

一种新型 Au(III) - 吡啶酰胺配合物的合成,
表征及其与 5'-单磷酸鸟苷的反应研究杨 婷 张俊勇 涂 超 林 骏 刘 琴 郭子建*
(南京大学配位化学研究所, 配位化学国家重点实验室, 南京 210093)

利用四氯合金酸和 N-4-甲基苯基 2-吡啶甲酰胺(HL)反应, 合成得到了一种新的 Au(III)配合物: 二氯(N-4-甲基苯基 2-吡啶甲酰胺)合金(III)[Au(L-N, N')Cl₂]. 并通过元素分析、红外光谱、核磁共振谱、质谱及 X-射线单晶衍射对其进行了表征。结构分析表明, Au(III)由二个氮原子和二氯原子配位, 呈平面四方结构。质谱研究发现, 该化合物与 5'-单磷酸鸟苷(5'-GMP)反应生成[Au(L-N, N')(5'-GMP)₂].

关键词: 三价金 Au(III) 合成 晶体结构 5'-GMP
分类号: O614.123 O611.4

顺铂类抗癌药物的成功极大地推动了金属药物领域的研究。由于 Au(III)和 Pt(II)为等电子体结构, 同时它可以生成与 Pt(II)相类似的平面四方结构, 所以 Au(III)化合物被认为可能具有潜在的抗癌活性^[1-5]。近年来合成了一系列新型的 Au(III)化合物, 例如 [Au(cyclam)](ClO₄)₂Cl^[6], AuCl₂(esal)^[7], [Au(phen)Cl₂]Cl^[8]等, 在这些化合物中配体的氮原子参与了配位或形成环状结构, 起到了稳定 Au(III)的作用。Au(III)表现出较强的与 DNA 作用的能力, 这可能是其具有抗癌活性的原因之一, 但是由于在生理条件下 Au(III)非常容易被还原成 Au(I)或形成胶体金, 给该领域的研究带来了一定的难度, 所以有关的报道较之 Pt(II)类化合物要少得多。

本课题组曾报道了有关 N-4-甲基苯基 2-吡啶甲酰胺与铂(II)所形成的配合物, 并研究了它们的溶液性质和抗肿瘤活性^[9]。本文在此基础上合成了该配体与 Au(III)所形成的配合物, 并对其进行了全面表征。

4000 ~ 500cm⁻¹), Bruker-DRX-500 核磁共振仪 (标准脉冲序列), Perkin-Elmer 240C 元素分析仪, LCQ 电喷雾质谱, 西门子 P4 四圆衍射仪。

N-4-甲基苯基 2-吡啶甲酰胺按参考文献方法合成^[9], 四氯合金酸购自上海试剂一厂, 其他试剂均为分析纯。

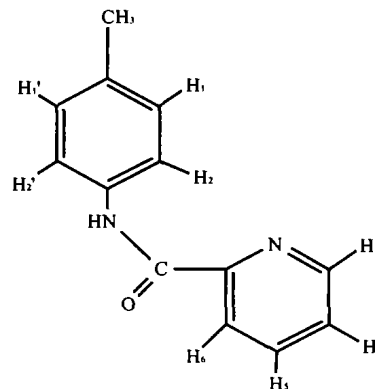


图 1 N-4-甲基苯基 2-吡啶甲酰胺 (HL)

Fig. 1 N-(4-Methylphenyl)-2-pyridinecarboxamide (HL)

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Bruker-Vector-22 型红外光谱仪 (KBr 压片,

1.2 化合物的合成

分别称取 1.0mmol 的 H₂AuCl₄ · 4H₂O 和 N-4-甲基苯基 2-吡啶甲酰胺, 溶于 10mL 乙醇溶液, 在室温下搅拌 6h, 生成红色沉淀。过滤该红色沉淀, 并用

收稿日期: 2002-09-13. 收修改稿日期: 2002-10-23.

教育部博士学科专项科研基金资助项目 (No. 20010284029).

