

二齿胍基硫代甲酸苄酯席夫碱锌配合物的合成、 晶体结构和抗肿瘤活性

仇晓阳^{*,1} 刘起峰¹ 张 平¹ 盛良全^{*,2}

(¹ 商丘师范学院化学系, 商丘 476000)

(² 阜阳师范学院化学化工学院, 阜阳 236000)

摘要: 以 2,4-二氯苯甲醛缩胍基二硫代甲酸对氯苄酯为配体与锌盐反应合成了配合物 $\text{Zn}(\text{L})_2$, L=2,4-二氯苯甲醛缩胍基二硫代甲酸对氯苄酯阴离子。通过元素分析和红外光谱对配合物进行了表征,并用 X-射线单晶衍射测定了配合物的单晶结构。配合物属于单斜晶系, $P2_1/n$ 空间群, $a=1.242\ 6(10)$ nm, $b=1.024\ 4(11)$ nm, $c=2.840\ 2(2)$ nm, $\beta=101.740\ 0(10)^\circ$, $M_r=842.81$, $V=3.539\ 7(5)$ nm³, $Z=4$, $\mu=1.412$ mm⁻¹, $D_c=1.582$ g·cm⁻³, $F(000)=1\ 696$, $R_1=0.039\ 0$, $wR_2=0.086\ 2$ (观察衍射点)和 $R_1=0.164\ 0$, $wR_2=0.099\ 6$ (全部衍射点), Final GooF=1.015。在配合物的晶体结构中,中心锌离子与 2 个二齿席夫碱配体中的 2 个硫原子和 2 个氮原子形成四配位四面体构型。抗肿瘤活性实验采用了 MTT 比色法,初步研究表明配合物对人胃癌细胞增殖具有明显的抑制作用。

关键词: 锌配合物; 席夫碱; 晶体结构; 抗肿瘤活性

中图分类号: O614.24¹

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2012)02-0362-05

Synthesis, Crystal Structure and Antitumor Activities of Zinc(II) Complex with Bidentate Schiff Base Derived from *S-p*-Chlorobenzylthiocarbamate

QIU Xiao-Yang^{*,1} LIU Qi-Feng¹ ZHANG Ping¹ SHENG Liang-Quan^{*,2}

(*Department of chemistry, Shangqiu Normal College, Shangqiu, Henan 476000, China*)

(*College of chemistry and Chemical Engineering, Fuyang Normal University, Fuyang, Anhui 236000, China*)

Abstract: A tetrahedral zinc complex $\text{Zn}(\text{L})_2$, L=anionic form of *S-p*-chlorobenzyl- β -N-(2,4-dichlorobenzylidene)hydrazinecarbodithioate, has been prepared and characterized by elemental analysis, IR and single-crystal X-ray diffraction. The crystal data for the complex: Monoclinic, space group $P2_1/n$, $a=1.242\ 6(10)$ nm, $b=1.024\ 4(11)$ nm, $c=2.840\ 2(2)$ nm, $\beta=101.740\ 0(10)^\circ$, $M_r=842.81$, $V=3.539\ 7(5)$ nm³, $Z=4$, $\mu=1.412$ mm⁻¹, $D_c=1.582$ g·cm⁻³, $F(000)=1\ 696$, $R_1=0.039\ 0$, $wR_2=0.086\ 2$ (observed reflections with $I>2\sigma(I)$) and $R_1=0.164\ 0$, $wR_2=0.099\ 6$ (all reflections), Final GooF=1.015. In the crystal structure, the zinc(II) complex has a distorted tetrahedral geometry in which the zinc ion is four-coordinated by the nitrogen atoms and sulfur atoms from two Schiff base ligands respectively. The preliminary bioassay indicates that the zinc complex exhibit distinct inhibitory activity against the human gastric cancer cell lines. CCDC: 829805.

