

一些含TMCPDA抗癌铂配合物的研究

曲筠 唐雯霞 戴安邦

(南京大学配位化学研究所)

籍秀娟 张福荣 刘晓梅

(中国医学科学院药物研究所, 北京)

本文根据大量的抗癌铂配合物的构效关系研究结果, 合成及表征了八种含TMCPDA的新铂配合物(TMCPDA = 1,2,2'-三甲基-1,3-环戊二胺), 测定了八种配合物对小鼠淋巴白血病L-1210及S-180肉瘤的抑制作用, 并研究了配合物的电子结构。结果指出, 该系列的配合物有较高的抗癌活性, 特别是 $[Pt(TMCPDA)(Ac-Cl)_2]$ 配合物对L-1210及S-180的抑制作用在此系列配合物中尤为突出。经进一步的临床前的药理研究表明, 该配合物的活性较高、毒性较低。配合物的电子结构与抗癌活性的关系的研究结果与以前所得到的抗癌铂配合物的构效关系较一致, 表明配合物的电子结构确实与其抗癌活性密切相关。

关键词: 抗癌活性 1,2,2'-三甲基-1,3-环戊二胺 铂配合物 小鼠淋巴白血病L-1210 S-180肉瘤

顺铂(顺式一二氯二氨合铂)是一种新型的有效抗癌剂, 它已被临床应用多年。但是, 顺铂有累积肾毒性和使用时伴有恶心、呕吐等缺点, 使它不能广泛地用于临床^[1,2]。因此, 人们致力于研究高效、低毒的新铂配合物。顺铂类化合物的定量构效关系的研究结果指出, 含有脂环胺、甲基取代脂肪胺的铂配合物, 有利于配合物中铂原子上的正电荷和氮原子上的负电荷的升高, 以及铂与氮原子间的重叠集居数增大, 从而有利于降低化合物的毒性, 提高抗癌活性^[3-5]。在此基础上, 我们设计并合成了一系列含1,2,2'-三甲基-1,3-环戊二胺(TMCPDA)的铂配合物, 对其结构进行了表征, 并测定了配合物对小鼠L-1210白血病和S-180肉瘤的抑制作用。结果表明, 这一系列配合物有较强的抗癌活性, 尤其是 $[Pt(TMCPDA)(Ac-Cl)_2]$ 配合物抗癌活性尤为突出。该配合物的扩大瘤谱实验以及临床前各项药理实验表明, 它是一种具有较高的抗癌活性, 而肾毒性低于顺铂的新铂抗癌配合物*。配合物的电子结构与抗癌活性间的关系研究结果与前文^[3-5]所得的构效关系较为吻合, 表明配合物的电子结构是影响配合物抗癌活性的重要因素, 同时亦进一步确证了前文所给出的构效关系。并通过该系列配合物

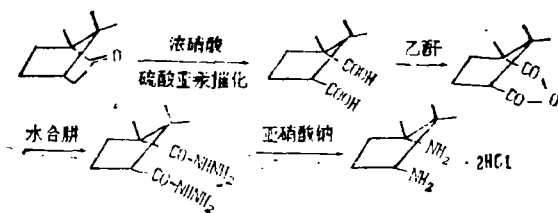
本文于1987年9月9日收到。

* 将在“药学报”上发表。

与胺上不带有甲基取代基的含1,3-环戊二胺系列配合物的抗癌活性的比较,发现带有甲基取代基的二胺类铂配合物有较高的抗癌活性。

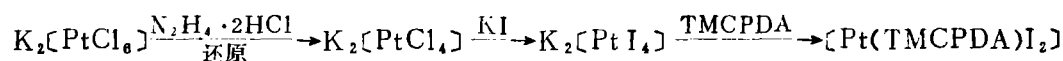
一、配合物的合成

TMCPDA 盐酸盐的合成按照以下路线^[6]:

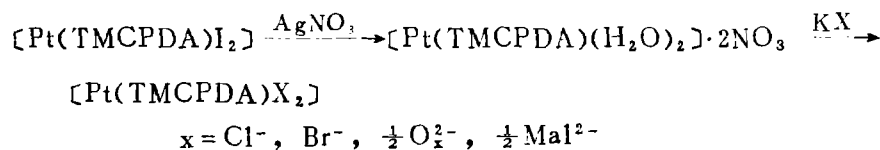


由于盐酸胺易吸潮,给化合物组成的分析检验带来困难,故将胺盐酸盐转化为苦味酸盐。测得苦味酸盐的熔点为256~256.5℃(文献值为256℃),元素分析结果为C 40.00%; N 18.68%; H 4.00%(理论计算值为C 40.01%; N 18.66%; H 4.03)。

将TMCPDA盐酸盐与1N的KOH中和后再与四碘合铂酸钾反应得 $[\text{Pt}(\text{TMCPDA})\text{I}_2]$:



一些含卤根等配合物的合成如下:



含 SO_4^{2-} 及 $(\text{Ac}-\text{Cl})^-$ 的配合物是由 Ag_2SO_4 , $\text{Ag}(\text{Ac}-\text{Cl})$ 与 $[\text{Pt}(\text{TMCPDA})\text{I}_2]$ 直接作用而制得。

配合物用水洗涤多次,对水溶性较大的配合物在水中重结晶。干燥至恒重后进行元素分析,其结果列于表1,均与理论值相符。

二、配合物的表征

1. 配合物的红外光谱分析

为了了解配合物中配体和金属原子的键合情况以得到更多的结构信息,用170SXFIR谱仪测定了配合物在400~4000 cm^{-1} 的红外吸收光谱。参照文献^[7]对主要吸收峰进行了归属。

配合物的氨基伸缩振动峰 ν_{NH_2} 都较游离胺分子的 ν_{NH_2} 向低频位移了90~130 cm^{-1} ,说明在配合物中胺分子的氨基和铂形成了配位键。配合物的氨基弯曲振动峰 δ_{NH_2} 出现在1550~1610 cm^{-1} 附近。

配合物的Pt-N伸缩振动峰出现在470~515 cm^{-1} 处。

含氧酸的配合物均在580 cm^{-1} 左右出现Pt-O伸缩振动峰 $\nu_{\text{Pt-O}}$ 。

表 1 配合物的元素分析

Table 1 Elemental Analysis of the Complexes

complex	% observed (% calculated)			
	Pt	C	H	N
[Pt(TMCPDA)I ₂]	33.10(33.00)	16.28(16.26)	3.09(3.07)	4.70(4.74)
[Pt(TMCPDA)Cl ₂]	47.80(47.79)	23.50(23.54)	4.37(4.44)	6.72(6.86)
[Pt(TMCPDA)Br ₂]	39.40(39.24)	19.49(19.33)	3.59(3.65)	5.61(5.64)
[Pt(TMCPDA)Ox]	45.86(45.87)	28.26(28.24)	4.29(4.27)	6.52(6.59)
[Pt(TMCPDA) <i>mal</i>] $\cdot$ 2H ₂ O	41.09(41.04)	27.48(27.79)	4.94(4.66)	5.71(5.89)
[Pt(TMCPDA)(Ac-Cl) ₂]	37.20(37.21)	27.50(27.49)	4.29(4.23)	5.30(5.34)
[Pt(TMCPDA) $\cdot$ SO ₄ $\cdot$ H ₂ O]	43.19(43.22)	20.92(21.28)	4.45(4.47)	6.15(6.20)
[Pt(TMCPDA)(NO ₃) ₂]	42.11(42.29)	20.94(20.83)	3.88(3.93)	12.22(12.14)
[Pt(TMCPDA)Cl ₂ (OH) ₂]	44.01(44.19)	21.59(21.73)	4.53(4.56)	6.22(6.33)

2. 配合物的溶解度的测定

为了考察配合物结构和组成改变引起的水溶性、脂溶性变化对配合物抗癌活性的影响,我们测定了配合物在37℃下的水和乙酸乙酯中的溶解度。

由表 2 可见,含卤根的配合物的水溶性明显地低于含其他酸根的配合物。含氯乙酸根的配合物在乙酸乙酯中的溶解度为第一位。

表 2 配合物的溶解度(37℃)

