Дж. В. Григорян[1], Г. Т. Саргсян[1], А. Х. Гюльназарян[1], Р. В. Пароникян[2], Г. М. Степанян[2]

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ

[1] Институт органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА, Ереван, Армения;
[2] Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА, Ереван, Армения, e-mail: NANRAIFOK54@mail.ru

Взаимодействием соответствующих третичных аминов и алкилгалогенидов синтезирован ряд аммониевых солей с различными функциональными группами. Показано, что 9 из 10 синтезированных солей проявляют антибактериальную активность.

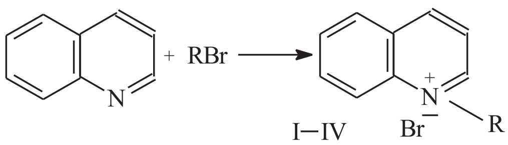
Ключевые слова: аммониевые соли; хинолиний; антибактериальная активность; грамположительные стафилококки (209 р,1); грамотрицательные палочки (*Sh.dysenteriae Flexneri* 6858, *E. coli* 0 – 55).

Практическая значимость ненасыщенных поверхностноактивных моно- и бисаммониевых солей обусловлена проявлением, в первую очередь, ряда таких ценных свойств, как эмульгирующие, антикоррозийные, вирулицидные, бактерицидные и т.д.

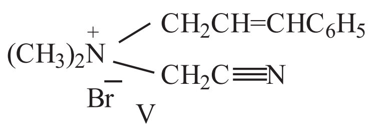
Выраженная антимикробная активность ненасыщенных четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) предопределяет обоснованность синтеза и изучения их свойств, что позволит расширить масштабы их практического применения [1 – 5].

В медицинской практике в качестве лекарственных средств широко применяются аммониевые соли с различной степенью N-алкилирования. Поиски новых физиологически активных соединений данного класса продолжаются и ныне.

Данная работа посвящена синтезу и изучению антибактериальных свойств четвертичных аммониевых солей, содержащих хинолиниевый фрагмент (I – IV), а также бромистых солей: диметил(3-фенилпропен-2-ил)-(цианметил)- (V) и диметил(2-бромэтил)(2-цианэтил)аммония (VI), аллил(фенацил)морфолиний бромида (VII) и хлористых солей диметил(2-цианэтил)-(1-нафтилметил)- (VIII) и диметил(циклогексен-2-ил)-(2-метилпропен-2-ил)аммония (IX) и бромида фурфурил(метоксикарбонилметил)пиперидиния (X).

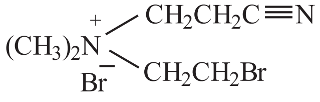


I–IV

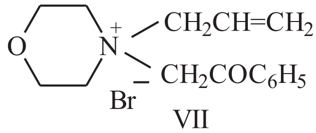


V

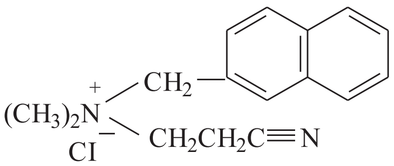
R=CH_2COOCH_3(I), $CH_2COOC_2H_5$(II), $CH_2COC_6H_5$(III), $CH_2COC(CH_3)_3$ (IV)



