

2-羧基丙酸(2,4-二硝基苯基)脲镧系配合物的 合成及其大鼠精子抑制效应研究

沈旭* 谢毓元

(中国科学院上海药物所合成室, 上海 200031)

杨传俊 顾芝萍

(中国科学院上海药物所药理学室, 上海 200031)

本文合成了12种镧系配合物 $\text{Ln}(\text{CPD})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [$\text{Ln} = \text{La} \sim \text{Yb}$, 除 Pm 、 Tm ; $\text{HCPD} = 2\text{-羧基丙酸}(2,4\text{-二硝基苯基})\text{脲}$], 对配合物进行了元素分析、差热-热重分析; 测定了其红外光谱、紫外光谱、核磁共振谱 (^1H 和 ^{13}C)、磁化率和摩尔电导, 给出了配合物可能的结构, 并对镧配合物进行了大鼠精子抑制效应的研究。

关键词: 镧系配合物 合成 精子抑制效应

丙酮酸是一类重要的生物配体, 有关丙酮酸及其化合物的生物活性已被人们所重视。丙酮酸脲及其金属配合物的研究一直是人们感兴趣的课题之一。王流芳等^[1]研究了丙酮酸氨基脲镧系配合物的抗 $[\text{OH}^-]$ 及 $[\text{O}_2^-]$ 活性。杨正银等^[2]报道了丙酮酸异烟酰脲镧系双核配合物的合成及抗肿瘤活性的研究。随着稀土生物无机化学的蓬勃发展, 大量具有潜在药用价值的稀土化合物已相继合成。然而, 对生育产生影响的稀土配合物的合成尚不多见。为了拓宽稀土在这一领域中的研究范围, 我们合成了12种标题化合物, 并对其中镧配合物进行了大鼠精子抑制效应的研究。

实 验 部 分

一、试剂及仪器

所用试剂均为分析纯。稀土氧化物纯度为99.95%(上海跃龙化工厂); 水合稀土氯化物用盐酸与相应的稀土氧化物反应制得。

C、H、N含量分析在CARLO-ERBA 1106型元素分析仪上进行。稀土含量采用EDTA滴定法测定。IR谱在Perkin-Elmer 599B红外光谱仪上获得。UV谱用PE-17型紫外可见分光光度计测定, DMF为溶剂。 ^1H NMR和 ^{13}C NMR谱分别在AM-400和GEMINI-300型核磁共振仪上获得, DMSO- d_6 为溶剂。热重和差热分析分别采用PE TGA7和PE DTA1700型分析仪进行测定, 温度范围25~700℃, 速度10℃/min。用上海DDS-11A型电导仪测定化合物摩尔电导, DMF为溶剂。磁化率测定在CTP-F₈₂型磁天平(华东师大)上进行, 以

收稿日期: 1994-12-06.

* 通讯联系人。

第一作者: 沈旭, 男, 30岁, 博士研究生, 研究方向: 稀土药物无机化学。

$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ($\chi_g = 6.06 \times 10^{-6} \text{ c. g. s. } \mu$) 为参比物。

二、配体(HCPD)合成

称取丙酮酸 2.41 克(27.37mmol)、2,4-二硝基苯肼 5.42 克(27.37mmol)一并加入反应瓶中, 加无水乙醇 60ml, 回流反应 2h。冷却, 抽滤。用无水乙醇洗涤和重结晶, 得橙色晶体 4.54 克, 产率 58%。m. p. 216~217℃。元素分析 $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_6\text{N}_4$: 实测值(计算值)C%, 40.42(40.30); H%, 3.13(2.99); N%, 20.88(20.90)。

三、配合物合成

铜系配合物按下述一般方法进行。将含 0.400mmol 水合希土氯化物的甲醇溶液 6ml 加入盛有 0.322 克配体(HCPD, 1.200mmol)和 0.048 克 NaOH(1.200mmol)的甲醇溶液中(25ml)。室温搅拌 2h 后, 抽滤, 用甲醇和水充分洗涤沉淀物, 真空干燥。产率 85~91%。

结果与讨论

一、配合物的组成及一般性质

合成的配合物均为黄色粉末状固体物, 在空气中稳定, 不溶于醇、醚、苯和三氯甲烷等溶剂, 溶于 DMF 和 DMSO。表 1 显示, 元素分析结果符合通式 $\text{Ln}(\text{CPD})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 摩尔电导值表明配合物为非电解质^[3]; 配合物的磁矩值接近理论值^[4], 说明希土 4f 电子未参与配位。

