

奈达铂的新合成方法、晶体结构和热稳定性

王庆琨¹ 普绍平^{*2,3} 丛艳伟² 侯树谦¹ 李永年² 何 键² 栾春芳²

(¹ 昆明贵金属研究所, 昆明 650106)

(² 昆明贵研药业有限公司, 昆明 650106)

(³ 昆明理工大学材料与冶金工程学院, 昆明 650093)

摘要: 本文报道了铂族金属抗癌药物奈达铂的一种新合成方法, 产率约 65%, 精品含量超过 99%。采用了元素分析、红外光谱、质谱、差热-热重分析和 X 射线衍射手段对其结构和组成进行了表征。该配合物的晶体属正交晶系, 空间群 $P2_12_12_1$ 。单晶 X 射线衍射结构分析结果表明铂(II)离子与 2 个氨分子的氮原子以及乙醇酸羟基和羧基的氧原子配位, 形成平面正方形结构, 乙醇酸的二价阴离子通过羟基和羧基上的氧原子与铂(II)离子配位形成五原子的螯合物。经 TG-DTA 分析显示奈达铂在低于 180 °C 时稳定。

关键词: 奈达铂; 合成; 晶体结构; 热稳定性

中图分类号: O614.82*6

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2009)08-1375-04

Synthesis, Crystal Structure and Thermal Stability of A Platinum-Based Anti-Tumour Drug Nedaplatin

WANG Qing-Kun¹ PU Shao-Ping^{*2,3} CONG Yan-Wei²

HOU Shu-Qian¹ LI Yong-Nian² HE Jian² LUAN Chun-Fang²

(¹ Kunming Institute of Precious Metals, Kunming 650106)

(² Kunming Gui Yan Pharmaceutical Co., Ltd, Kunming 650106)

(³ Engineering School of Material and Metallurgy, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650093)

Abstract: The nedaplatin has been synthesized by a new technique, the yield rate is about 65%, the content of pure product is above 99%. Its structure was characterized by elemental analysis, IR, MS, thermal analysis and X-ray diffraction single crystal structure analysis. Its crystal belongs to orthorhombic space group $P2_12_12_1$ with $a=0.562\ 93(6)$ nm, $b=0.728\ 53(8)$ nm, $c=1.411\ 07(16)$ nm. The Pt^{II} atom is coordinated by two N atoms of ammine and two O atom of carboxyl group and hydroxy, forming a square-planar environment. The glycolate dianion forms a five-membered chelate ring, coordinating to the Pt(II) ion not only at an O atom of the carboxyl group but also at the hydroxy. The results of TG-DTA analysis show that the nedaplatin was stable under 180 °C. CCDC: 706387.

Key words: nedaplatin; synthesis; crystal structure; thermal stability

奈达铂即顺式-乙醇酸-二氨合铂(II) (*Cis*-diammine-glycolato-Platinum), 是第三代铂类抗癌药物, 结构如图 1。1995 年在日本获批准上市, 我国对该药物的研究较早^[1,2], 2002 年由南京东捷公司实现国产化, 商品名字捷佰舒。奈达铂的临床主要用

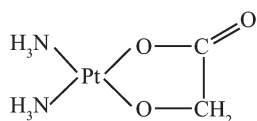
于治疗非小细胞肺癌^[3]、头颈部癌^[4]、食管癌^[5]及宫颈癌^[6]等, 目前文献报道的奈达铂合成方法有 3 种^[7,8]。本文提出一种新的奈达铂合成方法, 并采用了元素分析、红外光谱、质谱、差热-热重分析和 X 射线衍射单晶结构分析手段对合成的化合物结构和组成

收稿日期: 2009-04-08。收修改稿日期: 2009-06-16。

昆明市贵研药业有限公司企业技术创新平台建设(No.08G100110)。

*通讯联系人。E-mail: pushaoping@163.com

第一作者: 王庆琨, 男, 29 岁, 硕士研究生; 研究方向: 功能性铂配合物的合成技术。



Scheme 1 Single molecular structure of nedaplatin

进行了表征。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

仪器: Bruker APEX II CCD X-射线单晶衍射仪; JY/T 017-1996 元素分析仪 (测定 N、H、O 的含量); Jarrell-ISH 110+2000 电感耦合等离子直读光谱仪 (测定金属铂的含量); TJ270-30 型红外分光光度计; Waters 1525 高效液相色谱仪; Autospec3000 型质谱仪; NETZSCH STA 409 PC 热重分析仪 (升温速

度 $10\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$, 氮气 $40\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 气氛)。

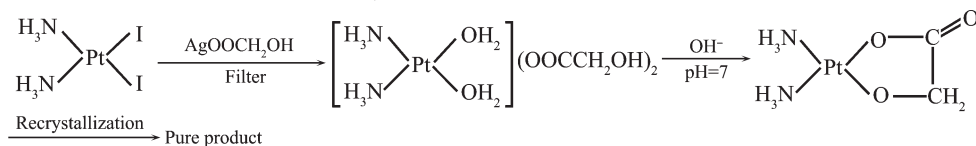
试剂: 顺式-二碘-二氨合铂(II)(碘铂)(贵研药业公司提供)、 AgNO_3 (贵研药业公司提供)、乙醇酸钠(分析纯)、乙醇酸(分析纯)。

1.2 乙醇酸银的合成

将硝酸银与乙醇酸钠按物质的量比为 1:1 分别制成 2 种溶液, 用乙醇酸将乙醇酸钠溶液调成中性。将 2 种溶液在常温、避光的条件下搅拌混合, 即有白色固体生成。静置约 30 min 后过滤析出的白色沉淀并分别用水和无水乙醇洗涤, 干燥得到白色粉末, 经高温失重检测 w_{Ag} 为 58.7%(理论值 59.0%)。

1.3 奈达铂的合成

本文制备奈达铂的方法不同于目前文献报道的方法, 其合成路线如示 2。



Scheme 2 Synthesis of the complex nedaplatin

称取 4.83 g 碘铂于 500 mL 烧杯中, 量入约 300 mL 纯化水, 在避光搅拌条件下加入 3.66 g 乙醇酸银, 温度保持在 $55\sim 60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 反应 2 h。过滤沉淀, 将得到的浅黄色清亮溶液用 NaOH 溶液调节并保持溶液的 pH 为 7 左右, 在 $55\sim 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 避光反应 6 h。将溶液静置过夜, 减压浓缩得到约 1.96 g 浅黄色固体, 产率约 65%。

元素分析: 实验值(括号内为计算值, %): N 9.31 (9.24); C 7.98 (7.92); H 2.64 (2.64); Pt 63.9 (64.3)。FAB⁺-MS(m/z , 丙三醇): 110($[\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3][\text{H}_2\text{O}]^+$, 96%); 304($[\text{M}+1]^+$, 100%); 396($[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_3)][\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3]\text{H}^+$, 43%); 470($[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_3)][\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3][\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2]\text{H}^+$, 86%)。IR (KBr, $4\,000\sim 400\text{ cm}^{-1}$): 3 224~3 008(s, $\nu_{\text{N-H}}$); 2 208(w, $\nu_{\text{C-H}}$); 620(s, $\nu_{\text{as}(\text{COO})}$); 1 368(s, $\nu_{\text{s}(\text{COO})}$); 588(m, $\nu_{\text{Pt-O}}$); 516(m, $\nu_{\text{Pt-N}}$)。

1.4 粗产物的精制

将 1.96 g 粗产物溶于 40 mL 水中, 然后加入活性碳, 在约 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右加热搅拌 2 h, 趁热过滤。将得到的溶液在冰水浴中搅拌, 析出类白色晶体, 经过

滤干燥得到 1.33 g 类白色固体, HPLC^[9]测定含量为 99.55%。

1.5 晶体结构的测定

采用蒸汽扩散法, 以水为溶剂, 以酒精为反溶剂生成晶体。选取大小为 $0.24\text{ mm}\times 0.12\text{ mm}\times 0.10\text{ mm}$ 的无色晶体样品, 采用 Bruker APEX II CCD X-射线单晶衍射仪, 使用经石墨单色化了的 $\text{Mo K}\alpha$ 射线 ($\lambda=0.071\,073\text{ nm}$), 于 298(2) K 温度下收集衍射数据。以 $\varphi-\omega$ 的扫描方式, 在 $2.89^{\circ}\leq \theta\leq 28.34^{\circ}$ 范围内收集 3 739 个衍射数据, 其中独立衍射 1 354 个 ($R_{\text{int}}=0.034\,1$), $I>2\sigma(I)$ 的可观测衍射数据 1 307 个。数据经 L_p 因子和经验吸收校正。采用直接法, 并经数轮差值 Fourier 合成, 找到全部非氢原子。全部氢原子坐标采用几何加氢法得到。所有非氢原子的坐标及其各项异性温度因子用全矩阵最小二乘法进行精修。所有结构计算工作均用 SHELX-97 程序完成^[10]。相关的晶体学数据列于表 1。

CCDC: 706387。

表 1 配合物的晶体学数据和结构精修参数

Table 1 Crystal data and refinement parameters of complex

Empirical formula	$\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{Pt}$	$D_c / (\text{Mg}\cdot\text{m}^{-3})$	3.480
Formula weight	303.19	μ / mm^{-1}	24.168
Crystal size / mm	$0.24\times 0.12\times 0.10$	$F(000)$	544
Temperature / K	298(2)	$\theta / (^{\circ})$	$2.89\sim 28.34$

续表 1

Wavelength / nm	0.071 073	Limiting indices	$-6 \leq h \leq 7, -9 \leq k \leq 9, -17 \leq l \leq 18$
Crystal system	Orthorhombic	Reflections collected	3 739
Space group	$P2_12_12_1$	Reflections unique (R_{int})	1 354 (0.034 1)
a / nm	0.562 93(6)	Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
b / nm	0.728 53(8)	Data / restraints / parameters	1 354 / 0 / 76
c / nm	1.411 07(16)	Goodness-of-fit on F^2	0.988
V / nm ³	0.578 70(11)	Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1=0.020\ 2, wR_2=0.041\ 3$
Z	4	R indices (all data)	$R_1=0.021\ 3, wR_2=0.041\ 7$

2 结果与讨论

2.1 配合物的制备

本文采用一种新的方法合成了奈达铂,克服了以往文献报道的合成方法的产率低、中间产物不稳定、对设备的要求高或引进钡离子等缺点^[7,8],该合成方法操作简单,产率约 65%,精品含量在 99% 以上。

2.2 配合物的晶体结构

配合物主要的键长和键角列于表 2,配合物的分子结构如图 1。从图 1 可以看出,配合物分子由中心铂(II)离子、氨分子和乙醇酸的二价阴离子构成,铂离子(II)与氨分子上的 N 原子及乙醇酸羟基和羧基上的氧原子配位,构成平面正方形结构。乙醇酸的二价阴离子通过羟基和羧基上的氧原子与铂(II)离子配位,形成五原子的螯合环。2 个氨分子处于邻位,形成顺式结构。Pt(1)-N(1)和 Pt(1)-N(2)的键长分别是 0.203 6(7)和 0.201 8(6) nm, Pt(1)-O(1)和 Pt(1)-O(2)的键长分别是 0.200 9(6)和 0.200 9(5) nm, Pt-N 的键长要比 Pt-O 的键长长,键角 O(2)-Pt(1)-O(1)和 N(2)-Pt(1)-N(1)分别是 84.1(2)°和 88.7(3)°,接近理想的平面正方形结构的键角。

表 2 化合物的部分键长和键角

Table 2 Some selected bond lengths (nm) and angles (°) of the title complex

Pt(1)-O(2)	0.200 9(5)	Pt(1)-O(1)	0.200 9(6)
Pt(1)-N(2)	0.201 8(6)	Pt(1)-N(1)	0.203 6(7)
O(2)-Pt(1)-O(1)	84.1(2)	O(2)-Pt(1)-N(2)	94.3(3)
O(1)-Pt(1)-N(2)	177.0(3)	O(2)-Pt(1)-N(1)	176.9(2)
O(1)-Pt(1)-N(1)	93.0(2)	N(2)-Pt(1)-N(1)	88.7(3)
C(1)-O(1)-Pt(1)	113.1(5)	C(2)-O(2)-Pt(1)	109.4(5)

图 2 是配合物的晶胞堆积图,从图可知奈达铂的分子之间通过氨分子 N 原子上的 H 原子与分别

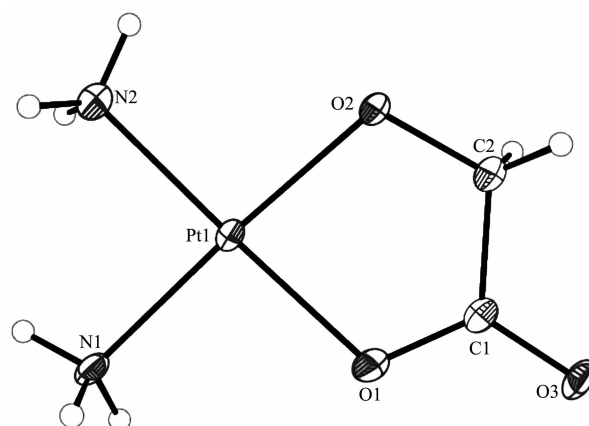
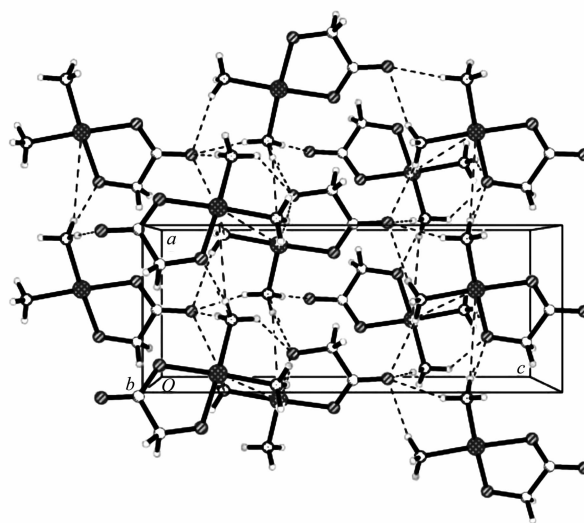


图 1 标题配合物的分子结构图(热椭球概率为 30%)

Fig.1 Molecular structure of the title complex with 30% probability ellipsoid

另一个分子配合物乙醇酸上羟基或羧基上的氧原子形成氢键。配合物氢键的键长和键角列于表 3。



Hydrogen bonds are shown as dashed lines

图 2 标题配合物显示 N-H...O 氢键的晶胞堆积图

Fig.2 Crystal packing, showing the N-H...O hydrogen-bond network

表 3 化合物的 N-H...O 氢键的键长和键角

Table 3 Intermolecular N-H...O interaction and angles of of the title complex

D-H...A	$d(\text{D-H}) / \text{nm}$	$d(\text{H}\cdots\text{A}) / \text{nm}$	$d(\text{D}\cdots\text{A}) / \text{nm}$	$\angle(\text{DHA}) / (^{\circ})$
N(1)-H(1C)...O(2) ⁱ	0.089	0.200	0.287 9(9)	169.4
N(1)-H(1B)...O(2) ⁱⁱ	0.089	0.246	0.310 9(8)	130.0
N(1)-H(1B)...O(3) ⁱⁱⁱ	0.089	0.243	0.304 4(9)	126.9
N(1)-H(1A)...O(3) ^{iv}	0.089	0.199	0.288 2(9)	175.9
N(2)-H(2C)...O(3) ^v	0.089	0.233	0.309 8(9)	144.4
N(2)-H(2B)...O(2) ⁱⁱ	0.089	0.224	0.302 7(10)	147.5
N(2)-H(2A)...O(3) ⁱⁱⁱ	0.089	0.224	0.301 4(9)	145.1

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: ⁱ $x+1, y, z$; ⁱⁱ $-x, y-1/2, -z+1/2$; ⁱⁱⁱ $-x+1/2, -y+2, z+1/2$;

^{iv} $x+1/2, -y+3/2, -z$; ^v $-x-1/2, -y+2, z+1/2$.

2.3 热稳定性分析

奈达铂的 TG-DTA 曲线如图 3, DTA 曲线上在 201.0 °C 出现放热峰, 这是乙醇酸配体断裂时引起的。由 TG 曲线的失重百分率推测, 奈达铂在 180 °C 前基本没有失重, 在 180 °C 开始放热分解, 至 250 °C 时, 失重率 23.96%, 这与乙醇酸断裂失重的理论值 24.42% 相符; 在 250~365 °C 和 365~700 °C 时的失重率分别是 5.08% 和 5.24%, 这于氨断裂失重的理论值 5.61% 相符; 最后残存的质量 63.88%, 经计算与奈达铂分解后仅存铂时的理论值 64.3% 相符合, 此时体系基本达到恒重。

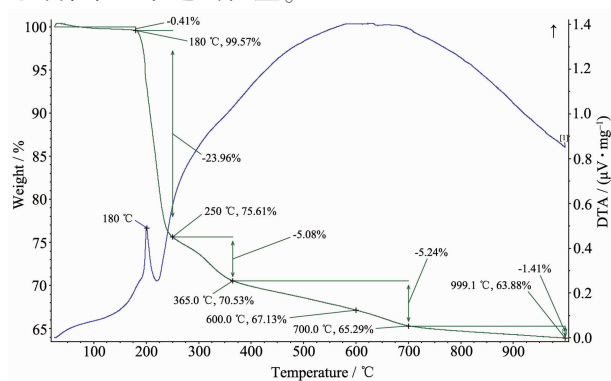


图 3 化合物的 TG-DTA 曲线

Fig.3 TG-DTA curves of complex

3 结 论

做为一种新的抗癌药物, 奈达铂在我国有很大的发展空间。目前文献报道的合成方法主要的缺点是产率低、纯度低, 这也是限制奈达铂原料药生产规模的一个原因。本文报道的合成方法得到了约 65% 的产率, 精制后产品的纯度在 99% 以上, 克服了文献报道的合成方法的缺点, 我们将对该方法进行进一步研究, 以优化反应条件, 为扩大奈达铂原

料药的生产规模做准备。

参考文献:

- [1] GUO Jin-Xin(郭今心), SUN Si-Xiu(孙思修), WANG Hui-Cai(王慧才), et al. *Chinese J. Inorg. Chem. (Wuji Huaxue Xuebao)*, **2002**, *18*(2):125~129
- [2] GUAN Zhong-Zhen(管忠震), XU Rui-Hua(徐瑞华). *Chinese J. Clin. Oncol. (Zhongguo Zhongliu Linchuang)*, **2004**, *31*(13): 774~780
- [3] XU Rui-Hua(徐瑞华), GUAN Zhong-Zhen(管忠震), JIANG Wen-Qi(姜文奇), et al. *Chinese J. Cancer (Aizheng)*, **2002**, *21*(12):1354~1358
- [4] PENG Jie-Wen(彭杰文), LIANG Han-Lin(梁汉霖), ZHANG Jun-Kai(张俊凯), et al. *Chinese J. Cancer Prev. Treat. (Zhonghua Zhongliu Fangzhi Zazhi)*, **2007**, *14*(10):779~781
- [5] XU Rui-Hua(徐瑞华), SHI Yan-Xia(史艳霞), GUAN Zhong-Zhen(管忠震), et al. *Chinese J. Cancer (Aizheng)*, **2006**, *25*(12):1565~1568
- [6] PENG Jie-Wen(彭杰文), LIANG Han-Lin(梁汉霖), XIAO Jian-Jun(肖剑军), et al. *Chinese J. Clin. Oncol. Rehabil. (Zhongguo Zhongliu Linchuang Yu Kangfu)*, **2006**, *13*(4): 114~116
- [7] Tetsushi R, Katsutoshi A, Michihiro K, et al. *Chem. Let.*, **1986**:429~432
- [8] MENG Zhao-Li(孟昭力), ZHAO Yan-Wei(赵彦伟), TANG Long-Qian(唐龙骞), et al. *Chinese J. Pharm. (Zhongguo Yinyao Gongye Zazhi)*, **2003**, *34*(6):268~269
- [9] CAI Mei(蔡梅), XU Wei-Wei(徐薇薇). *Strait Pharm. J. (Haixia Yaxue)*, **2007**, *19*(1):22~24
- [10] Sheldrick G M. *SHELXS-97 and SHELXL-97, Program for X-ray Crystal Structure Solution and Refinement*, University of Göttingen, **1997**.