

NGHIÊN CỨU CẤU TRÚC, TÍNH CHẤT VÀ THĂM DÒ HOẠT TÍNH KHÁNG UNG THƯ CỦA PHỨC PLATIN(II) CHỨA ETYLEUGENOXYAXETAT VÀ 8-HYDROXYQUINOLIN

NGUYỄN TẠ NGUYỆT NỮ¹, PHAN ĐẶNG CẨM TÚ¹, NGUYỄN THỊ THANH CHỈ,
NGUYỄN TIỀN TRUNG^{1,2}, TRƯƠNG THỊ CẨM MAI^{2,*}

¹Phòng thí nghiệm Hóa học tính toán và Mô phỏng, Trường Đại học Quy Nhơn

²Khoa Hóa, Trường Đại học Quy Nhơn

³Khoa Hóa, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

TÓM TẮT

Nghiên cứu lý thuyết tương tác giữa $[PtCl_3(Eteug)]^-$ và 8-hydroxyquinolin tại mức lý thuyết B3LYP/LanL2DZ, thu được 6 cấu trúc bền. Biến thiên enthalpy và biến thiên năng lượng tự do Gibbs của các phản ứng tạo phức trong khoảng 36,28 - 113,19 kcal.mol⁻¹ và 43,05 - 113,03 kcal.mol⁻¹. Kết quả phân tích AIM cho thấy độ bền của phức được quyết định chủ yếu bởi tương tác Pt...N, Pt...O cùng với sự hỗ trợ của liên kết hydro O-H...Cl, C-H...O, C-H...Cl. Bên cạnh đó, phức Pt(II) chứa etyleugenoxaxetat và 8-hydroxyquinolin được tổng hợp và phân tích cấu trúc dựa vào các phổ IR, ¹H NMR, NOESY. Đáng chú ý, các dữ liệu phổ đo được phù hợp với kết quả tính toán tại mức lý thuyết B3LYP/LanL2DZ. Phức $[PtCl(Eteug)(8-HOQ)]$ có hoạt tính kháng ung thư trên 3 dòng tế bào ung thư ở người là KB, LU và MCF-7 với giá trị IC₅₀ (μg) đều nhỏ tương ứng là 0,27, 0,34 và 0,32 μg/ml.

Từ khóa: Phức Pt(II), etyleugenoxaxetat, 8-hydroxyquinolin.

ABSTRACT

A Theoretical Study on Structure, Stability and Biological Activity of Platinum(II) Complexes Containing Etyluegenoxacetate and 8-Hydroxyquinoline

Six stable structures are found of the interaction between $[PtCl_3(Eteug)]^-$ and 8-hydroxyquinoline at B3LYP/LanL2DZ level of theory. Variations of enthalpy and Gibbs free energies of reactions forming complexes are in the range of 36.28-113.19 kcal.mol⁻¹ and 43.05-113.03 kcal.mol⁻¹. The AIM results indicate that the stability of complexes is mainly determined by the Pt...N, Pt...O interactions with an additional complementary of O-H...Cl, C-H...O, C-H...Cl hydrogen bonds. Besides, Pt(II) complexes containing etyluegenoxacetate and 8-hydroxyquinoline are synthesized and characterized by IR, ¹H NMR, NOESY spectra. It is remarkable that data from experimental spectra are well matched with the results of the calculations using the B3LYP/LanL2DZ level of theory. $[PtCl(Eteug)(8-HOQ)]$ shows a potential anti-cancer cytotoxicity on three the human cancer cells KB, LU and MCF-7 with small IC₅₀ values of 0.27, 0.34 and 0.32 μg/ml, respectively.

Keywords: Pt(II) complexes, etyluegenoxacetate, 8-hydroxyquinoline.

1. Giới thiệu

Ung thư là một trong những căn bệnh nguy hiểm gây tử vong cao ở người. Ngay từ những

*Email: truongcammai@qnu.edu.vn

Ngày nhận bài: 16/8/2018; Ngày nhận đăng: 30/9/2018

năm 60 của thế kỷ XIX, các nhà khoa học đã quan tâm nghiên cứu để tìm ra những loại thuốc chữa căn bệnh này. Các thể hệ thuốc kháng ung thư của phức Pt(II) đã được nghiên cứu và sử dụng như *cisplatin*, *cacboplatin*, *oxaliplatin* [1], [6]. Tuy nhiên, các thể hệ thuốc này chỉ có hoạt tính chống ung thư cao đối với một số dòng tế bào, đồng thời lại dễ gây tổn thương nghiêm trọng đối với một số bộ phận như thận, thính giác, tủy xương, gây mất nước...[1]. Do đó việc nghiên cứu các dẫn xuất của phức Pt(II) có khả năng giảm độc tính, ít tác dụng phụ và kháng được nhiều dòng tế bào ung thư hơn đang là vấn đề thu hút nhiều nhóm nghiên cứu về hóa học, dược học, sinh - y học [2], [3]. Bên cạnh các phức Pt(II) tương tự như *cisplatin*, các phức chất Pt(II) chứa aryllolefin thiên nhiên như safron, eugenol và một số dẫn xuất của eugenol như ankyleugenoxaxetat (ankyl là methyl, ethyl, propyl) đã được tổng hợp và thử nghiệm hoạt tính kháng ung thư và cho hiệu quả khả quan đối với các dòng tế bào ung thư gan Hep-G2 và RD [4], [5]. Tuy nhiên cấu trúc không gian, bản chất và vai trò của các tương tác hình thành trong phức không thể được xác định bởi phương pháp X-ray đơn tinh thể và các tính chất vật lý của phức. Bên cạnh đó các nghiên cứu có sự kết hợp giữa lý thuyết, thực nghiệm và hoạt tính sinh học của phức Pt(II) chưa được nghiên cứu nhiều. Từ những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu phức [PtCl(Eteug)(8-HOQ)] thông qua các dữ liệu thu được từ thực nghiệm và phương pháp hóa học tính toán. Trong công trình này, phức [PtCl(Eteug)(8-HOQ)] được tổng hợp lại theo nghiên cứu của Chi và cộng sự [6] nhằm thử hoạt tính sinh học trên 3 dòng tế bào mới, đồng thời khảo sát tương tác giữa [PtCl₃(Eteug)]⁻ và 8-hydroxyquinolin (8-HOQ) bằng phương pháp hóa học tính toán. Từ đó cấu trúc hình học, bản chất và vai trò của các tương tác hình thành ảnh hưởng đến độ bền của phức được xác định. Các kết quả tính toán được so sánh với dữ liệu phân tích phổ IR, ¹H NMR, NOESY từ thực nghiệm. Sản phẩm tổng hợp phức [PtCl(Eteug)(8-HOQ)] được thăm dò hoạt tính kháng ung thư trên một số dòng tế bào mới.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Phương pháp tính toán

