

两个有机锡羟基苯甲酸酯配合物的合成、结构及抗癌活性

张复兴* 何唐锋 姚淑芬 朱小明 盛良兵 邝代治 冯泳兰 庾江喜 蒋伍玖

(衡阳师范学院化学与材料科学学院, 功能金属有机化合物湖南省重点实验室,
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: 合成了 2 个有机锡羟基苯甲酸酯配合物: 梯形结构的二(对氯苄基)锡邻羟基苯甲酸酯 $[(\mu_3\text{-O})(\mu_2\text{-OH})(p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Sn})_2(\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{-OH-}o)]_2$ (**1**) 和三苯基锡二(对羟基苯甲酸)酯 (**2**)。通过元素分析、红外光谱、差热分析、X 射线单晶衍射等方法对配合物进行了结构表征, 并对其进行了量子化学从头计算和体外抗癌活性研究。结果显示: 配合物 **1** 为具有 Sn_2O_2 构筑的 3 个平面四元环组成的梯形骨架结构, 配合物 **2** 为单锡核结构, 锡原子均为五配位的畸变三角双锥构型; 配合物对人结肠癌细胞(HT-29)、肝癌细胞(HepG2)、乳腺癌细胞(MCF-7)、宫颈癌细胞(Hela)和肺癌细胞(A549)均显示出比临床使用的顺铂更强的抗癌活性。

关键词: 有机锡羟基苯甲酸酯; 晶体结构; 量子化学; 体外抗肿瘤活性

中图分类号: O612.43*2 文献标识码: A 文章编号: 1001-4861(2019)04-0598-07

DOI: 10.11862/CJIC.2019.083

Syntheses, Crystal Structures and *in Vitro* Antitumor Activity of Two Organotin Hydroxybenzoate

ZHANG Fu-Xing* HE Tang-Feng YAO Shu-Fen ZHU Xiao-Ming SHENG Liang-Bing

KUANG Dai-Zhi FENG Yong-Lan YU Jiang-Xi JIANG Wu-Jiu

(Key Laboratory of Functional Metal-Organic Compounds of Hunan Province, Key Laboratory of Functional Organometallic Materials of Colleges of Hunan Province, Department of Chemistry and Material Science, Hengyang Normal University, Hengyang, Hunan 421008, China)

Abstract: Di(*p*-chlorobenzyl)tin 2-hydroxybenzoate with ladder-like framework $[(\mu_3\text{-O})(\mu_2\text{-OH})(p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Sn})_2(\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{-OH-}o)]_2$ (**1**) and triphenyltin 4-hydroxybenzoate (**2**) have been synthesized. The complexes were characterized by elemental analysis, IR spectroscopy, thermogravimetric analysis and single-crystal X-ray diffraction. Quantum chemical *ab initio* calculation as well as *in vitro* anticancer activity test have been carried out for the complexes. The results showed that complex **1** forms a structure containing Sn_2O_2 ladder-like skeleton and the complex **2** forms a nuclear tin structure. The tin atoms in the complexes all are five-coordinated with distorted trigonal bipyramid geometry. The antitumor activity showed that complexes **1** and **2** have higher activities than cisplatin to HT-29, HepG2, MCF-7, Hela and A549 cell line *in vitro*. Their thermal stabilities were further investigated, and the results showed that complexes **1** and **2** were stable below 90 °C and below 120 °C, respectively. CCDC: 1900158, **1**; 1900157, **2**.

Keywords: organotin hydroxybenzoates; crystal structure; quantum chemistry; *in vitro* antitumor activity

收稿日期: 2018-08-20。收修改稿日期: 2019-01-30。

湖南省高校创新平台开放基金项目(No.GN16K01), 衡阳市科技计划(No.2016KJ03), 湖南省重点学科基金, 湖南省高校科技创新团队支持计划和湖南省大学生研究性学习和创新性实验项目资助。

