

研究简报

三苯基锡壳聚糖黄原酸酯的合成、表征及其杀螺活性研究

曹佐英¹ 许海峰^{*1,2} 唐瑞仁² 魏望远³ 许 外¹

(¹ 湖南理工学院化学化工系, 岳阳 414000)

(² 中南大学化学化工学院, 长沙 410083)

(³ 湖南省血吸虫病防治所, 岳阳 414000)

关键词: 三苯基锡; 壳聚糖黄原酸酯; 合成; 表征; 杀钉螺活性

中图分类号: O614.43²; O634.4

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2008)03-0474-05

Synthesis, Characterization and Molluscicidal Activity of Triphenyltin Chitosan Xanthogenate

CAO Zuo-Ying¹ XU Hai-Feng^{*1,2} TANG Rui-Ren² WEI Wang-Yuan³ XU Wai¹

(¹Department of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan Institute of Science and Technology, Yueyang, Hunan 414000)

(²School of Chemistry and Chemical Engineering, Central South University, Changsha 410083)

(³Hunan Institute of Parasitic Diseases, Yueyang, Hunan 414000)

Abstract: Dithiocarbamate-modified chitosan (chitosan xanthogenate, DTC-CTS) was synthesized by reaction of chitosan with CS₂ in the presence of NaOH. The substitution degree for DTC-CTS is shown by elemental analysis to be 0.74. Triphenyltin chitosan xanthogenate (DTC-CTS-SnPh₃), (Ph₃SnS₂CNHC₆H₄O₄)_n, were further prepared by the nucleophilic substitution reaction of chitosan xanthogenate with triphenyltin chloride in the presence of anhydrous methanol. These compounds were characterized by UV, IR, TG-DTA and X-ray diffraction methods etc. The experiments of molluscicidal activity show that the oncomelania death rate is 100% when the concentration of the DTC-CTS-SnPh₃ reaches above 0.500 0 mg·L⁻¹ and the soaking time is 72 h.

Key words: triphenyltin; chitosan xanthogenate; synthesis; characterization; molluscicidal activity

壳聚糖(chitosan, 简称 CTS)是由 β(1~4)键合的 D-葡萄糖胺残基和数目不同排列无规的 N-乙酰基葡萄糖胺残基组成的线性多糖, 是生物界中大量存在的唯一的一种碱性多糖。由于壳聚糖具有良好的生物相容性、生物可降解性和抗菌性, 所以在医药、食品、化妆品、环保及生物医用材料等领域有着很好的应用前景^[1~4]。自从 Brown 首次发现三苯基锡乙酸盐具有抗癌活性以来, 有机锡化合物的研究引起了人们的极大兴趣, 相继合成了许多具有较强生物活

性的烃基锡羧酸盐^[5,6]、膦酸盐^[7,8]和氨基磺酸衍生物^[9~12]等, 并揭示了生物活性与其结构的关系, 但至今尚未有关于壳聚糖基有机锡化合物的合成及作为灭螺剂的报道。

本文针对壳聚糖资源丰富、生物相容性好的特点, 以及现有化学灭钉螺药物毒性大、选择性不高、环境污染严重和不能抑制钉螺上爬等缺陷, 用化学改性壳聚糖的方法对壳聚糖进行黄原酸化改性, 然后以所得的二硫代氨基甲酸改性壳聚糖

收稿日期: 2007-10-10。收修改稿日期: 2007-12-20。

湖南省自然科学基金资助项目(No.06JJ20003)。

* 通讯联系人。E-mail: xuhaifeng0425@126.com

第一作者: 曹佐英, 男, 43 岁, 教授; 研究方向: 天然高分子材料的化学改性及应用。

(Dithiocarbamate-modified chitosan, DTC-CTS)为接枝骨架,三苯基氯化锡为接枝单体,合成了国内外未见文献报道的新物质三苯基锡壳聚糖黄原酸酯(用DTC-CTS-SnPh₃表示),并对其杀钉螺的生物活性进行了测试,旨在拓展壳聚糖的应用并为化学灭钉螺药物的筛选提供新物质。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

壳聚糖(浙江金壳生物化学有限公司,粘均分子量20 000),三苯基氯化锡(上海邦成化工有限公司,工业级别),钉螺(湖南岳阳洞庭湖畔),所用其他试剂均为市售分析纯试剂。

