

噁二唑类化合物改性聚砜材料的制备及其抑菌活性

高 阳¹, 李衍方¹, 方正杰¹, 丁 宁¹, 刘 浩¹, 王炳祥²

(1. 徐州市产品质量监督检验中心, 江苏 徐州 221000)

(2. 南京师范大学化学与材料科学学院, 江苏 南京 210097)

[摘要] 本文设计合成了噁二唑类化合物 5-(2-甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-硫醇(4a)和 5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫醇(4b), 分别通过¹H NMR 和 MS 对其结构进行了表征, 并进一步将其用于聚砜共混改性, 得到了不同比例的改性产物, 研究了其对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌及枯草杆菌的抑菌性能. 结果表明分别经化合物 4a 和 4b 改性后的聚砜材料呈现出不同的抑菌效果. 其中, 化合物 4a 改性的聚砜材料对大肠杆菌具有较好的抑菌作用.

[关键词] 噁二唑类化合物, 聚砜, 改性, 抑菌性

[中图分类号] O621.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-4616(2016)04-0139-04

Preparation and Antibacterial Activities of Polysulfone Material Modified by Oxadiazoles

Gao Yang¹, Li Yanfang¹, Fang Zhengjie¹, Ding Ning¹, Liu Hao¹, Wang Bingxiang²

(1. Xuzhou Product Quality Supervision and Inspection Center, Xuzhou 221000, China)

(2. School of Chemistry and Materials Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210097, China)

Abstract: In this paper, two oxadiazole derivatives 5-(2-methoxy-benzyl)-[1,3,4]oxadiazole-2-thiol (4a) and 5-phenyl-[1,3,4]oxadiazole-2-thiol (4b) were designed and synthesized, which were further confirmed by¹H NMR and MS. The obtained compounds were used for the modification of polysulfone blend for giving the modified products. The antimicrobial properties on *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Bacillus subtilis* were further studied and the result showed that compound 4a and 4b exhibited different antibacterial effects. The polysulfone materials modified by compound 4a have good inhibitory effect on *Escherichia coli*.

Key words: oxadiazole derivatives, polysulfone, modify, antibacterial activity

噁二唑类化合物是一类重要的有机杂环化合物, 因其具有良好的生物活性, 如杀虫^[1]、杀菌^[2-3]、抗癌、消炎^[4]、抗艾滋病病毒^[5-6]及防止低血糖昏迷^[7-8]等而备受关注. 聚砜类材料作为一类重要的材料在生命体中具有重要的应用^[9]. 本文设计合成了两个噁二唑化合物: 5-(2-甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-硫醇(4a)和 5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-硫醇(4b), 并首次将其与高分子材料聚砜进行共混制备有机小分子改性的聚砜复合材料, 研究改性后聚砜材料的抑菌活性. 结果表明经化合物 4a 改性的聚砜高分子材料对大肠杆菌具有良好的抑菌活性, 而化合物 4b 改性的聚砜材料对大肠杆菌的抑菌活性较差. 化合物 4a 和 4b 对其他几种细菌的抑菌活性均较差, 表明改性的聚砜材料的抑菌性能与噁二唑类化合物的结构有关.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

熔点用显微熔点仪测定, 温度计未校正. 红外光谱用 Nicolet Nexus 670 型红外光谱仪测定, 固体样品用 KBr 压片. 核磁共振谱用 Bruker 公司 AN-400 型核磁共振仪测定, DMSO 为溶剂, TMS 为内标. 质谱用

收稿日期: 2015-10-15.

基金项目: 江苏省优势学科建设工程资助项目.

通讯联系人: 高阳, 工程师, 研究方向: 有机合成. E-mail: gaoyangfirst@163.com

MAT-212 质谱仪测定. 元素分析用 Vario ELⅢ 元素分析仪测定. 用于合成的所有溶剂均为化学纯或分析纯. 牛肉浸膏、蛋白胨、琼脂粉均为生化试剂, 国药集团化学试剂有限公司出产. 菌种: 大肠杆菌(ATCC25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC25923)、绿脓杆菌、枯草杆菌从江苏省疾病预防控制中心购买.

化合物 4a 和 4b 的合成路线见图 1.

