

## سنتز، شناسایی، مطالعه نظری و بررسی اثر سمیت سلولی کمپلکس‌های نیکل (II) با

### لیگاندهای کی‌لیت‌شونده ی ۳-هیدروکسی‌فلاون، دفریپرون و مالتول

سید مجتبی مشمول مقدم<sup>۱</sup>، سمیع صالحی<sup>۱</sup>، مجتبی تارین<sup>۱</sup>، شمیلا آزموده<sup>۱</sup>، مریم بابایی<sup>۱،۲</sup>، امیر شکوه سلجوقی<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup>گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۲</sup>محقق پسا دکتری علوم داروئی، مرکز تحقیقات علوم داروئی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۷/۰۱

تاریخ تصحیح: ۹۹/۰۶/۲۶

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۸/۱۹

#### چکیده

در مطالعه‌ی حاضر، سه کمپلکس با فلز مرکزی نیکل و با فرمول عمومی  $[Ni(L)_2]$  که  $L$  لیگاندهای آلی کی‌لیت‌شونده ی ۳-هیدروکسی‌فلاون ( $HL_f$ )، دفریپرون ( $HL_d$ ) و مالتول ( $HL_m$ )؛ سنتز و از طریق روش‌های طیف سنجی زیرقرمز، اسپکترو سکوی جرمی و تجزیه‌ی عنصری؛ شنا سایی گردیدند. مطالعات نشان داده‌اند که هر سه لیگاند مورد استفاده در این مطالعه، پس از کثور دینه شدن به مرکز فلزی، باعث جلوگیری از تکثیر سلول‌های سرطانی می‌شوند لذا خاصیت ضد سرطانی ترکیب‌های سنتز شده، از طریق آزمون سمیت سلولی ( $MTT$  assay) بر روی رده‌های سلولی  $MCF-7$ ،  $HeLa$ ،  $MDA-MB-231$ ،  $Neuro-2a$ ،  $NALM-6$ ،  $L929$  مورد مطالعه قرار گرفتند و اثرات آن‌ها با سیس پلاتین به‌عنوان داروی مرجع؛ مقایسه گردید. علاوه بر آن، توانایی کی‌لیت‌شوندگی ترکیبات مورد مطالعه، با یون نیکل (II)؛ با استفاده از مطالعات نظری (DFT)، در هر دو فاز گاز و حلال، از طریق سطح  $M062x/6-311++G(d,P)$  و با استفاده از بسته‌ی محاسباتی  $Gaussian09$ ، مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل ساختاری نشان می‌دهد که هر سه کی‌لیتور، به صورت دودندانه و از طریق اتم‌های اکسیژن هیدروکسیل و گروه‌های کربونیل، به  $Ni^{2+}$  متصل می‌شوند. برهم‌کنش‌های گیرنده-پذیرنده، نشان‌دهنده‌ی انتقال بار موثر از اتم‌های اکسیژن کی‌لیتورها به یون فلزی، می‌باشد. مطالعات QTAIM، برهم‌کنش‌های غیرکوالانسی را نشان داده و باید عنوان کرد که به‌طور عمده، برهم‌کنش‌های الکترواستاتیکی نقش مهمی را در تشکیل کمپلکس کی‌لیتورها و فلز نیکل ایفا می‌کنند. مطالعه‌ی TD-DFT، به‌منظور بررسی انتقال الکترون اصلی انجام پذیرفت. برای تایید نتایج به‌دست آمده از طریق آنالیز QTAIM، آنالیزهای ELF و LOL نیز انجام شد. انرژی‌های برهم‌کنش و میزان تمایل یون فلزی برای کمپلکس‌های  $[Ni(L)_2]$  محاسبه گردید و نتایج، نشان داده‌است که فرآیند کی‌لیت‌شدن طی، یک واکنش بسیار گرمازا رخ می‌دهد. آنالیز پیوند طبیعی (NBO)، به‌منظور درک انتقال بار در کمپلکس‌های مورد مطالعه صورت پذیرفت. نتایج، تأیید کردند که کی‌لیتورهای انتخاب‌شده، عوامل کی‌لیت‌کننده‌ی مناسبی برای درمان اضافه بار ناشی از حضور یون‌های نیکل بوده‌اند.

**کلمات کلیدی:** ۳-هیدروکسی‌فلاون، دفریپرون، مالتول، نیکل (II)، روش MTT، DFT، کی‌لیت‌درمانی.

## ۱- مقدمه

استفاده از عناصر فلزی در فرایندها و سیستم‌های مختلف از قبیل سیستم‌های زیستی و صنعتی بسیار مورد توجه محققین قرار گرفته است (۱ و ۲). امروزه، مواد و دستگاه‌های مختلفی وجود دارند که اجزای آنها شامل فلزات سنگین مانند آهن، روی، کادمیوم، نیکل و سرب است (۳). نقش عناصر فلزی در بروز بیماری‌های مختلفی مانند دیابت، آلزایمر و بتا تالاسمی به اثبات رسیده است. تجمع یون‌های فلزی در سیستم‌های زیستی، ممکن است در دراز مدت منجر به افت عملکرد سلول‌ها، فیبروز، جهش ژنتیکی و نارسایی حاصل از آن گردد (۴ و ۵).

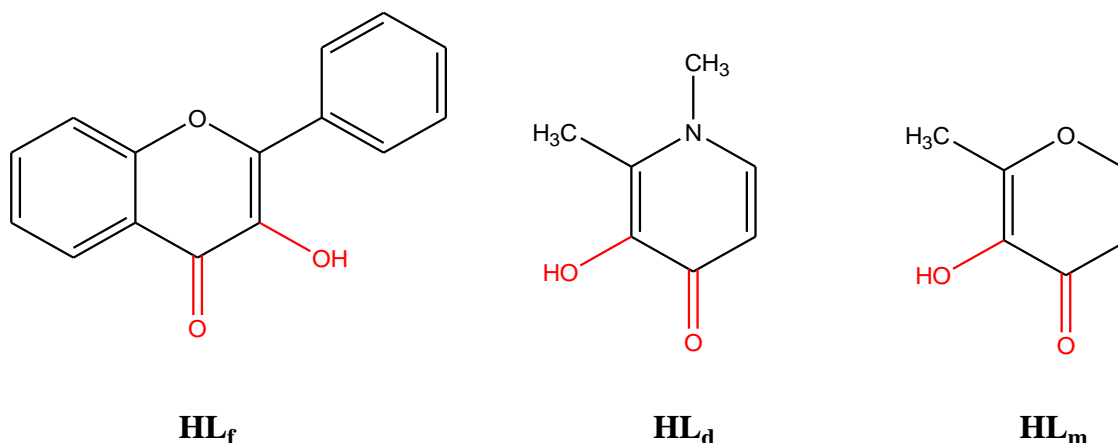
نیکل به عنوان یکی از پرکاربردترین عناصر واسطه، معمولاً برای ساختن سکه‌های فلزی، آهن‌ریا، جواهرات، فولاد ضدزنگ، تجهیزات الکترونیکی و اجزای ماشین‌های صنعتی مورد استفاده قرار می‌گیرد. مطالعات مختلف نشان داده است که (۶ و ۷) غلظت بالای نیکل، با افزایش خطر ابتلا به سرطان ریه، بیماری‌های قلبی-عروقی، نقص عصبی و نقص رشد در دوران کودکی و فشار خون بالا در ارتباط است (۸ و ۹). سمیت ناشی از نیکل همچنین، عملکرد و تنظیم فرایندهای آنزیمی را به شدت مختل کرده و سرانجام باعث ایجاد مقدار زیادی از استرس اکسیداتیو می‌گردد (۱۰).

تثبیت غلظت یون‌های فلزی در محدوده مناسب برای فعالیت‌های زیستی، از روش‌های مختلفی انجام می‌پذیرد. یکی از مهم‌ترین و پرکاربردترین روش‌ها استفاده از ترکیبات کی‌لیت شونده است که می‌توانند کی‌لیتورهای مصنوعی، شیمیایی و پپتیدی باشند (۱۱). کی‌لیتورهای فلزی، مولکول‌هایی با قابلیت ذاتی برای جذب و اتصال به یون‌های فلزی خاص هستند. عوامل کی‌لیت کننده، لیگاندهای چنددندانه‌ای هستند که قادر به تشکیل کمپلکس‌های قوی با یون‌های فلزی دو و سه ظرفیتی می‌باشند. بسیاری از مطالعات در حوزه‌ی شیمی کئوردیناسیونی معطوف به بررسی و طراحی کی‌لیتورهای مؤثر و انتخابی برای یون‌های فلزی مختلف است (۱۲-۱۴).

تحقیقات برای یافتن کی‌لیتور فلزی مناسب که قادر به جذب انتخابی کاتیون‌های فلزی مختلف باشند، روبه افزایش است. ۳- هیدروکسی فلون ( $HL_f$ )، دسته‌ای از ترکیبات بنزو- $\alpha$ -پیرون پلی‌فنلی است که به‌طور گسترده در رژیم غذایی انسان مصرف مورد استفاده قرار می‌گیرد. تعداد زیادی از فلاونوئیدها، به‌ویژه  $HL_f$ ، می‌توانند فلزاتی مانند  $Al^{3+}$ ،  $Fe^{2+}$ ،  $Cu^{2+}$  یا  $Zn^{2+}$  را به خوبی کی‌لیت کنند (۱۵-۱۷). دفریپرون (۳-هیدروکسی-۱،۲-دی‌متیل پیریدین ۴-۴-اون) ( $HL_d$ ) اولین کی‌لیتور انتخابی و خوراکی آهن است که برای درمان بیماران مبتلا به بتاتالاسمی که به دلیل اضافه بار ناشی از آهن در بافت‌های مختلف است، مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۸). این لیگاند توسط کانتاکیروکس<sup>۱</sup> و همکارانش، که به‌طور جامع  $HL_d$  را به‌عنوان کی‌لیتور آهن در طی سال‌ها مورد بررسی قرار دادند، کشف و سنتز شد. همچنین گزارش شده است که  $HL_d$  به دلیل وزن فرمولی کم و

<sup>1</sup> Kontoghiorghes

لیپوفیلیسم، قادر به عبور از سد مغزی-خونی است (۱۹ و ۲۰). مالتول (۲-متیل-۳-هیدروکسی-۴-پیران-۴-اون) ( $HL_m$ ) توسط برخی گیاهان تولید شده و معمولاً هنگام گرم شدن قندها شکل می‌گیرد (۲۱). مالتول، پروتون هیدروکسیل خود را در سطح pH خنثی تا بازی از دست داده و آنیون مالتولات را تشکیل می‌دهد. این مولکول آنیونی، یک کی‌لیت قوی با گالیم، آهن، روی، آلومینیوم، وانادیوم و بسیاری از فلزات دیگر را تشکیل می‌دهد. ساختار شیمیایی سه کی‌لیتور فلزی در شکل ۱ نشان داده شده است (۲۲).



شکل ۱- ساختار شیمیایی کی‌لیتورهای فلزی  $HL_f$ ،  $HL_d$  و  $HL_m$ .

علاوه بر مطالعات تجربی، استفاده از روش‌های نظری برای مطالعه‌ی خواص الکترونیکی و هندسی کی‌لیتورهای فلزی و یون‌های فلزی خاص در سطح مولکولی برای ترسیم تصویری دقیق از ماهیت انتخابی یون فلزی، برهم‌کنش بین اتم‌های لیگاند‌های کنوردینه‌شونده و یون‌های فلزی و تأثیر کمپلکس فلزی بر خاصیت کی‌لیت‌شوندگی کی‌لیتورهای انتخاب‌شده امری ضروری به نظر می‌رسد (۲۳ و ۲۴). به‌منظور طراحی عوامل کی‌لیت‌شونده و بهبود کاربردهای دارویی، روش‌های جدیدی مبتنی بر محاسبات مکانیکی کوانتومی<sup>۱</sup> برای پیش‌بینی ثابت تشکیل کمپلکس‌های فلزی و عوامل کی‌لیت‌شونده توسعه یافته است (۲۵-۲۷).

در مطالعات قبلی با استفاده از روش‌های محاسباتی برای بررسی پایداری کی‌لیتورهای آهن در فرآیند جذب آهن استفاده گردید (۲۸). در مطالعه‌ی حاضر، با استفاده از روش‌های نظری (DFT) خواص کی‌لیت‌شوندگی کی‌لیتورهای ۳-هیدروکسی فلاون ( $HL_f$ )، دفریپرون ( $HL_d$ ) و مالتول ( $HL_m$ ) با یون فلزی  $Ni^{2+}$  در هر دو فاز گازی و حلال (آب و DMSO) به تفصیل مورد بررسی قرار گرفته است. این مطالعه، خصوصیات ساختاری کمپلکس‌های  $[Ni(L)_2]$  را مورد بررسی قرار داده و ممکن است در انتخاب کی‌لیتور مناسب برای کاهش سطح یون‌های نیکل در سیستم‌های زیستی مفید باشد. همچنین، اثر کمپلکس‌های مورد مطالعه بر روی رده‌های سلولی مختلف بررسی گشت تا خصوصیات سمیت سلولی آن‌ها مشخص گردد.

<sup>1</sup> QM

## ۲- مواد و روش‌ها

حلال‌های متانول، اتانول، تری‌اتیل‌آمین و استون‌تریل، نمک‌های نیکل (II) نیترات شش‌آبه و لیگاندهای ۳-هیدروکسی-۲-متیل-۴-پیرون (مالتول) و ۳-هیدروکسی فلاون از شرکت مرک، خریداری شدند. لیگاند ۳-هیدروکسی-۱، ۲-دی‌متیل-۴-پیریدینون (دیفیرپرون) از شرکت سیگماآلدریچ، خریداری شد. سیس‌پلاتین و PBS از شرکت سیگماآلدریچ، سرم جنین گاوی (FBS) و محیط کشت RPMI-1640 و DMEM از شرکت جیبکو (گیدرزبورگ، آمریکا)، تریپسین از شرکت بورینجر (آلمان)، پنی‌سیلین و اس‌ترپتومایسین از شرکت بیو کروم ای جی (برلین، آلمان) و MTT (دی‌متیل‌تيازول‌دی‌فنیل‌تترازولیم‌برمید) از شرکت سیگماکوال تی دی، خریداری شدند. رده‌های سلولی فریز شده‌ی مورد آزمایش در این پروژه، از پژوهشکده‌ی فناوری زیستی دانشگاه فردوسی مشهد؛ خریداری شد.

