

文章编号: 1004-4353(2016)01-0029-10

桦木酮缩氨基硫脲铜、银、钯、镉金属配合物的合成、表征与生物活性研究

楚立彬, 王葛阳, 朴凤玉, 韩荣弼*

(延边大学长白山生物资源与功能分子教育部重点实验室, 吉林 延吉 133002)

摘要: 运用拼合原理, 合成了 4 种桦木酮缩氨基硫脲配体及其铜、银、钯、镉金属配合物, 通过核磁共振氢谱(^1H NMR)、红外光谱(IR)、元素分析、热重谱(TG)、飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)和元素分析对配体和配合物进行了结构表征. 以最小抑菌浓度(MIC)评价了 *S.aureus* 4220、*S.mutans* 3289、*S.mutans* 3065、*E.coli* 1924 和 *E.coli* 1356 的抑菌活性. 结果表明: $\text{Ag}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 对 *S.aureus* 4220、*S.mutans* 3065 和 *E.coli* 1924 具有相对较好的抑制作用; $\text{Ag}(\text{L}_1)_2\text{NO}_3 \cdot 2\text{MeOH}$ 、 $\text{Cu}(\text{L}_3)_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Ag}(\text{L}_3)_2\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Cd}(\text{L}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Cu}(\text{L}_4)_2\text{Cl}_2$ 和 $\text{Ag}(\text{L}_4)_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 对 HeLa 细胞有显著的抑制作用.

关键词: 桦木醇; 缩氨基硫脲; 配合物; 抑菌活性; 抑制

中图分类号: O629.6⁺1

文献标识码: A

Synthesis, characterization and biological activity of cooper(II), silver(I), palladium(II) and cadmium(II) complexes of betulone thiosemicarbazone

CHU Libin, WANG Geyang, PIAO Fengyu, HAN Rongbi*

(Key Laboratory of Natural Resources of Changbai Mountain & Functional Molecules
(Yanbian University), Ministry of Education, Yanji 133002, China)

Abstract: Four betulone thiosemicarbazone ligands and their copper(II), silver(I), cadmium(II) and palladium(II) metal complexes were prepared by combination principle and characterized by ^1H NMR, IR, TG, MALDI-TOF-MS, elemental analysis. Their antimicrobial activities on *S.aureus* 4220, *S.mutans* 3289, *S.mutans* 3065, *E.coli* 1924 and *E.coli* 1356 were evaluated by minimum inhibitory concentration (MIC). The results showed that the complex $\text{Ag}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ has relatively good inhibitory effects on *S.aureus* 4220, *S.mutans* 3065 and *E.coli* 1924. $\text{Ag}(\text{L}_1)_2\text{NO}_3 \cdot 2\text{MeOH}$, $\text{Cu}(\text{L}_3)_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Ag}(\text{L}_3)_2\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cd}(\text{L}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Cu}(\text{L}_4)_2\text{Cl}_2$ and $\text{Ag}(\text{L}_4)_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ have obvious inhibitory effects on the HeLa cell.

Keywords: Betulin; thiosemicarbazone; complex; antimicrobial activity; inhibitory

0 引言

桦木醇(Betulin, lup-20(29)-en-3 β , 28-diol)是一种羽扇豆烷型、五环三萜类化合物, 具有消炎、抗病毒等功效, 并且对多种癌细胞有显著抑制

作用^[1]. 缩氨基硫脲基团是一类含有硫酰胺键的特殊希夫碱, 也具有多种生物活性, 如抗肿瘤、抗菌、消炎等. 缩氨基硫脲金属配合物因具有稳定性好, 毒性低, 药物无异味, 克服耐药性, 生物相容性

好,靶向性给药、疗效好及低成本等诸多优点而备受关注^[2]。研究表明,多数缩氨基硫脲金属配合物比其相应的缩氨基硫脲配体具有更好的生物活性^[3]。在甾体胺类、甾体酰胺类、甾体硫代酰胺类的衍生物中,硫代酰胺类衍生物显示出了更好的抗菌活性^[4],其代表性的黄体酮缩氨基硫脲及其相关金属配合物对乳腺癌和前列腺癌细胞表现出一定的抗增殖和促凋亡活性,其中铜配合物的抑制作用最强^[5]。鉴于此,本文运用药物设计原理中的拼合原理,合成了 4 种新型的席夫碱配体(HL₁、HL₂、HL₃、HL₄)及其铜、银、镉、钯金属配合物,对其结构进行了¹H NMR、元素分析、IR、MALDI-TOF-MS 和 TG 表征,并对其生物活性进行了研究。桦木酮缩氨基硫脲金属配合物的合成路线如图 1 所示。

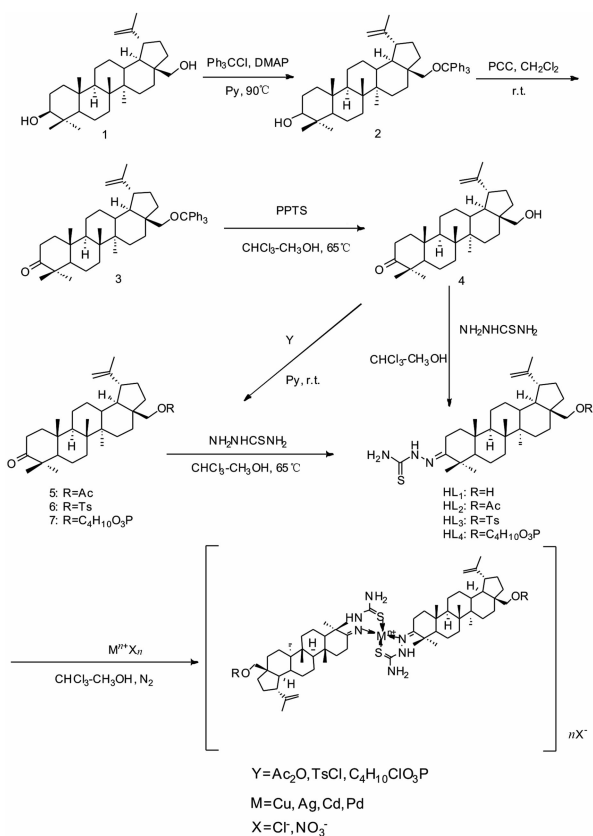


图 1 桦木酮缩氨基硫脲金属配合物的合成

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

傅立叶变换红外光谱仪, Shimadzu 公司; AV-300 MHz 核磁共振仪, 瑞士 Bruker 公司; 基质辅助

质谱仪, Shimadzu 公司; DTG-60AH 差热-热重同时分析仪, Shimadzu 公司; vario EL cube 元素分析仪, Elementar 公司; 所有试剂均为分析纯。

