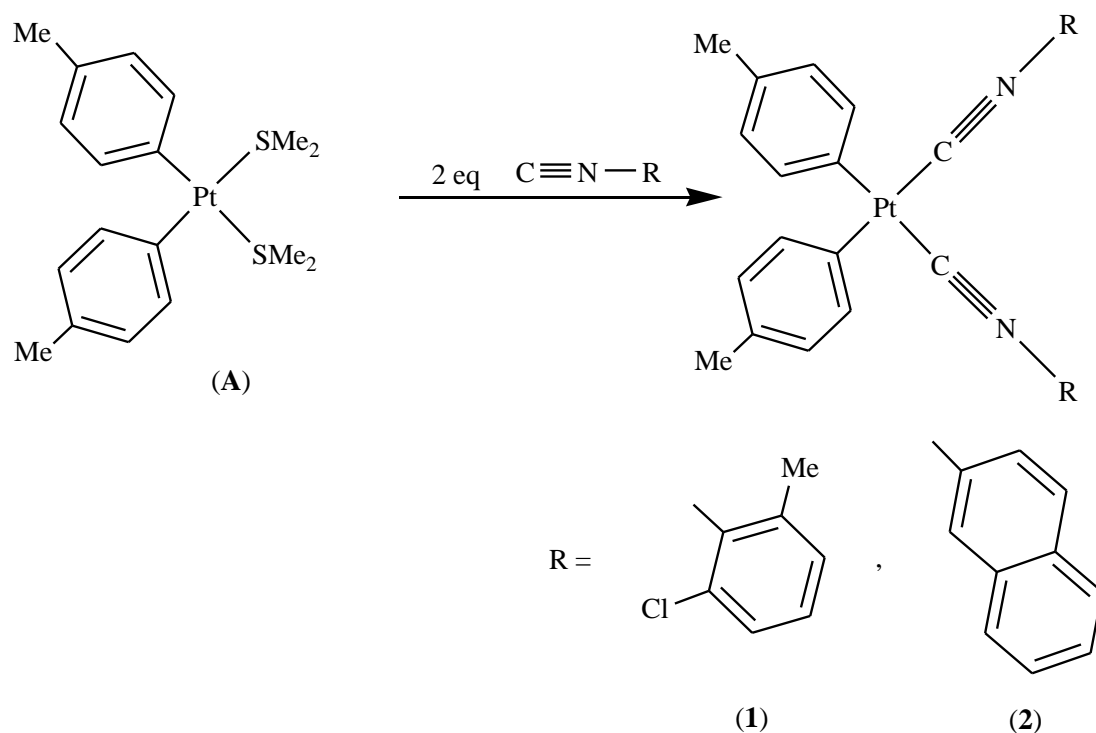
## ۲-۵- محاسبات داکینگ مولکولی

برای ارزیابی نحوه برهم‌کنش ترکیبات سنتز شده با DNA، از داکینگ مولکولی استفاده شد و نقشه ۳-بعدی اتصال این ترکیبات به جایگاه فعال DNA حاصل شد. این نقشه‌ها با استفاده از نرم‌افزارهای AutoDock Tools 1.5.6 ایجاد شده‌اند. انواع ساختارهای مختلف DNA با کدهای متفاوت (1Lu5, 1BNA) از بانک اطلاعات پروتئین‌ها استخراج شدند [۴۱-۴۴].

## ۳- نتایج و بحث

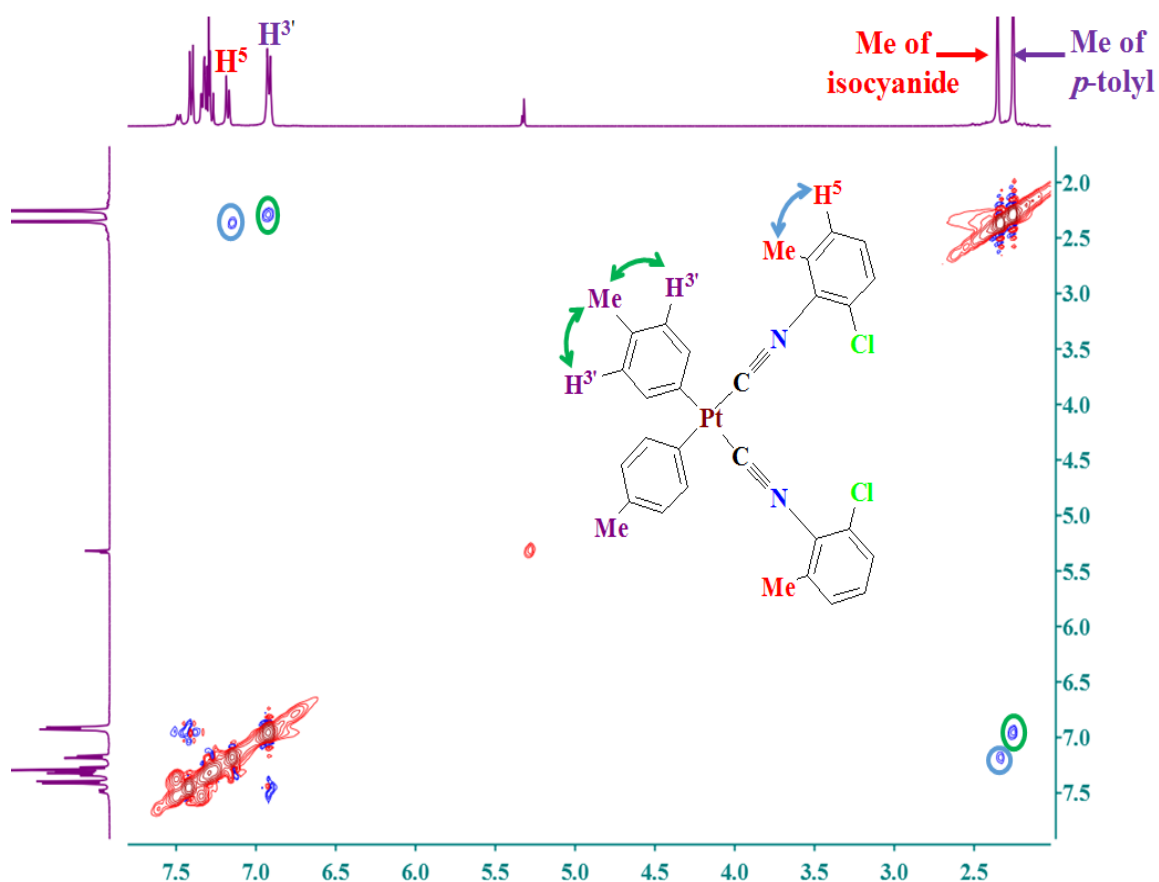
### ۳-۱- سنتز و شناسایی کمپلکس‌های پلاتین (II) حاوی لیگاند ایزوسیانید

