

การสังเคราะห์ลิแกนด์ N, N'-โพรพิลีนบิส-เบนโซไฮดรอกซามาไมด์

และการเกิดพันธะโคออร์ดิเนชันกับไอออนทองแดง (II)

The Synthesis of N, N'-Propylene Bis-Benzohydroxamamide Ligands and Coordination with Copper(II) Ions

สมศักดิ์ ศิริไชย¹ และ ขจัตถัย ทิพย์พ่อง²

Somsak Sirichai¹ and Khajadpai Thipyapong²

Received: April 8, 2023

Revised: May 11, 2023

Accepted: May 16, 2023

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ได้พัฒนาวิธีการสังเคราะห์ลิแกนด์เตตระเดนเตทจากไบเดนเตทลิแกนด์เบนโซไฮดรอกซามาไมด์ ด้วยขั้นตอนที่ง่ายเพียงสองขั้นตอน การสังเคราะห์เริ่มจากเปลี่ยนเบนซาลโดซิมเป็นเบนซาลดีไฮด์ไฮดรอกซิมิโนอัลคาลไรด์ แล้วนำไปทำปฏิกิริยากับ 1,3-โพรพิลีนไดเอมีน ได้ลิแกนด์เตตระเดนเตทที่ประกอบด้วยเบนโซไฮดรอกซามาไมด์สองหน่วยที่เชื่อมต่อกันด้วยโพรพิลีนและได้ร้อยละผลผลิตทั้งหมดเท่ากับ 65.01 สารประกอบโคออร์ดิเนชันของลิแกนด์นี้กับคอปเปอร์ (II) ไอออนศึกษาด้วยเทคนิคยูวี-วิสิเบิลสเปกโทรสโกปี อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี และแมสสเปกโทรสโกปี พบว่ามีอัตราส่วนโลหะต่อลิแกนด์เป็น 1:1 วิธีที่พัฒนาขึ้นนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการเตรียมอนุพันธ์ของเบนโซไฮดรอกซามาไมด์ที่อาจนำไปใช้เป็นอาหารเสริมหรือใช้ประโยชน์อื่น ๆ ทางเภสัชวิทยาได้

คำสำคัญ: อะมิโดออกซิม, เบนโซไฮดรอกซามาไมด์, เอ็น,เอ็น'-โพรพิลีน บิส-เบนโซไฮดรอกซามาไมด์

¹ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา บางแสน อำเภอมือ จังหวัดชลบุรี 20131 ประเทศไทย

Assistant Professor, Department of Chemistry, Faculty of Science, Burapha University, Bangsuan, Mueang, Chonburi, 20131, Thailand

E-Mail: sirichai@go.buu.ac.th

²ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา บางแสน อำเภอมือ จังหวัดชลบุรี 20131 ประเทศไทย

Assistant Professor, Department of Chemistry, Faculty of Science, Burapha University, Bangsuan, Mueang, Chonburi, 20131, Thailand

E-Mail: khajadpa@go.buu.ac.th

Abstract

In this research, the synthesis of tetradentate ligand from benzohydroxamamide bidentate ligand was developed by using a simple two-step protocol. Firstly, Benzaldoxime was converted to benzaldehyde hydroximinoyl chloride. Then, Benzaldehyde hydroximinoyl chloride was reacted with 1,3-propylenediamine to obtain the tetradentate ligand. This ligand consisted of two units of benzohydroxamamide connecting by propylene. The overall yield of a tetradentate ligand was 65.01 percents. The coordination compound of this ligand with copper (II) ion was characterized by UV-Visible spectroscopy, Infrared spectroscopy, and Mass spectroscopy. It was found that the metal to ligand ratio was 1:1. The developed method was applied to prepare ligands containing derivative of benzohydroxamamide, and the ligands can be used as food supplement or medical use.

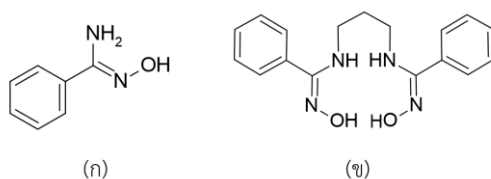
Keywords: Amidoximes, Benzohydroxamamide, N, N'-propylene bis-benzohydroxamamide

