

• 研究论文 •

配合物[Pd(phen)Cl₂]与腺嘌呤的键合作用研究

高恩君^{*,a} 刘祁涛^b

(^a 沈阳化工学院配位化学研究室 沈阳 110142)

(^b 辽宁大学化学科学与工程学院 沈阳 110036)

摘要 合成并表征了固体三元配合物[Pd(phen)Cl₂] **1**. 以 **1** 和 DNA 的组成小分子腺嘌呤(ade)反应, 获得双核配合物单晶[Pd₂(phen)₂(ade)₂]Cl₂•4.5H₂O (**2**). 配合物 **2** 为正交晶系, 空间群为 *Pnma*, 晶胞参数 *a*=2.1709(9) nm, *b*=1.4378(6) nm, *c*=1.2274(5) nm, $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$, *V*=3.8311(3) nm³, *D_c*=1.729 g/cm³, *Z*=4, *F*(000)=2004, *R*₁=0.0766, *wR*₂=0.1526. phen 配体以两个氮原子与钯(II)离子配位, 按生物学原子规范标号, ade 以 N(3), N(9)原子与钯(II)离子桥联配位, 形成双核混配型配合物.

关键词 钯(II); 腺嘌呤; 配合物

Study on Linkage Action of Complex [Pd(phen)Cl₂] and Adenine

GAO, En-Jun^{*,a} LIU, Qi-Tao^b

(^a Laboratory of Coordination Chemistry, Shenyang Institute of Chemical Technology, Shenyang 110142)

(^b Institute of Chemical Science and Engineering, Liaoning University, Shenyang 110036)

Abstract Solid ternary complex [Pd(phen)Cl₂] (**1**) was synthesized and characterized. Complex **1** was reacted with adenine (ade) of DNA and single crystal of binuclear complex [Pd₂(phen)₂(ade)₂]Cl₂•4.5H₂O (**2**) was obtained. Complex **2** belongs to orthorhombic system with space group *Pnma*, *a*=2.1709(9) nm, *b*=1.4378(6) nm, *c*=1.2274(5) nm, $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$, *V*=3.8311(3) nm³, *D_c*=1.729 g/cm³, *Z*=4, *F*(000)=2004, *R*₁=0.0766, *wR*₂=0.1526. Two nitrogen atoms of phen and N(3), N(9) of ade coordinated with Pd(II).

Keywords palladium(II); adenine; complex

以顺铂为代表的金属配合物作为抗癌药物的临床应用具有划时代意义, 许多铂(II)配合物作为潜在的药物已被广泛研究^[1~4]. 由于钯(II)与铂(II)配合物在结构和性质上的相似性, 近年来其配合物在抗肿瘤方面的研究引起重视^[5~9]. Mital 等^[10]详细研究了单核配合物[M(L)(A)] (*M*=Pt²⁺, Pd²⁺, *L*=bipy, phen, A⁻=氨基酸根或氯离子)对老鼠肝脏细胞的转录活性, 发现其中的配合物[Pd(phen)Cl₂]活性好于相应的[Pt(phen)Cl₂]. 腺嘌呤 ade 是组成 DNA 分子的碱基之一, 合成 ade 与活性配合物生成的新化合物, 可作为配合物-DNA 的简单作用模型, 根据新化合物的空间结构和 ade 与金属离子的键合位点, 有助于了解活性配合物的生物学机理. 为此我们

以配合物[Pd(phen)Cl₂]和 ade 反应, 合成了新配合物[Pd₂(phen)₂(ade)₂]Cl₂•4.5H₂O, 根据其分子结构, 讨论了 ade 与钯(II)离子的配位键合和分子间的相互作用情况.

1 实验

1.1 仪器和试剂

Finnigan EA1112 元素分析仪, Mercury-300 MHz NMR 仪; Bruker smart CCD X 射线衍射仪; 氯化钯、邻菲罗啉(phen)和氯化钾为分析纯试剂, 腺嘌呤(ade)为生化试剂.

* E-mail: ejgao@yahoo.com.cn

Received October 30, 2004; revised December 24, 2004; accepted January 24, 2005.

辽宁省自然科学基金(No. 20022018)、辽宁省教育厅基金(No. 2004C021)和沈阳化工学院博士基金资助项目.

