

**TỔNG HỢP, ĐẶC TRƯNG VÀ ĐỘC TÍNH TẾ BÀO CỦA PHỨC CHẤT
Pt(II), Pd(II) VỚI PHỐI TỬ BAZƠ SCHIFF (R)-, (S)-N-5-FLOURO-
SALICYLIDENE-1-PHENYLETHYLAMINE**

Đến tòa soạn 20 - 7 - 2017

Lâm Quang Hải

Xí nghiệp Khai thác Dầu khí, Liên doanh Việt Nga - Vietsovpetro

Nguyễn Văn Tuyền, Nguyễn Quang Trung

Viện Hóa học - Viện Hàn Lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Nguyễn Thị Bích Hường

Khoa Khoa học Cơ bản, Học viện Hậu cần

SUMMARY

**SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND CYTOTOXICITY OF Pt(II),
Pd(II) COMPLEXES BEARING SHIFF BASE (R)-, (S)-N-5-FLOURO-
SALICYLIDENE-1-PHENYLETHYLAMINE**

In this study, Pt(II) Pd(II) complexes of Schiff base ligands (R)-, (S)-N-5-flouro-salicylidene-1-phenylethylamine were synthesized and characterized by ESI-MS, NMR and IR spectroscopies. The ligands were synthesized from the condensation of (R)- and (S)-1-phenylethylamine with 5-flouro-salicylaldehyde in high yields (95-97%). Their cytotoxicity to cancer cells of KB, Hep-G2, Lu and MCF-7 was examined as well.

Keywords: Pt(II) Pd(II)-complexes, synthesis, characterization.

1. MỞ ĐẦU

Các bazơ Schiff có nhóm imine rất đa dạng. Trong số đó các bazơ Schiff dạng hai cằng NO thu hút được sự quan tâm của nhiều nhà khoa học, không chỉ bởi chúng có tính chất phong phú nổi bật mà còn do khả năng tạo phức với hầu hết các kim loại cho ra các phức có hoạt tính lý thú.

Các phức chất kim loại chuyển tiếp với phối tử bazơ Schiff dạng NO đang phát triển mạnh trong những năm gần đây và ứng dụng rộng rãi trong các lĩnh vực xúc tác, chúng thường được dùng làm chất trung gian trong tổng hợp hữu cơ [1, 3]. Gần đây hoạt tính sinh học của các phức bazơ Schiff cũng thu hút nhiều quan tâm các nhà khoa học. Đặc biệt chúng có

hoạt tính sinh học như kháng nấm, kháng khuẩn, chống oxy hóa, chống viêm, chống sốt rét và kháng virút [4-5], ức chế sự phát triển tế bào ung thư. Qua nghiên cứu, các nhà khoa học đã nhận thấy rằng hoạt tính sinh học của các phức chất có liên quan đến kim loại trung tâm, bản chất cấu trúc của các phối tử phối trí với kim loại chuyển tiếp, việc thay thế các phối tử trong phức sẽ tạo thành các hợp chất mới có các hoạt tính khác nhau, do đó xác định chính xác cấu trúc sản phẩm, nghiên cứu mối tương quan cấu trúc và hoạt tính là nhiệm vụ quan trọng [6-8].

Tính năng sinh hóa của phức chất phụ thuộc vào cấu trúc lập thể của phân tử. Do đó, bất đối xứng đóng một vai trò quyết định trong lĩnh vực dược phẩm... Qua nghiên cứu cho thấy các đồng phân đối quang *R* và *S* cho hoạt tính thuốc khác nhau. Ví dụ đồng phân cấu hình *R*-thalidomide có tác dụng giảm đau và an thần, trong khi đồng phân cấu hình *S*-thalidomide gây ra dị tật bẩm sinh ở trẻ em. Vì vậy, tất cả các đồng phân đối quang của một hợp chất bất đối phải được kiểm tra hoạt tính riêng rẽ [9-11].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi trình bày kết quả nghiên cứu tổng hợp 3 phức chất dạng hai cation NO. Hoạt tính sinh học của các chất tổng hợp được đánh giá trên bốn dòng tế bào ung thư KB, HepG2, Lu, MCF-7.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất và dụng cụ

