

李加民, 鲁祥, 张洪彪, 等. 新型庚酰基吡唑啉酮的合成及晶体性能表征[J]. 湖南科技大学学报(自然科学版), 2019, 34(2): 102-107. doi: 10.13582/j.cnki.1672-9102.2019.02.014

Li J M, Lu X, Zhang H B, et al. Synthesis and Performance Exploration of Pyrazolone Derivatives [J]. Journal of Hunan University of Science and Technology (Natural Science Edition), 2019, 34(2): 102-107. doi: 10.13582/j.cnki.1672-9102.2019.02.014

新型庚酰基吡唑啉酮的合成及 晶体性能表征

李加民*, 鲁祥, 张洪彪, 常笑

(东北林业大学 理学院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 本文以 1-苯基-3-甲基-吡唑啉酮-5 (PMP) 含氮五元杂环为母体, 选取含 7 个碳的直链烃为取代基, 采用 Jensen 合成法, 合成出新型的吡唑啉酮衍生物 1-苯基-3-甲基-4-庚酰基吡唑啉酮-5 (HL). 应用元素分析对产物进行组成测试, 并将获得的单晶在单晶 XRD 衍射仪内进行结构分析, 发现晶体属于单斜晶系, 空间群为 P 21/c, 晶胞参数 a, b, c 分别为 0.850 02(9), 0.840 90(9), 2.223 6(2) nm, 晶胞中独立原子的个数 $Z=4$, 品质因子 $S=1.082$. 同时运用热重分析、红外光谱分析和荧光光谱对其进行表征, 并对其电化学性能和生物学特性进行了探索.

关键词: 庚酰基吡唑啉酮; 晶体结构; 荧光光谱; 电化学性质

中图分类号: O626.21 文献标志码: A 文章编号: 1672-9102(2019)02-0102-06

Synthesis and Performance Exploration of Pyrazolone Derivatives

Li Jiamin, Lu Xiang, Zhang Hongbiao, Chang Xiao

(College of Science, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China)

Abstract: A novel pyrazolone derivative, 1-phenyl-3-methyl-4-heptanoyl pyrazolone-5 (HL), was synthesized by Jensen synthesis method, using 1-phenyl-3-methyl-4-heptanoyl pyrazolone-5 (PMP) as the parent and seven carbon-containing straight-chain hydrocarbons as substituents. The composition of the product was tested by elemental analysis, and the structure of the obtained single crystal was analyzed by single crystal XRD diffractometer. It was found that the crystal belong to monoclinic system, space group is P 21/c, cell parameters a, b and c were 0.850 02(9), 0.840 90(9), 2.223 6(2) nm, the number of independent atoms Z in a structure cell was 4, the quality factor S was 1.082, respectively. At the same time, it is characterized by thermogravimetric analysis, infrared spectroscopy and fluorescence spectroscopy, and its electrochemical and biological properties are also explored.

Keywords: heptanyl pyrazolone; crystal structure; fluorescence spectrum; electrochemical properties

吡唑啉酮化合物结构内含氮杂环, 其酰基衍生物属于 β 二酮类螯合物配体, 拥有 O 和 N 等多个配位中心, 同主、副族金属离子可形成金属配合物, 并对与其配位的金属离子具有萃取功能. 由于吡唑啉酮 4-位上亚甲基活性强, 可以与不同的基团缩合, 其衍生物呈现多样化, 并由其结构的特殊性一直受到研究者的青

收稿日期: 2018-11-07

基金项目: 东北林业大学创新创业项目资助(201810225468)

