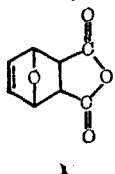


抗肿瘤活性化合物去甲基斑蝥-5-烯酸的金属配位能力的研究

黄仲贤* 杨力伟 周春儿

(复旦大学化学系, 上海)

七百多年前我国古书就有过斑蝥作为药物的记载^[1]. Baranger 曾报道过斑蝥素等具有抗癌活性, 特别对于淋巴瘤^[2]. 七十年代开始, 我国不少科学工作者对它进行了一系列动物试验和临床试验, 证实它对于原发性肝癌的治疗有效. 对肺癌、食道癌、结肠癌及乳腺癌也有一定的疗效, 目前它已被应用于临床^[3]. 而后又发现一系列斑蝥素的衍生物如去甲基斑蝥素^[4]、斑蝥胺^[5,6] 等都具有抗癌活性, 且临床有效. 1982 年 Shimi^[7] 报道, 7-氧杂双环-[2, 2, 1]庚-5-烯-2, 3-二羧酸酐(去甲基斑蝥-5-烯酸酐, **1**)对艾氏腹水癌细胞也具有抗癌活性. 鉴于斑蝥类化合物是一种潜在的强有效的螯合剂, 本文报道了去甲基斑蝥-5-烯酸与一系列生命必需金属元素间螯合能力的研究, 企图了解这类化合物的配位性质与生理活性之间的关系.



斑蝥胺^[5,6] 等都具有抗癌活性, 且临床有效. 1982 年 Shimi^[7] 报道, 7-氧杂双环-[2, 2, 1]庚-5-烯-2, 3-二羧酸酐(去甲基斑蝥-5-烯酸酐, **1**)对艾氏腹水癌细胞也具有抗癌活性. 鉴于斑蝥类化合物是一种潜在的强有效的螯合剂, 本文报道了去甲基斑蝥-5-烯酸与一系列生命必需金属元素间螯合能力的研究, 企图了解这类化合物的配位性质与生理活性之间的关系.

实 验

1 合成: 按文献[8] 制得. m.p. 122—124°C.

去甲基斑蝥-5-烯酸(2)的配制 准确称量 **1**, 溶于去离子水中, 加入一定量的标准盐酸和氯化钠, 配制成一定浓度的 **2** 溶液.

金属盐溶液的配制 除 Fe(II) 盐用硫酸盐外, 其余皆用氯化物配制. 溶液中加入少量盐酸以防止金属离子水解. 并加入一定量氯化钠以维持溶液的总离子浓度为 50 mmol·dm⁻³. 金属离子浓度用 EDTA 配位滴定法标定. Fe(II) 溶液用重铬酸钾法标定. 每日新鲜配制^[9]. 溶液中游离酸用 Gran Plot 法测定^[10]. NaOH 滴定液经除 CO₂ 后用去离子水稀释, 并经标定. pH 电位测定方法如前文^[11] 所述. 电位滴定数据是用 MAGECS, MATHGRAPH and ESTA 等计算机程序在 HONEYWELL DPS-8 计算机上处理^[12].

结 果 与 讨 论

2 质子结合常数以及金属离子的配合物生成常数是在一个相当宽广的配位体浓度范围和不同的金属离子与配位体比例下, 经过各种配合质体的化学模型选择而测定的^[13]. 结果如图 1 所示.

表 1 结果表明, **2** 与金属离子 1:1 配合物的生成常数稳定性次序 Cu²⁺ > Mn²⁺ > Zn²⁺ > Mg²⁺ > Ca²⁺, 基本上符合 Irving-Williams 规律, 与去甲基斑蝥酸的结合能力^[14] 相当. 然而, Mn²⁺-**2** 配合物的稳定性显示反常. 通常锌的配合物比锰的稳定, 在这里 Mn²⁺ 却比

表 1 2 质子结合常数和配合物生成常数 ($37 \pm 0.1^\circ\text{C}$, $150 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$ NaCl)

体系	pqr	$\log \beta_{pqr}$	标准偏差	残差平方和	MINIQUAD R 因子	实验点
2-H	101	5.640	0.005	4.2×10^{-6}	0.011	230
	102	9.329	0.008			
2-Mg	110	2.733	0.013	1.8×10^{-6}	0.008	230
	111	7.172	0.044			
	211	10.005	0.047			
2-Ca	110	2.623	0.012	1.8×10^{-6}	0.008	229
	111	4.571	0.033			
2-Mn	111	9.517	0.027	3.2×10^{-6}	0.011	247
	111	10.657	0.044			
	112	13.245	0.046			
2-Fe(II)	211	14.576	0.053	2.7×10^{-6}	0.006	210
	110	5.237	0.016			
	111	8.498	0.020			
2-Cu	210	8.617	0.026	3.0×10^{-6}	0.007	304
	211	13.978	0.017			
	110	4.119	0.010			
2-Zn	111	8.017	0.017	2.4×10^{-6}	0.006	314
	211	12.090	0.019			
	111	9.279	0.013			
2-Al	11-1	1.565	0.015	3.0×10^{-6}	0.005	315
	211	13.585	0.028			
	111	9.279	0.013			

注: $\beta_{pqr} = [\text{L}_p\text{M}_q\text{H}_r] / [\text{L}]^p[\text{M}]^q[\text{H}]^r$.

