

2-羰基-3-苯基丙酸芳甲酰肼二(2,4-二氯苄基)锡配合物的合成、晶体结构及生物活性

蒋伍玖 谭宇星 庾江喜 朱小明 张复兴 邝代治*

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

摘要: 二(2,4-二氯苄基)氯化锡分别与 2-羰基-3-苯基丙酸芳甲酰肼及 2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰肼反应, 合成了 2 个取代苄基锡配合物(**C1**、**C2**), 通过元素分析、IR、¹H NMR、¹³C NMR、¹¹⁹Sn NMR、X 射线单晶衍射以及热重分析等表征了配合物结构。测试了配合物对癌细胞 HeLa、MCF7、HepG2、Colo205、NCI-H460 以及正常人体胚肾细胞 HEK293、正常人体肝细胞 HL7702 的体外抑制活性; 在 Tris-HCl 缓冲溶液中, 以 EB 做为荧光探针, 用荧光光谱法初步研究了配合物与小牛胸腺 DNA 的相互作用。结果表明, 配合物 **C1**、**C2** 对 5 种癌细胞都有明显的抑制作用, 配合物 **C2** 对 HEK293、HL7702 的细胞毒性远小于 **C1**; 配合物 **C1** 与小牛胸腺 DNA 作用是插入结合与静电结合共同作用所致, 配合物 **C2** 与小牛胸腺 DNA 作用是插入结合作用所致。

关键词: 有机锡配合物; 酰肼; 合成; 晶体结构; 生物活性

中图分类号: O614.43²

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2016)08-1383-08

DOI: 10.11862/CJIC.2016.179

Syntheses, Crystal Structures and Biological Activity of 2-Oxo-3-phenylpropionic Acid Aroyl Hydrazone Di-2,4-dichlorobenzyltin Complexes

JIANG Wu-Jiu TAN Yu-Xing YU Jiang-Xi ZHU Xiao-Ming ZHANG Fu-Xing KUANG Dai-Zhi*

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

Abstract: Two substituted benzyltin complexes has been synthesized via the reaction of 2-oxo-3-phenylpropionic acid aroyl hydrazone with di-2,4-dichlorobenzyltin dichloride. The complexes **C1** and **C2** have been characterized by IR, UV-Vis, ¹H NMR, ¹³C NMR ¹¹⁹Sn NMR spectra, elemental analysis and the crystal structures have been determined by X-ray diffraction. In vitro antitumor activities of both complexes were evaluated by 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay against five human cancer cell lines (HeLa, MCF7, HepG2, Colo205, NCI-H460) and two human cell lines (HEK293, HL7702). Two Complexes exhibited strong antitumor activity. Moreover, **C2** less toxic than **C1**. The interaction between complexes and calf thymus DNA were studied by EB fluorescent probe. The results show that the interaction of **C1** with calf thymus DNA were intercalation and electrostatic attraction. However, the **C2** were intercalation. CCDC: 1452066, **C1**; 1452067, **C2**.

Keywords: organotin complex; hydrazone; synthesis; crystal structure; biological activity

0 前 言

自 1980 年 Crowe^[1]首次报道二烷基锡化合物具

有抑制癌细胞增殖作用以来, 有机锡化合物在抗癌药物领域得到了人们的广泛关注^[2-4], 与其他结构类型的有机锡化合物相比, 二烷基锡化合物通常具有

收稿日期: 2016-03-31。收修改稿日期: 2016-06-12。

湖南省科技计划项目(No.2015JC3060)、湖南省教育厅基金项目(No.14KK014, 15C0199, 15C0200)和衡阳师范学院科学基金(No.15A02)资助。

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

更好的抗癌活性^[5-6]。研究表明,甲基、乙基等小基团的有机锡化合物的毒性较大,严重损害动物体的免疫系统;随着基团增大有机锡化合物的毒性降低。因此, Sherman 等^[7]建议采用大基团的有机锡代替小分子量烃基锡,如丁基、苯基、苄基和环己基等,由它们构成的二烃基锡化合物可能具有较低的毒性和更好的抗癌活性。我们曾报道过一些二(取代苄基)锡化合物,具有较好的体外抗癌活性^[8]。苯丙酮酸为人体必需氨基酸苯丙氨酸代谢过程中间产物,生物兼容性好,与芳甲酰肼的缩合产物 2-羰基-3-苯基丙酸芳甲酰肼具有肽键结构,且同时含有 O, N 等多配位点,对配位金属具有较强的调控作用。本文采用二(2,4-二氯苄基)二氯化锡与 2-羰基-3-苯基丙酸芳甲酰肼反应,合成了 2 个取代苄基锡配合物,初步研究了配合物对癌细胞及正常人体细胞的体外抑制活性,以及与小牛胸腺 DNA 的相互作用。

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 ^{13}C NMR 用 Bruker AVANCE-500 核磁共振仪测定; 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; 荧光光谱用日本日立 F-7000 荧光光谱仪测定; 热重用德国 NETZSCH TG 209 F3 热重分析仪, 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)。

