

二(硅烷基亚甲基)锡二芳香羧酸酯的合成和结构表征

林 森^{*1,2} 卢志强² 孙小强^{1,3} 汪 信¹ 陆路德¹

(¹ 南京理工大学化工学院, 南京 210094)

(² 南昌大学化学系, 南昌 330047)

(³ 江苏工业学院, 常州 213016)

关键词: 含硅二烷基锡化合物; 合成; 结构表征; 抗癌活性

中图分类号: O627.41; O627.42

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2005)09-1371-04

Synthesis and Characterization of Bis(substituted silylmethylene)tin Arylcarboxylates

LIN Sen^{*1,2} LU Zhi-Qiang² SUN Xiao-Qiang^{1,3} WANG Xin¹ LU Lu-De¹

(¹ School of Chemical Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094)

(² Department of Chemistry, Nanchang University, Nanchang 330047)

(³ Jiangsu Polytechnic University, Changzhou 213016)

Abstract: Fourteen bis (substituted silylmethylene)tin arylcarboxylates have been synthesized by the reaction of bis(substituted silylmethylene)tin dichloride with arylcarboxylic acids, and characterized by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS and elemental analysis. The preliminary bioassay tests showed that (RMe₂SiCH₂)₂Sn(OOCAr)₂ and (RMe₂SiCH₂)₂SnCl₂ had a good antitumour activity *in vitro*.

Key words: diorganotin compound containing silicon; synthesis; structural analysis; antitumour activity

自从 Brown^[1]、Crowe^[2]等报道了一些有机锡化合物具有较好的抗癌活性以来,这一领域的研究引起了人们极大的兴趣。大量的研究表明,二烷基锡化合物具有比其相应的单烷基锡、三烷基锡或四烷基锡化合物更好的抗癌活性,因此,目前国内外对二烷基锡化合物研究十分活跃^[3,4]。在文献所报道的具抗癌活性的二烷基锡化合物 R₂SnY₂ 中,R 主要是 Me、Et、Bu 和 Ph 等烷基,Y 为不同的羧基等。在研究中发现,低分子量的二烷基锡化合物对动物的免疫系统有副作用,可能对动物的胸腺细胞产生毒害作用,不宜作为抗癌剂。因此,人们合成了许多分子量较大的二烷基锡化合物,并对它们的抗癌活性进行

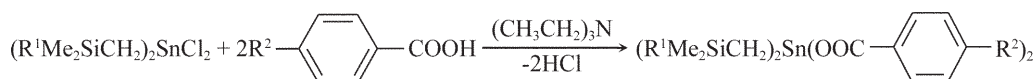
了研究,得到了一些较好的结果^[5,6]。为了进一步深入研究二烷基锡化合物,探讨在分子中引入硅原子后,烷基结构的变化对化合物的物化性质和生物活性的影响,本文采用二(硅烷基亚甲基)二氯化锡和不同的取代苯甲酸在三乙胺存在下,以 1:2 的物质的量之比进行反应,合成了 14 个含硅二烷基锡二芳香羧酸酯(RMe₂SiCH₂)₂Sn(OOCAr)₂,并通过 IR、¹H NMR、¹³C NMR、MS 以及元素分析对这些化合物的结构进行了表征。部分化合物生物活性的初步测定结果表明,它们对肺癌细胞 SPC-A-1 具有较好的体外抗癌活性。这些化合物均未见文献报道。合成反应式如下:

收稿日期:2005-02-22。收修稿日期:2005-05-09。

江西省自然科学基金资助课题(No.0020028)。

*通讯联系人。E-mail:lin.596286@163.com

第一作者:林 森,男,46岁,南京理工大学博士生;研究方向:金属有机和应用有机化学。



1a	R ¹ =Et	R ² =H	2a	R ¹ = <i>n</i> -Bu	R ² =H
1b	R ¹ =Et	R ² =Me	2b	R ¹ = <i>n</i> -Bu	R ² =Me
1c	R ¹ =Et	R ² =Cl	2c	R ¹ = <i>n</i> -Bu	R ² =Cl
1d	R ¹ =Et	R ² =Br	2d	R ¹ = <i>n</i> -Bu	R ² =Br
1e	R ¹ =Et	R ² =NO ₂	2e	R ¹ = <i>n</i> -Bu	R ² =NO ₂
1f	R ¹ =Et	R ² =OH	2f	R ¹ = <i>n</i> -Bu	R ² =OH
1g	R ¹ =Et	R ² =OMe	2g	R ¹ = <i>n</i> -Bu	R ² =OMe

