

文章编号:1674-2869(2015)01-0006-05

# 大环与多吡啶混配稀土三元配合物的合成与性质

胡学雷<sup>1,2\*</sup>, 张道霞<sup>1,2</sup>, 姜治平<sup>1,2</sup>, 曾令康<sup>1,2</sup>, 杨俊<sup>1,2</sup>, 冯菊红<sup>1,2</sup>, 葛燕丽<sup>1,2</sup>

1. 武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉 430074;

2. 绿色化工过程教育部重点实验室(武汉工程大学), 湖北 武汉 430074

**摘 要:** Robson 大环希夫碱配合物通常以金属离子为模板一步合成得到, 获得了大量发展和广泛应用. 为进一步拓展混配的大环希夫碱配合物体系并研究其特殊性质和用途, 以三价铽离子为模板离子, 用 2,6-二甲酰基-4-甲基苯酚和 2-羟基-1,3-丙二胺进行[2+2]模板缩合反应, 并在反应条件下加入取代的三联吡啶配体一步法直接合成了一个新型的大环与三联吡啶混配单核稀土铽配合物, 用红外光谱和电喷雾质谱等物理方法进行了结构表征. 电喷雾质谱研究表明: 配合物为[2+2]缩合反应生成的单核结构并存在大环配体和三联吡啶混配的结构单元. 凝胶电泳实验和抗菌实验证明了目标配合物对质粒 DNA pBR322 具有一定的切割活性, 同时对大肠杆菌也有一定的抑制作用.

**关键词:** 稀土; 大环配体; 多联吡啶配体; 切割 DNA; 抑菌活性

中图分类号: O641.1

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1674-2869.2015.01.002

## 0 引言

Robson 大环希夫碱配合物尤其是其稀土配合物在许多方面有特殊性能, 它可以通过金属离子模板法一步合成, 因其合成工艺路线简单而获得了详尽的发展和广泛应用<sup>[1-2]</sup>. 本课题组得到的大环配合物的合成、晶体结构、荧光性质及相关的生物活性方面做了大量工作<sup>[3-15]</sup>. 本研究报道最近合成的一个新型的大环与三联吡啶混配单核稀土铽配合物, 它是在高氯酸铽为模板剂的条件下, 用 2-羟基-1,3-丙二胺与 2,6-二甲酰基-4-甲基苯酚通过[2+2]缩合反应并直接加入 4'-(3-吡啶基)-三联吡啶一步合成得到, 并通过元素分析、红外光谱、紫外光谱和电喷雾质谱对其进行了表征, 该配合物对 DNA 有较明显的切割活性和对大肠杆菌均有一定的抑制作用.

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

活性二氧化锰用分析纯  $\text{MnCO}_3$  热分解制得; 2,6-二甲酰基-4-甲基苯酚和 4'-(3-吡啶基)-三联吡啶参照文献<sup>[7-8]</sup>合成, 物理参数与文献值一致; 其它试剂均为分析纯. 目标配合物的紫外-可见

光谱在 ShimadzuUV-2450PC 紫外分光光度计上测定; 红外光谱在 Perk-ElmerFT-IR 光度计上测量(KBr 压片); 电喷雾质谱(ES-MS)在 Finigan LCQ 质谱仪测定, 样品浓度约为  $1.0 \times 10^{-3} \text{ mmol/dm}^{-3}$ , 样品稀溶液在针电压 +4.5 kV 下以  $5 \times 10^{-6} \text{ dm}^3 \text{ min}^{-1}$  喷雾, 流动相为甲醇, 收集正离子处理.

