

**СИНТЕЗ 1,4-БИСАММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ БУТИН-2- ИЛИ 2,3-
ДИБРОМБУТЕН-2-ИЛЬНУЮ ОБЩУЮ ГРУППУ,
И ИЗУЧЕНИЕ ИХ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ**

**С. А. ОВАКИМЯН, А. В. БАБАХАНИЯН, М. О. МАНУКЯН, Т. А. СААКЯН,
А. Х. ГЮЛЬНАЗАРЯН и Ж. Р. БАБАЯН**

Институт органической химии НАН Республики Армения, Ереван

Армянский государственный педагогический университет
им. Х. Абовяна, Ереван

Поступило 20 VII 2007

На основе 1,4-бисдиметиламинобутина-2 и 1,4-бисдиметиламино-2,3-дибромбутена-2 синтезированы два ряда 1,4-бисаммониевых солей, содержащих наряду с обеспечивающим поверхностную активность длинноцепочечным гидрофобным алкилоксикарбонилметильным радикалом бутин-2-ильную или 2,3-дибромбутен-2-ильную общую группу. Изучена антимикробная активность синтезированных аммониевых солей в отношении золотистого стафилококка и кишечной палочки.

Табл. 3, библиограф. ссылок 9.

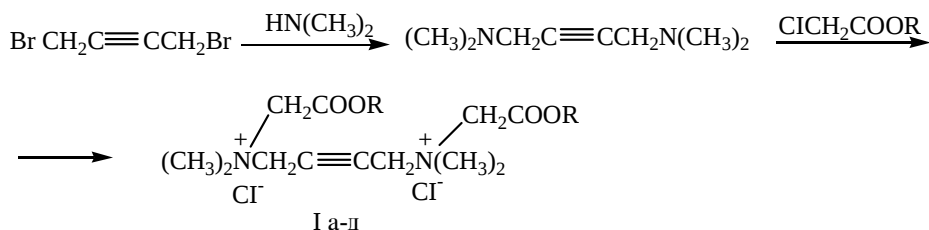
Практическая значимость ненасыщенных поверхностно-активных моно- и бисаммониевых солей обусловлена проявлением, в первую очередь, ряда таких ценных свойств, как эмульгирующие, антикоррозионные, вирулицидные, бактерицидные и т.д. Выраженная антимикробная активность ненасыщенных четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) предопределяет обоснованность синтеза и изучения их свойств, что позволит расширить масштабы практического применения таких соединений.

Исследование функционально замещенных ЧАС подтвердило зависимость бактерицидного действия от химического строения. Как известно, ЧАС, содержащие 5-метил-2,4-гексаденильную [1], 4-пентен-2-инильную [2], бутин-2-ильную [3], пропен-2-ильную группы, а также их галогенпроизводные [4] проявляют выраженную антимикробную активность.

Изучение антимикробной активности синтезированных нами ранее поверхностно-активных N,N'-(2-бутилен)бис[N-(алкилоксикарбонилметил)диметиламмоний хлоридов] [5] показало, что водные растворы исследованных солей проявляют бактерицидное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [6]. Была выявлена зависимость бактерицидной активности указанных солей от длины гидрофобного алкильного радикала.

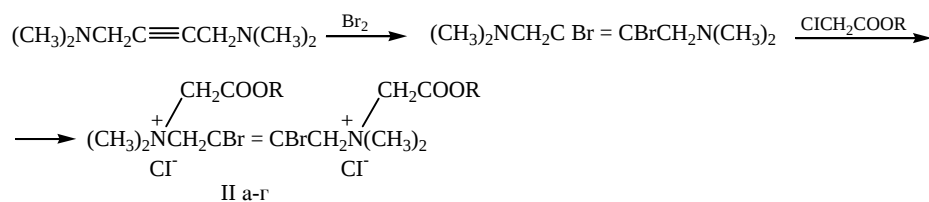
В продолжение исследований по синтезу и изучению антимикробных свойств ЧАС с целью выявления наиболее эффективных из них нами на основе 1,4-бисдиметиламинобутена-2 [7] и 1,4-бисдиметиламино-2,3-дибромбутена-2 [8] получены 1,4-бисаммониевые соли Ia-д, IIa-г, содержащие наряду с обеспечивающим поверхностную активность гидрофобным алкилоксикарбонилметильным радикалом бутин-2-ильную или 2,3-дибромбутен-2-ильную общую группу.

Взаимодействием 1,4-бисдиметиламинобутена-2, полученного на основе 1,4-дибромбутена-2, с алкиловыми эфирами хлоруксусной кислоты синтезированы соответствующие 1,4-бисаммониевые соли Ia-д (табл. 1).



I a-д R = C₈H₁₇ (а), R = C₉H₁₉ (б), C₁₀H₂₁ (в), C₁₁H₂₃ (г), C₁₂H₂₅ (д).

Синтез 1,4-бисаммониевых солей IIa-г с 2,3-дибромбутен-2-ильной общей группой (табл. 2) осуществлен по схеме:



II a-г R = C₉H₁₉ (а), C₁₀H₂₁ (б), C₁₁H₂₃ (в), C₁₂H₂₅ (г).