Hóa chất, 4-fluorophenol 97%; (*R*)- và

(*S*)-(+)-1-phenylethylamine 99%; Potassium tetrachloro Palladium(II) 47,5%Pd; Potassium tetrachloro platinate(II) 46-47%Pt và dung môi CH₃Cl; DMSO tinh khiết 99% do hãng Merck (Đức) và Aldrich (Mỹ) điều chế. Dung môi công nghiệp C₂H₅OH; CH₂Cl₂; *n*-hexan; Ethylacetate chung cất trước khi sử dụng. Cấu trúc của các hợp chất xác định bằng sự kết hợp các phương pháp phổ hiện đại như phổ hồng ngoại FT-IR: Máy IMPACT-410, Nicolet-Carl Zeiss Jena (Đức); phổ khối ESI-MS: Máy 5989B MS Engine (Hewlett Packard); phổ cộng hưởng từ hạt nhân: Máy Bruker Avance 500 MHz một chiều (¹H-NMR, ¹³C-NMR và hai chiều (HSQC, HMBC). Tất cả các dữ liệu thực nghiệm và đo tại Viện Hóa học, Viện Hàn Lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng tráng sẵn silica gel 60 GF₂₅₄, độ dày 0,2 mm. Chất được tách và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với chất hấp phụ là silica gel cỡ hạt 0,40-0,63 mm Merck

2.2. Điều chế phức chất

Cho vào bình cầu dung tích 50 ml 1 mmol phối tử 97% (249,8 mg (*R*)- hoặc (*S*)-*N*-5-fluoro-salicylidene-1-phenylethylamine) được hòa tan trong 10 ml DMSO vào 0,5 mmol K₂MCl₄ (207,5 mg K₂PtCl₄ hoặc 163,2 mg K₂PdCl₄) đã được hòa tan trong 10 ml DMSO. Khuấy đều và cho từ từ 1 mmol (109,2 mg) Na₂CO₃ hòa tan vừa

đủ trong nước cất vào hỗn hợp phản ứng ở trên. Tiến hành khuấy hệ phản ứng trong khoảng 5h ở 60⁰C, pH = 9 trong điều kiện phòng tối. Theo dõi phản ứng bằng sắc kí bản mỏng. Sản phẩm được chiết với dung môi CH₂Cl₂ và nước cất để loại dung môi DMSO và nước, lấy phần dung dịch hữu cơ hòa tan trong CH₂Cl₂. Làm khan và đuổi dung môi trong điều kiện áp suất thấp. Chạy cột hệ *n*-hexane-EtOAc (9:1). Sản phẩm được rửa nhiều lần bằng C₂H₅OH để loại tạp chất đầu. Sản phẩm thu được có màu đỏ tươi, tan tốt trong CH₂Cl₂, EtOAc, MeOH, DMSO. Hiệu suất phản ứng 82 ÷ 85%.

Phức chất Pt(II) với (R)-N-5-flouro-salicylidene-1-phenylethyl amine[Pt(R-5Fspa)₂]

Chất rắn màu đỏ tươi. Hiệu suất 82,2 %.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ_H (ppm), *J* (Hz): 7,67 (1H, s, H-7); 7,47 (2H, *d*, *J* = 8,0, H-11, H-13); 7,41-7,31 (2H, *m*, H-10, H-14); 7,30 (1H, *t*, *J* = 7,5, H-12); 7,07 - 7,03 (1H, *m*, H-3); 6,81 (1H, *dd*, *J* = 4,5; 9,0, H-4); 6,76 (1H, *dd*, *J* = 3,0; 9,0, H-6); 6,30 (1H, *dd*, *J* = 6,5; 13,5, H-8); 1,81 (3H, *d*, *J* = 7,0, H-15). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz), δ_C (ppm): 159,46; 158,05 (1C, *d*, *J* = 176,2, C-1); 154,75 (C-9); 152,90 (C-5); 141,61 (C-7); 128,79 (C-11, C-13); 128,07 (C-10, C-14); 127,81 (C-12); 122,41; 122,22 (1C, *d*, *J* = 23,75, C-4); 121,23; 121,17 (1C, *d*, *J* = 7,5, C-3); 120,11 - 120,05 (1C, *d*, *J* = 7,5, C-2); 116,57;

116,39 (1C, *d*, *J* = 22,5, C-6); 57,79 (C-8); 21,26 (C-15). (+)ESI-MS (*m/z*): 680,0 [M+H]⁺(100%). IR (KBr): 3050; 2923-2851; 1617; 1321; 1145; 696; 463 cm⁻¹.

