

稀土与磺基水杨酸配合物的制备及其 药理活性的研究*

王流芳 吴集贵 邓汝温 谷贵文

(兰州大学化学系, 兰州 730000)

张训凯 李渭莉

(甘肃省药物研究所, 兰州 730000)

赵秀媛

(哈尔滨建筑工程学院, 哈尔滨 150006)

关键词 稀土配合物、磺基水杨酸、磺基水杨酸稀土配合物的药理作用

长期以来, 人们对磺基水杨酸在水溶液中与金属离子的配位行为曾进行了多方面的研究^[1], Пиркес 等人^[2]用稀土碳酸盐与磺基水杨酸反应, 制备了组成为 $RE_2(HSSA)_3 \cdot nH_2O$ 的配合物 (其中 $HSSA^{2-}$ 代表磺基水杨酸失去两个质子后的负二价离子; $n = 15-18$), 但 Лониуэктов^[3] 认为磺基水杨酸与某些稀土离子在溶液中的配合比为 1:1. 本文采用了与文献报道不同的合成方法, 成功地制备了稀土与磺基水杨酸配合物, 并对其物理化学性质以及配合物的镇痛、镇静、解热降温等药理作用进行了深入的研究.

一、化学实验部分

1. 仪器和试剂 NIC5-DX 红外光谱仪、UV-240 自动分光光度仪、DCT-Y100 型古埃磁天平; 稀土氧化物(RE_2O_3) 99.9%, 上海跃龙化工厂产品, 磺基水杨酸(H_3SSA) 分析纯.

2. 配合物的合成与组成测定 将 RE_2O_3 ($RE = La, Nd, Gd, Dy$) 与磺基水杨酸按摩尔比 $RE_2O_3/H_3SSA = 1:3$ 混合, 加入 50 ml 蒸馏水, 室温下搅拌溶解后, 放置暗处令其缓慢结晶, 过滤, 用无水乙醇洗涤沉淀三次, 真空干燥至恒重.

稀土含量采用 EDTA 滴定确定, 磺基水杨酸用 Fe^{3+} 离子显色, 比色法测定其含量, 并用常规方法进行元素分析. 配合物的组成、摩尔电导及磁化率数据列于表 1 中.

磺基水杨酸稀土配合物可溶于水、二甲基甲酰胺和二甲基亚砷; 不溶于甲醇、乙醇、乙醚、丙酮、四氯化碳、氯仿等溶剂; 配合物的摩尔磁化率及玻尔磁子数与文献值^[4]相近, 这是因为决

表 1 配合物的组成、摩尔电导及摩尔磁化率

配合物	RE(%)		H ₃ SSA (%)		摩尔电导 ($s \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$)		摩尔磁化率 χ_M	玻尔磁子数 (μ_B)		配合物 颜色
	理论值	实验值	理论值	实验值	H ₂ O 中	DMF 中		理论值	实验值	
$La_2(HSSA)_3 \cdot 11H_2O$	24.58	24.57	57.91	56.85	194.5	19.6	0	0	0	白
$Nd_2(HSSA)_3 \cdot 10H_2O$	25.68	25.72	58.36	57.26	177.0	17.7	4.5×10^{-3}	3.68	3.25	肉红
$Gd_2(HSSA)_3 \cdot 5H_2O$	29.69	29.74	61.91	60.74	177.5	17.0	2.58×10^{-2}	7.94	7.78	白
$Dy_2(HSSA)_3 \cdot 4H_2O$	30.90	31.00	62.44	61.30	228.0	21.8	4.64×10^{-2}	10.60	10.42	白

本文 1989 年 9 月 1 日收到.

* 国家自然科学基金资助项目.

