

金刚烷胺邻香兰素 Schiff 碱稀土配合物的合成、表征及抗菌活性研究

赵国良* 张萍华 冯云龙

(浙江师范大学化学与生命科学学院, 金华 321004)

关键词: 稀土配合物; Schiff 碱; 金刚烷胺; 邻香兰素; 抗菌活性

中图分类号: O614.33

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2005)03-0421-04

Studies on the Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Rare Earth Complexes with Schiff Base Derived from *o*-Vanillin and Adamantaneamine

ZHAO Guo-Liang* ZHANG Ping-Hua FENG Yun-Long

(College of Chemistry and Life Science, Zhejiang Normal University, Jinhua 321004)

Abstract: The new solid complexes $[\text{LnL}_2(\text{NO}_3)_2]\text{NO}_3$ ($\text{L}=\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, *N*-2-hydroxy-3-methoxy-benzaldehyde-1-amino-adamantane, $\text{Ln}=\text{La}$, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, Y) of rare earth nitrates with Schiff base derived from *o*-vanillin and adamantaneamine have been synthesized in non-aqueous system and characterized by elemental analysis, molar conductance, infrared spectra, ^1H NMR spectra, thermal analysis. The coordination modes of the bonding in these complexes were discussed and the possible structure were proposed. Every central $\text{Ln}(\text{III})$ ion in the complexes coordinates with both two Schiff base ligands via four oxygen atoms of the phenol hydroxy groups and methoxy groups and two nitrates via their four oxygen atoms. Their coordination numbers are eight. In addition, the antibacterial activity of the Schiff base ligand and the complexes were studied.

Key words: rare earth complex; Schiff base; adamantaneamine; *o*-vanillin; antibacterial activity

金刚烷胺具有显著的抑制甲型流感病毒脱壳作用,能阻止病毒穿入宿主细胞,可用于亚洲 A_2 型流感病毒预防和早期治疗,亦可减轻震颤麻痹(Parkinson 病)的症状^[1]。邻香兰素有一定的驱蚊和治腹痛作用,也可做香料^[2,3]。水杨醛衍生物类 Schiff 碱具有多配位原子(N, O),是一类很有意义的生物配体。据报道,此类配体与金属离子形成的配合物具有一定的止痛、抗炎、抗菌、抗病毒等生物活性^[4,5],而稀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导的金刚烷胺邻香兰素 Schiff 碱配体及其

15 个稀土硝酸盐配合物,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。这对于扩大金刚烷胺的应用,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 试剂和仪器

邻香兰素(New Jersey, USA C.A.S, 99%); 金刚烷胺(金华迪耳化学合成公司, 99%, 用前在无水乙醇中进行重结晶提纯); 其余试剂均为分析纯试剂。稀

收稿日期: 2004-07-20。收修改稿日期: 2004-09-10。

浙江省教育厅基金资助项目(No.20030711)。

*通讯联系人。E-mail: sky53@zjnu.cn

第一作者: 赵国良, 男, 41 岁, 理学硕士, 副教授; 研究方向: 功能配合物和热分析。

土硝酸盐由纯度大于 99.9% 的稀土氧化物制备。大肠杆菌和金黄色葡萄球菌 (浙江省微生物研究所); 枯草芽孢杆菌 (浙江师范大学微生物实验室)。

C、H、N 含量用 Vario EL III 型元素分析仪 (德国 Elementar 公司), 稀土含量用重量法; 红外光谱用 Nicolet NEXUS 670 型傅立叶变换红外光谱仪 (FTIR) (美国) (KBr 压片, 测定范围为 400~4 000 cm^{-1}); 摩尔电导用 DDS-11A 型电导率仪 (上海雷磁仪器厂); 熔点用 WRS-1B 数字熔点仪 (上海精密科学仪器有限公司); ^1H NMR 用 Bruker-400 型核磁共振仪 (美国); 热重-差热用 METTLER-TOLEDO TGA/SDTA851^e 型热分析仪 (瑞士) 测定。

1.2 Schiff 碱配体的合成

分别称取 7.60 g 金刚烷胺 (0.05 mol) 和 7.60 g 邻香兰素 (0.05 mol) 置于 250 mL 烧瓶中, 加入 100 mL 无水乙醇, 在不断搅拌下回流 2 h, 得黄色澄清液, 冷却后放置 7 d, 有大量黄色晶体产生, 过滤后用无水乙醇洗 3 次, 干燥, 得产物 9.0 g, 产率约 60%。