* 通信作者, E-mail: lijiamin009@126.com

睐^[1-2].Guo J等^[3]合成4种具备光致变色特性的衍生物,仅改变了苯环上的取代基.Costes等^[4]在三氯氧磷作用下制备的4-酰基吡唑啉酮缩乙二胺衍生物并发现该类衍生物的配合物有较强抑菌活性.Babür B^[5]开辟了运用香豆素-吡唑啉酮单甲基比色法和开启荧光比例探针 C-3 进行生物素检测.吡唑啉酮因其独特的结构特点,丰富的配位方式,所以大量应用于医学^[6-10]、检测分析^[11-13]和材料科学等领域.环上的 N 原子与苯基相连后,具有解热、镇痛等生理活性.李锦州等^[14]将新设计出的4-呋喃-5-吡唑啉酮应用于抑菌实验,发现产物具备抗菌和抗真菌性能.众多研究的衍生物中,以引入的杂环类取代基为主,直链脂肪烃基较少,本文设计以1-苯基3-甲基-吡唑啉酮-5(PMP)为前驱体,将庚酰基为衍生物取代基,获得新型的4-庚酰基吡唑啉酮化合物,并进行了晶体结构、电化学性能、热力学性能、生物学特性和光谱性质的研究.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

EA1112 元素分析仪(美国 Thermo Electron 公司);Bruker-SMART-APEX1000CCD 单晶衍射仪(德国 Bruker 公司);TG/DTA 差热热重分析仪(美国 PE 公司);F4500 荧光分光光度计(日本日立公司);Perkin-Elmer1730 FTIR 红外光谱仪(美国 PE 公司);CHI660B 电化学工作站(中国上海辰华公司).

吡唑啉酮为化学纯,水为三次蒸馏水,其余试剂均为分析纯.

1.2 HL 的合成

在安装好回流装置的 250 mL 三口瓶中,加入 25.0 g(0.143 mol)的 PMP,140 mL 的 1,4-二氧六环,将后者作为溶剂,加热,使 PMP 全部溶解,得橙黄色溶液.稍冷后再加入 20 g 的 Ca(OH)₂,继续加热至溶液再次沸腾且颜色加深,接着滴加庚酰氯 25 mL,溶液继续回流 4 h.冷却至室温,向三口瓶中加入盐酸溶液(1:1),至瓶中物质全部溶解,加水搅拌,浅黄色沉淀过滤得产品,产率为 71%,熔点为 78.4~78.9 °C.反应流程如图 1 所示.对 C₁₇H₂₂N₂O₂(分子量为 286.37)进行元素分析,结果表明:C 元素测量百分含量为 71.21%,理论值为 71.24%;H 元素测量百分含量为 7.56%,理论值为 7.68%;N 元素测量百分含量为 9.75%,理论值为 9.78%.采用溶液挥发法培养晶体,3 周后获取呈针状的晶体,测试晶体结构.CCDC 号:773273.

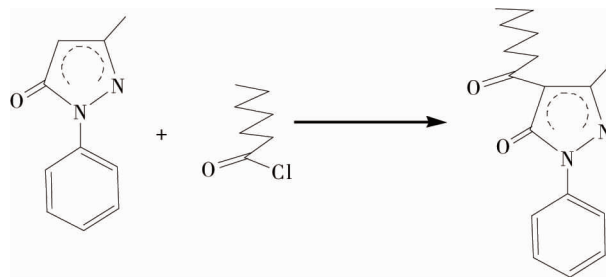


图 1 HL 的反应流程

1.3 HL 的电化学测试

在 50 mL 电解池中,置入三电极(悬汞电极、铂片电极和甘汞电极),将 0.1 mL,10⁻² mol · L⁻¹ HL 的乙醇溶液加入 20 mL 的 HAc-NaAc 缓冲溶液(pH 5.5),25 °C,通高纯氮气 5 min 排除氧气附加搅拌功能,并用线性扫描溶出伏安法测其电化学性能.

1.4 HL 的生物学特性

测试化合物对大肠杆菌(ATCC 8739)、金黄色葡萄球菌(ATCC 6538)、枯草芽孢杆菌和表皮葡萄球菌的抑制作用.用 DMF 作为溶剂,分别配制浓度为 5.00,1.00,0.10 和 0.01 mg · mL⁻¹ 的 HL 的待测溶液.在涂抹菌液的平板上等距离垂直放置 4 个牛津杯,并向其中移入 100 μL 上述溶液,做好标记,于 37 °C 培养箱中培养 24 h 后取出,用电子尺测量抑菌圈直径(mm),平行测试 3 次求算平均值.同时测量氯霉素的抑菌圈直径作为参照.

