

配位化合物 $cis-[Pd(bipy-ethyl)Cl_2]$ 的合成、晶体结构及其抗癌活性研究

孙亚光¹ 谷晓夫¹ 吴 琼¹ 高恩君^{*,1} 尹洪喜¹ 任利翔²

(¹ 沈阳化工学院配位化学研究室, 沈阳 110142)

(² 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016)

摘要: 在水热条件下, 合成了配合物 $cis-[Pd(bipy-ethyl)Cl_2]$, (bipy-ethyl 为 2,2'-联吡啶-3-甲酸乙酯)。配合物晶体属于正交晶系, $Pbca$ 空间群。配体 bipy-ethyl 上的 2 个氮原子与 Pd^{2+} 螯合配位, 2 个氯离子为顺式端基配位, 形成平面四边形配合物。配合物分子之间存在 C-H...O 作用, C-H...Cl 作用以及 Pd(II)-氮杂芳香环作用等多种弱作用方式。通过体外活性方法测定了该配合物对宫颈癌细胞(Hela)、人肝癌细胞(Hep-G2)和人口腔上皮癌细胞(KB)等的抑制活性, 结果表明, 配合物的抑制活性虽不及 $cis-DDP$, 但仍表现出较强的细胞杀伤能力。

关键词: 配位化合物; 钯(II); 晶体结构; 抗癌活性

中图分类号: O614.82*3

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2008)04-0515-05

Study on Synthesis, Crystal Structure and Anticancer Activity of Complex $cis-[Pd(bipy-ethyl)Cl_2]$

SUN Ya-Guang¹ GU Xiao-Fu¹ WU Qiong¹ GAO En-Jun^{*,1} YIN Hong-Xi¹ REN Li-Xiang²

(¹Laboratory of Coordination Chemistry, Shenyang Institute of Chemical Technology, Shenyang 110142)

(²School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016)

Abstract: The complex $cis-[Pd(bipy-ethyl)Cl_2]$ (bipy-ethyl=2,2'-bipyridine-3-ethyl formate) was synthesized under hydrothermal conditions. X-ray crystal structure analysis was carried out to determine the crystal structure of the title complex. The crystal of the title complex belongs to orthorhombic system with space group $Pbca$. The Pd^{2+} ions was coordinated by two nitrogen atoms of bipy-ethyl and two terminal chlorine ions, rendering a quadrangle geometry. There are abundant C-H...Cl interaction, C-H...O interaction and Pd-Aromatic interaction between adjacent complexes. The inhibitory activity of complex with cancer cell of Hela, Hep-G2 and KB were mensurated by vitro activity methods. The result shows that although inhibitory activity of complex is not as good as $cis-DDP$, the complex still has strong ability to kill cancer cell. CCDC: 646162.

Key words: coordinate complex; Pd(II); crystal structure; anticancer activity

配位超分子化合物的设计与合成已越来越多地引起科学工作者的广泛关注, 不仅因为其丰富多彩的拓扑结构和具有光、电、磁等材料方面的性能^[1-4], 而且涉及药物化学和分子生物学等生命科学领域^[5-7], 对指导或发现新型未来无机抗肿瘤化合物具有重要的参考价值^[8,9]。在制备新化合物的过程

中, 配体和金属离子的选择及制备方法是决定分子结构的主要因素^[10], 而分子内或分子间的氢键和 $\pi-\pi$ 堆积等弱作用也不容忽视, 后者往往在立体空间上对细胞靶向分子的识别提供有价值的信息^[11,12]。基于上述原因, 我们选择 $Pd(II)$ 和 2,2'-联吡啶-3,3'-二羧酸, 以乙醇/水为溶剂, 采用水热合成技术制备

收稿日期: 2007-09-03。收修改稿日期: 2008-03-06。

国家自然科学基金(No.20671064)和辽宁省自然科学基金(No.20052014)资助项目。

*通讯联系人。E-mail: ejgao@yahoo.com.cn

第一作者: 孙亚光, 男, 35 岁, 副教授; 研究方向: 配位化学。

出 *cis*-[Pd(bipy-ethyl)Cl₂]单晶,其分子结构与我们早期利用相同的金属离子和配体,通过常温方法报道的配合物 Pd(H₂BDA)Cl₂·DMSO(H₂BDA=2,2'-bipyridine-3,3'-dicarboxylic acid)有明显差别^[13]。进一步以合成的配合物位准药物分子,通过体外研究方法,考察了其对人宫颈癌细胞(Hela)、人肝癌细胞(Hep-G2)和人口腔上皮癌细胞(KB)的细胞毒活性,并与临床抗癌药物顺铂的活性进行了对比。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

