

锆钨酸晶体合成、二维红外光谱和抗肿瘤活性研究

黄晓辉^{1,2}, 黄晓星³, 应少明², 毕文超¹, 高小梅¹, 陈义平^{1*}, 孙燕琼¹

1. 福州大学化学学院, 福建 福州 350116

2. 福建省特色生物化工材料重点实验室, 宁德师范学院化学与材料学院, 福建 宁德 352100

3. 消化道恶性肿瘤教育部重点实验室, 福建医科大学基础医学部, 福建 福州 350116

摘要 通过水热法合成两个同构新型锆钨酸化合物 $[M(\text{phen})_3]_2[\text{GeW}_{12}\text{O}_{40}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [$M = \text{Zn}(1), \text{Co}(2)$]. 属于正交晶系, 空间群为 $Pnma$, 配体与簇阴离子间的氢键构成二维层状结构, 层与层之间通过配体邻菲罗啉(phen)的 $\pi \cdots \pi$ 和 $\text{C}-\text{H} \cdots \pi$ 分子间作用力连结成三维超分子。利用 X 射线粉末衍射(PXRD)、红外光谱(FTIR)、磁微扰及热微扰下的动态红外光谱(2D-IR COS)和热重分析(TGA)等方法对化合物进行研究。PXRD 显示化合物测试谱图和单晶结构数据模拟谱图主要峰位重合, 峰形基本一致, 表明合成的化合物较纯。FTIR 显示在 3400 cm^{-1} 附近出现较宽的吸收峰是 $\nu_{\text{as}}(\text{O}-\text{H})$ 吸收峰, 在 $1650 \sim 1350 \text{ cm}^{-1}$ 之间出现的峰是 phen 芳环的骨架伸缩振动峰, 在 $1100 \sim 700 \text{ cm}^{-1}$ 出现了饱和 Keggin 结构 4 个特征振动吸收峰; $5 \sim 50 \text{ mT}$ 磁场变化下的 2D-IR COS 显示, 在 $1300 \sim 1500$ 和 $3000 \sim 3300 \text{ cm}^{-1}$ 范围内, 化合物 1 和化合物 2 出现明显差异, 可能是化合物中过渡金属($\text{Zn}(\text{II}), \text{Co}(\text{II})$)造成配体 phen 苯环中 $\text{C}-\text{C}$ 骨架振动伴随 $\text{C}-\text{H} \cdots \pi$ 氢键中 $\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{H})$ 振动时偶极矩随磁场的变化。TGA 显示失重过程分为 3 个阶段, 第 1 阶段主要失去游离的水, 第 2 阶段失去配位邻菲罗啉, 第 3 阶段 $620 \text{ }^\circ\text{C}$ 后钨氧簇骨架开始坍塌。探讨了化合物对五种人体肿瘤细胞系(胃癌细胞 HGC-27、SNU668, 肝癌细胞 Huh7, 肠癌细胞 HCT116、SW480)的体外抑制作用。发现两个化合物对这五种人体肿瘤细胞的半抑制浓度 IC_{50} 都小于 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 有机配体和锆钨氧簇的协同作用使得化合物 1、2 的体外抗肿瘤活性大大增强; 化合物 1、2 对于这五种人体肿瘤细胞具有一定的选择性, 两种化合物对肠癌细胞 SW480 的抗肿瘤活性最高, 对胃癌细胞 SNU668 的抑制作用最低。虽然化合物 1 和 2 同构, 但是过渡金属的不同, 导致于它们的抗肿瘤活性差别较大, 化合物 2 对五种人体肿瘤细胞的抑制作用都比化合物 1 强, 其中化合物 2 对于肠癌细胞 SW480 的抑制作用是化合物 1 的 2.7 倍, 为进一步研究作为多酸抗癌药物提供方向。

关键词 锆钨酸; Keggin 结构; 二维红外光谱; 抗肿瘤活性

中图分类号: O644.1

文献标识码: A

DOI: 10.3964/j.issn.1000-0593(2021)12-3733-07

引言

多金属氧酸盐(简称多酸)为一类具有广泛用途的金属氧化物簇, 由于其结构的多样性以及在医药和材料科学等领域的潜在应用而受到广泛关注^[1-7]。在过去的几十年里, 多酸由于其结构和性质的多样性而表现出了良好的生物活性^[8-11]。目前多酸药物的研究主要集中在功能化的配体引入对多酸抗癌活性的影响^[12-16]。但是对于过渡金属在多酸化合

物中作用研究的较少, 构效关系还不是很明确。

本工作选择 Keggin 型锆钨氧簇和邻菲罗啉(phen)配体进行组装反应, 合成同构锆钨酸化合物 $[M(\text{phen})_3]_2[\text{GeW}_{12}\text{O}_{40}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [$M = \text{Zn}(1), \text{Co}(2)$], 利用 X 射线粉末衍射、红外光谱和磁微扰及热微扰下的动态红外光谱等方法, 深入研究化合物的谱学性质与结构的关系; 并利用二维红外光谱, 从分子结构角度探索同构晶体中不同过渡金属对抗肿瘤活性的影响, 为合成抗肿瘤多酸药物提供理论依据。

收稿日期: 2021-03-05, 修订日期: 2021-06-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(21971040), 宁德师范学院科研项目(2019ZX404)资助

