

间氟苯乙醛缩乙醇胺席夫碱抑菌活性研究

黄锁义^{1a}, 练梦南^{1b}, 田华², 王功平^{1b} (1. 右江民族医学院 a. 化学教研室; b. 临床医学系, 广西 百色 533000; 2. 宁夏大学化学化工学院, 银川 750021)

摘要:目的 试验新合成的化合物间氟苯乙醛缩乙醇胺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。将间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, 加样后除革兰阴性细菌(发荧光 Q_{67})在 25℃ 培养箱里培养 24 h, 其余均在室温下培养 24 h, 实验中以蒸馏水作为对照。结果 作为对照的蒸馏水对上述细菌无任何抑制作用, 该席夫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: 间氟苯乙醛; 乙醇胺; 席夫碱; 抑菌活性

中图分类号: R927.33 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2007)02-0092-02

Studies on Antibacterial Activities of 2-[(3-fluorophenylethanal) -amino]-ethanol Schiff Base

HUANG Suo-yi^{1a}, LIAN Meng-nan^{1b}, TIAN Hua², WANG Gong-ping^{1b} (1. Youjiang Medical College for National Minorities, a. Department of Chemistry; b. Department of Clinical Medicine, Baise 533000, China; 2. 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-[(3-fluorophenylethanal) -amino]-ethanol is synthesized by condensation of 3-fluorophenylethanal and ethanolamine, which core group C=N has biological significance. **METHODS** Now, this kind of Schiff base is synthesized as the antitumor or antibacterial drugs, and its antibacterial essence is deeply studied. In this paper, The antibacterial activities of the compound had been tested against colibacillus, bacillus subtilis (grass bacillus), colidacillus 01, micrococcus aureus, gram-negative bacterium (fluorescence Q_{67}). The international codex cuent method, pipe-plate or cup-plate is used. **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: 3-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]。以间氟苯乙醛为原料在常温条件下与乙醇胺缩合而成一种含氟席夫碱, 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。席夫碱的抑菌机制是^[6]: 席夫碱结构与细菌体内二氢叶酸分子中的蝶啶(或蝶呤)相似, 竞争抑制二氢叶酸还原酶, 使四氢叶酸的生成受到抑制, 导致细菌的 DNA 和 RNA 合成

受阻, 最终使细菌的蛋白质合成受阻, 停止了生长繁殖。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

间氟苯乙醛为分析纯(进口试剂), 在使用前经减压蒸馏纯化处理; 乙醇胺为分析纯[中国医药(集团)上海化学试剂公司产品], 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, 枯草杆菌(ATCC 9372)、大肠杆菌(ATCC 8896)、大肠杆菌(101)(ATCC 9726)、金黄色葡萄球菌(ATCC 6538)、革

作者简介: 黄锁义(1964-), 男, 广西南宁市人, 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

兰阴性细菌(发荧光 Q_{67}) (ATCC 8795)等所试细菌均为第二代繁殖体(中国药品生物制品检定所)。

XT-4 显微熔点仪(温度计未经校正,北京泰克仪器有限公司),101C-2型干燥箱(上海市实验仪器厂),65-LL2型电热恒温培养箱,YXQ.G01-280型手提式高压蒸汽消毒器,BCD-201B/HC全无氟电冰箱,XW-80型旋涡混合器,抑菌实验在无菌室进行。

1.2 间氟苯乙醛缩乙醇胺席夫碱的合成

将含有 0.12 mol(约 7.21 mL)乙醇胺的无水乙醇(120 mL)溶液,倒入带有回流冷凝器、磁力搅拌装置的 250 mL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 0.12 mol(13.82 mL)间氟苯乙醛乙醇溶液 60 mL,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,提纯后得银白色片状晶体,产率:62.35%。

1.3 抑菌实验^[7]

1.3.1 试验材料 ①菌种:枯草杆菌、大肠杆菌、大肠杆菌

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)	枯草杆菌/mm	大肠杆菌/mm	大肠杆菌 101/mm	金黄色葡萄球菌/mm	革兰阴性细菌(发荧光 Q_{67})/mm
0	0	0	0	0	0
0.25	9.4,10,9.8	7.4,8,7.1	9.1,9.7,8.8	17,16,15.5	11.5,13,5,13
0.5	10.6,12,9.3	9.2,10,9,10	10,9,9.8	13,11,7,10	13.5,11,13,1
1	25,13,18	9.8,8.3,9.6	15,12,10	9.4,9,9.1	13,12.5,11
2	28,21,36	12.5,11,9.9	15,12.5,14	15,13,14	10,9.7,9.2

间氟苯乙醛、乙醇胺两种原料的抑菌活性,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^[8]: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,体现出空间体积大小几乎不变,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;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、革兰阴性细菌(发荧光 Q_{67})属于革兰阴性菌;枯草杆菌、金黄色葡萄球菌属于革兰阳性菌。因此,推测该含氟席夫碱对部分革兰阳性菌和革兰氏阴性菌有一定的抑菌活性。

4 结论

抑菌活性试验表明,间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。目前正在合成该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。

(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,胰胨培养基。

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,然后把试验菌种分别均匀地涂布于琼脂表面,试验菌种的浓度均为 $12.5 \mu\text{g}/\text{mL}$,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,加样后除革兰阴性细菌(发荧光 Q_{67})在 25°C 培养箱里培养 24 h,其余均在室温下培养 24 h,观察结果。以同样的方法平行测试两至三次。

2 结果

4种不同浓度供试液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。

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] YOU X Z, MENG Q J, HAN W S, et al. Progress of Coordination Chemistry [M], Beijing: Higher Education Publishing House, 2000: 17.
- [4] MARISA B F, SILVIA C, GIOIA R, 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 B F, SILVIA C, FRANCO B, et al. Synthesis and characterization of square planar nickel (II) complexes with p- fluorobenzaldehyde thiosemicarbazones derivativesd [J]. J Inorg Chim Acta, 2001, 312: 81.
- [6] TIAN H, WANG Z S, HUANG S Y, et al. Synthesis, characterization and antibacterial activities of 2-[(3-methoxy-4-hydroxybenzylidene)-amino]-ethanol schiff base [J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学), 2004, 21(6): 432-434.
- [7] FAN X R, LI G W, SHEN P. Microbiology Experiment [M]. 2nd ed. Beijing: Higher Education Publishing House, 1980: 173, 190, 114.
- [8] ZHANG Q H, GU S. Synthesis, observe and antibacterial activities of halogen schiff base [J]. Northwest Pharm J(西北药学杂志), 2001, 16(6): 284.

收稿日期:2006-08-07