

Na[Sb(cdta)] · 3H₂O 的晶体结构与缺位配位多面体^①

傅毅敏⁺ 谢兆雄 胡盛志*

(厦门大学化学系, 厦门 361005)

胥彬 唐卫东 俞伟娟

(中科院上海药物所, 上海 200031)

报道 Na[Sb(cdta)] · 3H₂O (cdta=1,2-环己二胺四乙酸) 的晶体结构并着重讨论了 Sb(Ⅲ) 原子的畸变五角双锥配位多面体的描述问题。根据分子力学计算, 孤对电子不同取向引起的能量变化与一般氢键键能大小在同一数量级。基于缺位配位多面体的结构参数, 对 Sb-cdta, -edta 和 -pdta 等螯合物系列的螯合强度与抗肿瘤活性的关联进行了讨论, 指出 Sb-N 平均键长 > 2.32 Å 与 N...N 距离 > 2.88 Å 可作为这类 Sb(Ⅲ) 螯合物呈现抗肿瘤活性的直接判据。晶体数据: C₁₄H₂₄N₂NaO₁₁Sb, M_r = 541.09, 单斜晶系, 空间群 P2₁/n, a = 14.514(1), b = 9.211(1), c = 16.102(2) Å, β = 112.94(1)°, V = 1982.4 Å³, Z = 4, D_c = 1.813, D_o = 1.82(1) g · cm⁻³, μ (CuKα) = 12.07 mm⁻¹, F(000) = 1088.3015 个可观测衍射用于最小二乘修正, 最终偏离因子 R = 0.051。

关键词: Sb(Ⅲ) 螯合物, 氨基多羧酸, 晶体结构, 缺位配位多面体, 分子力学计算, 抗肿瘤活性

早在 50 年代我国科学家在研究抗血吸虫病锑剂的同时, 就发现了某些三价锑的氨基酸螯合物对动物肿瘤的抑制作用⁽¹⁾。为探索化学结构与生理活性的关联, 当时曾提出 Sb(Ⅲ) 与螯合剂可能形成某种环状立体结构, 从而较之其它金属螯合物易于解离并渗透细胞膜的假设⁽²⁾。由于历史的原因, 此项研究在 60 年代被迫中断, 以致这类螯合物的真正空间结构长期未能揭晓。

我们于 10 年前着手对这类化合物进行系统的结构分析。对于二胺多羧酸锑(Ⅲ)螯合物, 研究结果证明⁽³⁾: (1) 中心 Sb(Ⅲ) 原子的配位键长参差不齐, 除一般配位键外, 常存在弱配位键或次级键; (2) 孤对电子呈立体活性, Sb(Ⅲ) 的配位多面体均可描述为缺位五角双锥 (ψ -PB); (3) 孤对电子既可呈轴向取向, 正如 VSEPR 理论所料, 也可处于赤道面上, 与 VSEPR 理论相悖 (参见图 1)。例如, 在 Na[Sb(edta)] · 3H₂O 中, 络阴离子 [Sb(edta)]⁻ 呈 C₂ 对称, Sb(Ⅲ) 与孤对电子落在晶体的二重轴上⁽⁴⁾, 如图 1(b) 所示。但在 [Sb(Hedta)] · 2H₂O 中, [Sb(Hedta)] 仅呈近似 C₂ 对称, 孤对电子处于膺二重轴上⁽⁵⁾。不管怎样, 孤对电子有可能于五角双锥赤道平面上这一点毋庸置疑。本文报道二胺多羧酸锑(Ⅲ)螯合物的结构化学研究的最新进展。

1996-02-13 收到; 1996-05-12 接受

①国家自然科学基金资助课题

* 现在美国 Notre Dame 大学化学系

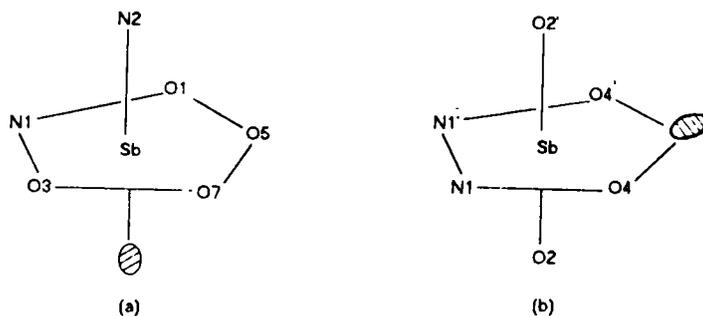


图 1 二胺类 Sb(III)螯合物配位示意

(a) $\text{Na}[\text{Sb}(\text{pdta})]$; (b) $\text{Na}[\text{Sb}(\text{edta})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

