

Посвящается памяти А. Т. Бабаян

УДК-547.415+661.185.23

СИНТЕЗ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ХЛОРИСТЫХ СОЛЕЙ
АЛКОКСИКАРБОНИЛМЕТИЛДИМЕТИЛ
(1-БЕНЗОИЛБУТЕН-3-ИЛ) АММОНИЯ И ИЗУЧЕНИЕ
ИХ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

С.А.ОВАКИМЯН, А.В.БАБАХАНЫН, Ж.Р.БАБАЯН,
В.С.ОВСЕПЯН и С.Т.КОЧАРЯН

Армянский государственный педагогический университет
им. Х. Абовяна, Ереван

НИИ эпидемиологии им. А.Б.Алексян, Ереван

Институт органической химии НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 6 XI 2000

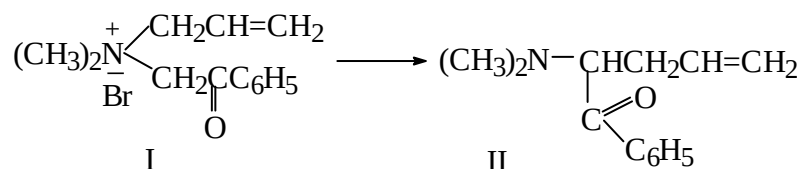
С целью изучения антимикробной активности синтезирован ряд хлористых солей алкоксикарбонилметилдиметил(1-бензоилбутен-3-ил)аммония. Синтез указанных солей осуществлен взаимодействием диметил(1-бензоилбутен-3-ил)амин с алкиловыми эфирами монохлоруксусной кислоты (алкил $C_6H_{13}(C_{12}H_{25})$). Разработаны оптимальные условия реакции получения исходного амина перегруппировкой Стивенса бромистого диметилаллилфенациламмония. Показано, что полученные четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) являются поверхностно-активными веществами. Установлена их антимикробная активность в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, которая находится в зависимости от длины алкильного радикала в сложнэфирной группе.

Табл. 2, библиогр. ссылок 6.

Выраженные бактерицидные свойства поверхностно-активных ЧАС могут быть широко использованы для создания на их основе эффективных антимикробных и дезинфицирующих средств.

Ранее нами было установлено, что ЧАС, содержащие наряду с гидрофобным алкоксикарбонилметильным радикалом функционально замещенные ненасыщенные группы, обладают бактерицидным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [1-3].

С целью использования продукта перегруппировки Стивенса бромистого диметилаллилфенациламмония (I) [4] для синтеза новых ненасыщенных поверхностно-активных ЧАС и исследования их антимикробной активности нами найдены оптимальные условия проведения указанной реакции. Изучено влияние природы основного агента, растворителя, температуры и продолжительности проведения реакции на выход продукта перегруппировки (II):



В качестве основного агента были использованы металлический натрий, кристаллическая сода, гидроксид калия, метилат натрия, а в качестве растворителей – ДМСО, вода, эфир, бензол. Перегруппировка была осуществлена в температурном интервале 30-80°C в течение 2-4 ч. Результаты приведены в табл.1.

Таблица 1

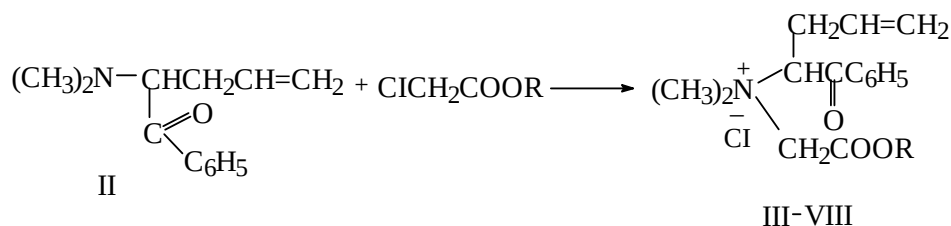
Влияние различных факторов на выход продукта перегруппировки II соли I

