

2, 4-二羟基苯甲醛缩硫脲及其配合物构象及生理活性的理论研究

胡宗球* 祝心德 王成刚 宋发辉
(华中师范大学化学学院, 武汉 430079)

关键词: 2, 4-二羟基苯甲醛缩硫脲 配合物 构象 生理活性 从头算
分类号: 0614. 121 0614. 24*1 0614. 81*3

缩氨基硫脲类衍生物及其金属配合物是 20 世纪 70 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^[1-4]。我们曾对 2, 4-二羟基苯甲醛缩硫脲及其与 Cu(II)、Zn(II)、Ni(II) 的配合物的合成和生物活性进行过研究^[5]。但由合成方法和物理表征仅能知道其一维连接顺序, 而它们的构象及生理活性的理论研究尚未见报道。

现代药物分子设计理论认为, 药物分子(底物)的活性取决于与生物大分子(受体)活性中心作用时相匹配的活性构象。因此, 探讨药物分子的构效关系(QSAR)对药物分子的生理活性研究至关重要。本文利用 Gaussian98W 在 HF/3-21G、HF/6-31G(d) 和 B3LYP/6-31G 水平上对其进行理论计算, 对它们的几何结构、键能、配位性和生理活性进行了理论研究, 生理活性理论研究结果与实验结果完全一致。通过这种计算和分析可进一步预示其它具有更好生物活性的配合物, 给实验工作者提供必要的理论依据, 有关这方面的研究和合成表征工作正在进行之中。

1 计算方法

应用 Gaussian98W 程序, 在 HF/3-21G、HF/6-31G(d) 和 B3LYP/6-31G 水平上对 2, 4-二羟基苯甲醛缩硫脲(配体 H₂L) 及与金属离子 M(M = Cu(II)、Zn(II)、Ni(II)) 形成的配合物 ML 进行非对称性全优化计算(初始构型选用标准键参数^[6])。结构优化表

明, 它们都具有 C_s 对称性结构。对 Ni(II) 的配合物还进行了不同多重度的优化计算分析。按作者先前提出的计算键能的方法^[7], 利用 G98W 的 HF/6-31G(d) 的输出结果, 对它们的键能也进行了计算。

2 结果与讨论

2.1 分子结构的优化

2.1.1 配体的结构

图 1 是优化得到的配体 H₂L 和配合物 ML 的结构, 均具有 C_s 对称性。由于单键的旋转, 分子中 H₆、H_{6'}、H₄ 和 H_{4'} 与苯环不一定位于同一平面, 可令 C₇-O₁-H₆ 面和 C₅-O₂-H₄ 面与苯环垂直, 但优化的结果表明它们均与苯环近似共平面, 且 H₆ 位于 N 原

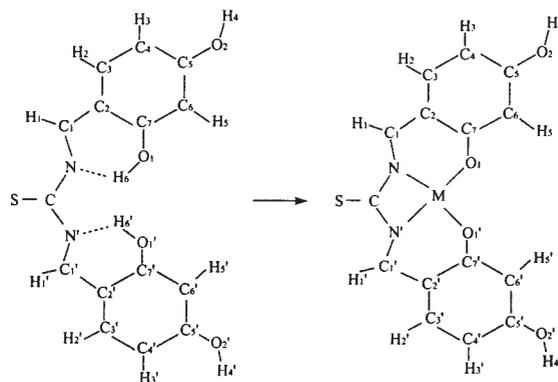


图 1 配体 H₂L 和配合物 ML(M = Cu(II)、Zn(II)、Ni(II)) 的优化结构

Fig. 1 Optimized structures of ligand H₂L and its complexes ML(M = Cu(II), Zn(II), Ni(II))

收稿日期 2003-02-15。收修改稿日期: 2003-04-28。

湖北省教委资助项目(No. 00A046)。

* 通讯联系人。E-mail: huzqen@yahoo.com.cn

第一作者: 胡宗球, 男, 47 岁, 教授; 研究方向: 量子化学及配位化学。

子一边(因具有 C_s 对称性, 在下面的叙述中均不讨论带“撇”的原子的情况)。若将 H_6 位于背向 N 原子一侧而其它结构参数不变进行计算, HF/6-31G(d) 水平的总能量高 1.9728eV, 这可能是由于 H_6 靠近 N 原子一侧时, N- H_6 距离较近(0.18685nm), N 原子带有较多的负电荷(-0.6853), H 原子带有较多的正电荷(+0.5315), 它们之间可形成 $N \cdots H_6 - O_1$ 分子内氢键之故。

