

УДК 547.295

В. А. ТАРАСЕВИЧ, Л. И. ЮЖИК, Л. И. БАСАЛАЕВА,  
Л. И. АНТОНОВСКАЯ, Н. А. БЕЛЯСОВА

### СИНТЕЗ БИОЦИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КАПРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Институт химии новых материалов НАН Беларуси  
Белорусский государственный технологический университет

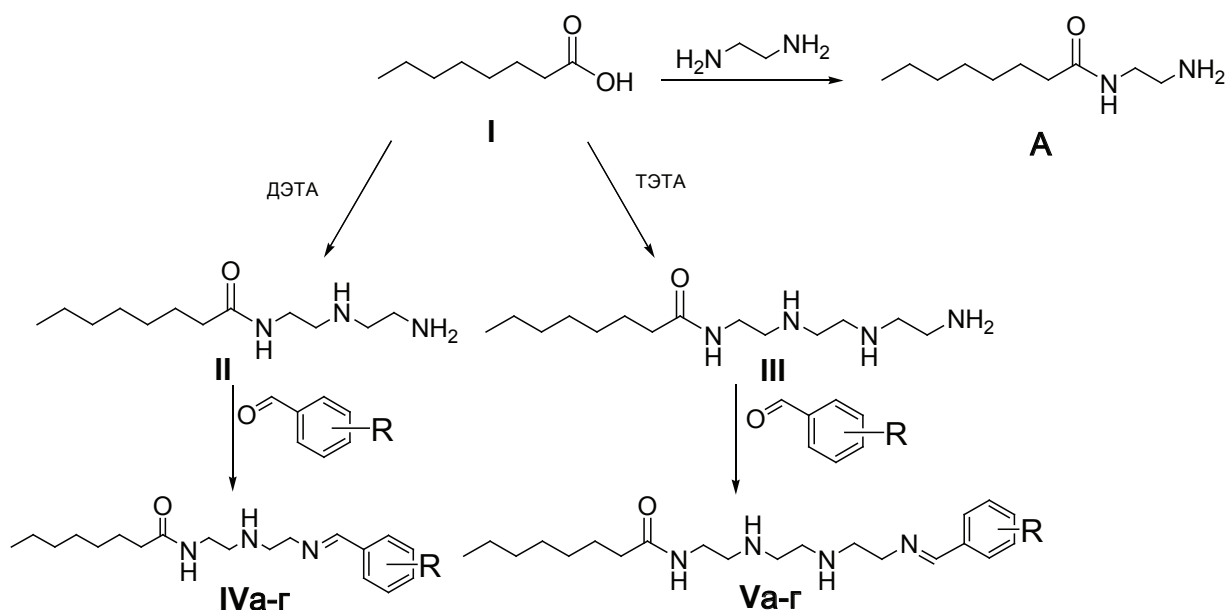
(Поступила в редакцию 30.11.2010)

Поддающиеся учету потери от биоповреждений составляют 5–7% мировой промышленной продукции, и они имеют тенденцию к росту. В связи с этим поиск новых биоцидных препаратов для защиты материалов и промышленных изделий от биологического повреждения актуален и имеет большое народнохозяйственное значение [1, 2]. Для расширения спектра антимикробной активности при разработке новых средств в состав рецептур в последнее время стали вводить такие компоненты, как амиды органических кислот и другие кислородсодержащие вещества, обуславливающие фунгицидное действие [3].

Цель данной работы – синтез новых производных октанамидов и изучение антибактериальной и антифунгальной активности полученных препаратов.

Нами разработан способ синтеза биоцидов, исключая применение растворителей, который заключается в смешении эквимольных количеств каприловой кислоты (**I**) с этилендиамином, диэтилентриамином (ДЭТА) или триэтилентетраамином (ТЭТА) и нагревании полученной смеси в течение 15–20 мин при 180 или 280 °С. В зависимости от температуры проведения реакции образуются или октанамиды, или производные дигидроимидазола.

