

第二章 文獻回顧

2.1 前言

為研發應用在核磁共振造影試劑、核醫診斷藥劑以及人造 DNA/RNA 切割試劑，我們實驗室致力於設計三價鏷系金屬離子選擇性試劑，並和其他相關實驗室學者對於研究大環多胺基多酸基大環配位子之鏷系金屬錯合物之熱力學、動力學，及其結構特性一直深感興趣。

由文獻得知，這些大環配位子與鏷系金屬離子所形成之錯合物於 pH 7 以上水解 BNPP (Bis(nitrophenyl)phosphate) 的磷酸酯鍵具有不錯的效率^{26, 28-32}，而在水解 DNA 方面亦有不錯的效果^{14, 33}。我們實驗室之前報導過一些與鏷系金屬錯合的配位子之穩定常數、解離動力學及結構，這些配位子包括 K21DA (dapda, 1,7-diaza-4,7,13,16-trioxacyclopentadecane-*N,N'*-diacetic acid^{34, 35})，K22DA (dacda, 1,10-diaza-4,10,13-tetraoxacyclopentadecane-*N,N'*-diacetic acid^{36, 37})，DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-diacetic acid)，以及其他的結構相似物^{28, 38, 39}；我們亦發現，在氮巨環上增加 carboxymethyl pendant arms 可導致金屬錯合物穩定性的增加，且大環配位子會有較佳的鹼性與剛性，而能形成熱力學較穩定之錯合物⁴⁰。由文獻及過往實驗室學長姊的研究可發現，大環配位子與鏷系金屬形成錯合物之穩定性及其動力學與下列性質有關：(1) 金屬離子的大小，(2) 電荷密度，(3) 配位子的剛性程度，(4) 配位子的 pKa 值，(5) 配位子的環穴大小，(6) 配位子的結構等有關。

而大環配位子與鏷系金屬在進行錯合過程前在水溶液中之構型，形成錯合物後之構型，以及錯合時之結構變化與反應機制所知仍有限，除了利用 NMR、X-ray、laser-excited luminescence，和測定其動力學與熱力學等方法來推測證實外，分子模擬的結果亦可作為一個快速但粗略的線索。

2.2 大環配位子之模擬研究

早期研究巨環分子 (macrocycle) 的分子模擬是在 1978 年由 Anet 和 Rawdah 所發表，利用 “MOLBULD” 程式來執行 cyclododecane 結構之力場運算，並計算出如下圖 2-1 所示之四種結構之 strain energy⁴¹。

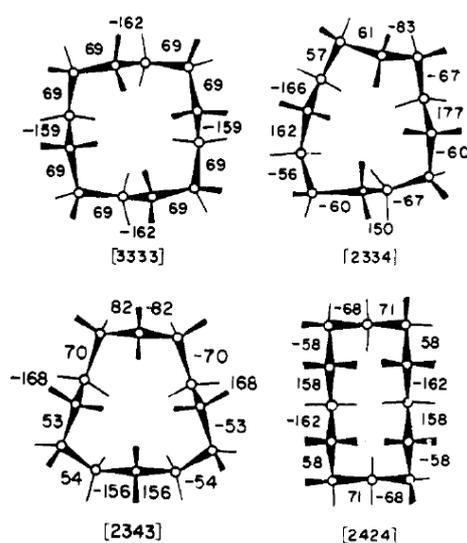


圖 2-1、cyclododecane 四種不同的結構。

由能量最小化的計算發現，以 [3,3,3,3] 結構之 strain energy 最低，且此結構具有 D_2 對稱，而以 [2,4,2,4] 結構之 strain energy 最高，且此結構具有 C_2 對稱，兩者相差約 $4.9 \text{ kcal/mol}^{41}$ 。而 cyclododecane 的 [3,3,3,3] 結晶結構是藉由 Dale 命名法描述之⁴²，此命名並無限定於 D_4 對稱，還可能包括較多或更少歪曲的結構。1991 年 Saunders 利用 MM2 及 MM3 之隨機 (stochastic) 搜尋步驟，成功地找到 102 和 87 種結構⁴³。而 1993 年 Kolossváry 和 Guida 在 MM2 位能表面發現 121 種能量最小化結構及完整的互換路徑⁴⁴，而 Pertsin 等人在 1994 年則用 Monte Carlo 方法搜尋出僅有五種最穩定的結構⁴⁵。

1997 年 Christensen 等人發表了利用 MD 研究六環和十二環化合物之結構分析，他們使用 SYBYL 分子模擬系統來處理和比較不同的結構，利用 Tripos 力場及 MAXIMIN2 的收斂條件來執行能量最小化，而部分點電荷則是藉由

MOPAC 軟體之 PM3 方法來計算。其分類低能量的結構方法如圖 2-2 所示⁴⁶，所有的樣品結構是以能量最小化處理之，且最小能量的結構會儲存在資料庫中，之後所有的結構是一對一對一起比較其 rms，若 rms 低於 0.1 Å (cyclododecane 是 0.2 Å) 則視為這對結構是相同的。

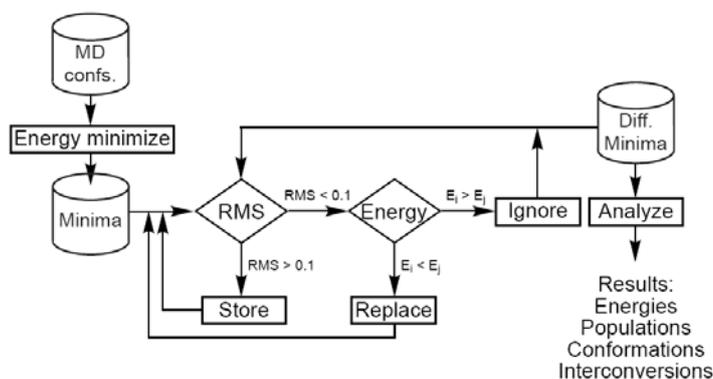


圖 2-2、低能量結構的分類原理流程圖。

對於六員環而言，有八種不同的能量最小結構出現，兩種為 chair 結構，六種為 boat-twist 結構，在 400 K 時，boat-twist 結構會快速互換，而溫度增加到 600 K 的期間，boat-twist 結構會轉變成一種 chair 結構，但沒有 chair-chair 結構的互換，當溫度再增加到 1000 K 時，會產生 chair 結構，及 boat-twist 結構，並可觀察到有 chair-chair 結構的互換。而在十二員環中，總共可以找到 71 種不同的結構，相較於上述的 MM2 和 MM3 方法，MD 搜尋提供了較少數量的結構。另外，可以找到較低立體能量的四種結構如圖 2-3 所示，且發現這些結構皆具有對稱性，研究發現 D_2 對稱的結構是 entropy 不利的產物⁴⁶。

