

WYRÓŻNIONE PRACE DOKTORSKIE
I HABILITACYJNE

STRUKTURA POCHODNYCH BENZO[*b*]FURANU
I KUMARYNY ORAZ ICH KOMPLEKSÓW
Z MIEDZIĄ(II) I CYNKIEM(II)

THE STRUCTURE OF BENZO[*b*]FURAN AND
COURMARIN DERIVATIVES AND THEIR COPPER(II)
AND ZINC(II) COMPLEXES

Aleksandra Drzewiecka^{1,2}

¹ Środowiskowe Laboratorium Badań Rentgenowskich i Elektronomikroskopowych
Instytutu Fizyki Polskiej Akademii Nauk, 02-668 Warszawa

² Wydział Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej, 20-031 Lublin
e-mail: adrzew@ifpan.edu.pl

Abstract

Wprowadzenie

1. Struktura pochodnych benzo[*b*]furanu i kumaryny
2. Synteza kompleksów z miedzią i cynkiem
3. Struktura kompleksów Cu(II) i Zn(II) z pochodnymi benzo[*b*]furanu i kumaryny
 - 3.1. Struktura cząsteczek – rentgenowska analiza strukturalna
 - 3.1.1. Kompleks Cu(II) z 6-acetylo-5-hydroksy-2-metylobenzo[*b*]furanem (1)
 - 3.1.2. Kompleks Cu(II) z kwasem 7-acetylo-6-metoksy-3-metylo-2-benzo[*b*]furanokarboksylowym (5)
 - 3.1.3. Kompleks Zn(II) z kwasem 7-acetylo-6-metoksy-3-metylo-2-benzo[*b*]furanokarboksylowym (5)
 - 3.2. Budowa wielościanu koordynacyjnego – absorpcyjna spektroskopia rentgenowska

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr Aleksandra Drzewiecka w ramach rozprawy doktorskiej „*Struktura potencjalnych ligandów O-donorowych i ich kompleksów organicznych z jonami metali*” w latach 2006–2010 prowadziła badania strukturalne pochodnych kumaryny i benzo[*b*]furanu. Badania metodą dyfrakcji promieni rentgenowskich na monokryształach prowadziła w Zakładzie Krystalografii UMCS w Lublinie pod opieką prof. Anny E. Kozioł (promotor rozprawy). W latach 2007–2008 przebywała na Uniwersytecie w Jaen (Hiszpania); w grupie prof. Manuela Fernandez-Gomez wykonywała obliczenia kwantowo-chemiczne, a pod

kierunkiem dr Sonii Jimenez-Pulido syntetyzowała kompleksy. W roku 2010 we współpracy z Instytutem Fizyki PAN w Warszawie (grupa prof. Krystyny Jabłońskiej) prowadziła badania z użyciem absorpcji promieniowania synchrotronowego. Obrona pracy doktorskiej odbyła się w dniu 21 lutego 2011. Recenzentami byli prof. dr hab. Urszula Rychlewska z Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu oraz dr hab. Andrzej Wojtczak z Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. W dniu 14 marca 2011 roku Rada Wydziału Chemii UMCS nadała Aleksandrze Drzewieckiej tytuł doktora.

Obecnie A.D. pracuje w Instytucie Fizyki PAN, a Jej zainteresowania związane są z syntezą i analizą strukturalną kompleksów metali z aktywnymi farmakologicznie ligandami organicznymi.

ABSTRACT

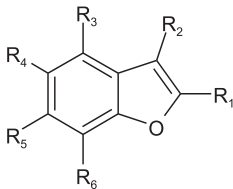
Selected benzo[b]furan and coumarin derivatives with proven and potential antibacterial, anticancer and antiarrhythmic activities have been investigated [1–3] (Figs. 1 and 2). The stereochemical description of their molecules in the solid and gas phase as well as intra- and intermolecular-interactions in crystals have been determined [4–6]. The structural studies of analyzed molecules indicated the planarity of the benzo[b]furan and coumarin ring systems. The oxygen or carbon atoms of the substituents, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ and $-\text{COOH}$, are nearly coplanar with the aromatic ring. The hydroxyl and acetyl groups, being in the *ortho* position, are coplanar with the aromatic ring and the formation of the intramolecular $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ hydrogen bond in all three states of matter is observed. Its strength is around 18 kcal/mol. Several conformers of studied compounds, differing in the orientation of the methoxy, acetyl and/or carboxyl groups, were analyzed. Next, the electrochemical method was used to synthesize novel copper and zinc complexes with the oxygen donor benzo[b]furan and coumarin derivatives. The Cu(II) and Zn(II) complexes have been obtained with carboxylic acids as ligands whereas hydroxy ligands reacted only with copper [6]. The geometry of metal-ligand interaction of new compounds has been determined using a single crystal X-ray crystallography and an X-ray absorption spectroscopy [7, 8]. The combination of these two methods revealed that for some compounds cation environment could depend on the form of the solid sample. In the microcrystalline zinc complexes (studied by EXAFS) the cation is penta-coordinated (ZnO_5) with the Zn–O distances being *ca* 1.98(3) Å. In the recrystallized complex (analyzed by the X-ray diffraction) it was found that zinc is tetra-coordinated (ZnO_4). The Cu(II) cation in the single-crystal form of the complex with the carboxylic acid **5** is penta-coordinated to the carboxylate groups and the ethanol molecule. The bridging COO^- groups stabilize the dinuclear complex center Cu_2O_{10} . The powdered form of this complex is based on the Cu_2O_8 units, indicating the absence of the ethanol molecule in the coordination sphere. In the series of the Cu(II) complexes with the hydroxy derivatives of benzo[b]furan and coumarin a centrosymmetric coordination polyhedron of metal exhibits a square-planar geometry (CuO_4). Two ligands are bonded to the copper cation *via* the acetyl and deprotonated hydroxyl O atoms.

