

基于 Schiff 碱及咪唑类配体的镍(II)配合物的合成、 结构及其抑菌活性研究

张奇龙^{*1} 冯广卫¹ 王 丽¹ 王 正¹ 朱必学²

(¹ 贵阳医学院化学教研室, 贵阳 550004)

(² 贵州省大环化学及超分子化学重点实验室, 贵阳 550025)

摘要: 以三齿席夫碱配体 H_2L {1-苯基-3-[(2-羟基苯)亚胺]-1-丁酮}和单齿 *N*-杂环[咪唑(Himd), 2-甲基咪唑(Mimd)]与 $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ 进行配位反应, 得到 2 个配合物 $[Ni(L)(Himd)](1)$, $[Ni(L)(Mimd)](2)$ 。并用元素分析, FTIR 和 X-射线单晶衍射进行了表征。在固体状态, 配合物 **1** 和 **2** 都属于单斜晶系, $P2_1/c$ 空间群, 分子间通过 $C-H \cdots \pi$ 相互作用形成二聚体, 二聚体中的每个分子通过 $N-H \cdots O$ 氢键向空间扩展成一维锯齿链状结构。初步研究了配体和配合物的体外抑菌活性, 结果表明, 配合物 **1** 和 **2** 具有一定的抑菌活性。

关键词: Ni(II)配合物; 晶体结构; 氢键; 抑菌活性

中图分类号: O614.81+3

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2014)05-1025-06

DOI: 10.11862/CJIC.2014.130

Synthesis, Crystal Structure and Antibacterial Activity of Schiff Base Ni(II) Complexes Containing Schiff Base and Imidazole

ZHANG Qi-Long^{*1} FENG Guang-Wei¹ WANG Li¹ WANG Zheng¹ ZHU Bi-Xue²

(¹Department of Chemistry, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, China)

(²Key laboratory of Macrocyclic and Supramolecular Chemistry, Guiyang 550025, China)

Abstract: The two nickel (II) complexes $[Ni(L)(Himd)](1)$, $[Ni(L)(Mimd)](2)$ were synthesized from the reaction of tridentate Schiff base (1-phenyl-3-[(2-hydroxyphenyl)imino]-1-butanone) (H_2L) and monodentate *N*-heterocycles [imidazole (Himd), 2-methylimidazole (Mimd)] with $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ and characterized by elemental analysis, IR, 1H NMR spectroscopy. An X-ray structure determination of the complexes has been completed. In the solid state, both $[Ni(L)(Himd)](1)$, $[Ni(L)(Mimd)](2)$ crystallize in $P2_1/c$ space groups, and exist as dimers due to intermolecular $C-H \cdots \pi$ interactions. Each of the dimeric molecules forms a one-dimensional zigzag chain via intermolecular $N-H \cdots O$ hydrogen bonds involving the heterocycle $N-H$ group, respectively. The antibacterial activities of the ligand and complexes were tested against seven kinds of bacteria. The results show that the complexes **1** and **2** possess inhibiting effects. CCDC: 695200, **1**; 695201, **2**.

Key words: Ni(II)Complex; crystal structure; hydrogen bonds; antibacterial activity

Schiff 碱配体容易和不同的金属离子进行配位得到结构各异的配合物^[1-2], 某些配合物的结构接近

于生物体系的真实情况, 适宜于进行生命体系的模拟研究^[3-4]; 某些席夫碱及其金属配合物还具有抑菌、

收稿日期: 2013-05-17。收修改稿日期: 2013-10-31。

国家自然科学基金(No.21061003), 贵州省联合基金(黔科合 LG 字[2012]016), 贵阳医学院青年基金资助项目。

*通讯联系人。E-mail: gzuqlzhang@126.com

抗癌和抗病毒等药理性质^[5-7],有些表现出良好的仿酶催化活性^[8]。因此,近年来受到人们的普遍重视。研究发现镍是生物中必要的微量元素,能促进体内铁的吸收、红细胞的增长、氨基酶的合成,镍可能是 DNA 和 RNA 的一种结构稳定剂^[9-10]。因此,我们用邻氨基苯酚和苯甲酰丙酮进行缩合反应得到席夫碱配体 H_2L (1-苯基-3-[(2-羟基苯)亚胺]-1-丁酮),然后将配体 H_2L 、咪唑或者 2-甲基咪唑和 $Ni(O_2CCH_3)_2 \cdot 4H_2O$ 进行配位反应,得到了 2 个配合物 $[Ni(L)(Himdz)](1)$ 、 $[Ni(L)(Mimdz)](2)$,初步研究了配体和配合物的体外抑菌活性。

