

大环超分子二(三环己基锡)吡啶-二甲酸酯的合成、结构和抗癌活性

邝代治* 庾江喜 冯泳兰 朱小明 蒋伍玖 张复兴

(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, 功能金属有机化合物湖南省重点实验室, 衡阳 421008)

摘要: 在微波溶剂热中, 三环己基氢氧化锡分别与 2,6-H₂pydc 和 3,5-H₂pydc(H₂pydc=吡啶二甲酸)反应, 合成了 4 个二(三环己基锡)吡啶-二甲酸酯: $[(2,6\text{-Hpydc})\text{SnCy}_3] \cdot \text{MeOH}$ (**1**)、 $[(2,6\text{-pydc})\text{Sn}_2\text{Cy}_6(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{PhH}$ (**2**)、 $[(3,5\text{-pydc})\text{Sn}_2\text{Cy}_6(\text{MeOH})] \cdot \text{MeOH}$ (**3**) 和 $[(3,5\text{-pydc})\text{Sn}_2\text{Cy}_6(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{EtOH}$ (**4**)。对它们的组成和结构进行了元素分析、IR、¹H, ¹³C 和 ¹¹⁹Sn NMR 和单晶 X 射线衍射表征。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, 化合物形成二维大环网状超分子结构。初步探索了 **1**、**3** 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)的增殖抑制活性, 结果表明化合物具有广谱和较强的抗癌作用。

关键词: 三环己基锡吡啶二甲酸酯; 微波溶剂热合成; 结构; 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)06-1035-08

DOI: 10.11862/CJIC.2018.111

Syntheses, Structures and *in Vitro* Antitumor Activity of Bis(tricyclohexyltin) Pyridinedicarboxylate with Macrocyclic Supramolecular Structure

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

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

Abstract: Four bis(tricyclohexyltin)pyridinedicarboxylates, $[(2,6\text{-Hpydc})\text{SnCy}_3] \cdot \text{MeOH}$ (**1**), $[(2,6\text{-pydc})\text{Sn}_2\text{Cy}_6(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{PhH}$ (**2**), $[(3,5\text{-pydc})\text{Sn}_2\text{Cy}_6(\text{MeOH})] \cdot \text{MeOH}$ (**3**) and $[(3,5\text{-pydc})\text{Sn}_2\text{Cy}_6(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{EtOH}$ (**4**), have been prepared by the microwave-assisted solvothermal reaction of tricyclohexyltin hydroxide with 2,6-H₂pydc and 3,5-H₂pydc (H₂pydc=pyridinedicarboxylic acid), respectively. Compounds **1**~**4** have been characterized by elemental, IR, ¹H, ¹³C and ¹¹⁹Sn NMR and single crystal X-ray diffraction analyses. The distorted tetrahedral and trigonal bipyramid geometry is formed by the tin and ligand atoms. These compounds has a 2D network with macrocyclic supramolecular by the hydrogen bonding interaction of the neighboring molecule. The antitumor activity showed that compounds **1** and **3** have higher activities than cisplatin in HT-29, HepG2, MCF-7, KB and A549 cell line *in vitro*. CCDC: 818373, **1**; 838280, **2**; 838281, **3**; 872955, **4**.

Keywords: tricyclohexyltinpyridinedicarboxylate; microwave solvothermal synthesis; structure; *in vitro* antitumor activity

收稿日期: 2017-12-07。收修改稿日期: 2018-03-06。

湖南省高校创新平台开放基金(No.16K011)、功能金属有机材料湖南省普通高校重点实验室开放基金(No.GN16K01)和湖南省自然科学基金(No.13JJ3112)资助项目。