Các tính toán cho hệ nghiên cứu này được thực hiện bằng phần mềm Gaussian 09 (phiên bản A.01) [7] trong khuôn khổ thuyết phiếm hàm mật độ DFT [8], [9]. Các phức được tối ưu ở mức lý thuyết B3LYP/LanL2DZ [10]. Để nghiên cứu độ bền các phức, chúng tôi tiến hành tính các thông số nhiệt động: biến thiên enthalpy (ΔH_{298}°) và biến thiên năng lượng tự do Gibbs (ΔG_{298}°) cho các phản ứng tạo phức theo công thức sau:

$$\Delta H_{298\text{ K}}^{\circ} = \left[\sum (E_o + H_{\text{corr}})_{\text{sp}} - \sum (E_o + H_{\text{corr}})_{\text{pu}} \right]$$

$$\Delta G_{298\text{ K}}^{\circ} = \left[\sum (E_o + G_{\text{corr}})_{\text{sp}} - \sum (E_o + G_{\text{corr}})_{\text{pu}} \right]$$

Để tìm hiểu bản chất các tương tác hình thành, phân tích AIM được tiến hành ở cùng mức lý thuyết. Hình học topo của các phức bền và các giá trị mật độ electron ($\rho(r)$), Laplacian ($\nabla^2\rho(r)$), tổng năng lượng mật độ electron khu trú ($H(r)$) tại điểm tới hạn liên kết (BCP) được tính bằng phần mềm AIM 2000 [11], [12]. Phổ IR của phức chất thu được từ phương pháp hóa học tính toán được nghiên cứu và so sánh với kết quả thực nghiệm.

