TỔNG HỢP VÀ NGHIÊN CỨU ĐẶC TRƯNG HÓA LÝ CỦA PHỨC LẬP THỀ Cu(II), Co(II), Ni(II) VỚI *N,N*'-BIS(3*-tert*-BUTYLSALICYLIDENE) -(*R,R*)-1,2-CYCLOHEXANEDIAMINE VÀ *N,N*'-BIS(3,5-DI- *tert* -BUTYLSALICYLIDENE)-(*R,R*)-1,2-CYCLOHEXANEDIAMINE

Đến tòa soạn 6 - 06 – 2016

Nguyễn Tiến Dũng, Ngô Hạnh Thương Học viện Y Dược Học cổ Truyền Việt Nam Nguyễn Quang Trung, Nguyễn Văn Tuyến, Đoàn Duy Tiên, Đặng Thị Tuyết Anh, Lê Nhật Thùy Giang Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

SUMMARY

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF CHIRAL Cu(II), Co(II), Ni(II) COMPLEXES OF N,N'-BIS(3-*TERT*-BUTYLSALICYLIDENE)-(*R*,*R*)-1,2-CYCLOHEXANEDIAMINE AND N,N'-BIS(3,5-DI-*TERT*-BUTYLSALICYLIDENE)-(*R*,*R*)-1,2-CYCLOHEXANEDIAMINE

In this research we synthesis salicylaldehyde derivatives from the Reimer tiemann reaction of phenol derivatives and chloroform in ethanol and sodium hydroxide solution 30%. After this, we synthesized salen ligand from the condensation reaction of (R,R)-1,2-cyclohexanediamine and salicylaldehyde derivatives. And then, complexes were synthesized from ligands and transition metals including Cu(II), Co(II), Ni(II). Synthesized compounds were characterized by IR, UV-vis, ESI-LC/MS, ¹H-NMR. The obtained result showed that the complexes were true. The central metals linked to N and O and H^+ was separated from OH group.

1. MỞ ĐÂU

Các base Schiff, đặc trưng bởi nhóm chức imine hay azomethine (>C=N-), chúng tạo các phức chất quan trọng trong được và hóa được, có hoạt tính sinh học lý thú như: kháng khuẩn [1-6], kháng nấm [3-6] và kháng ung thư [7-8]. Các base Schiff cũng có vai trò quan trọng như các ligand chelate trong hóa học phối trí với các kim loại chuyển tiếp. Chúng dễ tổng hợp, ổn định trong các điều kiện oxy hóa và khử, và có cấu trúc linh hoạt có ứng dụng đa dạng [9-14], do đó các phức này được sử dụng làm xúc tác đồng thể và dị thể cho nhiều quá trình hóa học [15-18] Ngoài ra, khi tạo phức với các kim

loại chuyển tiếp tạo ra các hợp chất mới có hoạt tính sinh học tăng lên và giảm khả năng gây độc của các base Schiff [19-21]. Dựa trên lý do trên, chúng tôi đã tiến hành tổng hợp và nghiên cứu đặc trưng của phức Cu(II), Co(II), Ni(II) với 2 base Schiff.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất và dụng cụ

Các hóa chất phục vụ cho việc tổng hợp hữu cơ và dung môi đầu của hãng Merck (Đức) và Aldrich (Mỹ). Bột silica gel cho sắc ký cột 100 - 200 mesh (Merck), bản mỏng sắc ký silica gel đế nhôm Art. 5554 DC - Alufolien Kiesel 60 F_{254} (Merck). Phổ IR được đo trên máy Spectrum Two (Perkin Elmer), phương pháp đo: Phản xạ toàn phần trên bộ UATR Two. Phổ UV-vis được đo trên máy Hitachi U-2900, dung môi CH₂Cl₂. Phổ cộng hưởng từ proton ¹H-NMR (500 MHz) được đo trên máy cộng hưởng từ hạt nhân Avance 500 (Bruker, CHLB Đức). Điểm nóng chảy được đo trên máy Boetius. Phổ MS được đo trên máy ESI-LC/MS Agilent 1100 series (USA) của Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và công nghệ Việt Nam.

2.2. Tổng hợp dẫn xuất của salicylaldehyde

Dẫn xuất của phenol (13,31 mmol) được hòa tan vào 10 ml etanol 96%, sau đó thêm dung dịch NaOH 30% (133,1 mmol). Đun nóng hỗn hợp tới 70-80°C, nhỏ từ từ CHCl₃ từng giọt (53,24 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi nhỏ giọt xong, hỗn hợp phản ứng được giữ ở 70-80°C trong 2,5h. Kết thúc phản ứng, cô loại bỏ cloroform và etanol, axit hóa bằng dung dịch HCl. Hỗn hợp được chiết bằng CH₃COOC₂H₅, loại nước bằng Na₂SO₄ khan loại bỏ dung môi ở áp suất thấp nhận được sản phẩm thô. Sản phẩm làm sạch trên cột silica gel với hệ dung môi hexan và EtOAc (95:5).

