

13 68-72

2,4-二羟基苯甲醛缩硫脲及其配合物的  
合成与生物活性研究祝心德<sup>\*</sup> 党元林<sup>✓</sup> 王成刚 乐芝凤 吴自慎 06414

(华中师范大学化学系, 武汉 430070)

合成了标题席夫碱及其 Cu(II)、Zn(II)、Ni(II)配合物, 对它们进行了元素分析、UV、IR, 对配体进行了质谱和<sup>1</sup>H NMR 等结构表征。还对化合物进行了抑制超氧阴离子自由基及消灭钉螺的生物活性研究。

关键词: 硫脲, 金属配合物, 席夫碱, 生物活性  
2,4-二羟基苯甲醛缩硫脲 铜(II) 锌(II) 镍(II) 钉螺

缩氨基硫脲类衍生物及其金属配合物是七十年代初期人们认为具有潜在生物活性的化合物, 具有抗菌、抗病毒及抗癌等生物活性<sup>[1~4]</sup>。我们在研究这类化合物的基础上, 又对硫脲类衍生物及其配合物进行了研究, 发现该类化合物具有抑制超氧阴离子自由基的功效和消灭血吸虫病的中间宿主——钉螺的生物活性。

## 1 实验部分

## 1.1 试剂与仪器

实验所用试剂一般为 AR 或 CP, 硫脲用前进行重结晶处理。化合物的 C、H、N 用 P-E240 B 自动元素分析仪测定, 铜用碘量法, 锌、镍用 EDTA 法。化合物中的水分子采用 CDR-1 差动热分析测定仪测定失水温度, 根据该温度, 称取一定质量的化合物置恒温箱中至恒重。IR: P-E 983 富立叶红外分光光度计, KBr 压片; UV: P-Elmer Lambda-7 紫外分光光度计, 无水甲醇作溶剂。<sup>1</sup>H NMR: Varian-XL-200 超导核磁共振仪; 质谱: HP 5988 气相色谱-质谱联用仪; DDS-11A 型电导率仪; X<sub>4</sub> 型显微熔点测定仪。

## 1.2 配体(2,4-二羟基苯甲醛缩硫脲 HL)的合成

往 1.38 g (10 mmol) 2,4-二羟基苯甲醛乙醇溶液中滴加 0.38 g (5 mmol) 硫脲乙醇液, pH = 6, 用氨水调 pH 至 8, 搅拌回流 1 h 有黄色沉淀产生, 用甲醇-乙醇液重结晶。

## 1.3 配合物的合成

1.3.1 CuL · 2H<sub>2</sub>O 的合成 配体(HL)与 Cu(OAc)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O 按摩尔比 1 : 1 溶于甲醇液中, 在 70 °C 水浴中搅拌回流 1 h 有暗绿色沉淀生成, 在甲醇-乙醇液中重结晶。

1.3.2 NiL · H<sub>2</sub>O 和 ZnL · H<sub>2</sub>O 的合成 配体分别与 Ni(OAc)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O 和 Zn(OAc)<sub>2</sub> ·

\* 收稿日期: 1996-03-06。收修改稿日期: 1996-05-24。

\* 通讯联系人。

第一作者: 祝心德, 男, 51 岁, 副教授。研究方向: 配位化学、含硫(氧)、氮席夫碱及其金属配合物。

H<sub>2</sub>O 按摩尔比 1:1 按 1.3.1 方法合成。

#### 1.4 化合物对超氧阴离子自由基的抑制实验

为寻找自由基的清除剂以阻断引起炎症及致癌自由基的产生,用改进的 Pyrogallol-NBT 法<sup>[9,10]</sup>在 721 型分光光度计于 540 nm 处测定不同浓度化合物上述溶液的吸光度,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)。

#### 1.5 化合物灭钉螺实验

钉螺是血吸虫病的中间宿主,因此,消灭血吸虫病首先在于消灭钉螺。采用浸杀法(即将 20 个活钉螺放在化合物的活性浓度为 50 ppm 的溶液中)观察钉螺在 24 h 后的死亡率(见表 7);采用喷洒法(即在室内 0.5 m<sup>2</sup> 的土壤上放置 100 个活钉螺,然后喷洒 1 g 粉末状化合物)观察钉螺在 72 h 内的死亡率(见表 8)。

