

سنتز و شناسایی طیفی کمپلکس جدید دو هسته ای اورگانوپلاتین (IV) - قلع: بررسی

اثرهای سمیت بر روی رده‌های سلولی MDA-MB-468 سرطان پستان و U-87MG

گلیوبلاستوما چند شکلی

بدری زمان مومنی^{۱*}، نسترن فتحی^۱، عباس بیگلری^۲، زهرا شهسواری^۳

^۱ گروه شیمی معدنی، دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران

^۲ دانشکده شیمی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه زنجان، زنجان، ایران

^۳ گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۶/۲۶

تاریخ تصحیح: ۹۸/۰۶/۰۵

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۲/۲۴

چکیده

واکنش کمپلکس $[PtMe_2(4,4'-Me_2bpy)] [PtMe_2(4,4'-Me_2bpy)]$ و $[SnMe_2(NCS)_2]$ با نسبت مولی ۱:۱ منجر به تشکیل کمپلکس $[PtMe_2(SnMe_2NCS)(SCN)(4,4'-Me_2bpy)]$ از طریق شکسته شدن پیوند $Sn-NCS$ شد. این کمپلکس به طور کامل به وسیله تجزیه عنصری، طیف سنجی فرورسرخ (IR)، طیف سنجی رزونانس مغناطیس هسته $(NMR) ({}^{13}C, {}^{195}Pt, DEPT-135, HSQC)$ ، و طیف سنجی مرئی - فرابنفش (UV-Vis) شناسایی شد. داده‌های حاصل از NMR نشان می‌دهند که محصول عمده واکنش اکسایش-افزایش، محصول سینتیکی ترانس است. نتایج IR نشان دهنده تشکیل پیوند های تیوسیانات $Pt-SCN$ و ایزوتیوسیانات $Sn-NCS$ در کمپلکس $[PtMe_2(SnMe_2NCS)(SCN)(4,4'-Me_2bpy)]$ است. اثر سمیت کمپلکس $[PtMe_2(SnMe_2NCS)(SCN)(4,4'-Me_2bpy)]$ و دو کمپلکس هم خانواده $[PtMe_2(SnEt_2Cl)Cl(4,4'-Me_2bpy)]$ و $[PtMe_2(SnEt_2Cl)Cl(4,4'-Me_2bpy)]$ بر زیستایی دو رده سلولی MDA-MB-468 سرطان پستان و U-87MG گلیوبلاستوما چند شکلی در غلظت های مختلف به وسیله روش MTT ارزیابی شد. نتایج نشان می‌دهند که کمپلکس $[PtMe_2(SnEt_2Cl)(Cl)(4,4'-Me_2bpy)]$ بیشترین اثر سمیت سلولی نسبت به رده‌های سلولی MDA-MB-468 و U-87MG به ترتیب با IC_{50} برابر با $28/02$ و $27/52 \mu M$ از خود نشان داد.

کلمات کلیدی: اورگانو پلاتین، اورگانو قلع، اکسایش-افزایش، طیف سنجی، رده‌های سلولی، سمیت.

۱- مقدمه

واکنش‌های اکسایش-افزایشی پلاتین (II) یکی از واکنش‌های شناخته شده در شیمی آلی فلزی هستند. این واکنش‌ها به دلیل اهمیت در کاتالیزورها، شیمی ابرمولکول‌ها، و داروهای ضد سرطان از توجه روزافزونی برخوردار هستند [۱-۳]. به طور کلی، واکنش‌های اکسایش-افزایش عبارت‌اند از واکنش افزایش مولکول A-B به اتم فلزی که با افزایش عدد

کوئوردیناسیون

و عدد اکسایش مرکز فلزی همراه است [۴]. برای مثال، محصلول واکنش افزایش-اکسایش واکنشگرهایی با پیوند قلع(IV)-هالوژن به کمپلکس‌های دی‌ایمینی پلاتین(II)، کمپلکس‌های استانیل پلاتین(IV) هستند. کمپلکس‌هایی با پیوند Pt-Sn یکی از مهم‌ترین حدواسط‌ها در واکنش‌های کاتالیزوری همگن هستند و این امر انگیزه مهمی در زمینه مطالعات بیشتر در زمینه شیمی کمپلکس‌هایی شامل پیوند Pt-Sn را فراهم نموده است [۱۳-۵]. واکنش-های کمپلکس‌های دی‌متیل پلاتین(II) و ترکیب‌های اورگانوقلع(IV) می‌توانند به سه صورت انجام گیرند. این واکنش‌ها می‌توانند به صورت مخلوط تعادلی از کمپلکس‌های اولیه و محصولات اکسایش-افزایشی [۱۰ و ۹] و یا محصولات افزایشی ناشی از واکنش خود تجمعی میان یون هالید در محصولات اکسایش-افزایشی و اورگانوقلع اولیه [۱۲ و ۱۱] و سرانجام محصولات اکسایش-افزایشی با پیکربندی ترانس پیش روند [۱۳]. در همین راستا و برای نخستین بار ما واکنش‌های اکسایش-افزایش کمپلکس دی اورگانو قلع(IV) $[SnMe_2(NCS)_2]$ و برخی کمپلکس‌های دی‌متیل پلاتین(II) را بررسی کردیم که نتایج نشان دادند که محصول اکسایش-افزایش *trans*- $[PtMe_2(SnMe_2NCS)(SCN)(NN)] = NN$ ، ۲،۲-بی‌پیریدین؛ ۵،۵-دی‌متیل-۲،۲-بی‌پیریدین؛ ۱،۱-فنانترویلین؛ ۷،۴-دی‌فنیل-۱،۱-فنانترویلین) به عنوان تنها محصول واکنش است [۱۴].

سرطان از جمله مشکلات جدی سلامت جوامع امروزی است که تلاش‌های بسیار گسترده‌ای برای مقابله با آن در حال انجام است. در بسیاری از موارد سلول‌های سرطانی می‌توانند با راه‌کارهای درمانی ارابه شده مقابله کرده و حتی در برخی موارد با مقاومت به درمان دارویی از داروهای استفاده شده در جهت رشد سریعتر تومور بهره ببرند. بنابراین، دانشمندان تمرکز بسیاری برای سنتز داروهای مؤثرتر در سطح بین‌المللی به کار بسته‌اند. داروهایی بر پایه پلاتین از فعال‌ترین و متداول‌ترین روش‌های درمانی برای بهبود طیف گسترده‌ای از سرطان‌ها به‌شمار می‌روند [۱۵]. اولین ترکیب بر پایه پلاتین، سیس دی‌آمین دی‌کلرو پلاتین(II) (سیس پلاتین) است که برای درمان انواع متفاوتی از سرطان استفاده شده است [۱۶]. علی‌رغم موفقیت قابل توجه سیس پلاتین در درمان انواع گوناگون از سرطان، مصرف سیس پلاتین با محدودیت‌های پزشکی متفاوتی مانند ایجاد نارسایی کلیوی، ضعف عضلانی، مشکلات شنوایی و مشکلات سیستم عصبی روبرو است [۱۷]. وجود این عوارض جانبی، منجر به علاقه بیشتر جهت دستیابی به داروهای مؤثر بر پایه فلز پلاتین با عوارض کمتر شده است. امروزه، طیف وسیعی از مطالعات ضد سرطان بر پایه بررسی تأثیر کمپلکس‌های جدید پلاتین بر روی انواع گوناگونی از سلول‌های سرطانی استوار است [۲۰-۱۸]. کمپلکس‌های پلاتین(IV)، ترکیب‌های نو ظهور در این عرصه به شمار می‌روند که نتایج حاکی از پیشرفت این دسته از کمپلکس‌ها در مقابله با سلول‌های سرطانی است [۲۳-۲۱]. مزایایی همچون امکان استفاده خوراکی، سمیت بیشتر علیه سلول‌های سرطانی، عدم ایجاد مقاومت دارویی و عوارض جانبی کمتر موجب توجه بیشتر به این

