

有机锡(IV)配合物 $\{[(n-C_4H_9)_2Sn(0.5 \cdot O_2CCH_2C_{12}H_8N)(0.5 \cdot C_2H_5O)]_2O\}_2 \cdot (C_{12}H_8NH)$ 的合成、结构和抑瘤活性

高中军^{a*} 刘广军^a 尹汉东^b

(^a济宁学院化学系 曲阜 273155; ^b聊城大学化学化工学院 聊城)

摘 要 由 9-咔唑乙酸和二丁基氧化锡反应制得了新配合物 $\{[(n-C_4H_9)_2Sn(0.5 \cdot O_2CCH_2C_{12}H_8N)(0.5 \cdot C_2H_5O)]_2O\}_2 \cdot (C_{12}H_8NH)$ 。通过元素分析、红外光谱和核磁共振氢谱对其结构进行了表征,用 X 射线单晶衍射测定了配合物的晶体和分子结构。该配合物晶体属于单斜晶系, $C2/c$ 空间群, 晶胞参数 $a = 2.797\ 5(13)\text{ nm}$, $b = 2.153\ 4(10)\text{ nm}$, $c = 1.515\ 4(7)\text{ nm}$, $\beta = 118.759(6)^\circ$, $V = 8.003(7)\text{ nm}^3$, $Z = 4$, $\mu = 1.285\text{ mm}^{-1}$, $D_c = 1.386\text{ g/cm}^3$, $F(000) = 3\ 408$, $R = 0.0571$, $wR = 0.136\ 2$, $GOF = 1.005$ 。结构测定表明,它具有以 Sn_2O_2 四元环为中心,中心对称的二聚体结构。内、外环 Sn 原子均为五配位的畸变三角双锥构型。生物活性测试结果表明,该配合物对体外培养的乳腺癌细胞株 MCF-7 和结肠癌细胞株 WiDr 有较好的抑制活性。

关键词 有机锡(IV)配合物, 咔唑乙酸, 合成, 晶体结构, 抗癌活性

中图分类号: O641

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2009)02-0140-04

二有机锡羧酸酯因其具有广泛的生物活性而日益受到重视^[1,2]。研究证明,它们的生物活性与锡的配位状态有关^[3],而 Sn 原子的配位状态则取决于与 Sn 原子相连的烃基的结构和羧酸基配体的类型^[4]。为了解这类化合物的生物活性与其结构的关系,已合成了许多不同类型的有机锡羧酸配合物,发现了不少新型结构的有机锡配合物^[5~7]。为了进一步探索烃基锡羧酸衍生物的结构类型、羧酸配体与 Sn 原子的作用方式以及分子结构与其生物活性的关系,本文合成了新的有机锡配合物 $\{[(n-C_4H_9)_2Sn(0.5 \cdot O_2CCH_2C_{12}H_8N)(0.5 \cdot C_2H_5O)]_2O\}_2 \cdot (C_{12}H_8NH)$,利用元素分析、红外光谱、核磁共振氢谱表征了它们的结构,用 X 射线单晶衍射确定了该配合物的分子结构。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

实验所用试剂均为分析纯。配体 9-咔唑乙酸是按文献[8]方法由咔唑和氯乙酸合成。X4 型显微熔点仪(北京光学仪器厂),温度计未经校正;PE-2400 II 型元素分析仪(美国 PE 公司);Nicolet-460 型红外光谱仪(美国 Nicolet 公司),KBr 压片;Mercury Plus-400 型核磁共振仪(美国 Varian 公司),TMS 为内标, $CDCl_3$ 为溶剂;Bruker Smart-1000 CCD 型 X 射线衍射仪(德国 Bruker 公司)。

