



การสังเคราะห์และยืนยันการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน

[Pt (5-acetylamino-1,10-phenanthroline)Cl₂]

Synthesis and Characterization of [Pt (5-acetylamino-1,10-phenanthroline)Cl₂]

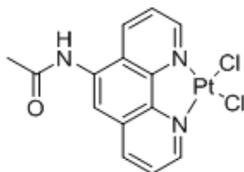
สุพจน์ี แสนสุข¹

Supojanee Sansook¹

(Received: September 20, 2018; Revised: November 14, 2018; Accepted; December 17, 2018)

บทคัดย่อ

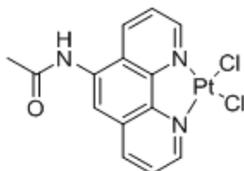
การสังเคราะห์และยืนยันโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อน [Pt (5-acetylamino-1,10-phenanthroline)Cl₂] ซึ่งการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะแพลตินัมได้ใช้ลิแกนด์ชนิดไบเดนเตตทำปฏิกิริยากับ *Cis*-[PtCl₂(DMSO)₂] ในตัวทำละลายโทลูอีน โดยการรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิ 115 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 25 ชั่วโมง ร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่ได้คิดเป็น 34% ลักษณะทางกายภาพเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน เทคนิคที่ใช้ยืนยันโครงสร้าง ได้แก่ เทคนิคการวิเคราะห์หาปริมาณธาตุองค์ประกอบ เทคนิคแมสสเปกโตรเมตรีความละเอียดสูง และเทคนิค ¹H และ ¹⁹⁵Pt นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี



คำสำคัญ: ลิแกนด์ นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี แมสสเปกโตรเมตรีความละเอียดสูง สารประกอบเชิงซ้อนแพลตินัม

Abstract

Synthesis and characterization of [Pt (5-acetylamino-1, 10-phenanthroline)Cl₂] were studied, The reaction between bidentate ligand with *Cis*-[PtCl₂(DMSO)₂] were performed by using a reflux at 115 °C, for 25 hours and at the end of the reaction, the pale-yellow solid with 34% yield was obtained. It has been characterized by Elemental Analysis, High-Resolution Mass Spectrometry and ¹H and ¹⁹⁵Pt Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy.



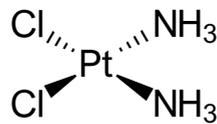
Keywords: Ligand, Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, High-Resolution Mass Spectrometry, Complex, Platinum

¹ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยนราธิวาสราชนครินทร์

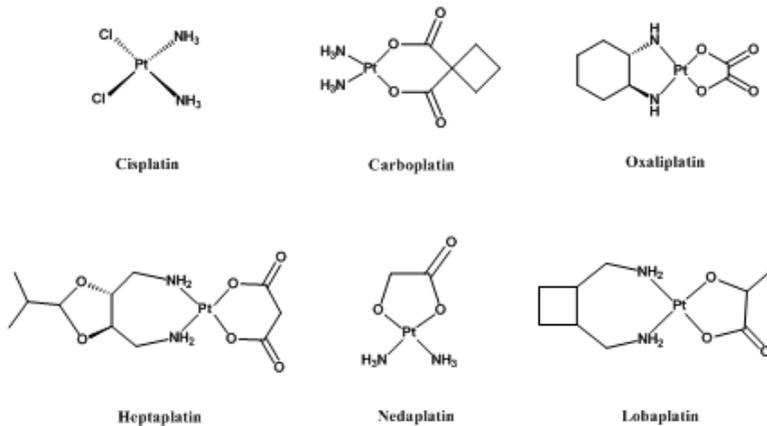
¹ Faculty of Science and Technology, Princess of Naradhiwas University