کمپلکس‌ها شده است [۲۴-۲۷]. علاوه بر خواص ضد سرطان کمپلکس‌های پلاتین، ترکیب‌های آلی قلع نیز از دیگر ترکیب‌های شناخته شده به عنوان ترکیب‌های ضد سرطان هستند. قابلیت ضد سرطان کمپلکس‌های اورگانوقلع وابسته به ویژگی ساختاری این ترکیب‌ها است و به عواملی نظیر ماهیت گروه آلکیل، نوع گروه هالید/شبه هالید و لیگاند‌های دهنده بستگی دارد [۲۸-۲۹]. مطالعات نشان می‌دهند که ارتباطی بین طول پیوند Sn-N و فعالیت ضد سرطان ترکیب‌های اورگانوقلع (IV) شامل لیگاند‌های نیتروژن دهنده است. نشان داده شده است که ترکیب‌های قلع با لیگاند‌های نیتروژن دار با خواص ضد سرطان دارای میانگین طول پیوند Sn-N بزرگتر از $2/39 \text{ \AA}$ هستند [۳۰]. با توجه به اهمیت این خانواده از ترکیب‌های دارای هسته‌های پلاتین و قلع، در این پژوهش کمپلکس جدید دو هسته ای ناجور هسته *trans*-[PtMe₂(SnMe₂NCS)(SCN)(4,4'-Me₂bpy)] سنتز و شناسایی شد. همچنین اثر سمیت این کمپلکس و دو کمپلکس هم‌خانواده آن بر روی دو رده سلولی MDA-MB-468 سرطان پستان و U-87MG گلیوبلاستوما چند شکلی بررسی شد.

۲- بخش تجربی

۲-۱- مواد و تجهیزات

مواد شیمیایی استفاده شده در این پژوهش، دارای خلوص آزمایشگاهی هستند. کمپلکس‌های پیش ماده [Pt₂Me₄(μ-SMe₂)₂], [PtMe₂(4,4'-bpy)], [SnMe₂(NCS)₂], (۱) *trans*-[PtMe₂(SnMe₂Cl)Cl(4,4'-Me₂bpy)] و (۲) *trans*-[PtMe₂(SnEt₂Cl)Cl(4,4'-Me₂bpy)] طبق روش‌های قبلی تهیه شدند [۳۱-۳۴ و ۱۴]. طیف‌های حاصل از طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته NMR (DEPT- 135° , HSQC, ¹H, ¹³C, ¹¹⁹Sn, ¹⁹⁵Pt) در دستگاه Bruker Avance Biospin GmbH 400 MHz ثبت شدند. باقیمانده حلال (¹³C, ¹H)، ¹¹⁹Sn) SME₄ و ¹⁹⁵Pt) Na₂PtCl₆ به عنوان مرجع طیف‌ها استفاده شدند. تجزیه‌ی عنصری به وسیله‌ی دستگاه Eager 300 Flash Ea 1112 و طیف جذب الکترونی UV-Vis به وسیله‌ی دستگاه Camspect UV-M330 ثبت شد. طیف فرسورخ کمپلکس به صورت قرص KBr به وسیله‌ی دستگاه ABB Bomem FT LA 2000 در بازه‌ی ۴۰۰-۴۰۰۰ cm⁻¹ ثبت شد. محیط کشت DMEM-Hams F12، سرم البومیین گاو (FBS) و پنی سیلین- استرپتومایسین از Gibco (Grand Island, NY, USA) خریداری شدند. رنگ Hoechst 33258 از SIGMA (St. Louis, MO, USA) خریداری شد.

۲-۲- روش تهیه کمپلکس [PtMe₂(SnMe₂NCS)(SCN)(4,4'-Me₂bpy)] (۳)

به محلول [PtMe₂(4,4'-bpy)] (۸۵ میلی گرم، ۰/۲۰ میلی مول) در حلال استن (۱۰ میلی لیتر)، محلول [SnMe₂(NCS)₂] (۵۵ میلی گرم، ۰/۲۰ میلی مول) در حلال استن (۵ میلی لیتر) اضافه شد. مخلوط واکنش به مدت ۳

ساعت در دمای محیط به هم زده شد. پس این مدت، جامد زرد رنگی تشکیل شد که با استفاده از سوانتریفوژ جداسازی شده و با دی اتیل اتر شستشو داده شد. رسوب حاصل در معرض هوا خشک شد. بازده: ۴۷٪. نقطه ذوب: $139-137^{\circ}\text{C}$.

Anal. Calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{PtS}_2\text{Sn}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 31.23; H, 3.79; N, 8.09; S, 9.26. Found: C, 30.77; H, 3.90; N, 7.54; S, 10.00%.

برخی از داده‌های IR انتخابی ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$):

3013-2885 (C-H), 2116 (SC=N), 2073 (N=CS), 1638 (C=C), 1601 (C=N), 853 (NC-S), 807 (S-CN).

داده‌های NMR در حلال $\text{DMSO}-d_6$:

$\delta(^1\text{H})$ 0.14 [s, 6H, $^2\text{J}(\text{Sn-H}) = 60.6$ Hz, Sn-Me], 1.11 [s, 6H, $^2\text{J}(\text{Pt-H}) = 61.0$ Hz, Pt-Me], 2.57 [s, 6H, CH_3 of 4,4'-Me₂bpy], 7.68 [d, 2H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 4.6$ Hz, H⁵], 8.63 [d, 2H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 5.4$ Hz, H⁶], 8.67 [s, 2H, H³]; $\delta(^{13}\text{C})$ -12.1 [s, $^1\text{J}(\text{Pt-C}) = 582$ Hz, Pt-Me], -0.5 [s, $^1\text{J}(\text{Sn-C}) = 423$ Hz, $^2\text{J}(\text{Pt-C}) = 82$ Hz, Sn-Me], 20.9 [s, CH_3 of 5,5'-Me₂bpy], 124.8 (C³), 127.4 (C⁵), 147.4 (C⁶), 151.7 (C⁴), 154.8 (C²); $\delta(^{119}\text{Sn})$ -139; $\delta(^{195}\text{Pt})$ -3084.

۳-۲- روش های آزمایشگاهی

۳-۳-۱- کشت سلولی

رده‌های سلولی MDA-MB-468 سرطان پستان و U-87MG گلیوبلاستوما چند شکلی از مرکز ذخایر ژنتیکی و زیستی ایران (IBRC, Tehran, Iran) خریداری شدند. رده سلولی MDA-MB-468 در محیط DMEM-Hams F12 و رده سلولی U-87MG در محیط کشت RPMI-16-40 همراه با ۱۰٪ FBS، ۱۰۰ U/mL پنی سیلین-استرپتومایسین در دمای 37°C ، ۱۰٪ CO_2 و محیط مرطوب کشت داده شدند. هر ۲-۳ روز یک بار محیط کشت سلولی تعویض شد و هنگامی که تراکم سلولی به ۸۰-۷۰٪ رسید، سلول‌ها به وسیله تریپسین (۰.۲۵٪) و EDTA (۰.۲٪) از ته فلاسک جدا شدند. کمپلکس‌ها در غلظت ۱۰ میلی مولار در دی متیل سولفوکسید حل شدند و در 20°C در تاریکی ذخیره شدند. غلظت‌های مختلف از کمپلکس‌ها (μM) در محیط کشت تهیه شده و برای تیمار سلول‌ها استفاده شدند. سلول‌های کنترل با محیطی شامل دی متیل سولفوکسید برابر با مقداری که سلول‌های تیمار شده دریافت کرده‌اند، تیمار شدند. حداکثر غلظت نهایی دی متیل سولفوکسید کمتر از ۱٪ در هر تیمار بود.

۳-۳-۲- بررسی مرگ سلولی

میزان زیست پذیری سلول‌ها بوسله ۳-(۵،۴-دی متیل-۲-تيازولیل)-۵،۲-دی فنیل-۲H-تترازولیوم برومید (MTT) تعیین شد. ابتدا سلول‌ها با استفاده از محلول تریپسین-EDTA جدا شده و به تعداد $10^3 \times 7/5$ سلول در چاهک های پلیت ۹۶ خانه کشت داده شدند. پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون اولیه، سلول‌ها در محیط کشت حاوی غلظت های مختلف

کمپلکس ۳، ۶/۲۵، ۱۲/۵، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ μM به صورت سه بار تکرار به مدت ۲۴ ساعت تیمار شدند. سپس ۲۰ μL محلول MTT به هر چاهک اضافه شد و پلیت به مدت ۴ ساعت در 37°C انکوبه شد. پس از آن محیط رویی سلول ها حذف شد و ۲۰۰ μL دی متیل سولفوکسید برای حل کردن بلورهای بنفش فورمازان، به هر چاهک اضافه شد. میزان جذب در 570 nm با استفاده از دستگاه خوانش میکروپلیت (Tecan, Austria) اندازه گیری شد. میزان زیست پذیری سلول ها در مقایسه با سلول های تیمار نشده ارزیابی شد. مقادیر IC_{50} داروها یعنی غلظتی که موجب حداکثر ۵۰٪ مرگ سلولی می شود با استفاده از نرم افزار GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) محاسبه شد.

