应用化学 1992, 9(5): 44～49 · 研究论文
Chinese Journal of Applied Chemistry

多齿铂配合物的合成和NMR研究

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

摘 要 本文制备了一些新的铂配合物cis-PtA_2X_2, 式中A为NH_3, *i*-prNH_2; X_2H_2为天冬酸,硫代二乙酸和N-烷基亚胺二乙酸, 并用^1H, ^{13}C NMR和IR技术研究了不同条件下配体与铂的配位方式. 数据表明, 硫代二乙酸以S, O, O方式; 天冬酸以N, O方式与铂配位, 而N-烷基亚胺二乙酸可以N, O(pH>5.5)或N, O, O(pH<4)两种不同方式与铂配位. 同时考察了某些配合物在水中的稳定性.

关键词 铂配合物, NMR, 抗癌剂

顺铂(cis-$Pt(NH_3)_2Cl_2$)是很有效的广谱抗癌剂[1~2], 但毒副作用大, 水溶性差[3]. 迄今已合成了多种顺铂类似物[4]. 二代铂抗癌药多以二羧酸作阴离子配体, 如碳铂为环丁烷二羧酸, 但它的抗癌谱窄[5], 因此仍在寻找第三代铂抗癌药. 与顺铂相比, 这代药物应该疗效好、水溶性好、毒性低[6]. Gandolfi等[7]近来合成了一些水溶性的氨基丙二酸胺铂配合物, 体外试验表明它们有很高的抗癌活性, 认为氨基丙二酸以二羧基与铂配位. 业已熟知, 氨基酸-金属配合物普遍以N,O螯合[8]. Appleton等认为只有N,O配位结构稳定存在, 不能得到O, O配位产物[9].

通常认为稳定的$[PtN_3X]^+$系列配合物无抗癌活性[10]. 但近年来Hollis等报道离子化的三氨-氯铂有抗肿瘤活性[11]. 我们曾合成了一系列水溶性的亚胺二乙酸(RN-IdaH_2)铂配合物[12], 具有O, O配位螯合环, 它们有较高的抗癌活性. Khokhar等[13]报道Pt(dach)-(R-N-IDA)有较高的抗癌活性, 认为其结构是O, O配位. 但后来他们用同样方法合成了$Pt(NH_3)_2$(R-N-IDA), 数据确证是N, O螯合物[14]. 而且未研究过其溶液化学. 我们合成了几种新的亚胺二乙酸铂配合物, 同时选具有相似结构的天冬酸(AspH_2)和硫代二乙酸(ThioH_2)进行对照比较. 用NMR和IR确定了配合物的结构, 并观察了在溶液中的变化.

实 验 部 分

药品和仪器 硫代二乙酸, N-烷基亚胺二乙酸分别按文献〔15, 16〕合成、纯化. 其它试剂为市售分析纯. PE-683型IR谱仪, KBr压片. ^{13}C NMR谱在Varian FT-80A核磁共振仪上测定, 二氧六环为化学位移第二参考. ^1H NMR谱在Hitachi R-24B型谱仪上测定, DSS为化学位移标准, D_2O为溶剂.

配合物的合成

cis-PtA_2Cl_2或 cis-PtA_2I_2 (I) (A = NH_3, *i*-prNH_2) 按Dhara制备顺铂的方法[17], 经改进制备所需配合物. 用3倍体积的0.1mol/L HCl重结晶. cis-$Pt(NH_3)_2Cl_2$的IR谱与文献一致, 元素分析结果相符, 实测值(计算值)(%)为: N9.33(9.33), H2.01(2.00), Cl23.93(23.67).

cis-PtA_2SO_4(Ⅱ) 参照文献[18]在40mL水中搅拌1 mmol(Ⅰ)和计算量的Ag_2SO_4，反应8小时后过滤除去卤化银沉淀，得到滤液真空浓缩到5mL。

cis-$PtA_2(NO_3)_2$(Ⅲ) 按文献[19]的方法，在15mL 40℃的水中避光条件下将1 mmol (Ⅰ)和2mmol $AgNO_3$搅拌3小时，过滤除去卤化银沉淀，减压下浓缩滤液到5mL。

cis-$Pt(ND_3)_2(NO_3)_2$(Ⅳ) 室温下真空蒸发cis-$Pt(NH_3)_2(NO_3)_2$的D_2O溶液，反复3次。放入浓H_2SO_4干燥器中贮存。

cis-PtA_2X_2(Ⅴ) (a) 往(Ⅲ)的溶液中加入计算量的有机酸钠盐，室温下反应4～8小时，再加入无水乙醇沉淀产物。N_2压滤，40℃下真空干燥，得配合物Ⅳ～Ⅺ(见表1)。(b) 往(Ⅱ)的溶液中加入等摩尔的有机酸钡盐，室温下反应4小时，过滤除去生成的$BaSO_4$沉淀，加入无水乙醇分离产物。N_2压滤，40℃下真空干燥，得表1中Ⅻ。