1.2 配合物的合成

[Pd(phen)Cl₂] (**1**)的合成: 将 20 mL, 5 mmol 自制的 K₂[PdCl₄]水溶液与 20 mL, 5 mmol 的 phen 乙醇溶液混合, 在搅拌下用 0.5 mol/L KOH 溶液调节混合物 pH 值为 4.47, 继续搅拌 1 h, 维持 pH 值基本不变, 于 50 °C 下加热旋转蒸发溶剂, 将土黄色沉淀物用去离子水洗涤多次, 真空干燥, 得配合物 **1**.

[Pd₂(phen)₂(ade)₂]Cl₂·4.5H₂O (**2**)单晶制备: 将 0.3 mmol ade 溶于 20 mL 热的去离子水中, 搅拌至 ade 全溶. 将此溶液与 20 mL 含 0.3 mmol 的配合物 **1** 的乙醇/水混合溶液混合, 用 0.5 mol/L KOH 溶液调节混合物 pH 值为 8.75, 继续搅拌 2 h, 至溶液相对透明, 滤去少量不溶物, 将清液置于烧杯中, 40 d 后有棕红色透明晶体析出.

1.3 配合物 2 的晶体结构测定

取 0.32 mm×0.22 mm×0.20 mm 大小的单晶置于 Bruker CCD 晶体衍射仪上, 用石墨单色化的 Mo K α ($\lambda=0.071073$ nm)辐射为光源, 在 293(2) K 温度下, $1.88^\circ\leq\theta\leq25.02^\circ$ 范围内, 共收集 14914 个独立衍射点, 其中可观察衍射点 [$I>2\sigma(I)$]有 3435 个. 晶体结构由直接法解出^[11]. 对所有非氢原子坐标及各向异性参数进行全矩阵最小二乘法修正. 晶体为正交晶系, 空间群为 *Pnma*, $a=2.1709(9)$ nm, $b=1.4378(6)$ nm, $c=1.2274(5)$ nm, $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$, $V=3.8311(3)$ nm³, $D_c=1.729$ g/cm³, $Z=4$, $F(000)=2004$, $R_1=0.0766$, $wR_2=0.1526$.

2 结果和讨论

2.1 配合物[Pd(phen)Cl₂] (**1**)的组成分析

配合物 **1**: Anal. calcd for C₁₂H₈N₂Cl₂Pd: C 40.31, H 2.26, N 7.84; found C 40.20, H 2.29, N 7.69. ¹H NMR δ (参考图 1, 配体 phen 中氢原子上的碳原子标号与图 1 中该配体在配合物 **2** 中的标号一致), phen: H1 (1A), H2 (2A), H3 (3A), H5 (5A)各为 9.100~9.119, 8.490~8.522, 7.764~7.805, 8.006; 配合物 **1**: 9.405~9.410, 8.930, 8.060, 8.187~8.190. 配合物 **1** 中的 phen 配体与自由配体中相应碳上氢原子的化学位移相比较, 不同程度地向低场方向移动, 即化学位移增大, 说明 phen 配体已与钯(II)离子形成配位键, 为 phen 中两个氮原子与钯(II)离子配位. 因此推测配合物 **1** 的化学式为[Pd(phen)Cl₂].

2.2 配合物 2 的分子结构

众所周知, 顺铂的抗癌机理是鸟嘌呤 N(7)原子与铂(II)离子配位, 最终形成对 DNA 分子的链内交联作用模式. 其它一些铂(II)配位化合物也多与核苷酸碱基上 N(7)原子形成配位键^[12~14]. 因此, 研究具有生物活性的

