

**ÚJ Fe(II)-KOMPLEXEK ELŐÁLLÍTÁSA  $\alpha$ -DIOXIMOKKAL, BÓRSÁVVAL ÉS ÉSZTEREIVEL, SZEMI- ÉS TIOSZEMIKARBAZONOKKAL, SCHIFF-BÁZISOKKAL, VALAMINT FIZIKAI-KÉMIAI ÉS BIOLÓGIAI VIZSGÁLATUK**

**ifj. Várhelyi Csaba<sup>1</sup>, Kuzmann Ernő<sup>2</sup>, Pokol György<sup>3</sup>, Szalay Roland<sup>2</sup>, Goga Firuța<sup>1</sup>, Papp Judit<sup>4</sup>, Golban Ligia-Mirabela<sup>1</sup>, Várhelyi Melinda<sup>1</sup>, Kovács Ildikó<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Kémia és Vegyészmérnöki Kar, „Babeş-Bolyai” Tudományegyetem, RO-400 028 Kolozsvár, Arany János u. 11, Románia*

<sup>2</sup> *Kémiai Intézet, „Eötvös Loránd” Tudományegyetem, H-1117 Budapest, Pázmány Péter sétány 1/a, Magyarország*

<sup>3</sup> *Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, H-1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3, Magyarország*

<sup>4</sup> *Biológia és Geológia Kar, „Babeş-Bolyai” Tudományegyetem, RO-400 015 Kolozsvár, Gheorghe Bilaşcu u. 44, Románia, e-mail: vcaba@chem.ubbcluj.ro*

**Abstract**

In our research project new iron(II) complexes were synthesized with azomethines, such as [Fe(1,4-dibromo-2,3-butane-GlyoxH)<sub>2</sub>(3-HO-aniline)<sub>2</sub>], [Fe(1,4-dibromo-2,3-butane-GlyoxH)<sub>2</sub>(2-amino-pyrimidine)<sub>2</sub>], [Fe(4-benzyl-2-HO-propiofenone-GlyoxH)<sub>2</sub>], [Fe(5-methyl-2-hexanone)<sub>2</sub>(en)], [Fe(5-methyl-2-hexanone)<sub>2</sub>(1,2-pn)], [Fe(5-methyl-2-hexanone)<sub>2</sub>(1,3-pn)], [Fe(5-methyl-2-hexanone)<sub>2</sub>(o-fen)], [Fe(2,4,5-trimethoxy-acetophenone-SC)<sub>2</sub>], [Fe(2,4,5-trimethoxy-acetophenone-TSC)<sub>2</sub>], [Fe(5-methyl-2-hexanone-SC)<sub>2</sub>], [Fe(5-methyl-2-hexanone-TSC)<sub>2</sub>], [Fe(Me-Pr-Glyox)<sub>3</sub>(BOH)<sub>2</sub>], [Fe(Me-Pr-Glyox)<sub>3</sub>(BOMe)<sub>2</sub>], [Fe(Me-i-Bu-Glyox)<sub>3</sub>(BOH)<sub>2</sub>], [Fe(Me-i-Bu-Glyox)<sub>3</sub>(BOMe)<sub>2</sub>], [Fe(Me-i-Bu-Glyox)<sub>3</sub>(BO-n-propyl)<sub>2</sub>] (en = ethylenediamine, pn = propylenediamine, fen = phenylenediamine, SC = semicarbazone, TSC = thiosemicarbazone), by reacting iron(II)-chloride with different glyoximes, Schiff-bases, semi- or thiosemicarbazones in suitable solvent. The Schiff-bases were obtained with the condensation of 5-methyl-2-hexanone, with diamines. The semi- or thiosemicarbazones were prepared by the condensation of 2,4,5-trimethoxy-acetophenone or 5-methyl-2-hexanone with semicarbazide or thiosemicarbazide. We analyzed their physicochemical properties using mass spectrometry, infrared-, NMR-, UV-VIS-, Mössbauer-spectroscopy, powder-XRD and thermal analysis (TG, DTG and DTA). The biological activity of complexes, especially their antibacterial activity was also explored.

