

L-天冬氨酸锌螺旋链状超分子聚合物的微波合成、晶体结构及其毒性研究*

张有明 林 奇 魏太保**

(西北师范大学化学化工学院 甘肃省高分子材料重点实验室, 兰州 730070)

摘要 用 L-天冬氨酸、氧化锌在微波辐射下方便、快速、高产率的合成了 L-天冬氨酸锌, 并通过 X 射线衍射确定了其单晶结构. 晶体结构表明, 该配合物以包含了一分子结晶水的二环状 $[\text{Zn}(\text{L-Asp})(\text{H}_2\text{O})_2]$ 为结构单元, 通过配位键形成了一种螺旋链状的聚合物. 该聚合物链又通过分子间氢键组装成了一个三维网状的超分子体系. 晶体属于正交晶系, $P2(1)2(1)2(1)$ 空间群, $a = 0.7830(3)$, $b = 0.9369(4)$, $c = 11.599(5)$ nm, $\alpha = \beta = \gamma = 90.00^\circ$, $V = 0.8509(6)\text{nm}^3$, $Z = 4$, $D_c = 1.955\text{g/cm}^3$, $F(000) = 512$, $\mu = 2.289$. 毒性试验表明标题化合物的毒性比谷氨酸锌、硫酸锌低.

关键词 L-天冬氨酸 锌 微波 超分子 晶体结构 毒性

锌是人体必须的微量元素之一, 它在人类营养中扮演着重要的角色^[1], 它对人的生长发育、神经系统、免疫系统有着非常重要的影响^[1~3]. 缺锌会导致发育迟缓、伤口愈合困难、男性生殖能力低下、腹泻、易感染和一些皮肤疾病^[4~6]. 缺锌是发展中国家人口中常见的症状; 在发达国家, 缺锌也发生在一些挑食者和孕妇之中^[4]. 许多因素如营养不良、吸收不良、酒精中毒、肝硬化、慢性肾病、严重烧伤、某些基因疾病和长期服用有螯合能力的药物如青酶胺都会导致缺锌^[5, 6]. 所以补锌药品有着很大的市场需求. 现在市售的补锌药主要有两类即无机锌盐和有机锌盐,

其中最常见无机锌盐为硫酸锌, 它很早就用于治疗一些缺锌疾病, 但其对肠胃有较大的刺激作用. 常见的有机锌盐有甘草锌和葡萄糖酸锌, 它们比无机锌盐好吸收, 但它们也有合成复杂、锌含量低和生产成本高等缺点. 为此国内外都在研究开发人体易吸收、毒副作用小、生产成本低的补锌药品. 而氨基酸由于在人体中的重要地位和其在人体内对金属离子的传递能力强、毒副作用小等特点成为广泛关注的过渡金属配合剂^[7~9]. 有鉴于此, 以及微波技术在无机和有机合成领域展现出的大量优点^[10, 11], 我们在以前工作的基础上^[12], 用 L-天冬氨酸为配体、氧化锌为锌

2004-01-06 收稿, 2004-03-16 收修稿

* 国家自然科学基金(批准号: 20371040)、甘肃省教育厅科研基金(批准号: 021-23)和西北师范大学知识与科技创新工程资金(批准号: 02-18)资助

** 联系人, E-mail: kejichu@nwnu.edu.cn

离子供体,在微波辐射下方便、快速、高产率的合成了标题化合物并用红外光谱、元素分析、X射线单晶衍射对其结构进行了表征.晶体结构表明,该配合物形成了一种以包含了一分子结晶水的二环状 $[\text{Zn}(\text{L-Asp})(\text{H}_2\text{O})_2]$ 为结构单元的螺旋链状聚合物,该聚合物链又通过分子间氢键组装成了一个三维网状的超分子.毒性试验表明标题化合物的毒性小于硫酸锌和谷氨酸锌.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

仪器: X射线单晶衍射使用 Bruker SMART 衍射仪; 红外用 Alpha Centauri FT-IR 红外分析仪, KBr 压片; 元素分析用 PE-2400 元素分析仪.