2-羰基-3-苯基丙酸芳甲酰肼和二(2, 4-二氯苄基)二氯化锡参考文献^[9-10]方法合成。溴化乙锭(EB)、小牛胸腺 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, 溶剂参考文献^[11]方法纯化, 水为超纯水。Tris-HCl (0.01 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 缓冲溶液通过称取一定量 Tris 用 0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的盐酸溶液调至 pH 值为 7.40, 使用前配制; 小牛胸腺 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 值条件下缓冲溶液配制, 浓度通过测定 260 nm 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 $^{\circ}\text{C}$ 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 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 缓冲溶液配制。

1.2 配合物的合成

于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 1 mmol 2-羰基-3-苯基丙酸芳甲酰肼或 2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰肼, 1 mmol 二(2, 4-二氯苄基)二氯化锡, 25 mL 无水乙醇, 搅拌回流 12 h。冷却, 过滤, 减压蒸除溶剂, 用乙醇重结晶, 得淡黄绿色晶体 **C1** 或 **C2**。

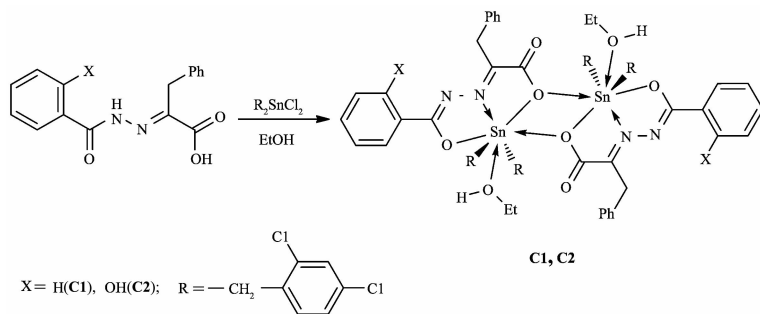


图 1 配合物的合成线路图

Fig.1 Syntheses of complexes

配合物 **C1**: 晶体 0.627 g, 产率 82%。m.p. 116~119 $^{\circ}\text{C}$ (dec)。元素分析($\text{C}_{64}\text{H}_{56}\text{Cl}_8\text{N}_4\text{O}_8\text{Sn}_2$): 实测值(计算值, %): C, 50.21 (50.23); H, 3.63 (3.69); N, 3.62 (3.66)。IR (KBr, cm^{-1}): 3 084, 3 059, 3 030 $\nu(\text{Ar-H})$, 2967 (C-H), 1 632 (C=N), 1 612, 1 385 $\nu(\text{COO})$, 1 585 (C=N-N=C), 1 219 $\nu(\text{C-O})$, 588 $\nu(\text{Sn-O})$, 554 $\nu(\text{Sn-O-Sn})$, 511 $\nu(\text{Sn-N})$, 447 $\nu(\text{Sn-C})$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (dd, $J=8.2, 1.2\ \text{Hz}$, 4H), 7.56 (t, $J=7.4\ \text{Hz}$, 2H), 7.50~7.43 (m, 8H), 7.35~7.27 (m, 6H),

7.10 (d, $J=2.1\ \text{Hz}$, 4H), 6.93 (d, $J=8.3\ \text{Hz}$, 4H), 6.88 (dd, $J=8.3, 2.1\ \text{Hz}$, 4H), 4.29 (s, 4H), 3.73 (q, $J=7.0\ \text{Hz}$, 4H), 3.17 (d, $J=12.1\ \text{Hz}$, 4H), 3.07 (d, $J=12.1\ \text{Hz}$, 4H), 1.29 (s, 2H), 1.25 (t, $J=7.0\ \text{Hz}$, 6H)。 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 174.74, 163.43, 155.00, 134.34, 133.28, 132.74, 132.71, 132.14, 131.92, 130.77, 130.14, 128.82, 128.73, 128.52, 128.34, 127.29, 127.20, 58.50, 32.82, 28.17, 18.44。 ^{119}Sn NMR (Me_4Sn , 187 MHz, CDCl_3): δ -253.49。

