## 两种氟磷苯基化合物的合成及其抑菌活性研究

## 梁晴雯,陈 冲,潘 松,张千峰\*

安徽工业大学分子工程与应用化学研究所, 安徽 马鞍山

收稿日期: 2025年1月6日; 录用日期: 2025年3月14日; 发布日期: 2025年3月21日

## 摘要

为设计并合成新的含磷氟键的化合物,并研究其性质,以二苯基氯化膦,苯基二氯化膦为反应物,通过 简单的卤素交换反应合成两种化合物PhP(O)F<sub>2</sub>、Ph<sub>2</sub>P(O)F,并通过单晶X-射线衍射仪,<sup>1</sup>H、<sup>31</sup>P、<sup>19</sup>F NMR 对其结构进行表征。同时对其进行抑菌活性筛选,发现二者对于两种革兰氏菌(大肠杆菌、金黄色葡萄球 菌)均具有良好的抑菌活性,并得到了最小抑菌浓度。

## 关键词

磷氟化合物,磷酰基,抑菌活性,晶体结构

# Syntheses and Antibacterial Activity Study of Two Fluorophosphonylphenyl Compounds

#### Qingwen Liang, Chong Chen, Song Pan, Qianfeng Zhang\*

Institute of Molecular Engineering and Applied Chemistry, Anhui University of Technology, Ma'anshan, Anhui

Received: Jan. 6<sup>th</sup>, 2025; accepted: Mar. 14<sup>th</sup>, 2025; published: Mar. 21<sup>st</sup>, 2025

#### Abstract

To design and synthesize new phosphorus-fluorine-containing compounds, and to study their properties, two compounds, PhP(O)F<sub>2</sub> and Ph<sub>2</sub>P(O)F, were synthesized from diphenylphosphine chloride and phenylphosphorus dichloride through a simple halogen exchange reaction. Their structures were characterized by single-crystal X-ray diffraction, <sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P, and <sup>19</sup>F NMR spectroscopies. Additionally, their antibacterial activity was screened against two Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus*) and Gram-negative bacteria (*Escherichia coli*), revealing that both compounds exhibited good antibacterial activity with minimum inhibitory concentrations determined.

<sup>\*</sup>通讯作者。

## **Keywords**

Phosphorus Fluoride Compounds, Phosphoryl Group, Antibacterial Activity, Crystal Structure

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc. This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0). http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

## 1. 引言

含氟化合物在各个领域均有广泛应用[1],其中在生物医学方面的应用更是当下研究的热点之一。在 这种情况下,氟化物的有效治疗特性是众所周知的[2]。关于氟原子或含氟基团的引进对于有机化合物性 质的改变[3],例如,因其理想的脂溶性和生物通透性,三氟甲基(-CF3)常用于许多上市药物和临床药物中。 2020年研究了 5-三氟甲基-2-甲酰基苯硼酸的合成、结构表征及抗菌活性[4]。研究表明,该化合物在溶液 中可能异构化形成环状异构体,显示出一定的抗菌活性。氟取代基增强了化合物的酸性和亲脂性,使其 在生理条件下具有更好的生物活性[5]。含氟化合物在药物化学中的应用尤为广泛。目前,约25%的已知 药物含有氟原子,这些药物涵盖了抗炎、抗癌、抗病毒等多个领域。此外,含氟化合物在农药和材料科 学中也有广泛应用,如除草剂、杀虫剂和高性能聚合物。磷氟化合物的合成对比有机物中引进氟的合成 及应用较少,但近些年也取得了一些进展。David V. Partyka 等人使用空间位阻较大的膦配体 DmpPR2 (Dmp=2.6-二间二叔丁基苯基; R=H; Me; Cl)制备了一系列金氯化物{AuCl}配合物,同时使用氟化钠为 氟化剂制备了一种新的在空气中稳定保存的二氟芳基膦 DmpPF2 [6]。这些研究为磷氟化合物的设计和合 成提供了新的思路,并在催化等领域展示了其应用潜力。该课题组[7]研究了有机磷化合物与亲电氟化试 剂 Selectfluor 的氟化反应,特别是 P(III)化合物的氟化。另有研究通过报道的方法成功合成了多种磷 - 全 氟烷基化磷配体[8],为磷氟化合物的设计和合成提供了新的思路。更多的磷氟化合物都在催化[9]等方面 进行表征[10] [11]。尽管含氟化合物在多个领域展现出巨大的应用潜力,但其合成仍面临一些挑战。传统 的氟化方法通常需要使用危险试剂,如氢氟酸或氟气,或在较为苛刻的条件下进行反应,如在高温高压 下等。这增加了合成过程的风险并提高了实验成本。

