

NGHIÊN CỨU PHẢN ỨNG CỦA MUỐI ZEISE VỚI MỘT SỐ DẪN XUẤT CỦA BIPYRIDINKETONE

Đến tòa soạn 31-05-2023

Nguyễn Thị Thanh Chi¹, Cù Hồng Hạnh¹, Phạm Văn Thống¹, Đặng Thanh Tuấn², Nguyễn Hiền^{1*}

1. Khoa Hóa học, trường Đại học Sư phạm Hà Nội

2. Khoa Hóa học, trường Đại học KHTN, Đại học Quốc gia Hà Nội

*Email: hiennguyendhsphn@gmail.com

SUMMARY

STUDY ON THE INTERACTIONS OF ZEISE SALT WITH SOME DERIVATIVES OF BIPYRIDINKETONE

The interactions between $K[PtCl_3(C_2H_4)] \cdot H_2O$ (Zeise salt) and three derivatives of bipyridinketone including bis(2-pyridyl)ketone (BpyK), bis(2-pyridyl)-dibromoethene (BpyBE) and bis(2-pyridyl)-di(4-methoxyphenyl)ethene (BpyPhE) have been investigated for the first time. The results show that in the different reaction conditions, BpyK readily replaces the chlorido ligand in trans position to the ethylene in Zeise to form complex trans- $[PtCl_2(C_2H_4)(BpyK)]$ (**P1**) with high yield of 85%. Mean while, the ethylene and the chlorido ligand in cis position to it in Zeise are readily replaced by both BpyBE and BpyPhE to produce chelating complexes cis- $[PtCl_2(BpyBE)]$ (**P2**) and cis- $[PtCl_2(BpyPhE)]$ (**P3**) in very high yields (95%), respectively. The structures of **P1–P3** were determined by Pt percentage, IR, UV-Vis, ESI-MS, 1H NMR spectroscopy, and also by ^{13}C NMR spectroscopy for **P3**. The result of testing in vitro cytotoxicity of complex **P2** and **P3** against KB and Hep G2 human cancer cell lines indicates that complex **P3** exhibits much better activity than **P2**. **P3** also shows greater activity against Hep-G2 cell line in comparison to cisplatin with IC_{50} value of $6.78 \mu M$.

Keywords: Zeise's salt, ethylene, platinum(II) complexes, bipyridinketone, in vitro cytotoxicity.

1. MỞ ĐẦU

Ung thư là một trong những căn bệnh nan y dẫn đến tử vong nhiều nhất trên toàn thế giới, với tỷ lệ người mắc và số lượng các loại ung thư liên tục gia tăng. Để đáp ứng nhu cầu điều trị trong y học, việc nghiên cứu tìm ra các loại thuốc mới kháng ung thư là vấn đề cấp thiết. Trong một thời gian dài, các hợp chất phức của platinum như cisplatin, carboplatin và nedaplatin đã được ứng dụng trong hóa trị liệu để điều trị bệnh nhân trên toàn thế giới. Tuy nhiên, tất cả các loại thuốc này đều có tác dụng phụ không mong đợi và không kháng được tất cả các thể loại ung thư. Ví dụ, cisplatin có hiệu quả trong điều trị ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư cổ tử cung và bàng quang nhưng

không có tác dụng kháng ung thư đại trực tràng [1]. Do đó, các nhà hóa học vẫn đang nghiên cứu nhằm tìm ra các phức chất mới của platinum dùng trong ức chế sự phát triển của khối u [2,3,4,5,6].

Nhiều phức chất của platinum(II) chứa phối tử là dẫn xuất của bipyridine, một phối tử kinh điển có xu hướng tạo phức với các kim loại chuyển tiếp thông qua hai nguyên tử nitơ ($N^{\wedge}N$) đã được tổng hợp [7,8,9]. Các phức chất này thường được tổng hợp từ phức chất đầu là $[PtCl_2(DMSO)]_2$ và $K_2[PtCl_4]$ [8,9]. Tuy nhiên gần đây, chúng tôi đã tổng hợp thành công ba phức chất dạng cis- $[PtCl_2(N^{\wedge}N)]$ ($N^{\wedge}N$: 1,10-phenanthroline, 2,2'-bipyridine và 4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine) từ phản ứng của phức chất dạng $K[PtCl_3(arylethen)]$ với các amine hai càng [10]. Trong nghiên cứu này,

chúng tôi nghiên cứu và tối ưu hóa điều kiện để đưa dẫn xuất của bipyridinketone vào cầu phối trí của Pt(II) đi từ chất đầu là muối Zeise, $K[PtCl_3(C_2H_4)]$. Bên cạnh đó, hai phức chất thu được cũng được thử nghiệm khả năng gây độc tế bào *in vitro* đối với các dòng tế bào ung thư ở người là Hep G2 và KB.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Tổng hợp

