

**WŁAŚCIWOŚCI ANTYOKSYDACYJNE,  
ANTYBAKTERYJNE I PRZECIWGRZYBICZE  
ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH MIEDZI(II)**

ANTIOXIDANT, ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL  
PROPERTIES OF COMPLEX COMPOUNDS  
OF COPPER(II)

**Agnieszka Piotrowska, Joanna Drzeżdżon\*,  
Dagmara Jacewicz, Lech Chmurzyński**

*Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk  
\*e-mail: joanna.drzezdzon@ug.edu.pl*

---

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Charakterystyka fizykochemiczna związków kompleksowych miedzi(II)
  - 1.1. Jednordzeniowe związki kompleksowe miedzi(II)
  - 1.2. Wielordzeniowe związki kompleksowe miedzi(II)
2. Właściwości antyoksydacyjne związków kompleksowych miedzi(II)
3. Właściwości antybakteryjne i przeciwgrzybicze związków kompleksowych miedzi(II)

Podsumowanie

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

---



**Agnieszka Piotrowska** jest studentką III roku na kierunku Chemia, specjalność analityka i diagnostyka chemiczna na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Swoją pracę licencjacką realizuje w Katedrze Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Pracowni Fizykochemii Związków Kompleksowych. Tematyka badawcza: synteza i badania kinetyki reakcji substytucji polikarboksyłanowych związków koordynacyjnych miedzi(II) z azotowymi heterocyklicznymi ligandami organicznymi w rozpuszczalnikach surfaktantowych metodą stopped-flow.



**Dr Joanna Drzeżdżon** jest pracownikiem Katedry Chemii Ogólnej i Nieorganicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Ukończyła studia na kierunku Chemia na Wydziale Chemii UG w 2012 roku, tam również otrzymała w 2017 r. stopień doktora. Jej zainteresowania naukowe dotyczą badań fizykochemicznych polikarboksyłanowych związków koordynacyjnych jonów metali przejściowych jako potencjalnych antyoksydantów. Jest współautorką 27 publikacji naukowych w czasopismach z listy filadelfijskiej.



**Dr hab. Dagmara Elżbieta Jacewicz**, prof. UG urodziła się 30 września 1976 roku w Bolesławcu. Po ukończeniu szkoły podstawowej kontynuowała tamże edukację w I Liceum Ogólnokształcącym im. Władysława Broniewskiego. Studiowała na Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, gdzie w 2001 roku obroniła pracę magisterską. W tym samym roku rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego (UG). Pracę doktorską obroniła w 2005 roku, za którą otrzymała nagrodę Oddziału Gdańskiego Polskiego Towarzystwa Chemicznego. W lipcu 2015 roku uzyskała stopień naukowy doktora habilitowanego na Wydziale Chemii UG. Od 2004 roku pracuje na Wydziale Chemii jako asystent, adiunkt i profesor nadzwyczajny (od 2016). Jej zainteresowania badawcze koncentrują się na chemii związków kompleksowych, kinetyce reakcji oraz na biosensorach molekularnych, a w szczególności na ich zastosowaniach do oznaczania tlenu azotu(IV) i tlenu węgla(IV) w materiale biologicznym. Jej dorobek naukowy obejmuje

74 prace naukowe, z czego 61 to publikacje wydane w czasopismach o zasięgu międzynarodowy. Jest współautorką ponad 100 komunikatów naukowych na konferencjach krajowych i międzynarodowych.



**Prof. dr hab. inż. Lech Chmurzyński** ukończył studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej uzyskując tytuł zawodowy magistra inżyniera chemika (1978). Stopień doktora nauk chemicznych otrzymał na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Gdańskiego (1986), a doktora habilitowanego nauk chemicznych na Wydziale Chemii UG (1994). W roku 2001 uzyskał tytuł profesora nauk chemicznych. Od 1978 roku związany jest z Wydziałem Matematyki, Fizyki i Chemii, a później (1992) Chemii UG. Od roku 2003 pracuje na stanowisku profesora zwyczajnego, pełniąc funkcję kierownika Katedry Chemii Ogólnej i Nieorganicznej (od 2006). Jego zainteresowania badawcze skupiają się na problematyce chemii środowisk niewodnych, oddziaływań kwasowo-zasadowych, chemii związków kompleksowych oraz chemii bionieorganicznej – w tym biosensorów molekularnych i ich zastosowań do oznaczania reaktywnych form azotu oraz tlenu w materiale biologicznym. Opublikował ponad 270 oryginalnych i przeglądowych prac naukowych. Jest współautorem ponad 300 prezentacji konferencyjnych, w tym wykładów na zaproszenie. Wypromował 12 doktorów, a z Jego inspiracji cztery osoby habilitowały się.

**ABSTRACT**

Since late 1930s copper has been recognized as an essential trace metal in living organisms. Copper(II) cation plays the role as a coordination center not only in the single-nuclear complexes, but also in the multinuclear coordination compounds with a particular emphasis on the polymers as ligands. The selected complex compounds of copper(II) with ligands which are organic and inorganic species have been characterized taking into account their physico-chemical properties. In addition, the complex compounds containing ligands such as Schiff's bases, hydrocarbons, organic bases, and also polycarboxylic anions: oxydiacetate, thiodiacetate, iminodiacetate and dipicolinate have been described considering their role in the biological systems. Nowadays tested coordination compounds of copper(II) have interesting antibacterial activities against bacteria strains that are antagonistic to the human. The antibacterial activity of copper(II) complex is stronger than some of the known antibacterial substances e.g. ciprofloxacin. In addition, copper(II) complex compounds exhibit a 64-fold greater antimicrobial properties than copper(II) chloride. Moreover, these compounds have antifungal and antioxidant properties. The activities of antibacterial, antifungal, and antioxidant complex compounds of copper(II) have been compared to the reactivities of these compounds with complexes used as reference substances, e.g. L-ascorbic acid, in the assay using nitrotetrazolium blue.

**Keywords:** copper(II) complexes; antioxidants, antibacterial activity, antifungal activity

**Słowa kluczowe:** związki kompleksowe miedzi(II); antyoksydanty, aktywność antibakteryjna, aktywność przeciwgrzybicza

---

---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

|   |   |
|---|---|
| $[\text{Cu}(\text{dipic})(4\text{-pic})]_n$   | - dipikolinianowy kompleks miedzi(II) z 4-pikoliną                  |
| $[\text{Cu}(\text{H-dipic})_2]_n$   | - dipikolinowy kompleks miedzi(II)                                  |
| $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ | - iminodioctanowy kompleks miedzi(II) z 1,10-fenantroliną           |
| $[\text{Cu}(\text{oda})(4\text{-pic})\text{H}_2\text{O}] \cdot \text{H}_2\text{O}$  | - diglikolanowy kompleks miedzi(II) z 4-pikoliną                    |
| $[\text{Cu}(\text{oda})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ | - diglikolanowy kompleks miedzi(II) z 2,2'-bipirydylem              |
| 3478Me4phen   | - 3,4,7,8-tetrametylo-1,10-fenantrolina                             |
| 4-pic   | - 4-pikolina  |
| 56Me2phen   | - 5,6-dimetylo-1,10-fenantrolina                                    |
| 5Mephen   | - 5-metylo-1,10-fenantrolina  |
| BenzImH   | - benzimidazol  |
| bipy  | - 2,2'-bipirydydyl  |
| DAPBMA  | - 2,6-diacetylopirydyna-bis-4-metoksyanilina                        |
| DIP   | - 4,7-difenylo-1,10-fenantrolina                                    |
| dipic   | - anion dipikolinianowy   |
| dmp   | - 2,9-dimetylo-1,10-fenantrolina                                    |
| DMSO  | - dimetylosulfotlenek   |
| en  | - etylenodiamina  |
| EtImH   | - 2-etyloimidazol   |
| glygly  | - glicyloglicyna  |
| ida   | - anion iminodioctanowy   |
| ImH   | - imidazol  |
| L   | - $N^7$ -(1E)-[(5-bromo-2-hydroksyfenylo)metyleno]benzoilohydrazon  |
| $L_1$   | - anion 2-[(Z)-(5-bromo-2-hydroksyfenylometyleno)amino]benzoesanowy |
| MBC i MFC   | - minimalne stężenie zabijające                                     |
| Me benzImH  | - 2-metylobenzimidazol  |
| MeImH   | - 2-metyloimidazol  |
| MIC   | - minimalne stężenie hamujące                                       |
| MTT   | - test redukcji soli tetrazolowej                                   |
| NBT   | - błękit nitrotetrazoliowy  |
| oda   | - anion diglikolanowy   |
| Oxpn  | - $N, N'$ -bis[3-(metyloamino)propyl]oksmid                         |
| phen  | - 1,10-fenantrolina   |
| PSBP  | - 4-fenylosemikarbazyd-2-benzoilopirydyna                           |
| ROS   | - reaktywne formy tlenu   |
| RR-dach   | - (1R,2R)-1,2-diaminocykloheksan                                    |

