

Schiff-bázisokkal képzett vas(II)-komplexek szintézise, fizikai-kémiai és biológiai aktivitásuk vizsgálata

ifj. Várhelyi Csaba¹, Kuzmann Ernő², Homonnay Zoltán²,
Pokol György³, Szilágyi Imre³, Huszthy Péter³, Szalay Roland²,
Papp Judit⁴, Goga Firuța¹, Golban Ligia-Mirabela¹, Várhelyi Melinda¹

¹„Babeş-Bolyai” Tudományegyetem, Kémia és Vegyészmérnöki Kar,
Kolozsvár, Arany J. u. 11, vcaba@chem.ubbcluj.ro, firutagoga@yahoo.com,
ligiamirabela@yahoo.com, varhelyimelinda@gmail.com

²„Eötvös Loránd” Tudományegyetem, Kémiai Intézet, Budapest, Pázmány P. s. 1/A,
kuzmann@caesar.elte.hu, homonnay@caesar.elte.hu, szalayr@chem.elte.hu

³Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar,
Műegyetem rkp. 3, pokol@mail.bme.hu, imre.szilagyi@mail.bme.hu, huszthy@mail.bme.hu

⁴„Babeş-Bolyai” Tudományegyetem, Biológia és Geológia Kar,
M. Kogălniceanu u. 1, pappjudit23@gmail.com

Kivonat

Kutatásunk során új, Schiff-bázisokkal képzett [Fe(4-benzil-2-HO-propiofenon)₂A], [Fe(2,4,6-trihidroxi-benzil-4-metoxifenil-ke-ton)₂A], [Fe(ninhidrin)₂A] (A = etilén-diamin, 1,2-propilén-diamin, 1,3-propilén-diamin, o-fenilén-diamin) típusú komplexeket, állítottunk elő Fe(II)-só és a megfelelő Schiff-bázis reakciója során, a megfelelő oldószerben. A Schiff-bázisokat 4-benzil-2-hidroxi-propiofenon, 2,4,6-trihidroxi-benzil-4-metoxifenil-ke-ton ill. ninhidrin diaminokkal való kondenzációjával nyertük. Rövid irodalmi áttekintés után, mely tartalmazza a vas-komplexek osztályozását és fejlődését, tanulmányoztuk az előállított vegyületek szerkezetét és kémiai sajátosságait FTIR, Mössbauer, UV-VIS, NMR, spektroszkópiai, tömegspektrometriai, termoanalitikai (TG-DTG-DTA), por-röntgen diffrakciós (XRD) módszerekkel, valamint biológiai aktivitásukat.

E vegyületcsoport jelentőségét illetően, biokémiai szempontból fontosak, egyes képviselők antibakteriális szerek, valamint potenciális rákellenes gyógyszerek. Célkitűzésünk, az antibakteriális hatás és a rákos sejttenyészetek tanulmányozása a komplexeink jelenlétében.

Kulcsszavak: Schiff-bázisok, azometinek, Fe-komplexek, termikus bontás, spektroszkópiai vizsgálatok.

