

两个苯甲羟肟酸有机锡配合物的合成、结构及抗癌活性

邓欣 张复兴* 卿菁菁 杨舸 何帆 何丽芳 刘智辉 侯帅鹏

(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,金属有机新材料湖南省普通高等学校重点实验室,湘江上游重金属污染监测与治理湖南省工程研究中心,衡阳 421008)

摘要: 合成了2个苯甲羟肟酸有机锡配合物: $[(o\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2)_2\text{Sn}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CONO})_2]$ (**1**)和 $[(o\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2)_2\text{Sn}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CONO})(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})]$ (**2**)。通过元素分析、红外光谱、核磁共振氢谱、热重分析、单晶X射线衍射等方法对配合物进行了结构表征,对其结构进行量子化学从头计算和体外抗癌活性研究。结果显示:配合物均为单锡核结构,配合物**1**为六配位的畸变八面体构型,配合物**2**为五配位的畸变三角双锥构型;配合物**1**对人宫颈癌细胞(HeLa)、肝癌细胞(HuH-7)和肺腺癌细胞(H1975)显示出比临床使用的顺铂强的抑制活性,而配合物**2**的抑制活性要弱得多。

关键词: 二(邻氯苄基)锡二(苯甲羟肟酸)配合物;二(邻甲基苄基)锡苯甲羟肟酸苯甲酸混配物;晶体结构;量子化学;体外抗肿瘤活性

中图分类号: O614.43*2 文献标识码: A 文章编号: 1001-4861(2023)11-2083-08

DOI: 10.11862/CJIC.2023.182

Synthesis, structure, and anticancer activity of two benzohydroxamic acid organotin complexes

DENG Xin ZHANG Fu-Xing* QING Jing-Jing YANG Ge

HE Fan HE Li-Fang LIU Zhi-Hui HOU Shuai-Peng

(Key Laboratory of Functional Metal-Organic Compounds of Hunan Province, Key Laboratory of Organometallic New Materials, University of Hunan Province, Hunan Engineering Research Center for Monitoring and Treatment of Heavy Metals Pollution in the Upper Reaches of Xiangjiang River, Department of Chemistry and Material Science, Hengyang Normal University, Hengyang, Hunan 421008, China)

Abstract: Two benzohydroxamic acid organotin complexes $[(o\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2)_2\text{Sn}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CONO})_2]$ (**1**) and $[(o\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2)_2\text{Sn}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CONO})(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})]$ (**2**) were synthesized by solvothermal method using methanol as a solvent. Complexes **1** and **2** were characterized by elemental analysis, IR, ^1H NMR, thermogravimetric analysis, single-crystal X-ray diffraction, etc. The study on the complexes has been performed with quantum chemistry calculation and *in vitro* anticancer activity. The results show that the two complexes are mononuclear structures; complexes **1** and **2** are the six-coordinated distorted octahedron configuration and seven-coordinated distorted triangular bipyramid configuration, respectively. Complex **1** showed stronger inhibitory activity on human cervical cancer cells (HeLa), hepatoma cells (HuH-7), and lung adenocarcinoma cells (H1975) than cisplatin, while complex **2** showed much weaker inhibitory activity. CCDC: 2253738, **1**; 2253739, **2**.

Keywords: bis(*o*-chlorobenzyl)tin bis(benzohydroxamic acid) complex; bis(*o*-methylbenzyl)tin benzohydroxamic acid and benzoic acid mixed-ligand complex; crystal structure; quantum chemistry; *in vitro* antitumor activity

收稿日期:2023-05-23。收修改稿日期:2023-09-27。

湖南省自然科学基金(No.2021JJ40010)、湖南省功能金属有机化合物重点实验室开放基金(No.2021HSKFJJ002)、湖南省应用特色学科基金、湖南省高校科技创新团队支持计划和国家、湖南省及学校大学生创新创业训练计划项目资助。

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

癌症已成为当前威胁国人健康的主要杀手。国家癌症中心最新发布的全国癌症统计数据显示,我国癌症患者占全球患者总数比例超过20%,近10年来,恶性肿瘤发病率每年增幅达3.9%,死亡率每年增幅达2.5%,恶性肿瘤死亡占国民全部死因的23.9%^[1]。药物治疗已成为当今临床治疗肿瘤的重要手段之一。经过多年的发展,抗肿瘤药物的研发取得了许多重要进展^[2-3]。然而,威胁人类生命健康最严重的、占恶性肿瘤90%以上的实体瘤至今仍然缺乏高效、特异性强的药物,因此,新型抗肿瘤药物的研发对癌症的治疗具有重大意义。有机锡化合物具有良好的抑制癌细胞增殖活性的发现,为开发高效、低毒的抗肿瘤药物开辟了新的方向,引起了人们极大的兴趣^[4-8]。研究表明,许多有机锡配合物具有极其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^[9-14]。羟膦酸类化合物含有配位活性良好的羟膦基,是一类高活性螯合剂,往往与金属离子形成极具结构特色的配合物,甚至是结构丰富的超分子化合物^[15-16]。近年来人们对有机锡羟膦酸配合物进行了一些相关的研究^[17-20],但羟基仅限于分子量小的脂肪烃基,而其它类型的有机锡羟膦酸配合物极少有文献报道。我们合成了二(邻氯苄基)锡二(苯甲羟膦酸)配合物 $[(o\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2)_2\text{Sn}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CONO})_2]$ (**1**)和二(邻甲基苄基)锡苯甲羟膦酸苯甲酸混配物 $[(o\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2)_2\text{Sn}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CONO})(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})]$ (**2**),通过元素分析、红外光谱、核磁共振氢谱进行了表征,用单晶X射线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,并研究了其热稳定性和体外抗癌活性。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