---

|         |   |
|---------|---|
| SAA     | - kwas salicylido-antranilowy                       |
| SAT     | - salicylidoaminotiofenol                           |
| SOD     | - dysmutaza ponadtlenkowa                           |
| SS-dach | - (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )-1,2-diaminocykloheksan |
| tda     | - anion tiodioctanowy                               |
| temed   | - <i>N,N,N'</i> -tetrametyloetylenodiamina          |

## WPROWADZENIE

Jony metali przejściowych należących do bloku d układu okresowego mają tendencję do tworzenia szerokiej gamy związków kompleksowych. W ciągu kilku ostatnich dekad nastąpił gwałtowny rozwój chemii związków koordynacyjnych, które znalazły zastosowania w chemii metaloorganicznej, jak i w dziedzinie chemii badającej modelowe układy o znaczeniu biologicznym, tzn. w chemii bionieorganicznej [1–2]. Wiele związków o znaczeniu biologicznym takich, jak np. chlorofil, hem, metaloenzymy czy witamina B<sub>12</sub> są przykładami związków kompleksowych zawierających jony metali przejściowych jako centrum koordynacji. Chemia koordynacyjna coraz częściej znajduje zastosowanie również w naukach technicznych i przemyśle, np. przy produkcji magnetyków oraz półprzewodników molekularnych, w fotochemii czy w badaniach nad polimerami koordynacyjnymi.

W literaturze znanych jest wiele związków kompleksowych zawierających w sferze koordynacyjnej jony miedzi(II) jako centrum koordynacji oraz ligandy takie jak: zasady Schiffa, aniony polikarboksyłanowe oraz organiczne ligandy heterocykliczne [3, 4]. Najczęściej opisywanymi w literaturze związkami kompleksowymi miedzi(II) są związki koordynacyjne z m. in. anionami polikarboksyłanowymi, np. szczawianowymi (C<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>2-</sup>), tiodioctanowymi (tda), dipikolinianowymi (dipic), diglikolanowymi (oda),  $\alpha,\omega$ -dikarboksyłanowymi i anionami aminopolikarboksyłanowymi, jak np. iminodioctanowymi (ida), *N*-metyloiminodioctanowymi oraz ligandami pomocniczymi takimi, jak np.: 4-pikolina (4-pic), 2,2'-bipirydył (bipy) czy 1,10-fenantrolina (phen) [3, 4]. Polikarboksyłany miedzi(II) są nietoksyczne, stabilizują jony metali oraz wykazują wiele ciekawych właściwości, między innymi: antyoksydacyjne, antibakteryjne, przeciwrzybicze i antynowotworowe [3–5].

Właściwości antyoksydacyjne związków kompleksowych jonów miedzi(II) oraz cynku(II) są wykorzystywane w bioczujnikach (odmiana czujników elektrochemicznych) dysmutazy nadadtlenkowej SOD (ang. *Super Oxide Dismutase*) [2]. Miedź w SOD pełni rolę związaną z przeniesieniem elektronu. W reakcji SOD z anionorodnikiem nadadtlenkowym uczestniczy kation miedzi(II), który redukuje swój stopień utlenienia do +1, a produktem tej reakcji redukcji jest tlen. Natomiast w kolejnym etapie kation Cu<sup>+</sup> utlenia się do Cu<sup>2+</sup> w obecności kationów wodoru z utworzeniem nadtlenu wodoru. Badania prowadzone nad niedoborem SOD w organizmie ludzkim przyczyniły się do wprowadzenia do bazy leków przeciwpalnych Orgoteiny i Paloseinu stosowanych u zwierząt, np. psów i koni [2]. Są to leki zawierające wołową SOD-1.

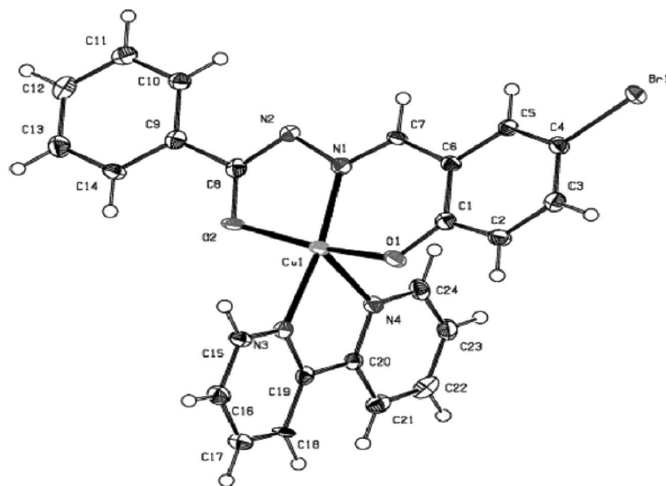
Ponadto, kompleksy miedzi(II) wykazują aktywność przeciwnowotworową. Wyniki testu MTT wykonanego w celu analizy aktywności metabolicznej komórki pokazały, że związek kompleksowy miedzi(II) z anionem malonianowym oraz z phen [Cu(phen)<sub>2</sub>(mal)]·2H<sub>2</sub>O, wykazuje silniejsze właściwości cytotoksyczne wobec komórek nowotworowych linii A-498 (ludzki gruczolakorak nerki) i Hep-G2 (ludzki rak wątrobowo-komórkowy) w porównaniu do odkrytej w 1965 roku przez Barnetta Rosenberga – cisplatyny, *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] [2, 6].

## 1. CHARAKTERYSTYKA FIZYKOCHEMICZNA ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH MIEDZI(II)

### 1.1. JEDNORDZENIOWE ZWIĄZKI KOMPLEKSOWE MIEDZI(II)

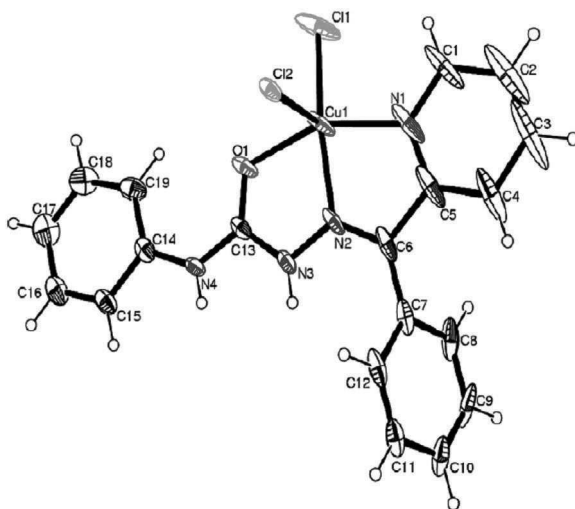
Kation miedzi(II) pełni rolę centrum koordynacji w różnego typu związkach kompleksowych, które zawierają ligandy nieorganiczne oraz ligandy organiczne takie jak zasady Schiffa, indole, fenantrolina, bipyrydył.  $\text{Cu}^{2+}$  może przyjmować w związkach kompleksowych różne liczby koordynacji. Liczba koordynacyjna 4 to jedna z najważniejszych liczb koordynacyjnych, której odpowiadają struktury: tetraedryczna, kwadratowa płaska lub piramidy tetragonalnej. Liczba koordynacyjna 5 występuje rzadziej niż liczby 4 i 6, ma jednak istotne znaczenie. Dwie najbardziej symetryczne odpowiadające jej struktury to bipyramida trygonalna i piramida tetragonalna. Te dwie struktury zwykle nieznacznie różnią się energią; każda z nich może przekształcić się w pozostałą w wyniku zmian kątów między wiązaniami. Liczba koordynacyjna 6 to liczba niezwykle ważna, gdyż prawie wszystkie kationy tworzą kompleksy o liczbie koordynacyjnej 6. Praktycznie wszystkie te kompleksy mają identyczny kształt ośmiościanu (struktura oktaedryczna).

