



Tổng hợp, cấu trúc, hoạt tính kháng tế bào ung thư của phức chất *trans*-[PtCl₂(EugH)(Cafein)] và [PtCl(Eug)(Cafein)] (EugH: eugenol)

Synthesis, structure and cytotoxic activity of *trans*-[PtCl₂(EugH)(Caffeine)] and [PtCl(Eug)(Caffeine)] (EugH: eugenol) complexes

Trương Thúy Hằng¹, Lê Thị Duyên², Nguyễn Thị Thanh Chi¹

¹Khoa Hóa học, Đại học Sư phạm Hà Nội

²Khoa Khoa học cơ bản, Trường Đại học Mở - Địa chất

*Email: chintt@hnue.edu.vn

ARTICLE INFO

Received: 15/2/2021

Accepted: 30/5/2021

Keywords:

Caffeine, Eugenol, Platinum(II), complexes

ABSTRACT

Interaction between K[PtCl₃(EugH)] (**1**) and [PtCl(Eug)]₂ (**2**) with Caf afforded two new complexes, *trans*-[PtCl₂(EugH)(Caf)] (**3**) and [PtCl(Eug)(Caf)] (**4**), respectively. The procedure to synthesize complex **2** was improved. The structures of two new complexes were characterized by elemental analyses, MS, IR, ¹H NMR and NOESY spectroscopies. The result indicated that EugH coordinates with Pt(II) at ethylenic double bond of the allyl group in complex **3**, but in complex **4** it is deprotonated and bound with Pt(II) at both the double bond and C5 of the benzene ring. The donor N of caffeine is in *trans*-position in **3** and in *cis*-position in **4** with respect to the ethylenic double bond. In chloroform solvent, **4** exists in two forms **4a** and **4b** corresponding to the strong intermolecular hydrogen bond Cl₃C-H...ClPt(II) and the strong halogen bond Cl₂HC-Cl...Pt(II). The result of testing cytotoxicity of **3** and **4** against four human cancer cells KB, Lu, Hep-G2 and MCF7 showed that complex **3** exhibits good activities on the KB and Hep-G2 with IC₅₀ values of 81,03 and 89,29 µg/mL, respectively.

Giới thiệu chung

Những năm gần đây, tỉ lệ mắc và tử vong do ung thư ngày càng gia tăng [1]. Từ lâu người ta đã biết đến vai trò quan trọng của ba thể hệ thuốc với hoạt chất là phức chất của platin(II) gồm cisplatin, carboplatin và oxaliplatin trong hoá trị liệu ung thư. Tuy nhiên các loại thuốc này vẫn còn một số hạn chế như độc tính cao và chưa đáp ứng được sự gia tăng của các chủng loại ung thư mới [2]. Vì vậy, xu hướng tổng hợp các phức chất của platin(II) chứa phối tử có nguồn gốc từ thiên nhiên đang được các nhà khoa học quan tâm [3-8].

Ở Việt Nam, có nhiều loại cây cho tinh dầu chứa hàm lượng arylolefin có hoạt tính sinh học như tinh dầu hương nhu (chứa 70% eugenol). Một số dẫn xuất của nó như metyleugenol, ankyloxyeugenol được biết đến là những hợp chất có hoạt tính sinh học khác như dẫn dụ ruồi vàng hại cam, kích thích sinh trưởng ở thực vật,... [9]. Trong một số nghiên cứu gần đây chúng tôi đã đưa được eugenol (kí hiệu: EugH) vào cầu phối trí của platin(II) dưới dạng phức chất đơn nhân K[PtCl₃(EugH)] [4] và hai nhân khép vòng [PtCl(Eug)]₂ [5]. Khi cho các phức chất trên tương tác với một số amin dị vòng chúng tôi đã thu được phức chất trung

hòa dạng $[PtCl_2(EugH)(Amin)]$ và $[PtCl(Eug)(Amin)]$. Trong đó nhiều phức chất thể hiện hoạt tính ức chế tế bào ung thư cao [4,5].

Cafein (kí hiệu là Caf) là một hợp chất thiên nhiên màu trắng, vị đắng được tìm thấy nhiều trong cà phê, ca cao,... [10]. Cafein được biết đến là một hợp chất kích thích hệ thần kinh, có ứng dụng lâm sàng đối với bệnh béo phì, mệt mỏi, lo lắng, thiếu tập trung, bệnh alzheimer,... [11]. Một số nghiên cứu về phức chất của kim loại chuyển tiếp chứa cafein cho thấy, chúng có hoạt tính kháng u đáng kể trên các dòng tế bào ác tính khác nhau ở cả mô hình *in vitro* và *in vivo* [6,12].