۲-۳-۳- رنگ آمیزی Hoechst 33258

سلول های MDA-MB-468 ($1-5 \times 10^5$ cells/well) در پلیت ۸ خانه به مدت ۲۴ ساعت کشت داده شدند. سپس سلول ها با کمپلکس (۲) $trans\text{-}[\text{PtMe}_2(\text{SnEt}_2\text{Cl})\text{Cl}(4,4'\text{-Me}_2\text{bpy})]$ با غلظت $28/02 \mu\text{M}$ به مدت ۶ ساعت در 37°C تیمار شدند. پس از تیمار، سلول ها به وسیله مخلوط حلال های متانول : استیک اسید (۳:۱) به مدت ۱۰ دقیقه در 37°C ثابت شدند. سلول های ثابت شده به وسیله Hoechst 33258 (۱ mg/mL) به مدت ۱۰ دقیقه در انکوباتور CO_2 در شرایط اتاق نگهداری و در نهایت شکل ظاهری سلول ها با استفاده از میکروسکوپ فلوروسانس بررسی شد.

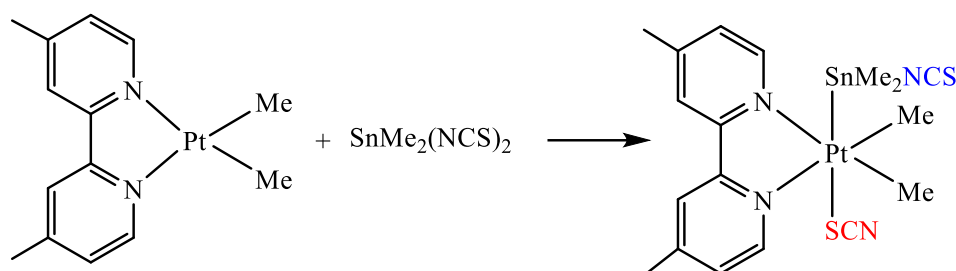
۲-۳-۴- تجزیه آماری

میزان IC_{50} با استفاده از GraphPad Prism statistical software 6 (CA, USA) تعیین شد. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی داری استفاده شد.

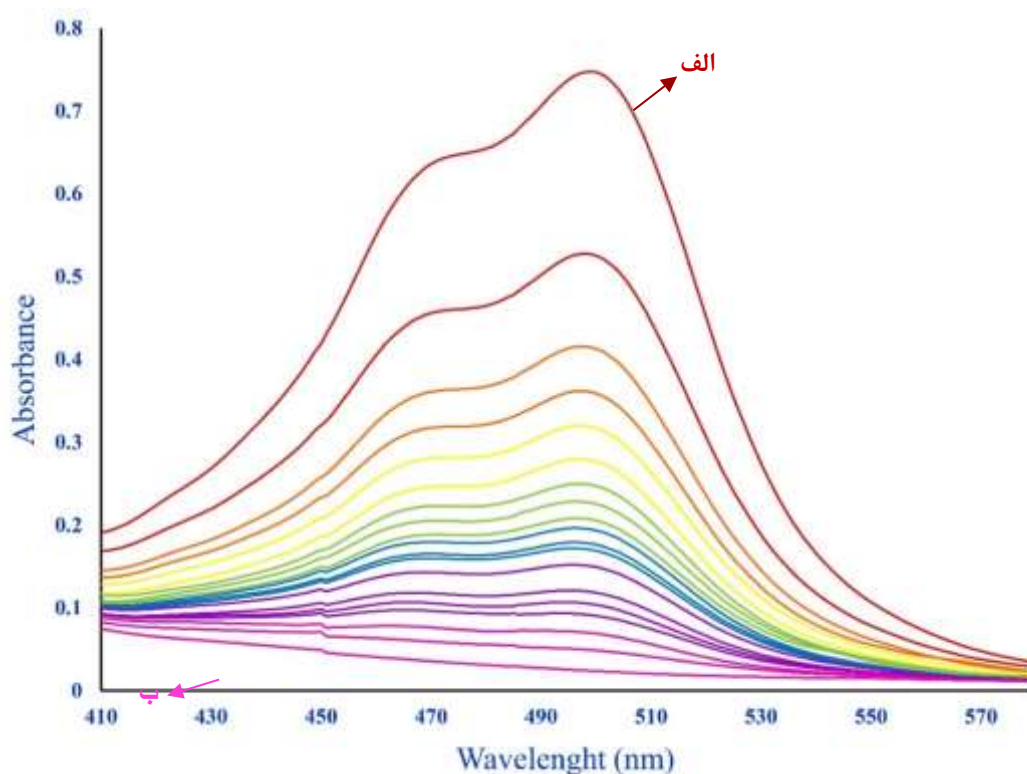
۳- نتایج و بحث

۳-۱- شناسایی به وسیله NMR

از واکنش اکسایش-افزایش $[\text{SnMe}_2(\text{SCN})_2]$ با کمپلکس قرمز غنی از الکترون $[\text{PtMe}_2(4,4'\text{-Me}_2\text{bpy})]$ ، کمپلکس زرد رنگ (۳) $[\text{PtMe}_2(\text{SnMe}_2\text{NCS})(\text{SCN})(4,4'\text{-Me}_2\text{bpy})]$ تهیه شد (شماي ۱). شناسایی محصول به وسیله روش های تجزیه عنصری، طیف سنجی فرورسرخ (IR)، و طیف سنجی روزنانس مغناطیس هسته NMR (^1H ، ^{13}C ، ^{119}Sn ، ^{195}Pt ، DEPT- 135° ، HSQC) انجام شد. کمپلکس مسطح مربعی دی متیل پلاتین (II)

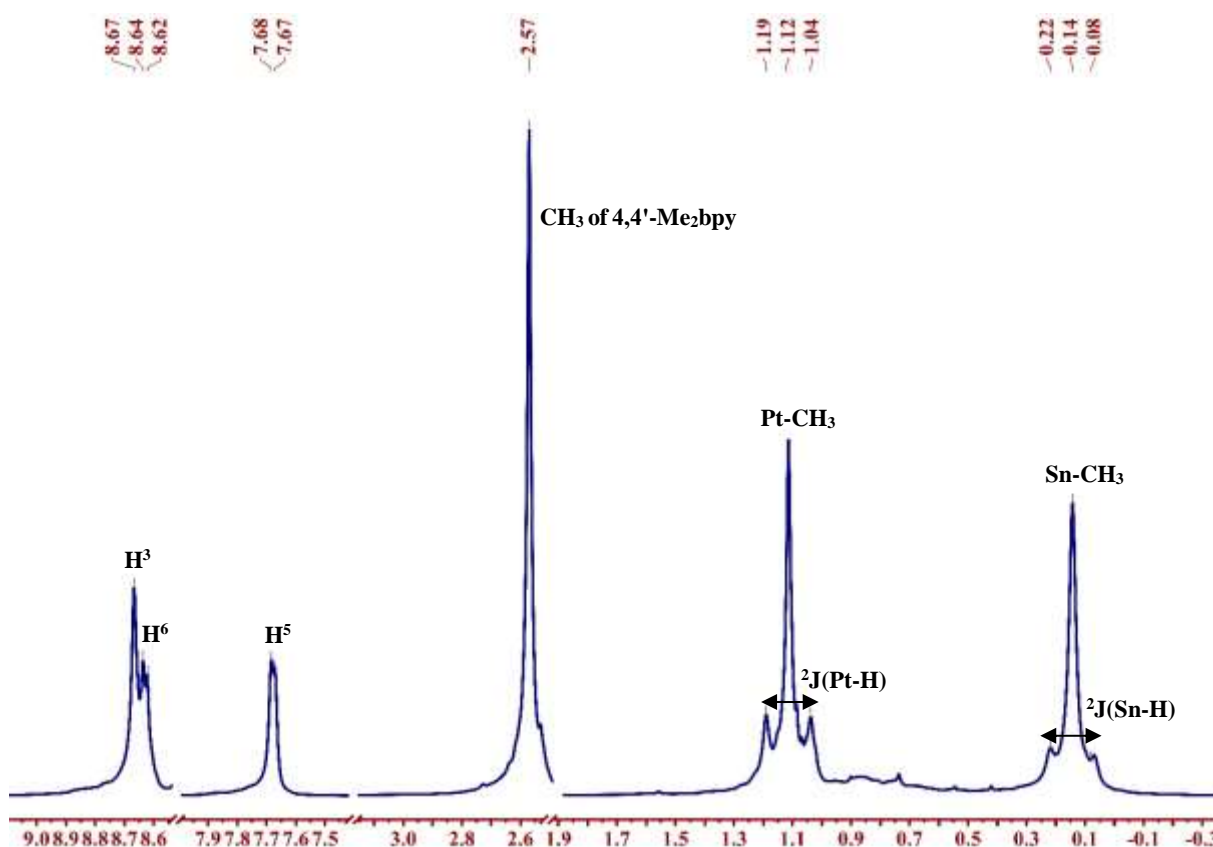
شماي ۱- روش تهیه کمپلکس (۳) $trans\text{-} [PtMe_2(SnMe_2NCS)(SCN)(4,4'\text{-}Me_2bpy)]$

