

УДК 541.134

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ N-АЛКИЛПИПЕРИДИНИЯ

О.Е. Журавлев, Н.В. Веролайн, Л.И. Ворончихина

Тверской государственный университет
кафедра органической химии ТвГУ

Получены четвертичные соли пиперидиния с различными алкильными радикалами. Исследована их бактерицидная активность по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам.

Ключевые слова: *пиперидин, бактерицидная активность, четвертичные соли.*

Пиперидин является наиболее типичным представителем шестичленных насыщенных гетероциклов; его производные, например α -пропилпиперидин – природный алкалоид болиголова конииин, другие производные пиперидина и в особенности его соли, обладают бактерицидным и бактериостатическим действием. Кроме того, фрагменты пиперидина, содержащиеся в различных органических соединениях, проявляют высокую физиологическую активность и используются в медицинской практике в качестве анальгетиков, анестетиков [1]. Они также входят в состав различных алкалоидов, таких, как анабазин, морфин, бобелин, трофин [2].

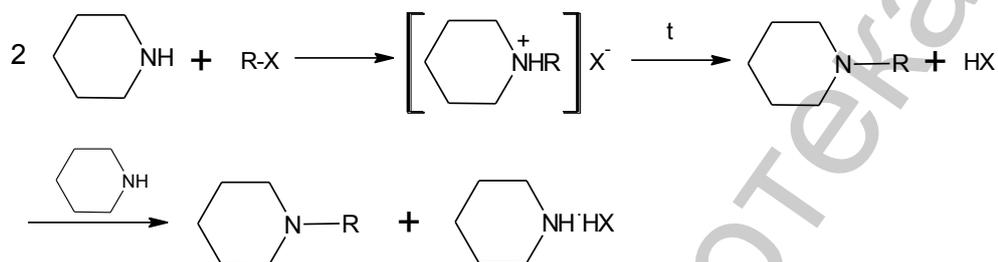
Производные пиперидина используются в фармакологии нейрорепрессантов и анальгетиков. Производные N-бензиламинопиперидина и их аналоги являются потенциальными антидепрессантами двойного действия по отношению к переносчикам серотонина и норэпинефрина [3; 4]. На основе производных пиперидина получены новые анальгетики в ряду этильных производных 1-(2-этоксиэтил) пиперидина [5; 6]. Необходимо отметить, что четвертичные соли пиперидина не отличаются ядовитостью, как его N-алкильные производные, и могут представлять интерес как бактерицидные препараты широкого спектра действия.

С целью выявления взаимосвязи между структурой и свойствами четвертичных солей пиперидиния был проведен направленный синтез ряда солей N-производных пиперидина и исследованы их бактерицидные свойства в зависимости от структуры катиона соли и природы аниона.

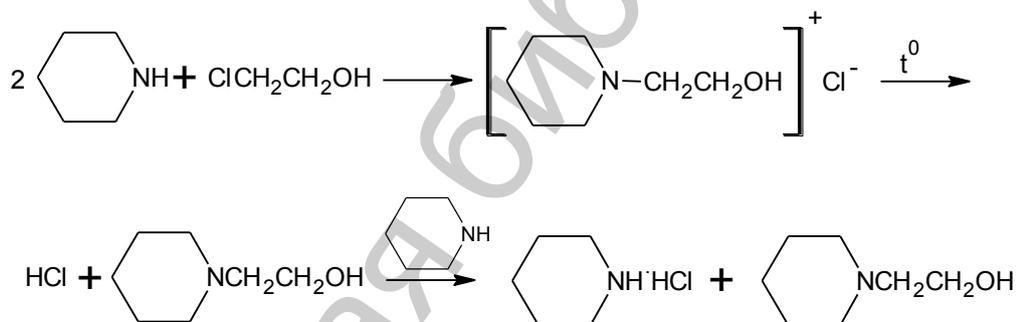
Учитывая, что пиперидин является вторичным амином и достаточно сильным основанием (pK_a 11,29), его алкилирование для перевода в третичный амин, возможно проводить различными

алкилирующими агентами – алкилгалогенидами, алкилсульфатами и др. Однако при взаимодействии вторичных аминов с алкилгалогенидами практически всегда образуется смесь продуктов, и реакция осложняется образованием гидрогалогенидов. В этом случае образование гидрогалогенидов можно устранить добавлением стерически затрудненного (неалкилируемого) амина для связывания кислоты, например, триизопропиламина, либо использовать двухкратный избыток алкилируемого амина с последующим отделением его гидрогалогенида от продукта реакции.

