波 谱 学 杂 志
第 23 卷第 3 期 Vol. 23 No. 3
2006 年 9 月 Chinese Journal of Magnetic Resonance Sep. 2006

文章编号: 1000-4556(2006)03-0361-05

新型抗肿瘤卡铂类衍生物的氢谱特征

刘伟平[2], 高传柱[2], 谌喜珠[2], 邱明华[1*]

(1. 中国科学院 昆明植物研究所植物化学和西部植物资源持续利用国家重点实验室, 云南 昆明 650204;
2. 昆明贵金属研究所, 云南 昆明 650221)

摘 要: 卡铂是第二代铂类金属抗癌药物最重要的药物之一, 广泛应用于临床. 为发现抗肿瘤活性更强的卡铂类药物, 我们合成了 6 个新的卡铂类衍生物. 本文详细报道 4 个合成的新型卡铂衍生物的氢谱特征和归属.

关键词: ^{1}H NMR, 归属, 卡铂衍生物, 抗癌药物, 氢谱特征
中图分类号: R914.3 文献标识码: A

引言

1962 年 Rosenberg 等在实验中偶然发现铂电极对大肠杆菌的分裂有显著抑制作用, 受此启发, 1965 年发现了顺铂(顺式-二氯二氨合铂)的抗肿瘤作用[1]. 1978 年美国 FDA 批准顺铂临床应用, 开始了金属药物治疗癌症的历史. 同时推动了金属铂衍生物抗肿瘤活性的研究, Bristol-Myers Squibb 公司、英国癌症研究所和 Johnson Matthey 公司合作开发了第二代铂族抗癌药物, 有机铂族化合物卡铂, 发挥了直接作用于 DNA, 形成加合物限制 DNA 复制时解旋而抑制 DNA 复制的独特抗癌机制, 同时降低了毒副作用[2,3]. 卡铂类药物于 1986 年在英国上市, 1990 年卡铂在我国获准上市. 现在卡铂已经发展为前 5 位的抗癌药物, 仅 BMS 公司 2000 年销售额就已经超过 5 亿美元. 为了发现更有效副作用更小的铂族有机化合物抗癌药物, 更有效地利用云南铂族金属丰富资源, 我们根据卡铂类抗癌药物的构效关系特点, 合成了 6 个新型卡铂类化合物 **1~ 6**(图 1), 本文报道这些新型卡铂类衍生物中 4 个化合物的氢谱特征和归属.

收稿日期: 2005-12-13; 收修改稿日期: 2006-02-07
基金项目: 云南省科技厅人才培养计划资助项目(2003RC060).
作者简介: 刘伟平(1964-), 男, 广东人, 工学硕士, 研究员, 长期从事贵金属药物的研究与开发. * 通讯联系人: 邱明华, 电话: 0871-5223255, 传真: 0871-5150227, E-mail: mhchiu@mail.kib.ac.cn.

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://

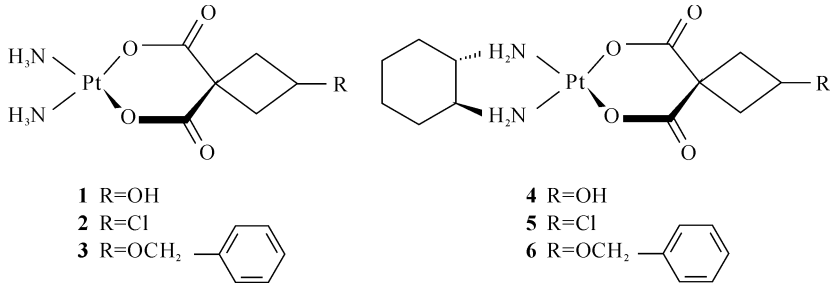


图1 化合物**1~6**的化学结构

Fig. 1 The chemical structures of compounds **1~6**

1 实验部分

本实验的全部核磁共振数据用 Bruker AV-400 核磁共振仪测定，化合物**1~4**均用 D_2O 为溶剂，TMS 作内标，样品浓度：约 25 mg/mL，内标 TMS，温度 20~25 ℃，^1H 的观察频率分别为 500.13 MHz，用 φ5 mm 石英玻璃样品管测定.

