

综 述

钷胺分子氢配合物的研究进展

杨 频* 岳丽君

(山西大学分子科学研究所, 太原 030006)

由于钷胺分子氢配合物中有特殊的键 $M(\eta^2-H_2)$ 和特殊的配体 分子氢的存在, 故而具有丰富的取代化学和特殊的光谱性质。在无机化学、配位化学、生物、医药等方面都有极为广阔的应用前景。本文就此进行了简要的回顾与展望。

关键词: 钷胺分子氢配合物 钷胺二氢化物 核磁探针 抗癌药
分类号: O614.82

1984 年 Kubas 及其合作者发现氢分子中的 H-H 键在未断裂的情况下, 可与过渡金属形成稳定的配合物 $W(\eta^2-H_2)(CO)_3(P^iPr_3)_2^{[1]}$, 这是八十年代无机化学领域中最具影响的发现之一。自此数百种分子氢配合物被制备、确认、研究。Orchin 和 Rupilius 提出 η^2-H_2 键中包括 H_2 中 σ 电子向过渡金属空 d 轨道的转移和占据的金属 d 轨道电子向 H_2 的反键轨道的转移^[2]。一些理论计算证明该键主要是 H_2 向空的 $d\sigma$ 轨道提供 σ 电子, 只有少量的 $M-\sigma^*$ 反馈键存在^[3,4]。当共配体是饱和分子时, 能否形成稳定的配键, 反馈键起决定性的作用。在研究中发现 $Os(II)$ 的反馈键性质很强, 这是促使钷胺化学发展的因素之一。

此外, 在早期发现的所有分子氢配合物虽然都可利用 π 受体做共配体, 但无一可溶于水, 水溶液化学的研究因此而受到限制。近期报道中出现了非 π 受体的共配体^[5~7], 其中以胺为配体的分子氢配合物可以溶于水。有人认为氨与中心金属的配位方式是最简单的, 定量计算结果表明只涉及到 σ 电子的供给^[8]。钷胺分子氢配合物能以阳离子的形式在水溶液中存在足够长的时间, 从而可以用它来研究生命化学过程。同时, 钷胺分子氢配合物中 η^2-H_2 的 1H NMR 信号处在 δ 为 $0 \sim -20$ ppm 的区域, 可不受其它质子峰的影响而被观察到, 因此用其作 1H NMR 探针应用于生物、药物体系是极其便利的手段。

1 钷胺分子氢配合物的合成与鉴定研究

1.1 不同的合成路线

过渡金属分子氢配合物的合成有许多方法, 其中包括金属氯化物的硼氢化物还原法^[9], 低温基体分离法^[10], 配合物和氢的加成^[11], 中性金属氢化物的质子化等。第一个在水溶液中还原制备的分子氢配合物是 Malin 和 Taube 合成的 $[en_2OsH_2]Cl_2^{[12]}$, 接着 Harman 和 Taube 又利用 Zn/Hg 在室温下还原 $(NH_3)_5Os(CF_3SO_3)_3$ 的水溶液或甲醇溶液得到了产率适中的

收稿日期: 1999 09 30。

国家自然科学基金(29871020)资助课题。

* 通讯联系人。

第一作者: 杨频, 男, 65 岁, 教授, 博士生导师; 研究方向: 生物无机化学及配位化学。

$[(\text{NH}_3)_5\text{Os}(\text{H}_2)](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ ^[7]。在此基础上,李在威等提出了一条很好的合成路线^[12]:在严格除氧条件下(Os^{II} 极易被氧化)将 $(\text{NH}_3)_4\text{Os}^{\text{III}}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ 或 $[(\text{en})_2\text{OsO}_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ 的水溶液用 Zn/Hg 还原为 $[\text{N}_4\text{Os}(\eta^2\text{-H}_2)]^{2+}$ 。 $[\text{N}_4\text{Os}(\eta^2\text{-H}_2)]^{2+}$ 在溶液中作为第六配体的溶剂分子遇到更强的亲核试剂时,很容易发生取代反应,同时 NH_3 可被其它 σ 配体或 π 给电子体、 π 酸配体取代,从而制备得到一系列的钷胺分子氢配合物^[12,13]。当共配体为乙二胺时,配合物具有了螯合配体,故而更加稳定,给分子氢配合物化学的研究带来了许多新的机会。