В настоящей работе N-алкилирование пиперидина проводили с использованием алкилгалогенидов и этиленхлоргидрина. Алкилирование пиперидина проводили при соотношении реагентов 2 : 1 без растворителя при 70-80 °С по схеме:



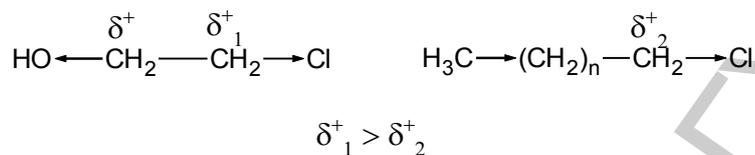
побочная реакция
(элиминирование):



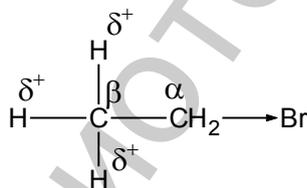
где R=C₄H₉, CH₂=CH-CH₂Br, C₁₀H₂₁, C₁₂H₂₅, C₁₆H₃₃; X=Cl,Br.

При использовании алкилгалогенидов для алкилирования пиперидина выход продуктов реакции был значительно ниже (40-50%), нежели в случае использования этиленхлоргидрина. Учитывая, что реакция алкилирования пиперидина представляет собой нуклеофильное замещение S_N2, то структура субстрата и электрофильность атакуемого

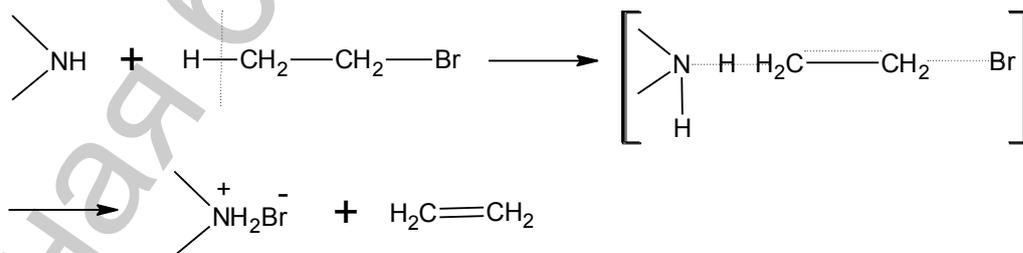
атома углерода являются определяющими при одинаковой нуклеофильности реагента.



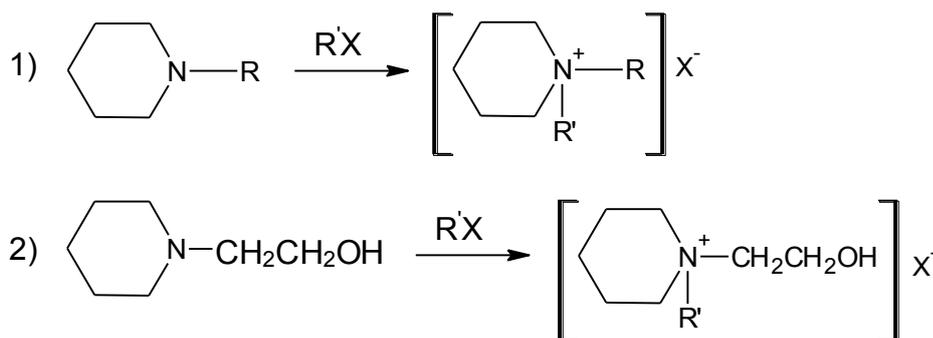
Наличие гидроксильной группы в структуре этиленхлоргидрина, обладающей –I-эффектом обуславливает большую электрофильность атакуемого атома углерода и, следовательно, большую скорость реакции; в алкилгалогенидах электрофильность субстрата понижается за счет +I-эффекта алкильных групп. Кроме того, реакции S_N2 всегда сопровождаются реакцией элиминирования галоидводорода от субстрата; в молекуле галоидного алкила влияние отрицательного индукционного эффекта (-I) атома галоида передается по σ-связям к β-водородным атомам, вследствие чего они приобретают большую, чем в незамещенном алкане, способность отщепляться в виде протона.



При элиминировании нуклеофил (пиперидин) образует с одним из β-Н-атомов связь, в результате чего реализуется переходное состояние с рассредоточенной по цепи из пяти атомов электронной плотностью. Последующее перераспределение электронной плотности приводит к образованию алкена и гидрогалогенида амина и, следовательно, выход продукта нуклеофильного замещения снижается.



Четвертичные соли N-производных пиперидина получены кватернизацией третичного амина алкилгалогенидами. Реакцию проводили в соотношении 1 : 1 при кипячении в ацетоне по схеме:



где R'=C₄H₉, CH₂C₆H₅, CH₂=CH-CH₂;
 R=C₁₀H₂₁, C₁₂H₂₅, C₁₆H₃₃;
 X=Br, Cl.

