

四个基于酰肼配体的双核苄基锡配合物的合成、 晶体结构及体外抗癌活性

刘 骄 李卓群 易雨阳 钟依欣 余浩田 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: 通过微波“一锅法”合成了 4 个双核苄基锡配合物: $\{[C_4H_3S(O)C=N-N=C(Me)COO](PhCH_2)_2Sn(MeOH)\}_2$ (**C1**)、 $\{[C_4H_3S(O)C=N-N=C(Me)COO](p-Cl-C_6H_4CH_2)_2Sn(MeOH)\}_2$ (**C2**)、 $\{[C_4H_3S(O)C=N-N=C(PhCH_2)COO](PhCH_2)_2Sn(MeOH)\}_2$ (**C3**)、 $\{[C_4H_3S(O)C=N-N=C(PhCH_2)COO](p-Cl-C_6H_4CH_2)_2Sn(MeOH)\}_2$ (**C4**), 利用元素分析、IR、 1H 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。4 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, 且中心锡原子与配位原子形成七配位畸变五角双锥构型。测试了配合物 **C1**~**C4** 的热稳定性以及配合物对癌细胞 H460、HepG2、MCF7 的体外抑制活性, 结果表明: 配合物 **C2** 是 4 个新合成的配合物中抑制癌细胞效果最好的化合物。

关键词: 有机锡配合物; 酰肼; 合成; 晶体结构; 抗癌活性

中图分类号: O614.43*2

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2019)12-2200-09

DOI: 10.11862/CJIC.2019.269

Syntheses, Crystal Structures and *in Vitro* Anticancer Activity of Four Binuclear Benzyltin Complexes Based on Acylhydrazone Ligand

LIU Jiao LI Zhuo-Qun YI Yu-Yang ZHONG Yi-Xin YU Hao-Tian 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: Four dinuclear benzyltin complexes were synthesized by microwave “one-pot synthesis”, namely $\{[C_4H_3S(O)C=N-N=C(Me)COO](PhCH_2)_2Sn(MeOH)\}_2$ (**C1**), $\{[C_4H_3S(O)C=N-N=C(Me)COO](p-Cl-C_6H_4CH_2)_2Sn(MeOH)\}_2$ (**C2**), $\{[C_4H_3S(O)C=N-N=C(PhCH_2)COO](PhCH_2)_2Sn(MeOH)\}_2$ (**C3**), $\{[C_4H_3S(O)C=N-N=C(PhCH_2)COO](p-Cl-C_6H_4CH_2)_2Sn(MeOH)\}_2$ (**C4**). The complexes **C1**~**C4** were characterized by IR, 1H NMR, ^{13}C NMR ^{119}Sn NMR spectra, elemental analysis, HRMS and the crystal structures were determined by X-ray diffraction. The four complexes are all binuclear molecules, and there was a Sn_2O_2 four-membered ring in the middle of the molecule. The central tin atom and the coordinating atom form a seven-coordinated pentagonal bipyramid configuration. The thermogravimetric of the complexes **C1**~**C4** were analyzed, and *in vitro* antitumor activities of the complexes were evaluated by MTT against three human cancer cell lines (H460, HepG2, MCF7). The results show that complex **C2** is the best compound for inhibiting cancer cells in the four synthesized complexes. CCDC: 1923380, **C1**; 1923381, **C2**; 1923382, **C3**; 1923383, **C4**.

Keywords: organotin complex; acylhydrazone; synthesis; crystal structure; activity

收稿日期: 2019-06-27。收修改稿日期: 2019-10-07。

衡阳师范学院大学生课外学术科技作品重点项目(校科字[2019]2 号-12), 湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划项目(No.cx1813),
“功能金属有机材料”湖南省普通高等学校重点实验室开放基金项目(No.GN19K07)资助。

*通信联系人。E-mail: jwj_china@163.com; 会员登记号: S06N2177M1202。

20 世纪 60 年代末, 顺铂(II)抗癌作用的发现及临床应用促进了金属抗癌药物的迅速发展^[1], 于是, 设计和合成新型金属抗癌药物成为了人们的研究热点^[2-4]。随着同类抗癌药物的频繁使用, 多数癌细胞均会产生一定的耐药性, 这就迫使科学研究人员不断地开发抗癌效果强、靶向性好、并且毒副作用小的新型抗癌药物。众所周知, 二烷基锡化合物由于其优异的性质而受到人们的关注, 尤其是部分化合物在体外抗癌活性上的表现优于顺铂等铂类药物^[5-6]。研究表明, 连接在锡原子上的有机基团及与锡原子配位的配体决定着有机锡化合物的生物活性^[7-8], 所以, 改变其有机基团或者配体的种类可以获得具有不同活性的抗癌配合物。

酰肼类化合物本身具有一定的生物活性, 分子中含有羰基氧、亚氨基氮等供电子原子, 可与多种金属发生配位作用, 提高其生物活性。它是一类具有易配位性、较好的热稳定性、抗肿瘤活性等特征性质而被广泛使用的金属配体^[9-11]。结合本课题组前期的研究工作, 我们选取含有杂环酰肼作为配体与二烷基锡配位, 利用微波“一锅法”合成了 4 个二苄基锡配合物, 并且初步测试了配合物对癌细胞的体外抑制活性, 为筛选具有高抗癌活性的新型有机金属配合物奠定基础。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