### ۱-۲- مطالعات نظری

بهینه‌سازی ساختارهای هندسی ترکیبات مورد مطالعه از طریق سطح  $M062x/6-311++G(d,P)$  و با استفاده از بسته‌ی محاسباتی Gaussian09، صورت پذیرفت (۲۹). محاسبات فرکانس برای برآورد انرژی ارتعاش نقطه صفر (ZPVEs)، برای کلیه‌ی ساختارها در فاز گاز و حلال‌ها و تأیید پایداری ساختارها با فرکانس‌های واقعی؛ انجام شد. پایداری و ثابت تعادل کمپلکس‌ها، با توجه به شرایط آزمایشی در دمای ۲۹۸/۱۵ درجه‌ی کلونین؛ محاسبه شد. اثرات حلال‌ها (آب و DMSO)، در فرآیند اتصال کی‌لیتورهای فلزی به یون نیکل (II)؛ مورد بررسی قرار گرفت. برای این کار، از مدل پیوسته قابل قطبش هادی مانند (CPCM)؛ استفاده شده است (۳۰). آنالیز اوربیتال پیوند طبیعی (NBO) در سطح  $M062x/6-311++G(d,p)$ ، به‌منظور بررسی توزیع الکترون‌ها در اربیتال‌های اتمی و مولکولی و سهم اتصال باند کووالانسی در تمایل شیمیایی بالای کمپلکس‌های  $[Ni(L)_2]^{2+}$  ( $L_f = 3$ -هیدروکسی‌فلاون،  $L_d =$  دفریپرون،  $L_m =$  مالتول)؛ انجام گردیده است (۳۱). شاخص‌های واکنش شیمیایی کوانتومی ترکیبات مجزا، به‌منظور توصیف روند واکنش ترکیبات مورد مطالعه؛ تعیین شد. با استفاده از توابع موج تولید شده از نتایج  $M062x/6-311++G(d,p)$ ، خصوصیات توپولوژیک با استفاده از تئوری اتم‌های بدر در مولکول‌ها از طریق بسته AIM2000 مورد تجزیه و تحلیل؛ قرار گرفت (۳۲). علاوه بر این، برای بررسی ماهیت برهم‌کنش بین یون نیکل (II) و کی‌لیتورهای فلزی انتخابی، تابع محلی‌سازی الکترون (ELF) و مکان‌یاب اوربیتالی موضعی (LOL)، با استفاده از Multi-WFN 3.4؛ انجام شد (۳۳). مطالعات TD-DFT برای بررسی خصوصیات انتقال الکترونیکی کمپلکس‌ها؛ استفاده شده است (۳۴). حداقل پتانسیل الکتروستاتیک مولکولی (MESP) نیز مورد بررسی قرار گرفت. ساختار بهینه‌سازی شده برای ارزیابی مقادیر انرژی برهم‌کنش کمپلکس‌های  $HL_f$ ،  $HL_d$  و  $HL_m$  با یون فلزی  $Ni^{2+}$ ؛ استفاده شد. انرژی برهم‌کنش  $Ni-L$  این کمپلکس‌ها با توجه به معادله (۱)، محاسبه شده است:

$$\Delta E_{\text{interaction}} = E_{\text{complex}} - E_{\text{M}} - E_{\text{HL}} \quad (1)$$

به منظور بررسی پایداری برهم کنش های فلز-لیگاند، وابستگی یون فلزی (MIA) و مقادیر مربوط به آن ها برای فرآیند کی لیت شدن، توسط معادله ی (۲) محاسبه شد (۳۵):

$$MIA = -[E_{\text{el}}(\text{complex}) - E_{\text{el}}(\text{HL}) - E_{\text{el}}(\text{Ni}^{2+})] + (E_{\text{vib}}(\text{complex}) - E_{\text{vib}}(\text{HL})) \quad (2)$$

در معادله ی فوق،  $E_{\text{el}}$  انرژی الکتریکی به دست آمده از محاسبه ی SCF بوده و  $E_{\text{vib}}$  شامل انرژی نقطه ی صفر و تصحیحات دمایی از ۰ تا ۲۹۸ کلوین (۳۶ و ۳۷) است که با استفاده از تجزیه و تحلیل حرارتی فرکانس های ارتعاش؛ به دست آمده است.

## ۲-۲- سنتز کمپلکس ها

### ۱-۲-۲- سنتز کمپلکس بیس مالتولات نیکل (II)، (۱)

۰/۶۶ میلی مول (۰/۰۸۳ گرم) لیگاند ۳-هیدروکسی-۲-متیل-۴-پیرون در ۱۰ میلی لیتر آب حل شد و سپس سود ۱ مولار قطره قطره به آن اضافه شد تا pH محلول به ۸/۹ برسد. محلول به دست آمده، ده دقیقه تحت شرایط هم خوردن قرار گرفت و سپس ۰/۳۰ میلی مول (۰/۰۸۷ گرم) نمک نیکل (II) نیترات شش آبه، به آن افزوده شد. با افزودن نمک، محلول بی رنگ به سبز روشن تغییر رنگ داد. محلول به مدت ۲۴ ساعت تحت شرایط هم خوردن گذاشته شد و در نتیجه ی آن، رسوب سبز رنگی به دست آمد. رسوب، سه بار و هر بار با ۵ میلی لیتر آب سرد شستشو داده شد و به مدت سه روز در دسیکاتور قرار گرفت تا خشک شود (نقطه ی ذوب °C ۲۲۰-۲۱۹). سنتز کمپلکس مورد نظر با انجام طیف سنجی IR، اسپکترومتری جرمی و تجزیه ی عنصری تأیید شد.

IR (cm<sup>-1</sup>): ۶۷۸-۷۵۴-۱۲۱۷-۱۳۱۷-۱۴۱۸-۱۵۵۰-۱۵۸۶-۱۶۹۰-۳۴۲۲

MS (m/z): ۳۰۸ [M+], ۱۸۳-۴۳

CHN: Anal. Calcd: C: ۳۳/۵۶; H: ۳/۸۶; Found: C: ۳۲/۷۸; H: ۴/۰۰

### ۲-۲-۲- سنتز کمپلکس بیس (۳-هیدروکسی-۱،۲-دی متیل-۴-پیریدینونات) نیکل (II)، (۲)

۰/۷۹ میلی مول (۰/۱۱۰ گرم) لیگاند ۳-هیدروکسی-۲-متیل-۴-پیرون در ۱۰ میلی لیتر آب حل شد و سپس سود ۱ مولار قطره قطره به آن افزوده شد تا pH محلول به ۸/۹ برسد. محلول به دست آمده، ده دقیقه تحت شرایط هم خوردن قرار گرفت و سپس ۰/۳۶ میلی مول (۰/۱۰۴ گرم) نمک نیکل (II) نیترات شش آبه، به آن افزوده شد. با افزودن نمک، محلول بی رنگ به سبز روشن تغییر رنگ داد. محلول به دست آمده، به مدت ۲۴ ساعت تحت شرایط هم خوردن قرار گرفت و در نتیجه ی آن، رسوب سبز رنگی به دست آمد. رسوب، سه بار و هر بار با ۵ میلی لیتر آب سرد شستشو داده شد و به مدت سه روز در دسیکاتور قرار

گرفت تا خشک شود (نقطه‌ی ذوب °C ۲۳۰-۲۲۸). کمپلکس مورد نظر، با انجام طیف‌سنجی IR، اسپکترومتری جرمی و تجزیه‌ی عنصری تأیید شد.

IR (cm<sup>-1</sup>): ۷۰۰-۷۶۴-۱۱۲۱-۱۲۹۰-۱۳۵۸-۱۴۹۷-۱۵۴۷-۱۶۰۲-۱۷۰۹-۳۳۹۸

MS (m/z): ۳۳۳ [M<sup>+</sup>], ۹۵-۵۵

CHN: Anal. Calcd: C: ۳۹/۸۲; H: ۵/۹۵; Found: C: ۳۹/۳۷; H: ۶/۶۱

### ۳-۲-۲-سننز کمپلکس بیس (۳-هیدروکسی‌فلاونولات<sup>۱</sup>) نیکل (II)، (۳)

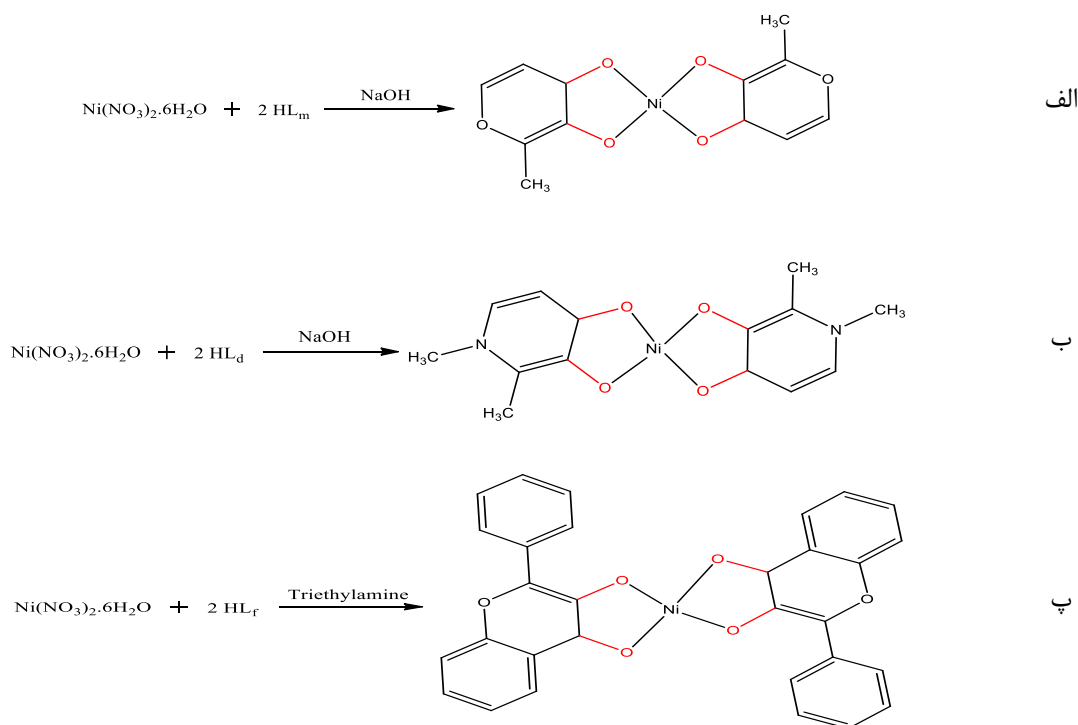
۰/۵۰ میلی‌مول (۰/۱۴۵ گرم) نمک نیکل (II) نیترات شش‌آبه، در ۵ میلی‌لیتر اتانول حل شد. محلول به دست آمده به محلول ۱ میلی‌مول لیگاند ۳-هیدروکسی‌فلاون حل شده در ۱۰ میلی‌لیتر اتانول افزوده شد. بعد از افزودن سه قطره تری‌اتیل‌آمین به محلول نمک و لیگاند، ترکیب بی‌رنگ آن به زرد تیره تغییر رنگ داد. محلول را به مدت ۱۵ دقیقه تحت شرایط هم‌خوردن گذاشته شد. رسوب سبز ماشی‌رنگ به دست آمد (نقطه‌ی ذوب °C ۱۲۲-۱۲۰). سننز کمپلکس مورد نظر با انجام طیف‌سنجی IR، اسپکترومتری جرمی و تجزیه‌ی عنصری تأیید شد.

IR (cm<sup>-1</sup>): ۶۸۳-۷۱۵-۸۴۳-۱۲۰۴-۱۲۸۷-۱۴۵۲-۱۵۷۱-۱۵۹۱-۱۷۱۱-۳۴۶۶

MS (m/z): ۵۳۴ [M<sup>+</sup>], ۲۹۱-۵۷

CHN: Anal. Calcd: C: ۶۳/۶۲; H: ۳/۷۳; Found: C: ۶۳/۰۸; H: ۴/۲۴

شماتیک مربوط به روش سننز کمپلکس‌های این پروژه را در طرح ۱؛ مشاهده می‌کنید.



طرح ۱. شماتیک سننزی کمپلکس‌های پروژه. (الف) کمپلکس شماره ۱ (ب) کمپلکس شماره ۲ (پ) کمپلکس شماره ۳.

<sup>۱</sup> 3-Hydroxyflavonolate

## ۳-۲- رده‌های سلولی

در این مطالعه، کمپلکس‌هایی از نیکل با لیگاندهای یادشده، سنتز شدند. پس از سنتز، خاصیت ضدسرطانی و سایتوتوکسیک آن‌ها بر روی رده‌های سلولی HeLa (کارسینومای تخمدان انسانی-F-1020013)، MCF-7 (سرطان سینه انسانی، گیرنده استروژنی مثبت-F-1019013)، رده‌ی سلولی MDA-MB-231 (سرطان سینه انسانی، گیرنده استروژنی منفی-F-1019013b)، NALM-6 (سرطان سلولهای لوسمی لنفوسیتییک حاد)، Neuro-2a (نوروبلاستوما موشی-F-1118063) و L929 (رده‌ی سلولی فیبروبلاست موشی، سلول نرمال-F-1122024) با آزمون سمیت سلولی (MTT assay) بررسی گردید. به منظور مقایسه‌ی خاصیت سایتوتوکسیک این کمپلکس‌ها با داروهای رایج در شیمی‌درمانی، خاصیت سایتوتوکسیک داروی سیس‌پلاتین نیز به‌عنوان مرجع؛ مورد بررسی گرفت.

