

# 环己基(三甲基硅基亚甲基)锡二芳香酸酯的合成、结构和抗癌活性

林森\* 吴亚弟 邓瑞红 曹迁永  
(南昌大学化学系 南昌 330031)

**摘要** 采用环己基(三甲基硅基亚甲基)二氯化锡和芳香酸(物质的量比1:2)在三乙胺存在下,合成了8种新的混合二烷基锡化合物环己基(三甲基硅基亚甲基)锡二芳香酸酯。通过IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR和元素分析等技术手段对它们的结构进行了表征;部分化合物的生物活性测定初步结果表明,它们对肺腺癌细胞(A549)有较好的体外抗癌活性,抑制率均在75%以上。

**关键词** 二烷基锡;合成;结构;抗癌活性

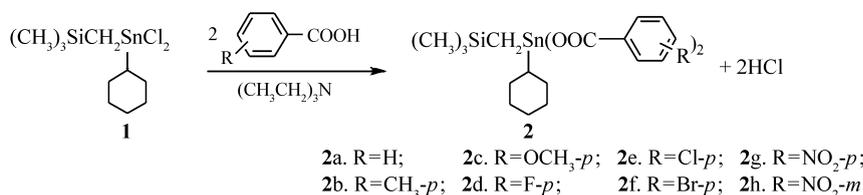
中图分类号:O627.4

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2015)10-1114-06

DOI:10.11944/j.issn.1000-0518.2015.10.150059

有机锡化合物具有广泛的生物活性,是近年来研究较为活跃的一类金属有机化合物<sup>[1-2]</sup>。许多二烷基锡(IV)化合物(R<sub>2</sub>SnL<sub>2</sub>)由于具有较好的抗癌活性而受到关注<sup>[3-4]</sup>。如Gielen M报道的多种有机锡羧酸酯化合物,有的化合物抗癌活性甚至超过顺铂类抗癌药的100倍以上<sup>[5-6]</sup>。大量的研究表明,二烷基锡化合物的抗癌活性受烷基影响较大<sup>[7]</sup>,而其它配体的结构及锡原子的配位情况对它的活性也有一定的影响<sup>[8-10]</sup>。由于低相对分子质量有机锡毒性较大,能严重损害动物体的免疫系统<sup>[11]</sup>,因此人们建议采用较长碳链烷基的有机锡代替小相对分子质量烷基锡,如丁基、苯基、苄基和环己基等,由它们构成的二烷基锡化合物可能具有较低的毒性和更好的抗癌活性<sup>[8,12]</sup>。对于混合二烷基锡化合物(RR'SnL<sub>2</sub>),由于锡原子上连有两个不同的烷基,这可能使其生物活性与简单二烷基锡化合物(R<sub>2</sub>SnL<sub>2</sub>)不一样<sup>[13]</sup>。我们曾报道过一些含硅二烷基锡羧酸酯化合物,它们对肺癌细胞(SPC-A-1)具有较好的体外抗癌活性<sup>[14-15]</sup>。为了进一步研究含硅二烷基锡化合物,探讨在分子中引入不同的烷基对其性质的影响,本文采用环己基(三甲基硅基亚甲基)二氯化锡和不同的取代苯甲酸在三乙胺存在下,以1:2的物质的量比进行反应,合成了8种新的混合二烷基锡化合物——环己基-(三甲基硅基亚甲基)锡二芳香酸酯(Scheme 1),并通过IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR和元素分析等技术手段的测定,确定了它们的结构。部分化合物生物活性测定的初步结果表明,它们对肺腺癌细胞(A549)具有较好的体外抗癌活性。



Scheme 1 Synthesis of diorganotin compounds

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

Bruker AVANCE 400 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司),溶剂为 CDCl<sub>3</sub>,内标为 TMS; Nicolet 380 型

FT 红外光谱仪(美国 Nicolet 公司),液膜法或 KBr 压片法;Vario EL III 型有机元素分析仪(德国 Elementar 公司);X-5 型显微熔点测定仪(桂林光学仪器厂),温度未经校正。

