

N-(2-丙酸)-芳甲酰肼二对甲基苄基锡配合物的 合成、晶体结构及生物活性

张志坚 蒋伍玖 刘 洋 邝代治 庾江喜 朱小明 谭宇星*

(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: 二对甲基苄基二氯化锡分别与 *N*-(2-丙酸)-对硝基苯甲酰肼及 *N*-(2-丙酸)-对叔丁基苯甲酰肼反应, 合成了 2 个取代二苄基锡配合物(**C1**、**C2**), 通过元素分析、IR、UV-Vis、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 H460、HepG2、MCF7 以及正常人体肝细胞 HL7702 的体外抑制活性; 在 Tris-HCl 缓冲溶液中, 以 EB 作为荧光探针, 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 3 种癌细胞都有较好的抑制作用, 配合物 **C2** 对 HL7702 的细胞毒性远小于 **C1**; 配合物 **C1**、**C2** 与小牛胸腺 DNA 作用均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: O614.43*2

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2017)09-1603-08

DOI: 10.11862/CJIC.2017.198

Syntheses, Crystal Structures and Biological Activity of *N*-(2-Propionic acid)-aroyl Hydrazone Di-*p*-methylbenzyltin Complexes

ZHANG Zhi-Jian JIANG Wu-Jiu LIU Yang KUANG Dai-Zhi

YU Jiang-Xi ZHU Xiao-Ming TAN Yu-Xing*

(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 (**C1**, **C2**) has been synthesized via the reaction of *N*-(2-propionic acid)-aroyl hydrazone with di-*p*-methylbenzyltin 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 the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay against three human cancer cell lines(H460, HepG2, MCF7) and a human cell line(HL7702). Two complexes exhibit strong antitumor activity, moreover, **C2** is less toxic than **C1**. The result of EB fluorescent probe shows the interaction between complexes and calf thymus DNA is intercalation. CCDC: 1547502, **C1**; 1547503, **C2**.

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

收稿日期: 2017-05-04。收修改稿日期: 2017-08-01。

湖南省自然科学基金(No. 2017JJ3003, 2016JJ4008, 2016JJ5004)和湖南省功能金属有机材料高校重点实验室开放基金项目(No. GN16K03)资助。

*通信联系人。E-mail: 358050086@qq.com

0 引言

在 20 世纪 60 年代末, 顺铂(II)抗癌作用的发现及临床应用, 开辟了金属配合物抗癌药物研究的新领域。随着人们对金属配合物药理作用认识的进一步深入, 新的高效、低毒、具有抗癌活性的金属化合物不断被合成出来^[1-4]。自 1980 年 Crowe^[5]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受到了人们的广泛关注^[6-8], 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更好的抗癌活性^[9-10]。因此, 利用具有生物活性基团的配体同二烷基锡反应制备新型有机锡配合物并研究其抗癌活性, 这一工作就显得更加重要。

酰肼类化合物是由酰肼和醛酮缩合而得的产物, 分子中有酰基氧、亚胺基氮和其他取代基上的配位原子, 且由于酰肼基团存在酮式和烯醇式, 使酰肼化合物表现出多样的配位形式和较强的生物活性^[11-13]。近年来, 国内外许多研究人员发现酰肼类化合物具有抗癌、杀菌、杀虫、消炎等多种活性^[14-16], 且其代谢产物均低毒或无毒。

因此, 本文采用二对甲基苄基二氯化锡与 *N*-(2-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, 为筛选具有更多、更高生物活性以及新型、高效、低毒、广谱的金属抗癌药物提供一定的理论基础。

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 、 ^{13}C 和 ^{119}Sn 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; 紫外光谱用日本岛津公司 UV-2550 型紫外-可见光谱仪测定; 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)。

N-(2-丙酸)-芳甲酰肼和二对甲基苄基二氯化锡参考文献^[17-18]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^[19]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 ($A_{260}/A_{280}=1.8\sim 1.9$), 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 *N*-(2-丙酸)-对硝基苯甲酰肼或 *N*-(2-丙酸)-对叔丁基苯甲酰肼, 1 mmol 二对甲基苄基二氯化锡, 30 mL 甲醇, 搅拌回流 10 h。冷却, 过滤, 蒸除溶剂, 用甲醇重结晶, 得淡黄色晶体 **C1** 或 **C2**。