دارای اوربیتال‌های d شامل الکترون و اوربیتال‌های ضد پیوندی (π^*) فاقد الکترون در لیگاند دی‌ایمینی هستند که امکان انتقال بار از فلز به لیگاند (MLCT) را فراهم می‌کنند. در کمپلکس شش کوئوردینه‌ی پلاتین (IV) (۳) $trans\text{-} [PtMe_2(SnMe_2NCS)(SCN)(4,4'\text{-}Me_2bpy)]$ انتقال MLCT در ناحیه مرئی مشاهده نمی‌شود و در نتیجه پیشرفت واکنش به وسیله طیف سنجی مرئی-فرابنفش (UV-Vis) در حلال غیر قطبی تولوئن دنبال شد (شکل ۱). در این شکل دو نوار جذبی با حداکثر طول موج ۴۹۹ nm و ۴۷۱ nm مربوط به انتقال فلز به لیگاند



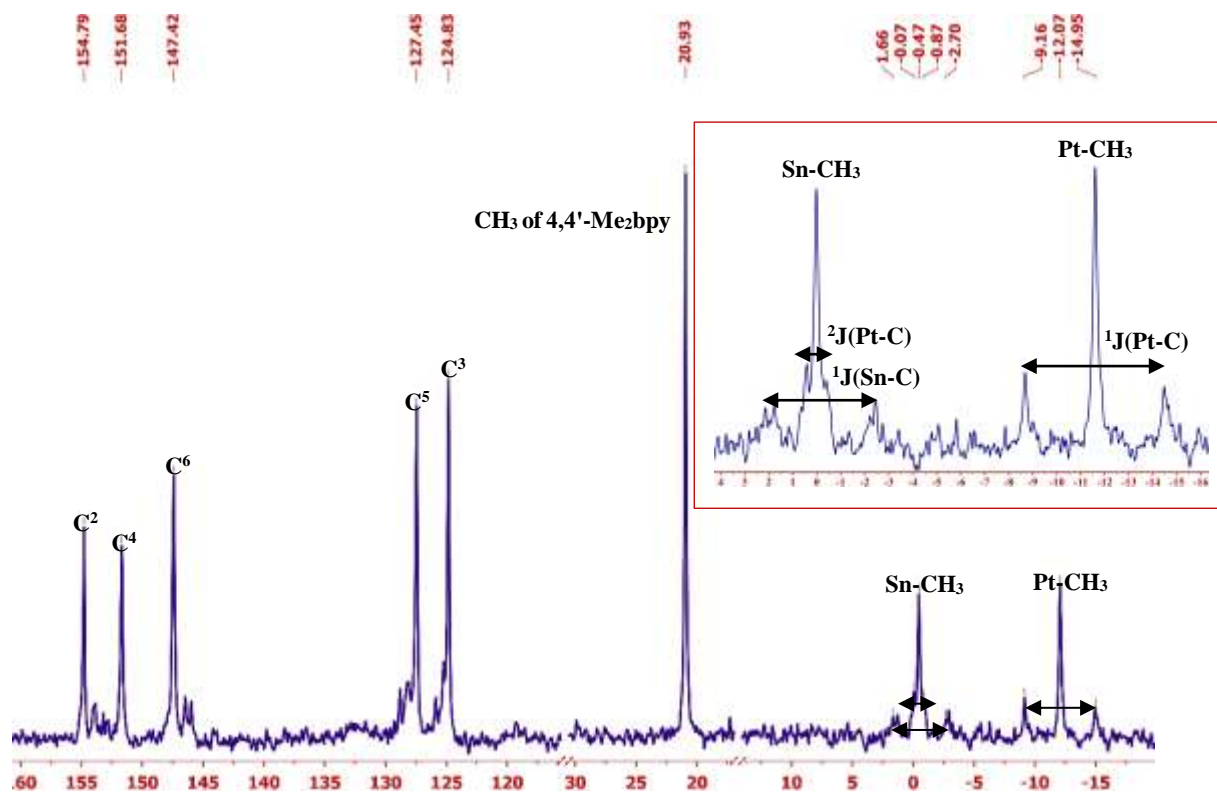
شکل ۱- تغییرات طیف UV-Vis در طی انجام واکنش اکسایش-افزایش $[PtMe_2(4,4'\text{-}Me_2bpy)]$ (۳ mL) با غلظت 10^{-4} M و ۳ و $[SnMe_2(SCN)_2]$ با نسبت مولی ۱:۱ در حلال تولوئن در دمای اتاق، الف) $[PtMe_2(4,4'\text{-}Me_2bpy)]$ خالص، ب) پس از گذشت ۹۰ دقیقه؛ حدفاصل ثبت ده طیف اول ۹۰ ثانیه است.

($5d \rightarrow \pi^*$) در کمپلکس [PtMe₂(4,4'-Me₂bpy)] مشاهده می‌شود (شکل ۱، نوار الف) که با پیش‌رفت واکنش و تشکیل کمپلکس (۳) [$\text{PtMe}_2(\text{SnMe}_2\text{NCS})(\text{SCN})(4,4'\text{-Me}_2\text{bpy})$] *trans*- شدت این نوار کاهش پیدا کرده و به سمت صفر میل می‌کند (طیف ۲، نوار ب) [۳۵]. از طرف دیگر، در طیف ¹H NMR این کمپلکس در حلال DMSO-*d*₆ در ناحیه آلیفاتیک (شکل ۲)، یک قله یکتایی در $\delta = 0.14$ ppm با ماهواره‌های حاصل از جفت شدن با اتم قلع با ${}^2J({}^{119/117}\text{Sn-H}) = 60.6$ Hz مشاهده می‌شود که به متیل‌های متصل به اتم قلع نسبت داده می‌شود. قله یکتایی در ناحیه $\delta = 1.11$ ppm با الگوی ۱:۴:۱ و ماهواره‌های حاصل از جفت شدن با پلاتین با ${}^2J(\text{Pt-H}) = 61.0$ Hz به پروتون‌های گروه متیل متصل به پلاتین نسبت داده می‌شود. مقدار ثابت جفت شدگی ${}^2J(\text{Pt-H})$ در این کمپلکس در دامنه کمپلکس‌های مشابه است که پیش از این گزارش شده‌اند [۱۴]. یک قله یکتایی مربوط به هیدروژن‌های گروه‌های متیل لیگاند 4,4'-Me₂bpy در ناحیه $\delta = 2.57$ ppm مشاهده می‌شود. در ناحیه آروماتیک طیف ¹H NMR (شکل ۲) سه قله مشاهده می‌شود. تخصیص قله‌های مربوط به ناحیه آروماتیک طیف ¹H NMR این کمپلکس به وسیله طیف HHCOSY و مقایسه با کمپلکس‌های مشابه صورت پذیرفت [۱۴].



شکل ۲- طیف ¹H NMR کمپلکس (۳) [$\text{PtMe}_2(\text{SnMe}_2\text{NCS})(\text{SCN})(4,4'\text{-Me}_2\text{bpy})$] *trans*- در حلال DMSO-*d*₆.

