

# 二乙基二硫代氨基甲酸钠(DTC)与砷、锑、铋配合物的合成及其对H1299肺癌细胞生物活性的研究

赵琴, 陈忻, 余阳, 杨宇翔\*

上海邮电医院药剂科, 上海

收稿日期: 2022年1月23日; 录用日期: 2022年2月14日; 发布日期: 2022年2月25日

## 摘要

本论文用室温液液反应合成了DTC与砷、锑、铋的生物配合物, 其分别对应三种活性药物。测定了配合物的粉末X-射线衍射图谱, 并用计算机程序对图谱进行了指标化, 确定了配合物所属晶系和晶胞参数; 通过元素分析确定了配合物的组成; 用<sup>1</sup>H NMR研究了金属离子和生物配体的配位情况; 用差热-热重分析研究了配合物热分解过程及成键行为; 并对三种砷的生物配合物进行了H1299肺癌细胞生物活性实验研究, 结果表明: 合成的配合物比单用配体和碘化砷对肺癌细胞的抑制作用都强。

## 关键词

砷锑铋, 生物配合物, 表征, H1299细胞

# Synthesis of Sodium Diethyldithiocarbamate (DTC) Complexes with Arsenic, Antimony and Bismuth and Its Bioactivity on H1299 Lung Cancer Cells

Qin Zhao, Xin Chen, Yang Yu, Yuxiang Yang\*

Pharmacy Department, Shanghai Post and Telecommunications Hospital, Shanghai

Received: Jan. 23<sup>rd</sup>, 2022; accepted: Feb. 14<sup>th</sup>, 2022; published: Feb. 25<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

In this paper, the biological complexes of DTC with arsenic, antimony and bismuth were synthe-

\*通讯作者。

文章引用: 赵琴, 陈忻, 余阳, 杨宇翔. 二乙基二硫代氨基甲酸钠(DTC)与砷、锑、铋配合物的合成及其对 H1299 肺癌细胞生物活性的研究[J]. 临床医学进展, 2022, 12(2): 1461-1472. DOI: 10.12677/acm.2022.122212

sized by liquid-liquid reaction at room temperature, which correspond to three active drugs respectively. The powder X-ray diffraction pattern of the complex was determined, the pattern was indexed by computer program, and the crystal system and cell parameters of the complex were determined; the composition of the complex was determined by elemental analysis; the coordination of metal ions with biological ligands was studied by  $^1\text{HNMR}$ ; the thermal decomposition process and bonding behavior of the complexes were studied by differential thermal gravimetric analysis; the biological activity experiments of H1299 lung cancer cells were carried out for the three biological complexes of arsenic. The results showed that the synthetic complexes had stronger inhibitory effects on lung cancer cells than ligands and arsenic iodide alone.

## Keywords

Arsenic Antimony Bismuth, Biological Complexes, Characterization, H1299 Cells

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

砷、锑、铋属于第 V 主族金属元素，由于主族金属离子外层电子轨道不是 d 轨道，所以其配位能力比过渡金属和稀土金属弱得多，而人们对它们的研究也比较少。但就目前已研究合成的各种砷、锑、铋离子的配合物而言，它们中的大多数都对很多疾病有着显著的疗效。

元素砷是人体的痕量生命元素，小剂量服用能够刺激造血过程，使人体产生大量的红血球白蛋白，同时还能够增强血管的渗透性，促使新陈代谢。急性早幼粒细胞白血病是一种严重威胁着人类健康的血液病，上海血液病研究所研究发现砷剂能够诱导急性早幼粒细胞白血病细胞 NB4 凋亡[1]，具有时间剂量依赖性。在低浓度可诱导其分化，高浓度诱导凋亡。又有研究表明  $\text{As}_2\text{O}_3$  与许多药物都具有协同作用，如 BaZarachi 等报道  $\text{As}_2\text{O}_3$  和 IFN- $\alpha$  协同诱导 HTLV-1 转化的细胞凋亡，提示  $\text{As}_2\text{O}_3$  与药物联合可以治疗其他肿瘤。

很多含锑的化合物可以用做药物，锑的胺羧酸配合物对肿瘤具有显著的疗效，如：二乙三胺五乙酸锑[2]。葡萄糖酸锑钠是内脏和皮肤疾病的主要治疗药[3]。谢孝泉[4]等发表了关于用葡萄糖酸锑不同疗程治疗黑热病复发病的临床病例研究，收到了满意的效果。

铋是元素周期表中最重的稳定金属元素。铋的化合物在医学上的应用已超过 200 年，但其生物化学并没有深入系统的研究，直到近年来才逐渐引起重视。铋在人体中的吸收极低，大部分是由肾脏经尿液排出。由于铋类药物不溶于水，其药物粒度越小，水溶性越大、疗效就越好[5][6]。所以，当前将铋类药物向细微化水溶性方向发展。在当今癌症严重威胁人类生命之时，对开发铋类药物有极其重要的意义。这里主要合成了 DTC 与砷、锑、铋的生物配合物，并对三种砷的生物配合物进行了 H1299 肺癌细胞生物活性实验[7]研究。

