

九配位钬 - 三乙四胺六乙酸配合物 $K_3[Ho(TTHA)] \cdot 5H_2O$ 的合成及分子结构

王君* 领小 张向东 贾卫国 范大民
(辽宁大学化学系, 沈阳 110036)

关键词: Ho(III) 三乙四胺六乙酸(TTHA) 配合物 分子结构
分类号: O614.24

稀土金属离子氨基多羧酸配合物由于其配位数和结构的多样性, 多年来一直是化学家们所感兴趣的内容之一^[1-3]。例如 Sakagami N. 等人就曾对稀土金属离子氨基多羧酸配合物做了系统的研究^[4], 总结出 La(III)-EDTA 形成十配位结构配合物, Ln(III)-EDTA(Ln(III)指 Pr(III), Nd(III), Sm(III), Eu(III), Gd(III), Dy(III)和 Ho(III)等)形成九配位结构配合物, 而 Yb(III)-EDTA 则形成八配位结构配合物。一般情况下, 配合物的配位数和结构是由中心金属离子的离子半径, 电子结构和氧化态以及配体的形状所决定, 而氨基多羧酸类配体又是一大类结构各异的化合物, 因此随着稀土金属离子与各种各样氨基多羧酸配合物的合成与结构的解析, 会有更多种配位结构出现。另外, 很多放射性稀土金属离子由于能够发射出特殊的射线, 具有合适的半衰期和适中的能量等优点, 它们的化合物常常用于各种肿瘤的诊断与治疗^[5], ¹⁶⁶Ho(III)就是其中的一个^[6]。但是放射性金属离子作为药物或试剂在治疗和诊断时如滞留在体内就会对人体造成很大的伤害。如能以稳定的配合物形式进入体内, 发挥治疗作用后迅速由体内排除是人们所希望的。同时为了避免由于放射性药物的全身分布而产生对人体的毒性, 最好的办法是赋予它们对肿瘤细胞的选择性和亲和性。因此放射性金属离子配合物的结构修饰更具有潜力^[7, 8], 它能使很多放射性药物分子经过结构修饰后有可能用于肿瘤的定向诊断与定向治疗。与之相关的 Ho(III)配合物结构方面

的研究也由此受到人们的广泛关注^[9]。Ho(III)的离子半径是 0.1041nm(CN=9), 理论研究表明它能与氨基多羧酸类配体形成稳定的九配位结构的配合物^[10-14]。因此本实验中选择了十齿配体 TTHA(三乙四胺六乙酸)与 Ho(III)按 1:1 的配比进行反应合成了含有一个未参与配位的可用于定向修饰的自由羧基的九配位 $K_3[Ho(TTHA)] \cdot 5H_2O$ 配合物。这一结果既证明了理论推断的正确性, 同时也为下一步选择具有定向功能的生物大分子(如单克隆抗体等)对其进行结构修饰提供了理论依据。

1 实验部分

1.1 $K_3[Ho(TTHA)] \cdot 5H_2O$ 配合物的合成

称取 2.5mmol(1.24g) TTHA 放到 250mL 三口瓶中, 加入 100mL 水, 加热的同时分批加入 1.25mmol(0.47g) Ho_2O_3 粉末, 搅拌加热回流 10h。待 Ho_2O_3 粉末全部溶解后, 用 $KHCO_3$ 水溶液调反应液的 pH 到 5 左右, 然后慢慢浓缩到 25mL, 在室温下放置一周后有浅粉色立方状晶体析出。

1.2 $K_3[Ho(TTHA)] \cdot 5H_2O$ 配合物的红外光谱测定

将 TTHA 配体和 $K_3[Ho(TTHA)] \cdot 5H_2O$ 配合物粉末分别与 KBr 研磨压片, 在 Shimadzu-IR408 型红外光谱仪上测其红外光谱。