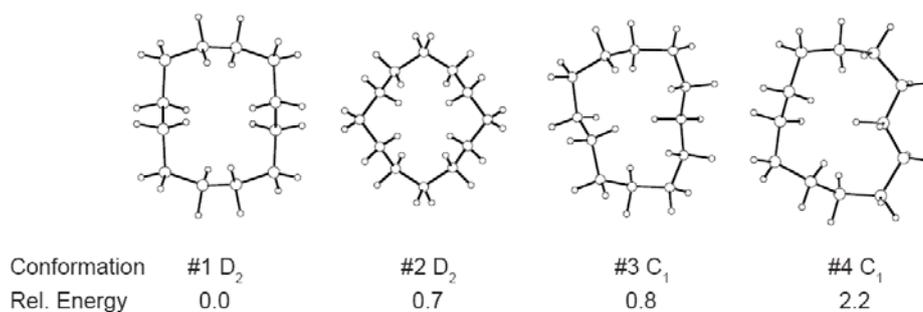


圖 2-3、四種從 cyclododecane 挑選出來的低能量結構。

Warden 等人於 2001 年發表了用 Biosym/MSI 之 Discover II 分子模擬軟體預測了 1-aminopropyl-4-acetato-1,4,7-triazacyclononane 及 1-acetato-4-benzyl-1,4,7-triazacyclononane 之能量最小化結構，此兩種不同的配位子被預期以兩性離子 (zwitterions) 形式存在，即 amine group 上有一個質子化，而 carboxylate group 則去質子化。其結構以及能量最小化結構分別如圖 2-4 和圖 2-5 所示⁴⁷。由圖 2-4 中我們可觀察到最穩定的結構是一級氮上被質子化，而非在環上之二及或三級氮上，此結構藉由質子化的 polyamino group 和 carboxylate group 所形成的氫鍵來穩定之，在一級氮上的正電荷和 carboxylate 上的負電荷所形成的氫鍵，會驅使兩個 pendant group 於大環上朝向同一方向；由圖 2-5 中可發現最低能量的結構是質子化在二級氮上，而非三級氮上，其最穩定的結構是 carboxylate 和 amine 上的質子化氫位於環上之相反位置，且彼此之間並無產生氫鍵影響⁴⁷。

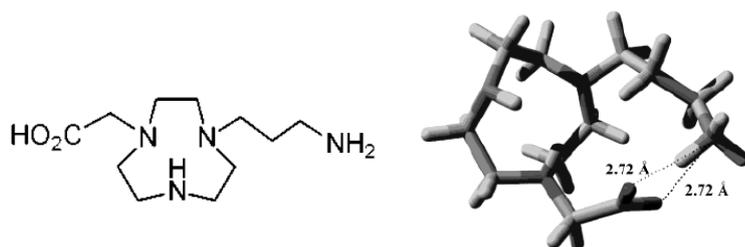


圖 2-4、1-aminopropyl-4-acetato-1,4,7-triazacyclononane 結構及其能量最小化結構。

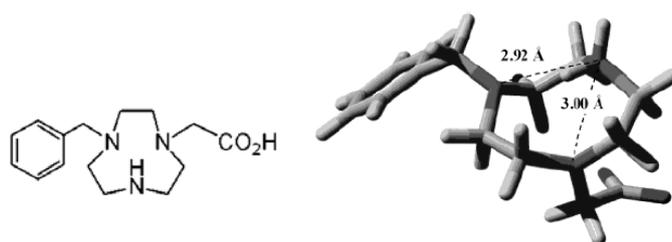


圖 2-5、1-acetato-4-benzyl-1,4,7-triazacyclononane 結構及其能量最小化結構。

2005 年 Bazzicalupi 等人發表了利用 Hyperchem 7.5 版程式內之 CHARMM 模擬出 $[H_7L1A]^{4+}$ ($A = 1,3,5\text{-BTC}$, $1,2,3\text{-BTC}$ 及 $1,2,4\text{-BTC}$) 之最佳化結構，L1 與 A 之結構如圖 2-6 所示，而模擬產生的最低能量結構物如圖 2-7 所示⁴⁸。

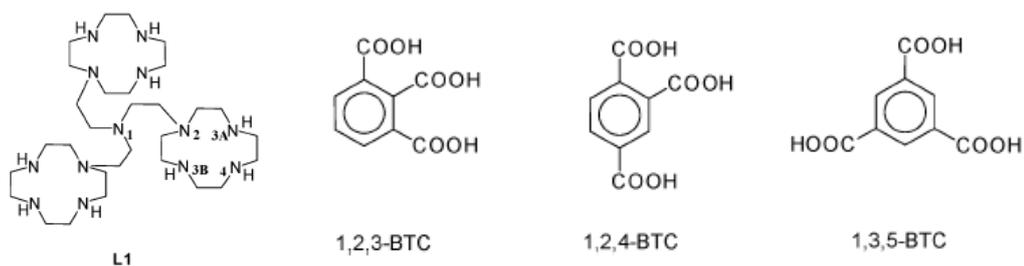


圖 2-6、L1 與 A 之結構表示。

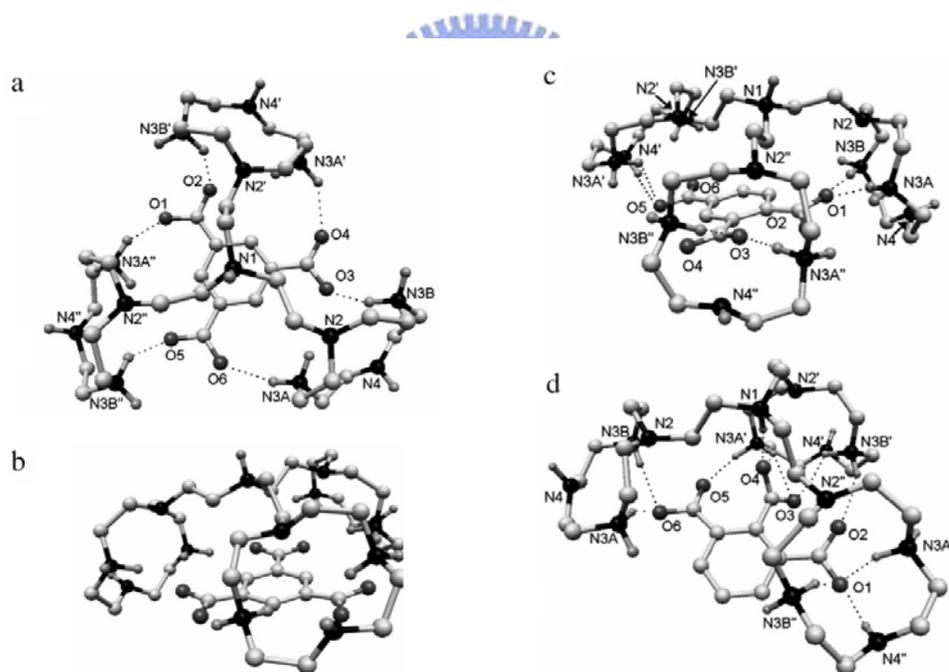


圖 2-7、 $[H_7L1A]^{4+}$ 錯合物最低能量之結構物。(a) $[H_7L1(1,3,5\text{-BTC})]^{4+}$ 錯合物之 top view；(b) $[H_7L1(1,3,5\text{-BTC})]^{4+}$ 錯合物之 side view；(c) $[H_7L1(1,2,4\text{-BTC})]^{4+}$ ；(d) $[H_7L1(1,2,3\text{-BTC})]^{4+}$ 。