1. บทนำ

ทองแดงเป็นธาตุที่จำเป็นต่อร่างกาย และมีบทบาทสำคัญในกระบวนการชีวภาพหลายอย่าง ในร่างกายมีทองแดงประมาณ 100 มิลลิกรัม ทองแดงเป็นปัจจัยร่วมของเอนไซม์รีดอกซ์หลายชนิด พบว่าทองแดงช่วยให้ร่างกายดูดซึมธาตุเหล็กได้อย่างมีประสิทธิภาพทำให้ระดับเฮโมโกลบินในเลือดเป็นปกติ นอกจากนั้นทองแดงยังช่วยในการทำงานของวิตามินซีให้มีประสิทธิภาพเช่นกัน รวมถึงควบคุมการเผาผลาญกลูโคสและการปรับระดับอินซูลินในร่างกายให้มีความสมดุล [1] ถ้าร่างกายขาดทองแดงทำให้เกิดโรคหลายชนิด ได้แก่ โรคโลหิตจาง อากาบริวม โรคของกระดูก โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และโรคอัลไซเมอร์ [2] ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของภาวะสมองเสื่อมและทำให้การตอบสนองต่ออินซูลินลดลง การนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ลดลงและเกิดอาการของโรคเบาหวานได้ [3] แต่ทองแดงก็มีข้อเสียคือ หากร่างกายได้รับทองแดงปริมาณมากเป็นเวลานานจะเป็นพิษกับตับและทำให้เสียชีวิตได้ ทองแดงปริมาณมากเกินไปนี้ก่อให้เกิดอนุมูลอิสระไฮดรอกซิลและเป็นสาเหตุของโรควิลสัน (Wilson's Disease) โดยทั่วไปร่างกายรับทองแดงจากการรับประทานอาหาร ได้แก่ ถั่วลิสงเตา ถั่วเมล็ดแห้งชนิดต่าง ๆ โฮลวีต ลูกพรุน เครื่องในสัตว์ อาหารทะเล และกุ้งทะเล เป็นต้น คอปเปอร์คีเลตมีบทบาทสำคัญในการควบคุมปริมาณทองแดงในร่างกาย การลดเซกการขาดทองแดงทำได้โดยการรับประทานคอปเปอร์คีเลตเป็นอาหารเสริม โดยทั่วไปมักอยู่ในรูปสารประกอบไกลซีนคอปเปอร์ (II) ที่มีความเป็นพิษต่ำกว่าทองแดงในรูป Cu^{2+} ไอออน ในทางกลับกันมีการใช้คอปเปอร์คีเลตในการกำจัดทองแดงส่วนเกินออกจากร่างกาย เรียกว่าคีเลชันบำบัด (Chelation Therapy) โดยใช้ลิแกนด์ ดี-เพนิซิลลามีน (D-Penicillamine) หรือลิแกนด์อื่นๆ ที่ไม่เป็นพิษต่อร่างกายจับกับ Cu^{2+} ไอออนด้วยพันธะโคออร์ดิเนชัน เมื่อเกิดเป็นคอปเปอร์คีเลตแล้วทองแดงจะถูกขับถ่ายออกจากร่างกายต่อไป [4]

สารประกอบอะมิโดออกซิม (Amidoximes) [5] เป็นสารประกอบอินทรีย์ที่มีหมู่ฟังก์ชันอะมิโน และไฮดรอกซิมิโนอยู่บนอะตอมคาร์บอนเดียวกัน และอาจมีหมู่ฟังก์ชันที่สามเป็นหมู่ไฮโดรคาร์บอนอื่นๆ เช่น หมู่อะลิฟาติกหรืออะโรมาติก จึงทำให้เกิดโครงสร้างที่แตกต่างกันได้มากมาย สารประกอบที่มีหมู่แทนที่ฟังก์ชันที่สามเป็นวงเบนซีน (รูปที่ 1 (ก.)) คือ เบนโซไฮดรอกซามาไมด์ (Benzohydroxamamide; BHam) สารประกอบนี้เป็นที่สนใจของนักเคมี นักชีวเคมี และนักชีววิทยาเพื่อนำมาพัฒนาสารที่มีฤทธิ์ทางยา [6,7] โดย BHam หรือ เบนซามิโดออกซิม (Benzamidoxime) หรือ เอ็น-ไฮดรอกซีเบนซามิดีน (N-Hydroxybenzamidine) หรือ เบนซามาไมด์ออกซิม (Benzamideoxime) เกิดอนุพันธ์ที่ตำแหน่งออกซิเจนได้ อนุพันธ์ที่เตรียมนี้ได้มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่สำคัญ คือ ใช้เป็นยาต้านวัณโรค ต้านแบคทีเรีย ต้านไวรัส ต้านการอักเสบ สารต้านอนุมูลอิสระ และอื่นๆ มีการนำอนุพันธ์ของเบนซามิโดออกซิมจำนวนหนึ่งมาใช้เป็นยาแล้ว และอีกหลายชนิดอยู่ระหว่างการทดลองทางคลินิก [8] โครงสร้างโมเลกุล BHam ที่ประกอบด้วยอะตอมผู้ให้อิเล็กตรอน คือ ไนโตรเจน และออกซิเจน ทำให้ BHam มีสมบัติเป็นลิแกนด์ชนิดไบเดนเทตที่เกิดพันธะโคออร์ดิเนชันได้สองพันธะกับไอออนของธาตุทรานสิชันหลายชนิด เช่น Co^{2+} Co^{3+} Ni^{2+} และ UO^{2+} [9,10] และยังพบว่า BHam เกิดเป็นสารประกอบโคออร์ดิเนชันกับไอออนของ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (เทคนิคซีเอ็ม-99m) ได้ดีและมีความเสถียรสูง โดยเทคนิคซีเอ็มเป็นธาตุทรานสิชันที่มีเลขอะตอมเท่ากับ 43 และทุกไอโซโทปเป็นไอโซโทปรังสี โดยไอโซโทปรังสีของ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ สลายตัวให้รังสีแกมมาพลังงาน 140 keV มีค่าครึ่งชีวิต 6.01 ชั่วโมง เป็นไอโซโทปที่นิยมนำมาใช้ในทางการแพทย์เพื่อสร้างรูปถ่ายรังสีในการวินิจฉัยโรค มีการศึกษาการเตรียม $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -BHam เพื่อใช้เป็นสารถ่ายรูปแบบรังสี [11] และเพื่อเพิ่มความเสถียรจึงมีการสังเคราะห์เตตระเดนเทตลิแกนด์จากลิแกนด์ BHam โดย L. Xu, และคณะ ทำการสังเคราะห์สารประกอบโคออร์ดิเนชัน $^{99\text{m}}\text{Tc}$ กับลิแกนด์ เอ็น, เอ็น'-โพรพิลีน บิส-เบนโซไฮดรอกซามาไมด์ (N,N'-propylene bis-benzohydroxamamide; $\text{C}_3(\text{BHam})_2$) โดยสังเคราะห์ลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ (รูปที่ 1 (ข.)) โดยเริ่มจากนำลิแกนด์ BHam มาสังเคราะห์เป็น Potassium 3-phenyl- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-one แล้วต่อเชื่อมกับ 1,3-ไดโบรโมโพรเพน โดยมีขั้นตอนการสังเคราะห์รวมทั้งหมด 6 ขั้นตอน จึงได้ลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ ที่ต้องการ [12] ทำให้ได้ร้อยละผลผลิตรวมต่ำเนื่องจากมีหลายขั้นตอนและยังต้องใช้เวลานานในการสังเคราะห์