2 结果与讨论

2.1 HL 的晶体结构

2.1.1 晶体结构的测定与修正

选取 0.20×0.20×0.18 mm 规格的单晶,应用 X 射线衍射仪进行结构测试,以 Mo 靶 X-ray 射线(波长 λ=0.071 073 nm)作为 X-光管,以 ω-2θ 方式进行扫描.设置液氮低温系统参数:试验温度 273(2) K;控温精度:± 0.1 K,在 Bruker-SMART1000CCD 单晶衍射仪上收集衍射范围为 2.59° ≤ θ ≤ 28.18° 的数据.衍射

数据利用 TEXSAN 程序还原收集, SADABS 程序进行经验吸收校正. 分别用直接法和理论加氢法得到非氢原子的初结构和碳原子上的氢原子, 傅里叶图确定非碳原子上的氢. 分子晶体结构(见图 2)和堆积图(见图 3)运用 SHELX 97, Mercury 2.4 和 Diamond 3.0 软件完成.

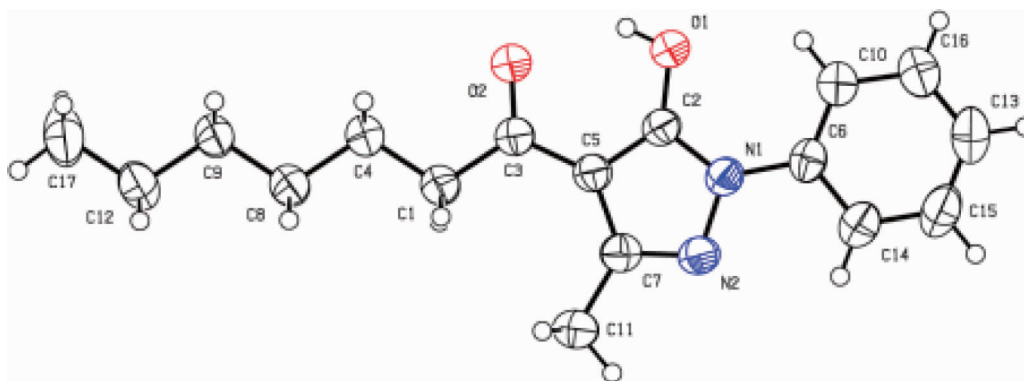


图 2 HL 的晶体结构

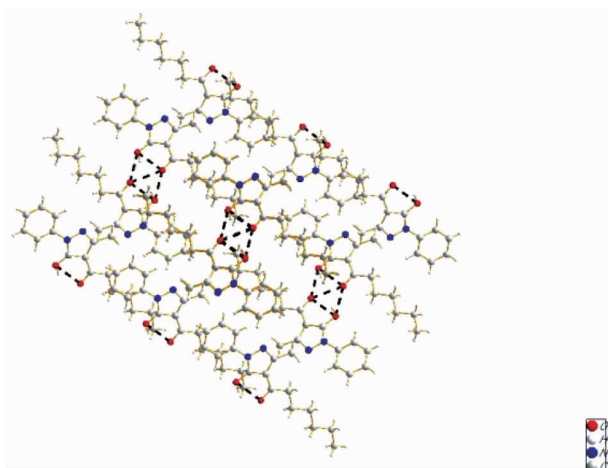


图 3 HL 的二维平面

2.1.2 晶体结构解析

晶体解析数据见表 1 所示, 单斜晶系, $R_1 = 0.039\ 3$, $R_2 = 0.111\ 2$, 品质因子 $S = 1.082$, 空间群为 $P\ 21/c$, 晶胞参数 $a = 0.850\ 02(9)\ \text{nm}$, $b = 0.840\ 90(9)\ \text{nm}$, $c = 2.223\ 6(2)\ \text{nm}$, 晶胞中独立原子的个数 $Z = 4$, 晶胞体积为 $1\ 587.6(3)\ \text{nm}^3$, 最大、最小残余电子密度峰分别为 1.49×10^{-4} 和 $-1.77 \times 10^{-4}\ \text{e} \cdot \text{nm}^{-3}$.