$K[PtCl_3(C_2H_4)].H_2O$ (muối Zeise) [11], bis(2-pyridyl)-dibromoethene (BpyBE) [12] và bis(2-pyridyl)-di(4-methoxyphenyl)ethene (BpyPhE) [13] được điều chế theo các tài liệu đã được công bố.

trans- $[PtCl_2(C_2H_4)(BpyK)]$ (**P1**): Hòa tan muối Zeise (1 mmol, 1eq) trong 4mL nước cất được dung dịch 1. Hòa tan phối tử bis(2-pyridyl)keton (BpyK) (1mmol, 1eq) trong 2mL ethanol thu được dung dịch 2. Nhỏ chậm dung dịch 2 vào dung dịch 1, vừa nhỏ vừa khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng. Sau 5 phút thấy xuất hiện kết tủa, khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ để phản ứng xảy ra hoàn toàn. Sau đó lọc lấy chất rắn, rửa bằng nước cất, ethanol lạnh và sấy ở khoảng 50°C đến khi khô thu được phức chất màu vàng tươi. Hiệu suất phản ứng đạt 85%.

cis- $[PtCl_2(BpyBE)]$ (**P2**): được tổng hợp từ muối Zeise và BpyBE tương tự quy trình tổng hợp phức chất **P1** thu được phức chất **P2** là chất rắn màu nâu vàng với hiệu suất 95%.

cis- $[PtCl_2(BpyPhE)]$ (**P3**): được tổng hợp từ muối Zeise và BpyPhE tương tự quy trình tổng hợp

phức chất **P1** thu được phức chất **P3** là chất rắn màu vàng đậm với hiệu suất 95%.

Các phối tử và tất cả các phức chất tổng hợp được đều được kết tinh lại và kiểm tra độ sạch bằng sắc kí bản mỏng. Kết quả đều cho một vết tròn duy nhất ở các nồng độ khác nhau của chất với giá trị R_f không đổi cho thấy chúng có đủ độ sạch để nghiên cứu cấu trúc bằng các phương pháp phổ.

2.2. Thiết bị và phương pháp nghiên cứu

Pt và nước kết tinh được xác định theo phương pháp phân tích trọng lượng; phổ UV-Vis được ghi trên máy Cary 60; khối phổ được ghi trên máy UPLC-ESI S4SH8000 Water tại Khoa Hóa học - Đại học Sư phạm Hà Nội theo phương pháp ESI. Phổ IR được ghi lại trên máy quang phổ IMPACK-410 NICOLET trong các đĩa KBr trong khoảng 400-4000 cm^{-1} ; Phổ 1H NMR và phổ ^{13}C NMR của **P3** được ghi trên máy Bruker AVANCE 600 MHz, ở 298-300K, với chất chuẩn nội TMS tại Viện Hóa học - Viện Hàn lâm và Khoa học Công nghệ Việt Nam.

