

三个二(有机锡)吡啶-2,3(5)-二甲酸酯的合成、结构和体外抗癌活性

冯泳兰 庾江喜 蒋伍玖 朱小明 张复兴 邝代治*

(衡阳师范学院化学与材料科学学院, 功能金属有机材料湖南省普通高等学校重点实验室, 衡阳 421008)

摘要: 在微波溶剂热中, 三环己基氢氧化锡、氧化双(三((2-甲基-2-苯基)丙基)锡)与吡啶-2,3(5)-二甲酸反应, 合成了 3 个双核二(有机锡)吡啶-2,3(5)-二甲酸酯: $\text{Py}(\text{CO})_2(\text{SnR}_3)_2(\text{MeOH})_n$ ($\text{R}: \text{Cy}, n=1$ (**1**), **2** (**2**); $\text{R}: \text{PhCMe}_2\text{CH}_2, n=0$ (**3**)), 对它们的组成和结构进行了元素分析、IR、(^1H , ^{13}C , ^{119}Sn)NMR 和 X 射线晶体衍射分析表征, 化合物中心锡与配基原子构成畸形四/六面体构型, 由于氢键作用, 化合物 **1** 形成一维链, **2** 形成二维 34 元大环网状结构。化合物对人结肠癌(HT-29)、肝癌细胞(HepG2)、乳腺癌(MCF-7)、鼻咽癌(KB)和肺癌细胞(A549)的增殖有较强的抑制作用。

关键词: 有机锡吡啶甲酸酯; 微波溶剂热合成; 体外抗肿瘤活性

中图分类号: O614.43*2

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2018)01-0099-06

DOI: 10.11862/CJIC.2018.002

Syntheses, Crystal Structures and *in Vitro* Antitumor Activity of Three Bis(organotin) Pyridine-2,3(5)-dicarboxylate

FENG Yong-Lan YU Jiang-Xi JIANG Wu-Jiu ZHU Xiao-Ming ZHANG Fu-Xing KUANG Dai-Zhi*

(Key Laboratory of Functional Organometallic Materials of Hengyang Normal University, College of Hunan Province, College of Chemistry and Material Science, Hengyang Normal University, Hengyang, Hunan 421008, China)

Abstract: Three dinuclear bis(organotin) pyridine-2,3(5)-dicarboxylate, $\text{Py}(\text{CO})_2(\text{SnR}_3)_2(\text{MeOH})_n$ ($\text{R}: \text{Cy}, n=1$ (**1**), **2** (**2**); $\text{R}: \text{PhCMe}_2\text{CH}_2, n=0$ (**3**)), have been prepared by the microwave-assisted solvothermal reaction of tricyclohexyltin hydroxide, bis(tri(2-methyl-2-phenyl)propyl)tin oxide with the pyridine-2,3(5)-dicarboxylic acid, respectively. The compounds are characterized by elemental analysis, IR, (^1H , ^{13}C , ^{119}Sn) NMR spectra and X-ray crystallography diffraction analyses. The distorted tetrahedral and trigonal bipyramid geometry is formed by the tin and ligand atoms. Compound **1** has a 1D supramolecular chain and **2** has a 2D network with 34-membered macrocyclic structure due to the coordinated methanol molecules via hydrogen bonds to the carbonyl oxygen atoms. The antitumor activity shows that these compounds have higher activities than cisplatin in HT-29, HepG2, MCF-7, KB and A549 cell line *in vitro*. CCDC: 838282, **1**; 872952, **2**; 886808, **3**.