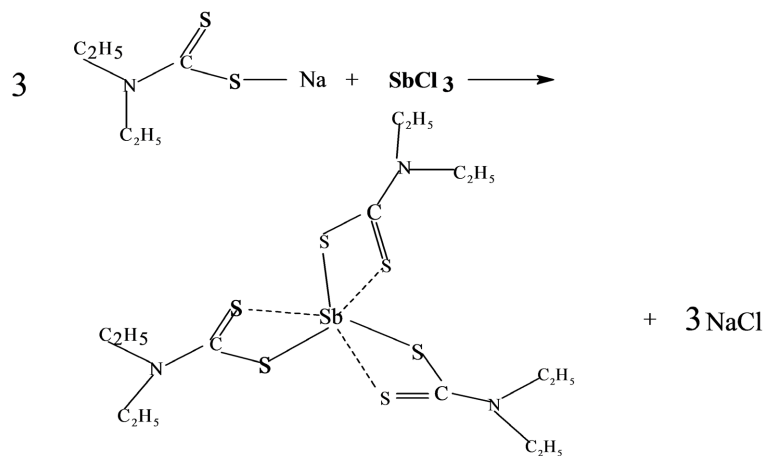
## 2. DTC 三氯化锑配合物

### 2.1. 配合物的合成

称取 0.8599 g (3.77 mmol)  $\text{SbCl}_3$  与 2.7520 g (11.30 mmol) DTC(分子式  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NS}_2\text{Na}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ，式量：225.31)，分别溶于甲醇，将 DTC 的甲醇溶液滴加至  $\text{SbCl}_3$  的甲醇溶液中，室温(30℃)搅拌反应数分钟后，反应溶液中有浅黄色沉淀析出，继续搅拌反应 4 h，停止反应，加入 10 mL 乙醚萃取，搅拌 2 min 后，抽

滤，沉淀用无水乙醚洗涤 2 次，然后用去离子水洗涤产物至无  $\text{Cl}^-$  (用  $\text{AgNO}_3$  检查)， $60^\circ\text{C}$  的真空干燥箱中干燥 3 h，得浅黄色粉末 2.14 g，产率 87%。产物在空气中稳定，不吸潮，可溶于氯仿。