3-tert-butyl-2-hydroxybenzaldehyde (**2a**): (39%) là một chất lỏng màu vàng nhạt. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 11,78 (1H, s, C<u>H</u>=O); 9,87 (1H, s, O<u>H</u>); 7,53 (1H, dd, *J*=7,5 Hz, *J*=1,5 Hz, H-6); 7,40 (1H, dd, *J*=7,5 Hz, *J*=1,5 Hz, H-4); 6,95 (1H, t, *J* = 7,5 Hz, H-5); 1,42 (9H, s, C(CH₃)₃).

3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzaldehyde (2b): (40%) là chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 11.63 (1H, s, C<u>H</u>=O); 9,87 (1H, s, O<u>H</u>); 7,59 (1H, d, *J*=2,5 Hz, H-6); 7,34 (1H, d, *J*=2,5 Hz, H-4); 1,43 (9H, s, C(OH)-C(C<u>H</u>₃)₃); 1,33 (9H, s, CH-C(C<u>H</u>₃)₃-CH).

2.3. Tổng hợp ligand

Nhỏ từ từ dung dịch dẫn xuất của benzaldehyde (11,2 mmol) trong 12,4 ml etanol vào hỗn hợp gồm (R,R)-diaminocyclohexane-L-(+)-tartarate (5,6 mmol) và K₂CO₃ (11,2 mmol) trong 7,2 ml H₂O. Đun hồi lưu hỗn hợp đến khi phản ứng kết thúc, dừng đun và thêm 7,2 ml H₂O, khuấy hỗn hợp phản ứng 3h ở nhiệt độ $<5^{\circ}$ C. Lọc hút chân không, rửa kết tủa bằng 4 ml x 2 C₂H₅OH. Chất rắn (hoặc keo) thu được, được hòa tan trong CH₂Cl₂ và rửa 2 lần bằng nước và rửa 1 lần bằng nước muối, làm khan bằng Na₂SO₄ và dung môi được loại bỏ ở áp suất thấp thu được sản phẩm màu vàng,

N,N'-Bis(3-tert-butylsalicylidene)-(*R,R*)-1,2-cyclohexanediamine (3a): (93,3%) Chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 13,87 (2H, s O<u>H</u>), 8,29 (2H, s, CH=N), 7,24 (2H, dd, *J*=7,5 Hz, *J*=1,5 Hz, H-6', H6''), 6,99 (2H, dd, *J*=7,5 Hz, *J*=1,5 Hz, H-4', H4''), 6,71 (2H, t, *J*=7,5 Hz, H-5', H5''), 3,33 (2H, m, H-1, H-2), 1,98 (2H, m, H-3, H-6), 1,89 (2H, m, H-3, H-6), 1,75 (2H, m, H-4, H-5), 1,48 (2H, m, H-4, H-5), 1,40 (18H, s, -C(CH₃)₃) ; IR (cm⁻¹): 2936 (C-H); 1627 (C=N); 1266 (C-N); 1144 (C-O); 749 (C-H). ESI-LC/MS: 435,2 [M+H]⁺.

N,N'-Bis(3,5-di-tert-butylsalicylidene)- (*R,R*)-1,2-cyclohexanediamine (3b): (94,1%) Chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm: 13,69 (2H, s, O<u>H</u>), 8,29 (2H, s, C<u>H</u>=N), 7,29 (2H, d, *J* = 2,5 Hz, H-6', H-6''), 6,97 (2H, d, *J* = 2,5 Hz, H-4', H-4''), 3,31 (2H, m, H-1, H-2), 1,95 (2H, m, H-3, H-6), 1,87 (2H, m, H-3, H-6), 1,73 (2H, m, H-4, H-5), 1,46 (2H, m, H-4, H-5); 1,41 (18H, s, C(CH₃)₃); 1,23 (18H, s, C(CH₃)₃); IR: 2951 (C-H); 1630 (C=N); 1269 (C-N); 1174 (C-O); 711 (C-H). ESI-LC/MS: 547,4 [M+H]⁺.