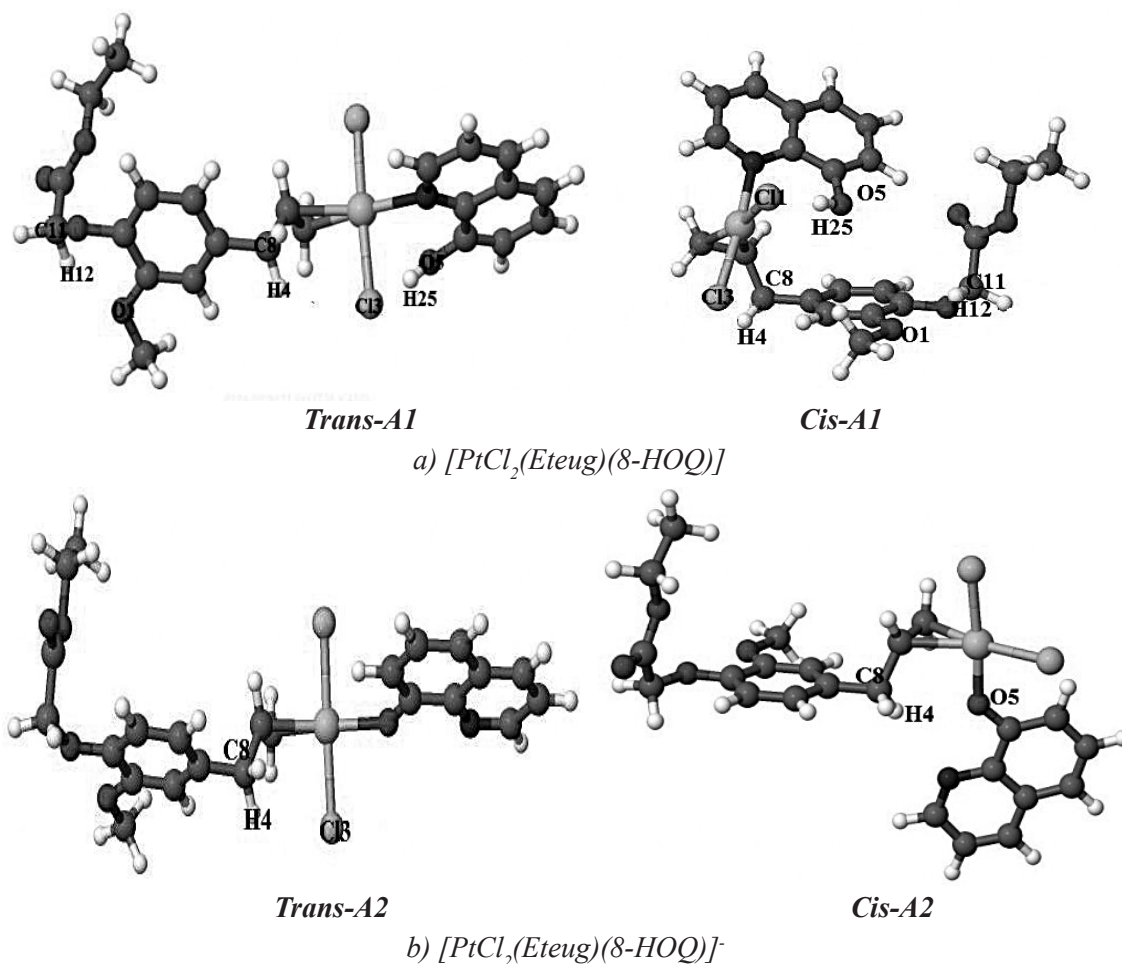
2.2. Thực nghiệm

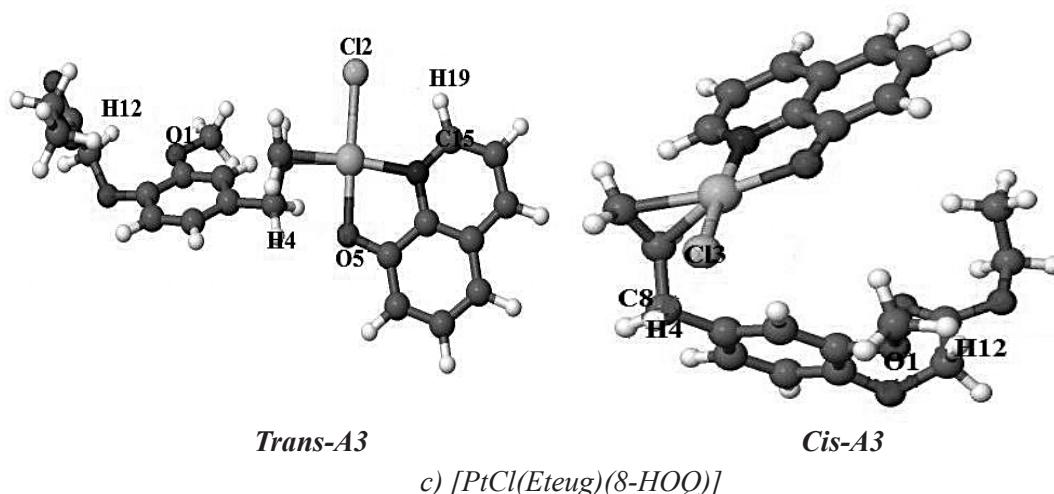
Phức $[\text{PtCl}(\text{Eteug})(8\text{-HOQ})]$ được tổng hợp lại dựa theo quy trình của Chi và cộng sự [6] để nghiên cứu cấu trúc dựa vào các dữ liệu phổ và thử hoạt tính sinh học trên 3 dòng tế bào mới KB, LU, MCF-7 mà nghiên cứu trước đó chưa thực hiện. Phổ IR thực nghiệm của phức chất nghiên cứu được đo bằng kỹ thuật tạo mẫu ép viên KBr trong vùng $4000 \div 400 \text{ cm}^{-1}$; phổ ^1H NMR và NOESY của phức chất được ghi trên máy Bruker AVANCE 500 MHz, tất cả ở 298-300 K tại Viện Hóa học thuộc Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Hoạt tính sinh học của phức chất được thử nghiệm tại Phòng thử nghiệm hoạt tính sinh học-Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên trên các dòng tế bào ung thư: KB - ung thư biểu mô, LU - ung thư phổi và MCF-7 - ung thư vú.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Nghiên cứu tính toán về cấu trúc, độ bền và bản chất tương tác giữa $[\text{PtCl}_2(\text{Eteug})]^-$ và 8-hydroxyquinolin

Tối ưu hóa hình học của tương tác giữa $[\text{PtCl}_2(\text{Eteug})]^-$ và 8-HOQ tại mức lý thuyết B3LYP/LanL2DZ thu được 6 cấu trúc bền được kí hiệu **X-An**, với $\text{X}=\text{Trans}, \text{Cis}$; $n = 1, 2, 3$ là số thứ tự các đồng phân. Hình 1 trình bày cấu trúc hình học bền của các phức.





Hình 1. Cấu trúc hình học bền của các phức tại mức lý thuyết B3LYP/LanL2DZ

Dựa vào Hình 1 cho thấy, Pt phối trí với 8-HOQ qua hai trung tâm phản ứng là N và O vì trên các nguyên tử này có cặp electron tự do. Trong đó, phối tử 8-HOQ ở vị trí *cis* hoặc *trans* so với nhánh allyl của phối tử eteug. Khi Pt(II) phối trí với 8-HOQ tại nguyên tử N hoặc O và thay thế 1 nguyên tử Cl trong $[PtCl_3(Eteug)]^-$, thu được các phức **Trans-A1**, **Cis-A1**, **Trans-A2** và **Cis-A2** tương ứng. Khi Pt(II) phối trí với 8-HOQ qua cả N và O, thay thế cả hai nguyên tử Cl, chúng tôi thu được hai phức **Trans-A3** và **Cis-A3**.

Để khảo sát khả năng phản ứng giữa $[PtCl_3(Eteug)]^-$ và 8-HOQ, biến thiên enthalpy và năng lượng tự do Gibbs được tính ở pha khí tại mức lý thuyết B3LYP/LanL2DZ (liệt kê ở Bảng 1).