1 合成与表征

在搅拌下将 1.30 g 三氯化锑加入 50 mL 40 °C 水中,后缓慢加入环己二胺四乙酸约 2g,以 1N 的 NaOH 溶液调节反应液 pH 值在 2.5~3,反应 4 h 后过滤。滤液经减压蒸馏至约 4 mL 时再行过滤,将滤液倾入 25 mL 无水乙醇中得白色沉淀。将无水乙醇冲洗过的沉淀溶于水中,经溶剂缓慢蒸发即可得到无色晶体。它在加热至 298 °C 时分解,悬浮法测定的密度为 1.82 (1) g cm^{-3} 。

红外光谱用 Nicolet 740 FT-IR 仪记录,扫描范围为 400~4000 cm^{-1} ,样品用 KBr 压片制备。发现仅在 1625 cm^{-1} 附近有一宽峰,说明羧基均与 Sb(III) 原子配位^[6],此判断已为 X 光单晶结构分析所证实。还发现 Sb-cdta 的铵盐与钠盐的 IR 谱图特征相似,可以推断二者结构基本相同。

2 单晶结构分析与描述

在 CAD-4 衍射仪上,选取大小为 0.25 mm × 0.13 mm × 0.05 mm 的单晶,采用经石墨单色化的 $\text{CuK}\alpha$ 射线($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$),以 ω - 2θ 扫描方式在 $\theta < 70^\circ$ 范围内收集到 4011 个独立衍射点,其中 $I > 3\sigma(I)$ 的衍射 3015 个。强度数据经 Lp 因子和经验吸收以及二次消光校正。

应用重原子法和差分 Fourier 图得到所有原子的坐标。对标度因子、非氢原子坐标和各向异性热参数以及氢原子坐标在固定 $B_{\text{iso}} = 4 \text{ \AA}^2$ 情况下进行全矩阵最小二乘修正,最终偏离因子 $R = 0.051$ 和 $R_w = 0.057$ 。 $w = [\sigma^2(F_o) + (0.01F_o)^2 + 1]^{-1}$, $S = 1.057$, $(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.00$, $(\Delta\rho)_{\text{max}}$ 和 $(\Delta\rho)_{\text{min}}$ 分别为 1.81 和 -0.29 e \AA^{-3} 。二次消光系数 $g = 2.59 \times 10^{-7}$ 。全部计算在 486DX2/67 微机上运行 MoLEN 程序包^[7]完成。

非氢原子坐标和热参数见表 1,重要键长和键角见表 2。分子透视图和 Sb(III) 的缺位配位多面体分别见图 2 和图 3。

标题化合物由 Na^+ 离子、 $[\text{Sb}(\text{cdta})]^-$ 络阴离子和 3 个结晶水组成。 Na^+ 离子与 $\text{O}(2)^{\text{a}}$ ($a: x, y+1, z$), $\text{O}(4)^{\text{b}}$ ($b: 1/2-x, 1/2+y, 1/2-z$), $\text{O}(7)$, $\text{Ow}(2)$ 和 $\text{Ow}(3)$ 等 5 个 O 原子形成畸变三角双锥配位构型。 $\text{Na}-\text{O}$ 键长在 2.331(8)~2.425(6) \AA 范围。3 个水分子均参与氢键的形成,它们是 $\text{Ow}(2)$ 与 $\text{Ow}(1)$ 、 $\text{O}(2)$ 和 $\text{O}(8)^{\text{b}}$, 以及 $\text{Ow}(3)$ 与 $\text{O}(8)$ 和 $\text{Ow}(1)^{\text{a}}$ 之间形成的典型 $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ 氢键,从而将 Na^+ 离子和 $[\text{Sb}(\text{cdta})]^-$ 络阴离子连成三维结构。氢键键长在 2.796

(9)~3.084(9) Å 范围, $\angle\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ 在 $131.2(4)\sim 170.0(5)^\circ$ 之间。部分氢键在图 2 中用虚线表示, 为清晰计, 络阴离子中氢原子省略。

表 1. 原子坐标和热参数(Å²)