ในงานวิจัยนี้รายงานวิธีการสังเคราะห์ลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ วิธีใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง ใช้เวลาน้อย มีขั้นตอนน้อยลง ให้ผลผลิตที่สูงขึ้น และนำลิแกนด์ที่ได้มาศึกษาการเกิดสารประกอบโคออร์ดิเนชันกับ Cu^{2+} ไอออน เพื่อสังเคราะห์สารประกอบ $\text{Cu}-\text{C}_3(\text{BHam})_2$ ที่อาจนำไปประยุกต์ใช้เป็นอาหารเสริมหรือใช้ประโยชน์อื่น ๆ ทางทางการแพทย์ได้



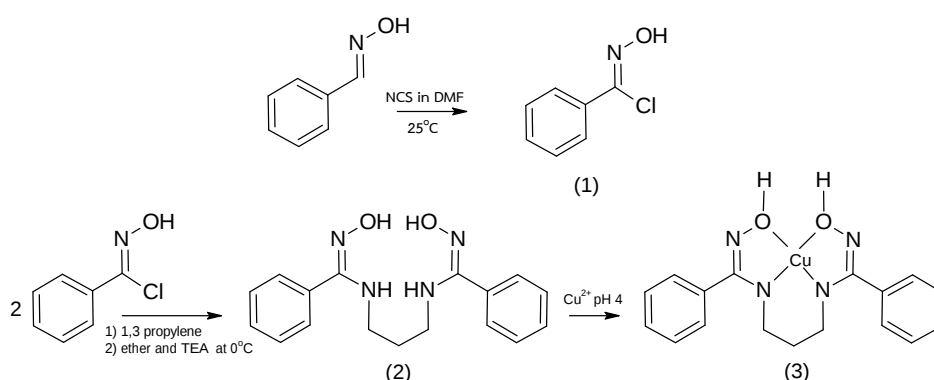
รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างของลิแกนด์ BHam (ก) และลิแกนด์ N,N'-propylene bis-benzohydroxamamide ($\text{C}_3(\text{BHam})_2$) (ข)

2. วัตถุประสงค์

- 2.1 เพื่อพัฒนาวิธีการใหม่ในการสังเคราะห์ลิแกนด์ $C_3(BHam)_2$
- 2.2 ศึกษาการเกิดสารประกอบโคออร์ดิเนชันของ Cu^{2+} ไอออนกับลิแกนด์ $C_3(BHam)_2$ ด้วยเทคนิคยูวี-วิสิเบิลสเปกโทรสโกปี (UV-Visible Spectroscopy) อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี (Infrared Spectroscopy) และแมสสเปกโทรสโกปี (Mass Spectroscopy)

