

## ZASADY SCHIFFA – WYBRANE SYNTEZY, REAKCJE I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA

SCHIFF BASES – SELECTED SYNTHESSES,  
REACTIONS AND BIOLOGICAL ACTIVITY

**Anna Nowicka\***, **Hanna Liszkiewicz**,  
**Wanda Paulina Nawrocka**

*Katedra i Zakład Technologii Leków  
Uniwersytet Medyczny im Piastów Śląskich we Wrocławiu  
ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław  
\*e-mail: [anna.nowicka@umed.wroc.pl](mailto:anna.nowicka@umed.wroc.pl)*

---

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

1. Wprowadzenie
2. Wybrane metody syntez zasad Schiffa
3. Zasady Schiffa – uniwersalne substraty w syntezie organicznej oraz aktywność biologiczna wybranych związków

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---

**Prof. dr hab. Wanda Paulina Nawrocka** jest absolwentką Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej i pracuje na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych i doktora habilitowanego w zakresie chemii i technologii środków leczniczych uzyskała na tutejszym Wydziale. W 2009 roku Prezydent RP Lech Kaczyński nadał jej tytuł naukowy profesora dr hab. w zakresie chemii i technologii środków leczniczych. Od 2009 jest kierownikiem Katedry i Zakładu Technologii Leków. Kierunki badań naukowych: synteza i struktura związków heterocyklicznych w tym 1,5-benzo- i 1,5-pirydodiazepin, chinazolinonu-4, 2-aminobenzimidazolu, o potencjalnej aktywności biologicznej: psychotropowej, immunotropowej i przeciwnowotworowej.

**Mgr inż. Anna Nowicka** ukończyła Inżynierię Materiałową na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Jest również absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Od 2010 roku jest asystentem w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Zajmuje się syntezą nowych pochodnych 2-aminobenzimidazolu o potencjalnej aktywności biologicznej.

**Dr n. farm. Hanna Liszkiewicz** ukończyła Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej we Wrocławiu. Pracuje w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków Uniwersytetu Medycznego. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała na tutejszym Wydziale. Kierunki badań naukowych: synteza i struktura związków heterocyklicznych w tym 1,5-benzo- i 1,5-pirydodiazepin, chinazolinonu-4, 2-aminobenzimidazolu, imidazo[4,5-*b*]pirydyny, o potencjalnej aktywności biologicznej: psychotropowej, immunotropowej i przeciwnowotworowej.

## ABSTRACT

Schiff bases are compounds with a functional group that contains a carbon-nitrogen double bond with the nitrogen atom connected to an aryl or alkyl group.

Schiff bases are condensation products of primary amines with carbonyl compound. Several studies showed that the presence of a lone pair of electrons on the nitrogen atom of the azomethine determine biological and chemical properties of imines. Schiff bases are generally excellent chelating agents, because of the special properties of C=N bond. Their metal complexes have been widely studied because they possess anticancer *in vitro* and herbicidal applications.

Imines also have biological importance. Schiff bases are common enzymatic intermediates where an amine reacts with an aldehyde or ketone of a cofactor or a substrate.

Imines have been reported for their biological properties such as antibacterial (*E. coli*, *S. aureus*), antifungal (*C. albicans*) activities. A large number of different Schiff bases are active against a wide range of protozoan (*T. gypseum*, *P. viticola*).

Keywords: Schiff bases, imines, biological activity, synthesis, structures

Słowa kluczowe: zasady Schiffa, iminy, aktywność biologiczna, syntezy, struktury

---

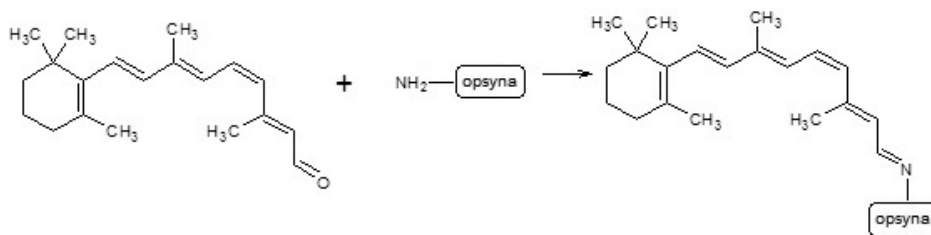
## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Me	- metyl (ang. <i>methyl</i> )
Et	- etyl (ang. <i>ethyl</i> )
Bu	- butyl (ang. <i>buthyl</i> )
Ac	- acetyl (ang. <i>acetyl</i> )
Ph	- fenyl (ang. <i>phenyl</i> )
Bn	- benzyl (ang. <i>benzyl</i> )
Triflate	- trifluorometylosulfonian indu (ang. <i>trifluoromethane-sulfonate indium</i> )
LPO	- peroksydacja lipidów (ang. <i>lipid peroxidation</i> )
LDA	- dizopropylamidek litu (ang. <i>lithium diisopropylamide</i> )
TBAF	- fluorek tetra <i>n</i> -butyloamoniowy (ang. <i>tetra-n-butylammonium fluoride</i> )
THF	- tetrahydrofuran (ang. <i>tetrahydrofuran</i> )
TEA	- trietyloamina (ang. <i>triethylamine</i> )
DCM	- chlorek metylenu (ang. <i>dichloromethane</i> )
NMM	- <i>N</i> -metylomorfolina (ang. <i>N-methylmorpholine</i> )
MW	- promieniowanie mikrofalowe (ang. <i>microwave</i> )
DMSO	- dimetylosulfotlenek (ang. <i>dimethyl sulfoxide</i> )

## 1. WPROWADZENIE

Zasady Schiffa są grupą związków licznie reprezentowaną w piśmiennictwie chemicznym. Zawierają w swojej strukturze aktywne chemicznie ugrupowanie azometinowe (C=N). Jest to ugrupowanie chromoforowe, dzięki któremu iminy posiadają intensywną barwę żółtą, pomarańczową lub czerwoną i dlatego znajdują zastosowanie m.in. w analizie kolorymetrycznej [1]. Wykazują także zdolność do luminescencji [2].

Iminy pełnią ważną rolę w procesach biochemicznych w organizmach żywych, np. biorą udział w procesie widzenia (Rys. 1) czy przenoszeniu energii [3], tworzą się w procesie glikacji białek [4].



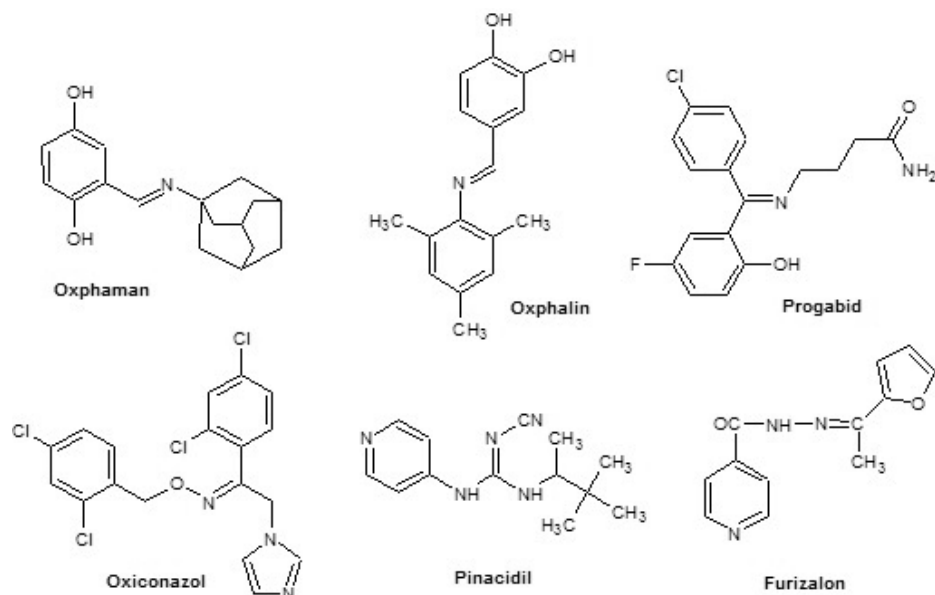
Rysunek 1. Rola zasad Schiffa w procesie widzenia  
Figure 1. A role of Schiff base in vision process

Wiązanie azometinowe występuje także w szeregu leków o różnorodnej strukturze chemicznej i aktywności farmakologicznej. Przykładami leków, zawierających w swojej strukturze ugrupowanie iminowe są: Oxphaman i Oxphalin – leki przeciwzapalne, Progabid – lek przeciwpadaczkowy, Oxiconazol – lek przeciwgrzybiczy, Pinacidil – antagonistą kanałów potasowych oraz Furizalon – lek przeciwgruźliczy (Rys 2.) [5].

Zasady Schiffa wykazują różnorodną aktywność biologiczną: przeciwbakteryjną, przeciwwirusową, przeciwzapalną [6–8]. Właściwości przeciwnowotworowe i mechanizmy działania syntetycznych oraz bio-zasad Schiffa, pochodnych różnych układów heterocyklicznych, zostały zaprezentowane w pracy przeglądowej polskich naukowców Sztanke i in. [9].

