

5-氯水杨醛缩乙醇胺合铜(II)的微波直接合成、晶体结构及抑菌活性

徐锁平^{a,b*} 卢 晗^b 徐进红^b

(^a中国矿业大学化工学院 徐州 221008; ^b江苏师范大学, 江苏省功能材料绿色合成重点实验室 徐州 221116)

摘 要 以5-氯水杨醛、乙醇胺和氯化铜为原料,在微波作用下合成了5-氯水杨醛缩乙醇胺合铜(II)配合物。利用红外光谱、元素分析和单晶X射线衍射方法对目标化合物进行了表征,标题配合物为单斜晶系, $P2_1/n$ 空间群。晶胞参数: $a = 0.49793(6)$ nm, $b = 1.7037(2)$ nm, $c = 1.07120(12)$ nm, $\beta = 94.579(3)^\circ$, $F(000) = 470$, $Z = 2$, $V = 0.905(8)$ nm³, $D_c = 1.689$ mg/m³, $R[I > 2\sigma(I)]$, $R_1 = 0.0624$, $\omega R_2 = 0.1555$ 。配合物分子中,2种 Schiff 碱配体中的2个O原子和2个N原子参与配位,Cu(II)处于四边形配位中心。用MTT法测得标题配合物对6种革兰氏细菌(*B. subtilis*、*S. aureus*、*S. faecalis*、*P. aeruginosa*、*E. coli* 和 *E. cloacae*)的最小抑制浓度分别为12.25、25、12.5、12.5、6.25和6.25 mg/L。

关键词 氯水杨醛缩乙醇胺合铜(II),微波合成,晶体结构,抑菌活性

中图分类号:O625

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2013)03-0295-05

DOI:10.3724/SP.J.1095.2013.20150

Schiff 碱因其基本结构中含有一C=N—特性基团,使其具有重要的化学与生物学意义^[1-5]。Schiff 碱作为一种螯合试剂可与过渡金属离子形成稳定的配合物,在化工、医药、催化和分析化学等领域有广泛的应用,如:芳香族 Schiff 碱用作金属铜的缓蚀剂^[6];Schiff 碱及其配合物具有良好的抑菌活性^[7-9];Schiff 碱及其配合物作为催化剂,可应用于不对称催化环丙烷化反应、聚合反应和烯烃催化氧化等领域^[10];因 Schiff 碱可与金属形成具有特殊荧光的配合物,可用于某些金属化合物的荧光法分析^[11]。

卤代水杨醛 Schiff 碱的金属配合物具有良好的抑菌活性,是目前人们研究的热点之一,5-氯水杨醛缩乙醇胺合铜(II)配合物尚未见报道。微波辐射作为一种新的加热技术被广泛应用于有机化合物的合成^[12]。本文将反应物5-氯水杨醛、乙醇胺和氯化铜研磨混匀后直接在微波作用下,快速合成了5-氯水杨醛缩乙醇胺合铜(II)配合物。用单晶X射线衍射解析了配合物的晶体结构。测试了该配合物对6种革兰氏细菌的抑菌活性。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

NN-s570MFS 改装微波炉;Bruker AXS SMART 1000 CCD 型衍射仪(德国 Bruker 公司),石墨单色化的 MoK α 射线($\lambda = 0.071073$ nm)为光源;Nexus 870 FT-IR 型红外光谱仪(美国 Nicolet 公司);Perkin Elmer 240B 型自动元素分析仪(美国 Perkin-Elmer 公司);Model 680 型酶联免疫检测仪(美国 Bio-Radimark 公司);XRC-1型显微熔点测定仪(北京泰克仪器公司)。