配合物 **C2**: 晶体 0.555 g, 产率 71%。m.p. 135~137 °C (dec)。元素分析($C_{64}H_{56}Cl_8N_4O_{10}Sn_2$): 实测值(计算值, %): C, 49.19 (49.21); H, 3.63 (3.61); N, 3.51 (3.59)。IR (KBr, cm^{-1}): 3 451 ν (-OH), 3 059 ν (Ar-H), 2 968, 2 918 ν (C-H), 1 635 ν (C=N), 1 625, 1 381 (COO), 1 587 ν (C=N-N=C), 1 215 ν (C-O), 592 ν (Sn-O), 561 ν (Sn-O-Sn), 509 ν (Sn-N), 446 ν (Sn-C)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 11.12 (s, 2H), 7.62 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 2H), 7.46~7.32 (m, 12H), 7.04 (d, $J=2.1$ Hz, 4H), 6.96 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.92~6.89 (m, 6H), 6.78 (dd, $J=8.3, 2.1$ Hz, 4H), 4.15 (s, 4H), 3.74 (q, $J=7.0$ Hz, 4H), 3.28 (d, $J=12.0$ Hz, 4H), 3.18 (d, $J=12.0$ Hz, 4H), 1.50 (s, 2H), 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 6H)。 ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 175.35, 164.51, 160.46, 153.36, 135.17, 133.37, 133.27, 132.62, 132.36, 130.99, 129.83, 129.65, 129.08, 128.82, 127.55, 127.21, 119.23, 117.54, 114.51, 58.53, 33.19, 30.89, 18.42。 ^{119}Sn NMR (Me_4Sn , 187 MHz, $CDCl_3$): δ -314.76。

1.3 晶体结构测定

选取尺寸为 0.21 mm×0.20 mm×0.20 mm(**C1**)和 0.20 mm×0.19 mm×0.19 mm (**C2**) 的配合物晶体,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。配合物 **C1** 在 2.39°~25.10°范围内共收集 16 761 个衍射点,其中独立衍射点 5 739 个($R_{int}=0.018\ 3$),用于结构精修的可观察衍射点 5 262 个 [$I>2\sigma(I)$]; 配合物 **C2** 在 2.41°~25.09°范围内共收集 15 939 个衍射点,其中独立衍射点 5 536 个($R_{int}=0.022\ 5$),用于结构精修的可观察衍射点 5 121 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,全部非氢原子及 **C1** 中 H4A、**C2** 中 H5A 原子坐标在差值 Fourier 合成中陆续确定,其余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,全部结构分析计算工作采用 Shelxtl 程序完成^[12]。

表 1 晶体学数据
Table 1 Crystallographic Data

Complex	C1	C2
Empirical formula	$C_{64}H_{56}Cl_8N_4O_{10}Sn_2$	$C_{64}H_{56}Cl_8N_4O_{10}Sn_2$
Formula weight	1 530.11	1 562.11
T / K	293(2)	293(2)
Crystal system	Triclinic	Triclinic
Space group	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
a / nm	0.998 31(5)	1.004 80(14)
b / nm	1.121 03(6)	1.124 81(16)
c / nm	1.458 64(7)	1.4402(2)
$\alpha / (^\circ)$	93.726(1)	92.734(2)
$\beta / (^\circ)$	93.394(1)	93.484(2)
$\gamma / (^\circ)$	96.579(1)	96.499(2)
V / nm^3	1.614 6(1)	1.611 8(4)
Z	1	1
$D_c / (Mg \cdot m^{-3})$	1.574	1.609
Absorption coefficient / mm^{-1}	1.162	1.168
$F(000)$	768	784
Limiting indices	$-11 \leq h \leq 11, -13 \leq k \leq 13, -16 \leq l \leq 17$	$-11 \leq h \leq 11, -13 \leq k \leq 13, -17 \leq l \leq 17$
Reflections collected, unique	16 761, 5 739 ($R_{int}=0.018\ 3$)	15 939, 5 536 ($R_{int}=0.022\ 5$)
Completeness	0.997	0.966
Max. and min. transmission	0.800 9 and 0.792 5	0.808 6 and 0.800 0
Data, restraints, parameters	5 739, 3, 393	5 536, 21, 404
Goodness-of-fit on F^2	1.059	1.055

Continued Table 1

Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1=0.027\ 3$, $wR_2=0.071\ 4$	$R_1=0.056\ 9$, $wR_2=0.173\ 7$
R indices (all data)	$R_1=0.031\ 0$, $wR_2=0.073\ 7$	$R_1=0.060\ 3$, $wR_2=0.175\ 4$
$(\Delta\rho)_{\max}$, $(\Delta\rho)_{\min}$ / ($\text{e} \cdot \text{nm}^{-3}$)	1 019, -618	3 779, -964

表 2 配合物的部分键长和键角

Table 2 Selected bond lengths(nm) and bond angles($^\circ$) for complexes C1 and C2