1.2 配合物的合成

在 Schleck 管中加入 9-咔唑乙酸(4.0 mmol),二丁基氧化锡(4.0 mmol)和 30 mL 无水乙醇,搅拌下加热回流 5 h,减压蒸去溶剂,得白色固体。用二氯甲烷-正己烷重结晶,得无色晶体 1.2 g,产率 72%, mp 210 $^\circ\text{C}$;元素分析(计算值)/%:C 54.62(54.67),H 6.73(6.70),N 2.48(2.52);IR(KBr), σ/cm^{-1} : 3 306(m, N—H), 2 922, 2 852(s, C—H), 1 629, 1 384(m, CO_2), 1 577, 1 556, 1 429(m, ArH), 631(m, Sn—O—Sn), 540(w, Sn—C), 489(w, Sn—O);¹H NMR($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 0.91 ~ 1.78(m, 78H, $CH_3CH_2CH_2CH_2$, CH_3), 4.36(m, 4H, $SnOCH_2$), 4.92(s, 4H, NCH_2), 5.10(s, 1H, NH), 6.74 ~ 7.56(m, 24H, Ar—H)。

2008-01-13 收稿, 2008-05-18 修回

国家自然科学基金(20271025)和山东省教育厅科研基金(J07WC03)资助课题

通讯联系人: 高中军, 男, 硕士, 讲师;; E-mail: zhongjungao@sina.com; 研究方向: 金属配位化学

1.3 配合物晶体结构测定

选取 0.58 mm × 0.43 mm × 0.39 mm 尺寸的配合物单晶置于 X 射线衍射仪上,用石墨单色化的 MoK α 辐射为光源,在 2.27° ≤ θ ≤ 25.03° 范围内,以 φ - ω 扫描方式,在 298(2) K 下收集 20 446 个衍射点,其中 6 967 个为独立衍射点 ($R_{int} = 0.065\ 7$)。晶体结构由直接法解出,非氢原子坐标由数轮差值 Fourier 合成确定。全部非氢原子的坐标及各向异性热参数进行全矩阵最小二乘法修正。偏差因子 $R_1 = 0.057\ 1$, $wR_2 = 0.136\ 2$, $GOF = 1.005$,最终差值 Fourier 图上的最大残余峰和最小残余峰为 1 261 和 -662 e/nm³。所有的计算均使用 SHELXTL-97 程序。

2 结果与讨论

2.1 配合物的分子和晶体结构

与配体相比,配合物的红外吸收谱在 489 和 631 cm⁻¹ 处出现了 Sn—O 和 Sn—O—Sn 键的新吸收谱带,表明生成了配合物^[9]。配合物中羧基 1 629 cm⁻¹ 处的反对称伸缩振动与 1 384 cm⁻¹ 处的对称伸缩振动频率之差为 245 cm⁻¹,表明配合物中的羧基是以单齿形式与锡原子配位^[10],与 X 射线单晶衍射测定结果一致。

配合物 $\{[(n-C_4H_9)_2Sn(0.5 \cdot O_2CCH_2C_{12}H_8N)(0.5 \cdot C_2H_5O)]_2O\}_2 \cdot (C_{12}H_8NH)$ 的分子结构见图 1,分子在晶胞中的排列见图 2。

