

# بررسی نظری مکانیسم کاهش کمپلکس $Pt^{IV}[Cl_4(dach)]$ (dach = دی آمینو سیکلو هگزان) توسط آسکورات

زینب اثره‌ای، علی رضا آریافرد<sup>+</sup>

گروه شیمی، دانشکده علوم، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

**چکیده:** با این که ویژگی های ضد سرطان کمپلکس های پلاتین (II) اثبات شده است، ولی به دلیل هیدرولیز این کمپلکس ها پیش از رسیدن به سلول های هدف از کمپلکس های پلاتین (IV) به عنوان پیش دارو استفاده می شود. در این بررسی نظری، مکانیسم فضای داخلی کاهش پیش داروی ضدسرطان تتراپلاتین ( $Pt^{IV}[Cl_4(dach)]$ ، dach = دی آمینو سیکلو هگزان) به وسیله آسکورات که توسط ال‌دینگ پیشنهاد شده به کمک نظریه تابعی چگالی (DFT) مطالعه شد. مقایسه انجام واکنش کاهش با سه گونه آسکورات (تک آنیونی، آب پوشیده و دایمر) با ایجاد پل کلرید نشان می دهد که گونه دایمر به دلیل ویژگی پروتون زدایی آسکورات دوم بسیار فعال تر بوده و واکنش از این مسیر پیش می رود. بررسی ساختارهای حالت گذار از نظر طول پیوندها و محاسبه جمعیت الکترون به وسیله NBO نشان می دهد که حالت گذار گونه دایمر یک حالت گذار زود هنگام است و انجام واکنش از این مسیر را تأیید می کند.

**واژه های کلیدی:** DFT، پیش داروی ضدسرطان Pt(IV)، واکنش احیا، آسکورات.

**KEYWORDS:** DFT, Pt(IV) anticancer prodrug, reduction reaction, ascorbate.

## مقدمه

که می تواند باعث کاهش Pt(IV) به Pt(II) شود، آسکوربیک اسید است. آسکوربیک اسید (ویتامین C) بسته به pH محیط به سه شکل یافت می شود (شکل ۱): در محیط های بسیار اسیدی به شکل ۱، در pH فیزیولوژیکی به شکل آسکورات تک آنیونی (۲) و در pH های بالاتر از ۱۱/۶ به فرم آسکورات دی آنیونی (۳) است. مطالعه های تجربی به خوبی نشان داده اند که فرم های ۲ و ۳ به عنوان احیا کننده عمل می کنند [۱۲].

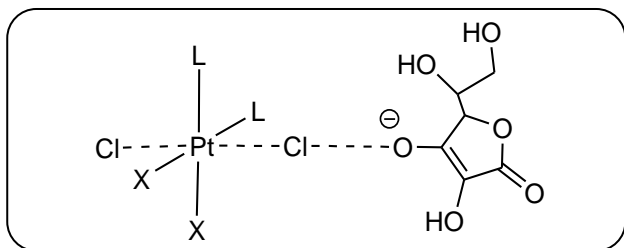
بررسی تعدادی از کمپلکس های ضد سرطانی Pt(IV) نشان داده که سرعت کاهش این کمپلکس ها به وسیله آسکورات به نوع لیگاند های محوری وابسته است و حضور لیگاند کلرید در موقعیت

ویژگی های دارویی کمپلکس های پلاتین (II) باعث شده است که از این ترکیب ها به عنوان داروهای موثر ضدسرطان در درمان سرطان های گردن، سر، تخمدان، مثانه و ریه استفاده شود [۱]. البته یکی از نقص های این داروها، هیدرولیز آن ها پیش از رسیدن به سلول های هدف است که منجر به بروز اثرهای جانبی مانند سمیت کلیوی و عصبی می شود [۲،۳]. یکی از راه های غلبه بر این مشکل استفاده از پیش داروهای Pt(IV) است که از نظر سینتیکی بی اثر<sup>۱</sup> و نسبت به تخریب مقاوم هستند [۴ - ۶]. زیست مولکول های موجود در سلول های هدف، توانایی کاهش Pt(IV) به Pt(II) را دارند و باعث فعال شدن دارو در سلول هدف می شوند [۷ - ۱۱]. یکی از عامل های طبیعی در این سلول ها

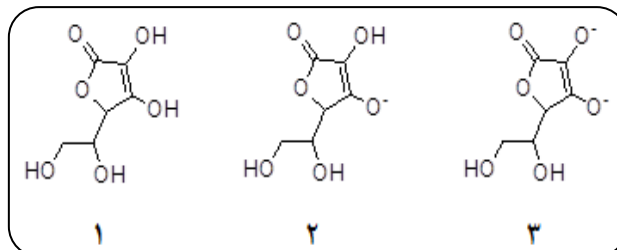
\* عهده دار مکاتبات

+E-mail: ariafard@yahoo.com

(۱) inert



شکل ۲- حالت گذار پیشنهادی توسط الدینگ و همکاران.



شکل ۱- گونه‌های گوناگون آسکوربیک اسید.

و نظری انجام شده بر روی این واکنش، مکانیسم فضای درونی واکنش کاهش پیش داروی  $Pt^{IV}[Cl_4(dach)]$  با نام تجاری تتراپلاتین به وسیله آسکوربات تک آنیونی را که الدینگ و همکاران پیشنهاد داده اند بررسی می شود. از آنجایی که آسکوربات تک آنیونی می تواند به صورت گونه تنها یا آب پوشیده و یا به صورت دایمر در واکنش کاهش  $Pt(IV)$  شرکت کند، ما این سه مسیر متفاوت را برای یافتن مسیر دلخواه تر از نقطه نظر نظری بررسی می کنیم.