2.4. Tổng hợp phức chất

Dung dịch của 2mmol muối acetat của kim loại trong 25ml etanol được nhỏ giọt từ từ vào dung dịch của 2mmol ligand trong 10ml etanol. Khuấy hỗn hợp 2 giờ ở nhiệt độ phòng, thêm 2mmol Na₂CO₃ vào hỗn hợp phản ứng, khuấy tiếp 2 giờ. Lọc kết tủa thu được.

Hợp chất 4a: (82,0%) Chất rắn màu nâu. IR (cm⁻¹): 2939 (C-H); 1621 (C=N); 1337 (C-N); 1141 (C-O); 750 (C-H); 652 (Cu-O); 465 (Cu-N). UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (nm): 271, 281, 374. ESI-LC/MS: 496,2 [M+H]⁺.

Hợp chất 4b: (83,5%) Chất rắn màu cam. IR (cm⁻¹): 2948 (C-H); 1597 (C=N); 1313 (C-N); 1145 (C-O); 749 (C-H); 566 (Co-O); 440 (Co-N). UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (nm): 353, 412. ESI-LC/MS: 492,1 [M+H]⁺.

Hợp chất 4c: (83,0%) Chất rắn màu cam. IR (cm⁻¹): 2944 (C-H); 1615 (C=N); 1338 (C-N); 1143 (C-O); 742 (C-H); 570 (I-O); 450 (Ni-N). UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (nm): 268, 344, 416. ESI-LC/MS: 491,2 [M+H]⁺.

Hợp chất 4d: (79,5%) Chất rắn màu nâu. IR (cm⁻¹): 2947 (C-H); 1621 (C=N); 1381 (C-N); 1166 (C-O); 787 (C-H); 536 (Cu-O); 410 (Cu-N). UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (nm): 258, 280, 378. ESI-LC/MS: 608,3 [M+H]⁺.

Hợp chất 4e: (84,5%) Chất rắn màu cam. IR (cm⁻¹): 2950 (C-H); 1594 (C=N); 1319 (C-N); 1174 (C-O); 785 (C-H); 542 (Co-O); 410 (Co-N). UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (nm): 359, 417. ESI-LC/MS: 604,3 [M+H]⁺.

Hợp chất 4f: (82,0%) Chất rắn màu cam. IR (cm⁻¹): 2951 (C-H); 1615 (C=N); 1323 (C-N); 1172 (C-O); 784 (C-H); 541 (Ni-O); 430 (Ni-N). UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max} (nm): 267, 349, 422. ESI-LC/MS: 603,3 [M+H]⁺.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Các dẫn xuất trung gian và các sản phẩm được tổng hợp theo sơ đồ 1, 2.



Sơ đồ 2: Tổng hợp phức

3.1. Đặc trưng phổ của dẫn xuất trung gian

Cấu trúc của hợp chất trung gian **2a**, **2b** được nghiên cứu bằng phương pháp phổ ¹H-NMR. Đối với hợp chất **2a** có một mũi đơn tại 1,42 ppm tương ứng với 9H của nhóm tert-butyl; 3 tín hiệu cộng hưởng trong vùng 7,53 – 6,95 tương ứng với 3H vòng benzen; 2 tín hiệu tại 9,87 và 11,78 lần lượt của proton trong nhóm –OH và –CHO. Tương tự như vậy hợp chất **2b** cũng được xác định bằng phương pháp phổ. Trong phổ ¹H-NMR của hợp chất **2b** có tín hiệu cộng hưởng tại 11,63 ppm đặc trưng cho proton của nhóm –CHO.

Cấu trúc của hai ligand **3a**, **3b** được nghiên cứu bằng phương pháp phổ ¹H-NMR. Trong phổ ¹H-NMR của ligand **3a** Thấy xuất hiện đầy đủ của các proton của hợp chất. Tín hiệu cộng hưởng tại 1,40 ứng với 18H của hai nhóm tert-butyl. Các tín hiệu cộng hưởng trong khoảng 1,48-3,33 ứng với 10H của vòng cyclohexan. 3 tin hiệu vùng thơm ứng với 6H của 2 vòng benzen. 2 tin hiệu còn lại tại 8,29 và 13,87 ứng với proton của nhóm OH và nhóm –CH=N. Trên phổ ¹H-NMR của hợp chất **3b** cũng có các tín hiệu cộng hưởng đặc trưng của hợp chất và tương tự như hợp chất **3a** hợp chất **3b** cũng có tín hiệu cộng hưởng tại 8,29 ppm ứng với proton của nhóm –CH=N.