Iminy znalazły zastosowanie w technice jako materiały elektrodowe, są stosowane jako utwardzacze gumy [10], mogą pełnić rolę fotodetektorów czy filtrów słonecznych [11]. Są również inhibitorami korozji np. aluminium [12], miedzi [13].

Zasady Schiffa wykazują zdolność m.in. do kompleksowania metali, a powstałe kompleksy są różnorodnie aktywne biologicznie: przeciwnowotworowo [14], przeciwgrzybiczo [15], przeciwbakteryjnie [16]. Są również ważnymi katalizatorami m.in. w układach biologicznych [17], w syntezie czy przy produkcji polimerów oraz barwników [18].



Rysunek 2. Leki – zasady Schiffa  
Figure 2. Drugs – Schiff bases

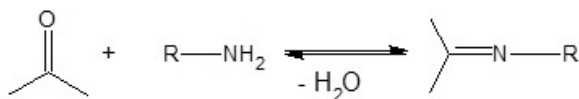
W pracach przeglądowych [19, 20] opisano zastosowanie w lecznictwie, inżynierii materiałowej i technice zasad Schiffa oraz ich kompleksów z metalami.

Z kolei w swojej rozprawie doktorskiej doktor B. Kołodziej na podstawie ponad 130 pozycji piśmiennictwa szczegółowo przedstawiła znaczenie biologiczne, zastosowanie w medycynie oraz w technice zasad Schiffa [21].

W naszej pracy zaprezentujemy wybrane metody syntezy zasad Schiffa oraz ich zastosowanie jako uniwersalnych substratów w syntezie związków o różnorodnej aktywności biologicznej.

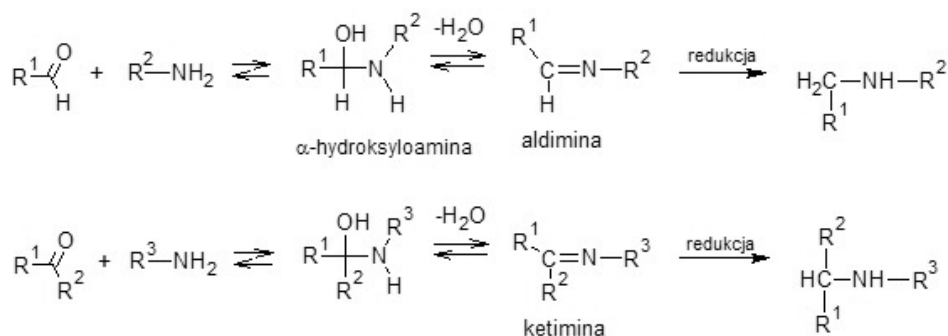
## 2. WYBRANE METODY SYNTEZ ZASAD SCHIFFA

Iminy, czyli zasady Schiffa powstają w wyniku reakcji aldehydów lub ketonów z pierwszorzędowymi aminami (Schemat 1). Mechanizm tych reakcji polega na nukleofilowym przyłączeniu aminy do grupy karbonylowej aldehydów lub ketonów i eliminacji cząsteczki wody.



Schemat 1. Otrzymywanie zasad Schiffa  
Scheme 1. Synthesis of Schiff bases

Reakcja jest katalizowana przez kwasy protonowe, kwasy Lewis'a, a szybkość reakcji zależy od pH środowiska. Wysokie, jak i niskie pH spowalniają reakcję. Przy zbyt wysokim pH nie dochodzi do protonowania powstałej pośrednio karbinoloaminy i przekształcenia grupy –OH w grupę opuszczającą. Przy niskim pH reakcja zostaje zahamowana na etapie addycji nukleofilowej, a pH 4–5 jest optymalnym środowiskiem reakcji (Schemat 2) [22, 23].

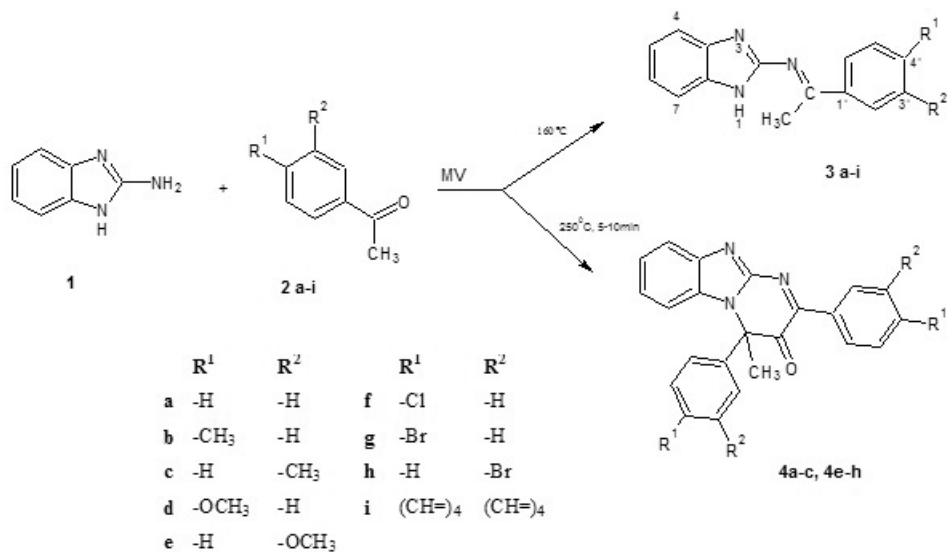


Schemat 2. Mechanizm syntezy zasad Schiffa  
Scheme 2. Mechanism of Schiff bases synthesis

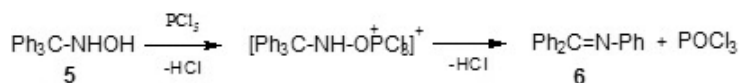
Równowagę tych reakcji można przesunąć w kierunku tworzenia produktu usuwając wodę. Możliwe jest to np. przez dodanie do mieszaniny reakcyjnej sit molekularnych lub azeotropowe jej oddestylowanie.

Serię zasad Schiffa o aktywności antyproliferacyjnej *in vitro* zsyntezowano z 2-aminobenzimidazolu (**1**) i wybranych aldehydów aromatycznych. Zastosowanie do tej syntezy katalizatora Triflate znacznie skróciło czas przebiegu reakcji. Powstały produkty o dużej czystości i z wysoką wydajnością ok. 86–90%. Możliwe było nawet 8-krotne wykorzystanie do syntezy imin tej samej porcji katalizatora [24]. Szczegółowa synteza zostanie zaprezentowane w rozdziale 3 (Schemat 14).

W reakcjach 2-amino-1*H*-benzimidazolu (**1**) z podstawionymi pochodnymi acetofenonu **2a-i**, prowadzonej zgodnie z zasadami zielonej chemii i w reaktorze mikrofalowym, w zależności od warunków powstały zasady Schiffa **3a-i** lub pochodne pirymido[1,2-*a*]benzimidazolu (Schemat 3). W badaniach *in vitro* hamowały one peroksydację lipidów (LPO) [25]. W wyniku utleniania lipidów powstają ich nadtlenki, co w konsekwencji może skutkować utratą integralności błon: wewnątrzkomórkowych plazmatycznych [3]. Najwyższą aktywność antyoksydacyjną wykazywały związki **3e**, **3h** i **3i**.

Schemat 3. Synteza zasad Schiffa, pochodnych 2-amino-1*H*-benzimidazoluScheme 3. Synthesis of a series of 2-amino-1*H*-benzimidazole Schiff bases

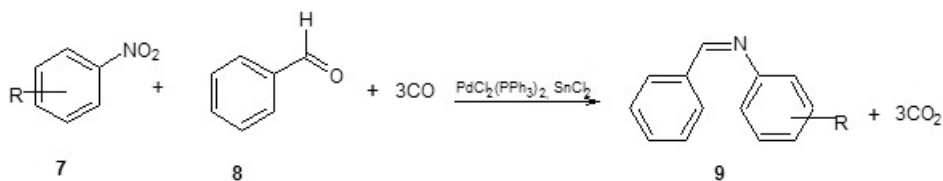
Zasady Schiffa powstają także w wyniku przegrupowania Stieglitza np. w reakcji trifenylometylohydroksyloaminy (5) z pentachlorkiem fosforu. Katalizator przekształca grupę OH hydroksyloaminy w grupę łatwo odchodzącą. Następuje jednoczesne rozerwanie wiązania N–O, utworzenie wiązania C=N i przegrupowanie jednego z podstawników od węgla do azotu (Schemat 4). Budowę otrzymanej zasady Schiffa 6 potwierdzono hydrolizą uzyskując anilinę i benzofenon [26].