Keywords: organotin pyridine carboxylate; microwave solvothermal synthesis; *in vitro* antitumor activity

0 引言

自从 Brown 发现三苯基锡醋酸酯具有抑制小鼠肿瘤的生长作用后^[1], 近几十年来, 人们对有机锡化合物进行了较广泛的研究, 发现许多有机锡羧酸

酯具有高效的抗癌、抗菌活性^[2], 比其它重金属抗癌药如顺铂的抗癌活性高^[3-4], 具有潜在的研究价值, 备受人们关注^[5]。

有机锡羧酸酯不仅具有良好的生物活性, 而且羧基作为单、双和桥联配基与有机锡反应, 形成丰

收稿日期: 2017-04-24。收修改稿日期: 2017-10-26。

湖南省高校创新平台开放基金(No.16K011, 14K014)和湖南省自然科学基金(No.13JJ3112)资助项目。

*通信联系人。E-mail: hnkccq@qq.com; 会员登记号: S06N8374M1012。

富多变结构的化合物,特别是当含有可与锡配位杂原子的有机二元酸与有机锡前体反应时,既可形成简单二元酸酯,又可形成混合、聚合的有机锡羧酸酯,构筑多锡核结构的有机锡化合物^[6],使得有机锡化合物的结构、反应性更加丰富多样^[7]。为了较系统地研究有机锡羧酸酯的结构及其生物活性,本文在微波溶剂热条件下,以三环己基氢氧化锡分别与吡啶-2,3-二甲酸和吡啶-2,5-二甲酸反应,氧化双(三((2-甲基-2-苯基)丙基))与吡啶-2,5-二甲酸反应,合成了3个标题化合物,并对化合物的组成和结构进行了表征。初步测试了化合物对人结肠癌(HT-29)、肝癌细胞(HepG2)、乳腺癌(MCF-7)、鼻咽癌(KB)和肺癌细胞(A549)等的人体外抗肿瘤生物活性。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

合成反应在微波有机合成系统(MicroSYNT Labstation for Microwave assisted,意大利)完成。化合物的红外光谱用 Shimadzu FTIR 8700 (KBr 压片, 400~4 000 cm^{-1}) 光谱仪测定;C、H 和 N 组成用 PE-2400(II)元素分析仪测定; ^1H 和 ^{13}C NMR 核磁共振波谱在 Bruker Avance-400 和 500 测得 (TMS 内标, CDCl_3 溶剂)、 ^{119}Sn NMR 用 Bruker Avance-500 光谱仪测定(Me_4Sn 内标);热稳定性分析用 TA Q50 热重分析仪,在 N_2 气氛中以 $10\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 加热升温条件下测定;化合物的熔点用北京泰克 XT-4 双目体视显微熔点仪测定(温度计未经校正)。所有试剂分析纯,未经纯化直接使用。

1.2 化合物的合成

取三环己基氢氧化锡(0.770 g, 2 mmol)、吡啶-2,3-二甲酸或吡啶-2,5-二甲酸(0.167 g, 1 mmol),溶于 20 mL 甲醇,置于聚氟乙烯反应瓶中,在微波有机合成系统 $120\text{ }^\circ\text{C}$ 下微波辐射反应 2 h,冷却至室温,过滤,减压蒸发溶剂,固体重结晶得产物 **1** 或 **2**,在适当溶剂中溶解产物,室温放置,数天后析出结晶用于晶体结构测定。

用氧化双(三((2-甲基-2-苯基)丙基)锡)(1.052 g, 2 mmol)代替三环己基氢氧化锡,吡啶-2,5-二甲酸(0.167 g, 1 mmol),环己烷作溶剂,得结晶产物 **3**。

无色晶体 **1**,产量:0.653 g(70.0%)。m.p. $188\sim 189\text{ }^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3):8.64(dd, $J=5, 1.5\text{ Hz}$, 1H, 6-Py-H), 8.14(dd, $J=8, 1.5\text{ Hz}$, 1H, 4-Py-H), 7.30(dd, $J=8, 5\text{ Hz}$, 1H, 5-Py-H), 3.49(s, 3H, CH_3), 1.25~2.12

