

基于邻香草醛缩 2-氨基-4-硝基苯酚的 Schiff 碱有机锡配合物的合成、晶体结构及生物活性

蒋伍玖¹ 伍徐孟² 刘 超¹ 庾江喜¹ 朱小明¹ 冯泳兰¹ 张复兴¹ 邝代治^{*1}

(¹ 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)

(² 湘南学院化学与生命科学系, 郴州 423043)

摘要: 邻香草醛缩 2-氨基-4-硝基苯酚(H₂L)分别与二丁基氧化锡、二苄基二氯化锡反应, 合成了二丁基锡 Schiff 碱配合物(**1**)和单苄基 Schiff 碱配合物(**2**)。配合物经元素分析、¹H NMR、¹³C NMR、IR、UV-Vis 表征, 并用 X-射线单晶衍射测定了分子结构。研究了配体 H₂L 及配合物 **1**、**2** 对癌细胞 HeLa、MCF7、HepG2、Colo205、NCI-H460 的抑制活性, 结果表明配合物 **1** 对这 5 种癌细胞的抑制效果优于现有抗癌药物卡铂, 可作为抗癌药物的候选化合物。在 Tris 缓冲溶液中, 以 EB 做为荧光探针, 用荧光光谱法研究了配体 H₂L 及配合物 **2** 与鲑鱼精 DNA 的相互作用, 结果表明配合物与 DNA 作用主要是由于 Schiff 碱配体协同效应所致。

关键词: 有机锡; Schiff 碱; 晶体结构; 生物活性

中图分类号: O614.43·2

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2015)07-1321-08

DOI: 10.11862/CJIC.2015.116

Syntheses, Crystal Structures and Biological Activity of Schiff Base Organotin Complexes Based on *o*-Vanillin and 2-Amino-4-nitrophenol

JIANG Wu-Jiu¹ WU Xu-Meng² LIU Chao¹ YU Jiang-Xi¹ ZHU Xiao-Ming¹

FENG Yong-Lan¹ ZHANG Fu-Xing¹ KUANG Dai-Zhi^{*1}

(¹Key Laboratory of Functional Organometallic Materials of Hengyang Normal University, College of Hunan Province;
Department of Chemistry and Material Science, Hengyang Normal University, Hengyang, Hunan 421008, China)

(²Department of Chemistry and Life Science, Xiangnan University, Chenzhou, Hunan 423043, China)

Abstract: Schiff base organotin complexes **1** and **2** have been synthesized via the reaction of the *o*-vanillin-2-amino-4-nitrophenol Schiff base (H₂L) with the dibutyltin oxide and the dibenzyltin dichloride, respectively. The complexes have been characterized by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spectra, elemental analysis and the crystal structures have been determined by X-ray diffraction. The anticancer activity of H₂L, **1** and **2** against five species of cancer cell which are HeLa, MCF7, HepG2, Colo205, NCI-H460 were tested respectively, and the tests showed that complex **1** was more active than carboplatin against tested carcinoma cell lines and has a potential application of drug preparation. The interaction between Schiff base ligand, complex **2** and Herring sperm DNA were studied by EB fluorescent probe, the result shows that fluorescence quenching was really resulted from the synergistic effect of the Schiff base ligand. CCDC: 939077, **1**; 939078, **2**.

Key words: organotin; Schiff base; crystal structure; biological activity

收稿日期: 2014-12-28。收修改稿日期: 2015-01-26。

湖南省科技计划项目(No.2013TZZ2025, 2014NK3086, 2014FJ3060)和自然科学基金(No.13JJ3112), 湖南省普通高校重点实验室开放基金项目(No.13K105, 14K014), 湖南省教育厅基金项目(No.14C0171), 功能金属有机材料湖南省普通高校重点实验室开放基金项目(No.13K01, 13K04, GN14K01)资助。

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

有机锡配合物结构多变且具有较强的抗癌活性,因此引起了人们极大的兴趣^[1-4]。许多有机锡化合物的抗癌活性超过了临床上使用的顺铂^[5-8],是一类极有希望开发应用的高效广谱抗癌新药。大量的研究表明,有机锡配合物的生物活性主要与锡相连的烃基、配体的结构有关,也与合成反应形成的配合物结构有关^[9]。因此,人们对含不同基团、配体的有机锡配合物的合成、反应、性质、生物活性等研究非常重视,取得许多进展^[10-12]。含 N、O 原子的 Schiff 碱具有良好的配位作用,且许多 Schiff 碱具有多种生物活性,与不同的有机锡化合物配位结合后可以形成多样而结构不同的配合物,生物活性可能更宽广^[13-14],且某些有机锡 Schiff 碱配合物还具有选择性切断 DNA 链的作用^[15-18]。因此,设计、合成不同结构的有机锡 Schiff 碱配合物,对进一步探寻活性更高的金属有机类抗癌药物,系统地研究该类化合物的抗癌活性具有重要意义。本文合成了邻香草醛缩 2-氨基-4-硝基苯酚,以此为配体,分别与二丁基氧化锡、二苄基二氯化锡反应合成 2 种有机锡 Schiff 碱配合物 **1** 和 **2**。并研究配合物对癌细胞株 HeLa(人宫颈癌细胞)、MCF7(人乳腺癌细胞)、HepG2(人肝癌细胞)、Colo205(人结肠癌细胞)、NCI-H460(人肺癌细胞)的体外抑制活性,利用荧光光谱法研究了配体 H₂L 及配合物 **2** 与鲑鱼精 DNA 相互作用,为该类物质在抗癌药物领域的应用及分子生物学方面的研究提供了一定的理论依据。