1.2 各种鉴定方法

对于所合成的产物是二氢化物还是分子氢配合物的鉴定已有许多较为成熟的方法。利用X-射线衍射法所得出的分子氢中H-H间距范围为 $0.75 \sim 1.17 \text{ \AA}$ ^[1,13~18],第一个被发现的分子氢配合物 $\text{W}(\eta^2\text{-H}_2)(\text{CO})_3(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$ 中H-H间距为 0.84 \AA 非常接近自由氢分子中的H-H间距(0.74 \AA)。但是低温中子衍射对于 $\text{ReH}_7\{\text{P}(p\text{-tolyl})_3\}_2$ 及 $[\text{Os}(\text{en})_2(\eta^2\text{-H}_2)\text{CH}_3\text{CO}_2]\text{PF}_6$ 中H-H间距的测量结果分别为

1.357 \AA 和 1.34 \AA ^[19,20]。这两个数值区别于大多数其它分子氢配合物($< 1.10 \text{ \AA}$)或二氢化物($> 1.7 \text{ \AA}$),表明分子中的 H_2 很容易变成二氢化物(转化式如图1)^[21],同时也证明单纯用X-射线衍射法或低温中子衍射法不能确认某个配合物是否是分子氢配合物。

在红外光谱中H-H伸缩振动为一处在 $2350 \sim 3100 \text{ cm}^{-1}$ 处的弱吸收。有人建议建立 H_2 振动与 N_2 振动之间的相关性^[22],并得出结论:当 N_2 伸缩振动小于 2060 cm^{-1} 时, H_2 与金属之间以 η^2 模式键合。这种理论对于第一和第二过渡系的金属配合物符合得很好。

最好的鉴定方法是用 ^1H NMR。对于分子氢配合物 $J_{\text{HD}} > 3 \text{ Hz}$,而典型的二氢化物 $J_{\text{HD}} < 1 \text{ Hz}$ 。当弛豫时间 $T_{1(\text{min})}$ 很短时,可证明有很小的H-H间距,配合物为分子氢配合物。反之,则可排除为 $\eta^2\text{-H}_2$ 键合的可能性^[23]。

2 钷胺分子氢配合物的反应性研究

1984年以来,分子氢配合物的反应性已被广泛地研究^[1,24],许多研究都集中在分子氢配合物和供质子分子之间的氢交换、双氢被其它配体取代、双氢配合物和二氢化物之间的平衡及双氢被氧化为质子这些方面,这些反应大多数都涉及了 $\eta^2\text{-H}_2$ 的破坏^[25]。而只有在保留 $\eta^2\text{-H}_2$ 的情况下,我们才能研究 $\eta^2\text{-H}_2$ 对配合物性质的影响。故而最近的报道中研究较多的只有两种反应:取代和异构化^[26]。

2.1 取代反应的反应性研究

配合物中的溶剂配体或易离去配体很容易地即可被亲核性更强的配体所取代,其取代反应式为 $[\text{N}_4\text{Os}^{\text{II}}(\eta^2\text{-H}_2)\text{S}] + \text{L} = [\text{N}_4\text{Os}^{\text{II}}(\eta^2\text{-H}_2)\text{L}] + \text{S}$ 。配合物中心离子 Os^{II} 对配体的高亲合性在正二价金属离子中是绝无仅有的^[27]。

李在威曾运用 ^1H NMR手段系统地研究了 $[\text{N}_4\text{OsH}_2\text{S}]^{2+}$ 与卤素、饱和与不饱和的供氮配体及氧、碳、硫给予体之间的取代反应^[26],证明该双氢配合物溶于水,有丰富的取代化学。水

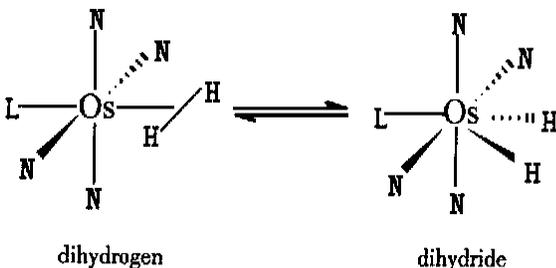


图 1 分子氢配合物和二氢化物的平衡转化式
Fig. 1 Equilibrium between dihydrogen and dihydride in a complex

