

TỔNG HỢP VÀ NGHIÊN CỨU CẤU TẠO SALICYLANĐEHIT N⁴-AZEPANYLTHIOSEMICACBAZON VÀ PHỨC CHẤT CỦA NÓ VỚI Cu(II)

Đến tòa soạn 09-03-2021

Phạm Thị Ngọc Oanh, Hoàng Thị Hương Huế, Nguyễn Hùng Huy, Phạm Chiển Thắng
Bộ môn Hóa Vô cơ, Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên – ĐHQG Hà Nội.

SUMMARY

SYNTHESIS AND STRUCTURAL CHARACTERIZATION OF SALICYLALDEHYDE N⁴-AZEPANYLTHIOSEMICARBAZONE AND ITS Cu(II) COMPLEX

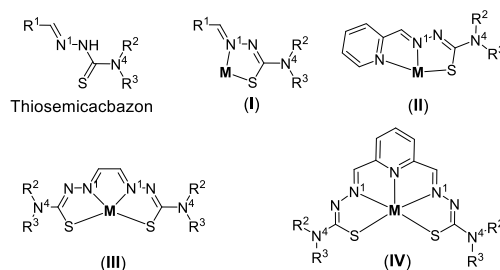
The ligand salicylaldehyde N⁴-azepanylthiosemicarbazone (H₂L) was synthesized by the condensation reaction between salicylaldehyde and N⁴-azepanylthiosemicarbazide in ethanol. The composition and structural features of H₂L were characterized by means of IR, ¹H NMR spectroscopy and HR-MS spectrometry. Reaction of H₂L and CuCl₂ in mixture of dichloromethane and methanol resulted in the corresponding metal complex existing as dimeric species with the composition of [Cu(L)]₂. IR data as well as single crystal X-ray diffraction studies revealed that in each of [Cu(L)] unit, the Cu²⁺ ion adopts slightly distorted square-planar geometry with the coordination sphere composed of the donor set (N, S, O) of the doubly deprotonated ligand {L²⁻} and the O atom of the remaining [Cu(L)] unit.

Keywords: N⁴-disubstituted thiosemicarbazone, Cu(II) complex, crystal structure.

1. MỞ ĐẦU

Thiosemicacbazon là họ phối tử đa chức đa càng linh động tạo nhiều phức chất bền với hầu hết kim loại chuyển tiếp. Các thiosemicacbazon đơn giản thường phối trí với ion kim loại qua bộ nguyên tử cho (N¹, S) (I) [1]. Khi đưa thêm các nguyên tử có khả năng tạo thêm liên kết phối trí vào các nhóm thế R¹, R² và R³ của khung thiosemicacbazon, hệ phối tử mới sẽ có dung lượng phối trí tăng lên và có thể đóng vai trò phối tử ba càng (II) [2-3], bốn càng (III) [4-5], thậm chí năm càng (IV) [6].

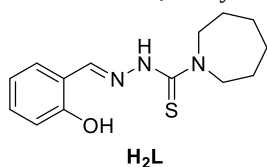
Ngoài sự đa dạng về thành phần và cấu trúc, thiosemicacbazon và phức chất kim loại tương ứng từ lâu đã thu hút được sự quan tâm của nhiều nhóm nghiên cứu bởi những hoạt tính sinh học quý như tính kháng khuẩn, kháng virút, và hoạt tính kháng ung thư [6-11].



Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, hoạt tính sinh học của các hợp chất này thay đổi tùy thuộc vào nhóm thế trên nguyên tử cacbon azometin, nhóm thế trên nguyên tử N⁴ và sự phối trí với ion kim loại chuyển tiếp [6,10,12]. Tuy nhiên, trong những nghiên cứu đã được công bố, số lượng nghiên cứu tập trung vào dẫn xuất thiosemicacbazon hai lần thế trên nguyên tử N⁴ còn ít phổ biến.

Trong bài báo này, các tác giả công bố việc tổng hợp và nghiên cứu cấu tạo của phối tử thiosemicacbazon hai lần thế trên nguyên tử N⁴, salixylanđehit N⁴-azepanylthiosemicacbazon

(H₂L), và nghiên cứu khả năng tạo phức của phối tử này với ion kim loại chuyển tiếp Cu²⁺.



2. THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất và quy trình tổng hợp

Các hóa chất được sử dụng đều đạt tiêu chuẩn tinh khiết phân tích. Dung môi được cất lại trước khi sử dụng.

Tổng hợp phối tử (H₂L): Thêm N⁴-azepanylthiosemicacbazit (5,19 g; 0,03 mol) vào 20 mL EtOH có chứa salixylanđehit (3,2 mL; 0,03 mol). Khuấy tới khi các chất tan hoàn toàn và đun hồi lưu trong 3 giờ. Sản phẩm tách ở dạng chất rắn sau khi làm lạnh hỗn hợp phản ứng với nước đá. Tiến hành lọc, rửa với EtOH lạnh và Et₂O thu được chất rắn không màu. Hiệu suất: ~60%.

Tổng hợp phức chất: Thêm phối tử H₂L (13,85 mg; 0,05 mmol) vào 3 mL hỗn hợp MeOH và CH₂Cl₂ (v:v, 1:1) chứa CuCl₂·2H₂O (8,55 mg; 0,05 mmol) thu được dung dịch màu nâu đậm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng 30 phút trước khi thêm Et₃N. Để bay hơi dung môi chậm ở nhiệt độ phòng, từ hỗn hợp phản ứng thu được chất rắn dạng tinh thể, màu nâu đậm có kích thước và chất lượng phù hợp để đo nhiễu xạ tia X. Sản phẩm được lọc, rửa bằng MeOH lạnh và làm khô dưới áp suất thấp. Hiệu suất: ~70%.

2.2. Các phương pháp nghiên cứu

Phổ hồng ngoại được ghi trên máy IRAffinity-1S trong vùng 400-4000 cm⁻¹ tại Bộ môn Hoá Vô cơ, Khoa hoá học, Trường ĐHKHTN, ĐHQG Hà Nội. Mẫu được ép viên với KBr. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H được ghi trên máy Ascend™-500MHz ở 300K, dung môi CDCl₃ tại Khoa Hóa học, Trường ĐHKHTN, ĐHQG Hà Nội.

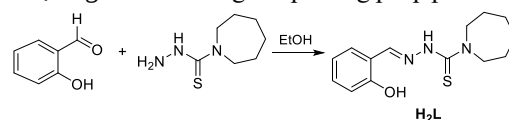
Phổ khối lượng phân giải cao (HR-MS) được đo trên máy SCIEX X500 QTOF tại Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Dữ liệu nhiễu xạ tia X đơn tinh thể (SC-XRD) được đo trên máy Bruker D8 Quest tại Khoa Hóa học, Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG Hà Nội ở 270 K, đối âm cực Mo với bước sóng Kα (λ = 0,71073 Å). Ảnh nhiễu xạ được ghi trên detector CMOS dạng hình vuông kích thước 20cm × 20cm. Khoảng cách từ tinh thể đến detector là 4 cm. Quá trình xử lý số liệu và hiệu chỉnh sự hấp thụ tia X bởi đơn tinh thể được thực hiện trên các phần mềm chuẩn của máy đo [13-15]. Cấu trúc được tính toán bằng phần mềm SHELXT và tối ưu hóa bằng phần mềm SHELXL [16-17]. Vị trí các nguyên tử hydro được xác định theo các thông số lí tưởng (góc, độ dài liên kết) bằng phần mềm SHELXL. Cấu trúc tinh thể được biểu diễn bằng phần mềm Olex2-1.2 [18].

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

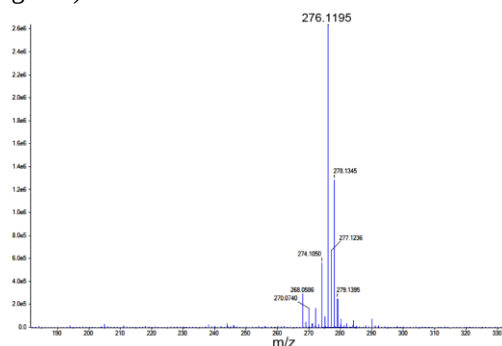
3.1. Nghiên cứu phối tử salixylanđehit N⁴-azepanylthiosemicacbazon, H₂L

Phối tử salixylanđehit N⁴-azepanylthiosemicacbazon (H₂L) được tổng hợp qua phản ứng ngưng tụ giữa salixylanđehit và dẫn xuất N,N thể của thiosemicacbazit trong EtOH (Sơ đồ 1). Thành phần và cấu tạo của H₂L được nghiên cứu bằng các phương pháp phổ.



