

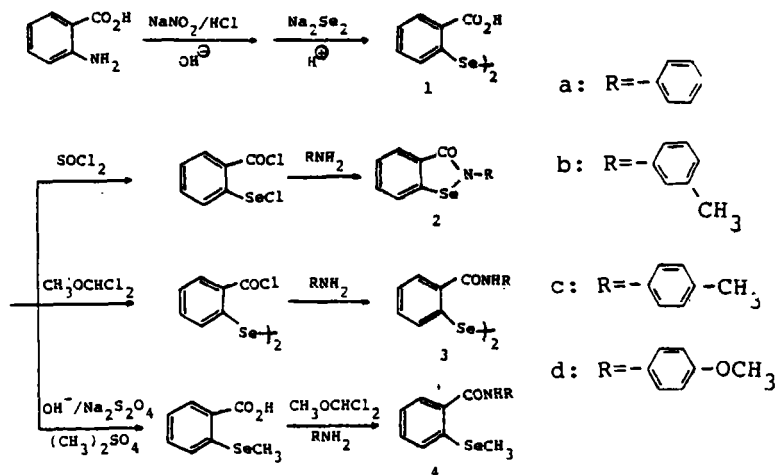
含硒杂环化合物的合成和对超氧阴离子作用的 ESR 研究

周志彬 夏小平 徐辉碧*
(华中理工大学化学系, 武汉 430074)

关键词: 硒杂环化合物 Ebselen 超氧阴离子 ESR

引言

硒作为人体必需的微量元素, 其主要生化作用与谷胱甘肽过氧化物酶密切相关。在体内, 该酶可以催化许多过氧化物的分解, 并且与谷胱甘肽一起组成一个强有力的细胞防御体系, 发挥其抗氧化作用。近几年来, 人们发现了一种小分子有机硒化物 2-苯基-1, 2-苯并异硒唑酮-3(简称 Ebselen)具有类似谷胱甘肽过氧化物酶的活性^[1-3]。它能有效地抑制活性氧自由基的产生而引起的细胞损伤, 具有良好的抗炎活性, 且毒性极低(大鼠 $LD_{50} > 6180\text{mg/os}$)。因而, 普遍认为 Ebselen 及其类似物是一类具有广谱抗炎活性的潜在药物, 在医药领域具有广阔的应用前景。



本文于1992年9月24日收到。

湖北省自然科学基金资助课题。

* 联系人。

目前, 有关 Ebselen 及其类似物的合成, 文献上已有报道^[4-6]。本文依据有关文献加以改进, 在常温下经多步反应合成了 Ebselen 及其相关化合物(Scheme 1)。

此外, 我们利用 ESR 技术研究了 Ebselen 对 O_2^- 的作用, 获得了一些有意义的结果。

实 验 部 分

化合物熔点用 b 形管测定, 温度计未经校正, 红外光谱用岛津 IR-435 型仪器测定, 紫外光谱用岛津 UV-240 型仪器测定, 核磁共振(1H)用 Bruker AC-80 型仪器测定, 质谱用惠普 HP5988A 型仪器测定, 元素分析用意大利 1106 元素分析仪测定。所有溶剂均经无水处理, 合成反应均在 N_2 保护下进行。

一. 化合物的合成

2, 2'-二硒化二(苯甲酸)(1)的合成: 2.2g 硒粉加入 20ml 水中, 并滴入含有 2.2g $NaBH_4$ 的水溶液, 搅拌, 待反应液变清后再加入 2.2g 硒粉, 加热回流 30min, 得红棕色 Na_2Se_2 溶液^[7]。另外, 7.0g 邻氨基苯甲酸加入 10ml 浓盐酸及 20ml 水后, 滴入约 4.5g $NaNO_2$ 水溶液, 重氮化完成后, 用少许 NaOH 将溶液 pH 值调至强碱性, 然后滴入 Na_2Se_2 滴液, 室温下反应 2h 后, 过滤, 用盐酸酸化滤液, 得淡黄色固体 2, 2'-二硒化二(苯甲酸)10g, 产率 90%, m.p. 294℃ (m.p. 295℃^[8])。

2-苯基-1, 2-苯并异硒唑酮-3(2a)的合成: 6g 化合物 1 与 25ml $SOCl_2$ 加热回流 2h 后, 减压蒸馏, 剩余固体用石油醚(60-90℃)重结晶, 得 6g 淡黄色针状固体 2-硒氯化苯甲酰氯, m.p. 63℃ (m.p. 65℃^[8]), 产率 78%。将该针状固体溶于 150ml CCl_4 , 搅拌下滴入 100ml CCl_4 (含 7mmol 苯胺), 反应 2h 后, 过滤, 固体经柱层析(SiO_2/CH_2Cl_2)及乙醇重结晶, 得化合物 2a, 化合物 2b~2d 按类似方法合成。

2, 2'-二硒化二(N-苯甲酰苯胺)(3a)及 N-苯甲酰苯胺-2-硒甲醚(4a)分别按文献^[6,9]合成。

二. Ebselen(2a)对 O_2^- 作用的 ESR 研究

用文献^[10]报道的方法产生 O_2^- 。选定测试条件为: 体系中 NaOH 浓度为 10mmol/l, 含水量 1%, 测试温度在 -130℃ 左右, 反应时间 30min, 内径 3mm 石英管装样。

仪器操作常数: X 波段, 调制频率 100kHz, 调制幅度 $2.5 \times 10^{-4}T$, 微波功率 5mW, 磁场范围 $(3260 \pm 500) \times 10^{-4}T$, 响应时间 0.3s, 扫描时间 4min, 放大倍数 800 倍。

