第 30 卷第 12 期
2014 年 12 月

无 机 化 学 学 报
CHINESE JOURNAL OF INORGANIC CHEMISTRY

Vol.30 No.12
2733-2739

含不同芳香取代基的肼基二硫代甲酸甲酯-Ga^{3+}配合物的合成及抑菌活性

徐保莲[1] 代 坤[1] 陈景文*[,2]

([1] 常州大学石油化工学院,常州 213164)

([2] 盐城工学院化学与生物工程学院,盐城 224051)

摘要:设计合成了 4 种含不同芳香取代基团的肼基二硫代甲酸甲酯配体(2-乙酰基吡啶肼基二硫代甲酸甲酯(L^1-H)、2-甲酰基吡啶肼基二硫代甲酸甲酯(L^2-H)、2-甲酰基噻吩肼基二硫代甲酸甲酯(L^3-H)、2-甲酰基水杨醛肼基二硫代甲酸甲酯(L^4-H))的镓配合物,对它们的抑菌活性进行了测试,并讨论了配体分子中不同芳香取代基对配合物抑菌活性的影响。在模拟生理条件下,L-H 与 Ga^{3+}生成较稳定的单核配合物$[Ga(L^1)_2]NO_3$ (**1**)、$[Ga(L^2)_2]NO_3$ (**2**)、$[Ga(L^3)_2]NO_3$ (**3**)、$[Ga(L^4)_2]NO_3$ (**4**),各配合物对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌表现出比 $Ga(NO_3)_3\cdot 9H_2O$ 强的抑制活性,抑制金黄色葡萄球菌的能力高于大肠杆菌,其中,**1** 和 **2** 的活性比相应配体高,其余 2 个配合物与其配体之间无明显活性差异。L^1-H 和 L^2-H 分子中吡啶基的较强吸电子效应可能是 **1** 和 **2** 具有较强抑菌活性的主要原因。4 种配合物抑制黑曲霉生长的活性同样高于 $Ga(NO_3)_3\cdot 9H_2O$,其中 **3** 最强,并显著高于 L^3-H,其余配合物与相应配体间无活性差异。

关键词:镓配合物;肼基二硫代甲酸甲酯衍生物;抗菌活性;构效关系

中图分类号:O614.37+1 **文献标识码**:A **文章编号**:1001-4861(2014)12-2733-07

DOI:10.11862/CJIC.2014.364

Synthesis and Antibacterial Activity of Gallium Complexes of Methyl Hydrazinecarbodithioate Bearing Different Aromatic Substituents

XU Bao-Lian[1] DAI Kun[1] CHEN Jing-Wen*[,2]

([1]*School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou, Jiangsu* 213164, *China*)

([2]*School of Chemical and Biological Engineering, Yancheng Institute of Technology, Yancheng, Jiangsu* 224051, *China*)

Abstract: Four methyl hydrazinecarbodithioate derivatives containing different aromatic substituents including *S*-methyl-*N*′-(1-pyridin-2-yl-ethylidene)-hydrazinecarbodithioate (L^1-H), *S*-methyl-*N*′-(1-pyridin-2-yl-methylene)-hydrazinecarbodithioate (L^2-H), S-methyl-*N*′-(1-thiophen-2-yl-methylene)-hydrazinecarbodithioate (L^3-H), *S*-methyl-2-hydroxyl benzylidenehydrazinecarbodithioate (L^4-H), and their gallium complexes were synthesized and structurally characterized. Their antibacterial activities were tested using *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* as substrates. The effect of different aryl substituents of ligands on the activities of each complex was studied. The results show that the four ligands can bind with Ga^{3+} forming mononuclear complexes, $[Ga(L^1)_2]NO_3$ (**1**), $[Ga(L^2)_2]NO_3$ (**2**), $[Ga(L^3)_2]NO_3$ (**3**), $[Ga(L^4)_2]NO_3$ (**4**), respectively, and each complex is stable under near physiological conditions. The antibacterial activities of the complexes and corresponding ligands for both bacterial are higher than $Ga(NO_3)_3\cdot H_2O$, and the inhibitory efficacy for *Staphylococcus aureus* is higher than that for *Escherichia coli*. Among the complexes, the activities of both complex **1** and complex **2** are more potent than corresponding ligand but the other two didn′t show significant difference in activity. The electro-withdrawing

收稿日期:2014-04-11。收修改稿日期:2014-06-04。

江苏省自然科学基金(No.BK2012674),江苏省新型环保重点实验室开放基金(No.AE201029)资助项目。

*通讯联系人。E-mail:jwchen@ycit.edu.cn

effect of pyridyl on L^1-H and L^2-H may be responsible for the higher activity of complexes **1** and **2**. The inhibitory activities of four complexes for *Aspergillus niger* are likewise more potent than $Ga(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$. The complex **3** is among the most potent and its activity is higher than L^3-H. Little activity difference between the other complexes was observed.

