

双取代乙二胺金属配合物的合成及抗菌活性

杨树平¹,高乌恩¹,吴冬梅¹,田杰²(1.内蒙古医学院药理学系,内蒙古 呼和浩特 010059;2.药理学系 2001 届毕业生)

摘要:目的 设计合成一系列双取代乙二胺过渡金属配合物并寻找抗菌活性药物。方法 以 N,N'-双取代乙二胺为配体合成过渡金属配合物,并进行体外抑菌活性筛选。结果 合成了 6 个(III₆)新配合物,其结构经红外光谱、元素分析确证。结论 初步抑菌实验表明,合成的配合物对多种菌株有明显的抑制活性,有进一步研究的价值。

关键词: N,N'-双取代乙二胺;配合物;抗菌活性;过渡金属

中图分类号: TQ460.6;R978 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2004)01-0016-03

Synthesis and antibacterial activities of the metal complexes of bis-substituted ethyldiamine

YANG Shu-ping¹, GAO Wu-en¹, WU Dong-mei¹, TIAN Jie² (Department of Pharmacy, Inner Mongolia Medical College, Hohhot 010059, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE A series of the complexes of bis-substituted ethyldiamine with transitional metal had been designed and synthesized for seeking antibacterial agents. **METHOD** The complexes have been prepared from N,N'-bis-substituted ethyldiamine and transitional metal, their antibacterial activities have been screened by test. **RESULTS** Six new complexes have been synthesized and their structures were identified by IR spectra and elementary analysis. **CONCLUSION** The results showed these complexes displayed significant antibacterial activities in primary treatment of many types of bacteria.

KEY WORDS: N,N'-bis-substituted ethyldiamine; metal complex; antibacterial activities; transitional metal

金属配合物大多具有抗癌、抗病毒、抑制细菌生长等生物活性^[1,2]。我们对所合成的二胺类 Schiff 碱^[3]及其过渡金属配合物进行抑菌活性研究中发现二胺类 Cu²⁺配合物对多种菌株有明显的抑制作用^[4]。为寻找更为理想的抗菌药物,我们设计合成了 N,N'-双取代乙二胺及其过渡金属配合物,并对其结构组成及抗菌活性进行了测定。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

熔点用 X4 型显微熔点仪测定,温度计未经校正;红外光谱用岛津 IR-930 红外光谱仪测定,KBr 压片;元素分析用 PE-2400 型元素分析仪测定;金属用直接灼烧法测定;Cl 百分含量用银量法测定;摩尔电导用 DDS-11 型电导仪测定,以 DMF 为溶剂;试剂均为国产或进口分析纯;菌种购自北京生物制品鉴定所。

1.2 双取代乙二胺过渡金属配合物(III₆)的合成 合成路线见图 1。

1.2.1 胡椒醛乙二胺 Schiff 碱(I)的合成 取胡椒醛 15g (0.1 mol),无水乙醇 30 mL,冰醋酸 10 滴,置于 100 mL 三颈瓶中,加热使回流,缓缓滴入乙二胺 20 mL,反应 6 h,自然冷却、析晶、抽滤、洗涤、干燥,得粗品。用乙醇重结晶,得白色针晶 15.4g,产率 95%,mp 181~182℃。

1.2.2 配体(II)的合成 取上述化合物(I) 12.96g(0.04 mol),无水乙醇 30 mL,二氯甲烷 10 mL,置于 100 mL 三颈瓶中,分两次加入 KBH₄ 8.64g(0.16 mol),于 50~55℃下反应 6 hr,加入适量丙酮、水使混合。用二氯甲烷分次萃取,萃取液用饱和 NaCl 溶液洗涤,再用 8.5%的 H₃PO₄ 溶液抽提,酸提取液用 10%的 NaOH 溶液碱化至 pH 12 后,再用二氯甲烷萃取,萃取液中加入适量无水 K₂CO₃ 干燥、抽滤。滤液减压浓缩得粗品。用乙醇-氯仿重结晶,得白色针晶 9.5g,产率 72%,mp 133~135℃。

