基于取代苯甲酰肼缩丙酮酸配体的二苄基锡配合物的合成、晶体结构及生物活性

罗 波 余浩田 刘梦琴 张复兴 邝代治 谭宇星 蒋伍玖*
(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,功能金属有机化合物湖南省重点实验室,衡阳 421008)

摘要:二苄基二氯化锡分别与对甲氧基苯甲酰肼缩丙酮酸及对硝基苯甲酰肼缩丙酮酸反应,合成了 2 个二苄基锡配合物(**C1**、**C2**),通过元素分析、IR、^{1}H NMR、^{13}C NMR、^{119}Sn NMR、HRMS 以及 X 射线单晶衍射等表征了配合物结构。测试了配合物 **C1**、**C2** 的热稳定性以及配合物对癌细胞 H460、HepG2、MCF7 的体外抑制活性;在 Tris-HCl 缓冲溶液中,以 EB 做为荧光探针,用荧光光谱法初步研究了配合物 **C1** 与小牛胸腺 DNA 的相互作用;并且用凝胶电泳法研究了配合物 **C1** 切割质粒 DNA pBR322 的能力。结果表明:配合物 **C1**、**C2** 对 3 种癌细胞都有较好的抑制作用,但是 **C1** 更优于 **C2**;配合物 **C1** 与小牛胸腺 DNA 作用是插入结合作用所致,能有效的将超螺旋 DNA pBR322 切割成缺刻型 DNA。

关键词:有机锡配合物;酰腙;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(2019)07-1212-09
DOI:10.11862/CJIC.2019.151

Syntheses, Crystal Structures and Biological Activity of Dibenzyltin Complexes Based on Substituted Benzoyl Hydrazine-Pyruvic Acid

LUO Bo YU Hao-Tian LIU Meng-Qin ZHANG Fu-Xing
KUANG Dai-Zhi TAN Yu-Xing JIANG Wu-Jiu*
(*Key Laboratory of Functional Metal-Organic Compounds of Hunan Province, Key Laboratory of Functional Organometallic Materials, University of Hunan Province, College of Chemistry and Material Science, Hengyang Normal University, Hengyang, Hunan* 421008, *China*)

Abstract: Two benzyltin complexes has been synthesized via the reaction of substituted benzoyl hydrazine-pyruvic acid with dibenzyltin dichloride. The complexes **C1** and **C2** have been characterized by IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ^{119}Sn NMR spectra, elemental analysis, HRMS and the crystal structures have been determined by X-ray diffraction. Crystallographic data show that **C1** forms a one-dimensional chain structure, **C2** is a centrosymmetric dimer, and there is a Sn_2O_2 four-membered ring in the middle of the molecule. *In vitro* antitumor activities of both complexes were evaluated by MTT against three human cancer cell lines (H460, HepG2, MCF7). The interaction between complex **C1** and calf thymus DNA were studied by EB fluorescent probe, and the ability of complex **C1** to cleave plasmid DNA pBR322 was investigated by gel electrophoresis. The results show that the complexes **C1** and **C2** have good inhibitory effects on three kinds of cancer cells, but **C1** is better than **C2**. The interaction of **C1** with calf thymus DNA are intercalation, and it can effectively cleave DNA pBR322. CCDC: 1895352, **C1**; 1895353, **C2**.

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

收稿日期:2019-02-23。收修改稿日期:2019-04-23。
湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划项目(No.cx1813),湖南省自然科学基金(No. 2017JJ3003)和衡阳师范学院学科群项目(No.18XKQ01)资助。
*通信联系人。E-mail:jwj_china@163.com;会员登记号:S06N2177M1202。

0 引　言

癌症的死亡率仅次于心脑血管疾病，严重威胁着人类的生命健康。目前,外科手术、放射性疗法和化学疗法是现代医学中用来治疗癌症的 3 种主要手段,前两者主要用于治疗良性非转移的肿瘤,后者主要针对晚期恶性、顽固性的肿瘤。因此,新型抗肿瘤药物的研发对癌症的治疗具有重大意义。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[1]。随着人们对金属配合物药理作用认识的进一步深入，许多新型的具有抗癌活性的金属配合物不断被合成出来[2-4]。自 1980 年 Crowe[5]首次报道二烃基锡化合物具有抑制癌细胞增殖作用以来，二烃基锡化合物在抗癌药物领域受到了人们的广泛关注。与其它结构类型的有机锡化合物相比，二烃基锡化合物通常具有更好的抗癌活性[6-8];但是常规二烃基锡化合物的生物兼容性差,脂水分配系数大,严重制约了其药物应用。因此，利用具有良好生物兼容性的配体同二烃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。酰腙类化合物由于其良好的生物兼容性及复杂多变的配位模式，近年来得到了广泛关注[9-12]。结合前期研究,本文拟考察不同电子类型取代基调控对苄基锡抗肿瘤活性的影响。我们选取苯环对位具有不同电子类型取代基的酰肼与丙酮酸缩合产物作为配体，合成了 2 个二苄基锡配合物,初步研究了配合物对癌细胞的体外抑制活性,并通过荧光光谱及凝胶电泳法研究了配合物与 DNA 的作用情况。