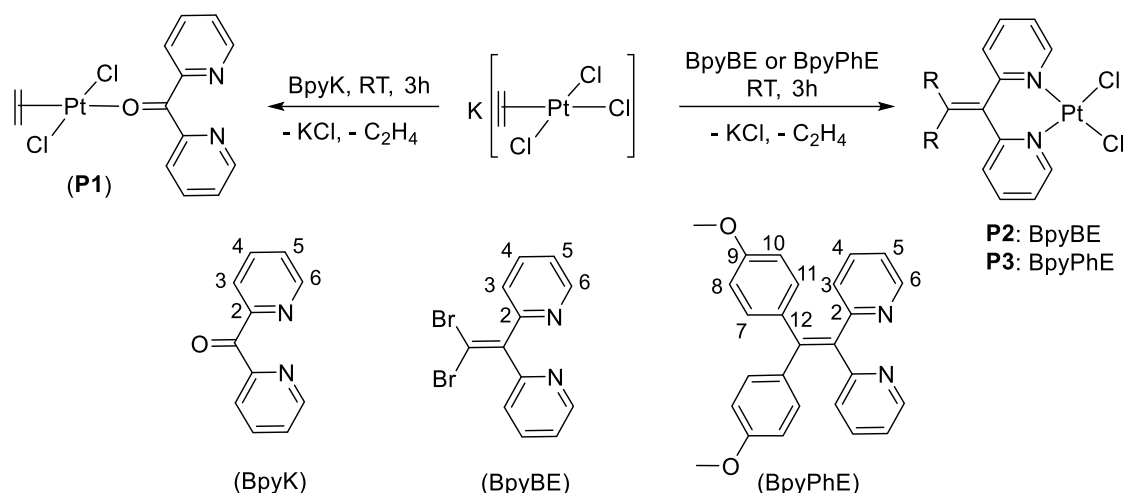
Hoạt tính kháng tế bào ung thư *in vitro* được thử nghiệm tại Viện Hóa học - Viện Hàn lâm và Khoa học Công nghệ Việt Nam theo phương pháp mô tả trong [14, 15]. Các giá trị IC_{50} được tính toán dựa trên các giá trị OD được lấy trên thiết bị Elisa ở 515–540 nm.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Để nghiên cứu tương tác của muối Zeise với các phối tử BpyK, BpyBE và BpyPhE, chúng tôi tiến hành song song 3 loạt thí nghiệm trong các điều kiện như nhau.

Bảng 1. Các thí nghiệm nghiên cứu tương tác giữa Zeise và BpyPhE

TT	Tỉ lệ thể tích nước:ethanol	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (giờ)	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
1	1:2	25-30	24	<i>cis</i> - $[PtCl_2(BpyPhE)]$ (P3)	60
2	1:1	25-30	24	<i>cis</i> - $[PtCl_2(BpyPhE)]$ (P3)	65
3	2:1	25-30	1	<i>cis</i> - $[PtCl_2(BpyPhE)]$ (P3)	73
4	2:1	25-30	2	<i>cis</i> - $[PtCl_2(BpyPhE)]$ (P3)	78
5	2:1	25-30	3	<i>cis</i> - $[PtCl_2(BpyPhE)]$ (P3)	95
6	2:1	25-30	4	<i>cis</i> - $[PtCl_2(BpyPhE)]$ (P3)	95
7	3:1	25-30	3	<i>cis</i> - $[PtCl_2(BpyPhE)]$ (P3)	86
8	2:1	30-35	2	<i>cis</i> - $[PtCl_2(BpyPhE)]$ (P3)	90
9	2:1	30-35	3	<i>cis</i> - $[PtCl_2(BpyPhE)]$ (P3)	95



Hình 1. Phản ứng của BpyK, BpyBE và BpyPhE với muối Zeise

Các phối tử trong nghiên cứu thuộc dạng N^N (Hình 1), theo các tài liệu [7,8,9,13] chúng có xu hướng phối trí 2 càng qua 2 trung tâm tạo phức là N. Do vậy chúng tôi dự đoán các phối tử này có xu hướng thể phối tử ethylen dễ bay hơi và 1 phối tử Cl⁻ trong muối Zeise để tạo ra phức chất trung hoà dạng [PtCl₂(N^N)], ngoài ra các phối tử này đều ở dạng rắn, bền ở điều kiện thường. Do vậy ở tất cả các thí nghiệm nghiên cứu, chúng tôi đều chọn tỉ lệ mol phản ứng giữa Zeise và phối tử là 1:1. Với dự đoán phức chất thu được là trung hoà sẽ kém tan trong nước, trong khi chất đầu phản ứng là Zeise tan tốt trong nước, các phối tử BpyK, BpyBE và BpyPhE lại kém tan trong nước nhưng tan tốt trong ethanol. Do vậy ở các thí nghiệm chúng tôi cố định dung môi phản ứng là hỗn hợp rượu-nước. Các điều kiện phản ứng được khảo sát gồm tỉ lệ dung môi rượu-nước, nhiệt độ và thời gian phản ứng. Kết quả các thí nghiệm giữa Zeise với BpyPhE được dẫn ra ở bảng 1 làm đại diện. Ở tất cả các thí nghiệm, sản phẩm thu được đều là kết tủa màu vàng đậm. Các phương trình phản ứng được chỉ ra trong Hình 1.

