

· 化学与分析 ·

二苯甲酮类化合物的合成及抗真菌活性

林艳¹, 黄应正², 马广强³, 崔航青², 高映², 舒积成^{2*}

(1. 江西中医药大学药学院, 南昌 330006; 2. 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330006; 3. 江西中医药大学生命科学院, 南昌 330006)

[摘要] 目的:合成二苯甲酮类化合物,对其进行结构表征,并研究其抗真菌活性,初步探讨二苯甲酮类抗真菌活性的构效关系。方法:以苯甲酰氯或邻苯二甲酸酐为原料,经傅克酰基化反应合成二苯甲酮类化合物;经¹H-NMR, ¹³C-NMR和MS-ESI确证结构;通过药敏试验测定目标化合物对4种常见真菌的体外最低抑菌浓度。结果:合成并鉴定出13个二苯甲酮类化合物(a1~a6, b1, c1~c6),均具有不同程度的抗真菌活性(MIC = 5.45~1 278 mg·L⁻¹),其中4-氟-二苯甲酮(a2)抗白色念珠菌活性最强(MIC = 55.08 mg·L⁻¹),4-氯-4'-硝基-二苯甲酮(a4)显示强抗安琪酵母菌活性(MIC = 5.45 mg·L⁻¹),2,4,6-三甲基-二苯甲酮(b1)抗黑曲霉活性最好(MIC = 55.62 mg·L⁻¹)。结论:合成的二苯甲酮类化合物具有抗真菌活性,提示二苯甲酮类化合物具有广谱抗真菌性;不同结构对不同真菌具有不同的敏感度,其中羰基官能团对其活性起关键作用,且不同取代基对目标化合物抗真菌活性影响较大,被多个氯原子取代的二苯甲酮衍生物的抗真菌活性最为突出。实验结果可为二苯甲酮类化合物抗真菌活性的结构修饰提供思路和参考。

[关键词] 二苯甲酮类化合物; 合成; 抗真菌活性; 体外最低抑菌浓度

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)22-0060-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017220060

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170906.1416.072.html>

[网络出版时间] 2017-09-06 14:16

Synthesis and Antifungal Activities of Benzophenones

LIN Yan¹, HUANG Ying-zheng², MA Guang-qiang³, CUI Hang-qing², GAO Ying², SHU Ji-cheng^{2*}

(1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Nanchang 330006, China;
2. Key Laboratory of Modern Chinese Medicine Preparations, Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330006, China; 3. School of Life Science, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330006, China)

[Abstract] **Objective:** To synthesize bezohpenone derivatives, characterize their structures and study their antifungal activities. **Method:** Benzophenone derivatives were synthesized by Friedel-Crafts acylation reaction with benzoyl chloride or phthalic annhydride as the raw materials. The structures of these compounds were elucidated by¹H-NMR, ¹³C-NMR and MS-ESI. Their effects on minimum inhibitory concentration (MIC) of four fungi were investigated with antimicrobial susceptibility test. **Result:** The results showed that 13 benzophenone derivatives had antifungal activity in varying degrees, and the carbonyl group was a key to the antifungal activity of benzophenone derivatives. Different substituent groups had significant differences in the effect on their antifungal activities and the diphenyl ketone derivatives with multiple chlorine atoms showed the most excellent antifungal activity. **Conclusion:** 13 benzophenone derivatives had antifungal activity. The results of this experiment offered a

[收稿日期] 20170526(005)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81360630);江西省青年科学家培养项目(20142BCB23023);江西省自然科学基金项目(20161BAB205219)

[第一作者] 林艳,副教授,从事有机合成研究,Tel: 0791-87118920,E-mail: linyan9945@sina.com

[通讯作者] *舒积成,副教授,从事药效物质基础研究,Tel: 0791-87119027,E-mail: shujc210@163.com

method and reference for structure modification of natural benzophenone compounds with antifungal activity.