1.2.3 配合物(III₆)的合成 取配体(II) 0.33g(0.001 mol),无水乙醇 10 mL,置于 100 mL 三颈瓶中,加热使回流,

基金项目:内蒙古自然科学基金资助课题 NO. 98053

作者简介:杨树平(1960~),女,副教授,从事药物化学教学与研究。Tel: (0471) 6636286

滴入等摩尔的 $MCl_2 \cdot 2H_2O$ 无水乙醇液,立即产生沉淀,反应 2h,冷却,抽滤,依次用氯仿、无水乙醇、水洗涤,干燥,得相应配合物,配合物的产率、物理常数、元素分析、摩尔电导及红外光谱数据见表 1。

1.3 抑菌试验

抑菌试验用琼脂扩散法进行,将所合成的 Schiff 碱、配体及配合物用 20 mL DMF 溶解,加水稀释成浓度为 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的溶液,受试细菌于 35 $^\circ\text{C}$ 孵育 24h 后观察抑菌结果,试验结果见表 2。

2 结果与讨论

2.1 合成配合物的确证

对合成配合物(III₁₋₆)分别进行熔点测定、元素分析、红外光谱及摩尔电导测定,测得数据见表 1。红外图谱显示,配体(II)由于缩合作用(-NH...N),在 3300 cm^{-1} 附近无 NH 的伸缩振动吸收峰,与金属配位后,缩合氢键断裂,配合物则在 3300 cm^{-1} 附近出现 NH 强的伸缩振动吸收峰,1600 cm^{-1} 附近出现 NH 的弯曲振动吸收峰。由表 1 中数据可知,实验中合成的配合物已被初步确认。

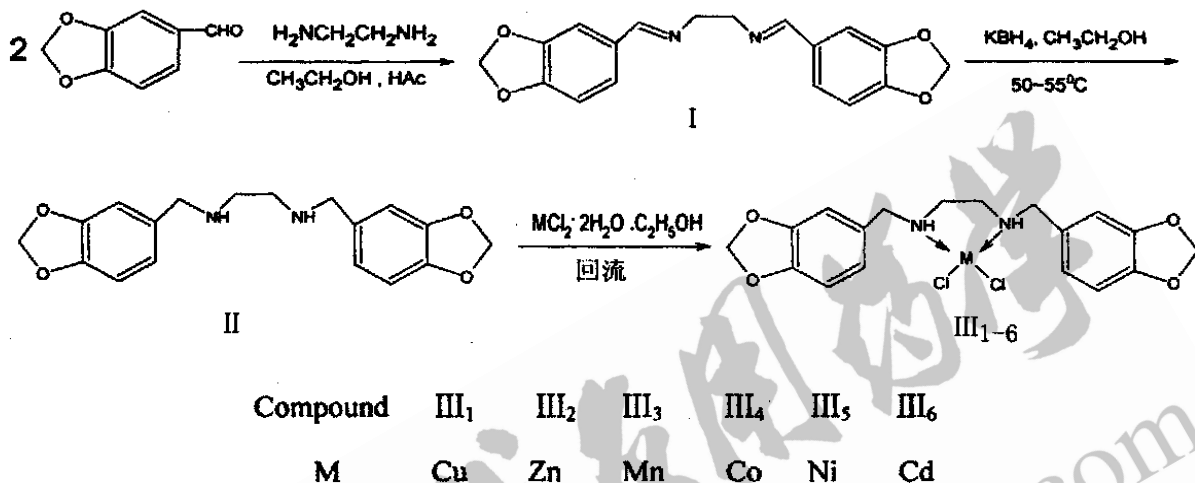


图 1 化合物 III₁₋₆ 的合成路线

Fig 1 Synthesis route of compounds (III₁₋₆)

表 1 化合物 III₁₋₆ 的物理常数、红外及元素分析数据

Tab 1 The physical data, IR and elementary analysis of compounds (III₁₋₆)

