

含硅二烷基锡(IV)水杨醛缩氨基硫脲席夫碱配合物的合成、结构及抗癌活性

谢 波 姚 华 廖启华 邓瑞红 林 森* 严兆华
(南昌大学化学学院, 南昌 330031)

摘要: 合成了 11 个含硅二烷基锡的水杨醛缩氨基硫脲席夫碱配合物 $R(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_2\text{SnL}$ ($R=\text{Me}_3\text{SiCH}_2$ 或 Ph , Cy ; H_2L =水杨醛缩氨基硫脲席夫碱), 并通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR、元素分析和 X 射线单晶衍射对目标化合物结构进行了表征。结果表明, 水杨醛缩氨基硫脲席夫碱作为三齿双阴离子配体, 通过酚氧、亚胺氮和硫醇硫与锡(IV)配位, 形成了中心锡原子为五配位的五元杂环与六元杂环的并联结构。生物活性试验的初步结果显示, 该类化合物对人体乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 MCF-7 具有较好的体外抗癌活性。

关键词: 二烷基锡; 缩氨基硫脲; 席夫碱; 合成; 结构; 生物活性

中图分类号: O614.43*2

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2020)05-0819-08

DOI: 10.11862/CJIC.2020.101

Synthesis, Structure and Antitumour Activity of Diorganotin(IV) Complexes Containing Silicon of Salicylaldehyde Thiosemicarbazone

XIE Bo YAO Hua LIAO Qi-Hua DENG Rui-Hong LIN Sen* YAN Zhao-Hua
(College of Chemistry, Nanchang University, Nanchang 330031, China)

Abstract: Eleven diorganotin(IV) complexes containing silicon of salicylaldehyde thiosemicarbazone were synthesized and characterized through ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR spectra, elemental analysis and X-ray single crystal diffraction tests. The result shows that the thiosemicarbazone Schiff base coordinates with tin atom as tridentate dianionic ligand through the phenolic oxygen, imine nitrogen and mercaptan sulfur, forming a parallel five and six-member heterocyclic structures. The preliminary bioassay result shows that these compounds have a good antitumor activity *in vitro* against MDA-MB-231 and MCF-7. CCDC: 1060109, **3ab**; 1041385, **3db**; 1032939, **3dc**.

Keywords: diorganotin; thiosemicarbazone; Schiff base; synthesis; structure; biological activity

有机锡配合物因其结构的多样性以及显著的生物活性得到广泛关注。大量研究表明, 有机锡配合物在体内和体外都显示出良好的抗肿瘤活性^[1-6]。其中, 二烷基锡配合物具有突出的抗增殖和诱导肿瘤细胞凋亡的特性, 使其得到广泛的研究^[7-8]。在配体的选择上, 席夫碱可与多种氧化态的元素配位, 具有合成能力强、热稳定性好、生物学性能好等特点, 在生物、化学、催化等领域都发挥着至关重要的作用^[9-10]。因此席夫碱类有机锡化合物成为近年来的一

个研究热点^[11-12]。其中, 水杨醛缩氨基硫脲由于其分子结构中存在 $-\text{CH}=\text{N}-$ 和 $-\text{CSNH}-$ 等活性基团, 使其表现出杀菌、抗肿瘤和抗病毒等多种生物活性^[13]。大量研究表明, 水杨醛缩氨基硫脲与各种金属离子形成配合物后通过协同作用能使其生物活性有很大的提升^[14], 并且水杨醛缩氨基硫脲金属配合物能够通过抑制重要酶的活性、DNA 的合成和细胞分裂而呈现

收稿日期: 2019-10-17。收修改稿日期: 2019-12-27。

*通信联系人。E-mail: senlin@ncu.edu.cn

出广谱的抗癌活性^[15-18]。另一方面,受之前人们工作的启发,我们曾对羟基锡的羟基部分引入硅原子做过相应的研究^[19-20]。因此,为了对含硅有机锡化合物进一步深入研究,我们以取代水杨醛缩氨基硫脲席夫碱为配体,与含硅二烷基锡氯化物反应,合成了 11 个含硅二烷基锡配位化合物,通过初步的生物活性测试表明:该类化合物对人体乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 MCF-7 具有较好的抗癌活性。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bruker Avance 400 型核磁共振仪(CDCl₃, TMS), Nicolet 460 型 FT 红外光谱仪 (KBr 压片), Vario EL

III 型有机元素分析仪; 桂林光学仪器厂 X-5 型显微熔点测定仪 (温度未经校正), Bruker APEX- II CCD X 射线单晶衍射仪。

反应过程所使用的化学试剂都是市售分析纯试剂。中间体含硅二烷基锡二氯化物 R₁R₂SnCl₂ 参照文献^[21]的方法合成。采用 *N*(4)-苯基氨基硫脲与取代水杨醛按照文献方法^[22-23]得到配体,并用无水乙醇重结晶提纯。

1.2 合成

采用 4 个不同的取代水杨醛与 *N*(4)-苯基氨基硫脲按文献方法^[22-23],合成了 4 个席夫碱配体,它们分别与 3 个不同的含硅二烷基锡二氯化物反应,得到了 11 个目标化合物。反应方程式如下:

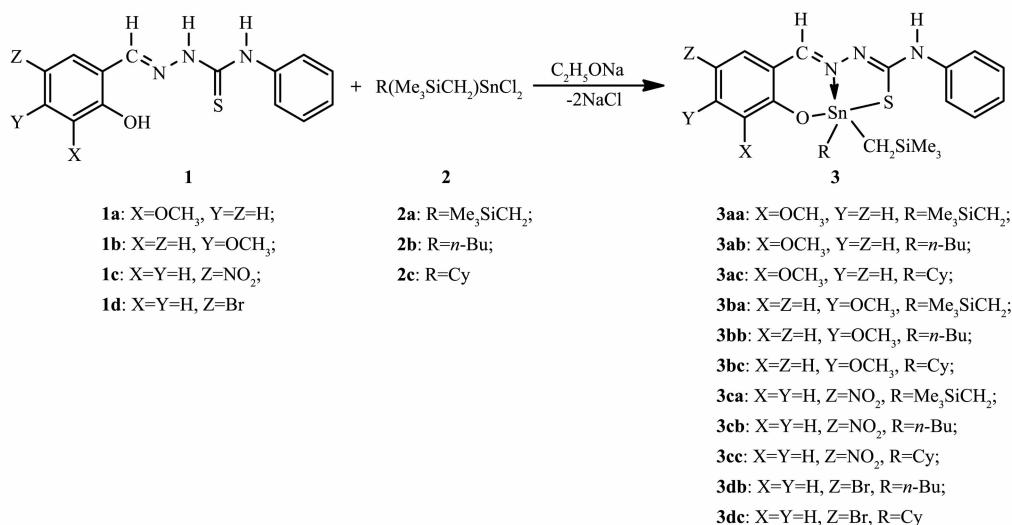


图 1 配合物的合成路线

Fig.1 Syntheses of the complexes

1.2.1 配合物的合成

在 100 mL 三颈烧瓶中加入邻香草醛 *N*(4)-苯基缩氨基硫脲(HL¹)(1 mmol), 装上回流冷凝管和 25 mL 恒压滴液漏斗, 加入 30 mL 无水甲醇, 稍稍加热使其溶解。搅拌下缓慢滴加 15 mL 含 0.17 g(2 mmol)乙醇钠的甲醇溶液, 滴加完毕继续反应 2 h 后, 再缓慢滴加 (Me₃SiCH₂)₂SnCl₂(1 mmol) 的无水甲醇溶液(10 mL), 继续加热回流 8 h 后, 冷却过夜, 过滤后旋干溶剂, 用 30 mL 除水正己烷热萃取后趁热过滤, 滤液冷却析晶, 过滤得到深黄色的 **3aa** 晶体 430 mg, 产率 72.8%, m.p. 143.3~145.2 °C。IR(KBr, cm⁻¹): 3 320 ν(NH); 1 586 ν(C=N); 1 504, 1 443 ν(Ph); 1 210 ν(C-O_{Ph}); 1 319, 736 ν(C-S); 1 247 δ(SiCH₃); 1 080(N-H); 834 ν(Si-C); 59 ν(w, Sn-C); 500 ν(w, Sn-O); 454 ν(w,

Sn-N)。¹H NMR(400 MHz, CD₃Cl): δ 8.66(s, 1H, PhNH), 7.54 (d, *J*=7.6 Hz, 2H, CH=N, ArH), 7.32 (t, 2H, *J*=16 Hz, ArH), 7.06(t, 1H, *J*=16 Hz, ArH), 6.91(d, 1H, *J*=8.0 Hz, ArH), 6.79(d, 1H, *J*=12 Hz, ArH), 6.65(t, 2H, *J*=16 Hz, ArH), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 0.69 (d, *J*=12.5 Hz, 2H, SnCH₂), 0.53 (d, *J*=12.5 Hz, 2H, SnCH₂), 0.07(s, 18H, SiCH₃)。 ¹³C NMR(100 MHz, CD₃Cl): δ 163.73, 162.67, 157.47, 151.48, 139.54, 128.82, 125.60, 123.13, 120.52, 116.80, 116.46, 116.15, 56.42, 13.27, 1.20。元素分析按 C₂₃H₃₅N₃O₂SSi₂Sn 的计算值(%): C 46.63, H 5.95, N 7.09; 实测值(%): C 47.08, H 6.04, N 6.88。

参照上述方法制得目标配合物 **3ab~3dc**。

3ab: 630 mg, 深黄色晶体, 产率 51.6%, m.p. 106.5~108.6 °C。IR (KBr, cm⁻¹): 3 291 ν (NH); 1 586

$\nu(\text{C}=\text{N})$; 1 497, 1 443 $\nu(\text{Ph})$; 1 212 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{H}})$; 1 314, 754 $\nu(\text{C}-\text{S})$; 1 246 $\delta(\text{SiCH}_3)$; 1 082 $\nu(\text{N}-\text{N})$; 831 $\nu(\text{Si}-\text{C})$; 591 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{C})$; 491 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{O})$; 417 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{N})$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl): δ 8.64(s, 1H, PhNH), 7.54(d, $J=7.8$ Hz, 2H, CH=N, ArH), 7.31(t, $J=16.0$ Hz, 2H, ArH), 7.05(t, $J=16$ Hz, 1H, ArH), 6.89~6.90 (m, 1H, rH), 6.77~6.82 (m, 1H, ArH), 6.63~6.69(m, 2H, ArH), 3.83(s, 3H, OCH_3), 1.46~1.72(m, 4H), 1.24~1.39(m, 2H), 0.85(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.66(d, $J=12.6$ Hz, 1H, SnCH_2), 0.55(d, $J=12.6$ Hz, 1H, SnCH_2), 0.07(s, 9H, SiCH_3)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3Cl): δ 163.80, 162.51, 157.44, 151.38, 139.57, 128.84, 125.43, 123.11, 120.42, 116.84, 116.22, 115.91, 56.31, 27.45, 26.86, 26.44, 13.63, 11.78, 1.20。元素分析按 $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{SSiSn}$ 的计算值(%): C 49.12, H 5.91, N 7.47; 实测值(%): C 49.34, H 5.96, N 7.38。