故设计合成新的磷氟化合物、研究其合成条件并探究其抗菌性能具有其独特的意义。我们合成了两种新的磷氟化合物,结构中有磷氟键存在并且对其晶体结构进行了表征及核磁表征(<sup>1</sup>H、<sup>31</sup>P、<sup>19</sup>F NMR),两种化合物对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的抑菌活性进行了筛选,并得到了最小抑菌活性值。

## 2. 实验部分

## 2.1. 试剂与仪器

使用实验试剂均为分析纯,除非特别说明,否则无须进一步纯化即可直接使用。18-冠醚-6(99%),安耐吉化学;氟化钾 KF(99%),安耐吉化学;二苯基氯化膦(98%),安耐吉化学;苯基二氯化膦(98%),安耐吉化学;乙腈(分析纯),天津大茂化学试剂厂。

所有化合物的合成均通过标准的 Schlenk 技术在氮气保护下进行。

NMR 是通过 Bruker ALX 400 核磁共振波谱仪测定。<sup>1</sup>H、<sup>31</sup>P、<sup>19</sup>F 测试频率分别为 400 MHz、162 MHz、377 MHz。单晶结构通过 Bruker APEX-II CCD 测定。

### 2.2. 氟磷酰基苯基化合物的合成

#### 2.2.1. [PhP(O)F2]的合成

在 20 ml 0.1 mol/L 18-冠醚-6 的乙腈溶液中,加入 2 ml PPhCl2 (55 mmol)和 0.6471 g KF (111 mmol), 加热回流 48 h,反应过程中可观察到反应瓶内有白色粉末沉淀生成,且观察一段时间内反应瓶中的固体 量不再增加,将其趁热过滤,得到澄清溶液,2~8 摄氏度低温静置 10 h 后,烧瓶内壁有大量无色透明晶 体析出,将其过滤,使用乙醚洗涤干燥,得到目标产物,为无色透明块状晶体。产率:43% <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$ 7.85~7.75 (m, 2H, ph),7.59~7.43 (m, 3H, ph)。<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl3)  $\delta$  30.29 (s),29.73 (s),29.42 (d, J = 92.0 Hz)。<sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CD3OD\_SPE)  $\delta$ -154.86 (d, J = 20.0 Hz)。



#### 2.2.2. [Ph<sub>2</sub>P(O)F]的合成

合成方法与 1.2.1 介绍的化合物 1 的合成方法相类似,使用 30 ml 0.1 mol/L 18-冠醚-6 的乙腈溶液中,加入 1 ml PPh<sub>2</sub>Cl (27.5 mmol)和 0.32g KF (55 mmol),加热至 60℃,反应过程需要 4 h。对反应结束后的 产物的后处理方法与化合物 1 相同,得到目标产物,为无色透明块状晶体。产率: 52% <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.84~7.74 (m, 4H, ph), 7.59~7.44 (m, 6H, ph)。<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, MeOD) δ 28.40 (d, J = 5.1 Hz)。 <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, DMSO) δ –148.26 (s)。