*通信联系人。E-mail: zfx8056@163.com, Tel: +86-0734-8484932

有机锡羧酸酯化合物具有良好的催化、防腐、杀虫、杀菌和抗肿瘤性能,在工业、农业、医药等领域中有广泛应用。近年来的研究表明许多有机锡羧酸酯具有极高效广谱的抗癌活性,比目前临床上广泛使用的抗癌药顺铂的抗癌活性还要高出许多^[1-2],因此有机锡羧酸酯是一类未来可期的高效抗癌药,具有潜在的研究价值,因而备受人们关注^[3-4]。有机锡羧酸酯不仅具有良好的性能,也具有丰富多变结构,但其结构与性能决定于直接与锡原子相连的烃基和羧酸配体的结构^[5-9],尤其是当以含有活性基团作取代基的取代羧酸为配体时,更易产生结构的多样性^[10-17]。本文合成了梯形结构的二(对氯苄基)锡邻羟基苯甲酸酯 $[(\mu_3\text{-O})(\mu_2\text{-OH})(p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Sn})_2(\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{-OH})_2]$ (**1**)和三苯基锡二(对羟基苯甲酸)酯 (**2**),通过元素分析、红外光谱进行了表征,用X射线单晶衍射测定了晶体结构,对其结构进行量子化学从头计算,探讨了配合物分子的稳定性、分子轨道能量以及一些前沿分子轨道的组成特征。测定了配合物的热稳定性和体外抗癌活性。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

合成反应在微波有机合成系统(Micro SYNT Labstation for Microwave assisted,意大利)中完成。配合物的红外光谱用Shimadzu FTIR8700 (KBr压片, 400~4 000 cm^{-1}) 光谱仪测定,元素组成用PE-2400型元素分析仪测定,晶体分子结构测定用Bruker Smart Apex II CCD单晶衍射仪,配合物的熔点用北京泰克XT-4双目体视显微熔点仪测定(温度计未经校正)。所有试剂为分析纯。

1.2 配合物的合成

配合物 **1**:在聚四氟乙烯微波反应罐中,加入 30 mL 甲醇,0.386 g(1 mmol)二(对氯苄基)氧化锡,0.138 g(1 mmol)邻羟基苯甲酸,将罐盖密封好,置于微波反

应器中。设置微波有机合成系统温度 120 $^{\circ}\text{C}$,微波辐射反应 2 h。冷却过滤,除去不溶性固体,滤液旋转蒸发除去部分溶剂,放置析出白色固体,用二氯甲烷-甲醇重结晶得无色晶体 0.312 g,产率 67.39%。熔点: $>300^{\circ}\text{C}$ 。红外光谱主要吸收峰(KBr, cm^{-1}): 3 318 $\nu(\text{O-H})$, 3 026, 2 956, 2 912 $\nu(\text{C-H})$, 1 589 $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, 1 389 $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, 626 $\nu(\text{Sn-O-Sn})$, 554 $\nu(\text{Sn-C})$, 480 $\nu(\text{Sn-O})$ 。元素分析按 $\text{C}_{71}\text{H}_{64}\text{Cl}_8\text{O}_{11}\text{Sn}_4$ 计算值(%): C, 46.01; H, 3.45。实测值(%): C, 46.23; H, 3.41。

配合物 **2**:按照上述方法,用 0.356 g(1 mmol)三苯基氯化锡代替二(对氯苄基)氧化锡,0.276 g(2 mmol)对羟基苯甲酸代替邻羟基苯甲酸,得无色透明晶体三苯基锡二(对羟基苯甲酸)酯配合物 0.476 g,产率 76.16%。熔点: 162~164 $^{\circ}\text{C}$ 。红外光谱主要吸收峰(KBr, cm^{-1}): 3 410 $\nu(\text{O-H})$, 3 071, 3 049, 2 905 $\nu(\text{C-H})$, 1 607 $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, 1 369 $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, 550 $\nu(\text{Sn-C})$, 55 $\nu(\text{Sn-O})$ 。元素分析按 $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{Sn}$ 计算值(%): C, 60.30; H, 4.60。实测值(%): C, 60.64; H, 4.53。

1.3 晶体结构测定

分别选取大小为 0.24 mm×0.23 mm×0.21 mm (**1**) 和 0.20 mm×0.19 mm×0.17 mm (**2**) 的晶体,在 Bruker SMART APEX II CCD 单晶衍射仪上,采用经石墨单色化的 $\text{Mo K}\alpha$ 射线($\lambda=0.071\ 073\ \text{nm}$),于 296(2) K,以 $\varphi\sim\omega$ 扫描方式收集数据。可观察衍射点分别为 9 974 个(**1**)和 3 318 个(**2**)($I>2\sigma(I)$)用于结构分析和精修。衍射强度数据经多重扫描吸收校正,晶体结构中大部分非氢原子由直接法解出^[18a],其余部分非氢原子在随后的差值傅立叶合成中陆续确定,对所有非氢原子坐标及其温度因子采用全矩阵最小二乘法精修。由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精修,全部结构精修工作用 SHELXL-2016 程序完成^[18b]。配合物的主要晶体学数据列于表 1。