Tuy nhiên theo chúng tôi được biết, cho đến nay chưa có công bố nào về phức chất platin(II) chứa đồng thời arylolefin thiên nhiên và cafein. Do vậy, trong công trình này chúng tôi trình bày kết quả tổng hợp, cấu trúc và hoạt tính kháng tế bào ung thư của 2 phức chất Pt(II) chứa eugenol và cafein.

Thực nghiệm và phương pháp nghiên cứu

Tổng hợp các phức chất

Phức chất $K[PtCl_3(EugH)]$ (**1**): được tổng hợp từ muối Zeise và EugH dựa theo phương pháp được mô tả trong tài liệu [4].

Phức chất $[PtCl(Eug)]_2$ (**2**): Cho Ag_2O (232 mg, 1 mmol) vào hỗn hợp phức chất **1** (504,5 mg, 1 mmol) trong 12 ml dung dịch etanol – nước tỉ lệ thể tích 1 : 3. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2h. Sau đó thêm clorofom vào hỗn hợp phản ứng, chiết nhiều lần đến khi dung dịch chiết không màu. Loại bỏ clorofom trong dung dịch chiết bằng cô quay chân không thu được chất rắn, sau đó rửa bằng axeton, sấy khô thu được sản phẩm là chất rắn màu vàng xanh, kí hiệu là **2**. Hiệu suất 60%.

Phức chất *trans*- $[PtCl_2(EugH)(Caf)]$ (**3**): Nhỏ từ từ dung dịch chứa cafein (39 mg, 0,2 mmol) trong 3 ml nước cất vào hỗn hợp phức chất **1** (101 mg, 0,2 mmol) trong 3 ml nước cất, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 30°C. Chất rắn màu trắng ngà xuất hiện ngay lập tức, sau 2h lọc và rửa sản phẩm lần lượt bằng dung dịch HCl 0,1M, nước cất và etanol lạnh. Sản phẩm thu được có màu vàng nhạt, kí hiệu **3**. Hiệu suất 95%.

Phức chất $[PtCl(Eug)(Caf)]$ (**4**): Nhỏ từ từ dung dịch chứa cafein (39 mg, 0,2 mmol) trong 2 ml axeton vào hỗn hợp **2** (79,0 mg, 0,2 mmol) trong 5 ml axeton, khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2h, lọc thu dung dịch sạch, bay hơi chậm thu được tinh thể màu trắng ngà,

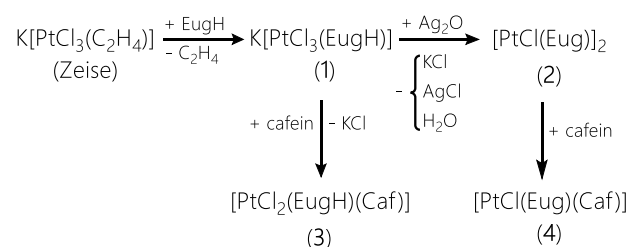
rửa tinh thể bằng etanol lạnh. Kí hiệu sản phẩm là **4**. Hiệu suất 90%.

Phương pháp nghiên cứu cấu trúc

Hàm lượng Pt, nước kết tinh được xác định bằng phương pháp trọng lượng, phổ hấp thụ hồng ngoại được đo bằng kỹ thuật tạo mẫu ép viên KBr trên máy quang phổ IMPACK-410 NICOLET trong vùng $4000 \div 400 \text{ cm}^{-1}$ tại khoa Hóa học, trường ĐHSP Hà Nội. Phổ ESI MS đã được đo trên thiết bị 1100 LC-MSD-Trap-SL và phổ ^1H NMR và NOESY được đo trên máy Bruker AVANCE (500 MHz) với chất chuẩn là TMS trong các dung môi thích hợp tại Viện Hóa học thuộc Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Kết quả và thảo luận

Các phức chất nghiên cứu được tổng hợp theo sơ đồ ở Hình 1.