C1					
Sn1-C17	0.214 8(3)	Sn1-O1	0.216 9(2)	Sn1-O2	0.231 1(2)
Sn1-C24	0.215 5(3)	Sn1-N2	0.221 9(2)	Sn1-O4	0.249 9(2)
Sn1-O2 ⁱ	0.271 7(2)				
C17-Sn1-C24	161.89(11)	O1-Sn1-N2	70.85(7)	C17-Sn1-O4	83.75(10)
C17-Sn1-O1	93.60(9)	C17-Sn1-O2	91.80(9)	C24-Sn1-O4	81.13(10)
C24-Sn1-O1	92.39(9)	C24-Sn1-O2	94.12(9)	O1-Sn1-O4	76.09(7)
C17-Sn1-N2	100.10(9)	O1-Sn1-O2	141.47(7)	N2-Sn1-O4	146.88(8)
C24-Sn1-N2	98.01(10)	N2-Sn1-O2	70.64(7)	O2-Sn1-O4	142.44(7)
O2-Sn1-O2 ⁱ	64.71(6)	C17-Sn1-O2 ⁱ	83.13(9)	C24-Sn1-O2 ⁱ	83.98(9)
Sn1-O2-Sn1 ⁱ	115.29(7)	O4-Sn1-O2 ⁱ	77.73(7)		
C2					
O3-Sn1	0.231 2(5)	O2-Sn1	0.213 9(4)	C17-Sn1	0.213 8(7)
N2-Sn1	0.223 0(5)	O5-Sn1	0.248 3(6)	C24-Sn1	0.215 3(7)
O3 ⁱ -Sn1	0.271 8(5)				
C17-Sn1-O2	91.9(2)	C24-Sn1-N2	100.4(2)	C17-Sn1-O5	81.6(3)
C17-Sn1-C24	162.7(3)	C17-Sn1-O3	94.5(2)	O2-Sn1-O5	77.46(18)
O2-Sn1-C24	94.0(2)	O2-Sn1-O3	139.50(15)	C24-Sn1-O5	83.9(2)
C17-Sn1-N2	96.9(2)	C24-Sn1-O3	91.6(2)	N2-Sn1-O5	146.81(19)
O2-Sn1-N2	69.42(17)	N2-Sn1-O3	70.11(17)	O3-Sn1-O5	143.02(17)
O3-Sn1-O3 ⁱ	65.23(15)	O3 ⁱ -Sn1-O5	77.09(17)	C24-Sn1-O3 ⁱ	83.50(19)
Sn1-O3 ⁱ -Sn1 ⁱ	114.77(18)	C17-Sn1-O3 ⁱ	84.38(22)		

Symmetry codes: ⁱ 1-x, 1-y, 1-z for complex C1; ⁱ 1-x, 1-y, 1-z for complex C2

CCDC: 1452066, C1; 1452067, C2.

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%。MCF7(人乳腺癌细胞)、Colo205(人结肠癌细胞)、NCI-H460(人肺癌细胞)、Hela(人宫颈癌细胞)、HepG2(人肝癌细胞)以及 HEK293(正常人体胚肾细胞)、HL7702(正常人体肝细胞)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)CO₂、37 °C 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 IC₅₀ 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 与 DNA 相互作用实验

在 5 mL 容量瓶中分别加入小牛胸腺 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 谱学研究

配体 2-羰基-3-苯基丙酸苯甲酰肼的(C=N)出现在 1 663 cm⁻¹ 附近, 而它与锡配位形成配合物 C1

后其 $\nu(\text{C}=\text{N})$ 红移到 $1\,632\text{ cm}^{-1}$ 附近,表明配体中亚胺基参与了配位^[9,13]。羧基的反对称伸缩振动峰在 $1\,612\text{ cm}^{-1}$, 而对称伸缩振动峰在 $1\,385\text{ cm}^{-1}$ 处,反对称伸缩振动频率和对称伸缩振动频率之差为 227 cm^{-1} ,表明配合物中的羧酸根是以单齿形式与 Sn 配位。二(2,4-二氯苄基) 二氯化锡的 Sn-C 振动峰在 440 cm^{-1} , 配合物 **C1** 中此峰向高频区移动至 447 cm^{-1} , 并分别于 588 cm^{-1} ($\nu(\text{Sn}-\text{O})$), 554 cm^{-1} ($\nu(\text{Sn}-\text{O}-\text{Sn})$) 和 511 cm^{-1} ($\nu(\text{Sn}-\text{N})$) 处出现形成配键的特征峰^[14-18]。

配合物 **C2** 有着与 **C1** 类似的红外光谱征,羧基 $\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{O})\ 1\,625\text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O})\ 1\,381\text{ cm}^{-1}$, 频率之差为 244 cm^{-1} ,也是以单齿形式与 Sn 配位。其配键的特征峰 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$ 、 $\nu(\text{Sn}-\text{O}-\text{Sn})$ 、 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$ 和 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$ 分别位于 592 、 561 、 509 和 446 cm^{-1} 处,表明 **C2** 和 **C1** 有着相似的结构。

在 ^1H NMR 谱中, 其各组峰的积分面积之比与预期结构的各组质子数相对吻合^[19-21]; 在二(2,4-二氯苄基)二氯化锡中,与锡原子相连的 2,4-二氯苄基的亚甲基质子峰是由 1 个正常的单峰和一对小卫星峰组成,这是由于 $^{119}\text{Sn}-\text{H}$ 耦合的结果^[22]; 而在形成配合物 **C1**、**C2** 后, 由于分子中心形成 Sn_2O_2 四元环, 且与 Sn 原子连接的 2,4-二氯苄基空间位阻较大,致使 2,4-二氯苄基不能自由取向, 亚甲基的 2 个质子发生同碳耦合, 呈现 2 个双峰, 说明配合物 **C1**、**C2** 分子在溶液状态下 Sn_2O_2 四元环未发生开环, 与晶体状态下的单晶衍射结果一致。在 ^{13}C NMR 谱中, 其各组峰与理论推测结构碳原子数相吻合^[19], 与 X

