Hans Journal of Medicinal Chemistry 药物化学, 2020, 8(2), 7-13
Published Online May 2020 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/hjmce
https://doi.org/10.12677/hjmce.2020.82002

Recent Research Progress on the Quantum Chemistry Study of Metal Complexes with Anticancer Activity

Xiongqiang Lin[1], Xiaoling Zhang[1], Li Zhang[1], Jie Kang[1], Xianghui Li[2], Weiming Sun[1*]

[1]School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou Fujian
[2]School of Medical Technology and Engineering, Fujian Medical University, Fuzhou Fujian
Email: *sunwm@fjmu.edu.cn

Received: Mar. 13th, 2020; accepted: Apr. 2nd, 2020; published: Apr. 9th, 2020

Abstract

Introducing quantum chemistry calculation into the research field of drug design will provide a microscale understanding on the electronic structure and quantum chemistry parameters on the drug molecules from a higher theoretical starting point, which will be of great significance to the development of new drugs. This paper briefly reviewed the application of quantum chemical calculations in the study of traditional platinum drugs and some other new anticancer metal complexes to offer theoretical references for the further development on antitumor complexes in the future.

Keywords

Metal Complexes, Anticancer, Platinum Drugs, Quantum Chemical Calculation

具有抗癌活性的金属配合物的量子化学研究进展

林雄强[1]，张小玲[1]，张　莉[1]，康　杰[1]，李祥辉[2]，孙伟明[1*]

[1]福建医科大学药学院，福建　福州
[2]福建医科大学医学技术与工程学院，福建　福州
Email: *sunwm@fjmu.edu.cn

收稿日期：2020年3月13日；录用日期：2020年4月2日；发布日期：2020年4月9日

*通讯作者。

文章引用: 林雄强, 张小玲, 张莉, 康杰, 李祥辉, 孙伟明. 具有抗癌活性的金属配合物的量子化学研究进展[J]. 药物化学, 2020, 8(2): 7-13. DOI: 10.12677/hjmce.2020.82002

摘　要

将量子化学原理及方法引入药物设计研究领域，从更高的理论起点来认识药物分子在微观尺度上的电子结构和各种量子化学参数，将对药物研发具有着重要的意义。本文简要介绍了量子化学计算在传统铂类抗癌药物以及新型抗癌金属配合物研究中的应用研究进展，为相关抗癌配合物的研发提供理论参考。

关键词

金属配合物，抗肿瘤，铂类药物，量子化学计算

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

配位化合物(简称配合物或络合物)是指金属离子(原子)与配位体通过配位键形成的一类配位聚合物。配合物因其组成的多样性与结构的可调控性，使得配位化合物的合成、性质、结构等方面的研究内容十分丰富。近年来，配合物在配位聚合物、金属有机骨架材料、金属有机笼状物、配位超分子化学等领域得到快速发展，尤其在催化、磁性、生物活性等方面的潜在应用价值引起了研究者的极大重视[1]-[5]。

2. 量子化学理论计算在抗癌金属配合物的应用

金属配合物在抗肿瘤活性方面同样有着杰出的表现[6]-[10]，顺铂是全世界应用最广泛的抗肿瘤药物之一。目前，针对癌症的治疗手段主要采取化疗为主，这使得许多国家在寻找和筛选具有良好抗癌活性物质方面的投入逐年上升，但是，极低的成功率不仅耗时耗力，往往还取不到理想的结果。近年来，随着计算化学的发展，利用量子化学计算方法来研究配合物结构对活性的影响已然成为热点。利用量化参数及其他常用的参数建立定量构效关系(Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR)模型的研究，不仅可以从结构上来解释配合物抗肿瘤活性，还对模型有一定的解释与预测能力[11]。接下来，本文着重对量子化学理论计算在抗肿瘤金属配合物设计研发中的应用进行介绍，希望为相关研究人员提供一份参考。

2.1. 铂类抗癌金属配合物及其衍生物

众所周知，铂类抗癌药物是一类细胞周期非特异性药物。如图 1 所示，顺铂的抗癌机制主要是其进入肿瘤细胞后通过水合配离子的形式与 DNA 结构形成 Pt-DNA 加合物，从而介导肿瘤细胞坏死或凋亡，进而产生抗癌效果。图 2 为三种常见铂类药物的结构图，此类药物作为目前应用最广泛的抗肿瘤配合物，相关的量子化学计算研究也最多，本文将分别列举部分相关研究。