Schemat 4. Przegrupowanie Stieglitza

Scheme 4. Stieglitz rearrangement

Z kolei w reakcji, nitroarenów 7 z benzaldehydem (8) i tlenkiem węgla, katalizowanej kompleksami metali, otrzymano serię zasad Schiffa 9 (Schemat 5) [27].



Schemat 5. Synteza zasad Schiffa, pochodnych aniliny

Scheme 5. Synthesis of Schiff bases, aniline derivatives

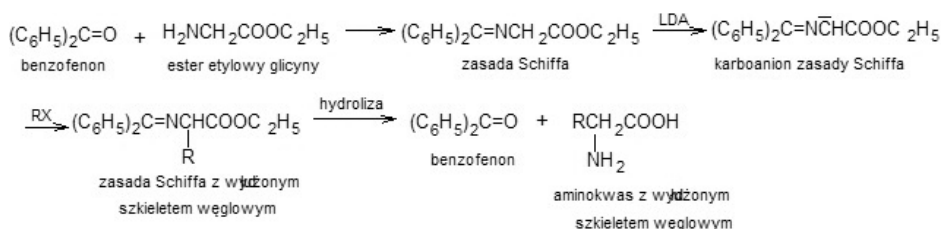


### 3. ZASADY SCHIFFA – UNIWERSALNE SUBSTRATY W SYNTEZIE ORGANICZNEJ ORAZ AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA WYBRANYCH ZWIĄZKÓW

Obecność w zasadach Schiffa aktywnego chemicznie wiązania azometinowego CH=N stwarza możliwość syntezy związków o różnej strukturze chemicznej.

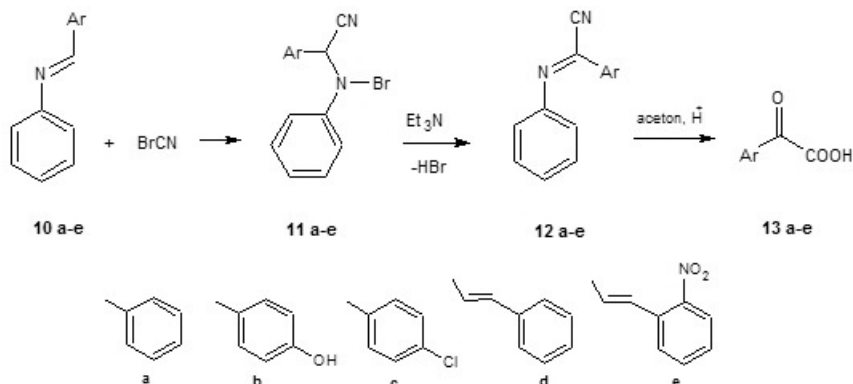
Poniżej zostaną zaprezentowane wybrane reakcje, w których zasady Schiffa pełnią rolę substratów. Często uzyskane w tych reakcjach pochodne wykazują aktywność biologiczną.

W wyniku reakcji benzofenonu z estrem etylowym glicyny otrzymano iminę, która pod wpływem mocnej zasady – LDA utworzyła karboanion. Jego alkilowanie dało zasadę Schiffa o wydłużonym szkieletie węglowym. Hydroliza powstałej iminy doprowadziła do powstania aminokwasu, o wydłużonym łańcuchu węglowym. Odtworzony został również benzofenon (Schemat 6) [22].



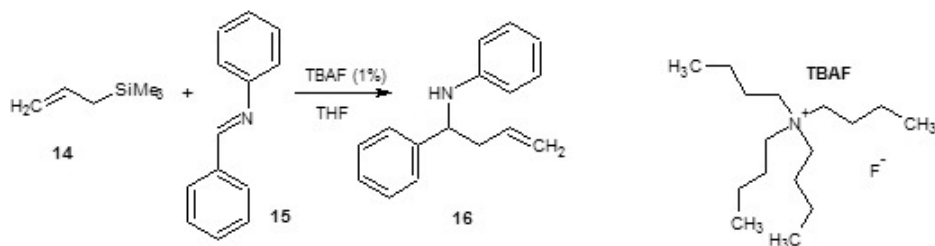
Schemat 6. Synteza aminokwasów  
Scheme 6. Synthesis of aminoacids

$\alpha$ -Ketokwasy można otrzymać z zasad Schiffa w wyniku dwuetapowej syntezy. W pierwszym etapie reakcji addycji bromocyjanu do wiązania azometinowego w iminach **10a-e**, powstają związki **11a-e**. Z nich po eliminacji HBr oraz aniliny otrzymano  $\alpha$ -ketokwasy **13a-e** (Schemat 7) [28].



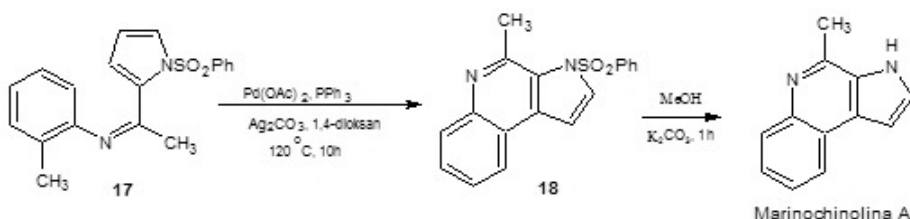
Schemat 7. Synteza  $\alpha$ -ketokwasów  
Scheme 7. Synthesis of  $\alpha$ -ketoacids

W reakcji allilowania benzylidenoaniliny (**15**) alliltrimetylosilanem (**14**), w łagodnych warunkach i przy udziale katalitycznych ilości TBAF powstaje allilopochodna **16** (Schemat 8) [29].



Schemat 8. Allilowanie benzylidenoaniliny  
Scheme 8. Allylation of benzylideneaniline

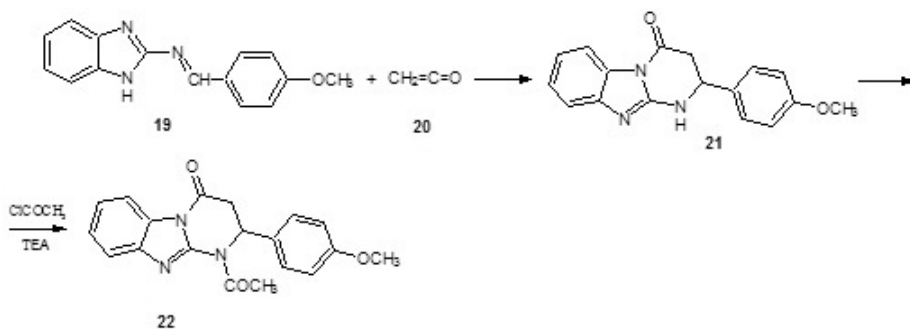
Zasada Schiffa **17** ogrzewana do temperatury ok. 120°C wobec katalitycznych ilości octanu palladu(II) uległa wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji dając związek tricykliczny **18** (Schemat 9). Po jego zasadowej hydrolizie w metanolu powstał lek – Marinochinolina A. Wykazuje on wysoką aktywność przeciwko zarodźcom malarii [30].



Schemat 9. Synteza leku przeciwmalarycznego  
Scheme 9. Synthesis of antimalarial drug

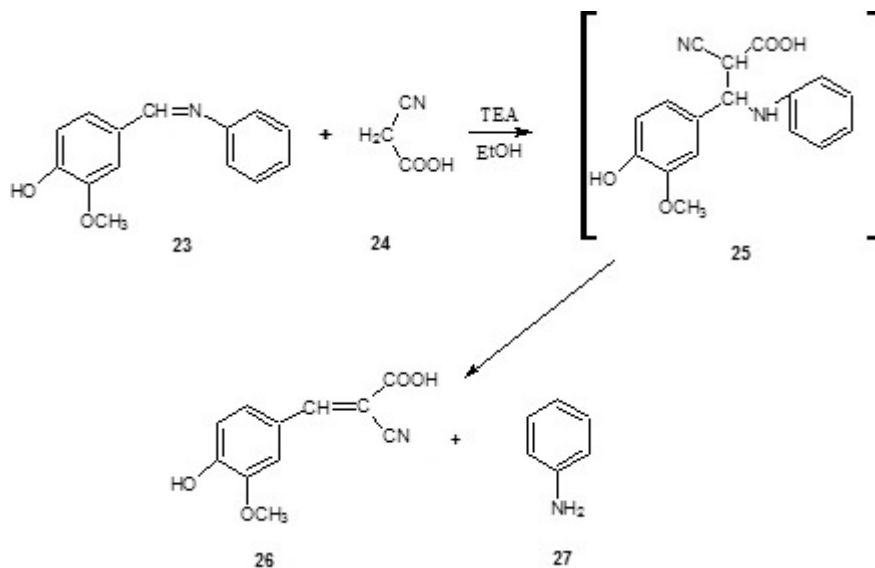
Zasady Schiffa mogą reagować np. z ketenami, ze związkami zawierającymi aktywną grupę metylenową m.in.: 1,3-diketonami, β-ketoestrami, pochodnymi kwasu malonowego itp.