[Key words] benzophenones; synthesis; antifungal activity; minimum inhibitory concentration

真菌是一大类具有典型细胞核的真核细胞型微生物^[1]。近年来,真菌感染的发病率和致死率呈明显上升趋势,尤其对危重患者更是致命的威胁^[2]。目前临床上抗真菌药物按结构可分为多烯类、唑类、核苷类、丙烯胺类、棘白菌素类等^[3-5],随着近年来广谱抗生素、皮质激素及免疫抑制剂等药物的大量使用,导致机体内菌群失调、真菌的耐药性产生,真菌病的发病率持续上升^[6],因此研究和开发新型抗真菌药物具有重要意义。

随着天然产物化学研究的快速发展,许多的天然产物被发现具有抗真菌活性,例如黄酮类、生物碱类、皂苷类、萜类等化合物^[7-8]。文献及本课题组前期研究发现二苯甲酮类化合物抗真菌作用明显,如 chamone, pestalone, arugosins 及 pestalachlorides 等^[9-13]。然而,天然二苯甲酮类化合物报道较少,且构效关系不够明确。据此,本文以二苯甲酮为母核,根据天然二苯甲酮类化合物结构特征,围绕母核不同取代位点引入不同取代基,设计合成了 13 个二苯甲酮衍生物,通过药敏试验测定目标化合物对 4 种常见真菌的体外最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC),初步探讨其构效关系,为天然二苯甲酮类化合物的结构修饰提供一定的理论基础。

1 材料

X-4A 型数字显微熔点测定仪 (未校正,北京福凯仪器有限公司),600 MHz 型核磁共振仪 (溶剂为 CDCl₃ 或 DMSO-d₆,四甲基硅烷为内标,德国 Bruker 公司),SW-CJ-2F 型超净工作台 (苏州净化设备有限公司),PYX-DHS-40X50 型隔水式电热恒温培养箱 (上海跃进医疗器械厂);4-氯二苯甲烷 (湖北盛天恒创生物科技有限公司),氟康唑 (批号 B150801105,规格 50 mg,四川科伦药业股份有限公司),马铃薯葡萄糖琼脂培养基 (青岛海博生物技术有限公司),酵母浸出粉胨葡萄糖琼脂培养基 (青岛海博生物技术有限公司),其他化学试剂均为市售分析纯。

黑曲霉菌 (*Aspergillus nigar*, 云南大学工业发酵微生物重点实验室提供),青霉菌 (*Penicillium*, 云南大学工业发酵微生物重点实验室),酵母菌 (*Yeast*, 安琪酵母,江西中医药大学生命科学院提供),白色念珠菌 (*Monilia albican*,批号 ATCC10231,江西中