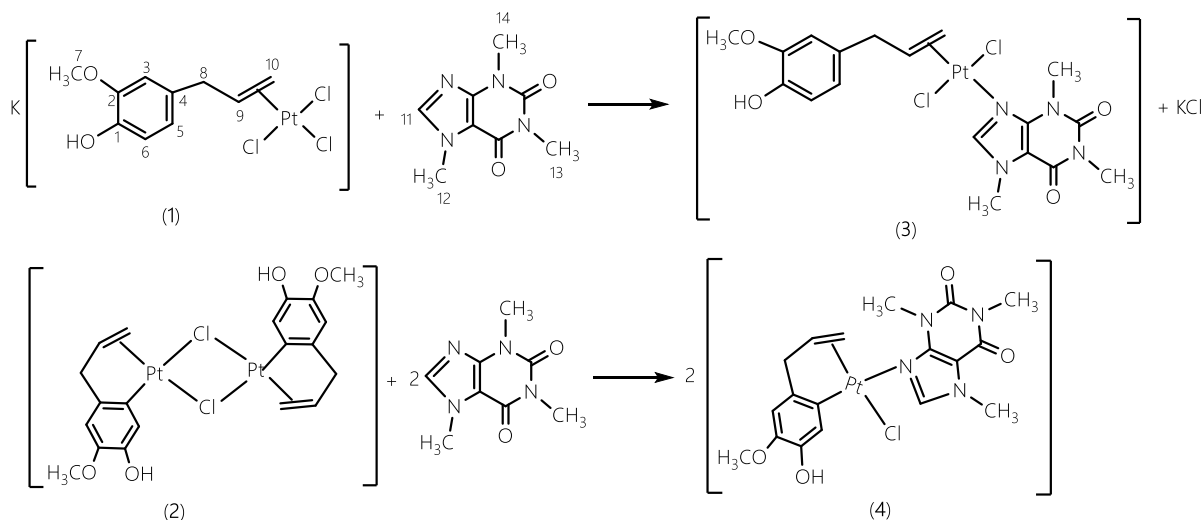
Hình 1: Sơ đồ tổng hợp các phức chất nghiên cứu

Từ Zeise, chúng tôi tổng hợp phức chất mono $K[PtCl_3(EugH)]$ (**1**) theo [4], đây là quy trình ổn định cho hiệu suất cao, 90%. Phức chất hai nhân $[PtCl(Eug)]_2$ (**2**) cũng đã được công bố phương pháp tổng hợp trong [5] bằng cách khuấy hỗn hợp **1** với $AgNO_3$ trong hỗn hợp dung môi dung etanol – nước ở nhiệt độ phòng trong 2h. Sau đó sản phẩm được chiết nhiều lần bằng clorofom. Thực hiện theo quy trình này chúng tôi nhận thấy quá trình tách lớp khi chiết gặp khó khăn, cần tiến hành chiết trong nhiều ngày và hiệu suất thu được chưa cao, 40%. Vì vậy, chúng tôi đã thay $AgNO_3$ bằng Ag_2O . Kết quả quá trình tách lớp khi chiết diễn ra dễ dàng hơn, do vậy rút ngắn được thời gian chiết và cho hiệu suất cao hơn hẳn, 60%. Điều này có thể được giải thích do Ag_2O ngoài tác dụng lấy Cl^- trong **1** giống như $AgNO_3$ thì nó còn thúc đẩy mạnh mẽ quá trình tách H^+ trong vòng benzen của Eug để tạo phức khép vòng hai nhân **2**.

Khi cho **1** và **2** tương tác với cafein trong các điều kiện êm dịu (xem phần thực nghiệm), chúng tôi đã thu được sản phẩm là các phức chất trung hòa **3** và **4** với hiệu suất rất cao 95% và 90%. Cafein có đến 4 trung

tâm tạo phức là N và 2 trung tâm là O. Tuy nhiên việc tạo phức qua nguyên tử O là khó do nó có độ âm điện lớn. Trong 4 nguyên tử N của cafein, chúng tôi cho

rằng N ở vòng 5 cạnh là tạo phức dễ hơn cả do không bị án ngữ không gian như 3 nguyên tử N còn lại. Các phản ứng xảy ra theo sơ đồ trong Hình 2.



Hình 2: Phản ứng tổng hợp các phức chất **3** và **4** (số chỉ nguyên tử C trên EugH và Caf dùng cho phân tích phổ NMR)

Để xác định cấu trúc của hai phức chất mới **3** và **4**, chúng tôi sử dụng phương pháp xác định hàm lượng Pt và nước kết tinh, phổ IR, ESI-MS, ¹H NMR và NOESY. Phức chất **1** và **2** đã được xác định cấu trúc trong [4,5] nên chúng tôi chỉ kiểm tra tính chất vật lí và ghi phổ IR của chúng. Kết quả cho thấy phù hợp với trong công

trình trước đó [4,5]. Một số tính chất vật lí của phức chất **3** và **4** được liệt kê trong Bảng 1.

Kết quả xác định hàm lượng platin và nước kết tinh bằng phương pháp trọng lượng (Bảng 1) cho thấy, trong các phức chất đều không chứa nước kết tinh, hàm lượng %Pt theo thực nghiệm phù hợp với kết quả tính toán lí thuyết theo công thức dự kiến.