测试方法: 5.0ml 二甲基亚砷(DMSO)分别加入不同浓度的 Ebselen 溶液 30 μ l, 空白则加入 30 μ l 二次水, 临测前加入 20 μ l NaOH(2.5mol/l), 30min 后取样至石英管中测试, 低温检测。

结 果 与 讨 论

Ebselen 及其相关化合物的多步合成反应中, Na_2Se_2 的合成均用文献^[8]报道的方法。本文作了改进, 用 Klayman^[7]报道的方法合成 Na_2Se_2 , 进一步合成了 2, 2'-二硒化二(苯甲酸)(1), 1 经 $SOCl_2$ 酰化后, 与苯胺及其衍生物缩合, 得化合物 2。1 经 CH_3OCHCl_2 酰化后, 与苯胺缩合后得 3a。1 在碱性条件下, 用 $Na_2S_2O_4$ 还原, $(CH_3)_2SO_4$ 甲基化, CH_3OCHCl_2 酰化, 与苯胺缩合得化合物 4a。

合成的全部化合物的物理及波谱测试结果见表 1~2。

Ebselen 对 O_2^- 作用的结果见表 3。在体系中, 加入 Ebselen, O_2^- 的线形、线宽及 g 值均无变化。本文通过测 $g_{\perp}$ 峰来研究 Ebselen 对 O_2^- 的清除作用。从实验结果得知, Ebselen 对 O_2^- 具有明显的清除作用, 进一步说明 Ebselen 具有很强的抗氧化能力。

表 1 Ebselen 及其相关化合物的物理和元素分析数据

Table 1 Physical and Elemental Analyses Data of Ebselen and Its Related Compounds

No.	m.p.($^{\circ}\text{C}$)	yield(%)	elemental analysis *		
			C	H	N
2a	180–181 (182–183) ⁽⁴⁾	80	56.85(56.95)	3.20(3.31)	5.22(5.11)
2b	159–160	65	58.21(58.35)	3.80(3.85)	4.80(4.86)
2c	170 (173–174) ⁽⁶⁾	69	58.30(58.35)	3.76(3.85)	4.78(4.86)
2d	178–179	60	55.48(55.28)	3.96(3.64)	4.70(4.60)
3a	260–261 (263–265) ⁽⁹⁾	50	56.63(56.74)	3.68(3.74)	5.12(5.09)
4a	176(177)	55	57.51(57.94)	4.33(4.51)	4.86(4.83)

* The values in parentheses are calculated values.

表 2 Ebselen 及其相关化合物的光谱测试数据

Table 2 Spectrum Data of Ebselen and Its Related Compounds

No.	IR	UV(ethanol,nm)		$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$		MS
	C=O	$\lambda_{\text{max}}(\lg\epsilon)$	$\lambda(\lg\epsilon)$	Ar-H	alkyl-H	m/e
2a	1600	264(3.85)	326(3.70)	7.0–8.0(m)		275
2b	1600	264(3.90)	326(3.83)	6.8–8.2(m,8H)	2.3(s,3H)	289
2c	1620	264(3.95)	326(3.83)	7.2–8.2(m,8H)	2.34(s,3H)	289
2d	1600	264(4.20)	326(3.94)	6.9–8.2(m,8H)	3.82(s,3H)	305
3a	1640	274(4.0)	320(3.5)	7.0–8.0(m,18H)		552
4a	1640	264(3.80)	326(3.10)	7.0–8.0(m,9H)		291

3a: UV(DMSO); $^1\text{HNMR}(\text{DMSO}-d_6)$

表 3 Ebselen 对 O_2^- 的清除作用

Table 3 Scavenging Effect of Ebselen on Superoxide Radicals

sample	1	2	3	4	5
amount of ebselen (μmol)	0	2.0	3.0	4.0	5.0
$Y(\text{cm})$	12.0	8.0	7.2	5.0	3.8
$\Delta Y(\text{cm})$		4.0	4.8	7.0	8.2
scavenging rate(%)		33.3	40	58.3	68.3

Y representing the $g_{\perp}$ signal magnitude of O_2^-

$$\Delta Y = Y_{O_2^-} - Y(O_2^- + \text{ebselen})$$

参 考 文 献

- [1] Muller, A. et al., *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 3235(1984).
- [2] Wendel, A. et al., *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 3241(1984).
- [3] Reich, H.J. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5549(1987).
- [4] Lesser, R. et al., *Chem. Ber.*, **57**, 1077(1924).
- [5] Weber, R. et al., *Bull. Chim. Soc. Fr.*, 1124(1976).
- [6] Eur. Pat. Appl. EP44453.
- [7] Klayman, D.L. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 197(1973).
- [8] Runet, A. et al., *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **75**, 157(1966).
- [9] Eur. Pat. Appl. EP198277.
- [10] 陈士明等, 复旦大学学报(自然科学版), **30**, 31(1991).

**STUDIES ON THE SYNTHESSES OF SELENIUM HETEROCYCLE
COMPOUNDS AND THEIR EFFECT ON SUPEROXIDE
RADICALS BY ESR**

Zhou Zhibin Xia Xiaoping Xu Huibi

(Department of Chemistry, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074)

Ebselen and its related compounds were synthesized by multistep reactions. The 2, 2' — diselenobis (benzoic acid) was used as the key intermediate, which was converted into monochloride or dichloride before reacting with aryl amine to give the desire compounds. They are characterized by elemental analyses, IR, UV, ^1H NMR, MS spectrometry. The effect of ebselen on superoxide radicals was studied by ESR. It's shown that ebselen is effective for scavenging superoxide radicals.

Keywords: selenium heterocyclic compound ebselen O_2^- ESR