

以 *N*-(2-羟苄基)-*DL*-缬氨酸及 4,4'-联吡啶为配体的铜(II)配合物的合成、晶体结构及抑菌活性

胡久荣^{*1} 闫卫红² 郑大贵¹ 叶红德¹ 饶 敏¹

(¹ 上饶师范学院化学化工学院, 江西省普通高校应用有机化学重点实验室, 上饶 334001)

(² 南阳理工学院, 生物与化学工程学院, 南阳 473004)

摘要: 合成了一个化合物[Cu(sval)(4,4'-bipy)](sval=*N*-(2-羟苄基)-*DL*-缬氨酸阴离子, 4,4'-bipy=4,4'-联吡啶), 通过元素分析、红外光谱、X-射线单晶衍射及热重分析对其进行了结构表征。晶体属单斜晶系, 空间群 $P2_1/c$, 晶胞参数: $a=1.087\ 23(19)$ nm, $b=1.360\ 1(2)$ nm, $c=1.359\ 6(2)$ nm, $\beta=105.433(2)^\circ$, $Z=2$, $V=1.938\ 0(6)$ nm³, $\mu=1.157$ mm⁻¹, $D_c=1.511$ g·cm⁻³, $F(000)=916$, $R_1=0.033\ 2$, $wR_2=0.089\ 1$ 。配合物中 Cu(II) 为四配位的平面四边形配位构型, 该配合物通过 π - π 堆积和 Cu $\cdots$ N 弱相互作用形成双核结构单元, 相邻双核结构单元通过 Cu $\cdots$ O 弱相互作用形成了一个一维链状结构。初步的生物活性实验表明配合物与配体相比, 配合物的抑菌活性显著提高。

关键词: *N*-(2-羟苄基)-*DL*-缬氨酸; 4,4'-联吡啶; 铜配合物; 晶体结构; 抑菌活性

中图分类号: O614.121

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2012)03-0531-05

Synthesis, Crystal Structure and Antibacterial Activity of Copper(II) Complex Containing *N*-(2-hydroxybenzyl)-*DL*-valine and 4,4'-Bipyridine

HU Jiu-Rong^{*1} YAN Wei-Hong² ZHENG Da-Gui¹ YE Hong-De¹ RAO Min¹

(¹Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, Higher Institutions of Jiangxi Province, School of Chemistry and Chemical Engineering, Shangrao Normal University, Shangrao, Jiangxi 334001, China)

(²School of Biochemical Engineering, Nanyang Institute of Technology, Nanyang, Henan 473004, China)

Abstract: A compound [Cu(sval)(4,4'-bipy)] (sval=*N*-(2-hydroxybenzyl)-*DL*-valinate, 4,4'-bipy=4,4'-bipyridine) was synthesized and characterized by elemental analysis, IR, X-ray crystal diffraction and thermogravimetric analysis. It crystallizes in monoclinic system with space group $P2_1/c$. The crystal data are: $a=1.087\ 23(19)$ nm, $b=1.360\ 1(2)$ nm, $c=1.359\ 6(2)$ nm, $\beta=105.433(2)^\circ$, $Z=2$, $V=1.938\ 0(6)$ nm³, $\mu=1.157$ mm⁻¹, $D_c=1.511$ g·cm⁻³, $F(000)=916$, $R_1=0.033\ 2$, $wR_2=0.089\ 1$. In the title complex, neutral Cu(II) ion is four coordinated with distorted square planar geometry. The complex formed the dimeric unit through π - π stacking and Cu $\cdots$ N weak interactions. Every two adjacent dimeric units are linked by Cu $\cdots$ O weak interactions to generate a one-dimensional chain. The preliminary biological activity tests showed that antibacterial activity of the complex was significantly improved. CCDC: 855040.

Key words: *N*-(2-hydroxybenzyl)-*DL*-valine; 4,4'-bipyridine; Cu(II) complex; crystal structure; antibacterial activity

收稿日期: 2011-09-09. 收修改稿日期: 2011-11-16.