Bảng 1: Hàm lượng Pt, nước kết tinh, và một số tính chất vật lí của **3** và **4**

Phức chất	% (TN/LT)		Hình dạng	Màu sắc	Tính tan trong các dung môi			
	Pt	H ₂ O			H ₂ O	C ₂ H ₅ OH	CH ₃ COCH ₃	CHCl ₃
[PtCl ₂ (EugH)(Caf)] 3	$\frac{31,50}{31,25}$	$\frac{0}{0}$	Bột	Vàng	Không tan	Tan	Tan	Tan
[PtCl(Eug)(Caf)] 4	$\frac{32,56}{33,19}$	$\frac{0}{0}$	Tinh thể khối	Trắng ngà	Không tan	Không tan	Tan	Tan

Một số pic chính (pic dùng để xác định khối lượng phân tử) trên phổ +MS hoặc -MS của phức chất **3** và **4** được liệt kê trong bảng 2. Giá trị M_{min} và M_{max} là khối

lượng phân tử của các phức chất được tính với các đồng vị ¹²C, ¹H, ¹⁴N, ¹⁹⁴Pt, ³⁵Cl, ¹⁶O, ³⁹K (M_{min}) và các đồng vị ¹³C, ¹H, ¹⁴N, ¹⁹⁸Pt, ³⁷Cl, ¹⁶O, ³⁹K (M_{max}).

Bảng 2: Các pic trên phổ ESI-MS và các vân hấp thụ chính trên phổ IR của **3** và **4**

Phức chất	ESI-MS			IR				
	M _{min} ÷ M _{max}	Pic xác định M (m/z (%))	M	ν _{OH}	ν _{CH thơm}	ν _{CH no}	ν _{C=O}	ν _(C=C, C=N)
3	621 ÷ 647	[M+Eug+H] ⁺ : 789 (30%)	624	3483	3105	2950 2947	1709	1551 1516

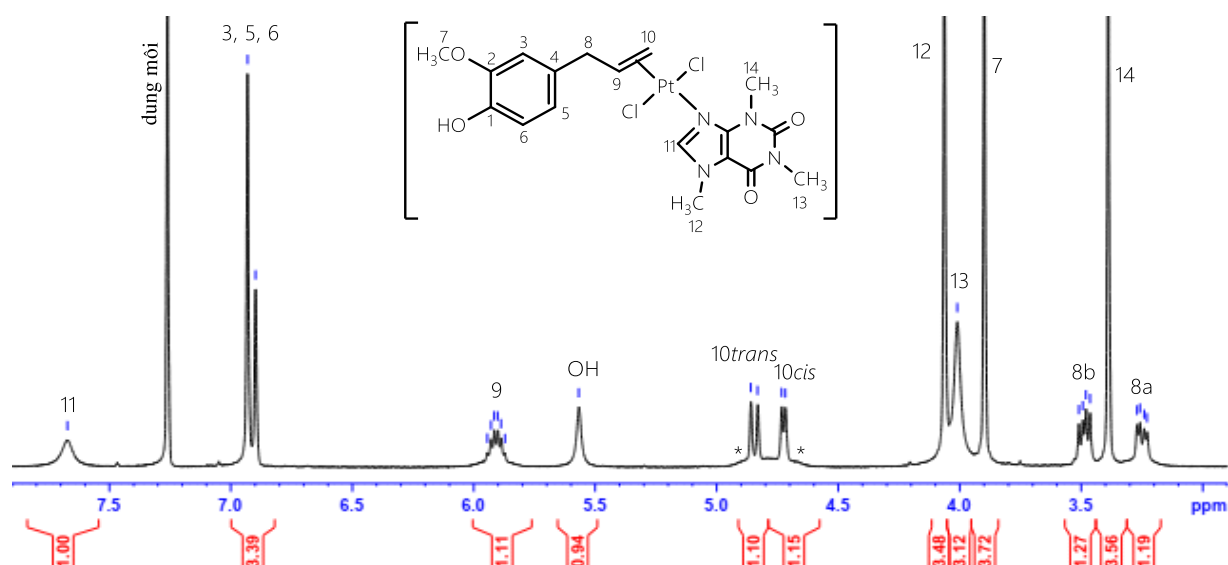
4	586 ÷ 610	[M-Caf+Cl] ⁻ : 436 (65%)	587,5	3537	3082	2947 2900	1708	1550 1462
----------	-----------	--	-------	------	------	--------------	------	--------------

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 **3** và **4** có công thức phù hợp với công thức dự kiến.

