

两个三环己基锡芳香羧酸酯的合成、结构、热稳定性及体外抗癌活性研究

庾江喜 冯泳兰 邝代治* 张复兴 蒋伍玖 朱小明

(功能金属有机材料湖南省普通高等学校重点实验室, 衡阳师范学院化学与材料科学系, 衡阳 421008)

摘要: 甲醇中三环己基氢氧化锡分别与呋喃-2-甲酸、2,4,6-三甲基苯甲酸反应, 合成了 2 个三环己基锡芳香羧酸酯 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SnO}_2\text{CC}_4\text{H}_3\text{O}(\mathbf{1})$ 和 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SnO}_2\text{CC}_6\text{H}_2\text{Me}_3(\mathbf{2})$ (Cy 为环己基)。通过 IR、 ^1H 和 ^{13}C NMR、元素分析及 X-射线单晶衍射表征结构。 $\mathbf{1}$ 和 $\mathbf{2}$ 均属单斜晶系, 配合物 $\mathbf{1}$ 空间群 $P2_1$, 晶体学参数: $a=0.823\ 04(2)\ \text{nm}$, $b=1.111\ 19(3)\ \text{nm}$, $c=1.283\ 90(3)\ \text{nm}$, $\beta=101.090(2)^\circ$, $Z=2$, $V=1.152\ 27(5)\ \text{nm}^3$, $D_c=1.381\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $\mu(\text{Mo } K\alpha)=1.127\ \text{mm}^{-1}$, $F(000)=496$, $R_1=0.052\ 9$, $wR_2=0.138\ 7$ 。配合物 $\mathbf{2}$ 空间群 $P2_1/c$, 晶体学参数: $a=0.999\ 62(2)\ \text{nm}$, $b=1.415\ 97(2)\ \text{nm}$, $c=1.973\ 59(3)\ \text{nm}$, $\beta=94.042\ 0(10)^\circ$, $Z=4$, $V=2.786\ 53(8)\ \text{nm}^3$, $D_c=1.266\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $\mu(\text{Mo } K\alpha)=0.937\ \text{mm}^{-1}$, $F(000)=1\ 112$, $R_1=0.054\ 0$, $wR_2=0.161\ 9$ 。配合物 $\mathbf{1}$ 和 $\mathbf{2}$ 的中心锡原子均为畸变四面体构型。通过分子间氢键作用, 配合物 $\mathbf{1}$ 形成二维网状结构。试验表明, 配合物 $\mathbf{1}$ 和 $\mathbf{2}$ 具有良好的热稳定性, 对人癌细胞 Colo205、HepG2、MCF-7、Hela、NCI-H460 增殖均有较强的抑制作用。

关键词: 三环己基锡芳香羧酸酯; 合成; 晶体结构; 抗癌活性

中图分类号: O614.432

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2014)06-1267-06

DOI: 10.11862/CJIC.2014.116

Synthesis, Crystal Structure, Thermal Stability and Anti-tumor Activity *in vitro* of Two Tricyclohexyltin Aromatic Carboxylates

YU Jiang-Xi FENG Yong-Lan KUANG Dai-Zhi* ZHANG Fu-Xing JIANG Wu-Jiu ZHU Xiao-Ming

(Key Laboratory of Functional Organometallic Materials of College of Hunan Province, Department of Chemistry and Material Science, Hengyang Normal University, Hengyang, Hunan 421008, China)