1 实验部分

1.1 试剂

苯甲酰丙酮,邻氨基苯酚,咪唑,2-甲基咪唑, $Ni(O_2CCH_3)_2 \cdot 4H_2O$ 以及其它所用试剂均为分析纯。

1.2 测试仪器

JEOL ECX 500 MHz 核磁共振仪;Bio-Rad 型傅立叶红外光谱仪($4\ 000 \sim 400\ cm^{-1}$);Ultrospec 5300 pro 紫外-可见分光光度计;Vario EL III 型元素分析仪(德国);晶体结构测定采用 Bruker Smart Apex 单晶衍射仪。

1.3 配合物合成

1.3.1 化合物 H_2L 的合成

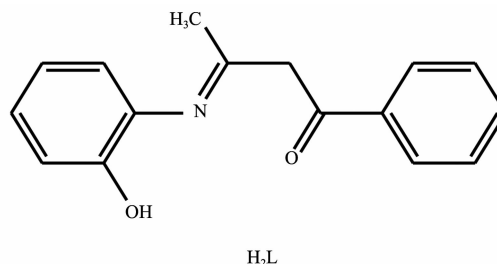
向邻氨基酚 2.18 g, (0.02 mmol) 的 20 mL 乙醇中缓慢滴加 3.2 g, (0.02 mol) 苯甲酰丙酮的 30 mL 乙醇溶液,搅拌,加热回流 10 h,冷却,旋蒸除去溶剂,用乙醇重结晶,过滤,真空干燥,得产物 3.50 g,产率:70%, m.p. 169~170 °C。 1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.597 6(s, 3H, -CH₃), 5.817 6(s, 1H, =CH-), 7.258 3~7.903 0 (m, 10H, Ar-H and -NH-), 12.381 9 (s, 1H, -OH)。元素分析 (% , 按 $C_{16}H_{15}NO_2$ 计算, 括号内为计算值): C 75.89 (75.87), H 5.92 (5.97), N 5.56 (5.53)。IR(KBr pellet): 3 429(m), 3 134(s), 1 686(s), 1 646(m), 1 601(s), 1 575(s), 1 539(m), 1 400(s), 1 330(s), 1 285(m), 1 214(m), 1 100(w), 1 030(w), 754(m), 710(w), 682(w)。

1.3.2 配合物 1 和 2 的合成

称取 Schiff 碱配体 H_2L (2.53 g, 10 mmol)和咪唑(0.68 g, 10 mmol)溶解在三氯甲烷(20 mL)中,加入含 $Ni(O_2CCH_3)_2 \cdot 4H_2O$ (2.5 g, 10 mmol)的乙醇(20 mL)溶液,加热回流搅拌 4 h,有棕色沉淀生成,过滤,用乙醇洗 3 次,真空干燥得褐色固体 2.5 g, 产率 66%,

m.p. >300 °C。将少量配合物溶解在三氯甲烷溶液中,然后将其放在装有乙醚的试剂瓶中,室温放置 3~4 d, 得到适合 X 射线衍射的单晶。元素分析 (% , 按 $C_{19}H_{17}N_3NiO_2$ 计算, 括号内为计算值): C, 60.31 (60.36); H, 4.56 (4.53); N, 11.08 (11.11)。IR (KBr pellet): 3 128 (s), 1 628(m), 1 480(w), 1 401(s), 1 113 (w), 1 066(w), 831(w), 742(w), 693(w)。

