



Tổng hợp, cấu trúc và hoạt tính kháng tế bào ung thư của phức chất Zn(II), Cd(II) với 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde-4-methyl-3-thiosemicarbazone

Synthesis, structure and anticancer activities of Zn(II), Cd(II) complexes with 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde-4-methyl-3-thiosemicarbazone

Ninh Thị Minh Giang¹, Nguyễn Thị Bích Ngọc², Lê Thị Hồng Hải^{2*}

¹Khoa Khoa học Tự nhiên Công nghệ, Trường Đại học Tây Nguyên

²Khoa Hóa học, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

*Email: hailth@hnue.edu.vn

ARTICLE INFO

Received: 10/4/2021

Accepted: 15/7/2021

Published: 15/10/2021

Keywords:

Structure, Zn(II), Cd(II) complexes, 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde-4-methyl-3-thiosemicarbazone, anticancer.

ABSTRACT

Two new complexes [Zn(QMS)] and [Cd(QMS)] were synthesized by reaction between MCl_2 ($M = Zn, Cd$) with 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde-4-methyl-3-thiosemicarbazone (H_2QMS). Their structures were determined by ESI-MS, IR and 1H NMR spectroscopies. The results showed that in these complexes the ratio of $M(II) : H_2QMS$ ligand is 1 : 1, $M(II)$ is bound to H_2QMS ligand through O, N_{quinoline}, N_{thiosemicarbazide} and S atoms. The complexes were tested for cell in vitro cytotoxicity on human cancer cells including KB, Hep-G2, LU and MCF-7. The results showed that ZnQMS complex exhibits high antitumor activities on KB, Hep-G2, Lu cancer cell lines with IC_{50} values 9,41; 5,53 and 6,73 μM respectively. CdQMS complex gives a high activity against on LU cancer cell line with IC_{50} value 4,54 μM .

Giới thiệu chung

Từ lâu phức chất Pt(II) được biết đến là một trong những dược chất dùng trong hoá trị liệu bệnh ung thư với nhiều thể hệ thuốc như cisplatin, carboplatin, nedaplatin,... Bên cạnh việc nghiên cứu phức chất của Pt(II) [1, 2], gần đây các nhà nghiên cứu đã chú ý đến việc tìm kiếm các phức chất của các kim loại họ d khác như Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II)... có hoạt tính kháng tế bào ung thư và giá thành hạ hơn [3-6].

Phức chất của kim loại chuyển tiếp với phối tử dẫn xuất của 8-hydroxyquinoline, cũng như phức chất của thiosemicarbazone rất phong phú với nhiều ứng dụng. Nhiều phức chất chứa 8-hydroxyquinoline, hoặc dẫn xuất của thiosemicarbazone với các kim loại chuyển

tiếp họ d như Ni(II), Co(II), Cu(II), Zn(II)... được công bố có hoạt tính kháng tế bào ung thư cao [3-6]. Tuy nhiên, các phức chất của kim loại chuyển tiếp họ d với phối tử bốn càng, có chứa cả hai hợp phần 8-hydroxyquinoline và thiosemicarbazone thì mới được chú ý trong thời gian gần đây [3, 4].

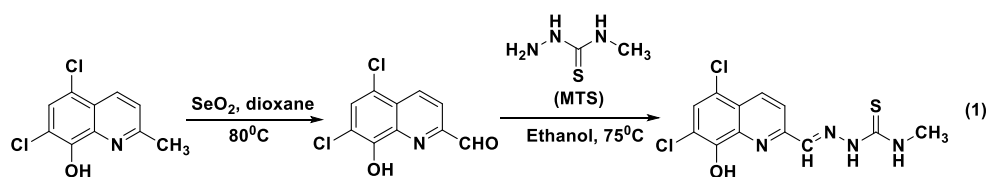
Trong bài báo này, chúng tôi trình bày kết quả nghiên cứu tổng hợp, cấu trúc và hoạt tính kháng tế bào ung thư của phức chất Zn(II) và Cd(II) với phối tử 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde-4-methyl-3-thiosemicarbazone.