江西省普通高校重点实验室科研项目(No.GJJ10732), 江西省教育厅科研项目(No.GJJ10608; GJJ09376), 教育部第四批高等学校特色专业建设点资助项目(No.TS11524), 上饶师范学院科研项目(No.0807)资助。

*通讯联系人。E-mail: jiuronghu@163.com

水杨醛缩氨基酸席夫碱及其金属配合物具有良好的生物生理活性,近年来得到人们的普遍重视^[1-2]。据报道配合物的抗菌活性优于配体,其与邻菲咯啉或联吡啶等杂环碱形成三元配合物后抗菌活性更高^[3-4],同时发现某些氨基酸席夫碱配合物的抗菌活性随配合物稳定性的增加而增大^[5],造成该类配合物不稳定的主要因素是席夫碱配体中 C=N 双键的刚性^[6]。因此,在保证活性基因的情况下,将该类配体中的 C=N 双键还原,消除其结构的刚性,以改进它们的物理化学性质和生物活性,是有意义的工作。4,4'-联吡啶是一种线状双基刚性配体,无支链,空间位阻少,有较好的桥联作用,同时 4,4'-联吡啶具有潜在的氢键、 π - π 堆积作用,从而对活性结构中的电子传递、生物活性产生不同的影响^[7-8]。为了寻找更为理想的模型配合物,我们选择生命必须微量元素 Cu(II)作为中心离子,在 *N*-(2-羟苄基)-*DL*-缬氨酸合 Cu(II)体系中引入 4,4'-联吡啶配体,在乙醇和水的混合溶剂中合成了一种未见文献报道的配合物[Cu(sval)(4,4'-bipy)] (式中 sval=*N*-(2-羟苄基)-*DL*-缬氨酸根,4,4'-bipy=4,4'-联吡啶),并对其抑菌活性进行了研究。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

DL-缬氨酸(生化纯),水杨醛、硼氢化钠、氢氧化钠、无水乙醇、硝酸铜均为分析纯试剂。

Bruker SMART APEX CCD 单晶衍射仪, Nicolet 360 FTIR 傅立叶变换红外光谱仪 (KBr 压片), vario-EL III 元素分析仪, Pyris Diamond 热分析仪, XT-4 显微熔点仪。

1.2 配合物的合成

N-(2-羟苄基)-*DL*-缬氨酸按文献^[9]合成,产率 60%,熔点:226~227 °C(文献值 228~229 °C)^[9]。IR(KBr, cm⁻¹): ν (N-H) 3 175(m), $\nu_{as}(\text{COOH})$ 1 608(vs), $\nu(\text{C-O})$ (苯酚) 1 265(m)。

将 0.446 g (2 mmol) *N*-(2-羟苄基)-*DL*-缬氨酸和 0.16 g (4 mmol) NaOH 的混合物溶于 10 mL 蒸馏水中,然后加入 0.484 g (2 mmol) Cu(NO₃)₂·3H₂O,室温搅拌 0.5 h 后滴加含 0.312 g (2 mmol) 4,4'-联吡啶的 10 mL 乙醇溶液。反应 6 h 后,过滤。滤液在室温下静置两周,得深蓝色块状单晶。产率 65%(以元素 Cu 计)。化合物 C₂₂H₂₃CuN₃O₃ 的元素分析结果为(% , 括号内为计算值): C 59.71 (59.87), H 5.14 (5.22), N 9.45(9.52)。IR (KBr, cm⁻¹): ν (N-H) 3 101(m), $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ 1 630(vs), $\nu_s(\text{COO}^-)$ 1 391(s), $\nu(\text{C-O})$ (苯酚) 1 249(m)。

