

3-醛基水杨酸缩氨基硫脲希土配合物 的合成、表征及抑菌活性研究

周毓萍^{*} 于红娟^{*} 杨正银 杨汝栋^{*}

(兰州大学化学系, 兰州 730000)

新配体 3-醛基水杨酸缩氨基硫脲(简称 HL), 由 3-醛基水杨酸和氨基硫脲合成。并用此配体与三价希土醋酸盐反应, 合成了 9 个组成为 $[REAc_2L] \cdot nH_2O$ ($RE = Y, La, Nd, Sm, Eu, Gd, Ho, Er, Yb$, $n=2\sim4$) 的新配合物。所有化合物均经元素分析、IR、UV、摩尔电导、 1H NMR 和差热—热重分析等表征, 并对配体和配合物的抑菌活性进行了测试。

3-醛基水杨酸

关键词: 缩氨基硫脲 希土 配合物 抑菌活性

缩氨基硫脲化合物及其配合物具有抗结核^[1]、抗癌^[2]等生物活性, 其生物活性和微量金属的配位有关, 而希土具有许多药理活性也是众所周知的。为此我们合成了未见文献报道的 3-醛基水杨酸缩氨基硫脲配体及其希土配合物, 并测试了它们对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草杆菌的抑菌活性。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

结构分析采用 1106 型元素分析仪、FT-170SX 红外光谱仪、UV-240 型紫外可见光谱仪、PCT-2 型热分析仪(空气, $5^\circ C/min$, Al_2O_3), FT-AC80 型核磁共振仪。

希土氧化物: 纯度为 99.95%; 氨基硫脲、水杨酸、六次甲基四胺等均为国产分析纯试剂。

1.2 3-醛基水杨酸缩氨基硫脲(HL)的合成

1.2.1 3-醛基水杨酸的合成^[3]

用水杨酸和六次甲基四胺在水中回流进行合成, 产品为无色针状晶体, 熔点 $178\sim179^\circ C$, 文献值 $179^\circ C$ 。

1.2.2 HL 的合成

准确称取 0.02 mol 氨基硫脲, 加 50 ml 水和 3 ml 冰醋酸, 加热使其全部溶解, 趁热滴加到 50 ml 含 0.02 mol 3-醛基水杨酸的无水乙醇溶液中, 电磁搅拌下回流 4~5 小时, 冷却、抽滤, 沉淀, 用 1:1 的乙醇—水溶液洗涤数次, 水洗两遍, 抽干后放在置有 P_2O_5 的真空干燥箱中干燥, 得到淡黄色针状晶体, 产率 84%, 熔点 $241\sim242^\circ C$ 。

收稿日期: 1997-02-25。 收修改稿日期: 1997-06-04。

* 通讯联系人。

* 兰州医学院基础部。

第一作者: 周毓萍, 女, 32 岁, 讲师, 研究方向: 希土配合物的合成及性质研究。

$C_5H_9N_3O_3S \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 的元素分析:测得值(计算值)%为 C:42.99(43.54); H:3.63(4.03); N:17.48(17.00)。所含结晶水为差热——热重分析证实。

1.3 配合物的合成

称取配体 HL 1 mmol 于 100 ml 锥形瓶中,加 25 ml 甲醇,搅拌下滴加 25 ml 含 1 mmol $RE(Ac)_3 \cdot nH_2O$ 的甲醇溶液,溶液逐渐变为亮黄色,室温下电磁搅拌 6 小时,过滤,滤液中加入 125 ml 乙醚,立即析出大量黄色沉淀,抽滤,用 1:2.5 的甲醇-乙醚混合溶剂洗涤 5 次,乙醚洗 2 次,并置于有 P_2O_5 的真空干燥器中干燥至恒重,得黄色配合物,产率在 55~65%。

2 结果与讨论

2.1 配合物的组成

希土的分析是将样品用 $HClO_4-HNO_3(1:1)$ 加热分解后用 EDTA 配合滴定,希土和 C、H、N 含量见表 1。配合物组成符合化学式 $REAc_2L \cdot nH_2O$,其摩尔电导表明,配合物在 DMF 中为非电解质^[1]。

