

Zasady Schiffa – interesujący zakres zastosowań w różnych dziedzinach nauki

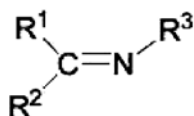
Katarzyna BRODOWSKA*, Elżbieta ŁODYGA-CHRUŚCIŃSKA – Instytut Podstaw Chemii Żywności, Politechnika Łódzka, Łódź

Prosimy cytować jako: CHEMIK 2014, 68, 2, 129–134

Wstęp

Zasady Schiffa są produktami kondensacji amin pierwszorzędowych oraz związków karbonylowych. Po raz pierwszy zostały odkryte przez niemieckiego chemika, laureata Nagrody Nobla, Hugo Schiffa w 1864 r. [1].

Strukturalnie zasada Schiffa (znana też jako imina lub azometina) stanowi związek ketono- bądź aldehydopodobny, w którym grupa karbonylowa (C=O) została zastąpiona przez grupę iminową lub azometinową (Rys. 1) [2]. Ligandy zasad Schiffa mają istotne znaczenie w dziedzinie chemii koordynacyjnej, zwłaszcza w rozwoju kompleksów zasad Schiffa, ponieważ są potencjalnie zdolne do tworzenia trwałych kompleksów z jonami metali [3].



R¹, R², and/or R³ = alkyl or aryl

Rys. 1. Ogólna struktura zasad Schiffa [4]

Wiele kompleksów zasad Schiffa cechuje doskonała aktywność katalityczna, zarówno w reakcjach zachodzących pod wpływem wysokiej temperatury (> 100°C) jak i w obecności wilgoci. W ostatnich latach pojawiły się liczne doniesienia na temat ich zastosowania w katalizie homogenicznej i heterogenicznej [5, 6].

Iminowe kompleksy z metalami coraz częściej wykorzystuje się jako katalizatory w różnych systemach biologicznych, a także jako polimery i barwniki. Związki te mogą też stanowić preparaty enzymatyczne [7].

Doskonała selektywność, czułość i stabilność zasad Schiffa na specyficzne jony metali, np.: Ag(II), Al(III), Co(II), Cu(II), Gd(III), Hg(II), Ni(II), Pb(II), Y(III) i Zn(II) sprawia, iż duża liczba ich ligandów jest stosowana jako nośniki kationów w czujnikach potencjometrycznych. Badania zasad Schiffa pod względem właściwości katalitycznych potwierdzają aktywność katalityczną w procesie uwodornienia olefin. Jednym z ciekawszych zastosowań tych związków jest możliwość wykorzystania ich jako skutecznych inhibitorów korozji. Zjawisko to polega na spontanicznym tworzeniu pojedynczej warstwy na powierzchni, która ma być ochraniana [1].

Zainteresowanie kompleksami metali, w których rolę liganda odgrywają zasady Schiffa ciągle rośnie, na co wskazuje ilość corocznie publikowanych prac (ok. 500) [8]. Tak duże zainteresowanie iminami można tłumaczyć szerokim rozpowszechnieniem w wielu układach biologicznych oraz zastosowaniem, zarówno w syntezie organicznej, katalizie chemicznej, medycynie, farmacji, analityce, jak i w nowoczesnych technologiach [9].

Zastosowanie w medycynie i farmacji

Iminowe kompleksy wykazują szereg właściwości biologicznych: przeciwnowotworowych, przeciwwirusowych, przeciwgrzybiczych i przeciwbakteryjnych [10]. Jako modele biologiczne pomagają zro-

zumieć budowę biocząsteczek oraz procesy biologiczne zachodzące w organizmach żywych. Biorą udział m.in.: w fotosyntezie oraz transporcie tlenu w organizmach, a także wspomagają leczenie cukrzycy, AIDS i odmian nowotworowych opornych na wiele leków. Często testuje się je również jako leki przeciwmalaryczne. Mogą też być wykorzystywane w unieruchamianiu enzymów [11, 12].