#### 2.3. 化合物 1, 2 的 X-射线晶体学衍射数据

选择两个化合物的合适的晶体测试,衍射数据通过 Bruker APEX-II CCD 衍射仪收集(Mo Kα (λ = 0.71073)),测试温度 296.1 K。数据采用直接法解析,并 F2 全矩阵最小二乘法进行结构细化和精修 (SHELXTL) [12] [13],除溶剂分子外对所有非氢原子进行各向异性精修,有机配体上氢原子进行理论加 氢。化合物 1 与化合物 2 的晶体学信息和精修数据详见表 1。化合物 1 和化合物 2 的 CCDC 号分别为 2413193、2413194。

## 3. 结果与讨论

#### 3.1. 化合物 PhP(O)F<sub>2</sub>(1) 和化合物 Ph<sub>2</sub>P(O)F (2)的晶体结构描述

化合物 PhP(O)F<sub>2</sub>(1)和化合物 Ph<sub>2</sub>P(O)F(2)(后统一使用化合物 1 和化合物 2 代称)的结构通过单晶 X-射线衍射进行详细表征。化合物 1 属于斜方晶系,空间群为 Pbca,其结构如图 1 所示,由一个磷原子为中心,周围连接一个苯环、两个氟原子和一个氧原子。由于三价磷本身不够稳定,易被氧化,因此形成了两个磷氟键,键长分别为 1.553(3) Å 和 1.543(3) Å,符合磷氟键的典型范围。此外,由于氟原子的电负性极强,磷原子更易与氧原子形成磷氧双键,键长为 1.501(3) Å,使磷原子形成稳定的五价四配位结构。F1-P1-F2 键角为 122.2(3)°,略大于磷氟键与氧原子形成的键角(111.67(16)°和 111.63(17)°)。化合物 2 属于

单斜晶系,空间群为 P21/c,其结构如图 2 所示,包含两个苯环与中心磷原子通过共价键连接,键长分别为 1.7893(16) Å 和 1.8000(18) Å。此外,还有一个氟原子与磷原子结合,形成磷氟单键,键长为 1.5514(14) Å。与化合物 1 类似,化合物 2 在氧气和水的作用下也形成了更为稳定的磷氧双键,其磷氧键长为 1.5011(13) Å。值得注意的是,化合物 2 的磷氧键与磷氟键形成的夹角为 117.00(8)°,比化合物 1 中的夹角更大。图 3,图 4 分别为化合物 1 和 2 的晶体堆积图。从这些数据可以看出,化合物 1 和化合物 2 的结构均表现出较强的稳定性,尤其是在磷原子与氧、氟原子之间的成键方式上。这种稳定性可能与磷原子的电负性和配位几何形状有关。例如,磷原子在与氧原子形成双键时,由于氧的高电负性,会显著缩短 P-O 键长,并增加键的极性。同时,磷氟键的形成也受到氟原子强电负性的影响,导致 P-F 键较长且略带张力。表 2 和表 3 为化合物 1 和化合物 2 详细的键长键角表。