配合物 **C1**: 产率 75%。m.p. 118~120 $^{\circ}\text{C}$ (dec)。元素分析($\text{C}_{54}\text{H}_{58}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{Sn}_2$): 实测值(计算值, %): C, 53.21 (53.14); H, 4.73 (4.79); N, 6.92 (6.89)。IR (KBr, cm^{-1}): 3 084, 3 022 $\nu(\text{Ar-H})$, 2 920 $\nu(\text{C-H})$, 1 637 $\nu(\text{C=N})$, 1 616, 1 327 $\nu(\text{COO})$, 1 527 $\nu(\text{C=N-N=C})$, 1 209 $\nu(\text{C-})$

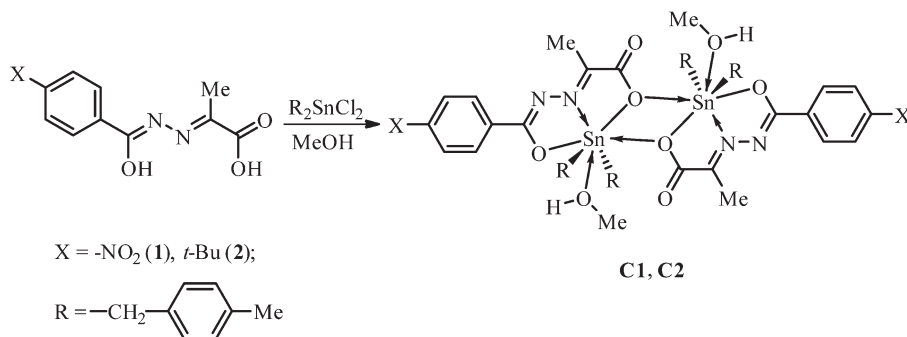


图 1 配合物的合成

Fig.1 Synthesis of the complexes

O), 590 ν (Sn-O), 555 ν (Sn-O-Sn), 503 ν (Sn-N), 460 ν (Sn-C)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.28(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.10(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.83~6.77(m, 8H), 3.28 (s, 4H), 2.15 (s, 6H), 2.07 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 172.65, 169.20, 153.66, 149.85, 139.14, 135.15, 133.15, 129.63, 128.91, 128.21, 123.21, 50.82, 36.43, 20.86, 12.94。 ^{119}Sn NMR (Me_4Sn , 187 MHz, CDCl_3): δ -636.40。

配合物 **C2**: 产率 71 %。m.p. 118~120 $^{\circ}\text{C}$ (dec)。元素分析($\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{Sn}$): 实测值 (计算值, %): C, 59.89(59.92); H, 6.17(6.16); N, 4.51(4.51)。IR(KBr, cm^{-1}): 3 045, 3 020 ν (Ar-H), 2 960, 2 866 ν (C-H), 1 666 ν (C=N), 1 606, 1 392 ν (COO), 1 581 ν (C=N-N=C), 1 205 ν (C-O), 596 ν (Sn-O), 540 ν (Sn-O-Sn), 503 ν (Sn-N), 460 ν (Sn-C)。 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): δ 7.95(d, $J=$

8.3 Hz, 2H), 7.47(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.29(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.19(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.87(m, 6H), 3.10(s, 4H), 2.20(s, 6H), 2.11(s, 3H), 1.38(s, 9H)。 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 174.71, 155.83, 138.48, 135.03, 132.65, 129.27, 129.23, 129.10, 128.40, 127.96, 125.20, 50.89, 35.09, 31.20, 21.24, 20.91, 13.06。 ^{119}Sn NMR(Me_4Sn , 187 MHz, CDCl_3): δ -509.34。

1.3 晶体结构测定

选取尺寸为 0.20 mm×0.18 mm×0.18 mm(**C1**)和 0.23 mm×0.21 mm×0.21 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 $\text{Mo K}\alpha$ 射线($\lambda=0.071\ 073$ nm), 以 $\varphi\sim\omega$ 扫描方式收集衍射数据。全部数据经 Lp 因子和多重扫描吸收校正。晶体结构由直接法解出, 全部非氢原子坐标在差值 Fourier 合成中陆续确定,

