应用化学 1992,9(6):85～88·研究简报
Chinese Journal of Applied Chemistry

二甲胺铂与含氮、硫羧酸的反应

杨志勇* 杨振云 刘秀梅 胡皆汉
(中国科学院大连化学物理研究所，大连116012)

关键词 氨基酸，铂，配合物，配位作用

自从抗癌药顺铂(cis-$Pt(NH_3)_2Cl_2$)被发现和应用以来，已合成了多种类似物．为了弄清这类药物的作用机理，有不少文献研究其活性组分 cis-$Pt(NH_3)_2(H_2O)_2^{2+}$ 与核苷、核酸的反应[1~2]．已经知道氨基酸能携带含铂组分通过细胞膜[3]，而且某些氨基酸铂配合物本身就有抗癌活性[4]．同时已证明铂配合物的毒性和含硫基团有关[5]．因此有必要研究药物与氨基酸的作用．本文用pH电位法和NMR法研究了在酸性溶液中甘氨酸 (GlyH)，蛋氨酸 (MetH)，*N*-甲基亚胺二乙酸 ($NmidH_2$) 和硫代二乙酸 ($ThioH_2$) 与 cis-$Pt(MeNH_2)_2(H_2O)_2^{2+}$的配位作用，测定了配合物形成常数，并讨论其结构．

实验所用*L*-甘氨酸、*L*-蛋氨酸为生化试剂．*N*-甲基亚胺二乙酸和硫代二乙酸系自制．均配成5.0×10^{-3}mol/L溶液．cis-$Pt(MeNH_2)_2(H_2O)_2^{2+}$(1)是由1mmol cis $Pt(MeNH_2)_2I_2$和2mmol $AgNO_3$在水中避光反应4小时后除去AgI而得．使用浓度为5.0×10^{-3}mol/L．

实验系用NaOH标准溶液(0.40mol/L)分别滴定酸配体和酸配体与(1)的混合溶液（摩尔比1:1)，浓度 2.5×10^{-3}mol/L．用 KNO_3维持体系离子强度0.1．在N_2气流及搅拌下滴定，温度37±1℃．由于甘氨酸、蛋氨酸体系起始pH值较高，滴定时加入一定量的硝酸．测试用pH S-29A型酸度计和Varian FT-80A核磁共振仪．

结果和讨论

1 数据处理

滴定曲线绘于图1，其中*a*、*b*已除去中和硝酸用的NaOH，因为 $MeNH_2$ 与Pt结合相当稳定，在实验条件不发生变化，因此 $Pt(MeNH_2)_2(H_2O)_2^{2+}$ 可当作一个简单的金属离子处理．酸的离解常数利用形成函数$\bar{n}_H$计算．配合物形成常数($\log k$)用Bjerrum形成函数$\bar{n}$法处理．结果列于表1．

2 与甘氨酸的作用

由图1，在$\alpha=1$处呈突跃，配体先以羧基与铂配位[6]，^{13}C NMR表明24小时后体系中为N，O配位产物．配位羧基化学位移为188.32ppm，亚甲基为46.37ppm，与^{195}Pt的偶合常数J_{Pt-C}为23.60Hz．由于分子骨架构型为平面四方形，甲胺的对位分别为N和O原子，所受配位效应和反位效应的影响不同，表现出两条谱线，32.44ppm和33.88ppm (其它体系也出现类似现象)．J_{Pt-C}分别为31.6Hz和26.0Hz．而在 cis-$Pt(MeNH_2)_2(H_2O)_2^{2+}$中甲基出现在33.50ppm，$J_{Pt-C}$为30.6Hz．