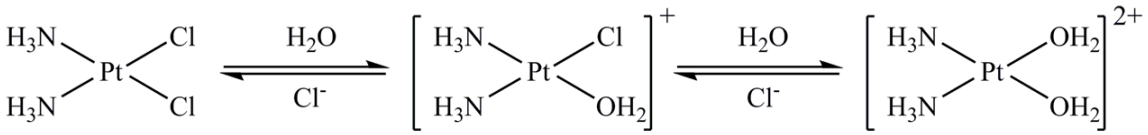

Figure 1. Hydroiysis mechanism of cisplatin [12]
图 1. 顺铂的水解机制[12]

2.1.1. 顺铂及其衍生物

顺铂作为第一个上市的铂类抗肿瘤药物和应用最广的铂类配合物，最早被作为量子化学计算研究的对象。为了深入了解顺铂类抗癌药物的抗癌作用机理，许多科研人员通过对顺铂及其衍生物的水解过程以及与 DNA 之间的作用机理进行了系统的理论计算研究。例如，Deubel 等研究人员通过采用密度泛函理论(Density functional theory, DFT)与连续介质模型(Continuum dielectric model, CDM)相结合的方法，比较了抗癌药物顺铂的三种水解反应，计算结果表明水解产物脱质子更容易形成顺式$[Pt(NH_3)_2(OH_2)(OH)]^+$，为顺式$[Pt(NH_3)_2(OH_2)(OH)]^+$是否具抗癌活性提供理论依据[13]。Truong 等人采用 B3LYP 方法，对 cis-$[PtCl_2(Pram)(Mepz)]$进行了结构优化和能量计算，对 cis-$[PtCl_2(Pram)(Mepz)]$与 DNA 的鸟嘌呤之间的相互作用进行详细的研究，通过比较不同水解的能量高低的方式来解释顺铂衍生物水解的优先次序问题，为配合物在体内的作用方式提供理论依据。Truong 等人还研究了 PtGMpz 最稳定构象的红外光谱，观察氢键对其振动频率的影响，表明 cis-$[PtCl_2(Pram)(Mepz)]$在人类细胞系中的细胞毒性低于顺铂。这一结果为早期的实验研究提供了理论支持[14]。

Grazianiv 等人在 B3LYP 方法下计算双吡啶顺铂类似物的第一和第二水化过程的热力学和动力学参数，以及生成的一水合双吡啶类似物和二水合双吡啶类似物与鸟嘌呤的反应参数。结果表明顺铂的双吡啶类似物对水的反应性明显比顺铂低，但形成的水合物对鸟嘌呤具有良好的反应活性，从而推测顺铂的双吡啶类似物具有更好的抗癌活性[15]。Baik 等人利用密度泛函结合连续溶剂化模型，通过轨道分析解释不同垒势高度，得知鸟嘌呤相对于腺嘌呤来说具有更强的分子相互作用，从而揭示了顺铂为什么更易与鸟嘌呤结合[16]。Alberto 等人采用密度泛函理论和类导体介质连续介质模型相结合的方法，在中性和酸性条件下对铂衍生物奈达铂的水解反应过程进行了研究，获得了其作用机理的详细数据，进一步确定抗癌配合物奈达铂在体内的水解过程以及作用机理[17]。

2.1.2. 卡铂及其衍生物

卡铂是进入临床的第二代铂类配合物，在结构上以环丁烷二羧酸取代顺铂分子上的两个氯离子，增加了配合物的水溶性，其胃肠道毒性低于顺铂，病人的耐受程度相对更高。卡铂同顺铂一样，都是通过结合 DNA 鸟嘌呤的 N7 和 O6 原子，从而产生细胞毒作用的，那卡铂在体内的水解过程是否也是跟顺铂一样的呢？Pavelka 和 Maria 等人采用密度泛函理论和类导体介质连续介质模型(Conductor-like dielectric continuum model, CPCM)相结合的方法研究第二代铂类抗癌药物卡铂的水解反应机理，研究表明，卡铂在水中的分解是通过一种双相机制进行的，与顺铂并不一样，同时我们知道了卡铂与 DNA 反应之前经历水化过程应该是双重水化并伴随开环过程[18]。

