

文章编号: 1004-4353(2016)02-0123-07

桦木醛缩氨基硫脲铜、银、镉、钯金属配合物的合成及其生物活性研究

林 汉, 刘 颖, 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 2 种桦木醛缩氨基硫脲配体以及它们的铜、银、镉、钯金属配合物,运用红外光谱、核磁共振氢谱、热重分析、飞行质谱和元素分析方法对其进行了结构表征,并测试了配体和配合物的抑菌活性和细胞毒性.结果表明:配合物 $\text{Ag}(\text{L}_1)_2\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 对 *S.aureus* 4220、*S.mutans* 3065 和 *E.coli* 1924 有较好的抑制作用;配合物 $\text{Ag}(\text{L}_1)_2\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{Cu}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$ 能够显著抑制 Hela 细胞的生存能力.

关键词: 桦木醛; 缩氨基硫脲; 金属配合物; 抑菌; 细胞毒性

中图分类号: O629.6⁺1 **文献标识码:** A

Synthesis and biological activity of Cu(II), Ag(I), Cd(II) and Pd(II) complexes of betulinal thiosemicarbazone

LIN Han, LIU Ying, PIAO Fengyu, HAN Rongbi*

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

Abstract: Using combination principle, two betulinal thiosemicarbazone ligands and their Cu(II), Ag(I), Cd(II) and Pd(II) metal complexes were synthesized, which were characterized by IR, ¹H NMR, TGA, MALDI-TOF and elemental analysis. The ligands and their metal complexes were evaluated for their antimicrobial activity and cytotoxicity. The results showed that the complex $\text{Ag}(\text{L}_1)_2\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ has relatively good inhibitory effects on *S.aureus* 4220, *S.mutans* 3065 and *E.coli* 1924. Complexes $\text{Ag}(\text{L}_1)_2\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ and $\text{Cu}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$ can significantly inhibit the viability of Hela cell.

Keywords: betulinal; thiosemicarbazone; metal complex; antimicrobial; cytotoxicity

0 引言

桦木醇是一种常见的羽扇烷五环三萜类的天然化合物.研究^[1]表明,五环三萜类化合物具有消炎、抗癌、抗病毒活性以及调节机体免疫等功能.桦木醇由于存在水溶性较差、分子量较大等因素,一直存在利用率较低问题.近年来,学者们通过对桦木醇结构的修饰不仅改善了其溶解性,还增强了其抗 HIV 病毒和抵制肿瘤细胞的能力^[2].缩氨

基硫脲基团通过起始的反应条件和试剂的不同可以使缩氨基硫脲基团的键能有所改变,并与多种酮或醛进行反应,形成一系列的席夫碱类配体化合物^[3-6].此类化合物能够广泛地抑制细菌的活性和抑制多种肿瘤的生物活性^[7],并且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^[8].鉴于此,本文运用药物设计原理中的拼合原理,合成了一类席夫碱配体:桦木醛缩氨基硫脲(HL_1)和 3-O-乙酰基桦木醛缩氨基

硫脲(HL_2)及其与过渡金属的配合物 ML_1 ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}, \text{Cd}, \text{Pd}$) 和 NL_2 ($\text{N} = \text{Cu}, \text{Ag}, \text{Cd}$). 利用红外光谱(IR)、核磁共振氢谱(^1H NMR)、飞行质谱(MALDI-TOF)、热重分析(TGA)和元素分析对该类席夫碱配体进行了表征,并对其抗菌和抗癌的活性进行了研究. 合成路线如图 1 所示.