四氯合钯酸钾和 2,2'-联吡啶-3,3'-二羧酸为本实验室自行合成,制备过程见前工作^[13]。人宫颈癌细胞(Hela),人肝癌细胞(Hep-G2)和人口腔上皮癌细胞(KB)购至于美国 ATCC 公司。Bruker Smart1000 CCD 型单晶衍射仪;DNM-9602 酶标分析仪;AE20 荧光倒置显微镜。

1.2 配合物单晶的制备

称取 0.2 mmol 四氯合钯酸钾和 0.4 mmol 2,2'-联吡啶-3,3'-二羧酸放入聚四氟乙烯内胆中,加 10 mL 乙醇和 5 mL 水搅拌 5 min。将内胆放到不锈钢反应釜中在 90 °C 的烘箱中加热 7 d,以 5 °C·h⁻¹ 梯度降至室温,有淡黄色菱形晶体析出。元素分析结果 C₁₃H₁₂Cl₂N₂O₂Pd [实验值(计算值)(%)]:C 38.47(38.50),N 6.88(6.91),H 2.95(2.98)。

1.3 配合物抗肿瘤活性实验

Hela、Hep-G2 以及 KB 细胞均培养于含体积分数为 10%胎牛血清的 RPMI 1640 培养液中,置于 37 °C、体积分数为 5% CO₂ 的培养箱中传代培养。实验时分别消化收集处于对数生长期的各种细胞,调整细胞数为 5×10⁴ mL⁻¹,以每孔 100 μL 接种于 96 孔培养板中,置 CO₂ 培养箱中培养。培养 24 h 后,实验组与阳性对照组分别加入含不同浓度的合成钯配合物或顺铂的培养液,阴性对照组则加入等体积的空白培养液,每种剂量 3 个重复孔。置培养箱内继续培养 48 h,弃上清液,每孔加 0.05% MTT 100 μL,继续孵育 4 h,弃去上清,以 DMSO 溶解蓝色颗粒。在波长 490 nm 处,用酶标仪检测每孔样品的光密度值(OD 值)。细胞抑制率=[A₄₉₀(阴性对照)-A₄₉₀(加药组)]/A₄₉₀(阴性对照)×100%。

1.4 晶体结构测定

取 0.20 nm × 0.20 nm × 0.15 nm 大小的单晶用作结构分析,使用 Bruker Smart1000 CCD 型单晶衍

射仪,用石墨单色化 Mo Kα(λ=0.710 73 nm) 辐射光源,在 293(2) K 温度下,1.95°≤θ≤25.00°范围内,以 ω-2θ 扫描方式,共收集到 13 403 个衍射点。其中独立衍射点 2 481 个(R_{int}=0.113 5),1 693 个可观察衍射点[I>2σ(I)]用于结构分析和结构修正。全部数据经 Lp 因子和经验吸收校正。晶体结构采用直接法解出。对氢原子和非氢原子分别采用各向同性和各向异性温度因子基于 F² 进行全矩阵最小二乘法修正。该化合物的晶体属于正交晶系,Pbca 空间群,晶胞参数:a=0.891 3(3) nm,b=1.571 0(5) nm,c=2.090 3(6) nm,V=2.927 0(15) nm³,Z=8,D_c=1.841 g·cm⁻³,F(000)=1 600,R₁=0.086 9,wR₂=0.174 6 [I>2σ(I)]。差值电子密度最高峰和最低峰分别为:(Δρ)_{max}=3 283 e·nm⁻³和(Δρ)_{min}=-2 307 e·nm⁻³。