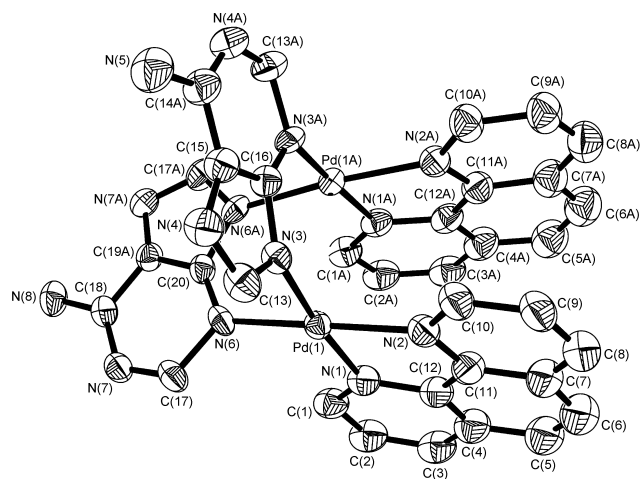


图 1 配合物 **2** 分子结构图

Figure 1 Molecular structure of complex **2**

金属配合物与碱基的键合作用, 确认生物分子与金属离子的共价配位点, 对阐述金属配合物的活性机理具有重要参考价值. 图 1 为配合物 **2** 的分子结构图. 表 1 列出了配合物 **2** 中部分主要键长和键角数据. 由图 1 看出, 两个配体(phen, ade)均与中心钯(II)离子配位, 形成双核混配型配合物. phen 为经典配体, 两个氮原子同时与钯(II)离子形成配位共价键, 形成双五元螯合环结构, 配位键键长为: Pd(1)—N(1) [Pd(1A)—N(1A)] 0.2004 nm, Pd(1)—N(2) [Pd(1A)—N(2A)] 0.2006 nm. 在配合物 **2** 中, 与 phen 配体配位氮原子 N(1), N(2)最近的两个碳原子 C(1), C(10)和最远的碳原子 C(6), C(8)同另一个 phen 上相应碳原子间距离为: C(1)—C(1A) 0.3387 nm, C(10)—C(10A) 0.3595 nm, C(6)—C(6A) 0.4451 nm, C(8)—C(8A) 0.4267 nm, phen 配体间所有 12 个对应的碳原子间平均距离为 0.3954 nm, 表明在配合物 **2** 分子内配体 phen-phen 之间存在较弱的 π - π 堆积相互作用. 在图 1 中, ade 配体以 N(6), N(6A)或 N(3), N(3A)分别与两个钯(II)离子桥联配位, 配位键键长为: Pd(1)—N(6) [Pd(1A)—N(6A)] 0.2005 nm, Pd(1)—N(3) [Pd(1A)—N(3A)] 0.2016 nm. 双核配合物是由 ade 配体桥联作用形成的. 在以 钯(II)离子为中心的单元配位骨架结构中, 键角为: N(1)—Pd(1)—N(3) 174.3°, N(2)—Pd(1)—N(6) 174.3°, 接近 180°, 为较理想的平面四边形结构. 两个金属核 Pd(1)—Pd(1A)间的距离为 0.3026 nm, 即钯(II)-钯(II)之间存在弱相互作用, 这与某些钯(II)双核配合物中金属间的弱作用情况相类似^[15~17].

按生物学的统一规范标记, ade 分子的结构见图 2(a). 在配合物 **2** 中, 上述讨论的 ade 分子序号顺序见图 2(b). 参与配位的 ade 分子的两个氮原子, 生物学规范标记与图 1 中标号对应关系为: N(3)与 N(6)对应, N(9)与

表 1 配合物[Pd₂(phen)₂(ade)₂]Cl₂•4.5H₂O (2)的主要键长(nm)和键角(°)