二苄基二氯化锡和二对氯苄基二氯化锡参考文献^[12]方法合成。其它试剂均为分析纯。

微波合成用意大利 MILESTONE 微波合成仪; 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; 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)。

1.2 配合物的合成

在 100 mL 微波反应罐中加入 1 mmol 2-噻吩酰肼、1 mmol 丙酮酸(或苯丙酮酸), 1 mmol 二苄基二氯化锡(或二对氯苄基二氯化锡), 以及 20 mL 甲醇, 在 100 $^{\circ}\text{C}$ 下微波反应 30 min, 冷却到室温, 过滤至锥形瓶中, 控制溶剂挥发得晶体 **C1**~**C4**。

配合物 **C1**: 黄色晶体, 产率 74.1%。m.p. 108~110 $^{\circ}\text{C}$ (dec)。元素分析($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSn}$)实测值(括号内为计算值, %): C, 50.87 (50.85); H, 4.43(4.45); N, 5.20 (5.16)。IR(KBr, cm^{-1}): 3 447, 3 103, 3 080, 3 024, 2 938, 2 826, 1 614, 1 601, 1 578, 1 531, 1 491, 1 431, 1 385, 1 364, 1 341, 1 315, 1 209, 1 146, 1 022, 905, 856, 760, 739, 725, 696, 664, 592, 573, 532, 498, 459, 440。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H), 7.56(dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H), 7.39~7.40(m, 1H), 7.13~7.15 (m, 1H), 7.04~7.07 (m, 4H), 6.98~7.01 (m, 5H), 3.18(s, 4H), 2.06(s, 3H)。 ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3): δ 170.64, 153.95, 136.66, 131.71, 131.52, 128.98, 128.63, 128.60, 128.11, 127.78, 125.66, 30.68, 13.12。 ^{119}Sn NMR(Me_4Sn , 187 MHz, CDCl_3): δ -639.29。HRMS (ESI) m/z 按($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSn}$) $^+$ [$\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}$] $^+$ 计算值: 513.028 94, 实测值: 513.028 38。

配合物 **C2**: 黄色晶体, 产率 73.6%。m.p. 110~112 $^{\circ}\text{C}$ (dec)。元素分析($\text{C}_{46}\text{H}_{44}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2\text{Sn}_2$)实测值(括号内为计算值, %): C, 45.15(45.13); H, 3.63(3.62); N, 4.58(4.58)。IR(KBr, cm^{-1}): 3 441, 3 094, 3 026, 2 941, 1 655, 1 609, 1 576, 1 530, 1 489, 1 431, 1 387, 1 364, 1 317, 1 209, 1 148, 1 094, 1 036, 1 015, 905, 858, 829, 739, 723, 650, 581, 536, 486, 469。 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): δ 7.80(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.60(d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.17(m, 1H), 6.99(d, $J=8.4$ Hz, 4H), 6.88(d, $J=8.4$ Hz, 4H), 3.17(d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.12(d, $J=11.6$ Hz, 2H),

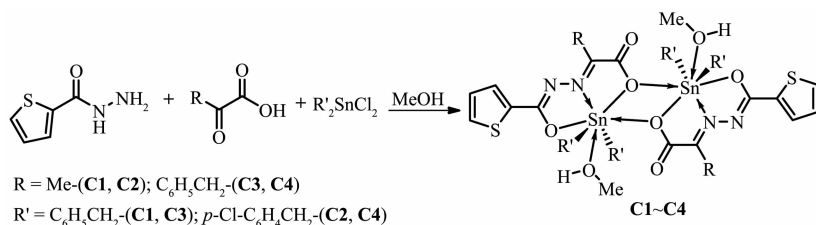


图 1 配合物的合成线路图

Fig.1 Synthesis of complexes

2.11(s,3H)。 ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3): δ 171.15, 169.37, 150.34, 136.63, 134.82, 132.26, 131.93, 131.42, 129.48, 128.36, 127.82, 35.74, 12.80。 ^{119}Sn NMR(Me_4Sn , 187 MHz, CDCl_3): δ -640.60。 HRMS(ESI) m/z 按 $(\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{SSn})^+ [\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}]^+$ 计算值: 580.950 99, 实测值: 580.950 56。

配合物 **C3**: 黄色晶体, 产率 71.3%。 m.p. 99~101 $^\circ\text{C}$ (dec)。元素分析($\text{C}_{58}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2\text{Sn}_2$) 实测值(括号内为计算值, %): C, 56.24 (56.24); H, 4.53 (4.56); N, 4.52 (4.52)。 IR(KBr, cm^{-1}): 3 433, 3 076, 3 022, 2 938, 1 634, 1 612, 1 599, 1 576, 1 530, 1 491, 1 481, 1 452, 1 431, 1 385, 1 356, 1 342, 1 312, 1 227, 1 167, 1 128, 1 032, 856, 758, 741, 696, 667, 579, 542, 497, 457, 440。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.56(d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.34~7.40(m, 4H), 7.26~7.29(m, 2H), 7.19~7.23(m, 2H), 7.14~7.15(m, 1H), 6.82(s, 7H), 3.81(s, 2H), 3.19(d, $J=11.7$ Hz, 2H), 3.14(d, $J=11.7$ Hz, 2H)。 ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3): δ 170.99, 168.37, 150.66, 136.08, 131.74, 131.64, 130.17, 128.96, 128.57, 128.43, 128.19, 128.12, 127.62, 126.63, 125.33, 35.81, 32.12。 ^{119}Sn NMR(Me_4Sn , 187 MHz, CDCl_3): δ -636.27。 HRMS(ESI) m/z 按 $(\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSn})^+ [\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}]^+$ 计算值: 589.060 24, 实测值: 589.060 36。