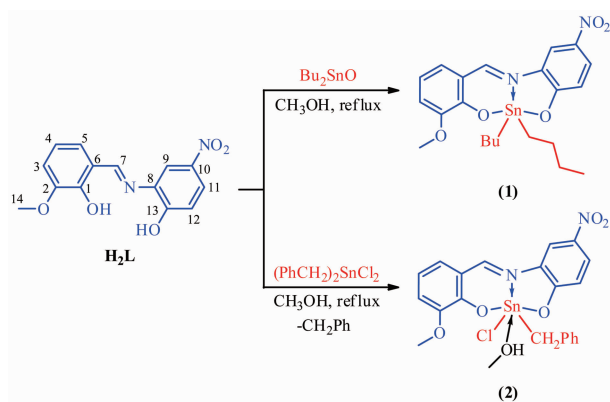


图 1 配合物的合成线路图

Fig.1 Syntheses of complexes

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

IR 用日本岛津 Prestige-21 红外光谱仪 (4 000~400 cm⁻¹, KBr 压片) 测定; ¹H 和 ¹³C NMR 用 Bruker

AVANCE-400 核磁共振仪(TMS 内标)测定;元素分析用 PE-2400(II)元素分析仪测定;晶体结构用 Bruker SMART APEX II CCD 单晶衍射仪测定;紫外-可见光谱用日本岛津 UV-2550 光谱仪测定;荧光光谱用日本日立 F-7000 荧光光谱仪测定;熔点用北京泰克 X-4 双目体视显微熔点测定仪测定(温度计未经校正)。

二苄基二氯化锡参考文献^[19]合成,二丁基氧化锡为化学纯,溴化乙锭(EB)、鲑鱼精 DNA、三羟甲基氨基甲烷(Tris)为 Sigma-Aldrich 公司产品,其它试剂均为分析纯,水为超纯水。Tris-HCl(0.01 mol·L⁻¹)缓冲溶液通过称取一定量 Tris 用 0.1 mol·L⁻¹ 的盐酸溶液调至 pH 值为 7.40,使用前配制;鲑鱼精 DNA 的纯度通过比较 260 和 280 nm 处的吸光度来确定 ($A_{260}/A_{280}=1.8\sim1.9$),用所需 pH 值的缓冲溶液配制,浓度通过测定 260nm 处的吸光度计算而得($\epsilon_{260}=6\ 600\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$),其储备液置于 4 °C 保存;溴化乙锭溶液通过称取适量溴化乙锭固体,用 pH=7.40 的 Tris-HCl(0.01 mol·L⁻¹)缓冲溶液配制。

1.2 合成

1.2.1 邻香草醛缩 2-氨基-4-硝基苯酚(H₂L)的合成

将 1.52 g 邻香草醛(10 mmol)和 1.54 g 2-氨基-4-硝基苯酚(10 mmol)置于 100 mL 圆底烧瓶中,加入 40 mL 无水乙醇,在磁力搅拌下回流 3 h。静置冷却至室温,抽滤,用无水乙醇重结晶,得橙红色针状晶体 2.16 g,收率 75%。m.p.:283~284 °C。元素分析(C₁₄H₁₂N₂O₅):实测值(计算值,%):C,58.35(58.33);H,4.27(4.20);N,9.71(9.72)。IR(KBr, cm⁻¹):3 456(ν (O-H)),1 624,1 593(ν (C=N)),1 254(ν (C-O)),1 522(ν (C-NO₂))。UV-Vis (DMSO+H₂O, λ_{max} / nm):279,428。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz), δ :13.38(s, 1H), 7.28(d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.92(td, $J=7.6\text{ Hz}$, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.15(d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 9.10(d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 8.29(t, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.08(dd, $J=8.8\text{ Hz}$, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.13(d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 11.38(s, 1H), 3.83(s, 3H)。

1.2.2 二丁基锡 Schiff 碱配合物(1)的合成

将 0.288 g(1 mmol)邻香草醛缩 2-氨基-4-硝基苯酚和 0.248 g(1 mmol)二丁基氧化锡置于 50 mL 圆底烧瓶中,加入 25 mL 无水甲醇,在磁力搅拌下回流 8 h。冷却,过滤,蒸除溶剂,用甲醇重结晶,得棕黄色晶体 0.322 g,产率 62%。m.p.:172~173 °C。元素分析(C₂₂H₂₈N₂O₅Sn):实测值(计算值,%):C,50.81(50.89);H,5.55(5.44);N,5.42(5.40)。IR(KBr, cm⁻¹):

2 961, 2 921, 2 851($\nu(\text{C-H})$), 1 606, 1 590($\nu(\text{C=N})$), 1 506($\nu(\text{C-NO}_2)$), 1 248($\nu(\text{C-O})$), 669($\nu(\text{Sn-O})$), 507($\nu(\text{Sn-N})$), 419($\nu(\text{Sn-C})$)。UV-Vis(CH_3COCH_3 , $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$): 365, 458。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7.00(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.74(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.95(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.77(s, 1H), 8.33(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.13(dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H), 6.82(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 1.48~1.75(m, 8H), 1.32(t, $J=6.8$ Hz, 4H), 0.83(t, $J=7.2$ Hz, 6H)。 ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100 MHz), δ : 56.35, 164.25, 13.4, 22.85, 26.49, 26.85, 111.78, 116.84, 117.48, 117.90, 125.98, 127.10, 131.56, 137.24, 151.85, 166.06(Ar-C)。

