维普资讯 http://www.cqvip.com

第4期 无机化学学报 Vol. 15, No. 4
1999年7月 CHINESE JOURNAL OF INORGANIC CHEMISTRY July, 1999

过渡金属席夫碱配合物的稳定性及其杀菌活性

张建民[a] 李瑞芳[b] 刘树祥[b*]

(曲阜师范大学[a]生物系,[b]化学系,曲阜 273165)

在25±0.1℃,$I=0.1\ mol\cdot L^{-1}\ KNO_3$条件下,应用pH法测定了甲酰基甲酸缩氨基硫脲(A配体,缩写H_2FFTSC)、甘氨酰甘氨酸(B配体,缩写HGG)的质子化常数,它们与锰(Ⅱ)、钴(Ⅱ)、镍(Ⅱ)、铜(Ⅱ)和锌(Ⅱ)的二元配合物以及过渡金属(Ⅱ)-甲酰基甲酸缩氨基硫脲-甘氨酰甘氨酸三元配合物稳定常数,讨论了过渡金属席夫碱配合物的杀菌活性与其稳定性之间的关系,对杀菌机理提出了一些看法。

关键词: 过渡金属 席夫碱配合物 甘氨酰甘氨酸 配合物稳定性 杀菌活性

分类号: O641.4

过渡元素席夫碱配合物具有抗菌、抗癌、抗病毒等生物活性,多年来一直得到广泛的重视,合成表征了许多过渡金属席夫碱配合物,测试了它们的杀菌、抗癌活性[1~3]。可是它们的杀菌机理却并不那么清楚,文献[4]归纳出三种可能的作用机理:(1)配体本身显示杀菌活性,而金属的作用在于形成一个合适的可输送形式的配合物;(2)金属离子显示活性,而配合物则是为通过细胞膜输送金属离子所必需;(3)活性微粒是配离子,它们可与生命中的重要的细胞中心相互作用。文献[5]认为螯合物的杀菌活性比配体本身更有效,那是因为螯合作用大大减小了金属离子的极性,这样就增加了金属螯合物的亲油特性,有利于穿过真菌的油脂层。可见,不论哪一种杀菌机理,都与配合物的稳定性有关,然而,有关配合物的杀菌活性与配合物的稳定性之间的关系的报道却很少。为了探讨这种关系,本文报道在合成、表征了甲酰基甲酸缩氨基硫脲过渡金属配合物及测定其杀菌活性[6]的基础上,应用pH法测定了甲酰基甲酸缩氨基硫脲,甘氨酰甘氨酸的质子化常数和它们与金属离子生成的二元配合物以及金属离子(Ⅱ)-甲酰基甲酸缩氨基硫脲-甘氨酰甘氨酸(M(Ⅱ)-FFTSC-GG)三元配合物的生成常数,进而讨论了配合物的稳定性与其杀菌活性之间的关系。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

金属离子取于它们的硝酸盐,它们均为分析纯试剂(上海分析试剂厂)。金属离子储备液的浓度用标准的EDTA滴定。配体甲酰基甲酸缩氨基硫脲按文献[6]合成,用XT7-1型微熔点仪测

收稿日期:1998-12-23。 收修改稿日期:1999-01-25。
山东省教委资助课题(No. J95117)。

* 通讯联系人。
第一作者:张建民,男,41岁,副教授,研究方向:从事微生物遗传学研究。

维普资讯 http://www.cqvip.com

熔点，171℃，与文献[7]一致。甘氨酰甘氨酸为生化试剂。无碳酸根离子的氢氧化钠溶液用常规方法配制。所用的水均为重蒸馏水。用美国产的 Beckman Φ-71 型酸度计(精度为±0.001 pH 单位)，配以 39846 型复合电极测定体系的 pH 值。试验方法同文献[8]。