## 2 结果与讨论

### 2.1 组成与结构表征

从配体的质谱分析(见表 2)可知,配体的离子碎片峰可确定配体的  $m/e$  为 316。元素分析结果表明,所合成化合物中各元素的实验值与理论计算值基本相符,由此可以推断出配体及配合物的组成化学式(见表 1)。

表 1 化合物的元素分析和物理性质  
Table 1 Analytical Data and Some Physical Properties

compound (formula)	color	yield (%)	elemental analysis(%)				H <sub>2</sub> O	melting point(°C)	conductivity (S · cm <sup>2</sup> · mol <sup>-1</sup> )
			C	H	N	M			
HL (C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S)	yellow	82	57.12 (56.95)	3.38 (3.80)	8.47 (8.85)			186	2.78
CuL · 2H <sub>2</sub> O (CuC <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S)	dark green	85	45.37 (45.85)	3.16 (3.38)	7.02 (6.77)	15.72 (15.35)	8.51 (8.70)	>280	12.27
NiL · H <sub>2</sub> O (NiC <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S)	green	77	45.83 (46.07)	3.42 (3.07)	7.38 (7.16)	15.19 (15.07)	4.45 (4.60)	>280	12.82
ZnL · H <sub>2</sub> O (ZnC <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S)	yellow	68	45.12 (45.29)	2.87 (3.01)	7.06 (7.24)	16.23 (16.45)	4.72 (4.53)	>280	10.66

\* found(calcd.)

表 2 席夫碱配体的质谱分析数据

Table 2 Mass Spectral Data of the Schiff Base Ligand

$m/e$	relative intensity	fragment
316	38.5	M <sup>+</sup> C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S
180	51.6	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> NO <sub>2</sub> S
136	100.0	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>
109	23.6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub>

由红外光谱数据(见表 4)看出,化合物中显示出了特有的酚羟基、亚胺基、C=S 等特征频率<sup>[11]</sup>。3400 cm<sup>-1</sup> 处强吸收峰为配体的  $\nu_{OH}$  特征频率,在配合物的 IR 图中,3150-3450 cm<sup>-1</sup> 处

较宽的谱带为明确的水分子吸收峰。在  $1130-1126\text{ cm}^{-1}$  处为  $\nu_{\text{C-S}}$  特征频率, 并且在这些化合物中  $\nu_{\text{C-S}}$  频率并未发生明显变化。 $1620\text{ cm}^{-1}$  处的特征频率为  $\nu_{\text{CH=N}}$  吸收峰, 配合物中的  $\text{CH=N}$  吸收峰均发生了较明显的改变, 说明亚胺氮原子与金属离子配位。另外, 在  $506-415\text{ cm}^{-1}$  和  $415-420\text{ cm}^{-1}$  低波数处出现新的谱带, 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)。根据配合物恒重失水温度( $105-113^\circ\text{C}$ ), 可以判断配合物中有 1-2 个结晶水。由于存在顺磁性干扰只测得配体和  $\text{Zn}(\text{I})$  配合物的  $^1\text{H NMR}$  数据(见表 3)。由表可见, 配体与  $\text{Zn}(\text{I})$  配合物的化学位移基本相似, 但配体与配合物比较, 配体中  $\delta=10.17\text{ ppm}$  处的峰消失, 而在配合物中  $\delta=9.84\text{ ppm}$  处出现强吸收峰, 判断为苯环上的羟基氢原子。由电子光谱数据(见表 5)可以看出,  $246\text{ nm}$  和  $362\text{ nm}$  处的吸收带分别为配体的亚胺  $\pi-\pi^*$  电子跃迁和苯环上的  $\pi-\pi^*$  电子跃迁, 配合物中的亚胺  $\pi-\pi^*$  电子跃迁谱带在  $245-250\text{ nm}$ , 苯环上的  $\pi-\pi^*$  电子跃迁在  $365-370\text{ nm}$  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, 再次说明金属离子已与配位原子配位。综上配位状态的分析, 配合物的可能结构式见图 2<sup>[8-1]</sup>。