表 1 配合物的元素分析数据和摩尔电导

Table 1 Elemental Analysis Data and Molar Conductance of the Complexes

complexes	colour	found(calcd.)%				Λ_m ($s \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$)
		C	H	N	RE	
$YAc_2L \cdot 2.5H_2O$	yellow	31.71(31.84)	3.47(3.87)	9.02(8.57)	17.86(18.14)	8.40
$LaAc_2L \cdot 2H_2O$	yellow	30.05(29.38)	3.17(3.39)	8.27(7.91)	26.05(26.16)	12.70
$NdAc_2L \cdot 4H_2O$	yellow	27.10(27.26)	3.08(3.80)	7.41(7.34)	25.20(25.01)	12.40
$SmAc_2L \cdot 3H_2O$	yellow	27.49(27.84)	2.98(3.56)	8.06(7.58)	27.08(26.82)	9.00
$EuAc_2L \cdot 3H_2O$	yellow	28.20(27.75)	3.11(3.55)	8.02(7.47)	27.11(27.04)	8.10
$GdAc_2L \cdot 3H_2O$	yellow	27.64(27.50)	3.33(3.52)	7.33(7.40)	27.24(27.71)	10.40
$HoAc_2L \cdot 3H_2O$	yellow	26.81(27.13)	2.74(3.47)	7.64(7.30)	28.39(28.68)	8.00
$ErAc_2L \cdot 4H_2O$	yellow	25.85(26.20)	3.41(3.66)	7.61(7.05)	27.98(28.10)	7.30
$YbAc_2L \cdot 3H_2O$	yellow	26.61(26.75)	2.78(3.43)	7.82(7.20)	29.74(29.67)	7.40

a. DMF (1.00×10^{-3} mol/L solution)

2.2 紫外光谱

以 DMF 为溶剂测定了配体和配合物的紫外光谱,配体在 312 nm 和 354 nm 处有两个吸收峰,它们分别是配体中共轭体系的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁和苯环的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁,属 K 带和 B 带。所有配合物的紫外光谱十分相似且与配体的紫外吸收也很相似,说明配合物的紫外吸收主要是由配体决定的。形成配合物后,两个吸收峰均发生了红移,说明配合物确已形成。

2.3 红外光谱

配体及配合物的重要红外光谱数据列于表 2。

表 2 配体和配合物的重要 IR 吸收频率

Table 2 Significant IR Absorption Frequencies (cm^{-1}) of the Ligand and the Complexes

compounds	ν_{NH_2}			$\Delta\nu$							
	$\nu_{\text{H}_2\text{O}}$	ν_{NH}	$\nu_{\text{OH}}(\text{phenol})$	$\nu_{\text{C}=\text{N}}$	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$	$\nu_{\text{as,COO}^-}$	$\nu_{\text{s,COO}^-}$	$(\nu_{\text{as}} - \nu_{\text{s}})$	$\nu_{\text{C}=\text{S}}$	$\nu_{\text{RE}=\text{O}}$	$\nu_{\text{RE}=\text{N}}$
HL	3442	3294	2797	1615	1663	—	—	—	1154	—	—
NaL	3426	3259	2999	1600	—	1562	1406	156	1152	—	—
$\text{YbAc}_3\text{L} \cdot n\text{H}_2\text{O}$						1543	1413	130			
$\text{YAc}_2\text{L} \cdot 2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	3417	3295	2870	1597	—	1560	1407	153	1156	508	406
$\text{LaAc}_2\text{L} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	3422	3297	2875	1601	—	1547	1401	146	1157	507	403
$\text{NdAc}_2\text{L} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3420	3299	2877	1602	—	1547	1406	141	1156	493	405
$\text{SmAc}_2\text{L} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3416	3286	2870	1602	—	1547	1394	153	1157	510	401
$\text{EuAc}_2\text{L} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3411	3282	2873	1600	—	1547	1396	151	1156	509	402
$\text{GdAc}_2\text{L} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3418	3306	2876	1600	—	1556	1403	153	1158	506	403
$\text{HoAc}_2\text{L} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3416	3286	2870	1597	—	1569	1408	161	1157	506	407
$\text{ErAc}_2\text{L} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	3409	3296	2875	1600	—	1558	1397	161	1157	507	399
$\text{YbAc}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3416	3296	2865	1597	—	1563	1408	161	1156	509	407