3ac: 450 mg, 黄色粉末, 产率 76.27%, m.p. 104.8~106.8 $^{\circ}\text{C}$ 。IR (KBr, cm^{-1}): 3 382 ν (NH); 1 592 $\nu(\text{C}=\text{N})$; 1 500, 1 435 $\nu(\text{Ph})$; 1 212 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{H}})$; 1 312, 733 $\nu(\text{C}-\text{S})$; 1 246 $\delta(\text{SiCH}_3)$; 1 083 $\nu(\text{N}-\text{N})$; 833 $\nu(\text{Si}-\text{C})$; 594 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{C})$; 500 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{O})$; 415 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{N})$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl): δ 8.64(s, 1H, PhNH), 7.54(d, $J=7.7$ Hz, 2H, CH=N, ArH), 7.31(t, $J=7.9$ Hz, 2H, ArH), 7.04(t, $J=7.3$ Hz, 1H, ArH), 6.89~6.91(m, 1H, ArH), 6.75~6.77(m, 1H, ArH), 6.61~6.67(m, 2H, ArH), 3.84(s, 3H, OCH_3), 1.87~2.14 (m, 3H, CyC-H), 1.56~1.75 (m, 5H, CyC-H), 1.30(d, $J=6.2$ Hz, 3H, CyC-H), 0.66(d, $J=12.5$ Hz, 1H, SnCH_2), 0.48 (d, $J=12.5$ Hz, 1H, SnCH_2), 0.06(s, 9H, SiCH_3)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3Cl): δ 163.75, 162.53, 157.92, 151.37, 139.64, 128.81, 125.60, 123.03, 120.40, 116.87, 116.35, 116.01, 56.49, 42.55, 29.77, 28.44, 26.56, 11.20, 1.26。元素分析按 $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{SSiSn}$ 的计算值(%): C 51.03, H 6.00, N 7.14; 实测值(%): C 51.25, H 6.01, N 7.10。

3ba: 400 mg, 亮黄色粉末, 产率 67.8%, m.p. 90.0~91.4 $^{\circ}\text{C}$ 。IR (KBr, cm^{-1}): 3 329 ν (NH); 1 606 $\nu(\text{C}=\text{N})$; 1 499, 1 433 $\nu(\text{Ph})$; 1 216 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{H}})$; 1 302, 746 $\nu(\text{C}-\text{S})$; 1 246 $\delta(\text{SiCH}_3)$; 1 075 $\nu(\text{N}-\text{N})$; 837 $\nu(\text{Si}-\text{C})$; 585 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{C})$; 496 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{O})$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.57(s, 1H, PhNH), 7.52(d, $J=7.7$ Hz, 2H, CH=N, ArH), 7.30(t, $J=7.8$ Hz, 2H, ArH), 7.02(t, $J=7.9$ Hz, 2H, ArH), 6.52(s, 1H, ArH), 6.30~6.33(m, 1H, ArH), 6.18(s, 1H, ArH), 3.80(s, 3H, OCH_3), 0.62(d, $J=12.4$ Hz, 2H, SnCH_2), 0.47(d, $J=12.4$ Hz, 2H, SnCH_2), 0.06(s, 18H, SiCH_3)。

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 168.96, 166.05, 162.21, 162.12, 139.77, 135.41, 128.83, 122.85, 120.22, 110.78, 106.99, 103.55, 55.36, 13.27, 1.27。元素分析按 $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{SSi}_2\text{Sn}$ 的计算值(%): C 46.63, H 5.95, N 7.09; 实测值(%): C 45.93, H 5.94, N 6.76。

3bb: 430 mg, 亮黄色粉末, 产率 70.5%, m.p. 101.0~102.8 $^{\circ}\text{C}$ 。IR (KBr, cm^{-1}): 3 413 ν (NH); 1 610 $\nu(\text{C}=\text{N})$; 1 507, 1 432 $\nu(\text{Ph})$; 1 217 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{H}})$; 1 313, 749 $\nu(\text{C}-\text{S})$; 1 251 $\delta(\text{SiCH}_3)$; 1 077 $\nu(\text{N}-\text{N})$; 834 $\nu(\text{Si}-\text{C})$; 591 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{C})$; 499 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{O})$; 445 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{N})$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.55(s, 1H, PhNH), 7.52(d, $J=7.8$ Hz, 2H, CH=N, ArH), 7.30(t, $J=7.9$ Hz, 2H, ArH), 7.02(t, $J=7.9$ Hz, 2H, ArH), 6.54(s, 1H, ArH), 6.31~6.33(m, 1H, ArH), 6.21(d, $J=1.9$ Hz, 1H, ArH), 3.80(s, 3H, OCH_3), 1.29~1.70(m, 6H), 0.87(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.61(d, $J=12.5$ Hz, 1H, SnCH_2), 0.51 (d, $J=12.5$ Hz, 1H, SnCH_2), 0.04(s, 9H, SiCH_3)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.19, 165.97, 162.15, 162.08, 139.78, 135.33, 128.82, 122.81, 120.13, 110.79, 107.03, 103.47, 55.36, 27.46, 26.83, 26.43, 13.64, 11.82, 1.26。元素分析按 $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{SSi}_2\text{Sn}$ 的计算值(%): C 49.12, H 5.91, N 7.47; 实测值(%): C 49.61, H 5.97, 7.32。

3bc: 340 mg, 亮黄色粉末, 产率 57.8%, m.p. 111.4~113.2 $^{\circ}\text{C}$ 。IR (KBr, cm^{-1}): 3 353 ν (NH); 1 608 $\nu(\text{C}=\text{N})$; 1 518, 1 438 $\nu(\text{Ph})$; 1 217 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{H}})$; 1 312, 746 $\nu(\text{C}-\text{S})$; 1 250 $\delta(\text{SiCH}_3)$; 1 033 $\nu(\text{N}-\text{N})$; 835 $\nu(\text{Si}-\text{C})$; 579 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{C})$; 501 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{O})$; 442 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{N})$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.56(s, 1H, PhNH), 7.53(d, $J=8.4$ Hz, 2H, CH=N, ArH), 7.30(t, $J=7.7$ Hz, 2H, ArH), 6.99~7.04(m, 2H, ArH), 6.54(s, 1H, ArH), 6.30(m, 1H, ArH), 6.22(s, 1H, ArH), 3.81(s, 3H, OCH_3), 1.26~1.95(m, 11H, CyC-H), 0.61(d, $J=12.5$ Hz, 1H, SnCH_2), 0.44(d, $J=12.4$ Hz, 1H, SnCH_2), 0.07(d, $J=0.8$ Hz, 9H, SiCH_3)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.53, 165.98, 162.12, 162.04, 139.83, 135.40, 128.81, 122.74, 120.08, 110.79, 106.85, 103.38, 55.36, 42.43, 29.85, 28.45, 26.58, 11.21, 1.35。元素分析按 $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{SSi}_2\text{Sn}$ 的计算值(%): C 51.03, H 6.00, N 7.14; 实测值(%): C 51.37, 5.95, 7.08。

