

## SỰ TƯƠNG TÁC GIỮA *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] AND *cis*-PtCl<sub>2</sub>(*i*Pram)(Hpz) VỚI GUANINE: MỘT NGHIÊN CỨU TRÊN CƠ SỞ LÝ THUYẾT PHIẾM HÀM MẬT ĐỘ

Phạm Vũ Nhật<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Phương<sup>2</sup> và Nguyễn Đình Cung Tiến<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

<sup>2</sup> Lớp Hóa dược 1 K38, Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

### Thông tin chung:

Ngày nhận: 05/01/2015

Ngày chấp nhận: 24/04/2015

### Title:

A DFT study of interactions between *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] and *cis*-PtCl<sub>2</sub>(*i*Pram)(Hpz) with nucleobase guanine

### Từ khóa:

Cisplatin, lý thuyết phiếm hàm mật độ, liên kết hydro, chống ung thư

### Keywords:

Cisplatin, density functional theory, hydrogen bonding, anticancer

### ABSTRACT

Interactions of hydrolysis products of cisplatin and its novel derivative *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(*i*Pram)(Hpz)] with nucleobase guanine are systematically examined for the first time using quantum chemical techniques. The density functional B3LYP method in conjunction with correlation-consistent basis sets, i.e. cc-pVTZ for non-metals and cc-pVTZ-PP for platinum, are employed to investigate thermodynamic parameters, electronic structures, bonding characteristics and spectroscopic properties of several different systems. The calculated results show that these interactions are dominated by electrostatic effects, namely hydrogen bonding, and there exists a flow charge from H atoms of ligands to O<sub>6</sub> guanine. Another remarkable finding is that the replacement of ammine groups by larger ones accompanies with a somewhat moderate interaction between Pt<sup>II</sup> and guanine.

### TÓM TẮT

Sự tương tác giữa các sản phẩm thủy phân của cisplatin và một dẫn xuất mới của nó với nucleobase guanine lần đầu tiên được khảo sát một cách hệ thống bằng các phương pháp tính toán hóa học lượng tử. Lý thuyết phiếm hàm mật độ (B3LYP) kết hợp với các bộ cơ sở phù hợp tương quan (cc-pVTZ cho phi kim và cc-pVTZ-PP cho platinum) được sử dụng để khảo sát các tham số nhiệt động, cấu trúc điện tử, đặc điểm liên kết, tính chất quang phổ,... trên một loạt các cấu trúc khác nhau. Kết quả tính toán cho thấy liên kết H đóng vai trò trung tâm trong việc ổn định liên kết và điện tích được dịch chuyển từ nguyên tử H sang nguyên tử O<sub>6</sub> guanine khi liên kết hydro được hình thành. Điểm đáng lưu ý khác là sự thay thế các phối tử ammine trong cisplatin bởi những nhóm có kích thước lớn hơn làm cho sự tương tác giữa Pt<sup>II</sup> với guanine trở nên ôn hòa hơn.

## 1 GIỚI THIỆU

*cis*-Diamminedichloroplatinum(II) (*cis*-[Pt(Cl)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], cisplatin, hay *cis*-DDP), là một loại thuốc chống ung thư được sử dụng rộng rãi và đặc biệt hiệu quả trong điều trị ung thư phổi, tinh hoàn và buồng

trứng cũng như các khối u ở đầu và cổ (Gordon *et al.*, 1993). Nhưng nó cũng gây ra một số phản ứng phụ rất nghiêm trọng lên thận, tai và hệ thần kinh (Najajreh *et al.*, 2006). Do đó, việc nghiên cứu các dẫn xuất có khả năng thay thế cisplatin nhưng ít độc, hạn chế tác dụng phụ và dễ sử dụng hơn đang

là lĩnh vực thu hút nhiều nhóm nghiên cứu về hoá học, dược học, sinh – y học.

Tuy nhiên, đây là nhiệm vụ rất khó khăn, không những do sự đa dạng về thành phần, cấu trúc và tính chất của những phối tử thay thế, mà còn do thiếu những thông tin định lượng ở cấp độ nguyên tử về các yếu tố kiểm soát sự tương tác Pt–DNA. Thực tế, hàng ngàn hợp chất của Pt đã được tổng hợp trong những thập niên gần đây (Wong *et al.*, 1999), nhưng chỉ một vài chất như oxaliplatin, carboplatin và nedaplatin là được thử nghiệm lâm sàng và đi vào thương mại hóa (Boulrikas *et al.*, 2007). Trong bối cảnh đó, một sự hiểu biết hoàn chỉnh về sự tương tác giữa Pt và các thành phần tạo nên DNA là rất hữu ích cho quá trình thiết kế các hợp chất tương tự cisplatin.

Đến thời điểm này, các phương pháp tính toán hóa lượng tử đã có những đóng góp quan trọng trong nỗ lực thu thập các dữ liệu về sự tương tác giữa cisplatin và DNA. Sử dụng mô hình Hartree-Fock (HF) với bộ hàm cơ sở tối thiểu STO-3G, Kozelka và *ctv* đã bước đầu mô tả thành công một số kiểu cấu trúc của *cis*-DDP–base DNA (Kozelka *et al.*, 1993). Những kết quả đáng chú ý khác về cấu trúc của *cis*-DDP với các phân tử sinh học là của nhóm nghiên cứu Carloni, thu được từ những tính toán theo lý thuyết phiếm hàm mật độ (Carloni *et al.*, 2000). Quá trình thủy phân cisplatin và những vấn đề liên quan đến sự thay đổi cấu trúc điện tử như sự ảnh hưởng của quá trình platinat hóa lên cặp base guanine và adenine, ái lực proton cũng đã được khảo sát chi tiết tại nhiều mức lý thuyết khác nhau (Jan R., 2008).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát sự tương tác của một dẫn xuất cisplatin bất đối xứng *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(*i*Pram)(Hpz)] (*i*Pram là isopropylamine và Hpz là pyrazole) với base DNA guanine bằng các kỹ thuật tính toán hóa lượng tử. Mục đích chính của nghiên cứu là tìm hiểu bản chất của sự tương tác, bao gồm các điểm liên kết, năng lượng liên kết và cơ chế liên kết. Trên cơ sở đó, đánh giá khả năng phản ứng, mức độ chọn lọc của cisplatin so với một dẫn xuất bất đối xứng của nó. Đây là những thông tin rất cần thiết cho những nghiên cứu về mối quan hệ định lượng giữa cấu trúc và hoạt tính của cisplatin cũng như của các dẫn xuất của nó.

## 2 CÁC PHƯƠNG PHÁP TÍNH TOÁN

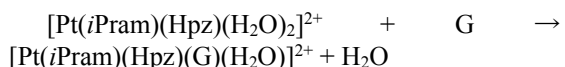
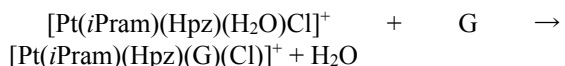
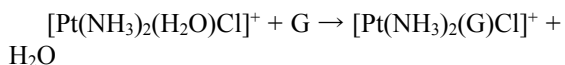
Tất cả các tính toán được thực hiện bằng cách sử dụng gói chương trình Gaussian 09 (Frisch *et al.*, 2009) trong khuôn khổ lý thuyết phiếm hàm

mật độ DFT (Pierre *et al.*, 1964). Phiếm hàm lai hóa B3LYP cùng với các bộ hàm cơ sở cc-pVTZ và cc-pVTZ-PP được sử dụng để tối ưu hóa hình học cũng như tính toán năng lượng. Bộ hàm cơ sở với thế năng hiệu dụng (effective core potential – ECP) cc-pVTZ-PP (Peterson *et al.*, 2003) được áp dụng cho Pt, trong khi đó, bộ cơ sở electron đầy đủ cc-pVTZ được sử dụng cho các nguyên tố phi kim.