医药大学生命科学院提供)。对硝基苯甲酰氯根据文献方法合成,其中溶剂使用前均按标准方法除水,具体合成路线见图 1。

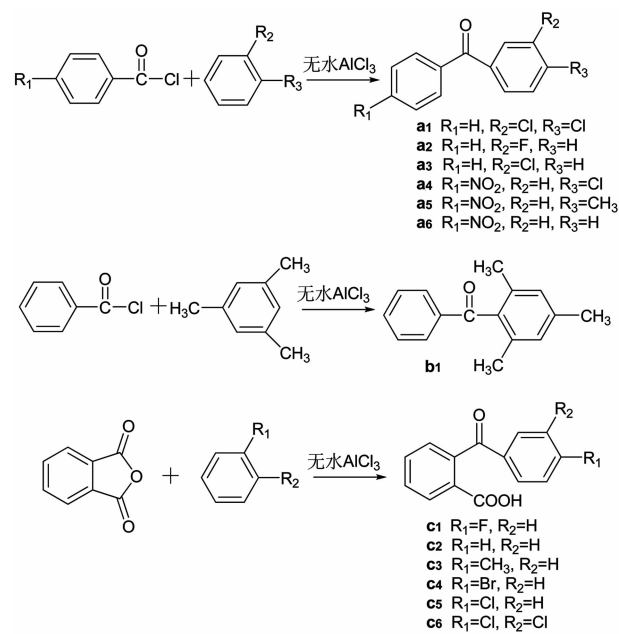


图 1 二苯甲酮类化合物的合成路线

Fig.1 Synthetic route of benzophenone derivatives

2 二苯甲酮类化合物的合成

2.1 化合物 3,4-二氯-二苯甲酮 (a1) 和 4-氯-二苯甲酮 (a3) 的合成 在三颈烧瓶中加入邻二氯苯或氯苯 0.136 mol,无水 AlCl₃ 9 g (0.067 mol),冰浴下用滴液漏斗缓慢滴加苯甲酰氯 9.5 g (0.067 mol) 于反应瓶中 (有大量氯化氢气体产生,采用气体吸收装置),滴加完毕慢慢升温至 130 ~ 135 °C,搅拌回流 4 h,然后冷却至室温,将反应液倒入 3% 的 HCl 中,分出有机层,依次用水 100 mL,饱和碳酸氢钠溶液 100 mL,水 100 mL 洗涤,减压蒸出邻二氯苯得粗品,将粗品溶于稀盐酸 30 mL,加入活性炭 0.9 g,加热回流 30 min,趁热过滤,将滤液冷却结晶,抽滤,水洗即得产品。**a1** 为白色固体,13.74 g,产率 81%。**a3** 为白色固体,12.45 g,产率 85%。

2.2 4-氟-二苯甲酮 (a2) 的合成 在三颈烧瓶中加入氟苯 12.7 mL (0.136 mol),无水 AlCl₃ 9 g (0.067 mol),升温至 60 °C,然后用滴液漏斗缓慢滴加苯甲酰氯 9.5 g (0.067 mol) 于反应瓶中 (有大量氯化氢气体产生,采用气体吸收装置),滴加完毕慢慢升温至 100 °C,搅拌回流 2 h,然后冷却至室

温,将反应液小心倒入含有盐酸 10 mL 的碎冰 20 g 中,充分搅拌,依次用水 100 mL,饱和碳酸氢钠溶液 100 mL,水 100 mL 洗涤,分出有机层,减压蒸出氟苯得粗品,以石油醚为洗脱剂通过柱色谱得黄色固体 11.23 g,产率 83%。

2.3 化合物 4-氯-4'-硝基-二苯甲酮(a4),4-甲基-4'-硝基-二苯甲酮(a5),4-硝基-二苯甲酮(a6)的合成(以 a4 为例) 于装有搅拌器,回流冷凝管(顶部装一只氯化钙干燥管并连气体吸收装置),温度计,恒压滴液漏斗的反应瓶中,加入对硝基苯甲酸 6.76 g(0.04 mol),氯化亚砷 40 mL,搅拌下加热至全部溶解,然后回流反应 7 h。减压蒸出氯化亚砷,得黄色固体对硝基苯甲酰氯。将对硝基苯甲酰氯中加入氯苯 60 mL,常温搅拌溶解。在冰水浴中分批加入无水三氯化铝 12.05 g(0.09 mol),加完后于 60 °C 搅拌 3 h。冷却,慢慢加水 80 mL,水蒸气蒸馏将氯苯蒸尽,冷却,滤出析出的固体。将固体加入到 80 mL 稀氢氧化钠水溶液中,煮沸 30 min,趁热过滤,用热水洗涤至中性,干燥,得产品。用类似的方法合成 a5 和 a6。a4 为白色固体,7.54 g,产率 72%。a5 为白色固体,8.0 g,产率 83%。a6 为白色固体,8.0 g,产率 76%。