* 通讯联系人. E-mail: zgao@netra.nju.edu.cn

第一作者: 杨 婷, 女, 24 岁, 硕士研究生; 研究方向: 生物无机化学。

乙醇洗涤,最后在乙腈中重结晶,得到四方形红色晶体。

该反应的产率为 64.3%。所得产物的分析数据如下:

元素分析 $C_{13}H_{11}N_2OCl_2Au$ 计算值 (%): C, 32.57; H, 2.30; N, 5.85。实测值 (%): C, 32.60; H, 2.46; N, 5.61。

UV: $\varepsilon_{317} = 4229 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ 。

IR: ν_{CH} : 2920 cm^{-1} , ν_{CO} : 1647 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}}$: 1604 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{N}}$: 1572 cm^{-1} , ν_{NH} : 1504 cm^{-1} , 1448 cm^{-1} 。

NMR: δ_{H} : 9.376(d 1H), 8.564(t 1H), 8.108(m 2H), 7.163(m 4H)。

1.3 化合物的晶体测定

取 $0.15 \times 0.10 \times 0.10 \text{ mm}^3$ 的红色晶体,在西门子 P4 四圆衍射仪上进行数据收集。在 $1.46^\circ < \theta < 24.97^\circ$ 范围内,以 $\omega-2\theta$ 方式扫描,在 293K 下共收集独立衍射点 4875 个,其中 $I > 2\sigma$ 的可观测点 3366 个。晶体结构由重原子法解出,所有运算均在 SHELXTL^[10] 程序中完成。偏差因子 $R_1 = 0.0327$, $wR_2 = 0.1171$ 。化合物为单斜晶系,空间群 $P2(1)/c$, $a = 0.8464(2) \text{ nm}$, $b = 2.7823(6) \text{ nm}$, $c = 1.2161(2) \text{ nm}$, $\alpha = 90.000^\circ$, $\beta = 104.130(3)^\circ$, $\gamma = 90.000^\circ$, $Z = 4$, $V = 2.7772(10) \text{ nm}^3$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 10.97 \text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 1792$, 差值电子密度最高和最低峰为 $1321 \text{ e} \cdot \text{nm}^{-3}$ 和 $-1108 \text{ e} \cdot \text{nm}^{-3}$ 。

CCDC: 194629。

1.4 化合物与 5'-GMP 的反应

取化合物 30mg 溶于 30mL 乙腈溶液,将其与 10mL 5'-GMP 的水溶液 ($6 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 混合搅拌,在室温下反应 4d,所得反应液的溶剂用旋转蒸发仪蒸去,再用乙腈洗涤除去未反应的配合物,最后用蒸馏水溶解所得固体。并用 ESMS 测定其组成。

2 结果与讨论

2.1 光谱表征

用 DMSO 作为溶剂测试了该化合物的电子光谱,发现在 $\lambda = 317 \text{ nm}$ 处有一个吸收峰, $\varepsilon_{317} = 4229 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ 。该吸收峰可以归属为 LMCT 电子转移,即 $\text{Cl} \rightarrow \text{Au}$ 发生了电荷的转移。

在游离配体的红外光谱中有一个 N-H 的伸缩振动吸收峰出现在 $\nu = 3320 \text{ cm}^{-1}$ 处。当与金反应生

成配合物后这一吸收峰已经消失,说明酰胺氮上的氢原子在与金配位时脱去。羰基吸收峰由游离配体中的 1675 cm^{-1} 移动到了 1646 cm^{-1} , 同时吡啶的骨架振动也发生了明显的移动。这些数据表明吡啶环上的氮原子及酰胺氮和金发生了配位作用。

2.2 核磁共振谱

通过研究游离配体及其与金的配合物的 ^1H NMR 谱发现,与金配位后吡啶环上的 H_3 从游离配体中的 8.742ppm 移动到 9.377ppm, H_6 与 H_4 的化学位移发生了部分重叠形成一个多重峰, H_2 和 H_2' 也因为酰胺上氮与金的配位移向高场,和 H_1 、 H_1' 重叠形成多重峰。而 H_5 由于对位效应移向低场,从 7.676ppm 移至 8.564ppm。这些数据进一步说明了配体与金的配位。