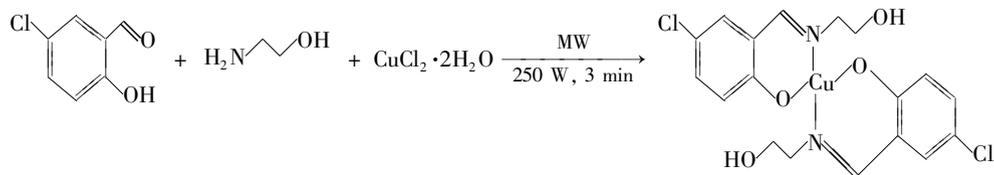
5-氯水杨醛、乙醇胺和氯化铜等试剂均为分析纯。

1.2 配合物的合成与表征

取1.57 g(10 mmol)5-氯水杨醛、0.6 mL(10 mmol)乙醇胺和0.875 g(5 mmol)二水氯化铜于玛瑙研钵

中,充分研磨混合均匀,转移至小烧杯中,置于微波炉内以 250 W 功率微波辐射 3 min,得墨绿色固体物质,用去离子水及无水乙醇交替洗涤 2 次后真空干燥,得 1.98 g 墨绿色粉末,产率 86%, mp 233 ~ 235 °C。元素分析(理论值)/%: C 46.96(46.92), H 3.92(3.94), N 6.15(6.08)。IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3265(R—OH), 1652(C=N), 1578(苯环), 1499, 1485, 1432(骨架振动), 1232, 1200, 1134, 1063, 1024, 768, 656。

配合物的分子式为 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{CuN}_2\text{O}_4$, 合成反应如 Scheme 1 所示。



Scheme 1 The synthesis of the title complex

1.3 配合物的单晶培养和结构分析

将墨绿色 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{CuN}_2\text{O}_4$ 粉末溶解到乙醇和二甲基亚砜的混合溶剂中,使溶剂缓慢挥发,得到墨绿色柱状晶体。

选取尺寸为 0.14 mm × 0.21 mm × 0.36 mm 的绿色柱状晶体,置 X 衍射仪上,于温度 296(2) K 以 ω -2 θ 扫描方式收集 $4.28^\circ \leq \theta \leq 27.20^\circ$ 范围内 11035 个衍射点,其中 1990 个为独立衍射点, $R(\text{int}) = 0.0414$ 。晶体结构用 SHELXTL-97 程序,通过最小二乘法定义 F^2 直接法获得^[13]。测得配合物的晶体学数据及部分键长和键角参数分列于表 1 和表 2。

表 1 标题配合物的部分晶体数据及参数

Table 1 Selected crystallographic and experimental data for the title complex

Empirical formula	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{CuN}_2\text{O}_4$	μ/mm^{-1}	1.529
Formula mass	460.78	$F(000)$	470
λ/nm	0.071073	Size/mm	0.36 × 0.21 × 0.14
Crystal system	Monoclinic	θ range for data collection/ $^\circ$	4.28 to 27.20
Space group	$P2_1/n$	Reflections collected	11035
a/nm	0.49793(6)	Independent reflections $R(\text{int})$	1990 0.0414
b/nm	1.7037(2)	Goodness-of-fit on F^2	1.053
c/nm	1.07120(12)	$R_1, \omega R_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.0624, 0.1555
V/nm^3	0.905(8)	$R_1, \omega R_2$ (all data)	0.0788, 0.1645
Z	2	$(\Delta_p)_{\text{max}}, (\Delta_p)_{\text{min}} / (\text{e} \cdot \text{nm}^{-3})$	1193, -645
$D/(\text{mg} \cdot \text{m}^{-3})$	1.689		

表 2 标题配合物的部分键长和键角

Table 2 Selected bond lengths (nm) and angles ($^\circ$) of the title complex

Bond length/nm		Bond angles/ $^\circ$	
Cu(1)—O(2) ^{#1}	1.950(3)	O(2) ^{#1} —Cu(1)—O(2)	180.000(1)
Cu(1)—O(2)	1.950(3)	O(2) ^{#1} —Cu(1)—N(1) ^{#1}	88.88(15)
Cu(1)—N(1) ^{#1}	1.993(4)	O(2)—Cu(1)—N(1) ^{#1}	91.12(15)
Cu(1)—N(1)	1.993(4)	O(2) ^{#1} —Cu(1)—N(1)	91.12(15)
		O(2)—Cu(1)—N(1)	88.88(15)
		N(1) ^{#1} —Cu(1)—N(1)	180.0(2)

#1: $-x, -y+1, -z+2$.