### بخش نظری

با استفاده از شیمی محاسباتی می توان بسیاری از پدیده‌های شیمیایی را بدون انجام فعالیت‌های آزمایشگاهی و تنها با اجرای برنامه‌های محاسباتی مورد مطالعه و بررسی قرار داد و به اطلاعات با ارزشی در مورد مکانیسم واکنش‌ها که با دیدن مستقیم قابل دستیابی نیستند دست یافت [۱۸]. در این پژوهش نظری که به مطالعه مکانیسم واکنش پرداخته شد، ساختارهای بررسی شده با استفاده از نرم افزار گوسین ۲۰۰۹ میلادی [۱۹] و با استفاده از نظریه تابعی چگالی (DFT) در مدل محاسباتی B3LYP بهینه شده اند [۲۰]. اتم پلاتین به وسیله پتانسیل‌های مؤثر هسته  $ECP^4$  (Wadt<sup>۵</sup> و های<sup>۶</sup>) و با استفاده از سری پایه لایه ظرفیت دوتایی زتا (lanl2dz) [۲۱] توصیف شده است و تابع قطبیده  $\xi_f = 0.993$  به آن افزوده شده است [۲۲]. سری پایه (d) ۳۱-۶ برای سایر اتم‌ها در نظر گرفته شده است [۲۳]. این ترکیب از سری پایه BS۱ نامیده شده است. همچنین محاسبه فرکانس در همین سطح نظری انجام شد. برای بررسی ارتباط بین ساختارهای حالت گذار و ساختارهای پایه از محاسبه‌های IRC<sup>۷</sup> استفاده شد. برای تصحیح بیش تر انرژی‌های به دست آمده با BS۱، محاسبه‌های تک نقطه ای برای تمام ساختارها

محوری باعث افزایش سرعت واکنش کاهش می شود [۱۳]. البته کاهش سریع کمپلکس های  $Pt(IV)$  با لیگاندهای کلرید محوری، باعث ایجاد مسمومیت شده که استفاده از این پیش داروها را محدود می کند [۳]. واکنش پذیری بالای این نوع از کمپلکس‌ها از یک سو به پتانسیل کاهش بالای آنها و از سوی دیگر به حضور لیگاند کلرید نسبت داده می شود که توانایی ایجاد پل بین فلز  $Pt(IV)$  و کاهنده را دارد و خود سبب تسهیل فرآیند انتقال الکترون از طریق مکانیسم فضای داخلی می شود [۱۴، ۴]. الدینگ<sup>۱</sup> و همکاران، کاهش  $cis[Pt(NH_3)_2Cl_4]$  به وسیله آسکوربات را مورد مطالعه قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که در این مکانیسم، حمله آسکوربات به یکی از لیگاندهای کلریدی که در موقعیت ترانس نسبت به کلرید دیگر قرار دارد صورت می گیرد. همچنین، انتقال همزمان دو الکترون از آسکوربات به  $Pt(IV)$  از طریق لیگاند پل ساز صورت گرفته و  $Pt(IV)$  با از دست دادن دو یون کلرید به  $Pt(II)$  تبدیل می شود. آن‌ها سرعت واکنش کاهش دو کمپلکس همانند  $Pt(IV)$  به وسیله آسکوربات را نیز بررسی کردند و نشان دادند که سرعت واکنش کاهش کمپلکسی که دارای دو لیگاند کلر در موقعیت ترانس نسبت به یکدیگر است ده به توان سه برابر بیش تر از کمپلکس همانندی است که در آن لیگاندهای کلر در موقعیت سیس نسبت به یکدیگر قرار دارد و نتیجه گرفتند که انجام سریع این واکنش در کمپلکس اول به دلیل ایجاد پل کلرید و انجام واکنش با مکانیسم فضای درونی است (شکل ۲) [۱۵، ۱۶].

در تأیید مطالعه‌های الدینگ<sup>۲</sup> و همکاران<sup>۳</sup> کاهش  $Pt^{IV}[Cl_4(dach)]$  (dach = دی آمینو سیکلو هگزان) به وسیله آسکوربات را در pH های گوناگون بررسی کرده و برای انجام واکنش، مکانیسم فضای داخلی (تشکیل پل کلرید) را پیشنهاد دادند [۱۷]. در این پژوهش با استفاده از نظریه تابعی چگالی<sup>۳</sup> (DFT) و با توجه به پژوهش‌های تجربی

(۱) Elding

(۲) Shi

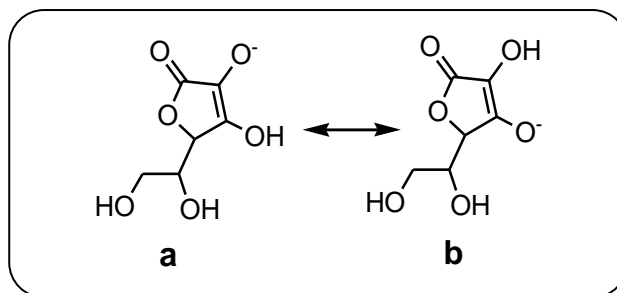
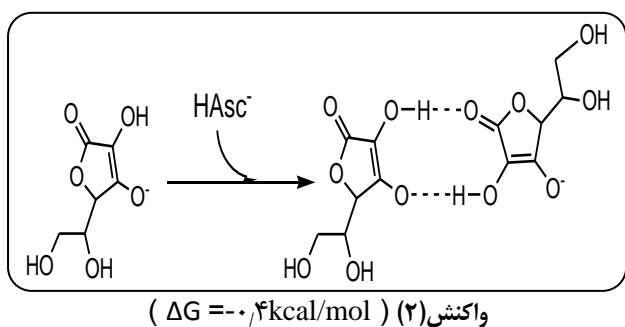
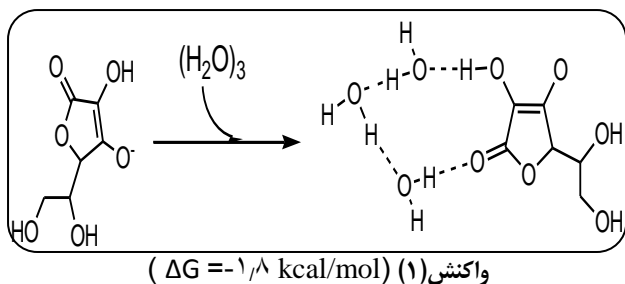
(۳) Density Functional Theory

(۴) Effective Core Potential

(۵) Wadt

(۶) Hay

(۷) Intrinsic Reaction Coordinate



شکل ۳ - آسکوربات تک آنیونی.

