

N-(5-氯-2-羟基苄基)氨基酸衍生物及其金属配合物的合成、表征及抑菌活性

李 阳 卢俊瑞* 辛春伟 刘 倩 鲍秀荣 李开霞

(天津理工大学化学化工学院 天津 300384)

摘 要 以 *N*-(5-氯-2-羟基苄基)氨基酸及其酯为配体,在室温下以水和甲醇为溶剂,采用分步法,以 1:1 的摩尔比将配体与金属离子在弱碱性条件下混合,合成了 20 种未见报道的 *N*-(5-氯-2-羟基苄基)氨基酸类金属配合物。用核磁、红外和紫外光谱技术对其结构进行了表征。证明在配合物中配体 *N*-(5-氯-2-羟基苄基)氨基酸的羟基、胺基和羧基均参与了配位。抑菌测试表明,*N*-(5-氯-2-羟基苄基)氨基酸类金属配合物的抑菌活性普遍高于其配体,尤其对白色念珠菌的抑菌效果更为明显,均高达 100%。对 *N*-(5-氯-2-羟基苄基)席夫碱氨基酸酯的合成方法进行了优化,得到了较佳的合成工艺条件。

关键词 *N*-(氯羟基苄基)氨基酸/酯,配合物,抗菌活性

中图分类号:O627

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2011)06-0645-07

DOI:10.3724/SP.J.1095.2011.00502

近年来过渡金属的氨基酸配合物正受到关注^[1],金属与某些芳醛的氨基酸席夫碱配合物具有良好的杀菌、抗癌、抗病毒和除草等生物活性,在抗菌化合物分子设计中具有重要意义^[2-6],有关氨基酸金属配合物合成及结构表征已有很多报道^[7-11],但对其生物活性的报道较少。本课题组依据分子叠加原理,将本组前期发现的具有良好抗菌活性的“邻羟基苄基”、“卤代邻羟基苄基”等分子片段,与多种氨基酸及其酯进行组装,设计合成了一系列卤代邻羟基苄基氨基酸、氨基酸席夫碱及其酯类衍生物,证实这类化合物对革兰氏阳(阴)性菌、真菌均具有较强的抑制作用^[12-15]。然而,芳基修饰的氨基酸席夫碱及其金属配合物,因其分子中 C=N 双键的刚性较强,其应用范围受到限制^[16]。

为了寻找更稳定高效的抗菌化合物,本文对前期筛选的具有良好抑菌活性的 *N*-(5-氯-2-羟基苄基)氨基酸、席夫碱及其酯类的合成方法进行了优化,并利用该类化合物与人体必需的金属元素铜、镍、锌、铁和锰等结合,合成了 20 种未见报道的金属配合物。在配合物中,配体上的酚羟基、去质子羧基和亚胺基,均与中心离子成键。它们的抑菌活性普遍比其配体强,其中对白色念珠菌的抑菌率高达 100%。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Avatar370 型红外光谱仪(美国尼高力仪器公司),KBr 压片;400 MHz 型核磁共振仪(美国 Varian 公司),TMS 为内标,DMSO-*d*₆ 为溶剂;SP-300 型气相色谱仪(北京分析仪器厂);CHN Corder MT-3 型自动元素分析仪(日本 Yanaco 公司);X24 型数显熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司);U-3310 型紫外光谱仪(上海仪器有限公司);LRH-250A 型生化培养箱(广东省医疗器械厂);Vario EL 型元素分析仪(德国 Elementar 公司);5-氯水杨醛、二氯亚砷、甲醇、乙醇、氯仿及三乙胺均为分析纯试剂,*L*-苯丙氨酸、*L*-亮氨酸、*L*-甘氨酸均为生化试剂,这些氨基酸的甲酯按文献[17]方法合成;硅胶 GF2 TLC 板(青岛海洋化工厂);DMF 经干燥处理;硫酸铁、硝酸镍、硝酸锌、硝酸铜和氯化锰均为分析纯试剂。

