

三有机锡(4*R*)-3-[[*(2S)*-5-氧-2-吡咯烷基]羰基]-4-噻唑烷甲酸酯 的合成、结构和体外抗癌活性

田来进^{*1} 王晓龙¹ 郑晓亮² 董云赛¹ 刘志坤¹

(¹ 曲阜师范大学医药中间体与天然药物山东省高校重点实验室, 曲阜 273165)

(² 浙江省医学科学院药物研究所, 杭州 310013)

摘要: 利用三有机锡氢氧化物和手性配体(4*R*)-3-[[*(2S)*-5-氧-2-吡咯烷基]羰基]-4-噻唑烷甲酸(HL)反应合成了 3 个三有机锡(4*R*)-3-[[*(2S)*-5-氧-2-吡咯烷基]羰基]-4-噻唑烷甲酸酯 R_3SnL [**1**, $R=c-C_6H_{11}$ (**a**), C_6H_5 (**b**), $C_6H_5C(CH_3)_2CH_2$ (**c**)], 通过元素分析、IR、¹H NMR 和 X-射线单晶衍射表征了其结构。化合物 **1a** 属正交晶系, $P2_12_12_1$ 空间群; 化合物 **1b** 属单斜晶系, $P2_1$ 空间群。二者均为由羧基氧和内酰胺羰基氧桥联配位形成的右螺旋链状有机锡配位聚合物, 锡原子具有五配位[SnC_3O_2]畸变三角双锥构型。化合物 **1a** 和 **1b** 对体外 2 种人癌细胞 Colo205 和 Bcap37 增殖均有强的抑制作用, 其活性为 **1b**>**1a**。

关键词: 有机锡羧酸酯; 匹多莫德; (*R*)-4-噻唑烷甲酸; 晶体结构; 抗癌活性

中图分类号: O614.43·2 文献标识码: A 文章编号: 1001-4861(2014)09-2087-06

DOI: 10.11862/CJIC.2014.301

Synthesis, Structure and *in vitro* Anti-tumor Activity of Triorganotin (4*R*)-3-[[*(2S)*-5-Oxo-2-pyrrolidinyl]carbonyl]-4-thiazolidinecarboxylates

TIAN Lai-Jin^{*1} WANG Xiao-Long¹ ZHENG Xiao-Liang² DONG Yun-Sai¹ LIU Zhi-Kun¹

(¹Key Laboratory of Pharmaceutical Intermediates and Natural Medicine, Qufu Normal University, Qufu, Shandong 273165, China)

(²Institute of Materia Medica, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China)

Abstract: Three triorganotin (4*R*)-3-[[*(2S)*-5-oxo-2-pyrrolidinyl]carbonyl]-4-thiazolidinecarboxylates, R_3SnL (**1**, $R=c-C_6H_{11}$, **a**; C_6H_5 , **b**; $C_6H_5C(CH_3)_2CH_2$, **c**), have been synthesized by the reaction of triorganotin hydroxide with (4*R*)-3-[[*(2S)*-5-oxo-2-pyrrolidinyl]carbonyl]-4-thiazolidinecarboxylic acid (HL) and characterized by means of elemental analysis, IR, ¹H NMR spectra and X-ray single crystal diffraction. The crystal of **1a** belongs to orthorhombic space group $P2_12_12_1$, and the crystal of **1b** belongs to monoclinic space group $P2_1$. Compounds **1a** and **1b** both possess a *trans*- C_3SnO_2 trigonal bipyramidal geometry with the axial positions occupied by the carboxylate oxygen and the lactam oxygen of pyroglutamyl of an adjacent molecule and form a one-dimensional right-handed helix. The compounds **1a** and **1b** have potent *in vitro* anti-tumor activity against two human tumor cell lines, Colo205 and Bcap37. The activity order is **1b**>**1a**. CCDC: 837609, HL; 837610, **1a**; 837611, **1b**.