1.2 合成方法

1.2.1 配体(HL₁、HL₂、HL₃、HL₄)的合成

配体 HL₁ 的制备: 取 1.29 g (2.9 mmol) 化合物 4, 溶于 16 mL 干燥的甲醇和氯仿混合溶剂(体积比为 1 : 1)中, 加入 0.27 g (2.9 mmol) 硫代氨基脲, 回流 24 h。TLC 判断反应结束后, 停止加热。用旋转蒸发仪减压浓缩, 旋干反应溶剂, 加入 3~4 mL 甲醇, 冷却, 静置 20 min, 析出固体。抽滤, 得到白色固体, 产率为 85%。

IR(KBr), cm⁻¹: 3 428(O-H), 3 368, 3 289(NH₂), 3 167(N-H), 3 067(=C-H), 2 937, 2 866(C-H), 1 641(C=C), 1 597(C=N), 1 504(S=C-NH), 1 074(C-N), 1 285, 821(C=S), 1 020(C-O), 893(C=CH₂); ¹H NMR(300 MHz, DMSO, δ): 10.03(1H, s, NH), 8.04, 7.30(1H, s, NH₂), 4.65, 4.52(each 1H, s, H-29), 4.22(1H, s, OH), 3.51, 3.07(each 1H, d, J = 6.3 Hz, H-28), 2.33~2.60(m, H-2, H-19), 1.62(3H, s, H-30), 1.09, 1.03, 0.99, 0.91, 0.80(each s, 3H, 5 × CH₃); MS(MALDI-TOF, DITH 为基质): m/z(100%): 513.97[M+H]⁺。

配体 HL₂ 的制备: 取 2.0 g (4.1 mmol) 化合物 5, 溶于 24 mL 干燥的甲醇和氯仿混合溶剂(体积比为 1 : 1)中, 加入 0.37 g (4.1 mmol) 硫代氨基脲, 回流 24 h。TLC 判断反应结束后, 停止加热, 待冷却至室温, 向反应体系中加入适量的柱层析用硅胶, 用旋转蒸发仪减压浓缩。经过硅胶柱层析(梯度洗脱)纯化, 得到白色固体, 产率为 87%。

IR(KBr), cm⁻¹: 3 429, 3 264(N-H), 3 069(=C-H), 2 949, 2 868(C-H), 1 740(C=O), 1 639(C=C), 1 587(C=N), 1 236(C(=O)-O), 821(C=S), 1 033(C-O), 883(C=CH₂); ¹H NMR(300 MHz, DMSO, δ): 10.06(1H, s, NH), 8.06, 7.32(each 1H, s, NH₂), 4.71, 4.57(each 1H, s, H-29), 4.26, 3.77(each 1H, d, J = 11.1 Hz, H-28), 2.02(3H, s, COOCH₃), 2.38~

2.54(m, H-2, H-19 and DMSO), 1.65(3H, s, H-30), 1.10, 1.01, 1.00, 0.94, 0.82(each s, 3H, 5 × CH₃); MS(MALDI-TOF, DITH 为基质): m/z (100%): 556.96[M+H]⁺.

配体 HL₃ 的制备: 配体 HL₃ 与配体 HL₂ 的合成方法相同, 柱层析(石油醚和乙酸乙酯体积比为 4 : 1)分离出产物, 产物为淡黄色固体, 产率为 86%.

IR(KBr), cm⁻¹: 3 422, 3 242(NH₂), 3 144(N-H), 3 069(=C-H), 2 948, 2 869(C-H), 1 641(C=C), 1 586(C=N), 1 490(C-N, S=C-NH), 1 362, 1 176(O=S=O), 960(S-O), 1 289, 815(C=S), 884(C=CH₂), 843(Ar_(=C-H)), 554(SO₂); ¹H NMR(300 MHz, DMSO, δ): 10.03(s, 1H, NH), 8.04, 7.31(each 1H, s, NH₂), 7.83(d, $J=6.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.31(d, $J=7.2$ Hz, 2H, Ar-H), 4.67, 4.55(each 1H, s, H-29), 3.99, 3.77(each 1H, d, $J=9.3$ Hz, H-28), 2.61(s, 1H, H-19), 2.46(s, 3H, p-Ar-CH₃), 2.37(m, 2H, H-2), 1.61(3H, s, H-30), 1.10, 1.00, 0.87, 0.80, 0.72(each s, 3H, 5 × CH₃); MS(MALDI-TOF, DITH 为基质): m/z (100%): 668.00[M+H]⁺.

配体 HL₄ 的制备: 配体 HL₄ 与配体 HL₂ 的合成方法相同, 柱层析(石油醚和乙酸乙酯体积比为 1 : 1)分离出产物, 产物为白色固体, 产率为 92%.

IR(KBr), cm⁻¹: 3 431, 3 262(NH₂), 3 152(N-H), 3 065(=C-H), 2 946, 2 868(C-H), 1 640(C=C), 1 593(C=N), 1 497(C-N, S=C-NH), 1 262(P=O, C=S), 1 167(C-N), 1 262, 819(C=S), 1 025(P-O-C), 884(C=CH₂); ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃, δ): 8.60(s, 1H, NH), 7.21, 6.26(each 1H, s, NH₂), 4.69, 4.59(each 1H, s, H-29), 4.08~4.22(m, 5H, P-OCH₂, H-28), 3.73(m, 1H, H-28), 2.25~2.43(m, 3H, H-19, H-2), 1.68(3H, s, H-30), 1.36(6H, s, P-O-CH₂CH₃), 1.15, 1.05, 1.06, 0.97, 0.88(each s, 3H, 5 × CH₃); MS(MALDI-TOF, DITH 为基质): m/z (100%): 649.50[M+H]⁺.

1.2.2 HL 金属配合物的合成

1.2.2.1 HL 铜配合物的合成

HL₁ 铜配合物的制备^[6-18]: 取 148 mg (0.3 mmol) 配体 HL₁, 溶于 6 mL 干燥的甲醇和氯仿混合溶剂(体积比为 1 : 1)中, N₂ 保护, 加入 28 mg (0.15 mmol) CuCl₂ · 2H₂O, 在室温条件下反应 6~18 h. 反应全程均无沉淀析出, TLC 判断反应完成后, 用旋转蒸发仪减压浓缩, 旋干反应溶剂; 滴入 2~3 mL 甲醇, 静置 20 min, 析出大量固体, 减压抽滤, 滤饼用甲醇冲洗几次, 得到土黄色粉末状固体, 产率为 44%.

