

• 实验研究 •

噻二噻硫酮衍生物的抗微生物活性

李玉兰 (首都医科大学微生物学教研室, 北京 100054)

陈改清 张锦楠 闫淑莲 (首都医科大学化学教研室, 北京 100054)

摘 要 为筛选新的杀菌、抑霉药物, 本文报导了15种标题化合物对6种细菌和2种霉菌的生物活性。结果显示此类化合物对所试细菌的抑菌环直径多在15mm以上, 其中No3和No4的抑菌环直径均在20mm以上; 说明此类化合物有较强的生物活性; 相比而言, 对革兰氏阳性菌的抑制作用稍弱于对革兰氏阴性菌的作用, 而对霉菌的作用则较弱。表明有望从此类化合物中筛选出可用于临床的新型抗菌药物。

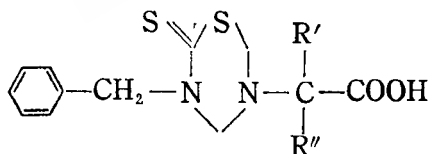
关键词 抗微生物活性 噻二噻硫酮衍生物

1 前 言

许多含有1,3,5-噻二噻-2-硫酮环结构的化合物具有杀菌、抑霉和抗病毒的活性^[1,2]。这类化合物广范的抗菌谱引起了人们的兴趣。美国、土耳其、西欧和日本等国家^[3~7]正在进行积极的研究和开发。3,5-二苯基-1,3,5-噻二噻-2-硫酮已作为治疗人类表皮真菌性皮肤病的药物上市。在我国有关此类化合物的研究还未见到报导。为了寻找新的高效、低毒的广谱抗菌新药, 解决临床上日益增多的对抗菌药产生的耐药性问题, 我们设计合成了一系列噻二噻硫酮的衍生物(见表1), 其中10种化合物未见文献报导, 可视为新结构的噻二噻硫酮衍生物(表1中带“*”者), 并经元素分析、紫外光谱、红外光谱、核磁共振氢谱等证实了它们的结构。本文用纸片琼脂扩散法测定了这些化合物对6种细菌和2种霉菌的体外杀菌抑霉活性(结果见表2)。

2 实验部分

2.1 化合物结构



2.2 材料与方法

微生物敏感性实验采用纸片琼脂扩散法。受试菌种由北京生物制品检定所提供。菌种批号为: 伤

Table 1 Chemical Formulas of Compounds

化合物	R'	R''
1	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-H
* 2	-CH ₂ COOH	-H
* 3	-H	-H
4	-CH ₃	-H
* 5	C ₆ H ₅ CH(OH)-	-H
* 6	C ₆ H ₅ CH ₂ SCH ₂ -	-H
* 7	-CH ₂ (C ₆ H ₅ N ₂)	-H
* 8	-CH(CH ₃) ₂	-H
* 9	-CH ₃	-CH ₃
10	-(CH ₂) ₂ SCH ₃	-H
* 11	-CH ₂ C ₆ H ₄ (OH)	-H
12	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-H
* 13	C ₆ H ₂ Br ₂ (OH)CH ₂ -	-H
14	-(CH ₂) ₂ COOH	-H
* 15	-CH ₂ OH	-H

[注] No7的结构为 $-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \end{array}$

寒沙门氏菌50097-15; 付伤寒甲菌50602-5; 痢疾杆菌51575-4; 大肠杆菌44186; 金黄色葡萄球菌26111-7; 绿脓杆菌10102-13; 白色念珠菌和青霉菌的批号不详。它们在表2中的代号依次为B1、B2、B3、B4、B5、B6、F1和F2。实验用培养基为牛肉浸汁蛋白胨, 供试菌经牛肉浸汁蛋白胨斜面

Table 2 Antimicrobial Activities of Compounds

化合物	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	F ₁	F ₂
1	+++	+++	+++	+++	+++	+	-	-
2	+++	+++	++	+++	++	+	-	-
3	+++	+++	+++	+++	+++	+	-	-
4	+++	+++	+++	+++	+++	+	-	-
5	+++	+++	+++	+++	+	+	-	-
6	+++	+++	+++	+++	++	+	-	-
7	+++	+++	+++	+++	+++	+	-	+
8	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	-
9	+++	+++	+++	+++	-	-	-	-
10	+++	+++	+++	+++	+	-	-	-
11		+++	++	+++	+	-	-	-
12		++	-	+++	+	-	-	-
13		+++	+	+++	+	-	+	-
14		+++	+	+++	+++	-	-	-
15		+++	-	+++	+	-	+	-

