

## · 实验研究 ·

## 国产卡铂化学结构的确证研究\*

金 宜 勃

杨 一 昆

(浙江省医学科学院, 杭州 310013)

(云南省昆明贵金属研究所, 昆明 650028)

**摘要** 卡铂 Carboplatin 化学名 1.1-环丁二羧酸二氨合铂 (1.1-Cyclobutanedicarboxylatodiamineplatin) 为第二代铂类抗癌新药。我们采用一步法合成卡铂。根据光谱(元素分析, UV IR,  $^1\text{H}$  NMR, MS FABMS, TG) 分析, 同时与 USA Bristol Myers Company 产品 JM-8 做对照品, 谱图完全一致, 确证该化合物的分子

式为  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_2\text{Pt}$ , 分子量为 371.26, 结构式为  $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{COO} \quad \text{COO} \end{array} \text{Pt} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{NH}_3 \quad \text{NH}_3 \end{array}$

**关键词** 卡铂 抗癌药 化学结构 光谱分析

卡铂 Carboplatin 化学名 1.1-环丁二羧酸二氨合铂 (1.1-Cyclobutanedicarboxylatodiamineplatin) 是从 1000 多种第二代铂类抗癌药筛选出来的新药, 其抗癌活性与顺铂相似而毒性极低已引起国内外学者的兴趣。迄今, 已公布的文献<sup>[1,2]</sup>中合成的方法采用二步法, 但产率低, 反应历程长, 我们采用一步法合成卡铂, 克服了二步法合成的缺点。为了确证国产卡铂的结构, 通过四大波谱及其理化特性研究, 确认本品与 USA 产品 JM-8 完全一致。

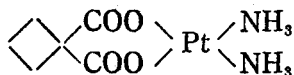
卡铂的紫外吸收特征其最大吸收波长随浓度的稀释产生短移。1R(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{NH}_3}$  3440 (S) 3250,  $\nu_{\text{C=O}}$  1600 1630,  $\nu_{\text{CH}_2}$  2980 2950 2850,  $\delta_{\text{CH}_2}$  1370 1340,  $\nu_{\text{Pt-N}}$  455,  $\nu_{\text{Pt-O}}$  340 显示了与已知络合物 USA 产品 JM-8 相同的特征吸收。由于卡铂是金属有机络合物难气化, 故 EI, CI 测定均无  $\text{M}^+$ 。FAB-MS 给出了分子离子峰为  $m/e$  372.054 ( $\text{M}^+ + 1$ ), TG 测定推算分子量为

370.50 与计算值误差 0.2%, 结合元素分析确定分子式为  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_2\text{Pt}$  分子量为 371.26。

在  $^1\text{H}$  NMR 谱中  $\delta$  1.887 (P) (2H  $\text{H}_2$   $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$ ),

2.834 (T) (4H  $\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \\ \text{H}_2 \end{array}$ ), 4.784 (S) 6H ( $-\text{NH}_3$ )

$\text{D}_2\text{O}$  溶剂峰, 为证实 6H 被  $\text{D}_2\text{O}$  交换, 改用 DSS 为内标参照。测定结果完全证实 6H 归属。以上测定同时与 USA 产品 JM-8 对照, 谱图数据完全相符, 确实该化合物为



**1 仪器** 紫外光谱用岛津 210-A 型仪测定。红外光谱用 Perkin Elmer 577 型仪测定, 元素分析用 PE 240C 型。核磁共振用 XL-200Q 和 JEOL FX 90Q 型, 质谱用 Finnigan 402 和 VG-ZAB-HS 型测定。热失重用 WRT-2 型热天平仪测定。卡铂由昆明贵金属研究所提供。

\* 国家重点“七五”攻关项目, 已获卫生部 91 年新药证书

2 结构鉴定

卡铂为白色结晶性粉末,无熔点,经 TG 测定分解点为 259℃。水中略溶,乙醇、丙酮、乙醚中不溶。

2.1 元素分析: 计算值%,C19.41,H3.26, N7.55,Pt 52.56.实测值%,C19.53,H3.37, N7.51, Pt 52.56. 误差均小于±0.3% 符

合分析精度。

2.2 紫外特征吸收:

2.2.1 本品在 0.15M 的硫脲溶液中  $\lambda_{max}$  为 295~298 nm,与Cleare et al.<sup>[3]</sup> 报道一致。

2.2.2 本品水溶液随浓度的稀释,最大吸收波长产生短移,见表 1。

表 1 卡铂水溶液紫外特微吸收及解析

| 项 目                             | 国 产 卡 铂 |     |     | USA JM-8 |     |       | 归 属    | 备 注   |
|---------------------------------|---------|-----|-----|----------|-----|-------|--------|-------|
| $\mu\text{g/ml}$                | 258     | 129 | 8.8 | 100      | 10  | 1     | P 电子跃迁 | H 键缔合 |
| $\text{UV}\lambda_{\text{max}}$ | 220     | 212 | 201 | 220      | 214 | 205.5 |        |       |