1.4 配合物的抑菌试验

采用常规的 MTT 法(3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐(噻唑蓝)法)^[14],测得标题配合物对 6 种革兰氏细菌(*B. subtilis*、*S. aureus*、*S. faecalis*、*P. aeruginosa*、*E. coli* 和 *E. cloacae*) 的最小抑制浓度

(MICs)。将目标配合物溶于 DMSO 配成 50 mg/L 的溶液,并稀释成 25、12.5、6.25 和 3.125 mg/L 等5个浓度梯度备用。将 0.5 g MTT 溶于 100 mL 的磷酸缓冲液(PBS 0.01 mol/L, pH = 7.4; Na₂HPO₄·12H₂O 2.9 g, KH₂PO₄ 0.2 g, NaCl 8.0 g, KCl 0.2 g, H₂O 1000 mL)配成 MTT 溶液备用。在灭菌处理好的 96 孔培养板中分别接种细菌(每孔细菌浓度控制在 1000 ~ 10000 个)和被试物溶液及 MTT 溶液,以含 8% 胎牛血清的溶液作为细菌培养液,以 DMSO 溶液作空白对照,以青霉素和卡拉霉素为阳性对照,在 5% CO₂ 培养箱中 37 °C 培养 24 h,用酶联免疫检测仪测定 570 nm 处吸光值。

2 结果与讨论

2.1 微波功率对反应产率的影响

取 1.57 g (10 mmol) 5-氯水杨醛、0.6 mL (10 mmol) 乙醇胺和 0.875 g (5 mmol) 二水氯化铜混合研磨均匀,置于微波炉中,分别用微波功率 100、150、200、250、300 和 350 W,辐射 3 min,产物的收率分别由 34%、56%、72%、86% 和 83% 提高至 84%,但当微波功率提高至 400 W 时产物出现部分碳化现象。故在 3 min 反应时间,微波功率以 250 W 为宜。

2.2 反应时间对反应产率的影响

在 250 W 微波功率条件下,测定反应时间分别为 1、2、3、4、5、6 和 7 min 的产物收率分别为 50%、72%、86%、82%、80%、76% 和 78%,表明反应 3 min 的产率最高,反应 8 min 时出现碳化。故以 3 min 为较佳反应时间。

2.3 配合物的晶体结构和分子结构

从表 2 和图 1 可以看出,标题配合物中 2 个酚羟基去质子 Schiff 碱配体各提供 1 个 O 原子和 1 个 N 原子,与中心 Cu(II) 形成四配位的配合物,从配位键的键长和键角数据可知,配合物为平面四边形配位结构,Cu(II) 位于四边形的中心,平面 Cu(1)、O(2)、N(1) 与平面 Cu(1)、O(2A)、N(1A) 共面,配体上 2 个苯环平面也与配位平面共面。

从图 2 晶胞分子堆积图可看到,分子间存在氢键,由衍射数据计算出,氢键 O(1)—H(1)⋯O(2) 键长为 0.2659(8) nm, H(1)⋯O(2) 为 0.193 nm,键角为 157°;氢键 C(8)—H(8A)⋯O(2) 键长为 0.2982(5) nm, H(8A)⋯O(2) 为 0.260 nm (对称码:1-x, -y, 1-z),键角为 104°。分子通过氢键等弱相互作用构筑成三维结构。

