

两个具有 Sn_4O_4 梯状结构二丁基锡羧酸酯的 微波溶剂热合成、结构和体外抗癌活性

冯泳兰 邝代治* 张复兴 庾江喜 蒋伍玖 朱小明

(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: 在甲醇微波溶剂热中, 二丁基氧化锡分别与 4-甲基苯甲酸、4-二甲氨基苯甲酸反应, 合成了 2 个具有梯形结构的二丁基锡羧酸酯 $[(\mu_3\text{-O})(\mu_2\text{-OMe})(n\text{-Bu}_2\text{Sn})_2(\text{O}_2\text{CR})]_2$ ($\text{R}=4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ (**1**), $4\text{-Me}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$ (**2**)), 并对其进行了元素分析、IR 和 (^1H , ^{13}C 和 ^{119}Sn) NMR 光谱表征。X 射线晶体衍射分析表明, 化合物 **1**、**2** 具有 Sn_4O_4 构筑的 3 个四元环梯形骨架平面结构, $\mu_3\text{-O}$ 桥联 2 个环内梯锡和 1 个环梯端锡原子, 此外, 甲醇氧还以 $\mu_2\text{-O}$ 桥联 1 个环内梯锡和 1 个环梯端锡原子, 锡与配基原子构成畸形三角双锥六面体。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抗癌活性。

关键词: 有机锡化合物; 微波溶剂热合成; 梯形骨架; 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(2017)05-0830-07

DOI: 10.11862/CJIC.2017.107

Two Di-*n*-butyltin Carboxylates with a Sn_4O_4 Ladder-like Framework: Microwave Solvothermal Syntheses, Structures and *in Vitro* Antitumor Activities

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

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

Abstract: Two di-*n*-butyltin carboxylates with a Sn_4O_4 ladder-like framework, $[(\mu_3\text{-O})(\mu_2\text{-OMe})(n\text{-Bu}_2\text{Sn})_2(\text{O}_2\text{CR})]_2$ ($\text{R}=4\text{-methylphenyl}$ (**1**), $4\text{-(dimethylamino)phenyl}$ (**2**)), were obtained by the microwave-assisted solvothermal reaction of di-*n*-butyltin oxide precursor with the 4-methylbenzoic acid, 4-dimethylaminobenzoic acid in methanol environments, respectively. The compounds were characterized by elemental analysis, IR, (^1H , ^{13}C and ^{119}Sn) NMR spectra and X-ray crystallography diffraction analyses. The compounds have similar structures containing a Sn_4O_4 ladder-like skeleton, in which two endo-cyclic tin and one exo-tin atoms is bonded to the $\mu_3\text{-O}$ atom, in addition, one endo-cyclic tin and one exo-tin atoms is bonded to the $\mu_2\text{-O}$ atom from the methanol, respectively. The ladder-like molecule has a three-ring fused skeleton, which is almost coplanar. The endo-cyclic and exo-cyclic tin atoms all are five-coordinated with distorted trigonal bipyramid geometry. The antitumor activity shows that compounds **1** and **2** have higher activities than cisplatin in HT-29, HepG2, MCF-7, KB and A549 cell line *in vitro*. CCDC: 892010, **1**; 839191, **2**.

Keywords: organotin compound; microwave solvothermal synthesis; ladder-like framework; *in vitro* antitumor activity

收稿日期: 2016-11-07。收修改稿日期: 2017-04-08。

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: hnkcq@qq.com; 会员登记号: S06N8374M1012。