### 1.2 配合物 $[\text{TbL}(\text{3-pytpy})](\text{ClO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 的合成

回流条件下, 向 90 mg (0.5 mmol) 2,6-二甲  $\text{Tb}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  的 20 mL 甲醇溶液中缓慢滴加含有 46 mg (0.5 mmol) 2-羟基-1,3-丙二胺的 20 mL 的无水甲醇溶液, 滴加完毕后, 继续回流反应 4 h 后向其中加入 0.5 mmol 的 4'-(3-吡啶基)-三联吡啶, 继续回流 3 h 后停止反应, 冷却后过滤, 用乙醚扩散得目标配合物的黄色结晶 122.85 mg, 收率: 38%. 元素分析(分子式  $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{Cl}_{12}\text{N}_8\text{O}_{21}\text{Tb}$ )实测值(计算值/%): C, 40.03(40.83); H, 4.02(4.05); N, 8.12(8.66). 紫外可见光谱 ( $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ) ( $\lambda/\text{dm}^3$ ): 277(67 700), 405(26 000); 红外光谱 ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3 421(-OH), 1 655(C=N), 1 618(3-pytpy), 1 094 ( $\text{ClO}_4^-$ ).

### 1.3 与 DNA 的相互作用

将一系列浓度的配合物的 DMF 溶液与超螺旋质粒 DNA pBR322 按体积比 1:1 的量混合, 在

收稿日期: 2014-12-31

基金项目: 湖北省自然科学基金重点项目(2011CDA048)

作者简介: 胡学雷(1967-), 男, 湖北团风人, 教授, 博士. 研究方向: 药物合成. \* 通信联系人

37 ℃环境下作用一段时间后用溴酚蓝终止反应. 溶液样品点样于琼脂糖凝胶板孔中(琼脂糖凝胶质量浓度为 1%),在电泳槽中进行电泳实验(电泳液为 pH=8.0 的 Tris-HCl-EDTA 缓冲液),电泳结束后,用 EB 溶液染色后在凝胶成像系统上照像.

#### 1.4 抑菌活性

实验菌株为大肠杆菌,固体培养基为琼脂培养基. 将培养基分装,液体分装高度为试管高度的 1/4,固体分装体积为三角瓶的 1/2. 将琼脂培养基在微波炉中加热至熔化后,冷却至 50 ℃左右,将 20 mL 培养基均匀的铺在表面皿的表层,冷却凝固. 将在液体培养基中扩大培养复苏的菌种接种到上述培养基中. 把直径 6 mm 经高压蒸汽灭菌的滤纸片,分别投入已经配好的不同浓度的配合物溶液和对照样及 DMSO 溶液中,浸泡 2 min 后备用. 取 20  $\mu$ L 单位浓度为 105 cfu/mL 的菌液,均匀的倒入上述铺有培养基的表面皿中. 把抑菌片置于该培养基中,在 37 ℃的电热恒温箱中培养 24 h,测量每个抑菌片上产生的透明抑菌圈直径.

## 2 结果与讨论

### 2.1 合成与表征

目标配合物(DMF 溶液)的紫外可见光谱位于 277 nm 的吸收峰归属为苯环上  $\pi-\pi^*$  电子跃迁; 405 nm 处的吸收峰为大环配体上与苯环共轭的 C=N 基团的  $\pi-\pi^*$  电子跃迁,表明 2,6-二甲酰基-4-甲基苯酚的羰基与 2-羟基-1,3-丙二胺中的氨基发生缩合形成 C=N 双键. 当配合物红外光谱在 1 680  $\text{cm}^{-1}$  附近时没有出现原料 2,6-二甲酰基-4-甲基苯酚的 C=O 的吸收峰,而在 1 655  $\text{cm}^{-1}$  处有很强 C=N 吸收峰,同样证实了生成了 C=N 双键;在 1 618  $\text{cm}^{-1}$  处的吸收峰则为多吡啶共轭体系的特征吸收峰;而在 1 094  $\text{cm}^{-1}$  处出现的很强的吸收为游离的高氯酸根的特征吸收峰,表明配合物为离子型配合物.