表1 配合物cis-$PtA_2X_2\cdot nH_2O$的元素分析结果

		n	实测值(计算值)，%		
			C	H	N
cis-$Pt(NH_3)_2$(Thio)	Ⅵ	1	12.04(12.15)	2.59(3.03)	7.39(7.09)
cis-$Pt(NH_3)_2$(Asp)	Ⅶ	1	12.85(12.70)	2.94(3.44)	11.10(11.11)
cis-$Pt(NH_3)_2$(CH_3N-Ida)	Ⅷ	1	14.95(15.31)	3.71(3.82)	11.36(10.71)
cis-$Pt(NH_3)_2$(*i*-prN-Ida)	Ⅸ	1	19.66(20.00)	4.01(4.52)	9.54(10.00)
cis-Pt(*i*-prNH_2)$_2$(CH_3N-Ida)	Ⅹ	2	26.69(26.72)	5.66(5.87)	7.89(8.49)
cis-Pt(*i*-prNH_2)$_2$(*i*-prN-Ida)	Ⅺ	2	30.92(29.89)	6.14(6.32)	7.61(8.04)
cis-$Pt(NH_3)_2$(CH_3N-Ida)	Ⅻ	1	15.90(15.31)	3.75(3.82)	10.98(10.71)

结果与讨论

cis-$Pt(NH_3)_2(NO_3)_2$(Ⅲ)和$ThioH_2$的反应

$ThioH_2$与金属离子配位有3种可能的情况：1）作单齿配体以S或一个羧基O原子配位；2）以S，O或O，O方式作双齿配体；3）作三齿配体以S，O，O方式配位。综合解析$Pt(NH_3)_2$(Thio)(Ⅵ)的IR，^1H、^{13}C NMR谱可知此处它作为三齿配体与铂配位，结构为1*a*。

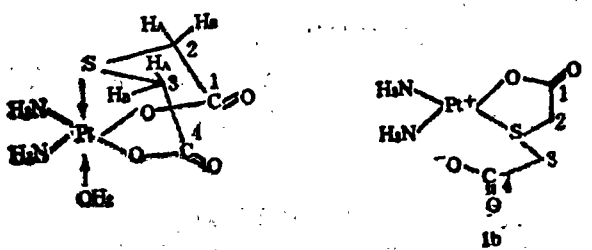


图1 $ThioH_2$与cis-$Pt(NH_3)_2(NO_3)_2$的配位

IR谱中3450～3260cm^{-1}为宽带，是ν_{N-H}伸缩振动吸收峰，由于存在氢键使谱带增宽。没有自由羧酸COOH的1700cm^{-1}峰。配位后ν_{C-O}伸缩振动吸收峰为1630cm^{-1}，相应的ν_{C-O}在1390cm^{-1}。^{13}C NMR谱变化明显(图2)。配位后羧基由174.09ppm向低场移动到185.51 ppm，只有这一条谱线，与^{195}Pt的偶合常数J_{Pt-C}为61.6Hz，这表明二羧基同时与铂配位。如果以S,O方式配位结构为1*b*，羧基区域应有两条谱线。亚甲基亦向低场移动2.66 ppm，J_{Pt-C}为26.0Hz。^1H NMR谱表明S原子与铂配位，使亚甲基质子自由转动受阻，构成AB

二旋体系，经计算化学位移分别为3.75ppm和3.88ppm。偶合常数J_{AB}为18.0Hz。因此推断该配合物可能具有准八面体构型。

cis-Pt(NH$_3$)$_2$(NO$_3$)$_2$(Ⅲ)和AspH$_2$的反应

反应产物为配合物cis-Pt(NH$_3$)$_2$(Asp)(Ⅶ)。IR谱在3440～3120cm^{-1}也为宽峰。在羧基区域有两个峰，1670 cm^{-1}和1640 cm^{-1}，可能分别来自与铂配合和未配合的羧基伸缩振动ν_{C-O}，相应的ν_{C-O}分别为1390 cm^{-1}和1340cm^{-1}，这表明天冬酸的两个羧基有明显区别。