所有试剂均为市售分析纯。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,核磁共振波谱用Avance III HD 500MHz全数字化超导核磁共振谱仪(瑞士Bruker公司,TMS为内标)测定,热重(TG)分析用TGA Q50型热重分析仪进行,熔点用北京泰克X-4数字显微熔点仪测定。

1.2 配合物的合成

配合物**1**:在50 mL的耐压反应瓶中,加入无水

甲醇30 mL、乙醚2 mL,在电磁搅拌器上搅拌1 min后加入0.046 g(2 mmol)切成小片的金属钠,搅拌至金属钠反应完全后,加入0.274 g(2 mmol)苯甲羟膦酸,继续搅拌10 min,再加入0.441 g(1 mmol)二(邻氯苄基)氯化锡,密封反应瓶,在120 $^{\circ}\text{C}$ 下恒温搅拌反应4 h。冷却过滤,除去不溶性固体,滤液放置析出白色固体,用适当的溶剂重结晶得无色晶体0.458 g,产率71.34%。熔点:150~152 $^{\circ}\text{C}$ 。元素分析($\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Sn}$)计算值(%):C, 52.34; N, 4.36; H, 3.74。实测值(%):C, 52.64; N, 4.28; H, 3.76。IR(KBr, cm^{-1}): 3 219(s), 3 198(s), 3 057(s), 3 032(s), 2 980(s), 2 934(s), 1 599(vs), 1 566(vs), 1 531(s), 1 487(s), 1 470(s), 1 439(s), 1 148(s), 914(vs), 650(w), 567(w), 496(w), 433(w)。 ^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.47~7.43(m, 6H), 7.35~7.32(m, 4H), 7.15~7.12(m, 4H), 6.88(t, $J=6.5$ Hz, 2H), 6.80(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.80(s, 4H)。

配合物**2**:在50 mL的反应瓶中,加入无水甲醇30 mL、乙醚2 mL,在电磁搅拌器上搅拌1 min后加入0.023 g(1 mmol)切成小片的金属钠,搅拌至金属钠反应完全后,加入0.137 g(1 mmol)苯甲羟膦酸,继续搅拌10 min,再加入0.400 g(1 mmol)二(邻甲基苄基)氯化锡,密封反应瓶,在120 $^{\circ}\text{C}$ 下恒温搅拌反应3 h。停止反应,冷却后再在反应瓶中加入0.122 g(1 mmol)苯甲酸和1 mmol三乙胺,再次密封反应瓶,继续在120 $^{\circ}\text{C}$ 下恒温搅拌反应3 h。冷却过滤,除去不溶性固体,滤液放置析出白色固体,用适当的溶剂重结晶得无色晶体0.408 g,产率69.62%。熔点:155~156 $^{\circ}\text{C}$ 。元素分析($\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Sn}$)计算值(%):C, 61.41; N, 2.39; H, 4.95。实测值(%):C, 61.18; N, 2.34; H, 4.87。IR(KBr, cm^{-1}): 3 183(s), 3 061(w), 2 943(w), 1 595(vs), 1 553(vs), 1 530(s), 1 485(s), 916(s), 773(s), 689(vs), 517(w), 463(w), 444(w), 418(w)。 ^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.96(d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.51(t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.39~7.32(m, 6H), 6.09(d, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.93(d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.84(s, 4H), 3.09(s, 4H), 2.23(s, 6H)。

1.3 晶体结构测定

分别选取大小为0.20 mm×0.19 mm×0.18 mm (**1**)和0.20 mm×0.18 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Mo $K\alpha$ 射线($\lambda=0.071\ 073$ nm),于296(2) K,以 φ - ω 扫描方式收集数据。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,其余部分非氢原子在随后的差值傅里叶合成中陆续确定,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,全部结构分析工作在 WINGX 上调用 SHELX-97 程序完成。配合物的主要晶体学数据列于表 1。

