

4-(3H)-喹唑酮 Co(II)、Ag(I)配合物的合成、晶体结构、荧光和抗癌活性

李石雄^{1,2} 廖蓓玲^{*,1,2} 罗 培¹ 蒋毅民¹

(¹ 广西师范大学化学与药学学院, 桂林 541004)

(² 河池学院化学与生命工程学院, 宜州 546300)

摘要: 以 4-(3H)-喹唑酮、Co(NO₃)₂·6H₂O、AgNO₃ 为原料, 在相同物料比、溶剂和常温条件下, 合成了配合物 [Co(L)₂·(H₂O)₂·(NO₃)₂] (**1**) 和 [Ag(L)₂·(NO₃)₃] (**2**) (L=4-(3H)-喹唑酮)。对其进行了 X-射线单晶衍射表征和热重分析。X-射线单晶衍射分析表明, 它们都属于三斜晶系, 但 **1** 是六配位, **2** 是三配位的。还测定了 **2** 的固体荧光和抗癌活性。配合物 **2** 的最大发射波长比配体红移了 27 nm, 其对 NCI(人非小细胞肺癌细胞)有较好的抗癌作用。

关键词: 配合物; 4-(3H)-喹唑酮; 荧光; 抗癌活性

中图分类号: O614.81²; O614.122

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2015)02-0291-06

DOI: 10.11862/CJIC.2015.045

Syntheses, Structures, Fluorescence and Anticancer Activity of Co(II) and Ag(I) Complexes with 4-(3H)-Quinazolinone

LI Shi-Xiong^{1,2} LIAO Bei-Ling^{*,1,2} LUO Pei¹ JIANG Yi-Min¹

(¹ College of Chemistry and Pharmacy, Guangxi Normal University, Guilin, Guangxi 541004, China)

(² College of Chemistry and Biological Engineering, Hechi University, Yizhou, Guangxi 546300, China)

Abstract: Complexes [Co(L)₂(H₂O)₂(NO₃)₂] (**1**) and [Ag(L)₂(NO₃)₃] (**2**) were synthesized (L=4-(3H)-quinazolinone), and were both characterized by single crystal X-ray diffraction analysis and thermogravimetric analysis. Single crystal X-ray diffraction analysis showed that they all belong to triclinic space group, but **1** is six-coordinated and **2** is three-coordinated. Meanwhile, the solid-state fluorescence and anticancer activity of **2** also were studied. CCDC: 1011403, **1**; 1011401, **2**.

Key words: complex; 4-(3H)-quinazolinone; fluorescence; anticancer activity

过渡金属配合物具有光、磁等特性, 在发光材料、生物医学和催化领域有广阔的前景, 因而受到广泛关注^[1-5]。药理试验证明, 4-(3H)-喹唑酮及其衍生物具有抗菌^[6-7]、抗病毒^[8]、抗癌^[9-10]、抗高血压^[11]、抗高血脂^[12], 以及抗高胆固醇^[13] 作用。因此, 研究 4-(3H)-喹唑酮配合物的药理活性具有重要的意义。在溶液中, 4-(3H)-喹唑酮具有共轭体系, 可以以 1H、3H 和 4-OH 3 种同分异构体存在。它们非常容易形成平面型配合物。这类配合物易以插入方式与

肿瘤或病毒的 DNA 作用, 从而达到抗肿瘤、抗病毒的目的。本文以 4-(3H)-喹唑酮、Co(NO₃)₂·6H₂O、AgNO₃ 为原料, 在相同物料比、溶剂和常温条件下, 成功合成了 2 个配合物: [Co(L)₂(H₂O)₂(NO₃)₂] (**1**), [Ag(L)₂(NO₃)₃] (**2**)。并研究了 **2** 的固体荧光和抗癌活性。

1 实 验

1.1 仪器与试剂

仪器: Nicolet FT-IR 型傅立叶变换红外光谱仪,

收稿日期: 2014-08-30。收修改稿日期: 2014-10-29。

桂林市科学研究与技术开发计划(No.20110330)和广西教育厅基础研究(No.200807MS090)资助项目。

*通讯联系人。E-mail: liaobeiling1324@163.com

摄谱范围 400~4 000 cm^{-1} ; 安捷伦 supernova 单晶衍射仪; 德国 Elemental 公司 Vario-EL 元素分析仪; Perkin Elmer 公司 Pyris Daimond TG-DTA 差热-热重综合分析仪, 氮气气氛, 45~1 000 $^{\circ}\text{C}$, 升温速度 5 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$; 时间分辨荧光光谱仪 FL3-TCSPC, 狭缝宽度为 1 nm。

