



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2017, 9, 80-85
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

KOMPLEKSY MIEDZI(II) ZASAD SCHIFFA - NOWE ZWIĄZKI O AKTYWNOŚCI PRZECIWDROBNOUSTROJOWEJ

Elżbieta Hejchman*, Dominik Lewandowski

Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

* autorka korespondująca, tel: + 48 22 572 0660, e-mail: ehajchman@wum.edu.pl

Otrzymano 6.09.2017, zaakceptowany 31.10.2017, zamieszczony 3.12.2017

STRESZCZENIE

Zasady Schiffa stanowią produkty kondensacji amin pierwszorzędowych z aldehydami lub ketonami. Są trwa-
tymi związkami o aktywności przeciwdrobnoustrojowej, antyproliferacyjnej i przeciwzapalnej. Zastosowanie
ich jako ligandów do otrzymywania kompleksów miedzi(II) prowadzi do podwyższenia aktywności biologicz-
nej. Niniejsza praca zawiera przegląd najnowszych doniesień literaturowych dotyczących aktywności prze-
ciwdrobnoustrojowej zasad Schiffa, będących pochodnymi aldehydu salicylowego oraz 7-hydroksykumaryny
zawierającej w pozycji 8 grupę formylową lub acetylową, a także kompleksów Cu(II) tych związków.

SŁOWA KLUCZOWE: aldehyd salicylowy, kumaryna, zasada Schiffa, kompleks miedzi(II), działanie prze-
ciwdrobnoustrojowe.

ABSTRACT

SCHIFF BASE COPPER (II) COMPLEXES - NOVEL COMPOUNDS WITH ANTIMICROBIAL ACTIVITY

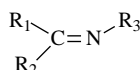
Schiff bases are prepared via condensation of primary amines and aldehydes or ketones. The products are
stable and exhibit antimicrobial, antiproliferative, as well as anti-inflammatory activity. Using them as lig-
ands in the preparation of copper (II) complexes results in an increase of their biological activity. This paper
reviews the latest literature reports concerning the antimicrobial activity of Schiff bases: derivatives of
salicylaldehyde and 7-hydroxycoumarin, 8-substituted with a formyl or an acetyl group. We also describe the
biological activity of their copper(II) complexes.

KEYWORDS: salicylaldehyde, coumarin, Schiff base, copper(II) complex, antimicrobial activity.

1. Wstęp

Iminy, związki organiczne zawierające podwójne wią-
zanie C=N, po raz pierwszy zostały otrzymane przez Hugo
Schiffa w 1864 roku. Były trwałymi związkami z układem
aromatycznym w cząsteczce. Obecnie są powszechnie zna-
ne jako zasady Schiffa (ryc. 1).

Zasady Schiffa otrzymuje się poprzez kondensację amin
pierwszorzędowych z aldehydami lub ketonami, występują
także jako produkty naturalne. Związki te są wykorzysta-
wane jako pigmenty, barwniki, katalizatory, półprodukty w
syntezie organicznej, znajdują także zastosowanie w
przemysle spożywczym.



R₁, R₂, R₃ = alkil, aryl

Ryc. 1. Wzór chemiczny zasady Schiffa.

Zasady Schiffa wykazują szerokie spektrum aktywności
biologicznej, włączając w to aktywność przeciwdrobn-
oustrojową, antyproliferacyjną i przeciwzapalną. Ugrupo-
wanie iminowe w znacznym stopniu decyduje o tej aktyw-
ności [1]. Pomimo że mechanizm działania związków z

ugrupowaniem C=N nie jest do końca poznany, wiadomo,
że w grę wchodzi różne cele molekularne, a mianowicie:

- (i) ingerencja w proces budowy ściany komórkowej, w wy-
niku której następuje jej uszkodzenie i zmiana prze-
puszczalności i (albo) dezorganizacja lipoprotein, pro-
wadząca do śmierci komórki,
- (ii) dezaktywacja enzymów komórkowych,
- (iii) denaturacja jednego lub kilku białek komórkowych,
- (iv) tworzenie wiązań wodorowych między grupą iminową i
centrami aktywnymi elementów komórki, zaburzają-
cych procesy komórkowe [2].

Ostatnio szeroko badane są kompleksy zasad Schiffa z
jonami metali przejściowych. Zasady Schiffa są wykorzy-
stywane w chemii koordynacyjnej ze względu na łatwość
otrzymywania serii zróżnicowanych ligandów i związków
kompleksowych, spośród których wiele wykazuje aktyw-
ność biologiczną. Prace nad ich projektowaniem, otrzy-
maniem i badaniem struktury mają istotny udział w rozwo-
ju współczesnej chemii koordynacyjnej, a także chemii
nieorganicznej, biochemii i katalizy [3].