IR(KBr), cm⁻¹: 3 424(O-H), 3 246, 3 159(N-H), 3 071(=C-H), 2 939, 2 868(C-H), 1 593(C=N), 1 085(C-N), 1 022(C-O), 881(C=CH₂), 1 284, 813(C=S); ¹H NMR(300 MHz, DMSO, δ): 10.52(1H, s, NH), 8.68, 7.86(each 1H, s, NH₂), 4.68, 4.55(each 1H, s, H-29), 3.86(1H, s, OH), 3.53, 3.09(each 1H, d, $J=10.2$ Hz, H-28), 2.71~2.79(m, H-2), 2.39~2.51(m, H-19), 1.65(3H, s, H-30), 1.13, 1.03, 1.00, 0.93, 0.81(each s, 3H, 5 × CH₃); MS(MALDI-TOF, DITH 为基质): m/z (100%): 1 089.6 [M-2Cl-2H₂O]⁺; Anal. Calc. for C₆₂H₁₀₆Cl₂CuN₆O₄S₂: C 62.15; H 8.92; N 7.01; S 5.35. Found: C 62.21; H 8.54; N 6.79; S 5.83.

HL₂ 铜配合物的制备: HL₂ 铜配合物与 HL₁ 铜配合物的合成方法相同, 产物为土黄色固体, 产率为 41%.

IR(KBr), cm⁻¹: 3 421(O-H), 3 246, 3 161(N-H), 3 071(=C-H), 2 947, 2 870(C-H), 1 738(O-C=O), 1 599(C=N), 1 234(C(=O)-O), 1 031(C-O), 883(C=CH₂), 815(C=S); ¹H NMR(300 MHz, DMSO, δ): 10.52(1H, s, NH), 8.69, 7.86(each 1H, s, NH₂), 4.72, 4.58(each 1H, s, H-29), 4.26, 3.78(each 1H, d, $J=10.8$ Hz, H-28), 2.72~2.76(m, H-2), 2.51(m, H-19), 2.02(s, 3H, CH₃COO), 1.66(3H, s, H-30), 1.13, 1.03, 1.01, 0.95, 0.82(each s, 3H, 5 × CH₃); MS(MALDI-TOF, DITH 为基质): m/z (100%): 1 173.0[M-

$2\text{Cl}-2\text{H}_2\text{O}]^+$. Anal. Calc. for $\text{C}_{66}\text{H}_{110}\text{CuN}_6\text{O}_6\text{S}_2$: C 63.83; H 8.65; N 6.55; S 5.00. Found: C 63.55; H 8.52; N 6.38; S 5.22.

HL_3 铜配合物的制备:称量 254 mg (0.4 mmol) 配体 HL_3 , 在 40 °C 的油浴、甲醇和氯仿 4 mL (体积比为 1 : 1) 混合溶剂中加入 33 mg (0.2 mmol) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (N_2 保护下), 反应 12 h 后, 溶液中有大量沉淀析出; 静置, 抽滤, 得到土黄色粉末固体, 真空箱干燥产物, 产率为 52%.

IR(KBr), cm^{-1} : 3 420, 3 237 (NH_2), 3 153 ($\text{N}-\text{H}$), 3 064 ($=\text{C}-\text{H}$), 2 945, 2 869 ($\text{C}-\text{H}$), 1 594 ($\text{C}=\text{N}$), 1 519, 1 094 ($\text{C}-\text{N}$), 1 363, 1 187, 1 175 ($\text{O}=\text{S}=\text{O}$), 960 ($\text{S}-\text{O}$), 1 286, 813 ($\text{C}=\text{S}$), 883 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 842 ($\text{Ar}_{(-\text{C}-\text{H})}$), 553 (SO_2); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.29 (1H, s, NH), 8.63, 7.83 (each 1H, s, NH_2), 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.52 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 4.66, 4.53 (each 1H, s, H-29), 3.97, 3.76 (each 1H, d, $J=9.3$ Hz, H-28), 2.73 ~ 2.69 (m, 1H, H-19), 2.43 (m, H-2 and p-Ar- CH_3), 1.61 (3H, s, H-30), 1.11, 1.02, 0.86, 0.78, 0.71 (each s, 3H, $5 \times \text{CH}_3$); MS (MALDI-TOF, DITH 为基质): m/z (100%): 1 398.14 [$\text{M}-2\text{Cl}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$; Anal. Calc. for $\text{C}_{76}\text{H}_{116}\text{Cl}_2\text{CuN}_6\text{O}_7\text{S}_4$: C 61.33; H 7.86; N 5.65; S 8.62. Found: C 61.30; H 7.775; N 5.75; S 8.998.

HL_4 铜配合物的制备: HL_4 铜配合物与 HL_3 铜配合物的合成方法相同, 产物为深土黄色片状固体, 产率为 51%.

IR(KBr), cm^{-1} : 3 423, 3 248 (NH_2), 3 149 ($\text{N}-\text{H}$), 3 065 ($=\text{C}-\text{H}$), 2 945, 2 869 ($\text{C}-\text{H}$), 1 706 ($\text{C}=\text{C}$), 1 594 ($\text{C}=\text{N}$), 1 521, 1 165 ($\text{C}-\text{N}$), 1 260 ($\text{P}=\text{O}$), 1 260, 813 ($\text{C}=\text{S}$), 1 027 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$), 881 ($\text{C}=\text{CH}_2$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 10.35 (1H, s, NH), 8.440, 7.05 (each 1H, s, NH_2), 4.68, 4.59 (each 1H, s, H-29), 4.10 ~ 4.15 (m, 5H, $\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2$, H-28), 3.77 (m, 1H, H-28), 2.86 (m, 1H, H-19), 2.40 (m, 2H, H-2), 1.67 (3H, s, H-30), 1.35 (6H, s, $\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$),

1.11, 1.05, 1.02, 0.96, 0.87 (each s, 3H, $5 \times \text{CH}_3$); MS (MALDI-TOF, DITH 为基质): m/z (100%): 1 360.12 [$\text{M}-2\text{Cl}-\text{H}]^+$; Anal. Calc. for $\text{C}_{70}\text{H}_{120}\text{Cl}_2\text{CuN}_6\text{O}_8\text{P}_2\text{S}_2$: C 58.62; H 8.43; N 5.86; S 4.47. Found: C 58.82; H 8.815; N 5.36; S 4.477.

1.2.2.2 HL 银配合物的合成

HL_1 银配合物的制备:取 166 mg (0.32 mmol) 配体 HL_1 , 溶于 6 mL 干燥的乙醇和氯仿混合溶剂 (体积比为 1 : 1) 中, 加入 27 mg (0.16 mmol) AgNO_3 , 氮气保护下反应 6 ~ 18 h. 反应全程均无沉淀析出, TLC 判断反应完成后, 旋干反应溶剂, 滴入 2 ~ 3 mL 甲醇, 静置 20 min, 析出大量固体, 减压抽滤, 滤饼用甲醇冲洗几次, 得到浅黄色粉末状固体, 产率为 48%.

