应用化学 1992,9(3):31～36·研究论文
Chinese Journal of Applied Chemistry

2-羰基丙酸(吡啶-4-甲酰基)腙稀土双核配合物的合成、表征及抗肿瘤活性

杨正银 王流芳* 吴集贵 李兴玉**
(兰州大学化学系，兰州730000)

摘 要 从2-羰基丙酸(吡啶-4-甲酰基)腙(H_2PPFH)合成了13种组成为$RE_2(PPFH)_3\cdot nH_2O$ (RE = La-Yb, n = 2～3)的稀土腙固体配合物。通过红外、紫外、元素分析，电导及核磁共振谱等方法对其进行了表征。经药理实验发现配合物$Eu_2(PPFH)_3\cdot 3H_2O$具有抗肿瘤活性。

关键词 腙，稀土配合物，抗肿瘤活性，合成

许多研究表明，某些希夫碱过渡元素配合物具有抗肿瘤，抗病毒和防治某些霉菌生长的活性[1,2]，而希夫碱稀土配合物有关抗肿瘤活性方面的研究还不多见。事实上稀土元素自身就有许多特殊的药理作用[3]。因此合成希夫碱稀土配合物，并研究其抗肿瘤活性，对拓宽稀土用途寻找高效低毒的抗肿瘤药物是很有意义的。本文合成了13种稀土腙类配合物，并进行了Eu(Ⅲ)配合物的抗肿瘤活性药理实验。

实 验 部 分

1 主要仪器及试剂

1106型元素分析仪（意大利)。DDS-12型数字电导率仪，170SX付立叶红外光谱仪(美国)，KBr压片，UV-240紫外可见光分光光度计(日本)，PCT-2型精密热天平(国产)，FT-80核磁共振仪(美国)。异烟肼(医用药品重结晶)mp168～9°(文献值170°)，2-羰基丙酸c.p.(北京化工厂)，稀土氧化物99.9%(上海跃龙化工厂)。

2 配体的合成

称取异烟肼3克(22mmol)，2-羰基丙酸2克(23mmol)一并加入三角烧瓶中，加无水乙醇30mL搅拌下回流1小时，冷却、抽滤、水洗、干燥得白色粉末4.3克，产率95%，m.p. 222～3℃(文献值223°)元素分析结果：

实验值(理论值)：C% 48.00 (48.14) H% 4.89 (5.00) N% 18.67 (18.38)。

3 稀土配合物的合成

称取配体(H_2PPFH)0.5克(2.4mmol)。放入三角烧瓶，加水50mL。将La_2O_3转化成$La_2(CO_3)_3$取0.5克(1.1mmol)加入三角烧瓶与配体(H_2PPFH)反应。控制温度在80℃以下持续搅拌15小时，溶液由白色变成亮黄色。滤去过量的$La_2(CO_3)_3$，将滤液置水浴上浓缩至

**兰州医学院

有产物析出，抽滤，用无水乙醇洗涤滤饼．真空干燥得桔黄色粉末0.5克，产率63%．用类似的方法共合成了La～Yb三价离子的13种固体配合物．稀土含量用EDTA滴定[4]，C.H.N.含量用1106型元素分析仪测定．

结果与讨论

1 稀土配合物的组成和一般性质

配合物元素分析结果及摩尔电导值见表1．配合物在空气中很稳定，易溶于水，可溶于二甲亚砜、甲醇等有机溶剂，在甲醇溶剂中测定了13种稀土配合物的摩尔电导值，其值在139.3～157.8s·cm²·mel⁻¹之间，说明配合物在甲醇溶剂中是2:3型电解质[5]．

