

สเปกโทรสโกปี โครงสร้างและฤทธิ์ต้านจุลชีพของสารเชิงซ้อนทองแดง
กับลิแกนด์อนุพันธ์กรดเบนโซอิก
Spectroscopy, Structure and Antimicrobial Activity of Copper Complex
with Benzoic Acid Derivative Ligands

กอรี่อะ บิลลี^{1*} มณฑล เลิศวรปรีชา² กุสุมาลย์ น้อยผา³ และหิริหัตถยา เพชรมั่ง⁴
Koreeah Binlee^{1*}, Monthon Lertworapreecha², Kusumarn Noipha³ and Hirihattaya Phetmung⁴

บทคัดย่อ

สังเคราะห์สารเชิงซ้อนไบนิวเคลียร์ $[Cu(OCH_2)(PABA)]_2(CH_2OH)_2$ (PABA คือ กรด4-อะมิโนเบนโซอิก) และพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิคต่าง ๆ ผลจากเทคนิคการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์บนผลึกเดี่ยวพบว่าไอออนทองแดงสร้างพันธะโคออร์ดิเนตโคเวเลนต์กับลิแกนด์ PABA, H_2O และ OCH_3 มีเมทานอลเป็นเคาน์เตอร์โมเลกุล สารเชิงซ้อนมีความยาวพันธะ Cu-Cu เท่ากับ $2.6137(18) \text{ \AA}$ มีรูปทรงแปดหน้าเหลี่ยม สเปกตรัมของเทคนิคฟูเรียรทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดแสดงสัญญาณหมู่ฟังก์ชันต่าง ๆ ของสาร และผลการดูดกลืนแสงในช่วงอุลตราไวโอเลตและวิสิเบิล แสดงการแทรนซิชันจาก $\pi \rightarrow \pi^*$ ของ PABA และ d-d ของทองแดงที่ 284 และ 715 nm ตามลำดับ ผลการวิเคราะห์เชิงความร้อนพบการสลายตัวของสาร 2 ขั้นตอน และฤทธิ์ต้านจุลชีพใช้เทคนิคหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดพบว่าสามารถยับยั้งแบคทีเรียแกรมลบได้ดีกว่าแบคทีเรียแกรมบวก

คำสำคัญ : โครงสร้างของสารเชิงซ้อนทองแดง ฤทธิ์ต้านจุลชีพ อนุพันธ์กรดเบนโซอิก

¹ นิสิตปริญญาโท หลักสูตร กศ.ม. (เคมี) คณะศึกษาศาสตร์ มหาวิทยาลัยทักษิณ สงขลา 90000

² อ.ดร., สาขาวิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยทักษิณ พัทลุง 93210

³ ผศ.ดร., ภาควิชาวิชาการแพทย์แผนไทย คณะวิทยาการสุขภาพและการกีฬา มหาวิทยาลัยทักษิณ พัทลุง 93210

⁴ รศ.ดร., สาขาวิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยทักษิณ สงขลา 90000

* Corresponding author: e-mail: koreeah@gmail.com Tel. 0841988782

Abstract

A novel binuclear copper(II) complex, $\{[\text{Cu}(\text{OCH}_3)(\text{PABA})_2]_2 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ where PABA is 4-aminobenzoic acid} has been synthesized and characterized by various techniques. Single crystal X-ray diffraction revealed that, both of the copper(II) ions have distorted octahedral geometry with the coordination of the PABA ligand. The copper(II) centres are separated by 2.6137(18) Å. Fourier transform infrared spectroscopy spectral studies were used to identify the functional groups. The ultraviolet visible spectra confirmed $\pi \rightarrow \pi^*$ of PABA and d-d transition of copper (II) ion at 284 and 715 nm respectively. The thermogravimetry analysis results showed the decomposition of the complex occurs in two steps. The antimicrobial activity was screened by minimal inhibitory concentration method. The metal complex was more affected on Gram-negative bacteria than Gram-positive bacteria.