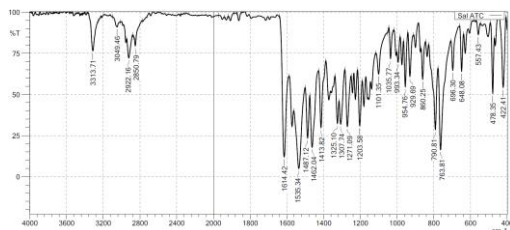
Sơ đồ 1. Phản ứng tổng hợp phối tử H₂L

Tín hiệu mạnh nhất trên phổ khối lượng ESI⁻ ứng với mảnh ion [H₂L - H]⁻ (m/z = 276,1195) cho phép khẳng định thành phần phân tử của phối tử ứng với công thức C₁₄H₁₉ON₃S (277,39 g/mol).



Hình 1. Phổ HR MS của H₂L

Trên phổ IR của H₂L (Hình 2) xuất hiện các dải hấp thụ trung bình chân rộng ở 3313 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm NH và nhóm OH.

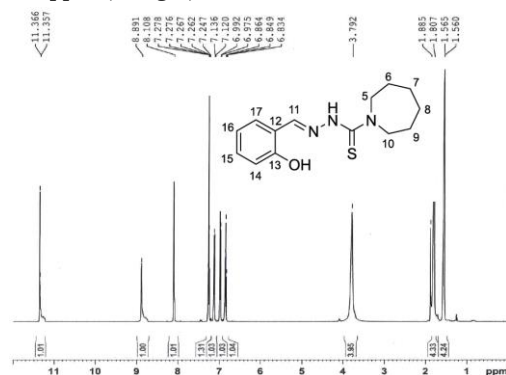


Hình 2. Phổ IR của H₂L

Sự có mặt của dải hấp thụ mạnh tại 1614 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động của liên kết C=N¹. Sự vắng mặt các dải trong vùng 2500-2700 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm -SH và sự xuất hiện dải hấp thụ tại 860 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết C=S chứng tỏ phối tử tồn tại ở dạng thion ở trạng thái rắn.

Cấu tạo của phối tử cũng được nghiên cứu bằng phương pháp cộng hưởng từ proton trong

dung môi CDCl₃. Trên phổ ¹H NMR của H₂L (Hình 3), tín hiệu cộng hưởng ở 11,37 ppm được quy gán cho proton nhóm OH, còn tín hiệu ở 8,89 ppm là proton của nhóm ²NH. Tín hiệu trong vùng 6,8 – 7,3 ppm được quy gán cho proton của vòng thơm. Proton của các nhóm metylen trong vòng azepan cho tín hiệu cộng hưởng tại 3,79 ppm và trong vùng 1,5 – 1,8 ppm (Bảng 1).



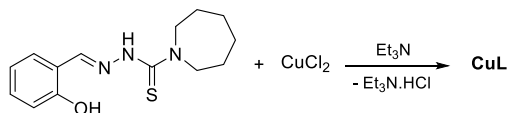
Hình 3. Phổ ¹H NMR của H₂L

Bảng 1. Tín hiệu trên phổ ¹H NMR của H₂L

Vị trí (ppm)	Đặc điểm	Tích phân	Hằng số tương tác (Hz)	Quy gán
11,37	s	1,0	-	OH
8,89	s	1,0	-	² NH
8,10	s	1,0	-	¹¹ CH
7,28 – 7,25	m	1,0	-	¹⁵ CH
7,13	d	1,0	7,5	¹⁷ CH
6,98	d	1,0	7,5	¹⁴ CH
6,86 – 6,83	m	1,0	-	¹⁶ CH
3,79	m	4,0	-	⁵ CH và ¹⁰ CH
1,80	m	4,0	-	⁶ CH và ⁹ CH
1,56	m	4,0	2,5	⁷ CH và ⁸ CH

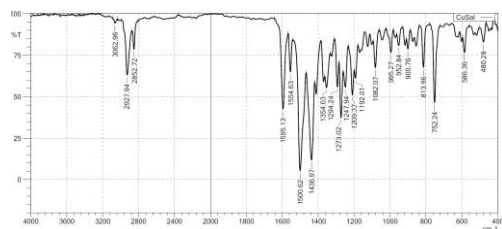
3.2. Nghiên cứu phức chất CuL

Phức chất Cu(II) được tổng hợp bằng phản ứng trực tiếp của phối tử H₂L với CuCl₂ trong MeOH với sự có mặt của Et₃N (Sơ đồ 2). Bazo này tạo thuận lợi cho sự tách proton của phối tử và do đó tăng tốc độ và hiệu suất của phản ứng tạo phức.