Bộ cơ sở cc-pVTZ-PP đã được kết hợp hiệu ứng tương đối tính (relativistic effects), một tính chất rất quan trọng đối với các kim loại nặng như Pt. Tần số dao động điều hòa (harmonic vibrational frequencies) cũng được tính nhằm xác định dạng hình học tối ưu tương ứng với cực tiểu địa phương (local minima) hay trạng thái chuyển tiếp trên bề mặt thế năng (potential energy surface). Điện tích orbital liên kết thuần túy (NBO – natural bond orbital charges) của các nguyên tử được xác định bằng chương trình NBO5.G (Glendening *et al.*, 2001). Chúng tôi sử dụng điện tích NBO để phân tích sự phân bố electron thay vì sử dụng điện tích Mulliken do điện tích NBO được đánh giá là đáng tin cậy hơn (Joshi *et al.*, 2006).

Khi cisplatin đi qua màng tế bào, các cation phức monoqua [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)Cl]<sup>+</sup> và diaqua [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> được hình thành do quá trình solvate hóa (Bancroft *et al.*, 1990), và cả hai đều có thể đóng vai trò là tác nhân platinat hóa, có khả năng kết hợp với các nucleotide của DNA thông qua các base purine (Johnson *et al.*, 1991). Sự tương tác Pt–Guanine được dự đoán là ưu tiên nhất ở vị trí N7 (Baik *et al.*, 2003).

Trong nghiên cứu này, trước hết chúng tôi khảo sát sự tương tác của [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)Cl]<sup>+</sup> với guanine tại những vị trí phối trí khác nhau. Sau đó, những tính toán chi tiết cho [Pt(*i*Pram)(Hpz)(H<sub>2</sub>O)Cl]<sup>+</sup> và [Pt(*i*Pram)(Hpz)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> sẽ được thực hiện, nhưng chỉ khảo sát tương tác giữa chúng với guanine tại vị trí dễ bị tấn công nhất. Năng lượng trao đổi ligand của các phức trên với guanine được tính theo các quá trình:



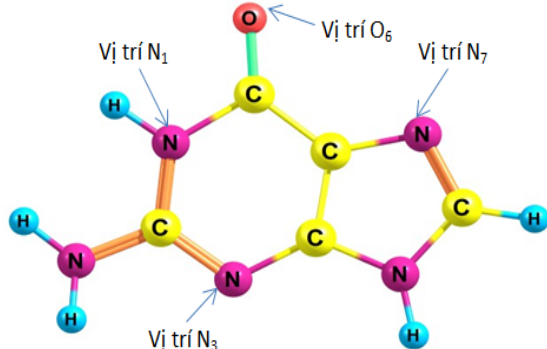
Sự thay đổi năng lượng càng âm, quá trình càng dễ xảy ra, nhưng tính chọn lọc càng thấp. Bên cạnh

đó, giá trị này còn có thể được sử dụng để đánh giá độ bền của tương tác Pt-guanine.

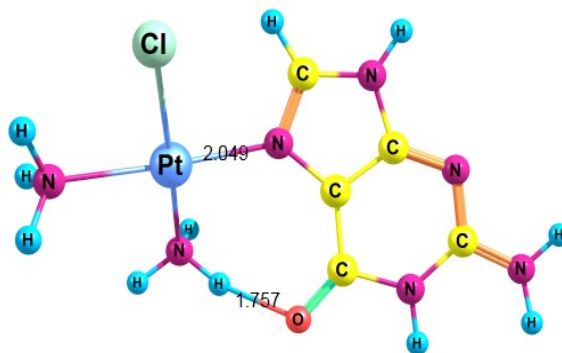
### 3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

#### 3.1 Sự tương tác giữa $[Pt(NH_3)_2(H_2O)Cl]^+$ với guanine

Guanine (Hình 1) là một loại nucleobase hiện diện trong cả DNA và RNA, thuộc nhóm base purine (có vòng pyrimidine và imidazol 5 cạnh). Phân tử guanine có 4 vị trí có thể hình thành liên kết với cisplatin đó là  $N_1$ ,  $N_3$ ,  $N_7$  và  $O_6$ . Sự hình thành liên kết giữa cisplatin với guanine tại những



vị trí này lần lượt được ký hiệu là PtGN7, PtGN3, PtGN1, PtGO. Ngoại trừ Pt-N7 (Hình 1) chỉ có 1 cấu trạng, những vị trí còn lại đều có 2 cấu trạng (Hình 2). Có 7 cấu trúc của phức  $[Pt(NH_3)_2(G)Cl]^+$  thu được từ sự tối ưu hóa cấu trúc bằng phiếm hàm B3LYP, kết hợp với bộ cơ sở cc-pVTZ cho các nguyên tử phi kim và bộ cơ sở cc-pVTZ-PP cho nguyên tử Pt. Tất cả các cấu trúc đều chứa liên kết hydro ngoại trừ cấu trúc PtGN3-1. Giá trị trong dấu ngoặc đơn, tính theo kcal/mol, là năng lượng tương đối của các đồng phân so với cấu trúc được dự đoán bền nhất PtGN7.



**Hình 1:** Vị trí của các nguyên tử N và O trong phân tử guanine (trái) và cấu trúc tối ưu của ion phức  $[Pt(NH_3)_2(G)Cl]^+$ , PtGN7 (phải)

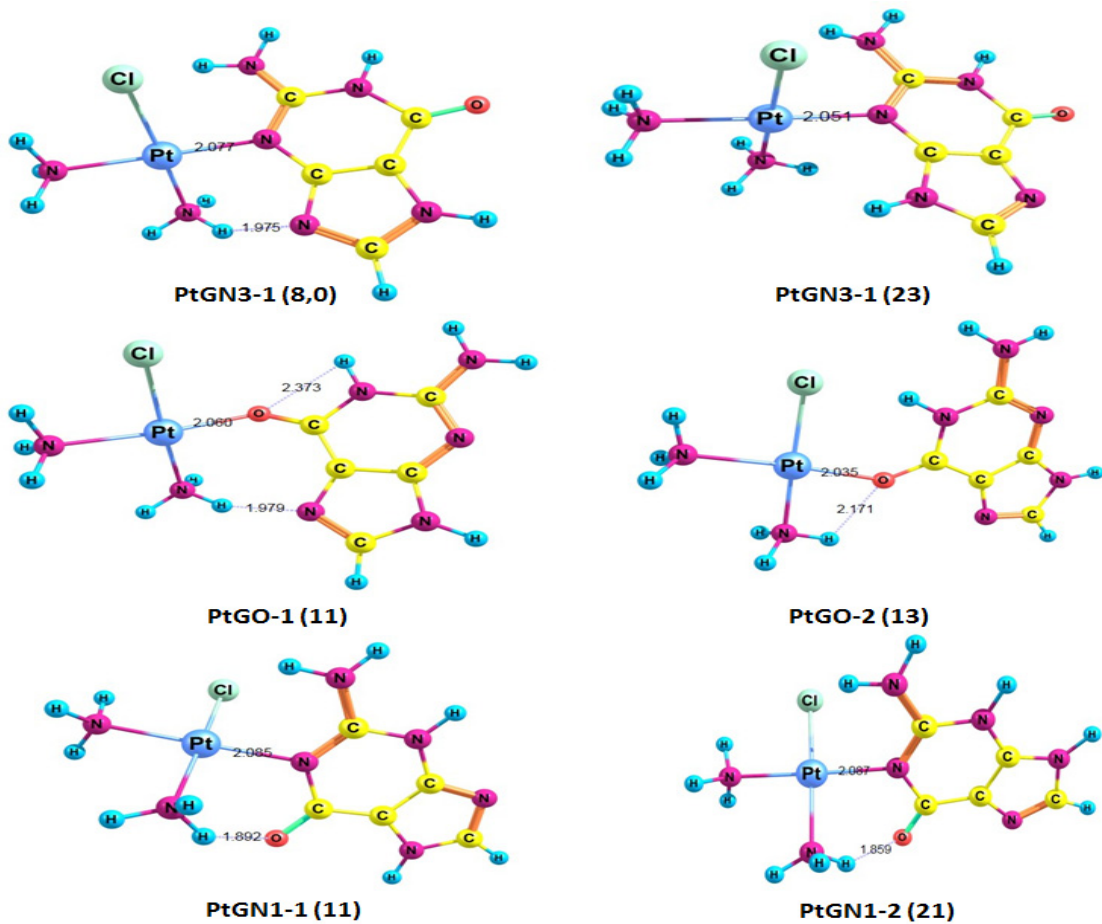
**Bảng 1:** Năng lượng tương đối giữa các cấu trúc (RE) và độ dài liên kết hydro cũng như độ dài liên kết giữa Pt với guanine ( $r_{Pt-G}$ )