试剂: 4-(3H)-喹唑酮(化学纯), 乙腈(化学纯), $\text{Co}(\text{NO}_3)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (化学纯), AgNO_3 (化学纯)。

1.2 配合物 $[\text{Co}(\text{L})_2\cdot(\text{H}_2\text{O})_2\cdot(\text{NO}_3)_2]$ (1) 的合成

将 0.2 mmol 4-(3H)-喹唑酮 (0.029 2 g) 与 0.1 mmol $\text{Co}(\text{NO}_3)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.029 6 g) 溶于 10 mL 乙腈溶液中, 在室温下搅拌 20 min, 过滤, 收集滤液于 50 mL 的烧杯中, 室温下自然挥发 48 h, 有粉红色块状晶体生成。产率 50%。元素分析($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{CoN}_6\text{O}_{10}$) 计算值 (%): C, 37.55; H, 3.21; N, 16.55; 理论值 (%): C, 37.59; H, 3.15; N, 16.44。红外 ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$): 3 854w, 3 759w, 3 428s, 1 626m, 1 516w, 1 389s, 1 042w, 758w, 678w, 520m。

1.3 配合物 $[\text{Ag}(\text{L})_2\cdot(\text{NO}_3)]$ (2) 的合成

2 的合成方法与 1 类似, 只是将金属盐换为 0.1

mmol AgNO_3 (0.016 9 g), 得无色针状晶体。产率 78.1%。元素分析($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{AgN}_5\text{O}_5$) 计算值 (%): C, 41.56; H, 2.83; N, 14.87。理论值 (%): C, 41.58; H, 2.62; N, 15.15。红外 ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$): 3 459m, 3 159w, 3 127s, 1 689s, 1 611s, 1 453m, 1 389s, 1 310m, 1 231m, 1 137m, 899s, 758s, 678m, 536m, 505w, 410w。

1.4 X-射线衍射测定及晶体结构解析

分别取配合物 1 和 2 大小合适的晶体颗粒用于晶体结构测试, 衍射数据在安捷伦 supernova 单晶衍射仪上进行的 X-射线衍射实验进行收集。用石墨单色化的 Mo $K\alpha$ 辐射作为衍射光源 ($\lambda=0.071\ 073\ \text{nm}$), 收集温度均为 293(2) K, 分别在一定的 θ 范围内收集到单晶衍射数据。晶体结构用 Olex² 软件进行解析^[14], 全部数据由经验吸收校正, 非氢原子坐标及各向异性用 Olex² 经全矩阵最小二乘法精修^[14]。配合物 1 和 2 的晶体学参数列于表 1 中。配合物 1 和 2 的部分键长键角列于表 2 中, 配合物 1 和 2 的氢键列于表 3 中。

CCDC: 1011403, 1; 1011401, 2。

表 1 配合物 1 和 2 的晶体学参数
Table 1 Crystallographic data of 1 and 2

Complex	1	2
Empirical formula	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{CoN}_6\text{O}_{10}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{AgN}_5\text{O}_5$
Formula weight	511.27	461.93
Temperature / K	293(2)	293(2)
Crystal system	Triclinic	Triclinic
Space group	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
a / nm	0.650 68(5)	0.500 4(2)
b / nm	0.731 65(6)	1.125 1(3)
c / nm	1.027 80(9)	1.464 9(14)
α / ($^{\circ}$)	81.680(7)	81.56(4)
β / ($^{\circ}$)	75.497(7)	88.99(5)
γ / ($^{\circ}$)	85.913(7)	78.73(3)
V / nm^3	0.468 42(7)	0.800 0(9)
Z	1	3
Color	Red	Colorless
Size / mm	0.41×0.21×0.12	0.31×0.23×0.14
θ range / ($^{\circ}$)	3.24~29.17	3.14~28.51
D_c / ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	1.812	1.919
Limiting indices	$-8 \leq h \leq 8; -9 \leq k \leq 10; -13 \leq l \leq 13$	$-6 \leq h \leq 6; -13 \leq k \leq 14; -19 \leq l \leq 19$
Reflections collected	2 130	3 587
$F(000)$	261	460
R_{int}	0.031	0.028

