

头孢氨苄水解物的镍/锌单核配合物的合成、晶体结构及抗肿瘤活性

杨 晨 王国平*

(浙江大学化学系, 杭州 310027)

摘要: 以头孢氨苄(cephalexin)为原料合成镍和锌配合物,得到了 2 种新的单核配合物: $[\text{Ni}(\text{cepha})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**1**)和 $[\text{Zn}(\text{cepha})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**2**)(cepha=cephalosporate),通过元素分析、红外光谱、热重分析和 X 射线粉末衍射分析方法表征 **1** 和 **2** 的结构,并通过 X 射线单晶衍射分析确定配合物的结构。配合物 **1** 和 **2** 均为正交晶系,空间群为 $P2_12_1$ 。头孢氨苄(cephalexin)在配位过程中发生水解产生头孢菌素中间体(cepha)并参与配位。金属离子与 cepha 形成六配位扭曲八面体几何构型,且通过分子间氢键将配合物进一步组装成三维网格结构。通过 MTT 法测定头孢氨苄、醋酸盐和配合物对乳腺癌细胞(MCF-7)和人肝癌细胞(HepG-2)的体外抗肿瘤活性,结果表明配合物 **1** 和 **2** 对 MCF-7 和 HepG-2 癌细胞均具有一定的抑制增殖活性。

关键词: 头孢氨苄; 镍配合物; 锌配合物; 晶体结构; 水解; 抗肿瘤活性

中图分类号: O614.81*3; O614.24*1

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2018)12-2172-07

DOI: 10.11862/CJIC.2018.278

Syntheses, Crystal Structures and Antitumor Activity of Ni(II)/Zn(II) Complexes Containing Cephalexin Hydrolysate

YANG Chen WANG Guo-Ping*

(Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Abstract: Two new mononuclear complexes, $[\text{Ni}(\text{cepha})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**1**) and $[\text{Zn}(\text{cepha})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**2**) (cepha=cephalosporate) have been synthesized and characterized by elemental analysis, infrared spectroscopy, thermogravimetric analysis and X-ray powder diffraction analysis. The structures of complexes have also been determined by X-ray single crystal diffraction analysis, and the results show that the complexes **1** and **2** are both in orthorhombic system with space group $P2_12_1$. The cephalexin hydrolyzes during the coordination process to produce cephalosporin intermediate, cephalosporate (cepha), which participates in coordination. Metal ion acts as six-coordinated center forming a distorted octahedral geometry, and the complexes are further extended to a three-dimensional network via intermolecular hydrogen bonds. The antitumor activity *in vitro* of cephalexin, metal acetate and complexes were carried out by MTT assay. The results reveal that complexes **1** and **2** have a certain inhibiting activity against MCF-7 and HepG-2 cell lines. CCDC: 1497051, **1**; 1497052, **2**.

Keywords: cephalexin; Ni(II) complex; Zn(II) complex; crystal structure; hydrolysis; antitumor activity

0 引 言

头孢菌素是一类重要的抗感染药物,具有抗菌作用强、耐水解、高效、毒性小等优点,是目前临床

应用最广的抗生素。头孢氨苄作为目前临床使用量较大的一种半合成、广谱头孢菌素^[1],能通过抑制细菌细胞壁的合成,对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均表现出很强的抗菌活性。研究发现,许多药物以

收稿日期:2018-05-31。收修改稿日期:2018-10-12。

浙江省教育厅科研基金(No.Y201122236)资助项目。

*通信联系人。E-mail:chewanggp@zju.edu.cn

金属配合物的形式存在时拥有较好的可修饰的毒理学和药理学特性^[2],甚至有明显的抗肿瘤活性^[3-6]。头孢氨苄含有丰富的潜在供体原子,如侧链氨基、羧基、 β -内酰胺和酰胺基团,可有效地作为配位剂与金属离子反应形成稳定的配合物^[7]。近年来对头孢菌素金属配合物的配位行为和抗菌活性的研究较为广泛,发现部分头孢菌素与金属配位后其抗菌活性可明显增强^[8-13],但是对其抗肿瘤活性研究甚少。最近研究发现头孢吡肟与金属锰反应形成配合物后可以有效抑制人类乳腺癌细胞的增殖并诱导其凋亡^[14],这说明该类配合物是一种潜在的细胞凋亡诱导物,可在未来应用于癌症治疗。