3ca: 470 mg, 亮黄色粉末, 产率 77.05%, m.p. 131.2~133.8 $^{\circ}\text{C}$ 。IR (KBr, cm^{-1}): 3 332 ν (NH); 1 599 $\nu(\text{C}=\text{N})$; 1 495, 1 429 $\nu(\text{Ph})$; 1 185 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{H}})$; 1 317, 752 $\nu(\text{C}-\text{S})$; 1 246 $\delta(\text{SiCH}_3)$; 1 100 $\nu(\text{N}-\text{N})$; 831 $\nu(\text{Si}-\text{C})$; 603 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{C})$; 504 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{O})$; 418 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{N})$ 。 ^1H NMR

(400 MHz, CD_3Cl): δ 8.72(s, 1H, PhNH), 8.11~8.22(m, 2H, CH=N, ArH), 7.53(d, $J=7.8$ Hz, 2H, ArH), 7.36(t, $J=7.9$ Hz, 2H, ArH), 7.13(t, $J=7.4$ Hz, 1H, ArH), 6.74(d, $J=8.5$ Hz, 2H, ArH), 0.70 (d, $J=12.5$ Hz, 2H, SnCH_2), 0.55 (d, $J=12.5$ Hz, 2H, SnCH_2), 0.08 (s, 18H, SiCH_3)。 ^{13}C NMR(100 MHz, CD_3Cl): δ 171.27, 165.03, 160.41, 138.92, 137.97, 130.67, 129.47, 128.92, 123.91, 122.05, 121.07, 115.84, 13.81, 1.21。元素分析按 $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{SSi}_2\text{Sn}$ 的计算值 (%): C 43.50, H 5.31, N 9.22; 实测值(%): C 43.62, H 5.38, N 9.09。

3cb: 360 mg, 黄色粉末, 产率 62.1%, m.p. 66.5~68.3 $^\circ\text{C}$ 。IR(KBr, cm^{-1}): 3 299 $\nu(\text{NH})$; 1 600 $\nu(\text{C}=\text{N})$; 1 495, 1 431 $\nu(\text{Ph})$; 1 184 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{Ph}})$; 1 318, 750 $\nu(\text{C}-\text{S})$; 1 248 $\delta(\text{SiCH}_3)$; 1 098 $\nu(\text{N}-\text{N})$; 833 $\nu(\text{Si}-\text{C})$; 594 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{C})$; 495 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{O})$; 412 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{N})$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3Cl): δ 8.69 (s, 1H, PhNH), 8.10~8.18(m, 2H, CH=N, ArH), 7.52(d, $J=7.7$ Hz, 2H, ArH), 7.34(t, $J=7.9$ Hz, 2H, ArH), 7.10(t, $J=7.4$ Hz, 1H, ArH), 6.70~6.80(m, 2H, ArH), 1.53~1.70(m, 4H), 1.29~1.37(m, 2H), 0.87(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.67(d, $J=12.6$ Hz, 1H, SnCH_2), 0.58(d, $J=12.6$ Hz, 1H, SnCH_2), 0.08 (s, 9H, SiCH_3)。 ^{13}C NMR(100 MHz, CD_3Cl): δ 171.64, 165.06, 160.33, 138.99, 137.93, 130.61, 129.41, 128.93, 123.87, 122.00, 120.99, 115.91, 27.36, 27.32, 26.33, 13.53, 12.60, 1.21。元素分析按 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{SSiSn}$ 的计算值 (%): C 45.77, H 5.24, N 9.70; 实测值(%): C 45.91, H 5.32, N 9.62。

3cc: 460 mg, 黄色粉末, 产率 76.3%, m.p. 143.6~145.8 $^\circ\text{C}$ 。IR(KBr, cm^{-1}): 3 333 $\nu(\text{NH})$; 1 601 $\nu(\text{C}=\text{N})$; 1 494, 1 435 $\nu(\text{Ph})$; 1 185 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{Ph}})$; 1 321, 750 $\nu(\text{C}-\text{S})$; 1 251 $\delta(\text{SiCH}_3)$; 1 099 $\nu(\text{N}-\text{N})$; 835 $\nu(\text{Si}-\text{C})$; 603 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{C})$; 504 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{O})$; 421 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{N})$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3Cl): δ 8.68 (s, 1H, PhNH), 8.09~8.21(m, 2H, CH=N, ArH), 7.53(d, $J=7.7$ Hz, 2H, ArH), 7.35(t, $J=7.9$ Hz, 2H, ArH), 7.10(t, $J=7.9$ Hz, 1H, ArH), 6.76(d, $J=10.3$ Hz, 2H, ArH), 1.86~2.11(m, 3H, CyC-H), 1.58~1.68(m, 5H, CyC-H), 1.34(d, $J=29.7$ Hz, 3H, CyC-H), 0.68(t, $J=13.4$ Hz, 1H, SnCH_2), 0.52(d, $J=12.5$ Hz, 1H, SnCH_2), 0.07 (s, 9H, SiCH_3)。 ^{13}C NMR(100 MHz, CD_3Cl): δ 171.98, 164.97, 160.39, 139.04, 137.81, 130.74, 129.49, 128.94, 123.79, 121.92, 120.90, 115.94, 43.20, 29.87, 28.37, 26.42, 12.00, 1.32。元素分析按 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{SSiSn}$ 的计算值(%): C 47.77, H 5.35, N 9.29; 实测值(%): C 48.11, H 5.31, N 9.17。