3. วิธีดำเนินการวิจัย

สังเคราะห์ลิแกนด์ $C_3(BHam)_2$ โดยการเตรียมเบนซาลดีไฮด์ไฮดรอกซิมิโนอิลคลอไรด์ (Benzaldehyde Hydroximinoyl Chloride) จากเบนซาลโดซิม (Benzaldoxime) และเอ็น-คลอโรซักซินาไมด์ (N-Chlorosuccinimide) แล้วนำมาสังเคราะห์ลิแกนด์ $C_3(BHam)_2$ โดยเชื่อมต่อเบนซาลดีไฮด์ไฮดรอกซิมิโนอิลคลอไรด์สองโมเลกุลกับ 1,3-โพรพิลีนไดเอมีน จากนั้นนำลิแกนด์ $C_3(BHam)_2$ ที่ได้มาศึกษาการเกิดเป็นสารประกอบโคออร์ดิเนชันในสารละลายกับ $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ โดยวัดค่าการดูดกลืนแสงในช่วงความยาวคลื่น 200 – 1000 นาโนเมตร แล้วจึงทำการสังเคราะห์สารประกอบโคออร์ดิเนชันของ $Cu-C_3(BHam)_2$ ขั้นตอนการสังเคราะห์ลิแกนด์ $C_3(BHam)_2$ และไอออนเชิงซ้อนระหว่าง Cu^{2+} ไอออนกับลิแกนด์ $C_3(BHam)_2$ แสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 ขั้นตอนการสังเคราะห์ลิแกนด์ $C_3(BHam)_2$ และไอออนเชิงซ้อนระหว่าง Cu^{2+} ไอออนกับลิแกนด์ $C_3(BHam)_2$

3.1 เครื่องมือและสารเคมี

เครื่องยูวี-วิสิเบิล ไดโอด อาร์เรย์ สเปกโตรโฟโตมิเตอร์ (UV-Vis Diode Array Spectrophotometer) รุ่น 8453 UV-Vis ของบริษัท Agilent Technologies ประเทศสหรัฐอเมริกา เครื่องวัดพีเอช รุ่น PHI 34 ของบริษัท Beckman ประเทศสหรัฐอเมริกา สารตั้งต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์ของบริษัท Tokyo Chemical Industry ประเทศญี่ปุ่น แผ่น TLC ที่ใช้ตัวดูดซับชนิดซิลิกาเจล (NH Modified) ของบริษัท FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation ประเทศญี่ปุ่น

3.2 การสังเคราะห์ เบนซาลดีไฮด์ ไฮดรอกซีมีโนล คลอไรด์ (1)

ละลาย 9.08 กรัม (0.08 Mole) ของเบนซาลโดซิม ในไดเมทิลฟอร์มาไมด์ (DMF) ที่ปราศจากน้ำ 50 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 25 - 30 องศาเซลเซียส เติม 10.01 กรัม (0.08 โมล) ของเอ็น-คลอโรซึกซินาไมด์ ลงในสารละลายเบนซาลโดซิม คนสารละลายตลอดเวลา อ่านอุณหภูมิของสารละลาย จะเห็นว่าอุณหภูมิของสารละลายเบนซาลโดซิมลดต่ำลง ทั้งไว้ประมาณ 10 - 15 นาที เพื่อให้ปฏิกิริยาเริ่มต้น โดยสังเกตจากอุณหภูมิของสารละลาย เมื่อเห็นว่าอุณหภูมิเริ่มเพิ่มขึ้นจึงเติมเอ็น-คลอโรซึกซินาไมด์เพิ่มอีก 13.35 กรัม (0.10 โมล) โดยเติมทีละน้อยเพื่อควบคุมอุณหภูมิไม่ให้เกิน 25 องศาเซลเซียส (ทำในอ่างน้ำเย็น) หลังจากเติมเอ็น-คลอโรซึกซินาไมด์จนหมด รอให้ปฏิกิริยาสิ้นสุดประมาณ 1 - 2 ชั่วโมง ติดตามปฏิกิริยาด้วยแผ่น TLC N-H กับตัวชะ 5% เมทานอลในคลอโรฟอร์ม หรือสังเกตจากอุณหภูมิของสารละลายคงที่และเท่ากับอุณหภูมิห้องแล้ว เทสารละลายทั้งหมดลงในน้ำเย็น 250 มิลลิลิตร แล้วสกัดด้วยไดเอทิลอีเธอร์ 50 มิลลิลิตร 2 ครั้ง รวมชั้นอีเธอร์ นำไปล้างด้วยน้ำครึ่งละ 10 มิลลิลิตร ล้างจนน้ำล้างมี pH เท่ากับ 4 กำจัดน้ำออกจากชั้นอีเธอร์ด้วยแมกนีเซียมซัลเฟตแอนไฮดรัส กรองแล้วระเหยอีเธอร์ออก ทำให้แห้งภายใต้สุญญากาศ 4 - 6 ชั่วโมง ได้ของเหลวหนืดใสไม่มีสี น้ำหนัก 10.94 กรัม ร้อยละผลิตภัณฑ์เท่ากับ 91.5 พิสูจน์เอกลักษณ์ด้วย ^1H NMR ใน CDCl_3 δ 7.80m (3H, Ar), 7.31m (2H, Ar) และ 11.34 (1H, NOH)

