

钨化学研究

V. 用 CNDO/2 法研究钨配合物的稳定性规律*

刘伯里 孟昭兴

(北京师范大学化学系, 北京, 100875)

采用 CNDO/2 法, 对 9 种新型的 N_2S_2TcO 功能性脑显像剂钨配合物进行了计算。求得其络合稳定能及净电荷分布并与空间堆积模型的计算结果作了比较。结果表明, CNDO/2 法所得的 9 种钨配合物的稳定性顺序不仅与空间堆积模型法完全一致, 而且进一步阐明了二级和多级效应对钨配合物稳定性的影响, 并从计算所得的净电荷分布解释了不同异构体对脑吸取 % 的影响。所提出的物理模型和计算方法, 对设计稳定的钨放射性药物具有指导意义。

关键词 钨配合物, 稳定性规律, 钨放射性药物。

一、引 言

文献[1]曾用空间堆积模型的方法, 对百余种钨化合物进行了计算, 发现钨配合物中各配体立体角系数之和 (SAS) 值, 呈现一个稳定区间 0.967 ± 0.13 。绝大多数稳定存在的钨配合物, 其 SAS 值均落在此区间内。这对设计不同配位原子的稳定钨配合物具有理论和应用意义。这一规律已被愈来愈多的实验事实所证明^[2]。但上述模型对复杂配体的二级及多级效应的影响难于区分, 对异构体配合物稳定性的差别也较难深入阐明。本文的目的是用改进的 CNDO/2 法, 计算最新合成的 9 种 $N_2S_2Tc(O)$ 类的脑放射性药物的钨配合物的络合稳定能和配位原子及中心离子的净电荷分布, 希望从分子水平上阐明直接相联的配位原子(一级效应)和间接相联的配位原子或基团(二级或多级效应)对钨配合物稳定性的影响。计算结果表明, 上述 9 种钨配合物稳定性大小的顺序与空间堆积模型计算所得的结果一致并阐明了二级和多级效应对钨配合物稳定性的贡献。从计算所得的净电荷考察了上述 9 种钨配合物极性的大小, 阐明了不同异构体(SYN)和(ANTI)对脑吸取 % 的影响。

* 国家自然科学基金会和国家教委博士点基金资助
1991年5月29日收到, 1992年5月3日收到修改稿。

二、计算方法

本文采用的全略微分重迭 CNDO/2 法是根据大连化物所提供的 CNDO/2 源程序移植改编并在 IBM-PC m-340 机上实现的。有关参数取自文献[3,4],计算程序的可靠性与文献[5,6]发表的一些算例进行了考核,结果列入表 1。本程序的相对收敛容忍度 $\eta = 10^{-8}$,密度矩阵元是利用占有轨道的轨道系数,通过系数相互作用运算求出的。本程序是把 *s*、*p*、*d* 轨道分开处理^[7]。9 种锝配合物的结构数据均取自单晶实测数据,由美国宾夕法尼亚大学孔繁渊教授提供,其几何构型及计算所用的原子编号如图 1 和表 2 所示。

表 1 文献值与本文所用 CNDO/2 计算程序所得结果的比较

	四甲基吡啶	甲烷	12-冠-4	磷碘马尿酸
文献值 ^[1]	-39.3844	-5.0451	-143.0342	-148.156401
本工作结果	-89.3844	-4.996	-143.0336	-148.156

注: 1)表中数值为体系的总能量,单位为 u。

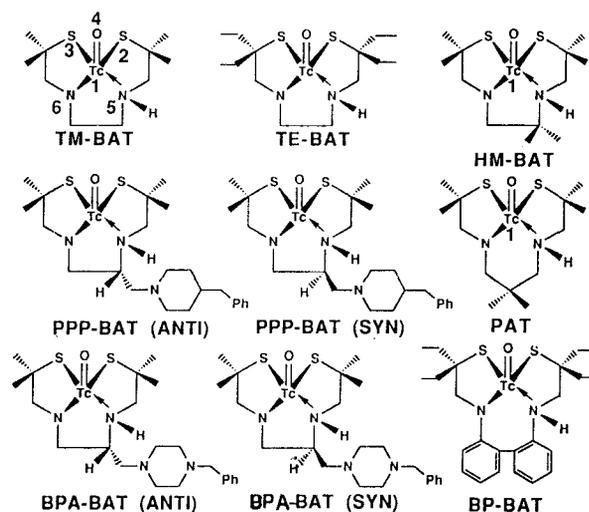


图 1 9 种锝配合物的几何构型

表2 9种铈配合物中Tc与配位原子间的键长(Å)

