

(1ⁱR, 1ⁱⁱR, 2ⁱR, 2ⁱⁱR)-Nⁱ, Nⁱⁱ-(1,3-亚苯基双(亚甲基))环己烷-1,2-二胺作为配体的双核铂配合物的合成及其抗癌活性

高传柱^{*,1,3} 陈 骥¹ 王天帅¹ 张 艳¹ 钱韵旭¹

杨 波¹ 苟少华² 董 鹏³ 张英杰^{*,3}

(¹ 昆明理工大学生命科学与技术学院, 昆明 650500)

(² 东南大学化学与化工学院药物研究中心, 南京 211189)

(³ 昆明理工大学材料科学与工程学院, 昆明 650504)

摘要: 以(1ⁱR, 1ⁱⁱR, 2ⁱR, 2ⁱⁱR)-Nⁱ, Nⁱⁱ-(1,3-亚苯基双(亚甲基))环己烷-1,2-二胺(HL)作为配体, 设计并合成了 7 种双核铂配合物, 并利用 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, ESI-MS 和元素分析等进行了表征。通过 MTT 法测定目标双核铂配合物对人类 HepG-2, A549, HCT-116 和 MCF-7 四种癌细胞系的细胞毒性。结果表明, 所有的化合物对 HepG-2, A549 和 HCT-116 细胞系均表现了良好的细胞毒性, 但对 MCF-7 细胞系均无活性。其中, 以 3-羟基环丁烷-1,1-二羧酸为离去基团的配合物 **P7** 对 HepG-2 和 A549 细胞系的活性优于卡铂, 对 HCT-116 细胞系的活性接近于奥沙利铂。

关键词: 双核铂(II)配合物; 手性配体; 体外细胞毒性

中图分类号: O614.82*6 文献标识码: A 文章编号: 1001-4861(2015)11-2188-09

DOI: 10.11862/CJIC.2015.277

Synthesis and Antitumor Activity of Dinuclear Platinum Complexes with (1ⁱR, 1ⁱⁱR, 2ⁱR, 2ⁱⁱR)-Nⁱ, Nⁱⁱ-(1, 3-Phenylenebis(methylene))dicyclohexane-1, 2-diamine as the Ligand

GAO Chuan-Zhu^{*,1,3} CHEN Ji¹ WANG Tian-Shuai¹ ZHANG Yan¹ QIAN Yun-Xu¹

YANG Bo¹ GOU Shao-Hua² DONG Peng³ ZHANG Ying-Jie^{*,3}

(¹Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

(²Pharmaceutical Research Center, School of Chemistry and Chemical Engineering, Southeast University, Nanjing 211189, China)

(³Faculty of Materials Science and Engineering, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650504, China)

Abstract: Seven dinuclear platinum complexes with the new chiral ligand, (1ⁱR, 1ⁱⁱR, 2ⁱR, 2ⁱⁱR)-Nⁱ, Nⁱⁱ-(1,3-phenylenebis(methylene))dicyclohexane-1,2-diamine (HL), were designed, synthesized and spectrally characterized by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, ESI-MS and microanalyses. The cytotoxicities of targeted dinuclear platinum compounds against human HepG-2, A549, HCT-116 and MCF-7 cell lines were evaluated by MTT assay. Results indicated that all compounds exhibited positive activity to HepG-2, A549 and HCT-116 cell lines, but none of them showed activity to MCF-7 cell line. Among them, compound **P7**, owing to 3-hydroxycyclobutane-1,1-dicarboxylate as the leaving group, gave better antitumor activity than carboplatin against HepG-2 and A549 cell lines, and close cytotoxicity to oxaliplatin against HCT-116 cell line.

Key words: dinuclear platinum(II) complex; chiral ligand; in vitro cytotoxicity

收稿日期: 2015-06-10。收修改稿日期: 2015-08-23。

国家自然科学基金(No.21361014, 21302074); 国家自然科学基金(No.21362016); 教育部博士点基金(No.20125314120007)资助项目。

*通讯联系人。E-mail: yingjie@kmust.edu.cn, gczasd@163.com

癌症一直以来严重威胁着人类的健康,自 1967 年 Rosenberg 等发现顺铂具有抗癌活性以来,科学家们合成出了数千种铂类配合物并进行了生物活性研究,研制出了多种高效的铂类抗肿瘤药物,其中,卡铂和奥沙利铂是典型的代表。尽管奥沙利铂已经取代了顺铂成为销售量最大的铂类抗癌药物,但因其水溶性差、易产生交叉耐药性等缺点和剂量限制性毒性仍然难以被人广泛接受。研究表明,卡铂和奥沙利铂都不具有实质性的临床优势^[1]。

随着对铂类配合物的深入研究,科学家们不再局限于 Cleare 等人提出的经典构效关系^[2]。现在科研工作者们大部分致力于非经典铂类抗肿瘤药物的设计,其中,多核铂(II)配合物已经广泛地引起了人们的兴趣,其最重要的一个突破是三核铂(II)配合物 BBR3464^[3]。研究表明,具有多胺桥链的双核及多核铂配合物与 DNA 形成远程的链间交叉连接,能跨越 4 个甚至更多的碱基对与 DNA 发生多点键合,键合能力强,使癌细胞难以自我修复,并与其他铂药不产生耐药性^[4]。此外,具有刚性构造的多核铂配合物可利用其平面度较好的芳香环插入到 DNA 碱基对之间而形成一种非共价堆叠的相互作用^[5],这些结构修饰可导致 DNA 功能变化,如抑制 DNA 转录、复制和修复过程^[6]。

奥沙利铂的手性配体 1R,2R-环己二胺(DACH)一直被认为是其对中晚期大肠癌发挥疗效的核心组成部分^[7]。至今已经陆续报道了多种基于 DACH 的铂类配合物^[8-10],并且部分配合物显示了非常优越的细胞毒性。然而,使用手性 DACH 以形成双核铂配合物的研究仍然较为稀少。此外,目前上市的铂类抗肿瘤药物普遍存在水溶性差的问题。因此,我们选择有利于提高药物水溶性的基团作为离去基团,以利于药物转运和代谢,从而减少对肾脏的毒副作用。

基于奥沙利铂作为单核铂药物在临床治疗中取得的成功以及出现的问题,考虑到多核铂类药物良好的抗肿瘤活性以及独特的作用机制,我们设想能否在保留奥沙利铂重要药效基团 DACH 的基础上,通过具有 DNA 嵌入功能的刚性芳香环体系作为桥连接两个 DACH 上的单氨基团,构筑一类新型的手性配体,从而为构建一类新型的双核铂类配合物奠定基础。因此,我们设计并合成了一种新型的手性配体 (1^R,1^S,2^R,2^S)-Nⁱ,Nⁱⁱ-(1,3-亚苯基二(亚甲基))二环己烷-1,2-二胺(HL)。以手性配体 HL 作为载体基团,氯离子、草酸根、丙二酸根、2-甲基丙二酸

根、2-乙基丙二酸根、环丁烷-1,1-二羧酸根和 3-羟基环丁烷-1,1-二羧酸根为离去基团,合成了 7 种手性铂(II)配合物 (P1-P7),并通过 IR、¹H NMR、¹³C NMR 和 ESI-MS 等进行表征。我们期望该类手性双核铂类配合物既保留奥沙利铂良好的抗肿瘤效果,又发挥双核铂类配合物抗肿瘤过程中的优势,同时克服奥沙利铂的耐药性以及水溶性差的缺点。

1 实验部分

1.1 试剂

K₂PtCl₄ 购于贵研铂业股份有限公司。反式-(1R,2R)-环己二胺购于上海晶纯生化科技股份有限公司。单 Boc 保护的环己二胺的制备方法如文献所述^[11],所有铂配合物的制备均在避光条件下进行。

该试验所用试剂均为分析纯级,且未经进一步纯化。RPMI-1640 培养基、胰蛋白酶和胎牛血清均自 Gibco 公司。3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐、青霉素和链霉素购于 Sigma 公司。4 种不同的癌细胞系 HepG-2(人肝癌细胞)、MCF-7(人乳腺癌细胞)、A549(人肺癌细胞)和 HCT-116(人结肠癌细胞)均购于美国标准菌库。

1.2 试验仪器

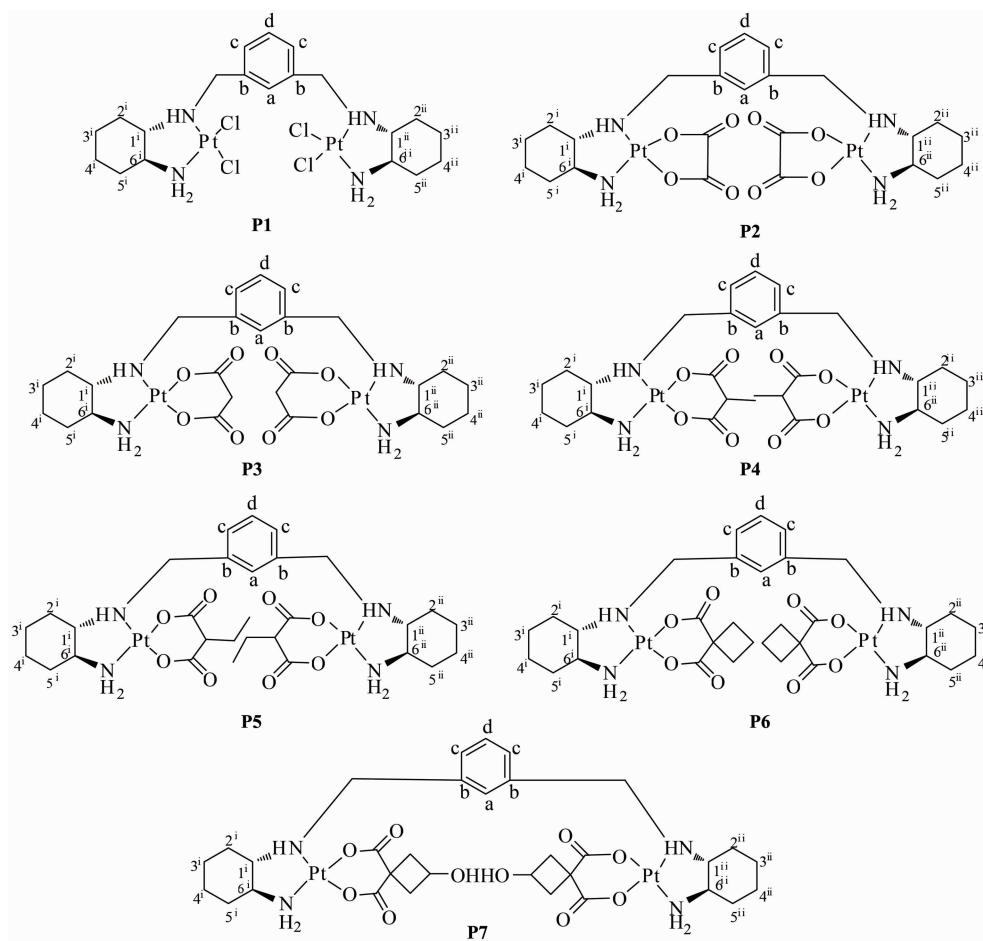
试验中使用的仪器型号如下:Nicolet IR200 红外光谱仪;Bruker DRX-400 型核磁共振仪;Perkin-Elmer 1400C 型元素分析仪;Finnigan MAT SSQ 710 电喷雾质谱仪;使用中国药典 2005 版中规定的灼烧法测定配合物中 Pt 元素的含量。

1.3 化合物的合成

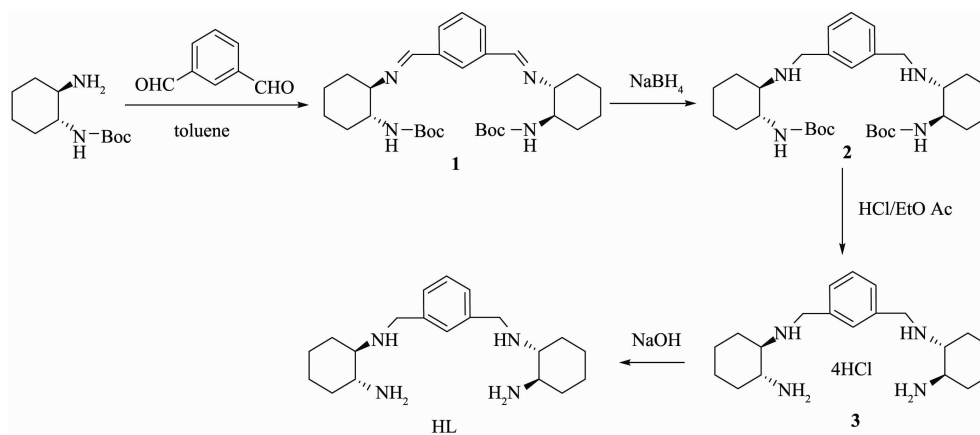
7 种目标双核铂(II)的结构见 Scheme 1,配体 HL 的合成过程见 Scheme 2。

1.3.1 中间体 1

将 10.7 g 单 Boc 保护的顺式-(1R,2R)-1,2-环己二胺和 4.0 g 间苯二醛加入到 100 mL 甲苯中,110 °C 回流反应 5 h。减压浓缩反应液,得白色固体。二氯甲烷/石油醚重结晶,得高纯度的白色针状晶体,即中间体 1,产率 92.5%。元素分析 C₃₀H₄₆N₄O₄ 的计算值(%): C 68.41, H 8.80, N 10.64;实测值(%): C 68.32, H 8.69, N 10.74。IR (KBr, cm⁻¹): ν(NH)br 3 380, ν(=CH) 3 038, ν_s(CH), ν_{as}(CH) 2 947, 2 820, ν(C=O) 1 651, ν(C=N) 1 413, ν(C₆H₄) 1 563, 1 513, γ(C₆H₄) 865, γ(NH) 547, 440。¹H NMR(400.1 MHz, DMSO, TMS): δ 1.15~1.23 (m, 8H of C3ⁱ-CH₂, C3ⁱⁱ-CH₂, C4ⁱ-CH₂, C4ⁱⁱ-CH₂), 1.37(s, 18H of 2C(CH₃)₃), 1.47~



Scheme 1 Structures of targeted dinuclear platinum complexes



Scheme 2 Synthetic scheme for ligand HL

1.88 (m, 8H of C2ⁱ-CH₂, C2ⁱⁱ-CH₂, C5ⁱ-CH₂, C5ⁱⁱ-CH₂), 3.58~3.65 (m, 4H of C1ⁱ-CH, C1ⁱⁱ-CH, C6ⁱ-CH, C6ⁱⁱ-CH), 8.30(s, 2H, 2CH=N), 7.76~8.13(s, 4H, C₆H₄). ¹³C-NMR (100.6 MHz, DMSO-d₆): δ 24.7 (C3ⁱ, C3ⁱⁱ), 24.9 (C4ⁱ, C4ⁱⁱ), 27.7 (C2ⁱ, C2ⁱⁱ), 28.2 (C of 2C(CH₃)₃), 30.2

(C5ⁱ, C5ⁱⁱ), 53.8 (C6ⁱ, C6ⁱⁱ), 62.8 (C1ⁱ, C1ⁱⁱ), 81.5 (C of 2C(CH₃)₃), 128.8 (C-a), 129.3 (C-d), 132.9 (C-c), 143.4 (C-b), 158.1 (C of NHCOOC(CH₃)₃), 167.3 (C of CH=N). ESI-MS: *m/z* [C₃₀H₄₆N₄O₄+H]⁺=527.3 (100%), [C₃₀H₄₆N₄O₄+Na]⁺=549.3(80%).

1.3.2 中间体 2

将中间体 1 溶于 200 mL 甲醇中,冰浴条件下分批加入 100 mmol NaBH₄。加毕,40 °C 回流反应 1 h,减压浓缩。乙酸乙酯/水萃取,取有机相,饱和食盐水洗涤 2 次。无水硫酸钠干燥过夜,过滤并减压浓缩,得白色固体,即中间体 2,产率为 94.0%。元素分析 C₃₀H₄₆N₄O₄ 的计算值 (%): C 67.89, H 9.50, N 10.56; 计算值 (%): C 67.93, H 9.44, N 10.53。IR (KBr, cm⁻¹): ν(NH)br 3 180, ν_s(CH), ν_{as}(CH) 2 924, 2 811, ν(C=O) 1 514, ν(C₆H₄) 1 563, 1 510, ν(C-C) 1 045, γ(C₆H₄) 863, γ(NH) 546。¹H NMR(400.1 MHz, DMSO, TMS): δ 1.01~1.21 (m, 8H of C3ⁱ-CH₂, C3ⁱⁱ-CH₂, C4ⁱ-CH₂, C4ⁱⁱ-CH₂), 1.38 (s, 18H of 2C(CH₃)₃), 1.49~1.74 (m, 8H of C2ⁱ-CH₂, C2ⁱⁱ-CH₂, C5ⁱ-CH₂, C5ⁱⁱ-CH₂), 3.23~3.75 (m, 4H of C1ⁱ-CH, C1ⁱⁱ-CH, C6ⁱ-CH, C6ⁱⁱ-CH), 3.82~3.97 (s, 2H, 2CH=N), 7.01~7.48 (s, 4H, C₆H₄)。 ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-d₆): δ 24.7(C4ⁱ, C4ⁱⁱ), 25.0 (C3ⁱ, C3ⁱⁱ), 28.2 (C of 2C(CH₃)₃), 29.7(C2ⁱ, C2ⁱⁱ), 36.2(C5ⁱ, C5ⁱⁱ), 53.6(C of CH₂NH), 58.3(C6ⁱ, C6ⁱⁱ), 59.8(C1ⁱ, C1ⁱⁱ), 81.5(C of 2C(CH₃)₃), 126.8(C-c), 128.1 (C-d), 128.9 (C-a), 139.4 (C-b), 158.0 (C of NHCOOC(CH₃)₃)。ESI-MS: *m/z* [C₃₀H₅₀N₄O₄+H]⁺=531.5(100%), [C₃₀H₅₀N₄O₄+Na]⁺=553.4(60%)。

1.3.3 (1ⁱR,1ⁱⁱR,2ⁱR,2ⁱⁱR)-Nⁱ,Nⁱⁱ-(1,3-亚苯基双(亚甲基))环己烷-1,2-二胺(HL)

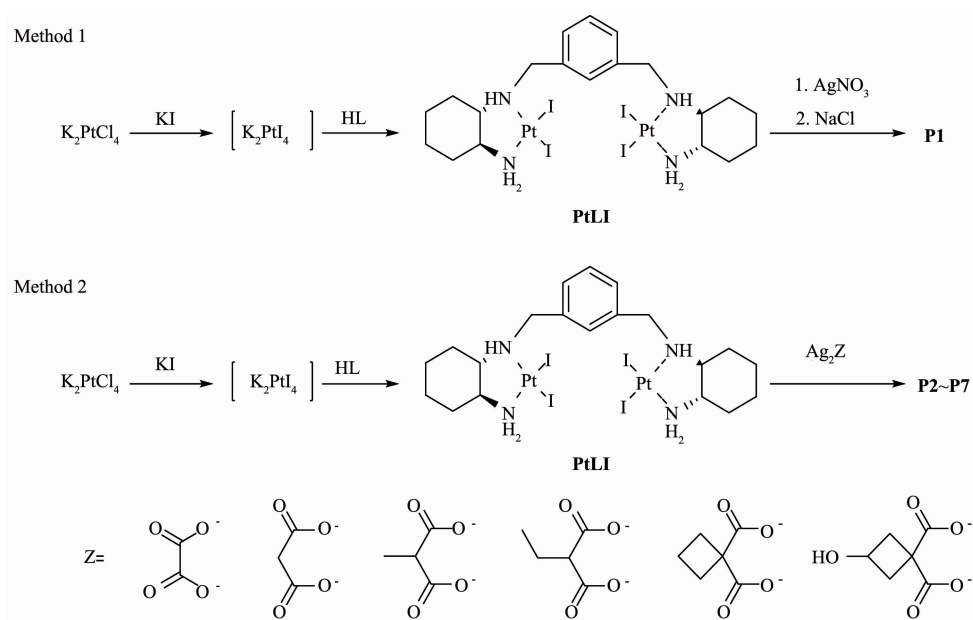
将中间体 2 溶于 100 mL 乙酸乙酯中,然后加

入过量的 HCl/乙酸乙酯(5 mol·L⁻¹),常温搅拌 6 h,停止反应。反应液析出淡黄色固体,即为 HL 的盐酸盐。经 Na₂CO₃ 水溶液中和,得 HL,产率为 65%。元素分析 C₂₀H₃₄N₄ 的计算值 (%): C 72.68, H 10.37, N 16.95; 实测值 (%): C 72.56, H 10.46, N 16.98。IR (KBr, cm⁻¹): ν(NH)br 3 201, ν_s(CH), ν_{as}(CH) 2 958, 2 821, δ(CH) 1 472, ν(C₆H₄) 1 571, 1 518, ν(C-N) 1 032, ν(C-C) 948, γ(C₆H₄) 804, γ(NH) 547, 440。 ¹H NMR(400.1 MHz, DMSO, TMS): 1.15~1.23(m, 8H of C3ⁱ-CH₂, C3ⁱⁱ-CH₂, C4ⁱ-CH₂, C4ⁱⁱ-CH₂), 1.37~1.76 (m, 8H of C2ⁱ-CH₂, C2ⁱⁱ-CH₂, C5ⁱ-CH₂, C5ⁱⁱ-CH₂), 3.58~3.65 (m, 4H of C1ⁱ-CH, C1ⁱⁱ-CH, C6ⁱ-CH, C6ⁱⁱ-CH), 4.11~4.53 (m, 4H, 2CH₂C₆H₄), 7.47~7.63 (s, 4H, C₆H₄)。 ¹³C NMR (100.6MHz, DMSO-d₆): δ 24.7(C4ⁱ, C4ⁱⁱ), 25.0 (C3ⁱ, C3ⁱⁱ), 29.7 (C2ⁱ, C2ⁱⁱ), 36.2 (C5ⁱ, C5ⁱⁱ), 57.5 (C of CH₂NH), 58.3 (C6ⁱ, C6ⁱⁱ), 63.2 (C1ⁱ, C1ⁱⁱ), 126.8(C-c), 128.1(C-d), 128.9(C-a), 139.4(C-b)。ESI-MS: *m/z* [C₂₀H₃₄N₄+H]⁺=331.0(100%), [C₂₀H₃₄N₄+Na]⁺=354.0(20%)。

1.3.4 化合物 PtLI

化合物 PtLI 及目标双核铂配合物 P1-P7 的合成步骤见 Scheme 3。

将 80 mmol KI 溶于 10 mL 水中,接着将 10.0 mmol 的 K₂PtCl₄ 溶于 10 mL 水中并加入上述溶液中。加热使反应液快速升温至 80 °C,然后使用冰水浴迅速降温到 15 °C, N₂ 保护下反应 30 min 后得



Scheme 3 Synthetic scheme for dinuclear platinum(II) compounds P1-P7

K_2PtI_4 溶液。最后将 10 mmol 的 HL 配体溶于 10 mL 水中并逐滴加入到上述反应液中, 25 °C 避光反应 24 h, 得暗黄色沉淀。过滤并依次用纯化水(10 mL)、乙醇(5 mL)和乙醚(5 mL)洗涤沉淀, 真空干燥后得暗黄色固体, 产率为 95%。元素分析 $C_{20}H_{34}I_4N_4Pt_2$ 的计算值 (%): C 19.56, H 2.79, N 4.56。实测值 (%): C 19.68; H, 2.86; N, 4.51。IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(NH)_{br}$ 3 164, $\nu_s(CH)$, $\nu_{as}(CH)$ 2 934, 2 858, $\nu(C_6H_4)$ 1 574, $\delta(NH)$ 1 448, $\delta(CH)$ 1 172, $\nu(C-N)$ 1 127, $\nu(C-C)$ 1 066, $\gamma(C_6H_4)$ 970, $\gamma(NH)$ 443。 1H NMR(400.1 MHz, DMSO, TMS): δ 1.01~1.18 (m, 8H of $C3^i-CH_2$, $C3^{ii}-CH_2$, $C4^i-CH_2$, $C4^{ii}-CH_2$), 1.33~1.69(m, 8H of $C2^i-CH_2$, $C2^{ii}-CH_2$, $C5^i-CH_2$, $C5^{ii}-CH_2$), 2.96~3.08 (m, 4H of $C1^i-CH$, $C1^{ii}-CH$, $C6^i-CH$, $C6^{ii}-CH$), 4.56~5.03(m, 4H of $2CH_2C_6H_4$), 5.68~6.35 (m, 6H of $2NH_2$ and $2NH$), 7.57~7.80(m, 4H of C_6H_4)。 ^{13}C NMR(100.6 MHz, DMSO- d_6): δ 24.6 ($C4^i$, $C4^{ii}$), 25.1 ($C3^i$, $C3^{ii}$), 27.4 ($C2^i$, $C2^{ii}$), 29.8($C5^i$, $C5^{ii}$), 56.3 ($C-6^i$, $C-6^{ii}$), 61.1 ($C1^i$, $C1^{ii}$), 47.2 (C of CH_2NH), 126.8(C-c), 128.1(C-d), 128.9(C-a), 139.4(C-b)。Calcd. m/z 1 228.8 (76.6%), 1 226.8 (100%), 1 227.8 (21.6%), 1 229.8 (21.2%)。ESI-MS: m/z [$C_{20}H_{34}I_4N_4Pt_2-I$] $^+$ =1 101.1 (100%, 1 100 (31%), 1 101 (35%), 1 102(26%)), [$C_{20}H_{34}I_4N_4Pt_2+Na$] $^+$ =1 251.0(30%)。

1.3.5 化合物 P1

将 0.5 mmol $PtLI$ 溶于 100 mL 水和乙醇的混合溶剂($V_{水}:V_{乙醇}=1:1$)中, 并于上述溶液中加入 0.1 mol·L $^{-1}$ 新配制的硝酸银溶液 20 mL, 50 °C 避光反应 24 h 后过滤除去黄色碘化银沉淀。滤液中加入 3.0 mmol 的氯化钠后置于 50 °C 避光反应 24 h, 经减压浓缩得黄色固体。将该固体依次用纯净水(5 mL)、无水乙醇(2 mL)和乙醚(2 mL)洗涤, 经真空干燥后得黄色固体, 产率为 37%。元素分析: $C_{20}H_{34}Cl_4N_4Pt_2$ 的计算值 (%): C 27.85, H 3.97, N 6.50。实测值 (%): C 27.89, H 4.01, N 6.56。IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(NH)_{br}$ 3 344, $\nu_s(CH)$, $\nu_{as}(CH)$ 2 938, 2 861, $\nu(C_6H_4)$ 1 649, $\delta(CH)$ 1 450, $\nu(C-N)$ 1 384, $\nu(C-C)$ 1 129, $\gamma(C_6H_4)$ 563。 1H NMR (400.1 MHz, DMSO, TMS): δ 1.13~1.16(m, 8H of $C3^i-CH_2$, $C3^{ii}-CH_2$, $C4^i-CH_2$, $C4^{ii}-CH_2$), 1.31~1.66 (m, 8H of $C2^i-CH_2$, $C2^{ii}-CH_2$, $C5^i-CH_2$, $C5^{ii}-CH_2$), 3.35~3.66 (m, 4H of $C1^i-CH$, $C1^{ii}-CH$, $C6^i-CH$, $C6^{ii}-CH$), 4.21~4.62(m, 4H of $2CH_2C_6H_4$), 5.56~6.22(m, 6H of $2NH_2$ and $2NH$), 7.58~7.66 (m, 4H of C_6H_4)。 ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6): δ 24.7 ($C4^i$, $C4^{ii}$), 25.1

($C3^i$, $C3^{ii}$), 28.7 ($C2^i$, $C2^{ii}$), 30.2 ($C5^i$, $C5^{ii}$), 45.5($C6^i$, $C6^{ii}$), 54.3 ($C1^i$, $C1^{ii}$), 36.8 (C of CH_2NH), 126.8(C-c), 128.1(C-d), 128.9(C-a), 139.4(C-b)。Calcd. m/z 862.1 (100%), 861.1 (85.7%), 863.1 (82.4%)。ESI-MS: m/z [$C_{20}H_{34}Cl_4N_4Pt_2+H$] $^+$ =863.3 (100%, 862.3 (75%), 864.1 (73%)), [$C_{20}H_{34}Cl_4N_4Pt_2+Na$] $^+$ =885(20%)。

1.3.6 配合物 P2

将 0.5 mmol $PtTI$ 和 1 mmol 草酸银溶于 100 mL 水和甲醇的混合溶剂($V_{水}:V_{甲醇}=1:1$)中, 并于 50 °C 避光反应 24 h。停止反应, 过滤除去黄色碘化银沉淀, 滤液经减压浓缩后得白色固体。将该固体依次用纯净水(5 mL)、乙醇(2~3 mL)和乙醚(2~3 mL)洗涤, 经真空干燥后得浅黄色固体, 产率为 42%。元素分析 $C_{24}H_{34}N_4O_8Pt_2$ 的计算值 (%): C 32.15, H 3.82, N 6.25。实测值 (%): C 32.16, H 3.80, N 6.23。IR(KBr, cm^{-1}): $\nu(NH)_{br}$ 3081, $\nu_s(CH)$, $\nu_{as}(CH)$ 2 938, 2 862, $\nu(C=O)_{sh}$ 1 677, $\delta(CH)$ 1 452, $\nu(C-N)$ 1 296, $\nu(C-C)$ 1 068, $\gamma(C_6H_4)$ 809, 777, 707, $\gamma(NH)$ 566。 1H NMR (400.1 MHz, D_2O /TMS): δ 1.22~1.29 (m, 8H of $C3^i-CH_2$, $C3^{ii}-CH_2$, $C4^i-CH_2$, $C4^{ii}-CH_2$), 1.34~1.70(m, 8H of $C2^i-CH_2$, $C2^{ii}-CH_2$, $C5^i-CH_2$, $C5^{ii}-CH_2$), 3.16~3.40 (m, 4H of $C1^i-CH$, $C1^{ii}-CH$, $C6^i-CH$, $C6^{ii}-CH$), 3.65~3.98 (m, 4H of $2CH_2C_6H_4$), 7.51~8.18 (m, 4H of C_6H_4)。 ^{13}C NMR (100.6 MHz, D_2O): δ 24.7 ($C4^i$, $C4^{ii}$), 25.1($C3^i$, $C3^{ii}$), 29.4 ($C2^i$, $C2^{ii}$), 31.2 ($C5^i$, $C5^{ii}$), 44.1 ($C6^i$, $C6^{ii}$), 52.9($C1^i$, $C1^{ii}$), 35.8(C of CH_2NH), 126.8(C-c), 128.1(C-d), 128.9 (C-a), 139.4 (C-b), 162.6 (C of $(COO^-)_2$)。Calcd. m/z 896.2 (100%), 897.2 (75.0%), 895.2 (72.7%)。ESI-MS: m/z [$C_{24}H_{34}N_4O_8Pt_2+H$] $^+$ =897.4(100%, 898.4(86%), 896.4(20%)), [$C_{20}H_{34}Cl_4N_4Pt_2+Na$] $^+$ =919.4 (18%)。

配合物 **P3~P7** 制备方法同 **P2** 类似。

1.3.7 配合物 P3

制备方法同 **P2**, 以丙二酸银替换草酸银, 即 4 mmol 丙二酸银和 2 mmol $PtLI$ 反应, 得淡黄色固体, 产率 39%。元素分析 $C_{26}H_{38}N_4O_8Pt_2$ 的计算值(%): C 33.77, H 4.14, N 6.06。实测值(%): C 33.86, H 4.17, N 6.10。IR(KBr, cm^{-1}): $\nu(NH)_{br}$ 3 444, $\nu_{as}(NH)$ 3 134, $\nu_s(CH)$, $\nu_{as}(CH)$ 2 943, 2 858, $\nu(C=O)_{sh}$ 1 661, $\delta(CH)_{sh}$ 1 419 cm^{-1} , $\delta_s(C_6H_4)$, $\gamma(C_6H_4)$ 749, 717, $\gamma(NH)$ 566。 1H NMR (400.1 MHz, D_2O , TMS): δ 0.86~1.03 (m, 8H of $C3^i-CH_2$, $C3^{ii}-CH_2$, $C4^i-CH_2$, $C4^{ii}-CH_2$), 1.22~1.29 (m, 8H of $C2^i-CH_2$, $C2^{ii}-CH_2$, $C5^i-CH_2$, $C5^{ii}-CH_2$), 3.16~

3.23 (m, 4H of C1ⁱ-CH, C1ⁱⁱ-CH, C6ⁱ-CH, C6ⁱⁱ-CH), 3.38~3.44(m, 4H of 2CH₂(COO)₂), 3.67~3.94(m, 4H of 2CH₂C₆H₄), 7.58~8.20(m, 4H of C₆H₄)。 ¹³C NMR(100.6 MHz, D₂O): δ 24.7(C4ⁱ, C4ⁱⁱ), 25.1(C3ⁱ, C3ⁱⁱ), 29.3(C2ⁱ, C2ⁱⁱ), 31.2(C5ⁱ, C5ⁱⁱ), 35.8(C of CH₂NH), 37.9(C of CH₂(COO⁻)₂), 44.1 (C6ⁱ, C6ⁱⁱ), 52.8 (C1ⁱ, C1ⁱⁱ), 126.8(C-c), 128.1(C-d), 128.9(C-a), 139.4(C-b), 170.8(C of CH₂(COO⁻)₂)。 Calcd. *m/z* 924.2 (100%), 925.2 (76.0%), 923.2(72.2%)。 ESI-MS: *m/z* [C₂₆H₃₈N₄O₈Pt₂+H]⁺=925.1 (100%, 926.0(65%), 924.0(94%)), [C₂₀H₃₄Cl₄N₄Pt₂+K]⁺=963.1(41%)。

1.3.8 配合物 P4

制备方法同 P2, 以 2-甲基丙二酸银替换草酸银, 即 4 mmol 2-甲基丙二酸银和 2 mmol PtLI 反应, 产率 27%。元素分析 C₂₈H₄₂N₄O₈Pt₂ 的计算值(%): C 35.30, H 4.44, N 5.88。实测值(%): C 35.36, H 4.46, N 5.95。IR(KBr, cm⁻¹): ν(NH)br 3 438, ν_s(CH), ν_{as}(CH) 2 938, 2 862, ν(C=O)sh 1 647, δ(CH) 1 453, ν(C-N) 1 270, ν(C-C) 1 068, γ(C₆H₄) 703, γ(NH)br 568。 ¹H NMR (400.1MHz, D₂O, TMS): δ 0.98~1.06 (m, 6H of 2CH₃CH (COO)₂), 1.11~1.18 (m, 8H of C3ⁱ-CH₂, C3ⁱⁱ-CH₂, C4ⁱ-CH₂, C4ⁱⁱ-CH₂), 1.20~1.26(m, 8H of C2ⁱ-CH₂, C2ⁱⁱ-CH₂, C5ⁱ-CH₂, C5ⁱⁱ-CH₂), 3.11~3.17(m, 4H of C1ⁱ-CH, C1ⁱⁱ-CH, C6ⁱ-CH, C6ⁱⁱ-CH), 3.36~3.43 (m, 2H of 2CH₃CH (COO)₂), 3.58~3.98 (m, 4H of 2CH₂C₆H₄), 7.56~8.17(s, 4H of C₆H₄)。 ¹³C NMR(100.6 MHz, D₂O): δ 15.2(C of CH₃CH(COO⁻)₂), 24.7(C4ⁱ, C4ⁱⁱ), 25.1(C3ⁱ, C3ⁱⁱ), 29.4(C2ⁱ, C2ⁱⁱ), 31.2(C5ⁱ, C5ⁱⁱ), 35.8(C of CH₂NH), 44.1 (C6ⁱ, C6ⁱⁱ), 51.5 (C of CH₃CH (COO⁻)₂), 52.8(C1ⁱ, C1ⁱⁱ), 126.8(C-c), 128.1(C-d), 128.9(C-a), 139.4(C-b), 173.2(C of CH₃CH(COO⁻)₂)。 Calcd. *m/z* 952.2(100%), 953.2(77.0%), 951.2(71.8%)。 ESI-MS: *m/z* [C₂₈H₄₂N₄O₈Pt₂+H]⁺=953.0(100%), 954.0(26%), 952.3(34%), [C₂₈H₄₂N₄O₈Pt₂+Na]⁺=975.3(80%)。

1.3.8 配合物 P5

制备方法同 P2, 以 2-乙基丙二酸银替换草酸银, 即 4 mmol 2-乙基丙二酸银和 2 mmol PtLI 反应, 得淡黄色固体, 产率 37%。元素分析 C₃₀H₄₆N₄O₈Pt₂ 的计算值(%): C 36.74, H 4.73, N 5.71。实测值(%): C 36.77, H 4.73, N 5.72。IR(KBr, cm⁻¹): ν(NH)br 3 431, ν_s(CH), ν_{as}(CH) 2 939, 2 864, ν(C=O)sh 1 578, δ(CH) 1 452, ν(C-O) 1 387, ν(C-N) 971, ν(C-C) 893, γ(C₆H₄) 760, γ(NH) 566。 ¹H NMR (400.1 MHz,

D₂O, TMS): δ 0.96~1.02(m, 6H of 2CH₃CH₂CH(COO)₂), 1.11~1.18 (m, 8H of C3ⁱ-CH₂, C3ⁱⁱ-CH₂, C4ⁱ-CH₂, C4ⁱⁱ-CH₂), 1.20~1.26(m, 8H of C2ⁱ-CH₂, C2ⁱⁱ-CH₂, C5ⁱ-CH₂, C5ⁱⁱ-CH₂), 1.98~2.11 (m, 4H of 2CH₃CH₂CH(COO)₂), 3.10~3.15 (m, 4H of C1ⁱ-CH, C1ⁱⁱ-CH, C6ⁱ-CH, C6ⁱⁱ-CH), 3.36~3.40(m, 2H of 2CH₃CH₂CH(COO)₂), 3.56~3.91(m, 4H of 2CH₂C₆H₄), 7.53~8.15(s, 4H of C₆H₄)。 ¹³C NMR (100.6MHz, D₂O): δ 11.7 (C of CH₃CH₂CH (COO⁻)₂), 22.3 (C of CH₃CH₂CH (COO⁻)₂), 24.7(C4ⁱ, C4ⁱⁱ), 25.1 (C3ⁱ, C3ⁱⁱ), 29.4 (C2ⁱ, C2ⁱⁱ), 31.2 (C5ⁱ, C5ⁱⁱ), 35.9(C of CH₂NH), 44.3(C6ⁱ, C6ⁱⁱ), 52.8(C1ⁱ, C1ⁱⁱ), 56.0 (C of CH₃CH₂CH (COO⁻)₂), 126.8 (C-c), 128.1(C-d), 128.9(C-a), 139.4(C-b), 173.8(C of CH₃CH₂CH(COO⁻)₂)。 Calcd: *m/z* 980.3 (100%), 981.3 (78.0%), 979.3 (71.4%)。 ESI-MS: *m/z* [C₃₀H₄₆N₄O₈Pt₂]⁺=980.1 (100%, 981.0 (33%), 979.2 (63%)), [C₃₀H₄₆N₄O₈Pt₂+Na]⁺=1 003.3(40%)。

1.3.9 配合物 P6

制备方法同 P2, 以 1,1-环丁烷基二羧酸银替换草酸银, 即 4 mmol 1,1-环丁烷基二羧酸银和 2 mmol PtLI 反应, 得淡黄色固体, 产率 38%。元素分析 C₃₂H₄₆N₄O₈Pt₂ 的计算值(%): C 38.25, H 4.61, N 5.58。实测值(%): C 38.34, H 4.66, N 5.61。IR(KBr, cm⁻¹): ν(NH)br 3 444, ν_s(CH), ν_{as}(CH) 2 944, 2 860, ν(C=O)sh 1 629, δ(CH) 1450, ν(C-N) 1142, ν(C-C) 1068。 ¹H NMR (400.1 MHz, D₂O, TMS): δ 1.02~1.06 (m, 8H of C3ⁱ-CH₂, C3ⁱⁱ-CH₂, C4ⁱ-CH₂, C4ⁱⁱ-CH₂), 1.18~1.22 (m, 8H of C2ⁱ-CH₂, C2ⁱⁱ-CH₂, C5ⁱ-CH₂, C5ⁱⁱ-CH₂), 1.98~2.03(m, 4H of 2CH₂(CH₂)₂C(COO)₂), 2.60~2.66(m, 8H of 2CH₂(CH₂)₂C(COO)₂), 3.40~3.47(m, 4H of C1ⁱ-CH, C1ⁱⁱ-CH, C6ⁱ-CH, C6ⁱⁱ-CH), 3.66~3.98 (m, 4H of 2CH₂C₆H₄), 7.66~8.19(s, 4H of C₆H₄)。 ¹³C NMR(100.6 MHz, D₂O): δ 17.7(C of CH₂(CH₂)₂C(COO⁻)₂), 24.7(C4ⁱ, C4ⁱⁱ), 25.1 (C3ⁱ, C3ⁱⁱ), 29.4 (C2ⁱ, C2ⁱⁱ), 30.1 (C of CH₂(CH₂)₂C(COO⁻)₂), 31.5 (C5ⁱ, C5ⁱⁱ), 35.9 (C of CH₂NH), 44.1(C6ⁱ, C6ⁱⁱ), 52.8(C1ⁱ, C1ⁱⁱ), 57.3(C of CH₂(CH₂)₂C(COO⁻)₂), 126.8(C-c), 128.1(C-d), 128.9(C-a), 139.4(C-b), 178.4(C of CH₂(CH₂)₂C(COO⁻)₂)。 Calcd. *m/z* 1 004.3 (100%), 1 005.3(78.9%), 1 003.3(70.9%)。 ESI-MS: *m/z* [C₃₂H₄₆N₄O₈Pt₂+H]⁺= 1 005.3(40%), [C₃₂H₄₆N₄O₈Pt₂+Na]⁺=1 027.4(100%, 1 028.5(40%), 1 026.4(31%))。

1.3.10 配合物 P7

制备方法同 P2, 以 3-羟基-1,1-环丁烷基二羧酸

银替换草酸银,即 4 mmol 3-羟基-1,1-环丁烷基二羧酸银和 2 mmol **PtLI** 反应,得淡黄色固体,产率 31%。元素分析 $C_{32}H_{46}N_4O_{10}Pt_2$ 的计算值(%): C 37.07, H 4.47, N 5.40。实测值(%): C 37.10, H 4.56, N 5.48。IR(KBr, cm^{-1}): $\nu(NH)_{br}$ 3 381, $\nu_s(CH)$, $\nu_{as}(CH)$ 2 936, 2 859, $\nu(C=O)_{sh}$ 1 633, $\delta(CH)$ 1 453, $\nu(C-N)$ 1 139, $\nu(C-C)$ 1 066。 1H NMR(400.1 MHz, D_2O , TMS): δ 0.99~1.02 (m, 8H of $C3^i-CH_2$, $C3^{ii}-CH_2$, $C4^i-CH_2$, $C4^{ii}-CH_2$), 1.26~1.32 (m, 8H of $C2^i-CH_2$, $C2^{ii}-CH_2$, $C5^i-CH_2$, $C5^{ii}-CH_2$), 2.62~2.96 (m, 8H of 2CH(OH)(CH_2) $_2$ C(COO) $_2$), 3.36~3.41 (m, 4H of $C1^i-CH$, $C1^{ii}-CH$, $C6^i-CH$, $C6^{ii}-CH$), 3.63~3.96 (m, 4H of 2CH $_2$ C $_6$ H $_4$ and 2H of 2CH(OH)(CH_2) $_2$ C(COO) $_2$), 7.68~8.18 (s, 4H of C $_6$ H $_4$)。 ^{13}C NMR (100.6 MHz, D_2O): δ 24.8 ($C4^i$, $C4^{ii}$), 25.1($C3^i$, $C3^{ii}$), 29.4($C2^i$, $C2^{ii}$), 31.5($C5^i$, $C5^{ii}$), 33.2(C of HOCH(CH_2) $_2$), 35.9 (C of CH $_2$ NH), 44.3 ($C6^i$, $C6^{ii}$), 52.9($C1^i$, $C1^{ii}$), 57.3 (C of HOCH(CH_2) $_2$ C(COO) $^-$) $_2$), 63.3 (C of HOCH(CH_2) $_2$ C(COO) $^-$) $_2$), 126.8(C-c), 128.1(C-d), 128.9 (C-a), 139.4(C-b), 178.3(C of HOCH(CH_2) $_2$ C(COO) $^-$) $_2$)。Calcd. m/z 1 037.3 (100%), 1 035.3 (77.3%), 1 036.3 (70.2%)。ESI-MS: m/z [$C_{32}H_{46}N_4O_{10}Pt_2+H$] $^+$ =1 037.9 (100%, 1 036.9(80%), 1 038.9(70%)), [$C_{32}H_{46}N_4O_{10}Pt_2+Na$] $^+$ =1 059.9(90%)。

1.4 水溶性测定

采用水中饱和溶液溶质质量测定法测定水溶性。将过量的配合物 **P1~P7** 分别溶于 5 mL 蒸馏水中,25 $^{\circ}C$ 避光超声 10 min,然后用 0.45 μm 微孔滤膜过滤除去不溶物,滤液减压蒸馏,得到干燥的固体配合物,对其进行准确称量,即可得到配合物的溶解度。

1.5 细胞培养

选取 HepG-2、A549、HCT-116 和 MCF-7 四种不同的癌细胞系,分别培养于含 10%(V/V)胎牛血清、100 $\mu g \cdot mL^{-1}$ 青霉素和 100 $\mu g \cdot mL^{-1}$ 的链霉素的 RPMI-1640 培养基中,细胞在 37 $^{\circ}C$ 、含 5%CO $_2$ 、95% 空气和 100% 相对湿度的环境中培养。

1.6 溶液配制

配合物 **P1~P7** 溶于 DMSO 中,形成浓度为 100 mmol $\cdot L^{-1}$ 的原液,测试时,用培养基稀释成浓度为 0.0、1.0、10.0、20.0、50.0 和 100.0 $\mu mol \cdot L^{-1}$ 的工作液。为了排除 DMSO 对细胞毒性的影响,在所有实验中 DMSO 的浓度不能超过 0.1%(V/V)。

1.7 细胞毒性分析

采用 Alley MC 等人提出的 MTT 法测来试目标

双核铂配合物对 4 种肿瘤细胞系的体外活性^[12],取对数生长期的肿瘤细胞接种于 96 孔无菌培养板,使得每孔 100 mL 培养基中含 $4 \times 10^3 \sim 8 \times 10^3$ 细胞,置于 37 $^{\circ}C$ 、5%CO $_2$ 的培养箱内培养 24 h。配制浓度分别 0~100 $\mu mol \cdot L^{-1}$ 的配合物 **P1~P7**、顺铂、卡铂以及奥沙利铂溶液,并加入培养板。48 h 后,将 50 $\mu mol \cdot L^{-1}$ MTT 的 PBS(5 mg $\cdot mL^{-1}$)溶液加至每个孔中,37 $^{\circ}C$ 温育 3 h。吸出并去掉孔中培养液,最后加入 DMSO(HPLC 级别)100 μL ,振荡培养板使甲瓚晶体充分溶解。用酶标仪在 490 nm 波长处读取 OD 值。所有的细胞毒性试验均进行了 3 组平行试验,IC $_{50}$ 值是通过细胞存活率(%)和化合物浓度($\mu mol \cdot L^{-1}$)所绘制的曲线而获得。

2 结果和讨论

2.1 合成和表征

由于手性环己二胺的 2 个氨基具有相似的反应活性,很难直接得到环己二胺的单取代衍生物,所以单-Boc 保护的 DACH 用作起始材料以制备配位体的 HL(图示 2)。我们采用 2 种方法(图示 3)制备的双核铂配合物 **P1~P7**。方法 1 用于制备以氯离子作为离去基团的配合物 **P1**,方法 2 用于制备以二羧酸根为离去基团的配合物 **P2~P7**。

我们通过 IR、 1H NMR、 ^{13}C NMR、ESI-MS 和元素分析等方法对中间体 **1**、中间体 **2**、配体 HL、中间体 **PtLI** 和配合物 **P1~P7** 进行了表征。元素分析数据表明,实验值与理论值均相符。电喷雾质谱分析,所有的双核铂(II)配合物显示出 1 个或 2 个的峰([$M+H$] $^+$ 、[$M+Na$] $^+$ 、[$M+K$] $^+$ 、[$M-I$] $^+$ 和[$M-H$] $^-$),这和预计分子量一致。由于铂元素有 3 个同位素: ^{194}Pt (33%)、 ^{195}Pt (34%)和 ^{196}Pt (25%),因此,配合物 **P1~P7** 的质谱数据均出现 3 个相应的同位素峰,它们是铂配合物质谱的特征峰。例如,配合物 **P1** 的质谱计算值是 861.1、862.1 和 863.1,但[$C_{20}H_{34}Cl_4N_4Pt_2+H$] $^+$ 试验值为 862.3、863.3 和 864.1, [$C_{20}H_{34}Cl_4N_4Pt_2+Na$] $^+$ 实验值为 884.1、885.0 和 886.5。在红外光谱中,这些化合物的红外光谱图相似,与游离氨基相比较,与 Pt(II)形成配位键后的氨基吸收峰迁移向低频,因此氨基与 Pt(II)之间配位可以通过对这些化合物中 $\nu(NH_2)/\nu(NH)$ 和 $\delta(NH_2)/\delta(NH)$ 的检测来确定;游离的羧酸的 C=O 吸收峰为 1 700 cm^{-1} ,而在化合物 **P2~P7** 中的吸收峰位于 1 677~1 578 cm^{-1} 处,证明了 Pt $^{2+}$ 与羧基阴离子配位;这些实验结果为确认这些化合物结构和组成提供了

有力的证据。7 种铂(II)配合物的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 的化学位移与其氢原子和碳原子的数量一致。

2.2 水溶性研究

水溶性在铂类药物的临床应用中扮演了很重要的一个角色。与顺铂和奥沙利铂相比,所有的配合物都具有良好的水溶性,均高于顺铂(1.0 mg·mL⁻¹),但是只有配合物 **P7**(13.1 mg·mL⁻¹)的水溶性高于奥沙利铂(7.0 mg·mL⁻¹)。表 1 为配合物 **P1**~**P7** 的水溶性,其顺序为 **P7** (13.1 mg·mL⁻¹)>**P2** (4.6 mg·mL⁻¹)>**P3** (3.7 mg·mL⁻¹)>**P5**(3.5 mg·mL⁻¹)>**P4**(3.3 mg·mL⁻¹)>**P6** (2.6 mg·mL⁻¹)>**P1**(1.5 mg·mL⁻¹)。其中,3 位具有羟基的环丁烷-1,1-二羧酸根作为离去基团的配合物 **P7** (13.1 mg·mL⁻¹) 的水溶性是 3 位没有羟基的配合物 **P6**(2.6 mgmL⁻¹)的 5 倍。

2.3 细胞毒性研究

我们选用 4 种人体肿瘤细胞,采用 MTT 法对所得铂配合物进行了体外活性测试,并以顺铂、卡铂和奥沙利铂作为阳性对照,结果如表 1 所示。从表 1 可以看出,所有的配合物对 HepG-2、A549 和 HCT-116 细胞显示了良好的细胞活性,但对 MCF-7 细胞系均无活性(IC₅₀>50 μmol·L⁻¹)。结果表明,目标铂配合物对不同的人体癌细胞具有一定的选择性。其中,以 3-羟基环丁烷-1,1-二羧酸根为离去基团的配合物 **P7** 对 HepG-2 和 A549 细胞系的活性优于卡铂,对 HCT-116 细胞系的活性接近于奥沙利铂。

从表 1 我们可以发现,不同的离去基团显著地影响配合物的抗肿瘤活性。以 3-羟基-环丁烷-1,1-二

羧酸根作为离去基团的配合物 **P7** 对 HepG-2、A549 和 HCT-116 细胞具有优良的抗肿瘤活性。与配合物 **P6** 相比,尽管 **P7** 具有相似的结构,但是 2 个羟基引入到 **P7** 的离去基团使得其具有良好的细胞毒性。推测原因,离去基团的 2 个羟基能够显著增加配合物 **P7** 的水溶性(13.1 mg·mL⁻¹),一般情况下,良好的水溶性是成为一个好的铂类抗肿瘤药物的一个前提。另一方面,羟基能够与 DNA 碱基形成氢键,增强 Pt 单元与 DNA 双螺旋结构之间的加和作用,从而影响癌细胞 DNA 的正常复制过程。

事实上,从表 1 的细胞毒性数据,我们可以发现一个相似的趋势:配合物的水溶性越高,它的细胞毒性也越好。配合物水溶性的顺序为:**P7**>**P2**>**P3**>**P4**>**P5**>**P6**>**P1**,配合物对 HepG-2 和 A549 细胞的细胞毒性的顺序为:**P7**>**P2**>**P3**≈**P4**>**P5**>**P6**>**P1**。但是,对于 HCT-116 细胞,这个规律是不符合的。

张金超等报道了一些具有联吡啶和氨基酸二价阴离子配体的新的铂(II)配合物,其中一部分配合物对所测试的肿瘤细胞系的细胞毒性具有选择性,这表明了氨基酸和酰基基团显著影响细胞毒性,配合物的细胞毒性也与肿瘤细胞的种类相关^[13-16]。Enos 等报道了一系列以唑亲核剂作为嵌入键的新型铂(II)配合物,其中部分配合物对所测试的几种肿瘤细胞显示了一定的选择性,配合物的结构与我们所报道结构类似,他们的研究结果也表明,载体基团的空间位阻似乎是控制双核铂(II)配合物抗肿瘤活性的主要因素^[17]。

表 1 配合物 **P1**~**P7** 的水溶性及对几种人类癌细胞系的体外细胞毒性

Table 1 Aqueous solubility and *in vitro* cytotoxicities against selected human tumor cell lines of complexes **P1** to **P7**

Solubility (25 °C) / (μmol·L ⁻¹)	Complex	IC ₅₀ ^a / (μmol·L ⁻¹)			
		HepG-2 ^b	A549 ^c	HCT-116 ^d	MCF-7 ^e
1.5	P1	31.6	39.8	44.0	>50
4.6	P2	14.4	18.6	36.6	>50
3.7	P3	19.1	23.1	29.1	>50
3.5	P4	21.0	22.8	35.2	>50
3.3	P5	33.7	31.8	28.9	>50
2.6	P6	39.8	40.1	18.3	>50
13.1	P7	6.6	10.1	5.8	>50
17.0	carboplatin	9.7	11.2	>50	15.3
7.0	oxaliplatin	?50	>50	4.3	>50
1.0	cisplatin	0.6	1.6	>50	1.1

^aAll IC₅₀ values (drug concentration giving 50% survival) calculated based on the Pt content are means ±SD(SD<12% of the mean value) from at least three separated experiments; ^bHuman hepatocellular carcinoma cell line; ^cHuman non-small-cell lung cancer cell line; ^dHuman colorectal cancer cell line; ^eHuman breast carcinoma cell line.

3 结 论

以($1^iR, 1^{ii}R, 2R^i, 2^{ii}R$)- $N1^i, N1^{ii}$ -(1,3-亚苯基双(亚甲基))环己烷-1,2-二胺(HL)作为配体,本文设计并合成了 7 种具有手性配体的新型双核铂配合物。这类铂(II)配合物不仅含有手性中心,而且还提供了一种全新的双核结构,有可能较好的克服经典单铂类抗肿瘤药物的耐药性和铂药之间交叉耐药性问题。体外细胞毒性试验表明,离去基团的结构和水溶性极大地影响该类双核铂配合物的抗肿瘤活性。其中,以 3-羟基环丁烷-1,1-二羧酸根为离去基团的配合物 **P7** 具有较好的水溶性。它不仅对 HepG-2 和 A549 细胞系的活性优于卡铂,而且对 HCT-116 细胞系的活性接近于奥沙利铂。因此,铂配合物 **P7** 有望成为一个具有深入研究价值的抗肿瘤先导化合物。

参考文献:

- [1] Zhang J C, Wang L W, Xing Z Y, et al. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, **2010**,**10**(4),272-282
- [2] Connors T A, Cleare M J, Harrap K R. *Cancer Treat. Rev.*, **1979**,**63**(9/10):1499-1502
- [3] Ho Y P, Au-Yeung S C F, To K K W. *Med. Res. Rev.*, **2003**,**23**(5):633-655
- [4] Ruhayel R A, Langner J S, Oke M J, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**,**134**(16):7135-7146
- [5] Wang A H, Nathans J, Marel G, et al. *Nature*, **1978**,**276**(5687): 471-474
- [6] Liu H K, Sadler P J. *Acc. Chem. Res.*, **2011**,**44**(5):349-359
- [7] de Gramont A, Figier A, Seymour M, et al. *J. Clin. Oncol.*, **2000**,**18**(16):2938-2947
- [8] Gao C Z, Fei F, Wang T S, et al. *J. Coord. Chem.*, **2013**,**66**(6):1068-1076
- [9] Liu F F, Zhou Z P, Gou S H, et al. *J. Coord. Chem.*, **2014**, **67**(17):2858-2866
- [10] Gao C Z, Wang T S, Chen J, et al. *J. Coord. Chem.*, **2014**, **67**(13):2195-2203
- [11] Lee D W, Ha H J, Lee W K. *Synth. Commun.*, **2007**,**37**(5): 737-742
- [12] Alley M C, Scudiero D A, Monks A, et al. *Cancer Res.*, **1988**,**48**(3):589-601
- [13] Zhang J C, Zhang F F, Wang L W, et al. *J. Coord. Chem.*, **2012**,**65**(12):2159-2169
- [14] ZHANG Jin-Chao(张金超), LI Lu-Wei(李路伟), WANG Li-Wei(王立伟), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.* (无机化学学报), **2010**,**26**(9):1699-1702
- [15] Li L W, Zhang J C, Ma L L, et al. *J. Coord. Chem.*, **2013**,**66**(4):638-649
- [16] ZHANG Jin-Chao(张金超), WANG Li-Wei(王立伟), LI Lu-Wei(李路伟), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.* (无机化学学报), **2011**,**27**(3):565-570
- [17] Enos G, Mambanda A, Jaganyi D. *J. Coord. Chem.*, **2013**,**66**(24):4280-4291