บทนำ

Cisplatin หรือ *cis*-diamminedichloridoplatinum (II) เป็นตัวอย่างของสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะแพลตินัม (Pt) ที่รู้จักกันดีและใช้เป็นยาเคมีบำบัดของเซลล์มะเร็งหลายชนิด ยกตัวอย่างเช่น มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ, ปอด, รังไข่, และอวัยวะ เป็นต้น (Dasari & Tchounwou, 2014) โครงสร้างทางเคมีของ Cisplatin (Messori & Merlino, 2016) แสดงดังภาพที่ 1 จากการค้นพบ Cisplatin จึงทำให้การศึกษาสารประกอบเชิงซ้อนที่เป็นอนุพันธ์ของ Cisplatin ได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก (Wilson, & Lippard, 2014) เพื่อเป็นการพัฒนาและใช้ประโยชน์สำหรับการเป็นเคมีบำบัดเซลล์มะเร็ง เช่น Carboplatin, Oxaliplatin, Heptaplatin, Nedaplatin และ Lobaplatin (Rixe, Oryuzar, Alvarez, Parker, Reed, Paull, et al., 1996) โครงสร้างแสดงดังภาพที่ 2 ซึ่งการศึกษาพัฒนานี้เพื่อที่จะแก้ไขปัญหาการตอบสนองและข้อจำกัดในการรักษาโรคของ Cisplatin เช่น ความเป็นพิษและความต้านทาน (Lajer & Daugaard, 1999) เป็นต้น

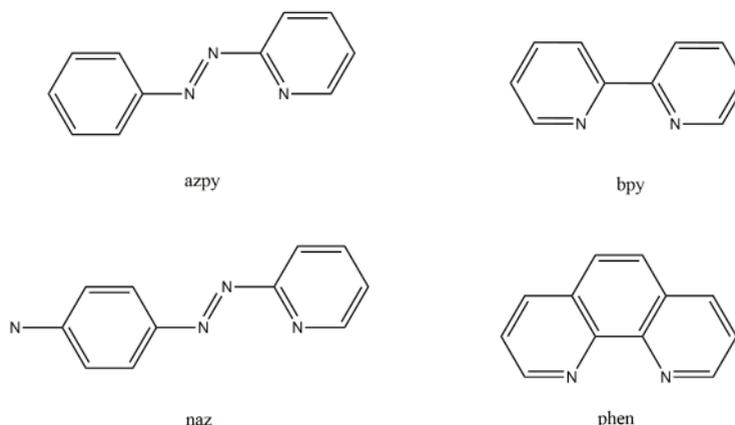


ภาพที่ 1 โครงสร้างของ Cisplatin



ภาพที่ 2 โครงสร้างของ Cisplatin และอนุพันธ์

สำหรับลิแกนด์ที่ใช้ในการเกิดพันธะเคมีกับโลหะแพลตินัม มีหลายประเภททั้งที่เป็นโมโนเดนเทต ไบเดนเทต และพอลิเดนเทต งานวิจัยจำนวนมากที่ผ่านมามีการนำลิแกนด์ประเภทเอโซอิมีน ($-N=N-C=N-$) มาสังเคราะห์เป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะต่างๆ เนื่องจากความสามารถของเอโซอิมีนในการเพิ่มเสถียรภาพ (stabilize) โลหะที่มีสภาวะรีดอกซ์ต่ำ เช่น Cu(I), Ru(II), Os(II) ตัวอย่างของลิแกนด์ที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวางในช่วงเริ่มต้น (Al-Noaimi, Awwadi, Hammoudeh, & Abu-Hmaid, Bader, 2018) เช่น 2-(phenylazo)pyridine หรือ azpy, 2-(4'-nitrophenylazo) pyridine หรือ naz เนื่องจากการมีสมบัติเป็น α -donor และ π -acceptor และยังรวมถึง 1,10-phenanthroline หรือ phen, 2,2'-Bipyridine หรือ bpy อีกด้วย (โครงสร้างลิแกนด์ ดังแสดงในภาพที่ 3)