Janina 和 Jerzy 等人利用密度泛函理论和超分子方法对卡铂生物转化中水解和电子驱动过程进行了一个对比研究，探索了两种完全不同的卡铂生物活化模型的途径：1) 基于卡铂水化的范例；2) 基于电子转移过程控制转化的新假设。揭示了卡铂是一种能与 DNA 发生细胞毒性相互作用的活性药物，不仅是烷基化剂，电子受体也一样，进而得到卡铂的杂交转化比水解更有利的结论[19]。Rezazadeh 等人研究了卡铂在气相和液相中的结构、电子分布和光谱性质，基于可极化连续介质模型(Polarizable Continuum Model, PCM)研究溶剂对配合物结构参数、前沿轨道能量和光谱参数的影响。发现了配合物在液相中更稳定，并随溶液介电常数的增大，稳定性也随之增加，偶极矩也随之增加[20]。

2.1.3. 奥沙利铂及其衍生物

奥沙利铂是第一个明显对结肠癌有效及在体内外均有广谱抗肿瘤活性的铂类抗肿瘤药物，对耐顺铂的肿瘤细胞亦有作用。虽然奥沙利铂的水解机制目前尚未完全清楚，但可以肯定的是第三代抗癌药物奥沙利铂的水解在该化合物到达 DNA 前的活化过程中发挥重要作用。Lucas 等人采用 DFT 和类导体介质连

续介质模型(CPCM)相结合的方法，分别研究了水分子离去与开环进行过程所分别对应的第一水解和第二水解。计算得到的势能面表明，与中性环境相比，酸性条件有利该反应的进行，与 DNA 反应的应该是配合物的单水络合物[21]。由于 DNA 本身就是酸性物质，这或许可以为我们解释奥沙利铂的广谱抗肿瘤活性提供依据。Carrasco 等人通过分子对接、分子动力学、量子计算等手段研究了嵌入赫赛汀(曲妥珠单抗)的一种新型奥沙利铂衍生物的稳定性，为设计新的靶向铂类抗癌药物提供了一种新思路[22]。通过这种思路，未来或许可以尝试将抗癌金属配合物与合适的载体结合，以提高靶向性，从而降低毒副作用。

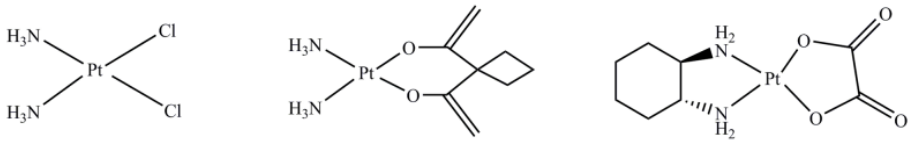

Figure 2. Structure of common platinum drug
图 2. 常见铂类药物结构

2.2. 非铂类抗癌金属配合物

铂类抗癌金属配合物虽然在临床上广泛地使用，但目前临床应用的铂类药物的副作用使得人们不仅把目光投向铂类及其衍生物的更深层面研究中，更投向了与铂同主族或同周期的一些过渡金属或者是货币金属的身上，比如说钌、钴、锇、铜等，以期待能够研发出低毒高效的抗癌金属配合物。图 3 为本文所列举的几类非铂类金属配合物的结构式。

2.2.1. 金属钌配合物

钌是继铂之后最被广泛用于抗肿瘤配合物研究的过渡元素金属。Shaun 等人通过采用密度泛函理论(DFT)测定钌芳烃络合物分子间的相互作用强度和几何形状，得知钌芳烃化合物更容易与 DNA 分子结合，同时表明随着芳烃分子的体积扩大，会导致更大的 DNA 畸变，导致细胞更易坏死，这可能是由于插入是发生在芳环与 DNA 双链之间所致[23]。陈金灿等人采用密度泛函理论(DFT)研究一系列结构相关的钌(II)抗肿瘤复合物与 DNA 嘌呤碱基不同位点结合的相关热力学参数。该项目利用类导体屏蔽模型(conductor-like screening model, COSMO)模型，在 B3LYP 方法下计算得到了钌(II)-DNA 模型复合物(化合物 1)在气相与水相中的键离解焓与自由能，理论计算结果表明，鸟嘌呤 N7 是该系列配合物的首选位点，根据结构和热力学特征，得到相关的构效关系，从理论上解释了这一系列结构相关的抗肿瘤配合物在细胞毒性上的显著差异[24]。Jain 通过对含 N,N－水杨醛－乙基二亚胺(Salenh2)的钌(II)亚硝基配合物的光动力学进行研究，结果显示出其具有良好的药物递送性能，在化疗与光疗法中都是良好的候选物质，表明该抗癌物可能会是一种良好的抗癌配合物[25]。郑康成等人对钌配合物 NAMI-A (化合物 2)采用密度泛函理论(DFT)研究了咪唑和二甲亚砜的水溶剂效应，同时采用类电导介质连续介质模型(CPCM)进行计算，其理论结果为 NAMI-A 的水解机理提供了结构特性和详细的能量谱，有助于了解钌配合物与生物分子靶点的反应机理[26]。