射线单晶衍射结果一致。

2.2 晶体结构

配合物的主要键长和键角数据列于表 2, 分子结构见图 2、3。均为双锡核分子, 存在 1 个 Sn_2O_2 平面中心四元环, 环的中心就是分子的对称中心, 四元环由羧基氧原子以 μ^3 -桥联配位 Sn 原子, 且与 2 个锡原子的键长不等, 其中 **C1** 中 Sn1-O2: $0.231\,1(2)\text{ nm}$, **C2** 中 Sn1-O3: $0.231\,2(5)\text{ nm}$, 均属于正常 Sn-O 共价键长; 而 **C1** 中 Sn1-O2 i : $0.271\,7(2)\text{ nm}$, **C2** 中 Sn1-O3 i : $0.271\,8(5)\text{ nm}$, 大于 Sn-O 共价键长, 但是小于锡原子与氧原子范氏半径之和, 比文献报道^[17,23-24] 相似配合物的 Sn-O 略长。

在配合物 **C1** 结构中, Sn1 与来自配体中的 2 个氧原子 O1 和 O2, 1 个亚氨基氮原子 N2, 1 个配位乙醇氧原子 O4, 来自 2 个 2,4-二氯苄基中的亚甲基碳原子 C17 和 C24 以及来自另 1 个配体分子中的 O2 i 等配位, 形成七配位五角双锥构型。O1、O2、O4、N2、O2 i 占据了赤道平面的 5 个位置, 2 个亚甲基碳原子 C17 和 C24 则占据了该平面两侧的轴向位置, 轴向 C17-Sn1-C24 键角为 $161.88\,(11)^\circ$, 与 180° 偏离了 18.12° , 且赤道平面的 5 个原子与中心锡原子的键长及键角也不等, 因此该配合物中心锡原子为畸变七配位五角双锥构型。配合物 **C2** 与 **C1** 分子相类似, 键参数差异不大, 中心锡原子也为畸变七配位五角双锥构型。在 2 个配合物结构中, Sn-N 键长为: **C1**: $0.221\,9(2)\text{ nm}$, **C2**: $0.223\,0(5)\text{ nm}$, 与文献报道相似^[15,25-27]。

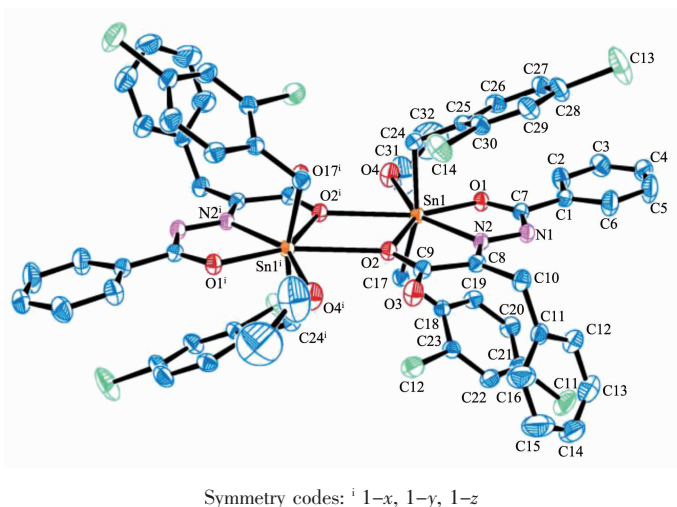
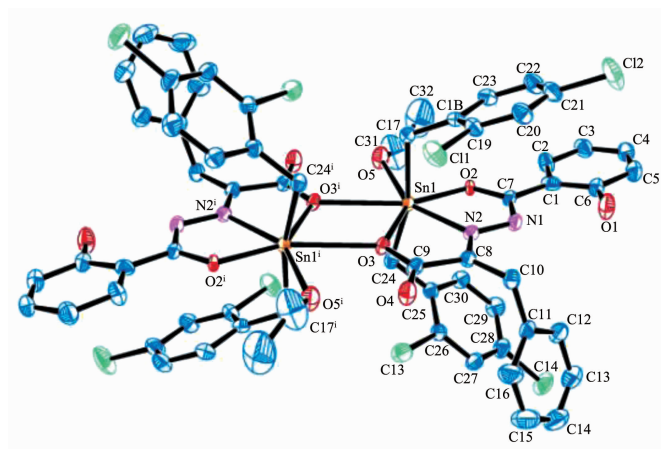


图 2 配合物 **C1** 的分子结构图(椭球率 30%)