Key words: zinc(II) complex; Schiff base; crystal structure; antitumor activity

顺铂是 20 世纪化学治疗癌症最重大的发现之一。但它的应用推广受到毒副作用(如肾脏毒性、骨髓毒性、耳毒性、神经毒性)、耐药性、不可口服等因素的限制^[1-2]。这些缺点促使人们去研发药理活性更

好的金属抗癌药物。目前研发的金属抗癌药物主要分为二类,一类是铂类抗癌药物^[3-5],另一类是非铂类抗癌药物^[6-9]。非铂类抗癌药物主要集中在具有生物活性、生命必需的微量金属元素上,如铜、锌^[6-9]。

收稿日期: 2011-07-14。收修改稿日期: 2011-10-17。

国家自然科学基金(No.20971024)、河南省高校青年骨干教师项目(No.2010GGJS-157)和河南省教育厅自然科学基金(No.2011B150028)资助项目。

*通讯联系人。E-mail: qiu Xiaoyang12@163.com, shengliq@fync.edu.cn; 会员登记号: S06N6426M1008。

锌在细胞生理活动中发挥着重要的作用,是许多酶的活性中心,参与多种新陈代谢过程。目前的研究主要集中于铜配合物,相对于铜配合物而言,锌配合物研究的较少^[9]。

自从在十字花科植物中分离出萝卜硫素(Sulforaphan),人们发现氨基二硫代甲酸酯类化合物(如 Sulforamate, oxomate, brassinin) 具有很好的肿瘤预防和抗肿瘤活性,氨基二硫代甲酸酯为药效基团^[10-12]。近年来,胍基二硫代甲酸苄酯席夫碱及其配合物引起了人们的兴趣。在该类席夫碱中引入一个简单的取代基,可能会导致配合物的结构和性质发生很大的变化^[13]。除此以外,一些此类配合物还表现出很好的生物活性,如抗菌活性、抗病毒活性和抗癌活性^[13-16]。

我们已经报道了一些胍基二硫代甲酸苄酯席夫碱及其配合物的抗癌活性^[17-18]。为了进一步研究金属离子、取代基等因素对抗癌活性的影响,在这篇文章中,我们报道了胍基二硫代甲酸对氯苄酯(SCBDTC)席夫碱及其锌配合物的合成、晶体结构和抗癌活性。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

试剂:2,4-二氯苯甲醛为分析纯,醋酸锌为化学纯,SCBDTC 为自制,测定生物活性所需的试剂均由南京大学医药生物技术国家重点实验室提供。

仪器:日本岛津 FTIR-8700 红外光谱仪(4 000~400 cm^{-1}),Bruker SMART 1000 APEX CCD 单晶衍射仪,PE-2400(II)型元素分析仪,北京产 XT4 双目显微熔点测定仪。

1.2 席夫碱(2,4-氯苯甲醛缩胍基二硫代甲酸对氯苄酯)配体 HL 的合成

SCBDTC 根据文献的方法制备^[19]。将 2,4-氯苯

甲醛(0.018 g, 0.1 mmol)和 SCBDTC(1 mmol)溶解在适量的无水乙醇溶剂中,加热回流 4 h,冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$,出现沉淀,过滤,洗涤, P_2O_5 干燥,得淡黄色粉末,产量为 0.020 g,产率为 52%。元素分析按 $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{S}_2$ 计算,计算值(%):C 46.22, H 2.84, N 7.19;实测值(%):C 46.08, H 2.78, N, 7.15。

1.3 配合物的合成

将席夫碱 (0.078 g, 0.2 mmol) 溶解在适量的乙醇溶剂中,加入 $\text{Zn}(\text{OAc}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.022 g, 1 mmol),在室温下搅拌 4 h 后,过滤。滤液放置在室温下培养单晶,2 周后析出适合于 X 射线单晶结构分析的淡黄色晶体,产量为 0.035 g,产率为 42%,熔点:205~207 $^{\circ}\text{C}$ 。元素分析按 $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{ZnCl}_6\text{N}_4\text{S}_4$ 计算,计算值(%):C 43.41, H 3.02, N, 7.19;实测值(%):C 42.97, H 2.98, N 7.14。IR 主要吸收峰(cm^{-1})为:1 585(s), 1 444(vs), 1 097(w), 1 018(w), 964(w), 831(w)。