Key words: gallium(Ⅲ) complex; methyl hydrazinecarbodithioate; antibacterial activity; structure-activity relationship

镓化合物是继铂类化合物之后第二个被临床试验用于治疗癌症的金属药物[1],但镓类药物的研究尚属于“婴幼儿”期。研究发现,因 Ga^{3+}和 Fe^{3+}具有诸如离子半径、电子亲和能、配位数等许多相近的物化性质[2],进入血液的 Ga^{3+}离子能竞争取代转铁蛋白(Tf)上结合的 Fe^{3+}离子(尤其是肿瘤细胞中的 Fe^{3+})而与 Tf 结合,被转铁蛋白受体识别而进入肿瘤细胞[3],从而干扰肿瘤细胞内 Fe^{3+}的正常代谢。同时,进入细胞内的 Ga^{3+}可抑制 DNA 还原酶的活性而阻滞了 DNA 的复制[4],最终导致肿瘤细胞死亡。利用相同或相近的机理,Ga^{3+}同样显示出较强的抗菌活性[5]。但在生理条件下,Ga^{3+}离子极易水解,还易与 PO_4^{3-}结合生成 $GaPO_4$ 沉淀[2,6],导致 Ga^{3+}的生物利用率很低,阻碍了它的药物活性。合理设计有机配体以形成镓的配合物是降低 Ga^{3+}的水解活性、提高其稳定性, 从而提高 Ga^{3+}的药物活性的有效途径之一。研究表明,含 N、S 原子的化合物及其金属配合物具有良好的抑菌、抗疟疾、抗肿瘤和抗病毒等生物活性[7-8],特别是 α-*N*-杂环缩氨基硫脲类化合物能够有效抑制 DNA 还原酶活性,具有较强的抗肿瘤、抗菌性能[9-11]。肼基二硫代甲酸甲酯衍生物与缩氨基硫脲类化合物具有相近的化学结构,均含有 N、S 配位原子,这类化合物及其金属配合物具有多种生物活性[12-13],但相关镓配合物的活性研究未见报道。本文合成了 4 种含不同芳香取代基的肼基二硫代甲酸甲酯衍生物及其镓的配合物,对它们的抑菌活性进行了测试,并讨论了配体分子中芳香取代基对各配合物的抑菌活性的影响。

1 实验部分

1.1 主要仪器和试剂

二硫化碳、水合肼(80%)、碘甲烷、2-乙酰吡啶、水杨醛、2-吡啶甲醛、2-噻吩甲醛、硝酸镓、磷酸盐缓冲溶液(PBS)等均为分析纯。

金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、黑曲霉由广州嘉科微生物研究中心提供。

牛肉膏蛋白胨培养基:蒸馏水 100 mL、牛肉膏 0.3 g、氯化钠 0.5 g、蛋白胨 1 g、琼脂 1.5 g,pH 7.0~7.2;马铃薯葡萄糖琼脂培养基:蒸馏水 100 mL、马铃薯 20 g、葡萄糖 2 g、琼脂 2 g。

WRS-1B 数字熔点仪,Bruker DRX-500 型核磁共振仪,LCQ 型电喷雾质谱仪(ESMS,Finnigan),Shimadzu UV-2450 型紫外可见分光光度计,Vario EL cube 元素分析仪 (德国 Elementar),NEXUS 670 型红外光谱仪等用于各化合物的表征;高压蒸汽灭菌锅、生化培养箱、超净工作台、酒精灯、恒温箱、培养皿等用于各化合物的抑菌活性实验。

1.2 配体 L^1~L^4 的合成

按照图 1 所示的路线合成配体 2-乙酰基吡啶肼基二硫代甲酸甲酯(L^1-H)、2-甲酰基吡啶肼基二硫代甲酸甲酯(L^2-H)、2-甲酰基噻吩肼基二硫代甲酸甲酯 (L^3-H) 和 2-甲酰基水杨醛肼基二硫代甲酸甲酯(L^4-H)。参照文献[14]先合成肼基二硫代甲酸甲酯,在搅拌下,一定量的肼基二硫代甲酸甲酯与适量的 2-乙酰吡啶、2-吡啶甲醛、2-噻吩甲醛和水杨醛分别在无水乙醇中回流反应 6~8 h 后,冷却、离心分离,用无水乙醇重结晶,分别得到黄色晶体 L^1-H、浅黄色针状晶体 L^2-H、黄色晶体 L^3-H 和灰白色针状晶体 L^4-H,收率(以肼基二硫代甲酸甲酯计)分别为 81%、86%、79%和 73%,其中:

L^1-H:m.p.125~128 ℃。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ:8.62~7.71(m,4H,Py),7.0(s,1H,-NH-),2.25(s,3H,-SCH_3),1.81 (s,3H,-CH_3)。ESI-MS (*m/z*):$[C_9H_{11}N_3S_2+H^+]^+$,226.34 (理论值),226.1 (实测值);$[C_9H_{11}N_2S_2-SCH_3]^+$,178.24(理论值),178.2(实测值)。FTIR(ν,cm^{-1}):1 621(m),1 462(m),1 425(m),1 323(m),1 275(s),1 105(m),953(s),841(m),777(s)。

L^2-H:m.p. 168~170 ℃。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ:8.65~7.64(m,4H,Py),7.50(s,1H,-CH=N),7.0(s,1H,-NH-),2.55 (s,3H,-SCH_3)。ESI-MS (*m/z*):$[C_8H_9N_3S_2+H^+]^+$,212.32 (理论值),212.10 (实测值);$[C_8H_9N_3S_2-SCH_3]^+$,164.21 (理论值),164.20 (实测值)。FTIR spectra(ν,

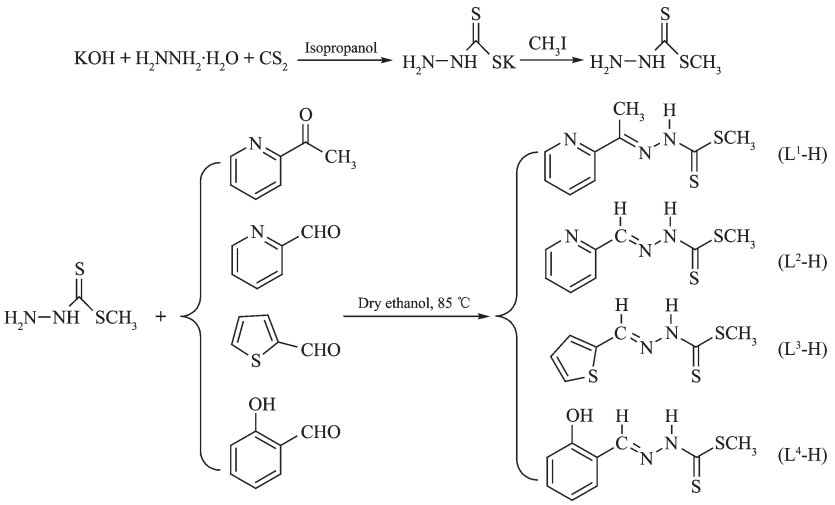


图 1　配体的合成路线

Fig.1　Synthetic routes of ligands

cm^{-1}):1 616(s),1 564(m),1 430(w),1 315.5(m),1 276(m),1 107(m),1 043(s),872(m),774(s)。

L^3-H:m.p.165~167 ℃。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ:8.26(s,1H,-CH=N),7.69~7.17 (m,3H,-C_4H_3S),7.0(s,1H,-NH-),2.55(s,3H,-SCH_3)。ESI-MS(m/z):$[C_7H_8N_2S_3+H^+]^+$,217.36 (理论值),217.10 (实测值);$[C_7H_8N_2S_3-SCH_3]^+$,169.25 (理论值),168.99 (实测值)。FTIR spectra(ν,cm^{-1}):3 678(s),2 984(s),2 899(s),1 628(w),1 476(m),1 409(m),1 333(m),1 066(s),769(s)。

L^4-H:m.p. 205~208 ℃。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ:8.78(s,1H,-CH =N),7.66 ~7.02 (m,4H,Ph),5.35 (s,1H,-OH),2.55(s,3H,-SCH_3),2.0(s,1H,-NH-)。ESI-MS(m/z):$[C_9H_{10}N_2OS_2+H^+]^+$,227.32 (理论值),227.20 (实测值);$[C_9H_{10}N_2OS_2-SCH_3]^+$,179.22(理论值),179.10(实测值)。FTIR spectra(v,cm^{-1}):3 116(s),1 613(m),1 521(m),1 483(m),1 310(s),1 034(s),952(m),789(m),750(m)。