1 实验部分

1.1 测试仪器

PERKIN ELMER 2400(II)型有机元素分析仪; Nicolet 460 型 FT 红外光谱仪(固体样品用 KBr 压片法, 液体样品用液膜法); Bruker AVANCE 400 MHz 核磁共振仪(溶剂 CDCl₃, 内标 TMS); SHIMADZU GCMS-QP2010 气相色谱-质谱联用仪(直接进样法); 桂林光学仪器厂 X-5 型显微熔点测定仪(温度未经校正)。

1.2 试剂

氯仿、正己烷、三乙胺、苯甲酸及取代苯甲酸为分析纯试剂, (EtMe₂SiCH₂)₂SnCl₂ 和 (BuMe₂SiCH₂)₂SnCl₂ 均参考文献^[7]合成。

1.3 产物的合成

在 100 mL 的三颈烧瓶中, 加入苯甲酸 0.98 g (8 mmol), 并用 20 mL 氯仿将其溶解; 另取 0.81 g (8 mmol) 三乙胺和 1.57 g (4 mmol) (EtMe₂SiCH₂)₂SnCl₂, 用 20 mL 氯仿溶解于滴液漏斗中。加热, 搅拌, 并缓慢滴加混合溶液至三颈瓶中; 滴加完毕后, 继续反应 6 h。冷却, 过滤, 真空蒸去溶剂, 得化合物 **1a** (EtMe₂SiCH₂)₂Sn(OOCC₆H₅)₂。用同样方法合成了化合物 **1b~2g**。化合物 **1a~1e**、**2d**、**2e** 为固体, 经正己烷重结晶得无色结晶。其余化合物为液体, 用正己烷溶解后, 静置, 过滤, 抽干溶剂得无色粘稠状液体。

目标化合物的产率、碳氢元素分析和主要 IR 数据列于表 1, ¹H NMR 和 ¹³C NMR 数据分别列于表 2 和表 3。

表 1 含硅二烷基锡羧酸酯的产率、元素分析和 IR 数据
Table 1 Yield, elementary analysis and IR data of (RMe₂SiCH₂)₂Sn(OOAr)₂

Comp.	Yield / %	m.p. / °C	Elementary analysis / % [*]		IR / cm ⁻¹									
			C	H	$\nu^{\text{as}}_{\text{C=O}}$	$\nu^{\text{s}}_{\text{C=O}}$	$\Delta\nu_{\text{C=O}}$	δ_{SiCH_3}	$\nu^{\text{as}}_{\text{Si-C}}$	$\nu^{\text{s}}_{\text{Si-C}}$	$\nu^{\text{as}}_{\text{Si-O}}$	$\nu^{\text{s}}_{\text{Si-O}}$	$\nu_{\text{Si-O}}$	
1a	81.5	46.0	51.18(51.16)	6.76(6.44)	1 606	1 357	249	1 250	839	716	613	508	454	
1b	86.4	90.0	53.29(52.80)	7.19(6.82)	1 601	1 359	242	1 252	835	727	610	516	433	
1c	92.5	88.5	45.37(45.59)	5.82(5.42)	1 608	1 355	253	1 254	835	728	576	524	475	
1d	87.6	90.0	40.32(39.99)	4.55(4.75)	1 608	1 349	259	1 250	838	719	611	494	469	
1e	86.0	138.5	43.92(44.12)	5.31(5.24)	1 603	1 340	263	1 249	839	725	575	532	501	
1f	85.1		48.57(48.41)	6.32(6.09)	1 599	1 360	239	1 250	834	720	607	508	409	
1g	88.1		50.25(50.09)	6.93(6.47)	1 607	1 360	247	1 255	839	722	610	511	424	
2a	90.8		54.11(54.30)	6.69(7.16)	1 609	1 362	247	1 249	837	719	609	536	454	
2b	89.4		56.01(55.64)	7.16(7.47)	1 601	1 359	242	1 250	837	720	610	514	433	
2c	91.7		49.12(48.85)	6.42(6.15)	1 608	1 356	252	1 250	838	720	576	526	478	
2d	86.2	47.0	43.20(43.29)	5.65(5.45)	1 605	1 350	255	1 250	838	720	609	494	470	
2e	88.7	104.0	47.62(47.40)	6.05(5.97)	1 603	1 340	263	1 253	840	726	579	534	507	
2f	85.6		51.41(51.62)	7.27(6.81)	1 599	1 360	239	1 250	838	719	608	509	411	
2g	90.3		52.52(53.02)	7.33(7.12)	1 608	1 360	248	1 256	838	720	611	512	424	