(m, 66H, Cy-H)。 ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3):27.06(δ -C), 29.12(γ -C, $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=64\text{ Hz}$), 31.23(β -C, $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=14\text{ Hz}$), 34.18(α -C, $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=334\text{ Hz}$, $^1J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=319\text{ Hz}$), 51.02(Me-C), 123.27(5-Py-C), 127.33(3-Py-C), 138.12(4-Py-C), 150.86(6-Py-C), 154.60(2-Py-C), 169.46, 172.28(COO)。 ^{119}Sn (186.5 MHz, CDCl_3): 21.81。IR(cm^{-1}):3 443(b, $\nu_{\text{O-H}}$);1 665, 1 614(s, $\nu_{\text{COO,as}}$);1 400(m, $\nu_{\text{COO,s}}$);586(w, $\nu_{\text{Sn-C}}$);428(w, $\nu_{\text{Sn-O}}$)。Anal. Calcd. For $\text{C}_{44}\text{H}_{73}\text{NO}_5\text{Sn}_2$ (%):C, 56.61;H, 7.88;N, 1.50。Found(%):C, 56.69;H, 7.87;N, 1.52。

无色晶体 **2**,产量:0.571 g(59.2%)。m.p. $166\sim 167\text{ }^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3):9.34(s, 1H, 6-Py-H), 8.38(d, $J=8\text{ Hz}$, 1H, 4-Py-H), 8.14(d, $J=8\text{ Hz}$, 1H, 3-Py-H), 3.49 (s, 6H, 2 CH_3), 1.35~2.06 (m, 66H, Cy-H)。 ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3):27.05(δ -C), 29.07(γ -C, $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=63\text{ Hz}$), 31.31(β -C, $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=14\text{ Hz}$), 34.50(α -C, $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=333\text{ Hz}$, $^1J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=319\text{ Hz}$), 50.96 (Me-C), 124.73 (3-Py-C), 130.14 (5-Py-C), 138.44 (4-Py-C), 151.68(6-Py-C), 152.62(2-Py-C), 169.17, 169.41 (COO)。 ^{119}Sn (186.5 MHz, CDCl_3):24.91。IR(cm^{-1}):3 439 (b, $\nu_{\text{O-H}}$);2 920, 2 843 (m, $\nu_{\text{C-H}}$);1 665, 1 614(s, $\nu_{\text{COO,as}}$);1 400(m, $\nu_{\text{COO,s}}$);588(w, $\nu_{\text{Sn-C}}$);422(w, $\nu_{\text{Sn-O}}$)。Anal. Calcd. For $\text{C}_{45}\text{H}_{77}\text{NO}_6\text{Sn}_2$ (%):C, 55.98;H, 8.04;N, 1.45。Found(%):C, 55.93;H, 7.98;N, 1.44。

无色晶体 **3**,产量:0.793 g(57.9%)。m.p. $135\sim 136\text{ }^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3):9.27(s, 1H, 6-Py-H), 8.26(d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H, 4-Py-H), 7.92(d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H, 3-Py-H), 7.11~7.31 (m, 30H, Ph-H), 1.20~1.43 (m, 72H, $-\text{CH}_2-$, Me-H)。 ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3):26.97 ($-\text{CMe}_2\text{Ph}$, $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=21\text{ Hz}$), 32.90(Me-C, $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=44\text{ Hz}$), 37.82(SnCH_2 , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=340\text{ Hz}$) 124.16, 125.28, 125.88, 128.40, 130.34, 138.05, 150.77, 150.93, 151.46(Ar-C), 168.50(COO)。 ^{119}Sn (186.5 MHz, CDCl_3): 102.35。IR(cm^{-1}):1 638(s, $\nu_{\text{COO,as}}$);1 333(m, $\nu_{\text{COO,s}}$);567 (w, $\nu_{\text{Sn-C}}$);475(w, $\nu_{\text{Sn-O}}$)。Anal. Calcd. For $\text{C}_{79}\text{H}_{105}\text{NO}_4\text{Sn}_2$ (%):C, 69.25;H, 7.72;N, 1.02。Found(%):C, 69.23;H, 7.69;N, 1.02。

1.3 X 射线晶体衍射

选取大小分别为 $0.23\text{ mm}\times 0.21\text{ mm}\times 0.20\text{ mm}$ (**1**)、 $0.25\text{ mm}\times 0.13\text{ mm}\times 0.11\text{ mm}$ (**2**)和 $0.31\text{ mm}\times 0.27\text{ mm}\times 0.23\text{ mm}$ (**3**)的晶体,在 Bruker Smart Apex II CCD 单晶衍射仪上,采用经石墨单色化的 $\text{Mo K}\alpha$ 射线($\lambda=0.071\ 073\text{ nm}$),于 $296(2)\text{ K}$,以 $\varphi\sim\omega$ 扫描方