Основной агент	Растворитель	Температура, °C	Продолжительность, ч	Выход продукта перегруппировки, %
Na	ДМСО	45 – 50	2	78
Na ₂ CO ₃ ·10H ₂ O	—	78 – 80	2	51
KOH	(C ₂ H ₅) ₂ O	30 – 32	2	74
10% KOH	H ₂ O	30 – 33	2	78
—	—	45 – 50	4	75
CH ₃ ONa	(C ₂ H ₅) ₂ O	30 – 32	2	76
KOH	C ₆ H ₆	30 – 33	2	73

Из данных табл. 1 следует, что наиболее высокие выходы (78%) продукта перегруппировки соли I получаются под действием металлического натрия, в ДМСО или 10% водного раствора гидроксида калия. Отсюда следует, что оптимальным условием осуществления перегруппировки является проведение реакции под действием 10% водного раствора гидроксида калия при 30-33°C и продолжительности реакции 2 ч.

Взаимодействием соединения II с алкиловыми эфирами монохлоруксусной кислоты в эквимольных количествах синтезированы при

комнатной температуре хлористые соли алкоксикарбонилметилдиметил (1-бензоилбутен-3-ил)аммония III-VIII:



III : R= C₆H₁₅; IV : R= C₇H₁₅; V : R= C₈H₁₇; VI : R= C₉H₁₉;
 VII : R= C₁₀H₂₁; VIII : R= C₁₂H₂₅

Синтезированные ЧАС представляют собой растворимые в воде гигроскопичные вещества (табл.2). Структура ЧАС III-VIII подтверждена данными ИК спектров, чистота контролировалась ТСХ.

Измерения при 30±0,5°С поверхностного натяжения (() 1% водных растворов соединений согласно [5] показали, что синтезированные ЧАС являются поверхностно-активными веществами и снижают поверхностное натяжение на границе раздела фаз водный раствор/воздух (табл.2).

Изучение антимикробной активности ЧАС I, проведенное по общепринятой методике [6], показало, что его 2% водный раствор обладает бактерицидным действием и обеспечивает гибель кишечной палочки (штамм 1257) и золотистого стафилококка (штамм 906) в течение 20 и 25 мин, соответственно.

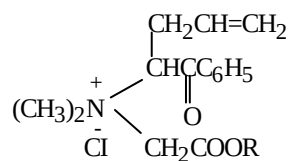
Исследования антимикробной активности ЧАС III-VIII показали, что все соли проявляют антимикробное действие, которое находится в зависимости от длины алкильного радикала в сложноэфирной группе (табл.2). Из данных табл.2 следует, что наивысшую активность проявляет ЧАС VIII, 0,2% водный раствор которого действует губительно на кишечную палочку и золотистый стафилококк в течение 5 мин.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе "UR-20", спектры ЯМР ¹H – на спектрометре – "Perkin-Elmer R-12B" с рабочей частотой 60 МГц. Растворитель CCl₄, в качестве внутреннего стандарта использован ТМС. Анализ методом ГЖХ проводили на хроматографе "ЛХМ-80", колонка-10% Apiezon L на носителе Inerton A-W(0,20-0,25 мм),

