



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105237564 B

(45)授权公告日 2018.01.16

(21)申请号 201510764229.7

(22)申请日 2015.11.11

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105237564 A

(43)申请公布日 2016.01.13

(73)专利权人 衡阳师范学院
地址 421002 湖南省衡阳市珠晖区衡花路
16号

(72)发明人 蒋伍玖 朱小明 谭宇星 庾江喜
邝代治 冯泳兰 张复兴

(51)Int. Cl.
C07F 7/22(2006.01)
A61K 31/32(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 102060869 A, 2011.05.18,
CN 1015034223 A, 2009.08.12,
郑建华等. 含Sn₂O₂四元环苄基锡配合物的
合成、晶体结构、热稳定性及与DNA相互作用研

究.《衡阳师范学院学报》.2014,第35卷(第3期),
第171-176页.

Handong Yin等. Self-Assembly of
Organotin(IV) Moieties with the Schiff-
Base Ligands Pyruvic Acid Isonicotinyl
Hydrazone and Pyruvic Acid
Salicylhydrazone: Synthesis,
Characterization, and Crystal Structures
of Monomeric or Polymeric Complexes.《Eur.
J. Inorg. Chem.》.Wiley, 2005, 第2005卷第
4572-4581页.

郑建华等. 基于水杨酰脲配体的二丁基锡配
合物的合成、晶体结构、热稳定性及与DNA相互作
用.《应用化学》.2015,第32卷(第5期),第562-
569页.

冯泳兰等. 2-羧基丙酸(芳甲酰基)脲二(2,
4-二氯苄基)锡配合物的合成、晶体结构、热稳定
性及与DNA相互作用研究.《无机化学学报》
.CNKI, 2014, 第30卷(第12期), 第2767-2774页.

审查员 李旭英

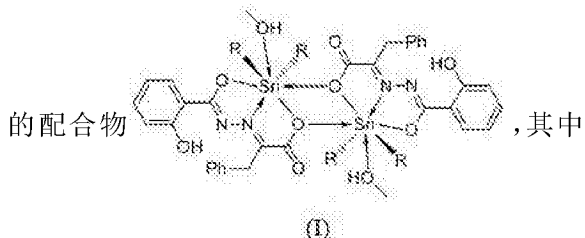
权利要求书1页 说明书8页 附图3页

(54)发明名称

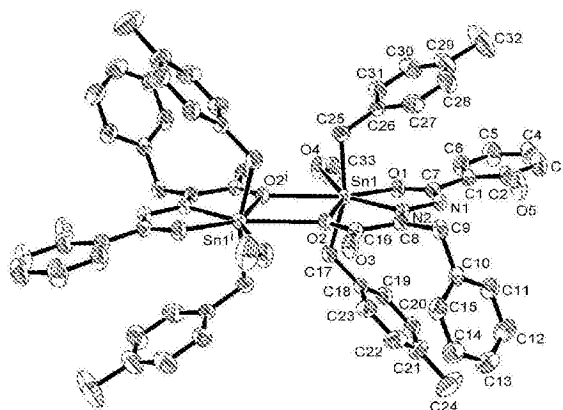
一种2-羧基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基
苄基锡配合物及其制备方法和应用

(57)摘要

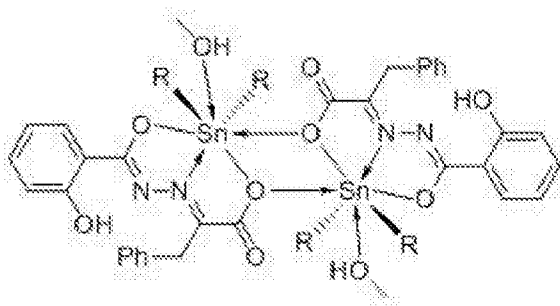
本发明公开了一种2-羧基-3-苯基丙酸水杨
酰脲二对甲基苄基锡配合物,为如下结构式(I)



Ph为苯基,R为对甲基苄基.本发明还公开了该2-
羧基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配
合物的制备方法和在制备抗癌药物中的应用.



1. 一种2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物,为如下结构式(I)的配合物:



(I)

其中Ph为苯基,R为对甲基苄基;所述的配合物(I)为晶体结构,其晶体学数据如下:单斜晶系,空间群C2/c, $a = 3.0589(3) \text{ nm}$, $b = 1.24621(14) \text{ nm}$, $c = 1.7214(2) \text{ nm}$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 105.503(2)^\circ$, $Z=4$, $V = 6.3233(12) \text{ nm}^3$, $D_c = 1.381 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$, $m(\text{MoK}\alpha) = 0.849 \text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 2688$;分子中锡原子为七配位畸变五角双锥构型;所述的配合物(I)的红外光谱数据:FT-IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3452, 3022, 2918, 1614, 1607, 1587, 1381, 1325, 1248, 590, 563, 507, 457;核磁谱数据: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.15 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.09-7.20 (m, 3H), 7.00-6.81 (m, 4H), 6.55 (s, 8H), 4.05 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.79 (s, 4H), 2.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 172.89, 164.13, 150.76, 135.16, 135.00, 132.76, 132.60, 128.44, 127.91, 127.83, 127.65, 125.84, 118.59, 117.97, 116.66, 116.40, 48.38, 37.86, 31.61, 20.26;所述的配合物(I)具有一定的热稳定范围,在90℃以下能稳定存在。