可被具有氮和硫给予体的分子快速取代, 还可被亲合性比水高的氧给予体取代, 另外 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 及 π 酸也可快速取代水。从 ^1H NMR 图谱可求得各物质的浓度, 利用 $K_f = [\text{Os}^{\text{II}}(\text{en})_2(\text{H}_2)\text{L}] / \{[\text{Os}^{\text{II}}(\text{en})_2(\text{H}_2)\text{D}_2\text{O}] \cdot [\text{L}]\}$ 求出取代反应的平衡常数。 K_f 值范围为从一些氮、硫供体的大于 10^5 到 CF_3SO_3^- 的小于 10^{-3} 。 对这类反应的动力学研究表明, 取代时先失去配体层上的水, 接着引入新配体, 同时异构化, 也即为 $\text{S}_{\text{N}}1$ 机理。 另一方面, 取代在分子内发生。 这些研究表明, $\eta^2\text{-H}_2$ 作为配体在影响平衡及动力学方面具有独特性, 即在取代过程中配位数减少的物种 $[\text{Os}(\text{en})_2(\eta^2\text{-H}_2)]^{2+}$ 可重排为配位数为 6 的 $[\text{Os}^{\text{IV}}(\text{en})_2(\text{H})_2]^{2+}$ 而达到稳定^[26]。

2.2 异构化反应的反应性研究

当可变配体为氧给予体溶剂(包括 H_2O) 或者 Cl^- 、 Br^- 时, 反式(*trans*-) 构型很稳定, 对于其它给予体反式构型易异构化为顺式(*cis*-) 构型(转化方程式如图 2)。 杨频等在实验中也发现在氮供体浓度很小的情况下, 极易观察到异构化(顺式体的出现), 而氧供体只有在浓度比钷胺分子氢配合物大时, 才可比较容易地观察到。 李在威认为有两种可能的原因: 供氧配体的顺式体是热力学不稳定的; 异构化的速率很慢。 研究表明异构化速率与配体的本质特性有很大关系, 杨频等发现 pH 对异构化的速率也有很大影响, 碱性越强, 越有利于顺式体的出现。 李在威指出在 AN、Py、Im、 I^- 、 Cl^- 、 D_2O 、 $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ 、 Br^- 这些配体中^[27], 除以 AN 为配体的配合物反式转化为顺式的转化率为 90% 外, 其余均为 98% 以上。 当 L 为 π 酸配体(e.g. AN、Py、Im) 或好的 σ 供体(e.g. $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ 、 RS^- 、 I^-) 时, 与配体本质有关的异构化平衡常数 $K (= [\text{cis}]/[\text{trans}])$ 范围很广泛。 在核磁谱上, 顺式体的 NH_2 或 NH_3 的氢有两个信号峰, 而反式体只有一个信号峰。 由 $\eta^2\text{-H}_2$ 配合物到二氢化物仅需跨越很小的能垒, 当 π 给予完成时, 异构化中间产物为一配位数为 7 的配合物 $[\text{Os}(\text{en})_2(\text{H})_2\text{H}_2\text{O}]^{2+}$, 故而合理地猜想分子内重排是异构化的一条可能途径。 在有机金属化学领域里, 这些性质都是其它 $\eta^2\text{-H}_2$ 配合物所没有的^[28]。