CCDC: 1900158, **1**; 1900157, **2**。

表 1 配合物的晶体学数据

Table 1 Crystallographic data of the titled complexes

Complex	1	2
Empirical	$\text{C}_{70}\text{H}_{60}\text{Cl}_8\text{O}_{10}\text{Sn}_4 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$	$\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Sn} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$
Formula weight	1 819.54	625.22
Crystal system	Triclinic	Orthorhombic
Space group	$P\bar{1}$	$Fdd2$
a / nm	1.329 2(2)	3.742 0(3)

续表 1

b / nm	1.522 2(2)	1.065 10(7)
c / nm	2.190 6(3)	1.752 26(12)
$\alpha / (^{\circ})$	106.422(2)	
$\beta / (^{\circ})$	91.170(2)	
$\gamma / (^{\circ})$	111.256(2)	
V / nm^3	3.924 8(10)	6.983 8(8)
Z	2	8
$D_c / (\text{g} \cdot \text{cm}^{-3})$	1.540	1.189
$\mu(\text{Mo } K\alpha) / \text{cm}^{-1}$	15.81	7.66
$F(000)$	1972	2528
θ range for data collection / $(^{\circ})$	2.386~24.999	2.117~27.597
Index range	$15 \leq h \leq 15,$ $-18 \leq k \leq 17,$ $-26 \leq l \leq 25$	$-48 \leq h \leq 47,$ $-10 \leq k \leq 13,$ $-22 \leq l \leq 21$
Reflection collected	38 246	10 557
Unique reflection	13 691 ($R_{\text{int}}=0.037\ 5$)	3 573 ($R_{\text{int}}=0.015\ 0$)
Goodness-of-fit on F^2	1.089	1.098
Final R indices $R_1, wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.051 7, 0.118 9	0.020 4, 0.048 1
R indices (all data)	0.078 0, 0.139 0	0.022 9, 0.049 2
Largest diff. peak and hole / $(\text{e} \cdot \text{nm}^{-3})$	1 262 and -626	530 and -147

1.4 配合物的体外抗癌活性测定

HT-29, HEPG2, MCF-7, Hela 和 A549 细胞取自美国组织培养库, 用含 10% 牛胎血清的 RPMI1640 (GIBICO, Invitrogen) 培养液, 在含 5% (V/V) CO_2 的培养箱内于 37 $^{\circ}\text{C}$ 下培养, 用 MTT 法检测细胞增殖与生长抑制情况, 调整实验细胞数量使在 570 nm 获得 1.3~2.2 的吸光度, 将配合物测试药液 ($0.1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ~ $10 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 设置 6 个浓度, 处理细胞 72 h, 每个浓度至少 3 个平行和 3 次重复实验, 应用 GraphPad Prism5.0 软件统计分析确定 IC_{50} 值。

2 结果与讨论

2.1 晶体结构

配合物的主要键长和键角分别列于表 2、表 3, 配合物的分子结构见图 1、图 2。由分子结构图和结构参数可知: 配合物 **1** 的晶体中每一个不对称单元包含了 2 个结构相同, 但键参数完全不同的四锡核梯形结构和 1 个甲醇分子。梯形结构由 2 个邻羟基苯甲酸、4 个二(对氯苄基)锡通过 $\mu_2\text{-OH}$ 桥联 Sn(1) 和 Sn(2), $\mu_3\text{-O}$ 桥联 Sn(1)、Sn(2) 和 Sn(2ⁱⁱ), 由 Sn_2O_2 构

表 2 配合物的部分键长(nm)

