



研究简报

4-(3-吲哚基)-3-丁烯-2-酮苯甲酰腙 Schiff 碱过渡金属配合物的合成、表征及生物活性研究

孙纲春¹ 曲建强^{2,a} 王流芳² 陈耐生^{*,1} 李 燕³ 陈晓光³ 谢晶曦³

(¹ 福州大学功能材料研究所, 福州 350002)

(² 兰州大学应用有机化学国家重点实验室, 兰州 730000)

(³ 中国医学科学院, 中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

关键词: 席夫碱; 过渡金属配合物; 合成; 表征; 生物活性

中图分类号: O614.121; O614.81; O614.24+1

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2005)07-1069-04

Synthesis, Characterization and Biological Activities of Transition Metal Complexes with Schiff Base Ligand 4-[Indol-3-yl]-but-3-en-2-one Benzoyl Hydrazone

SUN Gang-Chun¹ QU Jian-Qiang^{2,a} WANG Liu-Fang² CHEN Nai-Sheng^{*,1}

LI Yan³ CHEN Xiao-Guang³ XIE Jing-Xi³

(*Institute of Functional Materials, Fuzhou University, Fuzhou 350002*)

(*State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000*)

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050*)

Abstract: A Schiff base ligand 4-[indol-3-yl]-but-3-en-2-one benzoyl hydrazone (HL), and its four transition metal complexes (ML₂, M=Cu(II), Ni(II), Zn(II) and Co(II)) have been prepared and characterized by means of elemental analysis, EI-MS, molar conductivity, IR, UV-Vis and ¹H NMR. The results showed that HL as a bidentate ligand coordinated with transition metal ions to form four-coordination complexes. The antibacterial activity was studied by using the filter scraps diffusion method, and the results indicated that the ligand and the complexes had a low bacteriostatic activity against *S. Aureu*, *P. Aeruginosa* and *E. Coli*. The low in vitro antitumor activity of the title complexes was also observed by using MTT method against KB, A2780, Bel7402 and HELF.

Key words: Schiff base; transition metal complex; synthesis; characterization; biological activity

含 C=N 双键的席夫碱类化合物中有许多具有一定的抗菌、抗肿瘤等生物活性, 对于以席夫碱为配体的配合物的合成及生物活性的研究也日益受到重视^[1-7]。作为席夫碱一大类的腙及其配合物是细胞中很多酶的抑制剂, 腙的衍生物具有抗炎、杀菌等作用

并用于结核病等疾病的治疗^[8,9]。李长征、王流芳^[10,11]等合成了一系列含有氮芥和腙双重结构的化合物及其配合物, 发现异烟肼苯甲醛氮芥腙的铬配合物、苯甲醛氮芥异菸酰腙的铜配合物对 SMMC-7721 人肝癌细胞均有一定的抑制作用, 并指出金属离子和配

收稿日期: 2004-11-15。收修改稿日期: 2005-01-26。

国家自然科学基金资助项目(No.50272027)。

^a 现在天津大学化学系工作。

*通讯联系人。E-mail: nschen@fzu.edu.cn

第一作者: 孙纲春, 男, 31 岁, 在站博士后; 研究方向: 生物无机与药物化学。

体在抗肿瘤作用中存在着协同作用。鉴于开展胍类配体及配合物的研究具有较强的理论和应用价值,而吡啶类化合物也往往具有多种生物活性^[12],我们利用拼合原理设计合成了一种带有吡啶基团的配体 4-(3-吡啶基)-3-丁烯-2-酮苯甲酰胍及其铜、镍、锌、钴 4 种过渡金属的配合物,并对配体和配合物的抗菌、抗肿瘤活性进行了测试。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

4-(3-吡啶基)-3-丁烯-2-酮参照文献方法^[13]合成,其余试剂均为市售分析纯试剂。

熔点用国产 XT-4 型显微熔点测定仪测定,温度未校正。C、H、N 含量用 Vario EL 型元素分析仪(德国)测定,金属离子的含量是将样品用混酸 $\text{HClO}_4\text{-HNO}_3(1:1)$ 加热分解后,用 EDTA 滴定法测定。质谱仪为岛津 QP-5000 型(日本)和 VG ZAB-HS 型(英国)。红外光谱仪为 Nicolet NEXUS 670 FTIR 型(美国),中红外图谱($400\sim 4000\text{ cm}^{-1}$)采用 KBr 压片法制样,远红外图谱($100\sim 400\text{ cm}^{-1}$)采用 1 mm 厚的聚乙烯窗片,石蜡糊涂抹法制样。核磁共振仪为 Bruker AV-300 型(瑞士),TMS 为内标。紫外光谱仪为岛津 UV-2100 型(日本)。电导率仪为 DDS-II 型(上海分析仪器二厂)。