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;HRMS 用 Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL(ESI 源)测定;荧光光谱用日本日立 F-7000 荧光光谱仪测定;凝胶电泳用北京六一仪器厂 DYY-6C 型电泳仪测定；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)。

取代苯甲酰肼缩丙酮酸配体和二苄基二氯化锡参考文献[13-14]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,质粒 pBR322 DNA 定制于上海生工生物工程公司。其它试剂均为分析纯,溶剂参考文献[15]方法纯化,水为超纯水。Tris-HCl(0.01 $mol\cdot L^{-1}$)缓冲溶液通过称取一定量 Tris 用 0.1 $mol\cdot L^{-1}$ 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}=1.8~1.9),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(ε_{260}=6 600 $L\cdot mol^{-1}\cdot cm^{-1}$),其储备液置于 4 ℃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 $mol\cdot L^{-1}$)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 对甲氧基苯甲酰肼缩丙酮酸或对硝基苯甲酰肼缩丙酮酸,1 mmol 二苄基二氯化锡,25 mL 甲醇，搅拌回流 6 h。冷却,过滤,旋转蒸除溶剂,用甲醇重结晶,得淡黄色晶体 **C1** 或 **C2**。

配合物 **C1**:产率 78.3%。m.p. 189~191 ℃。元素分析($C_{26}H_{28}N_2O_5Sn$)实测值(括号内为计算值,%):C,55.11(55.05);H,4.93(4.98);N,4.92(4.94)。IR(KBr,cm^{-1}):3 419,3 078,3 020,2 935,2 835,1 633,1 602,1 581,1 490,1 390,1 334,1 251,1 172,1 211,1 082,1 029,921,842,758,696,638,624,590,551,514,459。^1H NMR (500 MHz,$CDCl_3$):δ 7.98(d,J=9.0 Hz,2H),6.893~7.01(m,12H),3.90(s,3H),3.25(s,4H),2.04(s,3H)。^{13}C NMR (125 MHz,$CDCl_3$):δ 174.49,168.33,162.89,151.13,136.41,130.73,128.31,128.24,125.40,125.34,113.50,55.43,50.85,34.30,12.77。^{119}Sn NMR(Me_4Sn,187 MHz,$CDCl_3$):δ −606.55。HRMS(ESI) m/z 按 $C_{25}H_{25}N_2O_4Sn^+$ [M–CH_3OH+H]$^+$计算值:537.083 08,实测值:537.082 46。

配合物 **C2**:产率 74.6%。m.p. 118~120 ℃(dec)。元素分析 ($C_{25}H_{25}N_3O_6Sn$):实测值 (括号内为计算值,%):C,51.59(51.58);H,4.37(4.33);N,7.21(7.22)。IR (KBr,cm^{-1}):3 404,3 080,3 057,3 024,2 937,1 678,1 620,1 598,1 529,1 492,1 452,1 384,1 338,1 292,1 205,1 157,1 105,1 068,1 014,921,858,759,719,696,592,553,536,459。^1H NMR(500 MHz,$CDCl_3$):δ 8.29(d,J=8.4 Hz,2H),8.21(s,1H),8.13(d,J=8.8 Hz,2H),6.94~6.99(m,9H),3.33(s,4H),2.07(s,3H)。^{13}C NMR(125 MHz,$CDCl_3$):δ 172.58,162.19,149.90,138.66,129.59,

