

文章编号:1000-582X(2002)07-0060-03

噻二唑类席夫碱配合物的合成及其抗超氧阴离子活性^{*}

王建华¹, 雷文², 王远亮¹, 潘君¹, 王凭青¹

(1. 重庆大学生物工程学院和生物力学与组织工程教育部重点实验室, 重庆 400044; 2. 重庆大学化学化工学院, 重庆 400044)

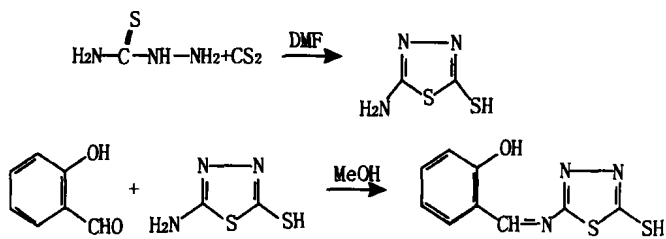
摘要:天然 SOD 普遍存在稳定性差, 分子量大, 不容易透过细胞膜, 且有免疫原性等缺点, 使其应用受到限制, 所以 SOD 模拟物的研究已成为广泛关注的课题。笔者合成了由 2-氨基-5-巯基-1,3,4-噻二唑和水杨醛缩合的含噻二唑类新型席夫碱配体 H₂L 及其与 Cu(II)、Co(II)、Zn(II) 的配合物, 用元素分析、红外光谱、紫外可见光谱和摩尔电导等测试对所有化合物进行了表征; 同时, 采用 NBT 法对各配合物在各种浓度下的抗超氧阴离子自由基活性进行了测定, 探讨了它们对超氧阴离子的抑制作用。

关键词:2-氨基-5-巯基-1,3,4-噻二唑; Schiff 碱; 配合物; 超氧阴离子

中图分类号:O621.29

文献标识码:A

超氧阴离子与人的衰老、肿瘤、炎症等密切相关^[1,2]。自 1968 年 McCord 和 Fridovich 发现了能够清除超氧阴离子自由基、而起保护细胞作用的重要抗氧化酶——超氧化物歧化酶(SOD)以来^[3], 人们对它进行了广泛深入的研究, 先后合成了许多具有抗氧活性的 SOD 模型物。Schiff 碱及其 3d 过渡金属配合物就属这种模型物的一类, Schiff 碱配体及其配合物表现了较好的抑制超氧阴离子自由基的生物活性^[4,5]。为了进一步探讨和拓宽具有生物活性的噻二唑环类化合物的活性特征^[6,7], 发现更有效的 SOD 模型物, 合成了文献尚未报道的由 2-氨基-5-巯基-1,3,4-噻二唑和水杨醛缩合的新型噻二唑类席夫碱配体 HL 及其 Cu(II)、Co(II)、Zn(II) 的配合物, 并对其结构组成及抗 O^{•-} 活性进行了测定。合成路线如下:



1 实验部分

1.1 仪器与试剂

XT4-显微熔点仪; PE-2400 元素分析仪; PE-

983 型红外光谱仪(KBr 压片); PE Lambda 900 紫外-可见-近红外分光光度计; 北京 LCT 示差精密天平; DDS-11A 型电导率仪; IL-Plasma-200ICP 离子发射光谱仪, 721A 分光光度计等。

水杨醛化学纯(重新蒸馏), 氨基硫脲、二硫化碳、醋酸铜、醋酸锌、醋酸钴均为分析纯试剂; 磷酸二氢钾和磷酸氢二钾为分析纯试剂, 核黄素、蛋氨酸和硝基四氮唑兰(NBT)均为生化试剂。

1.2 2-氨基-5-巯基-1,3,4-噻二唑的合成

取 0.08 mol 氨基硫脲、30 mL DMF 和 0.10 mol 二硫化碳加入三颈瓶中, 45 °C 油浴中搅拌反应 40 min 后, 逐步升温至 80 °C 反应 6 h, 直至不再产生硫化氢为止。减压蒸去溶剂后, 向反应体系中加入 45 mL 浓度为 2 mol/L 的氢氧化钠溶液, 脱色, 浓盐酸酸化, 即得黄色粗产品。无水乙醇重结晶, 得针状晶体, m. p. 231 ~ 232 °C, 收率 82%。

