

Phức chất Zn(II) với N(4)-allylthiosemicabazon 2-axetylpyridin và N(4)-metylthiosemicabazon 2-axetylpyridin: Tổng hợp, nghiên cứu cấu tạo và hoạt tính sinh học

Nguyễn Thị Bích Hương^{1,*}, Trịnh Ngọc Châu²

¹Bộ môn Hóa, Khoa Khoa học cơ bản, HVHC

²Khoa Hóa học, Trường ĐHKHTN, ĐHQGHN

Nhận ngày 05 tháng 7 năm 2016

Chỉnh sửa ngày 17 tháng 8 năm 2016; Chấp nhận đăng ngày 01 tháng 9 năm 2016

Tóm tắt: Phản ứng của dung dịch muối Zn(II) khi có mặt amoniac với các dung dịch N(4)-allylthiosemicabazon 2-axetylpyridin (HL¹) và N(4)-metylthiosemicabazon 2-axetylpyridin (HL²) trong etanol nóng cho hai phức chất tương ứng có công thức là Zn(L¹)₂, Zn(L²)₂. Cấu tạo của các thiosemicabazon và phức chất của chúng đã được nghiên cứu bằng các phương pháp phổ IR, ¹H, ¹³C-NMR và MS, riêng phức chất Zn(L²)₂ còn được xác định cấu trúc bằng phương pháp nhiễu xạ X-ray đơn tinh thể. Các kết quả thu được đã chỉ ra rằng ở trạng thái tự do, các thiosemicabazon tồn tại ở dạng thion nhưng khi tạo phức, chúng đều tồn tại ở dạng thiol và là các phối tử ba càng, liên kết với ion Zn(II) qua các nguyên tử S, N⁽¹⁾ và N-pyridin. Kết quả thử hoạt tính sinh học của phối tử HL¹ và phức chất Zn(L¹)₂ trên 04 dòng khuẩn bao gồm cả Gram(+), Gram(-) và 04 dòng nấm bao gồm cả nấm mốc, nấm men cho thấy HL¹ có hoạt tính với một số dòng khuẩn thử nghiệm.

Từ khóa: Phối tử, 2-axetylpyridin N(4)-allylthiosemicabazon, 2-axetylpyridin N(4)-metylthiosemicabazon, phức chất kim loại và hoạt tính sinh học.

1. Tổng quan

Các nghiên cứu gần đây cho thấy 2-axetylpyridin thiosemicabazon và các phức chất của chúng với kim loại chuyển tiếp thể hiện hoạt tính sinh học mạnh mẽ như hoạt tính chống sốt rét, kháng nấm, kháng khuẩn [1, 3, 4]..., đặc biệt là hoạt tính ức chế tế bào ung thư [2]... được ứng dụng trong ngành y, dược. Tiếp nối các công trình nghiên cứu đó, trong bài báo này chúng tôi trình bày nghiên cứu về cấu tạo, hoạt tính sinh học của HL¹, HL² và các phức chất của chúng với Zn(II).

2. Thực nghiệm

2.1. Hóa chất và thiết bị

Các hóa chất chính được sử dụng trong công trình nghiên cứu này đều là tinh khiết gồm: N(4)-allylthiosemicabazon, N(4)-metylthiosemicabazon, 2-axetylpyridin, etanol, ZnCl₂.6H₂O.

Phổ IR của chất được ghi trên máy quang phổ FTIR Affinity - 1S. Phổ ¹H, ¹³C-NMR của các phức chất được ghi trên máy Bruker-500 MHz. Phổ nhiễu xạ tia X đơn tinh thể được ghi trên máy Bruker D8 Quest tại Khoa Hóa học, Trường ĐHKHTN, ĐHQGHN.

