





دانشگاه صنعتی اصفهان

دانشکده شیمی

**سنتز و شناسایی کمپلکس‌های ارتوپالادیت دارای لیگاند فسفر ایلید:  
مطالعه‌ی برهمکنش کمپلکس‌ها با DNA و پروتئین  
و بررسی رفتار کاتالیستی کمپلکس‌های ارتوپالادیت در واکنش سوزوکی**

پایان نامه کارشناسی ارشد شیمی معدنی

**زهرا شیرانی سرمازه**

استاد راهنما

**دکتر کاظم کرمی**

۱۳۹۲



دانشگاه صنعتی اصفهان

دانشکده شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شیمی معدنی خانم زهرا شیرانی سرمازه

تحت عنوان

**سنتز و شناسایی کمپلکس های ارتوپالادیت دارای لیگاند فسفر ایلید:**

**مطالعه ی برهمکنش کمپلکس ها با DNA و پروتئین**

**و بررسی رفتار کاتالیستی کمپلکس های ارتوپالادیت در واکنش سوزوکی**

در تاریخ ۱۳۹۲/۱۰/۹ توسط کمیته تخصصی زیر مورد بررسی و تصویب نهایی قرار گرفت.

دکتر کاظم کرمی

۱- استاد راهنما پایان نامه

پروفسور شادپور ملک پور

۲- استاد مشاور پایان نامه

پروفسور مهدی امیرنصر

۳- استاد داور

پروفسور حسن حدادزاده

۴- استاد داور

دکتر علیرضا نجفی

سرپرست تحصیلات تکمیلی دانشکده

شکر خدای منان را که هر چه دارم از اوست.

صداقت‌ترین سپاس‌ها را تقدیم میکنم به استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر کریمی که شاکردی در کتب ایشان بایه مباهت من است. از استاد محترم جناب آقای پروفور ملک پور که زحمت مشاوری این پایان نامه را به عهده گرفتند صمیمانه شکر و قدردانی می‌کنم.

از اساتید بزرگوار جناب آقای پروفور امیر نصر و جناب آقای پروفور حداد زاده قدردانی می‌کنم که قبول زحمت رفو، رو دوری این پایان نامه را به عهده گرفتند. همچنین از تمامی اساتید استاذیه دانشکده شیعی دانشگاه صنعتی اصفهان که در طول این دوره افتخار کسب دانش و معرفت از محض من شد را در شکر و سپاس می‌گشایم.

با آرزوی رسیدن به مراتب والاتر برای دوست و همراه دل‌سوزم سرکار خانم محبوبه حسینی.

از خانواده عزیزم که در طول دوران خوب و بد زندگی به‌ویژه پشت‌پناه من بودند کمال سپاسگزاری را دارم. و در خاتمه از تمام دوستان عزیزم صمیمانه سپاسگزارم.

زهر اشیرانی

زمنان، ۱۳۹۳

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج  
مطالعات، ابتکارات و نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع  
این پایان‌نامه متعلق به دانشگاه صنعتی اصفهان است.

تقدیم به

## پدر و مادر عزیزم

که راه و رسم زندگیم آموختند؛

آنان که مظهر صبر، ایمان، عشق و استقامت هستند؛

و

هر آن که حتی کلمه‌ای به من آموخت.

## فهرست مطالب

### عنوان

چکیده

فصل اول: اصول مقدماتی

### صفحه

۱-۱- شیمی ایلید .....	۲
۲-۱- کتوفسفرایلیدهای پایدار (دو سر دندان) .....	۳
۳-۱- اثر همزیستی و ضد همزیستی .....	۵
۴-۱- سیکلومتالیشن .....	۷
۱-۴-۱- ارتوفلزدار کردن .....	۷
۵-۱- برهمکنش کمپلکس های پلاتین و پالادیم با DNA و BSA .....	۱۱
۶-۱- مقدمه ای بر واکنش های جفت شدن .....	۱۵
۱-۶-۱- واکنش های جفت شدن متقاطع .....	۱۵
۲-۶-۱- واکنش های جفت شدن یکسان .....	۱۵
۷-۱- واکنش های جفت شدن کاتالیز شده با پالادیم .....	۱۵
۸-۱- کمپلکس های پالاداسایکل به عنوان کاتالیست .....	۱۷
۱-۸-۱- کاربرد کمپلکس های پالاداسایکل به عنوان کاتالیست جهت انجام واکنش های جفت شدن کربن-کربن .....	۱۷
۹-۱- واکنش سوزوکی .....	۱۸
۱۰-۱- هدف پروژه .....	۲۰

فصل دوم: بخش تجربی

۱-۲- مواد و دستگاه های مورد استفاده .....	۲۱
۱-۱-۲- مواد و حلال ها .....	۲۱
۲-۱-۲- دستگاه ها .....	۲۱
۲-۲- سنتز کمپلکس ها .....	۲۲
۱-۲-۲- سنتز کمپلکس $[Pd\{\kappa^2(C_3C)-C_6H_4PPh_2C(H)CO(C_6H_4-NO_2-4)\}(\mu-N_3)]_2$ (1) .....	۲۲

- ۲۳..... سنتز کمپلکس  $[Pd\{\kappa^2(C,C)-C_6H_4PPh_2C(H)CO(C_6H_4-NO_2-4)\}N_3(PPh_3)]$  (2) ۲-۲-۲
- ۲۴..... سنتز کمپلکس  $[Pd\{\kappa^2(C,C)-C_6H_4PPh_2C(H)CO(C_6H_4-NO_2-4)\}N_3(Me_3Py)]$  (3) ۳-۲-۲
- ۲۵..... سنتز کمپلکس  $[Pd\{\kappa^2(C,C)-C_6H_4PPh_2C(H)CO(C_6H_4-NO_2-4)\}N_3(Py)]$  (4) ۴-۲-۲
- ۲۶..... سنتز کمپلکس  $[Pd\{\kappa^2(C,C)-C_6H_4PPh_2C(H)CO(C_6H_4-NO_2-4)\}Br(SCN-Ph)]$  (5) ۵-۲-۲
- ۲۷..... سنتز کمپلکس  $[Pd\{\kappa^2(C,C)-C_6H_4PPh_2C(H)CO(C_6H_4-NO_2-4)\}Cl(tu)]$  (6) ۶-۲-۲
- ۲۸..... روش کلی استفاده از کمپلکس های (2) و (3) در برهمکنش با *BSA* و *FS-DNA* ۳-۲-۲
- ۲۸..... برهمکنش کمپلکس های (2) و (3) با *DNA* ۱-۳-۲
- ۲۸..... برهمکنش کمپلکس های (2) و (3) با *BSA* ۲-۳-۲
- ۲۹..... استفاده از کمپلکس های (4)، (5) و (6) در واکنش تشکیل پیوند کربن-کربن (سوزوکی) به عنوان کاتالیست همگن ۴-۲-۲
- ۲۹..... روش کلی استفاده از کمپلکس های (4)، (5) و (6) در واکنش سوزوکی تحت شرایط حرارتی رفلاکس در حمام روغن ۱-۴-۲

#### فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

- ۳۰..... مقدمه ۳-۲-۲
- ۳۱..... بخش اول ۱-۳-۲
- ۳۱..... بررسی شیوه های ارتعاشی مهم لیگاند فسفرایلید و کمپلکس های سنتز شده ۱-۱-۳
- ۳۲..... نتایج طیف سنجی کمپلکس های سنتز شده ۲-۱-۳
- ۳۳..... الف- بررسی طیفی کمپلکس  $[Pd\{\kappa^2(C,C)-C_6H_4PPh_2C(H)CO(C_6H_4-NO_2-4)\}(\mu-N_3)]_2$  (1) ۲-۱-۳
- ۳۳..... ب- بررسی طیفی کمپلکس  $[Pd\{\kappa^2(C,C)-C_6H_4PPh_2C(H)CO(C_6H_4-NO_2-4)\}N_3(PPh_3)]$  (2) ۲-۱-۳
- ۳۵..... پ- بررسی طیفی کمپلکس  $[Pd\{\kappa^2(C,C)-C_6H_4PPh_2C(H)CO(C_6H_4-NO_2-4)\}N_3(Me_3Py)]$  (3) ۲-۱-۳
- ۳۷..... ت- بررسی طیفی کمپلکس  $[Pd\{\kappa^2(C,C)-C_6H_4PPh_2C(H)CO(C_6H_4-NO_2-4)\}N_3(Py)]$  (4) ۲-۱-۳
- ۳۸..... ث- بررسی طیفی کمپلکس  $[Pd\{\kappa^2(C,C)-C_6H_4PPh_2C(H)CO(C_6H_4-NO_2-4)\}Br(SCN-Ph)]$  (5) ۲-۱-۳
- ۳۸..... ج- بررسی طیفی کمپلکس  $[Pd\{\kappa^2(C,C)-C_6H_4PPh_2C(H)CO(C_6H_4-NO_2-4)\}Cl(tu)]$  (6) ۲-۱-۳
- ۳۹..... بخش دوم ۲-۲-۲
- ۴۰..... مطالعه ی برهمکنش با *DNA* ۱-۲-۳
- ۴۰..... الف- بررسی برهمکنش کمپلکس ها با *DNA* با تکنیک UV-Vis ۱-۲-۳



۴۲.....	۳-۲-۱-ب- بررسی برهمکنش کمپلکس ها با DNA با تکنیک فلوروسانس
۴۴.....	۳-۲-۲- مطالعه‌ی برهمکنش با BSA .....
۴۴.....	۳-۲-۲-الف- بررسی برهمکنش کمپلکس ها با BSA با تکنیک UV- Vis .....
۴۶.....	۳-۲-۲-ب- بررسی برهمکنش کمپلکس ها با BSA با تکنیک فلوروسانس .....
۴۸.....	۳-۲-۳- تعیین مقدار ثابت تعادل پیوندی، تعداد مکان‌های پیوند و انرژی آزاد گیبس .....
۵۱.....	۳-۲-۴- انرژی انتقال بین کمپلکس ها و BSA .....
۵۳.....	۳-۳- بخش سوم .....
۵۴.....	۳-۳-۱- بررسی ساختار بلوری کمپلکس $[Pd\{(C,N)-C_6H_4CH_2NH(t-Bu)\}Cl(Py)]$ .....
	۳-۳-۲- سنتز و شناسایی ترکیب‌های حاصل از واکنش جفت شدن سوزوکی با آریل هالیدهای مختلف با استفاده از کاتالیست‌های ۱-5 .....
۵۸.....	تحت شرایط حرارتی در حمام روغن .....
۶۵	نتیجه گیری
۶۶	آینده نگری
۶۷	فصل چهارم: ضمیمه
۱۱۵.....	مراجع .....
۱۱۶ .....	چکیده انگلیسی .....

## چکیده

در این پایان نامه، کمپلکس دو هسته‌ای ارتوپالادیت (A)  $[Pd\{\kappa^2(C,C)-C_6H_4PPh_2C(H)CO(C_6H_4-NO_2-4)\}(\mu-Cl)]_2$  سنتز شده است، به آن  $NaN_3$  اضافه شد و در نهایت کمپلکس دوهسته‌ای ارتوپالادیت (1) به صورت مخلوطی از دو ایزومر هندسی سیسوئید و ترانسوئید حاصل گردید. از واکنش این کمپلکس دوهسته‌ای ارتوپالادیت (1) با لیگاند های تک‌دندانه‌ی تری‌فنیل‌فسفین ( $PPh_3$ )، ۲،۴،۶-تری‌متیل‌پیریدین ( $Me_3Py$ ) و پیریدین ( $Py$ )، کمپلکس‌های تک هسته‌ای (2)، (3) و (4) سنتز شد. از واکنش کمپلکس دوهسته‌ای (B)  $[Pd\{\kappa^2(C,C)-C_6H_4PPh_2C(H)CO(C_6H_4-NO_2-4)\}(\mu-Br)]_2$  با لیگاند تک‌دندانه‌ی فنیل‌ایزوتیوسیانات ( $PhNCS$ )، کمپلکس تک هسته‌ای (5) سنتز شد. همچنین از واکنش کمپلکس دوهسته‌ای (A) با لیگاند تک‌دندانه تیواوره ( $tu$ )، کمپلکس تک هسته‌ای (6) سنتز شد. کمپلکس‌های سنتز شده در بخش اول در زیر آورده شده است. شناسایی کمپلکس‌های سنتز شده به کمک طیف‌سنجی‌های FT-IR، NMR و آنالیز عنصری انجام شد.