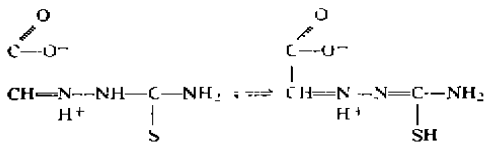
1.2 数据处理

用 TITFIT 计算程序[9]求算甲酰基甲酸缩氨基硫脲和甘氨酰甘氨酸的质子化常数，它们的二元配合物的稳定常数和 M(Ⅱ)-FFTSC-GG 三元配合物的稳定常数，全部计算在 486 微机上完成。

2 结果与讨论

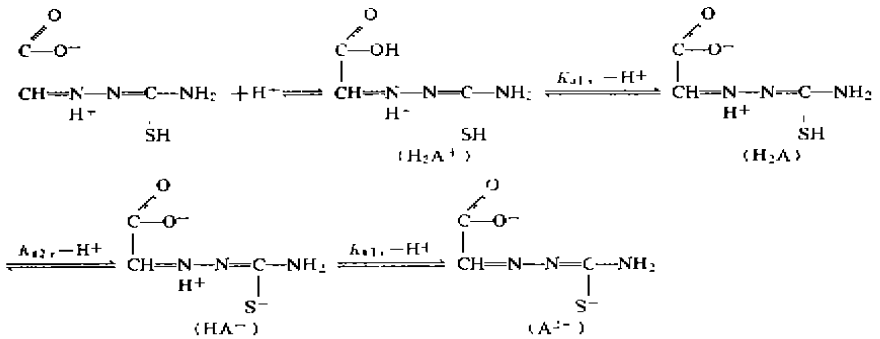
2.1 M(Ⅱ)-FFTSC 二元配合物的稳定性

甲酰基甲酸缩氨基硫脲在溶液中存在下列异构化平衡(Ⅰ)：



(Ⅰ)

在酸性条件下，羧酸根可质子化并发生如下电离平衡(2)：



(2)

可见，甲酰基甲酸缩氨基硫脲是负二价的三齿配体，配位原子是羧酸根的氧原子、甲亚胺的氮原子与硫醇硫原子。

将测得的甲酰基甲酸缩氨基硫脲的质子化常数以及它与 Mn(Ⅱ)、Co(Ⅱ)、Ni(Ⅱ)、Cu(Ⅱ)和 Zn(Ⅱ)等二价金属离子生成的配合物生成常数列于表 1。

表 1 甲酰基甲酸缩氨基硫脲的质子化常数及其二元配合物的生成常数

Table 1 Protonation Constants of Formylformic Acid Thiosemicarbazone and Formation Constants of Binary Complexes

	HA^-	H_2A	H_3A^+	Mn^{2+}	Co^{2+}	Ni^{2+}	Cu^{2+}	Zn^{2+}
$\lg\beta^H$	10.21±0.03	12.91±0.01	14.37±0.03	—	—	—	—	—
$\lg\beta_{110}$	—	—	—	5.55±0.06	7.24±0.13	8.22±0.04	10.6±0.01	7.94±0.06
$\lg\beta_{120}$	—	—	—	9.68±0.05	12.61±0.27	15.71±0.15	18.87±0.04	15.36±0.03

从表 1 中的数据可看出，二元配合物比较稳定，这可能是由于每个配体离子可以与金属离子形成两个五元环。且逐级稳定常数均符合 $K_1>K_2$ 的一般规律。比较二元配合物的稳定性，发现有如下顺序：$Mn^{2+}<Co^{2+}<Ni^{2+}<Cu^{2+}>Zn^{2+}$，这与 Irving-Williams 次序[11]一致。

2.2 二元配合物的稳定性与其杀菌活性

维普资讯 http://www.cqvip.com

为了便于讨论，将文献[6,10]中这些二元配合物对常见几种重要菌株的杀菌活性列于表 2。

表 2　二元配合物的杀菌活性（全杀死细菌的最低浓度 μg/mL）*

Table 2　Disinfectivity of Binary Complexes of Formylformic Acid Thiosemicarbazone