Keywords : Copper Complex Structure, Antimicrobial Activity, Benzoic Acid Derivatives

บทนำ

อนุพันธ์กรดเบนโซอิก เป็นสารในกลุ่มยาต้านการอักเสบประเภทไม่ใช้สเตียรอยด์ (Non steroidal anti-inflammatory drugs ; NSAIDs) [1] ได้แก่ กรดซาลิไซลิก (Salicylic acid) กรด 4-อะมิโนเบนโซอิก (4-Aminobenzoic acid ; PABA) เป็นต้น โดยหมู่อะมิโนของกรด 4-อะมิโนเบนโซอิก และอะตอมของออกซิเจนในหมู่คาร์บอกซิลของสารดังกล่าวสามารถสร้างพันธะโคออร์ดิเนตโคเวเลนต์กับไอออนโลหะทองแดงซึ่งเป็นหนึ่งในแร่ธาตุที่มีความสำคัญต่อเมตาบอลิซึมของร่างกายมนุษย์ [2] เกิดเป็นสารเชิงซ้อนที่มีโครงสร้าง รูปร่างและขนาดโมเลกุลที่แตกต่างกัน [3] เช่นมอนอนิวเคลียร์ หรือไบนิวเคลียร์ [4] ยังมีสมบัติละลายได้ในไขมันส่งผลให้มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมกรดอะมิโนบางชนิดที่จำเป็นในการดำรงชีวิตของจุลินทรีย์ได้ [5]

การศึกษาเกี่ยวกับสมบัติและฤทธิ์ทางชีวภาพที่ใช้ทองแดงเป็นโลหะกับสารในกลุ่ม NSAIDs เป็นลิแกนด์ มีค่อนข้างน้อยมาก [4] และการรายงานเกี่ยวกับฤทธิ์ต้านจุลชีพของอนุพันธ์กรดเบนโซอิกยังค่อนข้างหายาก และสารเชิงซ้อนทองแดงเป็นเรื่องที่น่าสนใจมากในการนำไปเป็นต้นแบบหลักในการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพ [6] ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจในการสังเคราะห์สารเชิงซ้อนใหม่จากโลหะทองแดงร่วมกับลิแกนด์กรด 4-อะมิโนเบนโซอิก พิสูจน์ อัตลักษณ์ด้วยเทคนิคทางสเปกโทรสโกปี และทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพในการหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดในการยับยั้งการเจริญเติบโต (Minimal inhibitory concentration; MIC) ของแบคทีเรียแกรมบวก (*S.aureus* กับ *B.subtilis*) และแบคทีเรียแกรมลบ (*E.coli* กับ *P.aeruginosa*) เพื่อเป็นประโยชน์ในการประยุกต์ใช้เป็นยาต้านแบคทีเรียต่อไปในอนาคต

วิธีการวิจัย

การสังเคราะห์สารเชิงซ้อน

1. ละลายคอปเปอร์อะซิเตต (Copper(II) acetate dihydrate) น้ำหนัก 0.54 g (3.0 mmol) ด้วย เมทานอลปริมาตร 10 mL ในขวดกั่นกลมขนาด 100 mL คนด้วยเครื่องกวนสารที่อุณหภูมิห้อง จนได้สารละลายใส สีเขียว
2. ละลายกรด 4-อะมิโนเบนโซอิก น้ำหนัก 0.32 g (2.0 mmol) ด้วยเมทานอลปริมาตร 10 mL หลังจากคนให้เป็นเนื้อเดียวกันแล้วเติมลงไปนในสารละลายจากข้อที่ 1 คนตลอดเวลาด้วยเครื่องกวนสารที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 3 ชั่วโมง กรองสารละลายที่ได้ ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 20 วัน จนเกิดผลึกสีเขียว

วิธีการศึกษาสมบัติทางกายภาพ

ศึกษาลักษณะของผลึก สี รูปร่าง ของสารที่สังเคราะห์ได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์ที่กำลังขยายต่าง ๆ

วิธีศึกษาสมบัติทางเคมีและโครงสร้างของสารเชิงซ้อน

1. ศึกษาการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์บนผลึกเดี่ยว โดยเครื่อง SMART Bruker 1000 มี Mo เป็นแหล่งกำเนิดรังสีเอ็กซ์ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) เพื่อวิเคราะห์หาโครงสร้างของสาร

2. ศึกษาหมู่ฟังก์ชันของสารด้วยแสงอินฟราเรด ด้วยเครื่อง Fourier transform infrared spectrophotometerของบริษัท Perkin Elmer โดยใช้เทคนิค KBr pellet ช่วงความยาวคลื่น $4000-400 \text{ cm}^{-1}$

3. ศึกษาการดูดกลืนแสงในช่วงอุลตราไวโอเลตและวิสิเบิล ด้วยเครื่อง UV-Visible Spectrometer รุ่น UV-1601 ของบริษัท Shimadzu วัดค่า Absorbance ในช่วงความยาวคลื่น 200-900 nm

4. ศึกษาการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักของสารเมื่อเปลี่ยนแปลงความร้อน โดยใช้เครื่อง Thermogravimetric analyzer รุ่น TGA7 ของบริษัท Perkin Elmer ช่วงอุณหภูมิการทดสอบ 50°C ถึง 1000°C (อัตราการให้ความร้อน $= 10^\circ\text{C/min}$) กระทำภายใต้สภาวะที่มีแก๊สไนโตรเจน