试剂: 所用试剂均为分析纯.

1.2 L-天冬氨酸锌聚合物(1)的合成

将 6 mmol 的 L-天冬氨酸溶于 20 mL 的热水中,加入 5 mmol 的氧化锌,在 500W 微波辐射下回流反应约 10 min,氧化锌溶解消失,溶液变澄清,反应完毕.减压蒸去部分水,冷却后静置数小时析出白色粉末状产物,用水重结晶,得无色透明棱柱状单晶,产率 98.6%.元素分析,红外光谱数据和 X 射线衍射证明该晶体是以包含了一分子结晶水的 $[\text{Zn}(\text{L-Asp})(\text{H}_2\text{O})_2]$ 为结构单元的螺旋链状聚合物,其结构单元见图 1,聚合物链见图 2, 3.

1.3 X 射线结构测定

取 $0.40\text{ mm} \times 0.20\text{ mm} \times 0.08\text{ mm}$ 的无色透明块状单晶置于 Bruker SMART 衍射仪上.用经石墨单色器单色化的 $\text{MoK}\alpha$ ($= 0.071073\text{ nm}$) 辐射光源,在 $293(2)\text{ K}$ 温度下,以 $\phi\omega$ 扫描方式在 $3.14 < \theta < 26.37^\circ$ 范围内,极限指数为 $-9 \leq h \leq 9$, $-11 \leq k \leq 9$, $-14 \leq l \leq 13$,共收集独立衍射点 1749 个($R_{\text{int}} = 0.0324$),其中有 1640 个 $I > 2s(I)$ 的可观察点.全部强度数据用 SADABS 程序校正,晶体结构由直接法(SHELXS-97)解出,根据 E 图大部分非氢原子的位置,剩余非氢原子坐标数轮流差值 Fourier 合成陆续确定.对全部非氢原子坐标及各向异性热参数进行全矩阵最小二乘法修正.最终

结果为, $R = 0.0247$, $\omega R = 0.0572(I > 2\sigma(I))$, $W = 1/[S^2(F_o^2) + (0.0250P)^2 + 0.0000P]$, 其中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, $(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.002$, $S = 1.056$. 在最终差电子云图中, $(\Delta\rho)_{\text{max}} = 334\text{ e/nm}^3$, $(\Delta\rho)_{\text{min}} = -640\text{ e/nm}^3$. 全部计算用 Bruker SHELXTL 程序完成.