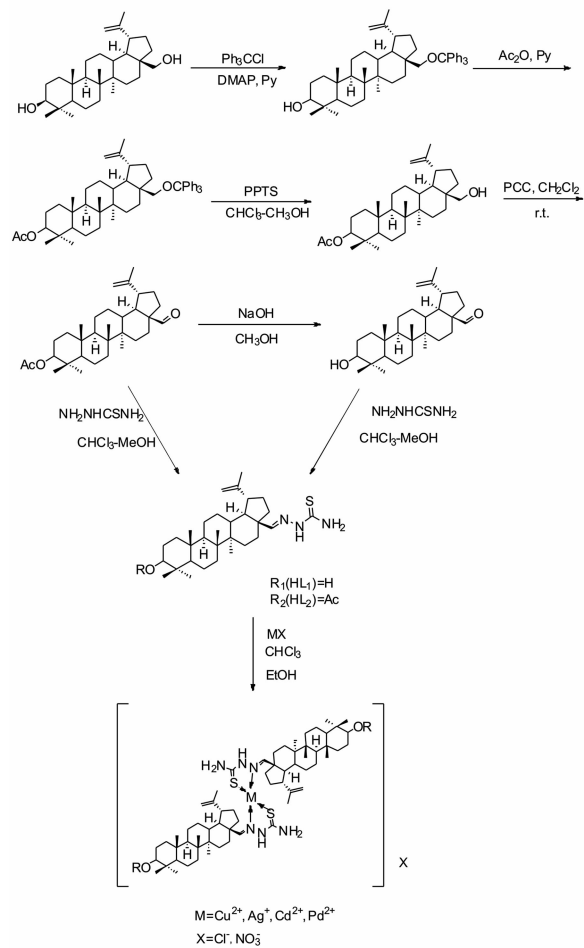


图 1 桉木醛缩氨基硫脲金属配合物的合成

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

IR Prestig-21 型傅立叶变换红外光谱仪,日本 Shimadzu 公司;AV-300 型核磁共振仪,瑞士 Bruker 公司;Axima CFRTMPlus 型基质辅助质谱仪,日本 Shimadzu 公司;DTG-60AH 型差热-热重同时分析仪,日本 Shimadzu 公司;Vario EL cube 型元素分析仪,德国 Elementar 公司. 所有试剂均为分析纯.

1.2 合成方法

1.2.1 桉木醛的制备

按照文献[9]的方法制

备,所得桉木醛的红外谱图、核磁共振氢谱和质谱数据与文献[9]一致.

1.2.2 HL_1 的合成 取 1.4 g (3.1 mmol) 桉木醛,溶于 10 mL 甲醇和氯仿混合溶剂(体积比为 1 : 1)中,在 50 °C 油浴条件下,加入 289 mg (3.1 mmol) 硫代氨基脲,回流搅拌 48 h,冷却至室温;减压抽滤,用冷甲醇洗涤 3~4 次,真空干燥后得到白色粉末状固体.

Yield 1.34 g (84%), IR(KBr, cm^{-1}): 3 423, 3 257(NH_2), 3 158(N-H), 1 598($\text{C}=\text{N}$), 1 534(NH), 1 105(C-N), 1 290, 807($\text{C}=\text{S}$). ^1H NMR (300 MHz, DMSO, δ): 11.02(1H, s, NH), 8.01, 7.36 (each 1H, s, NH_2), 7.71(1H, s, H-28), 4.71, 4.57 (each 1H, s, H-29), 4.27(3-OH), 2.95~3.04(1H, m, H-3), 2.25~2.40(1H, m, H-19). MS(MALDI-TOF, DITH as matrix): m/z (100%): 514.46 [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

1.2.3 HL_2 的合成 取 2.2 g (4.4 mmol) 3-O-乙酰基桉木醛,溶于 18 mL 甲醇和氯仿混合溶剂(体积比为 1 : 1)中;在 50 °C 油浴条件下,加入 400 mg (4.4 mmol) 硫代氨基脲,回流搅拌 48 h,冷却至室温;减压抽滤,用冷甲醇洗涤 3~4 次,真空干燥后得到白色粉末状固体.

Yield 2.13 g (87%), IR(KBr, cm^{-1}): 3 424, 3 256(NH_2), 3 159(N-H), 1 734($\text{C}=\text{O}$), 1 603($\text{C}=\text{N}$), 1 543(NH), 1 244($\text{C}(\text{O})-\text{O}$), 1 302, 806($\text{C}=\text{S}$), 1 105(C-N), 1 036($\text{C}-\text{O}$). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 9.39(1H, s, NH), 7.43(1H, s, H-28), 7.02, 6.30 (each 1H, s, NH_2), 4.72, 4.62 (each 1H, s, H-29), 4.47(1H, dd, $J = 9.6, 5.7$ Hz, H-3), 2.40~2.52(1H, m, H-19), 2.05(3H, s, $\text{CH}_3\text{COO}-3$). MS(MALDI-TOF, DITH as matrix): m/z (100%): 556.5 [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

1.2.4 HL_1 金属配合物的合成 $\text{Cu}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2$ 的合成:取 154 mg (0.3 mmol) HL_1 ,溶于 3 mL 氯仿和无水乙醇混合溶剂(体积比为 2 : 1)中,加入 28 mg (0.15 mmol) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,溶液变为棕绿色,在 50 °C 氮气条件下反应 22 h;旋干冷却后,滴加 5 mL 无水乙醇,静置 1 h,有墨绿色沉淀析出,减压抽滤,无水乙醇洗涤 3~4 次,得到墨绿色粉末状固体^[10-12].

