

配合物[Cu(L-Ile)(TATP)(H₂O)]ClO₄的结构、 表征及与DNA之间的相互作用

宋智君¹ 乐学义^{*1} 李红² 刘彩红² 冯小龙³

(¹ 华南农业大学理学院应用化学系, 广州 510642)

(² 华南师范大学化学系, 广州 510631)

(³ 中山大学分析测试中心, 广州 510275)

关键词: 铜(II)三元配合物; 1,4,8,9-四氮三联苯; L-异亮氨酸; 晶体结构; 小牛胸腺DNA

中图分类号: O614.121

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2005)04-0527-04

Ternary Cu(II) Complex containing 1,4,8,9-Tetraazatriphenylene and L-Isoleucine — Synthesis, Characterization, Molecular Structure and the Interaction with DNA

SONG Zhi-Jun¹ LE Xue-Yi^{*1} LI Hong² LIU Cai-Hong² FENG Xiao-Long³

(¹Department of Applied Chemistry, College of Sciences, South China Agricultural University, Guangzhou 510642)

(²Department of Chemistry, South China Normal University, Guangzhou 510631)

(³Center of Analysis and Measurement, Sun Yatsen University, Guangzhou 510275)

Abstract: Ternary complex [Cu(L-Ile)(TATP)(H₂O)](ClO₄) was synthesized and characterized by molar conductivity, rotational analysis, spectroscopic (IR and UV-Vis) and X-ray diffraction methods, where L-Ile=L-Isoleucine, and TATP=1,4,8,9-tetraazatriphenylene. The complex crystallizes in triclinic space group $P\bar{1}$ with two molecules in a unit cell of dimensions $a=8.240\ 3(9)$ nm, $b=11.914\ 9(13)$ nm, $c=13.436\ 0(15)$ nm, $\alpha=109.136(2)^\circ$, $\beta=101.101(2)^\circ$, $\gamma=106.302(2)^\circ$. $V=1.209\ 2(5)$ nm³, $Z=2$, $D_c=1.589$ Mg·m⁻³, $\mu=1.132$ mm⁻¹, $R_1=0.036\ 9$, $wR_2=0.098\ 0$. The crystal contains two independent [Cu(L-Ile)(TATP)(H₂O)]⁺ complexes for Cu1 and Cu2, respectively, having essentially the same distorted square-pyramidal structure, where each Cu(II) ion is coordinated with two nitrogen atoms of TATP and the amino nitrogen atom and one carboxylate oxygen atom of L-Ile in the equatorial positions and one water oxygen atom at an axial position. Furthermore, the primary studies on the interaction between the complex and calf thymus DNA were also performed by electronic absorption spectroscopy and viscosity methods. CCDC: 244231.

Key words: copper(II) complex; 1,4,8,9-tetraazatriphenylene; L-isoleucine; crystal structure; calf thymus DNA

氨基酸多吡啶铜配合物可以作为酶-金属-底物三元配合物的模型化合物引起了人们的极大兴趣^[1-4]。最近,又发现该类配合物对DNA有较好的插

入或部分插入作用^[5-7],因此这类配合物有可能成为新的DNA切割剂或抗癌和抗病菌药物,在医学上有着潜在的应用前景。因此,研究氨基酸多吡啶铜配合

收稿日期:2004-07-18。收修改稿日期:2004-12-16。

广东省自然科学基金(No.010338)、华南农业大学新学科扶持基金(No.2003X04)资助项目。

*通讯联系人。E-mail:lexy@scau.edu.cn

第一作者:宋智君,女,25岁,硕士研究生;研究方向:应用生物无机化学。

物与 DNA 相互作用有重要意义^[6,7]。为了进一步研究这类配合物与 DNA 之间的相互作用,本文合成了新的三元配合物 $[\text{Cu}(\text{L-Ile})(\text{TATP})(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4$ ($\text{TATP}=1,4,8,9$ -四氮三联苯, $\text{L-Ile}=\text{L}$ -异亮氨酸)。用摩尔电导、旋光分析、红外光谱、电子光谱以及 X-射线单晶衍射等手段对该配合物进行了表征及结构分析,并通过电子光谱和粘度方法对此配合物与 DNA 的作用进行了初步研究。