The importance of this class of compounds is gained in biochemistry, since some of them act as antibacterial agents and potential anticancer drugs. Furthermore, some members can play role as catalysts in organic chemistry transformations [1–2].

**Bevezető**

Az azometinek közül első ízben az  $\alpha$ -dioximok Fe(II)-reakcióját Csugaev jelezte a XX. század első éveiben. A vasnak jelentős szerepe van az O<sub>2</sub> különböző szövetekhez való szállításánál (hemoglobinnal), a sejtekben végbemenő oxidatív folyamatokban, valamint a különböző baktériumok és algák által termelt nitrogén megkötésében.

A Schiff-bázisok széles körben elterjedtek, többek között a festékiparban is használatosak fonalszínezékként. Tudjuk róluk, hogy biológiailag aktívak: antibakteriális, antivirális, és gyulladáscsökkentő hatással is rendelkeznek. Egyes ferrocén-származékok rosszindulatú daganatok ellen hatásosak (egereken próbált) [3].

A  $[M(\text{dioximát})_3(\text{BOR})_2]$  típusú komplexeket Schrauzer fedezte fel [4], aki feljegyezte, hogy a klasszikus  $[\text{Ni}(\text{Me}_2\text{GlioxH})_2]$  komplex könnyen reagál  $\text{BF}_3$ -dal és alkil-boránokkal éteres közegben. Voloshin és munkatársai állítottak elő egy sor  $[\text{Fe}(\text{dioximát})_3(\text{BOR})_2]$  típusú komplexet, és jellemezték különböző fizikai-kémiai módszerekkel. Átmenetifémet tartalmazó klatrokelátok HIV fertőzések esetén használatosak.

### Kísérleti rész

**Felhasznált anyagok:**  $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ , 1,4-dibróm-2,3-butándion, 4-benzil-2-HO-propiofenon, 5-metil-2-hexanon, 2,4,5-trimetoxi-acetofenon, 2,3-hexándion, hidroxilamin-klórhidrát, etil-nitrit, etilén-diamin, 1,2-propilén-diamin, 1,3-propilén-diamin, o-fenilén-diamin, bórsav, bórax, 3-hidroxi-anilin, 2-amino-pirimidin, Et-OH, Me-OH, n-propil-OH.

**Eljárás:** -  $[\text{Fe}(1,4\text{-dibróm-2,3-bután-GlioxH})_2(\text{amin})_2]$  és  $[\text{Fe}(4\text{-benzil-2-HO-propiofenon-GlioxH})_2]$  típusú komplexek előállítása

Először előállítjuk az 1,4-dibróm-2,3-bután-GlioxH<sub>2</sub>-ot 1,4-dibróm-2,3-butándionból hidroxilammal kondenzálva, Na-acetát jelenlétében, etil-alkoholos, vizes közegben, majd a kapott oldatot  $\text{FeSO}_4$  vizes oldatával reagáltatjuk. A 4-benzil-2-HO-propiofenon-GlioxH<sub>2</sub>-ot 4-benzil-2-HO-propiofenonból kiindulva állítjuk elő etil-nitrittel való izonitrozálással (kis mennyiségű sósav jelenlétében gáz alakú etil-nitritet buborékolatunk a folyékony ketonba) a megfelelő monoximot, majd hidroxilamin-klórhidráttal kondenzálva a karbonil-csoportot, Na-acetát jelenlétében, alakul ki a glioxim. Az oldatot hasonlóan  $\text{FeSO}_4$  vizes oldatával reagáltatjuk. Mindkét esetben a kapott vas-glioxim oldatokat a molaránynak megfelelően, különböző aminokkal reagáltatjuk, vízfürdőn melegítve 1 – 2 órán keresztül. A keletkezett termékeket lehűtjük, vákuum alatt szűrjük, víz-alkohol (1:1) eleggyel mossuk, és levegőn szárítjuk.