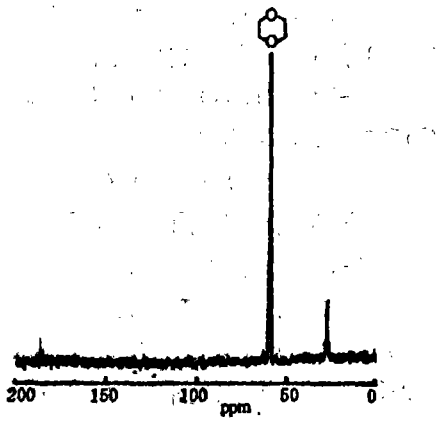


图 2 cis-Pt(NH$_3$)$_2$(Thio)(Ⅵ)的^{13}C NMR谱

^{13}C NMR谱中出现两条羧基谱线，配位羧基在187.17ppm，向低场移动14.10ppm。这是典型的生成PtO_2CCH_2N键时成五元环的配位位移[20,21]。在^{1}H NMR谱中也没有看到ABX体系谱线，而是AX_2体系。因此配合物的结构为3*a*。如果是六元螯合环3*b*，配位的羧基谱线介于五元环和未配位羧基之间[22]。未配位羧基谱线为174.70ppm，几乎没有移动。次甲基和亚甲基均向低场移动，分别为54.67ppm和37.08ppm，配位位移分别为3.60ppm和2.10ppm。同时观察到它们与^{195}Pt的偶合，偶合常数分别为24.0Hz和44.0Hz。可见$^3J_{Pt-CH_2}$大于J_{Pt-CH}，这是因为CH同时存在^2J和^3J偶合，而这两者的偶合常数符号相反，互相消弱[23]。

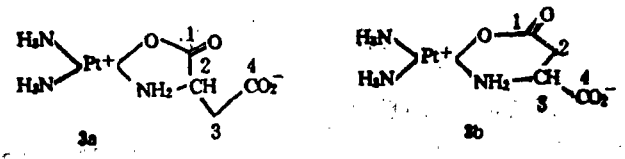


图 3 AspH$_2$与cis-Pt(NH$_3$)$_2$(NO$_3$)$_2$的配位

cis-Pt(NH$_3$)$_2$(NO$_3$)$_2$(Ⅲ)和RN-IdaH$_2$的反应

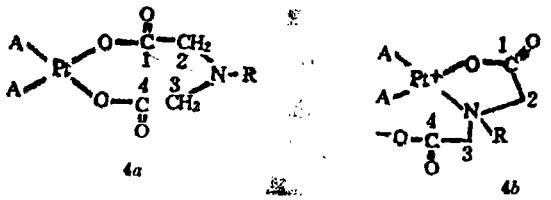
用合成cis-PtA_2X_2(Ⅴ)中的方法*a*得配合物Ⅷ～Ⅺ，用方法*b*得Ⅻ。前文曾报道用不同方法得到的配合物有不同的结构，4*a*和4*b*[24,25]。IR谱中配位羧基伸缩振动吸收峰ν_{C-O}由Ⅷ～Ⅻ分别为1640，1635，1640，1650和1650cm^{-1}，相应的ν_{C-O}依次为1390，1375，1375，1390和1400cm^{-1}。其中Ⅺ的未配位羧基的ν_{C-O}为1610cm^{-1}，ν_{C-O}为1320cm^{-1}。^{13}C NMR谱数据列于表2。

表 2 配合物的^{13}C NMR化学位移(ppm)

配合物	1	2	3	4	5	6	7	8
Ⅵ	185.51	36.70	36.70	185.51				
Ⅶ	187.17	54.67	37.08	174.70				
Ⅷ	184.42	66.11	66.11	184.42	50.76			
Ⅸ	187.24	62.73	62.73	187.24	67.87	15.96		
Ⅹ	183.70	66.50	66.50	183.70	48.41		22.45	49.13
Ⅺ	186.10	62.50	62.50	186.10	58.66	16.24	22.27	48.94
Ⅻ	184.95	66.81	65.24	173.19	50.36			

