

## ÚJ Cu-KOMPLEXEK SCHIFF-BÁZISOKKAL, ÉS FIZIKAI-KÉMIAI VIZSGÁLATUK

ifj. Várhelyi Csaba<sup>1</sup>, Nagy Renáta-Ildikó<sup>1</sup>, Pokol György<sup>2</sup>,  
Korecz László<sup>3</sup>, Goga Firuța<sup>1</sup>, Golban Ligia-Mirabela<sup>1</sup>, Huszthy Péter<sup>2</sup>

<sup>1</sup> „Babeş-Bolyai” Tudományegyetem, Kémia és Vegyészmérnöki Kar, Kolozsvár

<sup>2</sup> Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar

<sup>3</sup> MTA-Természettudományi Kutatóközpont, Anyag- és Környezatkémiai Intézet, Budapest

e-mail: vcaba@chem.ubbcluj.ro

### Abstract

In our research we synthesized novel [Cu(4-benzyl-2-hydroxy-propiofenone)<sub>2</sub>A], [Cu(ninhydrin)<sub>2</sub>A] (A = ethylene-diamine, 1,2-, 1,3-propylene-diamine, o-phenylene-diamine) type complexes by reacting copper-acetate with different Schiff-bases in the corresponding solvent. The Schiff-bases were obtained with the condensation of 4-benzyl-2-hydroxy-propiofenone, respectively ninhydrin with diamines. We analyzed their physicochemical properties using mass spectrometry, infrared-, NMR-, UV–VIS-, ESR-spectroscopy, powder-XRD and thermal analysis (TG, DTG and DTA).

The copper(II)-complexes are used as antimicrobial agents. The copper(II)-complexes with aminoacids-, peptides-, chinoxaline-, mono- and bis-semicarbazones ligands are used in cancer therapy. The copper is an essential microelement in the human body. It has a very important role in the convalescence processes.

The objective of the authors is to study the biological activity of the prepared complexes.

### Bevezető

A 3 – 6 d átmenetifémek azometin-származékait gyakran párhuzamosan tanulmányozzák ugyanazon ligandummal. A Cu(II)-származékok termikus stabilitása sok esetben kisebb, mint a többi analóg vegyületé, egyes fizikai-kémiai sajátosságaik eltérnek egymástól. Jelentős számú mono- és polinukleáris termék ismeretes 2-, 3- és 4-fogú ligandumokkal. A Cu(II) elektronszerkezete: [Ar]3d<sup>9</sup> szabad, nem kompenzált „lyukelektronnal“ lehetővé teszi a Cu(II)-vegyületek finom szerkezetének tanulmányozását az elektron-spin rezonancia spektrumok segítségével.

A réz-komplexek daganatellenes szerként való felhasználásának egyik nagy előnye, hogy nem annyira mérgezőek az élő szervezetre, mint a tiszta szerves ligandum. Hatásmechanizmusuk azon alapul, hogy katalizálják a szervezetben levő szabad peroxid gyökök felbontását, O<sub>2</sub> molekulává alakítva [1].

N és O atomot tartalmazó Schiff-bázisok általában biológiai aktivitást mutatnak, és nagy az érdeklődés a kutatásukat illetően, a fémionok megkötésének nagyszámú módja miatt. Ismeretes, hogy bizonyos fémek, mint pl. a Cu<sup>2+</sup> növelik a biológiai aktivitását a biológiailag aktív vegyületeknek, ezért az egyik fő cél a gyógyászatban való alkalmazásuk. Valójában a Schiff-bázisok képesek a fémionok különböző oxidációs állapotait stabilizálni, lehetővé téve ezzel komplexeik széleskörű alkalmazását biológiai, klinikai, analitikai és ipari területeken. Jelentős szerepük van katalizátorként való alkalmazásukban a szerves szintéziseknél [2].