با روش B3LYPD3 انجام شد [۲۴]. در این جا از سری پایه def2-QZVP برای اتم پلاتین و  $G(2d,p) + 311-6$  برای سایر اتمها استفاده شد (BS۲) [۲۵]. انرژی گونه ها در حلال آب با مدل محاسباتی CPCM [۲۶] و برای مطابقت بیشتر با داده‌های تجربی در محاسبات تک نقطه‌ای با مدل SMD محاسبه شد [۲۷]. همه نتیجه‌ها با استفاده از BS۱ و BS۲ ارائه شده است. بارهای جزئی به وسیله برنامه NBO<sup>۱</sup> محاسبه شده است [۲۸].

### نتیجه ها و بحث

از آنجایی که این واکنش در شرایط طبیعی بدن صورت می گیرد، در مکانیسم ها فرم تک آنیونی آسکوربات در نظر گرفته شد. آسکوربات تک آنیونی در محیط آبی به دو حالت متفاوت a و b وجود دارد (شکل ۳). محاسبات نشان می دهند که گونه b،  $9.8 \text{ kcal/mol}$ ، پایدارتر از گونه a است. این پایداری را می توان با تعداد حالت های رزونانسی بالاتر گونه b نسبت به گونه a توجیه کرد. در حالت دیگر آسکوربات می تواند به وسیله زنجیره آبی احاطه شده و از طریق پیوند هیدروژنی پایدار شود. محاسبات نشان می دهد که تشکیل آسکوربات تک آنیونی آب پوشیده به اندازه  $1.8 \text{ kcal/mol}$  گرمازاست (واکنش (۱)).

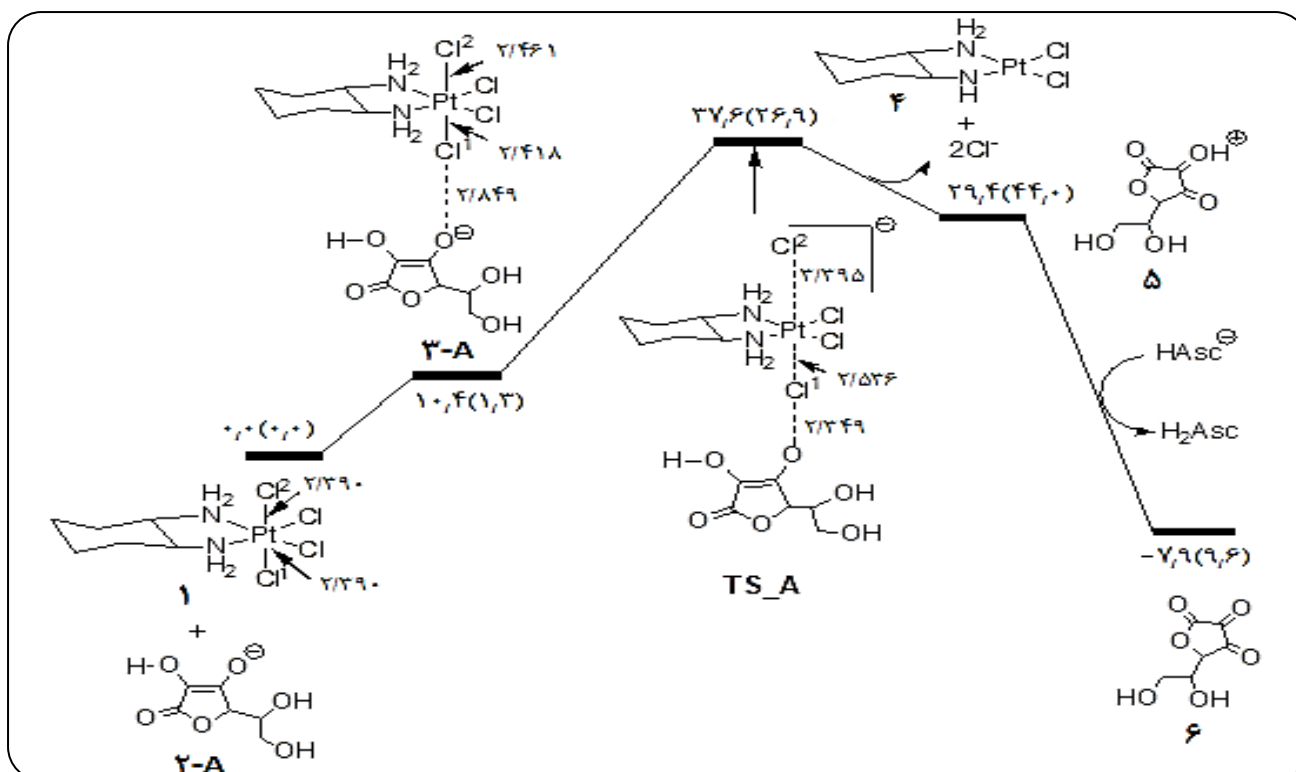
همچنین آسکوربات تک آنیونی در محیط آبی می تواند به صورت دایمر با یک آسکوربات تک آنیونی دیگر پیوند هیدروژنی برقرار کرده و پایدار شود. از آنجایی که آسکوربات تک آنیونی سایت های فعال زیادی برای برقراری پیوند هیدروژنی دارد، شکل های بسیاری برای گونه دایمر محتمل است. تشکیل پایدار ترین حالت دایمر به اندازه  $0.4 \text{ kcal/mol}$  گرمازا است (واکنش (۲)).