Aktywność biologiczna

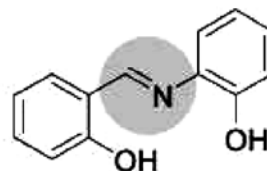
Zasady Schiffa cechują się grupą iminową –N=CH–, która pomaga w wyjaśnieniu mechanizmu reakcji transaminowania i racemizacji w systemie biologicznym [1].

Właściwości biologiczne tych związków przejawiają zarówno działanie przeciwbakteryjne jak i przeciwgrzybicze [13, 14]. Ich kompleksy z metalami są szeroko badane ze względu na zastosowanie przeciwnowotworowe i chwastobójcze. Ponadto służą za modele dla gatunków posiadających biologicznie ważne znaczenie [13].

Właściwości antybakteryjne

Wzrost śmiertelności spowodowany chorobami zakaźnymi bezpośrednio odnosi się do bakterii, które wykazują wielokrotną oporność na antybiotyki. Rozwój nowych leków przeciwbakteryjnych wzbogaconych nowatorskimi i bardziej efektywnymi mechanizmami działania jest niewątpliwie istotny dla medycyny [15].

Zasady Schiffa są wskazywane jako obiecujące środki przeciwbakteryjne. Przykładem jest N-(Salicylideno)-2-hydroksyanilina (Rys. 2), która działa skutecznie wobec *Mycobacterium tuberculosis* [4].



Rys. 2. N-(Salicylideno)-2-hydroksyanilina jako przykład bioaktywnej zasady Schiffa [4]

Potwierdzono również, iż zasady Schiffa zawierające ugrupowania 2,4-dichloro-5-fluorofenyłowe biorą udział w efektywnym hamowaniu wzrostu bakterii [16]. Z kolei związki otrzymane w wyniku reakcji pomiędzy furyloglioksalem a p-toluidenem, cechują się aktywnością antybakteryjną przeciwko: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* i *Proteus vulgaris*. Natomiast iminowe pochodne izatyny wykazują aktywność przeciwwirusową (wirus HIV) i przeciwbakteryjną. Pozostałe pochodne zasad Schiffa, które posiadają właściwości antybakteryjne, to m.in.: pochodne benzimidazolu, tiazolu, pirydyny, glukozaminy, pirazolonu, hydrazidu, tiazolidionów, indolu, tiosemikarbazonu, p-fluorobenzaldehydu [7].

Właściwości przeciwgrzybicze

Zakażenia grzybicze przeważnie nie ograniczają się tylko do skażenia tkanek powierzchniowych. W ostatnim czasie zanotowano znaczący wzrost występowania systemowych zakażeń grzybiczych zagrażających życiu [17]. Stąd konieczne jest poszukiwanie i rozwój skutecznych środków przeciwgrzybiczych, a poszczególne zasady Schiffa są uważane za obiecujące leki przeciwgrzybicze [18].

Autor do korespondencji:

Mgr inż. Katarzyna BRODOWSKA, e-mail: kasia.brodowska88@gmail.com

Niektóre zasady, np. iminowe pochodne chinazolinonów posiadają właściwości przeciwgrzybicze wobec *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Aspergillus niger* i *Microsporum gypsum*. Zasady Schiffa i ich kompleksy z metalami (najczęściej tworzone pomiędzy furanem lub furyloglikoksałem a aminami) wykazują aktywność antygrzybiczą przeciwko *Helminthosporium gramineum* – powodującej pasistość liści jęczmienia, *Syncephalostrium racemosus* – przyczyniającej się do gnicia owoców pomidora i *Colletotrichum capsici* – wywołującej antraknozę chilli [7].

Właściwości biobójcze

Zasady Schiffa otrzymane w wyniku syntezy kwasu o-amino-benzoowego i β -ketoestrów mają zastosowanie biobójcze przeciwko *S. epidermidis*, *E. coli*, *B. cinerea* i *A. niger* [2].

Z kolei iminowe pochodne izatyny znajdują zastosowanie w niszczeniu pierwotniaków i pasożytów [19].