因此,本文以头孢氨苄为原料,选用镍和锌金属离子在弱酸性条件下合成 2 个单核配合物 $[\text{Ni}(\text{cepha})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**1**) 和 $[\text{Zn}(\text{cepha})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**2**) (cepha = cephalosporoate)。使用 X 射线单晶衍射分析确定其晶体结构,并通过元素分析、红外光谱、热重分析和 X 射线粉末衍射分析对其进行表征。在此基础上通过 MTT 法研究配合物对人类肝癌细胞 (HepG-2) 和人类乳腺癌细胞 (MCF-7) 的抗肿瘤活性。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

所用试剂均为市售分析纯,头孢氨苄购于 Sigma 且使用前未进一步纯化。红外光谱采用 KBr 压片法,在 Nicolet FT-IR 型红外光谱仪上测试,测定范围为 $4\,000 \sim 400\text{ cm}^{-1}$;元素分析采用 Perkin-

Elmer 1110 元素分析仪测定配合物 C, H, N 含量;热重分析采用 MATTler TGA / DSC1 1100 仪,升温速率为 $10\text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$,升温至 $800\text{ }^\circ\text{C}$;X 射线粉末衍射采用 Ultima IV (Cu $K\alpha$ 射线, $\lambda = 0.154\,056\text{ nm}$) 测定,工作电压为 40 kV ,工作电流为 30 mA ,X 射线的入射角为 1° ,在 $5^\circ \sim 50^\circ$ 的 2θ 角度范围内连续扫描,扫描速度为 $10^\circ \cdot \text{min}^{-1}$ 。

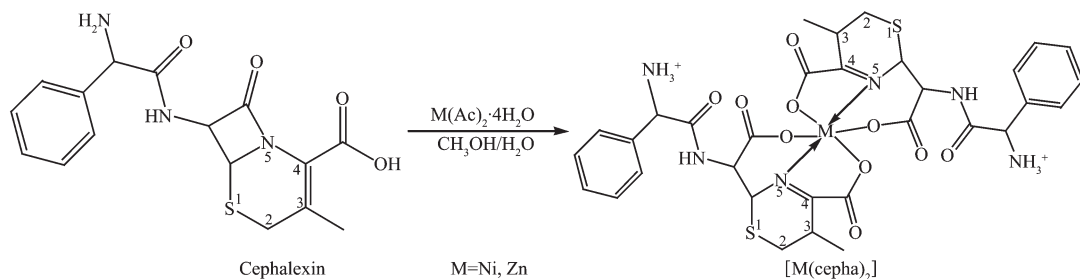
1.2 配合物的合成

1.2.1 $[\text{Ni}(\text{cepha})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**1**) 的合成

准确称取 0.074 g (0.2 mmol) 头孢氨苄和 0.025 g (0.1 mmol) 醋酸镍,分别溶解于 10 mL 蒸馏水和 5 mL 甲醇溶液,并在搅拌状态下将头孢氨苄溶液逐滴加入到乙酸镍溶液中得到混合溶液。将该混合溶液过滤,滤液置于室温下挥发溶剂。大约 2 周后,得到蓝色的针状晶体。产率: 50.5% 。元素分析按 $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{NiO}_{16}\text{S}_2$ 的计算值(%): C 42.87 , H 5.36 , N 9.37 ; 实验值(%): C 42.18 , H 5.50 , N 9.46 。

1.2.2 $[\text{Zn}(\text{cepha})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**2**) 的合成

准确称取 0.148 g (0.4 mmol) 头孢氨苄和 0.044 g (0.2 mmol) 醋酸锌,分别溶解于 10 mL 蒸馏水和 10 mL 甲醇溶液,并在搅拌状态下将头孢氨苄溶液逐滴加入到乙酸锌溶液中得到混合溶液。将该混合溶液过滤,滤液置于室温下挥发溶剂。大约 4 周后,得到黄色的针状晶体。产率: 49.8% 。元素分析按 $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{ZnO}_{16}\text{S}_2$ 的计算值(%): C 42.55 , H 5.32 , N 9.31 ; 理论值(%): C 42.09 , H 5.43 , N 9.30 。



Scheme 1 Syntheses of complexes **1** and **2**

1.3 单晶结构测定

选择大小合适的单晶,粘在玻璃细纤维上,采用 Oxford Gemini A Ultra 型 X 射线单晶衍射仪,在 $293(2)\text{ K}$ 用经过石墨单色器的 Mo $K\alpha$ 射线 ($\lambda = 0.071\,073\text{ nm}$) 作为入射光源,采用 ω - 2θ 扫描方式收集衍射数据,并对衍射数据进行了线性校正、经验吸