روش کلی سنتز کمپلکس‌ها در طرح ۲ نشان داده شده است. واکنش کمپلکس  $A, cis-[Pt(p\text{-tolyl})_2(SMe_2)_2]$  [۳۴] با ۲ اکی‌والان از لیگاندهای مختلف ایزوسیانید در حلال  $CH_2Cl_2$  و در دمای محیط منجر به تشکیل کمپلکس‌های  $[Pt(p\text{-tolyl})_2(CNR)_2]$ , (R = 2-chloro-6-methylphenyl (1) and R = 2-naphtyl (2)) همانطور که در طرح ۲ نشان داده شده است، لیگاندهای فعال دی‌متیل سولفید [۴۵] در کمپلکس A با لیگاند ایزوسیانید جایگزین می‌شوند. با استفاده از طیف‌بینی NMR که شامل تکنیک‌های یک بعدی ( $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{195}Pt$ )، دوبعدی (HSQC و HH COSY) و همچنین تکنیک  $DEPT 135^\circ$  است ساختار کمپلکس‌ها در محلول مورد بررسی قرار گرفت (داده‌های عددی برای طیف‌بینی NMR در بخش تجربی گردآوری شده است).



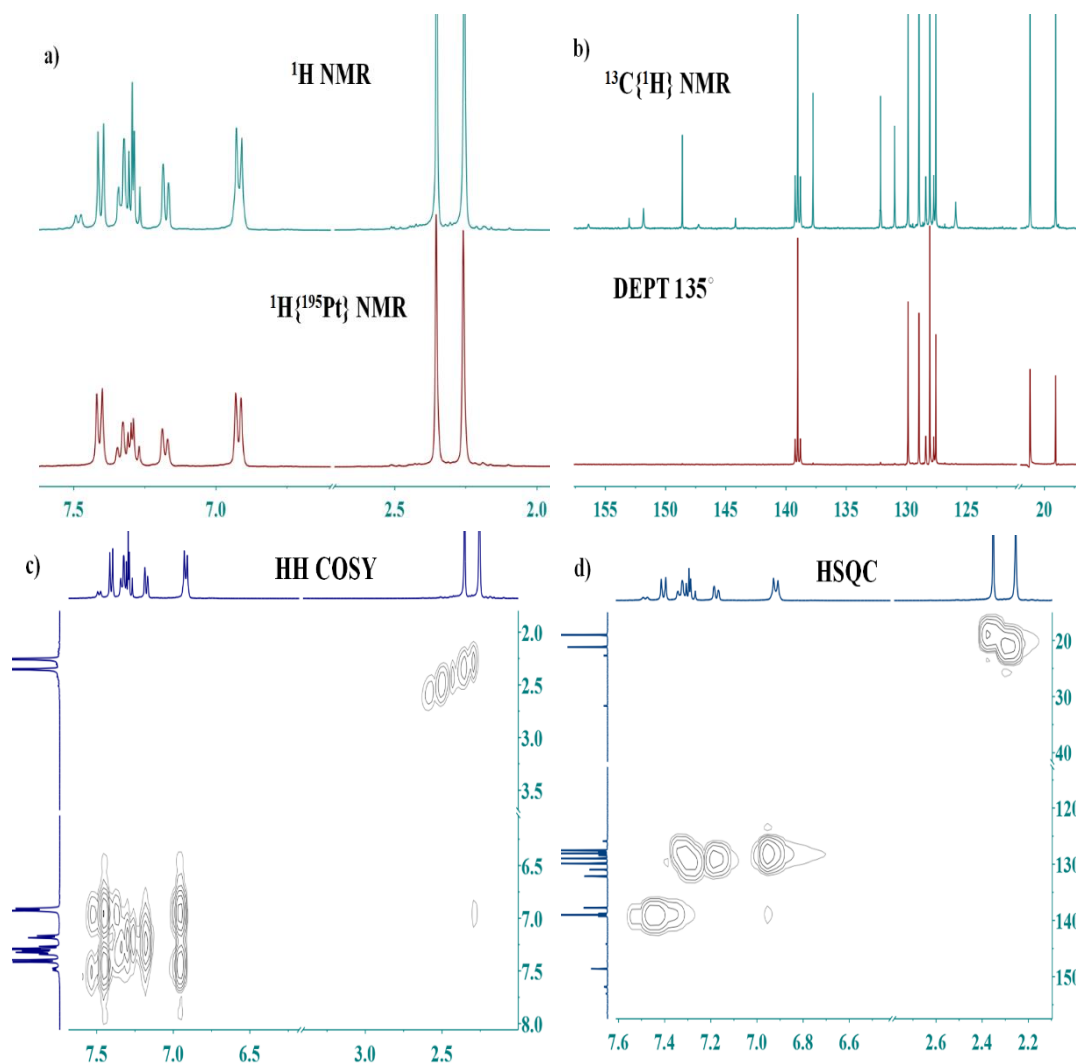
طرح ۲. روش سنتز کمپلکس‌های ۱ و ۲ در دمای محیط.

