



喹诺酮类-铜(II)-芳胺混配配合物的研究进展

戚永育 乐学义*

(华南农业大学应用化学系, 广州 510642)

摘要: 含喹诺酮类及芳胺的铜(II)配合物具有重要的应用价值, 可作化学核酸酶、SOD 模拟物及抗菌剂等, 因而得到了快速发展, 成为生物无机化学的重要研究内容之一。本文结合本课题组研究工作, 综述了国内外对喹诺酮类-铜(II)-芳胺混配配合物的结构、化学核酸酶活性、SOD 模拟及其抗菌作用的研究进展。同时提出了今后研究工作的方向。

关键词: 喹诺酮; 铜(II); 芳胺; 配合物

中图分类号: O614.121

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2017)04-0529-14

DOI: 10.11862/CJIC.2017.063

Recent Progress on Research in Mixed-Ligand Copper(II) Complexes Containing Quinolones and Aromatic Amines

QI Yong-Yu LE Xue-Yi*

(Department of Applied Chemistry, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China)

Abstract: The copper(II) complexes with quinolones and aromatic amines has been flourishing and become an important research field of bioinorganic chemistry, since the complexes can be used as chemical nucleases, SOD mimics and antibacterial agents, etc. Based on the studies of authors' laboratory, the research progress on the structure, chemical nuclease activity, SOD simulation and antibacterial action of this kind of copper(II) complexes is reviewed. Moreover, with these described above as basis, some related suggestions are given.

Keywords: quinolone; copper(II); aromatic amine; complex

喹诺酮类是一类重要的人工合成抗菌剂, 自 1962 年 Leshner^[1]报道萘啶酸以来, 此类药物快速发展, 已成为临床治疗感染性疾病的首选药物。该类药物具有广谱、高效、无交叉耐药性等优点, 其分子结构中存在多个易与金属离子结合形成金属配合物的配位点, 作为配体不仅提高了配合物的生物活性, 而且有助于增大配合物在液体环境中的溶解性, 提高了其生物利用率^[2]。铜作为人体所必需的微量元素, 广泛分布于动物组织和食物中。它作为超氧化物歧化酶、抗坏血酸氧化酶、血浆铜蓝蛋白、氧化代谢酶

等的辅助因子, 能够参与机体中许多重要的生理活动(比如: 结构机体的生物转化、电子传递、氧化还原和组织呼吸)。更重要的是, 铜离子可以杀菌消毒、卫生防疫。芳胺类物质具有杀菌、抗病毒、抗肿瘤等生物活性, 并且具有生物分子中咪唑、嘌呤碱和嘧啶碱等配位基团类似的配位性质, 与生命元素形成配合物时可通过协同作用进一步提高其生物活性, 因而常常被用来设计、合成无机配合物药物^[3-7]。

基于以上观点, 人们合成了系列含喹诺酮类和芳胺的铜(II)配合物并深入研究了这些配合物的结构

收稿日期: 2016-08-23。收修改稿日期: 2016-11-13。

华南农业大学高水平大学建设项目(No.215309)资助。

*通信联系人。E-mail: lexifu@163.com; 会员登记号: S060000184M。

及其应用等。研究发现,这类配合物对 DNA 具有良好的结合及切割作用,有望作为新型的 DNA 足迹试剂、DNA 切割试剂和 DNA 结构探针;对超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot-}$)具有催化歧化作用,可作为超氧化物歧化酶模拟物;对细菌具有良好的抗菌活性,有望作为新型的抗菌药物。因此,研究喹诺酮类-铜(II)-芳胺混配配合物不仅具有理论意义而且具有广阔的应用前景。本文结合本课题组近年来的研究工作,综述了国内外对喹诺酮类-铜(II)-芳胺混配配合物的研究进展,尤其是该类配合物的结构及其应用等。

1 喹诺酮类-铜(II)-芳胺混配配合物的结构

自 Mendoza-Díaz 等^[8]合成出以 1,2-联吡啶、邻菲

啉为芳胺配体的喹诺酮类-Cu(II)-芳胺混配配合物以来,国内外学者运用溶剂挥发法、水热合成法等方法合成了系列喹诺酮类-铜(II)-芳胺混配配合物,并通过元素分析(EA)、红外光谱(IR)、紫外可见光谱(UV-Vis)、电子顺磁共振光谱(EPR)、核磁共振(NMR)、X 射线单晶衍射等方法对配合物进行了结构表征。已合成的喹诺酮类-Cu(II)-芳胺混配配合物(表 1)涉及一代、二代、三代及四代喹诺酮类,但主要以氟喹诺酮类(第三代)配合物为主。

1.1 第一代喹诺酮类-铜(II)-芳胺混配配合物的结构

第一代喹诺酮类主要有萘啶酸和吡咯酸等。因其抗菌谱窄、体内易被代谢、易产生耐药性且对中枢神经有副作用,现已淘汰。在含铜及芳胺的第一代喹诺酮类混配配合物的研究中,已报道的主要有萘啶

表 1 已合成的三元喹诺酮类-铜(II)-芳胺混配配合物及其结构

Table 1 Mixed-ligand copper(II) complexes containing quinolones and aromatic amines and their molecular structures in the literatures^[8-52]

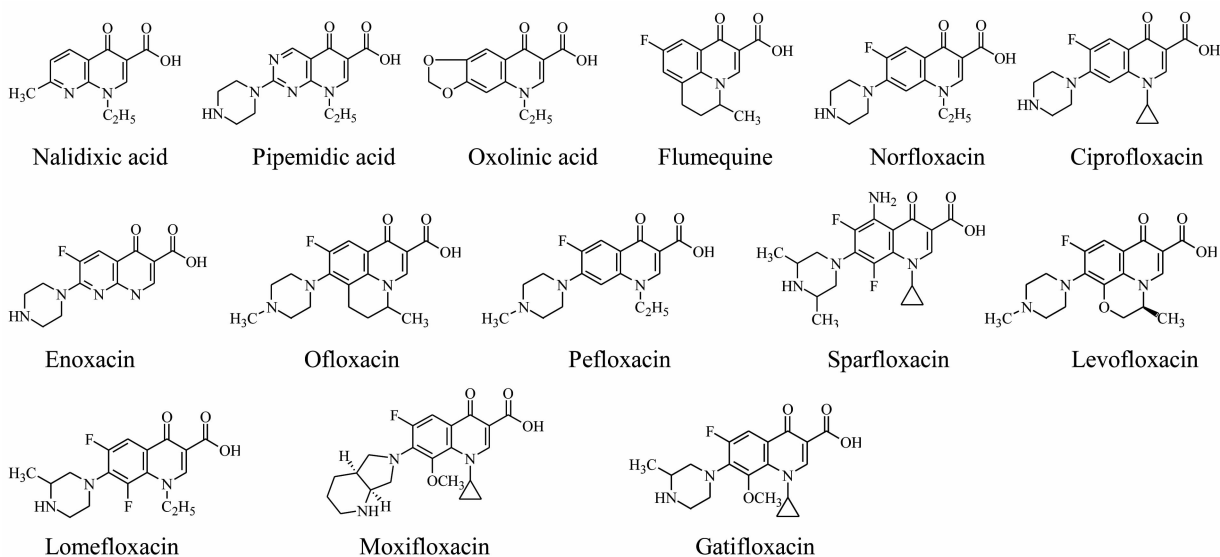
Quinolone generation	Ligand	Complex	Geometry
First	Nalidixic acid(Nal)	$[Cu(Bipy)(Nal)Cl]_2 \cdot H_2O$ ^[8]	Distorted square-pyramidal
		$[Cu(Bipy)(Nal)H_2O]NO_3$ ^[8]	Distorted square-pyramidal
		$[Cu(phen)(Nal)H_2O]Cl$ ^[8]	Distorted square-pyramidal
		$[Cu(phen)(Nal)(H_2O)]NO_3 \cdot 3H_2O$ ^[8]	Distorted square-pyramidal
Second	Pipemidic acid (PPA) (A=phen, bipy, bipyam)	$Cu(PPA)(A)Cl$ ^[9]	Distorted square-pyramidal
	Oxolinic acid (oxo)	$[Cu(oxo)(A)]NO_3 \cdot xH_2O$ ^[10] (A=phen $x=1.5$; A=bipy $x=1$)	Distorted square-pyramidal
		$[Cu(Oxo)(A)]Cl \cdot xH_2O$ ^[10] (A=phen $x=1$; A=bipy $x=2$)	Distorted square-pyramidal
		$[Cu(oxo)(phen)]Cl \cdot MeOH$ ^[11]	Distorted square-pyramidal
		$[Cu(oxo)(A)]Cl$ ^[11] (A=bipy, bipyam)	Distorted square-pyramidal
	Flumequine (flmq)	$[Cu(flmq)(L)Cl] \cdot xH_2O$ ^[12] (L=bipyam $x=1$; L=bipy $x=2$; L=phen $x=5$)	distorted square-pyramidal
		$[Cu(flmq)_2(py)_2]$ ^[12]	Distorted octahedral
Third	Norfloxacin (nfH, pr-norf, HNorf, NFA, Hpr-norf, Nor, NFLX)	$[Cu(nfH)(phen)Cl]Cl \cdot 5H_2O$ ^[13]	Distorted square-pyramidal
		$[Cu(pr-norf)(bipy)Cl]$ ^[14]	Distorted square-pyramidal
		$Cu(Hpr-norf)(phen)Cl$ ^[15]	Distorted square-pyramidal
		$[Cu(NFA)(A)Cl] \cdot 5H_2O$ ^[16] (A=pyridine-2-carbaldehyde, thiophene-2-carbaldehyde, 2,2'-bipyridylamine)	Distorted square-pyramidal
		$[Cu(NFLX)(phen)(H_2O)](NO_3) \cdot 3H_2O$ ^[17]	Distorted square-pyramidal
		$[Cu(Nor)(phen)(H_2O)](NO_3) \cdot 3H_2O$ ^[18]	Distorted square-pyramidal
		$[Cu(Hnor)(phen)(NO_3)](NO_3) \cdot 3H_2O$ ^[18]	Distorted square-pyramidal
		$[Cu(HNorf)(NO_3)(bpy)](NO_3) \cdot 2H_2O$ ^[19]	Distorted square-pyramidal
		$[Cu(NFA)(TBZ)(H_2O)](NO_3) \cdot (H_2O)_3$ ^[20]	Distorted square-pyramidal