Bảng 1. Biến thiên enthalpy (ΔH_{298}°) và năng lượng tự do Gibbs (ΔG_{298}°) ($kcal.mol^{-1}$) tại B3LYP/LanL2DZ

Phức	ΔH_{298}°	ΔG_{298}°	Phức	ΔH_{298}°	ΔG_{298}°
Trans-A1	38,56	43,16	Cis-A2	113,19	113,03
Cis-A1	36,28	43,91	Trans-A3	50,49	43,05
Trans-A2	112,81	112,18	Cis-A3	55,19	51,09

Kết quả cho thấy khi thay thế một nguyên tử Cl ở vị trí *trans* hoặc *cis* bởi nguyên tử N của 8-HOQ, phản ứng tạo phức **Trans-A1** và **Cis-A1** có biến thiên enthalpy là thấp nhất so với các quá trình còn lại. Trong đó, **Cis-A1** có ΔH_{298}° nhỏ hơn **Trans-A1** khoảng 2,28 $kcal.mol^{-1}$. Tuy nhiên biến thiên năng lượng tự do Gibbs của **Cis-A1** cao hơn **Trans-A1** một ít, điều này phù hợp với ảnh hưởng của hiệu ứng *trans* trong phức chất vuông phẳng [13]. Mặt khác, các thông số nhiệt động ΔH_{298}° và ΔG_{298}° của phản ứng tạo **Trans-A2** và **Cis-A2** nằm trong khoảng 112,81 - 113,19 $kcal.mol^{-1}$ và 112,18 - 113,03 $kcal.mol^{-1}$ tương ứng, lớn hơn nhiều so với các hướng còn lại. Như vậy, Pt ưu tiên phối trí với nguyên tử N hơn so với nguyên tử O của 8-HOQ. Khi Pt phối trí với cả N và O của 8-HOQ thay thế hai nguyên tử Cl, biến thiên enthalpy của phản ứng tạo phức **Trans-A3** là 50,49 $kcal.mol^{-1}$, lớn hơn so với các phản ứng tạo **Trans-A1** và **Cis-A1** khoảng

11-14 kcal.mol⁻¹. Trong khi đó biến thiên năng lượng tự do Gibbs của phản ứng tạo phức **Trans-A3** thấp hơn so với **Trans-A1** và **Cis-A1** khoảng 0,75 - 0,86 kcal.mol⁻¹. Điều này có thể giải thích dựa vào hiệu ứng chelat đối với phức **Trans-A3**. Từ kết quả Bảng 3.1, có thể dự đoán phản ứng giữa [PtCl₃(Eteug)]⁻ và 8-HOQ xảy ra theo nhiều giai đoạn. Trong đó, hướng Pt(II) phối trí với 8-HOQ qua cả 2 nguyên tử N và O thuận lợi hơn so với các hướng Pt(II) chỉ phối trí qua nguyên tử N (có năng lượng xấp xỉ) hoặc nguyên tử O của 8-HOQ. Ngoài ra, các giá trị ΔH_{298}° và ΔG_{298}° của phản ứng đều dương, do đó khả năng thay thế phối tử Cl bởi 8-HOQ trong phức Pt(II) ở pha khí không thuận lợi về mặt nhiệt động.

Để chứng minh rõ hơn sự có mặt và vai trò của các tương tác làm bền trong phức, phân tích AIM được thực hiện ở cùng mức lý thuyết cho tất cả các phức. Kết quả cho thấy có sự tồn tại các điểm tới hạn liên kết (BCP) giữa các tiếp xúc, chứng tỏ đã xảy ra tương tác giữa phức Pt(II) với 8-HOQ. Khi phân tích AIM, nhìn chung mật độ electron ($\rho(r)$) của tương tác Pt...X (X=N, O) và liên kết hydro O-H...Cl nằm trong khoảng 0,0989-0,1104 au và 0,0270-0,0275 au tương ứng. Bên cạnh đó giá trị $\nabla^2\rho(r)$ tại BCP của những tương tác này trong các phức đều dương, đồng thời $H(r)$ lại âm nhẹ. Điều đó chứng tỏ tương tác Pt...X và liên kết hydro O-H...Cl trong các phức tạo thành thuộc loại tương tác yếu có một phần bản chất cộng hóa trị [12]. Ngoài ra, kết quả phân tích còn xuất hiện các liên kết hydro C-H...O, C-H...Cl với giá trị $\rho(r)$ nằm trong khoảng 0,0078 - 0,0192 au, $\nabla^2(\rho(r)) > 0$ và $H(r) > 0$ nên các liên kết hydro này thuộc loại tương tác yếu không cộng hóa trị [12]. Tuy nhiên giá trị $\rho(r)$ tại BCP của các liên kết hydro nằm trong khoảng 0,0078 - 0,0275 au bé hơn nhiều so với tương tác Pt...X (X=N, O) nằm trong khoảng 0,0989-0,1104 au, chứng tỏ độ bền của các phức được quyết định chủ yếu bởi tương tác Pt...N, Pt...O và các liên kết hydro O-H...Cl, C-H...O và C-H...Cl đóng vai trò bổ trợ.

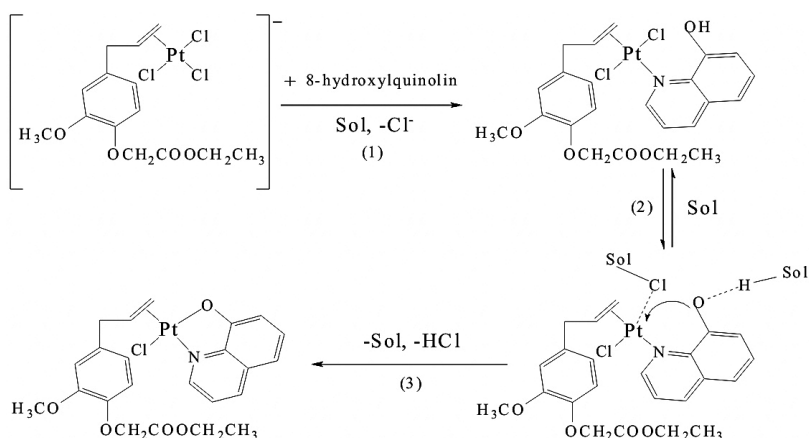
Bảng 2. Mật độ electron ($\rho(r)$) (au), Laplacian ($\nabla^2\rho(r)$) (au), $H(r)$ (au) tại các BCP, độ dài (r , Å) của liên kết hình thành