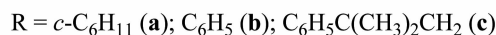
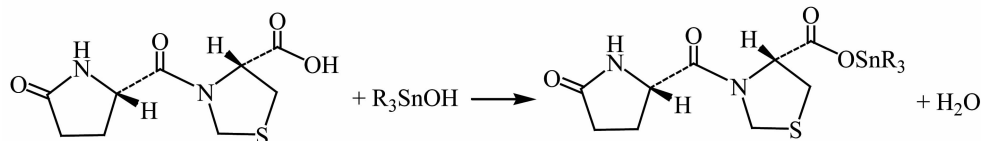
Key words: organotin carboxylate; pidotimod; (4*R*)-4-thiazolidinecarboxylic acid; crystal structure; anti-tumor activity

收稿日期: 2014-04-12。收修改稿日期: 2014-05-16。

山东省自然科学基金(No.ZR2013BM007)和国家自然科学基金(No.21302110)资助课题。

*通讯联系人。E-mail: laijintian@163.com

有机锡化合物作为一类重要的有机金属化合物被广泛用作反应催化剂、PVC 热稳定剂、杀菌防腐剂和防污涂料^[1]。近年发现许多有机锡化合物具有良好的抗癌活性,而且其活性与锡原子上的烃基类型、锡原子配位数及配体分子密切相关^[2-5]。因此,将具有特定结构和生物功能的配体与有机锡基团结合起来是获取高活性有机锡化合物的重要途径。通过这一途径合成的环戊烷甲酸、氨基酸、吡啶二甲酸、联苯乙酸、扑酸、咪唑甲酸等羧酸的有机锡酯都具有多样的结构和良好的体外抗癌活性^[4,9]。(4*R*)-3-[[*(2S)*-5-氧-2-吡咯烷基]羰基]-4-噻唑烷甲酸(匹多莫德)是一种人工合成的二肽,临床上主要用于预防和治疗反复性呼吸道感染、慢性支气管炎、过敏性鼻炎和哮喘,还可用于多种病毒感染和恶性肿瘤等造成的机体免疫功能低下^[10-11]。目前为止,尚未见文献报道匹多莫德金属配合物的结构和生物活性的研究。为继续扩展有机锡化合物的结构类型及抗癌活性的筛选,本文将匹多莫德引入三烃基锡分子中合成了具有右螺旋结构的三烃基锡(4*R*)-3-[[*(2S)*-5-氧-2-吡咯烷基]羰基]-4-噻唑烷甲酸酯(**1**),并测定了其体外抗癌活性。



三环己基锡(4*R*)-3-[[*(2S)*-5-氧-2-吡咯烷基]羰基]-4-噻唑烷甲酸酯(**1a**): 收率 83%, m.p. 153~154 °C。元素分析按 $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSn}$, 实测值(%): C, 53.06; H, 7.13; N, 4.55。计算值(%): C, 53.04; H, 7.25; N, 4.58。IR(KBr, cm^{-1}): 3 234(N-H), 1 695 [$\nu(\text{COO}^-)_{\text{as}}$], 1 652, 1 583(C=O), 1 417 [$\nu(\text{COO}^-)_{\text{s}}$]。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 6.01 (s, 1H, NH), 4.93~4.27(m, 4H), 3.55~3.25(m, 2H, SCH_2), 2.49~2.15 (m, 4H, COCH_2CH_2), 1.95~1.29(33H, m, $c\text{-C}_6\text{H}_{11}$)。

三苯基锡(4*R*)-3-[[*(2S)*-5-氧-2-吡咯烷基]羰基]-4-噻唑烷甲酸酯(**1b**): 收率 78%, m.p. 172~173 °C。元素分析按 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSn}$, 实测值(%): C, 54.29; H, 4.13; N, 4.59。计算值(%): C, 54.66; H, 4.42; N, 4.72。IR(KBr, cm^{-1}): 3 230(N-H), 1 690 [$\nu(\text{COO}^-)_{\text{as}}$], 1 650, 1 579(C=O), 1 415 [$\nu(\text{COO}^-)_{\text{s}}$]。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.68 (6H, dd, $J=2.1, 7.5$ Hz, $^3J(^{119}\text{Sn-H})=62.2$ Hz, $o\text{-H}$ of C_6H_5),