^a The data in parentheses are calculated values.

表 2 含硅二烷基锡羧酸酯的 ^1H NMR 谱数据
Table 2 ^1H NMR data (δ) of $(\text{RMe}_2\text{SiCH}_2)_2\text{Sn}(\text{OOCAr})_2$

Comp.	CH_3Si (s, 12H)	SiCH_2Sn (s, 4H)	R (Et or Bu)	Ar
1a	0.081	0.822	0.568(q, 4H), 0.896(t, 1H)	7.479(t, 4H), 7.596(t, 2H), 8.157(d, 4H)
1b	0.067	0.800	0.557(q, 4H), 0.888(t, 6H)	7.281(d), 8.041(d), (8H); 2.447(s, 6H)
1c	0.060	0.805	0.549(q, 4H), 0.887(t, 6H)	7.456(d), 8.077(d), (8H)
1d	0.056	0.802	0.546(q, 4H), 0.885(t, 6H)	7.622(d), 8.000(d), (8H)
1e	0.076	0.861	0.563(q, 4H), 0.897(t, 6H)	8.324(d, 8H)
1f	0.059	0.774	0.545(q, 4H), 0.880(t, 6H)	6.895(d), 8.022(d), (8H)
1g	0.067	0.786	0.556(q, 4H), 0.888(t, 6H)	6.949(d), 8.153(d), (8H); 3.877(s, 6H)
2a	0.105	0.799	0.600(t, 4H), 1.244(m, 8H), 0.729(t, 6H)	7.470(t, 4H), 7.589(t, 2H), 8.144(d, 4H)
2b	0.066	0.794	0.559(t, 4H), 1.220(m, 8H), 0.773(t, 6H)	7.273(d), 8.038(d), (8H); 2.442(s, 6H)
2c	0.065	0.802	0.556(t, 4H), 1.297(m, 8H), 0.779(t, 6H)	7.450(d), 8.078(d), (8H)
2d	0.059	0.801	0.550(t, 4H), 1.202(m, 8H), 0.779(t, 6H)	7.619(d), 8.001(d), (8H)
2e	0.077	0.859	0.567(t, 4H), 1.231(m, 8H), 0.779(t, 6H)	8.324(d, 8H)
2f	0.057	0.768	0.546(t, 4H), 1.199(m, 8H), 0.768(t, 6H)	6.894(d), 7.997(d), (8H)
2g	0.064	0.779	0.558(t, 4H), 1.220(m, 8H), 0.775(t, 6H)	6.950(d), 8.149(d), (8H); 3.892(s, 6H)

表 3 含硅二烷基锡羧酸酯的 ^{13}C NMR 谱数据
Table 3 ^{13}C NMR data(δ) of $(\text{RMe}_2\text{SiCH}_2)_2\text{Sn}(\text{OOCAr})_2$