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

有机锡羧酸酯化合物具有良好的催化、杀菌、抗肿瘤性能,被广泛应用于工农业。有机羧酸作为含氧多齿配基与有机锡反应^[1-5],具有多种锡-氧作用形式,既可形成有机锡羧酸酯($R'COO$)_xSnR_{4-x}($x=1\sim3$),又可通过羰基与锡原子配位($>C=O\rightarrow Sn$)形成羧基的 2 个氧作用于同一个锡的螯合结构,或 2 个氧分别作用于 2 个锡($Sn-O-C=O\rightarrow Sn$)的羧基桥联结构的有机锡羧酸酯配合物^[6-7]。此外,烃基数、烃基结构的空位效应还可以影响有机羧酸与有机锡的作用形式。因此,有机羧酸与有机锡前体化合物的反应,可产生多种多样结构的有机锡化合物,具有丰富的反应性能和结构,人们一直致力于研究此类化合物。尽管人们对有机锡羧酸酯的合成、结构进行了较广泛的研究,但对有机锡含 N 杂有机二元酸酯研究相对较少。作为一种生物体内具有生物活性的物质,吡啶二甲酸(H₂pydc)是具有刚性环及柔性链的含 N 杂有机二元酸多齿配体。由于吡啶环上 2 个羧基之间相对位置引起不同的空位效应,其表现出不同的反应性能,如 2,*x*-H₂pydc($x=3\sim6$)与有机锡反应,往往 2-位羧基 O 和吡啶 N 与同一 Sn 发生作用^[8-10],非 2-位羧基 O 与 N 难以发生这种与同一 Sn 原子的作用,而 3,*x*-H₂pydc($x=4\sim5$)的吡啶 N 可向另一金属配位^[11]。吡啶二甲酸的 6 种异构体中,2,6-和 3,5-H₂pydc 具有对称结构的特点,可作为组装对称有机锡化合物的配体。本文运用微波溶剂热方法,以三环己基氢氧化锡,分别与 2,6-H₂pydc、3,5-H₂pydc 反应,合成 4 个二(三环己基锡)吡啶-二甲酸酯大环超分子化合物,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 5 种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 ¹³C NMR 核磁共振波谱在 Bruker Avance-400 和 500 测得 (TMS 内标, CDCl₃ 溶剂);¹¹⁹Sn NMR 用 Bruker Avance-500 光谱仪测定 (Me₄Sn 内标);晶体分子结构测定用 Bruker Smart Apex II CCD 单晶衍射仪;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)。所有试剂为化学纯,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)、2,6-H₂pydc 或 3,5-H₂pydc(0.167 g, 1 mmol)溶于 20 mL 甲醇,置于聚氟乙烯反应瓶中,设置微波有机合成系统 120 °C 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,在适当溶剂中溶解产物,室温放置,数天后析出用于测定结构的晶体。

无色晶体 **1**,产量:0.407 g(72.0%)。m.p. 123~124 °C。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 8.35(t, $J=8$ Hz, 2H, 3,5-Py-H), 8.06(t, $J=8$ Hz, 1H, 4-Py-H), 3.51(s, 3H, CH₃), 1.25~2.10(m, 34H, Cy-H, MeO-H)。¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃): δ 26.98 (δ -C), 28.78, 29.04, 29.30 (γ -C, ³ $J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=64$ Hz), 31.21, 31.27, 31.32 (β -C, ² $J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=14$ Hz), 34.66 (α -C, ¹ $J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=325$ Hz, ¹ $J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=312$ Hz), 50.86 (CH₃OH), 126.22, 129.12, 139.32, 146.60, 148.93 (Py-C), 164.47, 168.28 (COO)。¹¹⁹Sn(186.5 MHz, CDCl₃): δ 40.30。IR(cm⁻¹): 3 441(b, ν_{OH}); 2 920, 2 843 (m, $\nu_{\text{C-H}}$); 1 661, 1 626 (s, ν_{asCOO}); 1 398 (m, ν_{sCOO}); 586 (w, $\nu_{\text{Sn-C}}$); 426 (w, $\nu_{\text{Sn-O}}$)。¹¹⁹Sn (500 MHz, CDCl₃): 39.88。元素分析按 C₂₆H₄₁NO₅Sn 计算值(%): C, 55.14; H, 7.30; N, 2.47。实测值 (%): C, 55.24; H, 7.15; N, 2.43。

无色晶体 **2**,产量:0.579 g(58.0%)。m.p. 146~147 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88~8.23(m, 3H, 3,4,5-Py-H), 7.37(s, 6H, Ph-H), 1.34~2.02(m, 68H, Cy-H, H-O-H)。¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃): δ 27.07(δ -C), 28.81, 29.13, 29.45(γ -C, ³ $J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=65$ Hz), 31.36 (β -C, C₆H₆, ² $J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=14$ Hz), 34.55(α -C, ¹ $J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=332$ Hz, ¹ $J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=317$ Hz), 127.57 (3,5-Py-C), 137.47(4-Py-C), 150.62(2,6-Py-C), 169.28(COO)。¹¹⁹Sn (186.5 MHz, CDCl₃): δ 24.86。IR(cm⁻¹): 3 377(b, ν_{OH}); 2 920, 2 845(m, $\nu_{\text{C-H}}$); 1 632, 1 578(s, ν_{asCOO}); 1 352 (m, ν_{sCOO}); 482 (w, $\nu_{\text{Sn-C}}$); 417 (w, $\nu_{\text{Sn-O}}$)。元素分析按 C₄₉H₇₇NO₅Sn₂ 计算值 (%): C, 59.00; H, 7.78; N, 1.40。实测值(%): C, 58.93; H, 7.69; N, 1.46。