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

三环己基氢氧化锡和三苯基氢氧化锡购自 Aldrich 公司, 三(2-甲基-2-苯基丙基)氢氧化锡和(4*R*)-3-[[*(2S)*-5-氧-2-吡咯烷基]羰基]-4-噻唑烷甲酸(HL)分别按文献^[12-13]方法制备, *L*-半胱氨酸为生化试剂, 其它试剂和溶剂为市售分析纯试剂。所用仪器为 WRS-1A 数字熔点仪, PE 2400 Series II 元素分析仪, Nicolet NEXUS-470 FT-IR 谱仪 (KBr 压片), Bruker Avance 300 核磁共振仪 (TMS 作内标, CDCl_3 为溶剂)。

1.2 三有机锡(4*R*)-3-[[*(2S)*-5-氧-2-吡咯烷基]羰基]-4-噻唑烷甲酸酯的合成

在 100 mL 圆底烧瓶中, 分别加入配体 HL(0.49 g, 2 mmol)、三环己基氢氧化锡(0.77 g, 2 mmol)或三苯基氢氧化锡(0.73 g, 2 mmol)或三(2-甲基-2-苯基丙基)氢氧化锡(1.07 g, 2 mmol)、45 mL 苯和 15 mL 乙醇, 装上 Dean-Stark 分水器, 加热回流反应 6 h, 趁热过滤, 滤液用旋转蒸发器除去溶剂, 得淡黄色固体, 用乙醇重结晶, 得无色晶体。反应式如下:

7.41~7.34(9H, m, $m\text{-H}$ and $p\text{-H}$ of C_6H_5), 6.09(s, 1H, NH), 4.85~4.23(m, 4H), 3.44~3.19(m, 2H, SCH_2), 2.43~2.07 (m, 4H, COCH_2CH_2)。

三(2-甲基-2-苯基丙基)锡(4*R*)-3-[[*(2S)*-5-氧-2-吡咯烷基]羰基]-4-噻唑烷甲酸酯(**1c**): 收率 68%, m.p. 59~60 °C。元素分析按 $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSn}$, 实测值(%): C, 61.66; H, 6.49; N, 3.58。计算值(%): C, 61.50; H, 6.62; N, 3.68。IR(KBr, cm^{-1}): 3 239(N-H), 1 697 [$\nu(\text{COO}^-)_{\text{as}}$], 1 655, 1 608(C=O), 1 406 [$\nu(\text{COO}^-)_{\text{s}}$]。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.31~7.20 (9H, m, $m\text{-H}$ and $p\text{-H}$ of C_6H_5), 7.16(6H, d, $J=7.4$ Hz, $o\text{-H}$ of C_6H_5), 6.10 (1H, s, NH), 4.90~4.25 (m, 4H), 3.55~3.25 (m, 2H, SCH_2), 2.48~2.14 (m, 4H, COCH_2CH_2), 1.29(18H, s, 6 CH_3), 1.25 (6H, s, $J(^{119}\text{Sn-H})=52$ Hz, CH_2Sn)。

1.3 晶体结构测定

将 HL、**1a** 和 **1b** 的乙醇溶液于室温下慢慢挥

发,得到无色单晶。选取尺寸适宜的晶体置于 Bruker Smart Apex 单晶衍射仪上,以石墨单色化的 Mo $K\alpha$ 辐射($\lambda=0.071\ 073\ \text{nm}$)为光源,以 φ - ω 扫描方式,在 295(2) K 收集衍射数据。晶体结构由直接法解出,非氢原子坐标是在以后的数轮差值 Fourier 合成中陆续确定的。基于 F^2 以全矩阵最小二乘法对全部非氢原子坐标及各向异性热参数进行精修,氢原子坐标由理论计算加入。结构解析及修正的全部计算用 SHELX-97 程序完成。化合物的晶体数据和结构精修列于表 1。