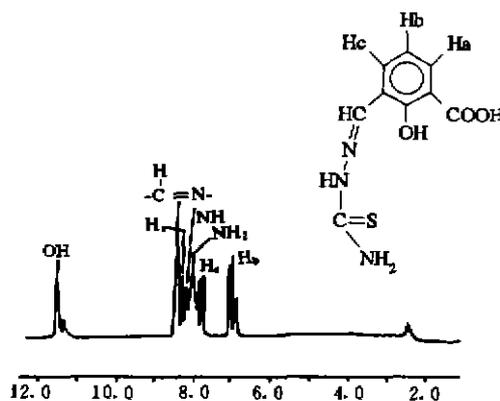
配体在 3442 cm^{-1} 、 3294 cm^{-1} 、 3171 cm^{-1} 处有较强的吸收峰, 分别为 ν_{NH_2} 、 ν_{NH} 及 $-\text{OH}$ 与 $-\text{COOH}$ 形成分子内氢键的振动吸收^[5]。且围绕着 2797 cm^{-1} 有一较强的宽吸收峰, 为 $\nu_{\text{OH}(\text{phenol})}$ 的振动吸收, 羧基的 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 出现在 1663 cm^{-1} 处, 1615 cm^{-1} 为 $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 振动峰, $\nu_{\text{C}=\text{S}}$ 振动峰出现在 1154 cm^{-1} 。

形成配合物后, 3416 cm^{-1} 、 3286 cm^{-1} 、 3167 cm^{-1} 处仍有很强的吸收, 整体呈一包峰, 这是由于配合物中含有水, $\nu_{\text{H}_2\text{O}}$ 吸收峰将 ν_{NH_2} 、 ν_{NH} 峰包在其中, 故峰形变宽, 并且此吸收包在 2870 cm^{-1} 仍较强, 说明配体中酚羟基并没有去质子与希土配位, 而配体在 1663 cm^{-1} 处羧基的 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 振动峰消失, 并在 1569 cm^{-1} 和 1408 cm^{-1} 处出现了两个新峰, 分别是羧酸根离子的反对称伸缩振动 $\nu_{\text{as,COO}^-}$ 和对称伸缩振动 $\nu_{\text{s,COO}^-}$ ^[6], 说明配合物中配体的羧基参与了配位。并且配合物的 $\Delta\nu$ ($\nu_{\text{as,COO}^-} - \nu_{\text{s,COO}^-}$) 值接近于 NaL 的 $\Delta\nu$, 说明 COO^- 与希土的配位形式为桥式配位^[7], 比较希土醋酸盐 $\text{YbAc}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 的 $\Delta\nu$, 与配合物的 $\Delta\nu$ 也接近, 说明配合物中的醋酸根也以桥式方式与希土配位, 并在远红外区 506 cm^{-1} 处有一中等强度较宽的吸收, 为 $\nu_{\text{RE}=\text{O}}$ ^[8] 吸收。此外, 配体在 1615 cm^{-1} 的 $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 吸收在配合物中向低波数方向移动了 18 cm^{-1} , 说明亚胺基氮参与了配位, 同时在 406 cm^{-1} 处出现了 $\text{RE} \leftarrow \text{N}$ 键的伸缩振动峰。配体在 1154 cm^{-1} 处的 $\nu_{\text{C}=\text{S}}$ 峰在配合物中仍然存在, 说明 $\text{C}=\text{S}$ 中的 S 原子没有配位。

2.4 ^1H NMR 谱

以 d_6 -DMSO 为溶剂, 测得配体 HL 和配合物 $\text{YAc}_2\text{L} \cdot 2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 的核磁共振氢谱, 其 ^1H NMR 谱示于图 1、图 2。

配体中苯环上的三个质子分别在 $8.38 \sim 8.11 \text{ ppm}$ (Ha, 四重峰), $7.89 \sim 7.77 \text{ ppm}$ (Hc,

图 1 配体的 ^1H NMR 谱Fig. 1 ^1H NMR spectra of the HL

8.11 ppm (Ha, 四重峰), 7.89~7.77 ppm (Hc, 四重峰), 7.04~6.64 ppm (Hb, 三重峰)^[9],

$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{C}=\text{N}- \end{array}$ 键 C 上质子在 8.417 ppm 处, -NH- 质子峰在 8.146 ppm, 两个 -NH₂ 质子在 8.003 ppm, -OH_(配) 质子在 11.48 ppm 处, 此氢经重水交换后消失。