Hình 1. Phổ hồng ngoại của ligand **3a** (C₂₈H₃₈N₂O₂)



Hình 2. Phổ hồng ngoại của ligand **3b** (C₃₆H₅₄N₂O₂)

Ngoài ra cấu trúc ligand **3a**, **3b** còn được nghiên cứu bằng phương pháp phổ IR và MS.

Trên phổ IR của ligand **3a**, **3b** *Hình 1*, *Hình 2* cho thấy các cực đại hấp thụ ở: 2936 cm⁻¹ và 2951 cm⁻¹ ứng với dao động v C-H no, 1627 cm⁻¹ ứng với dao động v C=N, còn tín hiệu tại 1266 và 1144 cm⁻¹ ứng với dao động của liên kết C-N và dao động v của liên kết C-O. Ngoài ra trên phổ hồng ngoại của hai ligand không thấy xuất hiện cực đại hấp thụ ứng với liên kết N-H. Qua đó chứng tỏ phản ứng ngưng tụ giữa andehit và amin đã xảy ra và liên kết imin C=N đã có ở hai ligand **3a**, **3b**.

Trên phổ MS của hai ligand **3a** thấy xuất hiện mảnh ion phân tử 435,2; còn trên phổ MS của **3b** là 547,4. Cả hai mảnh ion phân tử này đều ứng với ion giả phân tử $[M+H]^+$ phù hợp với công thức của hợp chất **3a**: $C_{28}H_{38}N_2O_2$ và **3b**: $C_{36}H_{54}N_2O_2$.

3.2. Đặc trưng phổ của các phức

Các phức tổng hợp được, được đặc trưng bằng phương pháp phổ IR và MS. Phổ IR của các phức **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4e**, **4f** được đưa ra trên *Hình 3-8*.





Hình 3. Phổ hồng ngoại của phức **4a** (C₂₈H₃₆CuN₂O₂)

Hình 4. Phổ hồng ngoại của phức **4b** (C₂₈H₃₆CoN₂O₂)



Hình 5. Phổ hồng ngoại của phức **4c** (C₂₈H₃₆N₂NiO₂)



Hình 6. Phổ hồng ngoại của phức **4d** (C₃₆H₅₂CuN₂O₂)



Từ *Hình 3-8* có thể thấy trên phổ hồng ngoại của các phức kim loại không thấy xuất hiện các cực đại hấp thụ của liên kết O-H, hai phức **4b**, **4e** xuất hiện cực đại hấp thụ tại 3402; 3393 cm⁻¹, đặc trưng cho dao động v O-H của H₂O. Trong cả 6 phức đều thấy xuất hiện các cực đại hấp thụ đặc trưng của dao động v C-H ở khoảng 2930 cm⁻¹; Các cực đại ở khoảng 1600 cm⁻¹ ứng với dao động của liên kết C=N; và các cực đại hấp thụ ở khoảng 1200 cm⁻¹ ứng với dao động của liên kết C-N và liên kết C-O. Và đặc biệt trên phổ của các phức đều xuất hiện các cực đại hấp thụ đặc trưng cho liên kết Me-O và Me-N trong vùng 400 – 652 cm⁻¹.





Hình 13. Phổ UV-vis của phức **4e** (C₃₆H₅₂CoN₂O₂)



Phổ UV-vis của các phức 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f được đưa ra trên Hình 9-14.

Quang phổ hấp thụ phân tử UV-vis của các phức chất được đo trong dung môi CH_2Cl_2 trong khoảng bước sóng từ 250-600 nm. Trong vùng bước sóng này có các kiểu chuyển electron. Chuyển mức $n \rightarrow \pi^*$ của liên kết C=C và C=N trong vùng 270-300 nm [22]. Chuyển mức $\pi \rightarrow \pi^*$ trong vùng 317-370 nm liên quan đến orbital phân tử C=N và vòng benzen [23]. Các cực đại hấp thụ nằm trong khoảng 390 – 450 nm vùng này ứng với sự chuyển electron của ligand tới kim loại. Ngoài ra khi so sánh phổ UV-vis của phức kim loại với các ligand khác nhau (**4a** và **4d**, **4b** và **4e**, **4c** và **4f**) có thể thấy rằng, việc thêm các nhóm thế đẩy điện tử làm cho cực đại hấp thụ thay đổi không đáng kể. Đặc biệt trên phổ UV-vis của hợp chất **4b**, **4e** ứng với phức của Co²⁺ không có vùng hấp thụ vào khoảng 270 – 300 nm ứng với bước chuyển n $\rightarrow \pi^*$ của liên kết C=N, điều đó có thể do hình thành liên kết cho nhận ổn định giữa N-Co [24].