ภาพที่ 3 โครงสร้างของ azpy, bpy, naz และ phen

สำหรับในงานวิจัยชิ้นนี้สนใจที่จะทำการสังเคราะห์ และยืนยันการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะแพลตินัม

วัตถุประสงค์การวิจัย

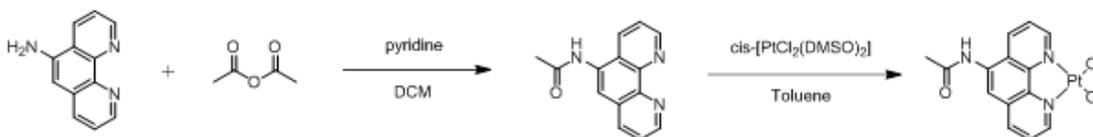
1. เพื่อทดลองหาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนของโลหะแพลตินัม
2. เพื่อยืนยันการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะแพลตินัม

ระเบียบวิธีวิจัย

1. สารเคมี และเครื่องมือวิเคราะห์

ตัวทำละลายและสารเคมี ได้แก่ 1,10-Phenanthroline-5-amine, acetic anhydride, pyridine, dichloromethane, *Cis*-[PtCl₂(DMSO)₂], โทลูอีน ซึ่งจากบริษัทสารเคมีและถูกนำมาใช้โดยไม่ต้องทำให้บริสุทธิ์ ปฏิกริยาทั้งหมดทำในตู้ดูดควันในห้องปฏิบัติการ NMR สเปกโตรมิเตอร์แบบ Varian 500 MHz or 400 MHz spectrometers และ ค่าเคมีคัลซิฟที่ระบุในหน่วย ppm ซึ่งมีสาร TMS เป็นตัวเทียบมาตรฐานภายใน ข้อมูลแมสสเปกโทรเมตรีความละเอียดสูงได้รับจาก University of Sussex สหราชอาณาจักร การวิเคราะห์หาปริมาณธาตุองค์ประกอบ ได้รับจาก London Metropolitan University (Stephen Boyer).

2. วิธีการทดลอง

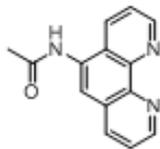


แผนภาพการสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อน [Pt (5-acetylamino-1,10-phenanthroline)Cl₂]

2.1 การสังเคราะห์ลิแกนด์ 5-acetylamino-1,10-phenanthroline

ลิแกนด์ 5-acetylamino-1,10-phenanthroline เป็นสารเคมีที่มีขายในเชิงการค้า แต่สำหรับในการทดลองนี้จะใช้วิธีการสังเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ โดยการใช้สารตั้งต้น 1,10-phenanthroline-5-amine จำนวน 195 mg (1.0 mmol) ละลายใน pyridine ปริมาตร 0.4 mL จากนั้นค่อยๆ หยด Acetic anhydride ปริมาตร 1.16 mL (12.3 mmol)

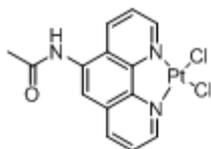
คนสารละลายให้เข้ากันที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 18 ชั่วโมง สารละลายจะเปลี่ยนจากสีน้ำตาลส้ม กลายเป็นสีเหลืองอ่อน จากละลายสารที่ได้ด้วย Dichloromethane ปริมาตร 19.5 mL ล้างด้วยน้ำที่ปราศจากไอออน (deionized) ทำให้แห้งโดยใช้ $MgSO_4$ จากนั้นแยกสารที่ได้โดยใช้ Column chromatography ด้วยสภาวะ CH_2Cl_2 : acetone (4:1) จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลือง คิดเป็นร้อยละของผลิตภัณฑ์ เท่ากับ 63%



ลิแกนด์ 5-acetylamino-1,10-phenanthroline

2.2 การสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อน [Pt (5-acetylamino-1,10-phenanthroline)Cl₂]