در بخش دوم این پروژه، برهمکنش دو کمپلکس پالاداسیکل (2) و (3) با DNA و BSA، با روش‌های UV-Vis و فلورئورسانس مورد بررسی قرار گرفتند. پدیده‌ی کاهش شدت در طیف‌های جذبی کمپلکس (2) و (3) با DNA مشاهده شده، که نشان‌دهنده‌ی برهمکنش دو کمپلکس با DNA است. ثابت تعادل پیوندی دو کمپلکس با DNA نیز با استفاده از طیف نشری فلورئورسانس به دست آمد. نتایج به دست آمده از روش‌های انجام شده، نشان می‌دهند که برهمکنش کمپلکس با DNA، از نوع اینتر‌کلیشن است. همچنین طیف جذبی UV پروتئین در غیاب و در حضور غلظت‌های مختلفی از هر دو کمپلکس دیده می‌شود که رفتار افزایشی و جابه‌جایی به سمت طول موج‌های بالاتر نشان‌دهنده‌ی برهمکنش کمپلکس‌ها با BSA است. ثابت تعادل پیوندی دو کمپلکس با BSA نیز با استفاده از طیف نشری فلورئورسانس به دست آمد. نتایج حاصل از تعیین مقدار ثابت تعادل پیوندی، تعداد مکان‌های پیوند و انرژی آزاد گیبس برهمکنش کمپلکس‌ها با DNA و BSA نشان می‌دهند که برهمکنش DNA یا BSA با کمپلکس (3) در مقایسه با کمپلکس (2) بیشتر می‌باشد. همچنین بر اساس تئوری انرژی انتقال فورستر همپوشانی بین طیف فلورئورسانس (BSA) و طیف جذبی UV-Vis (کمپلکس‌ها) مطالعه شد.

در بخش سوم این پروژه، کاربرد کاتالیستی کمپلکس‌های پالاداسیکل دارای لیگاند فسفرایلید سنتز شده در بخش اول (4)، (5) و (6) و دو کمپلکس پالاداسیکل از نوع آمین  $[Pd\{(C,N)-C_6H_4CH_2NH(t-Bu)\}Cl(Py)]$  و  $[Pd\{(C,N)-C_6H_4CH_2NH(t-Bu)(dppe)]Cl$  در واکنش سوزوکی مورد بررسی قرار گرفتند. ساختار کریستالی کاتالیست  $[Pd\{(C,N)-C_6H_4CH_2NH(t-Bu)\}Cl(Py)]$  در این پروژه به دست آمد. نتایج حاصل از بلورنگاری اشعه‌ی X نیز تشکیل کمپلکس مربع انحراف یافته را به خوبی اثبات می‌کند.

کلمات کلیدی: کمپلکس‌های ارتوپالادیت، لیگاند فسفرایلید، برهم‌کنش با DNA و BSA، جفت‌شدن سوزوکی

## فصل اول

### اصول مقدماتی

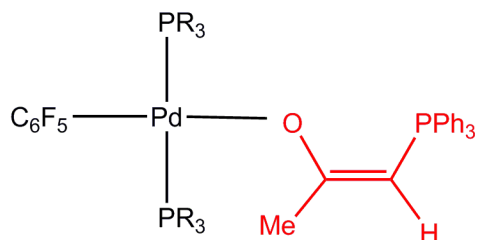
#### ۱-۱- شیمی ایلید:

لیگاندهای چند عاملی گروه‌های آلی نسبت به گروه‌های تک عاملی در زمینه‌های شیمی از کاربردهای وسیع و قابل توجهی برخوردار شده‌اند. فسفرایلید<sup>۱</sup> را می‌توان از جمله این لیگاندهای دو دندانه در شیمی کوئوردیناسیون نام برد، که اولین اولین بار توسط میکائیلیس و گیم برن<sup>۲</sup> در سال ۱۸۹۴ ساخته شد. نوع خاصی از فسفرایلیدها، ایلیدهای پایدار شده<sup>۳</sup> نامیده می‌شوند [۱]. علت این نام‌گذاری حضور گروه‌های عاملی کتو، سیانو یا ایزوسیانو می‌باشد، که توانایی غیر مستقر کردن چگالی بار بر روی مرکز کربن ایلید را دارند. در نتیجه‌ی این غیرمستقر کردن و ایجاد فرم‌های رزونانسی، پایداری ایلید افزایش پیدا می‌کند و در نهایت باعث کاهش قدرت نوکلئوفیلی اتم کربن می‌شوند و چگالی الکترون را روی هترواتم‌ها (نیتروژن، اکسیژن و غیره) افزایش می‌دهد و امکان دهندگی این اتم‌ها را بالا می‌برد که در نهایت سبب ایجاد لیگاندهای دودندانه می‌شوند.

- 
1. Phosphorus ylide
  2. Michaelis and Gimborn
  3. Stabilized phosphorus ylide

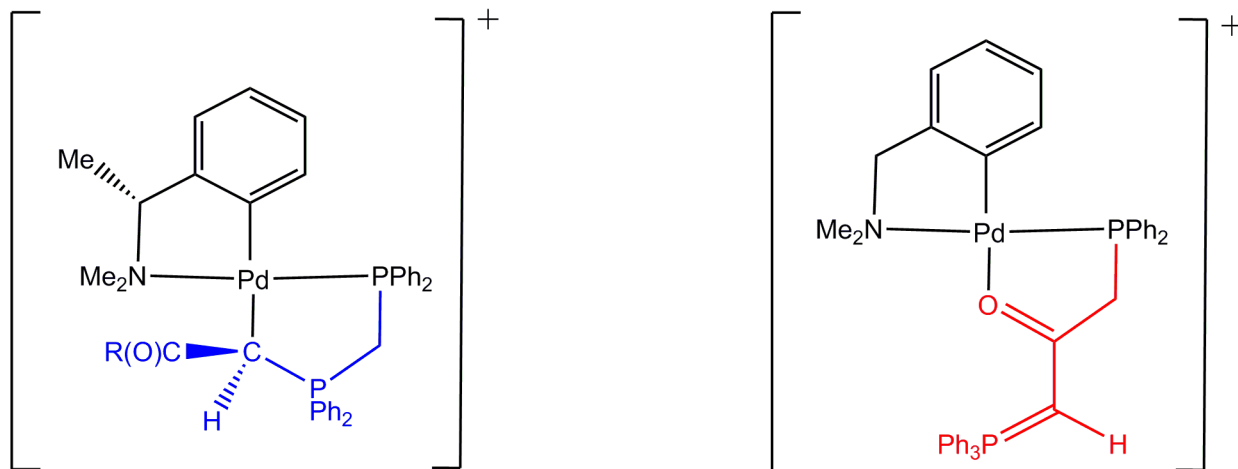
## ۲-۱- کتوفسفرایلیدهای پایدار<sup>۱</sup> (دو سر دندانه)<sup>۲</sup>:

بررسی شیمی کوئوردیناسیون  $\alpha$ -ایلید پایدار در سال ۱۹۷۵ توسط ایتو و همکاران<sup>۳</sup> آغاز شد [۲] و گزارش‌هایی از پیوند کربن  $\alpha$ -ایلید پایدار شده اعلام گردید [۴،۳]. در سال ۱۹۸۵، اولین گزارش از پیوند O فسفرایلید با مرکز پالادیم نرم، توسط اوسون<sup>۴</sup> از واکنش  $[Pd(C_6F_5)L_2(OCIO_3)]$  ( $L = PPh_3, P^nBu_3$ ) با  $Ph_3P=C(H)COMe$  و تشکیل کمپلکس  $[Pd(C_6F_5)(PR_3)_2(OC(Me)CHPPh_3)]$  مطرح شد که در شکل (۱-۱) آورده شده است [۵].



شکل (۱-۱): کوئوردینه شدن فسفرایلید از سر اکسیژن با مرکز پالادیم [۵].

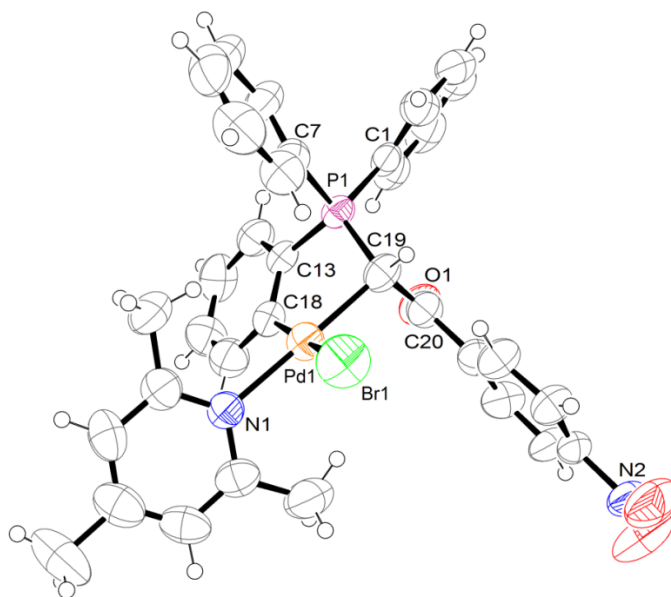
ترکیبات بسیار کمی از کوئوردینه شدن از سر O ایلیدها با فلزات  $W(0)$ ،  $Pb(IV)$ ،  $Sn(IV)$  گزارش شده است [۶،۷]. در سال ۱۹۹۶ ناوارو و همکاران<sup>۵</sup> ساختار ترکیبات فسفرایلید تک‌دندانه کوئوردینه شده به مرکز فلز پالادیم را گزارش دادند [۸،۹]. همچنین ترکیباتی از کوئوردینه شدن ایلیدها به صورت دودندانه از سر  $(C,P)$ ،  $(P,O)$  و  $(C,C)$  گزارش شده است. در شکل (۲-۱) مثالی از این ترکیبات آورده شده است [۱۰،۱۱].



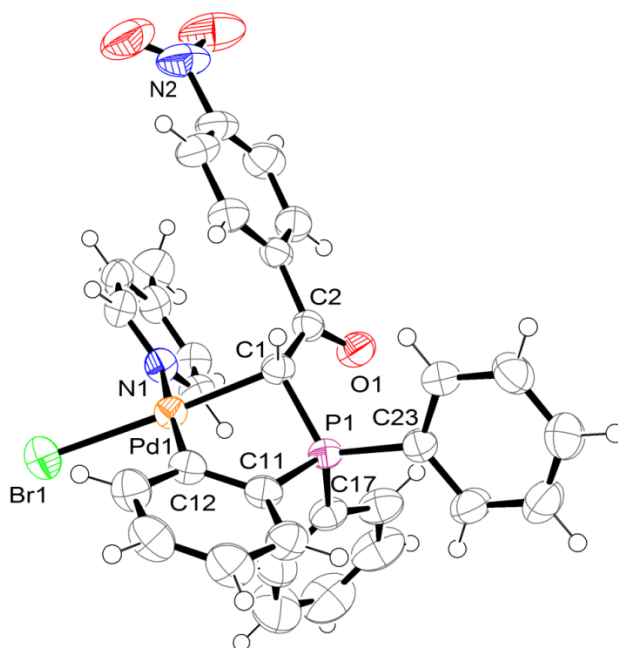
شکل (۲-۱): کوئوردینه شدن ایلیدها از سر  $(P,O)$  و  $(C,P)$  به مرکز پالادیم [۱۰،۱۱].

1. Keto-stabilized ylide
2. Ambidentate
3. Itoh and co-workers
4. Usón
5. Navarro and co-workers

از بین کیلیت‌های فسفرایلید، کوئوردینه شدن از سر (C,C) متداول می‌باشد [۴]. دو مثال از ساختارهای بلوری ارتوپالادیت (C,C) کوئوردینه شده فسفرایلید در شکل‌های (۳-۱) و (۴-۱) آورده شده است [۹].