3.3 การสังเคราะห์ลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ (2)

ละลายเบนซาลดีไฮด์ ไฮดรอกซีมีโนล คลอไรด์ 2.00 กรัม (0.0129 โมล) ในไดเอทิลอีเธอร์ 20 มิลลิลิตร แช่เย็นที่ 0 องศาเซลเซียส แล้วเติมสารละลายผสมของ 1,3-โพรพิลีนไดเอมีน 0.50 มิลลิลิตร (0.45 กรัม 0.0061 โมล) กับไตรเอทิลเอมีน 2.50 มิลลิลิตร (1.81 กรัม 0.0162 โมล) ในไดเอทิลอีเธอร์ 2 มิลลิลิตร ทีละหยด คนสารละลายตลอดเวลาและควบคุมอุณหภูมิที่ 0 องศาเซลเซียสในอ่างน้ำแข็ง หลังจากเติมสารละลายผสมหมดแล้ว คนต่อที่อุณหภูมิห้องอีก 2 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาที่สมบูรณ์ด้วยแผ่น TLC N-H กับตัวชะ 5% เมทานอลในคลอโรฟอร์ม เมื่อปฏิกิริยาสิ้นสุดแล้วแยกชั้นอีเธอร์และล้างด้วยน้ำจน pH เป็นกลาง ทำให้แห้งด้วยแมกนีเซียมซัลเฟตแอนไฮดรัส กรองแล้วระเหยให้แห้ง นำของแข็งสีขาวที่ได้มาตกผลึกใหม่ด้วยตัวทำละลายผสมเอทานอลและน้ำ อัตราส่วน 1:10 ได้ของแข็งสีขาว 1.35 กรัม (0.0043 โมล) จุดหลอมเหลว 146 - 148 องศาเซลเซียส ร้อยละของผลิตภัณฑ์เท่ากับ 71.05 พิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิคทางสเปกโทรสโกปี ได้ผลดังนี้ ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.669 (s, 2H, OH), 7.416-7.317 (m, 10H, Ar), 5.729-5.696 (t, 2H, NH), 2.840-2.891 (q, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.390-1.356 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$). IR (KBr) $3,377.0\text{ cm}^{-1}$ OH (bonded O-H stretch), $1,634.7\text{ cm}^{-1}$ C=N (stretch) และ $1,164.4\text{ cm}^{-1}$ C-N (stretch)

3.4 ศึกษาการเกิดสารประกอบโคออร์ดิเนชันจากอิลเลทรอนิกส์เปกตรา

วัดค่าการดูดกลืนแสงสารละลายความเข้มข้น 5×10^{-4} โมลาร์ของ $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ และสารละลายความเข้มข้น 5×10^{-4} โมลาร์ของลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ เทียบกับสารละลายผสมความเข้มข้น 5×10^{-4} โมลาร์ ของ $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ กับ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ ที่ละลายในตัวทำละลายเอทานอลกับน้ำ ในอัตราส่วน 1:1 ที่ความยาวคลื่น 200 - 900 นาโนเมตร ได้สเปกตราแสดงในรูปที่ 3

3.5 การสังเคราะห์ไอออนเชิงซ้อน Cu^{2+} ไอออนกับลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ (3)

