

TỔNG HỢP, CẤU TRÚC, HOẠT TÍNH ỨC CHẾ TẾ BÀO UNG THƯ CỦA HAI PHỨC CHẤT Pt(II) CHỨA ETHYLENE VÀ DẪN XUẤT CỦA 8-HYDROXYQUINOLINE

Đến tòa soạn 26-03-2024

Nguyễn Trần Hương Ly, Đoàn Đức Hiếu, Lê Đặng Bảo Khanh,
Nguyễn Thị Kim Thanh, Nguyễn Thị Thanh Chi*

Khoa Hóa học, trường Đại học Sư phạm Hà Nội

*Email: chintt@hnue.edu.vn

SUMMARY

SYNTHESIS, STRUCTURE, ANTI-CANCER ACTIVITY OF TWO Pt(II) COMPLEXES CONTAINING ETHYLENE AND DERIVATIVE OF 8-HYDROXYQUINOLINE

Two new Pt(II) complexes $[PtCl(C_2H_4)(MeQO)]$ (**Q1**) and $[PtCl(C_2H_4)(NO_2QO)]$ (**Q2**) were synthesized by the interaction of Zeise's salt with either MeQOH or NO_2QOH , respectively. Structures of **Q1** and **Q2** were determined by ESI MS, IR, 1H NMR spectroscopies. The results indicated that deprotonated MeQOH and NO_2QOH ($MeQO/NO_2QO$) coordinate with the Pt(II) via both the N and O atoms. The ethylene bonds with Pt(II) in the η^2 manner and in trans position with respect to the N atom. The result of in vitro cytotoxicity test indicated that complexes **Q1** and **Q2** exhibit excellent activities against KB, Hep-G2, Lu, MCF-7 cell lines with IC_{50} values of 0,4-1,2 μM , much more active than cisplatin ($IC_{50} = 13,3 - 45,7 \mu M$). Remarkably, these two complexes display cytotoxicity against MCF-7 and KB 37-57 times higher than cisplatin. Furthermore, **Q1** shows 4 times lower toxicity on normal cell (HEK-239) than the four cancer cells.

Keywords: in vitro cytotoxicity, platinum(II) complex, 8-hydroxyquinoline, ethylene.

1. MỞ ĐẦU

Ung thư là một trong những căn bệnh nan y có nguy cơ tử vong cao trên toàn cầu. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) có khoảng 20 triệu ca ung thư mới và 9,7 triệu ca tử vong vào năm 2022 [1]. Nền y học thế giới đang phải đối mặt với nhiều thách thức do số người mắc bệnh ung thư ngày càng gia tăng và ngày càng xuất hiện thêm nhiều thể loại ung thư mới. Do vậy, nghiên cứu phát triển các loại thuốc chữa bệnh ung thư là nhu cầu cấp bách. Trong lĩnh vực hóa trị liệu ung thư, ba thể hệ thuốc là cisplatin, carboplatin và oxaliplatin với hoạt chất là phức chất platinum(II) đã và đang được chỉ định trong phác đồ điều trị ung thư trên toàn cầu. Tuy nhiên, chúng còn gây tác dụng phụ không mong muốn và không hiệu quả với tất cả các thể loại ung thư. Ví dụ như ung thư phổi, buồng

trứng, cổ tử cung và bàng quang có thể được điều trị hiệu quả bằng cisplatin, tuy nhiên nó lại không có tác dụng với ung thư đại trực tràng [2]. Do đó, gần đây các nhà khoa học vẫn đang nỗ lực tìm kiếm các phức chất Pt(II) mới cho mục đích điều trị ung thư [3-9].

Hướng nghiên cứu phức chất Pt(II) chứa olefin cho định hướng ứng dụng trong y học đã thu hút sự quan tâm của nhiều nhóm nghiên cứu [4,7,9]. Đặc biệt gần đây, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng các phức chất chứa dẫn xuất của 8-hydroxyquinolin và arylolefin thiên nhiên có khả năng ức chế tế bào ung thư cao [6,8,9,10]. Tuy nhiên, chúng lại tan kém do hợp phần arylolefin có cấu trúc vòng kền. Do vậy trong nghiên cứu này chúng tôi thay thế những arylolefin vòng kền bằng ethylene – loại olefin đơn giản nhất, một sản phẩm phụ của ngành hóa dầu và rất thân thiện với môi trường với hy vọng thu được những

phức chất mới có độ tan được cải thiện và khả năng ức chế tế bào ung thư cao.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Tổng hợp

Phức chất $K[PtCl_3(C_2H_4)] \cdot H_2O$ (muối Zeise) được điều chế theo tài liệu [11].

