

镉(II)-环丙沙星化合物的合成、晶体结构、抗菌与抗肿瘤活性

范振中¹ 傅旭春² 王国平^{*,3} 朱龙观³

(¹大庆石油学院石油工程系, 大庆 163318)

(²浙江大学城市学院药学系, 杭州 310015)

(³浙江大学化学系, 杭州 310027)

关键词: 镉(II)化合物; 环丙沙星; 晶体结构; 抗菌与抗肿瘤活性

中图分类号: O614.81 文献标识码: A 文章编号: 1001-4861(2005)09-1363-04

Synthesis, Crystal Structure, Antibacterial and Antitumor Activities of a New Cadmium(II)-Ciprofloxacin Ionic Compound

FAN Zhen-Zhong¹ FU Xu-Chun² WANG Guo-Ping^{*,3} ZHU Long-Guan³

(¹Petroleum Engineering Department of Daqing Petroleum Institute, Daqing 163318)

(²Department of Pharmacy, City College, Zhejiang University, Hangzhou 310015)

(³Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

Abstract: A new Cadmium(II)-Ciprofloxacin ionic compound, $(\text{HCPFX})_2[\text{CdCl}_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, is synthesized and its crystal structure is determined. The crystallography data are as follows, monoclinic, space group $P2_1/c$, $a=1.010\,39(6)$ nm, $b=1.399\,89(9)$ nm, $c=2.822\,45(18)$ nm, $\beta=95.765\,0(10)^\circ$, $V=3.972\,0(4)$ nm³, $Z=4$, $D_c=1.627$ g·cm⁻³, $F(000)=1\,984$, $R_1=0.054\,0$, $wR_2=0.150\,3$ ($I>2\sigma(I)$). In the title compound, four chloride ions are coordinated to the cadmium ion forming a slightly distorted tetrahedron. Both Ciprofloxacin and the compound were assayed against gram-positive and gram-negative bacteria by doubling dilutions method, the compound shows the same minimal inhibitory concentration (MIC) as the Ciprofloxacin against *S. Aureus*, *M. Lutens*, *E. Coli* and *P. Aeruginosa* bacteria. The inhibitory effect of the two compounds on leukemia HL-60 cell line has been measured by using MTT (Methyl-Thiazol-Tetrazolium) assay method. The results indicate that the complex has very strong inhibitory effect on HL-60 cell line. CCDC: 259367.

Key words: cadmium compound; ciprofloxacin; crystal structure; antibacterial and antitumor activity

环丙沙星{ciprofloxacin, CPFX, (1-环丙基-6-氟-7-(1-哌嗪基)-1,4-二氢-4-氧喹啉-3-羧酸), 参见图 1}是目前临床应用最广泛的喹诺酮药物之一。近年来已有不少学者对喹诺酮类药物,如环丙沙星,与金属离子形成的化合物的物理化学性质、结构以及抗菌活

性进行了研究^[1-9],但少见文献报道该类化合物的抗肿瘤活性^[6-8]。这些化合物可以分为配合物和离子型化合物两类,这类配合物主要以环丙沙星配体的 3 位羧基和 4 位酮基参与配位,而离子型化合物则通过质子化的环丙沙星与金属离子和卤素离子形

收稿日期:2005-01-17。收修改稿日期:2005-06-16。

国家自然科学基金项目(No.50073019),浙江省教育厅科研项目(No.G2040417)资助。

*通讯联系人。E-mail:chewanggp@zju.edu.cn

第一作者:范振中,男,34岁,博士,副教授,研究方向:油田化学及配位化学。

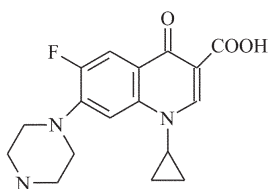


图 1 CPFX 的结构

Fig.1 Structure of CPFX

成^[10,11]。对任何一种药物而言,溶解性能是一个非常重要的性质。喹诺酮类药物以及相应配合物的溶解性通常很差,而金属离子与喹诺酮形成的离子型化合物则具有很好的溶解性能。考虑到生物体中金属离子对配位给体的结合倾向,经常受软硬酸碱理论的制约,常见的软酸金属离子如 Cd^{2+} 、 Hg^{2+} 、 Pb^{2+} ,均为重金属、有毒害作用,但软酸金属离子的配合物作为抗菌剂比其它的金属离子配合物更有效。本文报道了 $(\text{HCPFx})_2[\text{CdCl}_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 的合成、晶体结构与抗菌、抗肿瘤活性。