2.2.2. 其他过渡金属配合物

除了在钌配合物上的研究，量子化学理论计算也广泛应用在其他过渡金属配合物上。六核铼配合物是一种很有前途的抗肿瘤配合物，Alvarado 等采用密度泛函理论(DFT)检测[$Re_6Se_8(OH)_2(H_2O)_4$]与鸟嘌呤嘌呤基的结合。采用零阶正则逼近(ZORA)-PW91 水准模拟了鸟嘌呤结合物在水中的几何结构，通过计算键能，比较铼簇的顺式结构与反式结构，从而解释了[$Re_6Se_8(OH)_2(H_2O)_4$]和 DNA 之间可能的相互作用方

式[27]。Koray 等人采用 B3LYP 方法对锇配合物(化合物 8)的一系列量子化学性质进行计算，来确定配合物的反应活性等级跟活性位点。结果表明，锇配合物是一种很好的候选抗癌药物[28]。

在一项探讨 DNA 与铜基配合物(化合物 9)间的分子识别的研究中，Rodrigo 等人通过量子化学计算的方法寻找 DNA 链与铜配合物之间的最佳结合位点。初步探讨了铜配合物作为凋亡诱导剂的机理，为今后该类药物的设计提供了指导[29]。Dirk 等人利用密度泛函理论(DFT)与连续介质模型(CDM)相结合的方法，通过对中间体与过渡态的能量计算，阐明了瓜氨酸与四羧酸铑配合物(化合物 10)相结合的机理[30]。Muhammed 和 Dharmasivam 等人采用 B3LYP 方法对一类新型的吡啶基双核镍、铜、锌配合物(化合物 11)进行理论计算，优化其几何构型并计算其 HOMO-LUMO 能级差，发现它们可作为潜在的优秀的金属抗癌药物[31]。Judit 和 Leszczynski 等人从量子化学计算的视角对抗癌钛新稀衍生物的作用机理进行研究，用密度泛函理论(DFT)计算五种药物候选体(化合物 3~7)的水合形态。结果表明，细胞毒性的差异可能与水解产物的溶剂化性质有关，而与这些物质的气相性质无关[32]。