Table 2 Selected bond lengths (nm) of the titled complexes

1					
Sn(1)-O(5)	0.202 9(4)	Sn(2)-O(4)	0.212 9(4)	Sn(3)-O(10 ^b)	0.219 0(5)
Sn(1)-C(8)	0.212 0(7)	Sn(2)-C(33)	0.213 4(7)	Sn(4)-O(10)	0.210 7(5)
Sn(1)-C(17)	0.213 7(8)	Sn(2)-C(25)	0.214 7(7)	Sn(4)-C(64)	0.212 6(8)
Sn(1)-O(1)	0.217 8(5)	Sn(3)-O(9)	0.202 0(5)	Sn(4)-C(72)	0.213 1(8)
Sn(1)-O(4)	0.223 1(5)	Sn(3)-C(56)	0.214 1(8)	Sn(4)-O(9)	0.213 7(5)
Sn(2)-O(5)	0.203 9(4)	Sn(3)-C(48)	0.213 9(8)	Sn(4)-O(9 ^b)	0.204 8(4)
Sn(2)-O(5 ^b)	0.212 5(4)	Sn(3)-O(6)	0.215 4(5)		
2					
Sn(1)-C(14)	0.213 4(4)	Sn(1)-C(8 ⁱ)	0.215 6(3)	Sn(1)-O(1)	0.221 45(17)
Sn(1)-O(8)	0.215 6(3)	Sn(1)-O(1 ⁱ)	0.221 46(17)		

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

表 3 配合物的部分键角(°)

Table 3 Selected bond angles (°) of the titled complexes

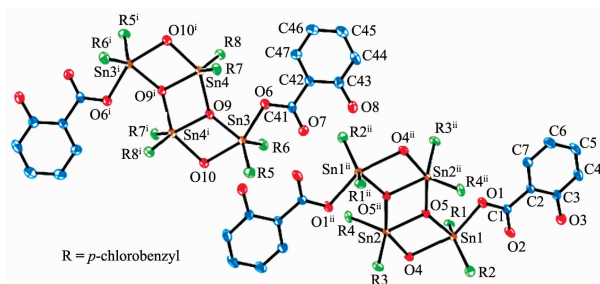
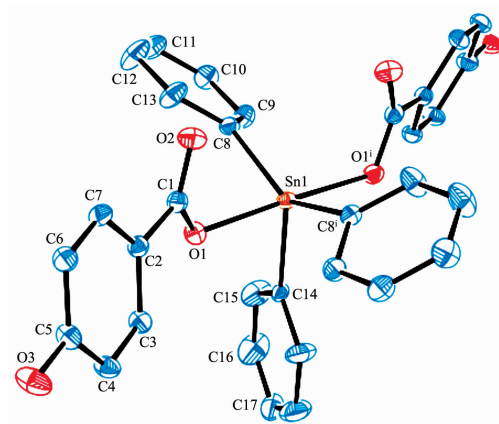
1					
O(5)-Sn(1)-C(8)	113.5(3)	O(5 ⁱⁱ)-Sn(2)-C(33)	97.7(3)	C(56)-Sn(3)-O(10 ⁱ)	93.2(3)
O(5)-Sn(1)-C(17)	106.6(2)	O(4)-Sn(2)-C(33)	98.6(3)	C(48)-Sn(3)-O(10 ⁱ)	90.0(3)
C(8)-Sn(1)-C(17)	138.6(3)	O(5)-Sn(2)-C(25)	120.5(3)	O(6)-Sn(3)-O(10 ⁱ)	152.7(2)
O(5)-Sn(1)-O(1)	81.37(17)	O(5 ⁱⁱ)-Sn(2)-C(25)	98.6(2)	O(9 ⁱ)-Sn(4)-O(10)	73.46(19)
C(8)-Sn(1)-O(1)	96.3(3)	O(4)-Sn(2)-C(25)	98.0(2)	O(9 ⁱ)-Sn(4)-C(64)	122.7(3)
C(17)-Sn(1)-O(1)	99.5(3)	C(33)-Sn(2)-C(25)	119.2(3)	O(10)-Sn(4)-C(64)	96.3(3)
O(5)-Sn(1)-O(4)	72.25(17)	O(9)-Sn(3)-C(56)	117.7(3)	O(9 ⁱ)-Sn(4)-C(72)	113.9(3)
C(8)-Sn(1)-O(4)	91.8(3)	O(9)-Sn(3)-C(48)	115.9(3)	O(10)-Sn(4)-C(72)	101.6(3)
C(17)-Sn(1)-O(4)	90.8(3)	C(56)-Sn(3)-C(48)	124.5(4)	C(64)-Sn(4)-C(72)	123.4(3)
O(1)-Sn(1)-O(4)	153.47(17)	O(9)-Sn(3)-O(6)	80.53(19)	O(9 ⁱ)-Sn(4)-O(9)	73.6(2)
O(5)-Sn(2)-O(5 ⁱⁱ)	72.89(18)	C(56)-Sn(3)-O(6)	98.6(3)	O(10)-Sn(4)-O(9)	146.82(18)
O(5)-Sn(2)-O(4)	74.25(17)	C(48)-Sn(3)-O(6)	103.1(3)	C(64)-Sn(4)-O(9)	97.9(3)
O(5 ⁱⁱ)-Sn(2)-O(4)	147.13(17)	O(9)-Sn(3)-O(10 ⁱ)	72.24(19)	C(72)-Sn(4)-O(9)	95.2(3)
O(5)-Sn(2)-C(33)	120.3(2)				
2					
C(14)-Sn(1)-C(8)	109.03(8)	C(8)-Sn(1)-O(1 ⁱ)	88.70(8)	C(8)-Sn(1)-O(1)	92.21(9)
C(14)-Sn(1)-C(8 ⁱ)	109.03(8)	C(8i)-Sn(1)-O(1 ⁱ)	92.22(9)	C(8 ⁱ)-Sn(1)-O(1)	88.70(8)
C(8)-Sn(1)-C(8 ⁱ)	141.94(15)	C(14)-Sn(1)-O(1)	88.60(6)	O(1 ⁱ)-Sn(1)-O(1)	177.19(12)
C(14)-Sn(1)-O(1 ⁱ)	88.60(6)				