3db: 390 mg, 黄色粉末, 产率 63.9%, m.p. 72.5~74.3 $^\circ\text{C}$ 。IR(KBr, cm^{-1}): 3 431, 3 244 $\nu(\text{NH})$; 3 081 $\nu(\text{PhH})$; 1 591 $\nu(\text{C}=\text{N})$; 1 492, 1 433 $\nu(\text{Ph})$; 1 181 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{Ph}})$; 1 312, 749 $\nu(\text{C}-\text{S})$; 1 248 $\delta(\text{SiCH}_3)$; 1 070 $\nu(\text{N}-\text{N})$; 834 $\nu(\text{Si}-\text{C})$; 588 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{C})$; 502 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{O})$; 422 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{N})$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 8.54(s, 1H, PhNH), 7.52(d, $J=7.6$ Hz, 2H, CH=N, ArH), 7.27~7.37(m, 3H, ArH), 7.23~7.25(m, 1H, ArH), 7.07(t, $J=7.4$ Hz, 1H, ArH), 6.59~6.73(m, 2H, ArH), 1.63~1.67(m, 2H), 1.45~1.58(m, 2H), 1.25~1.38(m, 2H), 0.87(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.59(d, $J=12.6$ Hz, 1H, SnCH_2), 0.53 (d, $J=12.6$ Hz, 1H, SnCH_2), 0.07(s, 9H, SiCH_3)。 ^{13}C NMR(150 MHz, CDCl_3): δ 165.53, 164.53, 160.67, 139.33, 137.29, 135.08, 128.92, 123.51, 123.47, 120.72, 118.37, 107.84, 27.49, 26.90, 26.43, 13.63, 12.02, 1.28。元素分析按 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{OSSiSn}$ 的计算值 (%): C 43.23, H 4.95, N 6.87; 实测值(%): C 42.91, H 5.02, N 6.59。

3dc: 510 mg, 黄色粉末, 产率 80.1%, m.p. 120.0~122.0 $^\circ\text{C}$ 。IR(KBr, cm^{-1}): 3 429, 3 246 $\nu(\text{NH})$; 1 594 $\nu(\text{C}=\text{N})$; 1 494, 1 435 $\nu(\text{Ph})$; 1 179 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{Ph}})$; 1 317, 752 $\nu(\text{C}-\text{S})$; 1 244 $\delta(\text{SiCH}_3)$; 1 081 $\nu(\text{N}-\text{N})$; 834 $\nu(\text{Si}-\text{C})$; 588 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{C})$; 501 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{O})$; 421 $\nu(\text{w}, \text{Sn}-\text{N})$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 8.55(s, 1H, PhNH), 7.52(d, $J=7.8$ Hz, 2H, CH=N, ArH), 7.27~7.37(m, 3H, ArH), 7.21(d, $J=2.2$ Hz, 1H, ArH), 7.06(t, $J=7.3$ Hz, 1H, ArH), 6.73(s, 1H, ArH), 6.66(d, $J=9.0$ Hz, 1H, ArH), 1.84~2.03(m, 3H, CyC-H), 1.55~1.74(m, 5H, CyC-H), 1.31(s, 3H, CyC-H), 0.61(d, $J=12.5$ Hz, 1H, SnCH_2), 0.46(d, $J=12.5$ Hz, 1H, SnCH_2), 0.07(s, 9H, SiCH_3)。 ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3): δ 165.86, 164.42, 160.72, 139.36, 137.28, 135.65, 135.11, 128.88, 123.36, 120.63, 118.32, 107.61, 42.68, 29.90, 28.43, 26.52, 11.48, 1.36。元素分析按 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{BrN}_3\text{OSSiSn}$ 的计算值 (%): C 45.23, H 5.06, N 6.59; 实测值(%): C 45.63, H 5.07, N 6.52。

1.3 晶体结构的测定

选择大小合适的配合物 **3ab**, **3db** 和 **3dc** 的单晶, 放置在 X 射线单晶衍射仪上, 以石墨单色器的 $\text{Mo K}\alpha$ 射线为光源($\lambda=0.071\ 073$ nm), 以 $\omega/2\theta$ 为扫描方式收集衍射数据, 全部数据经 Lp 因子和经验吸收校正, 晶体结构由直接法解出, 经多轮 Fourier 法合成获得全部非氢原子坐标(SHELXS-97 程序^[24]), 用差值 Fourier 法合成产生了氢原子的坐标。全部数据经过 Lp 因子和经验吸收校正, 所有非氢原子坐

标是在以后的数轮差值 Fourier 合成中相继确定的,其各向异性参数进行全矩阵二乘法修正,所有的数据计算均由 Bruker SHELXL-97 程序^[24]在计算机上完成。从 X 射线衍射分析结果发现配合物 **3ab** 的锡原子 Sn1、丁基碳原子 C22 和 **3db** 的丁基碳原子 C20、C21 出现无序结构,这是由于晶体学参数在常温下收集而导致的结果。

CCDC:1060109,**3ab**;1041385,**3db**;1032939,**3dc**。

1.4 抗癌活性测试

以人类乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 MCF-7 为试验细胞株,采用 Cell Counting Kit-8(CCK-8)法测定了部分配体及其相对应的含硅有机锡配合物和对比较物顺铂化合物在 100、50、25、12.5 和 6.25 mg·L⁻¹ 五个梯度浓度的抗肿瘤活性。

