

配合物稳定性和配体酸碱强度之间的直线自由能关系

铜(II)、锌(II)-芬布芬- α -氨基酸三元配合物体系

田君濂 李延团 毕思玮 刘树祥

(曲阜师范大学化学系, 曲阜 273165)

在 $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$, $I=0.1\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ KNO_3 条件下, 80%(V/V) $\text{DMSO}-\text{H}_2\text{O}$ 混合溶剂中, 应用 pH 法测定了甘氨酸, L-缬氨酸, L-异亮氨酸, L-脯氨酸, L-丝氨酸, DL-苯丙氨酸等六种 α -氨基酸(缩写为 α -AA, 记为 B 配体)的酸解常数, 铜(II)- α -氨基酸, 锌(II)- α -氨基酸二元配合物的稳定常数及铜(II)-芬布芬- α -氨基酸(芬布芬缩写为 Fcn, 记为 A 配体)和锌(II)-芬布芬- α -氨基酸三元配合物的稳定常数. 实验发现, 在下面三对参数之间, 即 $\log\beta_{102}$ 与 $\text{p}K_2^{\text{B}}$, $\log\beta_{111}$ 与 $\text{p}K_2^{\text{B}}$ 及 $\log\beta_{111}$ 与 $\log\beta_{102}$, 均存在良好的直线自由能关系. 用 $\Delta\log K_{\text{M}}$ 和 $\Delta\log\beta_{111}$ 两个参量描述了三元配合物相对于母体二元配合物的稳定性. 讨论了溶剂的性质, 配合物分子内配体之间的疏水作用, 芳环之间的堆积作用对配合物稳定性的影响.

关键词: 稳定常数 自由能关系 芬布芬 α -氨基酸

芬布芬(Fenbufen)学名为联苯丁酮酸-4(缩写为 Fcn, 记为 A 配体), 是一种新的非甾体消炎镇痛药物⁽¹⁾. 为了给研究其药理作用提供一些理论基础, 我们测定了它与某些 3d 金属离子 Cu(II)、Ni(II)、Zn(II)和 Co(II)生成的二元配合物的稳定性. 在此基础上, 我们又进一步测定了芬布芬与人体内存在的某些氨基酸(缩写为 α -AA, 记为 B 配体)和铜(II)、锌(II)生成的三元配合物的稳定性. 这方面的研究尚未见有报道. 实验发现, 在 $\text{M}(\text{II})-\alpha\text{-AA}$ 二元配合物的 $\log\beta_{102}$ 与 $\alpha\text{-AA}$ 的碱性 $\text{p}K_2^{\text{B}}$, 和 $\text{M}(\text{II})\text{-Fcn-}\alpha\text{-AA}$ 三元配合物的 $\log\beta_{111}$ 与 $\text{p}K_2^{\text{B}}$ 以及 $\log\beta_{111}$ 与 $\log\beta_{102}$ 三对参数之间均存在良好的直线自由能关系. 同时还发现, 配剂的性质, 配合物分子内配体之间的疏水作用和芳环之间的堆积作用对配合物的稳定性有较大的影响.

实 验

试剂, 仪器 硝酸铜、硝酸锌均为分析试剂(上海化学试剂厂生产). 金属离子储备液的浓度用标准的 EDTA 溶液标定, 芬布芬按文献[3]合成, 用 WRS-1 型数字熔点仪测定熔点, 其值为 $185\text{--}187^\circ\text{C}$, 与文献[3]一致. 使用的 α -氨基酸有甘氨酸, L-缬氨酸, L-异亮氨酸, L-脯氨酸, L-丝氨酸和 DL-苯丙氨酸, 均为生化试剂. 因为芬布芬及其配合物不溶于水和普通的有机溶剂, 我们使用 80%(V/V) $\text{DMSO}-\text{H}_2\text{O}$ 溶液为溶剂. DMSO 为分析试剂, 使用前经减压蒸馏, 所有的溶液用二次水配制. 无碳酸根离子的 NaOH 溶液用常规方法配制. 用美国产的

Beckman $\Phi-71$ 型 pH 计(精度为 0.001pH 单位)配以 39845 型复合电极测定体系的 pH 值, 电极已校正⁽²⁾。

实验数据处理 α -氨基酸在 80%(V/V)DMSO-H₂O 混合溶剂中的酸离解常数用文献[4]方法处理。M(II)- α -AA 二元配合物的稳定常数用 Rossotti-Rossotti 法⁽⁵⁾求得。对于 M(II)-Fen- α -AA 三元体系, 考虑到体系中存在(略去电荷)H、OH、HA、HB、H₂B、M、A、B、MA、MA₂、MB、MB₂ 和 MAB 等物种, 三元配合物的稳定常数用文献[6]方法求得。整个计算用自编程序在 LC 0530H 286 机上完成。

结果和讨论

将测得的 α -氨基酸的酸离解常数和 M(II)- α -AA 二元配合物稳定常数对数值列于表 1 中。为了便于比较, 将水溶液中 α -AA 的酸离解常数和相应二元配合物稳定常数的对数值也列于表 1。将测定的 M(II)-Fen- α -AA 三元配合物的稳定常数对数值列于表 2 中。