## ۴-۲- بررسی اثرات سمیت سلولی به روش MTT

کمپلکس‌های تهیه‌شده در این مطالعه، برای فعالیت ضدتوموری در برابر رده‌های سلولی HeLa، MCF-7، MDA-MB-231، NALM-6، Neuro-2a و L929 بررسی و از سیس پلاتین به‌عنوان داروی مرجع برای مقایسه؛ استفاده شد. در صد میزان بقاء (زنده ماندن سلول‌ها)، با استفاده از یک روش رنگ سنجی بر مبنای نمک تترازولیم MTT؛ مورد بررسی قرار گرفت. MTT، که یک نمک تترازولیوم زردرنگ است، توسط آنزیم دهیدروژناز موجود در میتوکندری فعال سلول‌های زنده احیاء شده و به ترکیب بنفش رنگ فورمازان که کریستالی و نامحلول می‌باشد؛ تبدیل می‌گردد. سلول‌ها، در پلیت‌های ۹۶ خانه‌ای (چاهک) و به تعداد  $10^4 \times 2-5$  سلول از هر رده‌ی سلولی به‌ازای هر چاهک در  $100 \mu\text{L}$  از محیط کشت، کشت داده شدند و برای چسبندگی مطلوب، به مدت یک شب انکوبه؛ شدند. پس از حذف دقیق محیط کشت،  $100 \mu\text{L}$  از محیط کشت تازه، اضافه شده و انکوباسیون در  $37^\circ\text{C}$  درجه سانتی‌گراد و  $5\%$   $\text{CO}_2$  به مدت ۷۲-۲۴ ساعت؛ انجام گرفت. سپس هر یک از کمپلکس‌های سنتز شده، ابتدا در DMSO حل و سپس در محیط کشت، رقیق گشت و در غلظت‌های نهایی  $200 \mu\text{M}$  تا  $20 \text{ nM}$  به سلول‌ها؛ اضافه شد. دلیل استفاده از این دامنه‌ی غلظتی اینست که در این محدوده، بیشترین تاثیر کمپلکس‌های مورد مطالعه بر روی همه‌ی رده‌های سلولی مورد مطالعه؛ مشاهده گردید. غلظت نهایی DMSO در محیط کشت در تمامی آزمون‌ها، کمتر از  $1\%$  بود. سیس پلاتین ابتدا در محلول نمکی حل شده و سپس در همان غلظت استفاده شده برای کمپلکس، به سلول‌ها اضافه شد ( $50$ ). سپس، انکوباسیون در  $37^\circ\text{C}$  درجه سانتی‌گراد و  $5\%$   $\text{CO}_2$  به مدت ۴۸ ساعت انجام گرفت. در پایان انکوباسیون، مقدار  $20 \mu\text{L}$  از محلول MTT ( $5 \text{ mg/ml}$ )، در بافر بی‌رنگ (PBS) به چاهک‌ها اضافه شد و پس از ۳-۴ ساعت انکوباسیون، محتوای چاهک‌ها (محیط کشت) تخلیه شد. سپس در این مرحله،  $100 \mu\text{L}$  از DMSO به‌عنوان حلال کریستال‌های بنفش رنگ فورمازان که در سیتوپلاسم سلول‌ها ایجاد شده‌اند، به هر چاهک افزوده شد. پلیت، به مدت ۶ دقیقه با سرعت  $400$  دور در دقیقه، روی شیکر

قرار گرفت تا کریستال‌های فورمازان تشکیل شده، کاملاً درون DMSO حل گردد. سپس شدت رنگ‌ها، توسط دستگاه الیزاریدر، در طول موج ۵۷۰ nm خوانده شد. بعد از محاسبات مربوطه،  $IC_{50}$  نمونه‌ها، با استفاده از روش رنگ سنجی براساس نمک تترازولیوم MTT که از طریق سلول‌های زنده، به کریستال‌های بنفش فورمازان احیا می‌شوند؛ برای زمان مورد نظر تعیین شد.

از محیط کشت فاقد سلول، به‌عنوان بلانک دستگاه الیزاریدر و از محیط کشت به‌همراه سلول و بدون دارو، به‌عنوان کنترل سلول زنده استفاده شد. لذا سه چاهک شامل سلول و محیط کشت کامل، به‌عنوان کنترل در نظر گرفته شد و در سه چاهک، از داروی کنترل مثبت سیس‌پلاتین برای مقایسه با کمپلکس مورد مطالعه، استفاده شد. هر رقت در سه چاهک از پلیت سنجش گردید و برای هر رقت، سه بار تکرار در نظر گرفته شد.

### ۵-۲-آنالیز آماری

برای بررسی داده‌های به‌دست آمده از این مطالعه، روش واریانس یک طرفه ((one-way analysis of variance (ANOVA)) مورد استفاده قرار گرفت. مقادیر احتمالی کمتر از ۰/۰۵، قابل توجه در نظر گرفته می‌شوند. نتایج، به‌صورت میانگین  $\pm$  SD بیان شده‌است.

### ۳-بحث و نتیجه‌گیری

#### ۱-۳-ویژگی‌های طیفی

آنالیز IR به‌صورت جداگانه بر روی هر کدام از لیگاندها و کمپلکس‌های حاصل از آن‌ها؛ انجام شد و نتایج و مقایسه‌های حاصل از این آنالیز نیز به تفصیل مورد بحث قرار گرفت.

در طیف FT-IR لیگاند ۳-هیدروکسی-۲-متیل-۴-پیرون (شکل ۲)، چند نوار جذبی مشخص در اعداد موجی  $cm^{-1}$  ۳۲۷۱، ۱۶۵۷ و  $cm^{-1}$  ۱۶۲۵ مشهود بود که نوار جذبی ظاهر شده در باند  $cm^{-1}$  ۳۲۷۱ مربوط به ارتعاشات کششی O-H بوده و نوار جذبی مربوط به گروه کربونیل (C=O) در باند  $cm^{-1}$  ۱۶۵۷ مشاهده گشت. همچنین، باند ظاهر شده در  $cm^{-1}$  ۱۶۲۵، به ارتعاشات کششی C=C حلقه نسبت داده شد. طیف FT-IR لیگاند ۳-هیدروکسی-۲-متیل-۴-پیرون و کمپلکس آن با فلز نیکل، در شکل ۲ نشان داده شده‌است. با مقایسه‌ی طیف FT-IR لیگاند ۳-هیدروکسی-۲-متیل-۴-پیرون با طیف IR کمپلکس ۱ سننز شده، می‌توان گفت که باند ارتعاشی  $cm^{-1}$  ۳۲۷۱ به  $cm^{-1}$  ۳۴۶۵،  $cm^{-1}$  ۱۶۵۷ به  $cm^{-1}$  ۱۵۹۱ و باند ارتعاشی  $cm^{-1}$  ۱۶۲۵ به  $cm^{-1}$  ۱۵۷۰ تغییر یافته‌اند. به‌عبارت دیگر، پیوندهای C=O گروه کربونیل و C=C، حلقه ضعیف‌تر شده‌اند (جابجایی قرمز)، که نشان‌دهنده‌ی برهم‌کنش بین فلز و لیگاند؛ بود. این نتایج نشان دادند که لیگاند ۳-هیدروکسی-۲-متیل-۴-پیرون در کمپلکس سننز شده وجود دارد. در طیف جرم کمپلکس ۱ (شکل ۲)، پیک یون مولکولی در  $m/z$  ۳۰۸ ظاهر

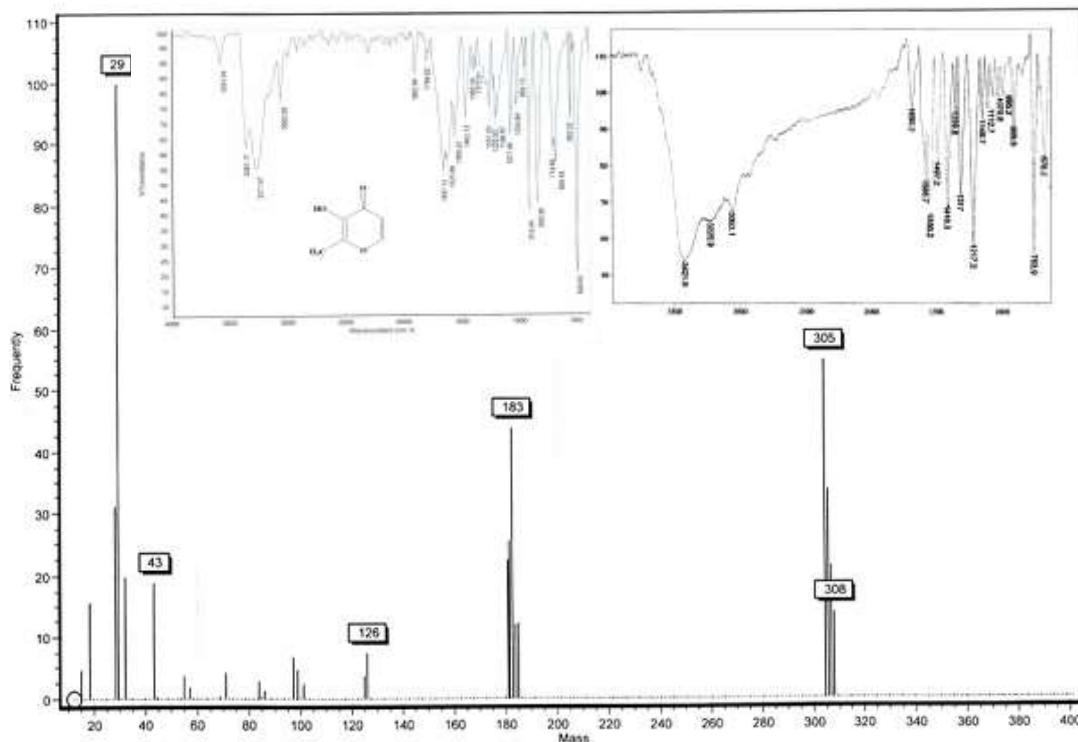


شده است که تأییدی بر سنتز کمپلکس مورد نظر؛ بود. جرم‌های ۱۸۳ و ۴۳، به ترتیب به جدا شدن یک و دو لیگاند از کمپلکس مورد نظر؛ اشاره داشتند. همچنین، داده‌های تجزیه‌ی عنصری که تطابق خوبی در مقادیر تجربی و تئوری آن‌ها وجود داشت، شاهد دیگری بر تأیید سنتز کمپلکس ۱؛ بود.

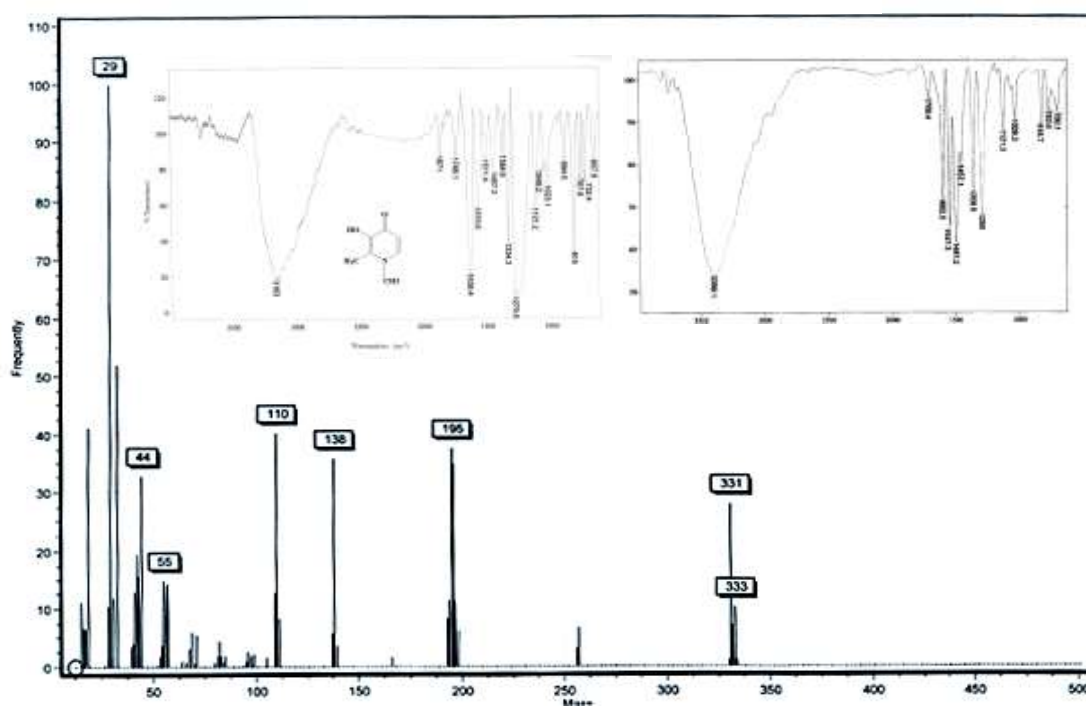
در طیف IR لیگاند ۳-هیدروکسی-۱، ۲-دی‌متیل-۴-پیریدینون (دی‌فیرپرون) (شکل ۳)، چند نوار جذبی مشخص در اعداد موجی  $3163\text{ cm}^{-1}$ ،  $1636\text{ cm}^{-1}$ ،  $1575\text{ cm}^{-1}$  و  $1334\text{ cm}^{-1}$  مشهود بود که نوار جذبی ظاهر شده در باند  $3163\text{ cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاشات کششی O-H بوده و نوار جذبی مربوط به گروه کربونیل (C=O) در باند ارتعاشی  $1636\text{ cm}^{-1}$  مشاهده گردید. همچنین، باندهای ظاهر شده در اعداد موجی  $1575\text{ cm}^{-1}$  و  $1334\text{ cm}^{-1}$  را می‌توان به ترتیب به ارتعاشات کششی C=C حلقه و C-N نسبت داد. طیف FT-IR این لیگاند در شکل ۳ نشان داده شده است. با مقایسه‌ی طیف FT-IR لیگاند ۳-هیدروکسی-۱، ۲-دی‌متیل-۴-پیریدینون با طیف FT-IR کمپلکس سنتز شده (شکل ۳)، می‌توان گفت که باند ارتعاشی  $1636\text{ cm}^{-1}$  به  $1602\text{ cm}^{-1}$  و  $1575\text{ cm}^{-1}$  به  $1547\text{ cm}^{-1}$  تغییر یافته‌اند. به عبارت دیگر، پیوندهای C=O گروه کربونیل و C=C حلقه ضعیف‌تر شده‌اند (جابجایی قرمز) که نشان‌دهنده‌ی برهم‌کنش بین فلز و لیگاند؛ بوده است. نوار جذبی مربوط به O-H کششی، در باند  $3398\text{ cm}^{-1}$  ظاهر گردیده و باند ارتعاشی مربوط به C-N از  $1334\text{ cm}^{-1}$  به  $1358\text{ cm}^{-1}$  تغییر یافته است. این نتایج نشان داده‌اند که لیگاند ۳-هیدروکسی-۱، ۲-دی‌متیل-۴-پیریدینون در کمپلکس سنتز شده، وجود داشته است. در طیف جرم این کمپلکس (شکل ۳)، پیک یون-مولکولی در  $333\text{ m/z}$  ظاهر شده است که تأییدی بر سنتز کمپلکس مورد نظر؛ بوده است. جرم‌های ۹۵ و ۵۵، به ترتیب به جدا شدن یک و دو لیگاند از کمپلکس مورد نظر؛ اشاره داشته‌اند. همچنین، داده‌های تجزیه‌ی عنصری که تطابق خوبی در مقادیر تجربی و تئوری آن‌ها وجود داشت، شاهد دیگری بر تأیید سنتز کمپلکس ۲ بوده است.

