



Tổng hợp, cấu tạo và hoạt tính sinh học một số phức chất nguyên tố đất hiếm chứa dẫn xuất sulfonate quinoline

Synthesis, structure and biological activity some rare earth element complexes containing quinoline sulfonate derivatives

Nguyễn Thị Ngọc Vinh², Lê Thị Hồng Hải^{1*}

¹Khoa Hóa học - Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

²Khoa Khoa học Tự nhiên - Trường Đại học Hồng Đức - Thanh Hóa

*Email: hailth@hnue.edu.vn

ARTICLE INFO

Received: 15/2/2021

Accepted: 20.5.2021

Keywords:

Lanthanide complexes, 5-bromo-7-(carboxymethoxy)-6-hydroxy-1-methylquinolin-1-ium-3-sulfonate, antibacterial activity.

ABSTRACT

Five new lanthanide complexes $[Ln_2(MeQBr-2H)_3(H_2O)_6] \cdot nH_2O$ ($Ln = Y, La, Pr, Nd, Eu$) were synthesized by interaction between lanthanide chloride and a derivative of quinoline, namely 5-bromo-7-(carboxymethoxy)-6-hydroxy-1-methylquinolin-1-ium-3-sulfonate. The molecular formulas and structures of the complexes were determined using combination of IR, EDX, ESI MS, 1H NMR spectra, thermal analysis and single-crystal X-ray diffraction of similar compound YQBr. The results of tested antimicrobial activity showed that the complexes exhibit high activities on *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus fermentum* with low IC_{50} values, $0.56 \div 3.55$ ($\mu g/ml$).

Giới thiệu chung

Quinoline và dẫn xuất loại quinoline từ lâu đã được sử dụng làm thuốc kháng sinh, thuốc chống sốt rét, thuốc diệt nấm, diệt khuẩn, thuốc nhuộm, chất xúc tác, chất ức chế ăn mòn, chất bảo quản...^[1,2]. Phức chất của nguyên tố đất hiếm với phối tử dẫn xuất của quinoline cũng được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu. Bên cạnh tính chất quang, một số nghiên cứu cũng cho thấy nhiều phức chất có hoạt tính sinh học cao hơn so với phối tử ^[3-7], như phức chất của Sm(III), Eu(III), Tb(III), Dy(III) với phối tử 5,7-dibromo-8-hydroxyquinoline có khả năng kháng tế bào ung thư ^[4] hoặc phức chất của Eu(III) với phối tử được tổng hợp từ axit 8- hydroxyquinoline-2-cacboxylic và ba loại aroylhidrazin có khả năng chống oxi hoá. ^[5]

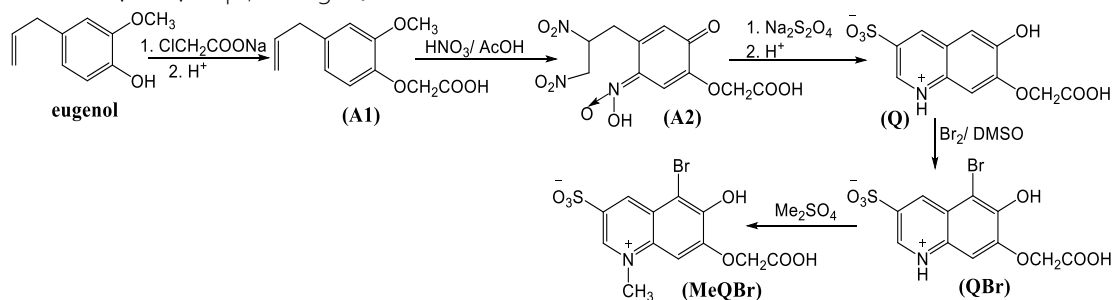
Từ eugenol trong tinh dầu hương nhu, một số dẫn xuất sunfo quinolin nhiều nhóm thế đã được tổng hợp như 7-carboxymethoxy-6-hydroxyquinolin-1-ium-3-sulfonate, 5-bromo-7-(carboxymethoxy)-6-hydroxy-quinolin-1-ium-3-sulfonate,... Các hợp chất này có chứa các nhóm thế có khả năng phối trí khép vòng với nguyên tử kim loại trung tâm như nhóm OH phenol, nhóm COOH. Thành phần, cấu trúc phức chất thay đổi phụ thuộc nhiều vào điều kiện tổng hợp. ^[8,9,10] Với mong muốn tổng hợp được các hợp chất có cấu trúc mới, tìm kiếm được chất có hoạt tính sinh học tốt, bài báo này trình bày kết quả nghiên cứu tổng hợp, cấu tạo và thăm dò hoạt tính sinh học phức chất của một số nguyên tố đất hiếm Y(III), La(III), Pr(III), Nd(III) và Eu(III) với dẫn xuất sunfonate quinoline, 5-bromo-7-(carboxymethoxy)-6-hydroxy-1-methylquinolin-1-ium-3-sulfonate (MeQBr) theo tỉ lệ mol tương ứng là 2:3.