Таблица 2

Константы, поверхностное натяжение (σ) и антимикробная активность соединений



Соединение	R	Выход, %	Вычислено, %		Найдено, %		Поверхностное натяжение 1% водных р-ров, $\sigma \cdot 10^{-3}$ Н/м	Концентрация, %	Время гибели, мин	
			N	Cl ⁻	N	Cl ⁻			Кишечная палочка (шт.1257)	Золотистый стафилококк (шт.906)
III	C ₆ H ₁₃	60	3,67	9,28	3,53	9,15	42	3	15	10
IV	C ₇ H ₁₅	62	3,54	8,95	3,40	8,80	36	2 1	5 >30	5 >30
V	C ₈ H ₁₇	54	3,42	8,65	3,28	8,54	32	1 0,5	15 >30	20 >30
VI	C ₉ H ₁₉	55	3,30	8,36	3,17	8,24	28	0,5 0,3	5 >30	5 >30
VII	C ₁₀ H ₂₁	52	3,20	8,09	3,05	7,95	26	0,5 0,3	5 30	5 25
VIII	C ₁₂ H ₂₅	53	3,01	7,61	2,80	7,48	25	0,2 0,1 0,05	5 30 >30	5 15 >30

Примечание: > – губительного воздействия на микроорганизмы в течение 30 мин не наблюдается.

скорость газа-носителя(гелий) – 60 мл/мин. Чистота ЧАС контролировалась методом ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” в системе *n*-бутанол-этанол-вода-уксусная кислота, 10:7:6:4, проявитель – пары йода.

Перегруппировка Стивенса аммониевой соли I в различных условиях. а) К 0,02 моля соли I в 15-20 мл абсолютного эфира (бензола, ДМСО) добавляли 0,04 моля соответствующего основного агента. Реакционную смесь выдерживали при заданных температуре и времени (табл.1), затем к ней добавляли воду и диэтиловый эфир. В случае использования в качестве основного агента металлического натрия обработку осуществляли после удаления из реакционной смеси непрореагировавшего натрия. Эфирный слой отделяли, водный экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные вытяжки сушили сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перегоняли (табл.1).

б) К 0,02 моля соли I добавляли 0,04 моля едкого кали в виде 10% водного раствора. Дальнейшую обработку проводили аналогично предыдущему (табл.1).

в) Смесь 0,02 моля соли I и 0,06 моля кристаллической соды перемешивали и нагревали на водяной бане при 78-80°C 2 ч. Дальнейшую обработку проводили аналогично опыту а) (табл.1).

Для соединения II приведены некоторые физико-химические характеристики. $T_{кип}$ 113-115°C/2 мм, n_D^{20} 1,5296. Найдено, %: С 76,59; Н 8,15; N 6,81. $C_{13}H_{17}NO$. Вычислено, %: С 76,85; Н 8,37; N 6,89. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 700,770,1590,1603,3035,3085(C_6H_5), 920,1645($CH=CH_2$),1685 ($C=O$).

ЯМР 1H спектр, δ , м.д.: 2,25с (6H, NCH_3); 2,15-2,85м (2H, CH_2); 3,95 д,д (1H, NCH , $J_1=9,3$; $J_2=4,6$ Гц); 4,-6-5,2м(2H, $CH_2=$); 5,2-6,1м (1H, $CH=$); 7,0-7,6 и 7,6-8,1м (5H, C_6H_5).

ՄԱԿԵՐԵՎՈՒԹԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎ ԱԼԿՕԲՄԻԿԱՐԲՈՆԻԼՄԵԹԻԼԴԻՄԵԹԻԼ(1-ԲԵՆԶՈՒԼԲՈՒՏԵՆ-3-ԻԼ) ԱՍՈՆԻՈՒՄԻ ՔԼՈՐԱԿԱՆ ԱՂԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆԴԱՆՑ ՀԱԿԱՄԱՆԴԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ

**Ս.Ա.ՀՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Ա.Վ.ԲԱԲԱՆԱՆՅԱՆ, Ժ.Ռ. ԲԱԲԱՅԱՆ,
Վ.Ս.ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ և Ս.Տ.ՔՈՉԱՐՅԱՆ**

Հակամանրէային ակտիվության ուսումնասիրման նպատակով սինթեզվել է ալկօքսիկարբոնիլմեթիլդիմեթիլ(1-բենզոիլբուտեն-3-իլ) ամոնիումի քլորական աղերի շարք: Նշված աղերի սինթեզը իրականացվել է դիմեթիլ(1-բենզոիլբուտեն-3-իլ) ամինի և մոնոքլորքացախաթթվի ալկիլ եթերների փոխազդեցությամբ (ալկիլ C_6H_{13} ($C_{12}H_{25}$)):