1.3 配合物的合成

在回流搅拌下, 将含有 1 mmol 稀土硝酸盐的 10 mL 无水乙醇溶液加到含有 2 mmol Schiff 碱配体的 20 mL 无水乙醇溶液中, 滴加完后反应液透明, 约 10 min 后开始出现浑浊, 继续回流搅拌 1 h, 有大量黄色沉淀产生, 过滤, 用无水乙醇洗涤 5 次, 干燥后称重, 得 0.65 g 产物, 产率约 70%。

2 结果与讨论

2.1 配合物的组成与性质

系列配合物在空气中稳定, 无熔点, 至 260 $^{\circ}\text{C}$ 左右开始变黑分解。它们极易溶于 DMSO、DMF、Py, 溶于甲醇、乙醇、氯仿、丙酮, 在苯、乙醚中微溶。表 1 为配体及配合物的元素分析和摩尔电导结果, 表中结果表明配合物的组成为 $\text{LnL}_2(\text{NO}_3)_3$ 。25 $^{\circ}\text{C}$ 时以甲醇为溶剂, 测得 $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 配合物的摩尔电导值为 78~82 $\text{S} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$, 表明系列配合物在甲醇溶液中为 1:1 型电解质^[6], 由此可知配合物的分子式为 $[\text{LnL}_2(\text{NO}_3)_2]\text{NO}_3$ 。

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

Compound	Color	Elemental analysis / %				m.p. / $^{\circ}\text{C}$	A_m / ($\text{S} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$)
		C	H	N	Ln		
L	Yellow	75.72(75.75)	8.22(8.12)	5.00(4.91)		109	6.9
$\text{LaL}_2(\text{NO}_3)_3$	Yellow	48.15(48.27)	5.42(5.18)	7.71(7.82)	15.40(15.51)	> 260	79.2
$\text{CeL}_2(\text{NO}_3)_3$	Yellow	48.15(48.21)	5.24(5.17)	7.60(7.81)	16.14(15.62)	> 260	78.5
$\text{PrL}_2(\text{NO}_3)_3$	Yellow	48.50(48.16)	5.22(5.17)	7.65(7.80)	15.50(15.70)	> 260	80.0
$\text{NdL}_2(\text{NO}_3)_3$	Yellow	47.60(47.99)	5.17(5.15)	7.65(7.77)	15.59(16.00)	> 260	79.5
$\text{SmL}_2(\text{NO}_3)_3$	Yellow	47.90(47.66)	5.19(5.11)	7.53(7.72)	16.41(16.58)	> 260	78.6
$\text{EuL}_2(\text{NO}_3)_3$	Yellow	47.76(47.58)	5.16(5.10)	7.56(7.71)	16.75(16.73)	> 260	78.8
$\text{GdL}_2(\text{NO}_3)_3$	Yellow	47.34(47.30)	5.08(5.07)	7.56(7.66)	17.25(17.21)	> 260	79.2
$\text{TbL}_2(\text{NO}_3)_3$	Yellow	47.48(47.22)	5.16(5.06)	7.40(7.65)	17.84(17.35)	> 260	78.9
$\text{DyL}_2(\text{NO}_3)_3$	Yellow	47.00(47.03)	5.07(5.04)	7.60(7.62)	18.11(17.68)	> 260	78.3
$\text{HoL}_2(\text{NO}_3)_3$	Yellow	46.78(46.91)	5.01(5.03)	7.48(7.60)	18.17(17.89)	> 260	79.6
$\text{ErL}_2(\text{NO}_3)_3$	yellow	46.79(46.79)	5.07(5.02)	7.50(7.58)	18.33(18.10)	> 260	81.3
$\text{TmL}_2(\text{NO}_3)_3$	Yellow	46.60(46.71)	4.98(5.01)	7.53(7.57)	18.54(18.25)	> 260	82.0
$\text{YbL}_2(\text{NO}_3)_3$	Yellow	46.28(46.50)	5.05(4.99)	7.36(7.53)	18.82(18.61)	> 260	80.7
$\text{LuL}_2(\text{NO}_3)_3$	Yellow	46.60(46.40)	5.05(4.99)	7.42(7.52)	18.69(18.78)	> 260	79.8
$\text{YLa}_2(\text{NO}_3)_3$	Yellow	51.17(51.12)	5.45(5.48)	8.22(8.28)	10.31(10.51)	> 260	81.7

* Calculated values are given in brackets.