<https://doi.org/10.51316/jca.2021.040>

Thực nghiệm và phương pháp nghiên cứu

Hoá chất

Các hoá chất được sử dụng để tổng hợp phối tử: tinh dầu hương nhu (Việt Nam, 75 %); axit monocloaxetic (Anh, 99,5 %); natri dithionit (Anh, 99,5 %), brom lỏng (Nga, 99 %); HNO₃ 65 % (Việt Nam), các hoá chất NaOH, CH₃COOH, DMSO, etyl axetat, dimetyl sunfat, metanol đều thuộc loại tkpt, Trung Quốc. Các muối



Quy trình chi tiết tổng hợp phối tử QBr từ eugenol trong tinh dầu hương nhu đã được trình bày trong tài liệu [8], dưới đây chỉ trình bày giai đoạn tổng hợp MeQBr từ QBr.

Cho 3,78 g QBr (10 mmol) và 2,4 g NaOH (60 mmol) vào bình cầu, sau đó thêm vào 40 mL nước. Khuấy cho hỗn hợp tan hết rồi ngâm bình cầu vào hỗn hợp muối đã đến khi nhiệt độ đạt 0°C thì thêm từ từ 30 mmol (3,78 g) dimethyl sulfate (Me₂SO₄). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4÷5 giờ, để hỗn hợp phản ứng qua đêm. Dùng dung dịch HCl 2M để điều chỉnh pH hỗn hợp phản ứng về 4÷5. Lọc tách được chất rắn màu đỏ cam, kết tinh lại bằng đioxan:nước = 1:1, thu được tinh thể hình kim màu đỏ cam, kí hiệu là MeQBr. Hiệu suất 60 %.

Tổng hợp phức chất của nguyên tố đất hiếm Ln(III) với phối tử MeQBr

Cho 235,2 mg MeQBr (0,6 mmol) vào 20 mL H₂O, thêm từ từ dung dịch NaOH 1 M khuấy cho MeQBr tan hoàn toàn, thu được dung dịch 1 có màu vàng, pH = 4÷5. Cho từ từ dung dịch có chứa 0,4 mmol LnCl₃ (Ln: Y, La, Pr, Nd, Eu) vào dung dịch 1, xuất hiện kết tủa màu vàng tươi, khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng khoảng 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Lọc, rửa kết tủa bằng nước, etanol, sấy ở 50°C, các chất rắn thu được đều có màu vàng (hoặc vàng nâu) dạng bột, kí hiệu LnMeQBr. Sản phẩm tan trong DMSO, DMF, ít tan trong nước, etanol, không tan trong axeton, đioxan. Hiệu suất 70÷80 %.

Phương pháp nghiên cứu

Kết quả và thảo luận

LnCl₃.6H₂O hoặc oxit Ln₂O₃ (Ln: La, Y, Pr, Nd, Eu) của Aladdin (Trung Quốc, 99 %).