	S ₂	S ₃	O ₄	N ₅	N ₆
TM-BAT	2.265(2)	2.281(2)	1.691(6)	1.898(8)	2.153(6)
BPA-SYN	2.297(1)	2.283(2)	1.671(3)	2.127(4)	1.920(4)
BPA-ANTI	2.284(1)	2.276(1)	1.681(3)	2.158(3)	1.919(3)
HM-BAT	2.283(3)	2.280(3)	1.687(6)	2.165(7)	1.937(8)
PPP-SYN	2.283(1)	2.290(1)	1.681(2)	1.925(2)	2.138(2)
PPP-ANTI	2.278(7)	2.308(5)	1.691(8)	1.941(2)	2.157(12)
TE-BAT	2.2861(8)	2.2834(7)	1.694(2)	2.152(2)	1.915(2)
BP-BAT	2.2105(9)	2.2691(2)	1.679(2)	2.203(2)	1.980(2)
PAT-BAT	2.304(1)	2.276(1)	1.672(3)	1.939(3)	2.213(4)

三、计算公式

本文提出和定义铈配合物的络合稳定能如下:

$$E_i = \sum_{i=1}^i \frac{e_{Tc}^+ \cdot e_i^-}{r_i}$$

式中: E_i ——铈配合物的络合稳定能; e_{Tc}^+ ——Tc原子净电荷; e_i^- ——第*i*配位原子的净电荷; r_i ——Tc与第*i*配位原子的距离。

$$\Delta e = Z_A - P_{AA}$$

其中: Δe ——原子净电荷; Z_A ——核实电荷; $P_{AA} = \sum_{\mu}^A (P_{\mu\mu}^{\alpha} - P_{\mu\mu}^{\beta})$ 以A原子为中心的总的电子集居数; $P_{\mu\mu}^{\alpha}$ ——A原子轨道 ψ_{μ} 的 α 电子集居数; $P_{\mu\mu}^{\beta}$ ——A原子轨道 ψ_{μ} 的 β 电子集居数。

四、计算结果

根据9种铈配合物的X射线晶体数据(键长和键角),计算所得每种铈配合物的络合稳定能及净电荷分布列入表3和表4。其络合稳定能大小的顺序与SAS值的顺序作了比较(见表5)。表3中的数据是在三种不同情况下计算的。CA:仅考虑直接相联的配位原子间的相互作用;BB:仅考虑直接相联的配位原子间的相互作用及环化部分,不包括支链或其它基团;W:考虑整个配合物所有原子间的相互作用。