1.3 $K_3[Ho(TTHA)] \cdot 5H_2O$ 配合物的结构测定

切取大小为 0.30 × 0.25 × 0.20mm 的晶体, 在

收稿日期: 2001-09-28。收修改稿日期: 2001-11-26。

辽宁省科委自然科学基金资助项目(No. 9810300901)。

*通讯联系人, E-mail: wangjun890@sina.com

第一作者: 王君, 男, 41岁, 理学博士, 教授; 研究方向: 配合物的合成及结构。

ENRAT-NONIUS CAD-4 型单晶 X-射线四圆衍射仪上进行数据收集, $\text{MoK}\alpha$ 射线 ($\lambda = 0.071073\text{nm}$), ω - 2θ 扫描方式, 温度 $293 \pm 2\text{K}$, 在 $3.72^\circ < 2\theta < 50.06^\circ$ 范围内从衍射区 $h = -12 \sim 9$, $k = -14 \sim 14$, $l = -27 \sim 23$ 共收集 11567 个衍射数据, 其中 5145 个为可观测的独立衍射点 [$R(\text{int}) = 0.0346$]. 全部强度数据经过 LP 因子校正及经验吸收校正, 配合物晶体结构由直接法解出。对全部非氢原子及其各向异性热参数进行全矩阵最小二乘法修正, 最终偏差因子分别为 $R_1 = 0.0395$, $wR_2 = 0.0796$ (对 $I > 2.0\sigma(I)$ 的衍射点) 和 $R_1 = 0.0546$, $wR_2 = 0.0833$ (对所有的衍射点)。配合物晶体属于单斜晶系, $P2_1/c$ 空间群, $a = 1.0290(9)\text{nm}$, $b = 1.2466(11)\text{nm}$, $c = 2.279(2)\text{nm}$, $\beta = 91.322(16)^\circ$, $V = 2.923(5)\text{nm}^3$, $Z = 4$, $M = 860.67$, $D_c = 1.956\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $\mu = 3.217\text{mm}^{-1}$, $F(000) = 1720$ 。所有计算工作在 PDP11/44 和 Pentium MMX/166 计算机上用 SHELXTL-PC 程序完成。

2 结果与讨论

2.1 $\text{K}_3[\text{Ho}(\text{TTHA})] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 配合物的组成

$\text{K}_3[\text{Ho}(\text{TTHA})] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 配合物的元素分析结果 (%): K 13.66, Y 19.11, C 25.10, H 4.01, N 6.48。

按化学式 $\text{K}_3[\text{Ho}(\text{TTHA})] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 的计算结果 (%): K 13.63, Y 19.16, C 25.12, H 3.98, N 6.51。通过对比可知配合物的元素分析测试结果和计算结果一致。

2.2 $\text{K}_3[\text{Ho}(\text{TTHA})] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 配合物的红外光谱

$\text{K}_3[\text{Ho}(\text{TTHA})] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 配合物中 $\nu_{(\text{C-N})}$ 为 1105cm^{-1} , 比配体的 1128cm^{-1} 红移 23cm^{-1} , 表明配体中氮原子与 Ho^{III} 离子配位。配体 $\nu_{\text{as}(\text{COOH})}$ 的 1736cm^{-1} 在配合物中消失, 红移至 1630cm^{-1} , 说明配合物中有未配位的羧酸基; $\nu_{\text{as}(\text{COO})}$ 的 1642cm^{-1} 红移至 1615cm^{-1} ; 配体 $\nu_{\text{s}(\text{COO})}$ 的 1389cm^{-1} 在配合物中紫移至 1410cm^{-1} , 表明羧基氧原子与 Ho^{III} 离子配位。在 3400cm^{-1} 附近有宽峰, 是水分子的羟基伸缩振动, 说明配合物中有水分子。

2.3 $\text{K}_3[\text{Ho}(\text{TTHA})] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 配合物的分子结构与晶体结构

$\text{K}_3[\text{Ho}(\text{TTHA})] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 配合物的分子结构如图 1 所示, 在单位晶胞中的排列如图 2 所示。所有非氢原子坐标列于表 1 中。部分键长和键角列于表 2 和表 3 中。