0 引言

有机锡卤化物或氧化物前体与含氧(氮、硫)配体反应产生的有机锡化合物,具有结构多变和良好的生物活性等特点而备受人们关注^[1-2]。在与有机锡反应的配体中,有机酸作为含氧多齿桥联配基,既可与锡形成简单的 $\text{R}'\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{SnR}_x$ (A型)^[3-4]、也可形成含配键 $[\text{C}=\text{O}\rightarrow\text{Sn}]$ (B型)的有机锡羧酯^[5],在B型结构中,通过羧基 $(\text{Sn}-\text{O}-\text{C}=\text{O}\rightarrow\text{Sn})$ 桥联作用还可形成链状、环状,以及 $\mu_2\text{-O}$ 、 $\mu_3\text{-O}$ 桥联多锡结构的有机锡化合物^[6-8]。近年来,在含O、N配基中, R_2SnCl_2 或 R_3SnCl 脱羟基水解^[9-11]、 R_2SnO 与有机酸反应^[12-13],合成由 $(\mu_3\text{-O})\text{Sn}_3$ 构筑、中心结构具有 $[\text{SnO}]_n$ 的有机锡氧簇合物,引起合成化学工作者广泛兴趣。我们对苕基氯化锡的水解、丁基氧化锡与有机羧酸反应,也进行了初步实验探索^[14-16],并利用微波辐射合成有机锡羧酸酯取得良好效果^[16-18],微波辐射比传统的合成方法有着高效、简便等优点^[19],本文报道微波甲醇溶剂热中,二丁基氧化锡($n\text{-Bu}_2\text{Sn}=\text{O}$)与有机芳香酸(4-甲基苯甲酸、4-二甲氨基苯甲酸)的反应,合成了2个中心具有四元环梯状结构的二丁基锡羧酸酯化合物。初步测试了化合物对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 (Micro SYNT Labstation for Microwave assisted 意大利)完成。化合物的C、H和N组成用PE-2400(II)元素分析仪;红外光谱用Prestige-21(岛津, $400\sim 4\,000\text{ cm}^{-1}$)光谱仪; ^1H NMR、 ^{13}C NMR谱用Bruker INOVA-400 NMR测定,四甲基硅烷(TMS)内标, ^{119}Sn NMR用Bruker INOVA-500 NMR光谱仪测定,四甲基锡(Me_4Sn)内标;晶体分子结构测定用Bruker Smart Apex II CCD单晶衍射仪;热稳定性分析用德国NETZSCH TG 209 F3热重分析仪;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)。试剂购自上海太阳化学科技有限公司和上海品纯试剂有限公司。

1.2 化合物的合成

取1 mmol 二(正丁基)氧化锡、1 mmol 芳香酸(4-甲基苯甲酸、4-二甲氨基苯甲酸)、30 mL 甲醇,置于聚氟乙烯反应瓶中,设置微波有机合成系统 $120\text{ }^\circ\text{C}$

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,在适当溶剂中培养晶体,用于晶体结构测定。

无色晶体 **1**, 产率:75.6%(基于 $n\text{-Bu}_2\text{SnO}$), m.p. $158\sim 160\text{ }^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.90(t, 24H, $J=6.4\text{ Hz}$, $-\text{CH}_3$, Butyl-H), 1.38~1.69(m, 48H, $\text{SnCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, Butyl-H), 2.40(s, 6H, Ar- CH_3), 3.49(s, 6H, $-\text{OCH}_3$), 7.19(s, 4H, Ar-H), 7.88(s, 4H, Ar-H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100 MHz): δ 13.63~27.87($n\text{-Bu-C}$), 21.47(Ar- CH_3), 50.86, 51.06($-\text{OCH}_3$), 128.62, 129.75, 131.70, 141.53(Ar-C), 172.74($-\text{COO}-$); ^{119}Sn NMR(CDCl_3 , 186 MHz): δ -212.96, -213.95。 IR (KBr, cm^{-1}): 1 623 ν_{as} ($\text{COO}-$), 1 405 ν_{s} ($\text{COO}-$), 619 ν ($\text{Sn}-\text{O}-\text{Sn}$), 551 ν ($\text{Sn}-\text{C}$), 420 ν ($\text{Sn}-\text{O}$)。元素分析按 $\text{C}_{50}\text{H}_{92}\text{O}_8\text{Sn}_4$ 计算值(%): C 46.33, H 7.15; 实测值(%): C 46.61, H 7.30。

