

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP MỘT SỐ PHỨC CHẤT BIS [3-ARYL-4-FORMYLSYDNONE N-(2',3',4',6'-TETRA-O-ACETYL-β-D-GALATOPYRANOSYL) THIOSEMICARBAZONATO] KẼM(II)

STUDY ON SYNTHESIS OF SOME BIS [3-ARYL-4-FORMYLSYDNONE

N-(2',3',4',6'-TETRA-O-ACETYL-β-D-GALATOPYRANOSYL) THIOSEMICARBAZONATO] ZINC(II) COMPLEXES

Hoàng Thanh Đức^{1*}

TÓM TẮT

Thiosemicarbazon là hợp chất có tính chất hóa học đa dạng, có thể tham gia các phản ứng khác nhau để tạo thành các hợp chất có hoạt tính sinh học. Trong phân tử hợp chất thiosemicarbazon có hai nhóm liên kết là imin -CH=N- và thioure -NHCSNH-. Hai nhóm này có thể tham gia các kiểu phản ứng khác nhau. Bằng phản ứng của nhóm thioure với kẽm acetat, các hợp chất 3-aryl-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazon được chuyển hóa thành các phức chất bis[3-aryl-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazonato] kẽm(II) mới. Cấu tạo của các phức chất tạo thành được xác nhận bằng các dữ kiện phổ IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ESI-MS. Hoạt tính sinh học của các phức chất được xác định bằng thử nghiệm tác dụng kháng vi sinh vật theo phương pháp nồng độ ức chế tối thiểu MIC và thăm dò tác dụng chống oxy hóa theo phương pháp bắt giữ gốc tự do DPPH.

Từ khóa: Phức chất, bis galactopyranosylthiosemicarbazon, phản ứng của nhóm thioure, tác dụng kháng vi sinh vật, tác dụng chống oxy hóa.

ABSTRACT

Thiosemicarbazone is compound that can take part in to many different reactions to form bioactive compounds. In the thiosemicarbazone molecule there are two groups link, imine -CH=N- and thioure -NHCSNH-. These two groups have ability of reaction and take part in to types of reactions differently. By reaction of thioure group with zinc acetate, the N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) 3-aryl-4-formylsydnone compounds are transformed into bis [3-aryl-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazone] Zn(II) new complexes. The structure of the complexes was confirmed by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ESI-MS spectral data. The biological activity of the complexes was determined by testing the antimicrobial effect by the MIC minimum inhibitory concentration and exploring the antioxidant effect by the DPPH free radical capture.

Keywords: Complex, bis galactopyranosylthiosemicarbazon, reaction of thioure group, antimicrobial effect, antioxidant effect.

¹Trường Đại học Công nghiệp Hà Nội

*Email: ducht68@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: 25/12/2017

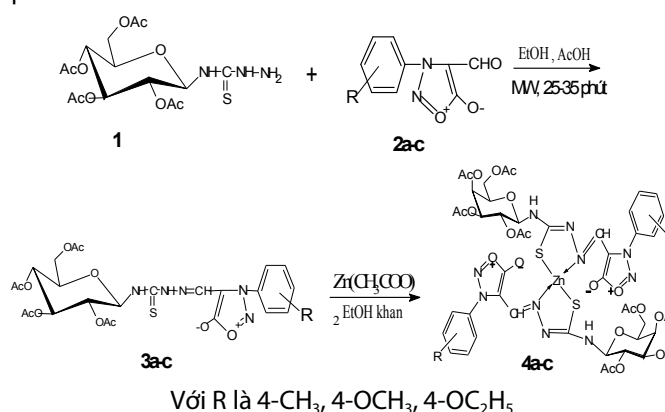
Ngày nhận bài sửa sau phản biện: 09/04/2018

Ngày chấp nhận đăng: 25/04/2018

1. MỞ ĐẦU

Phức chất của thiosemicarbazon là những hợp chất có nhiều hoạt tính sinh học quý như: Kháng khuẩn, kháng nấm, kháng vi rút, chống ung thư, chống sốt rét, ức chế ăn mòn kim loại, chống gỉ sét, trừ sâu, diệt cỏ, kích thích sinh trưởng cây trồng [1,2,3,4]. Trong nghiên cứu này, một số phức chất bis [3-aryl-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazonato]kẽm(II) được tổng hợp từ các hợp chất 3-aryl-4-formylsydnone galactopyranosylthiosemicarbazon và kẽm acetat. Cấu trúc của các phức chất bis[3-aryl-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)thiosemicarbazonato] kẽm(II) đã tổng hợp, được kiểm tra, xác định bằng các phương pháp phổ IR, ¹H NMR, ¹³C NMR và ESI-MS. Tác dụng kháng vi sinh vật của các phức chất được thử nghiệm theo phương pháp đánh giá nồng độ ức chế tối thiểu MIC đối với vi khuẩn Gram-(+), Gram(-), nấm men và nấm mốc.