CCDC:837609, HL; 837610, **1a**; 837611, **1b**。

1.4 体外抗癌活性测定

将 **1a** 和 **1b** 溶于 DMSO,准确配制 $200\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的存储液,临用前以无血清 DMEM 培养液稀释至所需浓度(DMSO 终浓度小于 0.1%)。人结肠癌 Colo205 细胞及人乳腺癌 Bcap37 细胞购自中科院上海细胞库,用含 10% 新生牛血清、 $40\ \text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$ 庆大霉素的 DMEM 培养液,于 $37\ ^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 和饱和湿度的培

养箱中传代培养,取对数生长期细胞用于实验。化合物的体外抗癌活性用 MTT 法测定^[14],不同浓度受试药物对肿瘤细胞的增殖抑制率经计算处理得到半数抑制浓度 IC_{50} ^[15]。

2 结果与讨论

2.1 波谱分析

在配合物 **1a**~**1c** 的红外光谱中,配体分子在 $2\ 650\sim3\ 400\ \text{cm}^{-1}$ 的 $\nu(\text{OH})$ 特征吸收峰消失,表明羧基质子被烷基锡取代而形成了配合物,这被出现在 $525\ \text{cm}^{-1}$ 附近的 Sn-O 键的伸缩振动进一步证实。 $3\ 230\sim3\ 239\ \text{cm}^{-1}$ 处的尖峰归于 NH 键的伸缩振动, $1\ 650\sim1\ 655\ \text{cm}^{-1}$ 和 $1\ 579\sim1\ 608\ \text{cm}^{-1}$ 的吸收峰归于配合物分子中的酰胺和内酰胺羰基的伸缩振动。和配体酰胺羰基($1\ 656\ \text{cm}^{-1}$)相比变化很小,而内酰胺的羰基($1\ 623\ \text{cm}^{-1}$)则向低波数分别移动了 40、44 和 $15\ \text{cm}^{-1}$,表明在 **1a**~**1c** 中均存在内酰胺羰基氧对 Sn 原子的配位作用^[16],其作用强度按 **1b**、**1a**、**1c** 依

表 1 HL、**1a** 和 **1b** 的晶体数据和结构精修
Table 1 Crystallographic data and structure refinements of HL, **1a** and **1b**

Compound	HL	1a	1b
Empirical formula	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSn}$	$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSn}$
Formula weight	244.27	611.39	593.25
Crystal system	Orthorhombic	Orthorhombic	Monoclinic
Space group	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$	$P2_1$
a / nm	0.550 09(4)	1.030 23(14)	0.958 86(9)
b / nm	1.245 62(10)	1.056 23(15)	1.065 11(10)
c / nm	1.550 46(12)	2.609 8(4)	1.301 27(12)
$\beta / (^\circ)$	90	90	106.228(1)
V / nm^3	1.062 38(14)	2.839 9(7)	1.276 0(2)
Z	4	4	2
$D_c / (\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	1.527	1.430	1.544
μ / mm^{-1}	0.306	1.007	1.119
$F(000)$	512	1 272	600
θ range / $(^\circ)$	2.10 to 26.50	1.56 to 25.50	1.63 to 25.49
Crystal size / mm	0.39×0.30×0.16	0.32×0.25×0.17	0.26×0.20×0.04
Reflections collected	8 646	21 372	9 673
Unique reflections (R_{int})	2 195 (0.019 5)	5 290 (0.026 8)	4 724 (0.019 0)
Data with $I>2\sigma(I)$	2 132	5 136	4 544
GOF on F^2	1.078	1.060	1.031
Flack parameter	0.02(9)	−0.002(15)	0.000(18)
R indices [$I>2\sigma(I)$]	$R=0.031$, $wR=0.082$	$R=0.022$, $wR=0.051$	$R=0.025$, $wR=0.060$
R indices (all data)	$R=0.032$, $wR=0.082$	$R=0.023$, $wR=0.052$	$R=0.027$, $wR=0.060$
$\Delta(\rho)_{\text{max}}$, $(\Delta\rho)_{\text{min}} / (\text{e}\cdot\text{nm}^{-3})$	178, −252	408, −364	439, −221