无色晶体 **2**, 产率:61.3%(基于 $n\text{-Bu}_2\text{SnO}$), m.p. $224\sim 226\text{ }^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.90(t, 24H, $J=7.2\text{ Hz}$, $-\text{CH}_3$, Butyl-H); 1.38~1.69(m, 48H, $\text{SnCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, Butyl-H), 2.89(d, 12H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.49(s, 6H, $-\text{OCH}_3$), 6.66(s, 4H, Ar-H), 7.88(s, 4H, Ar-H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100 MHz): δ 13.67~27.95($n\text{-Bu-C}$), 40.21($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 50.83, 51.22($-\text{OCH}_3$), 110.73, 121.63, 131.30, 152.59(Ar-C); 172.58($-\text{COO}-$); ^{119}Sn NMR(CDCl_3 , 186 MHz): δ -174.41, -215.25。 IR (KBr, cm^{-1}): 1 606 ν_{as} ($\text{COO}-$), 1 349 ν_{s} ($\text{COO}-$), 602 ν ($\text{Sn}-\text{O}-\text{Sn}$), 551 ν ($\text{Sn}-\text{C}$), 419 ν ($\text{Sn}-\text{O}$)。元素分析按 $\text{C}_{52}\text{H}_{98}\text{N}_2\text{O}_8\text{Sn}_4$ 计算值(%): C 46.12, H 7.29, N 2.07; 实测值(%): C 46.31, H 7.34, N 2.09。

1.3 X射线晶体衍射

选取大小分别为 $0.20\text{ mm}\times 0.19\text{ mm}\times 0.17\text{ mm}$ (**1**) 和 $0.20\text{ mm}\times 0.20\text{ mm}\times 0.20\text{ mm}$ (**2**) 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($\lambda=0.071\,073\text{ nm}$),在室温下以 $\varphi\sim\omega$ 扫描方式收集衍射数据。**1** 在 $1.72^\circ\sim 27.00^\circ$ 范围内收集衍射点;**2** 在 $1.69^\circ\sim 27.00^\circ$ 范围内收集点。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^[20]完成。化合物的主要晶体学

表 1 化合物的晶体学数据

Table 1 Crystallographic data of the compounds

Compound	1	2
Empirical formula	C ₅₀ H ₉₂ O ₈ Sn ₄	C ₅₂ H ₉₈ N ₂ O ₈ Sn ₄
Formula weight	1 296.00	1 354.08
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> / nm	1.359 54(6)	1.347 88(8)
<i>b</i> / nm	1.391 80(5)	1.391 05(9)
<i>c</i> / nm	1.644 11(6)	1.745 35(11)
β / (°)	106.775(2)	107.310(3)
<i>V</i> / nm ³	2.978 6(2)	3.124 3(3)
<i>Z</i>	2	2
<i>D_c</i> / (Mg·m ⁻³)	1.445	1.439
Absorption coefficient / mm ⁻¹	1.701	1.626
<i>F</i> (000)	1312	1376
Limiting indices (<i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>)	−8~16, −13~16, −19~19	−16~17, −18~14, −22~22
Reflections collected	16 591	20 755
Unique reflections (<i>R_{int}</i>)	5 245 (0.039 3)	7 070 (0.023 7)
Data with <i>I</i> >2σ(<i>I</i>)	2 978	5 140
Data, restraints, parameters	5 245, 138, 281	7 070, 20, 298
Goodness of fit on <i>F</i> ²	1.276	1.062
Completeness	0.998	0.990
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)]	0.067 9, 0.201 5	0.038 1, 0.099 7
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (all data)	0.118 4, 0.230 9	0.058 9, 0.118 1
(Δρ) _{max} (Δρ) _{min} / (e·nm ⁻³)	763, −641	580, −542