作者简介: 黄晓辉, 1982 年生, 福州大学化学学院博士研究生 e-mail: 11429721@qq.com

* 通讯作者 e-mail: ypchen@fzu.edu.cn

1 实验部分

1.1 化合物 $[\text{Zn}(\text{phen})_3]_2[\text{GeW}_{12}\text{O}_{40}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1) 的合成

依次称取 $\text{K}_8\text{Na}_2[\text{A-}\alpha\text{-GeW}_9\text{O}_{34}] \cdot 25\text{H}_2\text{O}$ (0.500 0 g, 0.163 mmol), 1,10-phen (0.173 2 g, 0.961 mmol), 二水合醋酸锌(0.066 2 g, 0.302 mmol), 置于 25.0 mL 反应釜中, 加入 100 μL 乙二胺、6.00 mL, $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NH_4Cl 搅拌 1 h (溶液的最终 pH 8.91), 混合均匀, 于 140 $^\circ\text{C}$ 下恒温加热 5 d 后, 冷却至室温。洗涤后得到浅粉色块状晶体(按钨计算产率约为 37%)。

1.2 化合物 $[\text{Co}(\text{phen})_3]_2[\text{GeW}_{12}\text{O}_{40}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2) 的合成

化合物 2 的合成条件和化合物 1 的条件一样, 只是将醋酸锌换成四水醋酸钴(0.075 1 g, 0.302 mmol), 最后得到棕色块状晶体(按钨计算产率约为 23%)。

1.3 化合物结构测试和谱学表征

用 Rigaku Saturn 724 CCD 衍射仪对化合物进行 X 射线单晶衍射测定, 用 Rigaku UltimaIV X-Ray Diffractometer 粉末衍射仪对化合物进行 X 射线粉末衍射测定。用 Thermo Scientific Nicolet iS50 FT-IR 傅里叶变换红外光谱仪在 4 000~400 cm^{-1} 范围扫描 32 次测定化合物的红外光谱, 此外, 在热微扰和磁微扰下分别测试动态红外相关光谱。热微扰红外光谱测试采用可编程温度控制器, 在 50~120 $^\circ\text{C}$ 范围内每 20 min 升温 10 $^\circ\text{C}$; 磁微扰红外相关光谱测定采用自制磁控制器(CT50 高斯计标定磁场强度), 磁性变化范围 0~50 mT, 测量间隔 5 mT。热重分析利用 Mettler Tpledio TGA/SDTA 815e 分析仪在 Ar 气氛保护下测定, 温度区间为 25~800 $^\circ\text{C}$, 升温速度为 10 $^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

1.4 化合物抗肿瘤活性实验

人体癌细胞为福建医科大学消化恶性肿瘤教育部重点实验室惠赠, 测试是在福建医科大学的 Elx800 Universal Microplate Reader 酶标仪完成。根据测量的细胞抑制率利用 GradPad Prism 8 软件计算化合物作用于细胞的半抑制浓度 (IC_{50} 值)。

具体实验方法: 细胞在 5% CO_2 、37 $^\circ\text{C}$ 、饱和湿度、含有 10% 的胎牛血清的 RPMI-1640 培养基中培养。贴壁细胞以 2 000 细胞/孔加入 96-孔板中, 孵育至贴壁后加化合物。细胞液体积为 90 μL 。每一组实验设置化合物的最大作用浓度为 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。用不含 DMSO 的细胞培养液按 1:100 稀释母液浓度为 100 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的化合物, 之后在含有 1% DMSO 的培养基中按 1/3 稀释度逐级稀释化合物, 共设置 8 个浓度梯度, 以终浓度为 0.1% DMSO 为阴性对照, 以不含细胞及化合物的培养基为空白对照。取 10 μL 各梯度浓度的化合物加入对应的 96-孔板中。每组实验设置三个平行。混匀化合物的细胞板置于细胞培养箱中(37 $^\circ\text{C}$; 5% CO_2) 培养 48 hr。向每孔细胞中加入 10 μL CCK-8 反应液, 混匀后置于细胞培养箱中(37 $^\circ\text{C}$; 5% CO_2) 孵育 1~4 hr; 采用酶标仪测量 450 nm 波长下的 OD 值。

细胞存活率% = $1 - (\text{OD}_{\text{实验组}} - \text{OD}_{\text{空白组}}) / (\text{OD}_{\text{阴性组}} - \text{OD}_{\text{空白组}}) \times 100\%$

2 结果与讨论

2.1 化合物 1, 2 的 X 射线单晶衍射测定和结构特征

化合物 $[\text{Zn}(\text{phen})_3]_2[\text{GeW}_{12}\text{O}_{40}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [图 1(a)], $[\text{Co}(\text{phen})_3]_2[\text{GeW}_{12}\text{O}_{40}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [图 1(b)] 这两个化合物同构, 属于正交晶系, 空间群为 Pnma, 最小不对称单元包含 1/2 个 $[\text{GeW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$ 阴离子, 1 个 $[\text{M}(\text{phen})_3]^{2+}$ ($\text{M}=\text{Zn}, \text{Co}$) 阳离子以及 1 个游离水分子(图 1), 其中 Ge1 的占有率为 1/2, W4, W7 的占有率为 0.5, 其他原子位于一般等效点上。