续表 1-1

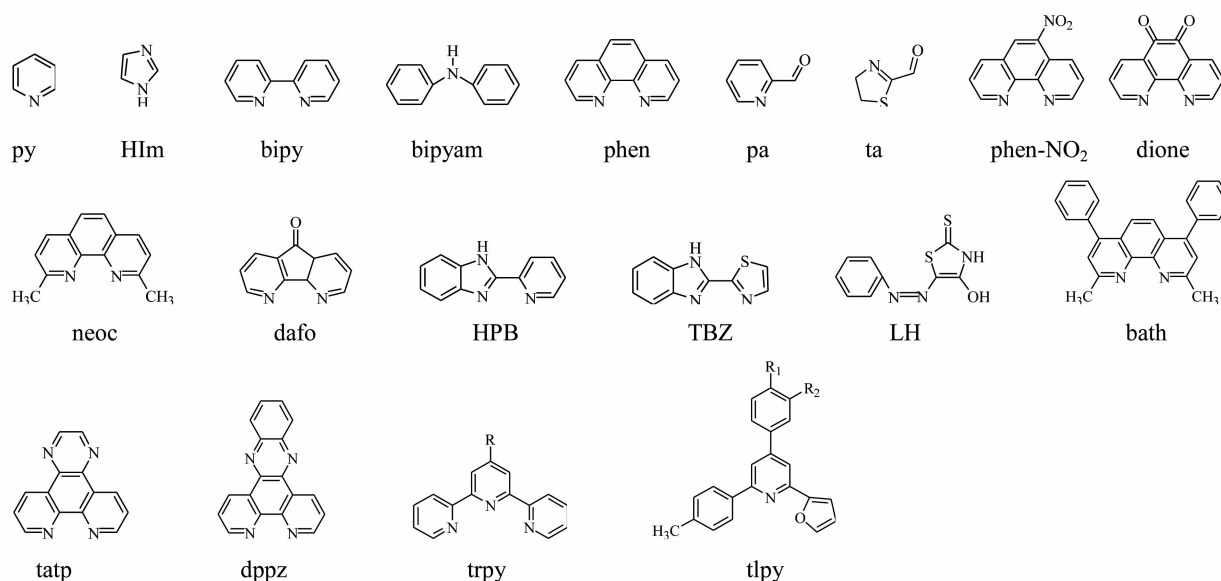
Ciprofloxacin (cnx, Hcip, cip, Hcp, CFL, cfh, cfc, cpf)	$[\text{Cu}(\text{NFA})(\text{HPB})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)^{[20]}$	Distorted square-pyramidal
	$[\text{Cu}(\text{NFA})(\text{Dafo})_2(\text{ClO}_4)]\text{ClO}_4 \cdot 7.5\text{H}_2\text{O}^{[21]}$	Distorted octahedral
	$[\text{Cu}(\text{NFA})(5,6\text{-Dione})_2]\text{ClO}_4 \cdot 9.5\text{H}_2\text{O}^{[21]}$	Distorted octahedral
	$[\text{Cu}(\text{NFA})(\text{Bipy})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{ClO}_4 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}^{[21]}$	Distorted square-pyramidal
	$[\text{Cu}(\text{NFA})(\text{tatp})(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2^{[22,24]}$	Distorted square-pyramidal
	$[\text{Cu}(\text{NFA})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}^{[23]}$	Distorted square-pyramidal
	$[\text{Cu}(\text{NFA})(\text{dppz})(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}^{[22,24]}$	distorted square-pyramidal
	$[\text{Cu}(\text{NFA})(5\text{-NO}_2\text{-phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2^{[23,24]}$	Distorted square-pyramidal
	$\text{Cu}(\text{A})(\text{cnx})(\text{NO}_3) \cdot x\text{H}_2\text{O}^{[10]}$	Distorted square-pyramidal
	(A=phen $x=2$; A=bipy $x=3$)	
	$\text{Cu}(\text{A})(\text{cnx})\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}^{[10]}$	Distorted square-pyramidal
	(A=phen, bipy)	
	$[\text{Cu}(\text{cip})(\text{bipy})(\text{Cl})_{0.7}(\text{NO}_3)_{0.3}(\text{NO}_3) \cdot 2\text{H}_2\text{O}^{[25]}$	Distorted square-pyramidal
	$\text{Cu}(\text{phen})(\text{Hcip})(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}^{[26]}$	Distorted square-pyramidal
	$[\text{Cu}(\text{phen})(\text{Cip})](\text{NO}_3) \cdot 4\text{H}_2\text{O}^{[26]}$	Distorted square-pyramidal
	$[\text{CuCl}(\text{cfh})(\text{phen})]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}^{[27]}$	Distorted square-pyramidal
	$[\text{Cu}(\text{Hcp})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{CH}_3\text{COO}^- \cdot 4\text{H}_2\text{O}^{[28]}$	Distorted square-pyramidal
	$[\text{Cu}(\text{CFL})(\text{A})\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}^{[16]}$	Distorted square-pyramidal
	(A=pyridine-2-carbaldehyde, thiophene-2-carbaldehyde, 2,2'-bipyridylamine)	
	$[\text{Cu}_2(\text{cfc})_2(\text{phen})_2(\text{pip})](\text{NO}_3) \cdot (\text{CO})_2^{[29]}$	Distorted square-pyramidal
	$[\text{Cu}_2(\text{cfc})_2(\text{bpy})_2(\text{pip})] \cdot 6\text{H}_2\text{O}^{[30]}$	Distorted square-pyramidal
Enoxacin (En) Ofloxacin (oflo, OFL)	$[\text{Cu}(\text{cpf})(\text{L}')]\text{Cl}^{[31]}$	Distorted octahedral
	(L'=terpyridine derivatives)	
	$[\text{Cu}(\text{HCP})(\text{TBZ})](\text{NO}_3)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2^{[32]}$	Distorted square-planar
	$[\text{Cu}(\text{HCP})(\text{HPB})](\text{NO}_3)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_{1.5}^{[32]}$	Distorted square-planar
	$[\text{Cu}(\text{CFL})(\text{L})] \cdot \text{H}_2\text{O}^{[33]}$	Distorted tetrahedral
	(L=5-[(3-chlorophenyl)diazenyl]-4-hydroxy- 1,3-thiazole-2(3H)-thione)	
	$\text{Cu}_2(\text{En})_2(\text{bipy})_2 \cdot 2(\text{ClO}_4) \cdot 3(\text{H}_2\text{O})^{[34]}$	Distorted square-pyramidal
	$[\text{Cu}(\text{Ofloxacin})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3) \cdot 2\text{H}_2\text{O}^{[35]}$	Distorted square-pyramidal
	$[\text{Cu}(\text{OFL})(\text{L})\text{Cl}] \cdot 3\text{H}_2\text{O}^{[36]}$	Distorted square-pyramidal
	(Ln=tolylpyridine derivatives)	
Pefloxacin (PFL, PEF)	$[\text{Cu}(\text{oflo})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)2\text{H}_2\text{O}^{[37]}$	Distorted square-pyramidal
	$[\text{Cu}(\text{OFL})(\text{L})] \cdot \text{H}_2\text{O}^{[33]}$	Distorted square-pyramidal
	(L=5-[(3-chlorophenyl)diazenyl]-4-hydroxy- 1,3-thiazole-2(3H)-thione)	
	$[\text{Cu}(\text{PFL})(\text{bpa})\text{Cl}]^{[38]}$	Distorted tetrahedral
	$[\text{Cu}(\text{PFL})(\text{An})\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}^{[39]}$	Distorted square-pyramidal
	(A'=dafo, dione, phen-NO ₂)	
	$[\text{Cu}(\text{PEF})(\text{HIm})\text{Cl}] \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}^{[40]}$	Distorted square-pyramidal
	$[\text{Cu}(\text{PFL})(\text{L})] \cdot \text{H}_2\text{O}^{[33]}$	Distorted tetrahedral
	(L=5-[(3-chlorophenyl)diazenyl]-4-hydroxy- 1,3-thiazole-2(3H)-thione)	
	$[\text{Cu}(\text{sflx})(\text{A})\text{H}_2\text{O}]^{[41]}$	Distorted square-pyramidal
Sparfloxacin (sflx, sf, SPF)	(A=phen, bipy, dafo)	

续表 1-2

Fourth	Levofloxacin (lvx, Lev, LFL)	$\text{Cu}(\text{sf})(\text{A})\text{Cl}^{[42]}$ (A=bipy, phen, bipyam)	Distorted square-pyramidal
		$[\text{Cu}(\text{SPF})(\text{A}^n)\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}^{[43]}$ (A^n =neoc, bath, dafo, dione, phen- NO_2)	Distorted square-pyramidal
		$[\text{Cu}(\text{SPF})(\text{L}^n)\text{Cl}]^{[44-45]}$ (L^n =terpyridine derivatives)	Distorted octahedral
		$[\text{Cu}(\text{Lev})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^{[35]}$	Distorted square-pyramidal
		$[\text{Cu}(\text{lvx})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^{[46]}$	Distorted square-pyramidal
		$[\text{Cu}(\text{Lev})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^{[34]}$	Distorted square-pyramidal
		$[\text{Cu}(\text{LFL})(\text{A})\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}^{[47]}$ (A=neoc, bath, dafo, dione, phen- NO_2)	Distorted square-pyramidal
		$[\text{Cu}(\text{LFL})(\text{A})\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}^{[16]}$ (A=pyridine-2-carbaldehyde, thiophene-2-carbaldehyde, 2,2'-bipyridylamine)	Distorted square-pyramidal
	Moxifloxacin (moxi, MFL, Mox)	$[\text{Cu}_2(\text{lvx})_2(\text{phen})_2\text{Cl}_2] \cdot 20\text{H}_2\text{O}^{[48]}$	Distorted square-pyramidal
		$[\text{Cu}_2(\text{lvx})_2(\text{bipy})_2\text{Cl}_2] \cdot 10.84\text{H}_2\text{O}^{[48]}$	Distorted square-pyramidal
		$[\text{Cu}(\text{lmx})(\text{phen})(\text{NO}_3)] \cdot 5\text{H}_2\text{O}^{[49]}$	Distorted square-pyramidal
		$[\text{Cu}(\text{moxi})(\text{A})_x\text{Cl}]\text{BF}_4 \cdot y\text{H}_2\text{O}^{[50]}$ (A=py $x=2, y=1$; A=bipy $x=1, y=4$; A=phen $x=1, y=4$)	Distorted square-pyramidal
		$[\text{Cu}(\text{MFL})(\text{L})\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}^{[51]}$ (L=phen, bipy)	Distorted square-pyramidal
		$[\text{Cu}(\text{Mox})(\text{Him})\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^{[52]}$	Distorted octahedral
		$[\text{Cu}(\text{GFL})(\text{L})\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}^{[51]}$ (L=phen, bipy)	Distorted square-pyramidal
		$[\text{Cu}(\text{GFL})(\text{L})] \cdot \text{H}_2\text{O}^{[33]}$ (L=5-[(3-chlorophenyl)diazenyl]-4-hydroxy- 1,3-thiazole-2(3 <i>H</i>)-thione)	Distorted tetrahedral
	Gatifloxacin (GFL)		