	RE (kcal/mol)	Độ dài liên kết hydro (Å)	$r_{Pt-G}$ (Å)
PtGN7	0,0	1,757	2,049
PtGN3-1	8	1,975	2,077
PtGN3-2	23	-	2,051
PtGN1-1	11	1,859	2,087
PtGN1-2	23	1,892	2,085
PtGO-1	12	1,979	2,060
PtGO-2	14	2,171	2,035

Kết quả thu được từ sự tối ưu hóa cấu trúc giữa cisplatin với guanine được tóm tắt trong Bảng 1. Từ kết quả này ta có thể rút ra một số điểm quan

trọng. Thứ nhất, độ dài liên kết hydro giữa cisplatin với guanine càng ngắn thì hệ càng bền. Cấu trúc bền nhất PtGN7 có độ dài liên kết hydro là 1,757 Å, trong khi đó, cấu trúc kém bền nhất PtGN3-1 không xuất hiện liên kết hydro. Điều này cho thấy liên kết hydro đóng vai trò rất quan trọng trong sự tương tác giữa cisplatin với guanine.

Điểm thứ hai, khi xét các cấu trúc có liên kết hydro (trừ PtGO-1 và PtGO-2 vì có liên kết khác với những cấu trúc còn lại) ta thấy liên kết Pt-N có độ dài càng ngắn thì cấu trúc đó càng bền, trường hợp PtGN7 là 2,049 Å còn PtGN1-1 là 2,087 Å. Ngoài ra, phù hợp với thuyết acid-base cứng mềm,  $Pt^{II}$  (một acid mềm) tương tác với guanine thông qua N (base mềm hơn) mạnh hơn so với qua O (base cứng hơn).



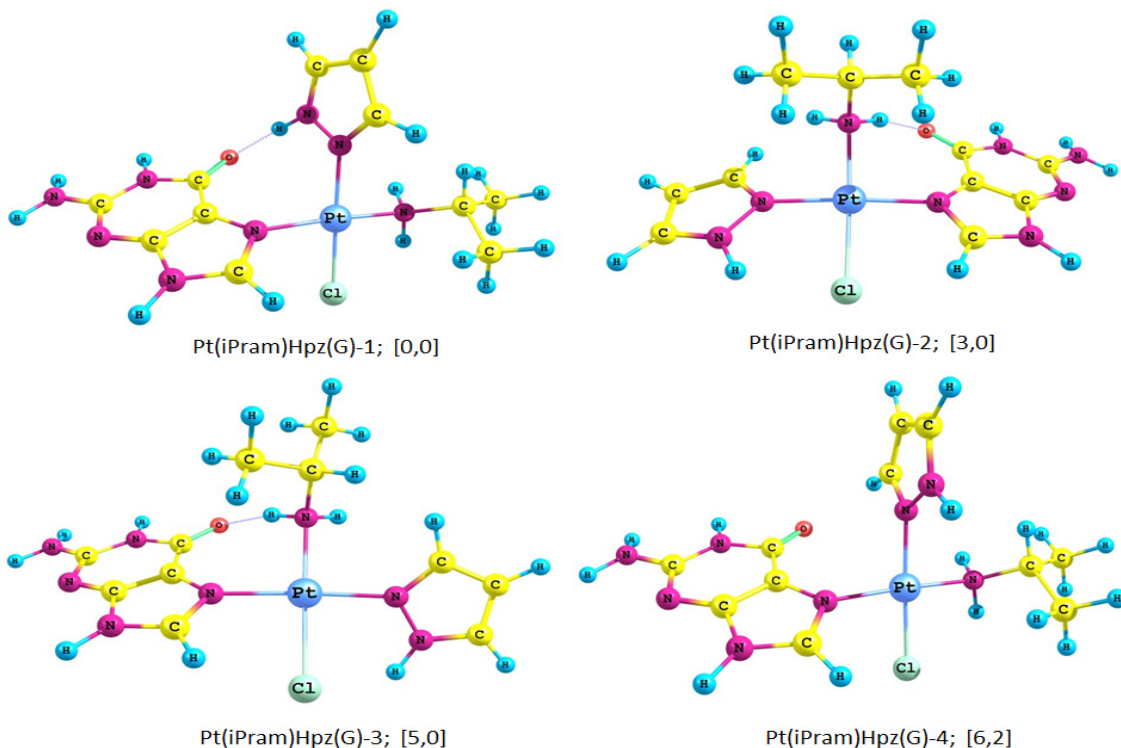
**Hình 2: Cấu trúc của  $[Pt(NH_3)_2(G)Cl]^+$  được tối ưu tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ-(PP). Giá trị trong dấu ngoặc đơn là năng lượng tương đối so với PtGN7 (kcal/mol)**

Tóm lại, cấu trúc có năng lượng thấp nhất của phức  $[Pt(NH_3)_2(G)Cl]^+$  được xác nhận trong nghiên cứu này là PtGN7, phù hợp với những dự đoán gần đây. Dạng này được ổn định nhờ liên kết hydro giữa phối tử ammine với  $O_6$  của guanine. Còn dạng PtGN3-1 có năng lượng cao nhất do không hình thành liên kết hydro. Ta thấy cấu trúc PtGN3-1 và PtGN3-2 hầu như giống nhau, nhưng do có sự thay đổi của cisplatin nên ở dạng PtGN3-2 không hình thành liên kết hydro vì thế liên kết giữa cisplatin và guanine không được ổn định. Đây là nguyên nhân chính dẫn đến dạng này có năng lượng cao nhất. Những dạng khác tuy có hình thành liên kết hydro nhưng chúng không bền bằng liên kết hydro ở dạng

PtGN7. Trường hợp của PtGN1-1 và PtGN1-2 liên kết hydro tương tự như PtGN1 nhưng do cấu hình không ưu đãi (có sự tương tác giữa phối tử chloro với nhóm  $NH_2$  của guanine) làm cho liên kết hydro dài hơn.