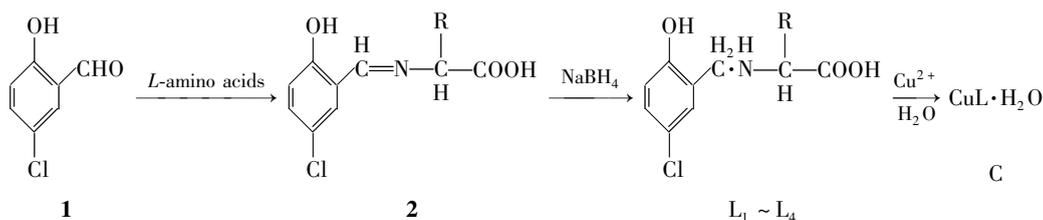
1.2 配体及配合物的合成

配体及配合物的合成路线如 Scheme 1 所示。

2010-08-27 收稿,2010-10-31 修回

国家自然科学基金(20976135,20776114)、天津市高校科技发展基金(2006ZD33)资助项目

通讯联系人:卢俊瑞,教授;Tel/Fax:022-60215285;E-mail:lujunrui@tjut.edu.cn;研究方向:新型精细化学品



L_1 : glycine ligand; L_2 : leucine ligand; L_3 : phenyl alanine ligand; L_4 : phenylalanine methyl ester ligand

Scheme 1 Synthesis of ligands and their copper complexes

配体 *N*-(5-氯-2-羟基苄基)氨基酸酯的合成:在 100 mL 单口瓶中加入 30 mL 无水乙醇,搅拌下,加入 10 mmol 氨基酸和与氨基酸的羧基等化学计量的 NaOH,室温反应 10 min 氨基酸生成钠盐。40 ~ 50 °C 下分批加入 10 mmol (1.57 g) 5-氯水杨醛,溶液的颜色加深,并逐渐有黄色沉淀生成,搅拌反应约 4 h,反应过程保持 pH 值为 7 ~ 8, TLC 跟踪反应,原料基本消失为反应终点。反应结束后,物料用冰浴冷却至 5 ~ 8 °C,用稀盐酸调整物料 pH = 6,分批加入 11 mmol (0.42 g) 硼氢化钠,物料颜色迅速消退,反应约 30 min, TLC 跟踪反应完全且物料澄清。用稀盐酸调整 pH 值为 3 ~ 4,析出大量白色沉淀。静置,过滤,滤饼用少量水、乙醚洗涤得粗产品,用体积比为 1:1 的水和乙醇的混合溶剂重结晶,得配体 $\text{L}_1 \sim \text{L}_4$ 。

金属 *N*-(5-氯-2-羟基苄基)氨基酸酯配合物的合成:将制成的 3.51 g (10 mmol) *N*-(5-氯-邻羟基苄基)苯丙氨酸溶解在 15 mL 甲醇和 5 mL 水的溶剂中,加入 0.40 g (10 mmol) NaOH 制成反应液。另将 2.42 g (10 mmol) $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 溶解在 20 mL 甲醇中。室温下将其慢慢滴加到上述反应溶液中,随着金属离子的滴加,颜色慢慢加深并逐渐浑浊。当金属离子滴加完毕时,溶液变成蓝绿色混浊液,室温下反应 1 h,溶液为深绿色混浊液。静置,抽滤,真空干燥,得到绿色粉末 4.53 g。

按同样方法合成了 Cu^{2+} 、 Ni^{3+} 、 Zn^{2+} 、 Fe^{3+} 和 Mn^{2+} 的配合物 $\mathbf{1a} \sim \mathbf{4e}$ 。各化合物的收率、熔点、核磁、红外光谱和元素分析等数据分别列于表 1、表 2 和表 3。

表 1 配体的物理、红外数据

Table 1 Physical and IR data of ligands

Ligand	Yield/%	mp/°C	IR (KBr), σ/cm^{-1}
L_1	47.9	226 ~ 227	3 551, 1 191 (O—H); 3 474 (N—H); 3 410 (—COOH); 3 231 (C—H); 1 617 (C=O); 1 578, 1 498, 1 450 (C=C of —Ar); 816 (two adjacent H of —Ar); 637 (C—Cl)
L_2	78.4	222 ~ 223	3 554, 1 178 (O—H); 3 471, 3 410 (N—H); 3 077 (—COOH); 2 959, 2 869, 1 489 (C—H); 1 617 (C=O); 1 591, 1 498, 1 437 (C=C of —Ar); 813 (two adjacent H of —Ar); 653 (C—Cl)
L_3	80.6	231 ~ 233	3 551, 1 181 (O—H); 3 474 (N—H); 3 029 (—COOH); 2 859, 2 715 (C—H); 1 613 (C=O); 1 591, 1 498, 1 431 (C=C of —Ar); 816 (two adjacent H of —Ar); 697 (C—Cl)
L_4	62.1	202 ~ 204	3 433 (O—H); 3 249 (N—H); 3 027 (Ar—H); 1 642 (C=O); 1 571, 1 552, 1 488 (C=C of —Ar); 856, 818 (two adjacent H of —Ar); 1 191, 1 174 (O—CH ₃); 677 (C—Cl)