طیف ^{13}C NMR این کمپلکس (شکل ۳) در ناحیه آلیفاتیک یک قله یکتایی در ناحیه $\delta = -12/1$ ppm با ماهواره‌های حاصل از جفت شدگی با پلاتین با $^1\text{J}(\text{Pt}-\text{C}) = 582$ Hz نشان می‌دهد که به کربن گروه‌های متیل متصل به اتم پلاتین نسبت داده می‌شود. از مقایسه نتایج حاصل از ثابت جفت شدگی $^1\text{J}(\text{Pt}-\text{C})$ در کمپلکس ۳ و برخی کمپلکس‌های



شکل ۳- طیف ^{13}C NMR کمپلکس (۳) $trans$ - $[\text{PtMe}_2(\text{SnMe}_2\text{NCS})(\text{SCN})(4,4'\text{-Me}_2\text{bpy})]$ در حلال $\text{DMSO-}d_6$.

هم خانواده آن $trans$ - $[\text{PtMe}_2(\text{SnMe}_2\text{NCS})(\text{SCN})(\text{NN})]$ (جدول ۱) [۱۴]، نشان می‌دهد که ترتیب نفوذ ترانس در لیگاندهای دی ایمینی هم خانواده به صورت: $bu_2\text{bpy} > 5,5'\text{-Me}_2\text{bpy} > \text{bpy} \approx \text{phen} > 4,4'\text{-Me}_2\text{bpy}$ است [۱۴]. از طرفی دیگر، یک قله مربوط به کربن گروه‌های متیل متصل به قلع در ناحیه $\delta = -0/5$ ppm با ماهواره‌های حاصل از جفت شدگی با قلع با $^1\text{J}(^{119/117}\text{Sn}-\text{C}) = 423$ Hz و پلاتین $^2\text{J}(\text{Pt}-\text{C}) = 82$ Hz مشاهده می‌شود.

کربن مربوط به استخلاف‌های CH_3 لیگاند $4,4'\text{-Me}_2\text{bpy}$ در ناحیه $\delta = 20/9$ ppm ظاهر شد. طیف ^{13}C NMR این کمپلکس در ناحیه آروماتیک شامل پنج قله با جابجایی‌های شیمیایی $124/8$ ، $127/4$ ، $147/4$ ، $151/7$ ، $154/8$ است که به ترتیب متناظر با کربن‌های C^2 ، C^4 ، C^6 ، C^5 ، C^3 هستند. تخصیص قله‌های مربوط به ناحیه آروماتیک طیف NMR ^{13}C به وسیله طیف سنجی $DEPT$ - 135 و $HSQC$ انجام شد (شکل ۴). طیف ^{195}Pt NMR این کمپلکس شامل یک قله در در ناحیه $\delta = -3084$ ppm است که این ناحیه در توافق نزدیک با کمپلکس‌های مشابه است [۳۶-۳۷]

۱۴]. طبق مطالعات انجام شده، در طیف سنجی ^{119}Sn NMR، مقدار جابجایی شیمیایی در دامنه‌ی ۶۰- الی ۲۰۰+ مربوط به کمپلکس‌های چهار کوئوردینه، جابجایی در محدوده‌ی ۱۹۰- الی ۹۰- مربوط به کمپلکس‌های پنج کوئوردینه، و جابجایی شیمیایی در دامنه‌ی ۴۰۰- الی ۲۱۰- مربوط به کمپلکس‌های شش کوئوردینه‌ی دی‌آلکیل قلع (IV) است [۳۸]. در طیف ^{119}Sn NMR این کمپلکس یک قله در ناحیه $\delta = -139$ ppm ظاهر شده است که در محدوده‌ی ترکیب‌های قلع پنج کوئوردینه قرار دارد که به دلیل

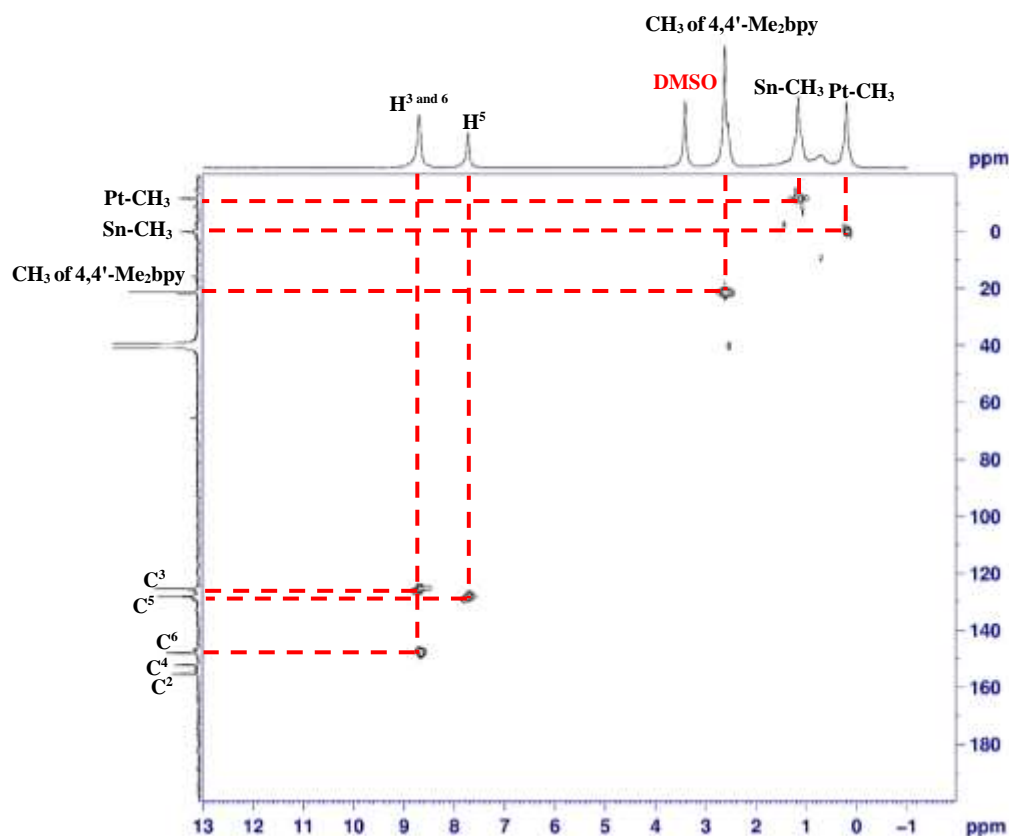
جدول ۱. مقادیر جابجایی شیمیایی و ثابت جفت شدن در کمپلکس‌های $trans\text{-}[\text{PtMe}_2(\text{SnMe}_2\text{NCS})(\text{SCN})(\text{NN})]$

مرجع	^{13}C NMR		کمپلکس‌ها
	ثابت جفت شدن $^1\text{J}(\text{Pt-C})$ (Hz)	جابجایی شیمیایی (ppm)	
۱۴	۵۹۲	-۱۲/۲	$trans\text{-}[\text{PtMe}_2(\text{SnMe}_2\text{NCS})(\text{SCN})(\text{bu}_2\text{bpy})]^1$
۱۴	۵۸۷	-۱۱/۶	$trans\text{-}[\text{PtMe}_2(\text{SnMe}_2\text{NCS})(\text{SCN})(5,5'\text{-Me}_2\text{bpy})]^2$
۱۴	۵۸۶	-۱۱/۷	$trans\text{-}[\text{PtMe}_2(\text{SnMe}_2\text{NCS})(\text{SCN})(\text{bpy})]^3$
۱۴	۵۸۵	-۱۱/۸	$trans\text{-}[\text{PtMe}_2(\text{SnMe}_2\text{NCS})(\text{SCN})(\text{phen})]^4$
همین مقاله	۵۸۲	-۱۲/۱	$trans\text{-}[\text{PtMe}_2(\text{SnMe}_2\text{NCS})(\text{SCN})(4,4'\text{-Me}_2\text{bpy})]^5$
۱۴	۵۵۹	-۱۳/۵	$trans\text{-}[\text{PtMe}_2(\text{SnMe}_2\text{NCS})(\text{SCN})(\text{bphen})]^6$

1 bu₂bpy = ۴،۴-بیس(ترشری بوتیل)-۲،۲-بی‌پیریدین، 2 5,5'-Me₂bpy = ۵،۵-دی‌متیل-۲،۲-بی‌پیریدین، 3 bpy = ۲،۲-بی‌پیریدین، 4

phen = ۱،۱-فنانترولین، 5 bphen = ۷،۴-دی‌فنیل-۱،۱-فنانترولین.