วิธีศึกษาฤทธิ์ต้านจุลชีพของสารเชิงซ้อน

การหาค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (MIC) ดัดแปลงตามวิธีการของ CLSI [7] โดยเตรียมสารละลายสารเชิงซ้อนในตัวทำละลายไดเมทิลซัลฟอกไซด์ เริ่มต้นมีความเข้มข้น $20,000 \mu\text{g/mL}$ ส่วนยามาตรฐานเตตระโซคลินใช้ความเข้มข้นเริ่มต้นที่ $2,048 \mu\text{g/mL}$ และใช้สารละลายไดเมทิลซัลฟอกไซด์เป็น blank จากนั้นทดสอบใน 96 micro well plates โดยขั้นแรกในแต่ละหลุม ปิเปิดอาหารเลี้ยงเชื้อเหลว MHB $100 \mu\text{L}$ ลงในทุกหลุม จากนั้นเติมสารละลายสารเชิงซ้อน $100 \mu\text{L}$ ในหลุมแรกของแถวที่ความเข้มข้น $5,000 \mu\text{g/mL}$ แล้วทำการเจือจางแบบ two-fold dilution จากหลุมแรก จนถึงหลุมสุดท้าย แล้วปิเปิดทั้ง ซึ่งยามาตรฐานเตตระโซคลินและ ไดเมทิลซัลฟอกไซด์ ทำเช่นเดียวกันในแถวถัดไป จากนั้นเติมสารละลายแบคทีเรียปริมาตร $100 \mu\text{L}$ ที่ผ่านการปรับความขุ่นให้ได้เท่ากับสารละลาย McFarland no. 0.5 โดยใช้สารละลายน้ำเกลือ (Sodium chloride 0.85% solution) ปลอดเชื้อ ทำให้ได้เชื้อประมาณ 1.5×10^8 colony forming unit (CFU/mL) แล้วเจือจาง 1: 200 ในอาหารเลี้ยงเชื้อเหลว MHB ลงในทุกหลุมที่มีการเติมทั้งสารละลายสารเชิงซ้อน เตตระโซคลินและ ไดเมทิลซัลฟอกไซด์ แล้วนำ 96 micro well plates ไปบ่มที่อุณหภูมิ 37°C เป็นระยะเวลา 18-24 ชั่วโมง อ่านผลค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ไม่พบการเจริญของเชื้อหลังการบ่มสังเกตหลุมสุดท้ายที่อาหารเลี้ยงเชื้อในหลุมไม่ขุ่น อ่านปริมาณหลุมนี้เป็นค่า MIC บันทึกหน่วยเป็น $\mu\text{g/mL}$

ผลการวิจัยและอภิปรายผลการวิจัย

ผลสมบัติทางกายภาพของสารเชิงซ้อนทองแดง

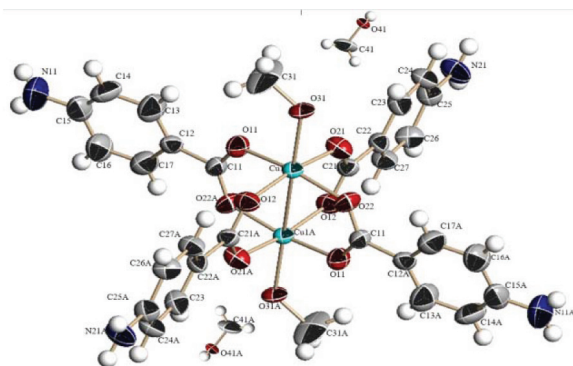
จากการสังเคราะห์สารเชิงซ้อนทองแดงในอัตราส่วนจำนวนโมลของโลหะต่อลิแกนด์ 3 : 2 ในสภาวะที่เหมาะสมทำให้เกิดผลึก ร้อยละผลิตภัณฑ์เท่ากับ 65 โดยผลึกมีสีขาว ลักษณะเป็นแผ่นสี่เหลี่ยม ดังภาพที่ 1 เมื่อนำไปทดสอบความสามารถในการละลาย พบว่าสามารถละลายได้ดีในตัวทำละลายไดเมทิลซัลฟอกไซด์ ซึ่งจัดเป็นตัวทำละลายที่มีขั้วแต่ไม่ให้โปรตอน (Polar aprotic solvents) [4]