Yield 92.2 mg (53%), IR (KBr, cm^{-1}): 3429, 3277(NH_2), 3143(N-H), 1603($\text{C}=\text{N}$), 1557(NH), 1285, 780($\text{C}=\text{S}$), 1107($\text{C}-\text{N}$), 1041($\text{C}-\text{O}$). ^1H NMR (300 MHz, DMSO, δ): 11.56(1H, s, NH), 8.58, 8.11(each 1H, s, NH_2), 7.81(1H, s, H-28), 4.72, 4.58(each 1H, s, H-29), 2.90~3.04(1H, m, H-3), 2.27~2.45(1H, m, H-19). MS(MALDI-TOF, DITH as matrix): m/z (100%): 1089.40 $[\text{M}-2\text{Cl}]^+$; Anal. Calc. for $\text{C}_{62}\text{H}_{102}\text{CuN}_6\text{O}_2\text{S}_2$: C 64.08, H 8.85, N 7.23, S 5.52. Found: C 63.95, H 9.03, N 7.03, S 5.40.

$\text{Ag}(\text{L}_1)_2\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 的合成: 在 60 $^\circ\text{C}$ 的温度条件下, 得到白色粉末状固体^[13].

Yield 86.1 mg (48%), IR(KBr, cm^{-1}): 3426, 3296(NH_2), 3173(N-H), 1605($\text{C}=\text{N}$), 1553(NH), 1383(CH_3 , NO_3^-), 1273, 804($\text{C}=\text{S}$), 1106($\text{C}-\text{N}$), 1041($\text{C}-\text{O}$). ^1H NMR(300 MHz, DMSO, δ): 11.66(1H, s, NH), 8.75, 8.17(each 1H, s, NH_2), 7.82(1H, s, H-28), 4.72, 4.59(each 1H, s, H-29), 2.92~3.02(1H, m, H-3), 2.25~2.40(1H, m, H-19). MS(MALDI-TOF, DITH as matrix): m/z (100%): 1135.26 $[\text{M}-\text{NO}_3-3\text{H}_2\text{O}]^+$; Anal. Calc. for $\text{C}_{62}\text{H}_{108}\text{AgN}_7\text{O}_8\text{S}_2$: C 59.50, H 8.70, N 7.83, S 5.12. Found: C 59.49, H 8.57, N 8.06, S 5.19.

$\text{Cd}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的合成: 在 60 $^\circ\text{C}$ 的温度条件下, 得到白色粉末状固体^[14].

Yield 78.0 mg (43%), IR (KBr, cm^{-1}): 3424, 3300(NH_2), 3169(N-H), 1603($\text{C}=\text{N}$), 1559(NH), 1288, 806($\text{C}=\text{S}$), 1105($\text{C}-\text{N}$), 1042($\text{C}-\text{O}$). ^1H NMR (300 MHz, DMSO, δ): 11.05(1H, s, NH), 8.05, 7.40(each 1H, s, NH_2), 7.71(1H, s, H-28), 4.71, 4.57(each 1H, s, H-29), 2.92~3.01(1H, m, H-3), 2.33~2.28(1H, m, H-19). MS(MALDI-TOF, DITH as matrix): m/z (100%): 1138.65 $[\text{M}-\text{Cl}_2-2\text{H}_2\text{O}-\text{H}]^+$; Anal. Calc. for $\text{C}_{62}\text{H}_{106}\text{CdCl}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$: C 59.72, H 8.57, N 6.74, S 5.14. Found: C 59.94, H 8.61, N 6.51, S 4.88.

$\text{Pd}(\text{L}_1)_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的合成: 在室温条件下, 得到橙色粉末状固体^[15].

