

氨基羧酸稀土配合物的合成、抗氧化性及抗菌活性的研究

王 敏* 李一志 李勤喜 王流芳

(兰州大学化学系, 兰州 730000)

合成了12种稀土氨基羧酸(HL)固体配合物,其通式为 REL_3 ($RE = La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Er, Tm, Yb, Y$)。利用元素分析、红外光谱、核磁共振氢谱、摩尔电导、热分析等测试手段对配合物进行了表征,研究了 NdL_3 、 ErL_3 配合物在DMSO溶液中电子吸收光谱,计算了电子云伸展效应参数 $\bar{\beta}$,共价参数 δ 和键合参数 $b^{1/2}$,讨论了配合物的共价成键情况,并对其抗氧化及抗菌活性做了研究。

关键词: 稀土配合物 氨基羧酸 抗氧化性 抗菌活性
分类号: O614.33

噻唑衍生物及其金属配合物由于具有抗菌、抗肿瘤、抗氧化等多种生物活性,而且与某些金属离子形成配合物后,其药理活性明显增强,因此其金属配合物的合成及研究引起了人们极大的兴趣^[1,2]。氨基羧酸(2-(2'-氨基噻唑)-(Z)-2-甲氧亚胺乙酸)具有广谱抗菌活性,被广泛用于半合成头孢菌素的合成中,考虑到稀土离子具有杀菌性能。因此,合成氨基羧酸稀土配合物并研究其药理活性,对于扩大氨基羧酸的应用,开拓稀土药物化学的新领域无疑具有一定的意义。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

氨基羧酸参照文献^[3]方法合成;稀土高氯酸盐由相应稀土氧化物转化而得(高氯酸铈(Ⅳ)的制备,取100mg CeO_2 ,加入适量的50% $HClO_4$ 溶液,水浴加热并不断滴加30% H_2O_2 ,待澄清后,继续加热浓缩至表面出现晶膜,冷却,析出结晶,在乙醇中重结晶,置于 P_2O_5 干燥器中真空干燥)。

Carlo Erba 1106型元素分析仪;Varian FT-80A核磁共振波谱仪;PCT-2型差热天平;Perkin-Elmer 325型红外分光光度仪;岛津UV-240紫外可见分光光度仪;DDS-11A电导率仪。

1.2 配合物的合成

将3mmol氨基羧酸和3mmol氢氧化钠溶于15mL甲醇中,滴加10mL溶有1mmol稀土高氯酸盐的甲醇溶液,70℃水浴回流搅拌5h左右后即产生沉淀,冷却放置,抽滤,用少量甲醇洗涤数次,产物在80℃下真空干燥至恒重。

2 结果与讨论

2.1 配合物的组成与性质

收稿日期:1999-12-17。收修改稿日期:2000-04-10。

国家科委生命科学技术发展中心资助项目(No. 96-901-05-128),新药研究国家重点实验室基金资助项目。

*通讯联系人。现在通讯地址:河北科技大学(中校区)基础课部,石家庄 050018。

第一作者:王 敏,女,34岁,博士研究生;研究方向:生物无机化学。

氨噻肟酸稀土配合物在空气中稳定, 易溶于 DMSO、DMF, 不溶于水、甲醇、乙醇、丙酮、苯和乙醚等有机溶剂。表 1 元素分析结果表明配合物的组成为 REL_3 。在 25°C , 以 $\text{DMF}(10^{-3}\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$ 为溶剂测得配合物的摩尔电导值为 $6.24 \sim 8.82 \text{ S} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$, 表明配合物在 DMF 中为非电解质^[4]。

