

Cu(II)的水杨醛及其衍生物缩乙醇胺的合成与抑菌活性

柳翠英 赵全芹 李忠 于爱华 刘雪英¹

(山东医科大学药系, 济南 250012)

摘要 合成了2种水杨醛亚胺 Schiff 碱配体及其与Cu(II)的9种配合物, 并由元素分析和红外光谱所表征, 其中9种化合物为新化合物。初步抑菌试验表明, 多数化合物有较好的抑菌活性。

关键词 亚胺 Schiff 碱 配合物 抑菌活性

文献^[1,2]报道, 某些含氮、氧的 Schiff 碱配体及其金属配合物具有良好的抗菌抑霉、抗癌等活性,

我们推测具有类似结构的各类水杨醛亚胺配合物也应具有这些活性, 因此设计合成了2种水杨醛亚胺

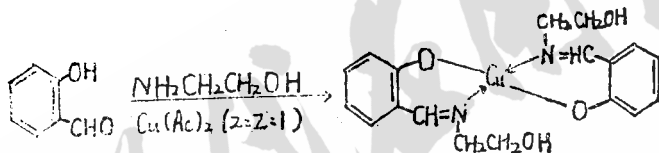
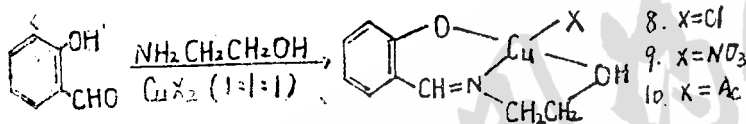
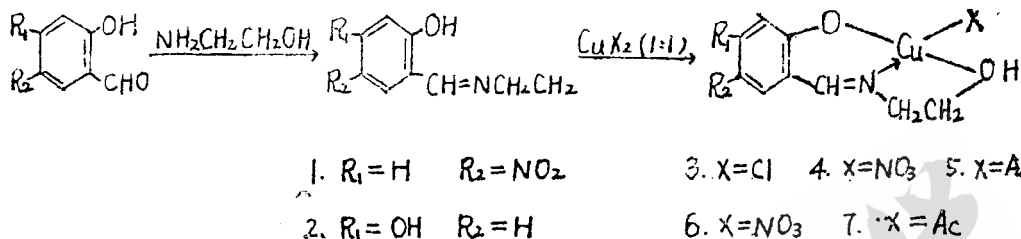
1 为93级毕业生

Schiff 碱配体及其与 Cu(Ⅰ) 的 9 种配合物, 并用琼脂扩散法进行了初步抑菌活性试验。

1 实验部分

合成化合物的熔点用 X_i 型显微熔点仪测定,

温度计未经校正, 红外光谱用 Perkin-Elmer 783 型红外光谱仪测绘, 由本系中心实验室测定, 元素分析由山东省化学研究所测定, 抑菌实验结果由本系无菌室提供。合成路线如下。



1.1 5-硝基, N(2-羟基乙基)水杨醛亚胺 Schiff 碱配体, 即化合物 1 的合成, 可参照文献^[3]

1.2 4-羟基, N(2-羟基乙基)水杨醛亚胺 Schiff 碱配体, 即化合物 2 的合成 取 2.76g (0.02 mol) 4-羟基水杨醛(A. R)和 1.22g (0.02 mol) 乙醇胺(A. R)于 100 ml 无水乙醇(A. R)中 60°C 下回流 1 h, 置通风处自然冷却结晶, 抽滤, 用无水乙醇洗涤, 真空干燥得桔黄色结晶, 熔点为 140~142°C, 产率为 80%。

1.3 铜(Ⅰ)配合物的合成

1.3.1 铜(Ⅰ)的 5-硝基, N(2-羟基乙基)水杨醛亚胺配合物的合成 取 0.02 mol 化合物 1 分别与等摩尔的 $CuCl_2$ 、 $Cu(NO_3)_2$ 、 $Cu(Ac)_2$ (均为 A. R) 于 80 ml 无水乙醇中, 60°C 下回流 0.5 h, 得化合物 3, 4, 5。1.3.2 铜(Ⅰ)的 4-羟基, N(2-羟基乙基)水杨醛亚胺配合物的合成 取 0.02 mol 化合物 2 分别与等摩尔的 $Cu(NO_3)_2$ 和 $Cu(Ac)_2$ 于无水乙醇中, 60°C 回流 40 min, 得化合物 6, 7。