### 2.2 电喷雾质谱

配合物  $[\text{TbL}(3\text{-pytpy})](\text{ClO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  的阳离子电喷雾质谱如图 1 所示,表 1 是其质谱裂解峰的归属. 质谱峰质荷比为  $m/z=966.35$ ,为配合物的分子离子峰  $[\text{Tb}(\text{L-2H})(3\text{-pytpy})(\text{CH}_3\text{OH})_2]^+$ ,由配合物阳离子失去两个酚羟基氢离子和一个配位水分子,再缔合两个甲醇分子形成;该离子碎片进一步失去中性的 4'-(3-吡啶基)-三联吡啶后的碎片形成的分子离子峰位于基峰  $m/z=656.57$  处. 质荷比为  $m/z=625.19$  处的碎片归属为  $[\text{Tb}(\text{L-2H})$

$(\text{CH}_3\text{OH})]^+$  基峰碎片进一步失去一个甲醇分子形成;而在  $m/z=311.34$  处的碎片,是由配合物阳离子失去大环配体后再结合一个高氯酸根和三个水分子形成. 结合  $\text{Tb}^{3+}$  离子八配位稳定构型的要求、大体积的三齿配体 4'-(3-吡啶基)-三联吡啶的空间障碍等因素和元素分析结果,确定配合物结构为图 2 所示.

表 1 配合物  $[\text{TbL}(3\text{-pytpy})](\text{ClO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  的电喷雾质谱数据  
Table 1 The ES-MS spectroscopic data and assignments for the title complex  $[\text{TbL}(3\text{-pytpy})](\text{ClO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

质荷比/( $m/z$ )	相对丰度/%	归属
311.34	84	$[\text{Tb}(3\text{-pytpy})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{ClO}_4)]^{2+}$
625.19	18	$[\text{Tb}(\text{L-2H})(\text{CH}_3\text{OH})]^+$
656.57	100	$[\text{Tb}(\text{L-2H})(\text{CH}_3\text{OH})_2]^+$
966.35	32	$\text{Tb}(\text{L-2H})(3\text{-pytpy})(\text{CH}_3\text{OH})_2]^+$

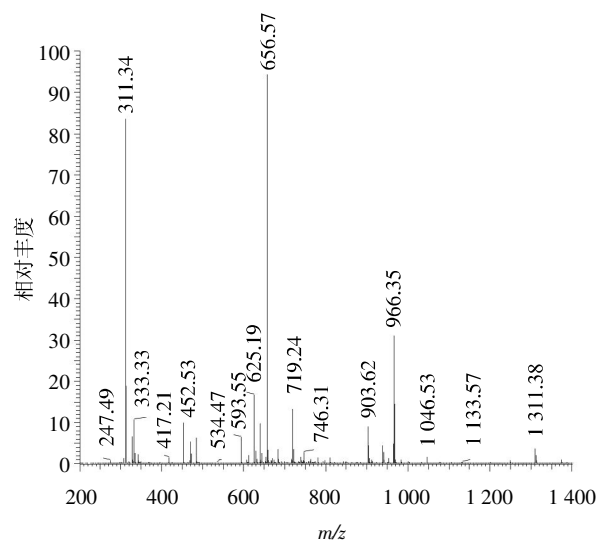


图 1 配合物  $[\text{TbL}(3\text{-pytpy})](\text{ClO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  在甲醇溶液中的电喷雾质谱

Fig.1 Positive-ion ES mass spectrum of the complex  $[\text{TbL}(3\text{-pytpy})](\text{ClO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  in methanol

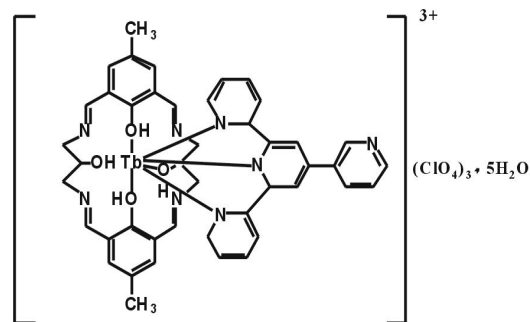


图 2 配合物  $[\text{TbL}(3\text{-pytpy})](\text{ClO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  的化学结构