续表 1

$R(I>2\sigma(I))$	0.048	0.035
wR	0.104	0.083
S	1.08	1.05
μ / mm^{-1}	0.99	1.30
$(\Delta\rho)_{\text{max}}, (\Delta\rho)_{\text{min}} / (\text{e} \cdot \text{nm}^{-3})$	550, -460	560, -620

表 2 配合物 1 和 2 的部分键长和键角

Table 2 Selected bond lengths (nm) and bond angles ($^{\circ}$) for 1 and 2

1					
Co1-N1 ⁱ	0.216 2(2)	Co1-O3 ⁱ	0.214 2(2)	Co1-O2	0.206 94(19)
Co1-N1	0.216 2(2)	Co1-O3	0.214 2(2)	Co1-O2 ⁱ	0.206 94(19)
N1 ⁱ -Co1-N1	180.0	O3 ⁱ -Co1-O3	180.0	O2-Co1-O3 ⁱ	95.49(8)
O3 ⁱ -Co1-N1	92.94(9)	O2 ⁱ -Co1-N1 ⁱ	88.40(8)	O2 ⁱ -Co1-O3	95.49(8)
O3-Co1-N1	87.06(9)	O2-Co1-N1	88.40(8)	O2 ⁱ -Co1-O3 ⁱ	84.51(8)
O3-Co1-N1 ⁱ	92.94(9)	O2 ⁱ -Co1-N1	91.60(8)	O2-Co1-O3	84.51(8)
O3 ⁱ -Co1-N1 ⁱ	87.06(9)	O2-Co1-N1 ⁱ	91.60(8)	O2 ⁱ -Co1-O2	180.0
2					
Ag1-N3	0.222 2(3)	Ag1-N1	0.216 0(3)	Ag1-O3	0.249 4(3)
O3-Ag1-N3	87.37(9)	O3-Ag1-N1	121.75(9)	N5-O3-Ag1	111.4(2)

Symmetry code: ⁱ -x, -y, -z

表 3 配合物 1 和 2 的氢键

Table 3 Hydrogen bond of complexes 1 and 2

D-H...A	$d(\text{D-H}) / \text{nm}$	$d(\text{H}\cdots\text{A}) / \text{nm}$	$d(\text{D}\cdots\text{A}) / \text{nm}$	$\angle \text{D-H}\cdots\text{A} / (^{\circ})$
1				
O2-H2a...O5 ⁱⁱ	0.085	0.202(1)	0.278 6(4)	149(2)
O2-H2b...O1 ⁱ	0.085	0.188(1)	0.263 7(3)	147(1)
2				
N4-H4...O2 ⁱ	0.086	0.196(1)	0.281 2(3)	171(1)
N2-H2...O5 ⁱⁱ	0.086	0.192(1)	0.275 7(4)	165(1)

Symmetry codes: ⁱ -x+1, -y+2, -z; ⁱⁱ -x+1, -y+1, -z-1.

2 结果和讨论

2.1 配合物 1 的晶体结构

配合物 1 属于 $P\bar{1}$ 空间群,三斜晶系,晶体学参数如表 1 所示,部分键长键角列于表 2 中。配合物 1 的分子结构如图 1 所示。这里仅有 1 个晶体学上独立的 Co(II)离子。Co(II)分别与来自 2 个配体上的 2 个 N 原子 (N1, N1ⁱ) 以及来自水分子的 2 个 O 原子 (O2, O2ⁱ) 和来自硝酸根上的 2 个 O 原子 (O3, O3ⁱ) 配位,配位数为 6。其中 O2, O2ⁱ 2 个原子占据轴向位置, N1, N1ⁱ, O3, O3ⁱ 4 个原子占据赤道位置。Co-N 键的键长 0.216 2(2) nm, Co-O 键的键长范围为

0.206 94(19)~0.214 2(2) nm, 它们都与文献报道的此类化合物键长相似^[15]。

由于水分子的引入,使得配合物 1 中,不仅有分子内氢键,同时也有分子间氢键。配体上的羰基

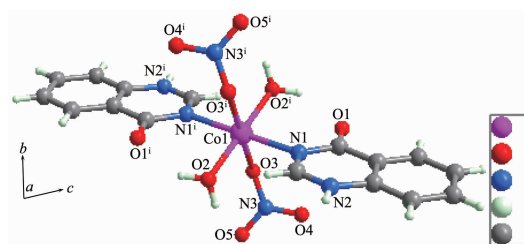


图 1 配合物 1 的分子结构图

Fig.1 Molecular structure of complex 1

与水分子形成了 $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ 氢键,构成了分子内氢键(图 2),同时硝酸根上的 O 原子与另一个配合物上的水分子形成了 $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ 氢键,从而形成了分子间氢键(图 3),通过大量氢键作用,形成了晶体的 2D 结构(如图 4 所示)。