1.2.3 单苄基锡 Schiff 碱配合物(2)的合成

将 0.288 g(1 mmol)邻香草醛缩 2-氨基-4-硝基苯酚和 0.371 g(1 mmol)二苄基二氯化锡置于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 25 mL 无水甲醇, 在磁力搅拌下回流 8 h。冷却, 过滤, 蒸除溶剂, 用甲醇重结晶, 得棕黄色晶体 0.440 g, 产率 73.2%。m.p.: 165 °C(分解)。元素分析($\text{C}_{47}\text{H}_{54}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{15}\text{Sn}_2$): 实测值(计算值, %): C, 46.03(46.15); H, 4.31(4.45); N, 4.67(4.58)。IR(KBr, cm^{-1}): 3 446($\nu(\text{O-H})$), 2 936($\nu(\text{C-H})$), 1 607, 1 576($\nu(\text{C=N})$), 1 506($\nu(\text{C-NO}_2)$), 1 250($\nu(\text{C-O})$), 669($\nu(\text{Sn-O})$), 521($\nu(\text{Sn-N})$), 420($\nu(\text{Sn-C})$)。UV-Vis(CH_3COCH_3 , $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$): 360, 435。 ^1H NMR(DMSO-d_6 , 400 MHz), δ : 7.34(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.83(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.18(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 9.41(s, 2H), 8.81(d, $J=2.0$ Hz, 2H), 8.11(dd, $J_1=8.8$

Hz, $J_2=2.0$ Hz, 2H), 6.97(d, $J=9.2$ Hz, 2H), 3.81(s, 6H), 3.00(d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.05(d, $J=11.6$ Hz, 2H), 7.39(d, $J=7.2$ Hz, 4H, *o*-H-Ph), 7.26(t, $J=7.2$ Hz, 4H, *m*-H-Ph), 7.11(t, $J=7.2$ Hz, 2H, *p*-H-Ph)。 ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100 MHz), δ : 48.41(CH_3OH), 56.22, 163.04, 35.68, 112.63, 116.97, 117.74, 117.87, 117.97, 118.04, 118.44, 124.42, 124.98, 127.70, 129.25, 129.58, 129.60, 137.23, 138.21, 151.13, 158.46, 161.95(Ar-C)。

1.3 晶体结构测定

选取大小分别为 0.17 mm×0.15 mm×0.12 mm(配合物 1)和 0.24 mm×0.23 mm×0.19 mm(配合物 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 Mo $K\alpha$ 射线($\lambda=0.071\ 073$ nm), 以 $\varphi\sim\omega$ 扫描方式收集衍射数据。可观察衍射点($I>2\sigma(I)$)用于结构分析和精修。全部数据经 L_p 因子和经验吸收校正。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, 除配合物 2 游离甲醇分子中 O25, O27, C46 外, 理论加氢法及差值 Fourier 合成给出氢原子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, 全部结构分析计算工作采用 SHELX-97 程序系统完成^[20]。晶体学数据见表 1。

CCDC: 939077, 1; 939078, 2。

表 1 配合物的晶体学数据

Table 1 Crystallographic data of the complexes

Complex	1	2
Empirical formula	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{Sn}$	$\text{C}_{47}\text{H}_{54}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{15}\text{Sn}_2$
Formula weight	519.15	1 223.22
Temperature / K	296(2)	293(2)
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	$P2_1/n$	$P2_1/c$
a / nm	1.410 51(5)	1.459 99(16)
b / nm	1.801 44(7)	3.065 7(3)
c / nm	1.911 74(8)	1.159 77(17)
β / (°)	104.219(2)	99.502(8)
Volume / nm^3	4.708 8(3)	5.119 8(11)
Z	8	4
D_c / ($\text{Mg}\cdot\text{m}^{-3}$)	1.465	1.587
Absorption coefficient / mm^{-1}	1.118	1.150
$F(000)$	2 112	2 472
θ range / (°)	1.58~25.00	2.44~25.00
Limiting indices	$-16 \leq h \leq 16, -21 \leq k \leq 20, -22 \leq l \leq 22$	$-16 \leq h \leq 17, -35 \leq k \leq 36, -13 \leq l \leq 11$

续表 1

Reflections collected / unique	24 196 / 8 140 ($R_{int}=0.027\ 4$)	28 764 / 8 958 ($R_{int}=0.054\ 1$)
Completeness / %	98.1	99.4
Max. and min. transmission	0.877 5 and 0.832 6	0.811 1 and 0.769 9
Data / restraints / parameters	8 140 / 140 / 552	8 958 / 244 / 646
Goodness-of-fit on F^2	1.019	1.003
Final R indices ($I > 2\sigma(I)$)	$R_1=0.040\ 4$, $wR_2=0.107\ 1$	$R_1=0.054\ 1$, $wR_2=0.137\ 7$
R indices (all data)	$R_1=0.058\ 4$, $wR_2=0.116\ 0$	$R_1=0.092\ 9$, $wR_2=0.153\ 9$
$(\Delta\rho)_{max}$, $(\Delta\rho)_{min}$ / ($e\cdot nm^{-3}$)	1 097, -870	1 080, -705