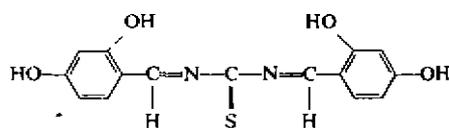


图 1 配体 HL  
Fig. 1 Ligand HL

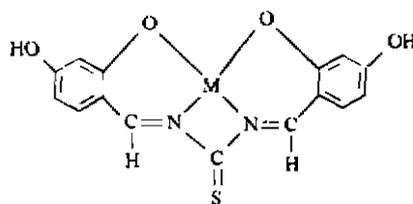


图 2 配合物

Fig. 2 Complexes M: Cu(II), Zn(I), Ni(II)

表 3 化合物的  $^1\text{H NMR}$  数据(DMSO- $d_6$ )

Table 3  $^1\text{H NMR}$  Data of the Compounds (DMSO- $d_6$ )

compound	chemical shift( $\delta$ , ppm)
HL	10.17(2OH, S, 2H), 9.78(2OH, S, 2H), 8.25(2CH=N, S, 2H), 7.89-6.25(phenyls, 6H)
ZnL · H <sub>2</sub> O	9.84(2OH, S, 2H), 8.21(2CH=N, S, 2H), 7.85-6.20(phenyls, 6H)

表 4 化合物的红外光谱数据( $\text{cm}^{-1}$ )

Table 4 Infra-Red Spectral Data of the Compounds ( $\text{cm}^{-1}$ )

compound	$\nu_{\text{OH}} + \nu_{\text{H}_2\text{O}}$	$\nu_{\text{CH=N}}$	$\nu_{\text{C-S}}$	$\nu_{\text{M-N}}$	$\nu_{\text{M-O}}$
HL	3400	1620	1126		
CuL · 2H <sub>2</sub> O	3180-3450	1660	1128	506	415
NiL · H <sub>2</sub> O	3200-3420	1690	1130	498	418
ZnL · H <sub>2</sub> O	3150-3440	1670	1132	500	420

表 5 化合物的电子光谱数据

Table 5 Electronic Spectra Data of the Compounds

compound	$\lambda_{max}(\epsilon, l \cdot mol^{-1}cm^{-1})$		
HL	246(10190)		362(7610)
CuL · 2H <sub>2</sub> O	250(18310)	289(12270)	365(8870)
NiL · H <sub>2</sub> O	245(12560)	281(7800)	370(9800)
ZnL · H <sub>2</sub> O	248(13940)	280(10500)	368(6950)

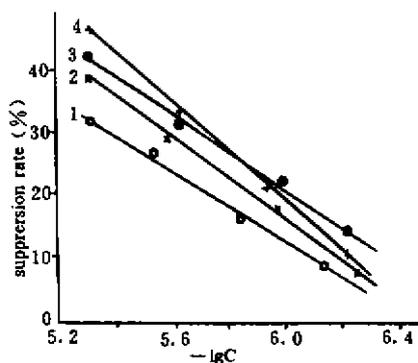


图 3 对超氧阴离子(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)平均抑制率

Fig. 3 Scavenging effect on O<sub>2</sub><sup>-</sup>

- 1. HL; 2. CuL · 2H<sub>2</sub>O; 3. NiL · H<sub>2</sub>O;
- 4. ZnL · H<sub>2</sub>O

2.2 生物活性

2.2.1 化合物对 O<sub>2</sub><sup>-</sup> 的抑制结果 由表 6 可见,化合物对超氧阴离子自由基(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)均有一定的抑制作用,并且抑制率与其浓度成正比相关(见图 3)。结果还表明配合物的抑制率高于配体的抑制率。

2.2.2 消灭钉螺实验结果 由浸杀法灭螺实验结果(见表 7)和喷洒法灭螺实验结果(见表 8)均表明所合成的化合物具有较好的消灭钉螺的功效。其中 Cu(II)配合物灭钉螺率高。浸杀法实验结果还表明该类化合物与已知的五氯酚钠(SPC)灭钉螺药物相比具有使钉螺触毒后不上爬的特点。其构-效关系和毒性实验有待进一步研究。