聚阴离子和金属-有机阳离子则通过分子间氢键($\text{Ow}(1) \cdots \text{Ow}(2)$, $\text{Ow}(1) \cdots \text{Ow}(2)$, $\text{Ow}(2) \cdots \text{O}(16)$, $\text{Ow}(2) \cdots \text{O}(16)$, $\text{Ow}(2) \cdots \text{O}(13)$, $\text{Ow}(2) \cdots \text{O}(21)$, $\text{C}(3) \cdots \text{O}(3)$, $\text{C}(25)$)

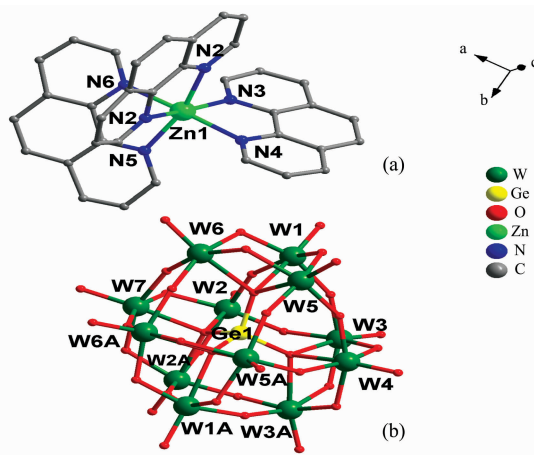


图 1 化合物不对称单元(省略水分子)

对称操作码: $A x, 0.5-y, z$

(a): $[\text{Zn}(\text{phen})_3]^{2+}$; (b): $[\text{GeW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$

Fig. 1 The asymmetric unit of compound 1, symmetry code: $A x, 0.5-y, z$

(a): $[\text{Zn}(\text{phen})_3]^{2+}$; (b): $[\text{GeW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$

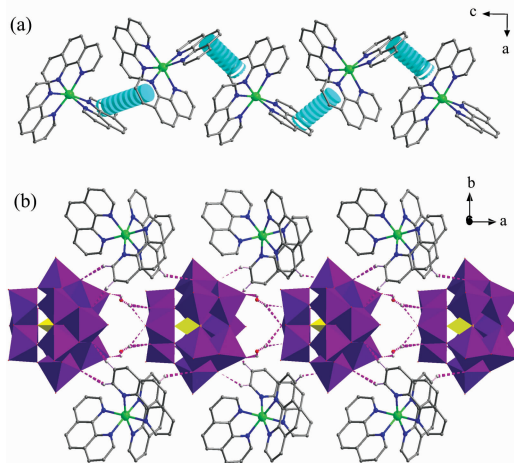


图 2 (a) 化合物 1 中 phen 两个芳环间 $\pi\text{-}\pi$ 作用; (b) 化合物的一维链(沿 a 轴方向)

Fig. 2 (a) The $\pi\text{-}\pi$ interactions between two aromatic rings from phen in compound 1; (b) 1D chain structure of compound (along a axis)

表 1 化合物 1 中弱作用力
Table 1 Parameters of weak interaction for compound 1

D—H...A	$d(\text{D—H})/\text{\AA}$	$d(\text{H...A})/\text{\AA}$	$d(\text{D...A})/\text{\AA}$	$\angle(\text{DHA})/(\text{^\circ})$
Ow(1)—Hw(1A)...Ow(2)		2.39	2.93(4)	122
Ow(1)—Hw(1A)...Ow(2) ^{#4}		2.39	2.93(4)	122
Ow(1)—Hw(1B)...Ow(2)	0.85	2.56	2.93(4)	107
Ow(2)—Hw(2A)...O(16) ^{#5}		2.21	2.97(3)	149
Ow(2)—Hw(2A)...O(13) ^{#1}		2.48	3.14(3)	135
Ow(2)—Hw(2A)...O(21)	0.86	2.16	2.93(3)	150
C(3)—H(3)...O(3) ^{#1}		2.41	3.19(2)	141
C(6)—H(6)...O(1) ^{#2}		2.45	3.33(2)	159
C(8)—H(8)...O(4) ^{#2}	0.93	2.52	3.38(2)	154
C(14)—H(14)...Ow(2) ^{#3}		2.48	3.28(4)	144
C(25)—H(25)...O(2)		2.57	3.43(2)	153
C(26)—H(26)...O(23)		2.53	3.26(2)	136

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms in Compound 1: #1 $[1/2+x, y, 3/2+z]$; #2 $[1/2-x, -y, -1/2+z]$; #3 $[1/2-x, -y, -1/2+z]$; #4 $[x, 1/2-y, z]$; #5 $[1/2+x, 1/2-y, 3/2-z]$.

Two Rings	Dihedral Angle	Cent-to-Cent Distance	Symmetry Code
Cg(6)>Cg(10)	3.7°	3.997(10)	1/2-x, -y, -1/2+z

Cg(6): N(3)>C(13)>C(14)>C(15)>C(16)>C(24); Cg(10): C(4)>C(5)>C(6)>C(7)>C(11)>C(12).

X—H... π	H...Cg	X...Cg	$\angle\text{X—H...Cg}$	Symmetry Code
C(32)—H(32)>Cg(10)	2.57	3.46	161	1-x, -y, 1-z

Cg(10): C(4)>C(5)>C(6)>C(7)>C(11)>C(12).

