

3,4-二羟基苯甲醛缩氨基脲及其铜、镍配合物的合成 与抑制超氧阴离子自由基的研究

祝心德* 乐芝凤 吴自慎 严振寰
(华中师范大学化学系, 武汉 430070)

本文报道了3,4-二羟基苯甲醛缩氨基脲及其Cu(II)、Ni(II)配合物的合成, 化合物的组成、配位状态和可能结构由元素分析和多种光谱确定, 还对化合物进行了抑制超氧阴离子自由基的研究。

关键词: 合成 3,4-二羟基苯甲醛缩氨基脲 超氧阴离子自由基

缩氨基硫脲类衍生物及其配位化合物具有抗菌、抗病毒及抗癌等生物活性^[1-5]。我们在合成表征了这类化合物以后^[6,7], 又开展了缩氨基脲类衍生物及其配位化合物的研究, 该类化合物也具有较好的抗菌与抑制超氧阴离子自由基的作用。

合 成

一. 配体(3,4-二羟基苯甲醛缩氨基脲 HL)的合成

用NaOH溶液调盐酸氨基脲的溶液至中性, 将等摩尔3,4-二羟基苯甲醛的乙醇液滴加于氨基脲的水溶液中, 控温60-63℃, 搅拌回流1h, 有大量沉淀生成。用甲醇-乙醇液重结晶得白色粉末状物质。

二. 配合物的合成

二-1. $\text{Cu}(\text{HL})(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的合成 将等摩尔配体的乙醇液与 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 水溶液混合, 在65℃水浴中搅拌回流1h, 有暗绿色沉淀产生, 在甲醇-乙醇液中重结晶。

二-2. $\text{CuL}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的合成 配体与 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 按摩尔比为2:1按二-1方法合成。

二-3. $\text{Ni}(\text{HL})(\text{Cl})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的合成 将等摩尔 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 水溶液滴加于配体的乙醇液中, 按二-1方法得绿色粉末。

二-4. $\text{NiL}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的合成 配体与 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 按摩尔比2:1混合按二-1方法合成。

测 试

一. 元素分析

化合物的C、H、N用P-E240元素分析仪测定, 铜用碘量法, 镍用丁二酮肟质量法测定, 测定结果见表1。

二. 化合物中水分子的测定

根据缩氨基硫脲类配合物中水分子的测定方法, 用 CDR-1 差动热分析测定化合物中水的吸收峰温度, 根据该温度, 称取一定量的化合物置恒温箱中至恒重, 测定结果列在表 1 中。

表 1 化合物的元素分析和物理性质

Table 1 Analytical Data and Some Physical Properties of Compounds

compound	color	yield / %	elemental analysis / %				H ₂ O
			C	H	N	M	
HL(light)	white	84.02	48.94 (49.23)	4.89 (4.62)	21.65 (21.54)		
Cu(HL)(OAc) ₂ · H ₂ O	dark green	87.11	36.21 (36.50)	4.08 (4.31)	10.28 (10.65)	16.65 (16.10)	4.38 (4.56)
CuL ₂ · 2H ₂ O	dark green	72.23	39.57 (39.38)	4.07 (4.09)	17.69 (17.23)	13.38 (13.02)	7.20 (7.38)
Ni(HL)(Cl) ₂ · 2H ₂ O	green	81.05	27.16 (26.62)	4.03 (3.60)	11.51 (11.64)	16.72 (16.27)	9.78 (9.98)
NiL ₂ · 2H ₂ O	green	79.40	40.12 (39.77)	4.51 (4.14)	17.73 (17.40)	11.84 (12.16)	7.53 (7.46)

* found (calcd.)