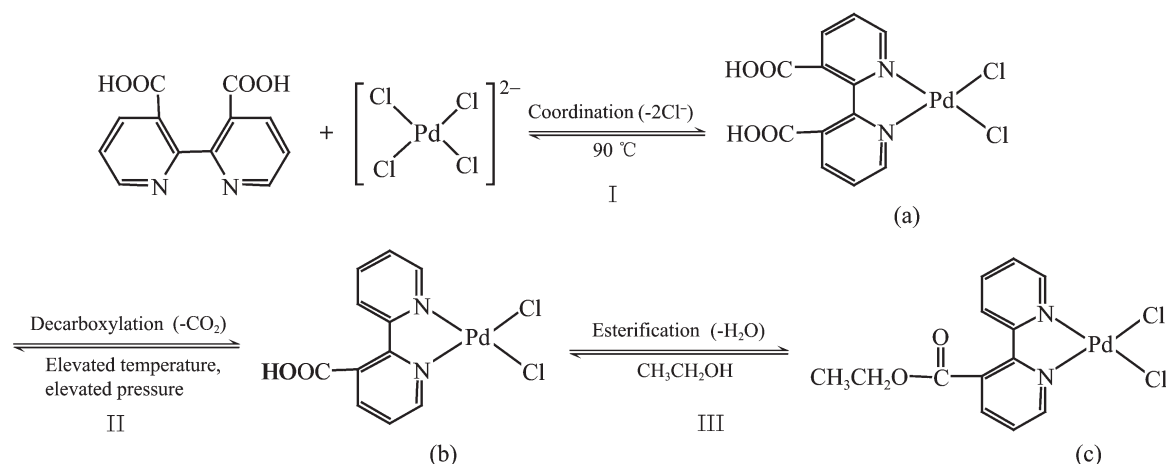
CCDC:646162。

2 结果与讨论

2.1 配合物分子结构

本实验中,在水热条件下,两种化合物发生了配位、脱羧和酯化 3 种反应过程,可能的反应过程由 Scheme 1 示之。首先,配体与金属离子的配位过程是瞬间即可发生的(I)。其次,在 90 °C 高压反应釜中,温度相对较高、压力较大、反应时间长,配体中一个羧基离去,发生了脱羧反应(II)。又由于该温度和压力下,溶剂中乙醇分子(沸点为 73.8 °C)已经气化,活性较高,与 H₂BDA 中尚未脱羧的羧基发生了脂化反应(III)。上述脱羧与脂化反应相对于配位过程可能同步进行,最终获得标题配合物。此配合物的结构与我们前期报道的在常温下将 K₂ [PdCl₄]与 H₂BDA 混合,用溶剂挥发方法得到的配合物 Pd(H₂BDA)Cl₂·DMSO 的结构完全不同^[13],这主要与反应的温度和压力有关。

配合物的主要键长和键角见表 1。配合物的分子结构见图 1。由图 1 可以看出,配合物中配体的 2 个 N 原子取代[Pd(Cl)₄]²⁻中的 2 个 Cl 原子与 Pd(II)离子螯合配位,另外 2 个 Cl 原子仍在顺式位置上端基配位,形成四配位的平面四边形配位结构。Pd-Cl 键的平均键长(0.22 79 nm)大于 Pd-N 的平均键长(0.200 9 nm)。以 Pd(II)离子为中心的 4 个相邻的夹角之和为 360.01°,表明 N(1),N(2),Cl(1),Cl(2)与 Pd(1)共处于同一个平面。配合物中 Pd(1)与临近的配合物中的吡啶环上的 C 原子的平均距离为 0.371 7 nm,即存在 Pd(II)与氮杂芳香环之间弱作用,这种现