從圖 2-7 (a) (b) 中可得知，1,3,5-BTC 有近似 C_{3v} 的對稱，且 N1 顯示為

exo 結構，而六個質子化的 N3 則呈現 endo 結構，此六個氮上的質子化氫會與 carboxylate group 形成相當強的氫鍵， $\text{NH}^+\cdots\text{O}^-$ 距離小於 2.2 Å。從圖 2-7 (c) 中可得知，1,2,4-BTC 與 1,3,5-BTC 的三個 carboxylate 陰離子是被 receptor 形成的 cavity 所壓縮，而 O1 和 O2 會與兩個 N3 的質子化氫形成氫鍵；又從圖 2-7 (d) 中可得知，1,2,3-BTC 中的 N1 顯示為 endo 結構，且其上之質子化氫是指向 cavity 內的方向⁴⁸。



2.3 大環配位子與鑷系金屬之模擬研究

2.3.1 利用分子動力學方法之研究

1990 年 Fossheim 和 Dahl 利用分子力學計算與分子動力學模擬得到 DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-*N,N',N'',N'''*-tetraacetic acid), OTTA (1-oxa-4,7,10-triazacyclododecane), DTPA (1,4,7,10-triazaheptane-1,1,4,7,7-pentaacetic acid) 與 DO3A (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-*N,N',N''*-tetraacetic acid) 等四種多胺基多酸基配位子之分子結構，以及與 Gd(III) 形成錯合物之動力學。分子力學計算與分子動力學模擬是利用 AMBER 3.0 軟體執行，分子圖形是使用 MIDAS 程式執行，原子的點電荷計算是利用 GAUSSIAN 80 程式中的 ab initio 計算方法 QUEST 獲得。每一配位子最低能量的結構如圖 2-8 左所示⁴⁹。

他們觀察到在 DOTA 中，標示為 [3,3,3,3] 之方形結構於 free ligand 中並非是能量有利的；DTPA 則為 anti 結構；而 DO3A 中，大環上接氮的氫則是指向環的中心。在水溶液中與 Gd(III) 形成錯合物是利用加入 8 Å 之水層來執行，其最後之結構如圖 2-8 右所示⁴⁹。

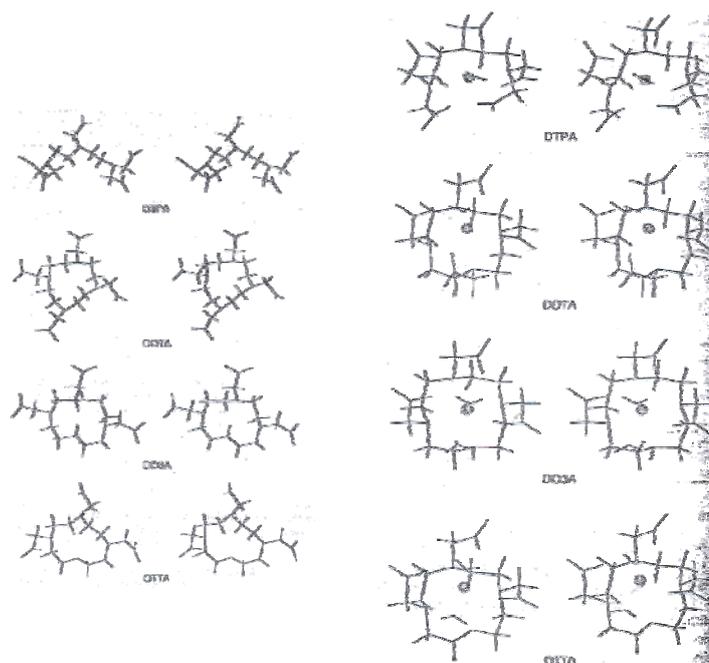


圖 2-8、左：四種多胺基多酸基配位子所預測之之分子結構；右：四種多胺

基多酸基配位子與 Gd (III) 所形成之錯合物在水溶液中所預測的分子結構。圖中之黑色小圓點表示 Gd (III)。

而配位子與 Gd (III) 之動力學研究，是將擁有九個配位水之 Gd (III) 放在距離 free ligand 10 Å 遠之位置，之後執行分子動力學模擬，其結果如圖 2-9 所示⁴⁹，由圖中可觀察到在 DOTA 中有一個水分子會靠近其環穴。

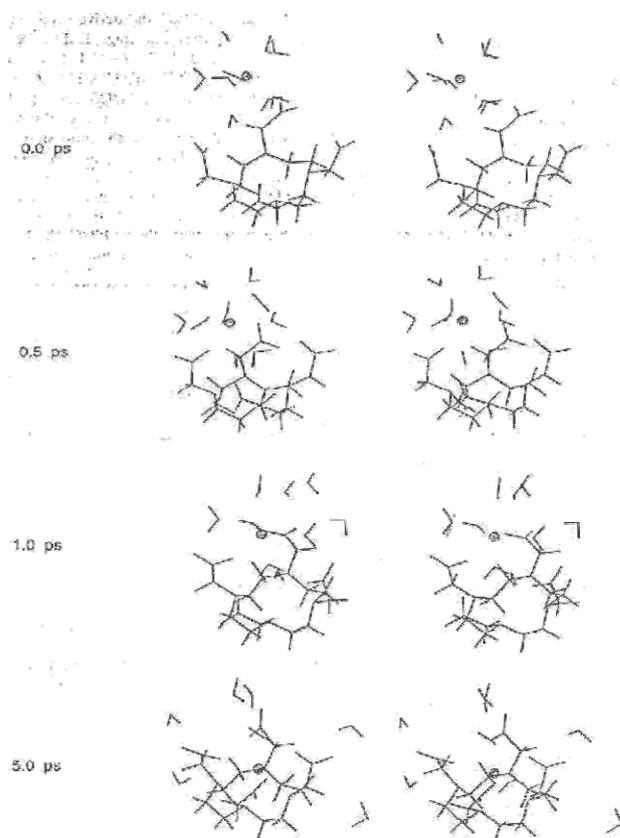


圖 2-9、DOTA 與 Gd (III) 之動力學結果。圖中之黑色小圓點表示 Gd (III)。

Frey 與 Chang 等人於 1994 年使用 QUANTA 分子圖形內之 CHARMM 2.2 版分子力學/動力學軟體，執行 Eu(III) 與五種配位子錯合後之能量最小化結構計算。計算時，配位子是去質子化的形式，而 Eu (III) 則是 +3.0 電荷之形式，要注意配位子上的兩個 carboxylate 要區分開。先將配位子進行能量最小化，之後再將 Eu 加入靠近配位子的位置讓整個系統一起執行能量最小化，最後再加入水分子一起做模擬運算，所得之結構如圖 2-10 所示⁵⁰。

