

Struktura nowych kompleksów miedzi(II) i cynku(II) z pochodnymi benzofuranu – badania z wykorzystaniem absorpcji i dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego

Aleksandra M. Drzewiecka^{1,2}, Marcin T. Klepka¹, Anna Wolska¹, Anna E. Koziol²

1. Polish Academy of Sciences, Institute of Physics, al. Lotników 32/46, Warszawa 02-668, Poland 2. Maria Curie-Skłodowska University, Faculty of Chemistry, Maria Curie-Skłodowska 3, Lublin 20-031, Poland

e-mail: adrzew@ifpan.edu.pl

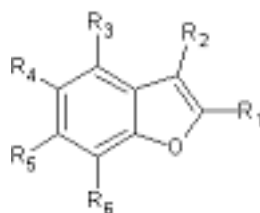
Ciągle rosnące zagrożenie chorobami cywilizacyjnymi jest przyczyną poszukiwania nowych leków, które są skuteczne, tanie i nietoksyczne. Zauważa się, iż koordynowanie jonów metali do aktywnych farmakologicznie ligandów może zwiększyć aktywność wyjściowego związku. W tym celu przeprowadzono reakcje kompleksowania, a następnie badania strukturalne, dla kilku serii pochodnych benzofuranu.

Analizie poddano nowo otrzymane kompleksy cynku i miedzi z organicznymi ligandami *O*-donorowymi (Rys. 1). Wisnaginon (2) i kelinon (3) oraz ich pochodne (metoksybenzofurany) posiadają różne właściwości biologiczne, począwszy od działania przeciwdrobnoustrojowego poprzez działanie antyarytmiczne i antymiażdżycowe, kończąc na aktywności antyfidantnej oraz właściwościach aflatoksynicznych [1]. W ostatnich latach można zauważyć duże zainteresowanie tą grupą związków ze względu na możliwość ich zastosowania w leczeniu chorób autoimmunologicznych, głównie stwardnienia rozsianego [2]. Badania przeciwnowotworowe wykonane dla serii kwasów benzo[b]furano-karboksylovych i ich estrów wykazały ich silnie działające hamujące wzrost komórek raka nerek, niedrobnocziarnistego raka płuc oraz białaczki [3,4]. Ponadto, badania mikrobiologiczne w przypadku jednego z prezentowanych kwasów (związek 5) wykazały inhibicję wzrostu komórek grzybowych w odniesieniu do stosowanego wzorca, którym był amiodaron [5].

Celem przeprowadzonych badań było ustalenie sposobu wiązania jonów cynku i miedzi w otrzymanych kompleksach, z ligandami o różnej budowie chemicznej. Do badań wykorzystano rentgenowską analizę strukturalną oraz absorpcyjną spektroskopię rentgenowską (XANES i EXAFS).

Wykazano, że kompleksy z jonami Cu(II) powstawały dla każdego użytego liganda, zarówno z pochodnymi, w których deprotonacji ulegała grupa –OH jak i –COOH, natomiast kompleksy z jonami Zn(II) uzyskano jedynie gdy ligandami były kwasy karboksylowe [1].

Rentgenowska analiza strukturalna pozwoliła na określenie struktury cząsteczek i budowy wielościanów koordynacyjnych trzech reprezentatywnych kompleksów, które uzyskano w postaci monokryształów. Uzyskane informacje o budowie kompleksów posłużyły do zbudowania startowego modelu sfery koordynacyjnej jonów metali, niezbędnego do analizy widm EXAFS.



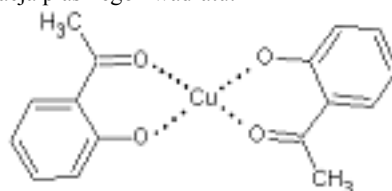
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1	CH ₃	H	H	OH	C(=O)CH ₃	H
2	H	H	OCH ₃	C(=O)CH ₃	OH	H
3	H	H	OCH ₃	C(=O)CH ₃	OH	OCH ₃
4	COOH	CH ₃	H	H	OCH ₃	C(=O)CH ₃
5	COOH	CH ₃	H	Br	OH	C(=O)CH ₃
6	CH ₃	COOH	H	OH	C(=O)CH ₃	H
7	CH ₃	COOCH ₃	H	OH	C(=O)CH ₃	H

Rys. 1. Schemat budowy ligandów - pochodnych benzofuranu (1–7)

Stopień utlenienia metali w badanych kompleksach określono z jakościowej analizy widm XANES. Polegała ona na porównaniu energetycznego położenia krawędzi absorpcji metali w badanych związkach względem odpowiednich wzorców, mianowicie tlenku miedzi(I) oraz tlenku miedzi(II). Stwierdzono, iż analizowane związki zawierają kationy Cu(II).