Phức chất Pd(II) với (R)-N-5-flouro-salicylidene-1-phenylethyl amine[Pd(R-5Fspa)₂]

Chất rắn màu đỏ tươi. Hiệu suất 84,7 %.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ_H (ppm), *J* (Hz): 7,43 (2H, *d*, *J* = 7,0, H-11, H-13); 7,40-7,37 (2H, *m*, H-10, H-14); 7,35 (1H, s, H-7), 7,32-7,29 (1H, *m*, H-12); 6,98-6,94 (1H, *dd*, *J* = 2,0; 7,5, H-4); 6,78 (1H, *d*, *J* = 4,5, H-3); 6,69 (1H, *d*, *J* = 3,0, H-6); 6,07 (1H, *q*, *J* = 7,0, H-8); 1,75 (3H, *d*, *J* = 7,5, C-15).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz), δ_C (ppm): 160,63; 160,60 (1C, *d*, *J* = 3,75, C-2); 154,06 (C-7); 152,21 (C-5); 141,80 (C-9); 128,78 (C-11; C-13); 128,06 (C-14; C-10); 127,75 (C-12); 122,98; 122,79 (1C, *d*, *J* = 23,7, C-4); 121,12; 121,06 (1C, *d*, *J* = 7,5, C-3); 119,95; 119,88 (1C, *d*, *J* = 8,75, C-1); 117,24; 117,07 (1C, *d*, *J* = 21,3, C-6); 57,91 (C-8); 21,38 (C-15); (+)ESI-MS (*m/z*): 590,9 [M+H]⁺(100%). IR (KBr): 3057; 2972-2851; 1620; 1321; 1145; 741; 460 cm⁻¹.

Phức chất Pd(II) với (S)-N-5-flouro-salicylidene-1-phenylethyl amine[Pd(S-5Fspa)₂]

Chất rắn màu đỏ tươi. Hiệu suất 84,2 %.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ_H (ppm), *J* (Hz): 7,43 (2H, *d*, *J* = 7,5,

H-11, H-13); 7,40-7,37 (2H, *m*, H-10, H-14); 7,35 (1H, *s*, H-7); 7,30 (1H, *t*, $J = 7,5$, H-12); 6,98-6,94 (1H, *dd*, $J = 3,0$; 8,0, H-4); 6,77 (1H, *d*, $J = 4,5$, H-3); 6,69 (1H, *d*, $J = 3,0$, H-6); 6,07 (1H, *q*, $J = 6,5$, H-8); 1,75 (3H, *d*, $J = 7,0$, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz), δ_C (ppm): 160,63; 160,60 (1C, *d*, $J = 3,75$, C-2); 154,06 (C-7); 152,20 (C-5); 141,80 (C-9); 128,78 (C-11; C-13); 128,06 (C-14; C-10); 127,75 (C-12); 122,98; 122,79 (1C, *d*, $J = 23,7$, C-4); 121,12; 121,06 (1C, *d*, $J = 7,5$, C-3); 119,94; 119,88 (1C, *d*, $J = 7,5$, C-1); 117,24; 117,07 (1C, *d*, $J = 21,3$, C-6); 57,91 (C-8); 21,38 (C-15). (+)ESI-MS (*m/z*): 590,9 [M+H]⁺ (100%). $\alpha_D = -95$. IR (KBr): 3054; 2972-2850; 1620; 1321; 1145; 696; 459 cm⁻¹.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Trị số *m/z* và tần suất xuất hiện của nó trong phổ MS của các phức chất được chỉ ra trên Bảng 1.