به منظور جلوگیری از تکرار، کمپلکس ۱ جهت بررسی طیف‌های NMR انتخاب شده است، چون ساختار کمپلکس ۲ بسیار شبیه کمپلکس ۱ است و اطلاعات NMR کمپلکس ۲ در قسمت تجربی ذکر شده است. همه‌ی طیف‌های NMR مورد نیاز کمپلکس ۱ در شکل‌های ۱-۳ آورده شده‌اند. در طیف  $^1\text{H-NMR}$ ، کمپلکس ۱، دو پیک یکتایی در  $\delta = 2/22$  ppm و  $\delta = 2/32$  مشاهده شد که به ترتیب مربوط به گروه‌های متیل در لیگاند‌های *p*-tolyl و ایزوسیانید است. از طیف HH-NOESY، کمپلکس ۱، برای تشخیص گروه‌های متیل استفاده شد، که این طیف بیانگر ارتباط NOE بین پروتون‌های متیل هر دو لیگاند با پروتون‌های حلقه‌های آروماتیک (شکل ۱) است. طیف HH-NOESY، ارتباط قطری واضح بین گروه‌های متیل *p*-tolyl در  $\delta = 2/22$  ppm و  $\delta = 6/88$  ppm را نشان می‌دهد. همچنین ارتباط قطری دیگری بین گروه‌های متیل لیگاند‌های ایزوسیانید و  $\text{H}^5$  اتم‌های هیدروژن ایزوسیانید به ترتیب در  $\delta = 2/32$  ppm و  $\delta = 7/14$  ppm برقرار است که زمینه‌ی تشخیص پیک‌های متیل را فراهم می‌کند (شکل ۱). در ناحیه‌ی آروماتیک ۵ پیک مختلف وجود دارد که ناحیه‌ی بین  $\delta = 7/14$  ppm تا  $\delta = 7/29$  ppm به پروتون‌های  $\text{H}^3$ ،  $\text{H}^4$  و  $\text{H}^5$  لیگاند CNR مربوط می‌شود. همچنین دو پیک دوتایی متمایز در  $\delta = 6/88$  ppm و  $\delta = 7/37$  ppm به ترتیب مربوط به پروتون‌های  $\text{H}^3$  و  $\text{H}^2$  لیگاند‌های *p*-tolyl در کمپلکس ۱ هستند. پروتون‌های  $\text{H}^2$  با مرکز پلاتین با ثابت جفت شدگی  $J_{\text{PtH}} = 63/3$  Hz، جفت می‌شود که ستلایت‌های پلاتین مشاهده شده در این کمپلکس، در طیف  $^1\text{H}\{^{195}\text{Pt}\}$  NMR مربوطه حذف می‌شود (شکل ۲a).



شکل ۱. طیف HH-NOESY کمپلکس ۱ در حلال  $CDCl_3$ .