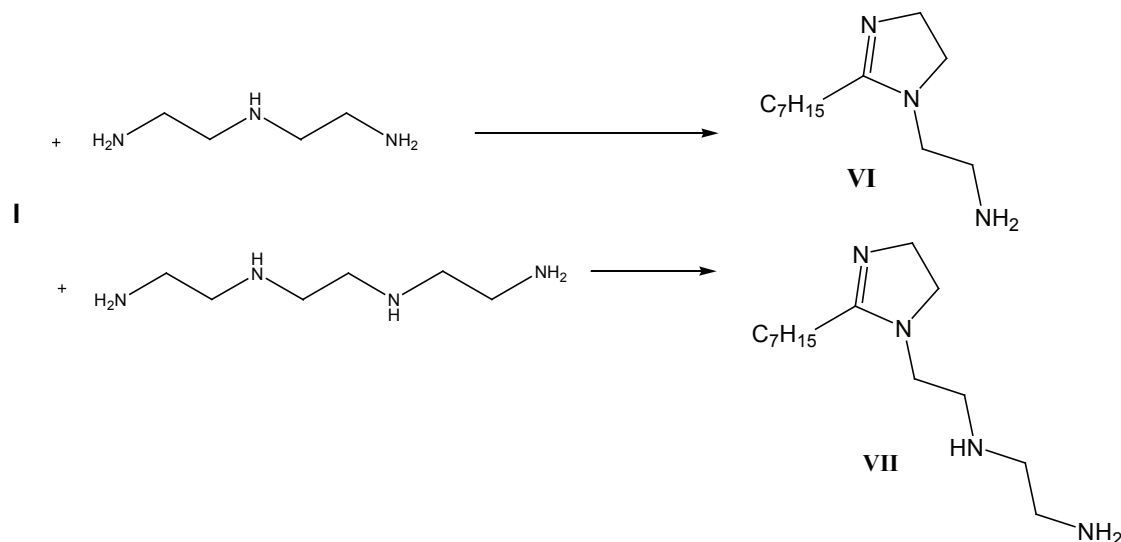
При проведении реакций в диапазоне температур 170–180 °С и высаждении кристаллов ацетоном из соответствующих реакционных масс получены N-(2-аминоэтил)октанамид (**A**), N-(2-(2-(аминоэтиламино)этил)октанамид (**II**) и N-(2-(2-(2-(аминоэтиламино)этиламино)этил)октанамид (**III**).



R = OH (a), OCH<sub>3</sub> (б), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (в), 4-OH-3-OCH<sub>3</sub> (г)

Поскольку степень и спектр биоцидной активности вещества находится в прямой зависимости от его строения, и учитывая, что полученные соединения (**II** и **III**) имеют в молекуле функциональную аминную группу, была осуществлена их трансформация до N-(2-(2-(4-арилденамино)этиламино)этил)октанамида (**IVa-г**) и N-(2-(2-(2-(4-арилденамино)этиламино)этиламино)этил)октанамида (**Va-г**). Реакцию проводили по стандартной методике синтеза азометинов [4] нагреванием октанамида в бутанольном растворе в течение 30–40 мин с *n*-гидрокси-, *n*-метокси-, *n*-диметиламино-, *n*-гидрокси-*m*-метоксибензальдегидами.

N-(2-Аминоэтил)октанамид (**A**) в отличие от вышеперечисленных амидов при нагревании с бензальдегидами азометинов не дает, вероятно, из-за возможности образования внутримолекулярной водородной связи [5]. Нагревание смеси каприловой кислоты (**I**) с диэтилентриамином или триэтилентетраамином до 280 °С приводит к получению производных дигидроимидазола (**VI**, **VII**).



Для очистки имидазолиламинов (**VI**, **VII**) от примеси аминоалкиламида каприловой кислоты потребовалось двукратное пропускание спиртового раствора реакционной смеси через слой окиси алюминия.

Строение синтезированных соединений определено методом ИК спектроскопии и данными элементного анализа. ИК-спектры N-(2-(2-(аминоэтиламино)этил)октанамида (**II**) и N-(2-(2-(2-(аминоэтиламино)этиламино)этил)октанамида (**III**) содержат полосы валентных колебаний амидной карбонильной группы при 1637 и 1632 см<sup>-1</sup> соответственно. В ИК-спектрах N-(2-(2-(4-арилденамино)этиламино)этил)октанамида (**IVa-г**) и N-(2-(2-(2-(4-арилденамино)этиламино)этиламино)этил)октанамида (**Va-г**) имеется характеристическая полоса валентных колебаний азометиновой группы N=CH в области 1658–1560 см<sup>-1</sup> [6]. Соединения (**IVa, г, Va, г**) имеют широкую полосу валентных колебаний гидроксильной группы в области 3433–3425 см<sup>-1</sup>. Интенсивная полоса поглощения 2877–2842 см<sup>-1</sup>, связанная с колебаниями группы OCH<sub>3</sub>, присутствует у соединений (**IVб, г, Vб, г**). В ИК-спектрах 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов (**VI**, **VII**) полосы поглощения при 2954 и 2963 см<sup>-1</sup>, 2855 и 2867 см<sup>-1</sup> принадлежат соответственно антисимметричным и симметричным колебаниям групп CH<sub>2</sub> в радикале кислотного остатка. Полосы в области 689–699 и 724–726 см<sup>-1</sup> связаны с колебаниями в C=N, характерными для имидазольного кольца [7]. Валентные и деформационные колебания группы NH соединения (**VII**) дают полосы поглощения при 3293 и 1642 см<sup>-1</sup>.