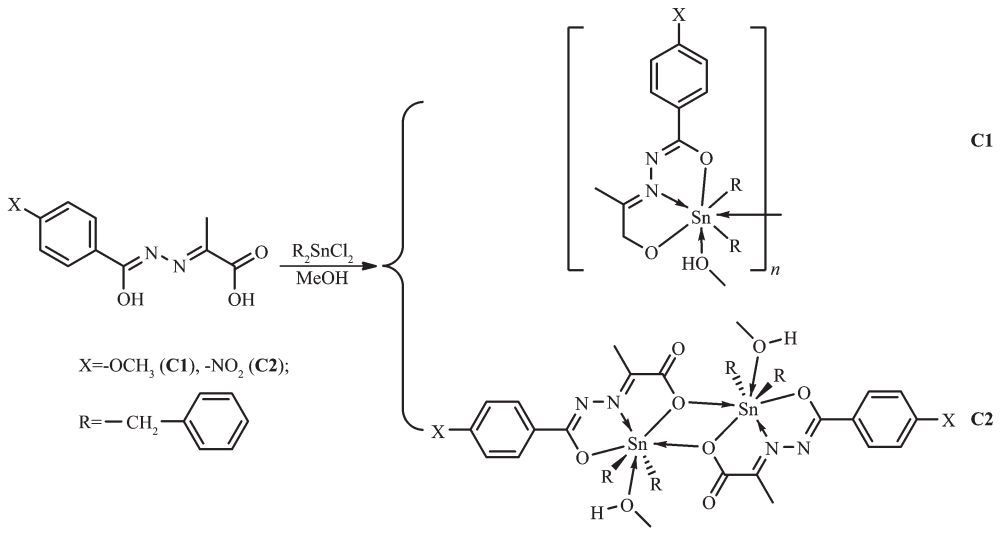


图 1 配合物的合成线路图

Fig.1 Synthetic routes of the complexes

128.98,128.61,128.39,128.16,125.70,123.36,50.90,40.84,13.05。^{119}Sn NMR (Me_4Sn,187 MHz,$CDCl_3$):δ −634.61。HRMS(ESI) *m/z* 按 $C_{24}H_{22}N_3O_5Sn^+$[M−CH_3OH+H]$^+$计算值:552.057 59,实测值:552.057 50。

1.3 晶体结构测定

选取尺寸为 0.26 mm×0.24 mm×0.23 mm (**C1**)和 0.22 mm×0.20 mm×0.18 mm (**C2**)的配合物晶体,在 Bruker SMART APEX Ⅱ CCD 单晶衍射仪上,采用经石墨单色化的 Mo $K\alpha$ 射线(λ=0.071 073 nm),以 φ~ω 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,部分非氢原子坐标在随后的差值 Fourier 合成中陆续确定,理论加氢法给出氢原子在晶胞中的位置坐标。对非氢原子坐标及其各向异性热参数和氢原子坐标及其各向同性热参数进行全矩阵最小二乘法修正至收敛,全部结构分析计算工作采用 SHELX-97 程序系统完成[16]。

CCDC:1895352,**C1**;1895353,**C2**。

表 1 配合物的晶体学数据

Table 1 Crystallographic data of the complexes

Complex	C1	C2
Empirical formula	$C_{26}H_{28}N_2O_5Sn$	$C_{25}H_{25}N_3O_6Sn$
Formula weight	567.19	582.17
T / K	296(2)	293(2)
Crystal system	Monoclinic	Triclinic
Space group	$P2_1/n$	$P\bar{1}$
a / nm	1.223 57(9)	1.034 59(3)
b / nm	0.928 38(7)	1.154 04(3)
c / nm	2.238 11(17)	1.300 00(4)
α / (°)		68.311 0(10)
β / (°)	91.687 0(10)	70.729 0(10)
γ / (°)		63.924 0(10)
Volume / nm^3	2.541 3(3)	1.269 07(6)
Z	4	2
D_c / (Mg·m^{-3})	1.482	1.524
Absorption coefficient / mm^{-1}	1.043	1.051
F(000)	1 152	588
θ range / (°)	1.82~25.10	1.72~25.10

续表 1

Limiting indices	$-14 \leqslant h \leqslant 9, -11 \leqslant k \leqslant 11, -23 \leqslant l \leqslant 26$	$-12 \leqslant h \leqslant 12, -13 \leqslant k \leqslant 11, -15 \leqslant l \leqslant 14$
Reflection collected, unique	12 450, 4 521 (R_{int}=0.015 6)	8 316, 4 506 (R_{int}=0.015 5)
Completeness	0.999	0.996
Max. and min. transmission	0.795 4 and 0.773 1	0.833 4 and 0.801 8
Data, restraint, parameter	4 521, 0, 314	4 506, 0, 322
Goodness-of-fit on F^2	1.099	1.078
Final R indices [$I>2\sigma(I)$]	R_1=0.024 9, wR_2=0.061 6	R_1=0.024 1, wR_2=0.061 9
R indices (all data)	R_1=0.027 7, wR_2=0.062 7	R_1=0.026 1, wR_2=0.063 2
$(\Delta\rho)_{max}$, $(\Delta\rho)_{min}$ / (e·nm^{-3})	422, −555	716, −370

1.4　体外抗癌活性测定

将待测药物溶于少量 DMSO，用水稀释至所需浓度，保持最终 DMSO 浓度小于 0.1%。MCF7、HepG2、H460 细胞株取自美国组织培养库(ATCC)，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 ℃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。

1.5　配合物与 DNA-EB 作用的荧光光谱法研究

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 ℃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。

1.6　配合物与质粒 pBR322 DNA 作用的凝胶电泳法研究

在凝胶电泳实验中，使用 TAE(pH=8.0)缓冲液和 1%琼脂糖制备凝胶，用 Goldview 染色。将不同浓度配合物溶液与质粒 pBR322 DNA (0.5 μg·μL^{-1})混合均匀，并在 25 ℃孵育 1 h，然后将其加入凝胶中，在 150 V 的电泳槽中电泳 45 min，电泳结束后在 UV 光下进行拍照。