Bevezető

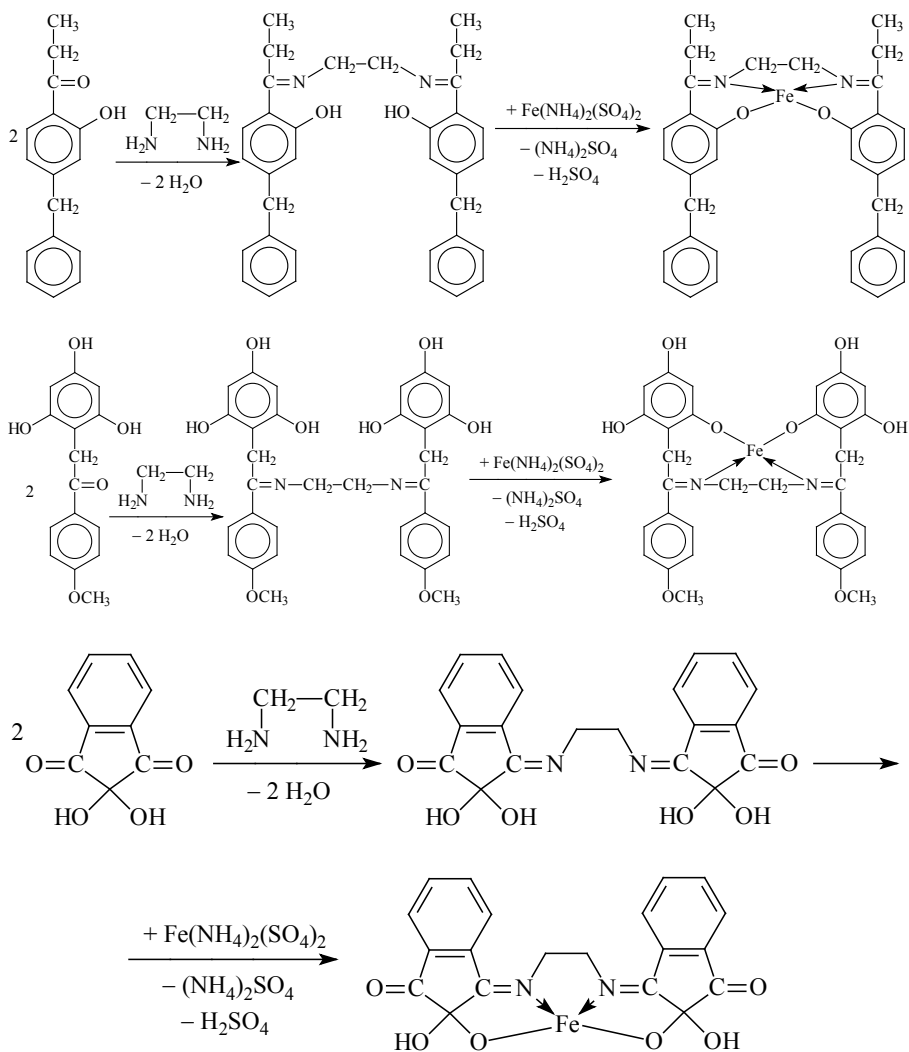
A vas a hét ókori fém közé tartozik, mintegy 8000 éve használják különböző szerszámok készítésére. Kezdetben kizárólag a meteoritokban található szabad vasat alkalmazták e célra, ezért az ókori civilizációban a vasat az ég fémének tekintették. Később rájöttek, hogyan lehet a vasat érceiből kiválasztani. A nehézelemek közül a természetben a vas a legelterjedtebb, a földkéreg 4,8% vasat tartalmaz különböző vegyületek alakjában.

A vas koordinációs vegyületei közül a vas(II)-azometinek (Schiff-bázisok, oximok, hidrazonok, szemi- és tioszemikarbazonok, porfirinek, stb.) igen fontos szerepet játszanak számos biológiai, biokémiai folyamatban. Első ízben az α -dioximok Fe(II) reakcióját Csugaev jelezte a XX. század első éveiben [1]. A Schiff-bázisokkal képzett vas-komplexek különösen jelentősek, ugyanis antibakteriális- és gombaölő-szerek, valamint számos képviselőjük rákellenes gyógyszer [2].

Anyagok és módszerek

[Fe(4-benzil-2-hidroxi-propiofenon)₂R], [Fe(2,4,6-trihidroxi-benzil-4-metoxifenil-ke-ton)₂R], és [Fe(ninhidrin)₂R] típusú komplexek szintézise

A 4-benzil-2-hidroxi-propiofenon, 2,4,6-trihidroxi-benzil-4-metoxifenil-ke-ton, ill. ninhidrin metil- vagy etil-alkoholos oldatát kondenzáljuk a megfelelő diamin (R) alkoholos oldatával szobahőmérsékleten vagy enyhe melegítéssel. A kivált Schiff-bázisokat leszűrjük, víz – etil-alkohol eleggyel (1:1) mossuk, szárítjuk, majd a mól-arányoknak megfelelően hozzáadunk Mohr-sót vízben oldva egy késhegynyi C-vitaminnal (aszkorbinsavval), és inert atmoszféra alatt (CO₂ buborékolatás) tovább folytatjuk a melegítést 1–2 órán keresztül. A használt diaminok: etilén-diamin (en), 1,2- és 1,3-propilén-diamin (1,2-pn, 1,3-pn), o-fenilén-diamin (o-fen). Példaként az etilén-diaminnal való reakciók:



A szintézisek minden esetben normál légköri nyomáson és vízfürdőn való melegítéssel zajlottak, a kristályos termékek egy-két napi állás után keletkeztek. Az inert atmoszféra és a C-vitamin a vas oxidációjának elkerüléséhez szükséges. Tisztításuk víz, alkohol és éterrel való mosással történt.