-  $[\text{Fe}(5\text{-metil-2-hexanon})_2(\text{A})]$ , A: en, 1,2-pn, 1,3-pn, o-fen, típusú komplexek előállítása

A Schiff-bázisokat 5-metil-2-hexanonból kiindulva, etil-alkoholban oldva, állítjuk elő, a megfelelő diamin (en, 1,2-pn, 1,3-pn, o-fen) etil-alkoholos oldatának elegyítésével és keverésével enyhe melegítéssel (molarány 2:1). A keletkezett Schiff-bázis oldatát használjuk, amit  $\text{Fe}_2\text{SO}_4$  vizes oldatával elegyítünk (molarány 1:1), hozzáadunk egy késhegyi C-vitamint (aszorbinsavat) a vas(II) oxidációjának elkerüléséért, majd 1 – 2 órán keresztül forraljuk inert atmoszférában ( $\text{CO}_2$ ). A keletkezett terméket lehűtjük, vákuum alatt szűrjük, víz-alkohol (1:1) eleggyel, majd dietil-éterrel mossuk, és levegőn szárítjuk.

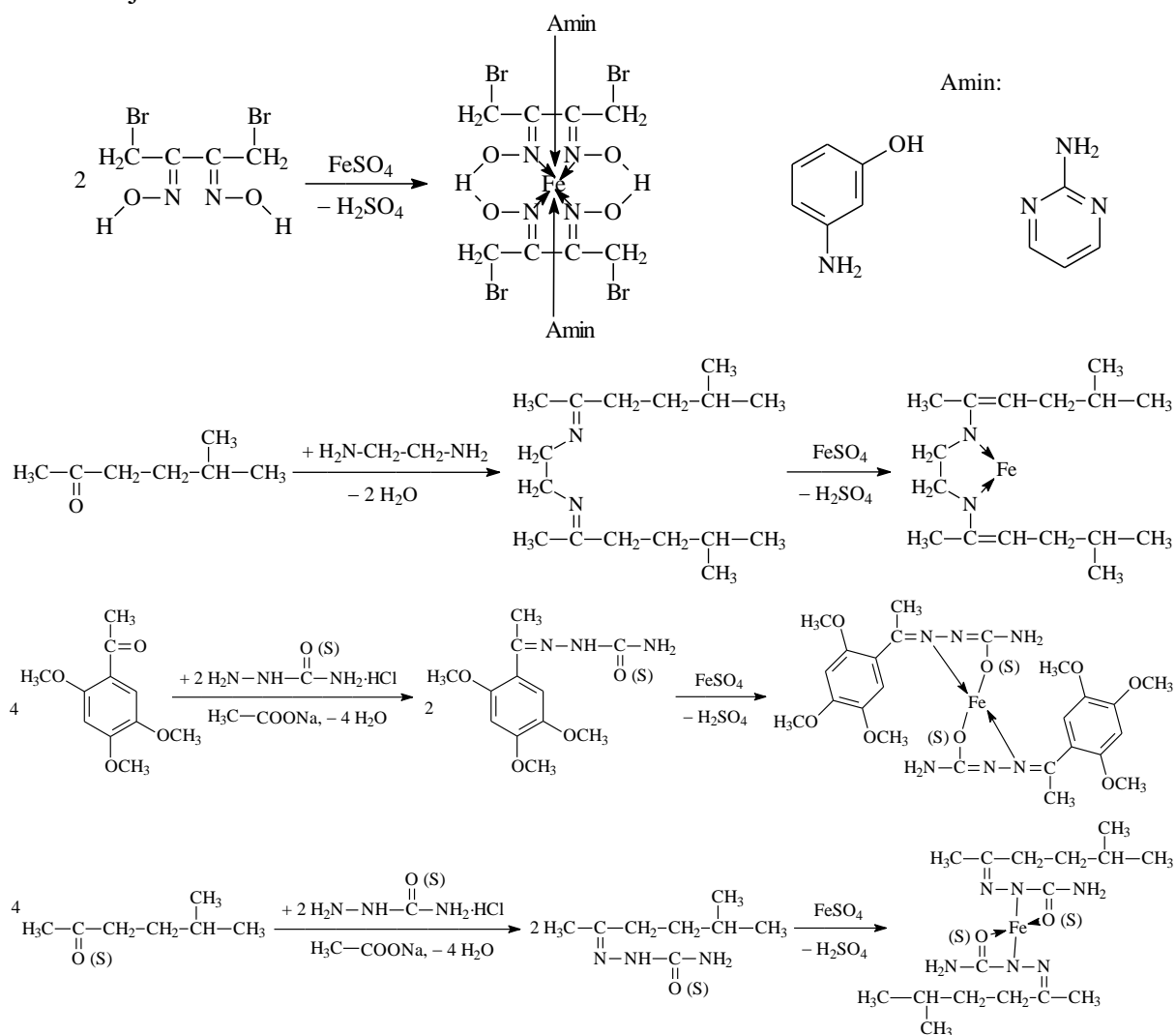
-  $[\text{Fe}(2,4,5\text{-trimetoxi-acetofenon-SC})_2]$ ,  $[\text{Fe}(2,4,5\text{-trimetoxi-acetofenon-TSC})_2]$ ,  $[\text{Fe}(5\text{-metil-2-hexanon-SC})_2]$ ,  $[\text{Fe}(5\text{-metil-2-hexanon-TSC})_2]$  komplexek előállítása