Yield 115.4 mg (64%), IR (KBr, cm^{-1}): 3422, 3298(NH_2), 3140(N-H), 1610($\text{C}=\text{N}$), 1552(NH), 1286, 798($\text{C}=\text{S}$), 1109($\text{C}-\text{N}$), 1040($\text{C}-\text{O}$). MS(MALDI-TOF, DITH as matrix): m/z (100%): 1131.47 $[\text{M}-\text{Cl}_2-2\text{H}_2\text{O}-\text{H}]^+$; Anal. Calc. for $\text{C}_{62}\text{H}_{106}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{PdS}_2$: C 60.51, H 8.61, N 6.77, S 5.17. Found: C 60.96, H 8.88, N 6.50, S 5.00.

1.2.5 HL_2 金属配合物的合成 $\text{Cu}(\text{L}_2)_2\text{Cl}_2$ 的合成: 取 170 mg (0.3 mmol) HL_2 , 溶于 3 mL 氯仿和无水乙醇混合溶剂(体积比为 2:1)中, 加入 28 mg (0.15 mmol) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 溶液变为棕绿色, 在 45 $^\circ\text{C}$ 氮气条件下反应 40 h; 旋干冷却后, 滴加 5 mL 无水乙醇, 静置 1 h, 有土黄色沉淀析出, 减压抽滤, 无水乙醇洗涤 3~4 次, 得到土黄色粉末状固体^[16].

Yield 141.8 mg (76.2%), IR (KBr, cm^{-1}): 3435, 3260(NH_2), 3146(N-H), 1732($\text{C}=\text{O}$), 1641($\text{C}=\text{N}$), 1545(NH), 1248($\text{C}(\text{=O})-\text{O}$), 1248, 797($\text{C}=\text{S}$), 1105($\text{C}-\text{N}$), 1037($\text{C}-\text{O}$). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 11.36(1H, s, NH), 8.36, 7.01(each 1H, s, NH_2), 7.80(1H, s, H-28), 4.73, 4.61(each 1H, s, H-29), 4.41~4.52(1H, m, H-3), 2.40~2.55(1H, m, H-19), 2.04(3H, s, COOCH_3-3). MS(MALDI-TOF, DITH as matrix): m/z (100%): 1174.20 $[\text{M}-2\text{Cl}-\text{H}]^+$; Anal. Calc. for $\text{C}_{66}\text{H}_{106}\text{CuCl}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$: C 63.60, H 8.57, N 6.74, S 5.15. Found: C 63.17, H 8.45, N 6.53, S 5.05.

$\text{Ag}(\text{L}_2)_2\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的合成: 在 60 $^\circ\text{C}$ 的温度条件下, 得到白色粉末状固体^[17].

Yield 164.1 mg (83%), IR (KBr, cm^{-1}): 3426, 3283(NH_2), 3169(N-H), 1734($\text{C}=\text{O}$), 1609($\text{C}=\text{N}$), 1557(NH_3), 1383(CH_3 , NO_3), 1248($\text{C}(\text{=O})-\text{O}$), 1248, 801($\text{C}=\text{S}$), 1105($\text{C}-\text{N}$), 1032($\text{C}-\text{O}$). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 11.52(1H, s, NH), 8.64, 7.17(each 1H, s, NH_2), 8.05(1H, s, H-28), 4.73, 4.61(each 1H, s, H-29), 4.46(1H, dd, $J=8.7, 6.0$ Hz, H-3), 2.44~2.55(1H, m, H-19), 2.04(3H, s, $\text{CH}_3\text{COO}-3$). MS(MALDI-TOF, DITH as matrix):

m/z (100%): 1 221.01 [M-NO₃-2H₂O + H]⁺; Anal. Calc. for C₆₆H₁₁₀AgN₇O₉S₂: C 60.16, H 8.41, N 7.44, S 4.87. Found: C 60.89, H 8.55, N 7.23, S 4.69.

Cd(L₂)₂Cl₂ 的合成: 在 65 ℃ 的温度条件下, 得到白色粉末状固体^[18-19].