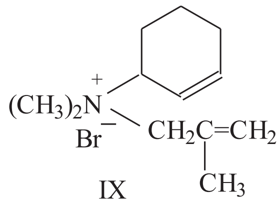
VI



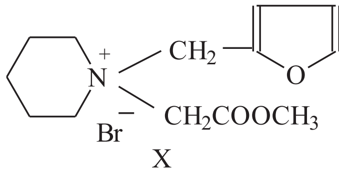
VII



VIII



IX



X

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики солей I – IX

Соединение	Т. пл., °С	R_f	Брутто формула	Внешний вид
I	152 – 153	0,58	$C_{18}H_{12}NO_2Br$	Светло-коричневые кристаллы
II	104 – 105	0,66	$C_{13}H_{14}NO_2Br$	Светло-коричневые кристаллы
III	92 – 93	0,70	$C_{17}H_{14}NOBr$	Желтые кристаллы
IV	213	0,75	$C_{15}H_{18}NOBr$	Желтые кристаллы
V	158 – 159	0,55	$C_{13}H_{17}N_2Br$	Белые кристаллы
VI	187 – 188	0,69	$C_7H_{14}N_2Br_2$	Белые кристаллы
VII	83	0,76	$C_{15}H_{20}NO_2Br$	Темно-коричневые кристаллы
VIII	217	0,59	$C_{16}H_{19}N_2CI$	Белые кристаллы
IX	105 – 106	0,64	$C_{12}H_{22}NCI$	Желтые кристаллы
X	170	0,71	$C_{13}H_{21}NO_3Br$	Белые кристаллы

Строение полученных соединений доказано с помощью ИК и ЯМР ^{1}Н спектроскопии, элементным анализом. Чистота проверена методом ТСХ.

Полученные соединения устойчивы при комнатной температуре при длительном хранении, их водные растворы устойчивы при кипячении на водяной бане.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры снимали на спектрометре Specord 75 IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^{1}Н получали на спектрометре Perkin-Elmer R12B с рабочей частотой 60 МГц относительно ТМС в ДМСО-d_6.

Анализ методом ТСХ осуществляли на пластинках Silufol UV-254 в системе *н*-бутанол – этанол – вода – уксусная кислота (10:7:6:4) по объему. Проявитель – пары йода.

Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Boetius с наблюдательным устройством РНМК-0.5. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Методика получения аммониевых солей I – X. При комнатной температуре к 0,010 моль хинолина прибавляют эквимольное количество соответствующего бромида. После 5 – 15 ч стояния в тех же условиях (в случае соли III вследствие кристаллического состояния бромида в качестве растворителя берут 15 мл бензола и реакцию проводят при температуре 50 – 60 °С) осевший осадок отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром (3 × 15 мл) и сушат в вакууме. Выходы количественные.

Аналогично из диметилцианметиламина и 1-хлор-3-фенилпропена получено соединение V, диметил-β-цианэтиламина и 1,2-дибромэтана — VI, аллил-

Т а б л и ц а 2

ИК и ЯМР ^{1}Н спектры соединений I – X

Соединение	ИК-спектр, ν_{max}, см$^{-1}$	Спектры ЯМР ^{1}Н, δ, м.д. (J, Гц)
I	690, 710, 730, 770, 1450, 1500, 15800, 1605, 3030 (бензольное кольцо), 760, 790, 1135, 1155, 1180, 1440, 1735 (сложноэфирная группа)	3,82 (с, 3Н, OCH_3), 6,06 (с, 2Н, NCH_2), 7,50 – 9,07 (м, 6Н, хинолиневого кольца)
II	690, 710, 730, 770, 1450, 1500, 1580, 1605, 3030 (бензольное кольцо), 760, 790, 1135, 1155, 1180, 1435, 1730 (сложноэфирная группа)	1,29 (т, 3Н, $CH_2C\underline{H}_3$, J 7,0), 4,30 (к, 2Н, $C\underline{H}_2CH_3$, J 4,15), 7,45 – 9,10 (м, 6Н, хинолинового кольца)
III	690, 710, 730, 770, 1450, 1500, 1580, 1605, 3030 (бензольное кольцо), 1690 (С=О)	6,73 (с, 2Н, CH_2), 7,67 (м, 5Н, бензольного кольца), 7,45 – 9,00 (м, 6Н, хинолинового кольца)
IV	690, 710, 730, 770, 1450, 1500, 1580, 1605, 3030 (бензольное кольцо), 1715 (С=О)	1,32 (с, 9Н, $C(CH_3)_3$, 2,60 (с, 2Н, CH_2), 7,55 – 9,00 (м, 6Н, хинолинового кольца)
V	690, 710, 730, 770, 1450, 1500, 1580, 1605, 3030 (бензольное кольцо), 2245 (CN)	3,42 (с, 6Н, NCH_3), 4,08 (с, 2Н, CH_2CN), 6,13 (м, 1Н, $CH{=}C\underline{H}C_6H_5$), 7,25 – 7,40 (м, 5Н, C_6H_5), 7,45 (м, 1Н, $CH_2C\underline{H}{=}$)
VI	2245 (CN)	3,51 (с, 6Н, NCH_3), 3,52 и 3,74 (м, 4Н, CH_2CH_2Br), 3,78 и 3,94 (м, 4Н, CH_2CH_2CN)
VII	690, 710, 730, 770, 1450, 1500, 1580, 1605, 3030 (бензольное кольцо), 1690 (С=О). 1645 ($CH{=}CH_2$)	4,97 (с, 2Н, $CH_2C{=}O$), 3,88 – 4,20 (м, 8Н, морфолинового кольца), 5,50 – 5,95 (м, 2Н, $={CH_2}$), 6,10 – 6,21 (м, 1Н, $C\underline{H}{=}CH_2$), 4,23 (м, 2Н, $C\underline{H}_2CH$), 7,43 – 8,23 (м, 5Н, C_6H_5)
VIII	690, 710, 730, 770, 1450, 1500, 15800, 1605, 3030 (ароматическое ядро), 2245 (CN)	3,55 (с, 6Н, NCH_3), 4,95 (с, 2Н, NCH_2 $C_{10}H_7$), 3,70 и 3,91 (м, 4Н, CH_2CH_2), 7,55 (м, 7Н, $C_{10}H_7$)
IX	890, 1655, 1675 (CH=CH), (-$C{=}CH_2$)	1,35 – 1,79 (м, 6Н, $CH_2CH_2CH_2$ в кольце), 1,57 (с, 3Н, $CH_3C{=}$), 3,26 (с, 6Н, NCH_3), 3,75 (с, 2Н, $CH_2C\text{-}CH_3$), 4,65 (с, 2Н, $={CH_2}$), 4,68 (м, 1Н, $C\underline{H}CH_2$ в кольце), 5,96 – 6,04 (м, 2Н, CH=CH)
X	740, 800, 870, 1015, 1500, 1565, 3185 (фурановое кольцо), 1710 (С=О)	-