2　结果与讨论

2.1　谱学研究

在配合物 **C1** 和 **C2** 的红外谱图中，**C1** 和 **C2** 配位键的特征峰 ν(Sn-O)、ν(Sn-O-Sn)、ν(Sn-N)和 ν(Sn-C) 分别位于 590、551、514、459 cm^{-1} 和 592、553、536、459 cm^{-1} 处，与文献[17-20]报道的类似化合物的出峰位置一致，由此表明有机锡配合物的形成。

在 ^{1}H NMR 谱中，其各组峰的积分面积之比与预期结构的各组质子数相对吻合[21]；从谱图中可以看到，配合物 **C1** 和 **C2** 中芳环上氢质子的出峰位置分别在 7.01~7.98 和 6.99~8.29；苄基上亚甲基氢质子分别在 3.25 和 3.33 出峰，*N*-(2-丙酸)-芳甲酰腙配体上甲基氢质子分别出峰在 2.04 和 2.07，2 个配合物的氢质子出峰基本保持一致，说明 2 个配合物具有相似的不对称结构单元。在 ^{13}C NMR 谱中，其各组峰与理论推测结构碳原子数相吻合[21]，与 X 射线单晶衍射结果一致。在 ^{119}Sn NMR 谱中，**C1** 和 **C2** 分别在−606.55 和−634.61 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 **C1**、**C2** 的主要键长和键角数据列于表 2，分子结构见图 2、3。在配合物 **C1** 中，配合物 **C1** 的不对称结构单元通过 Sn-O^i 键作用构成一维螺旋链状结构，如图 4 所示，其 Sn-O^i 键键长为 0.261 58(18) nm，虽大于 Sn-O^i 共价键长，但是小于锡原子与氧原子范氏半径之和，且比文献报道[22-23]相似配合物的 Sn-O^i 略短，说明配合物 **C1** 的一维螺旋链状结构是由较强的 Sn-O^i 键作用构成。链中的每 1 个螺旋由 2 个[*p*-MeO-C_6H_3(O)C=N-N=C(Me)COO](CH$_3$OH)($C_6H_5CH_2$)$_2$Sn 单元组成，其长度为 0.928 38(27) nm，并且相邻的锡原子之间的距离为 0.606 06(4) nm，夹角为 99.997(4)°。

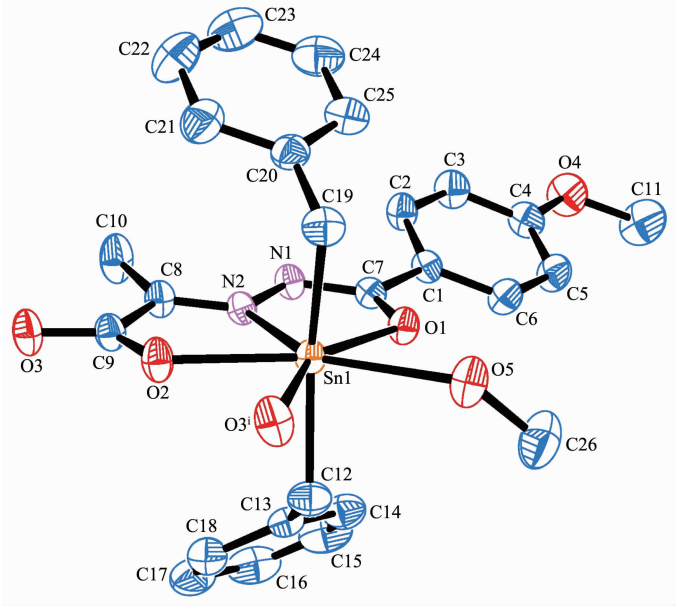
配合物 **C1** 的中心锡原子 Sn1 与来自配体中的 2 个氧原子 O1 和 O2，1 个亚氨基氮原子 N2，1 个配位甲醇氧原子 O5，来自 2 个对甲基苄基中的亚甲基碳原子 C12 和 C19 以及来自另 1 个配体分子中的 O3^i 等配位，形成七配位五角双锥构型。O1、O2、O5、N2、O3^i 占据了赤道平面的 5 个位置，2 个亚甲基碳原子 C12 和 C19 则占据了该平面两侧的轴向位置，轴向 C12-Sn1-C19 键角为 158.85(10)°，与 180°偏离了 21.15°，且赤道平面的 5 个原子与中心锡原子的