2. 权利要求1所述的2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物的制备方法,其特征是在有氮气保护的反应容器中加入二对甲基苄基二氯化锡、水杨酰脲、苯丙酮酸钠及溶剂无水甲醇,在温度为45~65℃的条件下反应5~24 h,冷却,过滤,在20~35℃的条件下控制溶剂挥发结晶,得黄色透明晶体,即为2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物。

3. 如权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述二对甲基苄基二氯化锡、水杨酰脲、苯丙酮酸钠三者的物质的量比为1:(1~1.05):(1.05~1.15)。

4. 如权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述溶剂无水甲醇用量为每毫摩尔二对甲基苄基二氯化锡加15~35毫升。

5. 如权利要求2所述的制备方法,其特征在于,采用一锅法制备。

6. 权利要求1所述2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物在制备抗癌药物中的应用。

7. 权利要求6所述的应用,其中所述癌细胞为人结肠癌细胞、人肝癌细胞、人乳腺癌细胞、人子宫颈癌细胞、人肺癌细胞。

一种2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物及其制备方法,以及该2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物在制备抗癌药物中的应用。

背景技术

[0002] 有机锡是一类含有Sn-C键的金属有机化合物。科研工作者在很早之前就注意到了有机锡化合物的体外抗癌活性。1972年,Brown首次发现 $\text{Ph}_3\text{SnOOCCH}_3$ 对小鼠癌细胞的生长具有抑制作用。1980年,Crowe等化学家的研究表明,许多有机锡化合物具有体外抗肿瘤活性。1989年,美国国家抗癌研究所(National Cancer Institute)对两千多种有机锡化合物进行了抗肿瘤活性筛选,结果表明一些有机锡化合物对P388淋巴细胞性白血病有抑制作用。2002年,Gielen等人在对有机锡羧酸酯化合物的活性做了全面总结,研究后认为许多有机锡化合物的确具有较好的体外抗癌活性。

[0003] 研究表明,有机锡原子上连接的有机基团及参与配位的配体决定着有机锡化合物的生物活性,选择一些本身具有良好生物活性的有机配体与有机锡中的锡原子配位引起了人们的极大兴趣。酰脲类化合物是由酰肼类化合物改性而成的一类 Schiff 碱化合物,它们由醛或酮和酰肼缩合而成,具有良好的生物活性、较强的配位能力和多样的配位形式,并且在医药、农药、材料和分析试剂等方面有着广泛的应用。近年来,国内外许多研究人员对其在生物活性方面进行了比较深入地研究,研究发现酰脲类化合物具有抗癌、杀菌、消炎等多种活性。因此,将酰脲类Schiff 碱配体与有机锡结合,试图得到生物活性更强的新化合物,成为人们感兴趣的一个研究方向。

[0004] 中国专利CN 102718794A公开了一种双酰脲类 Schiff 碱二苯基锡配合物及其在制备抗肺腺癌、结肠癌、白血病细胞的药物中的应用。

[0005] 中国专利CN 101851251A公开了一种酰脲类 Schiff 碱配体的二丁基锡配合物及其在制备治疗肝癌、肺腺癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌或早幼粒白血病的药物中的应用。

[0006] 文献(Journal of Organometallic Chemistry, 2014,75: 83-91)报道,有机锡酰脲类 Schiff 碱配合物对人结肠癌细胞(HCT-116)、人肺腺癌细胞(A549)、人脐静脉内皮细胞(HUVEC)具有较强生物活性,并且优于卡铂。

[0007] 文献(Journal of Organometallic Chemistry, 2013,724: 23-31)报道,系列有机锡酰脲类Schiff 碱配合物、有机锡化合物以及酰脲类 Schiff 碱配体分别对人肺腺癌细胞(A549)、人结肠癌细胞(HCT-8)、人早幼粒白血病细胞(h1-60)等癌细胞的抑制作用。

[0008] 文献(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2015, 25: 4461- 4463)报道,多种酰脲类 Schiff 碱配体对人肝癌细胞(HuH-7)和人肺腺癌细胞(A549)的抗癌活性。

[0009] 基于酰脲类 Schiff 碱有机锡配合物是经实验证明具有抗癌活性的物质,本发明选择水杨酰肼、苯丙酮酸钠与二对甲基苄基二氯化锡在一定条件下反应,合成得到了对人

结肠癌细胞(Colo205)、人肝癌细胞(HepG2)、乳腺癌细胞(MCF7)、宫颈癌细胞(HeLa)和人肺癌细胞(NCI-H460)具有一定抑制活性的配合物,为开发抗癌药物提供了新的途径。

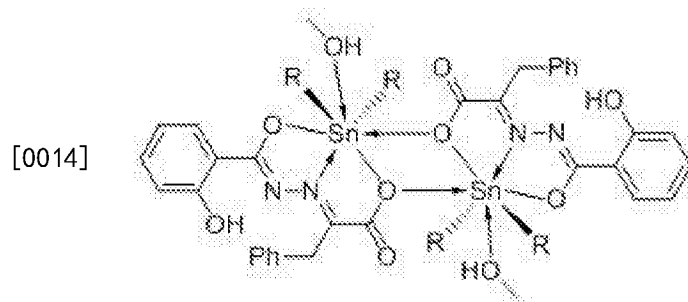
发明内容

[0010] 本发明的第一目的是提供了一种2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物。

[0011] 本发明的第二目的是提供上述2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物制备方法。

[0012] 本发明的第三目的是提供上述2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物在制备抗癌药物中的应用。

[0013] 作为本发明的第一方面的一种2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物,为结构式(I)的配合物



[0015] (I)