W większości opisanych w literaturze przypadków związki kompleksowe miedzi(II) występują w postaci krystalicznej. Związek kompleksowy miedzi(II) z  $N^-(1E)$ -[(5-bromo-2-hydroksyfenylo)metyleno] benzoilohydrazon (L) oraz 2,2'-bipyrydyłem (bipy) krystalizuje w układzie trójskośnym o geometrii zniekształconej piramidy tetragonalnej (Rys. 1) [7]. Związki kompleksowe miedzi(II) z  $N^-(1E)$ -[(5-bromo-2-hydroksyfenylo)metyleno]benzoilohydrazonem (L) oraz cząsteczką chloru lub bromu tworzą strukturę bipyramidy trygonalnej [8]. Związki te różnią się strukturalnie jedynie obecnością innych fluorowców (Rys. 2–3). Najdłuższymi wiązaniami w sferze koordynacji są wiązania Cu-Cl oraz Cu-Br o długościach wynoszącej odpowiednio dla  $[\text{Cu}(\text{L})\text{Cl}_2]$ :  $\text{Cu}(1)\text{--Cl}(1) = 2,205(3) \text{ \AA}$ ,  $\text{Cu}(1)\text{--Cl}(2) = 2,5138(16) \text{ \AA}$ , natomiast dla  $[\text{Cu}(\text{L})\text{Br}_2]$ :  $\text{Cu}(1)\text{--Br}(1) = 2,3488(5) \text{ \AA}$ ,  $\text{Cu}(1)\text{--Br}(2) = 2,6544(4) \text{ \AA}$ .



Rysunek 1. Związek kompleksowy miedzi(II) z *N'*-(1*E*)-[(5-bromo-2-hydroksyfenylo)metyleno]benzoioldrazon (L) oraz 2,2'-bipirydylem (bipy) [7]

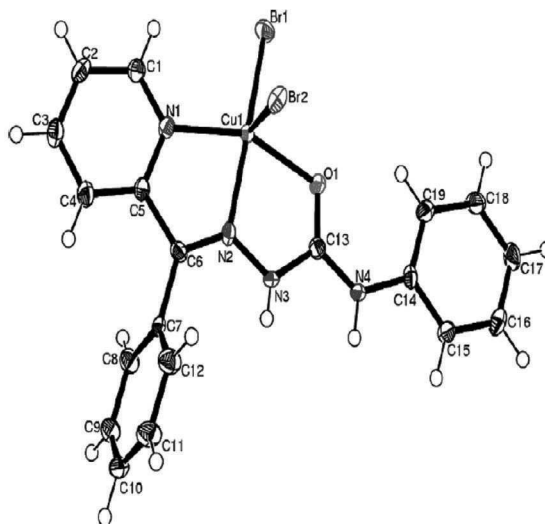
Figure 1. The copper(II) complex with *N'*-(1*E*)-[(5-bromo-2-hydroxyphenyl)methylidene] benzoylhydrazon (L) and 2,2'-bipyridyl (bipy) [7]



Rysunek 2. Związek kompleksowy [Cu(L)Cl<sub>2</sub>] [8]

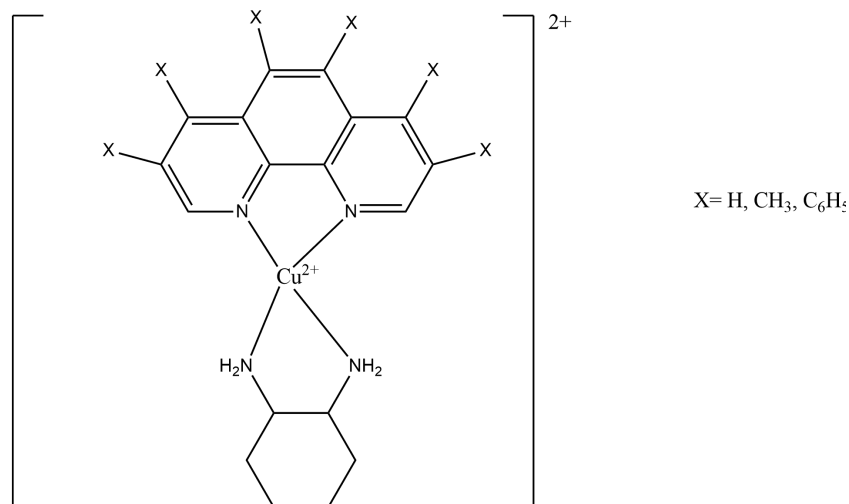
Figure 2. The [Cu(L)Cl<sub>2</sub>] complex compound [8]





Rysunek 3. Związek kompleksowy miedzi(II) z  $N^{\prime}$ -(1E)-[(5-bromo-2-hydroksyfenylo)metyleno]benzoiłohydrazonem (L) oraz cząsteczką bromu [8]

Figure 3. The copper(II) complex compound with  $N^{\prime}$ -(1E)-[(5-bromo-2-hydroxyphenyl)methylidene] benzoylhydrazone and the bromine molecule [8]

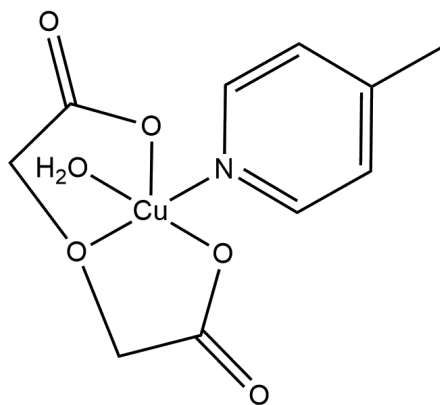


Rysunek 4. Ogólna struktura wybranych związków kompleksowych miedzi(II) wykazujących właściwości antybakteryjne [9]

Figure 4. The general structure of selected copper(II) complexes exhibiting the antimicrobial activities [9]

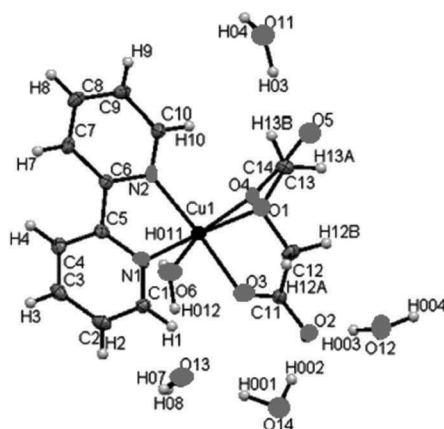
Współcześnie badane związki kompleksowe miedzi(II) wykazujące działanie antybakteryjne to między innymi  $[\text{Cu}(5\text{Mephen})(\text{SS-dach})\text{Cl}_2]$ ,  $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{SS-dach})\text{Cl}_2]$ ,  $[\text{Cu}(56\text{Me2phen})(\text{RRdach})\text{Cl}_2]$ ,  $[\text{Cu}(3478\text{Me4phen})(\text{RR-dach})](\text{ClO}_4)_2$  oraz  $[\text{Cu}(\text{DIP})(\text{RR-dach})](\text{ClO}_4)_2$  (Rys. 4) [9].

Oprócz ligandów takich jak węglowodory, zasady Schiffa, pochodne hydrazonu, również aniony polikarboksylianowe wykazują silne właściwości koordynacyjne względem kationu miedzi(II). Przykładami diglikolanowych związków koordynacyjnych miedzi(II) są  $[\text{Cu}(\text{oda})(4\text{-pic})\text{H}_2\text{O}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (Rys. 5) oraz  $[\text{Cu}(\text{oda})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (Rys. 6) [4, 5]. Wydajność syntezy pierwszego związku kompleksowego wynosi 68%. Ligand oda przyjmuje w tym związku kompleksowym konformację merydionalną. Wyniki badań FTIR wskazują na obecność pasm w zakresie  $200\text{--}300\text{ cm}^{-1}$ , co potwierdza monodentny typ wiązania koordynacyjnego przez atom tlenu grupy karboksylowej (atom tlenu występujący w grupie wodorotlenowej). Pomiarzy przewodnictwa molowego związku kompleksowego  $[\text{Cu}(\text{oda})(4\text{-pic})\text{H}_2\text{O}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  wskazują, że związek ten nie ulega jonizacji i zachowuje się w roztworze metanolu jak nieelektrolit. Badania EPR wskazują, że związek  $[\text{Cu}(\text{oda})(4\text{-pic})\text{H}_2\text{O}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  posiada strukturę bipiramidy trygonalnej (liczba koordynacyjna 5).