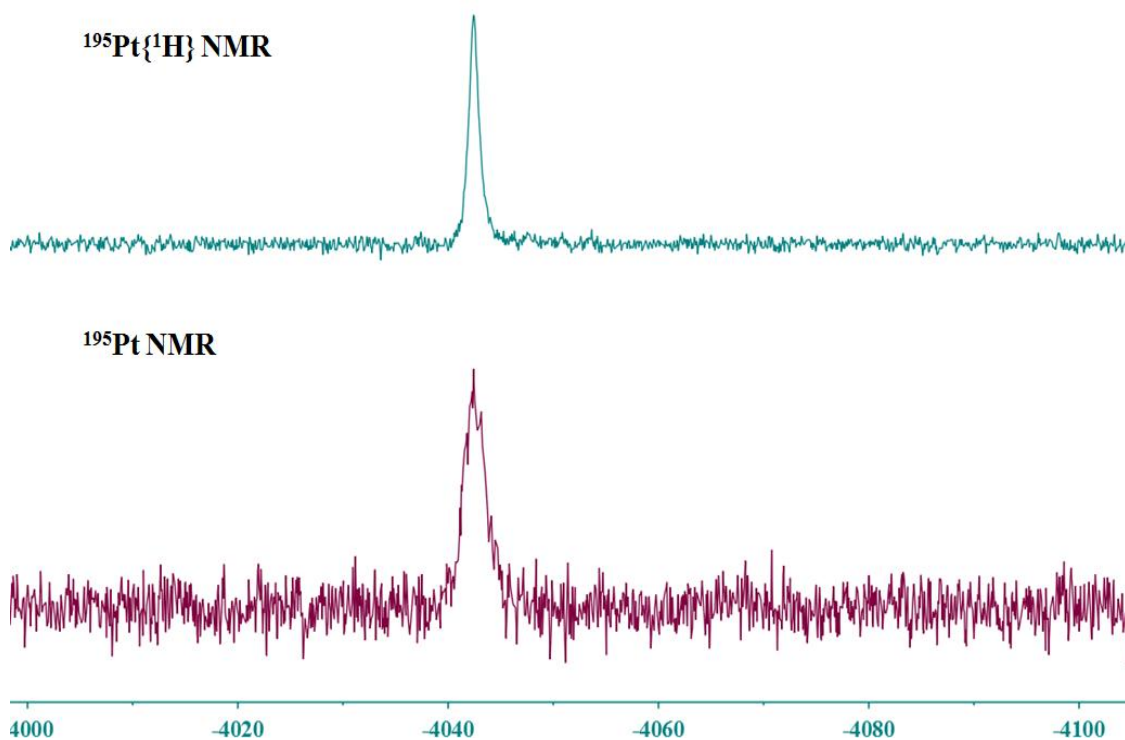
مشابه طیف  $^1H$ NMR، در ناحیهی آلیفاتیک طیف  $^{13}C\{^1H\}$ NMR، کمپلکس ۱، دو پیک یکتایی برای گروه‌های متیل CNR ( $\delta = 19/1$  ppm) و  $p$ -tolyl ( $\delta = 21/2$  ppm) مشاهده می‌شود. پیک مربوط به  $C^{2'}$  گروه  $p$ -tolyl در شیفت شیمیایی ppm ۱۲۸/۱ به صورت یکتایی همراه با ستلایت‌های پلاتین ( $^2J_{PtC} = 67$  Hz) ظاهر می‌شود. کربن  $C^{3'}$  نیز با مرکز پلاتین جفت شده ( $^3J_{PtC} = 44$  Hz) و یک پیک یکتایی در  $\delta = 139/1$  ppm ایجاد می‌کند. پیک‌های  $C^{1'}$  گروه  $p$ -tolyl و  $C^1$  لیگاند CNR (هر دو مجاور مرکز پلاتین هستند) به ترتیب در  $\delta = 148/7$  ppm ( $^1J_{PtC} = 889$  Hz) و  $\delta = 151/9$  ppm ( $^1J_{PtC} = 920$  Hz) ظاهر می‌شوند، که هر دو نشانگر ثابت جفت شدگی بزرگ با مرکز پلاتین هستند. از آنجایی که این دو پیک مشاهده شده در این نواحی مربوط به کربن نوع چهارم هستند، در طیف DEPT  $135^\circ$  مربوطه‌شان ظاهر نمی‌شوند (شکل ۲b). لازم به ذکر هست به منظور تعیین دقیق سیگنال‌های مشاهده شده در طیف‌های  $^1H$ NMR و  $^{13}C\{^1H\}$ NMR کمپلکس ۱ به ترتیب از تکنیک‌های دوبعدی HH COSY و HSQC کمک گرفته شده است (شکل‌های ۲c و ۲d). نهایتاً طیف  $^{195}Pt$ NMR، کمپلکس ۱، دارای یک پیک چندتایی در  $\delta = -4026/3$  ppm است که ناشی از جفت شدن مرکز پلاتینی با پروتون‌های گروه  $p$ -tolyl است، هر چند این پیک چندتایی پهن به یک پیک تیز در طیف  $^{195}Pt\{^1H\}$ NMR تبدیل می‌گردد (شکل ۳).



شکل ۲. a) مقایسه‌ی بین نواحی آروماتیک طیف‌های  $^1\text{H}\{^{195}\text{Pt}\}$  NMR و  $^1\text{H}$  NMR برای کمپلکس ۱. b) مقایسه‌ی بین نواحی آروماتیک طیف-های  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR و  $^{13}\text{C}$  NMR برای کمپلکس ۱. c) طیف HH COSY و d) طیف HSQC برای کمپلکس ۱.

### ۲-۳- محاسبات DFT

برای اینکه مقایسه‌ی بهتری بین ساختارهای کمپلکس‌ها داشته باشیم، بهینه‌سازی کمپلکس‌های ۱ و ۲ توسط روش محاسباتی DFT صورت گرفت. حالت‌های پایه برای هر دو کمپلکس در حلال  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  بهینه شد. نتایج حاصل شده بیانگر آن است که کمپلکس ۱ به مقدار  $37 \text{ kJmol}^{-1}$  پایدارتر از کمپلکس ۲ است. زیرا لیگاندهای ایزوسیانیید در کمپلکس ۱ دارای ممانعت فضایی کمتری هستند.