Sơ đồ 2. Phản ứng tổng hợp phức chất CuL

Khi so sánh phổ IR của CuL (Hình 4) và phối tử tự do H₂L nhận thấy sự biến mất của dải hấp thụ trên 3100 cm⁻¹ chứng tỏ sự tách proton của nhóm NH và OH. Bên cạnh đó, sự chuyển dịch các dải hấp thụ đặc trưng cho liên kết C=N¹ và nhóm CNN về phía số sóng thấp hơn được giải thích là do phối tử đã liên kết ion kim loại qua nguyên tử N¹ của liên kết C=N¹, dẫn đến mật độ electron trên liên kết này bị giảm.



Hình 4. Phổ IR của phức chất CuL

Bảng 2. Một số dải hấp thụ đặc trưng trên phổ IR của CuL và H₂L

Hợp chất	Dải hấp thụ (cm ⁻¹)			
	$\nu(\text{OH}) + \nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{CNN})$	$\nu(\text{CS})$
H ₂ L	3313 (tb, r)	1614 (m)	1462 (m)	860 (tb)
CuL	-	1595 (m)	1436 (tb)	814 (tb)

Ngoài ra, sự suy giảm mạnh về cường độ của dải hấp thụ ứng với liên kết C=S xác định sự thiol hóa của hợp phần thiosemicabazon và sự hình thành liên kết phối trí giữa nguyên tử S và ion Cu²⁺. Như vậy, phổ IR cho phép dự đoán: trong phức chất, ion kim loại liên kết với phối tử {L²⁻} thông qua các nguyên tử N, S, O.

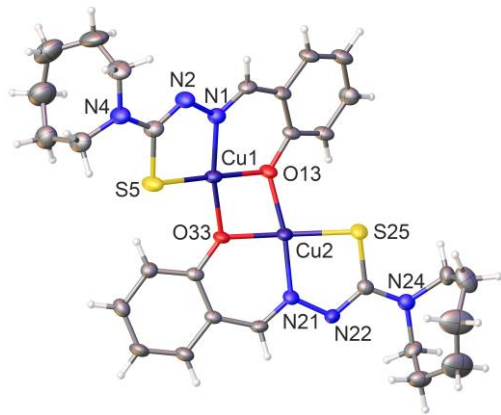
Cấu trúc của phức chất CuL đã được xác định dựa trên phương pháp nhiễu xạ tia X trên đơn tinh thể. Đơn tinh thể có chất lượng phù hợp thu được từ sự bay hơi chậm dung môi khô hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng. Thông tin tinh thể học của cấu trúc phức chất được đưa ra trong Bảng 3. Cấu trúc của phức chất CuL được trình bày ở Hình 5. Một số độ dài liên kết và góc liên kết được liệt kê trong Bảng 4.

Bảng 3. Dữ kiện tinh thể học của phức chất CuL

Công thức	C ₂₈ H ₃₄ O ₂ N ₆ S ₂ Cu ₂
M _w	677,81
Hệ tinh thể	Đơn tà
a (Å)	12.4729(16)
b (Å)	24.876(4)
c (Å)	9.5884(17)
α (°)	90
β (°)	102.468(6)
γ (°)	90

V (Å ³)	2904.9(8)
Nhóm không gian	P2 ₁ /c
Z	4
D _{lt} (g·cm ⁻³)	1,550
μ (mm ⁻¹)	1,645
Số phản xạ đo được	17003
Số phản xạ độc lập	5491
R _{int}	0,0967
Số tham số	361
R ₁ /wR ₂	0,0615/0,1365
GOF	1,023