[0016] 其中Ph为苯基,R为对甲基苄基。

[0017] 本发明的2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物经元素分析、红外光谱、核磁共振谱及X-射线单晶衍射结构分析,结果如下:

[0018] 元素分析(C₆₆H₆₈N₄O₁₀Sn₂):计算值:C 60.30,H 5.21,N 4.26;实测值:C 60.34,H 5.26,N 4.29。

[0019] FT-IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3452, 3022, 2918, 1614, 1607, 1587, 1381, 1325, 1248, 590, 563, 507, 457。

[0020] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.15 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.09–7.20 (m, 3H), 7.00–6.81 (m, 4H), 6.55 (s, 8H), 4.05 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.79 (s, 4H), 2.04 (s, 6H)。

[0021] ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 172.89, 164.13, 150.76, 135.16, 135.00, 132.76, 132.60, 128.44, 127.91, 127.83, 127.65, 125.84, 118.59, 117.97, 116.66, 116.40, 48.38, 37.86, 31.61, 20.26。

[0022] 本发明的2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物为晶体结构,其晶体为单斜晶系,空间群C2/c, *a* = 3.0589(3) nm, *b* = 1.24621(14) nm, *c* = 1.7214(2) nm, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 105.503(2)^\circ$, *Z*=4, *V*= 6.3233(12) nm³, *D_c*= 1.381 Mg • m⁻³, *m*(MoK α) = 0.849 mm⁻¹, *F*(000) = 2688。

[0023] 本发明的2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物的结构特点是:分子中锡原子为七配位畸变五角双锥构型。

[0024] 作为本发明的第二方面的一种2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物的制备方法,在有氮气保护的反应容器中加入二对甲基苄基二氯化锡、水杨酰脲、苯丙酮酸钠及溶剂无水甲醇,在温度为45~65℃的条件下反应5~24 h,冷却,过滤,在20~35℃的条件下控制溶剂挥发结晶,得黄色透明晶体,即为2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物。

[0025] 在本发明的一个优选实施例中,所述二对甲基苄基二氯化锡、水杨酰脲、苯丙酮酸钠三者的物质的量比为1:(1~1.05):(1.05~1.15)。

[0026] 在本发明的一个优选实施例中,所述溶剂无水甲醇用量为每毫摩尔二对甲基苄基二氯化锡加15~35毫升。

[0027] 本发明的2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物制备方法为一锅法,即将全部原料一起加入反应器中直接反应,不经中间体的分离,直接制备得到2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物。而本领域的常规制备方法为先制备得到配体,再将配体与含金属的原料化合物反应制备得到配合物,本发明的2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物制备方法相比本领域常规制备方法,具有节省了中间步骤的后处理过程,节省了大量的人力、物力、财力等优点。

[0028] 作为本发明的第三方面的一种2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物在制备抗癌药物中的应用。

[0029] 申请人对上述2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物进行了体外抗肿瘤活性确定研究,确认了2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物具有一定的抗癌生物活性,也就是说上述配合物的用途是在制备抗癌药物中的应用,具体的说就是在制备抗人结肠癌、人肝癌、人乳腺癌、人子宫颈癌、人肺癌药物中的应用。

[0030] 本发明的2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物对人结肠癌细胞、人肝癌细胞、人乳腺癌细胞、人子宫颈癌细胞、人肺癌细胞等显示出良好的抗癌活性,本发明的2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物抗癌活性高、成本低、制备方法简单等特点,为开发新的抗癌药物提供了新途径。

附图说明

[0031] 图1为2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物的IR谱图。

[0032] 图2为2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物的¹H NMR谱图。

[0033] 图3为2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物的¹³C NMR谱图。

[0034] 图4为2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物的晶体结构图。

[0035] 图5为2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物的TG-DTG曲线。

具体实施方式

[0036] 通过以下实施例进一步详细说明本发明,但应注意本发明的范围并不受这些实施例的任何限制。

[0037] 实施例1:

[0038] 2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物的制备:

[0039] 在有氮气保护的100mL三口烧瓶中加入0.400g (1.0mmol)二对甲基苄基二氯化

锡、0.152g (1.0mmol) 水杨酰肼、0.205g (1.1mmol) 苯丙酮酸钠及25mL溶剂无水甲醇,在温度为45~65℃的条件下反应8 h,冷却,过滤,在20~35℃的条件下控制溶剂挥发结晶,得黄色透明晶体,即为2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰肼二对甲基苄基锡配合物。产率:85.4%。熔点:90~91℃ (dec)。

[0040] 元素分析(C₆₆H₆₈N₄O₁₀Sn₂):计算值:C 60.30,H 5.21,N 4.26;实测值:C 60.34,H 5.26,N 4.29。

[0041] FT-IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3452, 3022, 2918, 1614, 1607, 1587, 1381, 1325, 1248, 590, 563, 507, 457。

[0042] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.15 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.09–7.20 (m, 3H), 7.00–6.81 (m, 4H), 6.55 (s, 8H), 4.05 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.79 (s, 4H), 2.04 (s, 6H)。

[0043] ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 172.89, 164.13, 150.76, 135.16, 135.00, 132.76, 132.60, 128.44, 127.91, 127.83, 127.65, 125.84, 118.59, 117.97, 116.66, 116.40, 48.38, 37.86, 31.61, 20.26。

[0044] 晶体学数据:单斜晶系,空间群C2/c, $a = 3.0589(3)$ nm, $b = 1.24621(14)$ nm, $c = 1.7214(2)$ nm, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 105.503(2)^\circ$, $Z=4$, $V = 6.3233(12)$ nm³, $D_c = 1.381$ Mg · m⁻³, $m(\text{MoK}\alpha) = 0.849$ mm⁻¹, $F(000) = 2688$ 。