二、配合物 $\text{La}(\text{CPD})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 及配体 HCPD 核磁共振谱

1. ^1H NMR

配体 HCPD 及配合物 $\text{La}(\text{CPD})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ^1H NMR 谱图分别见图 1a 和图 1b。由图 1a 知, 10.85ppm 的吸收归属于 $\delta(\text{OH})(\text{s}, 1\text{H}, \text{COOH})$; 8.85ppm 为 $\delta(\text{NH})(\text{s}, 1\text{H}, =\text{N}-\text{NH})$; 芳香质子吸收在 8.50 和 8.05ppm; 甲基氢(3H, CH_3)吸收在 2.20ppm 处为一单峰。

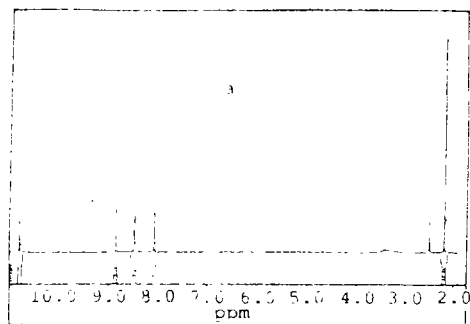


图 1a 配体 HCPD 的 ^1H NMR 图谱

Fig. 1a ^1H NMR spectral diagram
of ligand HCPD

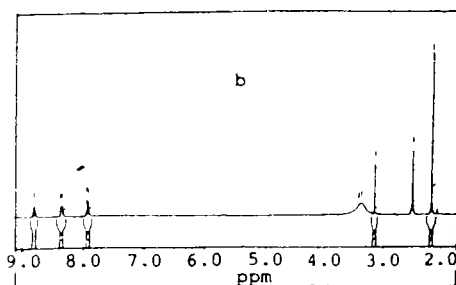


图 1b 配合物 $\text{La}(\text{CPD})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的 ^1H NMR 图谱

Fig. 1b ^1H NMR spectral diagram of
complex $\text{La}(\text{CPD})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

表1 配合物分析数据及摩尔电导值

Table 1 Physico-Chemical Properties and Molar Conductance Values of the Complexes

complex	yield(%)	found (calc.)(%)				$\mu_{\text{eff.}}$ (B. M.)	M. C.* (DMF)
		C	H	N	Ln		
La(C ₉ H ₇ O ₆ N ₄) ₃ · 2H ₂ O	89	33.31 (33.20)	2.30 (2.56)	17.16 (17.22)	14.50 (14.23)	—	8.52
Ce(C ₉ H ₇ O ₆ N ₄) ₃ · 2H ₂ O	88	33.55 (33.16)	2.21 (2.56)	17.25 (17.19)	14.48 (14.34)	2.59	6.73
Pr(C ₉ H ₇ O ₆ N ₄) ₃ · 2H ₂ O	86	33.09 (33.13)	2.74 (2.56)	17.36 (17.18)	14.20 (14.41)	3.64	6.50
Nd(C ₉ H ₇ O ₆ N ₄) ₃ · 2H ₂ O	90	32.94 (33.02)	2.33 (2.55)	17.27 (17.12)	14.51 (14.70)	3.68	9.07
Sm(C ₉ H ₇ O ₆ N ₄) ₃ · 2H ₂ O	85	32.82 (32.81)	2.49 (2.53)	17.11 (17.01)	15.24 (15.23)	1.61	4.16
Eu(C ₉ H ₇ O ₆ N ₄) ₃ · 2H ₂ O	87	32.65 (32.76)	2.40 (2.53)	17.15 (16.99)	15.41 (15.37)	3.35	4.50
Gd(C ₉ H ₇ O ₆ N ₄) ₃ · 2H ₂ O	88	32.32 (32.59)	2.52 (2.52)	16.88 (16.90)	15.60 (15.82)	7.86	7.77
Tb(C ₉ H ₇ O ₆ N ₄) ₃ · 2H ₂ O	91	32.65 (32.53)	2.73 (2.51)	16.66 (16.87)	15.94 (15.96)	9.60	6.53
Dy(C ₉ H ₇ O ₆ N ₄) ₃ · 2H ₂ O	90	32.60 (32.42)	2.22 (2.50)	16.79 (16.81)	16.60 (16.26)	10.55	6.49
Ho(C ₉ H ₇ O ₆ N ₄) ₃ · 2H ₂ O	86	32.00 (32.34)	2.41 (2.50)	16.45 (16.77)	16.34 (16.46)	10.72	6.00
Er(C ₉ H ₇ O ₆ N ₄) ₃ · 2H ₂ O	87	32.04 (32.26)	2.53 (2.49)	16.82 (16.73)	16.56 (16.66)	9.60	7.28
Yb(C ₉ H ₇ O ₆ N ₄) ₃ · 2H ₂ O	88	32.18 (32.08)	2.50 (2.48)	16.77 (16.63)	17.34 (17.13)	4.43	8.03