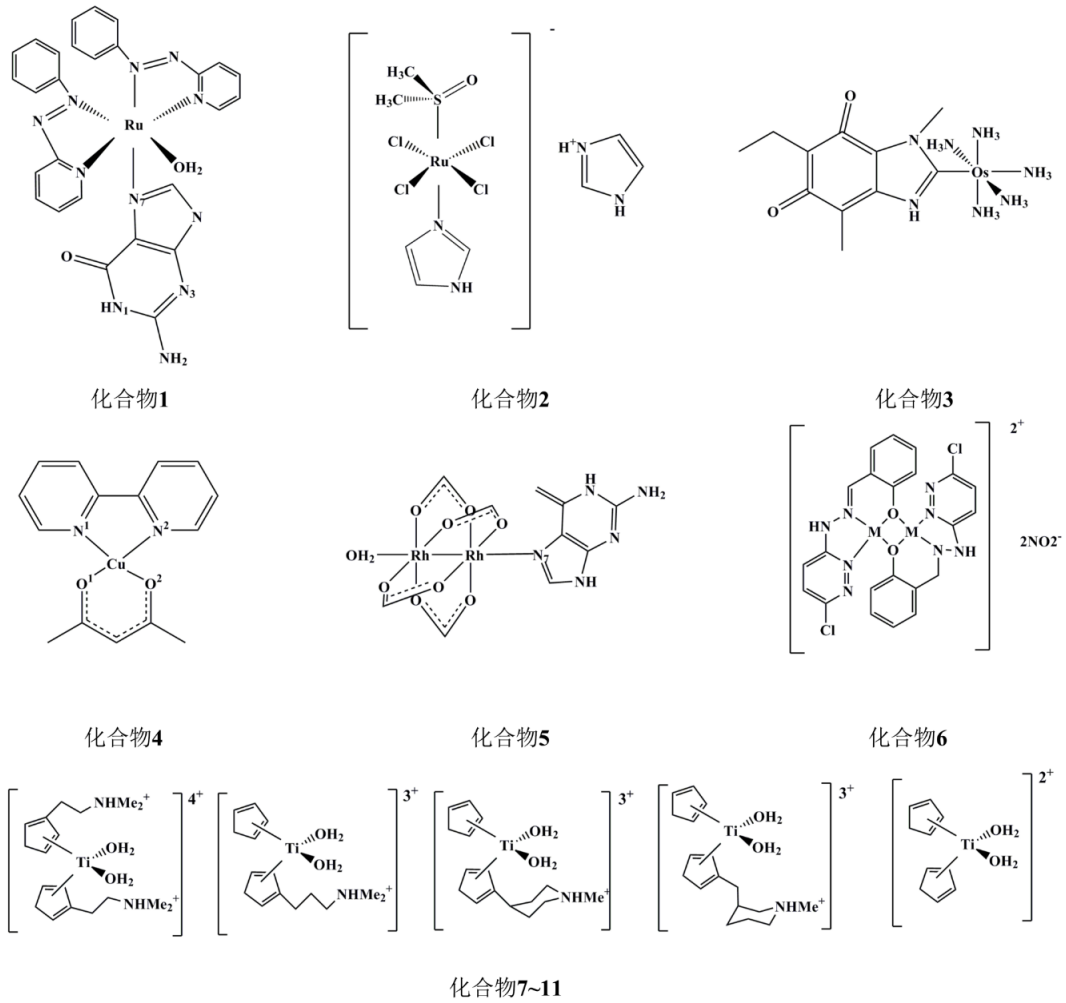

Figure 3. Structures of non-platinum metal complexes 1 - 11 [24] [26] [28]-[32]
图 3. 非铂类金属配合物 1~11 的结构[24] [26] [28]-[32]

3. 结语

时至今日，量子化学理论计算的应用范围不断扩大，从化学各分支学科扩大至药物理论研究、现代

分子生物学和生物医学研究等领域中。通过量子化学理论与计算方法，我们可以有效解释反应机理、实验现象，预测分子的稳定性和反应活性，对结构复杂的分子，优化计算方法，仍然可能得到足够精确的结果，对实验结果做出合理预测。目前已有许多文献报道了量子化学理论与计算在药物设计中的应用，通过量子化学计算解决新药研发中的部分问题，为新药设计提供指导。特别是在抗癌金属配合物设计和开发过程中，量子化学理论计算可以帮助我们从电子结构层面深入认识配合物的理化性质，并且结合化学热力学和动力学方面的计算分析，可以从分子层次上阐明配合物的抗癌作用机理，为进一步开发靶向性强、毒副作用低的药物提供理论参考。相信随着技术的不断进步，对于抗癌金属配合物的量子化学理论研究将会在药物设计研发中发挥越来越重要的作用。

基金项目

福建医科大学苗圃基金项目(项目编号：2015MP034)；福建省科技创新联合资金项目资助(项目编号：2017Y9201)。

参考文献

[1] Kazuyuki, S., Motoyuki, I. and Yoriko, T. (2013) Reductive Aldol-Type Reaction of *α*,*β*-Unsaturated Esters with Aldehydes or Ketones in the Presence of Rh Catalyst and Et2Zn. *Tetrahedron Letters*, **54**, 5913-5915. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.08.109

[2] Banerjee, R., Phan, A. and Wang, B. (2008) High-Throughput Synthesis of Zeolitic Imidazolate Frameworks and Application to CO_2 Capture. *Science*, **319**, 939-943. https://doi.org/10.1126/science.1152516

[3] Sardesai, N.Y., Zimmermann, K. and Barton, J.K. (1994) DNA Recognition by Peptide Complexes of Rhodium (III): Example of a Glutamate Switch. *Journal of the American Chemical Society*, **116**, 7502-7508. https://doi.org/10.1021/ja00096a005

