

水杨醛缩氨基脲含硅有机锡化合物的合成和抑菌活性测试

刘树玲, 王其宝*, 邢昆(济宁医学院药学院, 山东 日照 276826)

摘要: 目的 合成新型的含硅有机锡化合物, 并进行抑菌活性测试。方法 利用 4 种水杨醛缩氨基脲配体与 $(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_2\text{SnCl}_2$ 通过常温下的自组装反应合成了 4 种新型含硅有机锡化合物, 利用红外光谱、核磁共振以及 X-射线单晶衍射对所得产物的结构进行表征, 通过纸片扩散法测试产物的抑菌活性。结果 在化合物 1~4 中, 水杨醛缩氨基脲配体均呈现三齿配体形式与锡原子螯合配位, 中心锡原子呈五配位的三角双锥结构。抑菌实验发现 3 种新合成的水杨醛缩氨基脲含硅有机锡化合物对 G^+ 菌包括金黄色葡萄球菌、 G^+ 蜡样芽孢杆菌和真菌蜡蚧轮枝孢菌显示抑菌作用。化合物 3 对金黄色葡萄球菌的抑菌圈为 20 mm, 最低抑菌浓度为 $25.17 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。此类化合物对 G^- 菌包括大肠杆菌、伤寒杆菌、产气肠杆菌无明显抑制作用。结论 水杨醛缩氨基脲含硅有机锡化合物对 G^+ 菌包括金黄色葡萄球菌及真菌蜡蚧轮枝孢菌具有一定的抑菌活性, 对 G^- 菌无明显的抑制作用。

关键词: 有机锡; 合成; 抑菌活性

中图分类号: R914.5; R963

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)09-1079-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.09.012

Synthesis and Antibacterial Activity of Silicon Containing Organotin Complexes of Salicylaldehyde semicarbazones

LIU Shuling, WANG Qibao*, XING Kun(School of Pharmaceutical Sciences, Jining Medical University, Rizhao 276826, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesis the new organic tin compound containing silicon and to test its antibacterial activity. **METHODS** Four novel organotin compounds containing silicon were synthesized by reaction of corresponding salicylaldehyde semicarbazones with $(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_2\text{SnCl}_2$ at room temperature, respectively. The products were characterized by IR, NMR and X-ray diffraction. The antibacterial activity of the products were evaluated by disk diffusion method. **RESULTS** Salicylaldehyde semicarbazone ligands chelated the tin atom in the form of tridentate ligand, central tin atom was pentacoordinate trigonal bipyramidal structure. Antibacterial experiment showed that 3 compounds showed inhibitory effect against G^+ bacteria: *Staphylococcus aureus* and *Bacillus cereus* G^+ and fungus *Verticillium lecanii*. The antibacterial ring of compound 3 against *Staphylococcus aureus* was 20 mm and minimum inhibitory concentration was $25.17 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, furthermore the study also showed that the compounds had no inhibitory effect on G^- bacteria including *Escherichia coli*, *Typhoid bacillus* and *Enterobacter aerogenes*. **CONCLUSION** Salicylaldehyde semicarbazone organotin compounds containing silicon has certain antibacterial activity against G^+ bacteria including *Staphylococcus aureus* and fungus *Verticillium lecanii*, without inhibitory effect on G^- bacteria.

KEY WORDS: organotin; synthesis; antibacterial activity

有机锡化合物由于其结构和性能的复杂性, 已被广泛应用于催化化学、有机合成、杀毒消毒剂、油墨添加剂、聚氯乙烯稳定剂、家禽驱虫剂、防污涂料、抗肿瘤药物等方面。其中, 缩氨基硫脲衍生物及其与过渡金属形成的配合物具有显著的抗病毒、抗结核、抗细菌、抗真菌以及抗肿瘤多种生物活性。中科院上海药物所柳红研究员课题组与蒙凌华研究员合作, 设计、合成了一系列结构新颖的稠环类氨基硫脲衍生物, 并对该系列

化合物的抗肿瘤活性和作用机制进行了深入研究。多个化合物能够显著抑制 HL-60、SGC-7901、Hela 和 HT-29 人肿瘤细胞的增殖, 其中化合物 TSC24 对 22 种不同细胞株增殖抑制的 IC_{50} 值为 2~830 nmol, 对人癌裸小鼠移植瘤的生长也表现出显著的抑制活性^[1]。

不同的缩氨基硫脲衍生物和过渡金属形成的配合物生物活性差异很大, 并且相同的配体与不同的金属形成的配合物也会导致生物活性显著的

基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2010BL031); 济宁医学院校级课题重点项目(JY2013KJ011)

作者简介: 刘树玲, 女, 硕士, 实验师 Tel: (0633)2983680

E-mail: jyhuangyuan@tom.com

*通信作者: 王其宝, 男, 博士, 教授

Tel:

(0633)2983686 E-mail: wqb_wangqibao@163.com

差异^[2]。因此设计合成各种组成和结构的缩氨基硫脲的配体及其不同的金属配合物,并探索这些化合物的抗菌、抗肿瘤活性以及作用机制有着重要的理论及实际意义。因此,本研究设计并合成新的水杨醛缩氨基脲含硅有机锡化合物,并进行抗菌活性筛选研究,以期开发新的抗菌药物提供理论依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Bruker TENSOR 27 光谱仪、Bruker AMX-400 型核磁共振仪(TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂)均购于德国 Bruker 公司。DHP-420 电热恒温培养箱(天津市中环实验电炉有限公司); LDZX-50KB 立式压力蒸汽灭菌器(上海申安医疗器械厂); SW-CJ-2FD 型双人单面净化工作台(苏州净化设备有限公司); TP-1102 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); KYIII 微量移液器(上海求精生化试剂仪器有限公司)。

1.2 供试菌种及培养基

金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、乙型链球菌、 G^+ 蜡样芽孢杆菌、大肠杆菌、伤寒杆菌、产气肠杆菌、绳状青霉、蜡蚧轮枝孢菌均购于北京微生物保藏中心;牛肉膏蛋白胨培养基(北京奥博星生物技术有限公司)。

1.3 供试菌株的制备

①在无菌室中将供试菌种接入相应的试管斜面培养基上,每菌种接种多支,置恒温培养箱内培养(细菌 37°C , 24 h; 真菌 28°C , 48 h), $0\sim4^\circ\text{C}$ 冷藏备用;②分别用接种环挑取少许菌体于装有 9 mL 无菌水的试管内,振荡均匀,制成菌悬浮液。调整菌悬浮液的浓度,使其含菌体为 $10^6\sim10^7\text{ cfu}\cdot\text{mL}^{-1}$, 即得供试菌株悬浮液。

1.4 试剂

所有空气敏感和挥发性物质在真空或氩气保护下使用标准的施兰克技术进行处理。 $(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_2\text{SnPh}_2$ 由公布的程序制备^[3]。反应所用的溶剂为 AR 级并使用标准文献程序蒸馏。

2 方法

2.1 水杨醛缩氨基脲含硅有机锡化合物的合成

2.1.1 配体的制备 通过等摩尔量的氨基硫脲分别和水杨醛/取代水杨醛在体积分数为 0.5 的乙醇中制备缩氨基硫脲,产物在乙醇中重结晶,具体见图 1。

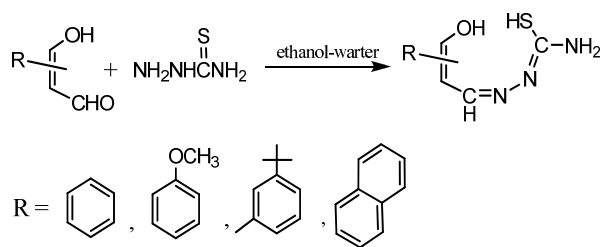


图 1 配体的制备

Fig. 1 Preparation of ligands

2.1.2 $(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_2\text{SnCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ 的合成 通过水解 $(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_2\text{SnCl}_2$ 获得 $(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_2\text{SnCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ ^[4]。

在本研究中 $(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_2\text{SnCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ 由 0.447 g $(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_2\text{SnPh}_2$ 与 15 mL 过饱和的浓盐酸在 30 mL 氯仿中反应制备。反应混合物保持在 70°C 搅拌 24 h, 冷却后分液, 水相用乙醚提取 2 次(每份 30 mL), 合并有机相, 然后加无水硫酸钠干燥过夜。在真空条件下除去溶剂, 残留物用二氯甲烷/正己烷重结晶, 得 0.269 g 无色晶体, 纯度为 73.9%, mp $46\sim48^\circ\text{C}$, $^{119}\text{Sn-NMR}$: δ -51.7。与文献[5]报道一致。

2.1.3 双(硅甲基)锡水杨醛-缩氨基脲一水合物(化合物 1)的合成 将 0.119 g 乙醇钠边搅拌边加入到 30 mL 含 0.215 g 水杨醛缩氨基硫脲的四氢呋喃(THF)溶液中。混合物搅拌反应 2 h, 然后加入 10 mL 含 0.288 g $(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_2\text{SnCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ 的 THF 溶液。混合物在 45°C 下搅拌反应 24 h。减压蒸除溶剂, 残留物用乙腈重结晶, 得 0.418 g 黄色晶体, 产率为 83%。IR: $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1 614, 1 549 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}-\text{S}}$ 764 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}$: δ 0.05(s, 18H, SiMe_3), 0.53(dd, 4H, $2J_{\text{Sn-H}}=58\text{ Hz}$, SnCH_2), 1.71(s, 2H, H_2O), 4.93(s, 2H, NH_2), 6.69(d, 1H, aromatic-H), 6.71(d, 1H, aromatic-H), 7.10(dd, 1H, aromatic-H), 7.30(t, 1H, aromatic-H), 8.51(s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$); $^{13}\text{C-NMR}$: δ 1.2(SiMe_3), 13.2(CH_2Sn), 116.6, 116.8, 121.5, 133.7, 134.7, 161.1(aromatic-C), 166.0($\text{CH}=\text{N}$), 167.9($\text{C}=\text{N}$); $^{119}\text{Sn-NMR}$: δ -107.6。元素分析计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}_2\text{Sn}$: C, 38.10; H, 6.19; N, 8.33; 实测值: C, 38.03; H, 6.11; N, 8.40。

2.1.4 双(硅甲基)-锡-3-甲氧基-水杨醛缩氨基脲有机锡化合物(化合物 2)的合成 制备过程同化合物 1, 产率为 80%。IR: $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1 617, 1 542 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}-\text{S}}$ 762 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$: δ 0.05(s, 18H, SiMe_3), 0.52(dd, 4H, $2J_{\text{Sn-H}}=63\text{ Hz}$, SnCH_2), 3.71(s, 3H, OCH_3), 4.92(s, 2H, NH_2), 6.52(br, 1H, aromatic-H),

6.75(d, 1H, aromatic-H), 7.23(dd, 1H, aromatic-H), 8.50(s, 1H, CH=N); ^{13}C -NMR: δ 1.2(SiMe₃), 13.1(CH₂Sn), 57.3(OCH₃), 111.2, 112.7, 117.7, 144.2, 151.4, 160.4, 1(aromatic-C), 164.3(CH=N), 167.2(C=N); ^{119}Sn -NMR: δ -109.3。元素分析计算值 C₁₇H₃₁N₃O₂SSi₂Sn: C, 39.54; H, 6.05; N, 8.14; 实测值: C, 39.48; H, 6.16; N, 8.20。

2.1.5 双(硅甲基)-锡 3-甲基-5-叔丁基水杨醛缩氨基脲有机锡含硅化合物(化合物 3)的合成 制备过程同化合物 1, 产率为 73%。IR: $\nu_{\text{C=N}}$ 1 611, 1 539 cm⁻¹, $\nu_{\text{C-S}}$ 761 cm⁻¹; ^1H -NMR: δ 0.03(s, 18H, SiMe₃), 0.52(dd, 4H, $2J_{\text{Sn-H}}=86$ Hz, SnCH₂), 1.42[s, 9H, C(CH₃)₃], 2.24(s, 3H, CH₃), 4.89(s, 2H, NH₂), 6.76(s, 1H, aromatic-H), 7.16(s, 1H, aromatic-H), 8.49(s, 1H, CH=N); ^{13}C -NMR: δ 1.2(SiMe₃), 12.9(CH₂Sn), 20.5(CH₃)₃, 29.6(CH₃), 34.8[C-(CH₃)₃], 116.6, 124.9, 128.5, 131.6, 133.5, 140.5(aromatic-C), 163.0(CH=N), 167.5(C=N); ^{119}Sn -NMR: δ -117.7。元素分析计算值 C₂₁H₃₉N₃OSSi₂Sn: C, 45.32; H, 7.06; N, 7.55; 实测值: C, 45.27; H, 6.99; N, 7.51。

2.1.6 双(硅甲基)锡 2-羟氧基水杨醛缩氨基脲(化合物 4)的合成 制备过程同化合物 1, 产率为 73%。IR: $\nu_{\text{C=N}}$ 1 609, 1 555 cm⁻¹, $\nu_{\text{C-S}}$ 767 cm⁻¹; ^1H -NMR: δ 0.05(s, 18H, SiMe₃), 0.55(dd, 4H, $2J_{\text{Sn-H}}=60$ Hz, SnCH₂), 4.90(s, 2H, NH₂), 6.90(d, 1H, aromatic-H), 7.28(dd, 1H, aromatic-H), 7.48(t, 1H, aromatic-H), 7.69(d, 1H, aromatic-H), 7.74(d, 1H, aromatic-H), 7.93(d, 1H, aromatic-H), 9.40(s, 1H, CH=N); ^{13}C -NMR: δ 1.2(SiMe₃), 12.6(CH₂Sn), 107.0, 112.6, 119.1, 122.9, 124.2, 127.4, 129.1, 133.6, 136.2, 156.8(aromatic-C), 166.3(CH=N), 168.2(C=N); ^{119}Sn -NMR: δ -111.2。元素分析计算值 C₂₀H₃₁N₃OSSi₂Sn: C, 44.78; H, 5.82; N, 7.83; 实测值: C, 44.85; H, 5.91; N, 7.76。

2.2 水杨醛缩氨基脲含硅有机锡化合物体外抑菌试验

2.2.1 抑菌效力测定 以相应的溶剂二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)为阴性对照, 氨苄西林为阳性对照采用圆形滤纸片($\Phi=6$ mm)法对不同浓度的药液(因实验条件所限, 合成的化合物数量有限, 化合物 2 未能进一步做抗菌活性测试, 故将合成的化合物 1、3、4 稀释成一定的浓度, 分

别为 0.248, 0.405, 0.559 mol·L⁻¹)进行抑菌活性的测定, 用抑菌圈直径的大小来表示(测量值-对照值)抑菌活性。测定结果见表 1~2。依据结果选出抑菌圈 ≥ 10 mm 的供试品, 然后测定最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)。

2.2.2 MIC 的测定 用倍比稀释法将合成的化合物逐级稀释 2, 4, 8, 16 倍, 将不同浓度的药液注入纸片上, 然后将培养皿移入培养箱中, 37 °C 培养 24 h 后观察不同浓度的药液对细菌等微生物的抑制效果, 每种浓度重复 3 次, 同时以 DMSO 做空白对照。抑菌圈取 2 个垂直方向的直径大小后求平均值(mm), 完全没有抑菌圈出现的药液即为 MIC, 测定结果见表 1。

表 1 水杨醛缩氨基脲含硅有机锡化合物对金黄色葡萄球菌的抑制作用

Tab. 1 Inhibitive effects of salicylaldehyde semicarbazone silicon-containing organic tin compounds on *Staphylococcus aureus*

金黄色葡萄球菌	抑菌圈/mm	MIC/mol·L ⁻¹
化合物 1(0.248 mol·L ⁻¹)	17	61.46
化合物 3(0.405 mol·L ⁻¹)	20	25.17
化合物 4(0.559 mol·L ⁻¹)	12	69.90
DMSO	10	无抑菌作用
氨苄西林	24	0.001

表 2 水杨醛缩氨基脲含硅有机锡化合物对微生物的抑制作用

Tab. 2 Inhibitive effects of salicylaldehyde semicarbazone silicon-containing organic tin compounds on microorganism

菌株	抑菌圈/mm			
	化合物 1	化合物 3	化合物 4	DMSO
G ⁺ 蜡样芽孢杆菌	15.5	17.5	15	0
乙型链球菌	0	0	12	0
蜡蚧轮枝孢菌	17	18	14.5	0
绳状青霉	0	0	0	0
大肠杆菌	0	0	0	0
伤寒杆菌	0	0	0	0
产气肠杆菌	0	0	0	0

3 结果与讨论

3.1 红外光谱

比较化合物 1~4 与缩氨基硫脲的红外光谱可见, 化合物 1~4 在 $\nu(\text{OH})$ 和 $\nu(\text{C=S})$ 的吸收消失, 而缩氨基硫脲的光谱 $\nu(\text{OH})$ 和 $\nu(\text{C=S})$ 吸收在 3 627~3 633 cm⁻¹和 847~852 cm⁻¹。

化合物 1~4 在 1 539~1 555 cm⁻¹呈现 4 个强吸收峰, 可归属为新生成的 C=N 双键, 而缩氨基硫脲为 C-N 单键^[6]。同时, 化合物 1~4 $\nu(\text{C=S})$ 吸收峰都消失, 而在 761~767 cm⁻¹处呈现 4 个新吸收

峰,可归属为 $\nu(\text{C-S})$ 。

3.2 核磁共振

化合物 **1~4** 中 O-H 和 N-H 质子的缺失说明发生了去质子化反应,这支持红外光谱数据中配体是经 O, N, S 配位键以硫醇存在。化合物 **1~4** 在 8.49~9.40 ppm 的单峰可归属为甲亚胺($\text{CH}=\text{N}$)基的质子峰。0.03~0.05 ppm 处的单峰为 SiMe_3 质子峰。0.52~0.55 ppm 的双峰为 SnCH_2 质子峰($J_{\text{Sn-H}}=58\sim86\text{ Hz}$)。和参考文献[7]报道的值相比较,每个碳原子 ^{13}C -NMR 信号出现在正常的位置。化合物 **1~4** 的 ^{119}Sn 化学位移值在-107.6~-111.7 ppm 内。表明化合物 **1~4** 围绕中心锡原子有 5 个配位键环绕^[8]。

3.3 X 射线研究

晶体化合物 **1** 和 **4** 的数据由 Bruker APEX II CCD area-detector 衍射仪测得,并配备石墨-单色光镜衍射仪,使用 $\text{MoK}\alpha$ 辐射($\lambda=0.710\ 73$)。除了氢原子外经分别提纯通过直接的方法解决。结构使用 shelxs-97^[9]和 shelxl-97^[10]分别提炼和改进。晶体化合物 **1**、**4** 的数据和附加信息见表 3,结构和选择键距离和角度见表 4。

表 3 晶体化合物 **1** 和 **4** 的晶体结构数据

Tab. 3 Crystal structure datum of compound **1** and **4**

数据	化合物 1	化合物 4
分子式	$\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{SSi}_2\text{Sn}$	$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OSSi}_2\text{Sn}$
$M/\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$	504.37	536.41
温度/K	296(2)	293(2)
晶体维度/mm	$0.27\times0.20\times0.15$	$0.25\times0.21\times0.13$
晶体系统	Monoclinic	Monoclinic
空间团	P2(1)/c	C2/c
Unit cell		
a (Å)	17.179(2)	38.814(18)
b (Å)	13.875 2(19)	7.206(3)
c (Å)	10.061 8(14)	19.538(9)
β (°)	96.891(2)	111.096(5)
V (Å ³)	2381.0(6)	5098(4)
Z	4	8
$D_{\text{calc}}/\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	1.407	1.398
线性吸收系数/ mm^{-1}	1.275	1.193
$F(000)$	1 032	2 192
指数范围	$16\leq h\leq 20$ $-16\leq k\leq 16$ $-11\leq l\leq 9$	$46\leq h\leq 46$ $-8\leq k\leq 8$ $-23\leq l\leq 23$
收集衍射点	11 404	16 126
独立衍射点	4 172	4 487
精修参数	244	268
吸收校正	Multi-scan	Multi-scan
Max./Min.透光率	0.831 8, 0.724 7	0.860 3, 0.754 7
R^2	1.110	1.302
R 残余因子 [$I>2\sigma(I)$]	0.033 8	0.101 5
R 总残余因子	0.043 3	0.125 7

在化合物 **1** 的晶体结构,采用三齿配体形式与锡原子螯合配位,中心锡原子呈五配位的三角双锥结构。配位多面体的 2 个碳原子,来自(三甲基硅)甲基中的 C(9)和 C(13),亚胺 N(1)原子占据赤道平面,而 S(1)和 O(1)原子占据轴向位置。在不协调配体^[8]中发现 C(7)-N(1) 1.276 Å、N(1)-N(2) 1.380 Å、C(8)-N(2) 1.346 Å、C(8)-S(1) 1.689 Å。在化合物 **1** 中, C(7)-N(1) 1.301(5) Å、C(8)-N(2) 1.303(5) Å、C(8)-S(1) 1.749(4) Å 的配体有很大的不同。C(8)-N(2)的变短和 C(9)-S(1)的变长表明,去质子化的亚胺 N(2)原子从硫酮转换到硫醇盐^[5,11-12],这符合红外光谱和核磁共振光谱的结果。在化合物 **4** 中也发现同样的变化。

表 4 化合物 **1** 和 **4** 的键长和键角数据

Tab. 4 Bond lengths and angle datum of compound **1** and **4**

化合物 1 的键长和键角		化合物 4 的键长和键角	
Sn(1)-O(1)	2.078(3)	Sn(1)-O(1)	2.104(8)
Sn(1)-C(13)	2.133(4)	Sn(1)-C(13)	2.129(13)
Sn(1)-C(9)	2.148(4)	Sn(1)-C(17)	2.154(14)
Sn(1)-N(1)	2.264(3)	Sn(1)-N(1)	2.190(9)
Sn(1)-S(1)	2.524(10)	Sn(1)-S(1)	2.569(4)
S(1)-C(8)	1.749(4)	S(1)-C(12)	1.722(12)
O(1)-C(1)	1.348(4)	O(1)-C(3)	1.331(14)
N(1)-C(7)	1.301(5)	N(1)-C(1)	1.323(13)
N(1)-N(2)	1.388(4)	N(1)-N(2)	1.423(12)
N(2)-C(8)	1.303(5)	N(2)-C(12)	1.297(14)
N(3)-C(8)	1.337(5)	N(3)-C(12)	1.381(14)
O(1)-Sn(1)-C(13)	100.63(13)	O(1)-Sn(1)-C(13)	90.0(5)
O(1)-Sn(1)-C(9)	87.82(13)	O(1)-Sn(1)-C(17)	98.2(4)
C(13)-Sn(1)-C(9)	122.35(16)	C(13)-Sn(1)-C(17)	127.1(6)
O(1)-Sn(1)-N(1)	80.58(11)	O(1)-Sn(1)-N(1)	81.0(3)
C(13)-Sn(1)-N(1)	97.40(14)	C(13)-Sn(1)-N(1)	114.0(4)
C(9)-Sn(1)-N(1)	140.06(13)	C(17)-Sn(1)-N(1)	118.9(5)
O(1)-Sn(1)-S(1)	142.83(8)	O(1)-Sn(1)-S(1)	157.6(2)
C(13)-Sn(1)-S(1)	110.80(12)	C(13)-Sn(1)-S(1)	98.6(4)
C(9)-Sn(1)-S(1)	91.58(11)	C(17)-Sn(1)-S(1)	93.1(4)
N(1)-Sn(1)-S(1)	76.27(8)	N(1)-Sn(1)-S(1)	76.6(2)

在化合物 **1** 的晶体结构, N—H $\cdots$ N 氢键作用使两相邻分子成为二聚体,在二聚体之间的 N—H $\cdots$ N 和 O—H $\cdots$ S 氢键与水分子之间形成 1 个一维链结构,见图 3。通过 N(3)-H(3A) $\cdots$ N(2) ($-x+1, -y+1, -z$) 3.067 Å 167.72°, N(3)-H(3B) $\cdots$ O(2) ($x, y, z-1$) 2.871 Å 152.3°, O(2)-H(2A) $\cdots$ O(1) 2.812 Å 160.58°, O(2)-H(2B) $\cdots$ S(1) ($x, -y+0.5, z+0.5$) 3.384 Å 171.44° 连接。

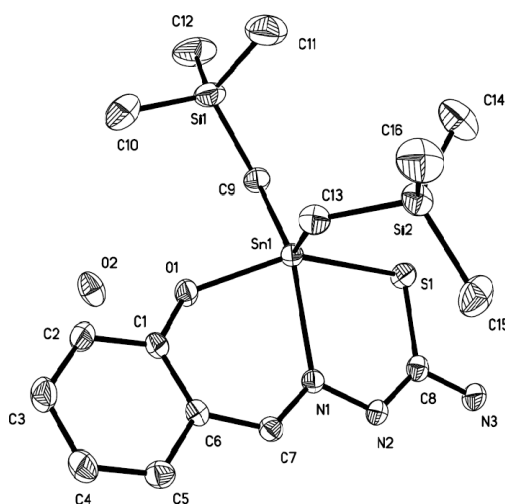


图2 化合物1的晶体结构

Fig. 2 Crystal structure of compound 1

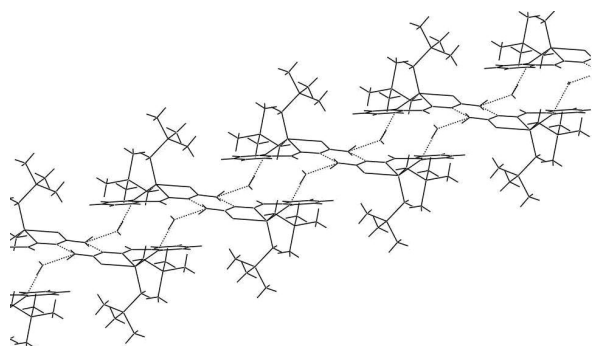


图3 化合物1的一维链结构

Fig. 3 One-dimensional chain structure of compound 1

化合物4的X-射线结构测定表明,类似化合物1的分子结构,键的长度和角度也与化合物1相似。分子结构图4。

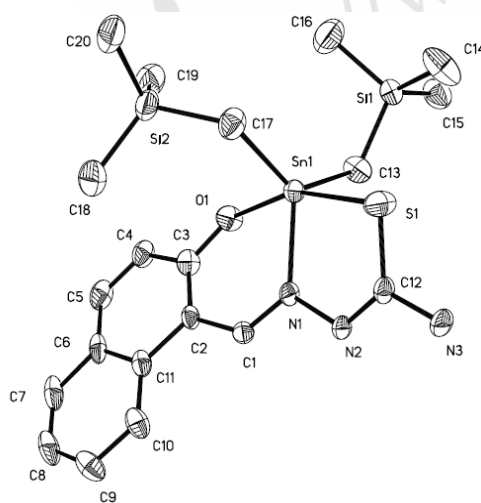


图4 化合物4的晶体结构

Fig. 4 Crystal structure of compound 4

3.4 抑菌活性测试

由新合成的水杨醛缩氨基脲含硅有机锡化合物对所选细菌等微生物抑菌筛选实验结果可见,化合物对不同菌株显示不同的抑菌活性。其中,化合物3对金黄色葡萄球菌的抑制效果最好,抑菌圈为20 mm, MIC 值仅为 $25.17 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$,但比氨苄西林的 MIC 值 $0.001 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 还要大。3种化合物对引起食物中毒,中毒症状为腹痛、呕吐腹泻,导致“炒饭综合征”的 G^+ 蜡样芽孢杆菌均显示抑制作用,对所选的 G^- 细菌(如大肠杆菌、伤寒杆菌、产气肠杆菌)均无抑制作用,对作为重要病原真菌的蜡蚧轮枝孢菌显示抑制作用(抑菌圈分别为17, 18, 14.5 mm),对霉菌绳状青霉无抑制作用。其抗菌机制和构效关系有待进一步研究。

4 结论

在化合物1~4中,4种水杨醛缩氨基脲配体与 $(\text{Me}_3\text{SiCH}_2)_2\text{SnCl}_2$ 通过常温下的自组装反应合成。4个配合物通过 IR, NMR 和元素分析进行了表征。化合物1和4的X-射线研究表明,水杨醛缩氨基脲配体均采用三齿配体形式与锡原子螯合配位,中心锡原子呈五配位的三角双锥结构。抑菌实验结果表明,新化合物对不同菌株显示不同的活性。化合物3对金黄色葡萄球菌的抑制效果最好,抑菌圈为20 mm, MIC 值仅为 $25.17 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

REFERENCES

- [1] HUANG H, CHEN Q, KU X, et al. A series of α -heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones inhibit topoisomerase IIa catalytic activity [J]. J Med Chem, 2010, 53(8): 3048-3064.
- [2] SANTOS I G, ABRAM U, ALBERTO R, et al. Tricarbonyl rhenium(I) complexes with thiosemicarbazone derivatives of 2-acetylpyridine and 2-pyridine formamide showing two unusual coordination modes of tridentate thiosemicarbazone ligands [J]. Inorg Chem, 2004, 43(6): 1834-1836.
- [3] KONG X, GRINDLEY T B, BAKSHI T, et al. Convenient preparation of hindered dialkyltin(IV) derivatives [J]. Organometallics, 1993, 12(12): 4881-4886.
- [4] BECKMANN J, HENN M, JURKSCHANT K, et al. Hydrolysis of bis(trimethylsilyl) methyl tin dihalides. crystallographic and spectroscopic study of the hydrolysis pathway [J]. Organometallics, 2002, 21(1): 192-202.
- [5] SOUSA G F, FRANCISCO R H P, GAMBARELLA M T D P, et al. Organotin(IV) derivatives of 2-acetylpyridine-N(4)-phenylthiosemicarbazone, HAP4P, and 2-hydroxyacetophenone-N(4)-phenylthiosemicarbazone, H2DAP4P. Crystal and molecular structure of $[\text{SnMe}_2(\text{DAP4P})]$ and $[\text{SnBu}_2(\text{DAP4P})]$ [J]. J Braz Chem Soc, 2001, 12(6): 722-728.
- [6] SOUSA G F, DEFLON V M, MANSO L C C, et al. Correlation between quadrupole splitting (Δ) and the θ angle (C-Sn-C) in five-coordinate diphenyltin(IV) complexes X-ray

- crystal structures of [Ph₂Sn(hacm)] and [Ph₂Sn(hacm)] containing O,N,S-tridentate N₄-heterocyclic thiosemicarbazones [J]. Metal Chem, 2007, 32(5): 649-655.
- [7] SARMA M S, MAZUMDER S, GHOSH D, et al. Synthesis, spectroscopic characterization and biocidal activity of some diorganotin(IV) complexes of salicylaldehyde thiosemicarbazones and related ligands. Molecular and supramolecular structures of [R₂Sn(OArCH=N-N=CSNH₂)], where R=Me, Ph and Ar=C₆H₄, -C₆H₃(5-Br) and C₆H₃(5-Cl), and of [Me₂Sn{OC₆H₃(5-Br)CH=N-N=CSNH₂}]OH₂⁺ [J]. Appl Organometallic Chem, 2007, 21(10): 890-905.
- [8] SHELDRICK G M. SHELXS-97 program for automation of crystal structures [CP/CD]. Göttingen: University of Göttingen, 1977.
- [9] SHELDRICK G M. SHELXS-97 Program for crystal structure refinement [CP/CD]. Göttingen: University of Göttingen, 1977.
- [10] CHATTOPADHYAY D, MAZUMDAR S K, BANERJEE T, et al. Structure of salicylaldehyde thiosemicarbazone [J]. Acta Crystallogr C, 1988, 44(Pt 6): 1025-1028.
- [11] PARRILHA G L, DA SILVA J G, GOUVEIA L F, et al. Pyridine-derived thiosemicarbazones and their tin(IV) complexes with antifungal activity against Candida [J]. J Med Chem, 2011, 46(5): 1473-1482.
- [12] AFFAN M A, CHEE D N, ASSIM Z, et al. Di-n-butyl{1-[1-(2-hydroxy-phen-yl)ethyl-iden]-5-[1-(2-oxidophen-yl)ethyl-iden]thio-carbazono-κO,N,S}tin(IV). Acta Crystallogr [J]. Acta Crystallogr Sec E Struct Rep Online, 2010, 66(Pt 6): 618-619.

收稿日期: 2014-11-03

双氯芬酸 *l*-薄荷酯的合成与结构鉴定

蔡冉^a, 王浦海^{b*}, 张根元^b (南京工业大学, a.药学院; b.江苏省药物研究所, 南京 211816)

摘要: 目的 合成双氯芬酸钠凝胶剂中的杂质——双氯芬酸 *l*-薄荷酯(化合物 3), 作为凝胶剂有关物质控制的对照品。方法 双氯芬酸钠(化合物 1)经稀盐酸酸化得双氯芬酸(化合物 2); 将化合物 2 以 EDCI 为脱水剂, DMAP 为催化剂, 与 *l*-薄荷醇发生酯化反应制得化合物 3。结果与结论 目标化合物 3 的结构经 IR、¹H-NMR 和 HR-MS(ESI)谱确证, 纯度为 99.60%。

关键词: 双氯芬酸钠; *l*-薄荷醇; 凝胶; 双氯芬酸 *l*-薄荷酯; 杂质; 合成

中图分类号: R914 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2015)09-1084-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.09.013

Synthesis and Characterization of *l*-Menthyl Diclofenacate

CAI Ran^a, WANG Puhai^{b*}, ZHANG Genyuan^b (Nanjing Tech University, a. School of Pharmaceutical Sciences; b. Jiangsu Institute of Materia Medica, Nanjing 211816, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize *l*-menthyl diclofenacate (Compound 3), an impurity in diclofenac sodium gel, as a reference substance for the quality control of the gel. **METHODS** Diclofenac acid (Compound 2) was prepared by acidification of diclofenac sodium with dilute hydrochloric acid (Compound 1). *l*-Menthyl diclofenacate (3) was synthesized by straightforward esterification of Compound 2 with *l*-menthol using EDCI as the dehydrator and DMAP as the catalyst. **RESULTS & CONCLUSION** The structure of the title Compound 3 was confirmed by IR, ¹H-NMR and HR-MS(ESI). The purity was about 99.60% as judged by HPLC.

KEY WORDS: diclofenac sodium; *l*-menthol; gel; *l*-menthyl diclofenacate; impurity; synthesis

双氯芬酸钠(diclofenac sodium, 化合物 1)是苯乙酸类非甾体消炎镇痛药, 具有强效抗风湿、消炎、镇痛作用, 临床上用于治疗风湿性关节炎、手术后引起的疼痛和各种原因引起的发热等症状^[1]。双氯芬酸钠凝胶是一种透皮给药外用制剂, 用于缓解肌肉、软组织和关节的轻中度疼痛, 如缓解肌肉、软组织的扭伤、拉伤、挫伤、劳损、腰背

部损伤引起的疼痛以及关节疼痛等, 也可以用于骨关节炎的对症治疗。双氯芬酸钠凝胶透皮吸收好, 消炎解热镇痛作用强, 作用迅速持久, 可迅速地缓解局部或全身炎症及疼痛, 避免了普通剂型对胃肠的不良反应^[2-4]。

在双氯芬酸钠凝胶处方中添加辅料 *l*-薄荷醇, 可以显著促进药物的透皮吸收, 可增加皮肤的清

作者简介: 蔡冉, 男, 硕士生 Tel: (025)58139412 E-mail: cairan90@163.com *通信作者: 王浦海, 男, 研究员, 硕导 Tel: (025)58139412 E-mail: wangpuhai@hotmail.com