结果表明:卡铂水溶液紫外光谱最大吸收波长随浓度的稀释产生了短移的变化。在溶剂化强的溶剂中表明是离子对间电荷转移跃迁。谱带位置的变化灵敏地反映体系的变化。故此推断卡铂与溶剂形成了氢键“缔合

对”的电荷转移谱带,所以当浓度增加时“缔合对”受到压缩而靠近,跃迁能度小,谱带发生红移。当卡铂水溶液被稀释时而产生了紫移现象。

2.3 红外吸收光谱: KBr 压片结果见表 2。

表 2 红外光谱吸收峰及解析

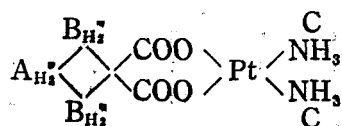
| 项 目      | 吸收峰波长 $\text{cm}^{-1}$ |      |      | 吸收峰强度 | 基团和振动类型                                                                                                           |
|----------|------------------------|------|------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 国产卡铂     | 3440                   | 3250 |      | S     | $-\text{NH}_3, \nu_s, \nu$                                                                                        |
|          | 1600                   | 1630 |      | S     | $-\text{C}=\text{O}, \nu$                                                                                         |
|          | 2980                   | 2950 | 2850 | W     | $-\text{CH}_2, \nu, \left(\text{H}_2 \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \right)$ |
|          | 1370                   |      | 1340 | S     | $-\text{CH}_2, -\text{C}-\text{O}, \delta$                                                                        |
|          |                        | 340  |      | MS    | $\text{O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{pt} <$                        |
|          |                        | 455  |      | MS    | $>\text{pt} < \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \diagdown \\ \text{N} \end{array}$                             |
| USA JM-8 | 3440                   | 3250 |      | S     | $-\text{NH}_3, \nu_s, \nu$                                                                                        |
|          | 1600                   | 1630 |      | S     | $-\text{C}=\text{O} \nu$                                                                                          |
|          | 2980                   | 2950 | 2850 | W     | $-\text{CH}_2, \left(\text{H}_2 \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \right)$      |
|          | 1370                   |      | 1340 | S     | $-\text{CH}_2 -\text{C}-\text{O}, \delta$                                                                         |
|          |                        | 340  |      | MS    | $\text{O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{pt} <$                        |
|          |                        | 455  |      | MS    | $>\text{pt} < \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \diagdown \\ \text{N} \end{array}$                             |

根据红外光谱特征吸收, 存在  $\text{=NH}_2$ ,  $\text{=C=O}$ ,  $\text{=CH}_2$ ,  $\text{=C=O}$ ,  $\text{Pt-N}$ ,  $\text{Pt-O}$ , 信号, 而且1340 1370 出现分裂峰说明二个  $\text{=NH}_2$  处于顺位与 USA JM-8 图谱完全一致。

## 2.4 $^1\text{H}$ 核磁共振光谱:

2.4.1 参照标准  $\text{D}_2\text{O}$ , 样品溶于  $\text{D}_2\text{O}$ , 同时与 USA JM-8 对照, 结果见表 3。

2.4.2 参照标准 DSS,  $\text{D}_2\text{O}$  为溶剂。测定 DSS +  $\text{D}_2\text{O}$  图谱; 测定 DSS +  $\text{D}_2\text{O}$  + 卡铂 图谱, 结果见表 3。



$\text{H}_2$  左上角  $\text{A}_{\text{H}_2}$   $\text{B}_{\text{H}_2}$   $\text{C}_{\text{H}_3}$  为质子序号

表 3 HNMR 数据及解析

| 项 目         | 参考标准                 | 质子序号                    | 化学位移 ppm | 多重性   | 质子数 | 偶合常数 |
|-------------|----------------------|-------------------------|----------|-------|-----|------|
| 国 产<br>卡 铂  | $\text{D}_2\text{O}$ | $\text{A}_{\text{H}_2}$ | 1.887    | P     | 2   | 7.98 |
|             |                      | $\text{B}_{\text{H}_2}$ | 2.834    | T     | 4   | 7.87 |
|             |                      | $\text{C}_{\text{H}_3}$ | 4.784    | S 溶剂峰 | 6   | 0    |
| USA<br>JM-8 | $\text{D}_2\text{O}$ | $\text{A}_{\text{H}_2}$ | 1.887    | P     | 2   | 7.98 |
|             |                      | $\text{B}_{\text{H}_2}$ | 2.855    | T     | 4   | 7.87 |
|             |                      | $\text{C}_{\text{H}_3}$ | 4.784    | S 溶剂峰 | 6   | 0    |
| 国 产<br>卡 铂  | DSS                  | $\text{A}_{\text{H}_2}$ | 1.866    | P     | 2   | 7.2  |
|             |                      | $\text{B}_{\text{H}_2}$ | 2.864    | T     | 4   | 7.2  |
|             |                      | $\text{C}_{\text{H}_3}$ | 4.757    | S 溶剂峰 | 6   | 0    |