Keywords: benzo[b]furan derivatives, coumarin derivatives, Cu(II) complex, Zn(II) complex, crystal structure, XAS study

Słowa kluczowe: pochodne benzo[b]furanu, pochodne kumaryny, kompleks Cu(II), kompleks Zn(II), struktura kryształu, badania XAS

WPROWADZENIE

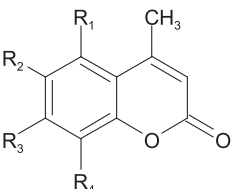
Zsyntetyzowana seria pochodnych benzo[*b*]furanu i kumaryny (Rys. 1, 2) wykazuje podobieństwo do substancji występujących naturalnie w przyrodzie, używanych w różnej postaci jako składniki farmaceutyków [9].



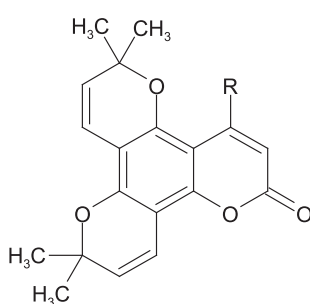
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1	CH ₃	H	H	OH	C(=O)CH ₃	H
2	H	H	OCH ₃	C(=O)CH ₃	OH	H
3	H	H	OCH ₃	C(=O)CH ₃	OH	OCH ₃
4	H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OH
5	COOH	CH ₃	H	H	OCH ₃	C(=O)CH ₃
6	COOH	CH ₃	H	Br	OH	C(=O)CH ₃
7	CH ₃	COOH	H	OH	C(=O)CH ₃	H
8	CH ₃	COOCH ₃	H	OH	C(=O)CH ₃	H

Rysunek 1. Schemat budowy cząsteczek pochodnych benzo[*b*]furanu (1–8)

Figure 1. Scheme of molecular structure of benzo[*b*]furan derivatives (1–8)



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
9	OH	C(=O)CH ₃	CH ₃	H
10	H	H	OCH ₃	C(=O)CH ₃
11	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₂ CH(CH ₂) ₂
12	OH	OH	OCH ₃	H



	R
13	H
14	CH ₃

Rysunek 2. Schemat budowy cząsteczek pochodnych kumaryny (9–12) i piranokumaryny (13, 14)

Figure 2. Scheme of molecular structure of derivatives of coumarin (1–8) and pyranocoumarin (13, 14)

Niektóre z otrzymanych związków posiadają aktywność farmakologiczną. Wisnaginnon (2) i kelinon (3) są blokerami kanałów potasowych Kv1.3. Blokowanie kanałów potasowych przez te związki oraz ich pochodne można wykorzystać w leczeniu cho-

rób autoimmunologicznych, głównie stwardnienia rozsianego [10]. Badania przeciwnowotworowe wykonane dla serii kwasów benzo[b]furanokarboksylowych i ich estrów wykazują silnie działanie hamujące wzrost komórek raka nerek, niedrobnopłucznego raka płuca oraz białaczki [1, 2]. Ponadto, badania mikrobiologiczne w przypadku jednego z prezentowanych kwasów (związek **6**) wykazują znaczącą inhibicję wzrostu komórek grzybowych w odniesieniu do stosowanego wzorca (amiodaronu) [3].

Ze względu na posiadaną aktywność biologiczną otrzymanych związków [1–3, 10] istotne było określenie struktury ich cząsteczek. Wykonanie badań z użyciem rentgenowskiej analizy strukturalnej dostarczyło informacji o przestrzennej budowie cząsteczek, co umożliwiła analizowanie zależności struktura – aktywność (ang. *Structure–Activity Relationship*, SAR). Z kolei uzyskane wnioski umożliwiają modyfikowanie siły działania leku poprzez zmianę jego stereochemii [11]. Ponadto rentgenograficzne badania strukturalne pozwalają na poznanie sposobu niekowalencyjnych oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych w fazie stałej. Znajomość schematów asocjacji cząsteczek stwarza możliwość pełnego zrozumienia mechanizmu działania leku, którego cząsteczki oddziałują niekowalencyjnie z receptorami.

Wykorzystanie analizowanych układów do syntezy nowych związków może dostarczyć ważnych informacji o samych substratach jak również doprowadzić do uzyskania produktu o większej aktywności farmakologicznej niż związek wyjściowy. Ciekawą grupę związków chemicznych stanowią kompleksy metali, takich jak miedź czy cynk. Pierwiastki te powszechnie występują w organizmie człowieka. Kationy miedzi i cynku wchodzi w skład enzymów o bardzo złożonej budowie, biorących udział w istotnych procesach niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu [12, 13], mogą też pełnić funkcję inhibitorów enzymów [14]. Poprzez syntezę „małych” kompleksów z ligandami organicznymi symuluje się większe układy biologiczne, co często pozwala na lepsze zrozumienie mechanizmu działania wybranych metaloprotein. Jednak do wyciągnięcia poprawnych wniosków potrzebne jest poznanie struktury otrzymanego kompleksu. Jedną z najpowszechniej stosowanych metod jest wspomniana już rentgenowska analiza strukturalna. Niestety, nie zawsze możliwe jest jej przeprowadzenie. Można ją stosować w przypadku fazy stałej i tylko dla monokryształów o odpowiedniej jakości i wymiarach. Poznanie lokalnego otoczenia kationów metali w kompleksach, bez konieczności posiadania kryształów, jest możliwe przy użyciu absorpcyjnej spektroskopii rentgenowskiej. Można ją wykorzystać również do badania substancji w fazie ciekłej, symulując przez to środowisko płynów ustrojowych [15].