شکل (۳-۱): ساختار بلوری کمپلکس [۹]  $[\text{Pd}\{\kappa^2(\text{C,C})\text{-C}_6\text{H}_4\text{PPh}_2\text{C(H)CO(C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2\text{-4)}\}\text{Br(Me}_3\text{Py)}]$



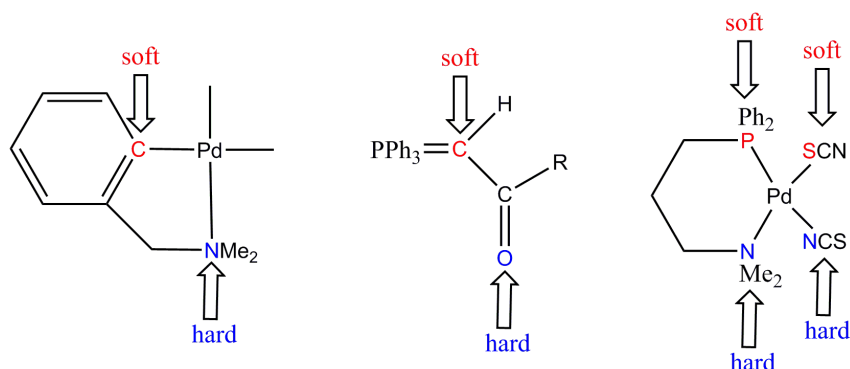
شکل (۴-۱): ساختار بلوری کمپلکس [۹]  $[\text{Pd}\{\kappa^2(\text{C,C})\text{-C}_6\text{H}_4\text{PPh}_2\text{C(H)CO(C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2\text{-4)}\}\text{Br(4-MePy)}]$

### ۳-۱- اثر همزیستی و ضد همزیستی:

در کمپلکس‌هایی با حضور لیگاندهای ایلیدی، آنچه اتصال نوع اتم دهنده‌ی ایلید پایدار را به فلز مرکزی تعیین می‌کند طبق قاعده‌ی HSAB (اسید و باز نرم و سخت<sup>۱</sup>) که توسط پیرسون<sup>۲</sup> مطرح شد، سختی و نرمی فلز مرکزی می‌باشد [۱۲].

$\alpha$ -کتوفسفرایلیدهای پایدار شده که توسط اتم دهنده‌ی اکسیژن سخت به فلزات سختی مانند: Pd(IV), Sn(IV), Zr(IV), Hf(IV), Ti(IV) و Nb(III) کوئوردینه می‌شوند [۱۳-۱۵]، مثال‌های واضحی هستند از اتصال اسید سخت و باز سخت، که اصل همزیستی<sup>۳</sup> این گونه فلزات با لیگاندهای ایلیدی را بیان می‌کند، و نیز تقریباً بقیه‌ی لیگاندهای اطراف مرکز فلز نیز هالیدهای سخت می‌باشند [۱۶]. یورگنسن<sup>۴</sup> اثر همزیستی را در ارتباط با رفتار سخت و نرم اسید-باز مطرح ساخت. که طبق این قاعده‌ی تقریبی، حضور لیگاند کوئوردینه شده با اتم دهنده‌ی سخت تمایل فلز را به پذیرش اتم سخت‌تر افزایش می‌دهد و همچنین برعکس، وجود چند لیگاند نرم، قابلیت اتم مرکزی را برای پذیرش لیگاند نرم‌تر افزایش می‌دهد. [۱۷].

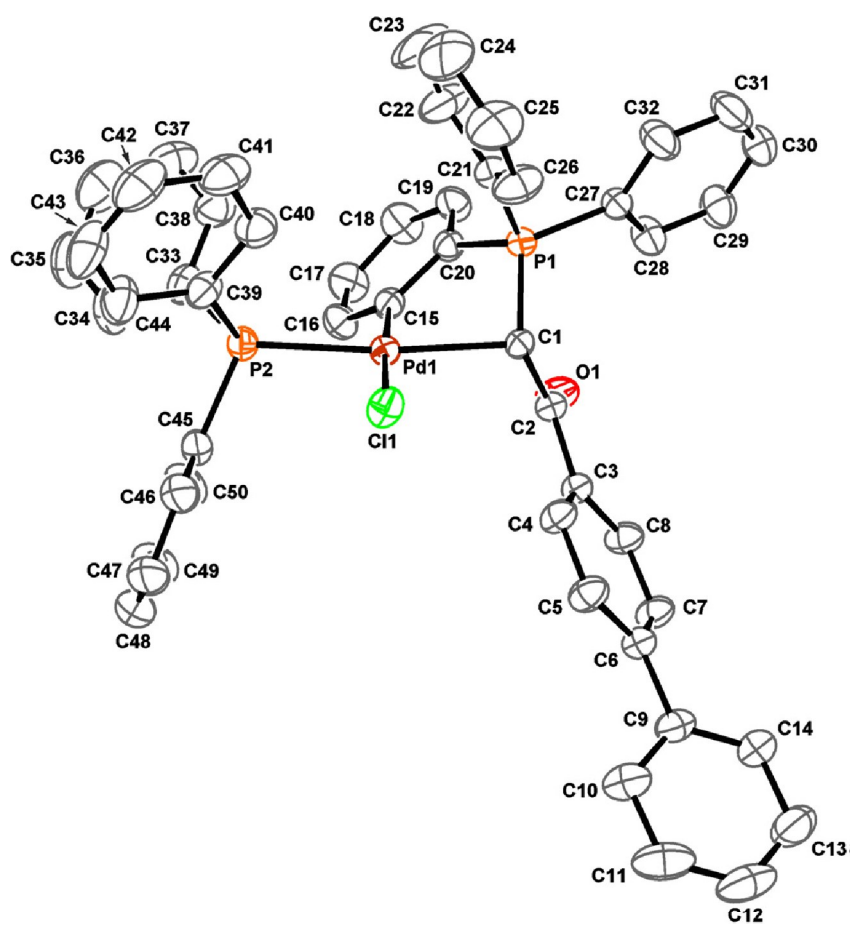
در کمپلکس‌های مربع مسطح در حضور فلزات نرمی مانند پلاتین(II) و پالادیم(II) اتفاق جالب توجهی رخ می‌دهد. کمپلکس‌های پلاتین(II) و پالادیم(II)، رفتاری متضاد با اصل همزیستی از خود نشان می‌دهند. در موقعیت ترانس اتم دهنده‌ی نرم (اتم کربن ایلید)، یک اتم دهنده‌ی سخت (اتم N برای مثال) می‌باشد، که این رفتار ضد همزیستی<sup>۵</sup> نامیده می‌شود [۱۶، ۱۷]. پیرسون اینگونه توجه می‌کند که: دو لیگاند نرم در موقعیت ترانس اتم‌های فلزی رده‌ی B (سری دوم عناصر واسطه) اثر ناپایداری ایجاد می‌کنند. مثال‌هایی از رفتار ضد همزیستی در شکل (۵-۱) مشاهده می‌شود.



شکل (۵-۱): مثال‌هایی از رفتار ضد همزیستی.