Таблица 3

Антибактериальная активность аммониевых солей I – X

Соединение	Величина диаметра зоны угнетения, мм				МПК, мкг/мл	
	Staphylococcous aureus		*Sh. dysenteriae Flexneri* 6858	*E. coli*. 0 – 55	*Staphylococcous aureus*	
	209	1			209 р	1
I	30,0 ± 1,7	22,0 ± 1,0	12,3 ± 1,1	19,5 ± 0,5	1000	> 1000
II	25,6 ± 1,1	17,3 ± 1,5	15,0 ± 0	14,0 ± 0,5	> 1000	> 1000
III	24,3 ± 0,6	18,0 ± 1,0	17,6 ± 0,6	16,0 ± 1,0	–	–
IV	20,0 ± 1,7	17,0 ± 0,5	14,0 ± 0	13,3 ± 1,5	–	–
V	25,7 ± 1,5	18,0 ± 1,0	15,3 ± 1,1	14,0 ± 0,5	> 1000	> 1000
VI	22,0 ± 1,0	17,3 ± 1,1	16,5 ± 0,5	12,5 ± 0,5	–	–
VII	25,0 ± 1,0	17,0 ± 1,0	13,3 ± 1,5	12,5 ± 0,5	> 1000	> 1000
VIII	30,0 ± 2,0	21,5 ± 0,5	20,0 ± 1,0	19,7 ± 1,5	1000	> 1000
IX	20,3 ± 1,1	17,5 ± 0,5	14,0 ± 0	13,3 ± 1,5	–	–
X	0	0	0	0	–	–
Фуразолидон	24	24	23	23	39	39

морфолиламина и фенацилбромида — VII, диметил-β-цианэтиламина и 1-нафтилметил хлорида — VIII, диметил(циклогексен-2-ил)амина и металлилхлорида — IX и карбметоксиметилпиперидина и фурфурилбромида — X. Физико-химические характеристики соединений I – X приведены в табл.1, а данные ИК и ЯМР ^{1}H — в табл. 2.

Экспериментальная биологическая часть

Антибактериальную активность соединений I – X изучали методами “диффузии в агаре” и “серийных разведений в мясопептонном бульоне” (pH 7,2 – 7,4) при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [6, 7].