配合物 2 按配合物 1 类似的方法合成, 得产物 2.27 g, 产率:58%, m.p. >300 °C。元素分析 (% , 按 $C_{20}H_{19}N_3NiO_2$ 计算, 括号内为计算值): C, 61.27 (61.25); H, 4.88 (4.85); N, 10.72 (10.74)。IR (KBr pellet): 3 140(s), 1 628(m), 1 580(w), 1 560(w), 1 480 (m), 1 400(s), 1 286(w), 1 114(w), 735(w), 697(w)。



Scheme 1 Chemical structures of H_2L

1.4 晶体结构测定

选取大小合适的配合物晶体, 用 Bruker Smart Apex CCD 单晶衍射仪, 采用经石墨单色器单色化的 $Mo\ K\alpha$ 射线($\lambda=0.071\ 073\ nm$), 以 φ - ω 扫描方式在一定的 θ ($1.37^\circ \leq \theta \leq 26.00^\circ$, 配合物 1; $1.35^\circ \leq \theta \leq 26.00^\circ$, 配合物 2;) 范围内收集单晶衍射数据。衍射强度数据进行了经验吸收校正、LP 校正。晶体结构由直接法解得。对全部非氢原子坐标及其各向异性热参数进行了全矩阵最小二乘法修正。所有计算用 SHELXL-97 程序完成^[11](有关晶体学数据详见表 1)。

CCDC:695200, 1; 695201, 2.

2 结果与讨论

2.1 配合物的晶体结构

配合物 1、2 的不对称单元结构如图 1, 主要键长、键角分别列在表 2 中。配合物 1 的不对称结构单元中包含 2 个配合物分子。配合物 1 的中心 $Ni(II)$ 离子具有近似四方平面的构型, 分别与酚羟基的氧原子、亚胺氮原子、苯甲酰丙酮的羰基氧原子以及辅助配体咪唑的氮原子进行配位, 形成 1 个近似平面的五员环结构和六员环稳定结构。 $Ni(II)$ 离子周围 4 个

表 1 配合物1和2的晶体学及结构修正数据

Table 1 Crystal data and structure refinement for the complex 1 and 2

Complex	1	2
Empirical formula	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ NiO ₂	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ NiO ₂
Formula weight	378.07	390.08
Temperature / K	293(2)	293(2)
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> / nm	0.744 01(7)	0.771 31(5)
<i>b</i> / nm	2.263 0(2)	2.199 84(12)
<i>c</i> / nm	1.982 83(19)	2.070 10(11)
β / (°)	90.820(4)	91.735(4)
Volume / nm ³	3 338.1(6)	3.510 8(4)
<i>Z</i>	8	8
<i>D_c</i> / (g·cm ⁻³)	1.505	1.574
θ / (°)	1.37° ≤ θ ≤ 26.00°	1.35° ≤ θ ≤ 25.00°
Absorption coefficient / mm ⁻¹	1.180	1.476
<i>F</i> (000)	1 568	1 616
Crystal size / mm	0.24×0.22×0.18	0.25×0.23×0.21
Reflections collected	37 164	44 217
Independent reflections	6 532	6 897
Observed reflections (<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>))	4 545	4 216
Refinement method	Full-matrix least squares on <i>F</i> ²	Full-matrix least squares on <i>F</i> ²
Number of parameters	453	473
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.046	0.967
Final <i>R</i> indices (<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>))	<i>R</i> ₁ =0.040 1, <i>wR</i> ₂ =0.080 8	<i>R</i> ₁ = 0.046 9, <i>wR</i> ₂ =0.103 5
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> ₁ =0.071 1, <i>wR</i> ₂ =0.088 9	<i>R</i> ₁ = 0.096 5, <i>wR</i> ₂ =0.128 5
Final weighting scheme	$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+0.043\ 0P^2+0.946\ 2P]$, $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$	$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+0.093\ 2P^2+1.775\ 9P]$, $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$
($\Delta\rho$) _{max} , ($\Delta\rho$) _{min} / (e·nm ⁻³)	249, -319	335, -289