(μg/mL, Smallest Lethal Concentration of all Bacteria)

compound	Staphylococcus aureus	Bacillus subtilis	Salmonilla typhi	Bacillus proteus	Pseudomonas pyocyanea	Xanthomonas oryzae
H_2A	—	—	—	—	—	—
$Co(HA)_2 \cdot 2H_2O$	—	—	—	—	—	—
$Ni(HA)_2 \cdot 2H_2O$	—	—	—	—	—	—
$CuA \cdot H_2O$	375	187.5	187.5	375	750	139
$Zn(HA)_2 \cdot 2H_2O$	1000	500	—	—	—	692.5
$Mn(HA)_2$	1000	2000	2000	—	—	1180
$CuSO_4$	1000	—	—	1000	—	—

* "—" denoted that there are not disinfectivity

从表 2 中的数据可以看出：(1)配合物的杀菌活性一般大于配体本身的杀菌活性；(2)对于某一种菌株而言，并不是所有配合物均有活性，Co(Ⅱ)，Ni(Ⅱ)配合物的杀菌活性就很低；(3)对于某一种菌株具有活性的配合物中，若将它们的活性顺序与其稳定性顺序对比，不难发现，配合物的稳定性越大，其杀菌活性越大。这个结论与 P. Lumme 等人[12]得出的这些金属的席夫碱配合物稳定性与其抗癌活性之间关系的结论相类似。

2.3　M(Ⅱ)-A-B 三元配合物的稳定性与杀菌活性

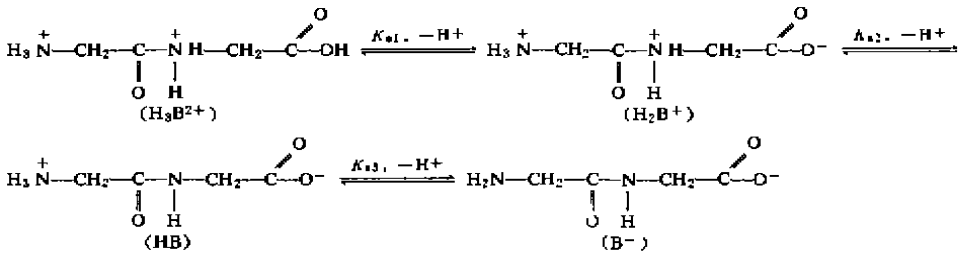
为了探讨甲酰基甲酸缩氨基硫脲二元配合物的杀菌机理，我们测定了以甲酰基甲酸缩氨基硫脲为 A 配体，以甘甘二肽为 B 配体的三元配合物的稳定常数。为此，我们还测定了甘氨酰甘氨酸的质子化常数和它与二价过渡金属离子生成的二元配合物的稳定常数。测定结果列于表 3。

表 3　甘氨酰甘氨酸的质子化常数及其二元、三元配合物的稳定常数

Table 3　Protonation Constants of Glycylglycine and Stability Constants of its Binary and Ternary Complexes

	HB	H_2B^+	H_3B^{2+}	Mn^{2+}	Co^{2+}	Ni^{2+}	Cu^{2+}	Zn^{2+}
$\lg\beta^{H}$	8.03	11.38	13.75	—	—	—	—	—
$\lg\beta_{101}$	—	—	—	2.80±0.03	3.37±0.09	4.54±0.11	8.18±0.02	3.65±0.16
$\lg\beta_{111}$	—	—	—	9.72±0.01	11.25±0.04	13.73±0.06	17.52±0.08	12.49±0.02

我们测得了甘氨酰甘氨酸三级离解常数，我们认为，在强酸性条件下，甘氨酰甘氨酸端氨基和肽键上的氮原子均可以质子化，生成带二个正电荷的离子，并发生如下逐级电离(3)：



(3)

pK_{a3}值与文献[13]报道的端基-N^+H_3 电离常数相近。我们只测得 M(Ⅱ)：GG＝1：1 型的二元配合物的稳定常数。Zn(Ⅱ)-GG 二元配合物的稳定常数与文献[13]一致。从表 3 中三元配

