

多吡啶金属配合物的合成及药物活性^{*}

刘 杰¹, 梅文杰¹, 杨喜贵², 刘建忠¹, 计亮年¹

(1. 中山大学化学与化学工程学院, 广东 广州 510275;

2. 大庆第八采油厂, 黑龙江 大庆 163000)

摘 要: 设计合成了钌、钴多吡啶配合物, 在体外细胞培养内, 采用 MTT 染色法, 对其进行了抗肿瘤活性的筛选, 用于实验的肿瘤细胞有人白血病细胞株 (HL-60), 肝癌细胞株 (HepG-2), 测定了配合物在细胞培养内对肿瘤细胞的抑制作用. 结果表明: 3 种配合物 $[\text{Co}(\text{bpy})_2(\text{PIP})]^{3+}$ 、 $[\text{Co}(\text{phen})_2(\text{PIP})]^{3+}$ 、 $[\text{Ru}(\text{bpy})(\text{pztp})_2]^{2+}$ 对 HL-60 和 HepG-2, 均表现出强烈的抑制作用, 配合物的浓度为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, 对肿瘤细胞生长的抑制率在 72% ~ 86% 之间, 配合物的毒性实验表明: 浓度为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, 对 MDCK 和 Vero 细胞无毒性. 说明配合物具有选择性的杀伤肿瘤细胞的作用.

关键词: 多吡啶金属配合物; 抗癌活性; 合成

中图分类号: O612.2 **文献标识码:** A

由于抗癌药物一般具有很强的毒副作用, 并且某些肿瘤对临床已经应用的药物容易产生抗药性, 肿瘤株也容易发生变异; 所以开发能克服抗药性或具有广谱抗肿瘤活性的化合物成为目前及今后的研究重点.

1969 年首次报道顺铂 (Cis-platin, 顺氯铂氨) 对肿瘤有强烈抑制作用, 自此引起了人们对金属配合物抗肿瘤药物研究的重视^[1,2]. 金属配合物与 DNA 靶分子的键合是其具有药物活性的基础, 如具有抗癌活性的顺铂类配合物与 DNA 的作用属于共价结合的方式, 纺锤毒素 (netropsin)、偏端霉素 (distamycin) 等药物小分子都是以沟区结合方式结合在 DNA 的小沟中; 一些药物分子通过插入 DNA 令 DNA 构象发生改变, 使其不能或不易复制, 而显出抗肿瘤、抗病毒的活性^[3], 如抗癌药物阿霉素就是典型的 DNA 插入试剂. 由于多吡啶金属配合物与 DNA 的作用有插入结合、静电结合及外部结合的多种模式, 因此, 多吡啶金属配合物的药物化学继而成为人们关注的热点^[4,5], 尤其是对金属多吡啶配合物药物活性作用机理的研究至今仍很少报道, 阐明配合物生物活性的化学基础将对进一步设计合成高效、低毒、无抗药性的新一代金属多吡啶配合物有重要意义.

1 实验部分

1.1 材 料

肝癌细胞 (HepG-2) 和人白血病细胞 (HL-60), 均来自中国医学科学院医药生物技术研究所.

^{*} 收稿日期: 2000-09-18; 作者简介: 刘 杰 (1964 ~), 女, 博士后; 研究方向: 配合物的合成及药物活性.

1.2 抗肿瘤活性实验

采用体外细胞培养法对合成的钕、钴多吡啶配合物进行抗肿瘤活性实验,选择肝癌等肿瘤细胞,用 RPMI1640 培养液将细胞稀释成密度约为 5×10^5 个/mL 的细胞悬液,加入 96 孔细胞培养板中,每孔加入 200 μL 的肿瘤细胞悬液,化合物用灭菌生理盐水进行溶解,采用超声波灭菌,然后,在无菌操作下稀释化合物,质量浓度分别为 100、50、5 $\mu\text{g/mL}$,向加入肿瘤细胞的培养板加入各浓度的化合物溶液,每孔 200 μL ,同时设细胞对照组,37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 温箱中孵育 24 h,每孔加入 MTT 溶液 20 μL ,再加入 20 μL DMSO 溶解,在 570 nm 下,用酶标仪测定各孔的光密度(A)值,根据光密度值,计算各孔肿瘤细胞的存活率.实验重复 3 次,取其平均值.