在 96 孔塑料培养板中的每个孔接种 1.5×10^4 个肿瘤细胞,将培养板放入培养箱(37 °C, CO₂ 的体积分数为 5%)中培养 24 h 后,肿瘤细胞贴壁后吸走原有培养基,加入含有不同药物浓度(500、100、50、25、12.5、6.25 mg·L⁻¹)的 DMSO 溶液的培养基(工作液),每个浓度均设定 4 个平行孔,同时设置各种浓度的 DMSO 溶剂的对照组和只加培养基的空白组。加药后继续在特定的培养箱中培养 48 h,在试验结束前 4 h 往每个孔加入一定量(10 μL)的 CCK-8,在培养箱内继续孵化 4 h 后,迅速取出培养板,用酶标仪在 450 nm 波长处测定培养基的 OD 值,取舍法求其平均值。按以下公式计算各种浓度下药物的抑制率(Inhibition rate)

$$\text{Inhibition rate} = (\text{OD}_{\text{control}} - \text{OD}_{\text{exp}}) / \text{OD}_{\text{control}} \times 100\%$$

2 结果与讨论

2.1 谱学表征

通过 IR、¹H NMR、¹³C NMR 的测定,对目标化合物的结构进行了表征。从红外光谱图中可以看出,配体中 3 200~3 000 cm⁻¹ 处的 $\nu(\text{O-H})$ 吸收峰在形成配合物后消失,同时在 1 250~1 290 cm⁻¹ 处的 C-O 键吸收峰在配位前后发生了红移,并在 510~485 cm⁻¹ 处出现了归属于 $\nu(\text{Sn-O})$ 的吸收峰,说明酚羟基失去质子与中心锡原子进行了配位,形成了 Sn-O 键^[25]。配体中 C=S 的吸收峰在配位前后由 1 348~1 320 cm⁻¹ 和 887~826 cm⁻¹ 处红移到 1 321~1 304 cm⁻¹ 和 754~731 cm⁻¹,数值变低可能是由于配体通过互变异构形成新的 C-S 单键并去质子后再与锡结合成键^[26]。配合物中新形成的 C=N-N=C 在 1 600~1 580

cm⁻¹ 处有较强的吸收峰,表明亚胺氮与锡原子形成了配位键^[27];同时在 450~410 cm⁻¹ 处的吸收峰也可证明 Sn→N 的形成^[28]。以上结果表明配体是通过酚羟基氧、亚胺氮和硫醇的硫与中心锡原子结合形成配位化合物。另外,在 1 247~1 250 cm⁻¹ 和 823~836 cm⁻¹ 处的吸收峰分别归属于 $\delta(\text{SiCH}_3)$ 和 $\nu(\text{Si-C})$, 600~580 cm⁻¹ 区间的吸收峰可能是 $\nu(\text{Sn-C})$ 。

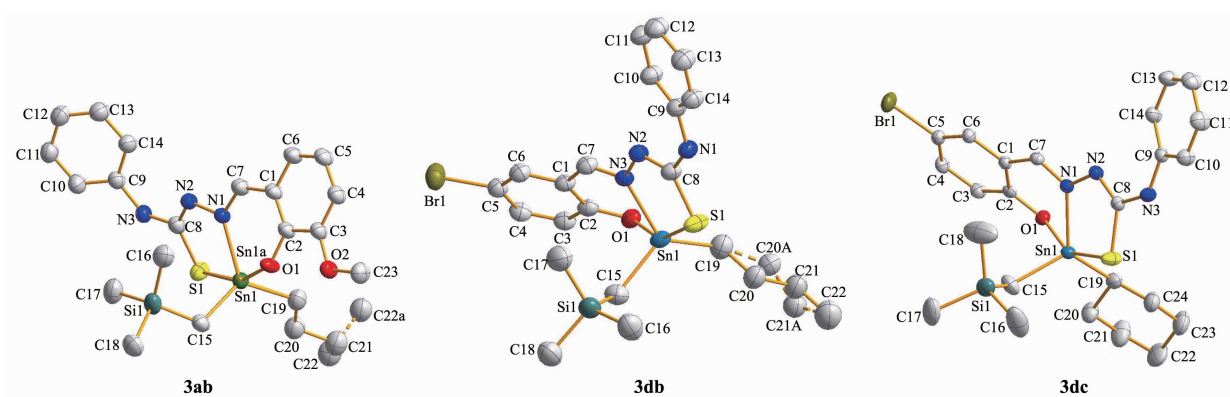
在 ¹H NMR 谱图中,没有发现目标化合物中有酚羟基(δ 9.28~10.16)和胍基氢(δ 11.62~11.67)的信号峰,这说明配体中的这 2 个氢在配体与二烷基锡配位时离去。而配体中的 PhN-H(δ 10.01~11.60)的信号在形成配合物之后其吸收信号由低场移向高场,这可能是由于配体中分子内氢键所产生的相互作用在形成配合物之后消失了。配体中的 CH=N 质子化学位移值发生了变化,是由于 CH=N 中的 N 与 Sn 发生了配位作用所导致的。与锡原子直接相连的 SnCH₂ 中的 2 个氢发生了耦合裂分形成四重峰(δ 0.76~0.79 和 δ 0.69~0.72, J=12.5 Hz),说明中心锡原子的不对称结构使 SnCH₂ 中的 2 个 H 所处的化学环境不一样。

在配体的 ¹³C NMR 谱中, NH-C=S 和 CH=N 的共振信号一般分别在 δ 175.68~176.14 和 δ 139.60~143.95 处,形成配合物后,二者均发生了移动。N=C-S 基团的季碳共振信号向高频方向移动,其值在 δ 162.04~168.79 区间内,表明该基团互变异构化为 N=C-S 基团,并形成了 Sn-S 配位成键;而亚胺碳的共振吸收信号移向了低场(δ 160.31~162.93),这是由于亚胺-N 与锡形成配位后,CH=N 中双键的电子云密度降低,从而使化学位移值增大。此外,形成配合物后,芳环及其它烷基中碳的化学位移值未发生明显的变化。