配合物 **C4**: 黄色晶体, 产率 72.8%。 m.p. 103~105 $^\circ\text{C}$ (dec)。元素分析($\text{C}_{58}\text{H}_{52}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2\text{Sn}_2$) 实测值(括号内为计算值, %): C, 50.59 (50.61); H, 4.83 (3.81); N, 4.06 (4.07)。 IR(KBr, cm^{-1}): 3 495, 3 078, 3 026, 2 938, 1 597, 1 530, 1 489, 1 429, 1 385, 1 342, 1 314, 1 227, 1 209, 1 163, 1 126, 1 092, 1 074, 1 032, 1 015, 885,

856, 829, 808, 739, 716, 696, 650, 581, 540, 488, 469。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H), 7.63(dd, $J_1=5.0$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H), 7.43(d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.34~7.37(m, 2H), 7.28(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.17~7.19(m, 1H), 6.76(d, $J=8.5$ Hz, 4H), 6.67(d, $J=8.5$ Hz, 4H), 3.90(s, 2H), 3.09(d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.00(d, $J=11.6$ Hz, 2H)。 ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3): δ 171.31, 169.50, 149.79, 136.69, 134.88, 134.64, 132.54, 132.12, 131.23, 130.07, 129.38, 128.65, 128.28, 127.84, 127.07, 36.75, 32.13。 ^{119}Sn NMR(Me_4Sn , 187 MHz, CDCl_3): δ -638.48。 HRMS(ESI) m/z 按 $(\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{SSn})^+ [\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}]^+$ 计算值: 656.982 29, 实测值: 656.982 91。

1.3 晶体结构测定

选取尺寸分别为 0.22 mm×0.22 mm×0.22 mm (**C1**)、0.21 mm×0.20 mm×0.20 mm (**C2**)、0.22 mm×0.21 mm×0.20 mm (**C3**) 和 0.20 mm×0.20 mm×0.18 mm (**C4**) 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 L_p 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 SHELXL-97 程序系统完成^[13]。

CCDC: 1923380, **C1**; 1923381, **C2**; 1923382, **C3**; 1923383, **C4**。

表 1 配合物 **C1**~**C4** 的晶体学数据

Table 1 Crystallographic data of complexes **C1**~**C4**

Complex	C1	C2	C3	C4
Empirical formula	$\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2\text{Sn}_2$	$\text{C}_{46}\text{H}_{44}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2\text{Sn}_2$	$\text{C}_{58}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2\text{Sn}_2$	$\text{C}_{58}\text{H}_{52}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2\text{Sn}_2$
Formula weight	1 086.38	1 224.15	1 238.57	1 376.34
T / K	296(2)	296(2)	296(2)	296(2)
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic	Triclinic	Triclinic
Space group	$P2_1/n$	$P2_1/n$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
a / nm	1.979 18(16)	1.158 4(2)	0.959 2(9)	0.994 7(4)
b / nm	1.721 75(14)	1.240 8(2)	1.013 9(9)	1.043 3(5)
c / nm	1.536 96(12)	1.803 3(4)	1.534 4(14)	1.577 1(7)
$\alpha / (^\circ)$			97.166(10)	72.989(5)
$\beta / (^\circ)$	112.818 0(10)	90.286(3)	101.754(10)	84.964(5)
$\gamma / (^\circ)$			104.077(10)	75.918(5)
Volume / nm^3	4.827 6(7)	2.591 9(9)	1.393(2)	1.517 9(12)
Z	8	2	1	1

续表 1

$D_c / (\text{Mg} \cdot \text{m}^{-3})$	1.495	1.569	1.476	1.506
Absorption coefficient / mm^{-1}	1.175	1.303	1.028	1.122
$F(000)$	2 192	1 224	628	692
θ range / $^\circ$	1.63~25.10	1.99~25.10	2.63~25.10	2.49~25.10
Limiting indices	$-23 \leq h \leq 22,$ $-20 \leq k \leq 18,$ $-9 \leq l \leq 18$	$-13 \leq h \leq 12,$ $-14 \leq k \leq 14,$ $-11 \leq l \leq 21$	$-11 \leq h \leq 11,$ $-11 \leq k \leq 12,$ $-18 \leq l \leq 18$	$-11 \leq h \leq 11,$ $-12 \leq k \leq 12,$ $-18 \leq l \leq 18$
Reflection collected, unique	24 366, 8 591 ($R_{\text{int}}=0.036\ 4$)	12 643, 4 618 ($R_{\text{int}}=0.033\ 1$)	13 381, 4 940 ($R_{\text{int}}=0.045\ 7$)	15 625, 5 372 ($R_{\text{int}}=0.018\ 9$)
Completeness	0.998	0.999	0.993	0.995
Max. and min. transmission	0.782 1 and 0.782 1	0.780 5 and 0.771 4	0.820 8 and 0.805 4	0.823 5 and 0.806 7
Data, restraint, parameters	8 591, 87, 571	4 618, 48, 314	4 940, 0, 358	5 372, 0, 370
Goodness-of-fit on F^2	1.095	1.056	1.057	1.039
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1=0.039\ 6, wR_2=0.128\ 2$	$R_1=0.061\ 8, wR_2=0.170\ 3$	$R_1=0.028\ 9, wR_2=0.076\ 0$	$R_1=0.026\ 8, wR_2=0.071\ 6$
R indices (all data)	$R_1=0.057\ 4, wR_2=0.137\ 1$	$R_1=0.085\ 7, wR_2=0.181\ 9$	$R_1=0.032\ 3, wR_2=0.078\ 6$	$R_1=0.030\ 3, wR_2=0.073\ 6$
$(\Delta\rho)_{\text{max}}, (\Delta\rho)_{\text{min}} / (\text{e} \cdot \text{nm}^{-3})$	1 883, -1 026	1378, -842	763, -491	1 407, -461