2-(4-Metoksybenzylideno)benzimidazol (**19**) z ketenem (**20**) utworzył pochodną pirymido[1,2-*a*]benzimidazolu **21** o aktywności przeciwalergiczej (Schemat 10). Jej acylowanie chlorkiem chloroacetylę dało produkt **22** o aktywności przeciwnowotworowej *in vitro* – inhibitor tymidyny wobec komórek ludzkiej białaczki K562 [31].



Schemat 10. Synteza 1-acetylo-2-(4-metoksyfenyleno)-1,2,3,4-tetrahydropirymido[1,2-a]benzimidazol-4-on  
 Scheme 10. Synthesis of 1-acetyl-2-(4-methoxyphenylene)-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[1,2-a]benzimidazol-4-one

W reakcji addycji kwasu cyjanooctowego **24** do wiązania azometinowego zasady Schiffa **23** – pochodnej aniliny i waniliny powstaje w pierwszym etapie niestabilny addukt **25**. Eliminacja z niego aniliny (**27**) prowadzi do powstania stabilnego produktu – kwasu  $\alpha$ -cyjano- $\beta$ -(4-hydrokso-3-metoksyfenylo)cynamonowego (**26**) (Schemat 11) [32]. Reakcja przebiega według mechanizmu addycja-eliminacja i jest jedną z metod otrzymywania pochodnych kwasu cynamonowego [33].

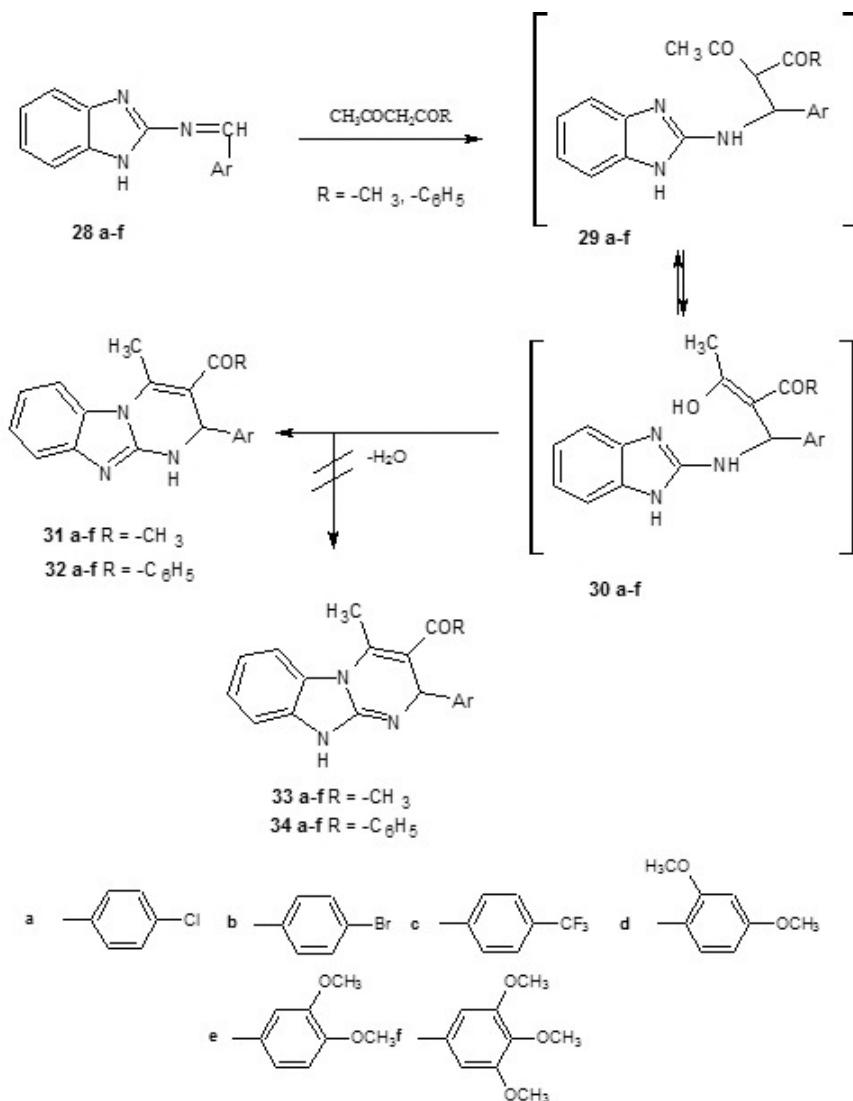


Schemat 11. Synteza kwasu  $\alpha$ -cyjano- $\beta$ -(4-hydrokso-3-metoksyfenylo)cynamonowego  
 Scheme 11. Synthesis of  $\alpha$ -cyano- $\beta$ -(4-hydroxy-3-methoxyphenyle)cinnamic acid

W tych samych warunkach reakcji, pochodne 2-arylidenoaminobenzimidazolu **28a-f** ze związkami z aktywną grupą metylenową: 1,3-diketonami,  $\beta$ -ketoestrami, pochodnymi kwasu malonowego itp. zachowują się odmiennie. Powstałe w pierwszym etapie reakcji niestabilne addukty, po eliminacji cząsteczki wody, alkoholu ule-

gają cyklizacji, dając pochodne tricykliczne pirymido[1,2-*a*]benzimidazolu (Schemat 12–14).

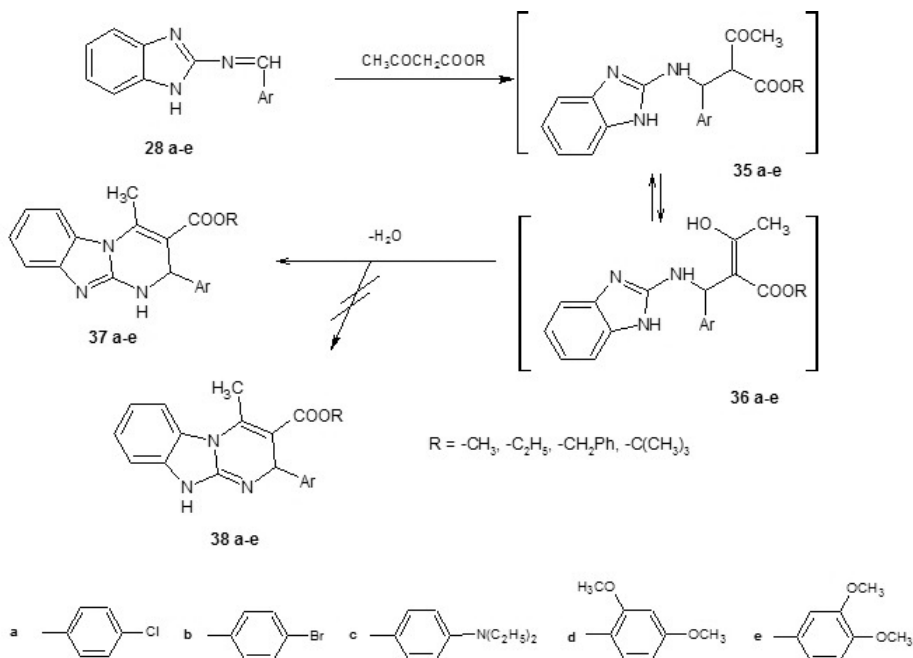
Pochodne pirymido[1,2-*a*]benzimidazolu **31a-f**, **32a-f** uzyskane w reakcjach 2-arylidenoaminobenzimidazoli **28a-f** z wybranymi diketonami: acetyloacetonem, benzoliloacetonem, wykazywały w testach biologicznych aktywność antyproliferacyjną *in vitro* wobec linii komórkowych: białaczki myszy P338, gruczolakoraka odbytnicy SW707 oraz niedrobnokomórkowego raka płuc A549 [34]. Najbardziej aktywne były związki **32b** i **32d**.



Schemat 12. Synteza pochodnych 2-arylo-3-metoksy-4-metylpirymido[1,2-*a*]benzimidazolu

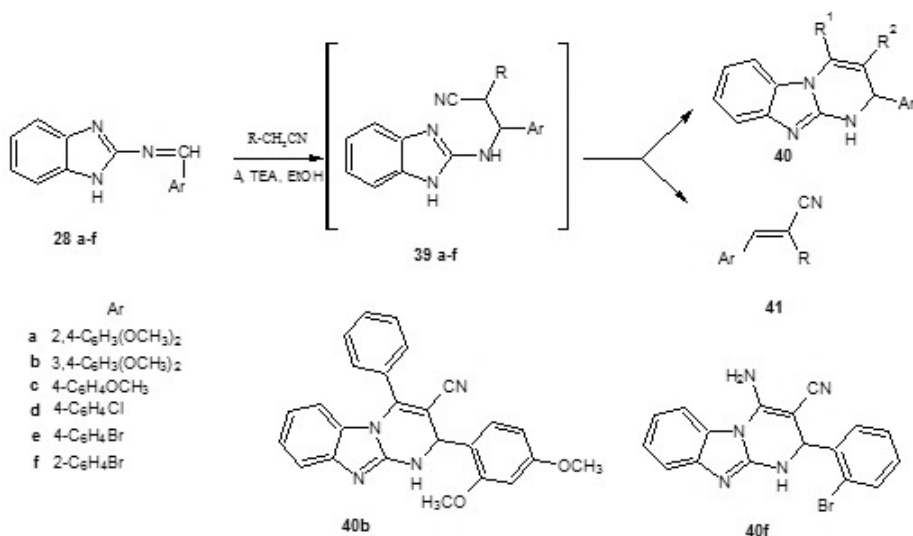
Scheme 12. Synthesis of 2-arylo-3-methoxy-4-methylpyrimido[1,2-*a*]benzimidazole derivatives

Z kolei związki **37a-e**, otrzymane w reakcji 2-arylidenoamino-1*H*-benzimidazolu z wybranymi  $\alpha$ -ketoestrami: metylo-, etylo-, benzylo- i *t*-butyloacetylooctanem, wykazały aktywność antyproliferacyjną *in vitro* w stosunku do linii komórkowych raka płuca A549 [35].