1.4 配合物晶体结构测定

选取尺寸为 0.30 mm×0.22 mm×0.13 mm 的单晶,使用 Bruker SMART APEX 1000 CCD 单晶衍射仪进行衍射实验。在 296(2) K 下用 Mo $K\alpha$ 射线($\lambda=0.071\ 073\ \text{nm}$),以 φ - ω 扫描方式在 $2.60^{\circ}\leq\theta\leq25.50^{\circ}$ 范围内共收集 23 769 个衍射点,其中 6 570 个独立衍射点($R_{\text{int}}=0.031\ 0$)和 4 647 个可观察衍射点($I>2\sigma(I)$)用于结构分析和结构修正。全部数据经 L_p 因子和经验吸收校正。采用 SHELXS-97 程序^[20]由直接法解出结构。结构精修使用 SHELXL-97 程序^[20],对氢原子和非氢原子分别采用各向同性和各向异性温度因子进行全矩阵最小乘法修正。最终偏离因子 $R_1=0.039\ 3$, $wR_2=0.086\ 2$; $w=1/[S^2(F_o^2)+(0.036\ 8P)^2+2.96P]$, 其中 $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$; $(\Delta/\sigma)_{\text{max}}=0.001$; $S=1.015$; $(\Delta/\rho)_{\text{max}}=628\ \text{e}\cdot\text{nm}^{-3}$ 和 $(\Delta/\rho)_{\text{min}}=-574\ \text{e}\cdot\text{nm}^{-3}$ 。配合物的晶体学数据列于表 1。

CCDC: 829805。

表 1 配合物的晶体学数据

Table 1 Crystallographic data for the complex

Empirical Formula	$\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{ZnCl}_6\text{N}_4\text{S}_4$	$F(000)$	1696
Formula weight	842.81	$\mu(\text{Mo } K\alpha) / \text{mm}$	1.412
Temperature / K	296(2)	Crystal size / mm	0.30×0.22×0.13
Wavelength / nm	0.071 073		$-14 \leq h \leq 15, -11 \leq k \leq 12, -34 \leq l \leq 34$
Crystal shape	Block	Reflection collected	23 769
Color	Light yellow	Independent reflection (R_{int})	6 570 (0.031 0)
Crystal system	Monoclinic	Completeness to $\theta=25.50^{\circ} / \%$	99.7
Space group	$P2_1/n$	Absorption correction	Multi-scan

续表 1

a / nm	1.242 57(10)	θ range for data collection / ($^{\circ}$)	2.60–25.50
b / nm	1.024 43(8)	Data / restraints / parameters	6 570 / 0 / 406
c / nm	2.840 2(2)	Final GooF	1.015
$\beta / (^{\circ})$	101.740 0(10)	R_1, wR_2 ($I > 2\sigma(I)$)	0.039 0, 0.086 2
V / nm^3	3.539 7(5)	R_1, wR_2 (all data)	0.064 0, 0.099 6
Z	4	Largest diff. peak and hole / ($\text{e} \cdot \text{nm}^{-3}$)	628, -574
$D_c / (\text{g} \cdot \text{cm}^{-3})$	1.582		

1.5 抗肿瘤活性实验

采用 MTT(四氮唑盐)比色法(作用时间:48 h)测定配体 HL 和配合物 ZnL_2 对胃癌细胞(MKN45)和肝癌细胞(HEPG2)细胞的体外抑制作用,抗癌药物 5-氟尿嘧啶(5-FU)作为参照。测试方法参见文献^[21]。

2 结果与讨论

2.1 配合物的红外光谱

此类席夫碱中,分子以硫醇式或硫酮式存在,或以互变异构形式共存^[22]。如图 1 所示:

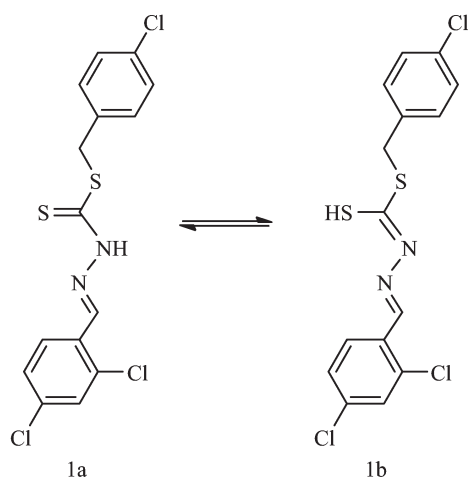


图 1 硫酮式(1a)和硫醇式(1b)的互变异构

Fig.1 Thione (1a) and thiol (1b) tautomeric form of Schiff base

配合物的 IR 光谱表明:在 $3\,100\text{ cm}^{-1}$ 附近没有 $\nu(\text{N-H})$ 吸收峰,说明配体 HL 形成配合物时,脱去了

α 氮上的质子;在 $2\,570\text{ cm}^{-1}$ 附近缺失 $\nu(\text{S-H})$ 吸收峰,说明 S 原子失去了质子,与金属离子 Zn(II) 配位^[23];在 $1\,585\text{ cm}^{-1}$ 处出现的强吸收峰可以指派为 $\text{C}=\text{N}$ 的特征吸收峰;在 $1\,018\text{ cm}^{-1}$ 处的吸收峰为 C-S 的伸缩振动峰,说明在配合物中配体以硫醇形式存在。以上分析与所测的晶体结构相一致。

2.2 配合物的晶体结构

配合物的主要键长和键角列于表 2,配合物的分子结构见图 2。

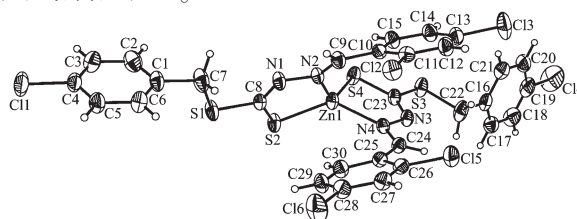


图 2 标题配合物的分子结构

Fig.2 Molecular structure of the complex with ellipsoids shown at 30% level

从晶体结构图 2 可知,中心 Zn(II) 离子具有四配位的几何构型,2 个 -1 价的二齿席夫碱阴离子各提供 1 个硫醇基上的硫原子和亚胺基上的氮原子与金属离子配位。 Zn(1)-N(2) 、 Zn(1)-N(4) 、 Zn(1)-S(2) 和 Zn(1)-S(4) 键长分别为 $0.209\,1(3)$ 、 $0.207\,1(3)$ 、 $0.226\,66(9)$ 和 $0.226\,96(10)\text{ nm}$,与类似配合物^[14]中的键长($0.204(2)$ 、 $0.208(2)$ 、 $0.237\,9(9)$ 和 $0.231\,0(10)\text{ nm}$)基本一致,正如所料,比六配位配合物^[15]中相应的键长($0.212\,6(3)$ 、 $0.212\,7(3)$ 、 $0.224\,1(3)$ 、 $0.234\,7(3)$ 、

表 2 配合物的主要键长和键角

Table 2 Selected bond lengths (nm) and bond angles ($^{\circ}$) of the complex

Zn(1)-N(4)	$0.207\,1(3)$	Zn(1)-N(2)	$0.209\,1(3)$	Zn(1)-S(2)	$0.226\,66(9)$
Zn(1)-S(4)	$0.226\,96(10)$				
N(4)-Zn(1)-N(2)	$107.17(10)$	N(4)-Zn(1)-S(2)	$132.96(8)$	N(2)-Zn(1)-S(2)	$86.52(7)$
N(4)-Zn(1)-S(4)	$88.19(7)$	N(2)-Zn(1)-S(4)	$130.02(8)$	S(2)-Zn(1)-S(4)	$117.39(4)$
C(9)-N(2)-Zn(1)	$131.3(2)$	C(8)-S(2)-Zn(1)	$93.67(11)$	C(24)-N(4)-Zn(1)	$133.3(2)$
C(23)-S(4)-Zn(1)	$91.56(11)$	N(3)-N(4)-Zn(1)	$114.28(19)$	N(1)-N(2)-Zn(1)	$115.43(19)$