收校正、 L_p 校正。晶体结构解析采用 SHELXS-2016 程序中的直接法解出^[15],其它非氢原子采用全矩阵最小二乘法和各项异性进行修正。氢原子由 Fourier 法找出或用理论加氢。所有原子的散射因子均来源于国际晶体学表。配合物 **1** 和 **2** 的晶体学和精修参数见表 1。

表 1 配合物 1 和 2 的晶体学和精修参数

Table 1 Crystal data and structure refinement for complexes 1 and 2

Complex	1	2
Empirical formula	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ NiO ₁₆ S ₂	C ₃₂ H ₄₈ N ₆ ZnO ₁₆ S ₂
Formula weight	895.59	902.25
Crystal system	Orthorhombic	Orthorhombic
Space group	<i>P</i> 2 ₂ ,2 ₁	<i>P</i> 2 ₂ ,2 ₁
<i>a</i> / nm	0.918 85(12)	1.989 96(10)
<i>b</i> / nm	1.082 25(12)	1.090 89(9)
<i>c</i> / nm	1.987 0(2)	0.916 38(5)
<i>V</i> / nm ³	1.976 0(4)	1.989 3(2)
<i>Z</i>	2	2
<i>D_c</i> / (g·cm ⁻³)	1.505	1.506
Crystal size / mm	0.38×0.18×0.12	0.46×0.29×0.26
θ range / (°)	3.6~25.4	3.1~25.4
Reflection collected, unique	6 587, 3 589	12 736, 3 628
<i>R_{int}</i>	0.048	0.046
Data, restraint, parameter	3 589, 5, 283	3 628, 1, 273
Absorption coefficient	0.675	0.8
<i>F</i> (000)	940	944
Max. and min. transmission	1.000 and 0.922	1.000 and 0.811
GOF on <i>F</i> ²	1.023	1.054
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>)]	0.052 4, 0.106 3	0.041 8, 0.098 7
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (all data)	0.074 7, 0.119 7	0.053 7, 0.108 7
Largest diff. peak and hole / (e·nm ⁻³)	530 and -370	420 and -280

CCDC: 1497051, 1; 1497052, 2。

1.4 体外抗肿瘤活性测定

采用 MTT 比色法测定醋酸镍、醋酸锌、配体及配合物 1、2 对 MCF-7 (人类乳腺癌细胞)(24 h)和 HepG-2(人类肝癌细胞)(12 h)的抑制增殖活性。测试方法同文献^[16]。

2 结果与讨论

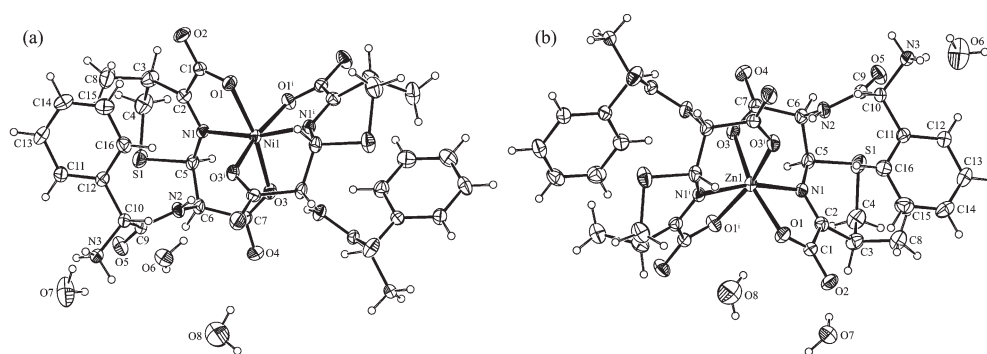
2.1 晶体结构

配合物 1 和 2 的晶体结构见图 1, 部分重要的键长和键角以及氢键参数分别在表 2 和表 3 中列出。

配合物 1 为单核镍配合物, 属于正交晶系, *P*2₂,2₁ 空间群。中心镍(II)离子的配位数为 6, 分别与来自 2 个配体分子的 N 原子和 4 个 O 原子配位。配位键 Ni1-O1, Ni1-N1, Ni1-O3 的键长均不等, 在 0.204 9(4)~0.206 2(4) nm 范围内。配位键角 O1-Ni1-O1ⁱ, O1-Ni1-O3, O3-Ni1-O3ⁱ, O3-Ni1-O1ⁱ 在 87.2(2)°~92.56(16)°范围内, 接近 90°, 即 O1, O1ⁱ, O3, O3ⁱ 基本