Właściwości antywirusowe

Stosowanie szczepionek może prowadzić do zwalczania patogenów znanych wirusów, takich jak ospa, polio (choroba Heinego-Medina) czy różyczka. Mimo, iż istnieje wiele terapeutycznych sposobów zwalczania infekcji wirusowych, obecnie dostępne środki zapobiegające nie są w pełni skuteczne. Przyczyną najprawdopodobniej jest wysoki wskaźnik mutacji wirusów oraz możliwość wystąpienia skutków ubocznych. Zasady Schiffa aldehydu salicylowego, będące produktami tozylanu l-amino-3-hydroksyguanidyny są dobrym materiałem do projektowania nowych środków antywirusowych [4].

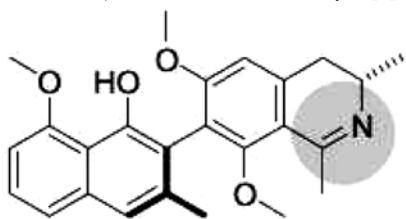
Iminowe pochodne izatyny cechują się działaniem antywirusowym, znajdują zastosowanie w leczeniu HIV [19]. Ponadto stwierdzono także, iż związki te wykazują aktywność przeciwkonwulsyjną i mogą stanowić potencjalne składniki leków podawanych epileptykom [20].

Pochodne gossypolu także odznaczają się wysoką aktywnością przeciwwirusową. Coraz częściej stosowany w terapii medycznej gossypol jest zastępowany przez jego pochodne, ze względu na dużo niższą toksyczność [21]. Zasady Schiffa uzyskały zadowalające rezultaty dla wirusa *Cucumber mosaic*, którego skuteczność oszacowano na poziomie 74,7% [7].

Właściwości przeciwmalaryczne

Ludzka malaria w dużej mierze jest spowodowana przez cztery gatunki z rodzaju *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* i *P. malariae*), a nieleczona powoduje poważne problemy zdrowotne.

Poszukiwanie nowych leków, szczepionek i środków owadobójczych w celu zapobiegania lub leczenia tej choroby jest więc priorytetem. Zasady Schiffa okazały się interesującymi związkami, które mogą wchodzić w skład leków przeciwmalarycznych. Przykładem takiego związku jest Ancistrocladidine (Rys. 3), będąca wtórnym metabolitem wytwarzanym przez rośliny z rodziny *Ancistrocladaceae* i *Dioncophyllaceae* o grupie iminowej w łańcuchu molekularnym [4].



Rys. 3. Ancistrocladaceae – bioaktywna zasada Schiffa o działaniu przeciwmalarycznym [4]

Kryptolepina jest również ważnym indolochinolinowym alkaloidem o działaniu przeciwmalarycznym. Wyizolowana z afrykańskiej rośliny *Cryptolepis sanguinolenta*, jest produktem wieloetapowej reakcji, przy udziale zasady Schiffa [22].

Właściwości przeciwnowotworowe

Niektóre zasady Schiffa posiadają wysoką aktywność przeciwnowotworową. Iminowe pochodne N-hydroksy-N'-aminoguanidyny blokują reduktazę rybonukleotydową w komórkach nowotworowych, dzięki czemu stosuje się je w leczeniu białaczki [23].

Zasady Schiffa PDH [N-(1-fenilo-2-hydroksy-2-feniloetylideno)-2',4'-dinitrofenilohydrazyna], PHP [N-(1-fenilo-2-hydroksy-2-feniloetylideno)-2'-hydroksyfeniloimina] i HHP [N-(2-hydroksybenzyli-deno)-2'-hydroksyfeniloimina] redukują średnią masę guza (redukcja wzrostu nowotworu wzrasta wraz ze wzrostem dawki) oraz zmniejszają wzrost komórek nowotworowych w komórkach EAC u myszy. Ponadto odbudowują wyczerpane parametry hematologiczne, takie jak zawartość hemoglobiny, czerwonych krwinek (RBC) i białych krwinek (WBC) w kierunku prawidłowej zawartości. Wykazują także działania ochronne uwzględniając układ krwiotwórczy [24].