Fig.2 Molecular structure of complex **C1** with 30% probability ellipsoids



Symmetry codes: i 1-x, 1-y, 1-z

图 3 配合物 **C2** 的分子结构图(椭球率 30%)

Fig.3 Molecular structure of complex **C2** with 30% probability ellipsoids

2.3 热稳定性研究

为了研究配合物的热稳定性,采用 NETZSCH TG 209 F3 热重分析仪,在空气氛下,加热速度为 $20\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$,气体流速为 $20\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,在 $40\sim 800\text{ }^{\circ}\text{C}$ 范围内对配合物进行热重测试。如图 4、5 所示,随温度的升高,配合物发生相似的失重过程,观察到 3 个失重阶段。在初始阶段 $40\sim 170\text{ }^{\circ}\text{C}$,配合物 **C1** 失重为 5.77%(理论值:6.02%),**C2** 为 6.03%(理论值:5.90%),分别对应配合物失去 2 个配位乙醇分子;配合物 **C1**、**C2** 的第二阶段与第三阶段界限均相对模糊,在 $170\sim 800\text{ }^{\circ}\text{C}$ 范围内失重,对应配合物分子失去 2 个 2-羰基-3-苯基丙酸芳甲酰胺配体及 4 个 2,4-二氯苄基,最终稳定在约 20.37% (**C1**)和 21.76% (**C2**),残余物与 SnO_2 的计算含量 19.70% (**C1**)及 19.30% (**C2**) 吻合;上述热分析结果表明配合物 **C1** 结构在 $119\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之前,配合物 **C2** 结构在 $137\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之前可稳定存在。

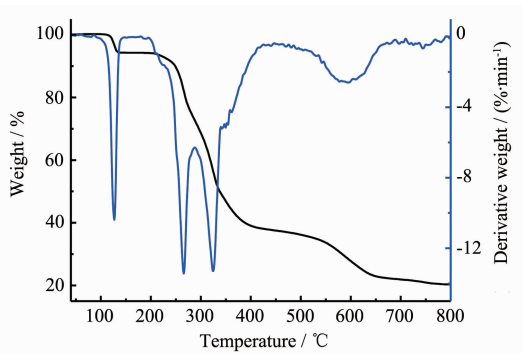


图 4 配合物 **C1** 的热重分析

Fig.4 Thermogravimetric analysis curves of complex **C1**

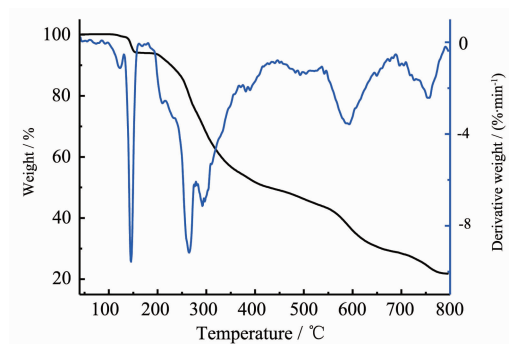


图 5 配合物 **C2** 的热重分析

Fig.5 Thermogravimetric analysis curve of complex **C2**

2.4 体外抗癌活性研究

表 3 列出了配合物 **C1**、**C2** 对体外培养癌细胞 MCF7、Colo205、NCI-H460、Hela、HepG2 以及 HEK293、HL7702 的抑制活性。从表中数据可知,配合物 **C1**、**C2** 对 5 种癌细胞都有明显的抑制作用,对 MCF7、NCI-H460、Hela 的抑制作用均优于卡铂,对 HepG2 的抑制作用与卡铂相当,对 Colo205 的抑制作用弱于卡铂;在对正常人体细胞毒性试验中,配合物 **C1**、**C2** 对 HEK293 及 HL7702 细胞毒性均大于卡铂,但配合物 **C2** 对 HEK293、HL7702 的细胞毒性远小于 **C1**,故配合物 **C2** 有望进一步化学优化作为抗癌药物的候选化合物;分析配合物 **C1**、**C2** 在正常人体细胞毒性试验中差异原因可能与配体分子中苯环取代基羟基有关^[28-29]。

2.5 配合物与 DNA-EB 作用的荧光光谱研究

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

表 3 配合物对癌细胞的体外抑制活性

Table 3 Inhibition activity of complexes to cancer cell *in vitro*(IC₅₀) μmol·L⁻¹

	MCF7	Colo205	NCI-H460	Hela	HepG2	HL7702	HEK293
C1	1.447	2.676	2.452	8.947	1.199	3.660	3.215
C2	3.150	4.891	13.92	8.167	2.683	31.06	26.54
Carboplatin	54.71	0.6247	63.34	42.94	1.349	67.87	57.31