...O(2), C(26)...O(23))相连接成一维链[图 2(b)].再通过 $\pi\cdots\pi$ 和 C—H... π 分子间作用力[图 2(a)]构筑形成稳定的三维超分子结构。以 $[\text{GeW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$ 阴离子作为连接点, 通过 phen 与 $[\text{GeW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$ 之间的弱作用力设置为连接线, 得到 sqc4 拓扑网络三维超分子结构(图 3), 运用 TOPOS4.0 软件拓扑分析其 Schläfli 符号为 $\{3^6, 4^{18}, 5^3, 6\}$ 。

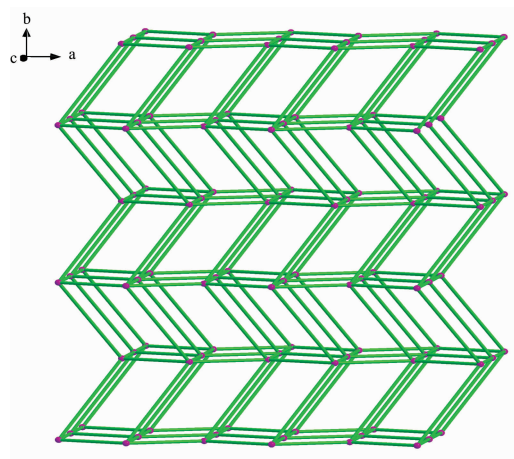


图 3 化合物 1 三维超分子结构

Fig. 3 The 3D supramolecular stacking structure of compound 1

2.2 化合物的 X 射线粉末衍射

化合物 1、2 的 X 射线粉末衍射图如图 4 所示, 从对比图可以看出在主要峰位置吻合较好, 由于晶体的各向异性导

致了部分衍射峰的强度存在一些差别, 表明所合成的晶体较纯, 可用于其他性质的表征。

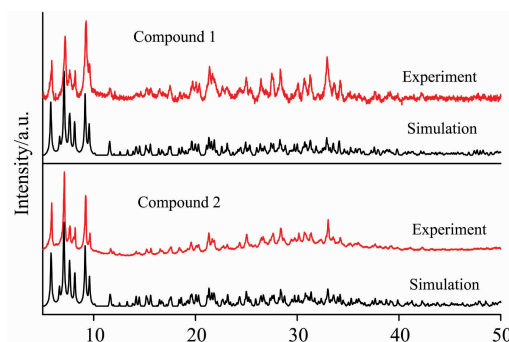


图 4 化合物 1, 2 的 XRD 谱图

Fig. 4 XRD for compound 1, 2

2.3 化合物的红外光谱和二维红外相关光谱

化合物 1、2 的红外谱图(图 5)基本一致, 这与 X 射线单晶衍射及粉末图显示的结果是一致的。在 3400 cm^{-1} 附近出现较宽的吸收峰, 归属为 O—H 伸缩振动峰, 在 3050 cm^{-1} 附近出现的吸收峰是芳环上的 C—H 伸缩振动峰 $\nu(\text{C—H})$ 。在 $1650\sim 1350\text{ cm}^{-1}$ 之间出现的峰是 phen 芳环的骨架伸缩振动峰, 与纯 phen 相比峰红移且峰形变宽, 这可能是由于分子间存在着丰富的 C—H...O 氢键作用以及 phen 与金属离子配位后电荷分布倾向不同引起的。在 $1100\sim 700\text{ cm}^{-1}$ 范围内出现 4 个特征振动吸收峰, 分别 Keggin 簇阴离子骨架的伸缩振动 $\nu_{\text{as}}(\text{Ge—O}_a)$, $\nu_{\text{as}}(\text{W=O}_d)$, $\nu_{\text{as}}(\text{W—O}_b\text{—W})$ 和

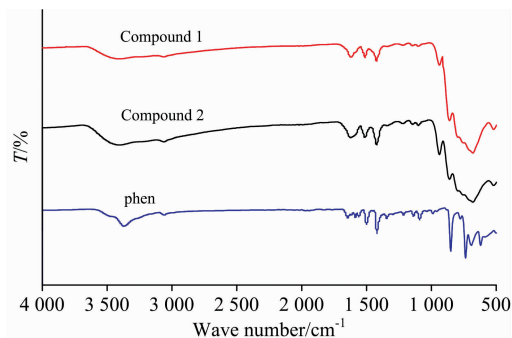


图 5 化合物和配体的红外谱图

Fig. 5 The FTIR spectra of compounds and ligand

表 2 化合物和配体的红外峰归属

Table 2 The FTIR of compound and ligand

Assignments	Compound 1	Compound 2	Phen
$\nu_{\text{as}}(\text{O—H})$	3 410(m)	3 420(m)	3 372(s)
$\nu_{\text{as}}(\text{C—H})$	3 060(w)	3 063(w)	3 062(m)
$\delta(\text{O—H})$	1 624(m)	1 629(w)	1 617(w)
$\nu_{\text{as}}(\text{W=O}_d)$	933(s)	937(s)	—
$\nu_{\text{as}}(\text{W—O}_b\text{—W})$	864(s)	864(s)	—
$\nu_{\text{as}}(\text{W—O}_c\text{—W})$	675(s)	679(s)	—
芳环的伸缩振动	1 625(m) 1 510(m) 1 425(m)	1 623(m) 1 509(m) 1 421(s)	1 607(m) 1 505(s) 1 422(s)