1.3 配体 Schiff 碱的合成

在圆底烧瓶中, 加入 20 mmol 2-氨基-5-巯基-1,3,4-噻二唑、20 mmol 水杨醛和 50 mL 无水甲醇溶剂, 油浴中回流反应 5 h, 蒸去溶剂, 冷却得黄色粗产品。无水乙醇重结晶, 得黄色纯品, m. p. 238 ~ 240 °C, 收率 90%。

1.4 配合物的合成

按 2:1(摩尔比)的配体和金属醋酸盐比例, 称取

* 收稿日期:2002-02-09

基金项目:国家自然科学基金项目(19872080)

作者简介:王建华(1962-),男,安徽省马鞍山市人,重庆大学副教授。从事生物无机化学的研究。

上述配体溶于一定体积的甲醇中, 搅拌加热, 滴加金属醋酸盐的水溶液, 油浴中回流反应 3~4 h。冷却, 静置, 过滤, 用少量蒸馏水和无水乙醇洗涤, 真空干燥。

1.5 抗超氧离子自由基实验^[8]

用空气饱和的二次蒸馏水配制 PH=7.8 的 0.05 mol/L 混合磷酸盐缓冲溶液, 以其为溶剂配制含 3.3×10^{-6} mol/L 的核黄素、0.01 mol/L 的蛋氨酸、 4.6×10^{-5} mol/L 的 NBT(氯化硝基四氮唑兰) 和不同浓度的化合物溶液 25 mL, 于 30 ± 0.2 °C 的超级恒温水浴中, 避光恒温 20 min 后, 在恒定光强日光灯(92 W) 下照射, 几分钟后, 用 721 分光光度计在 560 nm 处测定每 3 min 后溶液的吸光度值。由下式^[9]求得化合物在某一浓度下的抑制百分率。

$$\text{Inhibition\%} = \left\{ \left[(\Delta A/\Delta t)_0 - (\Delta A/\Delta t)_m \right] / (\Delta A/\Delta t)_0 \right\} \times 100\%$$

表 1 化合物的理化常数

化合物	分子式	熔点/°C	元素分析, 计算值(实测值)/%				摩尔电导率 /($\text{S} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$)
			C	H	N	H	
HL	$\text{C}_9 \text{H}_7 \text{N}_3 \text{O}_5$	238~240	45.56(45.75)	2.95(2.91)	17.72(17.81)		
$\text{CuL}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{18} \text{H}_{16} \text{N}_6 \text{O}_4 \text{S}_2 \text{Cu}$	> 300	37.79(37.98)	2.80(2.76)	14.70(14.61)	11.12(11.01)	15.8
$\text{CoL}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{18} \text{H}_{14} \text{N}_6 \text{O}_3 \text{S}_2 \text{Co}$	> 300	39.35(39.71)	2.55(2.47)	15.30(15.55)	10.74(10.48)	11.2
ZnL_2	$\text{C}_{18} \text{H}_{12} \text{N}_6 \text{O}_2 \text{S}_2 \text{Zn}$	> 300	40.20(40.08)	2.23(2.01)	15.63(15.91)	12.17(12.44)	9.1

锌配合物的热谱图上 200 °C 以下无吸热峰, 表明该配合物不含水。铜配合物在 122 °C 有一吸热峰, 其失重率为 6.22% 与 2 分子水的失重率 6.30% 相吻合, 此为结晶水。钴配合物在 110 °C 观察到一个吸热峰, 失重率为 3.35% 相当于 1 分子水的失重率 3.28%, 此为结晶水。