2.3 晶体结构

金配合物晶体的分子结构如图 2 所示。所有非氢原子坐标及其热参数列于表 1, 部分重要的键长、键角数据列于表 2 中。

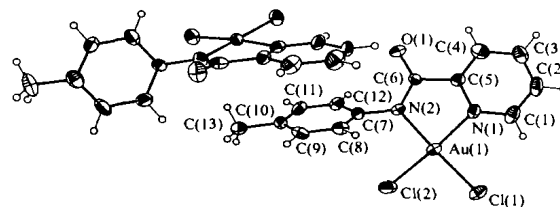


图 2 化合物的分子结构图

Fig. 2 Molecular structure of compound

从图 2 可以看出该化合物中的 Au(III) 采取略微畸变的平面四方配位。即 Au(III) 分别和配体 N-4-甲基苯基 2-吡啶甲酰胺上的两个氮原子以及两个氯原子配位。其中 $\text{Cl}(1)-\text{Au}(1)-\text{N}(1)$, $\text{N}(1)-\text{Au}(1)-\text{N}(2)$, $\text{N}(2)-\text{Au}(1)-\text{Cl}(2)$ 的夹角分别为 $95.5(3)^\circ$, $81.6(4)^\circ$, $94.2(3)^\circ$ 。整个 $\text{AuN}_2\text{Cl}_2[\text{Au}(1), \text{N}(1), \text{N}(2), \text{Cl}(1), \text{Cl}(2)]$ 平面的平均偏离为 $0.0374 \text{ \AA}$ 。Au(III) 在和两个氮原子配位的同时形成了一个五元环, 即 $\text{Au}(1)-\text{N}(1)-\text{C}(5)-\text{C}(6)-\text{N}(2)$, 起到了稳定 Au(III) 的作用。其中 $\text{Au}(1)-\text{N}(1)-\text{C}(5)-\text{C}(6)$ 和 $\text{Au}(1)-\text{N}(2)-\text{C}(6)-\text{C}(5)$ 的扭转角分别为 $0.4(14)^\circ$ 和 $-0.9(14)^\circ$ 。两个 Au-N 的键长分别是 $\text{Au}(1)-\text{N}(1)$: $2.047(11) \text{ \AA}$, $\text{Au}(1)-\text{N}(2)$: $2.018(10) \text{ \AA}$, 在正常的 Au-N 键长范围之内^[11]。该数值比文献^[12]中报道的 $[\text{Au}^{\text{III}}(\text{Gly-Gly-L-His-H}_2)]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 中的有关键长要长大约 $0.009 \sim 0.076 \text{ \AA}$ 。这可能是因为是在 $[\text{Au}^{\text{III}}$

(Gly-Gly- L -His-H₂)][Cl · H₂O] 中形成了多个螯合环, 因此结构更加稳定。两个 Au-Cl 的键长分别为 Au(1) -Cl(1): 2.287(4) Å, Au(1) -Cl(2): 2.258(4) Å。分子内及分子间没有发现强的氢键。在每一个晶胞中有两个独立的相互垂直的配合物分子, 它们之间的平均距离为 4.5192 Å, 表明没有强的 π - π 堆积的相互作用。

2.4 金化合物与 5'-GMP 的反应

图 3 显示了金配合物与 5'-GMP 反应产物的电喷雾质谱图。由此可见, 化合物和 5'-GMP 发生了 1:2 的加成。其中图 3a 中 $m/z = 565.1$ 的峰对应的是产物 $[\text{AuL}-(5'\text{-GMP})_2]^{2-}$, 这是一个负二价离子峰, 其峰的展开见图 3b。该峰值与计算值相吻合 ($m/z = 565.3$)。 $m/z = 362.1$ 对应的是未完全反应的 5'-GMP(GMP⁻)。该实验表明, 金化合物可以和两个 5'-GMP 反应, 生成和顺铂相类似的 DNA 模型化合物。

3 结 论

本文合成和表征了一种新型的 Au(III) 与 N-4- 甲基苯基 2- 吡啶甲酰胺的配合物, 并对其进行了全面的结构表征。电喷雾质谱数据表明此化合物可以与 DNA 模型化合物 5'-GMP 发生, 同时脱去两个氯原子, 显示出与顺铂相类似的反应机理。该化合物的