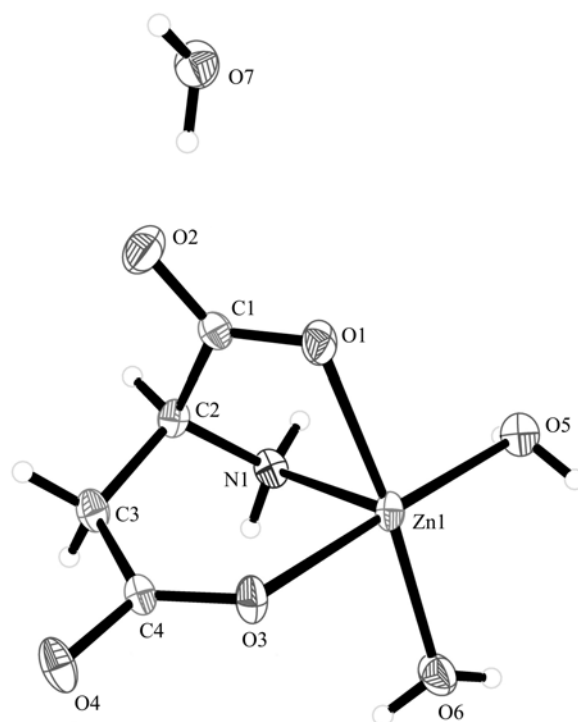


图 1 1 的结构单元及原子自动编号

1.4 毒性试验

小鼠禁食 24 h 后开始实验.将 1 给小鼠一次性灌胃 $0.4\text{ mL}/10\text{ g}$,观察 7 d.各计量比按 $1:0.8$ 计量梯度设计.各组小鼠死亡情况见表 1.用 NDST 新药统计软件按 Bliss 法统计,求得 1 对小鼠灌胃给药各参数为: LD_{50} 及其 95%可信限为 $1.79(1.59\sim 2.02)\text{ g/kg}$. LD_1 及其 95%可信限为 $0.94(0.94\sim 1.30)\text{ g/kg}$. LD_5 及其 95%可信限为 $1.13(0.88\sim 1.45)\text{ g/kg}$. LD_{95} 及其 95%可信限为 $2.83(2.24\sim 3.57)\text{ g/kg}$.

2 结果与讨论

2.1 L-天冬氨酸锌的合成方法比较

与我们以前报道的在水中加热回流合成 1 的方法相比^[12],微波方法只耗时 10 min而在水中加热回

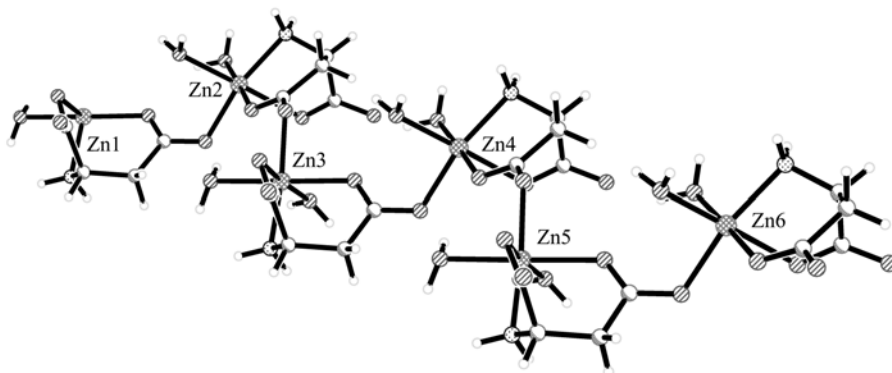


图 2 聚合物的螺旋状结构

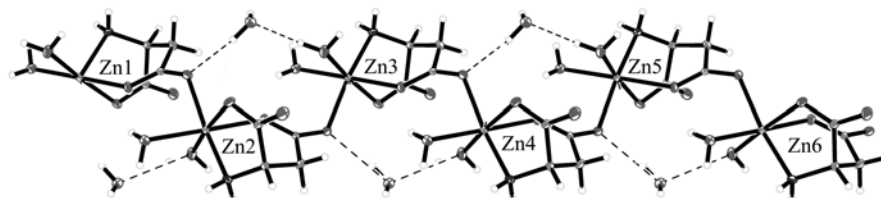


图 3 1 形成螺旋链状聚合物结构及晶体中的结晶水

表 1 1 对小白鼠的急性毒性实验

剂量/g · kg ⁻¹	对数剂量	实验小鼠数 (只)	死亡小鼠数 (只)	死亡率/%	最后几率单位
3.00	0.477	10	10	100	6.8558
2.40	0.380	10	8	80	6.0553
1.92	0.283	10	6	60	5.2549
1.54	0.188	10	3	30	4.4638
1.23	0.090	10	1	10	3.6575

流的方法须耗时 5~6 h. 同时我们还比较了合成时的最佳物料比, 发现 L-天冬氨酸锌与氧化锌的比例为 1.2 : 1 时就可达到最好的产率(98.6%). 总之, 这是一种合成 1 的方便快捷、能耗低的好方法.