برهم‌کنش اتم قلع در $\text{SnMe}_2(\text{NCS})_2$ با اتم نیتروژن گروه Pt-SCN مولکول دیگر در محلول یا حلال کوئوردینه شونده دی‌متیل سولفوکسید است. لازم به ذکر است که چنین برهم‌کنشی میان اتم قلع (IV) و هالید در کمپلکس‌های هم‌خانواده



شکل ۴- طیف HSQC کمپلکس (۳) $trans\text{-}[\text{PtMe}_2(\text{SnMe}_2\text{NCS})(\text{SCN})(4,4'\text{-Me}_2\text{bpy})]$ در حلال $\text{DMSO-}d_6$

متناظر مشاهده شده است [۹ و ۱۱ و ۱۲]. مقایسه جابجایی شیمیایی طیف ^{119}Sn NMR ترکیب $\text{SnMe}_2(\text{NCS})_2$ آزاد در محلول $\text{DMSO-}d_6$ ($\delta = -379$ ppm) و جا به جایی شیمیایی کمپلکس ۳ در حلال $\text{DMSO-}d_6$ ($\delta = -139$ ppm) نشان می‌دهد که کمپلکس ۳ در محلول پایدار است و تفکیک نشده است. ثبت مجدد طیف ^1H NMR این کمپلکس پس از گذشت ۲۴ ساعت نیز حاکی از پایداری این کمپلکس در حلال دی متیل سولفوکسید است. یکی از کاربردهای ثابت جفت شدن ($^{119}\text{Sn-H}$) در شیمی ترکیبات قلع، محاسبه زاویه پیوندی Me-Sn-Me به وسیله معادله لوکهارت است (معادله ۱) [۳۹].

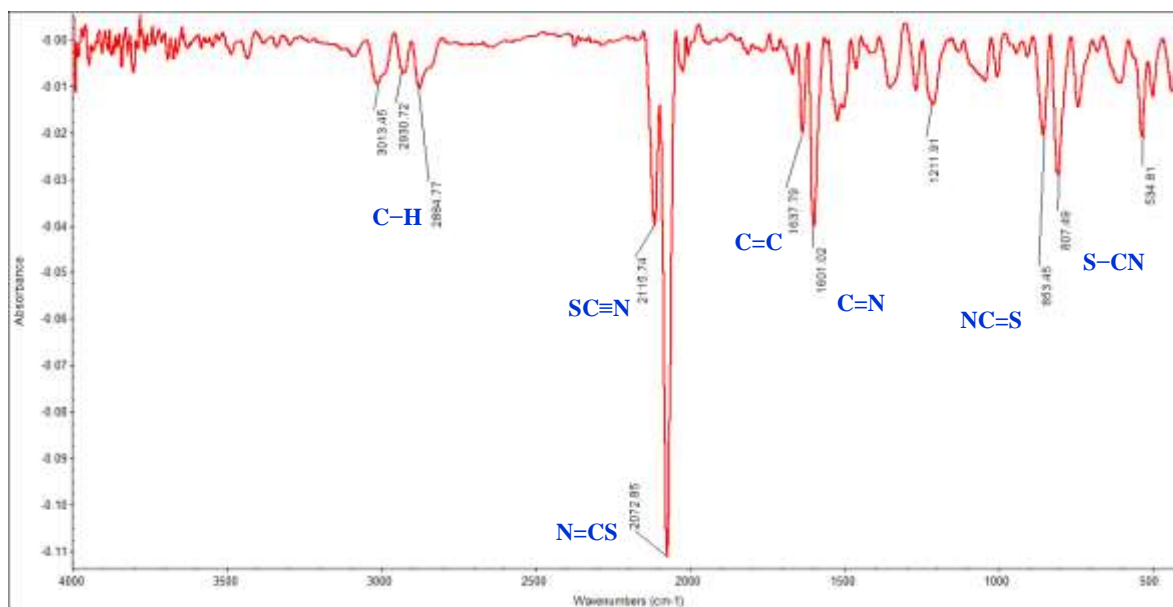
$$\theta = 0.0161[{}^2J(^{119}\text{Sn-H})]^2 - 1.32[{}^2J(^{119}\text{Sn-H})] + 133.4 \quad (1)$$

با استفاده از این معادله و ثابت جفت شدن ${}^2J(^{119}\text{Sn-H}) = 60/6$ Hz، زاویه Me-Sn-Me در حالت محلول $111/53^\circ$ محاسبه شد. با توجه به مقدار محاسبه شده پیشنهاد می‌شود شکل هندسی اطراف اتم قلع چهاروجهی است.

۳-۲- بررسی طیف فروسرخ (FT-IR)

طیف فرو سرخ کمپلکس (۳) $trans\text{-}[\text{PtMe}_2(\text{SnMe}_2\text{NCS})(\text{SCN})(4,4'\text{-Me}_2\text{bpy})]$ در شکل ۵ نشان داده شده است.

نوارهای جذبی ظاهر شده در دامنه $3013-2884 \text{ cm}^{-1}$ به ارتعاشهای کششی پیوند C-H حلقه‌های آروماتیک نسبت داده شد. حضور دو نوار جذبی بسیار قوی در نواحی 2116 cm^{-1} و 2072 cm^{-1} به ترتیب مربوط به ارتعاشات کششی پیوند $\text{C}=\text{N}$ و $\text{C}\equiv\text{N}$ در گروه‌های تیوسیانات (SCN) و ایزوتیوسیانات (NCS) است (شکل ۶).



شکل ۵- طیف فرسرخ کمپلکس (۳) $trans\text{-}[\text{PtMe}_2(\text{SnMe}_2\text{NCS})(\text{SCN})(4,4'\text{-Me}_2\text{bpy})]$

مشاهده‌ی این دو ارتعاش کششی متفاوت نشان دهنده‌ی تشکیل پیوند های تیوسیانات Pt-SCN و ایزوتیوسیانات Sn-NCS در کمپلکس است که با توجه به مفهوم اسیدها و بازهای سخت و نرم نشان دهنده اتصال اتم گوگرد در آنیون تیوسیانات به اتم پلاتین و اتم نیتروژن در آنیون ایزوتیوسیانات به اتم قلع در کمپلکس ۳ است [۴۰-۴۲].



شکل ۶- لیگاند تیوسیانات و ایزوتیوسیانات در ۳

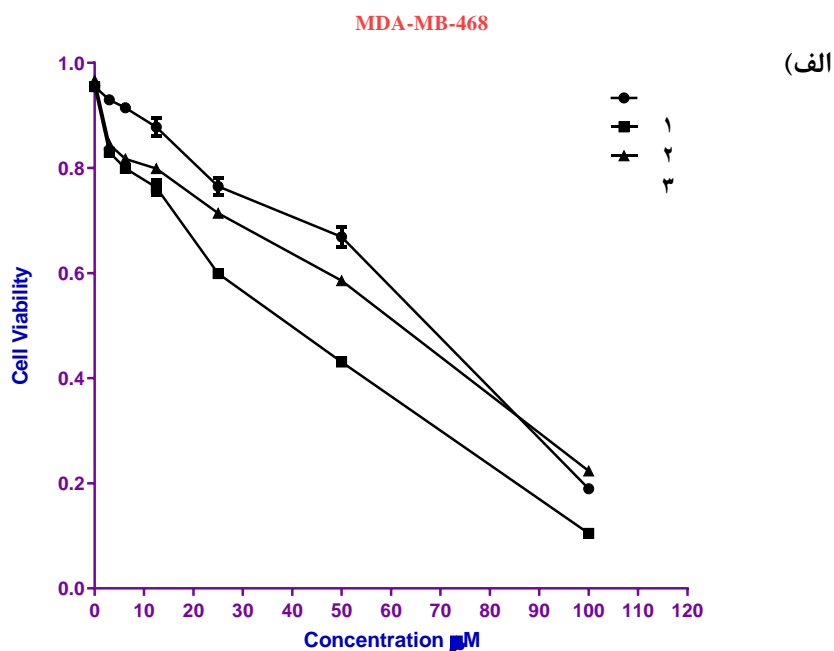
نوارهای جذبی مربوط به ارتعاش کششی پیوند $\text{C}=\text{N}$ و $\text{C}=\text{C}$ در لیگاند $4,4'\text{-Me}_2\text{bpy}$ به ترتیب در نواحی 1638 cm^{-1} و 1601 cm^{-1} مشاهده شده است. نوار جذبی مربوط به فرکانس کششی S-C و S=C در لیگاندهای ایزوتیوسیانات (NCS^-) و تیوسیانات (SCN^-) به ترتیب در 807 cm^{-1} و 654 cm^{-1} ظاهر شده است.