$\nu_{\text{as}}(\text{W—O}_c\text{—W})$ 峰, 化合物和配体的红外峰归属见表 2。

在 50~120 °C 热微扰下两个化合物的 2D-IR COS 同步图基本一致, 与两个化合物是相同构型的结构解析结果相一致。然而两个化合物在 5~50 mT 磁场变化下的 2D-IR COS 同步图差别较大, 如图 6 所示: 在 1 300~1 500 cm^{-1} 范围内, 化合物 1 分别在 1 302, 1 418, 1 427 和 1 435 cm^{-1} 处出现自动响应峰, 其中 1 435 cm^{-1} 处的响应峰最强, 1 418 cm^{-1} 的响应峰次之, 1 427 和 1 302 cm^{-1} 处则较弱。化合物 2 则在 1 401, 1 427 和 1 432 cm^{-1} 处出现响应峰, 其中 1 401 cm^{-1} 处的响应峰最强, 1 435 cm^{-1} 的响应峰次之, 1 427 cm^{-1} 处响应峰最弱; 这些响应峰归属为 phen 苯环 C—C 骨架振动的在磁场微扰下的响应峰[图 6(a1), (a2)]; 这可能是在化合物 1 中过渡金属 Zn(II) 为 d^{10} 组态没有未成对电子; 在化合物 2 中过渡金属 Co(II) 为 d^7 组态, 含有未成对电子, 磁性粒子 Co(II) 与 phen 配位时, 未成对电子导致配体 phen 苯环中 C—C 骨架振动时瞬间态偶极矩随磁场变化而发生变化。化合物 1 在 (1 340, 1 418) cm^{-1} , (1 418, 1 450) cm^{-1} 处出现正的交叉峰, 表明在磁微扰下, C—C 对称伸缩和反对称伸缩的偶极矩变化趋势相同。化合物 2 则在 (1 400, 1 418) cm^{-1} 处出现正的交叉峰, 但在 (1 400, 1 440) cm^{-1} 处出现的交叉峰是负的, 表明在磁微扰下, C—C 对称伸缩的偶极矩变化趋势相反。化合物 1 和化合物 2 交叉峰的差异也表明化合物中金属离子 [Zn(II), Co(II)] 与苯环的离域 π 键作用不同, 从导致在磁微扰下芳环 C—C 对称伸缩振动偶极矩变化的

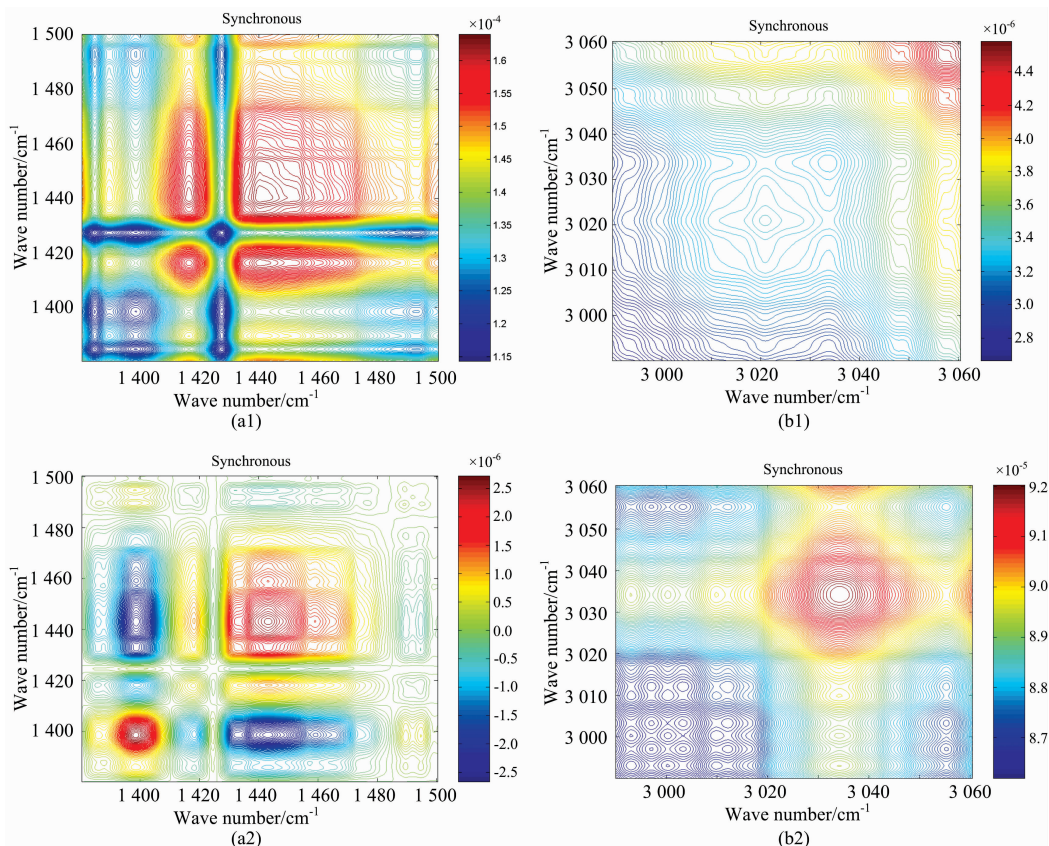


图 6 在 5~50 mT 磁微扰化合物 1(a1, b1), 化合物 2(a2, b2) 的二维红外相关同步图

Fig. 6 Synchronous 2D-IR COS of compound 1 (a1, b1) and compound 2 (a2, b2) (5~50 mT)

