

طراحی هدفمند کمپلکس‌های روی (II): از سنتز کریستالی تا پتانسیل درمانی ضدباکتریایی با

لیگاند ۴-آمینوپیریدین

شیدا احمدی

گروه شیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

Sh.ahmadi\_ch@pnu.ac.ir

#### چکیده

سه کمپلکس جدید روی (II) با فرمول‌های  $[Zn(NCS)_2(4-NH_2py)_2]$  (1)،  $[ZnCl_2(4-NH_2py)_2]$  (2)، و  $[ZnCl(NCS)(4-NH_2py)_2]$  (3) از طریق واکنش مستقیم  $ZnCl_2$ ، ۴-آمینوپیریدین و KSCN در متانول سنتز شدند. تحلیل طیف‌سنجی FT-IR و پراش پرتو X تک‌کریستال نشان‌دهنده هندسه چهاروجهی تغییرشکل‌یافته با اتصال لیگاند ۴-آمینوپیریدین از طریق نیتروژن پیریدین و  $NCS^-$  (از طریق نیتروژن-N bonded) است؛ کمپلکس‌ها در گروه‌های فضایی Pmmn (ارتورومبیک)، C2/c (مونوکلینیک) و Pbca (ارتورومبیک) تبلور می‌شوند. خواص ضدباکتریایی علیه *S. aureus* و *E. coli* ارزیابی شد که کمپلکس ۱ فعالیت بهتری نسبت به لیگاندهای آزاد و نمک فلزی از خود نشان داد.

کلمات کلیدی: کمپلکس روی، ۴-آمینوپیریدین، تیوسیاناتو

## Targeted Design of Zn(II) Nanocomplexes: From Crystalline Synthesis to Antibacterial Therapeutic Potential with 4-Aminopyridine Ligand

Sheida Ahmadi

Department of Chemistry, Payam Noor University, P.O. Box 19395-1697 Tehran, Iran

### Abstract

Three novel Zn(II) complexes with the formulas  $[Zn(NCS)_2(4-NH_2py)_2]$  (1),  $[ZnCl_2(4-NH_2py)_2]$  (2), and  $[ZnCl(NCS)(4-NH_2py)_2]$  (3) were synthesized via direct reaction of  $ZnCl_2$ , 4-aminopyridine, and KSCN in methanol. FT-IR spectroscopy and single-crystal X-ray diffraction analyses reveal a distorted tetrahedral geometry, with 4-aminopyridine coordinated via the pyridine nitrogen and  $NCS^-$  bound through nitrogen (N-bonded). The complexes crystallize in the space groups Pmmn (orthorhombic), C2/c (monoclinic), and Pbca (orthorhombic). Their antibacterial activity against *S. aureus* and *E. coli* was evaluated, with complex 1 exhibiting superior performance compared to the free ligand and metal salt.

**Keywords:** Zinc complex, 4-aminopyridine, thiocyanato

## ۱. مقدمه

کمپلکس‌های فلزات واسطه مانند روی (II) با لیگاندهای نیتروژن دار آروماتیک (به‌ویژه آمینوپیریدین‌ها) به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد کاتالیتی، اپتیکی، مغناطیسی و زیست‌فعال، در دهه اخیر مورد توجه گسترده پژوهشگران قرار گرفته‌اند [۴-۱]. روی (II) به عنوان فلزی ضروری در متابولیسم زیستی، سمیت کم و توانایی تشکیل کمپلکس‌های پایدار با هندسه چهاروجهی (Td)، گزینه ایده‌آلی برای طراحی ترکیبات زیست‌پزشکی است. [۴-۱] لیگاند ۴-آمینوپیریدین با نیتروژن پیریدین به عنوان دهنده الکترون  $\sigma$  و گروه آمین پارا، قابلیت تشکیل پیوندهای کوئوردیناسیونی قوی، برهمکنش‌های هیدروژنی ( $N-H \cdots X$ ) و انباشتگی  $\pi-\pi$  را فراهم می‌کند که این ویژگی‌ها تعامل مؤثر با غشای سلولی باکتری‌ها را تسهیل می‌نماید [۷-۱۰].

افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های پاتوژن مانند *Escherichia coli* (گرم‌منفی) و *Staphylococcus aureus* (گرم‌مثبت)، نیاز به عوامل ضد میکروبی نوین را ضروری ساخته است. کمپلکس‌های فلزی با مکانیسم‌های چندگانه (مانند اختلال در غشای سلولی، مهار آنزیم‌ها و تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر) پتانسیل غلبه بر این مقاومت را دارند. [۱۴-۱۱] در این راستا، لیگاندهای آنیونی مانند تیوسیانات ( $NCS^-$ ) و کلرید ( $Cl^-$ ) نقش کلیدی ایفا می‌کنند؛ بر اساس سری اسپکتروشیمیایی،  $NCS^-$  به عنوان لیگاند ambidentate با تمایل به ( $N-bonding$ ) قدرت کوئوردیناسیونی بالاتری نسبت به  $Cl^-$  دارد و جایگزینی آن منجر به افزایش لیپوفیلیسیته، پایداری ساختاری و نفوذ به غشای لیپیدی باکتری می‌شود. [۱۵-۱۷]

مطالعات پیشین بر کمپلکس‌های مشابه با ۲- یا ۳-آمینوپیریدین تمرکز داشته‌اند [۱۳-۱۵]، اما گزارش‌های محدودی از  $4-NH_2py$  با  $Zn(II)$  موجود است. این پژوهش با سنتز هدفمند سه کمپلکس با فرمول‌های  $[Zn(NCS)_2(4-NH_2py)_2]$  (1)،  $[ZnCl_2(4-NH_2py)_2]$  (2)،  $[ZnCl(NCS)(4-NH_2py)_2]$  (3)، شناسایی و تعیین ساختاری تک کریستال و FTIR و ارزیابی فعالیت ضدباکتریایی، اثر نوع لیگاند آنیونی بر هندسه بلوری، برهمکنش‌های غیر کووالانسی و خواص زیست‌فعال را بررسی می‌کند. نتایج این مطالعه راهنمایی برای طراحی نانوکامپلکس‌های ضد میکروبی با کاربردهای بالقوه در نانوپزشکی ارائه می‌دهد.

## ۲. مواد و روش‌ها

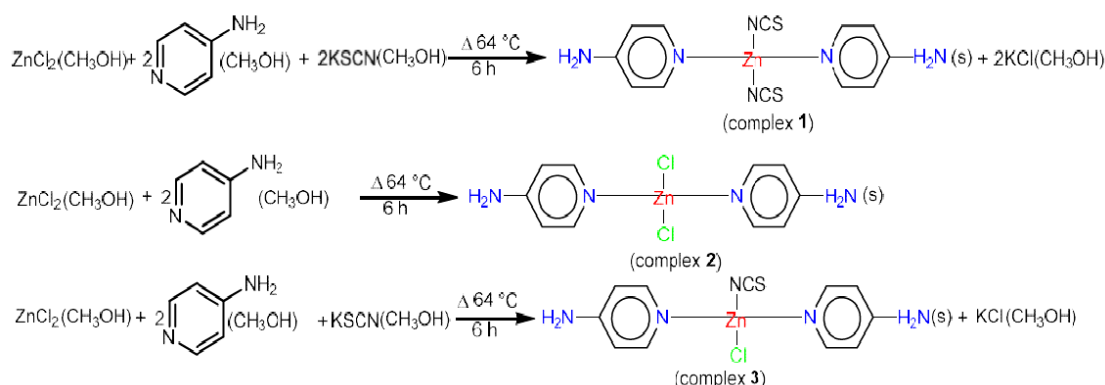
$ZnCl_2$ ، KSCN، ۴-آمینوپیریدین و متانول از شرکت Merck خریداری شد. و بدون خالص سازی بیشتر استفاده شدند. آنالیز عنصری با استفاده از آنالیز عنصری (Elementar Vario EL III) (آلمان) انجام پذیرفت. طیف‌های FT-IR بر روی طیف‌سنج PK ۶۰۰۰ (شرکت متسون آمریکا) در قالب قرص KBr (محدوده  $4000-400\text{ cm}^{-1}$ ) ثبت گردیدند. آنالیز حرارتی بر روی آنالیزر حرارتی ۵۰ Q در جریان هوای عبوری با نرخ گرمایش  $10^\circ\text{C/min}$  صورت گرفت.

بخش سنتز کمپلکس‌های روی (II) با لیگاند ۴-آمینوپیریدین شامل سه کمپلکس اصلی است: (1)  $Zn(NCS)_2(4-NH_2py)_2$ ،  $ZnCl_2(4-NH_2py)_2$  (۲) و (3)  $ZnCl(NCS)(4-NH_2py)_2$ .