表 1 HL 的主要晶体学参数

名称	参数	名称	参数
分子式	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	晶体尺寸/mm	$0.20 \times 0.20 \times 0.18$
分子量	286.37	钼靶的波长/nm	0.071 073
温度/K	273(2)	2θ 范围/ $^\circ$	2.59~28.18
晶系	Monoclinic	指数范围	$-10 \leq h \leq 11, -11 \leq k \leq 11, -27 \leq l \leq 29$
空间群	$P\ 21/c$	收集衍射点	11 492
$a, b, c/\text{nm}$	0.850 02(9), 0.840 90(9), 2.223 6(2)	独立衍射点	3 273 [$R(\text{int}) = 0.014\ 8$]
$\alpha, \beta, \gamma/^\circ$	90, 92.731 0(10), 90	S	1.082
V/nm^3	1.587 6(3)	完整性=26.50	99.70%
密度/ $(\text{g} \cdot \text{m}^{-3})$	1.198	最终偏差因子 [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.039\ 3, R_2 = 0.111\ 2$
Z	4	最终偏差因子 (all data)	$R_1 = 0.049\ 1, R_2 = 0.117\ 0$
吸收系数/ mm^{-1}	0.079	最后残峰/ $\text{e} \cdot \text{nm}^{-3}$	$1.49 \times 10^{-4}, -1.77 \times 10^{-4}$
$F(000)$	616		

2.1.3 HL 结构分析

配体 HL 的键长和键角如表 2 所示,从图 2 和表 2 可以看出:1-C2 为典型的 C-O 单键,O2-C3 为典型的 C=O 双键,键长分别为 0.112 8(13) 和 0.123 12(14) nm,吡唑环 N2,N1,C2,C5 和 C7 的平面方程: $-6.449\ 987x + 6.484\ 29y - 6.729\ 607z = 1$.吡唑环上的 C5,C7 距吡唑环平面距离分别为 0.002 和 0.002 nm,为平面构型,基本上处于吡唑环平面上.吡唑环内的键长均处于单双键之间,分别为 N1-C2:0.134 44(15) nm;N1-N2:0.139 30(13) nm;N2-C7:0.131 33(15) nm;C3-C5:0.144 65(16) nm;C5-C7:0.142 43(15) nm.环内键角分别为 C2-N1-N2:110.05(9)°;C7-N2-N1:106.07(9)°;N2-C7-C5:111.46(10)°;C2-C5-C7:103.92(10)°;N1-C2-C5:108.49(10)°.键角介于 104°~112°,低于正五边形的内角 180°,表明吡唑啉酮环具有良好的共轭性和共平面性.多聚体呈片状简单的二维平面分子,依赖分子间作用力堆积而成.

表 2 配体 HL 的键长和键角

键/角名称	键长/nm	键角/(°)	键/角名称	键长/nm	键角/(°)
O1-C2	0.132 18	13	N1-C2	0.134 44	15
N1-N2	0.139 30	13	N1-C6	0.143 10	15
N2-C7	0.131 33	15	O2-C3	0.123 12	14
C3-C5	0.144 65	16	C5-C7	0.142 43	15
C2-N1-N2	110.05	9	C7-N2-N1	106.07	9
N2-C7-C5	111.46	10	C2-C5-C7	103.92	10
N1-C2-C5	108.49	10			

2.2 热力学稳定性研究

空气为保护气,在 30~800 °C 温度范围内,升温速度 10 °C/min,参比物:Al₂O₃.测试 HL 的热力学稳定性,结果见图 4.由图中可以看出:配体 HL 的 TG 曲线在 150 °C 之前没有发生变化,说明配体 HL 在 150 °C 未失重;温度升至 150 °C,TG 曲线开始迅速下滑,DTA 曲线上出现一个放热峰,该失重温度应该是它的分解温度;继续加热到 291 °C,TG 曲线不再发生变化达到恒重,失重率达 99.38%,接近 100%,氧化分解的最终产物为 CO₂ 和 H₂O.