氯代环己烷、芳香酸和其它试剂均为分析纯化学试剂。

## 1.2 中间体 Cy( $\text{Me}_3\text{SiCH}_2$ )SnCl<sub>2</sub>(1) 的合成

参考文献[16]合成,为白色固体,mp 28.0 ~ 29.1 °C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ : 0.19(s, 9H, SiCH<sub>3</sub>), 0.80(s, 2H, SiCH<sub>2</sub>), 1.43 ~ 2.30(m, 11H, Cy); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$ : 1.2(SiCH<sub>3</sub>), 10.6(SiCH<sub>2</sub>), 26.2, 28.1, 29.5, 43.8(环己基上的 C); C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>SiSn 元素分析实测值(计算值)/%: C 33.21(33.36), H 6.74(6.16)。

## 1.3 化合物 Cy( $\text{Me}_3\text{SiCH}_2$ )Sn(OCOAr)<sub>2</sub>(2a ~ 2h) 的合成

Cy( $\text{Me}_3\text{SiCH}_2$ )Sn(OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>(2a): 在 100 mL 装有回流冷凝管、滴液漏斗的三颈瓶内加入 1.44 g (4 mmol) Cy( $\text{Me}_3\text{SiCH}_2$ )SnCl<sub>2</sub> 和 20 mL 甲苯,混合均匀后再滴入 0.98 g (8 mmol) 苯甲酸、0.81 g (8 mmol) 三乙胺和 25 mL 甲苯的混合液,搅拌,加热回流 3 h,停止反应;冷却,抽滤,滤液用 20 mL 水洗涤 2 次,加无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥;过滤,旋去大部分溶剂,加少许正己烷重结晶,得白色针状晶体 1.63 g,产率 76.8%, mp 60.5 ~ 61.9 °C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ : 0.09(s, 9H, SiCH<sub>3</sub>), 0.76(s, 2H, SiCH<sub>2</sub>), 1.26 ~ 2.37(m, 11H, Cy), 7.47(t,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 7.59(t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 8.16(d,  $J = 7.6$  Hz, 4H)(苯环上的 H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$ : 1.1(SiCH<sub>3</sub>); 8.6(SiCH<sub>2</sub>), 26.4, 28.5, 29.4, 43.2(环己基上的 C), 128.3, 130.2, 130.5, 133.6(苯环上的 C), 175.6(C=O); IR(KBr),  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 2934, 2848, 1605, 1360, 1246, 833, 715, 600, 519, 449; C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>SiSn 元素分析实测值(计算值)/%: C 54.61(54.25), H 5.90(6.07)。

同样方法合成化合物 2b ~ 2h。

化合物 2b: Cy( $\text{Me}_3\text{SiCH}_2$ )Sn(OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>-*p*)<sub>2</sub>。白色针状晶体,产率 73.6%, mp 123.2 ~ 125.3 °C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ : 0.07(s, 9H, SiCH<sub>3</sub>), 0.74(s, 2H, SiCH<sub>2</sub>), 1.30 ~ 2.31(m, 11H, Cy), 2.43(s, 6H, CH<sub>3</sub>), 7.27(d,  $J = 8$  Hz, 4H), 8.04(d,  $J = 8$  Hz, 4H)(苯环上的 H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$ : 1.0(SiCH<sub>3</sub>), 8.4(SiCH<sub>2</sub>), 21.8(ArCH<sub>3</sub>), 26.4, 28.5, 29.4, 43.0(环己基上的 C), 127.5, 129.0, 130.6, 143.8(苯环上的 C), 175.8(C=O); IR(KBr),  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 2916, 2845, 1601, 1356, 1239, 829, 716, 599, 523, 425; C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>SiSn 元素分析实测值(计算值)/%: C 56.12(55.83), H 6.52(6.49)。

