

三元混配 $M(II)(ATP)L^2$ 配合物 分子内堆积作用*

毋福海 乐学义 宋粉云 计亮年

(中山大学化学系, 广州 510275)

摘要 用 pH 电位滴定法测定了水溶液中二元配合物 ML^2 和三元混配配合物 $M(ATP)L^2$ 的稳定常数, 将结果与氨的相应值比较, 发现所研究三元混配配合物中吡啶类配体的芳环与 ATP 的嘌呤环之间存在着分子内堆积作用, 这种作用与中心金属离子的配位层结构有关.

关键词 堆积作用, ATP, 三元混配配合物, 吡啶类配体

分类号 O 642. 43

5'-三磷酸腺苷(ATP)是许多酶反应的重要底物^[1], 因此对 ATP 三元混配配合物的研究越来越受到人们的重视. 研究表明: 在三元混配配合物 $M(ATP)(N\text{-het})^{2-}$ ($N\text{-het}$ 为芳香碱)中, ATP 的嘌呤环能够与芳香碱的芳环发生分子内的堆积作用, 这种作用对阐述 ATP 在酶催化反应过程中的作用机制, 存在形式等都具有重要的意义.

本文用 pH 电位滴定法测定了二元 ML^2 配合物以及和 ATP 形成的三元 $M(ATP)L^2$ 配合物(其中 $M^{2+} = Zn^{2+}$ 或 Cd^{2+} , $L = 2\text{-甲基吡啶}$, $2, 4\text{-二甲基吡啶}$ 或 $2, 4, 6\text{-三甲基吡啶}$)在水溶液中的稳定常数. 讨论了三元配合物分子内配体间的堆积作用以及这种作用与中心金属离子配位层结构之间的关系.

1 实验

1.1 试剂

5'-三磷酸腺苷二钠盐($Na_2H_2ATP \cdot 3H_2O$)购自 Serva 高级生化公司(德国), 高氯酸钠购于上海化学试剂总厂, 高氯酸镉和高氯酸锌参照文献^[2]方法制备. 吡啶类配体均由 Merck 公司制备(德国), 使用前同氢氧化钾(AR)一起回流 3 h, 然后蒸馏. 整个实验过程均使用二次蒸馏水. 二价金属高氯酸盐溶液的浓度用 EDTA(AR)溶液标定.

1.2 仪器

Orion SA 720 型 pH 计(美国), 用 pH 值为 4. 003, 6. 864 和 9. 184 的标准缓冲溶液校正. 所有测定操作均在 $(25. 00 \pm 0. 05)^\circ C$ 的恒温槽中进行, 并通以净化的氮气.

1.3 稳定常数的测定

配体 L 酸常数的测定是在氮气保护下, 在配体存在和不存在下用 $1\text{ mL } 0. 105\text{ mol} \cdot L^{-1}$

* 国家自然科学基金资助项目

收稿日期: 1995-05-26 毋福海, 男, 35 岁, 讲师, 现在广东药学院

L^{-1} NaOH 标准溶液滴定都含有 $1.888 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot L^{-1}$ $HClO_4$ 和 $0.1 \text{ mol} \cdot L^{-1}$ $NaClO_4$ 的两种水溶液, 然后根据滴定对对应 pH 值下 NaOH 溶液消耗量的差值, 用 Newton-Gauss 非线性最小二乘法程序进行计算.

ML^2 稳定常数 K_{ML}^M 的测定条件与酸常数测定条件相同, 但 $NaClO_4$ 全部被 $M(ClO_4)_2$ 代替, 且 $[M^{2+}] : [L] = 33 : 1$. $M(ATP)L^2$ 稳定常数 $K_{M(ATP)L}^M$ 的测定条件与酸常数的相同, 但只有部分 $NaClO_4$ 被 $M(ClO_4)_2$ 代替, $[M^{2+}] : [ATP] : [L] = 8 : 8 : 1$.

ATP 在滴定前最后一步混合, 且 15 min 内完成滴定, 以尽量减少 ATP 的去磷酸化^[3].

2 结果和讨论

2.1 配体 L 的酸常数

在测定 pH 值范围内, 配体只有一级酸常数, 因此可据下列方程式进行计算.



所得结果和文献值列于表 1.

表 1 配体酸常数的负对数值¹⁾

Tab. 1 Negative logarithms of the acidity constants of the ligands

配 体	$I / \text{mol} \cdot L^{-1}$	pK_{HL}^H	文献
2-甲基吡啶	0.1($NaClO_4$)	6.12 ± 0.01	本文
	0.5(KNO_3)	6.20	[4]
2,4-二甲基吡啶	0.1($NaClO_4$)	6.87 ± 0.00	本文
	0.5(KNO_3)	6.99	[4]
2,4,6-三甲基吡啶	0.1($NaClO_4$)	7.38 ± 0.01	本文
	0.5($NaClO_4$) ²⁾	6.93	[5]

1) $T = 25^\circ C$; 2) $T = 35^\circ C$

比较本文与文献^[4,5]值, 结果相当一致. 仅由于离子强度或温度的改变而稍有变化.