2.3 荧光光谱研究

HL 在紫外灯照射下呈黄色,表明此化合物在固态下具有光致变色的性质,将其配制成浓度为 $1 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 左右的乙醇溶液,测试激发和发射光谱,波长扫描范围为 200~600 nm,结果见图 5.最大激发波长(λ_{EX})和最大发射波长(λ_{EM})分别为 321,440 nm,表明 HL 具有成为荧光材料的前景,也可运用荧光猝灭法实现对金属离子进行定量分析.对比 1-苯基-3-甲基-己酰基吡唑啉酮-5^[15](HL₁)的最大激发波长(λ_{EX})和最大发射波长(λ_{EM})分别为 394,442 nm.可以得出结论:最大激发波长(λ_{EX})减小,最大发射波长(λ_{EM})减小但变化不大,可能是因为碳链增长导致了对它激发波长发生变化.

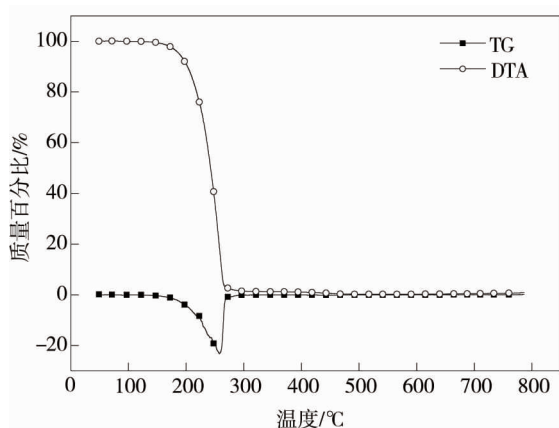


图 4 HL 的 TG-DTA 曲线

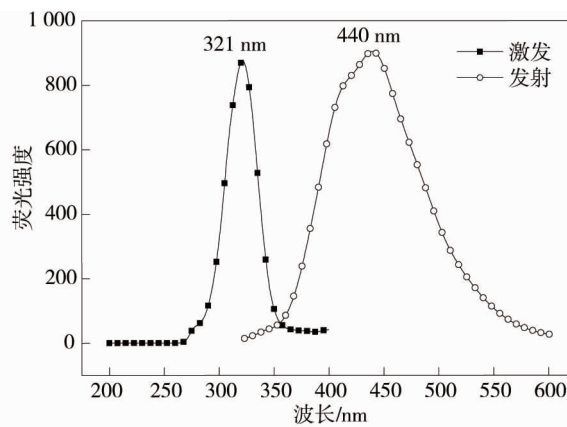


图 5 HL 的荧光光谱

2.4 HL 红外光谱研究

采用 KBr 压片法,在 $4\ 000\sim 500\ \text{cm}^{-1}$ 波数范围内,测定其红外光谱,结果如图 6 所示.在 $3\ 200\ \text{cm}^{-1}$ 处出现了羟基的振动吸收峰,说明 HL 以烯醇式结构存在, $1\ 594\ \text{cm}^{-1}$ 处归属于羰基的伸缩振动,2 个羰基与吡唑环产生共轭效应,使其吸收峰位置发生了红移. $1\ 499\ \text{cm}^{-1}$ 处为吡唑酮螯合环上 $\text{C}=\text{C}=\text{C}$ 振动吸收峰. $1\ 631, 1\ 459\ \text{cm}^{-1}$ 的吸收峰为苯环的骨架伸缩振动产生.

2.5 HL 电化学性能探究

在 CHI660B 电化学工作站用线性扫描溶出伏安法进行单扫示波极谱的阴极化扫描,设定参数电压在 $-0.80\sim -1.20\ \text{V}$ (参比电极为饱和甘汞电极) 范围内,其极谱峰曲线见图 7 所示.