从图 1 中可以看出 Ho^{III} 离子与 TTHA 配体形成的是 1:1 配比的配合物, 整个 $\text{K}_3[\text{Ho}(\text{TTHA})] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 配合物中, Ho^{III} 离子与来自 TTHA 配体中的

表 1 $\text{K}_3[\text{Ho}(\text{TTHA})] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 配合物中非氢原子的座标和热参数

Table 1 Nonhydrogen Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Temperature Factors ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) (U_{eq}) of $\text{K}_3[\text{Ho}(\text{TTHA})] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

atom	x	y	z	U_{eq}	atom	x	y	z	U_{eq}
Ho(1)	2519(1)	2662(1)	3694(1)	18(1)	O(15)	3083(6)	8591(4)	3343(2)	59(2)
K(1)	2079(1)	4932(1)	5017(1)	31(1)	O(16)	3288(5)	8636(3)	4885(2)	43(1)
K(2)	1404(1)	7687(1)	4118(1)	34(1)	O(17)	3772(9)	3063(5)	6245(3)	126(4)
K(3)	3102(1)	1479(1)	5445(1)	32(1)	C(1)	419(6)	2961(4)	4686(3)	21(1)
N(1)	197(4)	1761(4)	3821(2)	22(1)	C(2)	-479(5)	2504(4)	4219(3)	23(1)
N(2)	1077(5)	2666(4)	2683(2)	25(1)	C(3)	-777(6)	-8(5)	4202(3)	27(1)
N(3)	3330(5)	4087(4)	2890(2)	23(1)	C(4)	414(6)	701(4)	4099(3)	26(1)
N(4)	4994(5)	2487(3)	3502(2)	23(1)	C(5)	-534(6)	1655(5)	3259(3)	26(1)
O(1)	1638(4)	2799(3)	4638(2)	23(1)	C(6)	-307(6)	2597(5)	2858(3)	29(1)
O(2)	-76(4)	3508(3)	5076(2)	30(1)	C(7)	2152(6)	871(5)	2646(3)	30(2)
O(3)	-1897(4)	394(3)	4227(2)	40(1)	C(8)	1429(6)	1724(5)	2315(3)	28(2)
O(4)	-541(4)	-978(3)	4276(2)	46(1)	C(9)	1277(6)	3655(4)	2346(3)	28(2)
O(5)	2688(4)	1130(3)	3129(2)	29(1)	C(10)	2711(6)	3906(5)	2310(3)	28(1)
O(6)	2225(5)	-341(3)	2420(2)	44(1)	C(11)	1655(6)	5103(5)	3452(3)	24(1)
O(7)	1307(4)	4217(3)	3661(2)	24(1)	C(12)	2924(6)	5139(4)	3119(3)	29(2)
O(8)	1048(4)	5950(3)	3505(2)	33(1)	C(13)	4772(6)	4029(5)	2831(3)	31(2)
O(9)	3649(4)	1363(3)	4280(2)	25(1)	C(14)	5254(6)	2893(5)	2910(3)	30(2)
O(10)	4806(4)	-138(3)	4166(2)	34(1)	C(15)	4988(6)	4060(5)	4187(3)	26(1)
O(11)	3765(4)	3930(3)	4210(2)	27(1)	C(16)	5732(6)	3113(5)	3944(3)	26(1)
O(12)	5575(4)	4870(4)	4350(2)	41(1)	C(17)	5321(6)	1340(4)	3564(3)	25(1)
O(13)	1554(5)	4886(4)	6204(2)	49(1)	C(18)	4532(5)	806(5)	4044(3)	23(1)
O(14)	3689(5)	6500(4)	4479(2)	51(1)					

表 2 $K_3[Ho(TTHA)] \cdot 5H_2O$ 配合物中键长和键角

Table 2 Selected Bond Distances(nm) and Angles($^\circ$) in $K_3[Ho(TTHA)] \cdot 5H_2O$