2.2 红外光谱和 ^1H NMR 谱

自由配体在 3 450 cm^{-1} 、1 629 cm^{-1} 、1 252 cm^{-1} 、928 cm^{-1} 处分别出现 ν_{OH} 、 $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 、 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 的伸缩振动和酚羟基的面外弯曲振动, 形成配合物后分别位移至

3 416~3 425 cm^{-1} 、1 645~1 649 cm^{-1} 、1 224~1 229 cm^{-1} 和 907~908 cm^{-1} 处, 配体中 3 071 cm^{-1} 处的振动峰可归属为配体分子内亚胺基中的氮与酚羟基中的氢形成的氢键 $-\text{CH}=\text{N} \cdots \text{HO}-$ ^[7], 在相应的配合物中并

未消失,且位移很小,这说明亚胺氮未参与配位,而酚羟基中的氧和甲氧基中的氧参与了配位。在配合物的红外谱图中还出现了配位硝酸根的5个红外活性带 $1490\sim 1503\text{ cm}^{-1}(\nu_1)$ 、 $1289\sim 1302\text{ cm}^{-1}(\nu_4)$ 、 $1029\sim 1031\text{ cm}^{-1}(\nu_2)$ 、 $814\sim 820\text{ cm}^{-1}(\nu_3)$ 、 $721\sim 722\text{ cm}^{-1}(\nu_5)$ 且 $\Delta\nu(\nu_1-\nu_4)$ 为 200 cm^{-1} ,说明硝酸根与稀土离子呈双齿配位^[8],游离硝酸根的2个红外振动峰 1384 cm^{-1} 、 $779\sim 784\text{ cm}^{-1}$ 也同时出现在谱图上,表明产物中有两种形式的硝酸根。此外, $483\sim 485\text{ cm}^{-1}$ 和 $445\sim 477$

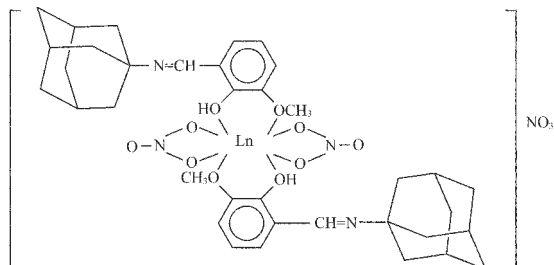
cm^{-1} 处的吸收峰可归属为 $\nu_{\text{Ln-O}}$ 的伸缩振动^[9,10]。

用 d_6 -DMSO 为溶剂,测定了配体及铜配合物的核磁共振氢谱,其结果见表2。由表中看出,配体在14.65处的吸收峰为酚羟基的特征峰,由于形成分子内氢键 $-\text{CH}=\text{N}\cdots\text{HO}-$,即亚胺基中的氮原子与苯环羟基中的氢,所以出现在低场,在相应的配合物中改变甚微,说明亚胺基中的氮原子未参与配位,这与红外光谱结果一致。其余氢的位移变化均不大,说明配位前后,配体上的电子密度改变不大。

表2 配体和铜配合物的 ^1H NMR 数据Table 2 ^1H NMR spectra of the ligand and the lanthanum complex

Compound	Chemical shift (δ , ppm)			
L	14.65 (Ph-OH, 1H)	8.49 ($-\text{CH}=\text{N}-$, 1H)	6.68~7.00 (Benzene ring, 3H)	3.72 ($-\text{OCH}_3$, 3H)
	2.11 (Adamantane ring, 3H)	1.78 (Adamantane ring, 6H)	1.66 (Adamantane ring, 6H)	
$\text{LaL}_2(\text{NO}_3)_3$	14.64 (Ph-OH, 1H)	8.48 ($-\text{CH}=\text{N}$, 1H)	6.68~7.00 (Benzene ring, 3H)	3.72 ($-\text{OCH}_3$, 3H)
	2.11 (Adamantane ring, 3H)	1.78 (Adamantane ring, 6H)	1.66 (Adamantane ring, 6H)	

综上所述,系列配合物中,每个中心离子 $\text{Ln}(\text{III})$ 与2个 Schiff 碱配体中的4个氧原子(2个酚羟基氧、2个甲氧基氧)和2个配位硝酸根中的4个氧原子配位,配位数为8,其可能的结构如图1所示。

图1 配合物 $[\text{LnL}_2(\text{NO}_3)_2](\text{NO}_3)$ 的结构示意图Fig.1 Structure view of the complexes $[\text{LnL}_2(\text{NO}_3)_2](\text{NO}_3)$