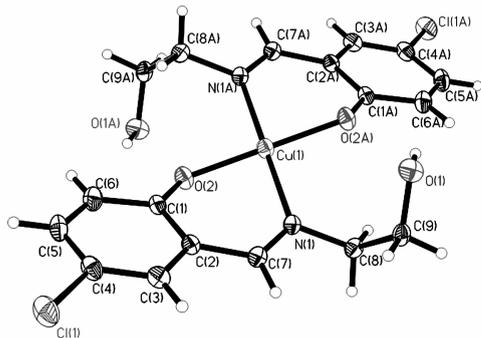


图 1 标题配合物的晶体结构图

Fig. 1 Molecular structure of the title complex

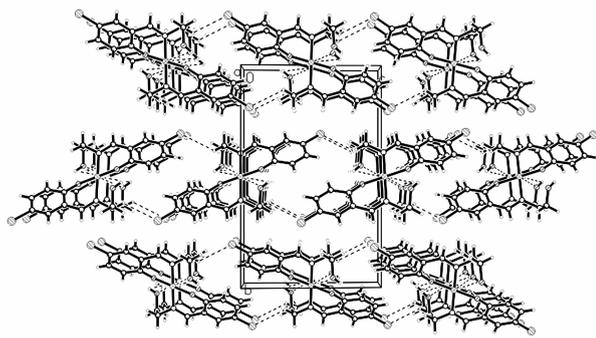


图 2 标题配合物的堆积图

Fig. 2 The packing diagram of the title complex

2.4 配合物的抑菌活性

标题配合物的抑菌活性测试结果列于表 3。结果说明,配合物对 6 种革兰氏细菌均有一定抑制作用,对 3 种革兰氏阴性细菌的抑制作用比对 3 种革兰氏阳性细菌要强,其中对大肠杆菌(*E. coli*)的抑制效果与青霉素相当。

表3 标题配合物的抑菌活性 MICs (mg/L)

Table 3 Antimicrobial activity MICs of title complex (mg/L)

Complex	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. faecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. cloacae</i>
C ₁₈ H ₁₈ Cl ₂ CuN ₂ O ₄	12.5	25	12.5	12.5	6.25	6.25
Penicillin	1.562	1.562	1.562	6.25	6.25	3.125
Kanamycin	0.39	1.562	3.125	3.125	3.125	1.562

3 结 论

用微波辐射直接由反应物合成了5-氯水杨醛缩乙醇胺合铜(II)配合物。通过红外光谱、元素分析和单晶X射线衍射分析,确定了配合物的组成和结构。配合物为平面四边形配位结构,Cu(II)位于四边形的中心,配合物分子以氢键等弱相互作用构筑成三维结构。该配合物对6种革兰氏细菌均有一定抑制作用。

参 考 文 献

- [1] Curdev Singh H K P. Antifungal Activity of Metal Complexes of Thiosemicarbazones[J]. *Inorg Chem Acta*, 1985, **108**:87-90.
- [2] Xu S P, Lv P C, Shi L, *et al.* Design, Synthesis, and Pharmacological Investigation of Iodined Salicylimines, New Prototypes of Antimicrobial Drug Candidates[J]. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 2010, **343**(5):282-290.
- [3] Michael R, Wagner F, Walker A, *et al.* Spectroscopic of 1:1 Copper(II) Complexes with Schiff Base Ligands Derived from Salicylaldehyde and *L*-Histidine and Its Analogues[J]. *Inorg Chem*, 1983, **22**:3021-3028.
- [4] ZHAO Quanqin, WANG Xingpo, LIU Guiying, *et al.* Studies on Synthesis and Antibacterial Activities of 5-Chlorosalicylaldehyde Thiosemicarbazone Derivatives[J]. *West China J Pharm Sci*, 1998, **13**(2):75-76 (in Chinese).
赵全芹,王兴坡,柳翠英,等. 5-氯水杨醛类缩氨基硫脲的合成和抑菌活性研究[J]. 华西药理学杂志, 1998, **13**(2):75-76.
- [5] XU Suoping, PEI Yuan, XU Guo, *et al.* Crystal Structure and Antibacterial of 3,5-Diiodosalicylaldehyde-2-aminoethanol[J]. *J Xuzhou Norm Univ* (Nat Sci Ed), 2010, **28**(2):57-60 (in Chinese).
徐锁平,裴元,徐郭,等. 3,5-二碘水杨醛缩乙醇胺的晶体结构及抑菌活性[J]. 徐州师范大学学报(自然科学版), 2010, **28**(2):57-60.
- [6] WANG Hao, WANG Maojun. Synthesis and Properties Study of 5-Chlorosalicylidene-glycine and Its Transition-metal Complexes[J]. *Chem Intermed*, 2011, **8**(9):57-60 (in Chinese).
王浩,王茂军. 5-氯水杨醛缩甘氨酸与过渡金属离子配合物的合成及性质研究[J]. 化工中间体, 2011, **8**(9):57-60.
- [7] Desai S B, Desai P B, Desai K R. Synthesis of Some Schiff Bases Thiazolidinones and Azetidiones from 2,6-Diaminobenzol [1,2-d;4,5-d'] Bisthiazole and Their Activities[J]. *Heterocycl Commun*, 2001, **7**(1):83-90.
- [8] TIAN Junlian, BI Siwei, GAO Enqing, *et al.* Study on Biologically Active Schiff Base Complexes of Formylformic Acid with Thiosemicarbazide[J]. *Chinese J Appl Chem*, 1994, **11**(5):45-47 (in Chinese).
田君廉,毕思玮,高恩庆,等. 甲酰基甲酸氨基硫脲席夫碱二价金属离子配合物的研究[J]. 应用化学, 1994, **11**(5):45-47.
- [9] Xu S P, Lv P C, Shi L, *et al.* Synthesis and Antimicrobial Activities of Metal(II) Complexes with Bis(2,4-Diiodo-6-propyliminomethyl-phenol)-pyridine[J]. *J Coord Chem*, 2009, **62**(19):3198-3205.
- [10] Isse A A, Gennaro A, Vianello E. Electrochemical Reduction of Schiff Bases Ligands H₂ Salen and H₂ Salophen[J]. *Electrochem Acta*, 1997, **42**(13/14):2065-2071.
- [11] Bastos M B R, Moreira J C, Farias P A, *et al.* Adsorptive Stripping Voltammetric Behaviour of UO₂(II) Complexes with the Schiff Base *N,N*-Prime-ethylenebis(salicylideneimine) in Aqueous 4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazine Ethanestulfonic Acid Medium[J]. *Anal Chim Acta*, 2000, **408**:83-88.
- [12] Zhuang Q Y, Jia R H, Tu S J, *et al.* Green Chemistry Approach to the Synthesis of 2-Amino-4-aryl-6-ferrocenylpyridine derivatives by a One-pot Reaction in Aqueous Medium[J]. *J Heterocyclic Chem*, 2007, **44**:895-900.
- [13] Sheldrick G M. SHELXL-97, Program for the Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Göttingen Germany, 1977.
- [14] Kosower E M, Miyadera T. Glutathione:6. Probable Mechanism of Action of Diazene Antibiotics[J]. *J Med Chem*, 1972, **15**(3):307-312.