式,在 $1.44^\circ \sim 25.50^\circ$ (**1**)、 $2.40^\circ \sim 27.46^\circ$ (**2**)和 $1.98^\circ \sim 25.00^\circ$ (**3**)范围收集衍射点数据。衍射强度数据经多重扫描吸收校正,晶体结构中大部分非氢原子由直接法解出,其余部分非氢原子在随后的差值傅立叶合成中陆续确定,对所有非氢原子坐标及其温度因子采用全矩阵最小二乘法精修。由理论加氢法给出

氢原子在晶胞中的位置坐标,对氢原子和非氢原子分别采用各向同性和各向异性热参数精修,全部结构分析工作在 WINGX 上调用 SHELX-97 程序完成^[8]。化合物的主要晶体学数据列于表 1。

CCDC:838282,**1**;872952,**2**;886808,**3**。

表 1 化合物的晶体学数据

Table 1 Crystallographic data of the compounds

Compound	1	2	3
Empirical formula	C ₄₄ H ₇₃ NO ₆ Sn ₂	C ₄₅ H ₇₇ NO ₆ Sn ₂	C ₇₉ H ₁₀₅ NO ₄ Sn ₂
Formula weight	933.41	965.46	1 370.02
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic	Triclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> $\bar{1}$
<i>a</i> / nm	1.018 90(15)	1.032 67(4)	1.111 35(6)
<i>b</i> / nm	2.823 4(4)	1.698 27(6)	1.295 03(7)
<i>c</i> / nm	1.645 9(3)	1.431 72(6)	1.363 66(8)
α / (°)			91.259(3)
β / (°)	97.456(11)	107.465(3)	111.764(2)
γ / (°)			93.767(3)
<i>V</i> / nm ³	4.694 7(13)	2.395 13(16)	1.816 51(17)
<i>Z</i>	4	2	1
<i>D_c</i> / (g·cm ⁻³)	1.321	1.339	1.252
Absorption coefficient / mm ⁻¹	1.104	1.086	0.735
<i>F</i> (000)	1 936	1 004	718
Limiting indices (<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>)	-12~12, -31~33, -17~19	-11~13, -22 ~20, -18~18	-13 ~13, -15~15, -15~16
Reflection collected	26 548	16 111	19 157
Unique reflection (<i>R_{int}</i>)	8 620 (0.035 7)	5 469 (0.029 5)	6 391 (0.017 3)
Data with <i>I</i> >2σ(<i>I</i>)	5 657	4 095	6 052
Data, restraint, parameter	8 620, 432, 544	5 469, 0, 244	6 391, 60, 388
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.025	1.019	1.112
Completeness / %	98.6	99.7	99.8
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)]	0.059 8, 0.164 9	0.034 8, 0.078 4	0.027 0, 0.078 7
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (all data)	0.091 8, 0.186 4	0.053 6, 0.086 4	0.029 1, 0.080 8
Largest diff. peak and hole / (e·nm ⁻³)	738 and -1 132	471 and -303	645 and -497