Comp.	CH_3Si	SiCH_2Sn	R (Et or Bu)	Ar	C=O
1a	-159	8.38	7.23 9.20	128.27 130.40 130.67 132.94	175.50
1b	-1.49	8.31	7.23 9.20	127.59 129.04 130.48 143.80 21.73	175.26
1c	-1.50	8.44	7.19 9.16	128.70 128.83 131.81 139.64	174.57
1d	-1.49	8.45	7.19 9.16	128.32 129.33 131.61 131.95	174.80
1e	-1.46	8.81	7.16 9.14	123.57 131.46 135.88 150.74	173.54
1f	-1.59	7.40	7.22 9.19	115.22 132.33 132.83 160.38	175.52
1g	-1.49	8.33	7.24 9.20	113.51 122.97 132.52 163.49 55.38	175.43
2a	-0.79	17.29	8.99 13.70 26.01 26.48	128.22 129.96 130.42 132.96	175.73
2b	-0.93	17.23	8.71 13.67 25.97 26.46	127.79 128.97 130.51 143.65 21.71	175.57
2c	-0.92	17.19	8.89 13.77 25.93 26.46	128.65 128.96 131.84 139.58	174.75
2d	-0.93	17.19	8.87 13.6 25.92 26.45	128.30 129.38 131.66 131.97	174.76
2e	-0.91	17.16	9.21 13.65 25.88 26.43	123.55 131.49 135.83 150.75	173.56
2f	-0.91	17.20	8.57 13.68 25.95 26.44	115.35 132.80 132.80 160.89	175.52
2g	-0.93	17.23	8.73 13.69 25.98 26.47	113.49 122.96 132.55 163.50 55.42	175.40

2 结果与讨论

2.1 结构表征

在有机锡羧酸酯的结构研究中发现,该类化合物的红外光谱中,羰基的不对称伸缩振动 $\nu_{\text{as}}^{\text{C=O}}$ 和对称伸缩振动 $\nu_{\text{s}}^{\text{C=O}}$ 频率差值 $\Delta\nu_{\text{C=O}}$,与分子中锡原子的配位情况有密切关系^[8,9]。在目标化合物 $(\text{RMe}_2\text{SiCH}_2)_2\text{Sn}(\text{OOCAr})_2$ 的红外光谱中,羰基的 $\nu_{\text{s}}^{\text{C=O}}$ 吸收在 $1\,611\sim 1\,599\text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{s}}^{\text{C=O}}$ 在 $1\,362\sim 1\,340\text{ cm}^{-1}$, 其差值 $\Delta\nu_{\text{C=O}}$ 为 $239\sim 263\text{ cm}^{-1}$ 。该数据表明,在该类化合物分子中,羰基氧原子可能与锡原子发生了一

定的配位。同时还可以看到, $\Delta\nu_{\text{C=O}}$ 值的大小与苯环上取代基的电子效应有关,取代基的给电子能力越强, $\Delta\nu_{\text{C=O}}$ 值越小;吸电子能力越强, $\Delta\nu_{\text{C=O}}$ 值越大。另外,在 $613\sim 575\text{ cm}^{-1}$ 和 $536\sim 494\text{ cm}^{-1}$ 之间出现的两个吸收峰分别归属于 Sn-C 的 ν_{s} 和 ν_{as} ,它们为有机锡化合物的主要结构信息;Sn-O 键的 ν_{s} 吸收峰和 Sn-C 的 ν 吸收峰相重叠,难以区分,所以表 1 中只给出了 Sn-O 键 ν_{s} 吸收峰的数据。 $840\sim 834\text{ cm}^{-1}$ 和 $728\sim 716\text{ cm}^{-1}$ 分别属于 Si-C 的 ν_{s} 和 ν_{as} 吸收峰, $1\,256\sim 1\,249\text{ cm}^{-1}$ 为 SiCH_3 的 δ_{CH} 吸收峰,它们是有机硅化合物的主要结构信息^[8]。

所有的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 的数据与目标化合物的结构相符。在 ^1H NMR 谱图中,各化合物质子峰的积分面积之比与理论值完全一致,表明在 $(\text{RMe}_2\text{SiCH}_2)_2\text{SnCl}_2$ 与 ArCO_2H 的反应中,以 1:2 的化学计量比,生成了目标化合物 $(\text{RMe}_2\text{SiCH}_2)_2\text{Sn}(\text{OOCAr})_2$ 。 ^1H NMR 谱的数据显示,苯环上取代基的电子效应对 SiCH_2Sn 中 H 的化学位移 δ 也有一定的影响。取代基的给电子能力愈强, δ 值越小,如 **1f**、**1g** 的 δ 值小于 **1a**,同样 **2f**、**2g** 的 δ 值小于 **2a**;反之,取代基的吸电子能力越强, δ 值越大,如 **1e** 的 δ 值大于 **1a**,**2e** 的 δ 值大于 **2a**。由 ^{13}C NMR 谱图可以看到,在高场中只观察到一组含硅烷基 $\text{RMe}_2\text{SiCH}_2$ 的 ^{13}C 峰出现,低场只观察到一组羧基 ArCO_2 的 ^{13}C 核的峰,这说明在目标化合物的分子中,两个含硅烷基具有相同的化学环境,两个羧基同样处于相同的化学环境,结果与 IR 和 ^1H NMR 谱的结论一致。