HF/6-31G(d) 水平下优化得到的 H_2L 和 ML 的结构参数列于表 1。由二面角数据(除表中所列外, 其余均很小, 依 H_2L 、NiL、ZnL、CuL 顺序, 其值分别为: $|\theta| \leq 0.2483^\circ, 0.0054^\circ, 0.0277^\circ, 0.0219^\circ$)。可见, 由于分子中 $=CS$ 基的共轭阻断作用, 使配体分子难于保持共轭分子体系的最稳定的平面构型。

表 1 配体 H_2L 及其配合物 ML(M = Cu, Zn, Ni) 的结构参数
Table 1 Optimized Structure Parameters of H_2L and ML (M = Cu, Zn, Ni)

		bond	H_2L	NiL	ZnL	CuL
length/nm	bond	S-C	0.16601	0.16415	0.16486	0.17612
		C-N	0.13794	0.13796	0.13753	0.13492
		M-N		0.19884	0.20979	0.20562
		M- O_1		0.18919	0.19237	0.18871
		N- C_1	0.12808	0.12974	0.12923	0.13007
		C_1 - C_2	0.14379	0.14008	0.14104	0.14297
		C_2 - C_3	0.14073	0.14273	0.14222	0.14175
		C_2 - C_7	0.14112	0.1455	0.14468	0.14374
		C_3 - O_2	0.13372	0.13351	0.13363	0.13485
		C_6 - C_7	0.13908	0.14183	0.14139	0.14093
		C_7 - O_1	0.13205	0.12697	0.12787	0.12976
		O_2 - H_4	0.0948	0.09485	0.09483	0.09474
		O_1 - H_6	0.09616			
		$N \cdots H_6$	0.18685			
	bond angle/ $^\circ$	S-C-N	125.1901	130.1786	129.2367	126.717
		N-M- O_1		99.6428	85.7057	88.9653
N-M-N'			67.8606	61.0303	63.4683	
C-N- C_1		120.8156	131.9747	129.3593	134.7218	
N- C_1 - C_2		122.8297	120.3876	120.6726	120.4391	
C_1 - C_2 - C_7		122.8390	123.1642	123.5086	124.1452	
C_2 - C_7 - O_1		122.8665	125.9039	125.7237	125.6956	
C_3 - O_2 - H_4		111.1659	110.921	110.9065	110.45	
C_1 - C_2 - C_3		119.087	117.9192	117.6514	116.9751	
$N \cdots H_6 - O_1$		142.4931				
dihedral angle/ $^\circ$	S-C-N- C_1	-22.0765	-0.0188	-0.0437	-0.0067	
	S-C-N-M		179.9805	179.9486	179.9898	
	N'-C-N- C_1	161.2126	179.9653	179.9747	179.9828	
	C-N- C_1 - H_1	-3.0405	-0.0136	-0.0277	-0.0136	
	C-N- C_1 - C_2	177.826	179.987	179.969	179.9907	
	H_1 - C_1 - C_2 - C_3	0.5803	0.0003	0.0164	0.0244	
	C_2 - C_7 - O_1 - H_6	0.6602				

2.1.2 配合物的结构

形成配合物后, 由于 N、O 原子与中心离子 M 配位, 使得各原子趋于共平面, 抑制了 $=CS$ 基的共轭阻断作用, 使其几何构型接近于 C_{2v} 对称性。N、O 原子与中心离子 M(II) 形成变形的平面四方形的四配位结构。形成配合物后, 配体中各键的键长改变不大。键角的变化主要体现在 S-C-N、C-N- C_1 和 C_2 - C_7 - O_1 的增加及 N- C_1 - C_2 的减小, 这种变化使配体中 N、N'、 O_1 和 O_1' 之间的空腔缩小, 以利于配位成键。M(II) 靠近 O_1 而距 N 稍远, 从 N 和 O_1 所带负电荷看, H_2L 和 ML 中均是 $q_{O_1} > q_N$, 说明它们的位置变化与静电作用有关。

Ni(II)、Cu(II)、Zn(II) 离子分别为 $3d^8$ 、 $3d^9$ 、 $3d^{10}$ 结构, 形成变形的平面四方配位结构时, Cu(II) 和 Zn(II) 只能形成 sp^2d 外轨型杂化, 而 Ni(II) 可能形成 sp^2d 和 dsp^2 两种杂化态。形成内轨型杂化时, 电子全部配对, 自旋多重度为 1, 形成外轨型杂化时, 有 2 个未配对电子, 自旋多重度为 3, 其能量较前者高 3.0622eV, 表明 Ni 应是内轨型 dsp^2 杂化。