Các hợp chất 3-aryl-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazon đầu được tổng hợp từ các 3-aryl-4-formylsydnone và galactopyranosyl thiosemicarbazon. Các chất đầu 3-aryl-4-formylsydnone và galactopyranosyl thiosemicarbazon được tổng hợp theo phương pháp tương tự trong tài liệu tham khảo [6,7]. Phản ứng tổng hợp các thiosemicarbazon và phức chất diễn ra theo sơ đồ:



2. THỰC NGHIỆM

Điểm nóng chảy của các hợp chất được đo bằng phương pháp mao quản trên máy đo điểm nóng chảy STUART SMP3. Phổ hồng ngoại của các chất ghi ở dạng ép viên với KBr trên máy Impact 410-Nicolet. Phổ ¹H-NMR và ¹³C-NMR được ghi trên máy AVANCE AV 500 Spectrometer, BRUKER, ở tần số 500 MHz, dung môi DMSO-d₆.

2.1. Tổng hợp các chất 3-aryl-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazon (3a-c)

Quy trình phản ứng chung: Cho vào bình cầu dung tích 100ml, hỗn hợp gồm: 2,0mmol (0,842g) N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazonid (1) và (2,0mmol) 3-aryl-4-formylsydnone (2a-c), 15ml ethanol khan và 4-5 giọt acid acetic băng. Lắp bình phản ứng với sinh hàn hồi lưu trong lò vi sóng, tiến hành chiếu xạ ở 600W, trong thời gian 25-35 phút tùy theo từng chất. Cứ sau 5 phút chiếu xạ, kiểm tra tiến trình của phản ứng bằng sắc ký bản mỏng, dung môi chạy sắc ký là etyl acetat và toluen tỷ lệ 2:1. Sau khi kết thúc phản ứng, đổ sản phẩm phản ứng vào cốc thủy tinh chứa 50g nước đá để tạo kết tủa sản phẩm. Lọc, rửa kết tủa và kết tinh lại trong etanol 96%, thu được sản phẩm (3a-c) là những chất rắn có màu vàng.

2.1.1. Tổng hợp 3-(4-methylphenyl)-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazon (3a)

Từ 2,0mmol, (0,842g) N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazonid (1) và 2,0mmol (0,408g) 3-(4-methylphenyl)-4-formylsydnone (2a). Chiếu xạ vi sóng 28 phút, thu được 0,94g sản phẩm (3a) màu vàng, hiệu suất 77%, Đ_{nc} = 182-184°C, hệ số dịch chuyển R_f = 0,63.

2.1.2. Tổng hợp 3-(4-methoxyphenyl)-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazon (3b)

Từ 2,0mmol, (0,842g) N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)thiosemi carbazonid (1) và 2,0mmol (0,44g) 3-(4-methoxyphenyl)-4-formylsydnone (2b). Chiếu xạ vi sóng 25 phút, thu được 1,0 g sản phẩm (3b) màu vàng sáng, hiệu suất 80%, Đ_{nc} = 121-123°C, hệ số dịch chuyển R_f = 0,66.

2.1.3. Tổng hợp 3-(4-ethoxyphenyl)-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazon (3c)

Từ 2,0mmol (0,842g) N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemi carbazonid (1) và 2,0mmol (0,44g) 3-(4-ethoxyphenyl)-4-formylsydnone (2c). Chiếu xạ vi sóng 30 phút, thu được 1,08 g sản phẩm (3c) màu vàng sáng, hiệu suất 85%, Đ_{nc} = 162-164°C, hệ số dịch chuyển R_f = 0,64.