表 1 配合物的元素分析结果及摩尔电导

代号	配合物组成	颜色	产率	N% 理论	N% 测试	C% 理论	C% 测试	H% 理论	H% 测试	RE% 理论	RE% 测试	溶液浓度 (mol/L)	摩尔电导 s·cm²/mol
A_1	$La_2(PPFH)_3\cdot 3H_2O$	桔黄	63	13.31	13.29	34.22	34.32	2.85	3.01	29.34	29.17	5.10×10^{-4}	151.4
A_2	$Ce_2(PPFH)_3\cdot 2H_2O$	桔黄	67	13.51	12.95	34.73	34.81	2.68	2.92	30.04	30.46	4.41×10^{-4}	150.9
A_3	$Pr_2(PPFH)_3\cdot 3H_2O$	黄	66	13.25	12.86	34.08	34.29	2.84	2.91	29.64	29.38	6.69×10^{-4}	149.8
A_4	$Nd_2(PPFH)_3\cdot 3H_2O$	黄	70	13.16	12.81	33.84	34.16	2.84	3.02	30.12	30.36	9.50×10^{-4}	157.8
A_5	$Sm_2(PPFH)_3\cdot 3H_2O$	黄	68	12.99	12.87	33.41	33.37	2.78	2.80	31.02	30.66	4.50×10^{-4}	155.3
A_6	$Eu_2(PPFH)_3\cdot 3H_2O$	黄	73	12.95	12.53	33.30	33.56	2.78	2.87	31.24	30.81	5.01×10^{-4}	145.7
A_7	$Gd_2(PPFH)_3\cdot 3H_2O$	黄	82	12.81	12.86	32.95	32.96	2.75	2.77	31.97	31.79	5.37×10^{-4}	142.4
A_8	$Tb_2(PPFH)_3\cdot 2H_2O$	黄	78	13.01	12.98	33.44	33.58	2.58	2.75	32.81	32.10	6.00×10^{-4}	144.1
A_9	$Dy_2(PPFH)_3\cdot 3H_2O$	黄	88	12.68	12.68	32.60	32.86	2.71	2.77	32.70	32.17	6.90×10^{-4}	153.1
A_{10}	$Ho_2(PPFH)_3\cdot 3H_2O$	浅黄	88	12.61	12.39	32.44	32.59	2.70	2.86	33.03	32.74	5.20×10^{-4}	139.3
A_{11}	$Er_2(PPFH)_3\cdot 3H_2O$	黄	77	12.66	12.56	32.29	31.74	2.69	2.85	33.33	32.90	5.46×10^{-4}	152.8
A_{12}	$Tm_2(PPFH)_3\cdot 3H_2O$	黄	71	12.51	12.52	32.22	32.17	2.68	2.82	33.56	33.58	4.20×10^{-4}	143.6
A_{13}	$Yb_2(PPFH)_3\cdot 3H_2O$	黄	72	12.41	12.19	31.92	31.94	2.66	2.82	34.48	33.91	4.53×10^{-4}	148.6

2 配体及配合物的热分析曲线

热分析数据列于表2．热分析表明配体含1分子水．稀土配合物含2～3分子水，失水率

表 2 配合物的有关热分析数据

配合物	失水温度 (℃)	失水率(%) 计算	失水率(%) 实测	熔点 (℃)	分解点 (℃)	其它放热峰 (℃)		残重率(%) 残余物	残重率(%) 计算	残重率(%) 实测
A_1	135	5.7	6.1		357	470	527	La_2O_3	33.14	32.69
A_2	128	3.9	4.1		328	436		CeO_2	33.47	33.92
A_3	130	5.7	6.4		373	478	569	Pr_6O_{11}	35.49	34.38
A_4	149	5.6	6.0		362	480	670	Nd_2O_3	35.13	35.41
A_5	139	5.6	6.2		372	476	570	Sm_2O_3	35.97	35.41
A_6	137	5.6	6.4		385	468	520	Eu_2O_3	36.17	35.71
A_7	140	5.5	6.0		390	486	616	Gd_2O_3	36.64	36.67
A_8	125	3.7	4.3		379	478	563	Tb_4O_7	38.59	37.76
A_9	135	5.4	6.2		390	476	627	Dy_2O_3	37.53	35.48
A_{10}	130	5.4	5.9		364	476	509	Ho_2O_3	37.84	37.65
A_{11}	138	5.4	6.4		396	478	627	Er_2O_3	38.11	37.92
A_{12}	138	5.4	6.1		395	476	647	Tm_2O_3	38.33	37.82
A_{13}	135	5.3	6.0		401	476	647	Yb_2O_3	39.26	38.73
配体	135	8.7	9.8	223		488	586			