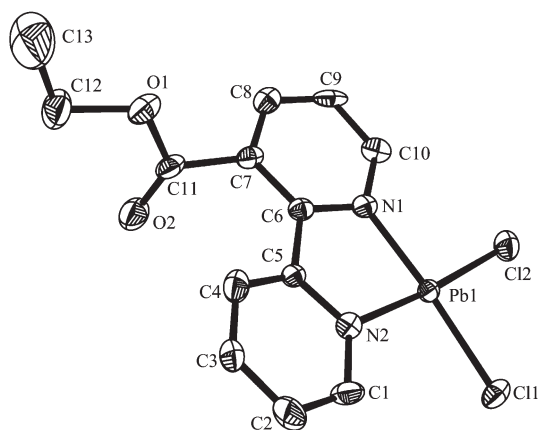


Scheme 1

表 1 配合物的主要键长和键角

Table 1 Selected bond lengths (nm) and bond angles (°) of complex

Pd(1)-Cl(1)	0.227 9(3)	Pd(1)-Cl(2)	0.228 0(3)	Pd(1)-N(1)	0.200 8(10)
Pd(1)-N(2)	0.201 0(9)	C(1)-N(2)	0.135 7(15)	C(1)-C(2)	0.140 9(18)
C(2)-C(3)	0.136 5(19)	C(3)-C(4)	0.134 2(18)	C(4)-C(5)	0.136 5(16)
C(5)-N(2)	0.135 2(14)	C(5)-C(6)	0.150 4(16)	C(6)-C(7)	0.137 2(16)
C(6)-N(1)	0.135 6(14)	C(7)-C(8)	0.138 5(17)	C(7)-C(11)	0.151 0(18)
C(8)-C(9)	0.135 7(18)	C(9)-C(10)	0.136 9(17)	C(10)-N(1)	0.136 6(15)
Cl(2)-Pd(1)-N(1)	94.8(3)	Cl(1)-Pd(1)-N(2)	95.0(3)	N(2)-C(1)-C(2)	122.3(17)
C(3)-C(2)-C(1)	116.4(16)	C(2)-C(3)-C(4)	122.6(13)	C(3)-C(4)-C(5)	119.4(12)
N(2)-C(5)-C(4)	121.7(11)	N(2)-C(5)-C(6)	113.8(10)	C(4)-C(5)-C(6)	124.3(11)
C(7)-C(6)-N(1)	121.9(11)	C(7)-C(6)-C(5)	125.0(11)	N(1)-C(6)-C(5)	113.0(10)
C(6)-C(7)-C(8)	119.0(12)	C(6)-C(7)-C(11)	123.1(11)	Cl(1)-Pd(1)-Cl(2)	89.90(13)
N(1)-Pd(1)-N(2)	80.4(4)				

图 1 配合物 $cis-[Pd(bipy-ethyl)Cl_2]$ 的分子结构图(椭球率为 30%)Fig.1 Molecular structure of complex $cis-[Pd(bipy-ethyl)Cl_2]$
(Thermal ellipsoids is of 30% probability)

象在钯的其他配合物中也有报道^[14]。相邻的配合物依靠这种弱作用形成一维链状结构(见图 2)。甲酸乙酯上的一个羧基氧原子与邻近的芳环上的氢原子形成 $C-H\cdots O$ 作用, ($H\cdots O$ 距离为 0.266 5 nm, $C-H\cdots O$ 夹角 139.72°), 由于该作用的存在使联吡啶的 2 个芳环发生了一定的扭曲 (2 个芳环的二面角为 13.41°)。与此同时, 由于氯离子具有较大极性可以成为很好的氢键受体, 而且 $M-Cl$ 键中的氯离子比 $C-Cl$ 键中的氯离子更容易与氢原子形成 $C-H\cdots Cl$ 弱作用^[15]。标题配合物中 2 个氯离子存在分子内和分子间 $C(4)$ 和 $S(6)$ 两种模式的 $C-H\cdots Cl$ 作用^[16,17]。其中, $Cl(2)$ 同时与 $C3-H(3A)$ 和 $C12-H(12A)$ 形成 2 个分子间 $C-H\cdots Cl$ 作用 ($Cl(2)-H(3A)=0.276 2$ nm, $Cl(2)-H(12A)=0.280 1$ nm), 与 $C10-H(10A)$ 形成一个分子内 $C-H\cdots Cl$ 作用 ($Cl(2)-H(10A)=0.263 6$ nm)。而 $Cl(1)$