Table 1 Selected bond distances (nm) and angles (°) of complex 2

Pd(1)—N(1)	0.2004(6)	N(3)—C(13)	0.1360(11)
Pd(1)—N(6)	0.2005(9)	N(4)—C(13)	0.1335(12)
Pd(1)—N(2)	0.2006(6)	N(4)—C(15)	0.137(2)
Pd(1)—N(3)	0.2016(8)	N(4)—C(14)	0.1395(15)
Pd(1)—Pd(1A)#1	0.3026(2)	N(5)—C(14)	0.1449(9)
N(1)—C(1)	0.13900(8)	N(6)—C(20)	0.1333(10)
N(1)—C(12)	0.13900(6)	N(6)—C(17)	0.1366(11)
C(1)—C(2)	0.13900(7)	N(7)—C(19)	0.134(2)
C(2)—C(3)	0.13900(8)	N(7)—C(17)	0.1359(12)
C(3)—C(4)	0.13900(10)	N(7)—C(18)	0.1416(15)
C(4)—C(12)	0.13900(8)	N(8)—C(18)	0.1450(9)
N(3)—C(16)	0.1337(9)	N(8)—C(18)#1	0.1450(9)
N(1)—Pd(1)—N(6)	94.5(3)	N(3)—Pd(1)—Pd(1)#1	81.1(2)
N(1)—Pd(1)—N(2)	80.5(3)	C(1)—N(1)—Pd(1)	127.1(5)
N(6)—Pd(1)—N(2)	174.3(3)	C(12)—N(1)—Pd(1)	112.9(5)
N(1)—Pd(1)—N(3)	174.3(3)	C(11)—N(2)—Pd(1)	112.0(5)
N(6)—Pd(1)—N(3)	89.8(3)	C(10)—N(2)—Pd(1)	128.0(5)
N(2)—Pd(1)—N(3)	95.1(3)	C(16)—N(3)—Pd(1)	124.7(9)
N(1)—Pd(1)—Pd(1)#1	95.9(2)	C(13)—N(3)—Pd(1)	125.3(8)
N(6)—Pd(1)—Pd(1)#1	80.9(3)	C(20)—N(6)—Pd(1)	125.2(9)
N(2)—Pd(1)—Pd(1)#1	97.0(2)	C(17)—N(6)—Pd(1)	123.7(8)

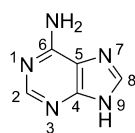
Symmetry code: #1 $-x+2, -y, -z+2$.

图 2(a) ade 的生物学原子标号

Figure 2(a) Biologic serial number of ade

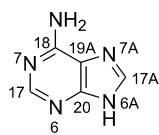


图 2(b) 配合物 2 中 ade 的原子标号

Figure 2(b) Serial number of ade in complex 2

N(6A)对应。

为进一步说明 ade 分子在配合物 2 中的键合情况, 我们测定了 ade 自由分子和其在配合物 2 环境下的 ¹H NMR 谱[均按图 2(a)中生物学标号]。在 ade 自由分子中, H(2), H(8), H(9)的 δ : 7.117, 8.102, 12.872。在配合物 2 中, 上述 ade 的氢原子化学位移向低场移动, 移动至 8.976 和 9.330, 与配位的 N(3)原子相连的 C(2)上氢原子化学位移变化最大, 变化了 1.859。而 ade 配体 N(9)上氢原子化学位移(12.872)在配合物 2 中完全消失, 表明 ade 分子中 N(9)上氢原子离解后, N(9)原子才能与钯(II)离子

配位。配合物 2 晶体是在 40 d 后才析出, 这与常见过渡金属离子配合物单晶一般在一周左右时间内析出的情况有很大差别, 说明 ade 分子中 N(9)原子的配位是一个很慢的过程, 其中必然克服 N(9)原子上氢原子离去而消耗能量。

综上所述, 在配合物 2 分子中, phen 配体两个氮原子与钯(II)离子配位, 按生物学规则标号, ade 分子以 N(3), N(9)原子与两个钯(II)离子桥联配位。ade 作为桥联配体, 使整个配合物 2 具有双核结构。

2.3 配合物 2 分子之间的链接方式

图 3 为配合物 2 分子之间的链接方式图。从图 3 看出, 相邻的配合物分子, phen 配体与 phen 配体之间发生了 π - π 堆积作用, 弱作用距离约为 0.36 nm, 属中等强度堆积。这与某些钯(II)配合物分子之间以 π - π 堆积弱相互作用聚集形成的超分子结构具有相似之处^[11,18]。

3 结论

将配合物[Pd(phen)Cl₂] (1)与腺嘌呤(ade)反应, 获得新配合物单晶, 分子式为[Pd₂(phen)₂(ade)₂]Cl₂•4.5H₂O (2)。在 2 的晶体分子结构中, phen 配体以两个氮原子与钯(II)离子配位, 形成五元螯合环, ade 生物分子以 N(3),