2.2 二元配合物 ML^2 的稳定常数

相对于配体, 金属离子的浓度大大过量, $[M^{2+}] : [L] = 33 : 1$. 因此在计算 K_{ML}^M 时, 仅考虑 L , HL^+ , H , M^{2+} , ML^2 等物种^[6]. 应用溶液中的电荷平衡及物料平衡求出 $[ML^{2+}]$, $[L]$ 及 $[M^{2+}]$, 然后根据下列关系式可求出 K_{ML}^M . 结果列于表 2 中.



表 2 ML^2 和 $M(ATP)L^2$ 配合物稳定常数的对数值¹⁾

Tab. 2 Logarithms of the stability constants of the binary ML^2 and ternary mixed-ligand $M(ATP)L^2$ complexes

配 体	M^{2+}	$\lg K_{ML}^M$	$\lg K_{M(ATP)L}^M$
2-甲基吡啶	Zn^{2+}	1.08 ± 0.01	1.30 ± 0.01
	Cd^{2+}	1.2 ± 0.01	1.16 ± 0.01
2,4-二甲基吡啶	Zn^{2+}	1.24 ± 0.02	1.48 ± 0.02
	Cd^{2+}	1.43 ± 0.00	1.52 ± 0.01
2,4,6-三甲基吡啶	Zn^{2+}	1.27 ± 0.01	1.68 ± 0.01
	Cd^{2+}	1.36 ± 0.02	1.29 ± 0.01

1) $T = 25^\circ C$, $I = 0.1 \text{ mol} \cdot L^{-1} (NaClO_4)$

结果表明:对于给定配体, Cd^{2+} 二元配合物的稳定性比 Zn^{2+} 的大,这可能与 Cd^{2+} 离子半径大,变形性大,易与吡啶类配体形成相对较强的反馈 π 键有关。

2.3 三元配合物的稳定常数

为了研究三元混配 $\text{M}(\text{ATP})\text{L}^{2-}$ 配合物分子内配体间的堆积作用,本文测定了与下列平衡式相关的三元混配配合物的稳定常数。

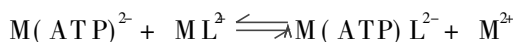


由于二元 $\text{M}(\text{ATP})^{2-}$ 配合物稳定性很高,因此在本文的实验条件下,ATP与 M^{2+} 几乎完全形成了二元配合物 $\text{M}(\text{ATP})^{2-}$ ($> 90\%$)^[7],故数据处理类似于二元配合物,只是用 $\text{M}(\text{ATP})^{2-}$ 代替 M^{2+} 。计算结果列于表 2 中。三元配合物的稳定性除了与金属离子对吡啶类配体的结合能力 ($\text{Cd}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$) 有关外,还与其它因素如离子配位层结构、分子内配体间的相互作用等有关。因此, Cd^{2+} 三元配合物的稳定常数并非一定比 Zn^{2+} 的大。

另外,随着吡啶类配体芳环上取代甲基的增加,芳环氮碱性和芳环上 π 电子云密度都增加,导致配合物中 $\text{E} \rightarrow \text{M}^{2+} \sigma$ 配键增强和 $\text{M}^{2+} \rightarrow \text{L} \pi$ 配键减弱。因此,对 π 电子授受能力很弱的 Zn^{2+} 离子,由于 $\text{M}^{2+} \rightarrow \text{L} \pi$ 配键作用较小,配合物相对稳定性主要与 $\text{E} \rightarrow \text{M}^{2+} \sigma$ 配键强度有关,即随着芳环上甲基供电子作用增加而增加。2,4,6-三甲基吡啶 $>$ 2,4-二甲基吡啶 $>$ 2-甲基吡啶。而对于 π 电子授受能力较强的 Cd^{2+} 离子,因随着芳环上取代甲基增加, π 键作用降低,甲基供电子性对配合物稳定性影响不大,配合物稳定性相对大小有可能受到其它因素(如邻位甲基位阻等)影响,2,4,6-三甲基吡啶配合物稳定性比 2,4-二甲基吡啶的小。

2.4 二元配合物与三元配合物稳定性的比较

三元配合物相对于二元母体配合物的稳定性可通过测定下列平衡式^[7]的位置来确定:



相应的平衡常数为:

$$10^{\Delta \lg K_{\text{M}}} = \frac{[\text{M}(\text{ATP})\text{L}^{2-}]}{[\text{M}(\text{ATP})^{2-}][\text{L}]} \quad (4)$$

