

酰基吡唑啉酮配合物的合成、结构、量化计算及生物活性

张欣 徐海珍 王瑾玲* 缪方明

(天津师范大学化学与生命科学学院, 天津 300074)

翁林红 冷雪冰

(南开大学元素有机化学研究所, 国家元素有机化学重点实验室, 天津 300071)

在溶液中合成了 1-苯基-3-甲基-4-苯甲酰基-吡唑啉酮-5 (HPMBP) 的 Co(II)、Ni(II)、Cu(II)、Zn(II)配合物, 对配合物进行了元素分析和红外光谱表征。用 X 射线衍射方法测定了 Zn(II)配合物的晶体结构, 用密度泛函方法对 Co(II)及 Zn(II)配合物进行了量子化学计算, 生物活性实验表明四种配合物对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌均有一定的抗菌作用。

关键词: 1-苯基-3-甲基-4-苯甲酰基-吡唑啉酮-5 合成及结构 量化计算
抑菌活性
分类号: O614

酰基吡唑啉酮作为金属离子的优良萃取剂, 已被广泛研究和应用^[1]。近年来发现该类化合物与过渡金属及稀土金属的配合物具有明显的生物活性^[2, 3]。母体上的 N 引入苯基后可表现出解热镇痛和杀菌作用, 这与微量金属的配位有关。文献报道了几个 1-苯基-3-甲基-4-苯甲酰基-吡唑啉酮-5 (HPMBP) 与稀土金属及过渡金属 Cu(II)配合物的晶体结构^[4, 5], 未见 HPMBP 与其它过渡金属配合物结构及生物活性的报道。为进一步研究其结构与性能、生物活性的关系, 本文合成了 HPMBP 与 Co(II)、Ni(II)、Cu(II)、Zn(II)的配合物, 测定了配合物对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌活性, 同时研究了 Zn(II)与 HPMBP 配合物的晶体结构, 并对 Co(II)及 Zn(II)配合物进行了量子化学计算。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

实验所用试剂均为分析纯级。Perkin-Elmer-2400 元素分析仪(美国), Perkin-Elmer-1700 红外分光光度计(美国), SMART-1000CCD 衍射仪(德国)。

1.2 配合物的合成

将 0.2mmol 配体溶于适量热 95% 乙醇溶液中, 缓慢滴加到 0.1mmol 金属硝酸盐的 95% 乙醇溶液中, 加热搅拌回流 2 小时, 静置、冷却、过滤得到不同颜色粉末状化合物。将粉末状化合物分别溶于 DMF 溶剂中, 缓慢蒸发, 得到不同颜色的晶体。

1.3 晶体结构的测定

收稿日期 2001-02-21。收修改稿日期: 2001-04-12。

天津市自然科学基金(No. 003601711)。

* 通讯联系人。E-mail: wangjinling43@eyou.com

第一作者: 张欣, 女, 38岁, 硕士, 副教授, 研究方向: 结构化学。

常温下 Zn(II)配合物在 DMF 溶剂中缓慢蒸发得无色方形单晶体。选取 $0.22 \times 0.14 \times 0.18 \text{ mm}^3$ 大小的单晶用于 X 射线衍射实验, 实验温度为 293K。使用 SMART-1000CCD 衍射仪收集强度数据, Mo K α 射线 ($\lambda = 0.07107 \text{ nm}$), 采用 $\omega/2\theta$ 扫描方式, 收集 $2.14^\circ \leq \theta \leq 25.02^\circ$ 范围内的独立衍射点 4435 个, 其中 $I \geq 2\sigma(I)$ 者 2592 个。晶体学数据如下: 单斜晶系, 空间群 $P2_1/n$, $a = 1.0139(7)$, $b = 0.9435(7)$, $c = 1.9024(15) \text{ nm}$, $\beta = 90.60(1)^\circ$, $V = 1.8199 \text{ nm}^3$, $Z = 2$, $D_c = 1398 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$, $\mu = 0.732 \text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 800$ 。最终偏差因子 $R_1 = 0.0314$, $wR_2 = 0.0937 \{w = 1/[\sigma^2(F_o)^2 + (0.14079P)^2 + 0.3033P]\}$, $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, $\Delta/\sigma_{\max} = 0.004$, $S = 0.980$ 。在最终差值电子密度图上最高和最低峰分别为 460 和 $-274 \text{ e} \cdot \text{nm}^{-3}$ 。全部计算在 PC 机的 WINGX 界面^[6]上使用 SHELX-97 程序^[7,8]完成。