测试仪器主要有Element Vario EL III型元素分析仪(德国Elementar公司);AAAnalyst 400型原子吸收光谱(美国PerkinElmer公司),锡空心阴极灯,air-C₂H₂-O₂富氧火焰;TU-1901型双光束紫外可见分光光度计(H₂O为溶剂);AVATAR370型FTIR光谱仪(美国Thermo Nicolet公司),KBr压片;Diamond TG/DTA型综合热分析仪(美国PerkinElmer公司);Rigaku D/max2550VB+18 kW转靶X射线衍射仪(日本理学公司),测试条件为:Cu K α , $\lambda=0.154\ 06\ \text{nm}$,石墨单色器,靶电压为40 kV,靶电流300 mA,扫描范围2 θ 为:3 $^{\circ}$ ~50 $^{\circ}$;扫描速度为4.0 $^{\circ}$ /min⁻¹。

1.2 DTC-CTS的合成^[2]

5.00 g干燥好的壳聚糖,用50 mL质量分数为20%的NaOH溶液室温下碱化2 h,然后滴入5 mL CS₂,50 $^{\circ}$ C下反应6 h,冷却后反应液置于透析袋中对蒸馏水透析(MWCO 8 000~14 000)48 h,50 $^{\circ}$ C下减压浓缩到40 mL,倾入到120 mL丙酮溶液中,过滤,滤渣依次用无水乙醇、丙酮洗涤,真空干燥得3.13 g黄色产品。

1.3 DTC-CTS-SnPh₃的合成

0.70 g DTC-CTS于100 mL三口烧瓶中,加入30 mL无水甲醇常温下溶胀1 h,滴加20 mL溶有1.00 g三苯基氯化锡的无水甲醇溶液,室温下快速搅拌2 d,过滤,滤渣分别用无水甲醇、丙酮、水反复洗涤,真空干燥得0.51 g产品。

1.4 室内杀螺实验

采用烧杯浸杀法:将DTC-CTS-SnPh₃用脱氯水配制成4.000 0、1.000 0、0.500 0、0.250 0、0.125 0、0.062 5和0.031 3 mg $\cdot$ L⁻¹ 7个不同浓度的悬浊液。分别将300 mL药液倒入500 mL烧杯中,每只烧杯

放入30只实验钉螺,用尼龙纱网盖于药液表面,以阻止钉螺爬出,同时用清水对照,分别浸杀1、2、3 d后倒去药液,清水冲洗后,恢复饲养48 h,用敲击法鉴定钉螺死亡数和存活数。

2 结果与讨论

DTC-CTS-SnPh₃为黄色粉末,不溶于水,也不溶于丙酮、甲醇、乙醇、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砜等一般常见的有机溶剂,在空气中放置1周没有颜色变化,对水稳定,即使在沸水中浸泡48 h也没有水解的迹象。

2.1 合成路线

DTC-CTS-SnPh₃的合成路线如图1所示。用二硫化碳对壳聚糖改性,主要在壳聚糖2-位的氨基上连上具有亲核性的黄原酸基,而三苯基氯化锡中的锡原子上具有空的d轨道,是一种路易斯酸,二者能发生亲核取代反应。

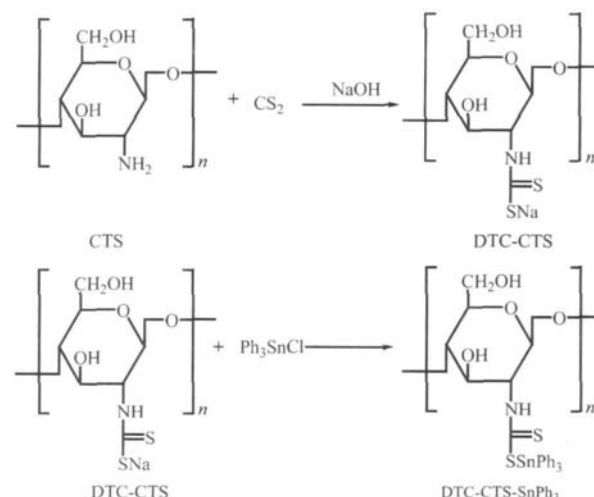


图1 DTC-CTS-SnPh₃的合成路线

Fig.1 Possible reaction mechanism for preparation of DTC-CTS-SnPh₃

2.2 元素分析

DTC-CTS的元素分析结果实测值(计算值)/%: S 14.20 (24.71)、C 25.96 (32.43)、N 4.24 (5.41)、H 4.66 (3.86),据此计算取代度(DS)为0.74。

