

1-(Z)-[2-(三芳基锡基)乙烯基] 环戊醇及其衍生物的合成及生物活性

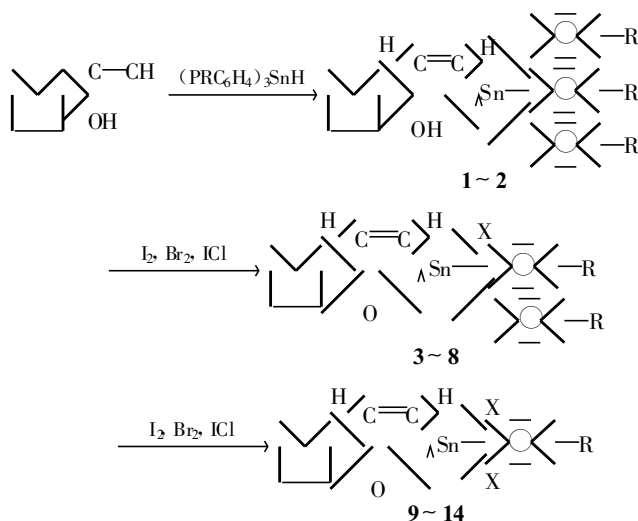
岳淑美* 戴慧聪 潘华德

(东北师范大学化学系 长春 130024)

摘 要 合成了 14 种新的 (Z)-[2-(三芳基锡基)乙烯基] 环戊醇类有机锡化合物, 通过元素分析、IR、 ^1H NMR 对所合成的化合物进行了表征, 结果表明 (Z)-[2-(三芳基锡基)乙烯基] 环戊醇类有机锡化合物中乙烯式双键为顺式构型, 分子内羟基与锡原子发生配位, 形成五元螯合环. 生物活性测定结果表明, 二卤化物在抗癌, 免疫及受体作用等方面具有优良的活性.

关键词 (Z)-[2-(三芳基锡基)乙烯基] 环戊醇, 合成, 生物活性

对有机锡化合物生物活性的研究近年来非常活跃^{1~3]}. 1992 年, Gielen 等采用甾环类炔醇合成了 $\text{O} \rightarrow \text{Sn}$ 配位的有机锡甾环类化合物, 并认为这类化合物的抗癌活性优于顺铂类化合物^{4]}. 美中不足的是这些化合物的有机前体价格昂贵, 产率较低, 不易确定构效关系. 鉴于这类甾环前体中五元环部分是与锡原子直接作用的部分, 本文直接选用比较廉价的五元环炔醇为原料, 设计合成了一系列分子内 $\text{O} \rightarrow \text{Sn}$ 配位的有机锡环戊醇类化合物并取得了较好的产率. 生物活性测试表明, 部分化合物在抗癌, 免疫及受体作用等方面具有优良的活性. 合成路线如下:



化合物	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
R	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃
X			Cl	Cl	Br	Br	I	I	Cl	Cl	Br	Br	I	I

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

PE 2400 型 CHN 元素自动分析仪, Alpha Centacr 型 FTIR 红外光谱仪(KBr 压片), Brucker AC-80 型核磁共振仪(TMS 为内标); Carzeissvia-20X 射线荧光光谱仪测锡, 所有试剂均为市售分析纯. 1-乙炔基环戊醇按文献[5, 6] 合成, 三苯基氢化锡按文献[7] 合成.

1.2 化合物的合成

参照文献[8, 9] 方法合成化合物 **1**, 在氮气保护下, 分别将 9. 3 g (84. 5 mmol) 1-乙炔基环戊醇和 300 mg 过氧化苯甲酰加到等摩尔的三苯基氢化锡的乙醚溶液中, 室温搅拌 4 h, 蒸去溶剂(旋转蒸发)得 35 g 固体, 加 30 mL 乙醇(95%), 加热溶解, 冷却, 有白色晶体析出, 抽滤得 26 g, 产率 68%, mp 79~80 °C. 同法合成三对甲基锡基乙烯基环戊醇 **2** 白色晶体, 产率 63%, mp 129~130 °C.

电磁搅拌下, 将 0. 79 g (1. 73 mmol) 三苯基锡基乙烯基环戊醇与 10 mL 含等摩尔的 ICl 的四氯化碳溶液在室温反应 2 h, 减压除去溶剂, 得 0. 8 g 粘稠物, 小心加入 10 mL 环己烷, 加热混溶, 冷却, 有化合物 **3** 白色晶体析出, 抽滤得 0. 55 g, 产率 76%, mp 149~150 °C. 同法合成了化合物 **4~8**.