1.3　配合物的合成

$[Ga(L^1)_2]NO_3$ (**1**)、$[Ga(L^2)_2]NO_3$ (**2**)、$[Ga(L^3)_2]NO_3$ (**3**)、$[Ga(L^4)_2]NO_3$ (**4**)各配合物按照下述步骤合成:将 0.50 mmol 配体 L^1~L^4 分别投入到 15 mL 无水甲醇中,加热至 55 ℃使其全部溶解,分别形成绿色、浅绿色、黄色和浅绿色溶液,在不断搅拌下向其中缓慢滴加含有 0.50 mmol $Ga(NO_3)_3·9H_2O$ 的无水甲醇溶液,保温搅拌 5 h 后,L^1-H 和 L^2-H 的溶液呈红色透明溶液,室温静置 2 周,分别析出约 0.089 和 0.078 g 红色晶体状配合物 **1** 和 **2**,以配体的量计,收率分别为 71.6%和 64.7%;L^3-H 和 L^4-H 的溶液中分别产生大量黄绿色和灰白色沉淀,经离心分离、用甲醇反复洗涤,真空干燥后得到 0.069 g 黄绿色和 0.079 g 灰白色固体配合物 **3** 和 **4**,收率分别为 62.5%和 52.3%。利用电喷雾质谱、元素分析、摩尔电导率、红外光谱等对各配合物进行表征。

1.4　抑菌性能测试

采用纸片琼脂扩散法[15]分别测试各配合物、配体及 $Ga(NO_3)_3·9H_2O$ 对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌的抑菌活性。将上述各化合物配成浓度为 $1.0×10^{-5}$ $mol·L^{-1}$ 的甲醇溶液备用。在 120 ℃下将牛肉膏蛋白胨培养基灭菌 20 min,在无菌条件下分装到培养皿中。将 6 mm 经灭菌的圆形滤纸片浸入上述各化合物的溶液中,充分浸泡后用无菌镊子将滤纸片放在已均匀涂布菌悬液的平板上,每只皿放置 3 片样品和 1 片空白对照,在 37 ℃培养箱中倒置培养 16~48 h 后,采用十字交叉法测量抑菌圈直径[7],平行试验 3 次,取平均值。抑菌圈直径越大说明该化合物的抑菌效果越好。同时,测试各配合物、配体及 $Ga(NO_3)_3·9H_2O$ 对黑曲霉的抑制活性,制备同等浓度的含上述各待测化合物的 PDA 培养基,挑取黑曲霉菌饼置于上述各培养基平板上,在 28 ℃的恒温培养箱内培养 72 h 后,用十字交叉法测量其菌落直径[16],平行测试 3 次,取平均值,菌落直径越小者说明其对黑曲霉生长的抑制性能越好。

2　结果讨论

2.1　配合物的表征与结构分析

2.1.1　红外光谱分析

首先采用红外吸收光谱分别考察了各配体与

Ga^{3+}离子的结合。其中,**1** 在红外光谱中出现了 2 971(s),2 864(s),1 459(w),1 350(m),1 316(m),1 055(s),1 012(s),770(m)(ν,cm^{-1})吸收峰;**2** 出现了 3 705(m),3 664(m),2 972(s),2 861(s),1 343(m),1 055(s),1 009(s),772(w)(ν,cm^{-1}) 吸收峰;**3** 出现了 2 375(s),2 321(s),1 589(s),1 517(m),1 454(s),1 414(s),1 278(m),1 042(m),970(s),818(s),735(w),680(m)吸收峰;**4** 出现了 2 970(s),2 861(s),1 740(m),1 459(m),1 343(m),1 055(s),1 012(s),748(w)吸收峰,详见 Fig.S1~S4。对比各配合物和相应配体的红外光谱可以看出,当配体与 Ga^{3+}发生配位后,位于 777~750 cm^{-1} 区间的吸收峰位移至 770~735 cm^{-1},可推断是由于配体分子中 C=S 基团的 S 原子与 Ga^{3+}发生了配位,导致 C=S 键长变长而趋于单键,使 C=S 键的伸缩振动增强[17]。同时,上述各配合物在 3 100~3 500 cm^{-1} 区间内的仲氨基(-NH-)的振动强度发生了明显的减弱,表明 N-H 键受到了影响。据文献报道,氨基硫脲类化合物与 Ga^{3+}即通过这种方式结合形成配合物,Ga^{3+}与 S 配位后使 C=S 键趋于单键,同时使相邻的 C-NH 转变为 C=N[18-19]。此外,在 1 613~1 628 cm^{-1} 区间内的亚氨基团(-C=N-)的振动强度也发生了减弱或位移,说明 Ga^{3+}与-C=N-中的 N 原子也发生了配位。各配合物在 1 430~1 420 cm^{-1} 和 1 330~1 320 cm^{-1} 区间内的吸收峰可归属为外界 NO_3^-阴离子的振动吸收[20]。由此可推断,配体 L^1-H~L^4-H 分子提供-C=N-基团中的 N 原子和-C=S 基团的 S 原子与 Ga^{3+}配位,形成了镓配合物 **1**~**4**。