Rysunek 5. Diglikolanowy związek koordynacyjny miedzi(II) z 4-pikoliną  
Figure 5. The oxydiacetate complex of copper(II) with 4-picoline

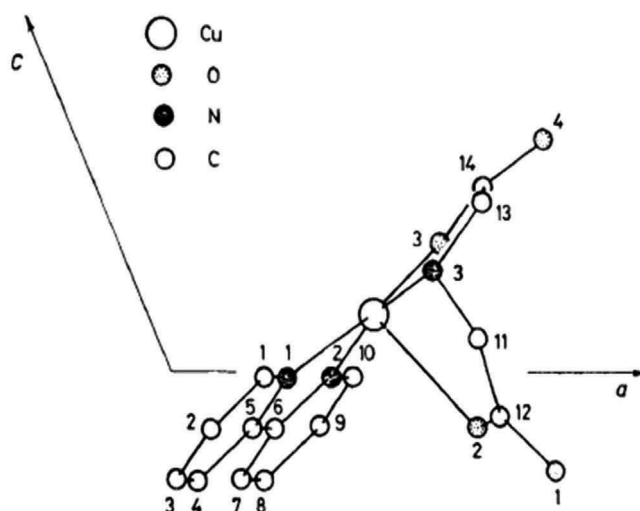
Związek  $[\text{Cu}(\text{oda})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  otrzymuje się na drodze syntezy z wydajnością 68 % w postaci niebieskich kryształów [10]. Ligand oda przyjmuje w tym związku koordynacyjnym konformację facjalną. Badania przeprowadzone przez Pranczk i współpracowników [11] dowiodły, że  $[\text{Cu}(\text{oda})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  powstaje w wyniku podstawienia dwóch cząsteczek wody cząsteczką 2,2'-bipirydyłu w roztworze wodnym. Jest to reakcja samorzutna, dla której obserwowana stała szybkości reakcji zależy liniowo od temperatury oraz stężenia molowego kompleksu binarnego  $\text{Cu}(\text{oda})$ .



Rysunek 6. Diglikolanowy związek koordynacyjny miedzi(II) z 2,2'-bipirydylem [10]  
 Figure 6. The oxydiacetate complex of copper(II) with 2,2'-bipyridine [10]

Do iminodioctanowych związków koordynacyjnych miedzi(II) należą np.  $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{H}_2\text{O})(\text{phen})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  oraz  $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bipy})]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  [12]. Oba związki występują w postaci ciemnoniebieskich kryształów. Anion iminodioctanowy w związkach kompleksowych miedzi(II) przyjmuje konformację facjalną. Związek kompleksowy  $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{H}_2\text{O})(\text{phen})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  ma strukturę bipiramidy tetragonalnej, co spowodowane jest efektem Jahn-Tellera. Wiązania pomiędzy jonem miedzi(II) a atomem tlenu pochodzącego od jednej grupy karboksylanowej anionu ida, jonem miedzi(II) a atomem azotu będącym centralnym atomem donorowym ida, jonem miedzi(II) i atomem azotu pochodzącym od cząsteczki phen oraz wiązanie pomiędzy jonem miedzi(II) a drugim atomem azotu pochodzącego od phen leżą w jednej płaszczyźnie. W części niezależnej komórki elementarnej związek kompleksowy  $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{H}_2\text{O})(\text{phen})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  występuje w postaci dimeru. Stałe sieciowe dla związku  $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{H}_2\text{O})(\text{phen})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  wynoszą:  $a = 6,9101 \text{ \AA}$ ,  $b = 11,5867 \text{ \AA}$ ,  $c = 12,911 \text{ \AA}$ . Natomiast parametry komórki elementarnej wynoszą:  $a = 11,200(7)$ ,  $b = 13,252(8)$ ,  $c = 7,975(7) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 66.8(1)$ ,  $\beta = 115,3(1)$ ,  $\gamma = 102,0(1)^\circ$ . W literaturze opisany też został związek kompleksowy o wzorze  $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{H}_2\text{O})(\text{phen})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , który wykazuje reaktywność wobec anionorodnika ponadtlenkowego. Posiada on strukturę zniekształconego oktaedru, bardzo podobną do struktury poprzednio opisanego kompleksu  $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{H}_2\text{O})(\text{phen})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  [12]. Analizując struktury iminodioctanowych związków koordynacyjnych miedzi(II) można zaobserwować, że obecność dodatkowych ligandów takich jak phen i bipy wpływa na liczbę koordynacyjną kationu miedzi(II). Obecność liganda bipy w sferze koordynacyjnej kationu miedzi(II) przyczynia się do powstawania związków o liczbie koordynacyjnej 5, jednak w przypadku związków kompleksowych zawierających phen liczba koordynacyjna miedzi(II) wynosi 6. Związek  $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bipy})]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (Rys. 7) krystalizuje w układzie trójskośnym, występując w części niezależnej komórki elementarnej w postaci dimeru. Heteroligandowe związki koordynacyjne miedzi(II) charaktery-

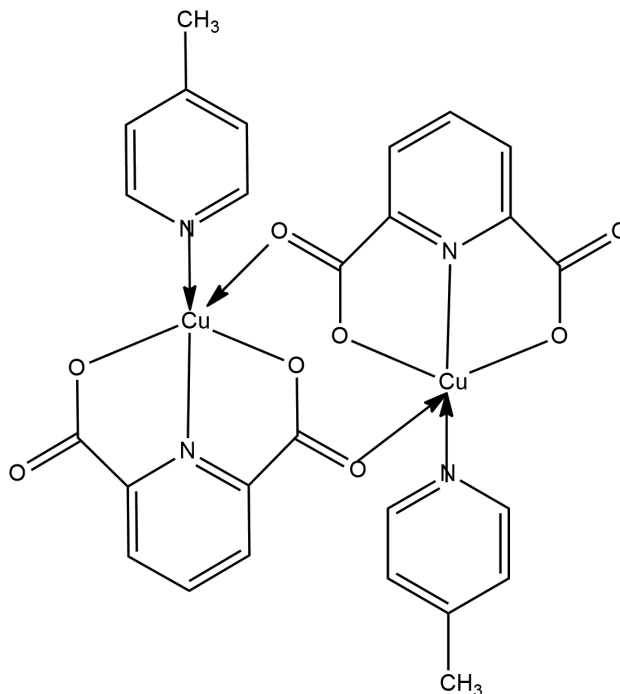
zują się trwałością termiczną do temperatury ok. 343,15 K w szczególności w sytuacji, gdy atomami donorowymi są atomy azotu (obecność ligandów bipy oraz phen). W przypadku związku kompleksowego  $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{H}_2\text{O})(\text{phen})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$  utrata wody hydratacyjnej następuje w temperaturze 120°C. Przeprowadzając syntezy iminodioctanowych związków kompleksowych miedzi(II) otrzymuje się produkty reakcji w stanie stałym, w większości przypadku w formie kryształów. Opisywane związki kompleksowe wykazują stosunkowo niską rozpuszczalność w wodzie.



Rysunek 7. Iminodioctanowy związek kompleksowy miedzi(II) z 2,2'-bipirydylem  
Figure 7. The iminodiacetic coordination compound of copper(II) with 2,2'-bipyridine

## 1.2. WIELORDZENIOWE ZWIĄZKI KOMPLEKSOWE MIEDZI(II)

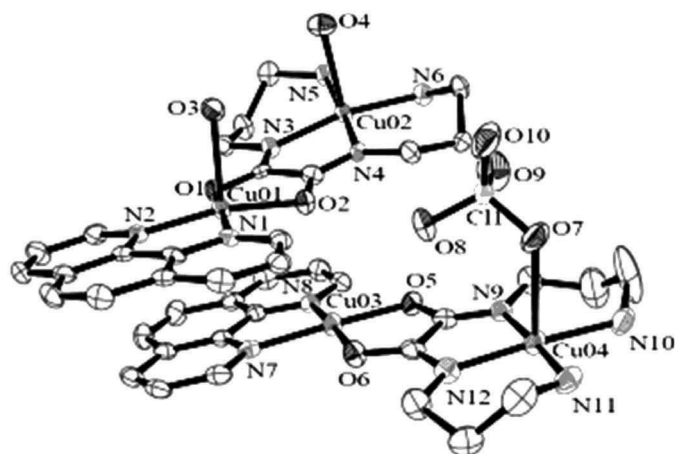
Dwurdzeniowe związki kompleksowe miedzi(II) stanowią interesujące pole badań ze względu na występujące sprzężenie spino-spinowe.  $[\text{Cu}(\text{dipic})(4\text{-pic})]_n$  jest przykładem dipikolinianowych związków kompleksowych miedzi(II) (Rys. 8). Związek ten ma strukturę polimeru koordynacyjnego [3], w którym liczba koordynacyjna kationu miedzi(II) wynosi 6. Centralnym atomem donorowym liganda dipic jest atom azotu.  $[\text{Cu}(\text{dipic})(4\text{-pic})]_n$  posiada strukturę odkształconego oktaedru. Otrzymuje się go na drodze syntezy w postaci niebieskich kryształków.  $[\text{Cu}(\text{dipic})(4\text{-pic})]_n$  krystalizuje w układzie jednoskośnym.