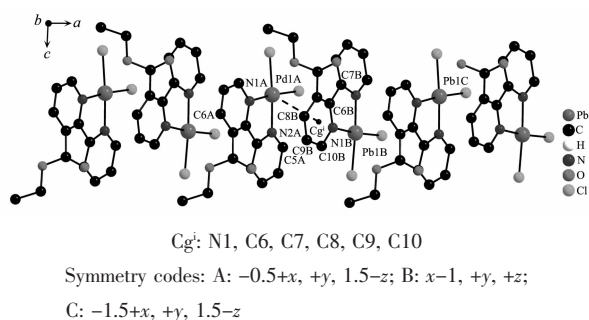


图2 配合物通过 π - π 堆积作用形成的一维链状结构
(为了清晰氢原子被删去)

Fig.2 1D chain was formed by π - π stacking interaction
(All hydrogen atoms were omitted for clearly)

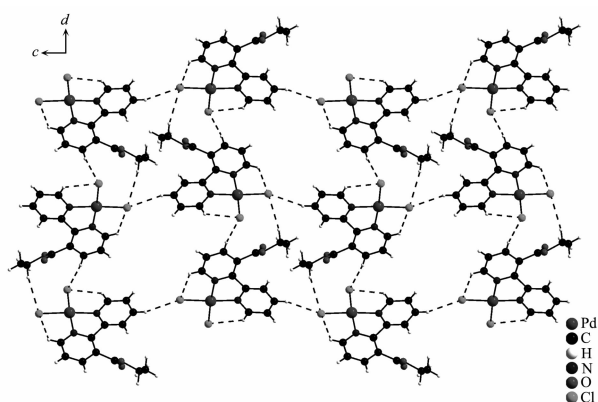


图3 配合物通过 C-H...Cl 弱作用构成二维结构

Fig.3 2D framework were formed via C-H...Cl
weak interaction

与 C8-H(8A) 形成一个分子间 C-H...Cl 作用 (Cl(1)-H(8A)=0.275 2 nm), 与 C1-H(1A) 形成分子内 C-H...Cl 作用 (Cl(2)-H(10A)=0.264 8 nm)。这与报道的 {*trans*-[PdCl₂(NH₂Ar^F)₂], Ar^F=C₆H₃-2,3-F₂ (1), C₆H₃-2,5-F₂ (2), C₆H₃-3,4-F₂ (3), C₆H₃-3,5-F₂ (4), C₆H₂-2,3,4-F₃ (5), C₆H₂-2,4,5-F₃ (6), C₆H₂-2,4,6-F₃ (7)}^[18] 中的模式不同。该配合物通过上述 C-H...Cl 弱作用在 *bc* 平面形成的二维网状结构如图 3。

2.2 配合物的抗肿瘤活性

钯配合物的抗肿瘤活性往往是通过与结构类似的铂配合物或 *cis*-DDP 的活性作对比得到验证, 部分钯配合物已显示出优越性^[19-23]。我们曾报道了部分钯配合物对肺腺癌细胞 AGZY-83a 的抑制活性^[24,25]。本实验以 HeLa、Hep-G2 和 KB 细胞作为研究目标, 并与 *cis*-DDP 进行了对照, 结果见表 2。由表 2 数据可见, 本标题配合物对 3 种肿瘤细胞均具有较强的抑制活性, 其抑制能力随着配合物浓度的增加逐渐增强。应用非线性回归方法求出了配合物对 HeLa、Hep-G2 以及 KB 细胞的半数抑制浓度 (IC₅₀ 值) 分别为 2.74、3.62 以及 6.22 (μg·mL⁻¹), 相应 *cis*-DDP 的 IC₅₀ 值分别为 0.97、2.97 以及 1.58 (μg·mL⁻¹)。尽管该配合物对上述 3 种癌细胞的抑制活性低于 *cis*-DDP, 但配合物较小的 IC₅₀ 值 (≪50 μg·mL⁻¹) 表现, 表明该化合物具有潜在的应用前景, 这为寻找新型钯抗肿瘤化合物提供了重要的参考价值。

表 2 配合物对 3 种肿瘤细胞的抑制率 (%)

Table 2 Inhibitory effect of complex on the proliferation of cancer cells (%)