表 1 配合物的晶体学数据

Table 1 Crystallographic data of complexes C1 and C2

Complex	C1	C2
Empirical formula	$\text{C}_{54}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{Sn}_2$	$\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{Sn}$
Formula weight	1 220.44	621.32
T / K	296(2)	296(2)
Crystal system	Triclinic	Monoclinic
Space group	$P\bar{1}$	$P2_1/n$
a / nm	1.074 53(7)	1.829 97(7)
b / nm	1.130 91(8)	0.870 01(3)
c / nm	1.301 50(9)	1.929 44(7)
$\alpha / (^{\circ})$	93.612 0(10)	90
$\beta / (^{\circ})$	100.471 0(10)	90.596 0(10)
$\gamma / (^{\circ})$	116.373 0(10)	90
Volume / nm^3	1.374 70(16)	3.071 68(19)
Z	1	4
$D_c / (\text{Mg}\cdot\text{m}^{-3})$	1.474	1.344
Absorption coefficient / mm^{-1}	0.974	0.867
$F(000)$	620	1280
θ range / $(^{\circ})$	2.61~25.10	3.05~25.10
Limiting indices	$-12 \leq h \leq 12, -13 \leq k \leq 13, -15 \leq l \leq 15$	$-21 \leq h \leq 21, -10 \leq k \leq 10, -23 \leq l \leq 23$
Reflection collected, unique	12 667, 4 870 ($R_{\text{int}}=0.015\ 4$)	38 638, 5 463 ($R_{\text{int}}=0.044\ 7$)
Completeness	0.994	0.999
Max. and min. transmission	0.844 2 and 0.829 1	0.838 9 and 0.825 5
Data, restraint, parameter	4 870, 0, 342	5 463, 31, 354
Goodness-of-fit on F^2	1.027	1.087
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1=0.020\ 7, wR_2=0.053\ 5$	$R_1=0.040\ 8, wR_2=0.110\ 8$
R indices (all data)	$R_1=0.023\ 0, wR_2=0.054\ 6$	$R_1=0.047\ 6, wR_2=0.114\ 1$
$(\Delta\rho)_{\text{max}}, (\Delta\rho)_{\text{min}} / (\text{e}\cdot\text{nm}^{-3})$	397, -259	1 136, -456

氢原子 H6A(C1), H4(C2) 为差值 Fourier 合成给出氢原子在晶胞中的位置坐标, 其余为理论加氢法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]。

CCDC: 1547502, C1; 1547503, C2。

1.4 紫外光谱测定

在室温下, 用 DMSO 分别配置浓度为 $1 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 C1、C2 溶液, 25 °C 下分别测试它们的紫外-可见吸收光谱, 样品测试均使用测日本岛津公司 UV-2550 型紫外-可见光谱仪。

1.5 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 $w_{\text{DMSO}} < 0.1\%$ 。MCF7、HepG2、H460 细胞株取自美国组织培养库 (ATCC), HL-7702 细胞株购自中国科学院生物化学与细胞生物学研究所。HL-7702 细胞株用含 10% 胎牛血清, 2% L-谷氨酰胺的 RPMI 1640 (GIBICO 公司) 培养基, MCF7、HepG2、H460 细胞株用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 (GIBICO 公司) 培养基, 在 5% (体积分数) CO_2 、37 °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 7.0 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。

1.6 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, 25 °C 下放置 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

从配合物 C1 和 C2 的红外谱图中可以看出, C1 和 C2 中羧基的反对称伸缩振动峰和对称伸缩振动峰分别出在 $1\,616, 1\,385 \text{ cm}^{-1}$ 和 $1\,606, 1\,392 \text{ cm}^{-1}$ 处, 反对称伸缩振动频率和对称伸缩振动频率之差分别为 231 和 214 cm^{-1} , 表明 2 个配合物中的羧酸根均是以单齿形式与 Sn 配位^[21]。此外, C1 和 C2 配位键的特征峰 $\nu(\text{Sn-O})$ 、 $\nu(\text{Sn-O-Sn})$ 、 $\nu(\text{Sn-N})$ 和 $\nu(\text{Sn-C})$ 分别位于 $590, 555, 503, 460 \text{ cm}^{-1}$ 和 $596, 540, 503, 460 \text{ cm}^{-1}$ 处^[22-23], 表明有机锡配合物的形