1 实验部分

1.1 试剂及仪器

$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{TATP}(1,4,8,9$ -四氮三联苯)分别参照文献制备^[8,9]; L -异亮氨酸为生化试剂,其它试剂为分析纯,用前未做进一步处理;水溶剂为二次重蒸水。研究配合物与 DNA 相互作用时,底液为 $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ Tris (三羟甲基氨基甲烷)+ $50 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaCl 缓冲溶液($\text{pH}=7.2$),小牛胸腺 DNA 浓度的确定见文献^[10]。

Nicolet 公司 Avatar 360 FTIR 光谱测定仪(KBr 压片);DDS-12A 型电导率仪;Polartronic HHWS 型全自动旋光仪;Shimadzu UV260 型紫外-可见分光光度仪;乌氏粘度计。

1.2 配合物的合成

将等量(0.5 mmol) $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 L-Ile 和 NaOH 溶于 5 mL 水中,然后在搅拌下将溶有 0.5 mmol (0.116 g) TATP 的热乙醇溶液(35 mL)加入上述溶液。加完后,继续加热搅拌反应 20 min ,冷却至室温,过滤。室温下放置约 3 d 后有蓝色晶体析出。常压过滤,用乙醚洗涤,在空气中干燥,得到标题配合物。

1.3 晶体结构测定

选取一颗 $0.5 \text{ mm} \times 0.36 \text{ mm} \times 0.25 \text{ mm}$ 的晶体置于 Bruker Smart 1000 CCD X-射线四圆衍射仪上,用单色化 $\text{Mo K}\alpha$ ($\lambda=0.71073 \text{ nm}$)辐射为光源,常温下在 $1.69^\circ \leq \theta \leq 27.04^\circ$ 范围内收集 9647 个衍射数据,其中独立衍射点($R_{\text{int}}=0.0176$)和 $I>2\sigma(I)$ 的可观察点分别为 8596 和 7202 个。全部数据经 Lp 因子和经验吸收校正($T_{\text{max}}=0.7571$, $T_{\text{min}}=0.5950$)。晶体结构用直接法和 Fourier 法解出。对结构进行全矩阵最小二乘法修正,全部非氢原子的坐标、各向异性温度因子和氢原子的坐标及各向同性温度因子修正至收敛。氢原子从差 Fourier 图上定出。所有计算均在 PC 计算机上用 SHELX-97 程序进行。

1.4 配合物与 DNA 作用的电子光谱

往空白池和样品池中分别加入 3 mL 缓冲溶液和 $0.02 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 配合物溶液,在 $190\sim 400 \text{ nm}$ 波长范围内扫描。然后,用 $20 \mu\text{L}$ 微量管往两池同时依此加入 $20 \mu\text{L}$ DNA 缓冲溶液,充分混合并静置 5 min 后,在上述同样波长范围内扫描。

1.5 配合物与 DNA 作用的粘度测定

温度恒定在 $(29 \pm 0.1)^\circ\text{C}$,小牛胸腺 DNA 充分溶解后抽滤、测定浓度并用缓冲溶液固定为 $0.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,依次增大配合物浓度。相对粘度按公式 $\eta=(t-t_0)/t_0$ [t_0 为缓冲溶液流经毛细管所需时间, t 为 DNA 溶液(含浓度不等的 Cu 配合物)流经毛细管所需时间]计算。以 $(\eta/\eta_0)^{1/3}$ 对结合比率 $r(r=[\text{Cu}]/[\text{DNA}])$ (η_0 为未加配合物时 DNA 溶液的相对粘度)作图。