2.2. Tổng hợp các phức chất bis[3-aryl-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazonato] kẽm(II) (4a-c)

*** Quy trình tổng hợp chung:**

Cho vào cốc phản ứng 2,0mmol các chất: 3-aryl-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-

galactopyranosyl) thiosemicarbazon (3a-c), 30ml ethanol và 1,5mmol (0,274g) kẽm acetat trong 10ml nước cất. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng khoảng 2-3 giờ cho đến khi thu được kết tủa. Lọc, rửa sạch kết tủa bằng dietyl ete khan, làm khô dưới áp suất giảm. Thu được các phức chất bis [3-aryl-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazonato] kẽm(II) (4a-c) là các chất rắn màu vàng. Kiểm tra độ sạch của sản phẩm bằng sắc ký bản mỏng với dung môi sắc ký là etyl acetat và toluen tỷ lệ 2:1.

2.2.1. Tổng hợp bis[3-(4-methylphenyl)-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazonato] kẽm(II) (4a)

Từ 2,0mmol (1,22g) 3-(4-methylphenyl)-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazon (3a) và 1,5mmol (0,274 g) kẽm acetat. Thu được 1,72g sản phẩm (4a) màu vàng, hiệu suất 70%, Đ_{nc} = 192-194°C, hệ số dịch chuyển R_f = 0,51.

2.2.2. Tổng hợp bis[3-(4-methoxyphenyl)-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazonato] kẽm(II) (4b)

Từ 2,0mmol (1,246g) 3-(4-methoxyphenyl)-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)thiosemicarbazon (3b) và 1,5mmol (0,274g) kẽm acetat. Thu được 2,06g sản phẩm (4b) màu vàng, hiệu suất 78%, Đ_{nc} = 173-175°C, hệ số dịch chuyển R_f = 0,53.

2.2.3. Tổng hợp bis[3-(4-ethoxyphenyl)-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazonato] kẽm(II) (4c)

Từ 2,0mmol (1,274g) 3-(4-ethoxyphenyl)-4-formylsydnone N-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl) thiosemicarbazon (3c) và 1,5mmol (0,274g) kẽm acetat. Thu được 1,94g sản phẩm (4c) màu vàng, hiệu suất 72%, Đ_{nc} = 172-174°C, hệ số dịch chuyển R_f = 0,56.

2.3. Thăm dò hoạt tính sinh học của các phức chất

Thử nghiệm tác dụng kháng trực khuẩn Gram-(+) *Bacillus subtilis*, cầu khuẩn Gram-(+) *Staphylococcus aureus*, vi khuẩn Gram-(+) *Lactobacillus fermentum*, trực khuẩn Gram-(-) *Pseudomonas aeruginosa*, vi khuẩn Gram-(-) *Salmonella enterica*, nấm men *Candida albicans* và nấm mốc theo phương pháp đánh giá nồng độ ức chế EC₅₀ ở các nồng độ khác nhau từ 50-150µg/ml.

Thăm dò tác dụng chống oxi hóa của các phức chất theo phương pháp bắt giữ gốc tự do DPPH [5]. Mẫu thử và chất so sánh được khảo sát ở sáu nồng độ khác nhau: 12,5; 25; 50; 100; 200; và 300µM. Giá trị hiệu quả bắt giữ gốc tự do (hiệu quả ức chế) được tính theo công thức:

$$\text{Hiệu quả ức chế (\%)} = \frac{A_{\text{DPPH}} - A_{\text{mẫu}}}{A_{\text{DPPH}} - A_{\text{ethanol}}} \cdot 100$$

Trong đó: A_{DPPH} là giá trị độ hấp thụ của các giếng chỉ chứa dung dịch DPPH

$A_{mẫu}$ là giá trị độ hấp thụ của các giếng chứa mẫu, chất so sánh

$A_{ethanol}$ là giá trị độ hấp thụ của các giếng chứa ethanol (mẫu trắng)

Từ giá trị hiệu quả ức chế nhận được, xây dựng đồ thị phụ thuộc giữa hiệu quả ức chế và nồng độ chất thử, xử lý số liệu trên excel và phần mềm Graph Pad Prism (version 5.0) để tính toán giá trị % gốc tự do bị bắt giữ theo nồng độ tác dụng hiệu quả 50%, (EC_{50}) của mẫu thử.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả tổng hợp các hợp chất galactopyranosyl thiosemicarbazon