2.4 化合物 b1 的合成 在三颈烧瓶中加入均三甲苯 25 mL,无水 AlCl₃ 4.80 g(0.036 mol),冰浴下用滴液漏斗缓慢滴加苯甲酰氯 5.02 g(0.036 mol)于反应瓶中(有大量氯化氢气体产生,采用气体吸收装置),滴加完毕后慢慢升温至 100 °C,搅拌回流 4 h,然后冷却至室温,将反应液小心加入到 100 mL 冰水中充分搅拌,之后依次用水 100 mL,饱和碳酸氢钠溶液 100 mL,水 100 mL 洗涤,分出有机层,减压蒸出均三甲苯粗品,以石油醚为洗脱剂通过柱色谱得黄色黏稠状液体 6.14 g,产率 76%。

2.5 化合物 c1 ~ c6 的合成(以 c1 为例) 于装有搅拌器、温度计、回流冷凝管的反应瓶中加入邻苯二甲酸酐 6.0 g(0.043 6 mol),苯及各种取代苯 30 mL,搅拌下分批加入无水 AlCl₃ 12 g(0.09 mol),加完后升温至 70 °C 反应 4 h。冷却后倒入由 18 mL 浓盐酸与 40 mL 冰水配成的稀酸中,充分搅拌。水蒸气蒸馏或减压蒸馏将苯及取代苯蒸出,冷却,析出白色固体。将白色固体抽滤,水洗,滤出物溶于稀碳酸钠水溶液中,活性炭脱色,用稀盐酸调节 pH 至 2,析出固体。将固体冷却,过滤,水洗,于 70 °C 进行干燥,得目标化合物。用类似的方法合成 c2 ~ c6。

2-(3-氟苯甲酰基)苯甲酸(c1)为白色固体,7.45 g,产率 71%。2-苯甲酰苯甲酸(c2)为白色固体,7.78 g,产率 80%。2-(4-甲基苯甲酰基)苯甲酸(c3)为白色固体,8.79 g,产率 85%。2-(3-溴苯甲酰基)苯甲酸(c4)为灰白色固体,8.53 g,产率 65%。2-(3-氯苯甲酰基)苯甲酸(c5)为灰白色固体,8.18 g,产率 73%。2-(3,4-二氯苯甲酰基)苯甲酸(c6)为黄色粉末,8.50 g,产率 67%。

3 抑真菌活性测定

3.1 菌悬液配制 安琪酵母菌及白色念珠菌:在超净工作台无菌条件下,用接种环分别将安琪酵母菌及白色念珠菌的菌种划线接种到 YPD 培养基上,37 °C 培养 48 h,再将培养出的单菌落用接种环划线接种到 YPD 培养基上,37 °C 培养 48 h,2 次孵化。最后用接种环挑取单菌落接种到 RPMI 1640 培养基中,置于摇床 37 °C 120 r·min⁻¹ 培养 48 h。用血细胞计数板计数,再用 RPMI 1640 培养基稀释 1 000 倍,使其接种终浓度在 1 ~ 5 × 10⁴ cfu·mL⁻¹。

青霉菌和黑曲霉:在超净工作台无菌条件下,用接种环分别将青霉菌和黑曲霉的菌种划线接种到 PDA 培养基上,37 °C 培养 7 d,以诱导分生孢子以及孢囊孢子的形成。在培养 7 d 的菌落上加入 RPMI 1640 培养基 1 mL,制备菌悬液。菌悬液静置 3 ~ 5 min 后,大颗粒沉于底部,取上层均质液体(含孢囊孢子或分生孢子以及菌丝片段)。用血细胞计数板计数,再用 RPMI 1640 培养基稀释 1 000 倍,使其接种终浓度在 1 ~ 5 × 10⁴ cfu·mL⁻¹。

3.2 化合物溶液的稀释 制备 14 种化合物原液:分析天平称各取合成的 13 种化合物及 4-氯-二苯甲烷,按纯度折算,化合物 a1 ~ a6, b1, c1 ~ c6 的实际含量分别为 5.58, 5.51, 5.60, 5.45, 5.50, 5.53, 5.56, 5.51, 5.56, 5.47, 5.59, 5.58, 7.11, 7.12, 5.08 mg,分别溶于 1 mL 的 DMSO 溶液中,配成化合物母液,置于 -20 °C 冰箱保存。