1.2 配体 4-(3-吡啶基)-3-丁烯-2-酮苯甲酰胍(HL)的合成

将 4 g(22 mmol) 4-(3-吡啶基)-3-丁烯-2-酮和 3.2 g(25 mmol)苯甲酰胍溶于 100 mL 无水乙醇中,整个体系回流搅拌 10 h,冷却,过滤,95%乙醇洗涤数次,室温下在置有 P_2O_5 的真空干燥器中干燥,得黄色细

针状产物 1.3 g;滤液浓缩,所得沉淀过滤,干燥,又得纯产物 2.3 g,合并得产物 3.6 g,收率 60%,m.p. $228\sim 230\text{ }^\circ\text{C}$ 。配体 HL($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$)元素分析实测值(计算值)/%:C 75.48 (75.24),H 5.79 (5.65),N 13.73 (13.85);EI-MS m/z 303(M^+),302,105(100%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.22 (s,3H, CH_3),6.90 和 7.36(d, $J=17\text{ Hz}$,各 1H,- $\text{HC}=\text{CH}$ -),7.10~7.96(m,10H,Ph- and indole ring C-H),10.55 (s,1H,-NH-),11.48 (brs,1H,-CONH-)。

1.3 配合物的制备

将 0.6 mmol 金属醋酸盐溶于 15 mL 甲醇,然后将其在水浴 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 下逐滴滴加于含有 1.2 mmol 配体的 30 mL 四氢呋喃悬浊液中。随着醋酸盐的加入,反应体系逐渐变得澄清,滴加完毕,继续回流搅拌 10 h,冷却,溶液浓缩至原来体积的 1/3 左右,加入 10 mL 无水乙醚,继续搅拌 0.5 h,所得沉淀过滤,滤饼先以甲醇洗涤 3 次,然后用无水乙醚洗涤 3 次,室温下真空干燥至衡重。

2 结果与讨论

2.1 配合物的组成和性质

该系列配合物在空气中稳定,易溶于 DMSO、DMF、丙酮、四氢呋喃,微溶于甲醇、乙醇,不溶于水、石油醚、乙醚和苯。配合物的元素分析结果及摩尔电导值列于表 1。结果表明,配合物的组成为 $(\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O})_2\text{M}$ (简记为 ML_2 , $\text{L}=\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$, $\text{M}=\text{Cu(II)}$ 、 Ni(II) 、 Zn(II) 、 Co(II)),配合物在 DMF 中的浓度为 $10^{-3}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时的摩尔电导值为 $10.4\sim 17.5\text{ S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$,说明其在 DMF 中为非电解质^[14]。

表 1 配合物的元素分析结果和物理性质

Table 1 Color, analytical data and molar conductance of the complexes

Complex	Color	Elemental analysis (calcd.)				$\Lambda_m / (\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1})$	Yield / %
		C / %	H / %	N / %	M / %		
CuL_2	Dark green	68.57(68.32)	5.03(4.83)	12.30(12.57)	9.16(9.51)	16.1	59.3
NiL_2	Brown	68.62(68.81)	4.59(4.86)	12.39(12.66)	8.51(8.85)	14.9	62.1
ZnL_2	Yellow	68.05(68.12)	4.65(4.81)	12.73(12.54)	9.53(9.76)	10.4	68.2
CoL_2	Brown	68.51(68.79)	5.06(4.86)	12.78(12.66)	8.65(8.88)	17.5	53.5

2.2 红外光谱

配体及配合物的红外光谱主要吸收峰指认列于表 2。配体在 3412 cm^{-1} 和 3279 cm^{-1} 处分别属于吡啶环的 ν_{NH} 以及酰胍- $\text{CONHN}=\text{C}$ 的 ν_{NH} 的振动吸收峰。在配合物中前者变化不大,而后一个峰则消失

了,说明配体脱去一个质子后参与了配位。配体在 1632 cm^{-1} 处的强吸收峰属于酰胍 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 振动吸收峰,在配合物中该峰消失,同时在 $1607\sim 1615\text{ cm}^{-1}$ 处出现新的吸收峰,有文献^[15]认为配合物中的这个新的吸收峰是配体的羰基氧以烯醇式脱去质子参与配位

后,所形成的新的 C=N 双键的振动吸收峰。自由配体中原来的 C=N 双键的振动吸收峰 $\nu_{\text{C=N}}$ 在形成配合物以后,由 1 570 cm^{-1} 处有了程度不同的红移(1 551~1 565 cm^{-1}),说明其氮原子参与了配位,配位后 C=N 双键的电子云密度减小,使键力常数降低,故而产生红移现象。配合物分别在 503~516 cm^{-1} 以及 331~346 cm^{-1} 出现了两个新的吸收峰,分别归属于 $\nu_{\text{M-O}}$ 、 $\nu_{\text{M-N}}$ 振动吸收峰^[16],进一步证实了金属离子是与氧和氮原子配位。