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–C12	0.213 5(3)	Sn1-C19	0.214 4(3)	Sn1-O1	0.218 20(16)
Sn1-N2	0.224 65(19)	Sn1-O2	0.226 86(17)	Sn1-O5	0.252 5(2)
Sn1-O3^{i}	0.261 58(18)				
C12-Sn1-C19	158.85(10)	C12-Sn1-O1	96.94(9)	C19-Sn1-O1	95.36(9)
C12-Sn1-N2	102.48(9)	C19-Sn1-N2	97.87(9)	O1-Sn1-N2	70.03(7)
C12-Sn1-O2	89.79(10)	C19-Sn1-O2	91.80(10)	O1-Sn1-O2	139.93(6)
N2-Sn1-O2	69.95(6)	C12-Sn1-O5	85.57(10)	C19-Sn1-O5	81.30(10)
O1-Sn1-O5	74.24(7)	N2-Sn1-O5	144.04(7)	O2-Sn1-O5	145.81(6)
C19-Sn1-O3^{i}	82.555(90)	C12-Sn1-O3^{i}	78.122(90)	O2-Sn1-O3^{i}	70.486(56)
O5-Sn1-O3^{i}	75.413(64)				
C2					
Sn1-C18	0.214 5(3)	Sn1-C11	0.214 6(3)	Sn1-O1	0.215 56(16)
Sn1-N1	0.223 23(19)	Sn1-O2	0.231 14(16)	Sn1-O4	0.235 8(2)
Sn1-O2^{i}	0.276 50(15)				
C18-Sn1-C11	165.49(11)	C18-Sn1-O1	93.79(9)	C11-Sn1-O1	96.91(9)
C18-Sn1-N1	97.64(8)	C11-Sn1-N1	95.14(10)	O1-Sn1-N1	70.70(7)
C18-Sn1-O2	89.18(8)	C11-Sn1-O2	88.61(9)	O1-Sn1-O2	141.21(6)
N1-Sn1-O2	70.57(6)	C18-Sn1-O4	87.68(10)	C11-Sn1-O4	84.87(11)
O1-Sn1-O4	78.56(7)	N1-Sn1-O4	149.05(7)	O2-Sn1-O4	140.23(6)
C11-Sn1-O2^{i}	83.145(103)	C18-Sn1-O2^{i}	82.739(79)	O2-Sn1-O2^{i}	67.667(55)
O4-Sn1-O3^{i}	72.616(66)				

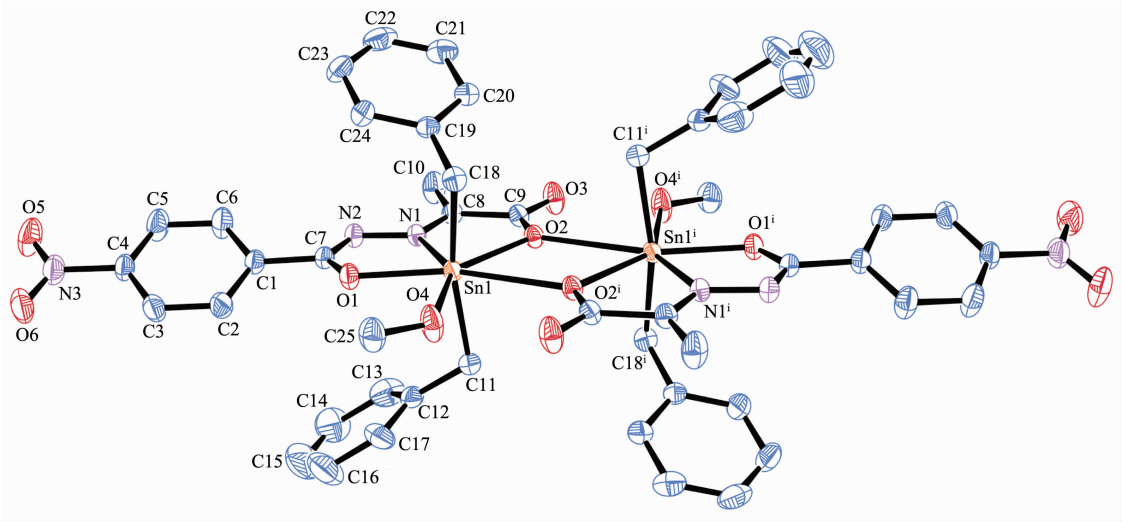
Symmetry codes: ^{i} 0.5–x, 0.5+y, 0.5–z for **C1**; ^{i} –x, 1–y, 1–z for **C2**.



Hydrogen atoms are omitted for clarity; Ellipsoids probability: 30%; Symmetry codes: ^{i} 0.5–x, 0.5+y, 0.5–z

图 2 配合物 **C1** 的分子结构图

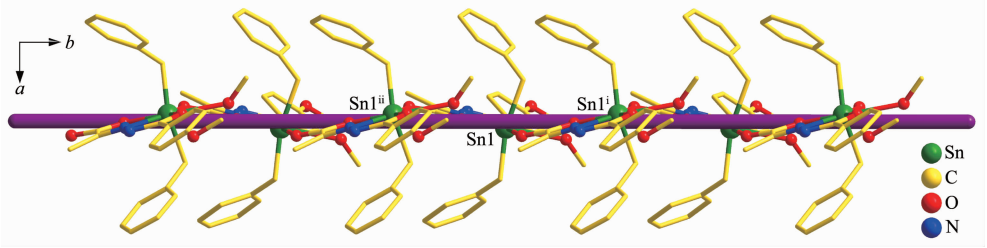
Fig.2 Molecular structure of complex **C1**