در طیف FT-IR لیگاند ۳-هیدروکسی فلاون (شکل ۴)، چند نوار جذبی مشخص در اعداد موجی  $3206\text{ cm}^{-1}$ ،  $1610\text{ cm}^{-1}$  و  $1560\text{ cm}^{-1}$  مشهود بود. نوار جذبی ظاهر شده در باند  $3206\text{ cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاشات کششی O-H بوده است و نوار جذبی مربوط به گروه کربونیل (C=O) در باند  $1610\text{ cm}^{-1}$ ؛ مشاهده گردید. همچنین، باند ظاهر شده در  $1560\text{ cm}^{-1}$  را می‌توان به ارتعاشات کششی C=C حلقه نسبت داد. طیف IR این کمپلکس در شکل ۴؛ نشان داده شده است. با مقایسه‌ی طیف IR لیگاند ۳-هیدروکسی فلاون با طیف IR کمپلکس سنتز شده، می‌توان گفت که باند ارتعاشی  $1610\text{ cm}^{-1}$  به  $1591\text{ cm}^{-1}$  و باند ارتعاشی  $1560\text{ cm}^{-1}$  به  $1452\text{ cm}^{-1}$  تغییر یافته‌اند. به عبارت دیگر، پیوندهای C=O گروه کربونیل و C=C حلقه ضعیف‌تر شده‌اند (جابجایی قرمز)، که نشان‌دهنده‌ی برهم‌کنش بین فلز و لیگاند؛ بوده است. این نتایج، نشان دادند که لیگاند ۳-هیدروکسی فلاون در کمپلکس سنتز شده، وجود داشته است. در طیف جرم این کمپلکس (شکل ۴)، پیک یون-مولکولی در  $534\text{ m/z}$  ظاهر شده است که تأییدی بر سنتز کمپلکس مورد نظر؛ بود. جرم‌های ۲۹۱ و ۵۷، به ترتیب به جدا شدن یک و دو

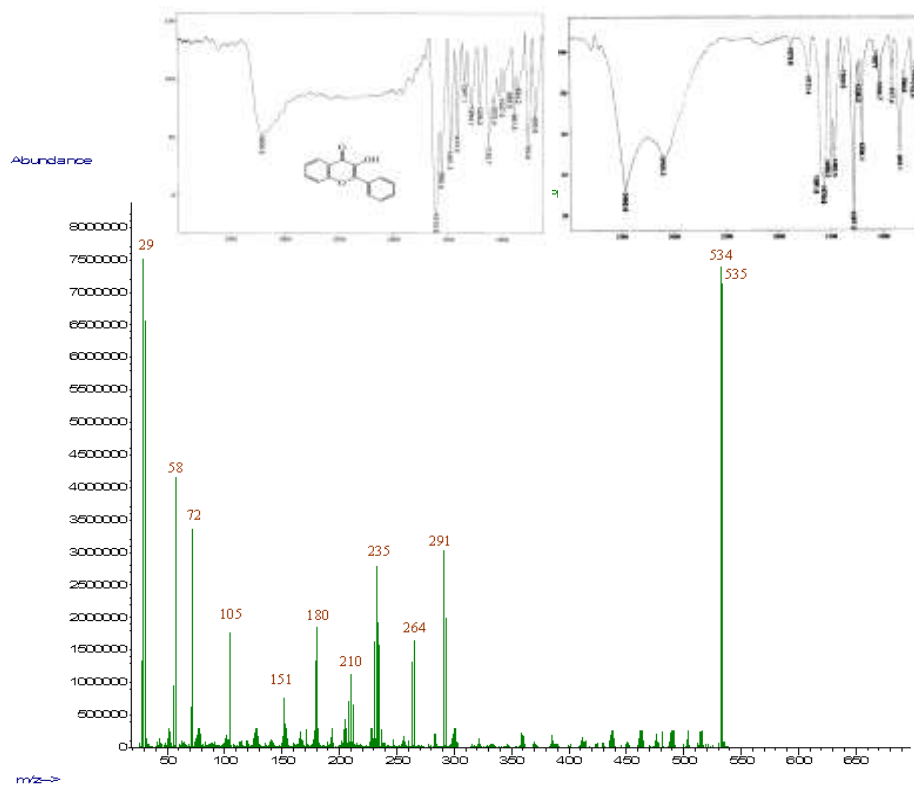
لیگاند از کمپلکس مورد نظر؛ ا اشاره داشتند. همچنین، داده‌های تجزیه‌ی عنصری که تطابق خوبی در مقادیر تجربی و تئوری آن‌ها وجود داشت، شاهد دیگری بر تأیید سنتز کمپلکس ۳ بود.



شکل ۱- طیف‌سنجی‌های FT-IR ماتول و کمپلکس (۱) و اسپکترومتری جرمی مربوط به کمپلکس (۱).



شکل ۲- طیف‌سنجی‌های FT-IR دی‌فیرپیرون و کمپلکس (۲) و اسپکترومتری جرمی کمپلکس (۲).



شکل ۴- طیف‌سنجی‌های FT-IR ۳-هیدروکسی‌فلانون و کمپلکس (۳) و اسپکترومتری جرمی کمپلکس (۳).

### ۲-۳- تست سمیت سلولی (MTT)

تعداد نسبی سلول‌های تیمار شده (سلول در حضور دارو) و تیمار نشده (سلول در عدم حضور دارو) در حضور غلظت‌های متفاوت از کمپلکس مورد نظر، پس از ۷۲ ساعت انکوباسیون به روش رنگ‌سنجی MTT؛ سنجش شد. با شکست حلقه‌ی تترازولیم توسط آنزیم‌های دهیدروژناز، MTT زرد رنگ محلول، به فورمازان نامحلول بنفش؛ تبدیل می‌گردد. در واقع، آنزیم دهیدروژناز میتوکندریایی سلول زنده و فعال، قادر به تبدیل MTT به فورمازان بوده ولی سلول‌های مرده از این نظر ناتوان؛ هستند. نتایج سمیت سلولی توسط کمیت  $IC_{50}$  برای کمپلکس مورد نظر بر روی پنج رده‌ی سلولی در جدول (۱)؛ آورده شده‌است.

جدول ۱. فعالیت ضدسرطانی کمپلکس‌های (۱) تا (۳) در مقابل رده‌های سلولی HeLa, MCF-7, MDA-MB-231, NALM-6, Neuro-2a و L929 پس از ۷۲ ساعت تیمار پیوسته

| رده‌ی سلولی | IC <sub>50</sub> ± SD (μM) <sup>الف</sup> |              |              |              |
|-------------|---|--------------|--------------|--------------|
|             | کمپلکس (۱)                                | کمپلکس (۲)   | کمپلکس (۳)   | سیس‌پلاتین   |
| HeLa        | ۱۵/۶ ± ۳/۸۳                               | ۱۰/۳ ± ۲/۲۵  | ۳۹/۸ ± ۴/۷۸  | ۰/۴۵ ± ۰/۱۲  |
| MCF-7       | ۲۱/۲ ± ۴/۴۵                               | ۱۷/۶ ± ۳/۱۸  | ۶۷/۲ ± ۷/۰۳  | ۶/۵۰ ± ۲/۱۱  |
| MDA-MB-231  | ۱۹/۳ ± ۴/۱۵                               | ۵/۰۰ ± ۲/۲۳  | ۷۲/۱ ± ۶/۸۵  | ۲۴/۶ ± ۴/۶۹  |
| NALM-6      | ۹۳/۱ ± ۹/۷۷                               | ۶۵/۹ ± ۸/۵۴  | ۹۹/۳ ± ۹/۱۲  | ۲۴/۰ ± ۲/۹۳  |
| Neuro-2a    | ۱۷۶/۴ ± ۱۶/۳                              | ۱۵۳/۵ ± ۱۶/۷ | ۵۳/۸ ± ۶/۴۳  | ۱۶۵/۱ ± ۱۵/۹ |
| L929        | ۱۹۹/۱ ± ۱۷/۵                              | ۱۸۵/۲ ± ۱۷/۱ | ۱۶۸/۸ ± ۱۵/۵ | ۰/۷ ± ۰/۲    |

نتایج به دست آمده نشان داد که مقادیر IC<sub>50</sub>، در گستره‌ی ۱۵/۶ تا ۱۹۹/۱ برای کمپلکس (۱)، ۵/۰۰ تا ۱۸۵/۲ برای کمپلکس (۲) و ۳۹/۸ تا ۱۶۸/۸ برای کمپلکس (۳)، تغییر کرده‌اند درحالی‌که مقادیر این پارامتر در سیس‌پلاتین، به‌عنوان داروی مرجع، بین ۰/۴۵ تا ۱۶۵/۱ μM تغییر کردند. نتایج به دست آمده از میزان بقاء سلول‌های سرطانی MDA-MB-231 (سرطان سینه انسانی، گیرنده استروژنی منفی) نشان داد که کمپلکس (۱) و (۲) در گستره‌ی غلظتی ۲۰۰ μM تا ۲۰ nM، پس از ۷۲ ساعت انکوبا سیون تأثیر قابل‌ملاحظه‌ای بر میزان مرگ و میر این سلول‌های سرطانی؛ داشته‌است. همچنین، نتایج به دست آمده از میزان بقاء سلول‌های سرطانی NALM-6 (سرطان سلولهای لوسمی لنفوسیتیک حاد) نشان داد که در همین گستره‌ی غلظتی از کمپلکس (۳) پس از ۷۲ ساعت انکوباسیون تأثیر قابل‌ملاحظه‌ای بر میزان مرگ و میر این سلول‌های سرطانی؛ داشته‌است. با توجه به اینکه در این تحقیق از رده سلولی L929 به‌عنوان سلول طبیعی و شاهد استفاده شد، نتایج به دست آمده در تست کمی MTT به صورت *in vitro* نشان دادند که کمپلکس سنتز شده، هیچ اثر سایتوتوکسیکی بر روی این سلول‌های نرمال؛ نداشته‌اند. بایستی تأکید شود که این یافته‌ها جهت به‌کارگیری به‌صورت بالینی نیز باید به‌صورت *in vivo* به اثبات؛ رسد.