CCDC:244231。

2 结果与讨论

2.1 配合物的晶体结构

晶体结构分析表明,该晶体属三斜晶系,空间群 $P\bar{1}$,晶胞参数: $a=8.2403(9) \text{ nm}$, $b=11.9149(13) \text{ nm}$, $c=13.4360(15) \text{ nm}$, $\alpha=109.136(2)^\circ$, $\beta=101.101(2)^\circ$, $\gamma=106.302(2)^\circ$ 。 $V=1.2092(5) \text{ nm}^3$, $Z=2$, $D_c=1.589 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$, $\mu=1.132 \text{ mm}^{-1}$, $F(000)=558$, $\text{GOF}=1.002$, 最终偏差因子: $R_1=0.0369$, $wR_2=0.0980$ [$I>2\sigma(I)$]; $R_1=0.0460$, $wR_2=0.1225$ (全部数据)。差值 Fourier 图上的最大残余峰和最小残余峰分别为: $0.401 \text{ e} \cdot \text{nm}^{-3}$ 和 $-0.361 \text{ e} \cdot \text{nm}^{-3}$ 。配合物晶体由配离子阳离子 $[\text{Cu}(\text{L-Ile})(\text{TATP})(\text{H}_2\text{O})]^+$ 和阴离子 ClO_4^- 堆积而成。配合物部分键长、氢键键长和键角列于表 1。

由配合物分子结构(图 1)可以看出,每个结构单元中含有两个独立的配合物分子 $\text{Cu}(1)$ 和 $\text{Cu}(2)$,它们具有相同的组成和构型,但键长键角略有不同。每个 $\text{Cu}(\text{II})$ 离子与 $\text{L-Ile}(\text{N}, \text{O})$ 、 $\text{TATP}(\text{N}, \text{N})$ 及 $\text{H}_2\text{O}(\text{O})$ 形成五配位的变形四方锥构型,其中 $\text{L-Ile}(\text{N}, \text{O})$ 和 $\text{TATP}(\text{N}, \text{N})$ 位于赤道平面, $\text{H}_2\text{O}(\text{O})$ 位于四方锥的顶点, ClO_4^- 未参与配位,和已经报道的八面体构型配合物 $[\text{Cu}(\text{L-Ile})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)$ ^[11] 中 ClO_4^- 参与配位不同。 $\text{Cu}(1)$ 所处平面方程为 $7.242x+2.069y-2.335z=1.0639$, $\text{N}(1)$ 、 $\text{N}(2)$ 、 $\text{N}(5)$ 、 $\text{O}(1)$ 偏离平面值分别是: 0.01261 、 -0.00454 、 0.01251 、 -0.00476 , 中心 $\text{Cu}(\text{II})$ 离子的偏离值为 -0.01582 nm 。 $\text{Cu}(2)$ 所处平面方程为 $7.151x+2.080y-1.694z=4.4013$, $\text{N}(6)$ 、 $\text{N}(7)$ 、 $\text{N}(10)$ 、 $\text{O}(3)$ 偏离平面的值分别是: -0.00543 、 -0.00172 、

表1 部分键长、氢键键长和键角

Table 1 Selected bonds length, hydrogen bonds length (nm) and angles(°)

Cu(1)-O(1)	0.191 3(4)	Cu(2)-O(3)	0.193 7(4)
Cu(1)-N(5)	0.199 8(4)	Cu(2)-N(10)	0.199 9(4)
Cu(1)-N(2)	0.200 5(4)	Cu(2)-N(6)	0.201 3(4)
Cu(1)-N(1)	0.201 5(4)	Cu(2)-N(7)	0.203 2(4)
Cu(1)-O(13)	0.226 2(4)	Cu(2)-O(14)	0.227 3(4)
O(14)···O(1a)	0.279 4(5)	O(13)···O(3b)	0.282 9(6)
O(1)-Cu(1)-N(5)	84.31(16)	O(3)-Cu(2)-N(10)	83.57(17)
O(1)-Cu(1)-N(2)	172.95(17)	O(3)-Cu(2)-N(6)	92.72(15)
O(1)-Cu(1)-N(1)	94.62(15)	O(3)-Cu(2)-O(14)	93.62(17)
O(1)-Cu(1)-O(13)	94.40(16)	O(3)-Cu(2)-N(7)	169.61(18)
N(1)-Cu(1)-O(13)	99.16(17)	N(6)-Cu(2)-N(7)	81.53(17)
N(2)-Cu(1)-N(1)	81.89(16)	N(6)-Cu(2)-O(14)	95.42(16)
N(2)-Cu(1)-O(13)	92.21(16)	N(7)-Cu(2)-O(14)	95.53(15)
N(5)-Cu(1)-N(2)	97.31(15)	N(10)-Cu(2)-N(7)	100.35(17)
N(5)-Cu(1)-N(1)	163.72(18)	N(10)-Cu(2)-O(14)	95.87(18)
N(5)-Cu(1)-O(13)	97.11(18)	N(10)-Cu(2)-N(6)	168.32(18)