Выход и свойства солей приведены в табл. 1. Длинноцепочечные соли 2-гидроксиэтилпиперидина представляют собой катионные поверхностно-активные вещества, что подтверждено положительным тестом (перманганатная проба); в водных растворах ведут себя как мицеллообразующие ПАВ (данные критической концентрации мицеллообразования – ККМ, снижение поверхностного натяжения воды σ). Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК- и ПМР-спектров.

Противомикробная активность синтезированных соединений изучена по общепринятой методике обеззараживания батистовых тест-объектов. Исследовано влияние длины алкильного радикала и природы гидрофильного центра в структуре соли. Исследования проведены в микробиологической лаборатории областной клинической больницы. Результаты исследования представлены в табл. 2.

В результате проведенных исследований установлено, что соли алкилбензилпиперидиния во всех случаях проявляли большую бактерицидную активность, чем соли алкил-2-гидроксиэтилпиперидиния. Вероятно, сочетание бензильного радикала и ядра пиперидина придает соединениям большую активность. Четкой зависимости от длины радикала не наблюдалось; так, максимальную активность проявлял додецилбензилпиперидиний бромид (табл.2, № 5), бактерицидный эффект в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов при концентрации 0,01% наступал в течение 5 мин. Бактерицидное действие четвертичных солей пиперидина, вероятно, обусловлено их адсорбцией на поверхности клеток микроорганизмов, что создает специфичную замкнутую оболочку и препятствует их размножению. При рассмотрении структуры четвертичных солей пиперидина необходимо отметить, что наличие бензильного радикала в структуре соли, вероятно, в большей

степени сказывается на бактерицидной активности, нежели структура гидрофильного центра.

Экспериментальная часть

ИК-спектры записывали на Фурье спектрометре Bruker Equinox 55 в таблетках KBr марки о.с.ч. ПМР-спектры растворов в ДМСО- d_6 записаны на приборе Bruker WH-90 (80 МГц, внутренний стандарт ГМДС). Элементный анализ выполнен в аналитической лаборатории ИНЭОС РАН (г. Москва). Найденные значения С, Н, N соответствуют вычисленным. Поверхностное натяжение 1%-ных водных растворов солей (σ) определено по методу втягивания пластинки Вильгельми. Критические концентрации мицеллообразования (ККМ) определены по зависимости $\lg \Gamma - \lg C$. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью продуктов осуществляли методом ТСХ в закрепленном слое силикагеля (Silufol). Элюэнт: ацетон и 30% р-р аммиака, 9 : 1. Проявитель пары йода.

Синтез N-(2-гидрокси)этилпиперидина (2-пиперидино-1-этанола) [7]

В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, термометром и мешалкой, добавляют 17 г (0,2 моль) пиперидина. Затем к нагретому до 70 °С пиперидину при перемешивании медленно прибавляют 8 г (0,1 моль) 2-хлор-1-этанола. При той же температуре реакционную смесь нагревают в течение 5 ч на водяной бане. После этого продукт реакции охлаждают, осадок хлоргидрата пиперидина отделяют, эфирные вытяжки соединяют с продуктом реакции, затем растворитель отгоняют, остаток подвергают перегонке в вакууме. Выход 70%, температура кипения 90-92°C/ 5 мм.рт.ст., R_f 0,33, n_D^{22} 1,4719, ИК (KBr) ν см⁻¹: (O-H) 3346; (C-H_{алиф}) 2935; (C-N) 1442.

ПМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: OH (м. 4,85), OCH₂ (т. 3,7), N-CH₂ (т. 4,0), >N(CH₃)₂ (т. 2,4).

Синтез N-алкилпиперидина [8]

Смесь 0,1 моль свежеперегнанного пиперидина, 0,1 моля алкилбромиды, 5 г порошкообразного NaOH и 60 мл изопропанола кипятят с обратным холодильником в течение 5 час. После окончания реакции растворитель отгоняют, остаток суспендируют в небольшом количестве воды, извлекают продукт экстракцией эфиром, эфир отгоняют, а остаток ацетируют смесью избытка уксусной кислоты и уксусного ангидрида (кипячение в течение 1 часа). Непрореагировавший ацетирующий агент удаляют в вакууме. Продукт извлекают разбавленной HCl. Полученный кислый водный экстракт обрабатывают эфиром для удаления примесей, затем подщелачивают до pH=9-10, извлекают вещество эфиром и перегоняют в вакууме. Выход 55 – 65%.

Синтез N-алкил-N-бензилпиперидиний бромидов [8]

Смесь 0,01 моля N-алкилпиперидина, 0,012 молей бензилбромида и 20 мл ацетона кипятят в течении трех часов. Растворитель и непрореагировавший бензилбромид отгоняют. Продукт реакции – кристаллическую массу – промывают несколько раз холодным сухим эфиром и перекристаллизовывают из ацетона. Выход 70 – 85%.