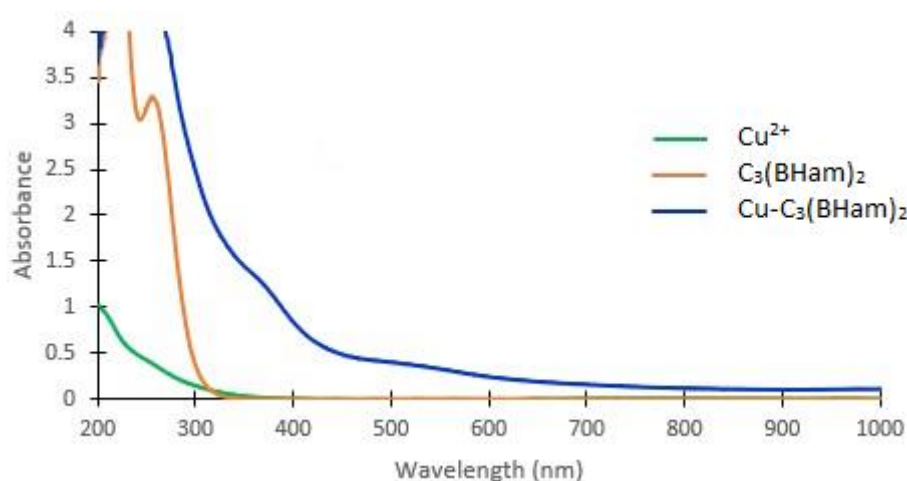
ละลายลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ น้หนัก 0.100 กรัม (0.0320 mmol) ด้วยน้ำกลั่น 2 mL ในขวดก้นกลม โดยเติม 1 M HCl ที่ละลายคนจนละลายหมด จากนั้นเติม $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ น้หนัก 0.0282 กรัม (0.0165 mmol) แล้วปรับ pH เป็น 4 ด้วย 5% NaOH แล้วทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง 12 ชั่วโมง เมื่อได้ตะกอนสีน้ำตาล นำไปกรองและทำให้แห้งภายใต้สุญญากาศ ได้ของแข็งสีน้ำตาลหนัก 0.0316 กรัม จุดหลอมเหลว 144 - 146 องศาเซลเซียส ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 51.04 และพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิคทางสเปกโทรสโกปีได้ผลดังนี้ IR (KBr) 3,367.1 cm^{-1} OH (bonded O-H stretch) 1,635.5 cm^{-1} C=N (stretch) 1,088.4 cm^{-1} C-N (stretch) ESI MS+ for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cu}$: found: m/z^+ 375.19

4. ผลและอภิปรายผลการทดลอง

การสังเคราะห์ลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ ตามวิธีการใหม่นี้ให้ร้อยละผลิตภัณฑ์รวมเท่ากับ 65.01 สูงกว่างานวิจัยที่ L. Xu, 1998 [12] ประมาณสองเท่า เนื่องจากมีขั้นตอนการสังเคราะห์ลดลงเหลือเพียง 2 ขั้นตอน และในการสังเคราะห์เบนซาลดีไฮด์ไฮดรอกซิมิโนอัลคาลอร์ไรต์ ให้ร้อยละผลิตภัณฑ์ที่สูงถึง 91.5 เนื่องจากปฏิกิริยาเกิดได้ดี การควบคุมสภาวะในการเกิดปฏิกิริยาไม่ยุ่งยาก เพราะเป็นปฏิกิริยาคายความร้อนที่ไม่สูงมาก ควบคุมได้ง่ายจากอัตราการเติมเอ็น-คลอโรซึกซินาไมด์ ปฏิกิริยานี้ยังมีข้อดี คือ เอ็น-คลอโรซึกซินาไมด์ ที่ใช้เป็นสารเติมคลอไรด์เป็นของแข็งละลายตัวช้าและเสถียรในบรรยากาศ จึงไม่จำเป็นต้องทำในสภาวะเฉื่อยหรือภายใต้บรรยากาศของไนโตรเจน ทั้งยังมีราคาถูกและเป็นสารเคมีที่ไม่ต้องขออนุญาตนำเข้าที่ยุ่งยาก แตกต่างจากสารเคมีที่ใช้ในการทำคลอรีนชัน (Chlorination) อื่นๆ [13] จึงเป็นปฏิกิริยาที่นิยมนำมาใช้เตรียมอนุพันธ์ของเบนซาลโดซิม [13 - 16] หลังจากนั้นจึงทำการสังเคราะห์ลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ โดยการจับคู่เบนซาลดีไฮด์ไฮดรอกซิมิโนอัลคาลอร์ไรต์ กับ 1,3 ไดอะมิโนโพรเพน อัตราส่วน 2 ต่อ 1 ในสภาวะที่เป็นเบส ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเป็นปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่เอมีนที่ตำแหน่งคลอไรด์ของเบนซาลดีไฮด์ไฮดรอกซิมิโนอัลคาลอร์ไรต์ ซึ่งสามารถจับคู่กับหมู่เอมีนทั้งสองตำแหน่งได้ในครั้งเดียว การทดลองในครั้งนี้ พบว่าการควบคุมสัดส่วนโมลของเบนซาลดีไฮด์ไฮดรอกซิมิโนอัลคาลอร์ไรต์ เมื่อเทียบกับ 1,3 ไดอะมิโนโพรเพนให้มากเกินไปประมาณร้อยละ 5 ทำให้ได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์สูงที่สุด และได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความบริสุทธิ์สูงผลึกเป็นแผ่นสีขาว ช่วงการหลอมเหลวแคบจุดหลอมเหลวอยู่ในช่วง 146 - 148 องศาเซลเซียส เมื่อพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิคอินฟราเรดสเปกโทรสโกปีและนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี พบว่าตำแหน่งและรูปร่างการแยกของพีคที่เกิดขึ้นจากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิคทั้งสองใกล้เคียงกับงานวิจัยที่เคยมีรายงานไว้ก่อนหน้านี้ [12]