数据列于表 1。

CCDC:892010, **1**;839191, **2**。

1.4 抗肿瘤活性测定

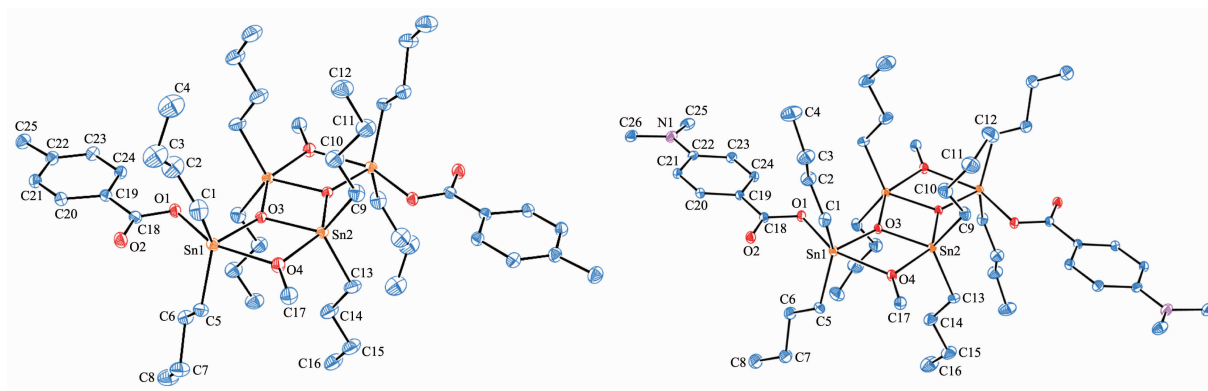
HT-29, HEPG2, MCF-7, KB 和 A549 细胞取自美国组织培养库, 用含 10% 牛胎血清的 RPMI1640 培养液, 在含 5% CO₂ (V/V) 的培养箱内于 37 °C 下培养, 用 MTT 法检测细胞增殖与生长抑制情况, 调整实验细胞数量使在 570 nm 获得 1.3 到 2.2 的吸光度, 将化合物测试药液 (0.1 nmol·L⁻¹~10 μmol·L⁻¹) 设置 6 个浓度, 每个浓度至少 3 个平行和 3 次重复实验。应用 GraphPad Prism 5.0 软件统计分析确定 IC₅₀ 值。

2 结果与讨论

2.1 晶体结构

化合物的晶体分子结构见图 1, 晶体属单斜晶系, *P*2₁/*n* 空间群, 主要键长和键角见表 2。晶体分子结构分析表明, 化合物由 2 个芳香酸、4 个二丁基锡和 2 个甲醇组成, 其中甲醇氧以 μ₂-O 桥联 Sn1 和

Sn2, 另一个氧以 μ₃-O 桥联 Sn1 和 Sn2 之外, 还桥联对称结构的 Sn2A 原子, 形成 Sn₄O₄ 架构的三梯状化合物。虽梯中四元环的 Sn-O 键长、键角 ∠Sn-O-Sn、∠O-Sn-O 各不相等, 但整个梯以中间四元环的中心为对称中心, 且四元环内 4 个原子构成的二面角 ∠Sn-O-Sn-O 和 ∠O-Sn-O-Sn、梯形与羧基构成的二面角均在 0°~0.65°, 因此, 中心结构原子具有良好的共平面性。O1 和 O4、O3A 和 O4 分别占据着 Sn1 和 Sn2 为中心的轴向位置, ∠O1-Sn1-O4 为 152.65(15)°, ∠O3A-Sn2-O4 为 146.45(14)°, O3、C1、C5 和 O3、C9、C13 分别占据赤道位置, 且 O3、C9、C13 和 Sn2 几乎共平面, 其 4 个原子的二面角分别为 0.43° (**1**), 1.01° (**2**), 但受 Sn1⋯O2 的影响, O3、C1、C5 和 Sn1 原子偏离平面较多, 它们的二面角分别为 15.31° (**1**) 和 16.31° (**2**)。4 个 Sn 原子连同 8 个丁基分别位于平面两边形成对称。梯端的羧基和甲醇分子沿梯环平面向外延展, 如 MMTA^[10]、吡啶-4-甲酸^[16]、3,4-二甲氨基苯甲酸和 *N*-(对甲苄基)羟胺^[15]等, 因此, 配基对中



Thermal ellipsoid probability: 5%

图 1 化合物 **1**(左)、**2**(右)的分子结构Fig.1 Molecular structure of **1** (left) and **2** (right)