表 2 配体的元素分析和核磁数据

Table 2 Elemental analysis and ^1H NMR spectral data of ligands

Ligand	Elemental analysis (calcd.) / %			^1H NMR (DMSO- d_6), δ
	C	H	N	
L_1	50.15 (50.20)	4.61 (4.65)	5.96 (6.51)	3.172 (s, 2H, CH ₂ —COO), 3.366 (s, NH), 3.931 (s, 2H, CH ₂ —N), 6.856 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 1H of phen), 7.202 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H, 1H of phen), 7.330 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 1H of phen)
L_2	57.54 (57.56)	6.68 (6.64)	5.19 (5.16)	0.839 (dd, $J_1 = 16.0$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 6H, CH(CH ₃) ₂), 1.444 (q, $J = 4.8$ Hz, 2H, CH—CH ₂ —CH), 1.745 (m, 1H, CH ₂ —CH—(CH ₃) ₂), 3.148 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, CH—COO), 3.354 (s, 1H, NH), 3.723, 3.858 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H, CH ₂ —NH), 6.792 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, 1H of phen), 7.147 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 1H of phen), 7.277 (s, 1H, 1H of phen)
L_3	62.91 (62.95)	5.30 (5.25)	4.56 (4.59)	2.854, 2.944 (dd, $J_1 = 14.0$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 2H, CH ₂ —Ph), 3.389 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, NH—CH—), 3.611, 3.773 (dd, $J_1 = 14.0$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 2H, CH ₂ —NH), 6.728 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 1H of phen), 7.087 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, 1H of phen), 7.242 (m, 5H, 5H of phen)

Continued from previous page

Ligand	Elemental analysis (calcd.) / %			¹ H NMR (DMSO-d ₆), δ
	C	H	N	
L ₄	54.30 (54.32)	5.72 (5.76)	5.71 (5.76)	1.275 (d, 3H, C—CH ₃); 1.981 (s, 1H, C—NH—C); 3.513 (q, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H, N—CH—COO); 3.721 (s, 3H, O—CH ₃); 3.753, 3.861 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H, ph—CH ₂ —N); 6.772 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H, 1H of phen); 7.265 (dd, <i>J</i> ₁ = 8.7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.7 Hz, 1H, 1H of phen); 7.316 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H, 1H of phen)