1.3.3 铜(Ⅰ)的-N(2-羟基乙基)水杨醛亚胺配合物的合成 取 0.02 mol 新蒸馏的水杨醛(C. P), 0.02 mol 乙醇胺, 分别与等摩尔的 $CuCl_2$ 、 $Cu(NO_3)_2$ 、 $Cu(Ac)_2$ 于无水乙醇中 60°C 回流 0.5 h, 得化合物 8、9、10。

按同样方法取 0.02 mol 新蒸馏的水杨醛, 0.02 mol 乙醇胺, 与 0.01 mol $Cu(Ac)_2$ 反应得化合物 11。

2 结果

合成化合物的性状、产率、元素分析、红外光谱及抑菌活性分别见表 1~5。

3 讨论

3.1 合成的化合物由元素分析和红外光谱初步加以证实。

3.2 用 KBr 压片法测定了化合物的红外光谱。在化合物 1(2)即配体的红外图谱上, 在 1662(1654) cm^{-1} 处, 有一强吸收峰, 为 $\nu_{C=N}$ 的振动吸收谱带。醇羟基(ν_{-OH}) 振动吸收峰则位于 3420(3328) cm^{-1} 处, 而酚羟基面内弯曲吸收峰在 1224(1240) cm^{-1} 一带。形成配合物后, 其 $\nu_{C=N}$ 峰红移了 9—

表1 化合物的性状、产率

化合物	分子式	性状	熔点	产率 %
1	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₄	黄色针状结晶	177~178	86.7
2	C ₉ H ₁₁ NO ₃	桔黄色结晶	140~142	80.0
3	C ₉ H ₉ N ₂ O ₄ CuCl	草绿色结晶	248~250	78.6
4	C ₉ H ₉ N ₃ O ₇ Cu	绿色粉末	260~263	83.1
5	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₆ Cu	蓝绿色粉末	>300	83.1
6	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₆ Cu	绿色粉末	196~198*	43.6
7	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ Cu	墨绿色粉末	166~168*	91.4
8	C ₉ H ₁₀ NO ₂ CuCl	深绿色粉末	205~206	85.0
9	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₅ Cu	深绿色结晶	—	81.0
10	C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ Cu	墨绿色粉末	265~266	76.0
11	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ Cu	棕黄绿色结晶	176~177	80.0

*为分解温度

表2 部分化合物的元素分析

化合物	C %	H %	N %
1	51.86(51.43)	4.80(4.76)	12.97(13.13)
2	59.70(59.60)	4.80(4.76)	7.92(7.73)
3	34.98(34.73)	6.11(6.10)	8.92(9.06)
4	32.31(32.17)	3.28(3.23)	12.43(12.51)
5	39.80(39.67)	3.72(3.61)	8.25(8.41)
9	37.60(37.31)	2.97(3.10)	9.25(9.67)
10	46.82(46.07)	4.40(4.60)	5.67(4.88)
11	55.10(55.16)	4.92(5.14)	6.82(7.15)

()为理论值

24(18—24)cm⁻¹, 说明供电子氮向 Cu²⁺ 进行了配位; 而酚羟基面内弯曲吸收峰消失, 表明了去质子化作用, 也说明酚羟氧与 Cu²⁺ 键合形成螯合环。

表3 化合物的红外光谱(cm⁻¹, KBr压片)

化合物	ν-OH	γ _{Asp-O-N}	γ _{1,2,4} 或邻二取代	ν _{M-O}	ν _{M-N}
1	3420	1662	838	—	—
2	3328	1654	846	—	—
3	3380	1644	840	422	437
4	3380	1653	844	433	469
5	3400	1645	831	440	471
6	3160	1636	845	402	472
7	3180	1630	856	—	473
8	3400	1628	760	390	458
9	3400	1638	765	381	434
10	3400	1630	760	410	470
11	3570	1638	765	420	470