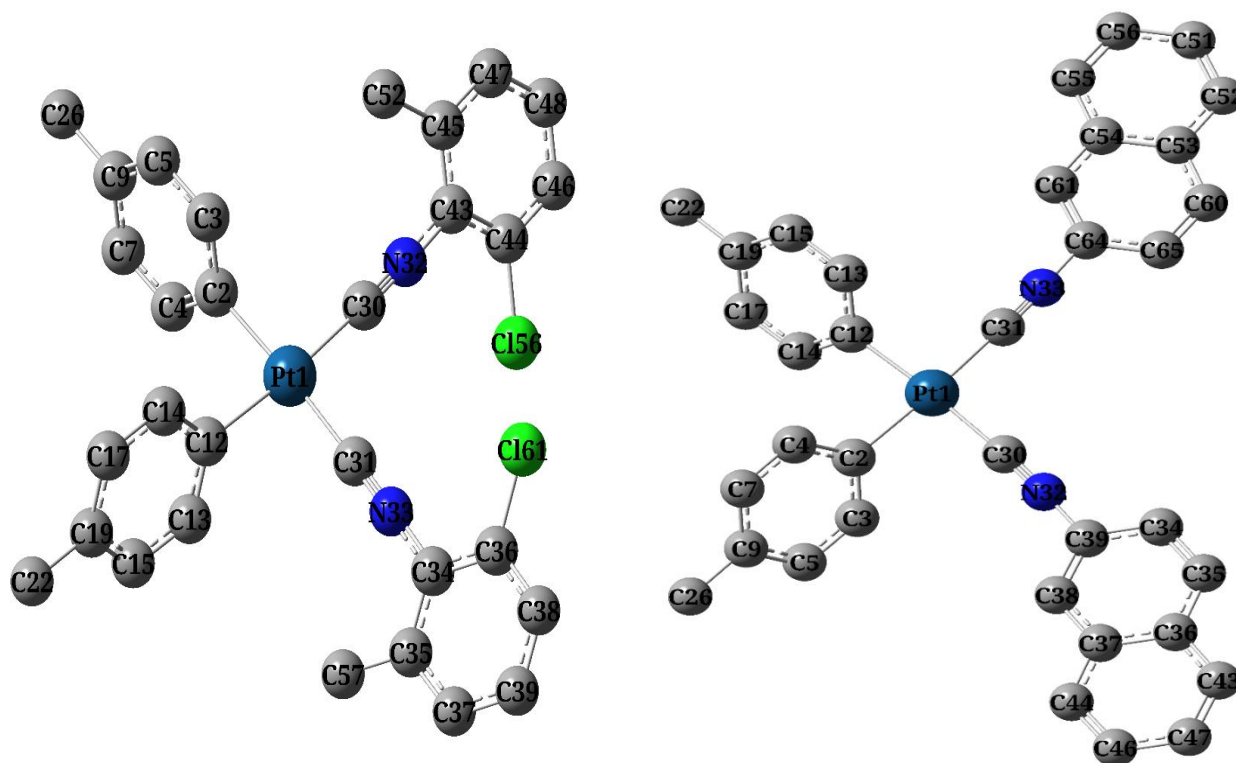
شکل ۳. مقایسه‌ی بین طیف‌های  $^{195}\text{PtNMR}$  و  $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$  کمپلکس ۱.

برای کمپلکس ۱ همه‌ی حلقه‌های لیگاندهای *p*-tolyl و *CNR* تقریباً عمود بر صفحه‌ی مولکول است. مشابه با کمپلکس ۱، در کمپلکس ۲، حلقه‌های *p*-tolyl عمود بر صفحه‌ی مولکول است، در حالی که بخش‌های نفتیل لیگاند ایزوسیانیید موازی با صفحه‌ی مولکول قرار گرفته‌اند. در ساختارهای بهینه شده، طول پیوندهای  $\text{Pt-C}_{p\text{-tolyl}}$  تقریباً برابر با یکدیگر است. این مشاهده بیانگر مقادیر یکسانی از اثر ترانس برای لیگاندهای ایزوسیانیید است. زوایای  $\text{C-Pt-C}$  تقریباً  $90^\circ$  است که مبین این واقعیت است که هندسه‌ی اطراف مراکز پلاتین بسیار شبیه به ساختار مسطح مربعی ایده‌آل است. شکل ۴ نشانگر ساختارهای بهینه شده کمپلکس های ۱ و ۲ در حلال  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  است. پارامترهای هندسی منتخب برای کمپلکس های ۱ و ۲ در جدول ۱ خلاصه شده است.

جدول ۱. پارامترهای هندسی برای کمپلکس‌های ۱ و ۲ (طول پیوندها (Å) و زوایا ( $^\circ$ )).

Complex 1		Complex 2	
Pt1-C30	2.00272	Pt1-C30	2.00440
Pt1-C31	2.00357	Pt1-C31	2.00436
Pt1-C2	2.07506	Pt1-C2	2.07575
Pt1-C12	2.07595	Pt1-C12	2.07495
C30-Pt1-C2	88.18559	C30-Pt1-C2	87.65288
C2-Pt1-C12	86.60999	C2-Pt1-C12	88.14104
C12-Pt1-C31	88.94197	C12-Pt1-C31	88.10956
C31-Pt1-C30	96.26363	C31-Pt1-C30	96.10835
C30-Pt1-C12	174.79408	C30-Pt1-C12	175.74251
C2-Pt1-C31	175.49036	C2-Pt1-C31	176.08865