Tổng hợp phối tử

Hợp chất quinolin có nhiều nhóm thế là 5-bromo-7-(carboxymethoxy)-6-hydroxy-1-methylquinolin-1-ium-3-sulfonate (MeQBr) được tổng hợp từ eugenol trong tinh dầu hương nhu theo sơ đồ sau:^[8,10]

Nghiên cứu thành phần, cấu tạo phức chất

Phổ EDX của các phức chất được đo trên máy FESEM tại Viện Tiên tiến Khoa học và Công nghệ - Trường Đại học Bách khoa Hà Nội. Phổ ESI MS được đo trên máy LC-MSD-Trap-SL, trong dung môi methanol, phổ hấp thụ hồng ngoại được ghi trên máy IMPAC 410 NICOLET trong vùng 4000÷400 cm⁻¹, mẫu được ép viên rắn với KBr tại Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Giải đồ phân tích nhiệt được đo trong khí quyển Ar, từ nhiệt độ phòng đến 800°C, tốc độ nâng nhiệt 10°/phút, tại khoa Hoá, trường Đại học Sư phạm Hà Nội.

Phổ cộng hưởng từ proton ¹H NMR được ghi tại Phòng phổ Cộng hưởng từ hạt nhân - Viện Hóa học- Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam trong dung môi DMSO trên máy AVANCE III HD 500MW (BRUKER).

Thăm dò hoạt tính sinh học của một số phức chất

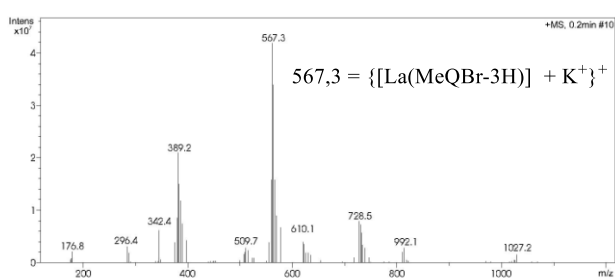
Hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định của các phức chất được xác định tại Phòng Hóa sinh ứng dụng, Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam dựa trên phương pháp dây nồng độ trên môi trường lỏng^[11]. Các phức chất được thử khả năng kháng vi sinh vật kiểm định trên 7 chủng vi sinh vật là *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Staphylococcus aureus* (ATCC 13709), *Lactobacillus fermentum* (N4), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442), *Salmonella enterica* và *Candida albicans* (ATCC 10231).

Kết quả đo phổ tán sắc năng lượng tia X (EDX) và các pic trên phổ ESI MS của các phức chất đã được quy kết và trình bày trên Bảng 1. Kết quả cho thấy trong các phức chất YMeQBr, LaMeQBr, PrMeQBr, NdMeQBr và EuMeQBr tỉ lệ giữa các nguyên tử Ln: Br:S ≈ 1:1,5:1,5, mà trong mỗi phân tử MeQBr đều có một nguyên tử S và Br nên trong các phức chất này các ion kim loại đất hiếm tạo phức với MeQBr theo tỉ lệ 2:3. Trên phổ +MS của các phức chất LnMeQBr không thấy xuất hiện pic

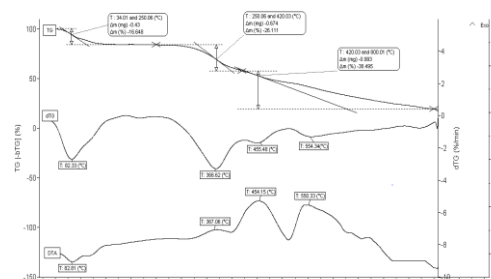
ion phân tử mà chỉ xuất hiện cụm pic ion có cường độ 100% ứng với mảnh ion $\{[Ln(MeQBr-3H) + K^+]\}^+$, $\{[Ln(MeQBr-3H) + Na^+]\}^+$ hoặc $\{[Ln(MeQBr-3H) + H^+]\}^+$ (Bảng 1), các ion này được hình thành do việc phân huỷ phân tử $[Ln_2(MeQBr-2H)_3]$ thành các mảnh nhỏ Ln(MeQBr-3H) và kết hợp với ion K^+ , Na^+ hoặc H^+ . Ví dụ trên Hình 1a xuất hiện cụm pic với giá trị $m/z = 567,3$, cường độ 100 %, được quy kết ứng với mảnh ion $\{[La(MeQBr-3H)] + K^+ \}^+$.