2.2 产物结构分析

单晶衍射结果证明该晶体为以包含一分子结晶水的 $[\text{Zn}(\text{L-Asp})(\text{H}_2\text{O})_2]$ 为结构单元的螺旋链状聚合物, 这与单晶的元素分析结果相吻合: 以 $[\text{Zn}(\text{L-Asp})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ 为化学式计算得 C: 19.02, H: 5.19, N: 5.55%, 测得 C: 18.96, H: 5.13, N: 5.37%. 红外光谱: 该单晶的红外光谱与 L-天冬氨酸的有着显著的区别: L-天冬氨酸中, 由于氢键缔合, 在 3000 cm^{-1} 处只有一个强而宽的峰; 1690 cm^{-1} 处有羧基上的羰基吸收峰, 这说明部分羧基没有形成内盐; 1640 和 1410 cm^{-1} 的峰说明有以内盐形式存在的羧基;

1590 和 1505 cm^{-1} 的峰说明氨基是以内盐形式存在的. 而在配合物晶体中, $3326, 3259 \text{ cm}^{-1}$ 处有两条正常的 N-H 伸缩振动吸收峰, 这说明配合物中氨基不再以内盐的形式存在了. 在 3177 cm^{-1} 处有氢键缔合的 O-H 伸缩振动吸收峰; 只在 1605 和 1421 cm^{-1} 处有羧基负离子的吸收峰而无羧基上的羰基吸收峰, 这说明配体中两个羧基都参加了配位并以羧酸盐的形式存在. 3490 和 1637 cm^{-1} 处的峰说明了结晶水的存在.

2.3 单晶结构描述

非氢原子坐标和等价各向同性温度因子列于表 2, 部分键长、键角及扭角列于表 3, 氢键数据列于表 4. 分子结构图与晶胞堆积图分别见图 1~5.

标题化合物属于正交晶系, $P2(1)2(1)2(1)$ 空间群, $a = 0.7830(3), b = 0.9369(4), c = 11.599(5) \text{ nm}, \alpha = \beta =$

$\gamma = 90.00^\circ$, $V = 0.8509(6)\text{nm}^3$, $Z = 4$, $D_c = 1.955\text{ g/cm}^3$, $F(000) = 512$, $\mu = 2.289$. 如图 1 所示, 配合物的结构单元中, L-天冬氨酸的两个羧基与锌形成了螯合键, α -氨基也与锌形成配合键, 再加上两个水分子的配位, 它们形成了一个二环状配合物. 但是, 如图 3 所示, 晶体中由于一个结构单元的 L-天冬氨酸 4-位羧基上的羧基氧原子(O4)与另一结构单元中的锌离子配位导致该配合物形成了沿 b 轴无限延伸的一种螺旋链状聚合物; 这也使锌离子具有了六配位的八面体结构. 而且在这六个配位键中, 连接两个结构单元的 Zn1—O4 键键长最短, 为 $0.2057(2)\text{ nm}$. 这说明形成上述聚合物的配位键是正常的配位键. 这使得这种链状聚合物很稳定.

表 2 配合物非氢原子坐标($\times 10^4$)及热参数($\times 10^5\text{nm}^2$)

原子	x	y	z	$U(\text{eq})$
Zn1	6142.0(4)	7048.2(3)	6577.3(3)	15.60(10)
N1	8230(3)	6156(3)	5767(2)	17.7(5)
O1	4968(3)	5988(2)	5081.6(18)	23.1(5)
O2	5425(3)	4019(3)	4048(2)	30.4(6)
O3	5696(3)	5055(2)	7470.5(19)	20.4(5)
O4	6227(3)	2802(2)	7956.7(18)	22.9(4)
C1	5860(4)	4943(3)	4775(2)	16.7(6)
C2	7647(4)	4764(3)	5323(2)	15.9(6)
C3	7604(4)	3625(3)	6275(2)	19.8(6)
C4	6411(3)	3879(3)	7296(2)	14.7(6)
O5	6563(3)	9075(2)	5728.8(17)	22.5(5)
O6	7236(3)	7812(2)	8103.9(17)	26.1(5)
O7	3539(3)	4492(2)	2121(2)	26.2(5)