可能的反应方程式如下：



## 2.2. 配合物结构的表征

### 2.2.1. 粉末 X-射线衍射

为了检验产物是否为单一物相化合物，对合成的  $\text{SbCl}_3$ -DTC 配合物做了粉末 X-射线衍射分析，其谱图见图 1。

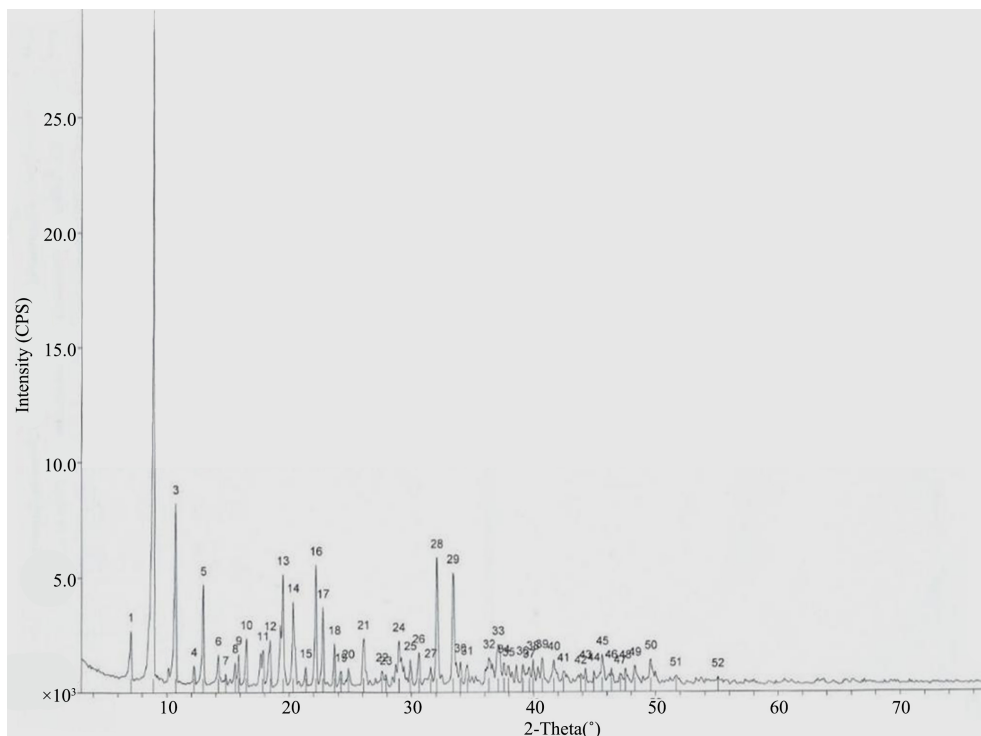


Figure 1. Powder X-ray diffraction pattern of  $\text{SbCl}_3$ -DTC complex

图 1.  $\text{SbCl}_3$ -DTC 配合物的粉末 X-射线衍射图谱

用计算机程序对  $\text{SbCl}_3$ -DTC 配合物的粉末 X-射线衍射谱图进行指标化计算,其计算结果列在表 1 中。

**Table 1.** X-ray diffraction data and calculation results of  $\text{SbCl}_3$ -DTC complex

**表 1.**  $\text{SbCl}_3$ -DTC 配合物 X-射线衍射数据和计算结果。

h k l	$d_{\text{exp}}/\text{nm}$	$d_{\text{calc}}/\text{nm}$	$I/I_0$	h k l	$d_{\text{exp}}/\text{nm}$	$d_{\text{calc}}/\text{nm}$	$I/I_0$
1 0 0	12.479	12.47	7.2	3 4 2	2.831	2.833	2.4
1 1 0	9.907	9.939	100.0	4 0 -4	2.788	2.79	18.4
0 2 0	8.247	8.23	26.7	1 6 0	2.681	2.679	16.5
0 1 3	7.236	7.216	2.7	4 3 2	2.635	2.635	3.2
1 0 -3	6.817	6.81	14.7	3 1 7	2.593	2.593	2.8
2 0 0	6.232	6.235	4.3	4 4 1	2.469	2.468	4.0
1 2 -2	5.98	5.994	1.4	2 4 7	2.42	2.418	4.7
2 1 -1	5.684	5.69	3.2	3 1 8	2.391	2.391	2.4
2 0 -2	5.577	5.581	4.6	3 3 7	2.368	2.369	2.5
1 0 4	5.369	5.382	6.9	1 7 -1	2.301	2.301	2.6
2 2 0	4.962	4.97	5.4	1 7 -2	2.272	2.271	2.0
0 0 5	4.808	4.817	6.8	3 6 -2	2.254	2.254	3.1
2 2 2	4.579	4.569	16.5	3 4 7	2.215	2.214	3.5
1 1 -5	4.367	4.361	12.4	2 7 -2	2.166	2.167	3.3
3 0 0	4.157	4.157	2.7	4 1 8	2.128	2.127	1.5
0 0 6	4.004	4.014	17.8	6 1 0	2.063	2.062	1.4

从上述计算结果可以发现:所有衍射峰都能很好地按照单斜晶系的一套晶格参数来进行指标化计算。而且,计算的晶面间距  $D$  和实验测量的晶面间距  $D_0$  相当接近,最大相对百分误差也小于 0.5%,这表明产物的物相是单一的,其晶体结构属于单斜晶系。

### 2.2.2. 元素分析

从反应的物料比和反应现象推测,金属锑原子很可能是与六个硫原子形成六配位的分子结构,产物可能的分子式为:  $\text{Sb}(\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NS}_2)_3$ ,通过元素分析对此分子式的验证如表 2 所示。

**Table 2.** Percentage molecular formula  $\text{Sb}(\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NS}_2)_3$  of each element in the reaction product of  $\text{SbCl}_3$  and DTC

**表 2.**  $\text{SbCl}_3$  与 DTC 反应产物中各元素的百分含量分子式  $\text{Sb}(\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NS}_2)_3$

元素	锑	碳	氢	氮
理论值(%)	21.49	31.82	5.30	7.42
实验分析值(%)	21.80	31.87	5.11	7.41

### 2.2.3. 差热 - 热重分析

众所周知, 差热 - 热重分析可以对配合物的组成配位情况进一步说明, 通过对差热 - 热重谱图的解析, 该配合物可能的热分解过程如表 3 所示:

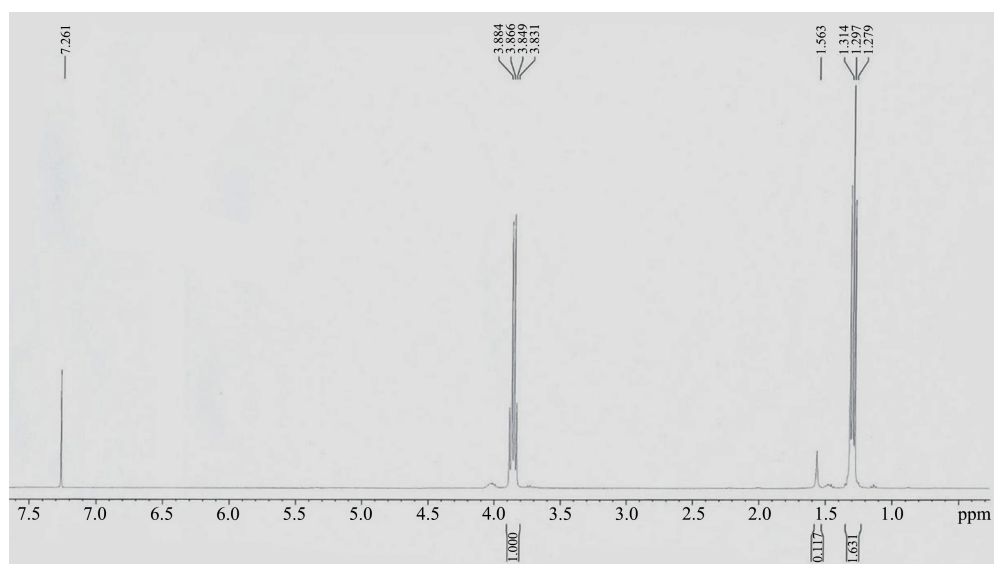
**Table 3.** Possible thermal decomposition processes of complexes

**表 3.** 配合物可能的热分解过程

可能的热分解反应	温度(°C) (DSC)	百分失重率	
		W <sub>实验值</sub> (%)	W <sub>理论值</sub> (%)
Sb(C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> NS <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>			
↓ 相变	125 (吸热峰)		
Sb(C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> NS <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>			
↓ 相变	139 (吸热峰)		
Sb(C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> NS <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	322.3 (吸热峰)	66.64	70
↓ -C <sub>15</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> S <sub>3.5</sub>			
SbS <sub>3/2</sub> (残余物)	367	33.36	30
↓ 晶型转变	549.5 (吸热峰)	0	0