三. 红外光谱与紫外光谱

KBr 压片, 在 P-E983 红外光谱仪上测定化合物在 200-4000cm⁻¹ 处的红外光谱图, 化合物的特征频率列于表 2。采用 P-Elambda-7-UV / Vis 分光光度计测定化合物在 190-400nm 范围内的电子光谱, 无水甲醇作溶剂, 测定结果见表 3。

表 2 化合物的红外光谱数据(cm⁻¹)

Table 2 Infra-Red Spectral Data of Complexes (cm⁻¹)

compound	v(H ₂ O), v(O-H)	v(C=N)	v(N-N)	v(C-O)	δ(M-N)	v(M-O)
	v(N-H)					
HL	3452	1622	982	850		
Cu(HL)(OAc) ₂ · H ₂ O	3325-3230	1598	975	856	454	392 334
CuL ₂ · 2H ₂ O	3340-3210	1600	978	625	525	467
Ni(HL)(Cl) ₂ · 2H ₂ O	3350-3200	1580	983	858	465	368
NiL ₂ · 2H ₂ O	3360-3220	1605	988	626	436	340

表 3 化合物的电子光谱数据

Table 3 Electronic Spectral Data (in Methanol)

compound	λ _{max} (nm)(ε, l · mol ⁻¹ · cm ⁻¹)			
HL	230(15500)	246(8830)	298(18400)	370(11600)
Cu(HL)(OAc) ₂ · H ₂ O	226(17300)	242(15400)	280(8300)	362(5700)
CuL ₂ · 2H ₂ O	228(20800)	243(16850)	294(10600)	356(8200)
Ni(HL)(Cl) ₂ · 2H ₂ O	222(19600)	245(11870)		360(8700)
NiL ₂ · 2H ₂ O	224(18800)	241(13200)		358(7900)

四. 配体的质谱与氢核磁共振谱

配体的质谱图在 VG-707 质谱仪上测得, 电子能量为 70eV, 测定结果见表 4。配体的 ¹H NMR 谱在 Varian XL-200 超导核磁共振仪上测定, 以 TMS 为内标, DMSO-d₆ 作溶

剂, ¹H NMR 数据见表 5.

表 4 配体的质谱分析数据

Table 4 Mass Spectrum Data of the Ligand

m / e	relative intensity	fragment
195	100	M ⁺ C ₈ H ₉ N ₃ O ₃
136	64	M ⁺ dissociated NHCONH ₂
109	21	M ⁺ dissociated CHNHNHCONH ₂
77	25	C ₆ H ₃ ⁺
43	48	CHNHNH ₂ ⁺

表 5 配体的¹H NMR 数据(δ,ppm)

Table 5 ¹H NMR Data of Ligand (δ, ppm)

9.72(OH, 1H,)	9.21(OH, 1H,)	8.31(CH=N, 1H)	7.89(NH, 1H)
7.25(NH ₂ , 2H,)		7.18-6.64(ring, 3H)	

五. 化合物对超氧阴离子自由基的抑制实验

目前, 人们认为引起炎症、衰老及癌变的原因之一是生物体内超氧阴离子自由基(O₂⁻)的作用。而 SOD 酶能将超氧阴离子自由基歧化为氧和过氧化氢, 达到了消除超氧阴离子自由基, 起到了消炎, 防治衰老和癌变的作用。因此, 许多生物化学和配位化学工作者都在寻找与 SOD 酶具有相似功能的化合物。我们按文献[10]方法并加以改进, 以焦性没食子酸作为产生超氧阴离子自由基的试剂, 靛蓝四唑为显色剂, 用 721 型分光光度计在 540nm 处测定不同浓度化合物上述体系溶液的吸光度, 通过计算得到它们对超氧阴离子自由基的平均抑制率(见表 6)。