在4.1～6.4%之间。失水温度125～149℃，说明可能是配位水。系列配合物具有基本相似的热行为，以图1为例(余略，以下IR，UV同)配合物分解温度为328～401℃，在此之后有两个放热峰可能涉及到有机物的氧化燃烧过程，这一点和配体热行为相似。升温至800℃，完全转化成稀土氧化物，残重率与计算值基本吻合。

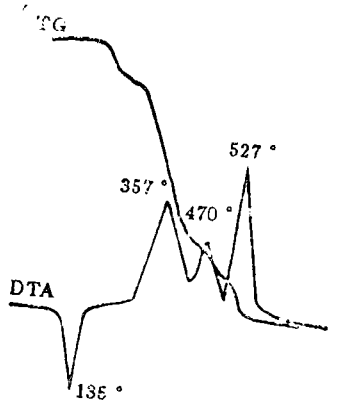


图 1 $La_2(PPFH)_3\cdot 3H_2O$ TG-DTA曲线

3 配合物及配体的红外光谱

配体 (H_2PPFH) 和配合物的红外光谱数据见表3。配合物的红外光谱基本相似，见图2，自由配体的1713cm^{-1}为$\nu_{C=O}$(—COOH)峰，在配合物中消失，新出现1570cm^{-1}附近的$\nu_{as}(CO_2^-)$和1411cm^{-1}左右的$\nu_s(CO_2^-)$峰。配体中1487cm^{-1}为ν_{N-H}(—NHN=)峰，在配合物中此峰消失。911cm^{-1}为自由配体δ_{OH}(COOH)峰，在配合物中移至920～924cm^{-1}。这都是形成配合物的有力佐证。自由配体1643 cm^{-1}为

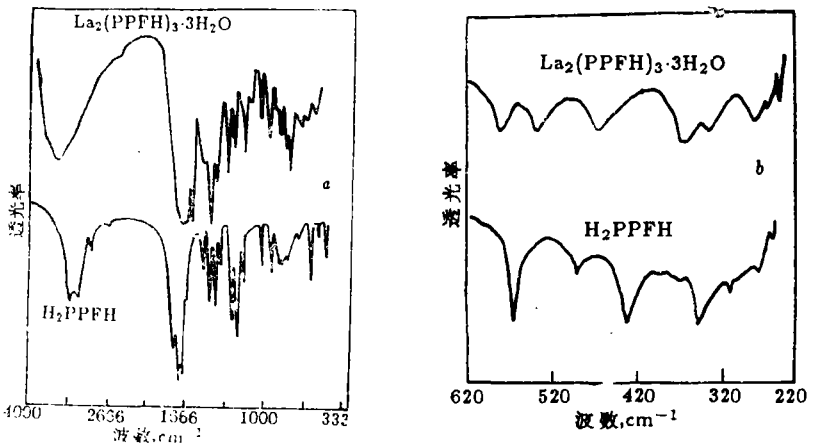
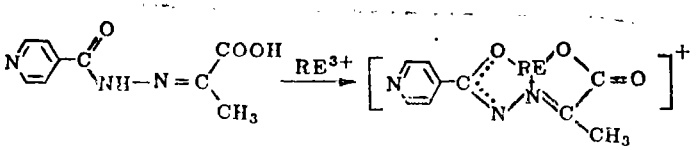


图 2 配体及配合物的红外光谱

$\nu_{C=O}$(—CONH—)峰，1425 cm^{-1}为ν_{C-N}(—CONH—)峰[6]，配合物中前者消失，而在1310cm^{-1}附近新出现ν_{C-O}峰[7]。同时ν_{N-C}峰移至1512cm^{-1}附近，接近ν_{C-N}位置。说明形成配合物后存在以下变化：



