

研究简报

钴(Ⅱ)、镍(Ⅱ)、铜(Ⅱ)、锌(Ⅱ)的双— N(2-羟基乙基)水杨醛亚胺螯合物的 合成及其抗癌活性的初步试验

吴自慎 严振寰 刘谨懋 周园林

(华中师范大学化学系)

刘珍意 郑芙蓉 高小海 张先林

(湖北省肿瘤医院肿瘤研究所)

合成了-N(2-羟基乙基)水杨醛亚胺合钴(Ⅱ)、镍(Ⅱ)、铜(Ⅱ)和锌(Ⅱ)并为元素分析和红外光谱数据所表征。其中三种螯合物为新的席夫碱金属配合物。用体外美兰法对Co(Ⅱ)、Ni(Ⅱ)和Cu(Ⅱ)配合物进行了抗癌活性试验。结果表明,这些螯合物对六种人体肿瘤具有抑瘤活性。

关键词: 亚胺 席夫碱 癌

1969年,美国化学家B. Rosenberg等首次发现顺式二氯二氨合铂(Ⅱ)具有明显的抗癌作用⁽¹⁾,从而开创了金属配位化合物抗癌剂研究这一新领域。近十余年来,人们在这方面的研究已取得较大的进展。据文献报导⁽²⁾,某些席夫碱的金属螯合物具有较好的抑制动物肿瘤的作用。为了试验由水杨醛和乙醇胺所生成的席夫碱与第一过渡系列两价金属离子形成的螯合物的抗癌活性,我们用与文献⁽³⁻⁶⁾相似的方法合成了双-N(2-羧基乙基)水杨醛亚胺合钴(Ⅱ)、镍(Ⅱ)、铜(Ⅱ)、锌(Ⅱ)等螯合物(其中钴(Ⅱ)、镍(Ⅱ)和锌(Ⅱ)三种螯合物在文献上来见报导),并对前三种配位化合物的抗癌活性,用体外美兰法进行了初步试验。

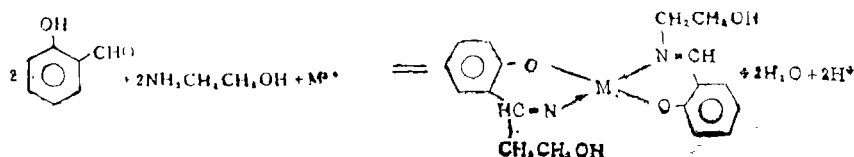
实 验 部 分

1. 双-N(2-羧基乙基)水杨醛亚胺合钴(Ⅱ)、镍(Ⅱ)、铜(Ⅱ)、锌(Ⅱ)的合成

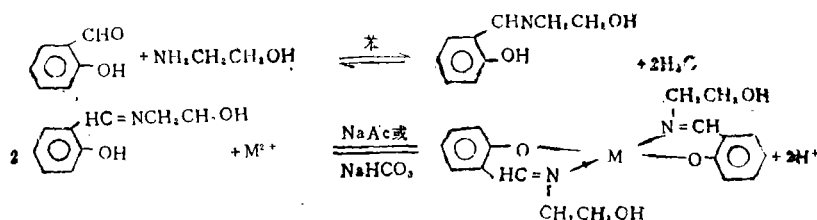
采用了两种不同的合成方法。一是将合成席夫碱的组分水杨醛(C.P,新鲜蒸馏的)和乙醇胺(A.R)与金属离子(M²⁺的醋酸盐, A.R)按1:1:0.5摩尔比,在无水甲醇(C.P)中,60°C下,电磁搅拌30分钟即可直接制得相应的席夫碱金属螯合物(简称A法)。其反应式为:

本文于1984年10月24日收到。

本文曾在中国化学会无机化学第二届年会生物无机组报告过。



二是将刚蒸馏的水杨醛(C.P)与乙醇胺(A.R)以1:1摩尔比在苯溶液中回流2.5小时。将蒸馏苯后所得溶液减压蒸馏,截取5mm-Hg, 168°C时馏份,即所需席夫碱。由WYA型阿贝折光仪测得 n_D^{25} 1.6020(文献值为1.6052)。再将制得的席夫碱与金属离子的醋酸盐(A.R)按2:1摩尔比,在95%的乙醇中,在沸腾温度下,电磁搅拌30分钟便可制得相应的金属螯合物(简称B法)。其反应式为:



现将合成Co(Ⅱ)、Ni(Ⅱ)、Cu(Ⅱ)、Zn(Ⅱ)的席夫碱螯合物所使用的方法、收率及某些性质列于表1中。

表1 双-N(2-羟基乙基)水杨醛亚胺合钴(Ⅱ)、镍(Ⅱ)、铜(Ⅱ)、锌(Ⅱ)的合成方法收率和性质
Table 1 Synthetic Methods, Yield and Properties of Bis-(N-(2-hydroxy-ethyl) salicylaldehydeimine) Cobalt(Ⅱ), Nickel(Ⅱ), Copper(Ⅱ) and Zinc(Ⅱ)