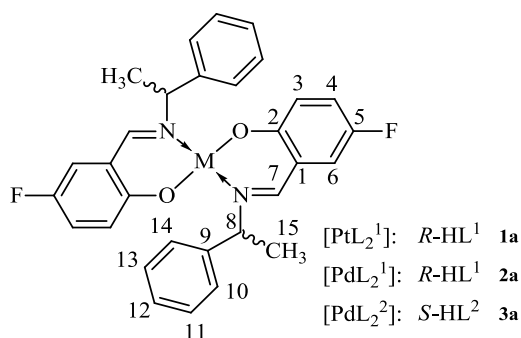
Kết quả ở *Bảng 1* cho thấy trong tất cả phổ +MS được ghi đều xuất hiện pic của mảnh ion phân tử [M+H]⁺ (số khối *m/z* ~ M+1) với tần suất cao (100 %). Điều đó chứng tỏ các phối tử và phức chất tương đối bền trong điều kiện ghi phổ.

Bảng 1. Phổ khối lượng của các phức chất

Phức chất	M	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Tần suất
[PtL ₂ ¹]	679,2	680,0	100
[PdL ₂ ¹]	590,1	590,9	100
[PdL ₂ ²]	590,1	590,9	100

Phổ IR phức chất xuất hiện dải dao động với cường độ yếu ở ~ 3050-3057 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hóa trị của =CH thơm; các dải tại 2972-2850cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hóa trị của C-H no; dải ở 1617 - 1620 cm⁻¹ có cường độ mạnh đặc trưng cho dao động hóa trị của C = N; dải ở 1145cm⁻¹ với cường độ trung bình đặc trưng cho dao động của C = C. Khác với phổ của phối tử, trên phổ của phức chất không xuất hiện dải hấp thụ ở 2999 - 3023 cm⁻¹. Dải này đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm OH gắn với vòng thơm. Trong phổ của phức chất còn xuất hiện thêm các dải dao động ở 669 – 741 cm⁻¹ và 459 – 463 cm⁻¹. Các dải này đặc trưng cho dao động của M – O và M – N. So với phổ của phối tử, dải $\nu(C=N)$ đã dịch chuyển về vùng có số sóng thấp hơn 1617 – 1620 cm⁻¹ so với phối tử của chúng. Điều đó chứng tỏ đã hình thành liên kết phối trí giữa ion kim loại và phối tử qua các nguyên tử O và N, làm liên kết C = N bị yếu đi và H ở nhóm OH đã bị thay thế bởi ion kim loại.

Khi tạo phức, trên phổ ¹H NMR của phức chất không xuất hiện tín hiệu *singlet* đặc trưng của proton nhóm OH gắn với vòng thơm tại δ_H 12,99-13,81 ppm, điều đó chứng tỏ đã hình thành liên kết phối trí giữa ion kim loại trung tâm và phối tử qua các nguyên tử O và N.

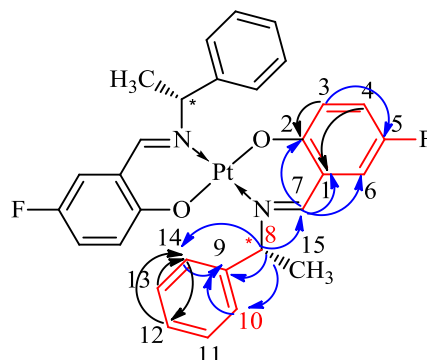


Hình 1: Công thức cấu tạo các phức chất $M(II)$ với các phối tử M : $Pt(II)$; $Pd(II)$