配合物中各质子的化学位移均发生了变化, -OH_(配) 质子从 11.48 ppm 位移到 11.31

ppm, $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{C}=\text{N}- \end{array}$ 上质子从 8.417 ppm 位移到

8.477 ppm, 其余各质子均向高场发生位移, 同时配合物在 3.36 ppm 处新出现了水的质子峰, 加入 D₂O 后, -OH_(配) 和 H₂O 的质子峰均消失, 此外, 配合物在 1.77 ppm 处出现了乙酸根中的 -CH₃ 质子峰, 经比较, 各质子的积分高度之比与配体及配合物中相应质子数之比相符合。

2.5 差热-热重分析

配体在 150℃ 前有吸热现象, 在 TG 曲线上有很微小的失重, 即配体失去所含的微量结晶水。在 242℃ 有一尖的吸热峰, 同时 TG 曲线上伴随有明显失重, 说明配体的相变过程与升华同时进行, 242℃ 为其熔点, 与用熔点仪测得的一致, 此后在 259~700℃ 间又有放热现象, 是配体进一步发生氧化-还原反应过程, 到 700℃ 分解完毕。

配合物在 90℃ 左右有一小的吸热峰, 同时在 TG 曲线上有失重现象, 即是配合物的失水过程, 且失水量与元素分析结果一致, 说明配合物中的水为结晶水, 随后配合物开始氧化分解, 并在 DTA 曲线上出现放热峰, 约 650℃ 左右, 热重曲线变得平缓, 配合物分解完毕。残余物为 RE₂O(SO₄)₂。

2.6 抑菌活性

我们选择配体及三个配合物 NdAc₂L · 4H₂O, GdAc₂L · 3H₂O, YbAc₂L · 3H₂O 代表轻、中、重希土, 以 DMF 为溶剂分别配成浓度不同的溶液, 采用单片纸碟法^[10], 测试了针对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和枯草杆菌的抑菌活性, 结果见表 3。

从表 3 中的数据来看, 配体和配合物对三种菌均有一定的抑制作用, 尤其对枯草杆菌的抑制作用稍大于对其它两种细菌的作用。无论是配体还是配合物以 50 μg/0.01 ml 的浓度的溶液抑菌效果好。此外所有配合物的抑菌作用比配体的稍大。说明希土离子对缩氨基硫脲的生物活性起到一定的促进作用。

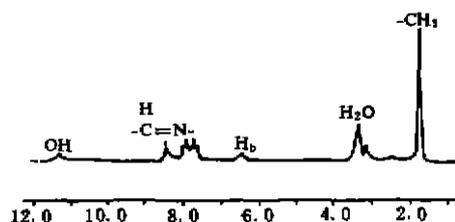


图 2 配合物 YAc₂L · 2.5H₂O 的 ¹H NMR 谱

Fig. 2 ¹H NMR spectra of the complex YAc₂L · 2.5H₂O

表 3 配体 HL 及配合物的抑菌活性数据

Table 3 Bacteriostatic Activity Data (mm) of the Ligand and the Complexes

compounds	concentration*	staphylococcus	aureus	escherichia	coll	bacillus	subtilis
HL	50 $\mu\text{g}/0.01 \text{ ml}$	8.0	8.0	9.0	×	9.0	8.0
	100 $\mu\text{g}/0.01 \text{ ml}$	7.0	7.0	7.0	7.0	×	8.0
	200 $\mu\text{g}/0.01 \text{ ml}$	7.0	7.0	7.0	7.0	×	7.0
NdAc ₂ L · 4H ₂ O	50 $\mu\text{g}/0.01 \text{ ml}$	10.0	10.0	9.0	9.0	11.0	9.0
	100 $\mu\text{g}/0.01 \text{ ml}$	8.0	9.0	7.0	7.0	10.0	9.0
	200 $\mu\text{g}/0.01 \text{ ml}$	8.0	8.0	7.0	7.0	9.0	9.0
GdAc ₂ L · 3H ₂ O	50 $\mu\text{g}/0.01 \text{ ml}$	9.0	9.0	10.0	9.0	10.0	10.0
	100 $\mu\text{g}/0.01 \text{ ml}$	8.5	8.5	8.0	7.0	10.0	8.0
	200 $\mu\text{g}/0.01 \text{ ml}$	8.0	8.0	9.0	×	8.0	8.0
YbAc ₂ L · 3H ₂ O	50 $\mu\text{g}/0.01 \text{ ml}$	9.0	9.0	10.0	11.0	10.0	9.0
	100 $\mu\text{g}/0.01 \text{ ml}$	7.0	7.0	7.0	7.0	8.0	7.0
	200 $\mu\text{g}/0.01 \text{ ml}$	7.0	7.0	7.0	9.0	9.0	8.0
DMF	AR	0	0	0	0	0	0