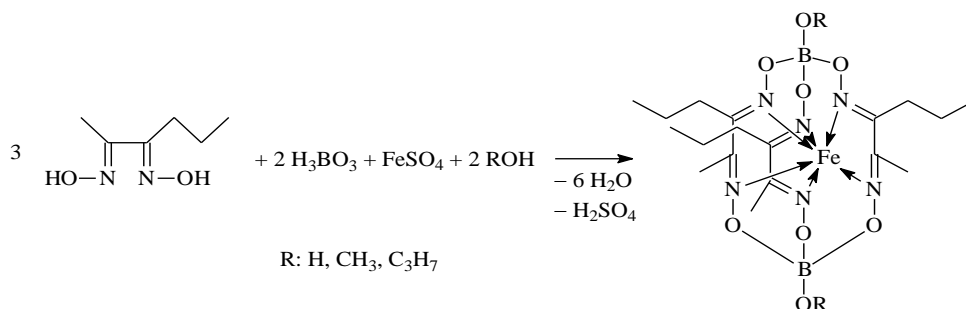
A 2,4,5-trimetoxi-acetofenon, illetve az 5-metil-2-hexanon etil-alkoholos oldatát szemikarbazid-klórhidrát etil-alkoholos oldatával reagáltatjuk, melybe még nátrium-acetát vizes oldatot teszünk, a molaránynak megfelelően, a sósav semlegesítése érdekében. Az elegyet 2 – 3 órán keresztül keverjük, és melegítjük 60 – 70 °C körül. A kapott szemikarbazon oldatokat elegyítjük  $\text{Fe}_2\text{SO}_4$  vizes oldatával (molarány 2:1), hozzáadunk egy késhegyi C-vitamint (aszorbinsavat) a vas(II) oxidációjának elkerüléséért, majd 1 – 2 órán keresztül forraljuk inert atmoszférában ( $\text{CO}_2$ ). A keletkezett terméket lehűtjük, vákuum alatt szűrjük, víz-alkohol (1:1) eleggyel, majd dietil-éterrel mossuk, és levegőn szárítjuk. A tioszemikarbazonok előállításánál hasonlóan járunk el, azzal a különbséggel, hogy nem szükséges a Na-acetát hozzáadása a tioszemikarbazid oldatához, mert nem sósavas só formájában van jelen.

-  $[\text{Fe}(\text{Me-Pr-Gliox})_3(\text{BOR})_2]$ ,  $[\text{Fe}(\text{Me-i-Bu-Gliox})_3(\text{BOR})_2]$ , R = H, Me, n-propil, típusú komplexek előállítása

A Me-Pr-GlioxH<sub>2</sub>-ot 2,3-hexándionból, a Me-i-Bu-GlioxH<sub>2</sub>-ot pedig 5-Me-2-hexanonból kiindulva, a fennebb leírt módon állítjuk elő. A vas-komplexek előállításához a FeSO<sub>4</sub>-ot és a megfelelő dioximot oldjuk vízben vagy alkoholban az R csoporttól függően (R: H, Me, n-Pr), mólarány 1:3. A [Fe(dioximát)<sub>3</sub>(BOH)<sub>2</sub>] típusú komplexek esetében, ha nem oldódik vízben a glioxim, akkor etil-alkoholban oldjuk, de ne haladja meg a 10 %-ot a víz mennyiségéhez képest. Az így kapott elegyhez bórsavat adunk, a glioxim móljaival egyenlő mennyiségben, és egy késhegynyi C-vitamint (aszorbinsavat). Az elegyet refluxáljuk 15 percen keresztül inert atmoszférában, majd hozzáadunk bóraxot a megfelelő oldószerben oldva, fele annyi mól-mennyiségben, mint a glioxim. Tovább folytatjuk a refluxálást 2 – 3 órán keresztül inert atmoszférában. A keletkezett terméket lehűtjük, vákuum alatt szűrjük, majd dietil-éterrel mossuk, és levegőn szárítjuk.