1.4 体外抗癌活性测定

将待测药物溶于少量 DMSO, 用水稀释至所需浓度, 保持最终 DMSO 浓度小于 0.1%。Hela、MCF7、HepG2、Colo205 和 NCI-H460 细胞株取自美国组织培养库 (ATCC)。用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 (GIBICO 公司) 培养基, 在 5% (体积分数) CO_2 、37℃ 饱和湿度培养箱内进行体外培养。体外抗癌药敏试验是通过 MTT 法测定。数据处理使用 Graph Pad Prism version 5.0 程序, 化合物 IC_{50} 通过程序中具有 S 形剂量响应的非线性回归模型进行拟合得到。

1.5 DNA-EB 荧光光谱测定

在 5 mL 容量瓶中分别加入鲑鱼精 DNA、EB 及不同浓度的 Schiff 碱配体溶液, 或在 5 mL 容量瓶中分别加入鲑鱼精 DNA、EB 及不同浓度的配合物溶液, 混匀, 放置 3.5 h, 分别扫描荧光光谱, 激发波长为 258 nm, 发射波长见各图谱, 激发和发射光谱扫描狭缝宽度均为 5.0 nm。

2 结果与讨论

2.1 谱学表征

在配体及配合物的红外图谱中, 3 456, 3 446 cm^{-1} 处的宽吸收归属为 O-H 键伸缩振动, 1 576~

1 624 cm^{-1} 处的吸收归属为 C=N 的振动吸收峰, 1 248~1 254 cm^{-1} 处的吸收归属为 C-O 的振动吸收峰, 1 506~1 522 cm^{-1} 处的吸收归属为 C-NO₂ 的振动吸收峰, 芳环上 C-H 的振动吸收峰较弱, 出现在 3 064~3 087 cm^{-1} 处; 配合物 **1** 在 2 961, 2 921, 2 851 cm^{-1} 处出现中等强度的甲基、亚甲基的 C-H 伸缩振动峰, 配合物 **2** 在 2 936 cm^{-1} 处弱吸收峰为苕基亚甲基的 C-H 伸缩振动峰; 对比配合物与配体图谱, 在低频区出现了 Sn-C(419 cm^{-1} (**1**), 420 cm^{-1} (**2**)), Sn-N(507 cm^{-1} (**2**), 521 cm^{-1} (**2**)), Sn-O(669 cm^{-1} (**1**), 669 cm^{-1} (**2**)) 的振动吸收峰^[21-26], 表明有机锡 Schiff 碱配合物的生成。

在 ¹H NMR 谱中, 其各组峰的积分面积之比与理论推测结构的各组质子数相对吻合^[27-29]; 配体出现在 13.38 和 11.38 处的 2 个酚羟基氢质子峰在配合物中消失, 而配合物在高场出现丁基及苕基亚甲基上氢质子的吸收峰, 且在 ¹³C NMR 谱中, 其各组峰与理论推测结构碳原子数相吻合^[27], 说明有机锡与 Schiff 碱发生配位。

2.2 晶体结构

配合物 **1**、**2** 的主要键长和键角列于表 2, 分子结构见图 2、图 3。

表 2 配合物的部分键长和键角

Table 2 Selected bond lengths (nm) and bond angles (°) of the complexes

1					
Sn1-C15	0.212 3(6)	Sn1-N2	0.220 5(3)	Sn2-O8	0.217 2(3)
Sn1-C19	0.212 5(8)	Sn2-C41	0.209 6(6)	Sn2-N4	0.220 8(3)
Sn1-O4	0.213 2(3)	Sn2-C37	0.209 7(6)	N2-C7	0.131 9(6)
Sn1-O3	0.213 3(3)	Sn2-O9	0.213 8(3)	N4-C29	0.130 8(5)
Sn1...O3 ⁱ	0.309 3(3)				
C15-Sn1-C19	137.4(3)	C19-Sn1-N2	113.8(3)	C37-Sn2-O8	91.2(2)
C15-Sn1-O4	94.4(2)	O4-Sn1-N2	82.40(13)	O9-Sn2-O8	157.06(12)
C19-Sn1-O4	89.2(3)	O3-Sn1-N2	74.98(13)	C41-Sn2-N4	108.1(2)

续表 2

C15-Sn1-O3	96.4(2)	C41-Sn2-C37	143.4(3)	C37-Sn2-N4	108.3(2)
C19-Sn1-O3	96.4(3)	C41-Sn2-O9	93.9(2)	O9-Sn2-N4	82.69(12)
O4-Sn1-O3	157.06(12)	C37-Sn2-O9	94.9(2)	O8-Sn2-N4	74.40(12)
C15-Sn1-N2	108.7(2)	C41-Sn2-O8	94.3(2)		
2					
Sn1-O4	0.203 1(4)	Sn1-Cl1	0.241 26(19)	Sn2-O12	0.225 1(5)
Sn1-O3	0.206 0(4)	Sn2-O10	0.201 9(4)	Sn2-Cl2	0.240 33(17)
Sn1-C15	0.217 7(6)	Sn2-O9	0.207 3(4)	N2-C7	0.131 0(7)
Sn1-N2	0.218 6(5)	Sn2-C37	0.217 0(6)	N4-C29	0.131 3(7)
Sn1-O6	0.223 3(5)	Sn2-N4	0.219 6(5)		
O4-Sn1-O3	160.92(18)	O4-Sn1-Cl1	93.01(15)	C37-Sn2-N4	167.2(2)
O4-Sn1-C15	97.6(2)	O3-Sn1-Cl1	95.10(14)	O10-Sn2-O12	84.66(19)
O3-Sn1-C15	97.9(2)	C15-Sn1-Cl1	100.50(19)	O9-Sn2-O12	82.97(19)
O4-Sn1-N2	85.62(16)	N2-Sn1-Cl1	87.87(13)	C37-Sn2-O12	86.8(2)
O3-Sn1-N2	77.45(17)	O6-Sn1-Cl1	170.10(14)	N4-Sn2-O12	81.57(18)
C15-Sn1-N2	170.7(2)	O10-Sn2-O9	159.61(18)	O10-Sn2-Cl2	93.84(14)
O4-Sn1-O6	84.66(19)	O10-Sn2-C37	99.0(2)	O9-Sn2-Cl2	95.79(14)
O3-Sn1-O6	84.39(19)	O9-Sn2-C37	96.5(2)	C37-Sn2-Cl2	102.39(18)
C15-Sn1-O6	89.4(2)	O10-Sn2-N4	85.23(16)	N4-Sn2-Cl2	89.28(13)
N2-Sn1-O6	82.26(19)	O9-Sn2-N4	76.99(17)	O12-Sn2-Cl2	170.82(14)

