

对氟苯乙醛缩乙醇胺席夫碱抑菌活性研究

黄锁义^{1,2}, 田华³ (1. 右江民族医学院化学教研室, 广西 百色 533000; 2. 华东师范大学化学系, 上海 200062; 3. 宁夏大学化学化工学院, 宁夏 银川 750021)

摘要:目的 试验新合成的化合物对氟苯乙醛缩乙醇胺席夫碱(含氟席夫碱)对枯草杆菌等五种细菌的抑菌作用, 为寻找具有抑菌、抗癌、抗病毒、杀霉等生物活性的药物提供新药。方法 采用国际药典通用的管碟法。首先培养枯草杆菌、大肠杆菌、大肠杆菌(101)、金黄色葡萄球菌、革兰阴性细菌(发荧光 Q_{67})等五种细菌, 取其第二代繁殖体作受试对象。将对氟苯乙醛缩乙醇胺席夫碱用适量蒸馏水溶解, 配制浓度为 0.25, 0.5, 1, 2 mg/mL 一系列溶液, 加样后革兰阴性细菌(发荧光 Q_{67})在 25℃ 培养箱里培养 24h, 其余均在室温下培养 24h, 实验中以蒸馏水作为对照。结果 蒸馏水对上述细菌无任何抑制作用, 该含氟席夫

作者简介: 黄锁义 (1964-), 男, 广西南宁市人, 副教授, 化学教研室主任、生化与化学实验室副主任, 华东师范大学高级访问学者。E-mail: huangsuoyi@163.com

碱对上述细菌均有不同程度的抑制作用。结论 抑菌活性实验表明该含氟席夫碱对枯草杆菌、大肠杆菌、大肠杆菌(101)、金黄色葡萄球菌、革兰氏阴性细菌(发荧光 Q_{67})等五种细菌均有较好的抑菌作用。

关键词:对氟苯乙醛;乙醇胺;席夫碱;抑菌活性

中图分类号:TQ465.91;R927.32 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2005)02-0093-03

Studies on antibacterial activities of 2-[(4-fluorophenylethanal) -am ino] -ethanol Schiff base

HUANG Suo-yi^{1,2}, TIAN Hua³ (1. Department of Chemistry, Youjiang Medical College for National Minorities, Baise 533000, China; 2. Department of Chemistry, East China Normal University, Shanghai 200062, China; 3. College of Chemistry and Chemical Engineering, Ningxia University, Yinchun 750021, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Schiff bases and their metal complexes have significant antitumor and antibacterial activities, people pay more attention to them. 2-[(4-fluorophenylethanal) -am ino] -ethanol was synthesized by condensation of 4-fluorophenylethanal and ethanolamine, which core group C = N has biological significance. **METHOD** Now, this kind of Schiff base was synthesized as the antitumor or antibacterial drugs, and its antibacterial activity essence was deeply studied. In this paper, the antibacterial activities of the compound have been tested against colibacillus, bacillus subtilis(grass bacillus), colidacillus 01, micrococcus aureus, gram-negative bacterium (fluorescence Q_{67}). The international codex cuent method was used, it is pipe-plate method or cup-plate method. **RESULTS** We draw the inhibition curves by datum of zone of inhibition. **CONCLUSION** Comparing their different antibacterial properties, antibacterial activity essence is predicted.

KEY WORDS: 4-fluorophenylethanal, ethanolamine, Schiff base, antibacterial activity

席夫碱及其金属配合物具有抑菌、抗癌、抗病毒、杀霉等生物活性^[1-3],含氟席夫碱及其配合物具有独特的生物活性,在医药研究中备受关注^[4,5]。以对氟苯乙醛为原料在常温条件下与乙醇胺缩合而成对氟苯乙醛缩乙醇胺席夫碱(下简称含氟席夫碱),测试了该席夫碱及二种原料对枯草杆菌、大肠杆菌、大肠杆菌(101)、金黄色葡萄球菌、革兰阴性细菌(发荧光 Q_{67})的标准菌株的抑菌活性。

1 材料与方

1.1 试剂与仪器

对氟苯乙醛为分析纯(进口试剂),在使用前经提纯处理;乙醇胺为分析纯[中国医药(集团)上海化学试剂公司],在使用前经减压蒸馏纯化处理;无水乙醇(优级纯);石油醚(分析纯)。培养基成分均为生化试剂或分析纯试剂,所试细菌均为第二代繁殖体。

MICRO MELTING POINT APPARATUS 熔点仪(温度计未经校正),XW-80型旋涡混合器,抑菌实验在无菌室进行。

1.2 对氟苯乙醛缩乙醇胺席夫碱的合成

将含有 0.12mol(约 7.21mL)乙醇胺的无水乙醇(120mL)溶液,倒入带有回流冷凝器、磁力搅拌装置的250mL三颈瓶中,在 N_2 气保护下,充分搅拌、升温至无水乙醇回流,在回流状态下,维持搅拌缓慢滴加 0.12mol(12.