Ở thí nghiệm 1, chúng tôi tiến hành phản ứng ở điều kiện phòng (25-30°C) với tỉ lệ thể tích nước:ethanol là 1:2, sau 24h thu được sản phẩm là phức chất **P3** với hiệu suất 60%. Hiệu suất chưa cao có thể do sản phẩm tan được trong ethanol. Vì vậy ở thí nghiệm 2 chúng tôi tăng tỉ lệ nước:ethanol lên 1:1, kết quả hiệu suất phản ứng tăng lên 65%. Tiếp tục tăng dung môi nước gấp đôi rượu, chỉ sau 1h đã thấy kết tủa tách ra khá nhiều, phản ứng đạt hiệu suất 73% (thí nghiệm 2)

và đạt đến 95% sau 3h phản ứng ở thí nghiệm 5 và không đổi khi tiếp tục kéo dài phản ứng (thí nghiệm 6). Ở thí nghiệm 7 chúng tôi tiếp tục tăng lượng nước gấp 3 lượng rượu, kết quả hiệu suất phản ứng lại giảm xuống 86%. Điều này có thể do lượng nước nhiều làm phối tử BpyPhE kém tan bị tách ra không thuận lợi cho phản ứng. Ở thí nghiệm 8, 9 chúng tôi gia nhiệt cho phản ứng lên 30-35°C với hy vọng có thể rút ngắn thời gian phản ứng và tăng hiệu suất, tuy nhiên sau 2h hiệu suất chỉ đạt 90% và sau 3h hiệu suất không tăng so với thực hiện ở nhiệt độ phòng. Qua các thí nghiệm khảo sát cho thấy điều kiện thích hợp nhất để tổng hợp phức chất **P3** là ở thí nghiệm 5 trong bảng 1.

Thực hiện khảo sát phản ứng của BpyBE với Zeise giống các điều kiện ở bảng 1 cho kết quả tương tự. Sản phẩm thu được ở các thí nghiệm đều là phức chất màu nâu vàng *cis*-[PtCl₂(BpyBE)] (**P2**) với hiệu suất cao nhất đạt 95% ở điều kiện tỉ lệ dung môi nước : ethanol là 2:1, nhiệt độ 25-30 °C, thời gian phản ứng 3 giờ.

Tuy nhiên khi thực hiện các phản ứng của BpyK với Zeise với các điều kiện như bảng 1, ở tất cả các thí nghiệm đều thu được sản phẩm **P1** có màu vàng tươi là *trans*-[PtCl₂(C₂H₄)(BpyK)]. Ở đó BpyK lại chỉ thể hiện dung lượng phối trí 1 qua O của nhóm keton chứ không thể hiện dung lượng phối trí 2 qua 2N như BpyBE và BpyPhE. Điều này có nghĩa BpyK không đẩy C₂H₄ và Cl ở vị trí *cis* với nó trong muối Zeise mà lại đẩy 1 phối tử Cl trong Zeise. Có sự khác biệt này là do nguyên tử O

của nhóm keton lai hoá sp^2 và không bị án ngữ không gian thuận lợi cho sự phối trí tạo phức chất vuông phẳng. Mặt khác khi thế 1 phối tử Cl trong muối Zeise sẽ tạo ra phức chất **P1** trung hoà về điện dễ tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Trong số 3 phối tử Cl trong muối Zeise, BpyK thế Cl ở vị trí *trans* với etilen do phối tử C_2H_4 có ảnh hưởng *trans* mạnh hơn Cl [16].

Nhiều công bố về phức chất Pt(II) chứa (N^N) chỉ ra rằng chúng thường được tổng hợp từ phức chất đầu là $[PtCl_2(DMSO)]_2$ [11, 15]. Do vậy chúng tôi đã tiến hành phản ứng của BpyPhE với $[PtCl_2(DMSO)]_2$ ở một số điều kiện khác nhau như trong bảng 1 để so sánh. Kết quả cho thấy ở các thí nghiệm sản phẩm thu được vẫn là là phức chất **P3** nhưng hiệu suất kém hơn so với sử dụng chất đầu là muối Zeise. Chẳng hạn ở điều kiện như trong thí nghiệm 5 bảng 1, hiệu suất thu được chỉ là 46%.

