

抗肿瘤新药甲吡铂的合成工艺研究

王庆琨, 普绍平*, 何 键, 刘凉萌, 廖云星, 晋 杰

(昆明贵研药业有限公司 云南省铂族金属抗肿瘤药物工程技术研究中心, 昆明 650106)

摘要: 为合成抗肿瘤药物甲吡铂, 采用醋酸铵与 K_2PtCl_4 反应生成 $K[Pt(NH_3)Cl_3]$, 再先后与碘化钾、2-甲基吡啶、硝酸银、氯化钾反应生成甲吡铂。采用元素分析、质谱、核磁共振氢谱和红外光谱对其结构进行了表征。结果显示合成的化合物与理论一致, 产率约为 40%, 可为甲吡铂的合成提供一条新的工艺路线。

关键词: 有机化学; 铂配合物; 甲吡铂; 合成

中图分类号: O614.82⁺6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0676(2013)04-0037-03

A New Synthetic Method of Picoplatin, An Antitumor Drug

WANG Qingkun, PU Shaoping*, HE Jian, LIU Liangmeng, LIAO Yunxing, JIN Jie

(Yunnan Engineering and Technology Center of Platinum-based Anti-tumor Drug,
Kunming Guiyan Pharmaceutical Co. Ltd., Kunming 650106, China)

Abstract: To synthesize a platinum-based anti-tumor drug picoplatin, the key intermediate $K[Pt(NH_3)Cl_3]$, synthesized from ammonium acetate and K_2PtCl_4 was subsequently reacted with KI, 2-picoline, $AgNO_3$ and KCl to give the target compound. The structure and component were characterized by elemental analysis, ESI-MS, 1H -NMR and IR. The results showed that its structure was consistent with the title compound and the yield was about 40%. This provides a new process for the synthesis of picoplatin.

Key words: organic chemistry; platinum complex; picoplatin; synthesis

甲吡铂(picoplatin), 化学名称为顺式-二氯-氨,(2-甲基吡啶)合铂(II), 是继顺铂、卡铂、奥沙利铂之后的新一代铂抗肿瘤药物, 目前在国外已进入到II/III期临床研究, 主要用于小细胞肺癌、结直肠癌、前列腺癌及卵巢癌等的治疗^[1], 具有高效、广谱、低毒、给药方式多样及克服交叉耐药等优点。

对于甲吡铂的合成, 普遍采用的方法是以 $K[Pt(NH_3)Cl_3]$ 为起始原料, 先后与碘化钾、硝酸银、2-甲基吡啶、氯化钾反应合成甲吡铂。 $K[Pt(NH_3)Cl_3]$ 的合成主要采用的是顺铂在浓盐酸中回流的方法制得^[2]。该方法的反应周期长, 产率低。

文献[3]采用顺式-二碘-二胺类合铂(II)与高氯酸反应合成 I(胺)Pt(u-I)₂Pt(胺)I(II)的聚合物, 再用氨水拆分合成混胺中间体, 最后合成甲吡铂, 该方法

条件不易控制, 产物中的杂质较多, 难以用于生产。

本研究采用醋酸铵以水为反应溶剂与 K_2PtCl_4 直接反应生成 $K[Pt(NH_3)Cl_3]$, 与文献的方法相比, 该方法不用盐酸回流, 起始产物的成本低, 反应的中间步骤少, 产品的纯度高、产率高及工艺稳定。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Vario EL III 元素分析仪, 德国 Elementar 分析系统公司; AutoSpec 3000 质谱仪, 美国 Applied Biosystems; TJ270-30 型红外分光光度计, 天津市光学仪器厂; Bruker DRX-500 核磁共振仪。