Trên phổ IR của hai phức chất **3** và **4** đều xuất hiện vân phổ đặc trưng cho sự có mặt của các phối tử trong phức. Chẳng hạn, sự có mặt của EugH trong các phức chất này thể hiện bởi vân đặc trưng cho dao động hóa trị của OH ở $3483 \div 3537 \text{ cm}^{-1}$ và vân đặc trưng cho dao động hóa trị của CH_{no} ở $2900 \div 2950 \text{ cm}^{-1}$. Ở vùng $1708 \div 1709 \text{ cm}^{-1}$ xuất hiện vân hấp thụ mạnh đặc trưng cho $\nu_{\text{C=O}}$ chứng tỏ sự có mặt của cafein trong cấu trúc phối trí. Đặc biệt, vân hấp thụ đặc trưng cho $\nu_{\text{C=C(allyl)}}$ trong **3** và **4** không xuất hiện ở 1630 cm^{-1} như ở EugH tự do, thay vào đó xuất hiện ở vùng tần số thấp hơn $1462 \div 1551 \text{ cm}^{-1}$, ngoài ra trên phổ còn xuất hiện vân hấp thụ ở vùng $493 \div 444 \text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho $\nu_{\text{Pt-N}}$ và $\nu_{\text{Pt-(C=C)}}$. Các kết quả cho thấy EugH đã phối trí với

platin(II) qua liên kết C=C của nhánh allyl, cafein phối trí với Pt(II) qua nguyên tử N.

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 hạt nhân. Điều đặc biệt là khi đo trong dung môi CDCl_3 , trên phổ $^1\text{H NMR}$ của phức chất **3** chỉ cho 1 bộ tín hiệu, còn phức chất **4** cho 2 bộ với tỉ lệ cường độ 1 : 1,35. Để tìm hiểu vấn đề này, chúng tôi đã đo phổ $^1\text{H NMR}$ của phức chất **4** trong dung môi d_6 -axeton, kết quả rất thú vị là trên phổ lại chỉ cho 1 bộ tín hiệu duy nhất. Các tín hiệu trên phổ của **3** và **4** được qui kết dựa vào độ dịch chuyển hoá học, cường độ, hình dạng vân phổ, giá trị hằng số tách và phổ của các phức chất tương đồng [4-8]. Kết quả qui kết được liệt kê ở bảng 3 và bảng 4. Để thuận lợi cho quá trình phân tích kết quả, chúng tôi kí hiệu hai bộ tín hiệu của **4** đo trong CDCl_3 là **4a** (ứng với bộ có cường độ nhỏ hơn) và **4b** (ứng với bộ có cường độ lớn hơn), bộ duy nhất của **4** đo trong $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ được kí hiệu là **4c**. Hình 3 dẫn ra phổ của **3** làm ví dụ.



Hình 3: Phổ $^1\text{H NMR}$ của **3** đo trong CDCl_3

Bảng 3 cho thấy, ba bộ tín hiệu **4a**, **4b** và **4c** có số lượng, hình dạng và độ chuyển dịch hóa học của các vân phổ là tương tự nhau. Sự khác nhau nhỏ về độ chuyển dịch hoá học và hình dạng các vân phổ là do chúng được đo trong 2 dung môi khác nhau và nhiều tín hiệu có độ chuyển dịch hóa học gần nhau nên xen lấp nhau. Trên cả ba bộ tín hiệu này hai proton H8 của eugenol bị tách thành hai tín hiệu riêng biệt H8a và H8b ở $3,48 \div 3,76 \text{ ppm}$, trong khi ở EugH tự do hai proton này cho một tín hiệu duy nhất ở $3,29 \text{ ppm}$. Các tín hiệu H9, H10cis và H10trans đều có độ chuyển dịch

hóa học giảm ($3,60 \div 4,78 \text{ ppm}$) so với EugH tự do ($4,99 \div 5,94 \text{ ppm}$). Ngoài ra, trên phổ của **4a**, **4b** và **4c** đều không xuất hiện tín hiệu H5, đồng thời H3 và H6 có dạng vân đơn trong khi ở dạng tự do chúng có dạng vân đôi, bên cạnh đó còn quan sát thấy tín hiệu vệ tinh ở vân phổ của H6 do platin tách với giá trị $^3J_{\text{PtH}} = 35 \text{ ppm}$ trên phổ của **4c**. Các kết quả này cho thấy ở cả hai dung môi đo phổ, EugH trong phức chất **4** bị đề proton H5 và phối trí với Pt đồng thời qua cả nối đôi C=C của nhánh allyl và C5.