Microwave Synthesis, Crystal Structure and Antibacterial Activities of 5-Chlorosalicylaldehyde-2-aminoethanol-copper(II)

XU Suoping^{a,b*}, LU Han^b, XU Jinhong^b

(^a*School of Chemical Engineering and Technology, China University of Mining and Technology, Xuzhou 221008, China;*

^b*Jiangsu Key Laboratory of Green Synthetic Chemistry for Functional Materials, Jiangsu Normal University, Xuzhou 221116, China)*

Abstract 5-Chlorosalicylaldehyde-2-aminoethanol-copper(II) was synthesized using 5-chlorosalicylaldehyde, 2-aminoethanol and cupric chloride as precursors under microwave irradiation. The product was characterized by IR spectra, elemental analysis and single X-ray crystallography study. The title complex crystallizes in the monoclinic space group $P2_1/n$. Cell parameters: $a = 0.49793(6)$ nm, $b = 1.7037(2)$ nm, $c = 1.07120(12)$ nm, $\beta = 94.579(3)^\circ$, $F(000) = 470$, $Z = 2$, $V = 0.905(8)$ nm³, $D_c = 1.689$ mg/m³, $R[I > 2\sigma(I)]$, $R_1 = 0.0624$, $\omega R_2 = 0.1555$. The Cu(II) adopts a square planar configuration coordinated by two nitrogen atoms and two oxygen atoms from two Schiff bases. The antibacterial (*B. subtilis*, *S. aureus*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* and *E. cloacae*) activities of the compounds were assayed by MTT(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide) method. It showed favorable antimicrobial activity with minimal inhibitory concentrations(MICs) of 12.25, 25, 12.5, 12.5, 6.25 and 6.25 mg/L against *B. subtilis*, *S. aureus*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* and *E. cloacae*, respectively.

Keywords chlorosalicylaldehyde-aminoethanol-copper(II), microwave synthesis, crystal structure, antibacterial activities