Abstract: Two tricyclohexyltin aromatic carboxylates $\text{C}_6\text{H}_5\text{SnO}_2\text{CC}_4\text{H}_3\text{O}(\mathbf{1})$ and $\text{C}_6\text{H}_5\text{SnO}_2\text{CC}_6\text{H}_2\text{Me}_3(\mathbf{2})$ were synthesized by the reactions of 2-furancarboxylic acid and 2,4,6-trimethylbenzoic acid with tricyclohexyltin hydroxide, respectively. The two complexes were characterized by IR, ^1H and ^{13}C NMR, elemental analysis and X-ray crystal diffraction. The crystal of complex $\mathbf{1}$ belongs to monoclinic system, space group $P2_1$, $a=0.823\ 04(2)\ \text{nm}$, $b=1.111\ 19(3)\ \text{nm}$, $c=1.283\ 90(3)\ \text{nm}$, $\beta=101.090(2)^\circ$, $Z=2$, $V=1.152\ 27(5)\ \text{nm}^3$, $D_c=1.381\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $\mu(\text{Mo } K\alpha)=1.127\ \text{mm}^{-1}$, $F(000)=496$, $R_1=0.052\ 9$, $wR_2=0.138\ 7$. The crystal of complex $\mathbf{2}$ belongs to monoclinic system, space group $P2_1/c$, $a=0.999\ 62(2)\ \text{nm}$, $b=1.415\ 97(2)\ \text{nm}$, $c=1.973\ 59(3)\ \text{nm}$, $\beta=94.042\ 0(10)^\circ$, $Z=4$, $V=2.786\ 53(8)\ \text{nm}^3$, $D_c=1.266\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $\mu(\text{Mo } K\alpha)=0.937\ \text{mm}^{-1}$, $F(000)=1\ 112$, $R_1=0.054\ 0$, $wR_2=0.161\ 9$. The tin atoms of complex $\mathbf{1}$ and $\mathbf{2}$ are distorted tetrahedral configuration, a 2D structure of complex $\mathbf{1}$ is formed by intermolecular hydrogen bonds. The tests showed the two complexes displayed good thermal stability and strong *in vitro* anti-tumor activity against five human tumor cell lines, Colo205, HepG2, MCF-7, Hela and NCI-H460. CCDC: 832549, $\mathbf{1}$; 809068, $\mathbf{2}$.

Key words: tricyclohexyltin aromatic carboxylate; synthesis; crystal structure; anti-tumor activity

收稿日期: 2013-08-24。收修改稿日期: 2013-11-11。

湖南省自然科学基金(No.13JJ3112), 湖南省科技计划(No.2013TZZ2025), 湖南省高校创新平台开放基金(No.13K105)和教育厅一般项目(No.12JC0537), 衡阳市科技计划(No.2011KG56, 2012KJ30), 衡阳师范学院协同创新中心培育项目(No.12XT02)及衡阳师范学院青年骨干教师培养计划(2012)基金资助。

*通讯联系人。E-mail: hnkccq@qq.com; 会员登记号: S06N8374M1012。

0 前言

有机锡化合物具有较高的生物活性,在杀虫、杀菌、抗癌药物制备等领域应用前景广阔^[1-3]。研究表明,锡原子连接的烃基种类、数目及配体,对有机锡化合物的抗癌活性^[4-5]、毒性^[6-7]以及水溶性^[8-9]有着重要影响。近年来,人们在有机锡化合物的烃基改造、配体筛选等方面开展了大量工作^[1,10-11]。有机锡羧酸酯往往具有比其前体更高的生物活性^[12-13],利用有机羧酸与有机锡氧(卤)化物反应,合成有机锡羧酸酯,成为当前有机锡化学研究的热点。Sherman 建议用长链烷基、芳基、环烷基锡代替短链烃基锡,以获得低毒、高效的有机锡抗癌剂^[14];田来进等发现,环己基锡羧酸酯的抗癌活性比相应的正丁基锡、苯基锡羧酸酯高^[15]。鉴于此,我们以三环己基氢氧化锡分别与呋喃-2-甲酸、2,4,6-三甲基苯甲酸反应,合成了两个未见文献报道的三环己基锡芳香羧酸酯,并对其进行了热稳定性和体外抗癌活性测试。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

三环己基氢氧化锡为化学纯,购自浙江华兴农药有限公司。呋喃-2-甲酸和 2,4,6-三甲基苯甲酸为化学纯,购自国药集团化学试剂有限公司。卡铂(99%)、氘代氯仿 $X_D \geq 99.8\%$ 购自百灵威科技有限公司,其余试剂为分析纯。二甲基亚砜(DMSO)购自天津市科密欧化学试剂厂,甲醇购自中国·天津市巴斯夫化工有限公司。人结肠癌细胞(Colo205)、人肝癌细胞(HepG2)、人乳腺癌细胞(MCF-7)、人宫颈癌细胞(Hela)、人肺癌细胞(NCI-H460)细胞株取自美国模式培养物集存库(ATCC),含 10%胎牛血清的 RPMI-1640 培养基购自美国 Gibco 公司,胰蛋白酶(Trypsin)购自甘肃金盛生化制药有限公司。