Yield 164.9 mg (85.5%), IR (KBr, cm⁻¹): 3 437, 3 283(NH₂), 3 173(N-H), 1 730(C=O), 1 603(C=N), 1 535(NH₃), 1 244(C(=O)-O), 1 244, 805(C=S), 1 105(C-N), 1 032(C-O), 881(C=CH₂). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 10.97(1H, s, NH), 7.80(1H, s, H-28), 7.14, 6.63 (each 1H, s, NH₂), 4.74, 4.62(each 1H, s, H-29), 4.23~4.36(1H, m, H-3), 2.36~2.49(1H, m, H-19), 2.05(3H, s, CH₃COO-3). MS (MALDI-TOF, DITH as matrix): m/z (100%): 1 124.03 [M-2Cl-H]⁺; Anal. Calc. for C₆₆H₁₀₆CdCl₂N₆O₄S₂: C 61.21, H 8.25, N 6.49, S 4.95. Found: C 61.25, H 8.29, N 6.40, S 4.90.

1.3 抑菌试验

对合成的 2 种配体及其金属配合物进行体外抗菌活性测试. 采用连续稀释法测定化合物最小抑菌浓度^[20], 以诺氟沙星 (Norfloxacin) 和苯唑西林 (Oxacillin) 为阳性对照药物, 以此判定指标的最小抑菌浓度 (MIC, μg/mL). 其中, 配体 HL₁ 及

其金属配合物的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); 配体 HL₂ 及其金属配合物的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).

1.4 细胞毒性试验

为检测 2 种配体及其金属配合物对癌细胞是否具有细胞毒性作用, 本文采用 CCK-8 法测定 HL₁ 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 IC₅₀ 值. 采用 MTT 法测定 HL₂ 及其配合物对人源宫颈癌细胞 Hela 生存力的影响, 并计算 IC₅₀ 值.

2 结果与讨论

2.1 元素分析与一般性质

配体均为白色粉末状固体, 在空气中稳定, 易溶于二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、氯仿等溶剂, 微溶于甲醇、乙醇. 金属配合物均易溶于二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃和二甲基亚砜. 对金属配合物的碳、氢、氮、硫元素进行分析, 结果如表 1 所示. 由表 1 可知, 各个金属配合物的测定值与理论值基本相符.

表 1 金属配合物的元素分析

配合物	实测值(理论值)/%			
	C	H	N	S
Cu(L ₁) ₂ Cl ₂	63.95(64.08)	9.13(8.85)	7.03(7.23)	5.40(5.52)
Ag(L ₁) ₂ NO ₃ · 3H ₂ O	59.49(59.50)	8.57(8.70)	8.16(7.83)	5.19(5.12)
Cd(L ₁) ₂ Cl ₂ · 2H ₂ O	59.94(59.72)	8.61(8.57)	6.51(6.74)	4.73(5.14)
Pd(L ₁) ₂ Cl ₂ · 2H ₂ O	60.96(60.51)	8.88(8.61)	6.50(6.77)	5.00(5.17)
Cu(L ₂) ₂ Cl ₂	63.17(63.60)	8.45(8.57)	6.53(6.74)	5.05(5.15)
Ag(L ₂) ₂ NO ₃ · 2H ₂ O	60.89(60.16)	8.55(8.41)	7.23(7.44)	4.69(4.87)
Cd(L ₂) ₂ Cl ₂	61.25(61.21)	8.29(8.25)	6.40(6.49)	4.90(4.95)

2.2 红外光谱

缩氨基硫脲配体中硫原子有两种可能的存在形式: 硫醇式和硫酮式. 从红外光谱可知, HL₁ 和 HL₂ 两种配体在 2 700~2 550 cm⁻¹ 范围内没有吸收峰, 说明 HL₁ 和 HL₂ 中不存在 S-H 键, 故以硫酮式存在^[21]. 表 2 为配体和金属配合物的红外

吸收峰值, 对比配体和其相应的配合物的红外吸收峰可知, 形成配合物后, C=N 峰向高波数发生位移 5~40 cm⁻¹, 这说明配体中的亚胺基氮原子与金属发生了配位; 配合物的 C=S 峰向低波数发生位移 2~50 cm⁻¹, 这说明配体的硫原子也参加了配位. 由此可知, 在配合物中二配体均是以亚

胺基 N 原子和 S 原子配位的双齿配体存在.