* Tác giả liên hệ. ĐT.: 84-983106317

Email: nhanhlanrung0802@yahoo.com

Phổ MS được ghi trên máy LC-MSD-Trap-SL tại Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Hoạt tính sinh học của các hợp chất được thử tại Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.2. Tổng hợp phối tử HL^1 , HL^2 và các phức chất $Zn(L^1)_2$, $Zn(L^2)_2$

Các phối tử được tổng hợp từ N(4)-allylthiosemicacbazit hay N(4)-methylthiosemicacbazit và 2-axetylpyridin theo tỷ lệ mol 1:1 trong dung môi etanol - nước với tỷ lệ 1:1 về thể tích, môi trường pH từ 1 - 2. Các phức chất được tổng hợp theo tỷ lệ mol là 2:1 trong dung môi etanol - nước từ HL^1 hay HL^2 và $ZnCl_2$ đã điều chỉnh môi trường bằng NH_3 cho tới khi tạo hoàn toàn thành phức kẽm amoniacat. Các phản ứng được tiến hành trên máy khuấy từ ở nhiệt độ phòng. Kết tủa được lọc trên phễu lọc đáy thủy tinh xốp, rửa bằng nước, hỗn hợp etanol - nước theo tỷ lệ về thể tích là 1:1, cuối cùng bằng etanol. Sản phẩm được làm khô trong bình hút ẩm đến khối lượng không đổi, thu được các thiosemicacbazon và các phức chất tương ứng lần lượt là HL^1 (màu trắng ngà, hiệu suất đạt 67%), HL^2 (màu trắng, hiệu suất đạt 81%), $Zn(L^1)_2$ (màu trắng, hiệu suất đạt 54%) và $Zn(L^2)_2$ (màu trắng, hiệu suất đạt 79%). Phức chất $Zn(L^2)_2$ được kết tinh lại trong hỗn hợp dung môi etanol và $CHCl_3$ với tỷ lệ thể tích là 1:1 để thu được các đơn tinh thể

dùng trong việc xác định cấu trúc bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Kết quả nghiên cứu phổ khối lượng của các phức chất

Trên phổ khối lượng của 2 phức chất đều xuất hiện pic có cường độ lớn với m/z là 530 và 479 ứng đúng bằng khối lượng mol phân tử của các phức chất cộng thêm 1 đơn vị. Đây là bằng chứng cho thấy các phức chất đều tồn tại ở trạng thái đơn nhân trong điều kiện ghi phổ và có công thức phân tử lần lượt là $C_{22}H_{26}N_8S_2Zn$ và $C_{18}H_{22}N_8S_2Zn$.

3.2. Kết quả phân tích phổ hấp thụ hồng ngoại của các phức chất

Một số dải dao động đặc trưng trên phổ IR của các phối tử và phức chất được đưa ở bảng 1.

Trên phổ hấp thụ hồng ngoại của các phối tử và phức chất đều thấy sự thay đổi của dải dao động hóa trị đặc trưng cho nhóm NH ở vùng số sóng trên 3200 cm^{-1} là bằng chứng cho sự thiol hóa. Sự thay đổi về số sóng của dải đặc trưng cho dao động hóa trị cho các nhóm CS, CN^1 , CNN, NN và dao động biến dạng của vòng pyridin (Bảng 1) cho thấy Zn(II) liên kết với phối tử qua S, N^1 , N_{pyridin} .

Bảng 1. Một số dải hấp thụ đặc trưng trong phổ IR của các phối tử và phức chất

Hợp chất	Dải hấp thụ (cm^{-1}) $\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{CN}^{(1)})$	$\nu(\text{NN})$	$\nu(\text{CNN})$	$\nu(\text{C=S})$	δ (py)
HL^1	3362, 3289, 3225	1579	1045	1464	831	604
$Zn(L^1)_2$	3210, 3007	1516	1040	1443	818	610
HL^2	3291, 3290, 3044	1579	1072	1499	833	621
$Zn(L^2)_2$	3346	1506	1058	1464	820	630

3.3. Kết quả phân tích phổ cộng hưởng từ hạt nhân 1H , ^{13}C

Phổ 1H , ^{13}C - NMR của HL^2 được đưa ra trên hình 1.