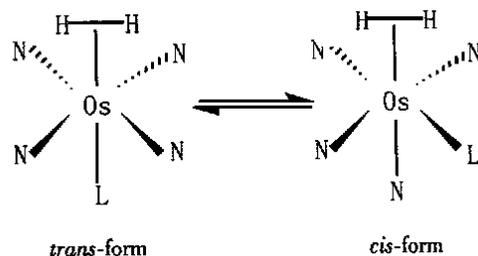


图 2 钷胺分子氢配合物反式体与顺式体的转化平衡式

Fig. 2 Transformation equilibrium between trans form and cis form

3 钷胺分子氢配合物的应用研究

3.1 钷胺分子氢配合物在生物体系中的应用

众所周知, 由于生物分子结构的庞大与复杂, 以往运用化学手段对其进行研究也是很令人头痛的问题。 随着超导核磁共振波谱仪的问世, 大大提高了仪器的分辨率, 使之能有效地应用于生物大分子的溶液结构和构象的研究^[29, 30]。 但生物大分子众多的 ^1H NMR 信号总是拥挤在 0~ 10ppm 这个狭小的区间, 给分辨和指认带来很大的困难。 钷胺分子氢配合物的出现为这方面的应用开辟了一条阳光大道。 它在溶液中可与多种生物大分子(e.g. 核苷酸、RNA、氨基酸、多肽、磷脂) 的氧、氮、硫等位点发生直接作用, 与不同生物分子配体配位或与同一配体的不同位点配位都会使探针的分子氢配体产生特征的负区化学位移及特征的偶合常数 J_{HD} 和弛豫时间 T_1 ^[31, 32], 从而可以获知探针与生物分子的结合位点和结合常数。 杨频等在不同酸度下用钷胺分子氢配合物 $[\text{trans}(\text{en})_2\text{Os}(\eta^2\text{-H}_2)]^{2+}$ 作为核磁探针, 研究了咪唑、dGMP, 以及

24 种氨基酸的咪唑氮、磷酸氧、羧基、氨基、巯基与金属钷的配位,发现在酸性条件下氨基氮不能与金属配位;在碱性条件下 α 氨基氮可与金属配位,非 α 氨基氮不能与金属配位。羧基、氨基、咪唑氮、磷酸氧与探针的配位均有顺、反异构体,随着反应时间发生反式向顺式的转化,在不同酸度条件下羧基与探针配位的反式和顺式二峰向高场位移,且峰位与 pD 值一一对应^[39]。李在威等将探针引入含 RNA 样品的溶液中,结果显示的信号对应于不同碱性核的存在。另外核苷酸结构上的微小差别也可以利用该探针的特殊的核磁共振性质加以区别,如: dGMP 和 IMP 以及 ASP 和 GLU 等(如图 3)^[29,35]。当 Os II 被氧化为 Os III 时,虽然由抗磁性物质变成了顺磁性物质,但仍然可以做 ¹H NMR 探针。故而李在威把钷胺分子氢配合物称为多用途的探针(其结构式如图 4)。

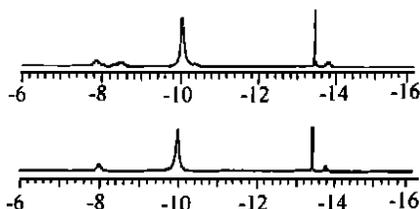


图 3 IMP 与 dGMP 的负区 ¹H NMR 图谱

Fig. 3 Proton NMR spectra(200MHz)of pr(0.01M) with IMP(above), dGMP(below)(0.01M, pD = 7) in D₂O 12hrs