### 3.2 Sự tương tác giữa $[Pt(iPram)(Hpz)(H_2O)Cl]^+$ với guanine

Hình 3 là các đồng phân thu được cho ion phức  $[Pt(iPram)(Hpz)(G)Cl]^+$ , tính bằng phiếm hàm B3LYP, kết hợp với bộ cơ sở cc-pVTZ cho các nguyên tử phi kim và bộ cơ sở cc-pVTZ-PP cho nguyên tử Pt. Tất cả các cấu trúc đều chứa liên kết hydro ngoại trừ dạng  $Pt(iPram)Hpz(G)-4$ .



**Hình 3: Các cấu trúc có thể có của  $[Pt(iPram)(Hpz)(G)Cl]^+$  thu được tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ-(PP). Giá trị trong dấu móc vuông là năng lượng tương đối giữa các đồng phân (kcal/mol)**

Cấu trúc có năng lượng thấp nhất của  $[Pt(iPram)(Hpz)(G)Cl]^+$  là Pt(*i*Pram)Hpz(G)-1, Hình 3. Dạng này được ổn định nhất nhờ liên kết hydro giữa H của nhóm N–H trên phối tử pyrazole với nguyên tử O của guanine. Trong khi đó, cấu trúc Pt(*i*Pram)Hpz(G)-4 có năng lượng cao nhất do không hình thành được liên kết H như trong Pt(*i*Pram)Hpz(G)-1 dù cấu trúc của chúng rất giống nhau. Chênh lệch năng lượng của 2 dạng này tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ-(PP) là 6,2 kcal/mol và do đó giá trị này có thể được xem như là năng lượng của liên kết hydro trong ion phức  $[Pt(iPram)(Hpz)(G)Cl]^+$ . Các cấu trúc Pt(*i*Pram)Hpz(G)-2 và -3 dù cũng hình thành được liên kết hydro nhưng chúng kém bền hơn Pt(*i*Pram)Hpz(G)-1 do H của nhóm  $NH_2$  trên phối tử *i*Pram kém linh động hơn.

Bảng 2 trình bày một số kết quả thu được cho phức  $[Pt(iPram)(Hpz)(G)Cl]^+$ . Năng lượng trao đổi phối tử tính tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ/cc-pVTZ-PP của phức monoqua thay đổi từ -37,7 (Pt(*i*Pram)Hpz(G)-1) đến -32,2 kcal/mol

(Pt(*i*Pram)Hpz(G)-4). Giá trị năng lượng này có thể được xem là sự thay đổi enthalpy  $\Delta H$  của quá trình. Kết quả tính toán cho thấy sự thay thế một phân tử  $H_2O$  trong  $[Pt(iPram)(Hpz)(H_2O)Cl]^+$  bởi phối tử guanine là quá trình giải phóng năng lượng và sự tương tác giữa phức Pt(II)–G mang bản chất hóa học vì năng lượng trao đổi phối tử của hệ là khá âm.

Tại cùng mức lý thuyết, năng lượng trao đổi phối tử aqua của *cis*- $[Pt(NH_3)_2(H_2O)Cl]^+$  với guanine là -39,3 kcal/mol. So sánh giá trị tương ứng thu được với phức  $[Pt(iPram)(Hpz)(H_2O)Cl]^+$  ta thấy  $[Pt(NH_3)_2(H_2O)Cl]^+$  có ái lực với guanine mạnh hơn khá nhiều. Nói cách khác sự tác dụng của cisplatin với guanine xảy ra tương đối mãnh liệt hơn và do đó tính chọn lọc kém hơn so với dẫn xuất của nó. Sự thay thế các phối tử ammine bởi các phối tử chứa N có kích thước lớn hơn như *i*Pram và Hpz vì vậy được kỳ vọng sẽ hạn chế độc tính tế bào cũng như những tác dụng phụ không mong muốn của cisplatin.

**Bảng 2: Năng lượng trao đổi ligand ( $E^T$ ) và độ dài của các liên kết Pt-N7; NH...O trong ion phức  $[Pt(iPram)(Hpz)(G)Cl]^+$**

	$E^T$ (kcal/mol)	Pt-N7 ( $\text{\AA}$ )	NH...O ( $\text{\AA}$ )
Pt( <i>i</i> Pram)Hpz(G)-1	-37,7	2,06	1,73
Pt( <i>i</i> Pram)Hpz(G)-2	-34,6	2,10	1,81
Pt( <i>i</i> Pram)Hpz(G)-3	-33,9	2,11	1,83
Pt( <i>i</i> Pram)Hpz(G)-4	-32,2	2,06	-

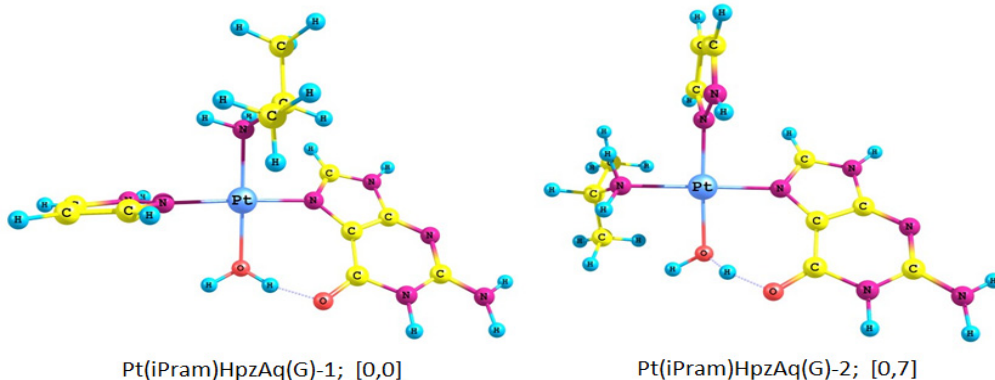
Bảng 2 còn cho thấy có mối tương quan giữa năng lượng trao đổi ligand  $E^T$  với độ dài của liên kết hydro N-H...O. Phức bền nhất G-1a có giá trị  $E^T$  âm nhất tương thích với khoảng cách của liên kết NH...O nhỏ nhất. Tuy nhiên, ta không quan sát thấy mối tương quan rõ ràng giữa  $E^T$  và độ dài liên kết Pt-N7. Như vậy, có thể kết luận rằng liên kết hydro đóng vai trò quyết định trong tương tác giữa phức Pt(II) với guanine, cũng như các base

DNA khác.

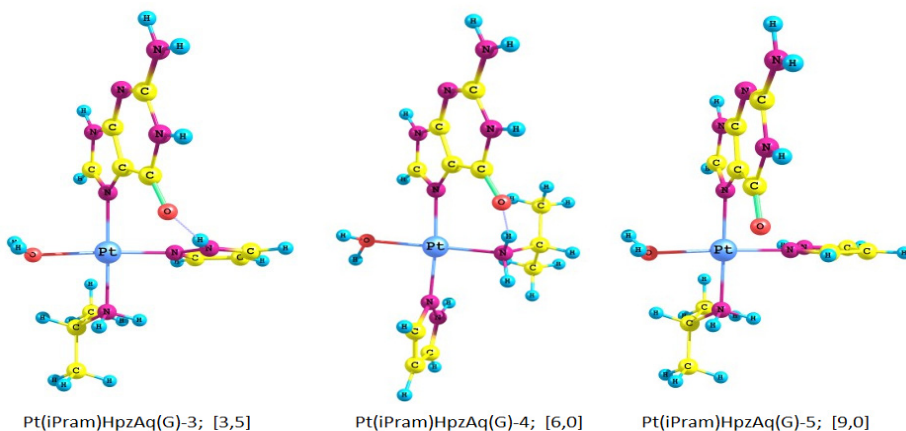
**3.3 Sự tương tác giữa  $[Pt(iPram)(Hpz)(H_2O)_2]^{2+}$  với guanine**

Sự thay thế một phối tử aqua của cation  $[Pt(iPram)(Hpz)(H_2O)_2]^{2+}$  bởi guanine cho ta ion phức  $[Pt(iPram)(Hpz)(G)(H_2O)]^{2+}$  với các cấu trúc được dự đoán như trên Hình 4 và 5. Tất cả đều được ổn định nhờ liên kết hydro, ngoại trừ Pt(*i*Pram)HpzAq(G)-5.