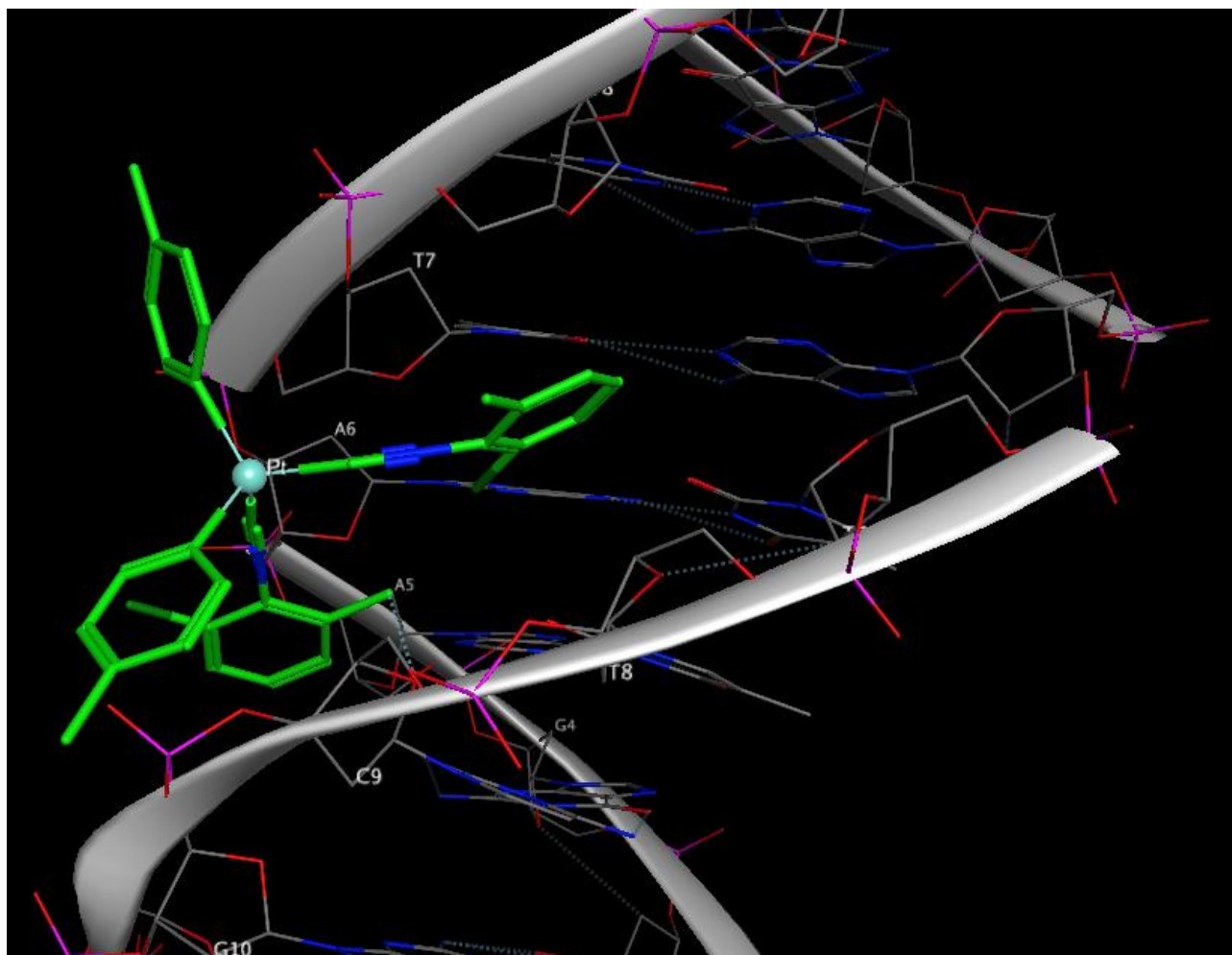
شکل ۴. ساختارهای بهینه شده کمپلکس ۱ (چپ) کمپلکس ۲ (راست) در حلال  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . اتم‌های هیدروژن برای وضوح بیشتر حذف شده‌اند.

### ۳-۳- مطالعات داکینگ مولکولی

بر طبق یافته‌های علمی، مکانیسم واکنش کمپلکس‌های ضد سرطان پلاتینی از طریق برهم‌کنش با جفت بازهای DNA صورت می‌گیرد [۴۶ و ۱۵-۱۳]. از این رو، مطالعات داکینگ مولکولی بر روی کمپلکس‌های پلاتین (II) برای تعیین جایگاه ویژه اتصال، حالت اتصال و هندسه اتصال‌شان به DNA مورد استفاده قرار می‌گیرد. انرژی‌های اتصال کمپلکس‌های پلاتین (II) سنتز شده در این پژوهش با دو ساختار متفاوت از DNA در جدول ۲ ارائه شده است. بیشترین انرژی‌های اتصال ( $\text{kcal/mol}$ ) از داده‌های خروجی برنامه AutoDock dlگ به عنوان نتیجه در هر اجرا در نظر گرفته شده است. همانطور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود کمپلکس ۱ انرژی‌های اتصال داکینگ افزایش یافته ( $-14.18 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ ) را در اتصال به 1BNA نشان داد. علاوه بر آن کمپلکس ۲ انرژی‌های اتصال داکینگ کمتری را ( $-12.61 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ ) در اتصال به 1BNA به نمایش گذاشت. احتمالاً کاهش انرژی اتصال در کمپلکس ۲ مربوط به ممانعت فضایی گروه‌های نفتیل در لیگاندهای ایزوسیانیید در این کمپلکس است که در محاسبات تئوری نیز مشاهده گردید. این روند انرژی نیز در اتصال این کمپلکس‌ها به ILU5 نیز حاصل گردید (جدول ۲). نتایج داکینگ مولکولی حاکی از آن است که کمپلکس ۱ با شیار جزئی از DNA برهم‌کنش می‌کند (شکل ۵). همچنین گروه‌های *p*-tolyl متصل شده به مرکز پلاتینی در این کمپلکس به دور از جفت بازها در شیار جزئی قرار می‌گیرند. اما گروه‌های فنیل که به ایزوسیانیید متصل‌اند کاملاً منطبق با شیارهای جزئی DNA هستند. علاوه بر این، کمپلکس ۱ از طریق گروه‌های متیل متصل به لیگاند ایزوسیانیید با جفت بازهای C9، G10، G4 و C11 موجود در ساختار DNA برهم‌کنش می‌کند.