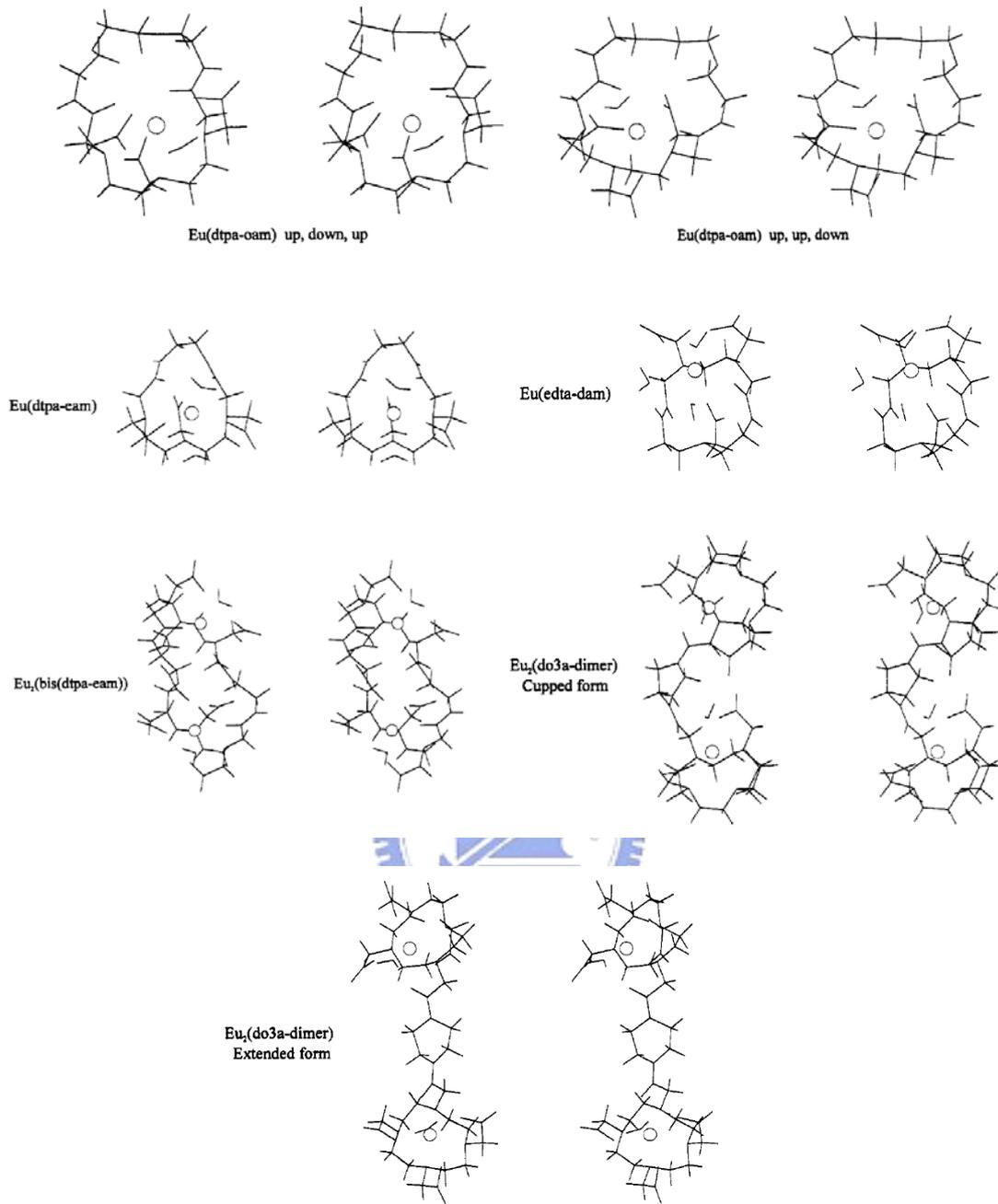


圖 2-10、五種配位子與 Eu(III) 錯合後之能量最小化結構。Up, down, up 是指相對於大環平面的 carboxylate group 方向。

Eu(dtpa-oam) 是由三個 amine 上的氮、三個 carboxylate 上的氧、兩個 amide carboxyl 上的氧及一個水與 Eu 配位錯合；Eu(dtpa-eam) 是由三個 amine 上的氮、三個 carboxylate 上的氧、兩個 amide carboxyl 上的氧及兩個水

與 Eu 配位錯合；Eu(bis(dtpa-eam)) 是由三個 amine 上的氮、三個 carboxylate 上的氧、兩個 amide carboxyl 上的氧及一個水與 Eu 配位錯合；Eu(edta-dam) 是由兩個 amine 上的氮、三個 carboxylate 上的氧、一個 amide carboxyl 上的氧及三個水與 Eu 配位錯合；Eu₂(do3a-dimer) 是由四個 amine 上的氮、三個 carboxylate 上的氧、一個 amide carboxyl 上的氧及三個水與 Eu 配位錯合，且可得到兩種結構，兩者僅差 11 kcal/mol⁵⁰。

由於有許多證據顯示雙質子中間物 EuH₂L⁺ 為一種混合物的形式，此結構為 Eu³⁺ 與 DOTA 上四個 carboxylate group 配位，但由於氮上有兩個質子化質子化的結果，會使得與 Eu³⁺ 產生靜電斥力，導致 Eu³⁺ 遠離四個氮的平面。基於實驗結果對於中間物的鑑定，以及 1995 年 Wu 和 Horrocks 利用與 Frey 相同的方法來研究雙質子中間物 (EuH₂dota⁺) 計算所得，推論中間物結構如圖 2-11 所示⁵¹。

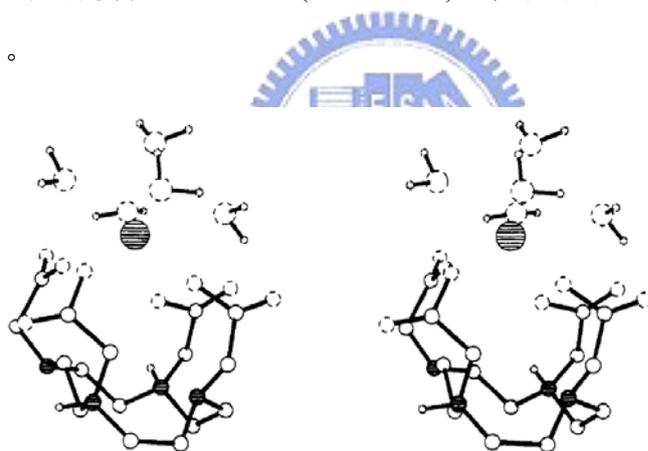


圖2-11、從分子力學計算所得之 EuH₂dota⁺ 結構。大環上一個質子化氮與氮形成的 N-H 鍵是指向環穴內，而另一個則指向環穴外。

由他們計算的結果可以觀察到，在其所預測的 EuH₂dota⁺ 結構中，大環上一個質子化氮與氮形成的 N-H 鍵是指向環穴內，而另一個則指向環穴外；兩個 N-H 鍵若都朝內或朝外，則會使能量較高⁵¹。

2001 年 Chang 與 Chou 利用 QUATA 分子圖形內之 CHARMM 2.3 版分子力學/動力學軟體，發表了 TETA 和 DOTA 與 Eu(III) 形成之錯合物及其中