Những dạng được dự đoán bền nhất Pt(*i*Pram)HpzAq(G)-1 và -2 (Hình 4) đều chứa liên kết hydro giữa H của phối tử H<sub>2</sub>O với nguyên tử O trên guanine. Chênh lệch năng lượng giữa hai cấu trúc này tại mức lý thuyết được sử dụng là không đáng kể, chỉ khoảng 0,7 kcal/mol. Trong giới hạn sai số của lý thuyết phiếm hàm mật độ, các đồng phân này được xem là suy biến. Chúng có thể cùng xuất hiện trong một điều kiện thí nghiệm cụ thể.



**Hình 4: Hai cấu trúc bền nhất của  $[Pt(iPram)(Hpz)(G)(H_2O)]^{2+}$  thu được tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ-(PP). Giá trị trong dấu móc vuông là năng lượng tương đối giữa hai đồng phân (kcal/mol)**



**Hình 5: Các cấu trúc có năng lượng cao hơn của  $[Pt(iPram)(Hpz)(G)(H_2O)]^{2+}$ . Giá trị trong dấu móc vuông là năng lượng tương đối của chúng so với dạng bền nhất (kcal/mol)**

Các cấu trúc bền nhất (Hình 4) được ổn định nhờ liên kết hydro giữa H của H<sub>2</sub>O với nguyên tử O của guanine. Chúng có năng lượng thấp hơn Pt(*i*Pram)HpzAq(G)-3, với liên kết hydro được hình thành từ nhóm N–H trên phối tử pyrazole với nguyên tử O của guanine, khoảng 3,5 kcal/mol. Chênh lệch năng lượng giữa Pt(*i*Pram)HpzAq(G)-1 và Pt(*i*Pram)HpzAq(G)-5 là khoảng 9,0 kcal/mol. Pt(*i*Pram)HpzAq(G)-5 là đồng phân kém ổn định nhất (năng lượng cao nhất) do không hình thành được bất kỳ một liên kết hydro nào. Như vậy, liên kết hydro giữa phối tử H<sub>2</sub>O với guanine mạnh hơn giữa phối tử pyrazole với guanine (năng lượng tương ứng là 9,0 kcal/mol so với 6,0 kcal/mol).

**Bảng 3: Năng lượng trao đổi ligand (E<sup>T</sup>) và độ dài của các liên kết Pt–N7; XH...O (X = O, N) trong ion phức của [Pt(*i*Pram)(Hpz)(G)(H<sub>2</sub>O)]<sup>2+</sup>.**

	E <sup>T</sup> (kcal/mol)	Pt–N7 (Å)	XH...O (Å)
Pt( <i>i</i> Pram)HpzAq(G)-1	–61,1	2,06	1,49
Pt( <i>i</i> Pram)HpzAq(G)-2	–60,5	2,07	1,45
Pt( <i>i</i> Pram)HpzAq(G)-3	–57,7	2,06	1,77
Pt( <i>i</i> Pram)HpzAq(G)-4	–55,3	2,05	1,80
Pt( <i>i</i> Pram)HpzAq(G)-5	–52,3	2,05	–

Năng lượng trao đổi phối tử cùng độ dài liên kết Pt–N7(G) và độ dài các liên kết hydro XH...O (X = O, N) được liệt kê trong Bảng 3. So với phức monoaqua, sự platinat hóa phức diaqua diễn ra mạnh hơn. Năng lượng trao đổi phối tử của phức diaqua (Bảng 3) thay đổi từ –61,1 đến –52,3 kcal/mol, so với từ –38,3 đến –32,2 kcal/mol đối với phức monoaqua (Bảng 2). Như vậy, về mặt nhiệt động, sự tương tác giữa guanine và [Pt(*i*Pram)(Hpz)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> dễ xảy ra hơn so với giữa guanine và [Pt(*i*Pram)(Hpz)(H<sub>2</sub>O)Cl]<sup>+</sup>.

**3.4 Sự thay đổi các tham số hình học và tần số dao động**

Khi liên kết hydro XH...O được hình thành, độ dài và tần số dao động của liên kết X–H thay đổi đáng kể (Bảng 4). Kết quả tính tại mức lý

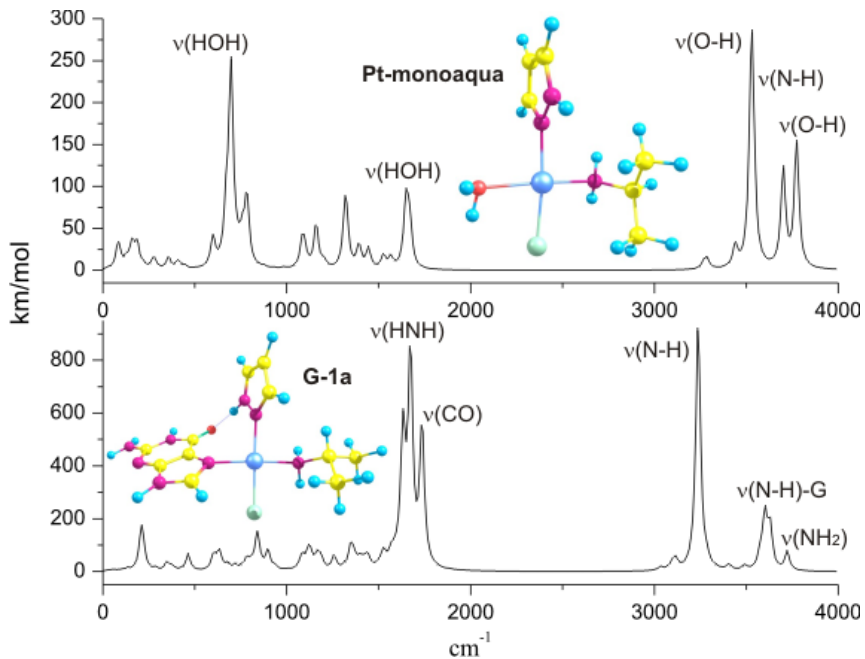
thuyết B3LYP/cc-pVTZ/cc-pVTZ-PP cho thấy, do tạo liên kết hydro, các liên kết X–H được kéo dài ra từ 0,01 đến 0,07 Å, tương ứng với sự giảm tần số dao động X–H (264 – 1352 cm<sup>-1</sup>) so với ban đầu.