2. Leki zawierające wiązanie iminowe

2.1. Oxiconazol

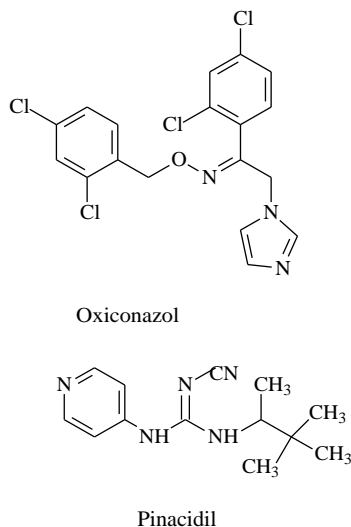
Oxiconazol (o działaniu przeciwgrzybowym) został zare-
jestrowany przez FDA w Stanach Zjednoczonych w roku
1988 jako OXISTAT[®] Cream and OXISTAT[®] Lotion. Jest do-

starczany przez PharmaDerm, oddział Fougera Pharmaceuticals Inc., Sandoz Inc. Jest to lek na receptę, stosowany przeciw skórnym infekcjom, powodowanym przez *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, lub *Epidermophyton floccosum*. [OXISTAT® (oxiconazole nitrate) Cream, 1% & Lotion, 1%] [4].

2.2. Pinacidil

Pinacidil (antagonista kanałów potasowych) jako PIN-DAC został zgłoszony do FDA, New Drug Application (NDA), pod numerem 019456 przez firmę LEO PHARM [5] (ryc. 2). Lek rozszerza obwodowe naczynia krwionośne, jest stosowany przy nadciśnieniu.

Leki te nie są zarejestrowane w Polsce.



Ryc. 2. Struktury chemiczne leków: oxiconazol i pinacidil.

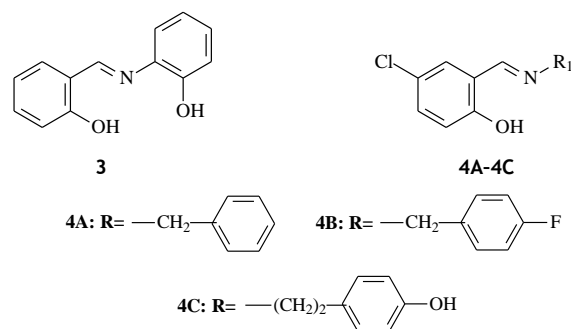
3. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa zasad Schiffa i związków kompleksowych Cu(II)

Ponieważ liczba zachorowań na choroby zakaźne wzrasta, obecnie coraz większy nacisk kładzie się na poszukiwanie nowych, bardziej efektywnych substancji o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, wykazujących niewielkie działania uboczne. Wzrost oporności drobnoustrojów na stosowane obecnie antybiotyki powoduje, że konieczne jest poszukiwanie leków o nowych, a przy tym efektywnych mechanizmach działania.

Patogeny grzybicze są głównymi czynnikami eukaryotycznymi, powodującymi poważne infekcje w krajach europejskich. Szczepy *Candida* są na czwartym miejscu wśród patogenów powodujących szpitalne infekcje. W przypadku pacjentów z nowotworami krwi i po przeszczepieniu szpiku kostnego kandydoza jest najczęstszą inwazyjną infekcją powodowaną przez grzyby. Dostępnych jest wiele chemoterapeutyków o działaniu przeciwgrzybowym, które stosuje się w leczeniu zakażeń błon śluzowych skóry, grzybic narządowych i uogólnionych, jednak wciąż istnieje zapotrzebowanie na nowe leki o niskiej toksyczności i szerokim spektrum aktywności przeciwgrzybowej [6].

Wykazano, że zasady Schiffa, a w szczególności pochodne aldehydu salicylowego (salicydenowe), są związkami o obiecującej aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybowej (ryc. 3) [7,8].

Związek 3 wykazuje aktywność przeciw *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (MIC 8 µg/ml). Działa on selektywnie, nie niszcząc makrofagów J774 [7].



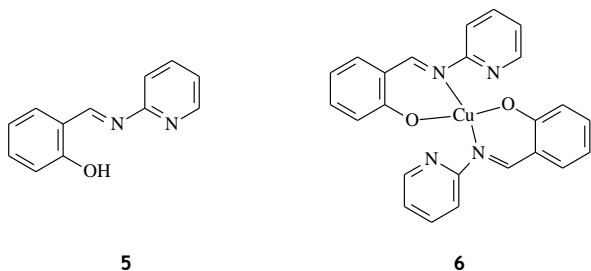
Ryc. 3. Salicydenowe zasady Schiffa: N-salicylideno-2-hydroksyanilina 3 i pochodne aldehydu 5-chlorosalicylowego (4).