表3 配合物的物理性质和红外光谱数据

Table 3 Physical and IR data of complexes

Complex	Yield/%	Station	Color	IR (KBr), σ/cm^{-1}
L ₁ Cu	68.7	powder	light green	3 439 (O—H), 3 269 (N—H), 3 221 (H ₂ O), 1 610, 1 380 (COO); 1 479, 1 418 (C=C of —Ar), 1 277 (ph—O), 797 (two adjacent H of —Ar), 653 (C—Cl), 417 (Cu—O), 476 (Cu—N)
L ₁ Ni	58.4	powder	light green	3 440 (O—H), 3 258 (N—H), 3 219 (H ₂ O), 1 607, 1 376 (COO); 1 478, 1 422 (C=C of —Ar), 1 274 (ph—O), 791 (two adjacent H of —Ar), 655 (C—Cl), 415 (Cu—O), 470 (Cu—N)
L ₁ Zn	33.1	powder	white	3 436 (O—H), 3 265 (N—H), 3 227 (H ₂ O), 1 613, 1 382 (COO); 1 478, 1 413 (C=C of —Ar), 1 275 (ph—O), 789 (two adjacent H of —Ar), 651 (C—Cl), 413 (Cu—O), 471 (Cu—N)
L ₁ Fe	34.5	powder	green	3 435 (O—H), 3 272 (N—H), 3 226 (H ₂ O), 1 611, 1 384 (COO); 1 483, 1 415 (C=C of —Ar), 1 273 (ph—O), 791 (two adjacent H of —Ar), 653 (C—Cl), 418 (Cu—O), 475 (Cu—N)
L ₁ Mn	27.6	powder	dark brown	3 438 (O—H), 3 274 (N—H), 3 219 (H ₂ O), 1 609, 1 381 (COO); 1 484, 1 416 (C=C of —Ar), 1 271 (ph—O), 795 (two adjacent H of —Ar), 652 (C—Cl), 414 (Cu—O), 473 (Cu—N)
L ₂ Cu	28.1	powder	light green	3 471 (O—H), 3 426 (N—H), 3 228 (H ₂ O), 2 955 (C—H), 1 636, 1 338 (COO); 1 508, 1 479, 1 383 (C=C of —Ar), 1 267 (ph—O), 825 (two adjacent H of —Ar), 633 (C—Cl), 421 (Cu—O), 479 (Cu—N)
L ₂ Ni	39.7	powder	light green	3 475 (O—H), 3 428 (N—H), 3 231 (H ₂ O), 2 958 (C—H), 1 639, 1 341 (COO); 1 509, 1 482, 1 391 (C=C of —Ar), 1 274 (ph—O), 831 (two adjacent H of —Ar), 637 (C—Cl), 411 (Cu—O), 473 (Cu—N)
L ₂ Zn	31.2	powder	white	3 476 (O—H), 3 429 (N—H), 3 232 (H ₂ O), 2 953 (C—H), 1 637, 1 343 (COO); 1 508, 1 478, 1 387 (C=C of —Ar), 1 269 (ph—O), 827 (two adjacent H of —Ar), 633 (C—Cl), 412 (Cu—O), 472 (Cu—N)
L ₂ Fe	22.1	powder	green	3 473 (O—H), 3 421 (N—H), 3 229 (H ₂ O), 2 949 (C—H), 1 634, 1 343 (COO); 1 507, 1 476, 1 381 (C=C of —Ar), 1 272 (ph—O), 826 (two adjacent H of —Ar), 635 (C—Cl), 416 (Cu—O), 474 (Cu—N)
L ₂ Mn	41.7	powder	dark brown	3 474 (O—H), 3 425 (N—H), 3 229 (H ₂ O), 2 951 (C—H), 1 637, 1 331 (COO); 1 512, 1 481, 1 383 (C=C of —Ar), 1 265 (ph—O), 821 (two adjacent H of —Ar), 639 (C—Cl), 417 (Cu—O), 475 (Cu—N)
L ₃ Cu	57.1	powder	light green	3 551 (O—H), 3 481 (N—H), 3 244 (H ₂ O), 1 617, 1 386 (COO); 1 594, 1 476 (C=C of —Ar), 1 261 (ph—O), 803 (two adjacent H of —Ar), 646 (C—Cl), 418 (Cu—O), 477 (Cu—N)
L ₃ Ni	51.2	powder	light green	3 552 (O—H), 3 487 (N—H), 3 246 (H ₂ O), 1 619, 1 387 (COO); 1 598, 1 479 (C=C of —Ar), 1 267 (ph—O), 809 (two adjacent H of —Ar), 641 (C—Cl), 414 (Cu—O), 470 (Cu—N)
L ₃ Zn	47.3	powder	white	3 543 (O—H), 3 479 (N—H), 3 247 (H ₂ O), 1 614, 1 381 (COO); 1 587, 1 465 (C=C of —Ar), 1 262 (ph—O), 818 (two adjacent H of —Ar), 633 (C—Cl), 413 (Cu—O), 472 (Cu—N)
L ₃ Fe	47.6	powder	green	3 556 (O—H), 3 482 (N—H), 3 249 (H ₂ O), 1 617, 1 384 (COO); 1 586, 1 468 (C=C of —Ar), 1 256 (ph—O), 816 (two adjacent H of —Ar), 635 (C—Cl), 411 (Cu—O), 476 (Cu—N)
L ₃ Mn	26.4	powder	dark brown	3 557 (O—H), 3 486 (N—H), 3 242 (H ₂ O), 1 611, 1 375 (COO); 1 586, 1 467 (C=C of —Ar), 1 263 (ph—O), 805 (two adjacent H of —Ar), 632 (C—Cl), 413 (Cu—O), 474 (Cu—N)