CCDC:2253738, **1**; 2253739, **2**。

表 1 配合物 **1** 和 **2** 的晶体学数据

Table 1 Crystallographic data of complexes **1** and **2**

Parameter	1	2
Empirical formula	C ₂₈ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₄ Sn	C ₃₀ H ₂₉ NO ₄ Sn
Formula weight	642.08	586.23
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>
<i>a</i> / nm	1.099 66(6)	2.729 2(2)
<i>b</i> / nm	1.889 44(11)	0.559 13(4)
<i>c</i> / nm	1.378 44(8)	1.807 63(13)
β / (°)	109.508 0(10)	108.677 0(10)
<i>V</i> / nm ³	2.699 6(3)	2.613 1(3)
<i>Z</i>	4	4
<i>D_c</i> / (g·m ⁻³)	1.580	1.409
μ (Mo <i>K</i> α) / cm ⁻¹	11.81	10.14
<i>F</i> (000)	1 288	1 192
θ range for data collection / (°)	1.902-27.487	1.575-27.471
Indices range	-13 ≤ <i>h</i> ≤ 14, -17 ≤ <i>k</i> ≤ 24, -16 ≤ <i>l</i> ≤ 17	-35 ≤ <i>h</i> ≤ 35, -7 ≤ <i>k</i> ≤ 6, -23 ≤ <i>l</i> ≤ 21
Reflection collected	16 559	7 695
Unique reflection collected	6 159 (<i>R</i> _{int} =0.020 3)	2 981 (<i>R</i> _{int} =0.018 9)
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.025	1.060
Final <i>R</i> indices <i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>)]	0.027 2, 0.062 5	0.027 8, 0.072 8
<i>R</i> indices (all data)	0.039 1, 0.068 4	0.030 0, 0.074 4
Largest diff. peak and hole / (e ⁻ ·nm ⁻³)	615 and -616	1 349 and -426

1.4 配合物的体外抗癌活性测定

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%。人宫颈癌细胞(HeLa)、人肝癌细胞(HuH-7)、人非小细胞肺癌细胞(A549)、人肺腺癌细胞(H1975)、乳腺癌(MCF-7)均获自 ATCC。将细胞用含 10% 牛胎血清的 RPMI1640(GIBICO, Invitrogen)培养液,在 CO₂ 体积分数 5% 的培养箱内于 37 °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 570nm 获得 1.3~2.2 的吸光度,将化合物测试药液(0.1 nmol·L⁻¹~10 μmol·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 IC₅₀ 值。

2 结果与讨论

2.1 配合物的谱学性质

在红外光谱图中,配体苯甲羟肟酸的羰基伸缩

振动吸收峰为 1 643 cm⁻¹,但在相应配合物 **1** 和 **2** 中明显向低频移至 1 599 和 1 595 cm⁻¹;配合物 **1** 在 496 和 432.77 cm⁻¹ 处出现了 2 个吸收峰,表明配合物 **1** 中有 2 种不同的 Sn—O 键,说明苯甲羟肟酸中 2 个氧原子以双齿的形式与锡原子配位;配合物 **2** 分别在 463、444 和 418 cm⁻¹ 处出现了 3 个吸收峰,表明配合物 **2** 中有 3 种不同的 Sn—O 键,即配体苯甲羟肟酸中 2 个氧原子以双齿的形式与锡原子配位和配体苯甲酸的羧基氧以单齿的形式与锡原子配位。在 ¹H NMR 谱图中,配合物 **1** 和 **2** 在 δ 7.47~6.80 和 δ 7.96~6.84 间呈现多重峰,为芳环上质子的吸收峰;与锡相连的亚甲基氢吸收峰 δ 分别在 2.80 和 3.09;配合物 **2** 中 δ =2.23 的吸收峰为甲基氢的吸收峰。各质子峰面积之比与各组质子数之比一致。以上光谱表征结果与单晶 X 射线衍射结果一致。

2.2 晶体结构分析

配合物的主要键长和键角列于表 2,配合物的

表2 配合物1和2的主要键长(nm)和键角(°)

Table 2 Selected bond distances (nm) and bond angles (°) of complexes 1 and 2

1					
Sn1—O1	0.221 34(16)	Sn1—O2	0.211 67(14)	Sn1—O3	0.220 75(17)
Sn1—O4	0.211 62(14)	Sn1—C1	0.218 4(2)	Sn1—C8	0.218 2(2)
O4—Sn1—C8	93.06(8)	O4—Sn1—O3	74.90(6)	O4—Sn1—O1	87.22(6)
O2—Sn1—C8	101.79(8)	O2—Sn1—O3	85.62(6)	O2—Sn1—O1	74.68(6)
O4—Sn1—C1	101.62(7)	C8—Sn1—O3	161.42(9)	C8—Sn1—O1	87.22(8)
O2—Sn1—C1	90.84(7)	C1—Sn1—O3	85.61(9)	O3—Sn1—O1	78.25(7)
C8—Sn1—C1	111.02(11)				
2					
Sn1—O1	0.229 6(5)	Sn1—O2	0.208 2(3)	Sn1—O3 ⁱ	0.213 8(4)
Sn1—C1	0.215 4(2)	Sn1—C1 ⁱ	0.215 4(2)		
O1—Sn1—O3 ⁱ	152.95	O3 ⁱ —Sn1—C1	104.37(12)	O2—Sn1—O1	74.57(17)
O2—Sn1—O3 ⁱ	78.64(13)	O3 ⁱ —Sn1—C1 ⁱ	97.35(12)	C1 ⁱ —Sn1—O1	88.58(14)
O2—Sn1—C1 ⁱ	110.40(12)	C1 ⁱ —Sn1—C1	138.60(14)	C1—Sn1—O1	87.62(14)
O2—Sn1—C1	108.19(12)				

Symmetry code: ⁱ 1-x, y, -1/2-z.