处于同一平面。配位键角 N1-Ni1-N1ⁱ 为 166.1(3)°。因此, 中心镍(II)离子形成以 O1, O1ⁱ, O3, O3ⁱ 作为赤道平面, N1, N1ⁱ 占据轴向位置的扭曲八面体几何构型。

头孢氨苄在配位过程中发生了较大的变化。由于反应体系为弱酸条件, 使得侧链的氨基 N 原子质子化, 且因为金属离子的存在促进了头孢氨苄的水解, β -内酰胺环上的 C-N 键断裂, 形成一个新的羧基^[17-18], 从而得到了相应的头孢菌素中间体 cephalosporate (cepha)^[19]。配体 cepha 上的 O 原子和双氢噻嗪环上的 N 原子与金属离子配位形成稳定的六元环。邻位的羧基去质子化, 其上的 O 原子与金属离子配位形成一个稳定的五元环。双氢噻嗪环上的 N1-C2 和 C2-C3 键长分别为 0.127 8(5)和 0.151 1(8) nm, 但在头孢氨苄晶体结构中相应的键长分别为 0.141 5(1)和 0.133 3(2) nm^[20], 对应于 C-N 单键和 C=C 双键, 说明头孢氨苄的双键位置从 3 位-4 位移动到 4 位-5 位, 形成 C-C 单键和 C=N 双键, 这与头孢氨苄水解的结果一致^[21-22]。



Ellipsoids probability: 50%; Symmetry codes: ⁱ $x, -y, -z$

图 1 配合物 1 (a)和 2 (b)的 ORTEP 图

Fig.1 ORTEP view of complexes 1 (a) and 2 (b)

表 2 配合物 1 和 2 的部分键长(nm)和键角(°)

Table 2 Selected bond lengths (nm) and angles (°) for complexes 1 and 2

1					
Ni1-O1	0.204 9(4)	Ni1-N1 ⁱ	0.205 2(4)	Ni1-O3 ⁱ	0.206 2(4)
N1-C2	0.127 8(7)	C2-C3	0.151 1(8)		
O1-Ni1-O1 ⁱⁱⁱ	89.8(2)	O3-Ni1-O1 ⁱ	92.56(16)	N1-Ni1-O3	89.51(17)
O3-Ni1-O3 ⁱ	87.2(2)	N1-Ni1-O1	79.34(16)	N1i-Ni1-O3	100.57(16)
O1-Ni1-O3	168.63(15)	N1 ⁱⁱⁱ -Ni1-O1	90.80(16)	N1-Ni1-N1 ⁱ	166.1(3)
2					
Zn1-O1	0.209 8(3)	Zn1-N1	0.212 4(4)	Zn1-O3	0.210 0(4)
N1-C2	0.127 6(6)	C2-C3	0.152 0(7)		
O1-Zn1-O1 ⁱ	91.3(2)	O3-Zn1-O1 ⁱ	93.26(14)	N1-Zn1-O3	88.11(14)
O1-Zn1-O3	164.96(13)	N1-Zn1-O1	77.38(14)	N1-Zn1-O3 ⁱ	102.56(14)
O3-Zn1-O3 ⁱ	86.0(2)	N1 ⁱⁱⁱ -Zn1-O1	92.42(14)	N1-Zn1-N1 ⁱ	165.5(2)

Symmetry codes: ⁱ $x, -y, -z$; ⁱⁱⁱ $x-1, y, z$ for 1; ⁱ $x, y, z+1$; ⁱⁱⁱ $-x+1, 2-y, z-1$ for 2.