Zastosowanie w nowoczesnych technologiach

Foto- i termochromowe właściwości zasad Schiffa, jak również ich aktywność biologiczna, sprawiają, że znajdują zastosowanie w nowoczesnych technologiach. Stosuje się je m.in. w komputerach optycznych, w mierzeniu i kontroli natężenia promieniowania, w systemach obrazowania, w magazynowaniu pamięci molekularnej, jako materiały organiczne w odwracalnych pamięciach optycznych oraz fotodetektorów w układach biologicznych [25, 26].

Dzięki właściwościom fotochromowym związki Schiffa mogą pełnić rolę fotostabilizatorów, barwników do kolektorów słonecznych, czy też filtrów słonecznych. Wykorzystywane są także w technologii optycznego zapisu dźwięku [25].

Wśród pozostałych, godnych zainteresowania właściwości można wymienić: właściwości ciekłokrystaliczne [27], zdolności chelatujące [28], stabilność termiczną [29], nieliniowość optyczną [30] oraz zdolność tworzenia konstrukcji nowego typu przewodników molekularnych wykorzystujących własności elektryczne do przenoszenia protonu [31]. Ze względu na swą stabilność termiczną mogą być stosowane jako faza stacjonarna w chromatografii gazowej [29]. Z kolei nieliniowość optyczna tych związków pozwala na wykorzystanie ich jako materiałów elektronicznych, opto-elektronicznych (w przełącznikach optycznych) i fotonicznych [30].

Iminowe pochodne mogą być też używane do otrzymania polimerów przewodzących. Zasady Schiffa, będąc przewodnikami elektrycznymi, posiadają szeroki zakres zastosowań, zarówno jako katalizatory w procesach fotoelektrochemicznych, materiały elektrodowe i mikroelektronowe urządzenia, jak i baterie organiczne oraz elektrochromowe urządzenia obrazowania (graficzne urządzenia wyjściowe) [7].

Ze względu na obecność w cząsteczkach zasad Schiffa grupy iminowej, chmury elektronowej pierścienia aromatycznego oraz elektroujemnych atomów azotu, tlenu i siarki, związki te skutecznie zapobiegają korozji stali miękkiej, miedzi, glinu i cynku w środowisku kwasowym [32].

Zastosowanie w syntezie i analizie chemicznej

Zasady Schiffa należą do grupy półproduktów organicznych, które bardzo często wykorzystuje się w syntezie i analizie chemicznej, zarówno do produkcji środków farmakologicznych jak i w przemyśle agrochemicznym. W reakcji z cyjanowodorem tworzą prekursorów α -aminokwasów (synteza Streckera). Co więcej, chiralne zasady Schiffa są stosowane jako substraty wyjściowe do asymetrycznej syntezy pochodnych α -aminokwasów oraz jako katalizatory w syntezie asymetrycznej. Ponadto iminy otrzymane w wyniku reakcji kondensacji aryloamin i związków karbonylowych stanowią grupę półproduktów stosowanych do otrzymywania ważnych związków takich jak: azotany arenodiazoniowe, N-aryloarenokarboksyamidy, odpowiednie aminy i cyanoaminy, β -laktamy [13].

Poza tym zasady Schiffa są prekursorami reakcji otrzymania wielopierścieniowych pochodnych chinoliny i izochinoliny w wyniku oksydacyjnego zamknięcia pierścienia pod wpływem światła ultrafioletowego. Służą również do otrzymania związków acyklicznych i makrocyclicznych, m.in.: kryptatów, koronatów i podatów [25].

Ponadto związki te prowadzą do powstania purpury Ruhemana (reakcja pomiędzy resztą aminową aminokwasów a ninhydriną), co pozwala wykryć i pomóc w identyfikacji odcisków palców [33].

Podsumowanie

Zasady Schiffa zostały zbadane pod względem różnorodnych zastosowań w przemyśle. Aktywność biologiczna tej klasy związków wymaga dalszych badań, bowiem zarówno zasady Schiffa jak i ich kompleksy z metalami ciągle dostarczają nowych informacji na temat nowopowstałych związków.