1.4 热稳定性测定

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 $20\ \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的条件下,对配合物在 $40\sim 800\ ^\circ\text{C}$ 范围内进行了热重测试。

1.5 体外抗癌活性测试

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%。NCI-H460、HepG2 和 MCF7 细胞用含 10%胎牛血清的 RPMI 1640(GIBICO 公司)培养基,在 5%(V/V) CO_2 、 $37\ ^\circ\text{C}$ 和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。

2 结果与讨论

2.1 合 成

合成的 4 个二苄基配合物 C1~C4 是通过 2-噻吩酰肼、丙酮酸(或苯丙酮酸)、二苄基二氯化锡(或二对氯苄基二氯化锡)在微波辐射条件下“一锅法”缩合而成的。而有机锡配合物常规的合成方法有搅拌回流法、溶剂热法及界面扩散法^[14],最常用的为搅拌回流法。我们在合成方法上改用微波辅助合成,相比传统加热回流方式,具有反应时间短,反应步骤简单,容易提纯,且重现性好等特点。而且 4 个苄基锡配合物的产率均在 70%以上,对比采用传统常规方法合成的类似配合物在产率上也有了很大的提高^[15]。

2.2 谱学研究

在配合物 C1~C4 的红外谱图中,配合物 C1~C4 分子中均有甲醇分子参与配位,因而在红外光谱 $3\ 433\sim 3\ 495\ \text{cm}^{-1}$ 处出现羟基的特征吸收;4 个配合物在 $1\ 530\sim 1\ 531\ \text{cm}^{-1}$ 处的吸收峰归属为酰肼 ($\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}$) 键的特征吸收^[16-17],C1~C4 分子中羧基的反对称伸缩振动峰和对称伸缩振动峰分别在 $1\ 614$ 和 $1\ 385$ 、 $1\ 609$ 和 $1\ 387$ 、 $1\ 612$ 和 $1\ 385$ 、 $1\ 597$ 和 $1\ 385\ \text{cm}^{-1}$ 处,两者频率之差为 229、222、227 和 $212\ \text{cm}^{-1}$,表明 4 个配合物中的羧酸根均是以单齿形式与 Sn 配位^[18],这与 X 射线单晶衍射所得结果保持一致;此外,C1~C4 配位键的特征峰 $\nu(\text{Sn}-\text{O}-\text{Sn})$ 、 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$ 、 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$ 和 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$ 分别位于 664 、 573 、 498 、 $440\ \text{cm}^{-1}$, 650 、 581 、 486 、 $469\ \text{cm}^{-1}$, 667 、 579 、 497 、 $440\ \text{cm}^{-1}$ 和 650 、 581 、 488 、 $469\ \text{cm}^{-1}$ 处,与文献^[19-20]报道的类似化合物的出峰位置一致,表明形成了 4 个目标配合物,并且从各个基团的出峰位置可以看出,合成的 4 个二苄基锡配合物具有相似的化学结构。

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^[21];从谱图中可以看到,配合物 C1~C4 中芳环上氢质子的出峰位置分别在 $7.78\sim 7.01$ 、 $7.80\sim 6.88$ 、 $7.79\sim 6.82$ 和 $7.79\sim 6.67$;在配合物 C1 和 C2 中,2-噻吩酰肼缩丙酮酸配体部分的甲基氢质子出峰位置分别在 2.06 和 2.11,在配合物 C3 和 C4 中,2-噻吩酰肼缩苯丙酮酸配体部分的亚甲基氢质子出峰位置分别在 3.81 和 3.90,其他氢原子也均具有相似的化学位移,说明这 4 个

配合物具有相似的不对称结构单元。

在 ^{13}C NMR 谱中,合成的 4 个配合物的羧基碳、酰肼碳、亚氨基碳以及所有芳环碳均在低场出峰,配合物 **C1**~**C4** 中苄基上亚甲基碳原子的出峰位置分别在 30.68、35.74、35.81、36.75, **C1** 和 **C2** 中 2-噻吩酰肼缩丙酮酸配体部分的甲基碳分别出峰在 13.12 和 12.80, **C3** 和 **C4** 中 2-噻吩酰肼缩苯丙酮酸配体部分的亚甲基碳分别出峰在 32.12 和 32.13,各组峰与理论推测结构碳原子数相吻合,这与 X 射线单晶衍射结果一致。