ละลายลิแกนด์ 5-acetylamino-1,10-phenanthroline จำนวน 50 mg (0.2 mmol) และสาร $Cis-[PtCl_2(DMSO)_2]$ จำนวน 80 mg (0.19 mmol) ใน โทลูอีน ปริมาตร 22 mL จากนั้นนำไปรีฟลักซ์ ที่อุณหภูมิ 115 °C เป็นเวลา 25 ชั่วโมง จะได้เป็นสารละลายสีเหลืองและของแข็งสีเหลือง นำไประเหยตัวทำละลายออก ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลือง คิดเป็นร้อยละของผลิตภัณฑ์ เท่ากับ 34%



สารประกอบเชิงซ้อน [Pt (5-acetylamino-1,10-phenanthroline)Cl₂]

ผลการวิจัย

1. การวิเคราะห์หาปริมาณธาตุองค์ประกอบ ใช้หาปริมาณธาตุที่เป็นองค์ประกอบของสาร (Fadееva, Tikhova, & Nikulicheva, 2008) ซึ่งจากผลการทดลองพบว่าค่าที่ได้จากการทดลองมีค่าใกล้เคียงกับผลที่ได้จากการคำนวณจากสูตรโมเลกุล (ทดสอบโดย London Metropolitan University Elemental Analysis Service) ดังแสดงในตารางที่ 1

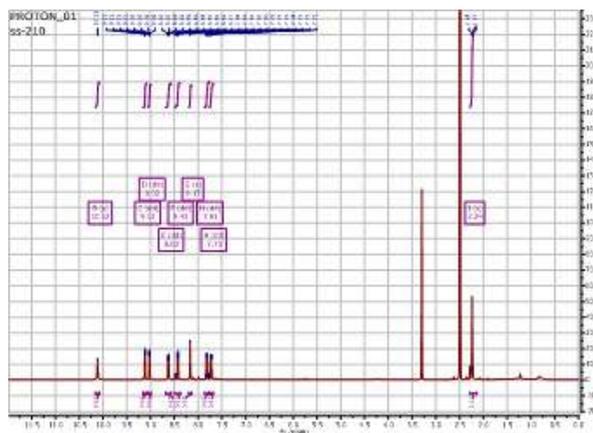
ตารางที่ 1 ผลการวิเคราะห์หาปริมาณธาตุองค์ประกอบ

สาร	สูตรเคมี	ปริมาณธาตุที่เป็นองค์ประกอบ (%)			
		C	H	N	
5-acetylamino-1,10-phenanthroline	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O	คำนวณ	70.87	4.67	17.71
		ทดลอง	70.95	4.51	17.67
[Pt (5-acetylamino-1,10-phenanthroline)Cl ₂]	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ OPt	คำนวณ	33.41	2.20	8.35
		ทดลอง	33.20	2.41	8.15



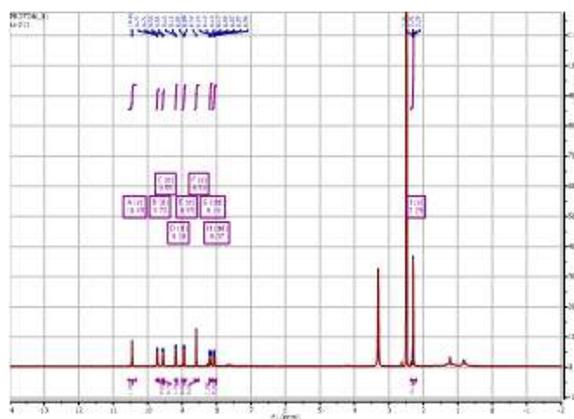
2. การศึกษา ^1H นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี เป็นเทคนิคที่เกี่ยวข้องกับการวัด