化合物 2c: Cy( $\text{Me}_3\text{SiCH}_2$ )Sn(OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>3</sub>-*p*)<sub>2</sub>。白色针状晶体,产率 74.0%, mp 85.3 ~ 86.8 °C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ : 0.07(s, 9H, SiCH<sub>3</sub>), 0.73(s, 2H, SiCH<sub>2</sub>), 1.31 ~ 2.33(m, 11H, Cy), 3.87(s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 6.94(d,  $J = 8.8$  Hz, 4H), 8.10(d,  $J = 8.8$  Hz, 4H)(苯环上的 H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$ : 1.0(SiCH<sub>3</sub>), 8.4(SiCH<sub>2</sub>), 26.4, 28.5, 29.4, 43.0(环己基上的 C), 55.5(OCH<sub>3</sub>), 113.6, 122.6, 132.6, 163.6(苯环上的 C), 175.3(C=O); IR(KBr),  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 2925, 2852, 1605, 1364, 1258, 850, 780, 621, 510, 416; C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>SiSn 元素分析实测值(计算值)/%: C 56.34(55.81), H 5.94(6.41)。

化合物 2d: Cy( $\text{Me}_3\text{SiCH}_2$ )Sn(OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>F-*p*)<sub>2</sub>。白色针状晶体,产率 71.6%, mp 80.1 ~ 81.4 °C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ : 0.09(s, 9H, SiCH<sub>3</sub>), 0.74(s, 2H, SiCH<sub>2</sub>), 1.32 ~ 2.33(m, 11H, Cy), 7.13(t,  $J = 8.8$  Hz, 4H), 8.16(q,  $J = 8.8$  Hz, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub> = 5.6 Hz, 4H)(苯环上的 H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$ : 1.1(SiCH<sub>3</sub>), 8.6(SiCH<sub>2</sub>), 26.4, 28.4, 29.4, 43.2(环己基上的 C), 115.5, 126.5, 133.1, 167.2(苯环上的 C), 174.7(C=O); IR(KBr),  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 2925, 2852, 1614, 1364, 1246, 837, 780, 633, 506, 433; C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SiSn 元素分析实测值(计算值)/%: C 50.97(50.81), H 5.09(5.33)。

化合物 2e: Cy( $\text{Me}_3\text{SiCH}_2$ )Sn(OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Cl-*p*)<sub>2</sub>。白色针状晶体,产率 54.7%, mp 138.4 ~ 139.2 °C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ : 0.08(s, 9H, SiCH<sub>3</sub>), 0.74(s, 2H, SiCH<sub>2</sub>), 1.32 ~ 2.33(m, 11H, Cy), 7.44(d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 8.08(d,  $J = 8.4$  Hz, 4H)(苯环上的 H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$ : 1.0(SiCH<sub>3</sub>), 8.6(SiCH<sub>2</sub>), 26.3, 28.4, 29.4, 43.3(环己基上的 C), 128.7, 128.8, 131.9, 139.6(苯环上的 C), 174.8(C=O); IR(KBr),  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 2929, 2848, 1601, 1356, 1250, 833, 715, 572, 527, 470;

$C_{24}H_{30}Cl_2O_4SiSn$ 元素分析实测值(计算值)/% : C 47.99(48.03), H 4.90(5.04)。

化合物 **2f**:  $Cy(Me_3SiCH_2)Sn(OCOC_6H_5Br-p)_2$ 。白色针状晶体,产率 68.1%, mp 153.6 ~ 154.8 °C。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ : 0.08 (s, 9H, SiCH<sub>3</sub>), 0.76 (s, 2H, SiCH<sub>2</sub>), 1.34 ~ 2.34 (m, 11H, Cy), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 8.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H) (苯环上的 H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$ : 1.0 (SiCH<sub>3</sub>), 8.6 (SiCH<sub>2</sub>), 26.3, 28.4, 29.4, 43.3 (环己基上的 C), 128.4, 129.1, 131.7, 132.1 (苯环上的 C), 174.9 (C=O); IR (KBr),  $\sigma/cm^{-1}$ : 2921, 2848, 1605, 1364, 1246, 829, 715, 564, 494, 465;  $C_{24}H_{30}Br_2O_4SiSn$ 元素分析实测值(计算值)/% : C 41.79(41.83), H 4.22(4.39)。