### 2.2.4. 溶解性和 <sup>1</sup>HNMR 谱

由差热 - 热重分析的结果也从另一个侧面反映了所推测分子式的正确性。对配合物溶解性试验表明此配合物可溶于三氯甲烷、二甲基亚砜。用氘代三氯甲烷为溶剂对配合物又做了 <sup>1</sup>HNMR 谱, 如图 2 所示: 化学位移值在 7.3 的单峰为氘代三氯甲烷的溶剂峰, 化学位移值在 3.8 的四重峰为配合物分子中 -CH<sub>3</sub> 基团上相同化学环境的 3 个 H 裂分所引起的; 化学位移值在 1.3 的三重峰为配合物分子中 -CH<sub>2</sub> 基团上相同化学环境的 2 个 H 裂分所引起的。化学位移值在 1.5 附近的单峰可能是由于反应溶剂甲醇未洗干净带入的杂质峰。



**Figure 2.** <sup>1</sup>HNMR spectra of SbCl<sub>3</sub>-DTC complex

**图 2.** SbCl<sub>3</sub>-DTC 配合物的 <sup>1</sup>HNMR 图谱

## 2.3. 小结

用液液反应方法所得到的  $\text{SbCl}_3$  与 DTC 的配合物由各种分析测试结果表明所推断的可能分子式是正确的, 虽然 XRD 的结果对配合物的晶系做了归属, 但详细的配位情况还有待于做单晶测试进一步说明。

## 3. DTC 三氯化铋配合物

### 3.1. 配合物的合成

准确称取 1.5184 g (4.82 mmol)  $\text{BiCl}_3$  与 3.2547 g DTC, 分别溶于甲醇, 将 DTC 的甲醇溶液逐滴加至  $\text{BiCl}_3$  的甲醇溶液中, 室温(30℃)搅拌反应数分钟后反应溶液中有黄色沉淀析出, 继续搅拌反应 4 h, 加入 10 mL 乙醚萃取剂, 搅拌 2 min 后, 抽滤, 沉淀用无水乙醚洗涤 2 次, 然后用去离子水洗涤产物至无  $\text{Cl}^-$  (用  $\text{AgNO}_3$  检查), 60℃ 的真空干燥箱中干燥 3 h, 得黄色结晶粉末 2.95 g。产物在空气中稳定, 不吸潮, 可溶于氯仿。

### 3.2. 配合物结构的表征

#### 3.2.1. 粉末 X-射线衍射分析

为了检验产物是否为单一物相化合物, 对合成的  $\text{BiCl}_3$ -DTC 配合物做了粉末 X-射线衍射分析, 其谱图见图 3。

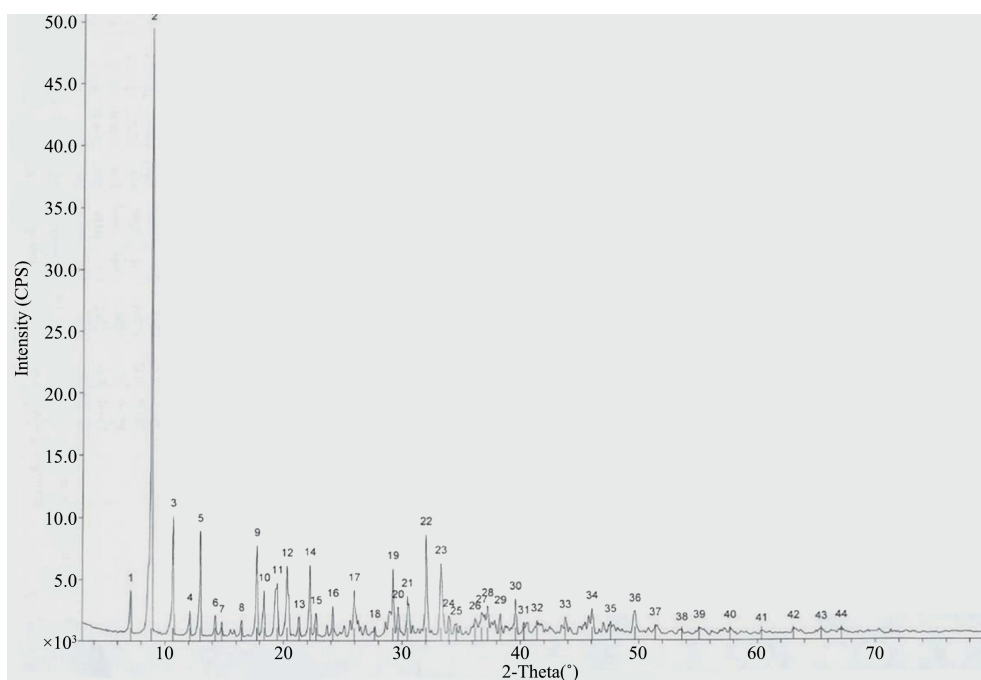


Figure 3. Powder X-ray diffraction pattern of  $\text{BiCl}_3$ -DTC complex

图 3.  $\text{BiCl}_3$ -DTC 配合物的粉末 X-射线衍射图谱

用计算机程序对  $\text{BiCl}_3$ -DTC 配合物的粉末 X-射线衍射图谱进行指标化计算, 其计算结果列在表 4。

从上述计算结果可以发现: 所有衍射峰都能很好地按照单斜晶系的一套晶格参数来进行指标化计算。而且, 计算的晶面间距  $D$  和实验测量的晶面间距  $D_0$  相当接近, 最大相对百分误差也小于 0.5%, 这表明产物的物相是单一的, 其晶体结构属于单斜晶系。