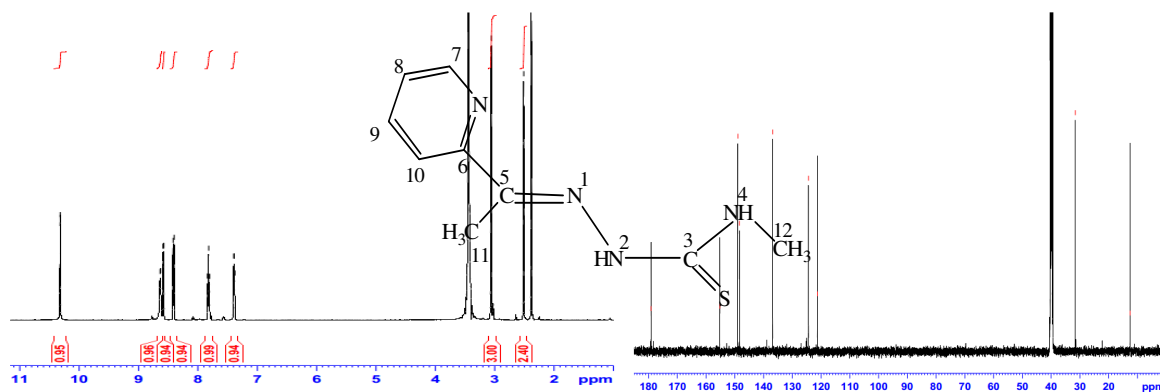
Trên phổ ^{13}C -NMR của hai phối tử thấy xuất hiện tín hiệu cộng hưởng của C nhóm $C=N^{(1)}$ ở 148,76; 148,37ppm cho thấy phản ứng ngưng tụ đã tạo thành. Các tín hiệu cộng hưởng

ở 10,36 và 10,33 ppm lần lượt xuất hiện trên phổ ^1H - NMR của HL^1 , HL^2 cho thấy phối tử tự do tồn tại ở dạng thion. Khi chuyển vào phức chất, tín hiệu cộng hưởng này không thấy xuất hiện do đã bị thiol hóa. Các tín hiệu cộng hưởng của các proton và cacbon khác xuất hiện đầy đủ trên phổ ^1H , ^{13}C -NMR của các phối tử. Tín hiệu proton thay đổi không đáng kể khi chuyển từ phối tử tự do vào phức chất và được liệt kê đầy đủ như sau: HL^1 : $\text{HN}^{(2)}$ 10,36(s,1), $\text{HN}^{(4)}$ 8,59(d,1,4,0Hz), $\text{H}_{\text{pyridin}}$: 8,40(d,1,8,5Hz), 8,82(t,1,5,5;5,5Hz); 8,58(m,1); 7,39(m,1), 7,83(m,1); CH_3 2,51(s,3), H_{allyl} :4,27(m,2), 5,94(m,1), 5,12(m,2); CS,178,69, CN 148,7, $\text{C}_{\text{pyridin}}$: 155,12; 121,30; 148,96; 124,45; 136,86, CH_3 12,66; C_{allyl} : 46,44; 135,35; 116,05.

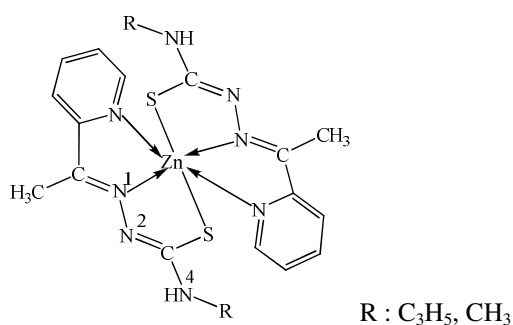
HL^2 : $\text{HN}^{(2)}$ 10,32(s,1), $\text{HN}^{(4)}$ 8,64(d,1,3,5Hz), $\text{H}_{\text{pyridin}}$:8,41(d,1,8,0Hz), 8,58(m,1), 7,39(m,1), 7,82(m,1), CH_3 2,51(s,3); 3,06(d,3,4,5Hz); CS 179,14; CN 148,37; $\text{C}_{\text{pyridin}}$: 155,17; 121,25; 148,94; 124,39; 136,83; CH_3 12,56; 31,63.