Z analizy widm EXAFS wyznaczono średnią liczbę koordynacyjną oraz rodzaj atomów w najbliższym otoczeniu jonów Cu i Zn.

Dla serii kompleksów miedzi(II) z ligandami, w których deprotonacji ulegała grupa –OH obserwuje się podobne chelatujące otoczenie wokół kationu metalu. Parametry dopasowania z analizy EXAFS oraz rentgenowska analiza strukturalna dla reprezentatywnego kompleksu pozwalają stwierdzić, iż wszystkie kompleksy charakteryzują się liczbą koordynacyjną równą 4. Wielościan koordynacyjny budowany jest przez cztery atomy tlenu: dwa atomy zdeprotonowanej grupy hydroksylowej i dwa atomy grupy acetylowej (Rys. 2). Dla całej serii kompleksów spodziewaną koordynacją jest koordynacja płaskiego kwadratu.



Rys. 2. Schemat koordynacji kationu metalu w kompleksach miedzi(II) z hydroksy-benzofuranami

Analiza widm EXAFS dla kompleksu miedzi(II) z ligandem, w którym deprotonacji uległa grupa –COOH, i którego stereochemia w fazie stałej została określona za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej, pozwoliła stwierdzić, iż w pierwszej strefie koordynacyjnej jonu znajdują się cztery atomy tlenu oraz jeden jon miedzi. Związek ten jest kompleksem dwurdzeniowym. Dla pozostałych dwóch kompleksów miedzi(II) z ligandami karboksylanowymi, obserwuje się jedynie cztery atomy tlenu w pierwszej strefie koordynacyjnej. Uzyskane wyniki nie wskazują na tworzenie się charakterystycznych dla miedzi(II) kompleksów wielordzeniowych.

Na podstawie analizy widm EXAFS kompleksów cynku(II) z ligandami o zdeprotonowanej grupie –COOH stwierdzono obecność pięciu atomów tlenu w pierwszej strefie koordynacyjnej. Korzystając z informacji uzyskanych z rentgenowskiej analizy strukturalnej dla jednego z kompleksów, można wywnioskować, iż wokół centrum

metalicznego tworzy się piramida tetragonalna budowana przez cząsteczki wody oraz atomy tlenu grup karboksylanowych.

Zastosowanie rentgenowskiej spektroskopii absorpcyjnej do określenia otoczenia jonów cynku i miedzi w nowo otrzymanych kompleksach z pochodnymi benzofuranu, pozwoliło wyjaśnić sposób wiązania jonów metali przez koordynujące ligandy.

Podziękowania

Autorzy wyrażają podziękowanie za finansowanie z 7-mego projektu ramowego - projekt ELISA (FP7/2007-2013), numer kontraktu 226716.

Literatura

- [1] Drzewiecka A. (2010) „Struktura potencjalnych ligandów O-donorowych i ich kompleksów organicznych z jonami metali”, *Rozprawa doktorska*, UMCS Lublin.
- [2] Harvey A. J., Baell J. B., Toovey N., Homerick D., Wulff H. (2006) “A new class of blockers of the voltage-gated potassium channel Kv1.3 via modification of the 4- or 7-position of khellinone”, *J. Med. Chem.* 49, 1433–1441.
- [3] Kossakowski J., Ostrowska K., Hejchman E., Wolska I. (2005) “Synthesis and structural characterization of derivatives of 2- and 3-benzo[b]furan carboxylic acids with potential cytotoxic activity”, *Il Farmaco* 60, 519-527.
- [4] Ostrowska K. (2007) „Synteza nowych pochodnych kwasów 2- i 3-benzo[b]furano-karboksylowych i 7-benzo[b]furanolu o spodziewanym działaniu biologicznym”, *Rozprawa doktorska*, AM Warszawa.
- [5] Courchesne W. E., Hejchman E., Maciejewska D., Kossakowski J., Ostrowska K. (2008) “Antifungal compounds”, *Patent Application* Nr US2009/0270496.