**Table 4.** X-ray diffraction calculation of BiCl<sub>3</sub>-DTC complex  
**表 4.** BiCl<sub>3</sub>-DTC 配合物 X-射线衍射计算结果。

h k l	d <sub>exp</sub> /nm	d <sub>calc</sub> /nm	I/I <sub>0</sub>	h k l	d <sub>exp</sub> /nm	d <sub>calc</sub> /nm	I/I <sub>0</sub>
1 0 0	12.441	12.484	7.1	0 6 1	2.69	2.688	11.9
1 1 0	9.973	9.902	100.0	3 3 -5	2.638	2.643	3.0
1 0 -2	8.278	8.226	19.7	4 3 2	2.592	2.592	1.8
1 1 -2	7.309	7.34	4.2	1 6 -3	2.481	2.485	2.7
1 2 0	6.817	6.813	17.4	4 2 -5	2.444	2.445	3.6
1 0 -3	6.214	6.227	3.4	0 4 7	2.412	2.41	4.1
1 0 3	5.982	5.973	2.3	2 1 8	2.347	2.349	3.4
0 3 0	5.381	5.42	2.7	3 4 -6	2.274	2.273	5.8
0 1 4	4.99	4.986	15.1	5 3 -2	2.236	2.237	1.8
1 3 1	4.829	4.816	7.6	2 7 0	2.179	2.177	2.0
1 1 4	4.553	4.558	8.8	6 1 0	2.066	2.064	2.8
2 1 3	4.371	4.378	11.7	5 1 6	1.97	1.971	4.0
0 0 5	4.184	4.191	3.3	3 7 -4	1.908	1.907	1.7
3 1 -1	3.997	3.994	11.9	2 7 6	1.834	1.834	3.7
1 1 -5	3.907	3.914	3.9	3 8 -3	1.776	1.776	1.4
3 2 -1	3.681	3.675	5.1	0 9 -4	1.707	1.708	0.8
3 1 3	3.43	3.422	7.6	5 7 -3	1.665	1.665	1.2
3 2 3	3.22	3.215	1.6	6 3 7	1.596	1.597	1.1
4 1 -1	3.054	3.054	11.2	8 0 2	1.532	1.533	0.6
4 1 1	3.009	3.012	4.3	1 9 8	1.473	1.472	0.9
0 3 6	2.932	2.936	6.2	5 9 3	1.425	1.424	0.8
2 5 -2	2.793	2.797	16.5	5 9 -5	1.393	1.394	0.9

### 3.2.2. 元素分析

金属铋原子很可能也是与六个硫原子形成六配位的类似于 SbCl<sub>3</sub> 与 DTC 反应产物的分子结构, 通过元素分析的结果也证明了这一类似结构, BiCl<sub>3</sub> 与 DTC 反应产物的元素分析结果如表 5 所示:

**Table 5.** Percentage molecular formula Bi(C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NS<sub>2</sub>)<sub>3</sub> of each element in the reaction product of BiCl<sub>3</sub> and DTC  
**表 5.** BiCl<sub>3</sub> 与 DTC 反应产物中各元素的百分含量分子式 Bi(C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NS<sub>2</sub>)<sub>3</sub>

元素	铋	碳	氢	氮
理论值(%)	31.96	27.57	4.59	6.43
实验分析值(%)	31.52	27.84	4.48	6.42

### 3.2.3. 差热 - 热重分析

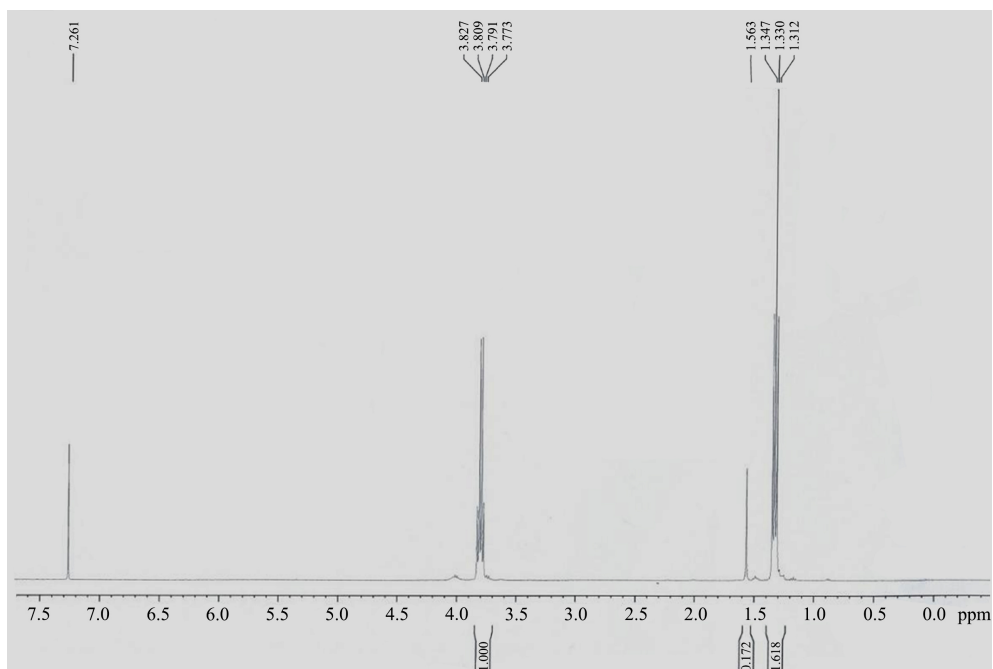
用与  $\text{SbCl}_3$ -DTC 配合物相同的方法对  $\text{BiCl}_3$  与 DTC 反应产物也做了差热 - 热重分析如表 6 所示:

**Table 6.** Possible thermal decomposition processes of complexes between  $\text{BiCl}_3$  and DTC

**表 6.**  $\text{BiCl}_3$  与 DTC 反应产物可能的热分解过程

可能的热分解反应	温度(°C) (DSC)	百分失重率	
		W <sub>实验值</sub> (%)	W <sub>理论值</sub> (%)
$\text{Bi}(\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NS}_2)_3$			
↓相变	133.5 (吸热峰)		
$\text{Bi}(\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NS}_2)_3$			
↓相变	193 (吸热峰)		
$\text{Bi}(\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NS}_2)_3$			
↓ $-\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{S}_{3.5}$	332 (吸热峰)	60.65	60
$\text{BiS}_{3/2}$			
↓ $-0.5 \text{ S}$	511 (吸热峰)	2.3	2.45
$\text{BiS}$ (残余物)		37	36.9

通过对  $\text{BiCl}_3$  与 DTC 反应产物所做的元素分析与差热 - 热重可能的热分解过程的分析进一步证明了  $\text{BiCl}_3$  与 DTC 反应的产物分子式可能为  $\text{Bi}(\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NS}_2)_3$ 。



**Figure 4.**  $^1\text{H}$ NMR spectra of  $\text{BiCl}_3$ -DTC complex

**图 4.**  $\text{BiCl}_3$ -DTC 配合物的  $^1\text{H}$ NMR 图谱



### 3.2.4. 溶解性和 $^1\text{H}$ NMR 谱

对配合物溶解性试验表明： $\text{BiCl}_3\text{-DTC}$  配合物可溶于三氯甲烷、二甲基亚砷，用氘代三氯甲烷为溶剂对配合物又做了  $^1\text{H}$ NMR 谱，如图 4 所示：化学位移值在 7.3 的单峰为氘代三氯甲烷的溶剂峰，化学位移值在 3.8 的四重峰为配合物分子中  $-\text{CH}_3$  基团上相同化学环境的 3 个 H 裂分所引起的；化学位移值在 1.3 的三重峰为配合物分子中  $-\text{CH}_2$  基团上相同化学环境的 2 个 H 裂分所引起的。化学位移值在 1.5 附近的单峰可能是由于反应溶剂甲醇未洗干净代入的杂质峰，这个峰与  $\text{SbCl}_3\text{-DTC}$  配合物中的一样，也说明了此推断的正确性。

## 4. DTC 碘化砷配合物

### 4.1. 配合物的合成

称取 0.8911 g (1.96 mmol)  $\text{AsI}_3$  与 1.3219 g DTC，分别溶于甲醇，将 DTC 的甲醇溶液慢慢滴加至  $\text{AsI}_3$  的甲醇溶液中，室温搅拌反应数分钟后，从澄清的溶液中析出浅黄色沉淀，继续搅拌反应 4 h，加入 10 mL 乙醚萃取，搅拌 2 min 后，抽滤，用无水乙醚洗涤沉淀 2 次， $60^\circ\text{C}$  的真空干燥箱中干燥 3 h，得黄色粉末。产物在空气中稳定，不吸潮，可溶于氯仿。

### 4.2. 配合物结构的表征

#### 粉末 X-射线衍射分析

为了检验产物是否为单一物相化合物，对合成的  $\text{AsI}_3\text{-DTC}$  配合物做了粉末 X-射线衍射分析，其谱图见图 5。

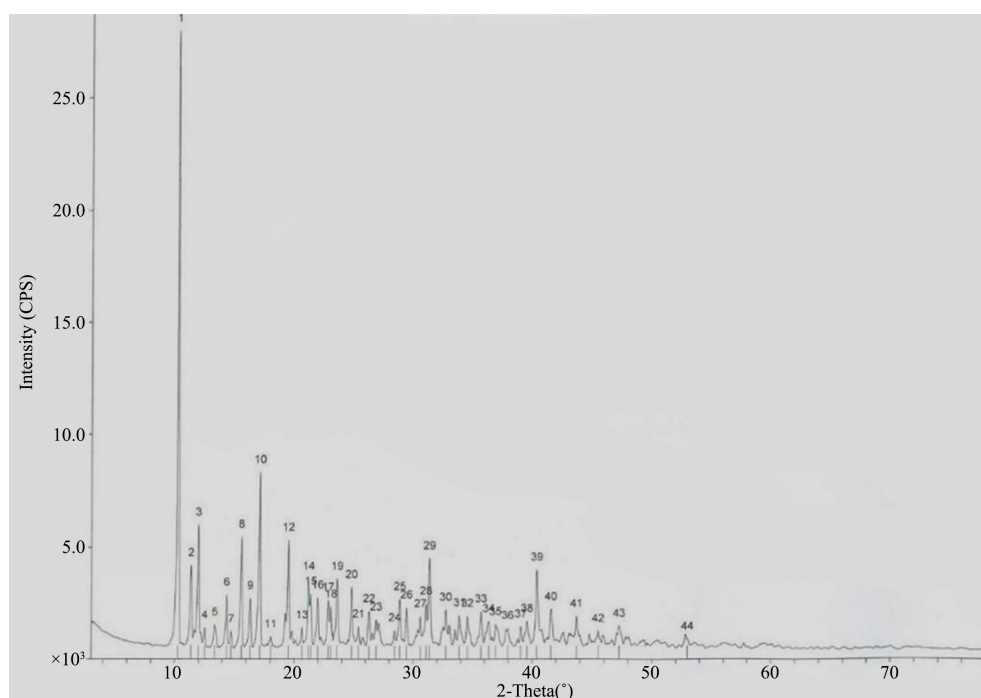


Figure 5. Powder X-ray diffraction pattern of  $\text{AsI}_3\text{-DTC}$  complex