$\text{Zn}(\text{L}^1)_2$: $\text{HN}^{(4)}$ 7,77(m,2); $\text{H}_{\text{pyridin}}$: 7,77(m,2), 7,88(t,1,8,0;7,5Hz), 7,29(t,2,8,5;5,5Hz), H_{allyl} :4,05(m,2), 5,94 (br,1), 5,16(m,1), 5,06(m,1).

$\text{Zn}(\text{L}^2)_2$: $\text{HN}^{(4)}$ 7,10(br, 1); $\text{H}_{\text{pyridin}}$ 7,77(s,2); 7,88(t, 1,7,0;7,5Hz); 7,77 (s, 2); 7,28(s,1), CH_3 , 2,51 (s,3); 2,90(d,3,3,0Hz).



Hình 1. Phổ ^1H , ^{13}C - NMR của HL^2 .



Từ sự phân tích trên có thể đưa ra công thức cấu tạo phức chất hình trên.

3.3. Kết quả phân tích cấu trúc phức chất $\text{Zn}(\text{L}^2)_2$ bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể

Cấu trúc phức chất tổng hợp được sẽ được làm sáng tỏ hơn qua phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể. Cấu trúc $\text{Zn}(\text{L}^2)_2$ và cách đánh dấu như hình 2. Qua các dữ kiện thu được từ phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể (Bảng 2) có thể thấy phức $\text{Zn}(\text{L}^2)_2$ là phức đơn nhân, tồn tại với kiểu mạng không gian đơn giản. Phối tử đều tồn tại dưới dạng thiol trong phức chất và đóng vai trò là phối tử 3 càng với bộ nguyên tử cho là S, $\text{N}^{(1)}$ và $\text{N}_{\text{pyridin}}$.

Bảng 2. Dữ kiện về cấu trúc tinh thể phức chất $Zn(L^2)_2$

Công thức phân tử	$C_{18}H_{22}N_8S_2Zn$
Hệ tinh thể	Tam tà
Nhóm đối xứng không gian	P_1
Số phân tử trong 1 ô mạng cơ sở	8
Thông số mạng	$a=16,0463\text{Å}$ $b=16,0881\text{Å}$ $c=16,3642\text{Å}$ $\alpha = 78,967^{\circ}$ $\beta = 85,301^{\circ}$ $\gamma = 89,537^{\circ}$
Độ sai lệch	$R_1 = 0,0492$ $wR_2 = 0,1145$

Sự thiol hóa đã xảy ra khi chuyển từ phối tử tự do vào phức chất. Liên kết C–C trong vòng chelat ngắn hơn liên kết C–C (1,54Å) thông thường và dài hơn liên kết C=C (1,33Å). Tương

tự liên kết C–N; N–N, C–S đều nằm giữa liên kết đơn C–N (1,46Å), N–N (1,45 Å), C–S (1,82Å) và liên kết đôi C=N (1,21 Å), N=N (1,23 Å), C=S (1,61Å) [5]. Kết quả thu được từ việc phân tích nhiễu xạ X - ray cũng cho thấy các góc xuất phát từ ion kim loại trung tâm là Zn như: góc S(12)–Zn(1)–S(11) ($102,39^{\circ}$); N(12)–Zn(1)–S(12) ($112,46^{\circ}$)... đều khác 180° và các độ dài liên kết qua Zn như: N(11)–Zn(1) (2,169Å); S(11)–Zn(1) (2,4580Å); Zn(1)–N(12) (2,162Å); Zn(1)–N(15) (2,260Å); Zn(1)–N(16) (2,125Å); Zn(1)–S(12) (2,4808Å) đều không bằng nhau (Bảng 3, 4). Các dữ kiện này giúp khẳng định phức chất $Zn(L^2)_2$ tồn tại dưới dạng bát diện lệch.