2.1.2 电喷雾质谱分析

电喷雾质谱(ESI-MS)是表征配合物的一种重要手段,可以根据配合物的电喷雾质谱结果判定配合物的形成。以甲醇为溶剂,采用正离子模式检测,各配合物的质谱结果详见 Fig.S5。其中,在 **1** 的质谱中观察到了 2 个峰 m/z=248.80,517.65,分别归属为 $[L^1+Na^+]^+$(理论值:248.33) 和 $[Ga(L^1)_2]^+$(理论值:518.38);**2** 在 m/z=490.65 处仅出现了 1 个峰,可归属为$[Ga(L^2)_2]^+$(理论值:490.33);在 **3** 的质谱中出现了 m/z=216.85,500.70 两个峰,分别归属为$[L^3]^+$(理论值:216.35)和$[Ga(L^3)_2]^+$(理论值:500.40);**4** 的主要峰 m/z=519.65 归属为$[Ga(L^4)_2]^+$(理论值:520.34)。结果表明,配体 L^1-H~L^4-H 均与 Ga^{3+}离子发生了结合,形成了计量比 Ga:L 为 1:2 的单核配合物。

2.1.3 配合物的摩尔电导率

以甲醇为溶剂,配制浓度为 1.0×10^{-3} $mol\cdot L^{-1}$ 的配合物溶液,于 24 ℃下测定各溶液的摩尔电导率,结果如表 1 所示。

表 1 各配合物的摩尔电导率

Table 1 Molar conductivity for each complex in methanol

Complex	Molar conductivity / ($S\cdot m^2\cdot mol^{-1}$)
1	49.3
2	50.2
3	55.2
4	60.6

结果显示,各配合物的摩尔电导率值都高于 35 $S\cdot m^2\cdot mol^{-1}$,表明各配合物均属于电解质范围[21],NO_3^-为外界阴离子,未参与内界 Ga^{3+}的配位,该结果与各配合物的红外光谱结果相一致。

(4) 元素分析

元素分析是表征化合物的另一重要手段,通过元素分析,可确定化合物的组成。上述 4 个配合物的元素分析结果见表 2 所示。

综合各配合物的元素分析及摩尔电导率结果,可以推断,配合物中“脱去”一个质子的配体 L 与 Ga^{3+}物质的量之比为 1:2,外界离子为 NO_3^-,即 $[Ga(L)_2]NO_3$。

(5) 配合物的可能结构

研究表明,α-*N*-杂环缩氨基硫脲类衍生物可提供 N、N、S 配位原子,与 Ga^{3+}以 2:1 计量比形成的配合物为(变形)八面体结构[22-24]。肼基二硫代甲酸甲酯衍生物与缩氨基硫脲类化合物拥有相似的化学结

表 2 配合物的元素分析结果

Table 2 Results of elemental analysis for each complex

Complex	C / %		H / %		N / %		S / %		O / %	
	Calcd.	Tested	Calcd.	Tested	Calcd.	Tested	Calcd.	Tested	Calcd.	Tested
1	37.25	37.32	3.47	3.78	16.89	16.94	22.10	22.19	8.27	8.28
2	34.78	34.75	2.92	3.20	17.75	17.77	23.19	23.17	8.70	8.73
3	29.90	29.83	2.51	2.61	12.43	12.44	34.21	34.28	8.53	8.58
4	37.12	37.25	3.12	3.50	12.03	12.05	22.03	22.04	13.74	13.76