Serię związków o ogólnym wzorze 4, gdzie podstawnik R₁ zawiera układ aromatyczny (ryc. 3), przebadano pod kątem aktywności przeciwbakteryjnej na szczepach Gram-dodatnich: *Bacillus subtilis* i *Staphylococcus aureus* i Gram-ujemnych: *Escherichia coli* i *Pseudomonas fluorescens*. Metodą MTT oznaczono wartości MIC (minimum inhibitory concentrations) i porównano z aktywnością kanamycyny i penicyliny. Stwierdzono, że związki 4A i 4B wykazały znaczącą aktywność przeciw *E. coli* (3,1 i 1,6 - µg/ml, kanamycyna - 3,9 µg/ml). Związki 4A - 4C wykazały znaczącą aktywność przeciw *P. fluorescens* (3,2-2,8 µg/ml, kanamycyna - 3,9 µg/ml). Związki 4B i 4C wykazały znaczącą aktywność przeciw *S. aureus* (3,4 i 1,8 µg/ml, kanamycyna 1, penicylina 2 µg/ml). Analiza zależności między strukturą i aktywnością wskazuje na znaczenie układu aromatycznego, a co za tym idzie odpowiedniej hydrofilowości i lipofilowości. Optymalne wartości parametrów charakteryzujących hydrofilowość i lipofilowość miały wpływ na zwiększenie działania przeciwbakteryjnego w badanej serii związków. Związek 4B był najbardziej aktywny, co autorzy wiążą z obecnością w cząsteczce podstawnika fluorowego [8].

Zasady Schiffa zajmują istotne miejsce w chemii związków koordynacyjnych ze względu na to, że tworzą trwałe kompleksy z większością metali przejściowych. Kompleksy te wykazują interesujące właściwości - w sposób odwracalny wiążą tlen, są katalizatorami reakcji uwodornienia olefin, mają właściwości fotochromowe, a ponadto można je stosować do usuwania toksycznych metali [9]. Kompleksy Cu(II) z lekami są także przedmiotem badań, mających na celu ocenę synergii pomiędzy jonem Cu(II) a lekiem [10].

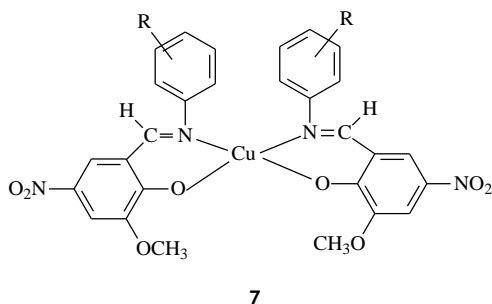
W piśmiennictwie naukowym pojawiło się w ciągu ostatnich lat wiele doniesień podkreślających rolę salicylidenowych zasad Schiffa i ich kompleksów miedzi(II) jako związków o aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Jednym z przykładów jest praca Tantarua i współpracowników [9]. Autorzy, poza ustaleniem struktury związku kompleksowego Cu(II) 6, otrzymanego z zasady Schiffa - 2-(N-salicylideno)aminopirydyny (5) (ryc. 4), porównali aktywność przeciwdrobnoustrojową ligandu i kompleksu stosując dyfuzyjną metodę krążkową na szczepach *S. aureus* ATCC 25923, opornego na methicillinę *S. aureus* (MRSA), *Bacillus cereus* ATCC 14579, *B. subtilis* ATCC6633, *E. coli* ATCC25922, *Candida albicans* ATCC 10231 i *Klebsiella*. Jako leki referencyjne wykorzystano chloramfenikol, tetracyklinę, ofloksacynę i nystatynę. Oba testowane związki były bardzo aktywne przeciw bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym, wykazując działanie zbliżone do leków referencyjnych. Związek kompleksowy 6 jest bardziej aktywny niż zasada Schiffa 5. Przykładowo, dla *C. albicans* wielkość

stref zahamowania wzrostu dla ligandu i kompleksu wynosiła 40 mm, dla nystatyny - 26. Dla *S. aureus* odpowiednio: dla ligandu - 24, dla kompleksu - 34, dla chloramfenikolu - 26 a dla tetracykliny - 33.



Ryc. 4. Wzory chemiczne ligandu 5: 2-(N-salicylideno)aminopyridyny i kompleksu 6 z Cu(II).

Grupa Joshi przedstawiła w 2014 r. syntezę salicydenowych zasad Schiffa, otrzymanych przez kondensację 2-hydroksy-3-metoksy-5-nitrobenzaldehydu z 2,4-dimetyloaniliną lub 3,4-difluoroaniliną [11]. Otrzymane ligandy: 2-((2,4-dimetylofenyloimino)metylo)-6-metoksy-4-nitrofenol (MPM, R=2,4-dimetylo) i 2-((3,4-difluorofenyloimino)metylo)-6-metoksy-4-nitrofenol (FPM, R=3,4-difluoro) poddano reakcji z azotanem miedzi(II), otrzymując serię kompleksów miedzi(II) o wzorze ogólnym 7, przedstawionym na ryc. 5.

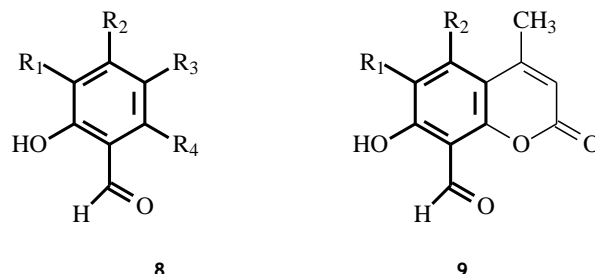


Ryc. 5. Wzór chemiczny kompleksów 7.