熔点用 X4 双目体视显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司)测定,温度计未经校正。C、H 含量用 PE-2400(II)元素分析仪(美国 PE 公司)测定。红外光谱用 IR Prestige-21 红外光谱仪(日本 Shimadzu 公司,4 000~400 cm^{-1})测定。核磁共振氢谱、碳谱分别用 Bruker Avance 500 和 Bruker Avance 400 核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司,TMS 为内标)测定。热重分析于 TGA Q50 热重分析仪(美国 TA 仪器公司)上进行。

1.2 化合物的合成

50 mL 圆底烧瓶中,加入 1 mmol 呋喃-2-甲酸或

1 mmol 2,4,6-三甲基苯甲酸,1 mmol 三环己基氢氧化锡,甲醇 20 mL,搅拌回流反应 6 h。反应完成后,旋转蒸发除去溶剂,固体用体积比 1:1 的苯-乙醇溶剂重结晶,得化合物 **1** 或 **2**。

(1) 无色透明晶体 0.305 g,产率 63.7%。m.p.: 150~151 $^{\circ}\text{C}$ 。元素分析($\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Sn}$),理论值(%): C57.64, H7.57;实测值(%): C57.61, H7.56。IR (KBr, cm^{-1}): 2 916 (s), 2 845 (s), 1 624 (m), 1 578 (m), 1 479 (m), 1 445 (m), 1 389 (w), 1 337 (s), 1 229 (w), 1 188 (m), 1 132 (w), 1076 (w), 1042 (w), 991 (m), 930 (w), 883 (w), 841 (w), 810 (m), 777 (m), 770 (m), 665 (w), 645 (w), 600 (w), 581 (w), 473 (w), 419 (w)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz), δ (ppm): 7.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 5-Ar-H), 7.08 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, 3-Ar-H), 6.45 (dd, $J = 3.5, 1.5$ Hz, 1H, 4-Ar-H), 1.30~2.01 (m, 33H, Cy-H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 26.92, 28.96, 31.13, 34.27 (Cy-C), 111.45 (4-Ar-C), 116.70 (3-Ar-C), 145.25 (2-Ar-C), 146.82 (5-Ar-C), 163.26 (-COO)。

(2) 无色透明晶体 0.330 g,收率 62.1%。m.p.: 109~110 $^{\circ}\text{C}$ 。元素分析($\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{Sn}$),理论值(%): C 63.29, H 8.35;实测值(%): C 63.32, H 8.32。IR (KBr, cm^{-1}): 2 916 (s), 2 847 (s), 1 636 (s), 1 558 (w), 1 506 (w), 1 447 (m), 1 319 (s), 1 169 (w), 1 101 (w), 1 038 (w), 991 (w), 907 (w), 880 (w), 856 (w), 829 (w), 793 (w), 733 (w), 621 (w), 571 (w), 507 (w), 444 (w), 419 (w)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz), δ (ppm): 6.83 (s, 2H, 3,5-Ar-H), 2.36 (s, 6H, 2,6-Ar-CH₃), 2.35 (s, 3H, 4-Ar-CH₃), 1.31~2.01 (m, 33H, Cy-H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz), δ (ppm): 20.49 (2,6-Ar-CH₃), 21.04 (4-Ar-CH₃), 26.99, 29.03, 31.32, 34.14 (Cy-C), 128.48, 133.05, 135.06, 138.06 (Ar-C), 175.00 (-COO)。