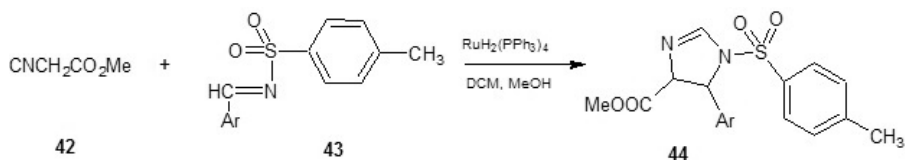
Schemat 13. Synteza pochodnych 3-alkoksykarbonylo-2-arylo-4-metylopyrimido[1,2-*a*]benzimidazolu  
Scheme 13. Synthesis of 3-alkoxycarbonyl-2-arylo-4-methylpyrimido[1,2-*a*]benzimidazole derivatives

Kontynuując prace, w reakcjach 2-arylidenoaminobenzimidazoli **28a-f** z wybranymi nityrami z aktywną grupą metylenową: malonitrylem, amidem kwasu cyjanooctowego, cyjankiem benzylu i benzilooacetonitrylem otrzymano pochodne tricykliczne **40**, gdy reakcje przebiegały według mechanizmu addycja-cyklizacja. Pochodne kwasu  $\alpha$ -cyjanocynamonowego **41** otrzymano, gdy reakcje przebiegały według mechanizmu addycja-eliminacja (Schemat 14). Najwyższą aktywność antyproliferacyjną *in vitro* wobec ludzkich linii komórkowych raka: płuca A549, piersi MCF-7 i białaczki HL-60 wykazały 3-cyano-4-fenyl-2-(2,4-dimetoksyfenyl)-1,2-dihdropyrimido[1,2-*a*]benzimidazol (**40b**) i 2-(*o*-bromofenyl)-3-cyano-4-fenyl-1,2-dihdropyrimido[1,2-*a*]benzimidazol (**40f**) [36].



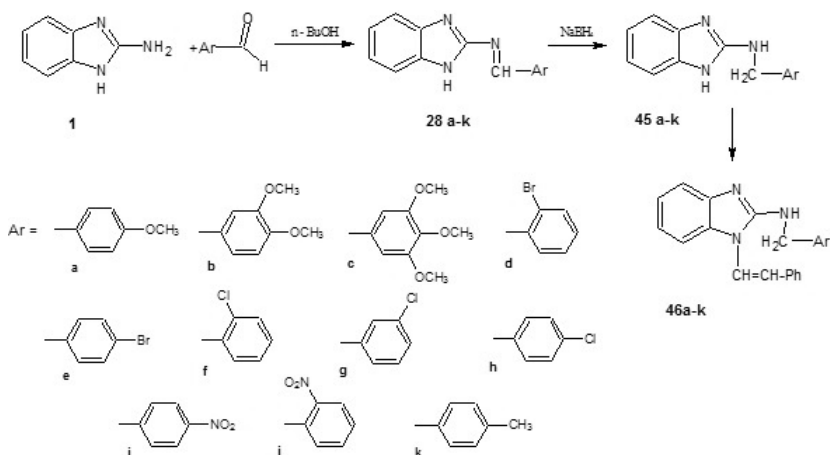
Schemat 14. Synteza pochodnych pirymido[1,2-*a*]benzimidazolu i/lub kwasu  $\alpha$ -cyjanocynamonowego  
 Scheme 14. Synthesis of pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole and/or  $\alpha$ -cyanocinnamic acid derivatives

Zasada Schiffa **43** z cyjanooctanem metylo (**42**) utworzyła pochodną imidazolu **44** (Schemat 15) [37].



Schemat 15. Synteza pochodnej imidazolu  
 Scheme 15. Synthesis of imidazole derivative

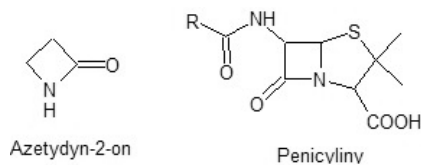
Selektywna redukcja wiązania azometinowego w zasadach Schiffa za pomocą NaBH<sub>4</sub> daje aminy II-rzędowe (Schemat 16). W badaniach *in vitro* wykazano, że zasady Schiffa **28a-k** i uzyskane bezynylo pochodne **45e,h,i,k** były aktywne antyproliferacyjnie *in vitro* wobec komórek nowotworowych raka odbyticy, płuc, piersi i pęcherza moczowego [24, 38]. Acylowanie chlorkiem cynamoilu 2-(2-bromobenzyl)-amino-1*H*-benzimidazolu (**45d**) dało 1-cynamoilo-2-(2-bromobenzyl)-amino-1*H*-benzimidazol (**46d**) o wysokiej aktywności przeciwnowotworowej [39].



Schemat 16. Redukcja wiązania azometinowego w pochodnych 2-arylidenoamino-1H-benzimidazolu  
 Scheme 16. Hydrogenation of azamethine bond in 2-arylideneamino-1H-benzimidazole derivatives

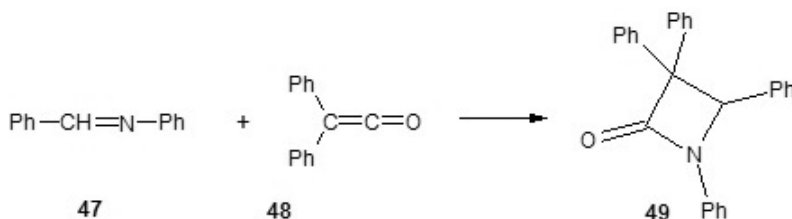
Zasady Schiffa w reakcji z chlorkiem chloroacetyl, lub  $\alpha$ -halogenoestrami mogą ulegać cyklocondensacji tworząc czteroczłonowy pierścień  $\beta$ -laktamowy – azetydyn-2-onu.

Pierścień azetydyn-2-onu występuje w szeregu leków o różnorodnym działaniu farmakologicznym m.in. w antybiotykach  $\beta$ -laktamowych: w penicylinach, cefalosporynach, karbapenemach, a także w monobaktamach (Rys. 3) [40]. Z jego obecnością w strukturze antybiotyków wiąże się ich aktywność przeciwbakteryjną.



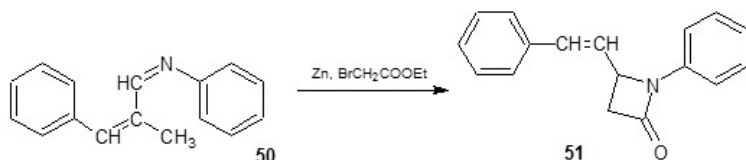
Rysunek 3. Azetydyn-2-on  
 Figure 3. Azetidin-2-one

Pierwszy syntetyczny  $\beta$ -laktam **49** otrzymał Hermann Staudinger w 1907 roku w reakcji benzylidenoaniliny **47** z difenyloketenem (**48**) (Schemat 17) [41].



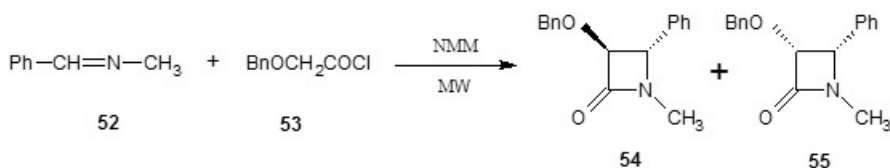
Schemat 17. Synteza Staudingera  
 Scheme 17. Staudinger synthesis

W reakcji Reformatskiego, typu *one-pot*, imina **50** z bromooctanem etylu wobec katalitycznych ilości metalicznego cynku utworzyła pochodną azetydyn-2-onu **51** (Schemat 18) [42].