Ciągle rosnące zagrożenie chorobami cywilizacyjnymi jest przyczyną poszukiwania nowych leków, które są skuteczne, tanie i nietoksyczne. Mając to na uwadze, przeprowadzono badania strukturalne związków o udowodnionej i potencjalnej aktywności farmakologicznej, mianowicie pochodnych benzo[b]furanu (**1–8**) i kumaryny (**9–14**). Następnie poddano je reakcjom kompleksowania z miedzią i cynkiem. Otrzymane kompleksy organicznych ligandów O-donorowych z meta-

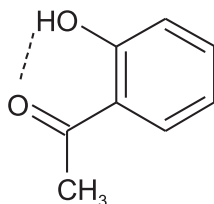
lami badano metodami rentgenowskiej analizy strukturalnej oraz absorpcyjnej spektroskopii rentgenowskiej.

Liczba prac opisujących strukturę (cząsteczki i kryształu) prostych pochodnych benzo[*b*]furanu i kumaryny w stosunku do liczby prowadzonych badań nad syntezą tych związków jest znikoma (m.in. w bazie Cambridge Structural Database nie ma żadnego raportu prezentującego strukturę prostej pochodnej kwasu monobenzo[*b*]furanokarboksylowego). Prezentowane w rozprawie kompleksy z kwasami monokarboksylowymi są pierwszymi, dla których opisano stereochemię cząsteczek. Na dzień dzisiejszy jedynie Goldberg i in. [16–19] przeanalizowali strukturę soli amonowych i kompleksów metali przejściowych z pochodnymi kwasu 2,3-dibenzo[*b*]furanokarboksylowego. Prowadzone w ramach rozprawy doktorskiej badania miały na celu poszerzenie wiedzy z zakresu badań strukturalnych pochodnych benzo[*b*]furanu i kumaryny.

1. STRUKTURA CZĄSTECZEK POCHODNYCH BENZO[*b*]FURANU I KUMARYNY

Układy benzo[*b*]furanu i kumaryny, stanowiące centralną część cząsteczek, są niemal płaskie. W płaszczyźnie tych pierścieni leżą również niektóre atomy dołączonych podstawników, dlatego zmiany strukturalne mogą obejmować niewielkie grupy atomów i zachodzić poprzez rotację wokół wiązań pojedynczych. Stwierdzono istnienie szeregu konformerów dla większości cząsteczek badanych związków, zarówno w fazie stałej jak i gazowej [6]. Konformery te różnią się stereochemią grup funkcyjnych przy sztywnym układzie aromatycznym, a dokładniej wzajemną orientacją następujących podstawników: –OH, –C(=O)CH₃, –OCH₃, –COOH i –COOCH₃.

Grupa hydroksylowa obecna w strukturze cząsteczek związków **1–3** oraz **6–9** znajduje się w pozycji *orto* względem grupy acetylowej przyłączonej do układu benzo[*b*]furanu lub kumaryny. Taka geometria wymusza utworzenie **wewnątrzcząsteczkowego** wiązania wodorowego typu O–H...O w motywie S(6) [20, 21] (Rys. 3) we wszystkich stanach skupienia – w fazie stałej, ciekłej i gazowej [4–6]. Powstanie wewnątrzcząsteczkowego wiązania w formie sześcioczłonowego pierścienia jest korzystne energetycznie dla cząsteczki. Jego siła jest rzędu 18 kcal/mol [4].

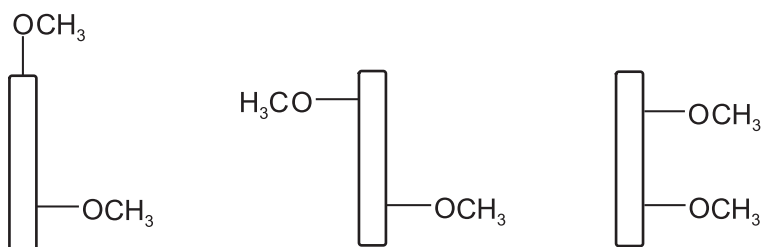


Rysunek 3. Wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe O–H...O w motywie S(6)
Figure 3. Intramolecular O–H...O hydrogen bond forming S(6) motif

W przypadku, gdy w pozycji *orto* względem grupy –OH znajduje się podstawnik metoksyowy czy hydroksyowy to grupa ta tworzy **międzycząsteczkowe** wiązanie wodorowe, co jest obserwowane w kryształach **4** i **12** [6].

Grupa acetylowa (niebiorąca udziału w wewnątrzcząsteczkowym wiązaniu wodorowym O–H...O) przyłączona do układu aromatycznego, w pozycji *orto* względem grupy metoksyowej, ma inne orientacje w strukturze cząsteczek pochodnych benzo[b]furanu (**5**) i kumaryny (**10**) [6]. W fazie stałej kąt dwuścienny pomiędzy płaszczyzną przechodzącą przez ten podstawnik a średnią płaszczyzną układu aromatycznego wynosi 45.7(9)° dla związku **5** i 81.9(1)° dla **10**.