1.3 晶体结构测定

分别选取尺寸为 0.29 mm×0.25 mm×0.21 mm(**1**)和 0.23 mm×0.21 mm×0.15 mm(**2**)的晶体,在 Bruker SMART APEX II CCD 单晶衍射仪上,采用经石墨单色化的 $\text{Mo K}\alpha$ 射线($\lambda = 0.071\,073$ nm),于 296(2) K,以 φ - ω 扫描方式收集衍射数据。配合物 **1** 在 $2.44^{\circ} \leq \theta \leq 27.42^{\circ}$ 范围内共收集 10 219 个衍射点,其中独立衍射点 4 993 个($R_{\text{int}} = 0.022\,3$),用于结构精修的可观察衍射点 3 754 个($I > 2\sigma(I)$);配合物 **2** 在 $1.77^{\circ} \leq \theta \leq 25.00^{\circ}$ 范围内共收集 20 805 个衍射点,其中独立衍射点 4 873 个($R_{\text{int}} = 0.022\,1$),用于结构精修的可观察衍射点 3 805 个($I > 2\sigma(I)$)。全部数据经 L_p 因子和多重

扫描吸收校正。晶体结构由直接法解出,全部非氢原子坐标在差值 Fourier 合成中陆续确定,氢原子由理论加氢法给出在晶胞中的位置坐标。对氢原子和非氢原子分别采用各向同性和各向异性热参数进行全

矩阵最小二乘法修正。晶体结构中的无序部分参照文献^[16-17]处理。全部结构分析计算工作采用 SHELXL-97 程序完成。配合物的晶体学数据列于表 1。

CCDC:832549, **1**; 809068, **2**。

表 1 配合物(**1**)和(**2**)的晶体学数据
Table 1 Crystal data of complex (**1**) and (**2**)

Complex	1	2
Empirical formula	C ₂₃ H ₃₆ O ₃ Sn	C ₂₈ H ₄₄ O ₂ Sn
Formula weight	479.21	531.32
Temperature / K	296(2)	296(2)
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> / nm	0.823 04(2)	0.999 62(2)
<i>b</i> / nm	1.111 19(3)	1.415 97(2)
<i>c</i> / nm	1.283 90(3)	1.973 59(3)
β / (°)	101.090(2)	94.042 0(10)
<i>V</i> / nm ³	1.152 27(5)	2.786 53(8)
<i>Z</i>	2	4
<i>D_c</i> / (g·cm ⁻³)	1.381	1.266
Absorption coefficient / mm ⁻¹	1.127	0.937
<i>F</i> (000)	496	1112
Crystal size / mm	0.29×0.25×0.21	0.23×0.21×0.15
θ range for data collection / (°)	2.44 to 27.42	1.77 to 25.00
Limiting indices	-10≤ <i>h</i> ≤9; -14≤ <i>k</i> ≤14; -16≤ <i>l</i> ≤16	-11≤ <i>h</i> ≤11; -16≤ <i>k</i> ≤16; -19≤ <i>l</i> ≤23
Reflections collected / unique	10 219/4 993 (<i>R</i> _{int} =0.022 3)	20 805/4 873 (<i>R</i> _{int} =0.022 1)
Data / restraints / parameters	4 993/167/286	4 873/63/296
Goodness of fit on <i>F</i> ²	1.038	1.072
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ =0.052 9, <i>wR</i> ₂ =0.138 7	<i>R</i> ₁ =0.054 0, <i>wR</i> ₂ =0.161 9
Largest diff. peak and hole / (e·nm ⁻³)	875 and -443	967 and -417

1.4 体外抗癌活性测试

采用四氮唑盐还原法(MTT 法)测定配合物对癌细胞 Colo205、HepG2、MCF-7、Hela、NCI-H460 增殖的抑制活性。实验分为药物试验组(分别加入不同浓度的测试药)、对照组(只加培养液和细胞,不加测试药)和空白组(只加培养液,不加细胞和测试药)。取处于对数生长期的肿瘤细胞,加入适量的 Trypsin 消化,使贴壁细胞脱落,用含 10%胎牛血清的 RPMI-1640 培养液在含 5%(体积分数)CO₂、饱和湿度培养箱内于 37 °C 下培养。取 96 孔板,将测试药液(0.1 nmol·L⁻¹~10 μmol·L⁻¹) 按浓度梯度分别加入至各孔中,每个浓度设 6 个平行孔,于前述培养箱条件下培养 72 h,然后每孔加 MTT 40 μL (用 D-Hanks 缓冲液配成 4 mg·mL⁻¹),继续培养 4 h,移去上清液,每孔