1. Hard and Soft Acid and Bases
2. Pearson
3. Symbiotic behaviour
4. Jørgensen
5. Antisymbiotic effect

همانطور که مشاهده می‌شود در کمپلکس تک ایزومری  $[\text{Pd}(\text{PPh}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2)(\text{NCS})(\text{SCN})]$  لیگاندهای آنیونی SCN یکی از سر اتم نیتروژن و دیگری از سر اتم گوگرد به پالادیم کوئوردینه شده است. زمانی که لیگاند SCN از سر نرم گوگرد به پالادیم متصل می‌شود، در موقعیت *trans* آن اتم نیتروژن از گروه  $\text{NMe}_2$  قرار می‌گیرد، در حالیکه وقتی همین لیگاند از سر سخت نیتروژن خود به پالادیم متصل می‌شود، در موقعیت *trans* آن گروه  $\text{PPh}_3$  کوئوردینه می‌شود، که بیانی از اصل ضد همزیستی است [۱۸، ۱۹]. دانشمندی به نام ویسنت اصل ترانسفوبیا<sup>۱</sup> را برای لیگاندهای فسفینی در ترکیبات ارتوفلزدار شده بیان کرد، که از اصل ضد همزیستی تبعیت می‌کند [۹، ۲۰]. ساختار بلوری شکل (۶-۱) نشانگر اصل ترانسفوبیا می‌باشد [۲۱].



شکل (۶-۱): ساختار بلوری کمپلکس  $[\text{Pd}(\text{Cl})(\text{PhC}_6\text{H}_4\text{COCHPPh}_2\text{C}_6\text{H}_4)(\text{PPh}_3)]$  [۲۱].

### ۱-۴-سیکلو متالیشن<sup>۱</sup>:

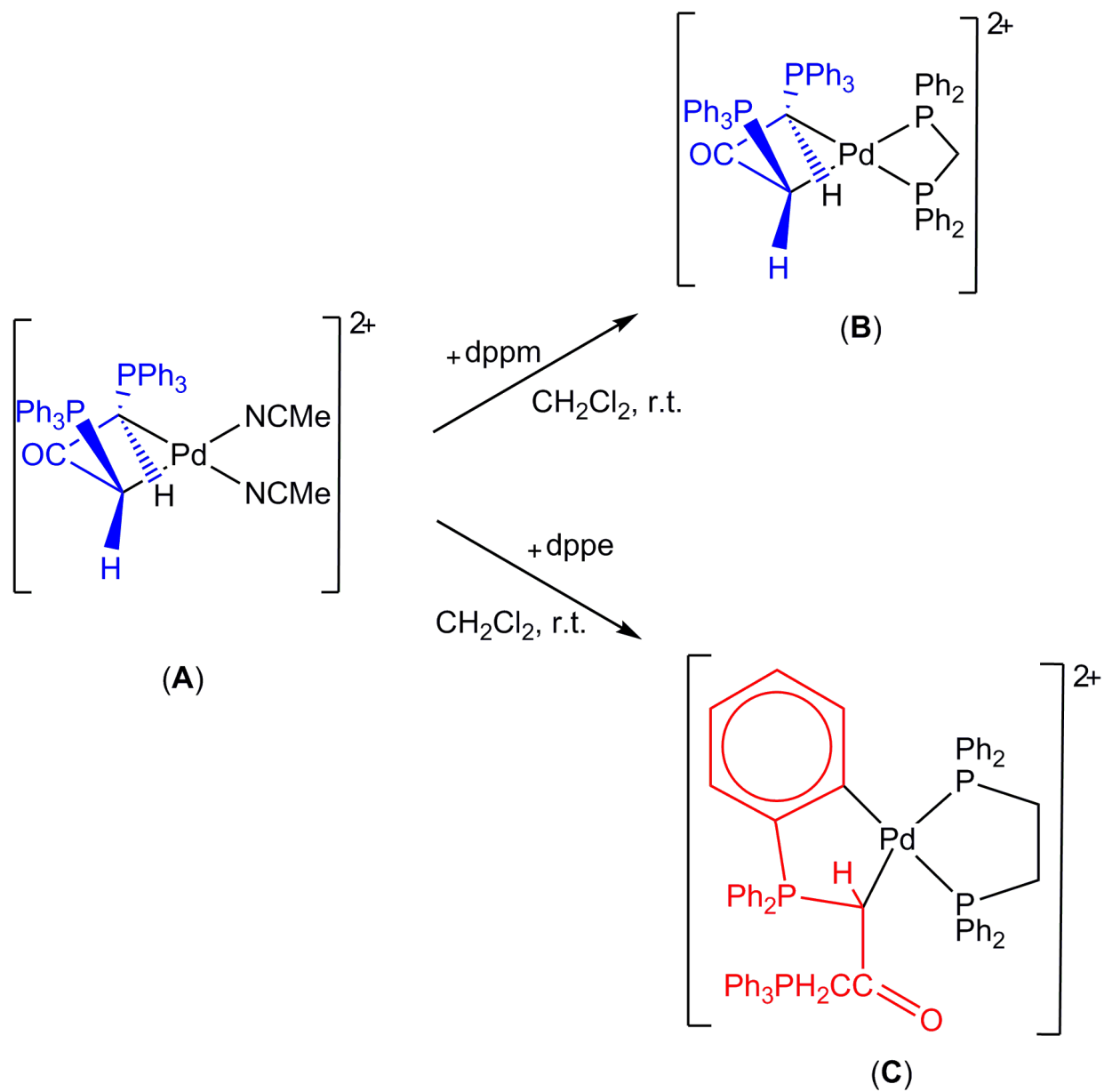
رشد سریع شیمی کمپلکس‌های سیکلومتال باعث شده که تحقیقاتی به منظور تشخیص مکانیسم تشکیل کمپلکس‌های سیکلومتال صورت گیرد که در میان همه‌ی آنها، فلزدار کردن مستقیم پیوند C-H اهمیت بیشتری دارد. یکی از پرکاربردترین زمینه‌های فعال تحقیقاتی در شیمی آلی فلزی فعال کردن پیوند C-H<sup>۲</sup> توسط فلزات واسطه است. این فعال کردن ممکن است به وسیله پیوند M-C (درون مولکولی یا بین مولکولی) باشد، و یا به وسیله‌ی اتصال بین نزدیکترین گروه C-H به فلز مرکزی اتفاق می‌افتد [۲۲، ۲۳].