2.2 晶体结构

采用单晶 X 射线衍射测定了配合物 **3ab**、**3db** 和 **3dc** 的分子结构,3 个配合物的晶体结构均属单斜晶系(Monoclinic), *P*2₁/*c* 空间群,它们的晶体结构数据列于表 S1 和 S2(Supporting information)中。分子结构见图 1。

从图 2 中可以看到,3 个配合物均是由缩氨基硫脲席夫碱与含硅混合二烷基锡二氯化物反应后生成的单核中性分子,缩氨基硫脲席夫碱作为三齿双阴离子配体,通过氧氮硫与锡配位,形成中心锡原子五配位的五元和六元杂环并联结构。由于 3 个配合物在结构上的相似性,以配合物 **3ab** 为例讨论具体

图 2 配合物 **3ab**、**3db** 和 **3dc** 的椭圆概率 35% 分子结构图Fig.2 Molecular structure of complexes **3ab**, **3db** and **3dc** with the ellipsoids drawn at 35% probability level

的结构。如图 1 所示,在 **3ab** 分子中,缩氨基硫脲席夫碱与锡配位后形成的并联五元和六元螯合环是一个扭曲的三角双锥几何结构,其中亚胺氮和二烷基锡中的 2 个烷基部分构成赤道平面,而苯酚 O 和硫醇 S 占据其轴向位置。Sn(1)与处于赤道位置的 N(1)、C(15)、C(19)所成的夹角的度数分别为: C(15)-Sn(1)-C(19) 123.8(4)°, C(15)-Sn(1)-N(1) 117.3(3)°, C(19)-Sn(1)-N(1) 118.9(3)°; 3 个角之和为 359.4°,因此,可以认为 Sn(1)与 N(1)、C(15)、C(19)是共平面的。O(1)-Sn(1)-S(1)的轴向角为 154.10(7)°,这表明其结构偏离理想的三角双锥几何构型,是一个扭曲的三角双锥几何结构。

在配合物 **3ab** 的分子中,Sn 与 S 的距离为 0.258 8(4) nm,与 Sn 和 S 原子之间的共价半径之和 0.242 nm 较为接近^[29],但比两原子之间的 Van der Waals 半径(0.4 nm)小得多,这说明配合物形成了

较强的 Sn-S 键; Sn(1)-N(1)的距离为 0.221 7(6) nm, Sn(1)-O(1)的距离为 0.206 1(6) nm,与 Sn 和 N(0.215 nm)、Sn 和 O(0.210 nm)的共价半径之和非常接近,表明中心锡原子与酚 O 和亚胺具有很强的相互作用^[30]。C(8)-S(1)键的键长由配体的 0.168 nm 增加到 0.174 3(7) nm;而 C(8)-N(2)之间的距离从 0.135 nm 减小到 0.129 5(8) nm^[31],这一变化意味着配体在形成配合物后发生了硫醇和硫酮的互变异构和电子离域作用,使 C-S 键从双键转变成以单键为主,而 C(8)-N(2)变成双键的形式,这一结果与红外和 NMR 的分析结果是一致的。

2.3 体外抗癌活性

采用 CCK-8 法,以临床上应用的抗癌药物顺铂为对照品,测定了目标化合物对人体乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 MCF-7 的体外抗肿瘤活性。实验结果见表 1 和表 2。

表 1 目标化合物对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的体外抑制活性

Table 1 *In vitro* antitumor activity of titled complexes against MDA-MB-231

Complex	Inhibition rate / %				
	100 mg·L ⁻¹	50 mg·L ⁻¹	25 mg·L ⁻¹	12.5 mg·L ⁻¹	6.25 mg·L ⁻¹
3aa	97.15	97.07	97.04	29.69	23.09
3ab	96.64	96.08	95.21	97.78	81.06
3ac	98.98	97.02	98.54	96.91	58.38
3ba	97.19	97.01	96.73	11.39	4.11
3bb	96.23	91.70	37.94	16.08	11.60
3bc	98.13	97.50	96.98	76.77	44.21
3ca	99.70	99.45	99.77	99.23	73.24
3cb	99.77	98.84	98.56	42.63	—
3cc	99.04	98.09	95.14	29.77	—
3db	97.15	96.51	93.28	18.54	—
3dc	97.01	97.55	95.76	—	—
Cisplatin	98.84	98.31	65.49	29.93	13.40

表 2 目标化合物对乳腺癌细胞 MCF-7 的体外抑制活性
Table 2 *In vitro* antitumor activity of title complexes against MCF-7

Complex	Inhibition rate/%				
	100 mg·L ⁻¹	50 mg·L ⁻¹	25 mg·L ⁻¹	12.5 mg·L ⁻¹	6.25 mg·L ⁻¹
3aa	93.00	88.94	91.54	38.43	—
3ab	93.86	89.90	95.42	68.43	10.99
3ac	97.43	94.96	97.16	86.55	23.37
3ba	97.35	90.19	52.74	25.44	14.03
3bb	97.02	94.81	55.93	9.65	5.11
3bc	97.06	94.66	91.25	16.88	14.28
3ca	99.39	96.55	97.46	73.56	29.56
3cb	98.51	94.67	93.58	28.98	18.60
3cc	94.77	86.88	45.79	6.09	8.62
Cisplatin	0.13	0.16	5.93	3.03	—

从实验结果可以看出,当合成的目标化合物浓度范围在 100~25 mg·L⁻¹ 时,除化合物 **3bb** 以外均对 MDA-MB-231 乳腺癌细胞株有良好的抑制率;其中,配合物 **3ab**、**3ac** 和 **3ca** 即使在浓度为 6.25 mg·L⁻¹ 时,对 MDA-MB-231 的抑制率也在 50% 以上。在抑制 MCF-7 乳腺癌细胞方面,配合物浓度范围在 100~50 mg·L⁻¹ 时,均表现出良好的活性;配合物 **3ab**、**3ac** 和 **3ca** 在浓度为 12.5 mg·L⁻¹ 时,对 MCF-7 也有 50% 以上的抑制率。