[0045] 实施例2:

[0046] 2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰肼二对甲基苄基锡配合物的制备:

[0047] 在有氮气保护的100mL三口烧瓶中加入0.400g (1.0mmol) 二对甲基苄基二氯化锡、0.152g (1.0mmol) 水杨酰肼、0.195g (1.05mmol) 苯丙酮酸钠及35mL溶剂无水甲醇,在温度为45~65℃的条件下反应5 h,冷却,过滤,在20~35℃的条件下控制溶剂挥发结晶,得黄色透明晶体,即为2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰肼二对甲基苄基锡配合物。产率:87.3%。熔点:90~91℃ (dec)。

[0048] 元素分析(C₆₆H₆₈N₄O₁₀Sn₂):计算值:C 60.30,H 5.21,N 4.26;实测值:C 60.34,H 5.26,N 4.29。

[0049] FT-IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3452, 3022, 2918, 1614, 1607, 1587, 1381, 1325, 1248, 590, 563, 507, 457。

[0050] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.15 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.09–7.20 (m, 3H), 7.00–6.81 (m, 4H), 6.55 (s, 8H), 4.05 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.79 (s, 4H), 2.04 (s, 6H)。

[0051] ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 172.89, 164.13, 150.76, 135.16, 135.00, 132.76, 132.60, 128.44, 127.91, 127.83, 127.65, 125.84, 118.59, 117.97, 116.66, 116.40, 48.38, 37.86, 31.61, 20.26。

[0052] 晶体学数据:单斜晶系,空间群C2/c, $a = 3.0589(3)$ nm, $b = 1.24621(14)$ nm, $c = 1.7214(2)$ nm, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 105.503(2)^\circ$, $Z=4$, $V = 6.3233(12)$ nm³, $D_c = 1.381$ Mg · m⁻³, $m(\text{MoK}\alpha) = 0.849$ mm⁻¹, $F(000) = 2688$ 。

[0053] 实施例3:

[0054] 2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰肼二对甲基苄基锡配合物的制备:

[0055] 在有氮气保护的100mL三口烧瓶中加入0.400g (1.0mmol) 二对甲基苄基二氯化锡、0.160g (1.05mmol) 水杨酰肼、0.214g (1.15mmol) 苯丙酮酸钠及30mL溶剂无水甲醇,在温度为45~65℃的条件下反应15 h,冷却,过滤,在20~35℃的条件下控制溶剂挥发结晶,得黄色透明晶体,即为2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰肼二对甲基苄基锡配合物。产率:88.0%。熔点:90~91℃(dec)。

[0056] 元素分析(C₆₆H₆₈N₄O₁₀Sn₂):计算值:C 60.30,H 5.21,N 4.26;实测值:C 60.34,H 5.26,N 4.29。

[0057] FT-IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3452, 3022, 2918, 1614, 1607, 1587, 1381, 1325, 1248, 590, 563, 507, 457。

[0058] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.15 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.09-7.20 (m, 3H), 7.00-6.81 (m, 4H), 6.55 (s, 8H), 4.05 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.79 (s, 4H), 2.04 (s, 6H)。

[0059] ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 172.89, 164.13, 150.76, 135.16, 135.00, 132.76, 132.60, 128.44, 127.91, 127.83, 127.65, 125.84, 118.59, 117.97, 116.66, 116.40, 48.38, 37.86, 31.61, 20.26。

[0060] 晶体学数据:单斜晶系,空间群C2/c, *a* = 3.0589 (3) nm, *b* = 1.24621 (14) nm, *c* = 1.7214 (2) nm, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 105.503 (2)^\circ$, *Z*=4, *V*= 6.3233 (12) nm³, *D*_c= 1.381 Mg · m⁻³, *m*(MoK α) = 0.849 mm⁻¹, *F*(000) = 2688。

[0061] 实施例4:

[0062] 2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰肼二对甲基苄基锡配合物的制备:

[0063] 在有氮气保护的250mL三口烧瓶中加入2.000g (5.0mmol) 二对甲基苄基二氯化锡、0.775g (5.1mmol) 水杨酰肼、1.004g (5.4mmol) 苯丙酮酸钠及100mL溶剂无水甲醇,在温度为45~65℃的条件下反应20 h,冷却,过滤,在20~35℃的条件下控制溶剂挥发结晶,得黄色透明晶体,即为2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰肼二对甲基苄基锡配合物。产率:77.9%。熔点:90~91℃(dec)。

[0064] 元素分析(C₆₆H₆₈N₄O₁₀Sn₂):计算值:C 60.30,H 5.21,N 4.26;实测值:C 60.34,H 5.26,N 4.29。

[0065] FT-IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3452, 3022, 2918, 1614, 1607, 1587, 1381, 1325, 1248, 590, 563, 507, 457。

[0066] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.15 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.09-7.20 (m, 3H), 7.00-6.81 (m, 4H), 6.55 (s, 8H), 4.05 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.79 (s, 4H), 2.04 (s, 6H)。

[0067] ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 172.89, 164.13, 150.76, 135.16, 135.00, 132.76, 132.60, 128.44, 127.91, 127.83, 127.65, 125.84, 118.59, 117.97, 116.66, 116.40, 48.38, 37.86, 31.61, 20.26。