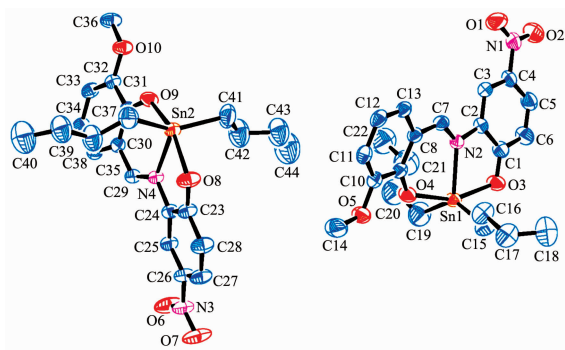


图 2 配合物 1 的分子结构图(30%椭球率)

Fig.2 Molecular structure of complex 1 with 30% probability ellipsoids

在配合物 1 中, 存在着 2 个独立锡核分子, Sn1 核分子和 Sn2 核分子。在 Sn1 核分子中, 锡原子除与 2 个丁基碳原子连接外, 还与配体上的 2 个酚氧原子及 1 个氮原子发生配位, 形成五配位三角双锥构型。与 Sn1 核相连的各原子形成不同的键参数, 处于赤道位置的 C15、C19、N2 与中心 Sn1 原子形成的键长差值较小, 最大差值仅为 0.008 2 nm, 键角分别为: C15-Sn1-C19 137.4 (3)°、C15-Sn1-N2 108.7 (2)°、C19-Sn1-N2 113.8(3)°, 键角之和为 359.9°, 说明 4 个原子共面性较好; 处于轴向位置 2 个酚氧原子 O3、

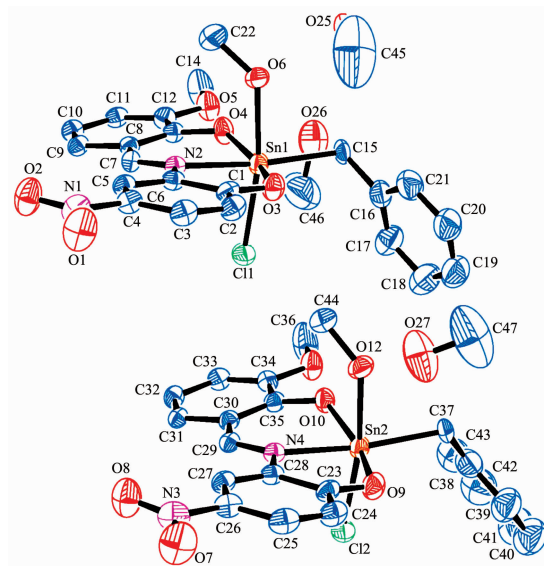


图 3 配合物 2 的分子结构图(30%椭球率)

Fig.3 Molecular structure of complex 2 with 30% probability ellipsoids

O4 与中心 Sn1 原子键长差值很小, 但键角为 157.06(12)°, 与 180°偏差较大。由以上分析可知, 中心 Sn1 原子为五配位畸变三角双锥构型。Sn2 核分子与 Sn1 核分子相类似, 键参数差异不大, 也为五配位的畸变三角双锥构型。2 个独立锡核分子中的

Sn-N 键长分别为: Sn1-N2 0.220 5(3) nm、Sn2-N4 0.220 8(3) nm, 与文献报道相似^[25,30-35]; 配合物 Sn1...O3ⁱ 之间的距离 0.309 3(3) nm 大于 Sn 原子与 O 原子的共价半径之和(0.256 nm), 但小于范氏半径之和(0.368 nm), 故可认为图 4 结构是通过分子间的 Sn...O 弱键作用形成的二聚体结构, 与文献报道相似^[36-38]。