2.1.1. Tổng hợp $[PtCl(C_2H_4)(MeQO)]$ (**Q1**)

Phức chất **Q1** và **Q2** được tổng hợp dựa theo tài liệu [12] như sau: Nhỏ từ từ dung dịch chứa 2-methyl-8-hydroxyquinoline (MeQOH, 1 mmol) trong 5 mL ethanol vào dung dịch chứa 386 mg muối Zeise (1 mmol) trong 5 mL nước cất, sau đó khuấy hỗn hợp ở điều kiện thường. Sau 5 phút, chất rắn xuất hiện và dừng phản ứng sau khi khuấy thêm 4 giờ. Làm lạnh hỗn hợp ở $5-10^\circ C$, sau đó lọc và rửa sạch sản phẩm bằng nước cất và ethanol lạnh. Tiếp theo làm khô sản phẩm trong tủ sấy chân không ở $40-45^\circ C$, phức chất tạo ra dạng bột màu vàng cam, tan ít trong nước và tan tốt trong các dung môi acetone, chloroform, DMSO, ethanol. Hiệu suất phản ứng đạt 90%.

2.1.2. Tổng hợp $[PtCl(C_2H_4)(NO_2QO)]$ (**Q2**)

Phức chất **Q2** được tổng hợp từ 8-hydroxy-5-nitroquinoline (NO_2QOH) và muối Zeise với quy trình tương tự như với tổng hợp phức chất **Q1**. Phức chất **Q2** tạo ra có dạng bột màu vàng cam với hiệu suất đạt 90%. **Q2** có các tính chất vật lý tương

tự **Q1**: tan ít trong nước và tan tốt trong các dung môi acetone, chloroform, DMSO ethanol.

2.2. Thiết bị và phương pháp nghiên cứu

Hai phức chất **Q1** và **Q2** được ghi phổ ESI MS trên thiết bị 1100 LC-MSD-Trap-SL; Phổ IR được đo trên máy quang phổ IMPACK-410 NICOLET ép viên với KBr trong khoảng $400-4000\text{ cm}^{-1}$; phổ 1H NMR được ghi trên máy Bruker AVANCE 500 MHz ở $298-303K$, với chất chuẩn nội trimethylsilane trong dung môi $CDCl_3$.

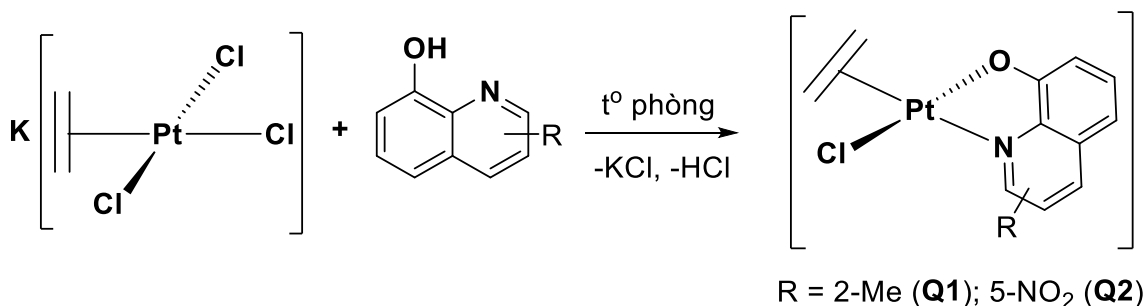
Hoạt tính kháng tế bào ung thư *in vitro* của **Q1** và **Q2** được thử nghiệm theo phương pháp mô tả trong [13, 14]. Các giá trị OD lấy trên thiết bị Elisa ở $515-540\text{ nm}$ được dùng để tính toán cho các giá trị IC_{50} .