定玻尔磁子数大小的主要因素是稀土 4f 轨道未成对电子数。配合物在二甲基甲酰胺中测得的摩尔电导值较小,这说明在二甲基甲酰胺中它是以非电解质形式存在的。

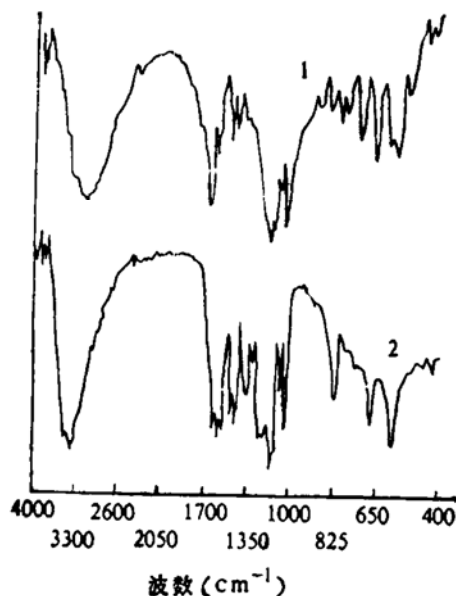


图1 配体 (H_3SSA) 及配合物的红外光谱
1. H_3SSA ; 2. $\text{Nd}_2(\text{SSA})_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$

3. 红外光谱分析

磺基水杨酸及其稀土(以钕为例)配合物的红外光谱见图1。

文献[1]曾对磺基水杨酸稀土配合物的红外光谱作过报道。我们的研究结果是,磺基水杨酸的羧基特征吸收峰 (1668.4cm^{-1}), 在稀土配合物中消失, 而出现了羧酸根离子的反对称伸缩振动吸收峰 (1558.8cm^{-1}) 和对称伸缩振动吸收峰 ($1355.4, 1378.4\text{cm}^{-1}$), 这说明稀土离子代替了羧酸中的氢离子; 比较稀土配合物与自由配体单钠盐的红外光谱还发现, 磺酸基的吸收带相同 ($\nu_{\text{s}(\text{SO}_3^-)}, 1159.5\text{cm}^{-1}$, $\nu_{\text{s}(\text{SO}_3^-)}, 1044\text{cm}^{-1}$), 这说明配合物中 $-\text{SO}_3\text{H}$ 中的氢发生了离解。另外, 磺基水杨酸在配位前后, 由于 $-\text{OH}$ 的变形振动发生了较大的位移, 所以可断定 $-\text{OH}$ 基也参与了配位。由此可以认为磺基水杨酸是羧基负

离子和酚氧以二齿配位方式参与了对稀土离子的配位。

二、药理试验部分

1. 参照药典异常毒性检查法^[7]

以阿斯匹林为毒性参照系数, 分别作 0.5g/kg 和 0.25g/kg 两个剂量级以及 24、48h 两个时间观察间隔的腹腔注射给药的安全试验, 以 48h 存活为合格。结果表明, 磺基水杨酸钬 (III) 达不到 0.5g/kg , 而钕 (III) 及混合稀土 (III) 的磺基水杨酸配合物均达到 0.5g/kg , 说明磺基水杨酸钬的毒性比阿斯匹林至少大一倍左右, 而钕 (III) 及混合稀土的磺基水杨酸配合物的毒性与阿斯匹林基本接近, 需进一步做药效研究。

2. 磺基水杨酸化合物的 LD_{50} 测定

实验按照 Horn 的方法^[6]进行, 观察 72h 小鼠的存活、死亡情况。结果是: 磺基水杨酸混合稀土的 LD_{50} 为 1.41g/kg , 95% 可信限为 $0.891-2.41$; 磺基水杨酸钕的 LD_{50} 为 1.12g/kg , 95% 可信限为 $0.542-2.32$ 。

按 Horn 氏法测定的磺基水杨酸混合稀土与磺基水杨酸钕, 两者的 LD_{50} 值按化学物质急性毒性分级表衡量属微毒级, 这两种药在 0.316g/kg 腹腔注射时均未出现刺激症状。磺基水杨酸混合稀土在 1g/kg 腹腔注射时出现扭体, 而磺基水杨酸钕配合物则无此现象。