维普资讯 http://www.cqvip.com

合物的稳定性顺序，联系到对应二元配合物杀菌活性顺序，我们认为，所以这些配合物的杀菌活性较高，也许是因为它容易与蛋白质的成份形成稳定的配合物，使蛋白质或酶变性，致使细菌死亡的缘故。

参 考 文 献

[1] ZHU Xin-De(祝心德), DANG Yuan-Lin(党元林) et al *Wuji Huaxue Xuebao (Chinese. J. Inorg. Chem.)*, **1997**, **13** (1), 68.

[2] BI Si-Wei(毕思玮), LI Gui-Zhi(李桂芝), LIU Shu-Xiang(刘树祥) *Wuji Huaxue Xuebao (Chinese J. Inorg. Chem.)*, **1998**, **14**(2), 153.

[3] ZHOU Yu-Ping(周毓萍), YU Hong-Juan(于红娟) et al *Wuji Huaxue Xuebao (Chinese J. Inorg. Chem.)*, **1998**, **14** (2), 162.

[4] Yatsmilski K. B., translated by YU Xun(余 绚), WU Yao-Man(吴瑶曼) *Elementary Bio-Inorganic Chemistry*(生物无机化学入门), Beijing: Science Press, **1984**, p116.

[5] Thimmaiah K. N., Llogd W. D., Chandrappa G. T. *Inorg. Chim. Acta*, **1985**, **116**, 81.

[6] TIAN Jun-Lian(田君濂), BI Si-Wei(毕思玮), GAO En-Qin(高恩庆) et al *Yingyong Huaxue (Chinese J. Appl. Chem.)*, **1994**, **11**(5), 45.

[7] Spofa et al *Brit Pat.* 828988, **1960**.

[8] CHEN Rong-Ti(陈荣悌), LIN Hua-Kuan(林华宽) *Huaxue Xuebao (Acta Chim. Sin.)*, **1983**, **41**, 817.

[9] WU Yi-He(吴益和), CAI Hui-Zhi(蔡惠芝) et al *Jisuanji He Yingyong Huaxue (Comp. and Appl. Chem.)*, **1989**, **8** (2), 138.

[10] LI Gui-Zhi(李桂芝), BI Si-Wei(毕思玮), LIU Shu-Xiang(刘树祥) *Qufu Shifan Daxue Xuebao (J. Qufu Nor. Uni.)*, **1998**, **24**(2), 80.

[11] Irving H., Wialliams R. J. P. *J. Chem. Soc.*, **1953**, 3192.

[12] Lumme P., Elo H. *Inorg. Chim. Acta*, **1984**, **92**, 241.

[13] LU Ai-Ru(卢爱茹), Pettit L. D., Gregor J. E. *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao (Chem. J. Chin. Uni.)*, **1992**, **13** (3), 322.

A RELATION BETWEEN STABILITY OF TRANSITION METAL SHIFF BASE COMPLEXES AND THEIR DISINFECTIVITY

ZHANG Jian-Min[a] LI Rui-Fang[b] LIU Shu-Xiang[b*]

([a]*Biology Department*, [b]*Chemistry Department*, *Qufu Normal University*, *Qufu* 273165)

The protonation constants of formylformic acid thiosemicarbazone (A, H_2FFTSC) and glycylglycine (B, HGG) and stability constants of binary complexes formed they with Mn(Ⅱ), Co(Ⅱ), Ni(Ⅱ), Cu(Ⅱ) and Zn(Ⅱ) and trinary complexes of M(Ⅱ)-FFTSC-GG at 25±0.1℃ and in the presence of 0.1 mol · L^{-1} KNO_3 were determined. The relation between the stability of binary complexes of M(Ⅱ)-FFTSC and their disinfectivity and disinfection mechanism were discussed.

Keywords: **Shiff base complexes** **transition metal** **glycylglycine** **stability of complex** **disinfectivity**