化合物 **2g**:  $Cy(Me_3SiCH_2)Sn(OCOC_6H_5NO_2-p)_2$ 。淡黄色针状晶体,产率 82.9%, mp 195.8 ~ 196.6 °C。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ : 0.09 (s, 9H, SiCH<sub>3</sub>), 0.80 (s, 2H, SiCH<sub>2</sub>), 1.33 ~ 2.40 (m, 11H, Cy), 8.32 (m, 8H) (苯环上的 H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$ : 1.0 (SiCH<sub>3</sub>), 9.1 (SiCH<sub>2</sub>), 26.3, 28.4, 29.5, 43.9 (环己基上的 C), 123.6, 131.6, 135.7, 150.7 (苯环上的 C), 173.7 (C=O); IR (KBr),  $\sigma/cm^{-1}$ : 2928, 2854, 1619, 1339, 1251, 839, 724, 574, 535, 415;  $C_{24}H_{30}N_2O_8SiSn$ 元素分析实测值(计算值)/% : C 46.33(46.40), H 4.74(4.87)。

化合物 **2h**:  $Cy(Me_3SiCH_2)Sn(OCOC_6H_5NO_2-m)_2$ 。淡黄色晶体,产率 78.2%, mp 126.5 ~ 128.1 °C。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ : 0.10 (s, 9H, SiCH<sub>3</sub>), 0.82 (s, 2H, SiCH<sub>2</sub>), 1.34 ~ 2.45 (m, 11H, Cy), 7.71 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 8.48 (m, 4H), 9.00 (t,  $^4J = 1.6$  Hz, 2H) (苯环上的 H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$ : 1.0 (SiCH<sub>3</sub>), 9.1 (SiCH<sub>2</sub>), 26.3, 28.4, 29.5, 43.8 (环己基上的 C), 125.5, 127.6, 129.7, 132.0, 136.1, 148.3 (苯环上的 C), 173.4 (C=O); IR (KBr),  $\sigma/cm^{-1}$ : 2929, 2844, 1618, 1348, 1250, 833, 719, 600, 519, 429;  $C_{24}H_{30}N_2O_8SiSn$ 元素分析实测值(计算值)/% : C 46.42(46.40), H 4.76(4.87)。

#### 1.4 抗癌活性实验

采用磺酰罗丹明染色法(Sulforhodanime B, SRB法),测定了部分目标化合物的体外抗癌活性。准确称量样品,用适量 DMSO 溶解,然后用水稀释,分别配成浓度为 15、7.5 和 3.75 mg/L 的溶液,用 DMSO 作空白对照;细胞株为肺癌细胞 A549。

使用连续加样枪,将含一定量处于对数生长期的 100  $\mu$ L 细胞培养液加入 96 孔板小孔中,每个浓度保证 3 个复孔。细胞培养 24 h 后加药,药物和细胞在 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 的温箱内作用时间为 72 h。时间达到后,倾去培养液,用 10% 冷三氯醋酸固定细胞,4 °C 放置 1 h 后用蒸馏水洗涤 5 次,空气中自然干燥。然后加入由 1% 冰醋酸配制的 SRB 4 g/L 溶液 100  $\mu$ L/孔,室温中染色 15 min,去上清液,用 1% 醋酸洗涤 5 次,空气干燥。最后加入 150  $\mu$ L/孔的 Tris 溶液,用酶标仪测定在 520 nm 处的 OD 值。按以下公式计算各种浓度下药物的抑制率:

$$\text{抑制率}/\% = \frac{\text{对照组 OD 值} - \text{实验组 OD 值}}{\text{对照组 OD 值}} \times 100$$