1.3 晶体结构测定

选取尺寸为 0.20 mm×0.14 mm×0.10 mm 的晶体置于 Bruker SMART APEX CCD 单晶衍射仪上,用石墨单色化的 Mo K α 射线($\lambda=0.071\ 073\ \text{nm}$)为光源,在 296(2) K 温度下,以 $\omega/2\theta$ 扫描方式在 $1.94^\circ \leq \theta \leq 26.00^\circ$ 范围内收集到衍射点 10 327 个,其中独立衍射点为 3 815 个($R_{\text{int}}=0.074\ 5$), $I>2\sigma(I)$ 的可观测衍射点为 3 492 个。数据还原用 SAINT 程序进行,并用 SADABS 程序进行吸收校正。配合物的结构都是用直接法解出,对非氢原子坐标和各向异性温度因子进行全矩阵最小二乘法精修。几何加氢。结构解析采用 SHELXS-97^[10],结构精修采用 SHELXL-97^[11]。其它相关晶体学数据列于表 1。

CCDC: 855040。

表 1 配合物的晶体学数据和结构修正参数

Table 1 Crystal data and structure refinement parameters for the title complex

Empirical formula	C ₂₂ H ₂₃ CuN ₃ O ₃	$D_c / (\text{g} \cdot \text{cm}^{-3})$	1.511
Formula weight	440.98	Absorption coefficient / mm ⁻¹	1.157
Temperature / K	296(2)	$F(000)$	916
Crystal size / mm	0.20 × 0.14 × 0.10	θ range / (°)	1.94 to 26
Crystal system	Monoclinic	Limiting indices	$-12 \leq h \leq 13, -14 \leq k \leq 16, -16 \leq l \leq 16$
a / nm	1.087 23(19)	Reflections collected	10 327
b / nm	1.360 1(2)	Independent reflections (R_{int})	3 815 (0.074 5)
c / nm	1.359 6(2)	Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
$\beta / (^\circ)$	105.433(2)	Goodness-of-fit on F^2	0.998
Space group	$P2_1/c$	final R indices ($I>2\sigma(I)$)	$R_1=0.033\ 2, wR_2=0.089\ 1$
V / nm^3	1.938 0(6)	R indices (all data)	$R_1=0.035\ 8, wR_2=0.090\ 4$
Z	2	Larg. peak/hole ($\text{e} \cdot \text{nm}^{-3}$)	585 / -451

2 结果与讨论

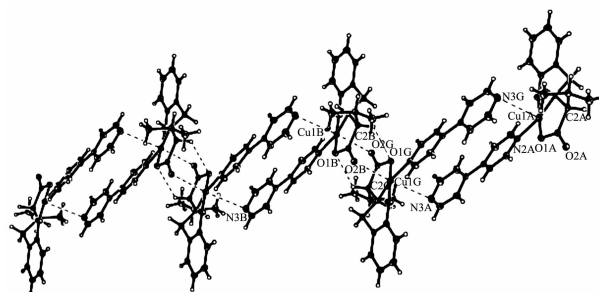
2.1 配合物的红外光谱

以 KBr 压片, 在 $4000\sim 400\text{ cm}^{-1}$ 范围内测定了配合物和配体的红外光谱。结果表明, 自由配体 H_2sval 形成配合物后 COOH 的不对称伸缩振动吸收峰(1608 cm^{-1})消失; 而在 1630 、 1391 cm^{-1} 处出现 2 个强吸收峰, 可归属为 COO^- 的不对称伸缩振动和对称伸缩振动, 这表明配体的羧基是脱去质子后参与配位的。 1249 和 3101 cm^{-1} 处的吸收峰分别为配合物酚氧伸缩振动吸收和 NH 基团伸缩振动吸收峰, 与自由配体酚氧伸缩振动吸收峰(1265 cm^{-1})和 $-\text{NH}$ 基团伸缩振动吸收峰 (3175 cm^{-1})相比, 均向低波数方向移动, 这说明配合物中酚氧原子和 NH 基团氮原子均参与了配位^[12]。配合物在 1586 、 1417 、 1195 、 819 cm^{-1} 处有吸收峰, 分别归属于 4,4'-bipy 吡啶环骨架伸缩振动峰、 $\text{C}-\text{C}$ 伸缩振动峰、 $\text{C}-\text{H}$ 面内弯曲和 $\text{C}-\text{H}$ 面外弯曲振动峰^[13]。