如图 3 所示, 晶体中的结晶水分子通过三种分子间氢键 $\text{O6—H6B}\cdots\text{O7}$, $\text{N1—H1B}\cdots\text{O7}$, $\text{O7—H7B}\cdots\text{O4}$ 将上述链状聚合物连接成二维网状结构. 在其他方向, 如图 4 所示, 还存在 $\text{N1—H1A}\cdots\text{O1}$, $\text{N1—H1A}\cdots\text{O4}$, $\text{O5—H5A}\cdots\text{O3}$, $\text{O5—H5B}\cdots\text{O1}$, O6—

$\text{H6A}\cdots\text{O2}$ 和 $\text{O7—H7A}\cdots\text{O2}$ 六种氢键, 它们将该配合物连接成了一个三维网状的超分子. 这些分子间氢键都为传统氢键, 除 $\text{N1—H1A}\cdots\text{O1}$, $\text{N1—H1A}\cdots\text{O4}$ 键长较长($>0.24\text{ nm}$), 比较弱, 其他氢键键长都在 0.22 nm 以下, 有较强的作用力.

2.4 毒性实验

据文献报道, 谷氨酸锌对小鼠灌胃给药的 LD_{50} 为 0.71g/kg , 硫酸锌对小鼠灌胃给药的 LD_{50} 为 0.245g/kg . 本实验证明 1 对小鼠灌胃给药的 LD_{50} 及其可信限为 $1.79(1.59\sim 2.02)\text{g/kg}$, 可见 1 比谷氨酸锌、硫酸锌对小鼠的急性毒性低.

表 3 1 的部分键长(nm)与键角($^\circ$)

键长			
Zn1—O4	$0.2057(2)$	O2—C1	$0.1255(4)$
Zn1—O1	$0.2063(2)$	O3—C4	$0.1254(3)$
Zn1—O6	$0.2093(2)$	O4—C4	$0.1267(3)$
Zn1—O3	$0.2164(2)$	O4—Zn1	$0.2057(2)$
Zn1—O5	$0.2164(2)$	C1—C2	$0.1546(4)$
Zn1—O1	$0.200(2)$	C2—C3	$0.1536(4)$
N1—C2	$0.1475(4)$	C3—C4	$0.1527(4)$
O1—C1	$0.1254(4)$	O3—C4	$0.1254(3)$
键角			
O4—Zn1—N1	$166.78(9)$	C1—O1—Zn1	$110.05(18)$
O4—Zn1—O6	$91.68(9)$	C4—O3—Zn1	$127.58(19)$
N1—Zn1—O6	$101.52(10)$	C4—O4—Zn1	$122.08(18)$
O4—Zn1—O3	$87.48(9)$	O2—C1—O1	$125.2(3)$
O4—Zn1—O5	$87.45(8)$	O2—C1—C2	$116.6(3)$
N1—Zn1—O5	$91.58(9)$	O1—C1—C2	$118.2(2)$
O6—Zn1—O5	$91.27(9)$	N1—C2—C3	$111.7(2)$
O3—Zn1—O5	$178.31(8)$	N1—C2—C1	$109.1(2)$
O4—Zn1—O1	$89.16(8)$	C3—C2—C1	$110.5(2)$
N1—Zn1—O1	$77.82(9)$	C4—C3—C2	$117.6(2)$
O6—Zn1—O1	$172.90(9)$	O3—C4—O4	$123.3(3)$
O3—Zn1—O1	$85.44(9)$	O3—C4—C3	$122.4(2)$
O5—Zn1—O1	$95.82(8)$	O4—C4—C3	$114.3(2)$
C2—N1—Zn1	$105.80(17)$		

表 4 氢键键长(nm)与键角($^\circ$)