Continued on the next page

Continued from previous page

Complex	Yield/%	Station	Color	IR (KBr), σ/cm^{-1}
L ₄ Cu	56.4	powder	light green	3 557(O—H), 3 486(N—H), 3 247(H ₂ O), 1 612, 1 384(COO); 1 587, 1 475(C=C of —Ar), 1 262(ph—O), 814(two adjacent H of —Ar), 649(C—Cl), 417(Cu—O), 478(Cu—N)
L ₄ Ni	49.8	powder	light green	3 552(O—H), 3 485(N—H), 3 239(H ₂ O), 1 617, 1 376(COO); 1 584, 1 470(C=C of —Ar), 1 261(ph—O), 811(two adjacent H of —Ar), 631(C—Cl), 412(Cu—O), 470(Cu—N)
L ₄ Zn	39.5	powder	white	3 554(O—H), 3 479(N—H), 3 238(H ₂ O), 1 611, 1 386(COO); 1 591, 1 476(C=C of —Ar), 1 256(ph—O), 804(two adjacent H of —Ar), 641(C—Cl), 413(Cu—O), 471(Cu—N)
L ₄ Fe	38.1	powder	green	3 556(O—H), 3 485(N—H), 3 244(H ₂ O), 1 619, 1 387(COO); 1 594, 1 468(C=C of —Ar), 1 259(ph—O), 807(two adjacent H of —Ar), 638(C—Cl), 417(Cu—O), 477(Cu—N)
L ₄ Mn	28.7	powder	dark brown	3 546(O—H), 3 478(N—H), 3 235(H ₂ O), 1 609, 1 383(COO); 1 587, 1 459(C=C of —Ar), 1 262(ph—O), 815(two adjacent H of —Ar), 636(C—Cl), 418(Cu—O), 475(Cu—N)

1.3 抑菌活性

参照 GB15979-2002《一次性使用卫生标准》中的溶出性抑菌产品抑菌性能实验方法,测定质量浓度为 0.01% 时,化合物对白色念珠菌(*Ma.*) (ATCC10231)、大肠杆菌(*Ec.*) (8099) 和金黄色葡萄球菌(*Sa.*) (ATCC6538) 的抑菌活性。各标准菌株由预防医学科学院消毒检测中心提供。

2 结果与讨论

2.1 *N*-(5-氯-2-羟基苄基)席夫碱氨基酸酯的合成

以生成 *N*-(5-氯-2-羟基苄基)席夫碱苯丙氨酸甲酯的反应为例,用 *V*(氯仿):*V*(甲醇) = 15:15 的混合溶液为溶剂,分别考察反应时间、反应温度和 pH 值对产物收率的影响,结果如表 4 所示。

表 4 不同因素对产物收率的影响

Table 4 Effects of experimental conditions on the yield of product

Factor	Reaction time/h			Reaction temperature/°C			pH			
	3	4	5	40	45	50	6	7	8	9
Yield/%	64.18	89.54	65.47	81.32	82.62	89.54	0	63.58	89.64	64.53

由表 4 可知,产物的收率随着反应时间的增加而递增,当反应时间达到 4 h 时,收率最高,进一步延长反应时间,收率降低。这与席夫碱生成的反应是可逆反应有关。因此,反应时间 4 h 最佳。当 pH 值低于 6 时,因氨基酸酯中的氨基主要以盐酸盐的形式存在,抑制了与醛的反应,当 pH 值高于 9 时,又会抑制羰基碳正离子的形成,也导致产率下降,因此较适宜的 pH 值为 8;而温度对席夫碱反应影响不大。确定制备 *N*-(5-氯-2-羟基苄基)席夫碱苯丙氨酸甲酯的较佳条件为:反应时间 4 h,反应的 pH = 8,反应温度为 50 °C。

2.2 配体及配合物的波谱表征

2.2.1 紫外吸收光谱 以甲醇为溶剂,将配体及其配合物分别制成 1.0×10^{-4} mol/L 的溶液,在 200 ~

表 5 化合物的紫外吸收数据

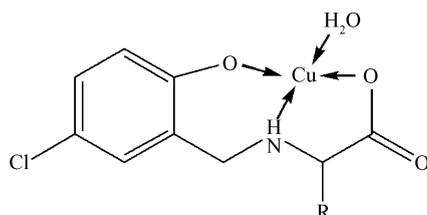
Table 5 UV absorption spectral data of complexes (nm)

Compounds	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄
Cu Complex	202, 226, 264	204, 228, 262	204, 226, 268	204, 228, 264
Ni Complex	202, 242, 288	202, 246, 280	204, 224, 286	202, 226, 282
Zn Complex	202, 238, 284	204, 242, 284	202, 226, 282	204, 224, 284
Fe Complex	202, 244, 286	204, 246, 280	204, 228, 286	204, 226, 280
Mn Complex	202, 242, 284	202, 242, 288	202, 226, 282	204, 228, 286
Mn Complex	204, 244, 288	202, 250, 286	202, 224, 288	204, 224, 284