این کمپلکس‌ها در متانول با نسبت مولی  $Zn(II):4-NH_2py:KSCN$  به ترتیب ۱:۲:۰ (برای ۲)، ۱:۲:۱ (برای ۳) و ۱:۲:۲ (برای ۱) سنتز شدند. واکنش در دمای ۶۴ درجه سلسیوس و به مدت ۶ ساعت انجام شد و کریستال‌های بی‌رنگ سوزنی یا بلوکی حاصل گردید.

ابتدا  $ZnCl_2$  با  $4-NH_2py$  واکنش داده و کمپلکس ۲ را تشکیل می‌دهد؛ سپس یون  $NCS^-$  (به عنوان لیگاند قوی‌تر بر اساس سری اسپکتروشیمیایی) کلرید را جایگزین کرده و کمپلکس‌های ۱ و ۳ را تولید می‌کند.

هر سه کمپلکس کریستال‌های بی‌رنگ، پایدار در هوا و با نقطه ذوب حدود ۲۰۰ درجه سلسیوس هستند. رسانایی الکتریکی محلول‌هایشان (در متانول 1 mg/mL) نشان‌دهنده غیرالکترولیت بودن آنهاست ( $1.01/5 \mu S/cm$ ،  $96/3$  و  $54/7$ ).



شکل ۲- طرح شماتیک واکنش‌های تشکیل کمپلکس‌های روی (II).

بخش تعیین ساختار کمپلکس‌های روی (II) با لیگاند ۴-آمینوپیریدین عمدتاً بر پایه پراش اشعه X تک کریستال (Single-crystal XRD) انجام شده و هندسه تتراهدرال انحراف یافته را برای هر سه کمپلکس تأیید می‌کند. آزمون ضدباکتریایی کمپلکس‌های روی (II) با لیگاند ۴-آمینوپیریدین با روش دیسک دیفیوژن (Disc Diffusion) بر روی باکتری‌های گرم مثبت *S. aureus* و گرم منفی *E. coli* انجام شد. [۱۸] نمونه‌ها در DMSO به غلظت ۵ mg/mL حل شدند و روی دیسک‌های MHA (Mueller-Hinton Agar) قرار گرفتند. صفحات در ۳۷ درجه سلسیوس به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شده و قطر نواحی مهار رشد (Zone of Inhibition) اندازه‌گیری گردید. کلرامفنیکل به عنوان داروی مرجع استفاده شد. [۱۹]