Lejátszódó reakciók:





### 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.	[Fe(1,4-dibróm-2,3-bután-DioxH) <sub>2</sub> (3-HO-anilin) <sub>2</sub> ]	819,91	15	Sötét barna színű, apró, háromszög alapú hasábok
2.	[Fe(1,4-dibróm-2,3-bután-DioxH) <sub>2</sub> (2-am.-pirimidin) <sub>2</sub> ]	791,86	51	Sötét barna színű, apró, háromszög alapú hasábok
3.	[Fe(4-benzil-2-HO-propiofenon-DioxH) <sub>2</sub> ]	622,46	95	Sötét barna színű, háromszög alapú hasábok
4.	[Fe(5-metil-2-hexanon) <sub>2</sub> en]	306,27	67	Sötét barna színű, háromszög alapú hasábok
5.	[Fe(5-metil-2-hexanon) <sub>2</sub> (1,2-pn)]	320,30	25	Fekete színű, lemezekbe tömörült háromsz. al. has.
6.	[Fe(5-metil-2-hexanon) <sub>2</sub> (1,3-pn)]	320,30	24	Fekete színű, lemezekbe háromszög alapú hasábok
7.	[Fe(5-metil-2-hexanon) <sub>2</sub> (o-fen)]	354,31	95	Vöröses-barna színű, szabálytalan mikrokristályok
8.	[Fe(2,4,5-trimetoxi-acetofenon-SC) <sub>2</sub> ]	588,40	78	Barna színű, apró, háromszög alapú hasábok
9.	[Fe(2,4,5-trimetoxi-acetofenon-TSC) <sub>2</sub> ]	620,52	95	Sötét barna színű, háromszög alapú hasábok
10.	[Fe(5-metil-2-hexanon-SC) <sub>2</sub> ]	396,31	32	Sárgás-zöld színű, háromszög alapú hasábok
11.	[Fe(5-metil-2-hexanon-TSC) <sub>2</sub> ]	428,43	10	Vöröses-barna színű, háromszög alapú hasábok
12.	[Fe(Me-Pr-Diox) <sub>3</sub> (BOH) <sub>2</sub> ]	537,95	39	Vöröses-barna színű, háromszög alapú hasábok
13.	[Fe(Me-Pr-Diox) <sub>3</sub> (BOMe) <sub>2</sub> ]	566,00	44	Vöröses-barna színű, háromszög alapú hasábok
14.	[Fe(Me-i-Bu-Diox) <sub>3</sub> (BOH) <sub>2</sub> ]	580,03	55	Vöröses-barna színű, háromszög alapú hasábok
15.	[Fe(Me-i-Bu-Diox) <sub>3</sub> (BOMe) <sub>2</sub> ]	608,08	52	Vöröses-narancssárga sz., háromszög alapú hasábok
16.	[Fe(Me-i-Bu-Diox) <sub>3</sub> (BO-n-propil) <sub>2</sub> ]	664,19	31	Barnás-zöld színű, háromszög alapú hasábok

### Tömegspektrometria

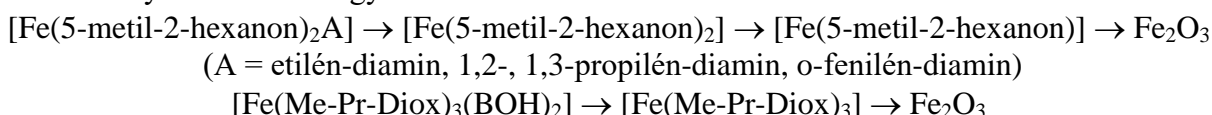
A tömegspektrumokat Agilent/Technologies 6320 Mass Spectrometer készüléssel rögzítették. A spektrumokban benne van a várt anyagok molekulatömege és bizonyos bomlási fragmenseket is sikerült azonosítani.