Przedstawione powyżej ligandy i ich kompleksy badano pod względem aktywności przeciw bakteriom Gram-dodatnim: *S. aureus* i *Streptococcus pyogenes*, Gram-ujemnym: *E. coli* i *Pseudomonas aeruginosa* oraz grzybom *C. albicans*, *Aspergillus niger*, i *Aspergillus clavatus*, stosując metodę seryjnych rozcieńczeń na podłożu płynnym. Oznaczone wartości MIC porównano z MIC leków referencyjnych - ampicyliny, chloramfenikolu, nystatyny i gryzeofulwiny. Stwierdzono, że aktywność chelatowanych ligandów jest wyższa w stosunku do aktywności wolnych ligandów i porównywalna z aktywnością leków referencyjnych. Przykładowo, wartość MIC dla ligandów MPM i FPM badanych na hamowanie wzrostu *E. coli* wynosiła 250 µg/ml, a ich kompleksów - odpowiednio 50 i 125 µg/ml; MIC chloramfenikolu - 50 µg/ml. Dla *A. niger* odpowiednie wielkości MIC dla ligandów i kompleksów to 100 i 250 µg/ml, dla nystatyny - 100 µg/ml [11].

Kumaryny wykazują wielokierunkową aktywność farmakologiczną - znane są między innymi jako związki o działaniu antyproliferacyjnym i przeciwdrobnoustrojowym, a także jako leki antybiotykowe: nowobiocyna, chlorobiocyna (klorobiocyna) i kumermycyna [12-14]. Kumaryny zawierające w pozycji 7 grupę hydroksylową, a w pozycji 8 for-

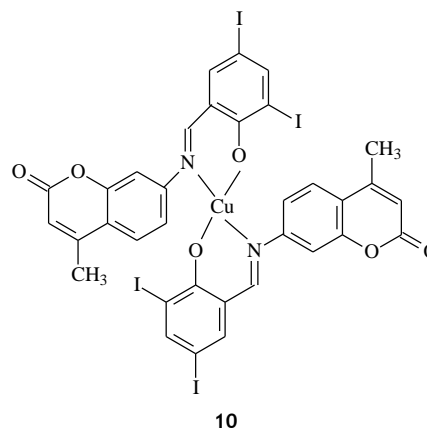
mylową, mogą być traktowane jako pochodne salicydenowe (struktura 8) z pierścieniem pironu (struktura 9) (ryc. 6). Istnieje więc możliwość otrzymania serii związków o strukturach 8 i 9, zawierających różne podstawniki (R₁-R₄: atomy wodoru, fluorowce, grupy hydroksylowe i ich pochodne, grupy nitrowe, aminowe, itp.), co umożliwia analizę zależności struktura-aktywność (QSAR) i wyłonienie związku wiodącego, czyli potencjalnego leku.



Ryc. 6. Wzory chemiczne podstawionych układów: aldehydu salicylowego (8) i 7-hydroksy-8-formylkumaryny (9).

Poniżej przedstawiono wybrane przykłady związków kompleksowych miedzi(II), w których ligandami są pochodne aldehydu salicylowego i (lub) kumaryny podstawionej w położeniu 7 i (lub) 8, wykazujących znaczącą aktywność przeciwdrobnoustrojową.

Creaven i współpracownicy otrzymali serię nowych ligandów - zasad Schiffa przez kondensację 7-amino-4-metylokumaryny z pochodnymi aldehydu salicylowego. W badaniu aktywności przeciw *C. albicans* (ATCC 10231) najskuteczniejsze działanie, porównywalne z aktywnością amfoterycyny B i ketokonazolu, wykazywały lipofilowe ligandy i ich kompleksy miedziowe zawierające w pierścieniu aromatycznym zasady Schiffa podstawniki: Cl, Br i I. Najbardziej aktywny kompleks 10 przy stężeniu 1 µg/ml wykazywał hamowanie wzrostu szczepu *C. albicans* w 65% (ryc. 7) [15].

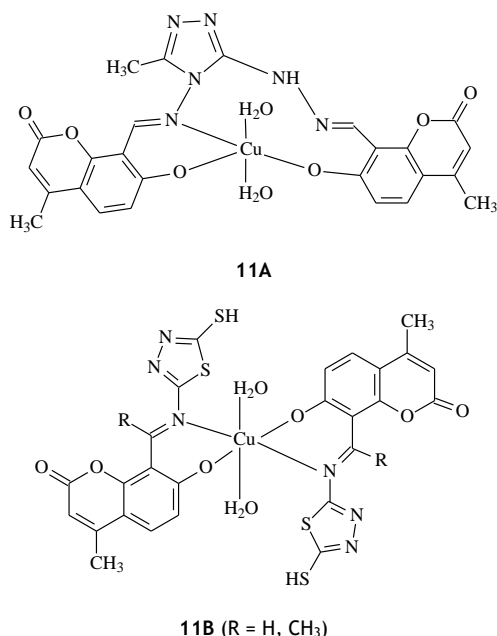


Ryc. 7. Budowa kompleksu 10.