間物的結構，並推測其可能的機制。其錯合物及中間物結構進行結構最佳化後所得結果表示如圖 2-12 及 2-13⁵²。

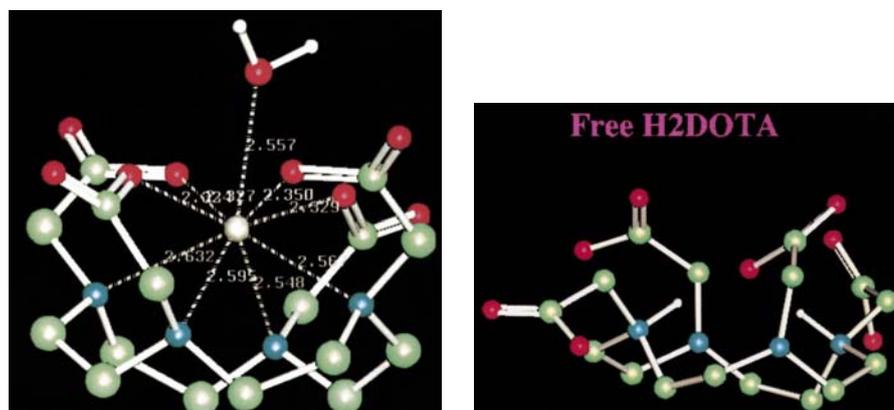


圖 2-12、左：Eu(dota)⁻ 形成之錯合物最可能之結構；右：free H₂DOTA 最可能之結構。

可由圖 2-12 左得知 Eu(dota)⁻ 為九配位，其中有八個配位在配位子上，第九個配位是水分子，而配位的 DOTA 結構與 free DO3A 結晶相似⁵³，表示錯合時的結構具有 preorganization。

而由已知之 free H₄TETA 結晶結構可知，其結構為 anti 組態且不具 preorganization 現象⁵⁴，但由 Eu(teta)⁻ 結晶發現，當形成結晶後則為 syn 組態⁵⁵，表示 Eu(teta)⁻ 是經過重組 (rearrangement) 後產生 syn 組態，即四個 carboxylate group 皆朝向同一方向，再與 Eu(III) 離子產生配位鍵結；且 Eu(teta)⁻ 只有八配位，因此不存在配位的水分子。

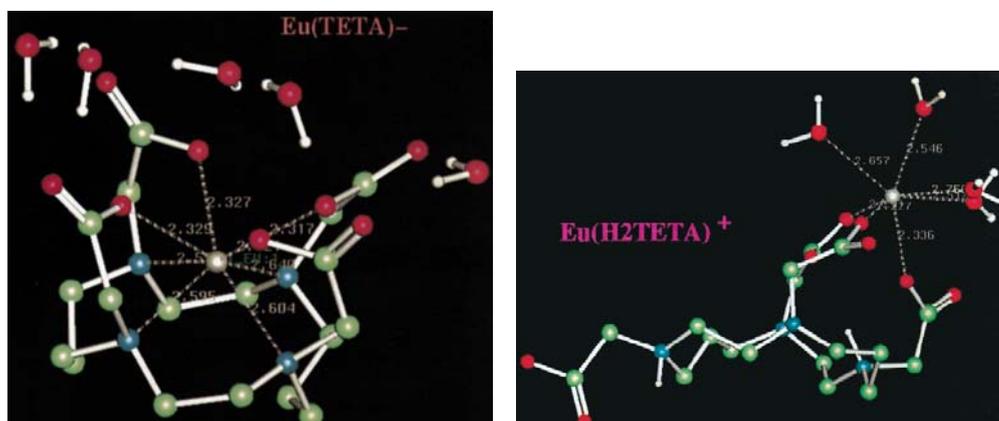


圖 2-13、左：Eu(teta)⁻ 形成之錯合物最可能之結構；右：TETA 與 Eu(III)

所形成之中間物 $\text{EuH}_2\text{teta}^+$ 最可能之結構。

由圖 2-13 右可觀察到，Eu(III) 離子會與三個 carboxymethyl group 形成 syn 組態的配位，並伴隨著水分子配位的保留，隨後結構會變成四個 carboxymethyl 配位的 syn 結構中間物，這暗示要形成離子錯合物時，Eu(III) 的存在會誘導 TETA 配位子的重組 (rearrangement)。

由結構最佳化可計算得到 Eu(III)-dota/teta 錯合物之鍵長，如表 2-1⁵²。

表 2-1、Eu(III)-dota/teta 錯合物經過計算後所得之鍵長。a 為參考文獻 56⁵⁶，b 為參考文獻 38。

	bond distances					average
Eu(H ₂ TETA) ⁺						
Eu-O (carboxylate)	2.307	2.370	2.307	2.298		2.32
Eu-O (H ₂ O)	2.514	2.522	2.514			2.52
Eu-O plane						1.11
Eu(TETA) ⁻						
Eu-N	2.553	2.645	2.582	2.642		2.61 (2.60) ^a
Eu-O (carboxylate)	2.301	2.303	2.348	2.302		2.31 (2.31) ^a
Eu-O (H ₂ O)						
Eu-O plane						1.16 (1.21) ^a
Eu-N plane						1.15 (1.25) ^a
Eu(H ₂ DOTA) ⁺						
Eu-O (carboxylate)	2.349	2.323	2.340	2.363		2.34
Eu-O (H ₂ O)	2.594	2.537	2.575	2.551	2.617	2.57
Eu-O plane						
Eu(DOTA) ⁻						
Eu-N		2.548	2.632	2.595	2.567	2.59 (2.66) ^b
Eu-O (carboxylate)	2.329	2.327	2.324	2.350		2.33 (2.37) ^b
Eu-O (H ₂ O)	2.557					2.56 (2.46) ^b
Eu-O plane						0.79 (0.72) ^b
Eu-N plane						1.50 (1.63) ^b

由表 2-1 中可得到結構最佳化後 Eu(teta)⁻ 之 Eu-N 鍵長為 2.61 Å，Eu-O 鍵長則為 2.31 Å，而 Eu(teta)⁻ 之 Eu-N plane 為 1.15 Å，Eu-O plane 為 1.16 Å；Eu(dota)⁻ 之 Eu-N 鍵長則為 2.59 Å，Eu-O 鍵長則為 2.33 Å，而 Eu(dota)⁻ 之 Eu-N plane 為 1.50 Å，Eu-O plane 為 0.79 Å。由結晶結構得知，TETA 為十四員環，故有較大的環穴大小，因此會使鏽系金屬會更深入其環穴中，此觀點亦可經由上述之計算結果印證。

由分子動力學模擬推測出可能的機制為：在錯合過程中，Eu(III) 一開始先與一個或兩個鄰近的 carboxylate group 產生配位，並同時減少兩個水分子的配

位，這結構會導致 cation-induced 之結構重組 (rearrangement)，因此 Eu (III) 離子可以跟三個 syn 組態的 carboxylate group 配位，之後再與第四個 carboxylate group 配位，最後 Eu (III) 離子將會自發地移入 TETA 的環穴裡面⁵²。