Bảng 3. Độ dài liên kết trong $Zn(L^2)_2$

Liên kết	Độ dài liên kết (Å)	Liên kết	Độ dài liên kết (Å)
Zn(1) - S(11)	2,4580(11)	Zn(3) - N(31)	2,252(4)
Zn(1) - S(12)	2,4808(11)	Zn(3) - N(32)	2,155(4)
Zn(1) - N(16)	2,125(4)	Zn(3) - N(36)	2,176(3)
Zn(1) - N(15)	2,260(3)	Zn(3) - N(35)	2,205(4)
Zn(1) - N(12)	2,162(4)	Zn(4) - S(42)	2,4373(11)
Zn(1) - N(11)	2,169(3)	Zn(4) - S(41)	2,4761(12)
S(11) - C(8)	1,733(4)	Zn(4) - N(41)	2,241(4)
N(13) - C(8)	1,330(5)	Zn(4) - N(46)	2,179(3)
N(12) - N(13)	1,373(5)	Zn(4) - N(45)	2,195(4)
N(12) - C(6)	1,291(5)	Zn(4) - N(42)	2,156(4)
N(11) - C(5)	1,349(5)	S(21) - C(26)	1,726(4)
N(14) - C(8)	1,355(5)	N(22) - C(24)	1,295(5)
N(14) - C(9)	1,446(6)	N(22) - N(23)	1,371(5)
Zn(2) - S(21)	2,4756(12)	C(24) - C(25)	1,491(6)
Zn(2) - S(22)	2,4701(12)	S(31) - C(44)	1,737(4)
Zn(2) - N(22)	2,146(3)	N(32) - C(42)	1,2976(6)
Zn(2) - N(25)	2,257(4)	N(32) - N(33)	1,367(5)
Zn(2) - N(26)	2,124(4)	S(41) - C(62)	1,733(4)
Zn(2) - N(21)	2,175(4)	N(41) - C(59)	1,358(5)
Zn(3) - S(31)	2,4769(12)	N(47) - N(46)	1,376(5)
Zn(3) - S(32)	2,4494(11)	N(45) - C(64)	1,339(5)

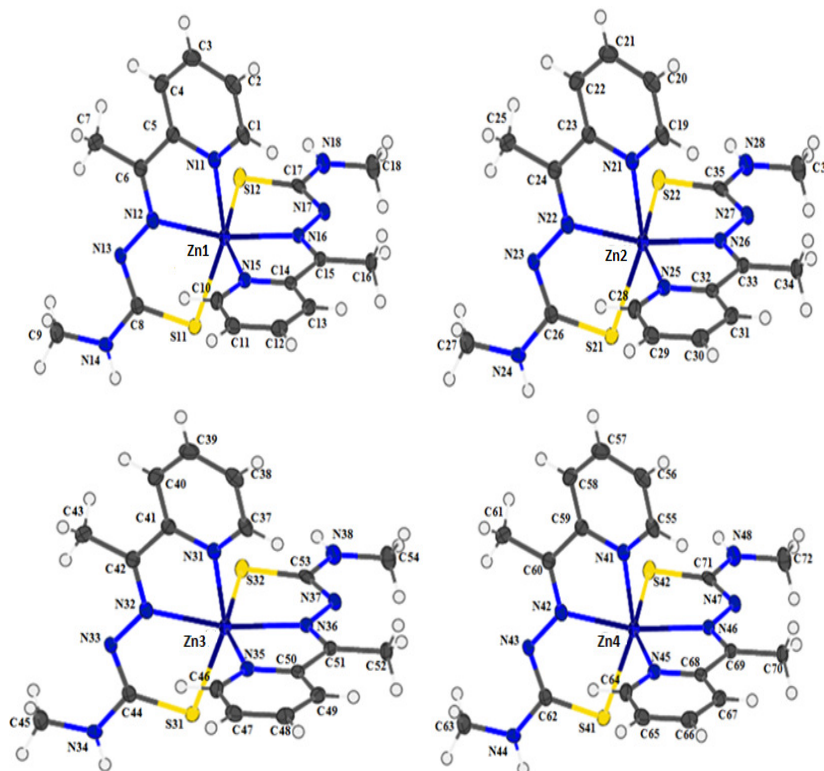
Kết quả thu được khi phân tích cấu trúc của phức chất bằng phương pháp X-ray đã khẳng định các kết luận đã đưa ra từ kết quả nghiên cứu phức chất bằng các phương pháp vật lý