Սշակվել են դիմեթիլալիլֆենացիլամոնիումի բրոմական աղի Ստիվենսի վերախմբա-վորմամբ ելային ամինի ստացման ռեակցիայի իրականացման օպտիմալ պայմանները: Ցույց է տրվել, որ ստացված աղերը հանդիսանում են մակերևութային-ակտիվ նյութեր և որոշվել է նրանց հակամանրէային ակտիվությունը գրամքացասական և գրամդրական մանրէների նկատմամբ, որը կախվածության մեջ է գտնվում բարդ եթերային խմբում ալկիլ ռադիկալի երկարությունից:

SYNTHESIS OF SURFACE- ACTIVE CHLORIDE SALTS OF ALKOXYCARBONYLMETHYLDIMETHYL(1-BENZOYL BUTHENE -3-YL) AMMONIUM AND STUDYING OF THEIR ANTIMICROBIC ACTIVITY

S. A. HOVAKIMYAN, A. V. BABAKHANYAN, J. R. BABAYAN,
V.S.HOVSEPYAN and S. T. KOCHARIAN

Bactericidal properties of surface-active quaternary ammonium compounds (QAC) can be widely used for the creation of effective antimicrobial and disinfectant agents on their ground.

With the aim of the using of non- saturated amines for the synthesis of new surface-active QAC and of the investigation of their antimicrobial activity the method of preparation of dimethyl(1-benzoylbuten-3-yl)amine has been worked out by Stevens rearrangement of dimethylallylphenacylammonium bromide (I). The conditions of the realization of mentioned reaction have been studied.

Metallic sodium crystal carbonate, potassium hydroxide, sodium methoxide were used as the alkali agents, and dimethylsulphoxide (DMSO), water, ether, benzene as solvents. The rearrangement was carried out in temperature regime of 30-80 °C during 2-4 hours. The highest yields (78 %) of the product of salt I rearrangement are obtained under the action of metallic sodium in DMSO or 10 % aqueous solution of potassium hydroxide.

The number of QAC on the basis of above amine and alkyl ethers of monochloroacetic acid (alkyl $C_6H_{13} \div C_{12}H_{25}$) are synthesized .

Measurements of surface tension (σ) of 1 aqueous solution of synthesized QAC at $30 \pm 0,5$ °C showed that are surface-active substances.

The investigations of antimicrobial activity of QAC showed that all synthesized salts display antimicrobial action, which depends on the length of alkyl radical in ester group.

It was established that the highest activity has dodecyloxycarbonylmethyl-dimethyl(1-benzoylbuten-3-yl)ammonium chloride, 0,2 % aqueous solution of which has a fatal effect on *Escherichia coli*. (strain 1257) and *Staphylococcus aureus* (strain 906) during 5 minutes.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Бабаханян А.В., Бабалян Ж.Р. //Биол. ж. Армении, 1995, т.50, №3, с.26.
- [2] Бабалян Ж.Р., Бабаханян А.В., Маргарян А.В., Алексанян Ю.Т. // Месячный доклад здоровья Армении, 1995, №11, в.3, с.15.
- [3] Бабалян Ж.Р., Маргарян А.В., Казарян А.Э., Бабаханян А.В., Алексанян Ю.Т. // Науч. труды и сообщ. НИЗ, Ереван, 1997, с.224.
- [4] Millard B. J., Stevens T.S. // J. Chem. Soc., 1963, p.3397.
- [5] Практикум по коллоидной химии (под ред. Р.Э.Неймана). М., Высшая школа, 1972, с.126.
- [6] Инструкция по определению бактерицидных свойств новых дезинфицирующих средств, 1968, №739.