表 1 α -氨基酸的酸离解常数和它与铜(II)、锌(II)生成的二元配合物的稳定常数

Table 1 Dissociation Constants of α -Amino Acid and Stability Constants of Binary Complexes Formed Cu(II) and Zn(II) with α -Amino Acid (25 \pm 0.1 $^{\circ}$ C, I=0.1mol/l KNO₃)

α -AA	H ⁺		Cu(II) ^a		Zn(II) ^b	
	pK ₁ ^B	pK ₂ ^B	logK _{MB} ^M	logK _{MB₂} ^{MB}	logK _{MB} ^M	logK _{MB₂} ^{MB}
glycine	4.57 (2.36)	9.83 (9.56)	10.25 (8.16)	8.86 (6.81)	6.32 (4.86)	5.49 (4.13)
valine	4.56 (2.34)	9.87 (9.57)	10.35 (8.15)	8.94 (6.82)	6.10 (4.70)	5.62 (4.02)
isoleucine	5.01 (2.30)	10.56 (9.60)	11.26 (8.16)	9.76 (6.86)	7.06	6.16
proline	4.28 (1.77)	10.83 (10.39)	11.69 (8.80)	9.78 (7.50)	7.14	6.51
serine	4.69 (2.29)	10.02 (9.05)	10.85 (7.95)	9.01 (6.57)	6.86 (4.66)	5.91 (3.83)
phenylalanine	4.64	9.68	10.48	8.73	6.60	5.69

(a) Values shown in parentheses were taken from ref.(6).

(b) Values shown in parentheses were taken from ref.(7).

从表 1 的数据可以看出, 在 80%(V/V)DMSO-H₂O 混合溶剂中, α -氨基酸的碱性和 M(II)- α -AA 二元配合物的稳定常数都比水溶液中 α -AA 的碱性和相应二元配合物的稳定常数大。这主要是由溶剂分子 DMSO 的分子结构和性质所致。DMSO 分子相对于水分子而言有三个特点: (1)DMSO 分子的偶极矩大, 且其偶极的正端被两个甲基包围。因此, 它只能缔合正离子, 这样 DMSO 就不利于带正电荷的 α -氨基酸离子的电离。(2)DMSO 介电常数小。介电常数小的溶剂对于增大中心体与配位体之间的静电作用是十分有利的, 因此会大大增加配合物的稳定性。(3)DMSO 是质子惰性溶剂, 难于与配体形成氢键。在水中易形成氢键的配

体。

表 2 三元配合物的稳定常数

Table 2 Stability Constants of Cu(II)-Fen- α -AA and Zn(II)-Fen- α -AA Ternary Complexes^{*}
(25 \pm 0.1 $^{\circ}$ C, f = 0.1 mol / l KNO₃)

α -AA	Cu(II)-Fen- α -AA				Zn(II)-Fen- α -AA			
	$\log\beta_{111}$	$\log\beta_{111}^S$	$\Delta\log\beta_{111}$	$\Delta\log K_M$	$\log\beta_{111}$	$\log\beta_{111}^S$	$\Delta\log\beta_{111}$	$\Delta\log K_M$
glycine	15.85 \pm 0.35	13.45	2.40	1.50	10.33 \pm 0.06	9.71	0.62	0.26
valine	15.96 \pm 0.07	13.54	2.42	1.51	10.22 \pm 0.08	9.66	0.56	0.37
isoleucine	17.10 \pm 0.26	14.40	2.70	1.69	11.52 \pm 0.08	10.41	1.11	0.71
proline	17.44 \pm 0.20	14.53	2.85	1.69	12.06 \pm 0.03	10.63	1.43	1.17
serine	16.00 \pm 0.04	13.82	2.18	1.05	10.92 \pm 0.06	10.19	0.73	0.31
phenylalanine	15.98 \pm 0.10	13.50	2.48	1.40	11.56 \pm 0.19	9.95	1.61	1.21

* $\log\beta_{111}^S = 1 / 2(\log\beta_{120} + \log\beta_{102}) + \log 2$

$\Delta\log\beta_{111} = \log\beta_{111} - \log\beta_{111}^S$

$\Delta\log K_M = \log\beta_{111} - (\log\beta_{110} + \log\beta_{101})$

的配合物在 DMSO 中，稳定性会大大提高。我们所用的配体，在水中都容易与水形成氢键，然而在 80%(V/V)DMSO-H₂O 混合溶剂中，这些配体形成氢键的程度会大大削弱，因此，配合物的稳定性会增加。

将 M(II)- α -AA 二元配合物稳定常数的对数值 $\log\beta_{102}$ 和 M(II)-Fen- α -AA 三元配合物稳定常数的对数值 $\log\beta_{111}$ 对 α -AA 的碱性 pK_2^B 作图，可得四条直线，如图 1 所示，它们的线性回归方程如下：

对于 Cu(II)- α -AA 二元体系(不包括苯丙氨酸和丝氨酸， r 为相关系数，下同)