IR(KBr), cm^{-1} : 3 414 ($\text{O}-\text{H}$), 3 281, 3 179 ($\text{N}-\text{H}$), 3 073 ($=\text{C}-\text{H}$), 2 945, 2 868 ($\text{C}-\text{H}$), 1 605 ($\text{C}=\text{N}$), 1 294 ($\text{C}-\text{N}$), 1 383 ($\text{N}-\text{O}$), 1 026 ($\text{C}-\text{O}$), 881 ($\text{C}=\text{CH}_2$); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.53 (1H, s, NH), 8.84, 7.97 (each 1H, s, NH_2), 4.68, 4.55 (each 1H, s, H-29), 3.86 (1H, s, OH), 3.53, 3.09 (each 1H, d, $J=10.8$ Hz, H-28), 2.41 ~ 2.59 (m, H-2, H-19), 1.65 (3H, s, H-30), 1.14, 1.05, 1.01, 0.94, 0.82 (each s, 3H, $5 \times \text{CH}_3$); MS (MALDI-TOF, DITH 为基质): m/z (100%): 1 134.8 [$\text{M}-\text{NO}_3-2\text{CH}_3\text{OH}]^+$; Anal. Calc. for $\text{C}_{64}\text{H}_{110}\text{AgN}_7\text{O}_7\text{S}_2$: C 60.93; H 8.79; N 7.77; S 5.08. Found: C 59.64; H 8.57; N 7.74; S 5.10.

HL_2 银配合物的制备: HL_2 银配合物与 HL_1 银配合物的合成方法相同, 产物为浅黄色固体, 产率为 52%.

IR(KBr), cm^{-1} : 3 414 ($\text{O}-\text{H}$), 3 275, 3 161 ($\text{N}-\text{H}$), 3 071 ($=\text{C}-\text{H}$), 2 947, 2 870 ($\text{C}-\text{H}$), 1 738 ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1 604 ($\text{C}=\text{N}$), 1 517 ($\text{C}-\text{N}$), 1 383 ($\text{N}-\text{O}$), 1 234 ($\text{C}(\text{O})-\text{O}$), 1 031 ($\text{C}-\text{O}$), 883 ($\text{C}=\text{CH}_2$); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.53 (1H, s, NH), 8.83, 7.96 (each 1H, s, NH_2), 4.72, 4.58 (each 1H, s, H-29), 4.27 (1H, d, $J=$

10.8 Hz, H-28), 3.77(1H, d, $J=10.8$ Hz, H-28), 2.02(3H, s, CH_3COO), 2.46~2.51(m, H-2, H-19), 1.66(3H, s, H-30), 1.14, 1.05, 1.02, 0.95, 0.82(each s, 3H, $5\times\text{CH}_3$); MS(MALDI-TOF, DITH 为基质): m/z (100%): 1 219.8 $[\text{M}-\text{NO}_3-2\text{CH}_3\text{OH}]^+$. Anal. Calc. for $\text{C}_{68}\text{H}_{114}\text{AgN}_7\text{O}_9\text{S}_2$: C 60.69; H 8.54; N 7.29; S 4.76. Found: C 60.55; H 8.36; N 7.28; S 4.84.

HL₃ 银配合物的制备:称 209 mg (0.3 mmol) 配体 HL₃,放入甲醇和氯仿 4 mL(体积比为 1:1)混合溶剂中, N_2 保护下再加入 33 mg (0.2 mmol) AgCl.在 40 °C 油浴中反应 26 h,溶液中有大量沉淀析出,静置,抽滤,得到黄色粉末固体,真空箱干燥产物,产率为 55%。

IR(KBr), cm^{-1} : 3 413, 3 240(NH_2), 3 148(N-H), 3 063($=\text{C}-\text{H}$), 2 945, 2 869(C-H), 1 596(C=N), 1 514, 1 093(C-N), 1 362, 1 187, 1 175($\text{O}=\text{S}=\text{O}$), 960(S-O), 1 285, 813(C=S), 884(C=CH₂), 842($\text{Ar}_{(\text{C}-\text{H})}$), 553(SO_2); ^1H NMR (300 MHz, DMSO, δ): 10.52(1H, s, NH), 8.75, 7.86(each 1H, s, NH_2), 7.83(d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.52(d, $J=8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 4.66, 4.54(each 1H, s, H-29), 3.98, 3.76(each 1H, d, $J=9.3$ Hz, H-28), 2.64~2.69(m, 1H, H-19), 2.43(m, H-2 and p-Ar-CH₃), 1.60(3H, s, H-30), 1.11, 1.02, 0.87, 0.78, 0.71(each s, 3H, $5\times\text{CH}_3$); MS(MALDI-TOF, DITH 为基质): m/z (100%): 1 442.97 $[\text{M}-\text{Cl}-\text{H}-3\text{H}_2\text{O}]^+$; Anal. Calc. for $\text{C}_{76}\text{H}_{120}\text{Cl}_2\text{AgN}_6\text{O}_9\text{S}_4$: C 59.53; H 7.89; N 5.48; S 8.36. Found: C 59.31; H 7.639; N 5.30; S 8.357.

HL₄ 银配合物的制备:HL₄ 银配合物与 HL₃ 银配合物的合成方法相同,产物为浅黄色固体,产率为 51%。

IR(KBr), cm^{-1} : 3 417, 3 251(NH_2), 3 149(N-H), 3 065($=\text{C}-\text{H}$), 2 946, 2 868(C-H), 1 636(C=C), 1 596(C=N), 1 513, 1 165(C-N), 1 260(P=O), 1 260, 816(C=S), 1 026(P-O-C), 881(C=CH₂); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ):

9.97(1H, s, NH), 8.23, 7.27(each 1H, s, NH_2), 4.68, 4.59(each 1H, s, H-29), 4.11~4.17(m, 5H, P-O-CH₂, H-28), 3.77(m, 1H, H-28), 2.82~2.89(m, 1H, H-19), 2.38~2.49(m, 2H, H-2), 1.68(3H, s, H-30), 1.35(6H, s, P-O-CH₂CH₃), 1.12, 1.06, 1.04, 0.96, 0.88(each s, 3H, $5\times\text{CH}_3$); MS(MALDI-TOF, DITH 为基质): m/z (100%): 1 406.83 $[\text{M}-\text{Cl}-\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$; Anal. Calc. for $\text{C}_{70}\text{H}_{124}\text{Cl}_2\text{AgN}_6\text{O}_{10}\text{P}_2\text{S}_2$: C 56.84; H 8.45; N 5.68; S 4.33. Found: C 56.86; H 8.109; N 5.86; S 4.292.