DTC-CTS-SnPh₃用浓盐酸分解后配成溶液,采用标准溶液法,用原子吸收光谱测定锡元素的浓度,计算得出目标产物中锡的含量为5.39‰。

2.3 紫外光谱

DTC-CTS的紫外最大吸收波长出现在252 nm处,这是化合物中C=S基团的 $\pi\pi^*$ 跃迁吸收带,288 nm处的吸收带是C=S基中硫原子上的非键电

子向共轭体系的 $n-\pi^*$ 跃迁引起的电子吸收^[13], 337 nm 处出现黄化副产物硫代碳酸盐的吸收峰(图 2)。

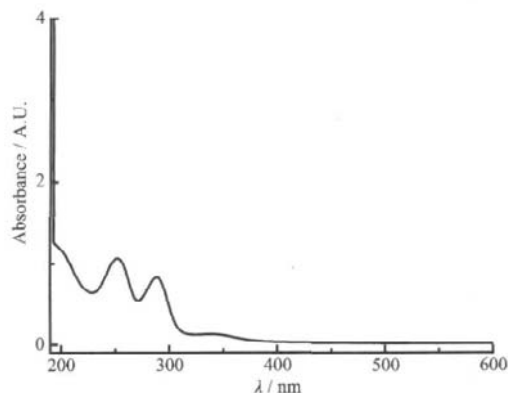


图 2 DTC-CTS 的紫外吸收光谱图

Fig.2 UV spectrum of DTC-CTS

2.4 红外光谱

红外光谱中(图 3), DTC-CTS 在 1454 cm^{-1} 处出现 $\text{N}-\text{C}=\text{S}$ 的特征吸收^[14], 在 $2600\sim 2550\text{ cm}^{-1}$ 处出现 $-\text{SH}$ 的特征吸收峰; DTC-CTS- SnPh_3 在 727 cm^{-1} 和 696 cm^{-1} 处出现了苯环单取代特征峰, $\text{S}-\text{Sn}$ 键的特征吸收位于 449 cm^{-1} 。在红外光谱中, 化合物 DTC-CTS- SnPh_3 中碳硫键的不对称伸缩振动(ν)和对称伸缩振动(ν)吸收分别出现在 1112 和 902 cm^{-1} , 其 $\Delta(\nu-\nu)$ 值为 210 cm^{-1} , 与原料 DTC-CTS 相比, 其 $\Delta\nu$ 明显增大, 说明化合物中碳硫双键和碳硫单键没有发生平均化, 由此可以推断, 化合物中黄原酸基应是以单齿形式与锡原子配位, 这与文献报道的小分子有机锡荒酸酯中氨荒酸是以双齿形式与锡原子配位不同^[15-17], 这可能是壳聚糖分子链体积过大, 与苯基之间存在大的空间位阻所致。

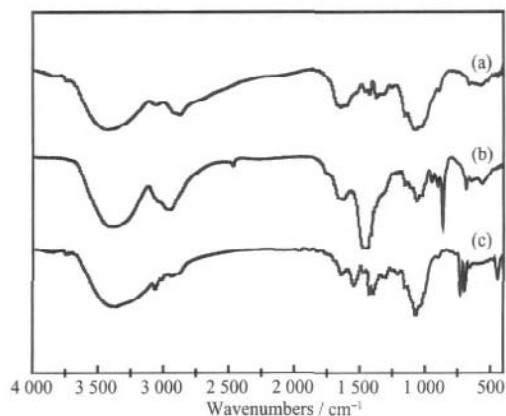


图 3 CTS (a), DTC-CTS (b) 和 DTC-CTS- SnPh_3 (c) 的红外光谱

Fig.3 IR spectrum of CTS (a), DTC-CTS (b) and DTC-CTS- SnPh_3 (c)

2.5 综合热分析

CTS 和 DTC-CTS 的 TG 图见图 4。可以看出: CTS 分解的起始温度出现在 $247.75\text{ }^\circ\text{C}$ 左右, 而 DTC-CTS 分解的起始温度出现在 $229.91\text{ }^\circ\text{C}$ 左右, 由于在 $-\text{NH}_2$ 基上接上了黄原酸基, 导致黄原酸基易从主链上断裂, 因此 DTC-CTS 的起始分解温度较 CTS 低, 即热稳定性有所降低。

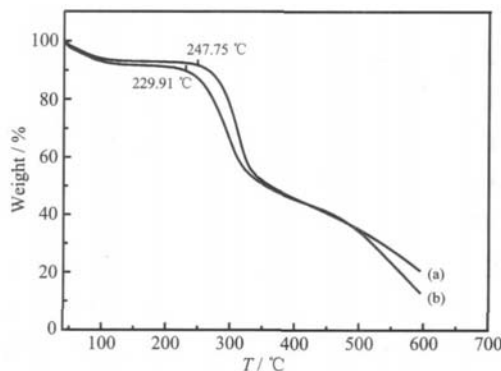


图 4 CTS (a) 和 DTC-CTS (b) 的热重曲线

Fig.4 TG curves of CTS (a) and DTC-CTS (b)