2.2 配位性分析

2.2.1 空间距离分析

由表 1 所示的结构参数和图 1 可以看出, 配体 H_2L 为一“开口”式的结构, 中间有一适当的空腔。空腔过小, 金属离子不易进入, 空腔太大又不利于静电吸引和形成配位键。HF/6-31G(d) 水平计算得 $O-O_1'$ 间距为 0.4867nm, N- H_6' 间距为 0.3313nm, H_6-H_6' 距为 0.3321nm, 而 Ni^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 半径分别为 0.069nm、0.072nm 和 0.074nm^[8], 这些金属阳离子可以嵌入到它的空腔中, 当这些金属离子进入后, 由于静电作用和形成配位键, 空腔比原来的有所缩小。

2.2.2 电荷密度分析

优化计算表明配体 H_2L 中 N 和 O_1 原子上均带有较多的负电荷, 如 HF/6-31G(d) 的结果为 N: -0.6853, O_1 : -0.7654, H: +0.5315, 其总结果是一个带负电荷的空腔, 有利于带正电荷的金属离子的嵌入, 说明配体与金属离子形成配合物的过程中, 除了构型上的优势外, 还有静电作用的优势。在配合物的形成过程中, H_2L 中 H_6 以 H^+ 的形式离去后, 将一对电子留给了 O_1 , 使 O_1 带有过剩的负电荷, 但这对电子与金属离子形成的配位键较弱, 即向 M^{2+} 转移的负电荷较少(如 Ni 上带 1.36 的正电荷, 说明

4 个配位原子向 Ni 转移的净电荷共只有 0.64), 所以配合物中 O_1 上的负电荷都高于配体中的。此外, 因 N 的电负性仅次于 O, O_1 上过剩的负电荷可通过共轭大键流向 N, 使 N 上也带很高的负电荷。

2.2.3 配位作用力分析

形成配合物后, 虽然空腔比原来的有所缩小, 但 N 和 O_1 原子与金属离子的距离仍较大 (0.189 ~ 0.210nm 之间), 形成的配位键不强。从计算的键能 (见表 2) 看, 配位键的键能较小, 尤其是 N 原子与金属离子的键能。从配合物的电荷密度看, 尽管中心离子的正电荷密度减小。但配体中的 N 和 O_1 原子上的负电荷比原来的增多, 且原子间距离不大, 说明它们之所以能形成稳定的配合物, 除形成了配位键外, 还存在着较强的静电作用。

2.3 键能

按作者提出的计算键能的方法, 用 HF/6-31G(d) 优化输出的结果对键能进行了计算, 其结果列于表 2。由表中数据可见, 配体中 N...H₆ 间的键能为 0.34031eV, 证明存在分子内氢键。配体中除 C₁-C₇ 外苯环内各 C-C 键的键能均在 5.28 ~ 5.71eV 之间, 比 C₁-C₂ 间的 4.32eV 大许多, N-C₁ 的键能是 N-C 的 1.38 倍, S-C 虽为双键但键能却只有 2.73 eV, 这与它们的键长及 π 共轭程度有关。配合物中对应的各键的情况与配体的大致相似。配体和配合物除配位键外其它键的键能都较大, 这与我们以前提出的键能大于 2.5eV 以上的键是稳定的^[9]分析是一致的。

表 2 配体 H₂L 及其配合物 ML 的键能 E_{A-B}

Table 2 Bond Energy E_{A-B} (eV) of H₂L and ML

bond	H ₂ L	NiL	ZnL	CuL
S-C	2.73102	2.63552	2.62577	2.5761
M-N		0.52356	0.76174	0.78293
M-O ₁		1.5318	1.70228	1.5306
C-N	3.98072	3.56744	3.28783	2.70361
N-C ₁	5.49818	5.68851	5.48184	4.45895
C ₁ -C ₂	4.31984	4.48634	4.7539	4.42446
C ₂ -C ₇	4.49224	4.4655	4.10316	3.87421
C ₇ -O ₁	3.65816	3.52071	3.81049	3.54812
C ₅ -O ₂	2.94641	2.89598	2.90126	3.62712
C ₁ -H ₁	3.72582	3.70818	3.74926	2.58197
O ₂ -H ₄	3.76228	3.73565	3.73709	3.74029
O ₁ -H ₆	3.20369			
N...H ₆	0.34031			

配位键的伸缩一般在低频区, 说明金属的质量大以及配位键比较弱^[10]。配位键 O_1 -M 的键能为

1.53 ~ 1.70eV, N-M 的键能为 0.52 ~ 0.78eV, 比 O_1 -M 的还小。N 和 O_1 原子与金属离子的配位键虽较弱, 但金属离子同时与 4 个原子形成配位键, 其总键能仍较大 (最小的是 NiL, 总键能为 $2 \times (1.53180 + 0.52356) = 4.11072$ eV), 所以仍是很稳定的。