表 2 配体和金属配合物的主要红外吸收峰及其归属

化合物	IR, ν/cm^{-1}		
	NH ₂ + NH	C=N	C=S
HL ₁	3 424~3 158	1 598	1 290, 807
Cu(L ₁) ₂ Cl ₂	3 429~3 143	1 603	1 285, 800
Ag(L ₁) ₂ NO ₃ · 3H ₂ O	3 426~3 175	1 605	1 273, 804
Cd(L ₁) ₂ Cl ₂ · 2H ₂ O	3 424~3 169	1 603	1 288, 806
Pd(L ₁) ₂ Cl ₂ · 2H ₂ O	3 422~3 140	1 610	1 286, 798
HL ₂	3 424~3 159	1 603	1 302, 806
Cu(L ₂) ₂ Cl ₂	3 435~3 146	1 641	1 248, 797
Ag(L ₂) ₂ NO ₃ · 2H ₂ O	3 426~3 169	1 609	1 248, 801
Cd(L ₂) ₂ Cl ₂	3 437~3 173	1 603	1 244, 805

2.3 核磁共振氢谱

表 3 为配体 HL₁ 和 HL₂ 及其金属配合物的核磁共振氢谱数据,配体和配合物所使用的溶剂是氘代 DMSO-d₆,TMS 做内标. 配体 HL₁ 在化学位移值为 11.02 处的单峰为缩氨基硫脲上的 NH 的氢,化学位移为 8.01 和 7.36 处的 2 个单峰为 NH₂ 的氢;配体 HL₂ 在化学位移值为 9.39 处的单峰为 NH 的氢,化学位移值为 7.02 和 6.30 处的 2 个单峰为 NH₂ 的氢.

表 3 配体及其配合物的核磁共振氢谱数据

化合物	δ	
	NH	NH ₂
HL ₁	11.02	8.01, 7.36
Cu(L ₁) ₂ Cl ₂	11.56	8.58, 8.11
Ag(L ₁) ₂ NO ₃ · 3H ₂ O	11.66	8.75, 8.17
Cd(L ₁) ₂ Cl ₂ · 2H ₂ O	11.05	8.05, 7.40
Pd(L ₁) ₂ Cl ₂ · 2H ₂ O	—	—
HL ₂	9.39	7.02, 6.30
Cu(L ₂) ₂ Cl ₂	11.36	8.36, 7.01
Ag(L ₂) ₂ NO ₃ · 2H ₂ O	11.52	8.64, 7.17
Cd(L ₂) ₂ Cl ₂	10.97	7.14, 6.63

从配体和配合物的氢谱数据可以看出,配合物的氨基和亚氨基上氢的位移值与配体相比,均向低场发生了不同程度的位移,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变小,使峰化学位移向低场移动.

2.4 热重谱分析

由表 4 中热重数据可知,配合物在 140~168 ℃开始失重,至 162~204 ℃失重完毕,结果与理

论上配合物失去 H₂O 分子的失重率基本吻合,该推断与元素分析结果相一致.

表 4 配合物的热重数据

配合物	温度/℃		实际(理论) 失水率/%
	开始失水	失水完成	
Ag(L ₁) ₂ NO ₃ · 3H ₂ O	167.62	204.75	4.36(4.32)
Cd(L ₁) ₂ Cl ₂ · 2H ₂ O	139.24	162.31	2.93(2.89)
Pd(L ₁) ₂ Cl ₂ · 2H ₂ O	168.97	189.05	3.06(2.90)
Ag(L ₂) ₂ NO ₃ · 2H ₂ O	164.21	193.19	2.97(2.73)

2.5 抑菌活性

表 5 为配体和配合物的 MIC 数据. 由表 5 可知:两种配体以及 HL₁ 的铜配合物和 HL₂ 的金属配合物对 *S.aureus* 4220 型金黄色葡萄球菌、*S.mutans* 3289 型、3065 型变形链球菌和 *E.coli* 1924 型大肠杆菌几乎无活性;配合物 Cd(L₁)₂Cl₂ · 2H₂O 只对 *S.mutans* 3289 型变形链球菌有较好的抑制作用;配合物 Pd(L₁)₂Cl₂ · 2H₂O 对 *S.aureus* 4220 型金黄色葡萄球菌、*S.mutans* 3289 型变形链球菌和 *E.coli* 1924 型大肠杆菌有中等强度的抑制作用;配合物 Ag(L₁)₂NO₃ · 3H₂O 对 *S.mutans* 3289 型变形链球菌有较强的抑制作用,对 *S.aureus* 4220 型金黄色葡萄球菌和 *E.coli* 1924 型大肠杆菌有中等强度的抑制作用. 配合物 Ag(L₁)₂NO₃ · 3H₂O 和 Cd(L₁)₂Cl₂ · 2H₂O 对 *S.mutans* 3289 型变形链球菌的抑菌效果与 Norfloxacin 的效果相近,而其他配体和金属配合物对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的抑菌效果均没有 Norfloxacin 和 Oxacillin 的效果好.