键角在 86.50(8)°~96.74(8)°范围,4 个键长在 0.1814 (17)~0.1921(2) nm 之间,咪唑与 2 个苯环的二面角分别为 141.71°和 143.61°。不对称结构单元中包含 2 个结构相似的配合物分子,这 2 个分子的 C6 上的氢(H6)和环 A(N5/C36/N6/C37/C38),C12 上的氢(H12)和环 B(C30/C31/C32/C33/C34/C35),C17 上的氢(H17)和环 C(C20/C21/C22/C23/C24/C25),C29 上的氢(H29B)和环 D(C11/C12/C13/C14/C15/C16) (参数见表 4)之间存在 C-H… π 相互作用(见图 2),因为这些 C-H… π 相互作用使 2 个结构相似的配合物形成二聚体(如图 2)。这些二聚单元由于分子间 N3-H3A…O3,N6-H6A…O1(氢键参数见表 3)氢键作用向空间扩展成两条相互咬合的锯齿型一维超分子链(如图 3)。

和配合物 1 相似,配合物 2 的不对称结构单元

中包含 2 个配合物分子。配合物 2 的中心 Ni(II)离子具有近似四方平面的构型,分别与酚羟基的氧原子、亚胺氮原子、苯甲酰丙酮的羰基氧原子以及辅助配体 2-甲基咪唑的氮原子进行配位,形成 1 个近似平面的五员环结构和六员环稳定结构。Ni(II)离子周围 4 个键角在 86.44(12)°~96.57(12)°范围,4 个键长在 0.1829(2)~0.1938(3) nm 之间,2-甲基咪唑的咪唑环与 2 个苯环的二面角分别为 143.49°和 146.84°。不对称结构单元中包含 2 个结构相似的配合物分子,这 2 个分子的 C2 上的氢(H2)和环 E(C31/C32/C33/C34/C35/C36),C10 上的氢(H10B)和环 F(C21/C22/C23/C24/C25/C26),C23 上的氢(H23)和环 G(C11/C12/C13/C14/C15/C16),C32 上的氢(H32)和环 H(N2/C17/C18/N3/C19)(参数见表 3)之间存在 C-H… π 相互作用(见图 2),因为这些 C-H… π 相互作用使 2 个

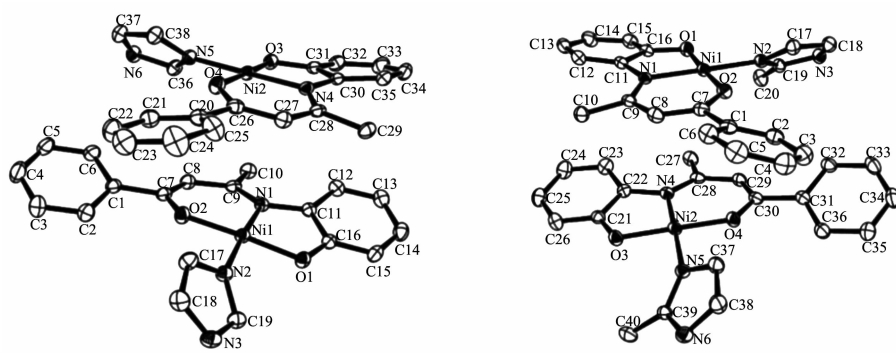


图 1 配合物 1 和 2 的椭球图

Fig.1 Thermal ellipsoid plot at 25% level of the asymmetric units of the complexes 1 and 2