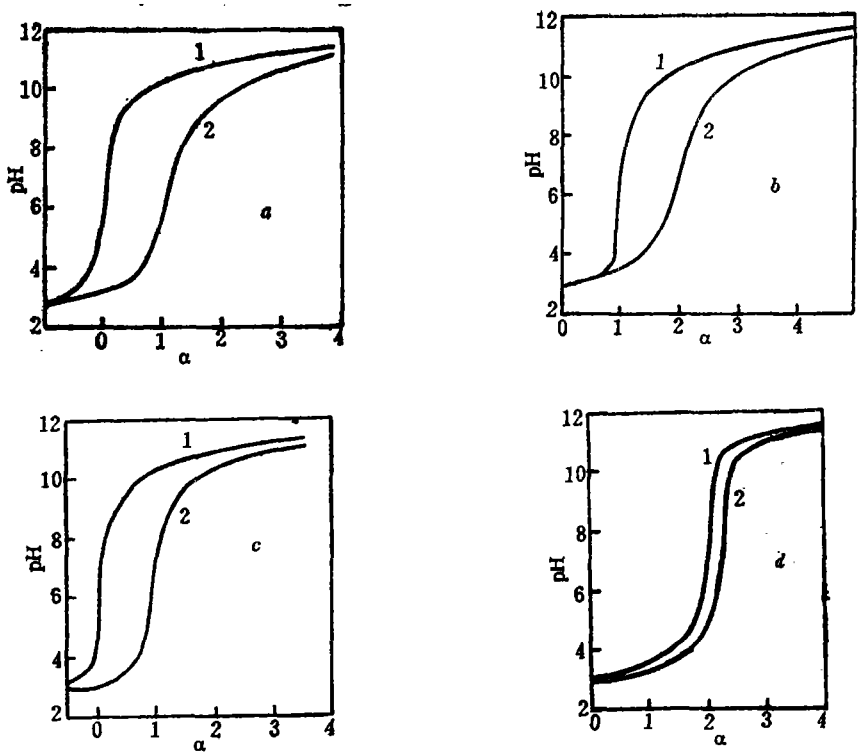


图 1 二甲胺铂的滴定结果

横坐标α的单位均为NaOH摩尔数/配体摩尔数。

a. 1—甘氨酸，2—甘氨酸+1；*b*.1—*N*-甲基亚胺二乙酸，2—*N*-甲基亚胺二乙酸+1，*c*.1—蛋氨酸，2—蛋氨酸+1；*d*.1—硫代二乙酸，2—硫代二乙酸+1

表 1 酸的解离常数p*Ka*及其二甲胺铂配合物的形成常数logK(37±1℃)

配合物	pKa_1	pKa_2	logK
甘氨酸	9.32		8.55
蛋氨酸	8.74		8.64
N-甲基亚胺乙酸	2.90	9.22	8.05
硫代二乙酸	2.95	4.45	3.68

3 与*N*-甲基亚胺二乙酸的作用

由图1在α=1处呈突跃，说明*N*-甲基亚胺二乙酸分子中只有一个自由羧基，另一个羧基与N以内盐形式存在。图1*b*中的2在α=2处呈突跃，表明螯合物**3**的生成。^{13}C NMR谱中羧基区域有两条谱线，182.08ppm和169.84ppm。分别对应于配位和未配位羧基。其它各碳化学位移均向低场移动(见表2)。在酸性溶液中生成**2**，羧基谱线只有一条182.46ppm。

$$Pt(MeNH_2)_2(H_2O)_2^{2+} \xrightarrow{Nmid\ H_2} Pt(MeNH_2)_2(OOCCH_2N(CH_3)CH_2COO)(O,O) \quad \mathbf{2}$$

$$\mathbf{1} \quad \underset{H^+}{\overset{OH^-}{\rightleftharpoons}} \overset{+}{Pt}(\overset{6}{MeNH_2})_2(OO\overset{1}{C}\overset{2}{C}H_2N(\overset{5}{C}H_3)\overset{3}{C}H_2\overset{4}{C}OO^-)(N,O) \quad \mathbf{3}$$

4 与蛋氨酸的作用

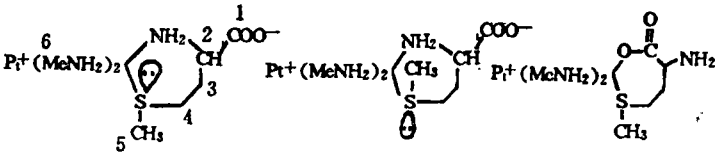
$Pt(MeNH_2)_2(H_2O)_2^{2+}$是软酸，S是比O或N更软的碱，因此它应优先与铂配位。如在$Pd(NH_3)_2(MetH)_2Cl_2$中，蛋氨酸仅以S配位[7]。图1*c*中在α=1处呈突跃。此时S与Pt配

位，而后氨基再螯合成环。^{13}CNMR表明溶液中蛋氨酸与3的反应较慢，约100时才能完全发生配体取代。这与二者的log$k$值相近结果一致。而且在谱中有两组谱线，可能分别来自不同的构型4a和4b这与Appleton等研究$Pt(NH_3)_2(H_2O)_2^{2+}$与MetH反应结果一致[8]。没有5生成。否则配位羧基的化学位移将出现在185ppm附近。