#### ۱-۴-۱- ارتوفلزدار کردن<sup>۳</sup> فسفر ایلیدها:

ارتوفلزدار کردن در واقع یک واکنش جانشینی الکتروفیلی بر روی حلقه‌ی آروماتیک است، که در آن الکترون دوست منحصراً به موقعیت ارتوی DMG (DMG = گروه جهت دهنده‌ی فلز)<sup>۴</sup> متصل می‌شود که DMG از طریق یک هترواتم با فلز واکنش می‌دهد. ارتوفلزدار کردن فسفر ایلیدها (R''(R')C=P(R)<sub>3</sub>) [۲۴، ۲۵] روندی شناخته شده است و در موارد بسیاری به صورت گزینشی بر روی حلقه‌های فنیلی انجام می‌گیرد. مطالعات نشان می‌دهد که امکان ایجاد کمپلکس‌های ارتوپالادیت مشتق شده از پیوند C-H فعال شده‌ی حلقه‌ی فنیل متصل به استخلاف‌های R' یا R'' کربن ایلیدها، وجود دارد. تحقیق‌های گسترده‌ای توسط ناوارو و همکاران در مورد α-کتوفسفر ایلیدهای پایدار نظیر [Ph<sub>2</sub>PMe=CHC(O)Ph] و [Ph<sub>3</sub>P=CHC(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-nRn] صورت گرفته است [۲۳]. به تازگی نیز گزارش شده که محل مناسبی برای ارتوپالادیت روی ایلید [Ph<sub>3</sub>P=CHC(O)Ph] حلقه فنیل پیوند شده به اتم فسفر است که فعال سازی حلقه بنزلی در این گونه‌ها فقط در غیاب حلقه‌های فنیل ممکن است [۲۶]. عوامل مختلفی در ارتوفلزدار شدن ایلیدها موثر می‌باشد. مثال جالب توجهی از ارتوفلزدار کردن کمپلکس ایلید [Pd{[C(H)PPh<sub>3</sub>]<sub>2</sub>CO}(NCMe)<sub>2</sub>][ClO<sub>4</sub>]<sub>2</sub> (A) با لیگاندهای دودندانه<sup>۵</sup> در شرایط محیطی ملایم<sup>۶</sup> که به برهمکنش فضایی بستگی دارد را می‌توان نام برد. از واکنش کمپلکس (A) با لیگاند دی‌فنیل فسفینومتان (dppm) ترکیب (B) حاصل می‌شود. در صورتیکه از واکنش (A) با لیگاند دی‌فنیل فسفینواتان (dppm) ترکیب (C) حاصل می‌شود (شما ی ۱-۱).

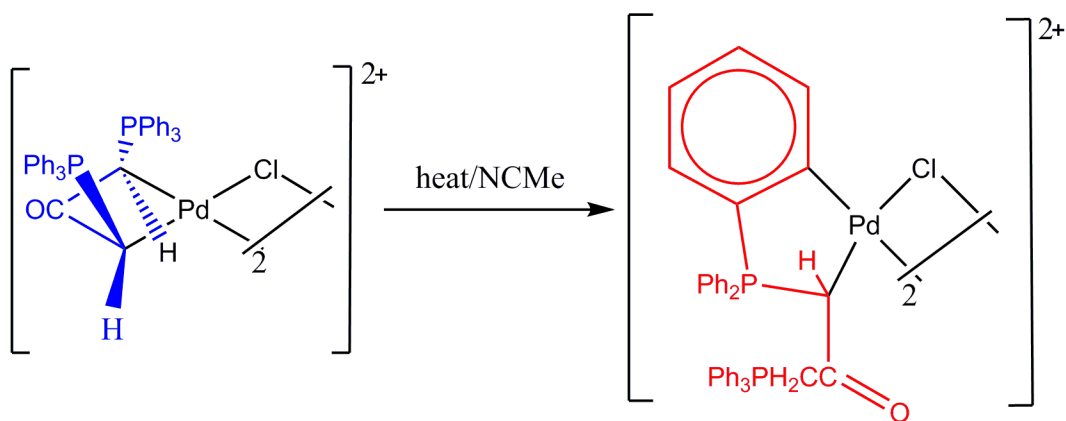
- 
1. Cyclometallation
  2. C-H activation
  3. Ortometallation
  4. Directed Metallation Group (DMG)
  5. Bidentate ligands
  6. Mild conditions





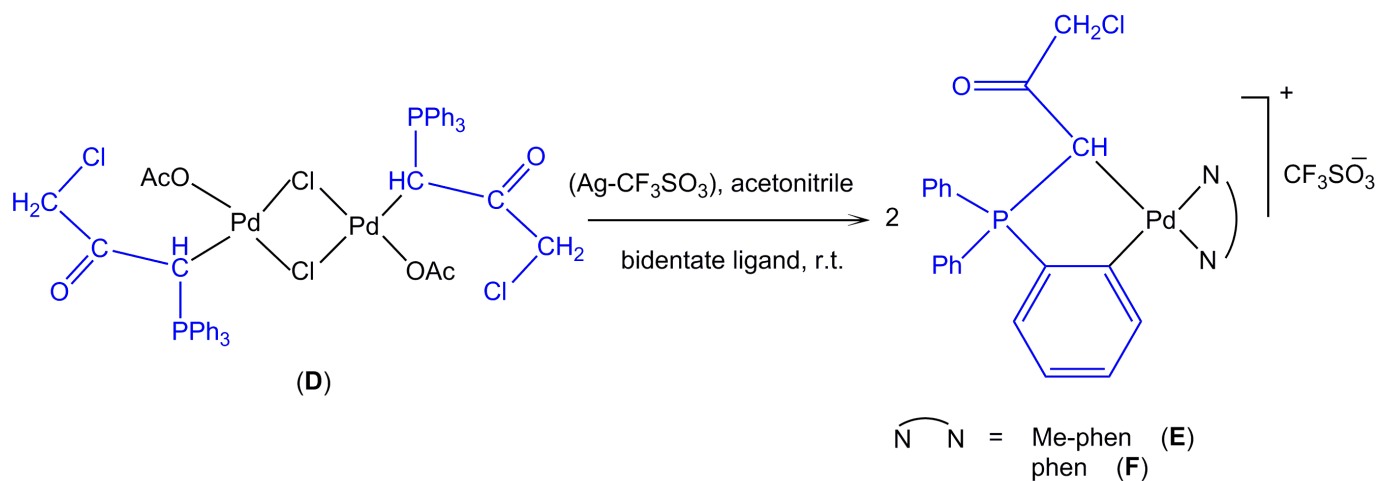
شمای (۱-۱): ارتوفلزدار کردن کمپلکس ایلید (A) در حضور لیگاندهای دودندانه در شرایط ملایم [۲۷،۲۸].