2.2 晶体结构

标题配合物的分子结构图、一维链状结构图和二维平面结构图分别示于图 1、图 2 和图 3。部分键

长和主要键角列于表 2。



Symmetry code: A: $-x, -y, -z$; B: $x, -1/2-y, -1/2+z$; G: $-x, 1/2+y, 1/2-z$

图 2 配合物的一维链状结构

Fig.2 One-dimensional chain of the complex

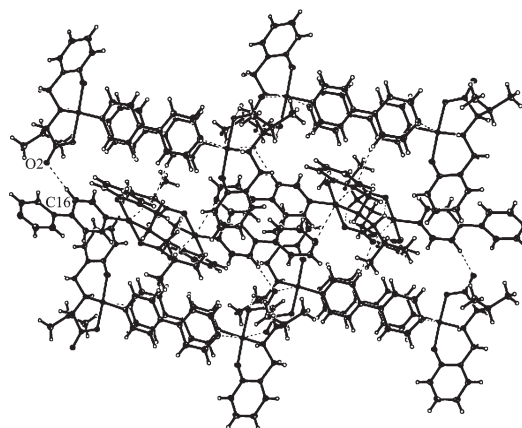
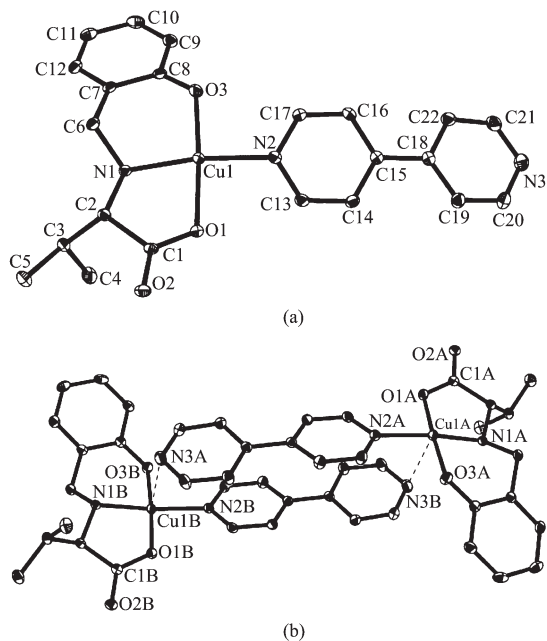


图 3 配合物的二维平面结构

Fig.3 Two-dimensional network of the complex

由图 1a 可见, 配合物中 Cu(II) 配位数为 4, 配位原子为 1 个 sval²⁻ 提供的 1 个羧基氧 (O1)、1 个酚羟基氧 (O3) 和 1 个胺基氮 (N1) 以及 1 个 4,4'-bipy 配体提供的 1 个氮原子 (N2)。这 4 个配位原子在 Cu(II) 离子周围形成 1 个稍微畸变的平面四边形配位构型, Cu(1) 原子位于平面四边形的中心。键角 O(1)-Cu(1)-N(1) $82.33(6)^\circ$ 、 O(1)-Cu(1)-N(2) $92.89(6)^\circ$ 、 O(3)-Cu(1)-N(1) $93.85(6)^\circ$ 、 O(3)-Cu(1)-N(2) $90.72(6)^\circ$, 总键角为 $359.81(4)^\circ$, 中心 Cu(II) 离子与 O(1) 、 N(1) 、 N(2) 和 O(3) 原子几乎在同一平面, 共平面性偏差为 0.01063 nm 。 $\text{Cu}-\text{N}$ 的键长分别为 $0.19794(2)\text{ nm}$ (Cu(1)-N(1)) 和 $0.20120(2)\text{ nm}$ (Cu(1)-N(2)), 均属正常配位键。 $\text{Cu}-\text{O}$ 的距离分别为 $0.19659(2)\text{ nm}$ (Cu(1)-O(1)) 和 $0.19129(2)\text{ nm}$ (Cu(1)-O(3)), 它与 $[\text{Cu(sala)}_2(\text{H}_2\text{O})]_n$ ^[14] 对应的键长一致。 N(1)-C 的距离分别是 $0.1485(2)\text{ nm}$ (N(1)-C(2)) 和 $0.1483(2)\text{ nm}$ (N(1)-C(6)), 而相关的氨基酸席夫碱配合物中 N(C=N) 原子以 sp^2 杂化轨道与相邻原子成键, C=N 双键的平均距离为 0.127