Ví dụ, độ dài các liên kết N–H, NH–H của Hpz và *i*Pram trong phức [Pt(*i*Pram)(Hpz)(H<sub>2</sub>O)Cl]<sup>+</sup> là 1,00 và 1,02 Å, so với 1,03 Å trong các cấu trúc Pt(*i*Pram)Hpz(G)-1 và Pt(*i*Pram)Hpz(G)-2. Phù hợp với sự thay đổi về độ dài liên kết, sự dao động co giãn liên kết N–H và HN–H bị chuyển dịch đáng kể. Các dao động này trong Pt(*i*Pram)Hpz(G)-1 và Pt(*i*Pram)Hpz(G)-2 xuất hiện tại 3238 và 3246 cm<sup>-1</sup>, so với các giá trị 3650 và 3510 cm<sup>-1</sup> trong phức monoaqua [Pt(*i*Pram)(Hpz)(H<sub>2</sub>O)Cl]<sup>+</sup>.

Sự hình thành liên kết H ảnh hưởng không chỉ đến liên kết X–H mà còn đến nhóm carbonyl của guanine. Giá trị lý thuyết của tần số dao động C=O trong guanine và trong phức Pt(*i*Pram)Hpz(G)-4 (không có liên kết H) là 1797 và 1775 cm<sup>-1</sup>. Trong khi đó, do ảnh hưởng của liên kết H, tần số dao động C=O trong Pt(*i*Pram)Hpz(G)-1 bị chuyển dịch đáng kể đến 1736 cm<sup>-1</sup>. Sự thay đổi này được giải thích là do sự hình thành liên kết H đã làm yếu liên kết đôi C=O, bên cạnh sự tác dụng của quá trình platinat hóa. Những hiện tượng tương tự cũng được quan sát thấy trong phức [Pt(*i*Pram)(Hpz)(G)(H<sub>2</sub>O)]<sup>2+</sup> nhưng ở mức độ cao hơn.

**Bảng 4: Sự thay đổi độ dài (Δr, Å), tần số dao động (Δν, cm<sup>-1</sup>) của các liên kết X–H tham gia liên kết hydro**

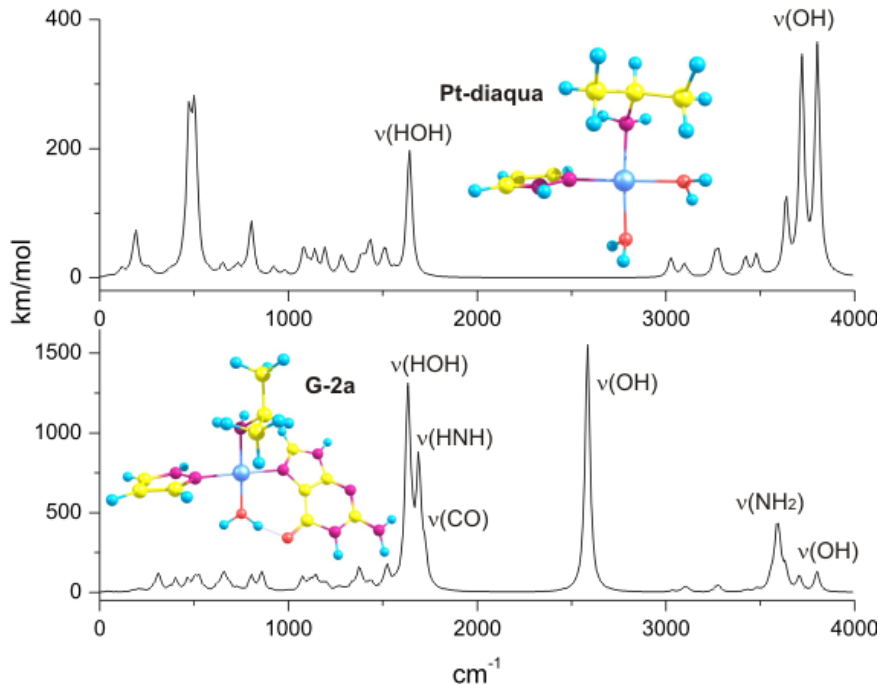
Phức	Liên kết	Δr	Δν
Pt( <i>i</i> Pram)Hpz(G)-1	N–H	0,03	–412
Pt( <i>i</i> Pram)Hpz(G)-2	HN–H	0,01	–264
Pt( <i>i</i> Pram)Hpz(G)-3	HN–H	0,01	–265
Pt( <i>i</i> Pram)Hpz(G)-4	HN–H	0,00	5
Pt( <i>i</i> Pram)HpzAq(G)-1	O–H	0,06	–1220
Pt( <i>i</i> Pram)HpzAq(G)-2	O–H	0,07	–1352
Pt( <i>i</i> Pram)HpzAq(G)-3	N–H	0,03	–410
Pt( <i>i</i> Pram)HpzAq(G)-4	HN–H	0,02	–383



**Hình 6: Phổ IR của [Pt(*i*Pram)(Hpz)(H<sub>2</sub>O)Cl]<sup>+</sup> (trên) và của [Pt(*i*Pram)(Hpz)(G)Cl]<sup>+</sup> dạng bền nhất (dưới) tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ/cc-pVTZ-PP**

Mặc dù, cho đến thời điểm này, phổ thực nghiệm của những hệ nghiên cứu chưa được công bố, nhưng phổ lý thuyết của chúng vẫn được trình bày trong bài báo này như là những dự đoán mà có thể cho phép xác định cấu trúc tối ưu khi

những thông tin về quang phổ xuất hiện. Phổ dao động (IR) của các phức monoqua, diaqua và của các cấu trúc bền nhất của các ion [Pt(*i*Pram)(Hpz)(G)Cl]<sup>+</sup>, [Pt(*i*Pram)(Hpz)(G)(H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup> được minh họa trên các Hình 6 và 7.



**Hình 7: Phổ IR của [Pt(*i*Pram)(Hpz)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> (trên) và của [Pt(*i*Pram)(Hpz)(G)(H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup> dạng bền nhất (dưới) tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ/cc-pVTZ-PP**



Phổ đồ của các monoqua và diaqua có hai vùng đặc trưng khác nhau, đó là vùng dấu vân tay (fingerprint) 500 – 1700  $\text{cm}^{-1}$  và vùng co giãn X–H (X = C, N, O) 3000 – 3700  $\text{cm}^{-1}$ . Sự thay thế một phối tử aqua bởi guanine không chỉ làm thay đổi phổ dao động trong vùng vân tay mà còn gây ra sự chuyển dịch đồ đáng kể của cả dao động N–H trong phối tử Hpz và dao động O–H trong phối tử H<sub>2</sub>O còn lại.

Phổ IR của  $[\text{Pt}(i\text{Pram})(\text{Hpz})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]^+$  và  $[\text{Pt}(i\text{Pram})(\text{Hpz})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$  xuất hiện rất nhiều mũi đặc trưng trong vùng 3000 – 3700  $\text{cm}^{-1}$ . Đáng chú ý là đỉnh có cường độ cao nhất tại 3631  $\text{cm}^{-1}$  và đỉnh có năng lượng lớn nhất (3793  $\text{cm}^{-1}$ ) trên phổ đồ của phức monoqua, tương ứng với sự dao động co giãn đối xứng và bất đối xứng của liên kết O – H trong phối tử H<sub>2</sub>O. Kiểu dao động co giãn N–H (Hpz) xuất hiện tại 3651  $\text{cm}^{-1}$ . Đối với phức diaqua các dao động đối xứng và bất đối xứng O–H xảy ra tại ~ 3800 và 3720  $\text{cm}^{-1}$ , trong khi mũi tại 3637  $\text{cm}^{-1}$  được qui kết cho dao động N–H (Hpz). Các dao động co giãn N–H của nhóm NH<sub>2</sub> trong phối tử *i*Pram cũng nằm trong vùng này (tại ~3490  $\text{cm}^{-1}$ ) nhưng có cường độ rất thấp nên hầu như không quan sát thấy trên phổ đồ.