با توجه به نزدیک بودن انرژی های این سه گونه، مکانیسم کاهش  $Pt^{IV}[Cl_4(dach)]$  با هر سه صورت آسکوربات تک آنیونی بررسی شد که در ادامه نتایج هر کدام ارایه می شود.

### مکانیسم کاهش تتراپلاتین به وسیله آسکوربات تک آنیونی

نخست مکانیسم کاهش تتراپلاتین توسط اسکوربات تک آنیونی بررسی شد. محاسبه های IRC نشان داد که کمپلکس ۳-A مسؤل کاهش  $Pt(IV)$  با مکانیسم فضای درونی است (شکل ۴). کمپلکس ۳-A پایداری خود را از برهمکنش HOMO آسکوربات با LUMO تتراپلاتین که اوربیتالی با ویژگی ضد پیوندی  $Pt(d_z^2)$  است کسب می کند. از کمپلکس ۳-A دو الکترون  $\sigma^* Cl_{ax}$  در حالت گذار A-TS به اوربیتال  $d_z^2$  منتقل می شود که منجر به آزاد شدن دو آنیون  $Cl^-$ ، کاهش  $Pt(IV)$  و تشکیل دی هیدروآسکوربات پروتون دار شده ۵ می شود. پیش بینی ما این بود که برهمکنش جفت الکترون ناپیوندی بر روی اکسیژن انولات آسکوربات با اوربیتال  $\sigma^* Cl_{ax}$  در  $Pt(d_z^2)$ -A-TS منجر به تولید ترکیب HAsc-Cl شود، ولی محاسبه نشان داد که انرژی این ترکیب  $12.0 \text{ kcal/mol}$  بیش تر از  $5$  HAcs<sup>+</sup> و  $Cl^-$  است. این گونه نتیجه گیری می شود که ترکیب به محض تشکیل به اجزای خود تفکیک می شود. حدواسط ۵ بسیار اسیدی است و می تواند توسط هر باز موجود (مانند HAsc<sup>-</sup>) پروتون زدایی شده و بدون سد انرژی فراورده دی هیدروآسکوربات (۶) را ایجاد کند. محاسبه های ما نشان می دهد که پروتون زدایی توسط HAcs<sup>-</sup> بسیار گرمازا است ( $\Delta G = -37.7 \text{ kcal/mol}$ ). سد انرژی واکنش از طریق حالت گذار TS<sub>A</sub>  $37.6 \text{ kcal/mol}$  محاسبه شد.

(۱) Natural Bond Orbital



شکل ۴: پروفیل انرژی محاسبه شده برای کاهش Pt(IV) توسط HAsc. انرژی‌های گیبس مربوطه و الکترونی (در پرانتز) با شکل ۴: پروفیل انرژی محاسبه شده برای کاهش Pt(IV) در حلال آب بر حسب kcal/mol هستند. طول پیوندهای انتخابی بر حسب آنگستروم گزارش شده است.

بین پلاتین IV و آسکوربات دایمر، انتروپی کاهش یافته و کمپلکس اولیه ۳-d تشکیل می‌شود (شکل ۶). در ساختار حالت گذار TS\_d، کاهش پلاتین (IV) با انتقال پروتون از یک آسکوربات به آسکوربات دیگر همراه است که تغییر طول پیوندهای انتخابی در بخش دایمر ساختار حالت گذار TS-d نسبت به ۳-d تأییدکننده این مطلب است. این فرایند اکسایش کاهش به ۲۱/۴ kcal/mol انرژی نیاز دارد. پس از عبور از این سد انرژی فراورده پایدار ۶ تولید شده و انتروپی افزایش می‌یابد. واکنش تولید این فراورده به اندازه ۷/۷ kcal/mol گرمزاست.