ระดับพลังงานที่ต่างกันของนิวเคลียสที่อยู่ภายใต้อิทธิพลของสนามแม่เหล็ก (ใช้เครื่อง Varian 500 MHz spectrometer) มีประโยชน์ในการศึกษาสูตรโครงสร้างทางเคมีของสารที่ต้องการศึกษา ซึ่งในงานวิจัยชิ้นนี้ได้ทำการศึกษา ^1H NMR สเปกตรัมของลิแกนด์ 5-acetylamino-1,10-phenanthroline (ดังภาพที่ 4) และสารประกอบเชิงซ้อน [Pt (5-acetylamino-1,10-phenanthroline) Cl_2] (ดังภาพที่ 5)



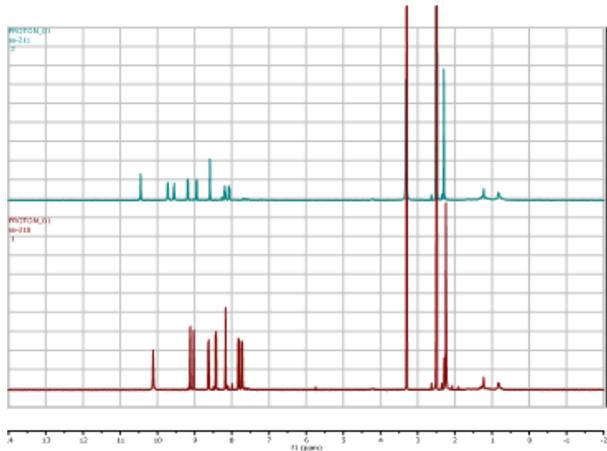
ภาพที่ 4 ^1H NMR สเปกตรัมของลิแกนด์ 5-acetylamino-1,10-phenanthroline

โดย ^1H NMR สเปกตรัมของลิแกนด์ มีผลดังนี้ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 2.24 (3H, s, CH_3), 7.75-7.72 (1H, m, CH), 7.83-7.80 (1H, m, CH), 8.17 (1H, s, CH), 8.40-8.44 (1H, m, CH), 8.63-8.60 (1H, m, CH), 9.01-9.04 (1H, m, CH), 9.10-9.13 (1H, m, CH), 10.12 (1H, s, NH).



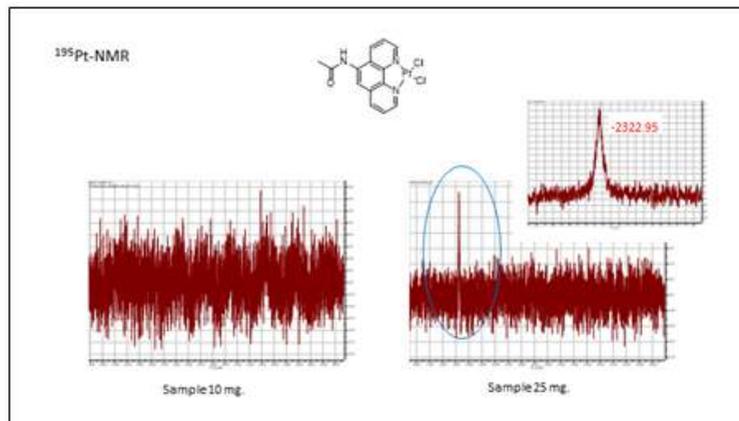
ภาพที่ 5 ^1H NMR สเปกตรัมของ [Pt (5-acetylamino-1,10-phenanthroline) Cl_2]