Bảng 1: Kết quả phân tích hàm lượng nguyên tố (EDX), phổ khối ESI MS

STT	Kí hiệu	Công thức phân tử	Kết quả phân tích phổ khối ESI MS	Kết quả EDX	
			Các pic trên phổ ESI MS (m/z) quy kết	Tỉ lệ Ln:Br:S (TN/LT)	
1	YMeQBr	$[Y_2(MeQBr-2H)_3(H_2O)_6].7H_2O$	517,1 (100%) = $\{[Y(MeQBr-3H)] + K^+ \}^+$	1:1,56: 1,59	2:3:3
2	LaMeQBr	$[La_2(MeQBr-2H)_3(H_2O)_6].6H_2O$	567,3 (100%) = $\{[La(MeQBr-3H)] + K^+ \}^+$	1:1,59: 1,50	2:3:3
3	PrMeQBr	$[Pr_2(MeQBr-2H)_3(H_2O)_6].4H_2O$	552,8 (100%) = $\{[Pr(MeQBr-3H)] + Na^+ \}^+$	1:1,46: 1,52	2:3:3
4	NdMeQBr	$[Nd_2(MeQBr-2H)_3(H_2O)_6].6H_2O$	571,9 (100%) = $\{[Nd(MeQBr-3H)] + K^+ \}^+$	1:1,50: 1,67	2:3:3
5	EuMeQBr	$[Eu_2(MeQBr-2H)_3(H_2O)_6].4H_2O$	541,3 (100%) = $\{[Eu(MeQBr-3H)] + H^+ \}^+$	1:1,44: 1,43	2:3:3



(a)



(b)

Hình 1: Phổ +MS (a) của phức chất LaMeQBr và giản đồ phân tích nhiệt (b) của phức chất YMeQBr

Trên giản đồ phân tích nhiệt của cả 5 phức chất trong khoảng nhiệt độ từ 100÷250°C đều xuất hiện 1 hoặc 2 hiệu ứng thu nhiệt trên đường DTA kèm theo sự giảm khối lượng trên đường TGA ứng với sự mất nước kết tinh và nước phối trí. Căn cứ vào độ giảm khối lượng đã đề nghị tổng số phân tử nước kết tinh và nước phối trí của các phức chất (Bảng 2). Việc đề nghị số phân tử nước phối trí trong các phức chất được tham khảo thêm với kết quả đo nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của phức chất tương tự là $[Y(QBr-3H)(H_2O)_3]_n (YQBr)^{[9]}$.

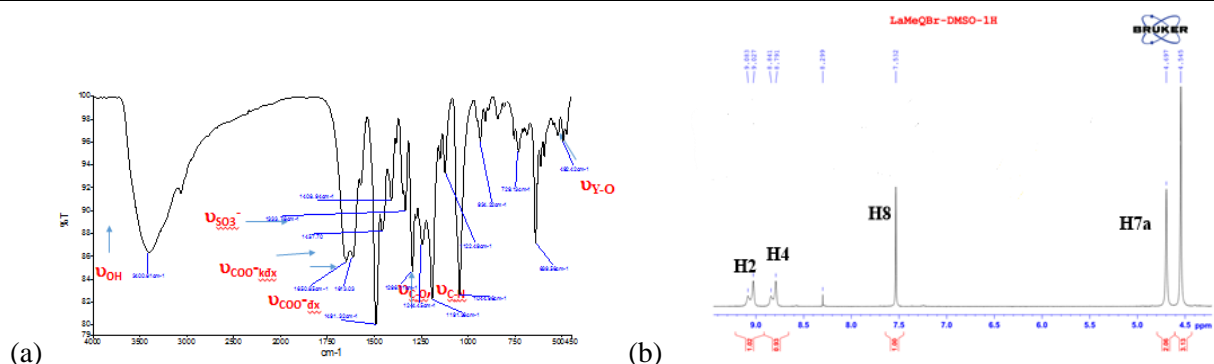
Chất rắn còn lại sau khi phân huỷ phức chất ở 800°C được dự kiến là Ln_2O_3 , % khối lượng chất rắn còn lại tính theo công thức phân tử dự kiến khá phù hợp với hàm lượng chất rắn còn lại tính theo giản đồ. Điều này

cho thấy công thức phân tử của các phức chất được đề nghị $[Ln_2(MeQBr-2H)_3(H_2O)_6].nH_2O$ là phù hợp.