次减弱,这和锡原子上的烃基体积依次增大是一致的。配合物 **1a**~**1c** 的羧基不对称伸缩振动 $\nu(\text{COO})_{\text{as}}$ 和对称伸缩振动 $\nu(\text{COO})_{\text{s}}$ 分别出现在 1 690~1 697 和 1 406~1 417 cm^{-1} , 二者之差分别为 278、275 和 291 cm^{-1} ,表明羧基是以单齿形式和锡原子结合^[7]。

在配合物的 ^1H NMR 谱中,没有观察到配体酸中羧基的质子峰,进一步证明羧基质子被烃基锡取代。配合物分子中杂环上 2 个手性碳原子的存在使得环上质子出现较为复杂的共振吸收峰,内酰胺氮质子在 6.10 处出现单峰,吡咯烷酮环上 COCH_2CH_2 质子在 2.10~2.50 出现多重峰,噻唑烷环上的 SCH_2 质子在 3.25~3.55 范围出现多重峰,杂环上其他 4 个质子在 3.25~3.55 范围出现多重峰。与锡相连的烃基质子均出现在正常的位置^[7-9]。

2.2 化合物的晶体结构

手性配体 HL 结晶在正交晶系的 $P2_12_12_1$ 手性空间群,其分子结构见图 1。分子的羧基 C-O 键(C(1)-O(1) 0.119 0(2),C(1)-O(2) 0.129 7(2) nm)和酰胺 C-N 键(C(5)-N(1) 0.134 9(2),C(9)-N(2) 0.135 4(2) nm)键长均在正常范围,2 个五元杂环呈信封式构象。分子间通过羧基与内酰胺形成的氢键 O(2)-H(2) $\cdots$ O(4)#1(对称操作 #1: $x-1/2, -y-1/2, -z$)和 N(2)-H(2A) $\cdots$ O(1)#2(对称操作 #2: $-x+5/2, -y, z-1/2$)连接成三维超分子结构。

1a 和 **1b** 的空间群分别为 $P2_12_12_1$ 和 $P2_1$ 手性空间群,中心 Sn 原子的配位环境如图 2 和图 3 所示,重要键长和键角列于表 2。**1a** 的中心锡原子是 5 配位的,5 个配位原子分别来自 3 个环己基碳(C(1)、

C(7)和 C(13))、配体的羧基氧(O(1))以及邻近另一分子配体的内酰胺羰基氧(O(4A))(对称操作 A: $x+1/2,$

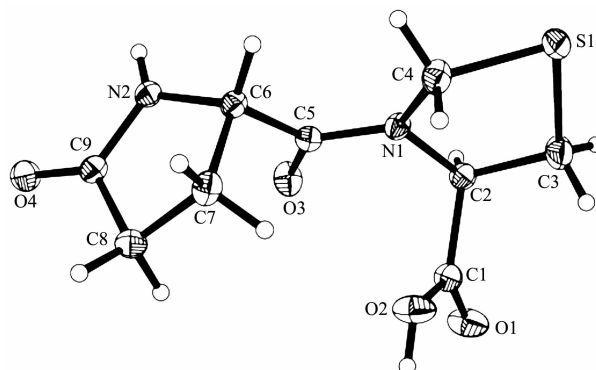
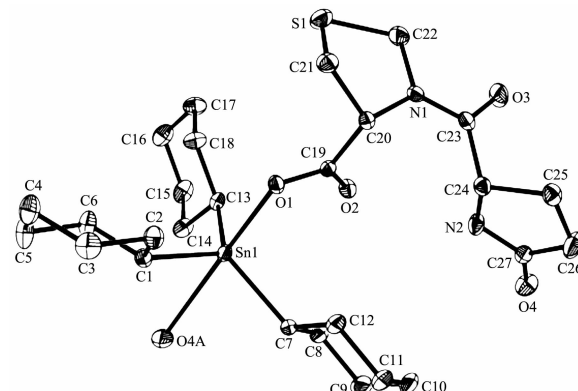