无色晶体 **3**,产量:0.546 g(56.6%)。m.p. 157~158 °C。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 9.34(s, 2H, 2,6-Py-H), 8.86 (s, 1H, 4-Py-H), 3.49 (s, 6H, 2CH₃), 0.96~2.06 (m, 68H, Cy-H, MeO-H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 26.86(δ -C), 28.65, 28.91, 29.16(γ -C, ³ $J(^{119}\text{Sn}-$

^{13}C)=64 Hz), 31.06, 31.11, 31.17 ($\beta\text{-C}$, $^2J(^{119}\text{Sn}\text{-}^{13}\text{C})=14$ Hz), 34.20 ($\alpha\text{-C}$, $^1J(^{119}\text{Sn}\text{-}^{13}\text{C})=331$ Hz, $^1J(^{117}\text{Sn}\text{-}^{13}\text{C})=317$ Hz), 50.76 (CH_3OH), 127.99 (3,5-Py-C), 139.07 (4-Py-C), 153.97 (2,6-Py-C), 169.22 (COO)。 ^{119}Sn (186.5 MHz, CDCl_3): δ 27.13。 IR (cm^{-1}): 3 447 (b, $\nu_{\text{O-H}}$); 2 920, 2 845 (m, $\nu_{\text{C-H}}$); 1 661, 1 612 (s, ν_{asCOO}); 1 402 (m, ν_{sCOO}); 592 (w, $\nu_{\text{Sn-C}}$); 527 (w, $\nu_{\text{Sn-N}}$); 424 (w, $\nu_{\text{Sn-O}}$)。元素分析按 $\text{C}_{45}\text{H}_{77}\text{NO}_6\text{Sn}_2$ 计算值(%): C, 55.98; H, 8.04; N, 1.45。实测值(%): C, 56.02; H, 8.07; N, 1.47。

无色晶体 **4**, 产量: 0.465 g (48.2%)。m.p. 217~218 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.83~8.25 (m, 3H, 2,4,6-Py-H), 1.31~2.06 (m, 74H, Cy-H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, H-O-H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 18.31 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$), 26.85 ($\delta\text{-C}$), 28.65, 28.90, 29.16 ($\gamma\text{-C}$, $^3J(^{119}\text{Sn}\text{-}^{13}\text{C})=65$ Hz), 31.05, 31.11, 31.16 ($\beta\text{-C}$, $^2J(^{119}\text{Sn}\text{-}^{13}\text{C})=14$ Hz), 34.18 ($\alpha\text{-C}$, $^1J(^{119}\text{Sn}\text{-}^{13}\text{C})=330$ Hz), 58.22 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$), 127.98 (3,5-Py-C), 139.07 (4-Py-C), 153.91 (2,6-Py-C), 169.19 (COO)。 ^{119}Sn (186.5 MHz, CDCl_3): δ 27.14。 IR (cm^{-1}):

3 395 (b, $\nu_{\text{O-H}}$); 2 920, 2 845 (m, $\nu_{\text{C-H}}$); 1 628 (s, ν_{asCOO}); 1 377, 1 329 (m, ν_{sCOO}); 565 (w, $\nu_{\text{Sn-C}}$); 419 (w, $\nu_{\text{Sn-O}}$)。元素分析按 $\text{C}_{45}\text{H}_{77}\text{NO}_6\text{Sn}_2$ 计算值(%): C, 55.98; H, 8.04; N, 1.45。实测值(%): C, 56.03; H, 8.01; N, 1.40。

1.3 X 射线晶体衍射

选取大小合适的晶体, 在单晶衍射仪上, 采用经石墨单色化的 $\text{Mo K}\alpha$ 射线 ($\lambda=0.071\ 073\ \text{nm}$), 于 296(2) K, 以 $\varphi\text{-}\omega$ 扫描方式收集衍射点数据。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^[12]。化合物的主要晶体学数据列于表 1。