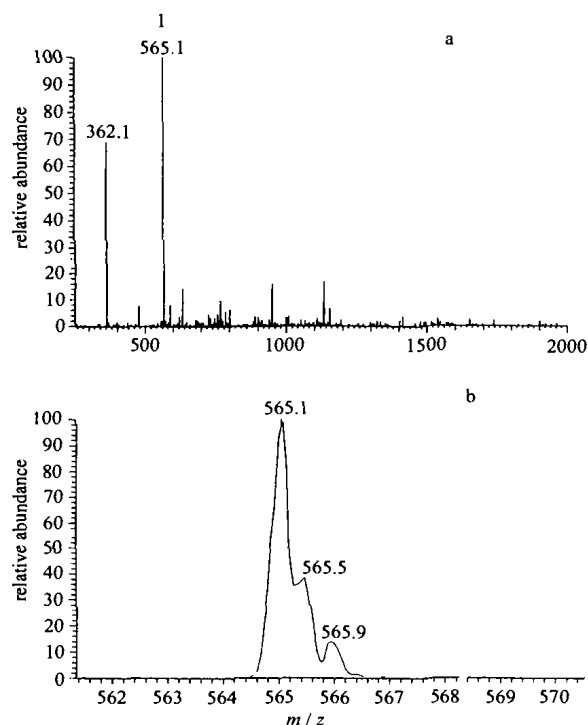


图 3 (a) 金化合物与 5'-GMP 反应产物的 ESMS 图和 (b) 峰 1 的展开图

Fig. 3 (a) the ESMS spectrum of the reaction result of compound and 5'-GMP (b) the spectrum of peak 1

表 1 化合物的非氢原子坐标参数和各向同性热参数

Table 1 Nonhydrogen Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Temperature Factors ($\times 10^3 \text{ nm}^2$)

atom	x	y	z	Ueq	atom	x	y	z	Ueq
Au(1)	4082(1)	8628(1)	-4088(1)	42(1)	Au(2)	8283(1)	6121(1)	-1244(1)	37(1)
Cl(1)	2685(5)	9178(2)	-5358(3)	70(1)	Cl(1')	7871(5)	6602(1)	184(3)	59(1)
Cl(2)	2443(5)	8048(2)	-5046(3)	65(1)	Cl(2')	7274(5)	5501(1)	-445(3)	59(1)
O(1)	7491(12)	8157(4)	-1324(8)	60(3)	O(1')	10164(13)	5779(4)	-3897(8)	61(3)
N(1)	5559(13)	9121(4)	-3082(9)	43(2)	N(1')	9092(12)	6645(4)	-2106(8)	41(2)
N(2)	5418(12)	8169(4)	-2946(8)	41(2)	N(2')	8801(13)	5729(4)	-2509(8)	42(3)
C(1)	5540(20)	9598(5)	-3218(13)	62(4)	C(1')	9029(18)	7130(5)	-1855(14)	56(4)
C(2)	6620(20)	9888(5)	-2486(14)	67(5)	C(2')	9626(17)	7461(5)	-2531(14)	54(4)
C(3)	7690(20)	9686(6)	-1590(14)	65(4)	C(3')	10230(20)	7301(7)	-3413(15)	72(5)
C(4)	7670(20)	9190(6)	-1433(13)	60(4)	C(4')	10275(18)	6809(6)	-3641(13)	62(4)
C(5)	6624(16)	8905(3)	-2193(10)	42(3)	C(5')	9658(15)	6490(5)	-2964(11)	40(3)
C(6)	6537(15)	8388(3)	-2123(9)	39(3)	C(6')	9566(15)	5979(5)	-3159(10)	44(3)
C(7)	5245(15)	7655(5)	-3020(10)	40(3)	C(7')	8554(16)	5230(5)	-2656(9)	41(3)
C(8)	5675(15)	7416(5)	-3895(10)	45(3)	C(8')	9428(19)	4902(5)	-1896(12)	57(4)
C(9)	5422(16)	6920(6)	-3990(11)	51(3)	C(9')	9238(18)	4419(5)	-2109(12)	53(4)
C(10)	4801(16)	6669(5)	-3231(12)	48(3)	C(10')	8170(20)	4229(6)	-3048(13)	61(4)
C(11)	4401(17)	6907(5)	-2347(12)	52(4)	C(11')	7240(20)	4560(6)	-3778(14)	66(4)
C(12)	4617(17)	7405(5)	-2235(11)	48(3)	C(12')	7436(19)	5054(6)	-3584(12)	59(4)
C(13)	4453(19)	6128(6)	-3322(14)	65(4)	C(13')	8080(30)	3704(6)	-3267(17)	80(6)

表 2 化合物的重要键长和键角

Table 2 Selected Bond Lengths(Å) and Bond Angles(°)