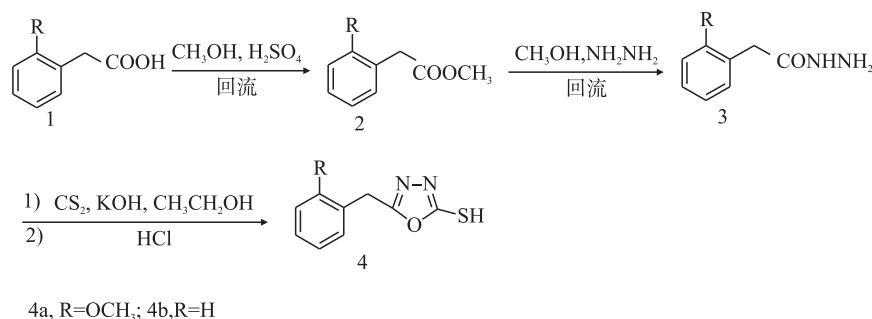


图 1 化合物 4a 和 4b 的合成路线

Fig. 1 The synthetic route of compound 4a and 4b

1.2 化合物 4 的合成

1.2.1 化合物 2 的合成

将 30 g 1-甲氧基苯乙酸, 150 mL 甲醇、10 mL 浓硫酸加入带有回流冷凝管的 250 mL 烧瓶中, 搅拌回流 8 h, 抽滤, 干燥, 得到白色片状晶体(化合物 2) 20.5 g, 收率 63%.

1.2.2 化合物 3 的合成

将 23 g 化合物 2, 甲醇 50 mL, 85% 水合肼 33 mL 加入带有回流冷凝管的 250 mL 烧瓶中, 搅拌加热回流 5 h, 反应完后, 冷却至室温, 抽滤, 干燥得到白色针状晶体(化合物 3) 15 g, 收率 65%.

1.2.3 化合物 4a 的合成

0.1 mol (18.0 g) 的化合物 3 溶解在 30 mL 无水乙醇中, 加入 0.1 mol (5.6 g) KOH 的乙醇溶液(溶解在 50 mL 无水乙醇中) 和 0.2 mol (15.2 g) CS₂, 加热回流大约 6 h 直到无 H₂S 放出. 冷却至室温, 加水稀释, 再加稀盐酸酸化, 析出沉淀, 抽滤, 水洗, 干燥后用乙醇重结晶得化合物 4a 纯品. 熔点: 131~133 °C; ¹H NMR: δ 14.34 (s, 1H, NH), 7.48~7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.29~7.18 (m, 2H, Ar-H), 4.18 (s, 2H, CH₂), 3.71 (s, 3H, -OCH₃); MS(*m/z*): 222.04 (100.0%), 223.04 (10.8%), 224.04 (4.5%).

1.2.4 化合物 4b 的合成

化合物 4b 的合成类似于化合物 4a 的合成. 熔点: 218~219 °C; ¹H NMR: δ 14.80 (br, 1H, SH), 7.58~7.85 (m, 5H, Ar-H); MS(*m/z*): 192.03 (100.0%), 193.03 (9.7%), 194.03 (4.5%).

1.3 改性高分子薄膜的制备

1.3.1 由化合物 4a 改性的聚砜薄膜的制备

将 0.4 g 的聚砜(PSU-100) 和 25 mL 三氯甲烷加入带有回流冷凝管的 50 mL 烧瓶中, 搅拌溶解. 加入不同比例量的化合物 4a, 加热回流 2 h, 反应完成后, 将溶液倒入聚四氟乙烯盘中, 在室温下冷却, 得到改性薄膜 PSU-100-4a.

1.3.2 由化合物 4b 改性的聚砜薄膜的制备

将 0.4 g 的 PSU-100 和 25 mL 三氯甲烷加入带有回流冷凝管的 50 mL 烧瓶中, 搅拌溶解. 加入不同比例量的化合物 4b, 加热回流 2 h, 反应完成后, 将溶液倒入聚四氟乙烯盘中, 在室温下冷却, 得到改性薄膜 PSU-100-4b.

1.4 抑菌性能研究

1.4.1 培养基的配制

牛肉汤液体培养基的配制: 3 g 牛肉浸膏溶于 800 mL 双蒸水中, 再加入 10 g 蛋白胨和 5 g NaCl, 溶解, 煮沸, 调至 pH=7.0~7.2, 稀释至 1 000 mL, 高压灭菌 15 min, 冷却, 置于无细菌污染的冰箱(4 °C) 备用.

营养琼脂培养基的配制: 于锥形瓶加入 1 000 mL 蒸馏水, 3 g 牛肉膏, 10 g 蛋白胨和 5 g NaCl, 加热, 搅拌, 使溶解. 调节 pH 值至 7.0~7.2. 再加入 14 g 琼脂, 煮沸并不断搅拌, 使其完全溶化, 但要防止沸腾的培

养液从瓶口溢出. 塞上纱布,并用报纸扎住瓶口,以待灭菌.

1.4.2 菌种的接种与活化

将 10 mL 灭菌后的牛肉汤液体培养基放入 20 mL 的无菌试管中,再分别放入适量的贮藏菌种大肠杆菌(ATCC25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC25923)、绿脓杆菌或枯草杆菌,在 37 ℃ 下恒温振荡培养 24 h,活化菌种.