CCDC: 818373, **1**; 838280, **2**; 838281, **3**; 872955, **4**。

表 1 化合物的晶体学数据

Table 1 Crystallographic data of the compounds

Compound	1	2	3	4
Empirical formula	$\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{Sn}$	$\text{C}_{49}\text{H}_{77}\text{NO}_5\text{Sn}_2$	$\text{C}_{45}\text{H}_{77}\text{NO}_6\text{Sn}_2$	$\text{C}_{45}\text{H}_{77}\text{NO}_6\text{Sn}_2$
Formula weight	566.29	997.50	965.46	965.46
Temperature / K	296(2)	296(2)	296(2)	293(2)
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic
Space group	$P2_1/c$	$P2_1/n$	$P2_1/c$	$P2_1/n$
a / nm	0.918 94(9)	1.528 71(4)	1.940 3(2)	1.065 523(6)
b / nm	1.888 54(19)	1.452 24(4)	1.518 26(17)	3.130 44(19)
c / nm	1.583 95(15)	2.306 97(7)	1.843 0(2)	1.800 0(9)
β / ($^{\circ}$)	97.800(3)	101.508 0(10)	115.721(6)	90.850 0(10)
Volume / nm^3	2.723 4(5)	5.018 6(2)	4.891 1(9)	4.934 7(10)
Z	4	4	4	4
D_c / ($\text{Mg}\cdot\text{m}^{-3}$)	1.381	1.320	1.311	1.300
Absorption coefficient / mm^{-1}	0.972	1.037	1.063	1.054
$F(000)$	1 176	2 072	2 008	2 008
Crystal size / mm	0.20×0.20×0.20	0.35×0.29×0.23	0.23×0.21×0.20	0.23×0.21×0.20
θ range / ($^{\circ}$)	1.69~25.10	2.47~27.46	1.78~26.59	2.34~25.00
Limiting indices (h, k, l)	-10~10, -20~22, -18~18	-19~19, -18~18, -29~29	-24~20, -17~19, -23~23	-12~12, -37~34, -17~15
Reflection collected	20 926	33 439	38 448	27 076
Unique reflection (R_{int})	4 839 (0.022 3)	11 455 (0.021 1)	10 171 (0.043 9)	8 680 (0.028 6)
Completeness to θ / %	100	99.7	99.4	99.8
Data, restraint, parameter	4 839, 0, 304	11 455, 56, 514	10 171, 144, 494	8 680, 429, 512

续表 1

Goodness-of-fit on F^2	1.018	1.026	1.036	1.061
$R_1, wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.028 7, 0.076 0	0.040 4, 0.111 1	0.046 2, 0.134 9	0.065 5, 0.187 1
R_1, wR_2 (all data)	0.037 2, 0.080 6	0.058 2, 0.126 6	0.067 2, 0.151 5	0.088 3, 0.198 8
Largest diff. peak and hole / ($e \cdot nm^{-3}$)	432 and -341	1 211 and -613	1 237 and -1 133	760 and -1 155

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) CO_2 的培养箱内于 37 $^{\circ}C$ 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 $\cdot$ L $^{-1}$ ~10 μ mol $\cdot$ L $^{-1}$) 设置 6 个浓度, 处理细胞 72h, 每个浓度至少 3 个平行和 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 谱学性质

化合物 **1**~**4** 的 IR 和 (1H , ^{13}C 和 ^{119}Sn)NMR 谱具有明显特征。有机锡羧酸酯的羧基产生的伸缩振动红外光谱特征峰 $\nu_{as}(COO)$ 、 $\nu_s(COO)$ 之差 $\Delta\nu$ 均大于 200 cm^{-1} , 表明化合物 **1**~**4** 的羧基氧均以单齿与锡作用^[13]。此外, 红外光谱在 280~600 cm^{-1} 出现 $\nu(Sn-$

$C)^{[14]}$ 和在 410~430 cm^{-1} 出现 $\nu(Sn-O)^{[15-16]}$ 化合物的弱特征峰, 进一步佐证了 X 射线晶体衍射实验获得的化合物结构。羰基($>C=O$)和 Sn-O 的氧对羧基碳具有较大的拉电子作用, 使羧基碳的 ^{13}C NMR 谱线信号移向 $\delta=160\sim170$ 的低场成为特征谱线。有机锡化合物的 ^{119}Sn NMR 化学位移, 受与锡相连的烃基和配体的影响^[17], 在较低场分别出现 ^{119}Sn 谱线: 40.30 (**1**)、24.86(**2**)、27.13(**3**)和 27.14(**4**)。化合物在 1H NMR 谱中羧基 H 质子信号消失, 其中化合物 **1** 虽还有一个羧基 H(3A)未发生离解, 但可能由于发生活泼氢交换, 也未见 H(3A)质子的信号, 其它质子峰化学位移信号及其氢原子数与其积分面积比相吻合。

2.2 晶体结构

化合物的主要键长和键角见表 2, 其晶体分子结构见图 1, 键参数和晶体分子结构表明, 2,6- H_2pydc 和 3,5- H_2pydc 与三环己基氢氧化锡反应, 形成两类羧基单齿型配合物^[11], 又由于不同的溶剂小分子(水、甲醇或乙醇等)参与形成晶体结构, 使得两

表 2 化合物 **1**~**4** 的部分键长(nm)和键角($^{\circ}$)Table 2 Selected bond lengths (nm) and angles ($^{\circ}$) for compounds **1**~**4**