同步性发生变化。在 $2\ 900\sim 3\ 060\ \text{cm}^{-1}$ 范围内, 化合物 1 在 $3\ 055\ \text{cm}^{-1}$ 处出现响应峰[图 6(b1)], 化合物 2 在 $3\ 035\ \text{cm}^{-1}$ 处出现响应峰, 归属于 $\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{H})$ 振动的响应峰[图 6(b2)], 这是可能由于化合物 2 中磁性粒子 $\text{Co}(\text{II})$ 与 phen 配位, 磁性粒子 $\text{Co}(\text{II})$ 中未成对电子对苯环的离域 π 键产生作用, 使得 $\text{C}-\text{H}\cdots\pi$ 氢键中 $\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{H})$ 振动的瞬间态偶极矩发生变化。

2.4 化合物的热重分析

化合物 1 和 2 热重分析图基本一致(图 7), 失重过程分为 3 个阶段, 第一阶段失重区间为 $50\sim 110\ ^\circ\text{C}$, 化合物 1 失重 2.18%, 对应于 2 个游离水的失去(理论失重 0.87%); 化合物 2 失重 2.33%, 对应于 2 个游离水的失去(理论失重 0.89%), 实验值稍高于理论值可能是因为晶体粉末放置于空气中太久吸潮造成的。其第二阶段失重区间为 $240\sim 450\ ^\circ\text{C}$, 化合物 1 失重 12.77%(理论失重 13.12%); 化合物 2 失重 12.95%(理论失重 13.16%); 对应于 3 个邻菲罗啉分子的失去; 第 3 阶段失重化合物 1 在 $620\ ^\circ\text{C}$ 后、化合物 2 在 $630\ ^\circ\text{C}$ 后, 钨氧簇骨架开始坍塌。

2.5 化合物的抗肿瘤活性

为了探索化合物抗肿瘤活性的差异, 选取了五种人体肿

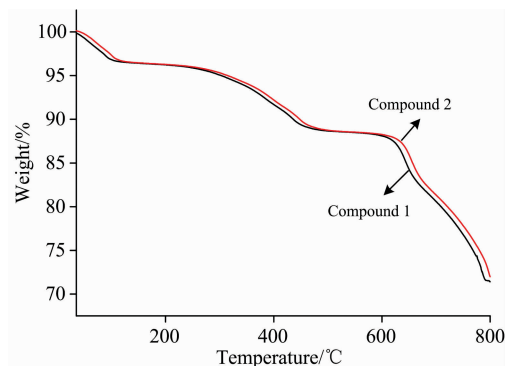


图 7 化合物 1 和 2 的热失重图

Fig. 7 The TG curves of compounds

瘤细胞系(胃癌细胞 HGC-27、SNU668, 肝癌细胞 Huh7, 肠癌细胞 HCT116、SW480)分别测试了化合物对它们的抑制作用。图 8 表示不同浓度下化合物对五种癌细胞的抑制作用, 在高浓度下, 化合物对细胞生长的抑制作用比较明显。与此同时, 对 $\text{K}_2\text{NaH}[\text{GeW}_{12}\text{O}_{40}] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ^[16]、phen、醋酸锌和醋酸钴进行了测试, 通过最小二乘法拟合出不同细胞的半抑制浓度 IC_{50} , 结果见表 3。