K_2PtCl_4 由昆明贵研药业有限公司提供, 其余试

收稿日期: 2013-02-22

基金项目: 云南省科技计划资助项目(2010DH021)。

第一作者: 王庆琨, 男, 工程师, 研究方向: 功能性铂配合物合成。E-mail: jrss1979@163.com

*通讯作者: 普绍平, 男, 博士, 教授级高工, 研究方向: 铂族金属抗肿瘤药物的研究与开发。E-mail: Pushaoping@163.com

剂均为国产分析纯。

1.2 化合物的制备

目标化合物甲吡铂(I)的合成路线如图1所示。

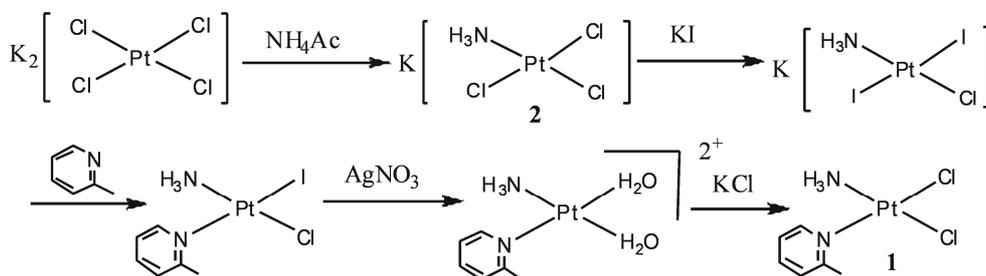


图1 标题化合物的合成路线

Fig.1 Synthesis of the title compound

1.2.1 K₂[Pt(NH₃)Cl₃](2)的合成

称取 4.15 g (10 mmol) K₂PtCl₆, 用水溶解后滤去不溶物, 称取 0.93 g (12 mmol) 醋酸铵, 用水溶解后加入到 K₂PtCl₆ 溶液中, 用 NaOH 溶液调节 pH≈8, 将深红色混合溶液回流至棕黄色, 滤去不溶物后将滤液浓缩过滤得到 1.86 g 棕黄色固体。经高温失重检测铂含量为 54.71%, 与 K₂[Pt(NH₃)Cl₃] 的理论铂含量(54.55%)基本一致。

1.2.2 甲吡铂(1)的合成

称取 1.86 g (5.2 mmol) K₂[Pt(NH₃)Cl₃], 用水溶解后滤去不溶物, 称取 2 g (12 mmol) KI, 用水溶解后滴加到 K₂[Pt(NH₃)Cl₃] 溶液中, 在室温下反应 0.5 h, 得到黑色悬浊液。量取 0.7 mL (7 mmol) 2-甲基吡啶, 用水稀释后滴加到黑色悬浊液中反应 1 h, 然后将得到的黄色固体过滤, 干燥得到 2.3 g 黄色固体。称取 1.4 g AgNO₃, 与上述黄色固体反应, 体系中出现卤化银沉淀, 滤去卤化银, 在滤液中加入 0.4 g KCl 即有黄色固体产生, 将固体过滤干燥得到 1.5 g 黄色固体, 即为甲吡铂产品, 其产率约为 40% (以 K₂PtCl₆ 计) 经高温失重检测铂含量为 51.81%, 与甲吡铂的理论铂含量(51.87%)基本一致。

2 结果与讨论

2.1 化合物的元素分析

采用 Vario EL III 元素分析仪进行化合物的元素分析, 分析结果见表 1。从表 1 可以看出化合物的 C、N 和 H 的含量分析结果与分子式 C₆N₂H₁₀PtCl₂

的理论计算值符合较好。

表 1 化合物的元素分析结果

Tab.1 Elemental analysis results of the compound

测定元素	C	N	H
理论值/%	19.15	7.45	2.66
测量值/%	19.09	7.34	2.81

2.2 化合物的质谱分析

以水为溶剂, 采用 AutoSpec 3000 质谱仪进行化合物的质谱分析, 测得的 ESI-MS (m/z) 数据: 399, [M+Na]⁺, 数据与标题化合物 C₆N₂H₁₀PtCl₂ 计算的理论分子量一致。

2.3 化合物的 ¹H 核磁共振分析

化合物的 ¹H 核磁共振分析采用 Bruker DRX-500 核磁共振仪(DMSO, 500 MHz), 不同环境的 H 在 ¹H-NMR 中都有清楚的体现, 具体归属为: 3.04 (s, 3H, CH₃); 4.17 (s, 3H, NH₃); 7.27~7.30 (m, 1H, CHCHN); 7.47~7.49 (d, 1H, NCHCHCHCH); 7.78~7.81 (m, 1H, CHCH(CH₃)N); 8.82~8.84 (d, 1H, CHN)。