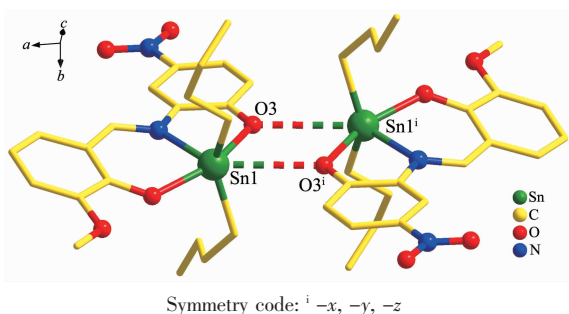
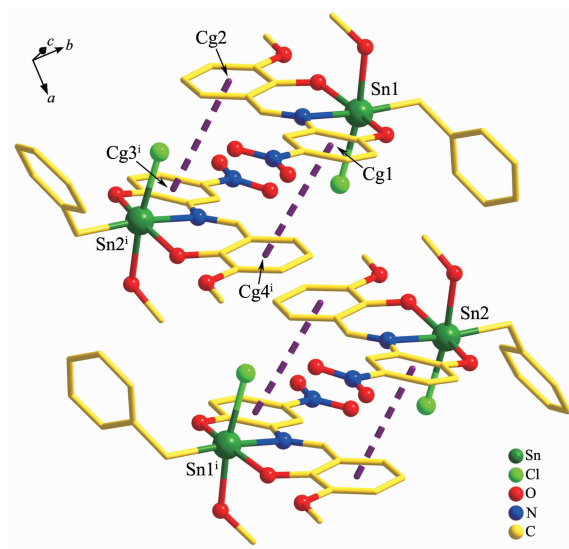


图 4 配合物 **1** 通过 Sn...O 弱键作用形成的二聚体结构图

Fig.4 Dimeric structure of complex **1** constructed by Sn...O weak bond

在配合物 **2** 中, 同样也存在着 2 个独立锡核分子, Sn1 核分子和 Sn2 核分子, 此外还有 3 个游离甲醇分子。与 **1** 不同的是, 配合物 **2** 在制备过程中发生脱烷基反应^[21,39], 脱掉了 1 个苄基, 最终中心锡原子形成六配位八面体构型。以 Sn1 核分子为例, 中心锡原子分别连接 1 个苄基碳原子、1 个氯原子、2 个酚氧原子、1 个氮原子以及 1 个配位甲醇氧原子, 形成六配位八面体构型; 中心 Sn1 原子与赤道位置的 4 个原子 C15、O3、N2、O4 之间形成的二面角值为 8.09°~11.22°, 说明共面性较差, 处于轴向位置的 Cl1、O6 与赤道原子之间形成的键角均与 90°有一定偏差, 且轴向位置键角 O6-Sn1-Cl1 为 170.10(14)°, 与 180.0°偏差较大, 故中心 Sn1 原子为六配位畸变八面体构型。Sn2 核分子与 Sn1 核分子相类似, 键参数差异不大, 也为六配位的畸变八面体构型。2 个独

立锡核分子中的 Sn-Cl 键长为: Sn1-Cl1 0.241 26(19) nm, Sn2-Cl2 0.240 33 (17) nm; Sn-N 键长为: Sn1-N2 0.218 6(5) nm, Sn2-N4 0.219 6(5) nm, 与文献报道相似^[21,36,40-42]; 此外, 配合物结构中还存在 π - π 堆积作用 (Cg1...Cg4ⁱ 0.393 29(3) nm, Cg2...Cg3ⁱ 0.377 04(3) nm, Symmetry code: ⁱ 1-x, -y, -z), 如图 5 所示, 图中 Cg1 (Centroid: 0.319 53, 0.032 45, 0.331 32) 代表苯环 C1~C6 原子的质心, Cg2 (Centroid: 0.041 05, 0.053 20, -0.164 42) 代表苯环 C8~C13 原子的质心, Cg3ⁱ (Centroid: 0.179 88, -0.018 02, -0.336 90) 代表苯环 C23ⁱ~C28ⁱ 原子的质心, Cg4ⁱ (Centroid: 0.454 15, -0.049 14, 0.157 93) 代表苯环 C30ⁱ~C35ⁱ 原子的质心。显然这种堆积作用增加了晶体的稳定性。



Symmetry code for complex **2**: ⁱ 1-x, -y, -z

图 5 配合物 **2** 中的 π - π 作用

Fig.5 π - π interaction of the complex **2**

2.3 体外抗癌活性研究

表 3 列出了配体和配合物对体外培养癌细胞 Hela(人宫颈癌细胞)、MCF7(人乳腺癌细胞)、HepG2(人肝癌细胞)、Colo205(人结肠癌细胞)、NCI-H460(人

表 3 配合物及配体对癌细胞的体外抑制活性

Table 3 Inhibition activity of complexes and ligand to cancer cell *in vitro*

Compound	IC ₅₀				
	MCF7	Colo205	NCI-H460	Hela	HepG2
1	6.197	0.696	4.349	2.778	0.822 2
2	10.69	>100	>100	>100	>100
H ₂ L	>100	>100	>100	>100	>100
Carboplatin	>100	3.883	21.87	>100	23.59

$\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

肺癌细胞)的抑制活性。从表中数据可知,配合物 **1** 对 5 种癌细胞的均有明显的抑制作用,其 IC_{50} 值均较小;配合物 **2** 仅对 MCF-7 有作用;配体对 5 种癌细胞均无明显抑制作用;对比药物卡铂也仅对 Colo205、NCI-H460、HepG2 有抑制作用,说明配合物 **1**、**2** 对癌细胞的抑制活性强于配体,且二丁基锡配合物抑制活性强于苄基锡配合物;配合物 **1** 对 5 种癌细胞的抑制作用及配合物 **2** 对 MCF7 的抑制作用均优于卡铂,可作为抗癌药物的候选化合物。