表 2　配合物的^{13}C NMR化学位移(ppm)和与^{195}Pt的偶合常数(Hz)

配合物　　Ci	1	2	3	4	5	6	
$Pt(NH_3)_2$(Gly), (N, O)$^+$	190.04	47.57					
	(39.0)	(28.3)					
$Pt(MeNH_2)_2(H_2O)_2^{2+}$						33.50	
						(30.6)	
$Pt(MeNH_2)_2$(Gly),(N,O)$^+$	188.32	46.37				33.88	32.44
		(23.60)				(26.0)	(31.6)
$Pt(NH_3)_2$(Met),(N,S)$^+$	177.69	58.13	27.07	32.57	18.96		
	176.80	56.68	26.93	32.21	18.52		
$Pt(MeNH_2)_2$(Met),(N,S)$^+$	176.51	58.02	28.71	33.09	19.14	32.67	31.85
	175.68	54.80	27.05	32.04	18.47	32.67	31.85
$Pt(NH_3)_2$(Nmid)(O,O)	184.42	66.11	66.11	184.42	50.76		
(N,O)$^+$	184.95	66.81	65.24	173.19	50.36		
$Pt(MeNH_2)_2$(Nmid)(O,O)	182.46	65.21	65.21	182.46	48.94	31.51	31.51
(N,O)$^+$	182.08	65.78	63.50	169.84	49.15	32.29	31.27
						(24.0)	(28.0)
$Pt(MeNH_2)_2$(Thio)(S,O)$^+$	184.74	44.18	36.55	172.15		34.48	31.72
	(60.0)	(19.0)	(24.6)	(25.4)		(25.2)	(20.8)

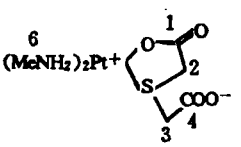
* 括号内为相应C与^{195}Pt的偶合常数J_{PtC}。



4a　　4b　　5

5 与硫代二乙酸的作用

该酸作为双齿配体生成6，在α = 2 处呈突跃。^{13}C NMR 谱上有两条羧基谱线，184.74 ppm (配位) 和 172.16ppm (未配位)。它不同于 N-甲基亚胺二乙酸，在酸性条件下能生成O, O配位产物，亦表明S的配位能力强。上述结果表明S原子与Pt配位能力强于N和O，在酸性条件下羧基配位能力强于氨基，但长时间放置和在较高 pH 值时倾向于生成热力学稳定的配位产物。cis-$Pt(MeNH_2)_2(H_2O)_2^{2+}$与氨基酸或其类似物能形成较稳定的配合物。因此，药物进入体内后必然会与大量存在的此类配体发生作用。由于作用速度和方式不尽相同，因而不同顺铂类似物的抗癌活性和毒性也相差较大。



6

参 考 文 献

1　Kistenmacher T J, Chalilpoyil P, Chiang C C, et al. *J Am Chem Soc*, 1979, 101:1143
2　Admiraal G, Van der Veer J L, Graaff R A G, et al. *J Am Chem Soc*, 1987, 109:592
3　Byfield J E, Jones P M C. *Nature*, 1981.294:281

4 Bersanetti E, Pasini A, Pezzoni G, et al. *Inorg Chim Acta*, 1984,93:167
5 Bodenner D L, Dedon P C, Keng P C, et al. *Cancer Res*, 1986,46:2745
6 Appleton T G, Hall J R, Ralph S F. *Aust J Chem*, 1986,39:1347
7 McAuliffe C A. *J Chem Soc*, 1967,641
8 Appleton T G, Hall J R, Ralph S F. *Inorg Chem*, 1988,27:130

(收稿：1991年11月26日，修改稿：1992年3月30日)

REACTIONS OF $Pt(MeNH_2)_2(H_2O)_2^{2+}$ WITH ORGANIC ACIDS CONTAINING N AND S ATOM

Yang Zhiyong*, Liu Xiumei, Yang Zhenyun, Hu Jiehan
*(Dalian Institute of Chemical Physics, Academia Sinica, Dalian*116012)

Reactions of $Pt(MeNH_2)_2(H_2O)_2^{2+}$ with glycine, *L*-methionine, N-methyliminodiacetic acid and thiodiacetic acid were studied by pH potentiometry and ^{13}C NMR spectroscopy. The complex formation constants (logK) were 8.55, 8.64, 8.05 and 3.68, respectively, as determined by pH titration at 37℃. The possible structures of the formed complexes were briefly discussed.

Keywords: amino acid, platinum, complex, coordination effect