3. 镇痛试验

按热板法进行镇痛试验^[7], 并依下列公式计算痛阈提高百分率:

$$\text{痛阈提高百分率} = \frac{\text{给药前痛觉反应时间} - \text{给药后痛觉反应时间}}{\text{给药前痛觉反应时间}} \times 100\%$$

结果表明, 磺基水杨酸混合稀土镇痛作用较强, 起效快, 10 min 即达 120%, 30 min 可达最高峰 151%, 120 min 仍能保持 97.1%; 磺基水杨酸钕起效也较快, 10 min 达 109.9%; 磺基水杨酸钬起效较慢, 90 min 达 110%, 120 min 达最高峰 127.7%; 阿斯匹林组 120 min 才达最高峰 98.4%; 吐温-80 组痛阈提高效率不显著。

4. 镇静试验^[6] 方法: 取体重 18—20 g 小鼠随机均分组, 每组 7 只, 雌雄均有, 于腹腔给药 30 min 后, 再腹腔注射戊巴比妥钠 3×10^{-2} g/kg (0.3%, 0.01 cm³/10 g), 以反正反射消失 1 min 以上为睡眠动物, 记录各鼠反正反射开始消失时间和恢复时间, 计算睡眠时间, 按下式求提高睡眠时间百分率:

$$\text{提高睡眠时间百分率} = \frac{\text{给药组睡眠时间} - \text{吐温组睡眠时间}}{\text{吐温组睡眠时间}} \times 100\%$$

结果: 钹 (III)、混合稀土 (III) 的磺基水杨酸盐有显著提高睡眠百分率的作用 (见表 2)。

表 2 镇静实验结果

组 别	小鼠只数	睡眠时间 (min)	提高睡眠时间 (%)
0.4% 吐温水	10	37.9	0
磺基水杨酸钹 (III)	8	65.8	73.6
磺基水杨酸混合稀土 (III)	9	56.4	47.7

从表 2 看出, 磺基水杨酸混合稀土较磺基水杨酸钹的镇静作用略弱, 从而可缓和该类药物对中枢抑制过强的药理作用。

5. 磺基水杨酸配合物的解热作用 阿斯匹林、磺基水杨酸钹、磺基水杨酸混合稀土均按 1 g/10 cm³ 配制备用; 伤寒副伤寒疫苗由兰州生物制品研究所提供。动物为 1.5 kg 以上同毛色家兔。

按文献[8]方法进行解热实验, 由下式求算降温百分率:

$$\text{降温百分率} = \frac{\text{平均升温度数} - \text{给药后平均降温度数}}{\text{平均升温度数}} \times 100\%$$

结果: 给药组的情况是, 磺基水杨酸钹、磺基水杨酸混合稀土的降温百分率均比阿斯匹林高, 它们在 30、60、120 min 的降温百分率分别是: 磺基水杨酸混合稀土为 134、297、500%; 磺基水杨酸钹为 76.9、128、247%; 而阿斯匹林仅为 43.2、53.6、128%。由此看出, 磺基水杨酸稀土配合物具有非常显著的解热降温作用, 同等剂量的阿斯匹林的解热作用远比磺基水杨酸稀土化合物弱。

致谢: 感谢王洪研究员对本文的帮助, 任艳平参加部分实验工作。

参 考 文 献

- [1] *Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry, Sc, Y, La-Lu Rare Earth Elements*, D5, 8th edition, 1984, 295.
- [2] Пиркес С. Б., Шистакова М. Т., *ЖНХ*, 14 (1969), 4: 895.
- [3] Лонузков Н. С., Меакова С. Ф., *ЖНХ*, 10 (1965), 1588.
- [4] 苏锵、王鸿燕等, *中国稀土学报*, 3 (1985), 3: 33—37.
- [5] 中华人民共和国药典, 人民卫生出版社, 1985 年版, 附录 86—87.
- [6] Horn, H. J., *Biometrics*, 1956, 12: 311—322.
- [7] Woolfe, J. et al., *Pharmacol. Exp. Ther.*, 80 (1944), 300.
- [8] 药理学实验, 人民卫生出版社, 1985, 23—34.