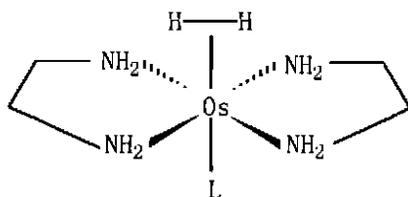


图 4 [en₂OsH₂L]²⁺ 的结构

Fig. 4 Structure of [en₂OsH₂L]²⁺

3.2 钷胺分子氢配合物作为 ¹H NMR 探针在药物体系中的应用

三个系列的有机金属抗癌药:茂类化合物 Cp₂MX₂(M= Ti, V, Nb, Mo, Re),有机铁盐和有机锡化合物无论是在实验体系还是活体实验中都具有抗癌活性, Cp₂TiCl₂ 目前正用于进行二期临床实验。生物学的研究表明:DNA 是大多数金属抗肿瘤配合物的靶分子,但对于抗癌药的作用机理却知之甚少^[34]。结合该探针的特点,杨频等提出了药物与探针的竞争模式^[35],即药物与探针同时可与核苷酸、氨基酸、DNA、蛋白质的羧基氧、氨基氮、咪唑氮、磷酸氧等位点结合,探针结合强的位点,药物结合就弱,这样通过探针的 ¹H NMR 信号即可间接获知药物与 DNA、蛋白质的作用情况。他们从 DNA 的基本结构单元 dGMP 开始,用探针研究了接近生理条件下若干种抗癌药在重水溶液中的配位作用。结果表明几乎所有的有机金属抗癌药都对核苷酸的磷酸氧有强的亲合性。Cp₂TiCl₂、Cp₂MoCl₂、cis-Ru^{II}Cl₂(DM SO)₄ 与核苷酸的咪唑氮和磷酸氧均可结合形成螯合物,但 Cp₂VCl₂、Cp₂NbCl₂、Cp₂ZrCl₂、[Cp₂Fe]⁺X⁻、(CH₃)₂SnCl₂、(C₂H₅)₂SnCl₂ 等仅可与磷酸氧结合。Cp₂TiCl₂、Cp₂ZrCl₂、(CH₃)₂SnCl₂ 与小牛胸腺 DNA 的作用也同样表明 Cp₂TiCl₂ 水溶液既可与 DNA 的碱基环的氮结合,又可与磷酸骨架氧结合,而另外两种有机金属化合物水溶液仅可与 DNA 的磷酸氧结合^[35,36]。杨频等在中性溶液中用探针研究了(C₂H₅)₂SnCl₂(Phen)和 dGMP 的作用,结果同样表明 Sn 与核苷酸的磷酸氧结合^[37]。根据核磁信号,杨频等搞清了三元溶液中各组分的量,也即多组分溶液化学。在这些金属抗癌剂中都含有氯,但是氯很容易被 OH⁻ 和 H₂O 取代,运用探针及 ¹H NMR 很方便地就可获知由药物释放出的自由 Cl⁻ 的量,确定了金属抗癌剂与核苷酸、氨基酸的结合状态。并且合理的推想了药物与 DNA 的作用机理:药物先与 DNA 的负电性磷酸氧结合,进而使 DNA 的双螺旋部分解旋, DNA 碱基上的氮结合位点暴露,这样药物即可与氮结合。与磷酸氧的结合是电价的,

而与氮的结合是共价的, 故而当中心金属是硬路易斯酸时, 就不易与氮结合^[34]。这个实验结果为杨频提出的两极互补原理中的“作用方式的两极互补”提供了证据。

4 结束语

钷胺分子氢配合物的出现本身就具有划时代的意义, 它其中存在的 $M(\eta^2-H_2)$ 键打破了传统的无机化学模式。虽然在它的反应性等方面已有一定的研究, 但是许多问题还没有解决, 诸如: 探针配体的性质与取代、异构化速率的定量关系; 钷胺分子氢配合物的氧化行为等问题都需要进一步地深入研究。

钷胺分子氢配合物在生物、药物体系中的动态过程; 速率与各种药物、取代位点、pH 等因素的关系; 与磷酸氧发生强的配位作用是否为药物具有抗癌活性的主要原因; 是否可以用于其它的药物体系等方面的应用都有极大的潜力可以挖掘。

综上所述, 钷胺的分子氢配合物化学组成覆盖了有机金属和传统配位化学, 在生物分子、药物体系中的应用更显示了其它化合物所没有的优越性。因此在理论和应用两个方面都需要更深入地进行研究。

参 考 文 献

- [1] Orchin M., Rupilius W. *Catal. Rev.*, **1972**, **6**, 85.
- [2] Hoffmann R., Saillard J.Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, **106**, 2006.
- [3] Hay P.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, **109**, 705.
- [4] Collman J.P., Wagenknecht P.S., Hembre R.T., Lewis N.S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, **112**, 1294.
- [5] Bucher U.E., Lengweiler T., Nanz D., Philipsborn W.V., Venanzi L.M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, **29**, 548.
- [6] Harman D.W., Taube H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, **112**, 2261.
- [7] Taube H. *Pure and Appl. Chem.*, **1991**, **5**, 651.
- [8] Kubas G., Ryan R.R., Swanson B.I., Vergamini P.J., Wasserman H.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, **106**, 451.
- [9] Sluys U.D., Eckert L.S., Eisenstein O., Hall J.H., Vergamini P., Huffman J.C., Jackson S.A., Koetzle T.F., Kubas, G.J., Caulton K.G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, **112**, 4831.
- [10] Church S.P., Grevels F.-W., Herman H., Shaffner K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 30.
- [11] Kubas G.J., Unkefer C.J., Swanson B.I., Fukushima E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, **108**, 7000.
- [12] LI Zai Wei *Dihydrogen Complexes of Osmium Tetraamines: Preparation, Characterization, Reactivity and Applications*, **1993**, p16.
- [13] LI Zai Wei, Dean Harman W., Peter A. Lay, Henry Taube *Inorg. Chem.*, **1994**, **33**, 3635.
- [14] Morris R.H., Sawyer J.F., Shiralian M., Zubkowski J.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, **107**, 5581.
- [15] Hampton C., Cullen W.R., James B.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, **110**, 6918.
- [16] Ricci J.S., Koetzle T.F., Bautista M.T., Hofstede T.M., Morris R.H., Sawyer J.F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, **111**, 8823.
- [17] Kim Y., Deng H., Meek D.W., Wojcicki A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, **112**, 2798.
- [18] Cotton F.A., Luck R.L. *Inorg. Chem.*, **1991**, **30**, 767.
- [19] Chaudret B., Chung G., Eisenstein O., Jackson S.A., Lahoz F.J., Lopez J.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, **113**, 2314.