1.3 多吡啶钕配合物的合成和结构

多吡啶金属配合物的合成按文献[6,7]方法,并作了必要的改进.配体的结构如图 1 所示.

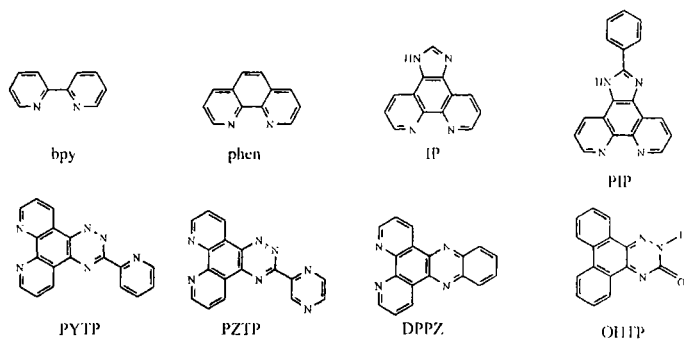


图 1 配体的结构

2 结果与讨论

2.1 多吡啶金属配合物的抗肿瘤活性评价

采用 MTT 法进行了抗肿瘤活性的测试,被测试化合物选择 3 个质量浓度,即 100、50、5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,通过测定的 A,计算各组肿瘤细胞的存活率,并与阴性对照(不加药物)做对比,计算加药组肿瘤细胞的存活率.

评价一种化合物的药效,通常用其半数有效浓度 IC_{50} 来表示, IC_{50} 是抑制肿瘤细胞 50% 生长的药物浓度, IC_{50} 越小,说明药物在很小的浓度就可以抑制肿瘤细胞的生长,潜在的抗肿瘤活性更好.考虑了配合物对正常细胞的毒性情况,我们认为,加药组肿瘤细胞的存活率小于 50% 时,说明化合物有效或有较好的活性;当化合物的半数有效浓度 IC_{50} 小于 50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,也说明化合物具有一定的抗肿瘤活性.表 1 列出了化合物抗肿瘤活性的结果.

2.2 抗肿瘤活性与结构的关系

配合物 $[\text{Co}(\text{bpy})_2(\text{PIP})]^{3+}$ 、 $[\text{Co}(\text{phen})_2(\text{PIP})]^{3+}$ 、 $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{pzt})_2]^{2+}$ 表现出较好的抗肿瘤活性,可以发现,配合物的抗肿瘤活性与配体的结构有一定的关系,配体中有 bpy 的配合物通常表现出良好的抗肿瘤活性,配体为 PIP 的 $[\text{Co}(\text{bpy})_2(\text{PIP})]^{3+}$ 、 $[\text{Co}(\text{phen})_2(\text{PIP})]^{3+}$ 、 $\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{pzt})_2]^{2+}$ 配合物对人白血病细胞株 HL-60 和人肝癌细胞株 HepG-2 均表现出良好

的抗肿瘤活性,而且抑制效果无显著差异. $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{dppz})]^{2+}$ 对人白血病细胞株 (HL-60) 表现出一定的活性,但是对人肝癌细胞株 HepG-2 未表现出抑制作用.