Scheme 1 Molecular structures of quinolones in Table 1



py=pyridine, HIm=imidazole, bipy=2,2'-bipyridine, bipyam=2,2'-dipyridylamine, phen=1,10-phenanthroline, pa=pyridine-2-carboxaldehyde, ta=thiazole-2-carboxaldehyde, phen-NO₂=5-nitro-1,10-phenanthroline, dione=1,10-phenanthroline-5,6-dione, neoc=2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline, dafo=4,5-diazafluorene-9-one, HPB=2-(2'-pyridyl) benzimidazole, TBZ=2-(2'-thiazolyl) benzimidazole, LH=5-[(3-chlorophenyl)diazanyl]-4-hydroxy-1,3-thiazole-2(3H)-thione, bath=2,9-dimethyl-4,7-Diphenyl-1,10-phenanthroline, tatp=1,4,8,9-tetranitrogen, dppz=dipyrido[3,2-a:2',3'-c]phenazine, trpy=4'-R-2,2':6',2''-terpyridine (R=3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-fluorophenyl, 3-bromophenyl, 4-bromophenyl, 4-methoxyphenyl, benzaldehyde, 3-pyridyl, 2-pyridyl, anthracene-9-yl, thiophene-2-yl, 3-benzyloxyphenyl, 4-benzyloxyphenyl, 4-tolyl), tlp=4-(4-R₁-3-R₂)-2-(furan-2-yl)-6-P-tolylpyridine (R₂=F, R₁=H; R₂=H, R₁=F, Cl, Br, CH₃, OCH₃, OCH₂PH)

Scheme 2 Molecular structure of aromatic amines in Table 1

酸,分子构型为变形四方锥。1987年,Mendoza-Díaz等^[8]首次合成了配合物[Cu(Bipy)(Na)(Cl)]·2H₂O、[Cu(Bipy)(Na)(H₂O)]NO₃、[Cu(phen)(Na)(H₂O)]Cl和[Cu(phen)(Na)(H₂O)]NO₃·3H₂O。对配合物[Cu(Phen)(Na)(H₂O)]NO₃·3H₂O进行X射线单晶衍射研究表明中心Cu(II)离子为五配位的变形四方锥构型(图1)。配合物分子中,萘啶酸的2个O原子和菲咯啉的2个N原子与中心Cu(II)离子配位构成四方锥底面,H₂O分子中的O原子占据顶端位置参与配位。IR、热重(TGA)、电导

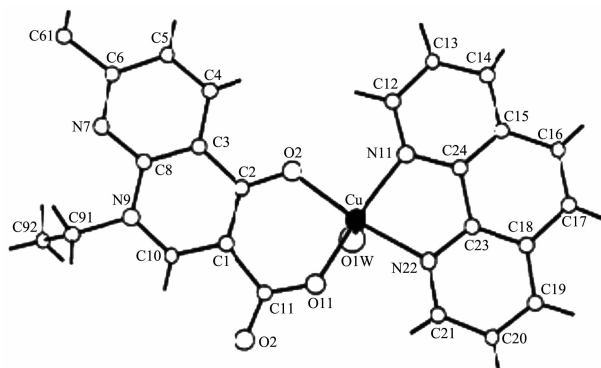


图1 [Cu(Phen)(Na)(H₂O)]NO₃·3H₂O的分子结构^[8]

Fig.1 Molecular structure of [Cu(Phen)(Na)(H₂O)]NO₃·3H₂O^[8]

及电磁分析表明其余配合物均具有类似的结构,不同的是[Cu(Bipy)(Na)(Cl)]·2H₂O配合物分子中的轴向配位为Cl⁻。

1.2 第二代喹诺酮类-铜(II)-芳胺混配配合物的结构

第二代喹诺酮类主要有吡哌酸、新恶酸和甲氧恶喹酸等。该类药物在体内较稳定,抗菌谱广、副作用小。在第二代喹诺酮类及芳胺的Cu(II)混配配合物的研究中,已报道的有吡哌酸、奥索利酸和氟喹酸。此类配合物的分子结构主要有变形四方锥和变形八面体。

1.2.1 吡哌酸-铜(II)-芳胺混配配合物

2007年,Efthimiadou等^[9]应用溶剂挥发法由吡哌酸、CuCl₂·2H₂O和菲咯啉(吡啶、吡啶胺)合成配合物Cu(PPA)(L)Cl(L=phen、bipy、bipyam)。运用IR、UV-Vis、EA及EPR等方法对配合物分析,表明配合物均为五配位的变形四方锥构型,即配体phen/bipy/bipyam中的2个N原子与PPA的2个O原子位于四方锥底面,Cl⁻占据四方锥的顶端位置。

1.2.2 奥索利酸-铜(II)-芳胺混配配合物

1993年,Mendoza等^[10]合成了混配配合物Cu(oxo)(A)NO₃·xH₂O (A=phen x=1.5; A=bipy x=1)和

$\text{Cu(oxo)(A)Cl} \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($\text{A}=\text{phen } x=1$; $\text{A}=\text{bipy } x=2$)。X 射线单晶衍射测定表明配合物分子为五配位的变形四方锥结构(图 2)。2006 年, Psomas 等^[11]合成了配合物 $\text{Cu(oxo)(phen)Cl} \cdot \text{MeOH}$ 和 Cu(oxo)(A)Cl ($\text{A}=\text{bipy}$ 、 bipyam)。X 射线单晶衍射结果表明, 在配合物 $\text{Cu(oxo)(phen)Cl} \cdot \text{MeOH}$ 中, 奥索利酸作为去质子化的双齿配体通过吡啶氧原子和羧基氧原子、phen/bipy/bipyam 中的 2 个 N 原子以及 Cl 原子与铜(II)离子配位形成五配位的变形四方锥构型(图 3)。同时, 由 IR、UV-Vis、EPR 方法研究推测配合物 Cu(oxo)(A)Cl 具有类似的变形四方锥构型。

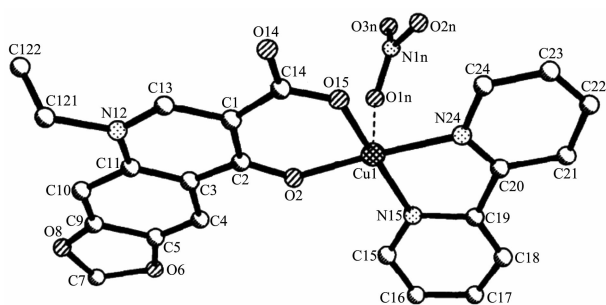


图 2 Cu(oxo)(bipy)NO_3 的分子结构^[10]

Fig.2 Molecular structure of Cu(oxo)(bipy)NO_3 ^[10]

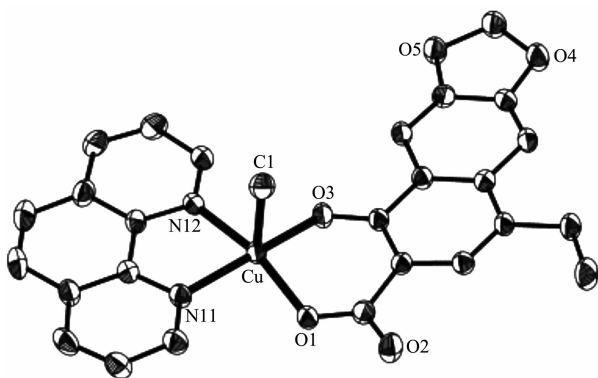


图 3 $\text{Cu(oxo)(phen)Cl} \cdot \text{MeOH}$ 的分子结构^[11]

Fig.3 Molecular structure of $\text{Cu(oxo)(phen)Cl} \cdot \text{MeOH}$ ^[11]

1.2.3 氟喹啉-铜(II)-芳胺混配配合物

2012 年, Chalkidou 等^[12]合成了配合物 $[\text{Cu}(\text{flmq})(\text{L})\text{Cl}] \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($\text{L}=\text{bipyam } x=1$; $\text{L}=\text{bipy } x=2$; $\text{L}=\text{phen } x=5$) 和 $[\text{Cu}(\text{flmq})_2(\text{py})_2]$ 。X 单晶衍射表明配合物 $[\text{Cu}(\text{flmq})(\text{L})\text{Cl}] \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 为五配位的变形四方锥构型(图 4), 而通过 IR、UV-Vis 等研究推测配合物 $[\text{Cu}(\text{flmq})_2(\text{py})_2]$ 为六配位的变形八面体构型。

1.3 第三代喹诺酮类-铜(II)-芳胺混配配合物的结构

本代喹诺酮类药物分子中均含有氟原子, 因此常称为氟喹诺酮, 该结构增加了药物的脂溶性, 增强了对组织细胞的穿透能力, 具有较高的活性, 因而氟

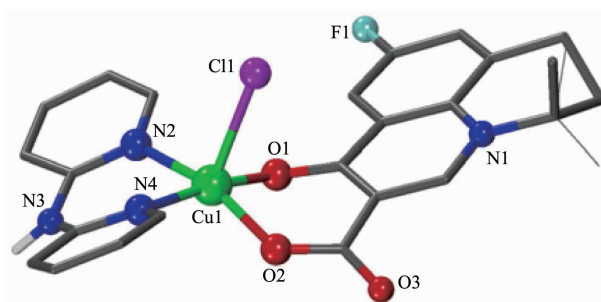


图 4 $[\text{Cu}(\text{flmq})(\text{bipyam})\text{Cl}]$ 的分子结构^[12]

Fig.4 Molecular structure of $[\text{Cu}(\text{flmq})(\text{bipyam})\text{Cl}]$ ^[12]

喹诺酮类金属三元配合物的研究备受瞩目。文中主要介绍了诺氟沙星、环丙沙星、依诺沙星、氧氟沙星、培氟沙星、司帕沙星、左氧氟沙星及洛美沙星八种常用氟喹诺酮类的芳胺铜混配配合物的分子结构, 主要有变形平面四边形、变形四面体、变形四方锥和变形八面体构型。