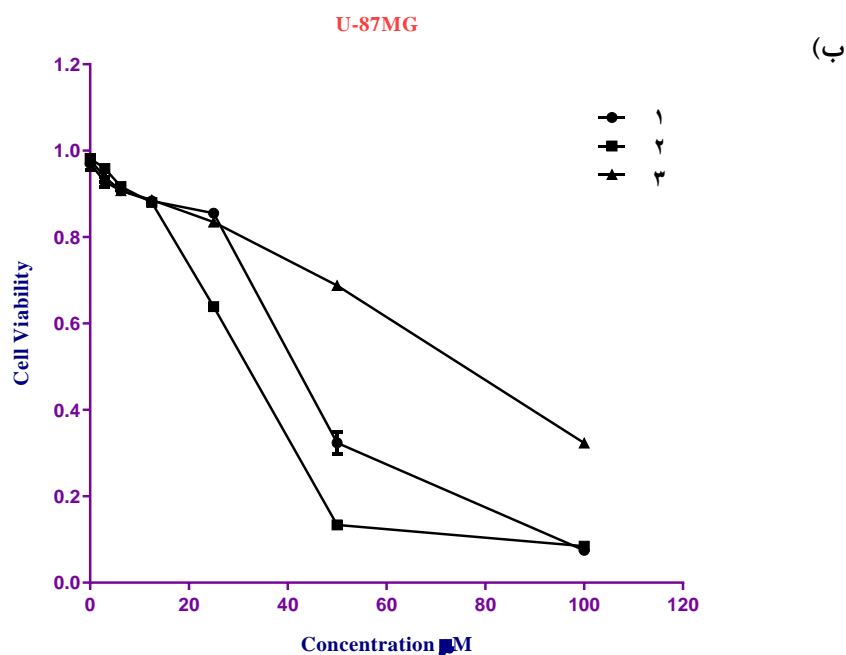
۳-۳- بررسی مهار رشد سلولی و شکل ظاهری سلولی

به منظور بررسی‌های مهار رشد سلولی و مطالعه اثر رقابتی میان برخی کمپلکس‌های هم‌خانواده اورگانو پلاتین (IV)-قلع، افزون بر مطالعه‌ی اثر سمیت کمپلکس ۳، از دو کمپلکس (۱) $trans\text{-}[\text{PtMe}_2(\text{SnMe}_2\text{Cl})\text{Cl}](4,4'\text{-Me}_2\text{bpy})$

[Me₂bpy) و (۲) *trans*-[PtMe₂(SnEt₂Cl)Cl(4,4'-Me₂bpy)] استفاده شد که پیش از این سنتز شده‌اند [۱۴]. تأثیر هر سه کمپلکس بر میزان تکثیر سلولی به وسیله روش MTT بررسی شد. میزان اثربخشی کمپلکس‌های ۱، ۲ و ۳ و داروی پاکلی تاکسل (Paclitaxel)، در غلظت‌های مختلف ۳، ۶/۲۵، ۱۲/۵، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ μM بر روی دو رده سلولی MDA-MB-468 و U-87MG پس از ۲۴ ساعت تیمار بررسی شد. تمام کمپلکس‌ها در یک الگوی وابسته به غلظت موجب مهار رشد سلول‌های MDA-MB-468 و U-87MG شدند. بررسی‌ها نشان دادند که تیمار با کمپلکس‌های ۱، ۲ و ۳ باعث کاهش میزان زیست‌پذیری سلول‌ها در مقایسه با گروه کنترل شدند. مقادیر IC₅₀ در رده MDA-MB-468 برای کمپلکس‌های ۱، ۲ و ۳ به ترتیب ۴۹/۷۰، ۲۸/۰۲ و ۳۲/۹۸ μM و در رده U-87MG به ترتیب ۳۹/۳۸، ۲۷/۵۲ و ۴۶/۲۲ μM است. بنابراین کمپلکس (۲) *trans*-[PtMe₂(SnEt₂Cl)Cl(4,4'-Me₂bpy)] با IC₅₀ برابر با ۲۸/۰۲ و ۲۷/۵۲ μM به ترتیب در رده‌های سلولی MDA-MB-468 و U-87MG به عنوان مؤثرترین دارو در مهار تکثیر سلولی شناسایی شد (شکل ۷). همچنین IC₅₀ مربوط به داروی پاکلی تاکسل در رده MDA-MB-468، ۲۳/۶۰ μM و در رده U-87MG، ۲۵/۷۵ μM است.

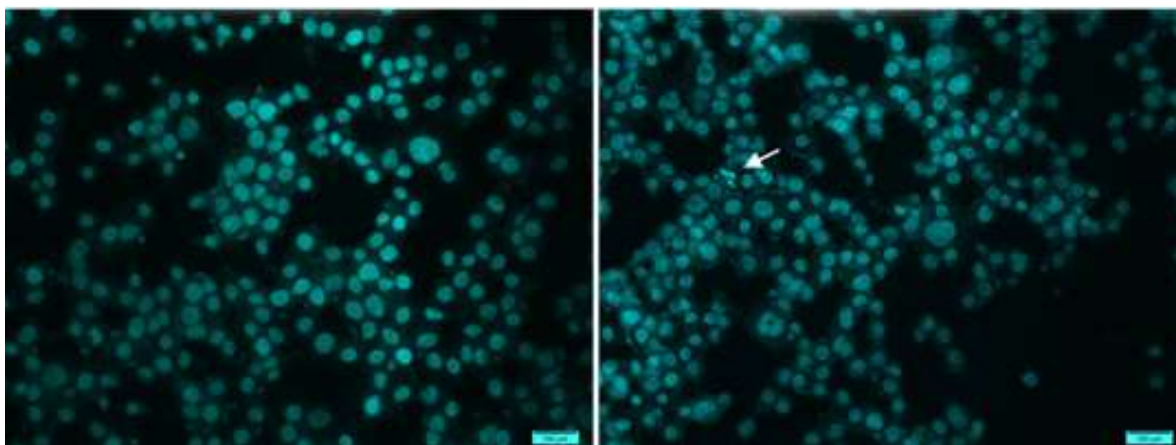
برای اثبات وجود مرگ سلولی در رده MDA-MB-468 تیمار شده با کمپلکس (۲) *trans*-[PtMe₂(SnEt₂Cl)Cl(4,4'-Me₂bpy)] از رنگ Hoechst 33258 استفاده شد. همان‌طور که در شکل ۸ نشان داده شده است، تعدادی از سلول‌های MDA-MB-468 مرگ آپوپتوزیس را نشان دادند. تغییرات شکل ظاهری سلولی





شکل ۷- الف) مهار رشد سلول‌های MDA-MB-468 پس از ۲۴ ساعت تیمار با کمپلکس‌های ۱، ۲ و ۳، ب) مهار تکثیر سلول‌های U-87MG در حضور کمپلکس‌های ۱، ۲ و ۳. در حضور کمپلکس (۲) $trans-[PtMe_2(SnEt_2Cl)Cl(4,4'-Me_2bpy)]$ و رنگ Hoechst 33258 شامل افزایش تراکم و تکه تکه شدن هسته و متورم شدن غشای پلاسمایی (نشان داده شده به وسیله نشانگر) در مقایسه با گروه کنترل است.