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	Beq	Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	Beq
Sb	0.38881(3)	0.43483(5)	0.21855(3)	1.214	C(1)	0.5089(4)	0.1591(8)	0.3246(4)	1.3
Na	0.4132(2)	0.7953(4)	0.0853(2)	2.24	C(2)	0.5196(5)	0.0266(9)	0.3844(5)	2.3
Ow(1)	0.3495(5)	-0.0799(8)	-0.1984(4)	3.9	C(3)	0.6297(6)	-0.018(1)	0.4289(6)	2.7
O(1)	0.4316(3)	0.2766(6)	0.1293(3)	1.7	C(4)	0.6913(6)	0.106(1)	0.4836(6)	3.1
O(2)	0.3935(4)	0.0542(6)	0.0690(3)	2.2	C(5)	0.6810(5)	0.241(1)	0.4244(5)	2.3
Ow(2)	0.4228(4)	0.1586(7)	-0.0846(4)	2.8	C(6)	0.5704(5)	0.2853(8)	0.3770(4)	1.4
O(3)	0.2357(3)	0.3637(6)	0.2247(3)	2.0	C(7)	0.3550(5)	0.1110(8)	0.1953(4)	1.5
Ow(3)	0.6665(5)	0.2752(9)	0.0650(5)	5.0	C(8)	0.3967(5)	0.1486(8)	0.1252(4)	1.5
O(4)	0.1799(3)	0.2623(6)	0.3221(4)	2.6	C(9)	0.3418(5)	0.1994(8)	0.3336(4)	1.5
O(5)	0.4002(3)	0.5216(6)	0.3459(3)	1.9	C(10)	0.2434(5)	0.2800(8)	0.2904(5)	1.8
O(6)	0.4916(4)	0.6736(7)	0.4549(3)	3.1	C(11)	0.5736(5)	0.5500(9)	0.3739(5)	2.1
O(7)	0.5032(4)	0.5908(6)	0.1712(3)	2.6	C(12)	0.4837(5)	0.5873(8)	0.3955(4)	1.9
O(8)	0.6502(4)	0.5619(7)	0.1572(4)	3.1	C(13)	0.6207(5)	0.4172(9)	0.2656(4)	1.7
N(1)	0.4006(4)	0.2062(6)	0.2759(3)	1.1	C(14)	0.5893(5)	0.5349(9)	0.1932(5)	2.1
N(2)	0.5550(4)	0.4171(7)	0.3166(4)	1.5					

$$Beq = (4/3) \sum_i \sum_j \beta_{ij} a_i \cdot a_j$$

表 2. 主要键长(Å)和键角(°)

Bond	Dist.	Angle	(°)	Angle	(°)
Sb—O(1)	2.296(6)	O(1)—Sb—O(3)	109.8(2)	O(3)—Sb—N(1)	69.4(2)
Sb—O(3)	2.355(5)	O(1)—Sb—O(5)	153.6(2)	O(3)—Sb—N(2)	134.5(2)
Sb—O(5)	2.147(6)	O(1)—Sb—O(7)	78.6(2)	O(5)—Sb—O(7)	105.2(3)
Sb—O(7)	2.528(5)	O(1)—Sb—N(1)	70.8(2)	O(5)—Sb—N(1)	89.5(2)
Sb—N(1)	2.280(6)	O(1)—Sb—N(2)	85.4(2)	O(5)—Sb—N(2)	72.8(2)
Sb—N(2)	2.318(6)	O(3)—Sb—O(5)	77.7(2)	O(7)—Sb—N(1)	133.9(2)
		O(3)—Sb—O(7)	155.8(2)	O(7)—Sb—N(2)	67.3(2)
				N(1)—Sb—N(2)	76.4(3)