在 ^{119}Sn NMR 谱中,配合物 **C1**~**C4** 中锡原子分别在 -639.29、-640.60、-636.27 和 -638.48 处呈现 1 个单峰,表明 4 个配合物中均仅存在单一的有机锡化合物,并且 4 个配合物中的锡原子均在相近的化学位移处附近出峰,说明锡原子所处的化学环境相似,4 个配合物具有相似的化学结构。

2.3 晶体结构

配合物 **C1**~**C4** 的主要键长和键角数据列于表 2,分子结构见图 2。从晶体结构图可以看出,4 个新合成的配合物具有相似的不对称单元,均为双核锡

表 2 配合物 **C1**~**C4** 的部分键长和键角

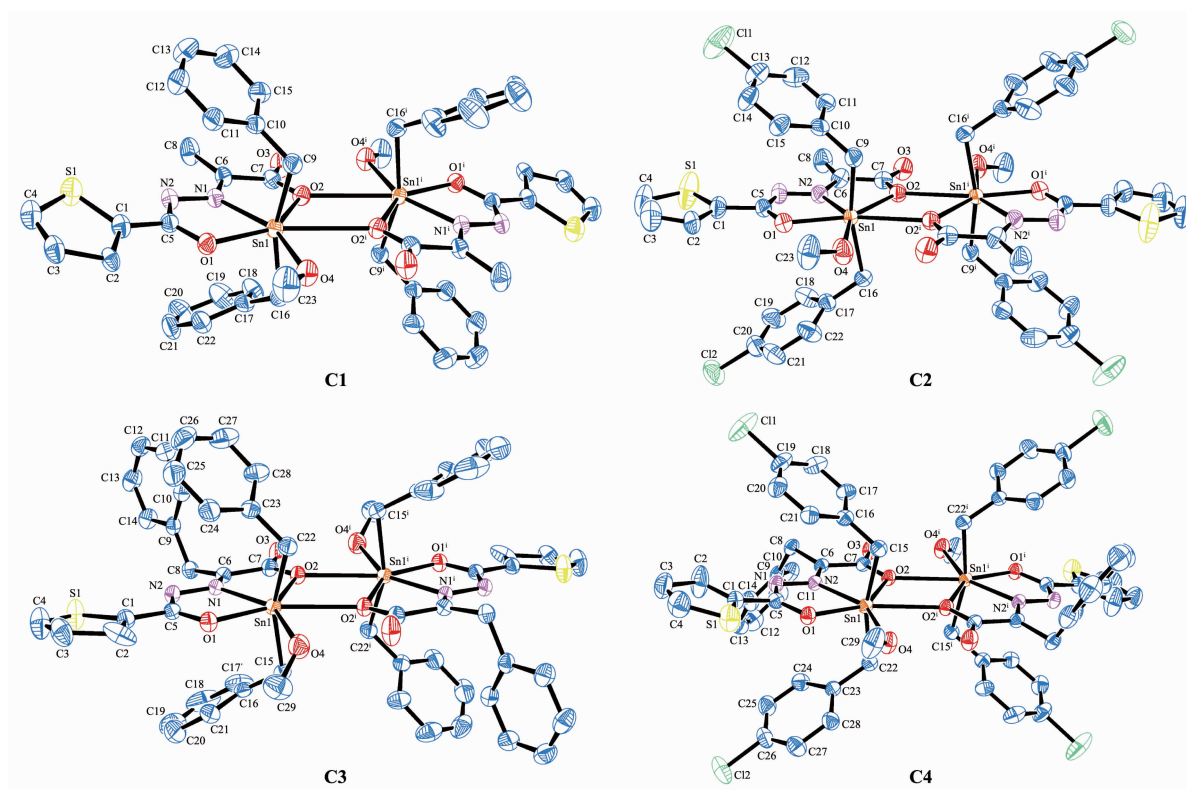
Table 2 Selected bond lengths (nm) and bond angles ($^{\circ}$) of complexes **C1**~**C4**