表 5 配体和金属配合物的抑菌试验数据

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
HL ₁	>256	>256	—	>256
Cu(L ₁) ₂ Cl ₂	256	>256	—	256
Ag(L ₁) ₂ NO ₃ · 3H ₂ O	32	8	—	64
Cd(L ₁) ₂ Cl ₂ · 2H ₂ O	>256	8	—	>256
Pd(L ₁) ₂ Cl ₂ · 2H ₂ O	32	64	—	32
HL ₂	>256	—	>256	>256
Cu(L ₂) ₂ Cl ₂	>256	—	>256	>256
Ag(L ₂) ₂ NO ₃ · 2H ₂ O	>256	—	>256	>256
Cd(L ₂) ₂ Cl ₂	128	—	256	256
Norfloxacin	2	8	8	16
Oxacillin	1	0.12	0.12	64

2.6 对癌细胞毒性

表 6 为用 CCK-8 法测定 HL₁ 及其配合物对人源宫颈癌细胞 Hela 生存力的影响,表 7 为用 MTT 法测定 HL₂ 及其配合物对人源宫颈癌细胞 Hela 生存力的影响.从表 6 和表 7 可以看出:配合物 Ag(L₁)₂NO₃ · 3H₂O 和 Cu(L₁)₂Cl₂ 能够显著抑制 Hela 细胞的细胞生存力,其 IC₅₀ 值在 1~10 μM 之间;配合物 Cd(L₁)₂Cl₂ · 2H₂O 对 Hela 细胞表现为中等程度抑制作用,其 IC₅₀ 值在 10~30 μM 之间;其余配合物对 Hela 细胞表现出较弱的抑制活性,其 IC₅₀ 值大于 30 μM.

表 6 HL₁ 及其配合物对宫颈癌细胞 Hela 的抑制率及 IC₅₀ 值

化合物	抑制率/%				IC ₅₀ /μM
	1 μM	3 μM	10 μM	30 μM	
HL ₁	60.3	62.1	61.6	61.7	—
Cu(L ₁) ₂ Cl ₂	21.6	37.3	62.4	96.1	4.3
Ag(L ₁) ₂ NO ₃ · 3H ₂ O	43.3	97.2	99.9	98.4	1.1
Cd(L ₁) ₂ Cl ₂ · 2H ₂ O	13.9	25.4	31.5	57.8	22.7
Pd(L ₁) ₂ Cl ₂ · 2H ₂ O	12.1	20.4	20.7	41.0	94.7

注: IC₅₀ 值采用 SPSS 统计学软件计算得出.

表 7 HL₂ 及其配合物对宫颈癌细胞 Hela 的抑制率及 IC₅₀ 值

化合物	抑制率/%				IC ₅₀ /μM
	1 μM	3 μM	10 μM	30 μM	
HL ₂	13.2	13.9	17.6	18.9	—
Cd(L ₂) ₂ Cl ₂	9.2	14.6	19.0	27.2	453.8

化合物	抑制率/%				IC ₅₀ /μM
	1 μM	3 μM	10 μM	15 μM	
Cu(L ₂) ₂ Cl ₂	4.6	10.5	18.0	21.9	117.0
Ag(L ₂) ₂ NO ₃ · 2H ₂ O	0.8	6.7	15.9	15.5	84.0

注: IC₅₀ 值采用 SPSS 统计学软件计算得出.

3 结论

本文合成了 2 种缩氨基硫脲配体及其 7 种金属配合物,通过红外光谱、核磁共振氢谱、飞行质谱、元素分析和热重分析对配合物的结构进行了初步的表征.通过抑菌活性试验发现,配合物 Ag(L₁)₂NO₃ · 3H₂O 对 *S.aureus* 4220 型金黄色葡萄球菌、*S.mutans* 3289 型变形链球菌和 *E.coli*

1924 型大肠杆菌有较好的抑制作用,配合物 Cd(L₁)₂Cl₂ · 2H₂O 对 *S.mutans* 3289 型变形链球菌有较好的抑制作用;通过细胞毒性试验发现,配合物 Ag(L₁)₂NO₃ · 3H₂O 和 Cu(L₁)₂Cl₂ 能够显著抑制 Hela 细胞的细胞生存力.以上实验结果可为新药物的研究开发提供有益的信息.

