第12卷 第2期 华侨大学学报自然科学版 Vol.12 No.2
1991年4月 JOURNAL OF HUAQIAO UNIVERSITY (NATURAL SCIENCE) Apr. 1991

抗肿瘤Bu_2SnCl_2(phen)和5Fu反应及其合成与结构*

黄进所 万嘉铸 胡盛志
(华侨大学) (厦门大学)

摘要 新络合物$Bu_2Sn(phen)(Fu)_2 \cdot KCl$是在碱性 K_2CO_3 和 DMF 溶液中，由 Bu_2SnCl_2(phen)和 5-氟尿嘧啶两种化合物合成的产物.经元素测定,紫外光谱、红外光谱和核磁共振(^1H)谱分析，结果表明该产物是一种新络合物，其5-氟尿嘧啶分子作为单一配体，通过其分子中$N_{(1)}$或$N_{(3)}$按均等机会与Sn(Ⅳ)络合.

关键词 抗肿瘤有机锡络合物，Bu_2SnCl_2(phen)，5-氟尿嘧啶，反应，结构

0 引言

由于顺铂作为高效广谱的抗肿瘤药剂已应用于临床，探索金属配合物的合成、结构和抗肿瘤活性，愈来愈受到广泛的重视。一类有机锡化合物$R_2SnCl_2(L)$（其中R为烷基或苯基，L为含N，N螯合剂配体），对P388白血病显示出一定的抗肿瘤活性[1-3]。有机锡化合物与顺铂在结构上具有不同的特点，文[3]认为此类化合物与顺铂比较，可能存在不同的机理。为了提高有机锡化合物的抗肿瘤活性，我们给予$R_2SnCl_2 \cdot phen$引入强抗肿瘤活性的5-氟尿嘧啶，作为该类有机锡化合物的一个配体，以便探索抗肿瘤有机锡化合物的结构与抗肿瘤活性的关系。同时，5-氟尿嘧啶又是一种核酸碱基的类似物和衍生物，研究抗肿瘤有机锡化合物与5-氟尿嘧啶的反应，合成与结构，也有利于探索其抗肿瘤机理。本文研究了抗肿瘤$Bu_2SnCl_2 \cdot phen$与5-氟尿嘧啶的反应与合成，並对合成产物进行了元素分析，以及紫外光谱、红外光谱和核磁共振谱的测定。试验结果表明，二氯二丁基锡菲啶啉与5-氟尿嘧啶反应，以二甲基甲酰胺为溶剂，在碱（K_2CO_3）催化作用下，有机锡化合物中的两个顺位氯离子分别与5-氟尿嘧啶环上$N_{(1)}H$和$N_{(3)}H$作用而被取代。两个5-氟尿嘧啶分别为$N_{(1)}$和$N_{(3)}$原子与锡(Ⅳ)键合。

1 实验部分

1.1 原料和试剂及合成方法

所有实验用试剂及合成的原料均采用化学纯，分析纯或生化试剂，在使用前一般未再进

本文1991-01-30收到.
*国家自然科学基金资助项目.

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

行提纯。Bu_2SnCl_2 · phen的制备按文献方法[4]进行，並进行重结晶提纯。Bu_2SnCl_2 · phen合成物的熔点及红外光谱与文献[5]值一致。

四丁基锡＋无水四氯化锡⟶二丁基二氯化锡$\xrightarrow{1,10=氮杂菲}$$Bu_2SnCl_2$ · phen $\xrightarrow[5\text{-氟尿嘧啶}]{DMF,K_2CO_3}$浅黄色固体产物⟶重结晶（用无水乙醇）⟶真空干燥。在装有搅拌器，冷凝管和温度计的三口瓶中加入0.1g5-氟尿嘧啶和40ml二甲基甲酰胺，然后加热到80℃，在此温度下加入0.21g无水K_2CO_3，反应1h后，加入0.386g Bu_2SnCl_2 · phen，在150℃下回流5h，将析出的浅黄色固体过滤，用无水乙醇重结晶，滤液浓缩可继续析出浅黄色固体，重结晶后均为纯产品，真空干燥。

产品用Perkin-Elmer 240c元素分析仪进行C，H，N元素分析，按$Bu_2Sn(phen)(Fu)_2KCl$计算得（%）：C为44.84，H为4.27，N为11.21。其实验值则分别为（%）：C＝44.39，H＝3.94，N＝11.73。

1.2　波谱测定及仪器

紫外光谱的记录采用德制的有自动记录装置的可见紫外分光光度计，产物及对照原料5-氟尿嘧啶均分别溶于DMF后进行测试对照，产物的λ_{max}为269.8nm，而5-氟尿嘧啶为273.5nm。产物的红外光谱记录是采用Perkim-Elmer 983型红外分光光度计进行，用CsI压片法，测试结果见表1

表1　产物的IR谱(cm^{-1})

波数(cm^{-1})	指派	波数(cm^{-1})	指派
223w，201w，br	γ_{Sn-N}	1407s	$\delta_{N-H}+\gamma_{C-F}$
583m	γ_{Sn-C}	1589m，sh，1648s	$\gamma_{C=O}$
818m	$\gamma_{=C-H}$	2924-3085m，br	γ_{N-H}
1211m	γ_{C-N}	3450br	γ_{OH}，氢键

产物的^1H核磁共振谱的测定是采用FT-80型核磁共振仪器进行，溶剂选用DMSO-d6，並用TMS作为参比标准。产物的^1H NMR谱及原料对照物的^1H NMR谱列于表2和图1。

表2　产物的^1H NMR谱(ppm)

指派	化合物	
	产物	对照自由配体*
2 [$CH_2(CH_2)_2CH_3$]	0.65，4H，$-CH_2$	—
	0.73，6H，$-CH_3$	—
	1.38，8H，$-CH_2$	—
phen	3.31，2，9—H	3.34，2，9—H
	7.74，3，8—H	7.72，3，8—H
	8.06，5，6—H	7.91，5，6—H
	8.22，4，7—H	8.41，4，7—H
2(Fu ring)	7.73，1H	7.50，1H
	10.71，1H $N_{(1)}$—H	10.60，$N_{(1)}$—H
	11.47，1H $N_{(3)}$—H	11.36，$N_{(3)}$—H

*对照自由配体的^1H NMR谱及对照指派经与sadtler标准谱图进行了细致核对。

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

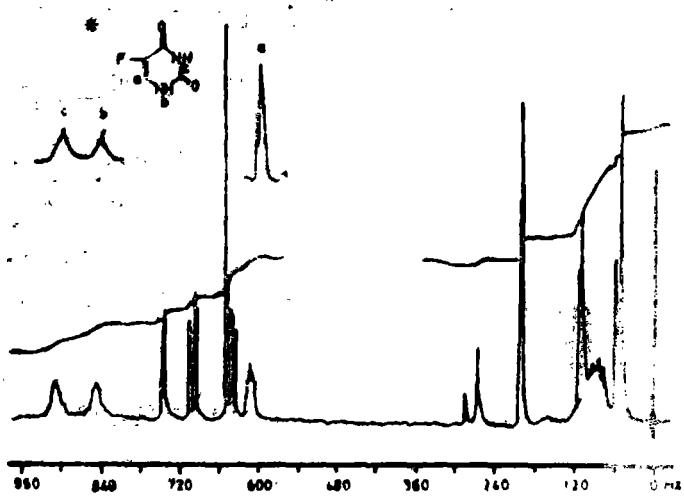


图1 产物的'H NMR谱
（*图上部为FUH配体'H NMR谱对照）

2 结果与讨论

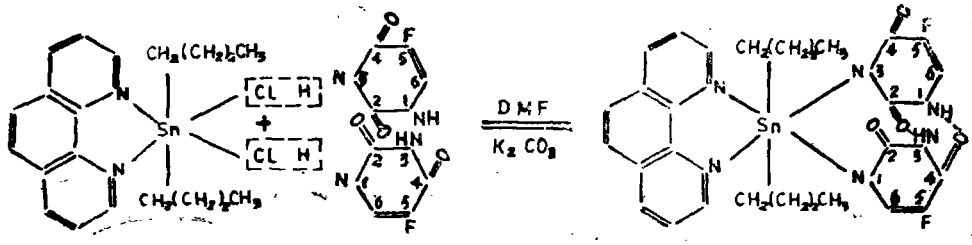
从产物的紫外光谱数据看出，产物的最大吸收应是产物中含有5-氟尿嘧啶配体所显示出来的吸收峰，其最大吸收峰值较5-氟尿嘧啶的值差约4nm是由于配位的影响。

IR谱的特征吸收与假定产物的组成结构比较是合理的，201w，223w应是Sn-N键的特征吸收；583m为Sn-C键的特征伸缩振动吸收峰，说明产物中Sn(Ⅳ)分别形成Sn-N键和Sn-C键。上述Sn-N键伸缩振动频率的两个值可能是Sn(Ⅳ)分别与菲绕啉和5-氟尿嘧啶的配位氮原子配位而引起的。5-氟尿嘧啶的特征吸收峰在产物中表现十分明显，如1407cm^{-1}处的强峰应是$\delta_{N-H}+\gamma_{C-F}$（自由配体5-FUH的相应特征吸收为1430s）；1648cm^{-1}处的强峰应是$\gamma_{C=O}$的特征吸收（自由配体5-FUH的相应特征吸收为1660s），配位后，频移数十cm^{-1}，与其它文献结果类似。2924—3085m br。为γ_{N-H}（相应自由配体FUH特征吸收为3120—3160m br）。配位后，频移100—200cm^{-1}，说明Sn(Ⅳ)与5-氟尿嘧啶环上的$N_{(1)}$和$N_{(3)}$直接配位所产生的影响。3450br，说明产物中FUH环上的羟基和氢键存在。

'H NMR谱的测定为产物的结构提供了重要的信息，从表2和图1看出，0.65，0.73和1.38的三个特征峰应是与Sn(Ⅳ)配位並处于对位的丁基所显示的'H NMR特征峰，说明与5-氟尿嘧啶反应后与Sn(Ⅳ)配位並处于对位位置的丁基空间构型未改变，与Sn(Ⅳ)配位的1，10-菲绕啉的四个特征峰均存在，与自由配体1，10-菲绕啉的'H NMR特征峰值比较，只有很小的δ值差别，说明与Sn(Ⅳ)配位后，对1，10菲绕啉的'H NMR谱只产生很小的影响。很令人感兴趣的是产物的'H NMR谱与5-氟尿嘧啶的'H NMR谱比较，显示以下几点：（1）在产物的'H NMR谱中包含了5-氟尿嘧啶的三个特征峰，说明产物中既存在$N_{(1)}H$，也包含$N_{(3)}H$；（2）在产物中的'H NMR谱中的一对特征峰即$N_{(1)}H$和$N_{(3)}H$的对称性和形状大小均保留原5-氟尿嘧啶的相应一对$N_{(1)}H$和$N_{(3)}H$特征峰的特点；（3）产物中的'H NMR谱中$N_{(1)}H$和$N_{(3)}H$特征

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

峰与原5-氟尿嘧啶的相应$N_{(1)}H$和$N_{(3)}H$比较均位移相等值，即 0.11ppm（对于$N_{(1)}H$，产物10.71ppm，FUH为10.60ppm，配位后δ值位移+0.11ppm，对于$N_{(3)}H$，产物11.47ppm，FUH为11.36，配位后δ值位移+0.11ppm）。综上所述，产物中的^1H NMR 谱的$N_{(1)}H$和$N_{(3)}H$的特征峰表明，Sn(Ⅳ)不仅与$N_{(1)}$，$N_{(3)}$配位将会均等，配位键强度相同，且配位对嘧啶环上的$N_{(1)}H$和$N_{(3)}H$的影响也是相同的，这表明两个5-氟尿嘧啶分子以单齿配体的形式，各以$N_{(1)}$和$N_{(3)}$配位取代了Bu_2SnCl_2·phen中的两个顺位氯原子。所以，Bu_2SnCl_2·phen与5-氟尿嘧啶的反应及其反应物的合成和结构以下式表示：



此反应特征对于有机锡化合物的抗肿瘤机理提供一定的启示。同时，5-氟尿嘧啶的毒性较大，配位于有机锡化合物后，有可能控制解离而降低它的毒性，而有机锡化合物也可能同时解离它的活性部位而表现其抗肿瘤活性，因此，期待着产物中有机锡化合物和5-氟尿嘧啶协同抗肿瘤作用。

对于本校苏剑雄、黄石桂、黄理耀、兰心仁等同志的协助测试以及厦门大学测试中心和中国科学院物质结构研究所的协助元素分析、核磁共振谱测试的工作，值此一并致谢。

参　考　文　献

[1] Crowe, A. J. and Smith, P. J., *Chem. Biol. Interact.*, 32, (1980), 171.
[2] Crowe, A. J. et al., *J. Organomet.* Chem, 224, (1982), 223.
[3] Crowe, A. J. et al., *Inorg. Chem. Acta*, 93, (1984), 179.
[4] VANDerkerk, G. J. M. *et* al., *J. Appl. Chem.*, 4, June, (1954), 301.
[5] Clark, R. J. H. et al., *Spectrochimics Acta*, 21 (1665), 1861.

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

Synthesis and Structure of a New Antitumor Complex —$Bu_2Sn(phen)(Fu)_2 \cdot KCl$

Huang Jinsuo Wan Jiazhu Hu Shengzhi

(*Department of Applied Chemistry*) (*Xiamen University*)

Abstract The new antitumor complex $Bu_2Sn(phen)(Fu)_2 \cdot KCl$ is a product synthesized by two compound, $Bu_2SnCl_2(phen)$ and 5-fluoro-uracil, in alkaline (K_2CO_3) DMF solution. The product is indicated by elementary analysis, UV spectrum, IR spectrum, and NMR spectrum to be a new complex compound. A comparison is made between the ^{1}H-NMR spectrum of the product and that of 5-fluorouracil. The comparison shows that the molecule of 5-fluorouracil in the complex as an unidentate ligand coordinates, by way of its N(1) or N(3) equally in chance, with Sn(Ⅳ).

Key words antitumor organotin compound; Bu_2SnCl_2 (phen); 5-fluorouracil; reaction and structure

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net