化合物溶液稀释及接种:采用常量 10 倍梯度的稀释方法。取 6 只试管编号 0 ~ 5。移液枪分别取 RPMI 1640 培养基 900 μL 加到 0 ~ 4 号试管,加 1 000 μL 到 5 号试管,向 1 号试管加入化合物母液 100 μL 混合均匀,再从 1 号试管取 100 μL 加到 2 号,依次稀释至 4 号试管,最后 4 号试管吸除 100 μL。将稀释好的菌悬液用移液枪分别加 100 μL 到 0 ~ 4 号试管,得出实验所需的各个浓度样品。0 号为阳性(生长)对照,5 号为阴性(无菌)空白对照。每种化合物每种菌重复 2 次试验。

3.3 培养条件及观察试验 将已接种菌悬液的试管置于空气恒温摇床培养 48 h, 120 r·min⁻¹, 菌丝相于 30 °C 孵育, 酵母相于 35 °C 孵育。48 h 后肉眼观察试验结果, 0~4 号试管与 5 号试管阴性组对比相同即无菌

生长, 拍照保存数据, 记对应化合物溶液浓度为 MIC。

4 结果与分析

4.1 化合物的表征 化合物 **a1** ~ **a6**, **b1** 和 **c1** ~ **c6** 的表征数据分别见表 1。

表 1 13 种目标化合物的质谱、氢谱和碳谱数据

Table 1 ¹H-NMR, ¹³C-NMR and MS data of 13 compounds

化合物	[M + H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 600 MHz)	¹³ C-NMR (DMSO-d ₆ , 150 MHz)
a1	251.0	7.87 (1H, d, J = 1.3 Hz, H-2), 7.55 (1H, d, J = 8.3 Hz, H-5), 7.74 ~ 7.76 (2H, m, H-2', 6'), 7.48 ~ 7.50 (2H, m, H-3', 5'), 7.59 ~ 7.62 (2H, m, H-4', 6)	194.5 (C-7), 137.4 (C-1), 136.9 (C-4), 137.2 (C-1'), 133.2 (C-3), 132.0 (C-4'), 130.5 (C-2), 132.7 (C-2, 6), 130.1 (C-2', 6'), 128.7 (C-3', 5'), 129.3 (C-5, 6)
a2	201.1	7.81 ~ 7.85 (2H, m, H-2', 6'), 7.74 ~ 7.76 (2H, m, H-2, 6), 7.56 ~ 7.59 (1H, m, H-4'), 7.46 ~ 7.48 (2H, m, H-3', 5'), 7.12 ~ 7.16 (2H, m, H-3, 5)	195.5 (C-7), 166.4 (C-4), 134.0 (C-1), 137.7 (C-1'), 132.9 (C-4'), 132.7 (C-2, 6), 130.1 (C-2', 6'), 128.5 (C-3', 5'), 115.6 (C-3, 5)
a3	217.1	7.77 ~ 7.81 (4H, m, H-2, 6, 2', 6'), 7.62 ~ 7.64 (1H, m, H-4'), 7.48 ~ 7.53 (4H, m, H-3, 5, 3', 5')	195.7 (C-7), 139.1 (C-4), 136.1 (C-1), 137.5 (C-1'), 132.9 (C-4'), 131.7 (C-2, 6), 130.2 (C-2', 6'), 128.6 (C-3', 5'), 128.9 (C-3, 5)
a4	262.0	8.32 ~ 8.35 (2H, m, H-3', 5'), 7.89 ~ 7.91 (2H, m, H-2', 6'), 7.73 ~ 7.75 (2H, m, H-2, 6), 7.48 ~ 7.50 (2H, m, H-3, 5)	193.8 (C-7), 150.2 (C-4'), 134.8 (C-1), 142.7 (C-1'), 140.4 (C-4), 131.7 (C-2, 6), 130.8 (C-2', 6'), 123.9 (C-3', 5'), 129.3 (C-3, 5)
a5	242.1	8.31 ~ 8.32 (2H, m, H-3', 5'), 7.88 ~ 7.90 (2H, m, H-2', 6'), 7.69 ~ 7.70 (2H, m, H-2, 6), 7.29 ~ 7.31 (2H, m, H-3, 5), 2.44 (3H, s, CH ₃)	194.6 (C-7), 149.7 (C-4'), 133.7 (C-1), 144.6 (C-1'), 143.4 (C-4), 130.6 (C-2, 6), 130.4 (C-2', 6'), 123.5 (C-3', 5'), 129.4 (C-3, 5), 21.8 (CH ₃)
a6	228.1	8.32 ~ 8.36 (2H, m, H-3', 5'), 7.91 ~ 7.93 (2H, m, H-2', 6'), 7.78 ~ 7.79 (2H, m, H-2, 6), 7.62 ~ 7.65 (1H, m, H-4), 7.50 ~ 7.52 (2H, m, H-3, 5)	195.0 (C-7), 150.5 (C-4'), 136.5 (C-1), 143.1 (C-1'), 133.7 (C-4), 130.9 (C-2, 6), 130.3 (C-2', 6'), 123.8 (C-3', 5'), 128.9 (C-3, 5)
b1	225.1	8.15 (2H, d, J = 7.2 Hz, H-2', 6'), 7.69 (2H, like t, J = 8.2 Hz, H-3', 5'), 7.81 ~ 7.91 (1H, m, H-4'), 7.20 (2H, s, H-3, 5), 2.68 (3H, CH ₃), 2.43 (6H, 2 × CH ₃)	201.2 (C-7), 138.9 (C-4), 137.3 (C-1), 137.7 (C-1'), 134.0 (C-2, 6), 133.5 (C-4'), 129.8 (C-2', 6'), 129.2 (C-3', 5'), 128.7 (C-3, 5), 21.6 (CH ₃), 19.8 (2 × CH ₃)