#### مقایسه پروفیل‌های انرژی و بحث

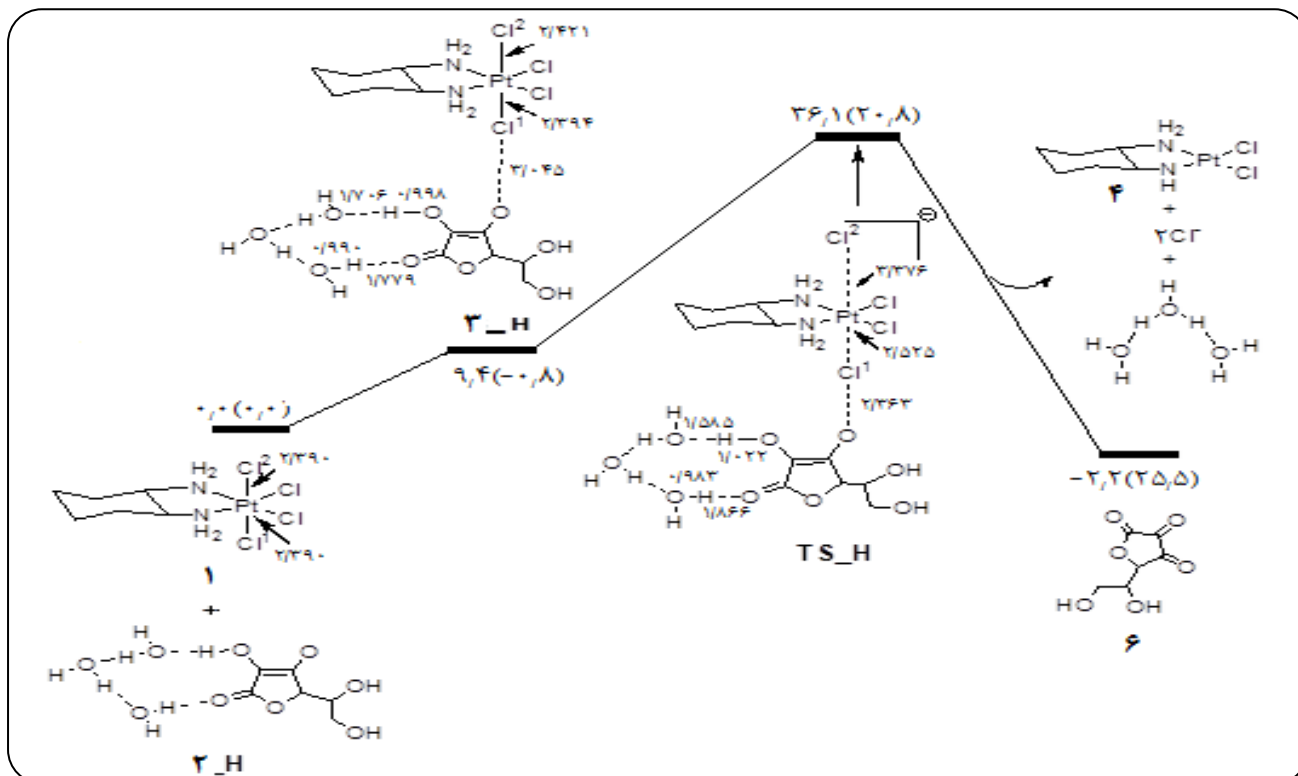
مقایسه سه پروفیل‌های انرژی نشان می‌دهد که آسکوربات در حضور یک آسکوربات دیگر توانایی بالایی برای کاهش پلاتین (IV) به دست می‌آورد، به طوری که آسکوربات دوم به عنوان باز عمل کرده و با ربایش پروتون، دانسیته الکترونی روی آسکوربات کاهنده را بالا می‌برد و آن را به یک انتقال دهنده قوی الکترون تبدیل می‌کند. در گونه آب پوشیده، آب به عنوان باز ضعیف عمل می‌کند و به راحتی نمی‌تواند پروتون را از آسکوربات گرفته و قدرت کاهندگی آن را بالا ببرد.

#### مکانیسم کاهش تتراپلاتین به وسیله آسکوربات تک آنیونی آب پوشیده

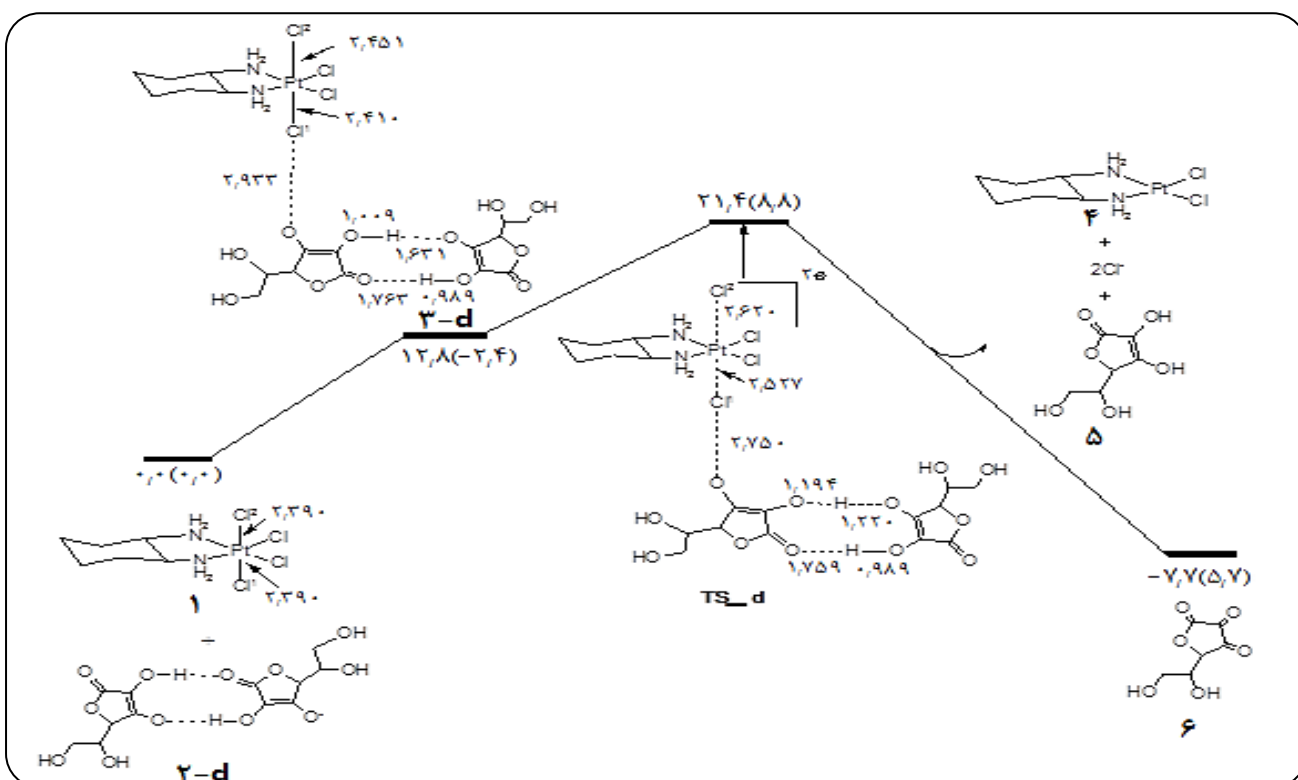
مکانیسم واکنش کاهش تتراپلاتین توسط آسکوربات تک آنیونی آب پوشیده نیز بررسی شد. در این مکانیسم آب به عنوان باز عمل کرده و آسکوربات تک آنیونی را پروتون زدایی می‌کند. با استفاده از محاسبه‌های IRC نشان داده شد که کمپلکس اولیه ۳-H با ایجاد پل هالیدی بین پلاتین IV و آسکوربات آب پوشی شده تشکیل می‌شود (شکل ۵). تشکیل این کمپلکس به اندازه ۹/۴ kcal/mol گرماگیر است و انجام آن با کاهش انتروپی همراه است. طول پیوندهای انتخابی نشان می‌دهد که کاهش پلاتین (IV) با انتقال پروتون از آسکوربات به زنجیره آب همراه است. سد انرژی واکنش از طریق حالت گذار TS\_H، ۳۶/۱ kcal/mol محاسبه شد. پس از عبور از این سد انرژی فراورده ۶ تولید می‌شود و واکنش به اندازه ۲/۲ kcal/mol گرمزاست که با توجه به انرژی الکترونی، افزایش انتروپی در منفی بودن انرژی گیبس موثر است.