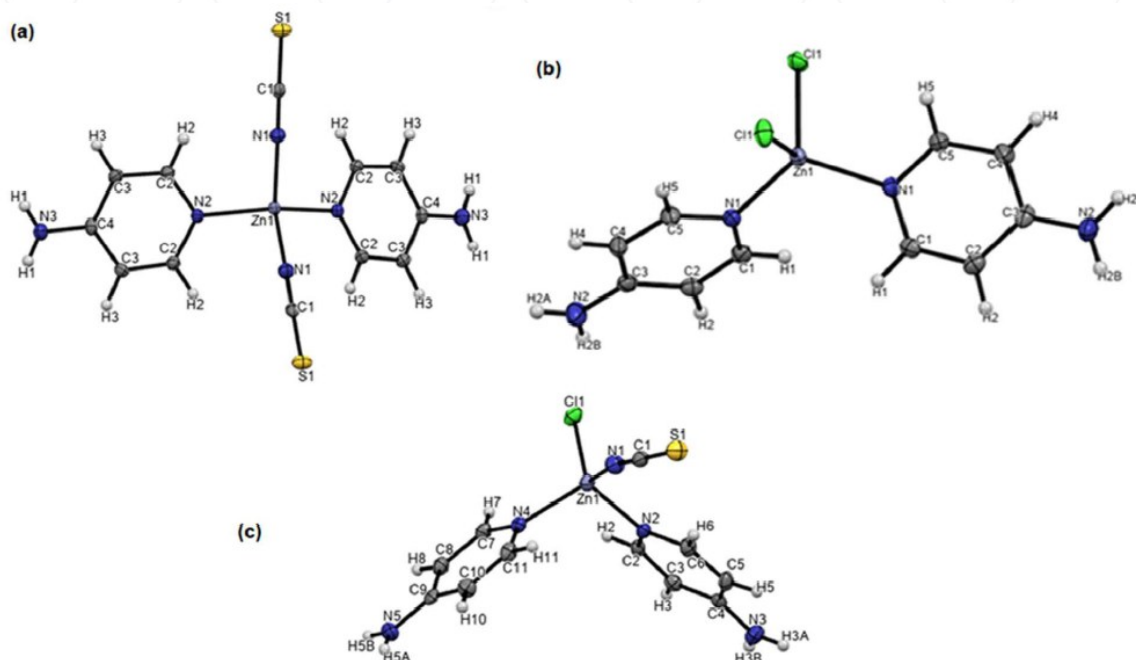
### ۳. بحث

داده‌های کریستالوگرافی در جدول ۱ خلاصه شده و کمپلکس ۱ ( $\text{Zn}(\text{NCS})_2(4\text{-NH}_2\text{py})_2$ ) ارتورومبیک (Pmmn)، کمپلکس ۲ ( $\text{ZnCl}_2(4\text{-NH}_2\text{py})_2$ ) مونوکلینیک (C2/c)، و کمپلکس ۳ ( $\text{ZnCl}(\text{NCS})(4\text{-NH}_2\text{py})_2$ ) ارتورومبیک (Pbca) با حجم‌های واحد سلولی  $3.777/8$ ،  $1268/4$  و  $2867/55$  Å<sup>۳</sup> طول‌های پیوند Zn-N (پیریدین) حدود  $2.00-2.10$  Å و  $1.97$  و  $2.00$  Å و زوایای N-Zn-N بین ۹۹-۱۱۸ درجه متغیر است که تحریف تتراهدرال را نشان می‌دهد. [۲۰ و ۲۱] یون مرکزی Zn(II) با دو اتم N از دو لیگاند 4-NH<sub>2</sub>py و دو آنیون (NCS<sup>-</sup> یا Cl<sup>-</sup>) کوئوردینه شده است. طول پیوند Zn-NCS کوتاه‌تر از Zn-Cl بوده و زوایای N<sub>2</sub>-Zn-N<sub>2</sub> در کمپلکس ۱ (به دلیل اثر استریکی و الکترونگاتیویته N) بزرگ‌تر از کمپلکس‌های ۲ و ۳ است. گروه NH<sub>2</sub> لیگاند مستقیماً کوئوردینه نمی‌کند. [۲۱-۲۴] شکل ۳ نمای ORTEP از ساختارهای کریستالی سه کمپلکس روی (II) را نشان می‌دهد که با استفاده از پراش اشعه X تک کریستال تعیین شده‌اند. طول پیوند Zn-N (پیریدین) در حدود ۲.۰۰-۲.۱۰ Å گسترده ثابت است، اما زوایای N-Zn-N بسته به اندازه و الکترونگاتیوی لیگاندهای آنیونی تغییر می‌کند؛ به طوری که کمپلکس ۱ (با دو NCS<sup>-</sup>) بیشترین انحراف زاویه‌ای را نشان می‌دهد.



جدول ۱- داده های کریستالوگرافی

Compound	1	2	3
No. CCDC	2224923	2224925	2224924
Empirical formula	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub> Zn	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> Zn	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>5</sub> SZn
Empirical mass	369.79	324.53	347.16
System	Orthorhombic	Monoclinic	Orthorhombic
Space group	Pmmn	C2/c	Pbca
a (Å)	12.9473	8.8309(7)	10.2571(11)
b (Å)	14.3833	9.8240(7)	16.1744(17)
c (Å)	4.1770(8)	14.9961(11)	17.2842(18)
α (°)	90	90	90
β (°)	90	102.3360(10)	90
γ (°)	90	90	90
V (Å <sup>3</sup> )	777.827	1268.40(16)	2867.5(5)
Z	2	4	8
T (K)	123	123	123
λ Mo Kα (Å)	0.71073	0.71073	0.71073
F <sub>000</sub>	376	656	1408
μ (mm <sup>-1</sup> )	1.848	2.339	2.037
D <sub>calc</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	1.579	1.699	1.608
θ <sub>min</sub> (°)	2.116	3.143	2.357
θ <sub>max</sub> (°)	27.472	27.495	27.574
Goodness of fit	1.129	1.092	1.051
R1 (1 > 2σ(I))	0.0188	0.0209	0.0258
wR2	0.0492	0.0554	0.0611



شکل ۳. نمای ORTEP از ساختارهای کمپلکس های (1) Zn(NCS)<sub>2</sub>(4-NH<sub>2</sub>py)<sub>2</sub> (a)، (2) ZnCl<sub>2</sub>(4-NH<sub>2</sub>py)<sub>2</sub> (b) و (3) ZnCl(NCS)(4-NH<sub>2</sub>py)<sub>2</sub> (c) همراه با طرح برچسب گذاری اتم ها. بیضی های جابجایی در سطح احتمال ۵۰٪ رسم شده اند.