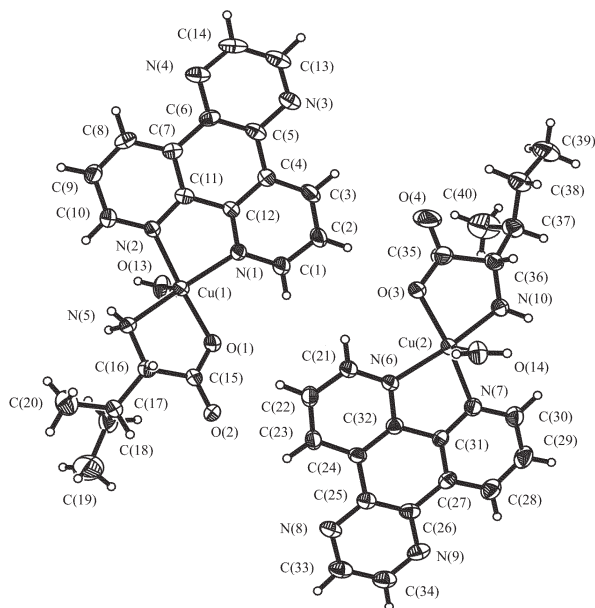
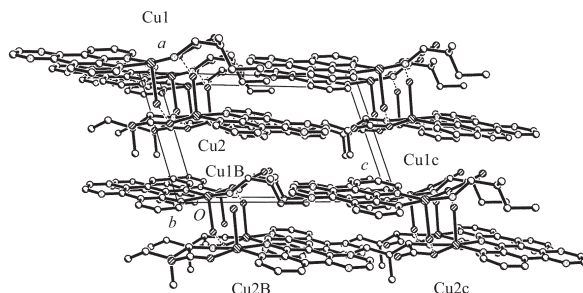
Symmetry transformations: a: $x+1, y, z$; b: $x-1, y, z$.图1 配合物[Cu(L-Ile)(TATP)(H₂O)]ClO₄分子结构图

Fig.1 Perspective view of the molecule for



-0.005 64、-0.001 50, 中心 Cu(II)离子的偏离值为 0.014 29 nm。由此可见,Cu(1)分子比 Cu(2)分子的变形性小。从图 2 还可以看出,Cu(1)分子和 Cu(2)分子以镜面对称方式交错重叠, 邻近分子间除了配位 H₂O 和 L-Ile 分子中的羧基以氢键缔合外 [O(14)···O

(1a)=0.279 4(5) nm; O(13)···O(3b)=0.282 9 nm], TATP 芳环之间存在着芳环堆积作用 (Cu2 和 Cu1c 的 TATP 芳环之间距离为 0.311 88 nm, 夹角为 3.3°; 而 Cu1c 和 Cu2B 的 TATP 芳环之间距离为 0.286 44 nm, 夹角为 3.3°)(见图 2)。我们推测, 正是这些分子间的氢键及芳环间堆积作用, 使得配合物有较高的对称性及稳定性。

图2 配合物[Cu(L-Ile)(TATP)(H₂O)]ClO₄分子堆积图Fig.2 Molecular packing view in [Cu(L-Ile)(TATP)(H₂O)]ClO₄

2.2 配合物的摩尔电导率

配合物在乙醇中的摩尔电导率为 33.3 S·cm⁻²·mol⁻¹, 表明配合物为 1:1 型电解质^[12], 与 X-射线单晶衍射结果一致。

2.3 配合物的旋光性质

20 °C 下, 测得配合物在乙醇中的比旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -51.53^\circ$, 具有显著的旋光性, 表明配合物具有手性, 氨基酸在形成配合物时未发生消旋化, 从而进一步证实配合物晶体空间群为 $P\bar{1}$ 。