### Hőbontás (TG, DTG, DTA)

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

A Schiff-bázisos komplexek esetében első lépésben a diaminos rész távozik 150 °C körül, majd fokozatosan válik le a két ketonból származó rész a nitrogénnel együtt, végül Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> marad vissza 700 °C körül. A bórsavas komplexeknél első lépésben leválik a két bóros rész 150 °C körül, majd egy robbanásszerű exoterm folyamat révén (a molekulában jelen levő sok oxigén miatt) leválik a három dioximos rész. Ezután a vashoz kötött nitrogének távoznak fokozatosan, végül visszamarad a Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

A nyert adatokból egy általános bomlási mechanizmust állíthatunk fel:



### 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 találhatóak meg a diffraktogramjai a Cambridge-i adatbázisban.

### Infravörös spektroszkópai vizsgálatok

Az infravörös spektrumokat Varian 2000 FTIR spectrométerrel (Scimitar series) vettük fel, szobahőmérsékleten, 4000–400 cm<sup>-1</sup> hullámszám tartományban. A mintákat szilárd halmazállapotban, elporítva mértük. A főbb IR adatokat a négy típusú komplex egy-egy képviselőjéről a 2. táblázat tartalmazza.

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

Vegyület	cm <sup>-1</sup>	$\nu_{\text{O-H}}$	$\nu_{\text{C-H}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	$\delta_{\text{CH}_2}$	$\nu_{\text{N-O}}$	$\nu_{\text{B-O}}$	$\gamma_{\text{C-H}}$	$\nu_{\text{Fe-N}}$
[Fe(1,4-diBr-2,3-bután-DioxH) <sub>2</sub> (3-HO-anilin) <sub>2</sub> ]		3296 e	2934 gy	1612 ie	1356 k	1312 e	-	696 gy	602 ie
[Fe(5-Me-2-hexanon) <sub>2</sub> en]		-	2941 k	1638 e	1348 k	-	-	727 k	594 k
[Fe(5-Me-2-hexanon-SC) <sub>2</sub> ]		3393 k	2953 k	1661 e	1362 k	-	-	731 k	557 ie
[Fe(Me-Pr-Diox) <sub>3</sub> (BOH) <sub>2</sub> ]		3409 e	2963 e	1636 k	1385 e	1331 k	977 e	721 gy	597 k

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

### NMR spektroszkópia

A spektrumokat (<sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR) egy Bruker AVANCE spectrométerrel vettük fel 250 MHz (<sup>13</sup>C: 63 MHz) frekvenciával. Csak a ligandumokra vettük fel, mellyel igazoltuk a ligandumok képződését.

### UV-VIS spektroszkópia

Felvettük komplexeink UV spektrumait 10%-os etil-alkoholos oldatban, valamint pH függvényében, Britton-Robinson puffer-oldatokat használva, és meghatároztuk savassági

állandóikat. Példaként két komplexnél a tiszta oldatokra kapott hullámhossz értékek, [Fe(5-metil-2-hexanon-SC)<sub>2</sub>]: 191, 226, 357 nm, [Fe(Me-Pr-Diox)<sub>3</sub>(BOH)<sub>2</sub>]: 192, 225, 447 nm.

### **KÖVETKEZTETÉSEK**

Munkánk során három típusú Fe(II)-komplexeket 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.H. Soliman, A.M.M. Hindy, G.G. Mohamed, *J. Therm. Anal. Calorim.* 115 (2014) 987
- [2] E.M. Zayed, M.A. Zayed, A.M.M. Hindy, *J. Therm. Anal. Calorim.* 116 (2014) 391
- [3] F.U. Shah, M. Jamil, J. Aslam, A. Gul, Z. Akhter, B. Mirza, *J. Chem. Soc. Pak.*, 38(06) (2016) 1112
- [4] G.N. Schrauzer, *Chem. Ber.* 95(6) (1962) 1438