2.2 红外及紫外光谱

化合物的紫外可见光谱在 DMF 中测定, 数据见表 2。

表 2 化合物的紫外可见光谱数据

化合物	UV-Vis, λ/nm [$(\epsilon/(\text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}))$]			
HL	258(2.1×10^3)	316(1.6×10^3)	386(2.0×10^3)	
$\text{CuL}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	251(3.5×10^3)	307(1.1×10^3)	375(2.9×10^3)	446(3.0×10^3)
$\text{CoL}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	250(9.5×10^3)	310(5.5×10^3)	366(1.5×10^4)	438(1.4×10^4)
ZnL_2	251(3.2×10^3)	311(1.3×10^3)	361(1.3×10^4)	419(2.0×10^4)

其中 $(\Delta A/\Delta t)_0$ 表示配合物浓度为零时测得的单位时间吸光度的变化值 $\Delta A/\Delta t$, $(\Delta A/\Delta t)_m$ 表示配合物浓度为 m 时测得的单位时间吸光度的变化值 $\Delta A/\Delta t$ 。

2 结果与讨论

2.1 化合物的组成和性质

对各化合物进行的元素分析, 熔点、摩尔电导测定结果见表 1。从表 1 中可以看出, 测定结果与理论值基本吻合。配体与金属离子摩尔比为 2:1。配体及配合物在室温下对光、空气稳定, 不溶于水、丙酮、氯仿、四氯化碳, 微溶于甲醇、乙醇, 易溶于二甲基甲酰胺、二甲基亚砷。以二甲基甲酰胺为溶剂, 配制浓度为 1×10^{-3} mol/L 的配合物溶液, 于 30 °C 下测定的摩尔电导率值表明, 它们均为非电解质。

从表 2 的紫外可见光谱数据可以看出, 化合物中最大的吸收峰 250~258 nm 和 307~316 nm 区域谱带为 2 个芳香环 $\pi \rightarrow \pi^*$ 电子跃迁, 361~386 nm 区域的最大吸收带为亚胺的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁^[10]。在 410 nm 以上的新吸收带, 从强度判断, 归结于 M-L 间的电荷迁移跃迁^[11]。

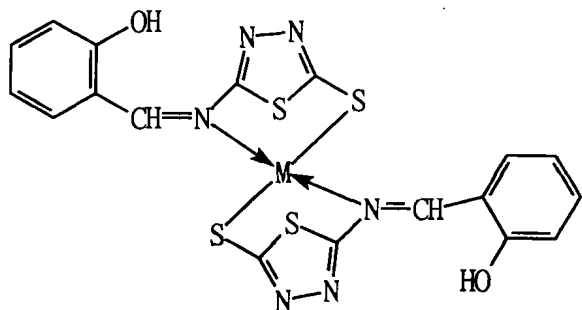
配体和配合物的红外光谱数据见表 3。

表 3 配体及配合物的红外光谱

Compounds	$\nu_{\text{H}_2\text{O}}$	$\nu_{\text{-OH}}$	$\nu_{\text{C=N}}$	$\nu_{\text{-SH}}$	$\delta_{\text{C-H}}(\text{Ar-H})$	$\nu_{\text{C-S}}$	$\nu_{\text{N-M}}$	$\nu_{\text{M-S}}$
HL		3 250	1 624	2 611	760	728		
$\text{CuL}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	3 452	3 285	1 606		750	716	364	341
$\text{CoL}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	3 456	3 297	1 610		763	713	367	347
ZnL_2		3 300	1 611		757	709	359	344

配合物的红外光谱相似,表明其结构也相似。由表3可见,由于配体的酚羟基能与相邻形成的 Schiff 碱官能团 $C=N$ 中的氮原子形成氢键,致使 ν_{-OH} 移至 3250 cm^{-1} 处。形成配合物后,此峰并未消失且在铜、钴配合物中与结晶水吸收峰相重叠,从锌配合物中可看出由于氢键的消失 ν_{-OH} 略有移动;结晶水的存在已被元素分析所证实。与此同时,配合物形成后 $\nu_{C=N}$ 降低了 $13\sim 18\text{ cm}^{-1}$,并且 ν_{-SH} 振动峰的消失和产生 ν_{M-N} 、 ν_{M-S} 振动峰,这些都说明形成配合物后, Schiff 碱硫酚基上氢原子脱去,配体是以 N、S 与金属配位的^[12]。由于配合物的形成,硫原子参与配位,从而使 $C-S$ 键减弱,导致伸缩振动频率降低,与实验结果相符。另外在 $400\sim 480\text{ cm}^{-1}$ 范围内未出现吸收峰,故也说明配体中的氧原子未参与配位,配合物在 $341\sim 367\text{ cm}^{-1}$ 范围内的吸收分别归属于 ν_{M-N} 和 ν_{M-S} ^[13]。