表 2 配合物 1 和 2 的部分键长和键角

Table 2 Select bond lengths(nm) and bond angles(°)for the complex 1 and 2

1					
O4-Ni2	0.182 17(18)	Ni2-N4	0.187 3(2)	Ni1-O2	0.181 44(17)
O3-Ni2	0.184 47(17)	Ni2-N5	0.192 0(2)	Ni1-O1	0.184 30(17)
Ni1-N1	0.187 8(2)	Ni1-N2	0.192 0(2)		
O4-Ni2-N4	96.94(9)	O4-Ni2-N5	86.73(9)	O2-Ni1-N1	96.74(8)
O3-Ni2-N4	87.79(8)	O3-Ni2-N5	88.53(9)	O1-Ni1-N1	87.86(8)
O2-Ni1-N2	86.50(8)	O1-Ni1-N2	88.89(8)		
2					
N1-Ni1	0.188 2(3)	N2-Ni1	0.193 8(3)	N4-Ni2	0.188 4(3)
N5-Ni2	0.193 8(3)	O1-Ni1	0.184 4(2)	O2-Ni1	0.182 9(2)
O3-Ni2	0.183 5(2)	O4-Ni2	0.181 6(2)		
O2-Ni1-N1	96.57(12)	O1-Ni1-N1	86.78(12)	O2-Ni1-N2	86.44(12)
O1-Ni1-N2	90.21(11)	O4-Ni2-N4	96.22(12)	O3-Ni2-N4	87.63(12)
O4-Ni2-N5	85.08(12)	O3-Ni2-N5	91.23(12)		

表 3 配合物 1 和 2 的氢键参数

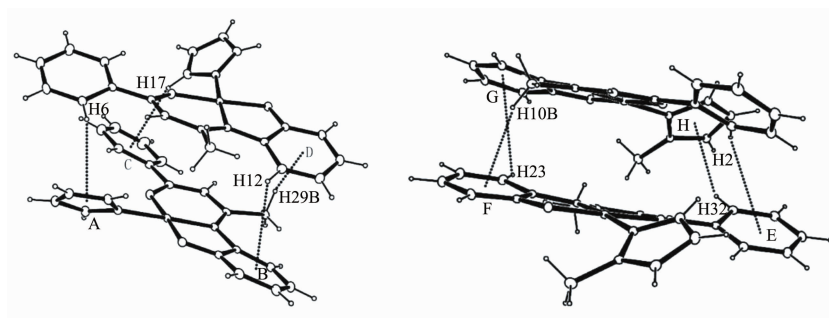
Table 3 Structural parameters of hydrogen bonds for complex 1 and 2

D-H...O	$d(\text{D-H}) / \text{nm}$	$d(\text{H}\cdots\text{O}) / \text{nm}$	$d(\text{D}\cdots\text{O}) / \text{nm}$	$\angle \text{DHO} / (^\circ)$
N3-H3A...O3 ⁱ	0.086 02	0.198 83	0.281 7(3)	161.47
N6-H6A...O1 ⁱⁱ	0.086 01	0.197 98	0.281 5(3)	163.34
N3-H3A...O3 ⁱⁱⁱ	0.085 99	0.204 22	0.288 6(4)	166.69
N6-H6A...O1 ^{iv}	0.085 99	0.203 88	0.288 3(4)	166.78

Symmetry relations: ⁱ $-1+x, 1/2-y, -1/2+z$; ⁱⁱ $x, 1/2-y, 1/2+z$; ⁱⁱⁱ $x, 1/2-y, 1/2+z$; ^{iv} $-1+x, 1/2-y, -1/2+z$

结构相似的配合物形成二聚体(如图 2)。与配合物 1 不同, 配合物 2 除了分子间 N3-H3A...O3, N6-H6A...O1(氢键参数见表 4)氢键作用外, 2-甲基咪唑上甲基上 C20 上的氢(H20A)和环 J(N5/C37/C38/N6/C39),

以及 C40 上的氢(H40A)和环 H(N2/C17/C18/N3/C19) (参数见表 4) 之间存在 C-H... π 相互作用而向空间扩展成 2 条相互咬合的锯齿型一维超分子链(见图 4)。

图 2 配合物 1 和 2 通过 C-H $\cdots\pi$ 相互作用形成二聚体Fig.2 Complex 1 and 2 formed dimers through C-H $\cdots\pi$ interactions表 4 配合物 1 和 2 的 C-H $\cdots\pi$ 相互作用Table 4 C-H $\cdots\pi$ interactions in complex 1 and 2