Zespół badaczy pracujący pod kierunkiem Patila przedstawił serię publikacji opisujących otrzymywanie, badania strukturalne i aktywność biologiczną kompleksów miedzi(II), w których ligandami są zasady Schiffa, pochodne 8-acetylo lub 8-formylo-7-hydroksy-4-metylokumaryny.

Bagihalli i współpracownicy otrzymali serię zasad Schiffa (przedstawionych na ryc. 8) przez kondensację podstawionych w pozycji 3 4-amino-5-hydrazyno-1,2,4-triazolu z 8-formylo-7-hydroksy-4-metylokumaryną, a następnie ich

związki kompleksowe z Cu(II). Spośród nich kompleks **11A** wykazywał znaczącą aktywność przeciwrzybową - wielkości strefy inhibicji wzrostu wynosiły odpowiednio dla *Aspergillus flavus*, *Cladosporium* i *Aspergillus niger* - 94, 83 i 89 mm w porównaniu z wartością 100 mm dla leku referencyjnego, flukonazolu.



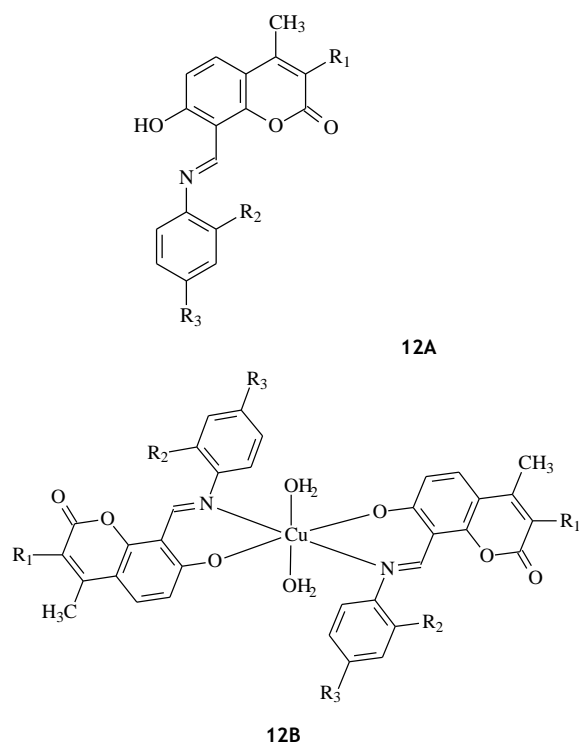
Ryc. 8. Związki kompleksowe miedzi(II) z ligandami zawierającymi zasady Schiffa, pochodne 8-acetylo lub 8-formylo-7-hydroksy-4-metylokumaryny.

Autorzy przedstawili wyniki badania aktywności dwóch kompleksów Cu(II) o wzorze **11B**, których ligandy stanowią zasady Schiffa otrzymane z 5-amino-1,3,4-tiadiazolo-2-tiolu i 8-formylo-7-hydroksy-4-metylokumaryny (R = H) lub 8-acetylo-7-hydroksy-4-metylo kumaryny (R = CH₃). Związki te w stężeniu 500 µg/ml hamowały wzrost bakterii *E. coli*, *P. aeruginosa* i *S. typhi* w zakresie 25-31%, podczas gdy lek referencyjny - gentamycyna w stężeniu 500 µg/ml - 30%. Podobnie oba związki wykazywały silne działanie grzybobójcze - dla szczepów *Rhizopus*, *A. flavus* i *A. niger* otrzymano wartości inhibicji wzrostu w zakresie 25-30%, a dla referencyjnego leku w stężeniu 500 µg/ml - flukonazolu, 27-31%. Wartości MIC były w granicach 10-25 µg/ml [16-18].

Kolejną grupę zasad Schiffa otrzymano przez kondensację 8-formylo-7-hydroksy-4-metylokumaryny z pochodnymi aniliny, zawierającymi w pozycjach 2 i 4 podstawniki alkiłowe i fluorowce (ryc. 9, struktura **12A**). Posłużyły one jako ligandy do otrzymywania kompleksów miedzi(II) przedstawionych na ryc. 9, jako struktura **12B**.

Związek **12B** (R₁, R₃ = H, R₂ = CH₃) hamował wzrost bakterii *E. coli* w stężeniu 50 µg/ml - inhibicja 91%, lek referencyjny gentamycyna w 88%, oraz szczepu grzyba *Cladosporium* w tym stężeniu w 85%, lek referencyjny flukonazol w 95%.

Stwierdzono, że kompleksy Cu(II) z zasadami Schiffa, pochodnymi 8-formylo-7-hydroksy-4-metylokumaryny **12B** (R₁ = H, R₂, R₃ = F oraz R₁ = Cl, R₂ = CH₃, R₃ = H) wykazują aktywność przeciw bakteriom Gram-ujemnym (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*) i grzybom (*A. niger*, *Rhizopus oryzae*).