根据以上分析数据和讨论,推测这3种配合物结构相似,即金属离子与配体形成四齿结构配合物,其可能的结构式如下:



3 抗超氧离子自由基活性

用核黄素-蛋氨酸光照法对所合成的各化合物进行的活性实验结果表明,配体及配合物对 O_2^- 均有较好的抑制作用。结果见图1。各配合物抑制率与浓度表现为正相关,抑制率在低浓度范围随浓度的增加快速递增,在高浓度区域增速变缓。而配体则表现较特殊,在 $1.6\sim 3.2\text{ mg/L}$ 左右浓度段,抑制率随浓度的增加而递减,然后随浓度的增加逐渐增加。在 5 mg/L 浓度以下,3种配合物中 $Cu(II)$ 配合物催化 O_2^- 歧化的活性最强, $Co(II)$ 配合物次之。配体与 $Zn(II)$ 配位后活性反而降低。 $Cu(II)$ 配合物有比 $Zn(II)$ 、 $Co(II)$ 配合物更大的活性,可能与 $Cu(II)$ 在抑制过程中的价态变化并起催化氧化作用有关,其机理是^[9]:

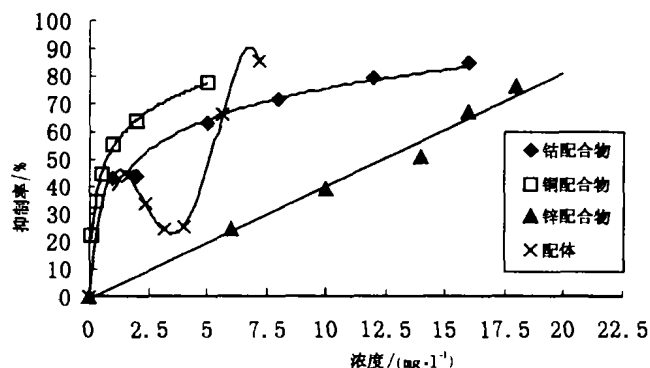
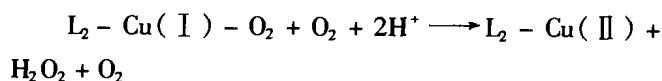
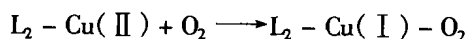


图1 化合物对超氧阴离子自由基的平均抑制率

参考文献:

- [1] FRIDOVICH I. The Biology of Oxygen Radicals. Comments[J]. Acc. Chem. Res., 1982, 15(7): 200.
- [2] MCCORD J M. Superoxide Dismutase, An Enzymic Function for Erythrocyte(hemocuprein)[J]. J Biol Chem, 1969, 244: 6 049 - 6 052.
- [3] 何秀英, 吴纪梅, 严振寰. 邻甲氧基苯甲醛丙氨酸席夫碱及其金属配合物的合成、表征和对 O_2^- 自由基的抑制作用[J]. 无机化学学报, 1995, 11(3): 302.
- [4] 陈德余. 天冬酰胺缩 2,4-二羟基苯甲醛 Schiff 碱及其稀土配合物的合成与抗 O_2^- 研究[J]. 化学研究与应用, 2001, 13(2): 145 - 148.
- [5] MUGER W, BOEHNER B, DAWES D. Pesticidal o-1,2,4-Thiadiazolyl Phosphorothioates [P]. Ger. Offen: 2418363, 1974.
- [6] SHARMA R S, BAHAL S C. Coordination Behavior of Biologically Active Schiff Bases of Amino Acids Towards Stannousion[J]. J. Indian Chem. Soc., 1982, 59(7): 877 - 880.
- [7] 沈孟长, 陈小青, 罗勤慧. 若干铜配合物歧化超氧离子的活性[J]. 生物化学与生物物理进展, 1987, (4): 39.
- [8] 毛宗万, 杭庆伟, 唐雯霞. Cu, Zn-SOD 酶模型化合物催化 O_2^- 歧化作用的研究[J]. 无机化学学报, 1995, 11(3): 262 - 266.
- [9] BODEN N. Binding of Water to Types I and II Copper(2+) Ion in Proteins [J]. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1974, 57(3), 845 - 848.
- [10] ZHU X. Synthesis, Characterization and Scavenger Effect on Superoxide of Copper(II) and Zinc(II) Complexes Derived from Thiosemicarbazide [J]. Synth React Inorg Met - Org Chem., 1991, 21(9): 1 365 - 1 373.
- [11] 杜家声, 李自弘, 黄渊译, 等. 含硫席夫碱配合物的研究 II [J]. 无机化学学报, 1994, 10(1): 47 - 49.
- [12] SATAPATHY S, SAHOO B. Salicylaldazine Metal Chelates and Their Spectra[J]. J Inorg Nucl Chem, 1970, 32(7): 2 223 - 2 227.
- [13] ALI M A. Metal Complexes of Sulfur and Nitrogen-Containing Ligands: Complexes of S-Benzylthiocarbamate Pyridine-2-Carboxaldehyde[J]. J Inorg Nucl Chem, 1977, 39(10): 1 785 - 1 791.

(下转第 66 页)

Viscosity Calculating Model of Iron – bath Smelting Reduction Slag

DONG Ling -yan, QIU Gui -bao, ZHANG Bing -huai

(College of Materials Science and Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

Abstract: It is thought that the smelting reduction is one of the advanced technology for metallurgical industry. The constitutes and characters change continuously because the charging is loaded periodically. The influence of slag viscosity is important for smelting process. The foundation of viscosity calculating model is propitious to rapidly forecast the slag viscosity. The viscosity calculating model of melting slag is founded according to the ion theory and the characters of iron – bath smelting reduction slag, the calculating program is finished. The result indicates that the calculating value and the measuring value is approaching. This model can be applied to calculate or forecast the iron – bath smelting reduction slag viscosity.

Key words: smelting reduction; slag; viscosity

(责任编辑 陈移峰)

~~~~~  
(上接第 62 页)

## Synthesis and the Free Radical Inhibition Rate to $O^{\cdot -}$ of Schiff Base Containing Thiadiazole and Its Complexes of Cu(II), Zn(II) and Co(II)

*WANG Jian -hua<sup>1</sup>, LEI Wen<sup>2</sup>, WANG Yuan -liang<sup>1</sup>, PAN Jun, WANG Pin -qing*

(1. College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China;

2. Department of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

**Abstract:** The disadvantages of lower stability, macro molecular weight, lower penetrability and immunogenic property restrict the natural SOD's application, so the researches of SOD have been being paid close attention to by scientists and engineers. Form 2 – amino – 5 – mercapto – 1,3,4 – thiadiazole and salicylaldehyde, a new Schiff base containing thiadiazole is synthesized. With the Schiff base ligand, the complexes of Cu(II), Zn(II) and Co(II) are prepared. The compounds have been characterized by elemental analysis, IR, UV – Visible spectra and conductivity measurements. The free radical inhibition rate to  $O^{\cdot -}$  have also been tested by NBT method. The results show that all of the obtained complexes displayed significant activities and the copper(II) complexes showed the best inhibitive effect.

**Key words:** 2 – Amino – 5 – mercapto – 1,3,4 – thiadiazole; schiff bases; complexe  $O^{\cdot -}$

(责任编辑 陈移峰)