Các hợp chất 3-aryl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl) thiosemicarbazon (**3a-c**) được tổng hợp bằng cách cho các hợp chất 3-aryl-4-formylsydnone (**2a-c**) phản ứng với *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl) thiosemicarbazon (**1**), trong dung môi etanol khan với xúc tác là acid acetic băng, theo phương pháp chiếu xạ vi sóng. Phản ứng được thực hiện theo tỷ lệ đẳng phân tử, ở nhiệt độ sôi của dung môi ethanol, với công suất chiếu xạ là 600W, thời gian phản ứng từ 25-35 phút theo phương pháp tương tự trong tài liệu tham khảo [6,7]. Kết quả đã tổng hợp được 3 hợp chất 3-aryl-4-formylsydnone (tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl) thiosemicarbazon dùng cho tổng hợp các phức chất. Cấu tạo của các thiosemicarbazon được kiểm tra, xác nhận bằng các dữ liệu phổ hồng ngoại, phổ công hưởng từ hạt nhân và so sánh với tài liệu tham khảo [6,7] đã khẳng định đúng các thiosemicarbazon tổng hợp được.

3.2. Kết quả tổng hợp các phức chất bis[3-aryl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glycopyranosyl)thiosemicarbazonato]kẽm(II) (**4a-c**)

Các phức chất (**4a-c**) được tổng hợp bằng cách cho các thiosemicarbazon phản ứng với $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$, trong dung môi etanol, ở nhiệt độ phòng. Thời gian phản ứng khoảng 2-3 giờ đến khi kết tủa tạo ra bền vững trong dung môi. Các phức chất bis[3-aryl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl) thiosemicarbazonato]kẽm(II) đều là các chất rắn, màu vàng nhạt, dễ tan trong các dung môi như etanol, aceton, diclometan, ít tan trong nước, benzen, toluen, dietylete và rất khó kết tinh lại trong các dung môi này. Để tinh chế các phức chất, tiến hành khuấy, rửa kỹ trong nước để loại bỏ hết kẽm acetat dư, sau đó rửa kỹ trong dietylete để loại bỏ thiosemicarbazon dư.

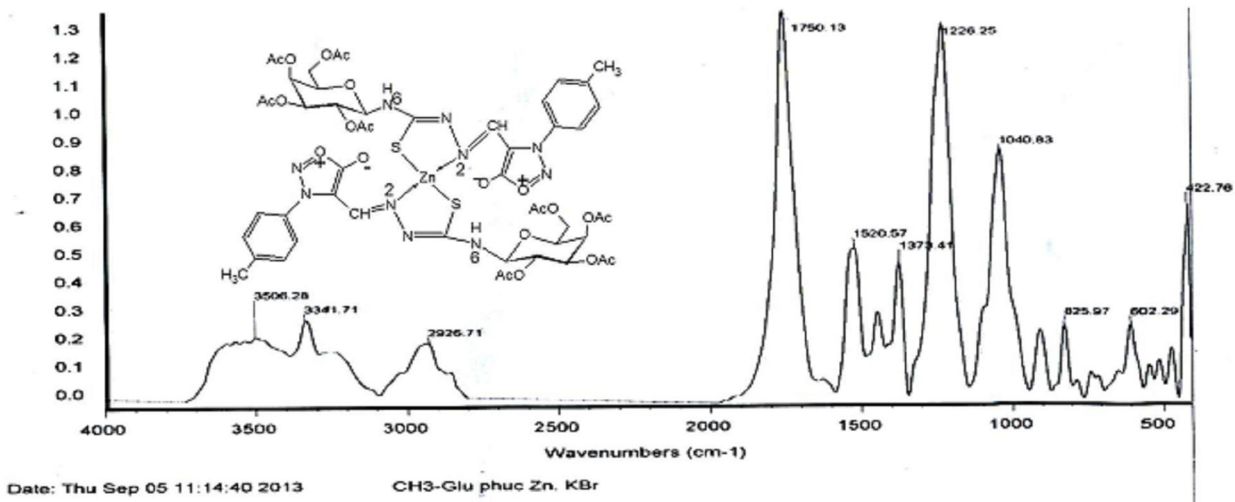
Nhìn chung phản ứng tạo phức với kẽm(II) của các thiosemicarbazon (**3a-c**) xảy ra khá dễ dàng, nguyên tử kẽm đã tạo phức phối trí với hai nguyên tử lưu huỳnh và nitơ có đôi điện tử tự do trong liên kết imin của hợp chất thiosemicarbazon. Kết quả, đã tổng hợp được 3 phức chất bis[3-aryl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl) thiosemicarbazonato]kẽm(II). Cấu tạo của các phức chất được kiểm tra, xác định bằng các dữ kiện phổ hồng ngoại, phổ công hưởng từ hạt nhân và phổ khối lượng.