Như vậy qua các điều kiện khảo sát cho thấy điều kiện thích hợp nhất để tổng hợp **P1**, **P2** và

P3 là tỉ lệ dung môi nước : ethanol là 2:1, nhiệt độ 25-30 °C, thời gian phản ứng 3 giờ. Kết quả thử tính tan của **P1-P3** trong một số dung môi cho thấy chúng ít tan trong nước, tan được trong các dung môi ethanol, acetone, chloroform và tan tốt trong DMSO.

Các phức chất **P1-P3** được xác định thành phần, cấu trúc bằng phương pháp trọng lượng, phổ IR, ESI-MS, 1H NMR, với phức chất **P3** có chứa nhiều nguyên tử C còn được đo phổ ^{13}C NMR để kiểm tra sự có mặt của chúng.

Kết quả phân tích thực nghiệm hàm lượng Pt trong các phức chất phù hợp với tính toán lý thuyết theo công thức dự kiến (bảng 2), các phức chất đều không chứa nước kết tinh. Một số pic có cường độ 100% (pic dùng để xác định khối lượng phân tử) trên phổ +MS hoặc -MS của các phức chất được liệt kê trong bảng 3. Giá trị M_{min} và M_{max} là khối lượng phân tử của các phức chất được tính với các đồng vị ^{12}C , 1H , ^{14}N , ^{194}Pt , ^{35}Cl , ^{16}O , ^{39}K (M_{min}) và các đồng vị ^{13}C , 1H , ^{14}N , ^{198}Pt , ^{37}Cl , ^{16}O , ^{39}K (M_{max}).

Bảng 2. Các pic chính trên phổ ESI-MS và các vân hấp thụ chính trên phổ IR, UV-Vis của **P1-P3**

Phức chất	% Pt (TN/LT)	ESI-MS			IR				UV-Vis	
		$M_{min} \div M_{max}$	Pic xác định M (m/z (%))	M	ν_{CH} thơm	ν_{CH} no	$\nu_{C=O}$	$\nu_{(C=C, C=N)}$	λ_{max} (nm)/ lgc	
P1	$\frac{40.95}{40.79}$	476 ÷ 498	$[P1-Cl-C_2H_4+H_2O]^+$: 433(100)	478	3069 3024	-	1680	1590 1474	204 / 4,21	234 / 3,77
P2	$\frac{31.95}{32.18}$	604 ÷ 626	$[P2 + H]^+$: 607 (100)	606	3107 3077	-	-	1596 1470	202 / 4,15	238 / 3,83
P3	$\frac{29.32}{29.55}$	658 ÷ 666	$[P3 + Cl]^-$: 694 (100)	660	3071 2955	2932 2835	-	1602 1509	202 / 4,43	237 / 3,79

Bảng 2 cho thấy giá trị khối lượng phân tử của các phức chất xác định được từ thực nghiệm phổ ESI-MS đều nằm trong khoảng giá trị $M_{min} \div M_{max}$ đối với mỗi phức chất. Điều này cho thấy phức chất **P1-P3** có công thức phù hợp với công thức dự kiến. Trên phổ UV-Vis của tất cả các phức chất **P1-P3** xuất hiện vân nhọn ở vùng tử ngoại ở 202-204 nm với cường độ mạnh là do chuyển mức kèm chuyển điện tích từ Cl đến Pt. Vân rộng còn lại ở vùng tử ngoại gần 234-238 nm có cường độ nhỏ hơn được cho là tổ hợp của các vân đặc trưng cho chuyển mức $\pi - \pi^*$ ở nhân thơm với các vân do chuyển mức kèm chuyển điện tích từ ethylen/ BpyK/ BpyBE/ BpyPhE đến ion trung tâm [17].