1.4.3 抑菌环实验

抑菌实验采用固相分散法,取 5 mg 样品分散到蒙脱土中,利用红外压片法压成均匀薄片,再倒入 15 mL 琼脂培养基,混匀后冷却成含菌平板,然后,取上述浸压片,贴在其上(每菌重复 2 次),最后,置于培养箱里 36 ℃ 培养 24 h,测试抑菌性能,结果如表 1、2(++表示抑菌性较好,+表示有抑菌性,-表示无抑菌性).

表 1 PUS-100-4a 抑制数据

Table 1 Inhibition data for PSU-100-4a

菌种	比例								
	15:1	20:1	30:1	40:1	50:1	60:1	70:1	80:1	92:1
大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	-	-	++	++	++	++	++	+	-
金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	-	+	-	-	-	-	-	-	-
绿脓杆菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	-
枯草杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	-

表中比例为 4a:PSU-100 摩尔比

表 2 PUS-100-4b 抑制数据

Table 2 Inhibition data for PSU-100-4b

菌种	比例					
	30:1	35:1	40:1	45:1	50:1	55:1
大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	-	-	-	++	++	++
金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	++	+	-
绿脓杆菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	+	-	-
枯草杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>	-	-	-	-	-	-

表中比例为 4b:PSU-100 摩尔比

2 结果与讨论

由表 1 和表 2 可见,在抑菌性实验中,由化合物 4a 和化合物 4b 改性的聚砜材料对大肠杆菌有较好的抑制作用,其中化合物 4a 改性的聚砜材料的抑菌效果更好. 而化合物 4b 改性的聚砜材料对金黄色葡萄球菌有一定的抑制作用,表明结构不同的化合物具有不同的抑菌活性. 上述研究结果为进一步对该类化合物进行结构修饰,研究其在抗菌材料等方面的应用奠定了一定的基础.

3 结论

本文首次将噁二唑类化合物 4a 和 4b 分别对聚砜高分子材料进行共混改性,得到一系列不同比例及不同结构的改性膜,研究了它们分别对 4 种不同细菌的抑菌活性. 结果表明,不同官能团取代的化合物 4a 和 4b 改性的聚砜材料呈现出不同的抑菌效果,其中,化合物 4a 改性的聚砜材料对大肠杆菌具有较好的抑制作用,这可能与化合物 4a 苯环上的甲氧基取代基有一定的关系,更明确的结果有待正在进行的进一步研究.

[参考文献]

- [1] JHA K K, SAMAD A, KUMAR Y, et al. Design, synthesis and biological evaluation of 1,3,4-Oxadiazole derivatives[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 4 963-4 967.
- [2] 安悦, 韩杰, 张婷, 等. 2-[5'-(H)-苯并咪唑-2'-亚甲硫基]-5-取代-1,3,4-二唑的合成及生长素活性[J]. *应用化学*, 2013, 30(8): 872-877.

- [3] WANG B L, MA R D, LI Y H. Synthesis, structure and biological activity of 2-[4-(5-Substituted-1,3,4-Oxadiazol-2-yl)Phenoxy]propanoate/acetate[J]. Chinese J Org Chem, 2010, 30(1): 92-97.
- [4] CHAI B, CAO S, LIU H D, et al. Synthesis and insecticidal activity of neonicotinoids derivatives[J]. Heterocyclic communications, 2002, 8(6): 601-602.
- [5] ABDEL K M, MOHGA M E, NASSER S A. Synthesis and reactions of some new heterocyclic carbohydrazides and related compounds as potential anticancer agents[J]. Molecules, 2003, 8(10): 744-755.
- [6] VIGORITA M G, OTTANA R, ZAPPALA C, et al. 2-(4-pyridyl)-delta(2)-1,3,4-oxadiazolines from isonicotinoylhydrazones and diazomethane as potential antimycobacterial and anti-HIV agents 5[J]. Farmaco, 1995, 50(11): 783-786.
- [7] ROLLAS S, GULERMAN N, ERDENIZ H. Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines[J]. Farmaco, 2002, 57(2): 171-174.
- [8] AHMED O M, MAHMUD A H. Synthesis, antibacterial, antifungal and genotoxic activity of bis-1,3,4-oxadiazole derivatives[J]. Polish journal of pharmacology, 2002, 54(1): 55-59.
- [9] 金灿, 江玉亮, 韩巧荣, 等. 聚砜共价键合磷铵两性离子的结构修饰及其血液相容性的研究[J]. 高分子学报, 2015(3): 306-311.

[责任编辑:顾晓天]