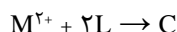
### ۳-۳- بخش نظری

#### ۳-۳-۱- ساختار پیوند موضعی و ثابت تعادل

از طریق برهم‌کنش اربیتال‌های ۳d<sup>۸</sup> یون فلزی با اربیتال‌های کی‌لیتورها در نسبت یک از یون فلزی و دو از لیگاند، هندسه‌ی کمپلکس‌های [Ni(L)<sub>۲</sub>]<sup>۲+</sup>؛ به دست آمد. پارامترهای ساختاری بهینه‌ی کمپلکس‌های [Ni(L)<sub>۲</sub>]<sup>۲+</sup> در فاز گاز و حلال، در جدول ۲؛ نشان داده شده‌است. یون فلزی Ni<sup>۲+</sup>، به اتم‌های اکسیژن کی‌لیتورها HL<sub>f</sub>، HL<sub>d</sub> و HL<sub>m</sub> کئوردینه گردیده‌اند. طول پیوندهای O-Ni-O در کمپلکس [Ni(L)<sub>۲</sub>]<sup>۲+</sup>، برابر با ۱/۹۲۲ Å برای O۱(۲۸)-Ni<sup>۲+</sup> و ۲/۰۵۳ Å برای O۲(۲۹)-Ni<sup>۲+</sup>؛ حاصل شد. همچنین، طول پیوندها در کمپلکس [Ni(L<sub>d</sub>)<sub>۲</sub>] برابر با ۱/۸۹۵ Å برای O۱(۱۹)-Ni<sup>۲+</sup> و ۱/۹۱۲ Å برای O۲(۲۰)-Ni<sup>۲+</sup>؛ بودند. مقادیر مربوط به فواصل پیوندی در کمپلکس [Ni(L<sub>m</sub>)<sub>۲</sub>] برای O۱(۱۴)-Ni<sup>۲+</sup> برابر با ۱/۸۸۱ Å و برای O۲(۱۵)-Ni<sup>۲+</sup> برابر با ۱/۸۸۶ Å بوده‌اند. از نتایج به دست آمده برای کمپلکس [Ni(L<sub>m</sub>)<sub>۲</sub>]، استنباط گردید که کمپلکس L<sub>m</sub>-Ni<sub>۲</sub> فاصله‌ی

کتوردیناسیونی کوتاهتری از کمپلکس‌های  $[\text{Ni}(\text{L}_f)_2]$  و  $[\text{Ni}(\text{L}_d)_2]$  را نشان داده‌است. طول پیوند  $\text{C}^4\text{-O}^1$  و  $\text{C}^5\text{-O}^2$  در  $\text{L}_f$  برابر با  $1/249 \text{ \AA}$  و  $1/218 \text{ \AA}$ ، بوده‌است. از آنجا که یک انتقال بار زیاد از اتم‌های اکسیژن  $\text{L}_f$  به یون فلزی وجود داشته‌است، طول پیوندهای  $\text{C}^4(31)\text{-O}^1(28)$  و  $\text{C}^5(32)\text{-O}^2(29)$ ، بعد از کمپلکس شدن به اندازه‌ی  $0/09 \text{ \AA}$  بلندتر شده‌است. طول پیوندهای  $\text{C}^5\text{-O}^1$  و  $\text{C}^6\text{-O}^2$  در  $\text{L}_d$  برابر با  $1/283 \text{ \AA}$  و  $1/258 \text{ \AA}$  و در لیگانند  $\text{L}_m$  نیز برابر با  $1/258 \text{ \AA}$  و  $1/227 \text{ \AA}$  بود در حالی که بعد از انتقال بار به یون فلزی، طول پیوندهای  $\text{C}^25(21)\text{-O}^1(19)$  و  $\text{C}^26(22)\text{-O}^2(20)$  در کمپلکس  $[\text{Ni}(\text{L}_d)_2]$  به اندازه‌ی  $0/02$  و  $0/05 \text{ \AA}$  و طول پیوندهای  $\text{C}^4(16)\text{-O}^1(14)$  و  $\text{C}^5(17)\text{-O}^2(15)$  در کمپلکس  $[\text{Ni}(\text{L}_m)_2]$ ، به اندازه‌ی  $0/04 \text{ \AA}$  و  $0/06 \text{ \AA}$ ؛ بلندتر شده‌است.

فواصل کتوردیناسیونی کمپلکس  $[\text{Ni}(\text{L}_f)_2]$  در حلال آب و DMSO، به اندازه‌ی  $0/03 \text{ \AA}$  برای پیوند  $\text{O}^1(28)\text{-Ni}$  و  $0/03 \text{ \AA}$  برای پیوند  $\text{O}^2(29)\text{-Ni}$  بلندتر شده‌است. به‌طور مشابه، فواصل کتوردیناسیونی کمپلکس  $\text{L}_d\text{-Ni}$ ، برای پیوندهای  $\text{O}^1(19)\text{-Ni}$  و  $\text{O}^2(20)\text{-Ni}$  در حلال آب به ترتیب  $0/09 \text{ \AA}$  و  $0/05 \text{ \AA}$  و در حلال DMSO نیز به ترتیب  $0/06 \text{ \AA}$  و  $0/07 \text{ \AA}$ ؛ بلندتر شده‌است. همچنین اندازه‌ی پیوندهای  $\text{O}^1(14)\text{-Ni}$  و  $\text{O}^2(15)\text{-Ni}$  در کمپلکس  $\text{L}_m\text{-Ni}$  هم در حلال آب به میزان  $0/06 \text{ \AA}$  و  $0/07 \text{ \AA}$  و در حلال DMSO نیز به اندازه‌ی  $0/07 \text{ \AA}$  و  $0/08 \text{ \AA}$ ؛ افزایش پیدا کرده‌است. پارامترهای ترمودینامیکی کمپلکس‌های فلز-کی‌لیتور، با استفاده از روش توصیف شده در مطالعات قبلی؛ محاسبه شد ( $20$  و  $21$ ). با توجه به اینکه اکنون استوکیومتری کمپلکس  $1:2$  است، می‌توان واکنش را به شکل ساده‌ای نشان داد:



که در آن  $\text{M} =$  یون فلزی نیکل،  $\text{L} = \text{L}_f = 3\text{-هیدروکسی فلون}$ ،  $\text{L}_d =$  دفریپرون،  $\text{L}_m =$  مالتول) و  $\text{C} =$  کمپلکس فلزی  $[\text{Ni}(\text{L})_2]$ .

پارامترهای ترمودینامیکی شامل مقادیر مطلق انرژی گیبس، آنتروپی، آنتالپی و ثابت پایداری کمپلکس‌های مورد مطالعه؛ در جدول ۲ ارائه شده‌است. با توجه به نتایج نشان داده شده در جدول ۲، حلال تأثیر متفاوتی در ترمودینامیک  $[\text{Ni}(\text{L})_2]$  دارد. در کمپلکس  $\text{L}_f\text{-Ni}$ ، پایداری کمپلکس‌ها در DMSO بیشتر از آب و گاز بود در حالی که پایدارترین کمپلکس‌های  $\text{L}_d\text{-Ni}$  و  $\text{L}_m\text{-Ni}$  به ترتیب در آب و گاز؛ مشاهده شده‌اند. پایداری کمپلکس‌های  $\text{L-Ni}$ ، در فاز گاز و حلال، مطابق با رابطه‌ی  $[\text{Ni}(\text{L}_d)_2] > [\text{Ni}(\text{L}_m)_2]$  بود.



یک پارامتر مفید در تعیین هندسه کمپلکس‌های چهار کئوردینه، پارامتر متریک  $\tau_4$  است (۳۸). هندسه‌ی کئوردیناسیونی مربوط به کمپلکس‌های چهار کئوردینه، از طریق فرمول ۳ به دست می‌آید:

$$\tau_4 = \frac{360^\circ - (\alpha + \beta)}{141^\circ} \quad (3)$$

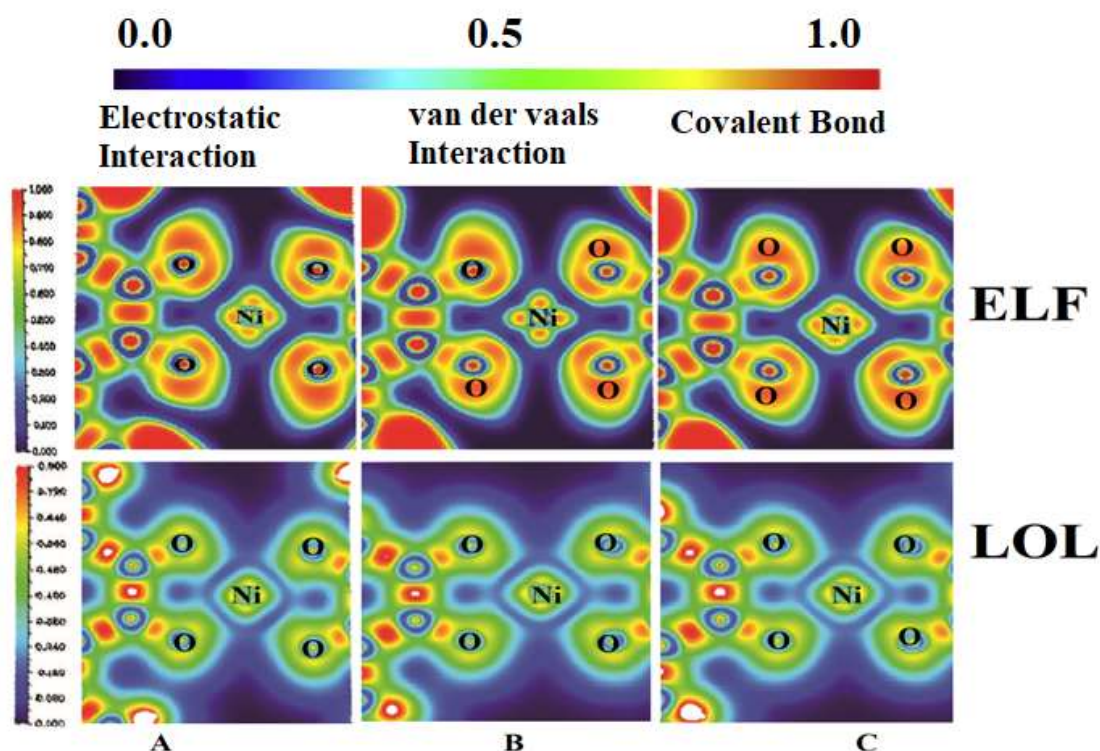
که در این فرمول،  $\alpha$  و  $\beta$  بزرگترین زاویه‌های  $\theta$  در کمپلکس؛ هستند. مطابق فرمول فوق، مقدار  $\tau_4$  برای یک تتراهدرال عدد ۱ و برای هندسه‌های مسطح مربع عدد ۰؛ خواهد بود. براساس معادله‌ی ۱، مقدار  $\tau_4$  برای کمپلکس  $[\text{Ni}(\text{L}_f)_2]$  در هر دو فاز گاز و حلال برابر با ۰/۵۸ و برای کمپلکس‌های  $[\text{Ni}(\text{L}_d)_2]$  و  $[\text{Ni}(\text{L}_m)_2]$ ، در محدوده‌ی ۰/۶۱-۰/۵۹ تعیین شده است که نشان داد هندسه‌ی کئوردیناسیونی چهاروجهی انحراف یافته؛ ارجح بوده است.

### ۲-۳-۳- تابع محلی سازی الکترون و مکان یاب اوربیتالی موضعی

شکل ۵ و جدول ۳، نمودارهای LOL و ELF مربوط به برهم کنش بین مرکز فلزی و کی لیتورها در فاز گاز را نشان داده‌اند. به طور کلی، مقادیر بزرگ و کوچک پارامترهای LOL و ELF، به ترتیب برهم کنش کووالانسی و الکترواستاتیک را نشان داده‌اند (۳۹). مطابق شکل ۵، مقادیر LOL و ELF کوچک بودند و به همین دلیل نیز تأثیر متقابل الکترواستاتیک بین کی لیتورهای فلزی و یون نیکل (II) را تأیید کرده است. علاوه بر این، در جدول ۳ مقادیر ELF و LOL مربوط به پیوندهای Ni-O در فاز گاز، آب و DMSO؛ ذکر شده است.

جدول ۳. مقادیر محاسبه شده‌ی ELF و LOL در BCPs پیوند Ni-O در کمپلکس‌های  $[\text{Ni}(\text{L})_2]$ . (مقادیر درون () و [] نتایج به دست آمده در فاز حلال در آب و DMSO را نشان می‌دهد).

| Complex                     | Bond      | ELF              | LOL              |
|-----------------------------|-----------|------------------|------------------|
| $[\text{Ni}(\text{L}_f)_2]$ | Ni-O1(28) | ۰/۱۲۸<br>(۰/۱۲۳) | ۰/۲۷۵<br>(۰/۲۷۱) |
|                             | Ni-O2(29) | ۰/۰۹۱<br>(۰/۰۸۹) | ۰/۲۳۶<br>(۰/۲۳۳) |
|                             | Ni-O1(19) | ۰/۱۰۷<br>(۰/۱۲۳) | ۰/۲۵۶<br>(۰/۲۷۱) |
|                             | Ni-O2(20) | ۰/۱۰۱<br>(۰/۱۰۲) | ۰/۲۵۲<br>(۰/۲۴۸) |
| $[\text{Ni}(\text{L}_d)_2]$ | Ni-O1(14) | ۰/۱۳۱<br>(۰/۱۰۰) | ۰/۲۷۷<br>(۰/۲۴۵) |
|                             | Ni-O2(15) | ۰/۱۰۷<br>(۰/۱۱۶) | ۰/۲۵۴<br>(۰/۲۶۴) |
|                             |           | ۰/۱۲۴<br>(۰/۰۸۹) | ۰/۲۷۱<br>(۰/۲۳۳) |
|                             |           |                  |                  |



شکل ۵- نقشه‌های ELF و LOL فاز گازی (A)  $[\text{Ni}(\text{L}_f)_2]$  (B)  $[\text{Ni}(\text{L}_d)_2]$  (C)  $[\text{Ni}(\text{L}_m)_2]$ .

### ۳-۳-۳- انرژی‌های برهم‌کنش و MIA

برای به‌دست آوردن بینش بیشتر از ثابت تعامل کمپلکس‌های  $[\text{Ni}(\text{L})_2]$ ، مقدار انرژی برهم‌کنش در سطح M062x/6-311++G(d,p) محاسبه شده است و نتایج حاصل نیز در فازهای گاز، آب و DMSO؛ در جدول ۴ گزارش شده است. می‌توان نتیجه گرفت که به‌دلیل مقادیر انرژی برهم‌کنش منفی برای کلیه کمپلکس‌ها، فرایند کی‌لیت شدن، بسیار گرمازا بود و نتایج ارائه شده در جدول ۲ را تأیید کردند. انرژی برهم‌کنش کمپلکس‌های  $[\text{Ni}(\text{L})_2]$  در فاز گازی مطابق با  $[\text{Ni}(\text{L}_m)_2] > [\text{Ni}(\text{L}_f)_2] > [\text{Ni}(\text{L}_d)_2]$  بوده و به ترتیب هم مقادیر  $-۸۰۹/۷۹$ ،  $-۴۷۶/۹۲$  و  $-۴۵۷/۳۲$  کیلوژول بر مول را به خود اختصاص داده‌اند. مقادیر MIA مربوط به کمپلکس‌های فلزی که نشان‌دهنده میزان پایداری است، برای کمپلکس‌های  $[\text{Ni}(\text{L}_f)_2]$ ،  $[\text{Ni}(\text{L}_d)_2]$  و  $[\text{Ni}(\text{L}_m)_2]$ ؛ به ترتیب  $۶۷۲/۸۱$ ،  $۳۸۳/۲۸$  و  $۳۹۱/۳۴$  بوده‌اند. مشابه با IE، مشاهده شده است که عدم پایداری کمپلکس‌های کی‌لیت شده مطابق با  $[\text{Ni}(\text{L}_d)_2] > [\text{Ni}(\text{L}_m)_2] > [\text{Ni}(\text{L}_f)_2]$  بوده است. کمپلکس  $[\text{Ni}(\text{L}_d)_2]$ ، نسبت به دو کمپلکس دیگر، عدم پایداری بیشتری داشته که مرتبط به IE پایین‌تر برای این کمپلکس؛ بود. علاوه بر این، مقدار IE بالاتر هم برای کمپلکس با پایداری بالاتر مشاهده گردید.