Complex	Concentration / (μg·mL ⁻¹)	Inhibition rate / %		
		HeLa	Hep-G2	KB
<i>cis</i> -DDP	0.75	36.90	20.39	17.65
	1.50	66.90	25.65	57.15
	3.00	71.41	46.78	73.26
	6.00	80.42	74.31	90.51
	12.00	82.70	83.42	93.38
<i>cis</i> -[Pd(bipy-ethyl)Cl ₂]	0.75	16.21	26.70	19.54
	1.50	33.72	31.10	21.72
	3.00	64.70	40.15	28.92
	6.00	70.35	63.34	53.15
	12.00	75.44	72.31	64.03

3 结 论

用水热方法制备了配合物 *cis*-[Pd(bipy-ethyl)Cl₂] 单晶, 在发生配位反应过程中, 同时伴生配体的脱

羧以及溶剂乙醇分子与配体羧酸的酯化反应。配合物分子为平面四边形结构, 分子之间存在 Pd-芳环作用, C-H...O 作用以及 C-H...Cl 作用等多种弱作用。标题配合物对人宫颈癌细胞 (HeLa)、人肝癌细胞

(Hep-G2)和人口腔上皮癌细胞(KB)的半数杀伤浓度 IC₅₀ 值分别为 2.74、3.62 和 6.22(μg·mL⁻¹),表现出较强的细胞抑制能力,但活性不及 *cis*-DDP。

参考文献:

- [1] Estevan F, Garcia-Bernabe A, Lahuerta P, et al. *Inorg. Chem.*, **2000**,**39**:5964~5969
- [2] Luo F, Hu D X, Xue L, et. al. *Crystal Growth & Design*, **2007**,**7**:851~853
- [3] Fay N, Bond A M, Baffert C, et al. *Inorg. Chem.*, **2007**,**46**:3502~3510
- [4] Martínez-Lillo J, Delgado F S, Ruiz-Pérez C. *Inorg. Chem.*, **2007**,**46**:3523~3530
- [5] Weizman H, Tor Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**,**124**:1568~1569
- [6] Ossipov D, Gohil S, Chattopadhyaya J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**,**124**:13416~13433
- [7] Han G Y, Yang P. *J. Inorg. Biochem.*, **2002**,**91**:230~236
- [8] Wheate N J, Cutts S M, Phillips D R. *J. Inorg. Biochem.*, **2001**,**84**:119~120
- [9] Xu Z D, Liu H, Wang M, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2002**,**92**:149~155
- [10] Dong Y B, Jiang Y Y, Li J, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, **129**:4520~4521
- [11] Ji L N, Zou X H, Liu J G. *Coord. Chem. Rev.*, **2001**,**216**~**217**:513~536
- [12] Gong J C, Sturla H J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**,**129**:4882~4883
- [13] LIU Xia(刘 瑕), GAO En-Jun(高恩君), CHENG Mao-Sheng(程卯生), et al. *Chinese J. Struct. Chem. (Jiegou Huaxue)*, **2006**,**25**(6):477~480
- [14] Sabat M, Jezowska M, Kozłowski H. *Inorg. Chim. Acta*, **1979**,**37**:L511~512
- [15] Aullón G, Bellamy D, Brammer L, et al. *Chem. Commun.*, **1998**:653~654
- [16] Etter M C. *Acc. Chem. Res.*, **1990**,**23**:120~126
- [17] Bernstein J, Davis R E, Shimoni L, et al. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1995**,**34**:1555~1573
- [18] Baldovino-Pantaleón O, Morales-Morales D, Hernández-Ortega S, et al. *Crystal Growth & Design*, **2007**,**7**:117~123
- [19] Tuesek-Bozic L, Furlani A, Scarcia V, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **1998**,**72**:201~210
- [20] Mital R, Shah G M, Srivastava T S, et al. *Life Sci.*, **1992**,**50** (11):718~720
- [21] Quiroga A G, Perez J M, Loprz-Solera I, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **1998**,**69**:275~281
- [22] Quiroga A G, Perez J M, Montero E I, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **1998**,**70**:117~123
- [23] Quiroga A G, Perez J M, Montero E I, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **1999**,**75**:293~301
- [24] Gao E J, Liu Q T, Duan L Y. *Russ J. Coord. Chem.*, **2007**, **33**:120~123
- [25] GAO En-Jun(高恩君), LIU Qi-Tao(刘祁涛). *Acta Chim. Sinica*, **2002**,**60**(4):674~680