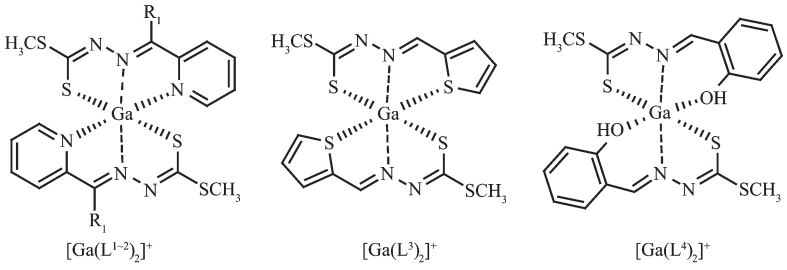


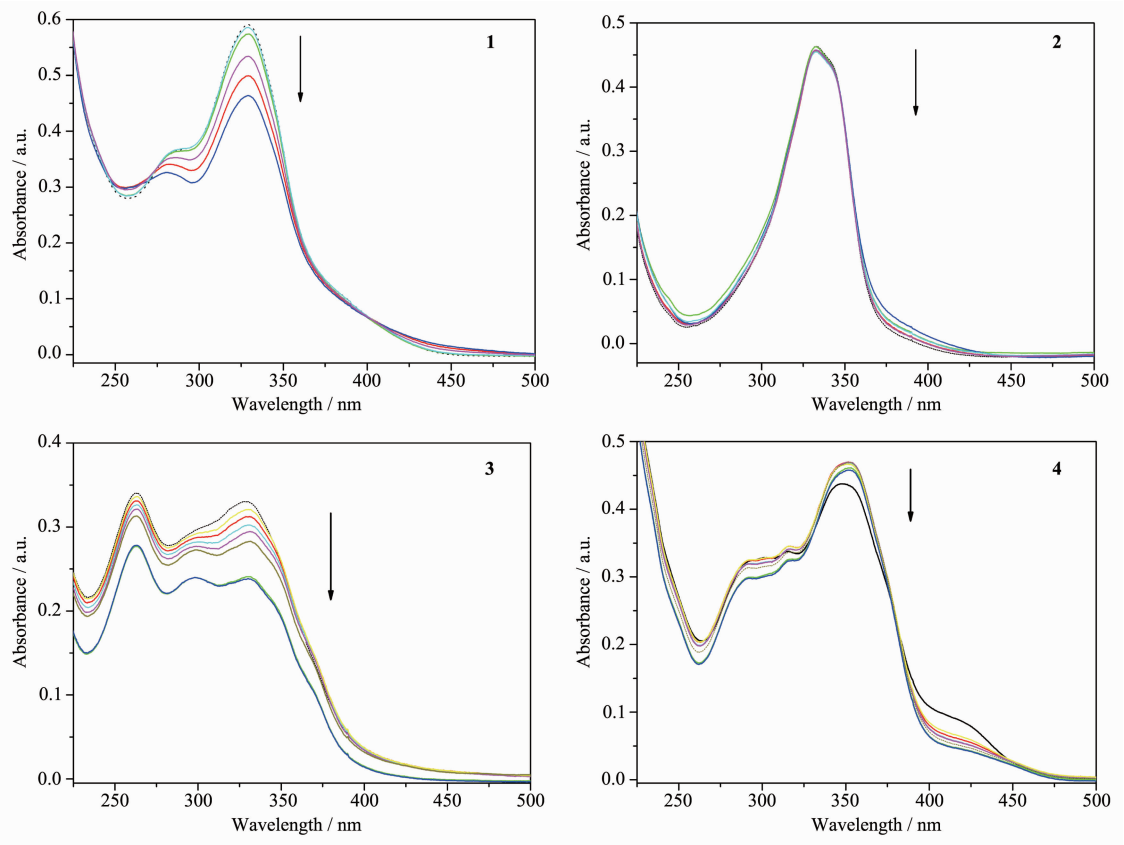
图 2　配合物的可能结构

Fig.2　Possible structure of complexes

构,具有位置相同的 C=N 和 C=S 基团,可提供 N、S 配位原子。此外,L^1-H、L^2-H 配体分子中的吡啶基可提供 N 原子、L^3-H 可提供 S 原子、L^4-H 可提供 O 原子,分别与 Ga^{3+}配位。据此可推测,上述 4 种配合物具有相似的(变形)八面体结构,可能的结构如图 2 所示。

2.2　配合物在模拟生理条件下的稳定性

Ga^{3+}离子在水中稳定性很差,在 pH>3 的水溶液中即发生水解反应。Ga^{3+}离子也易与 PO_4^{3-}结合形成 $GaPO_4$ 沉淀,这些副反应是阻碍镓药物研究的主要原因,也是国内外科研工作者致力于设计合成镓配体的原因所在。在对上述 4 个镓配合物的抗菌活性测试之前,采用紫外-可见光谱法分别考察了各配合物在模拟生理条件下的稳定性。将各配合物分别溶解于适量乙腈中,用 PBS 缓冲溶液稀释至 10 mL,配制成 1.0×10^{-5} mol·L 水溶液,以 PBS 缓冲溶液为参比,考察各配合物溶液的紫外吸收光谱在 1.0~24.0 h 内随时间的变化情况,结果见图 3。结果显示,各配合物与相应的配体相似,均在 250~450 nm 范围内产生了较强的吸收,各配合物的最大吸收波长随着时间的延长并未发生明显移动,但其中 **1** 的吸收强度在 24 h 后降低了近 25%,**3** 降低了近



t=1.0, 3.0, 6.0, 9.0, 12.0, 15.0, 24 h

图 3　配合物溶液的紫外吸收光谱随时间的变化

Fig.3　Changes of UV spectra of the complexes in aqueous solution with time

17%,**2** 和 **4** 的吸收强度几乎未发生变化,说明 **2** 和 **4** 的 PBS 水溶液在 24 h 内是稳定的,而 **1**、**3** 的稳定性较差。各配体分子中的芳香取代基分别为乙酰吡啶基、甲酰吡啶基、甲酰噻吩基和水杨醛基,一般来说,甲酰噻吩基所提供的 S 配位原子对 Ga^{3+}的配位能力通常弱于 N 和 O,所形成的配合物 **1** 和 **2** 的稳定性应该相近,且均高于 **3**。但紫外吸收光谱的结果与这一推论并非完全一致,所以,各配合物的稳定性有待采用其它手段进一步加以考察。