Các phép đo/thử nghiệm được thực hiện tại Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Tổng hợp và xác định cấu trúc

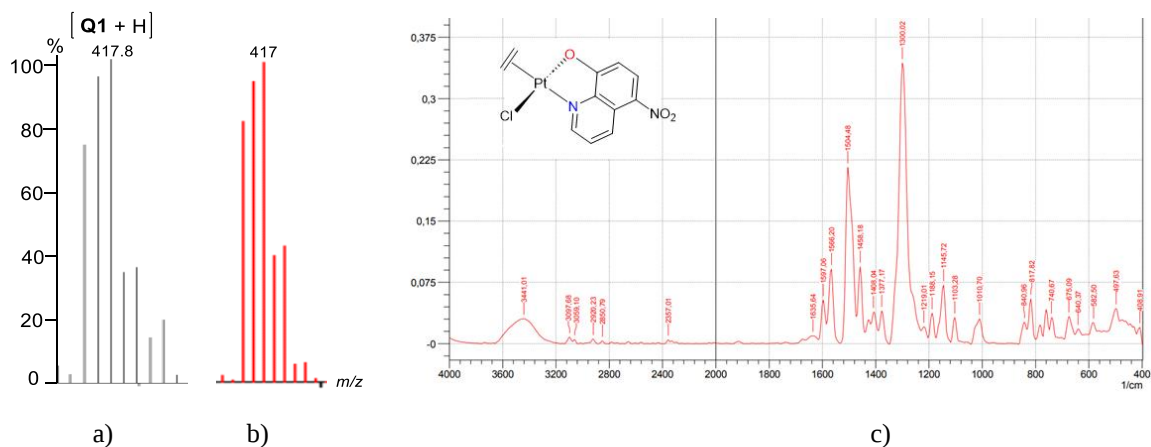
Phản ứng của muối Zeise với MeQOH hoặc NO_2QOH trong dung môi ethanol : nước tỉ lệ 1:1 ở nhiệt độ phòng, sau 4 giờ thực hiện phản ứng thu được 2 phức chất **Q1** và **Q2** tương ứng (Hình 1) với hiệu suất cao 90%, phản ứng dễ dàng do tạo phức chất vòng càng.



Hình 1. Sơ đồ phản ứng điều chế phức chất **Q1** và **Q2**

Giá trị m/z của pic cao nhất trong cụm pic có cường độ mạnh nhất trên phổ +MS của **Q1** là 417,8 au ứng với ion $[Q1 + H]^+$. Còn trên phổ -MS của **Q2** pic cao nhất trong cụm pic có cường độ mạnh nhất với m/z là 454,7 au ứng với anion $[Q2 - C_2H_4 + Cl]^-$. Kết quả này phù hợp với khối lượng phân tử và thành phần phối tử có trong **Q1** và **Q2**. Sự qui

kết hai cụm pic $[Q1 + H]^+$ và $[Q2 - C_2H_4 + Cl]^-$ đã được khẳng định bằng phần mềm tính toán (isotopeviewer) do có sự phù hợp cả về số lượng pic, tỉ lệ cường độ các pic và giá trị m/z giữa thực nghiệm và lí thuyết. Phổ thực nghiệm và tính toán của cụm pic $[Q1 + H]^+$ trên phổ +MS của **Q1** được dẫn ra ở Hình 2a, 2b làm ví dụ.



Hình 2. Cụm pic ion $[Q1 + H]^+$ xác định bằng thực nghiệm (a) và tính toán (b); Phổ IR của **Q2** (c)

Kết quả quy kết một số vân hấp thụ chính trên phổ IR của **Q1** và **Q2** được liệt kê ở Bảng 1. Kết quả cho thấy cả hai phức chất đều thể hiện vân đặc trưng của các phối tử trong phức chất, chẳng hạn vân ở $3097 \div 2850 \text{ cm}^{-1}$ cho ν_{CH} và ở $1597 \div 1458 \text{ cm}^{-1}$ cho $\nu_{C=C}$, $\nu_{C=N}$ (Bảng 1). Hơn thế nữa, trên phổ của **Q1** và **Q2** (phổ đại diện của **Q2** được chỉ

ra ở Hình 2c) vắng mặt vân đặc trưng của ν_{OH} ở khoảng 3500 cm^{-1} chứng tỏ cả MeQOH và NO_2QOH đã bị dehydrogen ở nhóm OH và phối trí khép vòng với Pt(II) qua N và O. Sự phối trí này làm xuất hiện vài vân ở vùng tần số thấp đặc trưng cho dao động ν_{Pt-N} , ν_{Pt-O} (Bảng 1).