表3 9种铜配合物的净电荷分布及络合稳定能 E^m

	Tc	S ₂	S ₃	O ₄	N ₅	N ₆	H	E^m
TM(CA)	1.537	-0.189	-0.341	-0.403	-0.583	-0.437	0.209	1.49398
TM(BB)	1.740	-0.160	-0.557	-0.436	-0.754	-0.554	0.312	2.12669
TM(W)	1.880	-0.315	-0.191	-0.511	-0.805	-0.501	0.314	2.18550
BPA-SYN(CA)	1.258	-0.003	-0.073	-0.529	-0.515	-0.462	0.220	1.04723
BPA-SYN(BB)	1.984	-0.073	-0.134	-0.577	-0.492	-0.582	0.149	2.10203
BPA-SYN(W)	1.945	-0.049	-0.151	-0.644	-0.681	-0.527	0.175	2.07595
BPA-ANTI(CA)	1.090	-0.188	-0.022	-0.407	-0.662	-0.556	0.221	0.95856
BPA-ANTI(BB)	1.815	-0.094	-0.041	-0.525	-0.600	-0.908	0.226	2.03736
BPA-ANTI(W)	1.177	-0.076	-0.012	-0.520	-0.743	-0.922	0.268	1.38000
HM(CA)	0.969	-0.197	-0.174	-0.190	-0.299	-0.483	0.203	0.68669
HM(BB)	1.790	-0.230	-0.190	-0.460	-0.510	-0.628	0.208	1.80880
HM(W)	1.133	-0.346	-0.205	-0.419	-0.475	-0.500	0.164	1.17053
PAT(CA)	1.171	-0.033	0.030	-0.176	-0.569	-0.397	0.199	0.68076
PAT(BB)	1.695	-0.198	-0.255	-0.470	-0.500	-0.645	0.273	1.75857
PAT(W)	1.392	-0.070	-0.120	-0.358	-0.503	-0.622	0.243	1.10961
TE(CA)	1.771	-0.108	-0.315	-0.181	-0.066	-0.275	0.245	0.82577
TE(BB)	1.904	-0.178	-0.215	-0.581	-0.566	-0.475	0.198	1.95340
TE(W)	1.196	-0.196	-0.331	-0.475	-0.499	-0.629	0.233	1.28130
BP(CA)	1.583	-0.021	-0.023	-0.228	-0.018	-0.381	0.231	0.56353
BP(BB)	1.581	-0.121	-0.123	-0.528	-0.588	-0.281	0.340	1.31840
BP(W)	0.912	-0.269	-0.195	-0.381	-0.321	-0.487	0.390	0.75490
PPP-ANTI(CA)	1.199	-0.030	-0.113	-0.386	-0.459	-0.078	0.244	0.67490
PPP-ANTI(BB)	1.711	-0.230	-0.123	-0.586	-0.359	-0.578	0.325	1.69180
PPP-ANTI(W)	1.090	-0.222	-0.008	-0.377	-0.314	-0.477	0.398	0.77030
PPP-SYN(CA)	1.750	-0.063	-0.207	-0.249	-0.192	-0.324	0.186	0.85787
PPP-SYN(BB)	1.484	-0.363	-0.217	-0.622	-0.640	-0.774	0.234	1.95610
PPP-SYN(W)	1.747	-0.373	-0.138	-0.244	-0.340	-0.474	0.275	1.34000

注：1)净电荷单位为e;络合稳定能 E^m 单位为 $f(u)$, $f=1.88976$ 。

表4 9种铜配合物中 N-H 键的键强和某些甲基碳的净电荷分布

	N ₅ -H	N ₆ -H	C ₈	C ₉	C ₁₅	C ₁₆	C ₂₉
TM(b)	0.1988	0.1776	0.141	0.110	0.037	0.008	
TM(a)	0.3629		-0.086	0.447	-0.408	-0.349	
BPA-SYN(b)	0.0671	0.0234	0.072	-0.129	-0.042	0.085	
BPA-SYN(a)	0.1257		-0.116	-0.151	0.495	0.046	0.122
BPA-ANTI(b)	0.3044	0.0458	-0.217	-0.280	-0.689	-0.084	
BPA-ANTI(a)	-0.2355		-1.306	0.031	-0.613	0.467	0.081
HM(b)	0.3078	0.0421	-0.083	-0.097	-0.065	-0.039	
HM(a)	0.0832		2.402	-1.630	-1.804	0.471	
PAT(b)	0.3176	0.2121	-0.041	-0.081	-0.049	-0.259	
PAT(a)	0.1819		2.132	0.034	-2.967	-0.228	
PPP-ANTI(b)	0.4763	0.3507	0.502	0.502	0.502	0.492	
PPP-ANTI(a)	0.2450		0.598	0.620	0.607	0.594	
PPP-SYN(b)	0.2146	0.1593	-0.049	-0.029	0.069	-0.030	
PPP-SYN(a)	0.1483		-0.374	-0.148	-0.115	0.027	
			C ₁₇	C ₁₈	C ₁₉	C ₂₀	
TE(b)	0.1062	0.0740	0.098	0.001	0.009	-0.116	
TE(a)	0.1258		0.609	-1.540	-0.255	0.556	
BP(b)	0.3431	0.2297	0.177	-0.093	0.812	-0.149	
BP(a)	0.1431		0.406	-1.403	0.012	-0.021	
			C ₁₅	C ₁₆	C ₁₃	C ₁₄	
TM(b)*			0.417	0.042	0.093	-0.044	
TE(a)*			0.091	0.436	-0.172	-0.569	
					C ₂₁	C ₂₂	
BP(b)*			0.034	-0.324	0.498	0.708	
BP(a)*			0.219	-0.417	-0.201	0.134	