Eredmények

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

Infravörös spektroszkópai vizsgálatok

Az infravörös spektrumokat Bruker Alpha FTIR spektrométerrel (Platinum single reflection diamond ATR) vettük fel, szobahőmérsékleten, 4000–400 cm^{-1} hullámszám tartományban. A mintákat szilárd halmazállapotban, elporítva mértük. A főbb IR adatokat a 2. táblázat tartalmazza [3].

Tömegspektrometria

A tömegspektrumokat Agilent/Technologies 6320 Mass Spectrometer készülékkel rögzítették. A spektrumokban benne van a várt anyagok molekulatömege, a bomlástermékeket is sikerült azonosítani.

1. táblázat: Az előállított komplexek mikroszkópos jellemzése, hozama és móltömege.
Table 1. The microscopic characterization of the synthesized complexes, yields and molecular mass.

Sz.	Vegyület	Számít. móltöm.	Hozam (%)	Mikroszkópos jellemzés
1.	$[\text{Fe}(4\text{-benzil-2-hidroxi-propiofenon})_2\text{en}]$	558,50	27	Barnás-szürke színű, apró, háromszög alapú hasábok
2.	$[\text{Fe}(4\text{-benzil-2-hidroxi-propiofenon})_2(1,2\text{-pn})]$	572,53	15	Zöldes-szürke színű, apró, háromszög alapú hasábok
3.	$[\text{Fe}(4\text{-benzil-2-hidroxi-propiofenon})_2(1,3\text{-pn})]$	572,53	15	Szürke színű, apró, háromszög alapú hasábok
4.	$[\text{Fe}(4\text{-benzil-2-hidroxi-propiofenon})_2(\text{o-fen})]$	606,54	95,9	Szürke színű, háromszög alapú hasábok
5.	$[\text{Fe}(2,4,6\text{-trihidroxi-benzil-4-metoxifenil-ke-ton})_2\text{en}]$	626,44	99	Sötét barna színű, háromszög alapú hasábok
6.	$[\text{Fe}(\text{ninhidrin})_2\text{en}]$	438,18	85	Sötét barna színű, háromszög alapú hasábok
7.	$[\text{Fe}(\text{ninhidrin})_2(1,2\text{-pn})]$	448,21	86	Sötét barna színű, háromszög alapú hasábok
8.	$[\text{Fe}(\text{ninhidrin})_2(1,3\text{-pn})]$	448,21	95,7	Sötét barna színű, háromszög alapú hasábok

2. táblázat: Az előállított Fe(II)-komplexek IR adatai.

Table 2. The IR data of the Fe(II)-complexes.