Bảng 1. Vân hấp thụ chính trên phổ IR và tín hiệu cộng hưởng trên phổ ^1H NMR của phức chất **Q1** và **Q2**

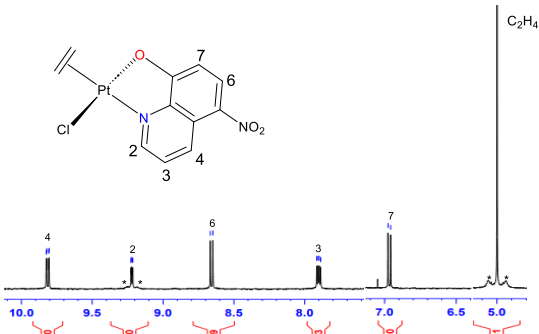
Phức chất	Vân hấp thụ chính trên phổ IR (cm^{-1})				Tín hiệu cộng hưởng trên phổ ^1H NMR δ (ppm), J_{HH} (Hz)							
	ν_{CH}	$\nu_{C=C}$; $\nu_{C=N}$	$\nu_{N=O}$	ν_{Pt-N} ; ν_{Pt-O} $\nu_{Pt-(C=C)}$	C_2H_4	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H khác
Zeise [15]	-	-	-	-	4,46 s $^2J_{PtH}$ 60	-	-	-	-	-	-	-
Q1	3059 2924 2851	1562 1508 1458	-	656 517 409	4,88 s $^2J_{PtH}$ 60	-	7,34 d 3J 7,5	8,24 d 3J 8,5	6,94 dd 3J 8,5 4J 2	6,95 ÷ 6,98 ov	-	CH_3 : 3,18 s
Q2	3097 2920 2850	1597 1566 1458	1504 1300	675 583 498	5,00 s $^2J_{PtH}$ 62	9,22 dd $^3J_{PtH}$ 35 3J 5,0 4J 1,5	7,90 dd 3J 9,0 3J 5,0	9,82 dd 3J 9,0 4J 1,0	-	8,66 d 3J 9,0	6,97 d 3J 9,0	-

Sự liên kết của các phối tử với nguyên tử trung tâm Pt(II) được sáng tỏ thông qua phân tích phổ ^1H NMR của chúng. Kết quả quy kết các tín hiệu trên phổ dựa vào độ chuyển dịch hoá học (δ), cường độ, hình dạng, giá trị hằng số tách J, tài liệu [9, 12] và được liệt kê trong Bảng 1. Hình 3a dẫn ra phổ của **Q2** đã được qui kết làm ví dụ.

Bảng 1 cho thấy tín hiệu của ethylene của phức chất **Q1** và **Q2** là một vân đơn với cường độ 4H ở 4,88 và 4,50 ppm. Đặc biệt, δ của các proton này

đã giảm mạnh so với ở phối tử ethylene tự do (5,28 ppm) [15], đồng thời ở vân cộng hưởng của chúng quan sát thấy tín hiệu vệ tinh do ^{195}Pt gây tách với giá trị $^2J_{PtH}$ khoảng 60 Hz. Điều này cho phép khẳng định ethylene trong **Q1** và **Q2** đã phối trí theo kiểu liên kết ba tâm với Pt(II) [4,8,9]. Đáng chú ý, δ của các proton ethylene trong **Q1** và **Q2** lớn hơn so với trong muối Zeise (Bảng 1), chứng tỏ phối tử MeQOH/ NO_2QOH phối trí đã làm yếu liên kết Pt-(C=C) so với trong muối Zeise [9]. Nói cách khác bậc liên kết $\text{C}=\text{C}_{\text{ethylene}}$ trong phức chất **Q1** và

Q2 nhỏ hơn trong muối Zeise và đều nhỏ hơn của ethylene tự do. Ngoài ra, trên phổ ^1H NMR không quan sát thấy tín hiệu OH của cả **Q1** và **Q2** cho thấy phối tử MeQOH và NO₂QOH đã bị dehydrogen ở nhóm -OH và phối trí với Pt(II) qua cả nguyên tử N và O để tạo phức vòng 5 cạnh bền. Kết quả này càng khẳng định kết luận đã được rút ra từ phân tích phổ IR ở trên. Sự phối trí qua nguyên tử N ở phức chất **Q2** còn được khẳng định