Trong phổ hồng ngoại của các phức chất (**4a-c**) có các băng sóng đặc trưng của các nhóm liên kết trong phân tử. Biểu hình là dao động hóa trị của nhóm C=O (ester) nằm ở 1740-1755 cm^{-1} , liên kết C-O-C (ester) nằm ở 1043-1076 cm^{-1} và 1218-1228 cm^{-1} . Băng sóng hấp thụ của nhóm C=O (lacton) ở vòng sydnone chồng chập với hấp thụ của các nhóm C=O (ester). Dao động của liên kết C=C vòng sydnone và vòng thơm nằm trong vùng 1525-1480 cm^{-1} . Ngoài ra, trong phổ của các phức chất, dải hấp thụ của liên kết CH=N(2) dịch chuyển về số sóng thấp hơn (ở 1590-1520 cm^{-1}) so với phối tử thiosemicarbazon. Điều này chứng tỏ nguyên tử N(2) đã tham gia tạo liên kết phối trí với ion kim loại Zn trung tâm. Khi tham gia liên kết phối trí, mật độ electron trên nguyên tử N(2) này giảm, kéo theo sự giảm về độ bội liên kết CH=N(2) và do đó dải hấp thụ đặc trưng cho liên kết này bị dịch chuyển về phía số sóng thấp hơn. Trong phổ hồng ngoại của phần phối tử trong phức chất không thấy xuất hiện băng sóng hấp thụ đặc trưng cho dao động hoá trị của liên kết C=S trong vùng 840-858 cm^{-1} , mà thấy xuất hiện băng sóng hấp thụ đặc trưng cho dao động hoá trị của liên kết >C-S- ở vị trí 598-698 cm^{-1} . Như vậy, khi tạo phức, băng sóng này xuất hiện ở vị trí thấp hơn so với ở hợp chất thiosemicarbazon (840-849 cm^{-1}). Sự chuyển dịch về phía số sóng thấp hơn này được giải thích là do sự thiol hoá của phần khung thiosemicarbazon dẫn đến sự tạo ra liên kết giữa lưu huỳnh với Zn. Ngoài ra, các thay đổi nhỏ của hai dải hấp thụ ở 3450 cm^{-1} và 3250 cm^{-1} trong phối tử của phức chất là bằng chứng cho việc nhóm N(6)-H ở vị trí số 6 không tham gia tạo liên kết. Hình 1 là phổ hồng ngoại của phức chất (**4a**). Dữ kiện phổ hồng ngoại của các phức chất (**4a-c**) được ghi ra ở bảng 1.

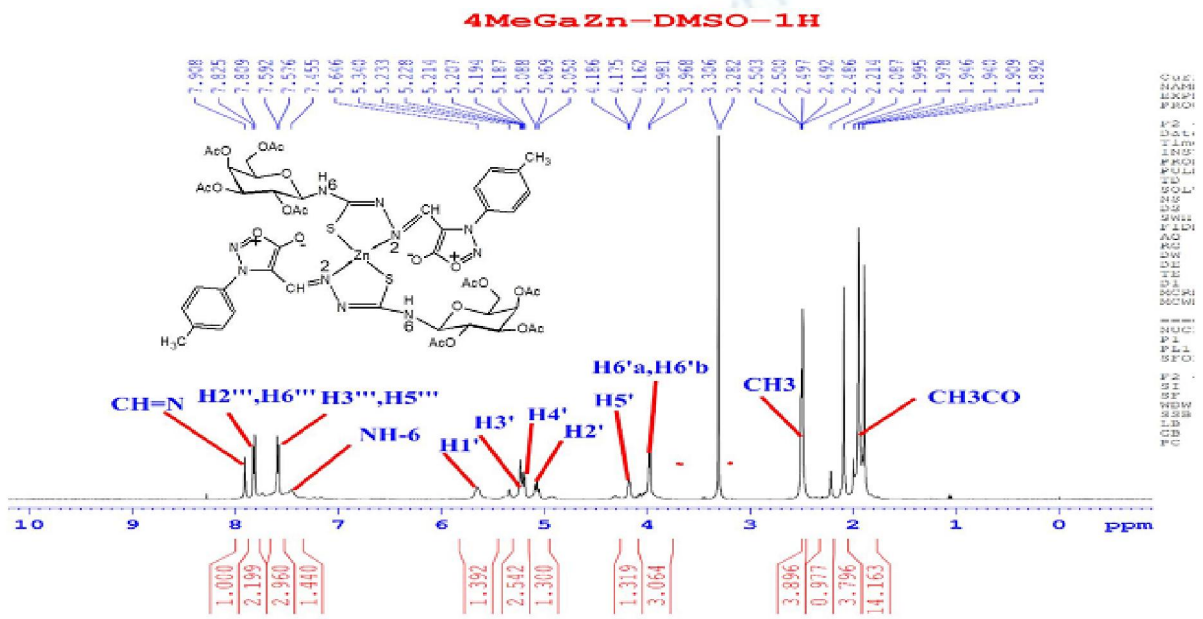
Bảng 1. Các dữ kiện phổ IR của các phức chất bis[3-aryl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)thiosemicarbazonato]kẽm(II)