Trên phổ 1H và $^{13}CNMR$ của phức **1a**, **2a**, **3a** Hình 1 cho tín hiệu proton của một nửa phân tử. Phổ 1H NMR cho tín hiệu của 8 proton vòng thơm gồm 5 proton vòng thơm thứ hai tại δ_H 7,47 – 7,43 (2H, *d*, J = 8,0, H-11, H-13); 7,41-7,37 (2H, *m*, H-10, H-14); 7,32-7,29 (2H, *m*, H-12); cùng với 3 proton của vòng thơm thứ 1 tại δ_H 7,78 – 7,77 (1H, *d*, J = 4,5, H-3); 6,98 – 6,94 (1H, *dd*, J = 2,0 – 3,0; 7,5 – 8,0, H-4); 6,76 -6,69 (1H, *d*, J = 3,0, H-6), và một proton olefin liên hợp với vòng thơm tại δ_H 7,67; 7,35 (1H, *s*, H-7), Ngoài ra còn thấy tín hiệu của proton methin mang nitơ tại δ_H 6,31; 6,07 (1H, *q*, J = 6,5; 13,5, H-8), cùng với tín hiệu methyl *doublet* tại 1,81; 1,75 (3H, *d*, J = 7,0, H-15). Tín hiệu proton trên phổ 1H -NMR của vòng thơm thứ 1 bị che mờ do ảnh hưởng của Flo trong vòng.

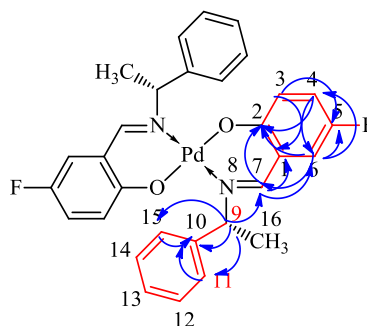
Nghiên cứu phổ HMBC của phức **1a** Hình 2 xuất hiện các tương tác giữa H-7/C-1, C-2, C-6; giữa H-4/C-2, C-5, C-6; giữa H-6/C-4, C-5; giữa H-3/C-5, C-1, C-7; giữa H-8/ C-15, C-9;

giữa các proton methin vòng thơm thứ hai (H-10, H-14) với C-9 và H-8/C-15.



Hình 2. Tương tác HMBC ($H \rightarrow C$) của phức chất $[Pt(R-5Fspa)_2]$ **1a**

Trong hai phức **2a**, **3a** chúng tôi nghiên cứu phổ HMBC, HSQC phức **2a** Hình 3 làm đại diện vì chúng cùng công thức phân tử. Trên phổ HMBC của phức **2a** xuất hiện các tương tác giữa H-7/C-1, C-2, C-6; giữa H-4/ C-2, C-6; giữa H-6/C-2, C-4, C-5; giữa H-3/C-5, C-1, C-7; giữa H-9/C-10, C-11, C-15; giữa các proton methin vòng thơm thứ hai (H-11, H-15) với C-9, C-10 và H-9/ C-7, C-10, C-11, C-15.



Hình 3. Tương tác HMBC ($H \rightarrow C$) của phức chất $[Pd(R-5Fspa)_2]$ **2a**

Trên phổ ^{13}C của ba phức cho tín hiệu của 15 carbon gồm 12 carbon vòng thơm. Do hiện tượng cộng hưởng của

nguyên tử Flo trong vòng thơm nên tín hiệu carbon ở vòng thơm thứ nhất bị che mờ tại δ_C : 159,46–158,05 (d, C-1); 122,41–122,22 (d, C-4); 121,23–121,17 (d, C-3); 120,11–20,05 (d, C-2); 116,57–116,39 (d, C-6) (phức chất **1a**). 160,63–160,60 (d, C-2); 122,98–122,79 (d, C-4); 121,12–121,06 (d, C-3); 119,95–119,88 (d, C-1); 117,24–117,07 (d, C-6) (phức chất **2a**; **3a**), trong đó có 2 tín hiệu carbon methin chồng chập tại δ_C 128,79–128,78 (C-11; C-13); δ_C 128,07–128,06 (C-10; C-14); một carbon olefin liên hợp với vòng thơm tại δ_C 141,61 (C-7) (**1a**); 154,06 (C-7) (**2a**, **3a**); một carbon methin mang nito tại δ_C 57,79–57,91 và tín hiệu của 1 nhóm methyl δ_C 21,26–21,38 (C-15)

Khả năng ức chế sự phát triển tế bào ung thư của phức chất

Kết quả đánh giá so với chất chống ung thư chuẩn Ellipticin trên 4 dòng ung thư: Ung thư biểu mô (KB), ung thư gan (Hep-G2), ung thư phổi (Lu), ung thư vú (MCF-7) tại phòng Hóa sinh ứng dụng - Viện Hóa học – Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam được đưa ra trên Bảng 2.