参考文献:

[1] 杨昊宇.羽扇豆醇及新型桦木醇衍生物的合成和活性筛选[D].长沙:湖南大学,2011.

[2] Pettit G R, Melody N, Hempenstall F, et al. Antineoplastic agents. 595. structural modifications of betulin and the X-ray crystal structure of an unusual betulin amine dimer[J]. Natural Products, 2014,77(4):863-872.

[3] Sinha D, Tiwari A K, Singh S, et al. Synthesis, characterization and biological activity of Schiff base analogues of indole-3-carboxaldehyde[J]. Eur J Med Chem, 2008,43(1):160-165.

[4] Karthikeyan M S, Prasad D J, Poojary B, et al. Synthesis and biological activity of schiff and manich bases bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety[J]. Bioorg Med Chem, 2006, 14(22): 7482-7489.

[5] Adsule S, Barve V, Chen D, et al. Novel schiff base copper complexes of quinoline-2 carboxaldehyde as proteasome inhibitors in human prostate cancer cells[J]. J Med Chem, 2006,49(24):7242-7246.

[6] Samus N M, Tsapkov V I, Gulya A P, et al. Coordination compounds of copper(II), nickel(II), and cobalt(II) with β-thiosemicarbazones of isatin and N-methylisatin [J]. Russian Journal of General Chemistry, 2004,74(9):1428-1432.

[7] Petering H G, Buskirk H H, Underwood G E E, et al. Antitumor action of 2-oxo-3-ethoxybutyraldehyde bis(thiosemicarbazone) and similar compounds [J]. Cancer Res, 1964,64(3):367-372.

[8] West D X, Padhye S B, Sonawane P B. Structural and physical correlations in the biological properties of transition metal heterocyclic thiosemicarbazone and S-alkyldithiocarbazate complexes[J]. Structure and Bonding: Complex Chemistry, 1991,76:1-50.

[9] 张夺.桦木醛缩氨基硫脲铜、银、镉金属配合物的合成[D].延吉:延边大学,2015.

[10] Prathimaa B, Yakkate S R, Somala A R, et al. Copper(II) and nickel(II) complexes of benzyloxybenzaldehyde-4-phenyl-3-thiosemicarbazone: syn-

- thesis, characterization and biological activity [J]. *Spectrochimica Acta Part A*, 2010, 77(1): 248-252.
- [11] Shaker S A. Synthesis, spectral and magnetic studies of newly mixed-ligand complexes of 4-formyl-acetanilide thiosemicarbazone and 3,4-dihydrocinnamic acid with some metal ions[J]. *E-Journal of Chemistry*, 2010, 7(S1): S594-S600.
- [12] Quang D T, Hop N V, Luyen N D, et al. A new fluorescent chemosensor for Hg^{2+} in aqueous solution[J]. *Luminescence: the Journal of Biological and Chemical Luminescence*, 2013, 28(2): 222-225.
- [13] Rodriguez-Argüelles M C, Ferrari M B, Fava G G, et al. Acenaphthenequinone thiosemicarbazone and its transition metal complexes; synthesis, structure, and biological activity[J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 1997, 66(1): 7-17.
- [14] Konstantinovic S S, Radovanovic B C, Sovili S P, et al. Antimicrobial activity of some isatin-3-thiosemicarbazone complexes [J]. *J Serb Chem Soc*, 2008, 73(1): 7-13.
- [15] Quiroga A G, Pérez J M, López-Solera I, 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] SUN Qiao-Zhen, CHAI Li-Yuan. 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.
- [19] Todorovic T R, Bacchi A, Juranic N O. 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.
- [20] Wayne. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*[M]. PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012: 22-41.
- [21] 邓汉芹, 王明雄. 胡椒醛缩氨基硫脲与钴(II)、镍(II)、铜(II)和镉(II)配合物的合成与性质研究[J]. *湖北大学学报*, 1992, 14(2): 155-160.