Таблица 1

Выходы, константы и данные элементного анализа ЧАС I а-д

Соединение	R	Выход, %	Т пл, °C	R _f	Найдено, %		Брутто- формула	Вычислено, %		М (титрометр)	
					Cl ⁻	N		Cl ⁻	N	найдено	вычислено
I а	C ₈ H ₁₇	90	122- 123	0,52	12,49	4,83	C ₂₈ H ₅₄ Cl ₂ N ₂ O ₄	12,80	5,05	558	553
I б	C ₉ H ₁₉	92	Гигр.	0,45	12,00	4,35	C ₃₀ H ₅₈ Cl ₂ N ₂ O ₄	12,20	4,81	576	581
I в	C ₁₀ H ₂₁	89	103- 104	0,37	11,79	4,83	C ₃₂ H ₆₂ Cl ₂ N ₂ O ₄	11,64	4,59	603	609
I г	C ₁₁ H ₂₃	85	84- 85	0,52	11,27	4,52	C ₃₄ H ₆₆ Cl ₂ N ₂ O ₄	11,13	4,39	639	637
I д	C ₁₂ H ₂₅	88	75- 76	0,33	11,00	4,47	C ₃₆ H ₇₀ Cl ₂ N ₂ O ₄	10,66	4,20	661	665

Таблица 2

Выходы, константы и данные элементного анализа ЧАС II а-г

Соединение	R	Выход, %	Т пл, °C	R _f	Найдено, %		Брутто- формула	Вычислено, %		М (титрометр)	
					Cl ⁻	N		Cl ⁻	N	найдено	вычислено
II а	C ₉ H ₁₉	95	126- 127	0,45	9,61	3,85	C ₃₀ H ₅₈ N ₂ Br ₂ Cl ₂ O ₄	9,58	3,78	738	741
II б	C ₁₀ H ₂₁	97	134- 135	0,42	9,42	3,78	C ₃₂ H ₆₂ N ₂ Br ₂ Cl ₂ O ₄	9,23	3,65	765	769
II в	C ₁₁ H ₂₃	96	127- 128	0,47	8,74	3,42	C ₃₄ H ₆₆ N ₂ Br ₂ Cl ₂ O ₄	8,91	3,51	802	797
II г	C ₁₂ H ₂₅	98	144- 145	0,50	8,63	4,52	C ₃₆ H ₇₀ N ₂ Br ₂ Cl ₂ O ₄	8,66	3,39	825	825

Изучение антимикробных свойств синтезированных ЧАС согласно общепринятой методике [9] показало, что их 0,05-1% водные растворы обладают бактерицидным действием в отношении эталонных штаммов золотистого

стафилококка (штамм 906) и кишечной палочки (штамм 1257). Полученные результаты свидетельствуют о том, что антимикробная активность исследованных солей находится в зависимости от длины алкильного радикала в сложноэфирной группе и строения общей группы.

Таблица 3

**Результаты антимикробной активности четвертичных
аммониевых солей Ia-д, IIa-г**

Соединение	R	Концентрация, %	Время гибели микроорганизмов, мин	
			кишечная палочка (штамм 1257)	золотистый стафилококк (штамм 906)
Ia	C ₈ H ₁₇	1,0	15	10
		0,5	25	20
Iб	C ₉ H ₁₉	1,0	5	5
		0,5	20	15
Iв	C ₁₀ H ₂₁	0,5	5	5
		0,1	15	10
		0,05	20	15
Iг	C ₁₁ H ₂₃	0,5	10	5
		0,1	20	15
		0,05	25	20
Id	C ₁₂ H ₂₅	0,5	15	15
		0,1	25	20
		0,05	30	30
IIa	C ₉ H ₁₉	1,0	5	5
		0,5	15	10
IIб	C ₁₀ H ₂₁	0,5	5	5
		0,1	10	5
		0,05	15	10
IIв	C ₁₁ H ₂₃	0,5	5	5
		0,1	15	5
		0,05	20	15
IIг	C ₁₂ H ₂₅	0,5	10	5
		0,1	15	10
		0,05	20	20

Из данных табл. 3 видно, что наличие атомов брома в непредельной общей группе приводит к некоторому усилению антимикробного действия.

Наибольшей бактерицидной активностью обладает ЧАС IIб, содержащее децилоксикарбонилметильный радикал, 0,1% водный раствор которого обеспечивает гибель золотистого стафилококка и кишечной палочки в течение 10 и 5 мин, соответственно.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре "Varian-Mercury-300" с рабочей частотой 300,077 МГц в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. Химические сдвиги приведены относительно внутреннего стандарта — ТМС. Анализ методом ТСХ осуществлен на пластинках "Silufol UV-254" в системе растворителей *n*-бутанол-этанол-вода-уксусная кислота, 10:7:6:4. Проявитель — пары йода.

Температуры плавления измерены на микронагревательном столике "Boetius" с наблюдательным устройством "РНМК-0,5".