表4 化合物的抑菌圈直径(mm)

化合物	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	B ₇	B ₈	B ₉	B ₁₀	B ₁₁
1	10	12	10	10	10	10	—	—	10	10	9
2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	—	12	8	—	9	9	—	—	10	9	—
4	—	12	—	—	9	—	—	—	9	10	—
5	—	12	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	—	12	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	—	12	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	12	12	—	—	12	—	14	15	—	—	—
11	10	12	—	—	10	—	17	12	—	—	—

注, B₁~B₁₁依次为蜡样芽胞杆菌, 枯草杆菌, 藤黄八叠球菌, 大肠杆菌, 金黄色葡萄球菌, 白色念珠菌, 福氏志贺菌, 甲型溶血性链球菌, 黄曲霉菌, 杂色霉菌, 交链霉菌(下同)

表5 部分化合物的最低抑菌浓度($\mu\text{g/ml}$)

化合物	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	B ₇	B ₈	B ₉	B ₁₀
1	125	100	125	125	125	125	—	—	125	125
3	—	100	250	—	250	250	—	—	125	250
4	—	100	—	—	250	—	—	—	250	125
5	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—
8	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—
9	—	100	—	—	—	—	—	—	—	—
10	50	50	—	—	50	—	25	25	—	—
11	50	50	—	—	100	—	6.25	50	—	—

在化合物8—11中,也有类似情况发生,如 $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 峰较螯合前(1657 cm^{-1})红移了 $20\sim 30\text{ cm}^{-1}$,位于 1260 cm^{-1} 的酚羟基面内弯曲吸收峰消失等都表明N和酚羟氧原子参与配位与键合。但在化合物3—10中,由于配体与 CuX_2 按1:1摩尔比反应时,醇羟氧原子与 Cl^- 、 NO_3^- 、 Ac^- 一道参加配位和键合,因而 ν_{OH} 吸收峰分别红移了 $20\sim 40$, $48\sim 68$, 170 cm^{-1} 不等,而在化合物11中,配体与 Cu^{2+} 按2:1摩尔比反应,此时只有N和酚氧参与配位和键合因而峰位不变。

3.3 合成化合物用琼脂扩散法进行初步抑菌试验,受试细菌均于 35°C 孵化12—18 h,定性筛选后,用2倍稀释法确定最低抑菌浓度。由表4和表5可知多数化合物有较好的抑菌活性。其中水杨醛亚胺配合物(8—11)主要对革兰氏阳性菌有较好的抑菌活性,当苯环上4位氢被羟基取代形成4-羟基水杨醛亚胺 Schiff 碱及其配合物时,皆无抑菌活性,我们推测是由于酯溶性降低难以通过生物膜到达靶部位的缘故。而苯环上5位氢被硝基取代形成5-硝基水杨醛 Schiff 碱及其配合物时,其抗菌谱变广,但活性降低。

3.4 配合物的活性低于配体的活性。原因是各个

化合物发挥药效的机制不尽相同,其中一种情况是,配体进入生物体后与必需金属离子结合,通过改变与其结合的原生物配体的功能发挥作用。在这种情况下,配合物首先要解离成自由配体才能发挥作用。此时,配合物的活性就能低于对应配体的活性。

参 考 文 献

- 1 Hodnett E M, Mooney P D. Activities of some Schiff bases. *J Med Chem*, 1970; 13: 786
- 2 Hodnett E M, Dunnw J. Cobalt derivatives of Schiff bases of aliphatic amines as antitumor agents. *J Med Chem*, 1972; 15 (3): 339
- 3 柳翠英, 郭秀英. 5-硝基, N(2-羟基乙基)水杨醛亚胺 Schiff 碱的合成. *化学试剂*, 1994; 16(6): 363
- 4 吴自慎, 严振寰, 刘德懋等. 钴(II)、镍(II)、铜(II)、锌(II)的双-N(2-羟基乙基)水杨醛亚胺螯合物的合成及其抗癌活性的初步试验. *无机化学*, 2(1):108—111

收稿日期: 1996—05—13