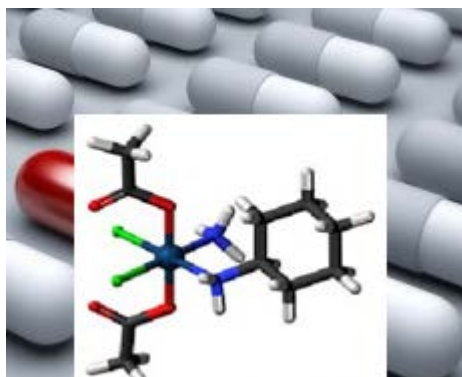


問題 14. 抗癌剤としての白金錯体



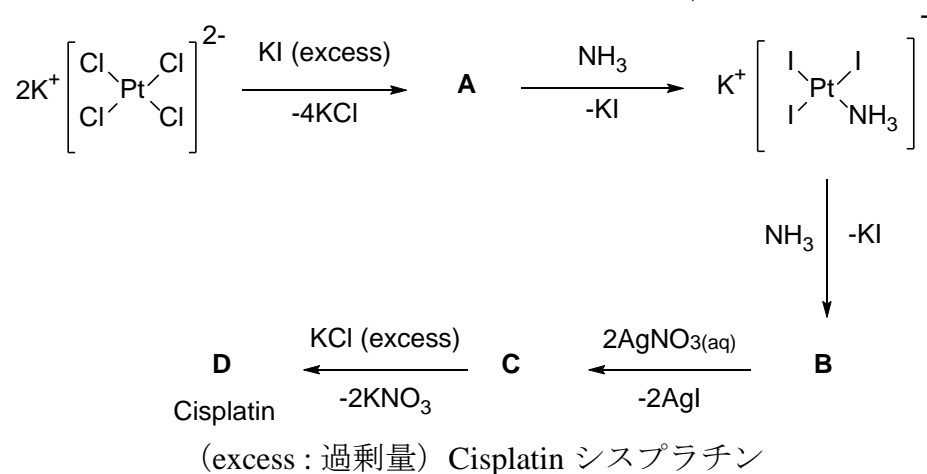
金属を主体にした医薬品に基づく医薬品無機化学は、金属イオン・金属錯体、またこれらの臨床上の応用と関係のある研究分野として大まかに定義される。医薬品無機化学は抗癌剤であるシスプラチンの発見から発展した新しい研究分野である。シスプラチン(*cis*-ジアンミンジクロリド白金(II))は黄色い粉末で、様々な腫瘍の治療に広く用いられる抗癌剤である。特に精巣、卵巣、頭頸部の腫瘍の治療に使われる。

$\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ からシスプラチンは合成されるが、シスプラチンの合成法は100年以上前に発表されてからいくつかの改善がされてきた。合成する上で主に問題となるのは不純物の発生と、副生成物のトランスプラチンの生成である。現在、シスプラチンの合成ルートは主にDharaが1970年代に発表した合成法に基づいている。この方法では最初の段階で $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ を過剰量のKIと反応させ、白金錯体をヨウ素化された類縁体(A)に変換する。その後、 NH_3 を化合物Aに加えると、2つのヨージド配位子が2つの NH_3 配位子と交換される配位子交換によって化合物Bが生成する。Bは黄色の固体である。Bをろ過・乾燥し、 AgNO_3 水溶液と混合する。不溶性の AgI はろ過によって除去され、*cis*-ジアンミンジアqua白金(II)硝酸塩(C)が生成する。その後、過剰量のKClをCの溶液に加えるとシスプラチン(D)が生成する。

この合成法の成功の鍵は、ヨージド配位子の強い*trans*効果である。平面四角形錯体中の、脱離基に対して*trans*位にあるスペクター配位子Tは置換反応の速度に影響を与える。この現象を*trans*効果と呼ぶ。重要なことは、強力な σ 供与性配位子もしくは π 受容性配位子が*trans*位における配位子の置換を大幅に加速することだ。*trans*効果は下記の順番に従う。

Tが σ 供与体である場合: $\text{OH}^- < \text{NH}_3 < \text{Cl}^- < \text{Br}^- < \text{CN}^-$, $\text{CH}_3^- < \text{I}^- < \text{SCN}^- < \text{PR}_3, \text{H}^-$

Tが π 受容体である場合: $\text{Br}^- < \text{I}^- < \text{NCS}^- < \text{NO}_2^- < \text{CN}^- < \text{CO}, \text{C}_2\text{H}_4$



14.1. 化合物A–Dの分子式を書け。

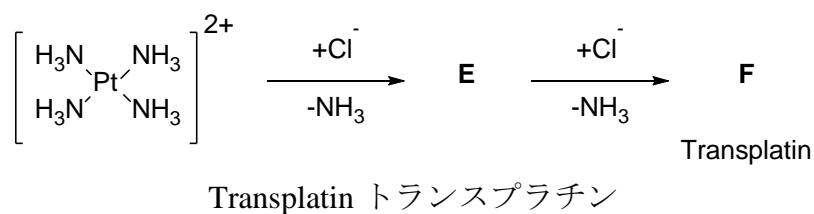
14.2. 化合物 A–D の構造式を書け。

14.3. 錯体 Dは極性を持つか?