Schemat 18. Synteza układu azetydyn-2-onu w reakcji Reformatskiego  
Scheme 18. Synthesis of azetidin-2-one ring in Reformatski reaction

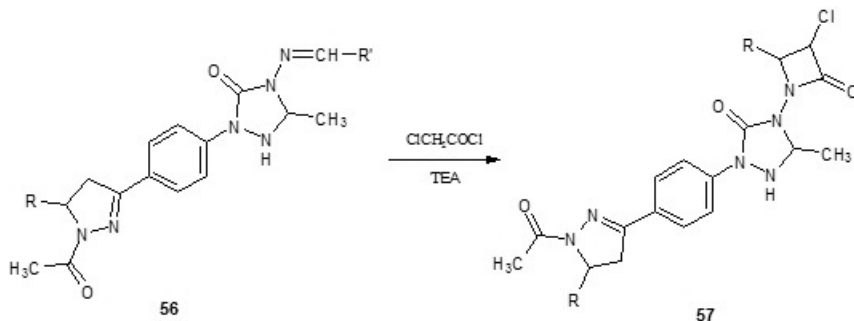
*Trans*-**54** lub *cis*- $\beta$ -laktamy **55** otrzymano z wydajnością ponad 80% z zasady Schiffa **52** i chlorku kwasowego **53**. Reakcje prowadzono wobec *N*-metylomorfoliny w reaktorze mikrofalowym (Schemat 19) [43].



Schemat 19. Synteza *trans* lub *cis*- $\beta$ -laktamów  
Scheme 19. Synthesis of *trans* or *cis*- $\beta$ -lactames

Syntezy związków heterocyklicznych, o aktywności przeciwbakteryjnej, zawierające w swojej strukturze pierścień azetydynonu zostaną przedstawione poniżej.

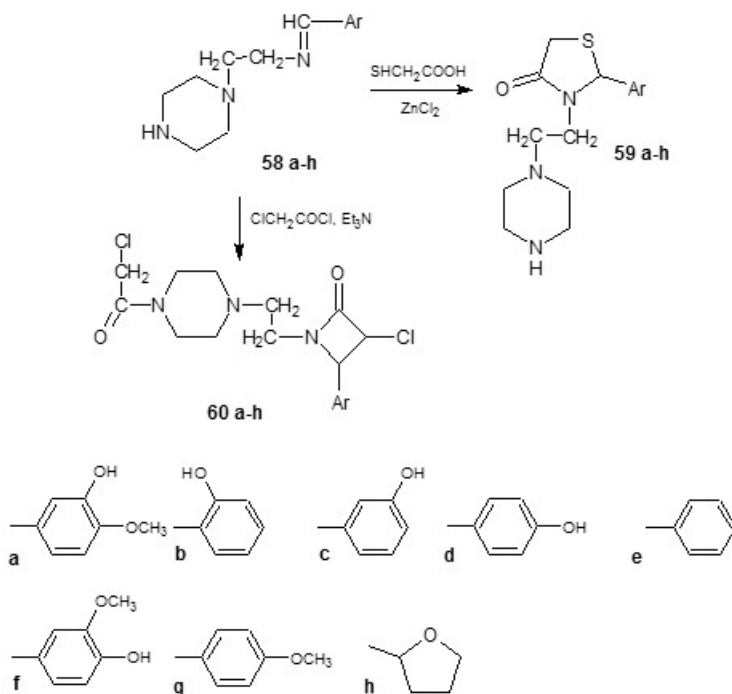
W reakcjach zasad Schiffa **56**, pochodnych 1,2,4-triazol-3-onu, z chlorkiem chloroacetylu otrzymano azetydynony **57**, które hamowały rozwój bakterii *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* oraz *K. pneumoniae* (MIC = 12–256  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), porównywalnie z lekiem referencyjnym – Ampicyliną (MIC 24–256  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Dodatkowo wykazały one obiecującą aktywność przeciwprątkową wobec szczepów *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv (Schemat 20) [44].



Schemat 20. Synteza pochodnych 4-(1-azytydyn-2-on)-1,2,4-triazol-3-onu  
Scheme 20. Synthesis of 4-(1-azetidin-2-one)-1,2,4-triazol-3-one derivatives

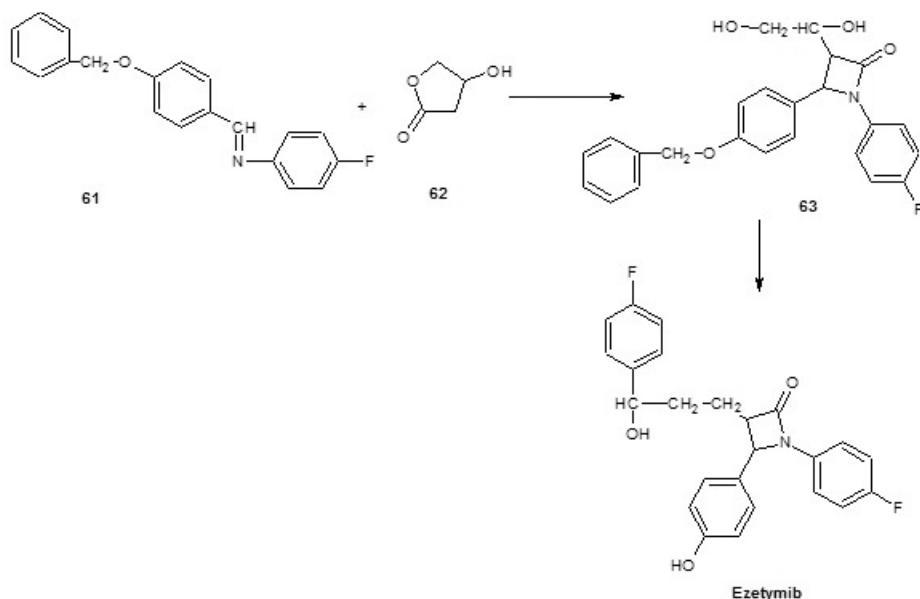


W reakcjach zasad Schiffa **58a-h** z kwasem tioglikolowym prowadzonych wobec bezwodnego chlorku cynku(II) powstawały 3-[2-(piperazyn-1-ylo)etylo]-2-arylo-1,3-tiazolidyn-4-ony **59**. Natomiast w reakcji imin **58a-h** z chlorkiem chloroacetylu otrzymano 3-chloro-1-[2[4-(chloroacetylo)piperazyn-1-ylo]etylo]-4-aryloazetydyn-2-on **60** (Schemat 21). Związki **59a-h** i **60a-h** wykazały umiarkowaną aktywność przeciwbakteryjną wobec bakterii Gram ujemnych oraz Gram dodatnich (MIC 4,68–150 µg/mL), a także przeciwgrzybiczą, m.in. wobec grzybów *A. niger*, *A. awamori*, *C. albicans*, *A. alternate*, *M. canis*, *R. solani* oraz *T. longiformis* [45]. Związkami referencyjnymi w testach przeciwbakteryjnych była Ciprofloksacyna, a w badaniach przeciwgrzybiczych Klotrimazol.



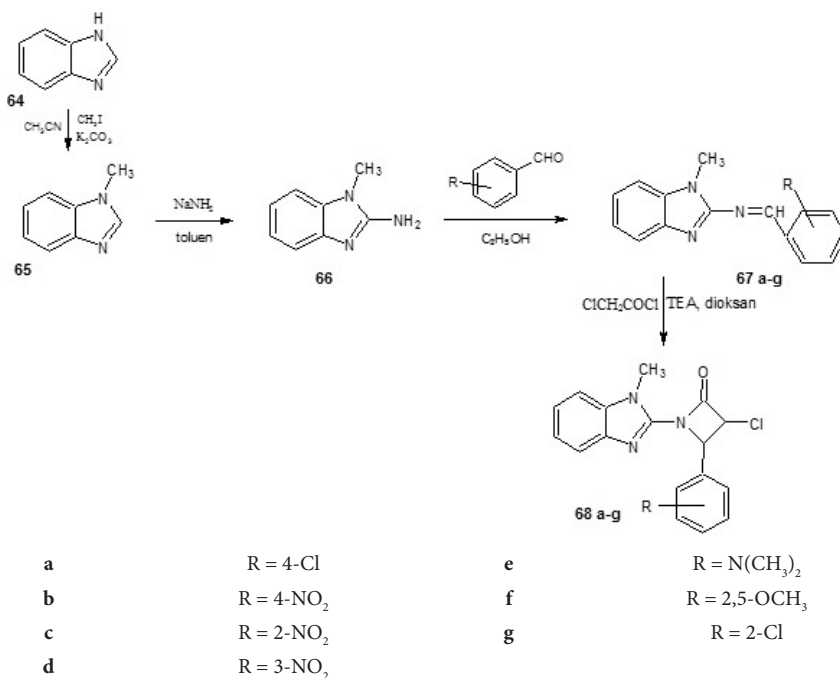
Schemat 21. Reakcje 2-arylidenoamino-1-(1-piperidyno)-etanu  
 Scheme 21. Reaction of 2-arylideneamino-1-(piperidin-1-ylo)ethan

Pochodna benzylidenoaniliny **61** w reakcji z 2-hydroksytetrafuran-2-onem (**55**) daje 1-(4-fluorofenyleno)-3-(etanodi-1-olo)-4-((4-benzyloksi)fenyleno)azetydyn-2-on (**63**) (Schemat 22). Stanowił on substrat do syntezy leku hipolipemicznego Ezetymibu – 1-(4-fluorofenyleno)-3-[3-(4-fluorofenyleno)-3-hydroksypropylo]-4-(4-hydroksyfenyleno)azetydyn-2-onu [46].