Fig.2 The chemical structure of the complex  $[\text{TbL}(3\text{-pytpy})](\text{ClO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

### 2.3 配合物 $\text{TbL} (3\text{-pytpy}) ](\text{ClO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 对 DNA 的切割作用

图 3 是在反应温度和时间分别为  $37.5\text{ }^\circ\text{C}$  和  $6\text{ h}$ 、 $\text{pH}=7.2$  的条件下,浓度不同配合物溶液对质粒 DNA pBR322 切割作用凝胶电泳图.实验表明配合物能将质粒 DNA pBR322 切割成环形缺失(Form II),随着配合物浓度的增大,切割的活性变化不明显.因此配合物对质粒 DNA pBR322 只具有一定的切割活性.

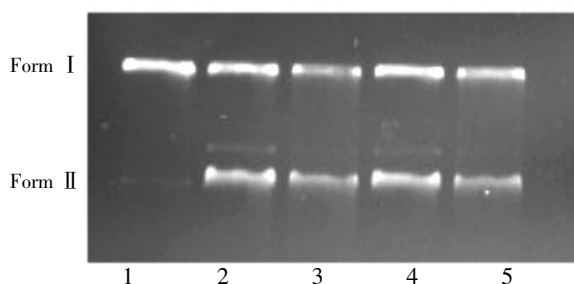


图 3 不同浓度配合物切割 DNA pBR322 的凝胶电泳图

Fig.3 Agarose gel electrophoresis for the cleavage of PBR322 DNA by different concentrations of complex

注:Lane1 为 control;Lane2 为  $200\text{ }\mu\text{mol/L}$  配合物+DNA,  $6.0\text{ h}$ ;Lane3 为  $400\text{ }\mu\text{mol/L}$  配合物+DNA,  $6.0\text{ h}$ ;Lane4 为  $600\text{ }\mu\text{mol/L}$  配合物+DNA,  $6.0\text{ h}$ ;Lane5 为  $800\text{ }\mu\text{mol/L}$  配合物+DNA,  $6.0\text{ h}$

### 2.4 配合物 $\text{TbL} (3\text{-pytpy}) ](\text{ClO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 的抑菌活性

配合物  $\text{TbL} (3\text{-pytpy}) ](\text{ClO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  对大肠杆菌的抑制作用的效果见图 4.

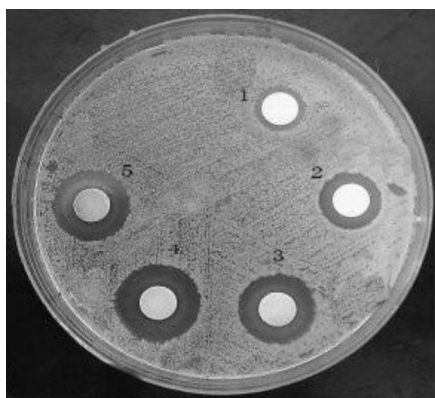


图 4 配合物对大肠杆菌的抑制作用

Fig.4 Effect on bacteriostasis of E.coli of complex

注:(1)空白样;(2)为对照硝酸铈溶液;浓度为  $2\text{ mg/mL}$ ;(3)、(4)、(5)分别为不同浓度  $0.5, 1, 2\text{ mg/mL}$  的配合物溶液;大肠杆菌浓度为  $105\text{ cfu/mL}$

图中(1)、(2)分别为空白溶剂和对照稀土盐溶液,(3)、(4)、(5)分别为浸泡不同浓度时  $0.5, 1, 2\text{ mg/mL}$  的配合物溶液的菌样抑菌圈,浸泡

配合物菌样滤片周围产生了明显比浸泡对照稀土盐较大的抑菌圈,表明配合物对大肠杆菌的生长具有抑制作用,并且配合物的抑菌效果比相对的稀土盐好,但浓度对配合物的抑菌效果没有明显的影响.