همچنین، حضور حلال هم تغییرات عمده‌ای را در مقادیر انرژی برهم‌کنش و MIA ایجاد کرده است. قابل توجه است که پایداری کمپلکس  $[\text{Ni}(\text{L}_f)_2]$ ، در فاز حلال به اندازه  $۰/۷۸$  Kcal/mol؛ کاهش یافته است. این مقدار، برای کمپلکس

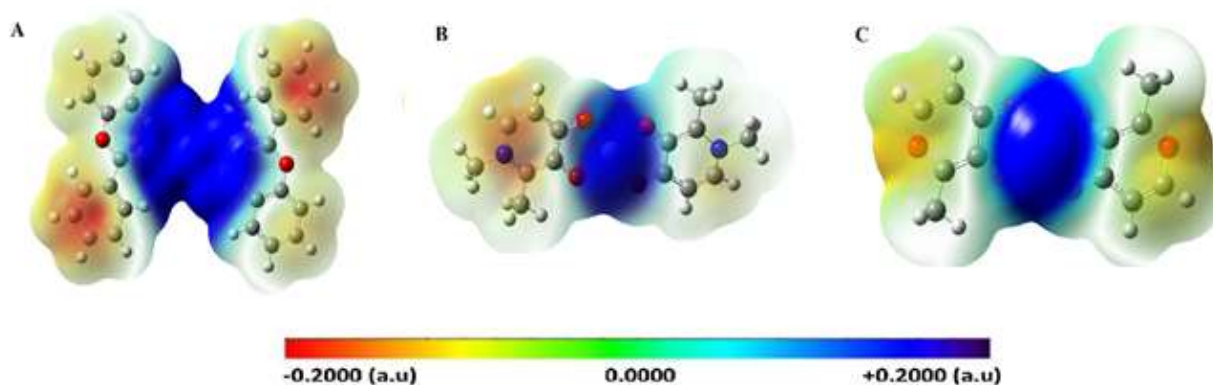


$[\text{Ni}(\text{L}_d)_2]$ ، در حلال آب و DMSO به ترتیب ۳/۴۲ و ۱/۳۳ کیلوکالری بر مول؛ بود. مقدار پایداری برای کمپلکس  $[\text{Ni}(\text{L}_m)_2]$  نیز در حلال آب و DMSO، برابر با ۰/۹۶ و ۱/۹۷ کیلوکالری برمول؛ بود. همچنین، شایان ذکر است که کمپلکس  $[\text{Ni}(\text{L}_f)_2]$  دارای بالاترین تمایل برای پیوندشدن در هر دو فاز گاز و حلال بود که تاییدکننده بالاترین انرژی برهم کنش؛ بوده است. مقدار انرژی‌های برهم کنش و مقادیر MIA محاسبه‌شده در فاز گازی، به ترتیب عبارتند از:  $[\text{Ni}(\text{L}_f)_2] > [\text{Ni}(\text{L}_d)_2] > [\text{Ni}(\text{L}_m)_2]$  و  $[\text{Ni}(\text{L}_f)_2] > [\text{Ni}(\text{L}_m)_2] > [\text{Ni}(\text{L}_d)_2]$ .

جدول ۴. انرژی برهم کنش (Kcal/mol) مربوط به کمپلکس‌های  $[\text{Ni}(\text{L})_2]$  محاسبه شده در سطح M062x/6-311++G(d,p) برای فاز گازی، حلال آب و حلال DMSO (مقادیر قرار داده در ( ) و [ ]، به ترتیب مربوط به حلال آب و DMSO می‌باشد).

| $[\text{Ni}(\text{L}_f)_2]$ |          | $[\text{Ni}(\text{L}_d)_2]$ |          | $[\text{Ni}(\text{L}_m)_2]$ |          |
|-----------------------------|----------|-----------------------------|----------|-----------------------------|----------|
| IE                          | MIA      | IE                          | MIA      | IE                          | MIA      |
| -۸۰۲/۷۹                     | ۶۲۷/۸۱   | -۴۷۶/۹۲                     | ۳۸۳/۲۸   | -۴۵۷/۳۲                     | ۳۹۱/۳۴   |
| (-۸۰۳/۷۲)                   | (۶۷۳/۵۹) | (-۴۷۲/۷۴)                   | (۳۸۶/۷۰) | (-۴۵۷/۲۹)                   | (۳۹۲/۲۰) |
| [-۸۰۳/۷۲]                   | [۶۷۳/۵۹] | [-۴۷۲/۸۵]                   | [۳۸۴/۶۱] | [-۴۵۷/۳۹]                   | [۳۹۲/۳۱] |

یک روش مفید برای پیش‌بینی جایگاه‌های فعال در سیستم‌های بیولوژیکی، نقشه‌های پتانسیل الکترواستاتیکی (ESP)؛ هستند (۴۰). مقادیر متفاوت مربوط به ESP بر روی سطح را با رنگ‌های مختلفی نشان می‌دهند که در گستره‌ی قرمز > نارنجی > زرد > سبز > آبی؛ قرار دارند. مناطق آبی، نشان‌دهنده‌ی کمبود الکترون (فعالیت نوکلئوفیلی) است درحالی‌که مناطق قرمز، نشان‌دهنده‌ی فراوانی الکترون (فعالیت الکتروفیلی)؛ است. در شکل ۶، نقشه‌های MESP به دست آمده با استفاده از نرم افزار GaussView 5.0 مربوط به کمپلکس‌ها؛ نشان داده شده است. براساس شکل ۶، مرکز فلزی در هر سه کمپلکس مورد مطالعه به شدت الکترون دوست بوده و این کمبود الکترونی با انتقال الکترون‌های اتم‌های اکسیژن کئوردینه‌شونده‌ی لیگاند به مرکز فلزی جبران می‌گردد.



شکل ۶- سطوح ایزوله‌ی MESP برای کمپلکس‌های (A)  $[\text{Ni}(\text{L}_f)_2]$  (B)  $[\text{Ni}(\text{L}_d)_2]$  (C)  $[\text{Ni}(\text{L}_m)_2]$ .

## ۴-۳-۳- مطالعه TD-DFT

طیف الکترونیکی کمپلکس‌ها توسط روش TD-DFT و در سطح محاسباتی M062x/6-311++G(d,p)؛ صورت پذیرفت. انتقال‌های الکترونی، انرژی‌های برانگیختگی، قدرت‌های اسکلیتور و توضیح انتقال تک‌الکترونی مازور؛ در جدول ۵ خلاصه گردیده‌اند.

پیک مشاهده‌شده در ۳۵۴ نانومتر برای کمپلکس  $[Ni(L_f)_2]$  در فاز گازی، مربوط به برانگیختگی  $H \rightarrow L$  با توضیح بالاتر و  $H-1 \rightarrow L+1$  با توضیح پایین‌تر؛ بود. به وضوح مشخص شده است که حضور حلال، باعث یک جابجایی قرمز به ۳۶۱ و ۳۶۲ نانومتر در حلال‌های آب و DMSO؛ شده است. با این حال، توضیح اربیتال‌های اصلی در فاز گاز، مشابه با یکدیگر؛ بودند. با تغییر کی‌لیتور به  $L_d$ ، پیکی در ۲۸۶ نانومتر ظاهر شده است که مربوط به برانگیختگی  $H \rightarrow L+2$  با توضیح بالاتر و  $L+3 \rightarrow H-1$  با توضیح پایین‌تر؛ بوده است. علاوه بر این، حلال دارای تاثیر متفاوتی در کمپلکس  $[Ni(L_d)_2]$  شده است و یک جابجایی قرمز به ۳۴۶ نانومتر در حلال آب و مربوط به اربیتال‌های  $H \rightarrow L$  و یک جابجایی آبی به ۲۷۲ نانومتر و مربوط به  $H \rightarrow L+1$  (۱۶٪) و  $H-1 \rightarrow L+2$  (۱۱٪) در حلال DMSO؛ داشته است. نتایج مشابهی، برای کمپلکس  $[Ni(L_m)_2]$ ؛ حاصل شد. پیک موجود در ۳۰۱ نانومتر در فاز گازی، که مربوط به برانگیختگی  $H \rightarrow L$  با توضیح بالاتر و  $H-1 \rightarrow L+1$  با توضیح پایین‌تر بوده است؛ یک جابجایی قرمز به ۳۴۳ نانومتر در حلال آب و به ۲۸۱ نانومتر در حلال DMSO؛ داشته است. مقادیر طول موج هر سه کمپلکس در فاز گازی به صورت  $[Ni(L_f)_2] > [Ni(L_m)_2] > [Ni(L_d)_2]$ ؛ بیان گردیده است. برای کمپلکس‌های  $[Ni(L_f)_2]$  و  $[Ni(L_m)_2]$ ، توضیح اربیتالی بالاتر در انتقال، به دلیل اربیتال‌های  $H \rightarrow L$  بود در حالی که این انتقال در کمپلکس  $[Ni(L_d)_2]$  به دلیل  $H \rightarrow L+2$  بوده که دارای انرژی بالاتر و طول موج پایین‌تر؛ بوده است.

جدول ۵. طول موج (nm)، انرژی (eV)، قدرت اسکلیتور و توضیح‌های اصلی برای کمپلکس‌های  $[Ni(L)_2]$  (مقادیر قرار داده در () و []، به ترتیب مربوط به حلال آب و DMSO می‌باشد).

| Complex       | Wavelength (nm) | Energy (eV) | Oscillator strength | Excitation (%composition)                        |
|---------------|-----------------|-------------|---------------------|--|
| $[Ni(L_f)_2]$ | ۳۵۴             | ۲۸۲۳۷/۵     | ۰/۹۶                | H-1(A)->L+1(A) (۱۵ %), HOMO(A)->LUMO(A) (۳۲ %)   |
|               | [۳۶۱]           | [۲۷۶۹۲/۲]   | [۱/۱۵]              | [H-1(A)->L+1(A) (۱۷ %), HOMO(A)->LUMO(A) (۳۰ %)] |
|               | {۳۶۲}           | {۲۷۵۶۱/۶}   | {۱/۱۹}              | {H-1(A)->L+1(A) (۱۷ %), HOMO(A)->LUMO(A) (۳۰ %)} |
| $[Ni(L_d)_2]$ | ۲۸۶             | ۳۴۹۰۱/۲     | ۰/۳۸                | H-1->L+3 (۲۴ %), HOMO->L+2 (۶۵ %)                |
|               | [۳۴۶]           | [۲۸۸۶۷/۴]   | [۰/۲۰]              | [HOMO(A)->LUMO(A) (۴۵ %)]                        |
|               | {۲۷۲}           | {۳۶۷۰۸/۷}   | {۰/۱۶}              | {H-1(A)->L+2(A) (۱۱ %), HOMO(A)->L+1(A) (۱۶ %)}  |
| $[Ni(L_m)_2]$ | ۳۰۱             | ۳۳۱۷۷/۶     | ۰/۳۳                | H-1(A)->L+1(A) (۱۳ %), HOMO(A)->LUMO(A) (۳۵ %)   |
|               | [۳۴۳]           | [۲۹۰۷۷/۱]   | [۰/۲۰]              | [HOMO(A)->LUMO(A) (۴۷ %)]                        |
|               | {۲۸۱}           | {۳۵۴۹۲/۴۳}  | {۰/۳۸}              | {H-1(A)->L+1(A) (۱۴ %), HOMO(A)->LUMO(A) (۲۶ %)} |

## ۵-۳-۳- آنالیز NBO

انرژی اختلال مرتبه‌ی دوم (E2)، برای عدم استقرار چگالی الکترونی بین اربیتال‌های NBO اشغال شده از نوع لوویس (پیوندها یا جفت‌های تنها) و اربیتال‌های NBO اشغال نشده‌ی غیر لوویسی؛ معیار مناسبی برای تعیین چگالی پیوندی الکترون؛ می‌باشد (۴۱). برهم‌کنش‌های دهنده-پذیرنده برای کمپلکس‌ها، بین اربیتال‌های  $LP_O$  و  $LP_{Ni}^*$ ؛ صورت گرفت. آن‌گونه که از آنالیز NBO برمی‌آید، مقادیر بالاتر انرژی پایداری (E2)، نشان‌دهنده‌ی برهم‌کنش انتقال بار طبیعی بیشتر، بین گونه‌های دهنده و پذیرنده؛ است (۴۲). مطابق آنچه در جدول ۶ مشاهده شد، قدرت برهم‌کنش اتم‌های دهنده با اربیتال‌های ضدپیوندی اتم نیکل ( $LP_{Ni}^*$ ) در کمپلکس  $[Ni(L_f)_2]$  و در فاز گازی، رابطه‌ی  $LP_{O_2} > LP_{O_{29}} > LP_{O_{28}} > LP_{O_1}$  را نشان داد در حالی که این تمایل‌ها در حضور حلال، تفاوت پیدا کرده‌است. قدرت برهم‌کنش‌های دهنده به  $LP_{Ni}^*$ ، در حلال آب و DMSO، به ترتیب به‌صورت  $LP_{O_1} > LP_{O_2} > LP_{O_{29}} > LP_{O_{28}} > LP_{O_2} > LP_{O_1}$  گزارش شد.