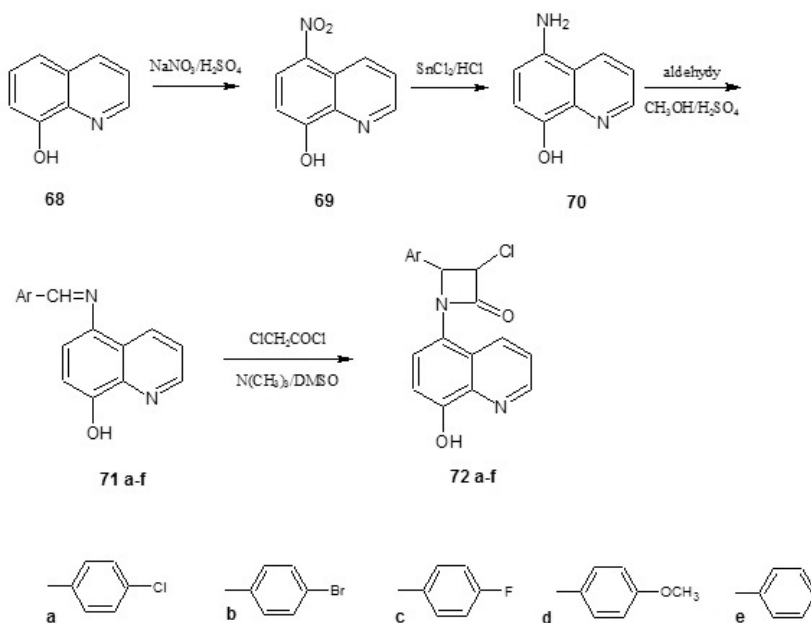


Schemat 22. Synteza leku – Ezetymibu  
 Scheme 22. Synthesis of drug – Ezetymib

Wysoką aktywność przeciwbakteryjną *in vitro* wobec szczepów *S. aureus*, *B. pumilus*, *E. coli* i *P. aeruginosa* oraz cytotoksyczną wykazały dwie pochodne: 3-chloro-1-(1-metylo-1*H*-benzimidazol-2-yl)-4-(2,5-dimetoksy-fenyl)azetydyn-2-on (**68f**) oraz 3-chloro-1-(1-metylo-1*H*-benzimidazol-2-yl)-4-(2-chlorofenyl)azetydyn-2-on (**68g**). Wartości MIC wynosiły 25–75 µg/mL, i była porównywalna ze związkiem referencyjnym Ampicyliną (MIC 6,5–25 µg/mL). Zostały one otrzymane według Schematu 23 przedstawionego poniżej. W pierwszym etapie reakcji 1*H*-benzimidazol (**64**) poddano alkilowaniu jodkiem metylu wobec bezwodnego K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> w acetonitrylu uzyskując 1-metylo-1*H*-benzimidazol (**65**). Jego aminowanie amidkiem sodu w toluenie dało 1-metylo-2-amino-1*H*-benzimidazol (**66**). Związek **66** w reakcjach z aldehydami benzoesowymi utworzył serię zasad Schiffa **67a-g**, które w reakcjach z chlorkiem chloroacetylu, wobec trietyloaminy w dioksanie utworzyły pochodne azetydyn-2-onu **68a-g** [47].

Schemat 23. Synteza pochodnych 2-azytydno-1-metylo-1*H*-benzimidazoluScheme 23. Synthesis of 2-azetidin-1methyl-1*H*-benzimidazole derivatives

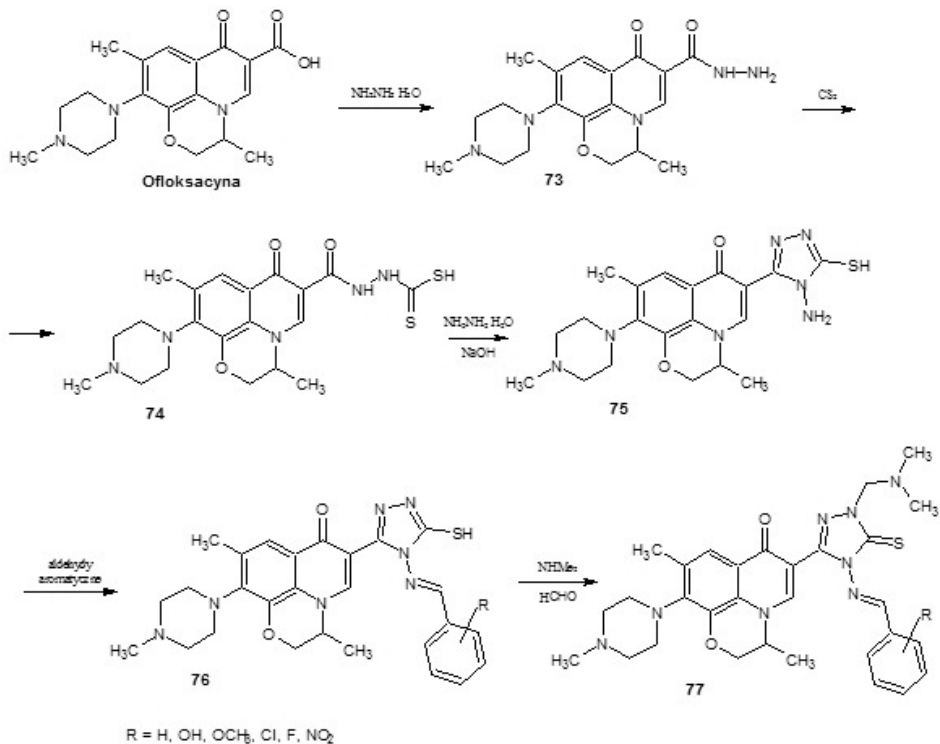
Z kolei aktywność przeciwoznaczą wobec filarii *Brugia malayi* w badaniach *in vitro* wykazały pochodne 8-hydroksychinoliny **72a-f** (Schemat 24). Hamowały one enzym – transferazę S-glutationu (GST) zmniejszając zdolność obrony pasożyta przed stresem oksydacyjnym [48]. Najwyższą aktywność przeciwoznaczą wykazały: 3-chloro-4-(*p*-bromofenylo)-1-(8-hydroksychinolin-5-ylo)azytydyn-2-on (**72e**) i 3-chloro-4-(*p*-metoksyfenylo)-1-(8-hydroksychinolin-5-ylo)azytydyn-2-on (**72f**).



Schemat 24. Synteza pochodnych 5-(1-azetydy-2-on)-7-hydroksychinoliny

Scheme 24. Synthesis of 5-(1-azetidin-2-one)-7-hydroxyquinoline derivatives

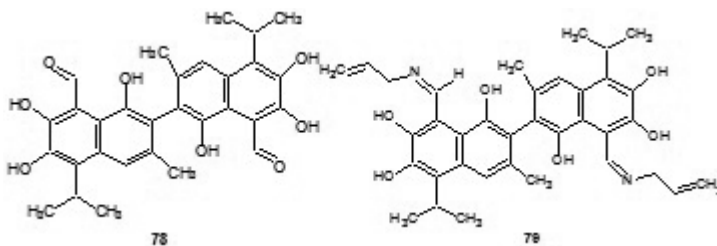
Chińscy naukowcy jako substratu do syntezy zasad Schiffa, a następnie Mannicha zastosowali fluorochinolon – Ofloksacynę, [11] (Schemat 25). Kwas 6-fluoro-7-(4-metylopiperazyn-1-ylo)1,8-(2,1-oksopropilo)chinolin-4(1*H*)-on-3-karboksylowy w reakcji z hydrazyną utworzył hydrazyd **73**, który z disiarczkiem węgla daje związek **74**. Związek **74** po amonolizie połączonej z cyklizacją dał 4-aminotiazolo pochodną **75**. Serię zasad Schiffa **76** otrzymano w reakcji związku **75** z wybranymi aldehydami aromatycznymi. W kolejnym etapie syntezy poddano je kondensacjom Mannicha uzyskując związki **77**. Zasady: Schiffa **76** i Mannicha **77** w testach przeciwnowotworowych wykazywały działanie antyproliferacyjne *in vitro* wobec linii komórkowych: mysiej białaczki (L1210), ludzkiej białaczki (CHO) i komórek raka jajnika chińskiego chomika (HL60) [49]. Modyfikacje struktury Ofloksacyny zmieniły profil działania otrzymanych związków **76** i **77** z przeciwbakteryjnego na przeciwnowotworowy.