khác nhau. Phức chất được hình thành nhờ liên kết phối trí của Zn(II) với các nguyên tử cho S, N⁽¹⁾ và N_{pyridin} của các phối tử tương ứng.

Bảng 4. Góc liên kết trong $Zn(L^2)_2$

Liên kết	Góc liên kết (°)
S(12)-Zn(1)-S(11)	102,39(4)
N(16)-Zn(1)-S(11)	95,48(10)
N(16)-Zn(1)-S(12)	79,30(10)
N(15)-Zn(1)-S(11)	91,48(9)
N(15)-Zn(1)-S(12)	150,59(9)
N(15)-Zn(1)-N(16)	73,60(13)
N(12)-Zn(1)-S(11)	78,92(9)
N(12)-Zn(1)-S(12)	112,46(10)
N(12)-Zn(1)-N(16)	167,73(13)
N(12)-Zn(1)-N(15)	95,48(13)
N(11)-Zn(1)-S(11)	153,15(10)
N(11)-Zn(1)-S(12)	92,13(9)

N(11)-Zn(1)-N(16)	109,46(13)
N(11)-Zn(1)-N(16)	109,46(13)
N(11)-Zn(1)-N(15)	86,37(13)
N(11)-Zn(1)-N(12)	74,66(13)
N(11)-Zn(1)-N(15)	86,37(13)
N(25)-Zn(2)-S(22)	150,02(9)
N(26)-Zn(2)-N(22)	168,36(13)
N(21)-Zn(2)-S(21)	153,42(10)
N(32)-Zn(3)-N(36)	165,37(13)
N(35)-Zn(3)-S(32)	152,38(10)
N(31)-Zn(3)-S(31)	150,71(10)
N(41)-Zn(4)-S(41)	150,64(9)
N(45)-Zn(4)-S(42)	152,38(10)
N(42)-Zn(4)-N(46)	167,57(13)



Hình 2. Cấu trúc của phức chất $Zn(L^2)_2$

3.5. Kết quả nghiên cứu hoạt tính kháng vi sinh vật của phối tử HL^1 và phức chất $Zn(L^1)_2$

Kết quả thử hoạt tính kháng sinh vi sinh vật kiểm định đối với 02 mẫu, gồm: HL^1 và $Zn(L^1)_2$ trên 02 dòng vi khuẩn Gram (+): B.subtilis,

S.aureus, 02 dòng vi khuẩn Gram (-): E.coli, P.aeruginosa và 02 dòng nấm mốc: A. niger, F. oxysporum, 02 dòng nấm men: S. cerevisiae, C.albicans. Kết quả cho thấy mẫu $Zn(L^1)_2$ không biểu hiện hoạt tính kháng VSVKĐ tại nồng độ thử nghiệm (50 $\mu\text{g/ml}$) nhưng mẫu HL^1

kháng được 01 vi khuẩn Gram (-): E.coli và 01 vi khuẩn Gram (+): S.aureus với giá trị MIC là 50 µg/ml. Hy vọng kết quả này cũng có thể đóng góp một ít dữ liệu cho việc nghiên cứu hoạt tính sinh học của các hợp chất trên cơ sở thiosemicacbazon.