2.3.2 利用量子力學方法之研究

2.3.2.1 Sparkle Model

1994 年 de Andrade 等人發展了可適用於 Eu 錯合物的 AM1 半經驗法量子力學計算之 Sparkle 模型，將 Eu 視為單純的靜電模型，其電荷是平均分佈在球表面上，而非點電荷，整個模型被稱為 "SMLC" (Sparkle Model for the Calculation of Lanthanide Complexes)，藉由修改 MOPAC 裡面 core 之參數以找到最佳的參數值⁵⁷。Cundari 和 Saunders 於 1998 年發表了利用半經驗法與分子力學法模擬鑰系金屬配位化合物之比較，他們發現利用由 de Andrade 等人發展的 LEAH (lanthanide electrostatic AM1 Hamiltonian) 方法之 Sparkle 模型⁵⁷，與 Cundari 所發展之 MM 力場分子力學模擬方法，皆有不錯的預測結果^{58, 59}。Rocha 等人於 2004 年更進一步改進 SMLC 模型中 Eu 的參數值，使得 SMLC II 模型可作為研究鑰系金屬錯合物及其應用的強大工具，Eu 離子的參數值如表 2-2 所示⁶⁰，顯示比 SMLC I 有更好的結果⁵⁷。

表2-2、Eu 離子於 SMLC II 模型參數化中可調整的參數值。

	parameter values (spi)	
	SMLC I	SMLC II
GSS	54.420000	55.553560
ALP	2.000000	2.049424
a_1		0.145870
b_1		7.202259
c_1		1.712893
a_2		0.004508
b_2		7.911483
c_2		2.340541

Freire 等人又於 2005 年發表利用 Sparkle 模型計算 Eu(III)、Gd(III)、

Tb(III) 以及 Yb (III) 錯合物之參數^{61, 62}，利用 MOPAC 93r2 來進行計算，其 Sparkle/AM1 參數如表 2-3 所示⁶¹。

表2-3、Eu (III) ， Gd(III) 及 Tb(III) 離子其 Sparkle/AM1 模型之參數值。

	Sparkle/AM1		
	Eu(III)	Gd(III)	Tb(III)
GSS	55.605 912 203 3	55.708 324 761 8	55.724 595 690 4
ALP	2.124 718 861 3	3.652 548 457 6	2.341 888 909 5
a_1	0.569 512 247 5	0.701 351 205 9	0.773 445 798 6
b_1	7.468 020 764 2	7.545 448 254 4	7.651 052 576 8
c_1	1.731 972 985 5	1.776 195 267 4	1.703 346 395 5
a_2	0.328 661 904 6	0.129 309 357 7	0.393 623 343 0
b_2	7.800 977 959 9	8.343 799 146 5	7.926 145 660 2
c_2	2.964 128 549 0	3.011 031 971 5	3.013 295 134 5

且可由圖 2-14 之 SMLC II 和 Sparkle/AM1 預測之結構與結晶相比較，在 SMLC II 中預測 nitrates 是透過氧原子與 Eu (III) 離子形成單牙基的配位，但 Sparkle/AM1 則顯示 nitrates 是雙牙基的配位，又因 Eu (III) 離子與大環配位子上氧原子之鍵長，在在都顯示了 Sparkle/AM1 是比 SMLC II 有較佳的定性改進參數值⁵⁹。

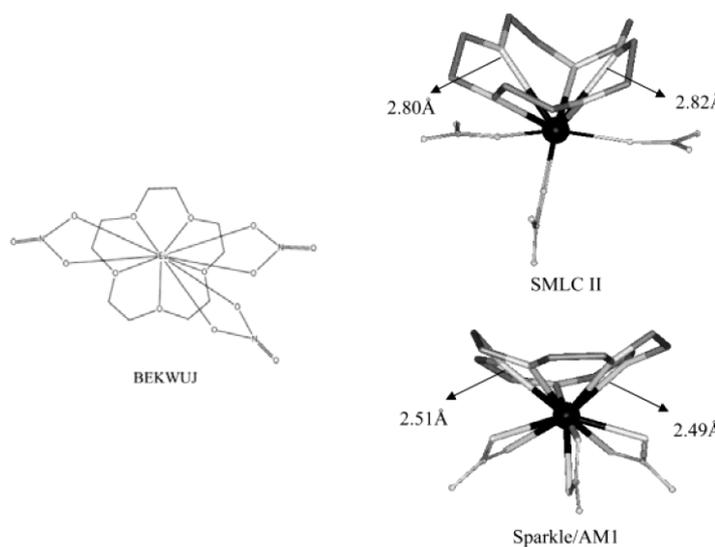


圖2-14、從 SMLC II 到 Sparkle/AM1 定性上的改進。

2.3.2.2 Effective core potential (ECP)

1998 年由 Cosentino 等人發表了利用 RHF 和 BLYP 方法、3-21 G 與 6-31G* basis sets 及由 Dolg 發展出的 effective core potential (ECP)⁶³，計算 Gd (III) 與 DOTA、DOTMA、DO3A、DO3MA 和 DTPA 等五種不同的多胺氨基酸配位子之結構最佳化。由於 DOTA-like 系列的錯合物其大環結構會有 λ 和 δ form，且另外 acetate arms 與 Gd 會產生旋轉方向 Δ (順時針) 和 Λ (逆時針) form，如圖 2-15 左所示；圖 2-15 右為 $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ (異構物 A) 與 $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ (異構物 IA) 兩種異構物⁶⁴。

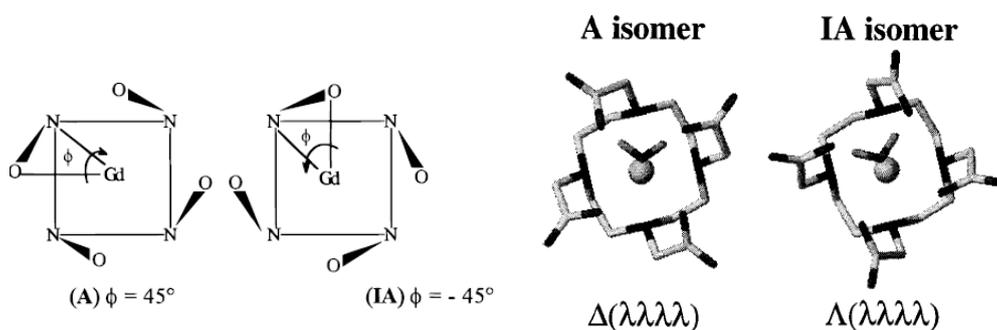


圖2-15、DOTA-like 系列的錯合物的異構物結構。左： Δ (順時針) (異構物 A) 和 Λ (逆時針) (異構物 IA) form；右： $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ (異構物 A) 與 $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ (異構物 IA)。 λ 和 δ form 是針對於大環的結構，而 Δ 和 Λ form 是針對於 acetate arms 的旋轉方向。

比較實驗所得之 $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^{-1}$ 與預測之結構如圖 2-16 所示，並由表 2-4 得知，其計算所得到的鍵長與實驗結果相去不遠⁶⁴。