本文还测定了化合物 $(\text{EtMe}_2\text{SiCH}_2)_2\text{Sn}(\text{OOCCH}_2\text{CH}_3)_2$ 的质谱,由结果可以看到,该化合物的质谱裂解情况与含硅三烷基锡羧酸酯有一些共同的特点^[8]。例如:(1) 没有出现 m/e 为 592 的分子离子峰 M^+ ,基峰是 m/e 为 119 的 ArCO^+ 的碎片离子峰;(2) 倾向于失去 Me 、 Et 、 $\text{EtMe}_2\text{SiCH}_2$ 等碎片,形成相应的 m/e 为 577、563、491 等碎片离子峰,但强度都不大;(3) 锡原子有 10 个同位素,所以含锡的碎片均以簇状峰形出现。质谱的测定结果也进一步证实了该化合物的结构。

2.2 抗癌活性

采用四唑盐(MTT)比色试验的方法^[10],初步测定了部分化合物的体外抗癌活性。将化合物 **1a**、**2a** 和 $(\text{EtMe}_2\text{SiCH}_2)_2\text{SnCl}_2$ 、 $(\text{BuMe}_2\text{SiCH}_2)_2\text{SnCl}_2$ 分别配成浓度为 $50\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的溶液,细胞株为肺癌细胞 SPC-A-1,作用时间 24 h。与空白对照组相比较,癌细胞死亡率分别为 76.6%、69.5%、79.0%、72.1%。该结果显

示,这些含硅二烷基锡化合物对肺癌细胞 SPC-A-1 具有较好的体外抗癌活性;同时也可以看到,化合物 **1a** 和 $(\text{EtMe}_2\text{SiCH}_2)_2\text{SnCl}_2$ 的抗癌活性分别大于 **2a** 和 $(\text{BuMe}_2\text{SiCH}_2)_2\text{SnCl}_2$,这可能与含硅烷基的体积大小有关。它们详细的生物活性情况还有待进一步深入研究。

致谢: 感谢江西医学院生物化学教研室万福生教授在抗癌活性测试方面提供的大力帮助。

参考文献:

- [1] Brown N M. *Tin-based Antitumour Drugs*. Berlin: Springer-Verlag, **1990**.69~82
- [2] Crowe A J, Smith P J, Atassi G. *Chem. Biol. Interact.*, **1980**, **32**:171~178
- [3] YANG Zhi-Qiang(杨志强), SONG Xue-Qing(宋雪清), XIE Qing-Lan(谢庆兰). *Youji Huaxue(Chinese J. Org. Chem.)*, **1996**,**16**:111~120
- [4] Gielen M. *Appl. Organomet. Chem.*, **2002**,**16**:481~492
- [5] Sherman L R, Huber F. *Appl. Organomet. Chem.*, **1988**,**2**:65~72
- [6] Gielen M, Lelieved P, Pan H, et al. *Inorganica Chimica Acta*, **1992**,**196**:115~117
- [7] LIN Sen(林 森), LU Zhi-Qiang(卢志强), YAO Hua(姚 华), et al. *Youji Huaxue(Chinese J. Org. Chem.)*, **2004**,**24**(Suppl): 198
- [8] XIE Qing-Lan(谢庆兰), LIN Sen(林 森), SHA Yin-Lin(沙印林). *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao(Chem. J. Chinese Univ.)*, **1994**,**15**:1477~1480
- [9] Teoh Siang-Guan, Ang Show-Hing, Declercq Jean-Paul. *Polyhedron*, **1997**,**16**:3729~3733
- [10] SITU Zhen-Qiang(司徒镇强), WU Jun-Zheng(吴军正). *Culture of Cell(细胞培养)*. Beijing: World Book Press Company, **1996**.186~187