Trên phổ hấp thụ hồng ngoại của các phức chất xuất hiện đầy đủ các vân hấp thụ đặc trưng cho dao động hóa trị của các nhóm nguyên tử trong phân tử, một số vân hấp thụ chính đã được quy kết và trình bày ở Bảng 2, Hình 2. Khác với phổ hồng ngoại của phối tử MeQBr, trên phổ hồng ngoại của các phức chất đều không xuất hiện vân hấp thụ ở 1757 cm^{-1} mà xuất hiện 2 vân hấp thụ mạnh, có tần số giảm còn khoảng 1609÷1650 và 1418÷1492 cm^{-1} ứng với dao động hoá trị ν_{COO^-kax} và ν_{COO^-dx} . Kết quả này cho thấy các nguyên tố đất hiếm đã liên kết với phối tử MeQBr qua nguyên tử O của nhóm COO^- .

Bảng 2: Các vân hấp thụ chính trên phổ IR và kết quả phân tích nhiệt của các phức chất

Ký hiệu	Vân hấp thụ trên phổ hồng ngoại, cm^{-1}					Kết quả phân tích nhiệt	
	ν_{OH}	$\nu_{\text{COO}^- \text{ kđx}}$	$\nu_{\text{COO}^- \text{ đx}}$	$\nu_{\text{C-O, C-N}}$	$\nu_{\text{M-O}}$	Mất nước $\Delta m \%$, TN/LT	% M_2O_3 sau phân hủy / $\Delta m \%$, (TN/LT)
MeQBr	3371	1757		1293, 1184			
YMeQBr	3428	1609	1418	1266, 1181	457	16,65/14,82	16,75/14,31
LaMeQBr	3400	1650	1491	1296, 1244	492	14,10/13,00	27,35/25,38
PrMeQBr	3391	1619	1484	1249, 1191	490	11,41/11,05	21,01/20,26
NdMeQBr	3401	1623	1482	1297, 1236	461	14,46/12,93	21,09/19,74
EuMeQBr	3448	1623	1492	1292, 1195	462	11,15/10,90	24,06/21,32



Hình 2: Phổ IR của phức chất YMeQBr (a) và phổ ^1H NMR của phức chất LaMeQBr (b).

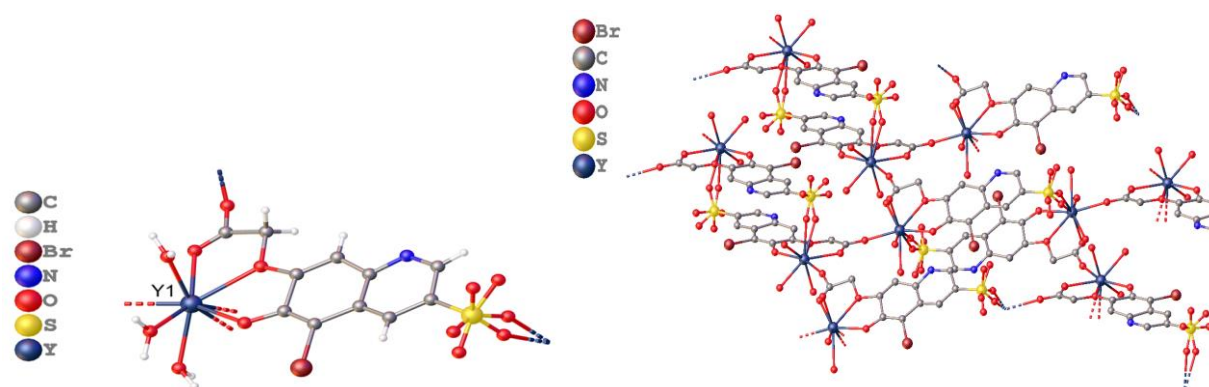
Các tín hiệu cộng hưởng của các proton trên phổ ^1H NMR của phối tử MeQBr và các phức chất LaMeQBr (Hình 2b), YMeQBr đã được quy kết và trình bày ở Bảng 3.