Rysunek 8. Struktura chemiczna dipikolinianowego związku koordynacyjnego miedzi(II) z 4-pikoliną  
 Figure 8. The chemical structure of the dipicolinate complex of copper(II) with 4-picoline

Innym przykładem dipikolinianowego związku kompleksowego miedzi(II) jest dwujądrowy (dwurdzeniowy) związek  $[\text{Cu}(\mu\text{-ap})(\text{dipic})(\text{H}_2\text{O})]_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , gdzie ap oznacza 2-aminopirydynę [13]. Posiada on strukturę zniekształconej piramidy kwadratowej, co jest spowodowane obecnością dwóch atomów azotu oraz dwóch atomów tlenu w sferze koordynacyjnej  $\text{Cu}^{2+}$  – jeden atom azotu pochodzi od liganda dipic a drugi z pierścienia 4-aminopirydyny, jeden atom tlenu pochodzi od grup karboksylowych (atom tlenu, który w grupie karboksylowej był związany z atomem wodoru) liganda dipic, a drugi atom tlenu pochodzi od cząsteczki wody.

Innym przykładem dwurdzeniowych związków koordynacyjnych miedzi(II) jest  $[\text{Cu}_2(\text{oxpn})_2\text{phen}]_n^+$  (Rys. 9) [14]. Wybrane właściwości fizykochemiczne dwurdzeniowych związków koordynacyjnych miedzi(II) zestawiono w Tabeli 1 [14].



Rysunek 9. Struktura chemiczna  $[\text{Cu}_2(\text{oxpn})_2\text{phen}]_n^+$   
Figure 9. The chemical structure of  $[\text{Cu}_2(\text{oxpn})_2\text{phen}]_n^+$

Tabela 1. Zestawienie właściwości fizykochemicznych dla dwurdzeniowych związków kompleksowych miedzi(II) typu  $[\text{Cu}_2(\text{oxpn})_2(\text{B})]_n^+$  gdzie B = bipy (1), phen (2), dpq (3), dppz (4)

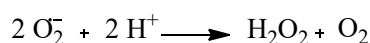
Table 1. The summary of physicochemical properties of binuclear copper(II) complex compounds as  $[\text{Cu}_2(\text{oxpn})_2(\text{B})]_n^+$  where B = bipy (1), phen (2), dpq (3), dppz (4)

|  | 1                           | 2                            | 3                            | 4                            |
|--|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| IR: $[\nu/\text{cm}^{-1}](\text{ClO}_4^-)$                                     | 1089                        | 1089                         | 1089                         | 1087                         |
| $\gamma_{(\text{C}=\text{O})}$   | 1629                        | 1629                         | 1629                         | 1629                         |
| d-d band:<br>$\lambda_{\text{max/nm}} (\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1})$ | 605 (314)                   | 602 (65)                     | 541 (55)                     | 583 (55)                     |
| CV: $E_{1/2}/V(\Delta E_p/\text{mV})$  | -0,034 (1126)               | -0,09 (1498)                 | -0,025 (981)                 | -0,55 (1096)                 |
| $\Lambda_M (\Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{M}^{-1})$                            | 112 (in DMF)                | 251 (in water)               | 109 (in DMF)                 | 118 (in DMF)                 |
| Punkt izobestyczny (nm)  | -                           | 243                          | 247                          | -                            |
| $a (\text{M}^{-1})$  | $3,5 \times 106$            | $5,5 \times 106$             | $7,86 \times 106$            | $9,76 \times 106$            |
| $K_b (\text{M}^{-1})$  | $5,1 \times 10^3 (\pm 0,3)$ | $1,14 \times 10^5 (\pm 0,2)$ | $8,78 \times 10^5 (\pm 0,1)$ | $2,24 \times 10^6 (\pm 0,3)$ |
| $\Delta T_m (^\circ\text{C})$  | 0,8 (0,2)                   | 1,4 (0,2)                    | 1,8 (0,3)                    | 2,4 (0,2)                    |

## 2. WŁAŚCIWOŚCI ANTYOKSYDACYJNE ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH MIEDZI(II)

Tlen jest pierwiastkiem niezbędnym do życia [15]. Podczas jego redukcji wytwarzane są w organizmie reaktywne formy tlenu ROS (ang. *reactive oxygen species*). Do ROS należy między innymi anionorodnik nadadtlenkowy, który jest prekursorem powstawania pozostałych ROS [15]. Zbyt duże stężenie ROS w organizmie ludzkim może powodować stres oksydacyjny. Ciągłe poszukiwanie się małowcząsteczkowych związków kompleksowych wykazujących pożądane właściwości antyutleniające oraz mogących potencjalnie pełnić rolę mimetyków SOD [3–5, 16, 17].

Na przestrzeni ostatnich dekad wykazano, że związki koordynacyjne zawierające w swojej sferze koordynacyjnej jony miedzi(II) posiadają aktywność przeciwutleniającą wobec anionorodnika ponadtlenkowego [3–5, 17]. Właściwości antyoksydacyjne związków kompleksowych zazwyczaj badane są metodą wykorzystującą redukcję błękitu nitrotetrazoliowego (NBT) w pH biologicznym (pH = 7,4). Wynik testu NBT przedstawia się za pomocą parametru  $IC_{50}$ , który wyraża wartość stężenia antyoksydantu, która powoduje usunięcie 50% ilości rodnika obecnego w roztworze pomiarowym. Stosowanym enzymem natywnym jest dysmutaza ponadtlenkowa, która katalizuje reakcję dysproporcjonowania/dysmutacji anionorodnika ponadtlenkowego zgodnie z poniższym równaniem reakcji:



Wspomniana reakcja zachodzi wskutek interakcji anionorodnika ponadtlenkowego z jonami metali obecnymi w centrum aktywnym enzymu [16].

Oprócz dysmutazy ponadtlenkowej, także związki koordynacyjne jonów metali przejściowych wykazują zdolność do reakcji z anionorodnikiem ponadtlenkowym. Związki kompleksowe miedzi(II) wykazują aktywność antyoksydacyjną wobec anionorodnika ponadtlenkowego, ale posiadają niższą aktywność przeciwutleniającą od enzymu natywnego SOD. Obecność w sferze koordynacyjnej kationu miedzi(II) ligandów takich jak bipirydyl i fenantrolina sprzyja wzrostowi reaktywności kompleksu z anionorodnikiem ponadtlenkowym [18]. Natomiast dipeptydy wchodzące w skład kompleksów miedzi(II) powodują obniżenie aktywności przeciwutleniającej [18, 19]. Główny wpływ na wzrost reaktywności kompleksów miedzi(II) z anionorodnikiem ponadtlenkowym mają ligandy będące heterocyklicznymi zasadami azotowymi.

Mimo, że kompleksy miedzi(II) wykazują słabsze działanie antyoksydacyjne od enzymu SOD, to mają istotne znaczenie jako potencjalne mimetyki dysmutazy ponadtlenkowej ze względu na niską masę cząsteczkową. Współcześnie poszukuje się nowych małowcząsteczkowych związków kompleksowych, które mogłyby naśladować działanie SOD w organizmie, ponieważ znane mimetyki SOD działają zbyt mało efektywnie oraz posiadają zbyt niską trwałość.

Wykazano, że związki kompleksowe miedzi(II) z anionem dipikolinianowym  $[Cu(dipic)(4-pic)]_n$  oraz anionem diglikolanowym  $[Cu(oda)(4-pic)H_2O] \cdot 2H_2O$  z tym samym ligandem chelatującym – 4-pikoliną mogą pełnić rolę antyoksydantów [3, 4]. Związki kompleksowe miedzi(II) z anionem diglikolanowym i 2,2'-bipirydylem  $[Cu(oda)(bipy)(H_2O)] \cdot 4H_2O$  oraz z anionem iminodioctanowym i 1,10-fenantroliną  $[Cu(ida)(phen)(H_2O)] \cdot 2H_2O$  działają antyoksydacyjnie wobec anionorodnika ponadtlenkowego [5, 17].