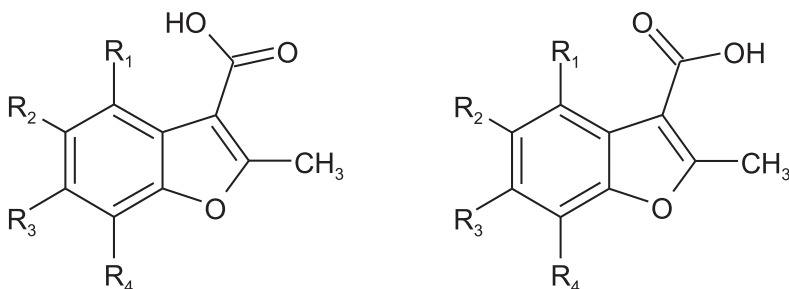
Grupa metoksyowa w cząsteczkach pochodnych benzo[b]furanu i kumaryny przybiera różne orientacje [4–6]. Dla formy korzystniejszej energetycznie, reprezentatywnej dla fazy stałej, podstawnik –OCH₃ jest koplarny z układem aromatycznym (**2**, **5**, **10**, **12**). W fazie gazowej niektórych związków istnieją konformery, w których grupa ta jest prostopadła do układu pierścieni benzo[b]furanu czy kumaryny. Wprowadzenie drugiego podstawnika metoksyowego (**3**, **4**, **11**) sprawia, iż jeden podstawnik –OCH₃ jest prostopadły, a drugi koplarny z układem aromatycznym, co potwierdziły obserwowane konformery cząsteczek w badanych kryształach. Cząsteczki o takiej stereochemii obecne są również w fazie gazowej wraz z konformerami, dla których obie grupy są względem siebie w orientacji *trans* (**3**, **4**, **11**) i *cis* (**3**, **11**) (Rys. 4).



Rysunek 4. Schemat położenia grup metoksyowych względem układu aromatycznego konformerów pochodnych dimetoksy-benzo[b]furanu i -kumaryny w fazie gazowej

Figure 4. Scheme of methoxy groups orientations relative to the aromatic ring for conformers of dimethoxy-benzo[b]furan and -coumarin derivatives in the gas phase

Podstawnik –COOR (R = H, CH₃) charakterystyczny dla serii badanych pochodnych benzo[b]furanu (**5–8**) jest zawsze koplarny z tym układem. W fazie gazowej istnieją dwa konformery różniące się orientacją wiązania C=O względem pojedynczego wiązania C(2,3)–CH₃, *cis* i *trans* (Rys. 5) [5, 6]. W fazie stałej „wolnego” liganda obecna jest tylko jedna forma: dla pochodnych kwasu 2-benzo[b]furanokarboksylowego (**5**, **6**) – *trans* i dla pochodnych kwasu 3-benzo[b]furanokarboksylowego (**7**, **8**) – *cis*. Obliczone energie elektronowe dla poszczególnych konformerów wskazują, iż orientacja *cis* wiązań C=O (podstawnika karboksylowego bądź estrowego) i C2,C3–CH₃ jest korzystniejsza [5, 6].



Rysunek 5. Struktury konformerów pochodnych kwasu 3-benzo[*b*]furanokarboksylowego: (a) orientacja *cis* i (b) *trans* wiązań C=O i C-CH₃

Figure 5. Structure of conformers of derivatives of 3-benzo[*b*]furanocarboxylic acids: (a) *cis* and (b) *trans* orientation of C=O and C-CH₃ bonds

Głównym motywem architektonicznym budującym kryształy omawianych ligandów *O*-donorowych są stosy równoległych cząsteczek [6]. Takie upakowanie cząsteczek jest typowe dla małych, płaskich układów aromatycznych. W niektórych strukturach krystalicznych, zależnie od obecnych podstawników, odległości pomiędzy równoległymi pierścieniami pozwalają wnioskować o obecności kontaktów $\pi \dots \pi$.

2. SYNTEZA KOMPLEKSÓW Z MIEDZIĄ I CYNKIEM

Do syntezy kompleksów z ligandami (L) 1–3, 5–9 została zastosowana metoda elektrochemiczna [22]. W tych syntezach anodę stanowiła metalowa płytka (Cu lub Zn), a funkcję katody pełnił platynowy drut. Ligand oraz elektrolit (nadchloran tetraetyloamonowy) rozpuszczano w roztworze alkoholu etylowego.

Za pomocą tej metody otrzymano jedenaście kompleksów, w tym osiem kompleksów miedzi(II) i trzy kompleksy cynku(II) [6]. Kompleksy z cynkiem udało się uzyskać jedynie dla kwasów karboksylowych jako ligandów. W przypadku kompleksów miedzi powstawały one niezależnie od rodzaju użytego liganda, zarówno z pochodnymi, w których deprotonacji ulegała grupa –COOH, jak i –OH.