Bảng 3 cho thấy trên phổ ^1H NMR của các phức chất YMeQBr, LaMeQBr xuất hiện đầy đủ tín hiệu của các proton

trong phối tử MeQBr, độ chuyển dịch hóa học của chúng thay đổi so với phối tử tự do, đặc biệt là proton H7a ở gần trung tâm tạo phức có độ chuyển dịch hóa học giảm mạnh. Điều này cho thấy phối tử MeQBr đã phối trí với nguyên tử kim loại trung tâm Ln qua nguyên tử O của nhóm OCH_2 và nguyên tử O của nhóm COO.

Bảng 3: Tín hiệu cộng hưởng trên phổ ^1H NMR, (δppm) của phối tử và các phức chất

Kí hiệu	$\text{CH}_3 - \text{N}^+$	H2	H4	H8	H7a
MeQBr	4,54	9,44	9,05	7,76	5,21
YMeQBr	4,54	9,16	8,90	7,71	4,58
LaMeQBr	4,54	9,08	8,79	7,52	4,69



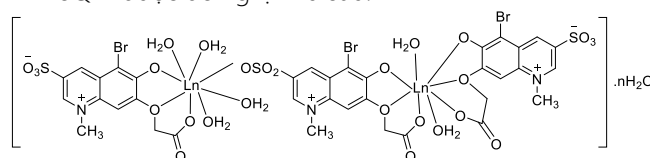
Hình 3: Cấu trúc monome (a), polyme (b) của tinh thể YQBr.

Dựa trên kết quả phân tích phổ EDX, ESI-MS, phân chung của các phức chất là $[Ln_2(MeQBr-2H)_3(H_2O)_6] \cdot nH_2O$. Công thức cấu tạo của các phức chất trên được đề xuất dựa trên việc tham khảo cấu trúc tinh thể của phức chất Y(III) với phối tử tương tự axit 5-bromo-7-(carboxymethoxy)-6-hydroxy-quinolin-1-ium-3-sulfonate (QBr).^[9]

Kết quả đo nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của phức chất Y(III) với phối tử QBr, công thức phân tử $[Y(QBr-3H)(H_2O)_3]_n$ được trình bày ở Hình 3. Tương tự với cấu trúc của phức chất này, chúng tôi cho rằng trong các phức chất $LnMeQBr$, nguyên tử trung tâm cũng có số phối trí 8, liên kết với phối tử MeQBr qua nguyên tử O của nhóm -OH phenol, nguyên tử O của nhóm -OCH₂, nguyên tử O của nhóm -COO. Ngoài ra, nguyên tử trung tâm Ln còn phối trí với nguyên tử O của nhóm -

tích nhiệt và IR đã đề nghị công thức phân tử COO và nguyên tử O của nhóm -SO₃ của phân tử MeQBr bên cạnh.

Các phối vị còn lại được đảm bảo bởi các phân tử H₂O. Dựa trên các dữ kiện của phổ EDX, phân tích nhiệt, phổ hấp thụ hồng ngoại, phổ khối lượng ESI-MS, kết hợp với kết quả đo nhiễu xạ tia X của phức chất tương tự YQBr, công thức cấu tạo chung của các phức chất $LnMeQBr$ được đề nghị như sau:



Các phức chất đã được thử khả năng kháng vi sinh vật kiểm định. Kết quả được chỉ ra ở Bảng 4.

Bảng 4: Kết quả thử khả năng kháng vi sinh vật kiểm định của các phức chất

STT	Tên mẫu	Giá trị IC ₅₀ đối với các chủng (µg/ml)						Năm
		Gram (+)			Gram (-)			
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>Salmonella enterica</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
1	MeQBr	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
2	YMeQBr	>128	1,65	0,56	>128	85,63	>128	112,00
3	LaMeQBr	>128	73,82	1,69	>128	>128	>128	>128
4	PrMeQBr	>128	2,16	0,68	>128	>128	>128	>128
5	NdMeQBr	>128	85,97	2,72	>128	93,12	>128	>128
6	EuMeQBr	>128	1,63	3,55	>128	>128	>128	103,86

Bảng 4 cho thấy khác với phối tử MeQBr, các phức chất đều có khả năng kháng mạnh chủng *Lactobacillus fermentum*, với chỉ số IC₅₀ thấp từ 0,56 ÷ 3,55 (µg/mL). Các phức chất LaMeQBr, EuMeQBr còn có khả năng kháng mạnh chủng *Bacillus subtilis*, với chỉ số IC₅₀ thấp từ 1,63 ÷ 2,16 (µg/mL). Các phức chất này có thể tiếp tục được nghiên cứu để làm dược chất kháng khuẩn.