## 3 结 语

本研究所报道的稀土配合物  $\text{TbL}(3\text{-pytpy}) ](\text{ClO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  是迄今为止合成的第一个 Robson 大环配体和小分子三齿多吡啶配体混配的稀土三元配合物,采用稀土离子模板法并直接加入小分子三齿多吡啶配体(4'-(3-吡啶基))通过酚基二醛和相应的二胺[2+2]缩合反应一步法直接合成,合成工艺简单,条件温和.通过元素分析、红外光谱、紫外可见光谱和电喷雾质谱对配合物表征了配合物结构.该配合物 DNA pBR322 具有一定的切割活性和对大肠杆菌也有一定的抑制作用.

## 致 谢

感谢湖北省科技厅的资助!

## 参考文献:

- [1] BÜNZLI J C G, PIGUET C. Lanthanide-containing molecular and supramolecular polymeric functional assemblies[J]. Chem Rev, 2002, 102(6): 1897-1928.
- [2] ALEXANDER V. Design and synthesis of macrocyclic and their complexes of lanthanides and actinides[J]. Chem Rev, 1995(2): 95:273-342.
- [3] 胡学雷,邱立,陈中,等.双酚大环配体硝酸铈三元配合物的合成、结构与荧光性质[J].化学学报, 2008, 66(12): 1446-1450.  
HU Xei-lei, QIU Li, CHEN Zhong, et al. Synthesis, crystal structure and DNA cleavage of a new holmium (III) nitrate with a schiff-based macrocyclic ligand[J]. 2008, Acta Chimica Sinica, 66 (12): 1446-1450. (in Chinese)
- [4] 胡学雷,刘焕,胡丹,等.置换反应合成稀土穴合物[J].中国稀土学报, 2005, 23(专辑): 1-4.  
HU Xei-lei, LIU Huan, HU Dan, et al. The synthesis of rare earth cryptates by replacement reaction[J]. China Journal of Rare Earths, 2005, 23 (album): 1-4. (in chinese)
- [5] HU X L, CHEN Z, QIU L, et al. Characterization, crystal structure and luminescence properties of a new europium(III) complex with the macrocyclic ligand derived from 2,6-diformyl-4-methylphenol and diethylenetriamine[J]. Rare Earths, 2008, 26(6): 795-799.