c1	245.0	7.32 (2H, like t, J = 8.8 Hz, H-3, 5), 7.67 ~ 7.70 (m, H-2, 6), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, H-3'), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, H-6'), 7.71 ~ 7.74 (m, H-5'), 7.64 ~ 7.67 (m, H-4')	195.3 (C-7), 167.1 (C-7'), 141.5 (C-1), 164.3 (C-4), 134.1 (C-1'), 132.9 (C-5'), 132.1 (C-2'), 130.2 (C-2, 6), 132.0 (C-4'), 116.0 (C-3, 5), 130.0 (C-3'), 127.7 (C-6')
c2	227.1	7.48 (2H, like t, J = 7.8 Hz, H-3, 5), 7.62 (2H, like t, J = 7.8 Hz, H-2, 6), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, H-5'), 7.40 (d, J = 7.2 Hz, H-6'), 7.70 ~ 7.73 (m, H-4'), 7.63 ~ 7.66 (m, H-4'), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, H-3)	196.4 (C-7), 166.9 (C-7'), 141.4 (C-1), 136.9 (C-1'), 133.1 (C-5'), 132.5 (C-4), 129.9 (C-2'), 129.8 (C-2, 6), 128.7 (C-4'), 128.9 (C-3, 5), 128.7 (C-3'), 127.4 (C-6')
c3	241.1	7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz, H-3, 5), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz, H-2, 6), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, H-3'), 7.38 (d, J = 7.2 Hz, H-6'), 7.71 (like t, J = 7.4 Hz, H-5'), 7.64 (like t, J = 7.5 Hz, H-4'), 2.36 (3H, s, CH ₃)	196.0 (C-7), 166.9 (C-7'), 143.5 (C-4), 141.6 (C-1), 134.5 (C-1'), 132.4 (C-5'), 129.8 (C-2'), 129.2 (C-2, 6), 129.9 (C-4'), 129.0 (C-3, 5), 129.6 (C-3'), 127.4 (C-6'), 21.2 (CH ₃)
c4	305.0	7.53 (2H, d, J = 8.2 Hz, H-3, 5), 7.72 (2H, d, J = 8.2 Hz, H-2, 6), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, H-3'), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, H-6'), 7.74 (like t, J = 7.4 Hz, H-5'), 7.65 (like t, J = 7.5 Hz, H-4')	195.6 (C-7), 166.8 (C-7'), 140.9 (C-1), 136.0 (C-4), 132.7 (C-1'), 130.0 (C-5'), 129.9 (C-2'), 131.8 (C-2, 6), 129.8 (C-4'), 130.7 (C-3, 5), 127.4 (C-3'), 127.2 (C-6')
c5	261.0	7.57 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-3, 5), 7.62 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-2, 6), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, H-3'), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, H-6'), 7.74 (like t, J = 7.2 Hz, H-5'), 7.67 (like t, J = 7.6 Hz, H-4')	195.5 (C-7), 166.9 (C-7'), 141.1 (C-1), 138.1 (C-4), 135.9 (C-1'), 132.8 (C-5'), 130.1 (C-2'), 130.7 (C-2, 6), 130.0 (C-4'), 129.0 (C-3, 5), 129.0 (C-3'), 127.6 (C-6')
c6	295.0	8.01 (d, J = 7.2 Hz, H-5), 7.78 (d, J = 1.9 Hz, H-2), 7.49 (dd, J = 1.9, 7.2 Hz, H-6), 7.75 ~ 7.78 (2H, m, H-3', 5'), 7.69 (t, J = 7.6 Hz, H-4'), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, H-6')	194.4 (C-7), 166.8 (C-7'), 140.3 (C-1), 137.3 (C-4), 135.9 (C-1'), 132.8 (C-5'), 131.8 (C-3), 131.2 (C-4'), 130.3 (C-2'), 130.0 (C-2), 129.9 (C-5), 129.8 (C-6), 128.9 (C-3'), 127.5 (C-6')