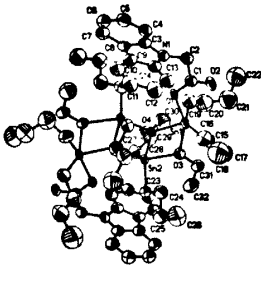


图 1 配合物的分子结构图

Fig. 1 Molecular structure of the title complex

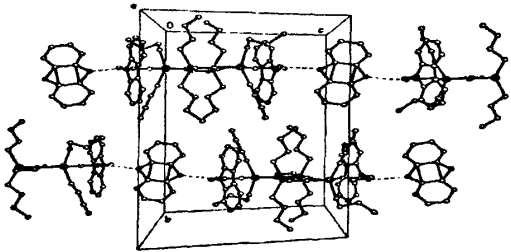


图 2 配合物晶体中的晶胞图

Fig. 2 Projection of unit cell of complex crystal

表 1 配合物的主要键长和键角

Table 1 Selected bond length and angles of the complex

Bond length/nm		Bond length/nm		Bond length/nm	
Sn(1)—C(19)	0.210 6(17)	Sn(2)—O(4)	0.204 2(5)	O(2)—C(1)	0.122 3(14)
Sn(1)—C(15)	0.210 7(13)	Sn(2)—O(4)#1	0.215 4(2)	O(3)—C(31)	0.143 9(14)
Sn(1)—O(4)	0.199 8(5)	Sn(2)—O(3)	0.217 6(8)	C(1)—C(2)	0.151 4(15)
Sn(1)—O(1)	0.217 6(6)	N(1)—C(14)	0.136 48(7)	N(2)—C(33)	0.147 3(17)
Sn(1)—O(3)	0.22 0(6)	N(1)—C(3)	0.141 0(16)	N(2)—C(38)#2	0.124(3)
Sn(2)—C(23)	0.212 5(11)	N(1)—C(2)	0.147 2(15)	N(2)—H(2)···O(2)#3	0.286(3)
Sn(2)—C(27)	0.212 6(13)	O(1)—C(1)	0.126 9(13)		
Bond angle/(°)		Bond angle/(°)		Bond angle/(°)	
O(4)—Sn(1)—C(19)	109.5(5)	C(19)—Sn(1)—O(3)	95.0(5)	C(23)—Sn(2)—O(4)#1	96.4(4)
O(4)—Sn(1)—C(15)	115.8(5)	C(15)—Sn(1)—O(3)	92.4(4)	C(27)—Sn(2)—O(4)#1	96.0(4)
C(19)—Sn(1)—C(15)	134.2(6)	O(1)—Sn(1)—O(3)	154.3(3)	O(4)—Sn(2)—O(3)	72.4(2)
O(4)—Sn(1)—O(1)	82.0(2)	O(4)—Sn(2)—C(23)	113.4(4)	C(23)—Sn(2)—O(3)	97.8(4)
C(19)—Sn(1)—O(1)	93.8(5)	O(4)—Sn(2)—C(27)	115.6(4)	C(27)—Sn(2)—O(3)	97.8(4)
C(15)—Sn(1)—O(1)	98.6(4)	C(23)—Sn(2)—C(27)	131.0(5)	O(4)#1—Sn(2)—O(3)	145.8(2)
O(4)—Sn(1)—O(3)	72.2(3)	O(4)—Sn(2)—O(4)#1	73.5(2)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1. -x+2, y, -z+3/2; #2. -x+1/2, -y+1/2, -z+1; #3. -x+1, y, -z+1/2.

图1中分子结构分析结果表明,该配合物分子呈中心对称,分子中含有由 Sn(2)、O(4)、Sn(2)#1、O(4)#1 组成的 Sn_2O_2 平行四边形中心内环,该环的中心就是分子的对称中心,其中 O(4)—Sn(2)—O(4)#1 键角为 $73.5(2)^\circ$,2 个外环 Sn(1) 和 Sn(1)#1 通过 Sn_2O_2 环的桥氧原子相连。2 个乙醇配体通过 O(3) 原子以桥式双齿配位方式与 1 个外环 Sn 和 1 个内环 Sn 相连,Sn(1)—O(3) 键长为 $0.222\,0(6)\text{ nm}$,Sn(2)—O(3) 键长为 $0.217\,6(8)\text{ nm}$;2 个羧酸配体则是利用 O(1) 原子以单齿配位方式与 1 个外环 Sn 相连,Sn(1)—O(1) 距离为 $0.217\,6(6)\text{ nm}$,Sn(1)—O(2) 距离为 2.914 nm ,远大于 Sn 和 O 的共价半径之和 0.207 nm ,说明 Sn(1) 和 O(2) 未发生键合作用,羧基是以单齿形式与 Sn 原子配位^[11]。并且以 Sn(1)、O(3)、Sn(2) 和 O(4) 以及 Sn(1)#1、O(3)#1、Sn(2)#1 和 O(4)#1 构成了另一类 Sn_2O_2 平面四元环,这 2 个四元环和中心四元环成梯形排列,明显不同于二[2-呋喃甲酸二苄基锡]^[12]和二丁基锡(IV)二噻唑甲酸酯的结构^[13]。