Kết quả tính toán và tối ưu cấu trúc cho thấy phức chất tồn tại ở dạng dime hóa [Cu(L)]₂. Trong mỗi đơn vị [Cu(L)], ion Cu²⁺ có kiểu phối trí vuông phẳng hơi biến dạng. Cụ thể là: ion Cu²⁺ phối trí với phối tử đã tách hai proton {L²⁻} qua bộ nguyên tử cho (N, S, O). Vị trí cuối cùng trong cầu phối trí vuông phẳng của Cu(II) được chiếm giữ bởi một nguyên tử O của đơn vị [CuL] còn lại. Thành phần và đặc điểm cấu tạo thu được trên đây phù hợp với dự đoán đưa ra dựa trên dữ kiện phổ IR. Độ dài các liên kết C–S, C–N, N–N trong khung thiosemicabazon nằm trong khoảng giữa liên kết đôi và liên kết đơn tương ứng (Bảng 4). Điều này khẳng định sự thiol của hợp phần thiosemicabazon trong quá trình tạo phức và sự giải tỏa electron π trong vòng chelat làm bền thêm hệ phức chất.



Hình 5. Cấu trúc phân tử của phức chất CuL

Bảng 4. Một số độ dài liên kết (Å) & góc liên kết (°) trong phân tử [CuL]₂

Độ dài liên kết (Å)			
Cu1–N1	1,933	Cu2–N21	1,906
Cu1–S5	2,203	Cu2–S25	2,223
Cu1–O13	1,941	Cu2–O33	1,951
Cu1–O33	1,992	Cu2–O13	1,957
C11– N1	1,298	C31– N21	1,299
N1–N2	1,390	N21–N22	1,395
N2–C3	1,307	N22–C23	1,316
C3–S5	1,751	C23–S25	1,739
C3–N4	1,356	C23–N24	1,340
Góc liên kết (°)			
N1–Cu1–S5	86,62	N21–Cu2–S25	86,26
N1–Cu1–O13	93,67	N21–Cu2–O33	94,73
O13–Cu1–O33	76,06	O33–Cu2–O13	76,66
O33–Cu1–S5	103,5	O13–Cu2–S25	102,4
N1–Cu1–O33	169,5	N21–Cu2–O13	171,3
O13–Cu1–S5	177,5	O33–Cu2–S25	165,9

4. KẾT LUẬN

Đã tổng hợp thành công phối tử salixylandehit N⁴-azepanylthiosemicacbazon (H₂L) và phức chất Cu(II) tương ứng. Thành phần và cấu tạo của phối tử H₂L được nghiên cứu bằng phương pháp phổ HR-MS, phổ IR và phổ ¹H NMR, trong khi cấu trúc của phức chất CuL được khảo sát bằng phương pháp phổ IR và được xác định bằng phương pháp nhiễu xạ tia X trên đơn tinh thể. Kết quả cho thấy phức chất Cu(II) tồn tại ở dạng dimer [Cu(L)]₂. Trong mỗi đơn vị [Cu(L)], ion Cu²⁺ có kiểu phối trí vuông phẳng hơi biến dạng với cầu phối trí tạo thành từ bộ nguyên tử cho (N, S, O) của phối tử tách proton {L²⁻} và nguyên tử cho O của đơn vị [Cu(L)] còn lại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] T.S. Lobana, R. Sharma, G. Bawa, S. Khanna. *Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals*. Coord. Chem. Rev. **253**, 977-1055 (2009).
- [2] H.A. Holik, T. Uehara, S. Nemoto, T. Rokugawa, Y. Tomizawa, A. Sakuma, Y. Mizuno, H. Suzuki, Y. Arano. *Coordination-Mediated Synthesis of ⁶⁷Ga-Labeled Purification-Free Trivalent Probes for in Vivo Imaging of Saturable Systems*. Bioconj. Chem. **29**, 2909-2919 (2018).