^1H NMR สเปกตรัมของ $[\text{Pt} (5\text{-acetylamino-1,10-phenanthroline})\text{Cl}_2]$ มีผลดังนี้ ^1H NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz): $\delta = 2.29$ (3H, s, CH_3), 8.07-8.05 (1H, m, CH), 8.21-8.18 (1H, m, CH), 8.59 (1H, s, CH), 8.96-8.94 (1H, m, CH), 9.19-9.17 (1H, m, CH), 9.57-9.54 (1H, m, CH), 9.73-9.71 (1H, m, CH), 10.45 (1H, s, NH). จำนวนพีคและจำนวนโปรตอนในสารประกอบเชิงซ้อนของ $[\text{Pt} (5\text{-acetylamino-1,10-phenanthroline})\text{Cl}_2]$ เทากับในลิแกนด์ 5-acetylamino-1,10-phenanthroline แต่จะแตกต่างกันตรงที่ในสารประกอบเชิงซ้อนค่าเคมีคัลลิตี้ฟท์จะเลื่อนไปทาง downfield โดยมีตำแหน่งของ DMSO และ H_2O อยู่ตรงตำแหน่งเคมีคัลลิตี้ฟท์เดิม คือ ตำแหน่ง 2.50 และ 3.50 ppm ซึ่งมีความสอดคล้องตามทฤษฎีการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน สามารถเปรียบเทียบให้เห็นความแตกต่างที่เกิดขึ้นได้ตามภาพที่ 6



ภาพที่ 6 แสดงการเปรียบเทียบ ^1H NMR สเปกตรัมของลิแกนด์และสารประกอบเชิงซ้อน

3. การศึกษา ^{195}Pt นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี เป็นเทคนิคที่มีประโยชน์มากสำหรับการตรวจสอบสารที่มีแพลตินัมเป็นองค์ประกอบ (Gabano, Marengo, Bobba, Robotti, Cassino, Botta et al., 2006) ^{195}Pt NMR สเปกตรัมของ $[\text{Pt} (5\text{-acetylamino-1,10-phenanthroline})\text{Cl}_2]$ แสดงดังภาพที่ 7 ซึ่งในการใช้ปริมาณสารตัวอย่าง 10 mg จะไม่ปรากฏสัญญาณพีคให้เห็น แต่เมื่อเพิ่มปริมาณสารตัวอย่างเป็น 25 mg จะพบสัญญาณที่ตำแหน่ง -2322.95 ppm ซึ่งเป็นการยืนยันว่าสารดังกล่าวมีแพลตินัมเป็นองค์ประกอบ



ภาพที่ 7 ^{195}Pt NMR สเปกตรัมของ $[\text{Pt} (5\text{-acetylamino-1,10-phenanthroline})\text{Cl}_2]$



4. การศึกษาแมสสเปกโทรเมตรีความละเอียดสูง เป็นเทคนิคที่ใช้ในการศึกษาของประกอบของสารที่สามารถการแตกเป็น fragments ต่างๆ โดยเทียบกับค่า fragments มาตรฐาน (Pleil, & Isaacs, 2016) ซึ่งจากผลการวิเคราะห์ทั้งลิแกนด์ 5-acetylamino-1,10-phenanthroline และสารประกอบเชิงซ้อน $[Pt(5-acetylamino-1,10-phenanthroline)Cl_2]$ พบว่า สอดคล้องกับสูตรโมเลกุลของสารทั้งสองดังกล่าว (ใช้เครื่อง Bruker Daltonics Apex III, using Apollo ESI as the ESI source) ซึ่งมีข้อมูลดังนี้

5-acetylamino-1,10-phenanthroline

HRMS-ESI (m/z): found 237.2696, calcd for $[C_{14}H_{11}N_3O + H]^+$ 237.2616.

$[Pt(5-acetylamino-1,10-phenanthroline)Cl_2]$

HRMS-ESI (m/z): found 503.2511, calcd for $[C_{14}H_{11}Cl_2N_3OPt + H]^+$ 503.2507.

อภิปรายผล

จากผลการทดลองการสังเคราะห์และยืนยันการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน $[Pt(5-acetylamino-1,10-phenanthroline)Cl_2]$ พบว่า จากเทคนิคต่างๆที่ใช้ในการสังเคราะห์และวิเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ ได้ค่าร้อยละผลิตภัณฑ์ของลิแกนด์และสารประกอบเชิงซ้อน เป็น 63 และ 34 ตามลำดับ มีการยืนยันโดยใช้เทคนิคต่างๆดังนี้