成, 并且初步证实 2 个配合物有着相似的化学结构。

在 ^1H NMR 谱中, 配合物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^[24]; 从谱图中可以看到, 配合物 C1 和 C2 中与锡原子相连的对甲基苄基的亚甲基质子分别出峰在 $\delta=3.28, 3.10$, 其峰形是由一个正常的单峰和一对小卫星峰组成。究其原因, 这是由于 $^{119}\text{Sn-H}$ 耦合的结果^[25], 其耦合常数 $J_{\text{Sn-H}}$ 分别为 111.0 和 89.7 Hz; 2 个配合物的其它氢质子出峰也基本保持一致, 进一步说明了 2 个配合物具有相似的化学结构。在 ^{13}C NMR 谱中, 其各组峰与理论推测结构碳原子数相吻合^[24], 与 X 射线单晶衍射结果一致。在 ^{119}Sn NMR 谱中, C1 和 C2 分别在 -636.40 和 -509.34 处呈现一个单峰, 表明 2 个配合物中均仅存在一种单一的有机锡化合物。

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。2 个配合物均为双锡核分子, 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 -桥联配位 Sn 原

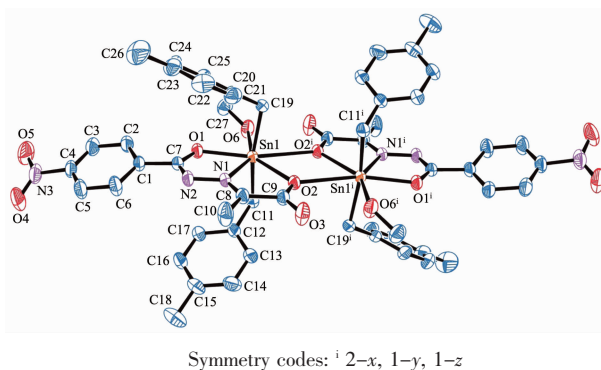


图 2 配合物 C1 的分子结构图(椭球率 30%)

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

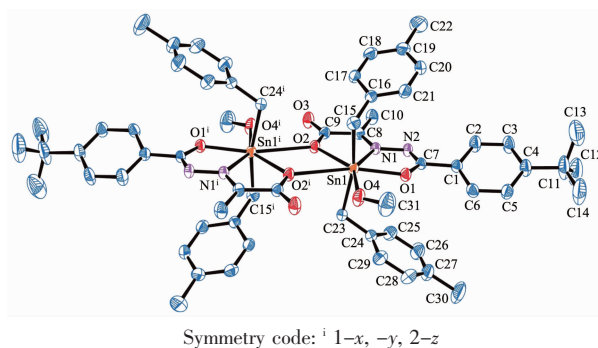


图 3 配合物 C2 的分子结构图(椭球率 30%)

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

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

C1					
Sn1-C19	0.214 2(2)	Sn1-C11	0.214 4(2)	Sn1-O1	0.216 66(13)
Sn1-N1	0.223 82(16)	Sn1-O2	0.234 20(14)	Sn1-O6	0.242 26(17)
C19-Sn1-C11	164.55(8)	C19-Sn1-O1	96.42(7)	C11-Sn1-O1	92.01(7)
C19-Sn1-N1	96.71(8)	C11-Sn1-N1	98.29(7)	O1-Sn1-N1	70.56(6)
C19-Sn1-O2	91.26(7)	C11-Sn1-O2	90.52(7)	O1-Sn1-O2	140.14(5)
N1-Sn1-O2	69.71(5)	C19-Sn1-O6	86.38(9)	C11-Sn1-O6	82.83(8)
O1-Sn1-O6	77.53(6)	N1-Sn1-O6	148.08(6)	O2-Sn1-O6	142.15(5)
C2					
Sn1-C23	0.213 9(4)	Sn1-O1	0.214 1(2)	Sn1-C15	0.214 6(4)
Sn1-N1	0.223 0(3)	Sn1-O2	0.232 2(2)	Sn1-O4	0.239 4(3)
C23-Sn1-O1	97.71(12)	C23-Sn1-C15	164.08(16)	O1-Sn1-C15	93.66(14)
C23-Sn1-N1	97.43(16)	O1-Sn1-N1	71.04(10)	C15-Sn1-N1	96.78(13)
C23-Sn1-O2	88.94(14)	O1-Sn1-O2	141.09(9)	C15-Sn1-O2	89.17(13)
N1-Sn1-O2	70.09(9)	C23-Sn1-O4	85.26(17)	O1-Sn1-O4	78.98(10)
C15-Sn1-O4	86.03(14)	N1-Sn1-O4	150.00(10)	O2-Sn1-O4	139.91(9)