螯合物 chelate	合成方法 synthetic method	颜色 color	熔点(°C) m.p.	产量(g) yield	收率(%) yield
Co(Ⅱ)螯合物 Co(Ⅱ)-chelate	B法 B method	砖红色固体 laterite	230—231	4.1	84
Ni(Ⅱ)螯合物 Ni(Ⅱ)-chelate	A法 A method	绿色固体 green	217—218	8.8	91
Cu(Ⅱ)螯合物 Cu(Ⅱ)-chelate	B法 B method	草绿色固体 grass green	176—177	3.4	82
Zn(Ⅱ)螯合物 Zn(Ⅱ)-chelate	A法 A method	亮黄色固体 bright yellow	220—221	9.4	95

2. 元素分析及红外光谱分析

对所合成的螯合物进行了元素分析和红外光谱分析,现将有关数据分别列于表2和表3中。

由元素分析和红外光谱分析结果表明:所合成的螯合物的组成与我们所预期的化合物的组成相符。

表 2 Co(Ⅱ)、Ni(Ⅱ)、Cu(Ⅱ)、Zn(Ⅱ)的席夫碱螯合物的元素分析

Table 2 Elemental Analysis Data of Schiff Base Complexes of Co(Ⅱ), Ni(Ⅱ), Cu(Ⅱ) and Zn(Ⅱ)

试 样 sample	元 素 element	M%		C%	
		理 论 值 theoretical value	实 验 值 experimental value	理 论 值 theoretical value	实 验 值 experimental value
Co(Ⅱ)螯合物 Co(Ⅱ)-chelate		15.22	14.93	55.82	55.71
Ni(Ⅱ)螯合物 Ni(Ⅱ)-chelate		15.17	15.11	55.85	55.17
Cu(Ⅱ)螯合物 Cu(Ⅱ)-chelate		16.22	16.15	55.16	55.16
Zn(Ⅱ)螯合物 Zn(Ⅱ)-chelate		16.60	16.37	54.91	54.98

试 样 sample	元 素 element	H%		N%	
		理 论 值 theoretical value	实 验 值 experimental value	理 论 值 theoretical value	实 验 值 experimental value
Co(Ⅱ)螯合物 Co(Ⅱ)-chelate		5.21	5.46	7.23	7.10
Ni(Ⅱ)螯合物 Ni(Ⅱ)-chelate		5.21	5.52	7.24	7.05
Cu(Ⅱ)螯合物 Cu(Ⅱ)-chelate		5.14	5.07	7.15	7.18
Zn(Ⅱ)螯合物 Zn(Ⅱ)-chelate		5.12	5.96	7.11	6.75

表 3 席夫碱金属螯合物的红外光谱分析

Table 3 IR Spectral Data of Schiff Base Metal Chelates

金属螯合物基团	-OH	-CH	Ar-CH=N	苯 环 benzene ring	邻二取代 ortho-two substitution	M-O	M-N
Co(Ⅱ)螯合物 Co(Ⅱ)-chelate 吸收峰值(cm ⁻¹) absorption peak value	3400	3050	1650	1638 1600 1540	780	421	478
Ni(Ⅱ)螯合物 Ni(Ⅱ)-chelate 吸收峰值(cm ⁻¹) absorption peak value	3619	3050	1649	1640 1600 1540	760	470	600
Cu(Ⅱ)螯合物 Cu(Ⅱ)-chelate 吸收峰值(cm ⁻¹) absorption peak value	3315	2990	1628	1603 1543	766	350 390	453
Zn(Ⅱ)螯合物 Zn(Ⅱ)-chelate 吸收峰值(cm ⁻¹) absorption peak value	3315	3070	1627	1605 1547	764	359	475 535

3. 药效试验

我们用体外美兰试管法对所合成的席夫碱及其 Co(Ⅱ)、Ni(Ⅱ)和 Cu(Ⅱ) 的螯合物进行了初步抗癌活性试验^(7,8)。结果见表 4。

表 4 合成药、已知有效抗癌药物对动物人体瘤的药效
Table 4 Anticancer Activities of Synthetic Drugs and Known Drugs