1 实验部分

1.1 合成

0.238 1 g $\text{CdCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 溶于 20 mL 蒸馏水中,加入盐酸环丙沙星(0.178 2 g)DMSO 溶液 20 mL,逐滴加入 $1.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的盐酸,调节 pH 值。放置过夜后,析出米黄色晶体。经过重结晶后,得到符合 X-单晶衍射要求的晶体产物。元素分析符合化学式 $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{CdCl}_4\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9$, 计算值 (%):C,41.97;H,4.56;N,8.64;测定值(%):C,42.18;H,4.46;N,8.61%。

1.2 晶体结构测定

选取大小合适的晶体在带有石墨单色器的 Bruker APEX CCD 衍射仪上于室温下进行衍射实验。用 $\text{Mo K}\alpha$ 射线($\lambda=0.071\,073 \text{ nm}$),以 ω - 2θ 方式扫描,在 $2.49^\circ \leq \theta \leq 26.82^\circ$ 的范围内共收集 19 931 个衍射点,其中独立衍射点 6 991 个($R_{\text{int}}=0.058\,6$),其中 $I>2\sigma(I)$ 的 5 436 个可观测点用于结构修正。非氢原子坐标由直接法解出,氢原子坐标由差值 Fourier 合成得到。对非氢原子坐标及各向异性温度因子使用全矩阵最小二乘法进行精修。最终偏离因子 $R_1=0.054\,0$, $wR_2=0.150\,3$,其中 $w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.100\,4P)^2]$, $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$, $S=1.041$ 。结构解析采用 SHELXS-97 程序,结构精修采用 SHELXL-97 程序^[12]。

CCDC:259367。

1.3 体外抗菌、抗肿瘤活性测定

1.3.1 抗菌活性测定

采用微孔板液体稀释法,每块板均采用阳性及阴性对照。所用菌株分别为金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus Aureus*, G+), 藤黄八迭球菌(*Micrococcus Lutens*, G+), 大肠杆菌(*Escherichia Coli*, G-), 绿脓杆菌(*Pseudomonas Aeruginosa*, G-);注:G+,革兰氏阳性菌;G-,革兰氏阴性菌。用微量加样器依次于微孔板上加入稀释的样品,再在每孔中加入菌液,振荡 1 min, 37°C 培养 24 h。肉眼观察无细菌生长,即微孔内液体清亮,无混浊或沉淀生成的最低药物浓度为该药物的最低抑制浓度(MIC)。

1.3.2 抗肿瘤活性实验

采用 MTT(四氮唑盐)比色法(作用时间:48 h)测定了 CPFX 及 $(\text{HCPFx})_2[\text{CdCl}_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 对 HL-60(人急性早幼粒白血病)细胞的抑制作用,用二甲亚砜作溶剂对照,测试方法参见文献^[13]。

2 结果与讨论

2.1 晶体结构描述

晶体结构解析表明,配合物化学式为 $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{CdCl}_4\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9$, 式量为 972.95,属单斜晶系,空间群 $P2_1/c$, $a=1.010\,39(6) \text{ nm}$, $b=1.399\,89(9) \text{ nm}$, $c=2.822\,45(18) \text{ nm}$, $\beta=95.765\,0(10)^\circ$, $V=3.972\,0(4) \text{ nm}^3$, $Z=4$, $D_c=1.627 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$, $F(000)=1\,984$ 。

采用 Farrugia 的程序^[14]画出配合物 ORTEP 图见图 2(为清晰及画图方便略去了溶剂分子和氢原子),化合物组成可表示为 $(\text{HCPFx})_2[\text{CdCl}_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 。部分重要的键长和键角列于表 1。由晶体结构图可知, Cd(II) 离子并未与 CPFX 直接成键。四个氯离子与

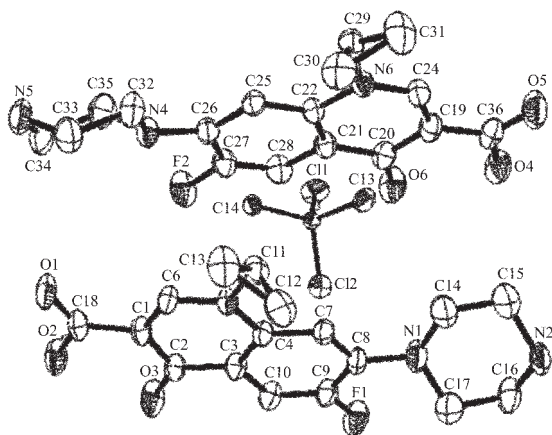


图 2 配合物 ORTEP 图

Fig.2 ORTEP plot of the compound with thermal ellipsoids at 30% probability, the H atoms are omitted for clarity