* M. C. = molar conductance($\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$)表2 化合物¹³C NMR 谱(ppm)Table 2 ¹³C NMR Spectral Data of the Compounds (ppm)

compound	assignment*								
	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉
HCPD	131.58	122.85	139.10	130.54	117.33	144.03	11.98	144.84	165.25
La(CPD) ₃ · 2H ₂ O	130.55	123.07	137.41	130.02	116.97	145.11	12.85	152.07	171.29

* Positions of the carbon atoms are seen in Fig. 4.

配合物 La(CPD)₃ · 2H₂O 中(图 1b), 羧基质子信号消失, 说明羧质子已被 La³⁺ 离子取代。其他质子峰均有不同程度的变化, $\delta(\text{NH})(s, 1H, =N-NH)$ 移至 8.80ppm; 芳香质子向高场移至 8.35 和 7.90ppm, 且峰型变宽; 甲基质子(s, 3H, CH₃)吸收为 2.16ppm。此外, 在 3.40ppm 处出现一宽峰, 在 3.15ppm 处出现一尖峰, 前者被认为是配合物中结晶水质子吸收, 后者则为配位水质子吸收。配合物中结晶水和配位水的存在由红外光谱及热分析得以进一步证实。

2. ^{13}C NMR

配体 HCPD 及配合物 $\text{La}(\text{CPD})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ^{13}C NMR 数据列于表 2。可以看出, 与配体相比较, 形成配合物后 ^{13}C 位移均有不同程度的变化。其中以 C_8 和 C_9 位移最为明显, 分别由 144.84 或 165.25ppm 移至 152.07 或 171.29ppm, 说明 Ln^{3+} 与配体已经配位。根据文献^[5], 形成羧酸钠盐时, 羧基碳的 δ_{C} 向低场移动 4.7ppm 左右。而配合物中 C_9 向低场移动 6.04ppm, 可以认为羧基可能采用双齿配位方式与 Ln^{3+} 配合, 这可由红外光谱进一步证实。

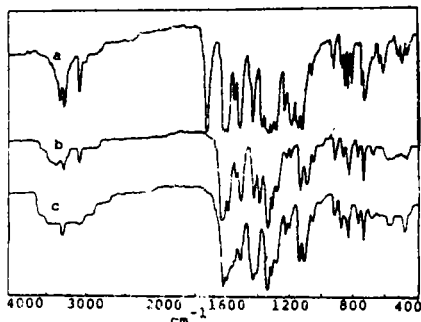
三、红外和紫外光谱

配合物的红外光谱基本相似。配体及其钠盐以及铜配合物的红外光谱图见图 2。

图 2 化合物 IR 谱图

Fig. 2 IR spectral diagrams of the compounds

a, HCPD ; b, NaCPD ;
c, $\text{La}(\text{CPD})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$



自由配体中, 1710cm^{-1} 为 $\nu(\text{C}=\text{O})(\text{COOH})$ 峰, 在其钠盐和配合物中均消失。钠盐中, 新出现的 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ 和 $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$ 吸收分别为 1630 和 1390cm^{-1} , 配合物中 $\nu_{\text{as}}'(\text{COO})$ 和 $\nu_{\text{s}}'(\text{COO})$ 值则为 1575 和 1410cm^{-1} 左右, 因此, $\Delta\nu(\text{COO})$ 大于 $\Delta\nu'(\text{COO})$ 值。可见配合物中羧酸根的配位方式可能为双齿配位^[6]。配合物中, $3500\sim 3570\text{cm}^{-1}$ 的宽吸收表明配合物中含有结晶水或配位水(配位水特征吸收 $\delta(\text{OH})$ 值为 870cm^{-1} 附近, 与苯环特征吸收交盖, 难以分辨)。在配体钠盐和配合物中, $\nu(\text{NH})$ 和 $\nu(\text{C}=\text{N})$ 吸收分别都在 3300 和 1620cm^{-1} 附近, 说明配合物中, 二个氮原子对 Ln^{3+} 均无配位作用。