C1					
Sn1-O1	0.215 8(3)	Sn1-O2	0.228 7(3)	Sn1-O2 ⁱ	0.290 92(30)
Sn1-O4	0.243 3(4)	Sn1-N1	0.222 0(4)	Sn1-C9	0.214 2(5)
Sn1-C16	0.212 5(5)				
O1-Sn1-O2	142.21(12)	O1-Sn1-O4	78.89(13)	O2-Sn1-O4	138.89(13)
C16-Sn1-C9	160.59(19)	C16-Sn1-O1	94.71(17)	C9-Sn1-O1	94.99(17)
C16-Sn1-N1	102.09(17)	C9-Sn1-N1	96.92(16)	O1-Sn1-N1	71.47(13)
C16-Sn1-O2	91.49(17)	C9-Sn1-O2	91.10(16)	N1-Sn1-O2	70.78(13)
C16-Sn1-O4	81.58(18)	C9-Sn1-O4	83.84(18)	N1-Sn1-O4	150.32(14)
C16-Sn1-O2 ⁱ	84.028(155)	C9-Sn1-O2 ⁱ	79.670(137)	O2-Sn1-O2 ⁱ	64.963(101)
O4-Sn1-O2 ⁱ	74.01(11)				
C2					
Sn1-O1	0.215 4(5)	Sn1-O2	0.233 9(5)	Sn1-O2 ⁱ	0.266 79(53)
Sn1-O4	0.238 8(6)	Sn1-N2	0.225 5(7)	Sn1-C9	0.212 7(8)
Sn1-C16	0.213 4(8)				
O1-Sn1-O2	140.6(2)	O1-Sn1-O4	75.8(2)	O2-Sn1-O4	143.6(2)
C9-Sn1-C16	162.1(3)	C9-Sn1-O1	93.7(3)	C16-Sn1-O1	98.2(3)
C9-Sn1-N2	97.0(3)	C16-Sn1-N2	99.4(3)	O1-Sn1-N2	70.9(2)
C9-Sn1-O2	89.5(3)	C16-Sn1-O2	89.7(3)	N2-Sn1-O2	69.7(2)
C9-Sn1-O4	87.8(3)	C16-Sn1-O4	82.3(3)	N2-Sn1-O4	146.6(3)
C16-Sn1-O2 ⁱ	82.273(228)	C9-Sn1-O2 ⁱ	81.155(228)	O2-Sn1-O2 ⁱ	65.350(169)
O4-Sn1-O2 ⁱ	78.405(204)				
C3					
Sn1-O1	0.216 9(2)	Sn1-O2	0.231 1(2)	Sn1-O2 ⁱ	0.272 28(28)
Sn1-O4	0.253 7(3)	Sn1-N1	0.224 1(3)	Sn1-C15	0.214 7(3)
Sn1-C22	0.215 0(3)				
O1-Sn1-O2	140.44(8)	O1-Sn1-O4	75.09(10)	O2-Sn1-O4	144.45(8)
C15-Sn1-C22	157.48(12)	C15-Sn1-O1	96.06(11)	C22-Sn1-O1	92.86(12)
C15-Sn1-N1	97.35(10)	C22-Sn1-N1	105.12(10)	O1-Sn1-N1	70.33(9)
C15-Sn1-O2	91.58(12)	C22-Sn1-O2	94.63(12)	N1-Sn1-O2	70.22(7)

续表 2

C15-Sn1-O4	83.26(12)	C22-Sn1-O4	79.13(12)	N1-Sn1-O4	145.30(9)
C22-Sn1-O2 ⁱ	82.736(93)	C15-Sn1-O2 ⁱ	80.182(92)	O2-Sn1-O2 ⁱ	65.636(67)
O4-Sn1-O2 ⁱ	78.831(77)				
C4					
Sn1-O1	0.215 9(2)	Sn1-O2	0.235 94(19)	Sn1-O2 ⁱ	0.268 22(18)
Sn1-O4	0.238 0(2)	Sn1-N2	0.224 6(2)	Sn1-C22	0.214 2(3)
Sn1-C15	0.214 7(3)				
O1-Sn1-O2	140.17(6)	O1-Sn1-O4	77.06(7)	O2-Sn1-O4	142.78(7)
C22-Sn1-C15	164.79(11)	C22-Sn1-O1	98.23(9)	C15-Sn1-O1	92.91(10)
C22-Sn1-N2	96.81(10)	C15-Sn1-N2	96.61(9)	O1-Sn1-N2	70.77(7)
C22-Sn1-O2	88.52(9)	C15-Sn1-O2	89.52(9)	N2-Sn1-O2	69.45(7)
C22-Sn1-O4	84.43(10)	C15-Sn1-O4	88.04(10)	N2-Sn1-O4	147.67(8)
C22-Sn1-O2 ⁱ	82.744(89)	C15-Sn1-O2 ⁱ	82.721(88)	O2-Sn1-O2 ⁱ	65.517(60)
O4-Sn1-O2 ⁱ	77.335(67)				

Symmetry codes: ⁱ $-x, -y, 1-z$ for **C1**; ⁱ $1-x, -y, 1-z$ for **C2**; ⁱ $1-x, 2-y, 1-z$ for **C3**; ⁱ $1-x, 1-y, -z$ for **C4**.



Symmetry codes: ⁱ $-x, -y, 1-z$ for **C1**; ⁱ $1-x, -y, 1-z$ for **C2**; ⁱ $1-x, 2-y, 1-z$ for **C3**; ⁱ $1-x, 1-y, -z$ for **C4**

图 2 配合物 **C1**~**C4** 的椭球率 30%分子结构图Fig.2 Molecular structures of complexes **C1**~**C4** with 30% probability ellipsoids

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 个锡原子的键长均不相等。不同的是在配合物 **C1** 分子中含有 2 个键

参数不同的双核苄基锡,其 Sn1 和 Sn2 原子分别与另一羧基氧原子的距离 Sn1-O2^i 为 0.290 92(30) nm, Sn2-O6^ii 为 0.280 54(33) nm (Symmetry codes: ⁱ $-x, -y, 1-z$, ⁱⁱ $1-x, 2-y, -z$ for **C1**); 而在配合物 **C2**、**C3**、

C4 中, Sn1-O2^i 分别为 0.266 79 (53)、0.272 28(28)、0.268 22(18) nm (Symmetry codes: i 1-x, -y, 1-z for **C2**; i 1-x, 2-y, 1-z for **C3**; i 1-x, 1-y, -z for **C4**); 这些数值虽大于锡原子与氧原子的共价半径之和, 但是小于锡原子与氧原子范氏半径之和, 它们均属于正常 Sn-O 键长^[22], 由此, 说明 4 个配合物中的 Sn-Oⁱ 键的作用均较强。