این مثال نشان می‌دهد که اتم‌های دهنده عامل تعیین‌کننده‌ی ارتوفلزدارشدن نمی‌باشد، بلکه اندازه حلقه‌ی تشکیل شده بعد از کوئوردینه شدن لیگاند به فلز تاثیرگذار می‌باشد. در واکنش با لیگاند  $dppm$  زاویه بایت<sup>۱</sup> حدوداً ۷۴ درجه می‌باشد، در حالیکه در واکنش با لیگاند  $dppe$  این زاویه ۸۶ درجه است [۲۷،۲۸]. این نشان می‌دهد ممانعت فضایی بین گروه‌های فنیل از لیگاند  $dppm$  با گروه  $C(H)PPh_3$  ایلید اجازه ارتوفلزدارشدن را نمی‌دهد. در حالیکه برای لیگاند  $dppe$  به دلیل همین افزایش زاویه بایت، ارتوفلزدارشدن به راحتی انجام می‌گیرد. از عوامل دیگر ارتوفلزدار شدن اثر گرما، زمان و مقدار استوکیومتری مناسب را می‌توان اشاره کرد. شمای (۲-۱) اثر گرما را که سبب ارتوفلزدار شدن کمپلکس  $[Pd(\mu-Cl)\{[C(H)PPh_3]_2CO\}]_2[ClO_4]_2$  شده است را نشان می‌دهد [۲۹].



شمای (۲-۱): ارتوفلزدار کردن کمپلکس  $[Pd(\mu-Cl)\{[C(H)PPh_3]_2CO\}]_2[ClO_4]_2$  در شرایط حرارتی [۲۹].

ساختار دیگری از ارتوفلزدار شدن در شمای (۳-۱) مشاهده می شود [۳۲].



شمای (۳-۱): ارتوفلزدار کردن کمپلکس  $[\text{Pd}\{\text{C}(\text{H})\text{PPh}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}\}(\mu\text{-Cl})(\text{OAc})]_2$  در شرایط ملایم [۳۲].

این واکنش در شرایط ملایم انجام شده است که ۲ عامل اساسی در ارتوفلزدار شدن آن موثر است:

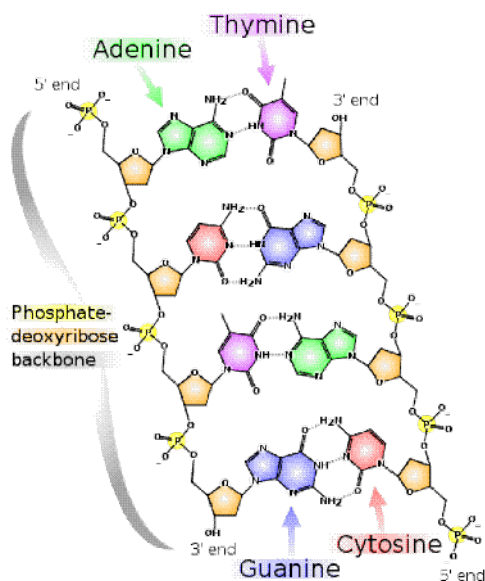
۱: لیگاند استات باعث هیدروژن زدایی<sup>۱</sup> حلقه‌ی فنیلی شده است و به صورت استیک اسید خارج می شود [۳۰].

۲: زمانی که لیگاند کی لیت  $\widehat{\text{N}}\text{N}$  به فلز پالادیم کوئوردینه می شود، با گروه‌های فنیل فسفین ممانعت فضایی پیدا می کند

که برای کاهش ممانعت، حلقه‌ی فنیلی دپروتونه شده و به صورت ارتو به پالادیم متصل می شود [۳۱، ۳۲].

### ۱-۵- برهمکنش کمپلکس‌های پلاتین و پالادیم با DNA و BSA:

روزنبرگ و همکاران<sup>۱</sup> حدود ۱۵۰ سال پیش اولین بار اثرات سیس پلاتین<sup>۲</sup>  $cis-Pt(NH_3Cl)_2$  بر روی بخش‌های سلولی مورد مطالعه قرار دادند، و توجه محققان شیمی و دارو را در این زمینه جلب کردند [۳۳،۳۴]. کمپلکس مربع مسطح پلاتین (II) دو ناحیه‌ی بی‌اثر<sup>۳</sup> که مربوط به پیوند Pt-N و نیز دو ناحیه‌ی فعال<sup>۴</sup> که مربوط به پیوند Pt-Cl است را شامل می‌می‌باشد. خاصیت الکتروفیلی<sup>۵</sup> یون مرکزی به سیس پلاتین اجازه می‌دهد که بعد از ورود به سلول با گروه‌های نوکلئوفیلی<sup>۶</sup> اجزای سلولی واکنش دهد. مشاهدات نشان داده‌اند که فعالیت ضدتوموری<sup>۷</sup> سیس پلاتین مربوط به توانایی اتصال آن به DNA می‌باشد. ساختار شیمیایی DNA [۳۳] در شکل (۷-۱) مشاهده می‌شود. اتصال سیس پلاتین به DNA از یک جایگزینی متوالی لیگاندهای کلرید با اتم N7 از بازهای گوانین<sup>۸</sup> و آدنین<sup>۹</sup> اتفاق می‌افتد. لازم به ذکر است که اتصال بازهای پورینی<sup>۱۰</sup> گوانین و آدنین به پلاتین (II) به طور مستقیم اتفاق نمی‌افتد، بلکه از طریق مکانیسمی به کمک حلال انجام می‌پذیرد [۳۵،۳۶].



شکل (۷-۱): ساختار شیمیایی DNA [۳۳].

1. Rosenberg
2. Cis-DDP
3. Inert
4. Labile
5. Electrophilic
6. Nucleophilic groups
7. Antitumor activity
8. Guanine
9. Adenine
10. Purine bases