4.2 抑真菌活性测定 14 种化合物分别对黑曲霉菌, 青霉菌, 酵母菌, 白色念珠菌 4 种菌的 MIC 值见表 2。

表 2 13 种二苯酮衍生物体外抗菌活性试验

Table 2 Antibacterial activities of 13 compounds *in vitro* mg·L⁻¹

化合物	青霉菌	黑曲霉	白色念珠菌	安琪酵母菌
a1	55.80	55.80	55.80	558.00
a2	550.80	550.80	55.08	55.08
a3	559.80	559.80	559.80	55.98
a4	545.40	1 080.80	1 080.80	5.45
a5	549.90	549.90	549.90	54.99
a6	552.60	552.60	552.60	552.60
b1	556.20	55.62	556.20	55.62
c1	550.80	550.80	550.80	550.80
c2	1 112.40	1 112.40	1 112.40	556.20
c3	1 094.40	1 094.40	1 094.40	547.20
c4	1 278.00	1 278.00	1 278.00	1 278.00
c5	558.00	1 278.00	1 240.00	555.30
c6	711.00	711.00	711.00	711.00
4-氯-二苯甲酮	1 424.00	1 424.00	1 424.00	1 424.00
苯甲烷				
氟康唑	50.81	50.81	50.81	50.81

5 讨论

以苯甲酰氯或邻苯二甲酸酐为原料,经傅克酰基化反应合成了 13 种二苯甲酮类化合物,通过¹H-NMR, ¹³C-NMR 和 ESI-MS 对其结构进行了表征,化合物合成方法简便,收率较高,纯度好。