分子结构见图1和2。由图1和结构参数可知配合物1为单核结构,分子中2个苯甲羟肟酸配体的羟肟酸基均以氧双齿形式与锡原子配位,中心锡原子与4个氧原子和2个苯基亚甲基碳原子相连,形成六配位的八面体构型。中心锡原子的配位环境是3个羟肟酸基氧O1、O2、O4和1个亚甲基碳C1处于赤道平面的4个位置,另一个羟肟酸基氧O3和亚甲基碳C8则占据了赤道平面两侧的轴向位置。处于赤道位置的4个原子之间的夹角之和为354.36°,与

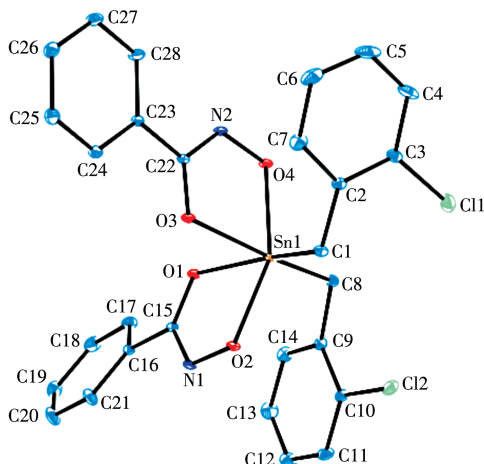


图1 配合物1的椭球概率10%的分子结构图
Fig.1 Molecular structure of complex 1 with the ellipsoids drawn at the 10% probability level

360°有较大的偏差,说明处于赤道位置的4个原子不能很好共平面。处于轴向位置的2个原子的轴向角为161.42(9)°与180.0°线性角相差很大。由此可知,分子中锡原子为畸变程度很大的八面体构型。

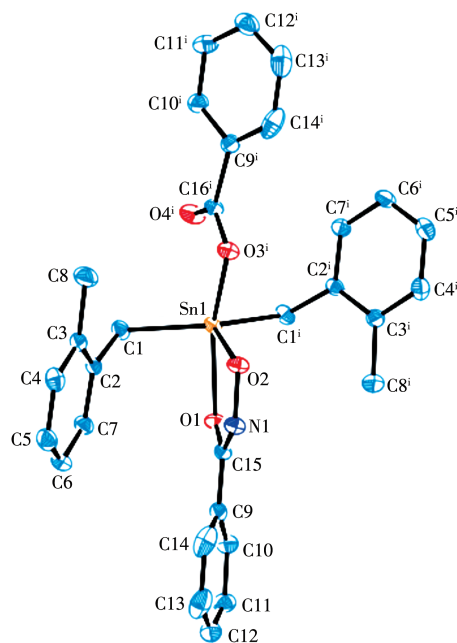
Symmetry code: ⁱ 1-x, y, -1/2-z.

图2 配合物2的椭球概率10%的分子结构图
Fig.2 Molecular structure of complex 2 with the ellipsoids drawn at the 10% probability level

配合物**2**的晶体结构中,存在着苯甲羟肟酸、苯甲酸混合配体无序,设置自由变量精修后,上述配体的比例为1:1,进一步提升空间群后,将2种配体的占有率设置为0.5进行精修。从图2可知,配合物中心锡原子除与2个苯基的亚甲基碳原子直接相连外,还分别与一分子苯甲羟肟酸的2个氧原子O1和O2、一分子苯甲酸的羧基氧原子O3ⁱ(Symmetry code: i 1-x, y, -1/2-z)配位,形成五配位三角双锥构型。2个氧原子O1和O3ⁱ占据轴向位置,轴向角152.95°,偏离180°线性角27.05°,相差很大;2个亚甲基碳原子和1个氧原子O2占据赤道平面上3个位置,形成的3个夹角之和为357.19°,表明3个原子未能很好地共面。由此说明,中心锡原子及其配位原子组成畸变较大的五配位三角双锥构型。

2.3 量子化学研究

根据晶体结构的原子坐标,运用Gaussian 03W程序和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**: $E_T = -1\ 514.420\ 155\ 2$ a.u., $E_{HOMO} = -0.288\ 38$ a.u., $E_{LUMO} = 0.066\ 88$ a.u., $\Delta E_{LUMO-HOMO} = 0.221\ 5$ a.u.。配合物**2**: $E_T = -1\ 509.185\ 588\ 3$ a.u., $E_{HOMO} = -0.292\ 79$ a.u., $E_{LUMO} = 0.059\ 79$ a.u., $\Delta E_{LUMO-HOMO} = 0.233\ 0$ a.u.。从体系能量来看,2个配合物总能量均较低,表明2个配合物分子结构较稳定。从HOMO与LUMO的能量间隙 ΔE 来看,2个配合物的 ΔE 均有较大值,从氧化还原转移的角度分析,配合物均较难失去电子而被氧化。