表 1 配合物的颜色、元素分析结果及摩尔电导数据
Table 1 Color, Analytical Data and Molar Conductance of the Complexes

complex	color	elemental analysis / % ^a				melting point / $^{\circ}\text{C}$	molar conductance / $(\text{S} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1})$
		C	H	N	RE		
LaL_3	white	28.97(29.24)	2.43(2.45)	17.32(17.04)	19.04(18.78)	234	7.83
CeL_3	white	29.17(29.19)	2.53(2.45)	17.35(17.01)	18.47(18.92)	238	8.74
PrL_3	pale green	29.37(29.16)	2.49(2.45)	17.02(16.99)	18.65(19.00)	231	6.92
NdL_3	pale purple	28.79(29.03)	2.58(2.44)	16.68(16.92)	19.04(19.36)	241	8.69
SmL_3	pale yellow	28.53(28.79)	2.37(2.42)	16.91(16.78)	19.78(20.03)	235	8.82
EuL_3	white	28.68(28.73)	2.27(2.41)	16.85(16.74)	20.07(20.19)	243	8.70
GdL_3	white	28.79(28.53)	2.30(2.39)	17.01(16.63)	21.03(20.74)	244	8.05
TbL_3	white	28.19(28.46)	2.20(2.39)	16.73(16.59)	21.21(20.92)	246	8.13
ErL_3	pale red	28.47(28.15)	2.16(2.36)	16.18(16.41)	21.39(21.79)	240	6.03
TmL_3	white	28.07(28.10)	2.48(2.36)	16.76(16.37)	22.08(21.95)	248	7.96
YbL_3	white	28.17(27.95)	2.17(2.34)	16.05(16.29)	22.73(22.36)	247	8.26
YL_3	white	31.24(31.36)	2.37(2.63)	18.49(18.27)	13.24(12.89)	226	6.24

a: Calculated values are given in parentheses

2.2 配合物的结构表征

自由配体及配合物的红外吸收光谱中重要的振动频率列于表 2。由表 2 数据可知, 配体 HL 在 3440cm^{-1} 和 3340cm^{-1} 处分别出现 NH_2 的反对称(ν_{as})和对称(ν_{s})伸缩振动吸收峰, 形成配合物后, 吸收峰的位置基本不变, 说明配体中的 $-\text{NH}_2$ 基团未参与配位。自由配体在 $3198 \sim 2850\text{cm}^{-1}$ 、 1698cm^{-1} 和 927cm^{-1} 处分别出现羧基伸缩振动 $\nu_{\text{O-H}}$ 、羧基伸缩振动 $\nu_{\text{C=O}}$ 和羧基面外弯曲振动 $\nu_{\text{O-H}}$, 配合物中羧基的三个特征频率均消失, 在 1530 和 1325cm^{-1} 附近出现了羧酸根的 $\nu_{\text{as}}(\text{OCO})$ 和 $\nu_{\text{s}}(\text{OCO})$ 的振动吸收峰, 表明羧酸脱掉质子以酸根的形式参与了配位, 而氨噻肟酸钠 NaL 的 $\Delta\nu(\nu_{\text{as}}(\text{OCO}) - \nu_{\text{s}}(\text{OCO}))$ 为 150 cm^{-1} , 这说明羧酸根与稀土离子呈双齿配位。与 HL 相比, 形成配合物后噻唑环的 $\nu_{\text{C=C+CN}}$ 振动峰和甲基异肟酸的 $\nu_{\text{C=N}}$ 振动峰变化不大, 表明噻唑环的氮原子与甲基异肟酸的氮原子均未参与配位。同时稀土配合物在 485 和 430 cm^{-1} 出现了 $\nu_{\text{N-O}}$ 新振动吸收峰^[5,6], 进一步证明 HL 通过羧基氧原子以双齿形式与稀土离子配位。

用 $d_6\text{-DMSO}$ 为溶剂, 测定了氨噻肟酸及其铜配合物的核磁共振氢谱, 其结果见表 3。由表 3 中看出, 配体在 11.73 处的吸收峰为分子内羧基质子峰, 配合物中该质子峰消失, 说明配体的羧基去掉质子与稀土离子成键。配体噻唑环上未取代的氢质子, 氨基质子的化学位移均向低场移动, 说明羧基脱去质子以双齿形式与稀土离子配位后, 羧基相对噻唑环平面的共平面性增加, 有利于羧基负电荷的离域, 从而使噻唑环上电子云密度增大, 对噻唑环平面上的氢质子产生去屏蔽作用, 因此噻唑环上未取代的氢质子向低场方向位移最大。