$\log\beta_{102} = 2.38pK_2^B - 4.2 \quad r = 0.997$

对于 Zn(II)- α -AA 二元体系

$\log\beta_{102} = 1.95pK_2^B - 7.46 \quad r = 0.997$

对于 Cu(II)-Fen- α -AA 三元体系

$\log\beta_{111} = 1.6pK_2^B + 0.16 \quad r = 0.999$

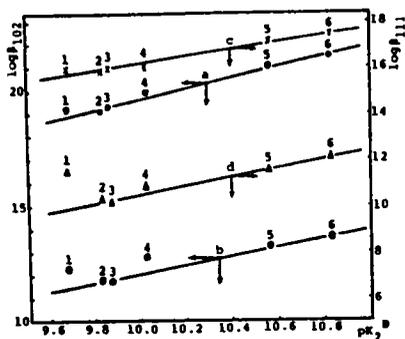


图 1 配合物稳定性与 α -氨基酸碱性的关系图

Fig.1 Plot of stability of complexes vs basicity of α -AA

- a. $\log\beta_{102}$ of Cu(II)- α -AA vs pK_2^B
- b. $\log\beta_{102}$ of Zn(II)- α -AA vs pK_2^B
- c. $\log\beta_{111}$ of Cu(II)-Fen- α -AA vs pK_2^B
- d. $\log\beta_{111}$ of Zn(II)-Fen- α -AA vs pK_2^B
- 1. phenylalanine 2. glycine 3. valine
- 4. serine 5. isoleucine 6. proline

对于 Zn(II)-Fen- α -AA 三元体系

$$\log\beta_{111} = 1.8pK_2^B - 7.44 \quad r = 0.996$$

此外, 在 $\log\beta_{111}$ 与 $\log\beta_{102}$ 之间也存在良好的线性关系。

对于含 Cu(II)的二元、三元体系

$$\log\beta_{111} = 0.69\log\beta_{102} + 2.70 \quad r = 0.999$$

对于含 Zn(II)的二元、三元体系

$$\log\beta_{111} = 0.92\log\beta_{102} - 0.54 \quad r = 0.998$$

从图1可以看出, 在 M(II)- α -AA 二元体系中, 当 α -AA 为苯丙氨酸和丝氨酸时, 它们的配合物的稳定性都偏离线性。产生这种额外稳定性的原因, 前者主要是由于在配合物分子内存在着配体芳环间的堆积作用^[7], 这种芳环之间的堆积作用在 M(II)-Fen- α -AA 三元配合物中也存在, 且表现得更加突出。这是因为芬布芬分子的分子键较长, 更有利于芬布芬与苯丙氨酸的芳环间的堆积。此外, 这种额外稳定性在 Zn(II)-phe 中比在 Cu(II)-phe 中 (phe = phenylalanine) 表现更加明显, 这可能由于金属离子的电子构型不同所致。Zn(II)为 d^{10} 构型, 倾向于生成四面体配合物, 而 Cu(II)为 d^9 构型, 倾向于生成平面正方形配合物。在四面体配合物中, 也许更有利于芳环之间的堆积作用。后者主要是因为丝氨酸分子中含有强极性基团—羟基的缘故^[8], 然而这种羟基的影响, 在 M(II)-Fen-serine 三元配合物中表现得就不那么明显, 基本上已落在相应的线上。

应用 $\Delta\log K_M$ 和文献[9]给出的 $\Delta\log\beta_{111}$ 两个参数来描述三元配合物相对于母体二元配合物的稳定性。从表2中的数值可以看出, $\Delta\log K_M$ 和 $\Delta\log\beta_{111}$ 之间有平行关系, 且都大于统计期望值。对此, 除了溶剂的影响外, 可能存在着由金属离子作桥所产生的配合物分子内芬布芬的芳环与 α -氨基酸脂肪族碎片之间的疏水作用或与 α -氨基酸的芳环之间的堆积作用的影响^[10], 因而使三元配合物的稳定性提高。

参 考 文 献

- [1] 赵克强, 中国化学药品大全, 新时代出版社, 北京, 1990年。
- [2] 李延团、田君濂、王德宝、刘树祥, 曲阜师范大学学报, 18(3), 61(1992)。
- [3] U.S.P., 3966960.
- [4] 陈荣梯、鲜于玉琼, 化学学报, 37, 167(1979)。
- [5] Rossotti, F. J. C., Rossotti, S. H., *Acta Chem. Scand.*, 9(7), 1166(1955)。
- [6] Liu Shuxiang, Lin Huakuan, Wang guang, Chen Yunti, *Gazzetta Chimica Italiana*, 120, 813(1990)。
- [7] Rao, A.K., Venkataiah, P., Mohan, M. S., Bathina, H. B., *J. Coord. Chem.*, 20, 69(1989)。
- [8] Bothari, E., Festa, M.R., Jasionowska, J., *J. Coord. Chem.*, 17, 245(1988)。
- [9] 张峰、刘祁涛, 高等学校化学学报, 8(4), 306(1987)。
- [10] Sigel, H., Fisdar, B. E., Farkas, E., *Inorg. Chem.*, 22(6), 925(1983)。