表 3 配合物 1 和 2 的氢键参数

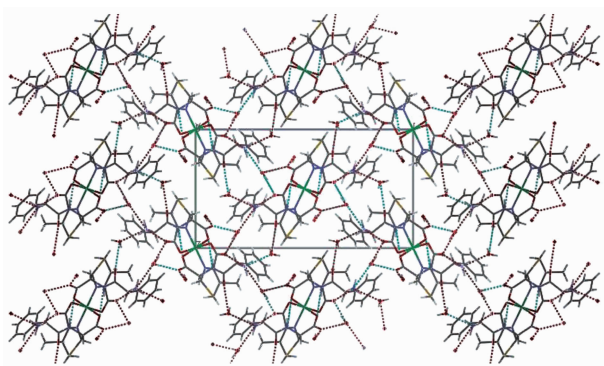
Table 3 Structural parameters of hydrogen bonds for complexes 1 and 2

D-H...A	$d(\text{D-H}) / \text{nm}$	$d(\text{H}\cdots\text{A}) / \text{nm}$	$d(\text{D}\cdots\text{A}) / \text{nm}$	$\angle \text{DHA} / (^\circ)$
1				
N2-H2...O3 ⁱ	0.086	0.197	0.280 4(5)	163.3
N3-H3A...O7 ⁱⁱ	0.089	0.189	0.275 3(6)	161.7
N3-H3B...O2 ⁱⁱⁱ	0.089	0.192	0.276 3(5)	156.4
N3-H3C...O6 ^v	0.089	0.203	0.282 0(4)	148
O7-H7B...O8	0.085(2)	0.237(6)	0.303 7(8)	135(7)
O6-H6B...O2 ⁱⁱⁱ	0.086(2)	0.195(4)	0.274 5(4)	153(8)
O8-H8E...O4 ⁱ	0.090 6(19)	0.201(2)	0.289 7(7)	165(4)
2				
N2-H2...O3 ⁱⁱ	0.086	0.204	0.287 5(4)	164.6
N3-H3A...O7 ^v	0.089	0.204	0.282 8(4)	146.8
N3-H3B...O6	0.089	0.189	0.275 3(4)	163.3

续表 3

N3-H3C...O2 ⁱ	0.089	0.191	0.275 2(4)	157.7
O7-H7A...O4	0.085	0.198	0.280 6(4)	164.9
O8-H8D...O1	0.085	0.251	0.307 2(7)	124.7
O6-H6A...O5	0.085	0.199	0.283 0(5)	172
O6-H6B...O8	0.085	0.246	0.313 5(9)	136.5
O7-H7B...O2	0.084 7(19)	0.193(2)	0.277 1(4)	171(4)

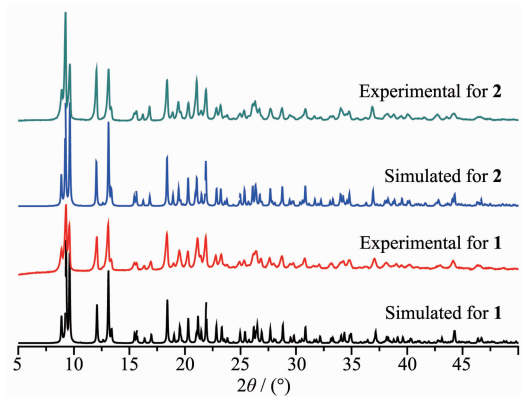
Symmetry codes: ⁱ $x, -y, -z$; ⁱⁱ $-x, y+1/2, -z-1/2$; ⁱⁱⁱ $x-1, y, z$; ^v $-x, y-1/2, -z-1/2$ for **1**; ⁱ $x, y, z+1$; ⁱⁱ $1-x, 2-y, z$; ^v $-x+1/2, y-1/2, -z+1$ for **2**.

图 2 配合物 **1** 的晶胞堆积图Fig.2 Crystal packing diagram of complex **1** from *b* axis

配合物 **1** 的堆积图如图 2 所示,配合物分子中的配体分子上未配位的羧基 O 原子,侧链氨基 N 原子,侧链酰胺羰基 O 原子以及晶格水分子的存在,使配合物形成大量 N-H...O 和 O-H...O 形式的氢键,并依靠这些分子间氢键作用将单核配合物分子组装形成三维网格结构。

配合物 **2** 与配合物 **1** 结构相同。

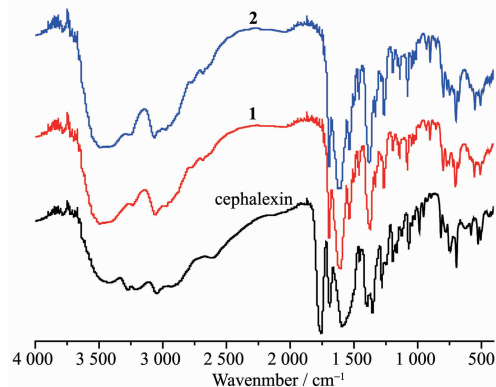
为了进一步检验配合物的纯度,我们对配合物 **1** 和 **2** 进行了 X 射线粉末衍射分析,如图 3 所示。通过对比可以发现配合物 **1** 和 **2** 的特征峰位置与单晶结构模拟的 X 射线粉末衍射图谱一致,表明配