[0068] 晶体学数据:单斜晶系,空间群C2/c, *a* = 3.0589 (3) nm, *b* = 1.24621 (14) nm, *c* = 1.7214 (2) nm, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 105.503 (2)^\circ$, *Z*=4, *V*= 6.3233 (12) nm³, *D*_c= 1.381 Mg · m⁻³, *m*(MoK α) = 0.849 mm⁻¹, *F*(000) = 2688。

[0069] 实施例5:

[0070] 2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物的制备:

[0071] 在有氮气保护的250mL三口烧瓶中加入2.000g (5.0mmol) 二对甲基苄基二氯化锡、0.790g (5.2mmol) 水杨酰脲、1.042g (5.6mmol) 苯丙酮酸钠及150mL溶剂无水甲醇,在温度为45~65℃的条件下反应22 h,冷却,过滤,在20~35℃的条件下控制溶剂挥发结晶,得黄色透明晶体,即为2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物。产率:76.6%。熔点:90~91℃ (dec)。

[0072] 元素分析(C₆₆H₆₈N₄O₁₀Sn₂):计算值:C 60.30,H 5.21,N 4.26;实测值:C 60.34,H 5.26,N 4.29。

[0073] FT-IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3452, 3022, 2918, 1614, 1607, 1587, 1381, 1325, 1248, 590, 563, 507, 457。

[0074] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.15 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.09-7.20 (m, 3H), 7.00-6.81 (m, 4H), 6.55 (s, 8H), 4.05 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.79 (s, 4H), 2.04 (s, 6H)。

[0075] ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 172.89, 164.13, 150.76, 135.16, 135.00, 132.76, 132.60, 128.44, 127.91, 127.83, 127.65, 125.84, 118.59, 117.97, 116.66, 116.40, 48.38, 37.86, 31.61, 20.26。

[0076] 晶体学数据:单斜晶系,空间群C2/c, *a* = 3.0589 (3) nm, *b* = 1.24621 (14) nm, *c* = 1.7214 (2) nm, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 105.503 (2)^\circ$, *Z*=4, *V*= 6.3233 (12) nm³, *D*_c= 1.381 Mg · m⁻³, *m*(MoK α) = 0.849 mm⁻¹, *F*(000) = 2688。

[0077] 实施例6:

[0078] 2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物的制备:

[0079] 在有氮气保护的250mL三口烧瓶中加入4.000g (10.0mmol) 二对甲基苄基二氯化锡、1.550g (10.2mmol) 水杨酰脲、1.972g (10.6mmol) 苯丙酮酸钠及150mL溶剂无水甲醇,在温度为45~65℃的条件下反应24 h,冷却,过滤,在20~35℃的条件下控制溶剂挥发结晶,得黄色透明晶体,即为2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物。产率:74.1%。熔点:90~91℃ (dec)。

[0080] 元素分析(C₆₆H₆₈N₄O₁₀Sn₂):计算值:C 60.30,H 5.21,N 4.26;实测值:C 60.34,H 5.26,N 4.29。

[0081] FT-IR (KBr, ν/cm^{-1}): 3452, 3022, 2918, 1614, 1607, 1587, 1381, 1325, 1248, 590, 563, 507, 457。

[0082] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.15 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.09-7.20 (m, 3H), 7.00-6.81 (m, 4H), 6.55 (s, 8H), 4.05 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.79 (s, 4H), 2.04 (s, 6H)。

[0083] ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 172.89, 164.13, 150.76, 135.16, 135.00, 132.76, 132.60, 128.44, 127.91, 127.83, 127.65, 125.84, 118.59, 117.97, 116.66, 116.40, 48.38, 37.86, 31.61, 20.26。

[0084] 晶体学数据:单斜晶系,空间群C2/c, *a* = 3.0589 (3) nm, *b* = 1.24621 (14) nm, *c* = 1.7214 (2) nm, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 105.503 (2)^\circ$, *Z*=4, *V*= 6.3233 (12) nm³, *D*_c= 1.381 Mg · m⁻³, *m*(MoK α) = 0.849 mm⁻¹, *F*(000) = 2688。

[0085] 试验例:

[0086] 本发明的2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物,其体外抗癌活性测定是通过MTT实验方法实现的。

[0087] MTT分析法:

[0088] 以代谢还原3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide为基础。活细胞线粒体中的琥珀酸脱氢酶能使外源性MTT还原为水不溶性的蓝紫色结晶甲瓚(Formazan)并沉积在细胞中,而死细胞无此功能。二甲基亚砜(DMSO)能溶解细胞中的甲瓚,用酶标仪测定特征波长的光密度,可间接反映活细胞数量。

[0089] 采用MTT法来测定实施例1制备的2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物对人结肠癌细胞(Colo205)、人肝癌细胞(HepG2)、人乳腺癌细胞(MCF7)、人宫颈癌细胞(HeLa)和人肺癌细胞(NCI-H460)的抑制活性。

[0090] 细胞株及培养体系:Colo205、HepG2、MCF7、HeLa和NCI-H460细胞株取自美国组织培养库(ATCC)。用含10%胎牛血清的RPMI 1640(GIBICO公司)培养基,在5%(体积分数)CO₂、37℃饱和湿度培养箱内进行体外培养。