Hydrogen atoms are omitted for clarity; Ellipsoids probability: 30%; Symmetry codes: ^{i} $-x$, $1-y$, $1-z$

图 3　配合物 **C2** 的分子结构图

Fig.3　Molecular structure of complex **C2**



Symmetry codes: ^{i} $0.5-x$, $0.5+y$, $0.5-z$; ^{ii} $0.5-x$, $-0.5+y$, $0.5-z$

图 4　配合物 **C1** 一维螺旋链状结构

Fig.4　One dimensional infinite helical chain structure of **C1**

键长不等(d_{Sn1-O1}=0.218 20(16) nm;d_{Sn1-O2}=0.226 86(17) nm;d_{Sn1-O5}=0.252 5(2) nm;d_{Sn1-N2}=0.224 65(19) nm;$d_{Sn1-O3^{i}}$=0.261 58(18) nm),其差值为 0.002 21~0.043 38 nm,且键角也不相等(∠O1-Sn1-O5 74.24(7)°;∠O1-Sn1-N2 70.03(7)°;∠N2-Sn1-O2 69.95(6)°;∠O2-Sn1-O3^{i} 70.486(56)°;∠O5-Sn1-O3^{i} 75.413(64)°),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** 为双锡核分子,分子中心存在 1 个 Sn_2O_2 平面中心四元环,环的中心就是分子的对称中心,四元环由羧基氧原子以 μ_3-桥联配位 Sn 原子,且与 2 个锡原子的键长不等,其中 d_{Sn1-O2}=0.231 14(16) nm,属于正常 Sn-O 共价键长;而 $d_{Sn1-O2^{i}}$=0.276 50(15) nm,虽小于锡原子与氧原子范氏半径之和,但是大于配合物 **C1** 中的 Sn-O^{i} 键键长,说明该 Sn-O^{i} 键的作用比配合物 **C1** 中的弱。与配合物 **C1** 相似,配合物 **C2** 的中心锡原子 Sn1 也是形成七配位五角双锥构型。轴向 C11-Sn1-C18 键角为 165.49(11)°,与 180° 偏离了 14.51°,比配合物 **C1** 的偏离程度小,在配合物 **C2** 中,赤道平面的 5 个原子与中心锡原子的键长也均不相等,因此,配合物 **C2** 中心锡原子也为七配位畸变五角双锥构型。

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 ℃·min^{-1},气体流速为 20 mL·min^{-1},在 40~800 ℃范围内对配合物进行热重测试。如图 5、6 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 40~180 ℃,配合物 **C1** 失重为 5.54%(理论值:5.64%),**C2** 为 5.22%(理论值:5.50%),分别对应配合物失去配位的甲醇分子;配合物 **C1**、**C2** 的中间失重阶段均相对模糊,在 170~800 ℃范围内失重,对应配合物分子失去取代苯甲酰肼缩丙酮酸配体及苄基,最终稳定在约 26.43%(**C1**) 和 26.58%(**C2**),残余物与 SnO_2 的计算含量 26.57%(**C1**)及 25.89%(**C2**)吻合;上述热

