



铁、锌奥扎格雷钠配合物的合成与表征

焦 良, 戴玉杰, 石乐君, 王静文

(工业微生物教育部重点实验室, 天津科技大学生物工程学院, 天津 300457)

摘要: 以奥扎格雷钠与铁、锌硝酸盐反应合成了 Fe^{3+} 、 Zn^{2+} 奥扎格雷配合物, 并通过元素分析、FTIR、X 射线粉末衍射和差热-热重分析对其组成和性质进行了表征. 确定其组成为 $\text{Fe}(\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2)_3$ 、 $\text{Zn}(\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2)_2$. FTIR 分析表明, 金属离子与配体羧基为双齿配位. X 射线粉末衍射结果表明, 铁、锌奥扎格雷配合物与奥扎格雷钠晶体结构明显不同. 体外抗凝血实验表明, 所生成的奥扎格雷锌配合物具有比母药更明显的抗凝血作用, 在 0.08 mg/mL 时凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间分别达到 101.4 s 和 180 s 以上.

关键词: 奥扎格雷钠; 配合物; 合成; 抗凝血

中图分类号: O641.4 文献标志码: A 文章编号: 1672-6510(2009)04-0006-03

Synthesis and Characterization of the Complexes of Sodium Ozagrel with Fe(III) and Zn(II)

JIAO Liang, DAI Yu-jie, SHI Le-jun, WANG Jing-wen

(Key Laboratory of Industrial Microbiology, Ministry of Education,

College of Biotechnology, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China)

Abstract: The new complexes of Sodium Ozagrel with Fe(III) and Zn(II) were synthesized and characterized with elemental analysis, FTIR, TG-DTA and X-ray powder diffraction analysis. The compositions of the complexes are $\text{Fe}(\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2)_3$ and $\text{Zn}(\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2)_2$ respectively. FTIR shows the carboxylic anion of the ligand is bidentate coordinated with the metal cations. The results of the X-ray powder diffraction shows that the peaks intensity and position are different with sodium ozagrel. The result of anticoagulation shows that the complex of zinc-Ozagrel have more significant effect of anti-blood coagulation than Sodium Ozagrel. The prothrombin time and the activated partial thromboplastin time come to 101.4 s and 180 s at the complex concentration of 0.08 mg/mL.

Keywords: Sodium Ozagrel; complex; synthesize; anti-blood coagulation

脑血管疾病(如:卒中、脑出血等)是严重危害人类健康的主要疾病之一. 而奥扎格雷钠盐为血栓素合成酶抑制剂, 能抑制 TXA_2 生成, 具有抗血小板聚集和扩张血管作用, 能抑制脑血栓形成和脑血管痉挛, 改善脑血栓急性期的运动障碍, 临床上广泛应用于治疗脑缺血急性期的循环障碍及改善脑缺血时能量代谢异常, 具有安全性高、价格低廉的特点^[1-3]. 而一些金属元素, 不仅是人体必需的微量元素, 对血栓的形成和治疗也有重要影响. 铁是血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素以及某些呼吸酶(如:细胞色素酶、细胞色素

氧化酶、过氧化氢酶、超氧化物歧化酶等)的成分, 在体内参与重要的生理功能^[4]. 由缺铁引起的缺铁性贫血会导致脑动脉和脑静脉系统血栓的形成^[5]. 锌是羧基酶、氨基酶、超氧化物歧化酶、碳酐酶的辅因子, 具有增强免疫系统的功能, 更是人体生长发育必不可少的微量金属离子^[6]. 锌与阿司匹林和烟酰胺形成的配合物, 使其抗血小板聚集作用和抗实验性血栓形成作用都比阿司匹林强 4~5 倍^[7]. 而通过将药物与金属离子形成配合物常能显著改善药物活性^[8-10]. 因此, 本文合成了奥扎格雷与 Fe^{3+} 和 Zn^{2+} 的配合物, 并用元

素分析、红外光谱、X射线粉末衍射和差热-热重分析对其性质进行了表征。

1 材料与方法

1.1 试剂和仪器

奥扎格雷钠(99.99%),山东齐河金尊化学试剂厂;乙醇、 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$,分析纯,北方天一化学试剂厂.凝血酶原时间测定试剂盒、活化部分凝血活酶时间测定试剂盒,德国德灵公司.血液标本,中国医学科学院血液学研究所血液病医院.

vanio-EL型元素分析仪,德国贺利氏公司;D/max-2500型X射线衍射仪,日本理学;FTIR-8900红外光谱仪(KBr压片,400~4000 cm^{-1}),日本岛津公司;TAS986原子吸收光谱仪,北京普析通用仪器有限公司;标准差热-热重分析仪,日本理学;CA-7000全自动凝血仪, Sysmex 株式会社.