表 2 化合物的部分键长和键角

Table 2 Selected bond lengths (nm) and angles ($^{\circ}$) for **1** and **2**

	1	2		1	2
Sn1-C1	0.209 7(11)	0.211 6(6)	Sn2-O3	0.203 5(4)	0.203 3(3)
Sn1-C5	0.199 6(10)	0.210 8(6)	Sn2-O4	0.212 8(5)	0.213 0(3)
Sn2-C9	0.207 6(10)	0.210 9(6)	Sn2-O3A	0.213 1(4)	0.212 9(3)
Sn2-C13	0.203 3(9)	0.211 9(6)	Sn2A-O3	0.213 1(4)	0.212 9(3)
Sn1-O1	0.213 4(5)	0.213 2(3)	C18-O1	0.125 5(10)	0.131 5(5)
Sn1-O3	0.200 9(4)	0.202 7(3)	C18-O2	0.121 3(10)	0.122 2(6)
Sn1-O4	0.224 1(5)	0.226 9(3)	C17-O4	0.145 6(10)	0.142 6(6)
O3-Sn1-C1	112.8(4)	110.8(2)	C13-Sn2-C9	116.0(4)	120.8(3)
O3-Sn1-O1	81.87(19)	81.31(12)	O3-Sn2-O4	72.64(18)	73.48(12)
C1-Sn1-O1	102.2(3)	102.2(2)	C13-Sn2-O4	98.9(4)	97.8(2)
O3-Sn1-C5	118.1(4)	112.3(2)	C9-Sn2-O4	98.7(3)	97.8(2)
C1-Sn1-C5	125.3(5)	132.8(3)	O3-Sn2-O3A	73.96(19)	73.39(12)
O1-Sn1-C5	103.4(4)	102.4(2)	C13-Sn2-O3A	99.4(3)	98.4(2)
O3-Sn1-O4	70.71(18)	70.65(11)	C9-Sn2-O3A	98.0(3)	98.4(2)
C1-Sn1-O4	87.8(4)	87.98(19)	O4-Sn2-O3A	146.59(19)	146.87(12)
O1-Sn1-O4	152.6(2)	151.96(12)	Sn1-O3-Sn2	114.46(19)	114.27(13)
C5-Sn1-O4	90.9(4)	88.8(2)	Sn1-O3-Sn2A	139.5(2)	139.12(14)
O3-Sn2-C13	122.0(3)	118.9(2)	Sn2-O3-Sn2A	106.05(19)	106.61(12)
O3-Sn2-C9	121.9(3)	120.4(2)			

Symmetry codes: A: $-x+1, -y+2, -z$ for **1**; A: $-x, -y+2, -z+2$ for **2**

心骨架结构和 Sn-O 键长的影响不明显,但平面上基团的空间效应影响梯形结构,如以苄基替代丁基的类似化合物中,由于苄基比丁基的基团位阻大,锡(Sn1 和 Sn2)与苄基碳形成的 Sn-CH₂Ph 键长比与丁基碳(C1、C4、C9 和 C13)形成的键更长,丁基碳与氧(O3、O3A 和 O4)形成的所有键角均不相等,羧基与梯端 Sn1 形成 Sn1-O1 共价键,羧基另一氧原子与

Sn1 形成分子内的弱作用,Sn1 与 O2 距离分别为 0.283 4 nm (**1**)和 0.284 4 nm (**2**),远低于范德华半径之和(0.368 nm)^[21],因此,Sn1 与配基原子形成比 Sn2 与配基原子形成的三角双锥六面体畸变程度更高。