[0091] 测试过程:将测试药液(0.1ng/mL~10ug/mL)按照浓度的浓度梯度分别加入到各个孔中,每个浓度设6个平行孔。实验分为药物实验组(分别加入不同浓度的测试药)、对照组(只加培养液和细胞,不加测试药)和空白组(只加培养药,不加细胞和测试药)。将加药后的孔板置于37℃,5%CO₂培养箱中培养72h。对照药物的活性按照测试样品的方法测定。在培养了72h后的孔板中,每孔加MTT 40uL(用D-Hanks缓冲液配成4mg/mL)。在37℃放置4h后,移去上层清液。每孔加150uL DMSO,振荡5min,使Formazan结晶溶解。最后,利用自动酶标仪在570nm波长处检测各孔的光密度。

[0092] 数据处理:数据处理使用Graph Pad Prism version 5.0程序,配合物IC₅₀通过程序中具有S形剂量响应的非线性回归模型进行拟合得到。

[0093] 以MTT分析法对人结肠癌细胞(Colo205)、人肝癌细胞(HepG2)、人乳腺癌细胞(MCF7)、人宫颈癌细胞(HeLa)和人肺癌细胞(NCI-H460)细胞株进行分析,测定其IC₅₀值,结果如表1所示,结论为:由表中数据可知,以本发明的2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物用作抗癌药物,对人结肠癌细胞(Colo205)、人肝癌细胞(HepG2)、人乳腺癌细胞(MCF7)、人宫颈癌细胞(HeLa)和人肺癌细胞(NCI-H460)具有一定的药效,可作为抗癌药物的候选化合物。

[0094] 表1 2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物抗癌药物体外活性测试数据。

[0095]

	人结肠癌	人肝癌	人乳腺癌	人宫颈癌	人肺癌
细胞株	Colo205	HepG2	MCF7	HeLa	NCI-H460
IC ₅₀ (ng/mL)	2.463	6.858	1.975	15.30	8.991

[0096] 其余实施例制备的2-羰基-3-苯基丙酸水杨酰脲二对甲基苄基锡配合物以MTT法对人结肠癌细胞(Co1o205)、人肝癌细胞(HepG2)、人乳腺癌细胞(MCF7)、人子宫颈癌细胞(He1a)和人肺癌细胞(NCI-H460)的抗癌活性测试方法同试验例,测试结果与表1基本相同。