在与其它的含硅二烷基锡化合物进行体外抗癌活性对比的测定中,配制的药物浓度为 30 mg/L 的溶液,药物与细胞的作用为 48 h。

## 2 结果与讨论

### 2.1 结构表征

在有机锡羧酸酯的红外光谱中,羧基的对称与不对称伸缩振动频率的差值  $\Delta\nu(\nu^{as} - \nu^s)$  与其结构有密切的关系<sup>[14]</sup>。在目标化合物的红外光谱中,羧基的不对称伸缩振动吸收  $\nu^{as}$  和对称伸缩振动吸收  $\nu^s$  分别出现在 1601.1 ~ 1619.7  $cm^{-1}$  和 1338.5 ~ 1369.7  $cm^{-1}$ , 其差值  $\Delta\nu$  为 241.0 ~ 280.5  $cm^{-1}$ 。这些数据表明,羧基氧原子可能与锡原子发生了配位,使  $\nu_{C=O}^{as}$  吸收峰和  $\nu_{C=O}^s$  吸收峰发生了移动,  $\Delta\nu_{C=O}$  值变小,使目标化合物的分子形成了以锡原子为中心的六配位扭曲八面体构型<sup>[17]</sup>。同时还可以看到,  $\Delta\nu_{C=O}$  值的大小与苯环上取代基的性质有关,取代基给电子的能力越强,  $\Delta\nu_{C=O}$  值越小,吸电子能力越强,  $\Delta\nu_{C=O}$  值越大,这种情况可以用电子效应加以解释。当苯环上有吸电子基团存在时,羧基氧的电子云向苯环上偏

移,使得羰基氧与锡原子上的 d 轨道的配位作用减弱,从而使得酰氧键的平均化的趋势降低。另外,在  $494.0 \sim 535.0 \text{ cm}^{-1}$  和  $563.5 \sim 632.9 \text{ cm}^{-1}$  处出现两个峰,分别归属于 SnC 键的对称伸缩振动吸收和不对称伸缩振动吸收;SnO 键的  $\nu^{\text{as}}$  吸收峰和 SnC 的  $\nu$  吸收峰相重叠,难以区分,  $414.9 \sim 469.5 \text{ cm}^{-1}$  为 SnO 键  $\nu^{\text{s}}$  吸收峰。它们为有机锡化合物的主要结构信息。在  $828.6 \sim 849.5 \text{ cm}^{-1}$  和  $714.6 \sim 780.0 \text{ cm}^{-1}$  分别属于 SiC 的  $\nu^{\text{as}}$  和  $\nu^{\text{s}}$  吸收峰,  $1239.4 \sim 1258.1 \text{ cm}^{-1}$  为  $\text{SiCH}_3$  的  $\delta_{\text{CH}}$  吸收峰,它们是有机硅化合物的主要结构信息<sup>[14]</sup>。

所有的  $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 数据与目标化合物的结构相符。在  $^1\text{H}$  NMR 谱图中,各化合物质子峰的积分面积之比与理论值完全一致,表明在  $\text{Cy}(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)\text{SnCl}_2$  与  $\text{ArCO}_2\text{H}$  的反应中,以 1:2 的化学计量比,生成了目标化合物  $\text{Cy}(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)\text{Sn}(\text{OCOAr})_2$ 。其中  $\delta 0.069 \sim 0.099$  处的单峰属于  $\text{SiCH}_3$ , 而  $\text{SiCH}_2$  的质子峰  $\delta$  则在  $0.717 \sim 0.824$  之间。 $^1\text{H}$  NMR 谱的数据显示,苯环上取代基的电子效应对  $\text{SiCH}_2\text{Sn}$  中 H 的化学位移  $\delta$  也有一定的影响。取代基的给电子能力愈强,  $\delta$  值越小,如化合物 **2b**、**2c** 的  $\delta$  值小于化合物 **2a**;反之,取代基的吸电子能力越强,  $\delta$  值越大,如化合物 **2g**、**2h** 的  $\delta$  值大于化合物 **2a**。环己基上的氢表现为很宽的多重峰,化学位移  $\delta$  在  $1.262 \sim 2.450$  之间。由  $\text{Cy}(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)\text{Sn}(\text{OCOAr})_2$  的  $^{13}\text{C}$  NMR 谱图可以看到,在高场中只观察到一组含硅烷基  $\text{Me}_3\text{SiCH}_2$  和一组环己基的  $^{13}\text{C}$  峰出现,低场只观察到一组羧基  $\text{ArCO}_2$  的  $^{13}\text{C}$  核的峰,这说明在目标化合物的分子中,两个羧基处于相同的化学环境,结果与 IR 和  $^1\text{H}$  NMR 谱的结论一致。在  $^{13}\text{C}$  NMR 谱图中,与硅原子相连的甲基和亚甲基的化学位移分别为  $1.01 \sim 1.13$  和  $8.40 \sim 9.13$  之间,羰基的化学位移在  $173.42 \sim 175.80$  之间,苯环上碳原子的化学位移值为  $115.55 \sim 167.24$  之间,环己基上碳原子的化学位移为  $26.25 \sim 43.86$  之间,均在正常范围之内。环己基上与锡原子相连的碳出现在较低场,离锡原子越远,化学位移越小。对化合物 **2a** 中环己基上的碳作如下归属:  $\delta 43.15$  为环己基上与锡相连的碳( $\alpha\text{-C}$ );  $29.41$  为( $\beta\text{-C}$ );  $28.46$  为( $\gamma\text{-C}$ );  $26.39$  为( $\delta\text{-C}$ )。