“+” Inhibiting activities were observed

“-” Inhibiting activities were not observed

“√” Compounds (No11-15) were not tested against B₁

活化接入肉汤培养液于37℃恒温箱孵育12—18 h 备用,真菌用沙保氏培养基培养。把6种细菌分别涂布于适合细菌生长的琼脂板上;把2种霉菌分别涂布于适合霉菌生长的琼脂板上。将各化合物用二甲基亚砷配制成浓度为1 mg/ml 的药液,把滤纸片剪成直径为0.6 cm 的圆形,100张滤纸片吸收药液1 ml, (每张滤纸片含药物0.01 mg)。将浸入各种药液的滤纸片放在上述平板上,把6种细菌置37℃恒温箱中24至48 h、把2种霉菌置25℃恒温箱中72 h,观察抑菌结果(见表2)。

2.3 结果与讨论

表2中抑菌环直径以毫米测量。“+”表示直径小于10 mm;“++”表示直径在10—15 mm 之间;“+++”表示直径在15—20mm 之间;“++++”表示直径>20mm 从表2可看出,所有的化合物对细菌的抑制作用较强,而对霉菌的抑制作用较弱;另外可明显看到,革兰氏阴性菌对此类化合物非常敏感,而革兰氏阳性菌的敏感性稍微弱些。目前这些化合物杀灭细菌的机理还不十分清楚,从表2中看出化合物 No3 和 No4 的抑菌效果强于其它化合物,从化学结构分析,这两种化合物的取代基烃链较短,分子量较小,推测有较为适度的水溶性和脂溶性,易于穿透细菌的胞壁而导致细菌的死亡。尽

管这些化合物的生物活性与其化学结构间的确切关系还需今后大量的工作来进一步证明,但它们在体外较强的抑菌活性为今后开发新一代杀菌抑霉药物带来了希望。

参 考 文 献

- 1 Bernat J and Kristian P. The Synthesis of 3, 5-Disubstituted Tetrahydro-1,3,5-thiadiazine-2-thiones. Collection Czechoslov Chem Commun 1968, 33:4283
- 2 Ertan, M, Ayyidiz, G and Yulug, N. Synthesis and Antifungal Activities of Some New Tetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thiones. Arzneim-Forsch/Drug res. 1991, 41(11), 1182
- 3 Ertan, M, Bilgin, E and Palaska, E. Synthesis and Antifungal Activities of Some 3-(2-Phenylethyl)-5-substituted - Tetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thiones. Arzneim-Forsch/Drug res. 1992, 42(2), 160
- 4 Chene A. Substitued 2,3-di, oxo 1,3,5, oxa,diazines. Patent. France. IPC-CODE, C07C119/04. FR2606016 1986, 11, 4
- 5 Farooq S and Streibert HP. 2-Imino-5-phenyl-1, 3, 5-thia, diazin-4- one derivs.

- Patent, Germany, IPC-CODE, CO7D285/34, DE3232346 1982, 8, 5
- 6 Ireson RCJ. 1,3,5-dithiazine-4-one derivatives useful as fungicide. Patent. Japan. IPC-CODE, CO7D285/34, J60155170 1983, 6, 22

- 7 Brandes W, Bunneberg R, Hanssler G, et al. New 3-substituted 1, 3,5-thiadiazine-2-thioxo-4-one derivatives useful as pesticides, esp fungicides. Patent. USA. IPC-CODE, CO7D285/34. US4568672 1983, 9,17

收稿日期: 1995—06—14

Abstract in Brief

Antimicrobial Activities of Some 1,3,5-Thiadiazine-2-Thiones

Li Yu-lan et al

(Dept. of Microbiology, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100054)

Abstract: To select new antibiotics, we tested the antimicrobial activities of fifteen new 3,5-disubstituted 1,3,5-thiadiazine-2-thione derivatives with six bacteria and two fungi. Results showed that all compounds were highly effective to bacteria and less effective to fungi.

Key words: antimicrobial activities, thiadiazinethiones

(on page 1)