2.4 化合物的红外光谱分析

采用 TJ270-30 型红外分光光度计进行化合物的红外光谱分析, 红外光谱如图 2 所示。各特征峰主要归属为: 3190 cm⁻¹ (V_{N-H}); 3080、1609、1565、1451、1112、1035 cm⁻¹ (吡啶 V_{C-H}, V_{C-C}, V_{C-N}, δ_{C-H}); 2976、1479、1451、1381、717 cm⁻¹ (甲基 V_{C-H}); 772 cm⁻¹ (V_{Pt-Cl}); 485 cm⁻¹ (V_{Pt-N})。

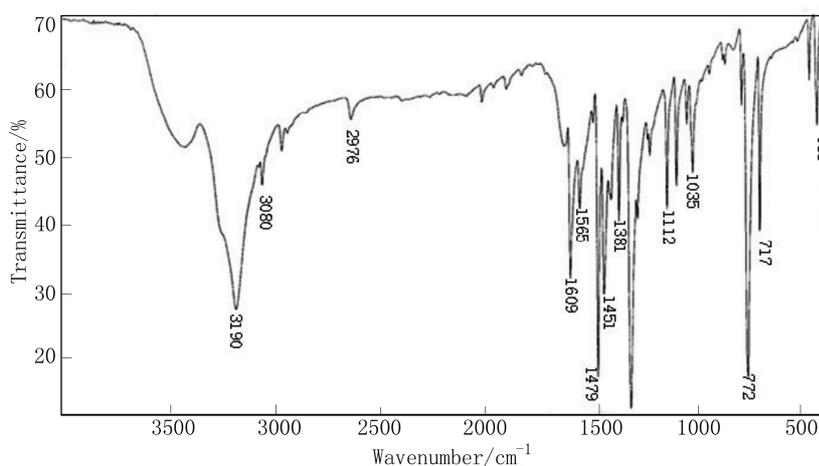


图 2 化合物的红外光谱图

Fig.2 IR of the compound

3 结论

本研究采用新的方法合成了抗肿瘤新药甲啶铂，与报道的方法相比，本方法中间路线少，不使用盐酸回流，操作简单，重现性好，产率在 40% 左右(以 K_2PtCl_4 计)。并采用元素分析、质谱、核磁共振氢谱、红外光谱分析手段对其结构进行了表征，结果表明合成的化合物结构与标题化合物一致。

参考文献：

[1] Dou Illard J Y, Schiller J. ZD0473 combined with other

chemotherapeutic agent for the treatment of solid malignancies[J]. Eur J Camcer, 2002, 38(S): 25-31.

[2] Anneli O, Markku L. Synthesis of ammonium trichloro-monoammineplatinate(II) improved through control of temperature[J]. Acta Chem Scand, 1994, 48: 485-489.

[3] Rochon F D, Kong P C. Iodo-bridged complexes of platinum(II) and synthesis of cis mixed-amine platinum(II) compounds[J]. Can J Chem, 1986, 64: 1894-1896.

《铂族金属冶金学》书讯

由昆明贵金属研究所刘时杰研究员编著的《铂族金属冶金学》(Metallurgy of Platinum Group Metals)，于 2013 年 6 月由中南大学出版社和中国有色集团出版发行。

该书共分 12 章，67.8 万字，前 3 章分别介绍了铂族金属的性质、资源特点和分类、以及铂族金属在现代工业和高科技领域中的应用。其余 9 章从结合重有色金属冶金、无机化学、有机化学等交叉学科知识，系统全面地介绍了从矿产资源及二次资源中富集提取铂族金属，贵贱金属分离，贵金属相互分离、精炼及再生循环利用等方面的冶金专业知识和最新的技术发展信息，以及相应的劳动安全和环境保护知识。

本书可供从事该领域的科技人员和管理人员参考，也可供高校相关专业的师生作教学参考书。《铂族金属冶金学》硬面精装，定价每册 150 元，各大书店有售。