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。配合物**1**:把配合物原子分为七部分,(a)锡原子Sn;(b)配体苯甲羟肟酸羟肟酸基(C、O、N)原子L1;(c)配体苯甲羟肟酸苯环碳C1;(d)邻氯苄基亚甲基碳C2;(e)邻氯苄基苯环碳C3;(f)氯原子Cl;(g)氢原子H。配合物**2**:把配合物原子分为八部分,(a)锡原子Sn;(b)配体苯甲羟肟酸羟肟酸基(C、O、N)原子L1;(c)配体苯甲羟肟酸苯环碳C1;(d)配体苯甲酸羧基碳和氧原子L2;(e)配体苯甲酸苯环碳原子C2;(f)邻甲苄基亚甲基碳C3;(g)邻甲苄基甲基碳原子和苯环原子C4;(h)氢原子H。前沿占有轨道和未占有轨道各取5个,计算得到的分子轨道组列于表3和4,前沿分子轨道如图3和4所示。

表3和图3显示配合物**1**的成键特征:前沿占有分子轨道中,对分子轨道贡献最大的是邻氯苄基苯

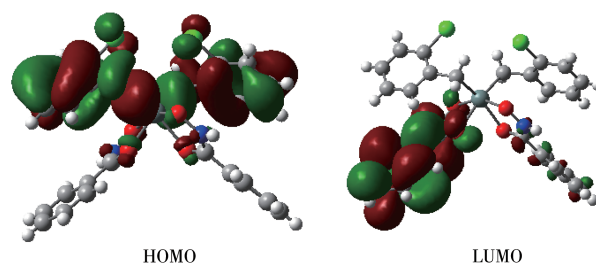


图3 配合物**1**的前沿分子轨道示意图

Fig.3 Schematic diagram of frontier MO for complex **1**

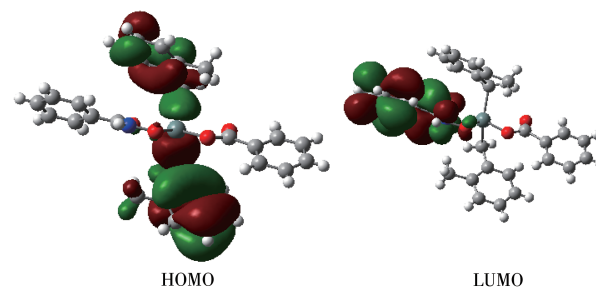


图4 配合物**2**的前沿分子轨道示意图

Fig.4 Schematic diagram of frontier MO for complex **2**

环碳原子和亚甲基碳原子,分别达到了52.93%和29.38%,其次是配体苯甲羟肟酸的羟肟酸基(C、O、N)原子、氯原子和锡原子,分别为4.95%、4.87%和4.80%,说明一是分子中氯代苯环具有较强的稳定性,二是分子中Sn—C、Sn—O键均牢固,配合物的稳定性较好。比较HOMO与LUMO的各类原子轨道成份,可以看出,当电子从HOMO激发到LUMO时,邻氯苄基和锡原子上的电子集中向配体苯甲羟肟酸基转移,其中的苯环是电子转移的主要受体,羟肟酸基既是电子转移的桥梁,也是电子转移的部分受体。

表4和图4显示配合物**2**的成键特征:前沿占有分子轨道中,对分子轨道贡献最大的是邻甲苄基的邻甲苄基碳原子和亚甲基碳原子,分别达到了70.43%和12.88%,其次是锡原子、配体苯甲羟肟酸羟肟酸基(C、O、N)原子和配体苯甲酸羧基(C、O)原子,分别为4.99%、4.90%和3.16%,说明一是分子中邻甲苄基具有较强的稳定性,二是分子中Sn—C、Sn—O键均牢固,配合物的稳定性较好。比较HOMO与LUMO的各类原子轨道成份,可以看出,当电子从HOMO激发到LUMO时,邻甲苄基原子、锡原子和配体苯甲酸基原子上的电子的集中向配体苯甲羟肟酸基转移,其中的苯环是电子转移的主要受体,羟肟酸基既是电子转移的桥梁,也是电子转移的部分受体。

表3 配合物1的部分前沿分子轨道组成

Table 3 Some calculated frontier MOs composition of complex 1

Orbital	ε / Hartree	Composition / %						
		Sn	L1	C1	C2	C3	Cl	H
124	-0.356 75	0.538 53	57.772 13	37.547 25	1.094 45	2.876 30	0.022 32	0.140 20
125	-0.331 07	1.784 39	4.931 69	1.558 57	2.389 30	81.769 50	7.002 62	0.503 33
126	-0.327 78	0.408 35	4.000 83	1.552 19	1.665 79	77.554 34	14.554 44	0.253 54
127	-0.313 75	4.160 79	3.205 89	0.345 40	5.042 41	72.795 21	13.206 48	1.235 38
128HO	-0.288 38	4.801 57	4.948 03	1.066 55	29.384 50	52.933 50	4.870 57	1.966 10
129LU	0.066 88	0.153 24	23.932 15	71.377 83	0.677 74	2.975 72	0.011 20	0.851 55
130	0.072 91	0.276 21	21.742 68	73.835 77	0.607 40	2.187 49	0.017 95	1.039 06
131	0.106 13	1.023 70	3.061 67	83.514 70	0.280 03	9.816 30	0.035 31	1.715 17
132	0.107 88	0.110 36	0.759 22	93.784 65	0.146 81	4.635 90	0.070 33	0.478 42
133	0.126 54	20.702 73	6.222 57	10.636 17	2.419 24	57.801 90	0.881 52	1.328 3