表1 化合物抗肿瘤活性

配合物	ρ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	HL-60		HepG-2	
		抑制率/% ¹⁾	IC_{50} ²⁾	抑制率/%	IC_{50}
$[\text{Co}(\text{bpy})_2(\text{IP})]^{3+}$	100	42	— ^{*)}	22	— ^{*)}
	10	— [*]		— [*]	
	5	— [*]		—	
$[\text{Co}(\text{bpy})_2(\text{PIP})]^{3+}$	100	76	9.5	96	6.5
	10	52		72	
	5	30		41	
$[\text{Co}(\text{phen})_2(\text{PIP})]^{3+}$	100	85	7.0	75	9.4
	10	72		52	
	5	35		35	
$[\text{Co}(\text{phen})_2(\text{IP})]^{3+}$	100	52	89.4	42	— ^{*)}
	10	35		— [*]	
	5	24		—	
$[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{ohtp})]^{2+}$	100	34	— ^{*)}	34	— ^{*)}
	10	— [*]		— [’]	
	5	— [*]		—	
$[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{pztp})]^{2+}$	100	38	— ^{*)}	58	55
	10	22		42	
	5	— [*]		—	
$[\text{Ru}(\text{pztp})_2(\text{bpy})]^{2+}$	100	78	8.7	78	8.7
	10	59		59	
	5	24		24	
$[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{pytp})]^{2+}$	100	51	94.7	52	80
	10	34		36	
	5	— [*]		— [’]	
$[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{pztp})]^{2+}$	100	74	6.7	84	12.6
	10	65		49	
	5	42		32	
$[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{pytp})]^{2+}$	100	33	51	80	22
	10	— [*]		46	
	5	— [*]		27	
$[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{dppz})]^{2+}$	100	54	88.0	72	9.4
	10	25		53	
	5	12		27	
$[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{dppz})]^{2+}$	100	34	— ^{*)}	44	— ^{*)}
	10	— [*]		— [’]	
	5	— [*]		—	

1) The inhibitory rate on tumor cells less than 10%; 2) The 50% inhibitory concentration (IC_{50}) is defined as concentration that suppresses tumor cells by 50%; 3) * The inhibitory rate against tumor cells less than 50% at testing concentration of the complexes; * * All the complexes are in perchlorate form except that $[\text{Co}(\text{bpy})_2(\text{PIP})]^{3+}$ and $[\text{Co}(\text{phen})_2(\text{PIP})]^{3+}$ are in chloride form

参考文献:

- [1] VILCHEZ F Ç, VILAPLANA R, BLASCO C, et al. Solution studies of the antitumor complex dichloro 1,2-propylenediaminetetraacetate ruthenium(III) and of its interactions with proteins[J]. J Inorg Biochem, 1998, 71:45.
- [2] DEPENBROCK H, SCHMELCHER S, PETER R, et al. Preclinical activity of trans-indazolium [Tetrachlorobisindazolruthenate(III)] against tumour colony-forming units and haematopoietic progenitor cells[J]. Eur J Cancer, 1997, 33:2404.
- [3] FRUHAUF S, ZELLER W J. New platinum, titanium, and ruthenium complexes with different patterns of DNA damage in rat ovarian tumor cells[J]. Cancer Res, 1991, 51:2943.
- [4] BIRCH N J. Inorganic pharmacology of lithium[J]. Chem Rev, 1999, 99:2659.
- [5] WONG E, GIANDOMENICO C M. Current status of platinum-based antitumor drugs[J]. Chem Rev, 1999, 99:2451.
- [6] SULLIVAN B P, SALMON D J, MEYER T J. Mixed phosphine 2,2'-bipyridine complexes of ruthenium[J]. Inorg Chem, 1978, 17:3334.

Synthesis and Medicine Activity of Polypyridyl Metals Complexes

LIU Jie^{*}, MEI Wen-jie, YANG Xi-gui, LIU Jian-zhong, JI Liang-nian

Abstract: A series of metal complexes of polypyridine have been synthesized. The anticancer activities of these complexes were investigated by MTT on two human tumor cells (HepG-2) and human leucocythemia cancer cells (HL-60). It's found that there are three complexes $[\text{Co}(\text{bpy})_2(\text{PIP})]^{3+}$, $[\text{Co}(\text{phen})_2(\text{PIP})]^{3+}$ and $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{pztp})_2]^{2+}$, behave high anticancer activity to HL-60 and HepG-2 cells. When the concentration of these complexes is 100 (g/mL, the inhibitory rate for cancer cells is 72% ~ 86% and the complexes have no toxicity for MDCK and Vero cells. It is indicated that these complexes can inhibit cancer cells selectivity. The correlation between the anticancer activity and the structure of complexes has been discussed briefly.

Keywords: polypyridyl metal complexes; antitumor activity; synthesis

* School of Chemistry Chemical Engineering, Zhongshan University, Guangzhou 510275, China