表 1 主要键长和键角

Table 1 Selected bond lengths (nm), angles (°) for the (HCPFX)₂[CdCl₄]·3H₂O compound

Cd-Cl(1)	0.246 2(2)	Cd-Cl(2)	0.245 4(1)	Cd-Cl(3)	0.246 4(1)
Cd-Cl(4)	0.242 8(1)	O(1)-C(18)	0.122 4(6)	O(2)-C(18)	0.131 7(6)
O(3)-C(2)	0.126 4(5)	O(4)-C(36)	0.133 3(6)	O(5)-C(36)	0.121 6(6)
O(6)-C(20)	0.124 8(5)				
Cl(1)-Cd-Cl(3)	111.85(8)	Cl(2)-Cd-Cl(1)	105.15(6)	Cl(2)-Cd-Cl(3)	107.79(6)
Cl(4)-Cd-Cl(1)	109.66(6)	Cl(4)-Cd-Cl(2)	113.81(5)	Cl(4)-Cd-Cl(3)	108.60(5)
O(1)-C(18)-O(2)	119.9(4)	O(1)-C(18)-C(1)	123.0(4)	O(2)-C(18)-C(1)	117.1(4)
O(5)-C(36)-O(4)	120.3(4)	O(5)-C(36)-C(19)	123.8(4)	O(4)-C(36)-C(19)	115.9(4)
O(6)-C(20)-C(19)	122.7(4)	O(6)-C(20)-C(21)	121.4(4)		

Cd(II)原子配位,形成了一个略有畸变的四面体结构,所有 Cl-Cd-Cl 的键角在 105.15(6)°与 111.85(8)°之间,与 109°28′略有差别。Cd-Cl 键长在 0.242 8(1) nm 与 0.246 4(1) nm 之间,CdCl₂ 在 HF 介质中 Cd-Cl 键长为 0.231 4 nm^[15],而 Cd-Cl 的共价半径之和为 0.240 nm,离子半径之和为 0.276 nm,由此可看出,该化合物中 Cd-Cl 的键长更接近其共价半径之和。CPFX 的 3 位羧基和 4 位酮基均未质子化,而 7 位

哌嗪基末端 N 原子[N(2)和 N(5)]均发生质子化。哌嗪环仍采用常见的椅式构象,两个质子化的 CPFX(用 HCPFX 表示)带两个正电荷,与[Cd(Cl)₄]²⁻保持电中性。

2.2 体外生物活性

药物 CPFX 及(HCPFX)₂[CdCl₄]·3H₂O 的体外抗菌活性结果列于表 2,对白血病(HL-60)细胞的抑制作用结果参见表 3。

表 2 药物配体及配合物的体外抗菌活性

Table 2 Minimal inhibitory concentration (MIC, μg·mL⁻¹) of the drugs for the assayed bacteria

Compound	Microorganism			
	<i>S. Aureus</i>	<i>M. Lutus</i>	<i>E. Coli</i>	<i>P. Aeruginosa</i>
CPFX	< 20	< 20	< 20	< 20
(HCPFX) ₂ [CdCl ₄]·3H ₂ O	< 20	< 20	< 20	< 20

表 3 化合物对肿瘤细胞生长的抑制率

Table 3 Inhibitory activity data of the compounds against leukemia HL-60 cell line (%)

Compound	HL-60 / (mol·L ⁻¹)			
	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷
CPFX	3.4	0	0	0
(HCPFX) ₂ [CdCl ₄]·3H ₂ O	97.6	97.5	98.3	84.0

由抗菌活性实验结果可以看出:药物配体和(HCPFX)₂[CdCl₄]·3H₂O 对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、藤黄色八叠球菌、绿脓杆菌的抑制活性几乎相同,并没有呈现出金属离子影响药物分子活性的现象。