$\text{D}_2\text{O}$  为内标标准, 国产卡铂与 USA JM-8  $^1\text{H}$  谱完全一致。DSS 为内参标准, 从预测中得到 DSS 的质子, 积分高度相同, 化学位移 1.866, 2.864 与卡铂质子化学位移重叠, 故先测定 DSS +  $\text{D}_2\text{O}$  图谱。将 DSS +  $\text{D}_2\text{O}$  加卡铂图谱中不同积分高度分别

减去 DSS +  $\text{D}_2\text{O}$  相应化学位移的积分高度, 经计算得到卡铂质子数 2:4:6, 与结构式中质子数相符合。

## 2.5 质谱:

2.5.1 化学源  $\text{Cl}(\text{M}-1)$  数据及解析见表 4。

由于金属有机络合物难气化的性质, 故

表 4 化学源质谱数据及解析

| 离子源 | 质荷比 m/e     | 碎 片 离 子                                                                                                                                                        | 备 注                                          |
|-----|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Cl  | 143(100.00) | $m/e(143) \leftarrow \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{COO} \\ \text{COO} \end{array} \left  \begin{array}{c} \text{NH}_3 \\ \text{NH}_3 \end{array} \right.$ | 反应气体 $\text{CH}_4$                           |
|     | 115(64.24)  | $\begin{array}{c} \text{COO} \\ \text{COO} \end{array} \left  \begin{array}{c} \text{NH}_3 \\ \text{NH}_3 \end{array} \right.$                                 | $\text{CH}_4 \xrightarrow{+e} \text{CH}_3^+$ |
|     | 98(67.00)   | $\begin{array}{c} \text{COO} \\ \text{COO} \end{array} \left  \begin{array}{c} \text{NH}_3 \\ \text{NH}_3 \end{array} \right.$                                 | 115 为 $98 + \text{CH}_3^+$<br>复合反应           |

无  $\text{M}^+$  分子离子峰, 碎片离子  $\text{M}-1$  与 USA JM-8 的  $\text{M}-1$  一致。(见表 4)

2.5.2 FAB-MS ( $\text{M}^+ + 1$ ) 数据: 经高分辨质谱, FAB-MS 是  $\text{M}^+ + 1$ , 故 H 是 13 个, 首选质量数 372 ( $\text{M} + 1$ ),  $\text{C}_6$ ,  $\text{O}_4$ ,

$\text{N}_2$ , Pt 一个, 图中观察到分子离子峰是 372.054 ( $\text{M}^+ + 1$ ), 计算值为 371.26。(见表 5)。

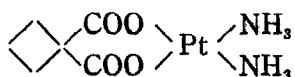
2.6 热失重: 精密称取卡铂 7.60mg, 热失重 3.60 mg, 分解温度 395 $^\circ\text{C}$ , 推算分子量为

表5 高分辨质谱数据及解析

| m/e | C<br>12 | H  | O | N | Pt<br>194 | Pt<br>195 | Pt<br>196 | Pt<br>198 | mmu  | DBE | OBE.MRS |
|-----|---------|----|---|---|-----------|-----------|-----------|-----------|------|-----|---------|
| 374 | 6       | 15 | 4 | 2 | 0         | 1         | 0         | 0         | 12.5 | 0.5 | 374.055 |
| 373 | 6       | 15 | 4 | 2 | 0         | 1         | 0         | 0         | 2.3  | 1.0 | 373.058 |
| 372 | 6       | 13 | 4 | 2 | 0         | 1         | 0         | 0         | -2.0 | 1.5 | 372.054 |
| 371 | 7       | 14 | 4 | 1 | 0         | 1         | 0         | 0         | 5.5  | 1.5 | 371.054 |

370.5, 计算值为371.26, 误差0.2%。

综合上述各谱解析与USA JM-8图谱完全一致, 确认该化合物分子式为  $C_6H_{12}O_4N_2Pt$ , 分子量为371.26。结构式为



**致谢:** 本稿由上海医科大学药学院刘星增教授指导与审阅。

## 参 考 文 献

- 1 A. W Prestakyo et al: *CisPlatin: Current Status and New Developments* Academic Press, New York 1979, P149—170.
- 2 R. C. Harrison: *Inorganic Chimica Acta* 1980 46(80) 115.
- 3 M. J. Cleare et al: *Antitumor Platinum Complexes Structure Activity Relationships* Chapter 9 162.

## Studies on The Struture of Carboplatin

Jin Yiren

(Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013)

Yang Yikun

(Institute of Precious Metals, Kunming 650221)

**Abstract** Carboplatin, Cis-1.1-Cyclobutanedicarboxylatodiamineplatin is the second generation of platin derivatives used of anti-cancer drug. Our Carboplatin sample have been synthesized by one-step process.

Its structure have been identified by analyses of it svarious spectra data and comfirmed by comparison with spectra of USA JM-8.

**Key words** Carboplatin Anti-cancer drug

收稿日期: 1992—01—24