图 1 配体 HL 的分子结构(30%概率水平)

Fig.1 Molecular structure of HL with ellipsoids at the 30% probability level



Symmetry code: A: $x+1/2, -y+3/2, -z$

图 2 **1a** 中锡原子的配位环境(30%概率水平)

Fig.2 Coordination environment of the tin atom in **1a** with ellipsoids at the 30% probability level

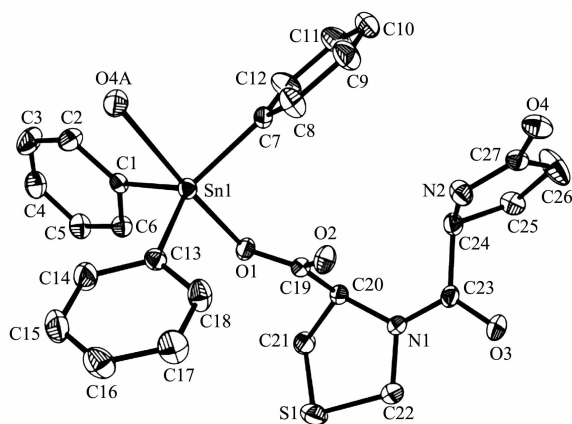
表 2 配合物 **1a** 和 **1b** 的重要键长(nm)和键角($^\circ$)

Table 2 Selected bond lengths (nm) and angles ($^\circ$) of **1a** and **1b**

Compound	1a	1b		1a	1b
Sn(1)-C(1)	0.215 6(3)	0.213 0(3)	C(19)-O(1)	0.128 9(3)	0.128 7(4)
Sn(1)-C(7)	0.215 7(2)	0.211 5(2)	C(19)-O(2)	0.121 8(3)	0.121 7(4)
Sn(1)-C(13)	0.215 9(3)	0.212 0(3)	C(27)-O(4)	0.122 6(3)	0.124 0(4)
Sn(1)-O(1)	0.215 9(2)	0.212 8(2)	C(27)-N(2)	0.131 3(3)	0.130 0(4)
Sn(1)-O(4A)	0.267 5(2)	0.246 2(2)	C(23)-N(1)	0.133 9(3)	0.135 3(4)
C(1)-Sn(1)-C(7)	115.71(10)	124.37(16)	C(13)-Sn(1)-O(1)	95.77(9)	100.37(11)
C(1)-Sn(1)-C(13)	117.57(10)	110.72(11)	C(1)-Sn(1)-O(4A)	79.24(8)	85.80(10)
C(7)-Sn(1)-C(13)	122.72(9)	122.46(14)	C(7)-Sn(1)-O(4A)	80.52(8)	83.08(11)
C(1)-Sn(1)-O(1)	96.61(8)	91.11(10)	C(13)-Sn(1)-O(4A)	89.95(9)	85.77(11)
C(7)-Sn(1)-O(1)	97.65(8)	94.28(10)	O(1)-Sn(1)-O(4A)	174.05(7)	173.80(10)

*Symmetry code for **1a**: A: $x+1/2, -y+3/2, -z$; for **1b**: A: $-x+2, y-1/2, -z+1$