颜 色 肿 瘤	药 含 量 用 量	席夫碱		铜(Ⅱ) 螯合物		镍(Ⅱ) 螯合物		钴(Ⅱ) 螯合物		5-氟 尿嘧啶	丝裂霉素	环磷酰胺	噻替派	空白
		58mg/ml		1.9mg/ml		1.9mg/ml		3.3mg/ml		2.5mg/ ml	0.4mg/ ml	20mg/ml	10mg/ml	
		0.1 ml	0.2 ml	0.1 ml	0.2 ml	0.1 ml	0.2 ml	0.1 ml	0.2 ml	0.1 ml	0.2 ml	0.15 ml	0.2 ml	
小氏 白腹 鼠水 艾癌	开始时	兰绿	兰绿	兰	兰	兰	兰	兰褐	兰褐	兰	兰	兰	兰	兰
	明显褪色时间 20小时后	兰绿	兰绿	浅兰	浅兰	浅兰	浅兰	兰褐	兰褐	兰	兰	5小时后 淡兰	浅兰	淡兰
贲 门 癌	开始时	兰绿	兰绿	兰	兰	兰	兰			兰		兰	兰	兰
	明显褪色时间 20小时后	浅兰	兰	兰	兰	浅兰	兰			兰		4小时后 淡兰	淡兰	淡兰
胃 癌	开始时	兰绿	兰绿	兰	兰	兰	兰	兰褐	兰褐	兰	兰	兰		兰
	明显褪色时间 20小时后	浅兰	兰绿	浅兰	兰	浅兰	兰	兰褐	兰褐	兰	兰	兰		淡兰
肉 瘤	开始时	兰绿	兰绿	兰	兰	兰	兰	兰褐	兰褐	兰	兰	兰		兰
	明显褪色时间 20小时后	兰绿	兰绿	浅兰	兰	兰	兰	兰褐	兰褐	兰	兰	5小时后 白		浅兰
肺 癌	开始时	兰绿	兰绿	兰	兰	兰	兰	兰褐	兰褐	兰	兰	兰		兰
	明显褪色时间 20小时后	兰绿	兰绿	兰绿	兰绿	兰绿	兰绿	兰黑	兰黑	兰	兰	兰		3小时后 白
直 肠 癌	开始时	兰绿	兰绿	兰	兰	兰	兰	桔红	桔红	兰	兰			兰
	明显褪色时间 20小时后	浅兰	兰绿	浅兰	兰	兰	兰	兰黑	兰黑	兰	兰			浅兰
乳 腺 癌	开始时	兰绿	兰绿	兰	兰	兰	兰	兰	兰	兰	兰		兰	兰
	明显褪色时间 20小时后	兰绿	兰绿	兰	兰	浅兰	兰	兰	兰	兰	兰		5小时后 白	浅兰

由表4所列结果表明：席夫碱用量为 0.2ml (58mg/ml)、Co(Ⅱ)螯合物用量为 0.1ml, 0.2ml (3.3mg/ml) 时, 对小白鼠艾氏腹水癌以及人体贲门癌、肺癌等六种肿瘤有较好的抑制作用; Cu(Ⅱ)、Ni(Ⅱ)螯合物用量为 0.2ml(1.9mg/ml) 时, 对贲门癌、胃癌、肉瘤、直肠癌和乳腺癌均有较好的抑制作用。

参 考 文 献

- [1] Rosenberg, B., et al., *Nature* (London), 222 (1969); *Cancer Res.*, **30**, 1799 (1970).
[2] Hodnett, E.M., et al., *J. Med. Chem.*, **13**, 786(1970); **15**, 339(1972).
[3] Charles, R.G., *J. Org. Chem.*, **22** (6), 667 (1957).
[4] Goodson, L.H., et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **71** (3), 1117 (1949).
[5] Appleton, T.G., *J. Chem. Edu.*, **54** (7), 443 (1977).
[6] Bailes, R.H. and Calvin, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1886(1947).
[7] Dipaolo, J.A., *Cancer Res.*, **23**, 184 (1963).
[8] 胥彬等, 科学通报 **20** (5), 242 (1975).

SYNTHESIS FOR CHELATES OF 2-HOC₆H₄
(CHNCH₂CH₂OH) WITH Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)
AND PRIMARY TESTS OF THEIR ANTICANCER
ACTIVITIES

Wu Zishen Yan Zhenhuan Liu Jinmao Chou Yuanlin

(Department of Chemistry, Huazhong Normal University)

Liu Zhenyi Zheng Furong Gao Xiaohai Zhang Xianlin

(Cancer Institute of Hubei Cancer Hospital)

The chelates of 2-HOC₆H₄ (CHNCH₂CH₂OH) with Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) have been synthesized and characterized by elemental analysis and infrared spectral data. Three of these metal chelates are new schiff base metal complexes. Complexes of Co(II), Ni(II) and Cu(II) have been tested for their anticancer activities by methylene blue method in vitro. The results showed that these chelates displayed carcinostatic activities in the treatment of 6 types of human tumour.

Keywords imine schiff base cancer