Ho(1)-O(1)	2.359(4)	Ho(1)-O(5)	2.312(4)	Ho(1)-O(7)	2.304(4)
Ho(1)-O(9)	2.384(4)	Ho(1)-O(11)	2.334(4)	Ho(1)-N(1)	2.662(5)
Ho(1)-N(2)	2.713(5)	Ho(1)-N(3)	2.699(5)	Ho(1)-N(4)	2.604(5)
O(1)-Ho(1)-O(5)	127.07(14)	O(1)-Ho(1)-O(7)	75.57(14)	O(1)-Ho(1)-O(9)	74.43(14)
O(1)-Ho(1)-O(11)	73.20(14)	O(1)-Ho(1)-N(1)	64.33(14)	O(1)-Ho(1)-N(2)	124.10(15)
O(1)-Ho(1)-N(3)	134.71(14)	O(1)-Ho(1)-N(4)	123.90(14)	O(5)-Ho(1)-O(7)	136.35(15)
O(5)-Ho(1)-O(9)	73.05(15)	O(5)-Ho(1)-O(11)	142.32(15)	O(5)-Ho(1)-N(1)	77.95(15)
O(5)-Ho(1)-N(2)	64.84(14)	O(5)-Ho(1)-N(3)	97.84(16)	O(5)-Ho(1)-N(4)	75.53(14)
O(7)-Ho(1)-O(9)	147.83(14)	O(7)-Ho(1)-O(11)	74.82(15)	O(7)-Ho(1)-N(1)	82.67(15)
O(7)-Ho(1)-N(2)	71.66(14)	O(7)-Ho(1)-N(3)	66.41(15)	O(7)-Ho(1)-N(4)	126.54(13)
O(9)-Ho(1)-O(11)	85.61(15)	O(9)-Ho(1)-N(1)	94.57(15)	O(9)-Ho(1)-N(2)	136.63(14)
O(9)-Ho(1)-N(3)	132.28(15)	O(9)-Ho(1)-N(4)	64.60(14)	O(11)-Ho(1)-N(1)	135.65(15)
O(11)-Ho(1)-N(2)	135.19(15)	O(11)-Ho(1)-N(3)	73.83(16)	O(11)-Ho(1)-N(4)	67.26(14)
N(1)-Ho(1)-N(2)	67.57(15)	N(1)-Ho(1)-N(3)	130.09(15)	N(1)-Ho(1)-N(4)	150.09(14)
N(2)-Ho(1)-N(3)	65.97(15)	N(2)-Ho(1)-N(4)	112.00(15)	N(3)-Ho(1)-N(4)	67.75(14)