1. การวิเคราะห์หาปริมาณธาตุของประกอบ

ซึ่งธาตุของประกอบที่วิเคราะห์มีธาตุคาร์บอน ไฮโดรเจน และไนโตรเจน จากผลการทดลองพบว่า การวิเคราะห์ลิแกนด์และสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะแพลตินัมทั้งวิเคราะห์ได้ มีความแตกต่างหรือความคลาดเคลื่อนมีค่าไม่เกินร้อยละ 0.4 ซึ่งจากตารางจะพบว่าค่าความคลาดเคลื่อนจากการคำนวณทางทฤษฎีและจากการทดลอง มีค่าอยู่ในช่วง 0.08 - 0.21 ซึ่งถือว่าไม่เกินร้อยละ 0.4 นับว่าผลการวิเคราะห์ดังกล่าวเชื่อถือได้ อยู่ในช่วงที่ไม่เกินค่ามาตรฐานที่กำหนด

2. การศึกษา 1H นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี

ผลจากการศึกษา 1H นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี หรือ 1H NMR ของ ลิแกนด์ พบว่า มีสัญญาณโปรตอนเกิดขึ้น จำนวน 9 กลุ่มสัญญาณ มีจำนวนโปรตอน 11 ตัว ซึ่งสอดคล้องกับจำนวนโปรตอนในสูตรโมเลกุล $C_{14}H_{11}N_3O$ ตำแหน่งพีคของหมู่ $-CH_3$ มีค่าเคมีคัลชิฟท์เท่ากับ 2.24 ppm และหมู่ $-NH$ พบที่ตำแหน่ง 10.12 ppm ซึ่งสอดคล้องกับการอยู่ที่ตำแหน่ง downfield ของตำแหน่ง H ที่อยู่ใกล้กับหมู่ดึงอิเล็กตรอน ซึ่งในที่นี้ คือ อะตอมไนโตรเจนของหมู่ $-NH$ สำหรับสัญญาณโปรตอนของ $[Pt(5-acetylamino-1,10-phenanthroline)Cl_2]$ พบว่ามีสัญญาณโปรตอนจำนวน 9 กลุ่มสัญญาณ มีจำนวนโปรตอน 11 ตัวเช่นกัน ดังแสดงในรูปที่ 6 แต่จะแตกต่างกันตรงที่ในสารประกอบเชิงซ้อนค่าเคมีคัลชิฟท์จะเลื่อนไปทาง downfield โดยมีตำแหน่งของ DMSO และ H_2O อยู่ตรงตำแหน่งเคมีคัลชิฟท์เดิม คือ ตำแหน่ง 2.50 และ 3.50 ppm ซึ่งมีความสอดคล้องตามทฤษฎีการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (Jinshui, L., Nan, J., Jing, M., & Xuezhong, D., 2009)

3. การศึกษา ^{195}Pt นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี

จากการศึกษา ^{195}Pt NMR สเปกตรัมของ $[Pt(5-acetylamino-1,10-phenanthroline)Cl_2]$ พบว่าในการวิเคราะห์โดยใช้ปริมาณสารตัวอย่าง 10 mg จะไม่ปรากฏสัญญาณพีคสัญญาณให้เห็น แต่เมื่อเพิ่มปริมาณสารตัวอย่างเป็น 25 mg จะพบสัญญาณที่ตำแหน่ง -2322.95 ppm ซึ่งเป็นการยืนยันว่าสารดังกล่าวมีแพลตินัมเบืองประกอบ ดังนั้นจึงสามารถสรุปได้ว่า สารสังเคราะห์ที่ได้ มีองค์ประกอบของธาตุแพลตินัมอยู่จริง

4. การศึกษาแมสสเปกโทรเมตรีความละเอียดสูง

ซึ่งจากผลการวิเคราะห์ทั้งลิแกนด์ 5-acetylamino-1,10-phenanthroline และสารประกอบเชิงซ้อน $[Pt(5-acetylamino-1,10-phenanthroline)Cl_2]$ ด้วยเทคนิคแมสสเปกโทรเมตรีความละเอียดสูง พบว่าสารทั้งสองชนิดให้ผลการวิเคราะห์สอดคล้องกับค่าที่คำนวณได้ทางทฤษฎี ซึ่งมีความสอดคล้องกับสูตรโมเลกุลของสารทั้งสองดังกล่าว