Синтез N-алкил-2-гидроксиэтилпиперидиний бромидов

Смесь 0,01 моль 2-пиперидиноэтанола и 0,05 моль алкилбромида нагревают на водяной бане при 80 °С в течение 6 час. По окончании реакции выпадают белые кристаллы, которые промывают сухим холодным эфиром и перекристаллизовывают из ацетона. Состав и строение подтверждены данными элементного анализа и ПМР-спектров.

Таблица 1

Свойства четвертичных солей N-алкилпиперидиния.

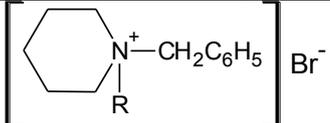
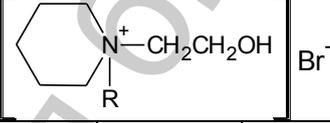
№	R	Выход, %	T _{пл.} , °C	$\sigma \cdot 10^{-3}$ МН/М	ККМ $\cdot 10^2$ моль/л	ИК, см ⁻¹
						
1	C ₄ H ₉	60	116-117	-	-	
2	CH ₂ =CH-CH ₂	54	120-123	-	-	
3	CH ₂ C ₆ H ₅	64	115-117	-	-	
4	C ₁₀ H ₂₁	52	113-116	47	2.25	
5	C ₁₂ H ₂₅	45	128-130	38	1.2	
6	C ₁₆ H ₃₃	40	132-134	32	0.9	
						
7	C ₄ H ₉	32	185-187	-	-	-
8	CH ₂ C ₆ H ₅	98	135-137	-	-	
9	CH ₂ =CH-CH ₂	64	113-115	-	-	

Таблица 2

Бактерицидная активность четвертичных солей пиперидиния

№ соед.	Концентрация, %	Время гибели микроорг. мин	
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
1	0,025	15	20
	0,01	5	5
2	0,025	15	20
	0,01	5	10
3	0,025	5	5
	0,01	10	20
4	0,025	20	15
	0,01	10	15
5	0,025	30	20
	0,01	15	10
6	0,025	15	10
	0,01	5	10
7	0,025	10	10
	0,01	5	5
8	0,025	15	15
	0,01	10	15
9	0,025	10	5
	0,01	15	10

Номера соединений в табл. 2 соответствуют соединениям в табл. 1.

Список литературы

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства: в 2 Т. М.: Новая волна. 2002. Т.1 385 с.
2. Химическая энциклопедия: в 5 Т. / под. ред. И.Л. Кнунянца М.: БРЭ. 1992. Т. 3. 519с.
3. *Orjales Aurelio, Mosquera Ramon, Alonso-Cires Luisa, Tapia Ines, Lopez Tudanca Pedro Luis, Labeaga Luis, Innerarity Ana* // Sci. pharm. 2005. № 2, P. 222.
4. *Lazewska D., Kiec-Kononowicz K., Elz S., Pertz H. H., Stark H., Schunack W.* // Pharmazie. 2005. № 6, P. 403.
5. *Пралиев К.Д., Искакова Т.К.* // Технология органических лекарственных веществ, ветеринарных препаратов и пестицидов. 2008. № 01, с. 810.
6. *Nakatani Yusuke, Oshita Jun, Ishigami Ken, Watanabe Hidenori, Kitahara Takeshi* // Tetrahedron. 2006. № 1, P. 160.
7. Гамзаева С.А., Мамедова П.М., Аллахвердиева К.М. и др. // ЖПХ. 2009. Т. 82, вып. 9, С. 147–149.
8. *Журавлев О.Е., Гречишкина Т.С., Ворончихина Л.И.* Сравнительная характеристика бактерицидных свойств четвертичных солей пиридиния и

пиперидиния // Вестн. ТвГУ. Сер. «Биология и экология», 2009. №2, С. 54–58.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY QUARternary SALTS OF N-ALKYLPiPERIDINIUM

O.E. Zhuravlev, N.V. Verolainen, L. I. Voronchikhina

Tver state university
Chare of organic chemistry

In article describe synthesis quarternary salts of piperidinium with various alkyl radicals. Their bactericidal activity in relation to gram-positive and gram-negative microorganisms is investigated.

Keywords: *piperidine, bactericidal activity, quarternary salts of piperidine.*

Сведения об авторах:

ВОРОНЧИХИНА Людмила Ивановна – профессор, доктор химических наук, зав. кафедрой органической химии химико-технологического факультета ТвГУ, e-mail: katerina2410@mail.ru

ВЕРОЛАЙНЕН Наталья Владимировна – кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии химико-технологического факультета ТвГУ, e-mail: nataliverolainen@mail.ru

ЖУРАВЛЕВ Олег Евгеньевич – кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии химико-технологического факультета ТвГУ, e-mail: pifchem@mail.ru