جدول ۲. مطالعات داکینگ مولکولی بر روی کمپلکس های ۱ و ۲ با ساختار DNA.

Complex/Receptor	Docking binding energy (Kcal/mol)	
	1BNA	1LU5
1	-14.18	-13.91
2	-12.61	-12.27



شکل ۵. برهمکنش های سه بعدی لیگاندهای پذیرنده در کمپلکس ۱ با DNA (1BNA).

#### ۴- نتیجه گیری

در این پژوهش، سنتز و شناسایی کمپلکس های جدید آلی فلزی پلاتینی ۱ و ۲ که حاوی دو لیگاند آریلی و همچنین دو لیگاند ایزوسیانییدی هستند، گزارش شده است. بطور جالب توجهی مراکز پلاتینی در این کمپلکس ها توسط چهار لیگاند دهنده ی کربن احاطه شده اند که چنین چیزی در این گونه کمپلکس های پلاتینی نادر است. کمپلکس های سنتز شده توسط تکنیک های مختلف NMR شناسایی شدند. بهینه سازی DFT ساختارها در حلال  $CH_2Cl_2$  بیانگر این واقعیت است که کمپلکس ۱ بطور قابل توجهی پایدارتر از کمپلکس ۲ است. ساختارهای بهینه شده کمپلکس ها توسط DFT، نشان دادند که گروه های *p*-tolyl در هر

دو کمپلکس تقریباً عمود بر صفحه‌ی مولکول هستند. هندسه‌های بهینه شده مؤید این واقعیت است که یک ساختار مسطح مربعی برای هر دو کمپلکس در دسترس است. اندازه‌گیری مقادیر طول پیوندها نشان می‌دهد که مقادیر اثر ترانس برای لیگاندهای ایزوسیانیید در هر دو کمپلکس ۱ و ۲ تقریباً یکسان است. توانایی برهمکنش کمپلکس‌های ۱ و ۲ با DNA توسط مدل‌سازی مولکولی به منظور تعیین جایگاه ویژه اتصال، حالت اتصال و بهترین هندسه آن‌ها (با توجه به انرژی اتصال‌شان با DNA) مورد ارزیابی قرار گرفت. مدل داکینگ مولکولی نشان داد که این کمپلکس‌ها از طریق حالت اتصال شیاری به DNA متصل می‌شوند. همچنین انرژی‌های اتصال بدست آمده از داکینگ نشان داد که کمپلکس ۱ دارای انرژی بیشتری نسبت به کمپلکس ۲ است و کمپلکس ۱ می‌تواند کاندیدای خوبی، به عنوان یک عامل ضد سرطان باشد.

### ۵- تقدیر و تشکر

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

### ۶- مراجع

- [1] T. C. Johnstone, K. Suntharalingam and S. J. Lippard, *Chem. Rev.*, **116** (2016) 3436.
- [2] L. Kelland, *Nat. Rev. Cancer*, **7** (2007).
- [3] S. R. McWhinney, R. M. Goldberg and H. L. McLeod, *Mol. Cancer Ther.*, **8** (2009) 10.
- [4] A. S. Abu-Surrah and M. Kettunen, *Curr. Med. Chem.*, **13** (2006) 1337.
- [5] M. Patra, S. G. Awuah and S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, **138** (2016) 12541.
- [6] J. J. Wilson and S. J. Lippard, *Chem. Rev.*, **114** (2014) 4470.
- [7] D.-L. Ma, C.-M. Che and S.-C. Yan, *J. Am. Chem. Soc.*, **131** (2008) 1835.
- [8] Z.-F. Chen, Q.-P. Qin, J.-L. Qin, Y.-C. Liu, K.-B. Huang, Y.-L. Li, T. Meng, G.-H. Zhang, Y. Peng and X.-J. Luo, *Chemotherapy*, **3** (2015) 6.
- [9] A. Zamora, S. A. Pérez, V. Rodríguez, C. Janiak, G. S. Yellol and J. Ruiz, *J. Med. Chem.*, **58** (2015) 1320.
- [10] J. Berenguer, J. Pichel, N. Gimenez, E. Lalinde, M. Moreno and S. Pineiro-Hermida, *Dalton Trans.*, **44** (2015) 18839.
- [11] A. Esmailbeig, H. Samouei, S. Abedanzadeh and Z. Amirghofran, *J. Organomet. Chem.*, **696** (2011) 3135.
- [12] F. Samari, B. Hemmateenejad, M. Shamsipur, M. Rashidi and H. Samouei, *Inorg. Chem.*, **51** (2012) 3454.
- [13] M. Fereidoonzhad, B. Kaboudin, T. Mirzaee, R. Babadi Aghakhanpour, M. Golbon Haghghi, Z. Faghhi, Z. Faghhi, Z. Ahmadipour, B. Notash and H. R. Shahsavari, *Organometallics*, **36** (2017) 1707.