2.3 配合物的电子光谱

以 DMSO 为溶剂, 测定了钕、铽的配合物的电子光谱, 谱带位置和指认列于表 4。由于电子云伸展效应, 配合物比相应水合离子略向长波长(低能量)方向移动。根据配合物和相应稀土水合离子的光谱数据, 计算了钕、铽配合物的电子云伸展效应参数 β 、成键参数 $b^{1/2}$ 和共价参数 δ

表 2 配体和配合物的红外光谱

Table 2 Important IR Absorption Bands (in cm^{-1}) of the Ligand and the Complexes

compound	NH ₂		methylisoximio acid	thiazole ring	- COOH			- COO -		$\nu_{\text{RE-O}}$
	ν_{as}	ν_{s}	$\nu_{\text{C=N}}$	$\nu_{\text{C=C+O=N}}$	$\nu_{\text{O-H}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\delta_{\text{O-H}}$	ν_{as}	ν_{s}	
HL	3440	3340	1614	1463	3198 ~ 2500	1698	927			
LaL ₃	3442	3343	1610	1460				1527	1325	490 430
CeL ₃	3444	3340	1609	1462				1529	1325	487 427
PrL ₃	3442	3340	1612	1460				1530	1327	487 430
NdL ₃	3445	3342	1617	1460				1529	1327	492 433
SmL ₃	3440	3345	1610	1458				1532	1326	482 430
EuL ₃	3443	3340	1614	1462				1527	1325	485 427
GdL ₃	3442	3342	1617	1460				1532	1325	484 430
TbL ₃	3444	3340	1612	1458				1528	1323	480 425
ErL ₃	3442	3340	1617	1460				1527	1324	483 436
TmL ₃	3445	3341	1610	1460				1527	1325	486 430
YbL ₃	3445	3342	1612	1458				1532	1325	480 434
YL ₃	3442	3342	1617	1462				1530	1323	487 430

表 3 配体和配合物的 ^1H NMR 数据Table 3 ^1H NMR Spectra of the Ligand and the Complex

compound	chemical shift (δ , ppm)			
HL	11.73 (-COOH, 1H)	7.21 (-NH ₂ , 2H)	6.85 (thiazole ring, 1H)	3.84 (-OCH ₃ , 3H)
LaL ₃	—	7.36 (-NH ₂ , 2H)	7.20 (thiazole ring, 1H)	3.79 (-OCH ₃ , 3H)

表 4 配合物的电子光谱及共价参数

Table 4 Electronic Spectra and Covalent Parameters of the Complexes

compound	ν/cm^{-1}	assignment	covalent parameters
NdL ₃	17240	$^4I_{9/2} \rightarrow ^2G_{7/2}, ^4G_{5/2}$	$\bar{\beta} = 0.9875$
	18863	$^4I_{9/2} \rightarrow ^4G_{9/2}, ^4G_{7/2}$	$b^{1/2} = 0.079$
	20800	$^4I_{9/2} \rightarrow ^2K_{15/2}$	$\delta = 1.2658$
ErL ₃	15143	$^4I_{15/2} \rightarrow ^4F_{9/2}$	$\bar{\beta} = 0.9912$
	18179	$^4I_{15/2} \rightarrow ^4S_{3/2}$	$b^{1/2} = 0.066$
	18867	$^4I_{15/2} \rightarrow ^2H_{11/2}$	$\delta = 0.8878$
	20347	$^4I_{15/2} \rightarrow ^4F_{7/2}$	
	21739	$^4I_{15/2} \rightarrow ^4F_{5/2}$	