图 3 配合物 **1** 和 **2** 的 X 射线粉末衍射图Fig.3 PXRD patterns for complexes **1** and **2**

合物为高纯度单晶。

2.2 配合物的红外光谱

头孢氨苄及配合物 **1** 和 **2** 的红外光谱如图 4 所示。可以看到配合物 **1** 和 **2** 的红外谱图与头孢氨苄的红外谱图存在明显的差异。头孢氨苄在 1758 cm^{-1} 处出现了 β -内酰胺环的 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 特征吸收峰,但配合物谱图中该特征吸收峰消失了,表明头孢氨苄的 β -内酰胺环参与配位或者发生水解^[23]。头孢氨苄的另一个特征吸收峰出现在 1690 cm^{-1} , 对应于侧链酰胺的 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 吸收峰。而配合物的红外光谱中相应吸收峰没有发生较大的位移,表明侧链酰胺没有直接参与配位。同时,配合物在 1600 和 1380 cm^{-1} 附近出现新的吸收峰,分别对应于羧酸盐的不对称伸缩振动 $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ 和对称伸缩振动 $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ 。这是羧基参与配位的依据,且 **1** 和 **2** 的分离值 ($\Delta\nu = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$) 分别为 207 和 218 cm^{-1} , 表明羧基以单配位模式与金属配位^[24], 这与单晶结构分析结果一致。头孢氨苄中的 β -内酰胺和双氢噻唑环共有的 $\nu(\text{C}-\text{N})$ 在 1354 cm^{-1} 出现特征吸收峰,但配合物中该特征峰消失了,表明 β -内酰胺和双氢噻唑环上的 N 原子参与配位^[2,25]。此外,与配体相比配合物的红外光谱在 $600\sim 400\text{ cm}^{-1}$ 处发生了很大的变化,在这一区域出现了金属与氧原子成键的特征吸

图 4 头孢氨苄、配合物 **1** 和 **2** 的红外光谱Fig.4 IR spectra of cephalexin, complexes **1** and **2**

收峰 $\nu(\text{Ni-O})=504\text{ cm}^{-1}$ 和 $\nu(\text{Zn-O})=507\text{ cm}^{-1}$ 以及金属和氮原子成键的特征吸收峰 $\nu(\text{Ni-N})=483\text{ cm}^{-1}$ 和 $\nu(\text{Zn-N})=480\text{ cm}^{-1}$ 。头孢氨苄的红外光谱还在 $3\ 000\sim 3\ 200\text{ cm}^{-1}$ 范围内出现了一组吸收峰,为氨基的 $\nu(\text{N-H})$,但配合物中的该谱带保持不变,且在 $2\ 600\text{ cm}^{-1}$ 处的宽峰可归因于 R-NH_3^+ 的 $\nu(\text{N-H})$,显示侧链氨基单质子化而没有参与配位。

配合物在 $3\ 490\text{ cm}^{-1}$ 有一组可归属于水分子 $\nu(\text{O-H})$ 的强而宽吸收峰,说明配合物中可能含有配位水或结晶水,但在 550 cm^{-1} 没有出现 $\rho_{\text{w}}(\text{H}_2\text{O})$ 的特征吸收峰表示水分子并没有参与配位。因此,配合物中的水分子都是结晶水。

2.3 配合物的热重分析

为了研究配合物的稳定性,我们对其进行了热重分析,图 5 为配合物 **1** 和 **2** 从室温到 $800\text{ }^\circ\text{C}$ 的 TG 曲线。从配合物 **1** 的 TG 曲线可以看出,其分解过程主要分为 3 个步骤:首先从室温到 $160\text{ }^\circ\text{C}$ 范围内,出现明显的失重现象,质量损失为 12.3% (计算值 12.1%),对应于配合物 **1** 失去全部 6 个水分子。随着温度升高,配合物 **1** 在一段时间内较为稳定。当温度升至 $200\text{ }^\circ\text{C}$ 时左右时再次出现失重现象,这主要是无水配合物的进一步分解。该过程较为复杂,可解释为配合物的双氢噻嗪环的一侧发生热分解,质量损失为 47.2% (计算值 47.4%)^[26-27]。最后,在 $500\sim 800\text{ }^\circ\text{C}$ 范围内,剩下的苯环部分进一步分解,质量损失为 30.1% (计算值 30.2%)^[28]。配合物 **2** 的热分解过程与配合物 **1** 相似,先失去 6 个水分子,并且在 $200\text{ }^\circ\text{C}$ 左右无水配合物进一步分解。配合物 **1** 和 **2** 热分解最后剩余的固体残渣为相应的金属氧化