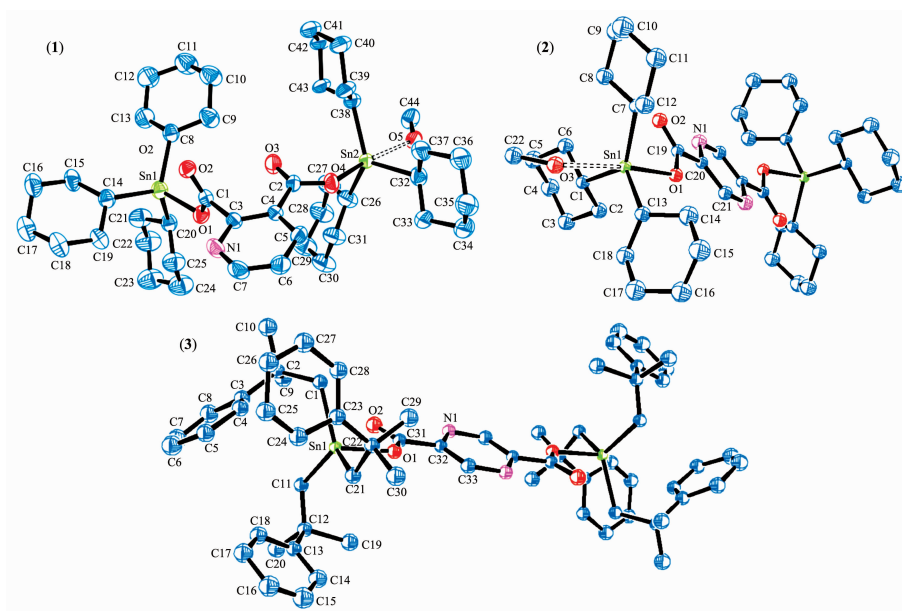
1.4 抗肿瘤活性测定

HT-29, HEPG2, MCF-7, KB 和 A549 细胞取自美国组织培养库,用含 10%牛胎血清的 RPMI1640 (GIBICO, Invitrogen)培养液,在含 5%(V/V)CO₂ 的培养箱内于 37℃ 下培养,用 MTT 法检测细胞增殖与生长抑制情况,调整实验细胞数量使在 570 nm 获得 1.3~2.2 的吸光度,将化合物测试药液(0.1 nmol·L⁻¹~10 μmol·L⁻¹)设置 6 个浓度,处理细胞 72 h,每个浓度至少 3 个平行实验和 3 次重复实验。应用 GraphPad Prism 5.0 软件统计分析确定 IC₅₀ 值。

2 结果与讨论

2.1 晶体结构

化合物的晶体结构见图 1,其主要键长和键角见表 2。键参数和晶体结构表明,吡啶-2,3-二甲酸和吡啶-2,5-二甲酸与三烷基锡前体化合物反应,吡啶二甲酸的羧基氧与 2 个锡以单齿作用形成双核化合物^[9],吡啶 N 原子未与 Sn 配位,羰基 O2 和 O3 分别与 Sn 的距离接近或大于 0.3 nm,如 **1** 的 O2…Sn1:0.295 3 nm, O3…Sn2:0.332 8 nm, **2** 的 O2…



Thermal ellipsoid probability: 10%

图 1 化合物的分子结构

Fig.1 Molecular structure of the compounds

表 2 化合物的部分键长和键角

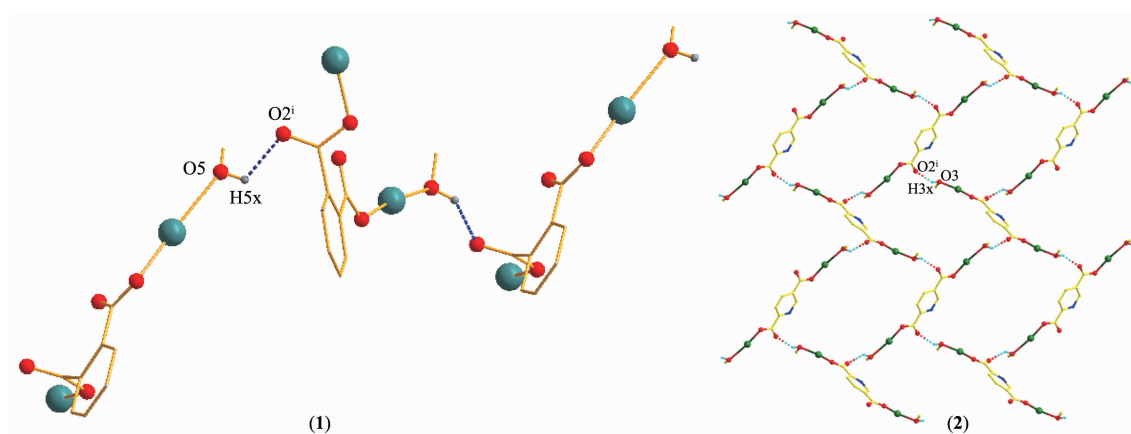
Table 2 Selected bond lengths (nm) and angles ($^{\circ}$)