表 2 配体及配合物主要的红外光谱数据

Table 2 Important IR absorption bands of the ligand and the complexes (cm^{-1})

Compds.	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	$\nu_{\text{C-O}}$	$\nu_{\text{M-O}}$	$\nu_{\text{M-N}}$
HL	1 632	1 570			
CuL ₂		1 610, 1 559	1 023	510	341
NiL ₂		1 612, 1 551	1 019	503	335
ZnL ₂		1 615, 1 567	1 032	517	346
CoL ₂		1 607, 1 565	1 018	516	331

2.3 紫外光谱

将配体和配合物用 DMSO 配制成 $1.0\times10^{-4}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的溶液,在 190~700 nm 范围内测定了其紫外光谱,相关数据列于表 3。

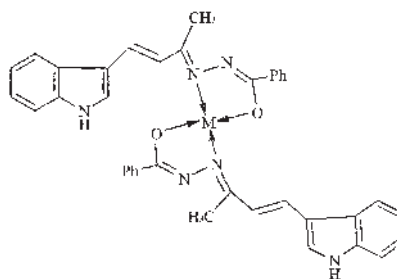
表 3 配体和配合物的紫外光谱数据

Table 3 UV data of the ligand and the complexes (nm)

Compds.	I	II	III
	λ_{max}	λ_{max}	λ_{max}
HL	256	276	358.5
CuL ₂	257	270 (shoulder)	401.5
NiL ₂	255.5	274	378.5
ZnL ₂	255	278	395.5
CoL ₂	258.5	279	406.5

配体在 276 nm 和 358.5 nm 处各有一个最大吸收峰,为配体内的 $\pi\text{-}\pi^*$ 跃迁,属于 K 带和 B 带^[17]。配合物的紫外光谱相类似且与配体的光谱也很相似,说明配合物的吸收主要是由配体决定的。配合物在 270~279 nm 处各有一吸收峰,和配体在 276 nm 处的吸收峰相对应。配体在 358.5 nm 处的吸收峰在形成配合物后则红移了 20~48 nm,说明配合物中配体的共轭性比自由配体时有了一定程度的增强,暗示配体是以烯醇式参与配位的。

综合元素分析、波谱分析等的结果,我们推测配合物可能的结构如图 1 所示:



M=Cu(II), Ni(II), Zn(II), Co(II)

图 1 配合物可能的结构

Fig.1 Proposed structure of the complexes

2.4 配体及配合物的生物活性研究

2.4.1 抗菌活性

抗菌活性试验采用滤纸片法。试验菌株为金黄色葡萄球菌(*S. Aureus*, 革兰氏阳性菌)、绿脓杆菌(*P. Aeruginosa*, 革兰氏阴性菌)、大肠杆菌(*E. Coli*, 革兰氏阴性菌)。以 DMSO 为溶剂,将配体和配合物均配成 0.1%和 0.25%的溶液,然后用无菌接种环取经过孵育 16~18 h 的新鲜菌液,用密划线法分别接种在琼脂为 4 mm 厚的平皿上;再用直径为 6 mm 的消毒纸片取药液 10 μL 于平皿中,在 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中培养 24 h 后观察结果,抗菌活性结果见表 4。

表 4 配体及配合物的抗菌活性(抑菌圈直径)

Table 4 Antibacterial activity of the ligand and the complexes (mm)

Compds.	<i>S. Aureus</i>		<i>P. Aeruginosa</i>		<i>E. Coli</i>	
	0.1%	0.25%	0.1%	0.25%	0.1%	0.25%
HL	7	10	6	6	6	10
CuL ₂	8	8	10	7	10	8
NiL ₂	8	8	6	8	8	7
ZnL ₂	8	7	6	8	8	7
CoL ₂	6	10	6	7	8	8

从表 4 可以看出,在 0.1%浓度时除了 CoL₂ 对金黄色葡萄球菌无抑制作用外,其他化合物均对其有弱的抗菌作用,0.25%浓度时配体和配合物则都有抗菌作用。配体在两种浓度下对绿脓杆菌均无抑制作用;配合物在 0.1% 浓度时除了 CuL₂ 以外也都没有抑制作用,随着浓度增加为 0.25%才有弱的抗菌作用。配体在 0.1%浓度时对大肠杆菌无抑制作用,0.25%浓度时有一定的抑菌效果,而配合物在两种浓度下对大肠杆菌都有抗菌作用。总体来看,配体与配合物的抗菌活性差别不大。