$-y+3/2, -z$), 围绕锡原子排列为畸变的三角双锥构型, 3个碳原子占据了三角双锥赤道平面的3个位置, 3个 Sn-C 键长几乎相等, 绕锡原子的3个键角分别为 $115.71(10)^\circ$ 、 $117.57(10)^\circ$ 和 $122.72(9)^\circ$, 三者之和为 $356.00(29)^\circ$, 锡原子向羧基 O(1) 方向偏离赤道平面 $0.025\ 1(3)\ \text{nm}$; 2个氧原子 O(1) 和 O(4A) 占据了三角双锥的轴向位置, 键角 O(1)-Sn(1)-O(4A) 为 $174.05(7)^\circ$, 2个 Sn-O 键的键长分别为 Sn(1)-O(1) $0.215\ 88(16)\ \text{nm}$ 和 Sn(1)-O(4A) $0.267\ 5(2)\ \text{nm}$, 显然羧基氧 O(1) 与锡的键合比内酰胺羰基氧 O(4A) 对锡的配位强的多。在晶体中, 配体分子的这种桥联配位将 **1a** 连接为一维右螺旋链状聚合物 (见图4), 相邻2个锡原子间的距离为 $0.796\ 1(2)\ \text{nm}$, 相间2个锡原子间的距离为 $1.030\ 2(2)\ \text{nm}$ 。羧基的 C(19)-O(1) 和 C(19)-O(2) 键长分别为 $0.128\ 9(3)\ \text{nm}$ 和 $0.121\ 8(3)\ \text{nm}$, 具有明显的单、双键特征, 进一步证实了羧基的单齿配位模式。

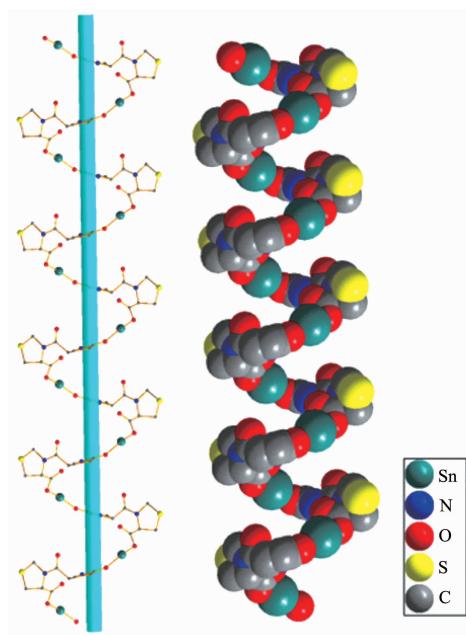


Symmetry code: A: $-x+2, y-1/2, -z+1$

图3 **1b** 中锡原子的配位环境(30%概率水平)

Fig.3 Coordination environment of the tin atom in **1b** with ellipsoids at the 30% probability level

1b 的结构和 **1a** 相似, 也是通过手性配体的羧基氧 O(1) 和内酰胺羰基氧 O(4A) (对称操作 A: $-x+2, y-1/2, -z+1$) 对锡桥联配位形成的五配位一维右螺旋链状结构 (见图4)。**1b** 的三角双锥赤道平面内的3个 Sn-C 键的键长 ($0.213\ 0(3) \sim 0.211\ 5(2)\ \text{nm}$) 和报道的五配位三苯基锡化合物 $\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{NHCONH}_2)$ 相似^[16], 3个 C-Sn-C 键角分别为 $124.37(16)^\circ$ 、 $110.72(11)^\circ$ 和 $122.46(14)^\circ$, 三者之和为 $357.55(41)^\circ$, 最大与最小键角之差 ($13.65(5)^\circ$) 明显大于 **1a** ($7.01(1)^\circ$)。锡原子向羧基 O(1) 方向偏离赤道平面 $0.019\ 2(3)\ \text{nm}$, 2个三角双锥轴向位置的 Sn-O 键键长分别为



Cyclohexyl and phenyl are omitted for clarity

图4 **1a** 和 **1b** 的一维右螺旋链

Fig.4 1D right-hand helical chain of **1a** and **1b**

Sn(1)-O(1) $0.212\ 8(2)\ \text{nm}$ 和 Sn(1)-O(4A) $0.246\ 2(2)\ \text{nm}$, 后者明显比 **1a** 短 (差值 $0.021\ 3\ \text{nm}$), 表明在 **1b** 中内酰胺羰基的配位作用比 **1a** 强, 这也反映在 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 中 C=O 和 C-N 键键长的变化上, **1b** 的 C=O 键长比 **1a** 的长, 而 C-N 键长则比 **1a** 的短 (见表2)。这一结果与 **1a** 和 **1b** 内酰胺羰基的红外吸收变化是一致的。在右螺旋链中, 相邻2个锡原子间的距离为 $0.872\ 3(2)\ \text{nm}$, 相间2个锡原子间的距离为 $1.065\ 1(2)\ \text{nm}$, 均比 **1a** 的距离长。