O_1 -M 键能是 N-M 键能的 2 ~ 3 倍, 仅用 M(II) 与 N 和 O_1 的距离不同来解释是困难的。我们认为 H₂L 中 H₆ 以质子 H⁺ 的形式离去后, H₆-O₁ 间的一对电子留给了 O_1 , 使 O_1 带有过剩的负电荷, 这样的一对电子与 M(II) 配位的效果可能优于 N 上的孤对电子与 M(II) 的配位效果, 故 M(II) 应优先与之配位。

2.4 生理活性分析

2.4.1 前沿轨道能隙

前沿轨道能隙 ($\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$) 的大小决定了电子跃迁的难易程度, 能很好地反映化合物的反应活性^[11]。表 3 列出了不同计算水平下配体和配合物的前沿轨道能量和能隙。虽然不同计算水平的结果不尽相同, 但规律性是一致的, 即 $\Delta E_{ZnL} < \Delta E_{NiL} < \Delta E_{H_2L}$ 。至于 Cu 的配合物, 由于有一个未成对的电子, 自旋多重度为 2, 虽然 α 轨道的能隙较大, 但 β 轨道的能隙远远小于前三者, 且 β 的最高占据轨道能量高于 α 的最高占据轨道能量, 这可能就是为什么 Cu 的配合物的活性优于另外三者的原因。另外, 从 HOMO 的能量看, E_{HOMO} 依 H₂L、NiL、ZnL、CuL 而逐渐升高, 相应的电离能依次减小, 称为轨道的去稳定化作用。

2.4.2 电荷密度分析

配体和配合物的 HOMO 及 LUMO 均为 π 轨道, HOMO 主要是由 S、N、C₂、C₄、C₆ 和 O_1 的原子轨道所组成, LUMO 主要是由 S、C、C₁、C₃、C₅ 和 C₇ 的原子轨道所组成。而在这 4 种物质的分子中, N、 O_1 原子均带较多的负电荷, 且 O_1 原子所带负电荷随 H₂L、NiL、ZnL 顺序逐渐增多, 其给电子能力逐渐增强, 而电离能又逐渐降低, 这与它们的生物活性强弱顺序^[5]亦是一致的。CuL 中有一个能量很高的成单电子, 既易失去成为授电子体, 亦易得到一个电子而成为受电子体, 因而反应活性最好。

配合物的动力学稳定性研究^[12]表明的一般规律有: d^3 , d^6 , d^8 结构的金属配合物是最惰性的, Ni²⁺ 的配合物没有 Cu²⁺ 的活泼; 若其它条件相仿, 则中心离子的正电荷越大, 越不活泼。与我们的结论吻合。因为, 虽然自由的金属离子 Ni, Zn, Cu 均带二个

表 3 配体 H₂L 及其配合物 ML 的能量Table 3 Energy(a. u.) of H₂L and ML

calculation level		H ₂ L	NiL	ZnL	CuL*
HF/3-21G	total	-1373.426	-2871.953	-3142.600	-3003.374
	HOMO	-0.31147	-0.29969	-0.29983	-0.32186/-0.22891
	LUMO	-0.00248	-0.00059	-0.00188	0.05539/-0.03830
	ΔE	0.30899	0.2991	0.29795	0.37725/0.19061
HF/6-31G(d)	total	-1380.854	-2886.282	-3157.288	-3018.432
	HOMO	-0.30932	-0.29737	-0.29457	-0.31154/-0.24798
	LUMO	0.01984	0.01753	0.01593	0.05453/-0.04950
	ΔE	0.32916	0.3149	0.3105	0.36684/0.21303
B3LYP/6-31G	total	-1387.094	-2893.999	-3165.106	-3026.197
	HOMO	-0.22308	-0.22031	-0.21822	-0.20214/-0.18188
	LUMO	-0.12009	-0.11861	-0.117	-0.09909/-0.15133
	ΔE	0.10299	0.1017	0.10122	0.10305/0.03055

* α state/β state

正电荷,但在目标配合物中它们所带的正电荷却依次降低(见表 4)。

表 4 配体 H₂L 及其配合物 ML 中 M、N 和 O₁ 上的电荷Table 4 Charges on the M, N and O₁ Atoms of H₂L and ML

calculation level		H ₂ L	NiL	ZnL	CuL
HF/6-31G(d)	q _M		1.3601	1.3511	1.3353
	q _N	-0.6853	-0.856	-0.8369	-0.7444
	q _{O₁}	-0.7654	-0.8741	-0.8883	-0.9225
B3LYP-6-31G	q _M		1.2107	1.0136	0.8901
	q _N	-0.5655	-0.5657	-0.6382	-0.6241
	q _{O₁}	-0.6104	-0.6749	-0.6986	-0.6845