Complex	1	2	
Formula	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> F <sub>2</sub> OP	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> FOP	
Formula weight	162.08	220.18	
Crystal system	orthorhombic	monoclinic	
Temperature	296.15 K	296.15 K	
Wavelength (Å)	0.71073	0.71073	
Space group	Pbca	P21/c	
Unit cell dimensions			
a(Å)	11.198(5)	11.4536(18)	
$b(\text{\AA})$	8.034(3)	6.0864(10)	
$c(\text{\AA})$	15.759(7)	15.759(2)	
$\alpha(^{\circ})$	90	90	
$\beta(\degree)$	90	99.898(2)	
γ(°)	90	90	
$V(Å^3)$	1417.9(11)	1082.2(3)	
Z	8	4	
Calculated density (mg·m <sup>-3</sup> )	1.519	1.351	
F000	657.3	456.7	
Crystal size (mm <sup>3</sup> )	$0.2\times0.18\times0.16$	$0.2\times0.18\times0.16$	
Limiting indices	$-14 \le h \le 14$	$-15 \le h \le 14$	
	$-8 \le k \le 10$	$-8 \le k \le 8$	
	$-20 \le l \le 20$	$-16 \le l \le 21$	
$2\theta$ range for data collection (°)	5.16~54.94	5.24~59.38	
Radiation	Mo K\a	Mo K\a	
Reflections collected	8229	7174	
Independent reflections	1625 [ $R_{int} = 0.0513$ , $R_{sigma} = 0.0390$ ]	2844 [ $R_{int} = 0.0230$ , $R_{sigma} = 0.0285$ ]	
Data/restraints/parameters	1625/1/91	2844/2/136	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.053	1.027	
Final R indexes $[I \ge 2\sigma (I)]$	$R_1 = 0.0641,  wR_2 = 0.1804$	$R_1 = 0.0456,  wR_2 = 0.1304$	
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0975, wR_2 = 0.222$	$R_1 = 0.0566,  wR_2 = 0.1433$	

## Table 1. Crystallographic data of compounds 1 and 2 表 1. 化合物 1 和化合物 2 的晶体学数据



**Figure 3.** Crystal stacking diagram of compound 1 along the *a*-axis direction 图 3. 化合物 1 沿 *a* 轴方向的晶体堆积图



**Figure 4.** Crystal stacking diagram of compound 2 along the *c*-axis direction 图 4. 化合物 2 沿 *c* 轴方向的晶体堆积图

Table	<b>2.</b> Selected bond lengths (Å) for $PhP(O)F_2$ and $Ph_2P(O)$
表 2.	化合物 1 与化合物 2 的键长

Complex	1	Complex	2
P1 = O1	1.501(3)	P1 = O1	1.5011(13)
P1-F1	1.553(3)	P1-F1	1.5514(14)
P1-F2	1.543(3)	P1-C1	1.7893(16)
P1-C1	1.781(4)	P1-C1a	1.8000(18)

Table 3. Selected bond angles (deg) for PhP(O)F<sub>2</sub> and Ph<sub>2</sub>P(O) 表 3. 化合物 1 与化合物 2 的键角

Complex	1	Complex	2
F1-P1-O1	111.67(16)	F1-P1-O1	117.00(8)
F2-P1-F1	122.2(3)	C1-P1-O1	109.90(8)
F2-P1-O1	111.63(17)	C1-P1-F1	103.31(8)
C1-P1-O1	106.86(17)	C1a-P1-O1	110.71(8)
C1-P1-F1	110.64(16)	C1a-P1-F1	107.34(8)
C1-P1-F2	108.36(17)	C1a-P1-C1	108.04(7)
C2-C1-P1	107.50(18)	C2-C1-P1	120.52(14)
C6-C1-P1	119.0(3)	C6-C1-P1	119.64(14)
		C2a-C1a-P1	119.15(15)
		C6a-C1a-P1	121.51(14)

### 3.2. 化合物1和2的核磁表征

化合物 1 的核磁氢谱在 7.85~7.75 ppm 和 7.59~7.43 ppm 两处共有 5 个氢原子,均来自于苯环。同样, 化合物 2 的核磁氢谱在 7.84~7.74 ppm 和 7.59~7.44 ppm 两处有两个信号峰,共有 10 个氢原子,均为苯环 上的氢。这表明化合物 2 的苯环上存在对称或类似的化学环境,导致其氢原子在氢谱中表现为两个主要 的多重峰。化合物 1 和 2 的核磁磷谱主要是对于 1 和 2 其中磷原子所处的环境及价态等信息进行表征和 说明。其中,化合物 1 在 30.29 ppm 和 29.73 ppm 位置各有一个单峰,在 29.42 ppm 位置有一个 d 峰,其 耦合常数 J = 92.0 Hz。化合物 2 在 28.40 ppm 处只有一个 d 峰,耦合常数 J = 5.1 Hz。这说明,化合物 1 和 2 中磷原子均为+5 价,为典型的四配位磷(V)氧类化合物,并且其与卤素原子相连接,化学位移向低场 移动。同时由于结构中氟原子的存在使二者的磷谱形成 d 峰的峰形,发生耦合。化合物 1 的核磁氟谱, 在-154.86 ppm 位置有一个 d 峰,耦合常数为 J = 20.0 Hz。化合物 2 在-148.26 ppm 处有一个单峰。其结 果表明了两种化合物中均有氟原子的存在,并且其环境有所区别。