目标化合物制备：1) 银盐或钡盐制备：取配体 0.5 g，溶于水中，加入等当量的 $NaHCO_3$ 中和，搅拌反应 10 min，得到配体二钠盐溶液，取等当量的 $AgNO_3$ 或 $BaCO_3$，溶于 10 mL 水，缓缓加入配体的二钠盐溶液中，反应 6 h，过滤产生的沉淀，用纯净水洗 3 遍，乙醇、乙醚各洗 1 遍，60~70 ℃真空干燥 30 min，得到配体银盐或钡盐；2) 卡铂衍生物制备：取适当当量顺式-二碘二氨合铂放入反应器中，加 10 mL 纯水，搅拌，避光，温度保持在 55 ℃. 将上一步反应得到的配体银盐加少量水湿润，缓缓加入其中，反应 12 h. 检查反应完全后过滤除去 AgI 沉淀，滤液澄清透明. 反应液减压浓缩至 3 mL 左右，用坩埚漏斗收集灰白色析出物，再用冰水洗 3 遍，乙醇、乙醚各洗 1 遍，得到干燥产品. 而钡盐溶液反应则将反应混合物浓缩后，析出结晶，用纯净冰水洗 3 遍，乙醇、乙醚各洗 1 遍，60~70 ℃真空干燥 30 min. 分别得到产品化合物**1~6**，反应得到样品真空干燥后，供波谱分析、表征物质和测试生物活性.

2 结果与讨论

2.1 卡铂类衍生物中各种磁性核的化学位移特征

在本实验合成的 6 个新型卡铂类衍生物中，主要涉及 H、C、N、O、Cl 和金属 Pt 等原子，从其化学位移(δ，TMS 为参考)、偶合常数(J，Hz) 和弛豫时间(T_1，s) 等数据[4]可以看出：本实验中合成的 3 个新型卡铂类衍生物涉及的原子不多，但其核磁共振的情况十分复杂. 就氢谱(^1H NMR) 而言，受顺磁离子影响很大，在一般抗磁化合物中，其化学位移分布在很窄的一个范围($0 < \delta_H < 10$)，但在顺磁化合物中，化学位移会出现在一个非常宽的范围($-500 < \delta_H < 500$)[4]. 而在一般有机化合物中，含 N 或含羧基的分子有离子化倾向，都可能影响整个 ^1H NMR 的波谱图形，信号峰变形、杂峰信号干扰严重、基线不稳定等问题突出. 而在我们合成的 4 个含有四配位金属铂的卡铂类衍生物中，其 ^1H NMR 中没有看到信号峰异常、信号受干扰变形等情况，说明这些卡铂类衍生物中

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://

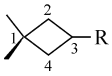
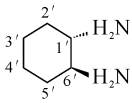
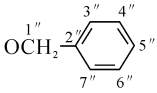
没有特殊的离子化或其他对核磁共振影响特别大的核存在, 其与铂原子空间较远的氢质子的 NMR 谱型基本上与普通的有机化合物的 NMR 谱类似. 而含有金属原子配合物的化合物的^{1}H NMR 近来有所报道[5,6], 但很少涉及金属铂的配合物.

2.2　卡铂类衍生物中氢化学位移特征及其归属

由于化合物 **1~ 4** 的化学结构比较简单, 从其氢谱的信号峰型和数据, 与不含铂原子的有机化合物类似结构的氢谱信号比较, 很容易将化学位移归属指定出来, 列入表 1.