2.4.2 抗肿瘤活性

用 MTT(四氮唑蓝)比色法测试了配体及配合物

的体外抗肿瘤活性。实验所用的 4 种癌细胞瘤株分别为 KB 人口腔上皮癌、A2780 人卵巢癌、Bel7402 人肝癌、HEL F 人胚胎肺成纤维细胞。实验时用培养基调整癌细胞浓度为 10^4 mL^{-1} , 在 96 孔培养板上每孔接种细胞悬液 0.1 mL, 配体及配合物每种药物分 3 个浓度梯度, 其浓度分别为 0.1, 1, 10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 每一浓度接种 3 个孔, 加入药物后, 将 96 孔培养板置于 37 °C 含 5% CO_2 及饱和水蒸气的二氧化碳培养箱中培养 96 h, 加入 MTT 再培养 4 h, 然后除去培养液, 加入 DMSO, 振荡后用酶标仪测定 570 nm 的吸光度 A 值, 计算三孔 A 值的平均数, 按下式计算细胞生长抑制率:

细胞生长抑制率 =

$[(\text{空白对照组 } A \text{ 均值} - \text{给药组 } A \text{ 均值})$

$/ \text{空白对照组 } A \text{ 均值}] \times 100\%$

将各浓度的对数值和抑制率做线性回归, 由回归方程可得到抑制率为 50% 时的浓度 (即半抑制浓度), 结果见表 5。

表 5 配体及配合物的抗肿瘤活性

Table 5 Antitumor activity of the ligand and the complexes

Compds.	$\text{IC}_{50} / (\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$			
	KB	A2780	Bel7402	HEL F
HL	>10	>10	>10	>10
CuL_2	>10	8.9	>10	13.4
NiL_2	>10	>10	>10	>10
ZnL_2	>10	>10	>10	>10
CoL_2	>10	>10	>10	>10

由表 5 可以看出, 配体和配合物对 KB 人口腔上皮癌、A2780 人卵巢癌、Bel7402 人肝癌、HEL F 人胚胎肺成纤维细胞的抑制作用均很弱, 无选择性, 其原因有待深入研究。

致谢: 感谢兰州医学院第二附属医院崔龙秀、金凤玲老师帮助进行了抗菌活性测试, 抗肿瘤活性测试由中国医学科

学院药物研究所完成。

参考文献:

- [1] ZHANG Shu-Hua(张淑华), JIANG Yi-Min(蒋毅民), XIAO Yu(肖 瑜), et al. *Wuji Huaxue Xuebao(Chinese J. Inorg. Chem.)*, 2003, 19(5): 517~520
- [2] Mohan M, Sharma P, Jha N K. *Inorg. Chim. Acta*, **1985**, **107**: 91~95
- [3] Teoh S G, Ang S H, Fun H K. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, **580**(1): 17~21
- [4] Singh K R V, Tandon J P. *Synth. React. Inorg. Met. -Org. Chem.*, **1986**, **16**(10): 1341~1350
- [5] MA Bao-Cheng(麻宝成), MA Xing-Ming(马兴铭), YAN Lan(闫 兰), et al. *Yingyong Huaxue(Chin. J. Appl. Chem.)*, **2004**, **21**(8): 841~843
- [6] LU Wen-Guan(卢文贯), PENG Cui-Hong(彭翠红), LIU Hong-Wen(刘宏文), et al. *Wuji Huaxue Xuebao(Chinese J. Inorg. Chem.)*, **2003**, **19**(11): 1222~1226
- [7] Li Q X, Tang H A, Li Y Z, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2000**, **78**: 167~174
- [8] Katyal M, Dutt Y. *Talanta*, **1975**, **22**: 151~166
- [9] Buu-Hoi N P, Huong N D, Ham N H, et al. *J. Chem. Soc.*, **1953**, (3): 1358~1364
- [10] Li C Z, Wu J G, Wang L F, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **1999**, **73**: 195~202
- [11] Li C Z, Wang L F. *Trans. Met. Chem.*, **1999**, **24**: 206~209
- [12] HUA Wen-Ting(花文廷). *Heterocyclic Chemistry(杂环化学)*, Beijing: Peking University Press, **1991**. 231
- [13] XIE Jing-Xi(谢晶曦), XIE Lan(谢 蓝), GU Zhi-Ping(顾志平), et al. *Yaoxue Xuebao(Acta Pharmaceutica Sinica)*, **1988**, **23**(10): 732~738
- [14] Geary W J. *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, **7**: 81~122
- [15] Iskander M F, Sayed L, Lasheen M A. *Inorg. Chim. Acta*, **1976**, **16**: 147~157
- [16] Nakamoto K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*. New York: Wiley Interscience, **1978**. 211
- [17] WANG Min(王 敏). *Thesis for the Doctorate of Lanzhou University(兰州大学博士学位论文)*. **2001**.