2.4 DNA-EB 荧光光谱研究

溴化乙锭(EB)是一种荧光染料,但其本身的荧光很弱。在 DNA 溶液中,EB 能平行地嵌入到双螺旋 DNA 内部的碱基对之间,从而使荧光显著增强。当配合物与 EB 的 DNA 溶液共存时,便会发生竞争反应,配合物可能把 EB 从 DNA 双螺旋中挤出,导致荧光强度发生猝灭,因而 EB 可用作 DNA 结构的荧光探针^[43]。

以溴化乙锭(EB)为荧光探针,测试了配体及配合物 **2** 对 EB-DNA 复合体系的荧光猝灭曲线。图 6、图 7 分别为不同浓度的配合物、配体对 EB-DNA 复合体系的荧光猝灭图。从图中可以看出,随着配体或配合物浓度的增加,EB-DNA 复合体系荧光发生猝灭,由此推测,配体与配合物均与 DNA 发生了一定程度的插入作用。根据 Stern-Volmer 方程^[44-45]: $I_0/I = 1 + K_{sv}r$, 计算出配体及配合物与 DNA 作用的结合常数 K_{sv} 分别为:1.14 和 1.04,说明配体与 DNA 结合

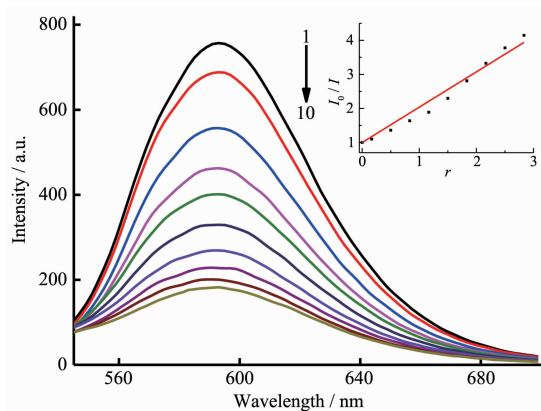


图 6 配合物 **2** 与 EB-DNA 体系相互作用的荧光光谱图
Fig.6 Effect of complex **2** on the fluorescent spectra of EB-DNA system

$c_{DNA}=30 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; $c_{EB}=3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; from 1 to 10, $c=0, 5, 15, 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively; inset: plot of I_0/I vs r ($r=c/c_{DNA}$); $\lambda_{em}=258 \text{ nm}$

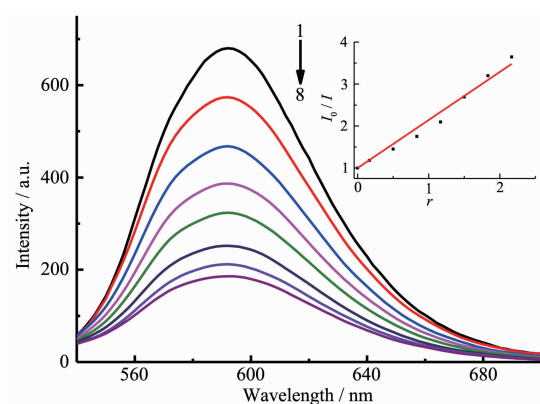


图 7 配体 H_2L 与 EB-DNA 体系相互作用的荧光光谱图
Fig.7 Effect of ligand H_2L on the fluorescent spectra of EB-DNA system

$c_{DNA}=30 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; $c_{EB}=3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; from 1 to 8, $c=0, 5, 15, 25, 35, 45, 55, 65 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively; inset: plot of I_0/I vs r ($r=c/c_{DNA}$); $\lambda_{em}=258 \text{ nm}$

能力与配合物 **2** 相当,且有机锡 Schiff 碱配合物与 DNA 相互作用是 Schiff 碱配体的协同效应所致^[15]。

3 结 论

邻香草醛缩 2-氨基 4-硝基苯酚(H_2L)分别与二丁基氧化锡、二苄基二氯化锡在相同的条件下反应,合成了二丁基锡 Schiff 碱配合物 **1** 和单苄基 Schiff 碱配合物 **2**。配合物 **1**、**2** 对癌细胞的抑制活性强于配体(H_2L),且二丁基锡配合物抑制活性强于苄基锡配合物;配合物 **1** 对 HeLa、MCF7、HepG2、Colo205、NCI-H460 的抑制作用及配合物 **2** 对 MCF7 的抑制作用均优于卡铂,可作为抗癌药物的候选化合物;在 Tris 缓冲溶液中,以 EB 做为荧光探针,用荧光光谱法研究表明配合物 **2** 与 DNA 作用主要是由于 Schiff 碱配体协同效应所致。

参考文献:

- [1] Buck B, Mascioni A, Que L, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, **125**(44):13316-13317
- [2] Carraher J C E, Roner M R. *J. Organomet. Chem.*, **2014**, **751**: 67-82
- [3] Gasser G, Ott I, Metzler-Nolte N. *J. Med. Chem.*, **2011**, **54**(1): 3-25
- [4] Chandrasekhar V, Mohapatra C, Butcher R J. *Cryst. Growth Des.*, **2012**, **12**(6):3285-3295
- [5] Shang X, Ding N, Xiang G. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, **48**:

- 305-312
- [6] Metsios A, Verginadis I, Simos Y, et al. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2012**, **47**(2):490-496
- [7] Yang P, Guo M. *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, **185-186**:189-211
- [8] Gleeson B, Claffey J, Ertler D, et al. *Polyhedron*, **2008**, **27**(18):3619-3624
- [9] YANG Pin(杨频), GAO Fei(高飞). *Principle of Biological Inorganic Chemistry*(生物无机化学原理). Beijing: Science Press, **2002**.
- [10] Mohapatra C, Tripathi S, Anantharaman G, et al. *Cryst. Growth Des.*, **2014**, **14**(7):3182-3185
- [11] Shariatnia Z, Mirhosseini M H S, Bereciartua P J, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2013**, **745-746**:432-438
- [12] Sirajuddin M, Ali S, McKee V, et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, **84**:343-363
- [13] García-López M C, Muñoz-Flores B M, Jiménez-Pérez V M, et al. *Dyes Pigm.*, **2014**, **106**:188-196
- [14] Hong M, Geng H, Niu M, et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, **86**:550-561
- [15] Yin H, Liu H, Hong M. *J. Organomet. Chem.*, **2012**, **713**:11-19
- [16] Arjmand F, Yousuf I. *J. Organomet. Chem.*, **2013**, **743**:55-62
- [17] Dubey R K, Singh A P, Patil S A. *Inorg. Chim. Acta*, **2014**, **410**:39-45
- [18] Prasad K S, Kumar L S, Chandan S, et al. *Spectrochim. Acta A*, **2011**, **81**(1):276-282
- [19] Sisido K, Takeda Y, Dinugawa Z, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, **83**(3):538-541
- [20] Sheldrick G M. *SHELXL-97, Program for Crystal Structure Analysis*, University of Göttingen, Germany, **1998**.
- [21] JIANG Wu-Jiu(蒋伍玖), YANG Nian-Fa(颜年发), KUANG Dai-Zhi(邝代治), et al. *Chinese J. Struct. Chem.*(结构化学), **2011**, **30**(9):1327-1331
- [22] YU Jiang-Xi(庾江喜), FENG Yong-Lan(冯泳兰), KUANG Dai-Zhi(邝代治), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2012**, **28**(2):279-284
- [23] Nikoloz K, Norberto F, Margarita R, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2010**, **695**(8):1189-1199
- [24] JIANG Wu-Jiu(蒋伍玖), KUANG Dai-Zhi(邝代治), YU Jiang-Xi(庾江喜), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2012**, **28**(11):2363-2368
- [25] Yin H D, Hong M, Li G, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2005**, **690**(16):3714-3719
- [26] KUANG Dai-Zhi(邝代治), FENG Yong-Lan(冯泳兰), ZHANG Fu-Xing(张复兴), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2010**, **26**(12):2160-2164
- [27] Pretsch E, Bühlmann P, Badertscher M. *Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data*. 4th Ed. Berlin and Heidelberg: Springer-Verlag, **2009**.
- [28] Clark H C, Jian V K, Mehrotra R C, et al. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, **279**(3):385-394
- [29] Fulmer G R, Miller A J M, Sherden N H, et al. *Organometallics*, **2010**, **29**(9):2176-2179
- [30] ZHANG Fu-Xing(张复兴), WANG Jian-Qiu(王剑秋), KUANG Dai-Zhi(邝代治), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2013**, **29**(3):537-543
- [31] Chuprunov E V, Tarkhova T N, Korolova T Y, et al. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1978**, **242**(3):606-608
- [32] KUANG Dai-Zhi(邝代治), JIANG Wu-Jiu(蒋伍玖), FENG Yong-Lan(冯泳兰), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2013**, **29**(2):413-418
- [33] Chuprunov E V, Stolyarova N E, Shcherbakov V I, et al. *Zh. Strukt. Khim.*, **1987**, **28**(5):797-799
- [34] KUANG Dai-Zhi(邝代治), JIANG Wu-Jiu(蒋伍玖), FENG Yong-Lan(冯泳兰), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2011**, **27**(10):1981-1987
- [35] Hong M, Yin H D, Chen S W, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2010**, **695**(5):653-662
- [36] Yin H, Cui J, Qiao Y. *Polyhedron*, **2008**, **27** (9/10):2157-2166
- [37] Yin H D, Chen S W. *J. Organomet. Chem.*, **2006**, **691**(13):3103-3108
- [38] Chandrasekhar V, Gopal K, Sasikumar P, et al. *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, **249**(17/18):1745-1765
- [39] Jiménez-Pérez V M, Camacho-Camacho C, Güizado-Rodríguez M, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2000**, **614-615**:283-293
- [40] Labib L, Khalil T E, Iskander M F, et al. *Polyhedron*, **1996**, **15**(21):3697-3707
- [41] FENG Yong-Lan(冯泳兰), ZHENG Jian-Hua(郑建华), JIANG Wu-Jiu(蒋伍玖), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2014**, **30**(12):2767-2774
- [42] JIANG Wu-Jiu(蒋伍玖), KUANG Dai-Zhi(邝代治), FENG Yong-Lan(冯泳兰), et al. *Chin. J. Org. Chem.*(有机化学), **2014**, **34**(11):2288-2295
- [43] ZHAO Guo-Liang(赵国良), SHI Xia(施霞), ZHANG Jun-Ping(张均平), et al. *Scientia Sinica Chimica*(中国科学:化学), **2010**, **40**(10):1525-1535
- [44] Wolfe A, George H S J, Thomas M. *Biochemistry*, **1987**, **26**(20):6392-6396
- [45] ZHAO Guo-Liang(赵国良), SHEN Jin-Bei(沈金杯), SHI Xia(施霞), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2012**, **28**(5):959-964