而 $\Delta \lg K_{\text{M}}$ 值可按照式 (5) 进行计算。

$$\Delta \lg K_{\text{M}} = \lg K_{\text{M}(\text{ATP})\text{L}}^{\text{M}} - \lg K_{\text{ML}}^{\text{M}} \quad (5)$$

因此, $\Delta \lg K_{\text{M}}$ 值大小反映了三元配合物相对于二元母体配合物的稳定性。计算结果及氨的文献值^[7]列于表 3 中。

表 3 $\Delta \lg K_{\text{M}}$ 和三元配合物闭合异构体的百分率 (c%)

Tab. 2 $\Delta \lg K_{\text{M}}$ and percentages of the closed isomers of the ternary complexes

配体	M^{2+}	$\Delta \lg K_{\text{M}}$	$\Delta \Delta \lg K$	c%	配体	M^{2+}	$\Delta \lg K_{\text{M}}$	$\Delta \Delta \lg K$	c%
2-甲基吡啶	Zn^{2+}	0.22	0.32	52	2,4,6-三甲基吡啶	Zn^{2+}	0.41	0.51	69
	Cd^{2+}	-0.05	0.62	76		Cd^{2+}	-0.07	0.60	75
2,4-二甲基吡啶	Zn^{2+}	0.24	0.34	54	氨	Zn^{2+}	-0.10		
	Cd^{2+}	0.09	0.76	83		Cd^{2+}	-0.67		

从表 3 可以看出,对于给定配体, Zn^{2+} 配合物 $\Delta \lg K_{\text{M}}$ 值比 Cd^{2+} 配合物的相应值大,这种差别可能与三元配合物配位层结构有关。已有证据表明,在 $\text{M}(\text{ATP})^{2-} + \text{ML}^3$ 生成

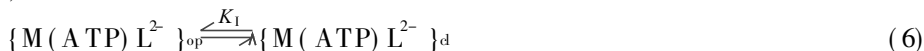
$M(ATP)L^2 + M^{2+}$ 过程中, Cd^{2+} 配位层保持八面体结构, 而 Zn^{2+} 配位层可能从八面体转化成四面体^[8], 这一配位层结构的变化会释放出较多的水分子, 对熵的增加有利, 因而会进一步提高 Zn^{2+} 三元配合物相对于二元配合物的稳定性。

对于相同的金属离子, 吡啶类配体的 $\Delta \lg K_M$ 值比氨的相应值大。这种 $\Delta \lg K_M$ 值增加意味着提高了三元配合物相对于二元配合物的稳定性。由于氨分子结构中没有芳环, 因此推测吡啶类配体三元配合物相对稳定性的增加可归因于分子内 ATP 磷酸基团上氧负离子与吡啶类配体芳环间的 $\sigma-\pi$ 协同效应^[9] 以及 ATP 中嘌呤环和吡啶类配体芳环之间的堆积作用。

2.5 三元配合物分子内的堆积作用

如上所述, 吡啶类配体三元配合物 $\Delta \lg K_M$ 值增加与分子内芳环之间的堆积作用有关。因此可根据 $\Delta \lg K_M$ 值估计所研究三元配合物分子中堆积异构体的百分数。

在溶液中, 存在着下列分子内平衡:



其中, op 为开式异构体, d 为分子内具有堆积作用的闭式异构体, 相应的 K_1 可表示为:

$$K_1 = \frac{[\{M(ATP)L^2\}_d]}{[\{M(ATP)L^2\}_{op}]} \quad (7)$$

因此, 堆积异构体的百分率 ($c\%$) 可据下式进行计算。

$$c\% = [K_1 / (K_1 + 1)] \times 100\% \quad (8)$$

另一方面, 分子内平衡常数可根据如下方程进行计算。

$$K_1 = 10^{\Delta \Delta \lg K_M - 1} \quad (9)$$

$$\Delta \Delta \lg K = \Delta \lg K_M - \Delta \lg K_{M(op)} \quad (10)$$

$\Delta \lg K_M$ 值可由表 3 获得。因此, 为了计算三元配合物中 $c\%$ 值, 关键是要获得 $\Delta \lg K_{M(op)}$ 值。由于具有 d^{10} 电子构型的 Zn^{2+} 和 Cd^{2+} 离子都是较弱的 π 电子受体, 因此三元配合物分子中只存在着较弱的 $\sigma-\pi$ 协同效应, 其相对稳定性的增强可近似归因于分子内吡啶类配体芳环与 ATP 嘌呤环间的堆积作用。这样, 可选择氨配合物的 $\Delta \lg K_M$ 值作为吡啶类配体配合物近似的 $\Delta \lg K_{M(op)}$ 值。根据式 (8~10) 计算的 $\Delta \Delta \lg K$ 和 $c\%$ 值列于表 3 中。