加 DMSO 150 μL,振荡 5 min,使甲瓚结晶充分溶解,利用 Ap22 Speedy 全自动酶免分析系统在 570 nm 波长处检测各孔的光密度。对照药物(卡铂)的活性按照配合物的活性测试方法测定。实验数据应用 Graph Pad Prism 5.0 统计软件分析,通过存活率百分比数据相对于药物浓度的非线性回归分析(曲线拟合),用 S 形剂量响应(变量)方程确定 IC₅₀ 值。

2 结果与讨论

2.1 配合物的谱学研究

配体与对应配合物的红外光谱特征显示,配体在 2 500~3 300 cm⁻¹ 处的羧羟基缔合吸收峰,在其配合物中消失,表明羟基去质子化与锡原子发生配位。**1** 在 2 916、2 845 cm⁻¹ 和 **2** 在 2 916、2 847 cm⁻¹

处的强吸收峰,归属为环己基的特征吸收峰^[1-2,10]。呋喃-2-甲酸在 1686、1304 cm^{-1} 和 2,4,6-三甲基苯甲酸在 1686、1300 cm^{-1} 的羰基不对称与对称伸缩振动,配合物中分别向低频和高频区迁移,**1** 中出现在 1624、1337 cm^{-1} 处,**2** 中出现 1636、1319 cm^{-1} 处,两者之差 $\Delta\nu$ 为 287 cm^{-1} **1** 和 317 cm^{-1} **2**,表明配合物中羧基均为单齿配位^[18]。**1** 在 581、473 cm^{-1} 和 **2** 在 571、444 cm^{-1} 分别出现 Sn-C、Sn-O 键的伸缩振动吸收^[19]。

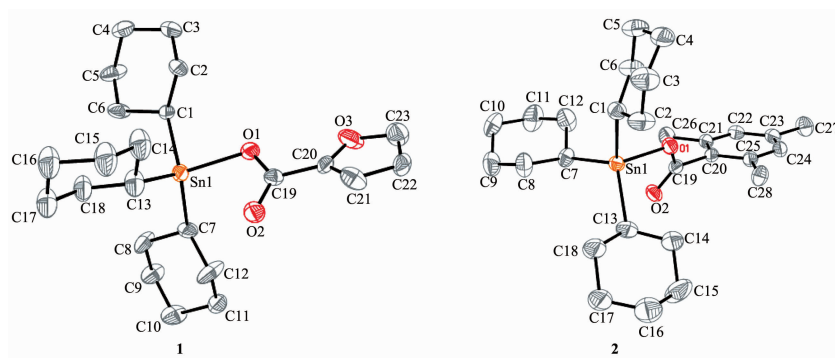
配合物的 ^1H NMR 谱中,各组峰的积分面积之比与相应的各组质子数之比基本吻合。呋喃-2-甲酸在 12.36 和 2,4,6-三甲基苯甲酸在 12.25 处的羟基质子峰,在其配合物中消失,进一步表明 **1** 和 **2** 的形成。**1** 在 6.45~7.51 之间的多重峰和 **2** 在 6.83 的单峰,归属为芳环质子吸收峰^[3,5,12],较相应配体移向高场,其原因是羧基与锡配合后、拉电子效应减弱,芳

环电荷密度增加、屏蔽作用增强。**1** 在 1.30~2.01 和 **2** 在 1.31~2.01 范围内的多重吸收,对应于环己基氢峰^[11,13,18]。配合物的 ^{13}C NMR 谱中,环己基碳呈现 4 条谱线,出现在 26.92~34.27 (**1**)和 26.99~34.14 (**2**)之间^[1,15];芳环碳原子出现在 111.45~146.82 (**1**)和 128.48~138.06 (**2**)范围内^[3-4]。

2.2 晶体结构分析

在配合物的结构解析过程中,对无序的环己基通过设置自由变量精修进行了无序的处理,在此基础上分别限制相邻的 C-C 键长和间隔一个 C 原子的 2 个 C 原子之间的距离、使其在合理的范围内,并强制无序的原子对具有相同的原子位移因子进行精修。

配合物的分子结构见图 1,主要键长和键角列于表 2。从分子结构图和结构参数可知,配合物 **1** 和 **2** 的中心锡原子均为四面体构型,两个化合物的中



Second sites of disordered parts are omitted for clarity.