Ⅷ和Ⅻ互为几何异构体，综合解析二者的IR和NMR谱可知，配合物Ⅷ具有准八面体结

构 5，而Ⅻ的结构同4*b*．以二者作代表物讨论如下．

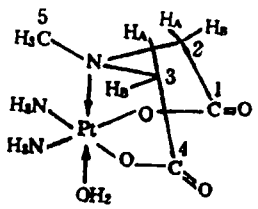


4*a*　　4*b*

A=NH_3, $(\overset{7}{C}H_3)_2\overset{8}{C}HNH_2$; R=H, $\overset{5}{C}H_3$, $(\overset{6}{C}H_2)_3\overset{5}{C}H$

图 4　cis-Pt$A_2^{\frac{3}{2}}$+与RN-IdaH_2的配位方式

配合物Ⅷ和Ⅻ的 ^{13}C NMR 谱分别为图 6 和图 7．Ⅻ的谱图数据与 Khokhar 等的结果一致[14]．配位羧基的化学位移(δc) 为 184.95ppm，未配位羧基δc 173.19ppm．环内和环外亚甲基谱线分别在66.81ppm和65.24 ppm，而甲基谱线 δc 为50.36ppm．但没有文献报道Ⅷ结构的配合物．^{13}C NMR 谱中羧基区域只有一条谱线，184.42ppm，向低场移动了15.23ppm．表明两个羧基均与铂



5

图 5　cis-Pt$(NH_3)_2$(MeN-Ida) (Ⅷ)的结构



图 6　cis-Pt$(NH_3)_2$(MeN-Ida)(Ⅷ)的 ^{13}C NMR谱

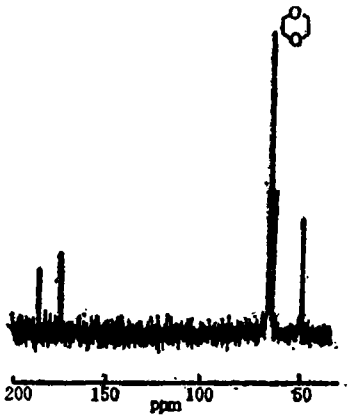


图 7　cis-Pt$(NH_3)_2$(MeN-Ida)(Ⅻ)的 ^{13}C NMR谱

配位．由于配位引起的亚甲基配位移为8.74ppm，向低场移动到66.11ppm．甲基谱线亦向低场有较大移动，配位位移8.30ppm，表明N原子可能同时配位．因为4*a*结构中CH_3距铂较远，受的影响应该较小．^{1}H NMR 谱表明N原子确实与铂配位．致使分子结构刚性增加，原子在空间上排布比较拥挤，使 CH_2 中质子构成二旋 *AB* 体系．谱图上观察到四重峰，经计算化学位移分别为δ_{HA}3.74ppm(2H)，δ_{HB}3.94ppm(2H)，偶合常数 J_{AB}为13.5Hz．而CH_3的δ_H为3.03ppm(3H)，且观察到^{195}Pt-H的偶合，$^3J_{Pt-H}$为31.0Hz．因此认为配体以N,O,O方式与铂配位，具有准八面体构型 5，而非八元螯合环结构 4*a*．否则化学上它能与 trans-Pt$(NH_3)_2(NO_3)_2$螯合，事实上在相同条件下^{13}C NMR谱表明没有发生配位．

实验表明配合物Ⅷ和Ⅻ是稳定的．Ⅷ的水溶液 (0.2mol/L) 在室温下放置一年后其

^{13}C NMR 谱线不变．不同温度298K，323K 和353K的谱中也未发现有转化成Ⅻ的谱线．但用稀HNO_3或稀NaOH调节体系pH时，结构发生转化．

$$\text{Ⅷ} \underset{}{\overset{pH>4}{\rightleftharpoons}} (\text{Ⅷ}+\text{Ⅻ}) \overset{pH>5.5}{\rightleftharpoons} \text{Ⅻ}$$

我们用 ^1H NMR研究了Ⅷ的生成和与Ⅻ的转化历程．

往0.2mol/L cis-$Pt(ND_3)_2(D_2O)_2^{2+}$(Ⅳ)溶液中加入MeN-Ida 钠盐，体系pH为 3，立刻画不同时间的 ^1H NMR 谱．图 8 为谱图随时间的变化．由此推测反应历程为图 9．第0.08