1					
Sn(1)-O(1)	0.207 3(5)	Sn(1)-C(8)	0.210 8(7)	Sn(1)-C(14)	0.212 4(7)
Sn(1)-C(20)	0.212 9(7)	Sn(2)-O(4)	0.212 2(5)	Sn(2)-C(32)	0.212 8(7)
Sn(2)-C(38)	0.215 5(7)	Sn(2)-C(26)	0.216 0(8)	Sn(2)-O(5)	0.260 7(4)
O(1)-Sn(1)-C(8)	110.5(2)	O(1)-Sn(1)-C(14)	104.2(2)	C(8)-Sn(1)-C(14)	112.1(3)
O(1)-Sn(1)-C(20)	97.5(2)	C(8)-Sn(1)-C(20)	113.5(3)	C(14)-Sn(1)-C(20)	117.3(3)
O(4)-Sn(2)-C(32)	90.2(3)	O(4)-Sn(2)-C(38)	100.7(3)	C(32)-Sn(2)-C(38)	114.1(3)
O(4)-Sn(2)-C(26)	97.6(3)	C(32)-Sn(2)-C(26)	116.8(3)	C(38)-Sn(2)-C(26)	125.4(3)
O(4)-Sn(2)-O(5)	172.24(17)	C(32)-Sn(2)-O(5)	82.2(2)	C(38)-Sn(2)-O(5)	83.9(2)
C(26)-Sn(2)-O(5)	84.6(3)				
2					
Sn(1)-O(1)	0.215 7(2)	Sn(1)-O(3)	0.267 9	Sn(1)-C(1)	0.215 2(3)
Sn(1)-C(7)	0.215 3(3)	Sn(1)-C(13)	0.215 5(3)		
C(1)-Sn(1)-O(1)	94.26(11)	C(7)-Sn(1)-O(1)	95.37(11)	C(13)-Sn(1)-O(1)	100.97(11)
O(3)-Sn(1)-O(1)	173.92	C(1)-Sn(1)-O(3)	83.70	C(7)-Sn(1)-O(3)	80.62
C(13)-Sn(1)-O(3)	85.10	C(1)-Sn(1)-C(7)	117.81(13)	C(1)-Sn(1)-C(13)	112.52(14)
C(7)-Sn(1)-C(13)	125.34(13)				
3					
Sn(1)-O(1)	0.207 50(17)	Sn(1)-C(1)	0.214 8(3)	Sn(1)-C(11)	0.214 9(3)
Sn(1)-C(21)	0.215 1(3)				
O(1)-Sn(1)-C(1)	103.16(10)	O(1)-Sn(1)-C(11)	106.11(9)	O(1)-Sn(1)-C(21)	93.26(9)
C(1)-Sn(1)-C(11)	115.38(11)	C(1)-Sn(1)-C(21)	117.84(10)	C(21)-Sn(1)-C(11)	116.41(10)

Sn1:0.304 7 nm, **3** 的 O2 $\cdots$ Sn1:0.307 4 nm, 明显超出 Sn-O 共价距离, 说明羰基 O 与 Sn 作用很弱。羧基氧与锡作用形成的 Sn-O 键强度与中心锡周围的原子或基团数有关, 如化合物 **1** 和 **2** 的 Sn1 原子与 3 个烃基、1 个羧基氧原子构成四配位, 其中 Sn1-O1 键:0.207 3(5) nm (**1**)、0.207 50(17) nm (**3**), 与一般单齿作用的有机锡羧酸酯的 Sn-O 键长相当。但是, 随着中心锡周围的配位原子或基团增多, 如化合物 **1** 的 Sn2 和 **2** 的 Sn1 原子, 由于多一个甲醇氧原子与锡的作用构成五配位, Sn-O 键拉长(**1**:Sn2-O4 0.212 2(5) nm; **2**:Sn1-O1 0.215 7(2) nm)。甲醇氧与锡的作用(**1**:Sn2 $\cdots$ O5 0.260 7(4) nm; **2**:Sn1 $\cdots$ O3 0.267 9 nm)较弱, 这可能是原子或基团增多, 空间效应增大的原因。在化合物 **1** 中, 2 个锡的配位数不同, 形成不对称结构; 在化合物 **2** 和 **3** 中, 它们的 2 个锡的配位数分别相同, 且由于吡啶环正处于晶体对称中心, 环 N 原子在吡啶环中间的 N 和 C 四个