Table 2 Solubility of the Compounds

compound	solubility in H ₂ O in CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅				$D = \frac{S_{CH_3CO_2C_2H_5}}{S_{H_2O}}$
	g/100ml	mmol	g/100ml	mmol	
[Pt(TMCPDA)Cl ₂]	0.322	7.89	0.059	1.45	0.18
[Pt(TMCPDA)Br ₂]	0.067	1.35	0.080	1.31	1.19
[Pt(TMCPDA)Ox]	>2.8	65.83	0.015	0.36	0.0055
[Pt(TMCPDA) <i>mal</i>] $\cdot$ 2H ₂ O	>2.4	50.48	0.0054	0.11	0.0022
[Pt(TMCPDA)(Ac-Cl) ₂]	>3.2	61.99	0.14	2.73	0.044
[Pt(TMCPDA) $\cdot$ SO ₄ $\cdot$ H ₂ O]	0.94	20.74	0.0083	0.18	0.0087
[Pt(TMCPDA)(NO ₃) ₂]	>3.05	66.11	0.10	2.23	0.034
[Pt(TMCPDA)Cl ₂ (OH) ₂]	>5.25	114.07	0.10	2.19	0.019

三、配合物的抗癌活性实验

为探讨配合物结构和抗癌活性的关系,并寻找优于顺铂的第二代抗癌铂配合物,测定了配合物对小鼠淋巴白血病L-1210及小鼠S-180 肉瘤抑制作用。

1. 实验方法:取 DBA/2 小鼠10只为一组(对照组为20只小鼠),腹腔接种 L-

1210白血病细胞,接种后24小时一次腹腔注射配合物水溶液,同时设不给药对照组,以小鼠的平均生存天数为疗效观察指标,连续观察一个月,计算给药组较对照组小鼠的平均寿命延长天数及延长百分率。S-180实验除用普通小鼠外,其他实验方法与上类似。

2. 实验结果:配合物对小鼠淋巴白血病L-1210和S-180肉瘤的抑制作用结果列于表3和表4。

表3 配合物对小鼠L-1210白血病的抑制作用

Table 3 Variation of Activity of Compounds against L-1210 in DBA/2 Mice

compound	dose mg/kg	No. of animals initial/final	mean surial time day	I. L. S. %	P
[Pt(TMCPDA)Cl ₂]	3×1	10/6	28.5	>124.4	<0.01
[Pt(TMCPDA)Br ₂]	3×1	10/5	25.2	> 98.4	<0.01
[Pt(TMCPDA)Ox]	3×1	10/3	22.2	> 74.8	<0.01
[Pt(TMCPDA)mal]·2H ₂ O	10×1	10/1	18.5	> 45.7	<0.01
[Pt(TMCPDA)(Ac-Cl) ₂]	3×1	10/7	27.6	>117.3	<0.01
[Pt(TMCPDA)·SO ₄ ·H ₂ O]	3×1	10/2	20.2	> 59.1	<0.01
[Pt(TMCPDA)(NO ₃) ₂]	3×1	10/3	23.4	> 84.3	<0.01
[Pt(TMCPDA)Cl ₂ (OH) ₂]	5×1	10/0	15.4	21.3	0.05
control		20/0	12.7		

表4 配合物对小鼠S-180肉瘤的抑制作用

Table 4 Antitumor Effect of the Compounds against S-180 in Mice

compound	dose mg/kg	No. of animals initial/final	mean surial time day	I. L. S. %	P
[Pt(TMCPDA)Cl ₂]	3×1	10/3	22.7	>37.5	<0.01
[Pt(TMCPDA)Br ₂]	3×1	10/4	23.8	>44.2	<0.01
[Pt(TMCPDA)Ox]	3×1	10/0	19.2	16.4	
[Pt(TMCPDA)mal]·2H ₂ O	10×1	10/0	19.0	15.2	
[Pt(TMCPDA)(Ac-Cl) ₂]	3×1	10/6	25.1	>52.1	<0.01
[Pt(TMCPDA)·SO ₄ ·H ₂ O]	3×1	10/3	24.1	>30.9	<0.01
[Pt(TMCPDA)(NO ₃) ₂]	3×1	10/0	18.4	11.5	
[Pt(TMCPDA)Cl ₂ (OH) ₂]	5×1	10/1	18.1	> 9.7	
control		20/0	16.5		