1,4-Бисдиметиламинобутин-2 и 1,4-бисдиметиламино-2,3-дибромбутен-2 синтезированы согласно [7, 8].

Синтез аммониевых солей I а-д и II а-г. К 0,05 моля соответствующего диамина в абсолютном этаноле прибавляли двукратное мольное количество алкилового эфира хлоруксусной кислоты ($\text{R}=\text{C}_6\div\text{C}_{12}$) и выдерживали при комнатной температуре до образования соли. Полученную соль фильтровали, несколько раз промывали абсолютным эфиром и высушивали (табл. 1,2).

В спектрах ЯМР ^1H солей I а-д и II а-г, кроме сигналов, характерных для карбалкоксиметильной группы, имеются сигналы в виде синглетов при 3,25 (NCH_3) и 4,70 ($\text{NCH}_2\text{C}=\text{O}$) м.д. I а-д, 3,38 (NCH_3) и 4,86 ($\text{NCH}_2\text{C}=\text{O}$) м.д. II а-г.

ԲՈՒՏԻՆ-2- ԿԱՍ 2,3-ԴԻԲՐՈՍԲՈՒՏԵՆ-2-ԻԼ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԽՈՒՄԲ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ 1,4-ԲԻՍԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՀԱՎԱՄԱՆՐԷԱՅԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ

Ս. Ա. ՀՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Ա. Վ. ԲԱԲԱԽԱՆՅԱՆ, Մ. Օ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Տ. Ա.
ՍԱՀԱԿՅԱՆ,
Ա. Խ. ԳՅՈՒԼՆԱԶԱՐՅԱՆ և Ժ. Ռ. ԲԱԲԱՅԱՆ

1,4-Բիսդիմեթիլամինոբուտին-2-ի և 1,4- բիսդիմեթիլամինո-2,3-դիբրոմբուտեն-2-ի հիման վրա սինթեզվել է մակերևութային ակտիվությունը ապահովող հիդրոֆոբ ալկիլօքսիկարբոնիլմեթիլ ռադիկալի հետ մեկտեղ բուտին-2-ի կամ 2,3-դիբրոմբուտեն-2-ի ընդհանուր խումբ պարունակող 1,4-բիսամոնիումային աղերի երկու շարք: Ադիքային ցուպիկի և ոսկեգույն ստաֆիլակոկկի էտալոնային շտամների նկատմամբ ուսումնասիրվել է սինթեզված աղերի հակամանրէային ակտիվությունը:

**SYNTHESIS 1,4-BISAMMONIUM SALTS CONTAINING BUTIN-2-
OR 2,3-DIBROMBUTEN-2-IL GENERAL GROUP AND STUDYING
THEIR ANTIMIKROBIC ACTIVITY**

**S. A. HOVAKIMYAN, A. V. BABAKHANYAN, M. O. MANUKYAN, T. A.
SAHAKYAN,
A. Kh. GYULNAZARYAN and Zh. R. BABAYAN**

Two series of 1,4-bisammonium salts containing butin-2-yl or 2,3-dibrombuten-2-yl common group side by side with longchained hydrophobic alkyloxycarbonylmethyl radical providing surface activity have been synthesized on the base of 1,4-bisdimethylaminobutin and 1,4-bisdimethylamino-2,3-dibrombuten-2.

Antimicrobial activity of synthesized ammonium salts has been studied in relation to *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Бабаханян А.В., Григорян Л.Г., Бабаян Ж.Р., Акопян Г.С. // Биол. ж. Армении, 1990, т. 43, №2, с. 148.
- [2] Бабаханян А.В., Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Овакимян С.А., Бабаян Ж.Р. // ЖПХ, Санкт-Петербург, 2001, т. 74, вып. 11, с. 1904.
- [3] Овакимян С.А., Бабаханян А.В., Бабаян Ж.Р., Арутюнян Р.С., Кочарян С.Т. // Хим. ж. Армении, 2001, т. 54, №1-2, с. 97.
- [4] Шахбазян Л.Г., Бабаханян А.В., Григорян Дж.В., Казарян А.Э., Бабаян Ж.Р., Кочарян С.Т. // Хим. ж. Армении, 1997, т. 50, №3-4, с. 65.
- [5] Бабаханян А.В., Кауас Х., Арутюнян Р.С. // Арм. хим. ж., 1991, т. 44, №9-10, с. 544.
- [6] Бабаханян А.В., Бабаян Ж.Р., Акопян Г.С. // Биол. ж. Армении, 1990, т. 43, №2, с. 150.
- [7] Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Кочарян С.Т., Маркарян Н.О., Паносян Г.А., Карапетян А.А. // ЖОХ, Санкт-Петербург, 2005, т. 75, вып. 5, с. 768.
- [8] Wille P., Dizz K., Helbert H. // Ann., 1955, B.591, S. 177 // С.А. 1956, v. 50, p. 2551.
- [9] Лярский П.П., Соколова Н.Ф. // Проблемы дезинфекции и стерилизации. Сб. научн. тр. ВНИИ дезинфекции и стерилизации. М., 1971, вып. 21, т. 2, с. 186.s