配体经烯醇化与稀土离子形成了螯合环共轭体系，这可能正是配合物稳定的原因。配合物的$\Delta\nu(\nu_{as}-\nu_s)$为157～162cm^{-1}，大于一般双齿配位的$\Delta\nu$值，这是桥式双齿和螯合配位的特征，关于这一点也得到了2-羰基丙酸(吡啶-4-甲酰基)腙过渡元素Mn(Ⅱ)配合物晶体结构分析的证实[8]，形成配合物后ν_{C-N}从1670cm^{-1}移到1600cm^{-1}附近，红移70cm^{-1}左右，这说

表 3 配体及配合物的红外光谱数据(cm^{-1})

配合物	$\nu_{(OH)}$ (—COOH, H_2O)	$\nu_{C=O}$ (—COOH)	$\nu_{C=O}$ (—CONH—)	ν_{as} ($-CO_2^-$)	ν_s ($-CO_2^-$)	$\nu_{C=N}$	ν_{C-N} (—CONH)	ν_{C-O} (—COOH)	ν_{C-O} (—CON—) (s)	δ_{NH} (—NHN=)	$\delta_{OH(RE)}$ (—COOH)	ν_{RE-O}	δ_{RE-D}	ν_{RE-N}
配 体	3200b	1713s	1623s			1672	1452m	1347m		1546s	911m			
A_1	3300b			1575	1413m	1604	1518s	1366s	1309s		920m	315w	508w	260w
A_2	3300b			1570	1411m	1600	1512s	1357s	1310s		922m	330w	533w	259w
A_3	3300b			1570	1411m	1598	1512s	1357s	1311s		922m	328w	532w	259w
A_4	3300b			1571	1412m	1598	1511s	1355s	1314s		922m	327w	529w	257w
A_5	3300b			1570	1412m	1600	1512s	1360s	1311s		922m	330w	536w	260w
A_6	3300b			1570	1411m	1599	1512s	1360s	1311s		922m	328w	539w	257w
A_7	3300b			1570	1412m	1599	1512s	1359s	1311s		923m	327w	536w	256w
A_8	3300b			1570	1411m	1600	1511s	1360s	1311s		922m	327w	536w	262w
A_9	3300b			1570	1412m	1601	1511s	1360s	1312s		922m	325w	535w	256w
A_{10}	3300b			1570	1412m	1601	1512s	1362s	1312s		923m	330w	538w	257w
A_{11}	3300b			1570	1412m	1601	1511s	1362s	1313s		923m	325w	537w	260w
A_{12}	3300b			1570	1413m	1602	1511s	1362s	1313s		924m	327w	536w	264w
A_{13}	3300b			1571	1413m	1602	1512s	1363s	1313s		924m	328w	539w	258w

明 N→RE 键形成后减弱了—C═N—双键. 另一方面可能是形成多元螯合环共轭大π体系所致[7].

4 配体及配合物的紫外光谱

用水作参比在 UV-240 紫外可见光分光光度计上测定了配体及配合物的紫外光谱. 有关数据列于表 4, 配体(H_2PPFH)在250nm处有一较强的吸收峰. 13种稀土配合物分别在235nm、280nm和305nm附近有 3 个强吸收峰出现(见图 3), 自由配体和配合物的紫外光谱差别很大, 在250nm以上配合物新出现了两个吸收带, 说明形成配合物后确有螯合环共轭大π体系存在, 这与红外光谱的结论是一致的.

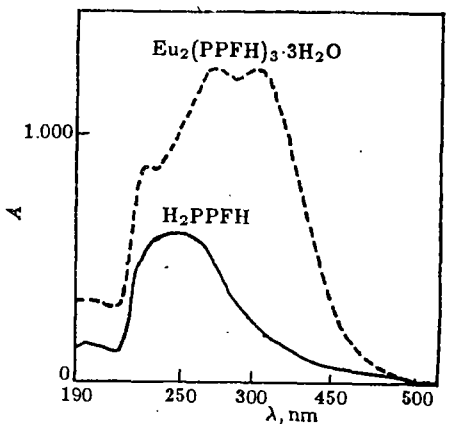


图 3 配体及配合物的紫外光谱

在同样条件下对稀土配合物中 Pr(Ⅲ), Nd(Ⅲ), Er(Ⅲ) 3种离子的f—f跃迁吸收进行测定, 重心峰位置波数及归属列于表 5, 配合物的电子光谱重心峰位置与水合离子相比发生了不同程度的变化. 从表中 $b^{1/2}$和δ值可以看出配合物有一定的共价性[9]. 共价程度随稀土原子序数的增大而递增, 这与离子半径对共价性影响的结果是一致的. 也符合极化理论对共价性的解释.