表4 配合物2的部分前沿分子轨道组成

Table 4 Some calculated frontier MOs composition of complex 2

Orbital	ε / Hartree	Composition / %							
		Sn	L1	C1	L2	C2	C3	C4	H
122	-0.329 27	0.003 38	0.003 38	0.000 00	0.496 17	95.845 25	0.038 83	3.311 06	0.185 64
123	-0.323 52	1.236 66	0.985 16	0.814 83	0.609 55	0.350 10	1.378 29	93.286 70	1.263 67
124	-0.313 30	5.075 99	1.609 71	0.555 79	2.243 84	2.158 14	3.405 66	81.268 86	2.155 17
125	-0.309 17	1.630 33	0.775 20	0.190 72	0.584 46	4.337 27	2.331 66	85.916 26	2.443 97
126HO	-0.292 79	4.985 31	0.900 42	0.120 82	0.156 48	0.300 60	15.780 87	74.428 34	2.451 48
127LU	0.059 79	0.245 76	24.491 24	66.685 95	0.029 30	0.031 67	0.904 08	6.018 31	1.502 12
128	0.098 05	0.526 12	3.7058 7	89.409 03	0.090 44	0.056 47	0.255 34	3.982 24	1.966 63
129	0.113 55	16.395 93	1.695 83	1.980 93	7.808 73	31.802 66	8.653 15	27.542 29	1.390 40
130	0.116 34	23.684 37	1.910 89	2.622 98	6.243 50	24.342 98	10.343 68	29.334 17	0.964 74
131	0.139 07	0.778 09	0.219 33	1.408 31	0.520 05	64.272 25	0.818 39	30.288 93	1.559 64

2.4 热稳定性分析

利用TG209F3热分析仪,在空气氛中,在加热速度 $20\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 、气体流速 $20\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 条件下对配合物进行热重测试,从 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 升温至 $700\text{ }^\circ\text{C}$,其结果如图5所示。配合物1:在 $140\text{ }^\circ\text{C}$ 之前,配合物几乎没有失重;从 $140\text{ }^\circ\text{C}$ 开始慢慢失重, $160\text{ }^\circ\text{C}$ 时快速失重, $320\text{ }^\circ\text{C}$ 时失重趋缓, $570\text{ }^\circ\text{C}$ 时更缓,至 $650\text{ }^\circ\text{C}$ 时失重基本停止,残留质量最后稳定在 23.08% 。总计失重 76.92% ,残余物可被假定为 SnO_2 ,与 23.47% 的计算值相吻合。配合物2:在 $130\text{ }^\circ\text{C}$ 之前,配合物几乎没有失重;从 $130\text{ }^\circ\text{C}$ 开始慢慢失重, $180\text{ }^\circ\text{C}$ 时快速失重, $320\text{ }^\circ\text{C}$ 时失重趋缓, $530\text{ }^\circ\text{C}$ 时更缓,至 $620\text{ }^\circ\text{C}$ 时失重基本停止,残留质量最后稳定在 26.36% 。总计失重 73.64% ,残余物可被假定为 SnO_2 ,与 25.71% 的计算值相吻合。

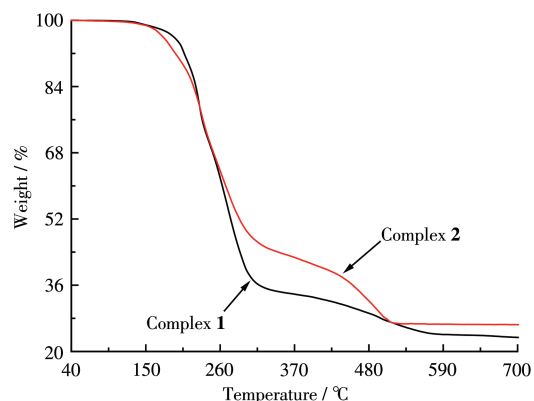


图5 配合物1和2的热重分析曲线

Fig.5 TG analysis curves of complexes 1 and 2

2.5 抗肿瘤活性

以顺铂对照,测试了配合物对肿瘤细胞 HeLa、HuH-7、A549、H1975、MCF-7 和正常细胞人肾上皮

细胞(293T)的体外生长抑制活性,结果见表5。结果表明:配合物**1**对HeLa、HuH-7和H1975的抑制活性比临床上广泛使用的顺铂要强得多,而对A549和MCF-7的抑制活性比顺铂要稍弱一些,对于正常细胞293T的抑制活性则要弱得多;配合物**2**对所有细胞的抑制活性都很弱。2个配合物对癌细胞的抑制

活性有差异,其可能的主要原因是苄基苯环上取代基的不同。我们的前期研究表明,苯环上取代基为卤素的化合物比苯环上取代基为烃基的抗癌活性要好^[21-22],这可能是因为卤素的电负性较大,可增加配合物分子的极性和溶解性,有利于配合物与癌细胞作用。