2.4 配合物的红外光谱

室温下用 KBr 压片, 测定了配合物在 4 000~200 cm⁻¹ 范围内的红外光谱。在 3 438.73 cm⁻¹ 出现的宽而强的吸收峰归属于配位水分子的 O-H 伸缩振动。在 1 700~1 750 cm⁻¹ 内没有任何吸收带, 表明 L-Ile 上的羧基参与了配位, 1 630.12 cm⁻¹、1 388.14 cm⁻¹ 处的吸收峰分别归属于羧基的反对称和对称伸缩振动, 其差 $\Delta\nu = 1 630.12 - 1 388.14 > 200$ cm⁻¹, 表明羧基是单齿配位。因此, L-Ile 是 O、N-型双齿配体。1 533.10 cm⁻¹ 处吸收带可归属于 TATP 分子中 C=N 基团的伸缩振动, 表明了 TATP 参与了配位。

2.5 配合物的电子光谱

测定了配合物乙醇溶液在 190~800 nm 范围内的电子光谱。220 nm ($\epsilon = 2 200$ L·mol⁻¹·cm⁻¹), 260 nm ($\epsilon = 19 530$ L·mol⁻¹·cm⁻¹) 以及 274 nm ($\epsilon = 19 290$ L·mol⁻¹·cm⁻¹) 处出现了 3 个较强的吸收峰, 归属于配体 TATP 芳环上的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁; 603.5 nm 处有一宽而

弱的吸收峰($\epsilon=98 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), 归属于中心 Cu(II) 离子的 $d \rightarrow d$ 跃迁。

2.6 配合物与 DNA 作用的电子光谱

配合物与 DNA 相互作用的电子吸收光谱如图 3 所示。结果表明配体 TATP 芳环在 200~400 nm 波长范围内 205, 256 和 294 nm 处的 $\pi-\pi$ 跃迁吸收峰都发生了一定程度的减色效应。当 $R=5/3$ 时, 减色率为 13%(减色率为加入 DNA 前后最大吸光度的减小值占原来未加入 DNA 时吸光度的百分数); 当 $R=10/3$ 时, 减色率为 26%; 当 $R=5$ 时, 减色率为 37%; 当 $R=20/3$ 时, 减色率为 45%; 当 $R=25/3$ 时, 减色率为 51%。这些光谱变化特征表明配合物对 DNA 发生了插入作用^[13]。

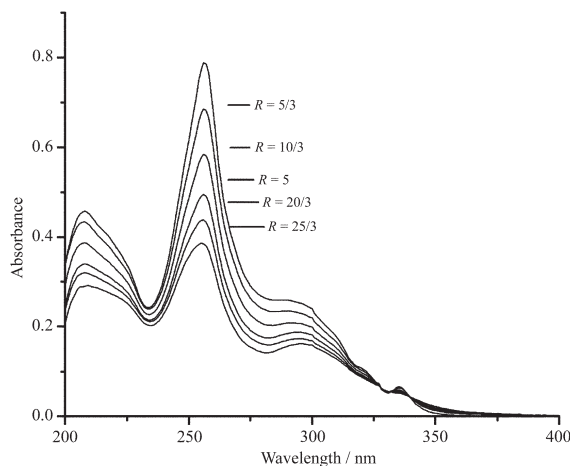


图 3 $\text{Cu(L-Ile)(TATP)(H}_2\text{O)](ClO}_4\text{)}$ 在不同 DNA 浓度下的电子光谱图

Fig.3 Absorption spectra of $\text{Cu(L-Ile)(TATP)(H}_2\text{O)](ClO}_4\text{)}$ as a function of DNA concentration