表 2 若干二元羧酸的质子结合常数和配合物生成常数

中心离子 配位体	H β_1	β_2	Mg	Ca	Mn	Cu	Zn
邻苯二甲酸	4.92	7.68		1.07	2.74*	3.15	2.2
丁二酸	5.24	9.21	1.18	1.20	1.48	2.60	1.76
顺丁烯二酸	5.83	7.58		1.10	1.68	3.4	2.0
反丁烯二酸	4.10	6.25		0.48	0.99	2.51*	
氧联二乙酸	3.93	6.72	1.8	3.38	2.53	3.93	3.61
氧联二丙酸	4.62	8.39			2.0	2.53	3.13
2	5.640	9.323	2.733	2.623	4.571	5.237	4.119

注: (1) 皆为 1:1 配合物生成常数;

(2) 2 的条件为 37°C , $I=150 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$ NaCl; 其余皆为 25°C , $I=0.1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ KNO₃; 有 * 者 $I=0$.比 Zn^{2+} -2 稳定.

与邻苯二甲酸、丁二酸、3, 3'-氧联二丙酸等二元羧酸相比较, 2 显示了与金属离子较强的配位能力^[4](表 2). 特别是氧联二元羧酸, 尽管它们的二元羧酸的结合质子能力与 2 相近, 但配位能力却与 2 有很大差异. 这可能主要是由于环氧原子参与配位形成多个螯环的缘故, 这点已为 Cu^{2+} -2 单晶 X-射线分析的结果所证实^[15].

2 与金属离子所生成的各配合质体的分布情况如图 1 所示. 显然, 作为药物分子 2 进入人体的体液(例如血液等)后, 由于药物分子的配位体性质, 各生命金属元素相互竞争 2. 从图 1 中可见, 在 pH 为 2—4 范围内, 该混合体系中主要由各种金属离子和 2 的质子配合物所组成, 但是游离的 2 和 Fe^{2+} -2 的配合质体占很大的比例, 在 pH 为 4—6 区域时, Cu^{2+} -2 占了优势; 在 pH 为 6—8 区域中, 体系中占压倒优势的是 Zn^{2+} -2 配合物. 然而, 当我们用 ESTA 程序对配位体 2 的浓度作扫描时发现, 在低浓度时(约在 10^{-4} — $10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$), Zn^{2+} -2 和

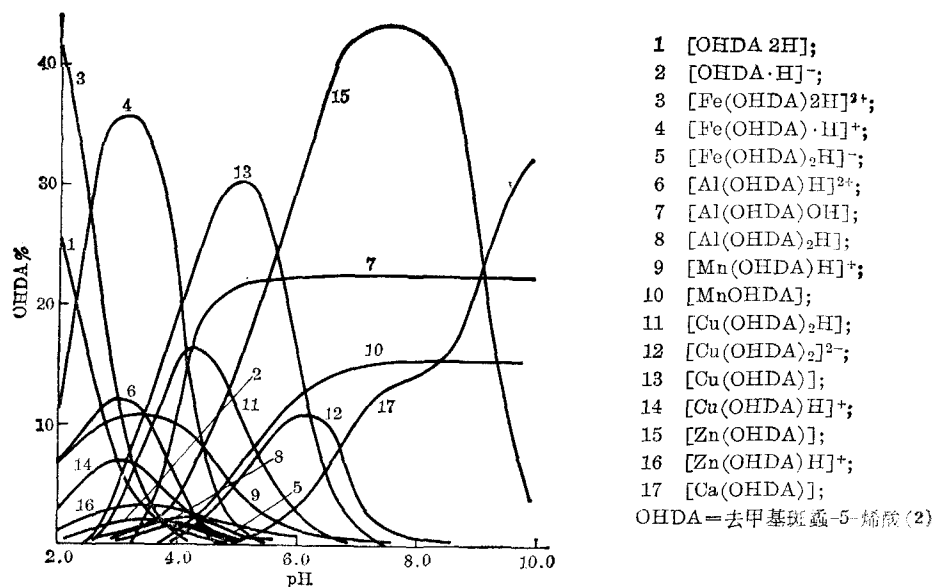
图1 M^{2+} -OHDA 配合质体分布图

表3 2 浓度变化对配位质体百分含量的影响 (pH=7.4)

2	Cu-2	Zn-2	Mn-2	Ca-2	Mg-2	2
7.655×10^{-3}	0.1	60.5	27.7	4.4	5.7	
1.759×10^{-3}	0.0	53.1	41.5	2.0	2.6	
2.101×10^{-4}		49.4	46.0	1.7	2.2	
2.146×10^{-5}		49.0	46.6	1.7	2.1	
2.150×10^{-6}		48.9	46.6	1.6	2.1	
2.151×10^{-7}		48.9	46.6	1.6	2.1	