T thực nghiệm và phương pháp nghiên cứu

Tổng hợp phối tử

Phối tử 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde-4-methyl-3-thiosemicarbazone (H_2QMS) được tổng hợp bằng phản ứng ngưng tụ

giữa 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde (QCHO) với 4-methyl-3-thiosemicarbazide (MTS) theo sơ đồ sau [7]:



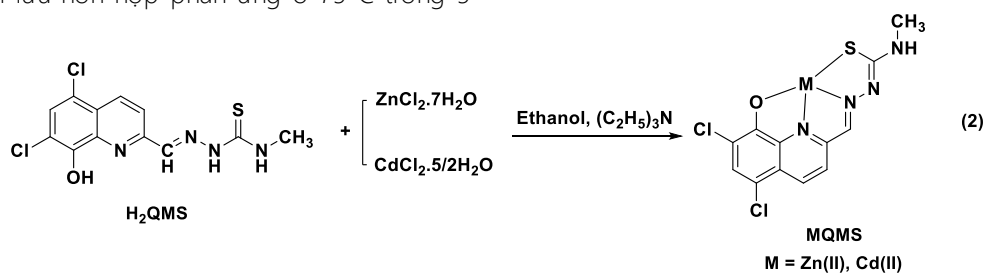
Cho 1000 mg 5,7-dichloro-2-methyl-8-hydroxyquinoline (4.385mmol) và 0.583mg SeO_2 (5.025mmol) vào bình cầu có chứa 25mL dioxane đã được đuổi hết không khí bằng khí Ar, khuấy đều và duy trì môi trường khí trơ ở $80^\circ C$. Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc và rửa bằng dichloromethane. Tinh chế bằng sắc ký cột Silica gel, thu được QCHO tinh thể màu vàng. Hiệu suất phản ứng 65%.

Cho 242mg QCHO (1mmol) và 105mg 4-methyl-3-thiosemicarbazide (1mmol) vào 5mL ethanol, khuấy đều. Đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng ở $75^\circ C$ trong 5

giờ. Lọc tách chất rắn, rửa bằng ethanol nóng, thu được chất rắn màu vàng nhạt (H_2QMS). Hiệu suất phản ứng 85%.

Tổng hợp phức chất

Các phức chất của Zn(II), Cd(II) với phối tử 5,7-dichloro-8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde-4-methyl-3-thiosemicarbazone được tổng hợp theo quy trình tương tự được mô tả trong tài liệu [3]:



Hòa tan 32,8 mg H_2QMS (0,1 mmol) trong 5 mL ethanol, thêm từ từ 27,5 μL triethylamin (0,2 mmol), thu được dung dịch huyền phù màu vàng cam (dung dịch 1). Thêm từ từ 0,1 mmol MCl_2 ($M = Zn, Cd$) trong 5mL ethanol vào dung dịch 1, dung dịch chuyển sang màu cam, đồng thời xuất hiện kết tủa màu đỏ cam. Duy trì phản ứng ở nhiệt độ phòng, khuấy liên tục trong 24 giờ. Lọc, rửa kết tủa bằng acetone và ethanol. Hiệu suất phản ứng 80-85%.

Kí hiệu các phức chất tương ứng là $[Zn(QMS)]$ và $[Cd(QMS)]$.

Nghiên cứu thành phần, cấu tạo phức chất

Phổ ESI MS của các phức chất được đo trên máy LC-MSD-Trap-SL, trong dung môi methanol. Phổ hồng ngoại được ghi trên máy IMPACT 410 NICOLET trong vùng $4000 \div 400 \text{ cm}^{-1}$, mẫu đo ở dạng viên nén với KBr. Phổ 1H NMR của các chất được đo trên máy Bruker ADVANCE (500MHz), trong dung môi DMSO- d_6 .

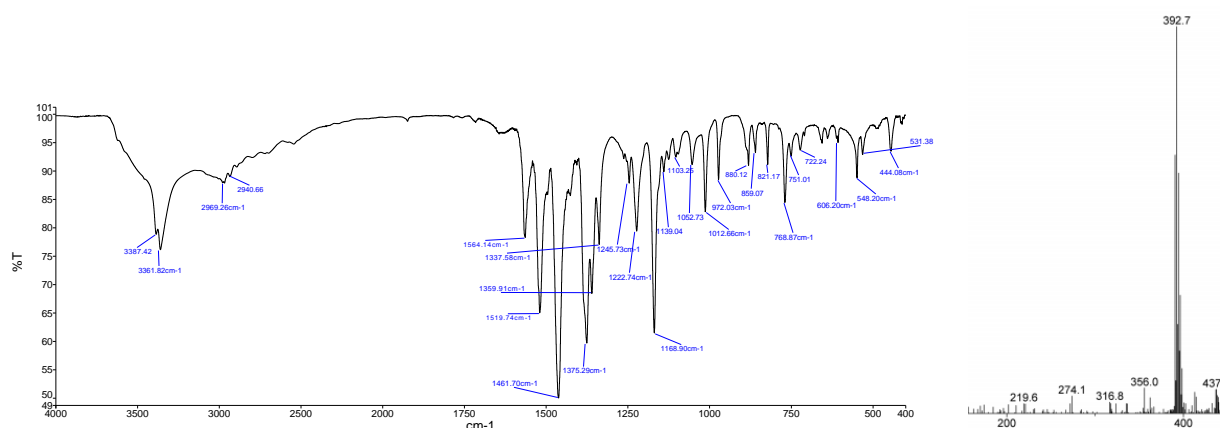
Thăm dò hoạt tính sinh học của một số phức chất