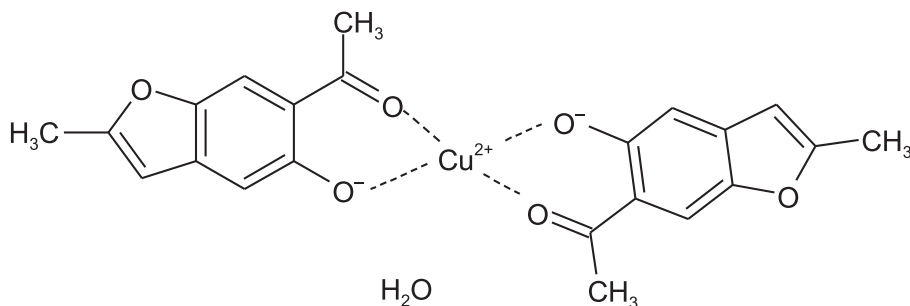
3. STRUKTURA KOMPLEKSÓW Cu(II) I Zn(II) Z POCHODNYMI BENZO[b]FURANU I KUMARYNY

3.1. STRUKTURA CZĄSTECZEK – RENTGENOWSKA ANALIZA STRUKTURALNA

Rentgenowska analiza strukturalna mogła być wykonana dla trzech kompleksów otrzymanych jako monokryształy. Pozwoliła ona na określenie struktury cząsteczek i budowy wielościanów koordynacyjnych jonów metali.

3.1.1. Kompleks Cu(II) z 6-acetylo-5-hydroksy-2-metylo-benzo[b]furanem (1)

Kation metalu, położony na centrum symetrii, jest chelatowany przez dwa aniony 1^- otrzymane poprzez deprotonację grupy hydroksylowej cząsteczki 6-acetylo-5-hydroksy-2-metylobenzo[b]furanu, a jedna cząsteczka wody znajduje się poza sferą koordynacyjną $[Cu^{2+} \cdot (1^-)_2] \cdot H_2O$ (Rys. 6) [6]. Do kationu miedzi chelatują atomy tlenu zdeprotonowanej grupy hydroksylowej oraz grupy acetylowej. Wszystkie atomy (kation i ligandy) leżą w jednej płaszczyźnie. Odległości Cu–O wynoszą 1,888(5) oraz 1,893(5) Å. Wokół centrum metalicznego CuO_4 tworzy się struktura płaskiego kwadratu, i jest to typowy wielościan koordynacyjny obserwowany dla kompleksów Cu(II) z ligandami O-donorowymi o LK = 4 [23].

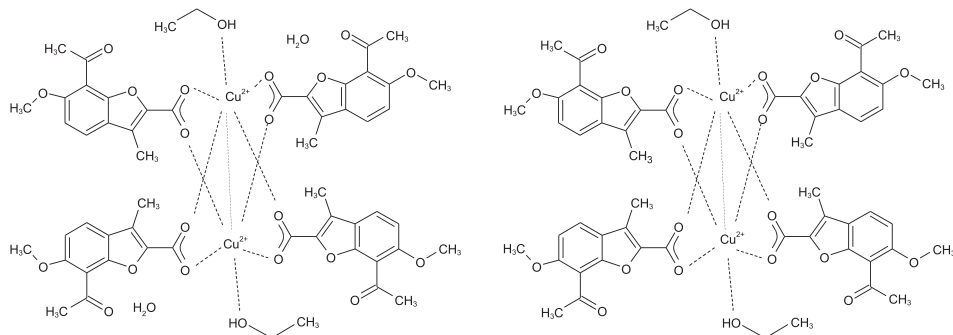


Rysunek 6. Struktura kompleksu Cu(II) z 6-acetylo-5-hydroksy-2-metylobenzo[b]furanem
Figure 6. Structure of Cu(II) complex with 6-acetyl-5-hydroxy-2-methylbenzo[b]furan

3.1.2. Kompleks Cu(II) z kwasem 7-acetylo-6-metoksy-3-metylo-2-benzo[b]furanokarboksylowym (5)

W części symetrycznie niezależnej krystalicznego kompleksu znajdują się dwa kationy Cu(II), cztery aniony kwasu 7-acetylo-6-metoksy-3-metylo-2-benzo[b]furanokarboksylowego (aniony kwasu 5), dwie cząsteczki alkoholu etylowego oraz cząsteczka wody. Część symetrycznie niezależna tworzy, przez powtórzenie wokół

środków symetrii, dwie jednostki dwurdzeniowe, w której kationy Cu(II) są połączone przez mostkujące grupy karboksylanowe [6]. Jednostki mają różną stechiometrię (Rys. 7). Wokół obu kationów tworzy się piramida tetragonalna (CuO_5). Jej wierzchołek buduje atom tlenu alkoholu etylowego, natomiast podstawa tworzona jest przez cztery atomy O czterech anionów kwasu **5**. Odległości Cu–O mieszczą się w przedziale od 1,871(4) do 2,135(9) Å. Odległości międzymetaliczne Cu–Cu są podobne w obu symetrycznie niezależnych jednostkach i wynoszą 2,641(3) oraz 2,657(3) Å. Wielkości te są typowe dla innych dwurdzeniowych kompleksów miedzi [24].