1					
Sn1-O1	0.213 35(19)	Sn1-C14	0.216 1(3)	Sn1-C20	0.215 3(3)
Sn1-C8	0.215 3(3)				
O1-Sn1-C8	100.52(10)	O4i-Sn1-C8	84.51	C14-Sn1-C20	120.97(13)
O1-Sn1-C14	88.15(9)	C8-Sn1-C14	108.24(12)	O4i-Sn1-O1	174.57
O1-Sn1-C20	100.48(11)	C8-Sn1-C20	126.60(12)		
2					
Sn1-O1	0.208 3(3)	Sn1-C20	0.215 9(6)	Sn2-C26	0.215 4(4)
Sn1-C8	0.215 4(4)	Sn2-O4	0.218 4(2)	Sn2-C32	0.216 2(4)
Sn1-C14	0.214 9(5)	Sn2-O5	0.238 5(2)	Sn2-C38	0.217 0(4)
O1-Sn1-C8	108.82(14)	O4-Sn2-O5	166.77(9)	O5-Sn2-C26	81.43(13)
O1-Sn1-C14	101.89(18)	O4-Sn2-C26	88.50(14)	O5-Sn2-C32	85.69(12)
O1-Sn1-C20	95.0(2)	O4-Sn2-C32	93.27(13)	O5-Sn2-C38	90.74(11)
C8-Sn1-C14	117.8(2)	O4-Sn2-C38	101.52(13)	C26-Sn2-C38	117.11(18)
C8-Sn1-C20	113.7(3)	C26-Sn2-C32	125.31(18)		
C14-Sn1-C20	115.9(3)	C32-Sn2-C38	115.97(16)		

续表 2

3					
Sn1-O1	0.212 6(3)	Sn1-C14	0.212 6(6)	Sn2-C26	0.215 6(5)
Sn1-O5	0.257 6	Sn1-C20	0.216 0(6)	Sn2-C32	0.216 3(5)
Sn1-C8	0.216 5(7)	Sn2-O3	0.214 3(3)	Sn2-C38	0.216 6(4)
O1-Sn1-O5	174.56	O5-Sn1-C20	85.97	O3-Sn2-C38	92.45(14)
O1-Sn1-C8	98.0(3)	C8-Sn1-C14	122.6(3)	C26-Sn2-C32	127.2(2)
O1-Sn1-C14	99.1(3)	C8-Sn1-C20	114.9(3)	C26-Sn2-C38	113.1(2)
O1-Sn1-C20	88.7(2)	C14-Sn1-C20	119.9(3)	C32-Sn2-C38	114.37(18)
O5-Sn1-C8	83.28	O3-Sn2-C26	98.42(18)		
O5-Sn1-C14	84.52	O3-Sn2-C32	101.17(17)		
4					
Sn1-O1	0.216 7(5)	Sn1-C14	0.213 1(8)	Sn2-C26	0.210 7(9)
Sn1-O5	0.245 7(4)	Sn1-C20	0.213 2(7)	Sn2-C32	0.214 5(10)
Sn1-C8	0.213 2(4)	Sn2-O3	0.208 6(5)	Sn2-C38	0.209 7(8)
O1-Sn1-O5	171.91(17)	O5-Sn1-C20	82.5(3)	O3-Sn2-C38	107.8(3)
O1-Sn1-C8	97.07(19)	C8-Sn1-C14	124.4(3)	C26-Sn2-C32	115.5(4)
O1-Sn1-C14	96.3(3)	C8-Sn1-C20	116.0(3)	C26-Sn2-C38	115.0(3)
O1-Sn1-C20	89.7(3)	C14-Sn1-C20	117.8(4)	C32-Sn2-C38	110.4(4)
O5-Sn1-C8	88.29(14)	O3-Sn2-C26	111.0(3)		
O5-Sn1-C14	85.6(3)	O3-Sn2-C32	95.2(3)		