## 2.2 抗癌活性

采用磺酰罗丹明染色法(Sulforhodamine B, SRB 法),测定了部分目标化合物 **2a**、**2c**、**2d**、**2e** 和 **2g** 对肺腺癌细胞 A549 的体外抑制作用,实验结果见表 1。初步的结果表明,在药物浓度为  $10 \text{ mg/L}$  左右时,环己基(三甲基硅基亚甲基)锡二芳香酸酯对肺腺癌细胞 A549 具有较高的活性,抑制率均在 75% 以上,并且苯环上取代基电子效应的不同对目标化合物的抗癌活性影响不大。

表 1 部分  $\text{Cy}(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)\text{Sn}(\text{OCOAr})_2$  化合物的抗癌活性  
Table 1 The antitumour activity of some  $\text{Cy}(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)\text{Sn}(\text{OCOAr})_2$

Compound	$\rho_{\text{VOL}}/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	Inhibition/%	$\rho_{\text{VOL}}/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	Inhibition/%	$\rho_{\text{VOL}}/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	Inhibition/%
<b>2a</b>	15	82.13	7.5	81.99	3.75	81.85
<b>2c</b>	15	80.54	7.5	79.34	3.75	77.34
<b>2d</b>	15	81.60	7.5	80.50	3.75	78.94
<b>2e</b>	15	79.25	7.5	77.48	3.75	75.46
<b>2g</b>	15	82.25	7.5	81.79	3.75	80.59

为了比较不同结构含硅烷基锡羧酸酯对癌细胞抑制率的影响,本文选择化合物 **2c** 和 **2d** 与其它含硅二烷基锡化合物在相同实验条件下进行了对照试验,实验结果见表 2。结果显示,烷基的结构变化对含硅二烷基锡化合物的抗癌活性有一定的影响;含硅混合二烷基锡化合物 **D4** 和 **2d** 比简单含硅二烷基锡化合物 **D1**、**D2**、**D3** 对肺腺癌细胞(A549)的体外抑制率要高,同样,化合物 **2c** 的活性大于化合物 **D5**,其中,环己基(三甲基硅基亚甲基)锡二芳香酸酯的抗癌活性最高。另外,从表 2 还可以看到,当与硅原子相连的烷基分别为甲基、乙基和丁基时,其抗癌活性依次降低,  $(\text{BuMe}_2\text{SiCH}_2)_2\text{Sn}(\text{OCOC}_6\text{H}_4\text{F-}p)_2$  对癌细胞的抑制率只有 14.51%。该结果进一步说明了锡原子上所连烷基的大小对二烷基锡化合物抗癌活性的影响<sup>[12]</sup>,锡原子上烷基较大的二烷基锡化合物虽然毒性可能更低,但其抗癌活性也可能更小。

表 2 对肺腺癌细胞(A549)生长的抑制率的比较  
Table 2 Comparison of antitumour activity of diorganotin arylcarboxylates