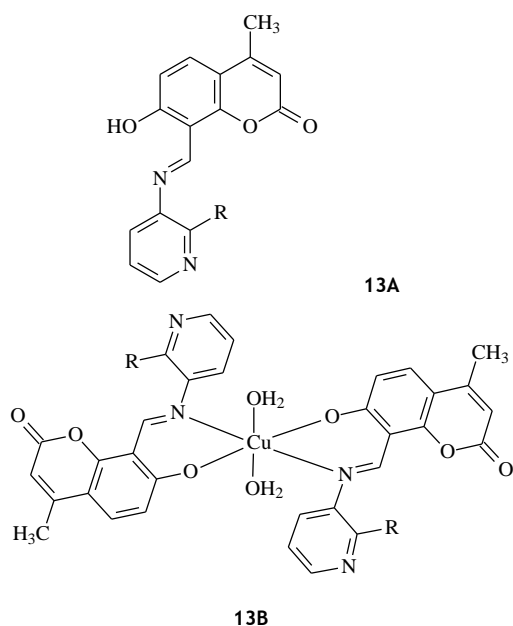


Ryc. 9. Wzory chemiczne ligandu kumarynowego **12A** i jego kompleksu z miedzią(II).

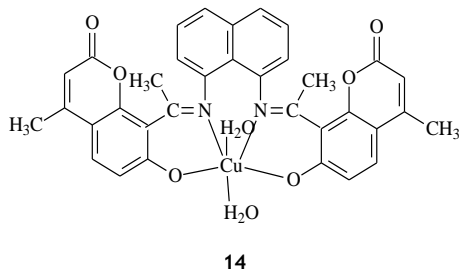
Aktywność badano dyfuzyjną metodą krążkową, używając jako leków referencyjnych gentamycyny przeciw bakteriom i flukonazolu przeciw grzybom. Badane związki stosowano w stężeniu 200 µg/ml. Kompleksy **12B** wykazywały wyższą aktywność przeciwdrobnoustrojową niż same ligandy **12A**, porównywalną z lekami referencyjnymi. Może to wynikać z większej lipofilowości kompleksów w porównaniu do zasad Schiffa, jak również z przeciwdrobnoustrojowej aktywności miedzi(II). Szczególnie obiecujące wyniki uzyskano przeciw *A. niger*. Strefy inhibicji wynoszą odpowiednio dla ligandów 4-6 mm, dla kompleksów 14-15 mm, dla flukonazolu 16 mm [19].

Phaniband i współpracownicy [20] zbadali aktywność podobnych zasad Schiffa, pochodnych 8-formylo-7-hydroksy-4-metylokumaryny i, odpowiednio, 3-aminopirydyny (**13A**, R = H) i 3-amino-2-chloropirydyny (**13A**, R = Cl) oraz ich kompleksów z metalami przejściowymi, m. in. miedzią(II) **13B** (ryc. 10).

Związki są aktywne zarówno przeciw bakteriom Gram-dodatnim (*S. aureus*, *M. tuberculosis*), jak i Gram-ujemnym (*E. coli*) oraz grzybom (*A. niger*, *C. albicans*). Warte szczególnej uwagi są właściwości przeciwbakteryjne związku **13B** (R = Cl), dla którego wielkość strefy inhibicji w mm dla stężenia 100 µg/ml wynosi: *S. aureus* - 25, *E. coli* - 24; ligand **13A** odpowiednio 18 i 17 mm; lek referencyjny (norfloksacyna) w obu przypadkach 26 mm. Ten sam kompleks wykazał również silną aktywność przeciwrzybową (strefa inhibicji dla *A. niger* - 21, *C. albicans* - 20 mm; strefa inhibicji ligandu **13A** odpowiednio: 15 i 14 mm; gryzeofulwina - po 26 mm). Ligand **13A** i jego kompleks **13B** (R = H) wykazały nieco słabsze właściwości przeciwdrobnoustrojowe. Aktywność przeciwgrzybiczą badano za pomocą metody z zastosowaniem podłoża Middlebrook. Prątki grzylicy szczepu H37Rv były wrażliwe na związek **13B**, (R = Cl) o stężeniu 50 µg/ml, podobnie jak na lek referencyjny - streptomycynę [20].

Ryc. 10. Budowa związków **13A** i **13B** (R = H, Cl).

Strukturę kompleksu Cu(II), w którym ligandami są zasady Schiffa otrzymane z 1,8-diaminonaftalenu i 8-acetylo-7-hydroksy-4-metylokumaryny (związek **14**) przedstawiono na ryc. 11.

Ryc. 11. Wzór chemiczny kompleksu **14**.