700 nm范围内吸收峰见表5。

配体在202、226和264 nm附近出现3个吸收峰,分别为芳环、酚羟基O原子和胺基N与芳环的 $p-\pi$ 跃迁吸收。与配体相比,形成配合物后配体的第一峰位置基本不变,但 L_1 与 L_2 的第二、三峰发生了不同程度的红移。可能与酚羟基O原子和胺基上的N原子与过渡金属离子发生配位,使二者的孤对电子离域程度增加、共轭体系增大,降低了跃迁能量有关。

2.2.2 红外光谱 配合物在 $1600 \sim 1375 \text{ cm}^{-1}$ 均出现配体羧基的 $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ 和 $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ 的振动峰,二者的差 $\Delta\nu > 200 \text{ cm}^{-1}$,说明羧基是单齿配位。配体在 1290 cm^{-1} 的吸收峰为酚氧键的 $\nu(\text{ph}-\text{O})$ 伸缩振动吸收峰,形成配合物后发生了红移,表明酚氧原子参与了配位;配合物在410和 470 cm^{-1} 附近分别出现 $\nu(\text{M}-\text{O})$ 和 $\nu(\text{M}-\text{N})$ 的吸收峰。如*N*-(5-氯邻羟基苄基)甘氨酸及其铜配合物,在 3269 cm^{-1} 出现N—H的吸收峰,与配体相比向低波数移动,说明N—H中的N原子参与了配位;分别在 1610 和 1380 cm^{-1} 显示出 COO^- (as)的强吸收峰和 COO^- (s)的吸收峰,与配体相比均发生了向低波数的移动,说明形成配合物后,羧基脱去质子以 COO^- 形式与 Cu^{2+} 配位。由于配合物在 3439 cm^{-1} 有强吸收峰,说明分子中有配位水或结晶水存在。推测配合物的可能结构为:



2.3 配体及配合物的抑菌活性

2个配体及与5种金属的配合物的抑菌率数据列于表6。由表6可知,在测定浓度下,金属配合物对白色念珠菌的抑菌率均达到100%,抑菌活性明显高于其配体。甘氨酸衍生物的配合物对大肠杆菌的抑菌率均达到85%以上,远高于其配体58.9%的抑菌率;苯丙氨酸衍生物的配合物的抑菌率在65%以上,也高于其配体的50%;亮氨酸衍生物的配合物与其配体相比,对大肠杆菌的抑菌活性差别不大。甘氨酸衍生物的配合物的抑菌率均高于80%,比其配体的36.2%明显高;苯丙氨酸衍生物的配合物和其配体对金黄色葡萄球菌的抑菌率均不高,配合物的抑菌活性稍高于其配体;亮氨酸衍生物的配合物的抑菌活性同配体相比,相差不明显。然而,对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌,苯丙氨酸甲酯衍生物的配合物的抑菌活性普遍小于其配体。此外,同一种配体与不同金属形成的配合物,其抑菌活性相差不大。

表6 化合物的抑菌活性(抑菌率/%)

Table 6 Antibacterial activities of compounds (inhibitory ratio/%)

Compd.	Inhibitory/%			Compd.	Inhibitory/%		
	<i>Ma.</i>	<i>Ec.</i>	<i>Sa.</i>		<i>Ma.</i>	<i>Ec.</i>	<i>Sa.</i>
L_1	40.6	58.9	36.2	L_3	60.2	50.0	35.1
$L_1 \text{ Cu}$	100	86.7	88.6	$L_3 \text{ Cu}$	100	65.4	54.6
$L_1 \text{ Ni}$	100	84.8	80.8	$L_3 \text{ Ni}$	100	69.3	52.8
$L_1 \text{ Zn}$	100	89.1	81.4	$L_3 \text{ Zn}$	100	64.6	51.9
$L_1 \text{ Fe}$	100	84.8	86.4	$L_3 \text{ Fe}$	100	67.7	58.5
$L_1 \text{ Mn}$	100	89.8	85.4	$L_3 \text{ Mn}$	100	65.8	56.1
L_2	58.0	55.0	52.7	L_4	73.4	95.5	92.8
$L_2 \text{ Cu}$	100	50.5	54.7	$L_4 \text{ Cu}$	100	74.9	87.4
$L_2 \text{ Ni}$	100	54.6	59.4	$L_4 \text{ Ni}$	100	78.4	84.2
$L_2 \text{ Zn}$	100	56.2	58.3	$L_4 \text{ Zn}$	100	72.5	83.4
$L_2 \text{ Fe}$	100	50.8	55.8	$L_4 \text{ Fe}$	100	81.9	87.6
$L_2 \text{ Mn}$	100	58.1	59.8	$L_4 \text{ Mn}$	100	79.8	86.1