0.245 14(10)和 0.245 40(11) nm)略短。C-S 的键长(0.173 3(3), 0.174 0(3) nm)介于单键 C-S(0.182 nm)和双键 C=S(0.156 nm)之间,与相似配合物^[14]的对应键长(0.173(2), 0.169(3) nm)接近。C-N 的键长分别为 0.129 5(4)、0.128 1(4)、0.129 0(4)和 0.128 3(4) nm,说明在 -C=N-N=C- 部分存在离域大 π 键。上述数据表明,席夫碱配体以硫醇化脱氢的方式与 Zn(II)离子配位。

配位键角的范围在 86.52(7)°~132.96(8)°之间(表 2),其中 N(2)-Zn(1)-N(4)和 S(2)-Zn(1)-S(4)分别为 107.17(10)°和 117.39(4)°,这是因为 N 与 Zn 的配位能力强于 S 与 Zn 的配位能力。N(2)-Zn(1)-S(2)和 N(4)-Zn(1)-S(4)分别为 86.52(8)°和 88.19(8)°,因此配合物的几何构型为扭曲的四面体。每个配体与锌离子配位形成 1 个五员螯合环,其最小二乘平面的平均偏差分别为 0.001 24(2)和 0.001 05(2) nm,说明五员螯合环具有很好的共面性。二个螯合环平面的二面角为 72.6°,由此可见,配合物的四面体构型扭曲严重。

2.3 抗癌活性

配体、锌配合物及参照品 5-FU 对 MKN45 和 HEPG2 细胞的体外抑制作用列于表 3。半数抑制浓度(IC₅₀)为 50%的肿瘤细胞存活时的药物浓度,所得数据是三次实验的平均值。

表 3 标题配合物的抗癌活性

Table 3 Antitumor activity against selected tumor cells of the complex

Compound	IC ₅₀ / ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
	MKN45	HepG2
HL	23.7	36.3
ZnL ₂	15.3	45.6
5-FU ^a	0.89	1.36

^aUsed as a positive control.

从表 3 可见,配体和配合物对 MKN45 的 IC₅₀ 值分别为 23.7 和 15.3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,活性大小的顺序为 5-FU>ZnL₂>HL;对 HEPG2 的 IC₅₀ 值分别为 36.3 和 45.6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,活性大小的顺序没有改变。根据 Shier^[24]的建议,当 IC₅₀ 值小于 5 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 时,抑制活性很强;在 5~10 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 之间,抑制活性中等;在 10~25 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 之间;抑制活性较弱;当 IC₅₀ 值大于 25 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 时,没有活性。因此,配体和配合物对肿瘤细胞 MKN45 有抑制性,但较弱,小于 5-氟尿嘧啶。而对另一种肿瘤细胞 HEPG2 几乎没有活性。值

得注意的是,配合物的活性好于配体,这于我们报道的铜配合物^[17]相一致,说明配位作用可以改变化合物的抗癌活性。标题配合物的抗癌抑制活性与另一种锌配合物 ZnL'₂(L'=2,4-氯苯甲醛缩胍基二硫代甲酸苄酯阴离子)(MKN45: 7.1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, HepG2: 10.4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,待发表)进行比较,可以发现在苄基苯环上引入氯原子不但没有增强活性,反而减弱了活性。这是因为多数抗肿瘤药物主要通过诱导细胞凋亡而发挥抗肿瘤作用,其效能与诱导细胞凋亡的能力密切相关^[25]。当配合物与 DNA 相互作用时,苄基苯环上引入的氯原子可能降低了刚性芳环平面插入 DNA 的程度,从而降低了对癌细胞的抑制活性,具体原因有待于进一步研究。