[4] Lin, R.B., Li, F., Liu, S.Y., Qi, X.L. and Zhang, J.P. (2013) A Noble-Metal-Free Porous Coordination Framework with Exceptional Sensing Efficiency for Oxygen. *Angewandte Chemie International Edition*, **52**, 13429-13433. https://doi.org/10.1002/anie.201307217

[5] Saeed, S., Rashid, N., Jones, P.G., Ali, M. and Hussain, R. (2010) Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Some Thiourea Derivatives Bearing Benzothiazole Moiety as Potential Antimicrobial and Anticancer Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 1323-1331. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.016

[6] Liang, J.-X., *et al*. (2017) Recent Development of Transition Metal Complexes with *in Vivo* Antitumor Activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **177**, 276-286. https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.06.002

[7] Sun, R., *et al*. (2011) Luminescent Cyclometalated Platinum (II) Complexes Containing N-Heterocyclic Carbene Ligands with Potent *in Vitro* and *in Vivo* Anti-Cancer Properties Accumulate in Cytoplasmic Structures of Cancer Cells. *Chemical Science*, **2**, 728-736. https://doi.org/10.1039/c0sc00593b

[8] Frik, M., *et al*. (2014) *In Vitro* and *in Vivo* Evaluation of Water-Soluble Iminophosphorane Ruthenium (II) Compounds. A Potential Chemotherapeutic Agent for Triple Negative Breast Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, **57**, 9995-10012. https://doi.org/10.1021/jm5012337

[9] Yang, C., *et al*. (2016) Discovery of a VHL and HIF1*α* Interaction Inhibitor with *in Vivo* Angiogenic Activity via Structure-Based Virtual Screening. *Chemical Communications*, **52**, 12837-12840. https://doi.org/10.1039/C6CC04938A

[10] Lum, C.T., *et al*. (2014) Gold (III) Complexes Inhibit Growth of Cisplatin-Resistant Ovarian Cancer in Association with Upregulation of Proapoptotic PMS2 Gene. *Chemical Science*, **5**, 1579-1584. https://doi.org/10.1039/c3sc53203h

[11] Gramatica, P. (2007) Principles of QSAR Models Validation: Internal and External. *QSAR & Combinatorial Science*, **26**, 694-701. https://doi.org/10.1002/qsar.200610151

[12] Lau, J. and Ensing, B. (2010) Hydrolysis of Cisplatin—A First-Principles Metadynamics Study. *Physical Chemistry Chemical Physics*, **35**, 10348-10355. https://doi.org/10.1039/b918301a

[13] Lau, J.K.C. and Deubel, D.V. (2006) Hydrolysis of the Anticancer Drug Cisplatin: Pitfalls in the Interpretation of Quantum Chemical Calculations. *Journal of Chemical Theory and Computation*, **2**, 103-106. https://doi.org/10.1021/ct050229a

[14] Tai, T.B. and Nhat, P.V. (2017) A DFT Investigation on Interactions between Asymmetric Derivatives of Cisplatin and

Nucleobase Guanine. *Chemical Physics Letters*, **680**, 44-50. https://doi.org/10.1016/j.cplett.2017.05.028

[15] Graziani, V., Coletti, C., Marrone, A. and Re, N. (2016) Activation and Reactivity of a Bispidine Analogue of Cisplatin: A Theoretical Investigation. *The Journal of Physical Chemistry A*, **120**, 5175-5186. https://doi.org/10.1021/acs.jpca.6b00844

[16] Baik, M.H., Friesner, R.A. and Lippard, S.J. (2003) Theoretical Study of Cisplatin Binding to Purine Bases: Why Does Cisplatin Prefer Guanine over Adenine? *Journal of the American Chemical Society*, **125**, 14082-14092. https://doi.org/10.1021/ja036960d

[17] Alberto, M.E., Lucas, M.F.A., Pavelka, M. and Russo, N. (2009) The Second-Generation Anticancer Drug Nedaplatin: A Theoretical Investigation on the Hydrolysis Mechanism. *The Journal of Physical Chemistry B*, **113**, 14473-14479. https://doi.org/10.1021/jp9056835

[18] Pavelka, M., Lucas, M.F.A. and Russo, N. (2007) On the Hydrolysis Mechanism of the Second-Generation Anticancer Drug Carboplatin. *Chemistry—A European Journal*, **13**, 10108-10116. https://doi.org/10.1002/chem.200700887