1.3.1 诺氟沙星-铜(II)-芳胺混配配合物

Živec 等^[13]利用诺氟沙星、 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和邻菲罗啉合成了配合物 $[\text{Cu}(\text{nfh})(\text{phen})\text{Cl}]\text{Cl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 。X-射线单晶衍射结果表明, 配合物是具有变形四方锥构型的三斜晶系(图 5), 诺氟沙星以两性离子的形式存在, 通过羧基氧和羧基氧原子及 phen 中的 2 个 N 原子与中心 Cu(II) 离子配位构成四方锥的底面, Cl 原子占据四方锥顶端位置。Efthimiadou 等^[14]合成的 $\text{Cu}(\text{pr-norf})(\text{bipy})\text{Cl}$ 配合物、Katsarou 等^[15]合成的 $\text{Cu}(\text{Hpr-norf})(\text{phen})\text{Cl}$ 配合物、Patel 等^[16]合成的 $[\text{Cu}(\text{NFA})(\text{A})\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 配合物 ($\text{A}=\text{吡啶-2-甲醛}$ 、 喹啉-2-甲醛 、 $2,2\text{-联吡啶胺}$) 以及王国平等^[17]合成的 $[\text{Cu}(\text{NFLX})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 配合物均具有类似的变形四方锥构型。Ruiz 等^[18]分别应用溶剂缓慢挥发法和水热合成法合成了配合物 $[\text{Cu}(\text{Nor})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 及配合物 $[\text{Cu}(\text{Hnor})(\text{phen})(\text{NO}_3)](\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 。X-射线单晶衍射结果表明, 2 个配合物均为变形四方锥构

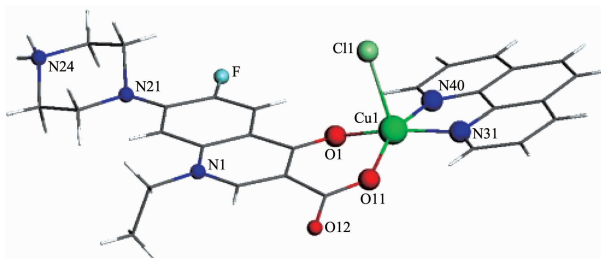


图 5 水溶液中阳离子配合物 $[\text{Cu}(\text{NFH})(\text{phen})\text{Cl}]^+$ 的分子结构^[13]

Fig.5 Molecular structure of the cationic complex $[\text{Cu}(\text{NFH})(\text{phen})\text{Cl}]^+$ in H_2O ^[13]

型(图6、7)。不同之处在于,前者为三斜晶系、诺氟沙星表现为阴离子形式,占据四方锥顶端位置的是 H_2O 分子的O原子;而后者为单斜晶系、诺氟沙星表现为两性离子形式,占据四方锥顶端位置的是 NO_3^- 的O原子。Wei^[19]等合成的配合物 $[\text{Cu}(\text{H-Norf})(\text{NO}_3)(\text{bpy})](\text{NO}_3) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 也具有类似的变形四方锥构型。

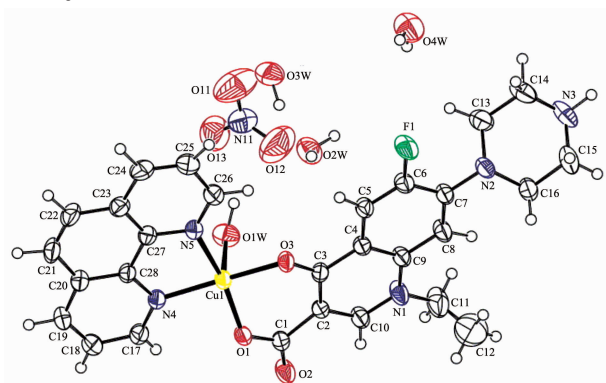


图6 配合物 $[\text{Cu}(\text{Nor})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 的分子结构^[18]

Fig.6 Molecular structure for complex $[\text{Cu}(\text{Nor})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ^[18]

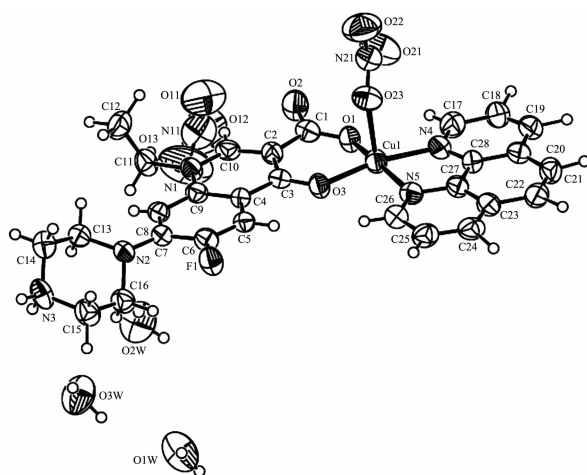


图7 配合物 $[\text{Cu}(\text{Hnor})(\text{phen})(\text{NO}_3)](\text{NO}_3) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的分子结构^[18]

Fig.7 Molecular structure for complex $[\text{Cu}(\text{Hnor})(\text{phen})(\text{NO}_3)](\text{NO}_3) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ^[18]

近年来,本课题组合成并研究了系列喹诺酮类(第三代)-铜(II)-芳胺混配配合物^[20-24]。配合物 $[\text{Cu}(\text{NFA})(\text{Daf})_2] \cdot 2\text{ClO}_4 \cdot 7.5\text{H}_2\text{O}$ 和 $[\text{Cu}(\text{NFA})(5,6\text{-Dione})_2] \cdot 2\text{ClO}_4 \cdot 9.5\text{H}_2\text{O}$ 经IR、UV-Vis、摩尔电导率研究,推测为六配位的变形八面体结构。而在其余配合物的分子结构中, H_2O 分子位于顶端位置参与配位,诺氟沙星中的2个O原子及芳胺的2个N原子均位于四方锥

底面形成五配位的变形四方锥构型。

1.3.2 环丙沙星-铜(II)-芳胺混配配合物

1993年,Mendoza等^[10]合成了配合物 $\text{Cu}(\text{A})(\text{cnx})\text{NO}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($\text{A}=\text{phen}$ $x=2$; $\text{A}=\text{bipy}$ $x=3$)和 $\text{Cu}(\text{A})(\text{cnx})\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($\text{A}=\text{phen}$ 、 bipy),晶体结构数据表明配合物为五配位的变形四方锥构型(图8)。1996年,Wallis等^[25]应用溶剂挥发法在中性条件下,由环丙沙星、联吡啶和 $\text{Cu}(\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 合成了具有类似结构的配合物 $[\text{Cu}(\text{cip})(\text{bipy})(\text{Cl})_{0.7}(\text{NO}_3)_{0.3}](\text{NO}_3) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。X射线单晶衍射和 ^{13}C NMR研究表明, $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ (0.7/0.3)混合离子同时占据顶端位置参与配位(图9)。

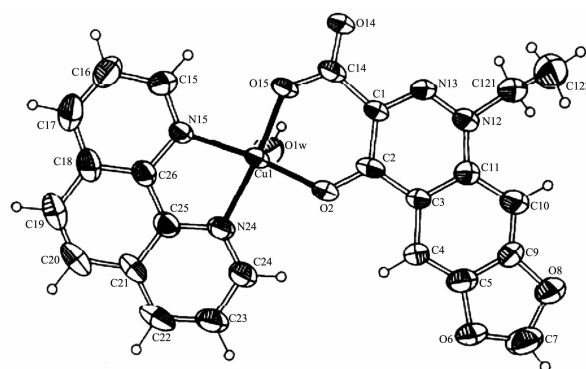


图8 配合物 $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{cnx})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的分子结构^[10]

Fig.8 Molecular structure for complexes $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{cnx})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ^[10]

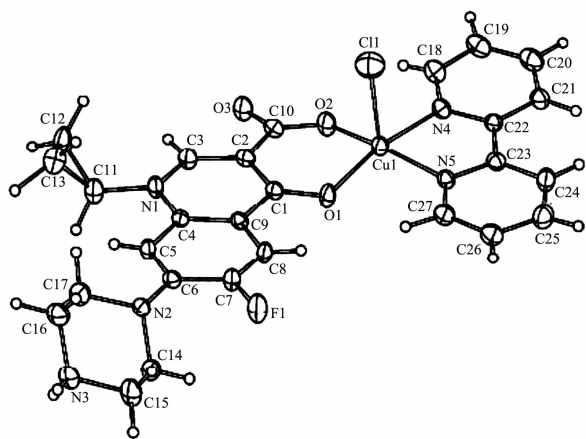


图9 配合物 $[\text{Cu}(\text{cip})(\text{bipy})(\text{Cl})_{0.7}(\text{NO}_3)_{0.3}]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的分子结构^[25]

Fig.9 Molecular structure for complexes $[\text{Cu}(\text{cip})(\text{bipy})(\text{Cl})_{0.7}(\text{NO}_3)_{0.3}]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ^[25]

Hernandez等^[26]分别在酸性条件和碱性条件下合成了配合物 $\text{Cu}(\text{phen})(\text{Hcip})(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 及配合物 $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{Cip})](\text{NO}_3) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 。对配合物 $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{Cip})](\text{NO}_3) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 进行X射线单晶衍射研究表明,2个配合物具有相似的变形四方锥构型。环丙沙星中的2

个 O 原子及 phen 中的 2 个 N 原子与中心 Cu(II) 离子配位构成了四方锥底面, 相邻配位结构单元中环丙沙星哌嗪环上的 N3 原子在四方锥的顶端位置参与配位, 产生链状结构(图 10)。

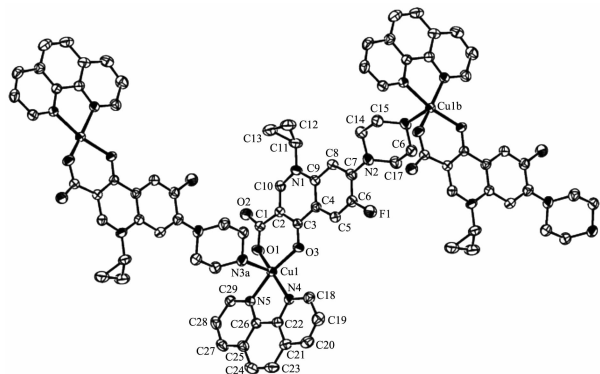


图 10 化合物 $[\text{Cu}(\text{Cip})(\text{phen})]^+$ 的分子结构^[26]

Fig.10 Molecular structure of compound $[\text{Cu}(\text{Cip})(\text{phen})]^+$ ^[26]