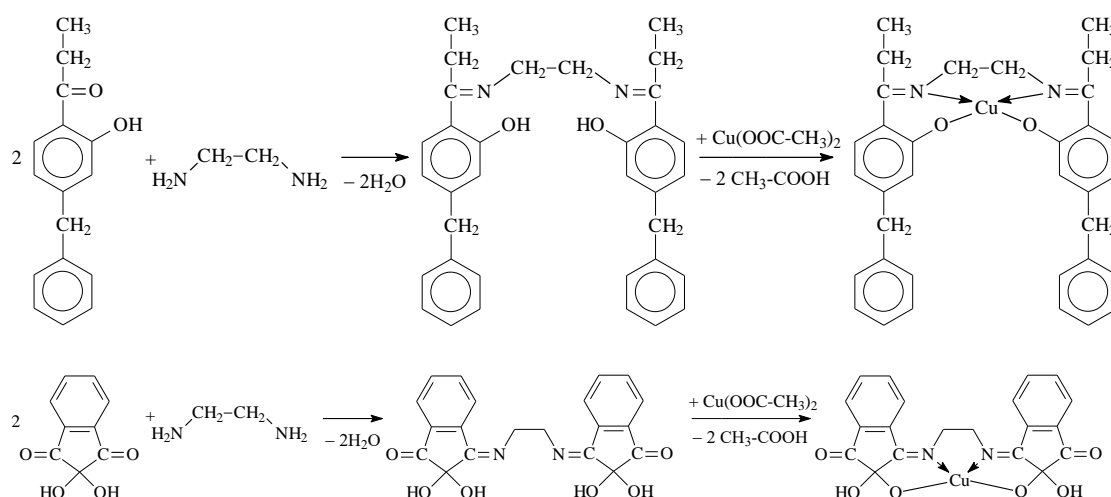
Rengeteg Schiff-bázis állítható elő kondenzációs reakciók útján karbonil-származékokból különféle diaminokkal. A kapott Schiff-bázisok 1:1 arányban reagálnak általában a megfelelő fémionnal, [ML] típusú komplexekeket képezve.

**Kísérleti rész**

**Felhasznált anyagok:** CuAc<sub>2</sub>, 4-benzil-2-hidroxi-propiofenon, ninhidrin, etilén-diamin, 1,2-propilén-diamin, 1,3-propilén-diamin, o-fenilén-diamin, Et–OH

**Eljárás:** először előállítjuk a megfelelő Schiff-bázist 4-benzil-2-hidroxi-propiofenon, ill. ninhidrin etil-alkoholos oldatának és a diamin (en, 1,2-pn, 1,3-pn, o-fen) etil-alkoholos oldatának elegyítésével és keverésével hidegen vagy enyhe melegítéssel (mólarány 2:1). A keletkezett Schiff-bázist leszűrjük, majd etil-alkoholban oldjuk, vagy ha nem válik ki, akkor az oldatot használjuk, és a CuAc<sub>2</sub> alkoholos oldatával elegyítjük, majd 1 – 2 órán keresztül forraljuk (mólarány 1:1). A keletkezett terméket lehűtjük, vákuum alatt szűrjük, víz-alkohol (1:1) eleggyel mossuk, és levegőn szárítjuk.

Lejátszó reakciók [Cu(4-benzil-2-hidroxi-propiofenon)<sub>2</sub>en], [Cu(ninhidrin)<sub>2</sub>en]:

**Eredmények és kiértékelés**

Az előállított komplexek mikroszkópos jellemzése és előállítási hozama az 1. táblázatban látható.

1. táblázat. Az előállított komplexek mikroszkópos jellemzése, hozama és móltömege.

Sz.	Vegyület	Számít. móltöm.	Hozam (%)	Mikroszkópos jellemzés
1.	[Cu(4-benzil-2-hidroxi-propiofenon) <sub>2</sub> (en)]	566,20	10,67	Világosabb barna színű, négyzet alapú tükristályok
2.	[Cu(4-benzil-2-hidroxi-propiofenon) <sub>2</sub> (1,2-pn)]	580,22	32,75	Sötét barna színű, apró, háromszög alapú hasábok
3.	[Cu(4-benzil-2-hidroxi-propiofenon) <sub>2</sub> (1,3-pn)]	580,22	31,02	Sötét barna színű, apró, háromszög alapú hasábok
4.	[Cu(4-benzil-2-hidroxi-propiofenon) <sub>2</sub> (o-fen)]	614,24	34,19	Fekete színű, háromszög alapú hasábok
5.	[Cu(ninhidrin) <sub>2</sub> en]	441,88	63,63	Sötét barna színű, háromszög alapú hasábok
6.	[Cu(ninhidrin) <sub>2</sub> (1,2-pn)]	455,91	89,73	Fekete színű, háromszög alapú hasábok
7.	[Cu(ninhidrin) <sub>2</sub> (1,3-pn)]	455,91	86,78	Fekete színű, háromszög alapú hasábok
8.	[Cu(ninhidrin) <sub>2</sub> (o-fen)]	489,93	85,93	Barnás-zöld színű, háromszög alapú hasábok

**Tömegspektrometria**

A tömegspektrumokat Agilent/Technologies 6320 Mass Spectrometer készülékkel rögzítették. A spektrumokban benne van a várt anyagok molekulatömege és bizonyos bomlási fragmenseket is sikerült azonosítani.