$c\%$ 值表明, 所有吡啶类配体三元混配配合物中都存在着显著的分子内堆积作用, 这种作用使三元配合物稳定性提高了 0.35~0.75 个对数单位。在 Zn^{2+} 离子三元配合物中, 随着吡啶类配体芳环上取代甲基的增加, $c\%$ 也增加, 这可归因于芳环上甲基的疏水性可进一步提高分子内配体间的相互作用。而在 Cd^{2+} 离子三元配合物中, 2,4,6-三甲基吡啶的 $c\%$ 值最小, 这可能与 2,4,6-三甲基吡啶三元配合物中存在着相对较强的邻位甲基位阻导致 $c\%$ 计算值偏低以及另外两种配体三元配合物中存在着相对较强的 $\sigma-\pi$ 协同效应导致 $c\%$ 计算值偏高有关。

对于同一吡啶类配体, Cd^{2+} 三元配合物堆积异构体百分率大于 Zn^{2+} 三元配合物堆积异构体百分率。在含有多齿配体的三元混配配合物水溶液中, Cd^{2+} 离子主要采用 6 配位数的八面体配位层结构, 而 Zn^{2+} 离子主要采用 4 配位数的四面体配位层结构。因此, 推测三元配合物分子内芳环间堆积作用可能与中心金属离子配位层结构有关。

参 考 文 献

- 1 Pearson J D, Cusack N J. Investigation of the preferred $Mg(II)$ -Adenine-nucleotide complex at the active site of ectonucleotidases in intact vascular cell using phosphorothioate analogues of ADP and ATP. *Eur J Biochem*, 1985, 151: 373
- 2 日本化学会编. 无机化合物合成手册(第二册). 安家驹, 陈之川译. 北京: 化学工业出版社, 1986. 535
- 3 Sigel H, Hofstetter F, Martin R B, et al. General considerations on transphosphorylation: Mechanism of the metal ion facilitated dephosphorylation of nucleoside 5'-triphosphates, including promotion of ATP dephosphorylation by addition of adenosine 5'-monophosphate. *J Amer Chem Soc*, 1984, 106: 7935
- 4 Richard J, Bruehlman R J, Verhoek F H. The basic strengths of amines as measured by the stabilities of their complexes with silver ions. *J Amer Chem Soc*, 1948, 70: 1401
- 5 Sharma R C, Bhattacharya P K. Stabilities of some heterocyclic amine complexes II. *J Indian Chem Soc*, 1973, 50: 232
- 6 Gresser R, Sigel H. Ternary complexes in solution. VIII. Complex formation between the copper (II)-2,2'-bipyridyl 1:1 complex and ligands containing oxygen and/or nitrogen as donor atoms. *Inorg Chem*, 1970, 9: 1238
- 7 Saha N, Sigel H. Ternary complexes in solution as metals for enzyme-metal ion-substrate complexes comparison of the coordination tendency of imidazole and ammonia toward the binary complexes of $Mn(II)$, $Co(II)$, $Zn(II)$ or $Cd(II)$ and uridine 5'-triphosphate or adenosine 5'-triphosphate. *J Amer Chem Soc*, 1982, 104: 4100
- 8 Ji L N, Corfu N A, Sigel H. Stability of ternary metal ion complex formed by imidazole and the anion of N, N-bis(2-hydroxyethyl) glycine (bicine). Observation of a relatively high stability of the $Zn(bicinate)(imidazole)^+$ complex. *Inorg Chim Acta*, 1993, 206: 215
- 9 罗宗铭. 三元络合物及其在分析化学中的应用. 北京: 人民教育出版社, 1987. 74-76

Intramolecular Stacking Interaction in Ternary Mixed-Ligand $M(II)$ (ATP) L^{2-} Complexes

Wu Fuhai Le Xueyi* Song Fenyun Ji Liangnian

Abstract The stability constants of the binary complexes comprising Zn^{2+} or Cd^{2+} and 2-picoline, 2,4-lutidine or 2,4,6-collidine and ternary mixed-ligand complexes containing in addition adenosine 5'-triphosphate (ATP) were determined by potentiometric pH titration in aqueous solution. Comparing these data with those of the corresponding complexes containing ammonia instead of pyridine-like ligands, it has been found that an intramolecular stacking interaction exists between the pyridine-like ligands and the purine moiety of ATP in the ternary complexes, and the interaction is related to the structure of coordination spheres of the central metal ions.

Keywords stacking interaction, ATP, ternary mixed ligand complexes, pyridine-like ligands

* Department of Chemistry, Zhongshan University, Guangzhou 510275