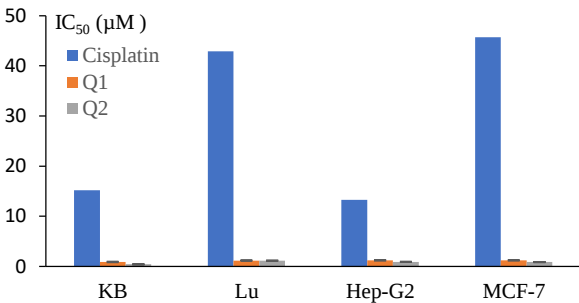


Hình 3a. Phổ ^1H NMR của **Q2**,
(*): vệ tinh do ^{195}Pt gây tách

3.2. Hoạt tính ức chế tế bào ung thư của phức chất **Q1** và **Q2**

Sau khi cấu trúc của **Q1** và **Q2** được xác định, chúng tôi nghiên cứu hoạt tính ức chế tế bào ung thư của chúng trên bốn dòng tế bào ung thư ở người: ung thư

bờn tín hiệu vệ tinh ở vân cộng hưởng của H2 với giá trị $^3J_{\text{PtH}} = 35 \text{ Hz}$ (Hình 3a). Giá trị hằng số tách này phù hợp với nguyên tử N dị vòng của NO₂QO ở vị trí *trans* so với nhánh allyl trong cầu phối trí của Pt(II) [15]. Các proton thơm trong **Q2** cộng hưởng ở trường yếu hơn so với **Q1** do nhóm NO₂ của NO₂QOH hút electron trong khi nhóm CH₃ trong MeQOH đẩy electron.



Hình 3b. Hoạt tính của **Q1** và **Q2** trên
bốn dòng tế bào ung thư thử nghiệm

biểu mô (KB), ung thư phổi (Lu), ung thư gan (Hep-G2) và ung thư vú (MCF-7), phức chất **Q1** còn được thử nghiệm trên dòng tế bào thận phôi lành ở người HEK-293. Kết quả được chỉ ra ở Bảng 2 cùng với giá trị của phối tử NO₂QOH và một số phức chất của Pt(II) khác để so sánh.

Bảng 2. Hoạt tính ức chế tế bào ung thư, tế bào lành của phức chất **Q1**, **Q2** và một số hợp chất khác (IC_{50} , μM)

Tên mẫu	KB	Lu	Hep-G2	MCF-7	HEK-293
Cisplatin	15,2 [3]	42,9 [3]	13,3 [3]	45,7 [3]	4,72 [16]
Q1	0,9±0,1	1,2±0,1	1,2±0,1	1,2±0,1	3,9±0,7
Q2	1,0±0,1	2,1±0,1	2,5±0,2	1,9±0,1	-
NO ₂ QOH [4]	18,4	26,8	10,0	12,1	-
[Pt(Aceug)(MeQO)] [9]	27,9	27,9	-	-	-
[Pt(ⁱ PrEug)(MeQO)] [9]	18,4	85,9	-	-	-

Các giá trị IC_{50} rất nhỏ 0,9-2,5 μM , nhỏ hơn nhiều so với cisplatin - thuốc đang được sử dụng phổ biến trong hóa trị ung thư hiện nay (13,3 – 45,7 μM) của phức chất **Q1** và **Q2** (Bảng 2) cho thấy chúng có hoạt tính ức chế rất mạnh trên tất cả các dòng tế bào ung thư thử nghiệm. So sánh hoạt tính ức chế tế bào ung thư KB và Lu của **Q1** với các phức chất chứa cùng phối tử MeQOH nhưng thay ethylene bằng phối tử arylolefin như acid eugenoxycetic (Aceug) hoặc isopropyleugenoxycetate (ⁱPrEug) cho thấy **Q1** tốt

hơn 20-72 lần (Bảng 2). Đặc biệt **Q1** và **Q2** có hoạt tính mạnh hơn cisplatin khoảng 37-57 lần đối với dòng tế bào ung thư KB và MCF-7 (Hình 3b). Đáng chú ý **Q1** thể hiện độc tính với bốn dòng tế bào ung thư được thử cao hơn khoảng 4 lần so với tế bào lành HEK-293 và 8,3-22 lần so với phối tử NO₂QOH tự do.