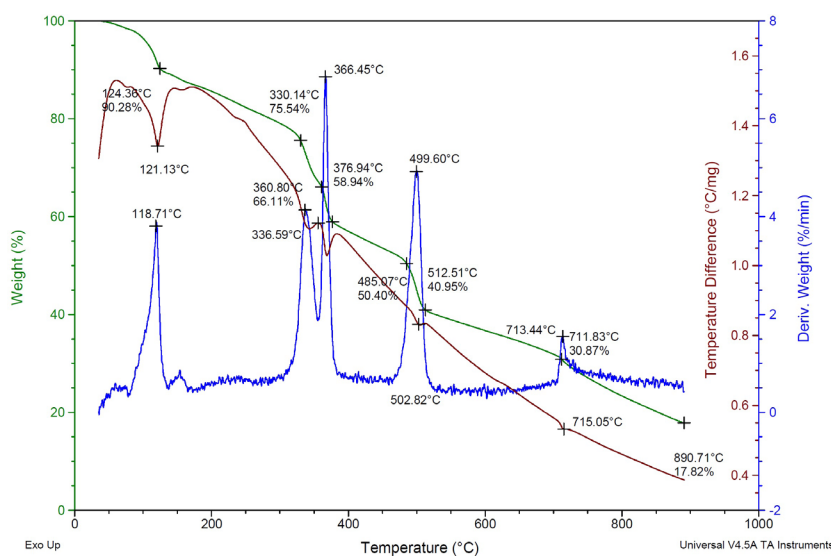
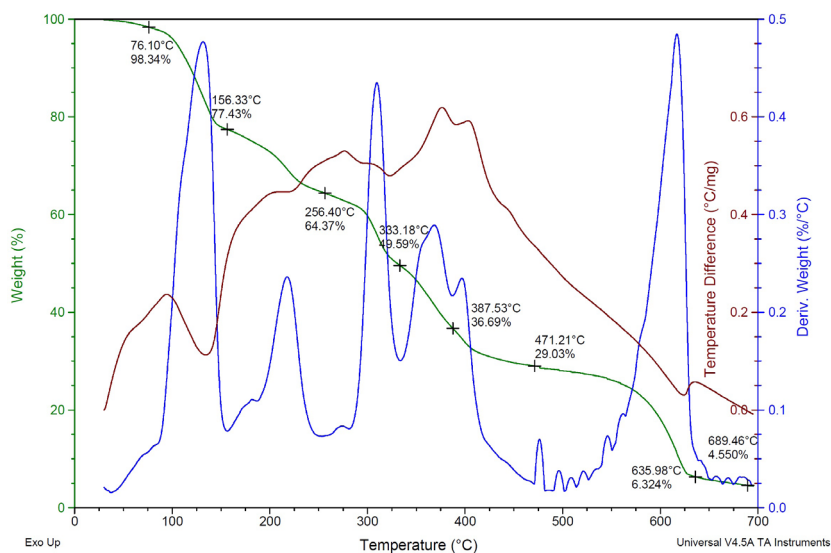
cm ⁻¹ Sz.	ν_{O-H}	ν_{C-H}	$\nu_{C=N}$	ν_{C-Car}	ν_{C-N}	ν_{C-O}	τ_{O-H}	γ_{C-H}	ν_{Fe-N}	ν_{Fe-O}
1.	3234 gy	2933 gy	1673 k	1529 e	1346 k	1060 ie	983 e	612 ie 592 ie	487 k	436 k
2.	3185 gy	3031 2945 gy	1618 e	1462 e 1427 e	1359 k	1064 ie	979 e	611 ie	490 e	456 k
3.	3185 k	3051 2847 gy	1619 e	1427 e	1360 k 1315 k	1063 ie	979 e	609 ie	491 ie	457 k
4.	3191 gy	2915 gy	1610 e	1426 e	1365 e	1067 ie	979 e	612 ie	489 ie	455 e
5.	3235 gy	2932 gy	1606 e	1510 e	1346 k	1059 ie	983 e	591 ie	487 k	434 k
6.	3202 gy	3042 gy	1620 k 1537 ie	1440 k	1333 e	1072 ie	965 e	705 ie	532 e 472 gy	434 k
7.	3197 k	3067 gy	1671 ie	1514 k	1346 k	1077 ie	1001 e	715 ie	505 ie 469 gy	433 ie
8.	3324 3203 gy	3063 2972 gy	1705 ie	1514 e	1332 k	1140 ie 1082 e	1002 k	753 ie 709 ie	521 e 504 e	432 ie

Termoanalitikai mérések (TG, DTG, DTA)

A hőbontást egy 951 TG és 910 DSC kaloriméter (DuPont Instruments) készülékekkel végeztük Ar vagy N₂ atmoszférában, 10 K/min fűtési sebességgel (mintatömeg: 4 – 10 mg). Két példa (1. ábra).

A [Fe(4-benzil-2-hidroxi-propiofenon)₂en] egészen 76°C-ig stabil, a kezdeti nedvességtartalom elvesztése után a molekula rohamos bomlásnak indul, és elveszíti fokozatosan a két 4-benzil-propiofenonos részét, egészen 471°C-ig, majd az etilén-diamin rész [=N-(CH₂)₂-N=] távozása következik. A bomlás 700°C körül stabilizálódik és Fe₂O₃ marad vissza.

A [Fe(2,4,6-trihidroxi-benzil-4-metoxifenil-keton)₂en] esetében első lépésben 124°C-ig a négy hidroxil-csoport távozása figyelhető meg, majd a két benzil-gyök az oxigén atomokkal 330°C-ig távozik. A következő meredek lépcső az etilén-diaminos rész lehasadásának felel meg (377°C-ig),



1. ábra: A $[Fe(4\text{-benzil-2-hidroxi-propiofenon})_2en]$ és $[Fe(2,4,6\text{-trihidroxi-benzil-4-metoxifenil-ke-ton})_2en]$ TG-DTA-DTG görbái.