Trên phổ IR của các phức chất **P1-P3** đều xuất hiện vân phổ đặc trưng cho sự có mặt của các phối tử trong phức. Chẳng hạn, sự có mặt của vòng pyridine trong các phức chất này thể hiện bởi vân đặc trưng cho dao động hóa trị của $CH_{thơm}$ ở $3107 \div 2955 \text{ cm}^{-1}$ và vân đặc trưng cho dao động hóa trị $\nu_{(C=C, C=N)}$ ở $1602 \div 1470 \text{ cm}^{-1}$. Vân hấp thụ mạnh đặc trưng cho $\nu_{C=O}$ ở 1680 cm^{-1} chỉ xuất hiện trên phổ của **P1** mà không có trên phổ của **P2** và **P3** hoàn toàn phù hợp với sự có mặt của nhóm keton trong **P1** mà không có trong **P2** và **P3**. Vân này có tần số giảm so với $C=O$ trong BpyK tự do (1683 cm^{-1}) [13] chứng tỏ BpyK đã phối trí với Pt(II) qua O của nhóm keton. Sự có mặt của BpyPhE trong cầu phối trí của **P3** được đặc trưng bởi vân ν_{CH} no

của nhóm methyl ở 2932 và 2835 cm^{-1} . Ngoài ra trên phổ còn xuất hiện vài vân hấp thụ ở vùng 616 ÷ 494 cm^{-1} đặc trưng cho $\nu_{\text{Pt-N}}$, $\nu_{\text{Pt-O}}$ và $\nu_{\text{Pt-(C=C)}}$. Các kết quả phù hợp với BpyK, BpyBE và BpyPhE đã phối trí với platin(II) qua nguyên tử O_{keton} ở **P1** và qua 2 nguyên tử N ở **P2** và **P3**.

Để làm rõ hơn sự phối trí của các phối tử với Pt(II) trong các phức chất, chúng tôi ghi phổ cộng hưởng từ proton. Các tín hiệu trên phổ ^1H

NMR được qui kết dựa vào độ chuyển dịch hoá học, cường độ, hình dạng vân phổ và giá trị hằng số tách J . Với phức chất **P3** chứa nhiều nguyên tử C nên chúng tôi còn đo cả phổ ^{13}C NMR để kiểm tra sự có mặt của chúng trong phức chất. Kết quả qui kết được chỉ ra ở bảng 4. Hàng cuối ở bảng 3 dẫn ra một phần phổ của phức chất **P1** và **P3** đã được qui kết làm ví dụ. Số chỉ vị trí của C trong phối tử được qui ước như trong Hình 1.

Bảng 3. Tín hiệu ^1H NMR trong **P1-P3** δ (ppm), J_{PtH} (Hz) và tín hiệu ^{13}C NMR trong **P3**

Chất	H3	H4	H5	H6	H7, H11	H8, H10	H khác
P1	8.24 d 3J 8.0	7.71 t 3J 8.0	8.08 t 3J 8.0	9.24 dd 3J 5.5 4J 1.5	-	-	C_2H_4 : 3.64 s $^3J_{\text{PtH}}$ 68
P2	8.01 dd 3J 8.5 4J 1.5	7.62 td 3J 8.5 4J 1.5	8.23 td 3J 8.5 4J 2.0	8.95 dd 3J 5.5 4J 2.0	-	-	-
P3	7.18 d 3J 8.5	7.14 dt 3J 8.5 4J 2.0	7.57 td 3J 8.5 4J 2.0	9.14 dd 3J 6.5 4J 1.5	6.78 d 3J 8.5	7.38 d 3J 8.5	CH_3 : 3.72 s
P3	C1-C10, $\text{C}_{\text{ethylene}}$: 114-159; CH_3 : 55						

a)

b)

Một phần phổ ^1H NMR của phức chất **P1** (a) và **P3** (b)

Từ bảng 3 cho thấy tín hiệu của các phối tử BpyK, BpyBE và BpyPhE trong **P1-P3** đều có sự thay đổi so với ở phối tử tự do [10], tuy nhiên trong các phức chất vuông phẳng này, chúng vẫn bảo toàn tính đối xứng. Bằng chứng là 2 vòng pyridin trong các phối tử và 2 vòng 4-methoxyphenyl trong BpyPhE chỉ cho 1 bộ tín hiệu. Đặc biệt tín hiệu của $\text{H}_{\text{ethylene}}$ trong **P1** có tín hiệu vệ tinh do ^{195}Pt gây tách với giá trị $^3J_{\text{PtH}} = 68$ Hz đã khẳng định ethylen phối trí với Pt(II) theo kiểu $^2\eta$ [2,3]. Phức chất **P3** có chứa 26 nguyên tử C nhưng trên phổ ^{13}C NMR của nó chỉ xuất hiện 13 tín hiệu ở vùng 114-159 ppm ứng với 11C thơm và 2 tín hiệu có cường độ rất nhỏ của C_{alkene} , ngoài ra có 1 tín hiệu ở 55 ppm ứng với C của nhóm methoxy. Các tín hiệu này đều thay đổi so với ở BpyPhE tự do [13]

một lần nữa khẳng định BpyPhE đã phối trí với Pt(II) và bảo toàn tính đối xứng.