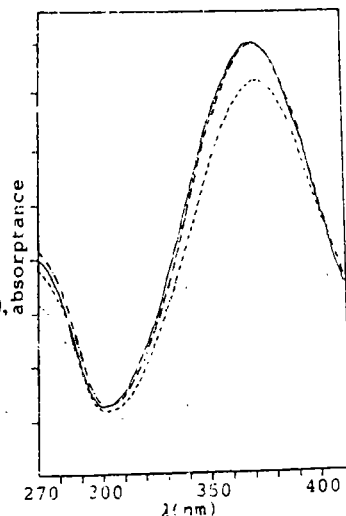
此外, 化合物中 1510 和 1340cm^{-1} 左右的吸收分别归属于 $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 和 $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$; $3100, 1600, 875$ 和 835cm^{-1} 附近的吸收归属于 1,2,4-三取代苯环。 $\nu(\text{C}-\text{N})(\text{ph}-\text{NO}_2)$ 吸收在 920cm^{-1} 附近^[7], NO_2 弯曲振动在 570cm^{-1} 左右有吸收, $\delta(\text{NH})$ 吸收为 1280cm^{-1} , $\nu(\text{N}-\text{N})$ 和 $\nu(\text{C}-\text{N})(\text{ph}-\text{NH})$ 分别为 1010 和 1140cm^{-1} 左右。

配体及其钠盐以及配合物的紫外光谱都很相似(图 3), 在 370nm 处有一强吸收, 归属于 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁, 说明 Ln^{3+} 与配体的结合并未影响配体的共轭体系, 进而说明 $\text{C}=\text{N}$ 键 N 原子未参与配位, 与 IR 结果一致。由于溶剂 DMF 的影响, 低于 270nm 的吸收数据未能得到。

图3 化合物 UV 谱图

Fig.3 UV spectral diagrams of the compounds

HCPD(—), NaCPD(— · —), Pr(CPD)₃ · 2H₂O(---),
Gd(CPD)₃ · 2H₂O(——)



四、配合物热分析

表3 几种典型配合物热分析

Table 3 Thermal Analytical Results of Some Typical Complexes

thermal reaction	T(°C)	process	weight loss (%)	
			found	calc.
LaL ₃ · 2H ₂ O → LaL ₃ · H ₂ O + H ₂ O	45.0~80.5	endo.	2.07	1.84
LaL ₃ · H ₂ O → LaL ₃ + H ₂ O	128.4~150.0	exo.	2.16	1.88
LaL ₃ → La ₂ O ₃ + products	312.0~633.6	exo.	83.00	82.67
NdL ₃ · 2H ₂ O → NdL ₃ · H ₂ O + H ₂ O	50.0~85.0	endo.	2.10	1.83
NdL ₃ · H ₂ O → NdL ₃ + H ₂ O	127.3~144.7	exo.	1.99	1.87
NdL ₃ → Nd ₂ O ₃ + products	314.9~635.0	exo.	82.50	82.20
EuL ₃ · 2H ₂ O → EuL ₃ · H ₂ O + H ₂ O	48.0~90.0	endo.	2.24	1.82
EuL ₃ · H ₂ O → EuL ₃ + H ₂ O	122.3~144.2	exo.	2.16	1.85
EuL ₃ → Eu ₂ O ₃ + products	315.6~638.5	exo.	81.81	81.54
DyL ₃ · 2H ₂ O → DyL ₃ · H ₂ O + H ₂ O	48.0~80.0	endo.	1.95	1.80
DyL ₃ · H ₂ O → DyL ₃ + H ₂ O	126.0~142.4	exo.	2.14	1.83
DyL ₃ → Dy ₂ O ₃ + products	317.6~634.6	exo.	80.78	80.64
YbL ₃ · 2H ₂ O → YbL ₃ · H ₂ O + H ₂ O	50.0~90.0	endo.	2.22	1.78
YbL ₃ · H ₂ O → YbL ₃ + H ₂ O	125.0~155.9	exo.	2.19	1.81
YbL ₃ → Yb ₂ O ₃ + products	327.3~640.0	exo.	80.13	79.77

* 1. HL = HCPD; 2. endo. = endothermic; exo. = exothermic

几种典型配合物的热分析数据列于表3。结果表明,在45~90℃时,配合物开始失重,对应于一个水分子,失重率为1.95~2.07%,由于温度较低,可认为是结晶水,在122.3~155.9℃范围内,配合物失去另一个水分子,失重率为2.14~2.16%,由于失水温度较高,说明为配位水。配合