Sự thay thế một phối tử H<sub>2</sub>O bởi guanine gây ra sự thay đổi mạnh vùng co giãn 3000 – 3700  $\text{cm}^{-1}$  do sự xuất hiện của liên kết hydro đã làm suy yếu đáng kể liên kết X–H. Phổ IR của  $\text{Pt}(i\text{Pram})\text{Hpz}(\text{G})-1$  (Hình 6) cho thấy có ít nhất 4 mũi trong vùng này. Trong đó, dao động co giãn bất đối xứng của nhóm NH<sub>2</sub> guanine xảy ra tại 3723  $\text{cm}^{-1}$ ; các dao động co giãn N9–H và N1–H (Guanine) được quan sát thấy tại 3630, 3575  $\text{cm}^{-1}$ . Đỉnh có cường độ cao nhất tại 3238  $\text{cm}^{-1}$  tương ứng với dao động N–H của phối tử Hpz. Khi chưa xuất hiện liên kết hydro, kiểu dao động này được nhìn thấy tại 3651  $\text{cm}^{-1}$ .

Đối với cấu trúc  $\text{Pt}(i\text{Pram})\text{HpzAq}(\text{G})-1$ , liên kết hydro được hình thành thông qua nguyên tử H của phối tử H<sub>2</sub>O và nguyên tử O carbonyl của guanine. Như trên đã đề cập, tương tác này trong  $\text{Pt}(i\text{Pram})\text{HpzAq}(\text{G})-1$  mạnh hơn trong  $\text{Pt}(i\text{Pram})\text{Hpz}(\text{G})-1$ . Một lần nữa, điều này được quan sát thấy trên phổ IR của  $\text{Pt}(i\text{Pram})\text{Hpz}(\text{G})-1$  (Hình 7).

Do sự hiện diện của liên kết hydro, kiểu dao động đối xứng O–H của H<sub>2</sub>O bị chuyển dịch đồ

mạnh từ 3720  $\text{cm}^{-1}$  (trong phức diaqua) về 2585  $\text{cm}^{-1}$  (trong  $\text{Pt}(i\text{Pram})\text{Hpz}(\text{G})-1$ ). Ngoài mũi đặc trưng này, vùng dao động hóa trị của  $\text{Pt}(i\text{Pram})\text{HpzAq}(\text{G})-1$  còn xuất hiện các mũi với cường độ tương đối cao tại 3586 và 3600  $\text{cm}^{-1}$  tương ứng với các dao động co giãn đối xứng N–H của nhóm NH<sub>2</sub> (guanine) và N9–H. Dao động có năng lượng cao nhất (3800  $\text{cm}^{-1}$ ) được qui kết cho dao động O–H của phối tử aqua không liên quan đến liên kết hydro.

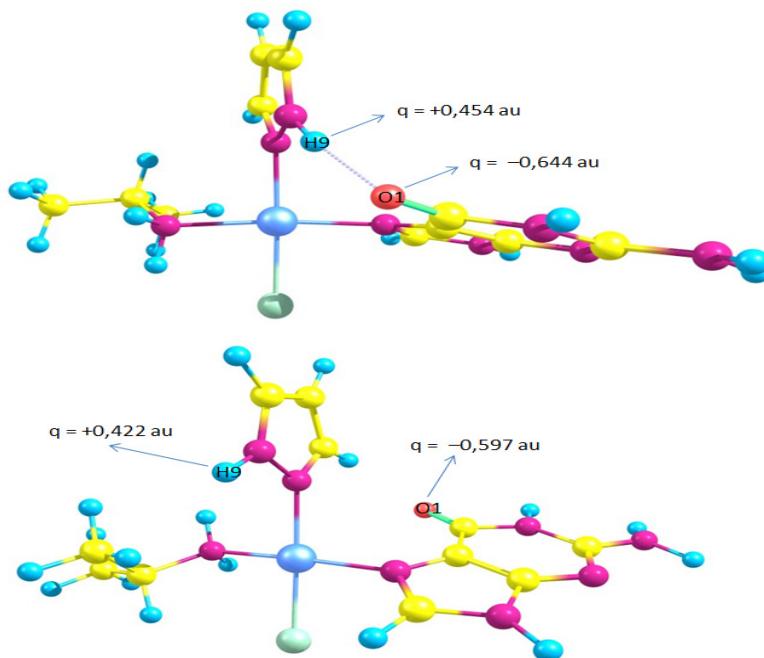
### 3.5 Phân tích NBO

Để có cái nhìn sâu hơn về bản chất của liên kết hydro trong các phức thu được, chúng tôi thực hiện các phân tích NBO ở cùng mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ/cc-pVTZ-PP cho các cấu trúc bền nhất. Trong phân tích NBO với mục đích đánh giá liên kết hydro, chỉ số được quan tâm đặc biệt là năng lượng nhiễu loạn bậc hai E(2) (Weinhold *et al.*, 2012). Năng lượng E(2) càng lớn, tương tác của liên kết H càng mạnh. Bảng 5 liệt kê các giá trị E(2) liên quan đến liên kết H trong các phức  $\text{Pt}(i\text{Pram})\text{Hpz}(\text{G})-1$  và  $\text{Pt}(i\text{Pram})\text{HpzAq}(\text{G})-1$ .

**Bảng 5: Năng lượng nhiễu loạn bậc hai E(2) và điện tích NBO của các nguyên tử tham gia vào liên kết H tính tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ/cc-pVTZ-PP**

Cấu trúc	Năng lượng (kcal/mol)	Điện tích NBO (au)
<b>Pt(iPram)Hpz(G)-1</b>		
LP(1) O1 → $\sigma^*(\text{N8H9})$	6,88	O1 -0,644
LP(2) O1 → $\sigma^*(\text{N8H9})$	8,82	H9 +0,454
<b>Pt(iPram)HpzAq(G)-1</b>		
LP(1) O1 → $\sigma^*(\text{O2H9})$	9,43	O1 -0,637
LP(2) O1 → $\sigma^*(\text{O2H9})$	38,33	H9 +0,517

Điện tích NBO của các nguyên tử H và O tham gia vào liên kết hydro trong cấu trúc bền nhất và kém bền nhất của phức  $[\text{Pt}(i\text{Pram})(\text{Hpz})(\text{G})\text{Cl}]^+$  được thể hiện trên Hình 8. Các giá trị năng lượng nhiễu loạn bậc hai được liệt kê trong Bảng 5 cho thấy sự hiện diện của những tương tác xuất phát từ các cặp electron tự do LP(1) và LP(2) của nhóm carbonyl với các orbital phân liên kết  $\sigma^*(\text{N–H})$  và  $\sigma^*(\text{O–H})$ . Dựa vào Bảng 5, ta thấy rõ ràng liên kết H trong  $\text{Pt}(i\text{Pram})\text{HpzAq}(\text{G})-1$  mạnh hơn trong  $\text{Pt}(i\text{Pram})\text{Hpz}(\text{G})-1$  rất nhiều. Các giá trị E(2) của  $\text{Pt}(i\text{Pram})\text{Hpz}(\text{G})-1$  lần lượt là 6,88 và 9,43 so với 9,43 và 38,33 kcal/mol của  $\text{Pt}(i\text{Pram})\text{HpzAq}(\text{G})-1$ .