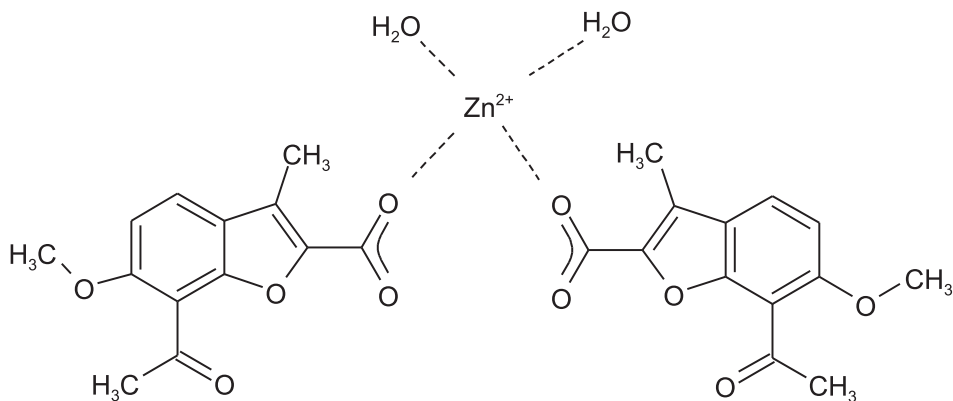


Rysunek 7. Struktura kompleksu Cu(II) z kwasem 7-acetylo-6-metoksy-3-metylo-2-benzo[*b*]furanokarboksylowym – jednostki dwurdzeniowe: (a) $\text{Cu}_2^{2+} \cdot \text{L1}_4^{2-} \cdot 2\text{EtOH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ oraz (b) $\text{Cu}_2^{2+} \cdot \text{L1}_4^{2-} \cdot 2\text{EtOH}$

Figure 7. Structure of Cu(II) complex with 7-acetyl-6-methoxy-3-methylbenzo[*b*]furan-2-carboxylic acid – binuclear units: (a) $\text{Cu}_2^{2+} \cdot \text{L1}_4^{2-} \cdot 2\text{EtOH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and (b) $\text{Cu}_2^{2+} \cdot \text{L1}_4^{2-} \cdot 2\text{EtOH}$

3.1.3. Kompleks Zn(II) z kwasem 7-acetylo-6-metoksy-3-metylo-2-benzo[*b*]furanokarboksylowym (**5**)

W części symetrycznie niezależnej kryształu kompleksu znajduje się jeden kation Zn(II), dwa aniony kwasu 7-acetylo-6-metoksy-3-metylo-2-benzo[*b*]furanokarboksylowego (kwasu **5**) oraz dwie cząsteczki wody. Sumarycznie wzór kompleksu można przedstawić jako jednostkę $[\text{Zn}^{2+} \cdot (\text{5})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$ (Rys. 8). Obie cząsteczki wody wchodzi w sferę koordynacyjną kationu cynku(II), która uzupełniana jest atomami tlenu monodentnych grup karboksylanowych anionów [6]. Te cztery atomy tlenu wokół centrum metalicznego powodują utworzenie tetraedru – wielościanu koordynacyjnego typowego dla kompleksów Zn(II) o LK = 4. Odległości Zn–O są w przedziale od 1,952(2) do 1,987(2) Å. Podany przedział jest charakterystyczny dla kompleksów Zn(II) o liczbie koordynacyjnej 4 [25]. Uwzględnienie w analizie geometrii sfery koordynacyjnej drugiego atomu tlenu jednej z grup karboksylanowych, o nietypowej odległości Zn–O równej 2,541(2) Å, sprawi, iż rozpatrywany kompleks przyjmie liczbę koordynacyjną 5, a wielościan utworzony wokół jonu Zn(II) z tetraedru przekształci się w zdeformowaną piramidę tetragonalną.



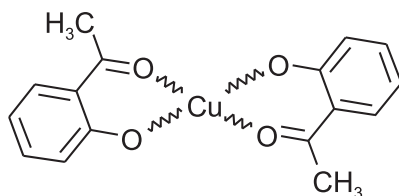
Rysunek 8. Struktura kompleksu Zn(II) z kwasem 7-acetylo-6-metoksy-3-metylo-2-benzo[b]furanokarboksylovym

Figure 8. Structure of Zn(II) complex with 7-acetyl-6-methoxy-3-methylbenzo[b]furan-2-carboxylic acid

3.2. BUDOWA WIELOŚCIANÓW KOORDYNACYJNYCH – ABSORPCYJNA SPEKTROSKOPIA RENTGENOWSKA

W celu określenia stopnia utlenienia metali w badanych jedenastu kompleksach, które otrzymano w postaci mikrokryształicznych proszków, zastosowano jakościową analizę widm XANES (ang. *X-ray Absorption Near Edge Structure*) [26, 27]. Polegała ona na porównaniu energetycznego położenia krawędzi absorpcji promieniowania rentgenowskiego badanych związków względem odpowiednich wzorców, którymi były tlenek miedzi(I) oraz tlenek miedzi(II). Stwierdzono, iż analizowane związki zawierają kationy Cu(II) [6–8].

Do wyznaczenia średniej liczby koordynacyjnej oraz rodzaju atomów w najbliższym otoczeniu jonów Cu(II) i Zn(II) wykorzystano technikę EXAFS (ang. *Extended X-ray Absorption Fine Structure*) [28–30]. Informacje o budowie kompleksów uzyskane z rentgenowskiej analizy strukturalnej posłużyły do zbudowania początkowego modelu sfery koordynacyjnej jonów metali, niezbędnego do analizy widm EXAFS. Dla serii kompleksów Cu(II) z ligandami, w których deprotonacji ulegała grupa –OH obserwuje się podobne chelatujące otoczenie wokół kationu metalu. Parametry dopasowania z analizy EXAFS oraz rentgenowska analiza strukturalna reprezentatywnego kompleksu pozwalają stwierdzić, iż wszystkie kompleksy charakteryzują się liczbą koordynacyjną równą 4 [6–8]. Wielościann koordynacyjny budowany jest przez cztery atomy tlenu (CuO_4): dwa atomy zdeprotonowanej grupy hydroksylowej i dwa atomy grupy acetylowej (Rys. 9). Dla całej serii kompleksów Cu(II) spodziewaną geometrią koordynacją jest płaski kwadrat.