Nhóm thể R	Kí hiệu	Băng sóng hấp thụ (cm^{-1})					
		$\nu_{C=O}$ (Syd)	$\nu_{C=O}$ (Ester)	$\nu_{N(6)H}$	$\nu_{C=C}$ (Thơm)	$\nu_{CH=N(2)}$	ν_{C-O-C} (Ester)
4-Me	4a	1707	1746	3589; 3334	1571; 1515	1571	1230; 1061
4-OMe	4b	1750	1750	3568; 3348	1599; 1516;	1590	1228; 1052
4-0Et	4c	1749	1749	3226	1557; 1513	1590	1228; 1057

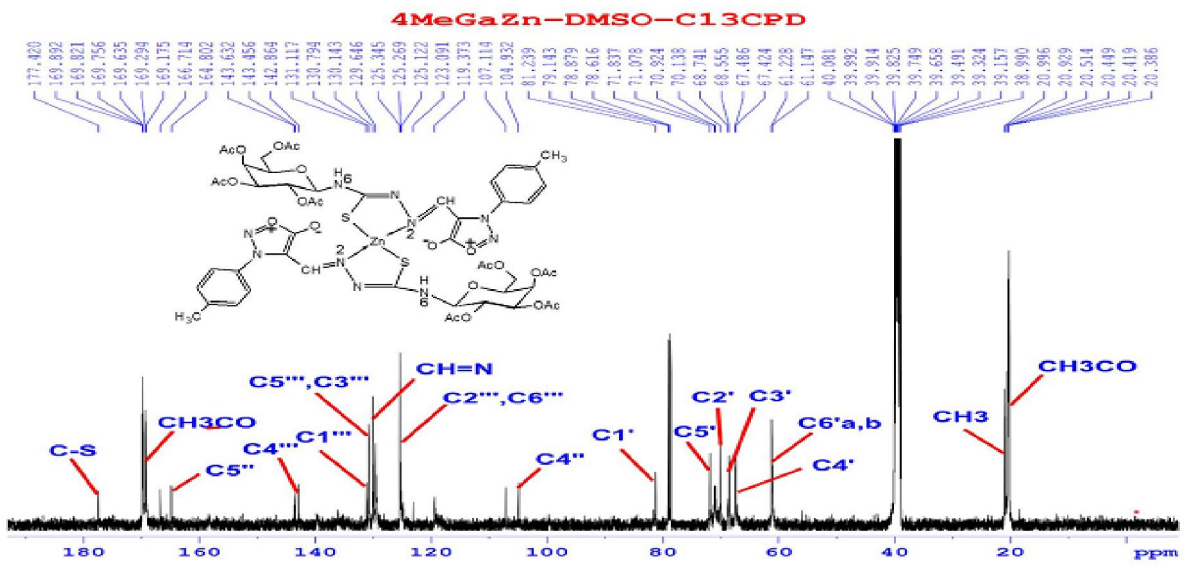
Ngoài các dữ kiện của phổ IR, các dữ liệu phổ cộng hưởng từ hạt nhân cũng khẳng định cấu tạo của các phức chất rất đã tổng hợp được. Phổ 1H NMR của các phức chất (**4a-c**) có các tín hiệu của proton với độ dịch chuyển hoá học gần giống với phổ 1H NMR của các thiosemicarbazon tương ứng. Các proton của vòng monosaccarid có độ dịch chuyển hoá học nằm trong khoảng $\delta = 5,64-3,96ppm$. Các proton của vòng thơm cho tín hiệu nằm ở $\delta = 7,83-7,45ppm$. Nhóm methyl acetat có tín hiệu của các proton nằm ở $\delta = 2,51-2,08ppm$. Proton trong liên kết imin >CH=N cho tín hiệu đặc trưng nằm ở 7,71-7,91ppm. Proton trong liên kết N(6)-H cho tín hiệu đặc trưng nằm ở 7,27-7,45ppm. Hình 2 là phổ 1H NMR của phức chất (**4a**).