[19] Kuduk-Jaworska, J., Jański, J.J. and Roszak, S. (2017) Comparative Study of Hydrolytic and Electron-Driven Processes in Carboplatin Biotransformation. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **170**, 148-159. https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.02.003

[20] Rezazadeh, M., Ghiasi, R. and Jamehbozorgi, S. (2018) Solvent Effects on the Structure and Spectroscopic Properties of the Second-Generation Anticancer Drug Carboplatin: A Theoretical Insight. *Journal of Structural Chemistry*, **59**, 245-251. https://doi.org/10.1134/S0022476618010390

[21] Lucas, M.F.A., Pavelka, M., Alberto, M.E. and Russo, N. (2008) Neutral and Acidic Hydrolysis Reactions of the Third Generation Anticancer Drug Oxaliplatin. *The Journal of Physical Chemistry B*, **113**, 831-838. https://doi.org/10.1021/jp8086539

[22] Cerón-Carrasco, J.P., Cerezo, J. and Requena, A. (2014) Labelling Herceptin with a Novel Oxaliplatin Derivative: A Computational Approach towards the Selective Drug Delivery. *Journal of Molecular Modeling*, **20**, 2401. https://doi.org/10.1007/s00894-014-2401-7

[23] Mutter, S.T. and Platts, J.A. (2011) Density Functional Theory Studies of Interactions of Ruthenium-Arene Complexes with Base Pair Steps. *The Journal of Physical Chemistry A*, **115**, 11293-11302. https://doi.org/10.1021/jp2049487

[24] Chen, J.C., Chen, L.M., Xu, L.C., Zheng, K.C. and Ji, L.N. (2008) Binding to DNA Purine Base and Structure—Activity Relationship of a Series of Structurally Related Ru (II) Antitumor Complexes: A Theoretical Study. *The Journal of Physical Chemistry B*, **112**, 9966-9974. https://doi.org/10.1021/jp711799g

[25] Mir, J.M., Jain, N., Jaget, P.S. and Maurya, R.C. (2017) Density Functionalized [RuII (NO)(Salen)(Cl)] Complex: Computational Photodynamics and *in Vitro* Anticancer Facets. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **19**, 363-374. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.07.006

[26] Chen, J., Chen, L., Liao, S. and Zheng, K. (2007) A Theoretical Study on the Hydrolysis Process of the Antimetastatic Ruthenium (III) Complex NAMI-A. *The Journal of Physical Chemistry B*, **111**, 7862-7869. https://doi.org/10.1021/jp0711794

[27] Alvarado-Soto, L. and Ramirez-Tagle, R. (2015) A Theoretical Study of the Binding of [$Re_6Se_8(OH)_2(H2O)_4$] Rhenium Clusters to DNA Purine Base Guanine. *Materials*, **8**, 3938-3944. https://doi.org/10.3390/ma8073938

[28] Sayin, K. and Üngördü, A. (2018) Investigation of Anticancer Properties of Caffeinated Complexes via Computational Chemistry Methods. *Spectrochimica Acta Part A*: *Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **193**, 147-155. https://doi.org/10.1016/j.saa.2017.12.013

[29] Galindo-Murillo, R., Ruíz-Azuara, L., Moreno-Esparza, R. and Cortés-Guzmán, F. (2012) Molecular Recognition between DNA and a Copper-Based Anticancer Complex. *Physical Chemistry Chemical Physics*, **14**, 15539-15546. https://doi.org/10.1039/c2cp42185b

[30] Deubel, D.V. and Chifotides, H.T. (2007) Guanine Binding to Dirhodium Tetracarboxylate Anticancer Complexes: Quantum Chemical Calculations Unravel an Elusive Mechanism. *Chemical Communications*, **33**, 3438-3440. https://doi.org/10.1039/b709209a

[31] Rafi, U.M., Mahendiran, D., Haleel, A.K. and Nankar, R.P. (2016) New Pyridazine-Based Binuclear Nickel (II), Copper (II) and Zinc (II) Complexes as Prospective Anticancer Agents. *New Journal of Chemistry*, **40**, 2451-2465. https://doi.org/10.1039/C5NJ02739J

[32] Šponer, J.E., Leszczynski, J. and Šponer, J. (2006) Mechanism of Action of Anticancer Titanocene Derivatives: An Insight from Quantum Chemical Calculations. *The Journal of Physical Chemistry B*, **110**, 19632-19636. https://doi.org/10.1021/jp063477r