- [7] 邱立. 四亚胺双酚大环稀土配合物的合成、结构与性质的研究[D]. 武汉: 武汉工程大学化工与制药学院, 2007.
- QIU Li. Study on Syntheses, Crystal structures and properties of lanthanide complexes with tetraimino-diphenol macrocyclic ligands [D]. Wuhan: School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, 2007. (in Chinese)
- [8] 张海燕. 带小分子三齿配体的大环稀土三元配合物的合成、结构与性质研究[D]. 武汉: 武汉工程大学化工与制药学院, 2009.
- ZHANG Hai-yan. Syntheses, structures and properties of ternary lanthanide complexes with macrocyclic ligand and tridentate small molecular ligand [D]. Wuhan: School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, 2009. (in Chinese)
- [9] 王小波. 双核稀土大环配合物的合成、表征、晶体结构及对 DNA 切割活性的研究[D]. 武汉: 武汉工程大学化工与制药学院, 2011.
- WANG Xiao-bo. Studies on the Synthesis, characterization and DNA cleavage activity of binuclear rare earth macrocyclic complexes [D]. Wuhan: School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, 2011. (in Chinese)
- [10] 姜治平. 稀土大环配合物的合成及生物活性研究 [D]. 武汉: 武汉工程大学化工与制药学院, 2011.
- JIANG Zhi-ping. Synthesis and biological activity of rare earth macrocyclic complexes [D]. Wuhan: School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, 2011. (in Chinese)
- [11] 张阳玲, 邱立, 曾慧玲, 等. 不对称大环配体硝酸钆(III)三元配合物的合成与表征[J]. 武汉工程大学学报, 2008, 30(4): 39-41.
- ZHANG Yang-Ling, QIU Li, ZENG Hui-Ling, et al. The Synthesis and characterization of a new asymmetric gadolinium (III) nitrate with a macrocyclic ligand [J]. Journal of Wuhan Institute of Technology, 2008, 30(4): 39-41. (in Chinese)
- [12] 胡学雷, 孟美娜, 姜治平, 等. 双臂大环稀土配合物的合成与生物活性研究 [J]. 武汉工程大学学报, 2014, 36(4): 12-16.
- HU Xei-lei, MENG Mei-na, JIANG Zhi-ping, et al. Synthesis, characterization and biological activities of a new lanthanide complex with a suspended-armed macrocyclic ligand [J]. Journal of Wuhan Institute of Technology, 2014, 36(4): 12-16. (in Chinese)
- [13] 王银平, 吴起峰, 夏雨佳, 等. Ho(III)希夫碱大环配合物的合成、晶体结构及其对 DNA 的切割活性研究 [J]. 高等学校化学学报, 2010, 31(12): 2344-2348.
- WANG Yin-Ping, WU Qi-Feng, XIA Yu-Jia, et al. Synthesis crystal structure and DNA cleavage of a new holmium (III) nitrate with a schiff-based macrocyclic ligand [J]. Chemical Journal of Chinese Universities, 2010, 31(12): 2344-2348. (in Chinese)
- [14] 胡学雷, 刘 焕, 袁军, 等. 含吡啶基的多氮亚胺穴醚稀土配合物的合成与表征 [J]. 稀土, 2006, 27(1): 90-92.
- HU Xei-lei, LIU Huan, YUAN Jun, et al. Synthesis and characterization of rare earth complexes containing pyridyl multiple nitrogen imine cryptand [J]. Rare Earth, 2006, 27(1): 90-92. (in Chinese)
- [15] 王小波, 姜治平, 侯波涛, 等. 模板法合成大环单核铅及双核铜(II)配合物[J]. 武汉工程大学学报, 2001, 33(4): 17-19.
- WANG Xiao-bo, JIANG Zhi-ping, HOU Bo-tao, et al. Study on synthesis of new dinuclear copper macrocyclic complex by template reaction involving lead ion as templating agent [J]. Journal of Wuhan Institute of Technology, 2001, 33(4): 17-19. (in Chinese)

## Synthesis and properties of new lanthanide ternary complex with macrocyclic ligand and polypyridine

*HU Xue-lei*<sup>1,2</sup>, *ZHANG Dao-xia*<sup>1,2</sup>, *JIANG Zhi-ping*<sup>1,2</sup>, *ZENG Ling-kang*<sup>1,2</sup>,  
*YANG Jun*<sup>1,2</sup>, *FENG Ju-hong*<sup>1,2</sup>, *GE Yan-li*<sup>1,2</sup>

1. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China;

2. Key Laboratory of Green Chemical Process(Wuhan Institute of Technology), Ministry of Education, Wuhan 430074, China

**Abstract:** Robson macrocyclic complexes have acquired extensive developments and many valuable applications due to the simple synthetic method based on the template condensation in the presence of ionic metals. To develop new Robson macrocyclic ternary complexes with another small molecule ligand, a new ternary terbium complex with a macrocycle and a second polypyridine ligand was synthesized by [2+2] condensation of 2, 6-diformyl-4-methyl phenol and 2-hydroxyl-1,3 diamine in the presence of terbium ion and 4'-(3-pyridyl)-2, 2':6', 2''-terpyridine (3-pytpy). The title complex was characterized by various physical methods, and the biological activities of the complex were studied by agarose gel electrophoresis and antibacterial toxic experiment. The electrospray mass spectrum of the complex shows that the entity contains a macrocycle and a second polypyridine ligand. The study of agarose gel electrophoresis shows that the complex can cleave the pBR322 DNA into an open circular relaxed form. The results of antibacterial toxic experiment indicate that the title complex has an inhibiting effect on *Escherichia coli*.

**Keywords:** rare earth; macrocyclic complex; DNA cleavage; polypyridine; inhibition of *Escherichia coli*

本文编辑:张 瑞