**Hőbontás (TG, DTG, DTA)**

A hőbontást egy 951 TG és 910 DSC kaloriméter (DuPont Instruments) készülékkel végeztük Ar vagy N<sub>2</sub> atmoszférában, 10 K/min fűtési sebességgel (mintatömeg: 4–10 mg).

A nyert adatokból egy általános bomlási mechanizmust állíthatunk fel:



(A = etilén-diamin, 1,2-, 1,3-propilén-diamin, o-fenilén-diamin)

A ninhidrin tartalmú komplexek esetében egyetlen egy meredek lépcső figyelhető meg, a ninhidrinben jelen levő sok oxigén következtében, a bomlás robbanásszerűen megy végbe.

#### Por-Röntgen diffrakciós mérések

A por-röntgen diffrakciós méréseket egy PANalytical X'pert Pro MPD X-ray diffraktométerrel végeztük. A röntgen diffrakciós mérésekkel a komplexeink kristályosságát vizsgáltuk. Mivel új anyagok, nem találhatók meg a diffraktogramjai a Cambridge-i adatbázisban.

#### Infravörös spektroszkópai vizsgálatok

Az infravörös spektrumokat Bruker Alpha FTIR spectrométerrel (Platinum single reflection diamond ATR) vettük fel, szobahőmérsékleten, 4000–400  $\text{cm}^{-1}$  hullámszám tartományban. A mintákat szilárd halmazállapotban, elporítva mértük. A főbb IR adatokat a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat. Az előállított Cu-komplexek IR adatai.

Vegyület $\text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{O-H}}$	$\nu_{\text{C-H}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	$\nu_{\text{C-Car}}$	$\delta_{\text{CH}_2}$	$\gamma_{\text{C-H}}$	$\nu_{\text{Cu-N}}$	$\nu_{\text{Cu-O}}$
$[\text{Cu}(4\text{-benzil-2-hidroxi-propiofenon})_2(\text{en})]$	-	2978 gy 2938 gy	1609 ie	1574 ie	1498 e 1366 ie	733 ie	489 e	414 k
$[\text{Cu}(4\text{-benzil-2-hidroxi-propiofenon})_2(1,2\text{-pn})]$	-	2938 gy 2876 gy	1568 ie	1510 ie	1422 e 1376 ie	741 ie	508 e	469 ie
$[\text{Cu}(4\text{-benzil-2-hidroxi-propiofenon})_2(1,3\text{-pn})]$	-	2937 gy 2874 gy	1568 ie	1509 ie	1422 e 1375 ie	741 ie	470 e	427 e
$[\text{Cu}(4\text{-benzil-2-hidroxi-propiofenon})_2(\text{o-fen})]$	-	2939 gy 2911 gy	1566 e	1494 ie	1454 e 1361 ie	752 ie	480 k	423 e
$[\text{Cu}(\text{ninhidrin})_2\text{en}]$	3390 gy	2928 gy 2852 gy	1608 e	1555 ie	1432 ie 1402 ie	753 e	530 e	457 k
$[\text{Cu}(\text{ninhidrin})_2(1,2\text{-pn})]$	3194 gy	3077 gy 2930 gy	1669 ie	1585 ie	1405 ie 1340 ie	725 ie	527 e	481 k
$[\text{Cu}(\text{ninhidrin})_2(1,3\text{-pn})]$	3214 gy	3076 gy 2973 gy	1670 e	1585 ie	1407 ie 1342 e	724 ie	527 e	482 k
$[\text{Cu}(\text{ninhidrin})_2(\text{o-fen})]$	3434 gy	3062 gy 3033 gy	1604 e	1509 e	1463 k 1335 e	774 ie	465 e	428 ie

(ie = igen erős, e = erős, k = közepes, gy = gyenge)