1.2 配合物的合成

分别称取0.3281 g的 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.0 mmol)和0.3108 g的 $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.0 mmol)于两个100 mL三角瓶中,用5 mL无水乙醇溶解.称取0.8173 g(3.0 mmol)和0.5151 g(2.0 mmol)奥扎格雷钠两份于2个50 mL烧杯中,分别用23 mL和10 mL蒸馏水溶解.将 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 的乙醇溶液分别缓慢倒入2个盛有奥扎格雷钠水溶液烧杯中,搅拌,即刻产生大量沉淀.用布氏漏斗抽滤,用少量无水乙醇洗涤2次,置于真空干燥器内干燥,备用.

2 结果与讨论

2.1 配合物的组成和元素分析

所得配合物在一般溶剂中难溶或不溶.配合物的组成及元素分析结果见表1.

表1 配合物的组成和元素分析结果

Tab.1 Results of elemental analysis of the complexes

配合物	颜色	检测结果(理论结果)			
		金属离子	碳	氢	氮
$\text{Fe}(\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2)_3$	红	7.31(7.57)	63.72(63.50)	4.29(4.51)	11.12(11.39)
$\text{Zn}(\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2)_2$	白	12.23(12.57)	58.71(60.06)	4.39(4.34)	10.99(10.77)

由表1看出,元素分析结果与计算值基本一致.

2.2 配合物的红外光谱分析(FTIR)

以KBr压片法,在400~4000 cm^{-1} 范围内扫描,获取的配体和配合物的红外光谱见图1.

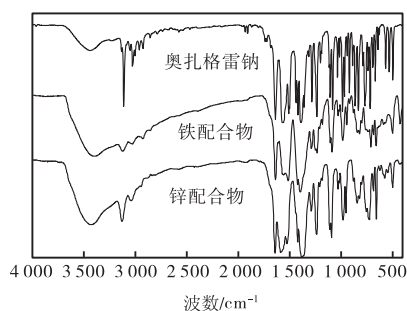


图1 配合物的红外光谱图

Fig.1 FTIR spectra of the complexes

从图中可以看出,铁配合物在1598 cm^{-1} 和1397 cm^{-1} 处出现了羧酸根的反称伸缩振动 $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ 和对称伸缩振动 $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$,而锌配合物相应振动峰分别出现在1598 cm^{-1} 和1384 cm^{-1} 处.根据有关文献^[11],红外光谱中羧酸根的反称伸缩振动峰 $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ 和对称伸缩振动峰 $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ 的差值 $\Delta\nu(\Delta\nu=\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)-\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-))$ 可作为配合物配位方

式和配位键的判据.当配合物的 $\Delta\nu < 200 \text{ cm}^{-1}$ 时,金属离子与羧酸根的配位方式为单齿配位;反之,为双齿或螯合配位.而对于 Fe^{3+} 、 Zn^{2+} 两种离子与奥扎格雷配合物反对称伸缩振动和对称伸缩振动的差值 $\Delta\nu > 200 \text{ cm}^{-1}$,说明新生成的铁配合物和锌配合物为双齿或螯合配位.而原料奥扎格雷的钠盐为单齿配位.原料和产物中配体与金属离子配位方式明显不同,由此可推断出奥扎格雷钠与 Fe^{3+} 、 Zn^{2+} 生成了新的配合物.

2.3 配合物的差热-热重分析(TG-DTA)

差热-热重分析是以 Al_2O_3 为参比物,氮气气氛,扫描温度范围为25~800 $^{\circ}\text{C}$.配合物的TG-DTA如图2所示.铁配合物(图2a)在TG曲线上从206.32~289.35 $^{\circ}\text{C}$ 出现一个缓慢的失重过程,在其后从289.35~395.58 $^{\circ}\text{C}$ 和395.58~597.8 $^{\circ}\text{C}$ 呈现两个显著失重过程,三个过程均为配合物的分解过程,相应DTA在255 $^{\circ}\text{C}$ 和500 $^{\circ}\text{C}$ 分别有两个放热峰,而在357 $^{\circ}\text{C}$ 出现一个短暂吸热峰后又迅速转为放热过程,表示配合物断键、分解、气化之热效应.配合物在800 $^{\circ}\text{C}$ 时总失重为71%.锌配合物(图2b)在352 $^{\circ}\text{C}$ 和506 $^{\circ}\text{C}$ 分别有两个放热峰.对应TG曲线上232.23~