2.3 差热-热重分析

以 N_2 (流量 $20\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)作为保护气,升温速率 $10\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$,量程为 $25\sim 900\text{ }^\circ\text{C}$,测定配合物的差热-热重曲线。系列配合物的差热-热重谱图非常相似,现以 Tm 的配合物为例来讨论其热行为(见图2)。从图中可知,配合物在 $260\text{ }^\circ\text{C}$ 以前几乎无失重,配合物在第一阶段($260\sim 298\text{ }^\circ\text{C}$)失重率为 15.50% ,可推测为失去3个 NO_2 (理论值为 14.92%);第二阶段($298\sim 342\text{ }^\circ\text{C}$)失重率为 30.34% ,可推测为失去一个 Schiff 碱配体(理论值为 30.81%);第三阶段($342\sim 351\text{ }^\circ\text{C}$)失重率为 31.06% ,可推测为失去另一个 Schiff 碱配体(理论值为 30.81%),最终形成氧化物。

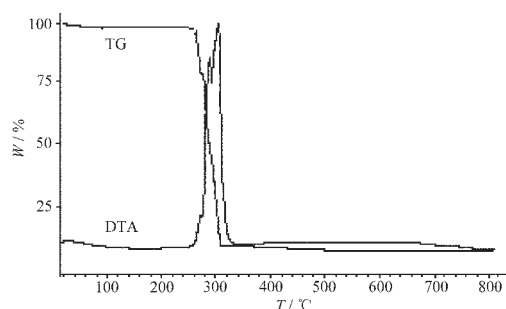


图2 Tm 配合物的 TG-DTA 曲线

Fig.2 TG-DTA curve of Tm complex

2.4 配合物的抗菌活性

抗菌活性试验采用滤纸片法^[11,12]。试验菌株为金黄色葡萄球菌(*S. Aureus*)、大肠杆菌(*E. Coli*)、枯草杆菌(*B. Subtilis*)。以 DMF 为溶剂,将配体和配合物均配制成 $10^{-1}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $10^{-2}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $10^{-3}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $10^{-4}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $10^{-5}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的溶液。活化菌种,并制成菌悬液,融化牛肉膏蛋白胨琼脂培养基,倒平板,凝固待用,用无菌的移液管吸取 0.20 mL 菌悬液置于平板中央,并用无菌三角涂棒涂匀。将无菌滤纸片(直径 10 mm)浸置于待测试样后分别置于上述含菌的平板培养基上, $28\text{ }^\circ\text{C}$ 培养 48 h ,每一试样的每一个浓度溶液设3个重复,观察是否有抑菌圈,并测量抑菌圈的直径大小,以抑菌圈的直径大小表示试样抑菌能力的强弱。表3列出了配体及配合物在 $10^{-1}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $10^{-2}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时对上述3种细菌的抑菌圈大小。

表 3 系列配合物对细菌生长的抑制作用

Table 3 Inhibitory of complexes against bacteria growth

Bacteria Concentration / (mol·L ⁻¹)	<i>E. Coli</i>		<i>S. Aureus</i>		<i>B. Subtilis</i>	
	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻¹	10 ⁻²
L	14.8±0.62**	11.2±0.85	10.5±0.41	12.0±1.47	15.8±1.93*	10.0±0.00
LaL ₂ (NO ₃) ₃	24.7±1.03**	11.7±1.25	10.8±1.18	12.5±0.71*	16.7±1.55**	10.4±0.57
LeL ₂ (NO ₃) ₃	26.0±1.78**	11.2±0.85	10.0±0.00	11.5±0.71	17.3±0.47**	10.5±0.71
PrL ₂ (NO ₃) ₃	24.7±2.49**	13.0±1.08*	10.0±0.00	13.0±0.82*	17.3±0.85**	10.0±0.00
NdL ₂ (NO ₃) ₃	29.5±0.41**	12.5±0.41**	10.0±0.00	11.7±1.03	17.7±0.62**	10.7±0.47
SmL ₂ (NO ₃) ₃	25.5±2.55**	12.7±1.03*	10.0±0.00	12.7±0.47	21.2±0.24**	10.0±0.00
EuL ₂ (NO ₃) ₃	28.7±1.25**	10.8±1.18	10.3±0.47	11.8±0.94	20.2±1.03**	10.0±0.00
GdL ₂ (NO ₃) ₃	26.2±2.33**	12.7±0.47**	10.0±0.00	13.2±0.62**	19.7±0.94**	10.0±0.00
TbL ₂ (NO ₃) ₃	31.5±1.47**	11.8±1.31	10.0±0.00	12.0 ±0.71	20.3±0.85**	10.0±0.00
DyL ₂ (NO ₃) ₃	30.0±1.78**	10.5±1.05	10.0±0.00	14.0±0.82**	19.8± 1.75**	11.5±0.50
HoL ₂ (NO ₃) ₃	28.7±0.85**	10.8±1.18	11.3±1.87	13.7±0.47*	20.8± 0.75**	10.0±0.00
ErL ₂ (NO ₃) ₃	27.5±1.78**	11.2±0.85	11.2±0.85	12.5±0.41*	18.3±0.62**	10.0±0.00
TmL ₂ (NO ₃) ₃	27.2±2.46**	10.7±0.47	10.7±0.47	12.3±1.03	17.7±0.62**	11.0±0.82
YbL ₂ (NO ₃) ₃	27.5±1.89**	11.7±0.62	10.0±0.00	11.3±1.03	20.0±1.23**	13.0±0.41*
LuL ₂ (NO ₃) ₃	26.8±1.31**	12.5±1.23	10.0±0.00	11.3±1.03	19.4±0.40**	10.0±0.00
YLa ₂ (NO ₃) ₃	25.7±2.52**	11.7±1.43	10.0±0.00	11.3±1.30	19.8±1.03**	10.8±0.83
CK	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0