4. Kết luận

Như vậy, trong bài báo này chúng tôi đã tổng hợp 02 phối tử N(4)-allylthiosemicacbazon 2 - acetylpyridin (HL¹), N(4)-methylthiosemicacbazon 2 - acetylpyridin (HL²) và 02 phức chất của chúng với Zn(II) có công thức là Zn(L¹)₂, Zn(L²)₂. Kết quả nghiên cứu bằng các phương pháp vật lý khác nhau cho thấy các phối tử tự do tồn tại ở dạng thion và bị thiol hóa khi tạo phức; các phức chất đều có cấu tạo bát diện, liên kết giữa Zn(II) với các phối tử được thực hiện qua các nguyên tử N⁽¹⁾, S và N trong vòng pyridin.

Tài liệu tham khảo

- [1] Charles Shipman, Jr, Sandra H. Smith, John C. Drach (1981) "Antiviral Activity of 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones Against Herpes Simplex Virus", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Apr, pp. 682-685.
- [2] Duraipandi Palanimuthu, Ashoka G. Samunelson (2013) "Dinuclear Zinc bis(thiosemicarbazon) complexes, in vitro anticancer activity, cellular uptake and AND interaction study", *Inorganica Chimica Acta*, 408, pp. 152-161
- [3] Offiong O.E., S. Martelli (1995) "Synthesis and biological activity of novel metal complexes of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones", *Farmaco*, 50, pp. 625 - 632.
- [4] Usama El-Ayaan, Magdy M. Youssel, Shar Al-Shihry (2009) "Mn(II), Co(II), Zn(II), Fe(III) and U (VI) complexes of 2-acetylpyridine 4 N-(2-pyridyl) thiosemicarbazon (HAPT); structural, spectroscopic and biological studie", *Journal of Molecular Structure*, 936, pp. 213-219.
- [5] [Vittal J.J., (2011) "X ray Crystallography - A practical Approach", National University of Singapore, Singapore.

Zn(II) Complexes of 2 - Acetylpyridine (N(4)- Allylthiosemicarbazon and 2 - Acetylpyridine N(4)-Methylthiosemicarbazon: Synthesis, Structures and Invitro Antimicrobial Studies

Nguyen Thi Bich Huong¹, Trinh Ngoc Chau²

¹Department of Chemistry, Faculty of Science, Military Academy of Logistics

²Faculty of Chemistry, VNU University of Science

Abstract: The reactions of solution Zn(II) in the presence of ammonia with solutions of 2-acetylpyridine N(4)-allylthiosemicarbazon (HL1) and 2-acetylpyridine N(4)-methylthiosemicarbazon (HL2) in hot ethanol form two complexes Zn(L1)₂, Zn(L2)₂. The structures of these thiosemicarbazones and their complexes were investigated by the means of IR, ¹H, ¹³C - NMR and MS methods, the complex Zn(L2)₂ was also studied by single crystal X-ray diffraction. The results showed that the free thiosemicarbazones are in the form of thion but in the complexes, the ligands exist in the form of thiol and they are tridentate ligands, bonding with Zn(II) through N(1), S and N-pyridine atoms. Test results of antimicrobiological activity of HL1 ligand and Zn(L1)₂ complex on 04 bacteria of both Gram (+), Gram (-) and 04 fungal strains of both mildew, yeasts show that HL1 have germicidal ability to some tested bacteria.

Keywords: Ligand, 2 - acetylpyridine N(4) - allylthiosemicarbazon, 2 - acetylpyridine N(4) - methyl thiosemicarbazon, metal complex and antimicrobiological.