2.3 体外抗癌活性

化合物 **1a** 和 **1b** 对人结肠癌 CoLo205 细胞和人乳腺癌 Bcap37 细胞增殖均有强的抑制作用, 其半数抑制浓度 IC_{50} 分别为 0.82 ± 0.10 、 0.52 ± 0.03 (CoLo205) 和 0.32 ± 0.07 、 0.16 ± 0.01 (Bcap37) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 活性均高于临床上使用的金属配合物抗癌药物顺铂 (IC_{50} 13.74 ± 0.39 和 $5.93 \pm 0.83\ \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), **1a** 对这2种癌细胞的活性均高于 **1b**。这一结果与文献报道的三环己基和三苯基锡 4-联苯-4-丁酮酸酯^[18]、三环己基锡呋喃甲酸酯^[19]相近, 为进一步研究其生物活性提供了重要参考。

参考文献:

[1] Davies A G, Gielen M, Pannell K H, et al. *Tin Chemistry*:

- Fundamentals, Frontiers, and Applications*. Weinheim: John Wiley & Sons, **2008**:413-719
- [2] Gielen M, Biesemans M, Willem R. *Appl. Organometal. Chem.*, **2005**,**19**:440-450
- [3] Hadjikakou S K, Hadjiliadis N. *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, **253**:235-249
- [4] Shang X, Meng X, Alegria E C B, et al. *Inorg. Chem.*, **2011**, **50**:8158-8167
- [5] TIAN Lai-Jin(田来进), YANG Hong-Jun(杨红军), ZHENG Xiao-Liang(郑晓亮), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2009**,**25**:629-632
- [6] Garcia-Zarracino R, Hopfl H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**,**127**: 3120-3130
- [7] TIAN Lai-Jin(田来进), SUN Yu-Xi(孙玉希), ZHENG Xiao-Liang(郑晓亮), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2006**,**22**:2031-2036
- [8] ZHANG Jun-Hong(张军红), ZHANG Ru-Fen(张茹芬), MA Chun-Lin(马春林), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2014**,**30**:664-670
- [9] YU Jiang-Xi(庾江喜), FENG Yong-Lan(冯泳兰), KUANG Dai-Zhi(邝代治), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2014**,**30**:1267-1272
- [10] Riboldi P, Gerosa M, Meroni P L. *Int. J. Immunopat. Ph.*, **2009**,**22**:255-262
- [11] TIAN Xin-Ping(田新平), ZENG Xiao-Feng(曾小峰). *Chin. J. New Drugs*(中国新药杂志), **2005**,**14**:111-114
- [12] Reichle W T. *Inorg. Chem.*, **1966**,**5**:87-91
- [13] HU Kun(胡昆), WANG Zhen-Shan(王振山), REN Jie(任杰). *Chin. J. Pharm.*(中国医药工业杂志), **2009**,**40**:883-884
- [14] Denizot F, Lang R. *J. Immunol. Methods*, **1986**,**89**:271-275
- [15] Zheng X L, Sun H X, Liu X L, et al. *Acta Pharmacol. Sin.*, **2004**,**25**:1090-1095
- [16] Kamruddin S K, Chattopadhyaya T K, Roy A, et al. *Appl. Organometal. Chem.*, **1996**,**10**:513-521
- [17] Deacon G B, Phillips R J. *Coord. Chem. Rev.*, **1980**,**33**:227-250
- [18] Tian L, Yu Q, Zheng X, et al. *Appl. Organometal. Chem.*, **2005**,**19**:672-676