分子中内环 Sn(2) 原子周围,被 2 个正丁基的 C 原子 C(23) 和 C(27) 与 2 个桥 O 原子 O(4) 和 O(4)#1 以及 1 个乙醇配体的 O 原子 O(3) 围绕,形成了五配位的三角双锥结构。其中 O(3) 与 O(4)#1 占据该平面两侧的轴向位置,轴向角 O(4)#1—Sn(2)—O(3) 为 $145.8(2)^\circ$,与线形角 180° 偏离了 34.2° 。而 C(23)、C(27) 和 O(4) 则占据了三角双锥赤道平面上的 3 个位置,它们之间的夹角分别为 O(4)—Sn(2)—C(23) $113.4(4)^\circ$ 、O(4)—Sn(2)—C(27) $115.6(4)^\circ$ 、C(23)—Sn(2)—C(27) $131.0(5)^\circ$,均不等于 120° ,说明 Sn(2) 原子的配位场为畸变的三角双锥构型。但处于赤道平面的三角之和为 360.0° ,说明 C(23)、C(27) 和 O(4) 和 Sn(2) 在同一个平面上。在外环锡原子 Sn(1) 周围,2 个正丁基的 C 原子 C(15) 和 C(19) 与 1 个桥 O 原子 O(4) 以及羧酸配体中的羧基 O 原子 O(1) 和乙醇配体中的羟基 O 原子 O(3) 围绕 Sn(1) 也形成五配位的三角双锥结构。其中 C(15)、C(19) 和 O(4) 组成了三角形赤道平面,键角 O(4)—Sn(1)—C(15) 为 $115.8(5)^\circ$,比 120° 小 4.2° ;键角 O(4)—Sn(1)—C(19) 为 $109.5(5)^\circ$,比 120° 小 10.5° ;键角 C(19)—Sn(1)—C(15) 为 $134.2(3)^\circ$,比 120° 大 14.2° ,三角之和为 359.5° 。说明 C(15)、C(19)、O(4) 和 Sn(1) 4 个原子也处于同一赤道平面上。O(1)—Sn(1)—O(3) 构成三角双锥的轴,其轴向角为 $154.3(3)^\circ$,比线形角 180° 小 25.7° ,说明外环锡 Sn(1) 的配位场也是畸变三角双锥构型。另外,N(2)—H(2)⋯O(2)#3 键长为 $0.286(3)\text{ nm}$,呋唑氮上的 H 和邻近呋唑乙酸上未与 Sn 配位的 O 原子形成氢键使配合物形成一维链状堆积结构。

2.2 配合物对体外培养肿瘤细胞的抑制活性

按照文献^[14]方法测试了该有机锡配合物的体外抑制 MCF-7(乳腺癌)和 WiDr(结肠癌)的活性。测试结果表明,该化合物具有较好的抗癌活性。对于 MCF-7,化合物的 ID_{50} (10^{-9} g/mL) 值为 69;对于 WiDr,其 ID_{50} (10^{-9} g/mL) 值为 86,其活性高于抗癌药物顺铂^[14]。