Symmetry codes: ⁱ -x, -y, -z; ⁱⁱ x+1, -y+1, -z+1 for **1**; ⁱ -x, -y, z for **2**.

成含 1 个四元内环和 2 个四元外环的结构。内环 O(5ⁱⁱ)-Sn(2)-O(5)-Sn(2ⁱⁱ)的扭转角为 0.0°,说明其是一个平面四元环,整个结构是以内环中心为对称中心的中心对称结构。锡原子 Sn(1)、Sn(2)的配位环境不同,但构型相同,均为五配位的三角双锥构型,其中 O(1)和 O(4)、O(4)和 O(5ⁱⁱ)分别占据着 Sn(1)和 Sn(2)为中心的轴向位置,∠O(1)-Sn(1)-O(4)为 153.47(17)°,∠O(4)-Sn(2)-O(5ⁱⁱ)为 147.13(17)°;O(5)、C(8)、C(17)和 O(5)、C(25)、C(33)分别占据赤道位置,赤道位置的原子与中心锡原子 Sn(1)和 Sn(2)的键角之和分别为

358.7°和 360°,表明 O(5)、C(8)、C(17)和 Sn(1)共平面性较差,而 O(5)、C(25)、C(33)和 Sn(1)则完全共平面。因此,中心锡原子均形成了五配位的畸变三角双锥六面体,其中 Sn(1)的畸变程度更高。

配合物 **2** 是以通过 Sn(1)、C(14)和 C(17)三个原子的直线为二重轴的轴对称分子。中心锡原子与 3 个苯环碳原子、2 个不同对羟基苯甲酸配体中的羧

Symmetry codes: ⁱ -x, -y, -z; ⁱⁱ -x+1, -y+1, -z+1图 1 配合物 **1** 的分子结构图(椭球概率 10%)Fig.1 Molecular structure of complex **1** with the ellipsoids drawn at 10% probability levelSymmetry codes: ⁱ -x, -y, z图 2 配合物 **2** 的分子结构图(椭球概率 10%)Fig.2 Molecular structure of complex **2** with the ellipsoids drawn at 10% probability level

基氧原子相连构成了三角双锥构型,3 个碳原子占据了三角双锥赤道平面上的 3 个位置,2 个氧原子则占据了该平面两侧的轴向位置。以锡原子为中心,处于赤道位置的 3 个原子之间的夹角之和为 360° ,说明处于赤道位置的 3 个原子和锡原子完全共平面;处于轴向位置的 2 个 O 原子与处于赤道位置的 3 个原子的键角在 $86.6^\circ\sim 92.22^\circ$ 之间,虽均与 90° 有一定的偏差,但偏差不大;处于轴向位置原子的键角 $\angle O(1')\text{-Sn}(1)\text{-O}(1)$ 为 177.19° ,与 180° 相差 2.7° 。由此说明,配合物 **2** 中心锡原子为有一定畸变程度的三角双锥构型。