Wyznaczone wartości  $IC_{50}$  dla związków kompleksowych enzymu natywnego – dysmutazy ponadtlenkowej zestawiono w Tabeli 2. Obserwowane wartości  $IC_{50}$  dla związków kompleksowych są wyższe niż wartość  $IC_{50}$  dla dysmutazy ponadtlenkowej. Im wyższa wartość parametru  $IC_{50}$ , tym większe stężenie związku chemicznego

jest potrzebne, aby unieczynnić 50% zawartości anionorodnika ponadtlenkowego w próbce. Pożądane są niskie stężenia związku, które powodują 50% inhibicji.

Tabela 2. Zestawienie obserwowanych wartości  $IC_{50}$  dla związków kompleksowych i enzymu natywnego  
Table 2. The summary of observed values  $IC_{50}$  for complex compounds and the native enzyme

| Związek kompleksowy                                       | $IC_{50}$<br>związku kompleksowego<br>$\left[\frac{\mu\text{mol}}{\text{dm}^3}\right]$ | $IC_{50}$<br>enzymu natywnego<br>$\left[\frac{\mu\text{mol}}{\text{dm}^3}\right]$ |
|---|--|---|
| [Cu(SAT)(H <sub>2</sub> O)]                               | 60 [20]  | 0,04 [12]   |
| [Cu(SAT)(bipy)]   | 58 [20]  |   |
| [Cu(SAT)(en)]   | 52 [20]  |   |
| [Cu(SAT)(temed)]  | 62 [20]  |   |
| [Cu(L)(bipy)]   | 62 [7]   |   |
| [Cu(SAA)(MeImH)]  | 35 [21]  |   |
| [Cu(SAA)(EtImH)]  | 43 [21]  |   |
| [Cu(SAA)(BenzImH)]  | 50 [21]  |   |
| [Cu(SAA)(MebenzImH)]                                      | 52 [21]  |   |
| [Cu(PSBP)(NO <sub>3</sub> )](BF <sub>4</sub> )            | 35 [21]  |   |
| [Cu(DAPBMA) <sub>2</sub> ](BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> | 34 [22]  |   |
| [Cu(ImH) <sub>4</sub> (NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]   | 25 [22]  |   |
| [Cu(L)(Cl) <sub>2</sub> ]                                 | 22 [8]   |   |
| [Cu(L)(Br) <sub>2</sub> ]                                 | 18 [8]   |   |
| [Cu(glygly)·3H <sub>2</sub> O]                            | 132 [19]   |   |
| [Cu(glygly)(bipy)·3H <sub>2</sub> O]                      | 25 [19]  |   |
| [Cu(L1)(bipy)·2H <sub>2</sub> O]                          | 63 [18]  |   |
| [Cu(L1)(dmp)]·CH <sub>3</sub> CN                          | 57 [18]  |   |
| [Cu(L1)(phen)]  | 61 [18]  |   |
| [Cu(ida)(phen)(H <sub>2</sub> O)]·2H <sub>2</sub> O       | 62 [17]  |   |



| Związek kompleksowy                                 | IC <sub>50</sub><br>związku kompleksowego<br>$\left[\frac{\mu\text{mol}}{\text{dm}^3}\right]$ | IC <sub>50</sub><br>enzymu natywnego<br>$\left[\frac{\mu\text{mol}}{\text{dm}^3}\right]$ |
|---|---|--|
| [Cu(dipic)(4-pic)] <sub>n</sub>                     | 55 [3]  | 0,04 [12]  |
| [Cu(oda)(4-pic)H <sub>2</sub> O]·2H <sub>2</sub> O  | 42 [4]  |  |
| [Cu(oda)(bipy)(H <sub>2</sub> O)]·4H <sub>2</sub> O | 18 [5]  |  |

Właściwości antyoksydacyjne związków kompleksowych miedzi(II) z anionami polikarboksylianowymi rosną w szeregu: ida < dipic < oda. Różnice te mogą być spowodowane sposobem koordynacji liganda dikarboksylianowego (*fac* lub *mer*), jak i strukturą związku kompleksowego. Rodzaj liganda chelatującego także wpływa na te właściwości, gdyż związek kompleksowy miedzi(II) z anionem diglikolanowym i bipy wykazuje większe właściwości przeciwutleniające niż związek kompleksowy z tym samym anionem, ale z innym ligandem chelatującym tj. 4-pic. Tak więc odmienne wartości IC<sub>50</sub> dla tych związków mogą wynikać z różnego charakteru chemicznego liganda chelatującego (zasadowości) lub innego zakresu tetragonalnego zniekształcenia geometrii ogólnej związku koordynacyjnego.

### 3. WŁAŚCIWOŚCI ANTYBAKTERYJNE I PRZECIWGRZYBICZE ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH MIEDZI(II)

Współczesne badania nad związkami kompleksowymi miedzi(II) dowiodły, że wykazują one silne działanie antybakteryjne oraz przeciwnowotworowe [23–29]. W Tabeli 3 zamieszczono wartości MIC dla wybranych związków kompleksowych miedzi(II) [30]. Dane zawarte w Tabeli 3 pokazują, że obecność ligandów takich jak pochodne fenantroliny oraz cykloheksanu przyczynia się do wzrostu aktywności biologicznej omawianych związków. Chlorek miedzi(II) posiada słabsze właściwości antybakteryjne od omawianych związków kompleksowych w zakresie od 2 do 64 razy. Pięciokoordynacyjne kompleksy miedzi(II) zawierające heterocykliczne zasady azotowe charakteryzują się wysoką aktywnością antybakteryjną z powodu lipofilowości związku kompleksowego [31]. Lipofilowość związków koordynacyjnych miedzi(II) zwiększa obecność 1,10-fenantroliny oraz 2,2'-bipyridyłu jako ligandów [31]. Natomiast dwurdzeniowe kompleksy miedzi(II) wykazują bardzo słabe właściwości antybakteryjne wobec szczepów bakterii o działaniu antagonistycznym dla człowieka [3]. Związki kompleksowe miedzi(II) zawierające jako ligandy zasady Schiffa pochodzące od 2,6-diacetylopirydyny oraz 2-pirydynokarboksyaldehydu działają antybakteryjnie oraz przeciwgrzybiczo wobec *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium Smegmatis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus cloacae*, *Bacillus megaterium* i *Micrococcus leteus* [32].

Tabela 3. Zestawienie obserwowanych wartości przeciwbakteryjnych MIC dla związków kompleksowych i substancji standardowej

Table 3. Observed antibacterial MIC values for complex compounds and the standard substances

| Związek kompleksowy  | <i>S. aureus</i><br>MRSA252                | <i>S. aureus</i><br>MSSA209                | <i>E. faecalis</i><br>NCTC775              | <i>E. coli</i><br>NCTC86                   | <i>P. aeruginosa</i><br>ATCC27853          |
|--|--|--|--|--|--|
|  | MIC<br>[ $\frac{\mu\text{E}}{\text{ml}}$ ] | MIC<br>[ $\frac{\mu\text{E}}{\text{ml}}$ ] | MIC<br>[ $\frac{\mu\text{E}}{\text{ml}}$ ] | MIC<br>[ $\frac{\mu\text{E}}{\text{ml}}$ ] | MIC<br>[ $\frac{\mu\text{E}}{\text{ml}}$ ] |
| [Cu(phen)<br>(SS-dach)]Cl <sub>2</sub>                         | 32   | 32   | 32   | 64   | >128                                       |
| [Cu(5Mephen)<br>(SS-dach)]Cl <sub>2</sub>                      | 32   | 16   | 8  | 64   | >128                                       |
| [Cu(56Me2phen)<br>(RR-dach)]Cl <sub>2</sub>                    | 8  | 4  | 2  | 32   | >128                                       |
| [Cu(3478Me4phen)<br>(RR-dach)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> | 4  | 4  | 4  | 16   | >128                                       |
| [Cu(DIP)<br>(RR-dach)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>         | 2  | 2  | 2  | 16   | >128                                       |
| CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O                           | >128                                       | >128                                       | >128                                       | >128                                       | >128                                       |
| Wankomycyna  | 0,25                                       | 0,5  | 0,5  | Nie<br>wyznaczono                          | Nie<br>wyznaczono                          |

W ostatnich latach opublikowano wiele wyników badań dotyczących właściwości antybakteryjnych polikarboksyloanych związków kompleksowych miedzi(II) [3–5, 17]. Działanie przeciwbakteryjne związków chemicznych najczęściej badane jest przy pomocy klasycznych testów mikrobiologicznych, wobec czterech szczepów bakterii o antagonistycznej aktywności wobec organizmu ludzkiego, np. pałeczki okrężnicy (łac. *Escherichia coli*, K-12), laseczki sienna (łac. *Bacillus subtilis*, MTCC-121), gronkowca złocistego (łac. *Staphylococcus aureus*, IOA-SA-22) i salmonelli (łac. *Salmonella typhimurium*, MTCC-98) [3–5, 17, 33, 34].