به‌وضوح مشخص بود که حضور حلال، انتقال الکترون  $LP_O \rightarrow LP_{Ni}^*$  را کاهش داده‌است و بیان‌کننده‌ی مقادیر ثابت تعادل در جدول؛ بوده‌است. بدین صورت که هرچه دهنده‌ی الکترون به اربیتال‌های ضدپیوندی کمتر با شد، مقادیر ثابت تعادل بالاتری؛ حاصل خواهد شد.

الکترون دهنده‌ی اتم‌های O به  $LP_{Ni}^*$ ، در کمپلکس  $[Ni(L_d)_2]$  به‌صورت  $LP_{O_2} > LP_{O_1} > LP_{O_{19}} > LP_{O_2}$  بود در حالی که این مقادیر در حلال‌های آب و DMSO به‌ترتیب به‌صورت  $LP_{O_1} > LP_{O_2} > LP_{O_{19}} > LP_{O_2} > LP_{O_2} > LP_{O_1}$  و  $LP_{O_2} > LP_{O_1} > LP_{O_{19}} > LP_{O_2}$ ؛ تعیین شد. در حالت کلی، انتقال الکترون در فاز گازی، بالاتر از حلال آب و DMSO؛ بود و این دلیلی بر مقادیر ثابت تعادل پایین‌تر در فاز گازی؛ بوده‌است. این مقادیر، برای کمپلکس  $[Ni(L_m)_2]$  در فاز گاز، حلال آب و حلال DMSO، به‌صورت  $LP_{O_2} > LP_{O_{15}} > LP_{O_{14}} > LP_{O_1} > LP_{O_2} > LP_{O_1}$ ،  $LP_{O_1} > LP_{O_{14}} > LP_{O_{15}} > LP_{O_2}$  و  $LP_{O_1} > LP_{O_2} > LP_{O_{15}} > LP_{O_1}$ ؛ بود.

جدول ۶ انرژی‌های اختلال مرتبه‌ی دوم محاسبه‌شده مربوط به برهم‌کنش‌های دهنده-پذیرنده بر حسب Kcal/mol (مقادیر قرار داده شده در () و []، به ترتیب مربوط به حلال آب و DMSO می‌باشد).

| Donor-acceptor                                   | [Ni(L <sub>f</sub> ) <sub>2</sub> ] |  | [Ni(L <sub>d</sub> ) <sub>2</sub> ] |  | [Ni(L <sub>m</sub> ) <sub>2</sub> ] |                |
|--|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--|-------------------------------------|----------------|
|  | ΣE2                                 | Donor-acceptor                                   | ΣE2                                 | Donor-acceptor                                   | ΣE2                                 | Donor-acceptor |
| LP <sub>O1</sub> →LP <sup>*</sup> <sub>Ni</sub>  | ۱۲۵/۹<br>(۶۶/۵)<br>[۸۴/۵]           | LP <sub>O1</sub> →LP <sup>*</sup> <sub>Ni</sub>  | ۱۶۱/۷<br>(۴۸/۱)<br>[۵۲/۲]           | LP <sub>O1</sub> →LP <sup>*</sup> <sub>Ni</sub>  | ۶۴/۳<br>(۴۶/۳)<br>[۵۳/۲]            |                |
| LP <sub>O2</sub> →LP <sup>*</sup> <sub>Ni</sub>  | ۸۴/۹<br>(۷۵/۲)<br>[۷۰/۷]            | LP <sub>O2</sub> →LP <sup>*</sup> <sub>Ni</sub>  | ۱۵۳/۸<br>(۵۰/۷)<br>[۴۱/۵]           | LP <sub>O2</sub> →LP <sup>*</sup> <sub>Ni</sub>  | ۶۰/۲<br>(۴۹/۴)<br>[۳۷/۳]            |                |
| LP <sub>O28</sub> →LP <sup>*</sup> <sub>Ni</sub> | ۱۲۱/۰<br>(۱۱۰/۰)<br>[۸۵/۳]          | LP <sub>O19</sub> →LP <sup>*</sup> <sub>Ni</sub> | ۱۶۸/۴<br>(۵۴/۰)<br>[۴۶/۵]           | LP <sub>O14</sub> →LP <sup>*</sup> <sub>Ni</sub> | ۶۴/۲<br>(۵۴/۱)<br>[۵۳/۳]            |                |
| LP <sub>O29</sub> →LP <sup>*</sup> <sub>Ni</sub> | ۹۱/۴<br>(۷۹/۲)<br>[۵۸/۳]            | LP <sub>O20</sub> →LP <sup>*</sup> <sub>Ni</sub> | ۱۵۱/۸<br>(۵۲/۰)<br>[۴۱/۶]           | LP <sub>O15</sub> →LP <sup>*</sup> <sub>Ni</sub> | ۶۰/۳<br>(۴۷/۳)<br>[۳۷/۱]            |                |

### ۶-۳-۳- ویژگی‌های توپولوژیکی

آنالیز AIM چگالی الکترونی، می‌تواند اطلاعات ارزشمندی در مورد بسیاری از خصوصیات فیزیکی و شیمیایی سیستم‌های مولکولی؛ ارائه دهد (۴۳). آنالیز توپولوژیکی چگالی الکترون، با استفاده از برنامه AIM2000؛ انجام شد. در این راستا، پارامترهای زیر مورد بحث قرار گرفته‌است:

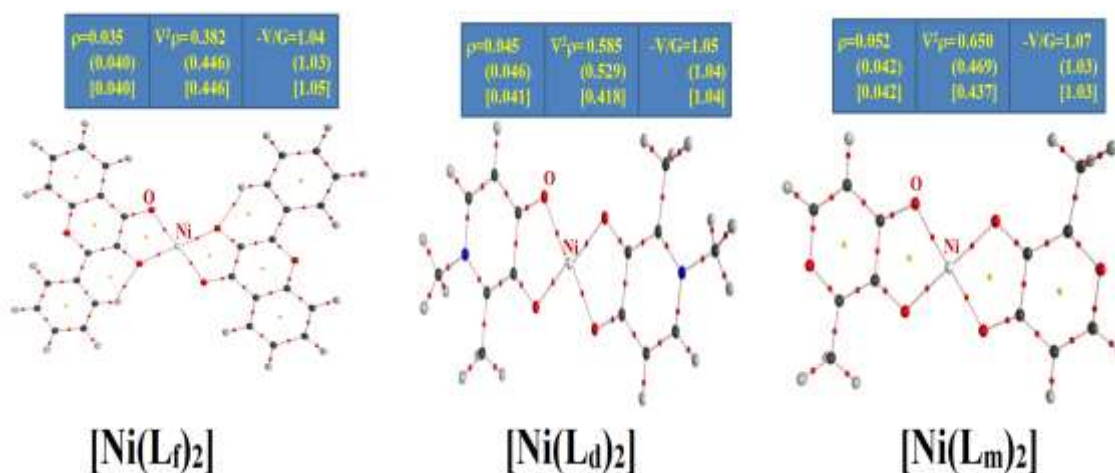
(الف) چگالی الکترونی در نقطه بحرانی پیوند (BCP)،  $\rho_{BCP}$ ، (ب)  $\nabla^2\rho$  Laplacian، (پ) بیضوی بودن پیوند، (ت) پارامتر یونی/کووالانسی، (ث) نسبت چگالی انرژی پتانسیل و انرژی الکترون جنبشی، (ج)  $V_{BCP}$  و  $G_{BCP}$  (V/G) (۴۴).

به‌طور کلی، مقدار چگالی الکترون بیشتر در BCP معین، پیوند قوی‌تر را نتیجه داد. شکل ۷، نشان‌دهنده نمودارهای مولکولی، چگالی الکترون نقطه‌های بحرانی پیوند، لاپلاسیان آن‌ها و نسبت چگالی انرژی‌های الکترونیکی پتانسیل و جنبشی ( $-V/G$ ) در کمپلکس‌های مورد مطالعه؛ است. انتظار می‌رود که پیوندهای قوی‌تر با چگالی الکترون بالاتر مربوط به پیوند Ni-O، در هر سه کمپلکس؛ مشاهده شود. مقدار  $\rho$  مربوط به پیوند Ni-O در کمپلکس  $[Ni(L_f)_2]$ ، از ۰/۰۳۵ تا ۰/۰۴۸ a.u. در کمپلکس  $[Ni(L_d)_2]$  از ۰/۰۴۴ تا ۰/۰۴۷ a.u. و در کمپلکس  $[Ni(L_m)_2]$  نیز از ۰/۰۳۳ تا ۰/۰۵۳ a.u. متغیر بود. مشاهده شده‌است که حضور حلال، کمی چگالی الکترون را در BCP برای پیوندهای کئوردینه شده‌ی Ni-O، کاهش داده‌است که در توافق با پارامترهای ساختاری؛ بود. کمترین مقدار، برای کمپلکس  $[Ni(L_f)_2]$  و پیوند Ni-O<sub>2</sub>(۲۸) در فاز گاز، آب و DMSO؛ مشاهده گردید و بیشترین استحکام پیوندی نیز مربوط به Ni-O<sub>1</sub>(۲۹) با  $\rho = 0/048$  در فاز گازی؛ بود. این مطلب، نشان داد که برهم‌کنش انتقال بار بین اکسیژن الکترون‌گاتیو کی‌لیتور با یون فلزی، قوی‌تر از برهم‌کنش بین دیگر اتم‌های اکسیژن  $L_f$ ؛ بوده‌است. به‌طور مشابه، در کمپلکس  $[Ni(L_d)_2]$ ، بالاترین مقدار برای پیوند Ni-O<sub>1</sub>(۱۹) با  $\rho = 0/047$  در آب مشاهده شد و

کمترین مقدار با  $\rho = 0.036$  متعلق به Ni-O (۲۹) در DMSO؛ بود. بیشترین استحکام پیوند، در کمپلکس  $[\text{Ni}(\text{L}_m)_2]$  متعلق به پیوند Ni-O (۱۵) در فاز گاز؛ بود. شایان ذکر است که پیوندهای Ni-O در  $[\text{Ni}(\text{L}_m)_2]$  مقدار  $\rho$  بیشتری نسبت به سایر کمپلکس‌ها؛ داشت. در مقایسه‌ی کمپلکس‌های  $[\text{Ni}(\text{L})_2]$ ، چنین استنباط شد که پیوندهای کنوردینا سیونی Ni-O، تغییرات کمی در چگالی الکترون بر روی BCP آن‌ها در فاز گاز و حلال‌ها؛ نشان داده‌اند.

مقدار لاپلا سین چگالی الکترون،  $\nabla^2\rho$ ، می‌تواند هم مثبت و هم منفی؛ باشد. از این‌رو، برهم‌کنش کره‌ی دورنی با مقادیر مثبت  $\nabla^2\rho$  همراه بود که احتمالاً به پیوندهای هیدروژنی؛ تعلق داشته‌باشد. برهم‌کنش کووالانسی یا اشتراکی، با مقادیر  $\nabla^2\rho < 0$  (منفی) بر روی BCP؛ شناسایی می‌شوند (۴۵). در هر سه کمپلکس، لاپلا سین چگالی الکترون، مقادیر مثبت را بر روی نقاط بحرانی پیوند، BCP‌ها، نشان داد که تأییدکننده‌ی ایسنت بار الکترونیکی، در ناحیه‌ی بین اتمی تخلیه شده و این نیز بیان‌کننده‌ی برهم‌کنش کره‌ی داخلی پیوندهای Ni-O؛ بود.

ابزار قابل اعتماد دیگر در آنالیز QTAIM، چگالی انرژی پتانسیل نسبت به چگالی انرژی جنبشی،  $-V/G$  است که ممکن است برای تعیین ماهیت پیوند شیمیایی؛ استفاده شود. برهم‌کنش‌های یونی، معمولاً توسط رابطه‌ی  $-V/G > 1$ ؛ تعیین می‌شود (۴۶). در هر سه کمپلکس، ماهیت یونی پیوندهای Ni-O؛ آشکار بود. ماهیت یونی کمپلکس‌ها، به صورت  $[\text{Ni}(\text{L}_f)_2] > [\text{Ni}(\text{L}_d)_2] > [\text{Ni}(\text{L}_m)_2]$ ؛ تعیین شد. قدرت پیوندهای Ni-O در حضور حلال‌ها، کاهش جزئی داشت و به ترتیب در حلال‌های آب و DMSO، به صورت  $[\text{Ni}(\text{L}_f)_2] > [\text{Ni}(\text{L}_m)_2] > [\text{Ni}(\text{L}_d)_2]$  و  $[\text{Ni}(\text{L}_f)_2] > [\text{Ni}(\text{L}_d)_2] > [\text{Ni}(\text{L}_m)_2]$ ؛ در نظر گرفته شد.



شکل ۷- میانگین مقادیر پارامترهای QTAIM منتخب مربوط به پیوندهای Ni-O در کمپلکس‌های  $[\text{Ni}(\text{L})_2]$ ؛ چگالی الکترون بر روی BCP،  $\rho$ ، لاپلا سین آن‌ها،  $\nabla^2\rho$  و نسبت  $(-V/G)$  (مقادیر قرار داده شده در ( ) و [ ]، به ترتیب مربوط به حلال آب و DMSO می‌باشد).

پارامتر یونی/کووالانسی، به عنوان نسبت  $|\lambda_1|/\lambda_3$  تعریف شده است که از مقادیر ویژه‌ی چگالی الکترونی مشتق شده و معیار دیگری برای تعیین میزان پیوند کووالانسی؛ است (47). به‌طور کلی، مقدار پارامتر یونی/کووالانسی، برای برهم‌کنش‌های کره‌ی

داخلی، کمتر از یک و برای برهم‌کنش‌های اشتراکی، بیشتر از یک؛ است (48). جدول ۷، مقادیر ویژه‌ی چگالی الکترونی و مقادیر یونی/اکووالانسی مربوط به کمپلکس‌های محاسبه‌شده را نشان داد. در هر سه کمپلکس مورد مطالعه، این مقادیر، مطابق با برهم‌کنش‌های کره‌ی داخلی بوده که یک شناسایی پیوند یونی؛ به حساب آمد. جدول ۷، بیانگر مقادیر یونی/اکووالانسی پیوند Ni-O؛ بود. مقادیر متوسط پیوند Ni-O در فاز گاز برای  $[Ni(L_f)_2]$ ،  $[Ni(L_d)_2]$  و  $[Ni(L_m)_2]$  به ترتیب ۰/۲۵۹، ۰/۱۵۸ و ۰/۱۶۸؛ محاسبه شده است. حلال‌ها، تأثیر منفی بر روی پارامترهای یونی/اکووالانسی؛ داشتند. این گزارشات، با نتایج سایر محاسبات انجام‌شده در بالا، مطابقت خوبی؛ داشت.