2.3 抗菌活性

根据我国《消毒技术规范》(2002 年版)中对抑菌作用的判断:抑制细菌的抑菌圈直径大于 20 mm 表示具有强抑菌效果,在 10~20 mm 为中等抑菌效果,而小于 10 mm 为弱抑菌效果[25]。表 3 中的数据表明,4 种配合物及相应配体对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌两种细菌的抑菌活性均高于 $Ga(NO_3)_3\cdot 9H_2O$。配合物 **1** 和 **2** 的活性比相应配体强,其余 2 个配合物与其配体之间并无明显差异。各配合物与相应配体对两种细菌的抑菌性能有明显差异,对金黄色葡萄球菌的抑制能力强于大肠杆菌,其活性顺序为:**1**>L^1-H>**2**>**4**>**3**≈L^3-H≈L^4-H>L^2-H>$Ga(NO_3)_3\cdot 9H_2O$ (金黄色葡萄球菌);**1**>L^1-H>**2**>**4**>**3**≈L^3-H≈L^4-H≈L^2-H>$Ga(NO_3)_3\cdot 9H_2O$(大肠杆菌)。该活性顺序表明,相对于配体和 $Ga(NO_3)_3\cdot 9H_2O$,配合物的抑菌活性得到了增强, 可以推测,Ga^{3+}离子形成配合物后,其亲脂性增强而更容易进入细菌细胞。同时,配合物的形成通常会增强配体分子的刚性,可能会影响其对作用目标的进攻[26]。此外,配体与 Ga^{3+}离子的协同效应也可能发挥了抑菌效果,该结果与许多其他研究的结论一致[9-11]。另据研究报道,席夫碱类化合物分子上取代基的吸电子能力越强,其抑菌活性往往越高[27]。以上各配合物的活性差异可能主要与配体的分子结构相关,在 **1** 和 **2** 的配体分子中,吡啶基较噻吩基和酚羟基具有较强的吸电子效应,可能使得 **1** 和 **2** 比其他两种配合物具有较强的抑菌活性。

表 3 细菌抑菌环直径

Table 3 Diameter of bacterial inhibition zone

mm

Compound	Culture	
	Staphylococcus aureus	*Escherichia coli*
L^1-H	13.3	12.0
L^2-H	9.3	7.3
L^3-H	10.3	7.7
L^4-H	10.3	7.3
1	22.0	16.3
2	15.0	8.7
3	10.3	7.7
4	10.7	8.3
$Ga(NO_3)_3\cdot 9H_2O$	9.0	7.0

黑曲霉为一种常见的真菌,可产生损害人体皮肤进而致癌的黄曲霉素、B_1 和单端孢菌毒素, 严重威胁人类健康[28]。本文对上述各配合物抑制黑曲霉的活性进一步进行了考察。所测量的实验组菌落直径与对照组(CK)相比较,菌落生长直径越小的表明该化合物的抑菌效果越强,结果见表 4。数据显示,$Ga(NO_3)_3\cdot 9H_2O$ 对黑曲霉的生长几乎没有抑制作用,而各配合物及相应配体均显示出不同程度的抑制效果,其中,**3** 的抗菌活性在 4 种配合物中最强,对应的配体 L^3-H 在 4 种配体中的活性也最强。**3** 的活性明显高于 L^3-H,其余配合物与相应配体之间的活性无明显差异,该结果与上述抑制金黄色葡萄球菌和大肠杆菌两种细菌的顺序恰恰相反,说明细菌和真菌对含不同取代基的肼基二硫代甲酸甲酯化合物具有选择性。

表 4 黑曲霉菌落直径

Table 4 Diameter data of *Aspergillus niger* colony

mm

CK	Compound								
	1	**2**	**3**	**4**	L^1-H	L^2-H	L^3-H	L^4-H	$Ga(NO_3)_3\cdot 9H_2O$
20.0	17.0	17.1	13.2	16.0	17.0	16.9	15.8	16.3	19.0

3 结 论

设计合成了 4 种肼基二硫代甲酸甲酯的配体 L-H 及其镓的配合物,并进行了表征。抗菌实验表明,4 种配合物及其相应配体对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的抑菌活性均高于 $Ga(NO_3)_3\cdot 9H_2O$,对金