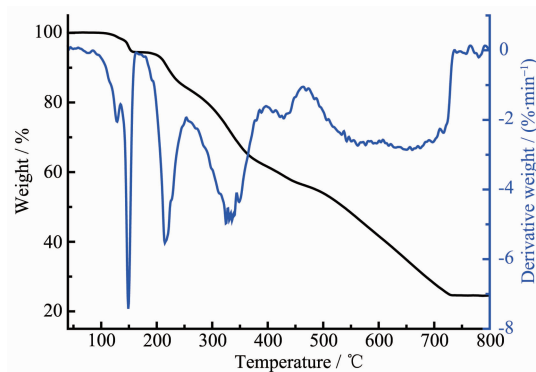
子,且与 2 个锡原子的键长不等,其中 **C1** 中 Sn1-O2 0.234 20(14) nm, **C2** 中 Sn1-O2 0.232 2(2) nm, 均属于正常 Sn-O 共价键长;而 **C1** 中 Sn1-O2ⁱ 0.270 3(15) nm, **C2** 中 Sn1-O2ⁱ 0.283 51(25) nm, 大于 Sn-O 共价键长,但是小于锡原子与氧原子范氏半径之和,比文献报道^[26-27]相似配合物的 Sn-O 略长。

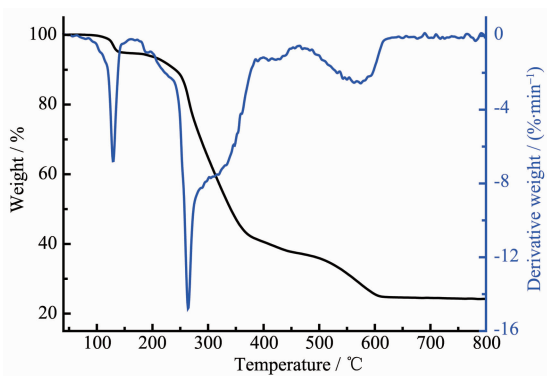
在配合物 **C1** 结构中,Sn1 与来自配体中的 2 个氧原子 O1 和 O2,1 个亚氨基氮原子 N1,1 个配位甲醇氧原子 O6,来自 2 个对甲基苄基中的亚甲基碳原子 C11 和 C19 以及来自另一个配体分子中的 O2ⁱ 等配位,形成七配位五角双锥构型。O1、O2、O6、N1、O2ⁱ 占据了赤道平面的 5 个位置,2 个亚甲基碳原子 C11 和 C19 则占据了该平面两侧的轴向位置,轴向 C11-Sn1-C19 键角为 164.55(8)°,比 180°小了 15.45°,且赤道平面的 5 个原子与中心锡原子的键长不等($d_{\text{Sn1-O1}}=0.216\ 66(13)\ \text{nm}$; $d_{\text{Sn1-O2}}=0.234\ 20(14)\ \text{nm}$; $d_{\text{Sn1-O6}}=0.242\ 26(17)\ \text{nm}$; $d_{\text{Sn1-N1}}=0.223\ 82(16)\ \text{nm}$; $d_{\text{Sn1-O2}^i}=0.270\ 3(15)\ \text{nm}$),其差值为 0.007 16~0.053 64 nm,且键角也不相等($\angle \text{O1-Sn1-O6}=77.53(6)^\circ$; $\angle \text{O1-Sn1-N1}=70.56(6)^\circ$; $\angle \text{N1-Sn1-O2}=69.71(5)^\circ$; $\angle \text{O2-Sn1-O2}^i=65.27^\circ$; $\angle \text{O6-Sn1-O2}^i=76.95^\circ$),因此该配合物中心锡原子为七配位畸变五角双锥构型。配合物 **C2** 与 **C1** 分子结构类似,键参数差异不大,中心锡原子也为七配位畸变五角双锥构型。在 2 个配合物结构