Mn^{2+} -2 几乎各占一半, 后者也成为溶液中主要的配合质体(表3)。这表明在低浓度时 2 对锰、锌等生命必需元素有较大的影响, 它较易于干扰这些金属元素在体内的正常分布和代谢。目前, 我们虽然还没有直接证据表明该药物作用于癌细胞的含锌、锰的酶、金属蛋白或者核酸, 还有待于进一步深入工作和积累更多的研究结果。然而, 现已查明, DNA 和 RNA 的许多酶确实是含镁、锰、锌的金属酶或金属激酶。在我们迄今为止研究过的几种抗癌活性化合物的金属离子结合能力中都呈现对锰、锌的异常^[9, 16-18]; 在云南个旧锡矿中肺癌患者头发的微量元素谱分析表明, 他们的头发中锰含量也呈现异常^[19]。

有文献报道 Al^{3+} -2 可以作为除草剂^[20, 21]。 Al^{3+} -2 体系的配合质体组成研究表明, 铝离子可以和 2 生成 $Al(OHDA)(OH)$ 和 $Al(OHDA)_2H$ ($OHDA=2$) 等配合质体。它们都是不荷电的中性配合物分子。无疑, 这些中性配合物极易透过植物的细胞壁进入植物体内。在那里铝离子可以以 Al^{3+} -2 配合物的形式发挥其生理功能, 或者铝离子作为 2 的良好载体参与 2 在植物体内的新陈代谢。

本文系中国科学院科学基金资助的课题。

参 考 文 献

- [1] 李时珍, 本草纲目, 第40卷, 人民卫生出版社(影印版), 北京, 1957, 第1528页.
- [2] Baranger, P., *Fr. Med.*, 1967, [Chem. Abstr., 1968, 69, 12925t].
- [3] 上海市医药工业公司编, “肿瘤治疗药物介绍”, 上海, 1980, 第89页.
- [4] 崔振宇, 徐树岩, 王淑琴, 黄东涛, 王广生, 药学通报, 1984, 19, 567.
- [5] 张水泉, 药理学报, 1981, 16, 784.
- [6] 李德华, 李乃宽, 张淑坤, 郝小阁, 郑 瑞, 马克韶, 王振立, 中华医药杂志, 1980, 60, 410.
- [7] Shimi, I. R.; Zaki, Z.; Shoukry, S.; Medkat, A. M., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1982, 18, 785.
- [8] Miller, J. A.; Neuzil, E. F., “Modern Experimental Organic Chemistry”, D. C. Heath and Company, Massachusetts, 1982.
- [9] Huang, Z.-X.; May, P. M.; Williams, D. R., *Inorg. Chim. Acta*, 1981, 56, 41.
- [10] Rossotti, F. J. C.; Rossotti, H., *J. Chem. Educ.*, 1965, 42, 375.
- [11] 徐息良, 黄仲贤, 化学学报, 1986, 44, 1005.
- [12] 黄仲贤, 徐息良, 高等学校化学学报, 1986, 7, 655.
- [13] 李荣昌, 袁培埏, 吴炳辅, 王 夔, 王广生, 分子科学与化学研究, 1983, 39.
- [14] Martell, A. E.; Smith, R. M., “Critical Stability Constants”, Vol. 3, Plenum Press, New York and London, 1977.
- [15] 陈鸣琴, 黄仲贤, 杨力伟, 结构化学, 待发表.
- [16] Huang, Z.-X.; Williams, D. R.; Creighton, A. M., *Agents Actions*, 1982, 12, 537.
- [17] Huang, Z.-X.; Williams, D. R.; Creighton, A. M., *Inorg. Chim. Acta*, 1985, 107, L29.
- [18] 黄仲贤, 徐息良, 吴 飙, 无机化学, 1986, 2, 14.
- [19] 徐辉碧, 私人通讯.
- [20] Paterson, W. G., *Proc. South. Weed Sci. Soc.*, 1969, 22, 324.
- [21] Geiger, R. W., *Ger Offen.* 2, 036, 671, 1971, [Chem. Abstr., 1971, 75, 34390r].

Binding Ability of Antitumour Compound 7-Oxabicyclo-[2. 2. 1]-hept-5-ene-2, 3-dicarboxylic Acid to Metal Ions

Huang Zhong-Xian* Yang Li-Wei Zhou Chun-Er

(Department of Chemistry Fudan University, Shanghai)

Abstract

The binding ability of antitumour compound 7-oxabicyclo-[2. 2. 1]-hept-5-ene-2, 3-dicarboxylic acid (OHDA) to essential metal ions has been studied potentiometrically at $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ and $150 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$ NaCl. Comparing to other dicarboxylic acids OHDA complexes show extra stability implying the ligation of epoxy oxygen atom to metal ions. The coordination of epoxy oxygen donor has been proved by X-ray crystal diffraction measurements of M^{2+} -OHDA complexes. Speciation studies illustrate that in the region of pH 6—8 the dominant complex species is Zn^{2+} -OHDA, but it is very interesting to note that at low OHDA concentration (10^{-4} — $10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$) the Mn^{2+} -OHDA complex species shares the predominant position with Zn^{2+} -OHDA in the complex system. This fact may be related to the antitumour activity of some ligand drug molecules by disturbing normal distribution and metabolism of essential metal ions.