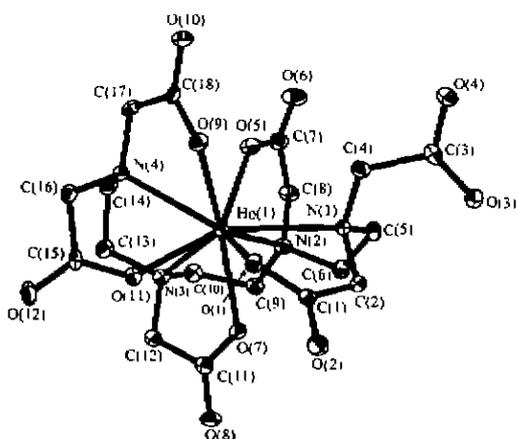


图 1 $[Ho(TTHA)]^{3-}$ 的分子结构

Fig. 1 Molecular structure of $[Ho(TTHA)]^{3-}$

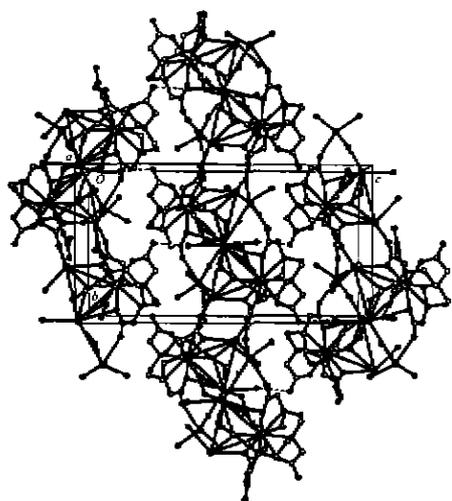


图 2 $K_3[Ho(TTHA)] \cdot 5H_2O$ 配合物在单位晶胞中的排列

Fig. 2 Arrangement of $K_3[Ho(TTHA)] \cdot 5H_2O$ in unit cell

四个氨基 N 原子和五个羧基 O 原子形成配键。尽管 TTHA 是一个十齿配体, 由于 Ho(III) 的离子半径是 0.1041nm, 因此 (如果结构中所有螯合环都为五元环时) 只能与 TTHA 配体中的九个配位原子结合形成九配位结构化合物, 因此 $K_3[Ho(TTHA)] \cdot 5H_2O$ 配合物的 $Ho^{III}N_4O_9$ 部分是一个以 Ho(III) 离子为中心的九配位三帽三角棱柱体结构。这与我们关于原子半径与配位数之间关系的推论是相符合的。结构中配位原子 O(5), O(9), N(1), O(7), O(11) 和 N(3) 分别形成两个近似平行的三角形 (O(5), O(9) 和 N(1) 为一组, O(11), N(3) 和 O(7) 为另一组) 构成了一个三角棱柱体。O(1), N(2) 和 N(4) 分别位于三角棱柱体三个四边形平面的上方 (这三个平面分别由 O(5), N(1), O(7) 和 O(11), N(1), O(9), N(3) 和 O(7) 及 O(5), O(11), N(3) 和 O(9) 构成)。三个角度 ($\angle O(1)-Ho(1)-N(2) = 124.10(15)^\circ$, $\angle O(1)-Ho(1)-N(4) = 123.90(14)^\circ$ 和 $\angle N(2)-Ho(1)-N(4) = 112.00(15)^\circ$) 之和正好是 360° , 证明这三个配位原子以 Ho^{III} 为中心处于同一平面。另外, 结构中有一个未参与配位的自由羧基, O(3)-C(3) 和 O(4)-C(3) 键长分别为 1.259(7) nm 和 1.245(7) nm, 介于配位和未配位的 O-C 键长之间。这个自由羧基 (-CH₂COO⁻) 即是可用于定向修饰的基团。

$K_3[Ho(TTHA)] \cdot 5H_2O$ 配合物中三个 K 离子中 K(1) 离子是八配位的, K-O 之间平均距离是 0.2885(6)nm (其中最长距离和最短距离分别为 0.3296(6) nm 和 0.2772(5) nm), 另外两个 (K(2) 和 K(3) 离子) 是六配位的, K-O 之间平均距离分别为 0.2741(5)

nm(其中最长距离和最短距离分别为 0.2882(5) nm 和 0.2599(5) nm) 和 0.2794(5) nm(其中最长距离和最短距离分别为 0.2870(4) nm 和 0.2732(5) nm)。K(1) 和 K(2) 之间距离为 0.4050(3) nm, K(2) 和 K(3) 之间距离为 0.4877(5) nm。

图 2 显示单位晶胞中有 4 个 $K_3[Ho(TTHA)] \cdot 5H_2O$ 配合物分子。晶胞中结晶水与结晶水, 结晶水与三乙四胺六乙酸配体中的氧原子以及结晶水与配位水之间都形成氢键。整个晶胞由配合物分子之间通过氢键连接成的网状构成。

3 结 论

合成了稀土金属 Ho(III) 离子与 TTHA 配体的配合物, 经元素分析和单晶 X-射线四圆衍射仪的结构测定, 确定其配合物的组成为 $K_3[Ho(TTHA)] \cdot 5H_2O$ 。Ho(TTHA)]³⁻ 配合离子中的 Ho(III) 离子与 TTHA 配体中的四个氨基 N 原子和五个羧基 O 原子构成九配位三帽三角棱柱体结构, 三个配位原子位于三角棱柱体三个平面的上方。另外, 结构中还有一个未参与配位可用于修饰的自由羧基存在。