کنترل

کمپلکس ۲ ($2.8/0.2 \mu M$)

شکل ۸- شکل ظاهری میکروسکوپی سلول‌های MDA-MB-468 پس از رنگ آمیزی با Hoechst 33258 در حضور کمپلکس (۲) $trans-[PtMe_2(SnEt_2Cl)Cl(4,4'-Me_2bpy)]$ تغییرات شکل ظاهری سلول‌های تیمار شده شامل افزایش تراکم هسته و تکه تکه شدن آن (با نشانگر نشان داده شده است) و متورم شدن غشای پلاسمایی نسبت به سلول‌های کنترل است.

۴- نتیجه گیری

در این مقاله، سنتز کمپلکس دو هسته‌ای قلع-پلاتین $trans-[PtMe_2(SnMe_2NCS)(SCN)(4,4'-Me_2bpy)]$ برای اولین بار گزارش شد. شناسایی و مطالعه‌ی کمپلکس سنتز شده با استفاده از تجزیه عنصری، IR، UV-Vis و طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته انجام شد. داده‌های NMR نشان می‌دهند که محصول عمده ایزومر ترانس است و همچنین حضور پیوندهای Pt-SCN و Sn-NCS در توافق با مفهوم اسید و باز سخت و نرم (HSAB) است. اخیراً، کمپلکس‌های آلوسی فلزی پلاتین(IV) مورد توجه زیادی به عنوان داروهای ضد سرطان قرار گرفته‌اند. بنابراین، اثرهای سمیت سلولی سه کمپلکس هم‌خانواده (۱) $trans-[PtMe_2(SnMe_2Cl)Cl(4,4'-Me_2bpy)]$ (۲) $trans-[PtMe_2(SnEt_2Cl)Cl(4,4'-Me_2bpy)]$ و (۳) $trans-[PtMe_2(SnMe_2NCS)(SCN)(4,4'-Me_2bpy)]$ در مقابل دو رده سلولی MDA-MB-468 سرطان پستان و U-87MG گلیوبلاستوما چند شکلی مطالعه شدند که کمپلکس ۲ بیشترین اثر سمیت بر روی هر دو رده سلولی و کمپلکس‌های ۱ و ۳ به ترتیب کمترین تأثیر را بر روی رده‌های سلولی MDA-MB-468 و U-87MG از خود نشان دادند. مقایسه‌ی میزان سمیت سلولی میان کمپلکس‌های شامل استخلاف متیل و اتیل نشان می‌دهد که کمپلکس‌های دارای استخلاف اتیل دارای خاصیت ضد سرطانی بیشتری نسبت به هم‌خانواده متیل است. از طرفی دیگر، استخلاف کلرید (Pt-Cl و Sn-Cl) نیز دارای خاصیت ضد سرطان بیشتری نسبت به Sn-NCS و Pt-SCN است.

۵- تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی صمیمانه تشکر می‌نمایند.

۶- مراجع

- [1] P. Espinet, A.M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43** (2004) 4704.
- [2] Q. Chen, Y. Yang, X. Lin, W. Ma, G. Chen, W. Li, X. Wang, Z. Yu, *Chem Commun.* **54** (2018) 5369.
- [3] C.S.A. Fraser, H.A. Jenkins, M.C. Jennings, R.J. Puddephatt, *Organometallics* **19** (2000) 1635.
- [4] D.F. Shriver, P. Atkins, in: P.W. Atkins, T.L. Overton, J.P. Rourke, M.T. Weller, F.A. Armstrong, (Eds.), *Inorganic Chemistry*, 5th Ed., W.H. Freeman and Company, New York, 2010.
- [5] M.S. Holt, W.L. Wilson, J.H. Nelson, *Chem. Rev.* **89** (1989) 11.
- [6] L.A. van der Veen, P.K. Keeven, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (2000) 2105.
- [7] A.J. Canty, H. Jin, B.W. Skelton, A.H. White, *Aust. J. Chem.* **52** (1999) 417.

- [8] C.J. Levy, R.J. Puddephatt, *Organometallics* **16** (1997) 4115.
- [9] C.J. Levy, R.J. Puddephatt, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 10127.
- [10] C.J. Levy, R.J. Puddephatt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1995) 2115.
- [11] M.C. Janzen, M.C. Jennings, R.J. Puddephatt, *Can. J. Chem.* **80** (2002) 1451.
- [12] C.J. Levy, J.J. Vittal, R.J. Puddephatt, *Organometallics* **15** (1996) 2108.
- [13] M.C. Janzen, M.C. Jennings, R.J. Puddephatt, *Organometallics* **20** (2001) 4100.
- [14] B.Z. Momeni, N. Fathi, M. Moghadasi, A. Biglari, J. Janczak, *J. Organomet. Chem.* **880** (2019) 368.
- [15] F.M. Muggia, A. Bonetti, J.D. Hoeschele, M. Rozenzweig, S.B. Howell, *Am. Soc. Clin. Oncol.* **33** (2015) 4219.
- [16] S. Dasari, P.B. Tchounwou, *Eur. J. Pharmacol.* **740** (2014) 364.
- [17] R. Oun, Y.E. Moussa, N.J. Wheate, *Dalton Trans.* **47** (2018) 6645.
- [18] P. Štarha, J. Vančo, Z. Trávníček, *Coord. Chem. Rev.* **380** (2019) 103.
- [19] M.V. Babak, M. Pfaffeneder-Kmen, S.M. Meier-Menches, M.S. Legina, S. Theiner, C. Licon, C. Orvain, M. Hejl, M. Hanif, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, C. Gaiddon, C.G. Hartinger, *Inorg. Chem.* **57** (2018) 2851.
- [20] C. Pérez-Arnaiz, J. Leal, N. Busto, M.C. Carrión, A.R. Rubio, I. Ortiz, G. Barone, B.D. de Greñu, J. Santolaya, J.M. Leal, M. Vaquero, F.A. Jalón, B.R. Manzano, B. García, *Inorg. Chem.* **57** (2018) 6124.
- [21] D. Gibson, *J. Inorg. Biochem.* **191** (2019) 77.
- [22] M. Crespo, *J. Organomet. Chem.* **879** (2019) 15.
- [23] E. Gabano, M. Ravera, E. Perin, I. Zanellato, B. Rangone, M.J. McGlinchey, D. Osella, *Dalton Trans.* **48** (2019) 435.
- [24] A. Bhargava, U.N. Vaishampayan, *Expert Opin. Investig. Drugs* **18** (2009) 1787.
- [25] X. Hu, F. Li, N. Noor, D. Ling, *Sci. Bull.* **62** (2017) 589.
- [26] M.D. Hall, T.W. Hambley, *Coord. Chem. Rev.* **232** (2002) 49.
- [27] E. Gabano, M. Ravera, I. Zanellato, S. Tinello, A. Gallina, B. Rangone, V. Gandin, C. Marzano, M.G. Bottone, D. Osella, *Dalton Trans.* **46** (2017) 14174.
- [28] A.J. Crowe, P.J. Smith, G. Atassi, *Chem. Biol. Interact.* **32** (1980) 171.
- [29] B. Koch, T.S.B. Baul, A. Chatterjee, *J. Appl. Toxicol.* **28** (2008) 430.
- [30] A.J. Crowe, P.J. Smith, C.J. Cardin, H.E. Parge, F.E. Smith, *Cancer Lett.* **24** (1984) 45.
- [31] J.D. Scott, R.J. Puddephatt, *Organometallics* **2** (1983) 1643.
- [32] X. Yin, J.R. Moss, *J. Organomet. Chem.* **557** (1998) 259.
- [33] Y.M. Chow, *Inorg. Chem.* **9** (1970) 794.
- [34] D. Seyferth, E.G. Rochow, *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 1302.
- [35] R.H. Hill, R.J. Puddephatt, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 1218.

- [36] M.C. Janzen, M.C. Jennings, R.J. Puddephatt, *Inorg. Chem.* **40** (2001) 1728.
- [37] M.C. Janzen, M.C. Jennings, R.J. Puddephatt, *Inorg. Chim. Acta* **358** (2005) 1614.
- [38] J. Holeček, M. Nádvořík, K. Handlíř, A. Lyčka, *J. Organomet. Chem.* **315** (1986) 299.
- [39] T.P. Lockhart, W.F. Manders, E.M. Holts, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 6611.
- [40] G. Mahmoudi, *J. Of Applied Chemistry* **14** (2019) 267, in Persian.
- [41] M. Wada, R. Okawara, *J. Organomet. Chem.* **8** (1967) 261.
- [42] R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **85** (1963) 3533.