В опытах использовали грамположительные стафилококки (209 р, 1), грамотрицательные палочки (*Sh.dysenteriae Flexneri* 6858, *E. coli* 0 – 55).

Растворы исследуемых веществ готовили на 0,9 % растворе хлорида натрия в концентрации 1:20.

На чашки Петри с посевами испытуемых штаммов микроорганизмов наносили растворы исследуемых соединений по 0,1 мл. Учет результатов проводили по диаметру (*d*, мм) зон отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения соединений после суточного выращивания в термостате при 37 °C. Опыты повторялись не менее 3 раз. Полученные результаты обрабатывали статистически по методу Стьюдента-Фишера.

При методе серийных разведений на каждый подопытный микроорганизм составляли ряды по 7 – 8 пробирок, содержащих питательную среду с различными концентрациями испытуемых веществ.

Пробирки засевали одинаковым количеством бактериальной взвеси, приготовленной из 18-часовой культуры. Результаты опыта оценивали визуально по интенсивности роста микробов после 20 – 24 ч инкубации в термостате при 37 °C.

В качестве положительного контроля использовали известный лекарственный препарат фуразолидон [8].

Исследования методом “диффузии в агаре” показали, что среди испытуемых веществ соединение X (фурфурильное производное пиперидиний бромида) полностью лишено активности. Остальные вещества проявляют высокую активность только в отношении грамположительных микробов, подавляя их рост в зоне диаметром 17 – 30 мм (табл. 3), а на грамотрицательных штаммах их активность несколько снижается (*d* = 12 – 20 мм).

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что испытуемые вещества по активности значительно уступают контрольному препарату, за исключением соединений I и VIII, которые по действию на *Staphylococcous aureus* 209 р несколько превосходят фуразолидон (*d* = 30 мм).

Соединения, проявившие высокую активность в отношении стафилококов (I, II, V, VII и VIII) были изучены также методом серийных разведений. Выявлено, что указанные вещества антибактериальную активность обнаруживают при довольно высоких концентрациях. Их минимальная подавляющая концентрация (МПК) составляет ≥ 1000 мкг/мл (табл. 3). По этому показателю они существенно уступают контрольному препарату фуразолидону (МПК = 31,2 мкг/мл).

Таким образом, полученные результаты говорят о целесообразноти поиска новых активных соединений в ряду непредельных четвертичных аммониевых солей.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Ж. Геворкян, Н. Р. Оганесян, Дж. В. Григорян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **22**(5), 546 – 548 (1988).
2. А. Ж. Геворкян, Дж. В. Григорян, А. А. Сафарян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **26**(2), 41 – 43 (1992).
3. Т. Л. Разина, С. Т. Кочарян, Т. Х. Марухян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **17**(8), 916 – 922 (1983).
4. А. Ж. Геворкян, Н. Р. Оганесян, Дж. В. Григорян и др., *Хим. ж. Армении*, **45**(2), 41 – 43 (1992).
5. А. Х. Гюльназарян, Т. А. Саакян, А. Н. Евстропов и др., *Хим. ж. Армении*, **41**(12), 752 – 756 (1988).

6. Н. С. Егоров, *Основы учения об антибиотиках*, Высшая школа, Москва (1979), с. 171.
7. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Медицина, Москва (2005), сс. 264 – 270.
8. И. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2007), с. 854.

Поступила 27.01.12

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF SOME UNSATURATED QUATERNARY AMMONIUM SALTS

J. V. Grigoryan[1*], G. T. Sargsyan[1], A. Kh. Gyulnazaryan[1], R. G. Paronikyan[2], and G. M. Stepanyan[2]

[1] Institute of Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan, 375014 Armenia;
[2] Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan, 375014 Armenia;
* e-mail: NANRAIFOK54@mail.ru

Ammonium salts with various functional groups have been synthesized by the interaction of corresponding tertiary amines and alkyl halides. It has been established that nine compounds (from ten synthesized salts) display the bactericidal activity.

Keywords: ammonium salts, quinolinium; Gram-positive staphylococcus (209 p.1); Gram-negative bacillus (*Sh. dysenteriae* Flexneri 6858, *E. coli* 0 – 55).