Rysunek 9. Proponowany schemat koordynacji kationu w kompleksach miedzi(II) z pochodnymi hydroksybenzo[*b*]furanu i kumaryny

Figure 9. Proposed coordination mode of cation in copper(II) complexes with derivatives of hydroxybenzo[*b*]furan and coumarin

Analiza widm EXAFS dla proszkowego mikrokrystalicznego kompleksu Cu(II) z ligandem, w którym deprotonacji uległa grupa $-\text{COOH}$, i którego stereochemia w fazie stałej została określona za pomocą rentgenowskiej analizy strukturalnej, pozwoliła stwierdzić, iż w pierwszej strefie koordynacyjnej jonu znajdują się cztery atomy tlenu oraz jeden jon miedzi [6]. Związek ten jest kompleksem dwurdzeniowym. Dla pozostałych dwóch kompleksów Cu(II) z ligandami karboksylanowymi, obserwuje się jedynie cztery atomy tlenu w pierwszej strefie koordynacyjnej [6, 7]. Uzyskane wyniki nie wskazują na tworzenie się charakterystycznych dla karboksylanów Cu(II) kompleksów dwurdzeniowych.

Na podstawie analizy widm EXAFS kompleksów Zn(II) z ligandami o zdeprotonowanej grupie $-\text{COOH}$ stwierdzono obecność pięciu atomów tlenu w pierwszej strefie koordynacyjnej (ZnO_5) o wyrównanych odległościach Zn–O, 1,98 Å [6–8]. Bazując na informacjach uzyskanych z rentgenowskiej analizy strukturalnej dla jednego z kompleksów, można przypuszczać, iż wokół centrum metalicznego tworzy się piramida tetragonalna budowana przez cząsteczki wody oraz atomy tlenu grup karboksylanowych.

PODSUMOWANIE

Przeanalizowano budowę cząsteczek i kryształów czternastu pochodnych benzo[*b*]furanu (1–8) i kumaryny (9–14). Część z tych związków wykazuje aktywność biologiczną. Informacje uzyskane z badań potencjalnych ligandów *O*-donorowych 1–14 oraz analiza nowych kompleksów metali z pochodnymi benzofuranu i kumaryny pozwoliły na wyciągnięcie następujących wniosków:

Układy benzo[*b*]furanu i kumaryny są płaskie. Stwierdzono istnienie szeregu konformerów różniących się stereochemią podstawionych grup funkcyjnych: $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{COOH}$ i $-\text{COOCH}_3$ przy sztywnym układzie aromatycznym.

Metoda elektrochemiczna jest skuteczną metodą syntezy kompleksów metali z organicznymi ligandami *O*-donorowymi, w których odszczepienie wodoru następuje od grupy karboksylowej, a nawet od znacznie trudniejszego do deprotonacji podstawnika hydroksylowego.

Zgodnie z wynikami analizy XANES, kation miedzi w kompleksach z kwasami benzo[b]furanokarboksyłowymi (5–7) jest na drugim stopniu utlenienia. Z rentgenowskiej analizy strukturalnej kryształów jednego z kompleksów wynika, iż wokół Cu(II) tworzy się piramida tetragonalna, której wierzchołek buduje atom tlenu alkoholu etylowego a podstawę tworzą atomy tlenu mostkujących grup karboksylanowych. W przypadku pozostałych dwóch mikrokryształicznych kompleksów Cu(II), wyniki analizy EXAFS wskazują na obecność czterech atomów tlenu w pierwszej strefie koordynacyjnej. Natomiast brak jest wiązań międzymetalicznych Cu–Cu.

Kation miedzi obecny w kompleksach z pochodnymi hydroksy-benzo[b]furanu (1–3, 8) i -kumaryny (9) jest na drugim stopniu utlenienia. Obserwuje się podobne otoczenie centrum metalicznego dla całej serii związków. Kompleksy charakteryzują się LK = 4 i koordynacją płaskiego kwadratu, którego naprzeciwległe wierzchołki budowane są przez atomy tlenu grupy acetylowej i zdeprotonowanej grupy hydroksylowej liganda chelatującego.

Wielościanny koordynacyjny w kompleksach Zn(II) z kwasami karboksylowymi (5–7) mają zbliżoną budowę. Najprawdopodobniej wokół kationu metalu tworzy się piramida tetragonalna budowana przez atomy tlenu grup karboksylanowych i cząsteczek wody.

Badania wykazały, że w grupie kompleksów z ligandami karboksylowymi tworzenie z formy prozkowej układów supramolekularnych (monokryształów) zachodzi wtedy, kiedy możliwa jest przebudowa sfery koordynacyjnej. Analiza EXAFS wykazała tworzenie się wielościannów ZnO_5 oraz CuO_4 dla kompleksu Zn(II) i Cu(II) z kwasem 7-acetylo-6-metoksy-3-metylo-2-benzo[b]furanokarboksyłowym, podczas gdy na podstawie rentgenowskiej analizy strukturalnej stwierdzono obecność wielościannów ZnO_4 oraz CuO_5 .

Badane kompleksy mają izolowane jednostki koordynacyjne, są „monomerami”. Budowa chemiczna ligandów powoduje wyodrębnienie miejsc chelatujących kationy i nie pozwala na tworzenie kompleksów polimerycznych. Aniony kwasów mogą pełnić rolę ligandów monodentnych lub didentnych mostkowych. Aniony powstałe przez deprotonację grupy fenolowej są didentnymi ligandami chelatowymi. Na skutek takiego sposobu koordynacji jednostki koordynacyjne mają hydrofobową część zewnętrzną i mogą stąd wynikać trudności w otrzymywaniu kryształów.