Hình 1. Phổ IR của phức chất 4a



Hình 2. Phổ 1H NMR của phức chất 4a



Hình 3. Phổ 13C NMR của phức chất 4a

Phổ ^{13}C NMR của các phức chất (**4a-c**) cũng có các tín hiệu của các nguyên tử carbon trong phân tử với độ chuyển dịch hoá học gần giống với các thiosemicarbazon tương ứng. Nguyên tử carbon trong nhóm $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ acetyl ở phần monosaccharid xuất hiện ở độ dịch chuyển hoá học từ 20,2-20,5ppm. Các nguyên tử carbon ở vòng thơm của hợp phần sydnone xuất hiện ở 115,2-162,3ppm. Nguyên tử carbon C-4 và C-6 của vòng sydnone có tín hiệu nằm ở 104,9-107,9ppm và 164,8-167,8ppm, nguyên tử carbon trong nhóm CH_3CO acetyl của vòng đường monosaccharid cho tín hiệu ở 169,9-170,2ppm. Nguyên tử carbon trong liên kết $>\text{CH}=\text{N}-$ cho tín hiệu ở 127,2-130,1ppm, nguyên tử carbon trong liên kết $>\text{C}-\text{S}-$ cho tín hiệu singlet nằm ở 170,1-177,4ppm. Hình 3 là phổ ^{13}C NMR của chất (**4a**) trong dãy các phức chất bis[3-aryl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glycopyranosyl) thiosemicarbazonato] kẽm(II).

Phổ khối lượng ESI-MS của các phức chất cho những dữ kiện $(\text{M}+\text{H})^+$ và $(\text{M}-\text{H})^+$ thể hiện đúng khối lượng phân tử của các chất. Như vậy, tất cả các dữ kiện phổ IR, phổ cộng hưởng từ hạt nhân và phổ khối lượng đã khẳng định đúng cấu tạo các phức chất đã tổng hợp được.

3.3. Kết quả xác định hoạt tính sinh học của các phức chất

Kết quả thử nghiệm tác dụng kháng vi sinh vật đã cho thấy các phức chất đều có khả năng kháng nấm men và nấm mốc cao, nồng độ ức chế tối thiểu của **4a** là 50 $\mu\text{g/ml}$, **4b** là 20 $\mu\text{g/ml}$ và **4c** là 100 $\mu\text{g/ml}$. Phức chất **4b** có tác dụng kháng khuẩn Gram-(+) ở 100 $\mu\text{g/ml}$, **4c** có tác dụng kháng khuẩn Gram-(+) ở nồng độ 100 $\mu\text{g/ml}$, kháng khuẩn Gram-(-) ở nồng độ 25 $\mu\text{g/ml}$. So sánh Các phức chất kẽm(II) của các thiosemicarbazon có hoạt tính sinh học cao hơn các thiosemicarbazon tương ứng, thể hiện ở khả năng kháng nấm và kháng khuẩn Gram-(-). Điều này rất phù hợp với thực tế vì kẽm là nguyên tố có hoạt tính sinh học khá cao, có tác dụng kháng nấm, mốc tốt. Kết quả thử nghiệm hoạt tính kháng vi sinh vật được ghi ra trong (bảng 2).

Tác dụng chống oxy hóa của các phức chất xác định theo phương pháp bắt giữ gốc tự do DPPH cho thấy chất **4c** có giá trị EC_{50} bằng 15,67 $\mu\text{g/ml}$ gần như tương đương với chất so sánh resveratrol ($\text{EC}_{50} = 14,36\mu\text{g/ml}$), các chất còn lại thể hiện tác dụng chống oxy hóa thấp (bảng 3).