สรุป

จากผลการทดลองพบว่าสามารถหาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนของโลหะแพลตินัมกับลิแกนด์ 5-acetylamino-1,10-phenanthroline โดยใช้การรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิ 115 °C เป็นเวลา 25 ชั่วโมง ในตัวทำละลายโทลูอีน ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของแข็งสีเหลือง ร้อยละของผลิตภัณฑ์คิดเป็น 34% และยืนยันการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะแพลตินัมโดยใช้เทคนิคการวิเคราะห์หาปริมาณธาตุองค์ประกอบ เทคนิคแมสสเปกโทรเมตรีความละเอียดสูง และเทคนิค ^1H และ ^{195}Pt นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี

ข้อเสนอแนะ

1. ผลจากงานวิจัยชิ้นนี้ สามารถนำสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะแพลตินัมที่ได้ไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพต่อไปได้ เช่น การทดสอบกับเซลล์มะเร็ง การทดสอบการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย เป็นต้น
2. แนวทางในการศึกษาขั้นต่อไป อาจเปลี่ยนกลุ่มของโลหะที่ใช้ในการสังเคราะห์เป็นกลุ่มอื่นที่มีคุณสมบัติใกล้เคียงกับแพลตินัม

รายการอ้างอิง (References)

- Al-Noaimi, M., Awwadi, F. F., Hammoudeh, A., Abu-Hmaid, S. & Bader, R., (2018). Ruthenium complexes of pyridine oxime and azoimine ligands: Syntheses, crystallography, electrochemical and catalytic properties. *Inorganica Chimica Acta*, 483, 241-247.
- Dasari, S. & Tchounwou, P. B. (2014). Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*, 740, 364-378.
- Fadeeva, V. P., Tikhova, V. D., & Nikulicheva, O. N., (2008). Elemental Analysis of Organic Compounds with the Use of Automated CHNS Analyzers. *Journal of Analytical Chemistry*, 63(11), 1094-1106.
- Gabano, E., Marengo, E., Bobba, M., Robotti, E., Cassino, C., Botta, M., et al., (2006). ^{195}Pt NMR spectroscopy: A chemometric approach. *Coordination Chemistry Reviews*, 250(15-16), 2158-2174.
- Jinshui, L., Nan, J., Jing, M., & Xuezhong, D. (2009). Insight into Unusual Downfield NMR Shifts in the Inclusion Complex of Acridine Orange with Cucurbit[7]uril. *European Journal of Organic Chemistry*, 29, 4931-4938.
- Lajer, H. & Daugaard, G. (1999). Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treatment Reviews*, 25(1), 47-58.
- Messori, L., & Merlino, A., (2016). Cisplatin binding to proteins: A structural perspective. *Coordination Chemistry Reviews*, 315, 67-89.
- Pleil, J. D., & Isaacs K, K., (2016). High-resolution mass spectrometry: basic principles for using exact mass and mass defect for discovery analysis of organic molecules in blood, breath, urine and environmental media. *Journal of Breath Research*, 10, 012001.
- Rixe, O., Oryuzar, W., Alvarez, M., Parker, R., Reed, E., Paull, K., et al., (1996). Oxaliplatin, tetraplatin, cisplatin, and carboplatin: Spectrum of activity in drug-resistant cell lines and in the cell lines of the national cancer institute's anticancer drug screen panel. *Biochemical Pharmacology*, 52(12), 1855-1865.
- Wilson, J. J., & Lippard, S. J., (2014). Synthetic Methods for the Preparation of Platinum Anticancer Complexes. *Chemical Reviews*, 114, 4470-4495.