表 **1**　化合物 **1~ 4** 的^1**H NMR** 数据

Table 1　The ^{1}H NMR Data of compounds **1~ 4**

Unit	**1**	**2**	**3**	**4**
				
2, 4	3.16m, βH	3.43m, βH	3.19m, βH	3.24m, βH
	2.44m, αH	2.89m, αH	2.56m, αH	2.50m, αH
3	4.04m	4.29m	4.03m	4.11m
				
1′, 6′	/	/	/	2.26m
2′, 5′	/	/	/	1.89m, He
	/	/	/	1.44m, Ha
3′, 4′	/	/	/	1.15m, He
	/	/	/	1.02m, Ha
				
1″	/	/	4.41s	/
2″–7″	/	/	7.31brs(5H)	/

* 化合物 **1~ 4** 的 NH_3 的氢被溶剂交换; 表 1 中 He 为平伏氢(equatorial-H), Ha 为直立氢(axial-H)

但在化合物 **1~ 4** 的结构中, 金属 Pt 的存在, 对其氢谱的信号峰有一定的影响, 而在不同的化合物中影响类似, 却也不尽相同. 化合物 **1** 的氢谱中, 与 3-羟基的偕碳氢 3-H 受到 2, 4-CH_2 4 个对称两组氢的偶合, 形成多重峰出现在 δ4.04, 但峰型类似变形的 dd 峰; 化合物 **2** 的 3-氯基的偕碳氢 3-H 同样受到 2, 4-CH_2 4 个对称两组氢的偶合, 峰型类似, 出现在 δ4.29. 这是由于氯的电负性较大, 值向低场位移 0.25 ppm; 化合物 **3**, **4** 的 3-H 的信号, 峰型与 **1** 类似, 化学位移也很接近, 出现在 δ4.03, 4.11. 而化合物 **2** 的四员环上 2, 4-CH_2 由于偕氢偶合, 形成典型的 dd 峰出现, δ3.16(2H, like-dd, J= 8.4, 6.2 Hz, βH-2, 4), 2.44(2H, like-dd, J= 8.4, 6.2 Hz, αH-2, 4), 可能由于两个氢的磁环境不一定完全相同, 因而 dd 四重峰有些迭影, 化合物 **1**, **3**, **4** 的四员环上 2, 4-CH_2 的信号峰情形类似, 只是形状与化合物 **2** 的有点差别. 化合物 **3** 的苄基氢和化合物

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://

4 的六员环取代基氢的化学位移和峰型, 与不含金属 Pt 原子的情形类似.