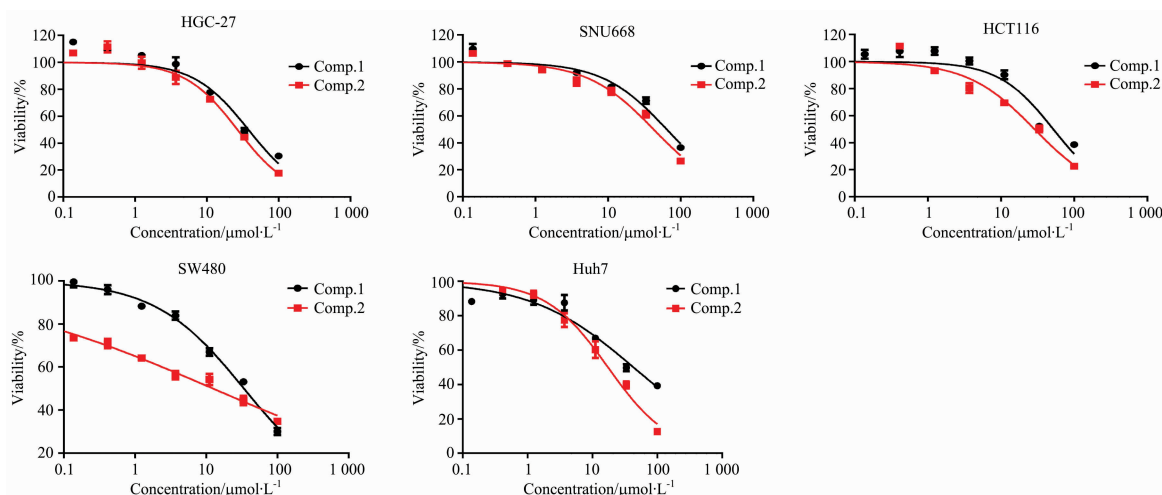


图 8 化合物 1 和 2 对五种人体肿瘤细胞的抑制作用

Fig. 8 Inhibitory effect of compound 1, 2 on human cancer cells

表 3 化合物 1, 2 对 5 种人体癌细胞的半抑制浓度 IC_{50}

Table 3 IC_{50} values of Compound 1, 2 against diverse human cancer cells

$\text{IC}_{50}/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	HGC-27	SNU668	HCT116	SW480	Huh7
Comp. 1	38.03 ± 1.52	64.50 ± 1.81	51.89 ± 1.71	33.94 ± 1.45	42.96 ± 1.54
Comp. 2	26.77 ± 1.41	42.50 ± 1.61	28.79 ± 1.43	12.51 ± 1.01	17.39 ± 1.24
$\text{K}_2\text{NaH}[\text{GeW}_{12}\text{O}_{40}] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	110 ± 9	210 ± 15	185 ± 23	162 ± 8	145 ± 11
phen	240 ± 22	610 ± 11	430 ± 37	220 ± 5.5	350 ± 7
$\text{Zn}(\text{AC})_2$	540 ± 53	700 ± 15	740 ± 31	420 ± 23	680 ± 14
$\text{Co}(\text{AC})_2$	510 ± 11	680 ± 26	570 ± 17	380 ± 28	600 ± 21

从表 3 中发现两个化合物对这五种人体肿瘤细胞的半抑制浓度 IC_{50} 都小于 $100\ \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对比有机配体, 金属盐和 $\text{K}_2\text{NaH}[\text{GeW}_{12}\text{O}_{40}] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 化合物 1 和 2 的 IC_{50} 小了很

多, 由于有机配体和无机多酸的协同作用使得化合物 1 和 2 的体外抗肿瘤活性大大增强^[17-18]; 化合物 1 和 2 对于这五种人体肿瘤细胞具有一定的选择性, 两种化合物对肠癌细胞

SW480 的抗肿瘤活性最高,对胃癌细胞 SNU668 的抑制作用最低。虽然化合物 1 和 2 同构,但是过渡金属的不同,导致于它们的抗肿瘤活性差别较大,化合物 2 对五种人体肿瘤细胞的抑制作用都比化合物 1 强,其中化合物 2 对于肠癌细胞 SW480 的抑制作用是化合物 1 的 2.7 倍;磁微扰下 2D-IR COS 同步图表明这两个同构化合物由于过渡金属[Zn(II), Co(II)]含有的未成对电子不同,导致它们对配体 phen 苯环中的离域 π 键作用不同,化合物 2 中 Co(II)含有未成对电子,容易与含有顺磁电子的官能团(如自由基等)作用^[19-20],从而导致化合物 2 抗肿瘤活性比化合物 1 的强。显示了这两种化合物在抗肿瘤药物方面潜在应用前景,为进一步研究作为多酸抗癌药物提供方向。

3 结 论

通过水热法合成新型锆钨酸化合物 $Zn(phen)_3]_2[GeW_{12}O_{40}] \cdot 2H_2O$ (1), $[Co(phen)_3]_2[GeW_{12}O_{40}] \cdot 2H_2O$ (2)。两个化合物同构,同属于正交晶系,空间群为 Pnma,阴离子

簇和配体间通过氢键、 $\pi \cdots \pi$ 和 $C-H \cdots \pi$ 分子间作用力连结成三维超分子。虽然两个化合物的结构相同,但由于[Zn(II), Co(II)]含有的未成对电子不同,磁微扰下 2D-IR COS 同步图表明这两个同构化合物由于[Zn(II), Co(II)]含有的未成对电子不同,导致它们对配体 phen 苯环中的离域 π 键作用不同;也由于结构中此差别,引起抗肿瘤活性的差异。如化合物 2 对五种人体肿瘤细胞的抑制作用都比化合物 1 强,其中化合物 2 对于肠癌细胞 SW480 的抑制作用是化合物 1 的 2.7 倍。同时抗肿瘤实验表明:两个化合物对这五种人体肿瘤细胞系(胃癌细胞 HGC-27、SNU668,肝癌细胞 Huh7,肠癌细胞 HCT116、SW480)的半抑制浓度 IC₅₀ 都小于 $100 \mu mol \cdot L^{-1}$,有机配体和锆钨酸簇的协同作用使得化合物 1 和 2 的体外抗肿瘤活性大大增强;化合物 1 和 2 对于这五种人体肿瘤细胞具有一定的选择性,对肠癌细胞 SW480 的抗肿瘤活性最高,对胃癌细胞 SNU668 的抑制作用最低。进一步研究将为多酸抗癌药物提供方向。