2.2 构象理论分析

理论上,四元环梯形骨架平面结构的形成要求基团之间要有适度的空间。因此,羧基与二丁基氧化

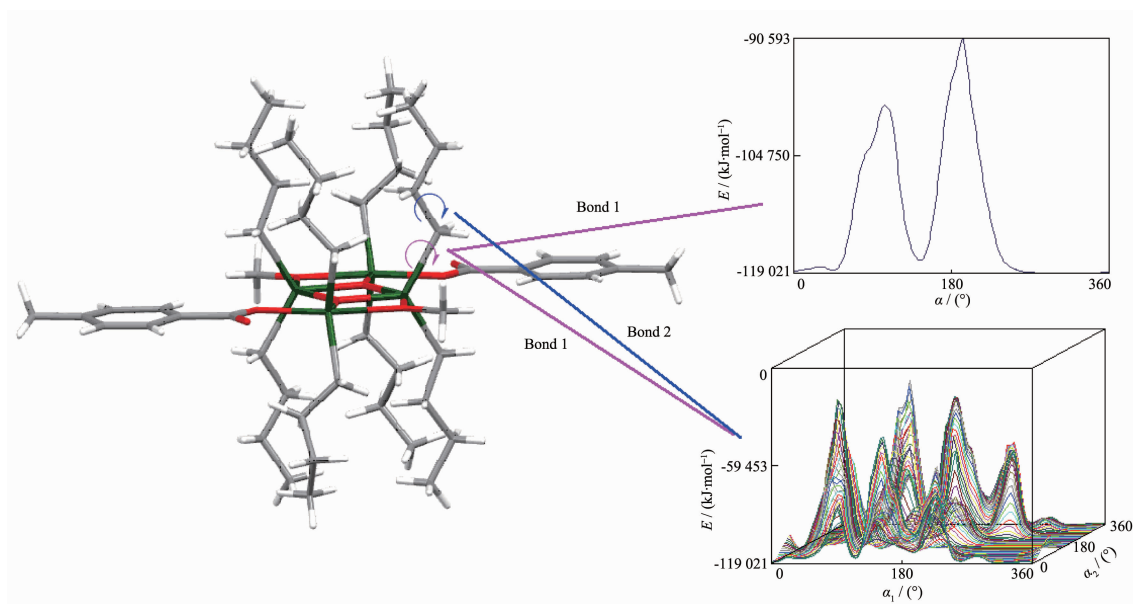


图 2 化合物 **1** 晶胞中丁基 Sn2-C9 旋转(右上)及 Sn2-C9、C9-C10 键旋转(右下)作用能随旋转角变化
Fig.2 Strain energy of Lennard-Jones with the rotation angle of the Sn2-C9 bond (right above), or Sn2-C9 (bond 1) and C9-C10 (bond 2) (right below) in the unit cell for compound **1**

锡反应,应优先形成空间效应较小的(A)型丁基锡羧酸酯化合物^[22]。标题化合物的合成存在,引起我们对结构的思考。晶体结构分析表明,位于平面上、下排列的丁基,通过 Sn2-C 键向梯外偏离 $10^{\circ}\sim 30^{\circ}$, $\angle \text{O3-Sn2-C}$ 在 $100^{\circ}\sim 120^{\circ}$ 之间,以形成“稳定”结构,尽管产生梯状骨架结构的原因需进一步研究,但基团的空间位阻可能是重要因素。为了探索这种梯状骨架平面上基团取向对分子体系能的影响,我们以化合物 **1** 的晶体结构为例,考察了化合物 **1** 晶胞中丁基 Sn2-C9 键旋转 360° 产生的各个构象和对应的 Lennard-Jones 作用能之间的关系。理论计算表明, Sn2-C9 键旋转所构成的 $E-\alpha$ 图如图 2(右上图),可见 Sn2-C9 单键旋转过程与基团间的作用有 2 个主要能垒,其中最大能垒 E 为 $28\,340\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,说明空间位阻较大, Sn2-C9 单键不能自由旋转。还存在多个低能 E_{α} 构象: $E_{0^{\circ}}=-119\,021\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $E_{44^{\circ}}=-118\,675\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $E_{144^{\circ}}=-117\,512\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $E_{289^{\circ}}=-119\,016\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $E_{339^{\circ}}=-119\,021\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 晶体结构正处于最低能构象($\alpha=0^{\circ}$),使化合物稳定。基于此,我们进一步考察了晶胞中 Sn2-C9(Bond 1)和 C9-C10(Bond 2)键同时旋转产生的构象和作用能,结果形成如图 2(右下图)的 $E-\alpha_1, \alpha_2$ 曲面图,出现有多个较大能垒 E_{α_1, α_2} ,阻碍丁基的位移。也形成 27 个低能构象,其中最低能构象正是晶体结构 $E_{0^{\circ}, 0^{\circ}}$ 时的构象,这可能是化合物梯状骨架平面结构能稳定存在的重要原因,