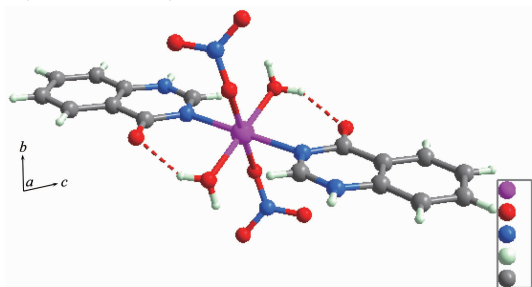


图 2 配合物 1 的分子内氢键

Fig.2 Intramolecular hydrogen bonds of complex 1

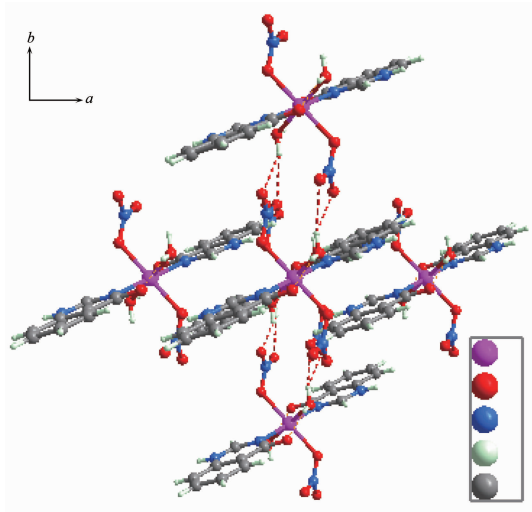


图 3 配合物 1 的分子间氢键

Fig.3 Intermolecular hydrogen bonds of complex 1

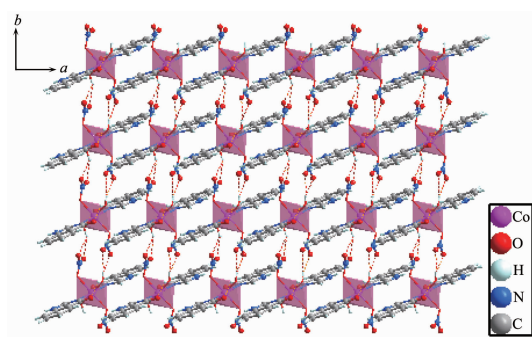


图 4 通过氢键形成的晶体 1 的 2D 结构

Fig.4 2D structure of 1 formed by hydrogen bonds viewed along c axis

2.2 配合物 2 的晶体结构

配合物 2 属于 $P\bar{1}$ 空间群,三斜晶系,晶体学参数如表 1 所示,部分键长键角列于表 2 中。配合物 2

的分子结构如图 5 所示。这里仅有一个晶体学上独立的 Ag(I)离子。Ag(I)分别与来自配体上的 2 个 N 原子(N1,N3)以及来自硝酸根上的 O 原子(O3)配位,配位数为 3。Ag-N 键的键长范围为 0.216 0(3)~0.222 2(3) nm,Ag-O 键的键长为 0.249 4(3) nm,它们都与文献报道的此类化合物键长相似^[16]。

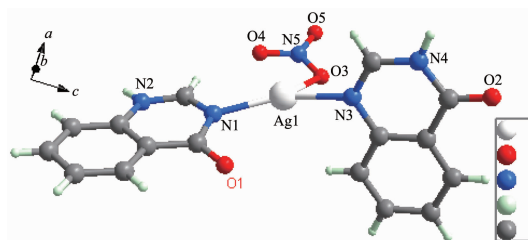


图 5 配合物 2 的分子结构图

Fig.5 Molecular structure of complex 2

由于在配合物 2 中一个 4-(3H)-喹唑酮配体的羰基对位 N 原子与 Ag(I)配位,羰基邻位上的 N 原子未脱质子,与另一分子的 4-(3H)-喹唑酮配体的羰基氧之间形成了 $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ 氢键。此外,另一个 4-(3H)-喹唑酮配体的羰基对位上的 N 原子未脱质子,与另一分子中的硝酸根上的 O 原子形成了 $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ 氢键(图 6)。