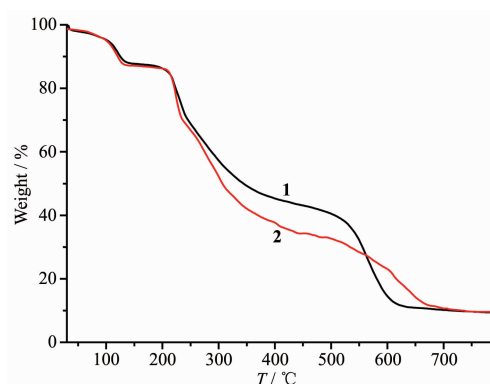


图 5 配合物 **1** 和 **2** 的 TG 曲线

Fig.5 TG curves of complexes **1** and **2**

物^[29],对应质量分别为 9.4% (计算值 8.4%)和 9.5% (计算值 9.2%)。

2.4 配合物的体外抗肿瘤活性

为研究配合物的体外抗肿瘤活性,采用 MTT 比色法测定了金属醋酸盐、头孢氨苄、配合物 **1** 和 **2** 对肿瘤细胞抑制增殖活性,结果如图 6 所示。头孢氨苄单配体随着浓度的增加,对乳腺癌细胞(MCF-7)和人肝癌细胞(HepG-2)的抑制效果均不明显。但是配合物对 MCF-7 细胞有一定的抑制活性,且随浓度增大而逐渐增强,表明其对肿瘤细胞的抑制活性存在剂量依赖性。而配合物对 HepG-2 细胞的抑制增殖作用在低浓度时并不明显,当浓度高于 $100\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,细胞存活率明显下降。在相同浓度下,配合物 **2** 对 MCF-7 细胞的活性强于配合物 **1**。此外,相应的金属醋酸盐对 MCF-7 和 HepG-2 也有一定抑制活性。这说明金属元素的参与,增强了配合物的抗肿瘤活性,且金属元素的种类对配合物的抗肿瘤活性存在影响。

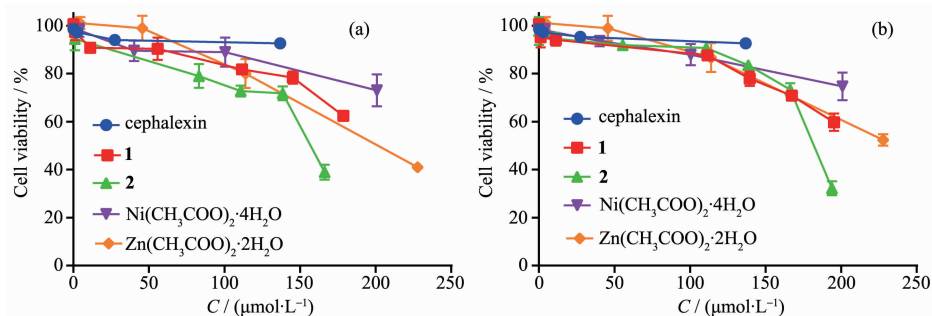


图 6 金属醋酸盐、头孢氨苄、配合物 **1** 和 **2** 在不同浓度下对 MCF-7 (a)和 HepG-2 (b)细胞活力影响曲线

Fig.6 Cell viability curves of MCF-7 (a) and HepG-2 (b) at different concentration of metal acetates, cephalixin, complexes **1** and **2**