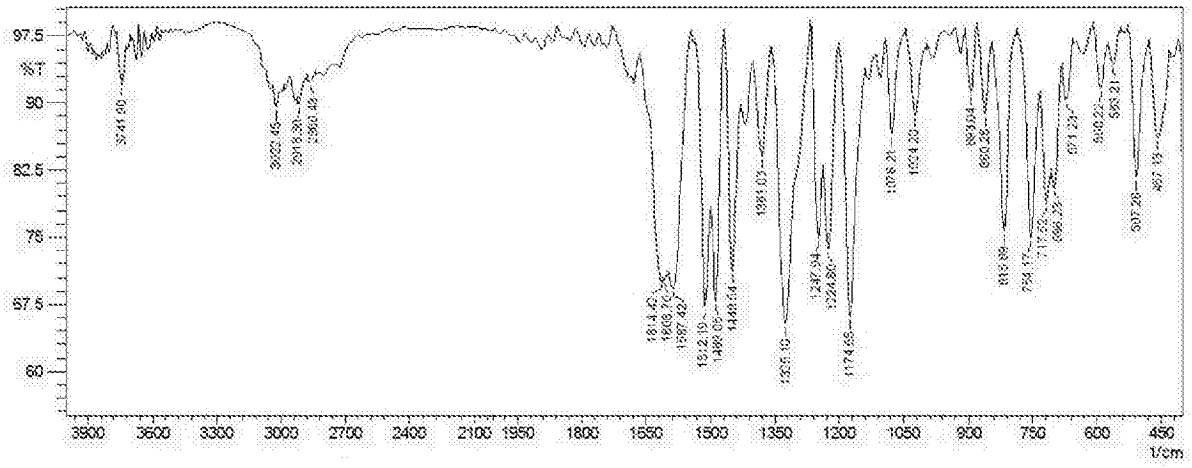


图1

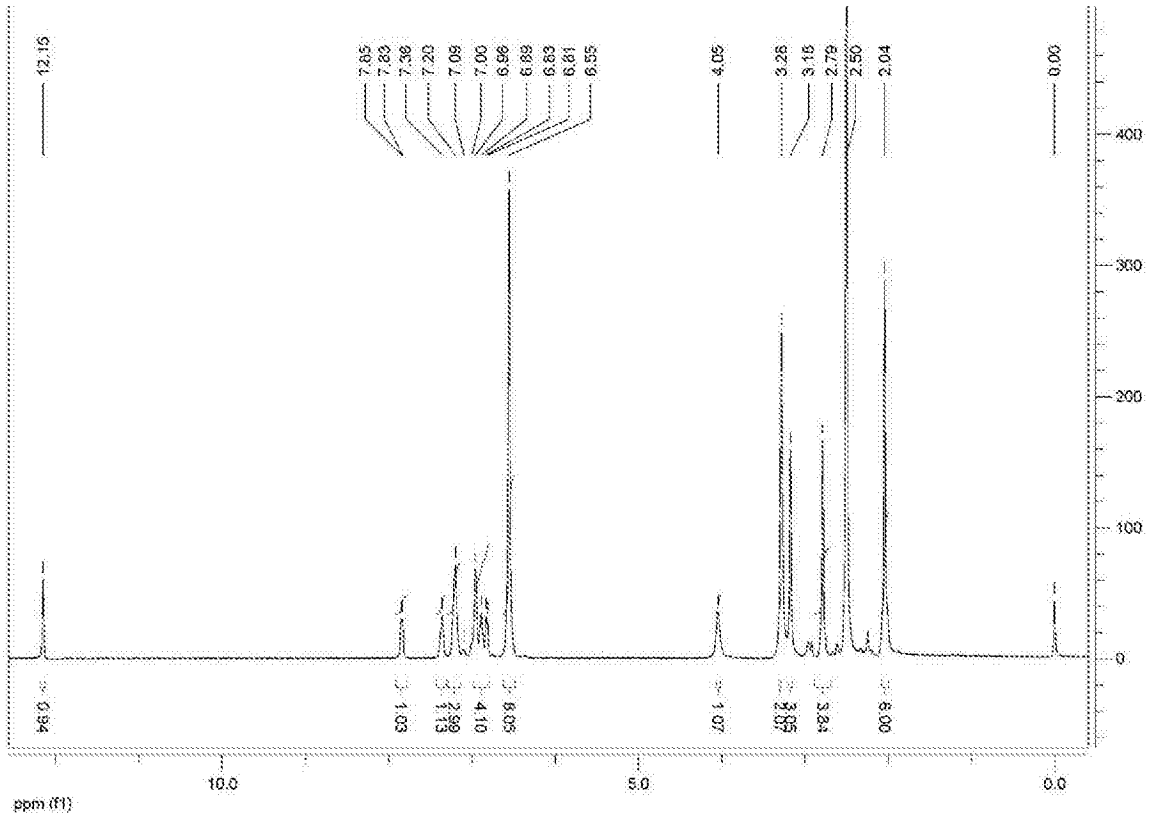


图2

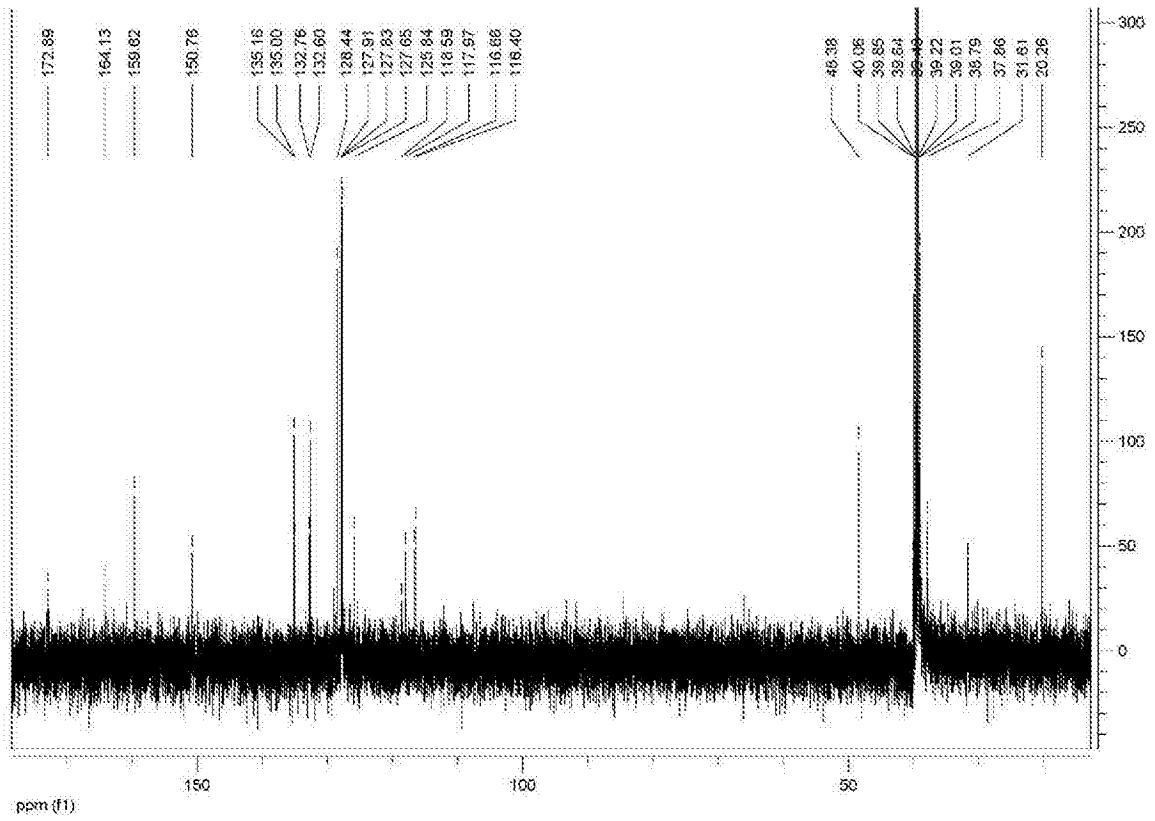