(表 4)^[7]。对于同一稀土离子所生成的配合物来说, $\bar{\beta}$ 值越小, $b^{1/2}$ 值越大, 则配位键中共价成份越多。 δ 值也能衡量金属 - 配体间的共价性程度。 $\delta < 0$ 为离子键, $\delta > 0$ 表示具有共价键成份, δ 值越大, 则共价成份越多。根据这些参数可以确定, 铈、铒的配合物中, RE-L 键主要以静电作用成键, 但有一定的共价成份, 而且铈的配合物的共价性成份比铒的配合物的大。这是由于 Nd^{3+} 的离子半径比 Er^{3+} 大, $4f$ 轨道伸展效应较大, $4f$ 与 $5d$ 轨道混合程度增大, 与配体成键成键能力增强。

2.4 热稳定性研究

以 Al_2O_3 为参比物, 测定了配体和配合物的热谱。配体在 156°C 熔化, 171°C 开始氧化分解, 到 656°C DTA 和 TG 曲线趋于稳定, 配体的氧化和分解终止。配合物的热行为相似, 配合物在室温至 $286 \sim 294^\circ\text{C}$ 的温度范围内化学组成稳定, 相应的 TG 曲线没有任何失重, 表明其不含结晶水, 但 DTA 曲线在 $226 \sim 248^\circ\text{C}$ 的温度范围内有 1 个小的吸热峰, 对应于配合物的熔点(见表

1)。配合物在高于 286 ~ 294℃ 时开始大幅度失重,且温度升高,TG 曲线有不同的失重速度,相对应的 DTA 曲线上显示出多个放热峰,这说明配合物的氧化分解是分步进行的。反应进行至 800℃ 左右 DTA 和 TG 曲线趋于恒定,配合物的分解和氧化终止,完全分解氧化变成相应的稀土氧化物 RE₂O₃ (CeO₂、Pr₆O₁₁ 和 Tb₄O₇ 除外)。残重率为 14. 29 ~ 23. 24%,在误差范围内与残重率的计算值(16. 37 ~ 25. 46%)基本相符。

2. 5 配合物的抗氧化活性

为寻找自由基的清除剂以阻断致癌自由基的产生,采用 NADH/PMS/NBT 体系研究了化合物对 O₂^{-·} 的清除作用^[8],实验结果见表 5。

表 5 配体和配合物对超氧阴离子自由基的清除率

Table 5 Data of Scavenging Effects on O₂^{-·} of the Ligand and its Complexes

compound	concentration/μmol ⁻¹	average suppression ratio for O ₂ ^{-·} /%
HL	3. 00	19. 67
	4. 00	36. 12
CeL ₃	3. 00	58. 74
	4. 00	73. 78
GdL ₃	3. 00	42. 91
	4. 00	63. 85
YbL ₃	3. 00	19. 67
	4. 00	46. 38

由表中清除率数据可以看出,铈、钆和铽的配合物对超氧阴离子自由基均有清除作用,而且配合物的清除率都比自由配体高,尤其是铈配合物最高,这可能与铈的变价有关。

2. 6 配合物的抗菌活性

抗菌活性试验采用滤纸片法^[9]。试验菌株为金黄色葡萄球菌(*S. Aureus*, 革兰氏阳性菌)、大肠杆菌(*E. Coli.*, 革兰氏阴性菌)、枯草杆菌(*B. Subtilis.*, 革兰氏阳性菌)。以 DMSO 为溶剂,将配体和配合物(镧、铈、镨和钕的配合物)均配成 0. 1% 和 0. 25% 的溶液,然后用无菌接种环取经过孵育 16 ~ 18h 的新鲜菌液,用密划线法分别接种在琼脂为 4mm 厚的平皿上;再用直径为 6mm 的消毒纸片取药液 10μL,放入平皿中,在 37℃ 培养箱中培养 24h 后观察结果,抗菌活性结果见表 6。