Bảng 2. Hoạt tính kháng ung thư

T	Tên mẫu	Giá trị IC ₅₀ (μM)			
		KB	Hep-G2	LU	MCF-7
1	[PdL ₂ ¹]	11,1	6,69	8,04	16,64
2	[PdL ₂ ²]	20,10	17,47	-	-
	Ellipticine	2,03	2,47	1,91	2,63

Từ kết quả nhận thấy rằng phức chất [PdL₂¹] và [PdL₂²] có hoạt tính đối với

bốn dòng tế bào này.

4. KẾT LUẬN

Ba phức chất của Pt(II), Pd(II) với phối tử bazơ Schiff 2 càng (dạng NO) đã tổng hợp thành công và nghiên cứu cấu trúc bằng các phương pháp phổ ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, ESI-MS, HMBC, HSQC.

Kết quả nghiên cứu cho thấy phức chất của dãy phối tử HLⁿ (n: 1÷2) có tỷ lệ mol giữa ion kim loại và phối tử là 1:2, ứng với công thức [MLⁿ₂] trong đó phối tử (Lⁿ)¹⁻ liên kết với ion kim loại: Pt(II), Pd(II) qua nguyên tử N và O. Hai phức chất [Pd(R-5Fspa)₂], [Pd(S-5Fspa)₂] có hoạt tính ức chế sự phát triển tế bào ung thư. Như vậy, phức chất của Pd(II) dạng (R) có hoạt tính chống ung thư tốt hơn dạng (S).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mahmut Ulusoy, et al., (2012) *Structural, spectral, electrochemical and catalytic reactivity studies of a series of N2O2 chelated palladium(II) complexes*, Polyhedron, **38**, 141–148,
2. Ahhmed M. Abu-Dief, Ibrahim M.A Mohamed, (2015) *A review on versatile applications of transition metal complexes incorporating Schiff bases*, Beni-Suef university journal of basic and applied sciences, 1–15.
3. A. Bushra Begum, et al., (2014) *Synthesis, characterization, biological and catalytic applications of transition metal complexes derived from Schiff base*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,

24,3559–3564

4. C.E. Satheesh, et al., (2016) *Synthesis, characterisation and antimicrobial activity of new palladium and nickel complexes containing Schiff bases*, Inorganica Chimica Acta, **442**, 1–9.

5. P. Kavitha, K. Laxma Reddy, (2016) *Pd(II) complexes bearing chromone based Schiff bases: Synthesis, characterisation and biological activity studies*, Arabian Journal of Chemistry, **9**, 640–648.

6. Alyssa E. Patterson, Jessica J. Milleret al., (2014) *Synthesis, characterization and anticancer properties of (salicylaldiminato) platinum(II) complexes*, Inorganica Chimica Acta, **415**, 114–94.

7. Mohamed Ramadan El Sayed Aly, et al., (2014) *Antiobesity, antioxidant and cytotoxicity activities of newly synthesized chalcone derivatives and their metal complexes*, European Journal of Medicinal Chemistry, **76**, 517–530.

8. Sayan Dutta Gupta, B. Revathi, et al., (2015) *2,4-dihydroxy*

benzaldehyde derived Schiff bases as small molecule Hsp90 inhibitors: Rational identification of a new anticancer lead, Bioorganic Chemistry, **59**, 97–105.

9. Zhen Li, Hui Yan, et al., (2016) *Cu(II), Ni(II) complexes derived from chiral Schiff-base ligands: Synthesis, characterization, cytotoxicity, protein and DNA-binding properties*, Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology, **163**, 403–412.

10. Zahra Kazemi, Hadi Amiri Rudbari, et al., (2016) *Synthesis, characterization and separation of chiral and a chiral diastereomers of Schiff base Pd(II) complex: A comparative study of their DNA- and HSA-binding*, Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology, **163**, 246–260.

11. Takashi Tsuno, Haruka Iwabe, (2013) *Synthesis and structural characterization of isomeric palladium(II) complexes with chiral N,O-bidentate ligands*, Henri Brunner, Inorganica Chimica Acta, **400**, 262–266.