Entry	Compound	$\rho_{\text{VOL}}/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	Time/h	Inhibition/%
D1	$(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_2\text{Sn}(\text{OCOC}_6\text{H}_4\text{F-}p)_2^a$	30	48	55.44
D2	$(\text{EtMe}_2\text{SiCH}_2)_2\text{Sn}(\text{OCOC}_6\text{H}_4\text{F-}p)_2^b$	30	48	54.66
D3	$(\text{BuMe}_2\text{SiCH}_2)_2\text{Sn}(\text{OCOC}_6\text{H}_4\text{F-}p)_2^b$	30	48	14.51
D4	$\text{Ph}(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_2\text{Sn}(\text{OCOC}_6\text{H}_4\text{F-}p)_2^c$	30	48	63.86
2d	$\text{Cy}(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_2\text{Sn}(\text{OCOC}_6\text{H}_4\text{F-}p)_2$	30	48	73.38
D5	$(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_2\text{Sn}(\text{OCOC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3-p)_2^a$	3.75	72	77.10
2c	$\text{Cy}(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_2\text{Sn}(\text{OCOC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3-p)_2$	3.75	72	80.54

a. Compounds **D1** and **D5** were synthesized in reference [14]; b. compounds **D2** and **D3** were synthesized in reference [18]; c. compound **D4** was synthesized in reference [15].

### 3 结 论

本文合成了 8 种新的混合二烷基锡化合物——环己基(三甲基硅基亚甲基)锡二芳香酸酯,通过 IR、 $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR 和元素分析对它们的结构进行了表征,并采用磺酰罗丹明染色法(SRB 法)测定了它们对肺腺癌细胞 A549 的体外抑制活性。初步研究表明,环己基(三甲基硅基亚甲基)锡二芳香酸酯对肺腺癌细胞(A549)有较好的体外抗癌活性;同时,通过对比试验可以看到,抗癌活性的大小与锡原子上所连烷基的结构有关,在本文的实验条件下,含硅混合二烷基锡化合物比简单含硅二烷基锡化合物对肺腺癌细胞(A549)有更好的体外抑制活性。目标化合物详细的生物活性情况还有待进一步深入研究。

### 参 考 文 献

- [1] Ramírez-Jiménez A, Luna-García R, Cortés-Lozada A, *et al.* Dinuclear Heptacoordinate Dibutyltin(IV) Complexes Derived from Schiff Bases and Dicarboxylates: Synthesis, Cytotoxicity, and Antioxidant Activity[J]. *J Organomet Chem*, 2013, **738**:10-19.
- [2] Basu Baul T S. Antimicrobial Activity of Organotin(IV) Compounds: A Review[J]. *Appl Organomet Chem*, 2008, **22**(4): 195-204.
- [3] Li Q, Guedes da Silva M F C, Pombeiro A J L, *et al.* Diorganotin(IV) Derivatives of Substituted Benzohydroxamic Acids with High Antitumor Activity[J]. *Chem Eur J*, 2004, **10**(6):1456-1462.
- [4] Alama A, Tasso B, Novelli F, *et al.* Organometallic Compounds in Oncology: Implications of Novel Organotins as Antitumor Agents[J]. *Drug Discov Today*, 2009, **14**(9):500-508.
- [5] Gielen M. Organotin Compounds and Their Therapeutic Potential: A Report from the Organometallic Chemistry Department of the Free University of Brussels[J]. *Appl Organomet Chem*, 2002, **16**(9):481-494.
- [6] Gielen M, Biesemans M, Vos D, *et al.* Synthesis, Characterization and *in vitro* Antitumor Activity of Di- and Triorganotin Derivatives of Polyoxa- and Biologically Relevant Carboxylic Acids[J]. *J Inorg Biochem*, 2000, **79**(2):139-145.
- [7] Gielen M, Biesemans M, Willem R. Organotin Compounds: from Kinetics to Stereochemistry and Antitumour Activities[J]. *Appl Organomet Chem*, 2005, **19**(4):440-450.
- [8] Pellerito C, Nagy L, Pellerito L, *et al.* Review: Biological Activity Studies on Organotin(IV) $^{n+}$  Complexes and Parent Compounds[J]. *J Organomet Chem*, 2006, **691**(8):1733-1747.
- [9] Xanthopoulou M N, Hadjikakou S K, Hadjiladis N. Biological Studies of New Organotin(IV) Complexes of Thioamide Ligands[J]. *Eur J Med Chem*, 2008, **43**(2):327-335.
- [10] Hadjikakou S K, Hadjiladis N. Antiproliferative and Anti-tumor Activity of Organotin Compounds[J]. *Coord Chem Rev*, 2009, **253**(2):235-249.
- [11] Nath M. Toxicity and the Cardiovascular Activity of Organotin Compounds: A Review[J]. *Appl Organomet Chem*, 2008, **22**(10):598-612.
- [12] Sherman L R, Huber F. Relationship of Cytotoxic Groups in Organotin Molecules and the Effectiveness of the Compounds Against Leukemia[J]. *Appl Organomet Chem*, 1988, **2**(1):65-72.
- [13] Gielen M. Tin-based Antitumour Drugs[J]. *Coord Chem Rev*, 1996, **151**:41-51.
- [14] LIN Sen, DENG Ruihong, LU Zhiqiang, *et al.* Synthesis and Characterization of Bis[(trimethylsilyl)methyl]tin Arylcarboxylates[J]. *Chinese J Org Chem*, 2005, **25**(10):1298-1301 (in Chinese).