图 5.  $\text{AsI}_3\text{-DTC}$  配合物的粉末 X-射线衍射图谱

用计算机程序对  $\text{AsI}_3\text{-DTC}$  配合物的粉末 X-射线衍射图谱进行指标化计算，其计算结果列在表 7。

**Table 7.** X-ray diffraction calculation of AsI<sub>3</sub>-DTC complex  
**表 7.** AsI<sub>3</sub>-DTC 配合物 X-射线衍射计算结果。

h k l	d <sub>exp</sub> /nm	d <sub>calc</sub> /nm	I/I <sub>0</sub>	h k l	d <sub>exp</sub> /nm	d <sub>calc</sub> /nm	I/I <sub>0</sub>
1 0 0	8.60	8.59	100.0	2 4 0	3.312	3.312	4.2
0 2 2	7.769	7.72	12.7	0 2 7	3.134	3.137	2.0
1 1 1	7.369	7.396	19.7	0 5 -5	3.087	3.088	7.5
1 0 -2	7.054	7.066	2.5	2 1 5	3.029	3.029	5.6
1 2 0	6.612	6.624	3.6	2 5 -2	2.917	2.919	4.4
0 2 3	6.154	6.177	8.6	1 5 5	2.873	2.874	6.5
0 3 2	5.997	5.942	2.6	0 1 8	2.848	2.851	13.1
1 1 -3	5.668	5.659	18.0	3 0 -3	2.733	2.73	5.7
1 3 0	5.414	5.397	7.8	3 3 -1	2.644	2.644	4.6
0 3 3	5.163	5.147	28.3	2 3 6	2.593	2.588	4.6
1 0 -4	5.908	4.904	1.6	3 0 4	2.512	2.511	5.2
1 1 4	5.544	4.556	17.3	1 8 1	2.469	2.471	3.4
2 0 0	4.296	4.295	2.8	3 4 2	2.431	2.428	3.3
1 4 -2	4.188	4.19	10.7	0 5 8	2.368	2.368	2.9
1 0 -5	4.153	4.152	8.2	0 9 1	2.304	2.301	3.0
2 1 -2	4.041	4.019	7.6	2 7 -4	2.275	2.275	3.6
2 1 2	3.89	3.887	7.2	3 3 -6	2.231	2.23	11.8
1 2 -5	3.854	3.856	6.1	2 5 7	2.17	2.173	5.3
2 1 -3	3.767	3.772	10.6	0 7 8	2.07	2.068	4.7
2 3 1	3.584	3.582	9.3	1 7 8	1.991	1.993	2.1
2 1 -4	3.501	3.483	2.9	3 8 -1	1.922	1.924	3.1
1 2 -6	3.386	3.381	4.9	4 4 6	1.727	1.729	1.3

从上述计算结果可以发现：所有衍射峰都能很好地按照单斜晶系的一套晶格参数来进行指标化计算。而且，计算的晶面间距  $D$  和实验测量的晶面间距  $D_0$  相当接近，最大相对百分误差也小于 0.5%，这表明产物的物相是单一的，其晶体结构属于单斜晶系。

由于砷是对人体有害的元素，对 DTC 与碘化砷形成的配合物没有做更进一步的分析，另外，AsI<sub>3</sub>-DTC 配合物的溶解性较差，因此也未做 <sup>1</sup>HNMR 图。

## 5. 配合物的生物活性实验(对 H1299 肺癌细胞抑制率的测定)

### 5.1. 实验原理

测定 AsI<sub>3</sub>-DTC 配合物对癌细胞的抑制率，可供选择药物时参考。方法为 MTT 法。其原理是 MTT (四甲基唑蓝) 为一种染色剂，可被活细胞染色，形成不溶于水的蓝紫色结晶物质，这种晶体的生成量与活细胞的数目、细胞种类、作用时间等有关。当细胞种类和作用时间一定时，则晶体的生成量就与细胞的数量成直线关系。而该晶体又可以溶于 DMSO 等有机溶剂，这样就可以通过酶标仪用 490 nm~570 nm 的光

来测定其吸光值，依次确定其晶体生成量，从而测知活细胞的数量。

## 5.2. 实验方法

1) 用扭力天平分别称取 DTC、AsI<sub>3</sub> 和 DTC-AsI<sub>3</sub> 配合物 0.2 mmol，用 DMSO 做溶剂溶解，并在震荡器上震荡促使其溶解完全，然后在无菌室中用生理盐水将三种物质的浓度分别稀释至 80 μmol/L，40 μmol/L，20 μmol/L，10 μmol/L，5 μmol/L，2.5 μmol/L，1.25 μmol/L 的溶液。

2) 将 H1299 细胞悬浮液接种于 96 孔培养液中，每孔 100 μL，然后在实验组加入上述不同浓度的药物稀释液 100 μL，对照组不加药，另设空白组(只有培养液，无细胞)，每组 4 个复孔。在 37℃ 的 CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 72 小时，然后加入 5 μg/mL 的 MTT 20 μL，继续在 CO<sub>2</sub> 培养箱中放置 4 小时，拿出后可观察到孔中的液体呈现不同程度的紫色，在离心机上离心 20 分钟，使染色的细胞贴于试剂盒底部的壁上，倒掉上层清液，在每孔加入 DMSO 溶剂 200 μL，然后在摇床上摇动 1 小时，放入酶标仪上检测 530 nm 处的吸光值(A<sub>530</sub>)。