پارامتر دیگری که از چگالی الکترون به دست آمده است، بیضوی بودن پیوند، بود که در همه‌ی موارد، کوچک و نشانگر یک خصوصیت از نوع پیوند ساده بین جفت الکترون‌های اکسیژن و هر دو یون فلز مرکزی؛ بوده است (49). از جدول ۷، نتیجه گرفته شد که ویژگی سیگمای پیوندهای Ni-O مطابق با رابطه‌ی  $[Ni(L_f)_2] < [Ni(L_m)_2] < [Ni(L_d)_2]$  در فاز گاز آب و DMSO؛ بوده است.

جدول ۷. میانگین مقادیر پارامترهای QTAIM منتخب پیوندهای M-O در کمپلکس‌های  $[Ni(L)_2]$ :  $\lambda_1$ ،  $\lambda_2$  و  $\lambda_3$  بیضوی بودن پیوند، پارامتر  $\epsilon$  و یونی/اکووالانسی پیوند (مقادیر قرار داده شده در () و []، به ترتیب مربوط به حلال آب و DMSO می‌باشد).

| Complex       | Bond | $\lambda_1$ | $\lambda_2$ | $\lambda_3$ | $\epsilon$ | Ion/cov |
|---------------|------|-------------|-------------|-------------|------------|---------|
| $[Ni(L_f)_2]$ | Ni-O | -۰/۰۷۲      | -۰/۰۹۷      | ۰/۶۷۹       | ۰/۲۵۸      | ۰/۲۷۹   |
|               |      | (-۰/۱۱۱)    | (-۰/۰۹۰)    | (۰/۶۴۶)     | (۰/۲۳۳)    | (۰/۱۷۲) |
|               |      | [-۰/۱۱۱]    | [-۰/۰۹۰]    | [۰/۶۴۶]     | [۰/۲۳۳]    | [۰/۱۷۲] |
| $[Ni(L_d)_2]$ | Ni-O | -۰/۱۰۶      | -۰/۰۹۴      | ۰/۶۷۲       | ۰/۱۲۷      | ۰/۱۵۸   |
|               |      | (-۰/۱۲۹)    | (-۰/۱۰۸)    | (۰/۷۷۲)     | (۰/۱۱۷)    | (۰/۱۶۷) |
|               |      | [-۰/۱۱۰]    | [-۰/۰۹۱]    | [۰/۶۴۸]     | [۰/۱۱۱]    | [۰/۱۷۰] |
| $[Ni(L_m)_2]$ | Ni-O | -۰/۱۵۹      | -۰/۱۳۴      | -۰/۹۴۴      | ۰/۱۸۷      | ۰/۱۶۸   |
|               |      | (-۰/۱۱۰)    | (-۰/۰۹۳)    | (۰/۶۷۲)     | (۰/۱۸۳)    | (۰/۱۶۴) |
|               |      | [-۰/۱۰۹]    | [-۰/۰۸۹]    | [۰/۶۳۴]     | [۰/۲۲۵]    | [۰/۱۷۲] |

#### ۴- نتیجه گیری

ما خواص کی‌لیت‌شدن فلزی مربوط به کمپلکس‌های  $[Ni(L)_2]$  را که در آن L نمایانگر کی‌لیتورهای فلزی متناظر بود ( $L_f =$  ۳-هیدروکسی‌فلاون،  $L_d =$  دفریپرون،  $L_m =$  مالتول) را در سطح نظری M062x/6-311++G(d,p) در فاز گازی، آب و DMSO، بررسی کرده و نتایج زیر از محاسبات دقیق؛ پدید آمده است. ساختارهای بهینه شده، دارای هندسه‌ی چهاروجهی انحراف یافته، بودند. ثابت تعادل کمپلکس‌ها، نشان داد که پایداری کمپلکس‌های L-Ni مطابق با رابطه‌ی  $[Ni(L_f)_2] > [Ni(L_d)_2] > [Ni(L_m)_2]$  هم در فاز گاز و هم در حلال‌ها بود که تأییدکننده‌ی خواص خوب کی‌لیتوری برای دفریپرون، به‌عنوان یک کی‌لیتور فلزی شناخته‌شده؛ است. آنالیز LOL و ELF، برهم‌کنش الکترواستاتیک بین کی‌لیتورهای فلزی و یون  $Ni^{2+}$  را نشان داد. TD-DFT، یک پیک واحد در منطقه‌ی بین ۳۶۲-۲۷۲ نانومتر را نشان داد. بالاترین مقدار طول موج برای

[Ni(L<sub>1</sub>)<sub>2</sub>], در فاز گازی؛ مشاهده شد. آنالیز NBO، نشان داد که یک پیوند شیمیایی مؤثر بین اتم‌های کیلیتورهای کئوردینه شده و یون نیکل به دلیل انتقال الکترون زیاد به اربیتال‌های ضدپیوندی Ni وجود داشته است. همچنین واضح بود که اتم نیکل، به عنوان مرکز پذیرش الکترونی؛ عمل کرده است. از آنالیز QTAIM، چنین برآمد که یک برهم‌کنش کره‌ی داخلی، بین اتم‌های دهنده‌ی اکسیژن و یون Ni<sup>2+</sup> وجود داشته است. NCI-RDG سطح ایزوله‌ی کمپلکس‌های مورد مطالعه، مجموعه کاملی از برهم‌کنش‌های الکتروستاتیک را نشان داد که برهم‌کنش‌های وان‌در‌والسی را شامل شد. در پایان، نتایج به دست آمده، ممکن است مورد توجه کاربردی زیادی باشد چراکه کیلیتورهای فلزی انتخاب شده می‌توانند به عنوان بهترین عوامل کیلیت‌شونده؛ عمل کنند. بنابراین، کیلیتورها عوامل چندمنظوره‌ای هستند که می‌توانند در درمان بیماری‌های مختلفی از جمله بیماری آلزایمر؛ مورد استفاده قرار بگیرند. مطالعه‌ی ما نشان داد که کیلیتورهای HL<sub>f</sub>، HL<sub>d</sub> و HL<sub>m</sub> می‌توانند با یون Ni<sup>2+</sup> کمپلکس تشکیل داده و از آنها می‌توان به عنوان یک عامل کیلیت‌ساز، استفاده کرد که در آن تجمع یون Ni<sup>2+</sup> را درمان کرد.

#### ۵- سپاسگزاری

از شورای تحقیقات دانشگاه فردوسی مشهد برای حمایت‌های مالی تقدیر می‌شود. ما بدین وسیله تأیید می‌کنیم که بخشی از این محاسبات در مرکز HPC دانشگاه فردوسی مشهد انجام شده است.

#### ۶- مراجع

- [1] M. Asmaria, L. Michalcová, H. A. Alhazmic, Z. Glatzb, S. ElDeeb, *Microchemical Journal* **137** (2018) 98.
- [2] R. Sai Sathish, A. Goutam Raju, G. Nageswara Rao, C. Janardhana, *Spectrochim. Acta A* **69** (2008) 282.
- [3] V. Eybl, D. Kotyzova, M. Kolek, J. Koutensky, P. Nielsen, *Toxicol. Lett* **128** (2002) 169.
- [4] S.S. Sadat Hosseini, M. Esmhosseini, S. Khezri, F. Ghanbari Taloki, A. Khosravi, *J. Of Applied Chemistry* **11** (2017) 39.
- [5] S. Bolognin, D. Drago, L. Messori, P. Zatta, *Med. Res. Rev* **29** (2009) 547.
- [6] D. Hossain, U. Rana, C. Chakraborty, J. Li, R. Nagano, T. Minowa, M. Higuchi, *RSC Adv* **7** (2017) 38008.
- [7] R. Jesu Jaya Sudan, J. Lesitha Jeeva Kumari, C. Sudandiradoss, *PLoS ONE* **10** (2017) 13.
- [8] S. Birmanns, M. Rusu, W. Wriggers, *J. Struct. Biol* **173** (2011) 428.
- [9] P. Bork, E. V. Koonin, *Curr. Opin. Struct. Biol* **6** (1996) 366.
- [10] E. Denkhau, K. Salnikow, *Crit Rev Oncol Hematol* **42**. (2002) 35.
- [11] S. Kaviani, M. Izadyar, *J. Mol. Stru* **1166** (2018) 448.
- [12] G. Crisponi, M. Remelli, *Coord. Chem. Rev* **252** (2008) 1225.

- [13] R. R. Crichton, D. T. Dexter, R. J. Ward, *Coord. Chem. Rev* **252** (2008) 1189.
- [14] S. Salehi, M. Izadyar, A. S. Saljooghi, *Phys. Chem. Res* **6** (2018) 67.
- [15] Y.A. Davila, M.I. Sancho, M.C. Almandoz, S.E. Blanco, *Spectrochimica Acta Part A: Mol. Biomo. Spect* **95** (2012) 1.
- [16] S. A. Aherne, N.M. O'Brien, *Nutrition* **18** (2002) 75.
- [17] T. Siatka, M. Kašparová, *Molecules* **15** (2010) 9450.
- [18] G.L. Diamond, P.E. Morrow, B.J. Panner, R.M. Gelein, R.B. Baggs, *Fundam. Appl. Toxicol* **13** (1989) 65.
- [19] M.D. Habgood, Z.D. Liu, L.S. Dehkordi, H.H. Khodr, J. Abbott, R.C. Hider, *Biochem. Pharmacol* **57** (1999) 1305.
- [20] S.J. Fatemi, F.K. Nejad, T. Zandevakili, F.D. Balooch, *Toxin Rev* **33** (2014) 146.
- [21] C.F. Zhu, D.H. Qiu, X.L. Kong, R.C. Hider, T. Zhou, *J. Pharm. Pharmacol* **65** (2013) 512.
- [22] M.D. Fryzuk, M.J. Jonker, S.J. Rettig, *Chem Comm* **1997** (1997) 377.
- [23] S. Kaviani, M. Izadyar, M.R. Housaindokht, *Polyhedron* **117** (2016) 623.
- [24] Z. Kolarik, *Chem. Rev* **108** (2008) 4208.
- [25] E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys* **107** (1997) 3032.
- [26] G. Csaba, F. Birzele, R. Zimmer, *BMC Struct. Biol* **9** (2009) 23. Z. Shaghghi, M. Kheirollah pour, *J. Of Applied Chemistry* **55** (1399) 235.
- [27] S.A. Loza-Rosas, A.M. Vazquez-Salgado, K.I. Rivero, L.J. Negron, et al., *Inorg. Chem* **56** (2017) 7788.
- [28] S. Salehi, A.S. Saljooghi, A. Shiri, *Eur. J. Pharm* **781** (2016) 209.
- [29] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, G.E. Scuseria, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, et al., Gaussian 09, Revision A02, Gaussian Inc, Wallingford, CT, 2009
- [30] V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem A* **102** (1998) 1995.
- [31] M.G. Hernandez, A. Beste, G. Frenking, F. Illas, *Chem. Phys. Lett* **320** (2000) 222.
- [32] R.F.W. Bader, *Chem. Rev* **91** (1991) 893.
- [33] T. Lu, F. Chen, *J. Comput. Chem* **33** (2012) 580.
- [34] Z. Chen, W. Wang, C. Zhu, L. Wang, X. Fang, Y. Qiu, *Comput. Theor. Chem* **1090** (2016) 129.
- [35] S.F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys* **19** (1970) 553.
- [36] R. Shankar, P. Kolandaivel, L. Senthil Kumar, *Inorganica Chim. Acta* **387** (2012) 125.
- [37] C. Pitchumani, V. Mary, R. Shankar, S. Vijayakumar, P. Kolandaivel, *J. Mol. Graph. Model* **69** (2016) 111.
- [38] L. Yang, D.R. Powell, R.P. Houser, *Dalton Trans* **9** (2007) 955.
- [39] N. K. Nkungli, J. N. Ghogomu, *J. Mol. Model* **23** (2017) 200.



- [40] P. Politzer, J.S. Murray, *Theor. Chem. Accounts* **108** (2002) 134.
- [41] M. Khavani, M. Izadyar, M.R. Housaindokht, *J. Phys. Chem. C* **122** (2018) 26130.
- [42] M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *J. Phys. Lett* **255** (1996) 327.
- [43] W. Strzelczyk, P. Sobieszczyk, M. Palusiak, *Struct. Chem* **20** (2009) 919.
- [44] I. Vidal, S. Melchor, I. Alkorta, J. Elguero, M.R. Sundberg, J.A. Dobado, *Organometallics* **25** (2006) 5638.
- [45] S. Kaviani, M. Izadyar, M.R. Housaindokht, *Comput. Biol. Chem* **86** (2020) 107267.
- [46] M. Badbedast, M. Izadyar, M. Gholizadeh, *Nashrieh Shimi va Mohandesi Shimi Iran* **37** (2019) 287.
- [47] M. Sola, J. Mestres, R. Carbo, M. Duran, *J. Chem. Phys* **104** (1996) 636.
- [48] M. Palusiak, T.M. Krygowski, *Chem. Eur. J* **13** (2007) 7996.
- [49] T. Respondek, R.N. Garner, M.K. Herroon, I. Podgorski, C. Turro, J.J. Kodanko, *J. Am. Chem. Soc* **133** (2011) 17164.
- [50]. S. Salehi, A. Sh. Saljooghi, A. Shiri, *Eur. J. Pharmacol.* **781** (2016) 209.