Au(1)-N(1)	2.047(11)	N(1)-C(1)	1.338(18)	C(6)-O(1)	1.276(14)
Au(1)-N(2)	2.018(10)	N(1)-C(5)	1.366(15)	C(6)-C(5)	1.444(2)
Au(1)-Cl(1)	2.287(4)	N(2)-C(6)	1.345(15)	C(5)-C(4)	1.367(19)
Au(1)-Cl(2)	2.258(4)	N(2)-C(7)	1.438(16)		
Cl(1)-Au(1)-N(1)	95.5(3)	N(1)-Au(1)-Cl(2)	174.6(3)	C(6)-C(5)-N(1)	116.8(11)
N(1)-Au(1)-N(2)	81.6(4)	N(2)-Au(1)-Cl(1)	176.9(3)	C(5)-N(1)-Au(1)	111.6(8)
N(2)-Au(1)-Cl(2)	94.2(3)	Au(1)-N(2)-C(6)	113.6(8)	O(1)-C(6)-N(2)	122.5(10)
Cl(2)-Au(1)-Cl(1)	88.73(16)	N(2)-C(6)-C(5)	116.4(10)		

抗肿瘤活性实验正在进行之中。

参 考 文 献

- [1] Ni Dhubbhaill O. M., Sadler P. J. *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*, in: Keepler B. K. (Ed.), VCH: Weinheim, 1993, p221.
- [2] Sadler P. J., Sue R. E. *Metal-based Drugs*, 1994, 1, 107.
- [3] Guo Z. J., Sadler P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, 38, 1512.
- [4] Shaw III C. F. *Chem. Rev.*, 1999, 99, 2598.
- [5] Guo Z. J., Sadler P. J. *Adv. Inorg. Chem.*, 2000, 49, 183.
- [6] Kimura E., Kurogi Y., Takahashi T. *Inorg. Chem.*, 1991, 30, 4117; Kimura E., Kurogi Y., Koike T., Shionoya M., Iitaka Y. *J. Coord. Chem.*, 1993, 28, 33.
- [7] Calamai P., Guerri A., Messori L., Mini E., Orioli P., Speroni G. P. *Inorg. Chim. Acta*, 1999, 285, 309.
- [8] Abbate F., Orioli P., Bruni B., Marcon G., Messori L. *Inorg. Chim. Acta*, 2000, 311, 1.
- [9] Zhang J. Y., Liu Q., Duan C. Y., Shao Y., Ding J., Miao Z. H., You X. Z., Guo. Z. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2002, 591.
- [10] Sheldrick G. H. *SHELXTL, Structure Determination Software Programs, Version 5.10*, Bruker Analytical X-ray Systems Inc., Madison, WI, USA, 1997; Johnson C. K., *ORTEP, Report ORNL-5138*, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, 1976.
- [11] Messori L., Abbate F., Marcon G., Orioli P., Fontani M., Mini E., Mazzei T., Carotti S., O'Connell T., Zanello P. *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 3541.
- [12] Best S. L., Chattopadhyay T. K., Djuran M. I., Palmer R. A., Sadler P. J., Sóvágó I., Varnagy K. *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, 1997, 2587.

Synthesis and Characterization of a Novel Au(III)-Pyridine-Carboxamide Complex and its Reaction with 5'-GMP

YANG Ting ZHANG Jun-Yong TU Chao LIN Jun LIU Qin GUO Zi-Jian*

(State Key Laboratory of Coordination Chemistry, Coordination Chemistry Institute, Nanjing University, Nanjing 210093)

The Au(III) has the isoelectric structure to Pt(II), and its complexes may possess potential antitumor activity. In this work we have synthesized and structurally characterized a novel Au(III) compound with N-(4-Methylphenyl)-2-pyridine-carboxamide (HL) [Au(L-N, N')Cl₂]. The X-ray structural analysis shows that Au(III) is coordinated in a square planar geometry with two N atoms of the ligand and two Cl atoms. The compound is crystallized in monoclinic, space group is *P2(1)/c* with *a* = 0.8464(2) nm, *b* = 2.7823(6) nm, *c* = 1.2161(2) nm, α = 90.000°, β = 104.130(3)°, γ = 90.000°. The ESMS data show that the Au(III) compound can react with 5'-GMP to give rise formation of the bis-GMP adduct [Au(L-N, N')(5'-GMP)₂]. CCDC: 194629.

Keyword: Au(III) synthesis crystal structure 5'-GMP