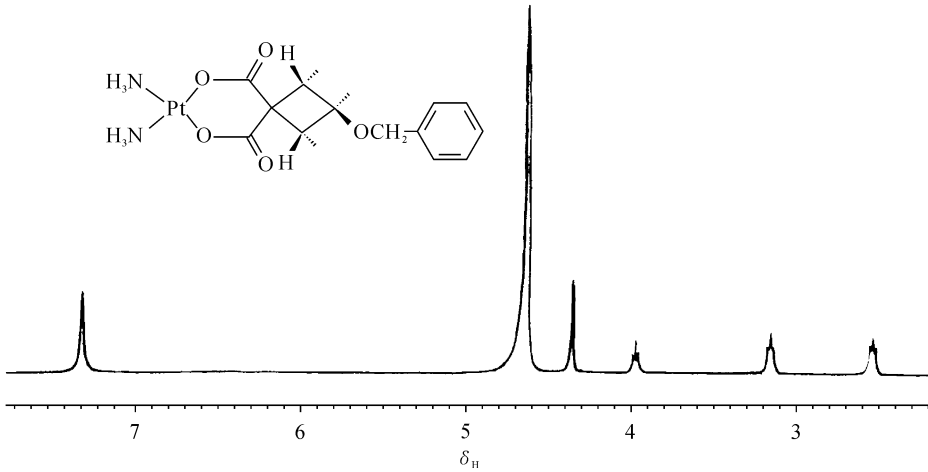


图 2 化合物 **3** 的 ^{1}H NMR 谱

Fig. 2 The ^{1}H NMR spectrum of compound **3**

化合物 **1~ 4** 中氮上含有较活泼的氢质子存在, 往往被溶剂中的氘交换, 因而这些化合物的 ^{1}H NMR 中, 出现较强的溶剂峰, 而 NH 信号则没有出现. 从化合物 **1~ 4** 的 ^{1}H NMR 看, 很难观察到由于金属 Pt 的存在, 使其 ^{1}H NMR 的化学位移和信号裂分发生显著的变化. 这可能是由于化合物分子中 Pt 原子远离除 NH 外的其他氢原子的缘故, 在卡铂类衍生物中, 其 ^{1}H NMR 谱受金属 Pt 存在的影响很小, 产生的干扰也很小, 相关氢信号的化学位移以及峰型和谱型没有显著性变化.

3 结论

从化合物 **1~ 4** 的 ^{1}H NMR 看, 由于化合物分子中 Pt 原子远离除 NH 外的其他氢原子, 而 NH 活泼氢质子则被溶剂中氘交换的缘故, 在我们合成的抗肿瘤活性卡铂类衍生物 **1~ 4** 中, 其 ^{1}H NMR 谱受金属 Pt 原子存在的影响很小, 产生的干扰也较小, 相关氢信号的化学位移以及峰型和谱型没有显著性变化. 可以说是这类卡铂类衍生物氢谱的主要特征.

参考文献:

[1] Rosenberg B, Camp L V, Krigas T. Inhibition of Cell Division in Escherichia coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode[J]. Nature, 1965, 205: 698- 699.

[2] Bagrova S G. Results of Phase II Clinical Trials of Cycloplatian in Refractory Solid Tumors[J]. Vopr Onkol, 2001, 47(6): 752- 756.

[3] Liu W P(刘伟平). Platinum Coordination Compounds for Anticancer(治疗癌症的铂族金属配合物)[J]. Progress in Pharmaceutical Sciences (药学进展), 2001, 1: 27- 31.

[4] Gao H B(高汉宾), Zheng Y H(郑耀华). Concise Handbook of NMR (简明核磁共振手册)[M]. Wuhan(武汉): Hubei Publishing House for Science & Technology(湖北科技出版社), 1989. 352- 373.

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://

[5] Shao W Y(邵伟艳), Zhong S Z(钟世舟), Hu X P(胡小鹏), *et al*. NMR Studies of Complexes[Co(TREN)(AMINOACIDATO-N, O)]X_2· nH_2O in Solution{[Co(tren)(amino acidato-N, O)]X_2· nH_2O 在溶液中的NMR研究}[J]. Chinese J Magn Reson(波谱学杂志), 2002, 19(2): 149- 157.

[6] Feng Y(冯杨), Fang X W(方晓雯), Mao S Z(毛诗珍), *et al*. Interacctions of Water Soluble Polymers with Sodium Dodecyl Sulfate in Aqueous Solution Studied by ^{1}H NMR(水溶性聚合物与十二烷基硫酸钠相互作用的^{1}H NMR研究)[J]. Chinese J Magn Reson(波谱学杂志), 2004, 21(1): 49- 55.

^{1}H NMR Characteristics of New Carboplatin Derivatives

LIU Wei-ping[2], *GAO Chuan-zhu*[2], *CHEN Xi-zhu*[2], *QIU Ming-hua*[1*]

(1. State Key Laboratory Phytochemistry and Plant Resource in West China, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China;

2. Kunming Institute of Precious Metals, Kunming 650221, China)

Abstract: Carboplatin is one of the most important anticancer drugs among the second generation of platinum metal-based drugs, and widely used in clinics. To find new carbopaltin drugs with stronger anticancer efficacy, six new carbopaltin derivatives were synthesized. In the paper, the ^{1}H NMR chemical shift assignment of 4 new carbopaltin derivatives was obtained, and the ^{1}H NMR characteristics of these compounds was also discussed.

Key words: ^{1}H NMR, assignments, carboplatin, anticancer drugs

* Correspondence author: Qiu Ming-hua, Tel: 0871-5223255, Fax: 0871-5150227, E-mail: mhchiu@mail.kib.ac.cn.

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://