3) 结果 抑制率的计算公式

$$\text{抑制率}(\%) = \frac{(A_{\text{对照}} - A_{\text{实验}})}{A_{\text{对照}}} \times 100\%$$

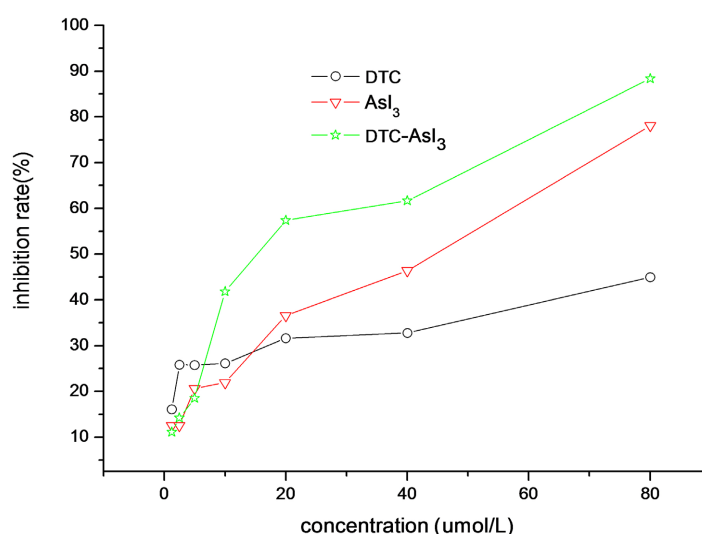
将 DTC、AsI<sub>3</sub>、DTC-AsI<sub>3</sub> 分别对 H1299 细胞所测定的吸光值的对照表列于表 8 中。

**Table 8.** Comparison of absorbance values of three substances on H1299 cells

**表 8.** 三种物质对 H1299 细胞的吸光值比较

浓度 μmol/L		0	1.25	2.5	5	10	20	40	80
吸 光 值	DTC	0.765	0.721	0.645	0.635	0.623	0.514	0.456	0.421
	DTC-AsI <sub>3</sub>	1.007	0.895	0.864	0.821	0.586	0.429	0.386	0.117
	AsI <sub>3</sub>	0.771	0.674	0.654	0.612	0.601	0.489	0.413	0.169

将 DTC、AsI<sub>3</sub>、DTC-AsI<sub>3</sub> 三种物质按照抑制率计算公式求出抑制率，然后由浓度和抑制率分别作为横纵坐标做出曲线图，如图 6 所示：



**Figure 6.** Comparison of inhibition rates of three drugs on H1299 cells

**图 6.** 三种药物对 H1299 细胞的抑制率比较

### 5.3. 结论

从图中可以看出, 当抑制率同为 50% 时, 对应的三种物质的浓度, DTC-AsI<sub>3</sub> 配合物的浓度最低, 这个试验初步说明了 DTC-AsI<sub>3</sub> 配合物具有比单独利用碘化砷和 DTC 更好的药效。

### 6. 结论

总之, 用室温液液反应成功合成了 DTC 与砷、铋、铊的生物配合物, 通过配合物的粉末 X-射线衍射图谱, 利用计算机程序对图谱的指标化, 计算的晶面间距  $D$  和实验测量的晶面间距  $D_0$  相当接近, 最大相对百分误差小于 0.5%, 可知产物的物相是单一的, 其晶体结构属于单斜晶系。通过元素分析对分子式进行了验证。用差热 - 热重分析研究了配合物热分解过程及成键行为, 从另一个侧面反映了所推测分子式的正确性。用 <sup>1</sup>HNMR 研究了金属离子和生物配体的配位情况。最后, 对三种砷的生物配合物进行了 H1299 肺癌细胞生物活性实验研究, 表明合成的配合物比单用配体和碘化砷对肺癌细胞的抑制作用都强。

### 参考文献

- [1] 雷秦. 二硫化二砷对维甲酸耐药急性早幼粒细胞白血病细胞株 NB4-R2 增殖和凋亡的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(19): 2734-2737.
- [2] T. Kobayashi, H. Aikata, M. Hatooka, K. Morio, R. Morio, H. Kan, 何健. 联合乙氧基苯甲基二乙三胺五乙酸钆增强 MR 成像与超声造影在诊断小肝细胞癌大体分型中的作用[J]. 国际医学放射学杂志, 2016, 39(1): 88.
- [3] 文倩, 柯华. 葡萄糖酸铋钠治疗黑热病患儿的临床护理措施探讨[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(25): 242+245.
- [4] 谢孝泉, 江霖, 白红秀, 何莉, 蒋术侠. 葡萄糖酸铋钠不同疗程治疗黑热病复发病例的效果[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 1994(3): 212.
- [5] 杨楠, 孙红哲. 砷、铋、铊类药物的应用历史和现状[J]. 化学进展, 2009, 21(5): 856-865.
- [6] Ge, R. and Sun, H. (2007) Bioinorganic Chemistry of Bismuth and Antimony: Target Sites of Metallodrugs. *Accounts of Chemical Research*, **40**, 267-274. <https://doi.org/10.1021/ar600001b>
- [7] 熊小林, 汪斌. 肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导蛋白 2 对非小细胞肺癌细胞株 H1299 的增殖、凋亡、迁移和侵袭能力的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44(7): 905-909.