800 °C 连续分解失重过程,配合物在 800 °C 时总失重为 79%。两种配合物热分解后剩余物均为黑色,初步推断为金属氧化物和配体在无氧条件下炭化后残余碳的混合物。两个配合物 TG-DTA 曲线表明,两种配合物在 200 °C 以下稳定。

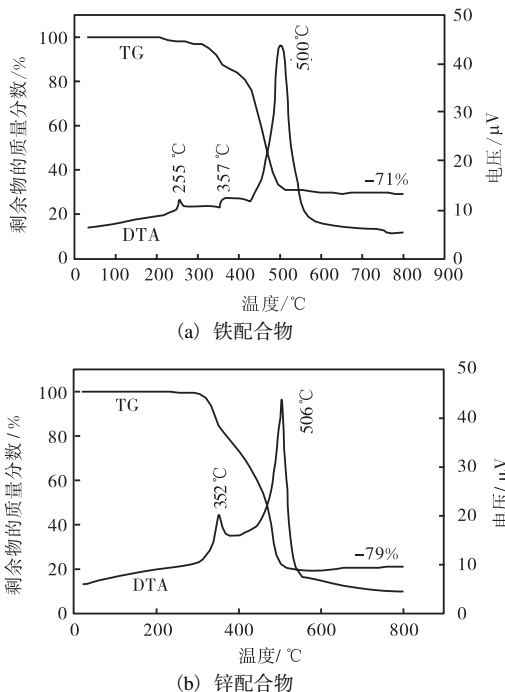


图2 配合物的差热-热重分析
Fig.2 DTA and TG curves of complexes

2.4 X射线粉末衍射分析(XRD)

X 射线粉末衍射扫描的工作条件:Cu 靶, $K\alpha$ 线,

工作电压 40 kV, 电流 100 mA. 扫描范围 $3^\circ \sim 80^\circ$. 所得衍射数据见图 3. 可以看出,奥扎格雷钠、铁和锌配合物的衍射峰明显不同,说明它们为不同于反应物的新产物, $Fe(C_{13}H_{11}N_2O_2)_3$ 仅有两个宽而弱的衍射峰,表明它是结晶性较差的无定形体。

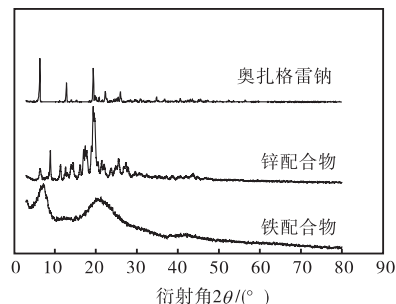


图3 奥扎格雷钠及铁和锌配合物的 XRD 谱图
Fig.3 XRD spectra of Sodium Ozagrel, $Fe(C_{13}H_{11}N_2O_2)_3$ and $Zn(C_{13}H_{11}N_2O_2)_2$

2.5 体外抗凝血性能评价

凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间的测定:血液标本采自健康人体,制备血浆;采用测试量为每 1 mL 血浆加入 100 μ L 样品,结果见表 2. 结果表明相同剂量下的奥扎格雷锌配合物的凝血时间相对奥扎格雷钠母药均有显著延长. 且在低剂量 0.08 mg/mL 时活性最强,凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间分别达到 101.4 s 和 180 s 以上. 所合成的奥扎格雷铁配合物不能溶解于 0.9% 的生理盐水,故只测得奥扎格雷锌配合物。

表2 配合物的抗凝血性能

Tab.2 Results of complex's anticoagulation property

组别	剂量/(mg·mL ⁻¹)	凝血酶原时间/s	活化部分凝血活酶时间/s
正常组	-	10.6	28.8
奥扎格雷钠	0.08	11.0	28.7
	0.16	10.8	29.0
	0.32	11.1	28.9
奥扎格雷锌配合物	0.08	101.4	>180
	0.16	31.7	123.5
	0.32	24.0	82.2

3 结论

新合成配合物的元素分析、X 射线粉末衍射结果表明,新物质与配体奥扎格雷钠结构、性质完全不同. 且 FTIR 表明新生成配合物的配位方式为双齿或螯合配位,而配体奥扎格雷钠为单齿配位,原料和产物中配体与金属离子配位方式明显不同,验证了新配

合物的合成. 差热-热重分析描述了新物质随温度升高而分解变化的热分解性质,两种配合物在 200 °C 以下稳定,200 °C 以上开始分解,热分解后剩余物均为黑色,推断为金属氧化物和配体在无氧条件下炭化后残余碳的混合物. 体外抗凝血实验表明,所生成的奥扎格雷锌配合物凝血时间明显延长,具有比母药更明显的抗凝血作用。

(下转第 13 页)