也为苯基、环己基锡化合物空间位阻太大不能形成类似结构提供了理论参考。

2.3 谱学性质

有机锡羧酸酯的红外光谱特征峰 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ 与 $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$ 之差 $\Delta\nu$ 为 218 cm^{-1} (**1**), 257 cm^{-1} (**2**), 均大于 200 cm^{-1} , 表明羧基 $\text{C}=\text{O}$ 的氧与锡未形成 $\text{C}=\text{O}\rightarrow\text{Sn}$ 配键, 羧基的 $\text{C}=\text{O}$ 双键和 $\text{C}-\text{O}$ 单键有明显的差异, 羧基氧与锡形成单齿(A 型)化合物^[23-24]。 551 cm^{-1} $\nu(\text{Sn}-\text{C})$ ^[25], $420(1)$ 、 $419(2)\text{ cm}^{-1}$ $\nu(\text{Sn}-\text{O})$ 和 $619(1)$ 、 $602(2)\text{ cm}^{-1}$ $\nu(\text{Sn}-\text{O}-\text{Sn})$ 特征峰佐证了化合物的结构^[26]。化合物 **1** 和 **2** 中丁基、甲氧基的 ^1H NMR, 以及丁基、甲氧基和羧基的 ^{13}C NMR 谱的化学位移相似。化合物 **1** 和 **2** 分别受甲基和二甲氨基的影响, 苯环的 ^{13}C NMR 化学位移有所不同。在 ^{119}Sn NMR 上 4 个 Sn 原子只出现 2 种锡 ^{119}Sn 的谱线。以上表征均支持化合物的结构与 X 射线晶体衍射实验结果一致。

2.4 化合物 **1** 的热稳定性

为了研究化合物的热稳定性, 在空气氛下, 以 $20\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的加热速度和 $20\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 气体流速, 在 $40\sim 600\text{ }^{\circ}\text{C}$ 范围内, 对化合物 **1** 进行热重测试, 研究其热稳定性, 结果如图 3。可见随温度的升高, 化合物 **1** 在 $40\sim 220\text{ }^{\circ}\text{C}$ 范围几乎未发现失重, 但在大于 $220\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时化合物明显失重, $410\text{ }^{\circ}\text{C}$ 后残余物恒重在 46.1% , 在 $220\sim 410\text{ }^{\circ}\text{C}$ 范围失重 53.9% , 若以化合物分解失去有机基团, 残余物为 SnO_2 计算, 理论值为

表 3 化合物和顺铂对体外肿瘤细胞的半抑制率

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

Compound	$\text{IC}_{50} / (\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$				
	HT-29	HepG2	MCF-7	KB	A549
1	0.048	0.773	0.373	0.455	0.866
2	0.057	0.820	0.519	0.333	0.833
Cisplatin ^[28-29]	58	65	88	2.65	1.51

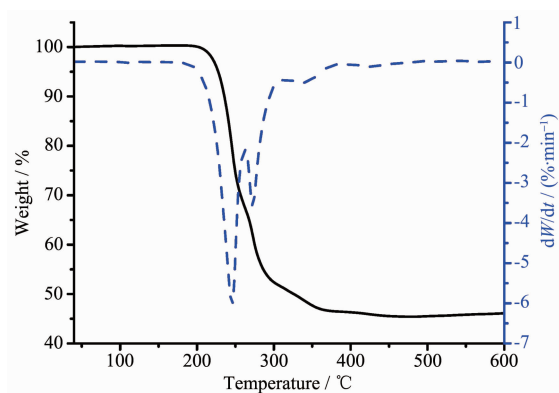


图 3 化合物 1 的热重曲线

Fig.3 TG-DTG curve for **1**

46.52%,与实验结果相吻合,因此,化合物 **1** 在低于 220 °C 可稳定存在。

2.5 抗肿瘤活性

表 3 列出化合物 **1**、**2** 及顺铂对体外肿瘤细胞(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))的生长抑制活性,可见化合物 **1**、**2** 对 5 种肿瘤细胞都有明显的抑制作用,且都大大优于顺铂^[27-29]。尤其对 HT-29 抑制作用效果更好。