Hoạt tính kháng tế bào ung thư 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.

Kết quả và thảo luận

Nghiên cứu thành phần cấu tạo các phức chất

Thành phần, cấu tạo các phức chất tổng hợp được xác định dựa trên các phương pháp phổ khối ESI MS, phổ hồng ngoại và phổ cộng hưởng từ hạt nhân 1H NMR. Các vân hấp thụ chính trên phổ hồng ngoại, các pic trên phổ ESI MS của phối tử H_2QMS và phức chất đều đã được quy kết và trình bày trên Bảng 1. Phổ hồng ngoại và một phần phổ khối của phức chất $[Zn(QNS)]$ được trình bày trên Hình 1.



Hình 1: Phổ hồng ngoại và phổ +MS của phức chất [Zn(QMS)]

Trên phổ hồng ngoại của cả phối tử và phức chất đã xuất hiện đầy đủ các vân hấp thụ đặc trưng cho dao động hóa trị của các nhóm nguyên tử trong phân tử. Trên phổ IR của phối tử vẫn hấp thụ đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết C=C vòng thơm và C=N hấp thụ mạnh ở số sóng 1595 và 1538 cm^{-1} . Còn trong các phức chất, các vân hấp thụ này chuyển dịch về vùng số sóng thấp hơn khoảng 1560 cm^{-1} và 1510 cm^{-1} , điều này chứng tỏ nguyên tử kim loại trung tâm đã

phối trí với các phối tử qua nguyên tử N, O của vòng quinoline.

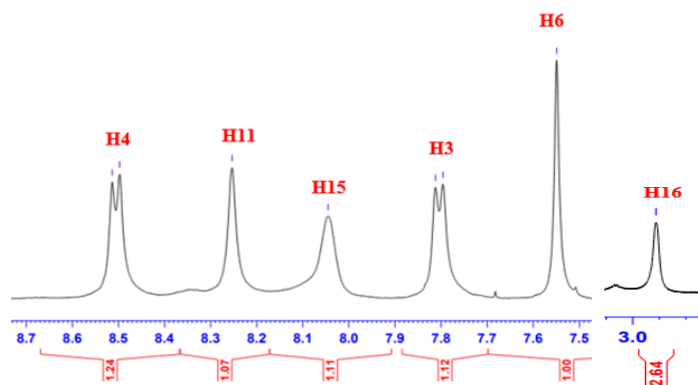
So với phối tử, trên phổ IR của các phức chất, các vân hấp thụ $\nu(\text{C}=\text{S})$ và $\nu(\text{C}-\text{S})$ cũng thay đổi. Cụ thể, $\nu(\text{C}=\text{S})$ giảm (khoảng 1170 cm^{-1}) còn $\nu(\text{C}-\text{S})$ tăng lên, hấp thụ ở tần số 765-768 cm^{-1} , cho thấy trong các phức chất nguyên tử lưu huỳnh của hợp phần thiosemicarbazone đã phối trí với nguyên tử kim loại trung tâm. Các dữ kiện trên phổ hồng ngoại bước đầu cho thấy đã có sự tạo phức giữa các nguyên tử kim loại với phối tử H₂QMS.