2 结果与讨论

2.1 配合物的元素分析和红外光谱

表 1 列出了配合物颜色及元素分析结果。元素分析表明, 配合物的组成为 $\text{M}(\text{PMBP})_2 \cdot x\text{DMF}$ ($\text{M} = \text{Co}, \text{Ni}, \text{Cu}, \text{Zn}$)。

表 1 配合物的元素分析结果

Table 1 Results of Elemental Analysis of the Complexes (Calculated Value is in Brackets) %

complex	colour	C	H	N
$\text{Co}(\text{PMBP})_2 \cdot 2\text{DMF}$	light pink	63.45(63.19)	5.14(5.27)	11.25(11.06)
$\text{Ni}(\text{PMBP})_2 \cdot 2\text{DMF}$	green	63.33(63.21)	5.19(5.27)	11.14(11.06)
$\text{Cu}(\text{PMBP})_2$	yellow green	66.19(66.07)	4.13(4.24)	9.10(9.15)
$\text{Zn}(\text{PMBP})_2 \cdot 2\text{DMF}$	white	62.92(62.66)	5.03(5.22)	11.08(10.97)

用 KBr 压片法进行红外光谱测定, 将配合物的红外光谱与自由配体的红外光谱相比较, 由于配体的两个 $\text{C}=\text{O}$ 中的氧原子与金属原子配位, 使其中的峰由配体的 1637 cm^{-1} 移至配合物的 $1605 \sim 1609 \text{ cm}^{-1}$, 配体中很明显的 $\nu_{\text{O-H}}$ 吸收峰^[9]在配合物中消失, 说明配体是以烯醇式去质子的形式 ($-\text{C}=\text{C}-\text{O}^-$) 与金属离子配位, 同时配合物的红外谱图中在 $300 \sim 500 \text{ cm}^{-1}$ 处出现了 $\nu_{\text{M-O}}$ 峰。

2.2 晶体结构

用直接法找出部分非氢原子坐标, 其余的非氢原子由差值付立叶合成得到。理论加氢得到氢原子坐标, 对全部非氢原子采用各向异性热参数进行全矩阵最小二乘修正, 氢原子不参加修正, 只参加结构因子计算。配合物的非氢原子坐标及各向异性热参数列于表 2, 相关键长和键角列于表 3 和表 4, 结构透视图见图 1。

Zn(II)配合物的化学式为 $\text{Zn}(\text{PMBP})_2(\text{DMF})_2$, 其中 Zn(II)原子采用六配位, 两个 PMBP 阴离子均以双齿形式与 Zn(II)离子螯合, 溶剂 DMF 分子则以氧原子与 Zn(II)配位, 形成八面体配位构型。配合物为中心对称结构, Zn(II)原子处在对称中心上, 来自两个 PMBP⁻ 中的氧原子 $\text{O}(1)$ 、 $\text{O}(2)$ 、 $\text{O}(1)^i$ 、 $\text{O}(2)^i$ 组成赤道平面, 平面方程为 $0.8284x + 0.4006y - 0.3916z = -0.2166$, 来自

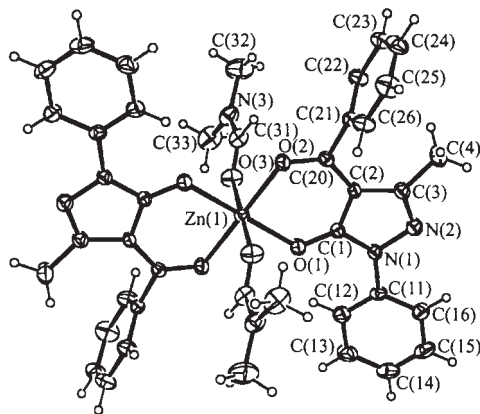


图 1 Zn(II)配合物的结构透视图

Fig. 1 Perspective drawing of Zn(II) complex

表 2 原子坐标及热参数

Table 2 Atomic Coordinates(10^4) and Thermal Parameters(10^5nm^2)

atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> _{eq} [*]	atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> _{eq} [*]
Zn(1)	5000	5000	10000	34(19)	C(14)	8369(4)	8237(4)	12934(2)	58(10)
N(1)	8404(2)	7026(2)	10824(1)	34(6)	C(15)	9301(4)	8753(3)	12494(2)	57(10)
N(2)	9534(3)	7357(3)	10444(1)	44(7)	C(16)	9303(3)	8380(3)	11793(2)	46(8)
N(3)	6804(3)	9200(3)	9971(1)	53(7)	C(20)	7360(3)	5749(3)	9130(1)	32(7)
O(1)	6369(2)	5960(2)	10635(5)	41(5)	C(21)	8007(3)	5901(3)	8432(1)	31(7)
O(2)	6231(2)	5197(2)	9140(1)	39(5)	C(22)	8876(3)	4898(3)	8200(2)	45(8)
O(3)	5792(2)	2591(2)	10245(1)	54(6)	C(23)	9512(4)	5063(3)	7569(2)	54(9)
C(1)	7474(3)	6357(3)	10411(1)	31(7)	C(24)	9281(3)	6234(4)	7169(2)	57(10)
C(2)	8038(3)	6275(3)	9730(1)	31(7)	C(25)	8396(4)	7236(4)	7388(2)	64(11)
C(3)	9305(3)	6913(3)	9804(1)	40(8)	C(26)	7756(3)	7067(3)	8016(2)	51(9)
C(4)	10373(4)	717(4)	9277(2)	66(11)	C(31)	6418(4)	2224(3)	9843(2)	49(9)
C(11)	8355(3)	7453(3)	11535(1)	35(7)	C(32)	7597(6)	140(4)	9478(2)	93(15)
C(12)	7404(3)	6930(3)	1.977(1)	45(8)	C(33)	6507(5)	246(4)	1063(2)	75(13)
C(13)	7420(4)	7337(4)	12672(2)	57(10)					

*: Equivalent isotropic *U* defined as one third of the trace of the orthogonalised *U*_{ij} tensor.

表 3 相关的键长

Table 3 Selected Bond Lengths(nm)

bond	lengths/nm	bond	lengths/nm	bond	lengths/nm
Zn(1)-O(1)	0.2042(2)	Zn(1)-O(2)	0.2077(2)	Zn(1)-O(3)	0.2143(2)
N(1)-C(1)	0.1374(3)	N(1)-N(2)	0.1396(3)	N(1)-C(11)	0.1414(3)
N(2)-C(3)	0.1305(3)	C(1)-C(2)	0.1423(4)	C(2)-C(3)	0.1424(4)
C(3)-C(4)	0.1497(4)	C(11)-C(12)	0.1377(4)	C(11)-C(16)	0.1385(4)
C(12)-C(13)	0.1378(4)	C(13)-C(14)	0.1372(5)	C(14)-C(15)	0.1360(5)
C(15)-C(16)	0.1379(4)	O(1)-C(1)	0.1259(3)	O(2)-C(20)	0.1257(3)
C(2)-C(20)	0.1416(4)	C(20)-C(21)	0.1494(4)	C(21)-C(22)	0.1365(3)
C(21)-C(26)	0.1377(4)	C(22)-C(23)	0.1377(5)	C(23)-C(24)	0.1360(4)
C(24)-C(25)	0.1371(5)	C(25)-C(26)	0.1375(4)	O(3)-C(31)	0.1212(4)
N(3)-C(31)	0.1313(4)	N(3)-C(32)	0.1443(5)	N(3)-C(33)	0.1443(4)