การศึกษาการเกิดสารประกอบโคออร์ดิเนชันของ Cu^{2+} ไอออนกับลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ ทำโดยการเปรียบเทียบสเปกตราระหว่างสารละลาย $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ สารละลายลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ และ สารละลายผสมได้สเปกตราดังรูปที่ 3 พบว่าสเปกตรัมของสารละลายผสมมีค่าการดูดกลืนแสงแตกต่างจากสารตั้งต้นทั้ง 2 ในช่วงความยาวคลื่น 350 - 700 นาโนเมตร แสดงถึงการเกิดพันธะโคออร์ดิเนชันระหว่าง Cu^{2+} กับลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ และจากยูวี-วิสิเบิลสเปกตรัมของสารละลายผสม พบบริเวณที่อาจเกิดการดูดกลืนสูงสุด 2 ตำแหน่ง

จากสเปกตรัมที่มีค่าการดูดกลืนแสงลดลงเมื่อความยาวคลื่นเพิ่มขึ้นนั้น มีการลดลงไม่ต่อเนื่อง พบการเปลี่ยนความชันของแถบสเปกตรัมที่มีลักษณะราบแต่ไม่เป็นพีคชัดเจนที่ความยาวคลื่นประมาณ 365 และ 509 นาโนเมตร การดูดกลืนแสงที่พบนี้ น่าจะสอดคล้องกับการดูดกลืนแสงจากโครงสร้างสี่เหลี่ยมแบนราบหรือเตตระโกนอล สเปกตรัมการดูดกลืนแสงในช่วงความยาวคลื่นแสงที่มองเห็นได้ของสารประกอบโคออร์ดิเนชันที่มีอะตอมกลางเป็น Cu^{2+} ที่มีโครงสร้างแบบสี่เหลี่ยมแบนราบ ที่ปรากฏพีคสองพีคในสเปกตรัม โดยพีคทั้งสองเกิดจากการทรานสิชันของอิเล็กตรอนภายใน d-orbitals ของ Cu^{2+} ไอออน โดยตำแหน่งและความเข้มของแต่ละพีคของสเปกตรัมขึ้นอยู่กับโครงสร้างและชนิด ของลิแกนด์ที่เกิดพันธะโคออร์ดิเนชันไอออนทองแดง [17]



รูปที่ 3 สเปกตรัมของสารละลาย Cu^{2+} สารละลายลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ และสารประกอบ $\text{Cu-C}_3(\text{BHam})_2$

ตารางแสดงเลขคลื่นของหมู่ฟังก์ชันจากอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี

หมู่ฟังก์ชัน	$\text{C}_3(\text{BHam})_2$ (cm^{-1})	$\text{Cu-C}_3(\text{BHam})_2$ (cm^{-1})
OH (bonded O-H stretch)	3377.0	3367.1
NH (bonded N-H stretch)	3190.9	3062.7
C=N stretch	1634.7	1635.7
C-N	1164.4	1088.4

ผลการสังเคราะห์สารประกอบโคออร์ดิเนชันระหว่าง Cu^{2+} ไอออนกับลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ ได้ของแข็งสีน้ำตาล ได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ 51.04 นำสารประกอบที่ได้มาพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิคอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี จากตาราง พบเลขคลื่นการสั่นพันธะของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญในสารประกอบโคออร์ดิเนชัน $\text{Cu-C}_3(\text{BHam})_2$ คือหมู่ OH, NH, C=N และ C-N มีตำแหน่งเลขคลื่นที่ใกล้เคียงกับที่พบในสเปกตรัมของลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ แสดงว่าสารประกอบที่เตรียมได้มีลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ เป็นองค์ประกอบ ซึ่งสอดคล้องกับผลการ

วิเคราะห์ด้วยเทคนิคอิเล็กโตรสเปกโตรเมตรี ไอออนไนเซชันแมสสเปกโตรสโกปี (Electrospray Ionization Mass Spectroscopy, ESI MS) ได้ค่า m/z^+ ที่มีความเข้มสูงสุดคือ 375.19 เท่ากับผลรวมมวลของ Cu^{2+} ไอออนกับลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ อัตราส่วน 1:1 โครงสร้างที่อาจเป็นไปได้ของสารประกอบ $\text{Cu-C}_3(\text{BHam})_2$ แสดงในรูปที่ 2 (3)