搅拌下, 取 0. 79 g (1. 73 mmol) 三苯基锡基乙烯基环戊醇与 20 mL 含 3. 46 mmol ICl 的四氯化碳溶液混溶, 冰盐浴(−10 °C 下)反应 1 h, 移去冰浴, 室温下继续搅拌 1 h, 减压除去溶剂, 得 1. 4 g 粘稠物, 加入 10 mL 氯仿/石油醚(60~90 °C)(体积比 1 : 1), 加热溶解, 得化合物 **9** 白色晶体 0. 68 g, 产率 52%, mp 121~122 °C. 同法合成了化合物 **10~14**.

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成及波谱分析

化合物 **1** 通常可用氯气氯化, 但这种方法过于激烈, 反应不易控制且副产物多, 难以分离, 本文采用 ICl 代替 Cl₂, 可使反应在温和条件下进行, 且易定量氯化, 产率较高(表 1).

表 1 目标化合物的实验数据和分析数据

化合物	分子式	mp/ °C	收率/ %	元素分析实测值(计算值)/ %		
				C	H	Sn
1	C ₂₅ H ₂₆ OSn	79~80	68	65. 12(64. 93)	5. 62(5. 61)	25. 89(26. 90)
2	C ₂₈ H ₃₂ OSn	129~130	63	67. 71(66. 82)	6. 40(6. 41)	23. 60(23. 58)
3	C ₁₉ H ₂₁ ClOSn	149~150	76	53. 85(54. 69)	5. 08(5. 01)	28. 32(28. 36)
4	C ₁₉ H ₂₁ ClOSn	145~146	57	56. 31(56. 35)	5. 58(5. 63)	26. 51(26. 52)
5	C ₁₉ H ₂₁ BrOSn	143~444	76	49. 15(49. 18)	4. 60(4. 56)	25. 49(25. 58)
6	C ₂₁ H ₂₅ BrOSn	144~145	48	51. 24(51. 26)	4. 94(5. 12)	23. 19(24. 13)
7	C ₁₉ H ₂₁ IOSn	126~127	60. 7	44. 68(44. 65)	4. 19(4. 14)	22. 29(22. 23)
8	C ₂₁ H ₂₅ IOSn	96~97	61	46. 75(46. 78)	4. 71(4. 67)	22. 01(22. 02)
9	C ₁₃ H ₁₆ Cl ₂ OSn	121~122	52	41. 22(41. 32)	4. 26(4. 27)	31. 40(31. 40)
10	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ OSn	109~110	66	42. 03(42. 97)	4. 60(4. 63)	29. 24(30. 29)
11	C ₁₃ H ₁₆ Br ₂ OSn	102~103	54. 3	33. 48(33. 45)	3. 54(3. 46)	25. 38(25. 43)
12	C ₁₄ H ₁₈ Br ₂ OSn	98~99	42	35. 02(34. 97)	3. 76(3. 77)	24. 71(24. 69)
13	C ₁₃ H ₁₆ I ₂ OSn	118~120	60. 6	27. 83(27. 80)	2. 90(2. 88)	21. 25(22. 21)
14	C ₁₄ H ₁₈ I ₂ OSn	101~102	52	28. 36(29. 24)	3. 11(3. 16)	20. 58(20. 61)

在 IR 谱中所合成的化合物均在 3400~350 cm⁻¹ 范围内出现了羟基的中等强度窄峰(表

2), 且与正常的叔醇的C—O伸缩振动频率相比(1150 cm^{-1} 附近), 目标化合物的C—O伸缩振动均向低频移动, 说明目标化合物中均存在着O→Sn配位键, 因而阻碍了分子间羟基的缔合. 分子内氧与锡配位后氧原子上电子云密度降低, 削弱了C—O键, 故与传统的叔醇相比, $\nu_{\text{C-O}}$ 的降低更为明显.