Symmetry Code i: - *x* + 1, - *y* + 1, - *z* + 2

表 4 相关的键角

Tables 4 Selected Bond Angles(°)

bond	angles/(°)	bond	angles/(°)	bond	angles/(°)
O(1)-Zn(1)-O(1) ⁱ	180.00	O(1)-Zn(1)-O(2)	90.88(10)	O(1)-Zn(1)-O(2) ⁱ	89.12(10)
O(2)-Zn(1)-O(2) ⁱ	180.00	O(1)-Zn(1)-O(3)	91.20(9)	O(1)-Zn(1)-O(3) ⁱ	88.80(9)
O(2)-Zn(1)-O(3)	91.44(8)	O(2)-Zn(1)-O(3) ⁱ	88.56(9)	C(1)-O(1)-Zn(1)	122.21(16)
C(20)-O(2)-Zn(1)	127.15(17)	C(31)-O(3)-Zn(1)	124.8(2)	N(2)-N(1)-C(11)	118.0(2)
C(1)-N(1)-N(2)	111.6(2)	C(1)-N(1)-C(11)	130.3(3)	C(12)-C(11)-C(16)	119.9(3)
C(12)-C(11)-N(1)	120.9(3)	C(16)-C(11)-N(1)	119.2(3)	C(3)-N(2)-N(1)	105.8(2)
N(1)-C(1)-C(2)	105.4(3)	O(1)-C(1)-N(1)	123.4(2)	O(1)-C(1)-C(2)	131.2(2)
C(1)-C(2)-C(3)	104.9(2)	C(20)-C(2)-C(1)	123.8(3)	C(20)-C(2)-C(1)	123.8(3)
C(20)-C(2)-C(3)	131.1(2)	N(2)-C(3)-C(4)	117.4(3)	C(2)-C(3)-C(4)	130.2(3)
N(2)-C(3)-C(2)	112.3(3)	O(2)-C(20)-C(2)	124.5(2)	O(2)-C(20)-C(21)	117.5(2)
C(2)-C(20)-C(21)	118.0(3)				

两个 DMF 分子中 O(3) 和 O(3)ⁱ 原子位于赤道平面上、下的轴向位置, 其它有关 PMBP 稀土金属配合物 Sc(PMBP)₃^[10]、(PMBP)₂Sn(*t*-C₄H₉)₂^[11]、UO₂(PMBP)₂HMPA^[12]、(CH₃)₂(PMBP)₂Sn(IV)^[13]中也有类似情况。

Zn(1)-O(1) 和 Zn(1)-O(2) 键长分别为 0.2142nm 和 0.2077nm, 其中较短的 Zn-O 键与较长的 C-O 键相连, 这归因于 β -二酮环的非对称性, 在其它 Zn(II)的配合物中也有此情况^[14]。DMF 中的 O(3) 和 O(3)ⁱ 原子与赤道平面的距离为 2.142nm, 与八面体有关的键角在 88.56 ~ 91.44°范围内, 略偏离正八面体的键角, 说明该配合物的八面体构型有些扭曲。吡唑啉环平面与相邻的螯合环平面及 C(11) ~ C(16) 组成的苯环的二面角分别为 2.35°和 12.91°, 形成了一个共轭体系; 而由于空间阻力的存在, 使由 C(21) ~ C(26) 组成的苯环平面与相邻的螯合环平面的二面角为 93.70°。

3 抑菌活性

培养基为营养肉汤培养基, 取 5g 蛋白胨, 3g 牛肉浸膏, 5g NaCl, 溶于 1000mL 蒸馏水中, 调 pH = 7.2 后分装, 高压 120°C 灭菌 30min, 冰箱中放置备用。

配体及四种过渡金属配合物以 DMF 分别配成浓度不同的溶液, 采用单片纸碟法^[15], 测试了样品对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌的抑菌活性, 结果见表 5。

表 5 配体 HPMBP 及配合物的抑菌圈直径

Table 5 Diameters of Anti-Bacterium Circles of HPMBP and Complexes(mm)

compound	concentration/(g · L ⁻¹)	E. coli		S. Aureus	
HPMBP	30		6.5	9.0	9.0
	10	7.0	7.5	9.5	9.5
Co-HPMBP	30	6.0	6.0	9.5	9.5
	10	10.0	9.0	9.5	8.5
	5	10.5	10.5	11.5	10.5
	2.5	10.0	9.0	11.0	11.5
Ni-HPMBP	30	—	—	13.1	12.0
	10	14.5	13.5	11.5	11.5
	5	9.0	9.0	10.0	9.5
Cu-HPMBP	15	5.5	5.5	5.5	5.5
	5	10.0	9.0	9.0	9.5
	2.5	—	—	9.0	9.0
Zn-HPMBP	30	7.5	7.5	11.5	11.5
	15	7.0	7.5	12.5	13.5
	5	18.0	18.5	11.0	11.5
	2.5	24.0	23.0	11.5	13.0
DMF	A. R.	0		0	