Schemat 25. Modyfikacja chemiczna struktury leku Ofloksacyny

Scheme 25. Chemical modification of structure of drug Ofloxacin

Wyizolowany z nasion bawełny roślinny pigment Gossypol **78** jest polifenolem. Wykazuje różnorodną aktywność biologiczną: przeciwnowotworową *in vitro*, antyoksydacyjną, przeciwwirusową, antybakteryjną i przeciwmalaryczną. [50] Wysoka toksyczność Gossypolu, związana prawdopodobnie z obecnością w jego strukturze dwóch grup formylowych, była główną przeszkodą w zastosowaniu go w leczeniu. Modyfikacja chemiczna jego struktury, polegająca na utworzeniu zasady Schiffa **79** dała związek o niższej toksyczności z zachowaniem biologicznej aktywności [51].



Rysunek 4. Gossypol

Figure 4. Gossypol

## PODSUMOWANIE

Zasady Schiffa ze względu na swoje właściwości chemiczne i fizyczne są ważną grupą związków w chemii, biochemii, farmacji i mają również zastosowanie pozamedyczne. W pracy przedstawiono niektóre metody otrzymywania zasad Schiffa. Zaprezentowano wybrane reakcje wiązania azometinowego imin np. selektywną redukcję, reakcje ze związkami z aktywną grupą metylenową, syntezy związków zawierających w swojej strukturze pierścieni azetydynonu oraz właściwości biologiczne niektórych zsyntezowanych zasad Schiffa i produktów modyfikacji chemicznej ich struktury.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Z. Rozwadowski, E. Majewski, T. Dziembowa, P.E. Hansen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1999, **2**, 2809.
- [2] M. Ziółek, J. Kubicki, A. Maciejewski, R. Naskręcki, A. Grabowska, *Chem. Phys. Lett.*, 2003, **369**, 80.
- [3] L. Stryer, *Biochemia*, PWN, 2008.
- [4] M.P. Cohen, *Arch. Biochem. Biophys.*, 2003, **419**, 25.
- [5] *The Merck Index*, 14<sup>th</sup> edition, Whitehouse Station, USA, 2006.
- [6] P. Anand, V.M. Patil, V.K. Sharma, R.L. Khosa, N. Masand, *Int. J. Drug Design Discovery*, 2012, **60**, 851.
- [7] P. Przybylski, A. Huczynski, K. Pyta, B. Brzeziński, F. Bartl, *Curr. Org. Chem.*, 2009, **13**, 124.
- [8] C.M. da Silva, D.L. da Silva, L.V. Modolo, R.B. Alves, M.A. de Resende, C.V.B. Martins, A. de Fatima, *Journal of Advanced research*, 2011, **2**, 1.
- [9] K. Sztanke, A. Maziarka, A. Osinka, M. Sztanke, *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, **21**, 3648.
- [10] J. Młochowski, *Chemia związków heterocyklicznych*, PWN, 1994.
- [11] R.M. Issa, S.A. El-Daly, N.A. El-Wakiel *Spectrochim. Acta Part A*, 2003, **59**, 723.
- [12] S. Safak, B. Duran, A. Yurt, G. Turkoglu, *Corros. Sci.*, 2012, **54**, 251.
- [13] H. Ashassi-Sorkhabi, B. Shaabani, D. Seifzadeh, *Electrochim. Acta*, 2005, **50**, 3446.
- [14] E. Szyk, A. Wojtczak, A. Surdykowski, M. Goździkiewicz, *Inorg. Chim. Acta*, 2005, **358**, 467.
- [15] D.M. Boghaei, E. Askarizadeh, A. Bezaatpour *Spectrochim. Acta Part A*, 2008, **69**, 642.
- [16] F. Yakuphanoglu, A. Cukurovali, Đ. Yilmaz *Optical Materials*, 2005, **27**, 1363.
- [17] Y. Özcan, S. Đde, Đ. Sakıyan, E. Logoglu *J. Mol. Struct.*, 2003, **658**, 207.
- [18] W. Jiang, B. Xu, Q. Lin, J. Li, F. Liu, X. Zeng, H. Chen *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 2008, **315**, 103.
- [19] S. Kumar, D.N. Dhar, P.N. Saxena, *J. Sci. Ind. Res.*, 2009, **68**, 181.
- [20] A. Prakash, D. Adhikari, *Int J ChemTech Res*, 2011, **3**, 1891.
- [21] B. Kołodziej, Rozprawa doktorska, [zbc.ksiaznica.szczecin.pl/Content/2129/](http://zbc.ksiaznica.szczecin.pl/Content/2129/)
- [22] P. Mastalerz, *Chemia Organiczna*, PWN, 1986.
- [23] J. McMurry, *Chemia Organiczna*, Wydawnicwo Naukowe PWN, Warszawa, 2007.
- [24] W. Nawrocka, B. Sztuba, M.W. Kowalska, H. Liszkiewicz, J. Wietrzyk, A. Nasulewicz, M. Pełczyńska, A. Opolski, *Il Farmaco*, 2004, **59**, 83.
- [25] C.G. Neochoritis, T. Zarganes-Tzitzikas, C.A. Tsoleridis, J. Stephanidou-Stephanatou, C.A. Kontogiorgis, D.J. Hadjipavlou-Litina, T. Choli-Papadopoulou, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 297.
- [26] J. Stieglitz, P.N. Leech, *J. Americ. Chem. Soc.*, 1914, **36**, 272.

- [27] F. Regaini, S. Cenini, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, 1999, **144**, 405.
- [28] M. Rai, A. Singh, *Indian J. Chem.*, 1979, **17B**, 169.
- [29] D.K. Wang, Y.G. Zhou, Y. Tang, X.L. Hou, L.X. Dai, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 4233.
- [30] J.P. Mahajan, Y.R. Suryawanshi, S.B. Mhaske, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 5804.
- [31] N. Tatsushi, K. Shinya, K. Tetsuzo, *Jpn. Kokai Tokkyo, JP* 1986, **61**, 63680.
- [32] A. Singh, M. Rai, K.K. Singal, *Indian J. Chem. Soc.*, 1975, **13**, 991.
- [33] R. Blank, *Ber.*, 1895, **28**, 145.
- [34] W. Nawrocka, B. Sztuba, A. Dryś, J. Wietrzyk, J. Kosendiak, A. Opolski, *Polish J. Chem.*, 2006, **80**, 279.
- [35] W.P. Nawrocka, M.W. Kowalska, B. Sztuba, A. Dryś, J. Wietrzyk, B. Filip, *Pol. J. Chem.*, 2007, **81**, 1753.
- [36] A. Nowicka, H. Liszkiewicz, W.P. Nawrocka, J. Wietrzyk, K. Kempieńska, A. Dryś, *Cent. Eur. J. Chem.* 2014, DOI: 10.2478/s11532-014-0533-3.
- [37] L.X. Dai, Y.R. Lin, X.L. Hou, Y.G. Zhou, *Pure Appl. Chem.*, 1999, **71**, 1033.
- [38] W. Nawrocka, H. Liszkiewicz, *PL* 195864/2007.
- [39] W. Nawrocka, H. Liszkiewicz, *PL* 197203/2007.
- [40] R. Southgate, S. Elson, *Progr. Chem. Org. Nat. Prod.*, 1985, **47**, 106.
- [41] T.T. Tidwell, *Ang. Chem. Int. Edit.*, 2008, **47**, 1016.
- [42] J. Rajput, B. Singh, K.K. Singal, *Ind. J. Chem.*, 2007, **46B**, 643.
- [43] M.S. Manhas, B.K. Banik, A. Mathur, J.E. Vincent, A.K. Bose, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 5587.
- [44] T. Taj, R.R. Kamble, T. Gireesh, B. Badami, *J. Chem. Sci.*, 2011, **123**, 657.
- [45] S.G. Shingade, B.S. Bari, *Med. Chem. Res.*, 2013, **22**, 699.
- [46] G.Z. Wu, X. Chen., Z. Ding, Y.S. Wong, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 3714.
- [47] M. Noolvi, S. Agrawal, H. Patel, A. Badiger, M. Gaba, A. Zambre, *Arabian J. Chem.*, 2014, **7**, 219.
- [48] S.S. Chhajed, P. Manisha, V.A. Bastikar, H. Animeshchandra, V.N. Ingle, Ch.D. Upasani, S.S. Wazalwar, *Bioorg. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 3640.
- [49] G. Hu, G. Wang, N. Duan, X. Wen, T. Cao, S. Xie, W. Huang, *Acta Pharm Sinic B*, 2012, **2**, 312.
- [50] M. Zbidah, A. Lupescu, N. Shaik, F. Lang, *Toxicology*, 2012, **302**, 101.
- [51] P. Przybylski, M. Małuszyńska, B. Brzezinski, *J. Mol. Struct.*, 2005, **750**, 152.

Praca wpływająca do Redakcji 18 września 2013