图 1 配合物的分子结构图

Fig.1 Molecular structures of complex **1** and **2** with 15% probability ellipsoids

表 2 配合物的主要键长和键角

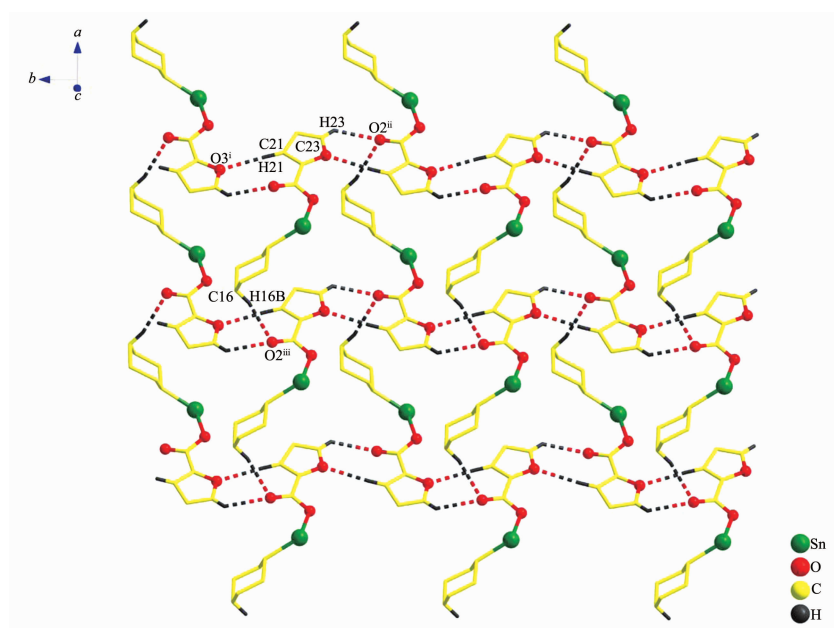
Table 2 Selected bond lengths (nm) and angles ($^{\circ}$) for the complexes

Complex	1	2
Sn1-O1	0.208 8(6)	0.206 5(4)
Sn1-O2	0.283 4	0.291 2
Sn1-C1	0.222 9(8)	0.216 3(6)
Sn1-C7	0.218 0(6)	0.213 9(5)
Sn1-C13	0.215 9(8)	0.215 6(6)
O1-Sn1-C1	90.4(3)	97.3(2)
O1-Sn1-C7	102.7(3)	108.47(19)
O1-Sn1-C13	118.0(3)	106.8(2)
C7-Sn1-C1	106.9(4)	111.8(3)
C13-Sn1-C1	117.0(4)	116.8(3)
C13-Sn1-C7	117.7(5)	113.9(3)

心结构类似,但它们所对应的键参数有较明显差异。配合物 **1** 中的 3 个 Sn-C 键长最大差值为 0.007 nm,而 **2** 的 3 个 Sn-C 键长最大差值只有 0.002 nm。锡原子与配位羧基氧的距离 Sn(1)-O(1)分别为 0.208 8 nm (**1**)和 0.206 5 nm (**2**),均小于 Sn-C 键长,比类似化合物的 Sn-O 键还短^[20-21],表明配合物中 Sn(1)与 O(1)原子间形成了稳定的配键。两化合物中,3 组对应的 $\angle C(n)-Sn(1)-O(1)$ 角差异更为明显,均明显地偏离