Như vậy bằng phương pháp phân tích trọng lượng và các phương pháp phổ khác nhau đã khẳng định các phức chất **P1-P3** thu được có cấu trúc như trong Hình 1.

Phức chất **P2** và **P3** được thử hoạt tính sinh học *in vitro* trên 2 dòng tế bào ở người là Hep G2 (hepatocellular carcinoma) và KB (Human epidemic carcinoma) theo phương pháp MTT. Kết quả được chỉ ra trong bảng 4 vùng với kết quả thử nghiệm của cisplatin làm so sánh.

Bảng 4: Hoạt tính ức chế tế bào ung thư của **P2**, **P3** và cisplatin (IC_{50} , μM).

Tên mẫu	Dòng tế bào	
	KB	HepG2
P2	>128	24.67 ± 1.25
P3	19.67±1.5	6.78±0.52
Cisplatin [3]	15.2 ± 0.8	13.3 ± 1.1

Kết quả ở bảng 4 cho thấy cả 2 phức chất có hoạt tính kháng dòng tế bào ung thư Hep-G2 tốt hơn KB. Phức chất **P3** có hoạt tính tốt hơn **P2** ở cả hai dòng tế bào được thử. Đặc biệt **P3** có hoạt tính ức chế dòng tế bào Hep-G2 với giá trị IC₅₀ rất nhỏ 6.78 µM, nhỏ hơn cả cisplatin.

4. KẾT LUẬN

Phản ứng giữa K[PtCl₃(C₂H₄).H₂O (muối Zeise) và ba dẫn xuất của bipyridinketone bao gồm bis(2-pyridyl)keton (BpyK), bis(2-pyridyl)-dibromoethene (BpyBE) và bis(2-pyridyl)-di(4-methoxyphenyl)ethene (BpyPhE) lần đầu tiên đã được nghiên cứu. Kết quả cho thấy BpyK đã thay thế phối tử chlorido ở vị trí *trans* với ethylene, trong khi BpyBE và BpyPhE thay thế cả ethylene và phối tử chlorido ở vị trí *cis* với nó trong Zeise trong điều kiện êm dịu để tạo thành phức trung hòa *trans*-[PtCl₂(C₂H₄)(BpyK)] (**P1**), *cis*-[PtCl₂(BpyBE)] (**P2**) và *cis*-[PtCl₂(BpyPhE)] (**P3**) với hiệu suất rất cao. Các cấu trúc của **P1–P3** đã được làm sáng tỏ bằng phân tích Pt, nước kết tinh, nghiên cứu quang phổ IR, UV-Vis, ESI-MS, ¹H NMR và ¹³C NMR (đối với **P3**). Hai hợp chất phức **P2** và **P3** được đánh giá hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* với các dòng tế bào ung thư Hep-G2 và KB ở người. Kết quả cho thấy cả hai phức đều thể hiện hoạt tính kháng Hep-G2 tốt hơn KB. Đặc biệt, **P3** thể hiện hoạt tính độc tế bào mạnh đối với dòng tế bào Hep-G2 với giá trị IC₅₀ là 6,78 µM.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia Việt Nam (NAFOSTED) theo mã số 104.01-2017.344.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Köberle B, Schoch S, (2021). Platinum complexes in colorectal cancer and other solid tumors. *Cancers*, **13**(9), 2073.

[2] Nguyen Thi Thanh Chi, Nguyen Thi Hoa, Nguyen Bich Nga, Luc Van Meervelt, (2015). Synthesis, structural and spectroscopic study and

cytotoxicity of *trans*-[PtCl₂(methyl eugenoxycetate)(2-aminopyridine)]. *Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học*, **20**(4), 345-350.