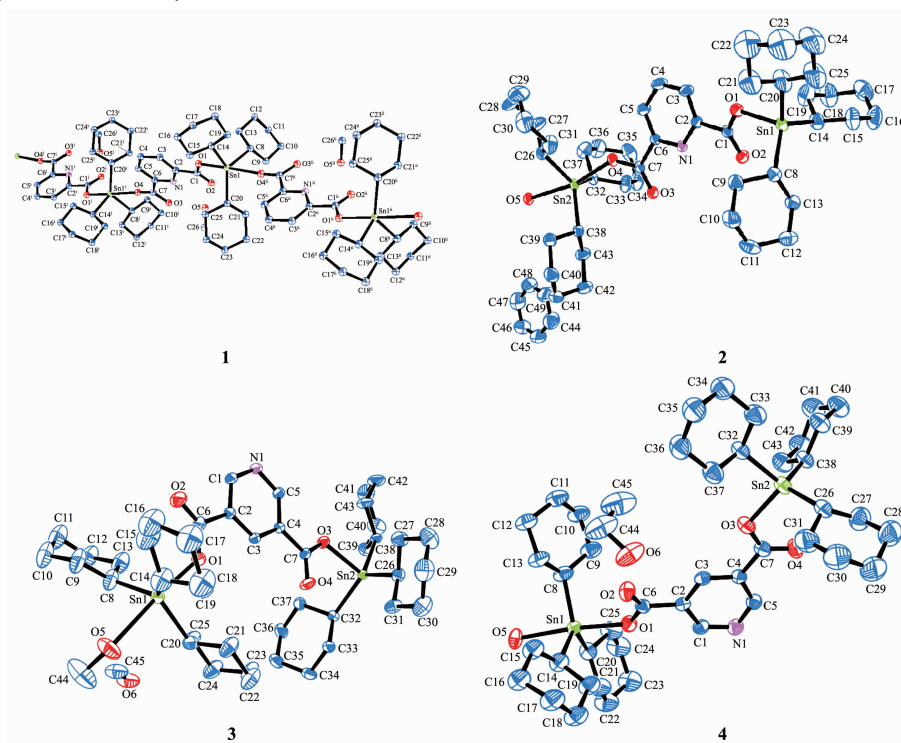
Symmetry codes: $i -2+x, 1.5-y, -0.5+z$ for **1**.Thermal ellipsoid probability: 20%; Symmetry codes: $i -2+x, 1.5-y, -0.5+z$; $ii x, 1.5-y, 0.5+z$ for **1**

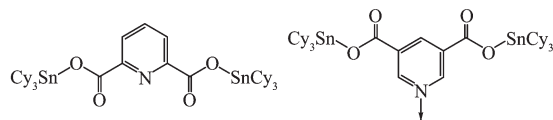
图 1 化合物的分子结构

Fig.1 Molecular structure of the compounds

类配合物产生 4 个不同的化合物 **1**~**4**(Scheme 1)。

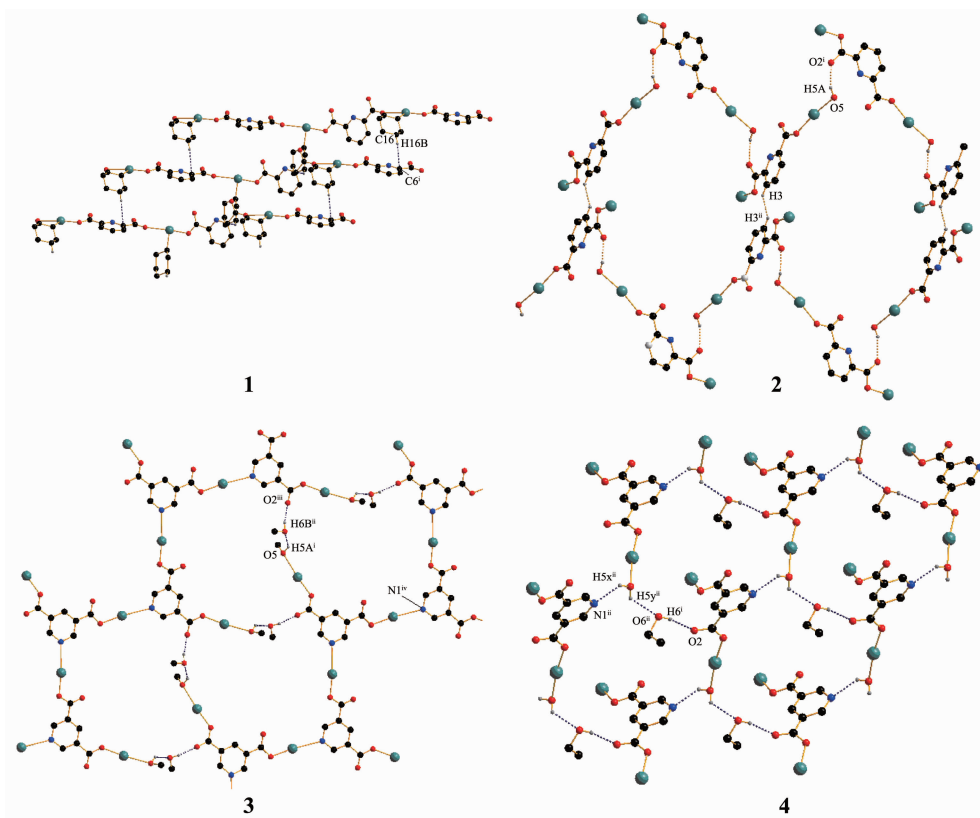
在化合物 **1**, 晶体结构单元由 1 个游离甲醇分子、1 个吡啶-2,6-二甲酸和 1 个三环己基锡组成。吡啶-2,6-二甲酸的 2 个羧基以不同成键方式分别与 2 个 SnCy_3 作用形成不对称结构, 其中一个羧基以 $\text{O}(1)$ 与 $\text{Sn}(1)$ 形成有机锡羧酸酯, $\text{O}(1)$ - $\text{Sn}(1)$ 键长 $0.213\ 58(19)\ \text{nm}$, 另一个羧基的 $\text{H}(3\text{A})$ 未发生离解, 以羰基 $\text{O}(4)$ 与 $\text{Sn}(1)$ 配位形成有机锡配合物, $\text{O}(4)$ - $\text{Sn}(1)$ 键长 $0.263\ 7\ \text{nm}$ 。因此, 对于同一个锡, 由来自 2 个不同配体的羧基氧与锡组成轴向位置, 3 个环己基碳($\text{C}(8)$ 、 $\text{C}(14)$ 和 $\text{C}(20)$)处于赤道位, 由于 $\text{O}(4)$ - $\text{Sn}(1)$ 键明显拉长和 3 个 C-Sn 键偏向配键方, 中心锡与配基原子构成变形三角双锥六面体几何构型。对于同一个吡啶-2,6-二甲酸, 分别与 2 个锡相连, 羧基氧与锡原子间的相互作用, 形成一维链配位聚合物。在化合物 **2** 的晶体结构单元, 吡啶-2,6-二甲酸的 2 个羧基氢质子均发生离解, 并分别与 2 个锡反应, 其中 $\text{Sn}(1)$ 上连 3 个环己基和 1 个氧形成变形四面体构型, $\text{Sn}(2)$ 配位环境比 $\text{Sn}(1)$ 原子多了 1 个水