注：(b)指络合前 N₅-H, N₆-H 的键强；(b)* 络合前甲基碳的净电荷分布；

(a)指络合后 N₅-H 的键强；(a)* 络合后甲基碳的净电荷分布。

表5 9种铜配合物的络合稳定能与 SAS 值的比较

	SAS	E ^{sp}
TM-BAT	0.9431	2.18550
BPA-SYN	0.9424	2.07595
BPA-ANTI	0.9384	1.38000
PPP-SYN	0.9368	1.34000
TE	0.9320	1.28130
HM-BAT	0.9289	1.17053
PAT	0.9241	1.10961
PPP-ANTI	0.9229	0.77030
BP	0.9221	0.75490

五、结果讨论

从表3可见,如果从配合物稳定性的观点来看,支链和其它基团的存在,既可以增加,也可以减少锝配合物的稳定性。但从多数情况来看,BB结构的锝配合物是比较稳定的。这一点从比较 TM-BAT、TE-BAT 和 PAT 的 SAS 值,也可以得出相同的结论,即随着支链的增多,这些锝配合物的稳定性逐步减小(图2)。当然为了调节和改变锝放射性药物在体内分布的特性,如增加脂溶性或对某一脏器的特异专一性,适当增加支链或其它基团也是必要的。

CNDO/2法较空间堆积模型法的优点在于它可以直接定量估算支链或其它取代基对锝配合物稳定性的影响及贡献,定量地反映出一级效应和二级效应的差别。SAS 值的计算取决于键长及配位原子的大小,而 CNDO/2法则考虑所有配位原子间电子的相互作用而完全忽略配位原子几何大小的因素,因此这是两种独立的计算方法,但所得的9种锝配合物稳定性大小的顺序是一致的,而且这种稳定性次序已被实验所证实^[2],足见这两种处理方法均是可靠的。