5 配合物$La_2(PPFH)_3\cdot 3H_2O$及配体H_2PPFH核磁共振谱

用 DMSOd-6 作溶剂, TMS 为参比测定了自由配体及 $La_2(PPFH)_3\cdot 3H_2O$ 配合物的 ^1H NMR谱(数据见表 6). 在配合物中—NHN═和—COOH的质子共振信号消失, 说明形成配合物后被 La^{3+}取代. 配合物中 H_2、H_6 向高场移动了 0.17 ppm, H_3、H_5 向低场移动了

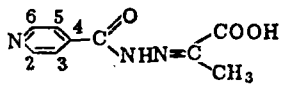
表 4　配体及配合物的紫外吸收光谱数据

配合物	λ_{max} (nm)	$\varepsilon\times10^{-4}$ ($L\cdot mol^{-1}\cdot cm^{-1}$)	λ_{max} (nm)	$\varepsilon\times10^{-4}$ ($L\cdot mol^{-1}\cdot cm^{-1}$)	λ_{max} (nm)	$\varepsilon\times10^{-4}$ ($L\cdot mol^{-1}\cdot cm^{-1}$)
配体			250	0.5074		
A_1	230	1.326	280	1.708	305	1.884
A_2	230	1.573	280	2.368	305	2.393
A_3	246	2.187	275	2.876	305	2.598
A_4	235	2.141	275	2.993	305	2.685
A_5	240	2.268	285	2.812	308	3.317
A_6	235	1.736	285	2.390	307	2.676
A_7	240	2.151	280	2.853	305	2.924
A_8	238	1.532	285	2.242	308	2.669
A_9	238	1.578	285	2.388	310	2.904
A_{10}	238	2.159	285	2.773	308	3.014
A_{11}	238	1.977	285	2.680	308	3.000
A_{12}	239	1.892	285	2.860	310	3.226
A_{13}	230	1.974	285	2.897	308	3.386

表 5　配合物中稀土离子的f—f跃迁归属

配合物	$\bar{\nu}_{Complex}(cm^{-1})$	$\bar{\nu}_{aquo}(cm^{-1})$	归属	参数值
$Pr_2(PPFH)_3\cdot3H_2O$	16949	16975	$^3H_4\rightarrow{}^1D_2$	$\beta=0.9974$
	20661	20768	$\rightarrow{}^3P_0$	$\delta=0.26$
	21276	21349	$\rightarrow{}^3P_1$	
	22522	22532	$\rightarrow{}^1I_6$	$b^{1/2}=0.051$
$Nd_2(PPFH)_3\cdot3H_2O$	17182	17397	$^4I_{9/2}\rightarrow{}^4G_{5/2}$	$\beta=0.9961$
	19047	19182	$\rightarrow{}^4G_{7/2}$	
	19493	19512	$\rightarrow{}^4G_{9/2}$	$\delta=0.39$
	21052	21039	$\rightarrow{}^2G_{9/2}$	
	21730	21720	$\rightarrow{}^4G_{1/2}$	$b^{1/2}=0.062$
$Er_2(PPFH)_3\cdot3H_2O$	18519	18470	$^4I_{15/2}\rightarrow{}^4S_{3/2}$	$\beta=0.9934$
	19230	19149	$\rightarrow{}^2H_{11/2}$	
	20576	20559	$\rightarrow{}^4F_{7/2}$	$\delta=0.66$
	22321	22241	$\rightarrow{}^4F_{5/2}$	
	23584	24679	$\rightarrow{}^2H_{9/2}$	$b^{1/2}=0.081$