ภาพที่ 1 ลักษณะทางกายภาพของผลึกสารเชิงซ้อนทองแดง

ผลการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์บนผลึกเดี่ยว

จากการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์บนผลึกเดี่ยวของสารเชิงซ้อนพบว่า มีสูตรโมเลกุล $C_{34}H_{46}Cu_2N_4O_{14}$ หรือ $[Cu(OCH_3)(PABA)]_2(CH_3OH)_2$ ดังภาพที่ 2 มีมวลโมเลกุล 861.85 g/mol มีระบบผลึกแบบไตรคลินิก เนื่องจากมีเซลล์พารามิเตอร์ $a \neq b \neq c$ และ $\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$ โดยข้อมูลของผลึก (บางส่วน) แสดงดังตารางที่ 1 โดยโครงสร้างผลึกสีเขียวของสารเชิงซ้อน ดังภาพที่ 2 ประกอบด้วยไอออนโลหะทองแดงจำนวน 2 ไอออนจัดเป็นสารประกอบไบนิวเคลียร์ (Binuclear compound) [8] โดยไอออนทองแดงสร้างพันธะโคออร์ดิเนตโคเวเลนต์กับอะตอมออกซิเจนจากหมู่คาร์บอกซิล (COO) 6 อะตอมของลิแกนด์ PABA และออกซิเจน 2 อะตอมของหมู่เมทอกซี โดยมีเมทานอล 2 โมเลกุลเป็น Counter molecule ทำให้มีสูตรโมเลกุล $[Cu(OCH_3)(PABA)]_2(CH_3OH)_2$ มีเลขโคออร์ดิเนชันเท่ากับ 6 แต่เนื่องจากไบนิวเคลียร์อยู่ใกล้กันมาก โดยมีความยาวพันธะ Cu-Cu เท่ากับ 2.6137(18) Å เชื่อมต่อกัน ทำให้โครงสร้างทางเรขาคณิตมีรูปร่างแปดหน้าเทียม (Pseudo-octahedral geometry) [9]



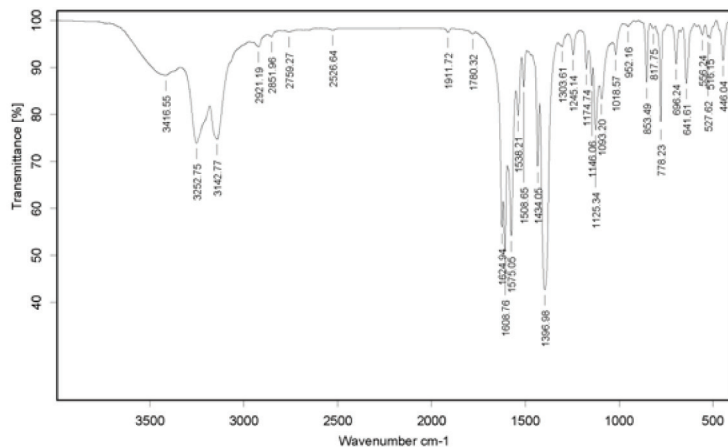
ภาพที่ 2 โครงสร้างโมเลกุลของสารเชิงซ้อน $[Cu(OCH_3)(PABA)]_2(CH_3OH)_2$

ตารางที่ 1 ข้อมูลผลึกของสารเชิงซ้อน $[\text{Cu}(\text{OCH}_3)(\text{PABA})_2]_2(\text{CH}_3\text{OH})$

พารามิเตอร์	ข้อมูล
Empirical formula	$\text{C}_{34} \text{H}_{46} \text{Cu}_2 \text{N}_4 \text{O}_{14}$
Temperature	296(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Formula weight	861.85
Crystal system	Triclinic
Space group	$P \bar{1}$
Unit cell dimensions	$a = 9.5594(5) \text{ Å}$ $b = 10.6856(6) \text{ Å}$ $c = 11.1984(6) \text{ Å}$ $\alpha = 81.949(2)^\circ$ $\beta = 86.443(2)^\circ$ $\gamma = 70.266(2)^\circ$
Volume	$1065.97(10) \text{ Å}^3$
Z	1
Density (calculated)	1.343 mg/m^3
Crystal size	$0.34 \times 0.28 \times 0.12 \text{ mm}^3$
Goodness-of-fit on F^2	2.008
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.1065$, $wR_2 = 0.4160$
R indices (all data)	$R_1 = 0.1059$, $wR_2 = 0.4269$