分子配位, 形成三角双锥六面体构型。可能是在吡啶的 2,6-位附近的 3 个环己基的空间效应较大的原因, 化合物 **1**、**2** 的吡啶 N 原子均未与 SnCy_3 配位。



Scheme 1

化合物 **3**、**4** 的晶体结构单元中羧基与 SnCy_3 作用类似化合物 **2**, 1 个甲醇和 1 个水分子分别参与 **3**、**4** 的 1 个锡的配位, 另 **3** 和 **4** 还分别有 1 个甲醇和 1 个乙醇分子未参与配位, 形成不对称独立结构单元, 但由于 3,5-pydc 的空间效应不同于化合物 **2** 而表现出不同的结构, **3**、**4** 的 2 个羧基位于吡啶环 N 的间位, 与吡啶环 N 呈三角位置, 使环 N 原子凸出, N 可与其它原子发生配位作用, 如 **3**, 邻近吡啶环 $\text{N}(1^{\text{iv}})$ 向无甲醇溶剂分子配位的 $\text{Sn}(2)$ 配合, 形成 $\text{N}(1^{\text{iv}}) \rightarrow \text{Sn}(2)$ - $\text{O}(3)$ (键角 174.02° , $\text{N}(1^{\text{iv}}) \rightarrow \text{Sn}(2)$ 键长



Hydrogen atoms and cyclohexyl groups are omitted for clarity; Symmetry codes: ⁱ $-2-x, 1-y, -1-z$ for **1**; $x, -1+y, -1+z$; ⁱⁱ $0.5+x, 1.5-y, -1.5+z$ for **2**; ⁱ $1-x, 2-y, 1-z$; ⁱⁱⁱ $-x, 2-y, 1-z$; ^{iv} $-1+x, 2.5-y, -0.5+z$; ^v $x, 2.5-y, 0.5+z$ for **3**; ⁱ $1+x, y, z$; ⁱⁱ $1+x, y, 1+z$ for **4**

图 2 氢键构筑化合物的二维网状结构

Fig.2 2D network for constructed via the hydrogen bonds

0.283 7 nm)为轴向位置的六面体构型,由分子间的这一配位作用,组成以 $[-\rightarrow\text{Sn-O-C(O)-Py}\rightarrow]_n$ 为一维链的配位聚合物。在化合物 **4**,邻近吡啶环 N(1ⁱⁱ)与 H(5xⁱⁱ)的弱作用($\angle\text{N(1}^{\text{ii}})\cdots\text{H(5x}^{\text{ii}})\text{-O(5)}, 133.60^\circ$; $\text{N(1}^{\text{ii}})\cdots\text{H(5x}^{\text{ii}}), 0.212\ 9\ \text{nm}$)形成类似化合物 **3** 的一维链。值得指出的是,由于分子间的弱作用或溶剂分子参与产生的弱作用,化合物 **1~4** 的晶体自组装成超分子结构:**1** 的一维链之间,由 C(16)-H(16B) $\cdots$ Py 发生 $\sigma\cdots\pi$ 作用^[18],形成 26 元环且扩展为二维无限结构。**2** 中 Sn(2)上水分子的 O(5)-H(5A)与邻近分子的羰基氧形成氢键 O(5)-H(5A) $\cdots$ O(2ⁱ)和 H(3) $\cdots$ H(3ⁱⁱ)作用,组成 26 元环二维网。**3** 和 **4** 类似于 **2**,也由氢键作用,分别形成 32 元环和 26 元环二维网超分子化合物,如图 2 所示。