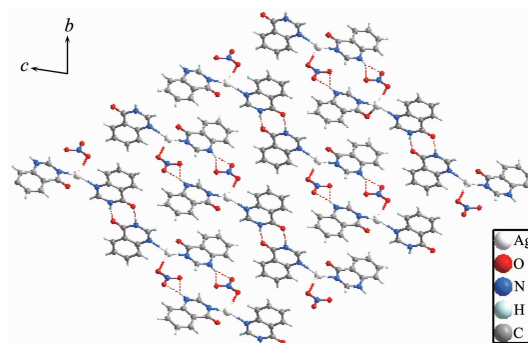


图 6 配合物 2 中的氢键

Fig.6 Hydrogen bonds of complex 2 viewed along a axis

2.3 配合物 1 和 2 的热重分析

图 7 是 1 和 2 的热重分析曲线。从热重分析曲线上可以看出:配合物 1 在 30 ℃至 137 ℃失重 7.01%,对应于失去配合物中的 2 个配位水分子(理论值:7.04%)。在 138~691 ℃之间失重 56.1%,说明配合物中的 4-(3H)-喹唑酮配体已经完全分解(理论值:57.1%)。在 692~744 ℃之间的失重可能对应的是硝酸根配体的失去,最后剩余 25%的残余物。由于没有配位水,配合物 2 的热稳定性要高于 1。

2.4 配合物 2 的荧光性质

在室温条件下,固态配体 L 的荧光光谱图如图

8 所示。从图中可以看出,当最大激发波长 $\lambda_{\text{ex}}=360$ nm 时, L 在 $\lambda_{\text{em}}=412$ nm 处有一个最大发射峰。该发

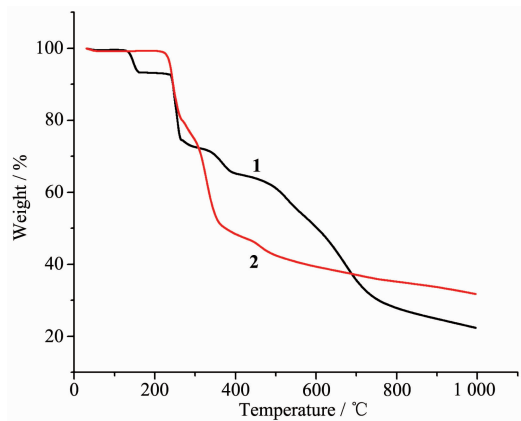


图 7 配合物 1 和 2 的热重分析曲线

Fig.7 Thermogravimetric analysis curves of complexes 1 and 2

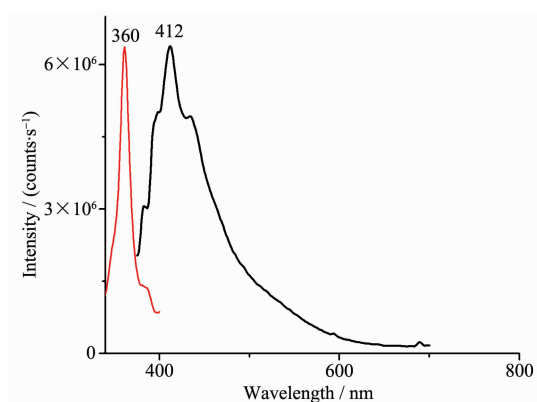


图 8 配体(L)的固态荧光发射图

Fig.8 Solid state fluorescent emission of ligand L

射峰可归结为 $\pi^*-\pi$ 电子跃迁。

常温下,配体 L 与 Ag(I)形成配合物 2 后,当激发波长 $\lambda_{\text{ex}}=397$ nm 时,有最大发射($\lambda_{\text{em}}=439$ nm)。配合物 2 的最大发射波长红移了 27nm (图 9)。据类似的文献报道,由于金属 Ag 离子最外层为 d^{10} 电子构型,一般不允许 $d \rightarrow d^*$ 电子跃迁,但是其与配体发生配位反应后,其配位作用影响了配体间的电子云密度的排布^[17],因此配合物 2 的荧光发光可归结为受到金属离子微扰的配体内部的 $\pi^*-\pi$ 电子跃迁。