表 2 目标化合物的 IR 及 ^1H NMR 数据

化合物	IR, ν/cm^{-1}		^1H NMR(CDCl_3), δ
	O—H	C—O	
1	3578	1073	1.033(s, 1H, OH), 1.3~1.8(b, 8H, C_5H_8), 6.213(d, $J=12.4\text{ Hz}$, 1H, CHSn), 7.04(d, $J=12.4\text{ Hz}$, 1H, CH), 7.2~7.5(m, 15H, $3\text{C}_6\text{H}_5$)
2	3575	1068	0.99(s, 1H, OH), 1.5~1.8(b, 8H, C_5H_8), 2.32(s, 3H, CH_3), 6.10(d, $J=12\text{ Hz}$, 1H, CHSn), 6.92(d, $J=12\text{ Hz}$, 1H, CH), 7.2~7.6(m, 12H, $3\text{C}_6\text{H}_4$)
3	3424	1076	2.32(s, 1H, OH), 1.4~1.8(b, 8H, C_5H_8), 6.244(d, $J=11.3\text{ Hz}$, 1H, CHSn), 6.902(d, $J=11.3\text{ Hz}$, 1H, CH), 7.2~7.5(m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$)
4	3534	1066	2.17(s, 1H, OH), 2.35(s, 3H, CH_3), 1.4~1.8(b, 8H, C_5H_8), 6.234(d, $J=11\text{ Hz}$, 1H, CHSn), 6.84(d, $J=11\text{ Hz}$, 1H, CH), 7.2~7.6(m, 8H, $2\text{C}_6\text{H}_4$)
5	3492	1074	2.27(s, 1H, OH), 1.4~1.8(b, 8H, C_5H_8), 6.29(d, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H, CHSn), 6.871(d, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H, CH), 7.2~7.5(m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$)
6	3536	1072	2.10(s, 1H, OH), 2.35(s, 3H, CH_3), 1.4~1.8(b, 8H, C_5H_8), 6.296(d, $J=11.4\text{ Hz}$, 1H, CH-Sn), 6.866(d, $J=11.4\text{ Hz}$, 1H, CH), 7.216~7.634(m, 8H, $2\text{C}_6\text{H}_4$)
7	3410	1072	2.71(s, 1H, OH), 4.4~1.8(b, 8H, C_5H_8), 6.38(d, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H, CHSn), 6.8(d, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H, CH), 7.2~7.8(m, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$)
8	3558	1059	1.91(s, 1H, OH), 2.34(s, 3H, CH_3), 1.4~1.8(b, 8H, C_5H_8), 6.38(d, $J=11.4\text{ Hz}$, 1H, CH-Sn), 6.79(d, $J=11.3\text{ Hz}$, 1H, CH), 7.2~7.6(m, 8H, $2\text{C}_6\text{H}_4$)
9	3444	1067	3.28(s, 1H, OH), 1.4~1.8(b, 8H, C_5H_8), 6.2(d, $J=10.4\text{ Hz}$, 1H, CHSn), 6.96(10.4 Hz, 1H, CH), 7.3~7.8(m, 5H, C_6H_5)
10	3543	1064	3.0(s, 1H, OH), 2.37(s, 3H, CH_3), 1.3~1.7(b, 8H, C_5H_8), 6.2(d, $J=10.3\text{ Hz}$, 1H, CHSn), 6.96(d, $J=11.3\text{ Hz}$, 1H, CH), 7.2~7.6(m, 4H, C_6H_4)
11	3490	1072	2.97(s, 1H, OH), 1.4~1.8(b, 8H, C_5H_8), 6.3(d, $J=10.4\text{ Hz}$, 1H, CH-Sn), 6.87(d, $J=10.4\text{ Hz}$, 1H, CH), 7.3~7.8(m, 5H, C_6H_5)
12	3479	1066	2.77(s, 1H, OH), 2.37(s, 3H, CH_3), 1.3~1.8(b, 8H, C_5H_8), 6.3(d, $J=10.1\text{ Hz}$, 1H, CHSn), 6.87(d, $J=10.1\text{ Hz}$, 1H, CH), 7.2~7.6(m, 4H, C_6H_4)
13	3479	1066	2.51(s, 1H, OH), 1.4~1.8(b, 8H, C_5H_8), 6.4(d, $J=10.3\text{ Hz}$, 1H, CHSn), 6.6(d, $J=10.3\text{ Hz}$, 1H, CH), 7.2~7.8(m, 5H, C_6H_5)
14	3534	1059	2.43(s, 1H, OH), 2.28(s, 3H, CH_3), 1.4~1.8(b, 8H, C_5H_8), 6.5(d, $J=10\text{ Hz}$, 1H, CHSn), 7.03(d, $J=10\text{ Hz}$, 1H, CH), 7.1~7.8(m, 4H, C_6H_4)