Phức	BCP	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$H(r)$	r
Trans-A1	Pt...N	0,1000	0,3771	-0,0255	2,11
	O5-H25...Cl3	0,0275	0,0714	-0,0013	2,17
	C11-H12...O1	0,0172	0,0784	0,0030	2,20
	C8-H4...Cl3	0,0087	0,0311	0,0013	2,83
Cis-A1	Pt...N	0,1029	0,3995	-0,0262	2,09
	O5-H25...Cl1	0,0270	0,0677	-0,0013	2,19
	C11-H12...O1	0,0192	0,0855	0,0028	2,15
	C8-H4...Cl3	0,0096	0,0336	0,0013	2,78
Trans-A2	Pt...O	0,1030	0,4625	-0,0218	2,09
	C8-H4...Cl3	0,0109	0,0374	0,0014	2,69
Cis-A2	Pt...O	0,0989	0,5333	-0,0178	2,08
	C8-H4...O5	0,0101	0,0497	0,0027	2,74

Trans-A3	Pt...N	0,1104	0,4153	-0,0302	2,06
	Pt...O	0,1015	0,4406	-0,0220	2,05
	C11-H12...O1	0,0170	0,0775	0,0030	2,20
	C15-H19...Cl2	0,0105	0,0370	0,0014	2,70
	C8-H4...O5	0,0078	0,0373	0,0022	2,57
Cis-A3	Pt...N	0,1104	0,4240	-0,0296	2,06
	Pt...O	0,1032	0,4489	-0,0232	2,05
	C11-H12...O1	0,0180	0,0805	0,0029	2,18
	C8-H4...Cl3	0,0099	0,0344	0,0014	2,77

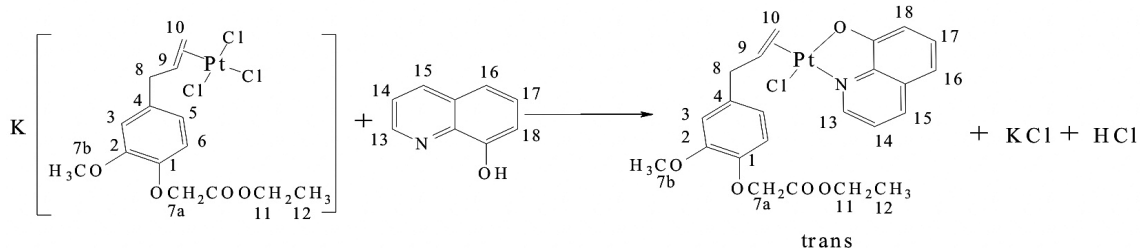
Các số liệu Bảng 2 cho thấy giá trị $\rho(r)$ tại BCP của tương tác Pt...N của phức **Cis-A1** (0,1029 au) lớn hơn so với **Trans-A1** (0,1000 au). Đối với hai phức **Trans-A2** và **Cis-A2**, giá trị $\rho(r)$ tại tương tác Pt...O của phức **Trans-A2** (0,1030 au) lớn hơn so với phức **Cis-A2** (0,0989 au) chứng tỏ **Cis-A1** bền hơn **Trans-A1** và **Trans-A2** bền hơn **Cis-A2**, điều này phù hợp với kết quả phân tích năng lượng. Ở hai phức **Trans-A3** và **Cis-A3** ta thấy, các giá trị $\rho(r)$ tại các tương tác Pt...N (0,1104 au) và Pt...O (0,1015 - 0,1032 au) đều lớn hơn so với các phức **Trans-A1**, **Cis-A1**, **Trans-A2** và **Cis-A2**. Kết quả trên phù hợp với độ dài liên kết trong hai phức **Trans-A3** và **Cis-A3**, độ dài liên kết Pt-N ngắn hơn so với **Trans-A1** và **Cis-A1** (2,06 (Å) so với 2,11 (Å) và 2,09 (Å), tương ứng), độ dài liên kết Pt-O của **Trans-A3** và **Cis-A3** ngắn hơn so với **Trans-A2** và **Cis-A2** (2,05 (Å) so với 2,09 (Å) và 2,08 (Å), tương ứng). Vậy có thể kết luận rằng khi Pt(II) phối trí với 8-HOQ qua cả 2 vị trí N và O tạo hai phức **Trans-A3** và **Cis-A3**, các tương tác hình thành trong phức bền hơn so với các tương tác trong các phức còn lại và hiệu ứng chelat đóng vai trò quan trọng đối với việc làm bền phức. Trong đó phức chất bền nhất là **Trans-A3** khi Pt(II) phối trí qua cả N, O của 8-HOQ và nguyên tử N nằm ở vị trí *trans* so với nhánh allyl. Như vậy yếu tố quyết định sản phẩm chính của phản ứng giữa $[PtCl_3(Eteug)]^-$ và 8-HOQ có thể là hiệu ứng *trans*, hiệu ứng chelat, dung môi, các yếu tố động học và điều kiện phản ứng.

Từ những lập luận trên, chúng tôi dự đoán các giai đoạn tạo phức khi xảy ra tương tác giữa $[PtCl_3(Eteug)]^-$ với 8-HOQ:



Giai đoạn đầu tiên của tương tác giữa $[\text{PtCl}_3(\text{Eteug})]^-$ và 8-HOQ là Pt(II) phối trí với nguyên tử N trong 8-HOQ và tách ion Cl^- , tạo thành phức **Trans-A1** hoặc **Cis-A1**. Sau đó phối tử Cl tương tác với nguyên tử H của nhóm hydroxyl sẽ bị tách ra dưới sự solvat hóa của dung môi, tạo thành HCl và các sản phẩm **Trans-A3** hoặc **Cis-A3** có cấu trúc vòng 5 cạnh bên, trong đó phức **Trans-A3** là sản phẩm bền nhất.