* concentration expressed including weight (μg) of the free ligand in 0.01 ml solution.

3 结 论

根据 C、H、N 及 RE³⁺ 分析值, 认为配合物组成为 REAc₂L · nH₂O, 由 IR、UV、¹H NMR 及热谱分析推测配合物的配位形式为: 配体中羧基去质子后以桥式方式与稀土配位, 并且亚胺基 N 也与稀土配位, 同时醛酸根的羧基均以桥式方式与稀土配位, 稀土的配位数为 8, 配合物中不含配位水。其可能的结构如图 3。配体和配合物均有抑菌活性, 且配合物的活性稍高于配体。

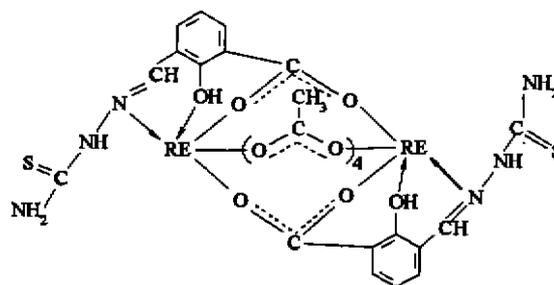


图 3 配合物可能的结构

Fig. 3 Possible structure of the complexes

参 考 文 献

- [1] Domagk, G.; Behnisch, R.; Mietzsch, F.; Schmidt, H. *Naturwissenschaften*, 1946, 33, 315.
- [2] Petering, H. G.; Buskirk, H. H.; Underwood, G. E. *Cancer Res.*, 1964, 64, 367.
- [3] Dufe, J. C. et al. *J. Chem. Soc.*, 1932, 1987.
- [4] Geary, W. J. *Coord. Chem. Rev.*, 1971, 7, 82-122.
- [5] Biradar, N. S.; Locker, A. L. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1974, 36, 1915-1916.
- [6] 张德龙等. 无机化学学报, 1992, 8(10), 22.
- [7] Kazuo Nakamoto *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds* 4th Ed., 1986, 232.
- [8] Roy, A. et al. *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1976, 51, 1525.
- [9] 赵天增编著, 核磁共振氢谱, 北京大学出版社, 1983, 第 71 页.
- [10] 陆德源主编, 医学微生物学, 第三版, 人民卫生出版社, 第 88-89 页.

STUDIES ON THE SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BACTERIOSTATIC
ACTIVITY OF 3-FORMYLSALICYLIC ACID THIOSEMICARBAZONE AND
ITS RARE EARTH COMPLEX

Zhou Yuping Yu Hongjuan Yang Zhengyin Yang Rudong

(Department of Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

A new ligand, 3-formylsalicylic acid thiosemicarbazone has been synthesized by the reaction of 3-formylsalicylic acid with thiosemicarbazide. Its nine rare earth complexes have been prepared by reacting the ligand with $REAc_3 \cdot nH_2O$ in methanol. The complexes have been characterized by elemental analyses, molar conductivities, IR, UV, 1H NMR and DTA-TG. The composition of these complexes is determined as $[REAc_2L] \cdot nH_2O$ ($RE=Y, La, Nd, Sm, Eu, Gd, Ho, Er, Yb, n=2\sim 4$). The synthesized ligand and its complexes have been evaluated for bacteriostatic activity against *Escherichia Coli*, *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*.

Keywords: thiosemicarbazone rare earths complex bacteriostatic activity