#### مکانیسم کاهش تتراپلاتین توسط دایمر آسکوربات تک آنیونی

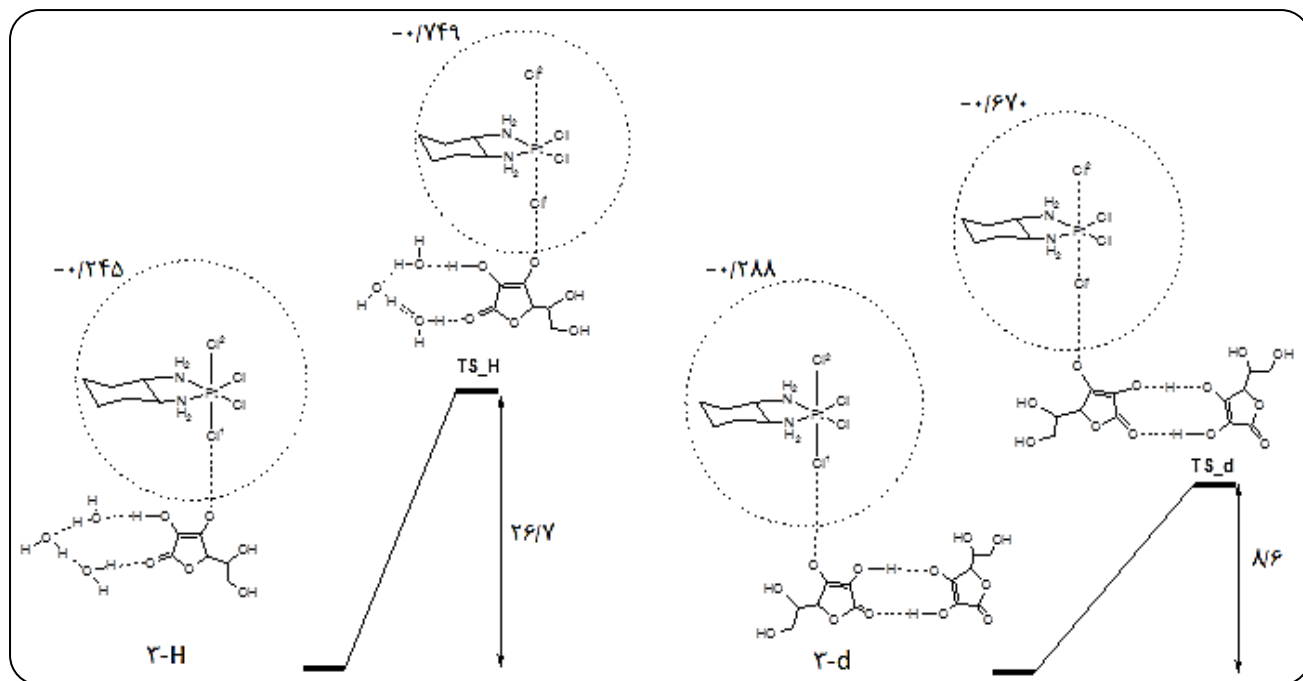
کاهش پیش داروی تتراپلاتین به وسیله آسکوربات دایمر نیز بررسی شد. محاسبه‌های IRC نشان دادند که با تشکیل پل هالیدی



شکل ۵- پروفیل‌های انرژی محاسبه شده برای کاهش Pt(IV) توسط آسکوربات تک آنیونی آب پوشیده. انرژی‌های گیبس مربوطه و الکترونی (در پرانتز) با B3LYP-D3-SMD/BS2//B3LYP-CPCM/BS1 در حلال آب بر حسب kcal/mol هستند. طول پیوندهای انتخابی بر حسب آنگستروم گزارش شده است.



شکل ۶- پروفیل‌های انرژی محاسبه شده برای کاهش Pt(IV) توسط آسکوربات تک آنیونی دیمر. انرژی‌های گیبس مربوطه و الکترونی (در پرانتز) با B3LYP-D3-SMD/BS2//B3LYP-CPCM/BS1 در حلال آب بر حسب kcal/mol هستند. طول پیوندهای انتخابی بر حسب آنگستروم گزارش شده است.



شکل ۷ - بار گونه Pt(IV) در ساختارهای حدواسط و حالت گذار.