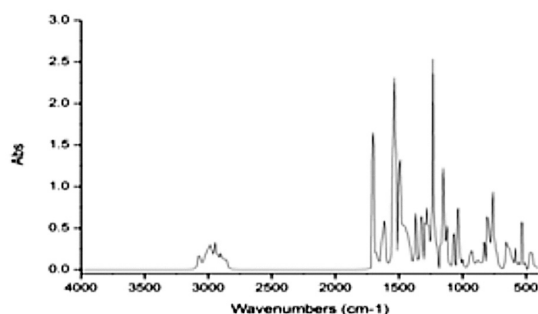
Phương trình phản ứng của tương tác giữa $[\text{PtCl}_3(\text{Eteug})]^-$ và 8-HOQ như sau:



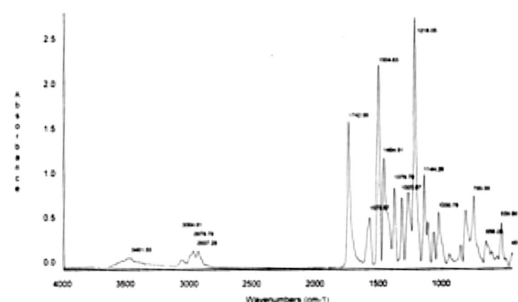
3.2. Phân tích cấu trúc phức chất dựa vào các dữ liệu phổ

3.2.1. Phổ hồng ngoại của phức chất

Để đánh giá sự phù hợp của cấu trúc bền của phức tương tác $[\text{PtCl}_3(\text{Eug})]^-$ với 8-HOQ tại mức lý thuyết B3LYP/LanL2DZ, phổ hồng ngoại (IR) của phức **Trans-A3** được so sánh với kết quả thu được từ thực nghiệm và trình bày ở Hình 3.



a) Phổ IR tính toán



b) Phổ IR thực nghiệm

Hình 3. Phổ IR tính toán và thực nghiệm của phức $[\text{PtCl}(\text{Eteug})(8\text{-HOQ})]$

Hình 3a và Hình 3b xuất hiện đầy đủ các vân phổ hấp thụ đặc trưng của Eteug và 8-HOQ. Ví dụ, ở cả hai phổ đều có vân hấp thụ với cường độ mạnh ở $1704 \div 1743 \text{ cm}^{-1}$ tương ứng với nhóm $\text{C}=\text{O}$ trong eteug. Ngoài ra, sự giảm tần số của liên kết $\text{C}=\text{C}$ nhánh allyl ($1504 \div 1560 \text{ cm}^{-1}$) so với ở dạng tự do của eteug (1640 cm^{-1}) và sự xuất hiện vân hấp thụ trung bình ở tần số thấp hơn khoảng $444 \div 490 \text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết $\text{Pt}-(\text{C}=\text{C})$ chứng tỏ sự tạo phức của Pt(II) với nối đôi $\text{C}=\text{C}$ của nhánh allyl. Bên cạnh đó, ở cả phổ IR thực nghiệm và tính toán của phức $[\text{PtCl}(\text{Eteug})(8\text{-HOQ})]$ không thấy xuất hiện vân phổ đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm OH nằm trong khoảng $3508 \div 3620 \text{ cm}^{-1}$, chứng tỏ 8-HOQ đã mất H ở nhóm OH khi tham gia tạo phức và các vân hấp thụ của tương tác $\text{Pt}\cdots\text{N}$, $\text{Pt}\cdots\text{O}$ được nhìn thấy 2 phổ trong vùng $510 \div 540 \text{ cm}^{-1}$, nên Pt(II) đã tạo phức với 8-HOQ qua nguyên tử N và O. Nhìn chung, phổ IR của phức chất thu được từ phương pháp tính toán tương đối phù hợp với phổ IR thực nghiệm. Sự sai khác một ít về tần số dao động hóa trị giữa 2 phổ do kết quả tính phổ IR của phương pháp tính toán được thực hiện ở pha khí tại mức lý thuyết B3LYP/LanL2DZ, trong khi kết quả thực

nghiệm được đo với dung môi, kỹ thuật KBr rắn và ép viên ở 298 – 300 K, và sai khác này là cho phép đối với việc dùng mức lý thuyết B3LYP/LanL2DZ trong tính toán phổ IR.

Bảng 3. Các vân hấp thụ chính của phức [PtCl(Eteug)(8-HOQ)] từ kết quả thực nghiệm và tính toán

Phức	ν_{CH} (thơm, anken)	ν_{CH} (béo)	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=C}, \nu_{C=N}$	ν_{C-C}, ν_{C-O}	ν_{Pt-O}, ν_{Pt-N}	$\nu_{(Pt-C=C)}$
<i>Trans</i> -[PtCl(Eteug)(8-HOQ)]	3065	2980; 2937	1743	1576; 1505	1218; 1031	540	452
<i>Trans</i> -A3	3080	2984; 2944	1704	1616; 1536	1232; 1032	536	464
% sai số	0,49%	0,13 - 0,24%	2,24%	2,01 - 2,48%	0,1 - 1,14%	0,74%	2,59%

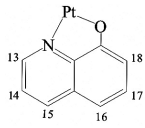
3.2.2. Phổ 1H NMR và NOESY của phức chất

Để quy kết được các tín hiệu proton trên phổ 1H NMR của phức [PtCl(Eteug)(8-HOQ)] (kí hiệu N2), chúng tôi dựa vào phân tích tín hiệu của từng proton trong phức giữa Pt(II) với eteug của tác giả [14] và so sánh chúng với tín hiệu của từng proton trong 8-HOQ tự do dựa vào các yếu tố độ dịch chuyển hóa học, cường độ tương đối của các vân phổ và sự tách vân phổ do tương tác spin-spin và giá trị hằng số tách J đối với mỗi vân phổ. Các tín hiệu proton được quy kết thể hiện trong Bảng 4 và Bảng 5.