Kết luận

Qua nghiên cứu tương tác của một số nguyên tố đất hiếm Y(III), La(III), Pr(III), Nd(III) và Eu(III) với 5-bromo-7-(carboxymethoxy)-6-hydroxy-1-methylquinolin-1-ium-3-sulfonate (MeQBr) theo tỉ lệ mol 2:3 đã tổng hợp được 5 phức chất có công thức chung là $[Ln_2(MeQBr-2H)_3(H_2O)_6] \cdot nH_2O$. Dựa vào các dữ kiện phổ EDX, ESI MS, IR, ¹H NMR, giản đồ phân tích nhiệt kết hợp tham khảo cấu trúc tinh thể phức chất tương tự là YQBr đã

đề nghị công thức cấu tạo của các phức chất tổng hợp được.

Kết quả thử khả năng kháng vi sinh vật kiểm định cho thấy khác với phối tử, cả 5 phức chất đều có khả năng kháng mạnh chủng *Lactobacillus fermentum*, với chỉ số IC₅₀ thấp từ 0,56 ÷ 3,55 (µg/mL). Các phức chất LaMeQBr, EuMeQBr còn có khả năng kháng mạnh chủng *Bacillus subtilis*, với chỉ số IC₅₀ thấp từ 1,63 ÷ 2,16 (µg/mL).

Tài liệu tham khảo

1. A.R. Gholap, K.S. Toti, F. Shiraza, R. Kumari, M.K Bhat, M.V. Deshpande, K.V Srinivasan, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15 (2007) 6705-6715. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.08.009>.
2. S. Nijssen, A. Fluit, D. Vijver, J. Top, R. Willems, M.J.M. Bonten, *Intensive Care Medicine*, 36, 2010, 512 – 519. doi: 10.1007/s00134-009-1714-y

3. G.N. Lipunova, E.V. Nosova, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin, *Comments on Inorganic Chemistry*, 34 (2014) 1-36. <https://doi.org/10.1080/02603594.2014.959116>
4. Y.C. Liu, Z.F. Chen, X.Y. Song, Y. Peng, Q.P. Qin, H. Liang, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 59 (2013) 168-175. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.11.001>
5. Y.C. Liu, Z.Y. Yang, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103 (2009) 1014-1022. [doi:10.1016/j.jinorgbio.2009.04.013](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.04.013)
6. Q.P. Qin, Z.F. Wang, M.X. Tan, X.L. Huang, H.H. Zou, B.Q. Zou, B.B. Shi, S.H. Zhang, *Metalomics*, 11 (2019) 1005-1015. <https://doi.org/10.1039/C9MT00037B>
7. R. Jastrzab, M. Nowak, M. Skrobaska, A. Tolinska, M. Zabiszak, M. Gabryel, L. Marciniak, M.T. Kaczmarek., *Coordination Chemistry Reviews*, 382 (2019) 145-159. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.12.018>
8. N.H. Dinh, L.V. Co, N.M. Tuan, L.T.H. Hai, L.V. Meervelt, *Heterocycles*, 85 (2012) 627-637. <https://10.3987/COM-11-12416>.
9. Nguyễn Thị Ngọc Vinh, Nguyễn Thị Việt Hà, Đinh Thị Hiền, Trần Thị Đà, Lê Thị Hồng Hải, *Tạp chí Hoá học*, 56, 6E2 (2018) 180-184.
10. Nguyễn Thị Ngọc Vinh, Trần Thị Đà, Nguyễn Văn Đức, Lê Thị Hồng Hải, *Tạp chí Hoá học*, 57, 6E12 (2019) 397-402.
11. M. Balouiri, M. Sadiki, S.K. Ibsouda, *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6 (2016) 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>