#### 3.3. 化合物 1 和化合物 2 的抗菌活性

化合物 1 和化合物 2 对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌均表现出良好的抑菌活性。具体而言,化合物 1 对大肠杆菌的最小抑菌浓度(MIC)为 6.78 mg/mL,而对金黄色葡萄球菌的 MIC 值为 4.32 mg/mL。化合物 2 对于大肠杆菌的最小抑菌浓度(MIC)为 5.26 mg/mL,而对于金黄色葡萄球菌的最小抑菌浓度(MIC)为 3.89 mg/mL。这些数据表明化合物 1 和化合物 2 在较高浓度下可有效抑制这两种细菌的生长,表现出一定的抗菌潜力。但相较于其他一些具有更强抗菌活性的化合物,如卡那霉素,其针对大肠杆菌的 MIC 值为 24 μg/mL,对金黄色葡萄球菌的 MIC 值为 3 μg/mL [14]。相比较而言,化合物 1 和化合物 2 的抗菌效果较弱。故化合物 1 和化合物 2 具有一定的抗菌活性,但需要进一步优化以提高其抑菌效果。

## 4. 结论

本文通过以两种苯基膦为原料,选择氟化钾作为氟化剂,并加入相转移催化剂(18-冠醚-6)来提高氟 化钾在有机溶剂中的溶解度,成功合成了两种含氟原子的磷氟化合物: PhP(O)F<sub>2</sub>、Ph<sub>2</sub>P(O)F,并通过单晶 X-射线衍射仪,<sup>1</sup>H、<sup>31</sup>P、<sup>19</sup>F NMR 对其结构进行详细表征。由于氟原子具有很强的吸电子性,其引入可 以显著改变分子的电子性质,从而影响其化学和生物学性能。同时氟原子的电负性和小半径能够有效地 改变分子的电子云分布和极性,可能通过改变分子的亲脂性,使其更容易穿透细菌的细胞膜。故使新合 成的两种化合物 PhP(O)F<sub>2</sub>、Ph<sub>2</sub>P(O)F,具有良好的抑菌活性。本文通过研究磷氟键的形成,设计并合成 了新的含氟化合物,并对其结构进行了表征,同时研究了其抑菌活性,表明磷氟键的形成可以改变化合 物的生物活性性质,为合成新的高效抑菌化合物提供了理论基础。

## 参考文献

- [1] Gouverneur, V. (2024) Fluorine Chemistry: An Outlook to the Future. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **366**, 3404-3404. <u>https://doi.org/10.1002/adsc.202400881</u>
- [2] Attique, I., Hussain, S., Amjad, M., Nazir, K. and Nazir, M.S. (2020) The Therapeutic and Diagnostic Value of Fluorine. *Scientific Inquiry and Review*, **4**, 17-29. <u>https://doi.org/10.32350/sir.41.02</u>
- [3] Gozdalik, J.T., Adamczyk-Woźniak, A. and Sporzyński, A. (2017) Influence of Fluorine Substituents on the Properties of Phenylboronic Compounds. *Pure and Applied Chemistry*, 90, 677-702. <u>https://doi.org/10.1515/pac-2017-1009</u>
- [4] Adamczyk-Woźniak, A., Gozdalik, J.T., Wieczorek, D., Madura, I.D., Kaczorowska, E., Brzezińska, E., et al. (2020) Synthesis, Properties and Antimicrobial Activity of 5-Trifluoromethyl-2-Formylphenylboronic Acid. Molecules, 25, Article 799. <u>https://doi.org/10.3390/molecules25040799</u>
- [5] Ravindra, M., Wilson, M.R., Tong, N., O'Connor, C., Karim, M., Polin, L., et al. (2018) Fluorine-Substituted Pyrrolo[2,