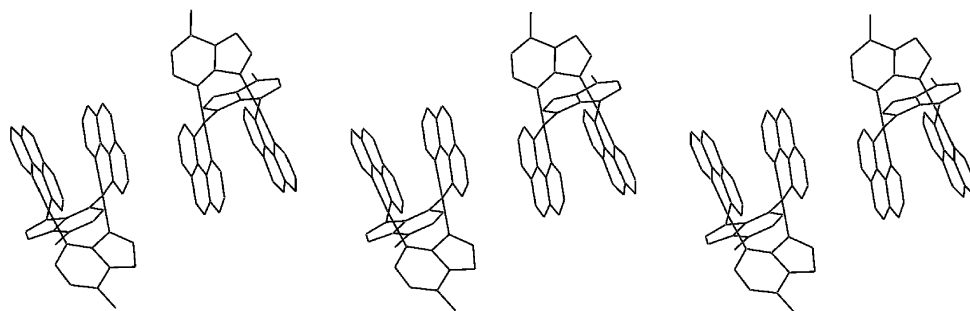


图3 配合物2分子之间的堆积图
Figure 3 Stacking of complex molecules 2

N(9)原子与钯(II)离子桥联配位, 形成双核配位化合物. 在双核配合物分子内, phen 配体之间存在弱的 π - π 堆积相互作用. 配合物2分子之间主要靠 π - π 堆积弱相互作用形成超分子聚合物. ade 作为遗传因子 DNA 的组成小分子, 这种以 N(3), N(9)与配合物[Pd(phen)Cl₂]的配位模式有助于理解该活性配合物的作用机理.

References

- Hanessian, S.; Wang, J. G. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 886.
- Talarico, T.; Phillips, D. R.; Decon, G. B.; Rainone, S.; Webster, L. K. *Invest. New Drugs* **1999**, *17*, 1.
- Yoo, J.; Sohn, Y. S.; Do, Y. *J. Inorg. Biochem.* **1999**, *73*, 187.
- Bierbach, U.; Sabat, M.; Farrell, N. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1882.
- Tusek-Bozic, L.; Furlani, A.; Scarcia, V.; Clercq, E. D.; Balzarini, J. *J. Inorg. Biochem.* **1998**, *72*, 201.
- Zhao, G.-H.; Sun, H.-W.; Lin, H.-K.; Zhu, S.-R.; Su, X.-G.; Chen, Y.-T. *J. Inorg. Biochem.* **1998**, *72*, 173.
- Zhao, G.-H.; Lin, H.-K.; Yu, P.; Sun, H.-W.; Zhu, S.-R.; Su, X.; Chen, Y.-T. *J. Inorg. Biochem.* **1999**, *73*, 145.
- Gao, E.-J.; Liu, Q.-T. *Acta Chim. Sinica* **2002**, *60*, 674 (in Chinese).
- (高恩君, 刘祁涛, 化学学报, **2002**, *60*, 674.)
- Gao, E.-J.; Zhao, S.-M.; Liu, Q.-T. *Acta Chim. Sinica* **2004**, *62*, 593 (in Chinese).
- (高恩君, 赵淑敏, 刘祁涛, 化学学报, **2004**, *62*, 593.)
- Mital, R.; Shah, G. M.; Srivastava, T. S.; Bhattacharya, R. K. *Life Sci.* **1992**, *50*, 781.
- Gao, E.-J.; Zhang, D.; Liu, Q.-T. *Acta Chim. Sinica* **2003**, *61*, 1834 (in Chinese).
- (高恩君, 张丹, 刘祁涛, 化学学报, **2003**, *61*, 1834.)
- Admiraal, G.; Alink, M.; Aitona, G.; Dijt, F.; Van Garderen, C. J.; Graaff, R. A.; Reedijk, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 930.
- Choi, S.; Mahalingaiah, S.; Delaney, S.; Neale, N. R.; Masood, S. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1800.
- Elizondo-Riojas, M. A.; Kozelka, J. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *297*, 417.
- Yu, S. Y.; Fujita, M.; Yamaguchi, K. *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.* **2001**, 3415.
- Lu, C. C.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5272.
- Umakoshi, K.; Yamauchi, Y.; Kojima, Y.; Nakamiya, K.; Kojima, T.; Yamasaki, M.; Kawano, H.; Onishi, M. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 3907.
- Milani, B.; Marson, A.; Zhangrando, E.; Mestroni, G.; Ernsting, J. M.; Elsevier, C. J. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *327*, 188.

(A0410304 CHENG, B.; DONG, H. Z.)