ผลการศึกษาหมู่ฟังก์ชันของสารด้วยแสงอินฟราเรด

จากสเปกตรัมแสดงสัญญาณหมู่ฟังก์ชันของสารเชิงซ้อน $[\text{Cu}(\text{OCH}_3)(\text{PABA})_2]_2(\text{CH}_3\text{OH})_2$ ดังภาพที่ 3 พบการยืดของ Cu-O มีเลขคลื่นประมาณ 556 cm^{-1} มีเลขคลื่นระหว่าง $573\text{-}550 \text{ cm}^{-1}$ [10] จากสเปกตรัมยืนยันองค์ประกอบของวงแอโรแมติก ประกอบด้วยสัญญาณการยืดของ C=C และ C-C ที่สัญญาณเลขคลื่นตรงตำแหน่ง $1,608 \text{ cm}^{-1}$ และ $1,434 \text{ cm}^{-1}$ ตามลำดับ และแสดงสัญญาณการยืดของ N-H ที่ตำแหน่ง $3,252$ และ $3,142 \text{ cm}^{-1}$ ไกลเคียงกับงานของ [11] โดยมีการรายงานสัญญาณเลขคลื่นที่ตำแหน่ง $3,254$ และ $3,142 \text{ cm}^{-1}$ ซึ่งข้อมูลทั้งหมดแสดงดังตารางที่ 2



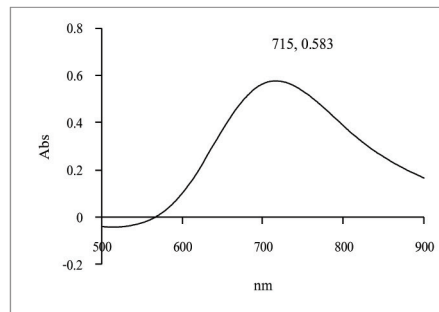
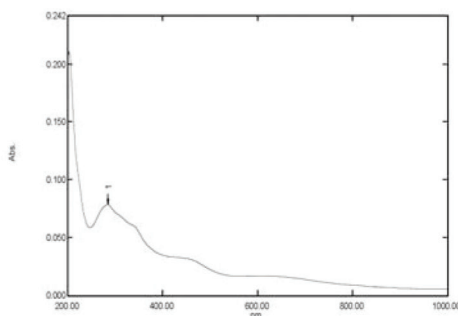
ภาพที่ 3 สเปกตรัมสัญญาณหมู่ฟังก์ชันของสารเชิงซ้อน $[Cu(OCH_3)_2(PABA)_2](CH_3OH)_2$

ตารางที่ 2 สัญญาณหมู่ฟังก์ชันของสารเชิงซ้อนทองแดงและความยาวคลื่นที่สูงที่สุดในการดูดกลืนแสง

สารประกอบ	V(H ₂ O)	V(N-H)	V(C=O)	V(C=C)	V(C=N)	V(Cu-O)
$[Cu(OCH_3)_2(PABA)_2](CH_3OH)_2$	3416	3252, 3142	1624	1608	1575	556

ผลการดูดกลืนแสงในช่วงอุลตราไวโอเลตและวิสิเบิล

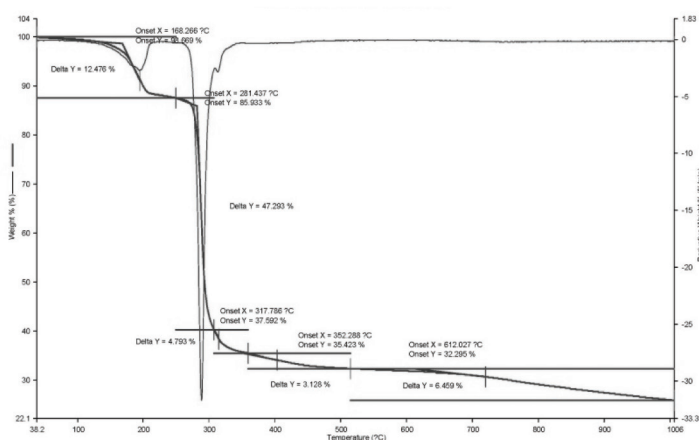
สารเชิงซ้อน $[Cu(OCH_3)_2(PABA)_2](CH_3OH)_2$ สามารถดูดกลืนแสงในช่วง UV ที่ความยาวคลื่นสูงสุดเท่ากับ 284 nm มีค่าแอมพลิจูดเท่ากับ 0.079 เป็นการดูดกลืนแสงของวงฟีนิล แสดงการเกิดการแทนที่จาก $\pi \rightarrow \pi^*$ [4] ส่วนการดูดกลืนแสงในช่วง Visible ในช่วงความยาวคลื่น 400-800 nm เมื่อแสงส่วนหนึ่งถูกดูดกลืนไว้ แสงที่เหลือจากการดูดกลืนเท่านั้นที่เข้าสู่ตาเรา ทำให้มองเห็นเป็นสีต่าง ๆ [11] ที่ความยาวคลื่น 650-780 nm สีที่ถูกดูดกลืนคือแสงสีแดง ส่วนสีที่เห็นจะเป็นสีเขียว [12] ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยนี้เมื่อสารเชิงซ้อนละลายในตัวทำละลายได้สารละลายสีเขียวมีค่าความยาวคลื่นสูงสุดเท่ากับ 715 nm โดยเกิดการแทนที่แบบ d-d ของไอออนโลหะทองแดง [4]