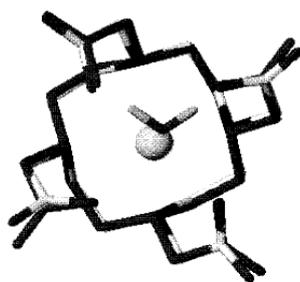


圖2-16、實驗 (深色部分) 與 RHF/3-21G (淺色部分) 計算出的結構之重疊圖。

表2-4、實驗與利用 *ab initio* 方法計算所得之鍵長比較。

	Exp.	RHF/3-21G	RHF/6-31G*	Exp.	RHF/3-21G	RHF/6-31G*
	1 (A)			1 (IA)		
Gd-O1	2.365 (.004)	2.334 (.035)	2.366 (.030)	-	2.341 (.034)	2.365 (.030)
Gd-N	2.655 (.006)	2.751 (.021)	2.824 (.020)	-	2.772 (.018)	2.868 (.018)
Gd-Ow	2.456	2.515	2.573	-	2.508	2.570
Gd-Pn ^(a)	1.633	1.744	1.839	-	1.792	1.927
Gd-Po ^(b)	0.719	0.625	0.555	-	0.637	0.600
$\phi^{(c)}$	36.0 (5.8)	39.0 (1.4)	37.2 (1.0)	-	-28.2 (1.2)	-24.2 (.9)

1999 年 Jang 等人利用 HF 方法、LACVP* basis set 及 Hay 和 Wadt 發展出的 effective core potential (ECP)，計算 $Y(\text{dota})^-$ 與 $YH_n(\text{dota})^{n-1}$ ($n=2, 1, 0$) 的結構⁶⁵，並欲推測其質子移除的機制。 $Y(\text{dota})^-$ 與 $YH_n(\text{dota})^{n-1}$ 計算後之結構如圖 2-17 及 2-18 所示⁶⁶， $Y(\text{dota})^-$ 具有兩種異構物，此兩異構物的大環結構之 rmsd 為 0.03 Å。

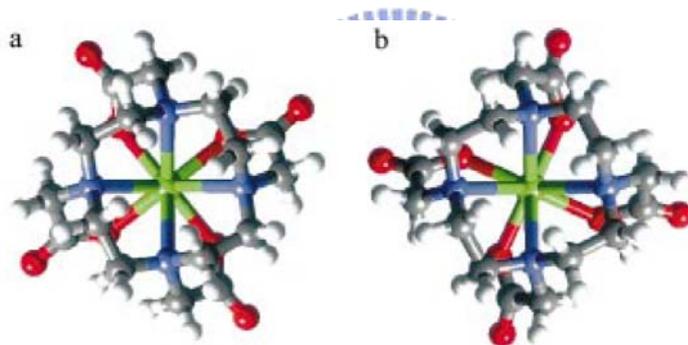


圖2-17、 $Y(\text{dota})^-$ 之兩種異構物。(a) 為主要的異構物；(b) 為次要的異構物。在此並沒有表示出第九個配位水。

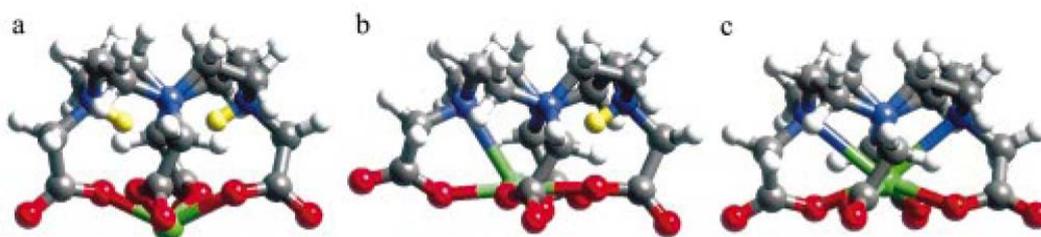


圖2-18、(a) 四配位的 $YH_2(\text{dota})^+$ ；(b)從 $YH_2(\text{dota})^+$ 移除一個氮上的質子所形成之五配位 $YH(\text{dota})$ ；(c)從 $YH(\text{dota})$ 移除一個氮上的質子所形成之之八配位 $Y(\text{dota})^-$ 。

由圖 2-18 中可觀察到當質子被移除後⁶⁶，Y(III) 離子會更往大環之氮平面移動，亦即更進入環穴之中。而對於形成 Y(dota)⁻ 錯合物的反應機制，他們推測主要的速率決定步驟為質子由 YH(dota) 移除的反應。如圖 2-19 所表示⁶⁶，當質子由 YH(dota) 大環的氮上轉移到 carboxylate 氧上時，Y³⁺ 會自發的朝向大環移動，並形成八面體的配位錯合物，而轉移到 carboxylate 氧上的氫則會迅速地被環境中的鹼移除，最後形成 Y(dota)⁻ 錯合物⁶⁶。

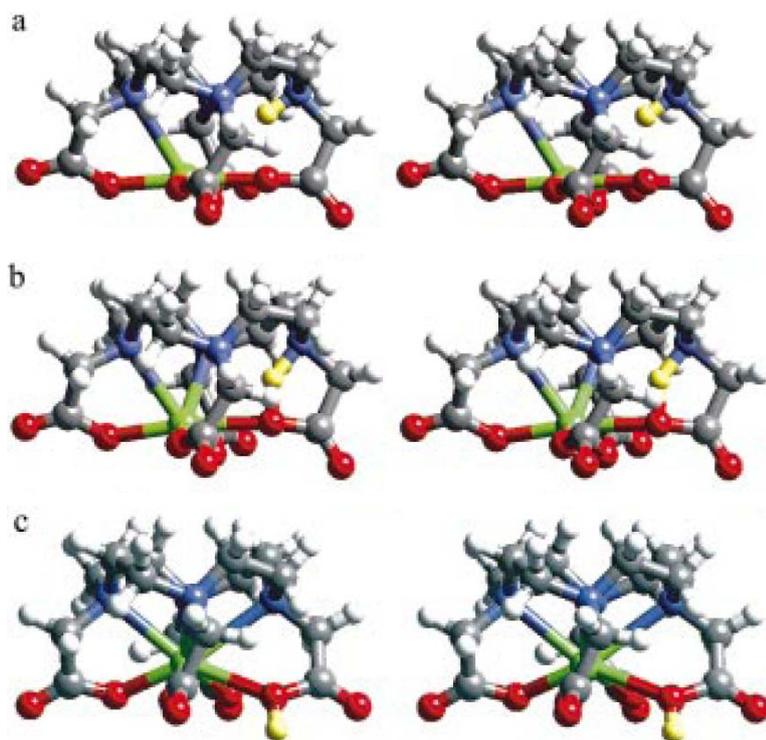


圖2-19、質子由 YH(dota) 大環的氮上轉移到 carboxylate 氧上之立體圖。
(a) 反應物； (b) 過渡狀態； (c) 產物。在此並沒有表示出配位的水分子。

Cosentino 等人又於 2002 年使用 HF、3-21G basis set 與 Dolg 所發展出的 effective core potential (ECP) 計算 [Ln(dota)(H₂O)]⁻ (Ln=La, Gd, Ho, Lu) 之 $\Delta(\lambda\lambda\lambda)$ (異構物 A) 與 $\Lambda(\lambda\lambda\lambda)$ (異構物 IA) 之最佳化結構⁶³。表 2-5 為實驗與計算結果之比較⁶⁷，在離子和配位子之間的計算鍵長會隨著鑰系金屬順序遞增而遞減，與實驗數值相符，且在水溶液下比在真空下更接近實驗值。