参 考 文 献

- 1 LU Wen-Guan(卢文贵),TAO Jia-Xun(陶家洵),LI Xu-Yu(李旭宇),WNAG Yu-Zhen(王玉珍). *Chinese J Appl Chem(应用化学)*[J],2000,17(2):126
- 2 Gielen G,Bouhdid A,Kayser F. *Appl Organomet Chem*[J],1995,9:251
- 3 Holecek J,Nadvornik M,Handlir K,Lycka A. *J Organomet Chem*[J],1986,315:299
- 4 Yin H D,Wang C H,Ma C L. *J Organomet Chem*[J],2004,689:246
- 5 YIN Han-Dong(尹汉东),XUE Sheng-Cai(薛绳才),WANG Chuan-Hua(王传华). *Chinese J Inorg Chem(无机化学学报)*[J],2005,21(5):531
- 6 Yin H D,Wang Q B,Xue S C. *J Organomet Chem*[J],2005,690:435
- 7 YIN Han-Dong(尹汉东),WANG Chuan-Hua(王传华),HONG Min(洪敏). *Chinese J Appl Chem(应用化学)*[J],2007,24(10):1124
- 8 LAO Wen-Jian(劳文剑),YOU Jing(游静),LU Hao-Jie(陆豪杰),CHEN Shu-Lian(陈淑莲),SHEN Xue-Jiao(沈雪蛟),OU Qing-Yu(欧庆瑜). *Chem J Chinese Univ(高等学校化学学报)*[J],2001,22(6):955
- 9 Vatsa C,Jian V K,Das T K,Tiekink E R T. *J Organomet Chem*[J],1990,396:9
- 10 YIN Han-Dong(尹汉东),WANG Chuan-Hua(王传华),WANG Yong(王勇),MA Chun-Lin(马春林). *Chem J Chinese*

- Univ(高等学校化学学报)[J], 2002, 23(7): 1 309
- 11 YIN Han-Dong(尹汉东), WANG Yong(王勇), WANG Chuan-Hua(王传华). *Chinese J Struct Chem*(结构化学)[J], 2004, 23(8): 926
- 12 YIN Han-Dong(尹汉东), WANG Chuan-Hua(王传华), MA Chun-Lin(马春林). *Chinese J Org Chem*(有机化学)[J], 2003, 23(3): 475
- 13 YIN Han-Dong(尹汉东), GAO Zhong-Jun(高中军), WANG Chuan-Hua(王传华). *Chinese J Chem*(中国化学)[J], 2005, 23(7): 928
- 14 Gielen M, Khloufi A E, Biesemans M, Willem R, Meunier-Piret J. *Polyhedron*[J], 1992, 11: 1 861

Synthesis, Crystal Structure and Antitumor Activity of Organotin(IV) Complex $\{[(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{Sn}(0.5 \cdot \text{O}_2\text{CCH}_2\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N})(0.5 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{O})]_2\text{O}\}_2 \cdot (\text{C}_{12}\text{H}_8\text{NH})$

GAO Zhong-Jun^{a*}, LIU Guang-Jun^a, YIN Han-Dong^b

(^aDepartment of Chemistry, Ji'ning College, Qufu 273155;

^bDepartment of Chemistry, Liaocheng University, Liaocheng)

Abstract Organotin(IV) complex $\{[(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{Sn}(0.5 \cdot \text{O}_2\text{CCH}_2\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N})(0.5 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{O})]_2\text{O}\}_2 \cdot (\text{C}_{12}\text{H}_8\text{NH})$ was synthesized by the reaction of *n*-dibutyltin oxide with (9-carbazoly)-acetic acid. The complex was characterized by elemental analysis, IR and ¹H NMR. The crystal structure was determined by X-ray single crystal diffraction. The crystal belongs to monoclinic, with space group C2/c with $a = 2.797\ 5(13)$ nm, $b = 2.153\ 4(10)$ nm, $c = 1.515\ 4(7)$ nm, $\beta = 118.759(6)^\circ$, $V = 8.003(7)$ nm³, $Z = 4$, $\mu = 1.285$ mm⁻¹, $D_c = 1.386$ g/cm³, $F(000) = 3\ 408$, $R = 0.057\ 1$, $wR = 0.136\ 2$, $\text{GOF} = 1.005$. The complex is a centrosymmetric structure mode with a four-member central endo-cyclic Sn₂O₂ unit in which two bridged oxygen atoms both connect with an exo-cyclic tin atom. The endo-cyclic tin atoms and the exo-cyclic tin atoms are all five-coordination and have a coordination geometry of a distorted trigonal bipyramid. This complex was tested in vitro against human tumour cell lines, MCF-7 and WiDr, and displayed high activity.

Keywords organotin(IV) complex, (carbazoly)-acetic acid, synthesis, crystal structure, antitumor activity