 Bảng 1: Các vân hấp thụ chính trên phổ IR (cm^{-1}) và các pic trên phổ ESI MS (m/z) của các chất

KH	IR (cm^{-1})				ESI MS (m/z)	
	ν (OH, NH ₂ , NH)	ν (C-H)	$\nu(\text{C}=\text{N}), \nu(\text{C}=\text{C})$	$\nu(\text{C}=\text{S}); (\text{C}-\text{S})$		
H ₂ QMS	3376, 3135	2994	1595, 1538	1254; 722	+MS	329 (100%): [M+H] ⁺
					-MS	327 (100%): [M-H] ⁻
[Zn(QMS)]	3387, 3361	2969	1564, 1519	1169, 768	+MS	393 (100%): [M+H] ⁺
					-MS	427 (100%): [M+Cl] ⁻
[Cd(QMS)]	3438	2934	1562, 1505	1173; 765	+MS	441 (100%): [M+H] ⁺
					-MS	475 (98%): [M+Cl] ⁻

Trên phổ ESI MS của các phức chất đều xuất hiện pic có cường độ mạnh (100%) tương ứng với mảnh ion phân tử [M + H]⁺ hoặc [M-H]⁻ hoặc [M+Cl]⁻, cho thấy các phức chất tạo thành là đơn nhân, tạo phức với tỉ lệ M(II) : phối tử là 1 : 1 (Bảng 1, Hình 1).

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H NMR của phức chất [Zn(QMS)] được trình bày trên Hình 2, các tín hiệu cộng hưởng của các proton trong phối tử và các phức chất được quy kết và trình bày ở Bảng 2.

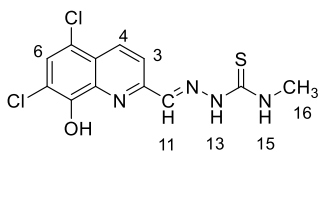
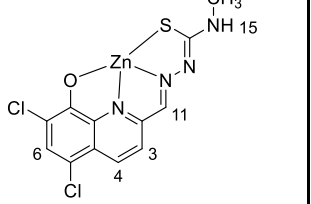
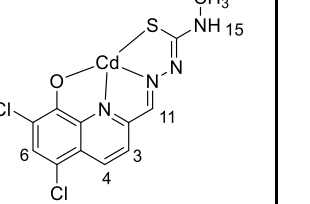


Hình 2: Phổ ¹H NMR của phức chất [Zn(QMS)]

Khác với phối tử tự do, trên phổ ¹H NMR của cả hai phức chất không xuất hiện tín hiệu cộng hưởng của proton nhóm OH và NH (H13), chứng tỏ trong hai phức chất này các nhóm OH và NH đã bị deproton, ion Zn(II), Cd(II) phối trí với phối tử qua nguyên tử O của vòng quinoline và nguyên tử N của hợp phần thiosemicarbazone. Trên phổ ¹H NMR của phức chất

[Zn(QMS)] và [Cd(QMS)], độ chuyển dịch hoá học của các proton trong phức chất đều giảm so với phối tử tự do, đặc biệt giảm mạnh ở H3 và H15 (Bảng 2) cho thấy trong các phức chất này phối tử H₂QMS đã tham gia phối trí với nguyên tử kim loại Zn(II) và Cd(II) qua nguyên tử N, O của hợp phần quinoline và nguyên tử N, S của hợp phần thiosemicarbazone.

Bảng 2: Cấu trúc và tín hiệu ¹H NMR của các chất nghiên cứu, δ (ppm)

			
	H ₂ QMS	[Zn(QMS)]	[Cd(QMS)]
H3	8.43 d, ³ J = 8.5	7.81 d, ³ J = 8.0	7.57 d, ³ J = 7.0
H4	8.58 d, ³ J = 9.0	8.51 d, ³ J = 8.5	8.32 d, ³ J = 8.0
H6	7.80 s	7.55 s	7.38 s
H11	8.29 s	8.26 s	8.14 s
H13	12.04 s	-	-
H15	8.86 d, ³ J = 4.5	8.05 s	7.07 s
H16	3.07 d, ³ J = 4.5	2.92 s	2.72 s
OH	10.70s	-	-

Kết hợp các dữ kiện trên phổ ESI MS, IR, ¹H MNR cho thấy cấu trúc của các phức chất được đề nghị như trong Bảng 2 là phù hợp.

Kết quả thử hoạt tính kháng tế bào ung thư

Kết quả thử hoạt tính kháng tế bào ung thư của các phức chất được trình bày trên Bảng 3.