- [3] Z. Zhang, P. Yu, Y. Gou, J. Zhang, S. Li, M. Cai, H. Sun, F. Yang, H. Liang. *Novel Brain-Tumor-Inhibiting Copper(II) Compound Based on a Human Serum Albumin (HSA)-Cell Penetrating Peptide Conjugate*. J. Med. Chem. **62**, 10630-10644 (2019).
- [4] R. Anjum, D. Palanimuthu, D.S. Kalinowski, W. Lewis, K.C. Park, Z. Kovacevic, I.U. Khan, D.R. Richardson. *Synthesis, Characterization, and in Vitro Anticancer Activity of Copper and Zinc Bis(Thiosemicarbazone) Complexes*. Inorg. Chem. **58**, 13709-13723 (2019).
- [5] A.J. Gupta, N.S. Vishnosky, O. Hietsoi, Y. Losovyj, J. Strain, J. Spurgeon, M.S. Mashuta, R. Jain, R.M. Buchanan, G. Gupta, C.A. Grapperhaus. *Effect of Stacking Interactions on the Translation of Structurally Related Bis(thiosemicarbazone)nickel(II) HER Catalysts to Modified Electrode Surfaces*. Inorg. Chem. **58**, 12025-12039 (2019).
- [6] S. Li, M.H. Khan, X. Wang, M. Cai, J. Zhang, M. Jiang, Z. Zhang, X.-a. Wen, H. Liang, F. Yang. *Synthesis of a series of novel In(III) 2,6-diacetylpyridine bis(thiosemicarbazide) complexes: structure, anticancer function and mechanism*. Dalt. Trans. **49**, 17207-17220 (2000).

- [7] S. Kumar, A. Hansda, A. Chandra, A. Kumar, M. Kumar, M. Sithambaresan, M.S.H. Faizi, V. Kumar, R.P. John. *Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes of acenaphthoquinone 3-(4-benzylpiperidyl)thiosemicarbazone: Synthesis, structural, electrochemical and antibacterial studies*. Polyhedron **134**, 11-21 (2017).
- [8] B. Mohan, A. Jana, N. Das, S. Bharti, M. Choudhary. *Syntheses, crystal structures, antioxidant SOD-like properties and in-vitro antimicrobial studies of Cu(II) and Ni(II) complexes with 2-((E)-(4-bromo-2-chlorophenylimino) methyl)-6-bromo-4-nitrophenol and (E)-1-(3, 5-dichloro-2-hydroxybenzylidene)-4, 4-dimethylthiosemicarbazide*. J. Mol. Struct. **1171**, 94-109 (2018).
- [9] J. Deng, P. Yu, Z. Zhang, J. Wang, J. Cai, N. Wu, H. Sun, H. Liang, F. Yang. *Designing anticancer copper(II) complexes by optimizing 2-pyridine-thiosemicarbazone ligands*. Eur. J. Med. Chem. **158**, 442-452 (2018).
- [10] K. Ohui, E. Afanasenko, F. Bacher, R.L.X. Ting, A. Zafar, N. Blanco-Cabra, E. Torrents, O. Dömötör, N.V. May, D. Darvasiova, É.A. Enyedy, A. Popović-Bijelić, J. Reynisson, P. Raptá, M.V. Babak, G. Pastorin, V.B. Arion. *New Water-Soluble Copper(II) Complexes with Morpholine-Thiosemicarbazone Hybrids: Insights into the Anticancer and Antibacterial Mode of Action*. J. Med. Chem. **62**, 512-530 (2019).
- [11] J. Wang, Y.-T. Wang, J.-N. Chang, M.-X. Li. *Two Nickel (II) complexes of 2-acetylpyrazine thiosemicarbazones: Synthesis, crystal structures and biological evaluation*. Inorg. Chem. Com. **123**, 108365 (2021).
- [12] J. Wang, Y. Gou, Z. Zhang, P. Yu, J. Qi, Q. Qin, H. Sun, X. Wu, H. Liang, F. Yang. *Developing an Anticancer Copper(II) Multitarget Pro-Drug Based on the His146 Residue in the IB Subdomain of Modified Human Serum Albumin*. Mol. Pharm. **15**, 2180-2193 (2018).
- [13] Bruker APEX2, 2014.
- [14] Bruker SAINT, 2013.
- [15] Bruker SADABS, 2014.
- [16] G. Sheldrick. *SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination*. Acta Crystallogr. Sect. A **71**, 3-8 (2015).
- [17] G. Sheldrick. *Crystal structure refinement with SHELXL*. Acta Crystallogr. Sect. C **71**, 3-8 (2015).
- [18] O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann. *OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program*. J. Appl. Crystallogr. **42**, 339-341 (2009).