致谢:感谢清华大学孙素琴教授在二维相关光谱软件分析中提供的帮助。

References

- [1] Pope M T. Heteropoly and Isopoly Oxometalates. Springer, Verlag Berlin, 1983.
- [2] Saad A, Zhu W, Rousseau G, et al. Chemistry-A European Journal, 2015, 21(29): 10537.
- [3] Dong H M, Li W H, Ou Y Q, et al. Langmuir, 2020, 36(16): 4454.
- [4] Bijelic A, Aureliano M, Rompel A, et al. Angewandte Chemie International Edition. 2019, 58: 2980.
- [5] Gong Z H, Shi L, Gao X M, et al. Journal of Molecular Structure, 2020, 1206: 127716.
- [6] Molitor C, Bijelic A, Rompel A. IUCrJ, 2017, 4(6): 734.
- [7] Bijelic A, Aureliano M, Rompel A, et al. Chem. Commun. , 2018, 10: 1153.
- [8] Li H L, Lian C, Yin D P, et al. Dalton Transactions, 2019, 48(38): 14306.
- [9] León I E, Porro V, Astrada S, et al. Chemico-Biological Interactions, 2014, 222: 87.
- [10] Zhao J W, Li H L, Ma X, et al. Scientific Reports, 2016, 6: 26406.
- [11] Zhou Zhen, Zhang Dongdi, Yang Lu, et al. Chemical Communications, 2013, 49(45): 5189.
- [12] Menon D, Thomas R T, Narayanan S, et al. Carbohydrate Polymers, 2011, 84(3): 887.
- [13] Qu X, Feng H, Ma C, et al. Inorganic Chemistry Communications, 2017, 81: 22.
- [14] Yao W, Liu L, Wang X, et al. Crystal Growth & Design, 2020, 20(4): 2706.
- [15] Luo J, Jin G, Zhang F, et al. European Journal of Inorganic Chemistry, 2018, (2): 143.
- [16] Chi G, Xie L, Zhao M, et al. Chem Biol Drug Des. 2020, 96(5): 1255.
- [17] Xiao H, Wu B, Xue C, et al. Journal of Coordination Chemistry, 2019, 72(10): 1736.
- [18] Wu Q, Li J, Hu X L. Materials Science and Engineering, 2019, 479: 12027.
- [19] Ajibade P A, Andrew F P, Fatokun A A, et al. Journal of Molecular Structure, 2021, 1230: 129894.
- [20] Gina Lupaşcu, Elena Pahonţu, Sergiu Shova, et al. Applied Organometallic Chemistry, 2020, 34: 5931.

Syntheses, Spectral Study and Antitumor Properties of Two Polyoxogermanotungstates

HUANG Xiao-hui^{1,2}, HUANG Xiao-xing³, YING Shao-ming², BI Wen-chao¹, GAO Xiao-mei¹, CHEN Yi-ping^{1*}, SUN Yan-qiong¹

1. College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350116, China

2. Fujian Provincial Key Laboratory of Featured Materials in Biochemical Industry, College of Chemistry and Materials, Ningde Normal University, Ningde 352100, China

3. Fujian Key Laboratory of Tumor Microbiology, Department of Medical Microbiology, Fujian Medical University, Fuzhou 350116, China

Abstract Two Keggin-type polyoxogermanotungstates $[M(\text{phen})_3]_2[\text{GeW}_{12}\text{O}_{40}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($M = \text{Zn}$ (1), Co (2)) were synthesized by hydrothermal method. Compounds 1 and 2 are isomorphic, with the *Pnma* space group. 2D layers are linked by the hydrogen bonds between ligands and cluster anions. The layers were connected to form a three-dimensional supramolecule by strong molecular inter-atomic forces between adjacent phenanthroline. The compounds were characterized by XRD, FTIR, two-dimensional (2D) correlation infrared spectroscopy under magnetic and thermal perturbation, TG, etc. XRD showed that the spectrum was consistent with the simulation by single crystal structure data, and the main peaks were the same, indicating that the synthesized compound was relatively pure. The FTIR spectrum indicated that the wide absorption peak was $\nu_{\text{as}}(\text{O}-\text{H})$ near $3\,400\text{ cm}^{-1}$, the peak between $1\,650$ and $1\,350\text{ cm}^{-1}$ was the skeleton stretching vibration peak of the aromatic ring, and there was four characteristic stretching vibrations of Keggin cluster anion skeleton in the range of $1\,100$ to 700 cm^{-1} . Furthermore, the two-dimensional infrared correlation spectroscopy under $5 \sim 50\text{ mT}$ magnetic showed that the obvious difference between compound 1 and compound 2 in the range of $1\,300 \sim 1\,500$ and $3\,000 \sim 3\,300\text{ cm}^{-1}$ may be caused by the transition metal ($\text{Zn}(\text{II})$, $\text{Co}(\text{II})$) in the compounds which assigned to the C—C skeleton of phen and C—H $\cdots\pi$ hydrogen bond varies. TGA showed that the weight loss process could be divided into three stages. In the first stage, the free water was lost, and in the second, the coordinated phen was lost. At last, in the third stage, the framework of the tungsten oxide cluster began to collapse from $620\text{ }^\circ\text{C}$. Results of the experiment on antitumor activities in vitro showed that two compounds inhibited five different human cancer cell lines (gastric cancer cell line, HGC-27 and SNU668; liver cancer cell line Huh7; and colon cancer cell line HCT116 and SW480) demonstrated dose dependency and selectivity. It was found that the IC_{50} of the two compounds against the five kinds of human tumor cells was less than $100\text{ }\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$. The synergistic effect of the organic ligand and cluster anions enhanced the antitumor activity of compounds 1 and 2 compared to unmodified POM. The two compounds showed the highest antitumor activity against colon cancer cell SW480 and the lowest inhibitory effect against gastric cancer cell SNU668. Although compounds 1 and 2 isomorphisms, the transition metal is different, lead to varying widely in their antitumor activity, compound 2 the inhibitory effect of five kinds of human tumor cells better than compound 1, the compound 2 for inhibition of colon cancer cells SW480 was 2.7 times than that of compound 1. The varied antitumor potencies of title compounds can provide direction for further research into the development of POM drugs.

Keywords Polyoxogermanotungstates; Keggin structure; Two dimensional infrared correlation spectral; Antitumor

(Received Mar. 5, 2021; accepted Jun. 12, 2021)

* Corresponding author