总之,含硅二烷基锡水杨醛缩氨基硫脲配合物对人体乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 MCF-7 都表现出良好的体外抑制活性,并且其中大部分都优于顺铂,特别是 **3ab**、**3ac** 和 **3ca** 表现突出;由实验结果还可以看到,目标化合物的抗肿瘤活性具有一定的选择性,它们对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的体外抑制活性高于 MCF-7。这些结果对金属抗癌药物的开发和研究有一定的参考价值,对于它们的抗癌机制值得进一步的研究。

3 结 论

以水杨醛缩氨基硫脲席夫碱和二烷基二氯化锡为底物,合成了 11 个新型的含硅有机锡缩氨基硫脲类席夫碱配合物。通过核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、IR 和 X 射线单晶衍射对目标化合物进行了结构表征。分析结果表明目标配合物的配位构型是一个以锡原子为中心的五配位三角双锥几何构型。采用 CCK-8 法测定了部分目标化合物的体外抗肿瘤活性,初步试验结果显示此类配合物对人体乳腺癌细胞都表现出较好的抑制活性,并且大部分配合物的

活性都比顺铂要强,同时具有一定选择性,即同一个配合物对不同种类的癌细胞的抑制效果不同。这些结果为新金属抗癌药物的开发和应用提供了良好的实验数据和理论指导,对有机锡化合物有了进一步的认识。但是它们的毒副作用、抗癌机制有待进一步研究。

Supporting information is available at <http://www.wjhxsb.cn>

参考文献:

- [1] Arjmand F, Sharma S, Usman M, et al. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2016**,**18**:17805-17809
- [2] Mirna B Z, Danijela M I, Bensing C, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**,**53**:5982-5987
- [3] Shpakovsky D B, Banti C N, Mukhatova E M, et al. *Dalton Trans.*, **2014**,**43**:6880-6890
- [4] ZHANG Fu-Xing(张复兴), HE Tang-Feng(何唐峰), YAO Shu-Fen(姚淑芬), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2019**,**35**(4):598-604
- [5] XIE Yun-Fu(谢运甫), YU Yang(于洋), TANG Liang-Fu(唐良富). *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2018**,**34**(12):2291-2297
- [6] Rais A K, Shipra Y, Zahid H, et al. *Dalton Trans.*, **2014**,**43**:2534-2548
- [7] Shpakovsky D B, Banti C N, Beaulieu-Houle G, et al. *Dalton Trans.*, **2012**,**41**:14568-14582
- [8] Hong M, Yang Y G, Li C, et al. *RSC Adv.*, **2015**,**5**:102885-102894
- [9] Arelly M C, Blanca M M, Ivana M, et al. *New J. Chem.*, **2018**,**42**:14586-14596

- [10]Navjot S, Keshav K, Neha S, et al. *New J. Chem.*, **2018**,**42**: 8756-8764
- [11]Jessica C B, Blanca M M, Abigail M P. *New J. Chem.*, **2019**, **43**:5150-5158
- [12]Nath M, Saini P K. *Dalton Trans.*, **2011**,**40**:7077-7121
- [13]Dong X W, Li Y G, Li Z W, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2012**, **108**:22-29
- [14]Jagadeesh M, Lavanya M, Kalangi S K, et al. *Spectrochim. Acta Part A*, **2015**,**135**:180-184
- [15]Kumar D, Singh D V K. *J. Drug Delivery Sci. Technol.*, **2014**,**2**(13):24-32
- [16]Zhang Y H, Zhang N, Li Y K, et al. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, **2014**,**45**(2):191-195
- [17]Sedaghat T, Golalzadeh A, Motamedi H. *Phosphorus Sulfur Rel. Elem.*, **2013**,**188**:1694-1702
- [18]Khandani M, Sedaghat T, Erfani N, et al. *J. Mol. Struct.*, **2013**,**1037**:136-143
- [19]LIN Sen(林森), DENG Rui-Hong(邓瑞红), LU Zhi-Qiang(卢志强), et al. *Chinese J. Org. Chem.*(有机化学), **2005**,**25**(10):1298-1301
- [20]GONG Gen-Fei(龚根飞), SONG Ran(宋冉), ZOU Yin-Bo(邹引波), et al. *Chinese J. Org. Chem.*(有机化学), **2013**,**33**: 803-807
- [21]LIN Sen(林森), XU Song(徐松), DENG Rui-Hong(邓瑞红), et al. *Chemical Reagents*(化学试剂), **2008**,**30**(12):897-890
- [22]Klayman D L, Bartosevich J F, Graffin T S, et al. *J. Med. Chem.*, **1979**,**22**(7):855-862
- [23]LIN Sen(林森), FU Zhi-Fei(付志飞), HE Xiao-Li(何小立), et al. *Chinese J. Org. Chem.*(有机化学), **2006**,**26**:856-859
- [24]Sheldrick G M. *SHELX-97, Program for the Solution and the Refinement of Crystal Structures*, University of Göttingen, Germany, **1997**.
- [25]Affan M A, Salam M A, Ahmad F B, et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2011**,**366**:227-232
- [26]Mendes I C, Moreira J P, Speziali, et al. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2006**,**17**:1571-1577
- [27]Rebolledo A P, Vieites M, Gambino D, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2005**,**99**:698-706
- [28]Yin H D, Chen S W, Li L W, et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2007**,**360**:2215-2223
- [29]Casaa J S, Castineiras A, Martinez E G, et al. *Polyhedron*, **1997**,**16**:795-800
- [30]Zhang R F, Wang Q F, Li Q L, et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2009**,**362**:2762-2769
- [31]Seena E B, Kurup M R P, Suresh E. *J. Chem. Crystallogr.*, **2007**,**38**:93-96