Bảng 3: Tín hiệu ^1H NMR của EugH trong **3**, **4** và ở dạng tự do δ (ppm), J_{PtH} (Hz)

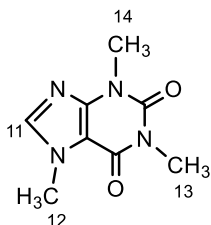
Phức chất	H3	H5	H6	H7	H8a	H8b	H9	H10 _{trans}	H10 _{cis}	OH	
EugH tự do	6,78 d 4J 1,5	6,63 dd 3J 8 4J 1,5	6,76 d 3J 8,0	3,81 s	3,29 d; 3J 7,0		5,94 m	5,05 dd 2J 1,5 3J 16,5	4,99 d 3J 10	7,30 s	
3^a	6,90 ÷ 6,93 ov			3,89 s	3,25 dd 2J 15 3J 6,0	3,48 dd 2J 15 3J 6,0	5,90 m $^3J_{\text{PtH}}$ 71	4,84 d 3J 13,5 $^2J_{\text{PtH}}$ 73	4,72 d 3J 7,5 $^2J_{\text{PtH}}$ 70	5,57 s	
4^a	4a	6,56 ov	-	7,08 s	3,80 s	2,65 br	3,76 d 3J 5,5	4,57 m	3,60 ÷ 3,78 ov	3,60 ÷ 3,78 ov	5,34 s
	4b	6,56 ov	-	6,58 ov	3,80 s	3,55 ov	3,72 br	4,23 ov	3,60 ÷ 3,78 ov	3,60 ÷ 3,78 ov	5,33 s
4^b	4c	6,83 s	-	6,96 s $^3J_{\text{PtH}}$ 35	3,73 s	2,62 d 2J 16,5	3,69 ov	4,78 br	3,77 ov	3,85 ov	6,62 s

(^a: đo trong CDCl_3 , ^b: đo trong d_6 -axeton)

Bảng 3 còn cho thấy, cả 3 bộ tín hiệu **4a**, **4b** và **4c** có một số sự khác biệt với tín hiệu của phức chất **3**. Thứ nhất là số lượng vân phổ trên ba bộ tín hiệu này ít hơn trên **3** một vân phổ của H5. Thứ hai là độ chuyển dịch hóa học của H8, H9, H10_{cis}, H10_{trans} trong ba bộ này

đều giảm mạnh so với chúng trên phổ của **3**. Sự khác biệt này là do EugH trong phức chất **3** không bị đề proton hoá H5 và chỉ phối trí với Pt(II) qua nối đôi C=C của nhánh allyl, hiện tượng này cũng được thấy rõ ở các phức chất tương đồng [4, 5].

Bảng 4: Tín hiệu cộng hưởng proton của cafein trong **3** và **4**, δ (ppm), J_{PtH} (Hz)

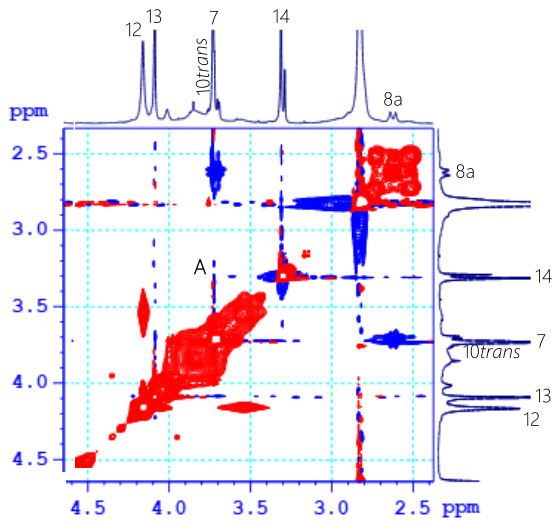
Phức chất	Amin	H11	H12	H13	H14	
Caf tự do		7,90 s	3,94 s	3,33 s	3,50 s	
3 (CDCl_3)		7,67 s	4,06 s	4,01 s	3,39 s	
4 (CDCl_3)		4a	7,83 s	4,22 s	3,91 ÷ 4,00 s	3,41 ov
		4b	7,57 s	3,91 ÷ 4,00 ov	3,91 ÷ 4,00 ov	3,41 ov
4 (d_6 -axeton)		4c	8,38 s $^3J_{\text{PtH}}$ 40	4,16 s	4,09 s	3,31 s

Bảng 4 cho thấy xuất hiện đủ tín hiệu của cafein trên các bộ phổ của **3**, **4a**, **4b** và **4c** và chúng đều có độ chuyển dịch hóa học thay đổi so với dạng tự do, đặc biệt trên **4c** còn quan sát thấy tín hiệu vệ tinh ở H11 do platin tách với giá trị $^3J_{\text{PtH}} = 40$. Điều này chứng tỏ cafein đã phối trí với platin(II) trong các phức chất **3** và **4** qua nguyên tử N dị vòng 5 cạnh. Như vậy qua các phân tích trên đã khẳng định trong phức chất **3** và **4**, EugH phối trí với Pt(II) qua C=C_(allyl), riêng trong phức chất **4** nó còn bị tách proton H5 và phối trí qua cả C5 của vòng benzen; cafein phối trí với Pt(II) qua N dị vòng 5 cạnh. Tuy nhiên chưa khẳng định được cấu trúc không gian của chúng, tức chưa biết cafein ở vị trí *cis* hay *trans* so với nhánh allyl. Để khẳng định điều này chúng tôi đo phổ NOESY của **3** trong CDCl_3 và **4** trong

d_6 -axeton. Kết quả cho thấy trên phổ NOESY của **3** không có pic giao nào giữa cafein và EugH, còn trên phổ của **4** (hình 4) xuất hiện pic giao yếu **A** giữa H14 của cafein và H10_{trans} của Eug. Điều này cho thấy cafein trong **3** ở vị trí *trans* so với nhánh allyl, còn trong phức chất **4** nó ở vị trí *cis* so với nhánh allyl như được chỉ ra trong hình 2.