从由表 5 数据看出, 配体及配合物对两种菌都有一定的抑制作用, 配合物的抑菌活性比配体的高, 说明配合物形成后, 过渡金属离子对配体的抑菌活性起到了增强的效应。另外, 降低样品浓度, 某些配合物的抑菌活性反而有所增强, 其中以 Zn-HPMBP 对大肠杆菌的杀菌活性最为明显。

4 量子化学计算

运用 Gaussian 94 量子化学程序包, 采用密度泛函计算方法, 对 Co(II)及 Zn(II)配合物的晶

表 6 配合物主要原子电荷

Table 6 Main Atomic Charges of the Complexes(a. u.)							
complex	O(1)	O(2)	O(3)	N(1)	C(1)	C(11)	C(20)
Co (II) -PMBP	-0.3394	-0.5784	-0.3835	-0.4061	0.3553	0.4903	0.4176
Zn (II) -PMBP	-0.5808	-0.6852	-0.5014	-0.3770	0.4621	0.4893	0.3180

The atomic charges of hydrogens are summed into heavy atoms.

表 7 配合物前沿轨道附近的主要成分及所占比重

Table 7 Main Composition and Proportion of the Complexes in Frontier Orbital(%)						
	HOMO(- 1)-HOMO(- 3)	HOMO	LUMO		LUMO(+ 1)-LUMO(+ 3)	
Co (II) -PMBP	C(11): 14.68	O(3): 13.98	C(2): 21.12	C(20): 7.58	C(2): 9.93	C(20): 9.96
	C(14): 11.62		C(21): 20.84	C(22): 13.92	C(21): 32.47	C(22): 12.72
	N(1): 16.82		C(24): 23.58	C(26): 13.81	C(23): 6.12	C(25): 31.20
			O(2): 15.15		C(26): 16.99	O(2): 15.42
Zn (II) -PMBP	C(22): 11.59	C(20): 22.24	C(20): 19.50	O(2): 9.89	C(11): 12.92	C(12): 10.90
	C(23): 11.63	C(3): 8.73	C(24): 8.43	C(26): 6.61	C(13): 14.95	C(14): 13.31
	N(1): 9.98	O(2): 8.32			C(15): 6.28	C(16): 7.34
					C(1): 40.20	C(2): 12.75
					C(20): 14.61	

体结构均使用 LanL2DZ 基组^[16]进行了量化计算。配合物相关的原子电荷分布情况列于表 6, 配合物前沿轨道附近的主要成分及所占比重列于表 7, 其中轨道主要成分所占的比重是由分子轨道中原子轨道系数的大小决定的。

由表 6 可见配合物中正电荷主要集中在吡唑啉酮羰基碳原子 C(1)、C(20) 及与之相连的 C(11) 上, 负电荷主要集中在几个参与配位的氧原子 O(1)、O(2)、O(3) 及 N(1) 上, 它们在与受体作用时能够提供电子。由表 7 可以看出, 配合物中 LUMO 及其附近空轨道的主要成份是苯环及与之相连的原子, 与受体作用时它们起着接受电子的作用, 与受体的负电中心结合, 苯环是一个较强的疏水集团, 能与受体的疏水部分作用, 对提高活性有利, 同时也说明这些原子和基团是该类化合物所共同具有的活性部位, 决定了该类化合物具有相同的生物活性。另外分布在 LUMO 及其附近轨道的主要成份在 Zn-PMBP 中是与吡唑啉环 N 原子相连的苯环上的原子, 而在 Co-PMBP 中是与吡唑啉酮羰基 C 相连的苯环上原子, 抑菌活性实验表明 Zn-PMBP 的抑菌活性较高, 说明与吡唑啉环 N 原子相连的苯环可能对该类配合物的生物活性起的作用更大。