Drevenek 等^[27]合成的配合物 $[\text{CuCl}(\text{cfh})(\text{phen})]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、Wang 等^[28]合成的配合物 $[\text{Cu}(\text{Hcp})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})] \cdot (\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 以及 Patel 等^[16]合成的配合物 $[\text{Cu}(\text{CFL})(\text{A})\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (A=吡啶-2-甲醛、噻吩-2-甲醛、2,2-联吡啶胺) 均具有相似的变形四方锥构型, 四方锥顶点为 H_2O 分子或 Cl^- 。王国平等^[29-30]合成了双核配合物 $[\text{Cu}_2(\text{cfc})_2(\text{phen})_2(\text{pip})](\text{NO}_3) \cdot (\text{CO})_2$ 和 $[\text{Cu}_2(\text{cfc})_2(\text{bpy})_2(\text{pip})] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 。研究表明, 配合物分子中中心 Cu(II) 离子与环丙沙星的 2 个 O 原子、phen/bipy 的 2 个 N 原子及 pip 中的 1 个 N 原子配位, 构成五配位的变形四方锥构型。2012 年, Patel 等^[31]运用溶剂缓慢挥发法合成了一系列 $[\text{Cu}(\text{cpf})(\text{L}^n)\text{Cl}](\text{L}^n=\text{三联吡啶的衍生物})$ 配合物, 此类配合物与上述配合物不同, 采用变形八面体构型。

本课题组乐学义等^[32]合成了 $[\text{Cu}(\text{HCP})(\text{TBZ})](\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和 $[\text{Cu}(\text{HCP})(\text{HPB})](\text{NO}_3)_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 配合物, 并应用 X 射线单晶衍射测定分析了 $[\text{Cu}(\text{HCP})(\text{TBZ})](\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2$ 配合物的结构(图 11)。结果表明, 配合物中心 Cu(II) 离子与环丙沙星上的 2 个 O 原子和 TBZ 分子中的 2 个 N 原子配位, 构成了四配位的变形平面四边形结构。另外, Mehta 等^[33]合成了配合物 $[\text{Cu}(\text{CFL})(\text{L})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (L=5-[(3-氯苯基)二氮烯基]-4-羟基-1,3-噻唑-2(3H)-硫酮), 经 IR、UV-Vis、EPR 分析表明配合物中心 Cu(II) 离子为四配位的变形四面体构型。

1.3.3 依诺沙星-铜(II)-芳胺混配配合物

Huang 等^[34]合成了配合物 $[\text{Cu}_2(\text{En})_2(\text{bipy})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot$

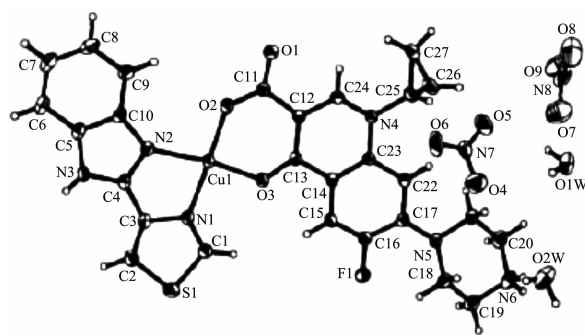


图 11 配合物 $[\text{Cu}(\text{HCP})(\text{TBZ})](\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的分子结构图^[32]

Fig.11 Molecular structure for complex $[\text{Cu}(\text{HCP})(\text{TBZ})](\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ^[32]

$3\text{H}_2\text{O}$ 。X 射线单晶衍射结果表明, 依诺沙星中的吡啶酮氧原子和羧基氧原子及联吡啶的 2 个 N 原子与中心 Cu(II) 离子配位构成四方锥底面, 另一配位结构中依诺沙星配体哌嗪 N 原子则位于轴向配位, 形成了双核的变形四方锥构型(图 12)。

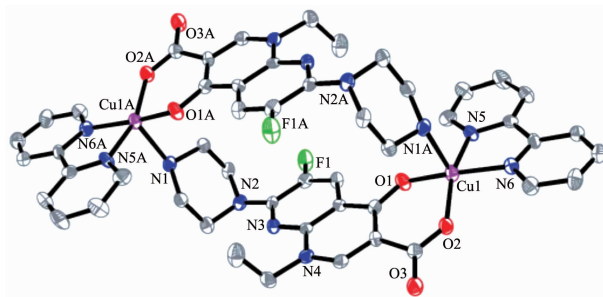


图 12 配合物 $[\text{Cu}_2(\text{En})_2(\text{bipy})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 的分子结构^[34]

Fig.12 Molecular structure of $[\text{Cu}_2(\text{En})_2(\text{bipy})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ^[34]

1.3.4 氧氟沙星-铜(II)-芳胺混配配合物

2008 年, Li 等^[35]在碱性条件下合成了配合物 $[\text{Cu}(\text{Ofloxacin})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。经 IR 分析推测配合物为五配位的变形四方锥构型。Patel^[36]课题组通过 IR、TG、质谱(MS)及 NMR 等方法分析, 推测配合物 $[\text{Cu}(\text{OFL})(\text{L})\text{Cl}] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (L=甲基吡啶的衍生物) 为变形四方锥结构。2009 年, Chen 等^[37]在中性条件下合成了 $[\text{Cu}(\text{oflo})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 配合物。X 射线衍射结果表明, 氧氟沙星中的 2 个 O 原子及 phen 中的 2 个 N 原子与中心 Cu(II) 离子配位构成四方锥底面, H_2O 分子中的 O 原子占据顶端位置配位(图 13)。2015 年 Mehta 等^[33]合成了配合物 $[\text{Cu}(\text{OFL})(\text{L})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (L=5-[(3-氯苯基)二氮烯基]-4-羟基-1,3-噻唑-2(3H)-硫酮)。通过 EA、IR 及磁性测定等研究结果

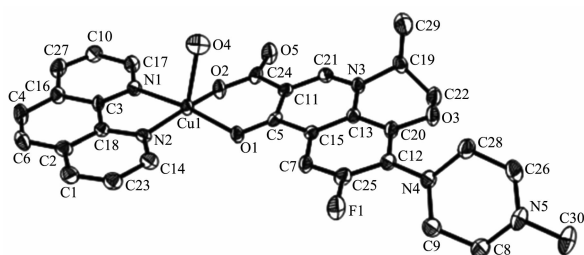


图 13 配合物 $[\text{Cu}(\text{olfo})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的分子结构^[37]

Fig.13 Molecular structure for complex $[\text{Cu}(\text{olfo})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ^[37]

表明配合物为变形四面体构型。

1.3.5 培氟沙星-铜(II)-芳胺混配配合物

2010年,Patel等^[38]由培氟沙星、 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和联吡啶胺(bpa)合成了配合物 $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{PFL})(\text{bpa})\text{Cl}]$ 。光谱数据表明,在配合物分子中,培氟沙星的羰基氧和羧基氧原子及联吡啶胺的2个N原子与中心Cu(II)离子配位构成四方锥的底面,Cl原子位于顶端位置参与配位。此后,Patel等在此配合物的基础上,通过更换芳胺配体bpa为非咯啉及其衍生物,合成了配合物 $[\text{Cu}(\text{PFL})(\text{A}^n)\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ^[39]。经EA、IR及UV-Vis分析表明此配合物具有相似的变形四面体构型。2014年,Soayed等^[40]通过IR、UV-Vis、EA及摩尔电导测定研究了配合物 $[\text{Cu}(\text{PEF})(\text{HIm})\text{Cl}] \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ (HIm=imidazole)。结果表明配合物分子是以Cu(II)为中心的四配位变形平面四边形构型,培氟沙星中的2个O原子和咪唑N原子以及Cl原子均位于分子平面上与中心Cu(II)离子配位。2015年,Mehta等^[33]合成的配合物 $[\text{Cu}(\text{PFL})(\text{L})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($\text{L}=5-[(3\text{-氯苯基})\text{二氮烯基}]-4\text{-羟基}-1,3\text{-噻唑}-2(3H)\text{-硫酮}$)亦具有相同的配位数,不同之处在于,配合物分子为变形四面体构型。

1.3.6 司帕沙星-铜(II)-芳胺混配配合物

2007年,Shingnapurkar等^[41]合成了配合物 $[\text{Cu}(\text{sflx})(\text{A})\text{H}_2\text{O}](\text{A}=\text{phen}, \text{bipy}, \text{dafo})$ 。X射线单晶衍射表明中心Cu(II)离子为五配位的变形四方锥构型,司帕沙星的2个O原子和phen(bipy/dafo)的2个N原子构成四方锥的底面, H_2O 分子的1个O原子于轴向位置参与配位。2008年,Efthimiadou等^[42]运用溶剂挥发法合成了配合物 $\text{Cu}(\text{sf})(\text{A})\text{Cl}$ ($\text{A}=\text{bipy}, \text{phen}, \text{bipyam}$)。经分子模型计算结合IR、UV-Vis等研究表明,配合物分子为五配位的变形四方锥构型(图14),发现Cl原子占据顶端位置比其它原子占据顶端位置参与配位时的平均能量低。2011年,Patel等^[43]研

究发现配合物 $[\text{Cu}(\text{SPF})(\text{A}^n)\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ($\text{A}^n=\text{neoc}, \text{bath}, \text{dafo}, \text{dione}, \text{phen-NO}_2$)也具有变形四方锥结构(图15)。近几年,Patel等^[44-45]运用溶剂缓慢挥发法又合成了一系列 $[\text{Cu}(\text{SPF})(\text{L}^n)\text{Cl}](\text{L}^n=\text{三联吡啉的衍生物})$ 配合物,此类配合物与上述配合物不同,采用变形八面体构型。

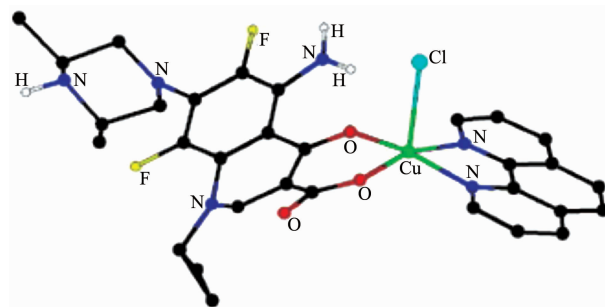


图 14 $\text{Cu}(\text{sf})(\text{bipy})\text{Cl}$ 的最低能量结构模型^[42]

Fig.14 Lowest energy model structure of $\text{Cu}(\text{sf})(\text{bipy})\text{Cl}$ ^[42]

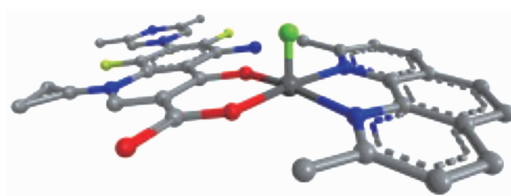


图 15 配合物 $[\text{Cu}(\text{SPF})(\text{neoc})\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 的分子结构^[43]

Fig.15 Molecular structure for complex $[\text{Cu}(\text{SPF})(\text{neoc})\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ^[43]