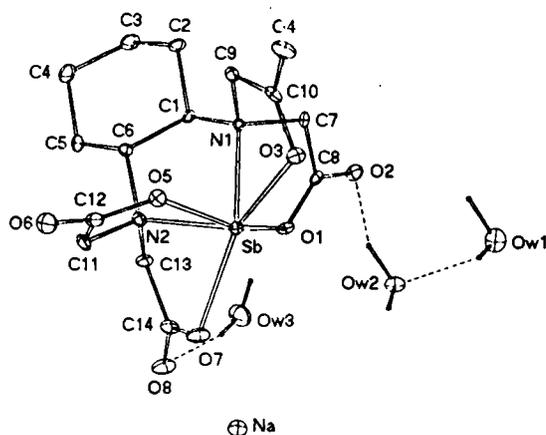


图 2 标题化合物的透视图

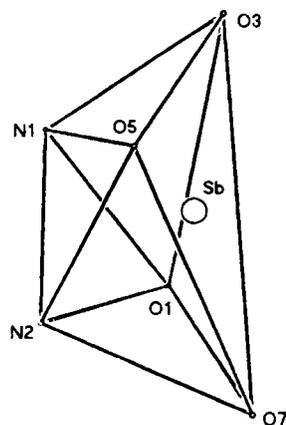


图 3 Sb(Ⅲ)原子的缺位配位多面体

3 缺位配位多面体

Sb(III)在[Sb(cdta)]⁻中的配位环境和它在上边提到的[Sb(edta)]⁻和[Sb(pdta)]⁻的情况对比,既有其共性即同属孤对电子立体活性的缺位7配位,又有其特殊性。从图3不难看出,该配位多面体有一通过Sb(III)和N(1)与N(2)连线中点的膺二重轴。可是N(1)、N(2)、O(3)和O(7)基本不共面,它们与最小二乘平面的偏离分别为0.517(5)、-0.515(6)、-0.289(5)和0.288(5) Å,即对称地分布在平面两侧,而Sb(III)的偏离为0.0264(4) Å,基本处在该平面上。据此,可以认为Sb(III)原子配位环境是处于图1所示两个基本构型的中间状态。

以E代表孤对电子,曾认为缺位7配位多面体SbX₆E(X: O, N等)只有两种几何构型,它们是E处于轴向的五角双锥和单帽八面体⁽⁸⁾。后来我们提出孤对电子处于五角双锥赤道平面的配位构型⁽⁴⁾⁽⁵⁾,现在进一步指出孤对电子既不在轴向又不在赤道平面的过渡类型。这些不为VSEPR理论所计及而源于螯合物晶体结构的实测结果,尝试用分子力学从能量的角度进行分析显然是有意义的。

至今尚未发现有主族金属配合物的分子力学计算的报道。经反复比较和验证后,我们建立了一套与Sb(III)有关的试用力学参数。利用它们优化结构的键长和键角值与晶体结构数据基本吻合,因而具有一定的可取性⁽⁹⁾。

首先根据Na[Sb(edta)]·3H₂O的晶体结构数据⁽⁴⁾进行计算。在Micro VAX I上运行MOMEC 87⁽¹⁰⁾时,阻尼因子取0.75、0.40、0.26和0.08这4档,收敛到参数漂移值<0.01。优化结果列于表3中。

表3. 分子力学计算优化能量(KJ/mol)与键长(Å)*

能量项	键长伸缩	键角弯曲	扭角扭转	非键相互作用	静电相互作用	非平面形变	总形变能
E	2.72	12.53	18.67	-11.00	13.74	0.0	36.66
A	3.21	17.23	9.12	-10.22	40.36	0.0	59.70
键长	Sb-O(2)	Sb-O(4)	Sb-O(2)'	Sb-O(4)'	Sb-N(1)	Sb-N(1)'	
实验值	2.171(4)	2.457(5)	2.171(4)	2.457(5)	2.316(5)	2.316(5)	
E	2.163	2.404	2.184	2.402	2.415	2.405	
A	2.393	2.404	2.365	2.377	2.404	2.318	

*E:孤对电子处于赤道平面;A:孤对电子轴向取向

可以看出,当孤对电子处于赤道平面时具有较高的扭角扭转能,但键角弯曲和静电相互作用能较小,导致总形变能较孤对电子处于轴向位置时低约23 KJ/mol。应用同样方法对Sb(III)-pdta螯合物进行运算时,最后结果刚好相反,即孤对电子处于轴向位置的构型将是比较稳定的。详细计算过程从略⁽⁹⁾。

4 配体螯合强度与抗肿瘤活性

分子力学计算说明一个基本概念,即孤对电子呈立体活性时的不同空间取向能量差不过几个Kcal/mol,与一般氢键键能量在同一个数量级。正是基于配体分子具有较高的柔顺性,邵美成等提出edta型配体与中心金属原子的螯合强度可按分子内N...N距离的反变关系作为参考标志⁽¹¹⁾。对于中心原子为Sb(III)的螯合物,我们认为不妨按Sb-N键长进行判断,即Sb-N平均键长与螯合强度亦成反变关系,参见表4。

表 4. Sb(Ⅲ)螯合物钠盐的有关结构参数

化合物	Sb-N(Å)	平均键长(Å)	N...N(Å)	文献
Na[Sb(cdta)] · 3H ₂ O	2.280(6) 2.318(6)	2.299	2.84	本文
Na[Sb(edta)] · 3H ₂ O	2.316(5) × 2	2.316	2.88	[4]
Na[Sb(pdta)] · H ₂ O	2.280(4) 2.518(5)	2.399	2.90	[3(b)]