黄色葡萄球菌的抑制能力强于大肠杆菌。在 4 种配合物中,配合物 **1** 和 **2** 的活性比相应配体强,其余两个配合物与其配体之间并无明显差异。L^1-H 和 L^2-H 分子中吡啶基的较强吸电子效应可能是 **1** 和 **2** 比其他配合物具有较强的抑菌活性的主要原因。4 种配合物中,**3** 的抗真菌活性最强,其配体 L^3-H 在 4 种配体中也最强,**3** 的活性明显高于 L^3-H, 其余配合物与相应配体间无活性差异。含不同芳香取代基的肼基二硫代甲酸甲酯化合物对细菌和真菌的抑制作用具有选择性。本研究对探索镓配合物的生物活性及其活性机理具有重要理论意义。

参考文献:

[1] Collery P, Perchery C. *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*. Keppler B K Ed., Weinheim: VCH, **1993**,**7**:249-258

[2] Bernstein L R. *Pharmacol. Rev.*, **1998**,**50**:665-682

[3] Chitambar C R, Seigneuret M C, Matthaeus W G, et al. *Cancer Res.*, **1989**,**49**:1125-1129

[4] Narasimhan J, Antholine W E, Chitambar C R. *Biochem. Pharmacol.*, **1992**,**44**:2403-2408

[5] Lessa J A, Soares M A, dos Santos R G, et al. *Biometals*, **2013**,**26**:151-165

[6] Lindqvist-Reis P, Munoz-Paez A, Diaz-Moreno S, et al. *Inorg. Chem.*, **1998**,**37**:6675-6683

[7] SUN Xin-Zhi(孙新枝), MA Chuan-Li(马传利). *Chin. J. Appl. Chem.*(应用化学), **2013**,**30**(6): 633-637

[8] Soares R O A, Echevarria A, Bellieny M S S, et al. *Exper. Parasitol.*, **2011**,**4**:381-387

[9] Hall I H, Rajendran K G, West D X, et al. *Anti-Cancer Drugs*, **1993**,**4**:231-240

[10]Liu M C, Lin T S, Sartorelli A C. *Prog. Med. Chem.*, **1995**, **32**:1-35

[11]Matesanz A I, Souza P. *Mini. Rev. Med. Chem.*, **2009**,**9**: 1389-1396

[12]Shrivastava S, Fahmi N, Singh D, et al. *J. Coord. Chem.*, **2010**,**10**:1807-1819

[13]Anwar B B, Sankar G K, José G A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**,**18**:498-504

[14]JIANG Fen-Xiang(江粉香). *Master's Thesis of Zhejiang University of Technology*(浙江工业大学硕士论文). **2007**.

[15]TANG Jin-Hui(汤金辉), WANG Hong-Qing(王宏青), WANG Yu-Yuan(王榆元), et al. *Appl. Chem. Ind.*(应用化工), **2014**,**43**(1):31-34

[16]LI De-Xin(李德新), GUO Feng-Gen(郭凤根), WANG Shi-Yu(王仕玉), et al. *J. Anhui Agric. Sci.*(安徽农业科学), **2011**,**39**(20):12106-12110

[17]Jeferson G S, Lucas S A, Solange M W, et al. *Polyhedron*, **2009**,**28**:2301-2305

[18]Rudnev A V, Foteeva L S, Kowol C, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2006**,**100**:1819-1826

[19]Pelosi G. *Open Cryst. J.*, **2010**,**3**:16-28

[20]Nakamoto K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*. New York: Wiley, **1986**.

[21]ZUO Jian(左健). *Thesis for the Doctorate of Ocean University of China*(中国海洋大学博士论文). **2013**.

[22]Christian R K, Robert T, Petra H, et al. *J. Med. Chem.*, **2009**,**52**:5032-5043

[23]Christian R K, Roland B, Rene E, et al. *J. Med. Chem.*, **2007**,**50**:1254-1265

[24]Isolda C M, Marcela A S, Raquel G S, et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**,**44**:1870-1877

[25]XIA Qing-Chun(夏庆春), SHEN Zhi-Hui(沈智慧), HE Qi-Zhuang(何其庄), et al. *Acta Chim. Sinica*(化学学报), **2009**,**67**:1843-1850

[26]Mendes I C, Moreira J P, Ardisson J D, et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**,**43**:1454-1561

[27]GUO Hai-Fu(郭海福), PANG Yong(潘勇), MA De-Yun(马德运), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2013**, **29**(7):1447-1453

[28]Schuster E, Dunn-Coleman N, Frisvad J C, et al. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2002**,**59**(4/5):426-435