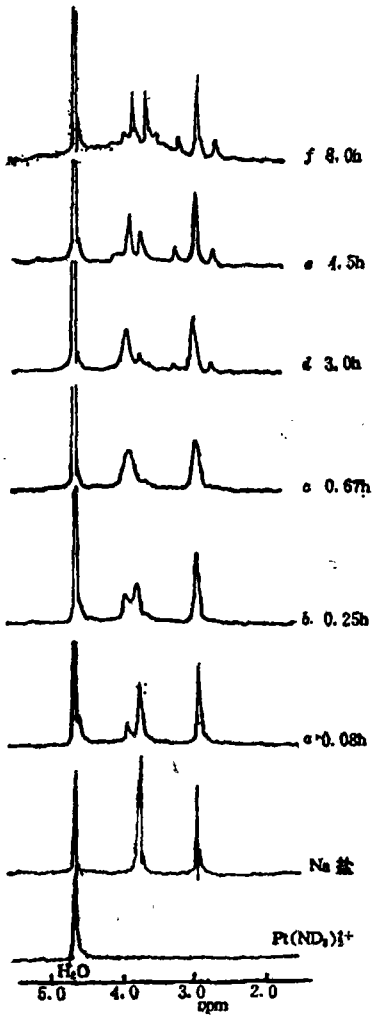


图 8 cis-$Pt(ND_3)_2(D_2O)_2^{2+}$与MeN-Ida 反应的 ^1H NMR 谱随时间变化

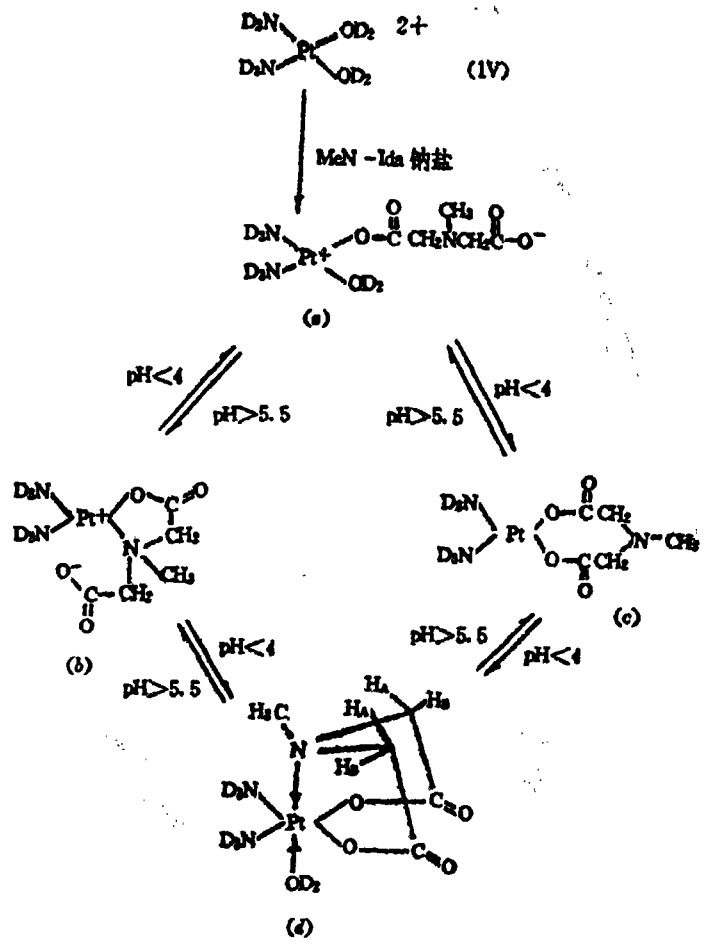


图 9 cis-$Pt(ND_3)_2(D_2O)_2^{2+}$与MeN-Ida的反应历程

小时 8 *a* 中出现一个新的小峰，3.96ppm．这来自 9 *a* 中靠近配位羧基的 CH_2，而另外一个 CH_2和CH_3均被掩盖．随着反应时间延长，原来位置的CH_2和CH_3谱线增宽，同时新的小峰不断增长，8*b*．这是因为随着9*c*的不断生成，一方面配位后的质子谱线和原料谱线化学位移相近，互相重叠．另一方面由于不同物种之间存在快速交换过程，反应到0.67小时时，只观察到两条谱线，2.95ppm和3.87ppm，图8*c*，这时体系中基本上是9*c*，N 原子还未配位，当