Bảng 2. Kết quả thử hoạt tính kháng vi sinh vật của các phức chất (4a-c)

Kí hiệu mẫu chất	Nhóm thế R	Nồng độ ức chế tối thiểu MIC, $\mu\text{g/ml}$								
		Vi khuẩn Gram-(-)			Vi khuẩn Gram-(+)			Nấm mốc	Nấm men	
		<i>E.coli</i>	<i>P.aer</i>	<i>S.ent</i>	<i>B.sub</i>	<i>S.aur</i>	<i>L.ent</i>	<i>A.nig</i>	<i>C.alb</i>	
4a	4-Me	>150	>150	>150	>150	>150	>150	50	100	
4b	4-OMe	100	>150	>150	>150	>150	>150	25	100	
4c	4-OEt	100	>150	>150	25	>150	>150	50	100	

Bảng 3. Kết quả thử hoạt tính chống oxy hóa DPPH của các phức chất (4a-c)

STT	Ký hiệu mẫu chất	Nhóm thế R	EC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)
1	4a	4-Me	>128
2	4b	4-OMe	>128
3	4c	4-OEt	15,67
4	Chất so sánh	Resveratrol	14.36

4. KẾT LUẬN

Đã tổng hợp được 3 phức chất mới là bis [3-aryl-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl) thiosemicarbazonato] kẽm(II) bằng phản ứng giữa nhóm thiurea trong phân tử hợp chất 3-aryl-4-formylsydnone galactopyranosylthiosemicarbazon với kẽm acetat ở nhiệt độ thường, trong dung môi etanol, thời gian 2-3 giờ. Cấu tạo của các phức chất được xác định bằng các dữ kiện phổ IR, cộng hưởng từ hạt nhân, phổ khối lượng.

Các phức chất tổng hợp được đều có hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm khá tốt ở nồng độ ức chế tối thiểu từ 25-100 $\mu\text{g/ml}$, trong đó có phức chất **4c** (bis[3-(4-ethoxyphenyl)-4-formylsydnone *N*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl) thiosemicarbazonato] kẽm(II)) có tác dụng chống oxy hóa rất cao với giá trị EC_{50} bằng 15,67 $\mu\text{g/ml}$. Từ kết quả này đã cho thấy các phức chất kim loại của các hợp chất 3-aryl-4-formylsydnone galactopyranosyl thiosemicarbazon là những chất có nhiều hoạt tính sinh học quý hơn chính các thiosemicarbazon tương ứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Alaa A. Hassan, Ahmed M. Shawky, and Hamdy S. Shehatta, 2012. *Chemistry and Heterocyclization of Thiosemicarbazonates*. J. Heterocyclic Chem., 49, 21 (2012).
- [2]. Alsop L., Cowley R.A., Dilworth R. J., 2005. "Investigations into some aryl substituted bis(thiosemicarbazonates) and their copper complexes". *Inorganica Chimica Acta* Vol. 358, pp. 2770-2780.
- [3]. Belicchi F.M., Bisceglie F., Pelosi G., Tarasconi P., Albertini R. and Pinelli S., 2001. "New methyl pyruvate thiosemicarbazonates and their copper and zinc complexes: synthesis, characterization, X-ray structures and biological activity". *Journal of Inorganic Biochemistry* Vol. 87(3), pp. 137-147.
- [4]. Joseph M., Kuriakose M., Kurup M.R. and Suresh E., 2006. "Structural, antimicrobial and spectral studies of copper (II) complexes of 2-benzoylpyridine *N*(4)-phenylthiosemicarbazon". *Polyhedron*, 25, pp. 61-75.
- [5]. Molyneux Philip, 2004. "The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity". *Songklanakarin Journal of Science and Technology* Vol. 26(2), pp. 211-219.
- [6]. Hoàng Thanh Đức, Nguyễn Đình Thành, Phan Mạnh Tường, 2012. "Tổng hợp và thăm dò hoạt tính sinh học của một số thiosemicarbazonate từ các 4-formylsydnone thế". *Tạp chí KH&CN, trường ĐHCN Hà Nội* số 13, 12/2012, tr 32-36.
- [7]. Nguyễn Đình Thành, Hoàng Thanh Đức, Vũ Thị Duyên, 2012. "Study on synthesis of some 4-(tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)thiosemicarbazonates of 3-aryl-4-formylsydnones". *Tạp chí Hoá học T. 50, No. 4A*, tr. 119-122.