感谢:南京大学医药生物技术国家重点实验室为本文化合物做了抗肿瘤活性测试,特此致谢。

参考文献:

- [1] Kelland L R. *Drugs*, **2000**,**59**:1-8
- [2] XU Gang(徐刚), Cui Yu-Bo(崔玉波), CUI Kan(崔凯), et al. *Prog. Chem.(Huaxue Jingzhan)*, **2006**,**18**(1):107-113
- [3] Polyanskaya T V, Kazhdan I, Motley D M, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2010**,**104**:1205-1213
- [4] Rosu T, Pahontu E, Pasculescu S, et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**,**45**:1627-1634
- [5] Gao E J, Zhu M C, Liu L, et al. *Inorg. Chem.*, **2010**,**49**:3261-3270
- [6] Jiang J, Tang X L, Dou W, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2010**,**104**:583-591
- [7] Li M X, Chen C L, Zhang D, et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**,**45**:3169-3177
- [8] LIU Ya-Nan(刘亚楠), YANG Fang(杨芳), MEI Wen-Jie(梅文杰), et al. *Chem. J. Chinese Universities(Gaodeng Huaxue Xuebao)*, **2010**,**31**(3):435-441
- [9] Marzano C, Pellei M, Tisato F, et al. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, **2009**,**9**:185-211
- [10] Gerhuser C, You M, Liu J F, et al. *Cancer Research*, **1997**,**57**:272-278
- [11] Mehta R G, Pezzuto J M. *Current Oncology Reports*, **2002**,**4**(6):478-486
- [12] Mehta R G, Liu J F, Constantinou A, et al. *Moriarty Carcinogenesis*, **1995**,**16**(2):399-404
- [13] Tarafder M T H, Chew K B, Crouse K A, et al. *Polyhedron*, **2002**,**21**:2683-2690

- [14]Ali M A, Bakar H J H A, Mirza A H, et al. *Polyhedron*, **2008**,**27**:71-79
- [15]Tarafder M T H, Kasbollah A, Crouse K A, et al. *Polyhedron*, **2001**,**20**:2363-2370
- [16]How F N F, Crouse K A, Tahir M I M, et al. *Polyhedron*, **2008**,**27**:3325-3329
- [17]QIU Xiao-Yang(仇晓阳), LIU Ying(刘瑛), CHENG Yan(程艳), et al. *Chinese J. Inorg. Chem. (Wuji Huaxue Xuebao)*, **2010**,**26**(8):1485-1489
- [18]QIU Xiao-Yang(仇晓阳), ZHU Mei-An(朱美安), LIU Ying(刘瑛), et al. *Chinese J. Struct. Chem. (Jiegou Huaxue)*, **2010**,**29**(10):1557-1561
- [19]Ali A M, Tarafder M T H. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1977**,**39**: 1785-1791
- [20]Sheldrick G M. *SHELXL-97, Program for the Solution and the Refinement of Crystal Structure*, University of Göttingen, Germany, **1997**.
- [21]ZHANG Jin-Chao(张金超), GONG Yu-Qiu(龚钰秋), ZHENG Xiao-Ming(郑小明), et al. *Chinese J. Inorg. Chem. (Wuji Huaxue Xuebao)*, **2005**,**21**(11):1752-1756
- [22]Chan M H E, Crouse K A, Tahir M I M, et al. *Polyhedron*, **2008**,**27**:1141-1149
- [23]Chew K B, Tarafder M T H, Crouse K A, et al. *Polyhedron*, **2004**,**23**:1385-1392
- [24]Shier W T. *Mammalian Cell Culture on \$5 a Day: A Laboratory Manual of Low Cost Methods*. University of the Philippines: Los Bafios Publications, **1991**:64-71
- [25]HE Qi-Zhuang(何其庄), MA Shu-Zhi(马树芝), XU Dong-Fang(许东芳). *Chinese J. Inorg. Chem. (Wuji Huaxue Xuebao)*, **2007**,**23**(10):1723-1728