另外,配合物的羧基是否被酯化、烷基的长度等,对配合物的抑菌活性有明显影响。羧基被酯化、氨基酸上R基增长或增加支链等,均会导致抑菌活性降低,这可能是由于羧基酯化、R基的增大使化合物的空间位阻增大,妨碍了化合物与细菌靶标的结合所致。

上述结果还表明,氯代邻羟基苄基氨基酸类金属配合物对不同菌株的抑杀作用有明显的选择性,对白色念珠菌抑制活性明显高于其它菌株。

3 结 论

近几年,由于耐药菌的频繁出现,使得人们对新型抗菌剂的需求越来越迫切。氯代邻羟基苄基氨基酸类金属配合物对不同菌株的抑杀作用有明显的选择,因而对新型、稳定、高效的抗菌制剂的设计研究具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] DU Jun, ZHANG Junhao, FANG Bin. Properties and Applications of Amino-acid Complex[J]. *Prog Chem*, 2003, **15**(4): 288-294 (in Chinese).
杜俊, 张俊豪, 方宾. 氨基酸配合物的性质与应用[J]. 化学进展, 2003, **15**(4): 288-294.
- [2] Praveen K S, Ram N H, Bhowan M G, et al. Synthesis and Characterization of Some Transition Metal Complexes of *N*-(2-Hydroxy-1-Naphthylidene) Amino Acids[J]. *Inorg Met Org Chem*, 1996, **26**(7): 1219-1230.
- [3] Wang Mingzhao, Meng Zhaoxing, Liu Boli, et al. Novel Tumor Chemotherapeutic Agents and Tumor Radio-imaging Agents: Potential Tumor Pharmaceuticals of Ternary Copper(II) Complexes[J]. *Inorg Chem Commun*, 2005, (8): 368-371.
- [4] Douglas B G, Camil J. Oxidative Addition of the C—O Bond of Amino Acid Esters to Rh(I) Forming Chelating Acyl Complexes[J]. *Inorg Chim Acta*, 2004, **10**(357): 3047-3056.
- [5] LI Jinzhou, AN Yumei, WANG Tianchi, et al. Synthesis, Characterization and Bioactivity of Rare Earth Complexes of Thenoylpyrazolone-amino-acid[J]. *Chinese J Inorg Chem*, 2004, **20**(8): 983-986 (in Chinese).
李锦州, 安郁美, 王天赤, 等. 噻吩甲酰基吡啶酮缩氨基酸稀土配合物的合成、表征及生物活性[J]. 无机化学学报, 2004, **20**(8): 983-986.
- [6] ZHANG Jianmin, LI Ruifang, LIU Shuxiang. A Relation Between Stability of Transition Metal Schiff Base Complexes and Their Disinfectivity[J]. *Chinese J Inorg Chem*, 1999, **15**(4): 493-496 (in Chinese).
张建民, 李瑞芳, 刘树祥. 过渡金属配合物的稳定性及其杀菌活性[J]. 无机化学学报, 1999, **15**(4): 493-496.
- [7] BI Siwei, GAO Enqing, TIAN Junlian, et al. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of *N*-Salicylideneamino Acid 3d Metal Complexes[J]. *Chinese J Appl Chem*, 1995, **12**(6): 14-16 (in Chinese).
毕思玮, 高恩庆, 田君濂, 等. *N*-亚水杨基 3d 金属配合物的合成、表征和抑菌活性[J]. 应用化学, 1995, **12**(6): 14-16.
- [8] Nyarku S K, Mavuso E. Preparation, Characterization and Biological Evaluation of a Chromium(II) Schiff Bases Complexes Derived from *o*-Nitrobenzaldehyde and *p*-Amino-phenyl[J]. *South African J Chem*, 1998, **51**(4): 168-173.
- [9] Eichhorn G L, Marchand N D. The Stabilization of the Salicylaldehydeglycine Schiff Base Through Metal Complex Formation [J]. *J Am Chem Soc*, 1956, **12**(78): 2688-2691.
- [10] Aminabhavi T M, Biradar N S, Patil S B, et al. Amino Acids Schiff Base Complexes of Dimethyldichlorosilane[J]. *Inorg Chem Acta*, 1985, **107**(4): 231-235.
- [11] Saidul Islam M, Farooque M A, Bodruddoza M A K, et al. Antimicrobial and Toxicological Studies of Mixed Ligand Transition Metal Complexes of Schiff Bases[J]. *J Biol Sci*, 2001, **1**(8): 711-713.
- [12] LIU Qian, LU Junrui, XIN Chunwei, et al. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of *N*-*o*-Hydroxybenzyl-amino Acid[J]. *J Tianjin Univ Technol*, 2006, **26**(2): 12-14 (in Chinese).
刘倩, 卢俊瑞, 辛春伟, 等. *N*-邻羟基苄基氨基酸酯亚胺化合物的合成、表征及抑菌活性[J]. 天津理工大学学报, 2006, **26**(2): 12-14.
- [13] LIU Fang, LU Junrui, XIN Chunwei, et al. Synthesis, Characterization and Antibacterial Properties of Halogenated *o*-Hydroxybenzyl-glutamates and Their Esters[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2009, **26**(10): 1165-1168 (in Chinese).
刘芳, 卢俊瑞, 辛春伟, 等. 卤代邻羟基苄基谷氨酸(酯)的合成、表征及抑菌活性[J]. 应用化学, 2009, **26**(10): 1165-1168.
- [14] LU Junrui, MA Xiamiao, LIU Mei. Hydrolysis and Intra-molecular Condensation of *o*-Aminodiphenyl Ether Diazonium Salts [J]. *Chem J Chinese Univ*, 2007, **28**(11): 2081-2085 (in Chinese).