زود هنگام بودن حالت گذار TS-d را تأیید می‌کند (شکل ۷). محاسبه‌های NBO نشان می‌دهد که بار جزئی گونه Pt(IV) در حالت گذار بیش تر از حدواسط است که خود نشان دهنده انتقال الکترون از آسکوربات به فلز است. مقایسه بار در گونه‌های گوناگون تأیید می‌کند که برای کاهش کمپلکس  $Pt^{IV}[Cl_4(dach)]$  توسط آسکوربات تک آنیونی آب پوشیده می‌بایست  $0.494e$  با پل هالیدی به پلاتین IV انتقال یابد و این انتقال الکترون به  $26.7 \text{ kcal/mol}$  انرژی نیاز دارد، در صورتی که برای احیای پلاتین IV به وسیله آسکوربات تک آنیونی دیمر می‌بایست  $0.362e$  به پلاتین IV انتقال یابد و این انتقال به  $8.6 \text{ kcal/mol}$  انرژی نیازمند است. این مطلب نشان می‌دهد که کمپلکس Pt(IV) در واکنش با آسکوربات تک آنیونی دیمر به تغییر کم‌تری در توزیع الکترونی نیاز داشته و در نتیجه، فرایند کاهش به انرژی فعال‌سازی کم‌تری نیازمند است.

### نتیجه‌گیری

۱- در این بررسی نظری، واکنش کاهش پیش‌داروی ضدسرطان تتراپلاتین ( $Pt^{IV}[Cl_4(dach)]$ ) به وسیله آسکوربات با مکانیسم فضای درونی که توسط ال‌دینگ پیشنهاد شده است (ایجاد پل کلرید) بررسی شد. نتیجه‌ها نشان دادند که آسکوربات تک آنیونی دیمر

به همین دلیل از مقایسه شکل‌های ۵ و ۶ نتیجه گرفته می‌شود که حضور آب تأثیر چندانی در کاهش سد انرژی ندارد و تنها در حدود  $1.5 \text{ kcal/mol}$  سد انرژی را کاهش می‌دهد. در صورتی که حضور آسکوربات دوم در گونه دیمر سد انرژی را به مقدار چشمگیری کاهش می‌دهد ( $16.2 \text{ kcal/mol}$ ). پس نتیجه می‌گیریم که اگر تصور کنیم واکنش کاهش پلاتین (IV) توسط آسکوربات با مکانیسم فضای داخلی (ایجاد پل کلرید) که توسط ال‌دینگ پیشنهاد شده است صورت گیرد، حضور آسکوربات دوم ضروری است.

مقایسه طول پیوندهای  $Pt-Cl^1$  و  $Pt-Cl^2$  در گونه‌های حدواسط ( $3\_d$  و  $3\_H$ ,  $3\_A$ ) و گونه‌های حالت گذار (TS-d و TS-H, TS-A) نشان می‌دهد که طول پیوندها در حالت گذار افزایش یافته که نشان‌دهنده انتقال دو الکترون از آسکوربات به اوربیتال  $d_{z^2}$  پلاتین است و سرانجام منجر به جدا شدن دو یون کلرید می‌شود. البته طول پیوندهای  $Pt-Cl^1$  و  $Pt-Cl^2$  در TS\_d افزایش کم‌تری نسبت به گونه حدواسط دارد که نشان دهنده زود هنگام بودن حالت گذار<sup>۱</sup> در گونه دیمر است و تأیید کننده توانایی کاهندگی بالای آن است.

انجام محاسبه بار بر روی کمپلکس  $Pt^{IV}[Cl_4(dach)]$  در ساختار حدواسط‌ها و حالت‌های گذار آسکوربات تک آنیونی آب پوشیده و آسکوربات تک آنیونی دیمر به وسیله برنامه NBO نیز

(۱) Early transition state

۳- مقایسه طول پیوندها در گونه های حد واسط و حالت گذار و محاسبات NBO نشان می دهد که حالت گذار گونه دیمر (TS-d) یک حالت گذار زود هنگام است که نشان دهنده قدرت کاهندگی بالای آسکوربات دیمر است.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۱۳ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱/۲۷

نسبت به آسکوربات تک آنیونی آب پوشیده و آسکوربات تک آنیونی، کاهنده قوی تری است و انجام واکنش کاهش تتراپلاتین با مکانیسم فضای داخلی به وسیله آسکوربات دیمر صورت می گیرد. ۲- شرط اصلی کاهش Pt<sup>IV</sup>[Cl<sub>4</sub>(dach)] به وسیله آسکوربات تک آنیونی دیمر، انتقال پروتون از آسکوربات کاهنده به آسکوربات دیگر است. با انتقال دو الکترون به اوربیتال dz<sup>2</sup> با پل کلرید، پلاتین IV به پلاتین II احیا می شود.