图 5 是 DTC-CTS- SnPh_3 在氮气中的 TG-DTA 曲线, 由图可以看出, DTC-CTS- SnPh_3 在氮气中的热处理过程表现出 4 个阶段: 室温至 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 左右, 此过程因失去少量的水分使 DTC-CTS- SnPh_3 的质量有所减少; $209.27\sim 368.97\text{ }^\circ\text{C}$ 左右, 由于与锡原子相连的苯基的脱落和多糖糖苷 $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ 键的断裂而剧烈失重, 对应的 DTA 曲线在 $347.51\text{ }^\circ\text{C}$ 处有 1 个强的放热峰; $368.97\sim 633.59\text{ }^\circ\text{C}$, 连续失重, 这是由于壳聚糖分子链的分解所致; $633.59\text{ }^\circ\text{C}$ 以后恒重, 残留物占失重前总质量的 67% 左右。

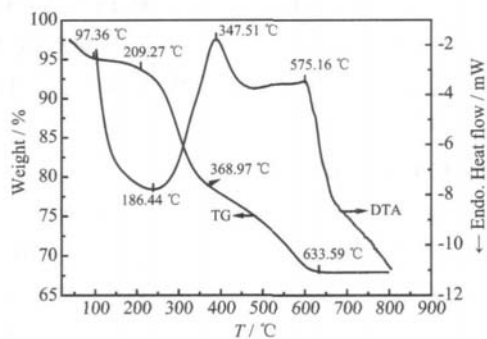
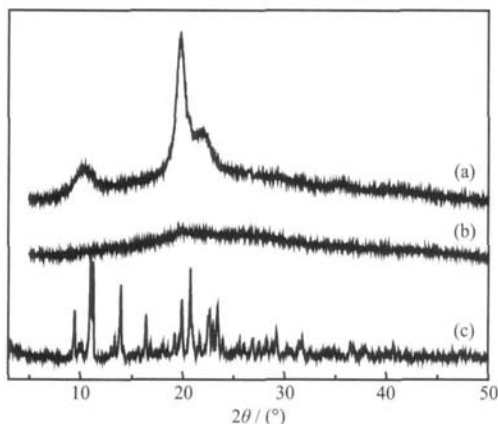


图 5 DTC-CTS- SnPh_3 的热重和差热曲线

Fig.5 TG-DTA curves of DTC-CTS- SnPh_3

2.6 X-射线粉末衍射

图 6 中, CTS 显示了 2θ 位于 10° ; 20° ; 22° 的 3 个结晶峰。 $2\theta=11^\circ$ 属于结晶 I 带, $2\theta=20^\circ$ 属于结晶 II 带^[18]。 DTC-CTS 的 XRD 图中只显示了位于 $2\theta=20^\circ$

图 6 CTS(a), DTC-CTS (b)和 DTC-CTS-SnPh₃ (c)的XRD 图Fig.6 XRD patterns of CTS (a), DTC-CTS (b) and DTC-CTS-SnPh₃ (c)

左右的 1 个宽的弥散峰, 这说明发生黄原酸化反应后结晶性降低。这可能是因为黄原酸基的引入破坏了壳聚糖分子内和分子间的氢键, 减少了排列的规整性, 导致壳聚糖分子刚性减弱。而 DTC-CTS-SnPh₃ 由于在氨基部位接上三苯基锡基团后, 支链排列的规整性加强, 结晶度升高, 因而出现了一系列衍射峰。

2.7 DTC-CTS-SnPh₃ 室内浸杀钉螺效果

在室温 26 ± 0.5 °C 的情况下, 当 DTC-CTS-SnPh₃ 悬浊溶液的浓度在 0.500 0 mg·L⁻¹ 以上时, 浸泡 3 d, 钉螺的死亡率达 100%。见表 1。实验结果表明, DTC-CTS-SnPh₃ 对钉螺具有较好的杀灭效果, 有望成为一种新型的杀螺药物。