表5 配合物对人体外肿瘤细胞的半抑制率

Table 5 IC₅₀ of the complexes on tumor cells *in vitro*

Complex	IC ₅₀ / (μmol·L ⁻¹)					
	HeLa	HuH-7	A549	H1975	MCF-7	293T
1	4.550±0.421	1.201±0.691	4.339±0.473	3.502±0.918	5.288±1.497	>30
2	>30	>30	>30	>30	>30	>30
Cisplatin	>30	3.608±1.099	2.439±0.829	16.803±9.598	0.301±0.147	>30

3 结论

以甲醇为溶剂,在溶剂热条件下合成了2个苯甲羟肟酸有机锡配合物: [(*o*-Cl-C₆H₄CH₂)₂Sn(C₆H₅CONO)₂] (**1**)和 [(*o*-CH₃-C₆H₄CH₂)₂Sn(C₆H₅CONO)(C₆H₅COO)] (**2**)。体外抗癌活性测试表明配合物**1**对HeLa、HuH-7和H1975的抑制活性比临床上广泛使用的顺铂要强得多,可作为抗HeLa、HuH-7和H197等癌细胞药物的候选化合物;配合物**2**对所有细胞的抑制活性都很弱。

参考文献:

- [1]郑荣寿,孙可欣,张思维,曾红梅,邹小农,陈茹,顾秀瑛,魏文强,赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志, **2019**, **41**(1):19-28
ZHENG R S, SU K X, ZHANG S W, ZENG H M, ZOU X N, CHEN R, GU X Y, WEI W Q, HE J. Report of cancer epidemiology in China, 2015. *Chinese Journal of Oncology*, **2019**, **41**(1):19-28
- [2]Zaki M, Hairat S, Aazam E S. Scope of organometallic compounds based on transition metal-arene systems as anticancer agents: Starting from the classical paradigm to targeting multiple strategies. *RSC Adv.*, **2019**, **9**(6):3239-3278
- [3]Kenny R G, Marmion C J. Toward multi-targeted platinum and ruthenium drugs—A new paradigm in cancer drug treatment regimens. *Chem. Rev.*, **2019**, **119**(2):1058-1137
- [4]Vieira F T, Lima G M, Maia J R S, Speziali N L, Ardisson J D, Rodrigues L, Junior A C, Romero O B. Synthesis, characterization and biocidal activity of new organotin complexes of 2-(3-oxocyclohex-1-enyl)benzoic acid. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, **45**(3):883-889
- [5]Xiao X, Liang J W, Xie J Y, Liu X, Zhu D S, Dong Y. Organotin(IV) carboxylates based on 2-(1,3-dioxo-1H-benzo[de]-isoquinolin-2(3H)-yl)acetic acid: Syntheses, crystal structures, luminescent properties

- and antitumor activities. *J. Mol. Struct.*, **2017**, **1146**:233-241
- [6]Yusof E N M, Latif M A M, Tahir M I M, Sakoff J A, Veerakumarasivam A, Page A J, Tiekink E R T, Ravooof T B S A. Homoleptic tin(IV) compounds containing tridentate ONS dithiocarbamate Schiff bases: Synthesis, X-ray crystallography, DFT and cytotoxicity studies. *J. Mol. Struct.*, **2020**, **1205**:127635-127643
 - [7]Somesan A A, Vieriu S M, Crăciun A, Silvestru C, Chiroi P, Nutu A, Jurj A, Lajos R, Berindan-Neagoe I, Varga R A. *C,O*-Chelated organotin(IV) derivatives as potential anticancer agents: Synthesis, characterization, and cytotoxic activity. *Appl. Organomet. Chem.*, **2022**, **36**(3):e6540
 - [8]Dahmani M, Harit T, Et-touhami A, Yahyi A, Eddike D, Tillard M, Benabbes R. Two novel macrocyclic organotin(IV) carboxylates based on bipyrazolecarboxylic acid derivatives: Syntheses, crystal structures and antifungal activities. *J. Organomet. Chem.*, **2021**, **948**:121913
 - [9]刘熙,张复兴,何丽芳,李达伟,曾维鸿,江叔涛,贺霞,盛良兵,朱小明. 两个三(邻溴苄基)锡羧酸酯的合成、结构及抗肿瘤活性. 无机化学学报, **2022**, **38**(1):46-52
LIU X, ZHANG F X, HE L F, LI D W, ZENG W H, JIANG S Y, HE X, SHENG L B, ZHU X M. Synthesis, structure and antitumor activity of two tris(*o*-bromobenzyl)tin carboxylates. *Chinese J. Inorg. Chem.*, **2022**, **38**(1):46-52
 - [10]周玉林,张复兴,朱小明,田婕,徐赛男,赵邵婕,陈镜姣,李芳芳,邓欣. 两个有机锡杂环羧酸酯配合物的合成、结构及抗癌活性. 无机化学学报, **2022**, **38**(8):1533-1540
ZHOU Y L, ZHANG F X, ZHU X M, TIAN J, XU S N, ZHAO B J, CHEN J J, LI F F, DENG X. Synthesis, structure and anticancer activity of two organotin heterocyclic carboxylates complexes. *Chinese J. Inorg. Chem.*, **2022**, **38**(8):1533-1540
 - [11]Attanzio A, D'Agostino S, Busà R, Frazzitta A, Rubino S, Girasolo M A, Sabatino P, Tesoriere L. Cytotoxic activity of organotin(IV) derivatives with triazolopyrimidine containing exocyclic oxygen atoms. *Molecules*, **2020**, **25**(4):859