2.3 抗肿瘤活性

吡啶二甲酸配体对人体癌细胞没有明显的抑制作用,当与环己基锡等前体反应,形成的有机锡

羧酸酯,对人体癌细胞(如 NIH-3T3、AsPC-1 和 PANC-1)生长具有较前体和配体更强的抑制作用^[9]。测试化合物 **1** 和 **3** 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)及参考药物顺铂的体外抗癌活性表明(表 3)。2 个化合物对这 5 种人体癌细胞增殖均具有比金属配合物抗癌药物顺铂更强的抗癌活性^[10,20],且化合物 **1** 的 IC₅₀ 值与 **3** 的 IC₅₀ 值之比为 1.2~3.6,二(三环己基锡)吡啶 3,5-二甲酸酯的体外抗癌活性高于二(三环己基锡)吡啶 2,6-二甲酸酯,这一活性的差异应归结于 2 个甲酸处于吡啶 3,5-和 2,6-位构效差异。比较 **1** 和 **3** 对这 5 种人体癌细胞增殖抑制活性还发现,化合物 **1** 和 **3** 均对 HT-29 抑制活性明显高于对其他 4 个人体癌细胞的抑制活性,可作为抗癌的候选化合物,为进一步研究其生物活性提供了重要参考。

表 3 化合物 **1**、**3** 和顺铂对人体外肿瘤细胞的半抑制率

Table 3 IC₅₀ of compounds **1**, **3** and cisplatin on tumor cells *in vitro*

	IC ₅₀ / (μmol·L ⁻¹)				
	HT-29	HepG2	MCF-7	KB	A549
1	0.090	0.237	0.315	0.698	0.756
3	0.025	0.191	0.113	0.188	0.266
IC ₅₀ (1)/IC ₅₀ (3)	3.6	1.2	2.8	3.7	2.8
Cisplatin	58	65	88	2.65±0.33	1.51±0.02

3 结 论

用微波甲醇溶剂热方法,合成了 4 个具有溶剂参与氢键作用的大环超分子二(三环己基锡)吡啶-二甲酸酯化合物,对人结肠癌(HT-29)等 5 种细胞的体外抗癌活性表明,具有很强广谱抗癌作用,可作为候选药物化合物研究。

参考文献:

- [1] Davies A G, Gielen M, Pannell K H, et al. *Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers, and Applications*. New York: Wiley, 2008.
- [2] Hadjikakou S K, Hadjiliadis N. *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, **253**:235-249
- [3] Dylag M, Pruchnik H, Pruchnik F, et al. *Med. Mycol.*, **2010**, **48**:373-383
- [4] Pruchnik H, Lis T, Latocha M, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2012**,

111:25-32

- [5] Pruchnik H, Latocha M, Zielińska A, et al. *Polyhedron*, **2013**, **49**:223-233
- [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] Ma C, Li J, Zhang R, et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2005**, **358**:4575-4580
- [9] Etaiw S E H, Elbendary M M. *Polyhedron*, **2015**, **87**:383-389
- [10] Chandrasekhar V, Mohapatra C, Butcher R J. *Cryst. Growth Des.*, **2012**, **12**:3285-3295
- [11] Ma C, Li J, Zhang R, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2006**, **691**:1713-1721
- [12] Sheldrick G M. *SHELXL-97, Program for the Refinement of Crystal Structure*, University of Göttingen, Germany, 1977.
- [13] Ma C, Sun J, Zhang R, et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2006**, **359**:4179-4190
- [14] Chandrasekhar V, Thirumoorathi R, Metre R K, et al. *J.*

- Organomet. Chem.*, **2011**,**696**:600-606
- [15]Ruan B, Tian Y, Zhou H, et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2011**,
365:302-308
- [16]Xiao X, Du D, Tian M, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2012**,
715:54-63
- [17]Yoder C H, Margolis L A, Horne J M. *J. Organomet. Chem.*,
2001,**633**:33-38
- [18]Ma C L, Sun J S, Zhang R F, et al. *J. Organomet. Chem.*,
2007,**692**:4029-4042
- [19]Charles E, Carraher J R, Alicia M, et al. *J. Inorg. Organomet.*
Polym., **2014**,**24**:182-189
- [20]Gielen M. *Coord. Chem. Rev.*, **1996**,**151**:41-51