分析结果表明配合物 **C1**、**C2** 分别在 90、118 ℃之前可稳定存在。

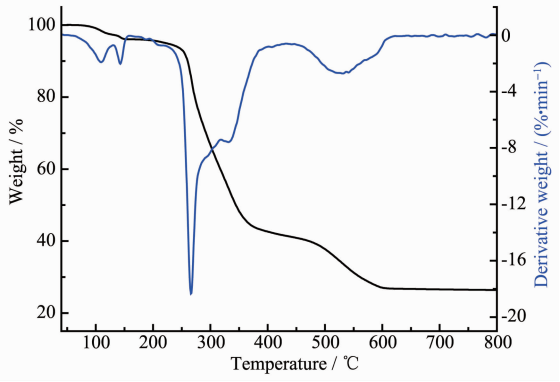


图 5 配合物 **C1** 的热重分析

Fig.5 Thermogravimetric analysis curve of complex **C1**

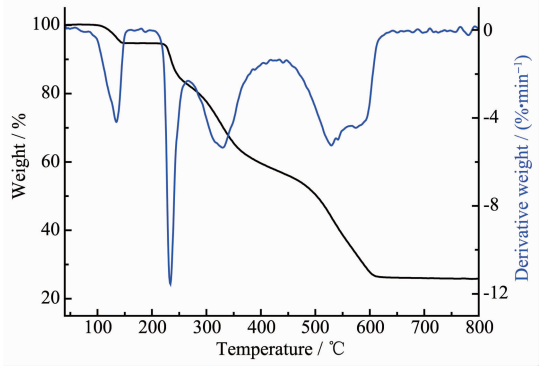


图 6 配合物 **C2** 的热重分析

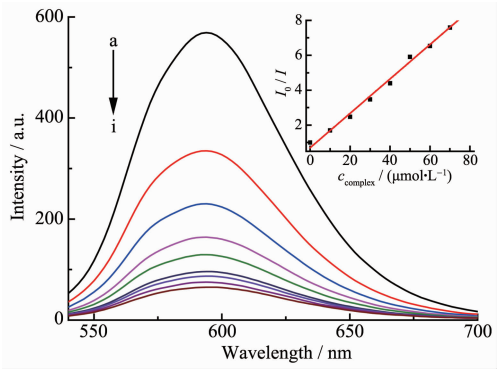
Fig.6 Thermogravimetric analysis curve of complex **C2**

2.4 体外抗癌活性研究

表 3 列出了配合物 **C1**、**C2** 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)的抑制活性。从表中数据可知,配合物 **C1**、**C2** 对 3 种癌细胞都有一定的抑制作用, 配合物 **C1** 对 NCI-H460 最为敏感, 其 IC_{50}=(4.66±0.27) μmol·L^{-1}。在 HepG2 和 MCF7 两种癌细胞中,**C1**、**C2** 的抑制活性相当;在 NCI-H460 癌细胞中,**C1** 的体外抑制活性优于卡铂,**C2** 略低于卡铂。结合配合物结构进行构效分析可以发现: 配合物 **C1**、**C2** 晶体结构类型虽然不同,但其在溶液中的存在结构相似(高分辨质谱及核磁共振结果表明其在溶液中均可以单分子形式存在),说明配体酰肼苯环对位不同电子类型的取代基对配合物的抗癌活性影响较小。由此推测,配体酰肼苯环对位取代基可能不是有效药效基团; 另一方面, 二苄基锡配合物具一定的抗癌活性, 这可能和配体与有机锡的协同作用有关[24-25]。

2.5 配合物与 DNA-EB 作用的荧光光谱研究

图 7 为不同浓度的配合物 **C1** 对 EB-DNA 复合体系的荧光淬灭曲线。加入配合物 **C1**,DNA-EB 体系的荧光明显降低,说明配合物 **C1** 的存在使 DNA-EB 体系的荧光产生了猝灭[26]。为了较为定量地研究配合物与 DNA 的结合能力,根据经典 Stern-Volmer 方程[27-28]:$I_0/I=1+K_{SV}c_{complex}$,由曲线拟合推断其作用属于静态猝灭,计算出配合物 **C1** 与 DNA 作用的猝灭常数 K_{SV} 为 7.0×10^4 L·mol^{-1},比文献[29-30]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** 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



c_{DNA}=30 μmol·L^{-1}; c_{EB}=3 μmol·L^{-1}; From a to i, c=0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 μmol·L^{-1}, respectively; Inset: plot of I_0/I vs $c_{complex}$; λ_{em}=594 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

表 3 配合物对癌细胞的体外抑制活性

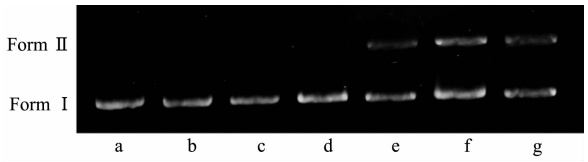
Table 3 Inhibition action of the complexes to cancer cell *in Vitro*

	IC_{50} / (μmol·L^{-1})		
	NCI-H460	HepG2	MCF7
C1	4.66±0.27	5.54±0.21	6.70±0.33
C2	8.66±0.31	5.74±0.14	6.71±0.18
Carboplatin	7.26±0.32	7.70±0.25	8.22±0.41

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。

2.6　配合物与质粒 pBR322 DNA 作用的凝胶电泳法研究

通过凝胶电泳法研究了不同浓度的配合物 **C1** 切割超螺旋 pBR322 DNA 的能力，结果如图 8 所示。从图 8 可以看出,配合物 **C1** 可以有效地切割双链 DNA,并且其切割活性与配合物浓度有关。当配合物浓度逐渐增加时,可观察到 Form Ⅰ逐渐减少,而 Form Ⅱ逐渐增加。DNA 的双螺旋结构慢慢解体为缺刻开环型[31-32],并且随着配合物浓度的增加,切割效果更加明显。但是，当浓度达到 120 μmol·L^{-1} 时,仍然没有出现线性(Form Ⅲ)。因此,配合物 **C1** 对 DNA 的切割活性结果表明,配合物 **C1** 能有效地将超螺旋 DNA 切割成缺刻型 DNA。



From a to g, $c_{complex}$=0, 20, 40, 60, 80, 100, 120 μmol·L^{-1}, respectively

图 8　配合物 **C1** 切割质粒 DNA pBR322 的凝胶电泳图

Fig.8　Agarose gel electrophoresis of pBR322 treated with different concentrations of **C1**