表 6 化合物对 O₂⁻ 离子的平均抑制率

Table 6 Scavenging Effect on O₂⁻ of the Complexes

HL	-lgC [*] ASR ^{**} / %	6.2366 34.76	6.5376 28.95	6.8386 21.08	7.1396 11.88
NiHL(Cl) ₂ · 2H ₂ O	-lgC [*] ASR ^{**} / %	6.1079 45.82	6.4089 36.08	6.7099 26.01	7.0109 17.07
NiL ₂ · 2H ₂ O	-lgC [*] ASR ^{**} / %	6.3187 38.25	6.6198 30.13	6.9208 22.05	7.2218 17.64
Cu(HL)(OAc) ₂ · H ₂ O	-lgC [*] ASR ^{**} / %	6.3892 46.76	6.6882 36.07	6.9894 22.83	7.2905 14.14
CuL ₂ · 2H ₂ O	-lgC [*] ASR ^{**} / %	6.5098 40.69	6.8108 31.21	6.1108 25.87	7.4119 12.76

* molar concentration of corresponding compound

** average suppression ratio of four experiments

结 果 与 讨 论

一. 化合物的组成

从表 4 可以看出, 由配体的离子碎片峰确定配体的 m / e 为 195。结合元素分析和化合物中水分子的测定数据(见表 1), 可以推出配体及配合物组成化学式分别表示为: C₈H₉N₃O₃; C₁₂H₁₇N₃O₈Cu; C₁₆H₂₀N₆O₈Cu; C₈H₁₃N₃O₅Cl₂Ni; C₁₆H₂₀N₆O₈Ni.

二. 配位化合物的配位状态和可能的结构式

由 IR 光谱数据(见表 2)可以看出, 化合物中特有的酚羟基、亚胺基、 $C=N$ 等特征频率均在对应的光谱区域内^[8,9], 在配位化合物的 IR 图中, 从 $3200-3360\text{cm}^{-1}$ 处较宽的谱带为明确的水分子吸收峰。配合物与配体相比较, 铜和镍单配体配合物的 $\nu_{C=O}$ 特征谱带只改变了 $5-8\text{cm}^{-1}$, 而它们双配体配合物的 $\nu_{C=O}$ 特征频率消失, 并在 625cm^{-1} 和 626cm^{-1} 处产生新的特征频率, 说明 Cu(II) 、 Ni(II) 的单配体配合物中仍以 $C=O$ 双键形式存在, 而在它们的双配体配合物中 $C=O$ 双键变为 $C-O$ 单键。配合物中 $C=N$ 吸收峰均向低波数移动了 $17-42\text{cm}^{-1}$, 说明氮原子与金属离子配位。另外, 在 $340-526\text{cm}^{-1}$ 低波数区出现新的谱带, 证明了金属离子与配体中的氮、氧原子配位, 说明配体为二齿配体(见图 1)。在配合物 $\text{Cu(II)}(\text{HL})(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 中, 334cm^{-1} 为 $\nu_{\text{Cu-O}}$ (羧氧)伸缩振动频率。在配合物 $\text{Ni(HL)(Cl)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 中 258cm^{-1} 为 $\nu_{\text{Ni-Cl}}$ 伸缩振动频率。根据恒重失水温度($108-115^\circ\text{C}$), 可以判断配合物中, 有 1-2 个结晶水。在铜和镍的配合物中 Cu(II) 、 Ni(II) 均有单电子, 由于存在顺磁性干扰, 只测定了配体的 $^1\text{HNMR}$, 由表 5 可以看出, 配体中的 H 原子数与元素分析测定结果一致。由电子光谱数据(见表 3)可以看出, 370nm 处的吸收带为配体的亚胺 $\pi-\pi^*$ 电子跃迁。在配合物中, 亚胺的 $\pi-\pi^*$ 电子跃迁的谱带在 $356-362\text{nm}$ 处, 苯环上的 $\pi-\pi^*$ 电子跃迁谱带在 $222(228)-241(248)\text{nm}$ 处, 配体与配合物比较, 配合物的最大吸收峰位置均发生了变化, 向高场方向移动, 说明金属离子与配体配位后, 共轭体系增强。根据以上配位状态分析, 配体与 Cu(II) 、 Ni(II) 的单配体和双配体配合物的可能结构式见图 2 和图 3。