Wykazano, że związki kompleksowe miedzi(II) z anionem dipikolinianowym – [Cu(H-dipic)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> i [Cu(dipic)(4-picoline)]<sub>n</sub>, anionem diglikolanowym – [Cu(oda)(4-pic)H<sub>2</sub>O]·2H<sub>2</sub>O, anionem diglikolanowym i 2,2'-bipirydylem – [Cu(oda)(bipy)(H<sub>2</sub>O)]·4H<sub>2</sub>O oraz z anionem iminodiocetanowym i 1,10-fenantroliną – [Cu(ida)(phen)(H<sub>2</sub>O)]·2H<sub>2</sub>O charakteryzują się dobrym hamowaniem bakterii w przypadku wszystkich zastosowanych testów [3–5, 17]. Obserwowane wartości MIC (minimalne stężenie całkowicie hamujące bakterie [ $\frac{\mu\text{E}}{\text{ml}}$ ]) i MBC (minimalne stężenie całkowicie zabijające bakterie [ $\frac{\mu\text{E}}{\text{ml}}$ ]) dla badanych związków kompleksowych i substancji standardowej – cyprofloksacyny zestawiono w Tabeli 4 [3–5, 17].

Tabela 4. Zestawienie obserwowanych wartości przeciwbakteryjnych MIC i MBC dla związków kompleksowych i substancji standardowej

Table 4. Observed antibacterial MIC and MBC values for complex compounds and the standard substances

| Związek kompleksowy                                 | <i>Escherichia coli</i>                 |   | <i>Bacillus subtilis</i>                |   | <i>Staphylococcus aureus</i>            |   | <i>Salmonella typhimurium</i>           |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|   | MIC [ $\frac{\mu\text{E}}{\text{ml}}$ ] | MBC [ $\frac{\mu\text{E}}{\text{ml}}$ ] | MIC [ $\frac{\mu\text{E}}{\text{ml}}$ ] | MBC [ $\frac{\mu\text{E}}{\text{ml}}$ ] | MIC [ $\frac{\mu\text{E}}{\text{ml}}$ ] | MBC [ $\frac{\mu\text{E}}{\text{ml}}$ ] | MIC [ $\frac{\mu\text{E}}{\text{ml}}$ ] | MBC [ $\frac{\mu\text{E}}{\text{ml}}$ ] |
| [Cu(H-dipic) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub>            | 12,2                                    | 6,25                                    | 6,25                                    | 12,5                                    | 12,5                                    | 6,25                                    | 25                                      | 6,25                                    |
| [Cu(dipic)(4-pic)] <sub>n</sub>                     | 6,25                                    | 12,5                                    | 12,5                                    | 6,25                                    | 25                                      | 12,5                                    | 6,25                                    | 25                                      |
| [Cu(oda)(4-pic)H <sub>2</sub> O]·2H <sub>2</sub> O  | 6,25                                    | 12,5                                    | 12,5                                    | 6,25                                    | 25                                      | 12,5                                    | 6,25                                    | 25                                      |
| [Cu(oda)(bipy)(H <sub>2</sub> O)]·4H <sub>2</sub> O | 25                                      | 12,5                                    | 12,5                                    | 6,25                                    | 25                                      | 12,5                                    | 12,5                                    | 25                                      |
| [Cu(ida)(phen)(H <sub>2</sub> O)]·2H <sub>2</sub> O | 6,25                                    | 12,5                                    | 6,25                                    | 6,25                                    | 25                                      | 12,5                                    | 12,5                                    | 25                                      |
| Cyprofloksacyna                                     | 6,25                                    | 12,5                                    | 6,25                                    | 12,5                                    | 6,25                                    | 12,5                                    | 12,5                                    | 12,5                                    |

Związki kompleksowe [Cu(dipic)(4-pic)]<sub>n</sub> i [Cu(oda)(4-pic)H<sub>2</sub>O]·2H<sub>2</sub>O wykazują identyczne właściwości antybakteryjne wobec wszystkich czterech szczepów bakterii. [Cu(H-dipic)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> posiada najniższą wartość MBC wobec bakterii *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus* w porównaniu do substancji standardowej oraz pozostałych zestawionych polikarboksyłanowych związków koordynacyjnych miedzi(II), natomiast pozostałe związki kompleksowe posiadają niższe stężenie MBC wobec *Bacillus subtilis* w porównaniu do [Cu(H-dipic)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> i substancji standardowej jaką była cyprofloksacyna. Wspomniane związki kompleksowe również zostały przebadane pod kątem działania przeciwgrzybiczego wobec bielnika białego (łac. *Candida albicans*), kropidlaka popielatego (łac. *Aspergillus fumigatus*) i pędzłaka marneffeii (łac. *Penicillium marneffeii*) w DMSO metodą dyfuzji agarowej [3–5, 17, 36, 37].

Przeprowadzone badania dowiodły, że związki kompleksowe miedzi(II) wykazują właściwości przeciwgrzybicze wobec wybranych gatunków grzybów. Obserwowane wartości MIC (minimalne stężenie całkowicie hamujące wzrost grzybów [ $\frac{\mu\text{E}}{\text{ml}}$ ]) i MBC (minimalne stężenie całkowicie zabijające grzyba [ $\frac{\mu\text{E}}{\text{ml}}$ ]) dla polikarboksyłanowych związków kompleksowych miedzi(II) oraz substancji standardowej – gryzeofulwiny zestawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Zestawienie obserwowanych wartości przeciugrzybiczych MIC i MFC dla związków kompleksowych i substancji standardowej

Table 5. Observed antifungal MIC and MFC values for complex compounds and the standard substance

| Związek kompleksowy                                 | <i>Candida albicans</i>                    |  | <i>Aspergillus fumigatus</i>               |  | <i>Penicillium marneffei</i>               |  |
|---|--|--|--|--|--|--|
|   | MIC<br>( $\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$ ) | MFC<br>( $\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$ ) | MIC<br>( $\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$ ) | MFC<br>( $\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$ ) | MIC<br>( $\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$ ) | MFC<br>( $\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}}$ ) |
| [Cu(H-dipic) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub>            | 6,25                                       | 6,25                                       | 6,25                                       | 12,5                                       | 6,25                                       | 12,5                                       |
| [Cu(dipic)(4-pic)] <sub>n</sub>                     | 6,25                                       | 6,25                                       | 6,25                                       | 12,5                                       | 12,25                                      | 6,25                                       |
| [Cu(oda)(4-pic)H <sub>2</sub> O]·2H <sub>2</sub> O  | 6,25                                       | 6,25                                       | 6,25                                       | 12,5                                       | 6,25                                       | 12,5                                       |
| [Cu(oda)(bipy)(H <sub>2</sub> O)]·4H <sub>2</sub> O | 6,25                                       | 6,25                                       | 6,25                                       | 12,5                                       | 6,25                                       | 12,5                                       |
| [Cu(ida)(phen)(H <sub>2</sub> O)]·2H <sub>2</sub> O | 6,25                                       | 6,25                                       | 6,25                                       | 12,5                                       | 6,25                                       | 12,5                                       |
| Gryzeofulwina                                       | 6,25                                       | 12,5                                       | 6,25                                       | 12,5                                       | 6,25                                       | 12,5                                       |

Wszystkie zestawione w Tabeli 5 związki kompleksowe wymagają niższego MFC wobec szczepu grzyba *Candida albicans* w porównaniu do substancji standardowej, jaką jest gryzeofulwina. Należy podkreślić, iż jeśli związki kompleksowe posiadają niższe wartości MFC od tej substancji standardowej to mają lepsze działanie antygrzybicze. Związek kompleksowy [Cu(dipic)(4-pic)]<sub>n</sub> wymaga najniższego MFC wobec bakterii *Penicillium marneffei* w porównaniu do substancji standardowej oraz pozostałych zestawionych polikarboksylanów miedzi(II).