3 结 论

在微波甲醇溶剂热条件下,合成了 2 个 Sn_4O_4 梯形结构二丁基锡羧酸酯,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,可望作为广谱抗癌的候选化合物。

参考文献:

- [1] Fish R H. *J. Organomet. Chem.*, **2015**,**782**:3-16
- [2] Hadjikakou S K, Hadjiliadis N. *Coord. Chem. Rev.*, **2009**,**253**: 235-249
- [3] Chandrasekhar V, Thirumoorathi R. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**: 4578-4585
- [4] Ma C, Sun J, Zhang R. *J. Organomet. Chem.*, **2006**,**691**:5873-

5886

- [5] Zhang J H, Zhang R F, Ma C L, et al. *Polyhedron*, **2011**,**30**: 624-631
- [6] Ma C, Li Q, Guo M, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2009**,**694**: 4230-4240
- [7] Airapetyan D V, Petrosyan V S, Gruener S V, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2013**,**747**:241-248
- [8] Iqbala M, Ali S, Muhammad N, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2013**,**723**:214-223
- [9] Zheng G L, Ma J F, Yang J, et al. *Chem. Eur. J.*, **2004**,**10**: 3761-3768
- [10] Yu H X, Ma J F, Xu G H, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2006**,**691**:3531-3539
- [11] Wang Q F, Ma C L, He G F, et al. *Heteroat. Chem.*, **2012**, **23**(6):531-538
- [12] Xiao X, Du D F, Tian M, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2012**, **715**:54-63
- [13] Sougoule A S, Mei Z M, Xiao X, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2014**,**758**:19-24
- [14] YU Jiang-Xi(庾江喜), FENG Yong-Lan(冯泳兰), PENG Yan (彭雁), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2014**, **30**(5):1135-1142
- [15] ZHANG Fu-Xing(张复兴), WANG Jian-Qiu(王剑秋), KUANG Dai-Zhi(邝代治), et al. *Chinese J. Appl. Chem.*(应用化学), **2009**,**26**(6):662-666
- [16] KUANG Dai-Zhi(邝代治), FENG Yong-Lan(冯泳兰), ZHANG Fu-Xing(张复兴), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2010**,**26**(12):2160-2164
- [17] ZHANG Fu-Xing(张复兴), WANG Jian-Qiu(王剑秋), KUANG Dai-Zhi(邝代治), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2011**,**27**(6):1111-1115
- [18] ZHANG Fu-Xing(张复兴), WANG Jian-Qiu(王剑秋), KUANG Dai-Zhi(邝代治), et al. *Chinese J. Appl. Chem.*(应用化学), **2012**,**29**(5):520-525
- [19] Baghurst D R, Chippindale A M, Mingos D M P. *Nature*, **1988**,**332**:311
- [20] Sheldrick G M. *SHELX-97, Program for the Solution and the Refinement of Crystal Structures*, University of Göttingen, Germany, **1997**.
- [21] Bondi A. *J. Phys. Chem.*, **1964**,**68**:441-451

- [22]Ma C L, Han Y F, Zhang R F. *J. Organomet. Chem.*, **2004**, **689**:1675-1683
- [23]Chandrasekhar V, Singh P. *Organometallics*, **2008**,**27**:4083-4087
- [24]Ma C, Sun J, Zhang R, et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2006**,**359**:4179-4190
- [25]Chandrasekhar V, Thirumoorthi R, Metre R K, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2011**,**696**:600-606
- [26]Zhu C, Yang L, Li D, et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2011**,**375**:150-157
- [27]Shang X, Ding N, Xiang G. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**,**48**:305-312
- [28]Motswainyana W M, Onani M O, Madiehe A M. *Polyhedron*, **2012**,**41**:44-51
- [29]Kaluđerović G N, Paschke R, Prashar S, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2010**,**695**:1883-1890