参 考 文 献

[1] LIU Jian-Min(刘建民), YANG Ru-Dong(杨汝栋), MA Tai-Ru(马太儒) *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao* (*Chem. J. Chin. Uni.*), **1980**, **1**(2), 23.
[2] LI Jin-Zhou(李锦州), YU Wen-Jin(于文锦), DU Xiao-Yan(杜晓燕) *Yingyong Huaxue* (*Chinese J. Appl. Chem.*), **1997**, **14**(6), 98.
[3] ZHOU Yu-Ping(周毓萍), YANG Zheng-Yin(杨正银), YU Hong-Juan(于红娟), YANG Ru-Dong(杨汝栋) *Yingyong Huaxue*(*Chinese J. Appl. Chem.*), **1999**, **16**(6), 37.
[4] Jarvinen G. D., Zozulin A. J., Larson E. M., Ryan R. R. *Acta Cryst.*, **1991**, **C47**, 262.

- [5] MIAO Fang-Ming(缪方明), LIU Xiao-Lan(刘小兰), LI Yong-Qiang(李永强) *Wuji Huaxue Xuebao* (*Chinese J. Inorg. Chem.*), **1991**, **7**(2), 129.
- [6] Farrugia L. J. *WINGX " A Windows Program for Crystal Structure Analysis "*, University of Glasgow, Scotland, **1998**, p2.
- [7] Sheldrick G. M. *SHELXS97 " Program for Crystal Structure Solution, University of Gottingen "*, Germany, **1997**, p13-1.
- [8] Sheldrick G. M. *SHELXS97 " Program for Crystal Structure Refinement , University of Gottingen "*, Germany, **1997**, p11-1.
- [9] Emmanuel Chukwuemeka Okapor *Spectrochimica Acta*, **1981**, **37A**(11), 945.
- [10] ZHANG Yi(张 毅), LI Biao-Guo(李标国), JIN Tian-Zhu(金天柱), HUANG Chun-Hui(黄春辉) *Bingjing Daxue Xuebao* (*Acta Scientiarum Naturalism Universitatis Pekinensis*), **1995**, **31**(4), 387.
- [11] HUANG Chun-Hui(黄春辉), WANG Ke-Zhi(王克志), XU Zhen-Hua(许振华) *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao* (*Chem. J. Chin. Uni.*), **1989**, **10**(2), 129.
- [12] TONG Yue-Jin(童跃进), WEI Jian-Mei(魏健美), WANG Jia-Hu(王家虎), YANG Yong-Hua(杨永华) *Fujian Shifan Daxue Xuebao* (*J. Fujian Normal University, Natural Science*), **1995**, **11**(1), 53.
- [13] Bovio B., Cihgolani A., Marchetti F., Pettinari C. *J. Organomet. Chem.*, **1993**, **458**, 39.
- [14] Barjesteh H., Chakrabarti J., Charalambous J. *Polyhedron*, **1996**, **15**(8), 1323.
- [15] LU De-Yuan(陆德源), REN Zhong-Yuan(任中原), CHEN Ren-bo(陈仁薄) *Medical Microbiology, Third Edition* (*医学微生物学, 第三版*), Beijing People's Health Press, **1994**, p88.
- [16] Wadt W. R., Hay P. J. *J. Chem. Phys.*, **1985**, **82**(1), 284.

Synthesis, Structure, Quantum Calculation and Bioactivity of Complexes of Acylpyrazolone

ZHANG Xin XUE Hai-Zhen WANG Jin-Ling MIAO Fang-Ming

(College of Chemistry and Life , Tianjin Normal University, Tianjin 300074)

WENG Lin-Hong LENG Xue-Bing

(State Key Laboratory of Elemental Organic Chemistry, Instituted of Elemental Organic Chemistry ,
Nankai University, Tianjin 300071)

Cobalt (II)、nickel (II)、copper (II)、zinc (II) complexes with 1-Phenyl-3-Methyl-4-Benzoyl-Pyrazolone-5 were synthesized and characterized by elemental analysis and IR spectra. The crystal structure of the zinc (II) complex was determined by X-ray diffraction method. The quantum calculation of the cobalt (II) and zinc (II) complexes was taken by density function. The results of preliminary test for anti-bacterium activity show that the complexes process inhibition to Escherichia Coli and Staphylococcus aureus.

Keywords: 1-phenyl-3-methyl-4-benzoyl-pyrazolone-5 synthesis and structure
quantum calculation anti-bacterium activity