- [14] M. Fereidoonzhad, M. Niazi, Z. Ahmadipour, T. Mirzaee, Z. Faghieh, Z. Faghieh and H. R. Shahsavari, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2017** (2017) 2247.
- [15] M. Fereidoonzhad, M. Niazi, M. Shahmohammadi Beni, S. Mohammadi, Z. Faghieh, Z. Faghieh and H. R. Shahsavari, *ChemMedChem.*, **12** (2017) 456.
- [16] M. Frezza, Q. P. Dou, Y. Xiao, H. Samouei, M. Rashidi, F. Samari and B. Hemmateenejad, *J. Med. Chem.*, **54** (2011) 6166.
- [17] S.-W. Lai, H.-W. Lam, W. Lu, K.-K. Cheung and C.-M. Che, *Organometallics*, **21** (2002) 226.
- [18] M. Baya, Ú. Belío, J. Forniés, A. Martín, M. Perálvarez and V. Sicilia, *Inorg. Chim. Acta*, **424** (2015) 136.
- [19] M. Jin, T. Seki and H. Ito, *Chem. Commun.*, **52** (2016) 8083.
- [20] C. Wu, H.-F. Chen, K.-T. Wong and M. E. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.*, **132** (2010) 3133.
- [21] J. Li, P. I. Djurovich, B. D. Alleyne, M. Yousufuddin, N. N. Ho, J. C. Thomas, J. C. Peters, R. Bau and M. E. Thompson, *Inorg. Chem.*, **44** (2005) 1713.
- [22] A. A. Melekhova, A. S. Novikov, K. V. Luzyanin, N. A. Bokach, G. L. Starova, V. V. Gurzhiy and V. Y. Kukushkin, *Inorg. Chim. Acta*, **434** (2015) 31.
- [23] C.-F. Leung, S.-M. Ng, J. Xiang, W.-Y. Wong, M. H.-W. Lam, C.-C. Ko and T.-C. Lau, *Organometallics*, **28** (2009) 5709.
- [24] T. G. Appleton, R. D. Berry, J. R. Hall and D. W. Neale, *J. Organomet. Chem.*, **342** (1988) 399.
- [25] A. Balazs, K. Johnson and G. Whitesides, *Inorg. Chem.*, **21** (1982) 2162.
- [26] T. M. Miller and G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.*, **110** (1988) 3164.
- [27] J. s. R. Berenguer, J. Fernández, E. Lalinde and S. Sánchez, *Organometallics*, **32** (2013) 835.
- [28] M. Basato, F. Benetollo, G. Facchin, R. A. Michelin, M. Mozzon, S. Pugliese, P. Sgarbossa, S. M. Sbovata and A. Tassan, *J. Organomet. Chem.*, **689** (2004) 454.
- [29] S. M. Drew, D. E. Janzen, C. E. Buss, D. I. MacEwan, K. M. Dublin and K. R. Mann, *J. Am. Chem. Soc.*, **123** (2001) 8414.
- [30] A. Mayr, S. Wang, K.-K. Cheung and M. Hong, *J. Am. Chem. Soc.*, **684** (2003) 287.
- [31] S. M. Drew, D. E. Janzen and K. R. Mann, *Anal. Chem.*, **74** (2002) 2547.
- [32] C. E. Buss and K. R. Mann, *J. Am. Chem. Soc.*, **124** (2002) 1031.
- [33] D. Vicenzi, P. Sgarbossa, A. Biffis, C. Tubaro, M. Basato, R. A. Michelin, A. Lanza, F. Nestola, S. Bogianni and P. Pastore, *Organometallics*, **32** (2013) 7153.
- [34] M. Rashidi, M. Hashemi, M. Khorasani-Motlagh and R. J. Puddephatt, *Organometallics*, **19** (2000) 2751.
- [35] M. J. Frisch, N. Rega, G. A. Petersson, G. W. Trucks, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, J. C. Burant, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. B. Schlegel, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, J. M. Millam, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, G. E. Scuseria, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C.

- Pomelli, S. S. Iyengar, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, M. A. Robb, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, J. Tomasi, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. R. Cheeseman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, V. Barone, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, J. A. Montgomery Jr, R. L. Martin, D. J. Fox, B. Mennucci, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, T. Vreven, M. W. Wong, M. Cossi, C. Gonzalez, J. A. Pople, K. N. Kudin and G. Scalmani, *Gaussian 03, Revision C.02* (2004).
- [36] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **98** (1993) 5648.
- [37] B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll and H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.*, **157** (1989) 200.
- [38] C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **37** (1988) 785.
- [39] W. R. Wadt and P. J. Hay, *J. Chem. Phys.*, **82** (1985) 284.
- [40] L. E. Roy, P. J. Hay and R. L. Martin, *J. Chem. Theory Comput.*, **4** (2008) 1029.
- [41] N. Eswar, D. Eramian, B. Webb, M.-Y. Shen and A. Sali, *Structure proteomics: high-throughput methods* (2008) 145.
- [42] A. Mojaddami, A. Sakhteman, M. Fereidoonzhad, Z. Faghieh, A. Najdian, S. Khabnadideh, H. Sadeghpour and Z. Rezaei, *Res. Pharm. Sci.*, **12** (2017) 21.
- [43] S. Zare, M. Fereidoonzhad, D. Afshar and Z. Ramezani, *Comput. Biol. Chem.*, **67** (2017) 22.
- [44] M. Fereidoonzhad, Z. Faghieh, A. Mojaddami, S. Tabaei and Z. Rezaei, *J. Sci., Islam. Repub. Iran*, **27** (2016) 39.
- [45] S. Jamali and S. Abedanzadeh, *J. Appl. Chem.*, **12** (2018) DOI: 10.22075/CHEM.2017.10794.1049.
- [46] R. Eshaghi Malekshaha, M. Salehia and A. Khaleghian, *J. Appl. Chem.*, **11** (2017) 165.