## مراجع

- [1] Jung Y., Lippard J., Direct Cellular Responses to Platinum-Induced DNA Damage, *Chem Rev.*, **107**: 1387-1407 (2007).
- [2] Johnstone T. C., Wilson J. J., Lippard S. J., Monofunctional and Higher-Valent Platinum Anticancer Agents, *Inorg. Chem.*, **52**: 12234-12249 (2013).
- [3] Johnstone T. C., Suntharalingam K., Lippard S. J., The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt (II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt (IV) Prodrugs, *Chem. Rev.*, **116**: 3436-3486 (2016).
- [4] Hall M. D., Hambley T. W., Platinum (IV) Antitumor Compounds: Their Bioinorganic Chemistry, *Coord. Chem. Rev.*, **232**: 49-67 (2002).
- [5] Reisner E., Arion V. B., Keppler B. K., Pombeiro A. J. L., Electron-Transfer Activated Metal-Based Anticancer Drugs, *Inorg. Chim. Acta.*, **361**: 1569-1583 (2008).
- [6] Graf N., Lippard S. J., Redox Activation of Metal-Based Prodrugs as a Strategy for Drug Delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **64**: 993-1004 (2012).
- [7] Varbanov H. P., Valiahdi S. M., Kowol C. R., Jakupec M. A., Galanski M., Keppler B. K., Novel Tetracarboxylatoplatinum (IV) Complexes as Carboplatin Prodrugs, *Dalton Trans.*, **41**: 14404-14415 (2012).
- [8] Chen C. K. J., Zhang J.Z., Aitken J.B., Hambley T.W., Influence of Equatorial and Axial Carboxylato Ligands on the Kinetic Inertness of Platinum (IV) Complexes in the Presence of Ascorbate and Cysteine and Within DLD-1, *J. Med. Chem.*, **56**: 8757-8764 (2013).
- [9] Jovanović S., Petrović B., Bugarčić Ž., D., van Eldik R., Reduction of Some Pt (IV) Complexes with Biologically Important Sulfur-Donor Ligands, *Dalton Trans.*, **42**: 8890-8896 (2013).
- [10] Pichler V., Göschl S., Meier S. M., Roller A., Jakupec M. A., Galanski M., Keppler B.K., Bulky N (N)-(di) Alkylethane-1, 2-Diamineplatinum (II) Compounds as Precursors for Generating Unsymmetrically Substituted Platinum (IV) Complexes, *Inorg. Chem.*, **52**: 8151-8162 (2013).

- [11] Ravera M., Gabano E., Zanellato I., Fregonese F., Pelosi G., Plattsc J. A., Osella D., [Antiproliferative Activity of a Series of Cisplatin-Based Pt \(IV\)-Acetylamido/Carboxylato Prodrugs](#), *Dalton Trans.*, **45**: 5300–5309 (2016).
- [12] Mujika J.I., Matxan J.M., [Theoretical Study of the pH-Dependent Antioxidant Properties of Vitamin C](#), *J. Mol. Model*, **19**: 1945-1952 (2013).
- [13] Choi S., Filotto C., Bisanzo M., Delaney S., Lagasee D., Whitworth J.L., Jusko C.R., Wood N.A., Willingham J., Schwenker A., Spaulding K., [Reduction and Anticancer Activity of Platinum \(IV\) Complexes](#), *Inorg. Chem.*, **37**: 2500–2504 (1998).
- [14] Sinisi M., Intini F. P., Natile G., [Dependence of the Reduction Products of Platinum \(IV\) Prodrugs Upon the Configuration of the Substrate, Bulk of the Carrier Ligands, and Nature of the Reducing Agent](#), *Inorg. Chem.*, **51**: 9694–9704 (2012).
- [15] Lemma K., Sargeson A.M., Elding L.I., [Kinetics and Mechanism for Reduction of Oral Anticancer Platinum \(IV\) Dicarboxylate Compounds by L-Ascorbate Ions](#), *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **0**, 1167-1172 (2000).
- [16] Lemma K., House D.A., Retta N., Elding L.I., [Kinetics and Mechanism for Reduction of Halo- and Haloam \(M\) Ine Platinum \(IV\) Complexes by L-Ascorbate](#), *Inorg. Chim. Acta*, **331**: 98-108 (2002).
- [17] Dong J., Ren Y., Huo S., Shen S., Xu J., Tian H., Shi T., [Reduction of Ormaplatin and cis-Diamminetetrachloroplatinum \(IV\) by Ascorbic Acid and Dominant Thiols in Human Plasma: Kinetic and Mechanistic Analyses](#), *Dalton Trans.*, **45**: 11326–11337 (2016).
- [۱۸] سلیمانی امیری، سمیه؛ کسائی، محمد زمان، بررسی محاسباتی حالت های الکترونی یک تایی، سه تایی و پنج تایی نایترنواتینیل هالوسایلین، *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، (۴) ۳۵: ۸۷ تا ۹۸ (۱۳۹۵).
- [19] Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brother E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J.; Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D. J., *Gaussian 09, Revision D.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, (2009).
- [20] Becke A. D., [A New Mixing of Hartree – Fock and Local Density-Functional Theories](#), *J. Chem. Phys.*, **98**: 1372-1377 (1993).



- [21] Hay P., Wadt W. R., [Ab Initio Effective Core Potentials for Molecular Calculations. Potentials for the Transition Metal Atoms Sc to Hg](#), *J. Chem. Phys.*, **82**: 270-283 (1985).
- [22] Ehlers, A. W.; Böhme, M.; Dapprich, S.; Gobbi, A.; Höllwarth, A.; Jonas, V.; Köhler, K. F.; Stegmann, R.; Veldkamp, A.; Frenking, G., [A Set of F-Polarization Functions for Pseudo-Potential Basis Sets of the Transition Metals Sc/Cu, Y/Ag and La/Au](#), *Chem. Phys. Lett.*, **208**: 111-114 (1993).
- [23] Fukui, K., [The Path of Chemical Reactions-the IRC Approach](#), *Acc. Chem. Res.*, **14**: 363-368 (1981).
- [24] Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H., [A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction \(DFT-D\) for the 94 Elements H-Pu](#), *J. Chem. Phys.*, **132**: 154104-154106 (2010).
- [25] Weigend, F.; Furche, F.; Ahlrichs, R., [Gaussian Basis Sets of Quadruple Zeta Valence Quality for Atoms H–Kr](#), *J. Chem. Phys.*, **119**: 12753-12762(2003).
- [26] Barone, V.; Cossi, M., [Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model](#), *J. Phys. Chem. A.*, **102**: 1995-2001(1998).
- [27] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., [Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions](#), *J. Phys. Chem.*, **113**: 6378-6396 (2009).
- [28] Glendening E. D., Read A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. NBO, Version 3.1; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, (2003).