- 林森,邓瑞红,卢志强,等. 二(三甲硅亚甲基)锡二芳香羧酸酯的合成和结构表征[J]. 有机化学,2005,**25**(10):1298-1301.
- [15] LIN Sen, FU Zhifei, HE Xiaoli, *et al.* Synthesis, Structure and Antitumour Activity of Phenyl-(trimethylsilylmethyl) tin Arylcarboxylates[J]. *Chinese J Org Chem*, 2006, **26**(6):856-859 (in Chinese).  
林森,付志飞,何小立,等. 苯基(三甲基硅基亚甲基)锡二芳香酸酯的合成、结构和抗癌活性[J]. 有机化学,2006, **26**(6):856-859.
- [16] LIN Sen, XU Song, DENG Ruihong, *et al.* Synthesis and Structure of Mixed Diorganotin Dichlorides[J]. *Chem Reag*, 2008, **30**(2):109-111 (in Chinese).  
林森,徐松,邓瑞红,等. 混合二烷基二氯化锡的合成及结构表征[J]. 化学试剂,2008, **30**(2):109-111.
- [17] Lin S, Wang G-Y, Fang X-N, *et al.* Bis(4-nitrobenzoato) bis(trimethylsilylmethyl) tin(IV)[J]. *Acta Cryst*, 2006, **E62**:128-129.
- [18] LIN Sen, LU Zhiqiang, SUN Xiaoqiang, *et al.* Synthesis and Characterization of Bis(substituted silylmethylene) tin Arylcarboxylates[J]. *Chinese J Inorg Chem*, 2005, **21**(9):1371-1374 (in Chinese).  
林森,卢志强,孙小强,等. 二(硅烷基亚甲基)锡二芳香羧酸酯的合成和结构表征[J]. 无机化学学报,2005, **21**(9):1371-1374.

## Synthesis, Structure and Antitumour Activity of Cyclohexyl((trimethylsilyl)methyl)stannanediyl Bisarylcarboxylates

LIN Sen<sup>\*</sup>, WU Yadi, DENG Ruihong, CAO Qianyong

(Department of Chemistry, Nanchang University, Nanchang 330031, China)

**Abstract** Eight cyclohexyl((trimethylsilyl)methyl)stannanediyl bisarylcarboxylates were synthesized by the reaction of cyclohexyl(trimethylsilylmethyl)tin dichloride with arylcarboxylic acids. These compounds were characterized by IR, <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra and elemental analysis. The preliminary bioassay tests of these compounds show good antitumour activities *in vitro* against tumour cells A549 and the inhibition rates are over 75%.

**Keywords** diorganotin; synthesis; structure; antitumour activity