Każda z zastosowanych w pracy metod (obliczenia kwantowo-chemiczne dla ligandów w fazie gazowej, rentgenowska analiza strukturalna dla ligandów i wybranych kompleksów w postaci monokryształów, absorpcyjna spektroskopia rentgenowska dla całej serii kompleksów w postaci mikrokryształicznego proszku) dostarczyła wiele cennych informacji o właściwościach badanych związków. Zastosowanie tylko jednej z tych metod dostarcza informacje jednostkowe, dopiero użycie kilku technik badawczych i korelacja wyników uzyskanych za ich pomocą pozwala na pełny opis strukturalny cząsteczek w różnych stanach i postaciach skupienia.

PODZIĘKOWANIA

Serdecznie dziękuję mojej promotorce – pani profesor Annie E. Koziół za opiekę naukową oraz cenne uwagi w trakcie prowadzenia badań nad rozprawą doktorską.

Praca współfinansowana ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego (programu Operacyjnego Kapitał Ludzki 2007–2013), przyznanych przez Urząd Marszałkowski Województwa Lubelskiego.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J. Kossakowski, K. Ostrowska, E. Hejchman, I. Wolska, *Il Farmaco*, 2005, **60**, 519.
- [2] K. Ostrowska, Synteza nowych pochodnych kwasów 2- i 3-benzo[*b*]furanu-karboksyłowych i 7-benzo[*b*]furanolu o spodziewanym działaniu biologicznym, Rozprawa doktorska, Akademia Medyczna, Warszawa, 2007.
- [3] W.E. Courchesne, E. Hejchman, D. Maciejewska, J. Kossakowski, K. Ostrowska, Patent Application Nr US2009/0270496, 2008.
- [4] T. Pena Ruiz, A. Drzewiecka, A.E. Koziol, M. Fernandez Gomez, K. Ostrowska, M. Struga, J. Kossakowski, *Struct. Chem.*, 2012, DOI 10.1007/s11224-012-9959-4.
- [5] A. Drzewiecka, A.E. Koziol, T. Pena Ruiz, M. Fernandez Gomez, M. Struga, J. Kossakowski, K. Ostrowska, T. Lis, *Struct. Chem.*, 2012, DOI 10.1007/s11224-012-9965-6.
- [6] A. Drzewiecka, Struktura potencjalnych ligandów *O*-donorowych i ich kompleksów organicznych z jonami metali, Rozprawa doktorska, Wydział Chemii UMCS, Lublin, 2011.
- [7] A. Drzewiecka, M.T. Klepka, A. Wolska, A.E. Koziol, *Synchrotron Radiation in Natural Science*, 2011, **10**, 49.
- [8] M.T. Klepka, A. Drzewiecka, A. Wolska, *HasyLab Annual Report (2010) {2/3}*.
- [9] A. Ożarowski, edytor, *Ziololectnictwo. Poradnik dla lekarzy*, PZWL, Warszawa, 1982.
- [10] A.J. Harvey, J.B. Baell, N. Toovey, D. Homerick, H. Wulff, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 1433.
- [11] G.A. Patani, E.J. LaVoie, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 3147.
- [12] E.I. Solomon, U.M. Sundaram, T.E. Machonkin, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 2563.
- [13] G. Parkin, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 699.
- [14] A.Y. Louie, T.J. Meade, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 2711.
- [15] M.S. Walczak, Określenie metodami spektroskopowymi struktury biomateriałów tworzonych na bazie protoporfiryny IX, Rozprawa doktorska, Instytut Fizyki, PAN, Warszawa, 2009.
- [16] H.M. Titi, I. Goldberg, *Acta Cryst.*, 2009, **C65**, o639.
- [17] R. Koner, I. Goldberg, *Acta Cryst.*, 2009, **C65**, m37.
- [18] H.M. Titi, I. Goldberg, *CrystEngComm*, 2010, **12**, 3914.
- [19] R. Koner, I. Goldberg, *Acta Cryst.*, 2009, **C65**, m185.
- [20] M.C. Etter, *Acc. Chem. Res.*, 1990, **23**, 120.
- [21] M.C. Etter, J.C. MacDonald, J. Bernstein, *Acta Cryst.*, 1990, **B46**, 256.
- [22] C. Oldham, D.G. Tuck, *J. Chem. Educ.*, 1982, **59**, 420.
- [23] F.H. Allen, *Acta Cryst.*, 2002, **B58**, 380.
- [24] J.A.C. Wilson, *International Tables for Crystallography*, Vol. C, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1992.
- [25] M.M. Harding, *Acta Cryst.*, 1999, **D55**, 1432.
- [26] W.M. Kwiatek, M. Galka, A.L. Hanson, C. Paluszkiwicz, T. Cichocki, *J. Alloys Comp.*, 2001, **328**, 276.

- [27] G. Mitchell, W. W. Beeman, J. Chem. Phys., 1952, **20**, 1298.
- [28] L. Nagy, T. Yamaguchi, K. Yoshida, Struct. Chem. 2003, **14**, 77.
- [29] A.P. Deshpande, Physica B, 1995, **208&209**, 579.
- [30] B.K. Teo, Acc. Chem. Res., 1980, **13**, 412.

Praca wpłynęła do Redakcji 17 stycznia 2012