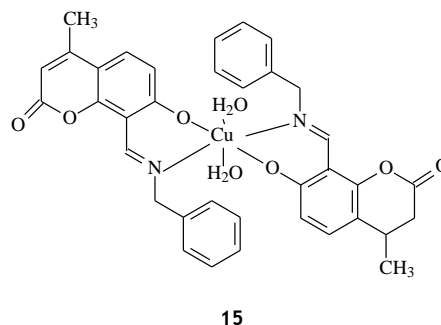
Kompleks wykazywał silniejsze działanie hamujące wzrost bakterii i grzybów w stosunku do ligandu. Określono wartości MIC (w $\mu\text{g/ml}$) dla ligandu i kompleksu **14**. Aktywność ligandu wynosiła odpowiednio; przeciw *E. coli* 10, *P. aeruginosa* 25, *S. typhi* 10; dla gentamycyny 10. Wartości MIC dla kompleksu miedzi(II) wynosiły odpowiednio 15, 10 i 10.

Aktywność przeciwgrzybowa ligandu: *A. flavus* - 10, *A. niger* - 15, flukonazol - 10. Wartości MIC dla kompleksu miedzi(II): 10 i 15. A więc zarówno zasada Schiffa, jak i kompleks, wykazywały znaczną aktywność przeciwdrobnoustrojową [21].

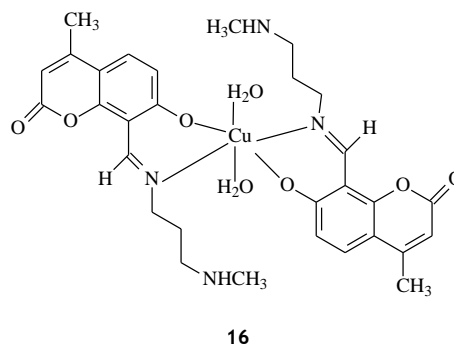
Kolejną zasadę Schiffa, pochodną kumarynową, syntetyzowano przez kondensację 8-formylo-7-hydroksy-4-metylokumaryny z benzyloaminą. Następnie przez reakcję tego ligandu z chlorkiem miedzi(II) otrzymano kompleks **15** przedstawiony na ryc. 12 [22].

Kompleks **15** wykazał znacznie wyższą aktywność w porównaniu z ligandem, zarówno przeciw szczepom bakterii, jak i grzybów. Przykładowo wartości stref inhibicji (w mm) dla *E. coli* wynosiły odpowiednio 6 (ligand) i 10 (kompleks), dla *P. aureginosa* 5 i 10, dla *K. pneumoniae* 6 i 11, dla *S. aureus* 7 i 12. Strefy inhibicji dla leku referencyjnego (gentamycyny) wynosiły 13-15 mm. Związek kompleksowy wy-

kazywał także aktywność przeciw grzybom: strefa inhibicji dla *A. niger* wynosiła 12 mm, przy stężeniu 200 $\mu\text{g/ml}$, a dla flukonazolu 16 mm [22].

Ryc. 12. Wzór chemiczny kompleksu **15**.

Z 8-formylo-7-hydroksy-4-metylokumaryny otrzymano nową zasadę Schiffa w wyniku kondensacji z *N*-metylo-1,3-propanodiaminą. Zastosowano ją jako ligand dwukleszczowy do syntezy kompleksu z miedzią(II) **16** o strukturze przedstawionej na ryc. 13.

Ryc. 13. Budowa kompleksu **16**.

Porównano aktywność ligandu i kompleksu miedzi(II) przeciw Gram-ujemnym bakteriom *E. coli*. Wartość MIC dla ligandu wynosiła powyżej 200 $\mu\text{g/ml}$, a dla kompleksu **16** otrzymano 20 $\mu\text{g/ml}$. Identyczne wartości MIC uzyskano badając aktywność przeciwgrzybową wobec *A. niger*. Wyniki jednoznacznie wskazują, że kompleksowanie ligandu w tym przypadku znacznie podwyższa aktywność przeciwdrobnoustrojową [23].

4. Podsumowanie

W piśmiennictwie naukowym w ciągu ostatnich lat ukazało się wiele doniesień, wskazujących na znaczną aktywność przeciwdrobnoustrojową zasad Schiffa. Użycie ich jako ligandów kompleksów miedzi(II) w wielu przypadkach prowadzi do podwyższenia tej aktywności. Ponadto, miedź jest mikroelementem niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Jony tego metalu przejściowego odgrywają znaczącą rolę w kontrolowaniu wzrostu, podziałów komórek, syntezy białek i aktywności metaloenzymów.

5. Bibliografia

1. Przybylski P., Buczyński A., Brzeziński B., Schroeder G., Aktywność biologiczna zasad Schiffa i innych aza-pochodnych fenoli. Schroeder W.G. (red.): Materiały supramolekularne. Poznań: Beta Graf P.U.H., 2008, 89-133.