1.2.2.3 HL 钯配合物的合成

HL₃ 钯配合物的制备:称 215 mg (0.32 mmol) 配体 HL₃,放入甲醇和氯仿 4 mL(体积比为 1:1)混合溶剂中, N_2 保护下加入 29 mg (0.2 mmol) PdCl₂.在 40 °C 油浴中反应 16 h,溶液中有大量沉淀析出,静置,抽滤,得到砖红色粉末固体,真空箱干燥产物,产率为 58%。

IR(KBr), cm^{-1} : 3 414, 3 240(NH_2), 3 142(N-H), 3 069($=\text{C}-\text{H}$), 2 945, 2 869(C-H), 1 598(C=N), 1 534, 1 093(C-N), 1 362, 1 188, 1 175($\text{O}=\text{S}=\text{O}$), 959(S-O), 1 283, 813(C=S), 884(C=CH₂), 842($\text{Ar}_{(\text{C}-\text{H})}$), 553(SO_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 11.53(1H, s, NH), 10.89, 7.02(each 1H, s, NH_2), 7.83(d, $J=8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 7.38(d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 4.65, 4.58(each 1H, s, H-29), 4.11, 3.74(each 1H, d, $J=9.3$ Hz, H-28), 2.51(m, 1H, H-19), 2.47(s, 3H, p-Ar-CH₃), 2.28(m, 2H, H-2), 1.64(3H, s, H-30), 1.12, 1.05, 0.90, 0.84, 0.83(each s, 3H, $5\times\text{CH}_3$); MS(MALDI-TOF, DITH 为基质): m/z (100%): 1 441.70 $[\text{M}-2\text{Cl}-\text{H}-3\text{H}_2\text{O}]^+$; Anal. Calc. for $\text{C}_{76}\text{H}_{120}\text{Cl}_2\text{PdN}_6\text{O}_9\text{S}_4$: C 58.24; H 7.72; N 5.36; S 8.16. Found: C 58.35; H 7.303; N 5.06; S 8.458.

HL₄ 钯配合物的制备:HL₄ 钯配合物与 HL₃ 钯配合物的合成方法相同,产物为深红色固体,产率为 58%。

IR(KBr), cm^{-1} : 3 422, 3 251(NH_2), 3 139

(N—H), 3 066(=C—H), 2 946, 2 868(C—H), 1 601 (C=N), 1 533, 1 164(C—N), 1 256(P=O), 1 256, 813(C=S), 1 026 (P—O—C), 881 (C=CH₂); ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃, δ): 11.51(1H, s, NH), 10.90, 7.04 (each 1H, s, NH₂), 4.69, 4.60 (each 1H, s, H-29), 4.08~4.18(m, 5H, P—O—CH₂, H-28), 3.76 (m, 1H, H-28), 2.70 (m, 1H, H-19), 2.40(m, 2H, H-2), 1.68(3H, s, H-30), 1.35(6H, s, P—O—CH₂CH₃), 1.13, 1.05, 1.03, 0.97, 0.87 (each s, 3H, 5×CH₃); MS(MALDI-TOF, DITH 为基质): *m/z*(100%): 1 402.87[M-2Cl-H-3H₂O]⁺; Anal. Calc. for C₇₀H₁₂₆Cl₂N₆O₁₁P₂PdS₂: C 54.91; H 8.29; N 5.49; S 4.19. Found: C 54.94; H 8.105; N 5.63; S 4.328.

1.2.2.4 HL 镉配合物的合成

HL₃ 镉配合物的制备:称 464 mg (0.69 mmol) 配体 HL₃,放入甲醇和氯仿 8 mL(体积比为 1 : 1)混合溶剂中,N₂ 保护下加入 64 mg (0.35 mmol) CdCl₂.在 60 ℃油浴中反应 60 h,溶液中有大量沉淀析出,静置,抽滤,得到白色粉末固体,真空箱干燥产物,产率为 58%.

IR(KBr), cm⁻¹: 3 419, 3 268(NH₂), 3 164 (N—H), 3 066(=C—H), 2 946, 2 869(C—H), 1 596 (C=N), 1 521, 1 094(C—N), 1 361, 1 187, 1 175 (O=S=O), 960(S—O), 1 287, 814(C=S), 884 (C=CH₂), 843(Ar(=C—H)), 554(SO₂); ¹H NMR (300 MHz, DMSO, δ): 10.07(1H, s, NH), 8.09,

7.36(each 1H, s, NH₂), 7.84(d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar—H), 7.52(d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar—H), 4.67, 4.54(each 1H, s, H-29), 3.99, 3.76 (each 1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-28), 2.51~2.61 (m, 1H, H-19), 2.29~2.43(m, H-2 and p-Ar—CH₃), 1.61(3H, s, H-30), 1.10, 1.00, 0.87, 0.79, 0.72 (each s, 3H, 5×CH₃); MS(MALDI-TOF, DITH 为基质): *m/z*(100%): 1 447.08[M-2Cl-H]⁺; Anal. Calc. for C₇₆H₁₁₄Cl₂CdN₆O₆S₄: C 60.08; H 7.56; N 5.53; S 8.44. Found: C 60.39; H 7.837; N 5.11; S 8.168.

2 结果与讨论

2.1 元素分析

配体及其金属配合物的碳、氢、氮、硫元素分析用 vario EL cube 元素分析仪测定,表 1 给出了配体和配合物的元素分析结果.由表 1 可知,其测定值与理论值基本相符.

2.2 红外光谱

文献[14]研究表明,配体 HL₍₁₋₄₎ 以硫酮式存在^[17].由表 2 可以看出:配合物的 C=N 伸缩振动峰和 C=S 伸缩振动峰与其配体比较,C=N 均向高波数移动,这说明配体中的亚氨基氮原子与金属发生了配位;C=S 均向低波数移动,配体的硫原子参加了配位.配体与金属形成二齿配合物时,配体缩氨基硫脲上的 N 原子和 S 原子均参与了配位.

表 1 配体及其金属配合物的元素分析数据

化合物	颜色	实测值(理论值)/%			
		C	H	N	S
Cu(L ₁) ₂ Cl ₂ ·2H ₂ O	土黄色	62.21 (62.15)	8.54 (8.92)	6.79 (7.01)	5.83 (5.35)
Ag(L ₁) ₂ NO ₃ ·2MeOH	浅黄色	59.64 (60.93)	8.57 (8.79)	7.74 (7.77)	5.10 (5.08)
Cu(L ₂) ₂ Cl ₂ ·2H ₂ O	土黄色	63.55 (63.83)	8.52 (8.65)	6.38 (6.55)	5.22 (5.00)
Ag(L ₂) ₂ NO ₃ ·2MeOH	浅黄色	60.55 (60.69)	8.36 (8.54)	7.25 (7.29)	4.81 (4.76)
Cu(L ₃) ₂ Cl ₂ ·H ₂ O	土黄色	61.30 (61.33)	7.775 (7.86)	5.75 (5.65)	8.998 (8.62)
Ag(L ₃) ₂ Cl·3H ₂ O	黄色	59.31 (59.53)	7.639 (7.89)	5.30 (5.48)	8.357 (8.36)
Pd(L ₃) ₂ Cl ₂ ·3H ₂ O	砖红色	58.35 (58.24)	7.303 (7.72)	5.36 (5.06)	8.458 (8.16)
Cd(L ₃) ₂ Cl ₂	白色	60.39 (60.08)	7.837 (7.56)	5.11 (5.53)	8.168 (8.44)
Cu(L ₄) ₂ Cl ₂	深土黄色	58.82 (58.61)	8.815 (8.43)	5.36 (5.86)	4.477 (4.47)
Ag(L ₄) ₂ Cl ₂ ·2H ₂ O	浅黄色	56.86 (56.84)	8.109 (8.45)	5.86 (5.68)	4.292 (4.33)
Pd(L ₄) ₂ Cl ₂ ·3H ₂ O	深红色	54.94 (54.91)	8.105 (8.29)	5.63 (5.63)	4.328 (4.19)