在 ^1H NMR 谱中(数据见表 2), 所有卤化合物中羟基氢的化学位移与 **1** 和 **2** 相比均向低场移动, 其移动顺序为: 二卤化合物> 一卤化合物, 氯化物> 溴化物> 碘化物, 这是由于卤原子取代苯环后使得锡原子的 Lewis 酸性增强, 从而使锡原子与羟基氧原子的配位能力增加, 增加幅度为 $\text{Cl}>\text{Br}>\text{I}$, 所有化合物中 $J_{\text{HC-CH}}$ 均小于 12 Hz, 说明目标化合物中的乙烯式双键均采用顺式结构^[8], 这是分子内 O→Sn 配位的必然结果.

2.2 生物活性

抗癌活性采用四氮唑盐(MTT)比色法, 测定化合物对肿瘤细胞的抑制及存活作用. 免疫活性通过对大鼠腹腔肥大细胞的抑制作用来观察其活性. 对离子通道, 受体作用通过配合物对细胞膜上 Ca^{2+} 离子通道作用来观察其对血管的收缩和舒张作用. 并通过 α_1 受体结合实验测定配合物抑制去甲肾上腺素的结合作用. 上述各项实验均在观察 24 h 后记录结果. 详细结果见表 3、表 4、表 5.

表 3 目标化合物对肿瘤细胞的抑制率(%)

化合物	肿瘤细胞	用药浓度/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)			IC_{50}^* / ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	化合物	肿瘤细胞	用药浓度/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)			IC_{50}^* / ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)
		0.1	0.5	5				0.1	0.5	5	
1	KB	0	4.8	73	2.4	8	KB	17.5	62.4	100	0.54
	HCT	0	12	74.1	1.8		HCT	16.3	68.1	100	0.42
	Bel	3.0	35	81	1.5		Bel	22.1	82.1	100	0.39
2	KB	0	4.3	71	2.4	9	KB	51	90.2	100	0.8
	HCT	0	9	70	2.1		HCT	42	88.4	100	0.5
	Bel	0	17	78	1.8		Bel	45.1	83.4	100	0.4
3	KB	11.5	41.5	87.2	1.2	10	KB	51	92.3	100	0.7
	HCT	26.6	49.6	99.9	0.7		HCT	43.2	89.5	100	0.42
	Bel	8.9	43.5	99.7	1.1		Bel	47.1	88.2	100	0.3
4	KB	10.2	42.1	89.2	1.3	11	KB	39	82.1	99.5	0.77
	HCT	21.5	50.2	99.1	0.6		HCT	43	86.9	98.2	0.5
	Bel	11.4	44.1	99.6	0.8		Bel	49.4	80.3	100	0.49
5	KB	18.2	45	95.4	1.0	12	KB	37.8	81.2	90.3	0.8
	HCT	27.1	52	98.6	0.9		HCT	41.1	87.5	97.2	0.6
	Bel	12.8	75.1	100	0.6		Bel	47.3	89.3	100	0.46
6	KB	19.1	48	98.6	0.9	13	KB	45.7	85.7	100	0.7
	HCT	28.2	51	100	0.5		HCT	47.5	85.3	100	0.61
	Bel	11.9	78.2	99.1	0.7		Bel	43.9	88.4	100	0.54
7	KB	17.1	61.7	98.3	0.54	14	KB	41.6	86.8	100	0.7
	HCT	15.7	67.2	100	0.41		HCT	48.3	88.2	100	0.59
	Bel	21.8	80.1	100	0.4		Bel	44.5	87.1	100	0.51

*半数致死量.

表 4 目标化合物对大鼠腹腔肥大细胞的抑制率(%)

化合物	用药浓度/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		化合物	用药浓度/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	
	20	200		20	200
1	20.0	40.0	8	50.1	96.2
2	23.2	42.6	9	97.5	97.5
3	28.0	97.0	10	94.6	98.0
4	24.1	89.2	11	90.5	98.4
5	55.6	98.9	12	22.6	99.2
6	51.3	94.3	13	95.5	98.2
7	51.2	95.4	14	95.5	98.6

表 3 显示了所合成的化合物对 3 种癌细胞(KB, HCT 和 Bel)的抑制活性. 在初筛 $5\mu\text{mol/L}$ 浓度下, 所有化合物均表现出活性, 但当用药浓度降到 $0.5\mu\text{mol/L}$ 时, 化合物间的差别才显示出来. 化合物 1 和 2 的活性差——卤化物的抑制率均在 40% 以上, 而二卤化物则达 80%. 当进一步降低用药浓度($0.1\mu\text{mol/L}$)时, 二卤化物的抑制率仍在 40%, 化合物 1~8 活性很低甚至无效.