2.2 量子化学研究

根据晶体结构的原子坐标,运用 Gaussian 03W 程序在 B3lyp/lanl2dz 基组水平计算得到分子的总能量和前沿分子轨道能量。

配合物 **1**: $E_{\text{T}}=-1\,291.223\,794\,3\text{ a.u.}$, $E_{\text{HOMO}}=-0.123\,90\text{ a.u.}$, $E_{\text{LUMO}}=-0.082\,06\text{ a.u.}$, $\Delta E_{\text{LUMO-HOMO}}=0.041\,84\text{ a.u.}$ 。配合物 **2**: $E_{\text{T}}=-1\,527.878\,618\,8\text{ a.u.}$, $E_{\text{HOMO}}=-0.083\,92\text{ a.u.}$, $E_{\text{LUMO}}=0.143\,90\text{ a.u.}$, $\Delta E_{\text{LUMO-HOMO}}=0.227\,82\text{ a.u.}$ 。从体系能量来看,2 个配合物总能量均较低,表明 2 个配合物分子结构稳定。但从最高占据轨道与最低未占轨道的能量间隙 ΔE 来看,配合物 **2** 的 ΔE 较大,

从氧化还原转移的角度分析,配合物 **2** 较难失去电子而被氧化;而配合物 **1** 的 ΔE 小,仅有 $0.041\,84\text{ a.u.}$,表明配合物 **1** 容易失去电子而被氧化。因此,相对而言配合物 **2** 比配合物 **1** 有更好的稳定性和更难被氧化。

为探索配合物的电子结构与成键特征,对配合物分子轨道进行分析,用参与组合的各类原子轨道系数的平方和来表示该部分在分子轨道中的贡献,并经归一化。分别把配合物原子分为 5 部分,配合物 **1**:(a) 锡原子 Sn;(b) 对氯苄基碳原子和氯原子 M;(c) 配体碳原子和氧原子 L;(d) 桥氧原子 O;(e) 氢原子 H。配合物 **2**:(a) 锡原子 Sn;(b) 苯环碳原子 C;(c) 配体羟基苯基碳原子和氧原子 M;(d) 配体羧基碳原子和氧原子 L;(e) 氢原子 H。取最高占据轨道与最低未占轨道,计算结果如表 4、表 5 和图 4、图 5 所示。

表 4 和图 3 显示配合物 **1** 的成键特征:前沿占有分子轨道中,配体对分子轨道的贡献最大,达到了 75.32% ;其次是桥氧原子,为 10.87% ;对氯苄基和锡原子对分子轨道均有一定的贡献,分别为 7.59% 和 5.47% ;说明分子中 Sn-C 键 Sn-O 均较稳定,尤其是配体与锡原子有较好的结合。比较 HOMO 与 LUMO 的各类原子轨道成分,可以看出,当电子从 HOMO

表 4 配合物 **1** 的分子轨道组成

Table 4 Calculated some frontier molecular orbitals composition of complex 1

MO	$E / \text{a.u.}$	Composition / %				
		Sn	M	L	O	H
456HO	-0.123 90	5.469 82	7.589 21	75.324 62	10.873 41	0.743 48
457MO	-0.082 06	18.439 64	60.638 72	8.374 12	14.365 13	0.182 39

表 5 配合物 **2** 的分子轨道组成

Table 5 Calculated some frontier molecular orbitals composition of complex 2

MO	$E / \text{a.u.}$	Composition / %				
		Sn	C	M	L	H
95HO	-0.083 92	22.532 81	62.438 62	3.332 79	11.135 47	0.560 31
96MO	0.143 90	1.962 14	2.863 74	67.746 38	26.589 23	0.838 51