Literatura

- Ashraf M. A., Mahmood K., Wajid A.: *Synthesis, Characterization and Biological Activity of Schiff Bases*. IPCBEE, 2011, **10**, 1–7.
- Kalaivani S., Priya N. P., Arunachalam S.: *Schiff bases: facile synthesis, spectral characterization and biocidal studies*. IJABPT, 2012, **3**, 219–223.
- Souza P., Garcia-Vazquez J. A., Masaguer J. R.: *Transition Met. Chem.*, 1985, **10**, 410.
- Silva da C., Silva da D., Modolo L., Alves R.: *Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities*. J. Ad. Res., 2011, **2**, 1–8.
- Naeimi H., Safari J., Heidarneshad A.: *Dyes Pigments*, 2007, **73**, 251.
- Lippard S. J., Berg J. M.: *Principles of bioinorganic chemistry*. University Science Books, California, 1994.
- Kumar S., Dhar D. N., Saxena P. N.: *Applications of metal complexes of Schiff bases – a review*. J. Sci. Ind. Res., 2009, **68**, 181–187.
- Krygowski T. M., Woźniak K., Anulewicz R., Pawlak D., Kołodziejki W., Grech E., Szady A.: *Through-Resonance Assisted Ionic Hydrogen Bonding in 5-Nitro-N-salicylidene-ethylamine*. J. Phys. Chem., 1997, **101**, 9399–9404.
- Upadhyay K. K., Kumar A., Upadhyay S., Mishra P. C.: *Synthesis, characterization, structural optimization using density functional theory and superoxide ion scavenging activity of some Schiff bases*. J. Mol. Struct., 2008, **873**, 5–16.
- Radecka-Paryzek W., Pospieszna-Markiewicz I., Kubicki M.: *Self-assembled two-dimensional salicylaldimine lanthanum(III) nitrate coordination polymer*. Inorg. Chim. Acta, 2007, **360**, 488–496.
- Boghaei D. M., Askarizadeh E., Bezaatpour A.: *Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. Spectrochim. Acta Part A, 2008, **69**, 624–628.
- Prashanthi Y., Kiranmai K., Subhashini N. J. P., Shivaraj: *Synthesis, potentiometric and antimicrobial studies on metal complexes of isoxazole Schiff bases*. Spectrochim. Acta Part A, 2008, **70**, 30–35.
- Ashraf M., Wajid A., Mahmood K., Maah M., Yusoff I.: *Spectral Investigation of the Activities of Amino Substituted Bases*. Orient. J. Chem., 2011, **27**, 2, 363–372.
- Golcu A., Tumer M., Demirelli H., Wheatley R.: *Cd(II) and Cu(II) complexes of polydentate Schiff base ligands: synthesis, characterization, properties and biological activity*. Inorg. Chim. Acta, 2005, **358**, 1785–1797.
- Rice L. B.: *Unmet medical needs in antibacterial therapy*. Biochem Pharmacol., 2006, **71**, 7, 991–995.
- Yang X., Wang Q., Huang Y., Fu P., Zhang J., Zeng R.: *Synthesis, DNA interaction and antimicrobial activities of copper (II) complexes with Schiff base ligands derived from kaempferol and polyamines*. Inorg. Chem. Com., 2012, **25**, 55–59.
- Sundriyal S., Sharma R. K., Jain R.: *Current advances in antifungal targets and drug development*. Curr. Med. Chem., 2006, **13**, 11, 1321–1335.
- Rehman W., Baloch M. K., Muhammad B., Badshah A., Khan K. M.: *Characteristic spectral studies and in vitro antifungal activity of some Schiff bases and their organotin (IV) complexes*. Chin. Sci. Bull., 2004, **49**, 2, 119–122.
- Pandeya S. N., Sriram D., Nath G., De Clercq E.: *Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activity of Schiff and Mannich bases of isatin with N-[6-chlorobenzothiazol-2-yl]thiosemicarbazide*. Indian J. Pharm. Sci., 1999, **61**, 358–361.