1.3.7 左氧氟沙星-铜(II)-芳胺混配配合物

2008年,Li等^[35]在碱性条件下合成了配合物 $[\text{Cu}(\text{Lev})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。经IR分析推测,配合物为五配位的变形四方锥构型。2012年,Sousa^[46]和Huang^[34]分别研究了配合物 $[\text{Cu}(\text{lvx})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和 $[\text{Cu}(\text{Lev})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。X射线单晶衍射测定结果表明,中心Cu(II)离子与左氧氟沙星的2个O原子和phen/bipy中的2个N原子配位形成四方锥的底面, H_2O 分子中的O原子轴向配位,形成 CuN_2O_3 为中心的五配位变形四方锥构型(图16,17)。

Patel等合成的配合物 $[\text{Cu}(\text{LFL})(\text{A})\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ^[47]($\text{A}=\text{neoc}, \text{bath}, \text{dafo}, \text{dione}, \text{phen-NO}_2$)及 $[\text{Cu}(\text{LFL})(\text{A})\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ^[46]($\text{A}=\text{吡啶}-2\text{-甲醛}, \text{噻吩}-2\text{-甲醛}, 2,2\text{-联吡啶胺}$)也均具有类似的变形四方锥构型,但这些配合物分子四方锥结构的顶点均为 Cl^- 。Galani等^[48]合成了双核配合物 $[\text{Cu}_2(\text{lvx})_2(\text{phen})_2\text{Cl}_2] \cdot 20\text{H}_2\text{O}$ 和 $[\text{Cu}_2(\text{lvx})_2(\text{bipy})_2\text{Cl}_2] \cdot 10.84\text{H}_2\text{O}$ 。通过IR、UV-Vis、TG、EPR以及X射线单晶衍射对配合物进行表征,表明Cu(II)所处

的环境并不是典型的五配位变形四方锥构型,而是因左氧氟沙星羰基氧弱的桥联作用形成了形式上为拉长八面体构型的二聚体(图 18)。

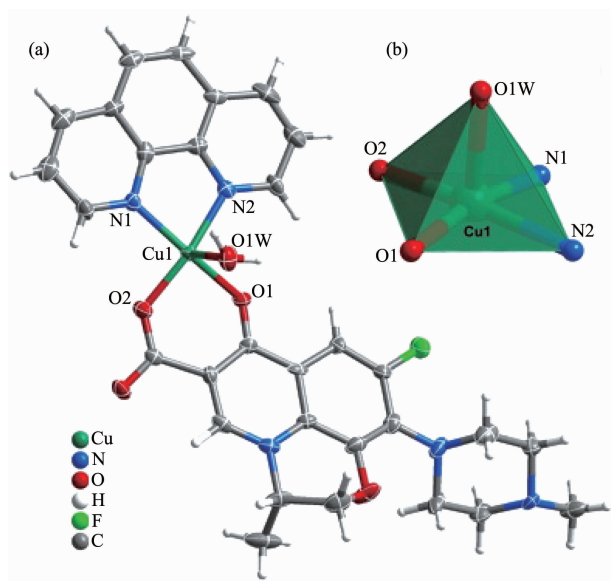


图 16 配合物 $[\text{Cu}(\text{Lev})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]$ 的分子结构^[46]

Fig.16 Molecular structure of complex $[\text{Cu}(\text{Lev})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]$ ^[46]

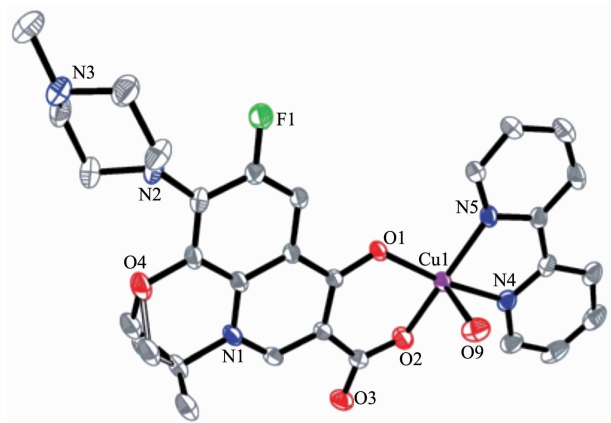


图 17 配合物 $[\text{Cu}(\text{Lev})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的分子结构^[34]

Fig.17 Molecular structure of complex $[\text{Cu}(\text{Lev})(\text{bipy})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ^[34]

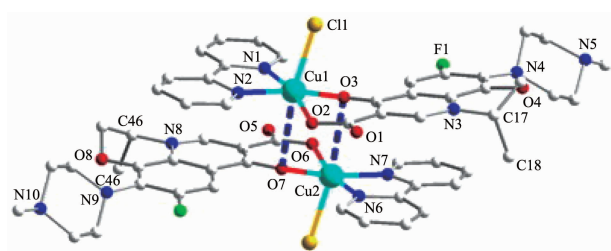


图 18 $\text{Cu}(\text{lvx})(\text{bipy})\text{Cl}$ 配合物的二聚体^[48]

Fig.18 Dimers of $\text{Cu}(\text{lvx})(\text{bipy})\text{Cl}$ complexes^[48]

1.3.8 洛美沙星-铜(II)-芳胺混配配合物

Fernandes 等^[49]由洛美沙星、 $\text{Cu}(\text{NO}_3) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和邻菲罗啉合成了配合物 $[\text{Cu}(\text{lmx})(\text{phen})(\text{NO}_3)] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 。X 射线单晶衍射结果表明,配合物分子中 $\text{Cu}(\text{II})$ 离子与洛美沙星中的 2 个 O 原子、非咯啉中的 2 个 N 原子及处于轴向位置 NO_3^- 的一个 O 原子,共同构成了以 CuN_2O_3 为中心的五配位变形四方锥结构(图 19)。

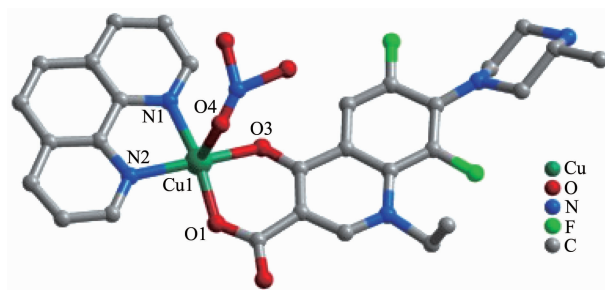


图 19 配合物 $[\text{Cu}(\text{lmx})(\text{phen})(\text{NO}_3)]$ 的分子结构^[49]

Fig.19 Molecular structure of the complex

$[\text{Cu}(\text{lmx})(\text{phen})(\text{NO}_3)]$ ^[49]

1.4 第四代喹诺酮类-铜(II)-芳胺混配配合物的结构

第四代喹诺酮类除了保持第三代喹诺酮抗菌谱广、活性强、渗透性好等优点外,其抗菌谱进一步扩大,且对革兰氏阳性菌和厌氧菌的活性作用显著强于第三代。在含铜及芳胺的第四代喹诺酮类混配配合物的研究中,已报道的主要有莫西沙星和加替沙星,其结构主要有变形四面体、变形四方锥和变形八面体。

1.4.1 莫西沙星-铜(II)-芳胺混配配合物

2011 年,Patitungkho 等^[50]合成了配合物 $[\text{Cu}(\text{moxi})(\text{py})_2\text{Cl}]\text{BF}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $[\text{Cu}(\text{moxi})(\text{bipy})\text{Cl}]\text{BF}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 和 $[\text{Cu}(\text{moxi})(\text{phen})\text{Cl}]\text{BF}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 。经 IR、UV-Vis、EPR 谱等分析表明,中心 $\text{Cu}(\text{II})$ 离子为五配位的变形四方锥构型。2012 年,Singh 等^[51]研究发现配合物 $[\text{Cu}(\text{MFL})(\text{L})\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ($\text{L}=\text{phen}, \text{By}$) 也具有类似的变形四方锥结构。2013 年,Soayed 等^[52]合成了配合物 $[\text{Cu}(\text{Mox})(\text{Him})\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。通过 EA、IR 及 EPR 谱分析推测,配合物分子中中心 $\text{Cu}(\text{II})$ 离子和莫西沙星的 2 个 O 原子、咪唑的 N 原子及 H_2O 分子配位,且 2 个中心 $\text{Cu}(\text{II})$ 离子通过 2 个 Cl 原子桥联在一起,形成双核变形八面体构型。

1.4.2 加替沙星-铜(II)-芳胺混配配合物

Singh 等^[51]合成的配合物 $[\text{Cu}(\text{GFL})(\text{L})\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ($\text{L}=\text{phen}, \text{By}$)与 $[\text{Cu}(\text{MFL})(\text{L})\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ^[52]构型相似,均为五配位的变形四方锥结构。2015 年,Mehta 等^[33]合

成了配合物 $[\text{Cu}(\text{GFL})(\text{L})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ ($\text{L}=5-[(3\text{-氯苯基})\text{二氮烯基}]-4\text{-羟基}-1,3\text{-噻唑}-2(3H)\text{-硫酮}$)。光谱分析表明,配合物分子中加替沙星作为双齿配体通过羰基氧和羧基氧原子及L中的N原子、O原子与中心Cu(II)离子配位形成四配位的变形四面体构型。

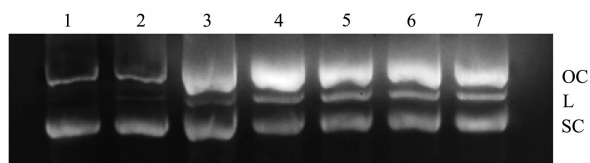
2 喹诺酮类-铜(II)-芳胺混配配合物的应用

喹诺酮类与金属离子及芳胺配体形成配合物,不仅降低了其毒副作用而且还丰富了其功能作用(如抗菌活性增大、作为化学核酸酶、具有SOD活性等)^[53-60]。故研究喹诺酮类-铜(II)-芳胺混配配合物的应用不仅具有理论意义而且还具有实际应用价值。

2.1 化学核酸酶

化学核酸酶可用于DNA结构探针、DNA切割试剂、DNA足迹试剂和癌症治疗等。喹诺酮类-铜(II)-芳胺混配配合物可作为新型高效的化学核酸酶。2012年,Patel课题组^[31]通过UV-Vis、粘度测定、DNA热变实验等多种谱学方法,研究了配合物 $[\text{Cu}(\text{cpf})(\text{L}^n)\text{Cl}]$ (L^n =三联吡啶的衍生物)与DNA的相互作用,并通过凝胶电泳法研究了配合物对PUC19 DNA的切割作用。DNA热变实验研究发现,配合物与DNA作用后,DNA的熔点升高3~6℃,由此推测配合物与DNA进行了插入作用,与紫外可见和粘度实验的研究结果一致。切割实验表明配合物具有核酸酶活性(图20),其活性大小与芳胺配体的结构相关。Katsaros课题组^[15]研究了配合物 $\text{Cu}(\text{Hpr-norf})(\text{phen})\text{Cl}$ 与DNA之间的相互作用,也获得了类似的结果。