参 考 文 献

- [1] Lind M. D., Lee B., Hoard J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1161.
- [2] Nakamura K., Kurisaki T., Wakita H., Yamaguchi T. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **1995**, *51*, 1559.
- [3] Calogovic D. M. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **1988**, *44*, 435.
- [4] Sakagami N., Yamada Y., Konno T., Okamoto K. *Inorg. Chim. Acta*, **1999**, *288*, 7.
- [5] Jurisson S., Berning D., Jia W., Ma D. *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 1137.
- [6] Verbruggen A. M. *J. Nucl. Med.*, **1990**, *17*, 346.
- [7] Widder K. J., Morris R. M., Poore G. et al *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1981**, *78*, 579.
- [8] Tomlinson E. *Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf.*, **1983**, *4*, 49.
- [9] Templeton L. K., Templeton D. H., Zalkin A. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **1985**, *41*, 355.
- [10] WANG Jun(王 君), ZHANG Wei-Qun(张维群), ZHANG Xiang-Dong(张向东) *Goodeng Kuexiao Huaxue Xuebao (Chem. J. of Chinese University)*, **1998**, *19*(4), 517.
- [11] Miyoshi K., Wang J., Mizuta T. *Inorg. Chim. Acta*, **1995**, *228*, 165.
- [12] WANG Jun(王 君), ZHANG Wei-Qun(张维群), ZHANG Xiang-Dong(张向东) *Xiyou Jinshu(Chinese Rare Metal)*, **1998**, *17*, 213.
- [13] WANG Jun(王 君), ZHANG Wei-Qun(张维群), SONG Xi-Ming(宋溪明), ZHANG Xiang-Dong(张向东) *Wuji Huaxue Xuebao (Chinese J. Inorg. Chem.)*, **1998**, *14*(1), 96.
- [14] WANG Jun(王 君), GAO Jing-Qun(高敬群), ZHANG Xiang-Dong(张向东) *Wuji Huaxue Xuebao (Chinese J. Inorg. Chem.)*, **1999**, *15*(1), 135.

Synthesis and Molecular Structure of Nine-Coordinate Complex $K_3[Ho(TTHA)] \cdot 5H_2O$

WANG Jun* LING Xiao ZHANG Xiang-Dong JIA Wei-Guo FAN Da-Min

(Department of Chemistry, Liaoning University, Shenyang 110036)

In this paper, the molecular and crystal structures of the $K_3[Ho(TTHA)] \cdot 5H_2O$ (TTHA = triethylenetetraminehexaacetic acid) are given. The crystal data are as follows: monoclinic system, $P2_1/c$ space group, $a = 1.0290(9)$ nm, $b = 1.2466(11)$ nm, $c = 2.279(2)$ nm, $\beta = 91.322(16)^\circ$, $V = 2.923(5)$ nm³, $Z = 4$, $M = 860.67$, $D_c = 1.956$ gcm⁻³, $\mu = 3.217$ mm⁻¹, $F(000) = 1720$. The final R_1 and wR_2 are 0.0395 and 0.0796 for 5145 [$I > 2.0\sigma(I)$] unique reflections and 0.0546 and 0.0833 for all 11567 reflections, respectively. In the title complex, the anion $[Ho(TTHA)]^{3-}$ has a nine-coordination structure with distorted tricapped trigonal prism. A TTHA having four N atoms of amido groups and six O atoms of carboxylic groups acts as a enneadentate ligand with four N atoms and five O atoms. In addition, there is a free non-coordinated carboxyl group ($-CH_2COO^-$) in the complex anion $[Ho(TTHA)]^{3-}$. The free carboxyl group could be embellished by some biological molecules which have selectivity and affinity to tumor cell. Then the $^{166}Ho^{III}$ -TTHA complex may become radioactive anti-tumor drug having targeting function.

Keywords: Ho(III) triethylenetetraminehexaacetic acid (TTHA) complex molecular structure