- Sridhar S. K., Pandeya S. N., Stables J. P., Ramesh A.: *Anticonvulsant activity of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives*. Eur. J. Pharm. Sci., 2002, **16**, 129–132.
- Przybylski P., Małuszyńska M., Brzeziński B.: *Spectroscopic and semiempirical studies of new Schiff base of gossypol with allylamine in solution*. J. Mol. Struct., 2005, **750**, 152–157.
- Dutta B., Some S., Ray J. K.: *Thermal cyclization of 3-arylamino-3-(2-nitrophenyl)-propenal Schiff base hydrochlorides followed by triethyl phosphite mediated deoxygenation: a facile synthesis of quindolines*. Tetrahedron Lett., 2006, **47**, 377–379.
- Jesmin M., Ali M. M., Khanam J. A.: *Antitumor activities of some Schiff bases derived from benzoin, salicylaldehyde, amino phenol and 2,4 dinitrophenyl hydrazine*. Thai J. Pharm. Sci., 2010, **34**, 20–31.
- Ozslan M., Karagoz I. D., Kilic I. H., Guldur M. E.: *Ehrlich ascites carcinoma*. Afr. J. Biotechnol., 2011, **10**, 13, 2375–2378.
- Tanaka K., Shimoura R., Caira M. R.: *Synthesis, crystal structures and photochromic properties of novel chiral Schiff base macrocycles*. Tetrahedron Lett., 2010, **51**, 2, 449–452.
- Pistolis G., Gegiou D., Hadjoudis E.: *Effect of cyclodextrin complexation on thermochromic Schiff bases*. J. Photochem. Photobiol. A: Chem., 1996, **93**, 2–3, 179–184.
- Mocanu A. S., Ilis M., Dumitrascu F., Ilie M., Circu V.: *Synthesis, mesomorphism and luminescence properties of palladium(II) and platinum(II) complexes with dimeric Schiff base liquid crystals*. Inorg. Chim. Acta., 2010, **363**, 4, 729–736.
- Issa Y. M., Sherif O. E., Abbas S. M.: *Chelation behaviour of Ce(III), Th(IV), and UO₂(VI) with 5,7-Dihydroxy-6-formyl-2-methylbenzopyran-4-one Schiff bases*. Monatshefte fur Chemie, 1998, **129**, 985–998.
- Atta A. M., Shaker N. O., Maysour N. E.: *Influence of the molecular structure on the chemical resistivity and thermal stability of cured Schiff base epoxy resins*. Prog. Org. Coat., 2006, **56**, 100–110.
- Jia J. H., Tao X. M., Li Y. J., Sheng W. J.: *Synthesis and third-order optical nonlinearities of ferrocenyl Schiff base*. Chem. Phys. Lett., 2011, **514**, 1–3, 114–118.
- Amany M. A., Ibrahim: *Electrical and thermal behaviour of some Schiff bases and their charge transfer complexes with acidic acceptors*. Thermochim. Acta., 1992, **197**, 1, 211–217.
- Emregül K. C., Düzgün E., Atakol O.: *The application of some polydentate Schiff base compounds containing aminic nitrogens as corrosion inhibitors for mild steel in acidic media*. Corr. Sci., 2006, **48**, 3243–3260.
- Mastalerz P.: *Podręcznik chemii organicznej*. Wyd. Chem., Wrocław 1996.

* Mgr inż. Katarzyna BRODOWSKA – absolwentka kierunku Technologia żywności i żywienie człowieka na Wydziale Biotechnologii i Nauk o Żywności Politechniki Łódzkiej. Obecnie studentka I roku studiów trzeciego stopnia w Instytucie Podstaw Chemii Żywności, realizująca pracę badawczą „Biodostępność wybranych związków chelatowych z analogami flawonoidów”.
e-mail: kasia.brodowska88@gmail.com

Prof. dr hab. inż. Elżbieta ŁODYGA-CHRUŚCIŃSKA – absolwentka Wydziału Chemii Politechniki Łódzkiej. Obecnie kierownik zespołu Chemii Bionieorganicznej i Analizy Środowiska. Autorka licznych publikacji krajowych i zagranicznych.
e-mail: elalodyg@p.lodz.pl