表 4 给出了化合物对大鼠腹腔肥大细胞脱颗粒的抑制活性, 其中当用药剂量在 $200\mu\text{mol/L}$ 时, 化合物 1 和 2 的活性较低, 仅为 40%, 而化合物 3~14 则在 95% 以上. 当用药剂量降至 $20\mu\text{mol/L}$ 时, 差别较大, 其中二卤化合物抑制率仍在 90% 以上, 而化合物 1~8 则表现为低效, 毒性试验表明上述化合物毒性较大.

从表 5 中化合物对血管 Ca^{2+} 通道的影响来看, 化合物 3~14 有一定的扩血管作用, 其中二碘化合物 13 和 14 呈强阳性反应, 即有明显的降血压作用. 同时在测试浓度下, 化合物 3~14 可以抑制去甲肾上腺素与 α_1 受体结合, 其中二卤化合物效果最佳. 而化合物 1 和 2 在上述两种测试体系中均表现为无效. 生物活性测试表明苯环上甲基的存在对活性的影响不大.

表 5 目标化合物对离子通道及 α_1 受体结合试验

化合物	对血管 Ca^{++} 通道效应 1%	Pr_2 与 α_1 受体结合 的抑制率 1%	化合物	对血管 Ca^{++} 通道效应 1%	Pr_2 与 α_1 受体结合 的抑制率 1%
1	0	6	8	25	69
2	0	0	9	43.5	70.2
3	21.8	55.2	10	41	69.4
4	21.8	54	11	41.7	93.3
5	18.9	52.7	12	44.2	98.4
6	18.9	53.2	13	93	100
7	35	68.7	14	94.2	100

用药浓度为 10^{-5} mol/L.

生物活性测定结果均为中国科学院药物研究所协作提供, 特此感谢.

参 考 文 献

1 Saxena A K, Huber F. *Appl Organomet*, 1987, **1**(1): 39
2 Gielen M, Huade P, Rudolph W. Eur Pat Appl EP 484596, 1992(*Chem Abstr*, 1992, **117**: 111807x)
3 Huade P, Rudolph W, Meunier-Pire J *et al.* *Organometallics*, 1990, **9**: 2199
4 Gielen M, Lelieved P, De Vos D *et al.* *Inorg Chim Acta*, 1992, **196**: 115
5 Ugi I, Meyr R. *Org Synth Coll*, 1973, **5**: 1060
6 Verkuijsse H D, De Graaf W, Brandsma L. *Synth Commn*, 1988, **8**: 131
7 Kuivila H G, Beumel Jr O F. *J Am Chem Soc*, 1961, **83**: 1246
8 a) Vanderkerk G J M, Noltes J Z, Luijten J Z A. *J Appl Chem*, 1957, **7**: 366
b) Henry G K, Beumel O F Jr. *J Am Chem Soc*, 1961, **83**: 1246
9 Huade Pan, Rudolph W, Zacqueline M. *Organometallics*, 1990, **9**: 2199
10 赵天增. 核磁共振氢谱. 北京: 北京大学出版社, 1983: 106

Syntheses and Biological Activities of 1-(Z)-[2-(Triarylstannyl) vinyl] Cyclopentanols and Their Derivatives

Yue Shumei^{*}, Dai Huicong, Pan Huade
(Department of Chemistry, Northeast Normal University, Changchun 130024)

Abstract Fourteen 1-(Z-[2-(triarylstannyl)vinyl] cyclopentanols were prepared by the reaction of tri-arylitin hydrids with 1-ethynylcyclopentanol. The reaction of compounds **1** and **2** with ICl, Br₂, and I₂ gave six organotin halides, respectively. The compounds were characterized by elemental analysis, IR, ¹H NMR and some of them showed antitumor and immune activities.

Keywords triarylstannyl-vinyl cyclopentanol, synthesis, biological activity