5. สรุปผลการทดลอง

ในงานวิจัยนี้สามารถลดขั้นตอนในการสังเคราะห์ลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ จากเดิม 6 ขั้นตอน เหลือเพียงสองขั้นตอน ได้ร้อยละผลิตภัณฑ์รวมเท่ากับ 65.01 ลิแกนด์ที่ได้นำมาศึกษาการเกิดสารประกอบโคออร์ดิเนชันระหว่าง Cu^{2+} ไอออนกับลิแกนด์ $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ ด้วยเทคนิคยูวี-วิสิเบิลสเปกโตรสโกปี อินฟราเรดสเปกโตรสโกปี และแมสสเปกโตรสโกปี พบว่ามีอัตราส่วนโลหะต่อลิแกนด์เป็น 1:1 สารประกอบที่ได้ อาจมีความเหมาะสมที่จะนำไปใช้ประโยชน์เป็นอาหารเสริมในทางการแพทย์ได้ หลังจากการนำไปศึกษาความเสถียรของสารประกอบโคออร์ดิเนชัน อัตราการปลดปล่อย Cu^{2+} ไอออน ความปราศจากพิษ และอื่นๆตามมาตรฐานของการนำไปใช้เป็นอาหารเสริมหรือยา

เอกสารอ้างอิง

- [1] Bost M, Houdart S, Oberli M, Kalonji E, Huneau, J, Margaritis I. Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. *J Trace Elem Med Biol.* 2016 May;35:107–15.
- [2] Klevay LM. Alzheimer's disease as copper deficiency. *Med Hypotheses.* 2008;70(4):802–7.
- [3] Siddiqui K, Bawazeer N, Scaria SJ. Variation in Macro and Trace Elements in Progression of Type 2 Diabetes. *The Scientific World Journal.* 2014 Aug 5:1–9.
- [4] Kim JJ, Kim YS, Kumar V. Heavy metal toxicity: an update of chelating therapeutic strategies. *J Trace Elem Med Biol.* 2019 Jul;54:226–31.
- [5] Eloy F, Lenaers R. The Chemistry of Amidoximes and Related Compounds. *Chem Rev.* 1962 Apr 1;62(2):155–183.
- [6] Clement B. Reduction of N-hydroxylated compounds: Amidoximes (N-hydroxyamidines) as pro-drugs of amidines. *Drug Metab Rev.* 2002 Aug;34(3):565–79.
- [7] Clement B, Christiansen K, Girreser U. Phase 2 Metabolites of N-Hydroxylated Amidines (Amidoximes): Synthesis, in Vitro Formation by Pig Hepatocytes, and Mutagenicity Testing. *Chem Res Toxicol.* 2001 Mar;14(3):319–26.
- [8] Fylaktakidou KC, Hadjipavlou LDJ, Litinas KE, Varella EA, Nicolaidis DN. Recent Developments in the Chemistry and in the Biological Applications of Amidoximes. *Curr Pharm Des.* 2008;14(10):1001–47.

- [9] Bolotin DS, Bokach NA, Kukushkin VY. Coordination chemistry and metal- involving reactions of amidoximes: Relevance to the chemistry of oximes and oxime ligands. *Coord Chem Rev.* 2015 Nov;313:62–93.
- [10] Witte EG, Schwochau KS, Henkel G. Krebs B. Uranyl complexes of acetamidoxime and benzamidoxime. Preparation, characterization, and crystal structure. *Inorganica Chimica Acta*, 1984 Jun;94(6):323–31.
- [11] Nakayama M, Xu LC, Koga Y, Harada K, Sugii A, Nakayama H, Okabayashi I. Hydroxamamide as a chelating moiety for the preparation of ^{99m}Tc -radiopharmaceuticals III. Characterization of various ^{99m}Tc -hydroxamamides. *Appl Radiat Isot.* 1997 May;48(5):571–7.
- [12] Xu LC, Nakayama M, Harada K, Nakayama H, Tomiguchi S, Kojima A, Arano Y. Synthesis and Evaluation of Hydroxamamide-Based Tetradentate Ligands as a New Class of Thiol-Free Chelating Molecules for ^{99m}Tc Radiopharmaceuticals. *Nucl Med Biol.* 1998 Apr;25(3):295-303.
- [13] Mccarroll A, Walton JC. Exploitation of aldoxime esters as radical precursors in preparative and EPR spectroscopic roles. *J Chem Soc Perkin 1.* 2000 Dec;2(12):2399–2409.
- [14] Gennet D, Zard SZ, Zhang H. Amidinyl radicals: new and useful intermediates for the synthesis of imidazolines and imidazoles. *Chem Commun (Camb).* 2003 Aug 7;(15):1870-1.
- [15] Kumar V, Kaushik MP. A novel one- pot synthesis of hydroximoyl chlorides and 2-isoxazolines using N- tert- butyl- N- chlorocyanamide. *Tetrahedron Lett.* 2006 Feb 27; 47(9):1457–60.
- [16] Shang Y, Hu M, He X, Niu Z, Yan Z, Zhou F. Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted Isoxazoles by the 1,3- Dipolar Cycloaddition Reaction of α - Azido Acrylates and Aromatic Oximes. *Synthesis.* 2014;46(04):510–4.
- [17] Nishida Y, Kida S. A Study of Electronic Spectra of Square Planar Copper(II) and Nickel(II) Complexes by Circular Dichroism. *Bull Chem Soc Jpn.* 1970;43(12):3814–9.