3　结　论

二苄基二氯化锡分别与对甲氧基苯甲酰肼缩丙酮酸及对硝基苯甲酰肼缩丙酮酸反应，合成了 2 个苄基锡配合物(**C1**、**C2**)。结构分析表明,**C1** 通过 Sn-O 键构成一维无限螺旋链状结构,**C2** 为双锡核分子，以 Sn_2O_2 四元环为中心对称,2 个配合物的中心锡原子与配位原子均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 90 ℃、**C2** 在 118 ℃以下可稳定存在。抗癌活性结果表明 **C1**、**C2** 对 HepG2 和 MCF7 两种癌细胞的抑制作用无明显区别，仅对于 NCI-H460 癌细胞，配合物 **C1** 优于配合物 **C2**。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 **C1** 与小牛胸腺 DNA 的相互作用,配合物 **C1** 与小牛胸腺 DNA 作用是插入结合作用所致;并且用凝胶电泳法研究了配合物 **C1** 切割质粒 DNA pBR322 的能力，结果表明配合物 **C1** 能有效地将超螺旋 DNA pBR322 切割成缺刻型 DNA。

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

参考文献:

[1] Rosenberg B, Vancamp L, Trosko J E, et al. *Nature*, **1969**, **222**(5191):385-386

[2] Kenny R G, Marmion C J. *Chem. Rev.*, **2019**,**119**(2):1058-1137

[3] Díaz-García D, Cenariu D, Pérez Y, et al. *Dalton Trans.*, **2018**, **47**(35):12284-12299

[4] Cao W B, Qi J X, Qian K, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2019**, **191**:174-182

[5] Crowe A J, Smith P J, Atassi Ghanem. *Chem.-Biol. Interact.*, **1980**,**32**(1/2):171-178

[6] Baul T S B, Paul A, Pellerito L, et al. *Invest. New Drug.*, **2011**,**29**(2):285-299

[7] Shang X M, Meng X G, Alegria E C B A, et al. *Inorg. Chem.*, **2011**,**50**(17):8158-8167

[8] Attanzio A, Ippolito M, Girasolo M A, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2018**,**188**:102-112

[9] Ferreira I P, Piló E D L, Recio-Despaigne A A, et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**,**24**(13):2988-2998

[10]HAN Jie(韩杰), ZHOU Xiao-Xia(周晓霞), CHEN Si-Bao(陈思宝), et al. *Chinese J. Org. Chem.*(有机化学), **2014**,**34**(4): 741-748

[11]Foscolos A S, Papanastasiou I, Foscolos G B, et al. *Med. Chem. Commun.*, **2016**,**7**(6):1229-1236

[12]Sedaghat T, Ebrahimi Y, Carlucci L, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2015**,**794**:223-230

[13]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

[14]Sisido K, Takeda Y, Kinugawa Z, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**,**83**(3):538-541

[15]Armarego W L F, Chai C L L. *Purification of Laboratory Chemicals*. 6*th Ed*. Oxford: Butterworth-Heinemann, **2009**.

[16]Sheldrick G M. *SHELXTL Ver.*5.03, *Siemens Analytical X-ray Division*, Madison, Wisconsin, USA, **1994**.

[17]Deacon G B, Phillips R J. *Coord. Chem. Rev.*, **1980**,**33**(3): 227-250

[18]Hong M, Yin H D, Zhang X Y, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2013**,**724**:23-31

[19]Salam M A, Hussein M A, Ramli I, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2016**,**813**:71-77

[20]Tan Y X, Zhang Z J, Feng Y L, et al. *Chin. J. Struct. Chem.*, **2017**,**36**(6):925-936

[21]Pretsch E, Buhlmann P, Martin B. *Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data*. 4*th Ed*. Berlin: Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. KGaA, **2009**.

[22]ZHANG Zhi-Jian(张志坚), JIANG Wu-Jiu(蒋伍玖), LIU Yang(刘洋), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2017**,**33**(9):1603-1610

[23]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

[24]Effenberger K, Breyer S, Schobert R. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**,**45**(5):1947-1954

[25]Dandawate P, Khan E, Padhye S, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**,**22**(9):3104-3108

[26]Zhao Y, Li Z, Li H H, et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2018**,**482**:136-143

[27]XU Jin-Gou(许金钩), WANG Zun-Ben(王尊本). *Fluorescence Analysis*. 3*rd Ed.*(荧光分析法.3 版). Beijing: Science Press, **2006**:64-70

[28]ZHANG Min-Zhi(张敏芝), WU Da-Ling(武大令), SHEN Wei(沈伟), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2018**,**34**(12):2227-2237

[29]Ganji N, Rambabu A, Vamsikrishna N, et al. *J. Mol. Struct.*, **2018**,**1173**:173-182

[30]Yao G Y, Ye M Y, Huang R Z, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**,**24**(2):501-507

[31]Mirzaei-Kalar Z. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2018**,**161**:101-109