表 6 配体和配合物的抗菌活性

Table 6 Antibacterial Activity of the Ligand and the Complexes (Diameter of Inhibition Zone in mm)

compound	S. Aureus		E. Coli.		B. Subtilis.	
	0. 1%	0. 25%	0. 1%	0. 25%	0. 1%	0. 25%
LaL ₃	14. 1	26. 8	11. 2	23. 1	10. 7	26. 1
CeL ₃	17. 3	35. 9	17. 1	34. 8	16. 3	32. 5
PrL ₃	14. 6	27. 6	13. 8	24. 2	12. 6	21. 9
NdL ₃	15. 8	31. 3	16. 1	30. 7	15. 2	31. 8
HL	10. 4	21. 7	9. 0	19. 3	8. 7	17. 2

由表中数据可以看出:4 种稀土氮噻膦酸配合物对三种真菌的抗菌作用均优于配体。稀土氮噻膦酸配合物的抗菌活性与稀土化合物的浓度有关,随着稀土化合物的浓度增加,抗菌活性逐渐增加。这是由于稀土离子与细胞磷脂和肽链上的羧基有较强的亲合力,能稳定在细胞膜及溶酶体膜上,从而抑制溶体酶释放炎症物质。由表 6 可见在相同浓度下,4 种稀土氮噻膦酸配合物的抗菌活性大小顺序为:铈配合物> 钕配合物> 镨配合物> 镧配合物。

参 考 文 献

- [1] Parvate J. A., Bhagwat V. S., Redkar S. N. *Indian Drugs*, **1989**, **26**, 172.
- [2] Craciunescu D., Furlani A., Scarcia V. *Biol. Trace Elem. Res.*, **1985**, **8**, 251.
- [3] FU De-Cai (傅德才), ZHOU Hong-Juan (周鸿娟) *Huaxue Shijie (Chemical World)*, **1997**, **38**(2), 88.
- [4] Geary W. J. *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, **7**, 81.
- [5] Sacconi L., Sabatini A. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1963**, **25**, 1389.
- [6] LIU Guo-Fa (刘国发), ZHAO Yong-Nian (赵永年), LIU Xiao-Xun (刘晓勋) *Huaxue Xuebao (Acta Chimica Sinica)*, **1992**, **50**, 474.
- [7] Sinha S. P. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1971**, **33**, 2205.
- [8] Ponti V. *Chem-Biol. Interact.*, **1978**, **23**, 281.
- [9] ZHANG Zi-Kang (张子康), HE Guang-Ze (何光泽) *Experimental Course in Medicine, Microorganism and Immunology (医学微生物免疫学实验教程)*, Chengdu: Sichuan Science and Technology Press, **1989**, p31.

Synthesis, Antioxidative Activity and Antibacterial Activity of Complexes of Rare Earth with Syn-2-(2'-Aminothiazolyl)-2-Methoxyimino Acetic Acid

WANG Min LI Yi-Zhi LI Qin-Xi WANG Liu-Fang
(Department of Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

New twelve complexes of rare earth with syn-2-(2'-aminothiazolyl)-2-methoxyimino acetic acid (HL) have been prepared and characterized by elemental analyses, IR, molar conductance, TG-DTA and ^1H NMR spectra. These complexes have the general formula REL_3 ($\text{RE} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Sm}, \text{Eu}, \text{Gd}, \text{Tb}, \text{Er}, \text{Tm}, \text{Yb}, \text{Y}$). IR spectra indicate that the bidentate coordination mode of carboxylate ions to rare earth (III) ion in REL_3 compounds. The electronic spectra of Nd^{3+} and Er^{3+} have been studied and the spectral parameters ($\bar{\nu}$, $b^{1/2}$ and δ) have been calculated and discussed. The antioxidative activity and antibacterial activity have been studied.

Keywords: rare earth complexes syn-2-(2'-aminothiazolyl)-2-methoxyimino acetic acid
antioxidative activity antibacterial activity