表 6 化合物对 O<sub>2</sub><sup>-</sup> 离子的平均抑制率

Table 6 Scavenging Effect on Superoxide Free Radicals

compound	$-lgC^a$	ASR <sup>b</sup>			
HL	5.3002	32.16	5.5310	5.8512	6.1508
			27.85	17.84	8.96
CuL · 2H <sub>2</sub> O	5.3151	46.02	5.6161	5.9252	6.2502
			33.68	22.25	10.12
NiL · H <sub>2</sub> O	5.2907	39.04	5.5917	5.8928	6.2038
			30.12	19.08	9.95
ZnL · H <sub>2</sub> O	5.3101	42.55	5.6150	5.8802	6.2015
			32.08	23.05	15.51

<sup>a</sup>)  $lgC$ , molar concentration of tested compound

<sup>b</sup>) ASR, average suppression rate(%)

表 7 浸杀法灭钉螺(湖北)实验结果

Table 7 Poisoning Oncomelania Hupensis by the Soaking Method(24h)

compound	HL	CuL · 2H <sub>2</sub> O	NiL · H <sub>2</sub> O	ZnL · H <sub>2</sub> O	SPC <sup>a</sup>	H <sub>2</sub> O
living number	3	0	2	1	1	20
death rate(%)	85	100	90	95	95	0

a) sodium pentachlorophenate

表8 喷洒法灭钉螺实验结果

Table 8 Poisoning *Oncomelania Hupensis* by the Spraying Method

compound	24 h		48 h		72 h	
	LN <sup>a</sup>	DR <sup>b</sup>	LN <sup>a</sup>	DR <sup>b</sup>	LN <sup>a</sup>	DR <sup>b</sup>
HL	70	30	60	40	48	52
CuL · 2H <sub>2</sub> O	55	45	48	52	15	85
NiL · H <sub>2</sub> O	72	28	54	46	35	65
ZnL · H <sub>2</sub> O	65	35	35	65	28	72
SPC <sup>c</sup>	62	38	30	70	16	84
control <sup>d</sup>	100	0	100	0	100	0

a) living number; b) death rate(%); c) sodium pentachlorophenate; d) spraying nothing

致谢: 本文的生物活性实验得到本校生物系微生物科研组和本省沙湖血防站同志的大力支持, 在此一并致谢。

## 参 考 文 献

- [1] Ali, S. M.; Iftikhar, K.; Ahmad, N. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, **1983**, **13**, 699.
- [2] Akbarali, M.; Livingstone, S. E. *Coord. Chem. Rev.*, **1974**, **13**, 101.
- [3] Pater, M. N.; Patil, S. H. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, **1983**, **13**, 133.
- [4] Agrawal, K. C.; Sartorell, A. C. *Prog. Med. Chem.*, **1978**, **15**, 321.
- [5] Geary, W. J. *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, **7**, 81.
- [6] Zhu Xinde; Wang Chenggang; Le Zhifeng *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, **1991**, **21**, 1365.
- [7] Zhu Xinde; Le Zhifeng *Chemical Journal of Chinese Universities*, **1991**, **12**, 1066.
- [8] Nakamoto, K. *Infra-Red and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 3rd. Ed.; John Wiley and Sons; New York, 1978.
- [9] Greestook, C. L. *Progress in Reaction Kinetics*, **1982**, **11**, 113.
- [10] 蓝开蔚、黄建鸣等, 生物化学与生物物理进展, **1988**, **15**, 138.

**SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIFUNGAL  
ACTIVITY OF 2,4-DIHYDROXYBENZALDEHYDE THIOCARBOHYDRAZONE  
AND THEIR COMPLEXES OF Cu( I ), Zn( I ) AND Ni( I )**

Zhu Xinde Dang Yuanlin Wang Chenggang Le Zhifeng Wu Zishen

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

2,4-dihydroxybenzaldehyde thiocarbohydrazone (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S) and their complexes of copper ( I ), zinc ( I ) and nickel ( I ) have been synthesized and characterized by elemental analysis, electronic absorption spectrum, IR, and molar conductivity. The Schiff base ligand has been further ascertained by <sup>1</sup>HNMR and m. s. Spectra. The composition, coordination state and possible structures in these compounds are given. The tests of biological activity shows that complexes synthesized have scavenging effect on superoxide free radical similar SOD enzyme and these compounds are effective chemicals to kill oncomelania.

**Keywords:** 2,4-dihydroxybenzaldehyde thiourea copper( I ) zinc( I ) nickel( I )  
oncomelania