位置的任何一处将出现 25%N 和 75%C 的机会, 因而形成独特的对称结构^[10-11]。从键参数还看到, 化合物 **1**~**3** 的中心锡原子与配基原子形成的键长、键角均不相等, 它们分别构成畸形四面体和畸形三角双锥六面体结构。

化合物 **1** 和 **2** 的晶体分子堆积中, 通过参与弱配位的甲醇分子的羟基与邻近分子的羰基的 O2 形成氢键作用。在化合物 **1**, 只有 1 个甲醇分子与 Sn2 配位, 由该甲醇的羟基 H 原子形成 0.223 1 nm 的 H5x $\cdots$ O2ⁱ 氢键, $\angle$ O5-H5x $\cdots$ O2ⁱ 为 117.78°, 由这种邻近分子间的相互作用, 化合物 **1** 形成一维链状结构。在化合物 **2**, 有 2 个甲醇分子分别与 2 个 Sn 配位, 2 个甲醇的羟基 H 原子分别与邻近分子形成 2 个相同的氢键: H3x $\cdots$ O2ⁱ 0.202 3 nm, $\angle$ O3-H3x $\cdots$ O2ⁱ 为 136.71°, 通过这种分子间的氢键作用, 化合物 **2** 形成二维 34 元大环网状结构(图 2)。



Hydrogen atoms and cyclohexyl groups are omitted for clarity; Symmetry codes: ⁱ $x, 0.5-y, 0.5+z$ for **1**; ⁱ $1-x, 1-y, 1-z$ for **2**

图 2 氢键构筑化合物 **1** 的一维链和 **2** 的二维网状结构

Fig.2 One dimensional chain for **1** and 2D network for **2** constructed via the hydrogen bonds

2.3 谱学性质

化合物 **1**~**3** 的 IR 和 (¹H、¹³C 和 ¹¹⁹Sn)NMR 谱学性质分别具有明显特征:(1) 有机锡羧酸酯化合物的红外光谱, 其羧基的 $\nu_{as}(\text{COO})$ 与 $\nu_s(\text{COO})$ 红外光谱特征峰之差 $\Delta\nu$ 反映出羧基与锡的作用方式^[12], 在化合物 **1**~**3**, 这一特征峰之差 $\Delta\nu$ 均大于 200 cm^{-1} , 因此, 它们为单齿配合物。此外, 红外光谱在 586 (**1**)、588 (**2**) 和 567 cm^{-1} 出现 $\nu(\text{Sn-C})$ ^[13], 在 428 (**1**)、422 (**2**) 和 475 cm^{-1} 出现 $\nu(\text{Sn-O})$ ^[14-15] 特征峰, 进一步支持了化合物的结构, 与 X 射线晶体衍射实验结果一致。(2) 羰基($>\text{C}=\text{O}$)碳受氧的影响较大, 在 ¹³C NMR 谱的低场

出现信号: δ 169.46, 172.28 (**1**); δ 169.17, 169.41 (**2**); δ 168.50 (**3**), 成为特征谱线。(3) 有机锡化合物的 ¹¹⁹Sn NMR 化学位移, 受与锡相连的烃基和配体的影响^[16], 在较低场分别出现 ¹¹⁹Sn 谱线: 21.81 (**1**)、24.91 (**2**) 和 102.35 (**3**)。(4) 羧基 H 质子峰在化合物的 ¹H NMR 谱消失, δ 7~9 存在芳环 H 的多峰峰及甲醇(O-H)质子 δ 3.49 (**1** 和 **2**) 的特征峰。