按照抗肿瘤生物活性体外筛选试验的结果评定标准,药物浓度为 10⁻⁵ mol·L⁻¹ 时,对肿瘤细胞生长抑制率低于 85%,则视为无效;而高于 85%或者在浓度为 10⁻⁶ mol·L⁻¹ 时抑制率高于 50%,则均视为弱效;当浓度为 10⁻⁶ mol·L⁻¹ 时抑制率不低于 85%,或者浓度为 10⁻⁷ mol·L⁻¹ 时抑制率高于 50%,均视为强

效。由抗肿瘤活性实验结果可知:药物配体 CPFX 对肿瘤细胞没有抑制作用,而(HCPFX)₂[CdCl₄]·3H₂O 对于 HL-60 人白血病细胞有很强的抑制作用。当其浓度为 10⁻⁴~10⁻⁶ mol·L⁻¹ 时,对 HL-60 的抑制率超过 97%,而当其浓度为 10⁻⁷ mol·L⁻¹ 时,对 HL-60 的抑制率仍可达到 84.0%。与[Cu₂(cfc)₂(bpy)₂(pip)]·6H₂O、[Cu₂(cfc)₂(phen)₂(pip)](NO₃)₂ 两个配合物^[6,7]对 HL-60 的抑制作用相比,10⁻⁴~10⁻⁶ mol·L⁻¹ 范围内抑制率差别较小,在 10⁻⁷ mol·L⁻¹ 浓度时,本文化合物的抑制率则明显高于前面所述两个配合物的抑制率(分别为 63.6%和 71.7%)。溶解性增强和镉化合物本身的

性质或许是形成高抑制率的原因。结合文献^[6,7]以及本文结果可以认为,通过合成以药物分子为配体的配合物或合成金属化合物是发现新型抗癌药物的新思路,对于开发喹诺酮药物的应用和金属化合物抗癌新药具有理论意义和实践意义。目前,我们已在开展该类配合物的体内抗肿瘤实验。

感谢: 中国科学院药物所国家新药筛选中心为本文两个化合物做了抗菌和抗肿瘤活性测试,特此致谢。

参考文献:

- [1] Prasanna M D, Guru Row T N. *J. Molecular Structure*, **2001**, **559**:255~261
- [2] Al-Mustafa J, Tashtoush B. *J. Coordination Chemistry*, **2003**, **56**(2):113~124
- [3] Qu Z R, Hong Z, Xing L X, et al. *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2003**, **16**:2920~2923
- [4] Xie L M, Wang G P, He H Y, et al. *Zeitschrift Fur Kristallographie-New Crystal Structures*, **2003**, **218**(2):245~246
- [5] Wu G G, Wang G P, Fu X C, et al. *Molecules*, **2003**, **8**:287~296
- [6] WANG Guo-Ping(王国平), ZHU Long-Guan(朱龙观), YU Qing-Sen(俞庆森). *Wuji Huaxue Xuebao(Chin. J. Inorg. Chem.)*, **2003**, **19**(2):179~182
- [7] WANG Guo-Ping(王国平), FU Xu-Chun(傅旭春), ZHU Long-Guan(朱龙观). *Wuji Huaxue Xuebao(Chin. J. Inorg. Chem.)*, **2003**, **19**(9):1001~1005
- [8] Wang G P, Yan L C, Zhu L G. *Chin. Chem. Letters*, **2003**, **14**(11):1182~1184
- [9] Turel I. *Coordination Chemistry Reviews*, **2002**, **232**(1~2):27~47
- [10] Drevensek P, Golobic A, Turel I, et al. *Acta Chimica Slovenica*, **2002**, **49**(4):857~870
- [11] Turel I, Golic L, Bukovec P, et al. *J. Inorganic Biochemistry*, **1998**, **71**(1~2):53~60
- [12] Sheldrick G M. *SHELXS-97: Program for X-ray Crystal Structure Solution*; Göttingen, University: Germany, **1997**; Sheldrick G M. *SHELXL-97: Program for X-ray Crystal Structure Refinement*, Göttingen University: Germany, **1997**.
- [13] HAN Rui(韩锐). *Research and Development of Anticancer Drugs and Experiments and Techniques*(抗癌药物研究与实验技术). Beijing: Beijing Medical University and China Xiehe Medical University Press, **1997**. 284~286
- [14] Farrugia L J. *J. Appl. Cryst.*, **1997**, **30**:565~566
- [15] Kaupp M, von Schnering H G. *Inorg. Chem.*, **1994**, **33**:4179~4185