上述结果与实验测定的螯合强度依 Sb(Ⅲ)-cdta, -edta 和 -pdta 依次减小而抗肿瘤活性相应增强的结果^[12]联系起来,我们再次得到如下重要结论:只有中等螯合强度的氨基多羧酸锑螯合物才可能呈现比较显著的抗肿瘤活性^[3(a)],而 Sb-N 平均距离 > 2.32 Å 和 N...N 距离 > 2.88 Å 可作为二胺多羧酸锑(Ⅲ)螯合物呈现抗肿瘤活性的判据。

作者对审稿人提出的宝贵意见表示诚挚的谢意。

参考文献

- 1 胥彬,周金煦,王道苑等. 二种锑胺羧酸螯合物(Sb-57 和 Sb-71)的抗癌作用和毒性. 科学通报,1959,22:761~762
- 2 周祖德,周金煦,梅放等. 抗肿瘤药物的研究 XIV. 锑胺羧螯合物化学结构与疗效间关系的探讨. 药理学报,1963,10(5):266~277
- 3 (a)胡盛志,林文锋. 丙二胺四乙酸锑(Ⅲ)的晶体结构与抗肿瘤活性络合物的结构化学研究. 结构化学,1989,8(4):249~256
(b)Hu S Z, Tu L D, Huang Y Q, Li Z X. Studies on the Antitumor Antimony(Ⅲ) aminopolycarboxylic acid chelates. Crystal Structures of M[Sb(pdta)] · H₂O(M=Na⁺, NH₄⁺; pdta=propylenediaminetetraacetic acid). *Inorg. Chim. Acta*, 1995, 232:161~165
- 4 Xie Z X, Hu S Z. Crystal structure of Sodium Ethylenediaminetetraacetatoantimony(Ⅲ) Trihydrate Na[Sb(edta)] · 3H₂O. *J. Struct. Chem.*, 1991, 10(2):129~131
- 5 Shimoi M, Orita Y, Uehiro T. *et al.* The Structure of (Hydrogen Ethylenediaminetetraacetato)antimony(Ⅲ) Dihydrate Sb(C₁₀H₁₃N₂O₈) · 2H₂O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1980, 53:3189~3194
- 6 Nakamoto K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 4th Edition, New York. P. 237
- 7 MolEN. An Interactive Structure Solution Procedure, Enraf-nonius, Delft. The Netherlands
- 8 Удовенко А А, Вокова Л М. Коора. *ХИМИЯ*,1981,7(12):1763~1813
- 9 谢兆雄. 厦门大学硕士论文,1990
- 10 Hambley W. MOMEC87: A Program for Strain Energy Minimization. Univ. of Sydney, Australia
- 11 邵美成,唐有祺. EDTA 及其螯合物的结构化学. 化学通报,1979,6:29~43
- 12 周祖德,梅放,吴培方. 肿瘤的化学治疗Ⅵ. 氨基乙酸类似络合剂及其锑螯合物的合成. 药理学报,1962,9(1):1~5

**Crystal Structure and ψ -coordination Polyhedron of
Na[Sb(cdta)] · 3H₂O (cdta = 1,2-cyclohexylenediamine-
N,N,N',N'-tetraacetic acid)**

FU Yi-Min XIE Zhao-Xiong HU Sheng-Zhi*

(Department of Chemistry, Xiamen University, Xiamen 361005)

XU Bin TANG Wei-Dong YU Wei-Juan

(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai 200031)

Abstract

This paper presents the crystal structure of Na[Sb(cdta)] · 3H₂O, and focuses on the description of the distorted ψ -pentagonal bipyramid coordination polyhedron of the central Sb(III) atom. Molecular mechanics calculations manifest that the energy change caused by the different location of the lone pair in the coordination is in the same order of magnitude with that of common hydrogen bonds. Correlation between the chelation strength and antitumor activity of Sb(III)-cdta, -edta and -pdta complexes is also discussed based on the structural parameters of the ψ -coordination polyhedron. And we conclude that only the complexes with mean Sb-N length > 2.32 Å and N...N distance > 2.85 Å promise the considerable antitumor activity.

Crystal data: C₁₄H₂₄N₂NaO₁₁Sb, $M_r = 541.09$, monoclinic, space group $P2_1/n$, $a = 14.514(1)$, $b = 9.211(1)$, $c = 16.102(2)$ Å, $\beta = 112.94(1)^\circ$, $V = 1982.4$ Å³, $Z = 4$, $D_c = 1.82(1)$, $D_s = 1.813$ g · cm⁻³, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 12.07$ mm⁻¹, $F(000) = 1088$, final $R = 0.051$ for 3015 reflections.

Keywords: antimony(III) chelate, aminopolycarboxylic acid, crystal structure, ψ -coordination polyhedron, molecular mechanics calculations, antitumor activity