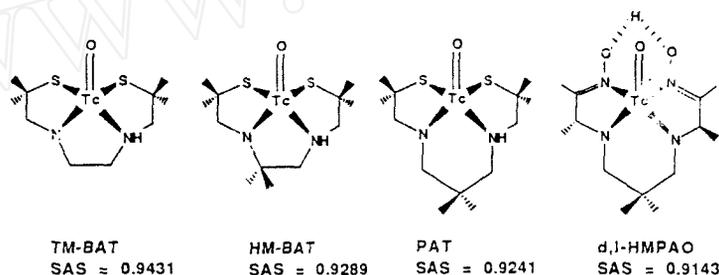


图2 配合物结构图

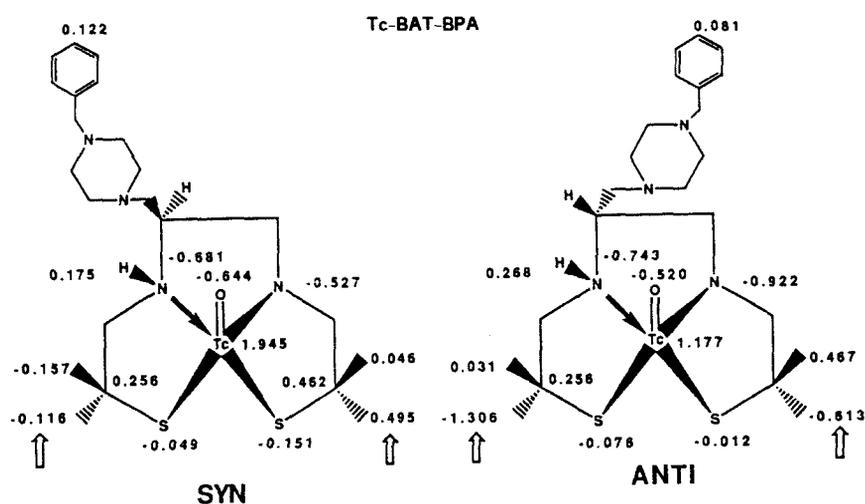


图3 Tc-BAT-BPA 异构体 SYN 和 ANTI 净电荷分布

更为有趣的是:若比较 Tc-BAT-BPA 的两种异构体 SYN 和 ANTI 的净电荷分布(图3),可以看到 SYN 的甲基净电荷分布与 ANTI 有较大的差别,前者的极性较后者为小,这也为实验所证实。前者在正辛烷和水(pH=7)中的分配系数为 924 ± 45 ,后者为 797 ± 50 。因此,尽管 SYN

和 ANTI 均为零电荷电中性分子,但由于其极性大小的不同,而造成穿透血脑屏障(B. B. B)能力的不同,致使前者的脑吸取%远较后者为大。这可能是造成异构体之间脑吸取%差别的原因之一。CNDO/2法也可以用来预测锝配合物极性的大小。

综上所述,CNDO/2法是又一种计算锝配合物稳定性的重要方法。络合物稳定能参数较SAS值更为灵敏,而且可以区分一级效应和二级效应各自的贡献。本文所提出的物理模型及计算方法,对设计稳定锝配合物和锝放射性药物具有指导意义。

作者对美国宾夕法尼亚大学放射学系孔繁渊教授提供的锝配合物晶体数据表示感谢。

参 考 文 献

- [1] Wei Yi, Liu Boli, Kung H F. Int J Appl Radiat Isot, 1990, 41 (8): 763-771.
- [2] Kung H F, Liu Boli, Wei Yi, et al. Int J Appl Radiat Isot, 1990, 41 (8): 773-781.
- [3] Santry D P, Segal G A. J Chem Phys, 1967, 47: 158.
- [4] Hase H L, Schweig A. Theor Chim Acta, 1973, 31: 215.
- [5] Яцимирский К Б, и др. ДАН СССР, 1975, 223(4): 924.
- [6] 孟昭兴, 刘伯里. 核化学与放射化学, 1988, 10(3): 180.
- [7] 王志中. 半经验分子轨道理论及应用. 北京: 科学出版社, 1978.

STUDY OF TECHNETIUM CHEMISTRY

V. STABILITY OF TcO(III) COMPLEXES BASED ON CNDO/2 METHOD

Liu Boli Meng Zhaoxing

(Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing, 100875)

ABSTRACT

Formation Energy of the nine $TcON_2S_2$ complexes has been studied by CNDO/2 calculation. The computed results of these complexes considered indicated that the order of formation energy (E_f), a reflection of the in vitro stability, was parallel to that of the SAS values which has been proposed previously by using corn packing model method. The structure-stability relationship of $TcON_2S_2$ complexes using a stability indicator formation energy values is an alternative potential method for predicting stability and designing new $^{99}Tc^m$ radiopharmaceuticals, especially considering the second order effect which was produced by coordinated indirective atoms or groups in TcO-complexes. Net charge and formation energy of the nine $TcON_2S_2$ complexes based on X-ray crystallography data are presented in tables (1) and (2). The results suggest that the CNDO/2 calculation method may be useful to aid the design of new $^{99}Tc^m$ radiopharmaceuticals.

Key words Tc-complexes, Role of stability, $^{99}Tc^m$ -radiopharmaceuticals.