**Hình 8: Điện tích NBO của các nguyên tử H9 và O1 trong Pt(iPram)Hpz(G)-1 (có liên kết H, trên) và Pt(iPram)Hpz(G)-4 (không liên kết H, dưới)**

Vì liên kết H có liên quan đến sự phân bố lại điện tích, nên chúng tôi tiến hành khảo sát thêm điện tích NBO của các nguyên tử tham gia vào liên kết H. Các giá trị điện tích NBO tính tại cùng mức lý thuyết với tối ưu hóa hình học được tóm tắt trong Bảng 5 cùng với năng lượng nhiễu loạn bậc hai. Những kết quả thu được từ điện tích NBO cho thấy do sự hình thành liên kết hydro, nguyên tử H trở nên dương điện hơn. Thật vậy, điện tích của H9 trong Pt(iPram)Hpz(G)-1 là +0,454 au so với +0,422 au trong Pt(iPram)Hpz(G)-4. Ngược lại, nguyên tử O trở nên âm điện hơn. Điện tích NBO của O1 trong Pt(iPram)Hpz(G)-1 và Pt(iPram)Hpz(G)-4 tương ứng là -0,644 và -0,597 au (Hình 8). Nghĩa là xảy ra sự dịch chuyển điện tích từ nguyên tử H sang nguyên tử O khi liên kết hydro được hình thành.

#### 4 KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, sự tương tác giữa các sản phẩm thủy phân của cisplatin và một dẫn xuất mới của nó với nucleobase guanine được khảo sát một cách hệ thống bằng các phương pháp tính toán hóa học lượng tử. Lý thuyết nhiễu loạn mật độ (B3LYP) kết hợp với các bộ cơ sở phù hợp tương quan (cc-pVTZ và cc-pVTZ-PP) được sử dụng để khảo sát các tham số nhiệt động, cấu trúc điện tử, đặc điểm liên kết, tính chất quang phổ,... trên một

loạt các cấu trúc khác nhau, thay vì sử dụng các phương pháp thực nghiệm truyền thống.

Kết quả tính toán cho thấy tương tác giữa Pt<sup>II</sup> với guanine được ưu tiên xảy ra tại vị trí N7. Phức hình thành được ổn định nhất nhờ liên kết hydro mạnh giữa H của nhóm NH<sub>3</sub> với nguyên tử O6 của guanine. Những sản phẩm không xuất hiện liên kết H có năng lượng cao hơn từ 6,0 đến 23 kcal/mol. Liên kết H đóng vai trò rất quan trọng trong việc ổn định liên kết giữa cisplatin cũng như các dẫn xuất của nó với guanine.

Điểm đáng lưu ý khác là sự thay thế các phối tử ammine trong cisplatin bởi những nhóm có kích thước lớn như iPram và Hpz làm cho sự tương tác giữa Pt<sup>II</sup> với guanine trở nên ôn hòa hơn. Năng lượng trao đổi phối tử aqua của *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)Cl]<sup>+</sup> với guanine được dự đoán là -39,3 kcal/mol, so với giá trị từ -37,7 đến -32,2 kcal/mol của [Pt(iPram)(Hpz)(H<sub>2</sub>O)Cl]<sup>+</sup>. Điều này cho thấy dẫn xuất của nó có tính chọn lọc cao hơn và vì vậy có khả năng ít gây ra phản ứng phụ hơn.

Sự phân tích NBO được tiến hành nhằm đánh giá sâu hơn về bản chất của liên kết hydro trong các hệ nghiên cứu. Kết quả cho thấy khi liên kết hydro được hình thành nguyên tử H tham gia liên kết trở nên dương điện hơn. Ngược lại, nguyên tử O tham gia hình thành liên kết hydro trở nên âm

điện hơn. Như vậy, xảy ra sự dịch chuyển điện tích từ nguyên tử H sang nguyên tử O khi liên kết hydro được hình thành.

Khi liên kết hydro XH ... O được hình thành, độ dài và tần số dao động hóa trị của liên kết X-H (X = O, N) thay đổi đáng kể. Kết quả tính toán cho thấy khoảng cách của liên kết X-H được kéo dài ra từ 0,01 đến 0,07 Å, tương ứng với sự giảm tần số dao động X-H từ 264 đến 1352 cm<sup>-1</sup> so với ban đầu. Phổ lý thuyết của những hệ nghiên cứu được công bố như là những dự đoán qua đó cho phép xác định cấu trúc tối ưu khi những thông tin thực nghiệm về quang phổ xuất hiện.

### LỜI CẢM ƠN

Công trình được hoàn thành dưới sự tài trợ từ nguồn kinh phí nghiên cứu khoa học của Trường Đại học Cần Thơ, mã số T2014-51. Xin chân thành cảm ơn trung tâm tính toán Đại học Jackson States, Hoa Kỳ đã cho phép chúng tôi sử dụng sức máy để thực hiện những tính toán trong nghiên cứu này.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baik, M. H., *et al.*, 2003, Theoretical Study of Cisplatin Binding to Purine Bases: Why Does Cisplatin Prefer Guanine over Adenine?, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 14082-14092.
2. Bancroft, D. P., *et al.*, 1990, Platinum-195 NMR kinetic and mechanistic studies of cis- and trans-diamminedichloro-platinum(II) binding to DNA, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 6860 – 6871.
3. Boulikas, T., *et al.*, 2007, Designing platinum compounds in cancer: structures and mechanisms, *Cancer therapy*, 5, 537 – 583.
4. Carloni, P., *et al.*, 2000, DNA interaction: density functional theory-based molecular dynamics simulations, *J. Phys. Chem. B*, 104, 823 – 835.

5. Frisch, M. J., *et al.*, *Gaussian 09 Revision: B.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
6. Gordon, M.; Hollander, S., 1993, Review of platinum anticancer compounds, *J. Med.*, 24, 209 – 265.
7. Jan R., 2008, Metal-Ligand Exchange Kinetics in Platinum and Ruthenium Complexes, *Platinum Metals Rev.*, 52, 2–11.
8. Johnson, N. P., *et al.*, 1991, Effect of the amine non-leaving group on the structure and stability of DNA complexes with *cis*-[Pt(R-NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], *European Journal of Biochemistry*, 202, 975–980.
9. Joshi, A. M., *et al.*, 2006, CO adsorption on pure and binary-alloy gold clusters: A quantum chemical study, *J. Chem. Phys.*, 125, 194707 – 720.
10. Kozelka J, *et al.*, 1993, Force field for platinum binding to adenine, *J. Comp. Chem.*, 14, 45 – 53.
11. Najajreh, Y., *et al.*, 2006, Interactions of Platinum Complexes Containing Cationic, Bicyclic, Nonplanar Piperidino-piperidine Ligands with Biological Nucleophiles, *J. Med. Chem.*, 49, 4674-4683.
12. Pierre, H.; Kohn, W., 1964, Inhomogeneous Electron Gas, *Physical Review B*, 136, 864–871.
13. Peterson, K. A., *et al.*, 2003, Pseudopotential-based sets for Ga-Kr, In-Xe, Tl-Rn (cc-pVnZ-PP and aug-cc-pVnZ-PP), *J. Chem. Phys.*, 119, 11099 – 11112.
14. Weinhold, F., 2012, Natural Bond Orbital Analysis: A Critical Overview of its Relationship to Alternative Bonding Perspectives, *J. Comp. Chem.*, 33, 2363-2379.
15. Wong, E., *et al.*, 1999, Current status of platinum-based antitumor drugs, *Chem. Rev.*, 99, 2451 – 66.