3-*d*]Pyrimidine Analogues with Tumor Targeting via Cellular Uptake by Folate Receptor *α* and the Proton-Coupled Folate Transporter and Inhibition of *de Novo* Purine Nucleotide Biosynthesis. *Journal of Medicinal Chemistry*, **61**, 4228-4248. <u>https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00408</u>

- [6] Partyka, D.V., Washington, M.P., Updegraff, J.B., Chen, X., Incarvito, C.D., Rheingold, A.L., *et al.* (2009) Surveying the {AuCl} Adducts of Bulky Phosphines Bearing the 2,6-Dimesitylphenyl Group. *Journal of Organometallic Chemistry*, 694, 1441-1446. <u>https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2008.12.051</u>
- [7] Huang, Y. and Chen, Q. (2017) Fluorination Reaction of P(III) Compounds with the Electrophilic Fluorinating Reagent Selectfluor. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, **37**, 2751. <u>https://doi.org/10.6023/cjoc201704001</u>
- [8] Kawaguchi, S., Saga, Y., Sato, Y., Minamida, Y., Nomoto, A. and Ogawa, A. (2017) P-Fluorous Phosphines as Electron-Poor/Fluorous Hybrid Functional Ligands for Precious Metal Catalysts: Synthesis of Rh(I), Ir(I), Pt(II), and Au(I) Complexes Bearing *P*-Fluorous Phosphine Ligands. *Inorganics*, 5, Article 5. <u>https://doi.org/10.3390/inorganics5010005</u>
- [9] Delgado Calvo, F., Mirabello, V., Caporali, M., Oberhauser, W., Raltchev, K., Karaghiosoff, K., et al. (2016) A Straightforward Access to Ruthenium-Coordinated Fluorophosphines from Phosphorous Oxyacids. Dalton Transactions, 45, 2284-2293. https://doi.org/10.1039/c5dt04624f
- [10] Ullah, E., McNulty, J., Sliwinski, M. and Robertson, A. (2012) Cheminform Abstract: One-Step Synthesis of Reusable, Polymer-Supported Trialkyl Phosphine Ligands. Application in Suzuki—Miyaura and Alkoxycarbonylation Reactions. *ChemInform*, 43, 3990-3993. <u>https://doi.org/10.1002/chin.201245101</u>
- [11] Ullah, E., McNulty, J., Sliwinski, M. and Robertson, A. (2012) One-Step Synthesis of Reusable, Polymer-Supported Tri-Alkyl Phosphine Ligands. Application in Suzuki-Miyaura and Alkoxycarbonylation Reactions. *Tetrahedron Letters*, 53, 3990-3993. <u>https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.091</u>
- [12] Sheldrick, G.M. (2015) SHELXT—Integrated Space-Group and Crystal-Structure Determination. Acta Crystallographica Section A Foundations and Advances, 71, 3-8. <u>https://doi.org/10.1107/s2053273314026370</u>
- [13] Sheldrick, G. (2014) SHELXT: Integrating Space Group Determination and Structure Solution. Acta Crystallographica Section A Foundations and Advances, 70, C1437-C1437. <u>https://doi.org/10.1107/s2053273314085623</u>
- [14] Leão, C., Borges, A. and Simões, M. (2020) NSAIDs as a Drug Repurposing Strategy for Biofilm Control. *Antibiotics*, 9, Article 591. <u>https://doi.org/10.3390/antibiotics9090591</u>