Trên phổ MS của các phức chất **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4e**, **4f** đều xuất hiện các ion giả phân tử $[M+H]^+$ lần lượt là: 496,2; 492,1; 491,2; 608,3; 604,3; 603,3 phù hợp với công thức của phức chất **4a**: C₂₈H₃₆CuN₂O₂, **4b**: C₂₈H₃₆CoN₂O₂, **4c**: C₂₈H₃₆N₂NiO₂, **4d**: C₃₆H₅₂CuN₂O₂, **4e**: C₃₆H₅₂CoN₂O₂, **4f**: C₃₆H₅₂N₂NiO₂.

4. KÊT LUÂN

Đã tổng hợp được 2 ligand lập thể là N,N'-Bis(salicylidene)- (R,R)-1,2cyclohexanediamine and N,N'-Bis(3,5-đi-tert-butylsalicylidene)- (R,R)-1,2cyclohexanediamine và tổng hợp được 6 phức chất quang hoạt của Cu²⁺, Co²⁺, Ni²⁺ với 2 ligand. Kết quả nghiên cứu đặc trưng hóa lý cho thấy trong các phức liên kết Me-O và Me-N đã hình thành. **Lời cảm ơn:** Các tác giả cám ơn sự tài trợ của Quỹ phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc Gia Nafosted (Mã số đề tài: 104.01-2014.37) đề thực hiện công trình này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] A.A.A. Abu-Hussen, J. Coord. (2006) Chem. 59. 157.
- [2] M.S. Karthikeyan, D.J. Prasad, B. Poojary, K.S. Bhat, B.S. Holla, N.S. Kumari, (2006) *Bioorg. Med. Chem.* 14 7482.
- [3] K. Singh, M.S. Barwa, P. Tyagi, Eur. J. Med. Chem. 41 (2006) 147.
- [4] P. Pannerselvam, R.R. Nair, G. Vijayalakshmi, E.H. (2005) Subramanian, S.K. Sridhar, Eur. J. Med. Chem. 40 225.
- [5] S.K. Sridhar, M. Saravanan, A. Ramesh, (2001) Eur. J. Med. Chem. 36 615.
- [6] S.N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. De Clercq, (1999) Eur. J. Pharm. Sci. 9 25.
- [7] R. Mladenova, M. Ignatova, N. Manolova, T.S. Petrova, I. Rashkov, (2002) Eur. Polym. J. 38 989.
- [8] O.M. Walsh, M.J. Meegan, R.M. Prendergast, T.A. Nakib, (1996) Eur. J. Med. Chem. 31 989.
- [9] R. Ziessel, (2001) Coord. Chem. Rev. 216–217 195.
- [10] P.G. Cozzi, (2004) Chem. Soc. Rev. 33 410.
- [11] K.C. Gupta, A.K. Sutar, (2008) Coord. Chem. Rev. 252 1420.
- [12] J.P. Costes, S. Shova, W. (2010) Wernsdorfer, Dalton Trans. (2008) 1843.
- [13] X.G. Ran, L.Y. Wang, Y.C. Lin, J. Hao, D.R. Cao, Appl. Organomet. Chem. 24 741.
- [14] M. Orio, O. Jarjayes, H. Kanso, C. Philouze, F. Neese, F. Thomas, (2010) Angew. Chem., Int. Ed. 49 4989.
- [15] M. Kanthimathi, A. Dhathathreyan, B.U. Nair, Chem. (2000) Phys. Lett. 324 43.
- [16] H. Zhang, Y. Zhang, C. Li, (2006) J. Catal. 238 369.
- [17] B. Bahramian, V. Mirkhani, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, (2006) Appl. Catal. A 301 169.
- [18] J. Wen, J. Zhao, X. Wang, J. Dong, T. You, (2006) J. Mol. Catal. A 245 242.
- [19] Z. Trávníček, M. Maloň, Z. Šindelář, K. Doležal, J. Rolčík, V. Kryštof, M. Strnad, (2001) J. Marek, J. Inorg. Biochem. 84 23.
- [20] U. El-Ayaan, A.A.M. Abdel-Aziz, (2005) Eur. J. Med. Chem. 40 1214.
- [21] M. Sonmez, I. Berber, E. Akbas, (2006) Eur. J. Med. Chem. 41 101.
- [22] R.M. Silverstein, G.C. Bassler, T.C. Morril, (1991) Spectrometric Identification of Organic Compounds, 5th ed., Wiley, New York, pp. 110–111.
- [23] S.M. Grawford, (1963) Spectrochim. Acta 19 255.
- [24] B. Bosnich, (1968) J. Am. Chem. Soc. 90 627.