中,Sn-N 键长为:**C1**:0.223 82(16) nm, **C2**:0.223 0(3) nm,与文献报道相似^[28-29]。

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 $20\ ^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$,气体流速为 $20\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$,在 40~800 $^\circ\text{C}$ 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。在初始阶段 40~170 $^\circ\text{C}$,配合物 **C1** 失重为 5.52%(理论值:5.24%),**C2** 为 5.26%(理论值:5.15%),分别对应配合物失去 2 个配位甲醇分子;配合物 **C1**、**C2** 的中间失重阶段均无明显的平台阶段,在 170~800 $^\circ\text{C}$ 范围内连续失重,对应配合物分子失去 2 个 *N*-(2-丙酸)-

图 4 配合物 **C1** 的热重分析Fig.4 Thermogravimetric analysis curve of complex **C1**

图 5 配合物 **C2** 的热重分析Fig.5 Thermogravimetric analysis curve of complex **C2**

芳甲酰胺配体及 4 个对甲基苄基, 最终稳定在约 24.55%(**C1**)和 24.23%(**C2**), 残余物与 SnO_2 的计算含量 24.58%(**C1**)及 24.14%(**C2**)吻合。上述热分析结果表明配合物 **C1**、**C2** 分别在 120、135 °C 之前可稳定存在。

2.4 紫外光谱

配合物 **C1**、**C2** 的紫外-可见吸收光谱如图 6 所示。配合物 **C1**、**C2** 分别在 348 和 326 nm 处有较大吸收, 推测其原因, 是由于配合物 **C1** 中苯环上的取代基(硝基)是生色基团, 使得其吸收峰向长波方向移动; 而 **C2** 中苯环上取代基(叔丁基)中 C-H 与苯环产生超共轭效应, 也使苯环的吸收带红移, 吸收强度增大, 但是这种助色作用相对较弱^[30]。

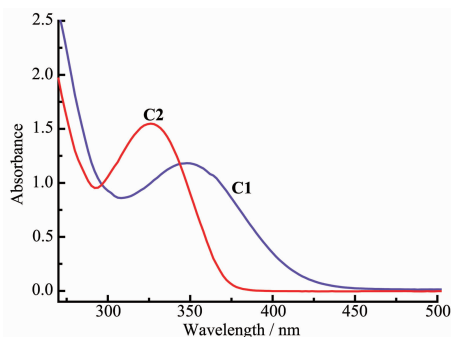
图 6 配合物 **C1**、**C2** 的紫外-可见光谱图

Fig.6 UV-Vis of the complexes

2.5 体外抗癌活性研究

表 3 列出了配合物 **C1**、**C2** 和卡铂对体外培养癌细胞 NCI-H460 (人肺癌细胞)、HepG2 (人肝癌细胞)、MCF7 (人乳腺癌细胞) 以及 HL7702 (正常人体肝细胞) 的抑制活性。从表中数据可知, 配合物 **C1**、**C2** 对 3 种癌细胞都有较好的抑制作用, 尤其是配合物 **C2** 对 H460 和 MCF7 的抑制作用均优于卡铂, 对 HepG2 的抑制作用与卡铂相当; 在对正常人体细胞毒性试验中, 配合物 **C1**、**C2** 对 HL7702 细胞毒性均大于卡铂, 但配合物 **C2** 对 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上取代基有关^[31-32]。

表 3 配合物对癌细胞的体外抑制活性

Table 3 Inhibition action of complexes to cancer cell *in vitro*

Complex	$\text{IC}_{50} / (\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$			
	H460	HepG2	MCF7	HL7702
C1	8.18 ± 0.39	5.89 ± 0.17	10.23 ± 0.92	11.73 ± 1.09
C2	4.18 ± 0.13	1.89 ± 0.55	2.41 ± 0.51	6.61 ± 0.33
Carboplatin	6.26 ± 1.02	1.70 ± 0.32	8.22 ± 1.29	21.38 ± 2.41