- [20] Brammer L., Howard J. A. K., Johnson O., Koezle T. F., Spencer J. L., Stringer A. M. *J. Chem. Commun.*, **1991**, 241.
- [21] Tai Hasegawa, LI Zaiwei, Sean Parkin, Hakon hope, Richard K. McMullan, Thomas F. Koezle, Henry Taube *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, **116**, 4352.
- [22] Kubas G. J., Unkefer C. J., Swanson B. I., Fukushima E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, **108**, 7000.
- [23] Morris R. H., Earl K. A., Luck R. L., Lazarowich N. J., Sella A. *Inorg. Chem.*, **1987**, **26**, 2674.
- [24] Crabtree R. H., Luo X., Michos D. *Chemtracts Inorg. Chem. Soc.*, **1991**, **113**, 4173.
- [25] Kubas G. J. *J. Chem. Soc.*, **1980**, 61.
- [26] Jessop P. G., Morris R. H. *Coord. Chem. Rev.*, **1992**, **121**, 115.
- [27] LI Zai Wei, Henry Taube *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, **116**, 9506.
- [28] LI Zai Wei, Henry Taube *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, **113**, 8946.
- [29] Henry Taube *Pure and Appl. Chem.*, **1991**, **63**(5), 651.
- [30] Jardetsky O., Roberts G. C. K. Ed. *NMR in Molecular Biology*, Academic Press; New York, **1981**.
- [31] Wuthrich K. Ed. *NMR of Proteins and Nucleic Acids*, Wiley: New York, **1986**.
- [32] Li Zai Wei, Henry Taube *Science*, **1992**, **256**, 210.
- [33] Craw J. S., Bacskey G. B., Hush N. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, **116**, 5937.
- [34] YANG Pin(杨 频), YANG Bir Shen(杨斌盛) *Introduction to the ionic Probe methods (离子探针方法导论)*, Science Press, **1994**, p17.
- [35] YANG Pin, GUO Ma Lin *Coordination Chemistry Reviews* **1999**, **185**, 189.
- [36] YANG Pin, GUO Ma Lin *Metal Based Drugs*, **1998**, **5**(1), 41.
- [37] YANG Pin(杨 频), GUO Ma Lin(郭茂林), LI Qing Shan(李青山), TIAN Yai Ni(田燕妮), LI Zai Wei(李在威), Henry Taube *Zhongguo Kexue(B)(Science in China(B))*, **1996**, **26**(4), 304.
- [38] LI Qing Shan, YANG Pin, WANG Hong Fei, GUO Ma Lin *Journal of Inorganic Biochemistry*, **1996**, **64**, 181.

Progress on Dihydrogen Complexes of Osmium II Tetraamines

YANG Pin YUE Li Jun

(Institute of Molecular Science, Shanxi University, Taiyuan 030006)

Dihydrogen complexes of osmium II tetraamines have affluent substitute chemistry and characteristic spectral quality because there are typical bond $M(\eta^2-H_2)$ and ligand dihydrogen in the complexes. They have great applications in inorganic chemistry, coordination chemistry, biology, pharmacology etc. In the article, the studies above mentioned are briefly introduced.

Keywords: dihydrogen complexes of osmium II tetraamines dihydride complexes of osmium II tetraamines NMR probe Anticancer drugs