Compd. No.	Formula	Yield(%)	Color	mp($^\circ\text{C}$)	Elementary analysis(calcd %)					Am $\text{S} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$	IR (KBr, cm^{-1})
					C	H	N	Cl	M		
III ₁	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2\text{Cu}$	80	green	193 - 194	46.54 (46.71)	4.51 (4.36)	6.28 (6.05)	15.29 (15.32)	13.28 (13.73)	2.12 3250	2900 1610 1360 1245 925 485
III ₂	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2\text{Zn}$	70	white	255 - 257	44.55 (44.79)	4.23 (4.39)	5.53 (5.80)	15.60 (15.26)	13.88 (14.07)	7.44 3200	2900 1618 1340 1250 925 526
III ₃	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2\text{Mn}$	83	white	261 - 261.5	46.44 (46.67)	4.50 (4.39)	5.84 (6.05)	15.64 (15.61)	12.09 (12.10)	7.13 3250	2950 1618 1340 1255 940 490
III ₄	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2\text{Co}$	96	purple	258 - 260	46.37 (46.27)	4.53 (4.44)	5.74 (5.99)	15.66 (15.47)	13.44 (12.86)	6.41 3280	2900 1602 1360 1250 938 497
III ₅	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2\text{Ni}$	77	green	> 300	45.99 (45.42)	4.47 (4.66)	5.77 (5.89)	15.75 (15.48)	13.14 (12.81)	8.38 3240	2880 1602 1360 1240 925 518
III ₆	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2\text{Cd}$	80	white	261 - 263	41.28 (41.52)	3.87 (4.06)	5.09 (5.38)	14.08 (13.86)	21.73 (21.97)	3.91 3250	2880 1602 1360 1240 923 539
II	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$	72	white	133 - 135	65.28 (65.84)	6.48 (6.14)	8.38 (8.53)				2800 1610 1365 1245 922
I	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$	95	white	181 - 182	66.68 (66.66)	5.13 (4.97)	8.64 (8.46)				3000 1640 1380 1256 925

2.2 抑菌作用

本实验研究中,所合成的 Schiff 碱(I)、配体(II)及配

合物(III₁₋₆)对大肠杆菌(B₁)、痢疾杆菌(B₂)、变形杆菌(B₃)、白葡萄球菌(B₄)、金葡萄球菌(B₅)、绿脓杆菌(B₆)、炭

疽杆菌(B₇)等细菌进行抑菌效果观察,其结果见表2。由表2可知,所合成的配合物对多种细菌(除绿脓杆菌外)有不同程度的抑制作用,但 Schiff 碱及配体对上述7种细菌均无抑制作用,说明配体与金属成配合物后产生了明显的抑菌活性。

表2 化合物的抗菌活性(200 μ g/ mL)

Tab 2 Antibacterial activities of compounds(200 μ g/ mL)

Prod.	Bacteria							空白对照
	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	B ₇	
I	-	-	-	-	-	-	-	-
II	-	-	-	-	-	-	-	-
III ₁	+	++	++	++	++	-	++	-
III ₂	-	++	++	++	++	-	++	-
III ₃	-	++	-	+	++	-	++	-
III ₄	-	++	-	++	+	-	++	-
III ₅	++	++	-	++	++	-	++	-
III ₆	+	++	++	+	+	-	++	-

“+”敏感,“++”高度敏感,“-”不敏感

“+”sensitive,“++”high sensitive,“-”no sensitive

为了比较所合成的配合物抑菌能力大小,我们同法测定了相应金属盐(MCl₂)的抑菌活性,只有钴盐(Co²⁺)、锌盐(Zn²⁺)对痢疾杆菌、金葡萄球菌等少数菌株有抑制活性。总的来说,配体与金属配位其抑菌活性明显增强。

参考文献

- [1] 王兴坡. 缩氨基硫脲衍生物与 Cu、Co、Ni 的络合物制备、表征及抑菌活性[J]. 中国药科大学学报, 1997, 28(3): 180-182.
- [2] 黄仲贤. 金属元素和药物无机化学, 自然杂志[J]. 1983, 6(1): 26.
- [3] 杨树平, 高乌恩, 杨丽敏, 等. 双-对二甲氨基苯甲醛缩二胺类希夫氏碱合成、表征及抗菌活性[J]. 内蒙古医学院学报, 2001, 23(20): 101.
- [4] 高乌恩, 杨树平, 吴冬梅, 等. 二胺类过渡金属配合物抑菌活性[J]. 内蒙古医学院学报, 2002.

收稿日期: 2002-09-04