- [12] Kumari R, Banerjee S, Roy P, Nath M. Organotin(IV) complexes of NSAID, ibuprofen, X-ray structure of $\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{IBF})$, binding and cleavage interaction with DNA and *in vitro* cytotoxic studies of several organotin complexes of drugs. *Appl. Organomet. Chem.*, **2020**,**34**(1): e5283
- [13] Liu J, Lin Y C, Liu M, Wang S Q, Li Y X, Liu X C, Tian L J. Synthesis, structural characterization and cytotoxic activity of triorganotin 5-(salicylideneamino)salicylates. *Appl. Organomet. Chem.*, **2019**,**33**(3):e4715
- [14] Shu S, Zhang F X, Tang R H, Yan S Y, Zhu X M, Sheng L B, Kuang D Z, Feng Y L, Yu J X, Jiang W J. Syntheses, structures and antitumor activities of tri(*o*-bromobenzyl)tin diethyldithiocarbamate and tri(*m*-fluorobenzyl)tin pyrrolidine dithiocarbamate. *Chin. J. Struct. Chem.*, **2020**,**39**(3):459-466
- [15] Shang X M, Cui J R, Wu J H, Pombeiro A J L, Li Q S. Polynuclear diorganotin(IV) complexes with arylhydroxamates: Syntheses, structures and *in vitro* cytotoxic activities. *Inorg. Biochem.*, **2008**,**102**(4): 901-909
- [16] Zhao X J, Zhang Q F, Li D C, Dou J M, Wang D Q. Syntheses, structural characterizations and properties of 12-MC-4 organotin(IV) metallacrowns: $[12\text{-MC}_{\text{R}(\text{R}=\text{Et, Bu, Ph})}(\text{H}_3\text{shi})\text{N}(\text{Clshi})\text{-4}]$ and $[12\text{-MC}_{\text{R}(\text{R}=\text{Et, Bu, Ph})}(\text{H}_3\text{shi})\text{N}(\text{Clshi})\text{-4}]$ ($\text{R}=\text{Et, Bu, Ph}$; $\text{H}_3\text{shi}=\text{salicylhydroxamic acid}$; $\text{H}_3\text{Clshi}=\text{5-chlorosalicylhydroxamic acid}$). *J. Organomet. Chem.*, **2010**,**695**(18):2134-2141
- [17] Shang X M, Li Q S, Wu J Z. Synthesis and crystal structure of a mixed-ligand compound di-*n*-butyl(4-chlorobenzoxy)(4-chlorobenzo-hydroxamato)tin(IV). *J. Organomet. Chem.*, **2005**,**690**(17):3997-4000
- [18] Shang X M, Wu J Z, Li Q S. New coordination modes of substituted benzohydroxamic acid with dialkyltin(IV): Structural diversity through ligand isomerization. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**(20):4143-4150
- [19] Shang X M, Ding N, Xiang G Y. Novel di-*n*-butyltin(IV) derivatives: Synthesis, high levels of cytotoxicity in tumor cells and the induction of apoptosis in KB cancer cells. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**,**48**:305-312
- [20] Zhao X J, Li D C, Zhang Q F, Wang D Q, Dou J M. The novel example of organotin(IV) metallacrowns: Syntheses, characterizations and crystal structures of $[12\text{-MC}_{\text{R}(\text{R}=\text{Et, Bu, Ph})}(\text{shi})\text{N}(\text{shi})\text{-4}]$ complexes ($\text{R}=\text{Et, Bu, Ph}$; $\text{shi}=\text{salicylhydroxamic acid}$). *Inorg. Chem. Commun.*, **2010**,**13**(3):346-349
- [21] 张复兴, 邝代治, 李璇捷, 冯泳兰, 王剑秋, 庾江喜, 蒋伍玖, 朱小明. 三(邻甲基苯基)锡和二(间氟苯基)锡硫代水杨酸酯配合物的合成、结构及性质. *应用化学*, **2017**,**34**(2):163-171
ZHANG F X, KUANG D Z, LI X J, FENG Y L, WANG J Q, YU J X, JIANG W J, ZHU X M. Synthesis, structures and properties of the tris(*o*-methylbenzyl)tin thiosalicylate and di(*m*-fluorobenzyl)tin thiosalicylate. *Chinese Journal of Applied Chemistry*, **2017**,**34**(2):163-171
- [22] 张复兴, 邓欣, 杨哲豪, 张鑫, 符康霞, 盛良兵, 朱小明, 蒋伍玖, 庾江喜. 有机锡9-苄酮-4-甲酸酯的合成、结构及抗癌活性. *无机化学学报*, **2023**,**39**(7):1287-1294
ZHANG F X, DENG X, YANG Z H, ZHANG X, FU K X, SHENG L B, ZHU X M, JIANG W J, YU J X. Synthesis, structure and anticancer activity of organotin 9-fluorenone-4-carboxylates. *Chinese J. Inorg. Chem.*, **2023**,**39**(7):1287-1294