D—H $\cdots$ A	D—H	H $\cdots$ A	D $\cdots$ A	D—H $\cdots$ A	坐标轴
$\text{N1—H1A}\cdots\text{O1}$	0.900	2.426	3.159	138.78	$X+1/2, -y+3/2, -z+1$
$\text{N1—H1A}\cdots\text{O4}$	0.900	2.628	3.429	148.71	$-x+3/2, -y+1, z-1/2,$
$\text{N1—H1B}\cdots\text{O7}$	0.900	2.158	3.039	166.11	$-x+3/2, -y+1, z+1/2,$
$\text{O5—H5A}\cdots\text{O3}$	0.850	2.155	2.887	144.16	$-x+1, y+1/2, -z+3/2,$
$\text{O5—H5B}\cdots\text{O1}$	0.850	2.000	2.827	164.02	$x+1/2, -y+3/2, -z+1,$
$\text{O6—H6A}\cdots\text{O2}$	0.850	1.889	2.738	176.76	$-x+3/2, -y+1, z+1/2,$
$\text{O6—H6B}\cdots\text{O7}$	0.850	1.897	2.736	168.88	$x+1/2, -y+3/2, -z+1,$
$\text{O7—H7A}\cdots\text{O2}$	0.850	1.892	2.715	162.58	
$\text{O7—H7B}\cdots\text{O4}$	0.850	1.981	2.811	165.34	$x-1/2, -y+1/2, -z+1,$