2013年,Patel课题组^[44]采用以上相同方法研究了配合物 $[\text{Cu}(\text{SPF})(\text{L}^n)\text{Cl}]$ (L^n =三联吡啶的衍生物)与DNA的相互作用。结果表明,配合物与DNA的作用强度随配合物空间位阻的增大而减弱,由此推测这



Lane 1 DNA control; Lane 2 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; Lane 3 ciprofloxacin; Lane 4 $[\text{Cu}(\text{cpf})(\text{L}^1)\text{Cl}]$; Lane 5 $[\text{Cu}(\text{cpf})(\text{L}^2)\text{Cl}]$; Lane 6 $[\text{Cu}(\text{L}^2)(\text{cpf})\text{Cl}]$; Lane 7 $[\text{Cu}(\text{cpf})(\text{L}^4)\text{Cl}]$

图20 有氧条件下一系列配合物($200 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)切割pUC19 DNA($300 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)的凝胶电泳图^[31]

Fig.20 Electrophoretic separations of pUC19 DNA ($300 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) induced by series of copper complexes ($200 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) in the presence of aerobic^[31]

些配合物以插入方式与DNA作用。并且凝胶电泳结果表明,配合物对DNA的切割活性与配合物对DNA的亲和力密切相关,结合能力越强切割活性越大。Ruiz等^[18]通过凝胶电泳研究了配合物 $[\text{Cu}(\text{Nor})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (4)和 $[\text{Cu}(\text{Hnor})(\text{phen})(\text{NO}_3)](\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (5)对DNA的作用。对比甲基绿(大沟结合)和远霉素(小沟结合)对DNA的作用,结果表明配合物(带正电)主要是通过与带负电的DNA磷酸骨架之间的静电相互作用与DNA在大沟处结合。切割实验表明配合物在 H_2O_2 /抗坏血酸存在下表现出较高的核酸酶活性,并且这些配合物的活性均大于 $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^{2+}$,说明诺氟沙星取代phen配体有助于提高配合物对DNA的切割作用。另外,DNA切割机理研究结果(图21)表明,配合物是通过Fenton反应产

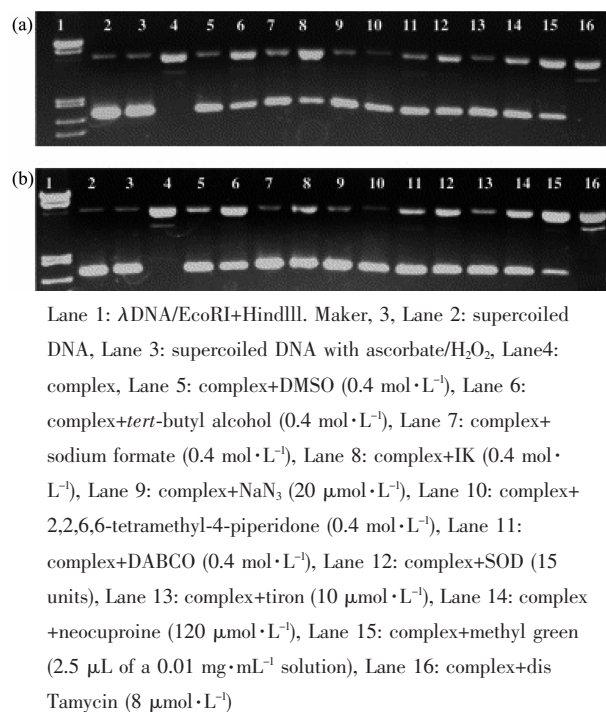


图21 (a)在抗坏血酸/ H_2O_2 存在的条件下 $12 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ $[\text{Cu}(\text{Nor})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (4)切割pUC18质粒DNA的电泳图; (b)在抗坏血酸/ H_2O_2 存在的条件下 $[\text{Cu}(\text{Hnor})(\text{phen})(\text{NO}_3)](\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (5)切割pUC18质粒DNA的电泳图^[18]

Fig.21 (a) Electrophoresis of pUC18 plasmid tread with $12 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ $[\text{Cu}(\text{Nor})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (4) and $12 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ascorbate- H_2O_2 in the presence of potential inhibitors; (b) Electrophoresis of pUC18 plasmid tread with $12 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ $[\text{Cu}(\text{Nor})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (5) and $12 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ascorbate/ H_2O_2 in the presence of potential inhibitors^[18]

生活性氧自由基($\cdot\text{OH}$ 、 $\text{O}_2\cdot^-$ 、 $\cdot\text{O}_2$)进而氧化切割 DNA 双螺旋结构。

近年来,本课题组^[20-24,32]通过 UV-Vis、荧光光谱、粘度测定及凝胶电泳等方法研究了系列喹诺酮类-铜(II)-芳胺配合物与 DNA 之间的相互作用。结果表明,其作用强度随芳胺芳环的增大而增强,由此推测配合物以插入的方式与 DNA 作用。凝胶电泳结果表明,配合物在抗坏血酸存在下对 pBR322 DNA 显示出良好的切割作用。其作用机理与上述 Ruiz 等提出的 Fenton 反应机理一致。

2.2 SOD 模拟物

超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, 简称 SOD)是一种重要的金属酶,能清除自由基、延缓衰老、抗氧化、抗辐射损伤,提高免疫力等。但是天然 SOD 存在着提纯分离工艺复杂、价格昂贵、易失去活性、分子量大而不易透过生物膜等不足之处,其应用范围受到了极大的限制^[61-72]。喹诺酮类-铜(II)-芳胺混配配合物可作为 SOD 模拟物,具有成本低、稳定性高、分子量小,易透过生物膜等优点,因此对其 SOD 活性的研究具有重要意义。

本课题组乐学义等^[22-23,71]合成了系列诺氟沙星-铜(II)-芳胺混配配合物,并采用改进的核黄素(V_{B_2})光还原 NBT 法检测了配合物的 SOD 活性。结果表明,这些配合物具有类似于天然 SOD 活性中心的变形四方锥构型,且轴上配位的水分子很容易脱去, Cu(II)变形四方锥配位结构与 Cu(I)变形四面体配位结构间容易相互转化,活化能低,均具有很高的 SOD 活性。并且发现,SOD 活性大小与芳胺配体结

构有关,芳环越大,反馈作用越大,与 $\text{O}_2\cdot^-$ 的结合能力越强,从而催化 $\text{O}_2\cdot^-$ 歧化活性越大;另外,喹诺酮类药物配体中正电荷基团- NH^+ 有助于负电荷 $\text{O}_2\cdot^-$ 接近配合物分子,提高 SOD 活性。这些发现对设计、合成新的 SOD 模拟物意义重大。

Patel 等^[16]运用 NBT/NADH/PMS 系统研究了系列配合物的 SOD 活性,发现这些配合物对 $\text{O}_2\cdot^-$ 的半抑制率 IC_{50} 在 $0.51\sim 0.79\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 范围内,表明配合物具有良好的 SOD 活性,并且提出了 $\text{O}_2\cdot^-$ 的产生和清除机制如图 22 所示。此外,Mohan 等^[44]研究了基于 *N*-供体配体的司帕沙星铜(II)配合物的超氧化物歧化酶活性。结果表明,配合物对超氧化物自由基的清除活性比司帕沙星的要高。

2.3 抗菌剂

喹诺酮类具有良好的抗菌性能,易与金属铜(II)离子及芳胺配体结合形成金属配合物而进一步提高其活性,因而开展喹诺酮类-铜(II)-芳胺混配配合物抗菌作用的研究受到广泛关注。2008 年,Efthimiadou 等^[40]合成了配合物 $\text{Cu}(\text{sf})(\text{L})\text{Cl}$ ($\text{L}=\text{bipy}$ 、 bipyam 、 phen),并对其进行了抗菌活性的研究。研究发现,这些配合物对金黄色葡萄球菌具有良好的抑制作用且芳胺配体结构对抗菌活性也有一定影响,即 $\text{bipyam}<\text{bipy}=\text{phen}$,芳胺共轭芳环愈大,活性愈强。2012 年,Patel 等^[44]研究了系列 $[\text{Cu}(\text{SPF})(\text{L})\text{Cl}]$ ($\text{L}^n=\text{三联吡啉的衍生物}$)配合物对大肠杆菌、绿脓杆菌、沙雷氏菌、枯草芽孢杆菌及金黄色葡萄球菌 5 种菌种的抗菌活性。结果表明配合物的抗菌活性均大于金属盐,归因于中心铜(II)离子与配体之间的螯合作用降低了金属离子的极性,进而增加了金属离子的亲脂性能,有利于通过脂质层渗透微生物膜,损害细胞,提高其抗菌活性。

本课题组^[20-21,24,32]运用试管二倍稀释法和打孔法,研究了系列氟喹诺酮类(第三代)-铜(II)-芳胺混配配合物的抗菌作用。结果表明,配合物抗菌活性的大小与配合物和 DNA 作用的大小一致,由此,初步推测配合物是通过细菌 DNA 的插入作用抑制细菌的生长。

3 研究展望

综上所述,开展喹诺酮类-铜(II)-芳胺混配配合物的研究具有重大意义。早期的研究者们虽做了大量工作,但主要限于合成、表征及活性等方面,对配合物作用机理方面的研究有待进一步深入,未来的

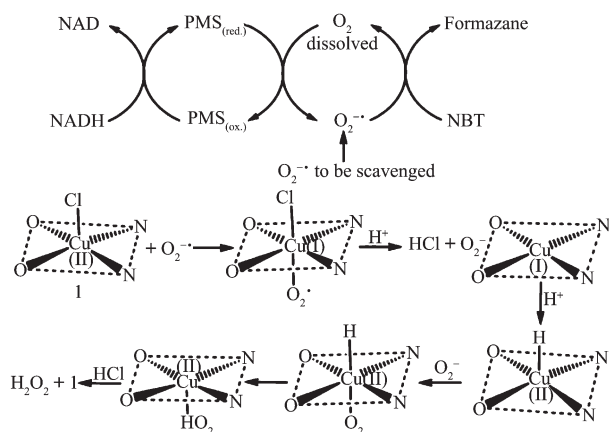


图 22 由 NBT/NADH/PMS 系统产生的超氧自由基及其清除机制^[16]

Fig.22 Oxygen radical production by NBT/NADH/PMS system and mechanism for its scavenging^[16]