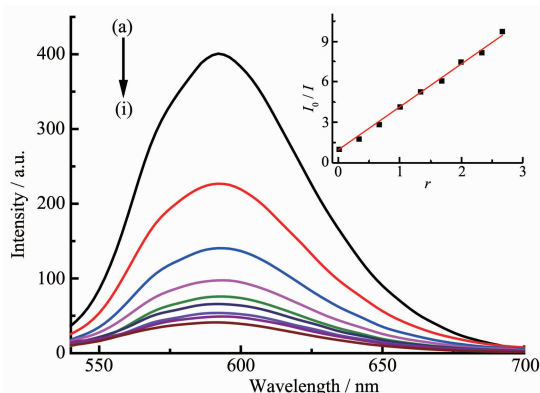
2.6 配合物与 DNA-EB 作用的荧光光谱研究

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^[33]。

图 7、8 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

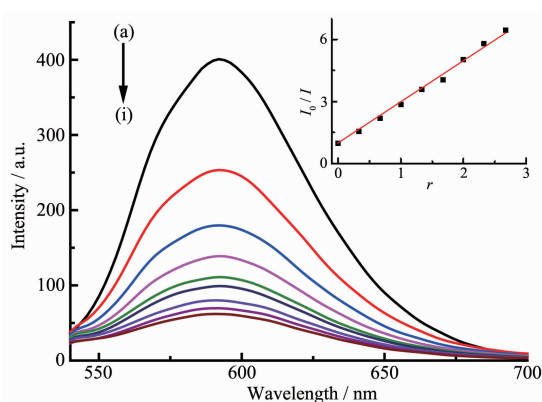
合物 **C1** 或 **C2** 的存在使 DNA-EB 体系的荧光产生了猝灭。根据经典 Stern-Volmer 方程^[34]: $I_0/I = 1 + K_{\text{sv}}r$, 由曲线拟合推断其作用属于静态猝灭^[35], 分别计算出配合物 **C1**、**C2** 与 DNA 作用的猝灭常数 K_{sv} 为 3.16 和 1.99, 比文献^[36-37]报道的结合常数大, 其大小定量地反映出配合物与 DNA 插入作用的能力。通过比较结合常数可以看出配合物 **C1**、**C2** 与 DNA 存在较强的插入作用, 推测可能是配合物的中心锡原子与 DNA 分子中的碱基基团配位结合, 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^[38]与 DNA 相互键合所致^[33]。



$c_{\text{DNA}}=30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $c_{\text{EB}}=3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; from (a) to (i), $c=0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; Inset: plot of I_0/I vs r ($r=c/c_{\text{DNA}}$); $\lambda_{\text{em}}=258 \text{ nm}$

图7 配合物 **C1** 与 EB-DNA 体系相互作用的荧光光谱图
Fig.7 Effect of complex **C1** on the fluorescent spectra of EB-DNA system



$c_{\text{DNA}}=30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $c_{\text{EB}}=3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; from (a) to (i), $c=0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; Inset: plot of I_0/I vs r ($r=c/c_{\text{DNA}}$); $\lambda_{\text{em}}=258 \text{ nm}$

图8 配合物 **C2** 与 EB-DNA 体系相互作用的荧光光谱图
Fig.8 Effects of complex **C2** on the fluorescent spectra of EB-DNA system

3 结论

二对甲基苄基二氯化锡分别与 *N*-(2-丙酸)-对硝基苯甲酰脲及 *N*-(2-丙酸)-对叔丁基苯甲酰脲反应,合成了2个取代苄基锡配合物(**C1**、**C2**)。结构分析表明,两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。热分析结果表明,在空气氛

下,配合物 **C1** 在 120°C 、**C2** 在 135°C 以下可稳定存在。研究了配合物 **C1**、**C2** 对癌细胞 H460、HepG2、MCF7 以及正常人体肝细胞 HL7702 的体外抑制活性,结果表明配合物 **C1**、**C2** 对3种癌细胞都有较好的抑制作用,并且 **C2** 对 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;在 Tris-HCl 缓冲溶液中,以 EB 作为荧光探针,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** 与小牛胸腺 DNA 作用是插入结合作用所致。

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

参考文献:

- [1] Albert J, Bosque R, Crespo M, et al. *Dalton Trans.*, **2015**,**44** (30):13602-13614
- [2] Fang S, Chen L, Yu M, et al. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**,**13** (16):4714-4726
- [3] Zou B Q, Lu X, Qin Q P, et al. *RSC Adv.*, **2017**,**7**(29):17923-17933
- [4] Yan B R, Lü X Y, Du H, et al. *Chem. Pap.-Chem. Zvesti.*, **2016**,**70**(7):983-993
- [5] Crowe A J, Smith P J. *Atassi Ghanem. Chem.-Biol. Interact.*, **1980**,**32**(1/2):171-178
- [6] Xuan H, Zhang J, Wang Y, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2016**,**26**(2):570-574
- [7] Salam M A, Hussein M A, Ramli I, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2016**,**813**:71-77
- [8] Tabassum S, Yadav S, Arjmand F. *Inorg. Chim. Acta*, **2014**, **423B**:38-45
- [9] Sirajuddin M, Ali S, McKee V, et al. *RSC Adv.*, **2014**,**4**(101): 57505-57521
- [10] Roy M, Roy S, Singh K S, et al. *New J. Chem.*, **2016**,**40**(2): 1471-1484
- [11] Ferreira I P, Piló E D L, Recio-Despaigne A A, et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**,**24**(13):2988-2998
- [12] Mohanraj M, Ayyannan G, Raja G, et al. *J. Photochem. Photobiol. B*, **2016**,**158**:164-173
- [13] Sedaghat T, Ebrahimi Y, Carlucci L, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2015**,**794**:223-230
- [14] HAN Jie(韩杰), ZHOU Xiao-Xia(周晓霞), CHEN Si-Bao(陈思宝), et al. *Chin. J. Org. Chem.* (有机化学), **2014**,**34**(4): 741-748
- [15] REN Zheng(任争), KANG Yu-Hua(康玉华), SHI Zhen-Yu (石贞玉), et al. *Acta Pharm. Sin.* (药学报), **2010**,**45**(9): 1109-1115

- [16] Foscolos A S, Papanastasiou I, Foscolos G B, et al. *Med. Chem. Commun.*, **2016**, *7*(6):1229-1236
- [17] 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
- [18] Sisido K, Takeda Y, Kinugawa Z, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*(3):538-541
- [19] Armarego W L F, Chai C L L. *Purification of Laboratory Chemicals*. 6th Ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2009.
- [20] Sheldrick G M. *SHELXTL Version 5.03*, Siemens Analytical X-ray Division, Madison, Wisconsin, USA, **1994**.
- [21] Deacon G B, Phillips R J. *Coord. Chem. Rev.*, **1980**, *33*:227-250
- [22] Jiang W J, Yang N F, Kuang D Z, et al. *Chin. J. Struct. Chem.*, **2011**, *30*(9):1327-1331
- [23] Yang Y, Hong M, Xu L, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2016**, *804*:48-58
- [24] Pretsch E, Buhlmann P, Martin B. *Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data*. 4th Ed. Berlin and Heidelberg: Springer-Verlag, **2009**.
- [25] Hong M, Yin H, Chen S, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2010**, *695*(5):653-662
- [26] Baba H S, Dietz C, Lutter M, et al. *Organometallics*, **2015**, *34*(23):5555-5565
- [27] Wagner M, Zobel B, Dietz C, et al. *Organometallics*, **2015**, *34*(23):5602-5608
- [28] Jiménez-Pérez V M, Camacho-Camacho C, Güizado-Rodríguez M, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2000**, *614-615*:283-293
- [29] Hong M, Yin H, Chen S, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2010**, *695*(5):653-662
- [30] Williams D H, Fleming I, Translated by ZHANG Yan(张艳), QIU Di(邱頔), SHI Wei-Feng(施卫峰), et al. *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*. 6th Ed(有机化学中的光谱方法.6版). Beijing: Peking University Press, **2015**.
- [31] Effenberger K, Breyer S, Schobert R. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*(5):1947-1954
- [32] Dandawate P, Khan E, Padhye S, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*(9):3104-3108
- [33] 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
- [34] 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
- [35] SHAO Ying(邵莺), TONG Jing-Jing(童晶晶), WU Zhu-Hong(吴祝宏), et al. *J. Changzhou Univ.: Nat. Sci. Ed.*(常州大学学报:自然科学版), **2016**, *28*(6):38-43
- [36] ZHENG Jian-Hua(郑建华), LIU Jun(刘俊), XIAO Yao(肖尧), et al. *Chin. J. Appl. Chem.*(应用化学), **2015**, *32*(5):562-569
- [37] 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
- [38] Yin H, Liu H, Hong M, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2012**, *713*(15):11-19