Hydrogen atoms are omitted for clarity; Symmetry code: A: $-x, -y, -z$; B: $-x, 1/2+y, 1/2-z$

图 1 (a) Cu(II) 配位环境的 ORTEP 图; (b) 通过 $\text{Cu}\cdots\text{N}$ 弱配位键形成的双核结构单元

Fig.1 (a) ORTEP view of the coordination environment of Cu(II) ; (b) view of the dimeric unit formed by $\text{Cu}\cdots\text{N}$ weak interactions

表 2 配合物主要键长和键角

Table 2 Selected bond lengths (nm) and bond angles (°) of the complex

Cu(1)-O(3)	0.191 29(2)	Cu(1)-O(1)	0.196 59(2)	Cu(1)-N(1)	0.197 94(2)
Cu(1)-N(2)	0.201 20(2)	N(1)-C(2)	0.148 5(2)	N(1)-C(6)	0.148 3(2)
C(6)-C(7)	0.150 0(3)				
O(3)-Cu(1)-O(1)	176.15(5)	O(3)-Cu(1)-N(1)	93.85(6)	O(1)-Cu(1)-N(1)	82.33(6)
O(1)-Cu(1)-N(2)	92.89(6)	O(3)-Cu(1)-N(2)	90.72(6)	N(1)-Cu(1)-N(2)	165.98(7)
C(2)-N(1)-C(6)	112.77(1)	C(2)-N(1)-Cu(1)	110.53(1)	C(6)-N(1)-Cu(1)	113.09(1)

nm~0.130 nm。C(6)-C(7)的键长为 0.150 0(3) nm,是典型的单键的键长。键角 C(2)-N(1)-C(6) 112.77(1)°, C(2)-N(1)-Cu(1) 110.53(1)°, C(6)-N(1)-Cu(1) 113.09(1)°, 这说明 sval²⁻中的氮原子是以 sp³ 杂化轨道与相邻原子成键。由相应的键长、键角数据可知,氨基酸席夫碱中的 C=N 双键已被还原为 C-N 单键。

值得一提的是,在配合物中观察到了存在于 4,4'-bipy 配体上未配位的 N 原子和中心离子 Cu(II) 的 Cu...N 弱相互作用,距离为 0.315 nm^[15]。这种弱配位键将两个相邻的单核单元连接成 1 个双核结构单元(图 1b)。在双核结构单元中未配位的羧基氧原子与相邻双核单元的 Cu(II)离子亦形成弱的配位键(Cu...O 0.255 nm)^[16],这样配合物就从一个单核结构通过弱配位作用形成了一个一维链状结构(图 2)。每个 Cu(II)离子还可以看成是六配位的拉长八面体配位构型。此外,双核结构单元中 2 个 4,4'-bipy 分子亦形成弱的 π - π 堆积(质心距离 0.328 8 nm,二面角 12.4°)。这种 π - π 堆积作用一方面制约着吡啶环的旋转,另一方面因 2 个吡啶环的协同作用,起到近似双齿桥联的效果。一维链中存在已配位的羧基氧原子与配体 sval²⁻ β 位碳上的氢形成的分子间氢键(C(2)-H(2)...O(1) 0.322 6(3) nm, 124.16°)。相邻一维链通过分子间氢键(C(16)-H(16)...O(2) 0.325 8(3) nm, 159.15°)进一步形成二维平面结构(图 3)。

2.3 热稳定性分析

在氮气气氛中,于 25~800 °C 温度范围内对配合物进行了热重分析。由配合物的 TG 曲线可知,配合物在 236 °C 之前一直是稳定的。从 236 到 355 °C 之间存在一个失重过程,失重率约为 36.1%,对应所失去的产物可能是 1 个 4,4'-bipy 分子(理论值为 35.4%)。到 355 °C 左右相对平缓,继而又出现大的失重,在 500 °C 以后重量达到稳定并最终得到黑色残余物 CuO,实际残余百分含量为 19.4%,理论残余物百分含量为 18.1%。

2.4 抑菌活性试验

以 80% DMF 水溶液为溶剂将配体及配合物配成 0.010 g·mL⁻¹ 浓度的试液,以 MH 琼脂为培养基,采用纸片扩散法(Kirby-Bauer 法)进行抑菌实验,以庆大霉素标准抗生素片作为对照。实验结果表明,自由配体(H₂sval)浓度在 0.010 g·mL⁻¹ 时,仅对金黄色葡萄球菌有较弱的抑制作用,而在试验条件下,目标配合物对它们都有一定的抑制作用,特别是对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌效果十分明显,与庆大霉素抑菌活性接近。这表明形成配合物后,N-(2-羟苄基)-DL-缬氨酸与铜离子以及 4,4'-联吡啶的协同作用,显著增强了抗菌效果。

3 结 论

本文合成了一个新颖的化合物[Cu(sval)(4,4'-bipy)],该配合物经由一对 Cu...N 弱相互作用及 π - π 堆积组装成双核结构,再通过弱的 Cu...O 相互作用及分子间氢键形成一维链状结构。抑菌实验结果表明配合物与配体相比,该配合物的抑菌活性显著提高。

参考文献:

- [1] Casella L, Gullotti M, Pintar A, et al. *Inorg. Chem.*, **1986**,**25**: 1293-1303
- [2] Chandra S K, Basu P, Pay D, et al. *Inorg. Chem.*, **1990**,**29**: 2433-2437
- [3] Wang M Z, Meng Z X, Liu B L, et al. *Inorg. Chem. Commun.*, **2005**,**8**(4):368-371
- [4] HU Jiu-Rong(胡久荣), LIANG Fu-Pei(梁福沛), CHEN Zi-Lu(陈自卢), et al. *Chinese J. Inorg. Chem. (Wuji Huaxue Xuebao)*, **2006**,**22**(11):1989-1995
- [5] BI Si-Wei(毕思玮), LIU Shu-Xiang(刘树祥). *Chinese J. Inorg. Chem. (Wuji Huaxue Xuebao)*, **1996**,**12**(4):423-426
- [6] Wagner M R, Walker F A. *Inorg. Chem.*, **1983**,**22**:3021-3028

- [7] Lou B Y, Yuan D Q, Gao S Y, et al. *J. Mol. Struct.*, **2004**, **707**:231-234
- [8] HU Jiu-Rong(胡久荣), LIANG Fu-Pei(梁福沛), CHEN Zi-Lu (陈自卢). *Chinese J. Inorg. Chem. (Wuji Huaxue Xuebao)*, **2007**, **23**(7):1291-1294
- [9] Yang C T, Moubaraki B, Murray K S, et al. *Dalton Trans.*, **2003**:880-889
- [10] Sheldrick G M. *SHELXS-97, Program for the Solution of Crystal Structures*, University of Göttingen, Germany, **1990**.
- [11] Sheldrick G M. *SHELXL-97, Program for the Refinement of Crystal Structures*, University of Göttingen, Germany, **1997**.
- [12] Ma X F, Tian J L, Gu W, et al. *Inorg. Chem. Commun.*, **2008**, **11**:256-259
- [13] Fujita M, Kwon Y J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, **116**:1151-1152
- [14] Ranford J D, Vittal J J, Wu D, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, **38**(23):3498-3501
- [15] Ghoshal D, Maji T K, Rosair G, et al. *Acta Crystallogr.*, **2004**, **C60**:m212-m214
- [16] ZHOU Chun-Sheng(周春生), FAN Guang(范广), CHEN San-Ping(陈三平), et al. *Chinese J. Inorg. Chem. (Wuji Huaxue Xuebao)*, **2008**, **24**(9):1527-1530