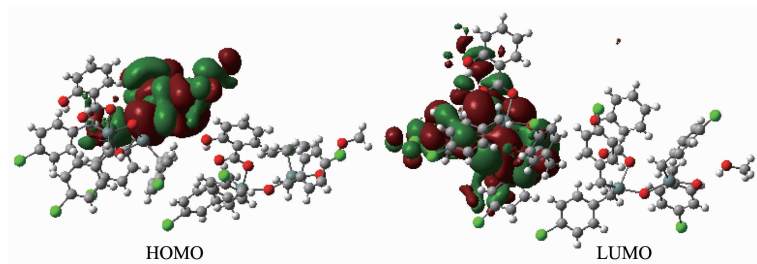


图 3 配合物 **1** 的前沿分子轨道示意图

Fig.3 Schematic diagram of frontier MO for complex 1

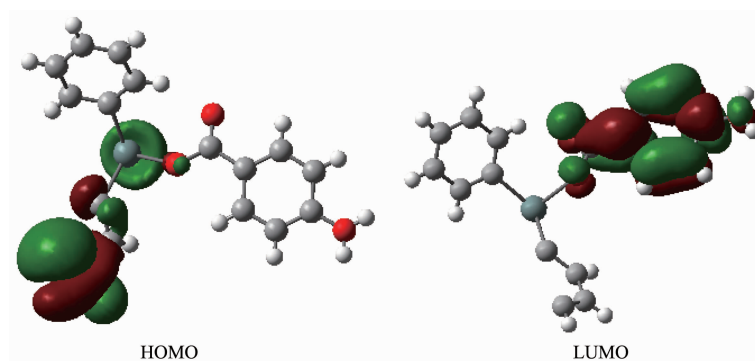


图4 配合物 2 的前沿分子轨道示意图

Fig.4 Schematic diagram of frontier MO for complex 2

激发到 LUMO 轨道时,主要是配体原子上的电子通过锡原子向对氯苯基转移,锡原子既是电子转移的桥梁,也是电子转移的部分受体。

表 5 和图 4 显示配合物 2 的成键特征:前沿占有分子轨道中,对分子轨道的贡献最大是苯环碳原子,占 62.44%;其次是锡原子,为 22.53%;配体羧基原子也有较大的贡献,为 11.14%;说明 Sn-C 和 Sn-O 键有一定强度,基态时配合物稳定。比较 HOMO 与 LUMO 的各类原子轨道成分,可以看出,当电子从 HOMO 激发到 LUMO 轨道时,主要是苯环和锡原子上的电子整体向配体转移。

2.3 热稳定性分析

利用 TG209F3 热分析仪,在空气氛中,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 $40\sim 700\text{ }^{\circ}\text{C}$ 范围内对配合物进行热重测试,其结果如图 5 所示。配合物 1 在 $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之前几乎没有失重;在 $90\sim 240\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间,配合物缓慢失重;在 $240\sim 420\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间,配合物的失重加快,这是有机配体大量分解阶段;从 $420\text{ }^{\circ}\text{C}$ 开始失重速度又变缓,至 $605\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时失重基本停止,残留质量最后稳定在 30.85%。总计失重 69.15%,残余物可被假定为 SnO_2 ,与 32.56%的计算值基本吻合。

配合物 2 在 $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之前几乎没有失重;从 $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ 开始,先以较快的速度然后慢慢变缓持续失重,这

是有机配体大量分解的阶段;在 $618\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时几乎停止失重,最后残余物稳定在约 25.45%。总计失重 74.55%,对应于失去 3 个苯基和配体,残余物可被假定为 SnO_2 ,与 22.93%的计算值基本吻合。

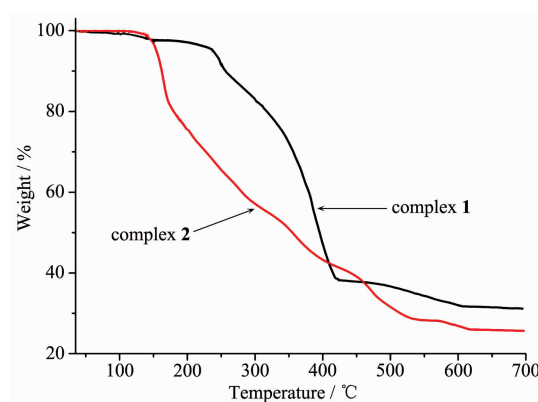


图5 配合物的热分析曲线

Fig.5 Thermogravimetric analysis curves of the titled complexes

2.4 抗肿瘤活性

以顺铂为对照,测试了配合物对肿瘤细胞:人结肠癌(HT-29)、肝癌细胞(HepG2)、乳腺癌(MCF-7)、宫颈癌细胞(Hela)和肺癌细胞(A549)的体外生长抑制活性,结果见表 6。发现配合物对所研究癌细胞均显示了比临床的顺铂还强的抑制活性^[19],但相对而言配合物 2 的抑制作用更明显。因此,配合物均可作为