图3

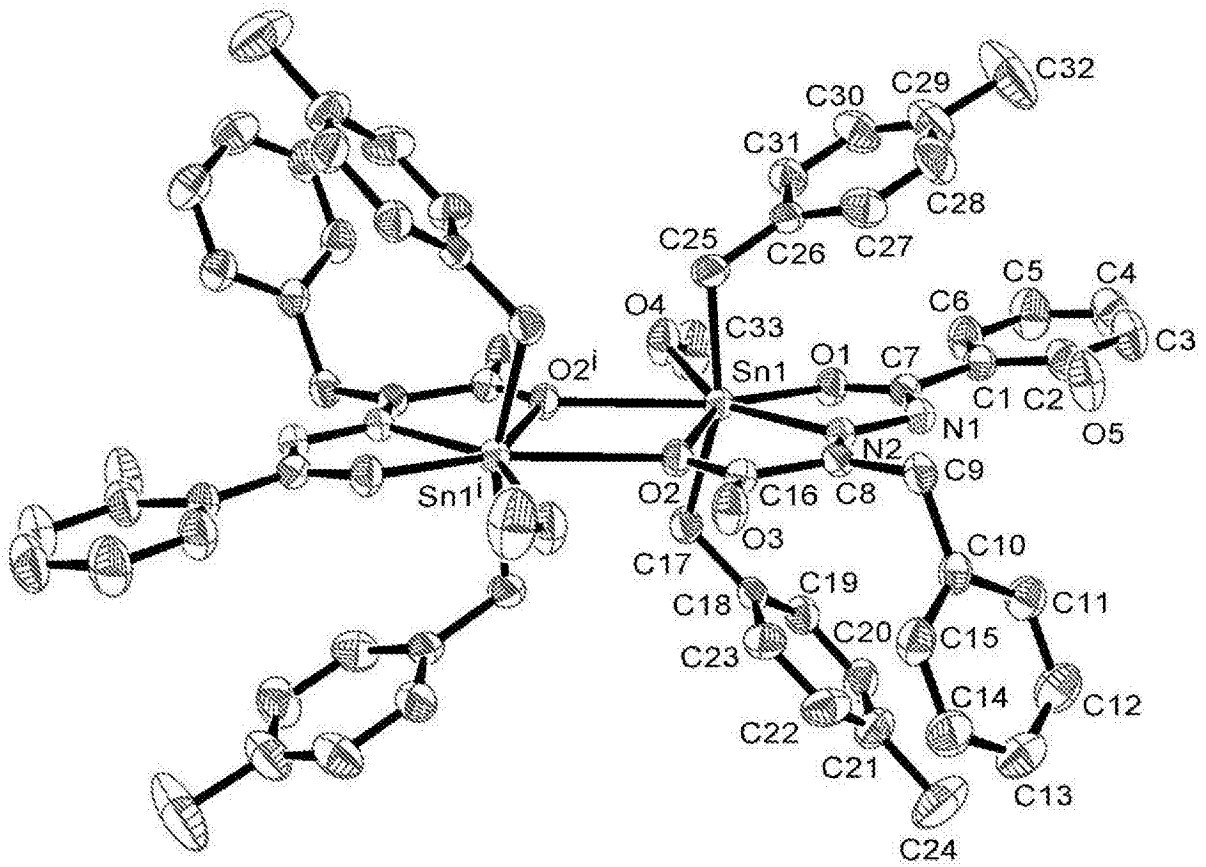


图4

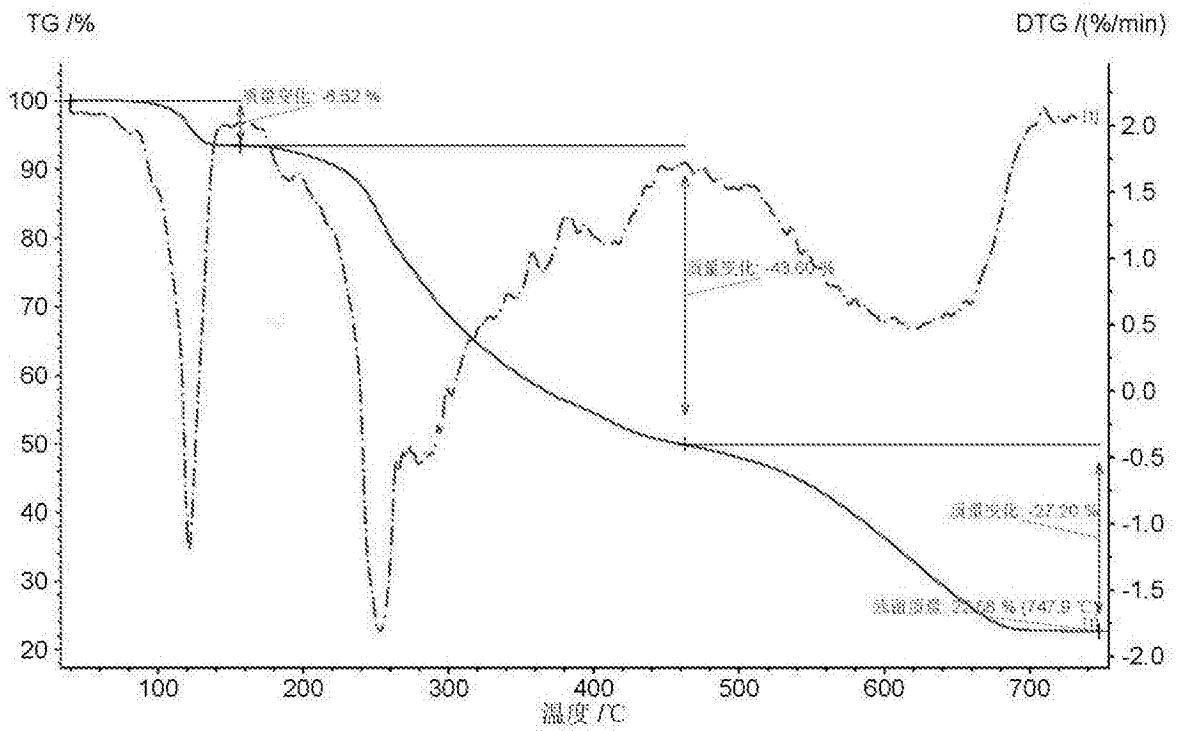


图5