四、讨 论

由上述结果可看出,本文所合成的含1,2,2'-三甲基-1,3-环戊二胺铂配合物普遍具有较高的抗癌活性,对小鼠白血病L-1210的抑制作用最强的是[Pt(TMCPDA)

Cl_2]和 $[\text{Pt}(\text{TMCPDA})(\text{Ac}-\text{Cl})_2]$ 二配合物, 小鼠的寿命延长率分别为 $>124.4\%$ 和 $>117.3\%$; 最弱的是 $[\text{Pt}(\text{TMCPDA})\text{Cl}_2(\text{OH})_2]$ 和 $[\text{Pt}(\text{TMCPDA})\text{mal}]$ 二配合物, 小鼠的寿命延长率分别为 21.3% 和 $>45.7\%$ 。而含1,3-环戊二胺铂配合物的抗癌活性较低, 对小鼠白血病L-1210的抑制作用最强的是 $[\text{Pt}(\text{CPDA})\text{Br}_2]$ 配合物, 小鼠的寿命延长率 $>45.1\%$; 大多数配合物对小鼠白血病L-1210没有抑制作用(小鼠的寿命延长率低于 30%)^{*}。从这二系列配合物的结构和组成来看, 它们都含有1,3-环戊二胺, 差别在于一种胺上带有甲基, 而另一种胺上不带有甲基。这说明含有胺上带有甲基的环戊二胺铂配合物具有较高的抗癌活性。

从上述结果还可看出, $[\text{Pt}(\text{TMCPDA})(\text{Ac}-\text{Cl})_2]$ 配合物对L-1210和S-180的抑制作用均较强, 而且对其他瘤谱也有较强的抑制作用, 肾毒性低, 水溶性、脂溶性大。这是优于顺铂之处。为了研究配合物的电子结构与抗癌活性间的关系。本文用SCF-CNDO/2方法计算了该系列的铂(II)配合物。结构参数及CNDO/2参数参照文献^(3, 4, Δ)。得到的部分计算结果列于表5。

表5 配合物的电子结构

Table 5 Electronic Structure of Complexes

complex	q_{Pt}	$-q$	$-q_{\text{N}}$	$-q_{\text{X}}$	q_{am}	ΔE	$Q_{\text{Pt-B}}$	$Q_{\text{Pt-N}}$	ΔQ
$[\text{Pt}(\text{TMCPDA})\text{Cl}_2]$	0.5590	0.4521	0.2595	0.9043	0.3452	0.2031	0.1127	0.2999	0.1428
$[\text{Pt}(\text{TMCPDA})\text{Br}_2]$	0.5586	0.4487	0.2607	0.8975	0.3388	0.2029	0.5606	0.2997	0.2609
$[\text{Pt}(\text{TMCPDA})\text{mal}]$	0.4982	0.3943	0.2473	0.8314	0.3332	0.1438	0.4281	0.2977	0.1304
$[\text{Pt}(\text{TMCPDA})(\text{Ac}-\text{Cl})_2]$	0.6402	0.3525	0.2939	1.0295	0.3893	0.2000	0.1251	0.3128	0.1123
$[\text{Pt}(\text{TMCPDA})\cdot\text{SO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}]$	0.2609	0.3798	0.2099	0.5336	0.2728	0.1629	0.3163	0.2860	0.0603
$[\text{Pt}(\text{TMCPDA})(\text{NO}_3)_2]$	0.6597	0.3118	0.2807	1.0139	0.3842	0.2601	0.1197	0.3101	0.1096

q_{Pt} , q_{B} , q_{N} , q_{X} , q_{am} are electronic charge on corresponding atoms and moiety; E_{H} , E_{L} : energy of HOMO and LUMO; $\Delta E = E_{\text{L}} - E_{\text{H}}$

$Q_{\text{Pt-B}}$, $Q_{\text{Pt-N}}$: overlape population on corresponding bond of Pt-Cl and Pt-N; $\Delta Q = Q_{\text{Pt-B}} - Q_{\text{Pt-N}}$.