ภาพที่ 4 สเปกตรัมการแทนที่ของสารเชิงซ้อน (3)

ผลการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักของสารเมื่อเปลี่ยนแปลงความร้อน

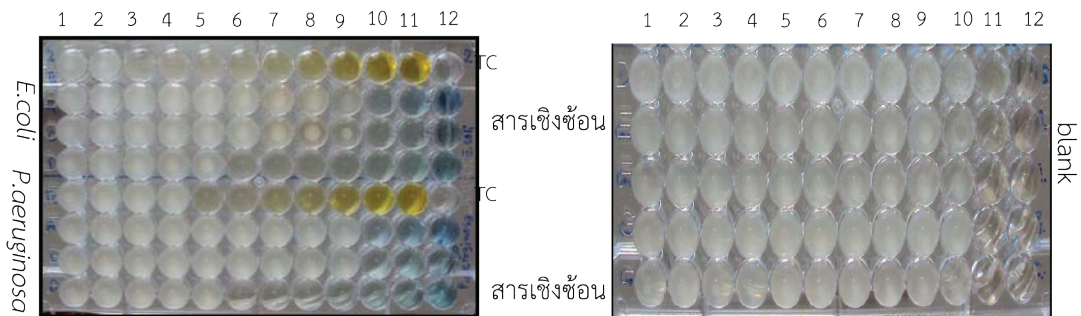
เทอร์โมแกรม TGA แสดงการเปลี่ยนแปลง 2 ช่วง ทุกช่วงที่มีการสลายไปของสารเชิงซ้อนสัมพันธ์กับน้ำหนักของสารลดลงและสัมพันธ์กับเทอร์โมแกรม DTA ที่เกิดปฏิกิริยาดูดความร้อนเพื่อสลายพันธะ (ดังภาพที่ 4) โดยช่วงแรกสูญเสียน้ำหนักที่ 160-250 °C จำนวน 12.48 % สอดคล้องกับการสูญเสียโมเลกุลของเมทานอลและหมู่ อะซิเตต ต่อมาที่อุณหภูมิ 280-350 °C สูญเสีย 47.29% สอดคล้องกับลิแกนด์ PABA และเมื่อเพิ่มอุณหภูมิสูงขึ้นสารในกลุ่มออกไซด์ของโลหะ (Metal Oxide) มีการสูญเสียไปจากโมเลกุลของสารเชิงซ้อน [13]



ภาพที่ 4 เทอร์โมแกรมของสารเชิงซ้อน $[\text{Cu}(\text{OCH}_3)_3(\text{PABA})_2]_2(\text{CH}_3\text{OH})_2$

ผลการหาความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ

จากผลการทดสอบสารเชิงซ้อนที่สามารถยับยั้งเชื้อได้มีลักษณะใส แต่ถ้ามีลักษณะขุ่นแสดงว่าเชื้อสามารถเจริญเติบโตได้ ความเข้มข้นต่ำสุดนั้นคือความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ ดังภาพที่ 5 พบว่าสารเชิงซ้อนที่ความเข้มข้นต่ำสุดที่ 78.12 µg/mL ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (*E.coli* กับ *P.aeruginosa*) และที่ความเข้มข้น 156.25 µg/mL ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก (*S.aureus* กับ *B.subtilis*) เนื่องจากสารเชิงซ้อนสามารถทำลายชั้นไขมันของผนังเซลล์ทำให้แบคทีเรียไม่สามารถนำสารอาหารไปใช้ประโยชน์ได้ เป็นผลให้การเจริญเติบโตหยุดชะงักและตายในที่สุด [5] เมื่อเปรียบเทียบกับยามาตรฐานเตตระไซคลิน ที่ความเข้มข้นต่ำสุดเท่ากับ 2 และ 8 µg/mL สามารถยับยั้งเชื้อ *E.coli* และ *P.aeruginosa* ตามลำดับ ส่วนที่ความเข้มข้น 8 และ 4 µg/mL สามารถยับยั้งเชื้อ *S.aureus* และ *B.subtilis* ตามลำดับ ดังตารางที่ 3 ส่วนโดเมทิลซิลฟอกไซด์ซึ่งเป็น blank สามารถยับยั้งเชื้อได้หลุมที่ 11 ซึ่งสารเชิงซ้อนที่สังเคราะห์ได้สามารถยับยั้งเชื้อได้ในหลุมถัดไปอีก ดังนั้นตัวทำละลายจึงไม่มีผลในการยับยั้งเชื้อ