表 6 配合物和顺铂对体外肿瘤细胞的半抑制率

Table 6 IC_{50} of the titled complexes and cisplatin to tumor cells *in vitro*

	$\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$				
	HT-29	HepG2	MCF7	Hela	A549
1	0.72	1.87	0.90	1.09	3.65
2	0.36	0.73	0.36	0.25	0.36
Cisplatin	58.06	65.32	88.17	—	1.510

广谱抗癌的候选化合物。

3 结 论

在微波甲醇溶剂热条件下, 合成了 2 个有机锡羟基苯甲酸酯配合物: 梯形结构的二(对氯苄基)锡邻羟基苯甲酸酯 $[(\mu_3\text{-O})(\mu_2\text{-OH})(p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Sn})_2(\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{-OH-}o)]_2$ 和三苯基锡二(对羟基苯甲酸)酯。体外抗癌活性测试表明配合物对人结肠癌(HT-29)、肝癌细胞 (HepG2)、乳腺癌 (MCF-7)、宫颈癌细胞 (Hela) 和肺癌细胞 (A549) 均显示出比临床使用的顺铂还强的体外抗癌活性, 可望作为广谱抗癌的候选化合物。

参考文献:

- [1] Gielen M. *Coord. Chem. Rev.*, **1996**, **151**:41-51
- [2] De Vos D, Willem R, Gielen M, et al. *Met. Based Drugs*, **1998**, **5**(4):179-188
- [3] FENG Yong-Lan(冯泳兰), YU Jiang-Xi(庾江喜), JIANG Wu-Jiu(蒋伍玖), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2018**, **34**(1):99-104
- [4] SHANG Xian-Mei(尚先梅), WU Jun(吴军), LI Qing-Shan(李青山). *Sci. China Ser. B: Chem.*(中国科学 B 辑:化学), **2008**, **38**(5):429-440
- [5] YAN Wen-Hua(闫文华), KANG Wan-Li(康万利), LI Jin-Huan(李金环). *Chinese Journal of Applied Chemistry*(应用化学), **2007**, **24**(6):660-664
- [6] Shujha S, Shah A, Rehman Z U, et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, **45**(7):2902-2911
- [7] ZHANG Fu-Xing(张复兴), KUANG Dai-Zhi(邝代治), WANG Jian-Qiu(王剑秋), et al. *Chinese J. Org. Chem.*(有机化学), **2008**, **28**(8):1457-1461
- [8] Ruan B F, Tian Y P, Zhou H P, et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2011**, **365**(1):302-308
- [9] YIN Han-Dong(尹汉东), WANG Chuan-Hua(王传华), WANG Yong(王勇), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2002**, **18**(2):201-204
- [10] FENG Yong-Lan(冯泳兰), KUANG Dai-Zhi(邝代治), ZHANG Fu-Xing(张复兴), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2017**, **33**(5):830-836
- [11] Chandrasekhar V, Thirumoorathi R. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**(29):4578-4585
- [12] Ma C L, Sun J S, Zhang R F. *J. Organomet. Chem.*, **2006**, **691**:5873-5886
- [13] Zhang J H, Zhang R F, Ma C L, et al. *Polyhedron*, **2011**, **30**:624-631
- [14] Ma C L, Li Q L, Guo M J, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2009**, **694**(26):4230-4240
- [15] Airapetyan D V, Petrosyan V S, Gruener S V, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2013**, **747**:241-248
- [16] Iqbal M, Ali S, Muhammad N, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2013**, **723**:214-223
- [17] KUANG Dai-Zhi(邝代治), YU Jiang-Xi(庾江喜), FENG Yong-Lan(冯泳兰) et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2018**, **34**(6):1035-1042
- [18] (a) Sheldrick G M. *SHELXL-97, Program for the Refinement of Crystal Structure*, University of Göttingen, Germany, **1997**.
(b) Sheldrick G M. *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, **2015**, **C71**:3-8
- [19] Chandrasekhar V, Mohapatra C, Butcher R J. *Cryst. Growth Des.*, **2012**, **12**(6):3285-3295