Fig. 1. The TG-DTA-DTG plots of $[Fe(4\text{-benzil-2-hidroxi-propiofenon})_2en]$ and $[Fe(2,4,6\text{-trihidroxi-benzil-4-metoxifenil-ke-ton})_2en]$.

amit a metoxi-csoportok leválása követ 513°C-ig, végül pedig a maradék két benzol-gyűrű megy el. A bomlás 900°C körül végződik, és visszamarad a Fe_2O_3 . A hőbontás során leváló gyököket tömegspektrometriás analízissel követtük, mely igazolta a feltételezett bomlási mechanizmust.

Mössbauer spektroszkópia

A Mössbauer-spektroszkópiai méréseket szobahőmérsékleten (295 K) és cseppfolyós nitrogén hőmérsékleten (78 K) hajtottuk végre, hagyományos Wissel típusú (W4) Mössbauer-spektrométer segítségével, állandó gyorsulású üzemmódban és transzmissziós geometriában. A mérési eredmények szerint komplexeinkben nagyspinű Fe^{II} van jelen, ami arra utal, hogy a Fe–N kötéstávolság $> 2,05 \text{ \AA}$.

UV–VIS spektroszkópia

Felvettük komplexeink UV spektrumait 10%-os etil-alkoholos oldatban egy JASCO V-670 típusú készülékkel. A $[\text{Fe}(4\text{-benzil-2-hidroxi-propiofenon})_2\text{en}]$ esetében kapott hullámhossz maximum értékek: 192 nm, 275 nm, a $[\text{Fe}(2,4,6\text{-trihidroxi-benzil-4-metoxifenil-ke-ton})_2\text{en}]$ komplexnél: 192 nm, 222 nm, 285 nm, valamint a $[\text{Fe}(\text{ninhidrin})_2(1,2\text{-pn})]$ esetében: 191 nm, 231 nm, 307 nm.

Biológiai aktivitás

A Fe-komplexek biológiai aktivitása antibiogram módszerrel volt meghatározva *Staphylococcus aureus* (Gram-pozitív) baktérium-törzsre. A $[\text{Fe}(\text{ninhidrin})_2(\text{en})]$ komplex esetében a koncentráció függvényében mért gátlási zónák: 5 μl – 15,66 mm, 10 μl – 22,33 mm, 20 μl – 29,33 mm.

Következtetések

Munkánk során több Schiff-bázisos komplexet sikerült előállítanunk, melyek várhatóan nem csak antibakteriális, hanem antitumor hatással is foghatnak rendelkezni.

Irodalomjegyzék

1. Tschugaev, L.A., *J. Chem. Soc.*, 105, 1914, 2187–2193.
2. Negm, N.A.; Zaki, M.F., Structural and biological behaviors of some non-ionic Schiff-base amphiphiles and their Cu(II) and Fe(III) metal complexes. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 64, 2008, 179–183.
3. Nakamoto, K., *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. Part B: Applications in Coordination, Organometallic and Bioinorganic Chemistry*, Wiley J., 38, 1997, NY.

Synthesis of Fe(II)-complexes with Schiff bases, physical-chemical and biological activity study

Summary

In our research we synthesized novel [Fe(4-benzyl-2-hydroxy-propio-phenone)₂A], [Fe(2,4,6-trihydroxy-benzyl-4-methoxyphenyl-ketone)₂A], [Fe(ninhydrin)₂A] (A = ethylene-diamine, 1,2-, 1,3-propylene-diamine, o-phenylene-diamine) type complexes by reacting Fe(II)-salt with different Schiff-bases in the corresponding solvent. The Schiff-bases were obtained with the condensation of 4-benzyl-2-hydroxy-propio-phenone, 2, 4, 6-trihydroxy-benzyl-4-methoxyphenyl-ketone, respectively ninhydrin with diamines. After a short bibliographical survey, which contains the classification and evolution of iron complexes with possible applications, we described the physico-chemical properties study of these compounds by FTIR, Mössbauer, NMR, UV-VIS spectroscopy, thermoanalytical methods (TG, DTA, DTG), mass spectrometry, powder XRD and biological activity. The importance of this compound class is in biochemistry, some of them are antibacterial agents and potential anti-tumour drugs. Our objective is to study the biological and anti-tumour activity of the prepared complexes.