以配合物 **C1** 的不对称单元为例, 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 O4, 来自 2 个苄基中的亚甲基碳原子 C9 和 C16 以及来自另 1 个配体分子中的羧基氧原子 O2ⁱ 等配位, 形成七配位五角双锥构型。O1、O2、O4、N1、O2ⁱ 占据了赤道平面的 5 个位置, 2 个亚甲基碳原子 C9 和 C16 则占据了该平面两侧的轴向位置, 锡原子周围的键角 O1-Sn1-N1 71.47(13)°, N1-Sn1-O2 70.78(13)°, O2-Sn1-O2ⁱ 64.963(101)°, O2ⁱ-Sn1-O4 74.01(11)°, O4-Sn1-O1 78.89(13)°, 均不相等; 轴向 C9-Sn1-C16 键角为 160.59(19)°, 与 180° 偏离了 19.41°, 且赤道平面的 5 个原子与中心锡原子的键长也均不相等 (Sn1-O1 0.215 8(3) nm; Sn1-O2 0.228 7(3) nm; Sn1-O4 0.243 3(4) nm; Sn1-N1 0.222 0(4) nm; Sn1-O2ⁱ 0.290 92(30) nm), 因此该配合物中心锡原子

Sn1 为七配位畸变五角双锥构型。配合物 **C2**、**C3**、**C4** 均与 **C1** 的不对称单元分子结构类似, 并且键参数差异不大, 中心锡原子也均为七配位畸变五角双锥构型, 这种七配位的结构类型与文献^[23-24]报道的配合物相似。

2.4 热稳定性研究

配合物 **C1**~**C4** 的热重分析曲线如图 3 所示。从图中可以看出, 随温度的升高, 4 个苄基锡配合物发生相似的失重过程。由于 4 个配合物的中间失重阶段界限均相对模糊, 所以整个失重过程分成 3 个阶段。在初始阶段 40~180 °C, 配合物 **C1** 失重为 5.6% (理论值: 5.8%), **C2** 为 5.5% (理论值: 5.2%), **C3** 为 4.7% (理论值: 5.1%), **C4** 为 4.3% (理论值: 4.6%), 分别对应于配合物失去配位的甲醇分子; 从 180 °C 起直到配合物不再失重这一范围内, 对应配合物分子失去 2-噻吩酰肼缩丙酮酸配体 (或 2-噻吩酰肼缩苯丙酮酸配体) 及苄基 (或对氯苄基), 4 个配合物最终分别稳定在 28.2% (**C1**)、25.1% (**C2**)、25.1% (**C3**) 和 21.6% (**C4**), 残余物与 SnO₂ 的计算含量 27.6% (**C1**)、24.5% (**C2**)、24.2% (**C3**) 和 21.8% (**C4**) 基本吻合; 上述热分析结果表明配合物 **C1**~**C4** 均在 100 °C 之前可稳定存在, 基本骨架不分解。