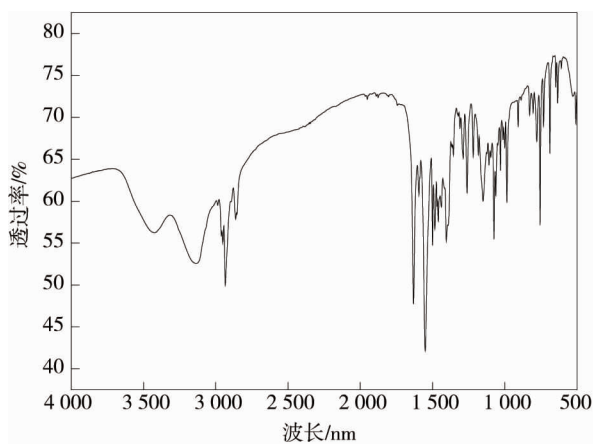


图 6 HL 的红外光谱

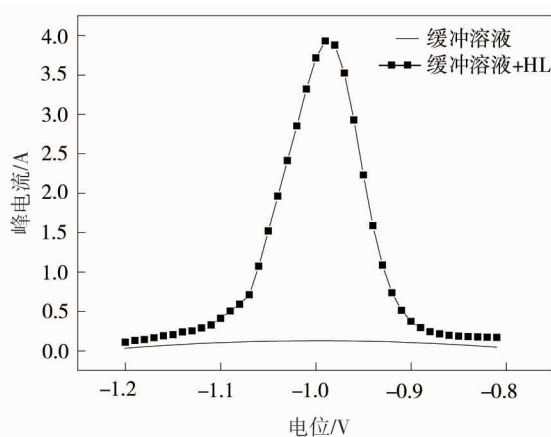


图 7 HL 电化学测试

由图可知:与仅有缓冲溶液的曲线和加入 HL 的曲线对比,发现产物在参数电压 $E_p = -0.98\ \text{V}$ 处出现强的还原峰,说明其在电极上发生相应的电化学反应过程,并且已知对于线性扫描溶出伏安过程,溶出峰电流为

$$I_p = k_2 m h^2 A v t C.$$

式中: I_p 为溶出峰电流; k_2 为常数; m 为传质系数; h 为溶出时电极反应的电子转移数; A 为汞膜电极的面积; v 为溶出时电位扫描速度; t 为电解富集时间; C 为待测物浓度.

由此可以判断 HL 可利用其吸附波或电极修饰应用于物质的电化学测试分析.

2.6 HL 生物学性能探究

通过体外测试化合物对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草杆菌和表皮葡萄球菌 4 种人类病原菌的抗菌活性,与标准广谱抗生素氯霉素进行了比较,结果见表 3 和图 8.表 3 中化合物对不同菌株的抑菌圈不尽相同,发现该化合物的抑制作用因菌种不同而不同,其中对金黄色葡萄球菌的抑菌圈直径最大为 $25\ \text{mm}$,与氯霉素活性相近,对表皮葡萄球菌的抑菌圈直径最小为 $19\ \text{mm}$,但氯霉素对表皮葡萄球菌显示出更大活性,其抑菌圈直径为 $26\ \text{mm}$,较高的抑菌作用可能是因为该化合物对细菌的呼吸作用起到了干扰,从而阻断了菌细胞蛋白质的合成,限制了菌株的进一步生长.