2.4 化合物 **2** 和 **3** 的热稳定性

采用热重分析仪, 在空气氛下, 以 20 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的加热速度和 20 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 气体流速, 在 40~600 $^{\circ}\text{C}$ 范围内, 对化合物 **2** 和 **3** 进行热重测试, 研究其热

稳定性。结果发现 **2** 在 242 °C 前未见明显失重, 而后随温度上升发生突跃失重, 到 447 °C 重量减少 64.2%, 按化合物 **2** 分解最终残余物为 SnO_2 计算, 理论值应为 31.2%(理论失重 68.8%)。化合物 **3** 比 **2** 更稳定, 直到 293 °C 开始失重, 293~453 °C 失重率 74.5%, 最终残余物计算值为 22.0%(理论失重 78.0%), 与实验值基本一致。

2.5 抗肿瘤活性

以顺铂对照, 测试了化合物 **1~3** 对肿瘤细胞: 人结肠癌(HT-29)、肝癌细胞(HepG2)、乳腺癌(MCF-7)、鼻咽癌(KB)和肺癌细胞(A549)的体外生长抑制活性, 结果见表 3。发现化合物对所研究细胞均显示了比临床的顺铂还强^[11]的抗癌活性, 尤其对 HT-29 抑制作用更明显, 可作为广谱抗癌的候选化合物。

表 3 化合物和顺铂对人体外肿瘤细胞的半抑制率

Table 3 IC_{50} of title compounds and cisplatin on tumor cells *in vitro*

Compound	$\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$				
	IC_{50}				
	HT-29	HepG2	MCF-7	KB	A549
1	0.035	0.204	0.211	0.348	0.602
2	0.026	0.150	0.202	0.231	0.474
3	0.123	1.483	1.242	0.673	0.709
Cisplatin	58	65	88	2.65±0.33	1.51±0.02

3 结 论

在微波溶剂热条件下, 合成了 3 个具有双核结构的二(有机锡)吡啶-2,3(5)-二甲酸酯, 发现化合物对人结肠癌 (HT-29)、肝癌细胞 (HepG2)、乳腺癌 (MCF-7)、鼻咽癌(KB)和肺癌细胞(A549)均显示出比临床使用的顺铂还强的体外抗癌活性, 可作为广谱抗癌的候选化合物。

参考文献:

- [1] Crowe A J. *NATO ASI Subseries H: Vol.37*. Gielen M. Ed., Berlin: Springer Verlag, **1990**:69-75
- [2] Singh H L, Varshney S, Varshney A K. *Appl. Organometal. Chem.*, **2000**,14:212-217
- [3] Gielen M. *Coord. Chem. Rev.*, **1996**,151:41-51
- [4] De Vos D, Willem R, Gielen M, et al. *Met.-Based Drugs*, **1998**,5:179-188
- [5] SHANG Xian-Mei(尚先梅), WU Jun(吴军), LI Qing-Shan(李青山). *Sci. China Ser. B Chem.*(中国科学 B 辑:化学), **2008**,38(5):429-440
- [6] Vadapali C, Viswanathan B, Alexander S, et al. *Organometallics*, **2002**,21:4528-4532
- [7] Chandrasekhar P, Gopal K, Thilagar P. *Acc. Chem. Res.*, **2007**,40:420-434
- [8] Sheldrick G M. *SHELXL-97, Program for the Refinement of Crystal Structure*, University of Göttingen, Germany, **1977**.
- [9] 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(4):629-632
- [10] Ma C, Li J, Zhang R, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2006**,691:1713-1721
- [11] Chandrasekhar V, Mohapatra C, Butcher R J, et al. *Cryst. Growth Des.*, **2012**,12:3285-3295
- [12] Ma C, Sun J, Zhang R, et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2006**,359:4179-4190
- [13] Chandrasekhar V, Thirumoorthi R, Metre R K, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2011**,696:600-606
- [14] Ruan B, Tian Y, Zhou H, et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2011**,365:302-308
- [15] Xiao X, Du D, Tian M, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2012**,715:54-63
- [16] Yoder C H, Margolis L A, Horne J M. *J. Organomet. Chem.*, **2001**,633:33-38