表 1 DTC-CTS-SnPh₃ 的杀钉螺效果Table 1 Molluscicidal effect of DTC-CTS-SnPh₃

Time	Death rate of oncomelania / %							
	4.000 0 / (mg·L ⁻¹)	1.000 0 / (mg·L ⁻¹)	0.500 0 / (mg·L ⁻¹)	0.250 0 / (mg·L ⁻¹)	0.125 0 / (mg·L ⁻¹)	0.062 5 / (mg·L ⁻¹)	0.031 3 / (mg·L ⁻¹)	0 / (mg·L ⁻¹)
1 d	93.33	73.33	46.67	30	23.33	0	3.33	0
2 d	100	100	86.67	56.67	40	16.67	0	0
3 d	100	100	100	83.33	66.67	20	3.33	0

3 结 论

用化学方法对壳聚糖进行黄原酸化改性, 进而合成了 DTC-CTS-SnPh₃。UV、FTIR 分析表明黄原酸三苯基锡酯已成功接枝到壳聚糖的氨基上。对 DTC-CTS-SnPh₃ 的 TG-DTA、XRD 测试表明, 接枝黄原酸三苯基锡酯后壳聚糖的热分解温度降低, 结晶度明显提高。杀螺实验表明, DTC-CTS-SnPh₃ 对钉螺有明显的杀灭作用。

参考文献:

- [1] Goosen M F A. Applications of Chitin and Chitosan. Lancaster: PA, Technomic Publishing, 1997.7~16
- [2] JANG Tin-Da(蒋挺大). Chitosan(壳聚糖). Beijing: Chemical Industry Press, 2001.160~224
- [3] SUN Li-Ping(孙立苹), DU Yu-Min(杜予民), CHEN Ling-Yun(陈凌云), et al. Acta Polymerica Sinica(Gaofenzi Xuebao), 2004,(2):191~195
- [4] ZHANG Jing(张静), ZHANG Zheng-Pu(张政朴), HE Bing-Kun(贺秉坤). Acta Polymerica Sinica(Gaofenzi Xuebao), 2006,(4):640~644
- [5] YIN Han-Dong(尹汉东), MA Chun-Lin(马春林), WANG Yong

(王勇), et al. Acta Chim Sinica(Huaxue Xuebao), 2002,60(5):897~903

- [6] TIAN Jin-Lai(田来进), SUN Yu-Xi(孙玉希), ZHENG Xiao-Liang(郑晓亮), et al. Chinese J. Inorg. Chem(Wuji Huaxue Xuebao), 2006,22(4):629~632
- [7] YIN Han-Dong(尹汉东), MA Chun-Lin(马春林), ZHANG Ru-Fen(张如芬). Chin. J. Org. Chem(Youji Huaxue), 2000,20(1):108~111
- [8] YIN Han-Dong(尹汉东), MA Chun-Lin(马春林), ZHANG Ru-Fen(张如芬). Chinese J. Inorg. Chem(Wuji Huaxue Xuebao), 2000,16(1):127~130
- [9] Eng G, Song X Q, Duong Q Y, et al. Appl. Organometal. Chem, 2003,17:218~225
- [10] Kana A T, Hibbert T G, Mahon M F, et al. Polyhedron, 2001, 20:2989~2995
- [11] YIN Han-Dong(尹汉东), ZHANG Ru-Fen(张如芬), MA Chun-Lin(马春林). Appl. Chem(Yingyong Huaxue), 1998, 15:76~78
- [12] YIN Han-Dong(尹汉东), WANG Chuan-Hua(王传华), MA Chun-Lin(马春林), et al. J. Jilin Univ.(Sci. Ed.)(Jilin Daxue Xuebao(Lixueban)), 2003,41(3):361~364
- [13] YIN Han-Dong(尹汉东), ZHANG Ru-Fen(张如芬), MA Chun-Lin(马春林). Chin. J. Org. Chem(Youji Huaxue), 1999,19:413~417

- [14]Muzzarelli R A A, Tanfani F, Mariotti S, et al. Carbohydrate Research, 1982,104(2):235~243
- [15]YIN Han-Dong(尹汉东), WANG Chuan-Hua(王传华), MA Chun-Lin(马春林), et al. Journal of Instrumental Analysis (Fenxi Ceshi Xuebao), 2003,22(5):44~46
- [16]Yin H D, Ma C L, Zhang R F. ACH-Models Chem, 1999, 136:7~13
- [17]YIN Han-Dong(尹汉东), XUE Sheng-Cai(薛绳才), WANG Chuan-Hua(王传华). Chinese J. Inorg. Chem(Wuji Huaxue Xuebao), 2005,21(4):531~534
- [18]Samuels R J. J. Polym Sci., Polym Phys. Edi., 1981,19: 1081~1105