从表5可看出, $[\text{Pt}(\text{TMCPDA})(\text{Ac}-\text{Cl})_2]$ 配合物中的Pt原子上带有较高的正电荷, N原子及氯乙酸根(X)上带有较高的负电荷, 铂与酸根中的配位原子间的重迭集居值($Q_{\text{Pt-X}}$)较小, 铂与胺中N原子间的重迭集居值($Q_{\text{Pt-N}}$)较大, 并且电子最高占据分子轨道与最低空轨道之间的能级差值(ΔE)适中。根据顺式铂(II)配合物的定量构效关系的

* 将在“无机化学学报”上发表。

Δ 将在“Inorg. Chim. Acta”上发表。

研究结果⁽³⁻⁵⁾,得知上述这些值正有利于配合物的抗癌活性的提高、毒性降低,说明 $[\text{Pt}(\text{TMCPDA})(\text{Ac}-\text{Cl})_2]$ 配合物具有较高的活性、较低的毒性与其电子结构有关。亦表明实验结果与计算结果吻合较好。另外,本系列配合物的电子结构与胺上不带甲基的1,3-环戊二胺类铂配合物的电子结构相比, $[\text{Pt}(\text{TMCPDA})\text{X}_2]$ 系列配合物的酸根上所带的负电荷和胺上所带的正电荷均高于相应的 $[\text{Pt}(\text{CPDA})\text{X}_2]$ 配合物的相应值⁽⁵⁾。所以含1,2,2'-三甲基-1,3-环戊二胺的配合物对L-1210的抑制率高于含1,3-环戊二胺的配合物。上述这些结果进一步确证了前文⁽³⁻⁵⁾所得到的铂(II)配合物的电子结构与抗癌活性间的关系。

参 考 文 献

- [1] 喜谷喜德, 有机合成化学协会志, 38, 1063(1980).
- [2] 野路雅英、喜谷喜德, 化学增刊, 95, 109(1982).
- [3] 曲筠、唐雯霞、戴安邦, 药学报, 21(8), 586(1986).
- [4] 唐雯霞、董艳红、曲筠、戴安邦, 分子科学与化学研究, 2, 167(1985).
- [5] 曲筠, 博士论文, 南京大学(1986).
- [6] Suszko, J., Trzebnia, F., *Chem. Zentr.*, **I**, 49(1937).
- [7] Nakamoto, K., *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, John Wiley & Sons, New York, P.197 (1978).

STUDY ON SOME ANTITUMOR PLATINUM COMPLEXES WITH TMCPDA

Qu Yun Tang Wenxia Dai Anbang

(*Coordination Chemistry Institute of Nanjing University*)

Ji Xiujuan Zhang Furong Liu Xiaomei

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Science*)

On the basis of study on the relationship between the structure and antitumor activity of platinum compounds, eight new platinum complexes of TMCPDA (TMCPDA = 1,2,2'-trimethyl-1,3-diaminocyclopentane) were designed, synthesized and characterized, and their electronic structures were studied. The antitumor activity of the compounds against L-1210 Leukemia and S-180 Sarcoma in mice were determined. The results indicate that most of synthesized compounds possess higher antitumor activity. Among them $[\text{Pt}(\text{TMCPDA})(\text{Ac-Cl})_2]$ has superior activity against the ascites Sarcoma 180 tumor, L-1210 Leukemia in mice and are in good agreement with the quantitative relationship between activity and structure of platinum complexes. The obtained results also show, that the compound $[\text{Pt}(\text{TMCPDA})(\text{Ac-Cl})_2]$ just has higher positive charge on Pt atom, more negative charge on X, lower overlap population on Pt-X, higher $Q_{\text{Pt-N}}$ medium ΔE values and such electronic characters which are required for a platinum drug with higher activity and lower toxicity as shown by the obtained structure-function relationship previously.

Keywords: antitumor activity 1,2,2'-trimethyl-1,3-diaminocyclopentane platinum complex L-1210 Leukemia S-180 Sarcoma