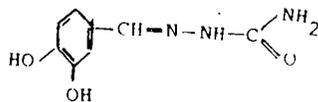
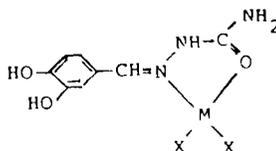
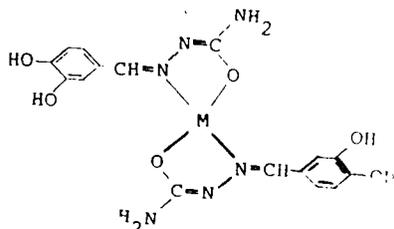
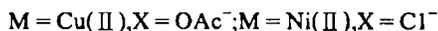
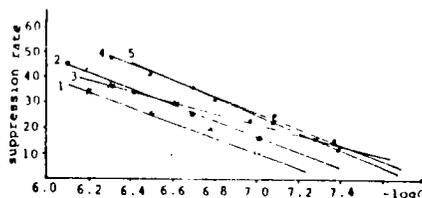


图1 配体 HL

Fig.1 Ligand HL

图2 配合物 $\text{M(HL)X}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ Fig.2 Complex $\text{M(HL)X}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 图3 $\text{ML}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Fig.3 Complex $\text{ML}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 图4 对超氧离子(O_2^-)平均抑制率Fig.4 Scavenging effect on O_2^-

1. HL
2. $\text{Ni(HL)Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
3. $\text{NiL}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
4. $\text{Cu(HL)OAc}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
5. $\text{CuL}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

三. 化合物对超氧阴离子自由基的抑制结果

由表 6 数据可以看出, 所合成的化合物均对超氧阴离子自由基有一定的抑制作用, 而且平均抑制率与其化合物对应的浓度成正相关(见图 4), 表明化合物具有较好的生物活性, 其活性功能与 SOD 酶相似, 是值得进一步探讨的超氧阴离子自由基的清除剂, 清除超氧阴离子自由基的反应机理有待于更深入的研究.

参 考 文 献

- [1] Akbarali, M., Livingstone, S. E., *Coord. Chem. Rev.*, **13**,101-132(1974).
- [2] Paatel, M. N., Patil, S. H., *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metallic-Organic Chemistry*, **13**, 133(1983).
- [3] Bost, R. W., Sheaiy, O.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **25**,73(1951).
- [4] Singh, N. K., Agrawal, M. S., Aggarwaal, R. C., *Synth. React. Inorg. Met.-Org.*, **15**(1),75-92(1985).
- [5] Michel, J. M.,*Coord. Chem. Rev.*, **15**, 279-319(1975).
- [6] Zhu, Xinde, Wang, Chenggang, Le, Zhifeng, *Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem.*, **21**(9), 1365-1373(1991).
- [7] Zhu, Xinde, Le, Zhifeng, Wu, Zishen, *J. Inorg. Chem. (Russ)*, **36**(7),1748-1753(1991).
- [8] Nakamoto, K., *Infra-Red and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds* (3rd ed.), New York, John Wiley and Sons,(1978).
- [9] 岛内武彦著, 红外线吸收光谱解析法, 科学出版社, 北京(1973).
- [10] 蓝开蔚、黄建鸣等, 生物化学与生物物理进展, **15**(2),138-140(1988).

SYNTHESIS AND THE FREE RADICAL INHIBITION RATE

TO O_2^- OF 3,4-DIHYDROXYBENZALDEHYDE-

SEMICARBAZIDE AND ITS COMPLEX OF

COPPER (II) AND NICKEL (II)

Zhu Xinde Luo Zhifeng Wu Zishen Yan Zhenhuan

(Department of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan 430070)

This paper deals with the synthesis of 3,4-dihydroxybenzaldehyde-semicarbazide and its complex of copper (II) and Nickel (II). It's composition have been characterized by the elemental analysis, IR and UV spectra. The free radical inhibition rate to O_2^- have also been tested.

Keywords: synthesis 3,4-dihydroxybenzaldehyde-semicarbazide free radical