## PODSUMOWANIE

Związki koordynacyjne miedzi(II) wykazują właściwości antyoksydacyjne, antibakteryjne i przeciugrzybicze. Największy wpływ na aktywność przeciwutleniającą, antibakteryjną oraz przeciugrzybiczą kompleksów miedzi(II) mają ligandy heterocykliczne takie jak 1,10-fenantrolina i 2,2'-bipirydyd. Współcześnie projektuje się syntezę nowych związków kompleksowych miedzi(II) z pochodnymi fenantroliny i bipirydydu w celu otrzymania nowych połączeń o silnych właściwościach antyoksydacyjnych wobec anionorodnika ponadtlenkowego. W przypadku związków zawierających ligandy polikarboksylanowe właściwości antyoksydacyjne omówionych związków kompleksowych wzrastają zgodnie z szeregiem: [Cu(ida)(phen)(H<sub>2</sub>O)]·2H<sub>2</sub>O < [Cu(dipic)(4-pic)]<sub>n</sub> < [Cu(oda)(4-pic)H<sub>2</sub>O]·2H<sub>2</sub>O < [Cu(oda)(bipy)(H<sub>2</sub>O)]·4H<sub>2</sub>O. Wzrastająca zasadowość ligandów powoduje wzrost aktywności przeciwutleniającej związków koordynacyjnych miedzi(II). Badania wykazują, że małowcząsteczkowe polikarboksylanowe związki koordynacyjne miedzi(II) są antyoksydantami, ale niestety w stężeniu większym około 450–1550 razy niż np. dysmutaza ponadtlenkowa. Omówione związki kompleksowe miedzi(II) wykazują

różnorodne właściwości antybakteryjne i przeciwgrzybicze wobec różnych szczepów bakterii i grzybów o działaniu antagonistycznym wobec organizmu ludzkiego. W wielu przypadkach wymagają niższego stężenia hamującego i/lub zabijającego daną bakterię i/lub grzyba w porównaniu do powszechnie stosowanych substancji standardowych. W celu zastosowania kompleksów miedzi(II) jako potencjalnych preparatów antybakteryjnych oraz przeciwgrzybiczych należałoby przeprowadzić badania nad zminimalizowaniem działania cytotoksycznego tych związków poprzez zaplanowanie syntezy nowych związków koordynacyjnych, stosując odpowiedni dobór ligandów i kationów metali pełniących rolę centrum koordynacji.

### PODZIĘKOWANIA

Praca wspierana finansowo przez Narodowe Centrum Nauki w ramach dotacji 2015/19/N/ST5/00276.

### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] S. Lippard, J. Berg, *Podstawy chemii bionieorganicznej*, Wyd. Nauk. PWN, Warszawa 1998.
- [2] M. Cieślak-Golonka, J. Starosta, M. Wasilewski, *Wstęp do chemii koordynacyjnej*, Wyd. Nauk. PWN, wydanie II zmienione, Warszawa 2013.
- [3] Z.A. Siddiqi, M. Khalid, S. Kumar, M. Shahid S. Noor, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 264.
- [4] Z.A. Siddiqi, P.K. Sharma, M. Shahid, M. Khalid, Anjuli, A. Siddique, S. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, **57**, 102.
- [5] Z.A. Siddiqi, P. K. Sharma, M. Shahid, M. Khalid, S. Kumar, *J. Mol. Struct.*, 2011, **994**, 295.
- [6] C. Deegan, M. McCann, M. Devereux, B. Coyle, D.A. Egan, *Cancer Lett.*, 2007, **247**, 224.
- [7] R.N. Patel, S.P. Rawat, M. Choudhary, V.P. Sondhiya, D.K. Patel, K.K. Shukla, Y. Singh, R. Pandey, *Inorg. Chim. Acta*, 2012, **392**, 283.
- [8] R.N. Patel, K.K. Shula, A. Singh, M. Choudhry, U.K. Chauhan, S. Dwivedi, *Inorg. Chim. Acta*, 2009, **362**, 4891.
- [9] M.L. Beeton, J.R. Aldrich-Wright, A. Bolhuis, *J. Inorg. Biochem.*, 2014, **140**, 167.
- [10] G. Nardin, L. Randaccio, R.P. Bonomo, E. Rizzarelli, *JCS, Dalton Trans.*, 1980, **3**, 369.
- [11] J. Pranczk, D. Jacewicz, D. Wyrzykowski, A. Tesmar, L. Chmurzyński, *J. Chem. Sci.*, 2015, **127** (10), 1845.
- [12] B. Selvakumar, V. Rajendiran, P.U. Maheswari, H. Stoeckli-Evans, M. Palaniandavar, *J. Inorg. Biochem.*, 2006, **100**, 316.
- [13] C. Yenikaya, M. Poyraz, M. Sari, F. Demirci, H. Ilkimen, O. Buyukgungor, *Polyhedron*, 2009, **28**, 3526.
- [14] P.R. Chetana, R. Rao, D. Lahiri, R.S. Policegoudra, R. Sankolli, M.S. Aradhya, *Polyhedron*, 2014, **68**, 172.
- [15] G. Bartosz, *Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie*, Wyd. Nauk. PWN, Warszawa 2003.
- [16] J. Pranczk, D. Jacewicz, D. Wyrzykowski, L. Chmurzyński, *Mimetyki dysmutazy ponadtlenkowej*, [w:] *Na pograniczu chemii i biologii*, tom XXXI, H. Koroniak, J. Barciszewski (Red.), Wyd. Nauk. UAM, Poznań, 2013, str. 301.
- [17] Z.A. Siddiqi, M. Shahid, M. Khalid, S. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, **44**, 2517.

- [18] M. Choudhary, R.N. Patel, S.P. Rawat, *J. Mol. Struct.*, 2014, **1060**, 197.
- [19] R.G. Bhirud, T.S. Shrivastava, *Inorg. Chim. Acta*, 1991, **179**, 125.
- [20] R.N. Patel, V.L.N., Gundla, D.K. Patel, *Ind. J. Chem.*, 2008, **47A**, 253.
- [21] R.N. Patel, V.L.N. Gundla, D.K. Patel, *Polyhedron*, 2008, **27**, 1054.
- [22] R.N. Patel, K.K. Shukla, A. Singh, M. Choudhary, D.K. Patel, *J. Coord. Chem.*, 2010, **63**, 586.
- [23] O. Tamer, B. Sariboga, I. Ucar, *Struct. Chem.*, 2012, **23**, 659.
- [24] M. Geraghty, J.F. Cronin, M. Devereux, M. McCann, *Biometals*, 2000, **13**, 1.
- [25] R.N. Patel, N. Singh, K.K. Shukla, U.K. Chauhan, S. Chakraborty, J. Niclos-Gutierrez, A. Castineiras, *J. Inorg. Biochem.*, 2004, **98**, 231.
- [26] Z.H. Chohan, *Appl. Organomet. Chem.*, 2002, **16**, 17.
- [27] M. Julve, M. Verdager, A. Gleizes, M. Philoche-Levisalles, O. Kahn, *Inorg. Chem.*, 1984, **23**, 3808.
- [28] M. Julve, J. Faus, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 8306.
- [29] Y. Akhriff, J. Server-Carrió, A. Sancho, J. García-Lozano, E. Escrivá, J.V. Folgado, L. Soto, *Inorg. Chem.*, 1999, **38**, 1174.
- [30] R. Baggio, M. T. Garland, J. Manzur, O. Pena, M. Percec, E. Spodine, A. Vega, *Inorg. Chim. Acta*, 1999, **286**, 74.
- [31] R.P. John, A. Sreekanth, V. Rajakannan, T.A. Ajith, M.P. Kurup, *Polyhedron*, 2004, **23**(16), 2549.
- [32] T.S. Lobana, S. Indoria, A.K. Jassal, H. Kaur, D.S. Arora, J.P. Jasinski, *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, **76**, 145.
- [33] A. Prakash, D. Adhikari, *Int. J. Chem. Tech. Res.*, 2011, **3**(4), 1891.
- [34] R. Cruickshank, J.P. Duguid, B.P. Marmion R.H.A. Swain, *Medical Microbiology*, Wyd. 12, Część II, Churchill Livingstone, London 1975, str. 196.
- [35] A.H. Collins, *Microbiological methods*, Wyd. 4, Butterworth, London 1975.
- [36] E.W. Koneman, S.D. Allen, W.C. Winn, *Colour Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, Lippincott Raven Publishers, Philadelphia, USA 1997, str. 86.
- [37] NCCLS, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, Approved Standard, Wyd. 2, NCCLS dokument M27-A2, 2002, ISBN 1-56238-469-4.

Praca wpłynęła do Redakcji 1 lutego 2017