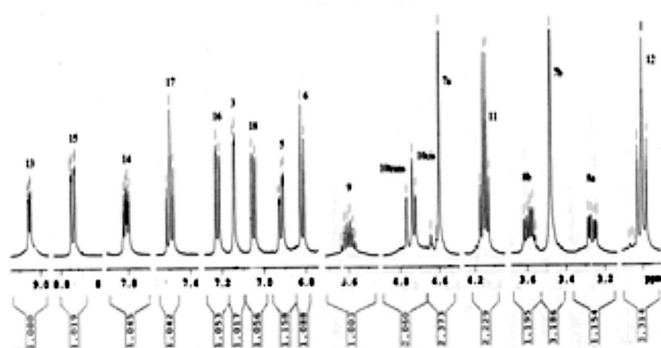
Bảng 4. Tín hiệu cộng hưởng của các proton của nhóm ankyl trên phổ 1H NMR trong phức chất [PtCl(Eteug)(8-HOQ)], δ (ppm), J (Hz)

Phức	H3	H5	H6	H7a	H7b	H8a
[PtCl(Eteug)(8-HOQ)]	7,14 d 4J 1,5	6,92 dd 3J 8,0 4J 1,5	6,82 d 3J 8,0	4,60 s	3,48 s	3,27 dd 2J 15,0 3J 6,0
Phức	H8b	H9	H11	H12	H10cis	H10trans
[PtCl(Eteug)(8-HOQ)]	3,59 dd 2J 15,0 3J 6,0	5,59 m $^2J_{PtH}$ 71	4,15 q 3J 7,0	1,20 t 3J 7,0	4,73 d 3J 8,0 $^2J_{PtH}$ 70	4,76 d 3J 14,5 $^2J_{PtH}$ 70

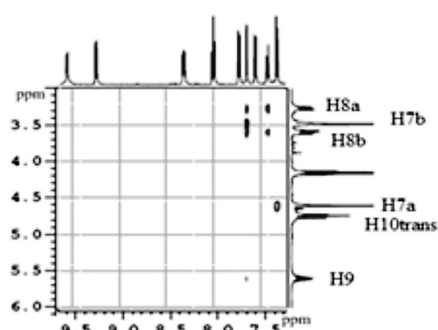
Bảng 5. Tín hiệu cộng hưởng của các proton của 8-hydroxyquinolin tự do và 8-hydroxyquinolin phối trí trong phức chất [PtCl(Eteug)(8-HOQ)] δ (ppm), J (Hz)

8-HOQ	H13	H14	H15	H16	H17	H18
Tự do	8,76	7,38	8,10	7,29	7,44	7,18
	9,05 dd 3J 5,0 4J 1,0 $^3J_{PtH}$ 33	7,81 dd 3J 8,5 3J 5,0	8,74 dd 3J 8,5 4J 1,0	7,22 d 3J 8,0	7,50 t 3J 8,0	7,05 d 3J 8,0

Dựa vào phổ ^1H NMR của phức chất $[\text{PtCl}(\text{Eteug})(8\text{-HOQ})]$ chúng tôi đã quy kết được các proton trong phức chất của một bộ tín hiệu ứng với cấu hình *trans* và số liệu được đưa ra trong Bảng 4 và 5. Bảng 5 cho thấy độ chuyển dịch hóa học của các proton ở 8-HOQ đã phối trí đều lớn hơn so với độ chuyển dịch hóa học của các proton trong 8-HOQ tự do tương ứng, chứng tỏ amin đã phối trí với Pt(II) qua cả nguyên tử N và O. Bên cạnh đó, chúng tôi phân tích một phần phổ NOESY của phức chất $[\text{PtCl}(\text{Eteug})(8\text{-HOQ})]$ dựa trên hiệu ứng Overhauser để phát hiện các proton ở gần nhau trong không gian, kết quả quy kết ở Hình 5. Trên một phần phổ NOESY của phức $[\text{PtCl}(\text{Eteug})(8\text{-HOQ})]$ không thấy các pic giao giữa H9, hoặc H10_{cis}, H10_{trans} với H của 8-HOQ chứng tỏ 8-HOQ ở xa eteug. Kết hợp giữa phân tích phổ ^1H NMR với phổ NOESY của phức chất, có thể kết luận trong phức chất $[\text{PtCl}(\text{Eteug})(8\text{-HOQ})]$ nguyên tử trung tâm Pt(II) đã tương tác với 8-HOQ tại hai vị trí Pt $\cdots$ N và Pt $\cdots$ O, trong đó nguyên tử N nằm ở vị trí *trans* so với nhóm allyl.



Hình 4. Phổ ^1H NMR của phức $[\text{PtCl}(\text{Eteug})(8\text{-HOQ})]$ thực nghiệm



Hình 5. Phổ NOESY của phức $[\text{PtCl}(\text{Eteug})(8\text{-HOQ})]$ thực nghiệm

3.3. Kết quả thăm dò hoạt tính sinh học của phức chất tổng hợp

Sau khi tổng hợp và xác định được công thức cấu tạo của phức chất, chúng tôi tiến hành thử hoạt tính độc tế bào của phức $[\text{PtCl}(\text{Eteug})(8\text{-HOQ})]$ trên 3 dòng tế bào: ung thư biểu mô (KB), ung thư phổi (LU) và ung thư vú (MCF-7). Kết quả được trình bày ở Bảng 6.