表2-5、實驗與計算所得結構最佳化之鍵長比較。

	A isomer			IA isomer		
	HF/3-21G in vacuo	HF/3-21G in solution	exptl	HF/3-21G in vacuo	HF/3-21G in solution	exptl
La						
La-O	2.449 (0.037)	2.477 (0.017)		2.459(0.035)	2.491 (0.011)	2.492 (0.010) ^b
La-N	2.827 (0.020)	2.774 (0.014)		2.831(0.014)	2.763 (0.010)	2.769 (0.012)
La-O _w ^c	2.635	2.690		2.624	2.708	2.537
La-P _N ^d	1.823	1.738		1.854	1.742	1.809
La-P _O ^e	0.602	0.773		0.607	0.810	0.720
ϕ^f	37.2 (1.5)	34.2 (0.5)		-27.1 (1.1)	-23.7 (0.5)	-24.2 (1.6)
Gd						
Gd-O	2.334 (0.035)	2.365 (0.018)	2.365 (0.004) ^g	2.341 (0.034)	2.374 (0.018)	
Gd-N	2.751 (0.021)	2.696 (0.015)	2.655 (0.006)	2.772 (0.018)	2.681 (0.012)	
Gd-O _w	2.515	2.609	2.456	2.508	2.682	
Gd-P _N	1.744	1.651	1.633	1.792	1.651	
Gd-P _O	0.625	0.782	0.719	0.637	0.841	
ϕ	39.0 (1.4)	36.8 (0.5)	36.0 (5.8)	-28.2 (1.2)	-25.9 (1.2)	
Ho						
Ho-O	2.292 (0.035)	2.327 (0.019)	2.330 (0.005) ^h	2.298 (0.034)	2.334 (0.018)	
Ho-N	2.739 (0.025)	2.681 (0.017)	2.642 (0.017)	2.764 (0.020)	2.666 (0.016)	
Ho-O _w	2.462	2.570	2.443	2.459	2.684	
Ho-P _N	1.733	1.638	1.608	1.793	1.641	
Ho-P _O	0.617	0.767	0.727	0.635	0.846	
ϕ	39.5 (1.4)	37.6 (0.6)	39.1 (1.3)	-28.1 (1.4)	-26.0 (1.4)	
Lu						
Lu-O	2.245(0.035)	2.280 (0.018)	2.279 (0.007) ⁱ	2.250 (0.033)	2.267 (0.007)	
Lu-N	2.725(0.027)	2.653 (0.021)	2.614 (0.021)	2.755(0.023)	2.576 (0.008)	
Lu-O _w	2.424	2.583	2.417	2.420	3.238	
Lu-P _N	1.724	1.609	1.585	1.787	1.509	
Lu-P _O	0.610	0.771	0.733	0.622	0.970	
ϕ	40.0 (1.4)	38.5 (0.8)	39.6 (1.3)	-28.7 (1.4)	-26.9 (1.1)	

2005 年 Gutierrez 等人利用 6-31G (d) basis set、HF 和 B3LYP 方法與 Dolg 所發展出的 Stuttgart effective core potential (ECP)，計算四種含氮配位子與鑰系金屬形成錯合物之結構最佳化及理論光譜分析^{63, 68}，其結構及鍵長之分析如圖 2-20 及表 2-6 所示⁶⁹。

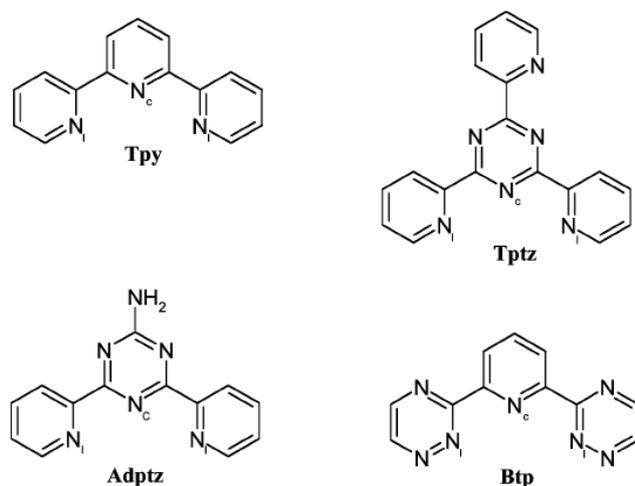


圖2-20、四種含氮配位子之結構。

表2-6、實驗與計算所得的結構最佳化之鍵長比較。

		La		Eu			Lu					
		calcd		calcd		calcd		calcd				
		HF B3LYP		HF B3LYP		HF B3LYP		HF B3LYP				
		exptl		exptl		exptl		exptl				
		CN = 9	CN = 9	CN = 8	CN = 9	CN = 9	CN = 8	CN = 8	CN = 8			
Tpy	Ln-N _c (Å)	2.69	2.67	2.69 ^a	2.53	2.51	2.59	2.56	2.54 ^b	2.42	2.40	2.44 ^c
	Ln-N _i (Å)	2.69	2.65	2.66 ^a	2.55	2.53	2.60	2.57	2.55 ^b	2.46	2.44	2.46 ^c
	Ln-O (Å)	2.69	2.67	2.56 ^a	2.55	2.53	2.59	2.57	2.48 ^b	2.45	2.42	2.31 ^c
		CN = 9	CN = 10	CN = 8	CN = 9	CN = 10	CN = 8	CN = 10	CN = 8	CN = 10		
Tptz	Ln-N _c (Å)	2.63	2.60	2.66 ^d	2.47	2.45	2.52	2.49	2.54 ^e	2.36	2.34	2.43 ^f
	Ln-N _i (Å)	2.72	2.70	2.70 ^d	2.60	2.57	2.64	2.62	2.59-2.63 ^e	2.51	2.49	2.48-2.50 ^f
	Ln-O (Å)	2.69	2.66	2.49 ^d	2.55	2.52	2.59	2.56	2.40 ^e	2.44	2.42	2.29 ^f
		CN = 9	CN = 10	CN = 8	CN = 9	CN = 9	CN = 8	CN = 9	CN = 8	CN = 9		
Adptz	Ln-N _c (Å)	2.62	2.58 ^g				2.52	2.53 ^h	2.36	2.44 ⁱ		
	Ln-N _i (Å)	2.72	2.63-2.64 ^g				2.63	2.58-2.59 ^h	2.51	2.49	2.49-2.53 ⁱ	
	Ln-O (Å)	2.70	2.48 ^g				2.59	2.38-2.36 ^h	2.45	2.29-2.30 ⁱ		
		CN = 9	CN = 10	CN = 8	CN = 9	CN = 9	CN = 8	CN = 9	CN = 8	CN = 9		
Btp	Ln-N _c (Å)	2.77	2.75	2.60	2.60	2.65	2.64	2.49	2.49	2.49		
	Ln-N _i (Å)	2.72	2.73	2.57	2.60	2.62	2.62	2.49	2.49	2.49		
	Ln-O (Å)	2.66	2.62	2.52	2.48	2.55	2.52	2.41	2.38	2.38		

計算出來之鍵長與實驗值比較其差異很小，雖然 HF 和 DFT 方法皆可以得到非常相近的鍵長，但 DFT 的結果顯示可獲得更佳的鍵角和二面角⁶⁹。