14.4. 結晶場理論を考慮し錯体 D(シスプラチン)の d 軌道分裂の様子を描け。また、電子配置図を示せ。

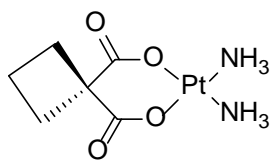
14.5. 錯体 A の磁性を決定せよ。

シスプラチンはDNAに結合し、架橋を形成する。架橋によってプログラム細胞死(アポトーシス)が引き起こされる。しかしながら、平面四角形構造をもつ別の構造異性体であるトランスプラチン、つまり *trans*-ジアンミンジクロリド白金(II) (化合物 F)は癌の治療に効力を示さない。トランスプラチンは $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ から合成される。下図に示されるように、 $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ に2つのCl⁻配位子が1つずつ段階的に加えられることでトランスプラチン(F)が生成される。

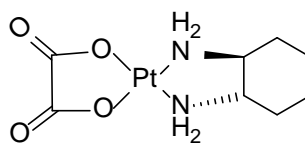


14.6. 化合物 E と F の構造式を書け。

ジアミン白金(II)であるシスプラチン、カルボプラチンそしてオキサリプラチンといった最も重要な類の抗癌剤は幅広い種類の癌の化学療法に広く用いられる。



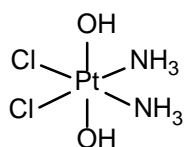
Carboplatin



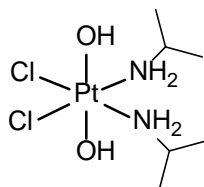
Oxaliplatin

Carboplatin カルボプラチン Oxaliplatin オキサリプラチン

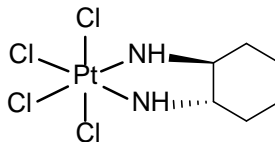
しかしながら、これらの抗癌剤の治療指数は比較的小さい。病気の進行につながる強い毒性や耐性の発現といった理由から、これらの抗癌剤の使用はしばしば悩ましいものになる。最近では、オキソプラチン、イプロプラチン、オルマプラチン、サトラプラチンが白金錯体として(オキソプラチンは)臨床的に、もしくは臨床試験で用いられている。



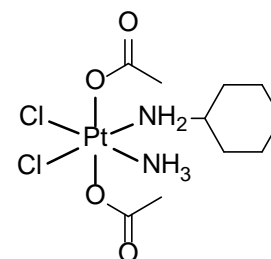
Oxoplatin



Iproplatin



Ormaplatin



Satraplatin

Oxoplatin オキソプラチン Iproplatin イプロプラチン
Ormaplatin オルマプラチン Satraplatin サトラプラチン

14.7. 上の全ての錯体は同じ立体配置をもち、中心にある白金の酸化数も同じである。

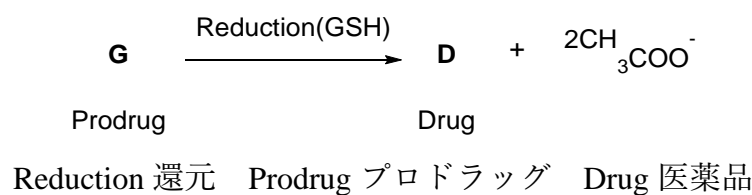
白金の酸化数と、錯体の立体配置を答えよ。

14.8. シスプラチンかサトラプラチンのどちらの白金錯体の方が置換反応に対して速度論的により不活性であるか答えよ。

14.9 オキソプラチンは錯体 $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{OH})_2]$ の異性体の一つである。全ての立体異性体を描け。また、キラリティを持つものを示せ。

白金錯体(オキソプラチン、イプロプラチン、オルマプラチン、サトラプラチン)は、チオール、アスコルビン酸、グルタチオン(GSH)といった生物学的還元剤によって主に細胞内で活性化されて癌細胞を殺すプロドラッグだと考えられる。

例えば、ある研究によると下図のように、サトラプラチンに似た構造式を持つ *cis,trans,cis*-[PtCl₂(OCOCH₃)₂(NH₃)₂] (プロドラッグ **G**) は癌細胞(A2780, A2780cisR, および HT-29)の水抽出物によって還元され、酢酸イオンが遊離するとともにシスプラチン(医薬品 **D**)が生成する。



14.10. 化合物 **G** の構造式を書け。

14.11. 化合物 **G** 中の金属イオンの d 軌道分裂の様子を描け。また、電子配置を書け。

14.12. 化合物 **G** は常磁性か反磁性かを決定せよ。

14.13. 錯体**G**は単斜晶系の結晶になる。結晶のパラメーターは以下の通りになる。

単位格子の辺の長さ : $a = 14.9973 \text{ \AA}$, $b = 8.57220 \text{ \AA}$, $c = 11.1352 \text{ \AA}$

単位格子中の角 $\beta = 126.7690^\circ$ 、単位格子中の分子数 (Z) = 4

$M = 436.16 \text{ g/mol}$ (ただし錯体は結晶構造中に一分子の水を含む。)

この錯体の密度 (ρ) を計算せよ。

ヒント : 単斜晶系の体積は $V = a \times b \times c \times \sin \beta$ となる。