Bảng 6. Kết quả thử hoạt tính độc tế bào của phức chất tổng hợp

STT	Tên mẫu	Giá trị IC_{50} (μg) của mẫu thử trên các dòng tế bào		
		KB	LU	MCF-7
Đối chứng	Ellipticin		0,62 - 1,25	
1	$[\text{PtCl}(\text{Eteug})(8\text{-HOQ})]$	0,27	0,34	0,32

Kết quả thử hoạt tính độc tế bào đối với phức chất trên rất khả quan, phức chất có hoạt tính kháng cả 3 dòng tế bào ung thư. Đặc biệt, các giá trị IC_{50} trên cả 3 dòng tế bào ung thư của phức $[\text{PtCl}(\text{Eteug})(8\text{-HOQ})]$ đều nhỏ hơn so với Ellipticine – một chất có hoạt tính chống ung thư mạnh.

4. Kết luận

1. Xác định được 6 cấu trúc bền của phức tương tác giữa $[PtCl_3(Eteug)]^-$ và 8-HOQ với biến thiên enthalpy và biến thiên năng lượng Gibbs trong khoảng 36,28 - 113,19 kcal.mol⁻¹ và 43,05 - 113,03 kcal.mol⁻¹, tương ứng. Phức $[PtCl(Eteug)(8-HOQ)]$ bền nhất có cấu hình *trans* (**Trans-A3**) trong đó Pt(II) phối trí với 8-hydroxyquinolin qua cả N, O và nguyên tử N ở vị trí *trans* so với nhóm allyl.

2. Kết quả phân tích AIM cho thấy tương tác $Pt \cdots X$ ($X = N, O$) và liên kết hydro $O-H \cdots Cl$ là tương tác yếu và có một phần bản chất cộng hóa trị, các liên kết hydro $C-H \cdots O$, $C-H \cdots Cl$ thuộc loại liên kết yếu không cộng hóa trị. Độ bền của các phức được quyết định bởi tương tác $Pt \cdots N$, $Pt \cdots O$ cùng với sự hỗ trợ của liên kết hydro $O-H \cdots Cl$, $C-H \cdots O$ và $C-H \cdots Cl$.

3. Phổ IR, ¹H NMR và NOESY thực nghiệm cho thấy có sự phù hợp và tương đồng cao với kết quả tính toán tại mức lý thuyết B3LYP/LanL2DZ.

4. Phức $[PtCl(Eteug)(8-HOQ)]$ có hoạt tính độc tế bào trên cả 3 dòng tế bào ung thư mới: KB, LU, MCF-7 với giá trị IC₅₀ tương ứng là 0,27, 0,34 và 0,32 µg/ml.

LỜI CẢM ƠN

Công trình này được hoàn thành với sự tài trợ của Bộ Giáo dục và Đào tạo trong đề tài mã số B2017-DQN-04.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. N. T. T. Chi, T. T. C. Mai, P. V. Thong, N. Long, N. H. My, L. V. Meervelt, *Synthesis, structure and in vitro cytotoxicity of platinum (II) complexes containing eugenol and a quinolin-8-ol-derived chelator*, Acta Cryst. C73, pp. 1030-1037, (2017).
2. M. M. William, O. O. Martin, M. M. Abram, S. Morounke, J. Jeroen, V. M. Luc, *Imino-quinolyl palladium(II) and platinum(II) complexes: Synthesis, characterization, molecular structures and cytotoxic effect*, Inorganica Chimica Acta, 400, pp. 197-202, (2013).
3. V. K. Alice, W. H. Trevor, *Platinum drug distribution in cancer cells and tumors*, Chemical Review, 109(10), pp. 4911-4920, (2009).
4. Al. W. Rana, E. Warde, S. Meghri, S. Remi, E. S. Marwan, E. Omar, U. Julnar, *Chemosensitivity of MCF-7 cells to eugenol: release of cytochrome-c and lactate dehydrogenase*, Scientific Reports, pp. 1-13, (2017).
5. T. T. C. Mai, L. T. Dinh, L. V. Huy, N. T. T. Chi, *Novel products of reaction between $K[PtCl_3(Eugenol)]$ and some Pyridine's derivatives*, Vietnam Journal of Chemistry, 55(6), pp. 738-743, (2017).
6. N. T. T. Chi, T. T. Da, *Synthesis, structure and biological activity of three platinum (II) complexes bearing alkyleugenoxycetate (alkyl: ethyl or propyl) and heterocyclic amine*, Vietnam Journal of Chemistry, 52(2), (2014).
7. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeserman, G. Scalmani et al., *Gaussian 09 (version A.2)*, Inc., Wallingford CT, (2009).
8. H. Pierre, W. Kohn, *Inhomogeneous Electron Gas*, Physical Review B, 136, pp. 864-871, (1964).

9. W. Kohn, L. J. Sham, *Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects*, Physical Review A, 140, (1965).
10. A. D. Becke, *Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange*, The Journal of Chemical Physics, 98, pp. 5648, (1993).
11. P. L. A. Popelier, *Atoms in Molecules*, Pearson Education Ltd: Essex, UK, (2000).
12. P. Kolandaivel, V. Nirmala, *Study of Proper and Improper Hydrogen Bonding Using Bader's Atoms in Molecules (AIM) Theory and NBO Analysis*, Journal of Molecular Structure, 694, pp. 33-38, (2004).
13. J. V. Quagliano, L. Schubert, *The Trans effect in complex inorganic compounds*, Chemical Reviews, 50, 201-260, (1952).
14. Trương Thị Cẩm Mai, *Nghiên cứu tổng hợp, cấu trúc, tính chất của một số phức chất platin(II) có chứa phối tử amin và ankyl eugenoxaxetat*, Luận án tiến sĩ Hóa học, (2011).