#### NMR spektroszkópia

A spektrumokat ( $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR) egy Bruker AVANCE spectrométerrel vettük fel 250 MHz ( $^{13}\text{C}$ : 63 MHz) frekvenciával. Csak a ligandumokra lehet NMR méréseket végezni, mert a réz-komplexek paramágneses tulajdonságúak. A  $(4\text{-benzil-2-hidroxi-propiofenon})_2\text{ASchiff}$ -bázisok esetében az aromás gyűrűk protonjainak a jele 6,5 – 7,9 ppm tartományban jelennek meg, az alifás protonok 1 – 4 ppm, ill. a hidroxil-csoport protonjai 12 – 13 ppm között. Az aromás  $^{13}\text{C}$  jelek 100 – 165 ppm tartományban, az alifásak pedig 8 – 70 ppm értékeknél. A C=N kettős kötésben levő C-atomok jele 206 ppm érték körül jelenik meg. A  $(\text{ninhidrin})_2\text{A}$  esetében az aromás gyűrűk protonjai 7 – 8 ppm tartományban jelennek meg, az alifás protonok 2,5 – 5 ppm, a HO-csoportok protonjai pedig 11 – 12 ppm tartományban. Az aromás  $^{13}\text{C}$  jelek 120 – 140 ppm tartományban, a kettős kötésben levő C-atomok jele 207 ppm körüli értéknél található.

Elektronspin-rezonancia (ESR) mérések

Vizsgálatainkat egy Bruker ELEXSYS 500 típusú készülékkel, szobahőmérsékletű és 77 K-re kvencselt („quenchen“: hűtés nagyon alacsony hőmérsékletű folyadékba való mártással) oldatokon végeztük (a mintaszám utáni LN jelzi a 77 K-os mérést). A spektroszkópiai paramétereket szimulációval határoztuk meg (3 táblázat). A szimulációk során figyelembe vettük mindkét réz (<sup>63</sup>Cu, <sup>65</sup>Cu) izotópot (arány: 1:2). Esetenként klaszter képződést is tapasztaltunk. Az **1** (4 N), **3** és a **8**-as minták a spektrumainál a **g** tenzor axiális szimmetriát mutat, a szerkezet négyzetes-planáris. A **7**-es minta szintén négyzetes-planáris de egy enyhe rombos torzulással. A **6**-os számú minta, mind a szobahőmérsékletű, mind a lefagyasztott spektruma szuperpozícióval írható le, azaz két különböző réz-komplex van jelen a rendszerben. Az alacsony hőmérsékletű spektrum azt mutatja, hogy a szimmetria rombos, ami réz-komplexek esetén viszonylag ritka.

3. táblázat. Szimulációval meghatározott ESR spektroszkópiai paraméterek.

Szám	g <sub>x</sub>	g <sub>y</sub>	g <sub>z</sub>	a <sub>Cu x</sub> [G]	a <sub>Cu y</sub> [G]	a <sub>Cu z</sub> [G]	a <sub>Nx</sub> , a <sub>Ny</sub> [G]	a <sub>Nz</sub> [G]
1 LN	2,050436	2,050436	2,192920	22,4401	22,4401	216,6918	13,629	0,002
3 LN	2,048625	2,048625	2,296650	17,8425	17,8425	142,0263	-	-
6	1,952391	1,952391	1,952391	95,0847	95,0847	95,0847	-	-
	2,048546	2,048546	2,048546	99,4422	99,4422	99,4422		
6 LN	2,018104	1,948553	1,931618	168,9606	104,6182	94,1495	-	-
	2,105629	2,075852	2,029828	44,2337	66,2637	22,6233		
7 LN	2,070949	2,055280	2,355306	3,9300	21,0940	128,4499	-	-
8 LN	2,051735	2,051735	2,244872	31,5030	31,5030	170,1944	-	-

(a – csatolási állandó)

UV–VIS spektroszkópia

Felvettük komplexeink UV spektrumait 10%-os etil-alkoholos oldatban, valamint pH függvényében, Britton-Robinson puffer-oldatokat használva, és meghatároztuk savassági állandóikat. A tiszt oldatokra kapott hullámhossz értékek: 191, 208 – 229, 275 – 295 nm.

**Következtetések**

Munkánk során két típusú Schiff-bázissalCu-komplexeiket állítottunk elő, melyek várhatóan biológiai szempontból lesznek jelentősek, mint pl. antibakteriális és antitumor hatás.

**Köszönetnyilvánítás**

A szerzők közül ifj. Várhelyi Csaba köszöni a „Domus Hungarica“ alapítványnak, hogy a számára megítélt évi egy hónapos ösztöndíjakkal lehetővé tette a jelen dolgozat létrejöttét.

**Irodalom**

[1] M.M. Ibrahim, G.A.M. Mersal, S.A. El-Shazly, A.-M.M. Ramadan, *Int. J. Electrochem. Sci.*,7 (2012)7526  
 [2] A. Soroceanu, L. Văcăreanu, N. Vornicu, M. Cazacu, V. Rudic, T. Croitori, *Inorganica Chimica Acta*, 442 (2016) 119