X-H $\cdots$ Cg	Cg	$d(\text{H}\cdots\text{Cg}) / \text{nm}$	$d(\text{X}\cdots\text{Cg}) / \text{nm}$	$\angle \text{X}\cdots\text{Cg} / (^\circ)$
C6-H6 $\cdots$ A ⁱ	A(N5/C36/N6/C37/C38)	0.293 87	0.3699(4)	139.90
C12-H12 $\cdots$ B ⁱ	B(C30/C31/C32/C33/C34/C35)	0.311 51	0.365 9(3)	119.10
C17-H17 $\cdots$ C ⁱ	C(C20/C21/C22/C23/C24/C25)	0.275 26	0.360 8(4)	153.43
C29-H29B $\cdots$ D ⁱ	D(C11/C12/C13/C14/C15/C16)	0.284 40	0.344 7(4)	121.75
C2-H2 $\cdots$ E ⁱⁱ	E(C31/C32/C33/C34/C35/C36)	0.322 39	0.384 5(6)	125.95
C10-H10 $\cdots$ F ⁱⁱ	F(C21/C22/C23/C24/C25/C26)	0.254 25	0.344 4(5)	156.42
C23-H23 $\cdots$ G ⁱⁱ	G(C11/C12/C13/C14/C15/C16)	0.332 83	0.384 8(5)	117.56
C32-H32 $\cdots$ H ⁱⁱ	H(N2/C17/C18/N3/C19)	0.291 90	0.373 8(5)	147.60
C20-H20A $\cdots$ J	J(N5/C37/C38/N6/C39)	0.275 62	0.342 3(6)	127.15
C40-H40A $\cdots$ H	H(N2/C17/C18/N3/C19)	0.275 27	0.3453(6)	130.38

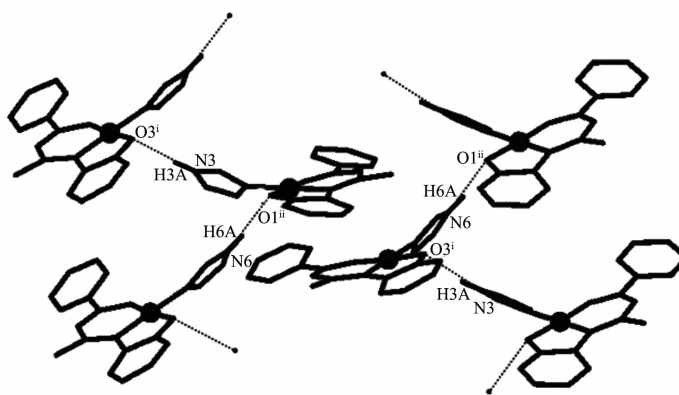
Symmetry relations: ⁱ x, y, z ; ⁱⁱ x, y, z Dashed lines representation of the hydrogen bonds, Symmetry relations: ⁱ $-1+x, 1/2-y, -1/2+z$; ⁱⁱ $x, 1/2-y, 1/2+z$

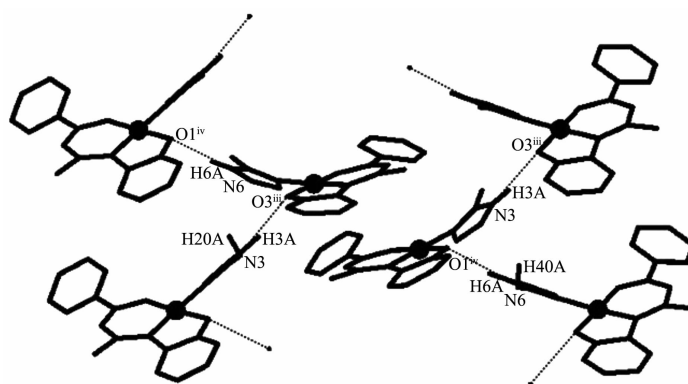
图 3 配合物 1 形成通过氢键形成的超分子链

Fig.3 Complex 1 through hydrogen bonds form a supramolecular chain

2.2 抑菌活性

体外抑菌实验用纸片扩散法进行, 首先将受试菌液($7.5 \times 10^7 \text{ CFU} \cdot \text{mL}^{-1}$)均匀地涂在 M-H 琼脂培养基的平板上, 将灭菌滤纸片(6 mm)平铺在含菌的培