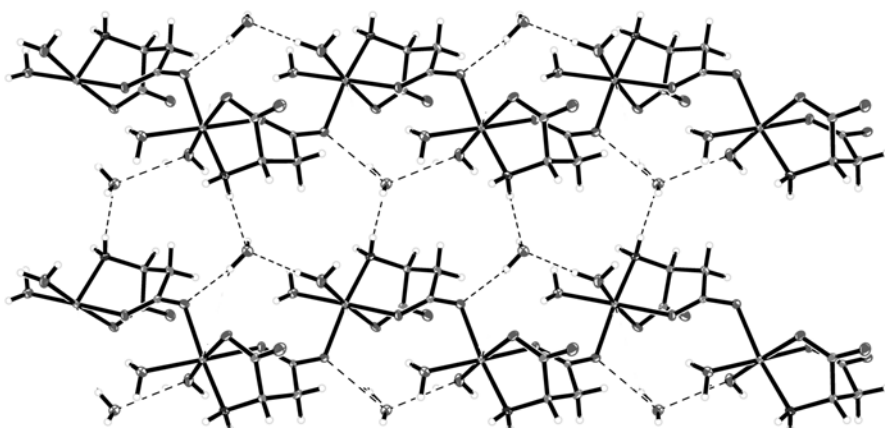


图 4 分子间氢键将聚合物链组装成网状结构的超分子

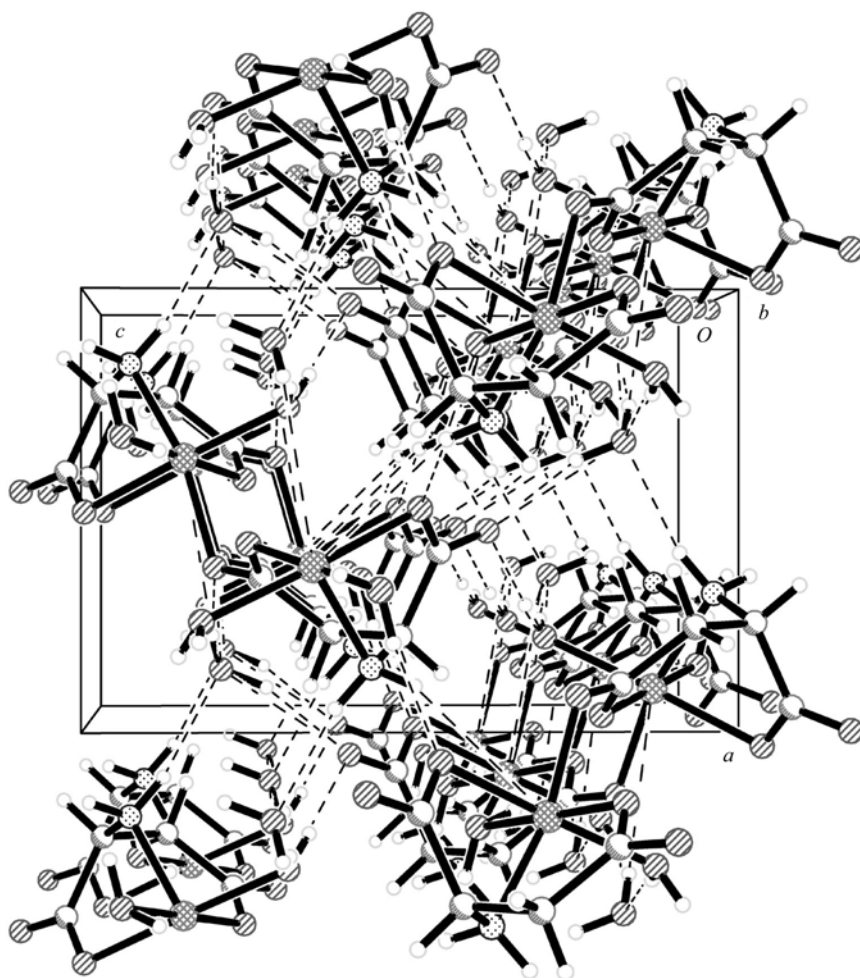


图 5 晶胞堆积图中 1 形成的三维网状的超分子结构

参 考 文 献

- 1 Prasad A S. Nutritional metabolic role of zinc. *Fed Proc*, 1967, 26(1): 172~185
- 2 Slagueiro M J, Zubillaga M B, Lysionek A E, et al. The role of zinc in the growth and development of children. *Nutrition*, 2002, 18: 510~519 [\[DOI\]](#)
- 3 Mossad S B. Zinc and the common cold: Are we close to a true? *Nutrition*, 1997, 13: 708~709 [\[DOI\]](#)
- 4 Prasad A S. Clinical and biochemical manifestations of zinc deficiency in human subjects. *J Am Coll Nutr*, 1985, 4(1): 73~82
- 5 Prasad A S. Zinc deficiency in sickle cell disease. *Prog Clin Biol Res*, 1984, 165: 49~58
- 6 Prasad A S. Discovery of zinc deficiency: Impact on human health. *Nutrition*, 2001, 17: 685~687 [\[DOI\]](#)
- 7 高胜利, 杨旭武, 陈三平, 等. $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2\text{-Leu-H}_2\text{O}$ 体系(25°C)的相平衡及新相配合物的合成与性质. *高等学校化学学报*, 2003, 24(2): 195~199
- 8 Viladkar S, Kamaluddin, Nath M. Hydrolysis of phosphate by (amino acidato)zinc complexes. *Bull Chem Soc Jpn*, 1993, 66(10): 2922~2926
- 9 Ashby C I H, Paton W F, Brown T L. Nitrogen-14 nuclear quadrupole resonance spectra of the coordinated amino group and of coordinated imidazole. Crystal and molecular structures of chloroglycylglycinato(imidazole)cadmium. *J Am Chem Soc*, 1980, 102(9): 2990~2998
- 10 贾殿赠, 杨立新, 夏 熙, 等. 微波技术在固相配位化学中的应用研究(I)—— Co(II) , Ni(II) , Cu(II) 配合在微波条件下的固相合成. *高等学校化学学报*, 1997, 18(9): 1432~1435
- 11 Lidstrom P, Tierney J, Wathey B, et al. Microwave assisted organic synthesis——a review. *Tetrahedron*, 2001, 57: 9925~9283
- 12 张有明, 白俊锋, 吕曼青, 等. 氨基酸锌的制备和性质. *化学世界*, 1997, (2): 82~84