4. KẾT LUẬN

Hai phức chất [PtCl(C₂H₄)(MeQO)] (**Q1**) và [PtCl(C₂H₄)(NO₂QO)] (**Q2**) được tổng hợp lần đầu tiên bằng phản ứng giữa muối Zeise và 2 dẫn xuất

của 8-hydroxyquinoline là MeQOH và NO₂QOH trong điều kiện đơn giản cho hiệu suất cao 90%. Cấu trúc của **Q1** và **Q2** đã được khẳng định thông qua các phương pháp phổ ESI MS, IR, ¹H NMR. Kết quả cho thấy MeQOH và NO₂QOH đã dễ hydrogen ở nhóm OH và tạo phức 5 cạnh bền với Pt(II) qua nguyên tử N và O. Phối tử ethylene phối trí với Pt(II) theo kiểu η^2 và ở vị trí *trans* với nguyên tử N trong cầu phối trí. Kết quả thử hoạt tính kháng tế bào ung thư trên bốn dòng tế bào KB, Hep-G2, Lu và MCF-7 thấy rằng cả **Q1** và **Q2** có hoạt tính kháng tế bào ung thư tiềm năng với giá trị IC₅₀ = 0,9-2,5 μ M, tốt hơn cisplatin trên cả bốn dòng, đặc biệt tốt hơn khoảng 37-57 lần trên dòng KB và MCF-7. Độ tính của **Q1** với các dòng tế bào ung thư này cao gấp khoảng 4 lần so với tế bào lành HEK-293.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được tài trợ bởi Bộ Giáo dục và Đào tạo thông qua đề tài mã B2024-SPH-17.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Forutannasab R, Karimi Z, Zoladl M, & Afrasiabifar A, (2024). The Effect of Happiness Educational Program of Fordyce on the Sense of Coherence and Psychological Well-being of Adolescents with a Parent with Cancer: A Randomized Clinical Trial. *International Journal of Community Based Nursing and Midwifery*, **12**(2), 98.
- [2] Köberle B, Schoch S, (2021). Platinum complexes in colorectal cancer and other solid tumors. *Cancers*, **13**(9), 2073.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Lâm Quang Hải, Nguyễn Văn Tuấn, 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.
- [6] Johnstone TC, Park GY, & Lippard SJ, (2014). Understanding and improving platinum anticancer drugs–phenanthriplatin. *Anticancer research*, **34**(1), 471-476.
- [7] 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.
- [8] Nguyen Thi Thanh Chi, Pham Van Thong, Truong Thi Cam Mai and Luc Van Meervelt, (2018). Mixed natural arylolefin–quinoline platinum(II) complexes: synthesis, structural characterization and *in vitro* cytotoxicity studies. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, **(74)**, 1732-1743.
- [9] Pham Van Thong, Luc Van Meervelt, Nguyen Thi Thanh Chi, (2022). Cyclometalated platinum(II) complexes bearing natural arylolefin and quinolines ligands: Synthesis, characterizations, and *in vitro* cytotoxicity. *Polyhedron*, **(228)**, 116180.
- [10] Hai-Rong Zhanga, Ting Meng, Yan-Cheng Liu, Zhen-Feng Chen, You-Nian Liu, Hong Liang, (2016). Synthesis, characterization and biological evaluation of a cobalt(II) complex with 5-chloro-8-hydroxyquinoline as anticancer agent. *Applied Organometallic Chemistry*, **(30)**, 740-747.
- [11] Wentrup C, (2020). Zeise, Liebig, Jensen, Hückel, Dewar, and the Olefin π -Complex Bonds. *Angewandte Chemie International Edition*, **59**(22), 8332-8342.
- [12] Nguyen Thi Thanh Chi, Ngo Tuan Cuong, Tran Thu Trang, Pham Van Thong, Nguyen Thi Bang Linh, Nguyen Thi Khanh Ly, Luc Van Meervelt, (2024). Synthesis, crystal structure and anticancer activity of the complex [PtCl(C₉H₆NO)(C₂H₄)] by experimental and theoretical method. *Acta*

Crystallographica Section E: Crystallographic communications, **E80**, 550-554.

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

[14] Skehan P, Storeng R, Scudiero D, (1990). New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening. *J. Natl. Cancer. Inst.*, **82**(13), 1107–1112.

[15] König A, Bette M, Bruhn C, & Steinborn D., (2012). Dinuclear olefin and alkyne complexes of platinum (II). *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2012**(35), 5881-5895.

[16] A. Amuthan, V. Devi, C.S. Shreedhara, V. Rao and R. Lobo, (2019). Cytoprotective Activity of Neichitti (*Vernonia cinerea*) in Human Embryonic Kidney (HEK293) Normal Cells and Human Cervix Epitheloid Carcinoma (HeLa) Cells against Cisplatin Induced Toxicity: A Comparative Study. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, **13**(2), 1-6.