



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

«Θεωρητική μελέτη των φασμάτων NMR βαρέων πυρήνων αντικαρκινικών συμπλόκων των μετάλλων μετάπτωσης και συσχέτιση τους με δομικές, ηλεκτρονιακές, φυσικοχημικές και βιολογικές παραμέτρους.»

**ΙΩΑΝΝΗΣ
ΚΑΡΑΠΕΤΣΑΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

2016

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	2
SUMMARY	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
1.1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΑΝΟΡΓΑΝΗ ΧΗΜΕΙΑ	10
1.1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
1.2. ΜΕΘΟΔΟΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΥ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΑΚΗΣ ΔΟΜΗΣ	11
1.2.1. Βασικές αρχές και ορολογία των <i>ab initio</i> μεθόδων	11
Προσέγγιση Born-Oppenheimer (BO)	12
Προσέγγιση Hartree-Fock (HF)	12
Προσέγγιση του συνόλου βάσης	13
Συσχετισμένα ή μετα-HF (post-HF) μοντέλα	16
Παραλλακτικές μέθοδοι ή μέθοδοι μεταβολών	17
Διαταρακτικές μέθοδοι ή μέθοδοι διαταραχών	18
1.2.2. Βασικές αρχές και ορολογία των ημι-εμπειρικών μεθόδων	19
1.2.3. Βασικές αρχές και ορολογία των μεθόδων του συναρτησιακού πυκνότητας (μέθοδοι DFT)	19
1.3. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΚΒΑΝΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ	23
1.3.1. Πρόβλεψη των ενεργειών ενεργοποίησης και των μονοπατιών μιας αντίδρασης	23
1.3.2. Πληθυσμιακή ανάλυση. Ατομικά φορτία, Τάξεις δεσμών, Διπολικές και Πολυπολικές ροπές	25
Πληθυσμιακή ανάλυση κατά Mulliken	25
Πληθυσμιακή ανάλυση φυσικών τροχιακών	26
Διπολικές και Πολυπολικές ροπές	27
Μοριακά Ηλεκτροστατικά Δυναμικά (MEP)	27
Πολωσιμότητες και Υπερπολωσιμότητες	28
1.3.3. Χρονο-εξαρτώμενοι υπολογισμοί DFT (TD-DFT)	29
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	32
1.4. ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ¹⁹⁵ Pt-NMR	36
1.4.1. Εισαγωγή	36
1.4.2. Θεωρητικός υπολογισμός των φασμάτων ¹⁹⁵ Pt NMR	37
1.4.3. Πειραματικός προσδιορισμός των φασμάτων ¹⁹⁵ Pt NMR	41
1.4.4. Ανασκόπηση των θεωρητικών υπολογισμών των φασμάτων ¹⁹⁵ Pt NMR	48

1.4.5. Ανασκόπηση των προταθέντων μοντέλων ποσοτικής συσχέτισης δομής-δραστηριότητας (QSAR) αντικαρκινικών φαρμάκων του λευκοχρόσου	56
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	61
2 ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	68
2.1. ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	69
2.1.1. Μη-σχετικιστικά υπολογιστικά πρωτόκολλα DFT για τον υπολογισμό των φασμάτων ^{195}Pt NMR αντικαρκινικών φαρμάκων του Pt(II) και Pt(IV)	69
2.1.2. Μη-σχετικιστικά υπολογιστικά πρωτόκολλα DFT για τον υπολογισμό των φασμάτων ^{195}Pt NMR των προϊόντων υδρόλυσης του $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ σε όξινα και αλκαλικά υδατικά διαλύματα	70
2.1.3. Μη-σχετικιστικά υπολογιστικά πρωτόκολλα DFT για τον υπολογισμό των φασμάτων ^{195}Pt NMR των προϊόντων διάλυσης του $\text{H}_2[\text{Pt}(\text{OH})_6]$ σε πυκνό υδατικό διάλυμα νιτρικού οξέος	70
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	72
3 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ & ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ	75
3.1. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ^{195}Pt NMR ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΤΟΥ Pt(II) ΚΑΙ Pt(IV) ΜΕ ΜΗ – ΣΧΕΤΙΣΤΙΚΟ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ DFT	76
3.1.1. Φάσμα ^{195}Pt NMR του προτύπου αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$	76
3.1.2. Μελέτη της απόδοσης των συναρτησιακών στον υπολογισμό του ^{195}Pt NMR σε αντιπροσωπευτικά επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα του Pt(II) και οκταεδρικά σύμπλοκα του Pt(IV)	79
3.1.3. Μελέτη της απόδοσης των συναρτησιακών στον υπολογισμό των φασμάτων ^{195}Pt NMR αντιπροσωπευτικών αντικαρκινικών επιπέδων τετραγωνικών συμπλόκων του Pt(II)	83
3.1.4. Η επίδραση των διαμορφώσεων των επιπέδων τετραγωνικών αντικαρκινικών φαρμάκων του γενικού τύπου <i>cis</i> -(αμίνη) ₂ PtX ₂ (X = Cl, Br, I) στις υπολογιζόμενες χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt NMR	85
3.1.5. Συσχέτιση των δ_{calcd} ^{195}Pt με το pK_a των πρωτονιομένων υποκαταστατών των αμινών	91
3.1.6. Έλεγχος της απόδοσης του μη-σχετικιστικού υπολογιστικού πρωτοκόλλου GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) στην πρόβλεψη των φασμάτων ^{195}Pt NMR αντικαρκινικών φαρμάκων του Pt(II) που φέρουν ως αποχωρούντες υποκαταστάτες καρβοξυλικές ομάδες	92

3.1.7. Πρόβλεψη των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR των συμπλόκων <i>cis</i> -(αμίνη) $_2\text{Pt}(\text{OCCH}_3)_2$ με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)	96
3.1.8. Εφαρμογή του υπολογιστικού πρωτοκόλλου GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E) στην πρόβλεψη των φασμάτων ^{195}Pt NMR οκταεδρικών αντικαρκινικών φαρμάκων του Pt(IV)	99
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	103
3.2. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ^{195}Pt NMR ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΥΔΡΟΛΥΣΗΣ ΤΟΥ $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ ΣΕ ΟΞΙΝΟ ΚΑΙ ΑΛΚΑΛΙΚΟ ΔΙΑΛΥΜΑ	105
3.2.1. Υπολογισμός του ταυιστή μαγνητικής προστασίας δ^{iso} ^{195}Pt των προτύπων αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, $[\text{HPtCl}_6]^-$ και H_2PtCl_6 σε υδατικό διάλυμα	105
3.2.2. Υπολογισμός των φασμάτων ^{195}Pt NMR των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-6$) που απαντούν σε αλκαλικά υδατικά διαλύματα του H_2PtCl_6	110
3.2.3. Υπολογισμός των φασμάτων ^{195}Pt NMR των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-6$) που απαντούν σε όξινα υδατικά διαλύματα του H_2PtCl_6	118
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	125
3.3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΤΑΘΜΙΣΤΙΚΩΝ ΙΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΩΝ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ^{195}Pt NMR ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΥΔΡΟΛΥΣΗΣ ΤΟΥ $\text{H}_2[\text{Pt}(\text{OH})_6]$ ΣΕ ΥΔΑΤΙΚΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΝΙΤΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ	126
3.3.1. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-6$) σε υδατικά διαλύματα	126
3.3.2. Επίδραση των αντισταθμιστικών κατιόντων στα φάσματα ^{195}Pt NMR των ανιοντικών συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$) σε υδατικό διάλυμα	132
3.3.3. Υπολογισμός των φασμάτων ^{195}Pt NMR σε υδατικά διαλύματα των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-6$) και $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-nm}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{-2+n-m}$	136
3.3.4. Επίδραση των αντισταθμιστικών ανιόντων στα φάσματα ^{195}Pt NMR των κατιοντικών συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 0-3$) σε υδατικό διάλυμα	140
3.3.5. Επίδραση των σχετιστικών φαινομένων στα φάσματα ^{195}Pt NMR των νιτρατο-υδροξίδο και νιτρατο-υδατο συμπλόκων του Pt(IV)	143
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	146
3.4. ΟΙ ΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΤΟΠΙΣΕΙΣ $\delta^{195}\text{Pt}$ ΤΩΝ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΛΕΥΚΟΧΡΥΣΟΥ ΩΣ ΚΡΙΣΙΜΟΣ ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΑΣ ΓΙΑ	

ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΣΧΕΣΗΣ ΔΟΜΗΣ-ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ (QSAR) ΜΙΑΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥ	147
3.4.1. Το δοκιμαστικό σύνολο αντικαρκινικών φαρμάκων του Hambley	147
3.4.2. Το δοκιμαστικό σύνολο φωτοενεργοποιούμενων αντικαρκινικών διαζιδο συμπλόκων του Pt(IV)	150
3.4.3. Το δοκιμαστικό σύνολο αντικαρκινικών φαρμάκων του τύπου <i>cis</i> -Pt(Am) ₂ Cl ₂	153
3.4.4. Το δοκιμαστικό σύνολο αντικαρκινικών συμπλόκων του τύπου [PtCl ₂ (NH ₃)(piv)] και [PtCl ₂ (piv) ₂]	155
3.4.5. Το δοκιμαστικό σύνολο των ασύμμετρων μονο- και διπυρηνικών συμπλόκων του λευκοχρύσου(IV) που μελετήθηκαν από τον Kerpler και τους συνεργάτες του	157
3.4.6. Το δοκιμαστικό σύνολο των αντικαρκινικών τετρακαρβοξυλικών συμπλόκων του Pt(IV)	160
3.4.7. Το δοκιμαστικό σύνολο αντικαρκινικών συμπλόκων του τύπου <i>c,c,t</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (O ₂ CNHR) ₂]	163
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	165
3.5. ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΩΝ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ¹⁹⁵Pt NMR ΤΩΝ ΦΩΤΟΕΝΕΡΓΟΠΟΙΟΥΜΕΝΩΝ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΔΙΑΖΙΔΟ- ΚΑΙ ΑΖΙΝΟ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ Pt(IV) ΜΕ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ DFT	167
3.5.1. Μελέτη της επίδρασης των φαινομένων επιδιαλύτωσης και των αντισταθμιστικών κατιόντων στον ταυστή μαγνητικής προστασίας σ^{iso} ¹⁹⁵ Pt των προτύπων αναφοράς M ₂ PtCl ₆ (M = Na, K, ή NH ₄)	167
3.5.2. Φάσματα ¹⁹⁵ Pt NMR των φωτοενεργοποιούμενων αντικαρκινικών διαζιδο- συμπλόκων του Pt(IV) σε υδατικό διάλυμα	170
3.5.3. Χημικές μετατοπίσεις δ^{195} Pt των συμπλόκων [Pt(N ₃) _n Cl _{6-n}] ²⁻ (n = 1-6) σε υδατικό διάλυμα	180
3.5.4. Φάσματα ¹⁹⁵ Pt NMR αντικαρκινικών συμπλόκων του Pt(IV) που φέρουν υποκαταστάτες ομοπιπεραζίνης σε υδατικό διάλυμα	186
3.5.5. Φάσματα ¹⁹⁵ Pt NMR αντικαρκινικών συμπλόκων του Pt(IV) με υποκαταστάτες διάφορες αζίνες σε διάλυμα σε DMSO	190
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	195
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	197
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ	203

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Ανόργανης Χημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κατά το χρονικό διάστημα 2013-2016 υπό την επίβλεψη του αναπληρωτή καθηγητή κ. Αθανασίου Κ. Τσίπη. Μέλη της τριμελούς επιτροπής ορίστηκαν ο καθηγητής κ. Σωτήρης Χατζηκακού και ο αναπληρωτής καθηγητής Γεράσιμος Μαλανδρινός. Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή για την συνεχή επιστημονική καθοδήγηση και στήριξη χωρίς την οποία δε θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της διατριβής. Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου για την ηθική υποστήριξη που μου προσέφερε σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή παρουσιάζονται και αναλύονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από:

- (i) την εκτέλεση μιας σειράς κβαντομηχανικών υπολογισμών (DFT) με σκοπό την εύρεση του κατάλληλου υπολογιστικού πρωτοκόλλου για τον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR για έναν μεγάλο αριθμό αντικαρκινικών συμπλόκων του Pt(II) και Pt(IV). Πιο συγκεκριμένα δοκιμάστηκαν διάφορα απλά μη σχετικιστικά υπολογιστικά πρωτόκολλα με γενικό συμβολισμό GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E)/SM (E= η κύρια ομάδα στοιχείων, BS = 6-31+G(d) ή 6-31G(d,p), SM το μοντέλο επιδιαλυτωσης PCM ή SMD) για τον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR μιας σειράς αντικαρκινικών συμπλόκων ενώσεων του γενικού τύπου *cis*-(αμίνη)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) (συνολικά 42 σύμπλοκα) και *cis*-διακετυλ-δισ(αμίνη)λευκόχρυσος(II) (συνολικά 12). Από τα πρωτόκολλα αυτά το πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα προβλέποντας με ικανοποιητική ακρίβεια τις χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt NMR των συμπλόκων αυτών. Με βάση τους υπολογισμούς της ενέργειας περιστροφής γύρω από τον δεσμό Pt-N των αντικαρκινικών συμπλόκων *cis*-(αμίνη)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) διαπιστώθηκε σημαντική ευαισθησία των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR σε σχέση με την διαμόρφωση των συμπλόκων. Η ευαισθησία αυτή οφείλεται στον άμεσο επηρεασμό της ηλεκτρονιακής πυκνότητας του κεντρικού ατόμου του Pt από τη διαμόρφωση του υποκαταστάτη της αμίνης και κατά συνέπεια των χημικών μετατοπίσεων δ ^{195}Pt . Οι χημικές μετατοπίσεις δ_{calcd} ^{195}Pt διαπιστώθηκε ότι συσχετίζονται γραμμικά με το φυσικό ατομικό φορτίο που φέρει το κεντρικό άτομο του Pt, Q_{Pt} . Από την άλλη μεριά για μια σειρά *cis*-(Am)₂PtX₂ (X = καρβοξυλικός υποκαταστάτης) αντικαρκινικών συμπλόκων που φέρουν καρβοξυλικές αποχωρούσες ομάδες (συνολικά 8) και μιας σειράς οκταεδρικών αντικαρκινικών συμπλόκων του Pt(IV) (συνολικά 20 σύμπλοκα) το μη-σχετικιστικό υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/SMD είναι αυτό που έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα. Αξίζει να τονιστεί ότι, παρά την αγνόηση των σχετιστικών φαινομένων, η συμφωνία των υπολογισθισών χημικών μετατοπίσεων δ ^{195}Pt με τις πειραματικές τιμές είναι εκπληκτική. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στην αυτοαναίρεση των σχετικιστικών φαινομένων που εκτιμάται να είναι ανάλογα στο σύμπλοκο και στην ένωση αναφοράς (reference standard) που χρησιμοποιήθηκε για την έκφραση των χημικών μετατοπίσεων δ ^{195}Pt . Επιπλέον, τα φαινόμενα της επίδρασης του διαλύτη στις δομικές παραμέτρους

των συμπλόκων πιθανώς να υπερχαλύπτον τα σχετιστικά φαινόμενα και ως εκτούτου να δικαιολογείται επίσης η επιτυχημένη εφαρμογή του μη σχετιστικού υπολογιστικού πρωτοκόλλου GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) στον υπολογισμό αξιόπιστων χημικών μετατοπίσεων $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$. Σε ορισμένες περιπτώσεις όπως είναι τα διυδροξυ σύμπλοκα του Pt(IV) οι μεγαλύτερες αποκλίσεις των χημικών μετατοπίσεων $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ από τις πειραματικές τιμές μπορεί να οφείλονται στο γεγονός ότι οι πειραματικές τιμές αφορούν ουσιαστικά διαφορετικές δομές συμπλόκων στο διάλυμα σε σχέση με εκείνες που χρησιμοποιήθηκαν στους υπολογισμούς. Με άλλα λόγια, μπορεί στα διαλύματα στα οποία έγιναν οι μετρήσεις να απαντούν δομές των συμπλόκων που περιλαμβάνουν σχηματισμό δεσμών υδρογόνου ή ακόμη και σχηματισμό διμερών ενώσεων.

- (ii) την εκτέλεση σειράς κβαντομηχανικών υπολογισμών (DFI) με σκοπό την εύρεση του κατάλληλου μη σχετιστικού υπολογιστικού πρωτοκόλλου για την ακριβή πρόβλεψη των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR των προϊόντων της υδρόλυσης του $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ σε όξινα και βασικά υδατικά διαλύματα. Βρέθηκε ότι το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E)/SMD δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα υπολογισμού των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR των συμπλόκων του Pt(IV) που προέκυψαν από την υδρόλυση του $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ σε όξινα και βασικά υδατικά διαλύματα. Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ έδωσαν πολύ καλές γραμμικές συσχετίσεις τόσο με τις πειραματικές χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ όσο και με τα φυσικά ατομικά φορτία που φέρει το κεντρικό άτομο του Pt, Q_{Pt} . Είναι αξιοσημείωτο ότι, ακόμη και πολύ μικρές αλλαγές στα μήκη των δεσμών Pt-Cl και Pt-O των οκταεδρικών συμπλόκων $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$, και $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$ έχουν σημαντική επίδραση στον τανυστή μαγνητικής προστασίας $\delta^{j\text{so}}^{195}\text{Pt}$ του ανιοντικού συμπλόκου $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ και στις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$ και $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$. Μικρή αύξηση στα μήκη των δεσμών Pt-Cl και Pt-O κατά 0,001 Å (1 mÅ) συνοδεύεται από αύξηση της χημικής μετατόπισης $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$, κατά 17,0, 19,4, και 37,6 ppm mÅ^{-1} αντίστοιχα. Στην περίπτωση των υψηλά θετικά φορτισμένων συμπλόκων η μελέτη της επίδρασης των αντισταθμιστικών ανιόντων στις χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ βελτιώνει σημαντικά την ακρίβεια των υπολογισθισών χημικών μετατοπίσεων $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ προβλέποντας τιμές σε καλή συμφωνία με τις πειραματικές τιμές.
- (iii) τη μελέτη της επίδρασης των αντισταθμιστικών ιόντων (ανιόντων και κατιόντων) στις χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt NMR των προϊόντων που προκύπτουν από την διάλυση του $\text{H}_2[\text{Pt}(\text{OH})_6]$ σε υδατικό διάλυμα νιτρικού οξέος. Οι χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt NMR

των οκταεδρικών συμπλόκων του Pt(IV) με γενικό τύπο $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-6$) και $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n-m}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{2+n-m}$ που προέκυψαν από την διάλυση του πλατινικού οξέος, $\text{H}_2[\text{Pt}(\text{OH})_6]$, σε υδατικό διάλυμα νιτρικού οξέος υπολογίστηκαν με την εφαρμογή διαφόρων μη σχετικιστικών υπολογιστικών πρωτοκόλλων της DFT. Από τα πρωτόκολλα αυτά το GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM βρέθηκε να δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα. Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ έδωσαν πολύ καλές δευτέρου βαθμού πολυωνυμικές συσχετίσεις τόσο με τις πειραματικές χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ όσο και με τα φυσικά ατομικά φορτία Q_{Pt} . Η μελέτη της επίδρασης των αντισταθμιστικών ιόντων στα φάσματα ^{195}Pt NMR των ανιοντικών $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ και κατιοντικών $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 0-3$) συμπλόκων έγινε με τον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR των ουδέτερων συμπλόκων με γενικούς τύπους $(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]$ ($n = 1-6$; PyH = πυριδινό κατιόν, $\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+$) και $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}](\text{NO}_3)_{4-n}$ ($n = 0-3$) αντίστοιχα. Βρέθηκε ότι η επίδραση των αντι-σταθμιστικών ανιόντων είναι πολύ σημαντική για την ακριβή πρόβλεψη των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR των κατιοντικών συμπλόκων με γενικό τύπο $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$, ενώ η επίδραση των αντισταθμιστικών κατιόντων είναι λιγότερο σημαντική για την ακριβή πρόβλεψη των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR των ανιοντικών συμπλόκων με γενικό τύπο $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$.

(iv) τη μελέτη της σημασίας των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR στην ανάπτυξη μοντέλων συσχέτισης δομής-δραστηριότητας (QSAR) για αντικαρκινικά φάρμακα που βασίζονται στον λευκόχρυσο. Οι χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt NMR αποδείχθηκε ότι είναι ένας ισχυρός περιγραφέας (descriptor) για την ανάπτυξη μοντέλων QSAR μιας παραμέτρου για ομοιογενείς σειρές αντικαρκινικών φαρμάκων που βασίζονται στον λευκόχρυσο. Τα μοντέλα QSAR που αναπτύχθηκαν εφαρμόστηκαν σε διάφορα ομοιογενή σύνολα αντικαρκινικών ενώσεων του Pt(II) και Pt(IV). Με βάση τα μοντέλα αυτά μπορούμε να προβλέψουμε την κυτταροτοξικότητα μιας ευρείας σειράς αντικαρκινικών φαρμάκων που βασίζονται στο λευκόχρυσο μόνο με βάση τις χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt NMR είτε αυτές υπολογίζονται θεωρητικά είτε προσδιορίζονται πειραματικά.

(v) τη μελέτη των φασμάτων ^{195}Pt NMR φωτοενεργοποιούμενων αντικαρκινικών διάζιδο-Pt(IV), ομοπιπεριζινο-Pt(IV), πολυλειτουργικών αζινο-Pt(IV) συμπλόκων για τα οποία ο πειραματικός προσδιορισμός παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες εξαιτίας της μαγνητικής τους ανισοτροπίας που οδηγεί σε πολύ διευρημένες κορυφές. Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ NMR χρησιμοποιήθηκαν ως περιγραφέας σε μοντέλα QSAR

μιας παραμέτρου με σημαντική επιτυχία στην πρόβλεψη και το σχεδιασμό νέων φωτοενεργοποιούμενων αντικαρκινικών φαρμάκων του Pt(IV) με υψηλή κυταροτοξικότητα και επιλεκτικότητα.

SUMMARY

In this work we report on:

- (i) The accurate prediction of ^{195}Pt NMR chemical shifts for a series of Pt(II) and Pt(IV) antitumor agents by a non-relativistic DFT computational protocol. In particular the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E) (E = main group element) computational protocol without including relativistic and spin-orbit effects is offered here for the accurate prediction of the ^{195}Pt NMR chemical shifts of a series of cis-(amine) $_2$ PtX $_2$ (X = Cl, Br, I) anticancer agents (in total 42 complexes) and cis-diacetylbis(amine)platinum(II) complexes (in total 12) in solutions employing the Polarizable Continuum Model (PCM) solvation model, thus contributing to the difficult task of computation of ^{195}Pt NMR. Calculations of the torsional energy curves along the diabatic (unrelaxed) rotation around the Pt–N bond of the cis-(amine) $_2$ PtX $_2$ (X = Cl, Br, I) anticancer agents revealed the high sensitivity of the ^{195}Pt NMR chemical shifts to conformational changes. The crucial effect of the conformational preferences on the electron density of the Pt central atom and consequently on the calculated δ ^{195}Pt chemical shifts was also corroborated by the excellent linear plots of $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts vs. the natural atomic charge Q_{Pt} . Furthermore, for the accurate prediction of the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the *cis*-bis(amine)Pt(II) anticancer agents bearing carboxylato- as the leaving ligands (in total 8) and a series of octahedral Pt(IV) antitumor agents (in total 20 complexes) the non-relativistic GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E) computational protocol performs best in combination with the universal continuum solvation model based on solute electron density called SMD for aqueous solutions. Despite neglecting relativistic and spin orbit effects the agreement of the calculated δ ^{195}Pt chemical shifts with experimental values is surprising probably due to effective error compensation. Moreover, the observed solvent effects on the structural parameters of the complexes probably overcome the relativistic effects, and therefore the successful applicability of the non-relativistic GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E) computational protocol in producing reliable $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts could be understood. In a few cases (e.g. the dihydroxo Pt(IV) complexes) the higher deviations of the calculated from the experimental values of δ ^{195}Pt chemical shifts are probably due to the fact that the experimental assignments refer to a different composition of the complexes in solutions than that used in the calculations, and different hydrogen bonding and formation of dimeric species.

(ii) The Accurate prediction of ^{195}Pt -NMR chemical shifts for hydrolysis products of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ in acidic and alkaline aqueous solutions by non-relativistic DFT computational protocols. The ^{195}Pt -NMR chemical shifts of all possible hydrolysis products of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ in acidic and alkaline aqueous solutions are calculated employing simple non-relativistic density functional theory computational protocols. Particularly, the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31 + G(d)(E) computational protocol augmented with the universal continuum solvation model (SMD) performs the best for calculation of the ^{195}Pt -NMR chemical shifts of the Pt(IV) complexes existing in acidic and alkaline aqueous solutions of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$. Excellent linear plots of $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts versus $\delta_{\text{exptl}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts and $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ versus the natural atomic charge Q_{Pt} are obtained. Very small changes in the Pt–Cl and Pt–O bond distances of the octahedral $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$, and $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$ complexes have significant influence on the computed σ^{iso} ^{195}Pt magnetic shielding tensor elements of the anionic $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ and the computed δ ^{195}Pt chemical shifts of $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$ and $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$. An increase of the Pt–Cl and Pt–O bond distances by 0.001 Å (1 mÅ) is accompanied by a downfield shift increment of 17.0, 19.4, and 37.6 ppm mÅ^{-1} , respectively. Counter-anion effects in the case of the highly positive charged complexes drastically improve the accuracy of the calculated ^{195}Pt chemical shifts providing values very close to the experimental ones.

(iii) The understanding of how the counter-ion effects influence the prediction of ^{195}Pt NMR chemical shifts of dissolution products of $\text{H}_2[\text{Pt}(\text{OH})_6]$ in nitric acid solutions by DFT methods. ^{195}Pt NMR chemical shifts of octahedral Pt(IV) complexes with general formula $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-6$), and $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{2+n-m}$ formed by dissolution of platonic acid, $\text{H}_2[\text{Pt}(\text{OH})_6]$, in aqueous nitric acid solutions are calculated employing density functional theory methods. Particularly the gauge-including atomic orbitals (GIAO)-PBE0/segmented all-electron relativistically contracted-zero-order regular approximation (SARC-ZORA)(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/Polarizable Continuum Model computational protocol performs the best. Excellent second order polynomial plots of $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ versus $\delta_{\text{exptl}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts and $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ versus the natural atomic charge Q_{Pt} are obtained. Despite of neglecting relativistic and spin orbit effects the good agreement of the calculated δ ^{195}Pt chemical shifts with experimental values is probably because of the fact that the contribution of relativistic and spin orbit effects to computed σ^{iso} ^{195}Pt magnetic shielding of Pt(IV) coordination compounds is effectively cancelled in

the computed δ ^{195}Pt chemical shifts, because the relativistic corrections are expected to be similar in the complexes and the proper reference standard used. To probe the counter-ion effects on the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the anionic $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ and cationic $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 0-3$) complexes we calculated the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the neutral $(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]$ ($n = 1-6$; $\text{PyH} =$ pyridinium cation, $\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+$) and $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}](\text{NO}_3)_{4-n}$ ($n = 0-3$) complexes. Counter- anion effects are very important for the accurate prediction of the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the cationic $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ complexes, while counter-cation effects are less important for the anionic $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ complexes. The simple computational protocol is easily implemented even by synthetic chemists in platinum coordination chemistry that dispose limited software availability, or locally existing routines and knowhow.

- (iv) The understanding of the importance of the ^{195}Pt NMR chemical shifts to develop highly predictive QSAR models for anticancer drugs based on platinum. ^{195}Pt NMR chemical shifts are a crucial descriptor for the development of highly predictive one parameter QSAR models for platinum based anticancer drugs. The developed QSAR models were applied in diverse homogeneous sets of antiproliferative Pt(II) and Pt(IV) compounds. These observations form a basis for making predictions of cytotoxicity for a broad range of platinum based anticancer drugs just from inspection of ^{195}Pt NMR chemical shifts.
- (v) The understanding of the importance of ^{195}Pt NMR chemical shifts to develop highly predictive of a parameter QSAR models for the design of anticancer agents based on platinum and exhibit high cytotoxicity and selectivity. ^{195}Pt NMR chemical shifts for a series of photoactivable antitumour diazido-Pt(IV), homopiperazine-Pt(IV) and multifunctional azine-Pt(IV) complexes hardly to be probed experimentally are predicted with high accuracy by DFT computational protocols. The calculated ^{195}Pt NMR chemical shifts provided a crucial descriptor for making highly predictive one parameter QSAR models that help in designing new Pt-based antitumor agents with high cytotoxicity and selectivity along well-established homogeneous sets of antiproliferative platinum(IV) coordination compounds.

1

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΑΝΟΡΓΑΝΗ ΧΗΜΕΙΑ

1.1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Χημεία, όπως και πολλοί άλλοι επιστημονικοί κλάδοι, έχουν επηρεαστεί σημαντικά από τη συνεχή και με εκπληκτικά βήματα αύξηση της ταχύτητας και της υπολογιστικής ισχύος των υπολογιστών. Αυτό συνέβη ενμέρει εξαιτίας της βελτίωσης πολλών υπολογιστικών τεχνικών, προσδίνοντας έτσι νέα ώθηση στην κβαντομηχανική περιγραφή των ατομικών και μοριακών συστημάτων. Σήμερα η υπολογιστική Χημεία παίζει σημαντικό ρόλο στη χημική έρευνα. Με τη συνεχή βελτίωση των υπολογιστικών πακέτων η υπολογιστική Χημεία αποτελεί αναπόσπαστο εργαλείο στη χημική έρευνα, που μαζί με τα πειραματικά εργαλεία συμβάλλει στην πρόβλεψη και κατανόηση της συμπεριφοράς μια ευρείας περιοχής χημικών, φυσικών και βιολογικών φαινομένων. Με την κατασκευή πλειάδων (clusters) υπολογιστών για παράλληλους υπολογισμούς με υπολογιστική ισχύ μερικών teraflops και την ανάπτυξη των αντίστοιχων αλγορίθμων μπορούμε να προβλέψουμε ότι η υπολογιστική Χημεία θα συνεχίσει να αλλάζει το ερευνητικό πεδίο κατά τον 21^ο αιώνα. Δεν βρισκόμαστε μακριά από τη στιγμή που οι χημικοί θα μπορούν να σχεδιάζουν καταλύτες και άλλα υλικά και να προβλέπουν τη βιολογική δραστηριότητα ή τις περιβαλλοντικές επιπτώσεις από τη χημική δομή και μόνο.

Η κβαντική Χημεία, ο επιστημονικός κλάδος που αφορά όλη τη Χημεία, είναι η επιστήμη που επεξεργάζεται τη μοριακή συμπεριφορά με μια μόνο ενοποιημένη (unified) έννοια: την εξίσωση Schrödinger. Αν και υπάρχουν ειδικοί στο πεδίο της κβαντικής Χημείας, οι υπολογιστικές κβαντομηχανικές τεχνικές εφαρμόζονται με αυξανόμενο συνεχώς ρυθμό και από πειραματικούς χημικούς που είναι έμπειροι ερευνητές με καλές γνώσεις Χημείας και έχουν διαθέσιμα τα υπολογιστικά εργαλεία. Σήμερα διατίθενται στο εμπόριο πολλά υπολογιστικά πακέτα με τις πιο σύγχρονες υπολογιστικές μεθόδους, τα οποία απαιτούν ελάχιστες γνώσεις πέραν από το χημικό τύπο μιας ένωσης για να υπολογίσουν μια ποικιλία ιδιοτήτων της ένωσης. Πολλές φορές μάλιστα με τα υπολογιστικά αυτά πακέτα υπολογίζονται δομικές, φασματοσκοπικές και ιδιότητες χημικής δραστηριότητας που δεν μπορούν να ληφθούν με πειραματικές τεχνικές.

Η πρόοδος που έγινε τα τελευταία χρόνια σε ότι αφορά την ακριβή κβαντομηχανική περιγραφή συστημάτων που περιέχουν στοιχεία μετάπτωσης (σύμπλοκες ενώσεις, οργανομεταλλικές ενώσεις) δημιούργησε έναν νέο, πολύ ενδιαφέροντα κλάδο της Ανόργανης Χημείας, αυτόν της κβαντικής ανόργανης Χημείας. Σύγχρονες και ενδιαφέρουσες περιοχές της υπολογιστικής Χημείας που αφορούν στη Χημεία των στοιχείων μετάπτωσης έχουν

δημοσιευθεί σε ειδικά τεύχη των περιοδικών, *Chemical Reviews*¹⁻¹³ και *Coordination Chemistry Reviews*,¹⁴⁻²⁹ καθώς και στο περιοδικό *Comments on Inorganic Chemistry*.³⁰ Μια προηγούμενη εμπειριστατωμένη ανασκόπηση των θεωρητικών μεθόδων περιγραφής της ηλεκτρονικής δομής και της χημικής δραστηριότητας των ενώσεων των στοιχείων μετάπτωσης δημοσιεύθηκε το 1991 στο περιοδικό *Coordination Chemistry Reviews*.³¹ Οι Koga και Morokuma³² δημοσίευσαν μια επισκόπηση των θεωρητικών μελετών που αναφέρονται στις καταλυτικές αντιδράσεις που καταλύονται από ενώσεις των στοιχείων μετάπτωσης, ενώ οι Gordon και Cundari³³ δημοσίευσαν μια επισκόπηση των μελετών της δεσμικότητας, της δομής και της δραστηριότητας ενώσεων των στοιχείων μετάπτωσης με τη χρησιμοποίηση ECPs (Effective Core Potentials). Πρόσφατα άρθρα επισκόπησης αναφέρονται σε πιο ειδικά θέματα της υπολογιστικής Χημείας, που σχετίζονται με κβαντοχημικές μελέτες των μηχανισμών αντιδράσεων μεταλλοενζύμων και καταλυτικών συνθετικών συστημάτων³⁴ καθώς επίσης και της ηλεκτρονιακής δομής των μεταλλικών κέντρων σε πρωτεΐνες και μοντέλα.³⁵

1.2. ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΑΚΗΣ ΔΟΜΗΣ

Οι μέθοδοι υπολογισμού της ηλεκτρονιακής δομής ενός χημικού συστήματος αποτελούν μαθηματικές διεργασίες που στοχεύουν στη λύση της εξίσωσης Schrödinger για να πάρουμε την κυματοσυνάρτηση $\Psi(\mathbf{r})$ που περιέχει όλες τις πληροφορίες για μια συγκεκριμένη κατάσταση του χημικού συστήματος. Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί πολλές μέθοδοι υπολογισμού ηλεκτρονιακής δομής η κάθε μια με τα μειονεκτήματα και πλεονεκτήματά της. Οι μέθοδοι υπολογισμού ηλεκτρονιακής δομής μπορούν να ταξινομηθούν στις παρακάτω τρεις κατηγορίες:

1. *ab initio* μέθοδοι
2. ημι-εμπειρικές μέθοδοι
3. μέθοδοι συναρτησιακού πυκνότητας (Density Functional Theory Methods)

Στη συνέχεια θα περιγράψουμε συνοπτικά τις βασικές αρχές και την ορολογία των τριών αυτών τάξεων μεθόδων υπολογισμού ηλεκτρονιακής δομής.

1.2.1. Βασικές αρχές και ορολογία των *ab initio* μεθόδων

Οι *ab initio* μέθοδοι κβαντοχημικών υπολογισμών είναι μέθοδοι υπολογισμού ηλεκτρονιακής δομής που βασίζονται στη μοντελοποίηση της ηλεκτρονιακής πυκνότητας ενός ατόμου ή μορίου σε σχέση με τη μέση ηλεκτρονιακή πυκνότητα, χωρίς να χρησιμοποιούνται εμπειρικές ή πειραματικές παράμετροι κατά τον υπολογισμό της

ενέργειας του συστήματος. Το πλαίσιο αναφοράς των *ab initio* μεθόδων αποτελεί το μοντέλο του ανεξάρτητου σωματιδίου ή όπως αλλιώς λέγεται το μοντέλο των μοριακών τροχιακών (θεωρία μοριακών τροχιακών). Στην πράξη, η θεωρία των μοριακών τροχιακών περιλαμβάνει ορισμένες προσεγγίσεις, οι οποίες και καθορίζουν την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τους υπολογισμούς.

Προσέγγιση Born-Oppenheimer (BO): Η πρώτη προσέγγιση που γίνεται στον υπολογισμό της μοριακής κυματοσυνάρτησης είναι η προσέγγιση των «πακτωμένων πυρήνων» που διατυπώθηκε από τους Born και Oppenheimer. Με την προσέγγιση BO οι κινήσεις των πυρήνων και των ηλεκτρονίων θεωρούνται ξεχωριστά. Με αυτόν τον τρόπο προκύπτει η ανεξάρτητη του χρόνου μη σχετικιστική ηλεκτρονική εξίσωση Schrödinger, η οποία περιγράφει την κίνηση των ηλεκτρονίων στο πεδίο των «πακτωμένων» πυρήνων:

$$H|\Psi_e(\mathbf{r};\mathbf{R})\rangle = E(\mathbf{R})\Psi_e(\mathbf{r};\mathbf{R})$$

Η ηλεκτρονική Χαμιλτονιανή, H , ενός μοριακού συστήματος με N ηλεκτρόνια και M πυρήνες, περιέχει όρους ενός- και δύο-ηλεκτρονίων που εκφράζουν το σύνολο της κινητικής και δυναμικής ενέργειας των ηλεκτρονίων:

$$H = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \frac{1}{r_{ij}}$$

Στο πλαίσιο της προσέγγισης BO η ηλεκτρονική κυματοσυνάρτηση $\Psi_e(\mathbf{r};\mathbf{R})$ εξαρτάται παραμετρικά από τις πυρηνικές συντεταγμένες \mathbf{R} . Με τον όρο παραμετρική εξάρτηση εννοούμε ότι για διάφορες διευθετήσεις των πυρήνων, η $\Psi_e(\mathbf{r};\mathbf{R})$ είναι μια διαφορετική συνάρτηση των ηλεκτρονικών συντεταγμένων. Στην προσέγγιση BO, η ενέργεια $E(\mathbf{R})$ της ηλεκτρονικής εξίσωσης Schrödinger παρέχει ένα δυναμικό για την κίνηση των πυρήνων. Με άλλα λόγια, τα ηλεκτρόνια σύρονται κατά μήκος των πυρήνων και οι πυρήνες κινούνται στο πεδίο που δημιουργείται από τη συγκεκριμένη ηλεκτρονική κατανομή. Η εξάρτηση αυτή της ηλεκτρονικής ενέργειας από τις θέσεις των πυρήνων αναφέρεται ως επιφάνεια δυναμικής ενέργειας (Potential Energy Surface, PES).

Προσέγγιση Hartree-Fock (HF): Στην προσέγγιση HF ο όρος των ηλεκτρονικών απώσεων,

$$H = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \frac{1}{r_{ij}}$$

στην ηλεκτρονική Χαμιλτονιανή αντικαθίσταται από ένα «δρω» δυναμικό $V(\mathbf{r})$, το οποίο παριστάνει το δυναμικό που «αισθάνεται» ένα ηλεκτρόνιο κινούμενο ανεξάρτητα από τα άλλα ηλεκτρόνια στο πεδίο που δημιουργούν οι «πακτωμένοι» πυρήνες και όλα τα άλλα

ηλεκτρονία. Η αντικατάσταση αυτή μας επιτρέπει να ανάγουμε το πρόβλημα των N-σωματιδίων σε ένα σύνολο προβλημάτων ιδιοτιμών ενός-σωματιδίου,

$$F(\mathbf{R}_i)\varphi_i(\mathbf{r}_i) = \varepsilon_i\varphi_i(\mathbf{r}_i)$$

που αποτελεί και τη βάση της θεωρίας των μοριακών τροχιακών. Οι παραπάνω μη γραμμικές εξισώσεις αναφέρονται ως εξισώσεις Hartree-Fock ή εξισώσεις SCF (Self Consistent Field). Ένα MO είναι ιδιοσυνάρτηση μιας «δρώσας» Χαμιλτονιανής που ονομάζεται τελεστής Hartree-Fock, F και έχει ιδιοτιμή (ενέργεια) ε_i .

Προσέγγιση του συνόλου βάσης: Στην προσέγγιση του συνόλου βάσης (basis set approximation), που εισήγαγε ο Roothaan το 1951, κάθε MO $\varphi_i(\mathbf{r}_i)$ μπορεί να αναπτυχθεί αλγεβρικά σε ένα άπειρο σύνολο συναρτήσεων βάσης χ_μ ,

$$\varphi_i(\mathbf{r}_i) = \sum_{\mu=1}^N c_{i\mu} \chi_\mu$$

Το σύνολο των συναρτήσεων βάσης αποτελεί το σύνολο βάσης. Οι συντελεστές $c_{i\mu}$ σε κάθε MO μπορούν να θεωρηθούν ως στοιχεία μήτρας, των οποίων τα τετράγωνα δημιουργούν τη μήτρα πυκνοτήτων \mathbf{P} με στοιχεία που δίνονται από τη σχέση:

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_{i=1}^{occ} c_{i\mu} c_{i\nu}$$

Η μήτρα πυκνοτήτων και το σύνολο βάσης είναι αυτά που χρειάζονται για τον υπολογισμό των ηλεκτρονιακών ιδιοτήτων ενός μοριακού συστήματος.

Εισάγοντας το σύνολο βάσης στις εξισώσεις SCF το πρόβλημα των ιδιοτιμών ανάγεται σε πρόβλημα μητρών,

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\varepsilon$$

που μπορεί να λυθεί με διαδοχικούς κύκλους. Από πρακτική σκοπιά, οι παραπάνω απλοποιήσεις επιτρέπουν ένα αρχικό κάλεσμα στην ηλεκτρονιακή διαμόρφωση του χημικού συστήματος να παράγει ένα «δρών» δυναμικό, το οποίο θα χρησιμοποιηθεί για τη βελτίωση των «καλεσμένων» τροχιακών κ.ο.κ. Άπαξ και τα τροχιακά και το δυναμικό δεν μεταβάλλονται περαιτέρω οι διαδοχικοί κύκλοι περαιώνονται. Με άλλα λόγια πετυχαίνεται αυτοσυνέπεια, γι' αυτό και η προσέγγιση HF είναι συνώνυμη με τη θεωρία SCF. Στην προσέγγιση HF η ενέργεια του μοριακού συστήματος υπολογίζεται με βάση την προσέγγιση των μεταβολών και δίνεται από τη σχέση:

$$E_{\text{HF}} = \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} H_{\mu\nu} + \sum_{\mu\nu\lambda\sigma} P_{\mu\nu} P_{\lambda\sigma} (J_{\mu\nu\lambda\sigma} - K_{\mu\nu\lambda\sigma}) + V_{\text{nuc}}$$

Στη παραπάνω σχέση τα στοιχεία $H_{\mu\nu}$ της Χαμιλτονιανής μήτρας αφορούν την κινητική ενέργεια των ηλεκτρονίων καθώς και τη δυναμική ενέργεια των ελκτικών δυνάμεων μεταξύ των ηλεκτρονίων και των πυρήνων. Τα ολοκληρώματα Coulomb, $J_{\mu\nu\sigma}$, αφορούν τη δυναμική ενέργεια των απωστικών δυνάμεων μεταξύ όλων των ζευγών ηλεκτρονίων, ενώ τα ολοκληρώματα ανταλλαγής, $K_{\mu\nu\sigma}$, είναι οι όροι που προκύπτουν από την αντισυμμετρία της κυματοσυνάρτησης ως προς την ανταλλαγή οποιονδήποτε δύο ηλεκτρονίων. Τέλος ο όρος V_{nuc} εκφράζει τη δυναμική ενέργεια των απώσεων μεταξύ των ζευγών των πυρήνων.

Οι συναρτήσεις βάσης χ_{μ} , μοιάζουν με τα ατομικά τροχιακά (s, p, d, \dots) αλλά ως σύνολο βάσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοδήποτε σύνολο συναρτήσεων. Οι συναρτήσεις βάσης πρέπει να είναι κανονικοποιημένες. Γενικότερα οι συναρτήσεις βάσης που χρησιμοποιούνται στους SCF υπολογισμούς είναι δύο τύπων, τα τροχιακά τύπου Slater (STO) και τα τροχιακά τύπου Gauss (GTO). Τόσο τα STO όσο και τα GTO έχουν επιλεγεί κατά τέτοιον τρόπο ώστε να συμπεριφέρονται μαθηματικά όπως τα πραγματικά ατομικά τροχιακά s -, p - d -, f - τύπου κ.λπ. Αν και τα GTO δεν παρέχουν σωστή περιγραφή της συμπεριφοράς της κυματοσυνάρτησης ούτε κοντά στον πυρήνα ούτε μακριά από αυτόν, είναι αυτά που χρησιμοποιούνται στους κβαντοχημικούς υπολογισμούς, λόγω των υπολογιστικών τους πλεονεκτημάτων.

Ένας τεράστιος αριθμός συνόλων βάσης σχεδόν για όλα τα στοιχεία του Πίνακα περιοδικότητας είναι διαθέσιμος στη βιβλιογραφία^{36,37} αλλά και στο διαδίκτυο,³⁸ και πολλά αναπτύσσονται κάθε χρόνο. Τα σύνολα βάσης συμβολίζονται με ακρώνυμα που χρησιμοποιούνται και ως keywords στους κβαντικούς υπολογισμούς. Τα σύνολα βάσης μπορούν να ταξινομηθούν στις παρακάτω τρεις κατηγορίες:

1. Σύνολα ελάχιστης βάσης (Minimal basis sets)
2. Σύνολα βάσης διαχωρισμένης στιβάδας σθένους (Split valence basis sets)
3. Επετεταμένα σύνολα βάσης (Extended basis sets)

Μερικά κοινά σύνολα βάσης που χρησιμοποιούνται πολύ δίνονται στον Πίνακα 1.1.

Πίνακας 1.1. Ακρώνυμα των πιο κοινών συνόλων βάσης.

Σύνολο βάσης (ακρώνυμο)	Χαρακτηριστικά
STO-3G	Σύνολο ελάχιστης βάσης που χρησιμοποιεί τρία GTO για κάθε STO
3-21G	Σύνολο βάσης διαχωρισμένης στιβάδας σθένους. Οι συναρτήσεις βάσης των εσωτερικών στιβάδων περιλαμβάνουν τρία GTOs. Τα τροχιακά σθένους διαχωρίζονται σε 2 and 1 GTOs.
6-31G	Σύνολο βάσης διαχωρισμένης στιβάδας σθένους. Οι συναρτήσεις βάσης των εσωτερικών στιβάδων περιλαμβάνουν έξι GTOs. Τα τροχιακά σθένους διαχωρίζονται σε 3 and 1 GTOs.
6-31G(d) or 6-31G*	Σύνολο βάσης 6-31G στο οποίο προστέθηκαν 6 συναρτήσεις πόλωσης <i>d</i> -τύπου.
6-31G(d,p) or 6-31G**	Σύνολο βάσης 6-31G(d) στο οποίο προστέθηκαν και <i>p</i> -τύπου συναρτήσεις πόλωσης για τα άτομα του υδρογόνου.
6-31G++(d,p) or 6-31++G**	Σύνολο βάσης 6-31G(d,p) στο οποίο προστέθηκαν και <i>s</i> - και <i>p</i> -τύπου συναρτήσεις διάχυσης.
6-311G	Σύνολο βάσης διαχωρισμένης στιβάδας σθένους. Οι συναρτήσεις βάσης των εσωτερικών στιβάδων περιλαμβάνουν έξι GTOs. Τα τροχιακά σθένους διαχωρίζονται τριπλά σε 3, 1 and 1 GTOs.
D95	Σύνολο βάσης πλήρους διπλού ζήτα των Dunning/Huzinaga
CEP-121G	Σύνολο βάσης Stevens/Basch/Krauss ECP τριπλού-ζήτα
LanL2DZ	D95V για την πρώτη σειρά των στοιχείων και Los Alamos ECP συν DZ για τα Na-Bi
SDD	D95V μέχρι το Ar και Stuttgart/Dresden ECPs για τα υπόλοιπα στοιχεία του πίνακα περιοδικότητας.
cc-pVDZ, cc-pVTZ, cc-pVQZ, cc-pV5Z, cc-pV6Z	Dunning's correlation consistent σύνολα βάσης (διπλού, τριπλού, τετραπλού, πενταπλού-zeta και εξαπλού-zeta, αντίστοιχα).

Πολύ ενδιαφέρουσες προσθήκες στα σύνολα βάσης αποτελούν οι συναρτήσεις πόλωσης και οι συναρτήσεις διάχυσης. Οι συναρτήσεις πόλωσης είναι συναρτήσεις που προστίθενται σε ένα σύνολο βάσης ώστε να παραμορφωθεί το σχήμα των τροχιακών (ατομικών τροχιακών) που συμβαίνει εξαιτίας της πόλωσής τους που προκαλείται από τους άλλους πυρήνες του μοριακού συστήματος. Η παραμόρφωση αυτή πετυχαίνεται με την προσθήκη

συναρτήσεων βάσης με μεγαλύτερο κβαντικό αριθμό γωνιακής ορμής. Οι συναρτήσεις διάχυσης είναι απαραίτητο να προστίθενται στην περίπτωση που μελετούνται διεγερμένες καταστάσεις καθώς και ανιοντικά μόρια, επειδή σε αυτές τις περιπτώσεις η ηλεκτρονιακή πυκνότητα είναι περισσότερο διάχυτη στο μόριο. Οι συναρτήσεις διάχυσης είναι GTO με μικρές τιμές εκθετών.

Στις σύμπλοκες ενώσεις των στοιχείων μετάπτωσης, των λανθανιδών και ακτινιδών, λόγω του μεγάλου αριθμού των συναρτήσεων βάσης που πρέπει να χρησιμοποιηθούν για τα ηλεκτρόνια των εσωτερικών στιβάδων, τα ηλεκτρόνια των εσωτερικών στιβάδων αντικαθίστανται από ένα δυναμικό που ονομάζεται «δρών» δυναμικό καρδιάς (Effective Core Potential, ECP)^{33,39,40}. Τα ECPs όχι μόνο μειώνουν το υπολογιστικό κόστος αλλά μας επιτρέπουν να συμπεριλάβουμε στους υπολογισμούς σχετικιστικά φαινόμενα. Τα σχετικιστικά ECPs (RECPs) δημιουργούνται από το σχετικιστικό ατομικό πυρήνα HF. Γενικά όσο μεγαλύτερο είναι το σύνολο βάσης τόσο πιο ακριβείς είναι οι υπολογισμοί (μέσα σε όρια) και τόσο περισσότερος υπολογιστικός χρόνος απαιτείται.

Συσχετισμένα ή μετα-HF (post-HF) μοντέλα: Λόγω του κεντρικού πεδίου που επιβάλλεται από το δυναμικό HF $V(\mathbf{r})$, κάθε ηλεκτρόνιο αγνοεί την παρουσία των άλλων ηλεκτρονίων του συστήματος. Έτσι λέγεται συνήθως ότι το μοντέλο HF αγνοεί τη συσχέτιση ηλεκτρονίου (electron correlation), επειδή υπάρχει πεπερασμένη πιθανότητα για δύο ηλεκτρόνια να κατέχουν το ίδιο σημείο στο χώρο. Η ενέργεια συσχέτισης ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ της ακριβούς ενέργειας E_{exact} ενός συστήματος και της ενέργειας E_{HF} στο όριο HF που λαμβάνεται με τη χρησιμοποίηση ενός πρακτικά πλήρους συνόλου βάσης:

$$E_{\text{correlation}} = E_{\text{exact}} - E_{\text{HF}} < 0$$

Η ενέργεια συσχέτισης είναι πάντοτε αρνητική επειδή η E_{HF} αποτελεί το ανώτερο όριο ως προς την ακριβή ενέργεια E_{exact} . Για να λυθεί το πρόβλημα αυτό και να ανακτηθεί η ενέργεια συσχέτισης απαιτούνται υπολογισμοί σε υψηλότερα επίπεδα θεωρίας. Τα περισσότερα από τα υψηλότερα επίπεδα θεωρίας χρησιμοποιούν την προσέγγιση HF ως σημείο εκκίνησης και στη συνέχεια προσπαθούν να συσχετίσουν τα ηλεκτρόνια με πιο αυστηρές υπολογιστικές μεθόδους. Ένας μεγάλος αριθμός τέτοιων μεθόδων έχουν χρησιμοποιηθεί για τη βελτίωση της μεθόδου HF, οι οποίες μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο τάξεις:

1. Παραλλακτικές μέθοδοι ή μέθοδοι μεταβολών (Variational methods)
2. Διαταρακτικές μέθοδοι ή μέθοδοι διαταραχών (Perturbational methods)

Παραλλακτικές μέθοδοι ή μέθοδοι μεταβολών

Μια κοινή μέθοδος για την εισαγωγή της συσχέτισης στους υπολογισμούς HF είναι να δημιουργηθεί μια τροποποιημένη κυματοσυνάρτηση χρησιμοποιώντας τα μη κατεχόμενα (εικονικά) τροχιακά της κυματοσυνάρτησης αναφοράς HF. Στην προσέγγιση αυτή, η οποία ονομάζεται μέθοδος της αλληλεπίδρασης διαμορφώσεων (Configuration Interaction, CI) διεγερμένες καταστάσεις (απλά διεγερμένες, ψ_i^a , διπλά διεγερμένες, ψ_{ij}^{ab} , κ.λπ.) αναμιγνύονται παραλλακτικά με την κυματοσυνάρτηση Ψ_0 της βασικής κατάστασης και δίνουν την παρακάτω σχέση:

$$\Psi = c_0\Psi_0 + \sum_{ia} c_i^a\Psi_i^a + \sum_{ij} c_{ij}^{ab}\Psi_{ij}^{ab} + \dots$$

Όταν το σύνολο των οριζουσιακών κυματοσυναρτήσεων που συμμετέχουν στο υπολογισμό CI είναι πλήρες, λέμε ότι ο υπολογισμός είναι full CI (FCI) και είναι τόσο παραλλακτικός όσο και size-consistent. Όμως ένας υπολογισμός FCI είναι πολύ δαπανηρός ακόμη και για τα μικρότερου μεγέθους συστήματα. Έτσι στην πράξη εκτελούμε υπολογισμούς CI στους οποίους συμμετέχουν μόνο οι διπλά (D) διεγερμένες καταστάσεις (ο υπολογισμός αναφέρεται ως υπολογισμός CID) ή συμμετέχουν οι απλά (S) και οι διπλά (D) διεγερμένες καταστάσεις (ο υπολογισμός σε αυτήν την περίπτωση αναφέρεται ως υπολογισμός CISD). Είναι επίσης πολύ συνηθισμένο να προσθέτουμε στους υπολογισμούς CISD και τριπλά (T) διεγερμένες καταστάσεις ή/και τετραπλά (Q) διεγερμένες καταστάσεις, με τον πιο δημοφιλή υπολογισμό CI να είναι ο υπολογισμός QCISD. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι υπολογισμοί CI δεν αποτελούν την πρακτική μέθοδο επιλογής για τον υπολογισμό της ενέργειας συσχέτισης, επειδή οι υπολογισμοί FCI είναι πρακτικά αδύνατοι, η σύγκλιση της CI είναι βραδεία και ο μετασχηματισμός των ολοκληρωμάτων είναι χρονοβόρος.

Άλλες μέθοδοι βελτιστοποιούν όχι μόνο τους συντελεστές του αναπτύγματος αλλά και τους συντελεστές των συναρτήσεων βάσης των μοριακών τροχιακών. Οι πιο πολύπλοκες αυτές μέθοδοι ονομάζονται μέθοδοι αυτοσυνεπούς πεδίου πολλαπλών διαμορφώσεων και συμβολίζονται ως MCSCF. Ένα παράδειγμα των μεθόδων αυτών αποτελεί η μέθοδος CASSCF (Complete Active Space Self-Consistent Field). Οι μέθοδοι MCSCF είναι ιδιαίτερα κατάλληλες για μελέτη των διεργασιών στις οποίες συμβαίνουν μεταπτώσεις μεταξύ επιφανειών δυναμικής ενέργειας, όπως αυτό συμβαίνει στις φωτοχημικές αντιδράσεις.

Διαταρακτικές μέθοδοι ή μέθοδοι διαταραχών

Υπάρχουν δύο σπουδαίες post-HF μέθοδοι διαταραχών:

1. Θεωρία διαταραχών πολλών-σωμάτων (many-body perturbation theory, MBPT)
2. Θεωρία συζευγμένων πλειάδων (couple cluster, CC)

Στη θεωρία διαταραχών ορίζουμε μια διαταραγμένη Χαμιλτονιανή, $H(\lambda)$:

$$H(\lambda) = F_0 + \lambda[H(\lambda) - F_0]$$

όπου F_0 είναι ο τελεστής HF με ιδιοσυνάρτηση Ψ_0 αν $\lambda = 0$, και την ακριβή (FCI) ιδιοσυνάρτηση Ψ αν $\lambda = 1$, ενώ η ενέργεια $E(\lambda)$ του διαταραγμένου συστήματος αναπτύσσεται σε σειρά MacLaurin:

$$E(\lambda) = E_0 + \lambda E_1 + \lambda^2 E_2 + \lambda^3 E_3 + \dots$$

συμπεριλαμβάνοντας διορθώσεις πρώτης, E_1 , δεύτερης, E_2 , τρίτης E_3 τάξης κ.ο.κ.

Μια ιδιαίτερα πετυχημένη εφαρμογή της θεωρίας διαταραχών στη μελέτη των μορίων και της συσχέτισης ηλεκτρονίων ανάγεται πολύ παλιά στα 1934 και έγινε από τους Møller και Plesset.⁴¹ Στη θεωρία αυτή βασίζονται οι μέθοδοι MPn. Η πρώτη σημαντική διόρθωση είναι η διόρθωση δεύτερης τάξης E_2 και βρίσκεται με υπολογισμούς MP2 που είναι αρκετά οικονομικοί σε ότι αφορά στον υπολογισμό σημαντικού ποσού της ενέργειας συσχέτισης.

Στη μέθοδο CC⁴²⁻⁴⁵ που αποτελεί σήμερα την πλέον δημοφιλή υψηλού επιπέδου *ab initio* κβαντοχημική μέθοδο το φαινόμενο της ηλεκτρονιακής συσχέτισης επεξεργάζεται με διαφορετικό τρόπο. Η μέθοδος CC επιτρέπει την ανάμειξη στις υψηλότερες διαμορφώσεις με τη δημιουργία ενός εκθετικού τελεστή e^T που δρα στη βασική κατάσταση HF για να παράγει διαμορφώσεις από μια μόνο συγκεκριμένη τάξη διαμορφώσεων.

$$\Psi = e^T \Psi_0$$

T είναι ένας τελεστής διεγέρσεων: $T = T_1 + T_2 + \dots + T_n$.

Οι διεγέρσεις περιορίζονται συνήθως στις απλές, διπλές και τριπλές αντικαταστάσεις. Εφόσον ο εκθέτης είναι άθροισμα θα δημιουργεί πολλές νέες διαμορφώσεις που είναι αθροίσματα γινομένων των διαμορφώσεων και η τεχνική αυτή είναι γνωστή ως CCSDT (coupled cluster, singles, doubles and triples). Η τεχνική CCSDT είναι πανίσχυρη τεχνική που υπολογίζει περίπου το 97% της ενέργειας συσχέτισης με μόνο τους τρεις πρώτους όρους στο T . Δυστυχώς όμως οι τεχνικές αυτές συσχέτισης είναι προς το παρόν άκρως δαπανηρές τόσο σε χρόνο όσο και σε υπολογιστική ισχύ.

1.2.2. Βασικές αρχές και ορολογία των ημι-εμπειρικών μεθόδων

Οι κοινές *ab initio* τεχνικές εφαρμόζονται με δυσκολία στη χημεία των ενώσεων συναρμογής εξαιτίας του απαιτούμενου μεγάλου χρόνου CPU και του αποθηκευτικού χώρου του δίσκου ή και της μνήμης των υπολογιστών. Έτσι στις ημι-εμπειρικές μεθόδους θεωρούνται μόνο τα ηλεκτρόνια της στιβάδας σθένους μειώνοντας σημαντικά το μέγεθος του συνόλου βάσης. Επιπλέον πολλά από τα ολοκληρώματα δεν υπολογίζονται αλλά παραμετροποιούνται με βάση πειραματικά δεδομένα. Οι διάφορες ημι-εμπειρικές μέθοδοι διαφέρουν ως προς τις λεπτομέρειες των παραμετροποιήσεων των ολοκληρωμάτων. Σήμερα οι ημι-εμπειρικές μέθοδοι αποτελούν μοντέρνες παραλλαγές της πολύ γνωστής μεθόδου NDDO (neglect of differential diatomic overlap). Πρόσφατα έχουν αναπτυχθεί πολλές παραλλαγές της NDDO που συμπεριλαμβάνουν και τα *d* τροχιακά των στοιχείων μετάπτωσης όπως η μέθοδος MNDO/d (modified neglect of diatomic overlap/d)^{46,47} η μέθοδος AM1 (Austin Model 1),^{48,49} οι μέθοδοι PM3 (parametric method 3)^{50,51} και PM3(pm).⁵² Τα εμπορικά πακέτα, όπως είναι το MOPAC περιέχουν μια ποικιλία ημι-εμπειρικών μεθόδων που ο χρήστης μπορεί να επιλέξει.

1.2.3. Βασικές αρχές και ορολογία των μεθόδων του συναρτησιακού πυκνότητας (μέθοδοι DFT)

Εξαιτίας των υπολογιστικών προβλημάτων που συνοδεύουν τις εφαρμογές των *ab initio* μεθόδων μοριακών τροχιακών στη μελέτη της δομής και της χημικής δραστηριότητας των ενώσεων συναρμογής και των οργανομεταλλικών ενώσεων οι περισσότερες θεωρητικές μελέτες στο πεδίο της Ανόργανης Χημείας εφαρμόζουν τις μεθόδους του συναρτησιακού πυκνότητας ή μεθόδους DFT (Density Functional Theory)⁵³⁻⁵⁵. Η DFT βασίζεται στο γεγονός ότι όλες οι μοριακές ηλεκτρονικές ιδιότητες μπορούν να υπολογιστούν αρκεί να γνωρίζουμε την ηλεκτρονική πυκνότητα $\rho(\mathbf{r})$ του μορίου. Έτσι, οι μοριακές ιδιότητες είναι συναρτησιακά της $\rho(\mathbf{r})$ αφού η ηλεκτρονική πυκνότητα αυτή καθαυτή είναι συνάρτηση των χωρικών συντεταγμένων \mathbf{r} . Στα πλαίσια της DFT η ηλεκτρονική ενέργεια ενός συστήματος N ηλεκτρονίων θα δίνεται από τη σχέση:

$$E_{\text{DFT}} = \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} H_{\mu\nu} + \sum_{\mu\nu\lambda\sigma} P_{\mu\nu} P_{\lambda\sigma} J_{\mu\nu\lambda\sigma} + E_X(\rho) + E_C(\rho) + V_{\text{nuc}}$$

όπου $E_X(\rho)$ και $E_C(\rho)$ είναι δύο εμπειρικά παραγόμενες συναρτήσεις που αντικαθιστούν τη μήτρα ανταλλαγής και αναφέρονται ως συναρτησιακά ανταλλαγής (exchange) και συσχέτισης (correlation) αντίστοιχα. Το σημείο εκκίνησης βασίζεται σε μια διεργασία SCF

κατά την οποία προσδιορίζονται ταυτόχρονα το φορτίο και οι πυκνότητες spin της βασικής κατάστασης λύνοντας τις εξισώσεις Kohn-Sham ενός σωματιδίου.⁵⁶ Η DFT παρέχει μια σταθερή βάση για την ανάπτυξη υπολογιστικών στρατηγιών που θα μας δώσουν πληροφορίες για τη δομή, την ενέργεια και τις ιδιότητες των μορίων σε πολύ μικρότερο κόστος από ότι οι *ab initio* τεχνικές. Μια πολύ ενδιαφέρουσα δημοσίευση από τους Koch και Holthauen⁵³ με τίτλο «Chemist's Guide to Density Functional Theory» αναφέρεται αναλυτικά στις δυνατότητες της DFT για την περιγραφή μιας ποικιλίας μοριακών ιδιοτήτων και αποτελεί έναν χρήσιμο οδηγό για το μη ειδικό το πώς θα εκτελέσει τους ανάλογους υπολογισμούς. Επίσης μια άλλη πρόσφατη δημοσίευση από τους Geerlings και τους συνεργάτες του⁵⁷ αναφέρεται λεπτομερώς στην εννοιολογική DFT. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τον Ανόργανο χημικό παρουσιάζει το άρθρο επισκόπησης των Cramer και Truhlar⁵⁸ που περιγράφει λεπτομερώς τις εφαρμογές της DFT στη Χημεία των στοιχείων μετάπτωσης. Παρά τις απλές της αρχές η DFT δίνει πολύ καλά αποτελέσματα στις περισσότερες περιπτώσεις.

Οι κυματοσυναρτήσεις που υπολογίζονται με την DFT αναφέρονται ως τροχιακά Kohn-Sham (KS orbitals) και διαφέρουν από τα τροχιακά SCF ως προς τα συναρτησιακά ανταλλαγής (XC functionals). Αν γνωρίζαμε την ακριβή μορφή των συναρτησιακών XC η μέθοδος DFT θα μας έδινε την ακριβή ενέργεια του συστήματος. Σήμερα διατίθεται ένας μεγάλος αριθμός προσεγγιστικών συναρτησιακών οι οποίες μπορούν να ταξινομηθούν στις παρακάτω κατηγορίες:

- Συναρτησιακά που βασίζονται στην προσέγγιση τοπικής πυκνότητας (Local Density Approximation, LDA).⁵⁹ Στα συναρτησιακά αυτά η ενέργεια εξαρτάται μόνον από την πυκνότητα φορτίου $\rho(\mathbf{r})$. Μερικά παραδείγματα αποτελούν τα συναρτησιακά: BP86, SLYP, BLYP, PW91, PBE, PBELYP, *m*PWPW, *m*PWLYP.
- Συναρτησιακά που βασίζονται στην προσέγγιση γενικευμένης κλίσης (Generalized Gradient Approximation, GGA).⁶⁰⁻⁶² Τα συναρτησιακά αυτά χρησιμοποιούν όχι μόνο την πυκνότητα φορτίου $\rho(\mathbf{r})$ αλλά και την κλίση της $\nabla \rho(\mathbf{r})$.
- Συναρτησιακά meta-GGA. Για τα συναρτησιακά αυτά η ενέργεια εξαρτάται και από τη Λαπλασιανή (Laplacian) της πυκνότητας $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$ και/ή από την τροχιακή κινητική ενέργεια. Μερικά παραδείγματα είναι: BB95, TPSS.
- Υβριδικά συναρτησιακά, τα οποία συνδυάζουν συναρτησιακά GGA με μια παραμετροποιημένη αναλογία της ενέργειας ανταλλαγής που υπολογίζεται με υπολογισμούς HF.⁶³⁻⁶⁶ Μερικά παραδείγματα είναι: B3PW91, B3LYP, B1LYP, PBE), MPWiK, HSE.

- Μακρινής περιοχής διορθωμένα διπλά-υβριδισμένα συναρτησιακά πυκνότητας (Long-range Double-hybrid density functionals) και συναρτησιακά με διορθώσεις διασποράς (Dispersion Corrected Double-hybrid density functionals, DFT-D). Μερικά παραδείγματα είναι: M06-L, B97D, wB97XD, CAM-B3LYP.

Η επιλογή του συναρτησιακού για συγκεκριμένο υπολογισμό αποτελεί το μόνο περιορισμό της DFT. Προς το παρόν δεν υπάρχει κανένας συστηματικός τρόπος επιλογής του συναρτησιακού και τα πλέον χρησιμοποιούμενα συναρτησιακά στη βιβλιογραφία προέκυψαν από την προσεκτική σύγκριση των αποτελεσμάτων με τα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην επιλογή του συναρτησιακού όταν θέλουμε να υπολογίσουμε καταστάσεις spin στη Χημεία των στοιχείων μετάπτωσης.

Στον Πίνακα 1.2. γίνεται μια σύντομη αναφορά στις συναρτησιακές που περιέχονται στο υπολογιστικό πακέτο Gaussian09.

Πίνακας 1.2. Μια σύντομη αναφορά στα συναρτησιακά που περιέχονται στο υπολογιστικό πακέτο Gaussian09

ΣΥΝΔΥΑΖΟΜΕΝΕΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΙΑΚΕΣ		ΜΟΝΕΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΙΑΚΕΣ		
Ανταλλαγής	Συσχέτισης	Μόνο ανταλλαγής	Καθαρές	Υβριδικές
S	VWN	HFS	VSXC	B3LYP
XA	VWN5	XAlpha	HCTH	B3P86
B	LYP	HFB	HCTH93	B3PW91
PW91	PL		HCTH147	B1B95
mPW	P86		HCTH407	mPW1PW91
G96	PW91		tHCTH	mPW1LYP
PBE	B95		M06L	mPW1PBE
O	PBE		B97D	mPW3PBE
TPSS	TPSS			B98
BRx	KCIS			B971
PKZB	BRC			B972
wPBEh	PKZB			PBE1PBE
PBEh	VP86			B1LYP
	V5LYP			O3LYP
				BHandH
Μακρινής περιοχής				BHandHLYP
διορθωμένα				BMK
LC-				M06
				M06HF
				M062X
				tHCTHhyb
				HSEh1PBE
				HSE2PBE
				HSEhPBE
				PBEh1PBE
				wB97XD
				wB97
				wB97X
				TPSSh
				X3LYP
				LC-wPBE
				CAM-B3LYP

1.3. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΚΒΑΝΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

Οι υπολογιστικές κβαντοχημικές μέθοδοι μπορούν να εφαρμοστούν με επιτυχία:

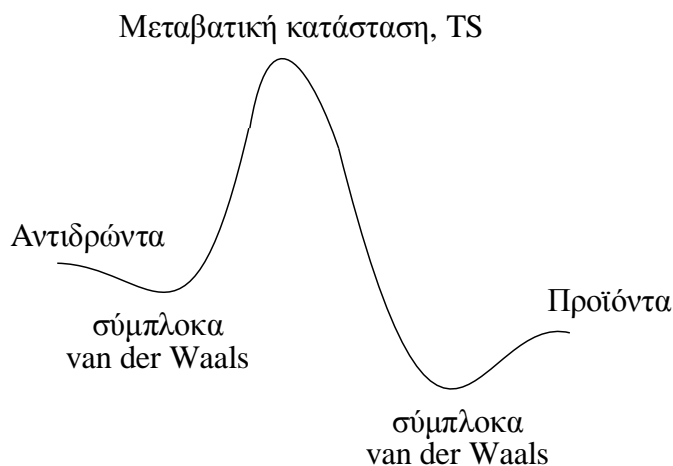
- στον υπολογισμό της γεωμετρικής δομής των μορίων (geometry optimization)
- στον υπολογισμό της ενέργειας των μορίων (single-point energy calculation)
- στην πρόβλεψη των ενεργειών ενεργοποίησης (activation barriers) και των μονοπατιών μιας αντίδρασης (reaction paths)
- στον υπολογισμό των κυματοσυναρτήσεων που περιγράφουν την κατάσταση ενός συστήματος και την πλήρη περιγραφή των μοριακών τροχιακών.
- στον υπολογισμό των ατομικών φορτίων, των διπολικών και πολυπολικών ροπών, του ηλεκτροστατικού δυναμικού και των πολωσιμότητων και υπερπολωσιμότητων των μορίων κ.λπ.
- στον υπολογισμό των συχνοτήτων δόνησης και των εντάσεων των φασμάτων IR και Raman.
- στον υπολογισμό των φασμάτων NMR όλων των πυρήνωντων μορίων
- στον υπολογισμό των δυναμικών ιοντισμού και της ηλεκτροσυγγένειας των ατόμων και μορίων.
- στους χρόνο-εξαρτώμενους υπολογισμούς. Υπολογισμός των φασμάτων απορρόφησης και εκπομπής.
- Στους υπολογισμούς ιδιοτήτων των μορίων σε διάλυμα.

Από τους παραπάνω υπολογισμούς θα αναφερθούμε λεπτομερέστερα στους υπολογισμούς των ενεργειών ενεργοποίησης και των μονοπατιών μιας αντίδρασης, στους υπολογισμούς των ατομικών φορτίων (πληθυσμιακή ανάλυση), των διπολικών και πολυπολικών ροπών, του ηλεκτροστατικού δυναμικού και των πολωσιμότητων και υπερπολωσιμότητων των μορίων κ.λπ. και στους χρόνο-εξαρτώμενους υπολογισμούς, αφού οι υπολογισμοί αυτοί σχετίζονται άμεσα με το αντικείμενο της διατριβής αυτής.

1.3.1. Πρόβλεψη των ενεργειών ενεργοποίησης και των μονοπατιών μιας αντίδρασης.

Μια ενδιαφέρουσα εφαρμογή των κβαντοχημικών υπολογιστικών μεθόδων αφορά στην πρόβλεψη των ενεργειών ενεργοποίησης των χημικών αντιδράσεων, αφού τα ενεργειακά αυτά φράγματα παίζουν σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό των ταχυτήτων των αντιδράσεων. Τα ουσιώδη χαρακτηριστικά του μηχανισμού μιας χημικής αντίδρασης περιέχονται στα μονοπάτια ελάχιστης ενέργειας (minimum energy paths)-τα μονοπάτια της

πιο απότομης καταγωγής (steepest descent) που συνδέει τα αντιδρώντα με τα προϊόντα μέσω της μεταβατικής κατάστασης (Transition State, TS). Ένα μονοπάτι ελάχιστης ενέργειας που αναφέρεται επίσης και ως εσωτερική συντεταγμένη αντίδρασης (Intrinsic Reaction Coordinate, IRC) δίνεται στο Σχήμα 1.1.



Σχήμα 1.1. Υποθετική συντεταγμένη αντίδρασης.

Η συντεταγμένη αντίδρασης παριστάνει μια σύνθετη μεταβολή όλων των γεωμετρικών παραμέτρων (μήκη δεσμών, γωνίες) καθώς εξελίσσεται η αντίδραση. Έτσι υπάρχει ένας αριθμός δομών στην πορεία της αντίδρασης των οποίων η ενέργεια είναι καθοριστική στον προσδιορισμό του μηχανισμού της αντίδρασης. Για την απλή αντίδραση ενός σταδίου θα υπάρχουν πέντε τέτοιες δομές όπως φαίνεται στο Σχήμα 1.1.

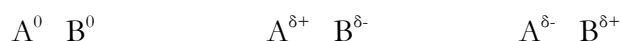
1. τα αντιδρώντα
2. το πρόδρομο σύμπλοκο van der Waals που σχηματίζεται από την αλληλεπίδραση των αντιδρώντων
3. η μεταβατική κατάσταση
4. το πρόδρομο σύμπλοκο van der Waals που σχηματίζεται από την αλληλεπίδραση των προϊόντων
5. τα προϊόντα

Τα αντιδρώντα και τα προϊόντα αντιστοιχούν σε ενεργειακά ελάχιστα, ενώ οι μεταβατικές καταστάσεις που συνδέουν τα προϊόντα με τα αντιδρώντα αντιστοιχούν σε στάσιμα σημεία αλλαγής κλίσης πρώτης τάξης (first order saddle points) στην επιφάνεια δυναμικής ενέργειας (Potential Energy Surface, PES). Έτσι ο εντοπισμός των στάσιμων σημείων (stationary points) στην PES αποτελεί ένα πολύ ενδιαφέρον και προκλητικό πρόβλημα της Υπολογιστικής Χημείας.

Η τοπολογία της PES μας δίνει το πόσο ψηλά βρίσκεται ενεργειακά η TS και το αν η πορεία της αντίδρασης ευνοείται θερμοδυναμικά. Η τοπολογία της PES αναφέρεται ως το ενεργειακό προφίλ της αντίδρασης. Μερικές πρακτικές μέθοδοι εξερεύνησης της PES μιας αντίδρασης δόθηκαν από τον Schlegel.⁶⁷ Γενικά, ο εντοπισμός των μεταβατικών καταστάσεων είναι πολύ πιο δύσκολος από τον εντοπισμό των τοπικών ελαχίστων στην PES της αντίδρασης. Όμως, κατά την τελευταία δεκαετία έχουν αναπτυχθεί αρκετοί έξυπνοι αλγόριθμοι για τον εντοπισμό των μεταβατικών καταστάσεων. Σε έναν τέτοιο αλγόριθμο βασίζεται η τεχνική quasi-Newton. Μια πολύ πιο χρήσιμη τεχνική εντοπισμού των μεταβατικών καταστάσεων αποτελεί η μέθοδος QST (Quadratic Synchronous Transit, QST2, QST3). Στη μέθοδο QST2 ζητείται να δοθούν οι δομές των αντιδρώντων και των προϊόντων, ενώ στη μέθοδο QST3 ζητείται επιπλέον να δοθεί και η δομή μιας πιθανής TS. Οι μεταβατικές καταστάσεις μπορούν επίσης να ληφθούν ακολουθώντας το μονοπάτι της αντίδρασης από τα αντιδρώντα προς την TS. Η τεχνική αυτή είναι γνωστή ως eigenvalue-following (EF) επειδή ο χρήστης καθορίζει ποια δόνηση θα οδηγεί σε αντίδραση παρέχοντας επαρκή κινητική ενέργεια. Ένας άλλος τρόπος για να βρούμε μια πραγματική TS βασίζεται στη σάρωση (Scan) της PES με μια σειρά υπολογισμών σε ένα πλέγμα σημείων της PES. Το saddle point μπορεί να βρεθεί στη συνέχεια με κατάλληλες μαθηματικές τεχνικές. Εφόσον εντοπιστεί η TS είναι χρήσιμο να θεωρήσουμε το ακριβές μονοπάτι που οδηγεί προς τα αντιδρώντα και προς τα προϊόντα με τη μέθοδο IRC.

1.3.2. Πληθυσμιακή ανάλυση. Ατομικά φορτία, Τάξεις δεσμών, Διπολικές και Πολυπολικές ροπές

Μια από τις περισσότερο χρησιμοποιούμενες έννοιες στη Χημεία αποτελούν τα ατομικά φορτία, τα οποία έχουν το εξής νόημα: όταν δύο άτομα A και B (1) αλληλεπιδρούν για να σχηματίσουν χημικό δεσμό (2) το ατομικό φορτίο στο άτομο A αντιστοιχεί στην ηλεκτρονιακή πυκνότητα που κερδίζει ή χάνει το άτομο αυτό από το σχηματισμό του χημικού δεσμού, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα,



Η εύρεση των ατομικών φορτίων γίνεται με την πληθυσμιακή ανάλυση (population analysis). Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι πληθυσμιακής ανάλυσης από τις οποίες ξεχωρίζουν η πληθυσμιακή ανάλυση κατά Mulliken και η πληθυσμιακή ανάλυση φυσικών τροχιακών (Natural Population Analysis, NPA).

Πληθυσμιακή ανάλυση κατά Mulliken: Αποτελεί την παλαιότερη τεχνική πληθυσμιακής ανάλυσης που αναπτύχθηκε από τον Mulliken.⁶⁸⁻⁷⁰ Στη μέθοδο αυτή ο ολικός αριθμός

ηλεκτρονίων N ενός μορίου που περιγράφεται από την κυματοσυνάρτηση $\varphi(\mathbf{r})$ δίνεται από τη σχέση,

$$\begin{aligned} N &= n_i \sum_{i=1}^{\text{occ}} \langle i|i \rangle = \sum_{A,B} \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu \in B} \sum_{i=1}^{\text{occ}} n_i c_{\mu i} c_{\nu i} \langle \mu|\nu \rangle \\ &= \sum_{A,B} \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu \in B} \sum_{i=1}^{\text{occ}} n_i P_{\mu\nu} S_{\mu\nu} \end{aligned}$$

Τα διαγώνια στοιχεία $P_{\mu\mu} S_{\mu\mu}$ εκφράζουν τον καθαρό πληθυσμό κατά Mulliken που αποκτούν οι συναρτήσεις βάσης στο μόριο. Ο χοντρικός πληθυσμός κατά Mulliken Q_μ για όλες τις συναρτήσεις βάσης προκύπτει από το διαμοιρασμό του κάθε ολικού πληθυσμού αλληλεπικάλυψης ($P_{\mu\nu} S_{\mu\nu} + P_{\nu\mu} S_{\nu\mu}$) σε αυτήν τη συνάρτηση βάσης.

$$Q_\mu = P_{\mu\mu} S_{\mu\mu} + \sum_{\nu \neq \mu} \frac{1}{2} (P_{\mu\nu} S_{\mu\nu} + P_{\nu\mu} S_{\nu\mu})$$

Το καθαρό ατομικό φορτίο Mulliken του ατόμου A προκύπτει από το άθροισμα του χοντρικού πληθυσμού για όλες τις συναρτήσεις βάσης που κεντρώνονται στο άτομο αυτό και την αφαίρεση του από το αντίστοιχο φορτίο Z_A του ατόμου:

$$Q_A^{\text{Mulliken}} = Z_A - \sum_{\mu \in A} Q_\mu$$

Πληθυσμιακή ανάλυση φυσικών τροχιακών: Η μέθοδος των φυσικών τροχιακών δεσμού δημιουργήθηκε με σκοπό να δώσει μια καλύτερη ερμηνεία της ηλεκτρονιακής δομής του μορίου που μελετάται με βάση τις δομές Lewis. Οι δομές Lewis μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για την ερμηνεία του χημικού δεσμού και για το λόγο αυτό η μέθοδος των φυσικών τροχιακών δεσμού (Natural Bond Orbital, NBO) χρησιμοποιείται για την ερμηνεία του Χημικού Δεσμού. Πρώτος εισήγαγε την έννοια των φυσικών τροχιακών ο Löwdin το 1955 προσπαθώντας μέσω αυτών να περιγράψει ένα μοναδικό σύνολο ορθοκανονικών συναρτήσεων ενός ηλεκτρονίου οι οποίες είναι εγγενείς στην κυματοσυνάρτηση N -ηλεκτρονίων $\psi(1,2,\dots,N)$. Με μαθηματικούς όρους οι συναρτήσεις αυτές μπορούν να θεωρηθούν ότι είναι τα ιδιοτροχιακά της ψ και άρα τα καλύτερα δυνατά για να περιγράψουν την ηλεκτρονιακή της πυκνότητα.

Η πληθυσμιακή ανάλυση των φυσικών τροχιακών αναπτύχθηκε και χρησιμοποιήθηκε από τον Weinhold και τους συνεργάτες του^{71,72} και αποτελεί ένα ενδιάμεσο σε μία αλληλουχία μετασχηματισμών, που ξεκινάει από ένα σύνολο βάσης ατομικών τροχιακών, τα οποία μετασχηματίζονται σε διάφορα εντοπισμένα σύνολα βάσης, όπως τα φυσικά ατομικά τροχιακά (Natural Atomic Orbitals) τα οποία με τη σειρά τους μετασχηματίζονται σε φυσικά υβριδισμένα τροχιακά (Natural Hybrid Orbitals), σε φυσικά τροχιακά δεσμού

(Natural Bond Orbitals) και τελικά σε φυσικά ημι-εντοπισμένα μοριακά τροχιακά (NLMOs). Τα τελευταία μπορούν να μετασχηματιστούν σε φυσικά μη-εντοπισμένα τροχιακά (Natural Orbitals) ή σε κανονικά μοριακά τροχιακά (Molecular Orbitals). Παρακάτω δίνεται σχηματικά η πορεία των μετασχηματισμών αυτών.

Σύνολο βάσης εισαγωγής \rightarrow NAOs \rightarrow NHOs \rightarrow NBOs \rightarrow NLMOs \rightarrow CMOs

Όλα αυτά τα εντοπισμένα φυσικά σύνολα είναι πλήρη και ορθοκανονικά και περιγράφουν με μεγάλη ακρίβεια κάθε ιδιότητα της κυματοσυνάρτησης ψ .

Πιο ρεαλιστικά ατομικά φορτία προκύπτουν από σχήματα πληθυσμιακής ανάλυσης που, βασίζονται στην ηλεκτρονιακή πυκνότητα. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν οι μέθοδοι που αναπτύχθηκαν από τον Bader⁷³ (μέθοδος AIM), τον Hirshfeld,⁷⁴ τον Polizer και τους συνεργάτες,⁷⁵⁻⁷⁷ τον Van Alsenoy και τους συνεργάτες⁷⁸ και η μέθοδος παραμόρφωσης πυκνότητας Vorodoi (VDD) που αναπτύχθηκε πρόσφατα.⁷⁹

Διπολικές και Πολυπολικές ροπές: Στα πλαίσια της προσέγγισης BO οι ηλεκτρικές διπολικές ροπές μ υπολογίζονται με βάση τη σχέση:

$$\begin{aligned}\mu &= e \sum_{A=1}^M Z_A \mathbf{R}_A - e \int \psi_i \sum_{i=1}^N \mathbf{r}_i \psi_i d\mathbf{r} \\ &= e \sum_{A=1}^M Z_A \mathbf{R}_A - e \int P_i(\mathbf{r}) \mathbf{r} d\mathbf{r}\end{aligned}$$

Ο πρώτος και ο δεύτερος όρος στην παραπάνω σχέση εκφράζουν την πυρηνική και την ηλεκτρονιακή συνεισφορά στη διπολική ροπή ενός μορίου αντίστοιχα. Επίσης σε έναν κβαντοχημικό υπολογισμό υπολογίζονται ταυτόχρονα πέραν της διπολικής ροπής και οι πολυπολικές ροπές (τετραπολική, εξαπολική και δωδεκαπλή). Το πλήρες σύνολο των ηλεκτρικών ροπών είναι απαραίτητο για την πλήρη και ακριβή περιγραφή της κατανομής του φορτίου σε ένα μόριο.

Μοριακά Ηλεκτροστατικά Δυναμικά (MEP): Τα μοριακά ηλεκτροστατικά δυναμικά είναι η ενέργεια που «αισθάνεται» ένα στοιχειώδες θετικό φορτίο (ηλεκτρονιόφιλο) σε οποιοδήποτε σημείο του μοριακού χώρου. Τα MEP ορίζονται από τη σχέση:

$$MEP = \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|} - \int \frac{d\mathbf{r}' \rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|}$$

όπου ο πρώτος και ο δεύτερος όρος στην παραπάνω σχέση εκφράζουν την πυρηνική και την ηλεκτρονιακή συνεισφορά στο MEP του μορίου.

Το ηλεκτροστατικό δυναμικό αποτελεί φυσική ιδιότητα ενός μορίου που σχετίζεται με το πώς ένα μόριο «βλέπεται» ή «αισθάνεται» από κάποιο άλλο είδος που το προσεγγίζει και ως εκ τούτου είναι πολύ χρήσιμη ιδιότητα για την αναγνώριση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των μορίων και την μοριακή αναγνώριση. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι ηλεκτροστατικές δυνάμεις είναι πρωτίστως υπεύθυνες για τις αλληλεπιδράσεις μακρινών-αποστάσεων μεταξύ των μορίων. Το ηλεκτροστατικό δυναμικό μεταβάλλεται στο μοριακό χώρο και μπορούμε να το οπτικοποιήσουμε όπως ακριβώς οπτικοποιούμε την κατανομή της ηλεκτρονιακής πυκνότητας του μορίου. Το τμήμα του μορίου που έχει αρνητική επιφάνεια ηλεκτροστατικού δυναμικού θα είναι επιδεικτικό ηλεκτρονιόφιλης προσβολής.

Πολωσιμότητες και Υπερπολωσιμότητες: Οι στατικές διπολικές πολωσιμότητες και υπερπολωσιμότητες ορίζονται ως συντελεστές (ταυστές) στη σχέση ανάπτυξης της ολικής ενέργειας ενός συστήματος $E(\vec{F})$ σε όρους της έντασης του εξωτερικού ηλεκτρικού πεδίου:

$$E(\vec{F}) = E(0) - \mu_i \cdot F_i - \frac{1}{2} \alpha_{ij} F_i F_j - \frac{1}{3!} \beta_{ijk} F_i F_j F_k - \frac{1}{4!} \gamma_{ijkl} F_i F_j F_k F_l - \dots$$

όπου $E(0)$ είναι η ενέργεια του συστήματος απουσία του ηλεκτρικού πεδίου, \vec{F} είναι το διάνυσμα του ηλεκτρικού πεδίου, F_i, F_j, F_k είναι οι καρτεσιανές του συνιστώσες, μ_i και α_{ij} είναι οι συνιστώσες της διπολικής ροπής και της πολωσιμότητας αντίστοιχα και β_{ijk} και γ_{ijkl} είναι οι συνιστώσες της πρώτης και δεύτερης υπερπολωσιμότητας αντίστοιχα. Ο ακριβής κβαντοχημικός υπολογισμός των συνιστωσών αυτών είναι πολύ χρονοβόρος. Για τον υπολογισμό των α_{ij} , β_{ijk} και γ_{ijkl} χρησιμοποιείται αριθμητική διαφορίση της ολικής ενέργειας του συστήματος ως προς την ένταση του ηλεκτρικού πεδίου σε μηδενικό πεδίο. Το ηλεκτρικό πεδίο εισάγεται στο τμήμα ενός ηλεκτρονίου της Χαμιλτονιανής με την εισαγωγή του παρακάτω τελεστή που εκφράζει τη διπολική ροπή κατά μήκος των αξόνων X και Y :

$$H(n, m) = H(0) + \xi(nX + mY)$$

όπου n και m είναι ακέραιοι αριθμοί, $n, m = 0, \pm 1, \pm 2, \pm 3$, και $\xi \sim 0.001$ a.u. Οι μεταβλητές n , και m χρησιμοποιούνται για να δημιουργήσουν ένα πλέγμα (grid) σημείων ενέργειας για την αριθμητική διαφορίση κατά τον υπολογισμό της πολωσιμότητας και των υπερπολωσιμοτήτων του μορίου. Οι παράμετροι του αναπτύγματος της ενέργειας λαμβάνονται ως οι παρακάτω παράγωγοι:

$$\mu \approx -\frac{\partial E}{\partial \xi}, \quad \alpha \approx -\frac{\partial^2 E}{\partial \xi^2}, \quad \beta \approx -\frac{\partial^3 E}{\partial \xi^3}, \quad \gamma \approx -\frac{\partial^4 E}{\partial \xi^4}$$

Οι μέσες τιμές της πολωσιμότητας $\langle \alpha \rangle$ και της δεύτερης υπερπολωσιμότητας $\langle \gamma \rangle$ ορίζονται από τις παρακάτω σχέσεις:

$$\langle \alpha \rangle = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz})$$

$$\langle \gamma \rangle = \frac{1}{5}(\gamma_{xxx} + \gamma_{yyy} + \gamma_{zzz} + 2\gamma_{xyy})$$

1.3.3. Χρονο-εξαρτώμενοι υπολογισμοί DFT (TD-DFT): Η θεωρία της χρονο-εξαρτώμενης γραμμικής απόκρισης (Time-dependent Linear Response Theory, LR-TDDFT) αποτελεί πανίσχυρο εργαλείο για τον υπολογισμό των ηλεκτρονικών μεταπτώσεων (ηλεκτρονικά φάσματα) και των δυναμικών πολωσιμοτήτων και υπερπολωσιμοτήτων.

Ο υπολογισμός των ηλεκτρονικών φασμάτων είναι αρκετά δύσκολος. Το πρόβλημα προκύπτει από το γεγονός ότι για τον υπολογισμό της πυκνότητας και της ενέργειας με τους *ab initio* υπολογισμούς ελαχιστοποιείται η ενέργεια ως προς την πυκνότητα. Όταν λοιπόν εκτελείται ένας τέτοιος υπολογισμός της ενέργειας και της πυκνότητας μιας διεγερμένης κατάστασης θα πρέπει να υπάρχει κάτι στους υπολογισμούς που να μην επιτρέπει την μετάπτωση της διεγερμένης κατάστασης στη βασική κατάσταση. Ένας ρεαλιστικός κβαντοχημικός χειρισμός των ηλεκτρονικών μεταπτώσεων στα άτομα και μόρια απαιτεί την κατάλληλη εισαγωγή των στατικών και δυναμικών φαινομένων στην ενέργεια ανταλλαγής. Αυτό απαιτεί την εκτέλεση εκτεταμένων υπολογισμών αλληλεπίδρασης διαμορφώσεων πολλαπλής αναφοράς (multi-reference CI, MR-CI) ή υπολογισμών πλήρους δρώντος χώρου (Complete Active Space, CAS) σε συνδυασμό με υπολογισμούς PT2 (CAS-PT2) ώστε να επιτευχθεί ακρίβεια της τάξης των 0.1 eV στις ενέργειες διέγερσης.

Για τη μελέτη των ηλεκτρονικών φασμάτων των ενώσεων συναρμογής των στοιχείων μετάπτωσης μπορούμε να εφαρμόσουμε τέσσερεις τύπους κβαντοχημικών υπολογισμών:

- (1) τους παραλλακτικούς SCF, CI και MCSCF.
- (2) τους υπολογισμούς TD-DFT.⁸⁰⁻⁸²
- (3) τους υπολογισμούς συζευγμένων πλειάδων CCSD, EOM-CCSD.⁸³⁻⁸⁷
- (4) τους υπολογισμούς διαταραχών δεύτερης τάξης απλής κατάστασης (Single State, SS), ή πολλαπλών καταστάσεων (Multistate, MS), όπως είναι οι μέθοδοι SS-CASPT2 και MS-CASPT2.⁸⁸⁻⁹¹

Όλες οι παραπάνω μέθοδοι είναι ενσωματωμένες στα περισσότερα από τα διαθέσιμα πακέτα κβαντοχημικών υπολογισμών.

Η βασική ποσότητα στην LR-TDDFT είναι η συνάρτηση απόκρισης πυκνότητας-πυκνότητας

$$\chi(\mathbf{r}, t, \mathbf{r}', t') = \left. \frac{\delta \rho(\mathbf{r}, t)}{\delta v_{ext}(\mathbf{r}', t')} \right|_{\psi_0}$$

η οποία συνδέει την απόκριση πρώτης τάξης της πυκνότητας στην εφαρμοζόμενη διαταραχή,

$$\delta(\mathbf{r}, t) = \int d^3\mathbf{r}' dt' \chi(\mathbf{r}, t, \mathbf{r}', t') \delta v(\mathbf{r}', t')$$

Η φυσική συνάρτηση απόκρισης σχετίζεται με την μη-αλληλεπιδρώσα συνάρτηση απόκρισης KS με βάση τη σχέση τύπου Dyson:

$$\chi^{-1}(\mathbf{r}, \mathbf{r}', \omega) = \chi_s^{-1}(\mathbf{r}, \mathbf{r}', \omega) - \frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} - f_{xc}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \omega)$$

Η δυναμική διπολική πολωσιμότητα είναι οι συναρτήσεις απόκρισης που σχετίζουν το εξωτερικό πεδίο με τη μεταβολή του μοριακού διπόλου:

$$\delta\mu_x(\omega) = \alpha_{xz}(\omega) \varepsilon_z(\omega)$$

$$\text{όπου } \alpha_{xz}(\omega) = -\sum_{ij,kl} \chi_{ij} \chi_{ij,kl}(\omega) z_{kl} \text{ και } \chi_{ij} = \langle \psi_i | \hat{x} | \psi_j \rangle$$

Σύμφωνα με τη σχέση του αθροίσματος-επι-καταστάσεων (Sum-Over-States, SOS):

$$\bar{\alpha}(\omega) = \sum_I \frac{f_I}{\omega_I^2 - \omega^2}$$

$$\omega_I = E_I - E_0$$

$$f_I = \frac{2}{3} \omega_I (\langle \Psi_0 | \hat{x} | \Psi_I \rangle^2 + \langle \Psi_0 | \hat{y} | \Psi_I \rangle^2 + \langle \Psi_0 | \hat{z} | \Psi_I \rangle^2)$$

Ως εκ τούτου οι πόλοι της πολωσιμότητας (που είναι ίδιοι όπως για $\chi(\omega)$) καθορίζουν τις ενέργειες των διεγέρσεων του συστήματος.

Οι εξισώσεις της TDDFT είναι στην πράξη οι εξισώσεις Casida. Γράφοντας τη δυναμική πολωσιμότητα στη βάση KS προκύπτει η παρακάτω σχέση:

$$\begin{bmatrix} \mathbf{A}(\omega) & \mathbf{B}(\omega) \\ \mathbf{B}^*(\omega) & \mathbf{A}^*(\omega) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \vec{X}_I \\ \vec{Y}_I \end{bmatrix} = \omega_I \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \vec{X}_I \\ \vec{Y}_I \end{bmatrix}$$

με

$$A_{i\alpha\sigma, j\beta\tau}(\omega) = \delta_{\sigma\tau} \delta_{ij} \delta_{ab} (\varepsilon_{\alpha\sigma} - \varepsilon_{i\sigma}) + (ia | f_H + f_{xc}^{\sigma\tau}(\omega) | jb)$$

$$B_{i\alpha\sigma, j\beta\tau}(\omega) = (ia | f_H + f_{xc}^{\sigma\tau}(\omega) | jb)$$

$$f_{xc}^{\sigma\tau}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2; \omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} e^{i\omega(t_1-t_2)} \frac{\delta^2 A_{xc}[\rho \uparrow, \rho \downarrow]}{\delta\rho_\sigma(\mathbf{r}_1, t_1) \delta\rho_\tau(\mathbf{r}_2, t_2)} \delta(t_1 - t_2)$$

Στην αδιαβατική προσέγγιση ο πυρήνας (kernel) της TDDFT είναι ανεξάρτητος του χρόνου και ως εκ τούτου ο αριθμός των λύσεων των εξισώσεων casida είναι ίσος με τις διαστάσεις των μητρών.

Χρησιμοποιώντας ένα κλάσμα της ακριβούς ανταλλαγής στα συναρτησιακά οδηγεί στη σχέση:

$$\begin{bmatrix} \mathbf{A}(\omega) & \mathbf{B}(\omega) \\ \mathbf{B}^*(\omega) & \mathbf{A}^*(\omega) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \vec{X}_l \\ \vec{Y}_l \end{bmatrix} = \omega_l \begin{bmatrix} \mathbf{1} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & -\mathbf{1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \vec{X}_l \\ \vec{Y}_l \end{bmatrix}$$

όπου τώρα,

$$\begin{aligned} A_{i\alpha\sigma, j\beta\tau}(\omega) &= \delta_{\sigma\tau} \delta_{ij} \delta_{ab} (\varepsilon_{\alpha\sigma} - \varepsilon_{i\sigma}) + (ia|f_H + f_{xc}^{\sigma\tau}(\omega)|jb) - c_x \delta_{\sigma,\tau} [(ib|f_H|ba) + (ia|f_x^{\sigma\sigma}|bj)] \\ B_{i\alpha\sigma, j\beta\tau}(\omega) &= (ia|f_H + f_{xc}^{\sigma\tau}(\omega)|jb) - c_x \delta_{\sigma,\tau} [(ib|f_H|ba) + (ia|f_x^{\sigma\sigma}|bj)] \end{aligned}$$

Ο συντελεστής c_x είναι αυτός που ρυθμίζει την ακριβή ανταλλαγή στο kernel της TD-DFT.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Niu, S.; Hall, M. B. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 353.
2. Loew, G. H.; Harris, D. L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 407.
3. Siegbahn, P. E. M.; Blomberg, M. R. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 421.
4. Torrent, M.; Solà, M.; Frenking, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 439.
5. Rohmer, M.-M.; Bènard, M.; Poblet, J.-M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 495.
6. Dedieu, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 543.
7. Maseras, A.; Lledós, A.; Clot, E.; Eisenstein, O. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 601.
8. Alonso, J. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 637.
9. Harrison, J. F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 679.
10. Frenking, G.; Fröhlich, N. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 717.
11. Hush, N. S.; Reimers, J. R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 775.
12. Ceulemans, A.; Chibotaru, L. F.; Heylen, G. A.; Pierloot, K.; Vanquickenborne, L. G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 787.
13. Cundari, T. R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 807.
14. Comba, P.; Remaenyi, R. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238-239*, 9.
15. Ellis, D. E.; Warschkow, O. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238-239*, 31.
16. Autschbach, J.; Ziegler, T. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238-239*, 83.
17. Daniel C. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238-239*, 143.
18. Newton, M. D. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238-239*, 167.
19. Ciofini, I.; Daul, C. A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238-239*, 187.
20. Lovell, T.; Himo, F.; Han, W.-G.; Noodleman, L. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238-239*, 211.
21. Erras-Hanauer H.; Clark, T.; van Eldik, R. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238-239*, 233.
22. Georgakaki, I. P.; Thomson, L. M.; Lyon, E. J.; Hall, M. B.; Darensbourg, M. Y. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238-239*, 255.
23. Friesner, R. A.; Baik, M.-H.; Gherman, B. F.; Guallar, V.; Wirstam, M.; Murphy, R. B.; Lippard, S. J. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238-239*, 267.
24. Boone, A. J.; Chang, C. H.; Greene, S. N.; Herz, T.; Richards, N. G. J. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238-239*, 291.
25. Webster, C.; Hall, M. B. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238-239*, 315.
26. Renhold, J.; Barthel, A.; Mealli, C. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238-239*, 333.
27. Harvey, J. N.; Poli, R.; Smith, K. M. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238-239*, 347.

28. Sapunov, V. N.; Schmid, R.; Kirchner, K.; Nagashima, H. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 238-239, 363.
29. Macchi, P.; Sironi, A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 238-239, 383.
30. Tsipis, C. A. *Comments Inorg. Chem.* **2004**, 25, 19.
31. Tsipis, C. A. *Coord. Chem. Rev.* **1991**, 108, 163.
32. Koga, K.; Morokuma, K. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 823.
33. Gordon, M. S.; Cundari, T. R. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 147, 87.
34. Noodleman, L.; Lovell, T.; Han, W.-G.; Li, J.; Himo, F. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 459.
35. Solomon, E. I.; Szilagyi, R. K.; DeBeer George S.; Basumallick, L. *Chem. Rev.* **2004** 104, 419.
36. Cramer C. J. *Essentials of Computational Chemistry*, Wiley, Chichester 2002
37. Feller D.; Davidson, E. R. in *Reviews in Computational Chemistry*, Lipkowitz K. B.; Boyd D. B. (Eds.), vol 1 VCH, New York. 1990
38. <https://bse.pnl.gov/bse/portal>
39. Stevens W. J.; Krauss, M.; Basch, H.; Jasien, P. G. *Can. J. Chem.*, **1992**, 70, 612.
40. Frenking G.; Antes, I.; Bohme, M.; Dapprich, S.; Ehlers, A. W.; Jonas, V.; Neuhaus, A.; Otto, M.; Stegmann, R.; Veldkamp, A.; Vyboischclukov, S. F. in *Reviews in Computational Chemistry*, Lipkowitz K. B.; Boyd D. B. (Eds.), vol 8 VCH, New York 1996.
41. Møller C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, 46, 618.
42. Bartlett R. J.; Stanton, J. F. in *Reviews in Computational Chemistry*, Lipkowitz K. B.; Boyd D. B. (Eds.) 1994, vol 5, p. 65, VCH, New York.
43. Čížek J. *J. Chem. Phys.* **1966**, 45, 4526.
44. Čížek J. *Adv. Chem. Phys.* **1969**, 14, 35.
45. Čížek J.; Paldus, J. *Int. J. Quantum. Chem.* **1971**, 5, 359.
46. Dewar M. J. S.; Thiel, W. J. *Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4899.
47. Thiel W. in *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Schleyer P. V. R.; Allinger, N. L.; Clark, T.; Gasteiger, J.; Kollman, P. A.; Schaefer, H. F. III; Schreiner, P. R. (eds.), 1998, vol 3, p.1599, Wiley, Chichester.
48. Dewar M. J. S.; Zorbisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. P. J. *Am. Chem. Soc.*, **1985** 107, 3902.
49. Holder A. J.; in *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Schleyer P. V. R.; Allinger, N. L.; Clark, T.; Gasteiger, J.; Kollman, P. A.; Schaefer, H. F. III; Schreiner, P. R. (eds.), 1998, vol 1, p.8, Wiley, Chichester.

50. Stewart J. J. P., 1989. *J. Comput. Chem.*, 10, 209.
51. Stewart J. J. P.; in *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Schleyer P. V. R.; Allinger, N. L.; Clark, T.; Gasteiger, J.; Kollman, P. A.; Schaefer, H. F. III; Schreiner, P. R. (eds.), 1998, vol 3, p.2080, Wiley, Chichester.
52. Hehre W. J.; Yu, J. *Book of Abstracts, 210th ACS National Meeting*, Chicago, IL, 20/24 August, 1995, (Pt. 1).
53. Koch W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*; Wiley-VCH: Weinheim, 2000
54. Bartolotti L. J.; Flurchick, K. in *Reviews in Computational Chemistry*, Lipkowitz, K.B.; Boyd D.B. (Eds.), 1996., vol. 7, VCH, New York.
55. Parr R. G.; Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, Oxford, 1989.
56. Ellis D. E. *Density Functional Theory of Molecules, Clusters, and Solids*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1995.
57. Geerlings P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1793.
58. Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, 11, 10757.
59. Vosko S. H., L. Wilk, and M. Nusair, 1980. *Can. J. Phys.* 58, 1200.
60. Perdew J. P., and Y. Wang, 1992. *Phys. Rev. B* 45, 13244.
61. Perdew J. P., and Y. Wang, 1986. *Phys. Rev. B* 33, 8800.
62. Perdew J. P., 1986. *Phys. Rev. B* 33, 8822.
63. Becke A. D., 1993. *J. Chem. Phys.*, 98, 5648.
64. Becke A. D., 1988. *Phys. Rev. B* 38, 3098.
65. Lee C., W. Yang, and R.G. Parr, 1988. *Phys. Rev. B* 37, 785.
66. Curtiss L. A., K. Raghavachari, P.C. Redfern, J.A. Pople, 1997. *J. Chem. Phys.* 106, 1063.
67. Schlegel H. B. 2003. *J. Comput. Chem.* 24, 1514.
68. Mulliken R. S., 1955. *J. Chem. Phys.*, 23, 1833. Mulliken R. S., 1955. *J. Chem. Phys.*, 23, 1841.
69. Mulliken R. S., 1955. *J. Chem. Phys.*, 23, 2338.
70. Mulliken R. S., 1955. *J. Chem. Phys.*, 23, 2343.
71. Reed A. F., R. B. Weinstock, and F. A. Weinhold, 1985. *J. Chem. Phys.*, 83, 735.
72. Reed A. F., L. A. Curtiss, and F. A. Weinhold, 1988. *Chem. Rev.*, 88, 899.
73. Bader R. F. W., 1990. *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*. Clarendon Press, Oxford, UK.

74. Hirshfeld F. L., 1977. *Theoret. Chim. Acta*, 44, 129.
75. Politzer P., and R. R. Harris, 1970. *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 6451.
76. Politzer P., and E. W. Stout, Jr., 1971. *Chem. Phys. Lett.*, 8, 519.
77. Politzer P., 1971. *Theoret. Chim. Acta*, 23, 203.
78. Rousseau B., A. Peeters, and C. Van Alsenoy, 2001. *J. Mol. Struct.*, 538, 235.
79. Fonseca C., G. J.-W. Handgraaf, E. J. Baerends, and F. M. Bickelhaupt, 2004. *J. Comput. Chem.*, 25, 189.
80. Jamorski C., M. E. Casida, and D. R. Salahub, 1996. *J. Chem. Phys.*, 104, 5134.
81. Casida M. E., 1996. *Recent Advances in Density Functional Methods*, World Scientific, Singapore.
82. Casida M. E., 1996. in: J.M.S. Ed. (Editor), *Recent developments and applications of modern DFT*, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 391-434.
83. Comeau D. C., and R. J. Bartlett, 1993. *Chem. Phys. Lett.*, 207, 414.
84. Geertsen J., M. Rittby, and R. J. Bartlett, 1989. *Chem. Phys. Lett.*, 164, 57.
85. Sekino H., and R. J. Bartlett, 1984. *Int. J. Quantum Chem. Symp.*, 18, 255.
86. Stanton J. F., and R. J. Bartlett, 1993. *J. Chem. Phys.*, 98, 7029.
87. Stanton J. F., and R. J. Bartlett, 1993. *J. Chem. Phys.*, 98, 9335.
88. Andersson K., P.-A. Malmqvist, B.O. Roos, A. J. Sadlej, and K. Wolinski, 1990. *J. Phys. Chem.*, 94, 5483.
89. Andersson K., P. A. Malmqvist, and B. O. Roos, 1992. *J. Chem. Phys.*, 96, 1218.
90. Andersson K., B. O. Roos, P.-A. Malmqvist, and P.-O. Widmark, 1994. *Chem. Phys. Lett.* 230, 391/ 434.
91. Finley J., P.-A. Malmqvist, B. O. Roos, L. Serrano-Andrés, 1998. *Chem. Phys. Lett.*, 288, 299.

1.4. ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ^{195}Pt -NMR

1.4.1. Εισαγωγή

Ο πυρήνας ^{195}Pt είναι το μόνο ενεργό ισότοπο του λευκοχρύσου στον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό (NMR) και έχει ευνοϊκές ιδιότητες για χρήση στο NMR (ιβαντικός αριθμός σπίν, $I = 1/2$, γυρομαγνητικό λόγο $\gamma^{195}\text{Pt} = 5,768 \times 10^7 \text{ rad s}^{-1} \text{ T}^{-1}$, συχνότητα Larmor 64,5 MHz στους 7,05 T, φυσική ισοτοπική αφθονία 33,8%, σχετική ευαισθησία 0,00994 (H: 1,00), απόλυτη ευαισθησία 0,00336). Οι μελέτες των φασμάτων ^{195}Pt NMR είναι πολυάριθμες και χρονολογούνται από το 1960 όταν, για πρώτη φορά έγινε αντιληπτή,^{1,2} η ευαισθησία της χημικής μετατόπισης του λευκοχρύσου ($\delta^{195}\text{Pt}$) σε δομικές αλλαγές. Η χημική μετατόπιση $\delta^{195}\text{Pt}$ είναι εύκολα αισθητή και είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στις αλλαγές στην οξειδωτική κατάσταση του μετάλλου, στην υποκατάσταση του υποκαταστάτη και στην στερεοχημεία (σφαίρα συναρμογής) γύρω από τον πυρήνα ^{195}Pt . Εξαιτίας της ανάπτυξης των πειραματικών τεχνικών και των θεωρητικών μεθόδων υπολογισμού των φασμάτων ^{195}Pt NMR τα τελευταία 30 χρόνια, η φασματοσκοπία ^{195}Pt NMR αποτελεί σήμερα την τεχνική που μπορεί να επιλεγεί για το δομικό χαρακτηρισμό συμπλόκων και οργανομεταλλικών ενώσεων του λευκοχρύσου σε διάλυμα. Μεταξύ των μετρήσιμων παραμέτρων, οι χημικές μετατοπίσεις είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες στη μοριακή σύνθεση, στη διαμόρφωση, στο περιβάλλον και στη θερμοκρασία. Έχει βρεθεί ότι η περιοχή τιμών των $\delta^{195}\text{Pt}$ εκτείνεται στα 13000 ppm και μια αλλαγή της τάξης των 100 ppm ή περισσότερο μπορεί να παρατηρηθεί για μικρές δομικές αλλαγές των ενώσεων του.³ Η φασματοσκοπία ^{195}Pt NMR χρησιμοποιείται σήμερα σε μια ευρύτατη ποικιλία εφαρμογών που περιλαμβάνει τη διευκρίνιση της δομής, τη χαλάρωση (relaxation), την κινητική, τους μηχανισμούς αντιδράσεων των ενώσεων του Pt και τις μελέτες δέσμευσης των αντικαρκινικών φαρμάκων του Pt.⁴⁻¹⁰ Πρόσφατα έχει υπάρξει ενδιαφέρον στην εξέλιξη περισσότερο αποτελεσματικών μεθόδων για τη μελέτη της δέσμευσης των αντικαρκινικών φαρμάκων του Pt.¹¹ Παραδοσιακά η δέσμευση των αντικαρκινικών φαρμάκων του Pt έχει εκτιμηθεί με βάση τις παρατηρούμενες αλλαγές στις χημικές μετατοπίσεις και στις εντάσεις των κορυφών κατά τη διάρκεια ενός χρονικού προγράμματος ταυτοποίησης με πειράματα φασματοσκοπίας ^{195}Pt NMR.⁷ Μια νέα τεχνική, όμως, η ^{195}Pt PGSE NMR έχει παρουσιαστεί ως υποσχόμενη.¹² Σε πολλές περιπτώσεις συμπλόκων ενώσεων των μετάλλων μετάπτωσης, ο πειραματικός προσδιορισμός των φασμάτων NMR των βαρέων πυρήνων παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες εξαιτίας της χαμηλής δεκτικότητας, της υψηλής μαγνητικής ανισοτροπίας και των σημαντικών τετραπολικών ροπών που οδηγούν σε μεγάλη διεύρυνση των σημάτων των βαρέων πυρήνων-¹³⁻¹⁵ Από μια υπολογιστική προσωπική άποψη,^{16, 17} η πρόβλεψη των πυρηνικών μαγνητικών

παραμέτρων των βαρέων πυρήνων σε σύμπλοκες ενώσεις των στοιχείων του d και f τομέα του Πίνακα περιοδικότητας είναι ένα υποσχόμενο ερευνητικό πεδίο, το οποίο συνδέει τη θεωρία με την εμπειρία. Ο υπολογισμός των χημικών μετατοπίσεων των βαρέων πυρήνων είναι χρήσιμος για να επιβεβαιώσει δομές, να αιτιολογήσει τάσεις, να χτίσει συσχετίσεις δομής – χημικής μετατόπισης και λοιπά. Δυστυχώς, η ευαισθησία βασίζεται στο υπολογιστικό σύνολο, και επιπλέον στην επικύρωση του πρωτοκόλλου που συστήνεται.^{18, 19} Επιπλέον, τα περιβαλλοντολογικά φαινόμενα (σφαίρα συναρμογής), τα φαινόμενα επιδιалύτωσης και η θερμοκρασία παίζουν σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό των χημικών μετατοπίσεων των βαρέων πυρήνων.^{20, 21}

1.4.2. Θεωρητικός υπολογισμός των φασμάτων ¹⁹⁵Pt NMR

Η χημική μετατόπιση ενός πυρήνα, δ , υπολογίζεται από τον μαγνητικό τανυστή προστασίας (magnetic shielding tensor) σ , που είναι η δεύτερη παράγωγος της ολικής ενέργειας σε σχέση με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο και τη μαγνητική ροπή.^{22, 23} Ο μαγνητικός τανυστής προστασίας μπορεί να υπολογιστεί με κβαντοχημικές μεθόδους, όπως π.χ. είναι οι μέθοδοι DFT.^{24, 25} Μεταξύ των διαφόρων μεθόδων, που αναπτύχθηκαν για τον υπολογισμό των μαγνητικών τανυστών προστασίας διαφόρων πυρήνων η μέθοδος GIAO (Gauge-Independent Atomic Orbital) είναι η πιο συνηθισμένη απ' όλες.²⁶ Η μέθοδος GIAO εισάγει ένα σταθερό όρο στη περιγραφή των ατομικών τροχιακών ο οποίος βασίζεται και στη θέση του ατόμου και στο μαγνητικό πεδίο. Στη μέθοδο GIAO για να υπολογίσουμε τις χημικές μετατοπίσεις είναι απαραίτητη η συμμετρία και η διαγωνιοποίηση του τανυστή. Αυτή η διαδικασία αποδίδει τρεις ιδιοτιμές, που η μέση τιμή τους δηλώνεται ως *ισοτροπικός μαγνητικός τανυστής προστασίας*, σ^{iso} . Οι τρεις ιδιοτιμές αντιστοιχούν στις τρεις κύριες σιμιστώσεις του τανυστή σ_{xx} , σ_{yy} και σ_{zz} . Επίσης υπολογίζεται η μαγνητική ανισοτροπία (magnetic anisotropy) που αναφέρεται επίσης ως ανισοτροπία χημικής μετατόπισης (Chemical Shift Anisotropy, CSA). Στη συνέχεια υπολογίζονται οι χημικές μετατοπίσεις δ σε σύγκριση με μια πρότυπη τιμή σ^{iso} που αφορά το χρησιμοποιούμενο πρότυπο αναφοράς (reference standard) με βάση τη σχέση:

$$\delta = \delta^{iso} = \sigma^{iso}(\text{προτύπου}) - \sigma^{iso}(\text{ένωσης})$$

Στην περίπτωση που ο υπολογισμός του μαγνητικού τανυστή προστασίας του πρότυπου αναφοράς είναι δύσκολος, η σ^{iso} (πρότυπου) προκύπτει από τη γραμμική συσχέτιση μεταξύ των υπολογισμένων τιμών σ^{iso} ενός μεγάλου συνόλου ενώσεων με τις πειραματικές τιμές δ των ενώσεων αυτών. Η τιμή του σ για $\delta = 0$ αντιστοιχεί στην τιμή σ^{iso} (πρότυπου). Η προσέγγιση αυτή εφαρμόζεται συχνά ώστε να επωφεληθούμε από την εξουδετέρωση του σφάλματος.

Στους υπολογισμούς των χημικών μετατοπίσεων των βαρέων πυρήνων με πρωτόκολλα της DFT διαπιστώθηκε ότι αυτές επηρεάζονται σημαντικά τόσο από το συναρτησιακό που χρησιμοποιείται όσο και από το σύνολο βάσης.²⁷⁻³⁰ Επίσης τα σχετικιστικά φαινόμενα παίζουν σημαντικό ρόλο στον υπολογισμό των παραμέτρων NMR των βαρέων πυρήνων.³¹⁻³⁴ Οι χημικές μετατοπίσεις των βαρέων πυρήνων είναι ακόμη πολύ ευαίσθητες στη θερμοκρασία και τα φαινόμενα επιδιαλύτωσης.¹⁶ *ab initio* υπολογισμοί προσομοιώσεων μοριακής δυναμικής (molecular dynamics simulations) σε υδατικά διαλύματα σύμπλοκων του λευκοχρύσου προέβλεψαν χημικές μετατοπίσεις ¹⁹⁵Pt σε πολύ καλή συμφωνία με τις πειραματικές τιμές.²¹

Στη θεωρία των χημικών μετατοπίσεων³⁸ ο μαγνητικός ταχυστής μετατόπισης σ_t αναλύεται στις παραμαγνητικές, σ_p , διαμαγνητικές, σ_d και εξωτερικές συνιστώσες, σ_x :

$$\sigma_t = \sigma_p + \sigma_d + \sigma_x$$

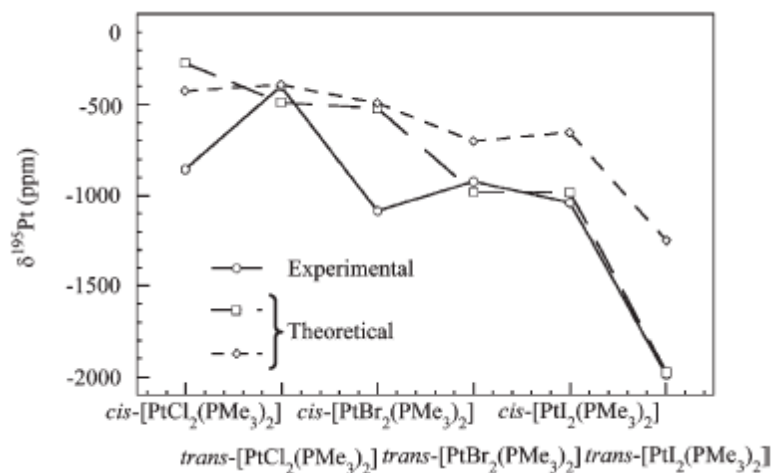
Από τις συνιστώσες αυτές η σ_p είναι συνήθως ο επικρατών όρος εξαιτίας χαμηλών διεγερμένων ηλεκτρονικών καταστάσεων.³⁸⁻⁴¹ Μελέτες που αφορούν τη συνιστώσα σ_p του μαγνητικού ταχυστή μετατόπισης ¹⁹⁵Pt χρονολογούνται από το 1950 όταν η εξίσωση του Ramsey για την παραμαγνητική θωράκιση³⁸ εφαρμόστηκε σε επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα του λευκοχρύσου του γενικού τύπου $[\text{PtX}_4]^{2-}(\text{D}_{4h})$.^{42,43} Με βάση τα φάσματα απορρόφησης και ¹⁹⁵Pt NMR διαπιστώθηκε ότι ο ομοιοπολικός δεσμός Pt-X έχει μεγαλύτερη επίδραση στις χημικές μετατοπίσεις δ ¹⁹⁵Pt απ' ό,τι έχουν οι ενεργειακές διαφορές των τροχιακών.^{2,44-47}

Οι Gilbert and Ziegler⁴³ εισήγαγαν στη γενική έκφραση της χημικής μετατόπισης και τον όρο σ_{so} που εκφράζει τη συζευξη τροχιάς-σπίν (spin-orbit coupling, SO) και περιγράφει τη συνεισφορά των σχετικιστικών φαινομένων στον μαγνητικό ταχυστή προστάσιος σ_t :

$$\sigma_t = \sigma_p + \sigma_d + \sigma_x + \sigma_{so}$$

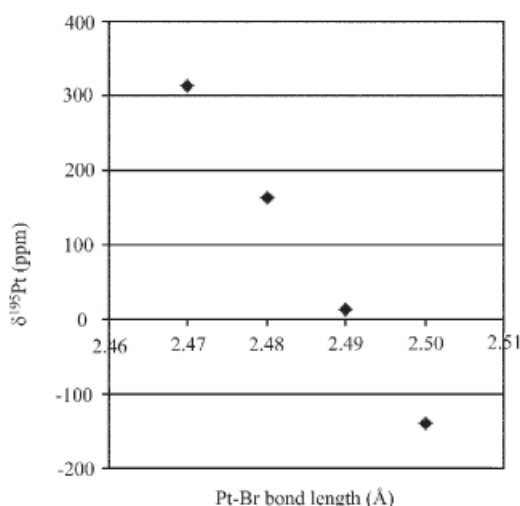
Στη μελέτη αυτή υπολογίσθηκαν οι χημικές μετατοπίσεις δ ¹⁹⁵Pt για μια σειρά συμπλόκων του Pt(II) με μεθόδους DFT λαμβάνοντας υπόψη τα σχετικιστικά φαινόμενα. Καλή συμφωνία με τις πειραματικές τιμές παρατηρήθηκε στους υπολογισμούς των χημικών μετατοπίσεων με δύο διαφορετικές μεθόδους περιγραφής του όρου σ_{so} οι οποίες είναι: (α) η μέθοδος της κανονικής προσέγγισης μηδενικής τάξης (ZORA),⁴⁸ και (β) η μέθοδος που βασίζεται στη Χαμιλτονιανή Pauli.⁴⁹ Η συνεισφορά του σ_{so} στο δ ¹⁹⁵Pt είναι αρνητική και αυξάνει αξιοσημείωτα σε απόλυτους τιμές από τα χλώρο- στα ίωδο-σύμπλοκα. Η τάση αυτή φαίνεται χαρακτηριστικά στο Σχήμα 1.2 για τα *cis*- και *trans*- $[\text{PtX}_2(\text{PMe}_3)_2]$ σύμπλοκα. Η

συνεισφορά του σ_{so} είναι σημαντική για την ερμηνεία των τάσεων αυτών και μόνο σε λίγες περιπτώσεις μπορεί το $\delta^{195}\text{Pt}$ να υπολογιστεί επακριβώς αγνοώντας τον όρο σ_{so} .



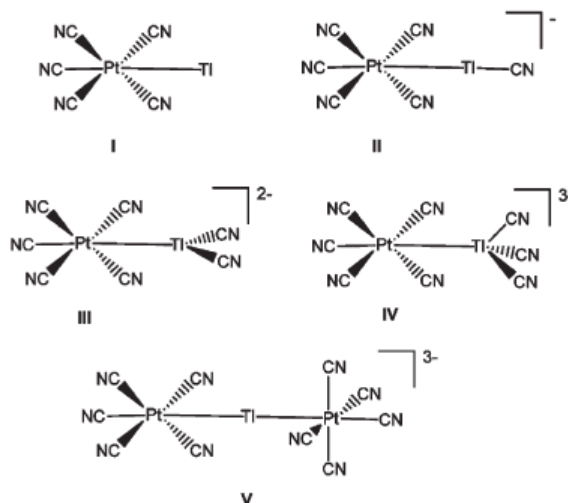
Σχήμα 1.2. Γραφική παράσταση των πειραματικών (—○—) και των υπολογισμένων $\delta^{195}\text{Pt}$ (με τη μέθοδο ZORA + SO (—□—) και τη μέθοδο της Χαμιλτονιανής Pauli (—◇—)) για μια σειρά συμπλόκων με γενικό τύπο $[\text{PtX}_2(\text{PMe}_3)_2]$.⁴³

Οι Fowe *et al.*⁵⁰ χρησιμοποίησαν τη μέθοδο της Χαμιλτονιανής ZORA+SO σε συνδυασμό με μια τροποποιημένη μέθοδο DFT για να υπολογίσουν τις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ των συμπλόκων με γενικό τύπο $[\text{PtCl}_x\text{Br}_{6-x}]^{2-}$. Βρέθηκε ότι η συνεισφορά των σ_p και σ_{so} στον μαγνητικό τανυστή προστάσις $\sigma^{195}\text{Pt}$ είναι πολύ μεγάλη, ενώ η συνεισφορά του σ_d είναι αμελητέα. Βρέθηκε επίσης μια ισχυρή γραμμική εξάρτηση του $\delta^{195}\text{Pt}$ από τα μήκη δεσμού Pt-Br (Σχήμα 1.3) και τα φαινόμενα επιδιάλυτωσης.

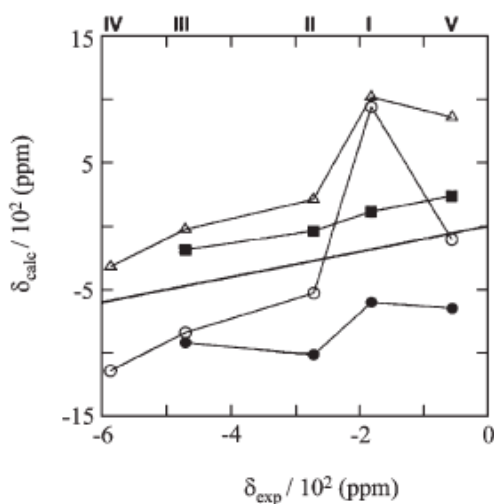


Σχήμα 1.3. Γραμμική συσχέτιση μεταξύ του $\delta^{195}\text{Pt}$ και του μήκους του δεσμού Pt-Br των συμπλόκων $[\text{PtCl}_x\text{Br}_{6-x}]^{2-}$.⁵⁰

Τα φαινόμενα επιδιαλύτωσης φαίνεται να είναι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες για το $\delta^{195}\text{Pt}$. Θεωρητικοί υπολογισμοί του σ_i για τα σύμπλοκα του λευκοχρύσου – θαλλίου (Pt-Tl) (Σχήματα 1.4 και 1.5) έδειξαν ότι είναι απαραίτητο να περιλαμβάνουμε φαινόμενα επιδιαλύτωσης κατά τον υπολογισμό των $\delta^{195}\text{Pt}$, αφού τα μόρια του διαλύτη μπορούν να συναρμολογήσουν στο κεντρικό μέταλλο και να επηρεάσουν έτσι τη σφαίρα συναρμολόγησης.⁵¹⁻⁵³ Οι μέθοδοι που βασίζονται στην DFT έδωσαν αξιόπιστες προβλέψεις των τιμών $\delta^{195}\text{Pt}$ και έδειξαν ότι τα φαινόμενα επιδιαλύτωσης (H_2O) είναι σημαντικά μεγάλα.⁵²



Σχήμα 1.4. Μοριακές δομές διπυρηγικών συμπλόκων Pt-Tl

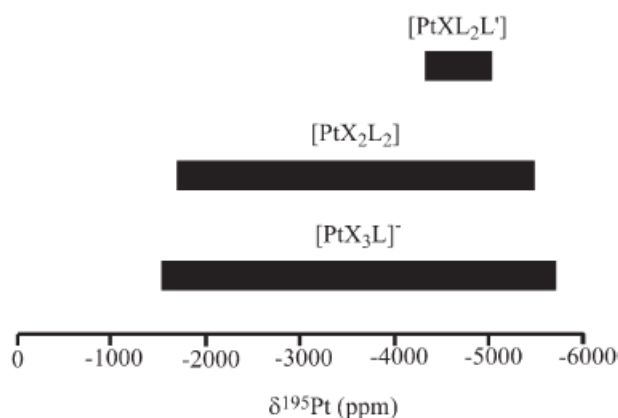


Σχήμα 1.5. Συσχέτιση των υπολογισμένων με τις πειραματικές τιμές των $\delta^{195}\text{Pt}$ (πρότυπο αναφοράς, $\text{Pt}(\text{CN})_6^{2-}$) (\circ = χωρίς διαλύτη, \bullet = πρώτη στοιβάδα επιδιαλύτωσης (A), Δ = μοντέλο επιδιαλύτωσης, COSMO, \blacksquare = (A) + COSMO για δεύτερη στοιβάδα επιδιαλύτωσης.⁵³

1.4.3. Πειραματικός προσδιορισμός των φασμάτων ^{195}Pt NMR

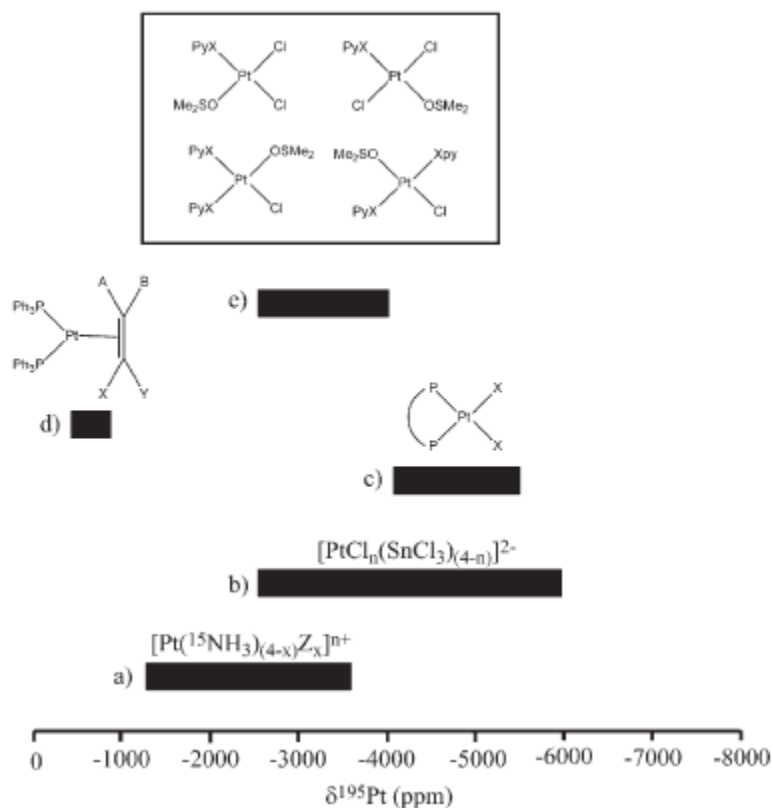
Ο πειραματικός προσδιορισμός των φασμάτων ^{195}Pt NMR παρουσιάζει πολλές φορές σημαντικές δυσκολίες. Κι' αυτό γιατί ακόμη και οι μαγνητικοί ταυιστές προστασίας των προτύπων αναφοράς είναι ευαίσθητοι σε πολλούς παράγοντες,⁵⁴ όπως είναι η θερμοκρασία (ακόμη και η ευρωζωνική ^1H -αποσύνδεση μπορεί να προκαλέσει αλλαγή στη θερμοκρασία) οι αλληλεπιδράσεις με τον διαλύτη και/ή την ουσία που προστίθεται ως εσωτερικό πρότυπο αναφοράς και η ύπαρξη των ισοτοπομερών. Οι χημικές μετατοπίσεις δ ^{195}Pt εκφράζονται σχετικά ως προς ένα πρότυπο αναφοράς, που είναι συνήθως τα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ ή $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ (σε διάλυμα σε D_2O συγκέντρωσης > 10 mM για άμεση παρατήρηση). Μερικές φορές, το πρότυπο αναφοράς μπορεί να είναι και το σύμπλοκο $[\text{Pt}(\text{CN})_6]^{2-}$.