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^[30]。

图 6、7 分别为不同浓度的配合物 **C1** 及 **C2** 对 EB-DNA 复合体系的荧光猝灭曲线。加入配合物 **C1** 或 **C2** 后, DNA-EB 体系的荧光均明显降低,说明配合物 **C1** 或 **C2** 的存在使 DNA-EB 体系的荧光产生了猝灭;配合物 **C1** 与 EB-DNA 复合体系的作用根据 Stern-Volmer 校对方程^[31-32]: $I_0/I = 1 + (K_{SV} + K)c_{\text{complex}} + K_{SV}K(c_{\text{complex}})^2$, 由曲线拟合推断其作用属于动态和静态联合猝灭,表明配合物 **C1** 既可以与 DNA 分子中的磷酸基团静电结合,使 DNA 分子轴向收缩,把 EB 从 DNA 分子的碱基对中挤出;又可以与 DNA 分子中的碱基基团配位结合,取代 DNA 分子碱基对中的 EB,这两种作用都导致 DNA-EB 体系荧光的猝灭,与文献报道^[33]相似;配合物 **C2** 与 EB-DNA 复合体系的作用根据经典 Stern-Volmer 方程^[34]: $I_0/I = 1 + K_{SV}c_{\text{complex}}$, 由曲线拟合推断其作用属于静态猝灭,计算出配合物与 DNA 作用的猝灭常数 K_{SV} 为 1.2×10^5

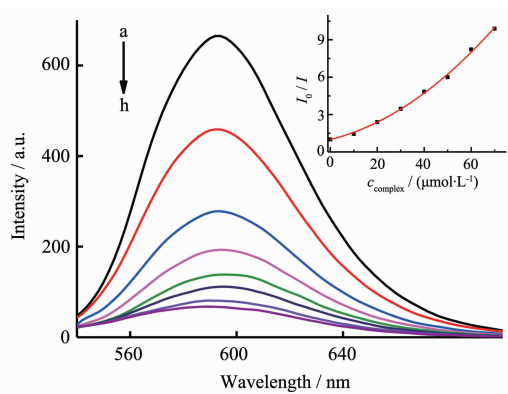


Figure 6 Effects of complex **C1** on the fluorescent spectra of EB-DNA system

图 6 配合物 **C1** 与 EB-DNA 体系相互作用的荧光光谱图

Fig.6 Effects of complex **C1** on the fluorescent spectra of EB-DNA system

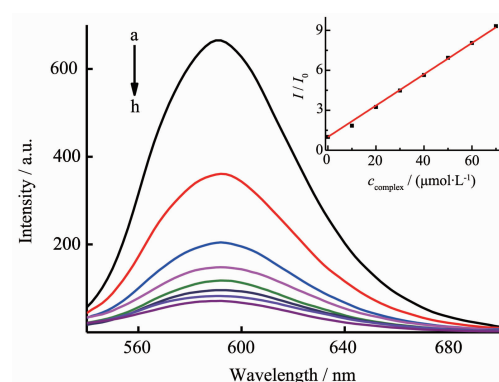


Figure 7 Effects of complex **C2** on the fluorescent spectra of EB-DNA system

图 7 配合物 **C2** 与 EB-DNA 体系相互作用的荧光光谱图

Fig.7 Effects of complex **C2** on the fluorescent spectra of EB-DNA system

$L \cdot \text{mol}^{-1}$, 比文献^[34]报道的结合常数大,表明配合物与 DNA 存在较强的插入作用,推测可能是配合物的中心锡原子与 DNA 分子中的碱基基团配位结合,配合物中的端基配体芳环插入到 DNA 的碱基对中,竞争了 EB 与 DNA 的结合,把 EB 从 DNA 分子的碱基对中挤出;结合配合物对癌细胞的体外抑制活性分析,配合物 **C1**、**C2** 的抗肿瘤活性与 DNA 的结合能力相关,杀死肿瘤细胞很可能是通过配体和有机锡的协同效应^[35]与 DNA 相互键合所致^[34]。

3 结 论

二(2,4-二氯苄基)二氯化锡分别与 2-羰基-3-苯基丙酸(苯甲酰基)胺及 2-羰基-3-苯基丙酸(水杨酰基)胺反应,合成了 2 个取代苄基锡配合物(**C1**、**C2**)。结构分析表明,2 个配合物分子均为双锡核分子,以 Sn_2O_2 四元环为中心对称,且锡原子与配位原子形成七配位畸变五角双锥构型。配合物 **C1**、**C2** 对癌细胞 Hela、MCF7、HepG2、Colo205、NCI-H460 都有明显的抑制作用,对 MCF7、NCI-H460、Hela 的抑制作用均优于卡铂,但配合物 **C2** 对 HEK293、HL7702 的细胞

毒性远小于 **C1**, 故配合物 **C2** 有望作为抗癌药物的候选化合物。此外, 还以 EB 为荧光探针初步研究了配合物与小牛胸腺 DNA 的相互作用, 结果表明配合物 **C1** 与小牛胸腺 DNA 是插入结合与静电结合共同作用, 配合物 **C2** 与小牛胸腺 DNA 是插入结合作用, 对其研究其抗癌机理具有一定的参考价值。