3 结 论

由上分析可得如下几点结论:

(1) 2,4-二羟基苯甲醛缩硫脲 H₂L 及与 M(M = Cu(II)、Zn(II)、Ni(II)) 形成的配合物 ML 均具有 C_s 对称性结构, H₂L 中存在分子内氢键。

(2) ML 为四配位的变形的平面四方结构, 其共轭程度比配体中的强。金属离子上的正电荷有所减少, 但 N 和 O₁ 上的负电荷有所增加。

(3) 配体与金属离子能形成稳定的配合物的原因主要有二: 一是 N 和 O₁ 原子与金属离子间形成了较弱的配位键, 金属离子同时与 4 个原子配位, 故很稳定; 二是带较多正电荷的金属阳离子与带较多负电荷的 N 和 O₁ 原子间仍有较强的静电作用。

(4) 化学反应活性理论分析的结果与实验结果(顺序是 CuL > ZnL > NiL > H₂L) 完全一致。

我们还对这 4 种物质分子进行了振动频率和热

力学方面的计算, 有关它们的归属和与实验结果的对比分析将另文报道。

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. Met. Chem.*, **1978**, **15**, 321.
- [5] ZHU Xin-De(祝心德), DANG Yuan-Lin(党元林), WANG Cheng-Gang(王成刚), LE Zhi-Feng(乐芝凤), WU Zi-Shen(吴自慎) *Wuji Huaxue Xuebao(Chinese J. Inorg. Chem.)*, **1997**, **13**(1), 68.
- [6] Pople J. A., Beveridge D. L. *Approximate Molecular Orbital Theory*, McGraw-Hill: London, **1970**, p111.
- [7] (a) HU Zong-Qiu(胡宗球) *Huaxue Xuebao(Acta Chimica Sinica)*, **1998**, **56**(4), 353.
(b) HU Zong-Qiu(胡宗球), GONG Chu-Ru(龚楚儒), JIN Chuan-Min(金传明) *Huaxue Xuebao(Acta Chimica Sinica)*, **1999**, **57**(4), 353.
- [8] Beijing Normal University(北京师范大学), Central China Normal University(华中师范大学), Nanjing Normal University(南京师范大学) *Inorganic Chemistry(无机化学)*, Beijing: Education Press, **1992**, p779, p801, p872.
- [9] HU Zong-Qiu(胡宗球) *Youji Huaxue Xuebao(Chinese J. Org. Chem.)*, **1999**, **19**(6), 610.
- [10] JIN Dou-Man(金斗满), ZHU Wen-Xiang(朱文祥) *The*

Research Method of Coordination Chemistry (配位化学研究方法), Beijing: Science Press, 1996, p130.

- [11] YANG Zuo-Yin (杨作银), SHANG Zhen-Feng (尚贞锋), WANG Gui-Chang (王贵昌), YANG Xia (杨霞), PAN Yin-Ming (潘荫明), ZHAO Xue-Zhuang (赵学庄) *Huaxue*

Xuebao (*Acta Chimica Sinica*), 2001, 59(3), 326.

- [12] JIN Song-Shou (金松寿) *The Fundamental and Application of Quantum Chemistry* (量子化学基础及其应用), Shanghai: Science and Technology Press of Shanghai, 1980, p359.

Theoretical Study on Conformation and Biological Activity of 2, 4-Dihydroxybenzaldehyde Thiocarbohydrazone and its Complexes with Cu (II), Zn (II) and Ni (II)

HU Zong-Qiu* ZHU Xin-De WANG Cheng-Gang SONG Fa-Hui

(College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan 430079)

The full-optimized molecular geometries of 2, 4-dihydroxybenzaldehyde thiocarbohydrazone (H_2L) and its complexes ML ($M = Cu(II), Zn(II)$ and $Ni(II)$) were calculated at HF/3-21G, HF/6-31G(d) and B3LYP/6-31G level with Gaussian 98W program. The geometries of the full-optimized for them are all C_s symmetry. The theoretical analyses of some of their properties such as bond energy, coordination and biological activity were also made. The biological activity effect is $CuL > ZnL > NiL > H_2L$, which agrees well with the experimental result.

Keywords: 2, 4-dihydroxybenzaldehyde thiourea complex conformation biological activity
ab initio