Kết quả cho thấy, khả năng ức chế tế bào ung thư của các phức chất cao hơn nhiều so với phối tử tự do. Do vậy có thể khẳng định nhờ có sự tạo phức với ion kim loại mà hoạt tính của phối tử H₂QMS được tăng

<https://doi.org/10.51316/jca.2021.107>

cường. Phức chất [Zn(QMS)] có hoạt tính đối với cả 4 dòng tế bào được thử và [Cd(QMS)] có hoạt tính đối với 3 dòng tế bào. Trong đó phức chất [Zn(QMS)] có hoạt tính tốt nhất đối với dòng tế bào ung thư biểu mô, ung thư gan và ung thư phổi, với chỉ số IC₅₀ tương ứng là 9,41; 5,53 và 6,73 μ M, còn phức chất [Cd(QMS)] có hoạt tính tốt nhất với dòng tế bào ung thư phổi, IC₅₀ = 4,54 μ M. Hoạt tính của phức chất [Zn(QMS)], [Cd(QMS)] trên các dòng tế bào trên cao hơn so với phức chất cis platin - một dược chất đang được sử dụng trong hoá trị liệu bệnh ung thư và cao hơn một số phức chất Pt khác đã được công bố [8, 9].

Bảng 3: Kết quả hoạt tính ức chế tế bào ung thư của các hợp chất, IC₅₀ (μ M)

Hợp chất	KB	Hep-G2	Lu	MCF7
H ₂ QMS	>128	>128	>128	>128
[Zn(QMS)]	9,41	5,53	6,73	73,47
[Cd(QMS)]	16,23	11,52	4,54	214,25
Cis platin [9]	15,2	13,3	42,9	45,7
Ellipticine	1,22	1,42	1,75	1,95

Kết luận

Đã tổng hợp được hai phức chất mới [Zn(QMS)] và [Cd(QMS)]. Trong các phức chất, nguyên tử trung tâm M(II) tạo phức với phối tử theo tỉ lệ 1 : 1, phối trí khép vòng với phối tử qua các nguyên tử O, Nquinoline, Nthiosemicarbazone và S.

Các phức chất có khả năng ức chế tế bào ung thư cao hơn nhiều so với phối tử tự do. Phức chất [Zn(QMS)] có hoạt tính tốt nhất đối với dòng tế bào ung thư biểu mô, ung thư gan và ung thư phổi, với chỉ số IC₅₀ tương ứng là 9,41; 5,53 và 6,73 μ M, còn phức chất [Cd(QMS)]

có hoạt tính tốt nhất với dòng tế bào ung thư phổi, IC₅₀ = 4,54 μ M.

Tài liệu tham khảo

1. L. T. H. Hai, N. T. N. Vinh, L. T. Tuyen, L. V. Meervelt, T. T. Da, *Journal of Coordination Chemistry* 72 (2019) 1637-1651. <https://doi.org/10.1080/00958972.2019.1608359>
2. N. T. T. Chi, T. T. C. Mai, P. V. Thong, N. Long, N. H. My and L. V. Meervelt, *Acta Cryst. C* 73 (2017) 1030–1037. <https://doi.org/10.1107/S2053229617015200>
3. D. Rogolino, A. Cavazzoni, A. Gatti, M. Tegoni, G. Pelosi, V. Verdolino, *European Journal of Medicinal Chemistry* 128 (2017) 140–153. <https://10.1016/j.ejmech.2017.01.031>
4. C. Molinaro, A. Martorati, L. Pelinski and K. Cailliau, *Cancers* 12 (2020), 2863. <https://10.3390/cancers12102863>
5. A. Kotian, V. Kamat, K. Naik, D. G. Kokare, K. Kumara, K. L. Neratur, V. Kumbhar, K. Bhat, V. K. Revankar, *Bioorganic Chemistry* 112 (2021) 104962. <https://10.1016/j.bioorg.2021.104962>
6. S. A. Andres, K. Bajaj, N. S. Vishnosky, M. A. Peterson, M. S. Mashuta, R. M. Buchanan, P. J. Bates and C. A. Grapperhaus, *Inorganic Chemistry* 59 (2020) 4924–4935. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c00182>
7. S. H. Chan, C. H. Chui, S. W. Chan, S. H. L. Kok, D. Chan, M. Y. T. Tsoi, P. H. M. Leung, A. K. Y. Lam, A. S. C. Chan, K. H. Lam, J. C. O. Tang, *ACS Med Chem Lett* 4 (2013) 170–174. <https://10.1021/ml300238z>
8. S. Rubino, R. Busà, A. Attanzio, R. Alduina, V. D. Stefano, M. A. Girasolo, S. Orecchio, L. Tesoriere, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 25 (2017) 2378–2386. <https://10.1016/j.bmc.2017.02.067>
9. F. Liu, Z. Zhou, S. Gou, J. Zhao, F. Chen, *Journal of Coordination Chemistry* 67 (2014) 2858–2866. <https://doi.org/10.1080/00958972.2014.951638>