3 结 论

以头孢氨苄为原料合成锌和镍的配合物时,头

孢氨苄在配位过程中发生水解,产生相应的头孢菌素中间体 cepha。配体 cepha 的氧原子和双氢噻嗪环上的氮原子以及侧链羧基氧原子一起与金属离

子配位,得到2个结构类似的单核配合物 $[\text{Ni}(\text{cepha})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**1**)和 $[\text{Zn}(\text{cepha})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**2**)。**1**和**2**均通过分子间氢键将配合物组装成稳定的三维网状结构。2种配合物在200℃时仍有较好的热稳定性。通过MTT法研究配体、醋酸盐和配合物的体外抗肿瘤活性,结果表明头孢氨苄对乳腺癌细胞(MCF-7)和人肝癌细胞(HepG-2)没有抑制增殖作用,但2个配合物对2种癌细胞则表现出一定的体外抗肿瘤活性,且配合物**2**对MCF-7细胞的抑制活性强于配合物**1**。

参考文献:

- [1] Anaconda J R, Rodriguez I. *J. Coord. Chem.*, **2004**,**57**:1263-1269
- [2] Anaconda J R, Acosta F. *J. Coord. Chem.*, **2006**,**59**:621-627
- [3] 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
- [4] WANG Guo-Ping(王国平), ZHU Long-Guan(朱龙观), YU Qing-Sen(俞庆森). *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2003**,**19**(2):179-182
- [5] FAN Zhen-Zhong(范振忠), FU Xu-Chun(傅旭春), WANG Guo-Ping(王国平), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2005**,**21**(9):363-366
- [6] Wu G G, Wang G P, Fu X C, et al. *Molecules*, **2003**,**8**:287-296
- [7] Shoukry M M, Hosny W M, AbdRazik A, et al. *Talanta*, **1997**, **44**:2109-2119
- [8] Anaconda J R, Rincones M. *Spectrochim. Acta Part A*, **2015**, **141**:169-175
- [9] Juan R A, Johan C. *Lat. Am. J. Pharm.*, **2013**,**32**:282-286
- [10] Sankaranarayana P M, Pushpa L S. *J. Saudi. Chem. Soc.*, **2016**,**20**:S60-S66
- [11] Anaconda J R, Lopez M. *Int. J. Inorg. Chem.*, **2012**,**2012**:1-8
- [12] Anaconda J R, Brito L, Peña W. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, **2012**,**42**:1278-1284
- [13] Alekseev V G, Golubeva M V, Nikolskii V M. *Russ. J. Inorg. Chem.*, **2013**,**58**:1536-1541
- [14] Zhang Z, Bi C F, Fan Y H, et al. *Int. J. Mol. Med.*, **2015**,**36**:1143-1150
- [15] Sheldrick G M. *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, **2015**,**C71**:3-8
- [16] HAN Rui(韩锐). *Research and Experimental Techniques of Anticancer Drugs*(抗癌药物研究与实验技术). Beijing: Beijing Medical University, China Union Medical University Joint Publishing House, **1997**.
- [17] Chen J B, Wang Y, Qian Y J, et al. *J. Hazard. Mater.*, **2017**, **335**:117-124
- [18] Huang T Y, Fang C, Qian Y J, et al. *Chem. Eng. J.*, **2017**, **321**:662-668
- [19] Feng H, Ding J J, Zhu D Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, **136**(42):14694-14697
- [20] Kennedy A R, Okoth M O, Sheen D B, et al. *Cryst. Struct. Commun.*, **2003**,**C59**:o650-o652
- [21] Chen Z F, Tang Y Z, Liang H, et al. *Inorg. Chem. Commun.*, **2006**,**9**:322-325
- [22] Hernandez M J, Gutierrez N P, Marquez G A A, et al. *Int. J. Biol. Macromol.*, **1999**,**25**:337-343
- [23] Bravo A, Anaconda J R. *J. Coord. Chem.*, **2006**,**44**:173-182
- [24] Creaven B S, Egan D A, Kavanagh K, et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2006**,**359**:3976-3984
- [25] Zayed M A, Abdallah S M. *Spectrochim. Acta Part A*, **2004**, **60**:2215-2224
- [26] ZHANG Ming-Nan(张名楠), WANG Zhen-Jiang(王镇江), ZHOU Xue-Qing(周雪晴). *Chemical Engineer*(化学工程师), **2011**,**9**:4-7
- [27] Fulias A, Vlase G, Vlase T, et al. *Chem. Cent. J.*, **2013**,**7**:70
- [28] Fulias A, Vlase T, Vlase G, et al. *J. Therm. Anal. Calorim.*, **2010**,**99**:987-992
- [29] Mrozek-yszczyk R. *J. Therm. Anal. Calorim.*, **2004**,**78**:473-486