ภาพที่ 5 การทดสอบหา MIC ของสารเซิงซันด้วยแบคทีเรียแกรมลบ (ซ้าย) กับ blank (ขวา)

ตารางที่ 3 ความเข้มข้นต่ำสุดของสารประกอบเซิงซันที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ

สารประกอบ	ความเข้มข้นต่ำสุดของสารที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อ			
	<i>E.coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>S.aureus</i>	<i>B.subtilis</i>
$[\text{Cu}(\text{OCH}_3)(\text{PABA})_2](\text{CH}_3\text{OH})_2$	78.12 $\mu\text{g/mL}$	78.12 $\mu\text{g/mL}$	156.25 $\mu\text{g/mL}$	156.25 $\mu\text{g/mL}$
เตตระไฮดรอลิน	2.00 $\mu\text{g/mL}$	8.00 $\mu\text{g/mL}$	8.00 $\mu\text{g/mL}$	4.00 $\mu\text{g/mL}$

สรุปผลการวิจัย

จากการสังเคราะห์สารเซิงซันด้วยโลหะคอปเปอร์อะซิเตตกับลิแกนด์ กรด 4-อะมิโนเบนโซอิก อัตราส่วน 3:2 mmol ที่อุณหภูมิห้องได้ผลึกสีเขียวมีร้อยละผลผลิตเท่ากับ 65 ผลการเลี้ยวเบนของรังสีเอกซ์บนผลึกเดี่ยวมีสูตรโมเลกุล $[\text{Cu}(\text{OCH}_3)(\text{PABA})_2](\text{CH}_3\text{OH})_2$ มวลโมเลกุลเท่ากับ 861.85 g/mol มีระบบผลึกแบบไตรคลินิก มีเซลล์พารามิเตอร์ $a = 9.5594(5) \text{ \AA}$, $b = 10.6855(6) \text{ \AA}$, $c = 11.1984(6) \text{ \AA}$ และ $\alpha = 81.949^\circ$, $\beta = 86.443^\circ$ และ $\gamma = 70.266^\circ$ ยืนยันหมู่ฟังก์ชัน O-H, N-H, C=O, C=C และ C-N bending แสดงเลขคลื่นที่ 3416, 3252, 3142, 1624, 1608 และ 1575 cm^{-1} ตามลำดับ ผลการดูดกลืนแสงในช่วงอุลตราไวโอเลตและวิสิเบิล พบการแทรนซิชันจาก $\pi \rightarrow \pi^*$ ของลิแกนด์ PABA ที่ 284 nm และแทรนซิชันแบบ d-d ของไอออนโลหะทองแดงที่ 715 nm เทอร์โมแกรมมีการสูญเสียลิแกนด์ที่อุณหภูมิ 160-250 $^\circ\text{C}$ จำนวน 12.48 % ซึ่งเป็นการสูญเสียโมเลกุลของเมทานอลและหมู่อะซิเตต ต่อมาที่อุณหภูมิ 280-350 $^\circ\text{C}$ สูญเสีย 47.29% เป็นการสูญเสียลิแกนด์ PABA และเหลือสารในกลุ่มออกไซด์ของโลหะ 9.59% ที่อุณหภูมิมากกว่า 350 $^\circ\text{C}$ และยืนยันฤทธิ์ต้านแบคทีเรียโดยหาค่า MIC พบว่ายับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้ดีกว่าแกรมบวก จึงเป็นสารเซิงซันที่ควรได้รับการศึกษาเพื่อเป็นยาต้านเชื้อแบคทีเรียในอนาคต

คำขอบคุณ

งานวิจัยนี้ได้รับเงินสนับสนุนจาก (1) บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยทักษิณ ประเภทเงินอุดหนุนการทำวิทยานิพนธ์ แบบทั้งหมด (พ.ศ. 2557) (2) สำนักบริหารโครงการส่งเสริมการวิจัยในอุดมศึกษาและพัฒนามหาวิทยาลัยแห่งชาติสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา งบประมาณประจำปี 2555-2556 (Grant no.2555A10562009 และ 2556A10562003 และ (3) ขอขอบคุณสาขาวิชาเคมี และ สาขาวิชาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยทักษิณ

เอกสารอ้างอิง

- [1] Connor, M., Kellett, A., McCann, M., Rosair, G., McNamara, M., Howe, O., Creaven, B. S., McClean, S., Kia, A. F.-A., Shea, D. and Devereux, M. (2012). "Copper (II) Complexes of Salicylic Acid Combining Superoxide Dismutase Mimetic Properties with DNA Binding and Cleaving Capabilities Display Promising Chemotherapeutic Potential with Fast Acting in Vitro Cytotoxicity against Cisplatin Sensitive and Resistant Cancer CellLines", **Journal of Medicinal Chemistry**. 55, 1957-1968.
- [2] Tzimopoulos, D., Sanidas, I., Varvogli, A.-C., Czapiak, A., Gdaniec, M., Nikolakaki, E. and Akrivos, P.D. (2010). "On the bioreactivity of triorganotin aminobenzoates. Investigation of trialkyl and triaryl tin(IV) esters of 3-amino and 4-aminobenzoic acids", **Journal of Inorganic Biochemistry**. 104, 423-430.
- [3] Grazul, M., Kufelnicki, A., Wozniczka, M., Lorenz, I.-P., Mayer, P., Jozwiak, A., Czyz, M. and Budzisz, E. (2012). "Synthesis, structure, electrochemical properties, cytotoxic effects and antioxidant activity of 5-amino-8-methyl-4H-benzopyran-4-one and its copper (II) complexes", **Polyhedron**. 31, 150-158.
- [4] Dimiza, F., Perdih, F., Tangoulis, V., Turel, I., Kessissoglou, D. P. and Psomas G. (2011). "Interaction of copper (II) with the non-steroidal anti-inflammatory drugs naproxen and diclofenac : Synthesis, structure, DNA-and albumin-binding", **Journal of Inorganic Biochemistry**. 105(3), 476-489.
- [5] Park, E.-S., Moon, W.-S., Song, M.-J., Kim, M.-N., Chung, K.-H. and Yoon, J.-S. (2001). "Antimicrobial activity of phenol and benzoic acid derivative", **International Biodeterioration & Biodegradation**. 47, 209-214.
- [6] Van Albada, G. A., Mutikainen, I., Riggio, I., Turpeinen U. and Jan Reedijk. (2002). "X-ray crystal structures, spectroscopic and magnetic measurements of dinuclear alkoxo-bridged copper(II) compounds with substituted bis(2-benzimidazolyl)alkane ligands. First X-ray structure of a copper(II) dinuclear propoxo-bridged compound", **Polyhedron**. 21, 141-146.
- [7] CLSI. (2006). **Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically** (7th) ed. Villanova, PA: NCCLS, Approved standard. M7-A7.
- [8] Valent, A., Melnik, M., Hudecova, D., Dudova, B., Kivekas, R. and Sundberg, M. R. (2002). "Copper(II) salicylidene glycinate complex as potential antimicrobial agents", **Inorganica Chimica Acta**. 340, 15-20.

- [9] Maxim, C., Pasatoiu, T. D., Kravtsov, V. Ch., Shova, S., Muryn, C. A., Winpenny, R. E.P., Tuna, F. and Andruh, M. (2008). "Copper(II) and zinc(II) complexes with Schiff-base ligands derived from salicylaldehyde and 3-methoxysalicylaldehyde: Synthesis, crystal structures, magnetic and luminescence properties", **Inorganica Chimica Acta**. 361, 3903-3911.
- [10] Nair, M. S., Arish, D. and Joseyphus, R. S. (2012). "Synthesis, characterization, antifungal, antibacterial and DNA cleavage studies of some heterocyclic Schiff base metal complexes", **Journal of Saudi Chemical Society**. 16, 83-88.
- [11] หิริหัตยา เพชรมั่ง. (2556). **เคมีอินทรีย์ 2** (พิมพ์ครั้งที่ 5). สงขลา : เทมการพิมพ์.
- [12] แม้น อมรสิทธิ์ และอมร เพชรสม. (2534). **Principles and techniques of instrumental analysis**. กรุงเทพฯ : จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
- [13] Chen, S.-L., Liu, Z., Liu, J., Han, G.-C. and Li, Y.-H. (2012). "Synthesis, characterization, crystal structure and theoretical approach of Cu(II) complex with 4-{(Z)-[(2 hydroxybenzoyl)hydrazono]methyl}benzoic acid", **Journal of Molecular Structure**. 1014, 110-118.