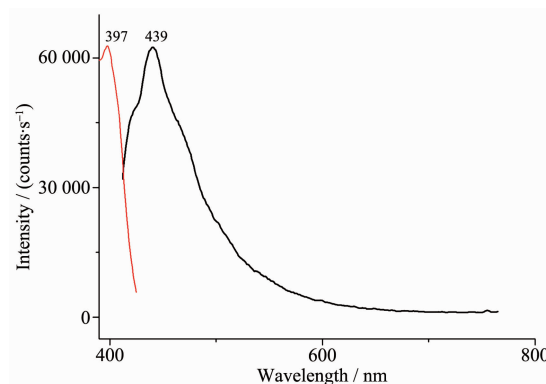


图 9 配合物 2 的固态荧光发射图

Fig.9 Solid state fluorescent emission of complex 2

2.5 MTT 法测定配合物 2 的抗癌活性

通过 MTT^[18]法测定配合物 2 对 7404(人肝癌细胞)、A549(人非小细胞肺癌细胞)、Hep G2(人肝癌细胞)、NCI-H1650(人小细胞肺癌细胞)的抗癌活性,测试结果以 IC_{50} 表示,所得结果如表 4 所示。

从表 4 可以看出,配合物 2 只对 NCI-H1650(人小细胞肺癌细胞)有较好的抗癌作用。

表 4 配合物 2 的抗癌活性

Table 4 Complex 2 anticancer activity expressed as IC_{50}

Cell	$\mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$			
	7404	A549	Hep G2	NCI
5-FU ^a	17.43	18.35	20.38	19.54
Complex 2	26.678	34.545	10.586	6.386
AgNO ₃	22.42	33.824	5.363	29.949
L	>100	>100	>100	>100

^a 5-FU: fluorouracil

3 结 论

以 4-(3H)-喹唑酮、Co(NO₃)₂·6H₂O、AgNO₃ 为原料,在相同物料比、溶剂和常温条件下,合成了 2 个金属配合物。通过比较配合物 1 和 2 的结构和配位模式,证明了 4-(3H)-喹唑酮在溶液中有 1H、3H 两

种同分异构体存在。热重分析曲线表明配合物 2 比配合物 1 稳定。配合物 2 的荧光发光可归结为受到金属离子微扰的配体内部的 $\pi^* \rightarrow \pi$ 电子跃迁。在 4 组抗癌活性实验中,结果表明配合物 2 只对 NCI-H1650(人小细胞肺癌细胞)有较好的抗癌作用。

参考文献:

- [1] Kaur N, Kaur P J, Singh K. *RSC Adv.*, **2014**,**4**:29340-29343
- [2] Mohamedally K. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**,**38**:1353-1379
- [3] Wang R J, Deng L J, Fu M, et al. *J. Mater. Chem.*, **2012**,**22**: 23454-23460
- [4] Zhou H, Yan X F, Peng Z G, et al. *J. Coord. Chem.*, **2009**, **62**:655-664
- [5] CHEN Hui-Qing(陈慧卿), ZHANG Kun(张坤), XU Feng(许峰), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2013**,**29** (11):2265-2275
- [6] Nai K M, Chung Y L, Xiao Y W, et al. *Biochem. Pharmacol.*, **2004**,**67**:167-174
- [7] Bekhit A A, HABIB N S, EL-Din A. *Boll. Chim. Farm.*, **2001**, **140**:297-301
- [8] LI Ling(李玲), DONG Tong-Yi(董同义), LI Xiu-Lu(李修禄), et al. *Acta Pharmaceutica Sinica*(药学报), **1994**,**29**:128-131
- [9] Cao S L, Feng Y P, Jiang Y Y, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**,**15**:1915-1917
- [10] Liu S, Liu F, Yu X, et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**,**14**: 1425-1430
- [11] Refaie F M, Esmat A, Gawad S M, et al. *Lipids Health Dis.*, **2005**,**4**:22
- [12] Habib N S, Ismail K A, Eltombarry A A, et al. *Pharmazie*, **2000**,**55**:495-499
- [13] Kurogi Y, Inoue Y, Tsumi K, et al. *J. Med. Chem.*, **1996**,**39**: 1433-1437
- [14] Dolomanov O V, Bourhis L J, Gildea R J. et al. *J. Appl. Cryst.*, **2009**,**42**:339-341
- [15] Jin F, Zhu H Z, Yan Y, et al. *J. Coord. Chem.*, **2014**,**67**: 1198-1207
- [16] Liang Y J, Meng X J, Huang F P. *J. Coord. Chem.*, **2011**,**64**: 3751-3757
- [17] Eberhard J, Stoll I, Brockhinke R, et al. *CrystEngComm*, **2013**,**15**:4225-4248
- [18] Qi R L, Shen M W, Cao X Y, et al. *Analyst*, **2011**,**136**: 2897-2906