表 6　配体及$La_2(PPFH)_3\cdot3H_2O$的^1H NMR有关数据归属

化合物						$La_2(PPFH)_3\cdot3H_2O$			
δ(ppm)	2.17	3.75	7.75	8.78	11.15	2.20	3.50	7.81	8.61
H	3	1	2	2	1	3	6	2	2
峰形	单	宽	双	双	单	单	宽	双	单
J(Hz)			5.8	5.8				5.5	
归属	$-CH_3$	$-NHN=$	H_3, H_5	H_2, H_6	$-COOH$	$-CH_3$	H_2O	H_3, H_5	H_2, H_6

0.06ppm，两峰距离缩小0.23ppm，H_3、H_5的J值减小0.3Hz．说明H_2、H_6对其偶合作用有所减弱，而H_2、H_6则完全变成单峰．说明H_3，H_5对其偶合作用被去掉，这可能是当

La^{3+}处在配合物中特定位置时有去偶作用所致，详细机理有待进一步探讨，以上变化确证了配合物的结构和组成。

6 配合物$Eu_2(PPFH)_3 \cdot 3H_2O$抗肿瘤活性

取Eu(Ⅲ)配合物为试验药物，以小鼠淋巴细胞性白血病细胞L_{1210}为靶材料进行体外抗肿瘤活性药理实验，详细内容另文报道。实验结果如下：给药浓度(C)和抑制率(I)分别为，33.0×10^{-4}ng/mL、16%；3.0×10^{-2}ng/mL,45%；3.0×10^{-1}ng/mL，54%；对最适浓度下的实验结果经统计学处理$p<0.001$。相同条件下自由配体的I值为配合物的20～30%，可见配合物比自由配体具有更高的抗肿瘤活性。该配合物不仅对晚期的L_{1210}细胞有杀伤作用，而且对较高阶段的肿瘤干细胞也有一定的抑制作用。动物急性实验表明$Eu_2(PPFH)_3 \cdot 3H_2O$的$LD_{50}=360$mg/kg，显然该配合物对正常细胞毒性较低。深入研究这类配合物有可能找到高效低毒的抗肿瘤新药。

本工作为国家自然科学基金资助项目。

参 考 文 献

1 Das M, et al. *Brit J Cancer*, 1978, 37:466
2 Darid H, et al. *Bioinorg Chem*, 1972, 1:225
3 Malay T J. *J Pharm Sci*, 1965, 54:663
4 杭州大学化学系编.《分析化学手册》(第二册). 高等教育出版社，1983:594
5 Geary W J. *Coord Chem Rev*, 1971, 7:110
6 邢其毅，徐瑞秋等编.《基础有机化学》(上). 高等教育出版社，1980:447
7 *Ueno K, et al. J Phys Chem*, 1956, 60:1290
8 杨正银，王流芳等. 化学学报，待发表
9 Sinha S P. *Spectrochim Acta*, 1966, 22:57

(收稿：1991年3月9日，修改稿：1991年8月20日)

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTITUMOR ACTIVITY OF COMPLEXES OF 2-CARBONYLPROPIONYL (PYRIDINE-4-FORMYL) HYDRAZONE WITH RARE EARTHS

Yang Zhengyin, Wang Liufang*, Wu Jigui, Li Xingyu

(Department of Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

2-Carbonylpropionyl (pyridine-4-formyl) hydrazone (H_2FPFH) has been synthesized by a simple method. It is a weak acid, and the complexation was carried out in the water solution of rare earth carbonates. 13 complexes have general composition of $RE_2(PPFH)_3 \cdot nH_2O$ (RE = La～Yb, $n=2$～3). The structures and properties of the complexes were characterized by elemental analysis, IR, UV spectra, TGA-DTA, molar conductance and ^1H NMR measuraments. $Eu_2(PPFH)_3 \cdot 3H_2O$ was showed to have a certain antitumor activity.

Keywords: 2-carbonylpropionic acid, isonicotinyl hydrazine, hydrazone, rare earth, complex, antitumor activity, synthesis