[3] Nguyen Thi Thanh Chi, Truong Thi Cam Mai, Pham Van Thong, Nguyen Long, Nguyen Ha My, & Luc Van Meervelt, (2017). Synthesis, structure and *in vitro* cytotoxicity of platinum(II) complexes containing eugenol and a quinolin-8-ol-derived chelator. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, **73**(11), 1030-1037.

[4] Lâm Quang Hải, Nguyễn Văn Tuyền, Nguyễn Quang Trung, Nguyễn Thị Bích Hương, (2014). Tổng hợp, đặc trưng và độc tính tế bào của phức chất pt(ii), pd(ii) với phối tử bazơ schiff (R)-, (S)-N-5-flouro-salicylidene-1-phenylethylamine. *Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học*, **22**(4), 108-114.

[5] Johnstone TC, Park GY, & Lippard SJ, (2014). Understanding and improving platinum anticancer drugs—phenanthriplatin. *Anticancer research*, **34**(1), 471-476.

[6] Johnstone TC, Suntharalingam K, & Lippard SJ, (2016). The next generation of platinum drugs: targeted Pt(II) agents, nanoparticle delivery, and Pt(IV) prodrugs. *Chemical reviews*, **116**(5), 3436-3486.

[7] Lin J, Peng F, Xie M, Xia J, Chang X, Zou C, & Lu W, (2023). Dicationic Diimine Pt(II) Bis (N-heterocyclic allenylidene) Complexes: Extended Pt···Pt Chains, NIR Phosphorescence, and Chromonics. *Inorganic Chemistry*, **62**(26), 10077-10091

[8] Li Y, Tam AYY, Wong KMC, Li W, Wu L, & Yam VWW, (2011). Synthesis, characterization, and the photochromic, luminescence, metallogelation and liquid-crystalline properties of multifunctional platinum(II) bipyridine complexes. *Chemistry—A European Journal*, **17**(29), 8048-8059.

[9] Sun Y, Wei H, Zhang Q, Zhao X, (2019). Platinum(II) Complexes with 1,10 Phenanthroline and Hydrophilic Alkoxyacetate Ligands as Potential Antitumor Agents. *Chemistry & Biodiversity*, **16**(1), e1800373.

[10] Nguyen Thi Thanh Chi, (2021). Study on the interaction of K [PtCl₃(L)] (L: safrole,

methyleugenol, isopropyl eugenoxycetate and piperidine)] with some heterocyclic bidentate amines. *Vietnam Journal of Chemistry*, **59(4)**, 480-485.

[11] Wentrup C, (2020). Zeise, Liebig, Jensen, Hückel, Dewar, and the Olefin π -Complex Bonds. *Angewandte Chemie International Edition*, **59(22)**, 8332-8342.

[12] Moustafa TG, Pigge FC, (2016) A selective fluorescent sensor for Zn^{2+} based on aggregation-induced emission (AIE) activity and metal chelating ability of bis(2-pyridyl)-diphenylethylene. *Dalton Trans*, **45**, 14039–14043.

[13] Hai Le Thi Hong, Thinh Nguyen Huu, Tho Duong Anh, Khanh Nguyen Nhat, Long Pham Quoc, Tuan Thanh Dang, Hien Nguyen, Luc Van Meervelt, (2022). Synthesis, crystal structures and anticancer activities of Cu(II), Zn(II) and Cd(II) complexes containing bis(2-pyridyl)-di(4-

methoxyphenyl)ethane. *Journal of coordination chemistry*, **75(3-4)**, 335–346.

[14] Likhitwitayawuid K, Angerhofer CK, Cordell GA, (1993). Cytotoxic and antimalarial bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Sephania erecta*. *J. Nat. Prod.*, **56(1)**, 30–38.

[15] Skehan P, Storeng R, Scudiero D, (1990). New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening, *J. Natl. Cancer. Inst.*, **82**, 1107–1112.

[16] Tsipis AC, (2020). NMR probe effects on *trans*-philicity and *trans*-influence ladders in square planar Pt(II) complexes. *New Journal of Chemistry*, **44(19)**, 7976-7986.

[17] Trần Thị Đà, Nguyễn Hữu Đình, (2007). *Phức chất – Phương pháp tổng hợp và nghiên cứu cấu trúc*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội.