

以磷酸二氢根为轴向配体的铂(IV)前药的设计、合成和抗癌活性测试

高安丽¹ 熊庆丰¹ 姜 婧^{*,1} 余 娟¹ 楼丽广² 刘伟平^{*,1}

(¹ 昆明贵金属研究所, 稀贵金属综合利用新技术国家重点实验室, 昆明 650106)

(² 中国科学院上海药物研究所肿瘤药理研究室, 上海 201203)

摘要: 以顺铂和奥沙利铂为原药, 合成了 2 种以磷酸二氢根为配体的铂(IV)前药(代号: CPL-1501 和 CPL-1504), 采用元素分析、红外光谱和核磁共振表征了其化学结构, 通过循环伏安法测定了它们的还原电位。应用标准 MTT 法, 测试了这 2 种铂(IV)前药对多种人癌细胞株生长的抑制活性。结果表明: CPL-1501 作为顺铂的前药, 水溶性好($10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)、稳定, E_p 值分别为 0.16 和 -0.52 V, 为不可逆的双电子还原过程, 在癌细胞缺氧的微环境中易被还原激活。CPL-1501 对多种癌细胞株的生长均有明显的抑制作用, 抗癌活性与顺铂相当、明显高于水溶性 Pt(II)抗癌药物—卡铂。CPL-1504 虽然水溶性($50 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)高于奥沙利铂, 却未表现出明显的抗癌活性, 这可能与其较低的还原电位(E_p 值分别为 -0.51 和 -0.76 V)有关。

关键词: 铂(IV)配合物; 合成; 表征; 抗癌活性

中图分类号: O614.82*6

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2018)09-1649-06

DOI: 10.11862/CJIC.2018.211

Design, Syntheses and Anticancer Activities of Platinum(IV) Prodrugs with Dihydrogen Phosphate as an Axial Ligand

GAO An-Li¹ XIONG Qing-Feng¹ JIANG Jing^{*,1} YU Juan¹ LOU Li-Guang² LIU Wei-Ping^{*,1}

(¹Platinum-Based Drug Lab, Kunming Institute of Precious Metals, Kunming 650106, China)

(²Tumor Pharmacology Lab, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

Abstract: CPL-1501 and CPL-1504, two platinum(IV) prodrugs with dihydrogen phosphate as one axial ligand, were synthesized from cisplatin and oxaliplatin, respectively, as the starting material, and characterized by elemental analysis, IR as well as ^{13}C and ^{31}P NMR. Their reduction potential was measured via the cyclic voltammetry. The standard MTT was used to evaluate anticancer activity of the two prodrugs against several human cancer cell lines. CPL-1501 has a good water-solubility ($10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) and water-stability. With the favorable E_p values, it can be readily reduced to an active prototype cisplatin in the oxygen-deprived micro-environment of cancer cells. The biological tests reveal that CPL-1501 is able to inhibit the growth of cancer cells and its anticancer activity is comparable to that of cisplatin but much greater than that of carboplatin, whereas CPL-1504 does not show significant activity, probably due to its lower E_p values.

Keywords: platinum(IV) complexes; synthesis; characterization; anticancer activity

目前化疗仍是治疗晚期恶性肿瘤的最基本手段之一, 而以顺铂和奥沙利铂为代表的铂类药物在癌症的化疗中起着重要的作用, 是治疗肺癌、结肠癌、卵

巢癌和肝癌的一线化疗药物。然而, 铂类药物的临床应用一直存在毒副作用大和出现耐药性两大问题^[1]。因此, 发展高效、低毒的新型铂类抗癌药物是无机药

收稿日期: 2018-05-03。收修稿日期: 2018-06-15。

国家自然科学基金(No.21661018)、云南省科技计划项目(No.2014BC010, 2017ZF010)和云南省创新引导与科技型企业培育计划项目(No.2018DC005)资助。

*通信联系人。E-mail: dianaair@126.com, liuweiping1963@126.com

物化学领域的一个重要研究方向,其中,铂(IV)前药是研究的热点。铂(IV)前药属于低频八面体 d^6 铂(IV)配合物,与铂(II)配合物相比,动力学上具有很高的稳定性,在血液中不进行水解作用或配体交换反应,从而减小与生物大分子之间副反应,降低毒副作用。铂(IV)配合物一旦进入癌细胞,易被还原成铂(II)原药而活化,如图 1 所示。同时,还可以通过选择轴向配体 Y 来调控铂(IV)前药的药代动力学性质(如溶解度、还原电位、分布),获得较理想的抗癌作用^[2-5]。

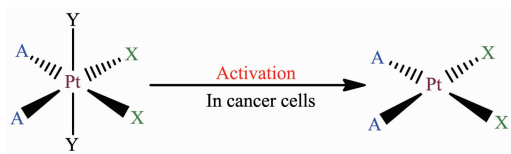


图 1 铂(IV)前药的还原活化反应

Fig.1 Reductive activation of platinum(IV) prodrugs

最近 30 年来,先后有 4 种铂(IV)配合物进入临床试验,分别是四铂(tetraplatin)、异丙铂(iproplatin)、赛特铂(satraplatin)和 LA-12(图 2),均未获准上市,主要原因与水溶性低、药代动力学性质差,毒性大有

关^[6]。我国南京大学郭子建教授领衔的团队、东南大学苟少华教授以及中山大学毛宗万教授等在铂类抗癌药物方面也取得了重要的进展^[7-11]。铂类药物也一直是本研究团队的重点研究方向^[12-14]。

磷酸是一个中等强度的无机酸,其 $pK_{a1}=2.12$,酸度与醋酸酐相当,具有一定的配位能力。磷酸还是细胞构建核酸的主要成分之一,癌细胞旺盛的增殖对磷酸的需求明显高于正常细胞,摄取磷酸的能力强,已有研究表明:药物分子中连接磷酸基团,可能有助于药物向癌细胞内运转,提高药物对癌细胞的选择性;同时,磷酸的引入可以提高药物的亲水性,是提高药物溶解度的有效手段^[15-17]。基于这些考虑,我们设计出如图 3 所示的铂(IV)前药(其中, A_2 为氨/胺配体, X_2 为氯离子或二羧酸根),并进行了一系列的化学合成试验工作,就目前我们实验室已有的合成路线和工艺,尝试了很多次,只获得结构明确的 2 种配合物,分别标记为 CPL-1501 和 CPL-1504。本文将报道这 2 种铂(IV)配合物的合成、结构表征和抗癌活性。

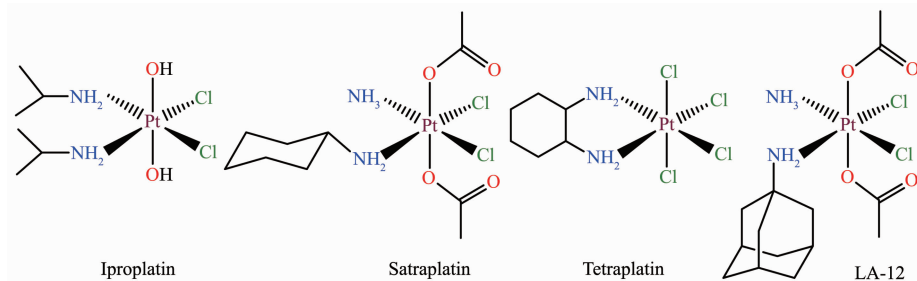


图 2 进入临床研究的铂(IV)前药

Fig.2 Chemical Structures of platinum(IV) agents that have undergone clinical trials

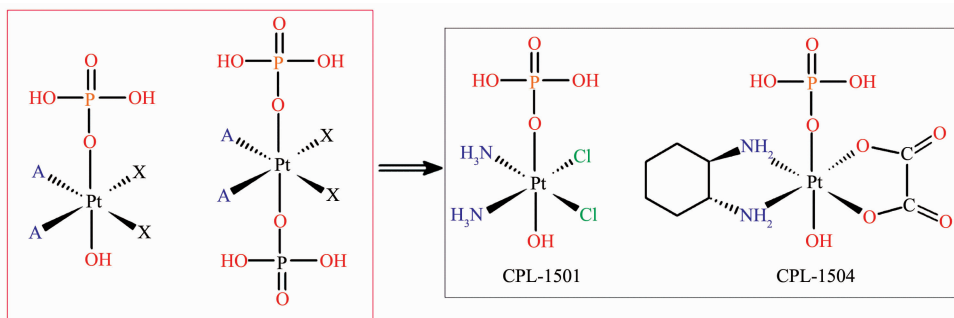


图 3 以磷酸为轴向配体的铂(IV)前药的设计理念

Fig.3 Design concept of platinum(IV) prodrugs with dihydrogen phosphate as axial ligand

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

85%(w/w)磷酸标准溶液和 30%(w/w)过氧化氢

均购自西陇化工股份有限公司;顺铂、奥沙利铂购自昆明贵研药业股份有限公司,实验用水为二次去离子水,22.6 °C 电阻率不小于 3.7 MΩ·cm。Vario EL III 型元素分析仪, BRUKER Tensor-27 傅立叶变

换红外光谱仪(KBr 压片);BRUKER DRX-500 核磁共振仪(^{13}C NMR 的化学位移以 TMS 内标, ^{31}P NMR 的化学位移以 85%磷酸为内标);冷冻干燥器(DRC-1000/FDU-1100);BAS100 电化学工作站。

1.2 合成

1.2.1 CPL-1500 中间体的合成

中间体 *cis,trans,cis*-[Pt(NH₃)₂(OH)₂Cl₂]按照参考文献^[18]合成。即在 60 ℃下,将过氧化氢(30%,252 mL)逐滴加入顺铂(8.401 g,27.93 mmol)水溶液中(252 mL)。搅拌反应 4 h 后,将得到的亮黄色溶液自然冷却至室温,静置过夜,析出黄色晶体。过滤收集,并用冰水洗涤,真空干燥。将干燥后的黄色晶体在沸水中进一步重结晶提纯后,得到亮黄色晶体 4.77 g,产率为 51%。按照炽灼残渣检查法(中国药典 2015 年版)测定金属铂的含量为 58.2%,与计算值(58.38%)一致。

1.2.2 CPL-1501 配合物的合成

准确称取 2.061 g(6.17mmol)的 *cis,trans,cis*-[Pt(NH₃)₂(OH)₂Cl₂],加入 85%磷酸标准溶液 0.678 g(5.88 mmol,相当于化学计量的 95%),搅拌混合后,加入 50 mL 水,在 60 ℃下搅拌反应 20 h,减压浓缩至近干,再加入 100 mL 水溶解,冷却至 4 ℃,过滤除去未反应黄色不溶物 *cis,trans,cis*-[Pt(NH₃)₂(OH)₂Cl₂],滤液冷冻干燥,得到黄色晶状粉末 2.36 g,产率为 93%。 ^{31}P NMR (D_2O ,500 MHz): δ 2.92 (H_2PO_4^-);IR (KBr):3443(s, ν_{OH}),3 265,3 176(s, ν_{NH}),1 632,1 564(m, $\delta_{\text{a}}(\text{NH}_3)$),1 321(m, $\nu_{\text{P=O}}$),1 040,1 009(m, $\nu_{\text{P=O}}$),558,537,521(w, $\nu_{\text{P-N}}$, $\nu_{\text{P-O}}$)。元素分析按 $\text{N}_2\text{H}_9\text{PO}_3\text{Cl}_2\text{Pt}$ 计算(%):N 6.76,H 2.17,Pt 47.1;实测值(%):N 6.68,H 2.16,Pt 47.3,其中金属铂含量采用经典的还原重量法测定。

1.2.3 CPL-1503 中间体的合成

中间体 *cis,trans,cis*-[Pt((1*R*,2*R*)-DACH)(OH)₂(C₂O₄)]按照参考文献^[19]合成。即将奥沙利铂(6.001 g,15.11 mmol)加入水(600 mL)中,搅拌并升温至溶液澄清,继续搅拌 30 min,然后自然冷却至室温,加入过氧化氢(30%,21.52 mL)。加入完毕后,室温下搅拌反应 5 h,反应过程中有青白色固体析出。过滤收集此固体,并用冰水洗涤,真空干燥。将干燥后的固体在沸水中重结晶提纯,得到白色结晶状固体 5.75 g,产率为 88.32%。按照炽灼残渣检查法测定金属铂的含量为 45.2%,与计算值(45.24%)一致。

1.2.4 CPL-1504 配合物的合成

准确称取 2.406 g(5.58 mmol)的 *cis,trans,cis*-[Pt((1*R*,2*R*)-DACH)(OH)₂(C₂O₄)],加入 85%磷酸标准溶液 0.637 g(5.52 mmol,相当于化学计量的 99%),搅拌混合后,在 60 ℃下加入 30 mL 水搅拌反应 20 h,减压浓缩至近干,再加入 50 mL 搅拌溶解,冷却至 4 ℃,过滤除去少量的不溶物,滤液冷冻干燥,得到白色晶状粉末 2.75 g,产率为 97%。 ^{13}C NMR (DMSO, δ 165 (COO^-),61,30,23 (cyclohexyl)。 ^{31}P NMR(D_2O ,500 MHz): δ 2.91(H_2PO_4^-)。IR(KBr, cm^{-1}):3 434(s, ν_{OH}),3 201,3 092(m, ν_{NH}),2 940,2 865(w, $\nu_{\text{C-H}}$),1 721(vs, $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$),1 372(s, $\nu_{\text{a}}(\text{COO}^-)$),1 021,981(m, $\nu_{\text{P=O}}$),573,509(w, $\nu_{\text{P-N}}$, $\nu_{\text{P-O}}$)。元素分析按 $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_9\text{PPt}$ 计算(%):C 18.8,H 3.32,N 5.48,Pt 38.2;实测值(%):C 18.5,H 3.36,N 5.44,Pt 38.0,其中金属铂含量采用经典的还原重量法测定。

1.3 水溶性和稳定性的测定

采用中国药典中收录的逐步加入溶剂的方法测定溶解度。水溶液稳定性采用核磁共振谱的方法测定:取 2 mg 样品,溶于 0.5 mL D_2O 中,室温放置,不同时间点采用 Bruker DRX-500 测定 ^{31}P NMR,比较各个时间点测得的 ^{31}P NMR 与起始的 ^{31}P NMR 变化。

1.4 循环伏安测定

将铂(IV)前药溶于去离子水中,制成 $1.0\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 溶液,并使用 $0.05\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ Na_2SO_4 作支持电解质。使用 BAS100 电化学分析器测定循环伏安图,扫描速率为 $100\text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$,恒定电位为 0.9 V,起始电位为 0.9 V,工作电极为玻璃碳电极,参比电极为 Ag/AgCl,辅助电极为铂丝。测试前通入 5 min 氮气以排除溶液中氧气。

1.5 体外抗癌活性

RPMT-1640、F-12 培养基购自 Gibco BRL 公司,胎牛血清购自 SAFC 公司,SPECTRA MAX 190 型酶标仪购自 Molecular Devices 公司,SRB 购自 Sigma 公司。人肝癌细胞株(SMMC-7721)、人非小细胞肺癌细胞株(A-549)、人乳腺癌细胞株(MCF-7)、人结肠癌细胞株(SW480)、人卵巢癌细胞株(SKOV3)和耐受顺铂的卵巢癌细胞株(SKOV3/DDP)均购自 ATCC。

应用四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法(MTT)检测药物对肿瘤细胞(SMMC-7721,A-549,MCF-7,SW480,SKOV3,SKOV3/DDP)增殖生长的抑制作用。主要步骤如下:接种对数生长期悬浮细胞于 96 孔培养板,加入不同浓度的药物,每个浓度设复孔,同

时设相应浓度的溶媒对照。肿瘤细胞在 37 ℃、5% (V/V) CO₂ 条件下培养 72 h 后,加入 MTT 工作液继续培养 4 h,酶标仪测定 OD 值,计算抑制率,根据各浓度抑制率,根据非线性回归方法计算半数抑制浓度 IC₅₀。

细胞生长抑制率(Inhibitory rate)计算公式如下:

$$\text{Inhibitory rate} = (\text{OD}_{\text{control}} - \text{OD}_{\text{dosing}}) / \text{OD}_{\text{control}} \times 100\%$$

2 结果与讨论

2.1 以磷酸二氢根为轴向配体的 Pt(IV)前药的合成与表征

两种铂(IV)前药均是以原型药物顺铂或奥沙利铂为起始原料,通过双氧水氧化制备出中间体 *cis*, *trans*, *cis*-[Pt(A)₂(OH)₂(X)₂],再与磷酸在水溶液起中和反应制备得到的。由于中间体 *cis*, *trans*, *cis*-[Pt(A)₂(OH)₂(X)₂]的水溶性非常低,我们通过控制磷酸的加入量少于理论计算量来获得较纯的目标产物 CPL-1501 和 CPL-1504,合成路线见图 4。

目标产物通过 NMR、IR 和元素分析进行结构表征。元素分析结果与理论值吻合良好。IR 谱图在

1 032~1 047 cm⁻¹ 范围表现出中等强度的 P=O 伸缩振动峰;981~1 040 cm⁻¹ 范围内的中等强度峰则归属于 P-O 伸缩振动;Pt-N 和 Pt-O 的特征峰在 509~573 cm⁻¹ 范围,为弱的吸收峰。2 种化合物在 3 092~3 265 cm⁻¹ 处均表现出氨(胺基)配体 N-H 的伸缩振动,为宽的振动带。2 种目标配合物 ³¹P NMR 谱图中磷原子化学位移均在 2.92 左右,对应于 H₂PO₄²⁻ 上磷原子的振动峰。而 CPL-1504 的 ¹³C NMR 中,δ=165 处的峰为羧基中碳原子的振动峰;23、30 和 61 处 3 个峰分别为环己二胺配体的环己基上 3 种碳原子的峰。

常温下,测得 CPL-1501 在水中的溶解度约为 10 mg·mL⁻¹,CPL-1504 在水中的溶解度约为 50 mg·mL⁻¹。此外,CPL-1501 配合物的 D₂O 溶液在 48h 内的 ³¹P NMR 无明显变化,说明其在水溶液中具有很好的稳定性,能够维持稳定至少 48 h,明显高于顺铂(*t*_{1/2}<30 min),满足作为注射药物使用的要求。测得各个时间点 CPL-1501 在 D₂O 中 ³¹P 的化学位移值如表 1 所示。

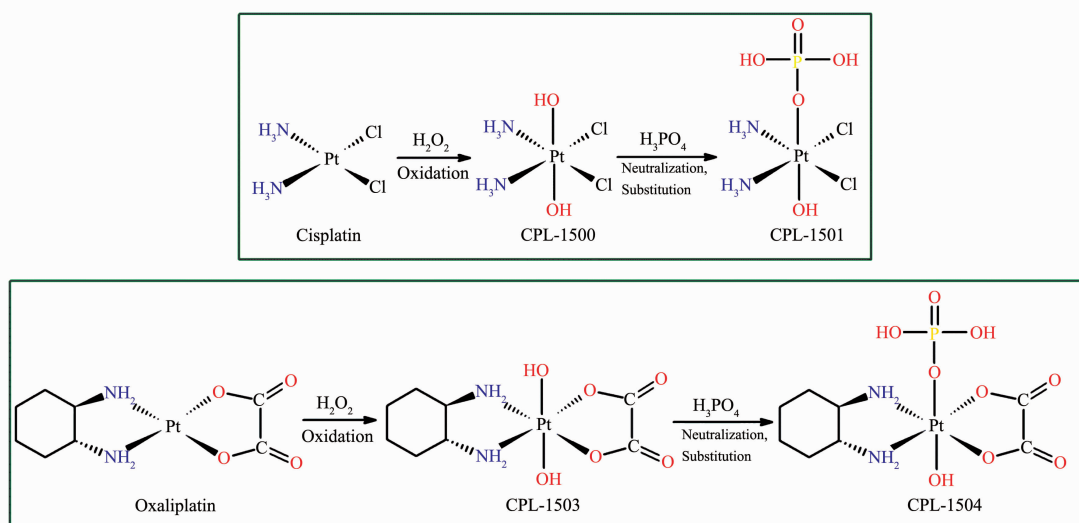


图 4 目标化合物的合成路线图

Fig.4 Synthesis routes of the target compounds

表 1 各个时间点测得 ³¹P NMR 的化学位移

Table 1 Chemical shift of ³¹P NMR tested of each time with respect to phosphoric acid

Time / h	0	1	2	4	8	24	48
Chemical shift	2.920 6	2.920 6	2.920 6	2.920 7	2.920 3	2.920 3	2.920 3

2.2 体外抗癌活性

2.2.1 CPL-1501 的体外抗癌活性

以顺铂、卡铂为阳性对照,采用 MTT 法测试了

不同浓度的 CPL-1501 以及中间体 CPL-1500 对 5 种人癌细胞株生长的抑制浓度,这 5 种癌细胞株分别为人肝癌细胞株(SMMC-7721)、人结肠癌细胞株

(SW480)、人非小细胞肺癌细胞株(A-549)、人乳腺癌细胞株(MCF-7)、人卵巢癌细胞株(SKOV3),它们是对铂类药物比较敏感的瘤株,对应的也是我们人类常见多发的恶性肿瘤。从浓度-细胞成活率的曲线计算出药物对癌细胞生长的半数抑制浓度 IC_{50} (表 2)。可以看出,CPL-1501 体外对癌细胞株生长均有明显的抑制作用,且整体抗癌活性与顺铂相当、明显高于卡铂。而其中间体 CPL-1500 体外仅对人肝癌细胞和人结肠癌细胞生长有较高活性,对其他 3 株癌细胞没有明显的抑制活性。因此,在轴向引入一个磷酸作配体,可以加强铂(IV)前药的抗癌活性,

且可以取得与顺铂相媲美的效果。

为了进一步评价配合物 CPL-1501 的抗癌作用,我们还采用 MTT 法测试并比较了它对耐受顺铂的卵巢癌细胞株 (SKOV3/DDP) 生长的抑制活性。结果表明(表 3),对于 SKOV3/DDP,CPL-1501 抑制活性下降,耐药指数与顺铂相等,提示 CPL-1501 与顺铂之间存在交叉耐药,这与前人的相关耐药机制产生的研究结论相符,即 CPL-1501 和顺铂与癌细胞的 DNA 作用生成了结构完全一样的加合物 $cis-(H_3N)_2Pt/DNA$,抗癌性质一致^[20]。

表 2 CPL-1500 和 CPL-1501 的体外抗癌活性

Table 2 *In vitro* anticancer activity of CPL-1500 and CPL-1501

Compound	$IC_{50} / (\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$				
	SMMC-7721	A549	MCF-7	SW480	SKOV3
CPL-1500	11.25±0.92	>50	>50	14.73±0.42	>50
CPL-1501	9.88±0.38	15.83±0.61	16.43±2.13	10.55±0.46	4.94±1.61
Cisplatin	11.55±0.72	14.62±0.57	9.19±0.34	15.97±0.50	2.38±0.25
Carboplatin	36.57±3.78	49.93±5.24	46.86±2.73	69.57±6.92	30.72±2.99

表 3 CPL-1501 体外对耐药细胞株的抗癌活性

Table 3 *In vitro* anticancer activity of drug-resistant cell lines of CPL-1501

Compound	$IC_{50} / (\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$		RI
	SKOV3	SKOV3/DDP	
CPL-1501	3.98±0.11	9.39±0.37	2.35
Cisplatin	3.56±0.12	8.55±0.82	2.40

Resistance Index (RI)= $IC_{50}(\text{SKOV3/DDP})/IC_{50}(\text{SKOV3})$

2.2.2 CPL-1504 的抗癌活性

以顺铂、奥沙利铂为阳性对照,采用同样的 MTT 法测试了不同浓度的 CPL-1504 以及中间体 CPL-1503 对 3 种人癌细胞株的抑制作用,计算 IC_{50} 。结果表明(表 4):2 种阳性药物对癌细胞的生长

都表现出明显的抑制活性, IC_{50} 都在 $\sim 120 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内。但 CPL-1504 以及中间体 CPL-1503 对这 3 株癌细胞没有明显的抑制活性,活性明显低于其原药奥沙利铂,这说明发展对应于奥沙利铂的铂(IV)前药无意义。

表 4 CPL-1503 和 CPL-1504 的体外抗癌活性

Table 4 *In vitro* anticancer activity of CPL-1503 and CPL-1504

Compound	$IC_{50} / (\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$		
	SW480	A-549	SKOV3
CPL-1503	>50	>50	>50
CPL-1504	>50	>50	>50
Cisplatin	7.49±1.08	4.98±0.26	2.74±0.72
Oxaliplatin	0.86±0.19	1.10±0.17	17.80±0.63

2.3 循环伏安测定

如图 5 所示,2 种铂(IV)前药的氧化还原过程均是不可逆的双电子还原过程,因此,还原电势为正

向波的峰值(E_p)。由循环伏安图测得 CPL-1501 的 2 个 E_p 值分别为 0.16 V 和 -0.52 V,CPL-1504 的 2 个 E_p 值分别为 -0.51 和 -0.76 V。正向波的 E_p 值反映了

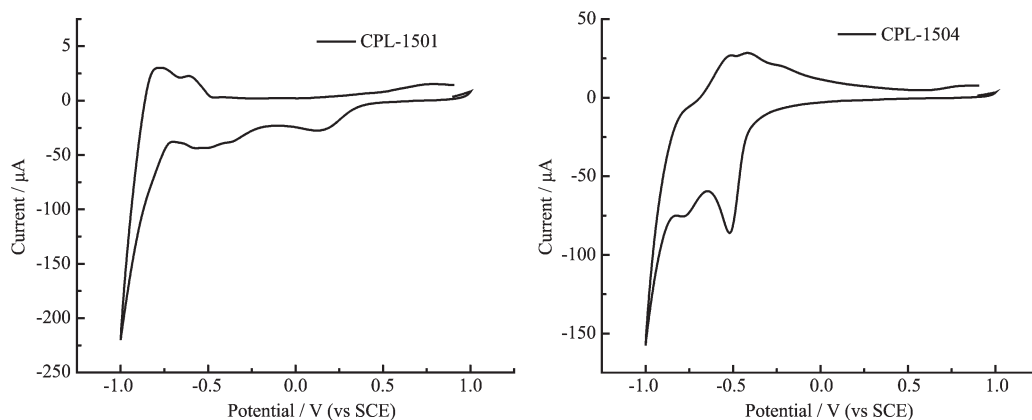


图 5 配合物 CPL-1501 和 CPL-1504 的循环伏安图

Fig.5 Cyclic voltammograms of CPL-1501 and CPL-1504

铂(IV)还原为铂(II)的难易度: 轴配位为氯配体时, 最容易还原; 而轴配体为羟基时, 最难还原。文献报道已进入临床研究的 2 种铂(IV)前药异丙铂 (轴配体为羟基) 和四铂(轴配体为氯配体) 的 E_p 值分别为 -0.73 和 -0.09 V^[21-23]。我们设计合成的目标化合物 CPL-1501 的还原电势 (-0.52 V) 介于两者之间, 可以推测, 在癌细胞中容易还原激活, 表现出明显的抗癌活性。但是, CPL-1504 的还原电势 (-0.76 V) 偏高, 比较难还原, 所以 CPL-1504 体外无明显抗癌活性。

3 结 论

本文合成了一个第一代铂类抗癌药顺铂的前药 CPL-1501, 它具有水溶性较高、稳定性好、抗癌活性与顺铂相当的优点, 值得进一步研究和评价。目前, CPL-1501 的结构已获得国家发明专利授权, 我们正在评价其体内抗癌活性和初步毒性。

Supporting information is available at <http://www.wjhxsb.cn>

参考文献:

- [1] Dasari S, Tchounwou P B. *Eur. J. Pharmacol.*, **2014**, **740**:364-378
- [2] Johnstone T C, Suntharalingam K, Lippard S J. *Chem. Rev.*, **2016**, **116**(5):3436-3486
- [3] Dilruba S, Kalayda G V. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2016**, **77**(6):1103-1124
- [4] Thiabaud G, McCall R, He G G, et al. *Angew. Chem.*, **2016**, **128**(41):12816-12821
- [5] Han X P, Sun J, Wang Y J, et al. *Med. Res. Rev.*, **2015**, **35**(6):1268-1299
- [6] Zhang P Y, Sadler P J. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2017**, **2017**(12):1541-1548
- [7] Wang X Y, Guo Z J. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, **42**:202-224
- [8] Muhammad N, Sadia N, Zhu C C, et al. *Chem. Commun.*, **2017**, **53**(72):9971-9974
- [9] Sun Y Y, Liu F, Gou S H, et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, **55**(17):297-306
- [10] Chen H, Chen F H, Hu W W, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2018**, **180**:119-128
- [11] Wang J T, Li Y, Tan J H, et al. *Dalton Trans.*, **2011**, **40**(3):564-566
- [12] Jiang J, Lei J, Chen X Z, et al. *Res. Chem. Intermed.*, **2015**, **41**(9):6149-6155
- [13] Liu W P, Jiang J, Xie C Y, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2014**, **140**:126-130
- [14] GAO An-Li(高安丽), QIU Jie(邱洁), HOU Shu-Qian(侯树谦), et al. *Chinese J. Inorg. Chem.*(无机化学学报), **2017**, **33**(5):837-842
- [15] Curci A, Gandin V, Marzano C, et al. *Inorg. Chem.*, **2017**, **56**(13):7482-7493
- [16] Zhang S F, Gangal G, Uludag H. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, **36**:507-531
- [17] Nakatake H, Ekimoto H, Aso M, et al. *Chem. Pharm. Bull.*, **2011**, **59**(6):710-713
- [18] Shi Y, Liu S A, Kerwood D J, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2012**, **107**(1):6-14
- [19] Zhang J Z, Bonnitcha P, Wexselblatt E, et al. *Chem. Eur. J.*, **2013**, **19**(5):1672-1676
- [20] Wilson J J, Lippard S J. *Inorg. Chem.*, **2011**, **50**(7):3103-3115
- [21] Hambley T W, Battle A R, Deacon G B, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **1999**, **77**(1/2):3-12
- [22] Choi S, Filotto C, Bisanzo M, et al. *Inorg. Chem.*, **1998**, **37**(10):2500-2504
- [23] Kratochwil N A, Bednarski P J. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **1999**, **332**(8):279-285