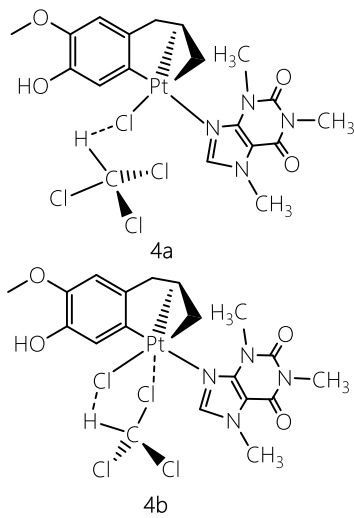
Như vậy, qua phân tích trên cho thấy 3 bộ tín hiệu **4a**, **4b** và **4c** ứng với cùng cấu trúc của phức chất **4**. Câu hỏi được đặt ra là tại sao khi đo trong dung môi CDCl_3 phức chất **4** lại cho 2 bộ tín hiệu, còn trong d_6 -axeton chỉ cho 1 bộ tín hiệu? Hiện tượng này có thể được giải thích do H trong cloroform khá linh động nên đã tạo liên kết hydro với phối tử Cl trong phức chất **4**, ngoài

ra một trong 3 nguyên tử Cl của cloretoform lại có thể tạo liên kết halogen với ion Pt(II) [13].



Hình 4: Một phần phổ NOESY của **4**

Do vậy trong dung môi cloretoform phức chất **4** có thể tồn tại ở hai dạng **4a** và **4b** như được chỉ ra trong hình 5. Hiện tượng này cũng đã xảy ra ở một số phức chất tương đồng dạng [PtCl(Eug)(Amin)] [5,8].



Hình 5: Cấu trúc của phức chất **4** trong CDCl₃

Sau khi xác định được cấu trúc của **3** và **4**, chúng tôi tiến hành thăm dò hoạt tính ức chế tế bào ung thư của **3** trên bốn dòng tế bào: ung thư biểu mô (KB), ung thư gan (Hep-G2), ung thư vú (MCF7), ung thư phổi (Lu) và **4** trên 2 dòng tế bào ung thư KB và Lu. Bảng 6 dẫn ra giá trị IC₅₀ của phức chất **3** và **4**. Kết quả thăm dò cho thấy phức chất **3** có hoạt tính ức chế kém đối với hai dòng tế bào ung thư Lu và MCF7, còn phức chất **4** kém với dòng KB và Lu, tất cả đều với giá trị IC₅₀ lớn hơn 128 µg/ml. Tuy nhiên **3** kháng tế bào ung thư tốt hơn đối với dòng KB (IC₅₀ = 81,03 µg/mL) và Hep-G2 (IC₅₀ = 89,29 µg/mL). So sánh với cisplatin thì cả phức

chất **3** và **4** đều có hoạt tính kém hơn ở tất cả các dòng tế bào thử nghiệm. Còn khi so sánh với các phức chất tương đồng chứa EugH/Eug thì **3** và **4** cũng kém hơn nhiều phức chất khác. Điều này cho thấy việc đưa cafein vào cầu phối trí của phức chất Pt(II) chứa EugH/Eug không khả thi ứng dụng trong hoá trị liệu ung thư.

Bảng 6: Kết quả thử nghiệm hoạt tính ức chế tế bào ung thư của **3** và **4**

Phức chất	Dòng tế bào/ giá trị IC ₅₀ (µg/mL)			
	KB	Lu	Hep-G2	MCF7
3	81,03	>128	89,29	>128
4	>128	>128	-	-
Cisplatin [7]	15,2	42,9	13,3	45,7
Ellipticine	0,56	0,48	0,28	0,31