表 1 席夫碱的抑菌活性数据(抑菌圈直径 mm)

Tab 1 Antibacterial activity data of schiff base(Ring of antibacterial diameter mm)

浓度 (mg/mL)	bacillus subtilis	colibacillus	colibacillus 01	micrococcus aureu	gram-negative bacterium (fluorescence Q_{67})
0	0	0	0	0	0

66mL)对氟苯乙醛乙醇溶液 60mL,反应液渐由无色变成淡黄色至淡橙黄色。在油浴中反应一段时间后,静至室温,旋转蒸发除去溶剂,提纯后得含氟席夫碱,银白色片状晶体,产率:68%。

笔者对此含氟席夫碱的表征将另文报道。

1.3 抑菌实验^[6]

1.3.1 试验材料 (1)菌种:枯草杆菌、大肠杆菌、大肠杆菌(101)、金黄色葡萄球菌和革兰阴性菌(发荧光 Q_{67})。(2)培养基:牛肉膏蛋白胨培养基,胰酪培养基。

1.3.2 试验方法 抑菌试验采用国际药典通用的管碟法。首先培养五种细菌,取其第二代繁殖体作受试对象。将试验用的培养皿、镊子以及装有牛津杯的纸信封进行高温高压灭菌,将含琼脂的培养基平铺在培养皿上,然后把试验菌种接种在培养基上,再在培养皿上放入四只已灭菌的牛津杯(一只放蒸馏水作参比,另外三只放不同浓度的席夫碱水溶液),将含氟席夫碱用适量蒸馏水溶解,配制浓度为 0.25,0.5,1,2mg/mL一系列溶液,加样后革兰阴性细菌(发荧光 Q_{67})在 25℃培养箱里培养 24h,其余均在室温下培养 24h,观察结果。以同样的方法平行测试两至三次。

2 结果

浓度 (mg/mL)	<i>bacillus subtilis</i>	<i>colibacillus</i>	<i>colibacillus</i> 01	<i>micrococcus aureus</i>	<i>gram-negative bacterium</i> (fluorescence Q_{67})
0.25	11, 11, 13	6, 7, 7	9.5, 9, 8.5	16, 17, 16	12.5, 11.5, 14
0.5	11, 14, 11	10, 11, 9	11, 10, 9.5	12, 11.5, 11	12.5, 12, 13
1	21, 15, 20	9, 8, 9	14, 12, 11	10, 9, 9.5	12, 13, 14
2	26, 24, 31	13, 12, 10	16, 13, 13	14, 14, 15	9, 9.2, 9.5

4种不同浓度对五种细菌菌株的抑菌结果见表 1。由表 1 抑菌圈直径数据可以看出,该席夫碱对所测试的五种细菌有不同程度的抑菌活性。

对氟苯乙醛、乙醇胺两种原料的抑菌活性,实验结果发现,原料几乎没有抑菌能力。

3 讨论

含氟席夫碱有较强的抑菌活性,可能因为^[7]:(1)氟原子的范德华半径与氢原子的半径最为相近($r_F: \sim 1.35 \times 10^{-10}$ m, $r_H: \sim 1.1 \times 10^{-10}$ m),当氢原子被取代后,体现出大小几乎不变,因而不会被生物体中的酶受体所识别,能毫无困难替代非氟母体,进入生物体的代谢过程,又称伪拟效应。(2)氟原子的电负性最高,分子中引入氟原子后,电子云分布,分子偶极矩、酸碱性、邻位基团性质甚至分子构型将发生变化,这种差异使受体发生不可逆失活。(3)氟原子很难以氟正离子或氟自由基形式离去,这样,在代谢过程中,酶不能以断裂 C-H 键的方式断裂 C-F 键,导致出现代谢障碍。(4)引入氟原子后化合物的亲脂性增加,对组织穿透力强,提高了在生物体中的吸收和输送速度。

大肠杆菌、大肠杆菌 101、革兰氏阴性细菌(发荧光 Q_{67})属于革兰氏阴性菌;枯草杆菌、金黄色葡萄球菌属于革兰氏阳性菌。因此,推测该含氟席夫碱对部分革兰阳性菌和革兰阴性菌均有一定的抑菌活性。

2.3 结论

抑菌活性试验表明,对氟苯乙醛缩乙醇胺席夫碱具有广

谱抑菌活性,值得进一步研究。目前我们正在合成该含氟席夫碱的金属配合物以及大量醇胺类席夫碱化合物,并从中筛选出低毒、高效、广谱的新型抑菌药物。

参考文献

- [1] Hodnett E M, Mooney P D. Antitumor activities of some schiff bases[J]. J Med Chem, 1970, 13: 786.
- [2] Hondnett E M, Dunnw J. Cobalt derivatives of Schiff Bases of aliphatic amines as antitumor agents[J]. J Med Chem, 1972, 15: 339.
- [3] 游效曾,孟庆金,韩万书,等.配位化学进展[M],北京:高等教育出版社,2000: 17.
- [4] Marisa Belicchi Ferrari, Silvia Capacchi, Gioia Reffo, *et al.* Synthesis, structural characterization and biological activity of p- fluorobenzaldehyde thiosemicarbazones and of a nickel complex[J]. J Inorg Biochem, 2000, 81: 89.
- [5] Marisa Belicchi Ferrari, Silvia Capacchi, Franco Bisceglie, *et al.* Synthesis and characterization of square planar nickel (II) complexes with p- fluorobenzaldehyde thiosemicarbazones derivatives[J]. J Inorg Chim Acta, 2001, 312: 81.
- [6] 范秀容,李广武,沈萍.微生物学实验[M],第二版.北京:高等教育出版社,1980: 173, 190, 114.
- [7] 张强华,固旭.含席夫碱的合成及抑菌活性观察[J].西北药学杂志,2001,16(6): 284.