Supporting information is available at <http://www.wjhxxb.cn>

参考文献:

- [1] Crowe A J, Smith P J, Atassi Ghanem. *Chem-Biol. Interact.*, **1980**, **32**(1/2):171-178
- [2] Gielen Marcel. *Appl. Organomet. Chem.*, **2002**, **16**(9):481-494
- [3] Shang X M, Ding N, Xiang G Y. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, **48**:305-312
- [4] Martins M, Baptista P V, Mendo A S, et al. *Mol. Biosyst.*, **2016**, **12**(3):1015-1023
- [5] LIAO Qi-Hua(廖启华), LIN Sen(林森), DENG Rui-Hong(邓瑞红), et al. *Chinese J. Org. Chem.*(有机化学), **2015**, **35**(09):1923-1928
- [6] Hong M, Yang Y G, Li C, et al. *RSC Adv.*, **2015**, **5**(124):102885-102894
- [7] Sherman L R, Huber F. *Appl. Organomet. Chem.*, **1988**, **2**(1):65-72
- [8] ZHANG Fu-Xing(张复兴), KUANG Dai-Zhi(邝代治), FENG Yong-Lan(冯泳兰), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2014**, **30**(10):2367-2374
- [9] HE Shui-Yang(何水样), CAO Wen-Kai(曹文凯), CHEN Jun-Li(陈军利), et al. *Chem. J. Chinese Universities*(高等学校化学学报), **2002**, **23**(6):991-995
- [10] Sisido K, Takeda Y, Kinugawa Z, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, **83**(3):538-541
- [11] Armarego W L F, Chai C L L. *Purification of Laboratory Chemicals. 6th Ed.* Oxford: Butterworth-Heinemann, **2009**.
- [12] Sheldrick G M. *SHELXTL, Version 5.03*. Madison, Wisconsin, USA: Siemens Analytical X-ray Division, **1994**.
- [13] García-López M C, Muñoz-Flores B M, Chan-Navarro R, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2016**, **806**:68-76
- [14] Barba V, Zaragoza J, Höpfl H, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2011**, **696**(10):1949-1956
- [15] JIANG Wu-Jiu(蒋伍玖), YANG Nian-Fa(阳年发), KUANG Dai-Zhi(邝代治), et al. *Chinese J. Struct. Chem.*(结构化学), **2011**, **30**(9):1327-1331
- [16] Yang Y, Hong M, Xu L, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2016**, **804**:48-58
- [17] 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
- [18] Vatsa C, Jain V K, Das T K. *J. Organomet. Chem.*, **1990**, **396**(1):9-18
- [19] Pretsch E, Buhlmann P, Martin B. *Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data. 4th Ed.* Berlin: Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co KGaA, **2009**.
- [20] Fulmer G R, Miller A J M, Sherden N H, et al. *Organometallics*, **2010**, **29**(9):2176-2179
- [21] Clark H C, Jain V K. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, **279**(3):385-394
- [22] Davies A G. *Organotin Chemistry. 2nd Ed.* Berlin: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2004**.
- [23] Baba H S, Dietz C, Lutter M, et al. *Organometallics*, **2015**, **34**(23):5555-5565
- [24] Wagner M, Zobel B, Dietz C, et al. *Organometallics*, **2015**, **34**(23):5602-5608
- [25] Labib L, Khalil T E, Iskander M F. *Polyhedron*, **1996**, **15**(21):3697-3707
- [26] Jmenez-Pérez V M, Camacho-Camacho C, Güizado-Rodríguez M, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2000**, **614-615**:283-293
- [27] Hong M, Yin H, Chen S, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2010**, **695**(5):653-662
- [28] Effenberger K, Breyer S, Schobert R. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, **45**(5):1947-1954
- [29] Dandawate P, Khan E, Padhye S, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, **22**(9):3104-3108
- [30] ZHAO Guo-Liang(赵国良), SHI Xia(施霞), ZHANG Jun-Ping(张均平), et al. *Sci. China: Chem.*(中国科学:化学), **2010**, **40**(10):1525-1535
- [31] XU Jin-Gou(许金钩), WANG Zun-Ben(王尊本). *Fluorescence Analysis. 3rd Ed.* (荧光分析法. 3 版). Beijing: Science Press, **2006**:64-70
- [32] ZHANG Bing-Wei(张冰卫), LI Bo(李博), XIA Wen-Shui(夏文水), et al. *Proc. Pharm. Sci.*(药学进展), **2011**, **35**(7):296-303
- [33] FENG Yong-Lan(冯泳兰), ZHENG Jian-Hua(郑建华), JIANG Wu-Jiu(蒋伍玖), *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2014**, **30**(12):2767-2774
- [34] Yan C Q, Zhang J L, Liang T G, et al. *Biomed. Pharmacother.*, **2015**, **71**:119-127
- [35] Yin H, Liu H, Hong M, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2012**, **713**(15):11-19