Οι χημικές μετατοπίσεις δ ^{195}Pt συμπλόκων ενώσεων του Pt(0), Pt(II) και Pt(IV) καλύπτουν μια ευρεία περιοχή τιμών (Σχήμα 1.6). Η υπολογισμένη μετατόπιση του Pt(0) είναι -10427 ppm,⁵⁵ και η αφαίρεση των ηλεκτρονίων δίνει Pt(II) που οδηγεί σε αποπροστασία και υψηλής συχνότητας χημικές μετατοπίσεις. Ο Pt(IV) τείνει να συντονίζεται σε υψηλή συχνότητα στο φάσμα NMR αλλά υπάρχει σημαντική επικάλυψη.

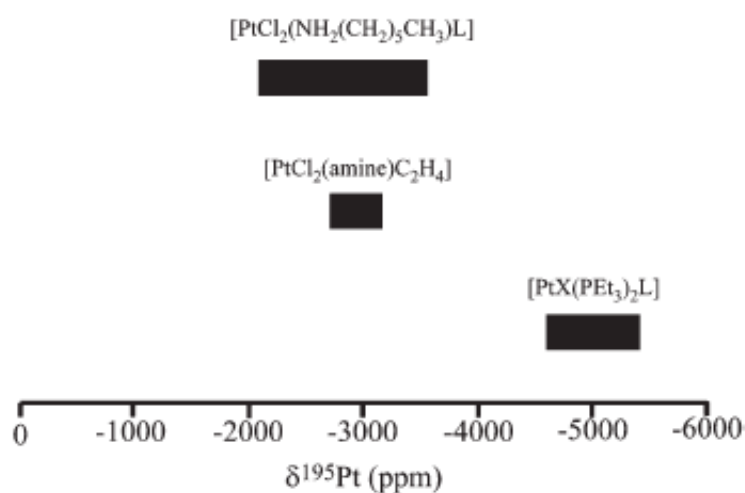


Σχήμα 1.6. Κλίμακα των χημικών μετατοπίσεων δ ^{195}Pt συμπλόκων ενώσεων του Pt με γενικούς τύπους $[\text{PtXL}_2\text{L}']$, $[\text{PtX}_2\text{L}_2]$ και $[\text{PtX}_3\text{L}]$ (X = Cl, Br, I και L = N, P, As, Sb, S, Te).

Η επίδραση της φύσης των υποκαταστατών στις χημικές μετατοπίσεις δ ^{195}Pt για μια σειρά υποκαταστατών που περιλαμβάνει αλογόνα, αμίνες, φωσφίνες, ετεροκυκλικά (συμπεριλαμβανομένης της πυριδίνης και μακροκυκλικά) και υποκαταστάτες με δότες αρσενικό και θείο φαίνεται χαρακτηριστικά στα Σχήματα 1.7 και 1.8.³



Σχήμα 1.7. Κλίμακα των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ συμπλόκων ενώσεων του Pt με διάφορους υποκαταστάτες και η επίδραση τους στο δ των (α) άμινο συμπλόκων⁴⁶ του Pt, (β) συμπλόκων⁵⁶ Pt-Sn (γ) συμπλόκων του Pt με φωσφίνες³, (δ) συμπλόκων του Pt με αλιένια⁵⁸, (εε) συμπλόκων του Pt με πυριδίνη.⁵⁹



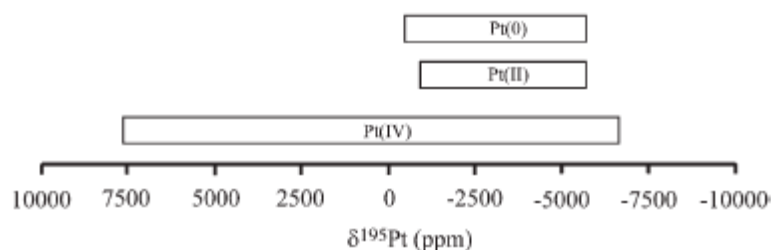
Σχήμα 1.8. Κλίμακα των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ συμπλόκων ενώσεων του Pt(II) (X = Cl, Br, I και L = Si, Ge, Sn, N, P).

Στη συνέχεια συνοψίζονται μερικές γενικές παρατηρήσεις που αφορούν τα φάσματα ^{195}Pt NMR συμπλόκων ενώσεων του λευκοχρύσου.

- ✓ Η σειρά με την οποία αυξάνεται η προστασία του ^{195}Pt για σύμπλοκα του τύπου *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{X}_2]$ είναι: $\text{OSO}_3^{2-} < \text{OH}^- < \text{H}_2\text{O} < \text{Cl}^- < \text{NO}_2^- < \text{Br}^- < \text{NH}_3 < \text{SCN}^- < \text{I}^- < \text{tu}$ (θειουρία) $< \text{Me}_2\text{SO}$ -S. Για παράδειγμα, στα σύμπλοκα *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{NO})_2]$ και *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_2]$ οι χημικές μετατοπίσεις δ ^{195}Pt εμφανίζονται στα -1593, -2214 και -3016 ppm, αντίστοιχα.⁴⁶
- ✓ Αυξάνοντας τον αριθμό των υποκαταστατών SnCl_3^- ανά κεντρικό άτομο λευκοχρόσου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της προστασίας του ^{195}Pt . Για παράδειγμα, στα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_3(\text{SnCl}_3)]^{2-}$, *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{SnCl}_3)_2]^{2-}$, $[\text{PtCl}(\text{SnCl}_3)_3]^{2-}$ και $[\text{Pt}(\text{SnCl}_3)_4]^{2-}$ οι χημικές μετατοπίσεις εμφανίζονται στα -2748, -4202, -4829 και -5615, αντίστοιχα.⁵⁶
- ✓ Η αύξηση του μεγέθους του υποκαταστάτη της φωσφίνης έχει ως αποτέλεσμα την αποπροστασία του ^{195}Pt . Έχει παρατηρηθεί ότι οι χημικές μετατοπίσεις δ ^{195}Pt μετατοπίζονται σε υψηλότερες συχνότητες συντονισμού (αποπροστασία) όταν το μέγεθος των φωσφινών αυξάνεται. Το φαινόμενο αυτό συνδέεται με την επιμήκυνση του δεσμού Pt-P.^{3,57}
- ✓ Σε μια σειρά ενώσεων με γενικό τύπο $[\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2(\text{αλκένιο})\text{X}]$ που περιλαμβάνουν ασύμμετρες ολεφίνες ο υποκαταστάτης $\text{X} = \text{CN}$ έχει ισχυρότερη επίδραση στο δ ^{195}Pt από ότι οι υποκαταστάτες COOCH_3 , Ph ή OEt . Η τάση παρατηρείται στις σειρές συμπλόκων ενώσεων με γενικό τύπο $[\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2\text{C}_2\text{H}_4\text{-}_n(\text{CN})_n]$ και $[\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2\text{C}_2\text{H}_4\text{-}_n(\text{COOCH}_3)_n]$.⁵⁸
- ✓ Σε σύμπλοκες ενώσεις του Pt με υποκαταστάτες πυριδίνη και υποκαταστημένη πυριδίνη η *όρθο* υποκατάσταση των υποκαταστατών της πυριδίνης έχει ως αποτέλεσμα την προστασία του ^{195}Pt με την εξής σειρά: $\text{O}^- > \text{NHR} > \text{CH}_3\text{O} \sim \text{HOCH}_2 \sim \text{CH}_3 \sim \text{C}_2\text{H}_5 \sim n\text{-C}_3\text{H}_7 > \text{HC(O)} > (\text{C}_6\text{H}_5\text{C(O)} \sim 3\text{-thienyl} > \text{C}_6\text{H}_5$. Οι Marzilli *et al.*⁵⁹ απέδειξαν ότι υπάρχει εξάρτηση της χημικής μετατόπισης από την βασικότητα του ετεροκυκλικού υποκαταστάτη καθώς επίσης και από την *όρθο* υποκατάσταση της πυριδίνης σε σύμπλοκα του γενικού τύπου *cis*- $[\text{Pt}(\text{Xpy})(\text{Me}_2\text{SO})\text{Cl}_2]$, *trans*- $[\text{Pt}(\text{Xpy})(\text{Me}_2\text{SO})\text{Cl}_2]$, *cis*- $[\text{Pt}(\text{Xpy})_2(\text{Me}_2\text{SO})\text{Cl}]^+$ και *cis*- $[\text{Pt}(\text{Xpy})(\text{Me}_2\text{SO})_2\text{Cl}]^+$. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν έδειξαν ότι υπάρχει αύξηση της χημικής μετατόπισης καθώς η βασικότητα των υποκαταστημένων πυριδινών αυξάνεται για τα σύμπλοκα με γενικό τύπο *cis*- $[\text{Pt}(\text{Xpy})(\text{Me}_2\text{SO})\text{Cl}_2]$, *cis*- $[\text{Pt}(\text{Xpy})_2(\text{Me}_2\text{SO})\text{Cl}]^+$ και *cis*- $[\text{Pt}(\text{Xpy})(\text{Me}_2\text{SO})_2\text{Cl}]^+$, ενώ η αντίθετη τάση παρατηρήθηκε για τα σύμπλοκα με γενικό τύπο *trans*- $[\text{Pt}(\text{Xpy})(\text{Me}_2\text{SO})\text{Cl}_2]$.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως οι χημικές μετατοπίσεις δ ^{195}Pt καλύπτουν μια μεγάλη περιοχή τιμών περίπου 15000 ppm, από το 8000 έως το -7000 ppm. Η οξειδωτική

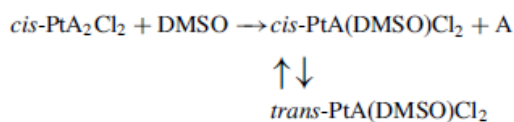
κατάσταση του Pt στις σύμπλοκες ενώσεις του επηρεάζει σημαντικά τη χημική μετατόπιση δ ^{195}Pt όπως θα δούμε στη συνέχεια. Η κλίμακα των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ που έχει παρατηρηθεί σε πολλές σειρές συμπλόων ενώσεων του Pt(0), Pt(II) και Pt(IV) δίνεται στο Σχήμα 1.9.



Σχήμα 1.9. Κλίμακα των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ συμπλόων ενώσεων του Pt(0) Pt(II) και Pt(IV).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η εφαρμογή της φασματοσκοπίας ^{195}Pt -NMR στη μελέτη του μηχανισμού με τον οποίο οι αντικαρκινικές σύμπλοκες ενώσεις του λευκοχρόσου ασκούν την αντικαρκινική τους δράση.

Ο Fontes και οι συνεργάτες του⁶⁰ μελέτησαν το προφίλ των αντιδράσεων συναρμογής του διαλύτη διμεθυλοσουλφοξειδίου (DMSO) στα σύμπλοκα *cis*-PtA₂Cl₂ (A = πυριδίνη ή πικολίνη).

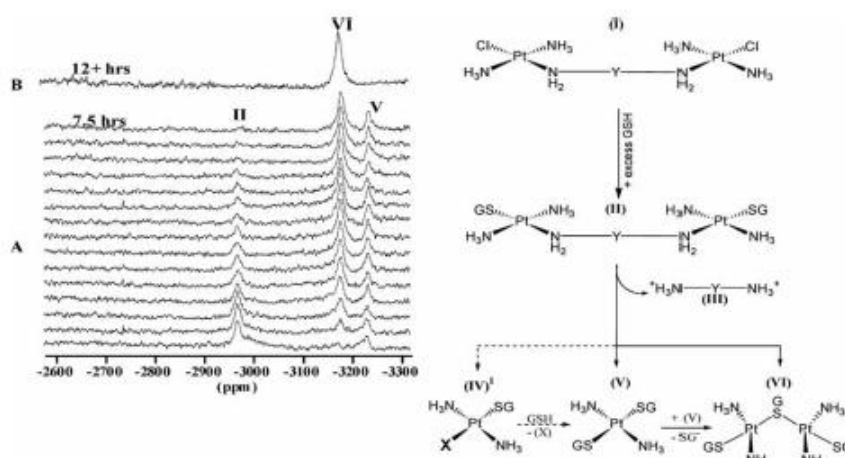


Το σήμα συντονισμού ^{195}Pt -NMR των αρχικών ενώσεων *cis*-Pt(py)₂Cl₂ και *cis*-Pt(pic)₂Cl₂ παρατηρήθηκαν στα -1954 και -1961 ppm αντίστοιχα. Μετά την πάροδο 1 ώρας παρατηρήθηκε μετατόπιση των σημάτων αυτών στα -2855 και -3020 ppm εξαιτίας του σχηματισμού των συμπλόων ενώσεων *cis*-Pt(py)(DMSO)Cl₂ και *cis*-Pt(pic)(DMSO) αντίστοιχα. Μια παρόμοια μελέτη των αντιδράσεων επιδιαλύτωσης των ισομερών *trans*-PtA₂Cl₂ (A = py ή pic) συμπλόων σε DMSO δεν έδειξε καμία αλλαγή στα σήματα συντονισμού ^{195}Pt -NMR των αρχικών ενώσεων ακόμη και μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα και κάτω από πιο δραστηκές συνθήκες.

Οι Kerrison και Sadler,⁶¹ μελέτησαν, με φασματοσκοπία ^{195}Pt -NMR, την αντίδραση του *cis*-Pt(NH₃)₂Cl₂ με γλυκίνη σε διάλυμα με διαλύτη το DMSO. Παρατηρήθηκε ο σχηματισμός έντεκα διαφορετικών ειδών, από τα οποία οκτώ περιέχουν ως υποκαταστάτη το DMSO (ένα αντιστοιχεί σε *trans* ισομερές) και τέσσερις ενώσεις περιέχουν ως υποκαταστάτη την γλυκίνη. Η έρευνα αυτή έδειξε πόσο σημαντική είναι η επίδραση του διαλύτη στη δομή των συμπλόων του Pt(II) σε διάλυμα. Αυτή ήταν μια ιδιαίτερος

σημαντική μελέτη, αφού το 1970 πολλές μελέτες της αντικαρκινικής δράσης των συμπλόκων του Pt(II) εκτελέστηκαν σε διάλυμα με διαλύτη το DMSO, επειδή τα σύμπλοκα αυτά ήταν αδιάλυτα στο νερό. Επιπλέον, η παρουσία των *trans* ισομερών επιβεβαίωσε την ισομερίωση των *cis* συμπλόκων σε *trans* ισομερή σε DMSO και άλλους οργανικούς διαλύτες. Οι αντικαρκινικές ιδιότητες των περισσοτέρων συμπλόκων του Pt(II) σχετίζονται με την *cis* διαμόρφωση των ενώσεων.

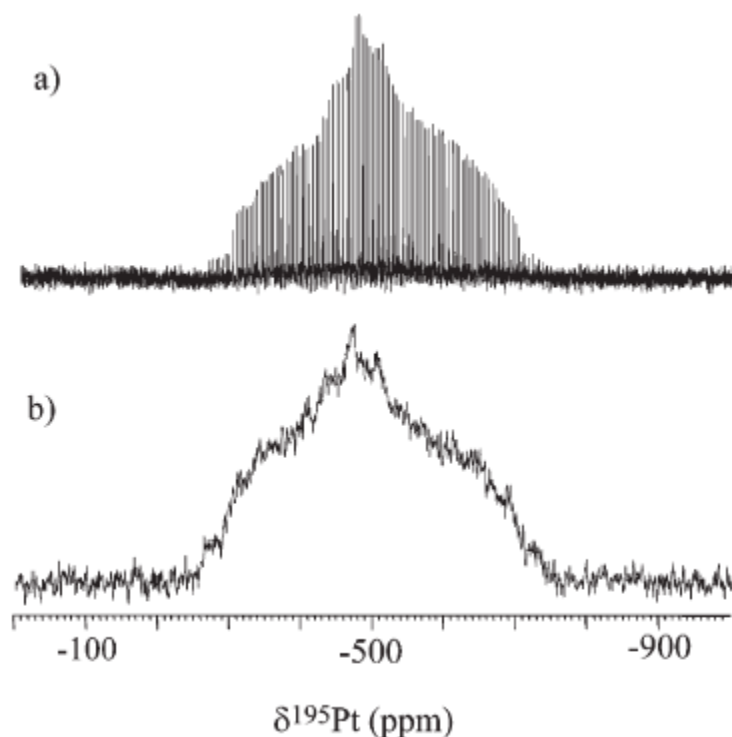
Το αντικαρκινικό φάρμακο *cis*-Pt(NH₃)₂Cl₂ (*cisplatin*) και τα ανάλογά του πιστεύεται ότι αντιδρούν με το τριπεπτιδίο της γλουταθειονίνης (GSH). Τα δύο τρίτα του χορηγούμενου *cisplatin* βρέθηκε ότι συναρμόζεται με την GSH και μόνο ένα μικρό κλάσμα είναι διαθέσιμο για αντικαρκινική δράση. Πρόσφατα μελετήθηκε, με ¹⁹⁵Pt-NMR φασματοσκοπία,⁶² η αντίδραση του *transplatin* με GSH. Η μελέτη του προφίλ της αντίδρασης έδειξε τον αργό σχηματισμό μιας ενδιάμεσης ένωσης μετά από 30 λεπτά (δ ¹⁹⁵Pt = -3226 ppm) και μετά από 12 ώρες προκύπτει το τελικό προϊόν *trans*-[(Pt(SG)(NH₃)₂)₂-μ-SG]⁺ (δ ¹⁹⁵Pt = -3186 ppm). Το ενδιάμεσο σύμπλοκο αναγνωρίστηκε ως το *trans*-Pt(SG)₂(NH₃)₂ με την αντίδραση *trans*-Pt(SG)₂(NH₃)₂ → *trans*-[(Pt(SG)(NH₃)₂)₂-μ-SG]⁺ να ακολουθεί το κινητικό μοντέλο πρώτης τάξης (k ~ 0,4 s⁻¹). Πρόσφατα στις κλινικές δοκιμές το *transplatin* αντικαταστάθηκε από δύο “μη κλασικά” σύμπλοκα, [{*trans*-Pt(NH₃)₂Cl}₂-μ-(H₂N(CH₂)₆NH₂)](NO₃)₂ και [{*trans*-Pt(NH₃)₂Cl}₂-μ-(*trans*-Pt(NH₃)₂(H₂N(CH₂)₆NH₂)₂)](NO₃)₄. Το προτεινόμενο μονοπάτι του σχηματισμού του [(*trans*-Pt(SG)(NH₃)₂)₂-μ-SG]⁺ μαζί με τα φάσματα ¹⁹⁵Pt NMR που ελήφθησαν για τη μελέτη του μηχανισμού απεικονίζονται στο Σχήμα 1.10.



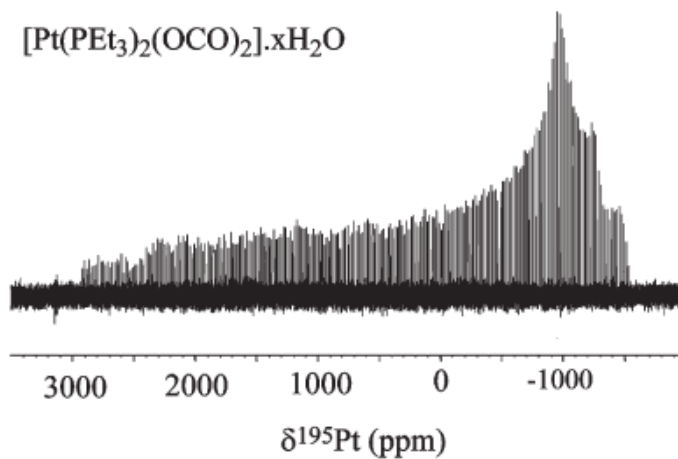
Σχήμα 1.10. (A) Η αντίδραση του *transplatin* με GSH όπως μελετήθηκε με τη φασματοσκοπία ¹⁹⁵Pt NMR από t = 0,5-7,5 ώρες. (B) Το φάσμα του τελικού προϊόντος [(*trans*-Pt(SG)(NH₃)₂)₂-μ-(SG)]⁺ σε t = 12 ώρες. Ο προτεινόμενος μηχανισμός της αντίδρασης στην αντίδραση των διπυρηνικών φαρμάκων του λευκοχρόσου με γλουταθειονίνη (X = Cl, H₂O ή H₂N(CH₂)₆NH₃⁺).⁶²

Η φασματοσκοπία ^{195}Pt NMR με τη μορφή προηγμένων τεχνικών εφαρμόστηκε επίσης και μελέτες που αφορούν τη στερεά κατάσταση. Το πρώτο παράδειγμα της χρήσης της τεχνικής ^{195}Pt PGSE διάχυσης NMR εμφανίστηκε το 2005 και χρησιμοποιήθηκε για να παρατηρήσουμε την εξάρτηση από τον διαλύτη της συσσωμάτωσης του εξαχλωροπλατινικού διανιόντος στις ενώσεις $\text{Na}_2[\text{PtCl}_6]$ και $\text{H}_2[\text{PtCl}_6]$.¹² Η μέθοδος ^{195}Pt PGSE⁶³ ήταν ικανή να ξεχωρίζει τις διαφορετικές καταστάσεις συσσωμάτωσης σε υδατικά και μεθανολικά διαλύματα.

Οι Siegel *et al.*⁶⁴ μελέτησαν τα φάσματα ^{195}Pt NMR στερεάς κατάστασης σε επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα $[\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2(\text{C}_2\text{H}_4)]$ (Σχήμα 1.11) και $[\text{Pt}(\text{PEt}_3)_2(\text{OCO})_2] \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (Σχήμα 1.12) χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Carr-Purcell Meiboom-Gill (CPMG). Ο βάρυς πυρήνας ^{195}Pt παρουσιάζει χημικές μετατοπίσεις οι οποίες εκτείνονται πέρα από 1000 ppm, ανάλογα με τον προσανατολισμό του μορίου σε σχέση με το στατικό μαγνητικό πεδίο.

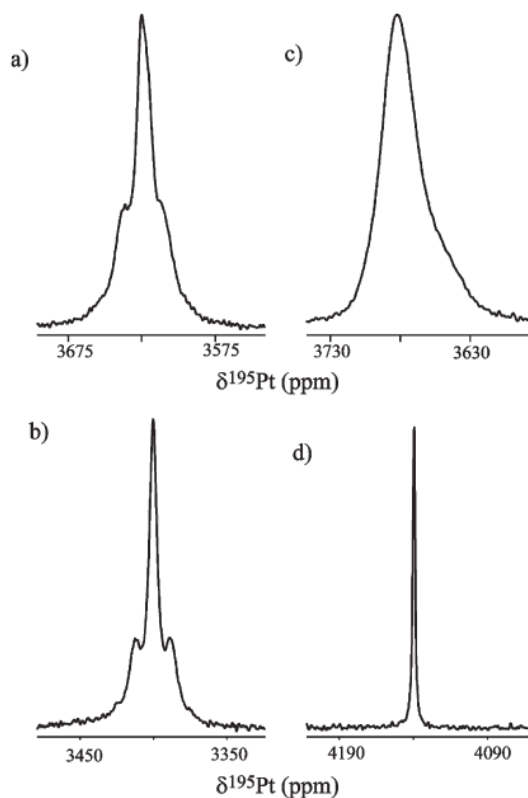


Σχήμα 1.11 Φάσμα ^{195}Pt NMR στερεάς κατάστασης του συμπλόκου $[\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2(\text{C}_2\text{H}_4)]$ (α) φάσμα διασταυρούμενης-πολωσιμότητας-CPMG και (β) φάσμα σπίν-ηχώ CPMG.⁶⁴



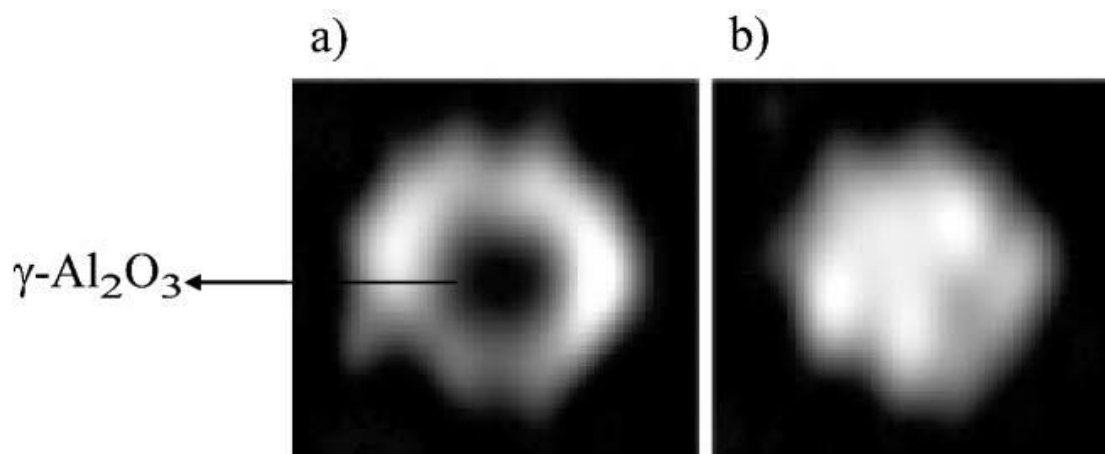
Σχήμα 1.12. Φάσμα ^{195}Pt NMR στερεάς κατάστασης που αποκτήθηκε με τη βοήθεια μιας τροποποιημένης CPMG ακολουθίας ηχητικού παλμού.⁶⁴

Οι Grykalowska και Nowak⁶⁵ μελέτησαν το ^{195}Pt -MAS NMR για μια σειρά συμπλόκων με πυρηνικό σκελετό MPtSn ($\text{M} = \text{Ti}, \text{Zr}, \text{Hf}, \text{Th}$) (Σχήμα 1.13) που χρησιμοποιήθηκαν στην τεχνολογία των ημιαγωγών.



Σχήμα 1.13. Φάσμα ^{195}Pt MAS NMR του (a) TiPtSn , (b) ZrPtSn , (c) HfPtSn . Οι ρυθμοί περιστροφής ήταν 8,0, 6,5, 9,3 και 6,5 kHz αντίστοιχα.⁶⁵

Η απεικόνιση του πολυπυρηνικού μαγνητικού συντονισμού έχει χρησιμοποιηθεί στην παρακολούθηση της μεταφοράς μιας σφαίρας του $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ σε υδατικό διάλυμα $\text{H}_2[\text{PtCl}_6]$ (βλέπε Σχήμα 1.14).⁶⁶ Τα φάσματα ^{195}Pt NMR σε συνύπαρξη με αυτά των ^1H και ^{31}P αποτελούν χρήσιμο εργαλείο για μη-επεμβατική οπτικοποίηση της προετοιμασίας των καταλυτών και άλλων υποστηρικτικών υλικών.



Σχήμα 1.14. Εικόνες ^{195}Pt NMR μιας σφαίρας του $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ σε υδατικό διάλυμα $\text{H}_2[\text{PtCl}_6]$ μετά από (a) 14 λεπτά και (b) 70 λεπτά από την απορρόφηση της σφαίρας.⁶⁶

1.4.4. Ανασκόπηση των θεωρητικών υπολογισμών των φασμάτων ^{195}Pt NMR

Η φασματοσκοπία ^{195}Pt NMR έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη χημεία του ενώσεων συναρμογής του λευκοχρόσου αποκτώντας ιδιαίτερη σημασία στη μελέτη των συμπλόκων ενώσεων του λευκοχρόσου που εμφανίζουν αντικαρκινική δραστηριότητα (κυτταροστατικά φάρμακα). Μια περιληπτική σύνοψη της φασματοσκοπίας ^{195}Pt NMR, που περιγράφει μερικές βασικές θεωρητικές απόψεις καθώς και εμπειρικές προσεγγίσεις που διατυπώθηκαν από ερευνητές στο πεδίο αυτό δημοσιεύθηκε από τον Priqueler και τους συνεργάτες του το 2006.⁶⁷ Ανασκοπήσεις της φασματοσκοπίας ^{195}Pt NMR δημοσιεύθηκαν από τους Priqueler *et al.*,⁶⁷ τον Pregosin,⁶⁸ τον Osella και τους συνεργάτες του,⁶⁹ και από τους Price *et al.*⁷⁰ Οι χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt καλύπτουν μια μεγάλη περιοχή τιμών περίπου 15000 ppm, από το 8000 έως το -7000 ppm. Η χημική μετατόπιση για την ένωση αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ είναι $\delta^{195}\text{Pt} = 0$.

Παρά τις αναρίθμητες πειραματικές μελέτες των φασμάτων ^{195}Pt NMR, οι θεωρητικές προβλέψεις των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt είναι περιορισμένες. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας του μεγάλου αριθμού ηλεκτρονίων που διαθέτει το βαρύ άτομο ^{195}Pt γεγονός που καθιστά δύσκολους τους υπολογισμούς των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt ακόμη και σε πολύ μικρά σε μέγεθος σύμπλοκα του λευκοχρόσου (Σχήμα 1.15).⁷¹⁻⁷⁴

Οι πρώτες θεωρητικές προβλέψεις των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt δημοσιεύτηκαν από τον Pidcock *et al.*⁷⁵ και τους Dean και Green⁷⁶ το 1960, οι οποίοι εφάρμοσαν την εξίσωση του Ramsey για την παραμαγνητική προστασία στα επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα του Pt(II). Οι Malkin *et al.*⁷⁷ υπολόγισαν τις χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt με τη μέθοδο IGLO (Individualized Gauge for Localized Orbitals) και μεθόδους DFT. Αργότερα ο Ziegler και οι συνεργάτες του υπολόγισαν τους μαγνητικούς ταυιστές προστασίας, σ , του ^{17}O NMR σε οξείδια των μετάλλων μετάπτωσης $[\text{MO}_4]^{n-}$ και τις χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt για μια σειρά συμπλόκων ενώσεων του Pt(II) με τη μέθοδο GIAO και μοντέρνες μεθόδους DFT.

Παρά την ανάπτυξη γρήγορων αλγορίθμων για τον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt ,^{74,78} η ακριβής πρόβλεψη των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt σε διάλυμα παραμένει μια πρόκληση εξαιτίας της ευαισθησίας στη φύση των υποκαταστατών, στη μοριακή δομή των συμπλόκων, και στα φαινόμενα επιδιαλύτωσης. Επομένως ο υπολογισμός των παραμέτρων ^{195}Pt NMR σε διάλυμα απαιτεί την εφαρμογή μερικών προσεγγίσεων στους υπολογιστικούς.^{73,78-80}

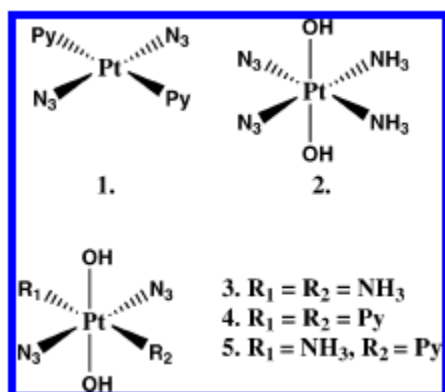
Αν και έχουν διατυπωθεί εμπειρικοί κανόνες για την ερμηνεία των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt ,⁸¹ οι υπολογισμοί των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt με τη βοήθεια μεθόδων DFT θεωρούνται αξιόπιστοι.^{82,83} Στους αρχικούς υπολογισμούς των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt με μεθόδους της DFT παρατηρήθηκε αποδεκτή συμφωνία με τις πειραματικές τιμές μόνον όταν ένα ανάλογο σύμπλοκο του λευκοχρύσου χρησιμοποιήθηκε ως πρότυπο αναφοράς.⁸⁴⁻⁸⁸ Οι Gilbert και Ziegler⁸⁴ υπολόγισαν τις χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt μιας σειράς συμπλόκων ενώσεων του Pt(II) και έδειξαν ότι η καλή συμφωνία με τις πειραματικές τιμές πετυχαίνεται μόνον όταν συνυπολογιστούν και τα σχετικιστικά φαινόμενα στο χημικό ταυιστή προστασίας σ με τον υπολογισμό του ορμου σ_{50} εφαρμόζοντας (α) τη μέθοδο ZORA+SO⁸⁹ και (β) τη μέθοδο που βασίζεται στη Χαμιλτονιανή Pauli.⁹⁰ Οι Sterzel and Autschbach⁷⁹ έδειξαν ότι για διαφορετικές ενώσεις του λευκοχρύσου ο υπολογισμός των φασμάτων ^{195}Pt NMR αποτελεί μια πρόκληση για την υπολογιστική χημεία και ότι υπολογισμοί ρουτίνας δεν μπορούν να εκτελεστούν εύκολα με ένα συγκεκριμένο υπολογιστικό μοντέλο. Πιο πρόσφατα οι Truflandier και Autschbach²⁵ απέδειξαν ότι ο συνδυασμός της *ab initio* μοριακής δυναμικής (aiMD) με τις σχετικιστικές μεθόδους DFT υπολογισμού των φασμάτων ^{195}Pt NMR προβλέπουν τις χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt για ένα σύνολο ενώσεων του λευκοχρύσου σε ικανοποιητική συμφωνία με τα πειραματικά δεδομένα (αποκλίσεις της τάξης του 10%).

Ο Fowe και οι συνεργάτες του εφαρμόζοντας τη μέθοδο ZORA+SO σε συνδυασμό με τη μέθοδο GIAO που βασίζεται στην DFT, υπολόγισαν τις χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt

NMR των συμπλόκων με γενικό τύπο $[\text{PtCl}_x\text{Br}_{6-x}]^{2-}$.⁸⁷ Οι υπολογισμοί αυτοί έδειξαν ότι οι χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt συσχετίζονται γραμμικά τόσο με τα μήκη δεσμών Pt-Br όσο και με τα φαινόμενα επιδιалύτωσης. Θα πρέπει να τονιστεί ότι τα δομικά, δονητικά, η επιδιалύτωση και τα σχετιστικά φαινόμενα αποδείχθηκε ότι έχουν πρωταρχική σημασία για τον υπολογισμό των μαγνητικών ταυσοτών προσασίας σ ^{195}Pt .^{72-74,92}

Πρόσφατα, ο Koch και οι συνεργάτες του⁹³ υπολόγισαν με μεθόδους DFT τις χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt μιας σειράς οκταεδρικών συμπλόκων του Pt(IV) με γενικό τύπο $[\text{PtX}_{6-n}\text{Y}_n]^{2-}$ (X = Cl, Br; Y = F, I). Βρέθηκε ότι η ασυμφωνία ανάμεσα στις πειραματικές και υπολογισθείσες με την DFT χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt ποικίλει ανάλογα με τη φύση των υποκαταστατών αλογόνου, την απόκλιση από την ιδανική οκταεδρική γεωμετρία και του μήκους του δεσμού Pt-X. Η επίδραση των φαινομένων επιδιалύτωσης στις χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt των ανιοντικών συμπλόκων του Pt(IV) με γενικό τύπο $[\text{PtX}_6]^{2-}$ (X = Cl, Br) μελετήθηκε επίσης από τους Koch *et al.*⁸⁸ συνδυάζοντας υπολογισμούς των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR με μεθόδους DFT και προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής (MD).

Πρόσφατα ο Autschbach και οι συνεργάτες του⁹⁴ χρησιμοποιώντας ευκρινή και περιπεπλεγμένα μοντέλα διάλυσης μελέτησαν την επίδραση των φαινομένων επιδιалύτωσης στο μαγνητικό ταυσοτή προσασίας του ^{195}Pt στα σύμπλοκα *cisplatin* και τριών παραγώγων του *cisplatin* σε υδατικό διάλυμα. Οι προσομοιώσεις διεξήχθησαν συνδυάζοντας *ab initio* προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής (aiMD) για τη δειγματοληψία του χώρου της φάσης με υπολογισμούς του μαγνητικού ταυσοτή προσασίας με τη μέθοδο ZORA+SO. Πιο πρόσφατα ο Sutter και ο Autschbach⁹⁵ μελέτησαν τα φάσματα ^{195}Pt , ^{14}N , και ^{15}N NMR για πέντε άζιδο (N_3^-) σύμπλοκα του λευκοχρόσου (Σχήμα 1.15) χρησιμοποιώντας σχετιστικές μεθόδους DFT.

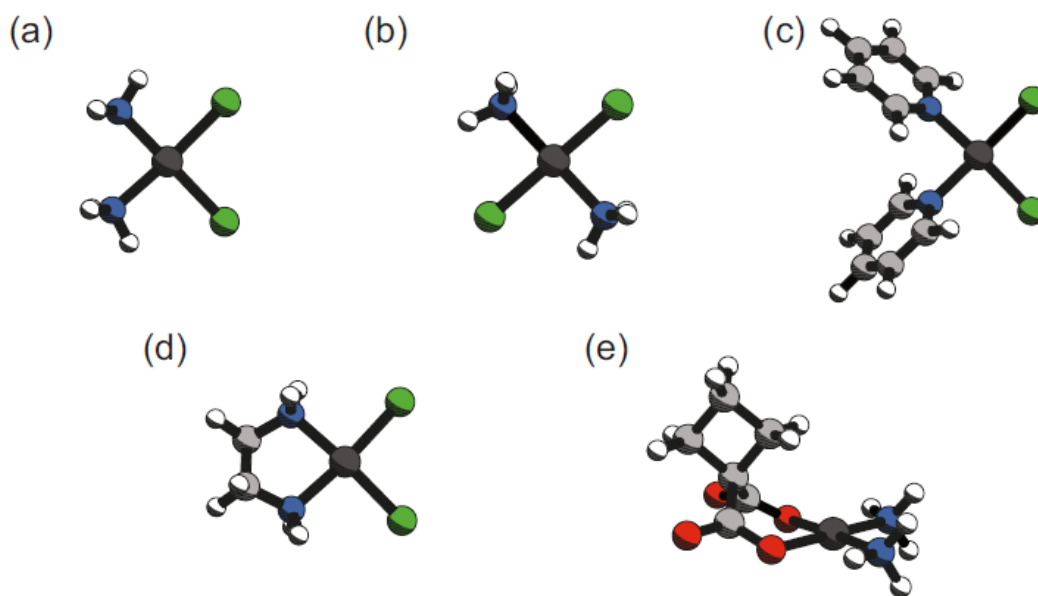


Σχήμα 1.15. άζιδο σύμπλοκα του Pt(II) και Pt(IV): *trans*- $[\text{Pt}(\text{N}_3)_2(\text{Py})_2]$, **1**, *cis,trans,cis*- $[\text{Pt}(\text{N}_3)_2(\text{OH})_2(\text{NH}_3)_2]$, **2**, *trans,trans,trans*- $[\text{Pt}(\text{N}_3)_2(\text{OH})_2(\text{NH}_3)]$, **3**, *trans,trans,trans*- $[\text{Pt}(\text{N}_3)_2(\text{OH})_2(\text{Py})_2]$, **4** και *trans,trans,trans*- $[\text{Pt}(\text{N}_3)_2(\text{OH})_2(\text{NH}_3)(\text{Py})]$, **5**.

Οι υπολογιζόμενες τιμές των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt και ^{15}N βρίσκονται σε ικανοποιητική συμφωνία με τις πειραματικές τιμές. Επίσης οι υπολογιζόμενες σταθερές σύζευξης $J_{\text{Pt-N}}$ βρίσκονται σε καλή συμφωνία με τις πειραματικές τιμές.

Μια νέα προσεγγιστική μέθοδος πρόβλεψης των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt προτάθηκε από τον Osella και τους συνεργάτες του.⁶⁹ Η μέθοδος αυτή είναι μια χημειομετρική μέθοδος που συσχετίζει τα δεδομένα που λήφθηκαν από τη βιβλιογραφία για τις χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt με ειδικά μοριακά χαρακτηριστικά ενός τεχνητού ουδέτερου δικτύου (ANN). Η προσέγγιση ANN εφαρμόστηκε σε μια σειρά από 185 σύμπλοκα παρόμοιας δομής με αυτήν του *cisplatin* με γενικό τύπο *cis*-[A₂PtX₂] (A = αμίνη, A₂ = διαμίνη, X = I, Cl, καρβοξυλικό, X₂ = δικαρβοξυλικό).

Οι Pickard and Mauri⁹⁶ εκτέλεσαν υπολογισμούς των βασικών παραμέτρων NMR χρησιμοποιώντας την μέθοδο GIAPW η οποία επιτρέπει τον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων NMR με μια ψευδοπιθανή προσέγγιση. Ωστόσο, όλες οι εφαρμογές μέχρι σήμερα της μεθόδου GIAPW στη χημεία και την επιστήμη των υλικών έχουν πρόσφατα αναθεωρηθεί.⁹⁷ Πειράματα πολυπυρηνικού μαγνητικού συντονισμού στερεάς κατάστασης (SSNMR) εκτελέστηκαν από τους Lucier *et al.*⁹⁸ στο *cisplatin* και σε τέσσερις συγγενείς επίπεδες τετραγωνικές ενώσεις του Pt(II) (Σχήμα 1.16.).



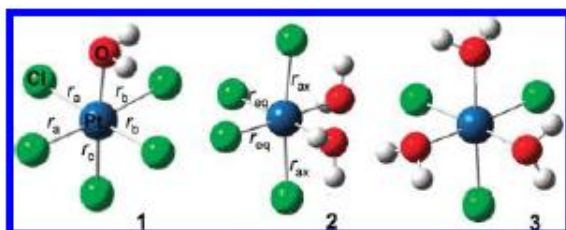
Σχήμα 1.16. Δομές των ενώσεων (a) *cisplatin*, (b) *transplatin*, (c) *cis-Pt(py)₂Cl₂*, (d) *Pt(en)Cl₂*, (e) *carboplatin*.

Για να πάρουν φάσματα ^{195}Pt , ^{14}N και ^{35}Cl NMR υψηλής ποιότητας οι ερευνητές χρησιμοποίησαν την τεχνική της ακολουθίας παλμού WURST-CPMG. Οι προσαρμογές στον ταχυστή μαγνητικής προστασίας του λευκοχρόσου υπολογίστηκαν και με μεθόδους DFT επίπεδου κύματος (plane wave) και με κοινές μεθόδους DFT. Οι υπολογισμοί

επίπεδου κύματος για αυτά τα συστήματα προέβλεψαν τις παραμέτρους για τον ταυστή της χημικής μετατόπισης ^{195}Pt (CS) με πολύ υψηλό βαθμό ακρίβειας. Η παρατηρούμενη ανακολουθία των υπολογισμών DFT σε απομονωμένα μόρια έδειξε ότι οι ενδομοριακές αλληλεπιδράσεις ίσως παίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό των παραμέτρων του ταυστή της χημικής μετατόπισης ^{195}Pt .

Η φασματοσκοπία ^{195}Pt -NMR⁹⁹ εφαρμόστηκε με επιτυχία στη μελέτη της σύστασης όξινων και αλκαλικών διαλυμάτων του συμπλόκου $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ τα οποία περιέχουν διάφορα σύμπλοκα με γενικούς τύπους $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ και $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-5$).¹⁰⁰ Σύμφωνα με τους Kramer και Koch,¹⁰¹ η προσθήκη κατάλληλης περισσειας υδροξειδίου του νατρίου (περίπου 0,4 M) σε υδατικά διαλύματα H_2PtCl_6 ή Na_2PtCl_6 έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό συμπλόκων του γενικού τύπου $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$). Μια λεπτομερής ανάλυση των χημικών μετατοπίσεων των ισοτόπων $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ και $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-5$) έδειξε ότι όλα τα σύμπλοκα του γενικού τύπου $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 2-6$) παρουσιάζουν μοναδικά ισοτοπικά φαινόμενα $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$, τα οποία δίνουν μοναδική “λεπτή δομή” στα φάσματα NMR των ισοτόπων $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Η δομή αυτή αποτελεί ένα ευκρινές φασματοσκοπικό “αποτύπωμα” χαρακτηριστικό της δομής του οκταεδρικού συμπλόκου του λευκοχρύσου(IV).

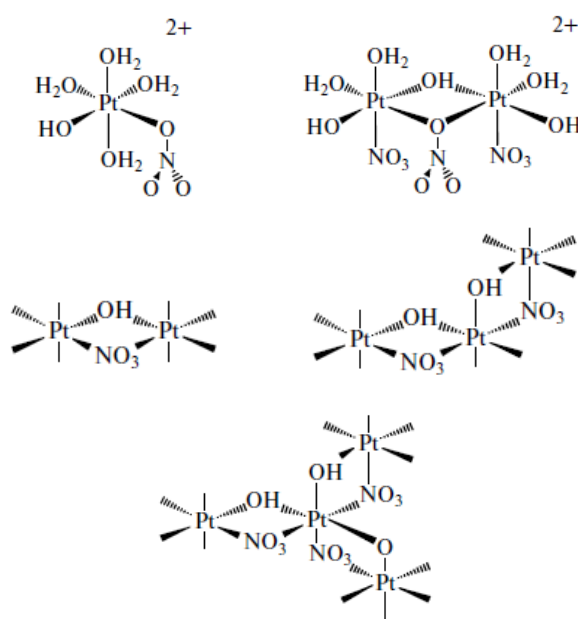
Η επιδιалύτωση των ανιοντικών συμπλόκων του γενικού τύπου $[\text{PtX}_6]^{2-}$ ($X = \text{Cl}, \text{Br}$) σε υδατικά διαλύματα μελετήθηκε με ένα συνδυασμό της φασματοσκοπίας ^{195}Pt -NMR με υπολογισμούς DFT και προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής.⁸⁸ Με υπολογισμούς DFT (PBE0/SDD/6-31*) υπολογίσθηκαν οι βέλτιστες δομές των συμπλόκων $[\text{Pt}^{35}\text{Cl}_6]^{2-}$, $[\text{Pt}^{37}\text{Cl}_6]^{2-}$, $[\text{Pt}^{35}\text{Cl}_n^{37}\text{Cl}_{5-n}(\text{H}_2\text{O})]^-$ ($n = 0-5$), *cis*- $[\text{Pt}^{35}\text{Cl}_n^{37}\text{Cl}_{4-n}(\text{H}_2\text{O})_2]$ ($n = 0-4$), και *fac*- $[\text{Pt}^{35}\text{Cl}_n\text{Cl}_{3-n}(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ ($n = 0-3$) ενώσεις (Σχήμα 1.17) που περιέχουν διαφορετικά ισότοπα του Cl.^{105,106} Για να αποτιμηθούν οι χημικές μετατοπίσεις των ισοτόπων $^{35}/^{37}\text{Cl}$ υπολογίσθηκαν επίσης οι ταυστές μαγνητικής προσστασίας ^{195}Pt -NMR με τη μέθοδο ZORA-SO/PW91/QZ4P/TZ2P.



Σχήμα 1.17. Βελτιστοποιημένες δομές των συμπλόκων $[\text{PtCl}_5(\text{H}_2\text{O})]^-$ (1), *cis*- $[\text{PtCl}_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ (2), και *fac*- $[\text{PtCl}_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ (3).

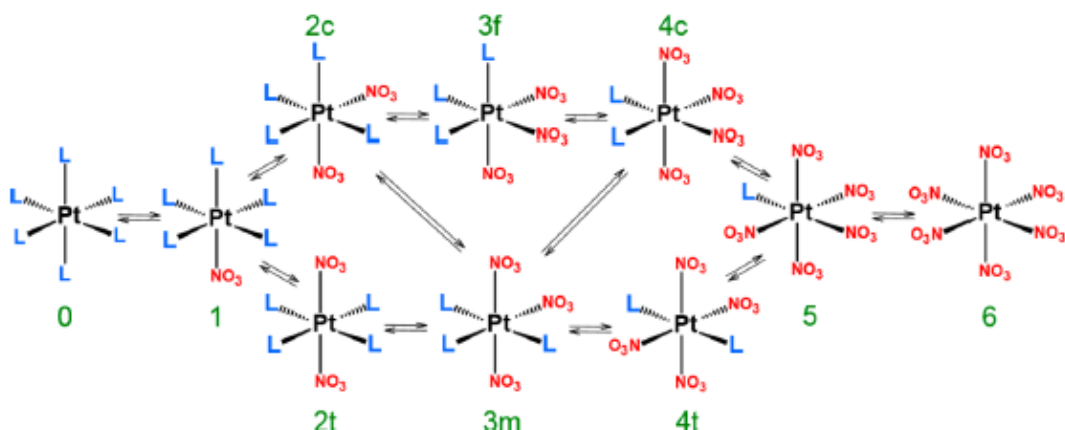
Οι Ismail *et al.*¹⁰⁷ έδειξαν ότι το ισοτοπικό φαινόμενο είναι ένας νέος τρόπος για να χαρακτηρίσουμε τα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-5$) και $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-5$). Αν και σύμφωνα με την θεωρία των μοριακών τροχιακών η ύπαρξη του συμπλόκου $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_6]^{4+}$ είναι πιθανή, η σύνθεση του συμπλόκου $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_6]^{4+}$ δεν έχει αναφερθεί. Ωστόσο πολύ πρόσφατα ο Murray¹⁰⁸ ανέφερε τη σύνθεση του συμπλόκου $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_6]^{4+}$ σε ισχυρό όξινο διάλυμα και το χαρακτηρισμό του με φασματοσκοπία ^{195}Pt -NMR.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο χαρακτηρισμός των συμπλόκων ενώσεων του Pt(IV) που απαντούν σε ισχυρά όξινα διαλύματα (6 - 15,8M νιτρικό οξύ) του πλατινικού οξέος $\text{H}_2[\text{Pt}(\text{OH})_6]$.¹⁰⁹⁻¹¹⁶ Τα δεδομένα των μετρήσεων EXAFS¹¹⁷⁻¹¹⁹ έδειξαν ότι στα διαλύματα αυτά απαντούν μονο- και πολυ-πυρηνικά σύμπλοκα του Pt(IV) με οκταεδρική δομή. Οι μετρήσεις των φασμάτων ^{195}Pt NMR έδειξαν την παρουσία δυο ομάδων μονο-πυρηνικών και πολυ-πυρηνικών συμπλόκων του Pt(IV) που περιέχουν OH , H_2O και NO_3^- υποκαταστάτες^{120,121} (Σχήμα 1.18).



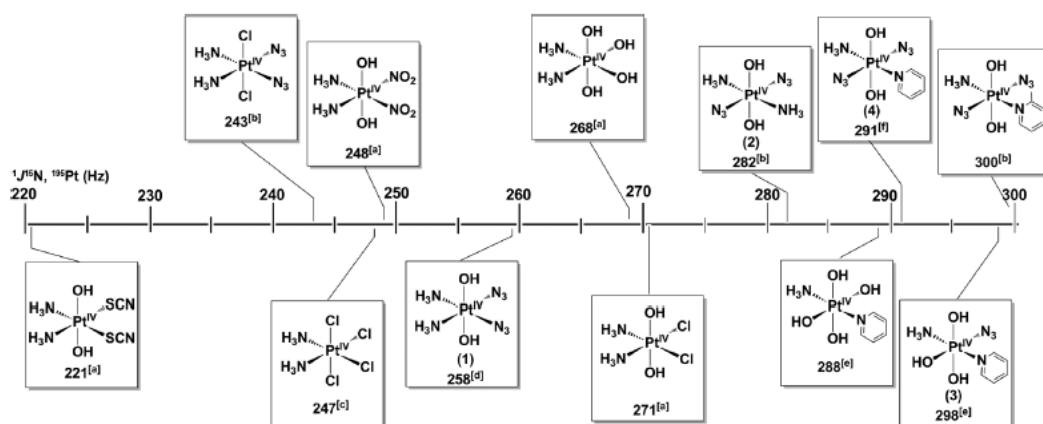
Σχήμα 1.18. Μονο και πολυ-πυρηνικά σύμπλοκα του Pt(IV) με υποκαταστάτες OH^- , H_2O και NO_3^- .

Πρόσφατα οι Vasilchenko *et al.*¹²² δημοσίευσαν νέα δεδομένα για τη σύσταση των ισχυρά όξινων διαλυμάτων του $\text{H}_2[\text{Pt}(\text{OH})_6]$ σε πυκνό διάλυμα νιτρικού οξέος (Σχήμα 1.19.) τα οποία αποκτήθηκαν με τις φασματοσκοπίες ^{195}Pt NMR και RAMAN. Στα διαλύματα αυτά απαντούν διάφορα σύμπλοκα με ύδατο- ύδροξο- και νιτρικούς υποκαταστάτες του γενικού τύπου $[\text{Pt}(\text{L})_n(\text{NO}_3)_{6-n}]$ ($\text{L} = \text{H}_2\text{O}$ ή OH^- , $n = 0-6$). Οι χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt NMR που υπολογίστηκαν επίσης με το μοντέλο του προσθετικού ζεύγους (pair additivity model) βρέθηκαν σε πολύ καλή συμφωνία με τις πειραματικές τιμές.



Σχήμα 1.19. Αντιδράσεις αντικατάστασης των υποκαταστατών L (L = H₂O ή OH) από νιτρικά ιόντα στα σύμπλοκα [PtL₆].

Η διευκρίνιση της ηλεκτρονιακής δομής ενός μεγάλου αριθμού φωτοενεργοποιούμενων αντικαρβινικών διαζιδο- συμπλόκων του Pt(IV) με γενικό τύπο *ttt*-[Pt(OH)₂(N₃)₂(L')(L'')] (L' = L'' = NH₃, πυριδίνη (py); L' = NH₃, L'' = άκυκλ ή άρκυλ αμίνη; L' = MeNH₂, L'' = py ή θειαζόλη (tz)), *ctc*-[Pt(OH)₂(N₃)₂(L')(L'')] (L' = L'' = NH₃, py; L' = NH₃, L'' = άκυκλ ή άρκυλ αμίνη; L' = MeNH₂, L'' = py or tz) και *tc*-[Pt(OAc)₂(N₃)₂(L-L)] (L-L = διπυριδίνη (bipy) ή φαινανθρολίνη (phen)) έγινε με διάφορες φυσικοχημικές μεθόδους.¹²³⁻¹³² Ωστόσο η φασματοσκοπία NMR παρουσίασε ιδιαίτερα εμπόδια στο χαρακτηρισμό των αζιδο υποκαταστατών εξαιτίας της τετραπολικής φύσης του ¹⁴N και της έλλειψης βαθμωτής ¹H σύζευξης που αυξάνει την ευαισθησία του λιγότερου άφθονου ¹⁵N. Οι Farrer *et al.*¹³³ χρησιμοποιώντας αντι-ηχηκές ακολουθίες παλμού προσδιόρισαν τα φάσματα ¹⁴N και ¹⁵N NMR καθώς και τις χημικές μετατοπίσεις ¹⁹⁵Pt και τις ενός- και τριών-δεσμών σταθερές σύζευξης *J*(¹⁵N, ¹⁹⁵Pt) για τους αζιδο υποκαταστάτες, υποκαταστάτες αμμωνίας και αμίνης των διαζιδο συμπλόκων του Pt(IV) (Σχήμα 1.20).



Σχήμα 1.20. Οι σταθερές σύζευξης ¹*J*(¹⁵N, ¹⁹⁵Pt) για την NH₃ στα Pt^{IV}-NH₃ σύμπλοκα. (a) Αναφ. 134, (b) Αναφ. 135, (c) Αναφ. 136, (d) Αναφ. 137, (e) Αναφ. 138.

Αργότερα οι Sutter and Autschbach⁹⁵ μελέτησαν τα φάσματα ^{195}Pt , ^{14}N , και ^{15}N NMR για πέντε διάζιδο σύμπλοκα του Pt(IV) εφαρμόζοντας σχετιστικούς DFT υπολογισμούς. Ωστόσο, υψηλές μέσες απόλυτες επί τοις εκατό αποκλίσεις (60-66%) και απόλυτες τιμές σφάλματος (512-636 ppm) των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές παρατηρήθηκαν για τα σύμπλοκα $[\text{Pt}(\text{N}_3)_2(\text{OH})_2(\text{L}')(\text{L}'')]$ ($\text{L}' = \text{L}'' = \text{NH}_3$ ή py; $\text{L}' = \text{NH}_3$, $\text{L}'' = \text{py}$). Οι ερευνητές δήλωσαν ότι συστηματικές βελτιώσεις των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR ώστε να επιτευχθεί σφάλμα κάτω από 100 ppm θα μπορούσαν πιθανότατα να γίνουν με σχετιστικούς υπολογισμούς υψηλού επιπέδου, που όμως σήμερα δεν είναι εφικτοί. Σε όλες τις μελέτες^{91,94} που δημοσιεύθηκαν και αναφέρονται στην ισχυρή συνεισφορά των σχετιστικών φαινομένων και των φαινομένων SO στον ισοτροπικό τανυστή μαγνητικής προστασίας, δ^{iso} ^{195}Pt , των ενώσεων συναρμογής του λευκοχρύσου μια ποσοτική συμφωνία με το πείραμα δεν έχει ακόμα επιτευχθεί πιθανώς εξαιτίας της ευαισθησίας των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR σε πολλούς άλλους παράγοντες, όπως μικρές δομικές αλλαγές στην σφαίρα συντονισμού που επιβάλλονται από την επιδιαλύτωση (φαινόμενα διαλύτη), το δεύτερο κέλυφος της σφαίρας συναρμογής (φαινόμενα αντισταθμιστικών ιόντων), η θερμοκρασία, οι χωροδιατακτικές αλλαγές, τα φαινόμενα συσχέτισης και του συνόλου βάσης. Μερικοί από αυτούς έχουν ισχυρότερο αποτέλεσμα στις χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt NMR απ' ό τι τα σχετιστικά και SO φαινόμενα. Είναι αποδεδειγμένο ότι τα σχετιστικά και SO φαινόμενα συνεισφέρουν σημαντικά στον τανυστή μαγνητικής προστασίας, δ^{iso} ^{195}Pt των των ενώσεων συναρμογής του Pt(II) και Pt(IV), αλλά αυτή η συνεισφορά αποτελεσματικά ακυρώνεται στις υπολογιζόμενες χημικές μετατοπίσεις δ ^{195}Pt , που εκφράζονται σε σχέση με ένα πρότυπο αναφοράς, αφού οι σχετιστικές διορθώσεις αναμένεται να είναι παρόμοιες στα σύμπλοκα και στην ένωση αναφοράς. Πολύ πρόσφατα ο Jankowska *et al.*¹³⁹ μελέτησε συστηματικά τη σημασία των σχετιστικών φαινομένων για την πυρηνική προστασία των ευγενών αερίων και τις χημικές μετατοπίσεις των διμερών των ευγενών αερίων He_2 - Xe_2 και έδειξε ότι για τις χημικές μετατοπίσεις των διμερών των ευγενών αερίων οι σχετιστικές διορθώσεις σχεδόν ακυρώνονται.

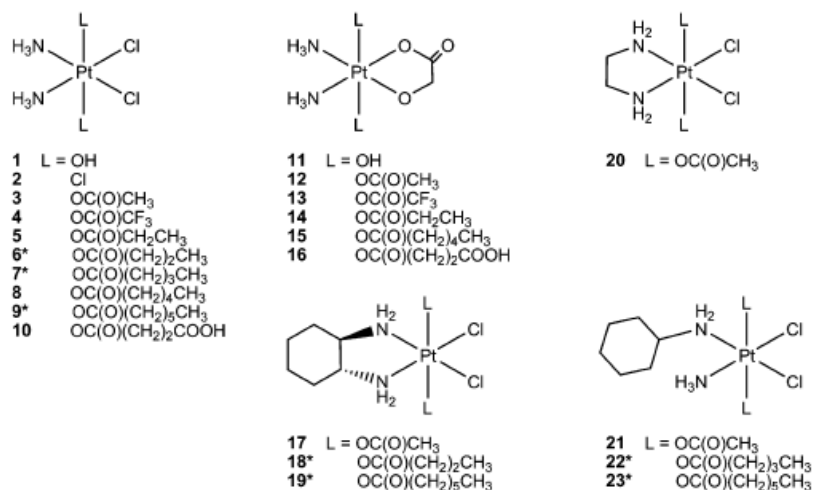
Για να αντιμετωπιστούν τα προβλήματα της ευαισθησίας στον προσδιορισμό των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt και ^{15}N NMR, οι Gudat *et al.*¹⁴⁰ εφάρμοσαν την ^1H ανιχνεύσιμη αντίστροφη φασματοσκοπία σε μια σειρά μόνο- και δι-πυρηνικών αζινο- συμπλόκων του Pt(IV) με γενικό τύπο $[\text{PtXMe}_3(\text{L})]$ και $[\text{IME}_3\text{Pt}(\mu\text{-bpy})\text{PtMe}_3\text{I}]$, ($\text{L} = \text{abpy} = (\text{E})\text{-1,2-di(pyridin-2-yl)diazene}$; $\text{bptz} = 3,6\text{-di(pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tetrazine}$; $\text{bpy} = 2\text{-bipyrimidine}$) (Σχήμα 1.23.). Η αντίστροφη τεχνική επέτρεψε την ανίχνευση των μεγάλης

αποστασης συζεύξεων $^4J(\text{Pt,H})$ και $^5J(\text{Pt,H})$ και τη λήψη των χημικών μετατοπίσεων ^{15}N NMR.

1.4.5. Ανασκόπηση των προταθέντων μοντέλων ποσοτικής συσχέτισης δομής-δραστηριότητας (QSAR) αντικαρκινικών φαρμάκων του λευκοχρύσου.

Η συγκυριακή ανακάλυψη των αντικαρκινικών ιδιοτήτων του *cisplatin* και η κλινική εισαγωγή του το 1970 γενικά θεωρείται ότι είναι μια υπέρβαση στη θεραπεία του καρκίνου. Στα χρόνια που ακολούθησαν η ανακάλυψη του *cisplatin* έδειξε ότι ο συνδυασμός των μετάλλων μετάπτωσης με κατάλληλους υποκαταστάτες μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά εγκεκριμένα αντικαρκινικά μεταλλοφάρμακα (*carboplatin*, *oxaliplatin*, *satraplatin*). Τόσο οι φυσικοχημικές ιδιότητες του κεντρικού ατόμου του λευκοχρύσου όσο και τα ηλεκτρονικά και κινητικά φαινόμενα των υποκαταστατών παίζουν κρίσιμο ρόλο στην εξήγηση της δραστηριότητας των συμπλόκων του λευκοχρύσου έναντι καρκινικών κυττάρων.^{141,142} Οι Boulikas *et al.*¹⁴³ δημοσίευσαν το 2007 μια ενδιαφέρουσα εργασία με τίτλο *Σχεδιασμός των ενώσεων του λευκοχρύσου στον καρκίνο: δομές και μηχανισμοί που περιέχει μια εξονυχιστική αποτίμηση του παραγωγικού πεδίου των αντικαρκινικών φαρμάκων του λευκοχρύσου*. Πιο πρόσφατα οι Wilson και Lippard¹⁴⁴ δημοσίευσαν επίσης άρθρο ανασκόπησης των στρατηγικών σύνθεσης αντικαρκινικών συμπλόκων του λευκοχρύσου.

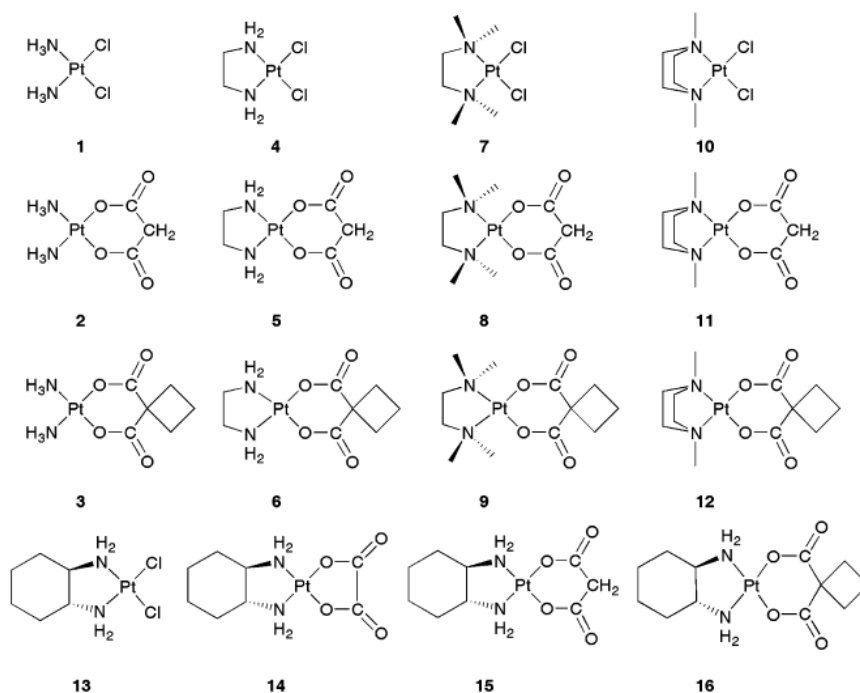
Περίπου πενήντα χρόνια πριν οι Tobe *et al.*^{145,146} παρουσίασαν μια λεπτομερή εξέταση για το πώς το φαινόμενο των δομικών μεταβολών σε μια σειρά αντικαρκινικών φαρμάκων του λευκοχρύσου επηρεάζει τη τοξικότητα και τις αντικαρκινικές ιδιότητες των φαρμάκων αυτών. Οι Cleare και Hoeschele^{147,148} εξέτασαν τις σχέσεις ανάμεσα στη δομή και τη δραστηριότητα των αντικαρκινικών ενώσεων του λευκοχρύσου και παρουσίασαν τις φυσικές, χημικές και δομικές παραμέτρους οι οποίες εμφανίζονται να είναι απαραίτητες για την παρατήρηση της αντικαρκινικής δραστηριότητας. Το 1982 οι Abdul – Ahad και Webb¹⁴⁹ παρουσίασαν ένα μοντέλο ποσοτικής σχέση δομής – δραστηριότητας (QSAR) για την αντικαρκινική δράση 26 συμπλόκων του Pt(II). Το μοντέλο αυτό βασίσθηκε σε θεωρητικούς περιγραφείς των μορίων (το ηλεκτροστατικό δυναμικό $V(\mathbf{p})$ και τις συνιστώσες $E_x(\mathbf{p})$, $E_y(\mathbf{p})$ και $E_z(\mathbf{p})$ του ηλεκτρικού πεδίου στο σημείο \mathbf{p} , τις μετωπικές πυκνότητες ηλεκτρονίων, F^E και F^N , την ενέργεια δέσμευσης, BE και τον μοριακό όγκο, MV). Πιο πρόσφατα ο Osella και οι συνεργάτες του¹⁵⁰ συνέθεσαν αρκετά οκταεδρικά σύμπλοκα του Pt(IV) με γενικό τύπο $[\text{Pt}(\text{L})_2(\text{L}')_2(\text{L}'')_2]$ (Σχήμα 1.21.) (οι αξονικοί υποκαταστάτες L είναι Cl^- , RCOO^- , ή OH^- ; οι ισημερινοί υποκαταστάτες L' είναι δυο αμίνες ή μια διαμίνη και οι ισημερινοί υποκαταστάτες L'' είναι Cl^- ή γλυκολικός $[\text{OCH}_2\text{COO}]^{2-}$ υποκαταστάτης) σε μια προσπάθεια να εξελίξουν ένα μοντέλο ποσοτικής σχέσεις δομής – δραστηριότητας (QSAR).



Σχήμα 1.21. Οκταεδρικά συμπλοκα του Pt(IV) με γενικό τύπο [Pt(L)₂(L')₂(L'')₂].

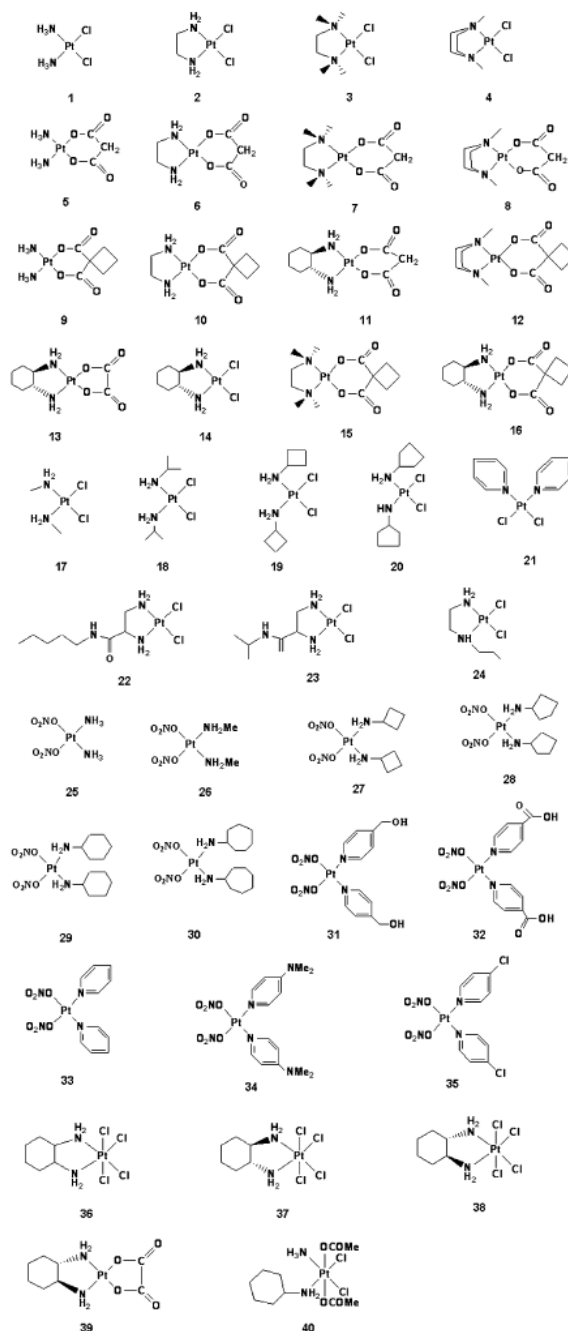
Τα καλύτερα μοντέλα πάντα περιλαμβάνουν το συνδυασμό ενός λιπόφιλου περιγραφέα ($\log P_{o/w}$ ή ο αριθμός των δευτεροταγών sp^3 ατόμων άνθρακα nC) με ένα ηλεκτρονικό περιγραφέα (μέγιστο δυναμικό αναγωγής, E_p , ο αριθμός των ατόμων οξυγόνου, nO, ή η τοπολογική πολική επιφάνεια (TPSA) που εκφράζεται ως N,O πολική συνεισφορά).

Οι Monti *et al.*¹⁵¹ παρουσίασαν μια ανάλυση QSAR βασισμένη στην in vivo κυτταροτοξικότητα των ενώσεων του Pt(II) (βλέπε Σχήμα 1.22.) σε διαφορετικές κυτταρικές σειρές. Τα καλύτερα μοντέλα QSAR βασίστηκαν σε τέσσερις μοριακούς περιγραφείς για ένα δοκιμαστικό σύνολο 16 ενώσεων του Pt(II).



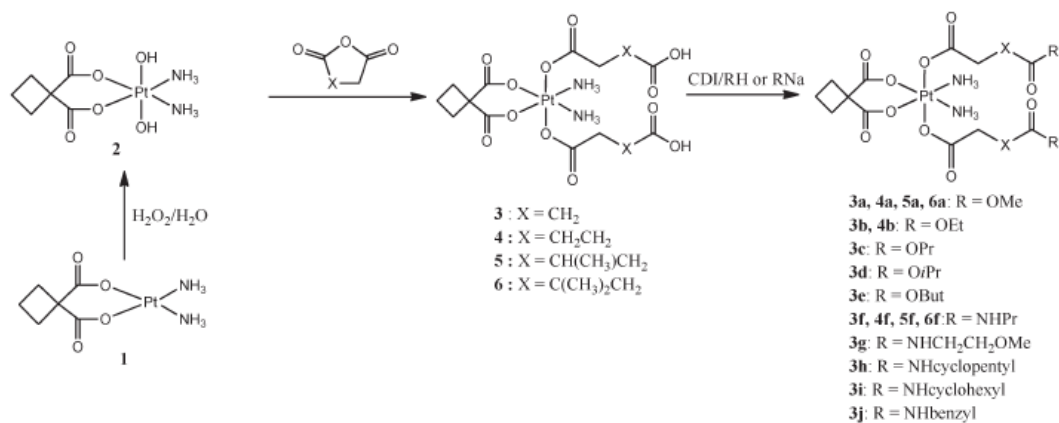
Σχήμα 1.22 Μοριακές δομές των συμπλόκων που χρησιμοποιήθηκαν στο δοκιμαστικό σύνολο για την ανάπτυξη μοντέλου QSAR.

Οι Sarmah και Deka^{152,153} παρουσίασαν τα μοντέλα QSAR και ποσοτικής σχέσης δομής – ιδιοτήτων (QSPR) για αρκετά *cis*- αντικαρκινικά σύμπλοκα του λευκοχρόσου (βλέπε Σχήμα 1.23), έναντι των κυτταρικών σειρών του καρκίνου της μήτρας και του καρκίνου των ωοθηκών, βασισμένα σε θεωρητικά υπολογιζόμενους περιγραφείς (ο λογαριθμικός συντελεστής n – οκτανόλης/νερού, $\log P_{o/w}$, η ηλεκτρονιοφιλικότητα, ω , η φιλικότητα, ω^+ , η μοριακή διαθλαστικότητα των υποκαταστατών, MR_{CL} , και η επιφάνεια, SA, των συμπλόκων) με μεθόδους DFT και μοριακής μηχανικής (MM+).



Σχήμα 1.23. Σχεδιάγραμμα των συμπλόκων του λευκοχρόσου που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη μοντέλων QSAR και QSPR.

SARs έχουν επίσης αναπτυχθεί για μικρά σύνολα αντιπολλαπλασιαστικών ενώσεων του Pt(IV).¹⁵⁴ Η κυτταροτοξικότητα των ενώσεων του Pt(IV) εξαρτάται από το δυναμικό αναγωγής τους και την λιποφιλικότητα και με αυτές τις παραμέτρους έχουμε ευνοϊότερες τιμές όταν οι αζονικοί υποκαταστάτες είναι καρβοξυλικά,¹⁵⁵ αλλά οι ισημερινοί υποκαταστάτες (Σχήμα 1.24) μπορούν να παίξουν επίσης κρίσιμο ρόλο.¹⁵⁶⁻¹⁵⁹



Σχήμα 1.24. Τετρακαρβοξυλικά σύμπλοκα του Pt(IV).

Γενικά, η κυτταροτοξικότητα των συμπλόκων του Pt(IV) αυξάνει με την αύξηση της λιποφιλικότητας των αζονικών υποκαταστατών. Πρόσφατα οι Varbanov *et al.*¹⁶⁰ δημοσίευσαν θεωρητικές μελέτες και μοντέλα QSAR για μια σειρά 53 νέων δι-, τρι-, και τετρα-καρβοξυλικά συμπλόκων του Pt(IV) (Σχήμα 1.25), χρησιμοποιώντας θεωρητικούς περιγραφείς που υπολογίστηκαν με μεθόδους DFT. Αναπτύχθηκαν αξιόπιστα και ισχυρά μοντέλα QSAR που παρέχουν καλές προβλέψεις της κυτταροστατικότητας των συμπλόκων αυτών για την κυτταρική σειρά που είναι ευαίσθητη στο *cisplatin* CH1 και για την πραγματικά ανθεκτική στο *cisplatin* κυτταρική σειρά SW480, με βάση ένα σύνολο τεσσάρων περιγραφέων. Το πιο αξιόπιστο μοντέλο QSAR για την κυτταρική σειρά CH1 προκύπτει με τη χρήση των περιγραφέων του μοριακού βάρους (MW), του αδιαβατικού δυναμικού αναγωγής ($E_{ca,s}$), του αριθμού των Η-δεσμευμένων δοτών, (H_{don}), και του αριθμού των Η-δεσμευμένων δεκτών (H_{acc}). Για την κυτταρική σειρά SW480, αξιόπιστα μοντέλα QSAR προέκυψαν με τη χρήση των περιγραφέων της ενέργειας διάλυσης της αέριας φάσης (E_s), H_{don} , H_{acc} , την παρουσία/απουσία καρβοξυλικών ομάδων (COOH), την ενέργεια ιονισμού της αέριας φάσης (E_i), και τα αδιαβατικά δυναμικά αναγωγής ($E_{ca,s}$, $E_{ca,s}$) και H_{don} .

	<ol style="list-style-type: none"> 1. R = OH 2. R = OCH₂CH₃ 3. R = NH(CH₂)₂OH 4. R = NH(CH₂)₂CH₃ 5. R = NH-cp
	<ol style="list-style-type: none"> 6. X = CH₂, R= OH 7. X = CH₂, R= OCH₃ 8. X = CH₂, R= OCH₂CH₃ 9. X = CH₂, R= O(CH₂)₂CH₃ 10. X = CH₂, R= O(CH₂)₂CH₃ 11. X = CH₂, R= NH(CH₂)₂OH 12. X = CH₂, R= NH(CH₂)₂CH₃ 13. X = CH₂, R= NH-cp 14. X = (CH₂)₂, R= OH 15. X = (CH₂)₂, R= OCH₂CH₃ 16. X = (CH₂)₂, R= NH(CH₂)₂OH 17. X = (CH₂)₂, R= NH(CH₂)₂CH₃ 18. X = (CH₂)₂, R= NH-cp 19. X = CH(CH₃)CH₂, R= OCH₃ 20. X = CH(CH₃)CH₂, R= OCH₂CH₃
	<ol style="list-style-type: none"> 21. R = OH 22. R = OCH₃ 23. R = OCH₂CH₃ 24. R = O(CH₂)₂CH₃ 25. R = OCH(CH₃)CH₃ 26. R = NH-cp
	<ol style="list-style-type: none"> 27. X = CH₂, R= OH 28. X = CH₂, R= OCH₃ 29. X = CH₂, R= OCH₂CH₃ 30. X = CH₂, R= O(CH₂)₂CH₃ 31. X = CH₂, R= OCH(CH₃)CH₃ 32. X = CH₂, R= O(CH₂)₂CH₃ 33. X = CH₂, R= NH(CH₂)₂OCH₃ 34. X = CH₂, R= NH(CH₂)₂CH₃ 35. X = CH₂, R= NH-cp 36. X = CH₂, R= NH-ch 37. X = CH₂, R= NH-bz 38. X = (CH₂)₂, R= OH 39. X = (CH₂)₂, R= OCH₃ 40. X = (CH₂)₂, R= OCH₂CH₃ 41. X = (CH₂)₂, R= NH(CH₂)₂CH₃ 42. X = CH(CH₃)CH₂, R= OH 43. X = CH(CH₃)CH₂, R= OCH₃ 44. X = CH(CH₃)CH₂, R= NH(CH₂)₂CH₃ 45. X = C(CH₃)₂CH₂, R= OH 46. X = C(CH₃)₂CH₂, R= OCH₃ 47. X = C(CH₃)₂CH₂, R= NH(CH₂)₂CH₃
	<ol style="list-style-type: none"> 48. R= OH 49. R= O(CH₂)₂CH₃ 50. R= NH-cp
	<ol style="list-style-type: none"> 51. R= OH 52. R= OCH₂CH₃ 53. R= NH(CH₂)₂CH₃

Σχήμα 1.25. Οκταεδρικά διακαρβοξυλικά σύμπλοκα του Pt(IV) που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη μοντέλων QSAR.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zelewsky, A. V. *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 803.
2. Pidcock, A.; Richards, R. E.; Venanzi, L. M. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 1970.
3. Pregosin, P. S. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *44*, 247.
4. Collins, J. G.; Sleeman, A. D.; Aldrich-Wright, J. R.; Greguric, I.; Hambley, T. W. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 3133.
5. Schwederski, B. E.; Lee, H. D.; Margerum, D. W. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 3569.
6. Carper, W. R.; Meng, Z.; Palko, N. M. *J. Mol. Liq.* **2002**, *98*, 7.
7. Bancroft, D. P.; Lepre, C. A.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6860.
8. Aldrich-Wright, J. R.; Brodie, C.; Glazer, E. C.; Luedtke, N. W.; Elson-Schwab, L.; Tor, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 1018.
9. Aldrich-Wright, J. R.; Fenton, R. F.; Greguric, I. D.; Hambley, T. W.; Williams, P. A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 4666.
10. Fenton, R. R.; Aldrich-Wright, J. R. in *Metal Complexes and Therapeutic uses thereof*, International Patent, **2002**.
11. Price, W. S. *Aust. J. Chem.* **2003**, *56*, 855.
12. Nama, D.; Kumar, P. G. A.; Pregosin, P. S. *Magn. Reson. Chem.* **2005**, *43*, 246.
13. Ronconi, L.; Sadler, P. J. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 2239.
14. von Philipsborn, W. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 95.
15. *Transition Metal Nuclear Magnetic Resonance*, Pregosin, P. S. (Ed.) **1991**, Amsterdam.
16. *Calculation of NMR and EPR Parameters. Theory and Applications*, Kaupp, M.; Bühl, M.; Malkin, V. G. (Eds.) **2004**, Wiley-VCH, Weinheim.
17. Bühl, M.; Van Mourik, T. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 634.
18. Kaupp, M.; Bühl, M. Computational Inorganic and Bioinorganic Chemistry, in *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, King, R. B. (Ed.) **2009**, p.91, Wiley, New York.
19. Bühl, M. *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **2008**, *64*, 77.
20. Bühl, M.; Parrinello, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4487.
21. Truflandier, L. A.; Autschbach, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 3472.
22. Casabianca, L. B.; de Dios, A. C. *J. Chem. Phys.*, **2008**, *128*, 052201.
23. Helgaker, T.; Jaszunski, M.; Rudd, K. *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 293.
24. Bühl, M.; Kaupp, M.; Malkina, O. L.; Malkin, V. G. *J. Comput. Chem.*, **1999**, *20*, 91.
25. Schreckenbach, G.; Ziegler, T. *Theor. Chem. Acc.*, **1998**, *99*, 71.
26. Cheeseman, J. R.; Trucks, G. W.; Keith, T. A.; Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.*, **1996**, *104*,

- 5497.
27. Schreckenbach, G.; Wolff, S. K.; Ziegler, T. *J. Phys. Chem. A*, **2000**, *104*, 8244.
 28. Bühl, M. *Chem. Phys. Lett.*, **1997**, *267*, 251.
 29. Kutzelnigg, W.; Fleischer, U.; Schindler, M. *NMR Basic Principles and Progress*, **1990**, *23*, 165.
 30. Schreckenbach, G.; Ziegler, T. *Int. J. Quantum. Chem.*, **1996**, *60*, 753.
 31. Autschbach, J. *J. Chem. Phys.*, **2012**, *136*, 150902.
 32. Pyykkö, P. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **2012**, *63*, 45.
 33. Autschbach, J.; Zheng, S. *Annu. Rep. NMR Spectrosc.*, **2009**, *67*, 1.
 34. Autschbach, J. *Calculation of NMR and EPR Parameters. Theory and Applications*, Kaupp, M.; Bühl, M. (Eds.) **2004**, p.227, Wiley – VCH, Weinheim.
 35. Pyykkö, P. *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *103*, 214.
 36. Benzi, C.; Crescenzi, O.; Pavone, M.; Barone, V. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, S57.
 37. Mawhinney, R. C.; Schreckenbach, G. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, S88.
 38. Ramsey, N. F. *Phys. Rev.* **1950**, *78*, 699.
 39. Berners-Price, S. J.; Sadler, P. J. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *151*, 1.
 40. Rosenberg, B.; O'Dwyer, P. J.; Stevenson, J. P.; Eastman, A.; Johnson, S. W.; Zamble, D. B.; Lippard, S. J.; Chen, Y.; Guo, Z.; Sadler, P. J. in '*Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*', B. Lippert (Ed.) **1999**, Wiley.
 41. Ramsey, N. F. *Phys. Rev.* **1950**, *77*, 567.
 42. Schreckenbach, G.; Ziegler, T. *Int. J. Quantum Chem.* **1997**, *61*, 899.
 43. Gilbert, T. M.; Ziegler, T. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 7535.
 44. Dean, R. R.; Green, J. C. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 3047.
 45. Goggin, P. L.; Goodfellow, R. J.; Haddock, S. R.; Taylor, B. F.; Marshall, F. R. H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1976**, 459.
 46. Appleton, T. G.; Hall, J. R.; Ralph, S. F. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 4685.
 47. Koie, Y.; Shinode, S.; Saito, Y. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1981**, 1082.
 48. Wolff, S. K.; Ziegler, T.; van Lenthe, E.; Baerends, E. J. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 7689.
 49. Snijders, J. G.; Baerends, E. J.; Ros, P. *Mol. Phys.* **1979**, *38*, 1909.
 50. Penka Fowe, E.; Belser, P.; Daul, C.; Chermette, H. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 1732.
 51. Le Guennic, B.; Matsumoto, K.; Autschbach, J. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, S99.
 52. Autschbach, J.; Le Guennic, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13585.

53. Autschbach, J.; Le Guennic, B. *Chem.–Eur. J.* **2004**, *10*, 2581.
54. Pregosin, P. S. in *‘Transition Metal Nuclear Magnetic Resonance’*, **1991**, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands.
55. Ismail, I. M.; Sadler, P. J. ^{195}Pt and ^{15}N NMR Studies of Antitumour Complexes, in *ACS Symposium Series ‘Platinum Gold, and Other Metal Chemotherapeutic Agents’*, **1983**, pp. 171, Univ. London, London, UK.
56. Pregosin, P. S.; Rügger, H. *Inorg. Chim. Acta* **1984**, *86*, 55.
57. Colton, R.; Tedesco, V. *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *202*, 95.
58. Asaro, F.; Lenarda, M.; Pellizer, G.; Storaro, L. *Spectrochim. Acta, Part A* **2000**, *56*, 2167.
59. Marzilli, L. G.; Hayden, Y.; Reily, M. D. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 974.
60. Fontes, A. P. S.; Oskarsson, Å.; Lövgqvist, K.; Farrell, N. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1745.
61. Kerrison, S. J.; Sadler, P. J. *Chem. Comm.* **1977**, 861.
62. Price, W. S. *Concepts Magn. Reson.* **1997**, *9*, 299.
63. Pregosin, P. S.; Kumar, P. G. A.; Fernandez, I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2977.
64. Siegel, R.; Nakashima, T. T.; Wasylishen, R. E. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 2218.
65. Grykalowska, A.; Nowak, B. *Solid State Nuclear Magn. Reson.* **2005**, *27*, 223.
66. Lysova, A. A.; Koptuyug, I. V.; Sagdeev, R. Z.; Parmon, V. N.; Bergwerff, J. A.; Weckhuysen, B. M. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11916.
67. Priquelier, J. R. L.; Butler, I. S.; Rochon, F. D. *Appl. Spectrosc. Revi.* **2006**, *41*, 185.
68. Pregosin, P. S. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *44*, 247.
69. Gabano, E.; Marengo, E.; Bobba, M.; Robotti, E.; Cassino, C.; Botta, M.; Osella, D. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2158.
70. Still, B. M.; Anil Kumar, P. G.; Aldrich-Wright, J. R.; Price, W. S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 665.
71. Facelli, J. C. *Concepts Magn. Reson.* **2004**, *20A*, 42.
72. Kaupp, M.; Bühl, M.; Malkin, V. G. *Calculation of NMR and EPR Parameters: Theory and Applications* **2004**, Wiley-VCH, Weinheim.
73. Bühl, M. *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **2008**, *64*, 77.
74. Autschbach, J.; Zheng, S. *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **2009**, *67*, 1.
75. Pidcock, A.; Richards, R. E.; Venanzi, L. M. J. *Chem. Soc. A* **1968**, 1970.
76. Dean, R. R.; Green, J. C. J. *Chem. Soc. A* **1968**, 3047.

77. Malkin, V. G.; Malkina, O. L.; Erickson, L. A.; Salahub, D. R. in *Modern Density Functional Theory: A Tool for Chemistry*, Politzer, P.; Seminario, J. M. (Eds.) **1995**, vol. 2, Elsevier, Amsterdam.
78. Autschbach, J. Calculation of heavy-nucleus chemical shifts: Relativistic all-electron methods, in *Calculation of NMR and EPR Parameters. Theory and Applications*, Kaupp, M.; Bühl, M.; Malkin, V. G. (Eds.) **2004**, Wiley-VCH, Weinheim.
79. Sterzel, M.; Autschbach, J. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 3316.
80. Bühl, M. NMR of transition metal compounds, in *Calculation of NMR and EPR Parameters. Theory and Applications*, Kaupp, M.; Bühl, M.; Malkin, V. G. (Eds.) **2004**, p.421, Wiley-VCH, Weinheim.
81. Pyykkö, P. *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *103*, 214.
82. Benzi, C.; Crescenzi, O.; Pavone, M.; Barone, V. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, S57.
83. Mawhinney, R. C.; Srhreckenbach, G. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, S88.
84. Gilbert, T. M.; Ziegler, T. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 7535.
85. Autschbach, J.; Guennic, B. L. *Chem.–Eur. J.* **2004**, *10*, 2581.
86. Guennic, B. L.; Matsumoto, K.; Autschbach, J. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, S99.
87. Fowe, E. P.; Belser, P.; Daul, C.; Chermette, H. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 1732.
88. Koch, K. R.; Burger, M. R.; Kramer, J.; Westra, A. N. *Dalton Trans.* **2006**, 3277.
89. Wolff, S. K.; Ziegler, T.; Van Lenthe, E.; Baerends, E. J. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 7689.
90. Snijders, J. G.; Baerends, E. J.; Ros, P. *Mol. Phys.* **1979**, *38*, 1909.
91. Truflandier, L. A.; Autschbach, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3472.
92. Vaara, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 5399.
93. Burger, M. R.; Kramer, J.; Chermette, H.; Koch, K. R. *Magn. Reson. Chem.* **2010**, *48*, S38.
94. Truflandier, L. A.; Sutter, K.; Autschbach, J. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 1723.
95. Sutter, K.; Autschbach, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13374.
96. Pickard, C. J.; Mauri, F. *Phys. Rev. B: Condens. Matter* **2001**, *63*, 245101.
97. Bonhomme, C.; Gervais, C.; Babonneau, F.; Coelho, C.; Pourpoint, F.; Azais, T.; Ashbrook, S. E.; Griffin, J. M.; Yates, J. R.; Mauri, F.; Pickard, C. J. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5733.
98. Lucier, B. E. G.; Reidel, A. R.; Schurko, R. B. *Can. J. Chem.* **2011**, *89*, 919.
99. Kramer, J.; Koch, K. R. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 7843.
100. Buslaeva, T. M.; Simanova, S. A. *Russ. J. Coord. Chem.* **1999**, *25*, 151.

101. Kramer, J.; Koch, K. R. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7466.
102. Kramer, J.; Koch, K. R. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7466.
103. Gerber, W. J.; Murray, P.; Koch, K. R. *Dalton Trans.* **2008**, 4113.
104. Murray, P.; Gerber, W. J.; Koch, K. R. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 10533.
105. Davis, J. C.; Bühl, M.; Koch, K. R. *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 1344.
106. Davis, J. C.; Bühl, M.; Koch, K. R. *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 8054.
107. Ismail, I. M.; Kerrison, S. J. S.; Sadler, P. J. *Chem. Commun.* **1980**, 1175.
108. Murray, P. A speciation study of various Pt(II) and Pt(IV) complexes including hexaaquaplatinum(IV) by means of ¹⁹⁵Pt NMR spectroscopy, in support of a preliminary study of the oxidation mechanism of various Pt(II) complexes. PhD thesis, Stellenbosch University **2012**, <http://scholar.sun.ac.za>.
109. Scott, H. G. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1979**, *B35*, 3014.
110. Kim, D.; Kung, M.; Kozlova, A.; Yuan, S.; Kung, H. *Catal. Lett.* **2004**, *98*, 11.
111. Dawody, J.; Tönnies, I.; Fridell, E.; Skoglundh, M. *Top. Catal.* **2007**, *42–43*, 183.
112. Reddy, B. M.; Rao, K. N.; Reddy, G. K. *Catal. Lett.* **2009**, *131*, 328.
113. Ohtsuka, H. *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 413.
114. Piermartini, P.; Schuhmann, T.; Pfeifer, P.; Schaub, G. *Top. Catal.* **2011**, *54*, 967.
115. Ravenelle, R. M.; Copeland, J. R.; Pelt, A. H.; Crittenden, J. C.; Sievers, C. *Top. Catal.* **2012**, *55*, 162.
116. Foster, A. J.; Do, P. T. M.; Lobo, R. F. *Top. Catal.* **2012**, *55*, 118.
117. Dou, D.; Liu, D.-J.; Williamson, W. B.; Kharas, K. C.; Robota, H. *J. Appl. Cat.* **2001**, *30*, 11.
118. Beck, I. E.; Kriventsov, V. V.; Fedotov, M. A.; Bukhtiyarov, V. I. *Nucl. Instrum. Methods A* **2009**, *603*, 182.
119. Beck, I. E.; Kriventsov, V. V.; Ivanov, D. P.; Zaikovskiy, V. I.; Bukhtiyarov, V. I. *Nucl. Instrum. Methods A* **2009**, *603*, 108.
120. Belyaev, A. V.; Fedotov, M. A.; Vorobieva, S. N. *Russ. J. Coord. Chem.* **2011**, *37*, 281.
121. Venediktov, A. B.; Korenev, S. V.; Vasilchenko, D. B.; Zadesenets, V.; Filatov, E. Y.; Mamonov, S. N.; Ivanova, L. V.; Prudnikova, N. G.; Semitut, E. Y. *Russ. J. Appl. Chem.* **2012**, *85*, 995.
122. Vasilchenko, D. B.; Tkachev, S.; Baidina, I.; Korenev, S. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 10532.

123. Müller, P.; Schröder, B.; Parkinson, J. A.; Kratochwil, N. A.; Coxall, R. A.; Parkin, A.; Parsons, S.; Sadler, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 335.
124. Mackay, F. S.; Woods, J. A.; Moseley, H.; Ferguson, J.; Dawson, A.; Parsons, S.; Sadler, P. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3155.
125. Bednarski, P. J.; Grünert, R.; Zielzki, M.; Wellner, A.; Mackay, F.; Sadler, P. J. *Chem. & Biol.* **2006**, *13*, 61.
126. Mackay, F. S.; Woods, J. A.; Heringová, P.; Kačpárková, J.; Pizarro, A. M.; Moggach, S. A.; Parsons, S.; Brabec, V.; Sadler, P. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007** *104*, 20743.
127. Mackay, F. S.; Moggach, S. A.; Collins, A.; Parsons, S.; Sadler, P. J. *Inorg. Chim. Acta* **2009**, *362*, 811.
128. Mackay, F. S.; Farrer, N. J.; Salassa, L.; Tai, H.-C.; R. J. Deeth, S. A. Moggach, P. A. Wood, S. Parsons, P. J. Sadler, *Dalton Trans.* **2009**, 2315.
129. Farrer, N. J.; Wood, J. A.; Salassa, L.; Zhao, Y.; Robinson, K. S.; Clarkson, G.; Mackay, F. S.; Sadler, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8905.
130. Farrer, N. J.; Wood, J. A.; Munk, V. P.; Mackay, F. S.; Sadler, P. J. *Chem Res Toxicol.* **2010**, *23*, 413.
131. Westendorf, A. F.; Zerzankova, L.; Salassa, L.; Sadler, P. J.; Brabec, V.; Bednarski, P. J. *Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 652.
132. Zhao, Y.; Wood, J. A.; Farrer, N. J.; Robinson, K. S.; Pracharova, J.; Kasparkova, J.; Novakova, O.; Li, H.; Salassa, L.; Pizarro, A. M.; Clarkson, G.; Song, L.; Brabec, V.; Sadler, P. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9578.
133. Farrer, N. J.; Gierth, P.; Sadler, P. J. *Chem Eur. J.* **2011**, *17*, 12059.
134. Appleton, T. G.; Hall, J. R.; Ralph, S. F. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 4685.
135. Mackay, F. S. PhD Thesis, University of Edinburgh (United Kingdom), **2006**.
136. Ismail, I. M. PhD Thesis, Birkbeck College, University of London (United Kingdom), **1982**.
137. Müller, P.; Schroder, B.; Parkinson, J. A.; Kratochwil, N. A.; Coxall, R. A.; Parkin, A.; Parsons, S.; Sadler, P. J. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 349.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 335.
138. Mackay, F. S.; Woods, J. A.; Heringová, P.; Kašpárková, J.; Pizarro, A. M.; Moggach, S. A.; Parsons, S.; Brabec, V.; Sadler, P. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 20743.

139. Jankowska, M.; Kupka, T.; Stobiński, L.; Faber, R.; Lacerda Jr., E. G.; Sauer, S. P. *A. J. Comput. Chem.* **2016**, *37*, 395.
140. Gudat, D.; Dogan, A.; Kaim, W.; Klein, A. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 781.
141. Reedijk, J. *J. Inorg. Biochem.* **2003**, *96*, 81.
142. Reedijk, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2003**, *100*, 3611.
143. Boulikas, T.; Pantos, A.; Bellis, E.; Christofis, P. *Cancer Ther.* **2007**, *5*, 537.
144. Wilson, J. J.; Lippard, S. J. *Chem. Rev.* **2013**, doi:10.1021/cr4004314.
145. Connors, T. A.; Jones, M.; Ross, W. C. J.; Braddock, D.; Khokhar, A. R.; Tobe, M. L. *Chem.–Biol. Interact.* **1972**, *5*, 415.
146. Braddock, D.; Connors, T. A.; Jones, M.; Ross, W. C. J.; Khokhar, A. R.; Melzack, D. H.; Tobe, M. L. *Chem.–Biol. Interact.* **1975**, *11*, 145.
147. Cleare, M. J.; Hoeschele, J. D. *Bioinorg. Chem.* **1973**, *2*, 187.
148. Cleare, M. J.; Hoeschele, J. D. *Platinum Metals Rev.* **1973**, *17*, 2.
149. Abdoul-Ahad, P. G.; Webb, G. A. *Int. J. Quantum. Chem.* **1982**, *XXI*, 1105.
150. Gramatica, P.; Papa, E.; Luini, M.; Monti, E.; Gariboldi, M. B.; Ravera, M.; Gabano, E.; Gaviglio, L.; Osella, D. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2010**, *15*, 1157.
151. Monti, E.; Gariboldi, M.; Maiocchi, A.; Marengo, E.; Cassino, C.; Gabano, E.; Osella, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 857.
152. Sarmah, P.; Deka, R. C. *Int. J. Quantum Chem.* **2008**, *108*, 1400.
153. Sarmah, P.; Deka, R. C. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2009**, *23*, 343.
154. Hall, M. D.; Mellor, H. R.; Callaghan, R.; Hambley, T. W. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3403.
155. Choy, H. *Expert. Rev. Anti-Infect. Ther.* **2006**, *6*, 973.
156. Zhang, J. Z.; Wexselblatt, E.; Hambley, T. W.; Gibson, D. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 847.
157. Varbanov, H. P.; Valiahdi, S. M.; Kowol, C. R.; Jakupec, M. A.; Galanski, M.; Keppler, B. K. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 14404.
158. Wexselblatt, E.; Gibson, D. *J. Inorg. Biochem.* **2012**, *117*, 220.
159. Sinisi, M.; Intini, F. P.; Natile, G. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9694.
160. Varbanov, H. P.; Jakupec, M. A.; Roller, A.; Jensen, F.; Galanski, M.; Keppler, B. K. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 330.

2

ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1. ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1.1. Μη-σχετικιστικά υπολογιστικά πρωτόκολλα DFT για τον υπολογισμό των φασμάτων ^{195}Pt NMR αντικαρκινικών φαρμάκων του Pt(II) και Pt(IV)

Όλοι οι υπολογισμοί έγιναν με τη χρήση του υπολογιστικού πακέτου Gaussian09.¹ Οι γεωμετρίες όλων των στάσιμων σημείων της επιφάνειας δυναμικής ενέργειας (Potential Energy Surface, PES) βελτιστοποιήθηκαν πλήρως, χωρίς περιορισμούς στη συμμετρία, εφαρμόζοντας το υβριδικό συναρτησιακό των Perdew, Burke και Ernzerhof.²⁻⁷ Αυτό το συναρτησιακό χρησιμοποιεί 25% συναρτησιακό ανταλλαγής και 75% συναρτησιακό συσχέτισης και δηλώνεται με το ακρώνυμο PBE0 (PBE1PBE). Για τη βελτιστοποίηση της γεωμετρίας χρησιμοποιήθηκαν για τον Pt το σχετικιστικό σύνολο βάσης SARC-ZORA^{8,9} ενώ για τα υπόλοιπα στοιχεία, E, των κύριων ομάδων του Πίνακα περιοδικότητας τα σύνολα βάσης 6-31+G(d) ή 6-31G(d,p). Τα υπολογιστικά αυτά πρωτόκολλα δηλώνονται ως PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) και PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31G(d,p)(E). Όλα τα στάσιμα σημεία έχουν αναγνωριστεί ως ελάχιστα (αριθμός φανταστικών συχνοτήτων NImag = 0). Όλοι οι υπολογισμοί έγιναν σε διάλυμα με τη χρησιμοποίηση των μοντέλων επιδιαλύτωσης PCM και SMD. Το Πολωμένο Συνεχές Μοντέλο (PCM) βασίζεται στο φορμαλισμό της εξίσωσης ολοκλήρωσης παραλλαγής (Integral Equation Formalism PCM, IEFPCM) το οποίο είναι προεπιλεγμένο στη μέθοδο του αυτοσυνεπούς πεδίου αντίδρασης (Self-Consistent Reaction Field, SCRF).¹⁰ Το γενικής χρήσης συνεχές μοντέλο επιδιαλύτωσης (SMD) βασίζεται στην ηλεκτρονική πυκνότητα της διαλυμένης ουσίας.¹¹ Οι ταυστές μαγνητικής προστασίας υπολογίστηκαν με τη μέθοδο GIAO-DFT¹³ χρησιμοποιώντας το υπολογιστικό πακέτο Gaussian09. Ανάλογοι υπολογισμοί εκτελεστήκαν με τη χρησιμοποίηση συνολικά 25 συναρτησιακών ώστε να εκτιμηθεί η λειτουργικότητά τους. Τα συναρτησιακά αυτά είναι το SVWN^{18,19} στην περίπτωση της διαδικασίας προσέγγισης της τοπικής πυκνότητας (LDA), τα VSXC,²⁰ HCTH407,²¹⁻²³ tHCTH²⁴ και TPSS²⁵ στην περίπτωση της προσέγγισης της γενικευμένης βαθμιαίας μεταβολής (GGA), τα υβριδικά GGA συναρτησιακά B3LYP,^{26,27} B3PW91,²⁷ mPW1PW91,²⁸ mPW3PBE,²⁸ PBE0,²⁻⁷ PBEh1PBE,²⁹ HSE2PBE,³⁰ O3LYP,³¹ X3LYP,³² BMK,³³ και B97-2,^{34,35} τα γενικά υβριδικά GGA συναρτησιακά της Minnesota του Truhlar, M05-2X,³⁶ M06-2X³⁷ και M06-L,³⁸ το BP86³⁹⁻⁴¹, το BB95⁴² και TPSS²⁵ στην τοπική *meta*-GGA κατηγορία, και τα μεγάλης έκτασης διορθωμένα LC-wPBE,⁴³⁻⁴⁶ CAM-B3LYP⁴⁷ και wB97XD⁴⁸ συναρτησιακά. Για να υπάρχει συμφωνία με τα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα οι χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt NMR εκφράστηκαν σε σχέση με τα πρότυπα αναφοράς $[\text{PtCl}_4]^{2-}(\text{aq})$ ή $[\text{PtCl}_6]^{2-}(\text{aq})$, με βάση τη σχέση:¹⁴

$$\delta = (\sigma_{\text{ref}} - \sigma) / (1 - \sigma_{\text{ref}})$$

στην προσεγγιστική του μορφή,

$$\delta \approx (\sigma_{\text{ref}} - \sigma)$$

Οι σταθερές προσαστάσις και οι χημικές μετατοπίσεις δίνονται σε ppm.

2.1.2. Μη-σχετικιστικά υπολογιστικά πρωτόκολλα DFT για τον υπολογισμό των φασμάτων ^{195}Pt NMR των προϊόντων υδρόλυσης του $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ σε όξινα και αλκαλικά υδατικά διαλύματα

Όλοι οι υπολογισμοί εκτελέστηκαν χρησιμοποιώντας το υπολογιστικό πακέτο Gaussian09¹. Η γεωμετρία όλων των στάσιμων σημείων της PES βελτιστοποιήθηκε πλήρως, χωρίς περιορισμούς στη συμμετρία, εφαρμόζοντας το υβριδικό συναρτησιακό PBE0 των Perdew, Burke, και Ernzerhof.^{2-7,49} Η βελτιστοποίηση της γεωμετρίας των συμπλόκων έγινε με τη χρησιμοποίηση των υπολογιστικών πρωτοκόλλων PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E) ή 6-31G(d,p)(E)/PCM ή SMD. Η επιλογή των συνόλων βάσης για τα στοιχεία E βασίστηκε στην πρόσφατη δημοσίευση από τον Dos Santos και τους συνεργάτες¹⁵ που αναφέρεται στη μελέτη του ρόλου του συνόλου βάσης στην πρόβλεψη της δομής και της δραστηριότητας συμπλόκων ενώσεων του λευκοχρύσου. Το σύνολο βάσης SARC είναι ένα σχετικιστικό σύνολο βάσης για χρήση του σε συνδυασμό με την Χαμιλτονιανή Douglas-Kroll και τη Μηδενικής Τάξης Κανονική Προσέγγιση (ZORA) για βαθμωτές σχετικιστικές Χαμιλτονιανές^{8,9}. Αν και φαίνεται να υπάρχει μια θεωρητική ασυνέπεια στη χρήση των συνόλων βάσης SARC-ZORA σε μη σχετικιστικούς υπολογισμούς, το γεγονός ότι τα σύνολα βάσης SARC-ZORA βελτιστοποιήθηκαν με βάση την χαμιλτονιανή ZORA δεν σημαίνει ότι “πρέπει” υποχρεωτικά να χρησιμοποιηθούν με τη χαμιλτονιανή ZORA. Αυτά είναι αραια μεγάλα και ευέλικτα σύνολα βάσης κατάλληλα για γενική χρήση και πιθανώς είναι ακόμα μεγαλύτερα από τα σύνολα βάσης που χρησιμοποιούνται στους μη-σχετικιστικούς υπολογισμούς⁵⁰.

2.1.3. Μη-σχετικιστικά υπολογιστικά πρωτόκολλα DFT για τον υπολογισμό των φασμάτων ^{195}Pt NMR των προϊόντων διάλυσης του $\text{H}_2[\text{Pt}(\text{OH})_6]$ σε πυκνό υδατικό διάλυμα νιτρικού οξέος

Όλοι οι υπολογισμοί εκτελέστηκαν χρησιμοποιώντας το υπολογιστικό πακέτο Gaussian09¹. Η γεωμετρία όλων των στάσιμων σημείων της PES βελτιστοποιήθηκε πλήρως, χωρίς περιορισμούς στη συμμετρία, εφαρμόζοντας το υβριδικό συναρτησιακό PBE0 των Perdew, Burke, και Ernzerhof.^{2-7,49} Η βελτιστοποίηση της γεωμετρίας των συμπλόκων έγινε

με τη χρησιμοποίηση των υπολογιστικών πρωτοκόλλων PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) ή 6-31G(d,p)(E)/PCM ή SMD. Για τις βελτιστοποιήσεις της γεωμετρίας εμείς χρησιμοποιήσαμε το SARC-ZORA^{8,9}. Οι σχετιστικοί υπολογισμοί των χημικών μετατοπίσεων ¹⁹⁵Pt NMR εκτελέστηκαν με την μέθοδο GIAO DFT στις βελτιστοποιημένες γεωμετρίες που προέκυψαν από το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31G(d,p)(E)/PCM εφαρμόζοντας τη Χαμιλτονιανή DKH-SO.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gaussian 09, Revision B.01, 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 Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, 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, Inc., Wallingford CT, 2010.
2. Ernzerhof, M.; Scuseria, G. E. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 5029.
3. Adamo, C.; Barone, V. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *274*, 242.
4. Adamo, C.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6160.
5. Adamo, C.; Scuseria, G. E.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 2889.
6. Adamo, C.; Barone, V. *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *105*, 169.
7. Veter, V.; Adamo, C.; Maldivi, P. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *325*, 99.
8. Pantazis, D. A.; Chen, X. - Y.; Landis, C. R.; Neese, F. J. *Chem. Theor. Comput.* **2008**, *4*, 908.
9. EMSL basis set exchange, <https://bse.pnl.gov/bse/portal>, accessed 08-01-2013.
10. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999.
11. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378.
12. Ditchfield, R. *Mol. Phys.* **1974**, *27*, 789.
13. Gauss, J. *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 3629.
14. Harris, R. K.; Becker, E. D.; Cabral de Menezes, S. M.; Goodfellow, R.; Granger, P. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1795.
15. Paschoal, D.; Marcial, B. L.; Lopes, J. F.; De Almeida, W. B.; Dos Santos, H. F. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 2292.
16. Matsuoka, O.; Huzinaga, S. *Chem. Phys. Lett.* **1987**, *140*, 567.
17. de Castro, E. V. R.; Jorge, F. E. *J. Chem. Phys.* **2009**, *108*, 5225.

18. Slater, J. C. *Phys. Rev.* **1951**, *81*, 385.
19. Vosko, S. J.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200.
20. Van Voorhis, T.; Scuseria, G. E. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 400.
21. Hamprecht, F. A.; Cohen, A.; Tozer, D. J.; Handy, N. C. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 6264.
22. Boese, A. D.; Doltsinis, N. L.; Handy, N. C.; Sprik, M. J. *Chem. Phys.* **2000**, *112*, 1670.
23. Boese, A. D.; Handy, N. C. *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 5497.
24. Boese, A. D.; Handy, N. C. *J. Chem. Phys.* **2002**, *116*, 9559.
25. Tao, J. M.; Perdew, J. P.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 146401.
26. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B: Condens. Matter* **1988**, *37*, 785.
27. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
28. Adamo, C.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 664.
29. Ernzerhof, M.; Perdew, J. P. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 3313.
30. Heyd, J.; Scuseria, G. E.; Ernzerhof, M. *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 8207.
31. Cohen, A. J.; Handy, S. N. *Mol. Phys.* **2001**, *99*, 607.
32. Xu, X.; Goddard III, W. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 2673.
33. Boese, A. D.; Martin, L. M. L. *J. Chem. Phys.* **2004**, *121*, 3405.
34. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 8554.
35. Wilson, P. J.; Bradley, T. J.; Tozer, D. J. *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 9233.
36. Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theor. Comput.* **2006**, *2*, 364.
37. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.
38. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194101.
39. Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1998**, *38*, 3098.
40. Perdew, J. P. *Phys. Rev. B: Condens. Matter* **1986**, *33*, 8822.
41. Perdew, J. P. *Phys. Rev. B: Condens. Matter* **1986**, *34*, 7406.
42. Zhao, Y.; Lynch, B. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 2715.
43. Tawada, Y.; Tsuneda, T.; Yanagisawa, S.; Yanai, T.; Hirao, K. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 8425.
44. Vydrov, O. A.; Scuseria, G. E. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 234109.
45. Vydrov, O. A.; Heyd, J.; Krukau, A.; Scuseria, G. E. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 074106.
46. Vydrov, O. A.; Scuseria, G. E.; Perdew, J. P. *J. Chem. Phys.* **2007**, *126*, 154109.
47. Yanai, T.; Tew, D.; Handy, N. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51.
48. Chai, J. - D.; Head - Gordon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615.

49. Perdew, J.P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865.
50. Pantazis, D.A. Personal communication.
51. Pantazis, D. A. personal communication, **2015**.

3

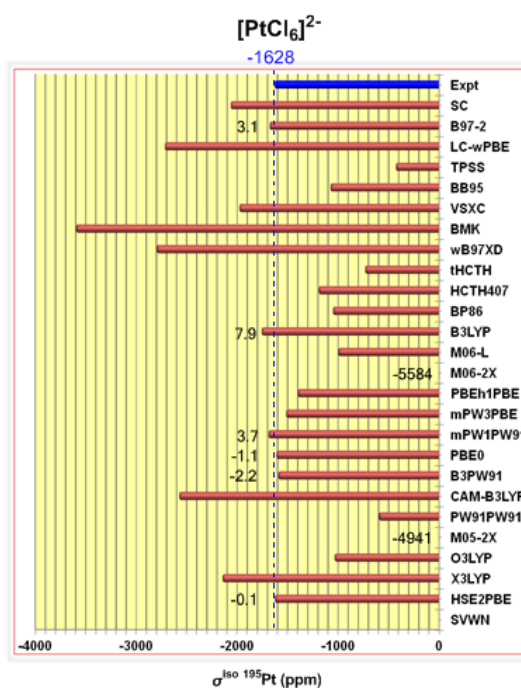
**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ & ΑΝΑΛΥΣΗ
ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ**

3.1. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ^{195}Pt NMR ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΤΟΥ Pt(II) ΚΑΙ Pt(IV) ΜΕ ΜΗ - ΣΧΕΤΙΣΤΙΚΟ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ DFT

3.1.1. Φάσμα ^{195}Pt NMR του προτύπου αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$

Είναι αποδεδειγμένο ότι τα δομικά φαινόμενα (δομικές αλλαγές) σε συνδυασμό με την παρουσία του διαλύτη (φαινόμενα επιδιαλύτωσης) επηρεάζουν σημαντικά τις παραμέτρους των φασμάτων ^{195}Pt NMR.^{1,2,3} Η δομή ισοροπίας του προτύπου αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ σε υδατικά διαλύματα υπολογίστηκε με μια ποικιλία μη-σχετικιστικών πρωτοκόλλων της DFT σε συνδυασμό με το μοντέλο επιδιαλύτωσης PCM.

Ο ισοτροπικός μαγνητικός τανυστής προσασίας, δ^{iso} ^{195}Pt (ppm), του προτύπου αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ σε υδατικό διάλυμα που υπολογίστηκε με τη μέθοδο GIAO εφαρμόζοντας μια ποικιλία μη-σχετικιστικών πρωτοκόλλων της DFT σε συνδυασμό με το μοντέλο επιδιαλύτωσης PCM παρουσιάζεται εικονογραφικά στο σχήμα 3.1. Σημειώνουμε ότι ο ισοτροπικός μαγνητικός τανυστής προσασίας δ^{iso} ^{195}Pt (ppm) για το πρότυπο αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ είναι -1628 ppm, ενώ η χημική μετατόπιση δ^{iso} ^{195}Pt (ppm) για το πρότυπο αναφοράς $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ είναι 1628 ppm.¹



Σχήμα 3.1 Ο ισοτροπικός μαγνητικός τανυστής προσασίας, δ^{iso} ^{195}Pt (ppm), του προτύπου αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ σε υδατικό διάλυμα που υπολογίστηκε με μια μεγάλη ποικιλία μη-σχετικιστικών πρωτοκόλλων της DFT σε συνδυασμό με το μοντέλο επιδιαλύτωσης PCM.

Μια επιθεώρηση του Σχήματος 3.1 αποκαλύπτει ότι το συναρτησιακό PBE0 παρέχει τις πιο ακριβείς προβλέψεις για το $\delta^{iso} {}^{195}\text{Pt}$ (ppm) του προτύπου αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ σε υδατικό διάλυμα (η απόκλιση από την πειραματική τιμή είναι μόνο -1,1%). Τα συναρτησιακά mPW1PW91 και B97-2 DFs επίσης παρέχουν ικανοποιητικές τιμές με αποκλίσεις από τις πειραματικές τιμές στα 3,7% για το mPW1PW91 και στα -3,1% για το B97-2. Καλή συμφωνία ανάμεσα στην θεωρία και το πείραμα επίσης πετυχαίνεται με το δημοφιλές συναρτησιακό B3LYP, με τις επί τοις εκατό αποκλίσεις από τις πειραματικές τιμές να είναι 7,9% και -6,8% για τα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ και $[\text{PtCl}_4]^{2-}$, αντίστοιχα. Τα χειρότερα αποτελέσματα προέκυψαν στους υπολογισμούς με τα συναρτησιακά της Minnesota, M05-2X, M06-2X και M06-L. Συνεπώς το συναρτησιακό PBE0 είναι το καταλληλότερο για τον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων $\delta {}^{195}\text{Pt}$ (ppm) των ενώσεων του Pt(II) και Pt(IV). Οι δομικές και ${}^{195}\text{Pt}$ NMR παράμετροι του συμπλόκου $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ που υπολογίστηκαν σε διάφορα επίπεδα θεωρίας σε υδατικό διάλυμα μαζί με τις επί τοις εκατό αποκλίσεις από τα πειραματικά δεδομένα δίνονται στον Πίνακα 3.1.

Ακολούθως μελετήθηκε η επίδραση της επιδιалύτωσης των προτύπων αναφοράς στα υδατικά τους διαλύματα στις δομικές παραμέτρους και στον ιστροπικό μαγνητικό τανυστή προστασίας $\delta^{iso} {}^{195}\text{Pt}$ του προτύπου αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$. χρησιμοποιώντας τόσο το μοντέλο επιδιалύτωσης PCM όσο και το μοντέλο SMD. Τα υπολογισθέντα μήκη των δεσμών Pt–Cl και οι τιμές του $\delta^{iso} {}^{195}\text{Pt}$ του $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ δίνονται στον Πίνακα 3.2.

Μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι τα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ και $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ διατηρούν αντίστοιχα την οκταεδρική και επίπεδη τετραγωνική τους δομή στο διάλυμα. Τα μήκη του δεσμού Pt–Cl που υπολογίστηκαν σε διάφορα επίπεδα θεωρίας (Πίνακας 3.1) βρέθηκαν στην περιοχή 2,363 – 2,445 Å και 2,370 – 2,464 Å για τα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ και $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ αντίστοιχα. Γενικά, ανεξάρτητα από τα συναρτησιακά που εφαρμόστηκαν, η επιδιалύτωση των ενώσεων προκαλεί επιμήκυνση του δεσμού Pt–Cl κατά 0,047 – 0,129 Å και κατά 0,055 – 0,149 Å στα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ και $[\text{PtCl}_4]^{2-}$, αντίστοιχα. Η πολωμένη φύση του δεσμού Pt–Cl περιγράφει καλά την επιμήκυνσή του που προκαλείται από την επιδιалύτωση τους με πολικούς διαλύτες. Τα μήκη του δεσμού Pt–Cl για το σύμπλοκο $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ που υπολογίστηκαν με το μη-σχετικιστικό υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(Cl) σε συνδυασμό είτε το PCM είτε με το SMD μοντέλο επιδιалύτωσης βρίσκονται σε καλή συμφωνία με αυτές που υπολογίστηκαν με τη μέθοδο CP – aiMD ($2,385 \pm 0,021$ Å).³ Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί ότι τόσο ο διαλύτης όσο και τα μοντέλα επιδιалύτωσης πρακτικά δεν επηρεάζουν το μήκος του δεσμού Pt–Cl. Οι παρατηρούμενες μεταβολές στα μήκη του δεσμού Pt – Cl είναι της τάξης των 0,004 Å.

Ωστόσο, και ο διαλύτης και τα μοντέλα διάλυσης επηρεάζουν τον μαγνητικό ταυστή προστάσις σ^{iso} ^{195}Pt του $[\text{PtCl}_6]^{2-}$. Η φύση του διαλύτη επηρεάζει τον σ^{iso} ^{195}Pt με παρατηρούμενες μεταβολές μέχρι και 163 ppm. Το μοντέλο επιδιαλύτωσης επίσης επηρεάζει σημαντικά τον σ^{iso} ^{195}Pt . Οι τιμές του σ^{iso} ^{195}Pt που προκύπτουν από

Πίνακας 3.1. Οι δομικές και οι παράμετροι των φασμάτων ^{195}Pt NMR των προτύπων αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ και $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ που υπολογίστηκαν σε διάφορα επίπεδα θεωρίας μαζί με τις επί τοις εκατό αποκλίσεις από τα πειραματικά δεδομένα.

Συναρτησιακό	$[\text{PtCl}_6]^{2-}$			$[\text{PtCl}_4]^{2-}$		
	Pt-Cl (Å)	σ (ppm)	Dev(%)	Pt-Cl (Å)	δ (ppm)	Dev(%)
SVWN	2.363	46.0	-103	2.370	521	-68
HSE2PBE	2.402	-1626	0	2.424	1254	-23
X3LYP	2.430	-2144	32	2.455	1605	-1
O3LYP	2.426	-1033	-37	2.450	1309	-20
M05-2X	2.402	-4941	204	2.438	6171	279
PW91PW91	2.428	-595	-63	2.439	631	-61
CAM-B3LYP	2.401	-2574	58	2.430	1772	9
B3PW91	2.409	-1592	-2	2.430	1430	-12
PBE0	2.396	-1611	-1	2.419	1684	3
mPW1PW91	2.400	-1689	4	2.423	1659	2
mPW3PBE	2.405	-1514	-7	2.425	1433	-12
PBEh1PBE	2.401	-1400	-14	2.424	1268	-22
M06-2X	2.408	-5584	243	2.456	6137	277
M06-L	2.429	-1000	-39	2.464	21	-99
M06	2.414	-2048	26	2.443	572	-65
B3LYP	2.435	-1756	8	2.459	1518	-7
BP86	2.435	-1051	-35	2.445	619	-62
HCTH407	2.445	-1191	-27	2.462	933	-43
tHCTH	2.428	-731	-55	2.440	515	-68
wB97XD	2.405	-2797	72	2.438	1563	-4
BMK	2.408	-3594	121	2.459	2592	59
VSXC	2.443	-1976	21	2.477	510	-69
BB95	2.434	-1074	-34	2.446	409	-75
TPSS	2.427	-426	-74	2.443	355	-78
LC-wPBE	2.374	-2716	67	2.438	2095	29
B97-2	2.411	-1678	3	2.435	1599	-2
SC	-	-2063	27		1782	9
Expt	2.316	-1628		2.315	1628	
aiMD	2.385±0.021			2.346±0.026		
EXAFS	2.330			2.304		
ADF-COSMO	2.375			2.348		

Πίνακας 3.2 Μήκη του δεσμού Pt – Cl (σε Å) και $\delta^{iso\ 195}\text{Pt}$ (ppm) του προτύπου αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ που υπολογίστηκαν με το μη-σχετικιστικό υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(Cl) σε συνδυασμό με τα μοντέλα επιδιалύτωσης PCM και SMD.

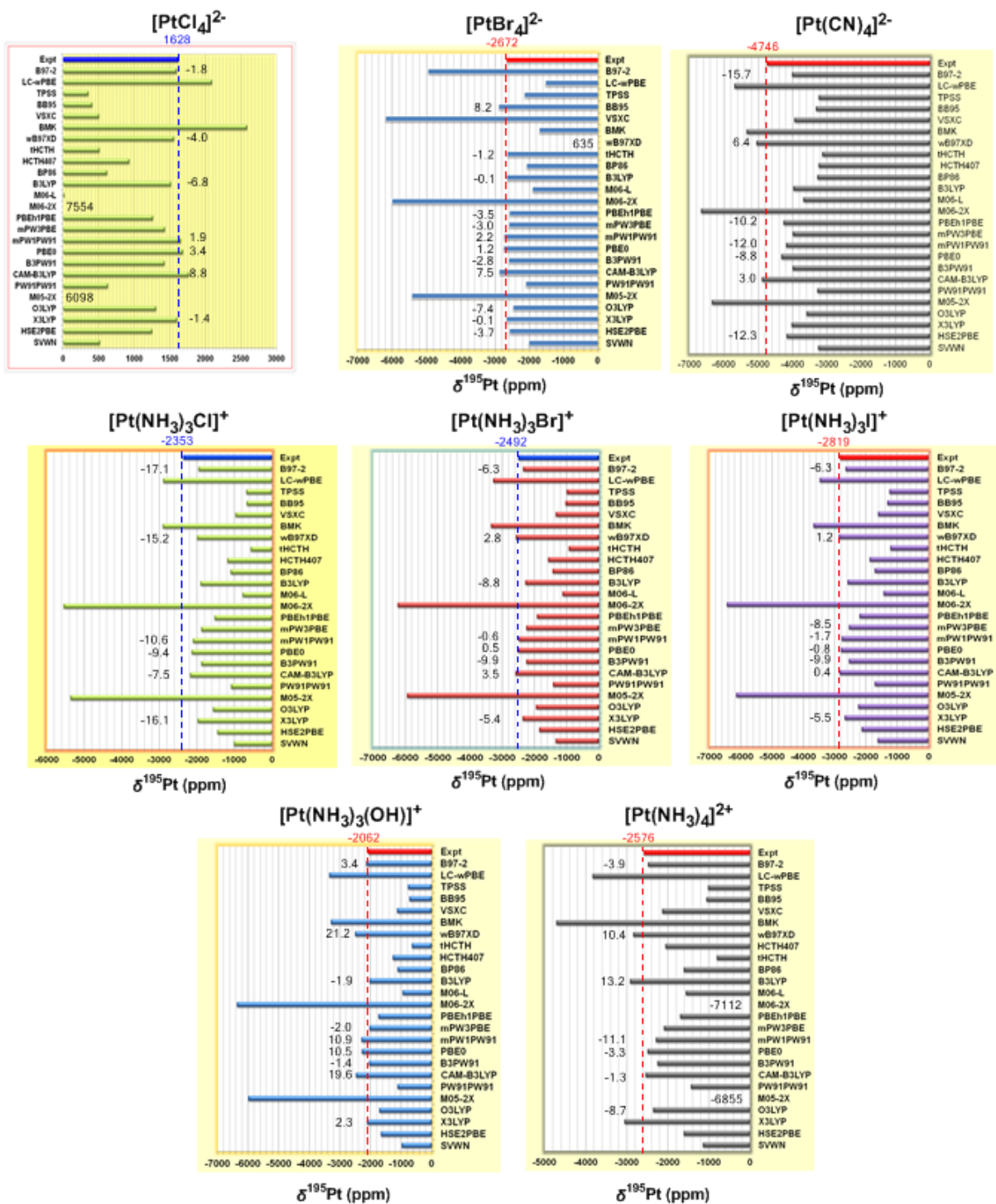
Διαλύτης	Pt-Cl		$\delta^{iso\ 195}\text{Pt}$	
	PCM	SMD	PCM	SMD
νερό	2.396	2.396	-1600	-1680
DMF	2.396	2.396	-1591	-1676
DMSO	2.392	2.394	-1539	-1663
μεθανόλη	2.393	2.394	-1566	-1666
χλωροφόρμιο	2.394	2.398	-1702	-1787
ακετόνη	2.392	2.395	-1571	-1690
CP-aiMD ^a	2.385 \pm 0.021		-2063 \pm 44 ^b	

^a Car-Parrinello *ab initio* (CP-aiMD) προσομοίωση μοριακών δυναμικών.³ Βαθμωτοί σχετικιστικοί υπολογισμοί ZORA.³

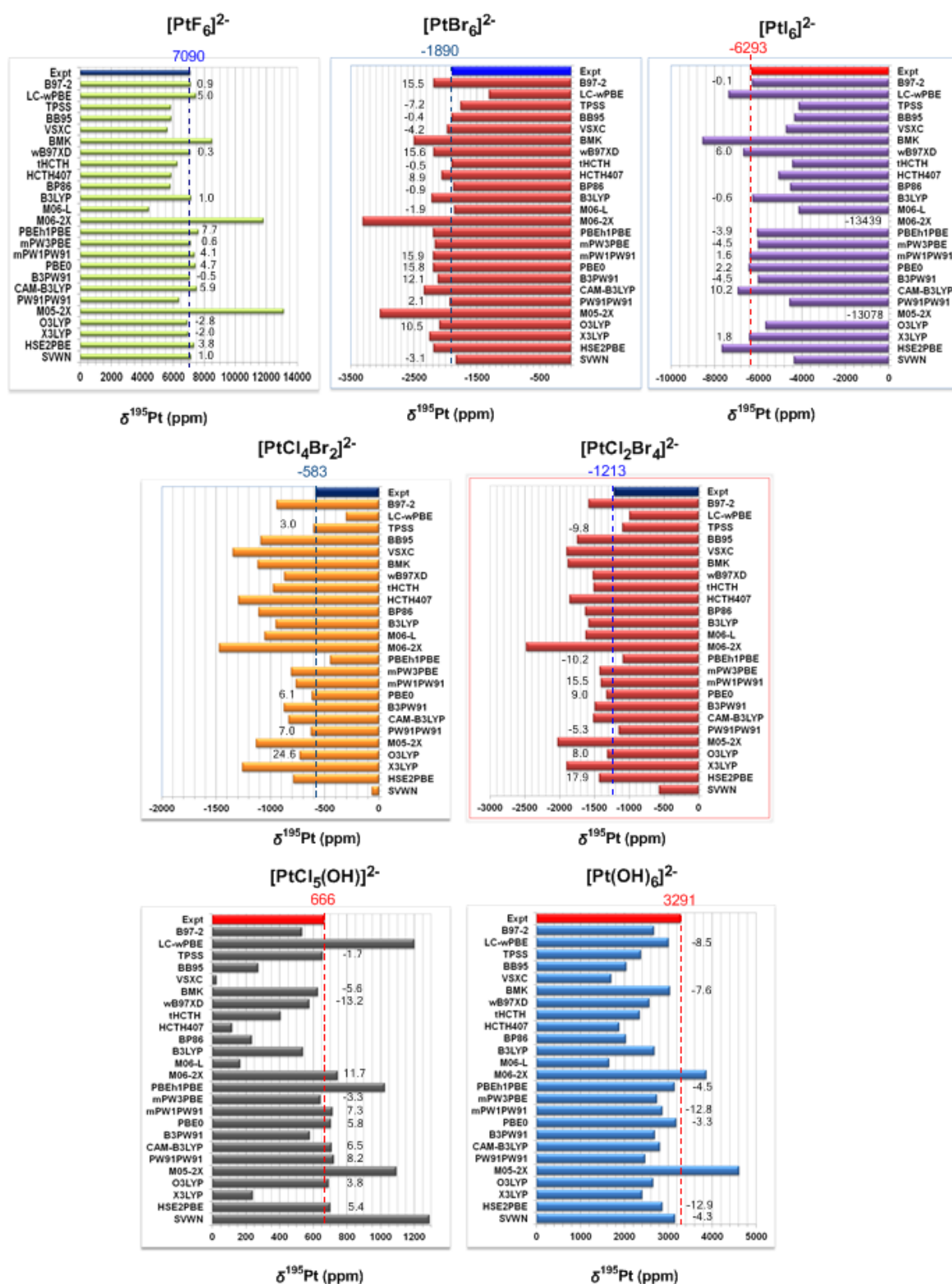
τη χρησιμοποίηση του μοντέλου επιδιалύτωσης SMD είναι 80 – 124 ppm χαμηλότερες από αυτές που προκύπτουν από τη χρησιμοποίηση του μοντέλου επιδιалύτωσης PCM.

3.1.2. Μελέτη της απόδοσης των συναρτησιακών στον υπολογισμό του ^{195}Pt NMR σε αντιπροσωπευτικά επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα του Pt(II) και οκταεδρικά σύμπλοκα του Pt(IV)

Δοκιμάστηκε επίσης η απόδοση (performance) των διαφόρων υπολογιστικών πρωτοκόλλων στον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR μερικών αντιπροσωπευτικών επιπέδων τετραγωνικών συμπλόκων του Pt(II) ($[\text{PtCl}_4]^{2-}$, $[\text{PtBr}_4]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{CN})_4]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}]^+$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Br}]^+$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{I}]^+$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(\text{OH})]^+$ και $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$) και οκταεδρικών συμπλόκων του Pt(IV) ($[\text{PtF}_6]^{2-}$, $[\text{PtBr}_6]^{2-}$, $[\text{PtI}_6]^{2-}$, *cis*- $[\text{PtCl}_4\text{Br}_2]^{2-}$, *cis*- $[\text{PtCl}_2\text{Br}_4]^{2-}$, $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$ και $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$). Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ (ppm) των επιπέδων τετραγωνικών συμπλόκων του Pt(II) και των οκταεδρικών συμπλόκων του Pt(IV) σε σχέση με το πρότυπο αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ που υπολογίστηκαν με διάφορα υπολογιστικά πρωτόκολλα σε υδατικό διάλυμα απεικονίζονται εικονογραφικά στα Σχήματα 3.2 και 3.3 αντίστοιχα. Οι επί τοις εκατό αποκλίσεις από τις πειραματικές τιμές για το αποδοτικότερο υπολογιστικό πρωτόκολλο δίνονται επίσης στα Σχήματα 3.2 και 3.3.



Σχήμα 3.2 Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ (ppm) των επίπεδων τετραγωνικών συμπλόκων του Pt(II) σε σχέση με το πρότυπο αναφοράς $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ σε υδατικό διάλυμα που υπολογίστηκαν σε διάφορα επίπεδα θεωρίας. Οι αριθμοί που σημειώνονται στο διάγραμμα είναι τα ποσοστά αποκλίσεων από τις πειραματικές τιμές.



Σχήμα 3.3 Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ (ppm) των οκταεδρικών συμπλόκων του Pt(IV) σε σχέση με το πρότυπο αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ σε υδατικό διάλυμα που υπολογίστηκαν σε διάφορα επίπεδα θεωρίας. Οι αριθμοί που σημειώνονται στο διάγραμμα είναι τα ποσοστά αποκλίσεων από τις πειραματικές τιμές.

Μια ματιά στο Σχήμα 3.2 μας δείχνει ότι από τα συναρτησιακά που εφαρμόστηκαν, τα PBE0, CAM-B3LYP και X3LYP είναι αυτά που κάνουν τις ακριβέστερες προβλέψεις χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt NMR για οκτώ επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα του Pt(II) σε ικανοποιητική συμφωνία με τις πειραματικές τιμές. Οι επί τοις εκατό αποκλίσεις από τις πειραματικές τιμές (Σχήμα 3.2) είναι 3,4%, 1,2%, -8,8%, -3,4%, 0,5%, -0,8%, 10,5% και -3,3% για το PBE0, 8,8%, 7,5%, 3,0%, -7,5%, 3,5%, 0,4%, 19,6% και -1,3% για το CAM-B3LYP, και -1,4%, -0,1%, -15,2%, -16,1%, -5,4%, -5,5%, -2,3% και 18,6% για το X3LYP για τα επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα $[\text{PtCl}_4]^{2-}$, $[\text{PtBr}_4]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{CN})_4]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}]^+$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Br}]^+$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{I}]^+$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(\text{OH})]^+$ και $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, αντίστοιχα. Επίσης παρατηρείται ότι το συναρτησιακό PBE0 δείχνει την καλύτερη απόδοση ως προς την πρόβλεψη των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR του συνόλου των οκτώ επίπεδων τετραγωνικών συμπλόκων του Pt(II) οι οποίες βρίσκονται σε έξοχη συμφωνία με τις πειραματικές τιμές (επί τοις εκατό αποκλίσεις μικρότερες από 10,5%).

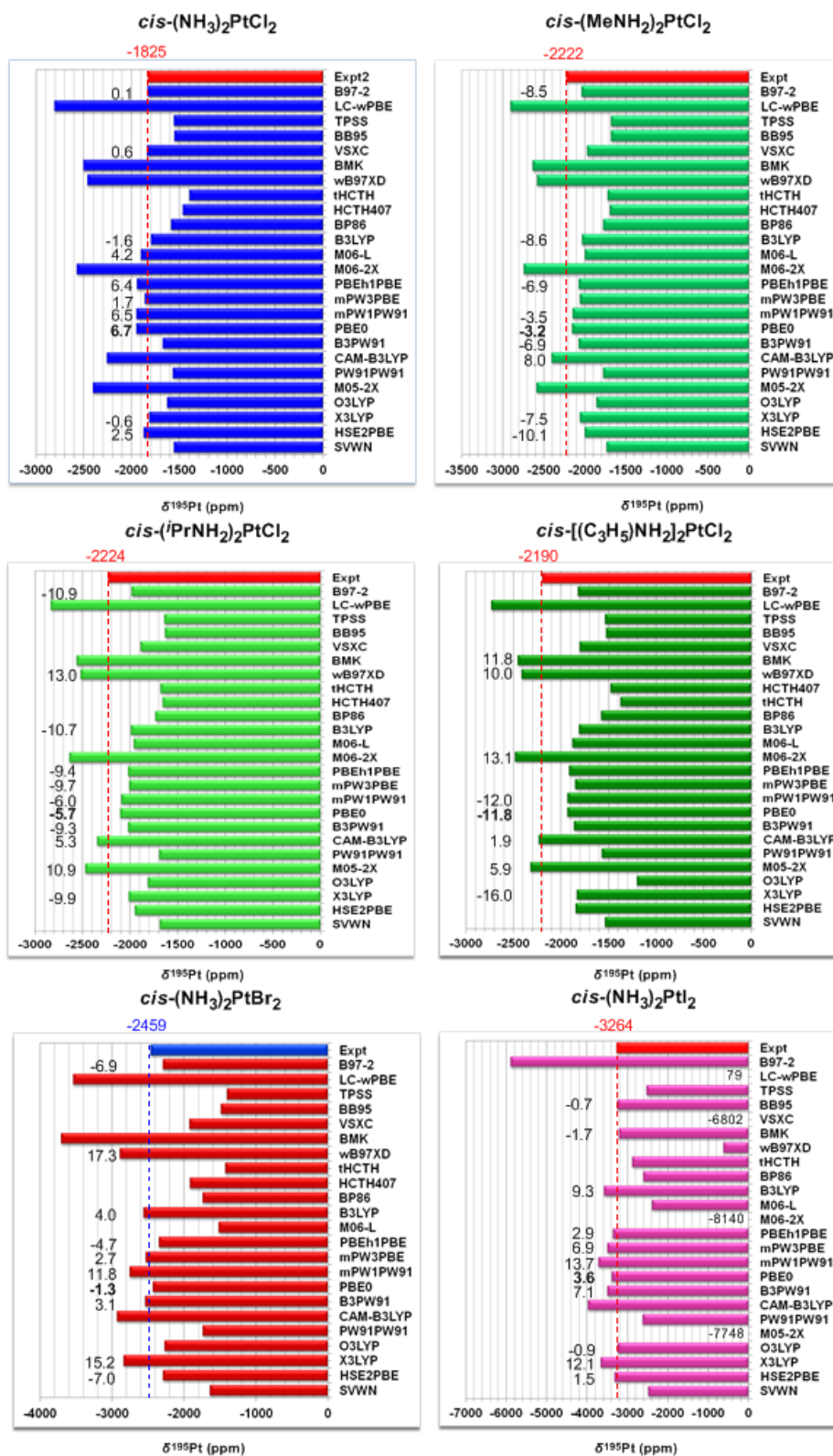
Το Σχήμα 3.3 δείχνει ότι το συναρτησιακό PBE0 δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα απ' όλα τα άλλα συναρτησιακά που δοκιμάστηκαν σε ότι αφορά την πρόβλεψη των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR των οκταεδρικών συμπλόκων ενώσεων $[\text{PtF}_6]^{2-}$, $[\text{PtBr}_6]^{2-}$, $[\text{PtI}_6]^{2-}$, *cis*- $[\text{PtCl}_4\text{Br}_2]^{2-}$, *cis*- $[\text{PtCl}_2\text{Br}_4]^{2-}$, $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$ και $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$ με τις επί τοις εκατό αποκλίσεις από τις πειραματικές τιμές να είναι 15,8%, 2,2%, 6,1%, 9,0%, 4,7%, 5,8% και -3,3%, αντίστοιχα. Είναι αξιοπρόσεκτο ότι, με εξαίρεση το σύμπλοκο $[\text{PtF}_6]^{2-}$, οι επί τοις εκατό αποκλίσεις είναι μικρότερες από 9,0%. Σε όλες τις περιπτώσεις, τα συναρτησιακά της Minnesota, M05-2X, M06-2X και M06-L έδωσαν τα χειρότερα αποτελέσματα της πρόβλεψης των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR των επίπεδων τετραγωνικών συμπλόκων του Pt(II) και των οκταεδρικών συμπλόκων του Pt(IV). Είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι οι επί τοις εκατό αποκλίσεις των θεωρητικών τιμών των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt των οκταεδρικών συμπλόκων $[\text{PtF}_6]^{2-}$, $[\text{PtBr}_6]^{2-}$, $[\text{PtI}_6]^{2-}$, *cis*- $[\text{PtCl}_4\text{Br}_2]^{2-}$, *cis*- $[\text{PtCl}_2\text{Br}_4]^{2-}$, $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$ και $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$, που υπολογίστηκαν με σχετικιστικούς υπολογισμούς ZORA-SO και το μοντέλο επιδιалύτωσης COSMO,^{4,5} από τις πειραματικές τιμές είναι -10,4%, -0,3%, -1,0%, -2,6%, -3,1%, 1,2% και -20,5%, αντίστοιχα. Μια σύγκριση των αποτελεσμάτων δείχνει ότι το μη-σχετιστικό υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E)/PCM προβλέπει χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt NMR συγκρίσιμες με αυτές που προβλέπει το σχετιστικό υπολογιστικό πρωτόκολλο ZORA-SO. Θεωρώντας την υψηλή ευαισθησία των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR σε σχετικιστικά και φαινόμενα SO, η καλή απόδοση του μη-σχετικιστικού υπολογιστικού πρωτοκόλλου GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) ίσως οφείλεται στις

αντισταθμίσεις σφαλμάτων που υπεισέρχονται στους υπολογισμούς και κυρίως στο γεγονός ότι οι χημικές μετατοπίσεις εκφράζονται σε σχέση με κάποιο πρότυπο αναφοράς. Στην περίπτωση αυτή εφόσον η συνεισφορά του όρου σ_{SO} στον μαγνητικό τανυστή προστάσιας της ένωσης και του προτύπου αναφοράς είναι παρόμοια αυτή αλληλοανερείται στην έκφραση της χημικής μετατόπισης.

3.1.3. Μελέτη της απόδοσης των συναρτησιακών στον υπολογισμό των φασμάτων ^{195}Pt NMR αντιπροσωπευτικών αντιαμινικών επίπεδων τετραγωνικών συμπλόκων του Pt(II)

Για μια σειρά αντιπροσωπευτικών αντιαμινικών επίπεδων τετραγωνικών συμπλόκων του Pt(II) με γενικό τύπο *cis*-(αμίνη)₂PtX₂ μελετήθηκε η απόδοση των διάφορων συναρτησιακών στον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων δ ^{195}Pt . Για την έκφραση των χημικών μετατοπίσεων στα σύμπλοκα αυτά χρησιμοποιήθηκε ως πρότυπο αναφοράς το σύμπλοκο $[\text{PtCl}_4]^{2-}$, επειδή το πρότυπο αυτό αναφοράς χρησιμοποιήθηκε κατά τον πειραματικό προσδιορισμό των χημικών μετατοπίσεων των συμπλόκων αυτών. Για το πρότυπο αναφοράς ο ιστροπικός μαγνητικός τανυστής προστάσιας που υπολογίστηκε με το μη-σχετικιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)//M05-2X/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E) είναι $\sigma_{\text{ref}}^{\text{iso}} = -3294$ ppm. Οι χημικές μετατοπίσεις δ ^{195}Pt των επίπεδων τετραγωνικών συμπλόκων του Pt(II) (πρότυπο αναφοράς $[\text{PtCl}_4]^{2-}$) σε υδατικό διάλυμα που υπολογίστηκαν με διάφορα μη-σχετικιστικά υπολογιστικά πρωτόκολλα απεικονίζονται εικονογραφικά στο Σχήμα 3.4.

Παρατήρηση του Σχήματος 3.4 αποκαλύπτει ότι το συναρτησιακό PBE0 δίνει και πάλι τα καλύτερα αποτελέσματα υπολογισμού των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR των συμπλόκων με γενικό τύπο *cis*-(αμίνη)₂PtX₂ με τις επί τοις εκατό αποκλίσεις από τις πειραματικές τιμές να εκτιμώνται στα 4,2%, -3,2%, -5,7%, -11,8%, -1,3% και 3,6% για τα *cis*-(NH₃)₂PtCl₂, *cis*-(MeNH₂)₂PtCl₂, *cis*-(PrNH₂)₂PtCl₂, *cis*-[(C₃H₅)NH₂]₂PtCl₂, *cis*-(NH₃)₂PtBr₂ και *cis*-(NH₃)₂PtI₂, αντίστοιχα. Η μεγαλύτερη επί τοις εκατό απόκλιση -11,8% που παρατηρήθηκε στο σύμπλοκο *cis*-[(C₃H₅)NH₂]₂PtCl₂ θα μπορούσε να αποδοθεί στην μεγάλη ευαισθησία των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR στις αλλαγές στη διαμόρφωση του συμπλόκου που συμβαίνουν στα υδατικά διαλύματα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι επί τοις εκατό αποκλίσεις των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR που υπολογίστηκαν με τις μεθόδους aiMD και το σχετικιστικό υπολογιστικό πρωτόκολλο ZORA-SO, από τις πειραματικές τιμές για τα σύμπλοκα *cis*-(NH₃)₂PtCl₂ και *cis*-(NH₃)₂PtBr₂ ανέρχονται στα 8,6% και 9,6% αντίστοιχα, δείχνοντας για μια ακόμη φορά την καλή απόδοση του μη-σχετικιστικού πρωτοκόλλου GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E).



Σχήμα 3.4 Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ (ppm) των επίπεδων τετραγωνικών συμπλόκων του Pt(II) (πρότυπο αναφοράς το $[\text{PtCl}_4]^{2-}$) σε υδατικά διαλύματα υπολογισμένες με διάφορα μη-σχετικιστικά υπολογιστικά πρωτόκολλα. Οι αριθμοί που σημειώνονται στο διάγραμμα αντιστοιχούν στις επί τοις εκατό αποκλίσεις από τις πειραματικές τιμές.

3.1.4. Η επίδραση των διαμορφώσεων των επίπεδων τετραγωνικών αντικαρκινικών φαρμάκων του γενικού τύπου *cis*-(αμίνη)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) στις υπολογιζόμενες χημικές μετατοπίσεις ¹⁹⁵Pt NMR

Υπό το φως της καλής συνολικής απόδοσης του συναρτησιακού PBE0 στον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων ¹⁹⁵Pt NMR των συμπλόκων του Pt(II) και του Pt(IV), το πετυχημένο υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) (E = στοιχείο κύριας ομάδας) εφαρμόστηκε στον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων ¹⁹⁵Pt NMR μιας μεγάλης σειράς αντικαρκινικών φαρμάκων του γενικού τύπου *cis*-(αμίνη)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) (συνολικά 42 σύμπλοκα). Η επιλογή του συνόλου βάσης 6-31+G(d) για τα στοιχεία των κύριων ομάδων, E, βασίστηκε στην πρόσφατη δημοσίευση⁸ εξονυχιστικής μελέτης του ρόλου του συνόλου βάσης στην πρόβλεψη της δομής και της δραστηριότητας του *cisplatin* και των προϊόντων της υδρόλυσης του. Όλοι οι υπολογισμοί εκτελέστηκαν για διαλύματα των συμπλόκων με διαλύτη το DMF, επειδή τα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα των συμπλόκων αυτών αναφέρονται σε διαλύματα σε DMF. Επίσης έγινε μια σειρά υπολογισμών ώστε να διερευνηθεί η επίδραση των αλλαγών στη διαμόρφωση των συμπλόκων στις υπολογιζόμενες χημικές μετατοπίσεις ¹⁹⁵Pt NMR. Συγκεκριμένα υπολογίστηκαν οι χημικές μετατοπίσεις ¹⁹⁵Pt σε συνάρτηση με τη ελεύθερη περιστροφή των υποκαταστατών της αμίνης γύρω από το δεσμό Pt-N των αντικαρκινικών φαρμάκων (Πίνακας 3.3).

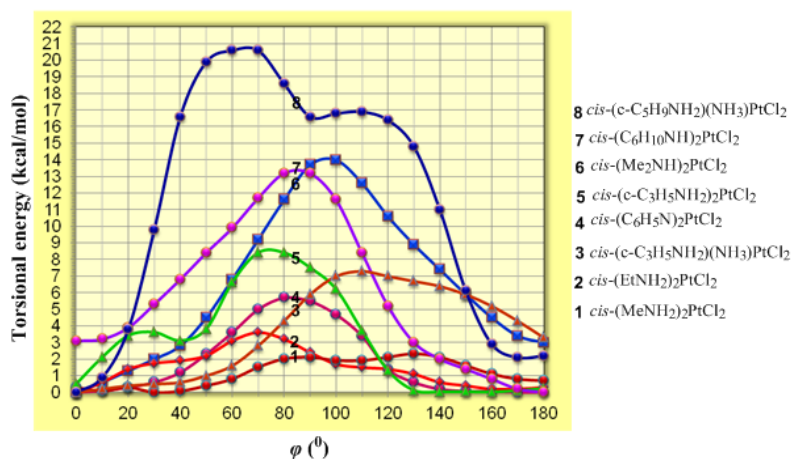
Οι καμπύλες της ενέργειας περιστροφής που προκύπτουν κατά τη διαβατική περιστροφή γύρω από το δεσμό Pt-N αντιπροσωπευτικών φαρμάκων *cis*-(αμίνη)₂PtCl₂ που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) απεικονίζονται στο Σχήμα 3.5.

Είναι αξιοπρόσεκτο ότι τα αντικαρκινικά φάρμακα του τύπου *cis*-(αμίνη)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) σε διάλυμα σε DMF υιοθετούν διάφορες διαμορφώσεις εξαιτίας της “ελεύθερης” περιστροφής των υποκαταστατών της αμίνης γύρω από το δεσμό Pt-N ξεπερνώντας πολύ χαμηλά φράγματα περιστροφής (Σχήμα 3.5).

Επιλεγμένες δομικές παράμετροι και οι χημικές μετατοπίσεις ¹⁹⁵Pt NMR για ένα μεγάλο σύνολο αντικαρκινικών φαρμάκων του Pt(II) δίνονται στον Πίνακα 3.4. Οι διαθέσιμες^{1,9-13} πειραματικές τιμές των χημικών μετατοπίσεων ¹⁹⁵Pt NMR μαζί με την επί τοις εκατό απόκλιση των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές δίνονται επίσης στον Πίνακα 3.4.

Πίνακας 3.3 Μεταβολές στον ισοτροπικό ταυστή προστασίας $\delta^{iso} \text{ }^{195}\text{Pt}$ που παρατηρήθηκαν κατά την διαβατική περιστροφή γύρω από το δεσμό Pt-N και υπολογίστηκαν με το μη-σχετικιστικό υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM.

Ένωση	Φράγμα περιστροφής	$\delta \text{ }^{195}\text{Pt}_{\text{max}}(\varphi^\circ)$	$\delta \text{ }^{195}\text{Pt}_{\text{min}}(\varphi^\circ)$	$\Delta[\delta \text{ }^{195}\text{Pt}]$
<i>cis</i> -(CH ₃ NH ₂) ₂ PtCl ₂	1.2	-1041 (150)	-1097 (50)	56
<i>cis</i> -(C ₂ H ₅ NH ₂) ₂ PtCl ₂	3.6	-1099 (130)	-1155 (50)	56
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C ₃ H ₇ NH ₂) ₂ PtCl ₂	7.8	-953 (100)	-1117 (300)	164
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C ₄ H ₉ NH ₂) ₂ PtCl ₂	7.3	-943 (100)	-1117 (300)	174
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ NH ₂) ₂ PtCl ₂	7.6	-956 (100)	-1100 (320)	144
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ NH ₂) ₂ PtCl ₂	7.7	-987 (80)	-1149 (290)	162
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ NH ₂) ₂ PtCl ₂	7.8	-1010 (90)	-1171 (280)	161
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ NH ₂) ₂ PtCl ₂	7.4	-987 (80)	-1149 (290)	162
<i>cis</i> -(<i>i</i> -PrNH ₂) ₂ PtCl ₂	-	-1166 (140)	-1221 (0)	55
<i>cis</i> -(<i>i</i> -BuNH ₂) ₂ PtCl ₂	5.8	-1021 (120)	-1155 (0)	134
<i>cis</i> -(<i>i</i> -AmNH ₂) ₂ PtCl ₂	7.8	-973 (250)	-1125 (70)	152
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₃ H ₅ NH ₂) ₂ PtCl ₂	12.4	-1224 (160)	-1280 (70)	56
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₄ H ₇ NH ₂) ₂ PtCl ₂	-	-944 (120)	-1048 (10)	104
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₅ H ₉ NH ₂) ₂ PtCl ₂	-	-1022 (190)	-1949 (130)	924
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ NH ₂) ₂ PtCl ₂	-	-1103 (70)	-1245 (0)	142
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₇ H ₁₃ NH ₂) ₂ PtCl ₂	-	-1181 (30)	-1230 (0)	49
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₈ H ₁₅ NH ₂) ₂ PtCl ₂	-	-1103 (30)	-1551 (80)	448
<i>cis</i> -(1-Adamantamine) ₂ PtCl ₂	-	-1195 (0)	-1902 (240)	707
<i>cis</i> -(C ₅ H ₅ N) ₂ PtCl ₂	5.7	-1387 (80)	-1668 (0)	281
<i>cis</i> -(C ₅ H ₁₀ NH) ₂ PtCl ₂	13.7	-937 (90)	-1216 (0)	279
<i>cis</i> -[(CH ₃) ₂ NH] ₂ PtCl ₂	9.3	-1043 (90)	-1298 (180)	255
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₃ H ₅ NH ₂)(NH ₃)PtCl ₂	7.3	-1042 (110)	-1250 (0)	208
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₄ H ₇ NH ₂)(NH ₃)PtCl ₂	-	-1098 (10)	-2107 (120)	1009
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₅ H ₉ NH ₂)(NH ₃)PtCl ₂	16.9	-1190 (10)	-1332 (60)	142
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ NH ₂)(NH ₃)PtCl ₂	-	-1256 (0)	-1808 (130)	552
<i>cis</i> -(Thiazole) ₂ PtCl ₂	7.1	-1402 (60)	-1889 (140)	487



Σχήμα 3.5 Καμπύλες δυναμικής ενέργειας της διαβατικής περιστροφής γύρω από το δεσμό Pt-N αντικαρκινικών φαρμάκων του τύπου *cis*-(αμίνη)₂PtCl₂ που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E).

Πίνακας 3.4. Επιλεγμένες δομικές παράμετροι (μήκη δεσμών σε Å, γωνίες δεσμού σε μοίρες) και οι χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt NMR (πρότυπο αναφοράς $[\text{PtCl}_4]^{2-}$, $\sigma_{\text{ref}}^{\text{iso}} = -3294$ ppm) για ένα μεγάλο σύνολο αντικαρκινικών φαρμάκων του τύπου *cis*-(αμίνη) $_2\text{PtX}_2$ (X = Cl, Br, I) που υπολογίστηκαν με το μη-σχετικιστικό υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM σε διάλυμα με διαλύτη DMF.

Ένωση	$R_{\text{Pt-Cl}}$	$R_{\text{Pt-N}}$	$\langle\text{N-Pt-N}\rangle$	$\langle\text{Cl-Pt-Cl}\rangle$	$\delta^{195}\text{Pt}$ (ppm)		Dev(%)
					calcd	expt	
<i>cis</i> -(NH ₃) ₂ PtCl ₂	2.400	2.136	92.2	94.2	-2076	-2097	-1.0
<i>trans</i> -(NH ₃) ₂ PtCl ₂	2.417	2.119	180.0	180.0	-2161	-2174	-0.6
<i>cis</i> -(CH ₃ NH ₂) ₂ PtCl ₂	2.403	2.145	93.7	93.8	-2210	-2222	-0.5
<i>cis</i> -(C ₂ H ₅ NH ₂) ₂ PtCl ₂	2.405	2.145	93.3	94.1	-2196	-	-
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C ₃ H ₇ NH ₂) ₂ PtCl ₂	2.404	2.145	93.1	93.9	-2219	-	-
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C ₄ H ₉ NH ₂) ₂ PtCl ₂	2.406	2.144	93.4	93.9	-2224	-	-
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ NH ₂) ₂ PtCl ₂	2.404	2.145	93.2	94.0	-2210	-	-
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ NH ₂) ₂ PtCl ₂	2.409	2.145	93.8	94.1	-2161	-2215 ^a	-2.4
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ NH ₂) ₂ PtCl ₂	2.409	2.145	94.0	94.2	-2151	-	-
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ NH ₂) ₂ PtCl ₂	2.408	2.144	93.4	94.1	-2179	-	-
<i>cis</i> -(<i>i</i> -PrNH ₂) ₂ PtCl ₂	2.411	2.153	95.2	93.3	-2132	-2224	-4.3
<i>cis</i> -(<i>i</i> -BuNH ₂) ₂ PtCl ₂	2.408	2.148	94.3	94.1	-2140	-	-
<i>cis</i> -(<i>i</i> -AmNH ₂) ₂ PtCl ₂	2.409	2.140	93.1	94.5	-2221	-	-
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₃ H ₅ NH ₂) ₂ PtCl ₂	2.410	2.150	94.3	93.9	-2098	-2190	-4.2
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₄ H ₇ NH ₂) ₂ PtCl ₂	2.407	2.149	93.9	93.6	-2249	-2225	1.1
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₅ H ₉ NH ₂) ₂ PtCl ₂	2.408	2.152	93.9	93.6	-2190	-2204	-0.6
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ NH ₂) ₂ PtCl ₂	2.412	2.161	95.2	92.8	-2191	-2208	-0.8
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₇ H ₁₃ NH ₂) ₂ PtCl ₂	2.412	2.152	94.7	93.4	-2125	-	-
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₈ H ₁₅ NH ₂) ₂ PtCl ₂	2.409; 2.412	2.154; 2.163	92.6	92.1	-2119	-	-
<i>cis</i> -(1-Adamantamine) ₂ PtCl ₂	2.412	2.159	94.7	92.6	-2099	-2184	-3.9
<i>cis</i> -(2-Adamantamine) ₂ PtCl ₂	2.409	2.168	94.3	93.3	-2256	-2230	1.2
<i>cis</i> -(C ₅ H ₅ N) ₂ PtCl ₂	2.403	2.122	89.6	92.7	-1907	-1965	-2.9
<i>cis</i> -(C ₅ H ₁₀ NH) ₂ PtCl ₂	2.417	2.162	92.3	92.2	-2234	-2282	-2.1
<i>cis</i> -[(CH ₃) ₂ NH] ₂ PtCl ₂	2.414	2.172	90.4	91.1	-2128	-2188	-2.8
<i>cis</i> -(CH ₃ NH ₂)(NH ₃)PtCl ₂	2.402; 2.405	2.136; 2.144	93.1	94.1	-2108	-2186	-3.6
<i>cis</i> -(<i>i</i> -PrNH ₂)(NH ₃)PtCl ₂	2.405; 2.406	2.145; 2.146	92.8	93.9	-2066	-2162	-4.4
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₃ H ₅ NH ₂)(NH ₃)PtCl ₂	2.404; 2.404	2.141; 2.145	92.9	94.2	-2070	-2145	-3.5
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₄ H ₇ NH ₂)(NH ₃)PtCl ₂	2.401; 2.406	2.143; 2.145	92.5	93.8	-2196	-2168	1.3
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₅ H ₉ NH ₂)(NH ₃)PtCl ₂	2.402; 2.404	2.145; 2.154	93.2	93.5	-2100	-2158	-2.7
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ NH ₂)(NH ₃)PtCl ₂	2.403; 2.409	2.146; 2.155	93.2	93.3	-2039	-2162	-5.7
<i>cis</i> -(Quinoline)(NH ₃)PtCl ₂	2.396; 2.400	2.133; 2.139	91.0	93.3	-1913	-2035	-6.0
(H ₂ NCH ₂ CH ₂ NH ₂)PtCl ₂	2.406	2.132	81.8	94.3	-2302	-2345	-1.8
[H ₂ NCH ₂ CH ₂ NH(CH ₂ CH ₂ OH)]PtCl ₂	2.406	2.126; 2.152	82.9	94.1	-2278	-2360	-3.5
[MeHNCH ₂ CH ₂ NHMe]PtCl ₂	2.406	2.143	83.3	93.9	-2329	-2433	-4.3
(1,2-DACH)PtCl ₂ ^b	2.409	2.123	81.3	94.4	-2313	-2287	1.1
(1,4-DACH)PtCl ₂ ^c	2.409	2.147	97.7	94.1	-2201	-2208	-0.3
(1,2-DACH)PtCl(Gua) ^d	2.409	2.108; 2.136	81.2	95.0	-2392	-2519	-5.0
<i>cis</i> -(Thiazole) ₂ PtCl ₂	2.404	2.095	90.2	92.7	-1893	-1918	-1.3
<i>cis</i> -(NH ₃) ₂ Pt(CH ₃)Cl	2.439; 2.073	2.178; 2.286	92.8	91.7	-2006	-	-
<i>cis</i> -(NH ₃) ₂ PtBr ₂	2.530 ^e	2.164	91.0	94.5 ^f	-2519	-2459	2.4
<i>cis</i> -(NH ₃) ₂ PtI ₂	2.701 ^g	2.174	89.8	93.4 ^h	-3734	-3636	2.7
<i>cis</i> -(C ₅ H ₅ N) ₂ PtI ₂	2.703	2.158	88.3	92.9	-3350	-3199	4.7

^a Σε DMSO. ^b 1,2-DACH = R,R-κυκλοεξάνιο-1,2-διαμίνη. ^c 1,4-DACH = R,R-κυκλοεξάνιο-1,4-διαμίνη. ^d Gua = Γουανίνη. ^e $R_{\text{Pt-Br}}$. ^f Br-Pt-Br γωνία δεσμού. ^g $R_{\text{Pt-I}}$. ^h I-Pt-I γωνία δεσμού.

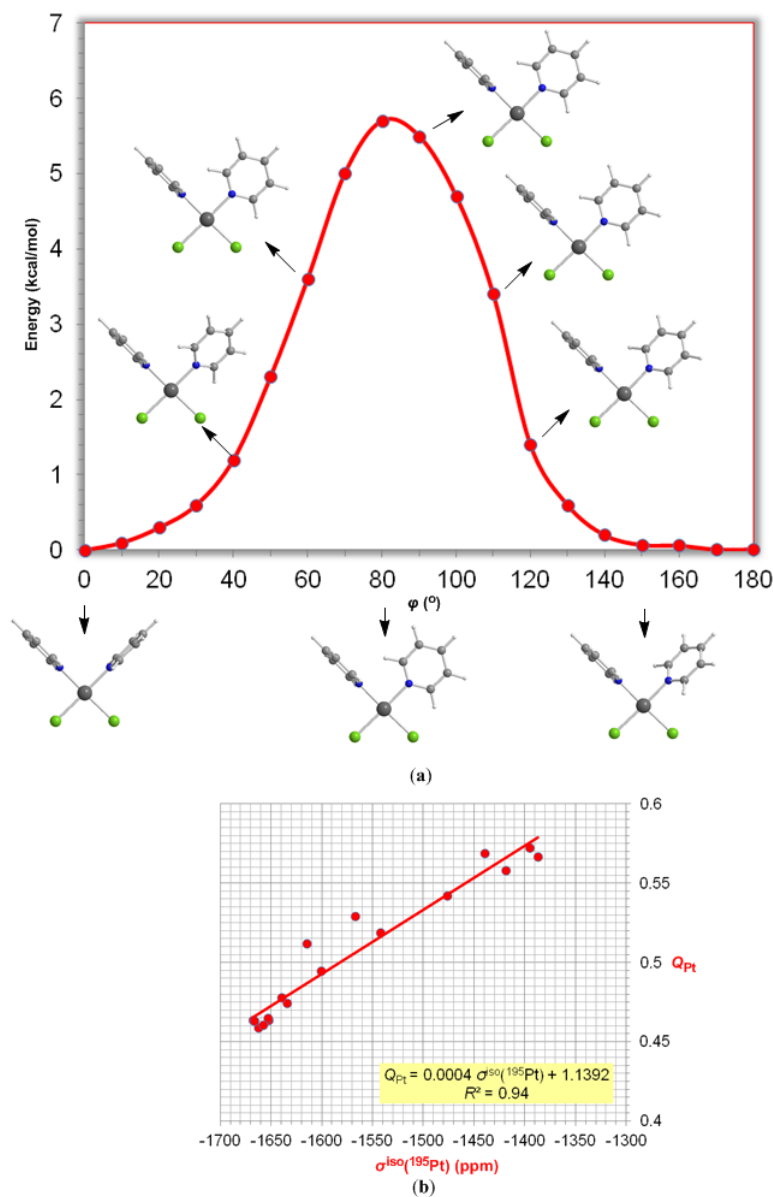
Όπως αναμενόταν η διάλυση των συμπλόκων σε DMF προκαλεί επιμήκυνση των δεσμών Pt-N και Pt-Cl κατά 0,08 – 0,14 Å και 0,09 – 0,11 Å αντίστοιχα σε σύγκριση με τις τιμές που προσδιορίστηκαν πειραματικά με περίθλαση ακτίνων-X για τα σύμπλοκα *cis*-(C₅H₁₀NH)₂PtCl₂,¹⁴ *cis*-(C₅H₁₀NH)₂PtCl₂,¹⁵ *cis*-(*c*-C₆H₁₁NH₂)₂PtCl₂,¹⁶ και *cis*-(*c*-C₆H₁₁NH₂)(NH₃)PtCl₂.¹⁷ Παρομοίως, οι γωνίες δεσμών N-Pt-N και Cl-Pt-Cl διευρύνθηκαν κατά 2,2 – 6,9 και 0,4 – 3,2° αντίστοιχα με τη διάλυση των συμπλόκων σε DMF. Η παρατηρούμενη επιμήκυνση των δεσμών Pt-N και Pt-Cl δικαιολογείται από το γεγονός ότι πολικοί διαλύτες προκαλούν φαινόμενα επιδιалύτωσης των πολικών δεσμών Pt-N και Pt-Cl, καθώς επίσης και από την αύξηση του αριθμού σύνταξης των συμπλόκων με τη συναρμογή των διαλυτών που περιέχουν άτομα δότες.

Το πιο σημαντικό εύρημα είναι η υψηλή εναισθησία των χημικών μετατοπίσεων ¹⁹⁵Pt NMR στις αλλαγές στη διαμόρφωση που επιφέρονται από την ελεύθερη περιστροφή των υποκαταστατών της αμίνης γύρω από τον δεσμό Pt-N των αντικαρκινικών αυτών φαρμάκων. Οι μεταβολές στον ισοτροπικό τανυστή προστασίας σ^{iso} ¹⁹⁵Pt που παρατηρήθηκαν κατά την διαβατική περιστροφή γύρω από το δεσμό Pt-N βρίσκονται στην περιοχή 50 – 1009 ppm (Πίνακας 3.3).

Αυτές οι αλλαγές θα μπορούσαν να αποδοθούν στις αλλαγές στον πληθυσμό επικάλυψης του δεσμού Pt – N που εισάγονται από την περιστροφή η οποία επηρεάζει την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του κεντρικού ατόμου του Pt. Αυτός θα μπορούσε να είναι και ο λόγος για τις δυσκολίες που αντιμετωπίσαμε στην ακριβή πρόβλεψη των χημικών μετατοπίσεων ¹⁹⁵Pt σε διάλυμα εφαρμόζοντας μεθόδους υπολογισμού της ηλεκτρονικής δομής. Ένας ξεκάθαρος προσδιορισμός του φαινομένου των δομικών αλλαγών στην ηλεκτρονιακή πυκνότητα του κεντρικού ατόμου του Pt και συνεπώς στον υπολογισμό του μαγνητικού τανυστή προστασίας σ^{iso} ¹⁹⁵Pt δίνεται στο Σχήμα 3.6 για τη διεργασία της περιστροφής γύρω από το δεσμό Pt-N του αντιπροσωπευτικού αντικαρκινικού φαρμάκου *cis*-(C₅H₅N)₂PtCl₂.

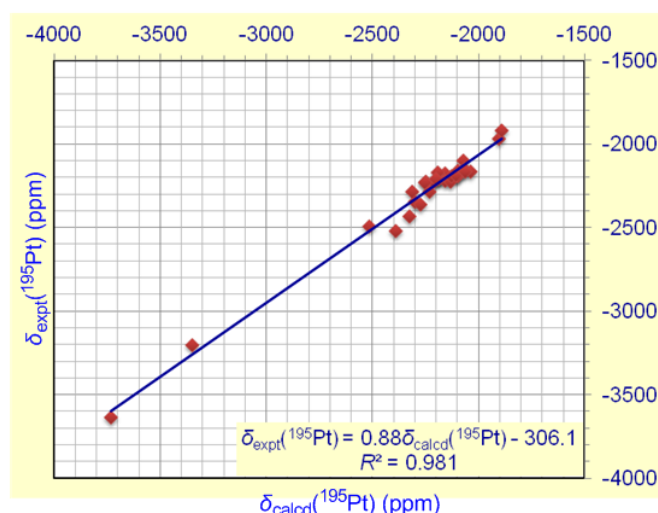
Μια προσεκτική παρατήρηση των υπολογισμένων δ_{calcd} ¹⁹⁵Pt και των πειραματικών τιμών των χημικών μετατοπίσεων δ_{expt} ¹⁹⁵Pt που δίνονται στον Πίνακα 3.4 επιβεβαιώνει την έξοχη απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) στον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων δ_{calcd} ¹⁹⁵Pt (η μέση επί τοις εκατό απόκλιση των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές είναι γύρω στο -2,8%). Γενικά το υπολογιστικό πρωτόκολλο υποτιμά τις χημικές μετατοπίσεις δ ¹⁹⁵Pt σε σχέση με τις πειραματικές τιμές κατά -0,3 έως -6,0%. Εξαιρέσεις αποτελούν οι δ_{calcd} ¹⁹⁵Pt των συμπλόκων *cis*-(*c*-C₄H₇NH₂)₂PtCl₂, *cis*-(2-Adamantamine)₂PtCl₂, *cis*-(*cyclo*-C₅H₉NH₂)(NH₃)PtCl₂, (1,2-

DACH)PtCl₂, *cis*-(NH₃)₂PtBr₂, *cis*-(NH₃)₂PtI₂ και *cis*-(C₅H₅N)₂PtI₂ οι οποίες υπερετιμούνται κατά 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,1%, 2,4%, 2,7% και 4,7%, αντίστοιχα.



Σχήμα 3.6 (α) Γεωμετρικό και ενεργειακό προφίλ για την διαβατική περιστροφή γύρω από το δεσμό Pt-N του αντιπροσωπευτικού αντικαρκινικού φαρμάκου *cis*-(C₅H₅N)₂PtCl₂ και (β) γραμμική συσχέτιση του φυσικού ατομικού φορτίου στο άτομο του Pt, Q_{Pt} έναντι του υπολογισμένου τανυστή προστασίας $\sigma^{iso} \text{ } ^{195}\text{Pt}$ που υπολογίστηκε με το πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E)/PCM.

Η εξαιρετική απόδοση (performance) του υπολογιστικού πρωτοκόλλου στον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων $\delta \text{ } ^{195}\text{Pt}$ αντικατοπτρίζεται επίσης στο διάγραμμα της γραμμικής συσχέτισης των $\delta_{\text{expt}} \text{ } ^{195}\text{Pt}$ με τις $\delta_{\text{calcd}} \text{ } ^{195}\text{Pt}$ των αντικαρκινικών φαρμάκων του τύπου *cis*-(αμίνη)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) που δίνεται στο Σχήμα 3.7.

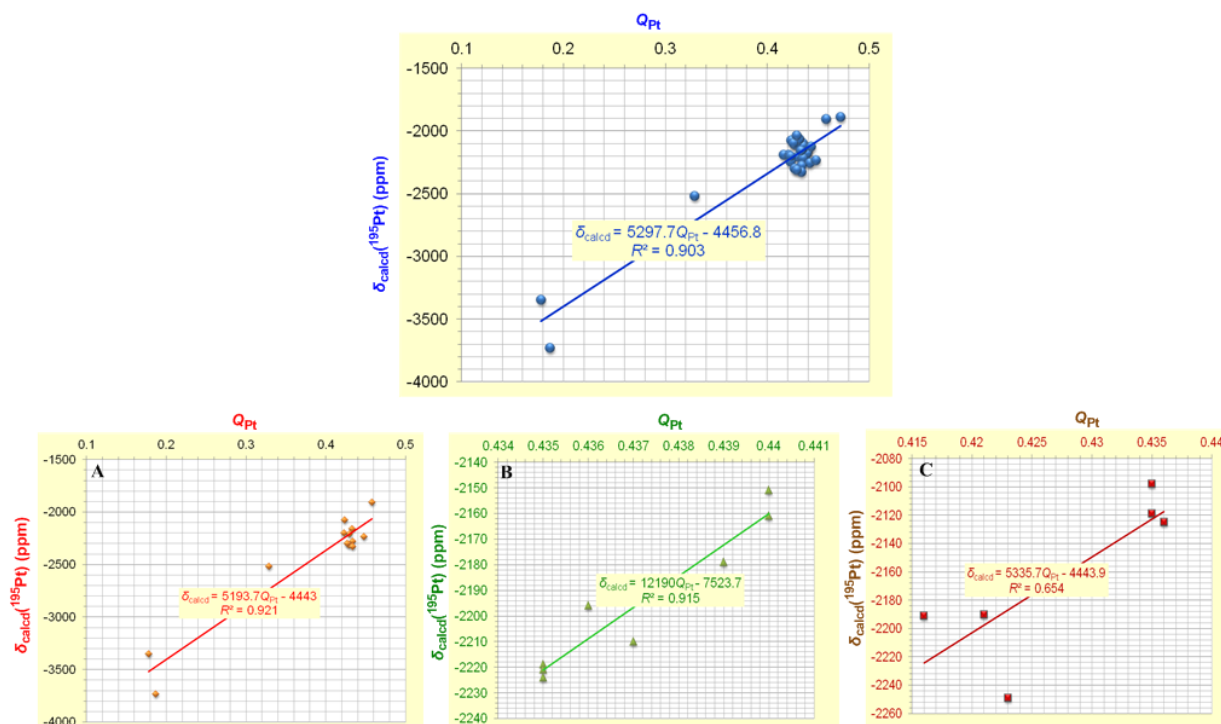


Σχήμα 3.7 Γραμμική συσχέτιση των $\delta_{\text{expt}}^{195\text{Pt}}$ με τις $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ (ppm) των αντικαρκινικών φαρμάκων του τύπου *cis*-(αμίνη)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I). Οι $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)/PCM σε διάλυμα σε DMF.

Η γραμμική συσχέτιση $\delta_{\text{expt}}^{195\text{Pt}}$ με τις $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ δείχνει εμφανώς την έξοχη συμφωνία των υπολογισμένων τιμών με τις πειραματικές τιμές. Οι υπολογισμένες τιμές αποτελούν το 99% των πειραματικών τιμών όπως προκύπτει από τη γραμμική σχέση $\delta_{\text{expt}}^{195\text{Pt}} = 0,99 \delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ με $R^2 = 0,958$).

Ο κρίσιμος ρόλος της κατανομής της ηλεκτρονιακής πυκνότητας του κεντρικού ατόμου του Pt που καθορίζει και τις $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ επιβεβαιώνεται και από τα διαγράμματα της γραμμικής συσχέτισης των $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ με το φυσικό ατομικό φορτίο που φέρει το κεντρικό άτομο του Pt, Q_{Pt} που δίνονται στο Σχήμα 3.8.

Αξιοπρόσεκτη είναι η καλή γραμμική συσχέτιση των $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ με τα Q_{Pt} ($R^2 = 0,903$) για το πλήρες σύνολο των αντικαρκινικών φαρμάκων του τύπου *cis*-(αμίνη)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I). Αξίζει να σημειώσουμε ότι οι γραμμικές σχέσεις ανάμεσα στο $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ και το Q_{Pt} γίνονται καλύτερες για το υποσύνολο των συμπλόκων με ανάλογα φαινόμενα στερεοχημικής παρεμπόδισης (A και B στο Σχήμα 3.8) και γίνονται χειρότερες για το υποσύνολο των συμπλόκων με διαφορετικά φαινόμενα στερεοχημικής παρεμπόδισης (C στο Σχήμα 3.8).



Σχήμα 3.8 Διαγράμματα των γραμμικών συσχετίσεων των $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ και του φυσικού ατομικού φορτίου Q_{Pt} για το σύνολο των αντικαρβινικών φαρμάκων του τύπου *cis*-(αμίνη)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) μαζί με τα ανάλογα διαγράμματα των υποσυνόλων σχετικών σειρών φαρμάκων που παρουσιάζουν ανάλογα φαινόμενα στερεοχημικής παρεμπόδισης.

3.1.5. Συσχέτιση των $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ με το pK_a των πρωτονιομένων υποκαταστατών των αμινών

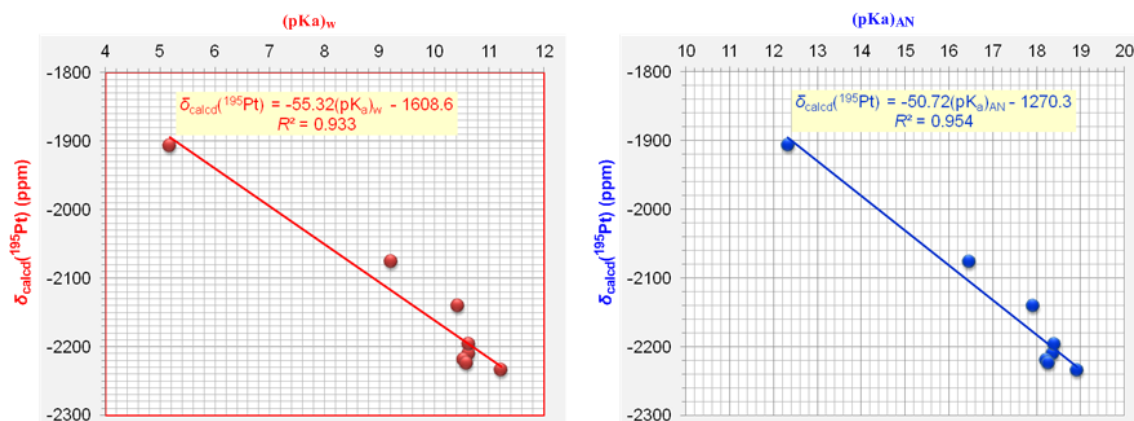
Στον Πίνακα 3.5 δίνονται οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ μαζί με τις τιμές των $(pK_a)_w$ και $(pK_a)_{\text{AN}}$ (οι δείκτες w και AN δηλώνουν υδατικά διαλύματα και διαλύματα σε ακετονιτρίλιο, αντίστοιχα).¹⁸ για μερικές από τις αμίνες που περιέχονται στα αντικαρβινικά φάρμακα του τύπου *cis*-(αμίνη)₂PtCl₂.

Πίνακας 3.5 Χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ και τα $(pK_a)_w$ και $(pK_a)_{\text{AN}}$ των αμινών σε μερικά σύμπλοκα του τύπου *cis*-(αμίνη)₂PtCl₂.

σύμπλοκο	$\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ (ppm)	αμίνη	$(pK_a)_w^a$	$(pK_a)_{\text{AN}}^b$
<i>cis</i> -(NH ₃) ₂ PtCl ₂	-2076	NH ₃	9.21	16.46
<i>cis</i> -(CH ₃ NH ₂) ₂ PtCl ₂	-2210	CH ₃ NH ₂	10.62	18.37
<i>cis</i> -(C ₂ H ₅ NH ₂) ₂ PtCl ₂	-2196	C ₂ H ₅ NH ₂	10.63	18.40
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C ₃ H ₇ NH ₂) ₂ PtCl ₂	-2219	<i>n</i> -C ₃ H ₇ NH ₂	10.53	18.22
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C ₄ H ₉ NH ₂) ₂ PtCl ₂	-2224	<i>n</i> -C ₄ H ₉ NH ₂	10.59	18.26
<i>cis</i> -(<i>i</i> -C ₄ H ₉ NH ₂) ₂ PtCl ₂	-2140	<i>i</i> -C ₄ H ₉ NH ₂	10.43	17.92
<i>cis</i> -(C ₅ H ₅ N) ₂ PtCl ₂	-1907	C ₅ H ₅ N	5.17	12.33
<i>cis</i> -(C ₅ H ₁₀ NH) ₂ PtCl ₂	-2234	C ₅ H ₁₀ NH	11.22	18.92
<i>cis</i> -[(CH ₃) ₂ NH] ₂ PtCl ₂	-2128	C ₅ H ₁₀ NH	10.64	18.73

^a Σε υδατικό διάλυμα. ^b Σε διάλυμα σε ακετονιτρίλιο.

Η μελέτη της συσχέτισης των $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ με το $(\text{p}K_{\text{a}})_{\text{w}}$ και $(\text{p}K_{\text{a}})_{\text{AN}}$ των πρωτονιωμένων αμινών έδωσε πολύ καλές γραμμικές σχέσεις (Σχήμα 3.9).



Σχήμα 3.9 Διαγράμματα της γραμμικής συσχέτισης των $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ με το $(\text{p}K_{\text{a}})_{\text{w}}$ και $(\text{p}K_{\text{a}})_{\text{AN}}$ των πρωτονιωμένων αμινών οκτώ αντικαρκινικών φαρμάκων του τύπου *cis*-(αμίνη)₂PtCl₂ για τις οποίες είναι διαθέσιμες οι πειραματικές τιμές του $\text{p}K_{\text{a}}$.

Αν συμπεριλάβουμε στις συσχετίσεις και τα δεδομένα του συμπλόκου *cis*-[(CH₃)₂NH]₂PtCl₂ που αποκλίνουν σημαντικά από τη γραμμική συσχέτιση οι γραμμικές σχέσεις που προκύπτουν είναι: $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}} = -53,43 (\text{p}K_{\text{a}})_{\text{w}} - 1619,6$ ($R^2 = 0,886$) και $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}} = -47,43(\text{p}K_{\text{a}})_{\text{AN}} - 1317,6$ ($R^2 = 0,873$).

Αξίζει να σημειώσουμε ότι οι προηγούμενες προσπάθειες για τη συσχέτιση των $\delta_{\text{expt}}^{195\text{Pt}}$ με το $\text{p}K_{\text{a}}$ των υποκαταστατών της αμίνης σε σύμπλοκα του τύπου *cis*-(αμίνη)₂PtI₂ βασίστηκε σε ανεπαρκή δεδομένα (μόνο τέσσερις αμίνες μελετήθηκαν, δηλαδή οι MeNH₂, EtNH₂, Me₂NH₂ και 1-αδαμανταναμίνη).¹⁹ Ωστόσο τα δεδομένα αυτά θεωρήθηκαν επαρκή για να δείξουν ότι εκτός από τη βασικότητα της αμίνης, άλλοι παράγοντες όπως τα φαινόμενα στερεοχημικής παρεμπόδισης ή τα φαινόμενα επιδιалύτωσης επηρεάζουν σημαντικά τις χημικές μετατοπίσεις των συμπλόκων του λευκοχρόσου.

3.1.6. Έλεγχος της απόδοσης του μη-σχετικιστικού υπολογιστικού πρωτοκόλλου GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) στην πρόβλεψη των φασμάτων ¹⁹⁵Pt NMR αντικαρκινικών φαρμάκων του Pt(II) που φέρουν ως αποχωρούσες υποκαταστάτες καρβοξυλικές ομάδες

Η απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) στον υπολογισμό των φασμάτων ¹⁹⁵Pt NMR δοκιμάστηκε επίσης για ένα υποσύνολο αντικαρκινικών φαρμάκων του τύπου *cis*-(αμίνη)₂PtX₂ (X = καρβοξυλικές αποχωρούσες ομάδες). Οι υπολογισμοί των χημικών μετατοπίσεων ¹⁹⁵Pt NMR των καρβοξυλικών-συμπλόκων εκτελέστηκαν για υδατικά διαλύματα και για διαλύματα σε DMF

εφαρμόζοντας τόσο το μοντέλο επιδιαλύτωσης PCM όσο και το μοντέλο επιδιαλύτωσης SMD.²⁰ Επιλεγμένες δομικές παράμετροι των βελτιστοποιημένων δομών των αντικαρκινικών συμπλόκων *cis*-(αμίνη)₂Pt(OOCR)₂ δίνονται στον Πίνακα 3.6, ενώ οι υπολογισμένες χημικές μετατοπίσεις ¹⁹⁵Pt NMR δίνονται στον Πίνακα 3.7.

Πίνακας 3.6. Επιλεγμένες δομικές παράμετροι (μήκη δεσμών σε Å, γωνίες δεσμών σε μοίρες) των αντικαρκινικών συμπλόκων *cis*-(αμίνη)₂Pt(OOCR)₂ και *cis*-(αμίνη)₂Pt(ακετυλακετονατο) που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) σε διάλυμα.

Ένωση	R _{Pt-O}	R _{Pt-N}	<N-Pt-N	<O-Pt-O	Διαλύτης
Carboplatin ^a	2.077 (2.075) ^b	2.129 (2.120)	93.3 (91.3)	90.9 (90.4)	DMF
	2.082 (2.092)	2.121 (2.108)	91.7 (89.9)	90.2 (89.5)	νερό ^c
	2.025 ^d	2.021	95.3	90.5	solid state
Oxaliplatin ^e	2.089 (2.082)	2.126(2.118)	80.6 (80.9)	80.7(80.9)	DMF
	2.102 (2.107)	2.113 (2.101)	80.8 (81.0)	80.3 (80.2)	νερό ^c
	2.021; 2.031	2.011; 2.028	83.8	82.8	solid state
<i>cis</i> -(NH ₃) ₂ Pt(OOCCH ₃) ₂	2.115 (2.110)	2.110 (2.100)	89.1 (88.3)	82.0(82.8)	DMF
	2.126 (2.120)	2.105 (2.097)	88.2 (87.9)	83.0 (81.1)	νερό ^c
<i>cis</i> -(NH ₃) ₂ Pt(OOCC ₆ H ₅) ₂	2.116 (2.112)	2.107 (2.097)	89.1 (88.1)	82.0 (82.8)	DMF
	(2.120)	(2.094)	(88.0)	(81.0)	νερό ^c
(C ₅ H ₁₀ NH) ₂ Pt(OOCCOO)	2.087; 2.102	2.148	95.1	81.1	DMF
	(2.087; 2.093)	(2.140)	(93.9)	(81.2)	DMF
	2.098	2.138; 2.155	94.7	80.9	νερό ^c
	(2.109; 2.120)	(2.125)	(92.6)	(80.2)	νερό
(1,4-DACH)Pt(OOCCOO)	2.085 (2.081)	2.139 (2.130)	97.8 (97.6)	81.6(81.6)	DMF
	2.099 (2.105)	2.127(2.117)	97.4 (97.4)	81.0 (80.8)	νερό ^c
(1,4-DACH)Pt(CBDCA) ^f	2.086 (2.084)	2.135 (2.127)	98.1 (98.1)	91.4 (90.9)	DMF
	2.095 (2.102)	2.124 (2.117)	98.0 (97.9)	90.7 (89.7)	νερό ^c
(1,4-DACH)Pt(OOCCH ₂ COO)	2.091 (2.087)	2.133 (2.126)	98.1 (98.0)	92.4 (91.6)	DMF
	2.099 (2.105)	2.123 (2.115)	98.0 (97.9)	91.2 (90.6)	νερό ^c

^a Carboplatin = *cis*-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(II). ^b Οι τιμές στις παρενθέσεις είναι οι δομικές παράμετροι που υπολογίστηκαν σε διάλυμα εφαρμόζοντας το μοντέλο SMD. ^c Εφαρμόσαμε το Gaussian03 για τους υπολογισμούς σε υδατικό διάλυμα. ^d Οι τιμές με πλάγια γραφή είναι οι πειραματικά προσδιορισμένες δομικές παράμετροι χρησιμοποιώντας κρυσταλλογραφία ακτίνων X. ^e Oxaliplatin = (DACH)(oxalato)platinum(II). ^f CBDCA = 1,1-cyclobutanedicarboxylate.

Πίνακας 3.7 Χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt NMR (σε ppm) για τα κυτταροστατικά σύμπλοκα *cis*-(αμίνη) $_2\text{Pt}(\text{OOCR})_2$ (πρότυπο αναφοράς $[\text{PtCl}_4]^{2-}$, $\sigma_{\text{ref}}^{\text{iso}} = -3294$ ppm) που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E) σε διάλυμα εφαρμόζοντας τα μοντέλα επιδιαλύτωσης PCM και SMD.

Ένωση	$\delta_{\text{theor}}^{195}\text{Pt}$		$\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$	Διαλύτης	Dev(%)	
	PCM	SMD			PCM	SMD
Carboplatin ^a	-1464	-1990	-1723	DMF	-15.0	21.5
	-1687	-1763	(-1755) ^b	Νερό ^c	-4.9	0.5
Oxaliplatin ^d	-1710	-2361	-1989	DMF	-4.4	32.0
	-1794	-2082	(-2039)	Νερό	-2.4	2.1
<i>cis</i> -(NH ₃) ₂ Pt(OOCCH ₃) ₂	-1111	-1698	-1565	DMF	-29.0	8.5
	-1150	-1594	-1615	Νερό	-28.8	-1.3
<i>cis</i> -(NH ₃) ₂ Pt(OOCC ₆ H ₅) ₂	-1092	-1682	-1552	DMF	-29.6	8.4
		-1579	(-1602)	Νερό		-1.4
(C ₅ H ₁₀ NH) ₂ Pt(OOCCOO)	-1592	-2177	-1995	DMF	-19.5	10.1
	-1815	-1870	(-1945)	Νερό	-10.5	-3.9
(1,4-DACH)Pt(OOCCOO)	-1617	-2193	(-1781)	DMF	-9.2	23.1
	-1646	-1862	-1831	Νερό	-10.1	1.7
(1,4-DACH)Pt(CBDCA) ^e	-1616	-2103	(-1809)	DMF	-10.7	16.3
	-1857	-1876	-1859	Νερό	-0.1	0.9
(1,4-DACH)Pt(OOCCH ₂ COO)	-1630	-2130	(-1809)	DMF	-9.9	17.7
	-1859	-1898	-1859	Νερό	0.0	2.1

^a Carboplatin = *cis*-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(II). ^b Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ σε υδατικό διάλυμα όπου δεν είναι διαθέσιμες εκτιμήθηκαν ότι είναι περίπου 50 ppm χαμηλότερα από τις χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ σε διάλυμα DMF (οι τιμές στις παρενθέσεις). ^c Οι υπολογισμοί έγιναν με το υπολογιστικό πακέτο Gaussian03 σε υδατικό διάλυμα χρησιμοποιώντας το μοντέλο PCM ^d Oxaliplatin = (DACH)(oxalato)platinum(II). ^e CBDCA = 1,1-cyclobutanedicarboxylate.

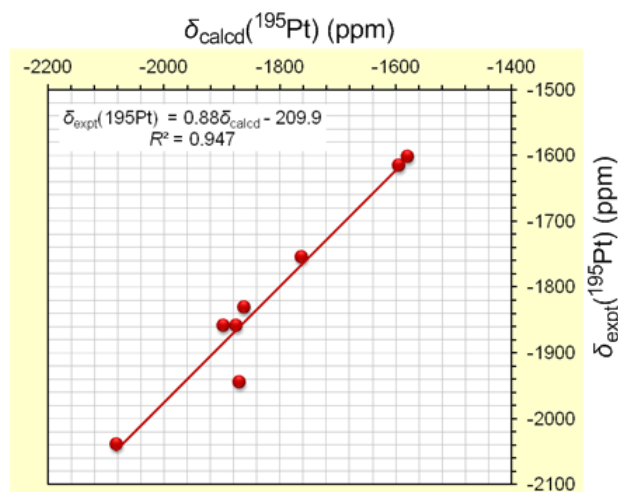
Όπως αναμέναμε, η διάλυση των συμπλόκων προκαλεί την επιμήκυνση των δεσμών Pt – N και Pt – O κατά 0,10 – 0,12 Å και 0,05 – 0,08 Å, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις διαθέσιμες πειραματικά προσδιορισμένες με ακτίνες X δομές του carboplatin²¹ και του oxaliplatin.²² Από την άλλη μεριά, οι γωνίες των δεσμών N–Pt–N και Cl–Pt–Cl ελαφρώς επηρεάζονται από την επιδιαλύτωση. Η παρατηρούμενη επιμήκυνση των δεσμών Pt–O είναι

μεγαλύτερη σε υδατικό διάλυμα απ' ότι σε διάλυμα σε DMF, ενώ το αντίθετο συμβαίνει για την επιμήκυνση των δεσμών του Pt–N. Είναι αξιοπρόσεκτο ότι το μοντέλο επιδιалύτωσης που εφαρμόστηκε επηρεάζει επίσης ελαφρώς τα μήκη των δεσμών του Pt–N και του Pt–O των συμπλόκων (οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν βρέθηκαν να είναι στην περιοχή των 0,002 έως 0,013 Å).

Η σύγκριση των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με τις $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ που δίνονται στον Πίνακα 3.7 δείχνει την πολύ καλή απόδοση του μη-σχετικιστικού υπολογιστικού πρωτοκόλλου GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) στον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ σε υδατικό διάλυμα εφαρμόζοντας το μοντέλο επιδιалύτωσης SMD (η μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές είναι γύρω στο 1,7%). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ σε υδατικό διάλυμα όπου αυτές δεν είναι διαθέσιμες εκτιμήθηκαν ότι είναι περίπου 50 ppm χαμηλότερες από τις $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ σε διάλυμα σε DMF.²³ Το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31G(d,p)(E) δεν έχει και τόσο καλή απόδοση στον υπολογισμό των $\delta^{195}\text{Pt}$ σε διάλυμα σε DMF εφαρμόζοντας τόσο το PCM όσο και το SMD μοντέλο επιδιалύτωσης (η μέση απόλυτη επί τοις εκατό των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές στις περισσότερες περιπτώσεις είναι μεγαλύτερη του 10,0%). Συνεπώς, προτείνεται το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) σε συνδυασμό με το μοντέλο επιδιалύτωσης SMD για τον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ των αντικαρκινικών συμπλόκων *cis*-(αμίνη)₂Pt(OOCR)₂ σε υδατικό διάλυμα.

Η καλή απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E)/SMD στον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ σε υδατικό διάλυμα αντικατοπτρίζεται επίσης στο διάγραμμα της γραμμικής συσχέτισης των $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ με τις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ των αντικαρκινικών φαρμάκων *cis*-(αμίνη)₂Pt(OOCR)₂ το οποίο απεικονίζεται στο Σχήμα 3.10.

Χαρακτηριστική είναι η έξοχη συμφωνία των υπολογισμένων με τις πειραματικές τιμές, με τις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ να είναι τυπικά το 100% των πειραματικών τιμών όπως προκύπτει από τη γραμμική σχέση $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt} = 1.00 \delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με $R^2 = 0,942$.



Σχήμα 3.10 Γραμμική συσχέτιση των $\delta_{\text{expt}}^{195\text{Pt}}$ με τις $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ των *cis*-δισ(αμίνη)Pt(II) αντικαρκινικών φαρμάκων *cis*-(αμίνη)₂Pt(OOCR)₂. Οι $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E)/SMD σε υδατικό διάλυμα.

3.1.7. Πρόβλεψη των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR των συμπλόκων *cis*-(αμίνη)₂Pt(OCCH₃)₂ με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E)

Το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) εφαρμόστηκε επίσης στον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR μια σειράς συμπλόκων ενώσεων του Pt(II) του τύπου *cis*-(αμίνη)₂Pt(OCCH₃)₂ (σύνολο 12 συμπλόκων) που αναφέρθηκαν πρόσφατα²⁴ και για τα οποία είναι διαθέσιμες ακριβείς πειραματικές τιμές χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt NMR. Οι υπολογισμοί των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt των *cis*-(αμίνη)₂Pt(OCCH₃)₂ συμπλόκων εκτελέστηκαν σε διάλυμα εφαρμόζοντας τόσο το PCM όσο και το SMD μοντέλο επιδιалύτωσης. Επιλεγμένες δομικές παράμετροι των βελτιστοποιημένων δομών των *cis*-(αμίνη)₂Pt(OCCH₃)₂ συμπλόκων δίνονται στον Πίνακα 3.8, ενώ οι χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt NMR που υπολογίστηκαν με υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E)/PCM ή SMD δίνονται στον Πίνακα 3.9.

Οι υπολογισθείσες αποστάσεις των δεσμών Pt–C και Pt–N (Πίνακας 3.8) βρέθηκαν στην περιοχή των 2,054 – 2,090 και 2,299 – 2,396 Å αντίστοιχα. Όπως αναμενόταν, η επιδιалύτωση των *cis*-(αμίνη)₂Pt(OCCH₃)₂ συμπλόκων προκαλεί επιμήκυνση των δεσμών Pt–C και Pt–N κατά 0,09 και 0,14 Å αντίστοιχα σε σύγκριση με τις διαθέσιμες πειραματικές τιμές που προσδιορίστηκαν με μεθόδους περίθλασης ακτίνων X.²⁴

Πίνακας 3.8 Επιλεγμένες δομικές παράμετροι (μήκη δεσμού σε Å, γωνίες δεσμού σε μοίρες) για μια σειρά συμπλόκων *cis*-(αμίνη)₂Pt(OCCH₃)₂ που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) σε διάλυμα.

Ένωση	Pt-C	Pt-N	<C-Pt-C	<N-Pt-N	Διαλύτης
Pt(OCMe) ₂ (H ₂ NEt) ₂	2.070	2.302	94.6	95.0	CHCl ₃
Pt(OCMe) ₂ (H ₂ N ⁱ Pr) ₂	2.069; 2.071	2.310; 2.318	94.1	95.9	CHCl ₃
	1.976; 1.985	2.176	89.1	88.0	Solid state
Pt(OCMe) ₂ (H ₂ NCH ₂ Ph) ₂	2.071	2.301	94.8	95.1	CHCl ₃
	1.979	2.164	91.8	92.7	Solid state
Pt(OCMe) ₂ (H ₂ NCH ₂ CH ₂ Ph) ₂	2.070	2.302	94.8	94.6	CHCl ₃
Pt(OCMe) ₂ (H ₂ NCH ₂ CH=CH ₂)	2.070	2.304	94.9	94.9	CHCl ₃
Pt(OCMe) ₂ (H ₂ NCy) ₂	2.070	2.325	93.7	95.7	CHCl ₃
Pt(OCMe) ₂ (HNMe) ₂	2.059; 2.087	2.330; 2.334	91.8	91.5	CH ₂ Cl ₂
Pt(OCMe) ₂ (HNEt) ₂	2.060; 2.090	2.354; 2.355	91.3	91.0	CH ₂ Cl ₂
Pt(OCMe) ₂ (H ₂ NCH ₂ CH ₂ NH ₂)	2.062; 2.071	2.299; 2.316	91.8	76.8	CHCl ₃
Pt(OCMe) ₂ (Me ₂ NCH ₂ CH ₂ NH ₂)	2.054; 2.082	2.308; 2.396	91.5	77.0	CHCl ₃
Pt(OCMe) ₂ (MeNHCH ₂ CH ₂ NHMe)	2.062; 2.073	2.314; 2.333	91.8	78.0	CHCl ₃
Pt(OCMe) ₂ (Me ₂ NCH ₂ CH ₂ NMe ₂)	2.073	2.347; 2.348	85.3	79.4	CH ₂ Cl ₂

^a Οι τιμές στις παρενθέσεις είναι οι δομικές παράμετροι που υπολογίστηκαν σε διάλυμα εφαρμόζοντας το μοντέλο SMD.

Πίνακας 3.9 Χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt NMR (σε ppm) για μια σειρά συμπλόκων *cis*-(αμίνη) $_2\text{Pt}(\text{OCCH}_3)_2$ (πρότυπο αναφοράς το $[\text{PtCl}_6]^{2-}$)^a που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM ή SMD σε διάλυμα.

Ένωση	$\delta_{\text{theor}}^{195}\text{Pt}$		$\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}^b$	Διαλύτης	Dev(%)	
	PCM	SMD			PCM	SMD
<i>cis</i> -Pt(OCMe) $_2$ (H $_2$ NEt) $_2$	-3458	-3595	-3274	CHCl $_3$	5.6	9.8
<i>cis</i> -Pt(OCMe) $_2$ (H $_2$ N ⁱ Pr) $_2$	-3405	-3543	-3304	CHCl $_3$	3.1	7.2
<i>cis</i> -Pt(OCMe) $_2$ (H $_2$ NCH $_2$ Ph) $_2$	-3481	-3608	-3329	CHCl $_3$	4.6	8.4
<i>cis</i> -Pt(OCMe) $_2$ (H $_2$ NCH $_2$ CH $_2$ Ph) $_2$	-3466	-3602	-3299	CHCl $_3$	5.1	9.2
<i>cis</i> -Pt(OCMe) $_2$ (H $_2$ NCH $_2$ CH=CH $_2$)	-3468	-3608	-3272	CHCl $_3$	6.0	10.3
<i>cis</i> -Pt(OCMe) $_2$ (H $_2$ NCy) $_2$	-3484	-3521	-3296	CHCl $_3$	2.7	6.8
<i>cis</i> -Pt(OCMe) $_2$ (HNMe) $_2$	-3406	-3572	-3439	CH $_2$ Cl $_2$	-1.0	3.9
<i>cis</i> -Pt(OCMe) $_2$ (HNEt) $_2$	-3368	-3525	-3399	CH $_2$ Cl $_2$	-0.9	3.7
<i>cis</i> -Pt(OCMe) $_2$ (H $_2$ NCH $_2$ CH $_2$ NH $_2$)	-3379	-3507	-3337	CHCl $_3$	1.3	5.1
<i>cis</i> -Pt(OCMe) $_2$ (Me $_2$ NCH $_2$ CH $_2$ NH $_2$)	-3428	-3509	-3347	CHCl $_3$	2.4	4.8
<i>cis</i> -Pt(OCMe) $_2$ (MeNHCH $_2$ CH $_2$ NHMe)	-3421	-3550	-3293	CHCl $_3$	3.9	7.8
<i>cis</i> -Pt(OCMe) $_2$ (Me $_2$ NCH $_2$ CH $_2$ NMe) $_2$	-3319	-3481	-3430	CH $_2$ Cl $_2$	-3.2	-1.5

^a Οι $\sigma^{195}\text{Pt}$ ($[\text{PtCl}_6]^{2-}$) τιμές -1600 και -1680 ppm υπολογίστηκαν εφαρμόζοντας τα μοντέλο επιδιαλύτωσης PCM και SMD αντίστοιχα. ^b Αναφ 24.

Μια προσεκτική παρατήρηση των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ και $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ που δίνονται στον Πίνακα 3.9 δείχνει την πολύ καλή απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM για τον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ (η μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές είναι γύρω στο 0,9 – 6,0%). Σημειώστε ότι η μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές εφαρμόζοντας το μοντέλο επιδιαλύτωσης SMD είναι γύρω στο 1,5 – 10,3%. Η καλή απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E) στην πρόβλεψη των $\delta^{195}\text{Pt}$ χημικών μετατοπίσεων

των συμπλόκων *cis*-(αμίνη)₂Pt(OCCH₃)₂ διευρύνει το πεδίο εφαρμογών του σε μια μεγαλύτερη ποικιλία επίπεδων τετραγωνικών συμπλόκων του Pt(II).

3.1.8. Εφαρμογή του υπολογιστικού πρωτοκόλλου GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) στην πρόβλεψη των φασμάτων ¹⁹⁵Pt NMR οκταεδρικών αντικαρκινικών φαρμάκων του Pt(IV)

Η απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) δοκιμάστηκε επίσης στον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων ¹⁹⁵Pt NMR ενός συνόλου οκταεδρικών φωτοενεργοποιούμενων αντικαρκινικών φαρμάκων του Pt(IV) (στο σύνολο 20) για τα οποία είναι διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα.

Οι υπολογισμοί των χημικών μετατοπίσεων ¹⁹⁵Pt NMR των οκταεδρικών αυτών αντικαρκινικών συμπλόκων του Pt(IV) εκτελέστηκαν σε διάλυμα εφαρμόζοντας τόσο το PCM όσο και το SMD μοντέλο επιδιαλύτωσης. Επιλεγμένες δομικές παραμέτρους των βελτιστοποιημένων δομών των οκταεδρικών αντικαρκινικών φαρμάκων του Pt(IV) δίνονται στον Πίνακα 3.10, ενώ οι χημικές μετατοπίσεις ¹⁹⁵Pt NMR που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) δίνονται στον Πίνακα 3.11.

Μια προσεκτική μελέτη του Πίνακα 3.10 δείχνει χαρακτηριστικά την επίδραση της επιδιαλύτωσης και του μοντέλου επιδιαλύτωσης στις δομικές παραμέτρους των οκταεδρικών συμπλόκων του Pt(IV). Όπως αναμενόταν, η διάλυση των συμπλόκων, ανεξάρτητα από το διαλύτη που χρησιμοποιήθηκε, προκαλεί επιμήκυνση των δεσμών Pt–O, Pt–Cl και Pt–N κατά 0,03 – 0,06 Å, 0,04 – 0,06 Å και 0,05 – 0,11 Å αντίστοιχα σε σύγκριση με τις διαθέσιμες πειραματικές τιμές που προσδιορίστηκαν με πειράματα περίθλασης ακτίνων-X για τις ενώσεις *cis*-[PtCl₂(NH₃)(C₆H₁₁NH₂)(OCOCH₃)₂],³⁵ *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂(OCOCH₃)₂],³⁶ *cis*-[PtCl₂(1,2-DACH)₂(OCOCH₃)₂],³⁷ *cis*-[PtCl₂(1,4DACH)₂(OCOCH₃)₂],³⁰ *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂(OCONHR₃)₂] (R = ^tBu, *cyclo*-pentyl, *cyclo*-hexyl, phenyl),²⁶ και *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂(OH)₂].³⁸ Οι γωνίες δεσμών O–Pt–O, Cl–Pt–Cl και N–Pt–N επηρεάζονται ελαφρώς από τη διάλυση, αφού οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν ανέρχονται σε 1 – 5, 1 – 6 και 0,2 – 3° αντίστοιχα. Τα παρατηρούμενα φαινόμενα της επιδιαλύτωσης στις δομικές παραμέτρους των συμπλόκων πιθανώς ξεπερνούν τα σχετικιστικά φαινόμενα και συνεπώς η πετυχημένη εφαρμογή του μη-σχετικιστικού υπολογιστικού πρωτοκόλλου GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) στην παραγωγή αξιόπιστων τιμών χημικών μετατοπίσεων $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ γίνεται κατανοητή.

Πίνακας 3.10 Οι επιλεγμένες δομικές παράμετροι (μήκη δεσμών σε Å, γωνίες δεσμών σε μοίρες) των οκταεδρικών αντικαρκινικών φαρμάκων του Pt(IV) που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E) σε διάλυμα.

Ένωση	Pt-O	Pt-Cl	Pt-N	<O-Pt-O	<Cl-Pt-Cl	<N-Pt-N	Διαλύτης
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OOCH ₂) ₂]	2.059 (2.063) ^a	2.359 (2.367)	2.129 (2.116)	176.6 (175.8)	94.3 (95.1)	94.3 (93.1)	DMSO
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃)(Cha)Cl ₂ (OOCCH ₃) ₂](Satraplatin)	2.063 (2.064)	2.360 (2.369)	2.125 (2.117)	170.7 (171.0)	91.4 (91.3)	97.2 (96.9)	DMSO
	2.01; 2.06	2.308; 2.312	2.067; 2.073	174.7	90.39	94.3	Solid state
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OOCCH ₃) ₂]	2.064	2.359; 2.385	2.100; 2.121	171.0	91.7	92.8	νερό
	(2.065; 2.067)	(2.369; 2.390)	(2.097; 2.109)	170.7	91.8	91.8	νερό
	2.030	2.318	2.049	176.7	91.23	90.7	Solid state
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OOCF ₃) ₂]	2.061 (2.061)	2.353 (2.363)	2.116 (2.110)	171.2 (170.7)	91.6 (91.7)	93.1 (92.3)	νερό
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OOCCHCl ₂) ₂] (Mitaplatin)	2.052 (2.052)	2.356 (2.363)	2.117 (2.108)	173.8 (174.1)	94.4 (94.8)	93.3 (91.0)	DMSO
Pt(en)Cl ₂ (OOCCH ₃) ₂	2.063 (2.063)	2.366 (2.375)	2.099 (2.096)	171.4 (171.7)	92.2 (92.4)	82.3 (82.2)	DMSO
Pt(en)Cl ₂ (OOCF ₃) ₂	2.061 (2.061)	2.360 (2.371)	2.114 (2.11)	171.7 (171.3)	91.9 (91.9)	82.2 (82.2)	νερό
Pt(1,2-DACH)Cl ₂ (OOCCH ₃) ₂	2.063 (2.063)	2.366 (2.375)	2.103 (2.100)	172.0 (172.2)	91.8 (91.7)	81.5 (81.4)	ακετόνη
	2.036	2.331	2.01	167.9	94.1	84.0	Solid state
Pt(1,4-DACH)(OOCCH ₃) ₂ Cl ₂	2.064 (2.066)	2.376 (2.384)	2.133 (2.129)	168.1 (168.2)	97.8 (98.1)	97.0 (96.8)	ακετόνη
	2.007; 2.010	2.315; 2.322	2.037; 2.067	174.2	91.9	97.4	Solid state
<i>cis</i> -{Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ [OOCNH(^t Bu)] ₂ }	2.055 (2.052)	2.371 (2.376)	2.107 (2.102)	173.9 (174.1)	95.3 (95.5)	91.7 (90.7)	DMSO
	2.0062; 2.0117	2.3145; 2.3326	2.037; 2.037	174.06	92.57	90.0	Solid state
<i>cis</i> -{Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ [OOCNH(<i>c</i> -pentyl)] ₂ }	2.050 (2.050)	2.362 (2.370)	2.104 (2.096)	171.3 (171.7)	94.8 (95.6)	93.1 (91.5)	DMSO
	1.9970; 2.0088	2.3170; 2.3324	2.0423; 2.038	174.22	91.99	90.02	Solid state
<i>cis</i> -{Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ [OOCNH(<i>c</i> -hexyl)] ₂ }	2.049 (2.050)	2.362 (2.370)	2.103 (2.096)	171.5 (171.5)	94.9 (95.2)	93.0 (91.2)	DMSO
	2.001; 2.026	2.3075; 2.3170	2.041; 2.042	174.17	91.48	93.17	Solid state
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OOCNHPh) ₂]	2.056 (2.056)	2.374 (2.378)	2.105 (2.102)	173.8 (173.7)	93.4 (93.0)	90.1 (90.3)	DMSO
	1.993; 1.995	2.3202; 3.3272	1.993; 1.995	174.94	92.68	92.21	
Pt(1,2-DACH)(OH) ₂ (oxalate)	2.042 (2.044)	2.053 (2.056) ^b	2.085 (2.082)	174.5 (174.9)	81.8 (81.7) ^c	81.2 (81.2)	DMF
cct-[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OH) ₂] (Oxoplatin)	2.046 (2.051)	2.367 (2.373)	2.104 (2.101)	172.2 (173.9)	92.1 (92.2)	92.5 (91.2)	νερό
	2.008	2.317	2.056	176.9	90.48	94.3	Solid state
cct-[Pt(iPrNH ₂) ₂ Cl ₂ (OH) ₂] (Iproplatin)	2.042 (2.047)	2.382 (2.388)	2.119 (2.113)	174.3 (176.8)	93.1 (93.3)	94.6 (92.5)	νερό
Pt(hpip)Cl ₂ (OH) ₂	2.047 (2.053)	2.383 (2.390)	2.133 (2.131)	178.8 (179.2)	91.9 (91.6)	73.8 (73.7)	νερό
Pt(mhpi)Cl ₂ (OH) ₂	2.047	2.387	2.122; 2.167	178.7	90.2	74.7	νερό
	(2.053)	(2.389; 2.395)	(2.121; 2.167)	(178.9)	(90.0)	(74.7)	νερό
Pt(dmhpi)Cl ₂ (OH) ₂	2.046; 2.049	2.389	2.163	178.7	87.3	75.5	νερό
	(2.053)	(2.397)	(2.163)	(170.3)	(87.4)	(75.5)	νερό
Pt(1,4-DACH)(OH) ₂ Cl ₂	2.043 (2.048)	2.385 (2.389)	2.111 (2.122)	174.5 (176.9)	93.0 (92.5)	98.0 (97.9)	νερό
	2.043 (2.044)	2.385 (2.393)	2.111 (2.106)	174.6 (174.6)	93.0 (92.8)	98.1 (97.9)	DMF

^a Οι τιμές στις παρενθέσεις είναι οι δομικές παράμετροι που υπολογίστηκαν σε διάλυμα εφαρμόζοντας το μοντέλο SMD.

Πίνακας 3.11 Χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt NMR (σε ppm) οκταεδρικών αντικαρκινικών φαρμάκων του Pt(IV) (πρότυπο αναφοράς το $[\text{PtCl}_6]^{2-}$)^a που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E) σε διάλυμα.

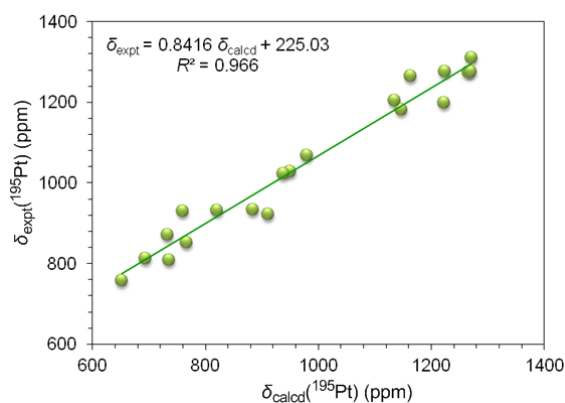
Ένωση	$\delta_{\text{theor}}^{195}\text{Pt}$		$\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$	Διαλύτης	Dev(%)	
	PCM	SMD			PCM	SMD
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OOCH) ₂]	980	925	1068 ^b	DMSO	-8.2	-13.4
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃)(Cha)Cl ₂ (OOCCH ₃) ₂](Satraplatin)	1222	1181	1198 ^c	νερό	2.0	-1.4
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OOCCH ₃) ₂]	1141	1147	^d	νερό		
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OOCF ₃) ₂]	1147	1177	1182 ^e	νερό	-3.0	-0.4
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OOCCHCl ₂) ₂] (Mitaplatin)	1134	1070	1205 ^f	DMSO	-5.9	-11.2
Pt(en)Cl ₂ (OOCCH ₃) ₂	950	892	1028 ^g	DMSO	-7.6	-13.2
Pt(en)Cl ₂ (OOCF ₃) ₂	883	956	934 ^g	νερό	-5.5	2.4
	910	958	923 ^g	MeOH	-1.4	3.8
<i>cis</i> -Pt(1,2-DACH)Cl ₂ (OOCCH ₃) ₂	937	882	1022 ^h	ακετόνη	-8.3	-13.7
<i>cis</i> -Pt(1,4-DACH)Cl ₂ (OOCCH ₃) ₂	1218	1199	1108 ⁱ	ακετόνη	9.9	8.2
<i>cis</i> -{Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ [OOCNH(^t Bu)] ₂ }	1224	1154	1276 ^e	DMSO	-4.1	-9.6
<i>cis</i> -{Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ [OOCNH(<i>c</i> -pentyl)] ₂ }	1266	1182	1274 ^e	DMSO	-0.6	-7.2
<i>cis</i> -{Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ [OOCNH(<i>c</i> -hexyl)] ₂ }	1269	1231	1276 ^e	DMSO	-0.5	-3.5
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OOCNHPh) ₂]	1163	1151	1265 ^e	DMSO	-8.1	-9.0
Pt(1,2-DACH)(OH) ₂ (oxalate)	1280	1164	1310 ⁱ	DMF	-2.3	-11.1
	(1271) ^k	(1172)			(-3.0)	(-10.5)
cct-[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OH) ₂] (Oxoplatin)	612	582	853 ^l	νερό	-28.3	-31.8
	(766)	(702)			(-10.2)	(-17.7)
cct-[Pt(ⁱ PrNH ₂) ₂ Cl ₂ (OH) ₂] (Ipropolatin)	678	695	932 ^m	νερό	-27.3	-25.4
	(820)	(768)			(-12.0)	(-17.6)
Pt(hpip)Cl ₂ (OH) ₂	539	550	757 ⁿ	νερό	-28.8	-27.3
	(652)	(636)			(-13.9)	(-16.6)
Pt(mhpi)Cl ₂ (OH) ₂	586	587	812 ⁿ	νερό	-27.8	-27.8
	(694)	(677)			(-14.5)	(-16.6)
Pt(dmhpi)Cl ₂ (OH) ₂	639	660	808 ⁿ	νερό	-20.9	-18.3
	(735)	(725)			(-9.0)	(-10.3)
Pt(1,4-DACH)(OH) ₂ Cl ₂	609	622	885 ^h	νερό	-31.2	-29.7
	(727)	(706)			(-17.9)	(-20.2)
	614	583	872 ^h	DMF	-29.6	-33.1
	(732)	(707)			(-16.1)	(-18.9)

^a Οι τιμές για τους ταυστές μαγνητικής προστάσιας σ ^{195}Pt ($[\text{PtCl}_6]^{2-}$) υπολογίστηκαν σε διάφορους διαλύτες εφαρμόζοντας τα μοντέλα επιδιαλύτωσης PCM και SMD (βλέπε παραπάνω στον Πίνακα 3.2). ^b Αναφ 25. ^c Αναφ 13. ^d Η πειραματική τιμή δεν είναι διαθέσιμη. ^e Αναφ 26. ^f Αναφ 27. ^g Αναφ 28. ^h Αναφ 29. ⁱ Αναφ 30. ^j Αναφ 31. ^k Οι τιμές στις παρενθέσεις είναι οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ NMR χρησιμοποιώντας το σύνολο βάσης 6-31G(d,p) για τα στοιχεία E. ^l Αναφ 32. ^m Αναφ 33. ⁿ Αναφ 34.

Με μια προσεκτική ματιά στον Πίνακα 3.11 διαπιστώνεται η έξοχη απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM για τον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ των οκταεδρικών συμπλόκων του Pt(IV) που περιλαμβάνουν καρβοξυλικές και καρβαμιδικές αποχωρούσες ομάδες, (η μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές είναι γύρω στα 0,5 – 9,9%). Για τα διύδροξυ σύμπλοκα του Pt(IV) η απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου

GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E) φαίνεται να μην είναι καλή (η μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές είναι γύρω στα 21 – 31%). Η απόδοση γίνεται καλύτερη όταν χρησιμοποιείται το σύνολο βάσης 6-31G(d,p) για τα στοιχεία E (σε αυτήν την περίπτωση η μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές είναι γύρω στα 9 – 18%). Οι υψηλότερες αποκλίσεις των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ των διυδροξυ συμπλόκων του Pt(IV) πιθανόν να οφείλονται στο γεγονός ότι οι πειραματικές εργασίες αναφέρονται σε διυδροξυ σύμπλοκα με τους υδροξυ υποκαταστάτες σε διαφορετικές θέσεις από αυτές που βρίσκονται στις δομές των συμπλόκων στο διάλυμα, στις γέφυρες υδρογόνου που σχηματίζονται καθώς και στο σχηματισμό διμερών στο διάλυμα. Πιθανώς καλύτερη συμφωνία με τα θεωρητικά δεδομένα μπορεί να επιτευχθεί με τον επαναπροσδιορισμό των πειραματικών χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$.

Η καλή απόδοση των υπολογιστικών πρωτοκόλλων GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM και GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM στον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ των οκταεδρικών αντικαρβινικών συμπλόκων του Pt(IV) σε διάλυμα αντικατοπτρίζεται στο διάγραμμα της γραμμικής συσχέτισης των $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ με τις $\delta_{\text{calc}}^{195}\text{Pt}$ που απεικονίζεται στο Σχήμα 3.11.



Σχήμα 3.11 Διάγραμμα γραμμικής συσχέτισης των $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ με τις $\delta_{\text{calc}}^{195}\text{Pt}$ των οκταεδρικών αντικαρβινικών συμπλόκων του Pt(IV). Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calc}}^{195}\text{Pt}$ υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM.

Το διάγραμμα της γραμμικής συσχέτισης των $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ με τις $\delta_{\text{calc}}^{195}\text{Pt}$ δείχνει ξεκάθαρα την άριστη συμφωνία των υπολογισμένων με τις πειραματικές τιμές. Οι θεωρητικές τιμές αντιστοιχούν τυπικά στο 94% των πειραματικών τιμών, όπως αυτό προκύπτει από τη γραμμική σχέση, $\delta_{\text{calc}}^{195}\text{Pt} = 0,942 \delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ με $R^2 = 0,897$).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pregosin, P. S. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *44*, 247.
2. Sterzel, M.; Autschbach, J. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 3316.
3. Truflandier, L. A.; Autschbach, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3472.
4. Koch, K. R.; Burger, M. R.; Kramer, J.; Westra, A. N. *Dalton Trans.* **2006**, 3277.
5. Burger, M. R.; Kramer, J.; Chermette, H.; Koch, K. R. *Magn. Reson. Chem.* **2010**, *48*, S38.
6. Bühl, M.; Kaupp, M.; Malkina, O. L.; Malkin, V. G. *J. Comput. Chem.* **1999**, *20*, 91.
7. Truflandier, L. A.; Sutter, K.; Autschbach, J. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 1723.
8. Paschoal, D.; Marcial, B. L.; Lopes, J. F.; De Almeida, W. B.; Dos Santos, H. F. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 2292.
9. Priquelier, J. R. L.; Butler, I. S.; Rochon, F. D. *Appl. Spectrosc. Rev.* **2006**, *41*, 185.
10. Gabano, E.; Marengo, E.; Bobba, M.; Robotti, E.; Cassino, C.; Botta, M.; Osella, D. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2158.
11. Still, B. M.; Anil Kumar, P. G.; Aldrich-Wright, J. R.; Price, W. S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 665.
12. Rochon, F. D.; Buculei, V. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 2040.
13. Khokhar, A. R.; Deng, Y.; Al-Baker, S. J.; Yoshida, M.; Siddik, Z. H. *J. Inorg. Biochem.* **1993**, *51*, 677.
14. Colamarino, P.; Orioli, P. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1975**, 1656.
15. Khan, R. A.; Guzman-Jimenez, I.; Whitmire, K. H.; Khokhar, A. R. *Polyhedron* **2000**, *19*, 975.
16. Lock, C. J. L.; Speranzini, R. A.; Zvagulis, M. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, **1980**, *36*, 1789.
17. Talman, E. G.; Bruning, W.; Reedijk, J.; Spek, A. L.; Veldman, N. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 854.
18. Coetzee, J. F.; Padmanabham, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5005.
19. Rochon, F. D.; Buculei, V. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 2218.
20. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378.
21. Beagley, B.; Cruickshank, B. D. W. J.; McAuliffe, C. A.; Pritchard, R. G.; Zaki, A. M.; Beddoes, R. L.; Cernik, R. J.; Mills, O. S. *J. Mol. Struct.* **1985**, *130*, 97.
22. Allaf, T. A. K.; Rashan, L. J.; Steinborn, D.; Merzweiler, K.; Wagner, C. *Transition Met. Chem.* **2003**, *28*, 717.
23. Rochon, F. D.; Gruia, L. M. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *306*, 193.

24. Kluge, T.; Bette, M.; Vetter, C.; Schmidt, J.; Steinborn, D. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *715*, 93.
25. Johnstone, T. C.; Wilson, J. J.; Lippard, S. J. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 12234.
26. Wilson, J. J.; Lippard, S. J. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 3103.
27. Dhar, S.; Lippard, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, *106*, 17356.
28. Khokhar, A. R.; Deng, Y.; Kido, Y.; Siddik, Z. H. *J. Inorg. Biochem.* **1993**, *50*, 79.
29. Ali Khan, S. R.; Huang, S.; Shamsuddin, S.; Inutsuka, S.; Whitmire, K. H.; Siddik, Z. H.; Khokhar, A. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 515.
30. Shamsuddin, S.; Santillan, C. C.; Stark, J. L.; Whitmire, K. H.; Siddik, Z. H.; Khokhar, A. R. *J. Inorg. Biochem.* **1998**, *71*, 29.
31. Wexselblatt, E.; Yavin, E.; Gibson, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1.
32. Shi, Y.; Yi, L.; Liu, S.-A.; Kerwood, D. J.; Goodisman, J.; Dabrowiak, J. C. *J. Inorg. Biochem.* **2012**, *107*, 6.
33. Blatter, E. E.; Vollano, J. F.; Krishnan, B. S.; Dabrowiak, J. C. *Biochemistry* **1984**, *23*, 4817.
34. Ali, M. S.; Whitmire, K. H.; Toyomasu, T.; Siddik, Z. H.; Khokhar, A. R. *J. Inorg. Biochem.* **1999**, *77*, 231.
35. Neidle, S.; Snook, C. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1995**, *51*, 822.
36. Chen, L.; Lee, P. F.; Ranford, J. D.; Vittal, J. J.; Wong, S. Y. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1209.
37. Petruzzella, E.; Margiotta, N.; Ravera, M.; Natile, G. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 2393.
38. Kuroda, R.; Neidle, S.; Ismail, I. M.; Sadler, P. J. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 3620.

3.2. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ^{195}Pt NMR ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΥΔΡΟΛΥΣΗΣ ΤΟΥ $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ ΣΕ ΟΞΙΝΟ ΚΑΙ ΑΛΚΑΛΙΚΟ ΔΙΑΛΥΜΑ

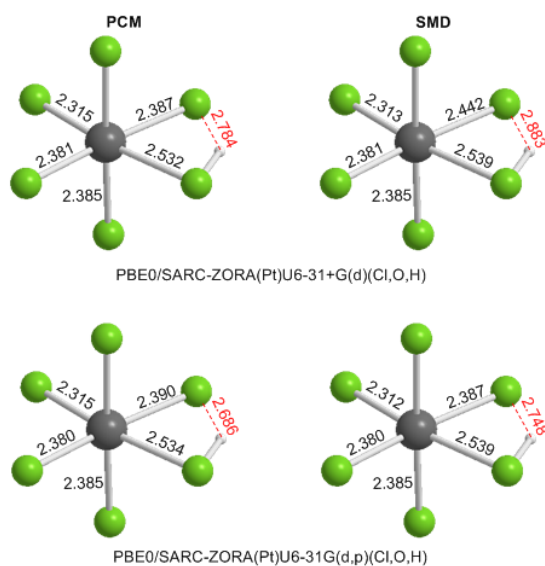
3.2.1. Υπολογισμός του ταχυστή μαγνητικής προστασίας σ^{iso} ^{195}Pt των προτύπων αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, $[\text{HPtCl}_6]^-$ και H_2PtCl_6 σε υδατικό διάλυμα

Λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι οι δομικές αλλαγές σε συνδυασμό με την παρουσία του διαλύτη επηρεάζουν σημαντικά τις παραμέτρους των φασμάτων ^{195}Pt NMR³, θεωρήθηκε σκόπιμο να μελετηθούν αρχικά τα φαινόμενα αυτά για τα πρότυπα αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, $[\text{HPtCl}_6]^-$ και H_2PtCl_6 σε υδατικό διάλυμα εφαρμόζοντας τόσο το μοντέλο επιδιαλύτωσης PCM όσο και το μοντέλο επιδιαλύτωσης SMD. Το εξαχλωροπλατινικό(IV) ή απλά χλωροπλατινικό οξύ, H_2PtCl_6 , είναι μια από τις πιο συχνά χρησιμοποιημένες ενώσεις για την παρασκευή καταλυτών με λευκόχρυσο. Το H_2PtCl_6 είναι ένα ισχυρό οξύ το οποίο υφίσταται γρήγορη και εκτεταμένη υδρόλυση σε υδατικά διαλύματα. Ενώ ο βαθμός διάστασης του διπρωτικού αυτού οξέος είναι ασαφής, γενικά συμφωνείται ότι τα διαλύματα του χλωροπλατινικού οξέος είναι ελαφρώς όξινα.⁴ Οι όξινες ιδιότητες του H_2PtCl_6 μελετήθηκαν πριν πολύ καιρό από τους Maatman και Addink⁵ οι οποίοι έδειξαν ότι τα δυο υδρογόνα είναι ισοδύναμα και ότι ουδεμία ένδειξη υπάρχει για τη παρουσία του ανιοντικού $[\text{HPtCl}_6]^-$ στα υδατικά διαλύματα. Από την άλλη μεριά, το H_2PtCl_6 έχει χρησιμοποιηθεί ως εξωτερικό πρότυπο αναφοράς.^{6,7} Ο ιστροπικός ταχυστής μαγνητικής προστασίας, σ^{iso} ^{195}Pt των προτύπων αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, $[\text{HPtCl}_6]^-$ και H_2PtCl_6 μαζί με τα μήκη των δεσμών Pt–Cl $R(\text{Pt} - \text{Cl})$ και τα φυσικά ατομικά φορτία στο κεντρικό άτομο του Pt, Q_{Pt} , που υπολογίστηκαν με τα υπολογιστικά πρωτόκολλα PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ BS(Cl) (BS = 6-31+G(d) ή 6-31G(d,p))/PCM ή SMD σε υδατικά διαλύματα δίνονται στον Πίνακα 3.12. Οι βελτιστοποιημένες δομές των προτύπων αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ και H_2PtCl_6 σε υδατικό διάλυμα απεικονίζονται στα Σχήματα 3.12 και 3.13.

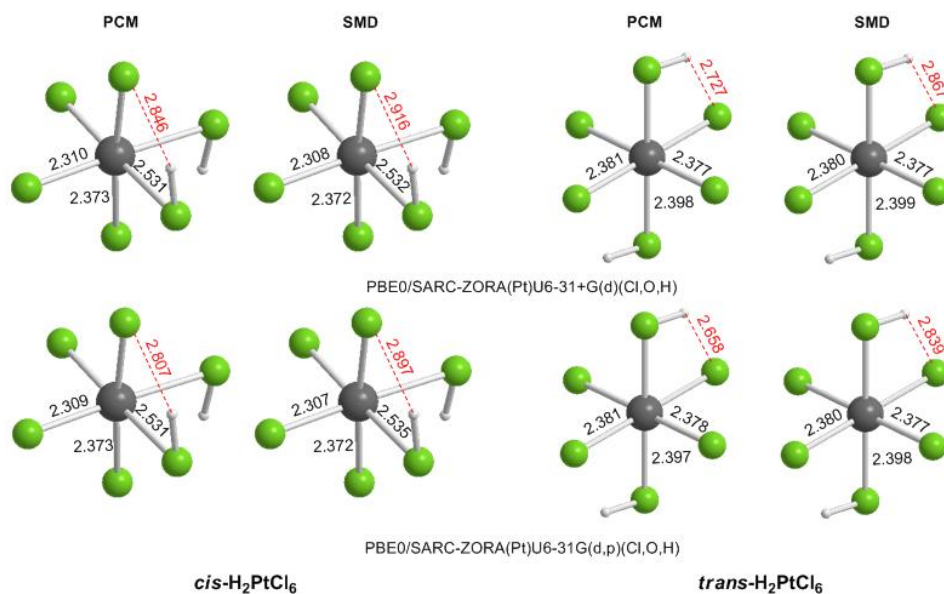
Πίνακας 3.12 Τανυστές μαγνητικής προστασίας $\delta^{iso\ 195Pt}$ (σε ppm) των προτύπων αναφοράς $[PtCl_6]^{2-}$, $[HPtCl_6]^-$ και H_2PtCl_6 που υπολογίστηκαν με τα υπολογιστικά πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup (6-31+G(d)(Cl)/PCM ή SMD και GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(Cl)/PCM ή SMD (τιμές στις παρενθέσεις) σε υδατικό διάλυμα, μαζί με τα μήκη των δεσμών $R(Pt-Cl)$ (σε Å) και το φυσικό ατομικό φορτίο Q_{Pt} .

Ένωση	$\delta^{iso\ 195Pt}$		$R(Pt-Cl)^a$		Q_{Pt}	
	PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
$[PtCl_6]^{2-}$	-1280 (-1628)	-1290 (-1670)	2.396 (2.398)	2.394 (2.395)	-0.010 (-0.017)	0.005 (-0.0006)
$[HPtCl_6]^-$	-952 (-1171)	-971 (-1200)	2.398 (2.398)	2.398 (2.398)	-0.026 (-0.032)	-0.016 (-0.021)
<i>cis</i> - H_2PtCl_6	-617 (-730)	-571 (-710)	2.405 (2.405)	2.404 (2.405)	-0.026 (-0.029)	-0.028 (-0.028)
<i>trans</i> - H_2PtCl_6	-1000 (-1146)	-976 (-1153)	2.385 (2.385)	2.385 (2.385)	-0.073 (-0.075)	-0.070 (-0.071)

^a Για τις ενώσεις $[HPtCl_6]^-$, *cis*- H_2PtCl_6 και *trans*- H_2PtCl_6 δίνονται οι μέσες τιμές για τα μήκη των δεσμών $R(Pt-Cl)$.



Σχήμα 3.12 Οι βελτιστοποιημένες δομές της ένωσης αναφοράς $[HPtCl_6]^-$ σε υδατικό διάλυμα που υπολογίστηκαν με τα πρωτόκολλα PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(Cl) (BE = 6-31+G(d) ή 6-31G(d,p)) σε συνδυασμό με τα μοντέλα επιδιαλύτωσης PCM και το SMD.



Σχήμα 3.13 Οι βελτιστοποιημένες δομές της ένωσης αναφοράς $[H_2PtCl_6]$ σε υδατικό διάλυμα που υπολογίστηκαν με τα πρωτόκολλα $PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(Cl)$ ($BE = 6-31+G(d)$ ή $6-31G(d,p)$) σε συνδυασμό με τα μοντέλα επιδιαλύτωσης PCM και το SMD.

Από τα δεδομένα που δίνονται στον Πίνακα 3.12 προκύπτει ότι ο υπολογισμένος τανυστής μαγνητικής προστάσιας σ^{iso} ^{195}Pt για τα πρότυπα αναφοράς $[PtCl_6]^{2-}$, $[HPtCl_6]$, και H_2PtCl_6 επηρεάζεται σημαντικά από την επιδιαλύτωση και από το σύνολο βάσης που χρησιμοποιήθηκε για τα στοιχεία κύριας ομάδας E. Αντίθετα το μοντέλο επιδιαλύτωσης δεν επηρεάζει αισθητά τον σ^{iso} ^{195}Pt . Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε μια σχετικά μικρή μετατόπιση προς χαμηλότερα πεδία (downfield shift) της τάξης των 10 (42), 19 (25), 46 (20) και 7 (24) ppm για τις ενώσεις αναφοράς $[PtCl_6]^{2-}$, $[HPtCl_6]$, *cis*- H_2PtCl_6 , και *trans*- H_2PtCl_6 , αντίστοιχα, κατά τη μετάβαση από το PCM στο SMD μοντέλο επιδιαλύτωσης. Οι σ^{iso} ^{195}Pt υπολογίστηκαν με τα πρωτόκολλα $PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(Cl)$ και $PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(Cl)$ (οι τιμές στις παρενθέσεις). Αξιοσημείωτες μετατοπίσεις του σ^{iso} ^{195}Pt προς υψηλότερα πεδία (Upfield shift) κατά 113 – 380 ppm παρατηρήθηκαν για τις ενώσεις αναφοράς κατά τη μετάβαση από το 6-31+G(d) στο 6-31G(d,p) σύνολο βάσης που χρησιμοποιήθηκαν για το Cl.

Από τον Πίνακα 3.12 μπορούμε επίσης να δούμε ότι η πρωτονίωση του ανιοντικού συμπλόκου $[PtCl_6]^{2-}$ επηρεάζει ισχυρά τον τανυστή μαγνητικής προστάσιας σ^{iso} ^{195}Pt εισάγοντας αξιοσημείωτες μετατοπίσεις προς χαμηλότερα πεδία. Παρατηρήσαμε ότι, και για τα δυο ισομερή του H_2PtCl_6 , οι μετατοπίσεις προς χαμηλότερα πεδία προκαλούνται από το σύνολο βάσης και τα μοντέλα επιδιαλύτωσης. Οι μετατοπίσεις προς χαμηλότερα πεδία

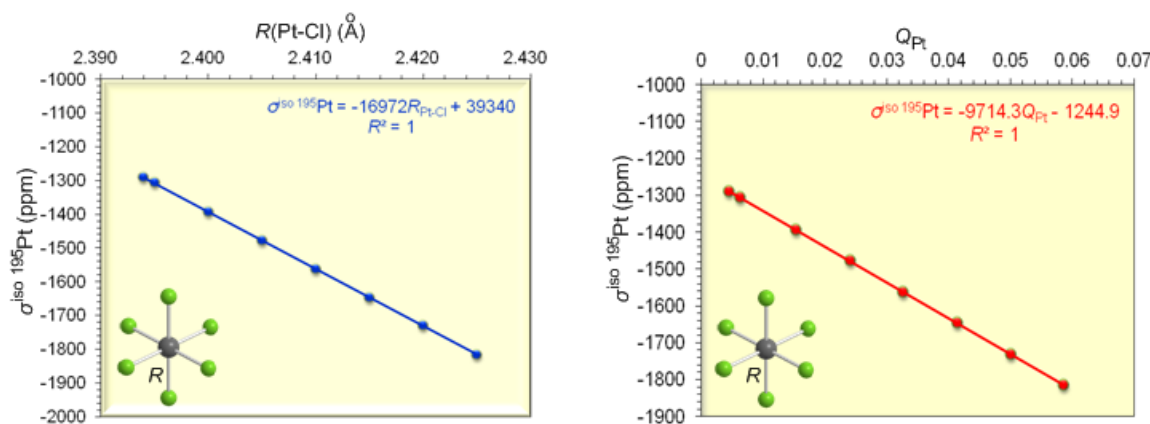
που παρατηρήθηκαν οφείλονται στις δομικές αλλαγές που εισάγονται από την πρωτονίωση του συμπλόκου $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ (Σχήματα 3.12 και 3.13).

Τόσο στο $[\text{HPtCl}_6]^-$ όσο και στο *cis*- H_2PtCl_6 , ο δεσμός Pt–Cl επιμηκύνθηκε σε σχέση με το δεσμό Pt–Cl του $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, με την επιμήκυνση να είναι μεγαλύτερη στο *cis*- H_2PtCl_6 απ’ ότι στο $[\text{HPtCl}_6]^-$. Από την άλλη μεριά, στο *trans*- H_2PtCl_6 ο δεσμός Pt–Cl σμικρύνθηκε σε σχέση με το δεσμό Pt–Cl του συμπλόκου $[\text{PtCl}_6]^{2-}$. Ο δεσμός Pt–Cl ανάμεσα στον Pt και στους πρωτονιομένους υποκαταστάτες του χλωρίου στο $[\text{HPtCl}_6]^-$ επιμηκύνθηκε κατά 0,145 Å σε σχέση με το δεσμό του Pt–Cl του $[\text{PtCl}_6]^{2-}$. Αυτές οι δομικές αλλαγές αντικατοπτρίζονται στα φυσικά ατομικά φορτία του κεντρικού ατόμου Pt, Q_{Pt} , που υπολογίστηκαν με μέθοδο πλυθησμιακής ανάλυσης NBO στα επίπεδα θεωρίας PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E) (Πίνακας 3.12). Συνοψίζοντας, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι ο τανυστής μαγνητικής προστασίας $\sigma^{\text{iso } 195\text{Pt}}$ για τα πρότυπα αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, $[\text{HPtCl}_6]^-$ και H_2PtCl_6 συνδέεται άμεσα με το φυσικό ατομικό φορτίο Q_{Pt} , το οποίο εκφράζει την κατανομή της ηλεκτρονικής πυκνότητας πάνω στον πυρήνα ^{195}Pt . Περαιτέρω διερεύνηση του φαινομένου αυτού έγινε με τον υπολογισμό του μαγνητικού τανυστή προστασίας $\sigma^{\text{iso } 195\text{Pt}}$ και του φυσικού ατομικού φορτίου Q_{Pt} του $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ σε συνάρτηση με την απόσταση του δεσμού Pt–Cl. Οι υπολογισμοί αυτοί έγιναν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(Cl)/SMD. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.13.

Πίνακας 3.13 Η μεταβολή του $\sigma^{\text{iso } 195\text{Pt}}$ (σε ppm) και του φυσικού ατομικού φορτίου Q_{Pt} σε σχέση με τη μεταβολή στις αποστάσεις του δεσμού R(Pt–Cl) (σε Å) του προτύπου αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ που υπολογίστηκαν με το πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(Cl)/SMD σε υδατικό διάλυμα

R(Pt–Cl)	Q_{Pt}	$\sigma^{\text{iso } 195\text{Pt}}$
2.394	0.0045	-1290
2.395	0.0063	-1307
2.400	0.0154	-1393
2.405	0.0241	-1478
2.410	0.0329	-1562
2.415	0.0415	-1647
2.420	0.0501	-1731
2.425	0.0586	-1816

Οι συσχετίσεις του $\sigma^{\text{iso } 195\text{Pt}}$ με το $R(\text{Pt-Cl})$ και με το Q_{Pt} έδωσαν άριστες γραμμικές σχέσεις που απεικονίζονται στο Σχήμα 3.14. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι η ηλεκτρονιακή πυκνότητα στο κεντρικό άτομο Pt σχετίζεται άμεσα με την $R(\text{Pt-Cl})$ και επομένως η $R(\text{Pt-Cl})$ αποτελεί αποφασιστικό παράγοντα στον καθορισμό της ηλεκτρονιακής πυκνότητας του Pt, άρα και του τανυστή μαγνητικής προστασίας $\sigma^{\text{iso } 195\text{Pt}}$.



Σχήμα 3.14 Διαγράμματα των γραμμικών συσχετίσεων του $\sigma^{\text{iso } 195\text{Pt}}$ με το $R(\text{Pt-Cl})$ και του $\sigma^{\text{iso } 195\text{Pt}}$ με το Q_{Pt} για το ανιοντικό σύμπλοκο $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ που υπολογίστηκαν με το πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(Cl)/SMD σε υδατικό διάλυμα.

Η μελέτη του Σχήματος 3.14 και του Πίνακα 3.13 δείχνει ότι πολύ μικρές αλλαγές στην απόσταση του δεσμού Pt-Cl έχουν σημαντική επίδραση στο τανυστή μαγνητικής προστασίας $\sigma^{\text{iso } 195\text{Pt}}$ του προτύπου αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$. Κατ' ουσίαν μια αύξηση στην απόσταση του δεσμού Pt-Cl κατά 0,001 Å (1 mÅ) συνοδεύεται από μια μετατόπιση του σήματος συντονισμού ^{195}Pt προς χαμηλότερα πεδία της τάξης των 17 ppm/mÅ. Η ευαισθησία της χημικής μετατόπισης στις μεταβολές του μήκους των δεσμών Pt-υποκαταστάτη έχει προηγουμένως παρατηρηθεί στις σειρές συμπλόκων του γενικού τύπου $[\text{PtCl}_x\text{Br}_{6-x}]^{2-}$ και $[\text{PtX}_{6-n}\text{Y}_n]^{2-}$ (X = Cl, Br και Y = F, I)^{8,9}. Το βαθμωτό σχετιοστικό υπολογιστικό πρωτόκολλο ZORA με σύνολα βάσης TZP και προσεγγίσεις LDA στους υπολογισμούς των συμπλόκων $[\text{PtCl}_x\text{Br}_{6-x}]^{2-}$ και $[\text{PtX}_{6-n}\text{Y}_n]^{2-}$ (X = Cl, Br και Y = F, I) προέβλεψε ανάλογες μετατοπίσεις του σήματος συντονισμού ^{195}Pt προς χαμηλότερα πεδία, καθώς αυξάνεται η απόσταση του δεσμού Pt-X, της τάξης των 15 (ppm mÅ⁻¹) για τα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_x\text{Br}_{6-x}]^{2-}$ ⁸ και 18,3 (ppm/mÅ) για το σύμπλοκο $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ ⁹. Η μετατόπιση του σήματος συντονισμού ^{195}Pt προς χαμηλότερα πεδία θα μπορούσε να εξηγηθεί λαμβάνοντας υπ' όψιν την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του Pt, όπως αυτή εκφράζεται από το υπολογισμένο φυσικό ατομικό φορτίο Q_{Pt} . Το Q_{Pt} σχετίζεται άμεσα με το μήκος του δεσμού Pt-Cl και τον τανυστή μαγνητικής προστασίας $\sigma^{\text{iso } 195\text{Pt}}$. Επιπλέον, όσο το μήκος του δεσμού Pt-Cl

αυξάνεται, η ηλεκτρονιακή πυκνότητα του κεντρικού ατόμου του Pt μειώνεται (Q_{Pt} αυξάνει) και, συνεπώς, ο λευκόχρυσος αποπροστατεύεται με αποτέλεσμα τη μετατόπιση του σήματος συντονισμού ^{195}Pt προς χαμηλότερα πεδία. Λαμβάνοντας υπ' όψιν την υψηλή ευαισθησία του ταυυστή μαγνητικής προστασίας δ^{iso} ^{195}Pt του προτύπου αναφοράς στους παράγοντες που περιγράφηκαν παραπάνω, οι ακριβείς χημικές μετατοπίσεις δ ^{195}Pt για τις ενώσεις του λευκοχρόσου θα μπορούσαν να προβλεφθούν εάν οι υπολογισμοί του ταυυστή μαγνητικής προστασίας δ^{iso} ^{195}Pt του επιλεγμένου προτύπου αναφοράς εκτελούνταν αυστηρά κάτω από τις ίδιες συνθήκες.

Η ευαισθησία του ταυυστή μαγνητικής προστασίας δ^{iso} ^{195}Pt στις μεταβολές του μήκους του δεσμού Pt–Cl του προτύπου αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ θα μπορούσε να συσχετιστεί με την ευαισθησία του στα σχετικιστικά φαινόμενα. Οι υπολογισμοί³ CP-aiMD και ADF-COSMO προέβλεψαν το μήκος του δεσμού Pt–Cl για την ένωση αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ στα $2,38 \pm 0,02$ και $2,375 \text{ \AA}$, αντίστοιχα, σε ικανοποιητική συμφωνία με την τιμή $2,394 \text{ \AA}$ που υπολογίστηκε με το μη-σχετικιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(Cl)/SMD. Το βαθμωτό σχετικιστικό πρωτόκολλο ZORA με σύνολο βάσης TZP και προσεγγίσεις LDA στους υπολογισμούς⁸ προέβλεψαν το μήκος του δεσμού Pt–Cl στα $2,341 \text{ \AA}$, το οποίο είναι κοντά στις πειραματικές τιμές $2,316$ και $2,330 \text{ \AA}$ που προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο EXAFS και την μέθοδο της περίθλασης των ακτίνων-X¹¹. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι δομές σε διάλυμα περιλαμβάνουν πάντοτε επιμηκύνσεις των δεσμών Pt–υποκαταστάτη σε σύγκριση με τις δομές στην στερεή κατάσταση, εξαιτίας των φαινομένων επιδιαλύτωσης.

Στα υδατικά διαλύματα του H_2PtCl_6 με διαφορετικές συγκεντρώσεις H_2PtCl_6 , τιμές pH, συγκεντρώσεις χλωριούχου ιόντος, και χρόνο¹ απαντά μια σειρά προϊόντων υδρόλυσης του H_2PtCl_6 που έχουν το γενικό τύπο $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_m(\text{H}_2\text{O})_{6-n-m}]^{2-n-m}$ ($n, m = 0-6$).⁴ Στη συνέχεια θα αναλύσουμε τα αποτελέσματα υπολογισμού των φασμάτων ^{195}Pt NMR όλων των πιθανών συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_m(\text{H}_2\text{O})_{6-n-m}]^{2-n-m}$ ($n, m = 0 - 6$) που μπορεί να απαντούν σε όξινα και αλκαλικά διαλύματα του H_2PtCl_6 .

3.2.2. Υπολογισμός των φασμάτων ^{195}Pt NMR των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-6$) που απαντούν σε αλκαλικά υδατικά διαλύματα του H_2PtCl_6

Οι χημικές μετατοπίσεις δ ^{195}Pt των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1 - 6$) που υπολογίστηκαν με τα πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E) (BS = 6-31+G(d) ή 6-31G(d,p)) σε υδατικό διάλυμα σε συνδυασμό με τα μοντέλα επιδιαλύτωσης PCM και SMD δίνονται στον Πίνακα 3.14.

Πίνακας 3.14 Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ (σε ppm) για όλα τα πιθανά σύμπλοκα με γενικό τύπο $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) (πρότυπο αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$), η επί τοις εκατό απόκλιση, Dev(%) και τα σχετικά σφάλματα (σε ppm) που υπολογίστηκαν με τα πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(Cl) and GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(Cl) (οι τιμές στις παρενθέσεις) σε υδατικά διαλύματα σε συνδιασμό με τα μοντέλα επιδιαλύτωσης PCM και SMD μαζί με τις διαθέσιμες πειραματικές τιμές.

Ένωση	$\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}^{\text{a}}$		$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}^{\text{b}}$	Dev(%)		Σχετικό σφάλμα	
	PCM	SMD		PCM	SMD	PCM	SMD
$[\text{PtCl}_6]^{2-}$	-1280 (-1628)	-1290 (-1670)	0				
$[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$	780 (753)	766 (762)	666	17.1 (13.1)	15.0 (14.4)	114 (87)	100 (96)
$[\text{cis-PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$	1457 (1413)	1417 (1351)	1281	13.7 (10.3)	10.6 (5.5)	176 (132)	136 (70)
$[\text{trans-PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$	1654 (1669)	1468 (1459)	1263	31.0 (32.1)	16.2 (15.5)	391 (406)	205 (196)
$[\text{fac-PtCl}_3(\text{OH})_3]^{2-}$	1992 (1876)	1934 (1772)	1854	7.4 (1.2)	4.3 (-4.4)	138 (22)	80 (82)
$[\text{mer-PtCl}_3(\text{OH})_3]^{2-}$	2176 (2135)	2022 (1840)	1831	18.8 (16.6)	10.4 (0.5)	345 (304)	191 (9)
$[\text{cis-PtCl}_2(\text{OH})_4]^{2-}$	2542 (2394)	2466 (2078)	2364	7.5 (1.3)	4.3 (-12.1)	178 (30)	102 (286)
$[\text{trans-PtCl}_2(\text{OH})_4]^{2-}$	2732 (2641)	2297 (1992)	2340	16.8 (12.9)	-1.8 (-14.9)	392 (301)	43 (348)
$[\text{PtCl}(\text{OH})_5]^{2-}$	2933 (2686)	2945 (2499)	2840	3.3 (-5.4)	3.7 (-12.0)	93 (154)	105 (341)
$[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$	3225 (2850)	3280 (2685)	3293	-2.1 (-13.5)	-0.4 (-18.5)	68 (443)	13 (608)

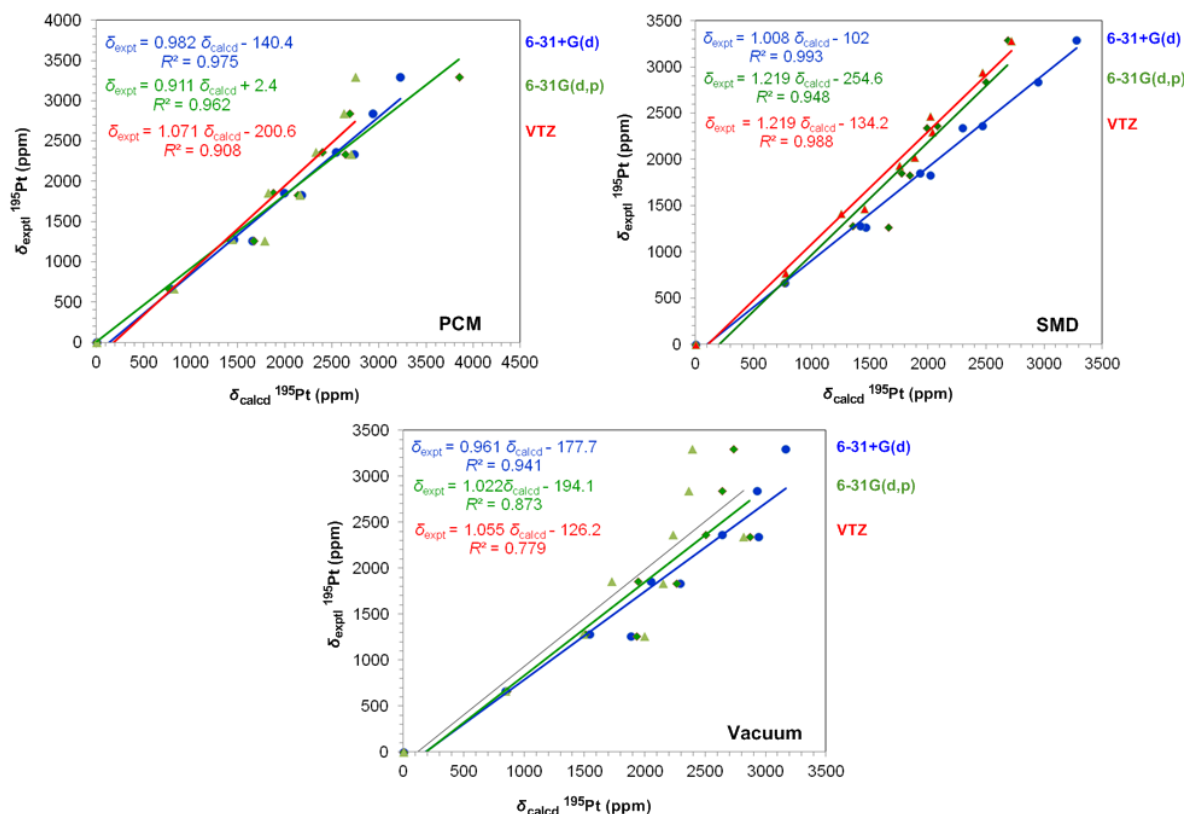
^a Για το πρότυπο αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ δίνεται τανυστής μαγνητικής προστάσιας $\sigma^{\text{iso}}^{195}\text{Pt}$. ^b Από την Αναφ. 13.

Μια προσεκτική παρατήρηση των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ και $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ (Πίνακας 3.14) δείχνει ότι το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/SMD δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα στον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ των συμπλόκων του τύπου $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) αφού παρατηρούνται οι χαμηλότερες μέσες απόλυτες επί τοις εκατό αποκλίσεις από τις πειραματικές τιμές (7,4%). Τα σχετικά σφάλματα εκτείνονται από 13 ppm έως 205 ppm με το μέσο σχετικό σφάλμα να είναι 108 ppm.

Πρόσφατα, οι Sutter και Autschbach¹² μελέτησαν τα φάσματα ¹⁹⁵Pt, ¹⁴N και ¹⁵N NMR πέντε οκταεδρικών αζιδο συμπλόκων του λευκοχρόσου χρησιμοποιώντας σχετικιστικό υπολογιστικό πρωτόκολλο της DFT. Όμως, παρατηρήθηκαν μεγάλα σχετικά σφάλματα της τάξης των 512 – 636 ppm σε σχέση με τις πειραματικές τιμές. Οι ερευνητές αυτοί ανέφεραν ότι ακόμα και για τόσο μεγάλα σχετικά σφάλματα, η συμφωνία των υπολογισμένων με τις πειραματικές θα μπορούσε να θεωρηθεί αποδεκτή. Σύμφωνα με τους ερευνητές αξιόπιστα αποτελέσματα μπορούν να θεωρηθούν ακόμα και αυτά για τα οποία τα σχετικά σφάλματα είναι μικρότερα από 100 ppm, όμως τα αποτελέσματα αυτά απαιτούν υπολογισμούς σε υψηλότερο επίπεδο θεωρίας σχετικιστικών υπολογισμών που σήμερα δεν είναι εφικτοί. Το εκτιμώμενο μέσο σχετικό σφάλμα των 108 ppm για τα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) επιβεβαιώνει την καλή απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/SMD. Για τα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$, $[\text{cis-PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$, $[\text{trans-PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$, και $[\text{mer-PtCl}_3(\text{OH})_3]^{2-}$ παρατηρήθηκαν σχετικά υψηλές απόλυτες επί τοις εκατό αποκλίσεις της τάξης του 15,0, 10,6, 16,2 και 10,4% αντίστοιχα, ενώ στα υπόλοιπα σύμπλοκα του τύπου $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) οι μέσες απόλυτες επί τοις εκατό αποκλίσεις είναι χαμηλότερες από 4,3%. Για τα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$, $[\text{cis-PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$, $[\text{trans-PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$, και $[\text{mer-PtCl}_3(\text{OH})_3]^{2-}$, τα σχετικά σφάλματα που παρατηρήθηκαν είναι της τάξης των 100, 136, 205, και 191 ppm, αντίστοιχα. Οι υψηλότερες μέσες απόλυτες επί τοις εκατό αποκλίσεις και τα σχετικά σφάλματα που παρατηρήθηκαν για τα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$, $[\text{cis-PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$, $[\text{trans-PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$, και $[\text{mer-PtCl}_3(\text{OH})_3]^{2-}$, θα μπορούσε να αποδοθούν στο γεγονός ότι οι $\delta_{\text{expl}}^{195}\text{Pt}$ προκύπτουν από δομές των συμπλόκων που οι οποίες διαφέρουν από τις βελτιστοποιημένες δομές που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/SMD. Η συγκέντρωση, τα αντισταθμιστικά ιόντα, το pH, η ιοντική ισχύ και ο διαλύτης αναμένεται να επηρεάζουν τις δομές των συμπλόκων $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$, $[\text{cis-PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$, $[\text{trans-PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$, και $[\text{mer-PtCl}_3(\text{OH})_3]^{2-}$, όμως όλοι αυτοί οι παράγοντες δεν μπορούν να ληφθούν υπ' όψιν στους υπολογισμούς. Η καλύτερη απόδοση του μοντέλου επιδιαλύτωσης SMD σε σύγκριση με το μοντέλο PCM στον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι το μοντέλο επιδιαλύτωσης SMD δεν βασίζεται σε ένα συγκεκριμένο εξελισσόμενο μοντέλο φορτίου. Οι περιγραφείς που απαιτήθηκαν από το μοντέλο επιδιαλύτωσης SMD είναι η διηλεκτρική σταθερά, ο δείκτης διάθλασης, η ογκώδης επιφανειακή τάση, η οξύτητα Abraham's, ισχύς των δεσμών υδρογόνου, η αρωματικότητα και η ηλεκτραρνητικότητα των αλογόνων, ενώ το μοντέλο επιδιαλύτωσης PCM βασίζεται στην ιδέα των δημιουργούμενων πολλαπλών

επικαλυπτόμενων σφαιρών για καθένα από τα άτομα εντός του μορίου μέσα στο διηλεκτρικό συνεχές και έτσι δεν υπολογίζει τις ενέργειες από τη δημιουργία κοιλοτήτων ή τις ενέργειες διασποράς-άπωσης.^{14,15}

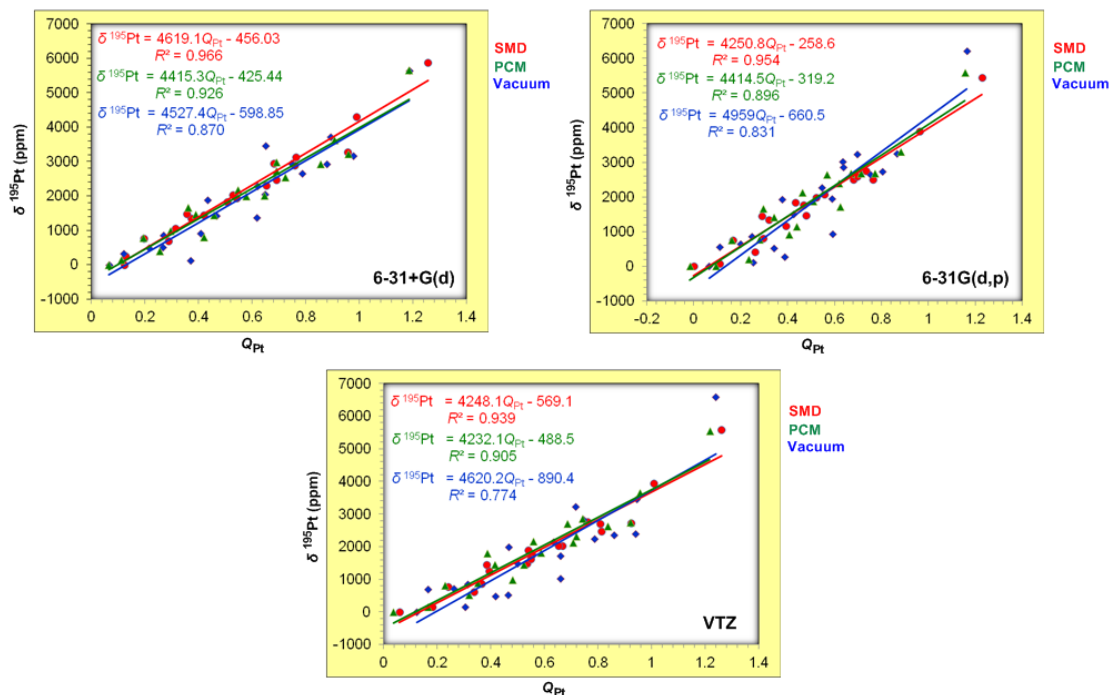
Η καλή απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E)/SMD στον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) επιβεβαιώνεται επίσης από τα διαγράμματα της γραμμικής συσχέτισης των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με τις $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ που απεικονίζονται στο Σχήμα 3.15.



Σχήμα 3.15 Διαγράμματα της γραμμικής συσχέτισης των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με τις $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$). Οι $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ υπολογίστηκαν με όλα τα υπολογιστικά πρωτόκολλα που δοκιμάστηκαν.

Το Σχήμα 3.15 δείχνει ότι η καλύτερη γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στις $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ και τις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ προκύπτει από τους υπολογισμούς που έγιναν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E)/SMD ($\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt} = 1,008 \delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt} - 102$ με $R^2 = 0,99$). Οι $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ είναι τυπικά το 103% των πειραματικών τιμών (η γραμμική σχέση είναι $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt} = 1,03 \delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ με $R^2 = 0,99$). Αξιοπρόσεκτη είναι επίσης η καλή γραμμική σχέση ανάμεσα στο $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ και το Q_{Pt} ($R^2 = 0,903$) για το πλήρες σύνολο των συμπλόκων με $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) (Σχήμα 3.16) όταν οι υπολογισμοί έγιναν με την εφαρμογή του

υπολογιστικού πρωτοκόλλου PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E)/SMD ($\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt} = 4619,1 Q_{\text{Pt}} - 456,03$ με $R^2 = 0,966$).

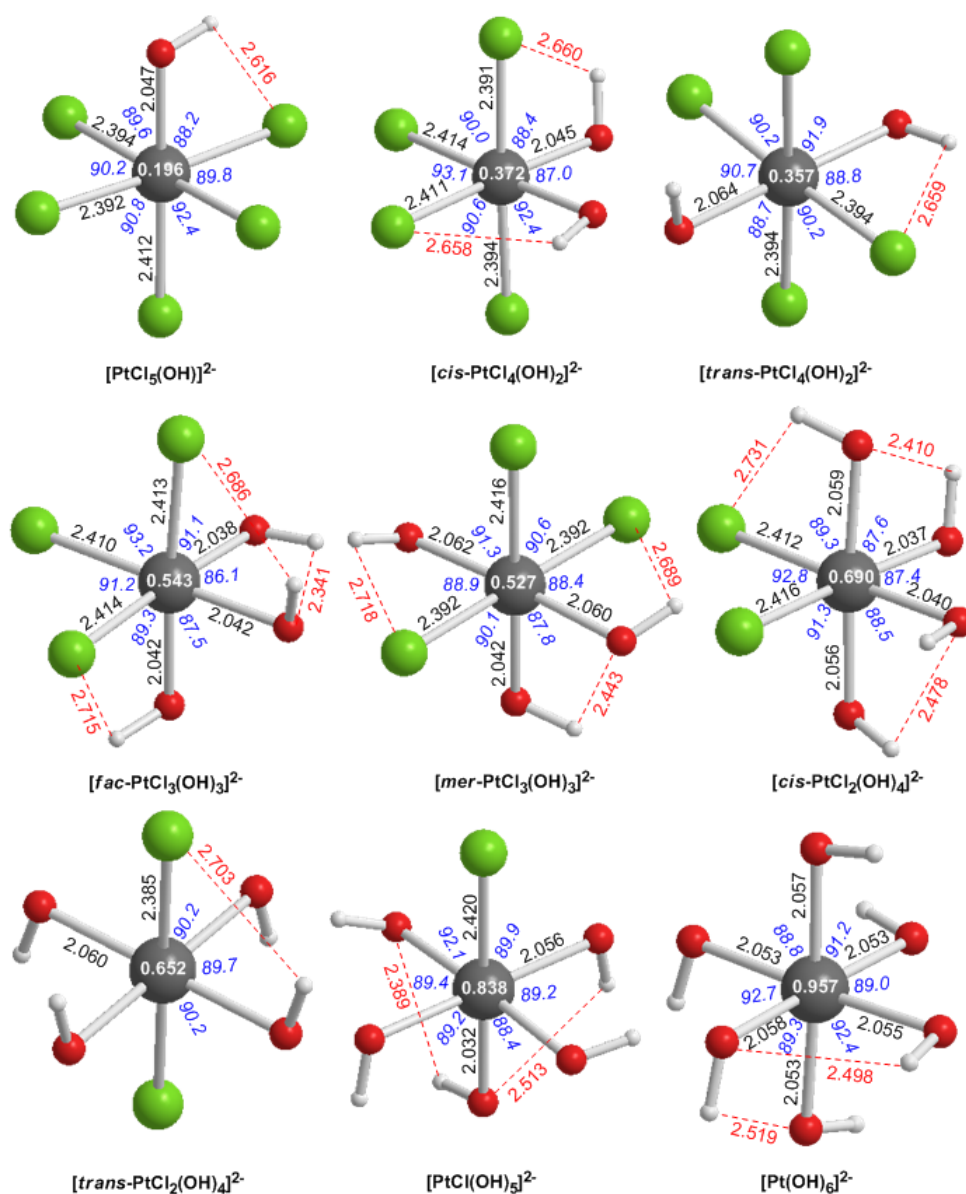


Σχήμα 3.16 Διαγράμματα της γραμμικής συσχέτισης των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με τα φυσικά ατομικά φορτία Q_{Pt} των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) που υπολογίστηκαν με όλα τα υπολογιστικά πρωτόκολλα που δοκιμάστηκαν.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι η ηλεκτρονιακή πυκνότητα στον Pt κυρίως προσδιορίζεται από το περιβάλλον της συναρμογής (σφαίρα συναρμογής) των οκταεδρικών συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$), η έξοχη συσχέτιση του $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με το φυσικό ατομικό φορτίο Q_{Pt} δείχνει ότι το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E)/SMD υπολογίζει δομές για τα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) παρόμοιες με τις δομές που απαντούν στα υδατικά αλκαλικά διαλύματα του $[\text{PtCl}_6]^{2-}$.

Οι βελτιστοποιημένες γεωμετρίες των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) που υπολογίστηκαν με το παραπάνω υπολογιστικό πρωτόκολλο δίνονται στον Σχήμα 3.17. Οι εκτιμώμενες αποστάσεις του δεσμού Pt–O για τον υποκαταστάτη OH που βρίσκεται σε *trans* θέση ως προς το Cl⁻ είναι 2,032 – 2,047 Å, ενώ για το OH⁻ που βρίσκεται σε *trans* θέση ως προς το OH⁻ είναι 2,053 – 2,064 Å. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι το *trans* φαινόμενο είναι υψηλότερο στους υποκαταστάτες OH⁻ απ' ότι στους υποκαταστάτες Cl⁻. Το υψηλότερο *trans* φαινόμενο στους υποκαταστάτες OH⁻ απ' ότι στους υποκαταστάτες Cl⁻ αντανακλάται επίσης στις αποστάσεις των δεσμών Pt–Cl, οι οποίες είναι 2,410 – 2,420 Å για

το δεσμό Pt – Cl που είναι σε θέση *trans* ως προς τον υποκαταστάτη OH⁻ και 2,385 – 2,394 Å για το δεσμό Pt – Cl σε θέση *trans* ως προς τον υποκαταστάτη Cl⁻.

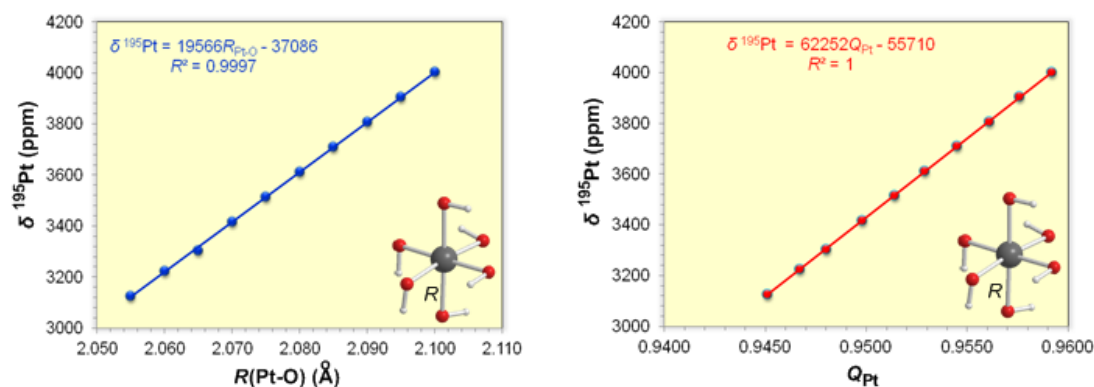


Σχήμα 3.17 Οι βελτιστοποιημένες γεωμετρίες των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) μαζί με το φυσικό ατομικό φορτίο Q_{Pt} που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/SMD.

Στη συνέχεια μελετήθηκε η επίδραση μικρών αλλαγών στα μήκη των δεσμών Pt–O στις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ και την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του Pt του συμπλόκου $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$ εφαρμόζοντας το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(O)/SMD. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν δίνονται στον Πίνακα 3.15, ενώ τα διαγράμματα των γραμμικών συσχετίσεων των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με τα $R(\text{Pt}-\text{O})$ και των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με τα Q_{Pt} απεικονίζονται στο Σχήμα 3.18.

Πίνακας 3.15 Χημικές μετατοπίσεις δ ^{195}Pt (σε ppm) και τα φυσικά ατομικά φορτία Q_{Pt} σε συνάρτηση με τα μήκη δεσμών $R(\text{Pt-O})$ (σε Å) του συμπλόκου $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$, υπολογισμένα με το πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(O)/SMD σε υδατικά διαλύματα.

$R(\text{Pt-O})$	Q_{Pt}	δ ^{195}Pt
2.055	0.9451	3126
2.060	0.9467	3223
2.065	0.9480	3304
2.070	0.9498	3417
2.075	0.9514	3515
2.080	0.9529	3612
2.085	0.9545	3710
2.090	0.9561	3807
2.095	0.9576	3904
2.100	0.9592	4002

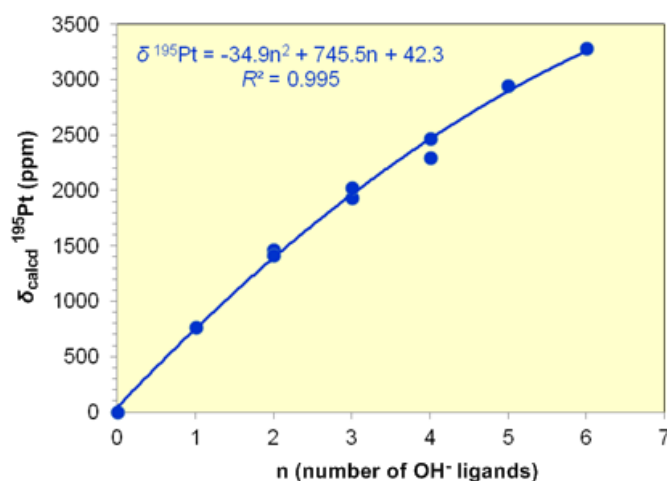


Σχήμα 3.18 Διαγράμματα γραμμικών συσχετίσεων του δ ^{195}Pt με το $R(\text{Pt-O})$ και του δ ^{195}Pt με το Q_{Pt} του συμπλόκου $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$ που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(O)/SMD σε υδατικό διάλυμα.

Από το Σχήμα 3.18 και τον Πίνακα 3.15 φαίνεται ξεκάθαρα ότι πολύ μικρές αλλαγές στις αποστάσεις του δεσμού Pt-O επηρεάζουν σημαντικά τις χημικές μετατοπίσεις δ ^{195}Pt του συμπλόκου $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$. Πράγματι, αύξηση της απόστασης του δεσμού Pt-O κατά

0,005 Å (5 mÅ) συνοδεύεται από μετατόπιση του $\delta^{195}\text{Pt}$ προς χαμηλότερα πεδία κατά 97 ppm, η με άλλα λόγια παρατηρείται μετατόπιση της τάξης των 19,4 ppm/mÅ. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η σταδιακή αύξηση της απόστασης του δεσμού Pt – O προκαλεί ελάτωση της ηλεκτρονιακής πυκνότητας στο κεντρικό άτομο του Pt (αύξηση του Q_{Pt}) και συνεπώς τη μετατόπιση του $\delta^{195}\text{Pt}$ προς χαμηλότερα πεδία.

Το διάγραμμα των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) σε συνάρτηση με τον αριθμό των υποκαταστατών υδροξειδίου (Σχήμα 3.19) δίνει μια έξοχη δεύτερης τάξης πολυωνυμική σχέση $\delta^{195}\text{Pt} = -34,9n^2 + 745,5n + 42,3$ ($R^2 = 0,995$), η οποία ελαφρώς αποκλίνει από τη γραμμική σχέση $\delta^{195}\text{Pt} = 535,9n + 251,9$ ($R^2 = 0,980$).



Σχήμα 3.19 Διάγραμμα συσχέτισης των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) με τον αριθμό των υποκαταστατών υδροξειδίου που υπολογίστηκαν με πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(O)/SMD σε υδατικό διάλυμα.

Σύμφωνα με την πολυωνυμική σχέση δεύτερης τάξης, η επακόλουθη υποκατάσταση του χλωρίου από το υδροξείδιο προκαλεί σταδιακή αύξηση της μετατόπισης σε χαμηλότερα πεδία της τάξης των 70 ppm για κάθε στάδιο υποκατάστασης με την πρώτη υποκατάσταση να παρουσιάζεται σε μια μετατόπιση προς χαμηλότερα πεδία κατά 711 ppm. Η μείωση της σταδιακής μετατόπισης προς χαμηλότερα πεδία καθώς αυξάνεται ο αριθμός των σταδίων υποκατάστασης πιθανόν να οφείλεται στη διαφορετική σφαίρα συναρμογής των συμπλόκων του Pt(IV) καθώς αυξάνεται ο αριθμός των υποκαταστατών του OH⁻. Από τη γραμμική σχέση προκύπτει μια μέση τιμή της σταδιακής μετατόπισης σε χαμηλότερα πεδία της τάξης 536 ppm για κάθε υποκατάσταση.

3.2.3. Υπολογισμός των φασμάτων ^{195}Pt NMR των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$) που απαντούν σε όξινα υδατικά διαλύματα του H_2PtCl_6

Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ των πιθανών συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$), που απαντούν σε όξινα υδατικά διαλύματα του H_2PtCl_6 (πρότυπο αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$) που υπολογίστηκαν με τα πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E) σε υδατικό διάλυμα σε συνδιασμό με τα μοντέλα επιδιαλύτωσης PCM και SMD δίνονται στον Πίνακα 3.16.

Πίνακας 3.16 Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ (σε ppm) των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$) που προκύπτουν από τη σταδιακή υποκατάσταση του Cl^- με H_2O , η επί τοις εκατό απόκλιση, Dev(%) και τα σχετικά σφάλματα (σε ppm) που υπολογίστηκαν με τα πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(Cl) και GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(Cl) (οι τιμές στις παρενθέσεις) σε υδατικά διαλύματα σε συνδιασμό με τα μοντέλα επιδιαλύτωσης PCM και SMD.

Ένωση	$\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$		$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}^a$	Dev(%)		Σχετικό σφάλμα	
	PCM	SMD		PCM	SMD	PCM	SMD
$[\text{PtCl}_5(\text{OH}_2)]^-^b$	468 (468)	532 (546)	504	-7.1 (-7.1)	5.6 (8.3)	36 (36)	28 (42)
$[\text{cis-PtCl}_4(\text{OH}_2)_2]^c$	672 (684)	995 (944)	1005	-33.1 (-31.9)	-1.0 (-6.1)	333 (321)	10 (61)
$[\text{trans-PtCl}_4(\text{OH}_2)_2]$	983 (772)	1051 (818)	1126	-12.7 (-31.4)	-6.7 (-27.4)	143 (354)	75 (308)
$[\text{fac-PtCl}_3(\text{OH}_2)_3]^+$	794 (913)	1454 (1168)	1500	-47.1 (-39.1)	-3.1 (-22.1)	706 (587)	46 (332)
$[\text{mer-PtCl}_3(\text{OH}_2)_3]^+$	1439 (1145)	1817 (1471)	1603	-10.2 (-28.6)	13.3 (-8.2)	164 (458)	214 (132)
$[\text{cis-PtCl}_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$	2007 (1727)	2887 (2587)	2125	-5.6 (-18.7)	35.9 (21.7)	118 (396)	762 (462)
$[\text{trans-PtCl}_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$	2982 (2675)	3130 (2753)	2208	35.1 (21.2)	41.8 (24.7)	774 (467)	922 (545)
$[\text{PtCl}(\text{OH}_2)_5]^{3+}$	3630 (3311)	4300 (3900)	2640	37.5 (25.4)	62.9 (47.7)	990 (671)	1660 (1260)
$[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$	5658 (5584)	5882 (5437)	3329	70.0 (67.7)	76.7 (63.3)	2329 (2255)	2553 (2108)

^a Από την Αναφ. 3. ^b Παραπέμπεται στο $[\text{HPtCl}_6]^-$. ^c Παραπέμπεται στο H_2PtCl_6 .

Από τη σύγκριση των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με τις αντίστοιχες $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ (Πίνακας 3.16) προκύπτει ότι το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/SMD προβλέπει με μεγάλη ακρίβεια τις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 3 - 5$) αφού παρατηρούνται οι χαμηλότερες μέσες απόλυτες επί τοις εκατό αποκλίσεις των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές (4,1%) και τα χαμηλότερα

σχετικά σφάλματα της τάξης των 40 ppm. Ωστόσο, για το σύμπλοκο $[mer-PtCl_3(OH_2)_3]^+$ η επί τοις εκατό απόκλιση είναι 13,3% και το σχετικό σφάλμα 214 ppm. Για τα σύμπλοκα $[PtCl_n(OH_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 0 - 2$), όλα τα υπολογιστικά πρωτόκολλα που δοκιμάστηκαν απέτυχαν να προβλέψουν ακριβείς τιμές των χημικών μετατοπίσεων δ^{195Pt} . Οι μέσες απόλυτες επί τοις εκατό αποκλίσεις των υπολογισμένων τιμών από τις πειραματικές τιμές βρέθηκαν στην περιοχή 29,6 – 60,4% και τα σχετικά σφάλματα στην περιοχή από 762 έως 2553 ppm. Οι υψηλές μέσες επί τοις εκατό αποκλίσεις που παρατηρήθηκαν για τα σύμπλοκα $[PtCl_n(OH_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 0 - 2$) δείχνουν ότι στα όξινα (με υδροχλωρικό οξύ) υδατικά διαλύματα τα σύμπλοκα υιοθετούν διαφορετικές δομές απ'αυτές που προκύπτουν από τους υπολογισμούς, αφού τα κατιοντικά σύμπλοκα περιβάλλονται από αντισταθμιστικά ανιόντα.

Για να εξετάσουμε το κατά πόσο τα αντισταθμιστικά ανιόντα επηρεάζουν τις χημικές μετατοπίσεις 195Pt των υψηλά θετικά φορτισμένων συμπλόκων βελτιώνοντας τις υπολογιζόμενες τιμές τους εκτελέστηκαν υπολογισμοί στα ουδέτερα από άποψη φορτίου σύμπλοκα $[PtCl_n(H_2O)_{6-n}]Cl_{4-n}$ ($n = 0 - 2$) με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E)/PCM (BS = 6-31G(d,p) ή 6-31+G(d)) σε υδατικά διαλύματα (Πίνακας 3.17). Το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E) (BS = 6-31G(d,p) ή 6-31+G(d))/SMD έδωσε τα χειρότερα αποτελέσματα και, συνεπώς, τα αποτελέσματα αυτά δε συμπεριλήφθηκαν στον Πίνακα 3.17 αλλά δίνονται στον Πίνακα 3.18.

Πίνακας 3.17 Χημικές μετατοπίσεις 195Pt (σε ppm) των $[PtCl_n(H_2O)_{6-n}]Cl_{4-n}$ ($n = 0-2$) (πρότυπο αναφοράς το $K_2[PtCl_6]$), Dev(%) και σχετικιστικά σφάλματα (σε ppm) που υπολογίστηκαν με τα πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM και GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM (οι τιμές στις παρενθέσεις) σε υδατικό διάλυμα.

Ένωση	δ^{195Pt}		Dev(%)	Σχετικό σφάλμα
	calcd	exptl		
$K_2[PtCl_6]$	-1224 (-1127) ^a	0		
<i>cis</i> - $[PtCl_2(OH_2)_4]Cl_2$	2032 (2026)	2125	-4.4 (-4.7)	93 (99)
<i>trans</i> - $[PtCl_2(OH_2)_4]Cl_2$	2354 (2423)	2208	6.6 (9.7)	146 (215)
$[PtCl(OH_2)_5]Cl_3$	2845 (2907)	2640	7.8 (10.1)	205 (267)
		2795 ^b	1.8 (4.0)	50 (112)
$[Pt(OH_2)_6]Cl_4$	3743 (3849)	3329	12.4 (15.6)	414 (520)

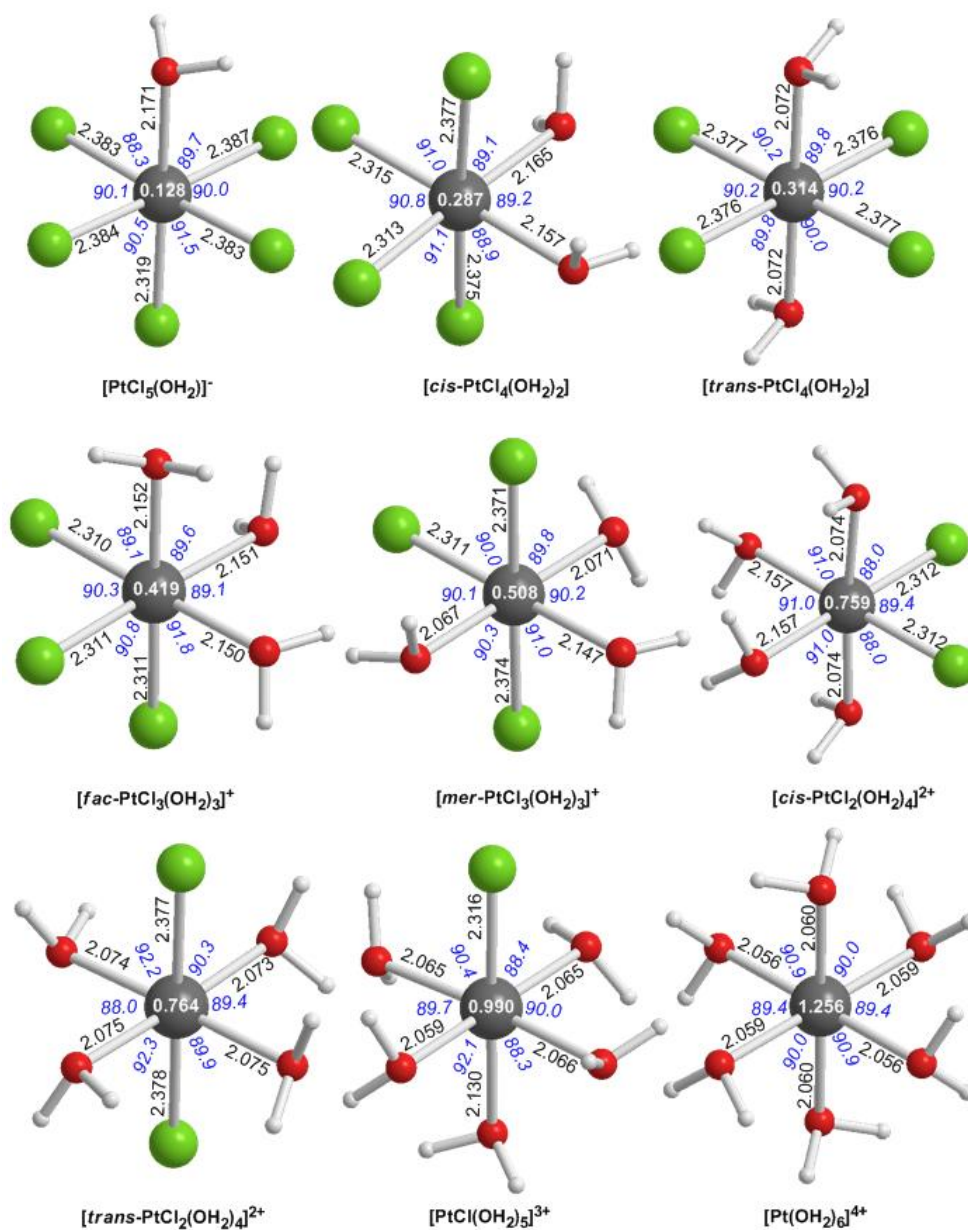
^a Για το πρότυπο αναφοράς $K_2[PtCl_6]$ δίνεται ο τανυστής μαγνητικής προστασίας $\sigma^{iso^{195Pt}}$. ^b Η πειραματική τιμή πάρθηκε από την αναφ 16.

Πίνακας 3.18 Χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ (σε ppm) των οκταεδρικών συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]\text{Cl}_{4-n}$ ($n = 0-2$) (πρότυπο αναφοράς το $\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$), που υπολογίστηκαν με τα πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E) και GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E) (οι τιμές στις παρενθέσεις) σε υδατικά διαλύματα.

Ένωση	$\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$		$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$	Dev(%)	
	PCM	SMD		PCM	SMD
$\text{K}_2[\text{PtCl}_6]^{2-}$	-1127 (-1224)	-1071 (-1153)	0		
<i>cis</i> - $[\text{PtCl}_2(\text{OH}_2)_4]\text{Cl}_2$	2026 (2032)	2956 (2872)	2125	-4.7 (-4.4)	39.1 (35.2)
<i>trans</i> - $[\text{PtCl}_2(\text{OH}_2)_4]\text{Cl}_2$	2423 (2354)	3123 (2798)	2208	9.7 (6.6)	41.4 (26.7)
$[\text{PtCl}(\text{OH}_2)_5]\text{Cl}_3$	3131 (3061)	4189 (3992)	2640	18.6 (15.9)	58.7 (51.2)
$[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]\text{Cl}_4$	3849 (3743)	5075 (4820)	3329	15.6 (12.4)	52.4 (44.8)

Ο Πίνακας 3.17 δείχνει ότι τα αντισταθμιστικά ανιόντα συνεισφέρουν ισχυρά στις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ των πολύ θετικά φορτισμένων συμπλόκων με μια θεαματική βελτίωση των τιμών των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$, μειώνοντας δραστικά τη μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές. Για παράδειγμα τα αντισταθμιστικά ανιόντα συνεισφέρουν σημαντικά στις τιμές των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ του συμπλόκου $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_6]^{4+}$ βελτιώνοντας δραστικά τις τιμές, μειώνοντας τη μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση από 67,7% σε 12,4% και το σχετικό σφάλμα από 2255 σε 414 ppm. Ανάλογες βελτιώσεις των τιμών των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ παρατηρήθηκαν και για τα υπόλοιπα υψηλά θετικά φορτισμένα σύμπλοκα που δίνονται στον Πίνακας 3.17.

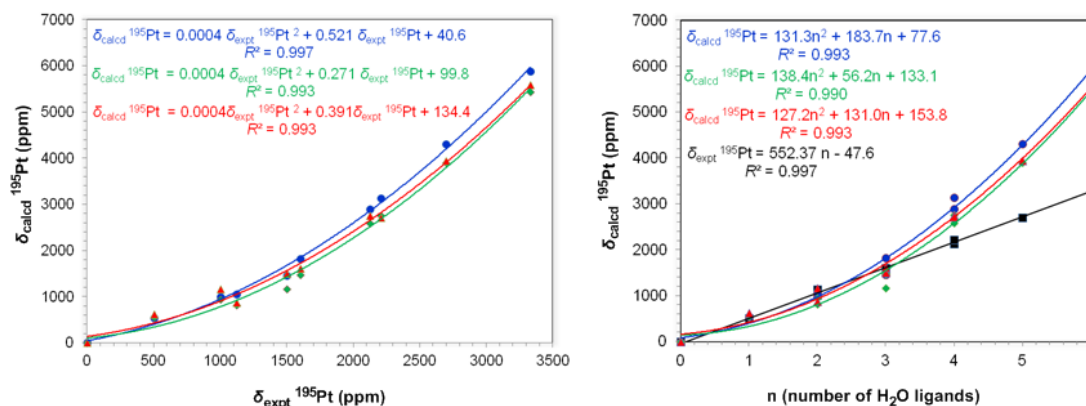
Οι βελτιστοποιημένες γεωμετρίες των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]\text{Cl}_{4-n}$ ($n = 0-2$) που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N, O, H)/PCM δίνονται στο Σχήμα 3.20. Παρατηρήθηκε ότι τα αντισταθμιστικά ανιόντα επηρεάζουν τη σφαίρα συναρμογής των θετικά φορτισμένων συμπλόκων σχηματίζοντας ένα δεύτερο κέλυφος συναρμογής μέσω του σχηματισμού δεσμών υδρογόνου με τους συναρμοσμένους υποκαταστάτες του H_2O . Το δεύτερο κέλυφος συναρμογής επηρεάζει την κατανομή της ηλεκτρονιακής πυκνότητας του κεντρικού ατόμου του Pt και συνεπώς και τις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$.



Σχήμα 3.20 Οι βελτιστοποιημένες γεωμετρίες των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 0 - 6$) και τα φυσικά ατομικά φορτία Q_{Pt} που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/SMD.

Μια ξεκάθαρη εικόνα για την απόδοση των υπολογιστικών πρωτοκόλλων που δοκιμάστηκαν παρέχεται επίσης από τα διαγράμματα των συσχετίσεων των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με τις $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ και των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με το n ($n =$ αριθμός των συναρμοσμένων υποκαταστατών H_2O) που απεικονίζονται στο Σχήμα 3.21. Το Σχήμα 3.21 δείχνει ότι η καλύτερη πολυωνυμική σχέση δεύτερης τάξης μεταξύ των $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ και $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ προκύπτει από την εφαρμογή του υπολογιστικού πρωτοκόλλου PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/SMD ($\delta_{\text{calcd}} = 0,0004 \delta_{\text{exptl}}^2 + 0,521 \delta_{\text{exptl}} - 40,6$ με $R^2 = 0,997$). Αξιοπρόσεκτες είναι οι μεγάλες αποκλίσεις των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ από τις $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ που παρατηρήθηκαν για τα θετικά φορτισμένα σύμπλοκα

$[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 0 - 2$) και απεικονίζονται στο διάγραμμα συσχέτισης των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με τον αριθμό των συναρμοσμένων υποκαταστατών του H_2O (Σχήμα 3.21).



Σχήμα 3.21 Διαγράμματα των πολυωνυμικών συσχετίσεων δεύτερης τάξης των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με τις $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ και των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με τον αριθμό των συναρμοσμένων υποκαταστατών H_2O για τα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$). Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ υπολογίστηκαν με όλα τα δοκιμασθέντα υπολογιστικά πρωτόκολλα.

Για τα πρώτα τέσσερα μέλη των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 0 - 3$), η γραμμική συσχέτιση του $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με το n γράφεται ως $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt} = 520,3n + 2,46$ ($R^2 = 0,992$). Σύμφωνα με τη σχέση αυτή, η αντικατάσταση του χλωρίου από H_2O προκαλεί μια μέση σταδιακή μετατόπιση προς χαμηλότερα πεδία της τάξης των 521 ppm ($\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt} = 521,3n$, $R^2 = 0,992$) για κάθε στάδιο υποκατάστασης (συγκρίνατε τη μετατόπιση αυτήν με τη μέση σταδιακή μετατόπιση προς χαμηλότερα πεδία της τάξης των 536 ppm της αντικατάστασης του χλωρίου από έναν υποκαταστάτη OH). Με βάση την προαναφερθείσα γραμμική σχέση μπορούμε να προβλέψουμε τις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ για τα θετικά φορτισμένα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ (*cis*- και *trans*- ισομερή), $[\text{PtCl}(\text{OH}_2)_5]^{3+}$ και $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$ στα 2085, 2607 και 3124 ppm, αντίστοιχα. Οι τιμές αυτές βρίσκονται πολύ κοντά στις πειραματικές τιμές (οι μέσες απόλυτες επί τοις εκατό αποκλίσεις για τα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ (*cis*- και *trans*- ισομερή), $[\text{PtCl}(\text{OH}_2)_5]^{3+}$, και $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$ είναι 1,9, 5,6, 1,3 και 6,2%, αντίστοιχα).

Στα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$) το κεντρικό άτομο του Pt προστατεύεται περισσότερο σε σύγκριση με το κεντρικό άτομο του Pt στα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1 - 6$) επειδή οι υποκαταστάτες του H_2O είναι ασθενέστεροι δότες από τους υποκαταστάτες του OH . Επομένως, οι αποστάσεις του δεσμού $\text{Pt}-\text{OH}_2$ είναι μεγαλύτερες από τις αποστάσεις του δεσμού $\text{Pt}-\text{OH}$ οπότε ο Pt αποκτά υψηλότερο φυσικό ατομικό φορτίο Q_{Pt} στα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$) απ' ότι στα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1 - 6$). Για παράδειγμα η απόσταση του δεσμού $\text{Pt}-\text{OH}_2$ στο σύμπλοκο $[\text{PtCl}_5(\text{OH}_2)]^-$ είναι

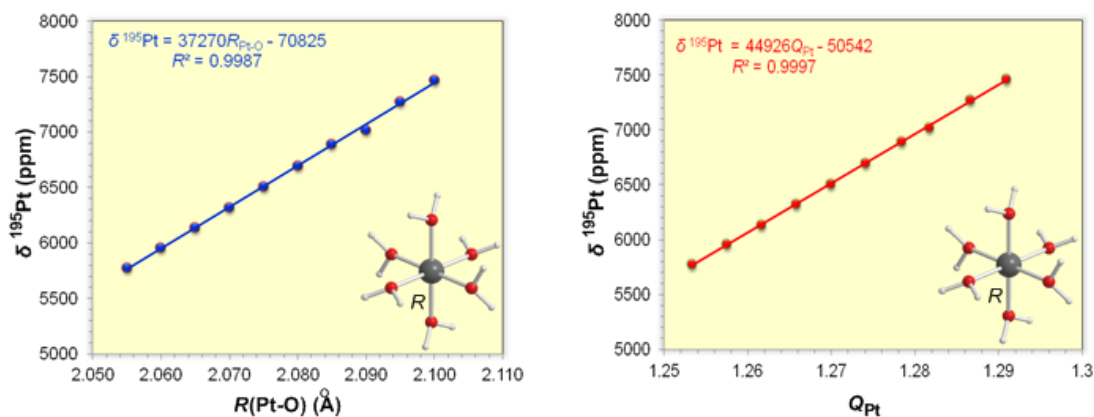
2,171 Å, ενώ η απόσταση του δεσμού Pt–OH στο σύμπλοκο $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$ είναι 2,047 Å. Πέραν αυτού, οι υποκαταστάτες του OH^- ασκούν ισχυρότερο *trans* – φαινόμενο απ’ ότι οι υποκαταστάτες του H_2O γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα οι δεσμοί Pt–Cl σε θέση *trans* – στα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1 - 6$) να είναι μακρύτεροι απ’ ότι στα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$). Για παράδειγμα, η απόσταση του δεσμού Pt–Cl σε θέση *trans*-ως προς τον υποκαταστάτη H_2O στο σύμπλοκο $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$ είναι 2,319 Å, η απόσταση του δεσμού Pt–Cl σε θέση *trans*-ως προς το OH^- στο σύμπλοκο $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$ είναι 2,412 Å. Λεπτομέρειες σχετικά με τις δομικές παραμέτρους των βελτιστοποιημένων γεωμετριών των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$) μαζί με τα φυσικά ατομικά φορτία, Q_{Pt} που υπολογίστηκαν με το πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(Cl, O, H)/SMD δόθηκαν στο Σχήμα 3.20.

Μικρές μεταβολές στις αποστάσεις των δεσμών Pt–O επηρεάζουν σημαντικά τόσο τις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ όσο και το φυσικό ατομικό φορτίο του Pt, Q_{Pt} , του συμπλόκου $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$. Εφαρμόζοντας το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(O)/SMD προέκυψαν τα αποτελέσματα που δίνονται στον Πίνακα 3.19.

Πίνακας 3.19 Η διαφοροποίηση του $\delta^{195}\text{Pt}$ (σε ppm) που παραπέμπεται στο σύμπλοκο $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ και του φυσικού ατομικού φορτίου Q_{Pt} ως συνάρτηση των αποστάσεων $R(\text{Pt-O})$ (σε Å) στο $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$ σύμπλοκο που υπολογίστηκαν με το επίπεδο θεωρίας PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(O)/SMD σε υδατικό διάλυμα.

$R(\text{Pt-O})$	Q_{Pt}	$\delta^{195}\text{Pt}$
2.055	1.2533	5775
2.060	1.2575	5955
2.065	1.2616	6137
2.070	1.2658	6321
2.075	1.2699	6506
2.080	1.2741	6694
2.085	1.2784	6891
2.090	1.2817	7019
2.095	1.2866	7271
2.100	1.2909	7467

Διαγράμματα των γραμμικών συσχετίσεων του $\delta^{195}\text{Pt}$ με το $R(\text{Pt-O})$ και του $\delta^{195}\text{Pt}$ με το Q_{Pt} απεικονίζονται στο Σχήμα 3.22.



Σχήμα 3.22 Διαγράμματα των γραμμικών συσχετίσεων του $\delta^{195}\text{Pt}$ με το $R(\text{Pt}-\text{O})$ και του $\delta^{195}\text{Pt}$ με το Q_{Pt} για το σύμπλοκο $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$ που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(O)/SMD.

Η μελέτη του Πίνακα 3.19 και του σχήματος 3.22 έδειξε ότι πολύ μικρές μεταβολές στις αποστάσεις του δεσμού Pt–O έχουν σημαντική επίδραση στις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ του συμπλόκου $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$. Έτσι, αύξηση της απόστασης του δεσμού Pt–O κατά 5 mÅ συνοδεύεται από μετατόπιση προς χαμηλότερα πεδία της τάξης των 188 ppm η οποία μεταφράζεται σε μια αύξηση της τάξης των 37,6 ppm/mÅ. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ευαισθησία των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ σε μικρές μεταβολές στις αποστάσεις του δεσμού Pt–O είναι μεγαλύτερη στο σύμπλοκο $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$ απ’ ότι στο σύμπλοκο $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$ (37,6 έναντι 19,4 ppm/mÅ). Η σταδιακή αύξηση της απόστασης του δεσμού Pt–O προκαλεί μείωση της ηλεκτρονιακής πυκνότητας στο κεντρικό άτομο του Pt (αύξηση του Q_{Pt}) και συνεπώς μετατόπιση των $\delta^{195}\text{Pt}$ προς χαμηλότερα πεδία (Σχήμα 3.22).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pregosin, P. S. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *44*, 247.
2. Sterzel, M.; Autschbach, J. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 3316.
3. Truflandier, L. A.; Autschbach, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3472.
4. Spieker, W. A.; Liu, J.; Miller, J. T.; Kropf, A. J.; Regalbuto, J. R. *Appl. Catal., A* **2002**, *232*, 219.
5. Maatman, R. W.; Addink, C. J. *J. Catal.* **1969**, *15*, 210.
6. Ribas, X.; Dias, J. C.; Morgado, J.; Wurst, K.; Almeida, M.; Parella, T.; Veciana, J.; Rovira, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4049.
7. Nowak, B. *Solid State Nucl. Magn. Reson.* **2010**, *37*, 36.
8. Fowe, E. P.; Belser, P.; Daul, C.; Chermette, H. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 1732.
9. Burger, M. R.; Kramer, J.; Chermette, H.; Koch, K. R. *Magn. Reson. Chem.* **2010**, *48*, S38.
10. Chen, X.; Chu, W.; Wang, L.; Wu, Z. *J. Mol. Struct.* **2009**, *920*, 40.
11. Schefer, J.; Schwarzenbach, D.; Fischer, P.; Koetzle, T.; Larsen, F. K.; Haussühl, S.; Rüdinger, M.; McIntyre, G.; Birkedal, H.; Bürgi, H. - B. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **1998**, *54*, 121.
12. Sutter, K.; Autschbach, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13374.
13. Carr, C.; Goggin, P. L.; Goodfellow, R. J. *Inorg. Chim. Acta* **1984**, *81*, L25.
14. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999.
15. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378.
16. Tarasov, V. P.; Privalov, V. L.; Buslaev, Y. A. *Mol. Phys.* **1978**, *35*, 1047.

3.3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΤΑΘΜΙΣΤΙΚΩΝ ΙΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΩΝ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ^{195}Pt NMR ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΥΔΡΟΛΥΣΗΣ ΤΟΥ $\text{H}_2[\text{Pt}(\text{OH})_6]$ ΣΕ ΥΔΑΤΙΚΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΝΙΤΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

3.3.1. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1 - 6$) σε υδατικά διαλύματα

Πρόσφατα, οι Vasilchenko *et al.*¹ δημοσίευσαν τα αποτελέσματα του λεπτομερούς χαρακτηρισμού των προϊόντων υδρόλυσης του πλατινικού οξέος, $\text{H}_2[\text{Pt}(\text{OH})_6]$, σε υδατικό διάλυμα νιτρικού οξέος σε μια ευρεία περιοχή συγκεντρώσεων. Με τη μελέτη των φασμάτων ^{195}Pt NMR εντοπίστηκαν αρκετά μονομερή σύμπλοκα του τύπου $[\text{Pt}(\text{L})_n(\text{NO}_3)_{6-n}]$ ($\text{L} = \text{H}_2\text{O}$ ή OH^- , $n = 0 - 6$) καθώς και το διμερές ανιοντικό σύμπλοκο του τύπου $[\text{Pt}_2(\mu\text{-OH})_2(\text{NO}_3)_8]^{2-}$. Επίσης προσδιορίστηκαν οι δομές αντιπροσωπευτικών ενώσεις όπως $(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_6]$ και $[(\text{CH}_3)_4\text{N}]_2[\text{Pt}_2(\mu\text{-OH})_2(\text{NO}_3)_8]$ με φυσικοχημικές μεθόδους όπως τη φασματοσκοπία Raman, την περιθλαση ακτινών-X (XRD) σε μονοκρυστάλλους των ενώσεων αυτών. Η απόδοση των σημάτων συντονισμού στα φάσματα ^{195}Pt NMR των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{L})_n(\text{NO}_3)_{6-n}]$ ($\text{L} = \text{H}_2\text{O}$ ή OH^- , $n = 0 - 6$) βασίστηκε στο μοντέλο προσθετικότητας ζεύγους (pair additivity model)^{2,3} των χημικών μετατοπίσεων και στη στατιστική θεωρία. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν τα ίδια αυξητικά προσθήματα στις αλληλεπιδράσεις του υποκαταστάτη, $(\text{L} - \text{L})_{cis}$, $(\text{L} - \text{L})_{trans}$, $(\text{L} - \text{NO}_3)_{cis}$, και $(\text{L} - \text{NO}_3)_{trans}$ και για τους υποκαταστάτες του H_2O και για τους υποκαταστάτες του OH^- . Ωστόσο, αφού το H_2O είναι ασθενέστερος δότης από τον υποκαταστάτη του OH^- θα αναμενόταν διαφορετικά αυξητικά προσθήματα στις αλληλεπιδράσεις του υποκαταστάτη. Έχοντας αυτό στο μυαλό μας, υπολογίσαμε τα φάσματα ^{195}Pt NMR των οκταεδρικών συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{L})_n(\text{NO}_3)_{6-n}]$ ($\text{L} = \text{H}_2\text{O}$ ή OH^- , $n = 0 - 6$) εφαρμόζοντας υπολογιστικά πρωτόκολλα της DFT. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.20.

Από τον Πίνακα 3.20 φαίνεται ξεκάθαρα η πολύ καλή απόδοση όλων των υπολογιστικών πρωτοκόλλων που εφαρμόστηκαν για τον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ των ανιοντικών συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$). Η μέση απόλυτη επί της εκατό απόκλιση των υπολογισμένων χημικών μετατοπίσεων από τις πειραματικές τιμές (με εξαίρεση των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_6]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_5(\text{OH})]^{2-}$ και *trans*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_2]^{2-}$) είναι περίπου 10,0%. Η χαμηλότερη μέση απόλυτη επί τοις εκατό

απόκλιση (7,1%) παρατηρήθηκε με την εφαρμογή του υπολογιστικού πρωτοκόλλου PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(N, O, H)/PCM.

Πίνακας 3.20. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ (σε ppm) των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) (πρότυπο αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$) και οι απόλυτες επί τοις εκατό αποκλίσεις, Dev(%) των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές που υπολογίστηκαν με τα πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(N,O,H) και GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31G(d,p)(N,O,H) (οι τιμές στις παρενθέσεις) σε υδατικό διάλυμα σε συνδιασμό με τα μοντέλα επιδιαλύτωσης PCM και SMD μαζί με τις διαθέσιμες πειραματικές τιμές.

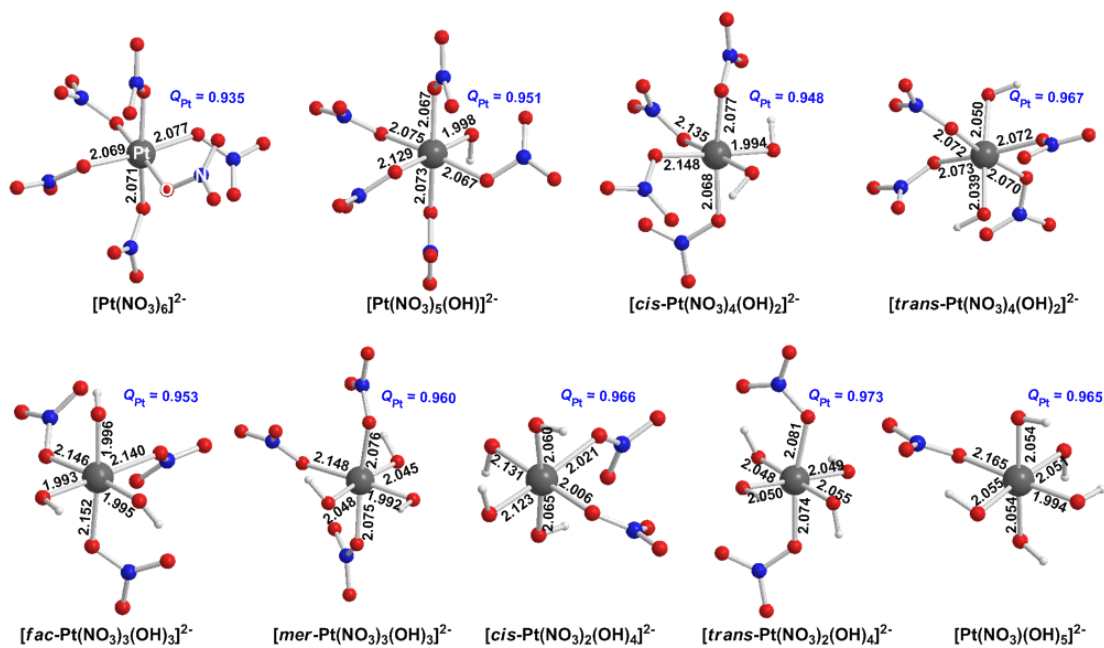
Ένωση	$\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$		$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}^a$	Dev(%)	
	PCM	SMD		PCM	SMD
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)_6]^{2-}$	5451 (4900)	6195 (5273)	3940	38.4 (24.4)	57.2 (33.8)
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)_5(\text{OH})]^{2-}$	4905 (4410)	5483 (4684)	3882	26.4 (13.6)	41.2 (20.7)
$[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_2]^{2-}$	4017 (3559)	4491 (3759)	3780	6.3 (5.8)	18.8 (0.6)
$[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_2]^{2-}$	4964 (4535)	5414 (4630)	3760	32.0 (20.6)	44.0 (23.1)
$[\text{fac-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH})_3]^{2-}$	3423 (2987)	3814 (3123)	3670	6.7 (18.6)	3.9 (14.9)
$[\text{mer-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH})_3]^{2-}$	4193 (3758)	4566 (3885)	3660	14.6 (2.7)	24.8 (6.1)
$[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_4]^{2-}$	3521 (3090)	3775 (3144)	3549	0.8 (12.9)	6.4 (11.4)
$[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_4]^{2-}$	4218 (3829)	4339 (3632)	3547	18.9 (8.0)	22.3 (2.4)
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH})_5]^{2-}$	3441 (3022)	3515 (2923)	3444	0.09 (12.3)	2.1 (15.1)
$[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$	3225 (2850)	3280 (2685)	3293	2.1 (13.5)	0.4 (18.5)
Μέσος όρος				14.6 (13.2)	22.1 (14.7)

^a Λαμβάνονται από την Αναφ. 1.

Τα σχετικά σφάλματα εκτείνονται σε μια περιοχή από 3 μέχρι 671 ppm με το μέσο σχετικό σφάλμα να είναι 207 ppm. Το ίδιο υπολογιστικό πρωτόκολλο αλλά συνδυασμένο με το μοντέλο επιδιαλύτωσης SMD δίνει μια μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση της

τάξης του 11,2%. Σε αυτήν την περίπτωση τα σχετικά σφάλματα εκτείνονται σε μια περιοχή από 13 έως 906 ppm με το μέσο σχετικό σφάλμα να είναι 409 ppm. Αυτές οι αποκλίσεις θα μπορούσαν να εξηγηθούν λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι οι ίδιες πειραματικές τιμές¹ δόθηκαν για τα σύμπλοκα $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1 - 6$) και για τα σύμπλοκα $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$).

Οι υπολογισμοί προβλέπουν ότι τα σύμπλοκα $[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_2]^{2-}$, $[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_4]^{2-}$, και $[\text{fac-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH})_3]^{2-}$ είναι πιο σταθερά από τα αντίστοιχα σύμπλοκα $[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_2]^{2-}$, $[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_4]^{2-}$, και $[\text{mer-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH})_3]^{2-}$ κατά 12,4, 11,9, και 9,5 kcal/mol αντίστοιχα. Στο περιβάλλον αυτό είναι πιθανή η συνύπαρξη όλων των ισομερών. Οι γεωμετρικές ισορροπίες των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1 - 6$) που βελτιστοποιήθηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(N, O, H)/PCM σε υδατικό διάλυμα μαζί με επιλεγμένες δομικές παραμέτρους και το φυσικό ατομικό φορτίο στο κεντρικό άτομο του Pt, Q_{Pt} , δίνονται στο Σχήμα 3.23.

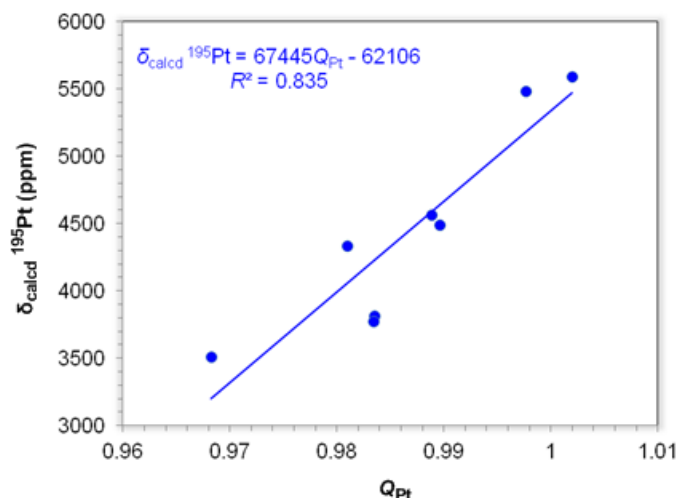


Σχήμα 3.23 Οι γεωμετρικές ισορροπίες με επιλεγμένες δομικές παραμέτρους και το φυσικό ατομικό φορτίο στο κεντρικό άτομο του Pt, Q_{Pt} , (σημειωμένο με μπλε) των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1 - 6$) που βελτιστοποιήθηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(N, O, H)/PCM σε υδατικό διάλυμα.

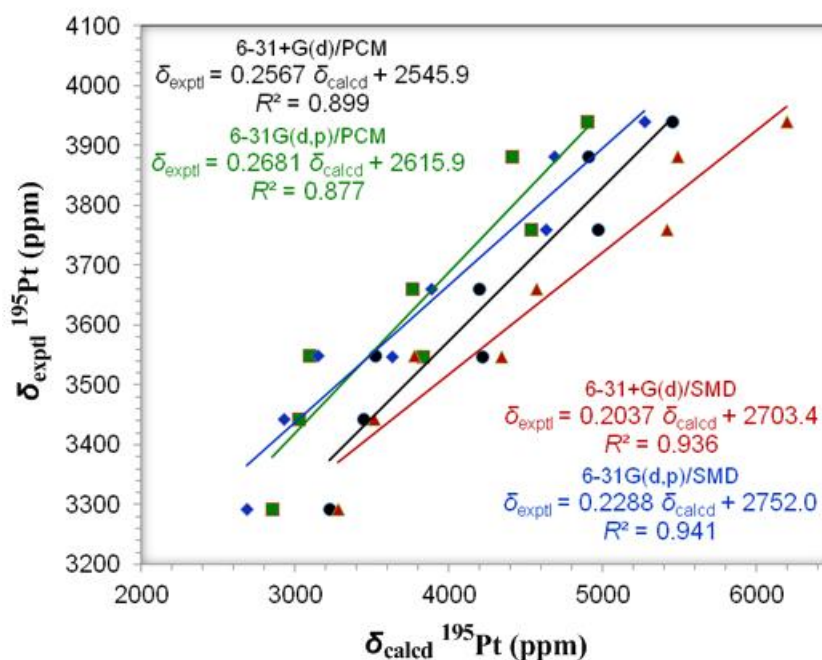
Όπως μπορεί να δει κανείς τα υπολογισμένα μήκη του δεσμού Pt-ONO₂ των συμπλόκων [Pt(NO₃)_n(OH)_{6-n}]²⁻ (n = 1 – 6) σε υδατικό διάλυμα βρίσκονται στην περιοχή των 2,006 – 2,165 Å και είναι, όπως αναμενόταν, μεγαλύτερα από τα μήκη του δεσμού Pt-ONO₂ που προσδιορίστηκαν με κρυσταλλογραφία ακτινών-X για τα σύμπλοκα A₂[Pt(NO₃)₆] (A = C₅H₅NH⁺, NO⁺, K⁺).^{1,4,5} Στα σύμπλοκα A₂[Pt(NO₃)₆] τα μήκη του δεσμού Pt-ONO₂ που βρίσκονται στην περιοχή των 1,999 – 2,012 Å είναι ελαφρώς επηρεασμένα από τη φύση του κατιόντος A⁺ αφού παρατηρήθηκε σμίκρυνσή τους κατά 0,003 – 0,009 Å κατά τη μετάβαση από το C₅H₅NH⁺ στο NO⁺ αντισταθμιστικό κατιόν. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι, ο υπολογισμός της χημικής μετατόπισης δ¹⁹⁵Pt στη δομή στερεάς κατάστασης του συμπλόκου (C₅H₅NH)₂[Pt(NO₃)₆] που προσδιορίστηκε με κρυσταλλογραφία ακτινών X, με το πρωτόκολλο GIAO/PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(N, O, H)/PCM έδωσε την τιμή δ¹⁹⁵Pt = 3945 ppm, (πρότυπο αναφοράς το H₂PtCl₆ με δ^{iso} = -1000 ppm) η οποία βρίσκεται πολύ κοντά στην πειραματική τιμή των 3940 ppm (πρότυπο αναφοράς H₂PtCl₆).¹

Η μελέτη του Σχήματος 3.23 αποκαλύπτει ότι τα μεγαλύτερα μήκη του δεσμού Pt-ONO₂ είναι αυτά σε θέση *trans* –ως προς τους υποκαταστάτες υδροξειδίου, εξαιτίας του γεγονότος ότι το *trans* – φαινόμενο του υδροξειδίου είναι ισχυρότερο απ’ ότι το *trans* – φαινόμενο του νιτρικού υποκαταστάτη. Τα υπολογισμένα μήκη δεσμού Pt-OH των συμπλόκων [Pt(NO₃)_n(OH)_{6-n}]²⁻ (n = 1 – 6) βρίσκονται στην περιοχή των 1,992 – 2,131 Å. Τα υπολογισμένα μήκη δεσμού Pt-OH στο πλατινικό οξύ [Pt(OH)₆]²⁻ σε υδατικό διάλυμα που βρίσκονται στην περιοχή των 2,055 – 2,064 Å είναι σε έξοχη συμφωνία με τις πειραματικές τιμές 2,06 – 2,11 Å που προσδιορίστηκαν με μελέτες XRD του H₂[Pt(OH)₆] οξέος.⁶

Αξιοπρόσεκτη είναι η καλή γραμμική σχέση ανάμεσα στο δ_{calcd}¹⁹⁵Pt και το Q_{Pt} (δ_{calcd} = 67445 Q_{Pt} – 62106, R² = 0,835) για το πλήρες σύνολο των συμπλόκων [Pt(NO₃)_n(OH)_{6-n}]²⁻ (n = 0 – 6) (Σχήμα 3.24), γεγονός που επιβεβαιώνει την καλή απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E)/PCM στον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων ¹⁹⁵Pt NMR των οκταεδρικών συμπλόκων [Pt(NO₃)_n(OH)_{6-n}]²⁻ (n = 0 – 6) που απαντούν στα δατικά διαλύματα νιτρικού οξέος του H₂[Pt(OH)₆]. Η καλή απόδοση των υπολογιστικών πρωτοκόλλων που δοκιμάστηκαν αντικατοπτρίζεται επίσης στα διαγράμματα της συσχέτισης των δ_{exptl}¹⁹⁵Pt με τις δ_{calcd}¹⁹⁵Pt (Σχήμα 3.25).



Σχήμα 3.24 Διαγράμμα της γραμμικής συσχέτισης ανάμεσα στο $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ και το Q_{Pt} για το πλήρες σύνολο των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$).

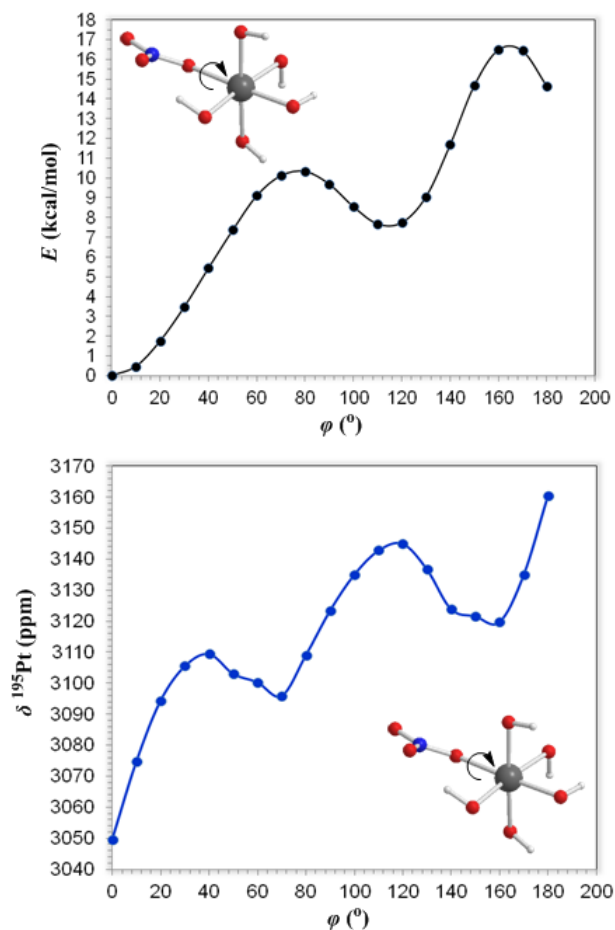


Σχήμα 3.25 Διαγράμματα των γραμμικών συσχετίσεων ανάμεσα του $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ με το $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1 - 6$) που υπολογίστηκαν με τα υπολογιστικά πρωτόκολλα GIAO – PBE0/SARC – ZORA(Pt) \cup BS(E)/(PCM ή SMD) [BS = 6–31+G(d) ή 6–31G(d,p)].

Στη συνέχεια θα αναλύσουμε μόνο τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την εφαρμογή του υπολογιστικού πρωτοκόλλου PBE0/SARC – ZORA(Pt) \cup 6–31+G(d)(N,

O, H)/PCM. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η πρώτη αντικατάσταση του νιτρικού υποκαταστάτη με υποκαταστάτη υδροξειδίου εισάγει μια μετατόπιση προς υψηλότερα πεδία κατά 546 ppm, ενώ σύμφωνα με τα πειραματικά δεδομένα η πρώτη αντικατάσταση του νιτρικού με υποκαταστάτη υδροξειδίου ή νερού εισάγει μια μετατόπιση προς υψηλότερα πεδία μόνο κατά 58 ppm. Για το τελικό στάδιο υποκατάστασης η μετατόπιση προς υψηλότερα πεδία είναι 216 ppm.

Σε αντίθεση με το πείραμα, οι υπολογισμοί προβλέπουν πολύ μεγαλύτερη διαφορά των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt για τα ισομερή. Επιπλέον, οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ για τα σύμπλοκα *cis*- και *trans*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_2]^{2-}$ διαφέρουν κατά 947 ppm, ενώ οι πειραματικές τιμές διαφέρουν κατά 60 ppm. Παρομοίως, οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ για τα σύμπλοκα *cis*- και *trans*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_4]^{2-}$ διαφέρουν κατά 697 ppm, ενώ οι πειραματικές τιμές διαφέρουν μόνο κατά 2 ppm. Το ίδιο ισχύει και για τα σύμπλοκα *fac*- και *mer*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH})_3]^{2-}$, όπου οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ διαφέρουν κατά 770 ppm, ενώ οι πειραματικές τιμές διαφέρουν μόνο κατά 10 ppm. Όπως θα δούμε αργότερα ο συνυπολογισμός των σχετικιστικών φαινομένων προβλέπει ανάλογες μεγάλες διαφορές ανάμεσα στις χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ των ισομερών. Αυτές οι διαφορές θα μπορούσαν να αποδοθούν στο γεγονός ότι οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ προκύπτουν από διαφορετικές δομές των συμπλόκων που απαντούν σε υδατικό διάλυμα νιτρικού οξέος από τις βελτιστοποιημένες δομές των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1 - 6$). Πρέπει να σημειωθεί ότι οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ είναι πολύ ευαίσθητες ακόμα και σε πολύ μικρές δομικές αλλαγές και αλλαγές διαμορφώσεων που προκαλούνται από τα αντισταθμιστικά ιόντα στο υδατικό διάλυμα. Αυτές οι δομικές αλλαγές και οι αλλαγές στις διαμορφώσεις συμβαίνουν σε διαφορετικό βαθμό για τα διάφορα ισομερή. Χαρακτηριστικά η περιστροφή του συναρμοσμένου υποκαταστάτη NO_3^- γύρω από το δεσμό Pt–O για το σύμπλοκο $[\text{Pt}(\text{NO})_3(\text{OH})_3]^{2-}$ (Σχήμα 3.26) εισάγει μέχρι και 90 ppm μεταβολές στις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$.



Σχήμα 3.26 Διαγράμματα των καμπύλων δυναμικής ενέργειας σε συνάρτηση με την περιστροφή του συναρμοσμένου υποκαταστάτη NO_3^- γύρω από το δεσμό $\text{Pt}-\text{O}$ στο σύμπλοκο $[\text{Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH})_5]^{2-}$ και των μεταβολών του $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ σε συνάρτηση με την περιστροφή του συναρμοσμένου υποκαταστάτη NO_3^- γύρω από το δεσμό $\text{Pt}-\text{O}$ που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/SMD.

3.3.2. Επίδραση των αντισταθμιστικών κατιόντων στα φάσματα ^{195}Pt NMR των ανιοντικών συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) σε υδατικό διάλυμα

Η μελέτη της επίδρασης των αντισταθμιστικών κατιόντων στις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ των ανιοντικών συμπλόκων του γενικού τύπου $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) έγινε με τον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ των ουδετεροποιημένων από άποψη φορτίου συμπλόκων του τύπου $(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]$ ($n = 0 - 6$) με την προσθήκη των

κατιόντων $C_6H_5NH^+$ (PyH^+), εφαρμόζοντας το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N, O, H)/PCM (Πίνακας 3.21).

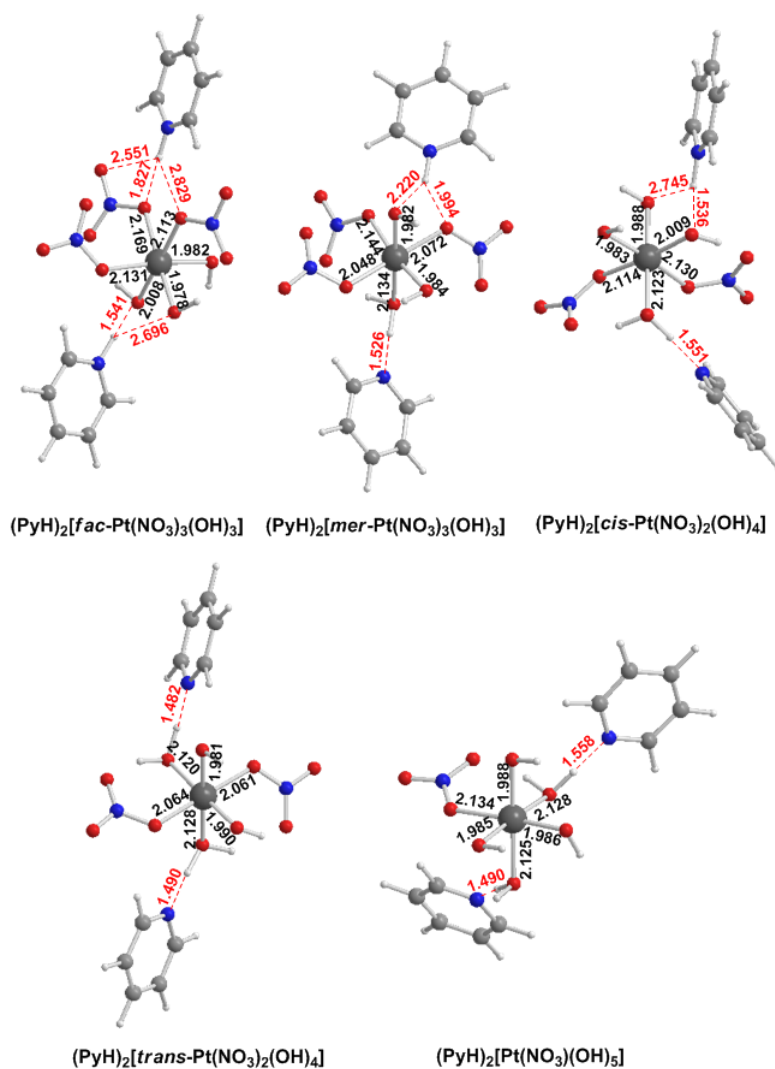
Πίνακας 3.21. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}Pt$ (σε ppm) των συμπλόκων $(PyH)_2[Pt(NO_3)_n(OH)_{6-n}]$ ($n = 0 - 6$) (πρότυπο αναφοράς $[(PyH)_2[PtCl_6]]$, $\delta^{iso} = -1420$ ppm) και απόλυτες επί τοις εκατό αποκλίσεις, Dev(%), των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές που υπολογίστηκαν με το πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N,O,H)/PCM μαζί με τις διαθέσιμες πειραματικές τιμές.

Ένωση	$\delta_{calcd}^{195}Pt$	$\delta_{exptl}^{195}Pt^a$	Dev(%)
$(PyH)_2[Pt(NO_3)_6]$	5038	3940	27.9 (24.4) ^b
$(PyH)_2[Pt(NO_3)_5(OH)]$	4531	3882	16.7 (13.6)
$(PyH)_2[trans-Pt(NO_3)_4(OH)_2]$	3959	3780	4.7 (5.8)
$(PyH)_2[trans-Pt(NO_3)_4(OH)_2]$	4845	3760	28.9 (20.6)
$(PyH)_2[fac-Pt(NO_3)_3(OH)_3]$	3183	3670	13.3 (18.6)
$(PyH)_2[mer-Pt(NO_3)_3(OH)_3]$	3617	3660	1.2 (2.7)
$(PyH)_2[cis-Pt(NO_3)_2(OH)_4]$	3094	3549	12.8 (12.9)
$(PyH)_2[trans-Pt(NO_3)_2(OH)_4]$	3430	3547	3.3 (8.0)
$(PyH)_2[Pt(NO_3)(OH)_5]$	2865	3444	16.8 (12.3)
$(PyH)_2[Pt(OH)_6]$	2793	3293	15.2 (13.5)
Μέσος Όρος			13.1 (13.2)

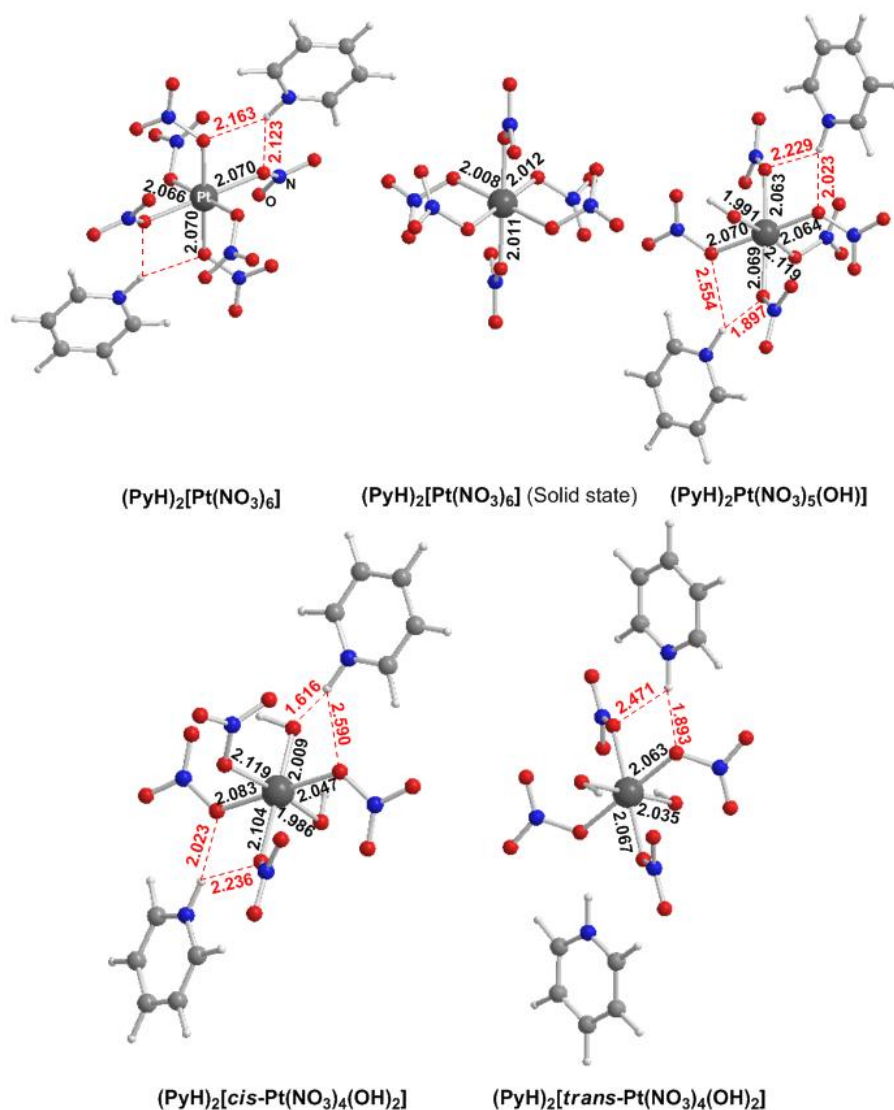
^a Λήφθηκαν από την Αναφ. 1. ^b Οι τιμές στις παρενθέσεις είναι οι Dev(%) για τα ανιοντικά σύμπλοκα.

Το ανιοντικό φορτίο των συμπλόκων του Pt(IV) με μικτούς υποκαταστάτες υδροξειδίου – νιτρικού ουδετεροποιήθηκε από αντισταθμιστικά κατιόντα PyH^+ , επειδή το ανιοντικό σύμπλοκο $[Pt(NO_3)_6]^{2-}$ έχει απομονωθεί σε στερεή κατάσταση ως άλας του τύπου $(PyH)_2[Pt(NO_3)_6]$ και προσδιορίστηκε η δομή του με τη μέθοδο XRD μονοκρυστάλλου.¹ Πρέπει να σημειωθεί ότι για να πάρουμε ακριβείς μέσες χημικές μετατοπίσεις των ζευγών-ιόντων που απαντούν στα υδατικά διαλύματα πρέπει να υπολογιστούν οι εκατοντάδες θέσεις του PyH^+ στα ζεύγη-ιόντων και να υπολογιστεί στη συνέχεια ο μέσος όρος με υπολογισμούς μοριακής δυναμικής. Ωστόσο, στην περίπτωση της χρησιμοποίησης των αντισταθμιστικών κατιόντων PyH^+ για την εξουδετέρωση του αρνητικού φορτίου των ανιοντικών συμπλόκων βελτιστοποιήθηκαν οι θέσεις του κατιόντος γύρω από την σφαίρα συναρμογής των ανιοντικών συμπλόκων. Από την εφαρμογή της προσέγγισης αυτής προέκυψε ότι τα ζεύγη-ιόντων έχουν πρακτικά μικρή επίδραση στις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}Pt$, με το σχετικό απόλυτο σφάλμα να είναι 4 έως 310 ppm

(σχετικό μέσο απόλυτο σφάλμα γύρω στα 125 ppm). Το σχετικό απόλυτο σφάλμα ανάμεσα στις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ των ουδέτερων συμπλόκων $(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]$ ($n = 0 - 6$) και αυτές των «ελεύθερων» ανιοντικών συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) θα μπορούσαν να δικαιολογηθούν από τις μικρές δομικές αλλαγές που εισάγονται από τα ζεύγη-ιόντων στο υδατικό διάλυμα. Οι γεωμετρικές ισορροπίες των συμπλόκων $(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]$ ($n = 0 - 6$) που βελτιστοποιήθηκαν με το πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N, O, H)/PCM σε υδατικό διάλυμα μαζί με επιλεγμένες δομικές παραμέτρους δίνονται στα Σχήματα 3.27 και 3.28.



Σχήμα 3.27 Οι βελτιστοποιημένες γεωμετρικές των συμπλόκων $(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]$ ($n = 1-3$) που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N,O,H)/PCM.



Σχήμα 3.28 Οι βελτιστοποιημένες γεωμετρίες των συμπλόκων $(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]$ ($n = 4 - 6$) που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N,O,H)/PCM.

Γενικά, στα σύμπλοκα $(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]$ ($n = 0 - 6$) τα κατιόντα PyH^+ αλληλεπιδρούν με τα ανιοντικά σύμπλοκα μέσω του σχηματισμού δεσμού υδρογόνου ανάμεσα στο άτομο υδρογόνου του πυριδινίου και άτομα O των υποκαταστατών NO_3^- και OH^- . Αυτές οι αλληλεπιδράσεις εισάγουν μικρές δομικές αλλαγές στη σφαίρα συναρμογής γύρω από το μεταλλικό κέντρο Pt(IV) οι οποίες καθορίζουν και τις παρατηρούμενες διαφορές στο σχετικό απόλυτο σφάλμα των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$.

3.3.3. Υπολογισμός των φασμάτων ^{195}Pt NMR σε υδατικά διαλύματα των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$) και $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{-2+n-m}$

Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$) και $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{-2+n-m}$ που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E) [BS(E) = 6-31+G(d) ή 6-31G(d,p)] σε υδατικά διαλύματα σε συνδιασμό με τα μοντέλα επιδιαλύτωσης PCM και SMD μαζί με τις διαθέσιμες πειραματικές τιμές δίνονται στον Πίνακα 3.22.

Πίνακας 3.22. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ (σε ppm) για τα οκταεδρικά σύμπλοκα $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$) και $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{-2+n-m}$ (πρότυπο αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$) και οι απόλυτες επί τοις εκατό αποκλίσεις, Dev(%), των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές που υπολογίστηκαν με τα πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E) ή 6-31G(d,p) (οι τιμές στις παρενθέσεις) σε υδατικά διαλύματα εφαρμόζοντας τα μοντέλα επιδιαλύτωσης PCM και SMD.

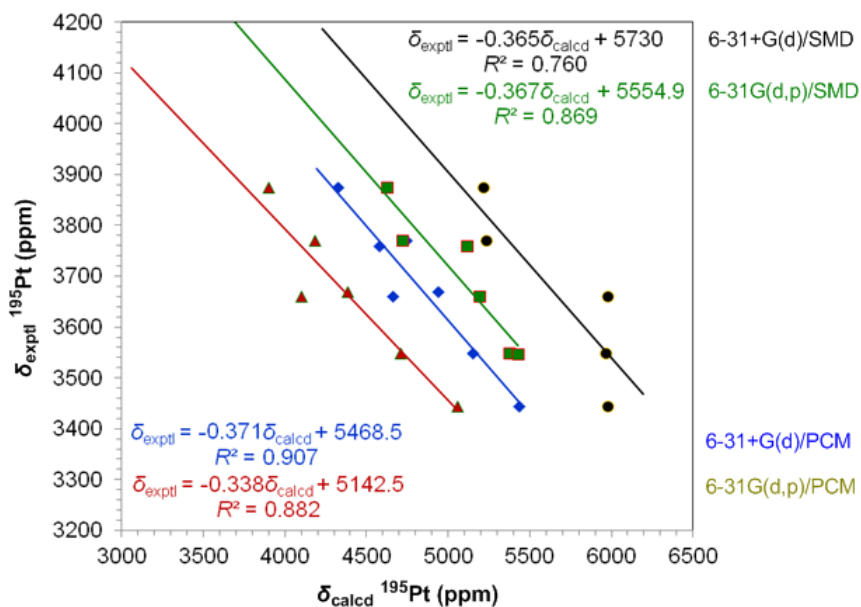
Ένωση	$\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$		$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}^a$	Dev(%)	
	PCM	SMD		PCM	SMD
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)_5(\text{OH}_2)]^-$	5086 (4530)	6110 (5237)	3419	48.8 (32.5)	78.7 (53.2)
$[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH}_2)_2]$	4896 (4333)	6156 (5268)	3780	29.5(14.6)	62.9 (39.4)
$[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH}_2)_2]$	4580 (4591)	5972 (5116)	3760	21.8 (22.1)	58.8 (36.1)
$[\text{fac-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH}_2)_3]^+$	4940 (4383)	6344 (5374)	3670	34.6(19.4)	72.9 (46.4)
$[\text{mer-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH}_2)_3]^+$	4659 (4099)	5975(5190)	3660	27.3(12.0)	63.3 (41.8)
$[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$	5149 (4706)	5963 (5372)	3549	45.1 (32.6)	68.0 (51.4)
$[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$	4976 (4352)	6311 (5429)	3547	40.3 (22.7)	77.9 (53.1)
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH}_2)_5]^{3+}$	5431 (5054)	5975 (5401)	3951	37.5 (27.9)	51.2 (36.7)
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH}_2)(\text{OH})]^-$	4289 (3755)	5292 (4414)	3780	13.5 (-0.7)	40.0 (16.8)
$[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH}_2)_4(\text{OH})]^{2+}$	4326 (3900)	5215 (4622)	3875	11.6 (0.6)	34.6 (19.3)
$[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH}_2)_4(\text{OH})]^{2+}$	4656 (4296)	5340 (4768)	-		
$[\text{fac-Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH}_2)_3(\text{OH})_2]^+$	3474 (3053)	4373 (3778)	3770	7.9 (19.0)	16.0 (0.2)
$[\text{mer-Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH}_2)_3(\text{OH})_2]^+$	3579 (3147)	4373 (3720)	-		
$[\text{fac-Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH}_2)_2(\text{OH})_3]^b$	3155 (2957)	3914 (3604)	-		
$[\text{mer-Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH}_2)_2(\text{OH})_3]^b$	3670 (3463)	4448 (4162)	3658	0.3 (5.3)	21.6 (13.8)
Μέσος Όρος				26.5 (17.5)	53.8 (34.0)

^a Λήφθηκαν από τις Αναφρ 7 και 1. ^b Με πρότυπο αναφοράς $\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$.

Από τη σύγκριση των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με τις $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ που δίνονται στον Πίνακα 3.22 επιβεβαιώνεται η καλή απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM αφού παρατηρούνται οι χαμηλότερες μέσες απόλυτες επί τοις εκατό αποκλίσεις των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ από τις $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ της τάξης του 23,0% και 7,2% για τα σύμπλοκα $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$) και $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n-m}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{-2+n-m}$, αντίστοιχα. Η καλύτερη απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM για τα υδατο – νιτράτο σύμπλοκα του Pt(IV) σε σύγκριση με την καλύτερη απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM για τα υδροξίδο – νιτράτο σύμπλοκα του Pt(IV) δείχνουν ότι για τους ουδέτερους υποκαταστάτες OH_2 πρέπει να χρησιμοποιούνται οι συναρτήσεις πόλωσης για τα άτομα του υδρογόνου (*p*-τύπου συναρτήσεις), ενώ για τους ανιοντικούς υποκαταστάτες OH^- οι συναρτήσεις διάχυσης είναι περισσότερο σημαντικές στην πρόβλεψη των φασμάτων ^{195}Pt NMR. Όπως και στην περίπτωση των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{Cl})_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 0 - 6$) οι σχετικά υψηλές μέσες απόλυτες επί τοις εκατό αποκλίσεις δείχνουν ότι οι $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ προκύπτουν από δομές συμπλόκων που υπάρχουν σε υδατικό διάλυμα νιτρικού οξέος, όπου τα αντισταθμιστικά ανιόντα περιβάλλουν τα κατιοντικά σύμπλοκα, διαφορετικές από τις βελτιστοποιημένες δομές των «ελεύθερων» κατιοντικών συμπλόκων. Απροσδόκητα, τα υπολογιστικά πρωτόκολλα PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E)/SMD έδωσαν τα χειρότερα αποτελέσματα υπολογισμού των $\delta^{195}\text{Pt}$ των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$) και $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n-m}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{-2+n-m}$.

Με βάση τους υπολογισμούς τα σύμπλοκα [*cis*-Pt(NO₃)₄(OH₂)₂], [*cis*-Pt(NO₃)₂(OH₂)₄]²⁺ και [*fac*-Pt(NO₃)₃(OH₂)₃]⁺ βρέθηκε να είναι πιο σταθερά από τα ισομερή τους σύμπλοκα [*trans*-Pt(NO₃)₄(OH₂)₂], [*trans*-Pt(NO₃)₂(OH₂)₄]²⁺ και [*mer*-Pt(NO₃)₃(OH₂)₃]⁺ κατά 5,0, 1,4 και 3,3 kcal/mol, αντίστοιχα. Προφανώς, και τα δύο ισομερή συνυπάρχουν σε ισορροπία στα όξινα (με HNO₃) υδατικά διαλύματα των συμπλόκων.

Η καλή απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N, O, H)/PCM σε σύγκριση με τα υπολογιστικά πρωτόκολλα που δοκιμάστηκαν αποτυπώνεται και στα διαγράμματα των γραμμικών συσχετίσεων των $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ με τις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ που παρουσιάζονται στο Σχήμα 3.29.



Σχήμα 3.29 Οι γραμμικές συσχετίσεις των $\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ με τις $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ των συμπλόκων με γενικό τύπο $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$) και $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n-m}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{-2+n-m}$ που υπολογίστηκαν με τα υπολογιστικά πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E)/(PCM ή SMD) [BS(E) = 6-31+G(d) ή 6-31G(d,p)].

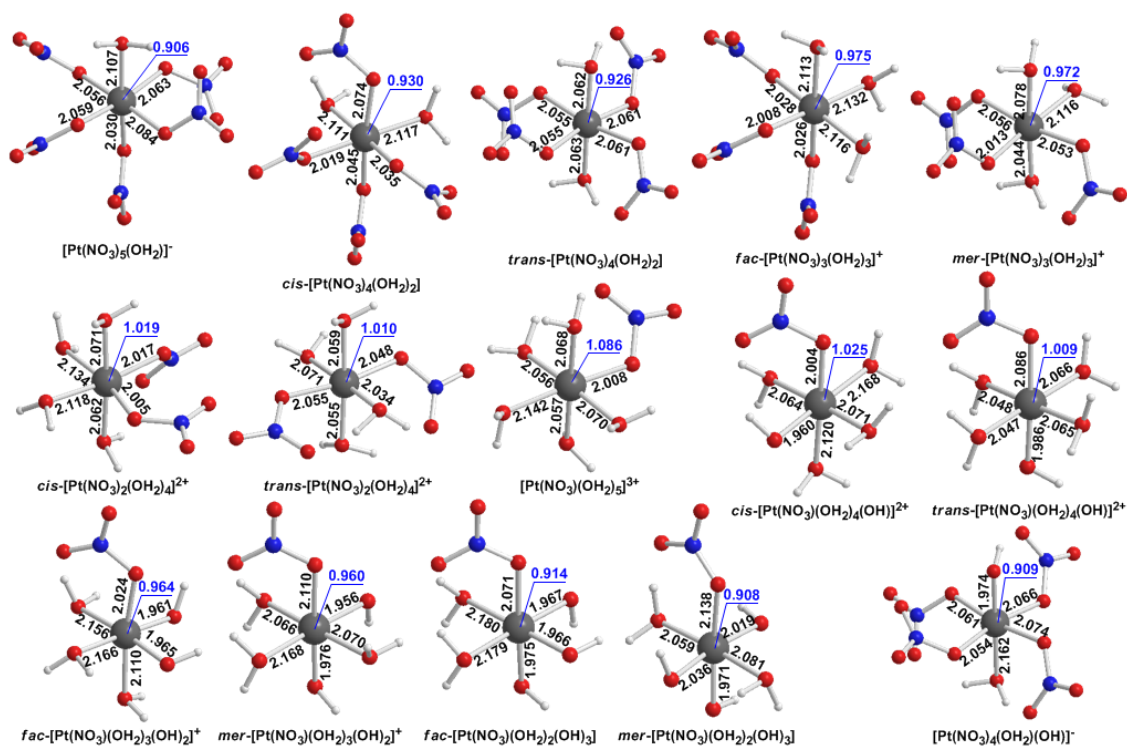
Το Σχήμα 3.29 δείχνει ότι οι καλύτερες γραμμικές σχέσεις ανάμεσα στις πειραματικές και υπολογισμένες χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195\text{Pt}}$ είναι αυτές που προκύπτουν από την εφαρμογή του υπολογιστικού πρωτοκόλλου PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E)/PCM [BS(E) = 6-31+G(d) ή 6-31G(d,p)] με R^2 0,907 και 0,882, αντίστοιχα. Όπως και στην περίπτωση των συμπλόκων $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 0 - 6$) οι μεγαλύτερες αποκλίσεις των $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ από τις $\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ παρατηρήθηκαν για τα κατιοντοικά σύμπλοκα $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1, 2$) (Πίνακας 3.22). Αυτό πιθανόν να οφείλεται στην αγνόηση των αντισταθμιστικών ανιοντικών φαινομένων κατά τη βελτιστοποίηση των δομών και τον υπολογισμό των $\delta^{195\text{Pt}}$ των υπό μελέτη συμπλόκων.

Η πρώτη αντικατάσταση του νιτρικού υποιοκαταστάτη με υποιοκαταστάτη νερού εισάγει μια μετατόπιση προς υψηλότερα πεδία κατά 365 – 370 ppm, ενώ σύμφωνα με τα πειραματικά δεδομένα η πρώτη αντικατάσταση του νιτρικού υποιοκαταστάτη με υποιοκαταστάτη νερού εισάγει μια μετατόπιση προς υψηλότερα πεδία κατά 58 ppm. Σε αντίθεση με το πείραμα, οι υπολογισμοί προβλέπουν πολύ υψηλότερες διαφορές στις $\delta^{195\text{Pt}}$ των ισομερών ειδών. Επιπλέον, οι $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ που υπολογίστηκαν με το πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)/PCM για τα *cis*- και *trans*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH}_2)_2]$

ισομερή διαφέρουν κατά 258 ppm, ενώ οι πειραματικές τιμές διαφέρουν μόνο κατά 60 ppm. Παρομοίως, οι $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ για τα *cis*- και *trans*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ ισομερή διαφέρουν κατά 354 ppm, ενώ οι πειραματικές τιμές διαφέρουν μόνο κατά 2 ppm. Το ίδιο ισχύει και για τα *fac*- και *mer*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH}_2)_3]^+$ ισομερή, όπου οι $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ διαφέρουν κατά 284 ppm, ενώ οι πειραματικές τιμές διαφέρουν μόνο κατά 10 ppm. Πρέπει να σημειωθεί ότι ανάλογες μεγάλες διαφορές ανάμεσα στις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ των ισομερών προκύπτουν και στους σχετικιστικούς των $\delta^{195}\text{Pt}$ στα νιτρατο – υδατο σύμπλοκα του Pt(IV). Οι παρατηρούμενες διαφορές θα μπορούσαν να αποδοθούν στο γεγονός ότι οι $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ προκύπτουν από διαφορετικές ευκίνητες (fluxional) δομές των συμπλόκων που υπάρχουν σε υδατικό διάλυμα νιτρικού οξέος, από τις βελτιστοποιημένες δομές των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-6$). Γενικά, η υποκατάσταση του νιτρικού με υποκαταστάτη νερού εισάγει μικρότερες μετατοπίσεις προς υψηλότερα πεδία απ' ότι η υποκατάστατη του νιτρικού με υποκαταστάτη υδροξειδίου.

Οι βελτιστοποιημένες γεωμετρίες των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$) και $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n-m}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{2+n-m}$ που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N, O, H)/PCM δίνονται στο Σχήμα 3.30.

Οι βέλτιστοποιημένες αποστάσεις του δεσμού Pt-ONO₂ για τους συναρμοσμένους NO₃⁻ υποκαταστάτες σε θέση *trans* – ως προς το NO₃⁻ βρέθηκαν στην περιοχή 2,045 – 2,084 Å, ενώ για τους NO₃⁻ σε θέση *trans* – ως προς το H₂O βρέθηκαν στην περιοχή 2,005 – 2,045 Å. Οι βέλτιστοποιημένες αποστάσεις του δεσμού Pt-OH₂ για τον υποκαταστάτη H₂O σε θέση *trans* – ως προς το NO₃⁻ βρέθηκαν στην περιοχή 2,107 – 2,142 Å, ενώ για τους υποκαταστάτες H₂O σε θέση *trans* – ως προς το H₂O βρέθηκαν στην περιοχή 2,044 – 2,078 Å. Επιπλέον, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η φύση του περιβάλλοντος συναρμογής (σφαίρα συντονισμού) των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$) και $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n-m}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{2+n-m}$ επηρεάζει έντονα τις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$.



Σχήμα 3.30 Οι γεωμετρίες ισορροπίας με επιλεγμένες δομικές παραμέτρους και τα φυσικά ατομικά φορτία στο κεντρικό άτομο του Pt, Q_{Pt} (σημειωμένα με μπλέ) των συμπλόκων $[Pt(NO_3)_n(OH_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-6$) και $[Pt(NO_3)_{6-n-m}(OH)_m(OH_2)_n]^{-2+n-m}$ που βελτιστοποιήθηκαν με το πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N, O, H)/PCM σε υδατικό διάλυμα.

3.3.4. Επίδραση των αντισταθμιστικών ανιόντων στα φάσματα ^{195}Pt NMR των κατιοντικών συμπλόκων $[Pt(NO_3)_n(H_2O)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 0 - 3$) σε υδατικό διάλυμα

Για να εξετάσουμε το κατά πόσον τα αντισταθμιστικά ανιόντα μπορούν να βελτιώσουν τις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}Pt$ των κατιοντικών συμπλόκων, μειώνοντας τη μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές, εκτελέστηκαν υπολογισμοί των $\delta^{195}Pt$ των ουδέτερων συμπλόκων $[Pt(NO_3)_n(H_2O)_{6-n}](NO_3)_{4-n}$ ($n = 0 - 3$) σε υδατικό διάλυμα με την προσθήκη αντισταθμιστικών ανιόντων NO_3^- . Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}Pt$ των συμπλόκων $[Pt(NO_3)_n(H_2O)_{6-n}](NO_3)_{4-n}$ ($n = 0 - 3$) που υπολογίστηκαν με το πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA \cup BS(E)/PCM [BS = 6-31G(d,p) ή 6-31+G(d)] σε υδατικό διάλυμα δίνονται στον Πίνακα 3.23.

Πίνακας 3.23. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ (σε ppm) των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}](\text{NO}_3)_{4-n}$ ($n = 0-3$) με πρότυπο αναφοράς το $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ και οι απόλυτες επί τοις εκατό αποκλίσεις, Dev(%), των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM σε υδατικό διάλυμα.

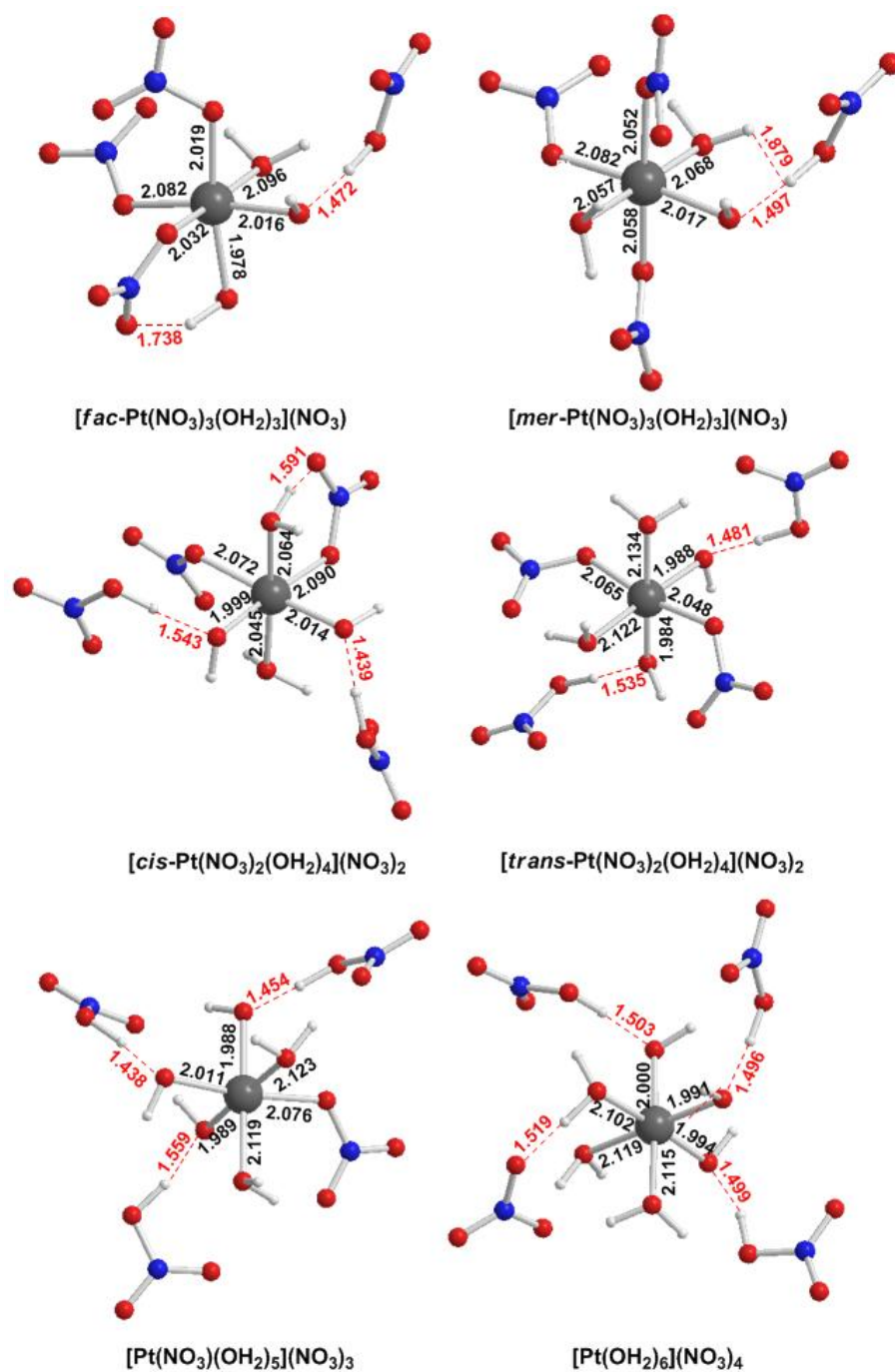
Ένωση	$\delta^{195}\text{Pt}$		Dev(%)
	calcd	exptl ^a	
<i>fac</i> - $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH}_2)_3](\text{NO}_3)$	3863	3670	5.3 (19.4) ^b
<i>mer</i> - $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH}_2)_3](\text{NO}_3)$	3704	3660	1.2 (12.0)
<i>cis</i> - $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH}_2)_4](\text{NO}_3)_2$	3379	3549	4.8 (32.6)
<i>trans</i> - $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH}_2)_4](\text{NO}_3)_2$	3378	3547	4.8 (22.7)
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH}_2)_5](\text{NO}_3)_3$	3549 ^c	3951	10.2 (27.9)
$[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6](\text{NO}_3)_4$	3301 ^c	3329	0.8 (67.7)
Μέσος Όρος			4.5 (30.4)

^a Οι πειραματικές τιμές λήφθηκαν από την αναφ 1. ^b Dev(%) για τα κατιοντικά σύμπλοκα. ^c Με πρότυπο αναφοράς το $\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$.

Ο Πίνακας 3.23 δείχνει ότι τα αντισταθμιστικά ανιόντα συνεισφέρουν σημαντικά στις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ των κατιοντικών συμπλόκων επιφέροντας εντυπωσιακή βελτίωση των υπολογισμένων $\delta^{195}\text{Pt}$, μειώνοντας δραστικά τη μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές. Για παράδειγμα, η χρησιμοποίηση στους υπολογισμούς των αντισταθμιστικών ανιόντων του συμπλόκου $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_6]^{4+}$ βελτιώνει δραστικά τις υπολογιζόμενες $\delta^{195}\text{Pt}$, μειώνοντας τη μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές από το 67,7% σε -0,8%. Ανάλογες βελτιώσεις των $\delta^{195}\text{Pt}$ παρατηρήθηκαν και για τα υπόλοιπα κατιοντικά σύμπλοκα που δίνονται στον Πίνακα 3.23.

Οι βελτιστοποιημένες γεωμετρίες των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}](\text{NO}_3)_{4-n}$ ($n = 0 - 3$) που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N, O, H)/PCM δίνονται στο Σχήμα 3.31. Παρατηρήθηκε ότι τα αντισταθμιστικά ανιόντα επηρεάζουν τη σφαίρα συναρμογής των κατιοντικών συμπλόκων σχηματίζοντας μια δεύτερη σφαίρα συναρμογής μέσω του σχηματισμού δεσμών υδρογόνου με τους υποκαταστάτες H_2O . Η δεύτερη αυτή σφαίρα συναρμογής επηρεάζει

την κατανομή της ηλεκτρονιακής πυκνότητας στο κεντρικό άτομο του Pt και συνεπώς και τις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$.



Σχήμα 3.31 Οι βελτιστοποιημένες γεωμετρίες των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}](\text{NO}_3)_{4-n}$ ($n = 0-2$) που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N,O,H)/PCM.

3.3.5. Επίδραση των σχετικιστικών φαινομένων στα φάσματα ^{195}Pt NMR των νιτρατο–υδροξίδο και νιτρατο – υδατο συμπλόκων του Pt(IV)

Για τη μελέτη της επίδρασης των σχετικιστικών φαινομένων στα φάσματα ^{195}Pt NMR των νιτρατο – υδροξίδο(ύδατο) συμπλόκων του Pt(IV), υπολογίστηκαν χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ με το σχετικιστικό υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-DKH(Pt) \cup 6–31G(d,p)(N,O,H)/PCM, χρησιμοποιώντας τις γεωμετρίες των συμπλόκων που βελτιστοποιήθηκαν με το μη-σχετικιστικό υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6–31G(d,p)(N,O,H)/PCM. Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{rel}}^{195}\text{Pt}$ μαζί με τις επί τοις εκατό αποκλίσεις, Dev(%), των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές δίνονται στον Πίνακα 3.24.

Γενικά, ο συνυπολογισμός των σχετικιστικών φαινομένων συνεισφέρει σημαντικά στον ταυστή μαγνητικής προστασίας σ^{iso} ^{195}Pt των νιτρατο – υδροξίδο(υδατο) συμπλόκων του Pt(IV) με πρότυπο αναφοράς το $[\text{PtCl}_6]^{2-}$. Ωστόσο, οι συνεισφορές αυτές αλληλοεξουδετερώθηκαν σε μεγάλο βαθμό στον υπολογισμό των $\delta_{\text{rel}}^{195}\text{Pt}$, αφού τα σχετικιστικά φαινόμενα είναι ανάλογα στις υπό μελέτη σύμπλοκες ενώσεις και στο πρότυπο αναφοράς. Έτσι εξηγούνται οι σχετικά μικρές σχετικιστικές διορθώσεις στις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ που δίνονται στον Πίνακα 3.24. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι, ο συνυπολογισμός των σχετικιστικών φαινομένων βελτιώνει την ακρίβεια του υπολογισμού των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ των νιτρατο–υδατο συμπλόκων του Pt(IV). Όμως αυτό δεν συμβαίνει και στην περίπτωση των νιτρατο–υδροξίδο συμπλόκων του Pt(IV) (Πίνακας 3.24). Για τα νιτρατο–υδατο σύμπλοκα του Pt(IV) ο συνυπολογισμός των σχετικιστικών φαινομένων μειώνει σημαντικά τη μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση των $\delta^{195}\text{Pt}$ από 23,1% σε 7,8%. Από την άλλη μεριά, για τα νιτρατο–υδροξίδο σύμπλοκα του Pt(IV) ο συνυπολογισμός των σχετικιστικών φαινομένων εισάγει αντίθετα αποτελέσματα στις χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt , βελτιώνοντας την ακρίβεια για μερικά σύμπλοκα, αλλά μειώνει την ακρίβεια για τα άλλα (Πίνακας 3.24). Συνολικά, η μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση των $\delta^{195}\text{Pt}$ από τις πειραματικές τιμές ελαφρώς αυξάνεται από 13,2% σε 15,5% για τα νιτρατο–υδροξίδο σύμπλοκα του Pt(IV).

Πίνακας 3.24. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ (σε ppm) για τα οκταεδρικά σύμπλοκα $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ και $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$) με πρότυπο αναφοράς το $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ ($\delta^{\text{iso}} = -3953$ ppm) και οι επί τοις εκατό αποκλίσεις, Dev(%), των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-DKH(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)//PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E) σε υδατικό διάλυμα.

Ένωση	$\delta_{\text{rel}}^{195}\text{Pt}$	$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$	Dev(%) ^a	Ένωση	$\delta_{\text{rel}}^{195}\text{Pt}$	$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$	Dev(%) ^a
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)_6]^{2-}$	4082	3940	3.6 (24.4)	$[\text{Pt}(\text{NO}_3)_6]^{2-}$	4082	3940	3.6 (24.4)
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)_5(\text{OH})]^{2-}$	3690	3882	4.9 (13.6)	$[\text{Pt}(\text{NO}_3)_5(\text{OH}_2)]^-$	3702	3419	8.3 (32.5)
$[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_2]^{2-}$	2976	3780	21.3 (5.8)	$[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH}_2)_2]$	3525	3780	6.7 (14.6)
$[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_2]^{2-}$	4012	3760	6.7 (20.6)	$[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH}_2)_2]$	3107	3760	17.4 (22.1)
$[\text{fac-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH})_3]^{2-}$	2365	3670	35.6 (18.6)	$[\text{fac-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH}_2)_3]^+$	3607	3670	1.7 (19.4)
$[\text{mer-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH})_3]^{2-}$	3340	3660	8.7 (2.7)	$[\text{mer-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH}_2)_3]^+$	3253	3660	11.1 (12.0)
$[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_4]^{2-}$	2515	3549	29.1 (12.9)	$[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$	3936	3549	10.9 (32.6)
$[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_4]^{2-}$	3566	3547	0.5 (8.0)	$[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$	3479	3547	1.9 (22.7)
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH})_5]^{2-}$	2435	3444	29.3 (12.3)	$[\text{Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH}_2)_5]^{3+}$	4274	3951	8.2 (27.9)
Μέσος Όρος			15.5 (13.2)	Μέσος Όρος			7.8 (23.1)

^a Οι τιμές στις παρενθέσεις είναι οι Dev(%) από τους μη σχετικιστικούς υπολογισμούς.

Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι, τα σχετικιστικά φαινόμενα συνεισφέρουν κατά διαφορετικό ποσοστό στις χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ των ισομερών. Επιπλέον, οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{rel}}^{195}\text{Pt}$ για τα *cis*- και *trans*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_2]^{2-}$, *cis*- και *trans*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_4]^{2-}$, και *fac*- και *mer*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH})_3]^{2-}$ ισομερή διαφέρουν κατά 1036, 1051, και 975 ppm, αντίστοιχα. Παρομοίως, οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{rel}}^{195}\text{Pt}$ για τα *cis*- και *trans*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH}_2)_2]$, *cis*- και *trans*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$, και *fac*- και *mer*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH}_2)_3]^+$ ισομερή διαφέρουν κατά 418, 457, και 354 ppm, αντίστοιχα.

Οι σχετικιστικοί υπολογισμοί των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ των ουδέτερων συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}](\text{NO}_3)_{4-n}$ ($n = 1 - 3$) και $(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]$ ($n = 1 - 6$) με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-DKH(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM//PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM έδειξαν μόνο μικρές σχετικιστικές συνεισφορές στις $\delta_{\text{rel}}^{195}\text{Pt}$. Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{rel}}^{195}\text{Pt}$ για τα σύμπλοκα $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}](\text{NO}_3)_{4-n}$ ($n = 1 - 3$) και $(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]$ ($n = 1 - 6$) μαζί με τις επί τοις εκατό αποκλίσεις, Dev(%), των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές δίνονται στους Πίνακες 3.23 και 3.24. Συνολικά, για τα σύμπλοκα $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}](\text{NO}_3)_{4-n}$ ($n = 1 - 3$), η μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση αυξάνεται ελαφρώς από 5,3% σε 10,6%.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vasilchenko, D. B.; Tkachev, S.; Baidina, I.; Korenev, S. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 10532.
2. Malinowski, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4701.
3. Tarasov, V. P.; Privalov, V. L.; Buslaev, Y. A. *Mol. Phys.* **1978**, *35*, 1047.
4. Harrison, B.; Logan, N.; Raynor, J. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 202.
5. Wickleder, M. S.; Gerlach, F.; Gagelmann, S.; Bruns, J.; Fenske, M.; Al-Shamery, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2199.
6. Scott, H. G. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1979**, *B35*, 3014.
7. Belyaev, A. V.; Fedotov, M. A.; Vorobieva, S. N. *Russ. J. Coord. Chem.* **2011**, *37*, 281.

3.4. ΟΙ ΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΤΟΠΙΣΕΙΣ $\delta^{195}\text{Pt}$ ΤΩΝ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΛΕΥΚΟΧΡΥΣΟΥ ΩΣ ΚΡΙΣΙΜΟΣ ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΣΧΕΣΗΣ ΔΟΜΗΣ-ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ (QSAR) ΜΙΑΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥ

3.4.1. Το δοκιμαστικό σύνολο αντικαρκινικών φαρμάκων του Hambley

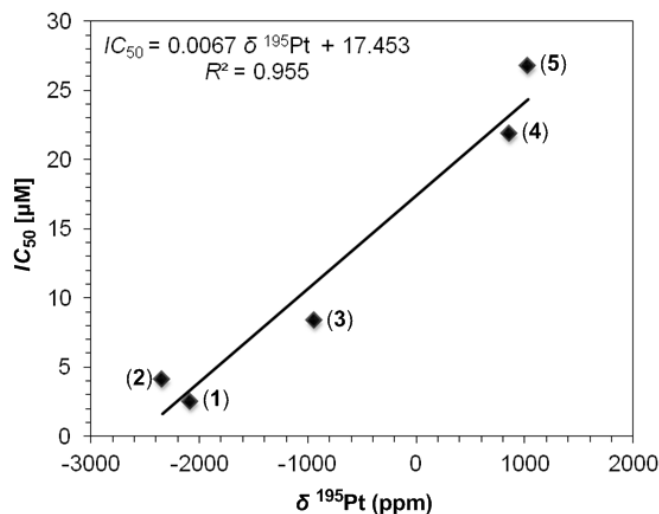
Το πρώτο σύνολο αντικαρκινικών συμπλόκων του λευκοχρύσου που χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη του μοντέλου QSAR μιας παραμέτρου με έναν μόνο περιγραφέα τις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ είναι το σύνολο που παρουσιάστηκε από τον Hambley και τους συνεργάτες του¹. Το σύνολο αυτό περιλαμβάνει πέντε σύμπλοκα, δυο επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα του Pt(II), [*cis*-Pt(NH₃)₂Cl₂] (1) και [Pt(en)Cl₂] (2) και τρία οκταεδρικά σύμπλοκα του Pt(IV), [*cis*-Pt(en)Cl₄] (3), [ctc-Pt(NH₃)₂(OH)₂Cl₂] (4) and [ctc-Pt(en)(OAc)₂Cl₂] (5). Για το σύμπλοκο [ct-PtCl₂(OH)₂(en)] που μελετήθηκε επίσης από τον Hambley και τους συνεργάτες του¹, δεν ήταν διαθέσιμα τα δεδομένα των φασμάτων ¹⁹⁵Pt NMR. Τα πειραματικά δεδομένα για τις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ και τους αντικαρκινικούς δείκτες *IC*₅₀, *LD*₅₀ και *ID*₉₀ που μετρήθηκαν για τις ανθρώπινες κυτταρικές σειρές του καρκινώματος των ωοθηκών της μήτρας A2780, A2780 *cis*R και A2780 473R δίνονται στον Πίνακα 3.25.

Πίνακας 3.25. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ και ο αντικαρκινικός δείκτης της μέγιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (*IC*₅₀) για το δοκιμαστικό σύνολο των αντικαρκινικών ενώσεων^a του Pt(II) και του Pt(IV) (σύνολο Hambley).

Ένωση	$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}^{\text{b}}$	<i>IC</i> ₅₀		
		A2780	A2780 <i>cis</i> R	A2780 473R
[<i>cis</i> -Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂] (1)	-2090	2.5	8.7	3.3
[Pt(en)Cl ₂] (2)	-2345	4.1	12.1	6.4
[<i>cis</i> -Pt(en)Cl ₄] (3)	-943	8.4	16.1	12.6
[ctc-Pt(NH ₃) ₂ (OH) ₂ Cl ₂] (4)	853	21.9	39.9	26.5
[ctc-Pt(en)(OAc) ₂ Cl ₂] (5)	1028	26.8	37.3	23.0

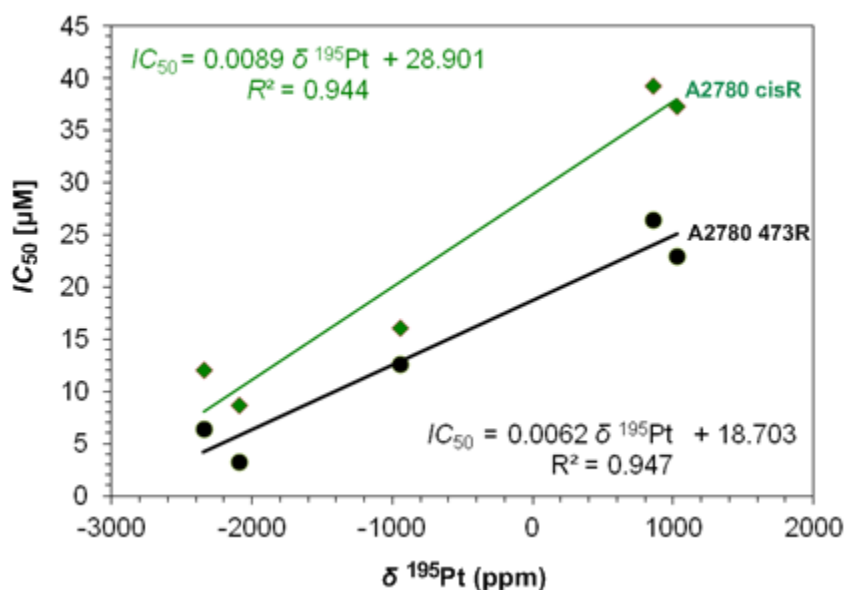
^a Λήφθηκαν από την αναφ. 1. ^b Λήφθηκαν από τις αναφορές. 2, 3-9.

Η συσχέτιση του *IC*₅₀ με τις $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ (Σχήμα 3.32) έδωσε μια πολύ καλή γραμμική σχέση (*IC*₅₀ έναντι των κυτταρικών σειρών A2780 ανθρώπινου όγκου των ωοθηκών).



Σχήμα 3.32 Διάγραμμα της γραμμικής συσχέτισης του IC_{50} με τις $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ για το δοκιμαστικό σύνολο αντικαρκινικών συμπλόκων του λευκοχρύσου (σύνολο Hambley) (IC_{50} έναντι των κυτταρικών σειρών A2780 ανθρώπινου όγκου των ωοθηκών).

Έξοχες γραμμικές σχέσεις προέκυψαν επίσης και από τις συσχετίσεις IC_{50} με τις $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ (IC_{50} έναντι των ανθρώπινων κυτταρικών σειρών A2780 *cis*R και A2780 473R όγκου των ωοθηκών) οι οποίες φαίνονται στο Σχήμα 3.33.



Σχήμα 3.33 Διαγράμματα των γραμμικών συσχετίσεων του IC_{50} με τις $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ για το δοκιμαστικό σύνολο των πέντε αντικαρκινικών ενώσεων του λευκοχρύσου (σύνολο Hambley).

Από τα διαγράμματα αυτά προκύπτει ότι η μετατόπιση του $\delta^{195}\text{Pt}$ προς υψηλότερα πεδία (αύξηση της προστασίας του κεντρικού ατόμου του Pt) στα αντικαρκινικά σύμπλοκα του λευκοχρόσου του συνόλου του Hambley έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερες τιμές IC_{50} και συνεπώς υψηλότερη κυτταροτοξικότητα για όλες τις κυτταρικές σειρές που χρησιμοποιήθηκαν. Σύμφωνα με τη γραμμική σχέση η υψηλότερη κυτταροτοξικότητα θα μπορούσε να επιτευχθεί με το σχεδιασμό συμπλόκων του Pt(II) με $\delta^{195}\text{Pt}$ γύρω στα -2600 ppm. Με το μοντέλο QSAR που αναπτύχθηκε έγινε πρόβλεψη της κυτταροτοξικότητας μιας σειράς αντικαρκινικών συμπλόκων του τύπου *cis*-[Pt(Am)₂Cl₂]. Τα αποτελέσματα δίνονται στον Πίνακα 3.26.

Πίνακας 3.26. Οι τιμές IC_{50} (έναντι των ανθρωπινων κυτταρικών σειρών με A2780 όγκο των ωοθηκών) που προβλέπονται από την εφαρμογή του μοντέλου QSAR που αναπτύχθηκε για το δοκιμαστικό σύνολο Hambley για μια σειρά αντικαρκινικών συμπλόκων του τύπου *cis*-[Pt(Am)₂Cl₂].

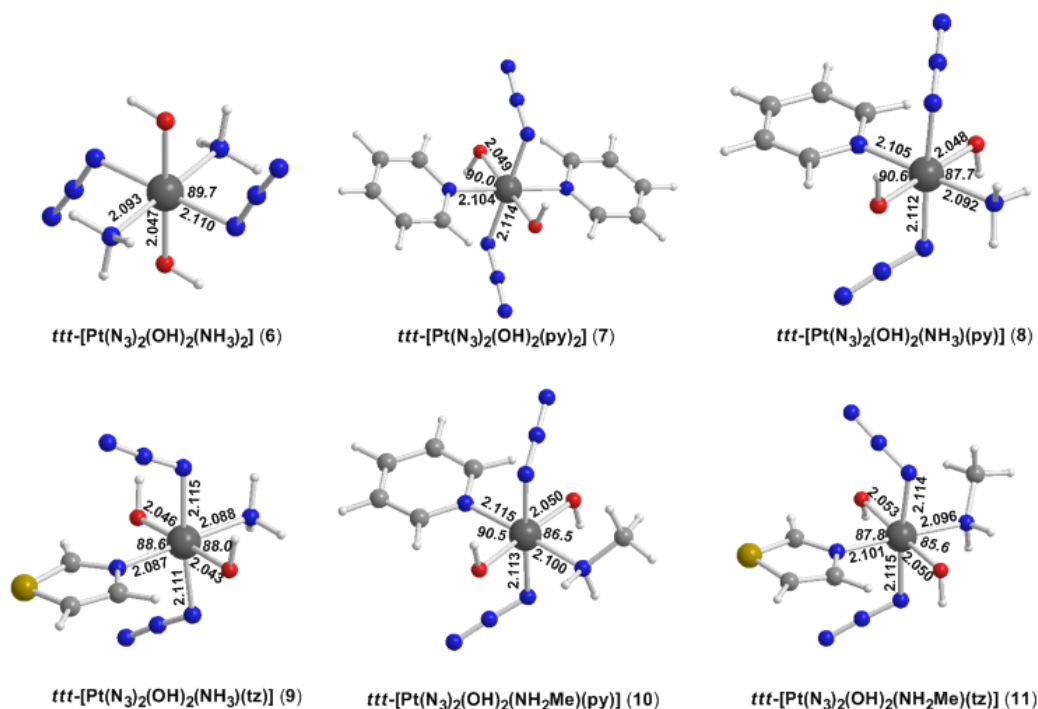
Ένωση	$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}^{\text{a}}$	IC_{50} [μM] (A2780)
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂]	-2090	3.5
<i>cis</i> -[Pt(pyridine) ₂ Cl ₂]	-1998	4.1
<i>cis</i> -[Pt(2-methyl-pyridine) ₂ Cl ₂]	-2021	3.9
<i>cis</i> -[Pt(2-chloro-pyridine) ₂ Cl ₂]	-1256 ^b	9.0
[Pt(ethylenediamine)Cl ₂]	-2345	1.7
[Pt(2-(2-aminoethylamino)ethanol)Cl ₂]	-2360	1.6
[Pt(N,N'-dimethylethylenediamine)Cl ₂]	-2433	1.2
[Pt(1,2-DACH)Cl(Gua)] ^{+ c}	-2519	0.6
[Pt(o-phenylenediamine)Cl ₂]	-2124 ^b	3.2
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Br ₂]	-2459	1.0
<i>cis</i> -[Pt(pyrrolidine) ₂ Cl ₂]	-2150 ^b	3.0
<i>cis</i> -[Pt(2-pyrimidinamine) ₂ Cl ₂]	-1822 ^b	5.2
[Pt(bipyridine)Cl ₂]	-2241 ^b	2.4
[Pt(phenantroline)Cl ₂]	-2183 ^b	2.8
<i>cis</i> -[Pt(Am) ₂ X ₂] ?	→ -2605	→ 0.0005

^a Λήφθηκαν από τις αναφορές 3, 4, 6, 10-17. ^b Οι χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E)/PCM (Αναφ. 18). ^c 1,2-DACH = 1,2-διαμνοκυκλοεξανιο, Gua = Γουανίνη.

Από τον Πίνακα 3.26 προκύπτει ότι το σύμπλοκο *cis*-[Pt(1,2-DACH)Cl(Gua)]⁺ χαρακτηρίζεται από τη μικρότερη τιμή IC_{50} και συνεπώς αναμένεται να ασκεί μεγαλύτερη κυταροτοξικότητα. Επί πλέον για να σχεδιάσουμε ένα *cis*-[Pt(Am)₂Cl₂] σύμπλοκο με την υψηλότερη δυνατή κυταροτοξικότητα θα πρέπει να επιλεγεί αμινο-υποκαταστάτης ή αποχωρών υποκαταστάτης X (ή και οι δύο) που να είναι οι ισχυρότερες βάσεις κατά Lewis ώστε να επιτευχθούν χημικές μετατοπίσεις δ ¹⁹⁵Pt γύρω στα -2600 ppm.

3.4.2. Το δοκιμαστικό σύνολο φωτοενεργοποιούμενων αντικαρκινικών διαζιδο συμπλόκων του Pt(IV)

Το δεύτερο δοκιμαστικό σύνολο είναι ένα ομοιογενές σύνολο διαζιδο συμπλόκων του Pt(IV) με γενικό τύπο *ttt*-[Pt(OH)₂(N₃)₂(L')(L'')] (L' = L'' = NH₃ (**6**), py (**7**); L' = NH₃, L'' = py (**8**) ή thiazole (tz) (**9**); L' = MeNH₂, L'' = py (**10**) ή tz (**11**)), που αναφέρεται σε πρόσφατη δημοσίευση από τον Sadler και τους συνεργάτες του¹⁹. Οι βελτιστοποιημένες γεωμετρίες των διαζιδο συμπλόκων του Pt(IV) που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31G(d,p)(E)/PCM δίνονται στο Σχήμα 3.34.



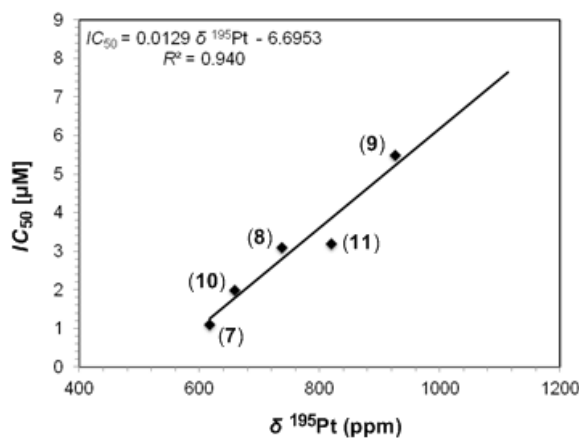
Σχήμα 3.34 Οι γεωμετρίες ισορροπίας των διαζιδο συμπλόκων του Pt(IV) που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31G(d,p)(E)/PCM.

Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM και οι μισές ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις, IC_{50} (IC_{50} έναντι των κυτταρικών σειρών A2780) δίνονται στον Πίνακα 3.27. Για το σύμπλοκο **6** η τιμή του IC_{50} [μM] δεν είναι διαθέσιμη. Το διάγραμμα της συσχέτισης IC_{50} με τις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ (IC_{50} έναντι των κυτταρικών σειρών με A2780/UVA όγκο) απεικονίζεται στο Σχήμα 3.35.

Πίνακας 3.27. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ και μέγιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (IC_{50}) για το δοκιμαστικό σύνολο των αντικαρκινικών διαζιδο συμπλόκων του Pt(IV).

Ένωση	$\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}^{\text{b}}$	Σχετικό σφάλμα	$IC_{50}[\mu\text{M}]$ A2780/UVA) ^c
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃) ₂] (6)	922 (856)	858	64 (2)	-
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (Py) ₂] (7)	845 (617)	942	97 (325)	1.1
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(py)] (8)	865 (737)	913	48 (176)	3.1
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(tz)] (9)	1005 (926)			5.5
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₂ Me)(py)] (10)	796 (659)	889	93 (230)	2.0
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₂ Me)(tz)] (11)	950 (819)	907	43 (88)	3.5

^a Υπολογίστηκαν με τα πρωτόκολλα PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E)/PCM (BS = 6-31+G(d) or 6-31G(d,p) (οι τιμές στις παρενθέσεις) σε υδατικό διάλυμα και με πρότυπο αναφοράς το K₂[PtCl₆]. Λήφθηκαν από την αναφ. 20. ^c Λήφθηκαν από την αναφ. 19.



Σχήμα 3.35 Διάγραμμα γραμμικής συσχέτισης του IC_{50} με τις $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ για τα μικτά-άμινο-διαζιδο σύμπλοκα του Pt(IV) (IC_{50} έναντι των ανθρώπινων κυτταρικών σειρών με A2780/UVA όγκο των ωοθηκών).

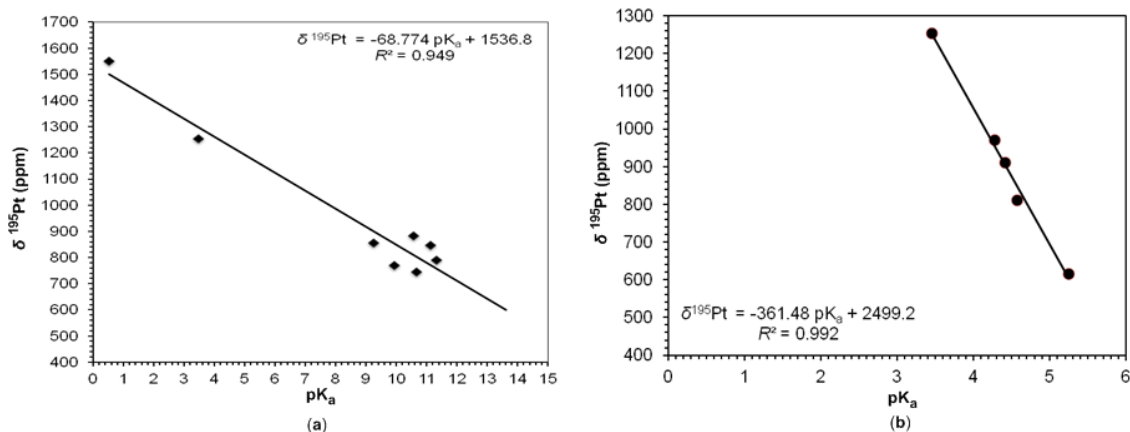
Το Σχήμα 3.35 δείχνει ότι η κυταροτοξικότητα των διαζιδο συμπλόκων του Pt(IV) αυξάνει όταν αυξάνεται η προστασία του κεντρικού ατόμου του λευκοχρύσου. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η αύξηση της προστασίας του κεντρικού ατόμου του λευκοχρύσου θα μπορούσε να επιτευχθεί με την επιλογή ως φορείς υποκαταστάτες αμίνης με υψηλότερη δυνατή βασικότητα κατά Lewis ή αντικαθιστώντας τους αξονικούς υδροξίδο υποκαταστάτες με ισχυρότερους σ δότες. Εφαρμόζοντας το μοντέλο QSAR που αναπτύχθηκε για το δοκιμαστικό σύνολο των διαζιδο-Pt(IV) συμπλόκων σε μια σειρά επιλεγμένων διαζιδο συμπλόκων του Pt(IV), των οποίων η κυταροτοξικότητα δεν έχει αποτιμηθεί, προβλέφθηκαν οι τιμές του IC_{50} έναντι των κυτταρικών σειρών με A2780/UVA ανθρώπινο όγκο στις ωοθήκες που δίνονται στον πίνακα 3.28. Στον πίνακα 3.28 δίνονται επίσης οι τιμές του pK_a των αμινο-υποκαταστατών.²¹

Πίνακας 3.28. Χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt (σε ppm) για επιλεγμένα φωτοενεργοποιούμενα αντικαρκινικά διαζιδο-Pt(IV) σύμπλοκα (πρότυπο αναφοράς το $\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$, $\sigma^{\text{iso}} = -1224$ ppm) που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM και οι προβλεφθείσες τιμές του IC_{50} [μM] (έναντι των κυτταρικών σειρών με όγκο A2780/UVA) καθώς και οι τιμές του pK_a των αμινών (Am) που χρησιμοποιήθηκαν.

Ένωση	$\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$	IC_{50} [μM]	pK_a (Am) ^a
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃) ₂]	837	4.2	9.245
<i>ct</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (ethylenediamine)]	770	3.2	9.928
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (cyclohexylamine) ₂]	885	4.8	10.567
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (methylamine) ₂]	745	3.0	10.66
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (piperidine) ₂]	848	4.3	11.125
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (pyrrolidine) ₂]	792	3.6	11.305
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (2-chloro-pyridine) ₂]	1552	13.3	0.5
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (2-pyrimidinamine) ₂]	1254	9.5	3.45
<i>ct</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (phenantroline)]	972	5.8	4.27
<i>ct</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (bipyridine)]	911	5.1	4.34
<i>ct</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (o-phenylenediamine)]	811	3.8	4.57
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (pyridine) ₂]	617	1.1	5.23

^a Λήφθηκαν από την αναφ. 21.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η συσχέτιση των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με το pK_a των υποκαταστατών Am που χρησιμοποιήθηκαν ως φορείς για το υποσύνολο 8 διαζιδο συμπλόκων του Pt(IV) με κυκλικές και άκυκλες αμίνες με υψηλές τιμές pK_a η καλή γραμμική συσχέτιση φαίνεται στο Σχήμα 3.36a, ενώ για το υποσύνολο 5 διαζιδο συμπλόκων του Pt(IV) που φέρουν αρωματικούς αμινο-υποκαταστάτες με χαμηλές τιμές pK_a η καλή γραμμική συσχέτιση φαίνεται στο Σχήμα 3.36b.



Σχήμα 3.36 Γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ και το pK_a των αμινο-υποκαταστατών για το υποσύνολο των διαζιδο συμπλόκων του Pt(IV) που φέρουν άκυκλους και κυκλικούς υποκαταστάτες Am με υψηλές τιμές pK_a (a) και για το υποσύνολο των διαζιδο συμπλόκων του Pt(IV) που φέρουν αρωματικούς υποκαταστάτες Am με χαμηλές τιμές pK_a (b).

Η απόκλιση του δεύτερου υποσυνόλου των διαζιδο συμπλόκων του Pt(IV) που φέρουν αρωματικούς υποκαταστάτες Am ως φορείς από τη γραμμική σχέση που ακολουθεί το υποσύνολο των διαζιδο συμπλόκων του Pt(IV) που φέρουν άκυκλους και κυκλικούς Am υποκαταστάτες ως φορείς θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι οι χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ επηρεάζονται έντονα από το “συνήθη” κώνο αποπροστασίας των αρωματικών Am.

3.4.3. Το δοκιμαστικό σύνολο αντικαρκινικών φαρμάκων του τύπου *cis*-Pt(Am)₂Cl₂

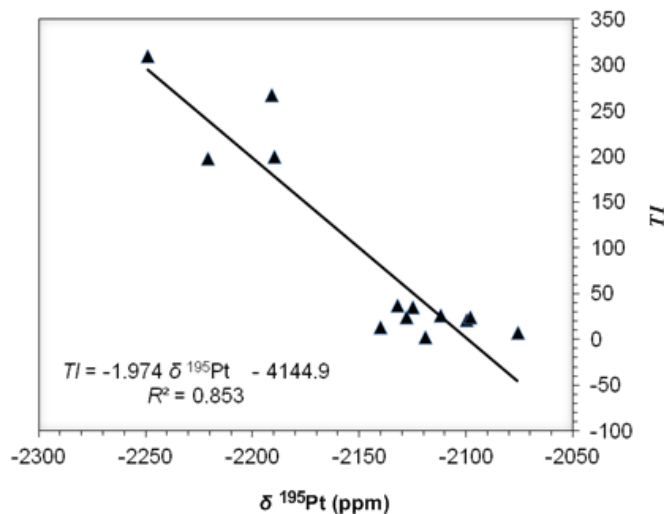
Το απλό μοντέλο QSAR μιας παραμέτρου εφαρμόστηκε επίσης σε ένα δοκιμαστικό σύνολο 13 αντικαρκινικών συμπλόκων του Pt(II) με γενικό τύπο *cis*-Pt(Am)₂Cl₂ (Πίνακας 3.29)^{22,23-25}.

Πίνακας 3.29. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ και ο θεραπευτικός δείκτης (TI) έναντι του όγκου ADJ/PC6 για ένα δοκιμαστικό σύνολο 13 αντικαρκινικών συμπλόκων του τύπου *cis*-Pt(Am)₂Cl₂.

Ένωση	$\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}^{\text{a}}$	TI ^b
<i>cis</i> -[(NH ₃) ₂ PtCl ₂]	-2076	8.1
<i>cis</i> -[(Me ₂ NH) ₂ PtCl ₂]	-2128	25
<i>cis</i> -[(cyclo-C ₅ H ₉ NH ₂)(NH ₃)PtCl ₂]	-2100	22
<i>cis</i> -[(cyclo-C ₃ H ₅ NH ₂) ₂ PtCl ₂]	-2098	24.6
<i>cis</i> -[(cyclo-C ₄ H ₇ NH ₂) ₂ PtCl ₂]	-2249	310
<i>cis</i> -[(cyclo-C ₅ H ₉ NH ₂) ₂ PtCl ₂]	-2190	200
<i>cis</i> -[(cyclo-C ₆ H ₁₁ NH ₂) ₂ PtCl ₂]	-2191	267
<i>cis</i> -[(cyclo-C ₇ H ₁₃ NH ₂) ₂ PtCl ₂]	-2125	35
<i>cis</i> -[(cyclo-C ₈ H ₁₅ NH ₂) ₂ PtCl ₂]	-2119	2.9
<i>cis</i> -[(i-PrNH ₂) ₂ PtCl ₂]	-2132	37
<i>cis</i> -[(i-BuNH ₂) ₂ PtCl ₂]	-2140	13.4
<i>cis</i> -[(i-AmNH ₂) ₂ PtCl ₂]	-2221	198.2
<i>cis</i> -[(2-NH ₂ -C ₆ H ₁₃) ₂ PtCl ₂]	-2112	26.5

^a Λήφθηκαν από την αναφ. 18. ^b Λήφθηκαν από τις αναφς. 22, 23-25.

Το διάγραμμα TI έναντι $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ (TI = ο θεραπευτικός δείκτης έναντι του κυτταρικού νεοπλάσματος με όγκο ADJ/PC6) απεικονίζεται στο Σχήμα 3.37²³⁻²⁵.



Σχήμα 3.37 Το διάγραμμα TI έναντι $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ για ένα σύνολο 13 αντικαρκινικών ενώσεων με γενικό τύπο *cis*-Pt(Am)₂Cl₂¹⁹.

Το Σχήμα 3.37 δείχνει ότι, για τα αντικαρκινικά σύμπλοκα με γενικό τύπο *cis*-Pt(Am)₂Cl₂, μια μετατόπιση των χημικών μετατοπίσεων δ¹⁹⁵Pt προς υψηλότερα πεδία έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερες τιμές *TI* και συνεπώς υψηλότερη ειλεκτικότητα μιας ένωσης ως αντικαρκινικό φάρμακο. Η καλή γραμμική σχέση δείχνει ότι αυξάνοντας την ποσότητα στο κεντρικό μέταλλο του Pt(II) αυξάνονται οι τιμές του *TI*. Έτσι νέα σύμπλοκα με γενικό τύπο *cis*-Pt(Am)₂Cl₂ που παρουσιάζουν υψηλότερη ειλεκτικότητα θα μπορούσαν να σχεδιαστούν με τη χρήση ως φορέων ισχυρότερων δοτών (πιο βασικών) υποκαταστατών Am.

3.4.4. Το δοκιμαστικό σύνολο αντικαρκινικών συμπλόκων του τύπου [PtCl₂(NH₃)(piv)] και [PtCl₂(piv)₂]

Το μοντέλο QSAR μιας μόνο παραμέτρου έδωσε πολύ καλές γραμμικές σχέσεις για ένα δοκιμαστικό σύνολο τεσσάρων συμπλόκων του Pt(II), το οποίο παρουσιάστηκε πολύ πρόσφατα από τους Sinisi *et al.*²⁶. Το σύνολο αυτό περιλαμβάνει σύμπλοκα του Pt(II) με πιβαλαμίδιο (piv) ως υποκαταστάτη Z-HN=C(t-Bu)NH₂, και έχουν τους τύπους *cis*-PtCl₂(NH₃){Z-HN=C(t-Bu)NH₂}] (**12**), *trans*-[PtCl₂(NH₃){Z-HN=C(t-Bu)NH₂}] (**13**), *cis*-PtCl₂{Z-HN=C(t-Bu)NH₂}₂] (**14**) and *trans*-[PtCl₂(NH₃){Z-HN=C(t-Bu)NH₂}₂] (**15**). Οι χημικές μετατοπίσεις δ_{exptl}¹⁹⁵Pt και οι μισές ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις, IC₅₀ (IC₅₀ έναντι των κυτταρικών σειρών με όγκο MCF-5, A375, HCT-15 και LoVo) για τα προαναφερθέντα αντικαρκινικά σύμπλοκα του Pt(II) δίνονται στους Πίνακες 3.30 και 3.31. Τα διαγράμματα συσχέτισης IC₅₀ έναντι δ_{exptl}¹⁹⁵Pt (IC₅₀ έναντι διαφόρων κυτταρικών σειρών με όγκο) απεικονίζονται στο Σχήμα 3.38.

Πίνακας 3.30. Χημικές μετατοπίσεις ¹⁹⁵Pt (ppm) και οι μέγιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις IC₅₀ (IC₅₀ έναντι των κυτταρικών σειρών με όγκο MCF-5, A375, HCT-15 και LoVo) για το δοκιμαστικό σύνολο 4 αντικαρκινικών συμπλόκων του Pt(II).

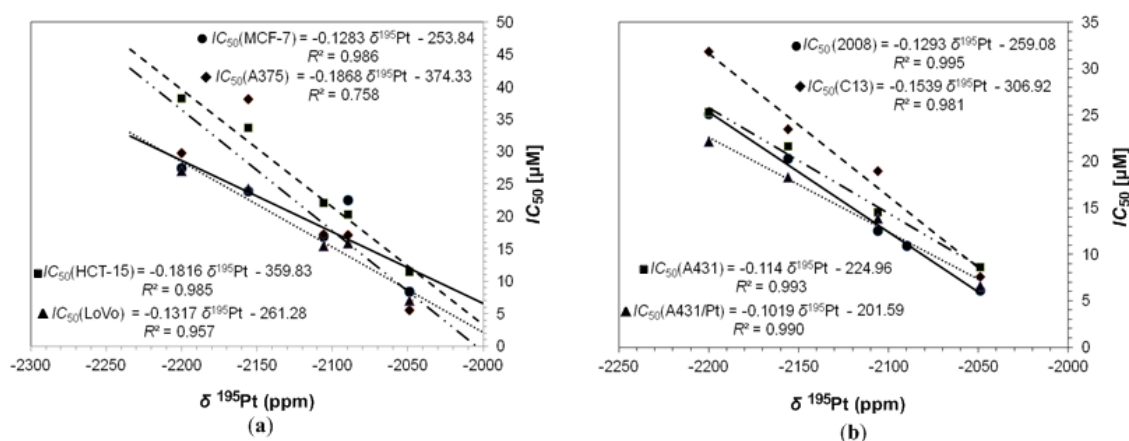
Ένωση	δ _{exptl} ¹⁹⁵ Pt	IC ₅₀ (μM)			
		MCF-7	A375	HCT-15	LoVo
<i>cis</i> -[PtCl ₂ (NH ₃)(pivaloamidine)]	-2106	18.25±1.24	17.26±2.41	16.98±2.21	15.55±1.38
<i>trans</i> -[PtCl ₂ (NH ₃)(pivaloamidine)]	-2049	7.15±1.27	7.54±1.87	11.51±1.75	7.12±2.12
<i>cis</i> -[PtCl ₂ (pivaloamidine) ₂]	-2156	24.97±1.05	39.25±1.05	35.14±1.43	24.34±2.00
<i>trans</i> -[PtCl ₂ (pivaloamidine) ₂]	-2200	23.86±3.63	27.12±2.74	36.33±1.93	27.05±1.64

^a Λήφθηκαν από την αναφ. 26.

Πίνακας 3.31. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ και το προφίλ της διασταυρούμενης αντοχής σε κύτταρα με καρκίνο των ωοθηκών και καρκίνο στον αυχένα για ένα σύνολο 4 αντικαρκινικών συμπλόκων του Pt(II).^a

Ένωση	$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$	IC_{50} (μM)			
		2008	C13	A431	A431/Pt
<i>cis</i> -[PtCl ₂ (NH ₃)(pivaloamidine)]	-2106	12.56±2.76	20.57±1.55	11.32±3.26	10.25±3.63
<i>trans</i> -[PtCl ₂ (NH ₃)(pivaloamidine)]	-2049	6.11±2.09	7.61±1.25	8.65±2.46	6.64±1.42
<i>cis</i> -[PtCl ₂ (pivaloamidine) ₂]	-2156	22.34±1.97	23.54±2.14	23.47±1.83	20.25±1.94
<i>trans</i> -[PtCl ₂ (pivaloamidine) ₂]	-2200	25.11±2.32	31.85±1.80	25.38±1.03	22.16±2.35

^a Λήφθηκαν από την αναφ. 26.

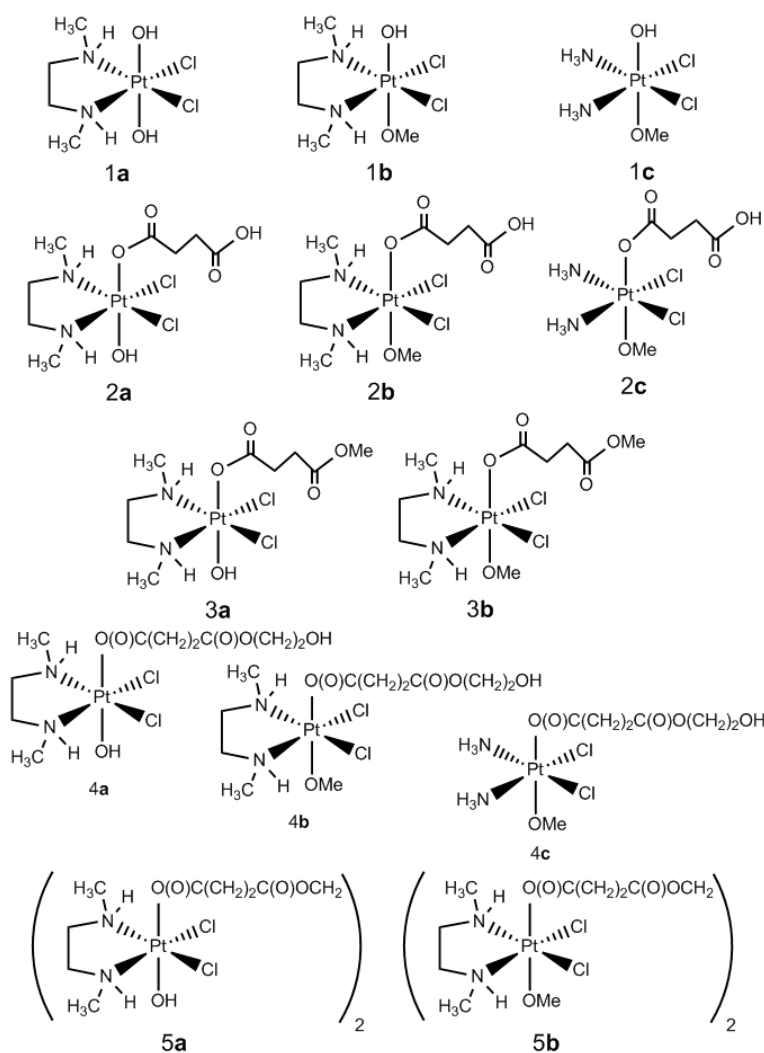


Σχήμα 3.38 Διαγράμματα των γραμμικών συσχετίσεων του IC_{50} με το $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ για ένα δοκιμαστικό σύνολο 4 αντικαρκινικών συμπλόκων του λευκοχρύσου(II) για ένα κατάλογο ανθρωπίνων κυτταρικών σειρών με καρκίνο (a) και τα προφίλ διασταυρούμενης αντοχής σε κύτταρα με καρκίνο των ωοθηκών και με καρκίνο στον αυχένα (b)²⁶.

Το Σχήμα 3.38 δείχνει ότι, για τα αντικαρκινικά σύμπλοκα του Pt(II), η μετατόπιση του $\delta^{195}\text{Pt}$ προς χαμηλότερα πεδία (αύξηση της αποπροστασίας) έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερες τιμές IC_{50} και συνεπώς υψηλότερη κυτταροτοξικότητα για όλες τις κυτταρικές σειρές που χρησιμοποιήθηκαν. Σύμφωνα με τις γραμμικές αυτές σχέσεις προβλέπονται για το δείκτη $IC_{50}[\mu\text{M}]$ του *cisplatin* οι τιμές 14.31, 16.08, 19.71 και 13.97 έναντι των κυτταρικών σειρών με όγκο MCF-7, A375, HCT-15 και LoVo αντίστοιχα σε πλήρη συμφωνία με τα πειραματικά δεδομένα (Πίνακας 3.31)²⁶.

3.4.5. Το δοκιμαστικό σύνολο των ασύμμετρων μονο- και διπυρηνικών συμπλόκων του λευκοχρόσου(IV) που μελετήθηκαν από τον Kerpler και τους συνεργάτες του

Το μοντέλο QSAR μιας παραμέτρου εφαρμόστηκε επίσης σ' ένα δοκιμαστικό σύνολο 13 αντικαρκινικών ασύμμετρων μονο- και διπυρηνικών συμπλόκων του λευκοχρόσου(IV) (Σχήμα 3.39) που μελετήθηκαν από τον Kerpler και τους συνεργάτες του²⁷.



Σχήμα 3.39 Οι χημικές δομές των ασύμμετρων μονο- και διπυρηνικών συμπλόκων του λευκοχρόσου(IV) που μελετήθηκαν από την ομάδα του Kerpler.

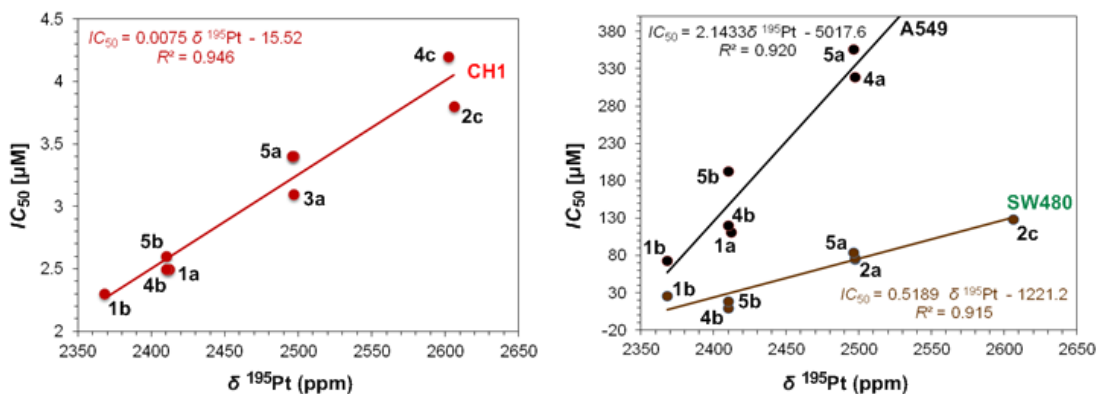
Οι $\delta_{\text{expl}}^{195}\text{Pt}$ και οι μισές ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις IC_{50} (IC_{50} έναντι τριών ανθρώπινων κυτταρικών σειρών με όγκο A549, SW480 and CH1) για τις παραπάνω αντικαρκινικές ενώσεις του Pt(IV) δίνονται στο Πίνακα 3.32.

Πίνακας 3.32. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ και οι μέγιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (IC_{50}) για το δοκιμαστικό σύνολο των 13 αντικαρκινικών συμπλόκων του Pt(IV).^a με γενικό τύπο $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{OMe})(\text{OCOR})$, $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{OH})(\text{OMe})$, $\text{Pt}(\text{N},\text{N}-\text{Me}_2\text{en})\text{Cl}_2(\text{OCOR})(\text{OMe})$ και $\text{Pt}(\text{N},\text{N}-\text{Me}_2\text{en})\text{Cl}_2(\text{OCOR})(\text{OH})$.

Ένωση	$\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$	IC_{50}		
		CH1	A549	SW480
(OC-6-54)-Dichlorido(N,N-dimethylethane-1,2--diamine)dihydroxidoplatinum(IV), 1a	2412	3.3±1.4	111±15	115±10
(OC-6-54)-Dichlorido(N,N-dimethylethane-1,2--diamine)hydroxidomethoxidoplatinum(IV), 1b	2368	2.5±0.2	73±3	40±14
(OC-6-44)-Diaminedichloridohydroxidomethoxidoplatinum(IV), 1c	2559	0.61±0.10	33±2	3.9±1.0
(OC-6-54)-(3-Carboxypropanoato)dichlorido(N,N-dimethylethane-1,2-diamine)hydroxidoplatinum(IV), 2a	2497	8.4±1	145±39	75±13
(OC-6-54)-(3-Carboxypropanoato)dichlorido(N,N-dimethylethane-1,2-diamine)methoxidoplatinum(IV), 2b	2379	12±2	>250	135±28
(OC-6-44)-Diamine(3-Carboxypropanoato)dichloridomethoxidoplatinum(IV), 2c	2606	3.8±1.5	220±27	129±19
(OC-6-54)- Dichlorido(N,N-dimethylethane-1,2-diamine)hydroxido(4-methoxy-4-oxobutanoato)platinum(IV), 3a	2497	3.1±0.9	488±12	8.4±1.1
(OC-6-54)- Dichlorido(N,N-dimethylethane-1,2-diamine)methoxido(4-methoxy-4-oxobutanoato)platinum(IV), 3b	2377	1.5±0.6	38±4	4.7±0.8
(OC-6-54)-Dichlorido(N,N-dimethylethane-1,2-diamine)hydroxido(4-(2-hydroxyethoxy)-4-oxobutanoato)platinum(IV), 4a	2497	3.4±1.2	319±54	77±22
(OC-6-54)-Dichlorido(N,N-dimethylethane-1,2-diamine)(4-(2-hydroxyethoxy)- 4-oxobutanoato)methoxidoplatinum(IV), 4b	2410	2.5±0.6	120±13	9.4±2.9
(OC-6-44)-Diaminedichlorido(4-(2-hydroxyethoxy)- 4-oxobutanoato)- 4-oxobutanoato)methoxidoplatinum(IV), 4c	2602	3.2±1.0	132±33	37±4
(OC-6-54)- μ -[4,4'-[Ethane-1,2-diylbis(oxy)]bis[dichlorido(N,N-dimethylethane-1,2--diamine)hydroxidoplatinum(IV), 5a	2496	6.2±2.8	356±27	84±10
(OC-6-54)- μ -[4,4'-[Ethane-1,2-diylbis(oxy)]bis[dichlorido(N,N-dimethylethane-1,2--diamine)methoxidoplatinum(IV), 5b	2410	2.3±0.3	193±74	19±3

^a Λήφθηκαν από την αναφ. 27.

Τα διαγράμματα της γραμμικής συσχέτισης του IC_{50} με το $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ (IC_{50} έναντι τριών ανθρώπινων κυτταρικών σειρών με όγκο A549, SW480 and CH1) απεικονίζονται στο Σχήμα 3.40.

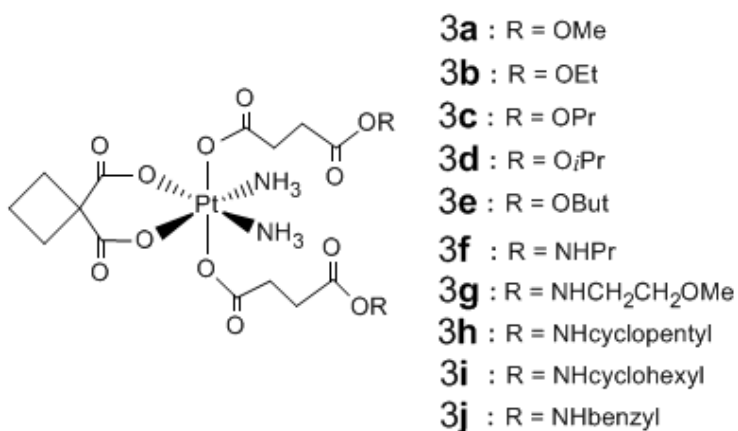


Σχήμα 3.40 Διαγράμματα της γραμμικής συσχέτισης του IC_{50} με το $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ (IC_{50} έναντι τριών ανθρώπινων κυτταρικών σειρών με όγκο A549, SW480 και CH1) για το δοκιμαστικό σύνολο 13 αντικαρκινικών ενώσεων του Pt(IV).

Για όλες τις κυτταρικές σειρές προέκυψαν πολύ καλές γραμμικές σχέσεις για ένα υποσύνολο 9 ενώσεων (τα σύμπλοκα **1c**, **2a**, **2b** και **3b** έχουν αποκλίνουσες τιμές) για την κυτταρική σειρά με όγκο CH1 ($IC_{50} = 0.0075 \delta^{195}\text{Pt} - 15.520$; $R^2 = 0.946$), για ένα υποσύνολο 6 ενώσεων (τα σύμπλοκα **1c**, **2a**, **2b**, **2c**, **3a** και **3b** δίνουν αποκλίνουσες τιμές) για την κυτταρική σειρά με όγκο A549 ($IC_{50} = 2.1433 \delta^{195}\text{Pt} - 5017.6$; $R^2 = 0.920$) και για ένα υποσύνολο 7 ενώσεων (τα σύμπλοκα **1a**, **1c**, **2a**, **2b**, **3b** και **4c** έχουν αποκλίνουσες τιμές) για την κυτταρική σειρά με όγκο SW480 ($IC_{50} = 0.5189 \delta^{195}\text{Pt} - 1221.2$; $R^2 = 0.915$). Οι παρατηρούμενες αποκλίσεις από τη γραμμικότητα θα μπορούσαν να αποδοθούν είτε στη χαμηλή ευαισθησία και στις δυσμενείς ιδιότητες χαλάρωσης (ανισοτροπία στη χημική μετατόπιση) οι οποίες κάνουν αδύνατη την απόκτηση ακριβών τιμών χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ NMR για τα μεγάλα μεγέθους αντικαρκινικά σύμπλοκα του Pt(IV), είτε στα μειονεκτήματα της in-vitro αποτίμησης των παραμέτρων κυταροτοξικότητας²⁸. Παρατηρήθηκε ότι η μετατόπιση των $\delta^{195}\text{Pt}$ NMR προς υψηλότερα πεδία (αύξηση της προστασίας) έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερες τιμές IC_{50} (υψηλότερη κυταροτοξικότητα) για όλες τις κυτταρικές σειρές που εξετάστηκαν.

3.4.6. Το δοκιμαστικό σύνολο των αντικαρκινικών τετρακαρβοξυλικών συμπλόκων του Pt(IV)

Το μοντέλο QSAR μιας παραμέτρου εφαρμόστηκε ακόμη σε ένα δοκιμαστικό σύνολο 10 τετρακαρβοξυλικών συμπλόκων του Pt(IV) (Σχήμα 3.41) που παρουσιάζουν υψηλή κυτταροτοξικότητα². Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$, ο $\log k_w$, και οι μισές ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις IC_{50} (IC_{50} έναντι της κυτταρικής σειράς με όγκο CH1) για τα σύμπλοκα αυτά (θεωρούνται ως προφάρμακα του *carboplatin*) δίνονται στον Πίνακα 3.33.



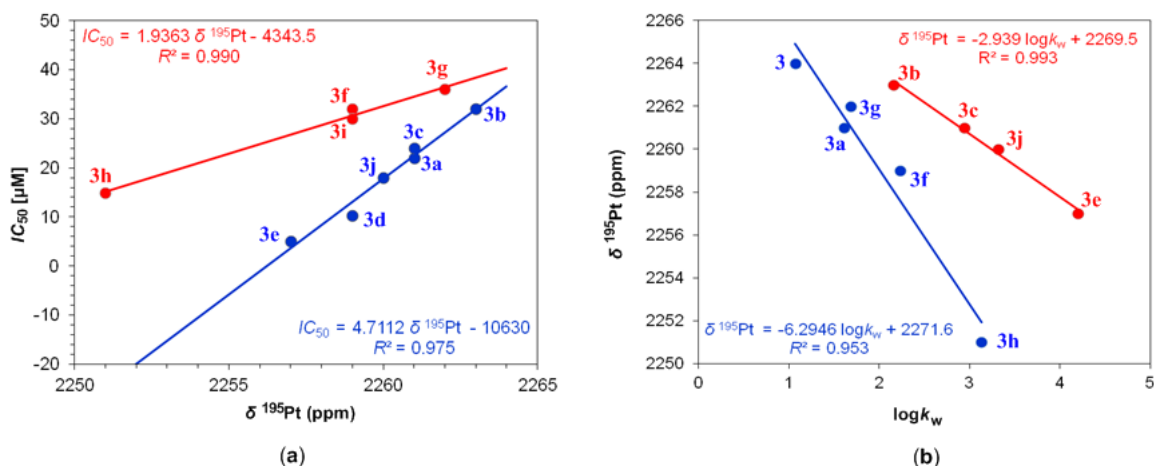
Σχήμα 3.41 Οι χημικές δομές των τετρακαρβοξυλικών συμπλόκων του Pt(IV).

Πίνακας 3.33. Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ και οι μέγιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις IC_{50} (IC_{50} έναντι της κυτταρικής σειράς με όγκο CH1) για ένα ομοιογενές σύνολο 10 τετρακαρβοξυλικών συμπλόκων του Pt(IV) (προφάρμακα του carboplatin).^a

Ένωση	$\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$	$\log k_w$	$IC_{50}/\text{CH1}$
(OC-6-33)-Diaminebis(cyclobutane-1,1-dicarboxylato)bis((4-methoxy)-4-oxobutanoato)platinum(IV), 3a	2261	1.61	32±10
(OC-6-33)-Diaminebis(cyclobutane-1,1-dicarboxylato)bis((4-ethoxy)-4-oxobutanoato)platinum(IV), 3b	2263	2.16	28±4
(OC-6-33)-Diaminebis(cyclobutane-1,1-dicarboxylato)bis((4-propyloxy)-4-oxobutanoato)platinum(IV), 3c	2261	2.94	24±5
(OC-6-33)-Diaminebis(cyclobutane-1,1-dicarboxylato)bis((4-(2-propyloxy)-4-oxobutanoato))platinum(IV), 3d	2259	2.71	8.6±1.7
(OC-6-33)-Diaminebis(cyclobutane-1,1-dicarboxylato)bis((4-butyloxy)-4-oxobutanoato))platinum(IV), 3e	2257	4.2	11±6
(OC-6-33)-Diaminebis(cyclobutane-1,1-dicarboxylato)bis((4-propylamino)-4-oxobutanoato))platinum(IV), 3f	2259	2.23	44±8
(OC-6-33)-Diaminebis(cyclobutane-1,1-dicarboxylato)bis((4-(2-methoxy)ethylamino)-4-oxobutanoato))platinum(IV), 3g	2262	1.68	62±26
(OC-6-33)-Diaminebis(cyclobutane-1,1-dicarboxylato)bis((4-cyclopentylamino)-4-oxobutanoato))platinum(IV), 3h	2251	3.13	15±5
(OC-6-33)-Diaminebis(cyclobutane-1,1-dicarboxylato)bis(4-cyclohexylamino)-4-oxobutanoato)platinum(IV), 3i	2259	3.67	28±2
(OC-6-33)-Diaminebis(cyclobutane-1,1-dicarboxylato)bis(4-benzylamino)-4-oxobutanoato)platinum(IV), 3j	2260	3.32	31±13

^a Λήφθηκαν από την αναφ. 2. ^b Υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31G(d,p)(E)/PCM σε DMF (ένωση αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, $\delta^{\text{iso}}^{195}\text{Pt} = -1600$ ppm).

Τα διαγράμματα της γραμμικής συσχέτισης του IC_{50} με τις $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ (IC_{50} έναντι της ανθρώπινης κυτταρικής σειράς με όγκο CH1) απεικονίζονται στο Σχήμα 3.42.



Σχήμα 3.42 Διαγράμματα των γραμμικών συσχετίσεων IC_{50} με $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ (a) και $\log k_w$ με $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ (b) για το δοκιμαστικό σύνολο 10 τετρακαρβοξυλικών συμπλόκων του Pt(IV).²

Πολύ καλές γραμμικές σχέσεις προέκυψαν για δυο δοκιμαστικά ομοιογενή υποσύνολα. Το πρώτο απ' αυτά περιλαμβάνει 6 σύμπλοκα, με υποκαταστάτες παράγωγα του εστέρα (σύμπλοκα 3a-e). Απροσδόκητα σ' αυτό το υποσύνολο ανήκει επίσης και το σύμπλοκο 3j, το οποίο είναι ένα άμιδο παράγωγο. Το δεύτερο υποσύνολο αποτελείται από 4 σύμπλοκα που περιέχουν ως υποκαταστάτες, τα άμιδο παράγωγα (σύμπλοκα 3f-i). Να σημειωθεί ότι οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη του μοντέλου QSAR υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM. Μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι η μετατόπιση των χημικών μετατοπίσεων ^{195}Pt προς υψηλότερα πεδία έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερες τιμές IC_{50} και συνεπώς υψηλότερη κυτταροτοξικότητα. Αξιοπρόσεχτη είναι επίσης η καλή γραμμική συσχέτιση $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με την λιποφιλικότητα, $\log k_w$ (Σχήμα 3.38b), μια σημαντική φυσικοχημική παράμετρο η οποία χαρακτηρίζει τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά των φαρμάκων. Ο Kerpler και οι συνεργάτες του²⁹ ερεύνησαν την κυτταροτοξικότητα των αντικαρκινικών συμπλόκων του Pt(IV) σε σχέση με την λιποφιλικότητα και το δυναμικό αναγωγής και έδειξαν ότι οι κυτταροτοξικές ιδιότητες των συμπλόκων του Pt(IV) με υποκαταστάτες παράγωγα του εστέρα συσχετίζονται καλά με την λιποφιλικότητα, όχι όμως και με τα δυναμικά αναγωγής. Η συσχέτιση των χημικών μετατοπίσεων $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με την λιποφιλικότητα δείχνει ότι οι $\delta^{195}\text{Pt}$ είναι ευαίσθητες στα φαινόμενα επιδιαλύτωσης, που

περιλαμβάνουν και τα φαινόμενα λιποφιλικότητας, και ως εκτούτου οι $\delta^{195}\text{Pt}$ αποτελούν έναν ισχυρό αυτόνομο περιγραφέα στην ανάπτυξη μοντέλων QSAR για τα αντικαρκινικά φάρμακα που βασίζονται στο λευκόχρυσο.

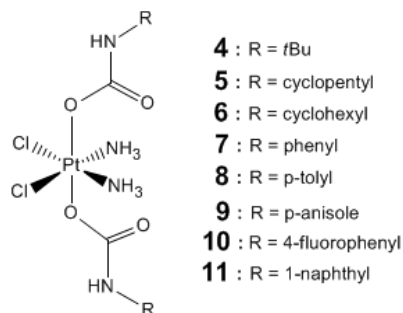
3.4.7. Το δοκιμαστικό σύνολο αντικαρκινικών συμπλόκων του τύπου *c,c,t*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{O}_2\text{CNHR})_2]$

Το τελευταίο δοκιμαστικό σύνολο στο οποίο εφαρμόστηκε το μοντέλο QSAR μιας παραμέτρου (το $\delta^{195}\text{Pt}$) περιλαμβάνει 8 σύμπλοκα του Pt(IV) με γενικό τύπο *c,c,t*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{O}_2\text{CNHR})_2]$ (Σχήμα 3.43). Το σύνολο αυτό των αντικαρκινικών συμπλόκων μελετήθηκε από τους Wilson και Lippard³⁰. Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$, τα δυναμικά αναγωγής της αναγωγής $\text{Pt}^{\text{IV}} \rightarrow \text{Pt}^{\text{II}}$, E_p έναντι Ag/AgCl και οι μισές ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (IC_{50}) για τα αντικαρκινικά καρβαμιδικά σύμπλοκα του Pt(IV) (Σχήμα 3.43) δίνονται στον Πίνακα 3.34.

Πίνακας 3.34. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ και οι μέγιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (IC_{50}) για δοκιμαστικό σύνολο 8 αντικαρκινικών συμπλόκων του Pt(IV) με γενικό τύπο *c,c,t*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{O}_2\text{CNHR})_2]$.^a

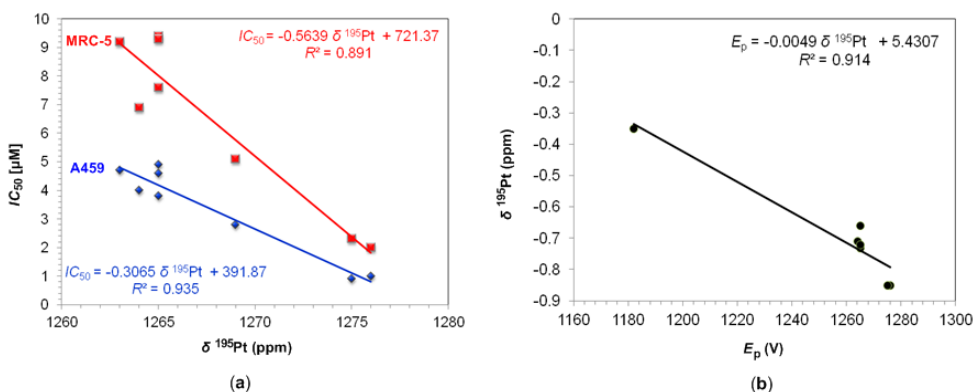
Ένωση	$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$	E_p , V vs. Ag/AgCl	IC_{50}	
			A549	MRC-5
<i>c,c,t</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2]$, 1	1028	-0.72	-	-
<i>c,c,t</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2]$, 2	1182	-0.35	-	-
<i>c,c,t</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2\{\text{O}_2\text{CNH}(\text{tBut})\}_2]$, 4	1276	-0.85	1.0±0.3	2.8±0.8
<i>c,c,t</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2\{\text{O}_2\text{CNH}(\text{cPent})\}_2]$, 5	1275	-0.85	0.6±0.3	2.3±0.7
<i>c,c,t</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2\{\text{O}_2\text{CNH}(\text{cHex})\}_2]$, 6	1276	-0.82	6.7±2.9	12.7±3.5
<i>c,c,t</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2\{\text{O}_2\text{CNH}(\text{Phenyl})\}_2]$, 7	1265	-0.73	6.7±2.1	16.0±6.6
<i>c,c,t</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2\{\text{O}_2\text{CNH}(\text{p-Tolyl})\}_2]$, 8	1264	-0.71	3.0±1.0	5.1±1.8
<i>c,c,t</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2\{\text{O}_2\text{CNH}(\text{p-anisole})\}_2]$, 9	1265	-0.72	5.3±2.5	9.3±3.2
<i>c,c,t</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2\{\text{O}_2\text{CNH}(\text{4-fluorophenyl})\}_2]$, 10	1265	-0.66	3.7±1.2	7.6±3.1
<i>c,c,t</i> - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2\{\text{O}_2\text{CNH}(\text{1-naphthyl})\}_2]$, 11	1269	-0.63	4.3±1.5	4.8±0.3

^a Λήφθηκαν από την αναφ. 30.



Σχήμα 3.43 Οι χημικές δομές των καρβαμιδικών συμπλόκων του Pt(IV).

Τα διαγράμματα των γραμμικών συσχετίσεων IC_{50} με το $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ (IC_{50} έναντι των ανθρώπινων κυτταρικών σειρών με όγκο A549 και MRC-5), δίνονται στο Σχήμα 3.44.



Σχήμα 3.44 Διαγράμματα των γραμμικών συσχετίσεων IC_{50} με $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ (a) και E_p με το $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ (b) για ένα σύνολο συμπλόκων του Pt(IV) με γενικό τύπο c,c,t - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{O}_2\text{CNHR})_2]$ ³⁰.

Οι καλές γραμμικές σχέσεις που προέκυψαν για τις ανθρώπινες κυτταρικές σειρές με όγκο A549 και MRC-5 δείχνουν ότι η μετατόπιση των $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ προς χαμηλότερα πεδία των c,c,t - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{O}_2\text{CNHR})_2]$ συμπλόκων οδηγεί σε χαμηλότερες τιμές IC_{50} (υψηλότερη κυταροτοξικότητα). Αναμένεται το φαινόμενο της αποπροστασίας να σχετίζεται με τα δυναμικά αναγωγής της αναγωγής $\text{Pt}^{\text{IV}} \rightarrow \text{Pt}^{\text{II}}$ το οποίο συνεπώς επηρεάζει την κυταροτοξικότητα. Πράγματι το $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ των c,c,t - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{O}_2\text{CNHR})_2]$ συμπλόκων σχετίζεται γραμμικά με τα δυναμικά αναγωγής, E_p (Σχήμα 3.44b). Παρατηρήθηκε ότι αύξηση της αποπροστασίας στο κεντρικό άτομο του Pt(IV) αυξάνει το δυναμικό αναγωγής των συμπλόκων. Σημειώστε ότι το σύμπλοκο c,c,t - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2]$ με την υψηλότερη προστασία του Pt(IV) είναι το πιο εύκολα αναγόμενο σύμπλοκο του Pt(IV) της συγκεκριμένης σειράς συμπλόκων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hall, M. D.; Amjadi, S.; Zhang, M.; Beale, P. J.; Hambley, T. W. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 1614.
2. Varbanov, H. P.; Valiahdi, S. M.; Kowol, C. R.; Jakupec, M. A.; Galanski, M.; Keppler, B. K. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 14404.
3. Priqueler, J. R. L.; Butler, I. S.; Rochon, F. D. *Applied Spectroscopy Reviews* **2006**, *41*, 185.
4. Pregosin, P. S. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *44*, 247.
5. Gabano, E.; Marengo, E.; Bobba, M.; Robotti, E.; Cassino, C.; Botta, M.; Osella, D. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2158.
6. Still, B. M.; Anil Kumar, P. G.; Aldrich-Wright, J. R.; Price, W. S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 665.
7. Rochon, F. D.; Buculei, V. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 2040.
8. Khokhar, A. R.; Deng, Y.; Al-Baker, S.; Yoshida, M.; Siddik, Z. H. *J. Inorg. Biochem.* **1993**, *51*, 677.
9. Khokhar, A. R.; Deng, Y.; Kido, Y.; Siddik, Z. H. *J. Inorg. Biochem.* **1993**, *50*, 79.
10. Kerrison, S. J. S.; Sadler, P. J. *Inorg. Chim. Acta* **1985**, *104*, 197.
11. Fanizzi, F. P.; Intini, F. P.; Maresca, L.; Natile, G.; Uccello-Barretta, G. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 29.
12. Tessier, C.; Rochon, F. D. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *295*, 25 (και αναφορές σε αυτό το σημείο).
13. Rochon, F. D.; Doyon, M.; Butler, I. S. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 2717 (και αναφορές σε αυτό το σημείο).
14. Hoeschele, J. D.; Farrell, N.; Turner, W. R.; Rithner, C. D. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 4106.
15. Vollano, J. F.; Al-Baker, S.; Dabrowiak, J. C.; Schurig, I. E. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 716.
16. Gibson, D.; Binyamin, I.; Haj, M.; Ringel, I.; Ramu, A.; Katzhendler, J. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 823.
17. Ren, S.; Cai, L.; Segal, B. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1413.
18. Tsipis, A. C.; Karapetsas, I. N. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 5409.

19. Zhao, Y.; Woods, J. A.; Farrer, N. J.; Robinson, K. S.; Pracharova, J.; Kasparkova, J.; Novakova, O.; Li, H.; Salassa, L.; Pizarro, A. M.; Clarkson, G. J.; Song, L.; Brabec, V.; Sadler, P. J. *Eur. Chem. J.* **2013**, *19*, 9578.
20. Farrer, N. J.; Gierth, P.; Sadler, P. J. *Eur. Chem. J.* **2011**, *17*, 12059.
21. Harris, D. C. Quantitative Chemical Analysis, APENDIX G: Acid Dissociation Constants, Freeman, W. H. and Company, New York, 7th ed., **2007**; AP11-AP19.
22. Cleare, M. J.; Hoeschele, J. D. *Bioinorg. Chem.* **1973**, *2*, 187.
23. Connors, T. A.; Jones, M.; Ross, W. C. J.; Braddock, P. D.; Khokkar, A. R.; Tobe, M. L. *Chem.-Biol. Interactions* **1975**, *2*, 415.
24. Braddock, P. D.; Connors, T. A.; Jones, M.; Khokkar, A. R.; Meizack, D. H.; Tobe, M. L. *Chem.-Biol. Interactions* **1975**, *11*, 145.
25. Stetsenko, A. I.; Presnov, M. A.; Konovalova, M. L. *Russian Chem. Rev.* **1981**, *50*, 665.
26. Sinisi, M.; Gandin, V.; Saltarella, T.; Intini, F. P.; Pacifico, C.; Marzano, C.; Natile, G. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2014**, *19*, 1081.
27. Pichler, V.; Heffeter, P.; Valiahdi, S. M.; Kowol, C. R.; Egger, A.; Berger, W.; Jakupec, M. A.; Galanski, M.; Keppler, B. K. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 11052.
28. O' Donovan, M. A. *Mutagenesis* **2012**, *27*, 615.
29. Reithofer, M. R.; Bytzek, A. K.; Valiahdi, S. M.; Kowol, C. R.; Groessl, M.; Hartinger, C. G.; Jakupec, M. A.; Galanski, M.; Keppler, B. K. *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 46.
30. Wilson, J. J.; Lippard, S. J. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 3103.

3.5. ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΩΝ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ^{195}Pt NMR ΤΩΝ ΦΩΤΟΕΝΕΡΓΟΠΟΙΟΥΜΕΝΩΝ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΔΙΑΖΙΔΟ- ΚΑΙ ΑΖΙΝΟ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ Pt(IV) ΜΕ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ DFT

3.5.1. Μελέτη της επίδρασης των φαινομένων επιδιалύτωσης και των αντισταθμιστικών κατιόντων στον ταυστή μαγνητικής προστασίας δ^{iso} ^{195}Pt των προτύπων αναφοράς M_2PtCl_6 ($\text{M} = \text{Na}, \text{K}, \text{ή NH}_4$)

Λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι οι δομικές αλλαγές σε συνδυασμό με την παρουσία του διαλύτη και των αντισταθμιστικών ιόντων επηρεάζουν σημαντικά τις παραμέτρους των φασμάτων ^{195}Pt NMR,¹⁻³ μελετήθηκαν αρχικά τα φαινόμενα αυτά στα πρότυπα αναφοράς. Έτσι βελτιστοποιήθηκαν οι δομές των προτύπων αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ και M_2PtCl_6 ($\text{M} = \text{Na}, \text{K}, \text{ή NH}_4$) σε διάλυμα (με διαλύτες νερό, DMSO, DMF και βενζόλιο) εφαρμόζοντας τα μοντέλα επιδιалύτωσης PCM και SMD. Ο ισότροπικός ταυστής προστασίας δ^{iso} ^{195}Pt των προτύπων αναφοράς που υπολογίστηκε με τα υπολογιστικά πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E)/(PCM ή SMD) (BS = 6-31+G(d) ή 6-31G(d,p)) δίνεται στον Πίνακα 3.35.

Τα δεδομένα στον Πίνακα 3.35 δείχνουν ότι τα αντισταθμιστικά κατιόντα επιφέρουν μετατοπίσεις των ταυστών μαγνητικής προστασίας δ^{iso} ^{195}Pt των προτύπων αναφοράς M_2PtCl_6 ($\text{M} = \text{Na}, \text{K}, \text{ή NH}_4$) σε σχέση με το “ελεύθερο” ανιοντικό πρότυπο αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ ανεξάρτητα από το διαλύτη, το σύνολο βάσης BS(E) και το μοντέλο επιδιалύτωσης. Για παράδειγμα σε υδατικό διάλυμα οι μετατοπίσεις του ταυστή μαγνητικής προστασίας δ^{iso} ^{195}Pt προς χαμηλότερα πεδία που παρατηρήθηκαν κατά τη μετάβαση από το $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ στα Na_2PtCl_6 , K_2PtCl_6 και $[\text{NH}_4]_2\text{PtCl}_6$ είναι -242, -153 και -161 ppm αντίστοιχα στο επίπεδο θεωρίας GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)/(PCM) και 341, -219 και -109 ppm στο επίπεδο θεωρίας GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)/(SMD). Ανάλογες είναι οι μετατοπίσεις του ταυστή μαγνητικής προστασίας δ^{iso} ^{195}Pt προς χαμηλότερα πεδία για τα πρότυπα αναφοράς σε διαλύματά τους με διαλύτες DMSO, DMF και βενζόλιο.

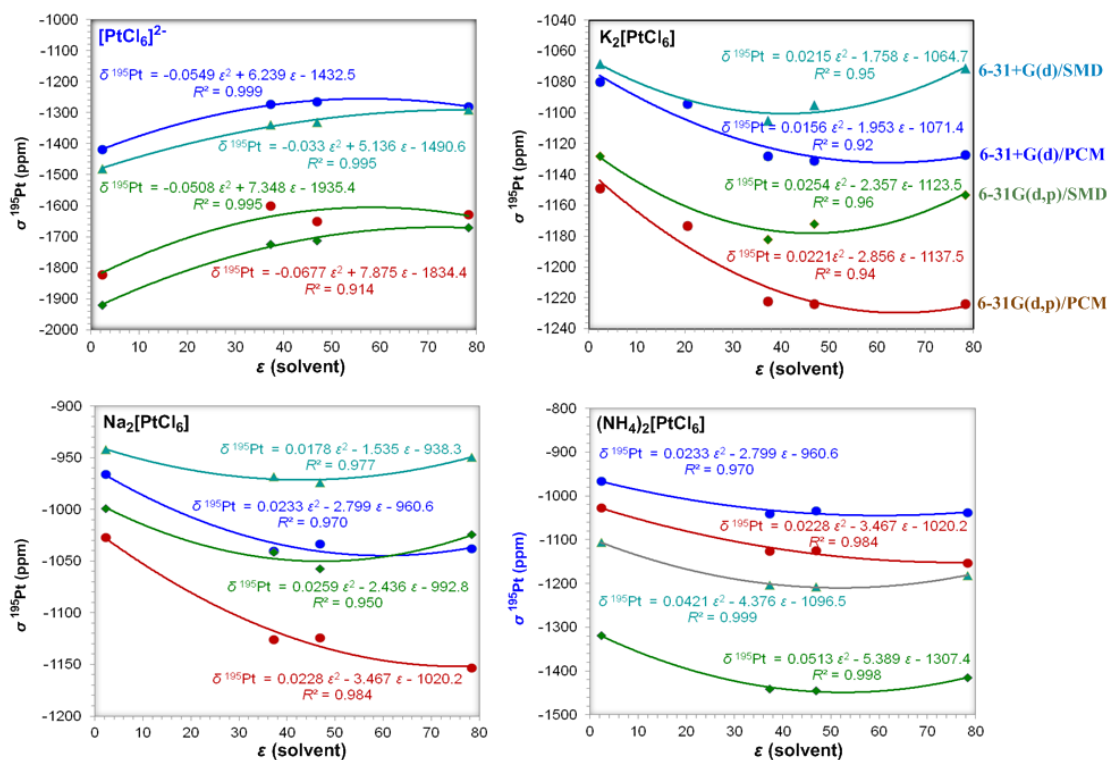
Πίνακας 3.35. Τανυστής μαγνητικής προστάσιας $\sigma^{iso\ 195}\text{Pt}$ (σε ppm) για το ανιοντικό $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ και τα ουδέτερα M_2PtCl_6 ($\text{M} = \text{Na}, \text{K}, \text{NH}_4$) πρότυπα αναφοράς που υπολογίστηκαν με τα πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E)/(PCM ή SMD) (BS(E) = 6-31+G(d) ή 6-31G(d,p); E = στοιχεία κύριας ομάδας).

Ένωση	Διαλύτης	$\sigma^{iso\ 195}\text{Pt}$	
		PCM	SMD
$[\text{PtCl}_6]^{2-}$	νερό	-1280 (-1628) ^a	-1290 (-1670)
	DMSO	-1264 (-1650)	-1330 (-1723)
	DMF	-1273 (-1600)	-1338 (-1712)
	βενζόλιο	-1419 (-1821)	-1480 (-1920)
$\text{Na}_2[\text{PtCl}_6]$	νερό	-1038 (-1153)	-949 (-1024)
	DMSO	-1040 (-1126)	-968 (-1041)
	DMF	-1033 (-1124)	-974 (-1057)
	βενζόλιο	-966 (-1027)	-942 (-999)
$\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$	νερό	-1127 (-1224)	-1071 (-1153)
	DMSO	-1131 (-1223)	-1105 (-1182)
	DMF	-1128 (-1222)	-1095 (-1172)
	βενζόλιο	-1080 (-1149)	-1068 (-1128)
$(\text{NH}_4)_2[\text{PtCl}_6]$	νερό	-1119 (-1327)	-1181 (-1415)
	DMSO	-1119 (-1326)	-1203 (-1440)
	DMF	-1119 (-1326)	-1207 (-1444)
	βενζόλιο	-1069 (-1276)	-1106 (-1319)

^a Οι τιμές στις παρενθέσεις είναι οι τιμές του $\sigma^{iso\ 195}\text{Pt}$ που προέκυψαν με τη χρήση του συνόλου βάσης 6-31G(d,p) για τα στοιχεία E.

Από τα δεδομένα του Πίνακα 3.35 φαίνεται καθαρά η επίδραση των φαινομένων επιδιαλύτωσης στον τανυστή μαγνητικής προστάσιας $\sigma^{iso\ 195}\text{Pt}$ των προτύπων αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, K_2PtCl_6 , Na_2PtCl_6 και $(\text{NH}_4)_2\text{PtCl}_6$. Οι τανυστές μαγνητικής προστάσιας $\sigma^{iso\ 195}\text{Pt}$ συσχετίζονται με τη διηλεκτρική σταθερά των τεσσάρων διαλυτών (νερό, DMSO, DMF

και βενζόλιο) με πολυωνικές σχέσεις δεύτερης τάξης. Τα διαγράμματα των συσχετίσεων σ^{iso} ^{195}Pt με το ϵ (διαλύτη) φαίνονται στο Σχήμα 3.45. Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση ότι η αύξηση της διηλεκτρικής σταθεράς του διαλύτη προκαλεί προστασία στον ταυυστή μαγνητικής προστασίας σ^{iso} ^{195}Pt του προτύπου αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ και αποπροστασία στα ουδέτερα πρότυπα αναφοράς.



Σχήμα 3.45 Διαγράμματα πολυωνυμικών συσχετίσεων δεύτερης τάξης του σ^{iso} ^{195}Pt με το ϵ (διαλύτη) για τα πρότυπα αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ και M_2PtCl_6 ($\text{M} = \text{Na}, \text{K}, \text{ή } \text{NH}_4$).

Το μοντέλο επιδιαλύτωσης που χρησιμοποιήθηκε επηρεάζει επίσης σημαντικά τον ταυυστή μαγνητικής προστασίας σ^{iso} ^{195}Pt . Κατ' ουσία, για τα πρότυπα αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ και $(\text{NH}_4)_2\text{PtCl}_6$ παρατηρήθηκαν μετατοπίσεις προς χαμηλότερα πεδία από -10 έως -112 και από -62 έως -118 ppm αντίστοιχα. Σε αντίθεση για τα πρότυπα αναφοράς Na_2PtCl_6 και K_2PtCl_6 παρατηρήθηκαν μετατοπίσεις προς υψηλότερα πεδία από 59 έως 129 και από 26 έως 71 ppm αντίστοιχα.

Επίσης παρατηρήθηκαν αξιόλογες μετατοπίσεις προς υψηλότερα πεδία των ταυυστών μαγνητικής προστασίας σ^{iso} ^{195}Pt για όλες τις ενώσεις αναφοράς σε σχέση με τα σύνολα βάσης που χρησιμοποιήθηκαν για τα στοιχεία E των κύριων ομάδων κατά τη μετάβαση

από το 6-31+G(d) στο 6-31G(d,p) σύνολο βάσης. Για παράδειγμα, για το ανιοντικό σύμπλοκο $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ παρατηρήθηκε μετατόπιση προς χαμηλότερα πεδία από -348 έως -512 ppm κατά τη μετάβαση από το 6-31+G(d) στο 6-31G(d,p) σύνολο βάσης σε υδατικό διάλυμα, ενώ για τα διαλύματα σε DMF, DMSO και βενζόλιο οι μετατοπίσεις προς χαμηλότερα πεδία που παρατηρήθηκαν βρίσκονται στις περιοχές -386 έως -393, -327 έως -374 και -61 έως -99 ppm, αντίστοιχα. Ανάλογες μετατοπίσεις προς χαμηλότερα πεδία παρατηρήθηκαν για την ένωση αναφοράς $[\text{NH}_4]_2\text{PtCl}_6$, ενώ οι μετατοπίσεις προς χαμηλότερα πεδία που παρατηρήθηκαν για τις ενώσεις αναφοράς Na_2PtCl_6 και K_2PtCl_6 είναι μικρότερες και κυμαίνονται από -12 έως -97 ppm. Γενικά υψηλότερες μετατοπίσεις προς χαμηλότερα πεδία παρατηρήθηκαν στα διαλύματα με πολικούς διαλύτες και χαμηλότερες στα διαλύματα με μη πολικούς διαλύτες όπως είναι το βενζόλιο.

Τέλος ο διαλύτης έχει μικρότερη επίδραση στον τανυστή μαγνητικής προστασίας σ^{iso} ^{195}Pt για όλα τα πρότυπα αναφοράς που μελετήθηκαν. Γενικά μια μετατόπιση προς υψηλότερα πεδία από 1 έως 48 ppm παρατηρήθηκε για το υδατικό διάλυμα και τα διαλύματα σε DMF και DMSO, ενώ για τα διαλύματα σε βενζόλιο παρατηρήθηκαν υψηλότερες μετατοπίσεις προς χαμηλότερα πεδία από -47 έως -139 ppm.

3.5.2. Φάσματα ^{195}Pt NMR των φωτοενεργοποιούμενων αντικαρκινικών διαζιδο-συμπλόκων του Pt(IV) σε υδατικό διάλυμα

Τα φωτοενεργοποιούμενα διαζιδο-σύνπλοκα του Pt(IV) αντιπροσωπεύουν μια ενδιαφέρουσα κατηγορία πιθανών αντικαρκινικών φαρμάκων, τα οποία μπορεί επιλεκτικά να ενεργοποιούνται με το φως και να σκοτώνουν τα κύτταρα με ένα μηχανισμό διαφορετικό από αυτόν του αντικαρκινικού φαρμάκου *cisplatin*.⁴ Πρόσφατα μελετήθηκε η φωτοχημεία των κυτταροτοξικών διαζιδο-συμπλόκων του Pt(IV) με DFT και TD-DFT υπολογισμούς για να μας βοηθήσουν να καταλάβουμε την κυτταροστατική τους δράση.⁵⁻⁷ Οι θεωρητικές αυτές μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν για την πρόβλεψη με καλή ακρίβεια των φασμάτων UV/vis των διαζιδο-συμπλόκων του Pt(IV). Η έλλειψη πειραματικών δεδομένων για τα φάσματα ^{195}Pt NMR των περισσότερων φωτοενεργοποιούμενων διαζιδο-συμπλόκων του Pt(IV) που μελετήθηκαν μέχρι τώρα μας παρακίνησε να υπολογίσουμε τα φάσματα ^{195}Pt NMR με τα απλά μη σχετικιστικά (NR) υπολογιστικά πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E)/PCM (BS = 6-31+G(d) ή 6-31G(d,p)) που διατυπώθηκαν σε προηγούμενες δημοσιεύσεις.⁸⁻¹⁰ Τα αποτελέσματα των υπολογισμών για

μια σειρά φωτοενεργοποιούμενων διαζιδο-συμπλόκων του Pt(IV) δίνονται στον Πίνακα 3.36. Στον Πίνακα 3.36 συμπεριελήφθησαν και οι χημικές μετατοπίσεις δ_{SO}^{195Pt} που υπολογίστηκαν με το σχετικιστικό υπολογιστικό ZORA-SO σε συνδιασμό με το μοντέλο επιδιαλύτωσης COSMO,¹¹ καθώς και τα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα για ορισμένα κυτταροτοξικά διαζιδο- σύμπλοκα του Pt(IV).¹² Στον Πίνακα 3.37 δίνονται οι ισοτροπικοί ταυιστές μαγνητικής προστάσιας $\sigma^{iso195Pt}$, οι κύριες συνιστώσες του σ_{xx} , σ_{yy} and σ_{zz} , η ανισοτροπία προστάσιας (SA) και το span του ταυιστή μαγνητικής προστάσιας.

Μπορούμε να δούμε ότι το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM αναπαράγει με μεγάλη ακρίβεια τις πειραματικά προσδιορισμένες χημικές μετατοπίσεις 195Pt NMR για όλα τα σύμπλοκα για τα οποία είναι διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα, με τα σχετικά σφάλματα να εκτείνονται από 27 έως 97 ppm. Αποδεικτά αποτελέσματα προέκυψαν επίσης και από το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM με τα σχετικά σφάλματα να βρίσκονται στην περιοχή 2 – 325 ppm. Απροσδόκητα οι χημικές μετατοπίσεις δ_{SO}^{195Pt} που προέκυψαν από το σχετικιστικό υπολογιστικό πρωτόκολλο ZORA-SO δυο συνιστωσών σε συνδιασμό με μοντέλο επιδιαλύτωσης COSMO διαφέρουν σημαντικά από τα πειραματικά δεδομένα, αφού τα σχετικά σφάλματα είναι σχετικά υψηλά της τάξης των 512.2, 606.6 και 595.5 ppm (κατά μέσο όρο 571 ppm) για τα σύμπλοκα *trans*-[Pt(N₃)₂(OH)₂(NH₃)₂], *trans*-[Pt(N₃)₂(OH)₂(NH₃)(py)] και *trans*-[Pt(N₃)₂(OH)₂(Py)₂] αντίστοιχα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι χημικές μετατοπίσεις δ_{NR}^{195Pt} των υπολοίπων διαζιδο- συμπλόκων του Pt(IV) που δίνονται στον Πίνακα 3.36 και υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως οι πιο ακριβείς.

Οι βελτιστοποιημένες γεωμετρίες των διαζιδο-συμπλόκων του Pt(IV) που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM δίνονται στα Σχήματα 3.46 – 3.48. Οι εκτιμώμενες αποστάσεις του δεσμού Pt-N₃ σε υδατικό διάλυμα των δομών των συμπλόκων με γενικό τύπο *trans*-[Pt(OH)₂(N₃)₂(L)(L')] βρέθηκαν στην περιοχή 2,109 – 2,118 Å, και είναι, όπως αναμενόταν ελαφρά επιμηκυσμένες σε σχέση με τις αποστάσεις του δεσμού Pt-N₃ των κρυσταλλικών δομών (κυμαίνονται από 2,028 έως 2,055 Å),^{14,15,16} είναι, όμως, πολύ κοντά στις αποστάσεις του δεσμού Pt-N₃, 2,105 και 2,137 Å που βρέθηκαν για τα σύμπλοκα (Ph₄P)₂[Pt(N₃)₆] και (Ph₄As)₂[Pt(N₃)Cl₅] αντίστοιχα¹⁷. Οι αποστάσεις του δεσμού Pt – OH

Πίνακας 3.36. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ NMR (σε ppm) για επιλεγμένα φωτοενεργοποιούμενα αντικαρκινικά διάζιδο-σύμπλοκα του Pt(IV) (πρότυπο αναφοράς $\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$), τα απόλυτα σχετικά σφάλματα (σε ppm) που υπολογίστηκαν με τα μη σχετικιστικά (NR) υπολογιστικά πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E)/PCM (BS = 6-31+G(d) ή 6-31G(d,p) (οι τιμές στις παρενθέσεις; E = στοιχείο κύριας ομάδας) σε υδατικό διάλυμα μαζί με τις πειραματικές τιμές και τις τιμές του $\text{IC}_{50}[\mu\text{M}](\text{A2780}/\text{UVA})$ που είναι διαθέσιμες.

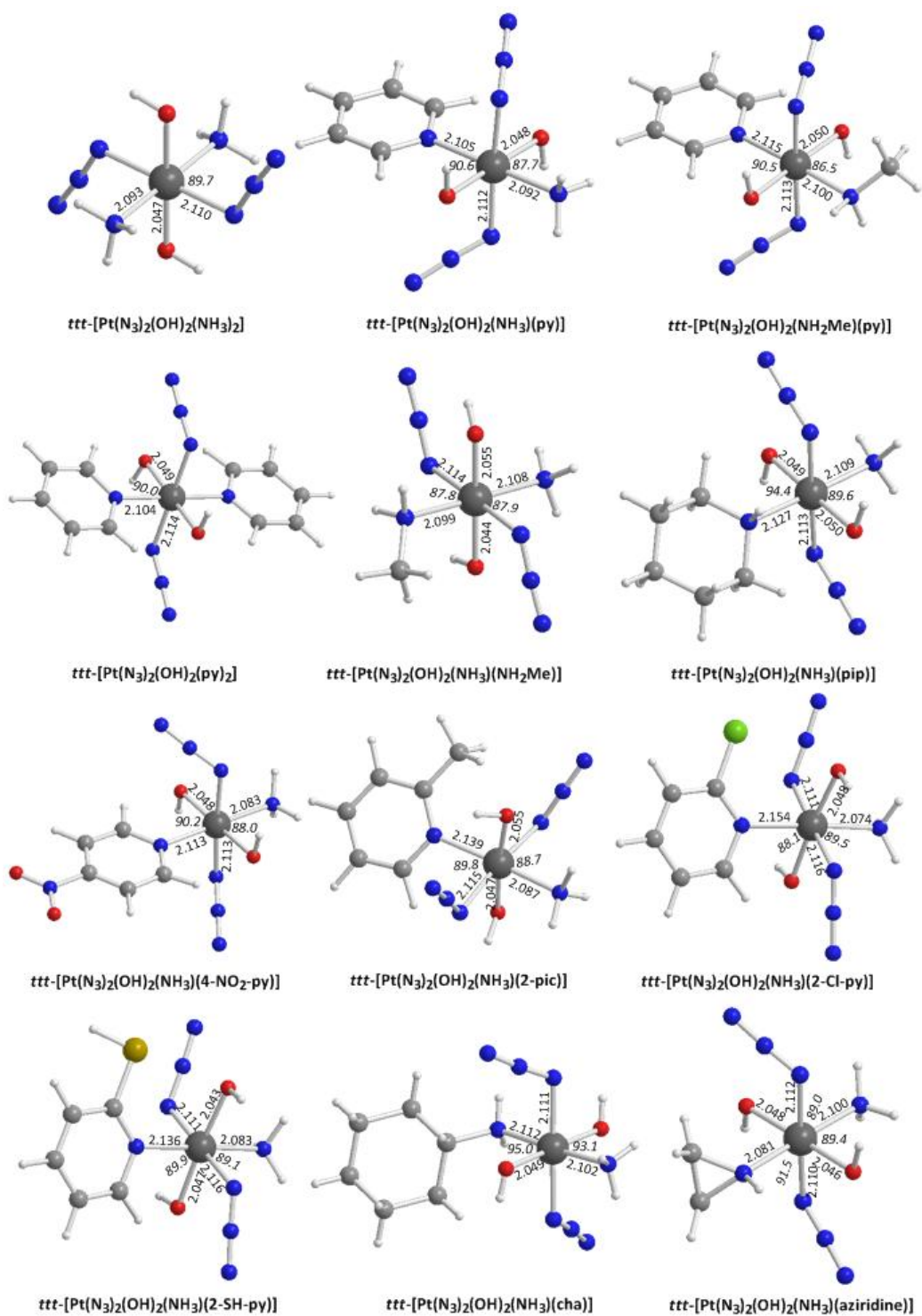
Ένωση	$\delta_{\text{NR}}^{195}\text{Pt}$	$\delta_{\text{SO}}^{195}\text{Pt}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}^{\text{b}}$	Abs error bars		$\text{IC}_{50}[\mu\text{M}](\text{A2780}/\text{UV})$	
				NR	SO	Expt ^c	Predicted ^d
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃) ₂]	922 (856)	345.8	858	64 (2)	512.2		3.5 (4.3)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(py)]	865 (737)	306.4	913	48 (176)	606.6	3.1	2.6 (2.8)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₂ Me)(py)]	796 (659)		888.7	93 (230)		2.0	1.4 (1.8)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (Py) ₂]	845 (617)	346.5	942	97 (325)	595.5	1.1	2.2 (1.3)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(NH ₂ Me)]	860 (746)						2.5 (2.9)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(pip)]	946 (857)		919	27 (62)			3.9 (4.4)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(4-nitro-py)]	808 (694)		857.7	50 (164)			1.6 (2.3)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(2-pic)]	1231 (1114)						8.7 (7.7)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(2-Cl-py)]	1294 (1171)						9.8 (8.4)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(2-SH-py)]	1234 (1096)						8.8 (7.4)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(cha)]	931 (840)						3.7 (4.1)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(aziridine)]	842 (746)						2.2 (2.9)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(pyrrolidine)]	924 (834)						3.6 (4.1)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(tz)]	1005 (926)					5.5	4.9 (5.3)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₂ Me)(tz)]	950 (819)		906.7	43 (88)		3.5	4.0 (3.9)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(2-pyrimidinamine)]	1163 (1018)						7.6 (6.4)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(2-thiazolamine)]	1350 (1221)						10.8 (9.1)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₂ Me) ₂]	863 (745)						2.5 (2.9)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (cha) ₂]	976 (885)						4.4 (4.7)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (pip) ₂]	981 (848)						4.5 (4.2)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (pyrrolidine) ₂]	914 (792)						3.4 (3.5)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (aziridine) ₂]	746 (569)						0.6 (0.6)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (2-pyrimidinamine) ₂]	1446 (1215)						12.4 (9.0)
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (2-thiazolamine) ₂]	1646 (1572)						15.8 (13.6)
<i>c</i> t-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (en)]	823 (770)						1.9 (3.2)
<i>c</i> t-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (<i>o</i> -C ₆ H ₄ (NH ₂) ₂)]	904 (811)						3.2 (3.8)
<i>c</i> t-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (bipy)]	986 (896)						4.6 (4.9)
<i>c</i> t <i>c</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃) ₂]	985 (957)	407.2					4.6 (5.7)
<i>c</i> t <i>c</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₂ Me) ₂]	909 (871)						3.3 (4.5)
Μέσος όρος				60 (150)	571		

^a Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{SO}}^{195}\text{Pt}$ αποκτήθηκαν με το σχετικιστικό πρωτόκολλο ZORA-SO δύο συνιστωσών σε συνδιασμό με το μοντέλο επιδιαλύτωσης COSMO (λήφθηκαν από την αναφ. 11). ^b Οι πειραματικές τιμές λήφθηκαν από την αναφ. 12 με ένωση αναφοράς το $[\text{PtCl}_6]^{2-}$. ^c Λήφθηκαν από την αναφ. 13. ^d Οι προβλεπόμενες από τη γραμμική σχέση τιμές IC_{50} .

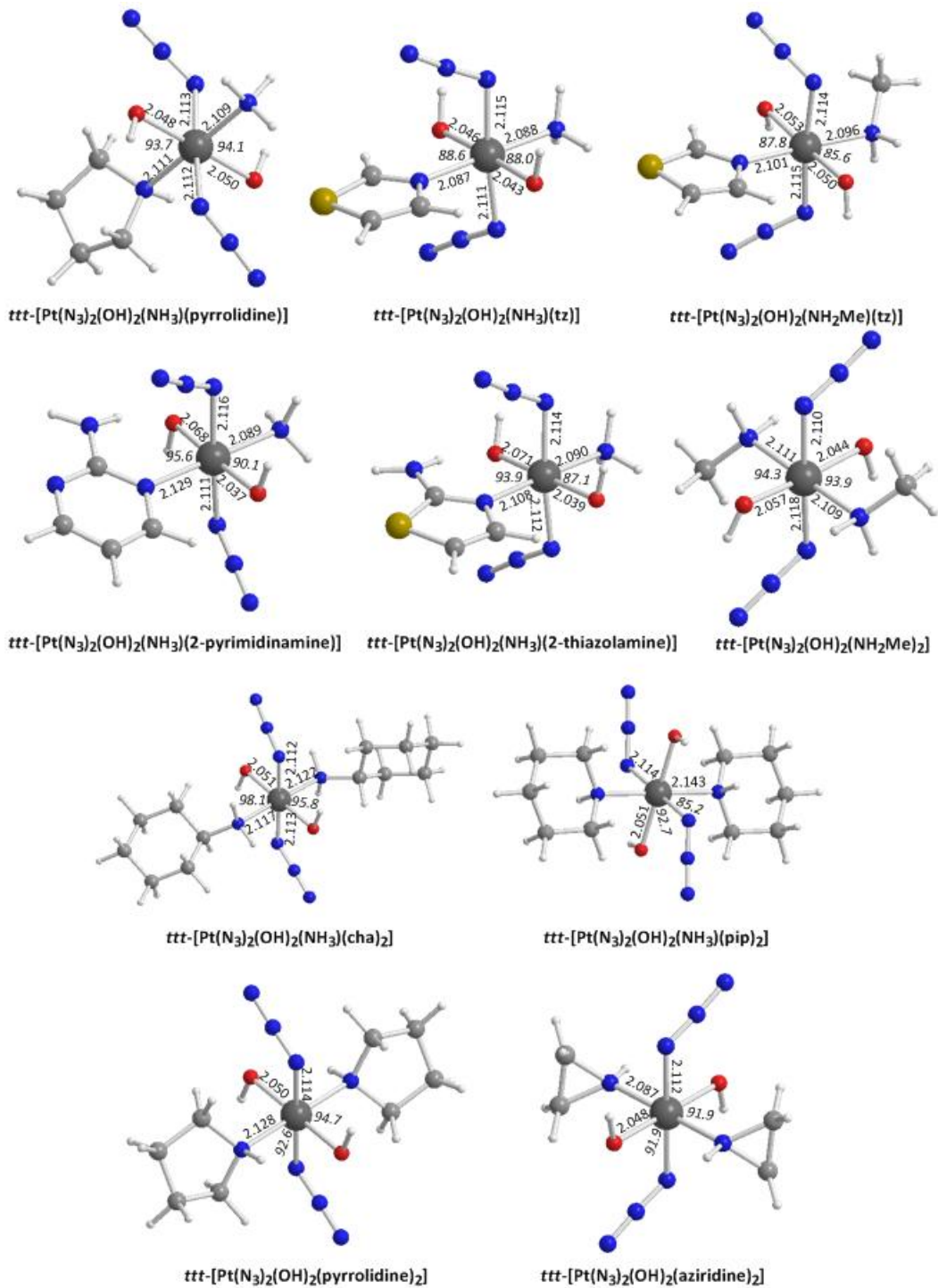
Πίνακας 3.37. Ο ^{195}Pt NMR ισοτροπικός τανυστής μαγνητικής θωράκισης, σ^{iso} , οι κύριες συνιστώσες σ_{XX} , σ_{YY} και σ_{ZZ} , η ανισοτροπία και το span (σε ppm) για τα επιλεγμένα φωτοενεργά διάζιδο αντικαρκινικά σύμπλοκα του Pt(IV) που υπολογίστηκαν με το Μη Σχετιστικό (NR) υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM (E =στοιχείο κύριας ομάδας) σε υδατικό διάλυμα.

Ένωση	$\sigma^{\text{iso}} \text{ } ^{195}\text{Pt}$	$\sigma_{\text{XX}} \text{ } ^{195}\text{Pt}$	$\sigma_{\text{YY}} \text{ } ^{195}\text{Pt}$	$\sigma_{\text{ZZ}} \text{ } ^{195}\text{Pt}$	Ανισοτροπία	Span
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃) ₂]	-2049	-2390	-1597	-2159	1175	793
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(py)]	-1992	-1759	-2005	-2212	456	453
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₂ Me)(py)]	-1923	-1878	-1790	-2102	363	312
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (Py) ₂]	-1972	-1741	-1859	-2317	372	576
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(NH ₂ Me)]	-1987	-1937	-1730	-2295	1268	565
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(pip)]	-2073	-1835	-2089	-2296	874	461
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(4-nitro-py)]	-1935	-1613	-1934	-2258	685	645
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(2-pic)]	-2358	-2863	-2478	-1733	1186	1130
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(2-Cl-py)]	-2421	-1691	-2891	-2681	1384	1200
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(2-SH-py)]	-2361	-1760	-2648	-2675	1262	915
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(cha)]	-2058	-2106	-2282	-1786	1281	496
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(aziridine)]	-1969	-2132	-1786	-1989	833	346
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(pyrrolidine)]	-2051	-1931	-2209	-2012	1142	278
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(tz)]	-2132	-1641	-2469	-2286	1329	828
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₂ Me)(tz)]	-2077	-1847	-2226	-2158	1188	379
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(2-pyrimidinamine)]	-2290	-1852	-2837	-2181	1265	985
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(2-thiazolamine)]	-2477	-1867	-2897	-2667	1100	1030
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₂ Me) ₂]	-1969	-1983	-1670	-2253	1125	583
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (cha) ₂]	-2103	-2252	-2239	-1818	1453	434
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (pip) ₂]	-2108	-1880	-2353	-2090	936	473
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (pyrrolidine) ₂]	-2041	-2267	-1794	-2061	1165	473
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (aziridine) ₂]	-1873	-2034	-1951	-1635	842	399
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (2-pyrimidinamine) ₂]	-2573	-2928	-2779	-2013	1490	915
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (2-thiazolamine) ₂]	-2773	-2039	-3054	-3225	1667	1186
<i>ct</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (en)]	-1950	-1834	-2147	-1869	794	313
<i>ct</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (o-C ₆ H ₄ (NH ₂) ₂)]	-2031	-1734	-2617	-1743	703	883
<i>ct</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (bipy)]	-2135	-2556	-2656	-1194	1441	1462
<i>ctc</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃) ₂]	-2112	-1778	-2340	-2220	576	562
<i>ct</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₂ Me) ₂]	-2036	-2072	-2296	-1739	468	557

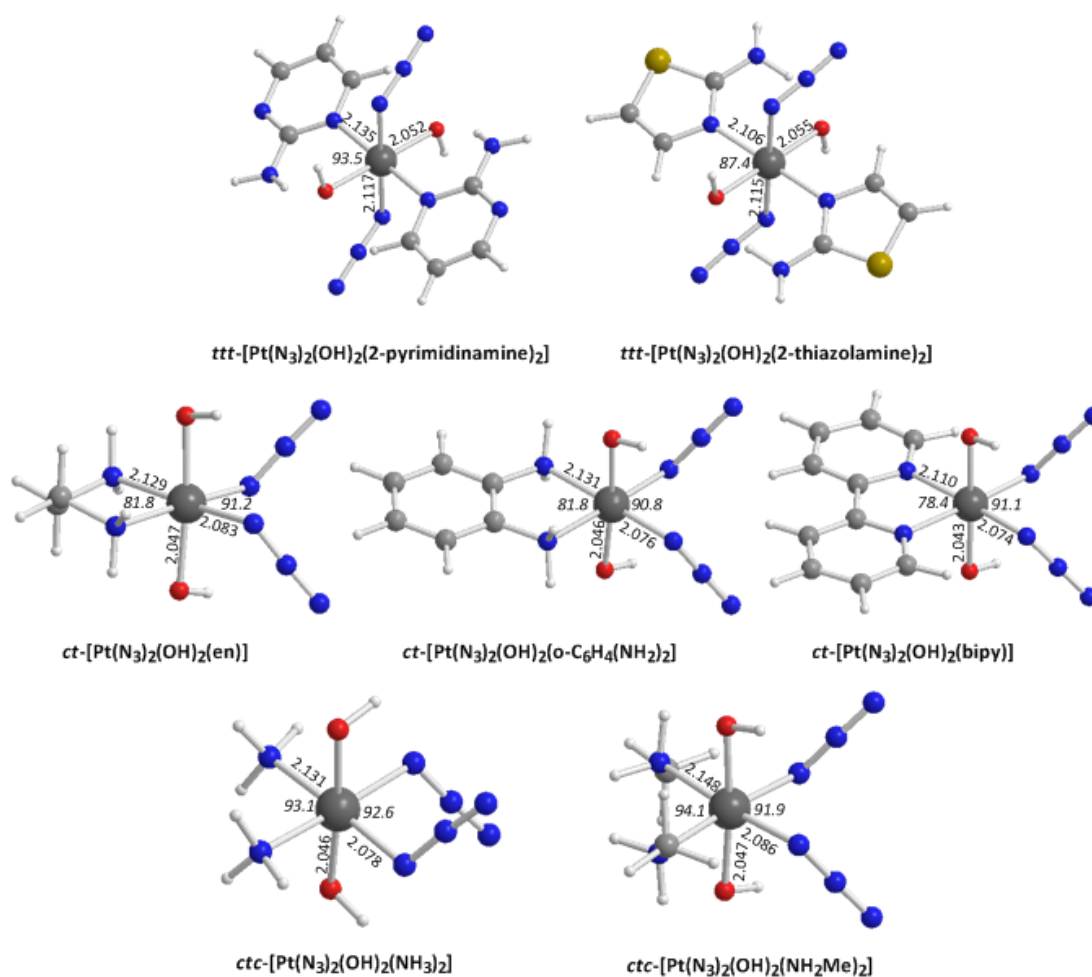
σε υδατικό διάλυμα των συμπλόκων με γενικό τύπο *ttt*-[Pt(OH)₂(N₃)₂(L')(L'')] που βρέθηκαν στην περιοχή 2,037 – 2,068 Å, είναι ελαφρώς επιμηκυμένες σε σχέση με τις αποστάσεις του δεσμού Pt – OH των αντίστοιχων δομών στη στερεά κατάσταση (1,998 – 2,015 Å).^{14,15,16} Από την άλλη μεριά, οι εκτιμώμενες αποστάσεις του δεσμού Pt-N₃ σε υδατικό διάλυμα των δομών των συμπλόκων με γενικό τύπο *ctc*-[Pt(OH)₂(N₃)₂(L')(L'')] βρέθηκαν στην περιοχή 2,074 – 2,086 Å (πειραματικές τιμές 2,033 – 2,040 Å).¹⁸



Σχήμα 3.46 Οι βελτιστοποιημένες γεωμετρίες των συμπλόκων με γενικό τύπο $ttt-[Pt(OH)_2(N_3)_2(L')(L'')]$ που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM σε υδατικό διάλυμα.



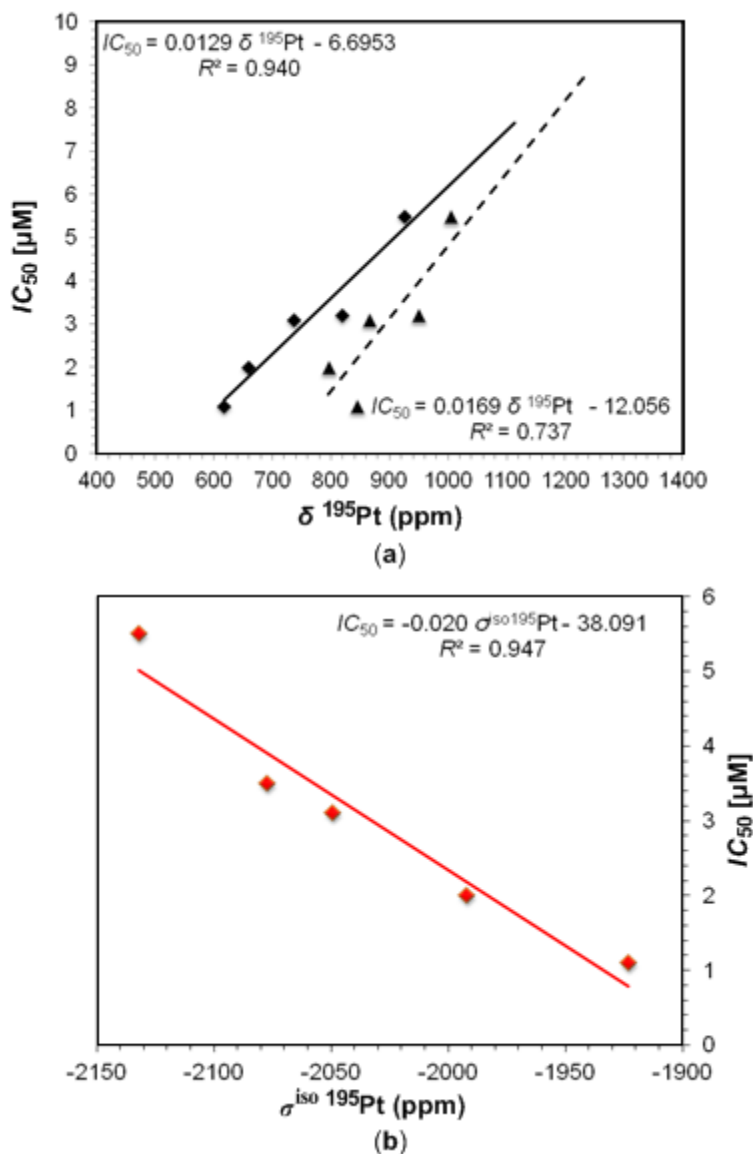
Σχήμα 3.47 Οι βελτιστοποιημένες γεωμετρίες των συμπλόκων με γενικό τύπο $ttt\text{-[Pt(OH)}_2(\text{N}_3)_2(\text{L}^*)(\text{L}^*)]$ που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM σε υδατικό διάλυμα.



Σχήμα 3.48 Οι βελτιστοποιημένες γεωμετρίες των συμπλόκων με γενικό τύπο $ttt\text{-[Pt(OH)}_2(\text{N}_3)_2(\text{L})(\text{L}^{\prime})]$ και $ctc\text{-[Pt(OH)}_2(\text{N}_3)_2(\text{L})(\text{L}^{\prime})]$ που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM σε υδατικό διάλυμα.

Έχει γίνει γενικά αποδεκτό ότι τα φωτοενεργοποιούμενα αντικαρκινικά προφάρμακα του Pt(IV) ασκούν την αντικαρκινική τους δράση μετά την αναγωγή τους Pt(IV) \rightarrow Pt(II) που οδηγεί στο σχηματισμό συμπλόκων του Pt(II) τα οποία αντιδρούν με το στόχο που είναι το DNA. Κάτω από τις συνθήκες αυτές η κατανομή της ηλεκτρονιακής πυκνότητας στο κεντρικό άτομο του λευκοχρύσου αναμένεται να αποτελεί το «φαρμακοφώρο», αφού είναι αυτή που καθορίζει το δυναμικό αναγωγής του «προφαρμάκου», την κινητική και θερμοδυναμική των αντιδράσεων των μεταβολιτών του Pt(II) με το DNA. Με αυτό στη σκέψη μας σιεφτήσαμε ότι ένας καλός περιγραφέας της κατανομής της ηλεκτρονιακής πυκνότητας στο κεντρικό άτομο του λευκοχρύσου θα ήταν οι χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$.

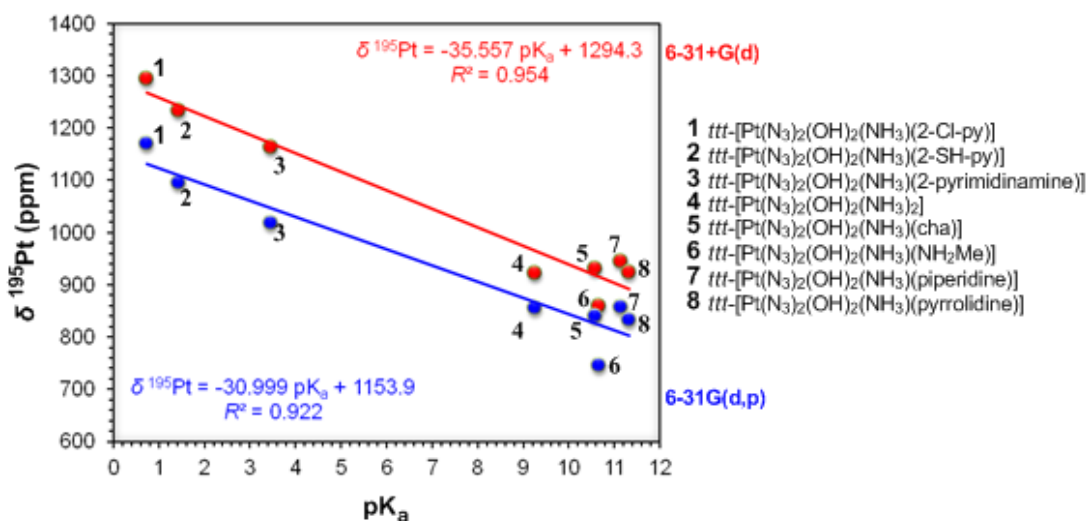
Έτσι έγιναν προσπάθειες ανάπτυξης μοντέλων QSAR μιας παραμέτρου για τη σειρά των φωτοενεργοποιούμενων αντικαρκινικών προφαρμάκων του Pt(IV). Οι συσχετίσεις του IC_{50} με το $\delta^{195}\text{Pt}$ και με το $\sigma^{iso195}\text{Pt}$ απεικονίζονται στο Σχήμα 3.49. Τα $\sigma^{iso195}\text{Pt}$ και $\delta^{195}\text{Pt}$ υπολογίστηκαν με τα πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E)/PCM (BS = 6-31+G(d) ή 6-31G(d,p)) σε υδατικά διαλύματα.



Σχήμα 3.49 Διαγράμματα των γραμμικών συσχετίσεων του IC_{50} με το $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ (a) και του IC_{50} με το $\sigma^{iso195}\text{Pt}$ (b) για τα διαζιδο σύμπλοκα του Pt(IV) (IC_{50} έναντι των κυτταρικών σειρών με όγκο των ωοθηκών A2780/UVA).

Από τα παραπάνω διαγράμματα προκύπτει ότι μια μετατόπιση χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ προς υψηλότερα πεδία (αύξηση της προστασίας) στα αντικαρκινικά «προφάρμακα» του Pt(IV) έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερες τιμές IC_{50} , και ως εκ τούτου αύξηση της κυτταροτοξικότητας. Σύμφωνα με τις γραμμικές σχέσεις που απεικονίζονται στο Σχήμα 3.49 προβλέπονται οι τιμές του IC_{50} για όλα τα διαζιδο αντικαρκινικά «προφάρμακα» του Pt(IV) που δίνονται στον Πίνακα 3.36. Αξίζει να σημειωθεί ότι, την υψηλότερη κυτταροτοξικότητα (χαμηλότερη τιμή IC_{50} , 0,6 μM) παρουσιάζει το σύμπλοκο *ttf*-[Pt(N₃)₂(OH)₂(aziridine)₂], το οποίο έχει τις χαμηλότερες χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ (746 και 569 ppm BS(E) 6-31+G(d) και 6-31G(d,p), αντίστοιχα).

Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ των διαζιδο- συμπλόκων του Pt(IV) που φέρουν άκυκλους και κυκλικούς υποκαταστάτες αμινών (Am) ως φορείς με υψηλές τιμές pK_a συσχετίζονται γραμμικά με το pK_a των υποκαταστατών (Σχήμα 3.50). Τα pK_a των αμινών δίνονται στον Πίνακα 3.38. Σημειώστε ότι τα σύμπλοκα με γενικό τύπο *ttf*-[Pt(OH)₂(N₃)₂(NH₃)(L)] (L = py, 4-nitro-py, 2-pic, αζιριδίνη, tz και 2-θειζαολαμίνη) έχουν αποκλιίνουσες τιμές, πιθανόν εξαιτίας του γεγονότος ότι οι $\delta^{195}\text{Pt}$ των συμπλόκων αυτών επηρεάζονται ισχυρά από το “γνωστό” κώνο αποπροστασίας των αρωματικών αμινών και της αζιριδίνης (Σχήμα 3.1).

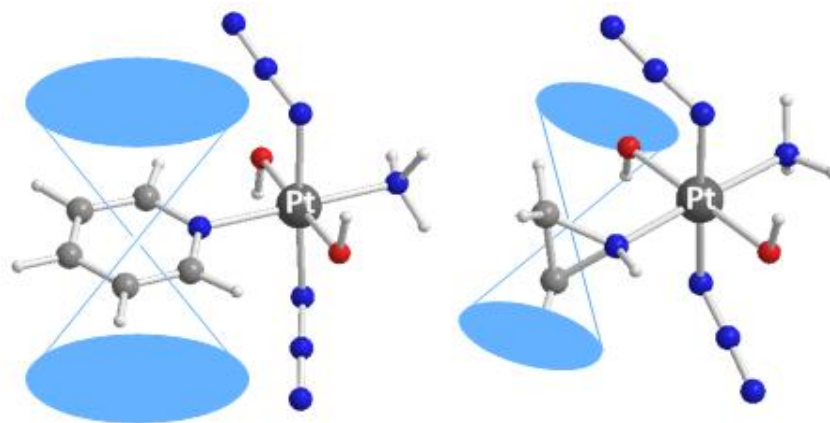


Σχήμα 3.50 Γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ και το pK_a των υποκαταστατών Am των διαζιδο-συμπλόκων του Pt(IV) που φέρουν άκυκλους και κυκλικούς υποκαταστάτες Am με υψηλές τιμές pK_a .

Πίνακας 3.38. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ NMR (σε ppm) επιλεγμένων φωτοευαίσθητοποιούμενων διαζιδο-σμπλόκων του Pt(IV) (πρότυπο αναφοράς το $\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$, $\sigma^{\text{iso}} = -1224$ ppm) που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM σε υδατικά διαλύματα, οι προβλεφθείσες τιμές του IC_{50} [μM] (IC_{50} έναντι καρκινικών κυτταρικών σειρών A2780/UVA) και τα pK_a των αμινών που περιέχουν τα σύμπλοκα αυτά.

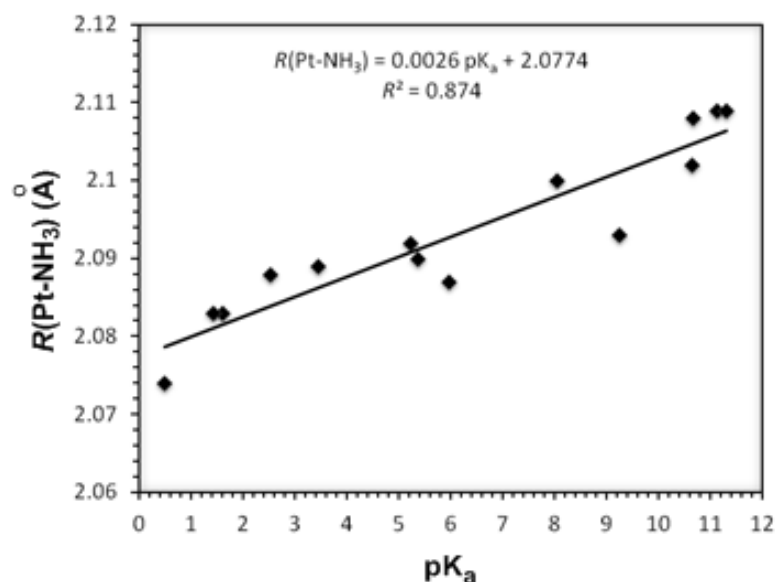
Ένωση	$\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$	IC_{50} [μM]	pK_a (Am) ^a
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃) ₂]	837	4.2	9.245
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (cyclohexylamine) ₂]	885	4.8	10.567
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (methylamine) ₂]	745	3.0	10.66
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (piperidine) ₂]	848	4.3	11.125
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (pyrrolidine) ₂]	792	3.6	11.305
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (2-chloro-pyridine) ₂]	1552	13.3	0.5
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (2-SH-pyridine) ₂]	1096	7.5	1.43
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (2-pyrimidinamine) ₂]	1254	9.5	3.45
<i>ct</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (phenantroline)]	972	5.8	4.27
<i>ct</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (bipyridine)]	911	5.1	4.34
<i>ct</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (o-phenylenediamine)]	811	3.8	4.57
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (pyridine) ₂]	617	1.1	5.23
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (2-thiazolamine) ₂]	1221	9.1	5.36

^a Λήφθηκαν από: D. C. Harris, Quantitative Chemical Analysis, APENDIX G: Acid Dissociation Constants, W. H. Freeman and Company, New York, 7th ed., 2007; AP11-AP19.



Σχήμα 3.51

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η γραμμική συσχέτιση του ρK_a των υποκαταστατών Am με το μήκος του δεσμού $R(\text{Pt-NH}_3)$ σε θέση *trans* ως προς τον υποκαταστάτη Am στα οκταεδρικά σύμπλοκα του τύπου *trans*- $[\text{Pt}(\text{OH})_2(\text{N}_3)_2(\text{Am})(\text{NH}_3)]$ (Σχήμα 3.52) δείχνει ξεκάθαρα το *trans* φαινόμενο (*trans effect*) των υποκαταστατών Am.



Σχήμα 3.52 Διάγραμμα της γραμμική συσχέτισης ανάμεσα στο μήκος του δεσμού $R(\text{Pt-NH}_3)$ σε θέση *trans* ως προς τον υποκαταστάτη Am των συμπλόκων *trans*- $[\text{Pt}(\text{OH})_2(\text{N}_3)_2(\text{Am})(\text{NH}_3)]$ με το ρK_a των Am.

3.5.3. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-6$) σε υδατικό διάλυμα

Η απόδοση των υπολογιστικών πρωτοκόλλων GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E)/PCM (BS = 6-31+G(d) ή 6-31G(d,p)) στον υπολογισμό των $\delta^{195}\text{Pt}$ εκτιμήθηκε επίσης για μια σειρά οκταεδρικών συμπλόκων με γενικό τύπο $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-6$) για τα οποία είναι διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα.¹⁷ Οι υπολογισθείσες $\delta^{195}\text{Pt}$ των συμπλόκων αυτών δίνονται στον Πίνακα 3.39, ενώ οι $\delta^{195}\text{Pt}$, οι κύριες συνιστώσες του σ_{XX} , σ_{YY} and σ_{ZZ} , η ανισοτροπία προστασίας (SA) και το *span* του ταυιστή μαγνητικής προστασίας δίνονται στον Πίνακα 3.40.

Πίνακας 3.39. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ (σε ppm) για τα σύμπλοκα με γενικό τύπο $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) με πρότυπο αναφοράς το $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ που υπολογίστηκαν με τα μη σχετικιστικά (NR) υπολογιστικά πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E) ή 6-31G(d,p)(E) (οι τιμές στις παρενθέσεις) σε υδατικό διάλυμα σε συνδιασμό με το μοντέλο επιδιαλύτωσης PCM καθώς και τα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα.

Ένωση	$\delta_{\text{NR}}^{195}\text{Pt}$	$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}^a$	Σχετικό σφάλμα
$[\text{Pt}(\text{N}_3)_6]^{2-}$	455 (53)	301	154 (248)
$[\text{Pt}(\text{N}_3)_5\text{Cl}]^{2-}$	407 (80)	207	200 (127)
$[\text{trans-Pt}(\text{N}_3)_4\text{Cl}_2]^{2-}$	309 (101)	146	163 (45)
$[\text{cis-Pt}(\text{N}_3)_4\text{Cl}_2]^{2-}$	331 (81)	119	212 (38)
$[\text{mer-Pt}(\text{N}_3)_3\text{Cl}_3]^{2-}$	239 (104)	104	135 (0)
$[\text{fac-Pt}(\text{N}_3)_3\text{Cl}_3]^{2-}$	269 (71)	65	203 (6)
$[\text{trans-Pt}(\text{N}_3)_2\text{Cl}_4]^{2-}$	156 (53)	62	94 (9)
$[\text{cis-Pt}(\text{N}_3)_2\text{Cl}_4]^{2-}$	204 (92)	23	181 (69)
$[\text{Pt}(\text{N}_3)\text{Cl}_5]^{2-}$	92 (36)	6	86 (30)
Μέσος όρος			159 (64)

^a Λήφθηκαν από την αναφ. 17.

Πίνακας 3.40. Ισοτροπικός μαγνητικός ταυυστής προστάσιας, $\sigma^{\text{iso}195}\text{Pt}$, οι κύριες συνιστώσες του σ_{XX} , σ_{YY} and σ_{ZZ} , η ανισοτροπία και το span (in ppm) του ταυυστή για τα σύμπλοκα $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) που υπολογίστηκαν με το μη σχετικιστικό (NR) υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM σε υδατικό διάλυμα.

Ένωση	$\sigma^{\text{iso}195}\text{Pt}$	$\sigma_{\text{XX}}^{195}\text{Pt}$	$\sigma_{\text{YY}}^{195}\text{Pt}$	$\sigma_{\text{ZZ}}^{195}\text{Pt}$	Ανισοτροπία	Span
$[\text{Pt}(\text{N}_3)_6]^{2-}$	-1681	-898	-865	-3280	1228	2415
$[\text{Pt}(\text{N}_3)_5\text{Cl}]^{2-}$	-1708	-910	-1725	-2489	1491	1579
$[\text{trans-Pt}(\text{N}_3)_4\text{Cl}_2]^{2-}$	-1729	-1250	-2820	-1119	1197	1701
$[\text{cis-Pt}(\text{N}_3)_4\text{Cl}_2]^{2-}$	-1709	-899	-1940	-2288	1464	1389
$[\text{mer-Pt}(\text{N}_3)_3\text{Cl}_3]^{2-}$	-1732	-923	-1910	-2363	1484	1440
$[\text{fac-Pt}(\text{N}_3)_3\text{Cl}_3]^{2-}$	-1699	-468	-1946	-2684	1931	2216
$[\text{trans-Pt}(\text{N}_3)_2\text{Cl}_4]^{2-}$	-1681	-864	-2340	-1840	2203	1476
$[\text{cis-Pt}(\text{N}_3)_2\text{Cl}_4]^{2-}$	-1720	-2311	-1604	-1244	713	1067
$[\text{Pt}(\text{N}_3)\text{Cl}_5]^{2-}$	-1664	-1183	-2051	-1759	1281	868

Με μια προσεκτική παρατήρηση των υπολογισμένων $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ και των πειραματικών $\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ που δίνονται στον Πίνακα 3.39 διαπιστώνεται ότι το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM δίνει τις καλύτερες τιμές για τις $\delta^{195\text{Pt}}$ των ανιοντικών συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$). Τα σχετικά σφάλματα (με εξαίρεση τους υπολογισμούς επί των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{N}_3)_6]^{2-}$ and $[\text{Pt}(\text{N}_3)_5\text{Cl}]^{2-}$) εκτείνονται από 3 έως 69 ppm, με το μέσο απόλυτο σχετικό σφάλμα να είναι γύρω στα 28 ppm. Απροσδόκητα το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(N,O,H)/PCM δεν έδωσε καλές τιμές για τις $\delta^{195\text{Pt}}$, αφού τα απόλυτα σχετικά σφάλματα εκτείνονται από 86 έως 212 ppm με το μέσο απόλυτο σχετικό σφάλμα να είναι γύρω στα 153 ppm. Σημειώστε την υψηλή ευαισθησία των $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ ως προς το σύνολο βάσης που χρησιμοποιήθηκε.

Οι ταυσιές μαγνητικής προστασίας $\delta^{\text{iso}195\text{Pt}}$ των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-6$) εκτείνονται στην περιοχή από -1664 ppm για το σύμπλοκο $[\text{Pt}(\text{N}_3)\text{Cl}_5]^{2-}$ μέχρι τα -1732 ppm για το σύμπλοκο *mer*- $[\text{Pt}(\text{N}_3)_3\text{Cl}_3]^{2-}$. Οι τιμές της ανισοτροπίας ποικίλουν από 713 ppm για το σύμπλοκο *cis*- $[\text{Pt}(\text{N}_3)_2\text{Cl}_4]^{2-}$ έως τα 2203 ppm για το σύμπλοκο *trans*- $[\text{Pt}(\text{N}_3)_2\text{Cl}_4]^{2-}$. Τέλος το span του ταυστή ποικίλει από 868 ppm για το σύμπλοκο $[\text{Pt}(\text{N}_3)\text{Cl}_5]^{2-}$ μέχρι τα 2415 ppm για το σύμπλοκο $[\text{Pt}(\text{N}_3)_6]^{2-}$.

Οι $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ NMR των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-6$) βελτιώνονται σημαντικά αν λάβουμε υπ' όψιν στους υπολογισμούς και τις επιδράσεις των αντισταθμιστικών κατιόντων εκτελώντας υπολογισμούς στα ουδέτερα σύμπλοκα του τύπου $(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]$. Οι $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ για τα ουδέτερα αυτά σύμπλοκα που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d,p)(E)/PCM δίνονται στον Πίνακα 3.41. Τα απόλυτα σχετικά σφάλματα εκτείνονται από 0 έως 237 ppm με το μέσο απόλυτο σχετικό σφάλμα να είναι γύρω στα 97 ppm. Συγκεκριμένα η ακρίβεια αυξάνεται δραματικά για τα σύμπλοκα $(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_6]$ και $(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_5\text{Cl}]$ με τα απόλυτα σχετικά σφάλματα να μειώνονται από 154 και 200 ppm σε 41 και 163 ppm αντίστοιχα.

Πίνακας 3.41. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ (σε ppm) των συμπλόκων $(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]$ ($n = 0 - 6$) με πρότυπο αναφοράς το $(\text{NH}_4)_2[\text{PtCl}_6]$ ($\sigma^{\text{iso}} = -1119$ ppm) που υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM σε υδατικό διάλυμα, οι διαθέσιμες πειραματικές τιμές και τα απόλυτα σχετικά σφάλματα (ppm).

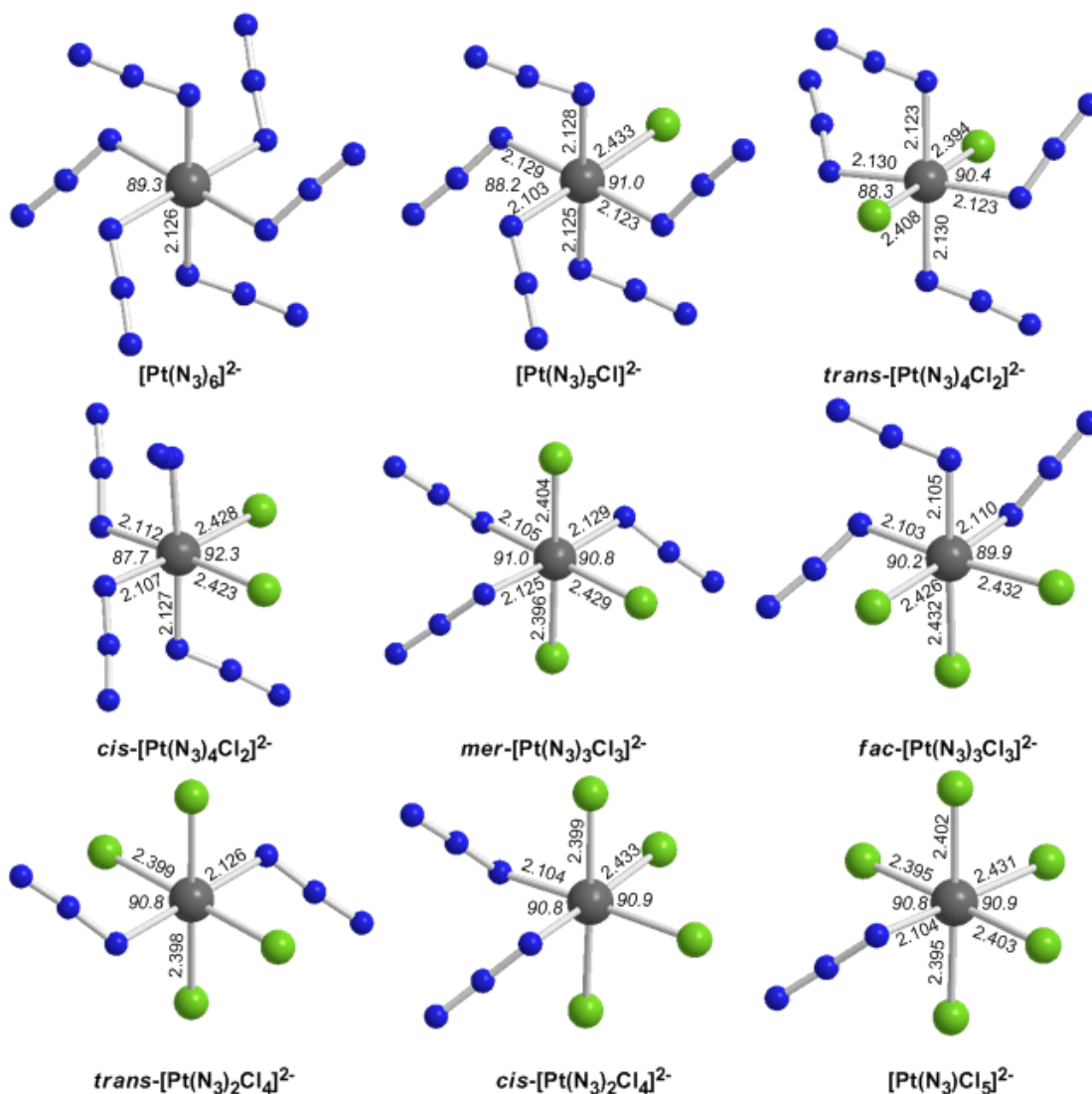
Ένωση	$\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$	$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}^a$	Σχετικό σφάλμα
$(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_6]$	342	301	41
$(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_5\text{Cl}]$	370	207	163
$(\text{NH}_4)_2[\text{trans-Pt}(\text{N}_3)_4\text{Cl}_2]$	146	146	0
$(\text{NH}_4)_2[\text{cis-Pt}(\text{N}_3)_4\text{Cl}_2]$	356	119	237
$(\text{NH}_4)_2[\text{mer-Pt}(\text{N}_3)_3\text{Cl}_3]$	243	104	139
$(\text{NH}_4)_2[\text{fac-Pt}(\text{N}_3)_3\text{Cl}_3]$	147	65	82
$(\text{NH}_4)_2[\text{trans-Pt}(\text{N}_3)_2\text{Cl}_4]$	105	62	43
$(\text{NH}_4)_2[\text{cis-Pt}(\text{N}_3)_2\text{Cl}_4]$	74	23	51
$(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)\text{Cl}_5]$	126	6	120
Μέσος όρος			97

^a Λήφθηκαν από την αναφ. 17.

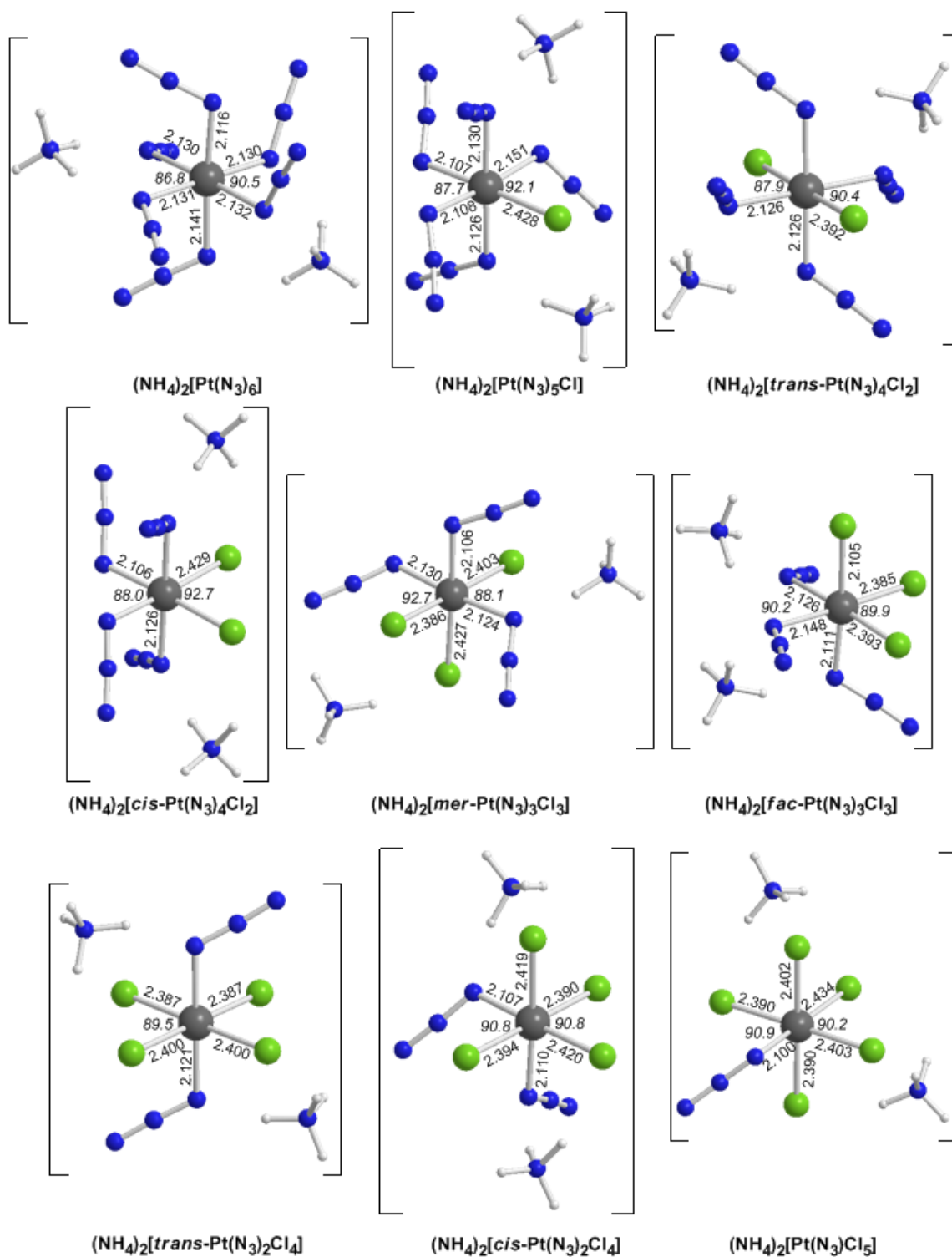
Οι βελτιστοποιημένες γεωμετρίες των συμπλόκων του τύπου $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ και $(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]$ ($n = 1-6$) δίνονται στα Σχήματα 3.53 και 3.54 αντίστοιχα.

Οι αποστάσεις του δεσμού Pt-N₃ στις δομές των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ και $(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]$ ($n = 1-6$) σε υδατικό διάλυμα βρίσκονται στην περιοχή 2,103 – 2,130 Å και 2,100 – 2,151 Å αντίστοιχα. Οι αποστάσεις του δεσμού Pt-N₃ στις κρυσταλλικές δομές των συμπλόκων $(\text{Ph}_4\text{P})_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_6]$, $(\text{Ph}_4\text{As})_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_6]$, *trans*- $(\text{Ph}_4\text{As})_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]$ και $(\text{Ph}_4\text{As})_2[\text{Pt}(\text{N}_3)\text{Cl}_5]$ βρίσκονται στην περιοχή 2.062 – 2.137 Å,¹⁷ 2.045 – 2.151 Å,¹⁹ 2.105 Å²⁰ και 2.095 – 2.122 Å αντίστοιχα.¹⁷ Οι αποστάσεις του δεσμού Pt-Cl στις δομές των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ και $(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]$ ($n = 1-6$) σε υδατικό διάλυμα βρίσκονται στην περιοχή 2.402 – 2.486 Å και 2.402 – 2.434 Å αντίστοιχα. Οι αποστάσεις του δεσμού Pt-Cl στις κρυσταλλικές δομές των συμπλόκων *trans*- $(\text{Ph}_4\text{As})_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]$ και $(\text{Ph}_4\text{As})_2[\text{Pt}(\text{N}_3)\text{Cl}_5]$ είναι 2.324 Å,²⁰ και 2.312-2.327 Å,¹⁷ αντίστοιχα. Η αλληλεπίδραση

των κατιόντων αμμωνίου με τα ανιοντικά σύμπλοκα μέσω σχηματισμού δεσμών υδρογόνου επιφέρουν μικρές αλλαγές στη σφαίρα συναρμογής των ουδέτερων συμπλόκων, οι οποίες αντανακλώνται στις υπολογισμένες χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ (φαινόμενα αντισταθμιστικών ιόντων).



Σχήμα 3.53 Γεωμετρίες ισορροπίας των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-6$) που βελτιστοποιήθηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM.



Σχήμα 3.54 Γεωμετρίες ισορροπίας των συμπλόκων $(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]$ ($n = 1-6$) που βελτιστοποιήθηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM.

3.5.4. Φάσματα ^{195}Pt NMR αντικαρβινικών συμπλόκων του Pt(IV) που φέρουν υποκαταστάτες ομοπιπεραζίνης σε υδατικό διάλυμα

Τα υπολογιστικά πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E) ή 6-31G(d,p)(E) εφαρμόστηκαν για τον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ NMR αντικαρβινικών συμπλόκων του Pt(IV) που περιλαμβάνουν υποκαταστάτες ομοπιπεραζίνης.²¹ Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με τα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ και τα απόλυτα σχετικά σφάλματα (σε ppm) σε υδατικό διάλυμα δίνονται στον Πίνακα 3.42, ενώ στον Πίνακα 3.43 δίνονται οι ιστροπικοί τανυστές μαγνητικής προστάσιας $\sigma^{\text{iso}195}\text{Pt}$, οι κύριες συνιστώσες του σ_{XX} , σ_{YY} and σ_{ZZ} , η ανισοτροπία και το span του τανυστή μαγνητικής προστάσιας.

Πίνακας 3.42. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ (σε ppm) των αντικαρβινικών συμπλόκων του Pt(IV), με υποκαταστάτες ομοπιπεραζίνης (πρότυπο αναφοράς [το PtCl_6]²⁻) οι οποίες υπολογίστηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E)/PCM (BS = 6-31+G(d) ή 6-31G(d,p)(E) (οι τιμές στις παρενθέσεις) σε υδατικό διάλυμα.

Ένωση ^a	$\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$	$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}^b$	Σχετικό σφάλμα
[Pt(Hrip)Cl ₄]	-124 (-228)	-131 ^c	7 (97)
[Pt(mHrip)Cl ₄]	-104 (-208)	-129 ^c	25 (79)
[Pt(dmHrip)Cl ₄]	-88 (-199)	-130 ^d	42 (69)
<i>ctc</i> -[Pt(hrip)(OH) ₂ Cl ₂]	859 (624)	757 ^d	102 (133)
<i>ctc</i> -[Pt(hrip)(OAc) ₂ Cl ₂]	1552 (1247)	807 ^e	-
<i>ctc</i> -[Pt(mhrip)(OH) ₂ Cl ₂]	909 (666)	812 ^d	97 (146)
<i>ctc</i> -[Pt(mhrip)(OAc) ₂ Cl ₂]	1546 (1227)	880 ^e	-
<i>ctc</i> -[Pt(dmhrip)(OH) ₂ Cl ₂]	955 (707)	808 ^d	147 (101)
<i>ctc</i> -[Pt(dmhrip)(OAc) ₂ Cl ₂]	1530 (1186)	880 ^e	-
Μέσος όρος			70 (104)

^a Hrip = Ομοπιπεραζίνη; mhrip = 1-μέθυλομοπιπεραζίνη; dmhrip = 1,4-διμεθυλομοπιπεραζίνη. ^b Από την αναφ. 21. ^c σε διάλυμα σε DMF; πρότυπο αναφοράς $[\text{NH}_4]_2[\text{PtCl}_6]$. ^d σε υδατικό διάλυμα; πρότυπο αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$. ^e σε διάλυμα σε ακετόνη; πρότυπο αναφοράς $[\text{PtCl}_6]^{2-}$.

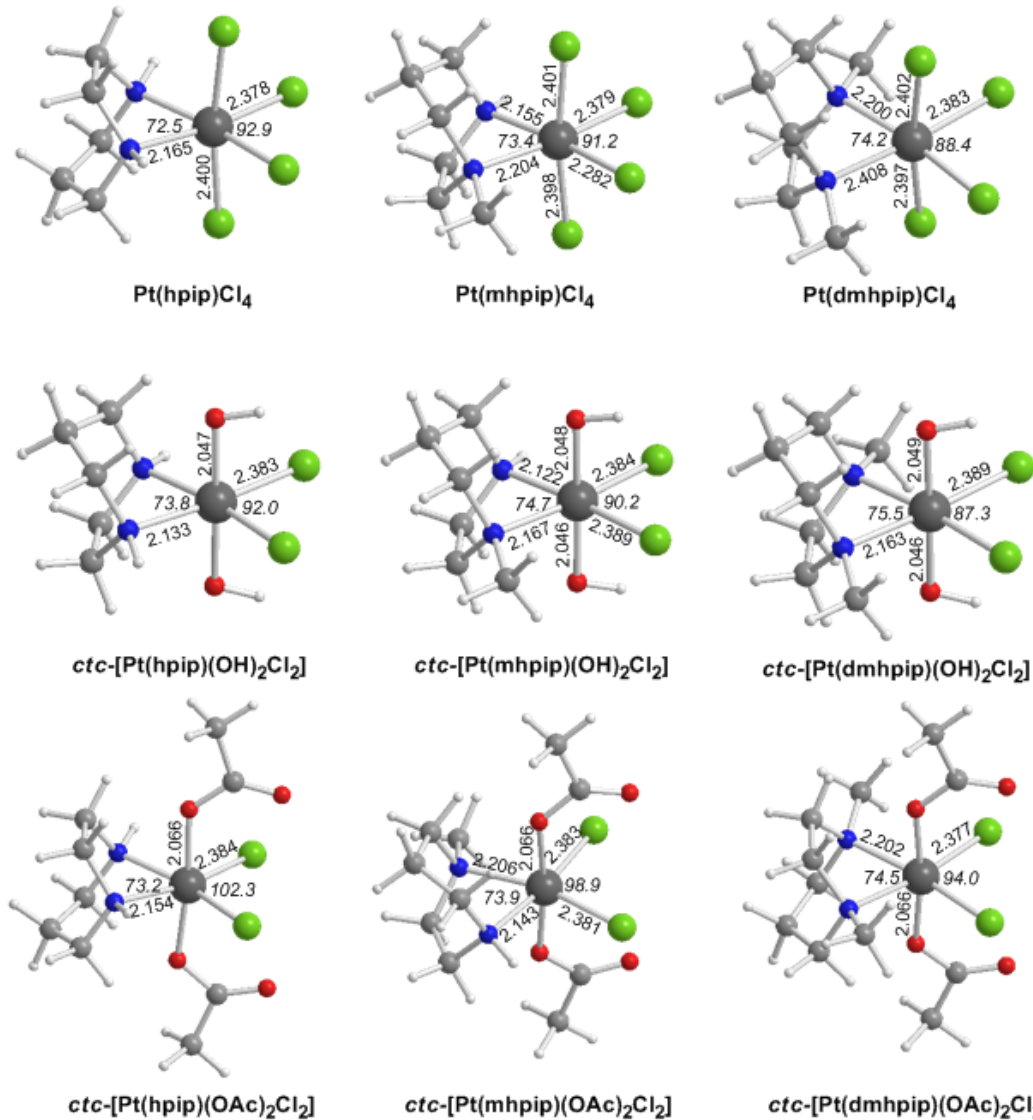
Πίνακας 3.43. Ισοτροπικός μαγνητικός ταυιστής προστασίας, $\sigma^{\text{iso}^{195}\text{Pt}}$, οι κύριες συνιστώσες του σ_{XX} , σ_{YY} and σ_{ZZ} , η ανισοτροπία και το span (σε ppm) του ταυιστή των αντικαρκινικών συμπλόκων του Pt(IV) με υποκαταστάτες ομοπιπεραζίνης που υπολογίστηκαν με το μη σχετικιστικό (NR) υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM σε υδατικό διάλυμα.

Ένωση	$\sigma^{\text{iso}^{195}\text{Pt}}$	$\sigma_{\text{XX}}^{195}\text{Pt}$	$\sigma_{\text{YY}}^{195}\text{Pt}$	$\sigma_{\text{ZZ}}^{195}\text{Pt}$	Ανισοτροπία	Span
[Pt(Hrip)Cl ₄]	-1001	-378	-1254	-1372	967	994
[Pt(mHrip)Cl ₄]	-1026	-428	-1217	-1433	944	1005
[Pt(dmHrip)Cl ₄]	-1043	-474	-1548	-1108	915	1074
<i>ctc</i> -[Pt(hrip)(OH) ₂ Cl ₂]	-2139	-1440	-3075	-1901	1049	1635
<i>ctc</i> -[Pt(hrip)(OAc) ₂ Cl ₂]	-2832	-1482	-3518	-3495	2065	2036
<i>ctc</i> -[Pt(mhrip)(OH) ₂ Cl ₂]	-2189	-1522	-3099	-1946	1019	1577
<i>ctc</i> -[Pt(mhrip)(OAc) ₂ Cl ₂]	-2826	-1274	-3540	-3665	2382	2391
<i>ctc</i> -[Pt(dmhrip)(OH) ₂ Cl ₂]	-2239	-1580	-3263	-1874	1043	1683
<i>ctc</i> -[Pt(dmhrip)(OAc) ₂ Cl ₂]	-2810	-984	-3609	-3838	2809	2854

Από τα δεδομένα που δίνονται στον Πίνακα 3.42 προκύπτει ότι το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM αναπαράγει με υψηλή ακρίβεια τις πειραματικές τιμές $\delta_{\text{exp}}^{195}\text{Pt}$ για όλα τα σύμπλοκα για τα οποία διατίθενται πειραματικά δεδομένα. Τα απόλυτα σχετικά σφάλματα εκτείνονται από 7 έως 147 ppm (μέσος όρος 70 ppm). Αποδεικτά αποτελέσματα έδωσε και το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM με τα απόλυτα σχετικά σφάλματα να είναι της τάξης των 69 – 146 ppm (μέσος όρος 104 ppm). Για τα σύμπλοκα που περιέχουν και υποκαταστάτες οξικά ανιόντα οι πειραματικές τιμές (Πίνακας 3.42) δεν φαίνεται να είναι σωστές, αφού για τα ανάλογα σύμπλοκα *ctc*-Pt(NH₃)(RNH₂)(OAc)₂Cl₂,²² *ctc*-Pt(en)(OAc)₂Cl₂,²³ *ctc*-Pt(1,2-DACH)₂(OAc)₂Cl₂,²⁴ *ctc*-Pt(1,4-DACH)₂(OAc)₂Cl₂,²⁵ και *ctc*-Pt(NH₃)(C₆H₁₁NH₂)₂(OAc)₂Cl₂ (satraplatin)²⁶ οι πειραματικές τιμές που αναφέρθηκαν είναι 1164-1198, 1028, 1022, 1108 και 1198 ppm αντίστοιχα.

Οι ταυστές μαγνητικής προστασίας $\sigma^{iso195}\text{Pt}$ των αντικαρβινικών συμπλόκων του Pt(IV), με υποκαταστάτες ομοπιπεραζίνης εκτείνονται στην περιοχή από -1001 ppm για το σύμπλοκο $[\text{Pt}(\text{Hrip})\text{Cl}_4]$ μέχρι τα -2832 ppm για το σύμπλοκο *ctc*- $[\text{Pt}(\text{Hrip})(\text{OAc})_2\text{Cl}_2]$. Οι τιμές του span του ταυστή ποικίλει από 994 ppm για το σύμπλοκο $[\text{Pt}(\text{Hrip})\text{Cl}_4]$ μέχρι τα 2854 ppm για το σύμπλοκο $[\text{Pt}(\text{dmHrip})(\text{OAc})_2\text{Cl}_2]$.

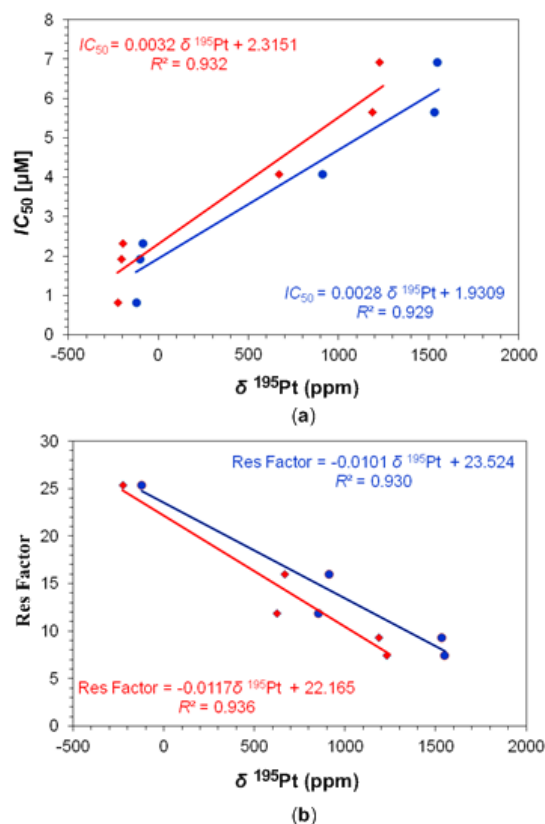
Οι δομές των συμπλόκων του Pt(IV) με υποκαταστάτες ομοπιπεραζίνης δίνονται στο Σχήμα 3.55.



Σχήμα 3.54 Γεωμετρικές ισορροπίες των αντικαρβινικών συμπλόκων του Pt(IV) με υποκαταστάτες ομοπιπεραζίνης που βελτιστοποιήθηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31G(d,p)(E)/PCM.

Οι αποστάσεις του δεσμού Pt-N στις δομές των συμπλόκων σε υδατικό διάλυμα βρίσκονται στην περιοχή 2,133 – 2,165 Å για τα σύμπλοκα *cis*-[Pt(hrip)(L)₂Cl₂] (L = Cl, OH, OAc), στην περιοχή 2,122 – 2,206 Å για τα σύμπλοκα *cis*-[Pt(mhrip)(L)₂Cl₂] και στην περιοχή 2,200 – 2,408 Å για τα σύμπλοκα *cis*-[Pt(dmhrip)(L)₂Cl₂]. Οι αποστάσεις του δεσμού Pt-Cl βρίσκονται στην περιοχή 2,282 – 2,402 Å, ενώ οι αποστάσεις των δεσμών Pt-OH and Pt-OAc είναι 2,047 Å και 2,066 Å αντίστοιχα. Σημειώστε ότι οι αποστάσεις του δεσμού Pt-OAc στις κρυσταλλικές δομές των συμπλόκων *cis*-[Pt(bipy)(OAc)₂(N₃)₂], *cis*-[Pt(phen)(OAc)₂(N₃)₂] and *trans*-[Pt(N₃)₂(OAc)₂(py)₂] είναι 2.020, 2.001 and 2.007 Å αντίστοιχα.²⁷

Στο Σχήμα 3.55 δίνονται τα διαγράμματα των γραμμικών συσχετίσεων του IC₅₀ με το δ ¹⁹⁵Pt και του RF (Συντελεστής Αντίστασης) με το δ ¹⁹⁵Pt (IC₅₀ έναντι των κυτταρικών σειρών με όγκο των ωοθηκών A2780 και RF έναντι των κυτταρικών σειρών που είναι ανθεκτικές στο *cisplatin*).



Σχήμα 3.55 Διαγράμματα των γραμμικών συσχετίσεων του IC₅₀ με το δ ¹⁹⁵Pt και του RF (συντελεστής αντίστασης) με το δ ¹⁹⁵Pt (IC₅₀ έναντι των κυτταρικών σειρών με όγκο των ωοθηκών A2780 και RF έναντι των κυτταρικών σειρών που είναι ανθεκτικές στο *cisplatin*).

Το σχήμα 3.56 δείχνει ότι μια μετατόπιση των $\delta^{195}\text{Pt}$ προς υψηλότερα πεδία (αύξηση προστασίας) έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερες τιμές IC_{50} , και συνεπώς υψηλότερη κυτταροτοξικότητα.

3.5.5. Φάσματα ^{195}Pt NMR αντικαρκινικών συμπλόκων του Pt(IV) με υποκαταστάτες διάφορες αζίνες σε διάλυμα σε DMSO

Τα υπολογιστικά πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E) ή 6-31G(d,p)(E) εφαρμόστηκαν για τον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ συμπλόκων του Pt(IV) με υποκαταστάτες διάφορες αζίνες, όπως αζοδιπυριδίνη (abpy), διπυριμιδίνη (brym) και διπυριδυλτετραζίνη (bptz). Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ των συμπλόκων αυτών προσδιορίστηκαν προηγουμένως από τον Gudat et al²⁸ εφαρμόζοντας την τεχνική της ^1H -ανιχνεύσιμης αντίστροφης φασματοσκοπίας, η οποία επέτρεψε την ανίχνευση μικροσκοπικών $^4J(\text{Pt},\text{H})$ και $^5J(\text{Pt},\text{H})$ συζεύξεων μεγάλης έντασης, ενισχύοντας επιπλέον την ευαισθησία του λιγότερου άφθονου ^{15}N με τη χρήση πόλωση μεταφοράς. Οι $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ μαζί με τα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ και τα απόλυτα σχετικά σφάλματα (σε ppm) σε διάλυμα σε DMSO δίνονται στον Πίνακα 3.44, ενώ στον Πίνακα 3.45 δίνονται οι ιστροπικοί ταυστές μαγνητικής προστασίας $\sigma^{195}\text{Pt}$, οι κύριες συνιστώσες του σ_{XX} , σ_{YY} and σ_{ZZ} , η ανισοτροπία και το span του ταυστή μαγνητικής προστασίας.

Η σύγκριση των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με τις $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ δείχνει ξεκάθαρα ότι όλα τα υπολογιστικά πρωτόκολλα που εφαρμόστηκαν προβλέπουν χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ σε καλή συμφωνία τις $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$. Τα υπολογιστικά πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E)/SMD έδωσαν τα καλύτερα αποτελέσματα με τις μέσες απόλυτες επι τοις εκατό αποκλίσεις των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές να είναι της τάξης των 10.5% and 10.7% για BS(E) 6-31+G(d) και 6-31G(d,p) αντίστοιχα, ενώ ακολουθούν τα υπολογιστικά πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E)/PCM όπου οι μέσες απόλυτες επί τοις εκατό αποκλίσεις των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές είναι 11,9% και 13,2% αντίστοιχα. Για το σύμπλοκο Pt(abym)Cl₂ δεν υπάρχουν πειραματικά δεδομένα αφού όλες οι προσπάθειες του έμμεσου προσδιορισμού του $\delta^{195}\text{Pt}$ απέτυχαν.²⁸

Πίνακας 3.44. Χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ (σε ppm) για τα αντικαρκινικά σύμπλοκα του Pt(IV) με πολυλειτουργικούς υποκαταστάτες αζίνης (πρότυπο αναφοράς το $\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$), που υπολογίστηκαν με τα υπολογιστικά πρωτόκολλα GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E) χρησιμοποιώντας για BS(E) το 6-31+G(d) ή το 6-31G(d,p) (οι τιμές στις παρενθέσεις) σε διάλυμα σε DMSO.

Ένωσή ^a	$\delta_{\text{theor}}^{195}\text{Pt}$		$\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}^b$	Dev(%)	
	PCM	SMD		PCM	SMD
<i>fac</i> -[Pt(abpy)(CH ₃) ₃ Cl]	-2971 (-3016)	-2928 (-2935)	-2529	17.5 (19.3)	15.8 (16.1)
<i>fac</i> -[Pt(abpy)(CH ₃) ₃ Br]	-3067 (-3092)	-2994 (-2991)	-2666	15.0 (16.0)	12.3 (12.2)
<i>fac</i> -[Pt(abpy)(CH ₃) ₃ I]	-3183 (-3257)	-3154 (-3203)	-2899	9.8 (12.3)	8.8 (10.5)
<i>fac</i> -[Pt(bpym)(CH ₃) ₃ Cl]	-2966 (-3004)	-2926 (-2928)	-2539	16.8 (18.3)	15.2 (15.3)
<i>fac</i> -[Pt(bpym)(CH ₃) ₃ Br]	-3058 (-3081)	-2983 (-2971)	-2658	15.0 (15.9)	12.2 (11.8)
<i>fac</i> -[Pt(bpym)(CH ₃) ₃ I]	-3172 (-3241)	-3130 (-3177)	-2872	10.4 (12.8)	10.0 (10.6)
<i>fac</i> -[Pt(bptz)(CH ₃) ₃ Cl]	-2991 (-3037)	-2952 (-2961)	-2551	17.2 (19.1)	15.7 (16.1)
<i>fac</i> -[Pt(bptz)(CH ₃) ₃ Br]	-3096 (-3125)	-3030 (-3028)	-2641	17.2 (18.3)	14.7 (14.7)
<i>fac</i> -[Pt(bptz)(CH ₃) ₃ I]	-3216 (-3287)	-3164 (-3216)			
Pt(abpy)Cl ₂	-151 [-1520]	-681 [-1352]			
	(-357) [-1425]	(-834) [-1470] ^c			
Pt(bpym)Cl ₂	-79 [-1448]	-651 [-1322]			
	(-276) [-1520]	(-788) [-1425]			
Pt(bptz)Cl ₂	-22 [-1391]	-554 [-1225]			
	(-210) [-1455]	(-695) [-1331]			
Μέσος όρος				11.9 (13.2)	10.5 (10.7)

^a abpy = (E)-1,2-di(pyridin-2-yl)diazene; bpym = 2'-bipyrimidine; bptz = 3,6-di(pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tetrazine. ^b Λήφθηκαν από την αναφ 28. ^c Οι τιμές στις αγκύλες είναι οι χημικές μετατοπίσεις ¹⁹⁵Pt που υπολογίστηκαν με χρήση του προτύπου αναφοράς $[\text{PtCl}_4]^{2-}$.

Οι ταυστές μαγνητικής προστασίας $\delta^{\text{iso}195}\text{Pt}$ των αντικαρκινικών συμπλόκων του Pt(IV), με πολυλειτουργικούς υποκαταστάτες αζίνης εκτείνονται στην περιοχή από -980 ppm για το σύμπλοκο $[\text{Pt}(\text{abpy})\text{Cl}_2]$ μέχρι τα -2096 ppm για το σύμπλοκο *fac*- $[\text{Pt}(\text{bptz})(\text{CH}_3)_3\text{I}]$, ενώ το span του ταυστή ποικίλει από 897 ppm για το σύμπλοκο $[\text{Pt}(\text{bptz})(\text{CH}_3)_3\text{I}]$ μέχρι τα 1326 ppm για το σύμπλοκο *fac*- $[\text{Pt}(\text{abpy})(\text{CH}_3)_3\text{Cl}]$. Είναι πολύ ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι το span του ταυστή για τα επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα

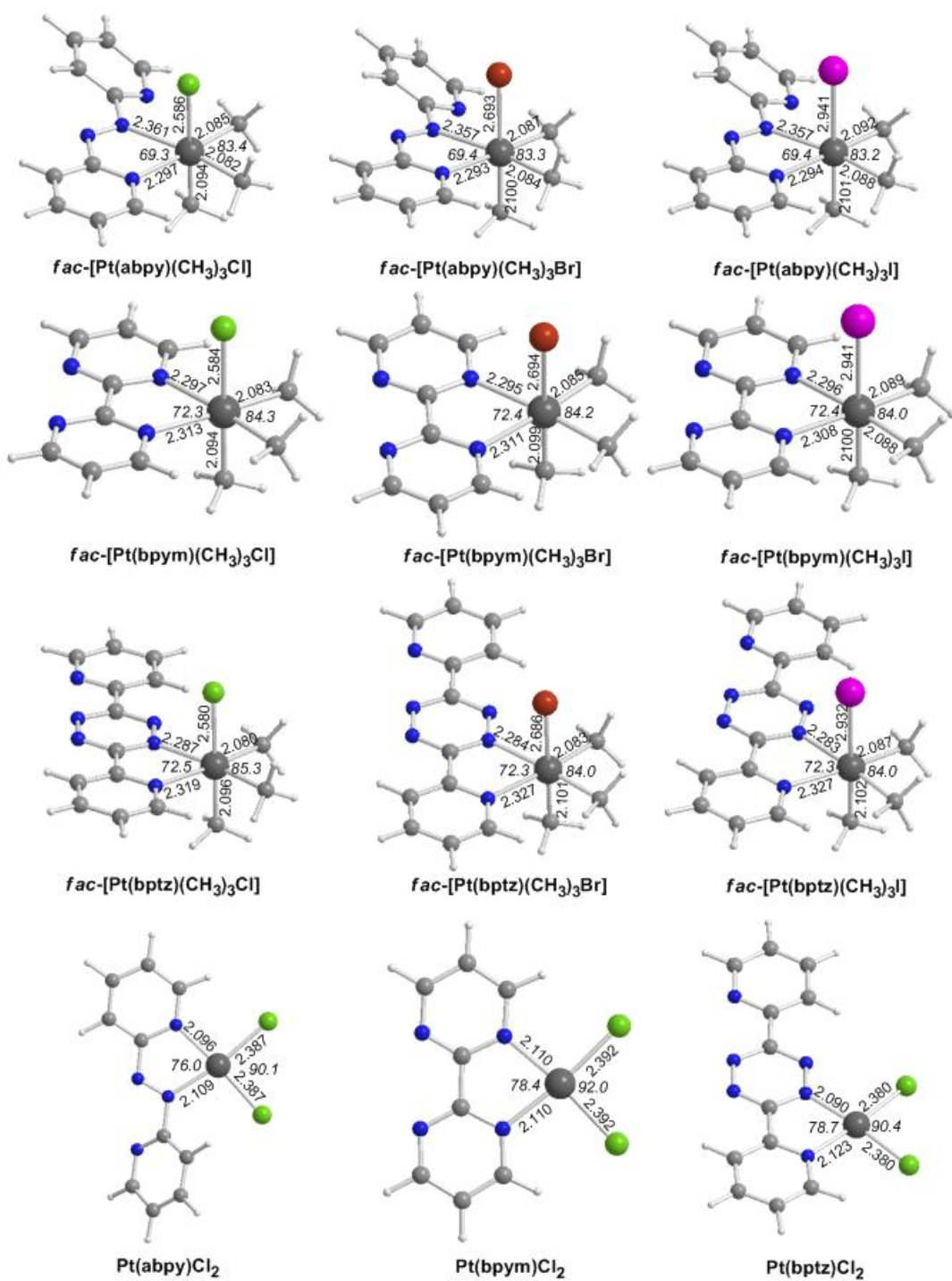
[Pt(abpy)Cl₂], [Pt(bpym)Cl₂] και [Pt(bptz)Cl₂] είναι πολύ μεγάλο της τάξης των -7963, -9211 και -8783 ppm αντίστοιχα. Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα φαινόμενα της χαλάρωσης του πυρήνα ¹⁹⁵Pt ακολουθούν το μηχανισμό χαλάρωσης εξαιτίας της ανισοτροπίας υψηλές τιμές span προκαλούν μεγάλη διεύρυνση του σήματος συντονισμού του ¹⁹⁵Pt, γεγονός που δικαιολογεί τις αποτυχημένες προσπάθειες προσδιορισμού των $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ για τα σύμπλοκα αυτά.

Πίνακας 3.45. Ισοτροπικός μαγνητικός ταχυστής προστασίας, $\sigma^{\text{iso}195}\text{Pt}$, οι κύριες συνιστώσες του σ_{xx} , σ_{yy} και σ_{zz} , η ανισοτροπία και το span (σε ppm) του ταχυστή των αντικαρκινικών συμπλόκων του Pt(IV) με υποκαταστάτες αζίνες που υπολογίστηκαν με το μη σχετικιστικό (NR) υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E)/PCM σε διάλυμα σε DMSO.

Ένωση	$\sigma^{\text{iso}195}\text{Pt}$	$\sigma_{\text{xx}}^{195}\text{Pt}$	$\sigma_{\text{yy}}^{195}\text{Pt}$	$\sigma_{\text{zz}}^{195}\text{Pt}$	Ανισοτροπία	Span
<i>fac</i> -[Pt(abpy)(CH ₃) ₃ Cl]	1853	1070	2396	2094	1489	1326
<i>fac</i> -[Pt(abpy)(CH ₃) ₃ Br]	1947	1226	2430	2183	1450	1204
<i>fac</i> -[Pt(abpy)(CH ₃) ₃ I]	2063	1421	2265	2504	1420	1083
<i>fac</i> -[Pt(bpym)(CH ₃) ₃ Cl]	1850	2235	1142	2173	1349	1093
<i>fac</i> -[Pt(bpym)(CH ₃) ₃ Br]	1940	2261	1303	2257	1316	958
<i>fac</i> -[Pt(bpym)(CH ₃) ₃ I]	2054	2178	1485	2501	2501	1016
<i>fac</i> -[Pt(bptz)(CH ₃) ₃ Cl]	1873	1285	2182	2152	1350	897
<i>fac</i> -[Pt(bptz)(CH ₃) ₃ Br]	1978	1387	2241	2306	1356	919
<i>fac</i> -[Pt(bptz)(CH ₃) ₃ I]	2096	1555	2221	2510	1310	955
Pt(abpy)Cl ₂	-980	494	2265	-5698	4990	-7963
Pt(bpym)Cl ₂	-1052	2358	1341	-6853	5114	-9211
Pt(bptz)Cl ₂	-1109	1117	2169	-6614	5243	-8783

^a abpy = (E)-1,2-di(pyridin-2-yl)diazene; bpym = 2'-bipyrimidine; bptz = 3,6-di(pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tetrazine.

Οι βελτιστοποιημένες γεωμετρίες των συμπλόκων του Pt(IV) με τους πολυλειτουργικούς υποκαταστάτες των αζινών δίνονται στο Σχήμα 3.56. Τα μήκη των δεσμών Pt-N στις δομές των συμπλόκων αυτών σε διάλυμα σε DMSO βρίσκονται στην περιοχή 2.293 – 2.361 Å, 2.295 -2.313 Å και 2.283 – 2.327 Å για τα abpy, bpym και bptz σύμπλοκα αντίστοιχα. Τα μήκη των δεσμών Pt-N στις κρυσταλλικές δομές των συμπλόκων



Σχήμα 3.56. Γεωμετρίες ισορροπίας των αντικαρκινικών συμπλόκων του Pt(IV) με πολυλειτουργικούς υποκαταστάτες αζίνης που βελτιστοποιήθηκαν με το υπολογιστικό πρωτόκολλο PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31G(d,p)(E)/PCM σε διάλυμα σε DMSO.

fac-[Pt(bptz)(CH₃)₃X] (X = Cl, Br, I) είναι 2.146; 2.190, 2.147; 2.185 Å και 2.128; 2.187 Å αντίστοιχα,²⁹ ενώ για τα σύμπλοκα *fac*-[Pt(abpy)(CH₃)₃X] (X = Br, I) είναι 2.162; 2.185 Å και 2.152; 2.196 Å αντίστοιχα.³⁰ Οι αποστάσεις των δεσμών Pt-Cl, Pt-Br και Pt-I είναι 2.580 – 2.586 Å, 2.686 – 2.694 Å και 2.932 – 2.941 Å αντίστοιχα. Οι αποστάσεις του δεσμού Pt-X στις κρυσταλλικές δομές των συμπλόκων *fac*-[Pt(bptz)(CH₃)₃X] (X = Cl, Br, I) είναι 2.466, 2.591 και 2.763 Å αντίστοιχα,²⁹ ενώ για τα σύμπλοκα *fac*-[Pt(abpy)(CH₃)₃X] (X = Br, I) είναι 2.604 and 2.776 Å αντίστοιχα.³⁰ Τα σύμπλοκα υιοθετούν μια οκταεδρική διαμόρφωση γύρω από το κεντρικό μέταλλο του Pt(IV) με μια μετωπική (*facial*) διευθέτηση των τριών μεθυλο-ομάδων. Οι γωνίες N-Pt-N είναι 69.4, 72.4, και 72.3°, για τα σύμπλοκα με υποκαταστάτες abpy, brym and bptz αντίστοιχα. Σημειώστε ότι οι γωνίες N-Pt-N στις κρυσταλλικές δομές των συμπλόκων *fac*-[Pt(bptz)(CH₃)₃X] (X = Cl, Br, I) είναι 76.6, 75.9 και 75.3° αντίστοιχα,²⁹ ενώ για τα σύμπλοκα *fac*-[Pt(abpy)(CH₃)₃X] (X = Br, I) είναι 73.7 and 73.5° αντίστοιχα.³⁰ Τα μήκη του δεσμού Pt-CH₃ διαφέρουν ανάλογα με την *cis/trans* επίδραση με τις μεθυλο-ομάδες σε θέση *trans* ως προς τον υποκαταστάτη αλογόνου να παρουσιάζει μακρύτερα μήκη των δεσμών Pt-C. Τα μήκη των δεσμών Pt-CH₃ για τη *cis*-διευθέτηση των μεθυλο-ομάδων είναι 2.080 – 2.092 Å, ενώ για τις μεθυλο-ομάδες σε *trans* θέση ως προς τον υποκαταστάτη αλογόνου είναι 2.094 – 2.102 Å. Σε όλες τις περιπτώσεις οι αποστάσεις του δεσμού Pt-C είναι μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες αποστάσεις των δεσμών Pt-C που προοριζόταν με τη μέθοδο της περιθλασης ακτίνων-X στις κρυσταλλικές δομές των συμπλόκων *fac*-[Pt(bptz)(CH₃)₃X] (X = Cl, Br, I) και *fac*-[Pt(abpy)(CH₃)₃X] (X = Br, I).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378.
2. Ditchfield, R. *Mol. Phys.* **1974**, *27*, 789.
3. Gauss, J. *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 3629.
4. Bednarski, P. J.; Korpis, K.; Westendorf, A. F.; Perfahl, S.; Grónert, R. *Phil Trans R. Soc A* **2013**, *371*, 20120118.
5. Salassa, L.; Phillips, H. I. A.; Sadler, P. J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 10311.
6. Sokolov, A. Y.; Schaefer, H. F. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 7571.
7. Tai, H.-C.; Zhao, Y.; Farrer, N. J.; Anastasi, A. E.; Clarkson, G.; Sadler, P. J.; Deeth, R. J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10630.
8. Tsipis, A. C.; Karapetsas, I. N. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 5409.
9. Tsipis, A. C.; Karapetsas, I. N. *J. Coord. Chem.* **2015**, *68*, 3788.
10. Tsipis, A. C.; Karapetsas, I. N. *Magn. Reson. Chem.* **2016**, *54*, 656.
11. Sutter, K.; Autschbach, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13374.
12. Farrer, N. J.; Gierth, P.; Sadler, P. J. *Chem Eur. J.* **2011**, *17*, 12059.
13. Zhao, Y.; Wood, J. A.; Farrer, N. J.; Robinson, K. S.; Pracharova, J.; Kasparikova, J.; Novakova, O.; Li, H.; Salassa, L.; Pizarro, A. M.; Clarkson, G.; Song, L.; Brabec, V.; Sadler, P. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9578.
14. Mackay, F. S.; Woods, J. A.; Moseley, H.; Ferguson, J.; Dawson, A.; Parsons, S.; Sadler, P. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3155.
15. Mackay, F. S.; Woods, J. A.; Heringová, P.; Kačpárková, J.; Pizarro, A. M.; Moggach, S. A.; Parsons, S.; Brabec, V.; Sadler, P. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 20743.
16. Mackay, F. S.; Moggach, S. A.; Collins, A.; Parsons, S.; Sadler, P. J. *Inorg. Chim. Acta*, **2009**, *362*, 811.
17. Schröder, S.; Preetz, W. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2001**, *627*, 390.
18. Müller, P.; Schröder, B.; Parkinson, J. A.; Kratochwil, N. A.; Coxall, R. A.; Parkin, S.; Parsons, A.; Sadler, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 335.
19. Neumüller, B.; Schmock, F.; Schlecht, S.; Dehnicke, K. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2000**, *626*, 1792.
20. Schröder, S.; Preetz, W. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2000**, *626*, 1757.
21. Ali, M. S.; Whitmire, K. H.; Toyomasu, T.; Siddik, Z. H.; Khokhar, A. R. *J. Inorg. Biochem.* **1999**, *77*, 231.

22. Khokhar, A. R.; Deng, Y.; Al-Baker, S.; Yoshida, M.; Siddik, Z. H. *J. Inorg. Biochem.* **1993**, *51*, 677.
23. Khokhar, A. R.; Deng, Y.; Kido, Y.; Siddik, Z. H. *J. Inorg. Biochem.* **1993**, *50*, 79.
24. Khan, S. R. A.; Huang, S.; Shamsuddin, S.; Inutsuka, S.; Whitmire, K. H.; Siddik, Z. H.; Khokhar, A. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 515.
25. Shamsuddin, S.; Santillan, C. C.; Stark, J. L.; Siddik, Z. H.; Khokhar, A. R. *J. Inorg. Biochem.* **1998**, *71*, 29.
26. Johnstone, T. C.; Wilson, J. J.; Lippard, S. J. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 12234.
27. Mackay, F. S.; Farrer, N. J.; Salassa, L.; Tai, H.-C.; Deeth, R. J.; Moggach, S. A.; Wood, P. A.; Parsons, S.; Sadler, P. J. *Dalton Trans.* **2009**, 2315.
28. Gudat, D.; Dogan, A.; Kaim, W.; Klein, A. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 781.
29. Kavakli, G. Spectroscopic, Electrochemical and Structural Investigation of Platinum(IV) Complexes with Nitrogen-Rich Chelate Ligands, PhD Thesis, Institute für Anorganische Chemie, der Universität, Stuttgart, **2009**.
30. Dogan, A.; Kavakli, G.; Sieger, M.; Biprajit Sarkar, M. N.; Kaim, W. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2008**, *634*, 2527.

4

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ μιας μεγάλης ποικιλίας επίπεδων τετραγωνικών συμπλόκων του Pt(II) και οκταεδρικών συμπλόκων του Pt(IV) υπολογίστηκαν με μεθόδους GIAO-DFT δοκιμάζοντας συνολικά 25 συναρτησιακά. Οι υπολογισμοί έδειξαν ότι το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E) είναι αυτό που υπολογίζει $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ που είναι πολύ κοντά στις πειραματικές τιμές $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$.
2. Το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM προσφέρεται για την ακριβή πρόβλεψη των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ μιας σειράς αντικαρκινικών φαρμάκων του γενικού τύπου *cis*-(αμίνη)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) (συνολικά 42 σύμπλοκα) σε διάλυμα.
3. Οι υπολογισμοί των καμπύλων δυναμικής ενέργειας της διαβατικής περιστροφής γύρω από το δεσμό Pt – N των αντικαρκινικών φαρμάκων του τύπου *cis*-(αμίνη)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) αποκάλυψαν την υψηλή ευαισθησία των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ στις δομικές αλλαγές που προκλήθηκαν από την ελεύθερη περιστροφή των υποκαταστατών αμίνης γύρω από τον δεσμό Pt – N.
4. Η εξαιρετική γραμμική συσχέτιση των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με το φυσικό ατομικό φορτίο Q_{Pt} έδειξε το σημαντικό ρόλο που παίζουν τα διαμορφωμερή στην κατανομή της ηλεκτρονιακής πυκνότητας στο κεντρικό άτομο του Pt και κατά συνέπεια και στις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$.
5. Οι χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ των αντικαρκινικών φαρμάκων του τύπου *cis*-(αμίνη)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) συσχετίζονται γραμμικά με το pK_a των πρωτονιωμένων υποκαταστατών των αμινών. Συμπεριλαμβάνοντας στις γραμμικές συσχετίσεις και τα δεδομένα για το *cis*-[(CH₃)₂NH]₂PtCl₂ σύμπλοκο του οποίου οι τιμές των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ και pK_a αποκλίνουν από τη γραμμικότητα προκύπτουν οι γραμμικές σχέσεις: $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt} = -53,43(pK_a)_w - 1619,6$ ($R^2 = 0,886$) και $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt} = -47,43(pK_a)_{\text{AN}} - 1317,6$ ($R^2 = 0,873$). Οι χαμηλές τιμές R^2 δείχνουν ότι τα προτιμώμενα διαμορφωμερή των συμπλόκων *cis*-(αμίνη)₂PtCl₂ εξαιτίας των φαινομένων της στερεοχημικής παρεμπόδισης επηρεάζουν έντονα τις χημικές μετατοπίσεις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$.
6. Το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/SMD προσφέρεται επίσης για την ακριβή πρόβλεψη των χημικών μετατοπίσεων $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ των *cis*-(αμίνη)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) αντικαρκινικών φαρμάκων που φέρουν καρβοξυλικούς υποκαταστάτες ως αποχωρούντες ομάδες.
7. Η καλή απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E) στην πρόβλεψη των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ μιας σειράς *cis*-

- διακετυλοδις(αμινο)λευκοχρυσού(II) συμπλόκων διευρύνει την εφαρμοσιμότητα του πρωτοκόλλου σε μια ευρύτερη περιοχή επίπεδων τετραγωνικών συμπλόκων του Pt(II). Η μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές είναι γύρω στο 0,9 – 6,0%.
8. Το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6–31+G(d)(E)/PCM έδωσε επίσης καλά αποτελέσματα στον υπολογισμό των $\delta^{195}\text{Pt}$ οκταεδρικών συμπλόκων του Pt(IV) που περιλαμβάνουν καρβοξυλικές– και καρβαμιδικές– αποχωρούσες ομάδες, (η μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές είναι γύρω στο 0,5 – 9,9%).
9. Για τα διυδροξυ- σύμπλοκα του Pt(IV) η απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6–31+G(d)(E) φαίνεται να μην είναι καλή (η μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές είναι γύρω στο 21– 31%). Ωστόσο η απόδοση έγινε καλύτερη όταν για τα στοιχεία E χρησιμοποιήθηκε το σύνολο βάσης 6–31G(d,p) (σ’ αυτήν την περίπτωση η μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές είναι γύρω στο 9 – 18%). Οι υψηλότερες αποκλίσεις των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ των διυδροξυ- συμπλόκων του Pt(IV) πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι οι πειραματικές εργασίες αναφέρονται σε διαφορετικές δομές των διυδροξυ συμπλόκων στο διάλυμα (παρουσία γεφυρών υδρογόνου και διμερών συμπλόκων) από τις βελτιστοποιημένες δομές που προέκυψαν από τους υπολογισμούς.
10. Η εξαιρετική απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου που εφαρμόστηκε στον υπολογισμό των χημικών μετατοπίσεων $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ των επίπεδων τετραγωνικών αντικαρβινικών φαρμάκων του Pt(II) και των οκταεδρικών αντικαρβινικών φαρμάκων του Pt(IV) αντικατοπτρίζεται στο διάγραμμα της γραμμικής συσχέτισης των $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ με τις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$.
11. Το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6–31+G(d)(E)/SMD (E = στοιχείο κύριας ομάδας) έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα απ’ όλα τα άλλα πρωτόκολλα που δοκιμάστηκαν στον υπολογισμό των $\delta^{195}\text{Pt}$ των οκταεδρικών συμπλόκων με γενικό τύπο $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{4-n}$ και $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 – 6$) που απαντούν σε αλκαλικά και όξινα υδατικά διαλύματα του $[\text{PtCl}_6]^{2-}$. Η μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές είναι 7,4 και 5,9% για τα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ και $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 – 6$), αντίστοιχα.
12. Τα εξαιρετικά διαγράμματα των γραμμικών συσχέτισεων των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με τις $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ και των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με το φυσικό ατομικό φορτίο Q_{Pt} για τα οκταεδρικά σύμπλοκα

- $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ και $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$) επιβεβαιώνουν την καλή απόδοση των προτεινόμενων υπολογιστικών πρωτοκόλλων.
13. Η καλή απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N, O, H)/PCM αποτυπώνεται επίσης και στα διαγράμματα των συσχετίσεων $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με τις $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ και των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με το n (n είναι ο αριθμός των συναρμοσμένων υποκαταστατών H_2O) δίνοντας την καλύτερη απ' όλες πολυωνυμική σχέση δεύτερης τάξης.
 14. Τα αντισταθμιστικά ιόντα διαπιστώθηκε ότι συνεισφέρουν σημαντικά στις χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ των θετικά φορτισμένων συμπλόκων βελτιώνοντας δραστικά την ακρίβεια των υπολογισμών.
 15. Το περιβάλλον συναρμογής (σφαίρα συναρμογής) επηρεάζει δραστικά την κατανομή της ηλεκτρονιακής πυκνότητας του κεντρικού ατόμου του Pt των οκταεδρικών συμπλόκων $[\text{PtL}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ και $[\text{PtL}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($L = \text{Cl}^-$ ή NO_3^- , $n = 1 - 6$) και συνεπώς τις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$. Η επίδραση αυτή αντικατοπτρίζεται στα διαγράμματα των γραμμικών συσχετίσεων των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με τις αποστάσεις των δεσμών Pt-Cl και των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ με τις αποστάσεις των δεσμών Pt-O που προέκυψαν για τα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$, και $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$. Αύξηση των μηκών των δεσμών Pt-Cl και Pt-O κατά 0,001 Å (1 mÅ) συνοδεύεται από αύξηση της μετατόπισης των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ προς χαμηλότερα πεδία κατά 17,0, 19,4, και 37,6 ppm mÅ⁻¹ για τα σύμπλοκα $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$, και $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$, αντίστοιχα.
 16. Εξαιτίας της υψηλής ευαισθησίας του ταυστή μαγνητικής προστασίας $\sigma^{\text{iso}}^{195}\text{Pt}$ των προτύπων αναφοράς, ακριβείς προβλέψεις των $\delta^{195}\text{Pt}$ θα μπορούσαν μπόρουν να γίνουν μόνον εάν οι υπολογισμοί του ταυστή μαγνητικής προστασίας $\sigma^{\text{iso}195}\text{Pt}$ του επιλεγμένου προτύπου αναφοράς εκτελεστούν απαρέγκλιτα κάτω από τις ίδιες συνθήκες.
 17. Για τα υδροξυ - νιτρατο σύμπλοκα του Pt(IV) η χρήση του συνόλου βάσης 6-31+G(d) για τα στοιχεία E παρέχει τις πιο ακριβείς τιμές $\delta^{195}\text{Pt}$ με μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση των υπολογισμένων από τις πειραματικές τιμές γύρω στο 7,1% και με μέσο απόλυτο σχετικό σφάλμα γύρω στα 207 ppm.
 18. Τα αντισταθμιστικά κατιόντα έχουν μικρή μόνο συνεισφορά στις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ και κατά συνέπεια δεν βελτιώνουν την ακρίβεια των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ των ανιοντικών συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$).
 19. Εξαιρετικές γραμμικές σχέσεις ανάμεσα στο $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ και το Q_{Pt} και στο $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ και το $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ για το πλήρες σύνολο των συμπλόκων $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0 - 6$) προέκυψαν από τους υπολογισμούς.

20. Για τα υδατο – νιτρατο σύμπλοκα του Pt(IV) η χρήση του συνόλου βάσης 6–31G(d,p) για τα στοιχεία E παρέχει τις πιο ακριβείς χημικές μετατοπίσεις ^{195}Pt με τις χαμηλότερες μέσες απόλυτες επί τοις εκατό αποκλίσεις γύρω στο 23,0% και 7,2% για τα σύμπλοκα $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1 - 6$) και $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n-m}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{2+n-m}$, αντίστοιχα.
21. Η καλύτερη απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6–31G(d,p)(E)/PCM για τα υδατο – νιτρατο σύμπλοκα του Pt(IV) σε σύγκριση με την καλύτερη απόδοση του υπολογιστικού πρωτοκόλλου PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6–31+G(d)(E)/PCM για τα υδροξυ – νιτρατο σύμπλοκα αποκαλύπτει ότι για τον ουδέτερο υποκαταστάτη OH_2 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται συναρτήσεις πύλωσης για τα άτομα του υδρογόνου (*p*-τύπου συναρτήσεις), ενώ για τους ανιοντικούς υποκαταστάτες OH^- οι συναρτήσεις διάχυσης είναι περισσότερο σημαντικές στην πρόβλεψη των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$.
22. Τα αντισταθμιστικά ανιόντα παίζουν σημαντικό ρόλο στον ακριβή πρόβλεψη των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ των κατιοντικών συμπλόκων παρέχοντας μια εντυπωσιακή βελτίωση των $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$, μειώνοντας δραστικά τη μέση απόλυτη επί τοις εκατό απόκλιση για τα ουδετεροποιημένα σύμπλοκα με την προσθήκη ανιόντων NO_3^- με γενικό τύπο $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}](\text{NO}_3)_{4-n}$ ($n = 1 - 3$).
23. Εξαιτίας της υψηλής ευαισθησίας του ταυστή μαγνητικής προστασίας $\delta^{\text{iso}}^{195}\text{Pt}$ στα σχετικιστικά φαινόμενα, φαινόμενα συσχέτισης ηλεκτρονίων και φαινόμενα του διαλύτη για να προκύψουν ακριβείς τιμές των $\delta^{195}\text{Pt}$ για τα νιτρατο – υδροξυ(υδατο) σύμπλοκα του Pt(IV) ο υπολογισμός του ταυστή μαγνητικής προστασίας $\delta^{\text{iso}195}\text{Pt}$ για την κατάλληλη ένωση αναφοράς πρέπει να εκτελεστεί απαρέγκλιτα κάτω από τις ίδιες συνθήκες.
24. Συμπερασματικά η υψηλή ευαισθησία των $\delta^{195}\text{Pt}$ (είτε πειραματικές, $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ είτε υπολογισμένες, $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ σε μικρές δομικές αλλαγές στη σφαίρα συναρμογής που επιβάλλονται από την επιδιαλύτωση (φαινόμενα του διαλύτη), στο δεύτερο κέλυφος συναρμογής (φαινόμενα αντισταθμιστικών ιόντων), στη θερμοκρασία και στις χωροδιατακτικές αλλαγές καθιστά τις $\delta^{195}\text{Pt}$ έναν κρίσιμο περιγραφέα για την ανάπτυξη αξιόπιστων μοντέλων QSAR μιας παραμέτρου, τα οποία βοηθούν στο σχεδιασμό νέων αντικαρκινικών φαρμάκων που βασίζονται στον λευκόχρυσο με την υψηλότερη δυνατή κυτταροτοξικότητα.
25. Για τα διαζιδο- σύμπλοκα του Pt(IV) χρησιμοποιώντας το σύνολο βάσης 6-31+G(d) για τα στοιχεία E προκύπτουν οι πιο ακριβείς τιμές των χημικών μετατοπίσεων $\delta^{195}\text{Pt}$ με μέσο απόλυτο σχετικό σφάλμα γύρω στα 60 ppm.

26. Οι $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ δίνουν εξαιρετικές γραμμικές συσχετίσεις με τις πειραματικά προσδιορισμένες τιμές του δείκτη IC_{50} [μM] για μερικά διαζιδο-σύμπλοκα του Pt(IV), επιτρέποντας έτσι την ανάπτυξη ενός μοντέλου QSAR μιας μόνο παραμέτρου με υψηλή προβλεπτική ικανότητα για την πλήρη σειρά των υπό μελέτη διαζιδο-συμπλόκων του Pt(IV).
27. Για τα ανιοντικά σύμπλοκα με γενικό τύπο $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-6$) οι $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ βελτιώθηκαν σημαντικά λαμβάνοντας υπ' όψιν τα φαινόμενα των αντισταθμιστικών κατιόντων, με την εκτέλεση υπολογισμών στα ουδέτερα σύμπλοκα $[(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}]$ ($n = 1-6$).
28. Οι $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ των διαζιδο-συμπλόκων του Pt(IV) που φέρουν άκυκλους και κυκλικούς υποκαταστάτες αμινών (Am) με υψηλές τιμές pK_a συσχετίστηκαν γραμμικά με το pK_a των Am, δείχνοντας πως η βασικότητα των υποκαταστατών Am επηρεάζει την ηλεκτρονιακή πυκνότητα στο κεντρικό άτομο του Pt και ως εκ τούτου τις $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$.
29. Το pK_a των υποκαταστατών Am συσχετίζεται γραμμικά με το μήκος δεσμού R(Pt-NH₃) σε *trans* θέση ως προς τον υποκαταστάτη Am στα οκταεδρικά σύμπλοκα *trans*- $[\text{Pt}(\text{OH})_2(\text{N}_3)_2(\text{Am})(\text{NH}_3)]$.
30. Για τα αντικαρκινικά φάρμακα του Pt(IV) που περιλαμβάνουν υποκαταστάτες ομοπιπεραζίνης το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31+G(d)(E)/PCM αναπαράγει με μεγάλη ακρίβεια τις πειραματικά προσδιορισμένες χημικές μετατοπίσεις $\delta^{195}\text{Pt}$ με μέσο απόλυτο σχετικό σφάλμα γύρω στα 70 ppm. Για αυτά τα σύμπλοκα καλές γραμμικές σχέσεις για τις συσχετίσεις του IC_{50} με το $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ και του παράγοντα αντοχής (Resistance Factor) με το $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ (IC_{50} έναντι κυτταρικών σειρών με όγκο στις ωοθήκες A2780 και RF έναντι των κυτταρικών σειρών που είναι ανθεκτικές στο *cisplatin*).
31. Γενικά για τα διαζιδο-σύμπλοκα και τα σύμπλοκα με υποκαταστάτες ομοπιπεραζίνης του Pt(IV) μετατόπιση των $\delta^{195}\text{Pt}$ προς υψηλότερα πεδία (αύξηση προστασίας) έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερες τιμές IC_{50} (αύξηση της κυτταροτοξικότητας).
32. Τέλος για τα σύμπλοκα του Pt(IV) που περιλαμβάνουν πολυλειτουργικούς υποκαταστάτες αζίνης το υπολογιστικό πρωτόκολλο GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ BS(E) (BS = 6-31+G(d) ή 6-31G(d,p)) σε συνδιασμό με τα μοντέλα επιδιάλυτωσης PCM ή SMD παρέχει ακριβείς τιμές $\delta^{195}\text{Pt}$, με το μέσο απόλυτο σχετικό σφάλμα να εκτείνεται από 10,5 έως 13,2 ppm.

5

(ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ)

Τα αποτελέσματα που αναλύονται και σχολιάζονται στην παρούσα διατριβή περιλαμβάνονται στις παρακάτω δημοσιεύσεις:

1) *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 5409 – 5426

Accurate prediction of ^{195}Pt NMR chemical shifts for a series of Pt(II) and Pt(IV) antitumor agents by a non-relativistic DFT computational protocol†

Cite this: *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 5409

Athanasios C. Tsipis* and Ioannis N. Karapetsas

The GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) (E = main group element) computational protocol without including relativistic and spin-orbit effects is offered here for the accurate prediction of the ^{195}Pt NMR chemical shifts of a series of *cis*-(amine) $_2\text{PtX}_2$ (X = Cl, Br, I) anticancer agents (in total 42 complexes) and *cis*-diacetyl(bis(amine)platinum(II) complexes (in total 12) in solutions employing the Polarizable Continuum Model (PCM) solvation model, thus contributing to the difficult task of computation of ^{195}Pt NMR. Calculations of the torsional energy curves along the diabatic (unrelaxed) rotation around the Pt–N bond of the *cis*-(amine) $_2\text{PtX}_2$ (X = Cl, Br, I) anticancer agents revealed the high sensitivity of the ^{195}Pt NMR chemical shifts to conformational changes. The crucial effect of the conformational preferences on the electron density of the Pt central atom and consequently on the calculated $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts was also corroborated by the excellent linear plots of $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts vs. the natural atomic charge Q_{Pt} . Furthermore, for the accurate prediction of the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the *cis*-bis(amine)Pt(II) anticancer agents bearing carboxylato- as the leaving ligands (in total 8) and a series of octahedral Pt(IV) antitumor agents (in total 20 complexes) the non-relativistic GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol performs best in combination with the universal continuum solvation model based on solute electron density called SMD for aqueous solutions. Despite neglecting relativistic and spin orbit effects the agreement of the calculated $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts with experimental values is surprising probably due to effective error compensation. Moreover, the observed solvent effects on the structural parameters of the complexes probably overcome the relativistic effects, and therefore the successful applicability of the non-relativistic GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol in producing reliable $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts could be understood. In a few cases (e.g. the dihydroxo Pt(IV) complexes) the higher deviations of the calculated from the experimental values of $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts are probably due to the fact that the experimental assignments refer to a different composition of the complexes in solutions than that used in the calculations, and different hydrogen bonding and formation of dimeric species.

Received 21st December 2013,

Accepted 20th January 2014

DOI: 10.1039/c3dt53594k

www.rsc.org/dalton

Laboratory of Inorganic and General Chemistry, Department of Chemistry, University of Ioannina, 451 10 Ioannina, Greece. E-mail: attsipis@uoii.gr

† Electronic supplementary information (ESI) available: Complete author list for ref. 43. Structural and ^{195}Pt NMR parameters of the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ and $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ reference compounds calculated at various levels of theory (Table S1). The changes of the isotropic shielding tensor elements ($\sigma^{195}\text{Pt}$) observed along the diabatic (unrelaxed) rotation around the Pt–N bond (Table S2). Selected structural parameters of the optimized geometries of the carboxylato- *cis*-bis(amine) Pt(II) anticancer agents (Table S3). Selected structural parameters for a series of diacetyl(bis(amine) platinum(II) complexes (Table S4). Selected structural parameters (bond lengths in Å, bond angles in degrees) for octahedral Pt(IV) anticancer agents (Table S5). Cartesian coordinates and energies of antitumor agents (in Hartrees) (Table S6). See DOI: 10.1039/c3dt53594k

Introduction

^{195}Pt NMR spectroscopy has been used successfully in platinum chemistry, owing to the importance of platinum compounds in cancer research (antitumor agents), in the area of biosensors and biomarkers and in catalysis. An overview of the ^{195}Pt NMR spectroscopy describing some basic theoretical aspects and also the empirical approach used by researchers in the field has been published by Priqueler and co-workers in 2006.¹ Nowadays, $\delta(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts have been reported for many platinum compounds and several trends have been noted, especially in the seminal review by Pregosin² and in the more recent reviews by Priqueler *et al.*,¹ by Osella and co-workers³ and by Price *et al.*⁴ ^{195}Pt chemical shifts cover a wide range of values, about 15 000 ppm, from +8000 to –7000 ppm relative to $\delta(^{195}\text{Pt}) = 0$ of the reference standard $[\text{PtCl}_6]^{2-}$.

Despite the numerous experimental applications of ^{195}Pt NMR spectroscopy, theoretical predictions of the ^{195}Pt chemical shifts are rather limited. This is due to the difficulties intrinsic in the computational methods owing to the large number of electrons contributed by the heavy ^{195}Pt atom, thus preventing routine calculations of ^{195}Pt chemical shifts even in small-sized platinum complexes.^{5–8} The first theoretical predictions of ^{195}Pt chemical shifts were published by Pidcock *et al.*⁹ and Dean and Green¹⁰ in 1960, who applied Ramsey's equation for paramagnetic shielding to square planar Pt(II) complexes. The breakthrough in the calculation of the ^{195}Pt NMR chemical shift can be related to the work of Malkin *et al.*¹¹ who employed DFT methods with a Kohn–Sham independent gauge for localized orbitals (IGLO). Later, Ziegler and co-workers calculated ^{17}O NMR shielding tensors in transition metal oxides $[\text{MO}_4]^{n-}$ and the ^{195}Pt chemical shift for a series of Pt(II) complexes using a gauge including atomic orbitals (GIAO) and modern DFT methods. Despite the fact that reasonably fast computer codes for ^{195}Pt NMR computations are now available,^{8,12} to accurately predict ^{195}Pt chemical shifts in solution remains a challenge, due to their sensitivity to the nature of the ligands, to the molecular structure of the complexes, and to the magnitude of solvent effects. Accordingly, the calculation of metal NMR parameters in solution requires elaborate computational approaches.^{7,12–14}

Although there are well-established empirical rules to describe and interpret ^{195}Pt chemical shifts,¹⁵ methods rooted in DFT are particularly appealing due to their remarkable accuracy coupled with their efficiency in handling electron correlation.^{16,17} In pioneering computations of ^{195}Pt chemical shifts employing DFT methods, acceptable agreement with experiment was obtained only when a complex similar to the probe was used as a reference.^{18–22} Gilbert and Ziegler¹⁸ calculated the ^{195}Pt chemical shifts for a series of Pt(II) complexes and showed that good agreement with experimental values is obtained when the contribution from spin–orbit relativistic effects to the chemical shielding tensor σ is taken into consideration employing (a) a zeroth order regular approximation (ZORA) method²³ and (b) a Pauli Hamiltonian method.²⁴ Sterzel and Autschbach¹³ showed that for different platinum compounds ^{195}Pt NMR remains a challenge for computational chemistry and that routine calculations cannot yet be performed easily with a well-defined computational model. More recently Truflandier and Autschbach²⁵ demonstrated that a combination of *ab initio* molecular dynamics (aiMD) and relativistic NMR methods based on DFT predict ^{195}Pt chemical shifts for a set of platinum compounds in good agreement (within 10%) with experimental data.

Fowe and co-workers²¹ employing the ZORA spin–orbit Hamiltonian, in conjunction with the gauge including orbital (GIAO) method based on DFT, calculated the ^{195}Pt chemical shifts of $[\text{PtCl}_x\text{Br}_{6-x}]^{2-}$ complexes. They found a strong dependence of the ^{195}Pt chemical shifts on the bond lengths and solvation effects. It is well established that structural-, vibrational-, solvent-, and relativity-induced shielding effects are of primary

importance for the computation of NMR shielding tensors of heavy atoms.^{6–8,26}

Recently, Koch and co-workers²⁷ made a comparison between experimental and calculated gas-phases as well as the conductor-like screening model (COSMO) DFT ^{195}Pt chemical shifts of a series of octahedral $[\text{PtX}_{6-n}\text{Y}_n]^{2-}$ ($X = \text{Cl}, \text{Br}; Y = \text{F}, \text{I}$) complexes to assess the accuracy of computed ^{195}Pt NMR chemical shifts. It was found that the discrepancies between the experimental and the DFT-calculated ^{195}Pt chemical shifts vary as a function of the coordinated halide ligands, the deviation from the ideal octahedral symmetry and the Pt–X bond displacement. The speciation and hydration/solvation of $[\text{PtX}_6]^{2-}$ ($X = \text{Cl}, \text{Br}$) anions in solution have also been investigated by Koch *et al.*²² employing a combination of ^{195}Pt NMR together with DFT calculations and molecular dynamics (MD) simulations.

The influences of solvent effects and dynamic averaging on the ^{195}Pt NMR shielding and chemical shifts of cisplatin and three cisplatin derivatives in aqueous solution were computed recently by Autschbach and co-workers²⁸ using explicit and implicit solvation models. The simulations were carried out by combining *ab initio* molecular dynamics (aiMD) simulations for the phase space sampling with all-electron relativistic NMR shielding tensor calculations using ZORA. More recently Sutter and Autschbach²⁹ studied the ^{195}Pt , ^{14}N , and ^{15}N NMR data for five platinum azido (N_3^-) complexes using relativistic density functional theory (DFT). Good agreement with experiment is obtained for Pt and N chemical shifts as well as Pt–N J -coupling constants.

A new approach for predicting the ^{195}Pt chemical shifts was proposed by Osella and co-workers.³ This approach is offered by chemometrics, which tries to correlate the ^{195}Pt chemical shifts from literature data to particular molecular features of an artificial neural network (ANN) algorithm. The ANN approach was applied in a series of 185 cisplatin-like complexes formulated as *cis*- $[\text{A}_2\text{PtX}_2]$ ($A = \text{amine}, \text{A}_2 = \text{diamine}, X = \text{I}, \text{Cl}, \text{carboxylate}, \text{X}_2 = \text{dicarboxylate}$).

Pickard and Mauri³⁰ performed first-principles calculations of NMR parameters using the gauge including projection augmented wave (GIPAW) method that permits the calculation of NMR chemical shifts with a pseudopotential approach. All applications to date of the GIPAW method in chemistry and materials science have recently been reviewed.³¹ Multinuclear solid-state nuclear magnetic resonance (SSNMR) experiments have been performed by Lucier *et al.*³² on cisplatin and four related square-planar compounds. The wideband uniform rate smooth truncation–Carr–Purcell–Meiboom–Gill (WURST–CPMG) pulse sequence was utilized in NMR experiments to acquire ^{195}Pt , ^{14}N , and ^{35}Cl ultra-wideline NMR spectra of high quality. Platinum magnetic shielding (MS) tensor orientations were calculated using both plane-wave density functional theory (DFT) and standard DFT methods. Plane-wave calculations for these systems consistently predict ^{195}Pt chemical shift (CS) tensor parameters to a high degree of accuracy. The observed inconsistency of DFT calculations on isolated molecules indicated that intermolecular interactions may play a

significant role in determining the origin of the ^{195}Pt CS tensor parameters and orientations.

The serendipitous discovery of the anticancer properties of cisplatin and its clinical introduction in the 1970s is generally considered to be a breakthrough in cancer treatment. In the years following the discovery of cisplatin, it has been demonstrated that the combination of transition metals with appropriate ligands can lead to clinically approved anticancer metallodrugs (carboplatin, oxaliplatin, satraplatin). The versatile physicochemical properties of the central Pt atom play a crucial role in explaining the activity against tumour cells; however, the electronic and kinetic effects of the ligands need to be considered as well.^{33,34} An excellent publication by Boulikas *et al.*³⁵ in 2007 entitled *Designing platinum compounds in cancer: structures and mechanisms* offers an exhaustive assessment of the fertile field of the platinum anticancer drugs. Most recently Wilson and Lippard³⁶ presented an excellent overview of known synthetic strategies for the synthesis of platinum anticancer complexes.

About fifty years ago Tobe *et al.*^{37,38} reported a detailed examination of the effect of structural variation on a range of platinum anticancer agents on the toxicity and anti-tumour properties of the compounds that they produce. Cleare and Hoeschele^{39,40} also explored the relationships between the structure and activity of anti-tumour platinum compounds and presented the physical, chemical and structural parameters that appear to be essential for the observation of anti-tumour activity. Later on, Abdoul-Ahad and Webb⁴¹ reported quantitative structure–activity relationships for some anti-tumour platinum(II) complexes using electronic indices calculated by the INDO-SCF method as independent variables. More recently Osella and co-workers⁴² synthesized several octahedral Pt(IV) complexes of the general formula $[\text{Pt}(\text{L})_2(\text{L}')_2(\text{L}'')_2]$ (axial ligands L are Cl^- , RCOO^- , or OH^- ; equatorial ligands L' are two am(m)ine or one diamine; and equatorial ligands L'' are Cl^- or glycolato $[\text{OCH}_2\text{COO}]^{2-}$) in an attempt to develop a predictive quantitative structure–activity relationship (QSAR) model. They used various physicochemical data along with calculated molecular descriptors to obtain a rigorous, externally validated QSAR with *in vitro* cytotoxicity of these “third generation” anti-tumour platinum compounds. However, the structure–activity relationship behind the high efficacy of first, second and third generation platinum anti-tumour compounds in the treatment of cancer is still not fully understood. Moreover, to the best of our knowledge, no attempts have been made so far to exploit correlations between activity, toxicity and NMR parameters, particularly the ^{195}Pt NMR chemical shifts of platinum anticancer agents, as ^{195}Pt NMR spectroscopy is a very useful tool for characterizing and investigating these agents.

Within this context herein we address three important issues related to the molecular and electronic structures of platinum anticancer agents in solution employing DFT methods: (i) the accurate prediction of the ^{195}Pt NMR chemical shifts for a series of Pt(II) and Pt(IV) platinum anticancer agents and other relevant Pt(II) and Pt(IV) compounds based

on Gauge-Including Atomic Orbitals (GIAO) DFT calculations, hoping to contribute some much needed development of computational protocols to the difficult task of ^{195}Pt NMR, (ii) the role of the conformational preferences and the solvation models employed on the calculated δ ^{195}Pt chemical shifts, and (iii) the validation of non-relativistic DFT computational protocols to predict reasonably accurate ^{195}Pt chemical shifts in Pt(II) and Pt(IV) coordination compounds.

Computational details

All calculations were performed using the Gaussian 09 program suite.⁴³ The geometries of all stationary points were fully optimized, without symmetry constraints, employing the 1997 hybrid functional of Perdew, Burke and Ernzerhof^{44–49} as implemented in the Gaussian09 program suite. This functional uses 25% exchange and 75% correlation weighting and is denoted as PBE0. For the geometry optimizations we have used the SARC-ZORA basis^{50,51} for the Pt atom and 6-31+G(d) for all other elements E. Hereafter the method used in DFT calculations is abbreviated as PBE0/SARC-ZORA(Pt)6-31+G(d)(E). All stationary points have been identified as minima (number of imaginary frequencies $N_{\text{imag}} = 0$). Mainly we used the Polarizable Continuum Model (PCM) using the integral equation formalism variant (IEFPCM) being the default self-consistent reaction field (SCRF) method,⁵² and the universal continuum solvation model based on solute electron density called SMD.⁵³ Magnetic shielding tensors have been computed with the GIAO (gauge-including atomic orbitals) DFT method^{54,55} as implemented in the Gaussian09 series of programs employing in total 25 density functionals (DFs). These are SVWN^{56,57} in the Local Density Approximation (LDA) case, the stand-alone VSXC,⁵⁸ HCTH407,^{59–61} tHCTH⁶² and TPSS⁶³ in the Generalized Gradient Approximation (GGA) case, the hybrid B3LYP,^{64,65} B3PW91,⁶⁵ mPW1PW91,⁶⁶ mPW3PBE,⁶⁶ PBE0,^{44–49} PBEh1PBE,⁶⁷ HSE2PBE,⁶⁸ O3LYP,⁶⁹ X3LYP,⁷⁰ BMK⁷¹ and B97-2,^{72,73} in the GGA case, the global hybrids of Truhlar's Minnesota classes of functionals, M05-2X,⁷⁴ M06-2X⁷⁵ and M06-L,⁷⁶ the BP86^{77–79} in the local GGA case, the BB95⁸⁰ and TPSS⁸¹ in the local meta-GGA case and the long range corrected LC-wPBE,^{82–85} CAM-B3LYP⁸⁶ and wB97XD⁸⁷ functionals. To be consistent with the experimental data available we report ^{195}Pt NMR chemical shifts with respect to either the $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ (aq) or the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ (aq) reference compounds, using the chemical shift definition:⁸⁸

$$\delta = (\sigma_{\text{ref}} - \sigma) / (1 - \sigma_{\text{ref}})$$

in its approximate form:

$$\delta \approx (\sigma_{\text{ref}} - \sigma)$$

Shielding constants and chemical shifts are given in ppm.

Results and discussion

1. ^{195}Pt NMR of the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ reference compound

It is well established that structural effects combined with the presence of a solvent influence significantly the ^{195}Pt NMR parameters.^{2,13,25} Therefore we optimized the structure of the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ reference compound at various levels of theory in aqueous solution employing the PCM solvation model.

The isotropic shielding tensor elements, $\sigma^{\text{iso } 195}\text{Pt}$ (ppm), of the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ reference in aqueous solution calculated at various levels of theory are shown pictorially in Chart 1. Note that the resonance for $[\text{PtCl}_6]^{2-} = -1628$ ppm, whereas $[\text{PtCl}_4]^{2-} = 1628$ ppm.²

An inspection of Chart 1 reveals that the PBE0 DF provides the most accurate predictions of the $\sigma^{\text{iso } 195}\text{Pt}$ (ppm) of the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ reference compound in aqueous solution (the deviation from the experimental value is only -1.1%). The mPW1PW91 and B97-2 DFs also perform well; the deviations from the experimental values amount to 3.7% for the mPW1PW91 DF and to -3.1% for the B97-2 functional. Good agreement between theory and experiment is also obtained by the popular B3LYP DF, the percentage deviations being 7.9 and -6.8 for the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ and $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ complexes, respectively. The worst results are obtained by Minnesota's, M05-2X, M06-2X and M06-L DFs. The structural and ^{195}Pt NMR parameters of the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ calculated at various levels of theory in

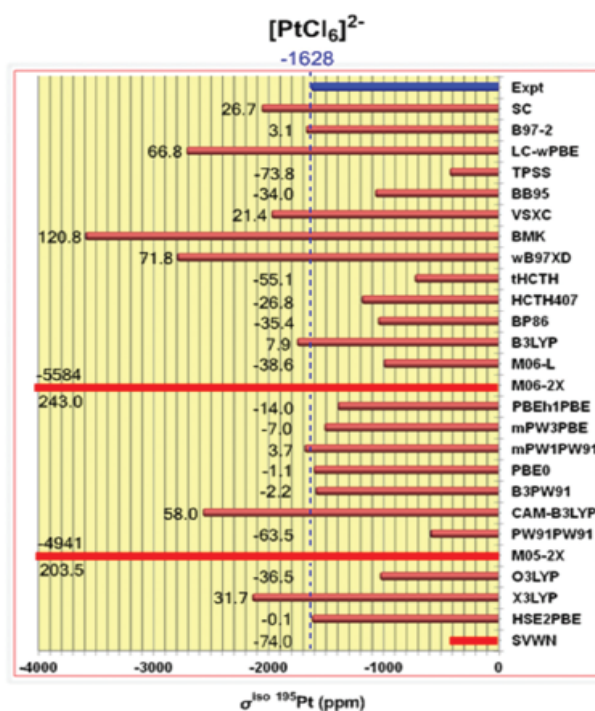


Chart 1 The isotropic shielding tensor elements, $\sigma^{\text{iso } 195}\text{Pt}$ (ppm), of the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ reference in aqueous solution calculated at various levels of theory.

Table 1 The estimated Pt–Cl bond lengths (in Å) and $\sigma^{\text{iso } 195}\text{Pt}$ (ppm) of the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ reference compound calculated at the PBE0/SARC-ZORA (Pt)U6-31G(d,p)(Cl) level employing the PCM and SMD solvation models

Solvent	Pt–Cl		$\sigma^{\text{iso } 195}\text{Pt}$	
	PCM	SMD	PCM	SMD
Water	2.396	2.396	-1600	-1680
DMF	2.396	2.396	-1591	-1676
DMSO	2.392	2.394	-1539	-1663
Methanol	2.393	2.394	-1566	-1666
Chloroform	2.394	2.398	-1702	-1787
Acetone	2.392	2.395	-1571	-1690
CP-aiMD ^a	2.385 ± 0.021		-2063 ± 44 ^b	

^a Car-Parrinello *ab initio* molecular dynamics (CP-aiMD) simulation, ref. 25. ^b Scalar relativistic ZORA calculations, ref. 25.

aqueous solutions along with the percent deviations from the experimental data are given in ESI (Table S1†). Therefore PBE0 was our choice to calculate the $\delta^{195}\text{Pt}$ (ppm) chemical shifts of the Pt(II) and Pt(IV) compounds under study.

Next we explored the solvent effects in conjunction with the PCM and SMD solvation models used on the structural parameters and the isotropic shielding tensor elements $\sigma^{\text{iso } 195}\text{Pt}$ of the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ reference compound. The estimated Pt–Cl bond lengths and the $\sigma^{\text{iso } 195}\text{Pt}$ values of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ are compiled in Table 1.

It can be seen that the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ and $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ complexes retain the octahedral and square planar geometries in solution. The estimated Pt–Cl bond distances at various levels of theory (Table S1†) were found in the range 2.363–2.445 Å and 2.370–2.464 Å for $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ and $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ respectively. Generally, independently of the DFs employed, solvation of the complexes causes elongation of the Pt–Cl bonds by 0.047–0.129 Å and 0.055–0.149 Å in $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ and $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ complexes, respectively. The polar nature of the Pt–Cl bonds accounts well for their elongation upon solvation by polar solvents. The Pt–Cl distances for $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ calculated at the PBE0/SARC-ZORA (Pt)U6-31G(d,p)(Cl) level employing either the PCM or the SMD solvation model are in good agreement with those obtained by the CP-aiMD calculations (2.385 ± 0.021 Å).²⁵ It can also be seen that both solvent and solvation models have practically no effect on the Pt–Cl bond distances. The changes of the Pt–Cl bond lengths observed are up to 0.004 Å. However, both solvent and solvation models influence the estimated $\sigma^{\text{iso } 195}\text{Pt}$ of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$. Depending on the solvent used, changes of $\sigma^{\text{iso } 195}\text{Pt}$ values up to 163 ppm are observed. The solvation model also affects significantly the calculated $\sigma^{\text{iso } 195}\text{Pt}$ shielding tensor elements. The calculated $\sigma^{\text{iso } 195}\text{Pt}$ values employing the SMD solvation model are 80–124 ppm lower than those obtained with the PCM solvation model, the differences observed depending on the solvent used.

2. Performance of the DFs in the calculation of ^{195}Pt NMR of some representative square planar Pt(II) and octahedral Pt(IV) complexes

We further test and validate the various computational protocols by calculating the ^{195}Pt NMR chemical shifts of some

representative square planar Pt(II) ($[\text{PtCl}_4]^{2-}$, $[\text{PtBr}_4]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{CN})_4]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}]^+$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Br}]^+$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{I}]^+$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(\text{OH})]^+$ and $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$) and octahedral Pt(IV) ($[\text{PtF}_6]^{2-}$, $[\text{PtBr}_6]^{2-}$, $[\text{PtI}_6]^{2-}$, $\text{cis-}[\text{PtCl}_4\text{Br}_2]^{2-}$, $\text{cis-}[\text{PtCl}_2\text{Br}_4]^{2-}$, $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$ and $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$) complexes. The estimated $\delta^{195\text{Pt}}$ (ppm) chemical shifts of the square planar Pt(II) and octahedral Pt(IV) complexes referenced to $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ calculated with various computational protocols in aqueous solution are shown pictorially in Charts 2 and 3 respectively. The percentage deviations from the experimental values for the good performer DFs are also given in Charts 2 and 3.

As one can see from Chart 2, among the DFs employed, PBE0, CAM-B3LYP and X3LYP predict ^{195}Pt NMR chemical shifts for the eight diverse square planar Pt(II) complexes in close agreement with experiment. The percentage deviations from the experimental values (Chart 2) are 3.4%, 1.2%, -8.8%, -3.4%, 0.5%, -0.8%, 10.5% and -3.3% for PBE0, 8.8%, 7.5%, 3.0%, -7.5%, 3.5%, 0.4%, 19.6% and -1.3% for CAM-B3LYP, and -1.4%, -0.1%, -15.2%, -16.1%, -5.4%, -5.5%, -2.3% and 18.6% for X3LYP for the square planar $[\text{PtCl}_4]^{2-}$, $[\text{PtBr}_4]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{CN})_4]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}]^+$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{Br}]^+$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3\text{I}]^+$, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(\text{OH})]^+$ and $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ complexes, respectively. It can also be seen that PBE0 shows the best performance for the set of eight square planar Pt(II) complexes predicting ^{195}Pt NMR chemical shifts in excellent agreement with experiment (percentage deviations less than 10.5%).

Perusal of Chart 3 reveals that PBE0 is again the best performer for the prediction of the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the $[\text{PtF}_6]^{2-}$, $[\text{PtBr}_6]^{2-}$, $[\text{PtI}_6]^{2-}$, $\text{cis-}[\text{PtCl}_4\text{Br}_2]^{2-}$, $\text{cis-}[\text{PtCl}_2\text{Br}_4]^{2-}$, $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$ and $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$ octahedral Pt(IV) complexes with percentage deviations from experiment of 15.8%, 2.2%, 6.1%, 9.0%, 4.7%, 5.8% and -3.3%, respectively. It is noteworthy that, with the exception of the $[\text{PtF}_6]^{2-}$ complex, the percentage deviations are less than 9.0%. In all cases, Minnesota's, M05-2X, M06-2X and M06-L DFs are the worst performers in predicting the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the square planar Pt(II) and octahedral Pt(IV) complexes. It is important to note that the percentage deviations of ^{195}Pt chemical shifts from experiment are -10.4%, -0.3%, -1.0%, -2.6%, -3.1%, 1.2% and -20.5% for the $[\text{PtF}_6]^{2-}$, $[\text{PtBr}_6]^{2-}$, $[\text{PtI}_6]^{2-}$, $\text{cis-}[\text{PtCl}_4\text{Br}_2]^{2-}$, $\text{cis-}[\text{PtCl}_2\text{Br}_4]^{2-}$, $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$ and $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$ octahedral Pt(IV) complexes, respectively, calculated at the spin-orbit ZORA relativistic level employing the COSMO solvation model.^{22,27} A comparison of the results obtained reveals that the non-relativistic GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol performs equally well with the spin-orbit ZORA relativistic one. Considering the high sensitivity of the ^{195}Pt chemical shifts to relativistic and spin orbit effects, the good performance of the non-relativistic GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol might be due to effective error compensation. Moreover, when relative $\delta(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts, *i.e.* differences between shielding tensor elements of the reference and the probe, are considered, scalar relativistic effects are attenuated because the shielding contributions from the inner cores are quite similar and tend to cancel to a large extent in the d values.⁸⁹

3. Performance of the DFs in the calculation of ^{195}Pt NMR of representative anticancer square planar Pt(II) agents

It is instructive to further test and validate the various computational protocols employed by calculating the ^{195}Pt NMR chemical shifts for selected representative anticancer Pt(II) complexes formulated as *cis*-(amine)₂PtX₂. The estimated $\delta^{195\text{Pt}}$ (ppm) chemical shifts referenced to $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ ($\sigma_{\text{ref}}^{\text{iso}} = -3294$ ppm calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E)//M05-2X/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) level using the Gaussian 03 program suite for all attempts to locate the minimum structure for $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ using the Gaussian 09 program suite were unsuccessful) in aqueous solution calculated with various computational protocols are shown pictorially in Chart 4.

Perusal of Chart 4 reveals that PBE0 is again the best performer for the prediction of the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the *cis*-(amine)₂PtX₂ complexes with percentage deviations from experiment of 4.2%, -3.2%, -5.7%, -11.8%, -1.3% and 3.6% for the *cis*-(NH₃)₂PtCl₂, *cis*-(MeNH₂)₂PtCl₂, *cis*-(^tPrNH₂)₂PtCl₂, *cis*-[(C₃H₅)NH₂]₂PtCl₂, *cis*-(NH₃)₂PtBr₂ and *cis*-(NH₃)₂PtI₂ complexes, respectively. The higher percentage deviation of -11.8% observed for the *cis*-[(C₃H₅)NH₂]₂PtCl₂ complex could be attributed to the high sensitivity of the ^{195}Pt NMR chemical shifts to conformational changes, a fact which will be discussed in the following section. It should be noticed that the percentage deviations from experiment of the aiMD averaged ^{195}Pt NMR chemical shifts for the *cis*-(NH₃)₂PtCl₂ and *cis*-(NH₃)₂PtBr₂ complexes computed at the spin-orbit ZORA level of theory²⁸ are 8.6% and 9.6% respectively, illustrating once again the good performance of the non-relativistic GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol.

4. Accurate prediction of ^{195}Pt NMR of square planar *cis*-(amine)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) anticancer agents. The crucial role of conformation

In light of the good overall performance of the PBE0 DF for the calculation of the ^{195}Pt NMR chemical shifts of Pt(II) and Pt(IV) complexes, we calculated the ^{195}Pt NMR chemical shifts for a wide range of *cis*-(amine)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) anticancer agents (in total 42 complexes) employing the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) (E = main group element) computational protocol. The selection of the 6-31+G(d) basis set for the main group elements E was based on the exhaustive investigation of the role of the basis set in the prediction of the structure and reactivity of cisplatin and its hydrolysis products reported recently.⁹⁰ Calculations were performed for solutions of the complexes in DMF; for the experimental data available in the literature refer to DMF solutions of the complexes. A series of calculations was performed to investigate the sensitivity of the ^{195}Pt NMR chemical shifts to conformational changes resulting from the free rotation of the amine ligands around the Pt-N bond of the anticancer agents. The torsional energy curves along the diabatic (unrelaxed) rotation around the Pt-N bond of representative *cis*-(amine)₂PtCl₂ anticancer agents computed at the PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E)

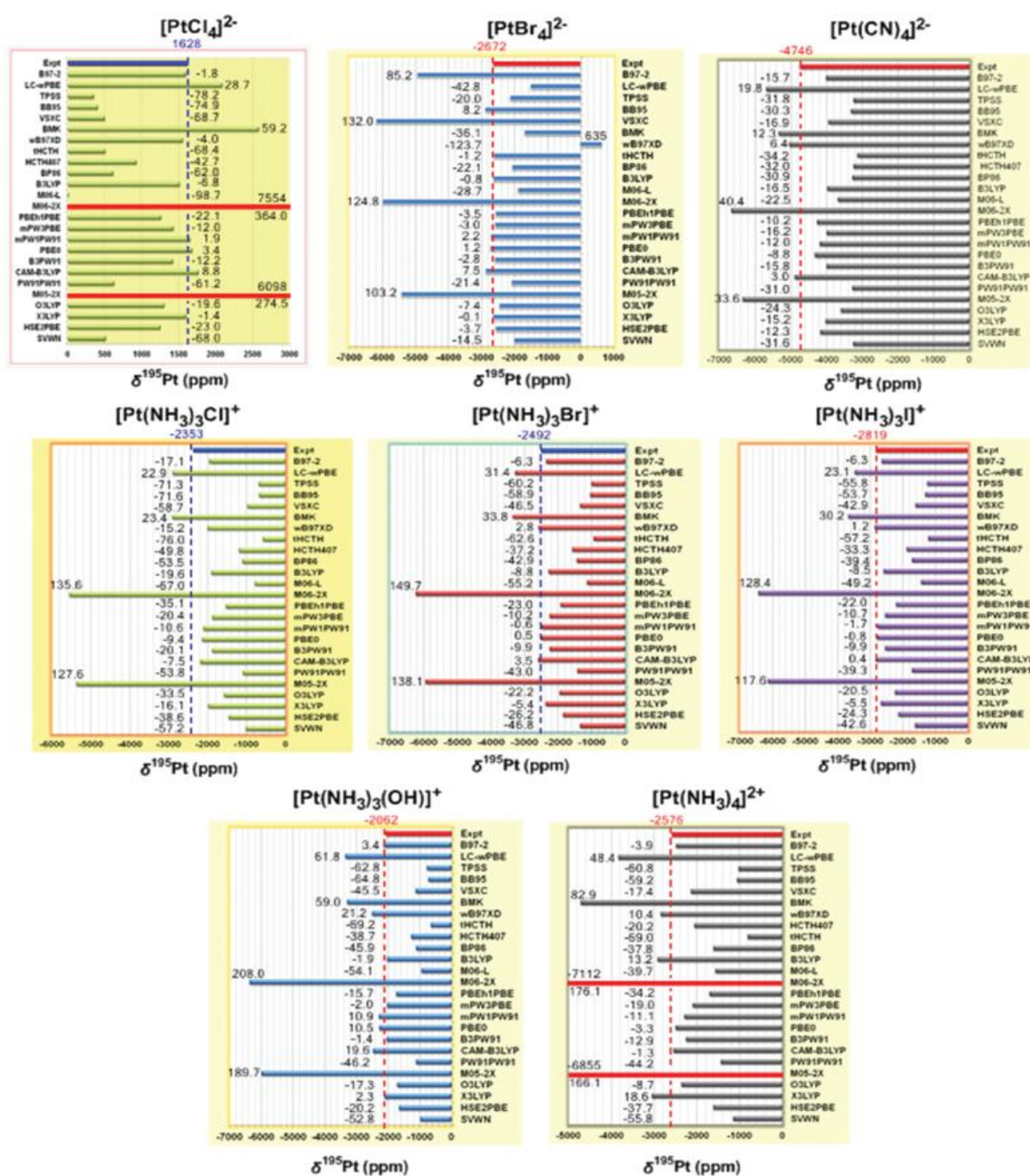


Chart 2 $\delta^{195}\text{Pt}$ (ppm) chemical shifts of square planar Pt(II) complexes referenced to $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ in aqueous solution calculated at various levels of theory. The numbers listed in the chart are the percentage deviations from the experimental values.

level are shown in Fig. 1. Selected structural parameters and the ^{195}Pt NMR chemical shifts for a large set of Pt(II) anticancer agents are given in Table 2. The experimental ^{195}Pt

NMR chemical shifts available^{1-4,91,92} along with the percentage deviation of the calculated from the experimental values are also given in Table 2.

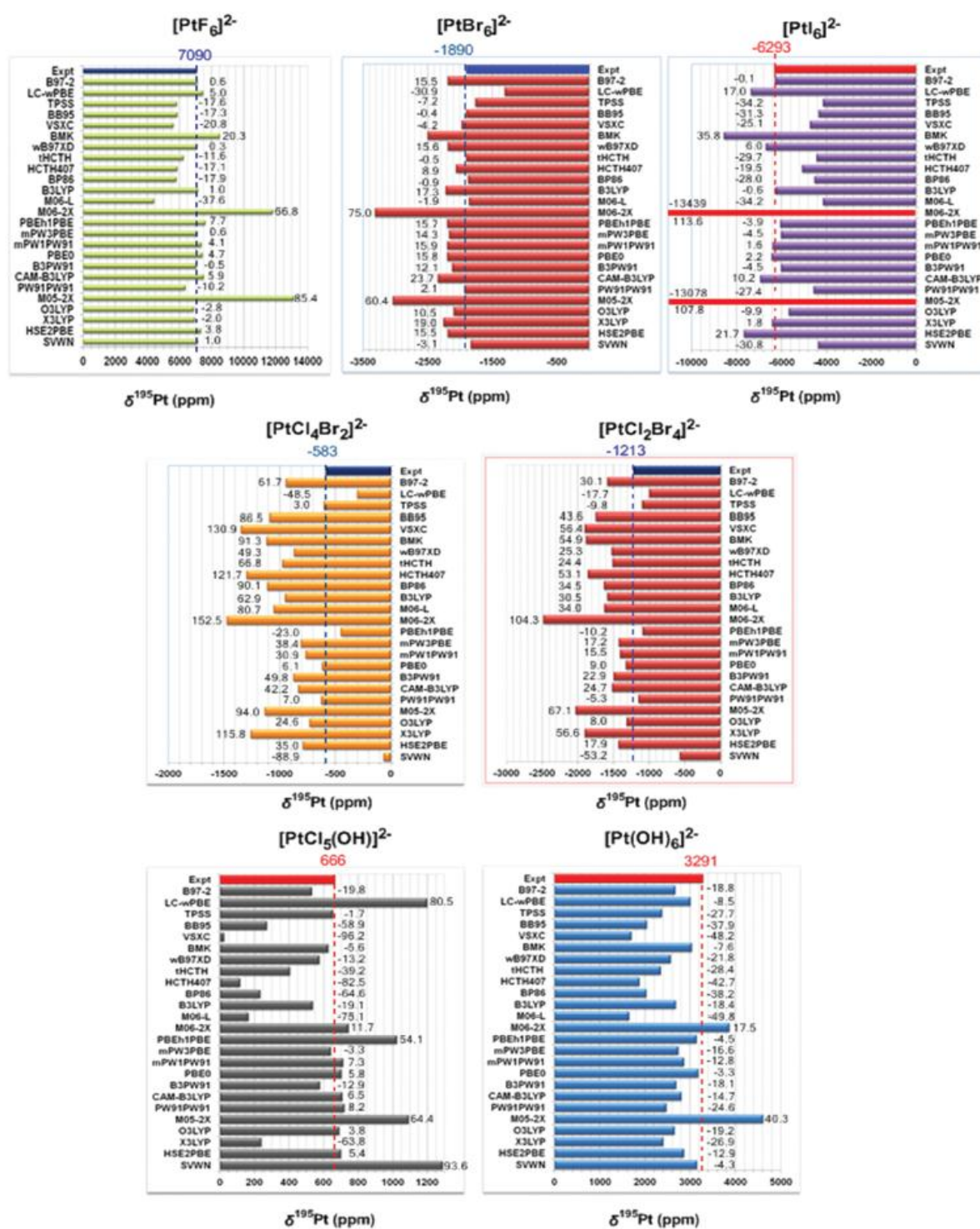


Chart 3 $\delta^{195}\text{Pt}$ (ppm) chemical shifts of octahedral Pt(IV) complexes referenced to $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ in aqueous solution calculated at various levels of theory. The numbers listed in the chart are the percentage deviations from the experimental values.

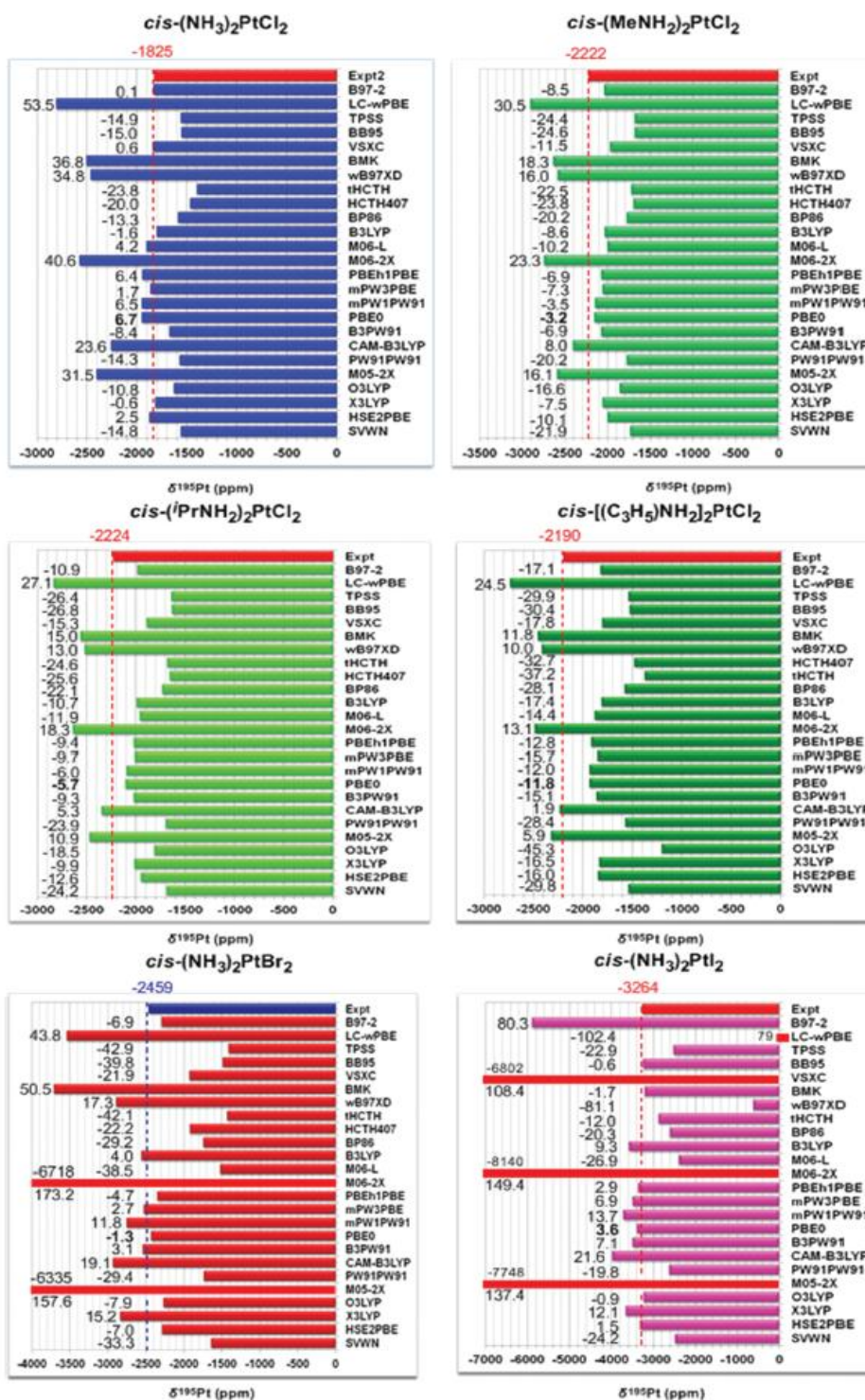


Chart 4 $\delta^{195}\text{Pt}$ (ppm) chemical shifts of representative anticancer square planar Pt(II) complexes referred to $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ in aqueous solution calculated at various levels of theory. The numbers listed in the chart are the percentage deviations from the experimental values.

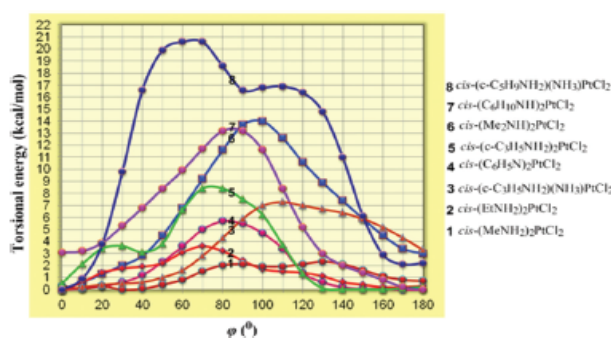


Fig. 1 Torsional energy curves along the diabatic (unrelaxed) rotation around the Pt–N bond of representative *cis*-(amine)₂PtCl₂ anticancer agents computed at the PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) level.

As expected DMF solvation of the complexes causes elongation of the Pt–N and Pt–Cl bonds by 0.08–0.14 Å and 0.09–0.11 Å respectively in comparison with the available experimentally determined X-ray structures of the *cis*-(C₅H₁₀NH)₂PtCl₂,⁹³ *cis*-(C₅H₁₀NH)₂PtCl₂,⁹⁴ *cis*-(c-C₆H₁₁NH₂)₂PtCl₂,⁹⁵ and *cis*-(c-C₆H₁₁NH₂)(NH₃)PtCl₂.⁹⁶ Similarly, the N–Pt–N and Cl–Pt–Cl bond angles are opened by 2.2–6.9 and 0.4–3.2° respectively upon DMF solvation. The observed elongation of the Pt–N and Pt–Cl bonds upon solvation by polar solvents could be explained by the polar nature of the Pt–N and Pt–Cl bonds and the increase of the coordination number of the complexes through the coordination of solvent molecules.

It is noteworthy that the *cis*-(amine)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) anticancer agents in DMF solutions adopt various conformations due to the “free” rotation of the amine ligands around the Pt–N bond surmounting very low torsional barriers (Fig. 1). The most important finding is the high sensitivity of the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts to conformational changes induced by the free rotation of the amine ligands around the Pt–N bond of the anticancer agents. The changes of the isotropic shielding tensor elements (σ^{iso}) observed along the diabatic (unrelaxed) rotation around the Pt–N bond are found to be in the range 50–1009 ppm (*cf.* Table S2 in ESI†). These changes could be attributed to the changes of the overlap population of the Pt–N bond introduced by the rotation that affects the electron density on the Pt central atom. This could be the reason for the difficulties encountered in the accurate prediction of the ¹⁹⁵Pt chemical shifts in solution employing electronic structure calculation methods. A clear demonstration of the effect of the conformational changes on the electron density of the Pt central atom and consequently on the calculated $\sigma^{\text{iso}}(^{195}\text{Pt})$ shielding tensor elements is given in Fig. 2 for the torsional rotation of a representative *cis*-(C₅H₅N)₂PtCl₂ anticancer agent around the Pt–N bond.

An inspection of the calculated $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ and experimental $\delta_{\text{expt}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts given in Table 2 reveals the

excellent performance of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol (the mean percentage deviation of the calculated from the experimental values is around –2.8%). Generally this computational protocol underestimates the $\delta(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts with respect to the experimental values by –0.3 up to –6.0%. Exceptions are the calculated $\delta(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts for the *cis*-(c-C₄H₇NH₂)₂PtCl₂, *cis*-(2-Adamantamine)₂PtCl₂, *cis*-(c-C₅H₉NH₂)(NH₃)PtCl₂, (1,2-DACH)-PtCl₂, *cis*-(NH₃)₂PtBr₂, *cis*-(NH₃)₂PtI₂ and *cis*-(C₅H₅N)₂PtI₂ which are overestimated by 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.1%, 2.4%, 2.7% and 4.7%, respectively.

The excellent performance of the computational protocol employed in the calculation of the $\delta(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts is also mirrored on the plot of $\delta_{\text{expt}}(^{195}\text{Pt})$ vs. $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts of the *cis*-(amine)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) anticancer agents shown in Fig. 3.

The plot of $\delta_{\text{expt}}(^{195}\text{Pt})$ vs. $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts illustrates further the excellent agreement of the calculated with the experimental values. The calculated values are typically 99% of the experimental ones (setting the intercept to zero, the linear relationship becomes $\delta_{\text{expt}}(^{195}\text{Pt}) = 0.99\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ with $R^2 = 0.958$).

The crucial role of the conformational preferences on the electron density of the Pt central atom and consequently on the $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts was further corroborated by the plots of the $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts vs. the natural atomic charge Q_{Pt} given in Fig. 4.

Noteworthy is the good linear relationship between $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ and Q_{Pt} ($R^2 = 0.903$) for the complete set of *cis*-(amine)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) anticancer agents under consideration. Note that the linear relationships between $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ and Q_{Pt} become better for the subset of complexes with analogous steric hindrance effects (A and B in Fig. 4) and become worst for the subset of complexes with different steric hindrance effects (C in Fig. 4).

5. Do $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts correlate with the $\text{p}K_{\text{a}}$ of the protonated amine ligands?

It would be interesting to plot the $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts of the *cis*-(amine)₂PtCl₂ complexes against the $\text{p}K_{\text{a}}$ values of the protonated amines. This could bring a better understanding of how steric hindrance and solvent effects are related to the chemical shifts. Table 3 shows the $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts along with the $(\text{p}K_{\text{a}})_{\text{w}}$ and $(\text{p}K_{\text{a}})_{\text{AN}}$ values for the amines available so far (subscripts w and AN denote water and acetonitrile solutions).⁹⁷

A study of the correlation between the $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts and the $(\text{p}K_{\text{a}})_{\text{w}}$ and $(\text{p}K_{\text{a}})_{\text{AN}}$ of the protonated amines was performed and excellent linear relationships were observed (Fig. 5).

Accordingly the $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts correlate linearly with the $\text{p}K_{\text{a}}$ of the protonated amine ligands. Including in the correlations the data for the outlier *cis*-[(CH₃)₂NH]₂PtCl₂ complex the linear relationships $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt}) = -53.43(\text{p}K_{\text{a}})_{\text{w}} - 1619.6$ ($R^2 = 0.886$) and $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt}) = -47.43(\text{p}K_{\text{a}})_{\text{AN}} - 1317.6$ ($R^2 = 0.873$) were obtained. The lower R^2 values indicate that

Table 2 Selected structural parameters (bond lengths in Å, bond angles in degrees) and the ^{195}Pt NMR chemical shifts (in ppm) for a large set of *cis*-(amine) $_2\text{PtX}_2$ (X = Cl, Br, I) anticancer agents referenced to $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ ($\sigma_{\text{ref}}^{\text{iso}} = -3294$ ppm) calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)-(E)/PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) level in DMF solutions

Compound	$R_{\text{Pt-Cl}}$	$R_{\text{Pt-N}}$	$\langle\text{N-Pt-N}\rangle$	$\langle\text{Cl-Pt-Cl}\rangle$	$\delta(^{195}\text{Pt})$ (ppm)		Dev. (%)
					Calcd	Expt	
<i>cis</i> -(NH $_3$) $_2\text{PtCl}_2$	2.400	2.136	92.2	94.2	-2076	-2097	-1.0
<i>trans</i> -(NH $_3$) $_2\text{PtCl}_2$	2.417	2.119	180.0	180.0	-2161	-2174	-0.6
<i>cis</i> -(CH $_3$ NH $_2$) $_2\text{PtCl}_2$	2.403	2.145	93.7	93.8	-2210	-2222	-0.5
<i>cis</i> -(C $_2$ H $_5$ NH $_2$) $_2\text{PtCl}_2$	2.405	2.145	93.3	94.1	-2196	—	—
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C $_3$ H $_7$ NH $_2$) $_2\text{PtCl}_2$	2.404	2.145	93.1	93.9	-2219	—	—
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C $_4$ H $_9$ NH $_2$) $_2\text{PtCl}_2$	2.406	2.144	93.4	93.9	-2224	—	—
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C $_5$ H $_{11}$ NH $_2$) $_2\text{PtCl}_2$	2.404	2.145	93.2	94.0	-2210	—	—
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C $_6$ H $_{13}$ NH $_2$) $_2\text{PtCl}_2$	2.409	2.145	93.8	94.1	-2161	-2215 ^a	-2.4
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C $_7$ H $_{15}$ NH $_2$) $_2\text{PtCl}_2$	2.409	2.145	94.0	94.2	-2151	—	—
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C $_8$ H $_{17}$ NH $_2$) $_2\text{PtCl}_2$	2.408	2.144	93.4	94.1	-2179	—	—
<i>cis</i> -(<i>i</i> -PrNH $_2$) $_2\text{PtCl}_2$	2.411	2.153	95.2	93.3	-2132	-2224	-4.3
<i>cis</i> -(<i>i</i> -BuNH $_2$) $_2\text{PtCl}_2$	2.408	2.148	94.3	94.1	-2140	—	—
<i>cis</i> -(<i>i</i> -AmNH $_2$) $_2\text{PtCl}_2$	2.409	2.140	93.1	94.5	-2221	—	—
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C $_3$ H $_5$ NH $_2$) $_2\text{PtCl}_2$	2.410	2.150	94.3	93.9	-2098	-2190	-4.2
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C $_4$ H $_7$ NH $_2$) $_2\text{PtCl}_2$	2.407	2.149	93.9	93.6	-2249	-2225	1.1
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C $_5$ H $_9$ NH $_2$) $_2\text{PtCl}_2$	2.408	2.152	93.9	93.6	-2190	-2204	-0.6
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C $_6$ H $_{11}$ NH $_2$) $_2\text{PtCl}_2$	2.412	2.161	95.2	92.8	-2191	-2208	-0.8
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C $_7$ H $_{13}$ NH $_2$) $_2\text{PtCl}_2$	2.412	2.152	94.7	93.4	-2125	—	—
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C $_8$ H $_{15}$ NH $_2$) $_2\text{PtCl}_2$	2.409; 2.412	2.154; 2.163	92.6	92.1	-2119	—	—
<i>cis</i> -(1-Adamantamine) $_2\text{PtCl}_2$	2.412	2.159	94.7	92.6	-2099	-2184	-3.9
<i>cis</i> -(2-Adamantamine) $_2\text{PtCl}_2$	2.409	2.168	94.3	93.3	-2256	-2230	1.2
<i>cis</i> -(C $_5$ H $_5$ N) $_2\text{PtCl}_2$	2.403	2.122	89.6	92.7	-1907	-1965	-2.9
<i>cis</i> -(C $_5$ H $_{10}$ NH) $_2\text{PtCl}_2$	2.417	2.162	92.3	92.2	-2234	-2282	-2.1
<i>cis</i> -[(CH $_3$) $_2$ NH] $_2\text{PtCl}_2$	2.414	2.172	90.4	91.1	-2128	-2188	-2.8
<i>cis</i> -(CH $_3$ NH $_2$)(NH $_3$)PtCl $_2$	2.402; 2.405	2.136; 2.144	93.1	94.1	-2108	-2186	-3.6
<i>cis</i> -(<i>i</i> -PrNH $_2$)(NH $_3$)PtCl $_2$	2.405; 2.406	2.145; 2.146	92.8	93.9	-2066	-2162	-4.4
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C $_3$ H $_5$ NH $_2$)(NH $_3$)PtCl $_2$	2.404; 2.404	2.141; 2.145	92.9	94.2	-2070	-2145	-3.5
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C $_4$ H $_7$ NH $_2$)(NH $_3$)PtCl $_2$	2.401; 2.406	2.143; 2.145	92.5	93.8	-2196	-2168	1.3
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C $_5$ H $_9$ NH $_2$)(NH $_3$)PtCl $_2$	2.402; 2.404	2.145; 2.154	93.2	93.5	-2100	-2158	-2.7
<i>cis</i> -(<i>c</i> -C $_6$ H $_{11}$ NH $_2$)(NH $_3$)PtCl $_2$	2.403; 2.409	2.146; 2.155	93.2	93.3	-2039	-2162	-5.7
<i>cis</i> -(Quinoline)(NH $_3$)PtCl $_2$	2.396; 2.400	2.133; 2.139	91.0	93.3	-1913	-2035	-6.0
(H $_2$ NCH $_2$ CH $_2$ NH $_2$)PtCl $_2$	2.406	2.132	81.8	94.3	-2302	-2345	-1.8
[H $_2$ NCH $_2$ CH $_2$ NH(CH $_2$ CH $_2$ OH)]PtCl $_2$	2.406	2.126; 2.152	82.9	94.1	-2278	-2360	-3.5
[MeHNCH $_2$ CH $_2$ NHMe]PtCl $_2$	2.406	2.143	83.3	93.9	-2329	-2433	-4.3
(1,2-DACH)PtCl $_2$ ^b	2.409	2.123	81.3	94.4	-2313	-2287	1.1
(1,4-DACH)PtCl $_2$ ^c	2.409	2.147	97.7	94.1	-2201	-2208	-0.3
(1,2-DACH)PtCl(Gua) ^d	2.409	2.108; 2.136	81.2	95.0	-2392	-2519	-5.0
<i>cis</i> -(Thiazole) $_2\text{PtCl}_2$	2.404	2.095	90.2	92.7	-1893	-1918	-1.3
<i>cis</i> -(NH $_3$) $_2\text{Pt}(\text{CH}_3)\text{Cl}$	2.439; 2.073	2.178; 2.286	92.8	91.7	-2006	—	—
<i>cis</i> -(NH $_3$) $_2\text{PtBr}_2$	2.530 ^e	2.164	91.0	94.5 ^f	-2519	-2459	2.4
<i>cis</i> -(NH $_3$) $_2\text{PtI}_2$	2.701 ^g	2.174	89.8	93.4 ^h	-3734	-3636	2.7
<i>cis</i> -(C $_5$ H $_5$ N) $_2\text{PtI}_2$	2.703	2.158	88.3	92.9	-3350	-3199	4.7

^a In DMSO. ^b 1,2-DACH = *R,R*-cyclohexane-1,2-diamine. ^c 1,4-DACH = *R,R*-cyclohexane-1,4-diamine. ^d Gua = Guanine. ^e $R_{\text{Pt-Br}}$. ^f Br-Pt-Br bond angle. ^g $R_{\text{Pt-I}}$. ^h I-Pt-I bond angle.

the conformational preferences of the *cis*-(amine) $_2\text{PtCl}_2$ due to steric hindrance effects strongly affect the calculated $\delta(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts.

It is worth noting that previous attempts to study some correlations between $\delta_{\text{expt}}(^{195}\text{Pt})$ and the $\text{p}K_{\text{a}}$ of the amine ligands in *cis*-(amine) $_2\text{PtI}_2$ complexes were based on insufficient data (only four amines were considered, namely MeNH $_2$, EtNH $_2$, Me $_2$ NH $_2$ and 1-adamantamine).⁹⁸ According to the authors these data are sufficient to show that besides the basicity of the amine, other factors like steric hindrance or solvent effects could affect the chemical shifts of the platinum complexes.

6. Judging the performance of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol for the prediction of ^{195}Pt NMR chemical shifts of Pt(II) anticancer agents bearing carboxylato-leaving ligands

The performance of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol was also judged in the evaluation of the ^{195}Pt NMR chemical shifts of a subset (in total 8 complexes) of *cis*-bis(amine) Pt(II) anticancer agents with carboxylato-leaving ligands. Calculations of the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the carboxylato-complexes were performed in aqueous and DMF solutions employing the PCM solvation

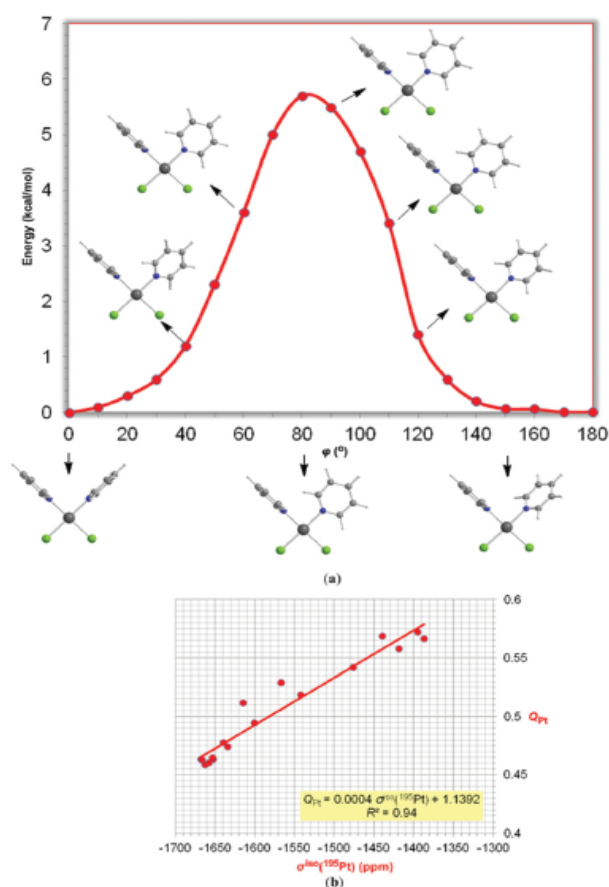


Fig. 2 (a) Geometric and energetic profile for the diabolic rotation around the Pt–N bond of a representative *cis*-(C₅H₅N)₂PtCl₂ anticancer agent and (b) the linear plot of the natural atomic charge on the Pt atom, Q_{Pt} vs. the calculated $\sigma^{iso}(^{195}\text{Pt})$ computed at the PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) level.

model and the universal continuum solvation model based on solute electron density called SMD.⁵³ Selected structural parameters of the optimized geometries of the carboxylato-*cis*-bis(amine) Pt(II) anticancer agents are given in ESI (Table S3[†]), while the calculated ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts are compiled in Table 4.

As expected, solvation of the complexes causes elongation of the Pt–N and Pt–O bonds by 0.10–0.12 Å and 0.05–0.08 Å, respectively, in comparison with the available experimentally determined X-ray structures of carboplatin⁹⁹ and oxaliplatin.¹⁰⁰ On the other hand, the N–Pt–N and Cl–Pt–Cl bond angles are slightly affected by solvation. Interestingly the elongation of the Pt–O bonds is higher in aqueous than in DMF solutions, while the opposite is true for the elongation of the Pt–N bonds. It is noteworthy that the solvation model employed affects also slightly the Pt–N and Pt–O bond lengths of the complexes (the changes observed are found to be in the range of 0.002 to 0.013 Å).

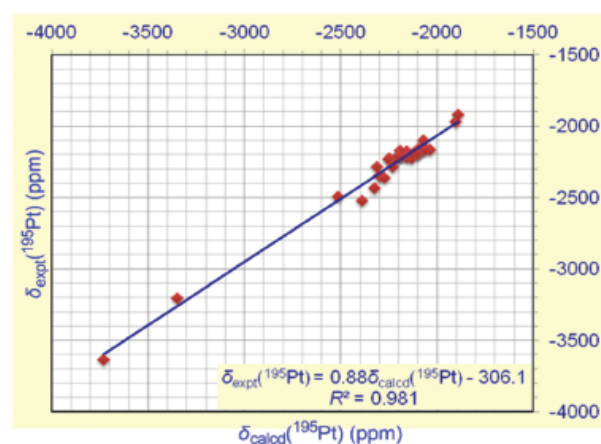


Fig. 3 Experimental $\delta_{\text{expt}}(^{195}\text{Pt})$ (ppm) vs. calculated $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ (ppm) vs. chemical shifts for *cis*-(amine)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) anticancer agents. $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ (ppm) chemical shifts were computed at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E)//PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) level in DMF solutions.

An inspection of the calculated $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ and experimental $\delta_{\text{expt}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts given in Table 4 reveals the excellent performance of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol for the calculation of $\delta(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts in aqueous solutions employing the SMD solvation model (the mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values is around 1.7%). It should be noticed that the $\delta_{\text{expt}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts in aqueous solutions where they are not available were estimated to be about 50 ppm lower from the $\delta_{\text{expt}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts in DMF solutions.¹⁰¹ The GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol is not a good performer for the calculation of $\delta(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts in DMF solutions employing both the PCM and the SMD solvation models (the mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values in most cases is over 10.0%). Therefore, we suggest *the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol in combination with the SMD solvation model for the calculation of $\delta(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts of *cis*-bis(amine) Pt(II) anticancer agents with carboxylato-leaving ligands in aqueous solutions.*

The excellent performance of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol in combination with the SMD solvation model in the calculation of the $\delta(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts in aqueous solutions is also mirrored on the plot of $\delta_{\text{expt}}(^{195}\text{Pt})$ vs. $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts of the *cis*-bis(amine) Pt(II) anticancer agents with carboxylato-leaving ligands shown in Fig. 6.

The plot of $\delta_{\text{expt}}(^{195}\text{Pt})$ vs. $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts illustrates further the excellent agreement of the calculated with the experimental values. The calculated values are typically 100% of the experimental ones (setting the intercept to zero the linear relationship is $\delta_{\text{expt}}(^{195}\text{Pt}) = 1.00\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ with $R^2 = 0.942$).

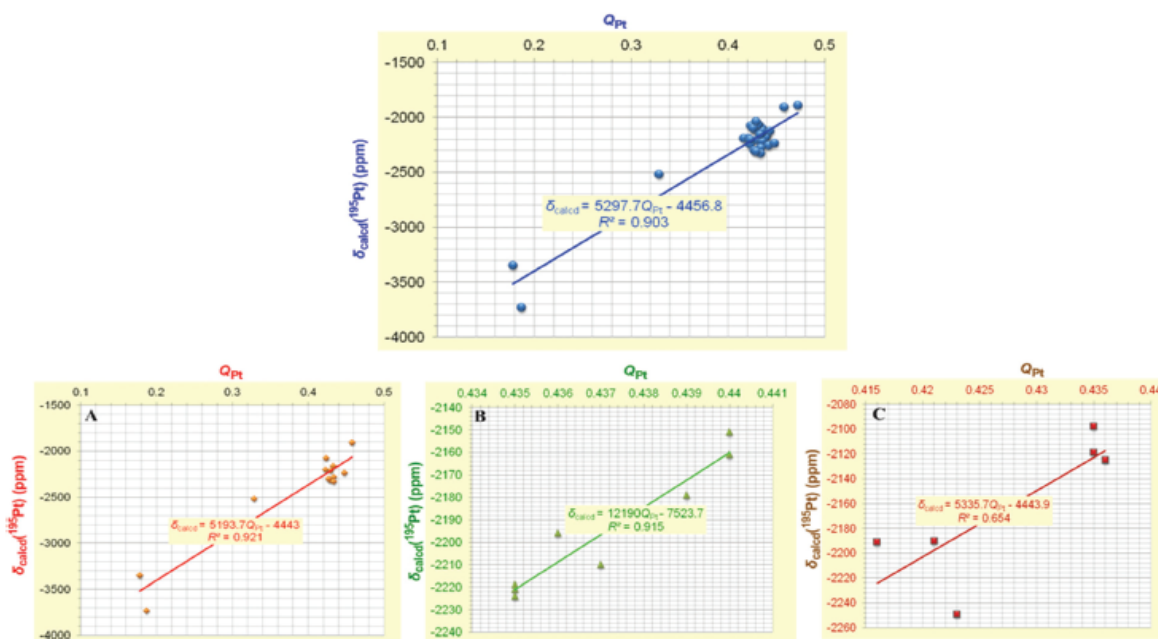


Fig. 4 Plots of the calculated $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ (ppm) chemical shifts vs. the natural atomic charge Q_{Pt} for the set of *cis*-(amine)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) anticancer agents under study along with the analogous plots for subsets of related series of *cis*-(amine)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) anticancer agents exhibiting analogous steric hindrance effects.

Table 3 $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts along with the $(\text{p}K_{\text{a}})_{\text{w}}$ and $(\text{p}K_{\text{a}})_{\text{AN}}$ values for the amines in a few *cis*-(amine)₂PtCl₂ complexes

Complex	$\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ (ppm)	Amine	$(\text{p}K_{\text{a}})_{\text{w}}^a$	$(\text{p}K_{\text{a}})_{\text{AN}}^b$
<i>cis</i> -(NH ₃) ₂ PtCl ₂	-2076	NH ₃	9.21	16.46
<i>cis</i> -(CH ₃ NH ₂) ₂ PtCl ₂	-2210	CH ₃ NH ₂	10.62	18.37
<i>cis</i> -(C ₂ H ₅ NH ₂) ₂ PtCl ₂	-2196	C ₂ H ₅ NH ₂	10.63	18.40
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C ₃ H ₇ NH ₂) ₂ PtCl ₂	-2219	<i>n</i> -C ₃ H ₇ NH ₂	10.53	18.22
<i>cis</i> -(<i>n</i> -C ₄ H ₉ NH ₂) ₂ PtCl ₂	-2224	<i>n</i> -C ₄ H ₉ NH ₂	10.59	18.26
<i>cis</i> -(<i>i</i> -C ₄ H ₉ NH ₂) ₂ PtCl ₂	-2140	<i>i</i> -C ₄ H ₉ NH ₂	10.43	17.92
<i>cis</i> -(C ₅ H ₅ N) ₂ PtCl ₂	-1907	C ₅ H ₅ N	5.17	12.33
<i>cis</i> -(C ₅ H ₁₀ NH) ₂ PtCl ₂	-2234	C ₅ H ₁₀ NH	11.22	18.92
<i>cis</i> -[(CH ₃) ₂ NH] ₂ PtCl ₂	-2128	C ₅ H ₁₀ NH	10.64	18.73

^a In aqueous solution. ^b In acetonitrile solution.

7. Accurate prediction of ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts of *cis*-diacetylbis(amine)platinum(II) complexes by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol

We further assessed the performance of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol by calculating the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts for a series of *cis*-diacetylbis(amine)platinum(II) complexes (in total 12) reported recently¹⁰² for which accurate experimental ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts are available aiming to verify its broader applicability. Calculations of the ¹⁹⁵Pt chemical shifts of the *cis*-diacetylbis(amine)platinum(II) complexes were performed in solutions employing

both the PCM and SMD solvation models. Selected structural parameters of the optimized geometries of the *cis*-diacetylbis(amine)platinum(II) complexes are given in ESI (Table S4†), while the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) level are compiled in Table 5.

The estimated Pt–C and Pt–N bond distances (Table S4†) were found to be in the range 2.054–2.090 and 2.299–2.396 Å, respectively. As expected, solvation of the *cis*-diacetylbis(amine)platinum(II) complexes causes elongation of the Pt–C and Pt–N bonds by 0.09 and 0.14 Å respectively in comparison with the available experimentally determined X-ray structures.¹⁰²

An inspection of the calculated $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ and experimental $\delta_{\text{expt}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts given in Table 5 reveals the excellent performance of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol for the calculation of $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts particularly employing the PCM solvation model (the mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values is around 0.9–6.0%). Note that the mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values employing the SMD solvation model is around 1.5–10.3%. The good performance of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol in the prediction of $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts of the *cis*-diacetylbis(amine)platinum(II) complexes broadens its applicability to a wider range of square planar Pt(II) complexes.

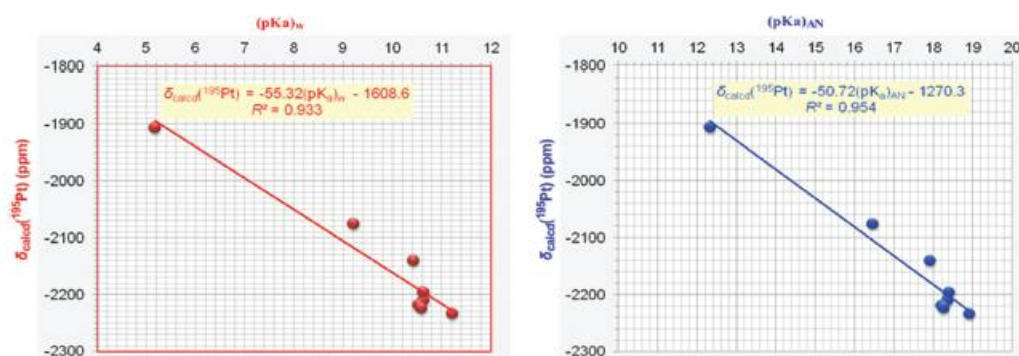


Fig. 5 Calculated $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ (ppm) vs. $(\text{pK}_a)_w$ and $(\text{pK}_a)_{\text{AN}}$ of the protonated amines for eight *cis*-(amine)₂PtCl₂ anticancer agents for which experimental pK_a values are available.

Table 4 ^{195}Pt NMR chemical shifts (in ppm) for *cis*-bis(amine) Pt(II) anticancer agents with carboxylato-leaving ligands referenced to $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ ($\sigma_{\text{ref}}^{\text{iso}} = -3294$ ppm) calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) level in solution employing the PCM and SMD solvation models

Compound	$\delta_{\text{theor}}^{195}\text{Pt}$		$\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$	Solvent	Dev. (%)	
	PCM	SMD			PCM	SMD
Carboplatin ^a	-1464	-1990	-1723	DMF	-15.0	21.5
	-1687	-1763	(-1755) ^b	Water ^c	-4.9	0.5
Oxaliplatin ^d	-1710	-2361	-1989	DMF	-4.4	32.0
	-1794	-2082	(-2039)	Water	-2.4	2.1
<i>cis</i> -(NH ₃) ₂ Pt(OOCH ₃) ₂	-1111	-1698	-1565	DMF	-29.0	8.5
	-1150	-1594	-1615	Water	-28.8	-1.3
<i>cis</i> -(NH ₃) ₂ Pt(OOCC ₆ H ₅) ₂	-1092	-1682	-1552	DMF	-29.6	8.4
		-1579	(-1602)	Water		-1.4
(C ₅ H ₁₀ NH) ₂ Pt(OOCCOO)	-1592	-2177	-1995	DMF	-19.5	10.1
	-1815	-1870	(-1945)	Water	-10.5	-3.9
(1,4-DACH)Pt(OOCCOO)	-1617	-2193	(-1781)	DMF	-9.2	23.1
	-1646	-1862	-1831	Water	-10.1	1.7
(1,4-DACH)Pt(CBDCA) ^e	-1616	-2103	(-1809)	DMF	-10.7	16.3
	-1857	-1876	-1859	Water	-0.1	0.9
(1,4-DACH)Pt(OOCH ₂ COO)	-1630	-2130	(-1809)	DMF	-9.9	17.7
	-1859	-1898	-1859	Water	0.0	2.1

^a Carboplatin = *cis*-diamine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(II). ^b The $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ chemical shifts in aqueous solutions where they are not available were estimated to be about 50 ppm lower from the $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ chemical shifts in DMF solutions (figures in parentheses). ^c Employing the Gaussian03 package for calculations in aqueous solution using the PCM model. ^d Oxaliplatin = (DACH)(oxalato)platinum(II). ^e CBDCA = 1,1-cyclobutanedicarboxylate.

8. Extending the applicability of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA (Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol in the prediction of ^{195}Pt NMR chemical shifts of octahedral Pt(IV) anticancer agents

The performance of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol was also judged in the evaluation of the ^{195}Pt NMR chemical shifts of a subset of octahedral Pt(IV) anticancer agents (in total 20) for which experimental data are available.

Calculations of the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the octahedral Pt(IV) anticancer agents were performed in solutions employing both the PCM and SMD solvation models. Selected structural parameters of the optimized geometries of the octahedral Pt(IV) anticancer agents are given in ESI (Table S5†),

while the ^{195}Pt NMR chemical shifts calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) level are compiled in Table 6.

Perusal of Table S5† illustrates the strong solvent effects on the structural parameters of the octahedral Pt(IV) complexes studied, which are also affected by the solvation model employed. As expected, solvation of the complexes, independently of the solvent used, causes elongation of the Pt–O, Pt–Cl and Pt–N bonds by 0.03–0.06 Å, 0.04–0.06 Å and 0.05–0.11 Å respectively in comparison with the available experimentally determined X-ray structures of the *cis*-[PtCl₂(NH₃)(C₆H₁₁NH₂)(OCOCH₃)₂],¹¹⁴ *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂(OCOCH₃)₂],¹¹⁵ *cis*-[PtCl₂(1,2-DACH)₂(OCOCH₃)₂],¹⁰⁹ *cis*-[PtCl₂(1,4-DACH)₂(OCOCH₃)₂],¹⁰⁸ *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂(OCONHR₃)₂] (R = ^tBu, *c*-pentyl, *c*-hexyl, phenyl),¹⁰⁴ and *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂(OH)₂],¹¹⁶ complexes. The O–

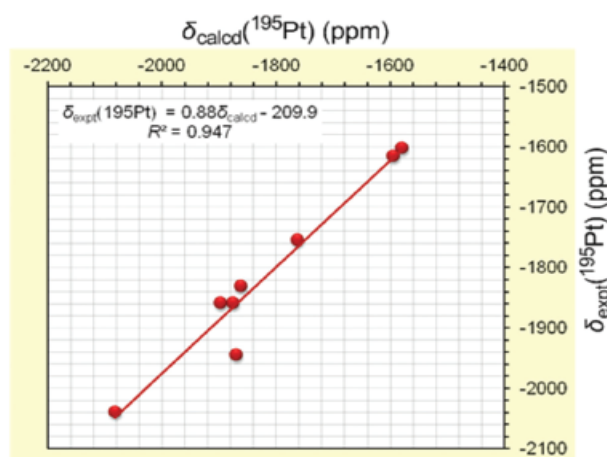


Fig. 6 $\delta_{\text{expt}}(^{195}\text{Pt})$ (ppm) vs. $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ (ppm) chemical shifts for *cis*-bis-(amine) Pt(II) anticancer agents with carboxylato-leaving ligands. $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ (ppm) chemical shifts were computed at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) level in aqueous solution employing the SMD solvation model.

Pt–O, Cl–Pt–Cl and N–Pt–N bond angles are slightly affected by solvation; the changes observed amount to 1–5, 1–6 and 0.2–3° respectively. The observed solvent effects on the structural parameters of the complexes probably overcome the relativistic effects, and therefore the successful applicability of the non-relativistic GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol in producing reliable $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts could be understood.

Inspection of Table 6 reveals the excellent performance of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol for the calculation of $\delta(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts of the octahedral Pt(IV) complexes involving carboxylato- and carbamate-leaving groups, particularly employing the PCM solvation model (the mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values is around 0.5–9.9%).

For the dihydroxo Pt(IV) complexes the performance of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol seems to be no good (the mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values is around 21–31%). The performance becomes better when the 6-31G(d,p) basis set for the non-metal elements is used (in this case the mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values is around 9–18%). We believe that the higher deviations of the calculated from the experimental values of $\delta(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts of the dihydroxo Pt(IV) complexes could be due to the fact that the experimental assignments refer to a different composition of the dihydroxo complexes in solutions than that used in the calculations, and different hydrogen bonding and dimeric species. Probably better agreement with the theoretical data can be achieved by reassigning some of the experimental shielding constants.

The excellent performance of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) and GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31G(d,p)(E) computational protocols in combination with the PCM solvation model in the calculation of the $\delta(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts in solutions of the octahedral Pt(IV) anticancer agents is mirrored on the plot of $\delta_{\text{expt}}(^{195}\text{Pt})$ vs. $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts shown in Fig. 7.

The plot of $\delta_{\text{expt}}(^{195}\text{Pt})$ vs. $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts illustrates further the excellent agreement of the calculated with the experimental values. The calculated values are typically 94% of the experimental ones (setting intercept to zero, the linear relationship is $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt}) = 0.94\delta_{\text{expt}}(^{195}\text{Pt})$ with a $R^2 = 0.897$).

Conclusions

The successful computation of accurate ^{195}Pt chemical shifts for a series of *cis*-(amine)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I), *cis*-bis(amine) Pt(II) anticancer agents with carboxylato- or acetylo-leaving ligands as well as octahedral Pt(IV) anticancer agents was achieved employing the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E)

Table 5 ^{195}Pt NMR chemical shifts (in ppm) for a series of *cis*-diacetyl(bis(amine)platinum(II) complexes referenced to $[\text{PtCl}_6]^{2-}$,^a calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) level in solution

Compound	$\delta_{\text{theor}}^{195}\text{Pt}$		$\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}^b$	Solvent	Dev. (%)	
	PCM	SMD			PCM	SMD
<i>cis</i> -Pt(OCMe) ₂ (H ₂ NEt) ₂	−3458	−3595	−3274	CHCl ₃	5.6	9.8
<i>cis</i> -Pt(OCMe) ₂ (H ₂ N ⁱ Pr) ₂	−3405	−3543	−3304	CHCl ₃	3.1	7.2
<i>cis</i> -Pt(OCMe) ₂ (H ₂ NCH ₂ Ph) ₂	−3481	−3608	−3329	CHCl ₃	4.6	8.4
<i>cis</i> -Pt(OCMe) ₂ (H ₂ NCH ₂ CH ₂ Ph) ₂	−3466	−3602	−3299	CHCl ₃	5.1	9.2
<i>cis</i> -Pt(OCMe) ₂ (H ₂ NCH ₂ CH=CH ₂) ₂	−3468	−3608	−3272	CHCl ₃	6.0	10.3
<i>cis</i> -Pt(OCMe) ₂ (H ₂ NCy) ₂	−3484	−3521	−3296	CHCl ₃	2.7	6.8
<i>cis</i> -Pt(OCMe) ₂ (HNMe ₂) ₂	−3406	−3572	−3439	CH ₂ Cl ₂	−1.0	3.9
<i>cis</i> -Pt(OCMe) ₂ (HNET ₂) ₂	−3368	−3525	−3399	CH ₂ Cl ₂	−0.9	3.7
<i>cis</i> -Pt(OCMe) ₂ (H ₂ NCH ₂ CH ₂ NH ₂) ₂	−3379	−3507	−3337	CHCl ₃	1.3	5.1
<i>cis</i> -Pt(OCMe) ₂ (Me ₂ NCH ₂ CH ₂ NH ₂) ₂	−3428	−3509	−3347	CHCl ₃	2.4	4.8
<i>cis</i> -Pt(OCMe) ₂ (MeNHCH ₂ CH ₂ NHMe) ₂	−3421	−3550	−3293	CHCl ₃	3.9	7.8
<i>cis</i> -Pt(OCMe) ₂ (Me ₂ NCH ₂ CH ₂ NMe ₂) ₂	−3319	−3481	−3430	CH ₂ Cl ₂	−3.2	−1.5

^a Calculated $\sigma^{195}\text{Pt}$ ($[\text{PtCl}_6]^{2-}$) values of −1600 and −1680 ppm employing the PCM and SMD solvation models respectively. ^b Ref. 102.

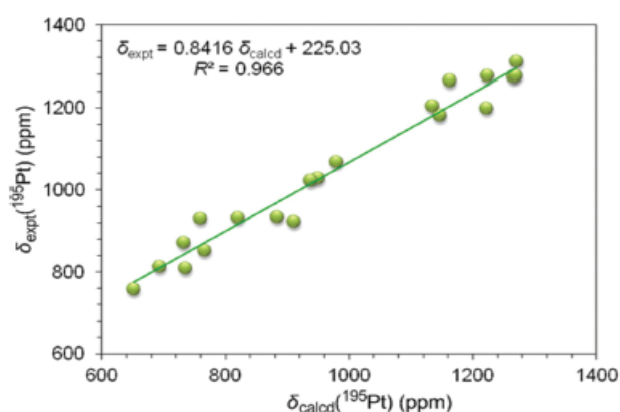


Fig. 7 $\delta_{\text{expt}}(^{195}\text{Pt})$ (ppm) vs. $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ (ppm) chemical shifts for octahedral Pt(IV) anticancer agents. $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ (ppm) chemical shifts were computed at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) level in solution employing the PCM solvation model.

computational protocol. Important results are summarized as follows:

1. ^{195}Pt NMR chemical shifts of a wide range of square planar Pt(II) and octahedral Pt(IV) complexes have been computed with the GIAO DFT method employing in total 25 DFs. The benchmark calculations showed that the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol provides the most accurate predictions of the ^{195}Pt chemical shifts for these complexes.

2. The GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol is offered for the accurate prediction of the ^{195}Pt NMR chemical shifts of a series of *cis*-(amine)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) anticancer agents (in total 42 complexes) in solutions employing the Polarizable Continuum Model (PCM) solvation model.

3. Calculations of the torsional energy curves along the diatomic (unrelaxed) rotation around the Pt–N bond of the *cis*-(amine)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) anticancer agents revealed the high sensitivity of the ^{195}Pt NMR chemical shifts to conformational changes induced by the free rotation of the amine ligands around the Pt–N bond of the anticancer agents.

Table 6 ^{195}Pt NMR chemical shifts (in ppm) for selected octahedral Pt(IV) anticancer agents referenced to $[\text{PtCl}_6]^{2-}$,^a calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) level in solution

Compound	$\delta_{\text{theor}}^{195}\text{Pt}$		$\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$	Solvent	Dev. (%)	
	PCM	SMD			PCM	SMD
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OOCCH ₃) ₂]	980	925	1068 ^b	DMSO	−8.2	−13.4
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃)(Cha)Cl ₂ (OOCCH ₃) ₂] (Satraplatin)	1222	1181	1198 ^c	Water	2.0	−1.4
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OOCCH ₃) ₂]	1141	1147	1147 ^d	Water		
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OOCCH ₃) ₂]	1147	1177	1182 ^e	Water	−3.0	−0.4
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OOCCHCl ₂) ₂] (Mitaplatin)	1134	1070	1205 ^f	DMSO	−5.9	−11.2
Pt(en)Cl ₂ (OOCCH ₃) ₂	950	892	1028 ^g	DMSO	−7.6	−13.2
Pt(en)Cl ₂ (OOCCH ₃) ₂	883	956	934 ^g	Water	−5.5	2.4
	910	958	923 ^g	MeOH	−1.4	3.8
<i>cis</i> -Pt(1,2-DACH)Cl ₂ (OOCCH ₃) ₂	937	882	1022 ^h	Acetone	−8.3	−13.7
<i>cis</i> -Pt(1,4-DACH)Cl ₂ (OOCCH ₃) ₂	1218	1199	1108 ⁱ	Acetone	9.9	8.2
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OOCNH(^t Bu)) ₂]	1224	1154	1276 ^e	DMSO	−4.1	−9.6
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OOCNH(<i>c</i> -pentyl)) ₂]	1266	1182	1274 ^e	DMSO	−0.6	−7.2
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OOCNH(<i>c</i> -hexyl)) ₂]	1269	1231	1276 ^e	DMSO	−0.5	−3.5
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OOCNHPh) ₂]	1163	1151	1265 ^e	DMSO	−8.1	−9.0
Pt(1,2-DACH)(OH) ₂ (oxalate)	1280	1164	1310 ^j	DMF	−2.3	−11.1
	(1271) ^k	(1172)			(−3.0)	(−10.5)
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂ (OH) ₂] (Oxoplatin)	612	582	853 ^l	Water	−28.3	−31.8
	(766)	(702)			(−10.2)	(−17.7)
<i>cis</i> -[Pt(iPrNH ₂) ₂ Cl ₂ (OH) ₂] (Iproplatin)	678	695	932 ^m	Water	−27.3	−25.4
	(820)	(768)			(−12.0)	(−17.6)
Pt(hpip)Cl ₂ (OH) ₂	539	550	757 ⁿ	Water	−28.8	−27.3
	(652)	(636)			(−13.9)	(−16.6)
Pt(mhpi)Cl ₂ (OH) ₂	586	587	812 ⁿ	Water	−27.8	−27.8
	(694)	(677)			(−14.5)	(−16.6)
Pt(dmhpip)Cl ₂ (OH) ₂	639	660	808 ⁿ	Water	−20.9	−18.3
	(735)	(725)			(−9.0)	(−10.3)
Pt(1,4-DACH)(OH) ₂ Cl ₂	609	622	885 ^h	Water	−31.2	−29.7
	(727)	(706)			(−17.9)	(−20.2)
	614	583	872 ^h	DMF	−29.6	−33.1
	(732)	(707)			(−16.1)	(−18.9)

^a Calculated $\sigma^{195}\text{Pt}$ ($[\text{PtCl}_6]^{2-}$) values in the various solvents employing the PCM and SMD solvation models (cf. Table 1). ^b Ref. 103. ^c Ref. 92. ^d No experimental data available. ^e Ref. 104. ^f Ref. 105. ^g Ref. 106. ^h Ref. 107. ⁱ Ref. 108. ^j Ref. 110. ^k Figures in parentheses are $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ NMR chemical shifts using the 6-31G(d,p) basis set for the non-metal atoms. ^l Ref. 111. ^m Ref. 112. ⁿ Ref. 113.

4. The crucial role of the conformational preferences on the electron density of the Pt central atom and consequently on the calculated $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts is mirrored on the excellent linear plots of $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts vs. the natural atomic charge Q_{Pt} .

5. The $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts of the *cis*-(amine)₂PtX₂ (X = Cl, Br, I) anticancer agents was found to correlate linearly with the $\text{p}K_{\text{a}}$ of the protonated amine ligands. Including in the correlations the data for the outlier *cis*-[(CH₃)₂NH]₂PtCl₂ complex the linear relationships, $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt}) = -53.43(\text{p}K_{\text{a}})_{\text{w}} - 1619.6$ ($R^2 = 0.886$) and $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt}) = -47.43(\text{p}K_{\text{a}})_{\text{AN}} - 1317.6$ ($R^2 = 0.873$) were obtained. The lower R^2 values indicate that the conformational preferences of the *cis*-(amine)₂PtCl₂ due to steric hindrance effects strongly affect the calculated $\delta(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts.

6. The GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol in combination with the universal continuum solvation model called the SMD model for aqueous solutions is also offered for the accurate prediction of the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the *cis*-bis(amine)Pt(II) anticancer agents bearing carboxylato- as the leaving ligands.

7. The good performance of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol in the prediction of $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts of a series of *cis*-diacetyl(bis(amine))platinum(II) complexes broadens its applicability to a wider range of square planar Pt(II) complexes. The mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values is around 0.9–6.0%.

8. The GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol also performs well for the calculation of $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts of octahedral Pt(IV) complexes involving carboxylato- and carbamato-leaving groups, particularly employing the PCM solvation model (the mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values is around 0.5–9.9%).

9. For the dihydroxo Pt(IV) complexes the performance of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational protocol seems to be no good (the mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values is around 21–31%). The performance becomes better when the 6-31G(d,p) basis set for the non-metal elements is used (in this case the mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values is around 9–18%). The higher deviations of the calculated from the experimental values of $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts of the dihydroxo Pt(IV) complexes are probably due to the fact that the experimental assignments refer to a different composition of the dihydroxo complexes in solutions than that used in the calculations, and different hydrogen bonding and dimeric species.

10. The excellent performance of the computational protocol employed in the calculation of the $\delta(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts of square planar Pt(II) and octahedral Pt(IV) anticancer agents is mirrored on the plot of $\delta_{\text{exp}}(^{195}\text{Pt})$ vs. $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts.

Considering all these results, we believe that the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31+G(d)(E) computational

protocol for the calculation of ^{195}Pt chemical shifts reported herein contributes to the difficult task of computation of ^{195}Pt NMR.

Notes and references

- J. R. L. Priqueler, I. S. Butler and F. D. Rochon, *Appl. Spectrosc. Rev.*, 2006, **41**, 185–226.
- P. S. Pregosin, *Coord. Chem. Rev.*, 1982, **44**, 247–291.
- E. Gabano, E. Marengo, M. Bobba, E. Robotti, C. Cassino, M. Botta and D. Osella, *Coord. Chem. Rev.*, 2006, **250**, 2158–2174.
- B. M. Still, P. G. Anil Kumar, J. R. Aldrich-Wright and W. S. Price, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 665–686.
- J. C. Facelli, *Concepts Magn. Reson.*, 2004, **20A**, 42–69.
- M. Kaupp, M. Bühl and V. G. Malkin, *Calculation of NMR and EPR Parameters: Theory and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- M. Bühl, *Annu. Rep. NMR Spectrosc.*, 2008, **64**, 77–126.
- J. Autschbach and S. Zheng, *Annu. Rep. NMR Spectrosc.*, 2009, **67**, 1–95.
- A. Pidcock, R. E. Richards and L. M. Venanzi, *J. Chem. Soc. A*, 1968, 1970–1973.
- R. R. Dean and J. C. Green, *J. Chem. Soc. A*, 1968, 3047–3050.
- V. G. Malkin, O. L. Malkina, L. A. Erickson and D. R. Salahub, in *Modern Density Functional Theory: A Tool for Chemistry*, ed. P. Politzer and J. M. Seminario, Elsevier, Amsterdam, 1995, vol. 2.
- J. Autschbach, Calculation of heavy-nucleus chemical shifts: Relativistic all-electron methods, in *Calculation of NMR and EPR Parameters. Theory and Applications*, ed. M. Kaupp, M. Bühl and V. G. Malkin, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- M. Sterzel and J. Autschbach, *Inorg. Chem.*, 2006, **45**, 3316–3324.
- M. Bühl, NMR of transition metal compounds, in *Calculation of NMR and EPR Parameters. Theory and Applications*, ed. M. Kaupp, M. Bühl and V. G. Malkin, Wiley-VCH, Weinheim, 2004, pp. 421–431.
- P. Pyykkö, *Theor. Chem. Acc.*, 2000, **103**, 214.
- C. Benzi, O. Crescenzi, M. Pavone and V. Barone, *Magn. Reson. Chem.*, 2004, **42**, S57.
- R. C. Mawhinney and G. Srhreckenbach, *Magn. Reson. Chem.*, 2004, **42**, S88.
- T. M. Gilbert and T. Ziegler, *J. Phys. Chem. A*, 1999, **103**, 7535–7543.
- J. Autschbach and B. L. Guennic, *Chem.-Eur. J.*, 2004, **10**, 2581–2589.
- B. L. Guennic, K. Matsumoto and J. Autschbach, *Magn. Reson. Chem.*, 2004, **42**, S99–S116.
- E. P. Fowe, P. Belser, C. Daul and H. Chermette, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2005, **7**, 1732–1738.

- 22 K. R. Koch, M. R. Burger, J. Kramer and A. N. Westra, *Dalton Trans.*, 2006, 3277–3284.
- 23 S. K. Wolff, T. Ziegler, E. van Lenthe and E. J. Baerends, *J. Chem. Phys.*, 1999, **110**, 768.
- 24 J. G. Snijders, E. J. Baerends and P. Ros, *Mol. Phys.*, 1979, **38**, 1909.
- 25 L. A. Truflandier and J. Autschbach, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 3472–3483.
- 26 J. Vaara, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2007, **9**, 5399–5418.
- 27 M. R. Burger, J. Kramer, H. Chermette and K. R. Koch, *Magn. Reson. Chem.*, 2010, **48**, S38–S47.
- 28 L. A. Truflandier, K. Sutter and J. Autschbach, *Inorg. Chem.*, 2011, **50**, 1723–1732.
- 29 K. Sutter and J. Autschbach, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 13374–13385.
- 30 C. J. Pickard and F. Mauri, *Phys. Rev. B: Condens. Matter*, 2001, **63**, 245101.
- 31 C. Bonhomme, C. Gervais, F. Babonneau, C. Coelho, F. Pourpoint, T. Azaïs, S. E. Ashbrook, J. M. Griffin, J. R. Yates, F. Mauri and C. J. Pickard, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 5733–5779.
- 32 B. E. G. Lucier, A. R. Reidel and R. B. Schurko, *Can. J. Chem.*, 2011, **89**, 919–937.
- 33 J. Reedijk, *J. Inorg. Biochem.*, 2003, **96**, 81.
- 34 J. Reedijk, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2003, **100**, 3611–3616.
- 35 T. Boulikas, A. Pantos, E. Bellis and P. Christofis, *Cancer Ther.*, 2007, **5**, 537–583.
- 36 J. J. Wilson and S. J. Lippard, *Chem. Rev.*, 2013, DOI: 10.1021/cr4004314.
- 37 T. A. Connors, M. Jones, W. C. J. Ross, D. Braddock, A. R. Khokhar and M. L. Tobe, *Chem.–Biol. Interact.*, 1972, **5**, 415–424.
- 38 D. Braddock, T. A. Connors, M. Jones, W. C. J. Ross, A. R. Khokhar, D. H. Melzack and M. L. Tobe, *Chem.–Biol. Interact.*, 1975, **11**, 145–161.
- 39 M. J. Cleare and J. D. Hoeschele, *Bioinorg. Chem.*, 1973, **2**, 187–210.
- 40 M. J. Cleare and J. D. Hoeschele, *Platinum Metals Rev.*, 1973, **17**, 2–13.
- 41 P. G. Abdoul-Ahad and G. A. Webb, *Int. J. Quantum Chem.*, 1982, **XXI**, 1105–1115.
- 42 P. Gramatica, E. Papa, M. Luini, E. Monti, M. B. Gariboldi, M. Ravera, E. Gabano, L. Gaviglio and D. Osella, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2010, **15**, 1157–1169.
- 43 M. J. Frisch, *et al. Gaussian 09, Revision B.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010. See Electronic Supporting Information for the full reference.
- 44 M. Ernzerhof and G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, 1999, **110**, 5029.
- 45 C. Adamo and V. Barone, *Chem. Phys. Lett.*, 1997, **274**, 242.
- 46 C. Adamo and V. Barone, *J. Chem. Phys.*, 1999, **110**, 6160.
- 47 C. Adamo, G. E. Scuseria and V. Barone, *J. Chem. Phys.*, 1999, **111**, 2889.
- 48 C. Adamo and V. Barone, *Theor. Chem. Acc.*, 2000, **105**, 169.
- 49 V. Vetter, C. Adamo and P. Maldivi, *Chem. Phys. Lett.*, 2000, **325**, 99.
- 50 D. A. Pantazis, X.-Y. Chen, C. R. Landis and F. Neese, *J. Chem. Theor. Comput.*, 2008, **4**, 908.
- 51 EMSL basis set exchange, <https://bse.pnl.gov/bse/portal>, accessed 08-01-2013.
- 52 J. Tomasi, B. Mennucci and R. Cammi, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 2999–3093.
- 53 A. V. Marenich, C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, 2009, **113**, 6378–6396.
- 54 R. Ditchfield, *Mol. Phys.*, 1974, **27**, 789.
- 55 J. Gauss, *J. Chem. Phys.*, 1993, **99**, 3629.
- 56 J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 1951, **81**, 385–390.
- 57 S. J. Vosko, L. Wilk and M. Nusair, *Can. J. Phys.*, 1980, **58**, 1200–1211.
- 58 T. Van Voorhis and G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, 1998, **109**, 400–410.
- 59 F. A. Hamprecht, A. Cohen, D. J. Tozer and N. C. Handy, *J. Chem. Phys.*, 1998, **109**, 6264–6271.
- 60 A. D. Boese, N. L. Doltsinis, N. C. Handy and M. Sprik, *J. Chem. Phys.*, 2000, **112**, 1670–1678.
- 61 A. D. Boese and N. C. Handy, *J. Chem. Phys.*, 2001, **114**, 5497–5503.
- 62 A. D. Boese and N. C. Handy, *J. Chem. Phys.*, 2002, **116**, 9559.
- 63 J. M. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov and G. E. Scuseria, *Phys. Rev. Lett.*, 2003, **91**, 146401.
- 64 C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B: Condens. Matter*, 1988, **37**, 785–789.
- 65 A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648–5652.
- 66 C. Adamo and V. Barone, *J. Chem. Phys.*, 1998, **108**, 664.
- 67 M. Ernzerhof and J. P. Perdew, *J. Chem. Phys.*, 1998, **109**, 3313.
- 68 J. Heyd, G. E. Scuseria and M. Ernzerhof, *J. Chem. Phys.*, 2003, **118**, 8207.
- 69 A. J. Cohen and S. N. Handy, *Mol. Phys.*, 2001, **99**, 607.
- 70 X. Xu and W. A. Goddard III, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2004, **101**, 2673.
- 71 A. D. Boese and L. M. L. Martin, *J. Chem. Phys.*, 2004, **121**, 3405.
- 72 A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1997, **107**, 8554.
- 73 P. J. Wilson, T. J. Bradley and D. J. Tozer, *J. Chem. Phys.*, 2001, **115**, 9233.
- 74 Y. Zhao, N. E. Schultz and D. G. Truhlar, *J. Chem. Theor. Comput.*, 2006, **2**, 364–382.
- 75 Y. Zhao and D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, 2008, **120**, 215–241.
- 76 Y. Zhao and D. G. Truhlar, *J. Chem. Phys.*, 2006, **125**, 194101.
- 77 A. D. Becke, *Phys. Rev. A*, 1998, **38**, 3098–3100.
- 78 J. P. Perdew, *Phys. Rev. B: Condens. Matter*, 1986, **33**, 8822–8824.
- 79 J. P. Perdew, *Phys. Rev. B: Condens. Matter*, 1986, **34**, 7406.
- 80 Y. Zhao, B. J. Lynch and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, 2004, **108**, 2715–2719.

- 81 J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov and G. E. Scuseria, *Phys. Rev. Lett.*, 2003, **91**, 146401.
- 82 Y. Tawada, T. Tsuneda, S. Yanagisawa, T. Yanai and K. Hirao, *J. Chem. Phys.*, 2004, **120**, 8425.
- 83 O. A. Vydrov and G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, 2006, **125**, 234109.
- 84 O. A. Vydrov, J. Heyd, A. Krukau and G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, 2006, **125**, 074106.
- 85 O. A. Vydrov, G. E. Scuseria and J. P. Perdew, *J. Chem. Phys.*, 2007, **126**, 154109.
- 86 T. Yanai, D. Tew and N. Handy, *Chem. Phys. Lett.*, 2004, **393**, 51.
- 87 J.-D. Chai and M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2008, **10**, 6615.
- 88 R. K. Harris, E. D. Becker, S. M. Cabral de Menezes, R. Goodfellow and P. Granger, *Pure Appl. Chem.*, 2001, **73**, 1795–1818.
- 89 M. Bühl, M. Kaupp, O. L. Malkina and V. G. Malkin, *J. Comput. Chem.*, 1999, **20**, 91–105.
- 90 D. Paschoal, B. L. Marcial, J. F. Lopes, W. B. De Almeida and H. F. Dos Santos, *J. Comput. Chem.*, 2012, **33**, 2292–2302.
- 91 F. D. Rochon and V. Buculei, *Inorg. Chim. Acta*, 2005, **358**, 2040–2056.
- 92 A. R. Khokhar, Y. Deng, S. J. Al-Baker, M. Yoshida and Z. H. Siddik, *J. Inorg. Biochem.*, 1993, **51**, 677–687.
- 93 P. Colamarino and P. L. Orioli, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1975, 1656.
- 94 R. A. Khan, I. Guzman-Jimenez, K. H. Whitmire and A. R. Khokhar, *Polyhedron*, 2000, **19**, 975–981.
- 95 C. J. L. Lock, R. A. Speranzini and M. Zvagulis, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, 1980, **36**, 1789.
- 96 E. G. Talman, W. Bruning, J. Reedijk, A. L. Spek and N. Veldman, *Inorg. Chem.*, 1997, **36**, 854.
- 97 J. F. Coetsee and G. R. Padmanabham, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 5005–5010.
- 98 F. D. Rochon and V. Buculei, *Inorg. Chim. Acta*, 2004, **357**, 2218.
- 99 B. Beagley, B. D. W. J. Cruickshank, C. A. McAuliffe, R. G. Pritchard, A. M. Zaki, R. L. Beddoes, R. J. Cernik and O. S. Mills, *J. Mol. Struct.*, 1985, **130**, 97–102.
- 100 T. A. K. Allaf, L. J. Roshan, D. Steinborn, K. Merzweiler and C. Wagner, *Transition Met. Chem.*, 2003, **28**, 717–721.
- 101 F. D. Rochon and L. M. Gruia, *Inorg. Chim. Acta*, 2000, **306**, 193–204.
- 102 T. Kluge, M. Bette, C. Vetter, J. Schmidt and D. Steinborn, *J. Organomet. Chem.*, 2012, **715**, 93–101.
- 103 T. C. Johnstone, J. J. Wilson and S. J. Lippard, *Inorg. Chem.*, 2013, **52**, 12234–12249.
- 104 J. J. Wilson and S. J. Lippard, *Inorg. Chem.*, 2011, **50**, 3103–3115.
- 105 S. Dhar and S. J. Lippard, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2009, **106**, 17356–17361.
- 106 A. R. Khokhar, Y. Deng, Y. Kido and Z. H. Siddik, *J. Inorg. Biochem.*, 1993, **50**, 79–87.
- 107 S. R. Ali Khan, S. Huang, S. Shamsuddin, S. Inutsuka, K. H. Whitmire, Z. H. Siddik and A. R. Khokhar, *Bioorg. Med. Chem.*, 2000, **8**, 515–521.
- 108 S. Shamsuddin, C. C. Santillan, J. L. Stark, K. H. Whitmire, Z. H. Siddik and A. R. Khokhar, *J. Inorg. Biochem.*, 1998, **71**, 29–35.
- 109 E. Petruzzella, N. Margiotta, M. Ravera and G. Natile, *Inorg. Chem.*, 2013, **52**, 2393–2403.
- 110 E. Wexselblatt, E. Yavin and D. Gibson, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 1–5.
- 111 Y. Shi, L. Yi, S.-A. Liu, D. J. Kerwood, J. Goodisman and J. C. Dabrowiak, *J. Inorg. Biochem.*, 2012, **107**, 6–14.
- 112 E. E. Blatter, J. F. Vollano, B. S. Krishnan and J. C. Dabrowiak, *Biochemistry*, 1984, **23**, 4817–4820.
- 113 M. S. Ali, K. H. Whitmire, T. Toyomasu, Z. H. Siddik and A. R. Khokhar, *J. Inorg. Biochem.*, 1999, **77**, 231–238.
- 114 S. Neidle and C. Snook, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, 1995, **51**, 822–824.
- 115 L. Chen, P. F. Lee, J. D. Ranford, J. J. Vittal and S. Y. Wong, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1999, 1209–1212.
- 116 R. Kuroda, S. Neidle, I. M. Ismail and P. J. Sadler, *Inorg. Chem.*, 1983, **22**, 3620–3624.

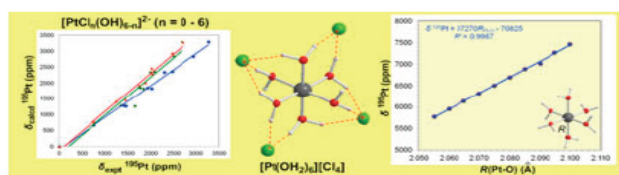


Accurate prediction of ^{195}Pt -NMR chemical shifts for hydrolysis products of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ in acidic and alkaline aqueous solutions by non-relativistic DFT computational protocols

ATHANASSIOS C. TSIPIS* and IOANNIS N. KARAPETSAS

Laboratory of Inorganic and General Chemistry, Department of Chemistry, University of Ioannina, Ioannina, Greece

(Received 10 May 2015; accepted 16 July 2015)



The ^{195}Pt -NMR chemical shifts of all possible hydrolysis products of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ in acidic and alkaline aqueous solutions are calculated employing simple non-relativistic density functional theory computational protocols. Particularly, the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(E) computational protocol augmented with the universal continuum solvation model (SMD) performs the best for calculation of the ^{195}Pt -NMR chemical shifts of the Pt(IV) complexes existing in acidic and alkaline aqueous solutions of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$. Excellent linear plots of $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts versus $\delta_{\text{exptl}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts and $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ versus the natural atomic charge Q_{Pt} are obtained. Very small changes in the Pt–Cl and Pt–O bond distances of the octahedral $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$, and $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$ complexes have significant influence on the computed $\sigma_{\text{iso}}^{195}\text{Pt}$ magnetic shielding tensor elements of the anionic $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ and the computed $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts of $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$ and $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$. An increase of the Pt–Cl and Pt–O bond distances by 0.001 Å (1 mÅ) is accompanied by a downfield shift increment of 17.0, 19.4, and 37.6 ppm $\text{m}\text{Å}^{-1}$, respectively. Counter-anion effects in the case of the highly positive charged complexes drastically improve the accuracy of the calculated ^{195}Pt chemical shifts providing values very close to the experimental ones.

Keywords: ^{195}Pt -NMR; DFT calculations; Prediction of ^{195}Pt chemical shifts; Hydrolysis products of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ in aqueous solutions

1. Introduction

The speciation and preferential extraction of Pt(IV)-mixed halide complexes in acidic aqueous solutions have been studied by ^{195}Pt -NMR spectroscopy [1]. Dependent on the solution

*Corresponding author. Email: attsipis@uoi.gr

conditions (platinum and halide content, pH, and temperature), the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ species in aqueous solutions may undergo varying degrees of aquation and/or hydrolysis, leading to several $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ and $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-5$) species [2]. Goodfellow *et al.* [3] initially produced all 10 complexes of the type $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$) in aqueous solution by a combination of methods: the *homoleptic* complexes, $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ and $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$, were prepared by simply dissolving the appropriate commercially available salts, Na_2PtCl_6 and $\text{Na}_2\text{Pt}(\text{OH})_6$, in water, while the five complexes $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$, where $n = 1-3$, were generated by adding a further equivalent of Na_2PtCl_6 salt to an aqueous solution of Na_2PtCl_6 with five equivalents of sodium hydroxide that had been allowed to age for seven days at 288 K. The three remaining complexes, $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$ and the stereoisomers *cis/trans*- $[\text{PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$, were produced by boiling a solution of Ag_2PtCl_6 in water and then adjusting to pH 10. It is interesting to note that, apparently, it is possible to isolate some of these complexes as pure salts [4-6]. According to Kramer and Koch [7], the addition of an appropriate excess of sodium hydroxide to a concentrated aqueous solution (*ca.* 0.4 M) of H_2PtCl_6 or Na_2PtCl_6 (or dissolving either of these in a sufficiently alkaline solution) results in $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$).

A detailed analysis of the $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ isotope shifts induced in the 128.8 MHz ^{195}Pt -NMR resonances of the $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ and $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-5$) complex ions showed that all species in the series $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 2-6$) display unique $^{35/37}\text{Cl}$ isotope effects [7-9]. These effects result in a unique "fine-structure" of each individual resonance, which constitutes an unambiguous spectroscopic "fingerprint" characteristic of the structure of the octahedral platinum(IV) complex, provided ^{195}Pt -NMR are recorded at optimum magnetic field homogeneity and carefully controlled temperature (293 ± 0.1 K).

The speciation and hydration/solvation of $[\text{PtX}_6]^{2-}$ ($X = \text{Cl}, \text{Br}$) anions in solution have also been investigated employing a combination of ^{195}Pt -NMR together with density functional theory (DFT) calculations and molecular dynamics simulations [10]. The zero-point vibrationally averaged structures for $[\text{Pt}^{35}\text{Cl}_6]^{2-}$ and $[\text{Pt}^{37}\text{Cl}_6]^{2-}$, the $[\text{Pt}^{35}\text{Cl}_n^{37}\text{Cl}_{5-n}(\text{H}_2\text{O})]^-$ ($n = 0-5$), *cis*- $(\text{Pt}^{35}\text{Cl}_n^{37}\text{Cl}_{4-n}(\text{H}_2\text{O})_2)$ ($n = 0-4$), and *fac*- $(\text{Pt}^{35}\text{Cl}_n\text{Cl}_{3-n}(\text{H}_2\text{O})_3)^+$ ($n = 0-3$) isotopologs and isotopomers were calculated at the PBE0/SDD/6-31* level [11, 12]. The calculated ^{195}Pt -NMR shielding constants at the ZORA-SO/PW91/QZ4P/TZ2P level were used to evaluate the corresponding $^{35/37}\text{Cl}$ isotope shifts in the experimental ^{195}Pt -NMR spectra. The observed effects are reproduced reasonably well in terms of qualitative trends, but quantitative agreement with experiment is not yet achieved. Ismail *et al.* [13] indicated that the isotope effect may be a new way to characterize $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-5$) and $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-5$) complexes. Although according to molecular orbital theory, the existence of $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_6]^{4+}$ is possible and synthesis of $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_6]^{4+}$ has not been reported. However, very recently Murray [14] reported the synthesis of $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_6]^{4+}$ complex in strong acidic solution and its characterization by ^{195}Pt -NMR spectroscopy. All of the $[[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-5$) *aqua* ions are formed by driving aquation of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ via addition of AgClO_4 to an aqueous solution of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$.

Despite the numerous experimental applications of ^{195}Pt -NMR spectroscopy, theoretical predictions of the ^{195}Pt chemical shifts for the $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-5$) and $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-5$) complexes are limited. However, it was shown that the calculated δ (^{195}Pt) chemical shifts for species that contain coordinated *hydroxide* or *aqua* ligands, using DFT methods, deviate from experimental results, possibly due to hydrogen bonding effects not accounted for by these methods [10].

Recently, an exhaustive assessment of the performance of diverse computational protocols based on DFT methods without including relativistic and spin-orbit effects

for the computation of ^{195}Pt chemical shifts for a series of Pt(II) and Pt(IV) anticancer agents [15] revealed the good performance of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(E) (E = main group element) computational protocol combined with either the Polarizable Continuum Model (PCM) solvation model or the universal continuum solvation model (SMD) for aqueous solutions. Herein, we extend the applicability and generality of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) U BS(E)/(PCM or SMD) (BS = 6-31 + G(d) or 6-31G(d,p); E = main group element) computational protocols for the prediction of δ ^{195}Pt chemical shifts for all possible hydrolysis products of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ in acidic and alkaline aqueous solutions formulated as $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ and $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$), respectively.

2. Computational details

All calculations were performed using the Gaussian09 program suite [16]. The geometries of all stationary points were fully optimized, without symmetry constraints, employing the 1999 hybrid functional of Perdew, Burke, and Ernzerhof [17–23] (denoted as PBE0) as implemented in the Gaussian09 program suite. For the geometry optimizations, we used the SARC-ZORA basis [24, 25] for Pt and the 6-31 + G(d) or 6-31G(d,p) basis set for all other main group elements E were tested. The selection of these basis sets for the E elements was based on the recently reported work on the role of the basis set in the prediction of the structure and reactivity of cisplatin by Dos Santos and co-workers [26]. The SARC basis set is a family of segmented all-electron relativistically contracted basis sets for use in conjunction with the Douglas-Kroll Hamiltonian and Zeroth-Order Regular Approximation (ZORA) scalar relativistic Hamiltonians [24, 25]. Although it seems to be a theoretical inconsistency in the use of the SARC-ZORA basis sets for non-relativistic calculations, the fact that the SARC-ZORA basis sets are optimized for the ZORA Hamiltonian does not mean that they “must” be used with the ZORA Hamiltonian. They are fairly big all-electron basis sets that are flexible enough by construction to be of general use. As a matter of fact, they are probably even bigger than necessary when used in non-relativistic calculations [27]. Moreover, it should be noticed that, despite the importance of relativistic effects for the heavy atoms, orbital exponents optimized through the well-tempered scheme for non-relativistic calculations can be carried over to relativistic calculations to produce wave functions close to the relativistic HF limit [28, 29]. Hereafter, the method used in DFT calculations is abbreviated as PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-BS(E). All stationary points have been identified as minima. Solvent effects were accounted for by means of the PCM using the integral equation formalism variant being the default self-consistent reaction field method [30] and the universal continuum solvation model based on solute electron density called SMD [31]. Magnetic shielding tensors have been computed with the GIAO (gauge-including atomic orbitals) DFT method [32, 33] as implemented in the Gaussian09 series of programs. To be consistent with the experimental data available, we report ^{195}Pt -NMR chemical shifts with respect to $[\text{PtCl}_6]^{2-}_{(\text{aq})}$ reference compound, using the chemical shift definition [34]: $\delta = (\sigma_{\text{ref}} - \sigma) / (1 - \sigma_{\text{ref}})$ in its approximate form $\delta \approx (\sigma_{\text{ref}} - \sigma)$. Shielding constants and chemical shifts are given in ppm.

3. Results and discussion

3.1. σ^{iso} ¹⁹⁵Pt Magnetic shielding tensor elements of anionic [PtCl₆]²⁻, [HPtCl₆]⁻ and neutral H₂PtCl₆ reference compounds in aqueous solutions

Taking into account that structural effects combined with the presence of solvent influence significantly the ¹⁹⁵Pt-NMR parameters [35–37], first we optimized the structure of the anionic [PtCl₆]²⁻, [HPtCl₆]⁻ and neutral H₂PtCl₆ (both *cis*- and *trans*-isomers) reference compounds in aqueous solutions employing the PCM and SMD solvation models. Hydrogen hexachloroplatinate(IV), H₂PtCl₆ (also called chloroplatinic acid), is one of the most frequently used compounds for the preparation of supported platinum catalysts. H₂PtCl₆ is a strong acid that undergoes rapid and extensive hydrolysis. While the degree of dissociation of the diprotic acid is unclear, it is generally agreed that chloroplatinic acid solutions are mildly acidic [38]. The acidic properties of H₂PtCl₆ studied a long time ago by Maatman and Addink [39] showed that the two hydrogens are equivalent and provided no evidence that [HPtCl₆]⁻ existed in solutions. On the other hand, H₂PtCl₆ has been used as an external reference standard; an example is given in Refs. [40, 41]. The isotropic shielding tensor elements, σ^{iso} ¹⁹⁵Pt (ppm) of the anionic [PtCl₆]²⁻, [HPtCl₆]⁻, and neutral H₂PtCl₆ reference compounds along with the *R*(Pt–Cl) bond distances and the natural atomic charges on Pt central atom, *Q*_{Pt}, calculated at the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U BS(Cl) (BS = 6-31 + G(d) or 6-31G(d,p)) levels in aqueous solutions combined with the PCM or SMD solvation models are given in table 1. The optimized structures of the anionic [HPtCl₆]⁻ and neutral H₂PtCl₆ compounds in aqueous solutions are shown in figures S1 and S2.

The data in table 1 shows that the calculated σ^{iso} ¹⁹⁵Pt magnetic shielding tensor elements for [PtCl₆]²⁻, [HPtCl₆]⁻, and H₂PtCl₆ reference compounds are strongly affected by solvation with the changes observed being also sensitive to the basis sets used for the main group elements E, while the solvation models used have lower effect. A downfield shift of 10 (42), 19 (25), 46 (20), and 7 (24) ppm is observed on going from the PCM to SMD solvation model for [PtCl₆]²⁻, [HPtCl₆]⁻, *cis*-H₂PtCl₆, and *trans*-H₂PtCl₆ reference compounds, respectively, calculated at the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31+G(d)(Cl) and PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31G(d,p)(Cl) (figures in parentheses) levels. Appreciable upfield shifts of the σ^{iso} ¹⁹⁵Pt magnetic shielding tensors of 113–380 ppm are also observed for reference compounds on going from 6-31+G(d) to 6-31G(d,p) basis set used for Cl.

Table 1. σ^{iso} ¹⁹⁵Pt magnetic shielding tensor elements (in ppm) for the anionic [PtCl₆]²⁻, [HPtCl₆]⁻ and neutral H₂PtCl₆ reference compounds calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(Cl) and GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31G(d,p)(Cl) (figures in parentheses) levels in aqueous solutions employing the PCM and SMD solvation models, the *R*(Pt–Cl) bond distances (in Å) and the natural atomic charges on Pt, *Q*_{Pt}.

Compound	σ^{iso} ¹⁹⁵ Pt		<i>R</i> (Pt–Cl) ^a		<i>Q</i> _{Pt}	
	PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
[PtCl ₆] ²⁻	-1280 (-1628)	-1290 (-1670)	2.396 (2.398)	2.394 (2.395)	-0.010 (-0.017)	0.005 (-0.0006)
[HPtCl ₆] ⁻	-952 (-1171)	-971 (-1200)	2.398 (2.398)	2.398 (2.398)	-0.026 (-0.032)	-0.016 (-0.021)
<i>cis</i> -H ₂ PtCl ₆	-617 (-730)	-571 (-710)	2.405 (2.405)	2.404 (2.405)	-0.026 (-0.029)	-0.028 (-0.028)
<i>trans</i> - H ₂ PtCl ₆	-1000 (-1146)	-976 (-1153)	2.385 (2.385)	2.385 (2.385)	-0.073 (-0.075)	-0.070 (-0.071)

^aFor [HPtCl₆]⁻, *cis*-H₂PtCl₆, and *trans*-H₂PtCl₆ compounds the average *R*(Pt–Cl) bond distances are given.

As can be seen from table 1, protonation of the anionic $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ complex strongly affects the $\sigma^{\text{iso}} \text{}^{195}\text{Pt}$ magnetic shielding tensors introducing appreciable downfield shifts; higher downfield shifts are obtained for *cis*- H_2PtCl_6 . Notice that, for both isomers, the downfield shifts observed depend on the basis sets and the solvation models used. The downfield shifts observed could be accounted for by the structural changes introduced by the protonation of the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ complex (figures S1 and S2). In $[\text{HPtCl}_6]^-$ and *cis*- H_2PtCl_6 , the Pt–Cl bonds are elongated with respect to the Pt–Cl bonds of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, and the elongation being higher in *cis*- H_2PtCl_6 than $[\text{HPtCl}_6]^-$. On the other hand, in *trans*- H_2PtCl_6 the Pt–Cl bonds are shortened with respect to the Pt–Cl bonds of the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ complex. The Pt–ClH bonds between the Pt and the protonated chloride ligands in $[\text{HPtCl}_6]^-$ are elongated by 0.145 Å with respect to the Pt–Cl bonds of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$. These structural changes are mirrored on the natural atomic charges of the central Pt, Q_{Pt} , calculated by Natural Bond Orbital analysis method at the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U BS(E) levels (table 1). In summary, it can be concluded that *the calculated $\sigma^{\text{iso}} \text{}^{195}\text{Pt}$ magnetic shielding tensors for $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, $[\text{HPtCl}_6]^-$ and H_2PtCl_6 reference compounds are primarily associated with the natural atomic charge Q_{Pt} , which is regulated by the coordination sphere of the complex.* To probe further this conclusion, we performed calculations of the $\sigma^{\text{iso}} \text{}^{195}\text{Pt}$ magnetic shielding and the natural atomic charges Q_{Pt} of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ as a function of the Pt–Cl bond distances. The variations of $\sigma^{\text{iso}} \text{}^{195}\text{Pt}$ and Q_{Pt} as a function of the $R(\text{Pt}–\text{Cl})$ bond distances in the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ reference compound calculated by the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(Cl)/SMD computational protocol are given in table S1.

Excellent linear relationships shown in figure 1 are obtained for the $\sigma^{\text{iso}} \text{}^{195}\text{Pt}$ versus $R(\text{Pt}–\text{Cl})$ and $\sigma^{\text{iso}} \text{}^{195}\text{Pt}$ versus Q_{Pt} correlations. Interestingly, the electron density on the central Pt is directly related with the $R(\text{Pt}–\text{Cl})$ bond distance and therefore the $R(\text{Pt}–\text{Cl})$ bond distance is the decisive factor that determines the electron density on Pt and consequently the $\sigma^{\text{iso}} \text{}^{195}\text{Pt}$ magnetic shielding tensor elements are directly related to the electron density on the central Pt.

Perusal of figure 1 and table S1 reveals that very small changes in the Pt–Cl bond distances have a significant influence on the computed $\sigma^{\text{iso}} \text{}^{195}\text{Pt}$ magnetic shielding tensor elements of the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ reference compound. In effect an increase of the Pt–Cl bond distance by 0.001 Å (1 mÅ) is accompanied by a downfield shift increment of 17 (ppm mÅ⁻¹). The

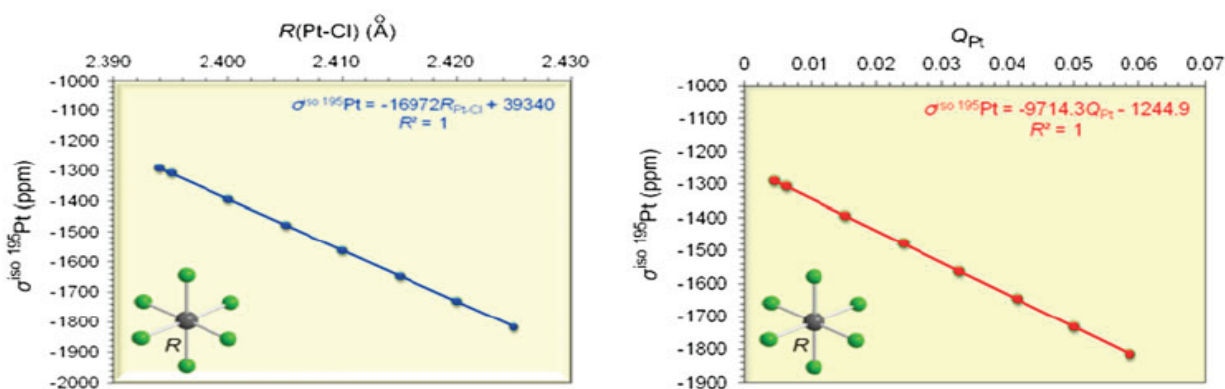


Figure 1. $\sigma^{\text{iso}} \text{}^{195}\text{Pt}$ vs. $R(\text{Pt}–\text{Cl})$ and $\sigma^{\text{iso}} \text{}^{195}\text{Pt}$ vs. Q_{Pt} linear relationships for the anionic $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ complex calculated at the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(Cl) level in aqueous solutions combined with the SMD solvation model.

sensitivity of the chemical shift to the Pt–ligand bond distance has previously been described for $[\text{PtCl}_x\text{Br}_{6-x}]^{2-}$ and $[\text{PtX}_{6-n}\text{Y}_n]^{2-}$ ($X = \text{Cl}, \text{Br}$ and $Y = \text{F}, \text{I}$) series of complexes [42, 43]. Scalar relativistic ZORA with TZP and LDA approximation calculations on $[\text{PtCl}_x\text{Br}_{6-x}]^{2-}$ and $[\text{PtX}_{6-n}\text{Y}_n]^{2-}$ ($X = \text{Cl}, \text{Br}$ and $Y = \text{F}, \text{I}$) series of complexes predicted analogous chemical shift increments with increasing Pt–X bond distances of 15.0 (ppm/mÅ) for $[\text{PtCl}_x\text{Br}_{6-x}]^{2-}$ [42] and 18.3 (ppm/mÅ) for $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ [43]. The downfield shift increment could be explained by taking into account the electron density on Pt, as it is expressed by the computed natural atomic charge Q_{Pt} , for the Q_{Pt} is directly related with the Pt–Cl bond length and the σ^{iso} ¹⁹⁵Pt magnetic shielding. Thus, as the Pt–Cl bond length increases, the electron density on Pt decreases (Q_{Pt} increases) and, therefore, the platinum is deshielded giving downfield shift increments. Considering the high sensitivity of the computed σ^{iso} ¹⁹⁵Pt magnetic shielding for the reference compound on the factors outlined above, *accurate δ ¹⁹⁵Pt chemical shifts for platinum compounds could be predicted if the calculations of the σ^{iso} ¹⁹⁵Pt magnetic shielding for the selected reference compound are performed strictly under the same conditions.*

The sensitivity of the σ^{iso} ¹⁹⁵Pt magnetic shielding to the Pt–Cl bond distances of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ could be related with the sensitivity of the σ^{iso} ¹⁹⁵Pt magnetic shielding to relativistic effects. CP-aiMD and ADF-COSMO calculations [37] predicted Pt–Cl bond lengths for the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ reference compound of 2.38 ± 0.02 and 2.375 Å, respectively, which compare well with the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(Cl)/SMD value of 2.394 Å. Scalar relativistic ZORA with TZP and LDA approximation calculations [42] predicted a Pt–Cl bond length of 2.341 Å being closer to the experimental values of 2.316 and 2.330 Å obtained by EXAFS and diffraction methods [44, 45]. It should be noticed that solution structures involve elongated Pt–ligand bonds compared to the solid state structures, because of the solvation effects and, therefore, any comparison of the structures is meaningless.

A series of hydrolysis products with general formula $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_m(\text{H}_2\text{O})_{6-n-m}]^{2-n-m}$ ($n, m = 0-6$) exist in aqueous solutions of H_2PtCl_6 at different H_2PtCl_6 concentrations, pH values, chloride ion concentrations, and time [35, 38]. In the next sections, we analyze the calculated ¹⁹⁵Pt-NMR chemical shifts of all possible $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_m(\text{H}_2\text{O})_{6-n-m}]^{2-n-m}$ ($n, m = 0-6$) complexes in aqueous acidic and alkaline solutions.

3.2. ¹⁹⁵Pt-NMR Chemical shifts of the $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-6$) complexes in aqueous solutions

¹⁹⁵Pt-NMR chemical shifts for all possible $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-6$) complexes as calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U BS(E) (BS = 6-31 + G(d) or 6-31G(d,p)) level in aqueous solutions employing the PCM and SMD solvation models are compiled in table 2. An inspection of the calculated δ_{calcd} ¹⁹⁵Pt and experimental δ_{exptl} ¹⁹⁵Pt chemical shifts (table 2) reveals that the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(E)/SMD computational protocol is the best performer in the calculation of δ ¹⁹⁵Pt chemical shifts of the $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$) complexes giving the lower mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values (7.4%). The estimated error bars range from 13 to 205 ppm with the mean error bar being 108 ppm.

Recently, Sutter and Autschbach [46] studied the ¹⁹⁵Pt-, ¹⁴N-, and ¹⁵N-NMR data for five platinum azido (N_3^-) complexes using relativistic DFT. However, high error bars of 512–636 ppm of the calculated from the experimental values are observed for the azido Pt(IV) complexes. The authors stated that even for such high error bars, the agreement of the

Table 2. ^{195}Pt -NMR chemical shifts (in ppm) for all possible $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$) complexes referenced to $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, percent deviation, Dev (%) and error bars (in ppm) calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA (Pt)U 6-31 + G(d)(Cl) and GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U 6-31G(d,p)(Cl) (figures in parentheses) levels in aqueous solution employing the PCM and SMD solvation models along with experimental values available.

Compound	$\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}^a}$		$\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}^b}$	Dev (%)		Error bars	
	PCM	SMD		PCM	SMD	PCM	SMD
$[\text{PtCl}_6]^{2-}$	-1280 (-1628)	-1290 (-1670)	0				
$[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$	780 (753)	766 (762)	666	17.1 (13.1)	15.0 (14.4)	114 (87)	100 (96)
<i>cis</i> - $[\text{PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$	1457 (1413)	1417 (1351)	1281	13.7 (10.3)	10.6 (5.5)	176 (132)	136 (70)
<i>trans</i> - $[\text{PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$	1654 (1669)	1468 (1459)	1263	31.0 (32.1)	16.2 (15.5)	391 (406)	205 (196)
<i>fac</i> - $[\text{PtCl}_3(\text{OH})_3]^{2-}$	1992 (1876)	1934 (1772)	1854	7.4 (1.2)	4.3 (-4.4)	138 (22)	80 (82)
<i>mer</i> - $[\text{PtCl}_3(\text{OH})_3]^{2-}$	2176 (2135)	2022 (1840)	1831	18.8 (16.6)	10.4 (0.5)	345 (304)	191 (9)
<i>cis</i> - $[\text{PtCl}_2(\text{OH})_4]^{2-}$	2542 (2394)	2466 (2078)	2364	7.5 (1.3)	4.3 (-12.1)	178 (30)	102 (286)
<i>trans</i> - $[\text{PtCl}_2(\text{OH})_4]^{2-}$	2732 (2641)	2297 (1992)	2340	16.8 (12.9)	-1.8 (-14.9)	392 (301)	43 (348)
$[\text{PtCl}(\text{OH})_5]^{2-}$	2933 (2686)	2945 (2499)	2840	3.3 (-5.4)	3.7 (-12.0)	93 (154)	105 (341)
$[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$	3225 (2850)	3280 (2685)	3293	-2.1 (-13.5)	-0.4 -18.5	68 (443)	13 (608)

^aThe calculated $\sigma^{j\infty}$ ^{195}Pt magnetic shielding tensor elements are given for the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ reference compound.

^bFrom Ref. [3].

calculations with experiment can be considered acceptable when keeping in mind the very large chemical shift range of Pt. According to the authors, error bars that are reliably below 100 ppm would likely require a high-level correlated wave function method within an all-electron relativistic framework, which is presently out of reach. The estimated mean error bar of 108 ppm for the $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$) complexes illustrates the good performance of the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(E)/SMD computational protocol. The $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$, $[\textit{cis}\text{-PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$, $[\textit{trans}\text{-PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$, and $[\textit{mer}\text{-PtCl}_3(\text{OH})_3]^{2-}$ species showed relatively higher absolute percentage deviations of 15.0, 10.6, 16.2, and 10.4%, respectively, while in the remaining $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$) complexes the mean absolute percentage deviations are lower than 4.3%. For $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$, $[\textit{cis}\text{-PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$, $[\textit{trans}\text{-PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$, and $[\textit{mer}\text{-PtCl}_3(\text{OH})_3]^{2-}$, the error bars of the calculated from the experimental values observed are found to be 100, 136, 205, and 191 ppm, respectively. The higher mean absolute percentage deviations and error bars observed for the $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$, $[\textit{cis}\text{-PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$, $[\textit{trans}\text{-PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$, and $[\textit{mer}\text{-PtCl}_3(\text{OH})_3]^{2-}$ complexes could be attributed to the fact that $\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts result from structures of the complexes existing in the aqueous solutions differing from the optimized structures calculated by the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(E)/SMD computational protocol. One could expect that concentration, counter-ions, pH, ionic strength, and solvent affect the structures of $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$, $[\textit{cis}\text{-PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$, $[\textit{trans}\text{-PtCl}_4(\text{OH})_2]^{2-}$, and $[\textit{mer}\text{-PtCl}_3(\text{OH})_3]^{2-}$, but all these factors could not be taken into account in the calculations. The better performance of the SMD compared to the PCM solvation model in calculation of the $\delta^{195\text{Pt}}$ chemical shifts of the $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$) complexes could be attributed to the fact that SMD does not rely on a specifically developed charge model; the descriptors

required by the SMD solvation model are the dielectric constant, refractive index, and bulk surface tension, Abraham's hydrogen bond acidity and basicity, aromaticity, and *electronegative halogenicity*, while the PCM solvation model is based upon the idea of generating multiple overlapping spheres for each of the atoms within the molecule inside of a dielectric continuum and thereby does not account for the cavitation or dispersion–repulsion energies [30, 31].

The excellent performance of the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(E)/SMD computational protocol in the calculation of the $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts of the $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$) complexes is further corroborated from the plots of $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ versus $\delta_{\text{exptl}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts shown in figure 2. Figure 2 shows that the best linear relationship between the experimental and calculated $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts is that obtained by the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(E)/SMD computational protocol ($\delta_{\text{exptl}} = 1.008 \delta_{\text{calcd}} - 102$ with $R^2 = 0.99$). The calculated δ_{calcd} values are typically 103% of the experimental ones (the linear relationship is $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt}) = 1.03\delta_{\text{exptl}}(^{195}\text{Pt})$ with $R^2 = 0.99$). Noteworthy is also the good linear relationship between $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ and Q_{Pt} ($R^2 = 0.903$) for the complete set of the $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$) complexes (figure 3) when calculations were performed employing the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(E)/SMD computational protocol ($\delta_{\text{calcd}} = 4619.1 Q_{\text{Pt}} - 456.03$ with $R^2 = 0.966$).

Taking into account that the electron density on Pt is primarily determined by the coordination environment (coordination sphere) of the octahedral $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$) complexes, the excellent correlation of $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ with the natural atomic charge Q_{Pt} reveals that the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(E)/SMD computational protocol

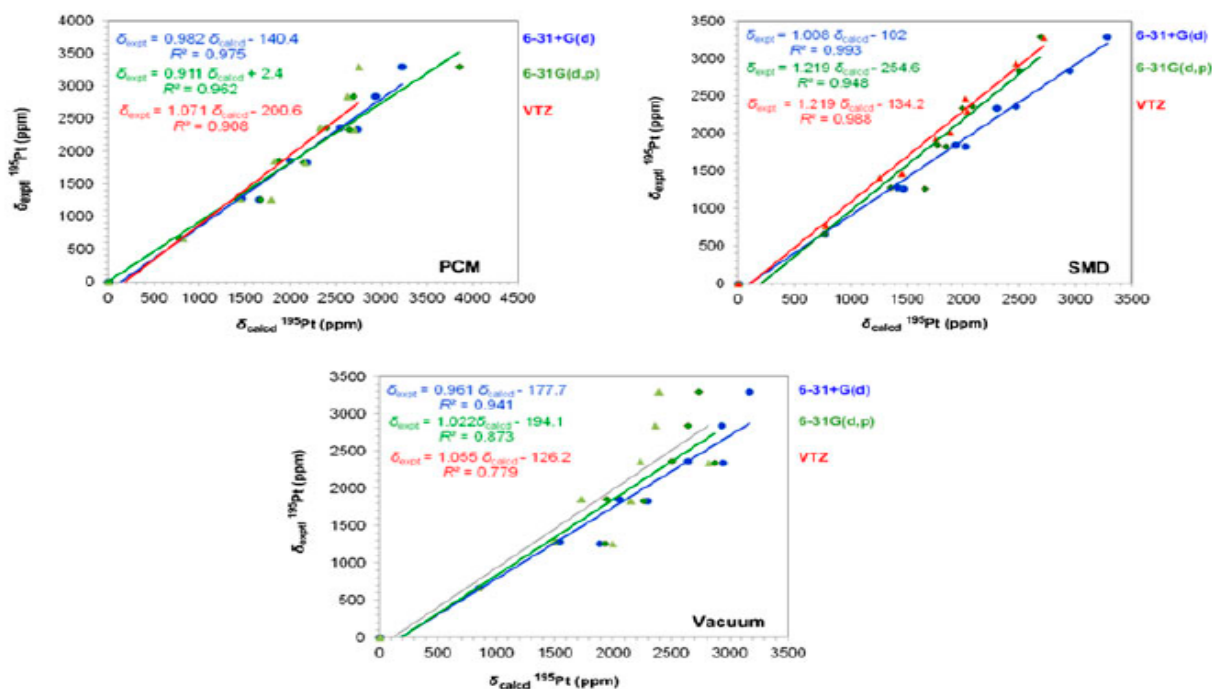


Figure 2. Linear plots of the calculated $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ vs. experimental $\delta_{\text{exptl}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts for the $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$) complexes. $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts were computed at all computational protocols tested.

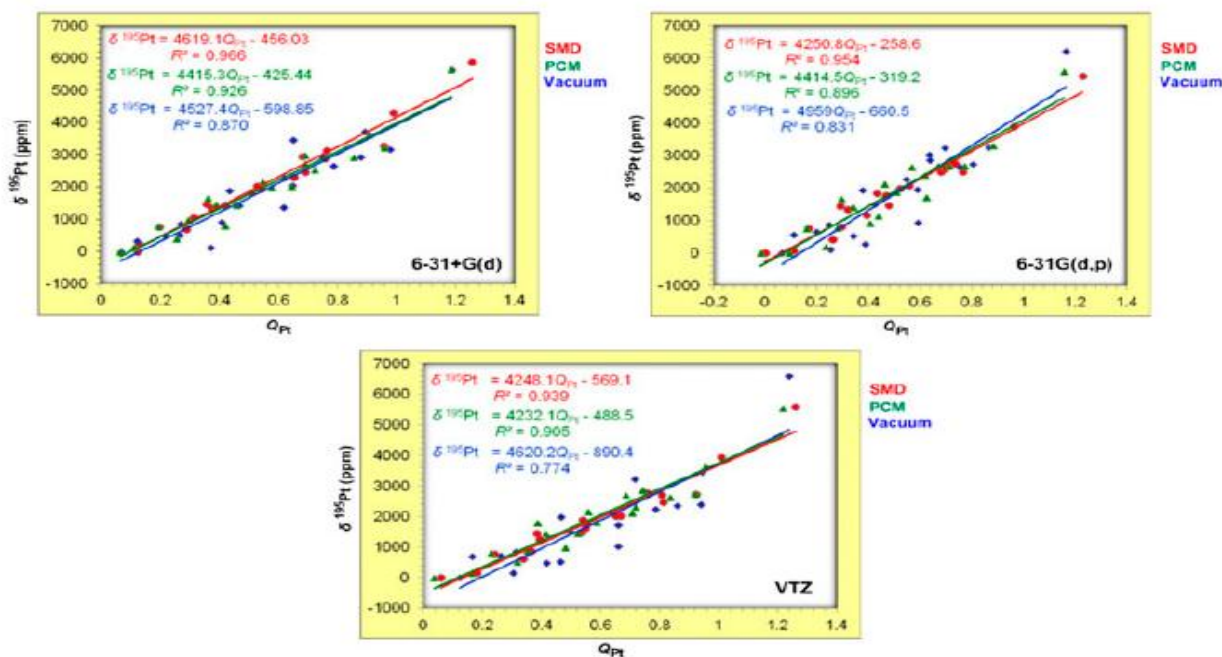


Figure 3. Linear plots of $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ vs. Q_{Pt} for the $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$) complexes calculated by the computational protocols tested.

affords structures for the $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$) complexes close to the structures existing in the aqueous alkaline solutions of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$.

The optimized geometries of the $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$) complexes calculated by the above computational protocol are given in figure S3. The estimated Pt–O bond distances for OH^- *trans* to Cl^- are 2.032–2.047 Å, while for OH^- *trans* to OH^- are 2.053–2.064 Å, illustrating the higher *trans* effect of OH^- than Cl^- ligands. The higher *trans* effect of OH^- than Cl^- ligands is also reflected on the Pt–Cl bond distances, which are 2.410–2.420 Å for the Pt–Cl bond *trans* to OH^- ligand and 2.385–2.394 Å for the Pt–Cl bond in *trans* position to Cl^- ligand.

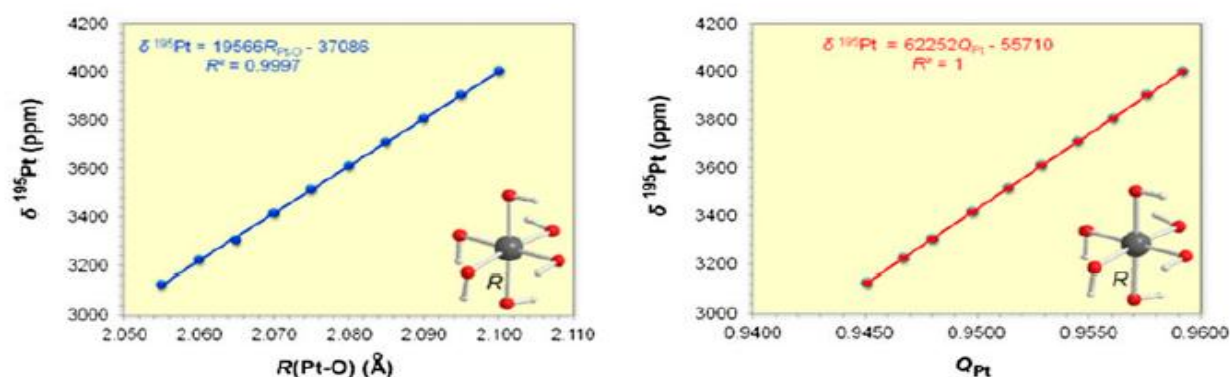


Figure 4. $\delta^{195}\text{Pt}$ vs. $R(\text{Pt}-\text{O})$ and $\delta^{195}\text{Pt}$ vs. Q linear relationships for the $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$ complex calculated at the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(O)/SMD level in aqueous solutions.

Next we investigated how small changes in the $R(\text{Pt}-\text{O})$ bond distances affect the $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts and the electron density on Pt of $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$ employing the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(O)/SMD computational protocol. The results obtained are given in table S2, while plots of the $\delta^{195}\text{Pt}$ versus $R(\text{Pt}-\text{O})$ and $\delta^{195}\text{Pt}$ versus Q_{Pt} correlations are shown in figure 4.

Excellent linear relationships are obtained for $\delta^{195}\text{Pt}$ versus $R(\text{Pt}-\text{O})$ and $\delta^{195}\text{Pt}$ versus Q_{Pt} . An inspection of figure 4 and table S2 reveals that very small changes in the Pt–O bond distances have significant influence on the computed $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts of $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$. In effect, an increase of the Pt–O bond distance by 0.005 Å (5 mÅ) is accompanied by a downfield shift of 97 ppm which is translated to a downfield shift increment of 19.4 ppm mÅ⁻¹. It should be noticed that the incremental increase of the Pt–O bond distance causes a decrease (increase of Q_{Pt}) of the electron density on the central Pt and consequently the downfield shift of $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts.

A plot of the calculated $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts of the $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$) complexes as a function of the number of the hydroxide ligands (figure 5) gives an excellent second-order polynomial relationship $\delta^{195}\text{Pt} = -34.9n^2 + 745.5n + 42.3$ ($R^2 = 0.995$), which slightly deviates from the linear relationship $\delta^{195}\text{Pt} = 535.9n + 251.9$ ($R^2 = 0.980$).

According to the second-order polynomial relationship, the sequential substitution of a chloride by hydroxide causes an incremental downfield shift of 70 ppm per each step of substitution with the first substitution introducing a downfield shift of 711 ppm. The lowering of the incremental downfield shift as the number of substitution step increases might be due to different coordination environment of the Pt(IV) complexes involving an increased number of OH⁻ ligands. From the linear relationship, an average incremental downfield shift of 536 ppm is observed for each individual substitution.

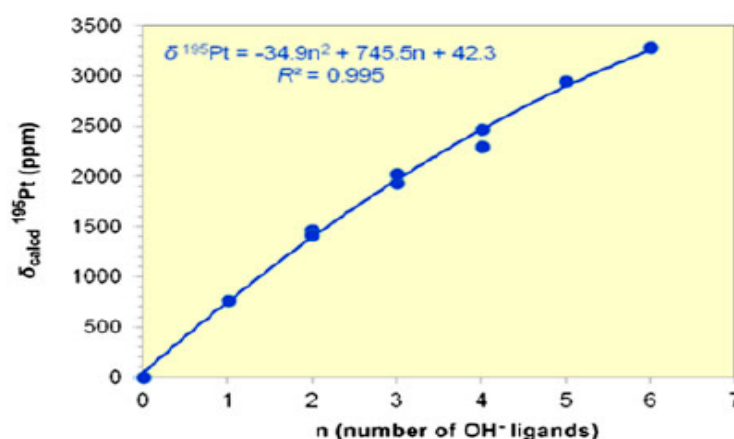


Figure 5. Plot of $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ chemical shifts of the $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$) complexes as a function of the number of the hydroxide ligands calculated at the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(O) level in aqueous solutions combined with the SMD solvation model.

Table 3. ^{195}Pt -NMR chemical shifts (in ppm) for the $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-6$) complexes obtained upon stepwise substitution of Cl^- by H_2O ligands, percent deviation, Dev (%), and error bars (in ppm) calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(Cl) and GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U 6-31G(d,p)(Cl) (figures in parentheses) levels in aqueous solution employing the PCM and SMD solvation models.

Compound	$\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$		$\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ ^a	Dev (%)		Error bars	
	PCM	SMD		PCM	SMD	PCM	SMD
$[\text{PtCl}_5(\text{OH}_2)]^{-b}$	468 (468)	532 (546)	504	-7.1 (-7.1)	5.6 (8.3)	36 (36)	28 (42)
$[\text{cis-PtCl}_4(\text{OH}_2)_2]^c$	672 (684)	995 (944)	1005	-33.1 (-31.9)	-1.0 (-6.1)	333 (321)	10 (61)
$[\text{trans-PtCl}_4(\text{OH}_2)_2]$	983 (772)	1051 (818)	1126	-12.7 (-31.4)	-6.7 (-27.4)	143 (354)	75 (308)
$[\text{fac-PtCl}_3(\text{OH}_2)_3]^+$	794 (913)	1454 (1168)	1500	-47.1 (-39.1)	-3.1 (-22.1)	706 (587)	46 (332)
$[\text{mer-PtCl}_3(\text{OH}_2)_3]^+$	1439 (1145)	1817 (1471)	1603	-10.2 (-28.6)	13.3 (-8.2)	164 (458)	214 (132)
$[\text{cis-PtCl}_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$	2007 (1727)	2887 (2587)	2125	-5.6 (-18.7)	35.9 (21.7)	118 (396)	762 (462)
$[\text{trans-PtCl}_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$	2982 (2675)	3130 (2753)	2208	35.1 (21.2)	41.8 (24.7)	774 (467)	922 (545)
$[\text{PtCl}(\text{OH}_2)_5]^{3+}$	3630 (3311)	4300 (3900)	2640	37.5 (25.4)	62.9 (47.7)	990 (671)	1660 (1260)
$[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$	5658 (5584)	5882 (5437)	3329	70.0 (67.7)	76.7 (63.3)	2329 (2255)	2553 (2108)

^aFrom Ref. [3].

^bReferenced to $[\text{HPtCl}_6]^-$.

^cReferenced to $\text{cis-H}_2\text{PtCl}_6$.

3.3. ^{195}Pt -NMR chemical shifts of the $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-6$) complexes in aqueous solutions

^{195}Pt -NMR chemical shifts for all possible $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-6$) complexes, referenced to $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) U BS(E) level in aqueous solutions employing the PCM and SMD solvation models are compiled in table 3.

An inspection of the calculated $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ and experimental $\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts (table 3) reveals the excellent performance of the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(E)/SMD computational protocol for the evaluation of the $\delta^{195\text{Pt}}$ chemical shifts of $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 3-5$) complexes giving the lower mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values (4.1%) and the lower mean error bar of 40 ppm. However, for $[\text{mer-PtCl}_3(\text{OH}_2)_3]^+$, the percentage deviation was 13.3% and the error bar 214 ppm. For $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 0-2$), all computational protocols assessed failed to predict $\delta^{195\text{Pt}}$ chemical shifts comparable to experimental values. The mean absolute percentage deviations of the calculated from the experimental values are found in the range of 29.6–60.4% and the error bars range from 762 to 2553 ppm. The high mean absolute percentage deviations observed for the $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 0-2$) complexes indicate that the experimentally determined $\delta^{195\text{Pt}}$ chemical shifts result from different structures of the complexes existing in the aqueous hydrochloric acid solutions, where counter-anions surround the positively charged complexes from the optimized structures of the authentic “free” cationic complexes.

To probe if counter-anion effects on the ^{195}Pt -NMR chemical shifts of the highly positive charged complexes could improve the results, reducing the mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values, we calculated the ^{195}Pt -NMR chemical shifts of the $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]\text{Cl}_{4-n}$ ($n = 0-2$) complexes in aqueous solutions at

Table 4. ¹⁹⁵Pt-NMR chemical shifts (in ppm) of octahedral [PtCl_n(H₂O)_{6-n}]Cl_{4-n} (*n* = 0–2) complexes referenced to K₂[PtCl₆], Dev (%), and error bars (in ppm) calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA (Pt) U 6-31G(d,p)(E) and GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)U 6-31 + G(d)(E) (figures in parentheses) levels in aqueous solution augmented with the PCM solvation model.

Compound	$\delta^{195\text{Pt}}$		Dev (%)	Error bars
	Calcd	Exptl		
K ₂ [PtCl ₆]	-1224 (-1127) ^a	0		
<i>cis</i> -[PtCl ₂ (OH ₂) ₄]Cl ₂	2032 (2026)	2125	-4.4 (-4.7)	93 (99)
<i>trans</i> -[PtCl ₂ (OH ₂) ₄]Cl ₂	2354 (2423)	2208	6.6 (9.7)	146 (215)
[PtCl(OH ₂) ₅]Cl ₃	2845 (2907)	2640	7.8 (10.1)	205 (267)
		2795 ^b	1.8 (4.0)	50 (112)
[Pt(OH ₂) ₆]Cl ₄	3743 (3849)	3329	12.4 (15.6)	414 (520)

^a σ^{iso} ¹⁹⁵Pt magnetic shieldings are given for the K₂[PtCl₆] reference compound.

^bExperimental value taken from Ref. [47].

the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) U BS(E) (BS = 6-31G(d,p) or 6-31 + G(d)) level in aqueous solutions employing the PCM solvation model (table 4). The GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) U BS(E) (BS = 6-31 + G(d) or 6-31G(d,p)) computational protocol augmented with the SMD solvation model performed worst and, therefore, the results obtained have not been included in table 4, but are given in table S3. Table 4 shows that counter-anion effects strongly contribute to the ¹⁹⁵Pt-NMR chemical shifts of the highly positively charged complexes with a spectacular improvement of the calculated ¹⁹⁵Pt-NMR chemical shifts, reducing drastically the mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values. For example counter-anion effect on the ¹⁹⁵Pt-NMR chemical shifts of the [Pt(H₂O)₆]⁴⁺ species improves drastically the calculated ¹⁹⁵Pt-NMR chemical shifts, reducing the mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values from 67.7% to 12.4% and the error bar from 2255 to 414 ppm. Analogous improvements of the calculated ¹⁹⁵Pt-NMR chemical shifts are observed for the rest of the highly positively charged complexes given in table 4.

The optimized geometries of [PtCl_n(H₂O)_{6-n}]Cl_{4-n} (*n* = 0–2) complexes calculated by the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31G(d,p)(N,O,H)/PCM computational protocol are given in figure S4. Notice that the counter-anions affect the coordination sphere of the highly

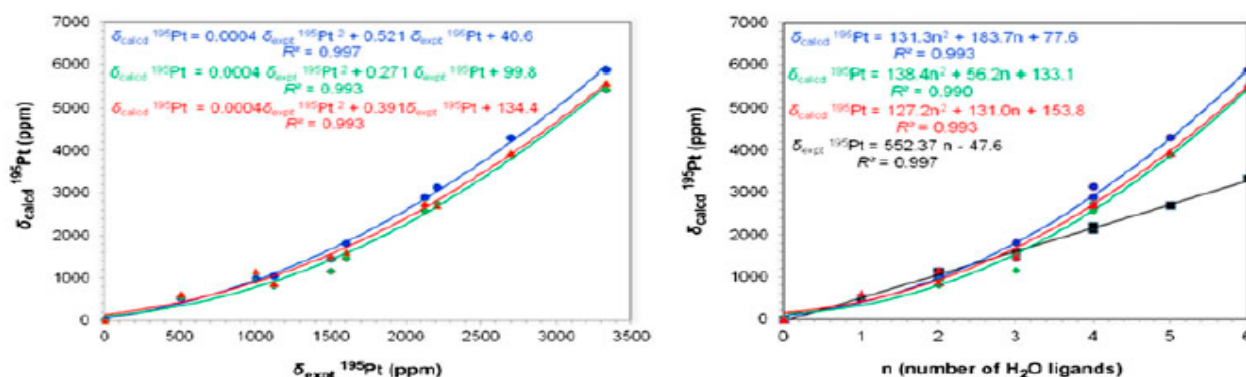


Figure 6. Second-order polynomial plots of $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ vs. $\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts and $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts vs. number of coordinated H₂O ligands for the [PtCl_n(OH₂)_{6-n}]⁴⁻ⁿ (*n* = 1–6) complexes. $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts were computed at all assessed computational protocols.

positively charged complexes forming a second coordination shell through hydrogen bond formation with the coordinated H₂O ligands. The second coordination shell influences the electron density distribution on the Pt and consequently the ¹⁹⁵Pt-NMR chemical shifts.

A clear picture for the performance of the computational protocols assessed is also provided by plots of $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ versus $\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts and $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ versus n (number of coordinated H₂O ligands) shown in figure 6. Figure 6 shows that the best second-order polynomial relationship between the experimental and calculated $\delta^{195\text{Pt}}$ chemical shifts is that obtained by the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(E)/SMD computational protocol ($\delta_{\text{calcd}} = 0.0004 \delta_{\text{exptl}}^2 + 0.521 \delta_{\text{exptl}} - 40.6$ with $R^2 = 0.997$). Noteworthy are the large deviations of $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ from $\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ observed for the positively charged [PtCl_n(OH₂)_{6-n}]⁴⁻ⁿ ($n = 0-2$) complexes shown in the plot of $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts as a function of the number of coordinated H₂O ligands (figure 6).

For the first four members of the [PtCl_n(OH₂)_{6-n}]⁴⁻ⁿ ($n = 0-3$) complexes, an excellent linear relationship of $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ versus n is obtained ($\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}} = 520.3n + 2.46$; $R^2 = 0.992$). According to this relationship, the sequential substitution of a chloride by the H₂O ligand causes an average incremental downfield shift of 521 ppm ($\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}} = 521.3n$; $R^2 = 0.992$) per each step of substitution (compare with the average incremental downfield shift of 536 ppm for substitution of a chloride by the OH⁻ ligand). According to the aforementioned linear relationship, one could predict $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts for the positively charged [PtCl₂(OH₂)₄]²⁺ (*cis*- and *trans*-isomers), [PtCl(OH₂)₅]³⁺, and [Pt(OH₂)₆]⁴⁺ complexes of 2085, 2607, and 3124 ppm, respectively. Noteworthy, these values are very close to the experimental ones (mean absolute percentage deviations of 1.9–5.6, 1.3, and 6.2% for the [PtCl₂(OH₂)₄]²⁺ (*cis*- and *trans*-isomers), [PtCl(OH₂)₅]³⁺, and [Pt(OH₂)₆]⁴⁺ complexes, respectively).

The [PtCl_n(OH₂)_{6-n}]⁴⁻ⁿ ($n = 1-6$) complexes are more shielded compared to [PtCl_n(OH)_{6-n}]²⁻ⁿ ($n = 1-6$) complexes, since the H₂O ligands are weaker donors than the OH⁻ ligands. Accordingly, the Pt–OH₂ bond distances are longer than the Pt–OH ones and Pt acquires higher natural atomic charge Q_{Pt} in [PtCl_n(OH₂)_{6-n}]⁴⁻ⁿ ($n = 1-6$) than [PtCl_n(OH)_{6-n}]²⁻ⁿ ($n = 1-6$) complexes. Thus, for example, the Pt–OH₂ bond distance in [PtCl₅(OH₂)]⁻ is 2.171 Å, while the Pt–OH bond distance in [PtCl₅(OH)]²⁻ is 2.047 Å. Moreover, the stronger *trans*-effect of the OH⁻ than the H₂O ligands results in longer

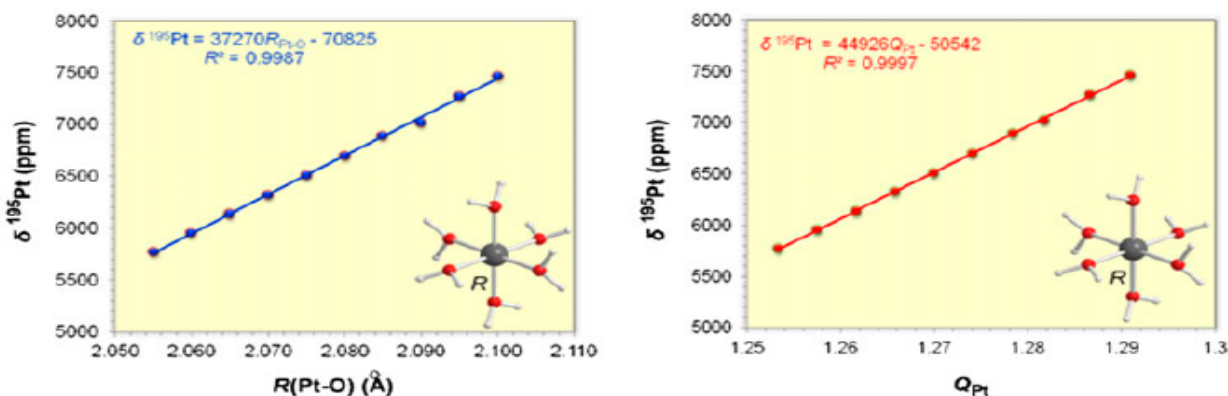


Figure 7. $\delta^{195\text{Pt}}$ vs. $R(\text{Pt-O})$ and $\delta^{195\text{Pt}}$ vs. Q_{Pt} linear relationships for [Pt(OH₂)₆]⁴⁺ calculated with the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(O)/SMD computational protocol.

trans-Pt–Cl bonds in $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-6$) than the $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-6$) complexes. For example, the Pt–Cl bond distance *trans* to H₂O ligand in $[\text{PtCl}_5(\text{OH}_2)]^-$ is 2.319 Å, while the Pt–Cl bond distance *trans* to OH[−] in $[\text{PtCl}_5(\text{OH})]^{2-}$ is 2.412 Å. Details on the structural parameters of the optimized geometries of the $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-6$) complexes along with the estimated natural atomic charge, Q_{Pt} calculated at the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d) (Cl,O,H) level combined with the SMD solvation model are given in figure S5.

We further investigated the effect of small variations of the $R(\text{Pt}-\text{O})$ bond distances on the $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts and the natural atomic charge on Pt Q_{Pt} of $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$ employing the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(O)/SMD computational protocol. The results are given in table S4, while plots of the $\delta^{195}\text{Pt}$ versus $R(\text{Pt}-\text{O})$ and $\delta^{195}\text{Pt}$ versus Q_{Pt} correlations are shown in figure 7.

Excellent linear relationships are obtained for $\delta^{195}\text{Pt}$ versus $R(\text{Pt}-\text{O})$, $\delta^{195}\text{Pt}$ versus Q_{Pt} , and Q_{Pt} versus $R(\text{Pt}-\text{O})$ correlations. Perusal of table S4 and figure 7 reveals that very small changes in the $R(\text{Pt}-\text{O})$ bond distances have a significant influence on the computed $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts of the $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$ complex. In effect, an increase of the Pt–O bond distance by 5 mÅ is accompanied by a downfield shift of 188 ppm which is translated to a downfield shift increment of 37.6 ppm mÅ^{−1}. Noteworthy is the higher sensitivity of the $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts to small changes in the $R(\text{Pt}-\text{O})$ bond distances of $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$ than $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$ (37.6 vs. 19.4 ppm mÅ^{−1}). It should be noticed once more that the incremental increase of the Pt–O bond distance causes a decrease (increase of Q_{Pt}) of the electron density on the Pt and consequently the downfield shift of $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts (figure 7).

4. Conclusion

The successful computation of accurate ¹⁹⁵Pt chemical shifts for the series of all possible hydrolysis products of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ in acidic and alkaline aqueous solutions was achieved employing the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) U BS(E) (BS = 6-31 + G(d) or 6-31G(d,p) basis set for E) computational protocols augmented either with the SMD or the PCM solvation models. Important results are summarized as follows:

- (1) The GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31 + G(d)(E)/SMD ($E =$ main group element) computational protocol performs the best for calculation of the ¹⁹⁵Pt-NMR chemical shifts of octahedral $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ and $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-6$) complexes existing in alkaline and acidic solutions of $[\text{PtCl}_6]^{2-}$. The mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values are 7.4 and 5.9% for the $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ and $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-6$) complexes, respectively.
- (2) The excellent linear plots of $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts versus $\delta_{\text{exptl}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts and $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ versus the natural atomic charge Q_{Pt} for the octahedral $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ and $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-6$) complexes illustrate the good performance of the proposed computational protocols.
- (3) The good performance of the PBE0/SARC-ZORA(Pt) U 6-31G(d,p)(N,O,H)/PCM computational protocol is also imprinted on the plots of $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ versus $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ chemical shifts and $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ versus n (number of coordinated H₂O ligands) giving the best second-order polynomial relationship between the experimental and calculated $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts.

- (4) Counter-anion effects strongly contribute to the ^{195}Pt -NMR chemical shifts of the highly positive charged complexes improving drastically the accuracy of the calculated ^{195}Pt -NMR chemical shifts.
- (5) The crucial role of the coordination environment (coordination sphere) on the electron density of the Pt of the octahedral $[\text{PtL}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ and $[\text{PtL}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($L = \text{Cl}^-$ or NO_3^- ; $n = 1-6$) complexes and consequently on the calculated δ ^{195}Pt chemical shifts is mirrored in the excellent linear plots of δ_{calcd} ^{195}Pt chemical shifts *versus* Pt–Cl bond distance and δ_{calcd} ^{195}Pt chemical shifts *versus* Pt–O bond distance obtained for $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$, and $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$. An increase of the Pt–Cl and Pt–O bond distances by 0.001 Å (1 mÅ) is accompanied by a downfield shift increment of 17.0, 19.4, and 37.6 ppm mÅ $^{-1}$ for $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$, and $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$, respectively.
- (6) Due to the high sensitivity of the computed σ^{iso} ^{195}Pt magnetic shielding tensor elements for the reference standards, accurate δ ^{195}Pt chemical shifts could be predicted if the calculations of the σ^{iso} ^{195}Pt magnetic shielding for the appropriate reference standard are performed strictly under the same conditions.

Supplementary material

Structural and ^{195}Pt -NMR parameters of the anionic $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, $[\text{HPtCl}_6]^-$, and neutral $\text{H}_2[\text{PtCl}_6]$ reference standards and the octahedral $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$, $[\text{PtL}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-6$), and $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]\text{Cl}_4$ ($n = 0-2$) complexes (figures S1–S5); variation of σ^{iso} ^{195}Pt (in ppm), and natural atomic charge Q_{Pt} , with respect to the variation of the $R(\text{Pt}-\text{Cl})$ bond distances (in Å) in the anionic $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ reference compound (table S1); variation of δ ^{195}Pt (in ppm) referenced to $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ complex and natural atomic charge Q_{Pt} , as a function of the $R(\text{Pt}-\text{O})$ bond distances (in Å) in $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$ (table S2), the ^{195}Pt -NMR chemical shifts of $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]\text{Cl}_4$ ($n = 0-2$) complexes (table S3); variation of δ ^{195}Pt (in ppm) referenced to $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ complex and natural atomic charge Q_{Pt} , as a function of the $R(\text{Pt}-\text{O})$ bond distances (in Å) in $[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6]^{4+}$ complex (table S4); Cartesian Coordinates and energies (in Hartrees) of the anionic $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, $[\text{HPtCl}_6]^-$, and neutral $\text{H}_2[\text{PtCl}_6]$ reference standards and the octahedral $[\text{PtCl}_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$, $[\text{PtCl}_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n = 1-6$), and $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]\text{Cl}_4$ ($n = 0-2$) complexes (table S5).

Acknowledgement

The authors are very grateful to Dr. Dimitrios A. Pantazis at Max Planck Institute for Chemical Energy Conversion for fruitful discussions.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Supplementary data

The supplementary data for this article is available online at <http://dx.doi.org/10.1080/00958972.2015.1083095>

References

- [1] J. Kramer, K.R. Koch. *Inorg. Chem.*, **45**, 7843 (2006).
- [2] T.M. Buslaeva, S.A. Simanova. *Russ. J. Coord. Chem.*, **25**, 151 (1999).
- [3] C. Carr, P.L. Goggin, R.J. Goodfellow. *Inorg. Chim. Acta*, **81**, L25 (1984).
- [4] L.E. Cox, D.G. Peters. *Inorg. Chem.*, **9**, 1927 (1970).
- [5] G. Bandel, M. Müllner, M. Trömel. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **453**, 5 (1979).
- [6] L.E. Cox, D.G. Peters, E.L. Wehry. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **34**, 297 (1972).
- [7] J. Kramer, K.R. Koch. *Inorg. Chem.*, **46**, 7466 (2007).
- [8] W.J. Gerber, P. Murray, K.R. Koch. *Dalton Trans.*, 4113 (2008).
- [9] P. Murray, W.J. Gerber, K.R. Koch. *Dalton Trans.*, **41**, 10533 (2012).
- [10] K.R. Koch, M.R. Burger, J. Kramer, A.N. Westra. *Dalton Trans.*, 3277 (2006).
- [11] J.C. Davis, M. Bühl, K.R. Koch. *J. Chem. Theory Comput.*, **8**, 1344 (2012).
- [12] J.C. Davis, M. Bühl, K.R. Koch. *J. Phys. Chem. A*, **117**, 8054 (2013).
- [13] I.M. Ismail, S.J.S. Kerrison, P.J. Sadler. *Chem. Commun.*, 1175 (1980).
- [14] P. Murray. A speciation study of various Pt(II) and Pt(IV) complexes including hexaaquaplatinum(IV) by means of ¹⁹⁵Pt NMR spectroscopy, in support of a preliminary study of the oxidation mechanism of various Pt(II) complexes. PhD thesis, Stellenbosch University (2012). <http://scholar.sun.ac.za>
- [15] A.C. Tsipis, I.N. Karapetsas. *Dalton Trans.*, **43**, 5409 (2014).
- [16] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, *Gaussian 09, Revision B.01*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT (2010).
- [17] M. Emzerhof, G.E. Scuseria. *J. Chem. Phys.*, **110**, 5029 (1999).
- [18] C. Adamo, V. Barone. *Chem. Phys. Lett.*, **274**, 242 (1997).
- [19] C. Adamo, V. Barone. *J. Chem. Phys.*, **110**, 6160 (1999).
- [20] C. Adamo, G.E. Scuseria, V. Barone. *J. Chem. Phys.*, **111**, 2889 (1999).
- [21] C. Adamo, V. Barone. *Theor. Chem. Acc.*, **105**, 169 (2000).
- [22] V. Vetere, C. Adamo, P. Maldivi. *Chem. Phys. Lett.*, **325**, 99 (2000).
- [23] J.P. Perdew, K. Burke, M. Emzerhof. *Phys. Rev. Lett.*, **77**, 3865 (1996).
- [24] D.A. Pantazis, X.-Y. Chen, C.R. Landis, F. Neese. *J. Chem. Theory Comput.*, **4**, 908 (2008).
- [25] EMSL basis set exchange. Available online at: <https://bse.pnl.gov/bse/portal> (accessed 08 January 2013).
- [26] D. Paschoal, B.L. Marcial, J.F. Lopes, W.B. De Almeida, H.F. Dos Santos. *J. Comput. Chem.*, **33**, 2292 (2012).
- [27] D.A. Pantazis. Personal communication.
- [28] O. Matsuoka, S. Huzinaga. *Chem. Phys. Lett.*, **140**, 567 (1987).
- [29] E.V.R. de Castro, F.E. Jorge. *J. Chem. Phys.*, **108**, 5225 (2009).
- [30] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi. *Chem. Rev.*, **105**, 2999 (2005).
- [31] A.V. Marenich, C.J. Cramer, D.G. Truhlar. *J. Phys. Chem. B*, **113**, 6378 (2009).
- [32] R. Ditchfield. *Mol. Phys.*, **27**, 789 (1974).
- [33] J. Gauss. *J. Chem. Phys.*, **99**, 3629 (1993).
- [34] R.K. Harris, E.D. Becker, S.M. Cabral de Menezes, R. Goodfellow, P. Granger. *Pure Appl. Chem.*, **73**, 1795 (2001).
- [35] P.S. Pregosin. *Coord. Chem. Rev.*, **44**, 247 (1982).
- [36] M. Sterzel, J. Autschbach. *Inorg. Chem.*, **45**, 3316 (2006).
- [37] L.A. Truflandier, J. Autschbach. *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 3472 (2010).
- [38] W.A. Spieker, J. Liu, J.T. Miller, A.J. Kropf, J.R. Regalbutto. *Appl. Catal., A*, **232**, 219 (2002).
- [39] R.W. Maatman, C.J. Addink. *J. Catal.*, **15**, 210 (1969).
- [40] X. Ribas, J.C. Dias, J. Morgado, K. Wurst, M. Almeida, T. Parella, J. Veciana, C. Rovira. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 4049 (2004).
- [41] B. Nowak. *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, **37**, 36 (2010).

- [42] E.P. Fowe, P. Belser, C. Daul, H. Chermette. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **7**, 1732 (2005).
- [43] M.R. Burger, J. Kramer, H. Chermette, K.R. Koch. *Magn. Reson. Chem.*, **48**, S38 (2010).
- [44] X. Chen, W. Chu, L. Wang, Z. Wu. *J. Mol. Struct.*, **920**, 40 (2009).
- [45] J. Schefer, D. Schwarzenbach, P. Fischer, T. Koetzle, F.K. Larsen, S. Haussühl, M. Rüdinger, G. McIntyre, H. Birkedal, H.-B. Bürgi. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, **54**, 121 (1998).
- [46] K. Sutter, J. Autschbach. *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 13374 (2012).
- [47] V.P. Tarasov, V.L. Privalov, Y.A. Buslaev. *Mol. Phys.*, **35**, 1047 (1978).

Prediction of ^{195}Pt NMR chemical shifts of dissolution products of $\text{H}_2[\text{Pt}(\text{OH})_6]$ in nitric acid solutions by DFT methods: how important are the counter-ion effects?

Athanassios C. Tsipis* and Ioannis N. Karapetsas

^{195}Pt NMR chemical shifts of octahedral Pt(IV) complexes with general formula $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$, $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{4-n}$ ($n=1-6$), and $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n-m}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{-2+n-m}$ formed by dissolution of platinumic acid, $\text{H}_2[\text{Pt}(\text{OH})_6]$, in aqueous nitric acid solutions are calculated employing density functional theory methods. Particularly, the gauge-including atomic orbitals (GIAO)-PBE0/segmented all-electron relativistically contracted-zeroth-order regular approximation (SARC-ZORA)(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/Polarizable Continuum Model computational protocol performs the best. Excellent second-order polynomial plots of $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ versus $\delta_{\text{exptl}}(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts and $\delta_{\text{calcd}}(^{195}\text{Pt})$ versus the natural atomic charge Q_{Pt} are obtained. Despite of neglecting relativistic and spin orbit effects the good agreement of the calculated $\delta(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts with experimental values is probably because of the fact that the contribution of relativistic and spin orbit effects to computed σ^{iso} ^{195}Pt magnetic shielding of Pt(IV) coordination compounds is effectively cancelled in the computed $\delta(^{195}\text{Pt})$ chemical shifts, because the relativistic corrections are expected to be similar in the complexes and the proper reference standard used. To probe the counter-ion effects on the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the anionic $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ and cationic $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{4-n}$ ($n=0-3$) complexes we calculated the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the neutral $(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]$ ($n=1-6$; PyH = pyridinium cation, $\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+$) and $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}](\text{NO}_3)_{4-n}$ ($n=0-3$) complexes. Counter-anion effects are very important for the accurate prediction of the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the cationic $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{4-n}$ complexes, while counter-cation effects are less important for the anionic $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ complexes. The simple computational protocol is easily implemented even by synthetic chemists in platinum coordination chemistry that dispose limited software availability, or locally existing routines and knowhow. Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

Keywords: NMR; ^{195}Pt NMR; DFT calculations; prediction of ^{195}Pt chemical shifts; octahedral Pt(IV) complexes in nitric acid solution; counter-ion effects

Introduction

Transition metal nitrates are useful starting materials for synthesis of coordination compounds with different types of ligands. In addition, nitrate complexes play a crucial role in extraction technology of platinum metal recovery from spent nuclear fuel.^{11,21} In particular, the reaction of noble metals and their compounds with nitrogen oxides (N_2O_5 and N_2O_4) yields noble-metal nitrate complexes.¹³⁻⁵¹ As far as the speciation of Pt(IV) complexes in aqueous nitric acid solutions is concerned there are little data available. The dissolution of platinumic acid⁶¹ $\text{H}_2[\text{Pt}(\text{OH})_6]$ in concentrated HNO_3 leads to so called 'platinum nitrate' (CAS No. 18496-40-7) of uncertain nature, widely used for the preparation of heterogeneous catalysts.⁷⁻¹³¹ Extended X-ray absorption fine structure data¹⁴⁻¹⁶¹ showed that mono-nuclear and poly-nuclear complexes of Pt(IV) with octahedral oxygen coordination sphere exist in such solutions. On the other hand, ^{195}Pt NMR spectroscopy illustrated the presence of two sets of mono-nuclear and poly-nuclear complexes of Pt(IV) with OH^- , H_2O , and NO_3^- ligands.^{17,181} Recently, Vasilchenko *et al.*¹⁹¹ reported new data about the speciation of Pt(IV) in concentrated nitric acid (6–15.8 M) solutions obtained by means of ^{195}Pt NMR and Raman spectroscopy. A series of aqua-hydroxo-nitrate complexes

formulated as $[\text{Pt}(\text{L})_n(\text{NO}_3)_{6-n}]$ ($\text{L}=\text{H}_2\text{O}$ or OH^- ; $n=0-6$) are identified as such solutions. The authors employing the pair additivity model of chemical shifts and statistical theory assigned signals in ^{195}Pt NMR spectra to particular $[\text{Pt}(\text{L})_n(\text{NO}_3)_{6-n}]$ species.

Very recently^{20,211} an exhaustive assessment of the performance of diverse computational protocols based on density functional theory (DFT) methods without including relativistic and spin-orbit effects for the computation of ^{195}Pt chemical shifts for a series of Pt(II) and Pt(IV) anticancer agents revealed the good performance of the gauge-including atomic orbitals (GIAO)-PBE0/segmented all-electron relativistically contracted-zeroth-order regular approximation (SARC-ZORA)(Pt) \cup 6-31+G(d)(E) (E = main group element) computational protocol combined with either the Polarizable Continuum Model (PCM) solvation model or the universal continuum solvation model (SMD) for aqueous solutions. Herein we present the

* Correspondence to: Athanassios C. Tsipis, Laboratory of Inorganic and General Chemistry, Department of Chemistry, University of Ioannina, 451 10 Ioannina, Greece. E-mail: attsipis@uoi.gr

Laboratory of Inorganic and General Chemistry, Department of Chemistry, University of Ioannina, Ioannina, Greece

results of the assessment of the performance of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ BS(E)/(PCM or SMD) [BS = 6-31 + G(d) or 6-31G(d, p)] computational protocols for the prediction of ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts of all possible octahedral Pt(IV) complexes formulated as [Pt(NO₃)_n(OH)_{6-n}]²⁻ⁿ, [Pt(NO₃)_n(OH₂)_{6-n}]⁴⁻ⁿ (*n* = 1-6), and [Pt(NO₃)_{6-n-m}(OH)_m(OH₂)_n]^{-2+n-m} resulted upon dissolution of platinum acid, H₂[Pt(OH)₆] in aqueous nitric acid solutions. Particular emphasis was given on the demonstration of how sensitive are the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts of the anionic and cationic complexes under study in the ion-pairing associations occurring in aqueous solutions.

Computational details

All calculations were performed using the Gaussian 09 program suite.^[22] The geometries of all stationary points were fully optimized, without symmetry constraints, employing the 1999 hybrid functional of Perdew, Burke, and Ernzerhof^[23-29] (denoted as PBE0) as implemented in the Gaussian09 program suite. For the geometry optimizations we used the SARC-ZORA basis^[30,31] for the Pt atom and the 6-31 + G(d) or 6-31G(d,p) basis set for all other main group elements E were tested. The selection of these basis sets for the E elements was based on the recently reported work on the role of the basis set in the prediction of the structure and reactivity of cisplatin by Dos Santos and co-workers.^[32] On the other hand, the SARC basis set is a family of segmented all-electron relativistically contracted basis sets for use in conjunction with the DKH (Douglas-Kroll Hamiltonian) and ZORA scalar relativistic Hamiltonians.^[30,31] Although apparently it seems to be a theoretical inconsistency in the use of the SARC-ZORA basis sets for non-relativistic calculations, the fact that the SARC-ZORA basis sets are optimized for the ZORA Hamiltonian does not mean that they 'must' be used with the ZORA Hamiltonian. They are fairly big all-electron basis sets that are flexible enough by construction to be of general use. As a matter of fact, they are probably even bigger than necessary when used in non-relativistic calculations.^[33] Moreover, it was found that orbital exponents optimized through the well-tempered scheme for non-relativistic calculations can be carried over to relativistic calculations.^[34,35] Hereafter the method used in DFT calculations is abbreviated as PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ BS(E) [BS = 6-31 + G(d) or 6-31G(d,p)]. All stationary points have been identified as minima. Solvent effects were accounted for by means of the PCM using the integral equation formalism variant (PCM) being the default self-consistent reaction field method^[36] and the universal continuum solvation model based on solute electron density called SMD.^[37] Magnetic shielding tensors have been computed with the GIAO DFT method^[38,39] as implemented in the Gaussian09 series of programs. Relativistic calculations of the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts were performed with the GIAO DFT method on the geometries optimized at the PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31G(d,p)(E)/PCM level of theory employing the DKH-SO Hamiltonian. To be consistent with the experimental data available we report ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts with respect to [PtCl₆]²⁻(aq) reference compound, using the chemical shift definition^[40]: $\delta = (\sigma_{ref} - \sigma) / (1 - \sigma_{ref})$ in its approximate form $\delta \approx (\sigma_{ref} - \sigma)$. Shielding constants and chemical shifts are given in ppm.

Results and discussion

¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts of [Pt(NO₃)_n(OH)_{6-n}]²⁻ⁿ (*n* = 1-6) complexes in aqueous solutions

Recently, Vasilchenko *et al.*^[19] reported a detailed characterization of dissolution of platinum acid, H₂[Pt(OH)₆], in aqueous nitric acid

solutions in a broad range of concentrations. Several monomeric [Pt(L)_n(NO₃)_{6-n}] (L = H₂O or OH⁻; *n* = 0-6) and dimeric [Pt₂(μ-OH)₂(NO₃)₆]²⁻ anions were detected by ¹⁹⁵Pt NMR in solution. Individual compounds such as (PyH)₂[Pt(NO₃)₆] and [(CH₃)₄N]₂[Pt₂(μ-OH)₂(NO₃)₆] were also investigated structurally in solid state using Raman spectroscopy and single crystal X-ray diffraction (XRD). The assignment of the signals in the NMR spectra to individual Pt(L)_n(NO₃)_{6-n} (L = H₂O or OH⁻; *n* = 1-6) was based on the pair additivity model^[41,42] of chemical shifts and statistical theory. The authors used the same ligand interactions increments, (L-L)_{cis}, (L-L)_{trans}, (L-NO₃)_{cis}, and (L-NO₃)_{trans} for both the H₂O and OH⁻ ligands. However, since H₂O is a weaker donor than OH⁻ ligand it would be expected to exhibit different ligand interactions increments. Having this in mind, we calculated the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts of octahedral Pt(L)_n(NO₃)_{6-n} (L = H₂O or OH⁻; *n* = 1-6) complexes employing DFT computational protocols, and the results obtained for the [Pt(NO₃)_n(OH)_{6-n}]²⁻ⁿ (*n* = 0-6) complexes discussed in this section are tabulated in Table 1.

An inspection of the calculated δ_{calcd} ¹⁹⁵Pt and experimental δ_{exptl} ¹⁹⁵Pt chemical shifts given in Table 1 reveals the good performance of all computational protocols employed for the evaluation of the δ ¹⁹⁵Pt chemical shifts of the anionic [Pt(NO₃)_n(OH)_{6-n}]²⁻ⁿ (*n* = 0-6) complexes. The mean absolute percentage deviation of the calculated chemical shifts from the experimental values (excluding from the calculations the [Pt(NO₃)₆]²⁻, [Pt(NO₃)₅(OH)]²⁻, and *trans*-[Pt(NO₃)₄(OH)₂]²⁻ complexes) is around 10.0%. The lower mean absolute percentage deviation of the calculated chemical shifts from the experimental values (7.1%) is obtained by the PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31 + G(d)(N,O,H)/PCM computational method. The estimated absolute error bars range from 3 up to 671 ppm with the mean error bar being 207 ppm. The same computational protocol but combined with the SMD solvation model gives an average absolute percentage deviation of 11.2%. In this case the estimated absolute error bars range from 13 up to 906 ppm with the mean error bar being 409 ppm. Such deviations could be explained by considering that the same experimental values^[19] are given for both the [Pt(NO₃)_n(OH)_{6-n}]²⁻ⁿ (*n* = 1-6) and [Pt(NO₃)_n(OH₂)_{6-n}]⁴⁻ⁿ (*n* = 1-6) complexes.

Calculations predict the [*cis*-Pt(NO₃)₄(OH)₂]²⁻, [*cis*-Pt(NO₃)₂(OH)₄]²⁻, and [*fac*-Pt(NO₃)₃(OH)₃]²⁻ complexes to be more stable than the [*trans*-Pt(NO₃)₄(OH)₂]²⁻, [*trans*-Pt(NO₃)₂(OH)₄]²⁻, and [*mer*-Pt(NO₃)₃(OH)₃]²⁻ counterparts by 12.4, 11.9, and 9.5 kcal/mol, respectively. In this context all isomeric species could exist in aqueous nitric acid solutions. The equilibrium geometries of the [Pt(NO₃)_n(OH)_{6-n}]²⁻ⁿ (*n* = 1-6) species optimized at the PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31 + G(d)(N,O,H)/PCM level in aqueous solutions with selected structural parameters and the natural atomic charges on the Pt central atom, *Q*_{Pt}, are given in Fig. 1.

It can be seen that the calculated Pt-ONO₂ bond lengths of the [Pt(NO₃)_n(OH)_{6-n}]²⁻ⁿ (*n* = 1-6) complexes in aqueous solutions found in the range of 2.006-2.165 Å are, as expected, longer than the Pt-ONO₂ bond lengths of the solid state structures of the A₂[Pt(NO₃)₆] (A = C₅H₅NH⁺, NO⁺, K⁺) determined by X-ray crystallography.^[4,5,19] In the A₂[Pt(NO₃)₆] complexes the Pt-ONO₂ bond lengths found in the range of 1.999-2.012 Å are slightly affected by the nature of the cation A⁺ shortened by 0.003-0.009 Å on going from C₅H₅NH⁺ to NO⁺ counter-cation. Interestingly, GIAO/PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31 + G(d)(N,O,H)/PCM calculation of the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shift of (C₅H₅NH)₂[Pt(NO₃)₆] performed on the solid state structure determined by X-ray crystallography provides an accurate value (δ ¹⁹⁵Pt = 3945 ppm, referenced to H₂PtCl₆ with $\sigma^{\text{iso}} = -1000$ ppm)

Table 1. ^{195}Pt NMR chemical shifts (in ppm) for the $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n=0-6$) complexes referenced to $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ and absolute percent deviations, Dev(%), of the calculated from experimental values calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31 + G(d)(N,O,H) and GIAO-PBE0/SARC-ZORA (Pt) \cup 6-31G(d,p)(N,O,H) (figures in parentheses) levels in aqueous solution employing the PCM and SMD solvation models along with experimental values available

Compound	$\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$		$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}^a$	Dev(%)	
	PCM	SMD		PCM	SMD
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)_6]^{2-}$	5451 (4900)	6195 (5273)	3940	38.4 (24.4)	57.2 (33.8)
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)_5(\text{OH})]^{2-}$	4905 (4410)	5483 (4684)	3882	26.4 (13.6)	41.2 (20.7)
$[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_2]^{2-}$	4017 (3559)	4491 (3759)	3780	6.3 (5.8)	18.8 (0.6)
$[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_2]^{2-}$	4964 (4535)	5414 (4630)	3760	32.0 (20.6)	44.0 (23.1)
$[\text{fac-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH})_3]^{2-}$	3423 (2987)	3814 (3123)	3670	6.7 (18.6)	3.9 (14.9)
$[\text{mer-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH})_3]^{2-}$	4193 (3758)	4566 (3885)	3660	14.6 (2.7)	24.8 (6.1)
$[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_4]^{2-}$	3521 (3090)	3775 (3144)	3549	0.8 (12.9)	6.4 (11.4)
$[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_4]^{2-}$	4218 (3829)	4339 (3632)	3547	18.9 (8.0)	22.3 (2.4)
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH})_5]^{2-}$	3441 (3022)	3515 (2923)	3444	0.09 (12.3)	2.1 (15.1)
$[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$	3225 (2850)	3280 (2685)	3293	2.1 (13.5)	0.4 (18.5)
Average				14.6 (13.2)	22.1 (14.7)

^aTaken from Ref. [19].

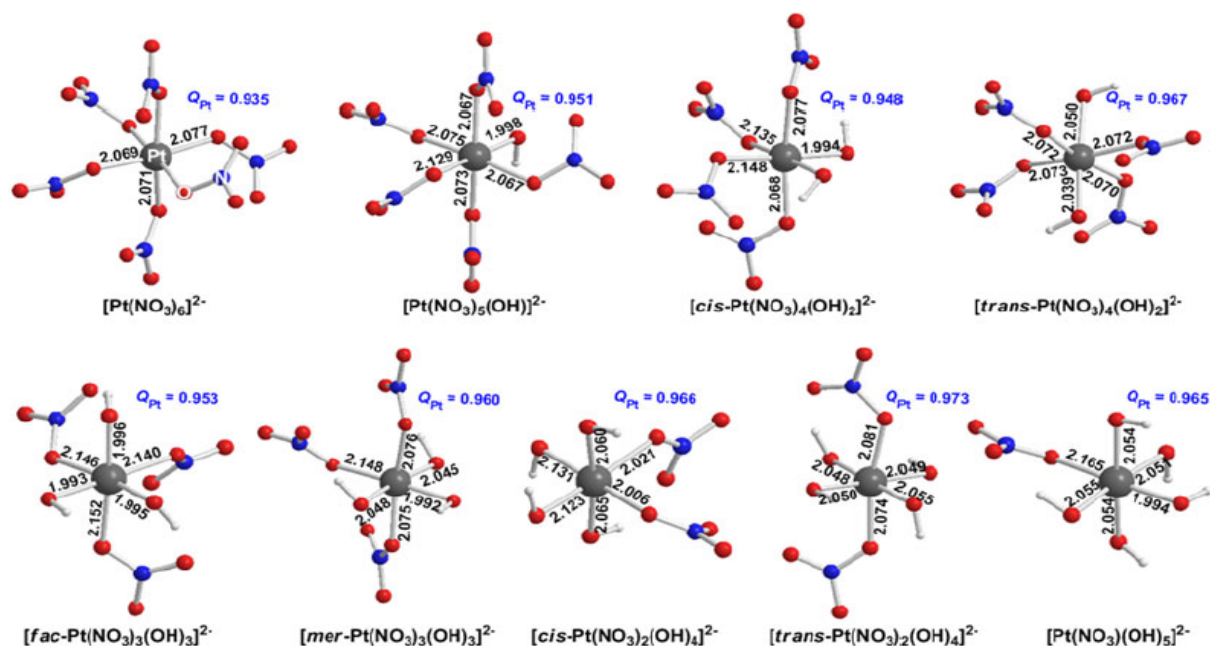


Figure 1. Equilibrium geometries with selected structural parameters and the natural atomic charges on the Pt central atom, Q_{Pt} (marked in blue) of the $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n=1-6$) complexes optimized at the PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31 + G(d)(N,O,H)/PCM level in aqueous solutions.

very close to the experimental value of 3940 ppm referenced to H_2PtCl_6 as well.^[19]

Perusal of Fig. 1 reveals that the longer Pt-ONO₂ bond lengths are those in *trans*-position to the hydroxide ligands, because of the stronger *trans*-effect of the hydroxide than the nitrate ligand. The calculated Pt-OH bond lengths of the $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n=1-6$) complexes in aqueous solutions are found in the range of 1.992–2.131 Å. The calculated Pt-OH bond lengths of the platinumic acid $[\text{Pt}(\text{OH})_6]^{2-}$ in aqueous solution found in the

range of 2.055–2.064 Å are in excellent agreement with the experimental values of 2.06–2.11 Å determined by XRD studies on the $\text{H}_2[\text{Pt}(\text{OH})_6]$ acid.^[6]

Noteworthy is the good linear relationship between $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ and Q_{Pt} ($\delta_{\text{calcd}} = 67.445Q_{\text{Pt}} - 62.106$; $R^2 = 0.835$) for the complete set of the $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n=0-6$) complexes (cf. Fig. S1 in the Supporting Information), illustrating the good performance of the PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31 + G(d)(E) computational protocol combined with the PCM solvation model for the calculation of the

¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts of the octahedral $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n=0-6$) complexes existing in nitric acid solutions. The good performance of the computational protocols assessed is also shown in the plots of $\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ versus $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts shown in Fig. 2.

All plots shown in Fig. 2 are best described by excellent linear relationships ($R^2=0.877-0.990$). In the following we will discuss the results obtained by the PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(N, O, H)/PCM computational protocol. Noteworthy, the first substitution of a nitrate by a hydroxido ligand introduces an upfield shift of 546 ppm, while according to experimental data the first substitution of a nitrate by a hydroxido or water ligand introduces an upfield shift of only 58 ppm. For the final substitution step the upfield shift is 216 ppm.

In contrast to experiment, calculations predict much higher difference of the ¹⁹⁵Pt chemical shifts between isomeric species. Thus, the calculated $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts for *cis*- and *trans*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_2]^{2-}$ complexes differ by 947 ppm, while the experimental values differ only by 60 ppm. Similarly, the $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts for *cis*- and *trans*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_4]^{2-}$ complexes differ by 697 ppm, while the experimental values differ only by 2 ppm. The same holds true for the *fac*- and *mer*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH})_3]^{2-}$ complexes, where the $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts differ by 770 ppm, while the experimental values differ only by 10 ppm. As it would be discussed later on inclusion of relativistic effects predicts analogous large differences between the $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts of the isomeric species. Such differences could be attributed to the fact that the $\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts result from different fluxional structures of the complexes existing in the aqueous nitric acid solutions, from the optimized structures of the $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n=1-6$) complexes. It should be noted that the $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts are very sensitive even to small structural and conformational changes induced by the ion-pairing associations occurring in aqueous solutions. Such structural and conformational changes occur at different extent for the isomeric species. Noteworthy, rotation of the coordinated NO_3^- ligand around the Pt-O bond for the $[\text{Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH})_5]^{2-}$ complex (Fig. S2) introduces up to 90 ppm changes of $\delta^{195\text{Pt}}$ chemical shifts.

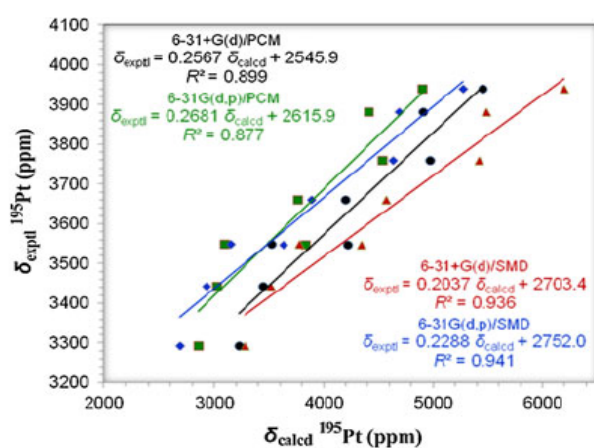


Figure 2. Linear relationships between $\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ versus $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts of the $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n=1-6$) complexes calculated by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)UBS(E)/(PCM or SMD) [BS=6-31+G(d) or 6-31G(d,p)] computational protocols.

Counter-cation effects on the $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ of the anionic $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n=0-6$) complexes in aqueous solutions

To probe the counter-cation effects on the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts of the anionic $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n=0-6$) complexes we calculated the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts of the neutralized by pyridinium cations, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}^+$ (PyH^+), $(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]$ ($n=0-6$) complexes employing the PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N,O,H)/PCM computational protocol (Table 2).

The anionic charge of the mixed-ligand hydroxido-nitrate Pt(IV) complexes was neutralized by pyridinium counter-cations, because the anionic hexanitratoplatinates(IV), $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_6]^{2-}$, have been isolated in solid state as pyridinium salt $(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_6]$ and characterized by single-crystal XRD.^[19] It should be noticed that to obtain average chemical shifts actual ion-pairing associations in water that hundreds of different PyH^+ positions must be calculated and then averaged such as would be performed in a molecular dynamics calculations. However, in our case we used PyH^+ counter-cations to neutralize the negatively charged species and optimized their positions around the coordination sphere.

It can be seen that within this approximation the results demonstrated that ion-pairing associations have practically a small effect on the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts; the absolute error bar differences amounted to 4 up to 310 ppm (average absolute error bar differences around 125 ppm). The absolute error bar differences between the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts of the neutralized $(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]$ ($n=0-6$) and the 'free' anionic $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ ($n=0-6$) complexes could be accounted for by the small structural changes induced by the ion-pairing associations. The equilibrium geometries of the $(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]$ ($n=0-6$) complexes optimized at the PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N,O,H)/PCM level in aqueous solutions with selected structural parameters are given in Figs S3 and S4. Generally, in the $(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]$ ($n=0-6$) complexes the PyH^+ cations interact with the anionic complexes through hydrogen bond formation between the pyridinium hydrogen atom and the O donor atoms of the NO_3^- and OH^- ligands. These interactions induce small structural changes on the coordination sphere around the Pt(IV)

Table 2. ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts (in ppm) for the $(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]$ ($n=0-6$) complexes referenced to $(\text{PyH})_2[\text{PtCl}_6]$ ($\sigma^{\text{iso}} = -1420$ ppm) and absolute percent deviations, Dev(%), of the calculated from experimental values calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N,O,H)/PCM level of theory along with experimental values available

Compound	$\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$	$\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}^a$	Dev(%)
$(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_6]$	5038	3940	27.9 (24.4) ^b
$(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_5(\text{OH})]$	4531	3882	16.7 (13.6)
$(\text{PyH})_2[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_2]$	3959	3780	4.7 (5.8)
$(\text{PyH})_2[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_2]$	4845	3760	28.9 (20.6)
$(\text{PyH})_2[\text{fac-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH})_3]$	3183	3670	13.3 (18.6)
$(\text{PyH})_2[\text{mer-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH})_3]$	3617	3660	1.2 (2.7)
$(\text{PyH})_2[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_4]$	3094	3549	12.8 (12.9)
$(\text{PyH})_2[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_4]$	3430	3547	3.3 (8.0)
$(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH})_5]$	2865	3444	16.8 (12.3)
$(\text{PyH})_2[\text{Pt}(\text{OH})_6]$	2793	3293	15.2 (13.5)
Average			13.1 (13.2)

^a Taken from Ref. [19].

^b Figures in parentheses are the Dev(%) values for the anionic complexes.

metal center that accounts well for the observed absolute error bar differences of the ^{195}Pt NMR chemical shifts.

^{195}Pt NMR chemical shifts of $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n=1-6$) and $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n-m}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{-2+n-m}$ complexes in aqueous solutions

^{195}Pt NMR chemical shifts of $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n=1-6$) and $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n-m}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{-2+n-m}$ complexes calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E) [BS(E)=6-31+G(d) or 6-31G(d,p)] level in aqueous solution employing the PCM and SMD solvation models along with experimental values available are collected in Table 3.

An inspection of the calculated δ_{calcd} ^{195}Pt and experimental δ_{exptl} ^{195}Pt chemical shifts given in Table 3 reveals the good performance of the PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E) computational protocol combined with the PCM solvation giving the lower mean absolute percentage deviations of the δ_{calcd} ^{195}Pt from δ_{exptl} ^{195}Pt chemical shifts, which are found to be around 23.0% and 7.2 % for the $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n=1-6$) and $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n-m}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{-2+n-m}$ complexes, respectively. The best performance of the PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM computational protocol for the aqua-nitrato Pt(IV) complexes as compared with the best performance of the PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM computational protocol for the hydroxido-nitrato Pt(IV) complexes reveals that for the neutral OH_2 ligands polarization functions for the hydrogen atoms (p -type functions) should be used, while for the anionic OH^- ligands diffusion functions are more important in the prediction of ^{195}Pt NMR chemical shifts. As in the case of $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n=0-6$) complexes the relatively high mean absolute percentage deviations indicate that the experimentally determined $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts result from different structures of the complexes existing in the aqueous nitric acid solutions, where counter-anions surround the positively charged complexes, from the optimized structures of the free cationic

complexes. Surprisingly, the PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E) computational protocols combined with the SMD solvation model are the worst performers for the evaluation of $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts of the $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n=1-6$) and $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n-m}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{-2+n-m}$ complexes.

The $[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH}_2)_2]$, $[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$, and $[\text{fac-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH}_2)_3]^+$ complexes are predicted to be more stable than the $[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH}_2)_2]$, $[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$, and $[\text{mer-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH}_2)_3]^+$ counterparts by 5.0, 1.4, and 3.3 kcal/mol, respectively. Obviously, both isomeric species could exist in equilibrium in aqueous nitric acid solutions.

The good performance of the PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N,O,H) computational protocol combined with the PCM solvation model compared with the computational protocols assessed is also imprinted on the plots of δ_{exptl} ^{195}Pt versus δ_{calcd} ^{195}Pt chemical shifts shown in Fig. 3.

Figure 3 shows that the best linear relationships between the experimental and calculated $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts are those obtained by the PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E)/PCM [BS=6-31+G(d) or 6-31G(d,p)] computational protocol with R^2 of 0.907 and 0.882, respectively. As in the case of $[\text{PtCl}_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n=0-6$) complexes the larger deviations of δ_{calcd} ^{195}Pt from δ_{exptl} ^{195}Pt are observed for the positively charged $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n=1, 2$) complexes (Table 3). This could be because of the ignorance of the counter-anion effects on the structures and consequently on the calculated ^{195}Pt NMR chemical shifts of the complexes under study.

The first substitution of a nitrate by a water ligand introduces an upfield shift of 365–370 ppm, while according to experimental data the first substitution of a nitrate by a water ligand introduces an upfield shift of only 58 ppm. In contrast to experiment, calculations predict much higher differences of the ^{195}Pt chemical shifts between isomeric species. Thus, the calculated δ_{calcd} ^{195}Pt chemical shifts for *cis*- and *trans*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH}_2)_2]$ complexes differ by 258 ppm at the PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)/PCM level, while

Table 3. ^{195}Pt NMR chemical shifts (in ppm) for the octahedral $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n=1-6$) and $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n-m}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{-2+n-m}$ complexes referenced to $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ and absolute percent deviations, Dev(%), of the calculated from experimental values calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA (Pt) \cup 6-31+G(d)(E) or 6-31G(d,p) (figures in parentheses) levels in aqueous solution employing the PCM and SMD solvation models

Compound	δ_{calcd} ^{195}Pt		δ_{exptl} $^{195}\text{Pt}^a$	Dev(%)	
	PCM	SMD		PCM	SMD
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)_5(\text{OH}_2)]$	5086 (4530)	6110 (5237)	3419	48.8 (32.5)	78.7 (53.2)
$[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH}_2)_2]$	4896 (4333)	6156 (5268)	3780	29.5 (14.6)	62.9 (39.4)
$[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH}_2)_2]$	4580 (4591)	5972 (5116)	3760	21.8 (22.1)	58.8 (36.1)
$[\text{fac-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH}_2)_3]^+$	4940 (4383)	6344 (5374)	3670	34.6 (19.4)	72.9 (46.4)
$[\text{mer-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH}_2)_3]^+$	4659 (4099)	5975 (5190)	3660	27.3 (12.0)	63.3 (41.8)
$[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$	5149 (4706)	5963 (5372)	3549	45.1 (32.6)	68.0 (51.4)
$[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$	4976 (4352)	6311 (5429)	3547	40.3 (22.7)	77.9 (53.1)
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH}_2)_5]^{3+}$	5431 (5054)	5975 (5401)	3951	37.5 (27.9)	51.2 (36.7)
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH}_2)(\text{OH})]$	4289 (3755)	5292 (4414)	3780	13.5 (-0.7)	40.0 (16.8)
$[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH}_2)_4(\text{OH})]^{2+}$	4326 (3900)	5215 (4622)	3875	11.6 (0.6)	34.6 (19.3)
$[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH}_2)_4(\text{OH})]^{2+}$	4656 (4296)	5340 (4768)	-	-	-
$[\text{fac-Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH}_2)_3(\text{OH})]^+$	3474 (3053)	4373 (3778)	3770	7.9 (19.0)	16.0 (0.2)
$[\text{mer-Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH}_2)_3(\text{OH})]^+$	3579 (3147)	4373 (3720)	-	-	-
$[\text{fac-Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH}_2)_2(\text{OH})_2]^+$	3155 (2957)	3914 (3604)	-	-	-
$[\text{mer-Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH}_2)_2(\text{OH})_2]^b$	3670 (3463)	4448 (4162)	3658	0.3 (5.3)	21.6 (13.8)
Average				26.5 (17.5)	53.8 (34.0)

^aTaken from Refs [17] and [19].

^bReferenced to $\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$.

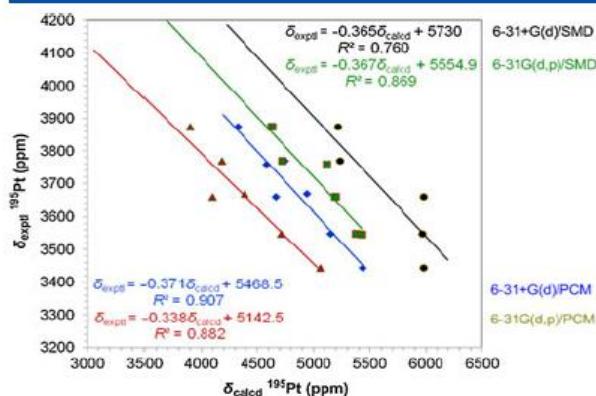


Figure 3. Linear relationships between $\delta_{\text{expt}}^{195\text{Pt}}$ versus $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts of the $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n=1-6$) and $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n-m}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{-2+n-m}$ complexes calculated by the GIAO-PBE0/SARCZORA(Pt)UBS(E)/PCM or SMD [BS=6-31+G(d) or 6-31G(d,p)] computational protocols.

the experimental values differ only by 60 ppm. Similarly, the $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts for *cis*- and *trans*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ complexes differ by 354 ppm, while the experimental values differ only by 2 ppm. The same holds true for the *fac*- and *mer*- $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH}_2)_3]^+$ complexes, where the $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts differ by 284 ppm, while the experimental values differ only by 10 ppm. It

should be noticed that analogous large differences between the $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts of isomeric species are obtained by performing relativistic calculations of the ¹⁹⁵Pt chemical shifts of the nitrato-aqua-Pt(IV) complexes. The observed differences could be attributed to the fact that the experimentally determined $\delta_{\text{expt}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts result from different fluxional structures of the complexes existing in the aqueous nitric acid solutions, from the optimized structures of the $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n=1-6$) complexes. Generally, the substitution of a nitrate by a water ligand introduces smaller upfield shifts than the substitution of a nitrate by a hydroxide ligand.

The optimized geometries of the $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n=1-6$) and $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n-m}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{-2+n-m}$ complexes calculated by the PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31G(d,p)(N,O,H)/PCM computational protocol are given in Fig. 4.

The estimated Pt-ONO₂ bond distances for coordinated NO₃⁻ ligands in *trans*-position to NO₃⁻ are found in the range of 2.045–2.084 Å, while for NO₃⁻ ligands in *trans*-position to H₂O are found in the range of 2.005–2.045 Å illustrating the higher *trans*-effect of NO₃⁻ than H₂O ligands. The estimated Pt-OH₂ bond distances for H₂O ligand in *trans*-position to NO₃⁻ are found in the range of 2.107–2.142 Å, while for H₂O ligands in *trans*-position to H₂O are found in the range of 2.044–2.078 Å illustrating again the higher *trans*-effect of NO₃⁻ than H₂O ligands. Thus, it can be concluded that the nature of the coordination environment (coordination sphere) of the $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n=1-6$) and $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n-m}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{-2+n-m}$ complexes strongly affects the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts.

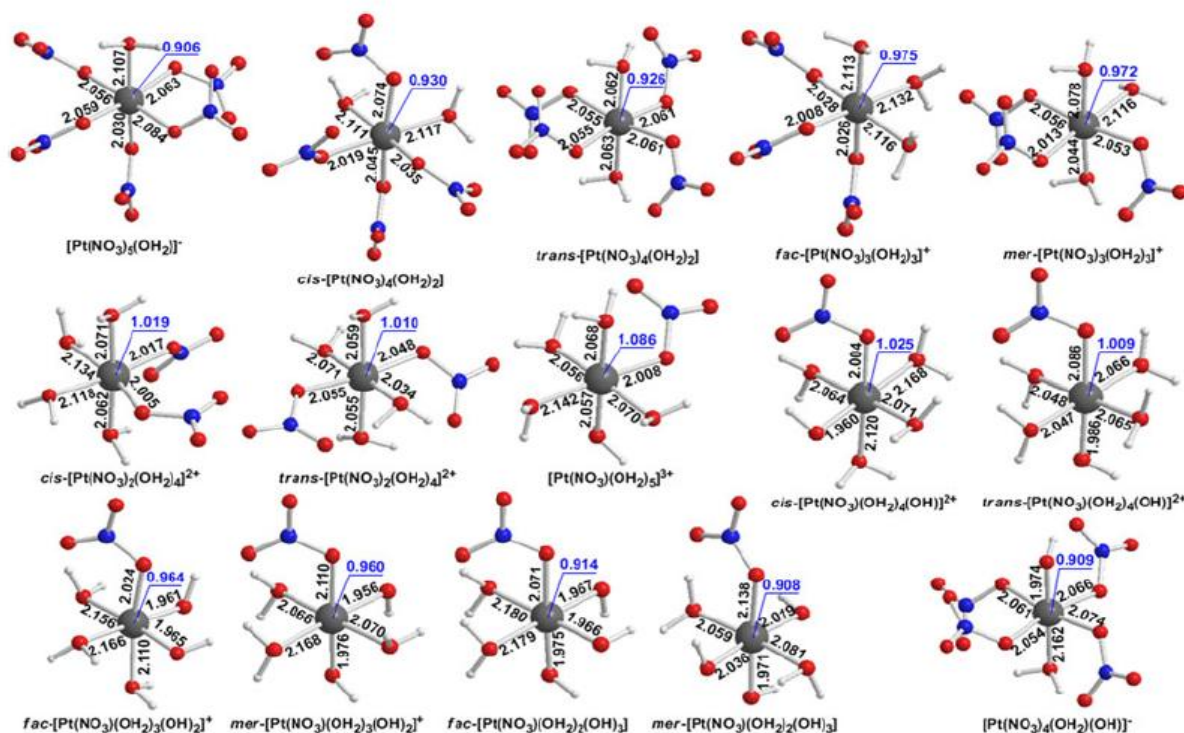


Figure 4. Equilibrium geometries with selected structural parameters and the natural atomic charges on the Pt central atom, Q_{Pt} (marked in blue) of the $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH}_2)_{6-n}]^{4-n}$ ($n=1-6$) and $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_{6-n-m}(\text{OH})_m(\text{OH}_2)_n]^{-2+n-m}$ complexes optimized at the PBE0/SARC-ZORA(Pt)U6-31G(d,p)(N,O,H)/PCM level in aqueous solutions.

Table 4. ^{195}Pt NMR chemical shifts (in ppm) of the $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}](\text{NO}_3)_{4-n}$ ($n=0-3$) complexes referenced to $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ and absolute percent deviations, Dev(%), of the calculated from experimental values calculated by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM computational protocol in aqueous solution

Compound	$\delta^{195}\text{Pt}$		Dev(%)
	calcd	exptl ^a	
<i>fac</i> - $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH}_2)_3](\text{NO}_3)$	3863	3670	5.3 (19.4) ^b
<i>mer</i> - $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH}_2)_3](\text{NO}_3)$	3704	3660	1.2 (12.0)
<i>cis</i> - $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH}_2)_4](\text{NO}_3)_2$	3379	3549	4.8 (32.6)
<i>trans</i> - $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH}_2)_4](\text{NO}_3)_2$	3378	3547	4.8 (22.7)
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH}_2)_5](\text{NO}_3)_3$	3549 ^c	3951	10.2 (27.9)
$[\text{Pt}(\text{OH}_2)_6](\text{NO}_3)_4$	3301 ^c	3329	0.8 (67.7)
Average			4.5 (30.4)

^aExperimental values taken from Ref. [19].
^bDev(%) for the cationic complexes.
^cReferenced to $\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$.

Counter-anion effects on the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the cationic $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n=0-3$) complexes in aqueous solutions

To probe whether counter-anion effects on the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the positively charged complexes could improve the results, reducing the mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values, we calculated the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the neutralized by NO_3^- anions $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}](\text{NO}_3)_{4-n}$ ($n=0-3$) complexes in aqueous solutions. ^{195}Pt NMR chemical shifts for the $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}](\text{NO}_3)_{4-n}$ ($n=0-3$) complexes calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup BS(E) [BS = 6-31G(d,p) or 6-31+G(d)] level in aqueous solutions employing the PCM solvation model are given in Table 4.

Table 4 shows that counter-anion effects strongly contribute to the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the positively charged complexes with a spectacular improvement of the calculated ^{195}Pt NMR chemical shifts, reducing drastically the mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values. For example, counter-anion effect on the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_6]^{4+}$ species improves drastically the calculated ^{195}Pt NMR chemical shifts, reducing the mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values from 67.7% to

–0.8%. Analogous improvements of the calculated ^{195}Pt NMR chemical shifts are observed for the rest of the positively charged complexes given in Table 4.

The optimized geometries of the $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}](\text{NO}_3)_{4-n}$ ($n=0-3$) complexes calculated by the PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N,O,H)/PCM computational protocol are given in Fig. S5. Notice that the counter-anions affect the coordination sphere of the highly positive charged complexes forming a second coordination shell through hydrogen bonds formation with the coordinated H_2O ligands. The second coordination shell influences the electron density distribution on the Pt central atom and consequently the ^{195}Pt NMR chemical shifts.

Relativistic effects on the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the nitrate-hydroxido- and nitrate-aqua-Pt(IV) complexes

To probe the relativistic effects on the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the nitrate-hydroxido(aqua)-Pt(IV) complexes, we calculated the ^{195}Pt NMR chemical shifts employing the relativistic GIAO-PBE0/SARC-DKH(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N,O,H)/PCM computational protocol, using the geometries of the complexes optimized at the PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(N,O,H)/PCM level. The calculated $\delta_{\text{rel}}^{195}\text{Pt}$ chemical shifts along with the percent deviations, Dev(%), of the calculated from experimental values are given in Table 5.

Generally, inclusion of relativistic effects strongly contributes to the $\sigma^{195}\text{Pt}$ NMR magnetic shielding tensor elements of the nitrate-hydroxido(aqua)-Pt(IV) complexes and the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ reference standard. However, these contributions are canceled out to a large extent when calculating the $\delta_{\text{rel}}^{195}\text{Pt}$ NMR chemical shifts of the complexes, thus explaining the relatively small relativistic corrections on the $\delta^{195}\text{Pt}$ NMR chemical shifts shown in Table 5. Interestingly, the inclusion of relativistic effects improves the accuracy of the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the nitrate-aqua-Pt(IV) complexes, but this is not the case for the nitrate-hydroxido-Pt(IV) complexes (Table 5). For the nitrate-aqua-Pt(IV) complexes the inclusion of relativistic effects strongly reduces the mean absolute percentage deviation of the ^{195}Pt chemical shifts from 23.1% to 7.8%. On the other hand, for the nitrate-hydroxido-Pt(IV) complexes the inclusion of relativistic effects induces opposite effects on the ^{195}Pt chemical shifts, improving the accuracy for some of the complexes, but lowering the accuracy for the others (Table 5). Totally, the mean absolute percentage deviation of the ^{195}Pt chemical shifts

Table 5. ^{195}Pt NMR chemical shifts (in ppm) for the octahedral $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{OH})_{6-n}]^{2-}$ and $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_n(\text{H}_2\text{O})_{6-n}]^{4-n}$ ($n=1-6$) complexes referenced to $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ ($\sigma^{\text{iso}} = -3953$ ppm) and percent deviations, Dev(%), of the calculated from experimental values calculated by the GIAO-PBE0/SARC-DKH(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E) computational protocol in aqueous solution

Compound	$\delta_{\text{rel}}^{195}\text{Pt}$	$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$	Dev(%) ^a	Compound	$\delta_{\text{rel}}^{195}\text{Pt}$	$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$	Dev(%) ^a
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)_6]^{2-}$	4082	3940	3.6 (24.4)	$[\text{Pt}(\text{NO}_3)_6]^{2-}$	4082	3940	3.6 (24.4)
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)_5(\text{OH})]^{2-}$	3690	3882	4.9 (13.6)	$[\text{Pt}(\text{NO}_3)_5(\text{OH}_2)]$	3702	3419	8.3 (32.5)
$[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_2]^{2-}$	2976	3780	21.3 (5.8)	$[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH}_2)_2]$	3525	3780	6.7 (14.6)
$[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH})_2]^{2-}$	4012	3760	6.7 (20.6)	$[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_4(\text{OH}_2)_2]$	3107	3760	17.4 (22.1)
$[\text{fac-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH})_3]^{2-}$	2365	3670	35.6 (18.6)	$[\text{fac-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH}_2)_3]^+$	3607	3670	1.7 (19.4)
$[\text{mer-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH})_3]^{2-}$	3340	3660	8.7 (2.7)	$[\text{mer-Pt}(\text{NO}_3)_3(\text{OH}_2)_3]^+$	3253	3660	11.1 (12.0)
$[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_4]^{2-}$	2515	3549	29.1 (12.9)	$[\text{cis-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$	3936	3549	10.9 (32.6)
$[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH})_4]^{2-}$	3566	3547	0.5 (8.0)	$[\text{trans-Pt}(\text{NO}_3)_2(\text{OH}_2)_4]^{2+}$	3479	3547	1.9 (22.7)
$[\text{Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH})_5]^{2-}$	2435	3444	29.3 (12.3)	$[\text{Pt}(\text{NO}_3)(\text{OH}_2)_5]^{3+}$	4274	3951	8.2 (27.9)
Average			15.5 (13.2)	Average			7.8 (23.1)

^aFigures in parentheses are the Dev(%) from the non relativistic calculations.

from the experimental values slightly increases from 13.2% to 15.5% for the nitrato-hydroxido-Pt(IV) complexes.