研究应侧重于以下方面:(1) 进一步探索喹诺酮类-铜(II)-芳胺配合物与 DNA 的选择性识别作用及断裂机理, 为设计、合成新型化学核酸酶提供科学依据;(2) 探究此类配合物 SOD 活性的构效关系, 优化配合物的组成与结构, 从而逐步实现定向构筑;(3) 在配合物抗菌活性的基础上, 找出作用位点, 研究配合物与作用位点之间的构效关系, 以阐述抗菌作用机理。

参考文献:

- [1] Leshner G Y, Froelich E J, Gruett M D, et al. *J. Med. Pharm. Chem.*, **1962**,**5**(5):1063-1065
- [2] Uivarosi V. *Molecules*, **2013**,**18**(9):11153-11197
- [3] Devereux M, McCann M, Shea D O, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2004**,**98**(6):1023-1031
- [4] Devereux M, Shea D O, Kellett A, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2007**,**101**(6):881-892
- [5] LU Yan-Mei(卢艳梅), OU Zhi-Bin(区志斌), HU Wei(胡伟), et al. *Acta Chim. Sin.*(化学学报), **2012**,**70**(8):973-979
- [6] Puranik R, Bao S, Bonin A M, et al. *Cell Biosci.*, **2016**,**6**(1):1-7
- [7] El-Sherif A A, Jeragh B J A. *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, **2007**,**68**(3):877-882
- [8] Mendoza-Diaz G, Martinez-Aguilera L M R, Perez-Alonso R. *Inorg. Chim. Acta*, **1987**,**138**(1):41-47
- [9] Efthimiadou E K, Katsaros N, Karaliota A, et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2007**,**360**(15):4093-4102
- [10] Mendoza-Diaz G, Martinez-Aguilera L M R, Moreno-Esparza R, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **1993**,**50**(1):65-78
- [11] Psomas G, Tarushi A, Efthimiadou E K, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2006**,**100**(11):1764-1773
- [12] Chalkidou E, Perdih F, Turel I, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2012**,**113**:55-65
- [13] Živec P, Perdih F, Turel I, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2012**, **117**:35-47
- [14] Efthimiadou E K, Thomadaki H, Sanakis Y, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2007**,**101**(1):64-73
- [15] Katsarou M E, Efthimiadou E K, Psomas G, et al. *J. Med. Chem.*, **2008**,**51**(3):470-478
- [16] Patel M N, Gandhi D S, Parmar P A. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, **2012**,**31**(6):445-460
- [17] WANG Guo-Ping(王国平), LEI Qun-Fang(雷群芳). *J. Zhejiang Univ.: Sci. Ed.*(浙江大学学报:理学版), **2003**,**30**(2):188-191
- [18] Ruiz P, Ortiz R, Perello L, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2007**, **101**(5):831-840
- [19] Wei Y Q, Zhou Z F, Zhuang B T, et al. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online*, **2005**,**61**(1):m66-m68
- [20] REN Xiang-Xiang(任祥祥), LU Yan-Mei(卢艳梅), LE Xue-Yi(乐学义). *Chemistry*(化学通报), **2010**,**73**(6):551-555
- [21] ZHANG Jun-Jun(张军军), LE Xue-Yi(乐学义). *Chem. Res. Appl.*(化学研究与应用), **2008**,**20**(2):126-131
- [22] ZHANG Jun-Jun(张军军), LE Xue-Yi(乐学义). *Chemistry*(化学通报), **2008**,**71**(10):782-786
- [23] ZHANG Jun-Jun(张军军), REN Xiang-Xiang(任祥祥), LE Xue-Yi(乐学义). *Chem. Res.*(化学研究), **2009**,**20**(1):5-8
- [24] ZHANG Jun-Jun(张军军), LE Xue-Yi(乐学义). *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2008**,**24**(2):175-180
- [25] Wallis S C, Gahan L R, Charles B G, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **1996**,**62**(1):1-16
- [26] Hernandez-Gil J, Perello L, Ortiz R, et al. *Polyhedron*, **2009**, **28**(1):138-144
- [27] Drevensek P, Zupancic T, Pihlar B, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2005**,**99**(2):432-442
- [28] Wang Y, Lin G W, Hong J, et al. *J. Coord. Chem.*, **2010**,**63**(20):3662-3675
- [29] WANG Guo-Ping(王国平), FU Xu-Chun(傅旭春), ZHU Long-Guan(朱龙观). *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2003**,**19**(9):1001-1005
- [30] WANG Guo-Ping(王国平), ZHU Long-Guan(朱龙观), YU Qing-Sen(余庆森). *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2003**,**19**(2):179-182
- [31] Patel M N, Dosi P A, Bhatt B S. *Med. Chem. Res.*, **2012**,**21**(9):2723-2733
- [32] REN Xiang-Xiang(任祥祥), WANG Cai-Xia(王彩霞), LU Yan-Mei(卢艳梅), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2010**,**26**(5):891-898
- [33] Mehta J V, Gajera S B, Patel D D, et al. *Appl. Organomet. Chem.*, **2015**,**29**(6):357-367
- [34] Huang W Y, Li J, Kong S L, et al. *RSC Adv.*, **2014**,**4**(66):35193-35204
- [35] Li Y, Chai Y Q, Yuan R, et al. *Russian J. Inorg. Chem.*, **2008**,**53**(5):704-706
- [36] Karia P S, Vekariya P A, Patidar A P, et al. *Indian J. Microbiol.*, **2015**,**55**(3):302-312
- [37] Chen C Y, Chen Q Z, Wang X F, et al. *Transition Met. Chem.*, **2009**,**34**(7):757-763
- [38] Patel M N, Gandhi D S, Parmar P A. *Inorg. Chem. Commun.*, **2010**,**13**(5):618-621
- [39] Patel M, Gandhi D, Parmar P. *Appl. Organomet. Chem.*, **2011**,**25**(5):348-355
- [40] Soayed A A, Refaat H M, El-Din D A. *Inorg. Chim. Acta*, **2014**,**421**:59-66
- [41] Shingnapurkar D, Butcher R, Afrasiabi Z, et al. *Inorg. Chem.*

- Commun.*, **2007**,**10**(4):459-462
- [42]Efthimiadou E K, Katsarou M E, Karaliota A, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2008**,**102**(4):910-920
- [43]Patel M N, Gandhi D S, Parmar P A. *Inorg. Chem. Commun.*, **2011**,**14**(1):128-132
- [44]Patel M N, Joshi H N, Patel C R. *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, **2013**,**104**:48-55
- [45]Patel M N, Joshi H N, Patel C R. *Appl. Organomet. Chem.*, **2012**,**26**(11):641-649
- [46]Sousa I, Claro V, Pereira J L, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2012**, **110**:64-71
- [47]Patel M N, Parmar P A, Gandhi D S, et al. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2011**,**26**(3):359-366
- [48]Galani A, Efthimiadou E K, Mitrikas G, et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2014**,**423**(A):207-218
- [49]Fernandes P, Sousa I, Cunha-Silva L, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2014**,**131**:21-29
- [50]Patitungkho S, Adsule S, Dandawate P, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**,**21**(6):1802-1806
- [51]Singh R, Jadeja R N, Thounaojam M C, et al. *Inorg. Chem. Commun.*, **2012**,**23**:78-84
- [52]Soayed A A, Refaat H M, El-Din D A. *Inorg. Chim. Acta*, **2013**,**406**:230-240
- [53]Patel M N, Patel C R, Joshi H N. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **2013**,**169**(4):1329-1345
- [54]WANG Jian-Qing(汪剑青), HUANG Xue-Feng(黄雪峰), WEI Yan-Jun(魏燕君), et al. *Guangdon Chem. Ind.*(广东化工), **2009**,**36**(12):56-57
- [55]ZENG Jun-Min(曾俊敏). *Thesis for the Master of Wuhan University of Technology*(武汉理工大学硕士论文). **2009**.
- [56]WANG Guo-Ping(王国平). *Thesis for the Doctorate of Zhejiang University*(浙江大学博士论文). **2002**.
- [57]DENG Su-Wen(邓素文), HU Wei(胡伟), LIN Ruo-Lin(林若琳), et al. *Chem. Res. Appl.*(化学研究与应用), **2012**,**24**(9):1320-1326
- [58]Sultana N, Arayne M S, Gul S, et al. *J. Mol. Struct.*, **2010**, **975**(1/2/3):285-291
- [59]FAN Zhuo-Wen(范卓文), ZHU Li-Hua(朱丽华), YANG Shuang-Shuang(杨爽爽), et al. *Heilongjiang Med. J.*(黑龙江医药), **2014**,**27**(4):801-804
- [60]Batista D D G J, Silva P B D, Stivanin L, et al. *Polyhedron*, **2011**,**30**(10):1718-1725
- [61]Turel I. *Coord. Chem. Rev.*, **2002**,**232**(1/2):27-47
- [62]Li J, Huang W Y, Qian S S, et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2015**, **435**:16-24
- [63]Soliman M H, Hindy A M M, Mohamed G G. *J. Therm. Anal. Calorim.*, **2014**,**115**(2):987-1001
- [64]Patel M N, Joshi H N, Patel C R. *J. Organomet. Chem.*, **2012**,**701**:8-16
- [65]WEI Wei(魏薇), WANG Hong-Jian(王洪鉴), JIANG Chong-Qiu(江崇球), et al. *Chinese J. Anal. Chem.*(分析化学), **2008**,**36**(8):1040-1044
- [66]CHEN Wei(陈威). *Thesis for the Master of Zhejiang University*(浙江大学硕士论文). **2007**.
- [67]LIAO Sheng-Rong(廖升荣), LE Xue-Yi(乐学义), LIN Qing-Bin(林庆斌), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2006**,**22**(2):201-206
- [68]LUAN Feng-Ping(栾锋平), XIANG Ai-Hua(向爱华), LI Qing-Xiang(李庆祥), et al. *J. Wuhan Inst. Technol.*(武汉工程大学学报), **2011**,**33**(9):12-15
- [69]JIN Wen-Juan(靳文娟), GOU Xiao-Hui(苟晓会). *J. Ankang Univ.*(安康学院学报), **2013**,**25**(6):39-41
- [70]SHEN Xun-Jun(沈云军). *Thesis for the Master of Wuhan Institute Technology*(武汉工程大学硕士论文). **2008**.
- [71]ZHANG Jun-Jun(张军军). *Thesis for the Master of South China Agricultural University*(华南农业大学硕士论文). **2007**.
- [72]FU Xia-Bing(傅夏兵), LIN Zi-Hua(林子华), LE Xue-Yi(乐学义). *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2013**,**29**(2):215-230