物的分解温度为 312~327℃, 升温至 633~640℃, 完全转化为金属氧化物。

由上述一系列分析结果推测, 所合成的镧系配合物的可能结构为图 4 所示。

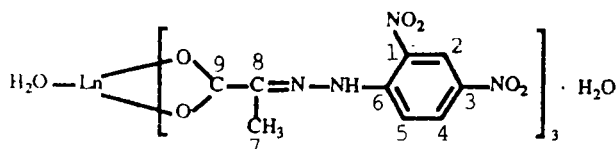


图 4 镧系配合物 $\text{Ln}(\text{CPD})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 推测结构

Fig. 4 Proposed structure of the lanthanide complexes $\text{Ln}(\text{CPD})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

五、配合物 $\text{La}(\text{CPD})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 对大鼠精子的抑制作用

本实验应用改良体外杀精的方法观察试验药物对精子的损伤作用。精子从 S. D. 大鼠附睾尾部取得。在室温(25℃)下, 取 1 份精液加试验药物, 立即混匀后, 取一定量置于载玻片上, 显微镜下, 以精子的活动度为观察指标, 观察不同时间, 药物对精子活动度的影响, 结果显示, 试验药物($\text{La}(\text{CPD})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)浓度为 2mg/ml, 20 秒时, 可使约 50% 的精子活动停止, 60 秒时, 使约 80% 的精子停止活动。同时, 还观察到该配合物对精子尚有凝集作用。用配体作对比实验, 没有发现上述明显现象, 说明, 大鼠精子活动度的抑制主要是由于希土离子的存在, 希土离子的存在阻碍了钙进入细胞膜的部位, 或直接进入精细胞, 抑制了重要代谢途径, 如抑制了 CAMP 活性^[8]。

参 考 文 献

- [1] Yu, S., Wang, S., Luo, Q., Wang, L., Peng, Z., Gao, X., *Polyhedron*, **12**, 1093(1993).
- [2] 杨正银、王流芳、吴集贵、李应玉, *应用化学*, **9**, 31(1992).
- [3] Geary, W. J., *Coord. Chem. Rev.*, **7**, 81(1971).
- [4] Van Vleck, J. H., Frank, N., *Phy. Rev.*, **34**, 1494(1929).
- [5] 沈其丰、徐广智著, ^{13}C -核磁共振及其应用, 化学工业出版社(第一版), 199 页, (1987).
- [6] 中本一雄著, 无机和配位化合物的红外和拉曼光谱(中译本, 第四版), 208~394 页, (1991).
- [7] Lambert, J. B., Shurvell, H. F., Verbit, L., Cooks, R. G., Stout, G. H., *Organic Structural Analyses*, Andrew Streitwieser, Jr. Editor, Macmillan Publishing Co. Inc. New York, pp. 230-250, (1976).
- [8] 王 斐主编, 生命科学中的微量元素(下册), 中国计量出版社, 242~305 页, (1992).

**LANTHANIDE(III) COMPLEXES WITH
2-CARBONYLPROPIONYL (2,4-DINITRO PHENYL)
HYDRAZONE: SYNTHESIS AND STUDY
ON THE MOUSE-SPERM INHIBITION EFFECT**

Shen Xu Xie Yuyuan

*(Department of Synthetic Chemistry, Shanghai Institute of Materia Medica,
Academia Sinica, Shanghai 200031)*

Yang Chuanjun Gu Zhiping

*(Department of Pharmacology, Shanghai Institute of Materia Medica,
Academia Sinica, Shanghai 200031)*

In this paper, twelve lanthanide(III) complexes, with the general formula $\text{Ln}(\text{CPD})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln} = \text{La}-\text{Yb}$, except Pm and Tm ; $\text{HCPD} = 2\text{-carbonylpropionyl}(2,4\text{-dinitrophenyl})\text{hydrazone}$), have been synthesized and characterized on the basis of elemental analyses; TG-DTA; IR, UV, ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra; magnetic moment and molar conductance measurements. The proposed structure for these complexes is given, by showing that the carboxylate group bound to Ln^{3+} ion with a bidentate coordination type. The preliminary pharmacological results demonstrated that the lanthanum complex $\text{La}(\text{CPD})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ exhibited mouse-sperm inhibition effects.

Keywords: lanthanide(III) complex synthesis mouse-sperm
 inhibition effect