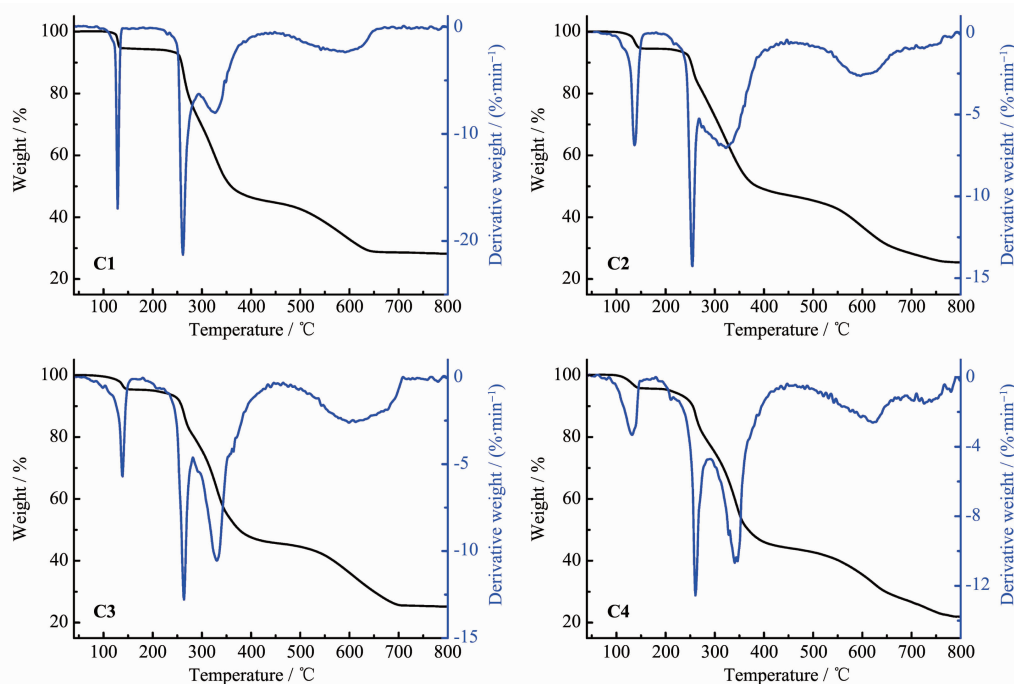


图 3 配合物 **C1**~**C4** 的热重分析

Fig.3 Thermogravimetric analysis curves of complexes **C1**~**C4**

2.5 体外抗癌活性研究

以卡铂作为阳性对照, 应用 MTT 法测得配合物

C1~**C4** 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,其结果如表 3 所示。从表中数据可知,配合物 **C1**~**C4** 对 3 种癌细胞都有一定的抑制作用,对比它们的 IC_{50} 值,可以看出配合物 **C2**、**C4** 对 3 种癌细胞的抑制效果优于配合物 **C1**、**C3**,并且优于对照药物卡铂。从构效关系分析,配合物中与锡原子相连的苄基对位的取代基氯原子对配合物的抗癌活性有增益作用,说明与苄基对位氯原子可能为药效基团。

在这些细胞系中,HepG2 细胞系对 **C2** 最敏感,

IC_{50} 值为 $(2.63 \pm 0.11) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;对于 NCI-H460 癌细胞,配合物 **C2**、**C4** 的抑制活性相当,其 IC_{50} 值分别为 $(3.70 \pm 0.14) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(3.82 \pm 0.14) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;对于 HepG2 和 MCF7 两种癌细胞,**C2** 的体外抑制活性优于 **C4**。综合上述讨论结果可知,在本文合成的 4 个配合物中,配合物 **C2** 相比其他配合物具有相对较好的体外抗癌活性,故其可经进一步化学优化后作为有机金属类抗癌药物的候选化合物。

表 3 配合物对癌细胞的体外抑制活性

Table 3 Inhibition activities of the complexes to cancer cell *in vitro*

	$IC_{50} / (\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$		
	NCI-H460	HepG2	MCF7
C1	8.06 ± 0.17	6.94 ± 0.23	9.70 ± 0.32
C2	3.70 ± 0.14	2.63 ± 0.11	4.71 ± 0.28
C3	9.45 ± 0.13	8.24 ± 0.23	9.28 ± 0.19
C4	3.82 ± 0.14	3.07 ± 0.21	5.91 ± 0.14
Carboplatin	7.26 ± 0.32	7.70 ± 0.25	8.22 ± 0.41

3 结 论

利用 2-噻吩酰肼、丙酮酸(或苯丙酮酸)、二苄基二氯化锡(或二对氯苄基二氯化锡)在微波辐射条件下“一锅法”合成了 4 个双核苄基锡配合物(**C1**~**C4**);结构分析表明,**C1**~**C4** 均是以 Sn_2O_2 四元环为中心对称的双锡核分子,4 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**~**C4** 均在 100 $^{\circ}\text{C}$ 之前可稳定存在,基本骨架不分解。抗癌活性结果表明配合物 **C2** 是抑制 3 种癌细胞 NCI-H460(人肺癌细胞)、HepG2(人肝癌细胞)、MCF7(人乳腺癌细胞)效果最好的化合物,推测其做进一步优化后可成为潜在的金属类抗癌药物的候选化合物。

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] Hong M, Geng H L, Niu M J, et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, **86**:550-561
- [6] Wang H, Hu L, Du W, et al. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2017**, **3**(5):836-842
- [7] Hong M, Yang Y, Li C, et al. *RSC Adv.*, **2015**, **5**(124):102885-102894
- [8] Baul T S B, Dutta D, Duthie A, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2017**, **166**:34-48
- [9] Benítez J, de Queiroz A C, Correia I, et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, **62**:20-27
- [10] Li X Q, Gan Y Y, Meng J, et al. *J. Heterocycl. Chem.*, **2018**, **55**(6):1382-1390
- [11] WANG Wan-Wan(王碗碗), WANG Yuan(王元), ZHANG Ling(张玲), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2019**, **35**(3):563-568
- [12] Sisido K, Takeda Y, Kinugawa Z, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, **83**(3):538-541
- [13] Sheldrick G M. *SHELXL-97, Program for the Refinement of Crystal Structures*, University of Göttingen, Germany, **1997**.
- [14] XU Ru-Ren(徐如人), PANG Wen-Qin(庞文琴), HUO Qi-Sheng(霍启升). *Inorganic Synthesis and Preparative Chemistry*(无机合成与制备化学). Beijing: Higher Education Press, **2009**.
- [15] Yin H D, Chen S W, Li L W, et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2007**, **360**(7):2215-2223
- [16] Liu K, Yan H, Chang G L, et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2017**, **464**:137-146
- [17] Hong M, Yin H D, Zhang X Y, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2013**, **724**:23-31

- [18]Deacon G B, Phillips R J. *Coord. Chem. Rev.*, **1980**,**33**(3): 227-250
- [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, Tan Y H, et al. *J. Coord. Chem.*, **2017**, **70**(15):2606-2624
- [21]Pretsch E, Buhlmann P, Martin B. *Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data*. 4th Ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2009**.
- [22]Hong M, Chang G, Li R, et al. *New J. Chem.*, **2016**,**40**(9): 7889-7900
- [23]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
- [24]Tan Y X, Zhang Z J, Feng Y L, et al. *Chin. J. Struct. Chem.*, **2017**,**36**(6):925-936