养基上, 分别注上 $10 \mu\text{L}$ 的待测药液(配体及其配合物用 10 mL DMSO 溶解, 稀释成 $1280 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液)于纸片上, 每张纸片大约含 $12.8 \mu\text{g}$, 放入恒温箱内, 于 37°C 孵育 24 h 后观察抑菌圈大小。以咪



Dashed lines representation of the hydrogen bonds and C-H... π interactions, Symmetry relations: ⁱⁱⁱ $x, 1/2-y, 1/2+z$; ^{iv} $-1+x, 1/2-y, -1/2+z$

图 4 配合物 2 形成通过氢键形成的超分子链

Fig.4 Complex 2 through hydrogen bonds form a supramolecular chain

表 5 配体及其配合物 1 和 2 的体外抑菌活性

Table 5 In viro bacteriostatic activity of the ligand and complex 1 and 2

Beacteria	Diameterof bacteriostatic circle / mm					
	Imidazole	2-Methylimidazole	Ligand	Complex 1	Complex 1	Gentamicin
<i>S. aureus</i>	6	6	6	12	11	28
<i>E. coli</i>	6	6	6	10	12	27
<i>P. aeruginosa</i>	6	6	6	10	10	27
<i>P. mirabilis</i>	6	6	6	9	10	28

唑、2-甲基咪唑、硫酸庆大霉素作为对照,抑菌环直径值列于表 5,所用菌种为金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)(CMCC (B)26003),大肠杆菌(*E. coli*)(ATCC 8739),铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*)(ATCC9027),奇异变形杆菌(*P. mirabilis*)(ATCC35659)。结果表明,咪唑、2-甲基咪唑、配体对这几种细菌都没有活性,配合物 1 和 2 对这几种致病菌株具有一定的抑菌活性,这估计是咪唑和 2-甲基咪唑引入后有关。但是,与硫酸庆大霉素对照,配合物的抑菌活性都没有硫酸庆大霉素好。

参考文献:

- [1] Zhang Q L, Zhu B X, Zhang Y Q, et al. *Cryst. Growth Des.*, **2011**,**11**,5688-5695
- [2] Arnold P L, Hollis E, Nichol G S, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**,**135**,3841-3854
- [3] ZHU Bi-Xue(朱必学), RUAN Wen-Juan(阮文娟), ZHU Zhi-Ang(朱志昂), et al. *Acta Chim. Sinica* (化学学报), **2004**,**62** (1):58-65
- [4] ZHU Bi-Xue(朱必学), RUAN Wen-Juan(阮文娟), ZHU Zhi-Ang(朱志昂), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.* (无机化学学报), **2005**,**21**(2):169-175
- [5] HU Guo-Qiang(胡国强), HOU Li-Li(侯莉莉), XIE Song-Qiang(谢松强), et al. *Chinese J. Org. Chem.* (有机化学), **2008**,**28**(4):700-7041
- [6] MENG Hua(孟华), XIE Zheng-Feng(解正峰), HU Jun(胡君), et al. *Chinese J. Org. Chem.* (有机化学), **2008**,**28**(8):1423-1427
- [7] SUN Xiao-Hong(孙晓红), BAI Yan(白燕), LIU Yuan-Fa(刘源发), et al. *Acta Chim. Sinica* (化学学报), **2008**,**68**(8): 788-792
- [8] LIANG Fang-Zhen(梁芳珍), DU Ming(杜鸣), REN Jian-Cheng(任建成). *Chinese J. Inorg. Chem.* (无机化学学报), **1999**,**15**(3):393-396
- [9] Alexiou M, Tsivikas I, Dendrinou-Samara C, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2003**,**93**:256
- [10] JIA Wen-Ping(贾文平), YANG Jian-Guo(杨健国), LI Fang(李芳), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.* (无机化学学报), **2008**, **24**(4):627-630.
- [11] Sheldrick G M. *SHELXL-97*, University of Göttingen, Germany, **1997**.