Kết luận

Trong nghiên cứu này hai phức chất mới [PtCl₂(EugH)(Caf)] (**3**) và [PtCl(Eug)(Caf)] (**4**) được tổng hợp bằng phản ứng của K[PtCl₃(EugH)] (**1**) và [PtCl(Eug)]₂ (**2**) với cafein cho hiệu suất cao (trên 90%) trong điều kiện êm dịu. Ngoài ra phức chất **2** (phức chất đầu để tổng hợp dãy phức chất khép vòng chứa Eug) được cải tiến cách tổng hợp. Cấu trúc của hai phức chất mới đã được làm sáng tỏ bằng phương pháp trọng lượng và các phương pháp phổ ESI-MS, IR, ¹H NMR và NOESY. Qua đó cho thấy EugH chỉ phối trí với Pt(II) qua C=C_(allyl) trong phức chất **3**, còn trong phức chất **4** nó bị đề proton và phối trí với Pt(II) qua cả C5 của vòng benzen. Trong cả **3** và **4**, cafein phối trí với platin(II) qua N dị vòng 5 cạnh và ở vị trí *trans* so với nhánh allyl trong **3**, còn trong **4** nó lại ở vị trí *cis*. Trong dung môi CDCl₃, **4** tồn tại ở hai dạng: **4a** với sự hiện diện của tương tác hydro ngoại phân tử mạnh giữa proton của dung môi và phối tử Cl của phức chất [Cl₃C-H...ClPt(II)], còn dạng **4b** với tương tác halogen ngoại phân tử mạnh giữa Cl của dung môi và ion Pt(II) [Cl₂HC-Cl...Pt(II)]. Kết quả thử hoạt tính ức chế tế bào ung thư trên 4 dòng tế bào KB, Lu, Hep-G2 và MCF7 cho thấy phức chất **3** có hoạt tính kháng tế bào ung thư KB và Hep-G2 với giá trị IC₅₀ = 81,03 và 89,29 µg/mL tương ứng.

Tài liệu tham khảo

1. S. Jane Henley, Elizabeth M. Ward, Susan Scott, Jiemin Ma, Robert N. Anderson, Albert U. Firth,

- Cheryll C. Thomas, Farhad Islami, Hannah K. Weir, Denise R. Lewis, Recinda L. Sherman, Manxia Wu, Vicki B. Benard, Lisa C. Richardson, Ahmedin Jemal, Kathleen Cronin and Betsy A. Kohler, *ACS Journal* 126(10) (2020) 2225-2249. <https://doi.org/10.1002/cncr.32802>
2. Timothy C. Johnstone, Kogularamanan Suntharalingam, and Stephen J. Lippard, *Chemical Reviews* 116(5) (2016) 3436-3486. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00597>
 3. Lei Fang, Minchang Feng, Feihong Chen, Xia Liu, Hong Shen, Jian Zhao and Shaohua Gou, *Bioorganic Medicine Chemistry* 24(19) (2016) 4611-4619. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.07.066>
 4. Nguyen Thi Thanh Chi, Tran Thi Da, Nguyen Van Ha and Nguyen Huu Dinh, *Journal of Coordination Chemistry* 70(6) (2017) 1008-1019. <https://doi.org/10.1080/00958972.2017.1281917>
 5. Nguyen Thi Thanh Chi, Tran Thi Da, Koen Robeyns, Luc Van Meervelt, Truong Thi Cam Mai, Nguyen Dang Dat and Nguyen Huu Dinh, *Polyhedron* (2018) 151 330-337. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.05.055>
 6. Nahid Shahabadi and Nazanin Moeini, *Journal of Coordination Chemistry* 68(16) (2015) 2871-2885. <https://doi.org/10.1080/00958972.2015.1055259>
 7. Nguyen Thi Thanh Chi, Truong Thi Cam Mai, Thong Pham Van Thong, Nguyen Long, Nguyen Ha My and Luc Van Meervelt, *Acta Crystal C73(11)* (2017) 1030-1037. <https://doi.org/10.1107/S2053229617015200>
 8. Trương Thúy Hằng, Nguyễn Thị Thanh Chi, *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam* 62(3) (2020) 1-5.
 9. K. Pramod, Shahid H. Ansari and Javed Ali, *Asian J. Pharm. Ana.* 3(2) (2013) 58-61. <https://doi.org/10.1155/2018/3957262>
 10. Roberta A. Lee, Micheal J. Balick, *Explore (NY)* 2(1) (2006) 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2005.10.012>
 11. Mahshad Kolaheidouzan and Mazen J. Hamadeh, *CNS Neurosci Ther.* 23 (2017) 272-290. <https://doi.org/10.1111/cns.12684>
 12. Heba A. Mohamed, Benjamin R. M. Lake, Thomas Laing, Roger M. Phillips and Charlotte E. Willans, *Dalton Trans.* 44(16) (2015) 7563-7569. <https://doi.org/10.1039/c4dt03679d>
 13. F. H. Allen, P. A. Wood and P. T. A. Galek, *Acta Crystal B69* (2013) 379-388. <https://doi.org/10.1107/S2052519213015078>