卢俊瑞,马霞苗,刘梅. 邻氨基二苯醚类重氮盐的水解及分子内缩合反应[J]. 高等学校化学学报,2007,**28**(11): 2081-2085.

[15] LIU Fang, LU Junrui, CHEN Liran, *et al.* Synthesis Characterization and Antibacterial Activity of *N*-Chlorine-*o*-Hydroxybenzyl-amino Acid[J]. *J Tianjin Univ Technol*,2009,**25**(3):28-32(in Chinese).

刘芳,卢俊瑞,陈丽然,等. 氯代邻羟基苄基氨基酸的合成、表征及活性研究[J]. 天津理工大学学报,2009,**25**(3): 28-32

[16] Casella L, Gullotti M. Stereochemistry of Zinc(II) and Copper(II) Complexes of *N*-(2-pyridylmethylidene) amino Acids [J]. *Inorg Chem*,1983,**22**(16):2259-2266.

[17] WANG Bingqin, LI Zhichang. The Preparation and Application of Amino Ester[J]. *Amino Acids Biotic Resour*,1995,**17**(4):40-45(in Chinese).

王炳琴,黎植昌. 氨基酸酯的制备方法及应用[J]. 氨基酸与生物资源,1995,**17**(4):40-45.

Synthesis, Characterization and Antibacterial Activities of *N*-(5-Chloro-2-hydroxyphenyl) Amino Acid Derivatives and Their Metal Complexes

LI Yang, LU Junrui*, XIN Chunwei, LIU Qian, BAO Xiurong, LI Kaixia

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384)

Abstract In order to find more stable and effective antibacterial compounds, we screened some *N*-(5-chloro-2-hydroxybenzyl) amino acid ester with good antibacterial activities. Twenty metal-amino complexes with 1:1 molar ratio of ligand to metal cation were synthesized *via* a step-by-step method in alkaline aqueous solutions or water-methanol mixed solvents at room temperature. These complexes and the structures of the compounds were confirmed by ¹H NMR, IR and UV. It was found that the hydroxyl group, amine group and carboxyl group of ligands could coordinate with metal cations. Preliminary bioassay results showed that nearly all the metal complexes have better anti-bacteria activities than their counterpart ligands, especially for the *Monilia albicans* which has a 100% inhibitory ratio. The conditions of the preparation of *N*-(5-chloro-2-hydroxyphenyl) amino acid ester schiff-base were optimized.

Keywords *N*-(chlorohydroxybenzyl) amino acid/ester, complex, antibacterial property