2.7 配合物与 DNA 作用的粘度测定

流体力学法即粘度法是研究配合物与 DNA 作用模式的另一种最有力的实验方法^[14,15], 因为它对 DNA 的长度变化比较敏感。一般来说, 如果配合物与 DNA 以插入方式作用, 由于配体进入到 DNA 的碱基对中, 导致 DNA 双螺旋链伸长, 由此使 DNA 的相对粘度增大; 当配合物与 DNA 以非插入方式与 DNA 作用时, 会导致 DNA 的双螺旋链弯曲或褶皱, 长度减小, 因而其粘度下降。由图 4 可见, 在配合物加入的整个过程中, DNA 的相对粘度是增加的, 说明了配合物与 DNA 之间的相互作用。DNA 的相对粘度变化趋势是先增加后减小, 因此, 推测配合物与 DNA 之间的作用为部分插入作用。

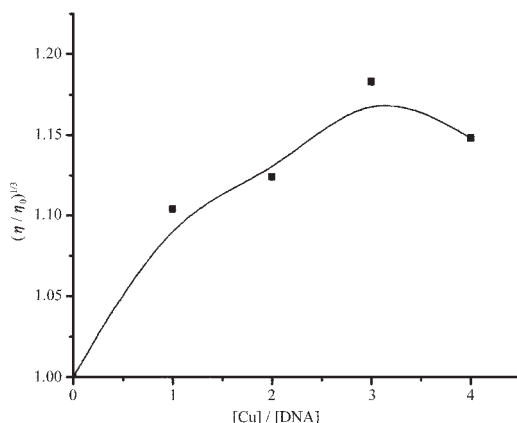


图 4 DNA 相对粘度随 $[\text{Cu(L-Ile)(TATP)(H}_2\text{O)]ClO}_4$ 加入量的变化

Fig.4 Effect of increasing amounts of $[\text{Cu(L-Ile)(TATP)(H}_2\text{O)]ClO}_4$ on the relative viscosity of DNA

参考文献:

- [1] Sugimori T, Masuda H, Ohata N, et al. *Inorg. Chem.*, **1997**, **36**(4):576~583
- [2] LE Xue-Yi(乐学义), TONG Ming-Liang(童明良). *Wuji Huaxue Xuebao(Chin. J. Inorg. Chem.)*, **2002**, **18**(10):1023~1027
- [3] Le X Y, Zhou X H, Huang C J, et al. *J. Coord. Chem.*, **2003**, **56**(10):861~868
- [4] Le X Y, Tong M L, Fu Y L, et al. *Chinese J. Chem.*, **2003**, **21**(1):44~49
- [5] Chikira M, Tomizawa Y, Fukita D, et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2002**, **89**(1):163~173
- [6] LI Hong(李红), LE Xue-Yi(乐学义), JI Liang-Nian(计亮年), et al. *Huaxue Tongbao(Chin. Chem. Bull.)*, **2003**, **66**(12):847~850
- [7] LI Hong(李红), LE Xue-Yi(乐学义), WU Jian-Zhong(吴建中), et al. *Huaxue Xuebao(Acta Chem. Sin.)*, **2003**, **61**(2):245~250
- [8] The Chemical Society of Japan, Translated by AN Jian-Ju(安家驹), CHEN Zhi-Chuan(陈之川). *Handbook of Inorganic Compounds II (无机化合物手册(第二册))*, Beijing: Chemistry Industry Press, **1986**.513
- [9] Zwelling L A, Michasels S, Schwarts H, et al. *Cancer Res.*, **1981**, **41**:640~649
- [10] Cater M T, Rodriguez M, Bard A J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, **111**(24):8901~8911
- [11] LIU Xiao-Ping(刘小平), YANG Chi(杨迟), LE Xue-Yi(乐学义), et al. *Wuji Huaxue Xuebao(Chinese J. Inorg. Chem.)*, **2003**, **19**(10):1085~1089
- [12] Gear W J. *Coord. Chem. Rev.*, **1970**, **5**(7):81~119
- [13] Tysoe S A, Baker A D, Strekas T C. *J. Phys. Chem.*, **1993**, **97**(8):1707~1711
- [14] Satyanarsyana S, Dabroniak J C, Chaires J B. *Biochemistry*, **1992**, **31**(39):9319~9324
- [15] Satyanarsyana S, Dabroniak J C, Chaires J B. *Biochemistry*, **1993**, **32**(10):2573~2584