در کمپلکس ۱ دو لیگاند NCS از طریق اتم N به Zn متصل شده و اثر استریکی 4-NH<sub>2</sub>py باعث افزایش زاویه N(pyr)-Zn-Cl می‌شود همچنین در کمپلکس ۲ پیوندهای Zn-Cl بلندتر از Zn-N بوده و الکترون‌گاتیوی بالای Cl زوایای کوچک‌تری ایجاد می‌کند. اما در کمپلکس ۳ ساختار مختلط با یک NCS و یک Cl، واسطه بین دو کمپلکس فوق است. این ساختارها تأیید می‌کنند که گروه NH<sub>2</sub> در موقعیت para شرکت مستقیم در کوئوردیناسیون ندارد. [۲۴-۲۵]

طیف FTIR باند  $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$  در  $2050 \text{ cm}^{-1}$  (N-باندینگ NCS) و عدم جابجایی قابل توجه  $\nu(\text{NH}_2)$  را نشان می‌دهد که با ساختار XRD همخوانی دارد. [۲۴]

نتایج خواص ضد میکروبی کمپلکس‌های روی (II) با لیگاند ۴-آمینوپیریدین در برابر باکتری‌های *S. aureus* (گرم مثبت) و *E. coli* (گرم منفی) با روش دیسک دیفیوژن بررسی شده است. و قطر نواحی مهار (mm) برای هر ترکیب اندازه‌گیری گردید.

جدول ۲- قطر نواحی مهار (mm) برای هر ترکیب

ترکیب	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
4-NH <sub>2</sub> py	6.7	6.3
KSCN	10.0	6.7
ZnCl <sub>2</sub>	7.5	11.9
Zn(NCS) <sub>2</sub> (4-NH <sub>2</sub> py) <sub>2</sub> (1)	11.6	12.1
ZnCl <sub>2</sub> (4-NH <sub>2</sub> py) <sub>2</sub> (2)	6.8	6.0
ZnCl(NCS)(4-NH <sub>2</sub> py) <sub>2</sub> (3)	11.1	10.8
کلر امفیکل (استاندارد)	31.5	34.0

کمپلکس‌های حاوی تیوسیانات (۱ و ۳) فعالیت ضدباکتریایی بهتری نسبت به کمپلکس کلریدی (۲) نشان دادند و ترتیب فعالیت  $\text{Zn}(\text{NCS})_2 > \text{ZnCl}(\text{NCS}) > \text{ZnCl}_2$  است. این فعالیت از طریق تشکیل پیوند هیدروژنی با غشای سلولی و مسدود کردن ورود مواد مغذی عمل می‌کند. همه کمپلکس‌ها نسبت به لیگاند آزاد و نمک فلزی فعالیت بالاتری داشتند [۲۵ و ۲۰]

#### ۴. نتیجه‌گیری

در این پژوهش، سنتز هدفمند سه کمپلکس جدید روی (II) با لیگاند ۴-آمینوپیریدین و آنیون‌های تیوسیانات/کلرید، همراه با تعیین ساختار کریستالی دقیق (هندسه Td انحراف یافته در گروه‌های فضایی Pmmn، C2/c و Pbca)، امکان طراحی سیستماتیک ترکیبات زیست‌فعال را فراهم کرد. کمپلکس  $[\text{Zn}(\text{NCS})_2(4\text{-NH}_2\text{py})_2]$  (۱) با N-bonding تیوسیانات، بیشترین انحراف زاویه‌ای و فعالیت ضدباکتریایی (قطر مهار ۱۱.۶-۱۲.۱ میلی متر) را نشان داد که برتر از لیگاند آزاد، نمک ZnCl<sub>2</sub> و حتی کمپلکس کلریدی است؛ این برتری به افزایش لیپوفیلیسته، پایداری ساختاری و برهمکنش‌های هیدروژنی N-H...N-Gشای سلولی نسبت داده می‌شود. نتایج حاکی از پتانسیل بالای این کمپلکس‌ها به عنوان عوامل ضد میکروبی نوین در برابر باکتری‌های مقاوم *S. aureus* و *E. coli* است و راهبرد جایگزینی لیگاندهای ambidentate مانند NCS<sup>-</sup> را برای توسعه کمپلکس‌های درمانی پیشنهاد می‌دهد؛ مطالعات آتی بر سمیت سلولی، MIC و کاربردهای نانویی تمرکز خواهند داشت.