Note: The data in the table are average values of three experiments, the diameter of filter paper is 10 mm, zone of inhibition: mm.

** very significance of difference; * significance of difference.

因为 $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 及其以下浓度的溶液对上述 3 种细菌无明显的抗菌活性, 在此不再列出。从表中的数据可以看出, 系列配合物对大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌生长的抑制程度不同。当配合物浓度为 $10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的生长表现出一定的抑制能力, 而对枯草芽孢杆菌的生长除了 $\text{YbL}_2(\text{NO}_3)_3$ 外, 各配合物与对照之间不存在显著或极显著的差异; 当配合物浓度提高到 $10^{-1} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 对大肠杆菌和枯草芽孢杆菌的生长表现出较强的抑制作用, 各配合物的抑菌活性与对照相比, 都有极显著的差异, 且抑菌活性明显高于配体, 但在此浓度下, 各配合物对金黄色葡萄球菌的生长无明显影响, 抑菌能力反而低于 $10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度时的配合物。试验结果表明, 此类配合物的抑菌活性不但与其自身浓度有关, 也与供试菌种有关, 其具体的作用机理有待于进一步的研究。

参考文献:

- [1] Lu Feng-Xiang(陆凤翔), YANG Yu(杨玉). *Handbook of Clinic Practical Drugs* (临床实用药物手册). Nanjing: Jiangsu Science and Technology Press, **1996**.79
- [2] HUANG You-Shi(黄有识). *Chemistry of Spicery Oil* (芳香油化学). Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, **1959**.333
- [3] ZHU Rui-Hong(朱瑞鸿), XUE Qun-Cheng(薛群成). *Handbook of Synthesis Practical Spicery* (合成实用香料手册). Beijing: Light Industry Press, **1986**.167
- [4] ZHU Xin-De(祝心德), DANG Yuan-Lin(党元林), WANG Cheng-Gang(王成刚), et al. *Wuji Huaxue Xuebao(Chinese J. Inorg. Chem.)*, **1997**,**13**(1):68~72
- [5] ZHOU Yu-Ping(周毓萍), YU Hong-Juan(于红娟), YANG Zheng-Yin(杨正银) et al. *Wuji Huaxue Xuebao(Chinese J. Inorg. Chem.)*, **1998**,**14**(2):162~167
- [6] Geary W J. *Coord. Chem. Rev.*, **1971**,**7**:81~122
- [7] Heinert D, Martell A E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**,**84**:3257~3263
- [8] LIANG Ying-Qiu(梁映秋), ZHAO Yong-Nian(赵永年), ZHANG Shu-Gong(张树功), et al. *Huaxue Xuebao(Acta Chimica Sinica)*, **1983**,**41**(3):198~207
- [9] Sacconi L, Sabatini A. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1963**,**25**:1389~1393
- [10] 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**:473~378
- [11] QIAN Cun-Rong(钱存荣), HUANG Dai-Xiu(黄仪秀). *Experimental in Microorganism* (微生物学实验). 3rd Edition, Beijing: Peking University Press, **1999**.54
- [12] ZHANG Zi-Kang(张子康), HE Gauang-Ze(何光泽). *Experimental Course in Medicine, Microorganism and Immunology* (医学微生物免疫学实验). Chengdu: Sichuan Science and Technology Press, **1989**.31