2. Joseyphus R. S. and Nair M. S., Antibacterial and Antifungal Studies on Some Schiff Base Complexes of Zinc(II), *Mycobiology*, 2008, 36 (2), 93-98.
3. Rani A., Kumar M., Khare R. and Tuli H. S., Schiff bases as an antimicrobial agent: A review. *Journal of Biological and Chemical Sciences (JBSCS)*, 2015, 2(1) 62-91.
4. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo_21.08.2017.
5. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=019456>. 21.08.2017.
6. da Silva M. C., da Silva D. L., Modolo L. V., Alves R. B., de Resende M. A., Martins C. V. B., de Fatima A., Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities, *Journal of Advanced Research*, 2011, (2), 1-8.
7. de Souza A. O., Galetti F. C. S., and Silva C. L., Bicalho B., Parma M. M., Fonseca S. F. and Marsaioli A. J., Trindade A. C. L. B., Rossimiriã P., Gil F., Bezerra F. S., Andrade-Neto M. and de Oliveira M. C. F., Antimycobacterial And Cytotoxicity Activity Of Synthetic And Natural Compounds, *Quim. Nova*, 2007, 30 (7), 1563-1566.
8. Shi L, Ge H-M., Tan S-H., Li H-Qi., Song Y-C., Zhu H-L., Tan R-Xi., Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5-chloro-salicylaldehyde, *European Journal of Medicinal Chemistry* 2007, 42(4), 558-564.
9. Tantaru G., Popescu M-C., Bilda V., Poiata A., Lisa G. and Vasile C., Spectroscopic, thermal and antimicrobial properties of the copper(II) complex of Schiff base derived from 2-(salicylidene) aminopyridine, *Appl. Organometal. Chem.* 2012, 26, 356-361.
10. Hejchman E., Tomczyk M., Związki kompleksowe miedzi(II) jako potencjalne leki przeciwnowotworowe. *Farmacja Polska*. 2015, 71(12), 750-757.
11. Joshi K. R., Rojivadiya A. J., and Pandya J. H.. Synthesis and Spectroscopic and Antimicrobial Studies of Schiff Base Metal Complexes Derived from 2-Hydroxy-3-methoxy-5-nitrobenzaldehyde. Hindawi Publishing Corporation, *International Journal of Inorganic Chemistry*. 2014, Article ID 817412, 1-8, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/817412>, 21.08.2017.
12. Thakur A., Singla R., Jaitak V. Coumarins as anticancer agents: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, 101, 476-495.
13. Singh D., Pathak D. P. and Anjali, Coumarins: An Overview Of Medicinal Chemistry. Potential For New Drug Molecules. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2016, 7(2), 482-504.
14. Ostrowska K., Hejchman E., Grzeszczuk D., Kruk N.. Leki kumarynowe. *Farmacja Polska*. 2013, 69(5), 303-310.
15. Creaven B. S., Devereux M., Karcz D., Kellett A., McCann M., Noble A., Walsh M., Copper(II) complexes of coumarin-derived Schiff bases and their anti-Candida activity. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2009, 103, 1196-1203.
16. Bagihalli G. B., Avaji P. G, Patil S. A., Badami P. S., Synthesis, spectral characterization, in vitro antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with 1,2,4-triazole Schiff bases, *Eur. J. Med. Chem*, 2008, 43, 2639-2649.
17. Bagihalli G. .B., Badami P. S. & Patil S. A., Synthesis, spectral characterization and in vitro biological studies of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with 1,2,4-triazole Schiff bases *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2009, 24(2), 381-394.
18. Patil S. A., Unki S. N., Badami P. S., Synthesis, characterization, biological and thermal behavior of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with Schiff bases having coumarin moieties. *J. Therm. Anal. Calorim.*, 2013, 111, 1281-1289.
19. Prabhakara C. T., Patil S. A., Toragalmath S. S., Kinnal S. M., Badami P. S., Synthesis, characterization and biological approach of metal chelates of some first row transition metal ions with halogenated bidentate coumarin Schiff bases containing N and O donor atoms, *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology* , 2016, 157, 1-14.
20. Phaniband M. A., Dhumwad S. D., Pattan S. R., Synthesis, characterization, antimicrobial, and DNA cleavage studies of metal complexes of coumarin Schiff bases, *Med. Chem. Res.*, 2011, 20, 493-502.
21. Patil S. A., Unki S. N., Badami P. S., In vitro antibacterial, antifungal, and DNA cleavage studies of coumarin Schiff bases and their metal complexes: synthesis and spectral characterization. *Med. Chem. Res.*, 2012, 21, 4017-4027.
22. Prabhakara C. T., Patil S. A., Kulkarni A. D., Naik V. H., Manjunatha M., Kinnal S. M., Badami P. S., Synthesis, spectral, thermal, fluorescence, antimicrobial, anthelmintic and DNA cleavage studies of mononuclear metal chelates of bi-dentate 2H-chromene-2-one Schiff base. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2015, 148, 322-332.
23. Sawant S. S., Pavar V. ,Janrao S., Yamgar R. S. and Nivid Y., Synthesis And Characterization Of Transition Metal Complexes Of Novel Schiff Base 8-[(Z)-[(3-N-Methylamino)Propyl]Imino]Methyl]-7-Hydroxy-4-Methyl-2H-Chromen-2-One] [NMAPIMHC] And Their Biological Activities, *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2013, 3(3), 636-644, www.ijrpc.com.