正四面体的 109.5° ,说明中心锡均为畸变四面体构型,且 **1** 比 **2** 变形更明显。

如图 2 所示,配合物 **1** 的晶体中,存在着较丰富的氢键作用(键参数列于表 3),一分子呋喃甲酸的呋喃环 H 与相邻呋喃甲酸分子的呋喃环 O、另一相邻呋喃甲酸分子的羰基 O 分别形成氢键,组成一维带状结构。两相邻带状链间,经环己基 H 与另链羰基 O 之间的氢键作用,进一步扩展成二维网状。



Symmetry codes: ⁱ $2-x, 1/2+y, -z$; ⁱⁱ $2-x, -1/2+y, -z$; ⁱⁱⁱ $-1+x, y, z$; Some cyclohexyl groups are omitted for clarity

图 2 氢键构筑的配合物 **1** 二维结构

Fig.2 2D structure of complex **1** by hydrogen bonding interactions

表 3 配合物 **1** 的氢键数据

Table 3 Parameters of hydrogen bonding interactions in complex **1**

D-H...A	$d(D\cdots H)$ / nm	$d(H\cdots A)$ / nm	$d(D\cdots A)$ / nm	$\angle DHA$ / ($^\circ$)
C21-H21...O3 ⁱ	0.093 0	0.254 5	0.3469 3	172.51
C23-H23...O2 ⁱⁱ	0.093 0	0.248 8	0.3187 3	132.17
C16-H16B...O2 ⁱⁱⁱ	0.097 0	0.259 2	0.3532 9	163.56

Symmetry codes: ⁱ $2-x, 1/2+y, -z$; ⁱⁱ $2-x, -1/2+y, -z$; ⁱⁱⁱ $-1+x, y, z$

2.3 热稳定性分析

为了研究配合物的热稳定性,在氮气氛下、以 $10\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的升温速率,于 $50\sim 400\text{ }^\circ\text{C}$ 范围内进行实验,测得配合物 **1** 和 **2** 的热重分析曲线如图 3 所示。随着温度的上升,两配合物均出现了较为明显的失

重过程;配合物 **1** 在 $190\sim 295\text{ }^\circ\text{C}$ 范围内,总重量损失了 72.3%;配合物 **2** 在 $220\sim 340\text{ }^\circ\text{C}$ 范围内,总重量损失了 74.0%。假定残渣对应的成分是 SnO_2 ,理论计算值分别为 31.4%(**1**)和 28.4%(**2**),实测值与计算值基本一致。热重分析显示,配合物 **1** 和 **2** 具有较好的热

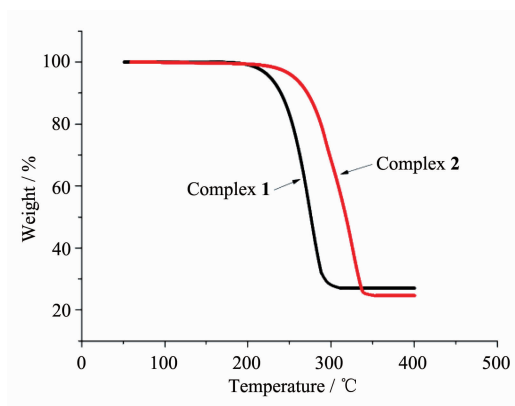


图3 配合物的热重分析曲线

Fig.3 Thermogravimetric analysis curves of complex 1 and 2

稳定性,分别在 190、220 °C 以下可以稳定存在,且 **2** 比 **1** 的热稳定性更好。

表4 配合物 **1**、**2** 和卡铂对肿瘤细胞的半抑制率Table 4 IC_{50} ($\mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$) of complex 1, 2 and carboplatin on tumor cells

Complex	Colo205	HepG2	MCF-7	Hela	NCI-H460
1	0.633 2	1.274	0.192 4	0.089 21	0.195 5
2	0.125 7	0.246	1.798	1.57	1.745
carboplatin	0.531 4	0.6139	26.83	24.78	62.13

参考文献:

- [1] GONG Gen-Feo(龚根飞), SONG Ran(宋冉), ZOU Ying-Bo(邹引波), et al. *Chinese J. Org. Chem.* (有机化学), **2013**, **33** (4):803-807
- [2] Salam M A, Affan M A, Arafat M A, et al. *Heteroatom Chemistry*, **2013**, **24**(1):43-52
- [3] Hussain M, Rehman Z, Hanif M, et al. *Appl. Organomet. Chem.*, **2011**, **25**:412-419
- [4] Hong M, Yin H, Zhang X, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2013**, **724**:23-31
- [5] Du D, Jiang Z, Liu C, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2011**, **696**: 2549-2558
- [6] Gajda T, Jancsó A. *Met. Ions Life Sci.*, **2010**, **7**:111-151
- [7] Gielen M. *Coordin. Chem. Rev.*, **1996**, **151**:41-51
- [8] Han G, Yang P. *J. Inorg. Biochem.*, **2002**, **91**:230-236
- [9] Gielen M, Biesemans M, Vos D D, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2000**, **79**:139-145
- [10] ZHONG Gui-Yun(钟桂云), LIU Qing-Fu(刘清福), SUN Li-Juan(孙丽娟), et al. *Chinese J. Org. Chem.* (有机化学), **2011**, **31**(5):728-732
- [11] LI Qing-Shan(李青山), LI Ting-Fang(李庭芳), YANG Hui-Yuan(杨慧元), et al. *Acta Pharmaceutica Sinica* (药学报), **2000**, **35**(9):659-662
- [12] Sun M L, Ruan B F, Zhang Q, et al. *J. Organomet. Chem.*,

2.5 体外抗肿瘤活性

配合物的体外抗癌活性测试结果列于表4。由表中数据可知,配合物 **1** 和 **2** 对人癌细胞 Colo205、HepG2、MCF-7、Hela、NCI-H460 增殖均有较高的抑制活性。配合物 **1** 对人宫颈癌细胞的抑制效果最好,其次是对人乳腺癌细胞和人肺癌细胞,具有几乎等等的抑制效果,对人结肠癌细胞的抑制作用稍弱,对人肝癌细胞的抑制活性更次之。配合物 **2** 对人肝癌细胞的抑制活性最强,其次是对人结肠癌细胞,对上述2种癌细胞的抑制活性均高于 **1**,也明显高于临床使用的卡铂;对人宫颈癌细胞、人肺癌细胞、人乳腺癌细胞的抑制活性依次减弱,对这3种癌细胞的抑制效果较 **1** 弱,但仍远高于卡铂。配合物体外抗癌活性的测试结果表明,配合物 **1** 和 **2** 可能具有一定的药用价值。

2011,696:3180-3185

- [13] ADAMA Moussa Sakho(阿达玛), DU Da-Feng(杜大峰), ZHU Dong-Sheng(朱东升), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.* (无机化学学报), **2011**, **27**(1):107-113
- [14] Sherman L R, Huber F. *Appl. Organomet. Chem.*, **1988**, **2**: 65-72
- [15] Tian L, Qian B, Sun Y, et al. *Appl. Organomet. Chem.*, **2005**, **19**:980-987
- [16] CHEN Xiao-Ming(陈小明), CAI Ji-Wen(蔡继文). *Crystal Structure Analysis: Principles and Practice: Second Edition* (单晶结构分析原理与实践). Beijing: Science Press, **2007**: 212-222
- [17] Müller P, Spek R H I A L, Schneider T R, et al. *Crystal Structure Refinement-A Crystallographer's Guide to SHELXL*. New York: Oxford University Press, **2006**:63-96
- [18] LUO Ning(罗宁), SUN Li-Juan(孙丽娟), LIU Zhi-Zhong(刘治中), et al. *Chinese J. Appl. Chem.* (应用化学), **2000**, **17** (2):154-158
- [19] KE Yi-Kan(柯以侃), DONG Hui-Ru(董慧茹). *Analysis Chemistry handbook: Vol.3* (分析化学手册:第三分册). Beijing: Chemical Industry Press, **1998**:932-935
- [20] Gómez-Ruiz S, Kaluderovic' G N, Prashar S, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2008**, **102**:2087-2096
- [21] Chandrasekhar V, Baskar V, Boomishankar R, et al. *Organometallics*, **2003**, **22**:3710-3716