表 2 配体及其金属配合物的红外谱图数据

化合物	IR, ν/cm^{-1}		
	NH ₂ 和 NH	C=N	C=S
HL ₁	3 427, 3 288; 3 167	1 597	821
Cu(L ₁) ₂ Cl ₂ ·2H ₂ O	3 421, 3 248; 3 153	1 598	813
Ag(L ₁) ₂ NO ₃ ·2MeOH	3 415, 3 278; 3 179	1 605	813
HL ₂	3 429, 3 259; 3 145	1 587	821
Cu(L ₂) ₂ Cl ₂ ·2H ₂ O	3 423, 3 244; 3 149	1 599	815
Ag(L ₂) ₂ NO ₃ ·2MeOH	3 414, 3 275; 3 169	1 604	819
HL ₃	3 422, 3 242; 3 144	1 586	1 289, 815
Cu(L ₃) ₂ Cl ₂ ·H ₂ O	3 420, 3 237; 3 153	1 594	1 286, 816
Ag(L ₃) ₂ Cl·3H ₂ O	3 413, 3 240; 3 148	1 596	1 285, 813
Pd(L ₃) ₂ Cl ₂ ·3H ₂ O	3 414, 3 240; 3 142	1 598	1 283, 813
Cd(L ₃) ₂ Cl ₂	3 419, 3 268; 3 164	1 596	1 287, 814
HL ₄	3 431, 3 262; 3 152	1 593	1 262, 819
Cu(L ₄) ₂ Cl ₂	3 423, 3 248; 3 149	1 594	1 260, 813
Ag(L ₄) ₂ Cl ₂ ·2H ₂ O	3 417, 3 251; 3 149	1 596	1 260, 816
Pd(L ₄) ₂ Cl ₂ ·3H ₂ O	3 422, 3 251; 3 139	1 601	1 256, 813

2.3 核磁共振氢谱

核磁共振氢谱数据见表 3. 从表中数据分析可知, 金属配合物与其配体相比, 氨基和亚氨基上氢的化学位移值均向低场位移, 这是由于缩氨基硫脲上的亚胺基的 N 和 S 与金属发生配位后, 导致这些氢所处环境的电子云密度减小, 使峰向低场移动.

表 3 配体及其金属配合物的核磁共振氢谱数据

化合物	¹ H NMR, δ	
	NH	NH ₂
HL ₁	10.033	8.035, 7.297
Cu(L ₁) ₂ Cl ₂ ·2H ₂ O	10.523	8.681, 7.866
Ag(L ₁) ₂ NO ₃ ·2MeOH	10.531	8.837, 7.973
HL ₂	10.055	8.055, 7.317
Cu(L ₂) ₂ Cl ₂ ·2H ₂ O	10.518	8.687, 7.862
Ag(L ₂) ₂ NO ₃ ·2MeOH	10.532	8.029, 7.935
HL ₃	10.028	8.038, 7.833
Cu(L ₃) ₂ Cl ₂ ·H ₂ O	10.285	8.627, 7.833
Ag(L ₃) ₂ Cl·3H ₂ O	10.516	8.752, 7.857
Pd(L ₃) ₂ Cl ₂ ·3H ₂ O	—	—
Cd(L ₃) ₂ Cl ₂	10.073	8.092, 7.358
HL ₄	8.598	7.208, 6.264
Cu(L ₄) ₂ Cl ₂	10.347	8.439, 7.045
Ag(L ₄) ₂ Cl ₂ ·2H ₂ O	9.965	8.230, 7.271
Pd(L ₄) ₂ Cl ₂ ·3H ₂ O	—	—

注: HL₍₁₋₃₎ 系列所用氘代试剂是 DMSO, HL₄ 系列用的是 CDCl₃.

2.4 差热-热重谱图

金属配合物的差热-热重谱测试条件: 参比物为 Al₂O₃; 气氛为 N₂; 升温速率为 10 °C/min. 由表 4 数据可知: 金属配合物 Ag(L₁)₂NO₃·2MeOH 和 Ag(L₂)₂NO₃·2MeOH 在 174.72~180.82 °C 开始失重, 至 261.86~267.89 °C 失重完毕, 经计算其失重率为 3.8%~4.7%, 这一结果与理论上配合物失去两分子 MeOH 3.7%~4.9% 基本吻合; 而其他金属配合物在 129.80~269.99 °C 开始失重, 至 171.11~275.30 °C 失重完毕, 经计算其失重率为 1.25%~4.1%, 这一结果与理论上配合物分别失去一分子、两分子和三分子 H₂O 1.2%~4.2% 基本吻合. 由此可认为金属配合物中有 H₂O 分子和 MeOH 分子参与配位, 该推断与元素分析结果相一致.

表 4 配体及其金属配合物的差热-热重数据

化合物	温度/°C		失重率 (理论)/%
	起始	终止	
Cu(L ₁) ₂ Cl ₂ ·2H ₂ O	224.64	252.03	3.8 (3.5)
Ag(L ₁) ₂ NO ₃ ·2MeOH	174.72	267.89	4.7 (4.9)
Cu(L ₂) ₂ Cl ₂ ·2H ₂ O	269.99	275.30	4.1 (4.2)
Ag(L ₂) ₂ NO ₃ ·2MeOH	180.82	261.86	3.8 (3.7)
Cu(L ₃) ₂ Cl ₂ ·H ₂ O	151.10	185.01	1.25 (1.2)
Ag(L ₃) ₂ Cl·3H ₂ O	129.80	171.11	3.3 (3.5)
	171.11	204.88	
Pd(L ₃) ₂ Cl ₂ ·3H ₂ O	160.31	214.35	2.98 (3.1)
Ag(L ₄) ₂ Cl ₂ ·2H ₂ O	179.46	201.62	2.58 (2.4)
Pd(L ₄) ₂ Cl ₂ ·3H ₂ O	153.20	203.48	3.55 (3.4)