Noteworthy, the relativistic effects provide larger differences between the $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts of isomeric species, which is indicative for different relativistic effects in the isomer pairs. Thus, the calculated $\delta_{\text{rel}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts for the *cis*- and *trans*-[Pt(NO₃)₄(OH)₂]²⁻, *cis*- and *trans*-[Pt(NO₃)₂(OH)₄]²⁻, and *fac*- and *mer*-[Pt(NO₃)₃(OH)₃]²⁻ isomers differ by 1036, 1051, and 975 ppm, respectively. Similarly, the calculated $\delta_{\text{rel}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts for *cis*- and *trans*-[Pt(NO₃)₄(OH)₂]₂, *cis*- and *trans*-[Pt(NO₃)₂(OH)₄]₂²⁺, and *fac*- and *mer*-[Pt(NO₃)₃(OH)₃]₂⁺ isomers differ by 418, 457, and 354 ppm, respectively.

Relativistic calculations of the ¹⁹⁵Pt chemical shifts of the [Pt(NO₃)_n(H₂O)_{6-n}(NO₃)_{4-n} (n = 1–3) and (PyH)₂[Pt(NO₃)_n(OH)_{6-n}]₂ (n = 1–6) complexes by the GIAO-PBE0/SARC-DKH(Pt) ∪ 6–31G(d,p) (E)/PCM/PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6–31G(d,p)(E)/PCM computational protocol provided small relativistic contributions to $\delta_{\text{rel}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts. The $\delta_{\text{rel}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts for the [Pt(NO₃)_n(H₂O)_{6-n}]₂ (NO₃)_{4-n} (n = 1–3) and (PyH)₂[Pt(NO₃)_n(OH)_{6-n}]₂ (n = 1–6) complexes along with the percent deviations, Dev(%), of the calculated from experimental values are given in Tables S1 and S2. Totally, the mean absolute percentage deviation of the ¹⁹⁵Pt chemical shifts from the experimental values slightly increases from 5.3% to 10.6% for the [Pt(NO₃)_n(H₂O)_{6-n}](NO₃)_{4-n} (n = 1–3) complexes.

Conclusions

Prediction of accurate ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts for the series of dissolution products of H₂[Pt(OH)₆] in aqueous nitric acid solutions was achieved employing the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ BS(E) [BS = 6–31 + G(d) or 6–31G(d,p) basis set for E] computational protocols augmented with the PCM solvation model. Important results are summarized as follows:

1. For the hydroxido-nitrato-Pt(IV) complexes using the 6–31 + G(d) basis set for the main group elements (E) provide the most accurate ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts with mean absolute percentage deviation of the calculated from the experimental values around 7.1 % and mean absolute error bars around 207 ppm.
2. Counter-cation effects have only a small contribution to the calculated ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts and therefore do not improve the accuracy of the calculated ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts of the anionic [Pt(NO₃)_n(OH)_{6-n}]²⁻ (n = 0–6) complexes.
3. Excellent linear relationship between $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ and Q_{Pt} and $\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ versus $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts for the complete set of the [Pt(NO₃)_n(OH)_{6-n}]²⁻ (n = 0–6) complexes is obtained.
4. For the aqua-nitrato-Pt(IV) complexes it is the use of the 6–31G(d,p) basis set for the main group elements (E) that provides the most accurate ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts with the lower mean absolute percentage deviations around 23.0% and 7.2 % for the [Pt(NO₃)_n(H₂O)_{6-n}]₂⁴⁻ⁿ (n = 1–6) and [Pt(NO₃)_{6-n-m}(OH)_m(OH₂)_n]₂^{-2+n-m} complexes, respectively.
5. The best performance of the PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6–31G(d,p)(E)/PCM computational protocol for the aqua-nitrato Pt(IV) complexes as compared with the best performance of the PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6–31 + G(d)(E)/PCM computational protocol for the hydroxido-nitrato Pt(IV) complexes reveals that for the neutral OH₂ ligand polarization functions for the hydrogen atoms (p-type functions) should be used,

while for the anionic OH⁻ ligands diffusion functions are more important in the prediction of ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts.

6. Counter-anion effects are very important for accurate prediction of the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts of the cationic complexes providing a spectacular improvement of the calculated ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts, reducing drastically the mean absolute percentage deviation for the neutralized by NO₃⁻ anions [Pt(NO₃)_n(H₂O)_{6-n}](NO₃)_{4-n} (n = 1–3) complexes.
7. Because of the high sensitivity of the computed σ^{iso} ¹⁹⁵Pt magnetic shielding tensor elements to relativistic, electron correlation and solvent effects to obtain accurate $\delta^{195\text{Pt}}$ chemical shifts for the nitrato-hydroxido(aqua)-Pt(IV) complexes calculation of the σ^{iso} ¹⁹⁵Pt magnetic shielding for the appropriate reference standard should be performed strictly under the same conditions.

References

- [1] Z. Kolarik, E. V. Renard. *Platinum Met. Rev.* **2003**, *47*, 74–87.
- [2] Z. Kolarik, E. V. Renard. *Platinum Met. Rev.* **2003**, *47*, 123–131.
- [3] B. Harrison, N. Logan. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1972**, 1587–1589.
- [4] B. Harrison, N. Logan, J. B. Raynor. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 202–203.
- [5] M. S. Wickleder, F. Gerlach, S. Gagelmann, J. Bruns, M. Fenske, K. Al-Shamery. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2199–2203.
- [6] H. G. Scott. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1979**, *B35*, 3014–3015.
- [7] D. Kim, M. Kung, A. Kozlova, S. Yuan, H. Kung. *Catal. Lett.* **2004**, *98*, 11–15.
- [8] J. Dawody, I. Tönnies, E. Fridell, M. Skoglundh. *Top. Catal.* **2007**, *42–43*, 183–187.
- [9] B. M. Reddy, K. N. Rao, G. K. Reddy. *Catal. Lett.* **2009**, *131*, 328–336.
- [10] H. Ohtsuka. *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 413–419.
- [11] P. Piermartini, T. Schuhmann, P. Pfeifer, G. Schaub. *Top. Catal.* **2011**, *54*, 967–976.
- [12] R. M. Ravenelle, J. R. Copeland, A. H. Pelt, J. C. Crittenden, C. Sievers. *Top. Catal.* **2012**, *55*, 62–174.
- [13] A. J. Foster, P. T. M. Do, R. F. Lobo. *Top. Catal.* **2012**, *55*, 118–128.
- [14] D. Dou, D.-J. Liu, W. B. Williamson, K. C. Kharas, H. Robota. *J. Appl. Cat.* **2001**, *30*, 11–24.
- [15] I. E. Beck, V. V. Kriventsov, M. A. Fedotov, V. I. Bukhtiyarov. *Nucl. Instrum. Methods A* **2009**, *603*, 182–184.
- [16] I. E. Beck, V. V. Kriventsov, D. P. Ivanov, V. I. Zaikovskiy, V. I. Bukhtiyarov. *Nucl. Instrum. Methods A* **2009**, *603*, 108–110.
- [17] A. V. Belyaev, M. A. Fedotov, S. N. Vorobieva. *Russ. J. Coord. Chem.* **2011**, *37*, 281–287.
- [18] A. B. Venediktov, S. V. Korenev, D. B. Vasilchenko, V. Zadesenets, E. Y. Filatov, S. N. Mamonov, L. V. Ivanova, N. G. Prudnikova, E. Y. Semitut. *Russ. J. Appl. Chem.* **2012**, *85*, 995–1002.
- [19] D. B. Vasilchenko, S. Tkachev, I. Baidina, S. Korenev. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 10532–10541.
- [20] A. C. Tsipis, I. N. Karapetsas. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 5409–5426.
- [21] A. C. Tsipis, I. N. Karapetsas. *J. Coord. Chem.* **2015**. doi:http://dx.doi.org/10.1080/00958972.2015.1083095.
- [22] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels,

- O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision B.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
- [23] M. Ernzerhof, G. E. Scuseria. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 5029.
- [24] C. Adamo, V. Barone. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *274*, 242.
- [25] C. Adamo, V. Barone. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6160.
- [26] C. Adamo, G. E. Scuseria, V. Barone. *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 2889.
- [27] C. Adamo, V. Barone. *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *105*, 169.
- [28] V. Vetere, C. Adamo, P. Maldivi. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *325*, 99.
- [29] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865.
- [30] D. A. Pantazis, X.-Y. Chen, C. R. Landis, F. Neese. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 908.
- [31] EMSL basis set exchange, <https://bse.pnl.gov/bse/portal>, accessed 08-01-2013.
- [32] D. Paschoal, B. L. Marcial, J. F. Lopes, W. B. De Almeida, H. F. Dos Santos. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 2292–2302.
- [33] D. A. Pantazis, personal communication, 2015.
- [34] O. Matsuoka, S. Huzinaga. *Chem. Phys. Lett.* **1987**, *140*, 567.
- [35] E. V. R. de Castro, F. E. Jorge. *J. Chem. Phys.* **2009**, *108*, 5225–5229.
- [36] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3093.
- [37] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396.
- [38] R. Ditchfield. *Mol. Phys.* **1974**, *27*, 789.
- [39] J. Gauss. *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 3629.
- [40] R. K. Harris, E. D. Becker, S. M. Cabral de Menezes, R. Goodfellow, P. Granger. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1795–1818.
- [41] E. R. Malinowski. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4701–4701.
- [42] V. P. Tarasov, V. L. Privalov, Y. A. Buslaev. *Mol. Phys.* **1978**, *35*, 1047–1055.

Supporting Information

Additional supporting information may be found in the online version of this article at the publisher's web site.

SPI	Journal Code	Article ID	Dispatch: 17.09.16	CE: Suzette Garcia
	M R C	4 5 2 3	No. of Pages: 10	ME:

Research article

MRC

Received: 28 June 2016

Revised: 3 September 2016

Accepted: 5 September 2016

Published online in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com) DOI 10.1002/mrc.4523

Prediction of ^{195}Pt NMR of photoactivable diazido- and azine-Pt(IV) anticancer agents by DFT computational protocols

ATHANASSIOS C. TSIPIS* and IOANNIS N. KARAPETSAKIS

ABSTRACT ^{195}Pt NMR chemical shifts for a series of large-sized photoactivable anticancer diazido-Pt(IV), homopiperazine-Pt(IV) and multifunctional azine-Pt(IV) complexes hardly to be probed experimentally and by sophisticated four-component and two-component relativistic calculations are predicted with high accuracy by density functional theory computational protocols. The calculated ^{195}Pt NMR chemical shifts constitute a crucial descriptor for making highly predictive one-parameter quantitative structure activity relationships models that help in designing photoactivable Pt(IV)-based antitumor agents with high cytotoxicity and selectivity. Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

Keywords: ^{195}Pt NMR; DFT; QSAR; photoactivable anticancer diazido-Pt(IV) complexes; photoactivable anticancer azine-Pt(IV) complexes

Introduction

Diverse series of photoactivable diazido-Pt(IV) complexes with general formulae $\text{Pt}(\text{OH})_2(\text{N}_3)_2(\text{L})(\text{L}')(\text{L}'')$ ($\text{L}' = \text{L}'' = \text{NH}_3$, pyridine (py); $\text{L}' = \text{NH}_3$, $\text{L}'' =$ alkyl or aryl amine; $\text{L}' = \text{MeNH}_2$, $\text{L}'' =$ py or thiazole (tz)), $\text{Pt}(\text{OH})_2(\text{N}_3)_2(\text{L})(\text{L}')(\text{L}'')$ ($\text{L}' = \text{L}'' = \text{NH}_3$, py; $\text{L}' = \text{NH}_3$, $\text{L}'' =$ alkyl or aryl amine; $\text{L}' = \text{MeNH}_2$, $\text{L}'' =$ py or tz) and $\text{Pt}(\text{OAc})_2(\text{N}_3)_2(\text{L}-\text{L}')$ ($\text{L}-\text{L}' =$ bipyridine (bipy) or phenanthroline (phen)) that are potently cytotoxic towards a number of cancer cell lines were developed by the Peter Sadler research group.^{11–101} Although various physical methods have been used to elucidate the electronic structure of the diazido-Pt(IV) complexes, NMR presented particular hurdles to probe owing to the low NMR receptivity of the nuclei and low solubility of many of the complexes of interest. Farrer *et al.*¹¹¹ using the anti-ringing pulse sequences provided the first ^{14}N and ^{15}N NMR data along with ^{195}Pt chemical shifts and one-bond and three-bond $J(^{15}\text{N}, ^{195}\text{Pt})$ couplings for azido and am(m)ine ligands of the diazido-Pt(IV) complexes. Later, Sutter and Autschbach¹² studied the ^{195}Pt , ^{14}N and ^{15}N NMR for five diazido-Pt(IV) complexes employing relativistic density functional theory (DFT) calculations. However, high mean absolute percentage deviations of 60–66% and absolute error bars of 512–636 ppm of the calculated from the experimental values are observed for the $\text{Pt}(\text{N}_3)_2(\text{OH})_2(\text{L})(\text{L}')(\text{L}'')$ ($\text{L}' = \text{L}'' = \text{NH}_3$ or py; $\text{L}' = \text{NH}_3$, $\text{L}'' =$ py) complexes. The authors stated that systematic improvements of calculated ^{195}Pt NMR chemical shifts towards error bars that are reliably below 100 ppm would likely require a high-level correlated wave function approach within an all-electron relativistic framework, which is presently out of reach. The large absolute error bars observed could be attributed to the fact that the relativistic DFT calculations of the ^{195}Pt NMR chemical shifts of the $\text{Pt}(\text{N}_3)_2(\text{OH})_2(\text{L})(\text{L}')(\text{L}'')$ complexes were performed on geometries optimized at a non-relativistic level of DFT. In all pioneering works^{113–15} reporting on the strong contribution of the relativistic and spin orbit effects on the σ^{50} ^{195}Pt magnetic shielding tensor elements of platinum coordination compounds, a quantitative agreement with experiment is not yet achieved

probably owing to the sensitivity of the ^{195}Pt NMR chemical shifts to many other factors, such as small structural changes on the coordination sphere enforced by solvation (solvent effects), the second coordination shell (counter-ion effects), temperature, conformational changes, correlation and basis set effects. Some of these have a stronger effect on the calculated ^{195}Pt NMR chemical shifts than the relativistic and spin-orbit (SO) effects. It is well established that relativistic and spin orbit effects strongly contribute to computed σ^{50} ^{195}Pt magnetic shielding tensor elements of Pt(II) and Pt(IV) coordination compounds, but this contribution is effectively canceled in the computed δ ^{195}Pt chemical shifts with respect to the reference standards, because the relativistic corrections are expected to be similar in the complexes and the reference standards. Very recently, Jankowska *et al.*¹¹⁶ studying systematically the importance of relativistic effects for the noble gas nuclear shielding and the He₂-Xe₂ noble gas dimers chemical shifts showed that for the chemical shifts of the noble gas dimers, the relativistic corrections almost cancel.

To overcome the sensitivity problems in the determination of the ^{195}Pt and ^{15}N NMR chemical shifts, Gudat *et al.*¹¹⁷ applied the ^1H -detected inverse spectroscopy on a series of mono- and dinuclear azine-Pt(IV) complexes with general formulae $[\text{PtXMe}_3(\text{L})]$ and $[\text{PtXMe}_3(\mu\text{-bpym})\text{PtMe}_3]$, ($\text{L} = \text{abpy} = (\text{E}-1,2\text{-di}(\text{pyridin-2-yl})\text{diazene}$; $\text{bptz} = 3,6\text{-di}(\text{pyridin-2-yl})\text{-1,2,4,5-tetrazine}$; $\text{bpym} = 2'\text{-bipyrimidine}$). The inverse technique permitted the detection of tiny $^1J(\text{Pt}, \text{H})$ and $^5J(\text{Pt}, \text{H})$ long-range couplings and the acquisition of ^{15}N NMR data in natural isotopic abundance via $^1J(\text{N}, \text{H})$ intra-ligand and inter-ligand couplings.

* Correspondence to: Athanassios C. Tsipis, Laboratory of Inorganic and General Chemistry, Department of Chemistry, University of Ioannina, 451 10 Ioannina, Greece, E-mail: atsipis@uoi.gr

Laboratory of Inorganic and General Chemistry, Department of Chemistry, University of Ioannina, Ioannina, Greece

Considering that accurate four-component and two-component [in the form of zeroth-order regular approximation (ZORA), either in its scalar or SO version] relativistic calculations of large molecular systems with biological interest are not an easy task, we thought it would be advisable to quest for simpler computational protocols based on DFT methods capable to predict accurate $\delta^{195}\text{Pt}$ NMR chemical shifts of platinum coordination compounds in order to provide (i) accurate $\delta^{195}\text{Pt}$ NMR chemical shifts for platinum complexes that are difficult (practically impossible) to determine experimentally and (ii) a one-parameter quantitative structure activity relationships (QSAR) models to predict the cytotoxicity of Pt(IV)-based antitumor agents and help in designing new Pt(IV)-based antitumor agents with high cytotoxicity and selectivity. Herein, we assessed the performance of the previously developed and successfully applied^[18–20] GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)uBS(E) (BS = 6-31+G(d) or 6-31G(d,p); E = main group element) computational protocols combined with either the polarizable continuum model (PCM) solvation model or the universal continuum solvation model (SMD) for aqueous solutions in the calculation of the ^{195}Pt NMR chemical shifts of photoactivable anticancer diazido- and azine-platinum(IV) complexes. The one-parameter IC_{50} vs $\delta^{195}\text{Pt}$ QSAR models for the homogeneous sets of the photoactivable diazido-Pt(IV) and azine-Pt(IV) complexes are also presented herein.

Computational details

All calculations were performed using the Gaussian09 program suite.^[21] The geometries of all stationary points were fully optimized, without symmetry constraints, employing the 1999 hybrid functional of Perdew, Burke and Ernzerhof^[22–28] (denoted as PBE0) as implemented in the Gaussian09 program suite. For the geometry optimizations, we used the segmented all-electron relativistically contracted (SARC)-ZORA basis set^[29,30] for the Pt atom, and the 6-31+G(d) or 6-31G(d,p) basis set for all other main group elements, E, was tested. The selection of these basis sets for the E elements was based on the recently reported work on the role of the basis set in the prediction of the structure and reactivity of cisplatin by Dos Santos and co-workers.^[31] On the other hand, the SARC basis set is a family of segmented all-electron relativistically contracted basis sets for use in conjunction with the Douglas-Kroll Hamiltonian and ZORA scalar relativistic Hamiltonians.^[29,30] Although apparently it seems to be a theoretical inconsistency in the use of the SARC-ZORA basis sets for non-relativistic calculations, the fact that the SARC-ZORA basis sets are optimized for the ZORA Hamiltonian does not mean that they 'must' be used with the ZORA Hamiltonian. They are fairly big all-electron basis sets that are flexible enough by construction to be of general use. As a matter of fact, they are probably even bigger than necessary when used in non-relativistic calculations.^[32] Moreover, it should be noticed that, despite the importance of relativistic effects for the heavy atoms, orbital exponents optimized through the well-tempered scheme for non-relativistic calculations can be carried over to relativistic calculations to produce wave functions close to the relativistic HF limit.^[33,34] Hereafter, the method used in DFT calculations is abbreviated as PBE0/SARC-ZORA(Pt)uBS(E) (BS = 6-31+G(d) or 6-31G(d,p)). All stationary points have been identified as minima. Solvent effects were accounted for by means of the PCM using the integral equation formalism variant being the default self-consistent reaction field method^[35] and the universal continuum solvation model based on solute electron density called SMD.^[36] Magnetic shielding tensors have been computed with the gage-

including atomic orbitals (GIAO) DFT method^[37,38] as implemented in the Gaussian09 series of programs. To be consistent with the experimental data available, we report ^{195}Pt NMR chemical shifts with respect to $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ (sol) or $\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$ (sol) (sol = solution) reference compounds, using the chemical shift definition,^[39] $\delta = (\sigma_{\text{ref}} - \sigma) / (1 - \sigma_{\text{ref}})$ in its approximate form $\delta \approx (\sigma_{\text{ref}} - \sigma)$. Shielding constants and chemical shifts are given in part per million.

Results and discussion

Solvent and counteraction effects on the σ^{iso} ^{195}Pt magnetic shielding tensor elements of M_2PtCl_6 (M = Na, K, or NH_4) reference compounds

Taking into account that structural effects combined with the presence of solvent influence significantly the ^{195}Pt NMR parameters,^[36–38] first we optimized the structures of the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ and M_2PtCl_6 (M = Na, K or NH_4) reference compounds in solutions (aqueous, DMSO, DMF and benzene) employing the PCM and SMD solvation models. The isotropic shielding tensor elements, σ^{iso} ^{195}Pt , of the reference compounds calculated by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)uBS(E)/PCM or SMD (BS = 6-31+G(d) or 6-31G(d,p)) computational protocols are given in Table 1.

The calculated σ^{iso} ^{195}Pt magnetic shielding for the $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, K_2PtCl_6 , Na_2PtCl_6 and $(\text{NH}_4)_2\text{PtCl}_6$ reference standards are sensitive to solvent effects. Excellent second-order polynomial relationships between the σ^{iso} ^{195}Pt magnetic shielding and the dielectric constant of the four solvents (water, DMSO, DMF and benzene) are obtained. Plots of σ^{iso} ^{195}Pt magnetic shielding versus ϵ (solvent) correlations are shown in the electronic supporting information (Figure S1). Noteworthy, the increase of the dielectric constant of the solvent causes a shielding effect on the σ^{iso} ^{195}Pt magnetic shielding for the anionic $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ reference compound but a

Table 1. σ^{iso} ^{195}Pt magnetic shielding tensor elements (in part per million) for the anionic $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ and neutral M_2PtCl_6 (M = Na, K, NH_4) reference compounds calculated by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)uBS(E)/PCM or SMD (BS(E) = 6-31+G(d) or 6-31G(d,p); E = main group elements) computational protocols

Compound	Solvent	σ^{iso} ^{195}Pt	
		PCM	SMD
$[\text{PtCl}_6]^{2-}$	Water	−1280 (−1628) ^a	−1290 (−1670)
	DMSO	−1264 (−1650)	−1330 (−1723)
	DMF	−1273 (−1600)	−1338 (−1712)
Na_2PtCl_6	Water	−1038 (−1153)	−949 (−1024)
	DMSO	−1040 (−1126)	−968 (−1041)
	DMF	−1033 (−1124)	−974 (−1057)
K_2PtCl_6	Water	−1127 (−1224)	−1071 (−1153)
	DMSO	−1131 (−1223)	−1105 (−1182)
	DMF	−1128 (−1222)	−1095 (−1172)
$(\text{NH}_4)_2\text{PtCl}_6$	Water	−1080 (−1149)	−1068 (−1128)
	DMSO	−1119 (−1327)	−1181 (−1415)
	DMF	−1119 (−1326)	−1203 (−1440)
	Benzene	−1069 (−1276)	−1106 (−1319)

^aFigures in parentheses are the σ^{iso} ^{195}Pt values obtained using the 6-31G(d,p) basis set for the E elements.

deshielding effect for the neutral K₂PtCl₆, Na₂PtCl₆ and [NH₄]₂PtCl₆ reference compounds.

The solvation model used affects also significantly the computed σ^{iso} ¹⁹⁵Pt magnetic shielding. In effect, for the [PtCl₆]²⁻ and [NH₄]₂PtCl₆ reference compounds, downfield shifts are observed in the range of -10 to -112 and -62 to -118 ppm, respectively. In contrast for the Na₂PtCl₆ and K₂PtCl₆ reference compounds, upfield shifts are observed in the range of 59 to 129 and 26 to 71 ppm, respectively.

Appreciable upfield shifts of the computed σ^{iso} ¹⁹⁵Pt magnetic shielding tensors are also observed for all reference compounds with respect to the basis sets used for the main group elements E on going from the 6-31+G(d) to 6-31G(d,p) basis sets. For example, a downfield shift of -348 to -512 ppm is observed for the anionic [PtCl₆]²⁻ complex on going from the 6-31+G(d) to 6-31G(d,p) basis sets in aqueous solution, while for the DMSO, DMF and benzene solutions, the downfield shifts observed are found in the ranges of -386 to -393, -327 to -374 and -61 to -99 ppm, respectively.

Analogous downfield shifts are observed for the [NH₄]₂PtCl₆ reference, while the downfield shifts observed for the Na₂PtCl₆ and K₂PtCl₆ reference compounds are smaller and amounted to -12 up to -97 ppm. Generally, the higher downfield shifts are observed for the polar aqueous solutions and the lower ones for the non-polar benzene solutions.

Finally, the solvent has the smaller effect on the computed σ^{iso} ¹⁹⁵Pt magnetic shielding for all reference compounds under study. Generally, an upfield shift of 1 up to 48 ppm is observed for the aqueous, DMSO and DMF solutions, but higher downfield shifts of -47 up to -139 ppm are observed for the benzene solutions.

¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts of photoactivable anticancer diazido-Pt(IV) complexes in aqueous solutions

Photoactivable diazido-Pt(IV) complexes represent an interesting class of potential anticancer agents that can be selectively activated by light and kill cells by a mechanism different to the anticancer

Table 2. ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts (in part per million) for selected photoactive Pt(IV) diazido antitumor agents referenced to K₂[PtCl₆], absolute error bars (in part per million) calculated by the non-relativistic GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)-BS(E)/PCM (BS = 6-31+G(d) or 6-31G(d,p)) (figures in parentheses; E = main group element) computational protocol in aqueous solutions along with the experimental and predicted IC₅₀ (μM)(A2780/UVA) values

Compound	$\delta_{\text{NR}}^{\text{195Pt}}$	$\delta_{\text{SO}}^{\text{195Pt}}$ ^a	$\delta_{\text{exptl}}^{\text{195Pt}}$ ^b	Absolute error bars		IC ₅₀ (μM)(A2780/UVA)	
				NR	SO	Expt ^c	Predicted ^d
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃) ₂]	922 (856)	345.8	858	64 (2)	512.2		3.5 (4.3)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(py)]	865 (737)	306.4	913	48 (176)	606.6	3.1	2.6 (2.8)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₂ Me)(py)]	796 (659)		888.7	93 (230)		2.0	1.4 (1.8)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (Py) ₂]	845 (617)	346.5	942	97 (325)	595.5	1.1	2.2 (1.3)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(NH ₂ Me)]	860 (746)						2.5 (2.9)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(pip)]	946 (857)		919	27 (62)			3.9 (4.4)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(4-nitro-py)]	808 (694)		857.7	50 (164)			1.6 (2.3)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(2-pic)]	1231 (1114)						8.7 (7.7)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(2-Cl-py)]	1294 (1171)						9.8 (8.4)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(2-SH-py)]	1234 (1096)						8.8 (7.4)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(cha)]	931 (840)						3.7 (4.1)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(aziridine)]	842 (746)						2.2 (2.9)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(pyrrolidine)]	924 (834)						3.6 (4.1)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(tz)]	1005 (926)					5.5	4.9 (5.3)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₂ Me)(tz)]	950 (819)		906.7	43 (88)		3.5	4.0 (3.9)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(2-pyrimidinamine)]	1163 (1018)						7.6 (6.4)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃)(2-thiazolamine)]	1350 (1221)						10.8 (9.1)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₂ Me) ₂]	863 (745)						2.5 (2.9)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (cha) ₂]	976 (885)						4.4 (4.7)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (pip) ₂]	981 (848)						4.5 (4.2)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (pyrrolidine) ₂]	914 (792)						3.4 (3.5)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (aziridine) ₂]	746 (569)						0.6 (0.6)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (2-pyrimidinamine) ₂]	1446 (1215)						12.4 (9.0)
ttt-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (2-thiazolamine) ₂]	1646 (1572)						15.8 (13.6)
ct-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (en)]	823 (770)						1.9 (3.2)
ct-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (o-C ₆ H ₄ (NH ₂) ₂)]	904 (811)						3.2 (3.8)
ct-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (bipy)]	986 (896)						4.6 (4.9)
ctc-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃) ₂]	985 (957)	407.2					4.6 (5.7)
ct-[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₂ Me) ₂]	909 (871)						3.3 (4.5)
Average				60 (150)	571		

^a $\delta_{\text{SO}}^{\text{195Pt}}$ chemical shifts were obtained by all-electron relativistic zeroth-order regular approximation (ZORA) in its spin-orbit two-component form augmented with the conductor-like screening model solvation model (taken from Ref. [12]).

^bExperimental values taken from Ref. [11] referenced to [PtCl₆]²⁻.

^cTaken from Ref. [10].

^dPredicted IC₅₀ values by the linear relationship.

1 drug cisplatin.^[40] Recently, DFT and time-dependent DFT calculations were carried out to help understand the photochemistry of cytotoxic diazido-Pt^{IV} complexes.^[41–43] These theoretical methods have been used to predict with good accuracy the UV/vis electronic absorption spectra of the diazido-Pt^{IV} complexes. The lack of experimental data for the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts of most of the photoactivable diazido-Pt^{IV} complexes studied so far prompt us to assess the performance of the previously developed^[18–20] simple non-relativistic (NR) GIAO–PBE0/SARC–ZORA(Pt)∪BS(E)/PCM (BS = 6-31+G(d) or 6-31G(d,p)) computational protocols in the calculation of the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts for a series of photoactivable diazido-Pt^{IV} complexes (Table 2). In Table 2, we also included the δ_{SO} ¹⁹⁵Pt chemical shifts obtained by all electron relativistic ZORA in its SO two-component form augmented with the conductor-like screening solvation model,^[12] as well as the experimental data available for a few of the cytotoxic diazido-Pt^{IV} complexes.^[11] The σ_{iso} ¹⁹⁵Pt isotropic magnetic shielding tensor elements; their principal components σ_{XX} , σ_{YY} and σ_{ZZ} ; shielding anisotropy (SA); and span of the tensor for the series of photoactivable diazido-Pt^{IV} complexes under study calculated by GIAO–PBE0/SARC–ZORA(Pt)∪6-31+G(d)(E)/PCM (E = main group element) computational protocol in aqueous solution are given in the electronic supporting information (Table S1). It should be noticed that anisotropy values given in Table S1 are those resulted from the calculations by the Gaussian09 series of programs, but it is not clear which convention was used. Therefore, we calculated the span of the tensor (Table S1), and these results will be discussed hereafter.

22 It can be seen that the GIAO–PBE0/SARC–ZORA(Pt)∪6-31+G(d)(E)/PCM computational protocol reproduces with high accuracy the experimentally determined ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts for all complexes where experimental data are available, and the estimated absolute error bars range from 27 up to 97 ppm. Acceptable results are also obtained by the GIAO–PBE0/SARC–ZORA(Pt)∪6-31G(d,p)(E)/PCM computational protocol with the estimated absolute error bars found in the range of 2–325 ppm. Surprisingly, the δ_{SO} ¹⁹⁵Pt chemical shifts obtained by all-electron relativistic ZORA in its SO two-component form augmented with the conductor-like screening model solvation model differ significantly from the experimental data, because the absolute error bars are relatively high and amounted to 512.2, 606.6 and 595.5 ppm (average 571 ppm) for the *ttt*-[Pt(N₃)₂(OH)₂(NH₃)₂], *ttt*-[Pt(N₃)₂(OH)₂(NH₃)(py)] and *ttt*-[Pt(N₃)₂(OH)₂(Py)₂] complexes, respectively. It can be concluded that the δ_{NR} ¹⁹⁵Pt chemical shifts of the remaining diazido-Pt^{IV} complexes given in Table 2 calculated by the GIAO–PBE0/SARC–ZORA(Pt)∪6-31+G(d)(E)/PCM computational protocol could be considered as the most accurate ones.

48 The calculated isotropic magnetic shielding tensor elements, σ_{iso} ¹⁹⁵Pt, range from –1923 ppm in *ttt*-[Pt(N₃)₂(OH)₂(NH₂Me)(py)] to –2773 ppm in *ttt*-[Pt(N₃)₂(OH)₂(2-thiazolamine)₂] complexes. The *ttt*-[Pt(N₃)₂(OH)₂(NH₂Me)(py)] and *ttt*-[Pt(N₃)₂(OH)₂(2-thiazolamine)₂] complexes exhibit span values of 312 and 1030 ppm, respectively. Considering that the relaxation by SA is usually the most effective relaxation mechanism for ¹⁹⁵Pt, it is not surprising why experimental δ_{exptl} ¹⁹⁵Pt chemical shifts were available for diazido-Pt(IV) complexes with the lower span values, because the increase of relaxation rates of the ¹⁹⁵Pt nuclei results in broadening of the ¹⁹⁵Pt satellites.

59 The optimized geometries of the diazido-Pt(IV) complexes calculated by the GIAO–PBE0/SARC–ZORA(Pt)∪6-31+G(d)(E)/PCM computational protocol are given in the electronic supporting information (Figures S2–S4). The estimated Pt–N₃ bond distances in

66 the aqueous solution structures of the *ttt*-[Pt(OH)₂(N₃)₂(L')(L'')] complexes are found in the range of 2.109–2.118 Å being, as expected, slightly elongated with respect to the Pt–N₃ bond distances of the solid state structures (ranging from 2.028 to 2.055 Å),^[24,51] but are very close to the Pt–N₃ bond distances of 2.105 and 2.137 Å found for the (Ph₄P)₂[Pt(N₃)₆] and (Ph₄As)₂[Pt(N₃)₆] complexes, respectively.^[44] The estimated Pt–OH bond distances in the aqueous solution structures of the *ttt*-[Pt(OH)₂(N₃)₂(L')(L'')] complexes are found in the range of 2.037–2.068 Å, slightly elongated with respect to the Pt–OH bond distances of the solid state structures (1.998–2.015 Å).^[24,51] On the other hand, the estimated Pt–N₃ bond distances in the aqueous solution structures of the *ctc*-[Pt(OH)₂(N₃)₂(L')(L'')] complexes are found in the range of 2.074–2.086 Å (experimental values 2.033–2.040 Å).^[11]

81 It is widely accepted that photoactivable Pt(IV) anticancer prodrugs exert their anticancer activity after Pt(IV) → Pt(II) reduction affording Pt(II) metabolites that eventually react with DNA as the main target. In this context, the electron density distribution on the Pt(IV) metal center should be expected to be the 'pharmacophore' because it strongly influences the reduction potential of the prodrugs and the kinetics and thermodynamics of the reaction of the Pt(II) metabolites with DNA. With this in mind, we thought that a good descriptor of the electron density distribution on the Pt(IV) metal centers should be the ¹⁹⁵Pt chemical shifts. Along this line, we used the ¹⁹⁵Pt NMR parameters for the development of the one-parameter QSAR model for the series of the

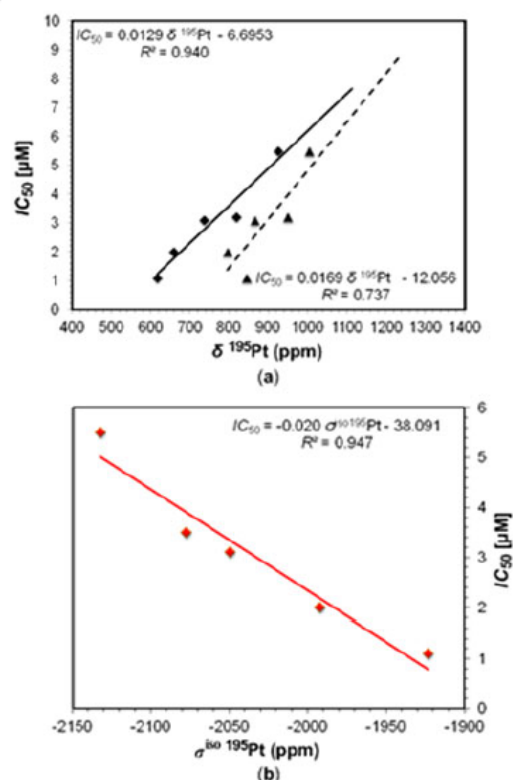


Figure 1. ■■■

1 diazido-Pt(IV) photoactivable anticancer drugs. Indeed, excellent
 2 **F1** linear relationships shown in Fig. 1 are obtained for the IC_{50} versus
 3 $\delta^{195}\text{Pt}$ and IC_{50} versus $\sigma^{195}\text{Pt}$ correlations.

4 Interestingly, an upfield shift of the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts (in-
 5 creasing shielding) in the antiproliferative Pt(IV) complexes under
 6 consideration results in lower IC_{50} values, hence the increase of
 7 their cytotoxicity. According to the linear relationships shown in
 8 Fig. 1, we predict the IC_{50} values for all diazido Pt(IV) antitumor
 9 agents given in Table 2. Noteworthy, the highest possible cytotoxi-
 10 city (lowest IC_{50} value of 0.6 μM) exhibits the $\text{ttr}[\text{Pt}(\text{N}_3)_2(\text{OH})_2(\text{aziridine})_2]$ complex, which has the lowest ¹⁹⁵Pt
 11 NMR chemical shifts (746 and 569 ppm when using the 6-31+G(d)
 12 and 6-31G(d,p) for the main group elements, respectively).

13 Among the principal σ_{XX} , σ_{YY} and σ_{ZZ} components of the mag-
 14 netic shielding tensor elements, only σ_{ZZ} that is related with the
 15 *trans*-amine ligands is weakly correlated with IC_{50} ($IC_{50} = -0.0191$;
 16 $\sigma_{ZZ} = -38.718$; $R^2 = 0.632$). In contrast, the span does not give an ac-
 17 ceptable linear correlation with IC_{50} . It should be stressed that the
 18 nature of the *trans*-amine ligands strongly influences the electron
 19 density distribution on the Pt(IV) metal center. In effect, the ¹⁹⁵Pt
 20 chemical shifts of diazido-Pt(IV) complexes bearing acyclic and cyc-
 21 lic carrier Am ligands with high pK_a values are correlated with
 22 the pK_a of the carrier Am ligands (Fig. 2). The pK_a values of the
 23 amines are given in the supporting information (Table S2). Notice
 24 that the $\text{ttr}[\text{Pt}(\text{OH})_2(\text{N}_3)_2(\text{NH}_2)(\text{L})]$ (L = py, 4-nitro-py, 2-pic, aziridine,
 25 tz and 2-thiazolamine) are outliers, but the reasons for this
 26 deviation are unknown at present.

27 It is important to be noticed that the linear correlation of the pK_a
 28 of the carrier Am ligands with the $R(\text{Pt}-\text{NH}_3)$ bond length in *trans*
 29 position to the Am ligand in the octahedral
 30 **F2** $\text{ttr}[\text{Pt}(\text{OH})_2(\text{N}_3)_2(\text{Am})(\text{NH}_3)]$ complexes (Fig. 3) reflects nicely the
 31 *trans* influence of the Am ligands.

F3 ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts of $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ (n = 1-6) complexes in aqueous solutions

32 We further test and validate the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)uBS(E)/
 33 PCM (BS = 6-31+G(d) or 6-31G(d,p)) computational protocols by cal-
 34 culating the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts of a series of octahedral
 35 $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ (n = 1-6) complexes for which experimental data
 36 are available.⁴⁴ The estimated $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts of the
 37 $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ complexes in aqueous solution are given in
 38 Table 3, while the $\sigma^{195}\text{Pt}$ isotropic magnetic shielding tensor ele-
 39 ments; their principal components σ_{XX} , σ_{YY} and σ_{ZZ} anisotropy; and
 40 span of the tensor for the $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ (n = 1-6) complexes cal-
 41 culated by GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)u6-31G(d,p)(E)/PCM (E = main
 42 group element) computational protocol in aqueous solution are
 43 given in the electronic supporting information (Table S3).

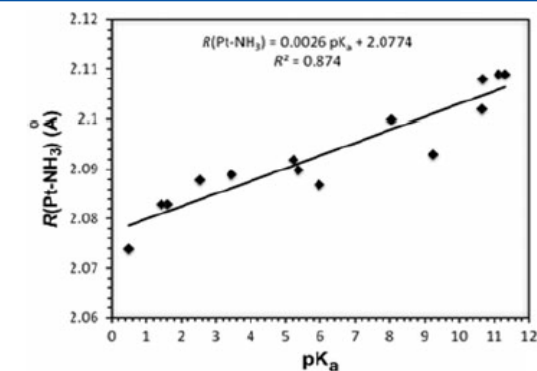


Figure 3. ■■■

Table 3. ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts (in part per million) for the $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ (n = 0-6) complexes referenced to $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ calculated by the non-relativistic GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)u6-31+G(d)(E) or 6-31G(d,p)(E) (figures in parentheses) protocols in aqueous solution augmented with the PCM solvation model along with experimental values available

Compound	$\delta_{\text{NR}}^{195}\text{Pt}$	$\delta_{\text{exp}}^{195}\text{Pt}^a$	Absolute error bars
$[\text{Pt}(\text{N}_3)_6]^{2-}$	455 (53)	301	154 (248)
$[\text{Pt}(\text{N}_3)_5\text{Cl}]^{2-}$	407 (80)	207	200 (127)
$[\text{trans-Pt}(\text{N}_3)_4\text{Cl}_2]^{2-}$	309 (101)	146	163 (45)
$[\text{cis-Pt}(\text{N}_3)_4\text{Cl}_2]^{2-}$	331 (81)	119	212 (38)
$[\text{mer-Pt}(\text{N}_3)_3\text{Cl}_3]^{2-}$	239 (104)	104	135 (0)
$[\text{fac-Pt}(\text{N}_3)_3\text{Cl}_3]^{2-}$	269 (71)	65	203 (6)
$[\text{trans-Pt}(\text{N}_3)_2\text{Cl}_4]^{2-}$	156 (53)	62	94 (9)
$[\text{cis-Pt}(\text{N}_3)_2\text{Cl}_4]^{2-}$	204 (92)	23	181 (69)
$[\text{Pt}(\text{N}_3)\text{Cl}_5]^{2-}$	92 (36)	6	86 (30)
Average			159 (64)

^aTaken from Ref. [44].

group element) computational protocol in aqueous solution are
 given in the electronic supporting information (Table S3).

An inspection of the calculated $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ and experimental
 $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ chemical shifts given in Table 3 reveals that the
 PBE0/SARC-ZORA(Pt)u6-31G(d,p)(E)/PCM computational protocol
 is the best performer for the evaluation of the $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts

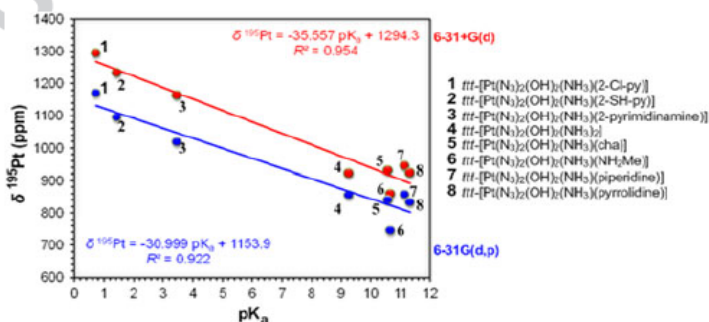


Figure 2. ■■■

of the anionic $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ ($n = 0-6$) complexes. The estimated absolute error bars (excluding from the calculations the $[\text{Pt}(\text{N}_3)_6]^{2-}$ and $[\text{Pt}(\text{N}_3)_5\text{Cl}]^{2-}$ complexes) range from 3 up to 69 ppm, with the mean absolute error bar being 28 ppm. Surprisingly, the PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31+G(d)(N,O,H)/PCM computational protocol is not a good performer, because the estimated absolute error bars range from 86 up to 212 ppm with the mean absolute error bar being around 153 ppm. Notice the high sensitivity of the calculated $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts to the basis set used for the main group elements (6-31G(d,p) or 6-31+G(d)).

The calculated isotropic magnetic shielding tensor elements, $\sigma_{\text{iso}}^{195\text{Pt}}$, range from -1664 ppm in $[\text{Pt}(\text{N}_3)\text{Cl}_5]^{2-}$ to -1732 ppm in *mer*- $[\text{Pt}(\text{N}_3)_3\text{Cl}_3]^{2-}$ complexes, while SA ranges from 713 ppm in *cis*- $[\text{Pt}(\text{N}_3)_2\text{Cl}_4]^{2-}$ to 2203 ppm in *trans*- $[\text{Pt}(\text{N}_3)_2\text{Cl}_4]^{2-}$ complexes. The span of the tensor ranges from 868 ppm in $[\text{Pt}(\text{N}_3)\text{Cl}_5]^{2-}$ to 2415 ppm in $[\text{Pt}(\text{N}_3)_6]^{2-}$.

The $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ NMR chemical shifts of the $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ ($n = 1-6$) complexes are improved by taking into account the counteraction effects performing calculations on the neutral $(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]$ complexes. The $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts for the neutral $(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]$ complexes calculated by the PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31+G(d,p)(E)/PCM computational protocol are given in the electronic supporting information (Table S2). Noteworthy, the estimated absolute error bars range from 0 up to 237 ppm with the mean absolute error bar being around 97 ppm. In particular, the accuracy increases dramatically for the $(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_6]$ and $(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_5\text{Cl}]$ complexes with the absolute error bars reduced from 154 and 200 ppm to 41 and 163 ppm, respectively.

The optimized geometries of the $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ and $(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]$ ($n = 1-6$) complexes are given in the supporting information (Figures S3 and S4). The Pt-N₃ bond distances in the aqueous solution structures of the $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ and $(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]$ ($n = 1-6$) complexes are found in the ranges of 2.103–2.130 Å and 2.100–2.151 Å, respectively. The Pt-N₃ bond distances in the solid state structures of the $(\text{Ph}_4\text{P})_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_6]$, $(\text{Ph}_4\text{As})_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_6]$, *trans*- $(\text{Ph}_4\text{As})_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]$ and $(\text{Ph}_4\text{As})_2[\text{Pt}(\text{N}_3)\text{Cl}_5]$ complexes are found in the ranges of 2.062–2.137 Å,^[44] 2.045–2.151 Å,^[45] 2.105 Å^[46] and 2.095–2.122 Å,^[44] respectively. The Pt-Cl bond distances in the aqueous solution structures of the $[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]^{2-}$ and $(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]$ ($n = 1-6$) complexes are found in the ranges of 2.402–2.486 Å and 2.402–2.434 Å, respectively. The Pt-Cl bond distances in the solid state structures of the *trans*- $(\text{Ph}_4\text{As})_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]$ and $(\text{Ph}_4\text{As})_2[\text{Pt}(\text{N}_3)\text{Cl}_5]$ complexes are 2.324 Å^[46] and 2.312–2.327 Å,^[44] respectively. The interaction of the ammonium cations with the anionic complexes to form the neutral $(\text{NH}_4)_2[\text{Pt}(\text{N}_3)_n\text{Cl}_{6-n}]$ ($n = 1-6$) complexes via hydrogen bonds causes small structural changes in the coordination sphere of the complexes, which are reflected on the calculated $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts (counteraction effects).

¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts of anticancer Pt(IV) complexes containing homopiperazine ligands in aqueous solutions

We further test and validate the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31+G(d)(E) or 6-31G(d,p)(E) computational protocols by calculating the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts of anticancer Pt(IV) complexes containing homopiperazine ligands.⁴⁷ The calculated $\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts along with experimental $\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ data available and the absolute error bars (in part per million) in aqueous solution are given Table 4, while the $\sigma_{\text{iso}}^{195\text{Pt}}$ isotropic magnetic shielding tensor elements; their principal components σ_{xx} , σ_{yy} and σ_{zz}

Table 4. ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts (in part per million) of anticancer Pt(IV) complexes, containing homopiperazine ligands (referenced to $[\text{PtCl}_6]^{2-}$) calculated by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31+G(d)(E) or 6-31G(d,p)(E) (figures in parentheses) computational protocol in aqueous solutions

Compound ^a	$\delta_{\text{calcd}}^{195\text{Pt}}$	$\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ ^b	Absolute error bars
$[\text{Pt}(\text{Hpip})\text{Cl}_4]$	-124 (-228)	-131 ^c	7 (97)
$[\text{Pt}(\text{mHpip})\text{Cl}_4]$	-104 (-208)	-129 ^c	25 (79)
$[\text{Pt}(\text{dmHpip})\text{Cl}_4]$	-88 (-199)	-130 ^c	42 (69)
<i>ctc</i> - $[\text{Pt}(\text{Hpip})(\text{OH})_2\text{Cl}_2]$	859 (624)	757 ^d	102 (133)
<i>ctc</i> - $[\text{Pt}(\text{Hpip})(\text{OAc})_2\text{Cl}_2]$	1552 (1247)	807 ^e	—
<i>ctc</i> - $[\text{Pt}(\text{mHpip})(\text{OH})_2\text{Cl}_2]$	909 (666)	812 ^d	97 (146)
<i>ctc</i> - $[\text{Pt}(\text{mHpip})(\text{OAc})_2\text{Cl}_2]$	1546 (1227)	880 ^e	—
<i>ctc</i> - $[\text{Pt}(\text{dmHpip})(\text{OH})_2\text{Cl}_2]$	955 (707)	808 ^d	147 (101)
<i>ctc</i> - $[\text{Pt}(\text{dmHpip})(\text{OAc})_2\text{Cl}_2]$	1530 (1186)	880 ^e	—
Average			70 (104)

^aHpip = homopiperazine; mHpip = 1-methylhomopiperazine; dmHpip = 1,4-dimethylhomopiperazine.

^bFrom Ref. [47].

^cRecorded in DMF; referenced to $(\text{NH}_4)_2[\text{PtCl}_6]$.

^dRecorded in water; referenced to $[\text{PtCl}_6]^{2-}$.

^eRecorded in acetone; referenced to $[\text{PtCl}_6]^{2-}$.

anisotropy, and span calculated by GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31+G(d)(E)/PCM (E = main group element) computational protocol in aqueous solution are given in the electronic supporting information (Table S4).

It can be seen that the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31+G(d)(E)/PCM computational protocol reproduces with high accuracy the experimentally determined ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts for all complexes where experimental data are available, and the estimated absolute error bars range from 7 up to 147 ppm (average 70 ppm). Acceptable results are also obtained by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31G(d,p)(E)/PCM computational protocol with the estimated absolute error bars found in the range of 69–146 ppm (average 104 ppm). For the acetato complexes, the experimental values (Table 4) are not correct, because for the analogous *ctc*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{RNH}_2)(\text{OAc})_2\text{Cl}_2]$ ^[48] *ctc*- $[\text{Pt}(\text{en})(\text{OAc})_2\text{Cl}_2]$ ^[49] *ctc*- $[\text{Pt}(1,2\text{-DACH})_2(\text{OAc})_2\text{Cl}_2]$ ^[50] *ctc*- $[\text{Pt}(1,4\text{-DACH})_2(\text{OAc})_2\text{Cl}_2]$ ^[51] and *ctc*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2)_2(\text{OAc})_2\text{Cl}_2]$ (satraplatin)^[52] complexes, the experimental values reported are 1164–1198, 1028, 1022, 1108 and 1198 ppm, respectively. Noteworthy, the calculated ¹⁹⁵Pt NMR chemical shift for the acetato complexes, in particular, those computed by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31G(d,p)(E)/PCM computational protocol, are very close to the aforementioned experimental values.

The calculated isotropic magnetic shielding tensor elements, $\sigma_{\text{iso}}^{195\text{Pt}}$, range from -1001 ppm in $[\text{Pt}(\text{Hpip})\text{Cl}_4]$ to -2832 ppm in *ctc*- $[\text{Pt}(\text{Hpip})_3(\text{OAc})_2\text{Cl}_2]$ complexes, while span ranges from 994 ppm in $[\text{Pt}(\text{Hpip})\text{Cl}_4]$ to 2854 ppm in *ctc*- $[\text{Pt}(\text{dmHpip})_3(\text{OAc})_2\text{Cl}_2]$ complexes.

The optimized geometries of the homopiperazine-Pt(IV) complexes are given in the supporting information (Figure S5). The Pt-N bond distances in the aqueous solution structures are found in the range of 2.133–2.165 Å for the *ctc*- $[\text{Pt}(\text{Hpip})(\text{L})_2\text{Cl}_2]$ (L = Cl, OH, OAc) complexes, 2.122–2.206 Å for the *ctc*- $[\text{Pt}(\text{mHpip})(\text{L})_2\text{Cl}_2]$ complexes and 2.200–2.408 Å for the *ctc*- $[\text{Pt}(\text{dmHpip})(\text{L})_2\text{Cl}_2]$ complexes. The Pt-Cl bond distances are found in the range of 2.282–2.402 Å, while the Pt-OH and Pt-OAc bond distances are 2.047 and 2.066 Å, respectively. Notice that the Pt-OAc bond distances

T4

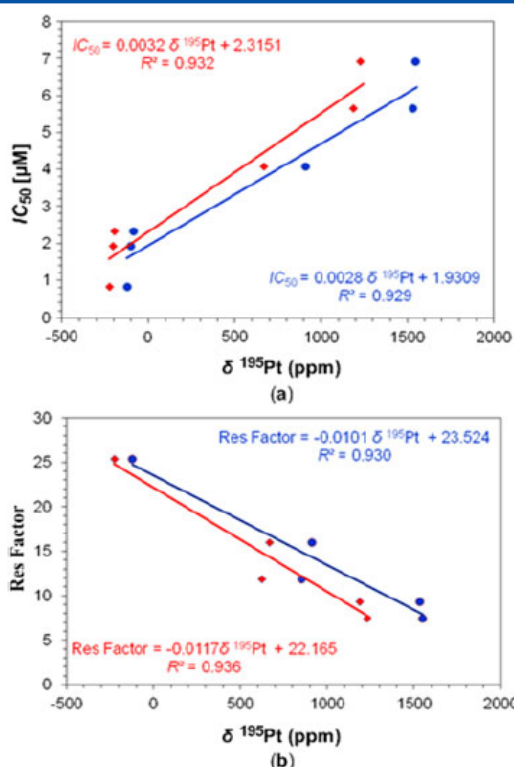


Figure 4. ■■■

in the solid state structures of the *ctc*-[Pt(bipy)(OAc)₂(N₃)₂], *ctc*-[Pt(phen)(OAc)₂(N₃)₂] and *ttt*-[Pt(N₃)₂(OAc)₂(py)₂] complexes are 2.020, 2.001 and 2.007 Å, respectively.⁵

Figure 4 shows good linear relationships for the IC_{50} versus $\delta^{195}\text{Pt}$ and resistance factor (RF) versus $\delta^{195}\text{Pt}$ correlations (IC_{50} against A2780 ovarian tumor cell lines and RF towards cisplatin-resistant cell lines).

Notice that there is an upfield shift of the ^{195}Pt NMR chemical shifts (increasing shielding results in lower IC_{50} values and therefore higher cytotoxicity).

^{195}Pt NMR chemical shifts of anticancer Pt(IV) complexes containing multifunctional azine ligands in DMSO solutions

Next, we calculated the ^{195}Pt chemical shifts of Pt(IV) complexes containing nitrogen-based azobispyridine (abpy), bipyrimidine (bpym) and bispyridyltetrazine (bptz) employing the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)∪6-31+G(d)(E) or 6-31G(d,p)(E) computational protocols. The ^{195}Pt NMR chemical shifts of these complexes were previously determined by Gudat *et al.*^[17] employing the ^1H -detected inverse spectroscopy, which permitted the detection of tiny $^4\text{J}(\text{Pt,H})$ and $^5\text{J}(\text{Pt,H})$ long-range couplings, thus enhancing the sensitivity of the less abundant ^{15}N by using polarization transfer. The calculated $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ chemical shifts along with experimental $\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}$ data available and the absolute error bars (in part per million) in aqueous solution are given in Table 5, while the $\sigma_{\text{iso}}^{195}\text{Pt}$ isotropic magnetic shielding tensor elements; their principal components σ_{xx} , σ_{yy} and σ_{zz} ; anisotropy; and span calculated by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)∪6-31+G(d)(E)/PCM (E = main group element) computational protocol in aqueous solution are given in the electronic supporting information (Table S5).

Inspection of Table 5 reveals that all computational protocols applied predict ^{195}Pt chemical shifts in good agreement with experimental data. The GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)∪BS(E)/SMD computational protocols perform the best with average absolute

Table 5. ^{195}Pt NMR chemical shifts (in part per million) for anticancer Pt(IV) complexes containing multifunctional azine ligands referenced to $K_2[\text{PtCl}_6]$, calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)∪BS(E) level using for BS(E) the 6-31+G(d) or 6-31G(d,p) (figures in parentheses) in DMSO solutions

Compound ^a	$\delta_{\text{theor}}^{195}\text{Pt}$		$\delta_{\text{expt}}^{195}\text{Pt}^b$	Dev(%)	
	PCM	SMD		PCM	SMD
<i>fac</i> -[Pt(abpy)(CH ₃) ₃ Cl]	-2971 (-3016)	-2928 (-2935)	-2529	17.5 (19.3)	15.8 (16.1)
<i>fac</i> -[Pt(abpy)(CH ₃) ₃ Br]	-3067 (-3092)	-2994 (-2991)	-2666	15.0 (16.0)	12.3 (12.2)
<i>fac</i> -[Pt(abpy)(CH ₃) ₃ I]	-3183 (-3257)	-3154 (-3203)	-2899	9.8 (12.3)	8.8 (10.5)
<i>fac</i> -[Pt(bpym)(CH ₃) ₃ Cl]	-2966 (-3004)	-2926 (-2928)	-2539	16.8 (18.3)	15.2 (15.3)
<i>fac</i> -[Pt(bpym)(CH ₃) ₃ Br]	-3058 (-3081)	-2983 (-2971)	-2658	15.0 (15.9)	12.2 (11.8)
<i>fac</i> -[Pt(bpym)(CH ₃) ₃ I]	-3172 (-3241)	-3130 (-3177)	-2872	10.4 (12.8)	10.0 (10.6)
<i>fac</i> -[Pt(bptz)(CH ₃) ₃ Cl]	-2991 (-3037)	-2952 (-2961)	-2551	17.2 (19.1)	15.7 (16.1)
<i>fac</i> -[Pt(bptz)(CH ₃) ₃ Br]	-3096 (-3125)	-3030 (-3028)	-2641	17.2 (18.3)	14.7 (14.7)
<i>fac</i> -[Pt(bptz)(CH ₃) ₃ I]	-3216 (-3287)	-3164 (-3216)			
Pt(abpy)Cl ₂	-151 [-1520]	-681 [-1352]			
	(-357) [-1425]	(-834) [-1470] ^c			
Pt(bpym)Cl ₂	-79 [-1448]	-651 [-1322]			
	(-276) [-1520]	(-788) [-1425]			
Pt(bptz)Cl ₂	-22 [-1391]	-554 [-1225]			
	(-210) [-1455]	(-695) [-1331]			
Average				11.9 (13.2)	10.5 (10.7)

^aabpy = (E)-1,2-di(pyridin-2-yl)diazene; bpym = 2'-bipyrimidine; bptz = 3,6-di(pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tetrazine.

^bTaken from Ref. [17].

^cFigures in brackets are the ^{195}Pt NMR chemical shifts referenced to $[\text{PtCl}_6]^{2-}$.

percent deviations of the calculated from the experimental values 10.5% and 10.7% for BS(E) 6-31+G(d) and 6-31G(d,p), respectively, followed by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)∪BS(E)/PCM computational protocols where the average absolute percent deviations of the calculated from the experimental values are 11.9% and 13.2%, respectively. For the Pt(abym)Cl₂ complex, no experimental data exist for all attempts at the indirect determination of $\delta^{195}\text{Pt}$ failed.^[17]

The calculated isotropic magnetic shielding tensor elements, $\sigma^{195}\text{Pt}$, range from -980 ppm in [Pt(abpy)Cl₂] to -2096 ppm in *fac*-[Pt(bptz)(CH₃)₃] complexes, while span ranges from 897 ppm in *fac*-[Pt(bptz)(CH₃)₃] to 1326 ppm in *fac*-[Pt(abpy)(CH₃)₃Cl]. Interestingly, the square planar [Pt(abpy)Cl₂], [Pt(bpym)Cl₂] and [Pt(bptz)Cl₂] exhibit very high span of -7963, -9211 and -8783 ppm, which accounts well for the unsuccessful attempts to indirect experimental determination of $\delta^{195}\text{Pt}$.^[17]

The optimized geometries of the azine-Pt(IV) complexes are given in the supporting information (Figure S6). The Pt-N bond distances in the DMSO solution structures of the azine-Pt(IV) complexes are found in the range of 2.293–2.361 Å for the abpy complexes, 2.295–2.313 Å for the bpym complexes and 2.283–2.327 Å for the bptz complexes. The Pt-N bond distances in the solid state structures of the *fac*-[Pt(bptz)(CH₃)₃X] (X = Cl, Br, I) complexes are 2.146; 2.190 and 2.147; 2.185 Å and 2.128; and 2.187 Å, respectively,^[53] while for the *fac*-[Pt(abpy)(CH₃)₃X] (X = Br, I) complexes, these are 2.162; 2.185 Å and 2.152; and 2.196 Å, respectively.^[54] The Pt-Cl, Pt-Br and Pt-I bond distances are 2.580–2.586 Å, 2.686–2.694 Å and 2.932–2.941 Å, respectively. The Pt-X bond distances in the solid state structures of the *fac*-[Pt(bptz)(CH₃)₃X] (X = Cl, Br, I) complexes are 2.466, 2.591 and 2.763 Å, respectively,^[53] while for the *fac*-[Pt(abpy)(CH₃)₃X] (X = Br, I) complexes, these are 2.604 and 2.776 Å, respectively.^[54] The complexes adopt an octahedral configuration around the platinum(IV) metal center with a *fac*-arrangement of the three methyl groups. The N-Pt-N bite angles are 69.4, 72.4 and 72.3° for the abpy, bpym and bptz complexes, respectively. Notice that the N-Pt-N bite angles in the solid state structures of the *fac*-[Pt(bptz)(CH₃)₃X] (X = Cl, Br, I) complexes are 76.6, 75.9 and 75.3°, respectively,^[53] while for the *fac*-[Pt(abpy)(CH₃)₃X] (X = Br, I) complexes, these are 73.7 and 73.5°, respectively.^[54] The Pt-CH₃ bond lengths vary according to the *cis/trans* influence with the methyl groups in *trans* position to the halide ligand exhibiting a longer Pt-C bond distance. The Pt-CH₃ bond lengths for the *cis*-arrangement of the methyl groups are 2.080–2.092 Å, while for the methyl groups in *trans* position to the halide ligand, these are 2.094–2.102 Å. In all cases, the Pt-C bond distances are longer than the corresponding Pt-C bond distances found for the solid state structures of the *fac*-[Pt(bptz)(CH₃)₃X] (X = Cl, Br, I) and the *fac*-[Pt(abpy)(CH₃)₃X] (X = Br, I) complexes.

Conclusions

Prediction of accurate ^{195}Pt NMR chemical shifts for the series of photoactivable antitumour diazido-, homopiperazine- and multifunctional azine-Pt(IV) complexes was achieved employing the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)∪BS(E) (BS = 6-31+G(d) or 6-31G(d,p) basis set for E) computational protocols augmented with the PCM solvation model. Important results are summarized as follows:

- 1 For the diazido-Pt(IV) complexes, using the 6-31+G(d) basis set for the main group elements (E) provides the most accurate ^{195}Pt NMR chemical shifts with average absolute error bars around 60 ppm.

- 2 The calculated ^{195}Pt NMR chemical shifts are linearly correlated with the experimentally determined IC₅₀ (μM) values for some of the diazido-Pt(IV) complexes, thus allowing the development of a highly predictive QSAR model for the complete series of the diazido-Pt(IV) complexes under study.
- 3 For the anionic [Pt(N₃)_nCl_{6-n}]²⁻ (n = 1-6) complexes, the $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ chemical shifts are improved by taken into account the counteraction effects, performing calculations on the neutral (NH₄)₂[Pt(N₃)_nCl_{6-n}]²⁻ (n = 1-6) complexes.
- 4 The ^{195}Pt chemical shifts of diazido-Pt(IV) complexes bearing acyclic and cyclic carrier Am ligands with high pK_a values are correlated with the pK_a of the carrier Am ligands, indicating how the basicity of the Am ligands affects the electron density on the Pt central atom and hence the ^{195}Pt chemical shifts.
- 5 The pK_a of the carrier Am ligands are also linearly correlated with the R(Pt-NH₃) bond length in *trans* position to the Am ligand in the octahedral *ttt*-[Pt(OH)₂(N₃)₂(Am)(NH₃)] complexes, reflecting nicely the *trans* influence of the Am ligands.
- 6 For the anticancer Pt(IV) containing homopiperazine ligands, the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)∪6-31+G(d)(E)/PCM computational protocol reproduces with high accuracy the experimentally determined ^{195}Pt NMR chemical shifts with average absolute error bars around 70 ppm. For these complexes, good linear relationships between the IC₅₀ versus $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ chemical shifts and the RF versus $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ chemical shifts (IC₅₀ against A2780 ovarian tumor cell lines and RF towards cisplatin-resistant cell lines) are also obtained.
- 7 Generally, for the diazido- and homopiperazine-Pt(IV) complexes, an upfield shift of the ^{195}Pt NMR chemical shifts (increasing shielding) results in lower IC₅₀ values (increase of cytotoxicity).
- 8 Finally, for the Pt(IV) complexes containing multifunctional azine ligands, all of the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)∪BS(E) (BS = 6-31+G(d) or 6-31G(d,p)) augmented with the PCM or SMD solvation models provide accurate ^{195}Pt NMR chemical shifts, with average absolute error bars ranging from 10.5 to 13.2 ppm.

References

- [1] P. Müller, B. Schröder, J. A. Parkinson, N. A. Kratochwil, R. A. Coxall, A. Parkin, S. Parsons, P. J. Sadler. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 335–339.
- [2] F. S. Mackay, J. A. Woods, H. Moseley, J. Ferguson, A. Dawson, S. Parsons, P. J. Sadler. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3155–3161.
- [3] P. J. Bednarski, R. Grünert, M. Zielzki, A. Wellner, F. Mackay, P. J. Sadler. *Chem. & Biol.* **2006**, *13*, 61–67.
- [4] F. S. Mackay, J. A. Woods, P. Heringová, J. Kačpárková, A. M. Pizarro, S. A. Moggach, S. Parsons, V. Brabec, P. J. Sadler. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 20743–20748.
- [5] F. S. Mackay, S. A. Moggach, A. Collins, S. Parsons, P. J. Sadler. *Inorg. Chim. Acta* **2009**, *362*, 811–819.
- [6] F. S. Mackay, N. J. Farrer, L. Salassa, H.-C. Tai, R. J. Deeth, S. A. Moggach, P. A. Wood, S. Parsons, P. J. Sadler. *Dalton Trans.* **2009**, pp. 2315–2325.
- [7] N. J. Farrer, J. A. Wood, L. Salassa, Y. Zhao, K. S. Robinson, G. Clarkson, F. S. Mackay, P. J. Sadler. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8905–8908.
- [8] N. J. Farrer, J. A. Wood, V. P. Munk, F. S. Mackay, P. J. Sadler. *Chem. Res. Toxicol.* **2010**, *23*, 413–421.
- [9] A. F. Westendorf, L. Zerzankova, L. Salassa, P. J. Sadler, V. Brabec, P. J. Bednarski. *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 652–662.
- [10] Y. Zhao, J. A. Wood, N. J. Farrer, K. S. Robinson, J. Pracharova, J. Kasparkova, O. Novakova, H. Li, L. Salassa, A. M. Pizarro, G. Clarkson, L. Song, V. Brabec, P. J. Sadler. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9578–9591.

- [11] N. J. Farrer, P. Gierth, P. J. Sadler. *Chem Eur. J.* **2011**, *17*, 12059–12066.
- [12] K. Sutter, J. Autschbach. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13374–13385.
- [13] M. Sterzel, J. Autschbach. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 3316–3324.
- [14] L. A. Truflandier, K. Sutter, J. Autschbach. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 1723–1732.
- [15] L. A. Truflandier, J. Autschbach. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3472–3483.
- [16] M. Jankowska, T. Kupka, L. Stobiński, R. Faber, E. G. Lacerda Jr., S. P. A. Sauer. *J. Comput. Chem.* **2016**, *37*, 395–403.
- [17] D. Gudat, A. Dogan, W. Kaim, A. Klein. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 781–787.
- [18] A. C. Tsiipis, I. N. Karapetsas. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 5409–5426.
- [19] A. C. Tsiipis, I. N. Karapetsas. *J. Coord. Chem.* **2015**, *68*, 3788–3804.
- [20] A. C. Tsiipis, I. N. Karapetsas. *Magn. Reson. Chem.* **2016**.
- [21] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Nomand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 09, Revision B.01, 2010.
- [22] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865.
- [23] M. Ernzerhof, G. E. Scuseria. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 5029.
- [24] C. Adamo, V. Barone. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *274*, 242.
- [25] C. Adamo, V. Barone. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6160.
- [26] C. Adamo, G. E. Scuseria, V. Barone. *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 2889.
- [27] C. Adamo, V. Barone. *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *105*, 169.
- [28] V. Vetere, C. Adamo, P. Maldivi. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *325*, 99.
- [29] D. A. Pantazis, X.-Y. Chen, C. R. Landis, F. Neese. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 908.
- [30] EMSL basis set exchange, <https://bse.pnl.gov/bse/portal>, accessed 08-01-2013.
- [31] D. Paschoal, B. L. Marcial, J. F. Lopes, W. B. De Almeida, H. F. Dos Santos. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 2292–2302.
- [32] D. A. Pantazis, personal communication.
- [33] O. Matsuoka, S. Huzinaga. *Chem. Phys. Lett.* **1987**, *140*, 567.
- [34] E. V. R. de Castro, F. E. Jorge. *J. Chem. Phys.* **2009**, *130*, 5225–5229.
- [35] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3093.
- [36] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, J. Phys. Chem. B **2009**, *113*, 6378–6396.
- [37] R. Ditchfield. *Mol. Phys.* **1974**, *27*, 789.
- [38] J. Gauss. *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 3629.
- [39] R. K. Harris, E. D. Becker, S. M. Gabriel de Menezes, R. J. Goodfellow, P. Granger. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1795–1818.
- [40] P. J. Bednarski, K. Korpis, A. F. Westendorf, S. Perfahl, R. Grönert. *Phil Trans R. Soc A* **2013**, *371*, 20120118.
- [41] L. Salassa, H. I. A. Phillips, P. J. Sadler. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 10311–10316.
- [42] A. Y. Sokolov, H. F. Schaefer. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 7571–7582.
- [43] H.-C. Tai, Y. Zhao, N. J. Farrer, A. E. Anastasi, G. Clarkson, P. J. Sadler, R. J. Deeth. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10630–10642.
- [44] S. Schröder, W. Preetz. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2001**, *627*, 390–397.
- [45] B. Neumüller, F. Schmock, S. Schlecht, K. Dehnicke. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2000**, *626*, 1792–1796.
- [46] S. Schröder, W. Preetz. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2000**, *626*, 1757–1762.
- [47] M. S. Ali, K. H. Whitmire, T. Toyomasu, Z. H. Siddik, A. R. Khokhar. *J. Inorg. Biochem.* **1999**, *77*, 231–238.
- [48] A. R. Khokhar, Y. Deng, S. Al-Baker, M. Yoshida, Z. H. Siddik. *J. Inorg. Biochem.* **1993**, *51*, 677–687.
- [49] A. R. Khokhar, Y. Deng, Y. Kido, Z. H. Siddik. *J. Inorg. Biochem.* **1993**, *50*, 79–87.
- [50] S. R. A. Khan, S. Huang, S. Shamsuddin, S. Inutsuka, K. H. Whitmire, Z. H. Siddik, A. R. Khokhar. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 515–521.
- [51] S. Shamsuddin, C. C. Santillan, J. L. Stark, Z. H. Siddik, A. R. Khokhar. *J. Inorg. Biochem.* **1998**, *71*, 29–35.
- [52] T. C. Johnstone, J. J. Wilson, S. J. Lippard. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 12234–12249.
- [53] G. Kavakli, Spectroscopic, electrochemical and structural investigation of platinum(IV) complexes with nitrogen-rich chelate ligands, PhD thesis, Institute für Anorganische Chemie, der Universität, Stuttgart, 2009.
- [54] A. Dogan, G. Kavakli, M. Sieger, M. N. Biprajit Sarkar, W. Kaim. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2008**, *634*, 2527–2531.

Supporting information

Additional supporting information may be found in the online version of this article at the publisher's web site.

Figure S1. Plots of σ^{iso} ¹⁹⁵Pt magnetic shielding vs ϵ (solvent) correlations for the [PtCl₆]²⁻ and M₂PtCl₆ (M = Na, K, or NH₄) reference compounds. S4

Table S1. ¹⁹⁵Pt NMR isotropic magnetic shielding tensor elements, σ^{iso} , the principal components σ_{xx} , σ_{yy} and σ_{zz} , anisotropy and span (in ppm) for selected photoactive Pt(IV) diazido antitumor agents calculated by the Non Relativistic (NR) GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31 + G(d)(E)/PCM (E = main group element) computational protocol in aqueous solution. S5

Figure S2. The optimized geometries of the *trans*-[Pt(OH)₂(N₃)₂(L)(L')] complexes calculated by the PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31 + G(d)(E)/PCM computational protocol in aqueous solutions. S6

Figure S3. The optimized geometries of the *trans*-[Pt(OH)₂(N₃)₂(L)(L')] complexes calculated by the PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31 + G(d)(E)/PCM computational protocol in aqueous solutions. S7

Figure S4. The optimized geometries of the *trans*-[Pt(OH)₂(N₃)₂(L)(L')] and *cis*-[Pt(OH)₂(N₃)₂(L)(L')] complexes calculated by the PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31 + G(d)(E)/PCM computational protocol in aqueous solutions. S8

Table S2. ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts (in ppm) for selected photoactive Pt(IV) diazido antitumor agents referenced to K₂[PtCl₆] ($\sigma^{iso} = -1224$ ppm) calculated by the by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31G(d,p)(E)/PCM computational protocol along with the predicted IC₅₀ [μM] (against A2780/UVA tumor cell lines) values and the pK_a values of the amines (Am) used. S9

Table S3. ¹⁹⁵Pt NMR isotropic magnetic shielding tensor elements, σ^{iso} , the principal components σ_{xx} , σ_{yy} and σ_{zz} , anisotropy and span (in ppm) for the [Pt(N₃)_nCl_{6-n}]²⁻ (n = 0–6) complexes calculated by the Non Relativistic (NR) GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31G(d,p)(E)/PCM protocol in aqueous solution. S10

Table S4. ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts (in ppm) for the (NH₄)₂[Pt(N₃)_nCl_{6-n}] (n = 0–6) complexes referenced to (NH₄)₂[PtCl₆] ($\sigma^{iso} = -1119$ ppm) calculated by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31 + G(d)(E)/PCM computational protocol in aqueous solution along with experimental values available and the estimated absolute error bars (ppm). S11

Figure S5. The optimized geometries of the [Pt(N₃)_nCl_{6-n}]²⁻ (n = 1–6) complexes calculated by the PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31G(d,p)(E)/PCM computational protocol. S12

Figure S6. The optimized geometries of the (NH₄)₂[Pt(N₃)_nCl_{6-n}] (n = 1–6) complexes calculated by the PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31 + G(d)(E)/PCM computational protocol. S13

Figure S7. The optimized geometries of the anticancer Pt(IV) complexes, containing homopiperazine ligands calculated by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31G(d,p)(E)/PCM computational protocol in aqueous solutions. S14

Table S5. ¹⁹⁵Pt NMR isotropic magnetic shielding tensor elements, σ^{iso} , the principal components σ_{xx} , σ_{yy} and σ_{zz} , anisotropy and span (in ppm) of anticancer Pt(IV) complexes, containing homopiperazine ligands calculated by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)06-31G(d,p)(E)/PCM (BS = 6-31 + G(d,E)) computational protocol in aqueous solutions. S15

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Table S6. ^{195}Pt NMR isotropic magnetic shielding tensor elements, σ^{iso} , the principal components σ_{xx} , σ_{yy} and σ_{zz} , anisotropy and span (in ppm) for anticancer Pt(IV) complexes containing multifunctional azine ligands calculated by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)∪6-31+G(d)/PCM computational protocol in DMSO solutions. S16

Figure S8. The optimized geometries of the anticancer Pt(IV) complexes containing multifunctional azine ligands calculated at the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt)∪6-31G(d,p)(E)/PCM computational protocol in DMSO solutions. S17

Table S7. Cartesian Coordinates and energies of the octahedral Pt(IV) complexes (in Hartrees) S18

66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130

UNCORRECTED PROOF

- 5) ^{195}Pt NMR Parameters as Strong Descriptors in Predictive One Parameter QSAR Models for Platinum Based Antitumor Compounds Υπο δημοσίευση

^{195}Pt NMR Parameters as Strong Descriptors
in Predictive One Parameter QSAR Models
for Platinum Based Antitumor Compounds

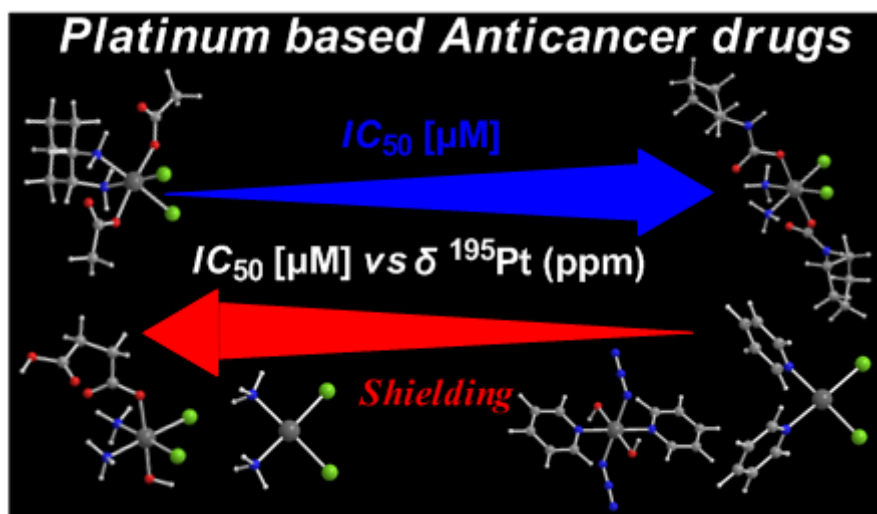
Athanassios C. Tsipis and Ioannis N. Karapetsas*

Laboratory of Inorganic and General Chemistry, Department of Chemistry, University
of Ioannina, 451 10 Ioannina, Greece, *E-mail:* atstipis@uoi.gr

RUNNING TITLE: ^{195}Pt NMR descriptors for one parameter QSAR models

* *Corresponding author.* E-mail: atstipis@uoi.gr

Table of Contents graphic



^{195}Pt NMR chemical shifts are found to be a crucial descriptor for the development of reliable and highly predictive one parameter QSAR models for a broad range of platinum based anticancer agents.

Highlights

- Highly predictive one parameter QSAR models for platinum based anticancer drugs
 - ^{195}Pt NMR chemical shifts as a crucial descriptor in the development of the QSAR models
 - The QSAR models were applied in diverse sets of antiproliferative platinum compounds
-

¹⁹⁵Pt NMR parameters are crucial descriptors for the development of highly predictive one parameter Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) models for platinum based anticancer drugs. The developed QSAR models were applied in diverse homogeneous sets of antiproliferative Pt(II) and Pt(IV) compounds. These observations form the basis for making predictions of cytotoxicity for a broad range of platinum based antitumor compounds just from inspection of calculated or experimentally determined ¹⁹⁵Pt NMR parameters.

Keywords: ¹⁹⁵Pt NMR, Pt-based anticancer drugs, QSAR model, ¹⁹⁵Pt NMR descriptors, photoactivable Pt(IV) complexes, homogeneous series of Pt-based drugs

1. Introduction

The design and synthesis of materials with useful, novel properties, such as biomaterials, cell and tissue engineering and nanomaterials for a myriad of medical and nonmedical applications is one of the most active areas of contemporary science [1]. In the vibrant field of designing new platinum based cytotoxic drugs with improved anticancer activity, more than 3,000 platinum compounds have been prepared and tested against several tumor cell lines. However, even though thousands of platinum compounds have been evaluated for their anticancer activities with varied success, the majority obey the classical structure–activity relationships (SAR) for cisplatin-type complexes, summarized by Cleare and Hoeschele [2]. In this comprehensive SAR study a wide variety of Pt(II) compounds were investigated for their antitumor activity in a sarcoma 180 mouse model. These relationships state that the cytotoxicity of Pt(II) complexes depends on the nature of carrier and leaving ligands. In other words for a Pt(II) complex to show antitumor activity the complex should exhibit a cis geometry, cis-[PtX₂(Am)₂], where X stands for a good leaving ligand and Am is an inert amine carrier ligand. A number of researchers have taken different approaches to design Pt-based drugs (either Pt(II) or Pt(IV) compounds) based on an improved understanding of the mechanisms of drug resistance. In 1982 Abdul-Ahad and Webb [3] reported a quantitative structure–activity relationship (QSAR) model for the anticancer activity of 26 Pt(II) complexes in vivo in mice models based on theoretical descriptors (electrostatic potential V(p) and its components E_x(p), E_y(p) and E_z(p) of the electric field at point p, the frontier electron densities, F^E and F^N, the binding energy, BE and the molecular volume, MV) of the molecule. Later Monti et al. [4] reported a QSAR analysis based on in vitro cytotoxicity of Pt(II) compounds in different cell lines. The developed QSAR models with good predictive strength were based on four molecular descriptors for a training

set of 16 Pt(II) complexes. Sarmah and Deka [5,6] reported QSAR and quantitative structure–properties relationship (QSPR) models for several cis-platinum antitumor complexes, against parental and resistant ovarian cancer cell lines, based on theoretically derived descriptors (logarithmic n-octanol/water partition coefficient, $\log P_{o/w}$, electrophilicity, ω , philicity, ω^+ , molar refractivity of carrier ligands, MR_{CL} , and surface area, SA, of the complexes) from density functional theory (DFT) and molecular mechanics (MM+) calculations.

Gramatica et al. [7] developed a predictive QSAR model for a set of Pt(IV) complexes with general formula $[Pt(L)_2(L')_2(L'')_2]$ (axial ligands L are Cl^- , $RCOO^-$ or OH^- ; equatorial ligands L' are two am(m)ine or one diamine; and equatorial ligands L'' are Cl^- or glycolato) using numerous theoretical molecular descriptors and physicochemical data. The best models always contain a combination of lipophilic descriptor ($\log P_{o/w}$ or the number of secondary sp^3 carbon atoms, nC) with an electronic descriptor (reduction peak potential, E_p , number of oxygen atoms, nO or the topological polar surface area (TPSA) expressed as the N,O polar contribution).

SARs have also established for small sets of antiproliferative Pt(IV) compounds [8]. The cytotoxicity of the Pt(IV) compounds depends on their redox potential and lipophilicity with these parameters having optimal values when the axial ligands are carboxylates [9], but the equatorial ligands can also play a crucial role [10-13]. Generally, the cytotoxicity of the Pt(IV) complexes increases with increasing lipophilicity of the axial ligands. Recently Varbanov et al. [14] reported on theoretical and QSAR investigations of a series of 53 novel bis-, tris-, and tetrakis-(carboxylato)platinum(IV) complexes, using theoretical descriptors calculated by DFT methods. Reliable and robust QSAR models with good explanatory and predictive properties were obtained for both the cisplatin sensitive cell line CH1 and

the intrinsically cisplatin resistant cell line SW480, with a set of four descriptors. The most reliable predictive QSAR model for the cell line CH1 is build by using molecular weight (MW), adiabatic reduction potential ($E_{\text{eas}'}$), number of H-bond donors (H_{don}) and number of H-bond acceptors (H_{acc}) as variables. For the SW480 cell line, QSAR models consisting of vertical gas phase solvation energy (E_{s}), H_{don} , H_{acc} , and presence/absence of carboxylic groups (COOH) and vertical gas phase ionization energy (E_{i}), vertical and adiabatic reduction potentials (E_{eas} , $E_{\text{eas}'}$) and H_{don} were proposed.

Surprisingly the ^{195}Pt NMR chemical shifts (either experimental, $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ or theoretical, $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$) have been overlooked as a descriptor in the development of predictive QSAR models for the platinum based antitumor drugs so far. Considering the high sensitivity of the ^{195}Pt NMR chemical shifts to small structural changes on the coordination sphere enforced by solvation (solvent effects), the second coordination shell (counter-ion effects), temperature, conformational changes, we thought it would be advisable to assess the performance of the ^{195}Pt NMR chemical shifts in the development of reliable and highly predictive QSAR models for designing new Pt-based antitumor agents along diverse homogeneous series of Pt-based drugs with well-established anticancer activities. Herein we report on the applicability and predictive capability of the simple $\delta^{195}\text{Pt}$ vs cytotoxicity QSAR model for a variety of training sets of antiproliferative platinum compounds.

2. Methodology

2.1. Selection of the training sets

The training sets used for the development of the QSAR models include diverse series of Pt-based anticancer complexes, whose syntheses, structural characterization and cytotoxic activity against various tumor cell lines have been reported in the literature

[7,11,15-31]. These training sets are given in the Supporting Information (Tables S1-S8). The ^{195}Pt NMR chemical shifts and the half minimal inhibitory concentrations (IC_{50} [μM] against various tumour cell lines) are obtained from available experimental data [7,11,15-31]. We selected homogeneous training sets where experimental data for ^{195}Pt NMR chemical shifts and the half minimal inhibitory concentrations (IC_{50} [μM]) were obtained at the same laboratories, since uncertainties in the training data are introduced when measured at different laboratories. For some training sets of Pt-based anticancer complexes the ^{195}Pt NMR chemical shifts were calculated by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM computational protocol [28].

2.2. Computational details

All calculations were performed using the Gaussian 09 program suite [32]. The geometries of all stationary points were fully optimized, without symmetry constraints, employing the 1999 hybrid functional of Perdew, Burke and Ernzerhof [33-39] (denoted as PBE0) as implemented in the Gaussian09 program suite. For the geometry optimizations we used the SARC-ZORA basis [40,41] for the Pt atom and the 6-31+G(d) or 6-31G(d,p) basis set for all other main group elements E were tested. Hereafter the method used in DFT calculations is abbreviated as PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p) (E) (E = main group element). All stationary points have been identified as minima. Solvent effects were accounted for by means of the Polarizable Continuum Model (PCM) using the integral equation formalism variant (IEFPCM) being the default self-consistent reaction field (SCRF) method [42]. Magnetic shielding tensors have been computed with the GIAO (gauge-including atomic orbitals) DFT method [43,44] as implemented in the Gaussian09 series of programs. To be consistent with the experimental data available we report ^{195}Pt NMR chemical shifts with respect to $[\text{PtCl}_6]^{2-}(\text{aq})$ reference compound, using the chemical shift definition [45], $\delta = (\sigma_{\text{ref}} - \sigma)/(1 - \sigma_{\text{ref}})$ in its approximate form $\delta \approx (\sigma_{\text{ref}} - \sigma)$. Shielding constants and chemical shifts are given in ppm.

3. Results and Discussion

3.1. The Hambley's training set

The first training set is a set of antiproliferative platinum complexes reported by Hambley and co-workers [15]. This set consists of five complexes, two square planar Pt(II) complexes, [cis-Pt(NH₃)₂Cl₂] (**1**) and [Pt(en)Cl₂] (**2**) and three octahedral Pt(IV) complexes, [cis-Pt(en)Cl₄] (**3**), [ctc-Pt(NH₃)₂(OH)₂Cl₂] (**4**) and [ctc-Pt(en)(OAc)₂Cl₂] (**5**). For the [ct-PtCl₂(OH)₂(en)] complex studied also by Hambley and co-workers [15] ¹⁹⁵Pt NMR data are not available. The experimental data for the ¹⁹⁵Pt NMR chemical shifts and the half minimal inhibitory concentrations (IC₅₀), acute toxicity (LD₅₀) and potency (ID₉₀) for the parental human ovarian carcinoma cell lines A2780, A2780 cisR and A2780 473R of the above training set are given in the Supporting Information (Table S1).

A good linear relationship was obtained for the IC₅₀ vs $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ (IC₅₀ against the A2780 ovarian human tumor cell lines) correlation (Figure 1).

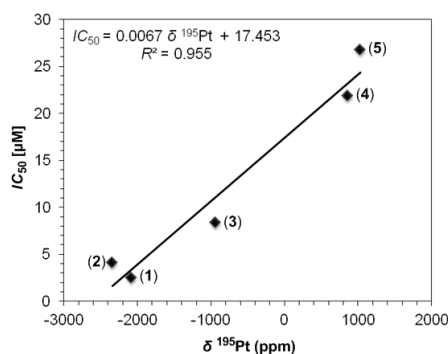


Figure 1. Plots of IC₅₀ vs $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ chemical shifts for the Hambley's training set (IC₅₀ against the A2780 ovarian human tumor cell lines).

Excellent relationships are also obtained for the IC₅₀ vs $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ correlations (IC₅₀ against the A2780 *cis*R and A2780 473R ovarian human tumor cell lines) which are shown in the SI (Figure S1).

It can be seen that an upfield shift of the δ ^{195}Pt NMR (increasing shielding) in the antiproliferative platinum complexes of the Hambley's training set results in lower IC_{50} values and therefore higher cytotoxicity for all tumor cell lines. According to the linear relationship the highest cytotoxicity could be achieved by designing Pt(II) complexes with δ ^{195}Pt chemical shift around -2600 ppm. A literature survey of anticancer *cis*-[Pt(Am) $_2$ Cl $_2$] complexes showing the higher upfield shifts of the δ ^{195}Pt chemical shifts allowed us to predict their IC_{50} values (Table 1).

Table 1. Predicted IC_{50} (against A2780 ovarian human tumor cell lines) from inspection of δ ^{195}Pt chemical shifts for a few selected anticancer *cis*-[Pt(Am) $_2$ Cl $_2$] complexes.

Compound	$\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}^{\text{a}}$	IC_{50} [μM] (A2780)
<i>cis</i> -[Pt(NH $_3$) $_2$ Cl $_2$]	-2090	3.5
<i>cis</i> -[Pt(pyridine) $_2$ Cl $_2$]	-1998	4.1
<i>cis</i> -[Pt(2-methyl-pyridine) $_2$ Cl $_2$]	-2021	3.9
<i>cis</i> -[Pt(2-chloro-pyridine) $_2$ Cl $_2$]	-1256 ^b	9.0
[Pt(ethylenediamine)Cl $_2$]	-2345	1.7
[Pt(2-(2-aminoethylamino)ethanol)Cl $_2$]	-2360	1.6
[Pt(N,N'-dimethylethylenediamine)Cl $_2$]	-2433	1.2
[Pt(1,2-DACH)Cl(Gua)] ^{+c}	-2519	0.6
[Pt(o-phenylenediamine)Cl $_2$]	-2124 ^b	3.2
<i>cis</i> -[Pt(NH $_3$) $_2$ Br $_2$]	-2459	1.0
<i>cis</i> -[Pt(pyrrolidine) $_2$ Cl $_2$]	-2150 ^b	3.0
<i>cis</i> -[Pt(2-pyrimidinamine) $_2$ Cl $_2$]	-1822 ^b	5.2
[Pt(bipyridine)Cl $_2$]	-2241 ^b	2.4
[Pt(phenantroline)Cl $_2$]	-2183 ^b	2.8
<i>cis</i> -[Pt(Am) $_2$ X $_2$] ?	→ -2605	→ 0.0005

^a Taken from refs 16, 17, 19, 46-53. ^b ^{195}Pt chemical shifts calculated by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31+G(d)(E)/PCM computational protocol [28]. ^c 1,2-DACH = 1,2-diaminocyclohexane, Gua = Guanine.

It can be seen that the *cis*-[Pt(1,2-DACH)Cl(Gua)]⁺ complex shows the smaller *IC*₅₀ value and therefore it is expected to exert the higher cytotoxicity. Moreover to design a *cis*-[Pt(Am)₂Cl₂] complex with the highest possible cytotoxicity we must select a carrier Am ligand or a living X ligand (or both) that are the strongest Lewis bases in order to achieve $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts around -2600 ppm.

3.2. The training set of photoactivable diazido-Pt(IV) complexes

The second training set is a homogeneous set of diazido Pt(IV) complexes with general formula *ttt*-[Pt(OH)₂(N₃)₂(L')(L'')] (L' = L'' = NH₃ (**6**), py (**7**); L' = NH₃, L'' = py (**8**) or thiazole (tz) (**9**); L' = MeNH₂, L'' = py (**10**) or tz (**11**)), reported recently by Sadler and co-workers [23]. The optimized equilibrium geometries of the diazido Pt(IV) complexes calculated by the PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31G(d,p)(E)/PCM computational protocol are shown in Figure 2.

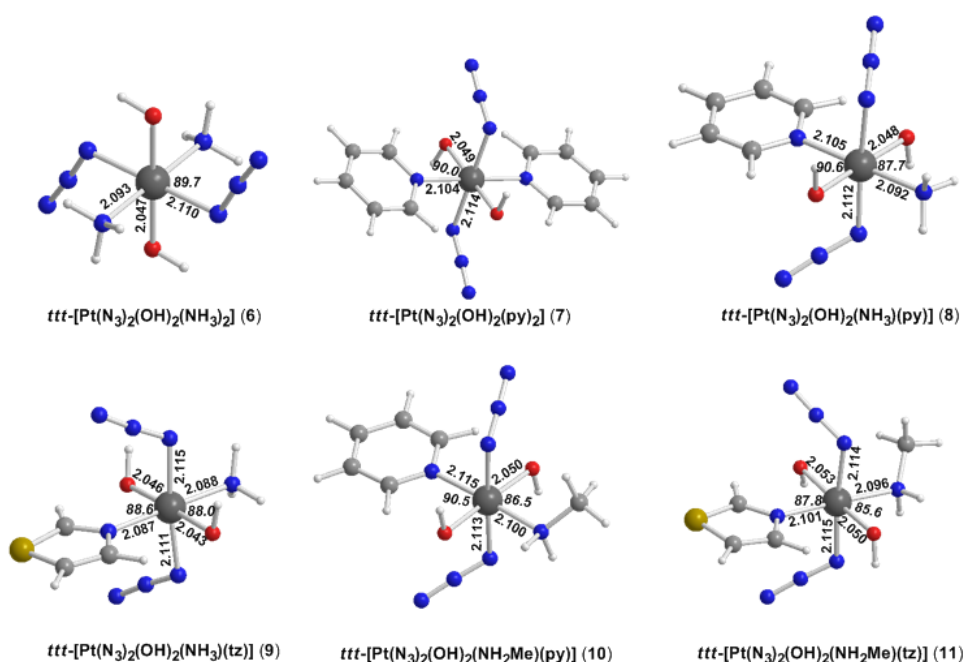


Figure 2. Equilibrium geometries of the diazido-Pt(IV) complexes calculated by the PBE0/SARC-ZORA(Pt) ∪ 6-31G(d,p)(E)/PCM computational protocol.

The ^{195}Pt NMR chemical shifts calculated by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM computational protocol and the half minimal inhibitory concentrations (IC_{50} against the A2780 tumor cell line) are given in the SI (Table S2). Notice that for complex **6** IC_{50} [μM] values are not available. Plot of IC_{50} vs δ_{calcd} ^{195}Pt correlation (IC_{50} against A2780/UVA tumor cell line) is shown in Figure 3.

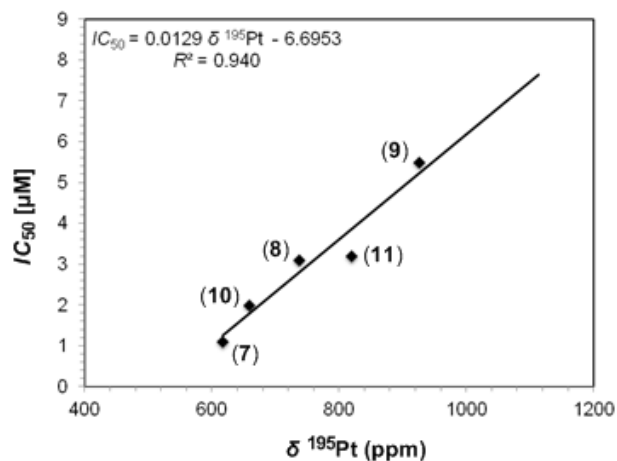


Figure 3. Plots of IC_{50} vs δ_{calcd} ^{195}Pt chemical shifts for the diazido mixed-amine Pt(IV) complexes (IC_{50} against the A2780/UVA ovarian human tumor cell lines).

Figure 3 shows that the cytotoxicity of the diazido-Pt(IV) increases upon increasing the shielding on the platinum central atom. It is important to be noticed that the increase of the shielding on the platinum central atom could be achieved by selecting carrier amine ligands with the higher possible Lewis basicity or substitute the axial hydroxide ligands with stronger σ donor ligands. Applying the QSAR model to a series of selected diazido-Pt(IV) complexes, whose cytotoxicity has not been evaluated, the IC_{50} values against the A2780/UVA ovarian human tumor cells are predicted. The predicted IC_{50} values along with the δ_{calcd} ^{195}Pt chemical shifts and the pK_a values of the carrier Am ligands [54] are tabulated in Table 2.

Table 2. ^{195}Pt NMR chemical shifts (in ppm) for selected photoactive Pt(IV) diazido antitumor agents referenced to $\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$ ($\sigma^{\text{iso}} = -1224$ ppm) calculated by the by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM computational protocol along with the predicted IC_{50} [μM](against A2780/UVA tumor cell lines) values and the pK_a values of the amines (Am) used.

Compound	$\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$	IC_{50} [μM]	pK_a (Am) ^a
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (NH ₃) ₂]	837	4.2	9.245
<i>ct</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (ethylenediamine)]	770	3.2	9.928
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (cyclohexylamine) ₂]	885	4.8	10.567
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (methylamine) ₂]	745	3.0	10.66
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (piperidine) ₂]	848	4.3	11.125
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (pyrrolidine) ₂]	792	3.6	11.305
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (2-chloro-pyridine) ₂]	1552	13.3	0.5
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (2-pyrimidinamine) ₂]	1254	9.5	3.45
<i>ct</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (phenantroline)]	972	5.8	4.27
<i>ct</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (bipyridine)]	911	5.1	4.34
<i>ct</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (<i>o</i> -phenylenediamine)]	811	3.8	4.57
<i>ttt</i> -[Pt(N ₃) ₂ (OH) ₂ (pyridine) ₂]	617	1.1	5.23

^a Taken from ref. 54.

It is important to be noticed that the $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ chemical shifts are correlated with the pK_a of the carrier Am ligands. Excellent linear relationships are obtained for the subset of 8 diazido-Pt(IV) complexes bearing acyclic and cyclic carrier Am ligands with high pK_a values (Figure 4a) and the subset of 5 diazido-Pt(IV) complexes bearing aromatic carrier Am ligands with low pK_a values (Figure 4b).

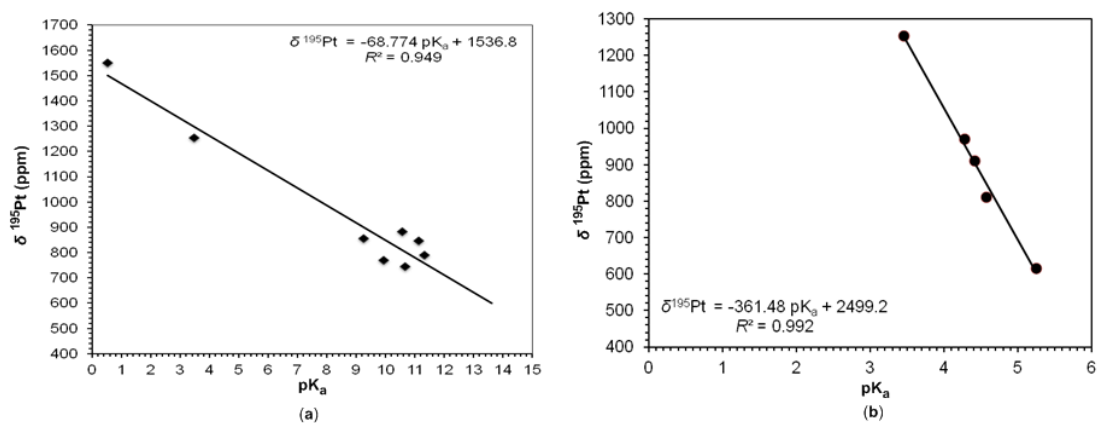


Figure 4. Linear correlation between the $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ chemical shifts and the pK_a of the carrier Am ligands for the subset of diazido-Pt(IV) complexes bearing acyclic and cyclic carrier Am ligands with high pK_a values (a) and the subset of diazido-Pt(IV) complexes bearing aromatic carrier Am ligands with low pK_a values (b).

The deviation of the second subset of the diazido-Pt(IV) complexes bearing aromatic carrier Am ligands from the linear relationship established for the subset of the diazido-Pt(IV) complexes bearing acyclic and cyclic carrier Am ligands could be attributed to the fact that the ^{195}Pt chemical shifts are strongly influenced from the “familiar” deshielding cones of the aromatic carrier Am ligands.

3.3. The training set of antitumour $\text{cis-Pt}(\text{Am})_2\text{Cl}_2$ drugs

The simple one parameter cytotoxicity vs $\delta^{195}\text{Pt}$ QSAR model was further applied to a training set of 13 Pt(II) based antitumor agents with general formula $\text{cis-Pt}(\text{Am})_2\text{Cl}_2$ (Table 3) [2, 25-27].

Table 3. ^{195}Pt chemical shifts and therapeutic index (TI) against the ADJ/PC6 tumour for a training set of 13 anticancer *cis*-Pt(Am) $_2$ Cl $_2$ compounds.

Compound	$\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}^{\text{a}}$	TI ^b
<i>cis</i> -[(NH $_3$) $_2$ PtCl $_2$]	-2076	8.1
<i>cis</i> -[(Me $_2$ NH) $_2$ PtCl $_2$]	-2128	25
<i>cis</i> -[(cyclo-C $_5$ H $_9$ NH $_2$)(NH $_3$)PtCl $_2$]	-2100	22
<i>cis</i> -[(cyclo-C $_3$ H $_5$ NH $_2$) $_2$ PtCl $_2$]	-2098	24.6
<i>cis</i> -[(cyclo-C $_4$ H $_7$ NH $_2$) $_2$ PtCl $_2$]	-2249	310
<i>cis</i> -[(cyclo-C $_5$ H $_9$ NH $_2$) $_2$ PtCl $_2$]	-2190	200
<i>cis</i> -[(cyclo-C $_6$ H $_{11}$ NH $_2$) $_2$ PtCl $_2$]	-2191	267
<i>cis</i> -[(cyclo-C $_7$ H $_{13}$ NH $_2$) $_2$ PtCl $_2$]	-2125	35
<i>cis</i> -[(cyclo-C $_8$ H $_{15}$ NH $_2$) $_2$ PtCl $_2$]	-2119	2.9
<i>cis</i> -[(i-PrNH $_2$) $_2$ PtCl $_2$]	-2132	37
<i>cis</i> -[(i-BuNH $_2$) $_2$ PtCl $_2$]	-2140	13.4
<i>cis</i> -[(i-AmNH $_2$) $_2$ PtCl $_2$]	-2221	198.2
<i>cis</i> -[(2-NH $_2$ -C $_6$ H $_{13}$) $_2$ PtCl $_2$]	-2112	26.5

^a Taken from ref. 28. ^b Taken from refs. 2, 25-27.

Plots of *TI* vs $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ (*TI* = Therapeutic Index against the ADJ/PC6 Plasma Cell Tumor) are shown in Figure 5 [25-27].

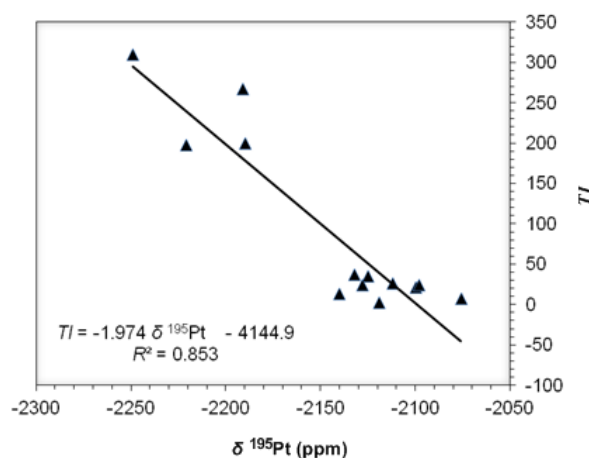


Figure 5. Plots of *TI* vs $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ chemical shifts for a set of 14 Pt(II) based antitumor compounds with general formula *cis*-Pt(Am) $_2$ Cl $_2$ [23].

Figure 5 shows that, for the *cis*-Pt(Am) $_2$ Cl $_2$ antitumor agents, an upfield shift of the ^{195}Pt NMR chemical shifts results in higher *TI* values and therefore **higher selectivity of a compound as an antitumour agent**. The good linear relationship indicates that increasing the shielding on the Pt(II) metal center increases the *TI* values. Thus new

cis-(Am)₂PtCl₂ complexes exhibiting higher **selectivity** could be designed by the use of stronger donor (more basic) carrier Am ligands.

3.4. The training set of antitumour [PtCl₂(NH₃)(piv)] and [PtCl₂(piv)₂] complexes

Interestingly excellent linear relationships are also obtained for a training set of four Pt(II) complexes, reported very recently by Sinisi et al. [30], which contain the pivalamidine (piv) ligand Z-HN=C(t-Bu)NH₂, and formulated as *cis*-PtCl₂(NH₃){Z-HN=C(t-Bu)NH₂}] (**12**), *trans*-[PtCl₂(NH₃){Z-HN=C(t-Bu)NH₂}] (**13**), *cis*-PtCl₂{Z-HN=C(t-Bu)NH₂}₂] (**14**) and *trans*-[PtCl₂(NH₃){Z-HN=C(t-Bu)NH₂}₂] (**15**). The $\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts and half minimal inhibitory concentrations (*IC*₅₀ against MCF-5, A375, HCT-15 and LoVo tumor cell lines) for the aforementioned antitumor Pt(II) complexes are given in the SI (Tables S3 and S4). Plots of *IC*₅₀ vs $\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ (*IC*₅₀ against a diverse tumor cell lines) are shown in Figure 6.

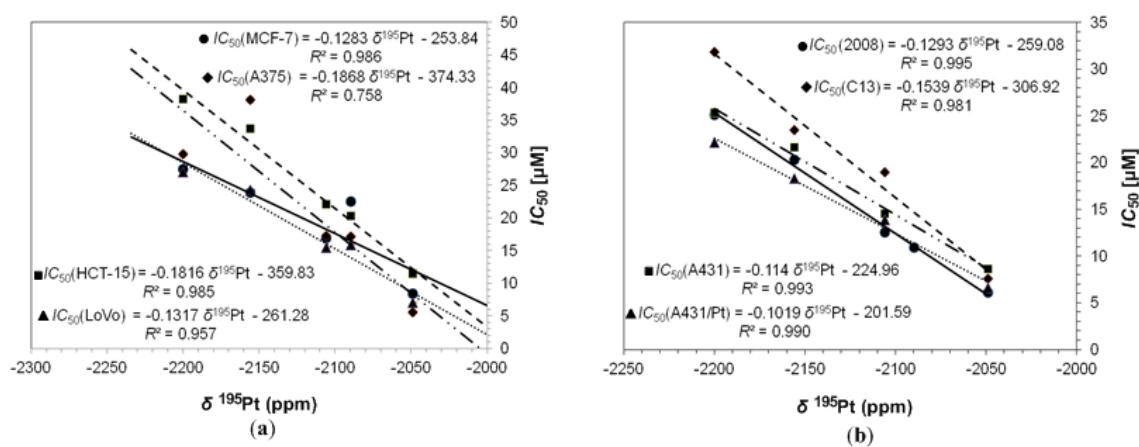
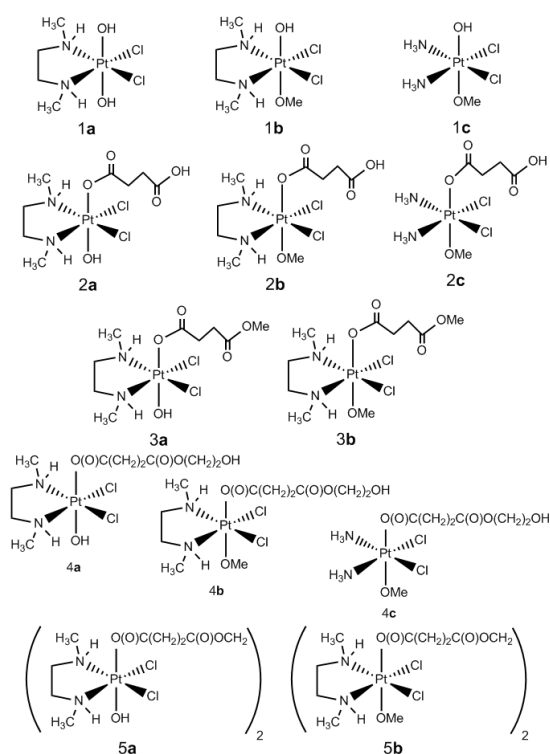


Figure 6. Plots of *IC*₅₀ vs $\delta_{\text{exptl}}^{195\text{Pt}}$ chemical shifts for a training sets of 4 platinum(II) antitumor complexes for a panel of human cancer cell lines (a) and cross-resistance profiles in ovarian and cervical cancer cells (b) [30].

An inspection of Figure 6 reveals that, for the antitumor Pt(II) complexes, a downfield shift of the ^{195}Pt NMR chemical shifts (increasing deshielding) results in lower IC_{50} values and therefore higher cytotoxicity for all tumour cell lines. According to these relationships we predict for cisplatin the IC_{50} values of 14.31, 16.08, 19.71 and 13.97 against the MCF-7, A375, HCT-15 and LoVo tumor cell lines respectively in excellent agreement with the experimental data (Table S4) [30].

3.5. The training set of unsymmetric mono- and dinuclear platinum(IV) complexes

Next we applied the one variable QSAR model to a training set of 13 antiproliferative unsymmetric mono- and dinuclear platinum(IV) complexes (Scheme 1) reported by Keppler and co-workers [29].



Scheme 1. Chemical structures of the unsymmetric mono- and dinuclear platinum(IV) complexes consisting the training set.

The $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ chemical shifts and half minimal inhibitory concentrations (IC_{50} against three human tumor cell lines, A549, SW480 and CH1) for the above antiproliferative Pt(IV) compounds are given in the SI (Table S5). Plots of IC_{50} vs $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ (IC_{50} against three human tumor cell lines, A549, SW480 and CH1) are shown in Figure 7.

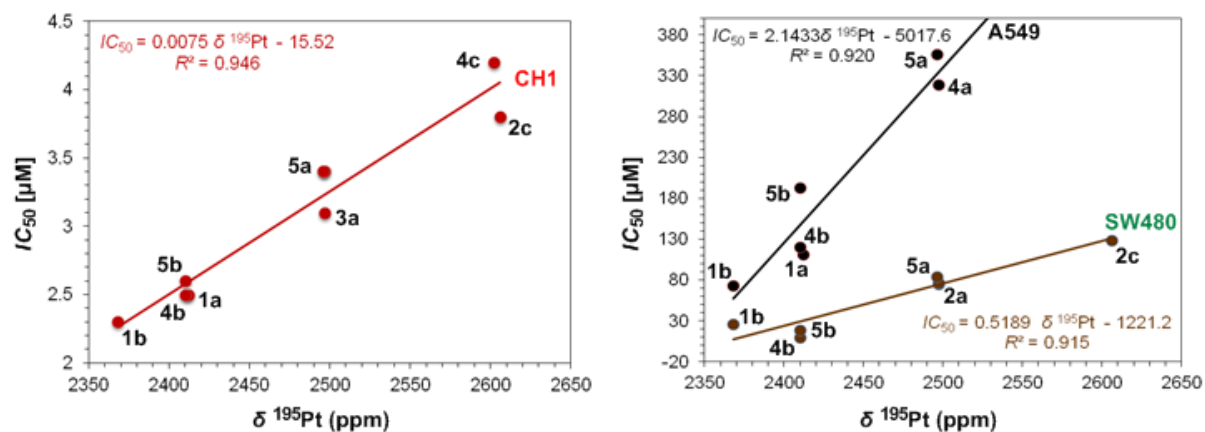
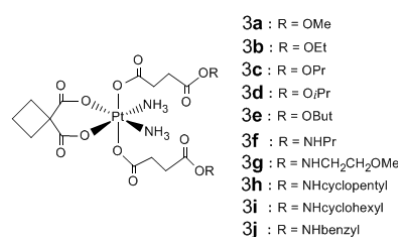


Figure 7. Plots of IC_{50} vs $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ chemical shifts for a training sets of 13 Pt(IV) based antitumor compounds.

For all tumor cell lines excellent linear relationships are obtained for a subset of 9 compounds (complexes **1c**, **2a**, **2b** and **3b** are outliers) for the CH1 tumor line ($IC_{50} = 0.0075 \delta^{195}\text{Pt} - 15.520$; $R^2 = 0.946$), a subset of 6 compounds (complexes **1c**, **2a**, **2b**, **2c**, **3a** and **3b** are outliers) for the A549 tumor line ($IC_{50} = 2.1433 \delta^{195}\text{Pt} - 5017.6$; $R^2 = 0.920$) and a subset of 7 compounds (complexes **1a**, **1c**, **2a**, **2b**, **3b** and **4c** are outliers) for the SW480 tumor line ($IC_{50} = 0.5189 \delta^{195}\text{Pt} - 1221.2$; $R^2 = 0.915$). The observed deviation of the outliers from linearity could be attributed either to the low sensitivity and unfavorable relaxation properties (chemical shift anisotropy) that make it impossible to obtain accurate ^{195}Pt NMR chemical shifts for big-sized anticancer Pt(IV) compounds or to drawbacks in the in-vitro evaluation of cytotoxicity parameters [31]. It is observed that an upfield shift of the ^{195}Pt NMR chemical shifts (increasing shielding) results in lower IC_{50} values (higher cytotoxicity) for all tumor cell lines.

3.6. The training set of antiproliferative tetracarboxylatoplatinum(IV) complexes

The one parameter QSAR model was also applied to a training set of 10 tetracarboxylatoplatinum(IV) complexes exhibiting high cytotoxicity [11]. The δ_{calcd} ^{195}Pt chemical shifts, $\log k_w$ and half minimal inhibitory concentrations (IC_{50} against CH1 tumor line) for the tetracarboxylatoplatinum(IV) (carboplatin prodrugs) complexes of the training set (Scheme 2) are given in the SI (Table S6).



Scheme 2. Chemical structures of the tetracarboxylatoplatinum(IV) complexes comprising the training set.

Plots of IC_{50} vs δ_{exptl} ^{195}Pt (IC_{50} against the CH1 human tumor cell line) are shown in Figure 8.

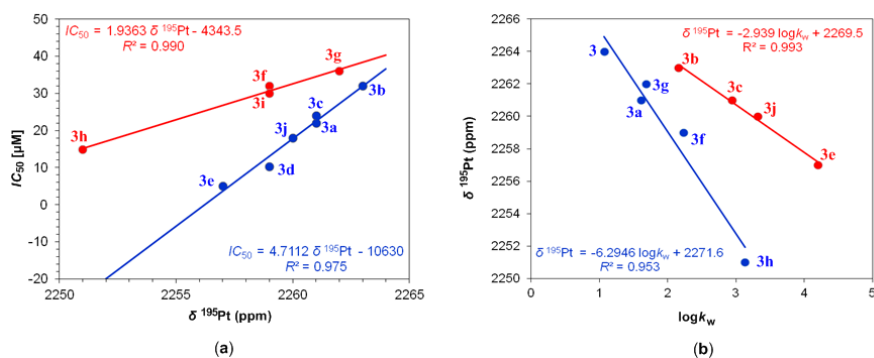
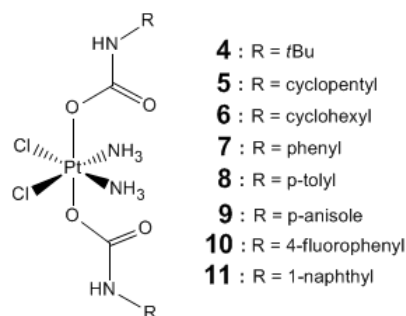


Figure 8. Plots of IC_{50} vs δ_{exptl} ^{195}Pt (a) and $\log k_w$ vs δ_{exptl} ^{195}Pt (b) for a training sets of 10 tetracarboxylatoplatinum(IV) complexes [11].

Excellent linear relationships are obtained for two homogeneous training subsets. The first subset consists of 6 homogeneous compounds, the ester derivatives (complexes 3a-e). Surprisingly in this subset belongs also complex 3j, which is an amide derivative. The second subset consists of 4 homogeneous compounds, the amide derivatives (complexes 3f-i). Notice that in the QSAR model we used $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ chemical shifts calculated by the GIAO-PBE0/SARC-ZORA(Pt) \cup 6-31G(d,p)(E)/PCM computational protocol. It is observed that an upfield shift of the ^{195}Pt NMR chemical shifts results in lower IC_{50} values and therefore higher cytotoxicity. Noteworthy is also the good linear correlation of $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ with lipophilicity, $\log k_w$ (fig 6b), an important physicochemical parameter that characterizes the pharmacokinetic behavior of the drugs. Keppler and co-workers [55] investigated the cytotoxicity of anticancer Pt(IV) complexes with respect to their lipophilicity and reduction potential and showed that the cytotoxic properties of the ester derivatives of the Pt(IV) complexes are correlated well with lipophilicity, but not with the reduction potentials. The correlation of $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$ NMR chemical shifts with lipophilicity indicates that $\delta^{195}\text{Pt}$ chemical shifts, being sensitive to solvent effects, accounts well for the lipophilicity effects as well, rendering ^{195}Pt NMR a crucial standalone descriptor in QSAR models for the platinum based antitumor drugs.

3.7. The training set of antiproliferative $cct\text{-[Pt(NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{O}_2\text{CNHR})_2]$ complexes

Our last training set is a set of 8 Pt(IV) complexes with general formula $cct\text{-[Pt(NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{O}_2\text{CNHR})_2]$ (Scheme 3) reported by Wilson and Lippard [56]. The $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ chemical shifts, the reduction potentials of the $\text{Pt}^{\text{IV}} \rightarrow \text{Pt}^{\text{II}}$ reduction process, E_p vs. Ag/AgCl and the half minimal inhibitory concentrations (IC_{50}) for the antiproliferative carbamato-Pt(IV) complexes (Scheme 3) are given in the SI (Table S7).



Scheme 3. Chemical structures of the carbamato platinum(IV) complexes.

Plots of IC_{50} vs $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ (IC_{50} against the A549 and MRC-5 human tumor cell lines,) are given in Figure 9.

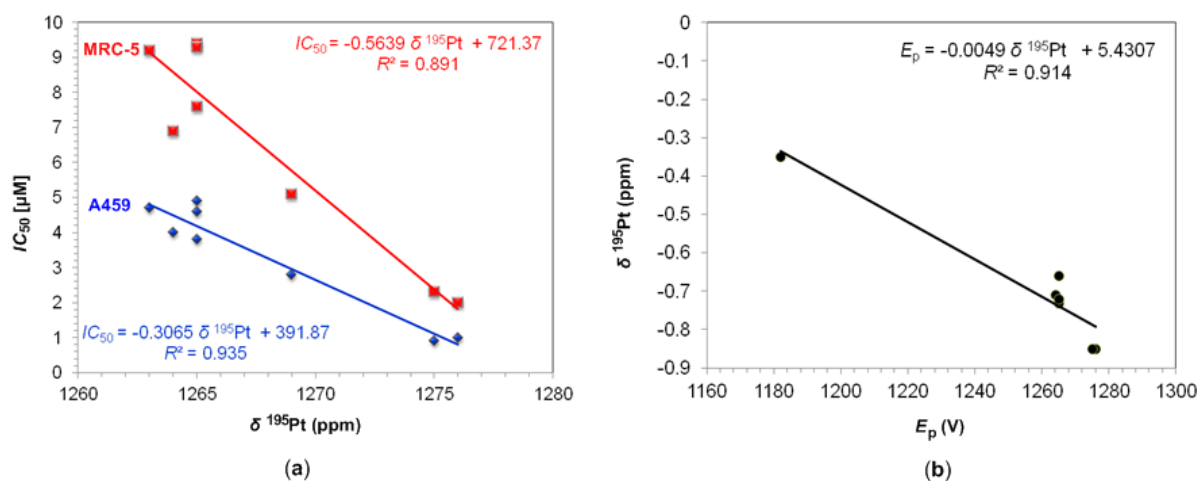


Figure 9. Plots of IC_{50} vs $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ (a) and E_p vs $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ (b) for a sets of Pt(IV) complexes with general formula c,c,t -[Pt(NH₃)₂Cl₂(O₂CNHR)₂] [56].

The good linear relationships obtained for the A549 and MRC-5 human tumor cell lines indicate that a downfield shift of $\delta^{195}\text{Pt}$ of the cct -[Pt(NH₃)₂Cl₂(O₂CNHR)₂] complexes provides lower IC_{50} values (higher cytotoxicity). It is expected the deshielding effect to be related with the reduction potentials of the Pt^{IV} → Pt^{II} reduction process which consequently affects cytotoxicity. Indeed the $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ of cct -[Pt(NH₃)₂Cl₂(O₂CNHR)₂] complexes are linearly correlated with the peak reduction potentials, E_p (Figure 9b). It is observed that increasing deshielding on the Pt(IV) metal center increases the reduction potential of the complexes. Notice that the cct -[Pt(NH₃)₂Cl₂(O₂CCF₃)₂] complex with the highest shielding is the most easily reduced (highest reduction potential) Pt(IV) complex in the series.

4. Conclusions

In conclusion the high sensitivity of the ^{195}Pt NMR chemical shifts (either experimental, $\delta_{\text{exptl}}^{195}\text{Pt}$ or calculated, $\delta_{\text{calcd}}^{195}\text{Pt}$) to small structural changes on the coordination sphere enforced by solvation (solvent effects), the second coordination shell (counter-ion effects), temperature and conformational changes renders them a crucial descriptor for the development of reliable and highly predictive one parameter QSAR models that help in the designing of new platinum-based antitumor agents with the highest possible anticancer activity along well-established diverse homogeneous sets of antiproliferative platinum coordination compounds.

Supporting Information

^{195}Pt NMR chemical shifts along with cytotoxicity parameters of the training sets of platinum based antitumor compounds (Tables S1-S7). Cartesian Coordinates and energies of the platinum based antitumor compounds (Table S8). Plots of the linear relationship obtained (Figures S1).

References

- [1] T. Le, V. Chandara Epa, F. R. Burden, D. A. Winkler, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2889–2919.
- [2] M. J. Cleare, J. D. Hoeschele, *Bioinorg. Chem.* **1973**, *2*, 187–200.
- [3] P. G. Abdul-Ahad, G. A. Webb, *Int. J. Quantum Chem.* **1982**, *XXI*, 1105–1115.
- [4] E. Monti, M. Gariboldi, A. Maiocchi, E. Marengo, C. Cassino, E. Gabano, D. Osella, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 857–866.
- [5] P. Sarmah, R. C. Deka, *Int. J. Quantum Chem.* **2008**, *108*, 1400–1409.
- [6] P. Sarmah, R. C. Deka, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2009**, *23*, 343–354.
- [7] P. Gramatica, E. Papa, M. Luini, E. Monti, M. B. Gariboldi, M. Ravena, E. Gabano, L. Gaviglio, D. Osella, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2010**, *15*, 1157–1169.
- [8] M. D. Hall, H. R. Mellor, R. Callaghan, T. W. Hambley, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3403–3411.
- [9] H. Choy, *Expert. Rev. Anti-Infect. Ther.* **2006**, *6*, 973–982.
- [10] J. Z. Zhang, E. Wexselblatt, T. W. Hambley, D. Gibson, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 847–849.
- [11] H. P. Varbanov, S. M. Valiahdi, C. R. Kowol, M. A. Jakupec, M. Galanski, B. K. Keppler, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 14404–14415.
- [12] E. Wexselblatt, D. Gibson, *J. Inorg. Biochem.* **2012**, *117*, 220–229.
- [13] M. Sinisi, F.P. Intini, G. Natile, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9694–9704.

- [14] H. P. Varbanov, M. A. Jakupec, A. Roller, F. Jensen, M. Galanski, B. K. Keppler, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 330-344.
- [15] M. D. Hall, S. Amjadi, M. Zhang, P. J. Beale, T. W. Hambley, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 1614-1624.
- [16] J. R. L. Priqueler, I. S. Butler, F. D. Rochon, *Applied Spectroscopy Reviews*, **2006**, *41*, 185-226.
- [17] P. S. Pregosin, *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *44*, 247-291.
- [18] E. Gabano, E. Marengo, M. Bobba, E. Robotti, C. Cassino, M. Botta, D. Osella, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2158-2174.
- [19] B. M. Still, P. G. Anil Kumar, J. R. Aldrich-Wright, W. S. Price, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 665-686.
- [20] F. D. Rochon, V. Buculei, *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 2040-2056.
- [21] A. R. Khokhar, Y. Deng, S. Al-Baker, M. Yoshida, Z. H. Siddik, *J. Inorg. Biochem.* **1993**, *51*, 677-687.
- [22] A. R. Khokhar, Y. Deng, Y. Kido, Z. H. Siddik, *J. Inorg. Biochem.* **1993**, *50*, 79-87.
- [23] Y. Zhao, J. A. Woods, N. J. Farrer, K. S. Robinson, J. Pracharova, J. Kasparikova, O. Novakova, H. Li, L. Salassa, A. M. Pizarro, G.J. Clarkson, L. Song, V. Brabec, P. J. Sadler, *Eur. Chem. J.* **2013**, *19*, 9578-9591.
- [24] N. J. Farrer, P. Gierth, P. J. Sadler, *Eur. Chem. J.* **2011**, *17*, 12059-12066.

- [25] T. A. Connors, M. Jones, W. C. J. Ross, P. D. Braddock, A. R. Khokkar, M. L. Tobe, *Chem.-Biol. Interactions* **1972**, *5*, 415-424.
- [26] P. D. Braddock, T. A. Connors, M. Jones, A. R. Khokkar, D. H. Meizack, M. L. Tobe, *Chem.-Biol. Interactions* **1975**, *11*, 145-161.
- [27] A. I. Stetsenko, M. A. Presnov, M. L. Konovalova, *Russian Chem. Rev.* **1981**, *50*, 665-692.
- [28] A. C. Tsipis, I. N. Karapetsas, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 5409-5426.
- [29] V. Pichler, P. Heffeter, S. M. Valiahd, C. R. Kowol, A. Egger, W. Berger, M. A. Jakupec, M. Galanski, B. K. Keppler, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 11052-11061.
- [30] M. Sinisi, V. Gandin, T. Saltarella, F. P. Intini, C. Pacifico, C. Marzano, G. Natile, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2014**, *19*, 1081-1097.
- [31] M. A. O' Donovan, *Mutagenesis* **2012**, *27*, 615-621.
- [32] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G.

- Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 09, Revision B.01, 2010.
- [33] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865.
- [34] M. Ernzerhof, G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 5029.
- [35] C. Adamo, V. Barone, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *274*, 242.
- [36] C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6160.
- [37] C. Adamo, G. E. Scuseria, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 2889.
- [38] C. Adamo, V. Barone, *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *105*, 169.
- [39] V. Vetere, C. Adamo, P. Maldivi, *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *325*, 99.
- [40] D. A. Pantazis, X.-Y. Chen, C. R. Landis, F. Neese, *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 908.
- [41] EMSL basis set exchange, <https://bse.pnl.gov/bse/portal>, accessed 08-01-2013.
- [42] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999-3093.
- [43] R. Ditchfield, *Mol. Phys* **1974**, *27*, 789.
- [44] J. Gauss, *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 3629.
- [45] R. K. Harris, E. D. Becker, S. M. Cabral de Menezes, R. Goodfellow, P. Granger, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1795–1818.
- [46] S. J. S. Kerrison, P. J. Sadler, *Inorg. Chim. Acta* **1985**, *104*, 197-201.

- [47] F. P. Fanizzi, F. P. Intini, L. Maresca, G. Natile, G. Uccello-Barretta, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 29-33.
- [48] C. Tessier, F. D. Rochon, *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *295*, 25-38 (and references therein).
- [49] F. D. Rochon, M. Doyon, I. S. Butler, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 2717-2723 (and references therein).
- [50] J. D. Hoeschele, N. Farrell, W. R. Turner, C. D. Rithner, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 4106-4113.
- [51] J. F. Vollano, S. Al-Baker, J. C. Dabrowiak, I. E. Schurig, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 716-719.
- [52] D. Gibson, I. Binyamin M. Haj, I. Ringel, A. Ramu, J. Katzhendler, *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 823-831.
- [53] S. Ren, L. Cai, B. M. Segal, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1413-1422.
- [54] D. C. Harris, Quantitative Chemical Analysis, APENDIX G: Acid Dissociation Constants, W. H. Freeman and Company, New York, 7th ed., 2007; AP11-AP19.
- [55] M. R. Reithofer, A. K. Bytzek, S. M. Valiahdhi, C. R. Kowol, M. Groessl, C. G. Hartinger, M. A. Jakupec, M. Galanski, B. K. Keppler, *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 46-51.
- [56] J. J. Wilson, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 3103-3115.