#### ۵. مراجع

- [1] Svirchuk, Y.S., 2020, Heat & Mass Transfer, and Fluids Engineering, e (l), 1-13.
- [2] Handy, J.V., Ayala, G., and Pike, R.D., 2017 *Inorg. Chim. Acta*, 456, 64-75.
- [3] Yuoh, A.C.B., Agwara, M.O., Yufanyi, D.M., Conde, M.A., Jagan, R., and Oben Eyong, K., 2025, *Int. J. Inorg. Chem.*, 2025, 106838.

- [4] Moustafa, M.E., Meshal, N.M., Ayad, M.I., and Goda, O.A., 2020, *Benha J. Appl. Sci.*, 5(7), 231–243.
- [5] Mautner, F.A., Jantscher, P., Fischer, R.C., Torvisco, A., Vicente, R., Karsili, T.N.V., and Massoud, S.S., 2020, *Polyhedron*, 166, 36–43.
- [6] Suckert, S., Terraschke, H., Reinsch, H., and Nather, C., 2022, *Inorg. Chim. Acta*, 461, 290–297.
- [7] Mbani, A.L.O., Yufanyi, D.M., Tabong, C.D., Hubert, N.J., Yuoh, A.C.B., Aboudam, A.G., and Ondoh, A.M., 2022, *J. Mol. Struct.*, 1261, 132956.
- [8] Mautner, F.A., Jantscher, P.V., Fischer, R.C., Torvisco, A., Reichmann, K., and Massoud, S.S., 2021, *Transition Met. Chem.*, 46 (3), 191–200.
- [9] Yufanyi, D.M., Nono, H.J., Yuoh, A.C.B., Tabong, C.D., Judith, W., and Ondoh, A.M., 2021, *Open J. Inorg. Chem.*, 11 (3), 63–84.
- [10] Mariyam, D., Farida, N., Wijaya, H.W., and Dasna, I.W., 2022, *J. Ris. Kim.*, 13 (1), 100–110.
- [11] Kartal, Z., and Şahin, O., 2021, *J. Mol. Struct.*, 1227, 129514.
- [12] Sanchez Montilva, O.C., Movilla, F., Rodriguez, M.G., and Di Salvo, F., 2017, *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, 73 (5), 399–406.
- [13] Wohler, S., Jess, I., Englert, U., and Nather, C., 2023, 15 (26), 5326–5336.
- [14] Jochim, A., Radulovic, R., Jess, I., and Nather, C., 2024, *Acta Crystallogr., Sect. E: Crystallogr. Commun.*, 76 (8), 1373–1377.
- [15] Jafari, M., Salehi, M., Kubicki, M., Arab, A., and Khaleghian, A., 2017, *Inorg. Chim. Acta*, 462, 329–335.
- [16] Tsague Chimaine, F., Yufanyi, D.M., Colette Benedicta Yuoh, A., Eni, D.B., and Agwara, M.O., 2024, *Synthesis, Cogent Chem.*, 2 (1), 1253905.
- [17] Setifi, Z., Geiger, D., Jelsch, C., Maris, T., Glidewell, C., Mirzaei, M., Arefian, M., and Setifi, F., 2021, *J. Mol. Struct.*, 1173, 697–706.
- [18] Nath, R.K., Roy, T.G., and Sutradhar, R.K., 2017, *J. Biosci. Biotechnol.*, ۱۳۶–۱۴۴ [19] Day, B.J., 2019, *Biochem. Pharmacol.*, 163, 451–457.
- [19] Magacz, M., Kędziora, K., Sapa, J., and Krzyściak, W., 2020, *J. Mol. Sci.*, 20 (6), 1443.
- [20] Nakamoto, K., 2006, J.M., and Griffiths, P.R., Wiley, Hoboken, US.
- [21] Sugiyama, H., Sekine, A., and Uekusa, H., 2025, *Anal. Online*, 31, 2014–2015.
- [22] Makhlof, J., Valkonen, A., and Smirani, W., 2022, *Polyhedron*, 213, 115625.
- [23] Moustafa, I.M.I., Mohamed, N.M., and Ibrahim, S.M., 2022, *Open J. Inorg. Chem*, 12 (3), 39–56.
- [24] Linker, G.J., van Duijnen, P.T., and Broer, R., 2020, *J. Phys. Chem. A*, 124 (7), 1306–1311.
- [25] Buyukmurat, Y., and Akyuz, S., 2003, *J. Mol. Struct.*, 651–653, 533–539.