2.5 生物活性研究

2.5.1 抑菌活性测试 采用连续稀释法对合成配体 HL₍₁₋₄₎ 及其金属配合物进行体外抗菌活性测试, 具体测试方法参照文献[19]. 以诺氟沙星(norfloxacin)和苯唑西林(oxacillin)为阳性对照药物, 判定指标为 MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$). 其中 HL₁ 和 HL₂ 测试菌种为革兰氏阳性菌(*S.aureus* 4220 型金黄色葡萄球菌、*S.mutans* 3065 型变形链球菌)和革兰氏阴性菌(*E.coli* 1924 型大肠杆菌、*E.coli* 1356 型大肠杆菌). HL₃ 和 HL₄ 测试菌种为革兰氏阳性菌(*S.aureus* 4220 型金黄色葡萄球菌、*S.mutans* 3289 型变形链球菌)和革兰氏阴性菌

(*E.coli* 1924 型大肠杆菌). 由表 5 可知: 4 种配体对这 2 种类型细菌几乎均没有抑制作用. 金属配合物中, 只有 $\text{Ag}(\text{L}_4)_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 对 *S.aureus* 4220 型金黄色葡萄球菌有中等抑制作用; $\text{Ag}(\text{L}_2)_2\text{NO}_3 \cdot 2\text{MeOH}$ 对 *S.mutans* 3065 型变形链球菌有中等抑制作用; $\text{Ag}(\text{L}_4)_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 对 *S.mutans* 3289 型变形链球菌有中等抑制作用; $\text{HL}_{(1-2)}$ 系列金属配合物对 *E.coli* 1356 型大肠杆菌几乎没有抑制作用, $\text{Ag}(\text{L}_3)_2\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、

$\text{Cu}(\text{L}_4)_2\text{Cl}_2$ 和 $\text{Ag}(\text{L}_4)_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 对 *E.coli* 1924 型大肠杆菌均有较好的抑制作用. 综上所述, 4 种配体的抑菌效果不如其金属配合物, $\text{HL}_{(1-4)}$ 系列物质对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌 2 种类型细菌均没有 norfloxacin 和 oxacillin 效果好. $\text{HL}_{(3-4)}$ 系列金属配合物对革兰氏阴性菌(*E.coli* 1924 型大肠杆菌)的效果虽然没有 norfloxacin 好, 但与 oxacillin 效果相同, 其中 $\text{Ag}(\text{L}_4)_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的抑菌效果相对较好.

表 5 配体及其金属配合物的抑菌实验(MIC, $\mu\text{g}/\text{mL}$)数据

化合物	MIC/($\mu\text{g}/\text{mL}$)				
	<i>S.aureus</i> 4220	<i>S.mutans</i> 3289	<i>S.mutans</i> 3065	<i>E.coli</i> 1924	<i>E.coli</i> 1356
HL_1	>256	—	256	>256	>256
$\text{Cu}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	>256	—	256	128	>256
$\text{Ag}(\text{L}_1)_2\text{NO}_3 \cdot 2\text{MeOH}$	128	—	256	128	>256
HL_2	>256	—	256	>256	>256
$\text{Cu}(\text{L}_2)_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	>256	—	128	>256	>256
$\text{Ag}(\text{L}_2)_2\text{NO}_3 \cdot 2\text{MeOH}$	128	—	32	128	>256
HL_3	>128	>128	—	>128	—
$\text{Cu}(\text{L}_3)_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	>256	>256	—	>256	—
$\text{Ag}(\text{L}_3)_2\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	>256	>256	—	64	—
$\text{Pd}(\text{L}_3)_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	>256	>256	—	>256	—
$\text{Cd}(\text{L}_3)_2\text{Cl}_2$	>128	>128	—	>128	—
HL_4	>128	>128	—	>128	—
$\text{Cu}(\text{L}_4)_2\text{Cl}_2$	>256	>256	—	64	—
$\text{Ag}(\text{L}_4)_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	64	64	—	64	—
$\text{Pd}(\text{L}_4)_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	>256	>256	—	>256	—
Norfloxacin	2	8	8	16	16
Oxacillin	1	0.12	0.12	64	>64

2.5.2 对癌细胞毒性作用测试 为检测配体 $\text{HL}_{(1-4)}$ 及其金属配合物对癌细胞是否具有细胞毒性作用, 采用 MTT 方法和 CCK-8 法测定了配体 $\text{HL}_{(1-4)}$ 及其金属配合物对人源宫颈癌细胞 HeLa 生存力的影响, 并计算了其 IC_{50} 值, 结果如表 6 和表 7 所示. 由表 6 和表 7 可知, 金属配合物比其配体更能够抑制人源宫颈癌细胞 HeLa 的细胞生存力, 其中 $\text{Ag}(\text{L}_1)_2\text{NO}_3 \cdot 2\text{MeOH}$ 、 $\text{Cu}(\text{L}_3)_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Ag}(\text{L}_3)_2\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Cd}(\text{L}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Cu}(\text{L}_4)_2\text{Cl}_2$ 和

$\text{Ag}(\text{L}_4)_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 能够显著抑制人源宫颈癌细胞 HeLa 的细胞生存力, 其 IC_{50} 值在 $1 \sim 10 \mu\text{M}$ 之间; $\text{Cu}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Cu}(\text{L}_2)_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{Ag}(\text{L}_2)_2\text{NO}_3 \cdot 2\text{MeOH}$ 对人源宫颈癌细胞 HeLa 的细胞生存力具有中等抑制作用, 其 IC_{50} 值在 $10 \sim 20 \mu\text{M}$ 之间; 而 $\text{Pd}(\text{L}_3)_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{Pd}(\text{L}_4)_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 对人源宫颈癌细胞 HeLa 的细胞生存力抑制作用较弱, 其 IC_{50} 值在 $20 \sim 90 \mu\text{M}$ 之间.

表 6 配体及其金属配合物对 HeLa 细胞的抑制率

化合物	对 HeLa 细胞的抑制率/%				IC ₅₀ /μM
	1 μM	3 μM	10 μM	15 μM	
HL ₁	1.6	22.3	37.3	49.9	14.71
Cu(L ₁) ₂ Cl ₂ •2H ₂ O	3.4	6.6	38.6	53.9	13.79
HL ₂	20.3	24.6	29.3	32.3	—
Cu(L ₂) ₂ Cl ₂ •2H ₂ O	1.2	1.8	33.2	37.1	17.84

化合物	对 HeLa 细胞的抑制率/%				IC ₅₀ /μM
	0.1 μM	0.3 μM	1 μM	3 μM	
Ag(L ₁) ₂ NO ₃ •2MeOH	8.8	14.4	26.5	52.4	3.05
Ag(L ₂) ₂ NO ₃ •2MeOH	3.8	6.2	10.3	29.4	11.06