抗真菌活性测定结果提示,二苯甲酮类化合物对 4 种常见真菌均具有一定的抗真菌效果,具有广谱抗真菌性。整体上,二苯甲酮类化合物对安琪酵母菌更为敏感,且 3,4-二氯-二苯甲酮(a1)对 4 种菌均具有较强的抗真菌活性。然而,不同结构对不同真菌具有不同的敏感度,4-氟-二苯甲酮(a2)对白色念珠菌抗真菌活性最强,4-氯-4'-硝基-二苯甲酮(a4)显示强的抗安琪酵母菌活性,2,4,6-三甲基-二苯甲酮(b1)对黑曲霉菌抗真菌活性最好。

从抗真菌活性结果可以得出,4-氯-二苯甲酮无抗真菌活性,而通过化学合成的方法成功得到 13 个二苯甲酮类化合物均具有一定的抗真菌活性,从而提示分子中羰基官能团对二苯甲酮类化合物抗真菌活性起关键作用,此结论与前期实验结果基本吻合^[14]。分子中苯环具吸电子基官能团取代活性较斥电子基官能团活性强,而被多个氯离子取代的二苯甲酮衍生物的抗真菌活性最为突出,显著性高于其他二苯甲酮衍生物。

[参考文献]

[1] 唐辉,朱驹,周有俊. 抗真菌药物研究现状及发展趋

势[J]. 药学进展,2006,30(12): 529-535.

[2] 余靓平,谢小云,魏文树,等. 抗深部真菌感染药物的特征及临床应用[J]. 中南药学,2012,10(5): 380-384.

[3] 张致平. 抗真菌药物研究进展[J]. 中国新药杂志,2004,13(2): 106-110.

[4] 刘淑,常海涛,屠鹏飞. 抗真菌药物的研究进展[J]. 中国药学杂志,2001,36(4): 227-231.

[5] 张莉,张永信. 抗真菌药物研发历程与研究进展[J]. 上海医药,2011,32(7): 326-329.

[6] 蔡木禹,林朝仙,黄雯雯. 卡泊芬净治疗重症监护患者侵袭性真菌感染对氟康唑无效/不能耐受的疗效分析[J]. 中国药房,2010,24(21): 2260-2262.

[7] 刘伟,曹永兵,姜远英. 天然植物成分抗真菌作用的研究进展[J]. 药学服务与研究,2011,11(3): 161-165.

[8] 刘星,余江丽,刘敏,等. 近 10 年甾体皂苷的生物活性研究进展[J]. 中国中药杂志,2015,40(13): 2518-2523.

[9] Khanum S A, Shashikanth S, Sudha B S, et al. Photochemical synthesis and antimicrobial activity of dihydrobenzofuranols from 2-alkoxy substituted benzophenones and ethyl-2-aryloxy acetates [J]. J Chem Res, 2004, 35(11): 463-464.

[10] Sakunpak A, Panichayupakaranant P. Antibacterial activity of Thai edible plants against gastrointestinal pathogenic bacteria and isolation of a new broad spectrum antibacterial polyisoprenylated benzophenone, chuangone [J]. Food Chem, 2012, 130(4): 826-831.

[11] Joseph C C, Moshi J M, Sempombe J. (4-Methoxybenzo [1, 3] dioxol-5-yl)-phenylmethanone: an antibacterial benzophenone from *Securidaca longepedunculata* [J]. Afr J Traditional Compl Alt Med, 2006, 3(3): 80-86.

[12] Arora S. Study of some benzimidazole compounds as antibacterial and antifungal agents [J]. J Pharmaceut Sci Res, 2011, 7(3): 1310-1314.

[13] Yoganathan K, CAO S, Crasta S C, et al. Microsphaerins A-D, four novel benzophenone dimers with activity against MRSA from the fungus *Microsphaeropsis* sp [J]. Tetrahedron, 2009, 40(12): 10181-10187.

[14] SHU J C, PENG C Y, LIU J Q, et al. New benzophenone and diphenylmethane glycosides from *Psidium littorale* [J]. Chem Nat Compd, 2015, 51(5): 865-869.

[责任编辑 顾雪竹]