表 3 化合物和氯霉素的抗菌活性

菌株	抑菌圈直径/mm	
	化合物	氯霉素
大肠杆菌	22	23
金黄色葡萄球菌	25	23
枯草杆菌	20	24
表皮葡萄球菌	19	26

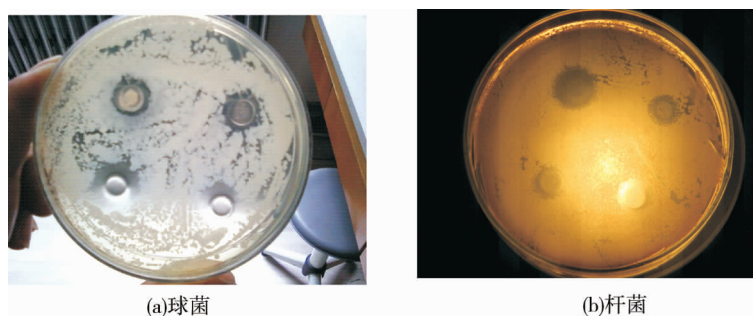


图8 球菌和杆菌的抑菌圈

3 结论

1) 4-庚酰基吡唑啉酮晶体为单斜晶系,其光致变特性可用作生物素检测且具有广谱抗菌性能。

2) 研究中尚待解决的问题是尚不明确 pH 对产物合成的影响。

3) 与以往的研究工作相比,本文在吡唑啉酮衍生物的合成方面使用了庚酰氯,成功测试出该研究方向的晶体数据,为以后的深入探究打下了理论基础和实验基础。

参考文献:

- [1] Guo Y L, Dou W, Wang Y J, et al. Synthesis, characterization and luminescence properties of rare earth complexes with a new bi-phenylamide[J]. *Journal of Luminescence*, 2013, 135(9):84-88.
- [2] Dai M, Xiao H, Ye C, et al. Synthesis and luminescence properties of terbium complexes based on 4-acyl pyrazolone derivatives[J]. *Journal of Luminescence*, 2017, 188:223-229.
- [3] Guo J, Yuan H, Jia D, et al. Synthesis and improved photochromic properties of pyrazolones in the solid state by incorporation of halogen[J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2017, 171: 149-154.
- [4] Maurya R C, Sumita Rao N. Synthesis and Characterization of Octa-coordinated Cis-dioxomolybdenum(VI) Complexes with Some Novel Schiff Bases Derived from 4-Acyl-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-ones and 4-amino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one[J]. *Proc Indian Acad Sci*, 1996, 108(3): 284-294.
- [5] Babür B, Seferoğlu N, Öcal M, et al. A novel fluorescence turn-on coumarin-pyrazolone based monomethine probe for biothiol detection[J]. *Tetrahedron*, 2016, 72(30):4498-4502.
- [6] Parmar N, Teraiya S, Patel R, et al. Synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of some 5-pyrazolone based Schiff bases[J]. *Journal of Saudi Chemical Society*, 2015, 19(1):36-41.
- [7] Milite C, Feoli A, Sasaki K, et al. A Novel Cell-Permeable, Selective, and Noncompetitive Inhibitor of KAT3 Histone Acetyltransferases from a Combined Molecular Pruning/Classical Isosterism Approach[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 58(6): 2779-2798.
- [8] Wang Y, Miao X, Liu Y, et al. Dysregulation of histone acetyltransferases and deacetylases in cardiovascular diseases[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 2014(1):641979.
- [9] Hay D, Fedorov O, Martin S, et al. Discovery and optimization of small-molecule ligands for the CBP/p300 bromodomains[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2014, 136(26): 9308-9319.
- [10] Lu X, Deng Y, Yu D, et al. Histone acetyltransferase p300 mediates histone acetylation of PS 1 and BACE1 in a cellular model of Alzheimer's disease[J]. *PLOS ONE*, 2014, 9(7): e103067.
- [11] Samant S A, Courson D S, Sundaresan N R, et al. HDAC3-dependent reversible lysine acetylation of cardiac myosin heavy chain isoforms modulates their enzymatic and motor activity[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2015, 290(10): 6009.
- [12] Jain S, Wei J, Mitrani L R, et al. Auto-acetylation stabilizes p300 in cardiac myocytes during acute oxidative stress, promoting STAT3 accumulation and cell survival[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2012, 135(1): 103-114.
- [13] McKinsey T A. Targeting inflammation in heart failure with histone deacetylase inhibitors[J]. *Molecular Medicine*, 2011, 17(5/6): 434.
- [14] Li J Z, Yu W J, Li G. Synthesis, Characterization and Bioactivity of Rare Earth Complexes with Bis-Schiff Base from Thenoylpyrazolone[J]. *Chinese Journal of Applied Chemistry*, 2000, 17(3): 280-283.
- [15] 李加民. 4-己酰基吡唑啉酮及其金属配合物晶体结构与性质研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨师范大学, 2010.