注: 配体 HL₍₁₋₂₎及其金属配合物采用 MTT 法测试人源癌细胞 HeLa, IC₅₀值采用 SPSS 软件计算得出。

表 7 配体及其金属配合物对 HeLa 细胞的抑制率

化合物	对 HeLa 细胞的抑制率/%				IC ₅₀ /μM
	1 μM	3 μM	10 μM	15 μM	
HL ₃	0	0	0	25.8	46.437
Cu(L ₃) ₂ Cl ₂ •H ₂ O	9	39	55.6	94.9	5.58
Ag(L ₃) ₂ Cl•3H ₂ O	1.7	3.3	68	92.5	8.27
Pd(L ₃) ₂ Cl ₂ •3H ₂ O	0	0	0	9.3	91.23
Cd(L ₃) ₂ Cl ₂	42.3	46.3	50.8	57.1	6.73
HL ₄	0.5	0.6	13.6	64.9	22.87
Cu(L ₄) ₂ Cl ₂	18.8	27.4	87.5	98.2	3.72
Ag(L ₄) ₂ Cl ₂ •2H ₂ O	9.9	16.6	92.1	96.8	4.55
Pd(L ₄) ₂ Cl ₂ •3H ₂ O	0.2	0.8	17.6	71.1	20.09

注: 配体 HL₍₃₋₄₎及其金属配合物采用 CCK-8 法测试人源癌细胞 HeLa, IC₅₀值采用 SPSS 软件计算得出。

3 结论

本文利用拼合原理合成了 4 种桦木酮缩氨基硫脲配体及其 11 种金属配合物. 通过抑菌实验发现,Ag(L₄)₂Cl₂•2H₂O 对 *S.aureus* 4220 型金黄色葡萄球菌、*S.mutans* 3065 型变形链球菌和 *E.coli* 1924 型大肠杆菌的抑菌效果相对较好. 在癌细胞毒性作用测试中,发现 Ag(L₁)₂NO₃•2MeOH、Cu(L₃)₂Cl₂•H₂O、Ag(L₃)₂Cl•3H₂O、Cd(L₃)₂Cl₂、Cu(L₄)₂Cl₂ 和 Ag(L₄)₂Cl₂•2H₂O 能够显著抑制人源宫颈癌细胞 HeLa 的细胞生存力.

参考文献:

[1] 李杨. 桦木醇诱导的人源癌细胞凋亡过程中 Bax、Bak 以及 Caspase-9 重要调控作用的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2011.

[2] 陈思静,崔建国,李莹,等. 具有生理活性甾体胺类化合物的研究进展[J]. 有机化学, 2011, 31(2): 187-192.

[3] Chi W F, Jin L, Piao F Y, et al. Synthesis of betulin derivatives containing triazole fragments [J]. Chemistry of Natural Compounds, 2013, 49 (2): 484-487.

[4] Shreelekha Adsule, Sanjeev Banerjee, Fakhara Ahmed, et al. Hybrid anticancer agents: Isothiocyanate-progesterone conjugates as chemotherapeutic agents and insights into their cytotoxicities [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20(3): 1247-1251.

[5] 敬娟,韩佳. 生物电子等排原理在药学设计中的应用[J]. 黑龙江科技信息, 2010(25): 23.

[6] Prathimaa B, Raoa Y Subba, Reddyb S Adinarayana, et al. Copper(II) and nickel(II) complexes of benzyloxybenzaldehyde-4-phenyl-3-thiosemicarbazone: synthesis, character-rization and biological activity[J]. Part A: Molecular and Biomolecular

- Spectroscopy, 2010, 77(1):248-252.
- [7] Shayma A Shaker. Synthesis, spectral and magnetic studies of newly mixed-ligand complexes of 4-formyl-acetanilide thiosemicarbazone and 3,4-dihydro-cinnamic acid with some metal Ions[J]. E-Journal of Chemistry, 2010, 7(s1):s594-s600.
- [8] Duong Tuan Quang, Nguyen Van Hop, Nguyen Dinh Luyen, et al. A new fluorescent chemosensor for Hg^{2+} in aqueous solution[J]. The Journal of Biological and Chemical Luminescence, 2013, 28(2): 222-225.
- [9] R M C, F M B. Acenaphthenequinone thiosemicarbazone and its transition metal complexes: synthesis, structure, and biological activity[J]. Journal of Inorganic Biochemistry, 1997, 66(1):7-17.
- [10] Sandra S Konstantinovic, Blaga C Radovanovic, Sofija P Sovilj, et al. Antimicrobial activity of some isatin-3-thiosemicarbazone complexes[J]. J Serb Chem Soc, 2008, 73(1):7-13.
- [11] Adoracion G Quiroga, Jose M Perez, Isabel Lopez-Solera, et al. Binuclear chloro-bridged palladated and platinated complexes derived from p-isopropylbenzaldehyde thiosemicarbazone with cytotoxicity against cisplatin resistant tumor cell lines [J]. Journal of Inorganic Biochemistry, 1998, 69(4): 275-281.
- [12] Viñuelas-Zahinos E, Luna-Giles F, Torres-García P, et al. Co(III), Ni(II), Zn(II) and Cd(II) complexes with 2-acetyl-2-thiazoline thiosemicarbazone: synthesis, characterization, X-ray structures and antibacterial activity[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 46(1): 150-159.
- [13] Tudor Rosu, Aurelian Gulea, Anca Nicolae, et al. Complexes of 3dn metal ions with thiosemicarbazones: synthesis and antimicrobial activity [J]. Molecules, 2007, 12(4):782-796.
- [14] Marc-Andre Leblanc, Antonio Gonzalez-Sarrias, Floyd A Beckford, et al. Coordination chemistry of polyaromatic thiosemicarbazones 2: synthesis and biological activity of zinc, cobalt, and copper complexes of 1-(naphthalene-2-yl) ethanone thiosemicarbazone[J]. International Journal of Inorganic Chemistry, 2011(4-6), Article ID: 624756, 8.
- [15] Sun Qiaozhen, Chai Liyuan. Structure and luminescence property of a hexanuclear silver(I) cluster containing pyridine-3-carboxaldehyde thiosemicarbazone[J]. Chinese J Struct Chem, 2012, 31(3):408-414.
- [16] Tamara R Todorovic, Alessia Bacchi, Nenad O Juranic, et al. Synthesis and characterization of novel Cd(II), Zn(II) and Ni(II) complexes with 2-quinolinecarboxaldehyde selenosemicarbazone. Crystal structure of bis(2-quinolinecarboxaldehyde selenosemicarbazonato) nickel(II) [J]. Polyhedron, 2007, 26(13):3428-3436.
- [17] 邓汉琴, 王明雄, 胡椒醛缩氨基硫脲与钴、镍、铜和镉配合物的合成与性质研究[J]. 湖北大学学报(自然科学版), 1992, 14(2):155-160.
- [18] Li Wenzhi, Wang Zhanyu, Wang Longmei, et al. Effectiveness of inhibitor rapamycin, saracatinib, linsitinib and JNJ-38877605 against human prostate cancer cells[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4):6563-6567.
- [19] Wayne. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically[M]. CLSI Approved Standard-Ninth Edition, Clinical and Laboratory Standards Institute PA. USA, 2012:1-63.