

研究简报

混胺二元羧酸根合铂(II)混配配合物的合成及其抗肿瘤活性

张金超 龚钰秋* 郑小明

(浙江大学西溪校区化学系, 杭州 310028)

关键词: 混胺铂配合物 合成 抗肿瘤活性

分类号: O614.82

顺铂和卡铂是目前治疗多种癌症的重要药物,但顺铂的肾毒性和肠胃反应,卡铂的有效剂量大等缺点限制了它们在临床上的广泛应用。混胺铂类配合物是一类甚具发展潜力的抗癌活性化合物^[1~5],其中有关离去基团为氯离子的混胺类铂配合物的抗癌活性报道颇多,但离去基团为二元羧酸根的混胺铂类配合物由于合成上的困难,而报道甚少,可是它们在化学结构上却兼顾了顺铂及卡铂的优点,故对此类配合物的研究具有重要的意义。我们在制备中用直接加入二元羧酸和碳酸银的方法,成功地合成了三个新的混胺二元羧酸根合铂(II)配合物,并对其进行某些生物活性试验。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Carlor-Erba 1106 型元素分析仪;PE-683 型红外光谱仪(KBr 压片);Hitachi UV-3400 型紫外—可见分光光度计;FX-90Q 核磁共振仪(D₂O 溶剂);RI-GAKU 8150 型热分析仪(氩气气氛中,10℃·min⁻¹, Al₂O₃);DDS-11A 型电导仪(DFS-1 铂黑电极);DG3022A 型酶联免疫检测仪。

试验所用试剂除高氯酸、甲基胺水溶液和碳酸银为化学纯外其他试剂均为分析纯。

1.2 配合物的合成

1.2.1 前体配合物 *cis*-[Pt(CH₃NH₂)₂I₂], [Pt(CH₃NH₂)I₂]₂ 和 *cis*-[Pt(CH₃NH₂)(NH₃)I₂]按文献^[6,7]的方法制备。

1.2.2 [Pt(CH₃NH₂)(NH₃)(OOC)₂]·0.5H₂O (I)的制备

在 0.5g (1×10⁻³mol) [Pt(CH₃NH₂)(NH₃)I₂]中依次加入 50mL 蒸馏水和适量的 Ag₂CO₃ 及草酸,在室温下搅拌 30h,过滤,减压蒸馏后得淡黄色固体物质,用乙醚洗涤数次,干燥,产率为 70%。[Pt(CH₃NH₂)(NH₃){(OOC)₂CH₂}]·0.5H₂O (II) 和 [Pt(CH₃NH₂)(NH₃){(OOC)₂(CH₂)₂}]·0.5H₂O (III)的制备方法类似。

1.3 抗肿瘤活性实验

体外实验测定了配合物 I~III 对人的白血病细胞 HL-60、U937 和 K562 增殖动力学的影

收稿日期:1999-10-08。收修改稿日期:1999-11-15。

浙江省自然科学基金资助项目(No. 298068)。

* 通讯联系人。

第一作者 张金超,男,30岁,博士 研究方向 过渡金属和贵金属药物配位化学。

响,筛选模型为国际通用的四氮唑盐 (MTT) 比色法。

2 结果与讨论

2.1 元素分析

表 1 列出了配合物的元素分析值,可见前体配合物及新配合物 I ~ III 的实验值与理论计算值均符合得较好。

表 1 前体配合物及新配合物的元素分析数据

Table 1 Elemental Data of all Complexes

compound	color	C%	N%	H%
<i>cis</i> -[Pt(CH ₃ NH ₂) ₂ I ₂]	yellow	4.61(4.70)	5.47(5.48)	1.98(1.97)
[Pt(CH ₃ NH ₂)I ₂] ₂	red brown	2.48(2.50)	2.94(2.91)	1.09(1.05)
<i>cis</i> -[Pt(NH ₃)(CH ₃ NH ₂)I ₂]	yellow	2.56(2.42)	5.72(5.64)	1.68(1.62)
I	pale yellow	10.74(10.59)	7.84(8.24)	2.43(2.66)
II	pale yellow	14.06(13.56)	7.71(7.91)	3.07(3.13)
III	pale yellow	16.72(16.31)	7.45(7.61)	3.54(3.56)

The values in parentheses are calculating values.

配合物不溶于甲醇、乙醇、丙酮、DMSO 和 DMF 等有机溶剂,易溶于水和硝基苯,以硝基苯为溶剂,在浓度 10⁻⁴mol · L⁻¹ 中于 25℃ 时测得各配合物的摩尔电导值 (Λ_m, S · cm² · mol⁻¹) 分别为 4.10, 4.86 和 2.20,表明它们均为非电介质^[8]。

2.2 红外和紫外光谱分析

配合物的主要红外光谱数据列于表 2。从表 2 可见,前体配合物及新配合物 I ~ III 均在 3240cm⁻¹ 左右处有一较强的吸收肩峰,为 ν_{N-H} 的振动峰,在 470cm⁻¹ 处有一较弱的吸收峰为 ν_{Pt-N} 的伸缩振动峰,表明配体甲胺与氨均已和金属离子发生了配位;配合物 I ~ III 在 1650cm⁻¹ 及 1400cm⁻¹ 附近出现的两个新峰,为二元羧酸根离子的反对称伸缩振动 ν_{as} (COO⁻) 与对称伸缩振动 ν_s (COO⁻) 峰,并且配合物的 Δν (ν_{as} (COO⁻) - ν_s (COO⁻)) 在 240 ~ 280cm⁻¹ 范围内,表明羧基以单齿形式与铂离子配位^[9] 在指纹区配合物 I ~ III 均在 580cm⁻¹ 附近出现了新的吸收峰,应归属于 ν_{Pt-O} 的伸缩振动。

表 2 前体配合物及新配合物的红外光谱

Table 2 Main IR Spectra Data of All Complexes

compound	ν _{OH}	ν _{N-H}	ν _{as} (COO ⁻)	ν _s (COO ⁻)	Δν	ν _{Pt-N}	ν _{Pt-O}
<i>cis</i> -[Pt(CH ₃ NH ₂) ₂ I ₂]		3240, 3270					
[Pt(CH ₃ NH ₂)I ₂] ₂		3230, 3270					
<i>cis</i> -[Pt(CH ₃ NH ₂)(NH ₃)I ₂]		3240, 3280					
I	3500	3220, 3170	1680	1400	280	460	575
II	3500	3160, 3260	1650	1400	250	460	580
III	3500	3240, 3260	1640	1400	240	465	585

以水为溶剂测定了配体及配合物的紫外光谱,配体丙二酸和丁二酸在紫外可见区未见吸收峰,草酸仅在 212nm 处有一吸收。在形成配合物后,配合物 I 中配体在 212nm 处吸收峰消失,配合物 II 则在 193.8nm 处出现一新峰,而配合物 III 在紫外可见区没有吸收。

2.3 核磁共振氢谱和差热热重分析

以 D₂O 为溶剂,测得配合物 I ~ III 的核磁共振氢谱。配合物形成后配体上各质子的化学位移均发生了变化,配合物 II 中配体丙二酸根的 -CH₂- 上的质子从 3.37ppm 位移到 3.71ppm,配

合物Ⅲ中配体丁二酸根的 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 上的质子从 2.43ppm 位移到 2.51ppm。各质子均向低场位移,说明了配体确实与中心离子发生了配位作用。

配合物热谱图显示,配合物Ⅰ~Ⅲ分别在 130、90 和 110℃ 出现第一次失重,失重率分别为 2.20%、2.80% 和 2.00%,相当于失去相应配合物中半个水分子(理论值分别为 2.63%、2.80%、2.44%),从失水温度可见所有配合物中组成水都为结晶水。随后配合物开始分解,在 220℃ 左右 DTA 曲线上均出现大的吸热峰,然后热重曲线变得缓慢直至相应温度为 445、670 和 670℃ 分解完毕,配合物Ⅰ~Ⅲ的残重分别为 58.94%、52.84% 和 49.32%,故残余物均为金属铂(理论值相应为 57.35%、55.08% 和 52.98%)。

2.4 抗肿瘤活性实验

三种新配合物Ⅰ~Ⅲ对人的白血病细胞 HL-60、U937 和 K562 的体外活性初步测试的结果列于表 3。

表 3 配合物对人的三种白血病细胞的体外活性数据

Table 3 In Vitro Antitumor Activities to HL-60, U937 and K562 Tumor Cell Lines of Human

compound	IC ₅₀ μg · mL ⁻¹		% Inhibition of 160μg · mL ⁻¹
	HL-60	U937	K562
I	19.1	17.6	14.6
II	24.3	21.9	1.8
III	16.2	14.5	22.3

从表 3 可见,配合物对三种人的白血病细胞的活性大小均表现为Ⅱ<Ⅰ<Ⅲ,三种配合物对 HL-60 与 U937 都有较好的敏感性,而对 K562 在 0~160μg · mL⁻¹ 浓度范围内的活性很小,这一现象可能与配合物在水溶液中的稳定性,以及二元羧酸根和 Pt²⁺形成的螯环大小有关,配合物Ⅱ中存在着一个稳定的六员环,而配合物Ⅰ和Ⅲ中分别有一个五员环一个七员环,螯环的大小将会直接影响着羧酸根离去的速率^[10],从而导致配合物生物活性的变化。有关此方面的研究工作将另文报道。

参 考 文 献

[1] YANG Yi-Kun(杨一昆),XIONG Hui-Zhou(熊惠周),PU Shao-Ping(普绍平) et al *Guijinshu(Precious Metals)*, **1996**,**17**(2), 50.

[2] HU Gui-Xiang(胡桂香),ZHANG Jin-Chao(张金超),TANG Ting(唐 婷) et al *Huaxue Yanjiu Yu Yingyong (Chemical Research and Application)*, **1999**,**11**(3), 235.

[3] Paul C. H., Michael J. H. R. *Cancer and Metastasis Reviews*, **1988**,**7**, 67.

[4] Peter J. S., Zijian G. *Pure and Appl. Chem.*, **1998**,**70**(4), 863.

[5] Raymond B. W., Michaele C. C. *Drugs*, **1993**,**46**(3), 360.

[6] Rochon F. D., Kong P. C. *Can. J. Chem.*, **1986**,**64**, 1894.

[7] Khokhar A. R., Deng Y. J., Al-Baker S. et al *J. Inorg. Biochem*, **1993**,**51**(3), 677.

[8] Geary W. J. *Coord. Chem. Rev.*, **1971**,**7**, 81.

[9] Deacon G. B. *Phillips R.J. Coord. Chem. Rev.*, **1980**,**33**, 227.

[10]Farrell N., Kiley D. M., Schmide W. et al *Inorg. Chem.*, **1990**,**29**, 397.

Synthesis, Characterization and Antitumor Activities of Platinum (II) Complexes of Ammine/Amine with Bidentate Carboxylate

ZHANG Jin-Chao GONG Yu-Qiu* ZHENG Xiao-Ming

(*Department of Chemistry, Zhejiang University, Xixi Campus, Hangzhou 310028*)

Complexes of the type $[\text{Pt}(\text{II})(\text{CH}_3\text{NH}_2)(\text{NH}_3)\{(\text{OOC})_2(\text{CH}_2)_n\}]$ (I ~ III) ($n = 0, 1, 2$) have been synthesized for the first time. At the same time, the three precursor complexes also have been synthesized. They were characterized by elemental analyses, molar conductance, differential thermal analyses and spectral (IR, UV, ^1H NMR) studies. In vitro antitumor activity results indicated that these complexes have activity against HL-60 and U937, but show poor activity against K562.

Keywords: mixed amine platinum complexes synthesis antitumor activity