3小时时，从谱上能看到CH_3质子与^{195}Pt的偶合峰，8d，同时CH_2质子谱线又开始分裂，表明在此过程中N原子逐渐参与配位。当进行到4.5小时谱线已很明显，8*e*。基本上转化成稳定产物9*d*即5。整个反应过程实际上未观察到9*b*(Ⅻ)的谱线。因此反应历程为9*a*→9*c*→9*d*、往9*a*或9*d*中加入NaOD调节体系pH 7，谱线立刻发生变化生成9*b*[14]。由谱图不能肯定其历程是9*d*→9*b*或9*d*→9*c*→9*a*→9*b*或二者同时存在。但体系pH值决定着最后产物是没有疑问的。

参 参 文 献

1 Loehrer P J, Einhorn L H. *Ann Intern Med*, 1984, 100:704
2 Loehrer P J, Williams S D, Einhorn L H. *J Natl Cancer Inst*, 1988, 80:1373
3 Krakoff I H. *Cancer Treat Rep*, 1979, 63:1523
4 Barnard C F, Cleare M J, Hydes P C. *Chem Brit*, 1986, 1001
5 Mauldin S K, Husain I, Sancar A, et al. *Cancer Res*, 1986, 46:2876
6 Bitha P, Carvajai S G, Citarella R V, et al. *J Med Chem*, 1989, 32:2063
7 Gandolfi O, Apfelbaum H C, Blum J. *Inorg Chim Acta*, 1987, 135:17
8 Hay R, Nolan K B. *Amino-Acids, Pept Proteins*, 1986, 17:203
9 Appleton T G, Hall J R, Neal D W, et al. *Inorg Chem*, 1990, 29:3985
10 Cleare M J, Hoeschele J D. *Bioinorg Chem*, 1973, 2:187
11 Hollis L S, Amundsen A R, Stern E W, et al. *J Med Chem*, 1989, 32:128
12 杨志勇.〔硕士学位论文〕. 大连：中国科学院大连化学物理研究所，1988
13 Hacker M P, Khokhar A R, Krakoff I H, et al. *Cancer Res*, 1986, 46:6250
14 Khokhar A R, Lumetta G J. *Inorg Chim Acta*, 1988, 151:249
15 Stein A, Gregor H R, Spoerni P E. *J Am Chem Soc*, 1955, 77:191
16 Dhara S C. *Indian J Chem*, 1970, 8:193
17 Kidani Y, Noji M, Tsukagoshi S, et al. *Gann*, 1978, 69:263
18 GB 2077720
19 Appleton T G, Hall J R, Ralph S F. *Inorg Chem*, 1985, 24:673
20 Appleton T G, Hall J R, Prenzler P D. *Inorg Chem*, 1989, 28:815
21 Appleton T G, Hall J R, Ralph S F. *Aust J Chem*, 1986, 39:1347
22 Sarneski J E, Erickson L E, Reilley C N. *J Magn Reson*, 1980, 37:155
23 杨志勇，杨振云，刘秀梅等. 大连化工，待发表
24 杨志勇，杨振云，胡皆汉等. 高等学校化学学报. 1992, 13:154
25 Hoeschele J D, Farrell N, Turner W R, et al. *Inorg Chem*, 1988, 27:4106

(收稿：1991年6月28日，修改稿：1992年4月3日)

SYNTHESES AND NMR STUDIES OF POLYDENTATE PLATINUM COMPLEXES

Yang Zhiyong*, Hu Jiehan, Liu Xiumei, Yang Zhenyun

(Dalian Institute of Chemical Physics, Academia Sinica, Dalian 116012)

Some platinum complexes PtA_2X_2 have been synthesed (A ammonia, isopropylamine; X_2H_2 aspartic, thiodiglycollic and N-alkyl substituted iminodiacetic acid). The complexes were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR and IR spectra. The results show that thiodiglycolic acid coordinates to Pt through S, O, O atoms, aspartic acid coordinates to Pt through N, O atoms. For N-alkyl substituted iminodiacetic acid two stable complexes were formed; at pH>5.5 this acid coordinates to Pt through N,O atoms and at pH<4 through N, O, O atoms. The stabilities of the complexes in aqueous solution were also investigated

Keywords: platinum, complex, NMR, antitumor agent