Полученные результаты исследования по определению антибактериальной активности синтезированных соединений в отношении бактерий *Escherichia coli* B. и *Salmonella typhimurium* указывают на их высокую активность, сопоставимую с таковой для эталонного образца, известного биоцида – полигексаметиленгуанидин гидрохлорида (ПГМГГ). В табл. 1 приведены данные по выживаемости бактерий *Escherichia coli* B. в суспензионном методе после совместного инкубирования клеток (6,2·10<sup>7</sup> КОЕ/мл) с биоцидными препаратами (0,1%) в физиологическом растворе в течение суток.

Т а б л и ц а 1. **Выживаемость бактерий *Escherichia coli B.* при совместном инкубировании с биоцидными препаратами**

Биоцид	Содержание жизнеспособных бактерий, КОЕ/мл	Выживаемость,% ( $C_{инкуб.}/C_{исходн.}$ ) 100%
<b>II</b>	$<10^2$	$<0,01$
<b>III</b>	$<10^2$	$<0,01$
<b>IVa</b>	$1,9 \cdot 10^4$	0,03
<b>IVб</b>	$3,9 \cdot 10^4$	0,06
<b>IVв</b>	$4,8 \cdot 10^2$	$<0,01$
<b>Va</b>	$2,0 \cdot 10^7$	32,26
<b>Vб</b>	$2,8 \cdot 10^7$	45,16
<b>Vв</b>	$1,0 \cdot 10^4$	0,02
<b>VI</b>	$<10^2$	$<0,01$
<b>VII</b>	$<10^2$	$<0,01$
ПГМГ	$<10^2$	$<0,01$

Приведенные данные позволяют сделать заключение о сопоставимой антибактериальной активности дигидроимидазолов (**VI**, **VII**), N-(2-(2-(аминоэтиламино)этил)октанамида (**II**), N-(2-(2-(2-(аминоэтиламино)этиламино)этил)октанамида (**III**), N-(2-(2-(4-диметиламинобензилиденамино)этиламино)этил)октанамида (**IVв**) и стандартного препарата ПГМГГ: все они проявляют выраженные антибактериальные свойства по отношению к бактериям *Escherichia coli B.*

Испытание лучших образцов биоцидов в стандартном методе агаровых лунок [8] по отношению к двум тест-культурам позволило прийти к заключению, что антибактериальная активность дигидроимидазолов (**VI**, **VII**), N-(2-(2-(2-(4-диметиламинобензилиден(аминоэтиламино)этиламино)этил)октанамида (**Va**), N-(2-(2-(2-(аминоэтиламино)этиламино)этил)октанамида (**III**) сопоставима с таковой для ПГМГГ, а для N-(2-(2-(аминоэтиламино)этил)октанамида (**II**) – даже несколько выше, чем у контрольного ПГМГГ (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. **Диаметр зон задержки роста бактерий под действием препаратов в диффузионном методе**

Биоцид	Диаметр (мм) зон задержки роста бактерий	
	<i>E. coli B.</i>	<i>S. typhimurium</i> TA97
<b>II</b>	$16 \pm 1,03$	$20 \pm 0,84$
<b>III</b>	$11 \pm 0,63$	$16 \pm 1,09$
<b>Vв</b>	$12 \pm 0,84$	$19 \pm 0,69$
<b>VI</b>	$14 \pm 0,52$	$20 \pm 0,79$
<b>VII</b>	$13 \pm 0,69$	$18 \pm 0,94$
ПГМГ	$16 \pm 0,55$	$19 \pm 0,75$

П р и м е ч а н и е: Приведены средние значения диаметра зон задержки роста бактерий по шести измерениям.

Антифунгальные свойства образцов определяли по отношению к мицелиальным грибам *Penicillium sp.* и *Aspergillus niger*. Наиболее выраженными антифунгальными свойствами характеризуются N-(2-(2-(аминоэтиламино)этил)октанамида (**II**), N-(2-(2-гептил-4,5-дигидроимидазол-1-иламин (**VI**) и N-(2-(2-(2-(4-арилиденамино)этиламино)этиламино)этил)октанамида (**IVa,в**), содержащие в альдегидной части молекулы диметиламино- или гидроксигруппу.

**Экспериментальная часть.** ИК-спектры соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы «Nicolet» в тонком слое или в таблетках КВг. Температуры плавления соединений определяли на блоке Кофлера.

**N-(2-(2-(Аминоэтиламино)этил)октанамида (**II**).** Смесь 3 г (0.02 моль) каприловой кислоты и 2.35 г (0.022 моль) диэтилентриамина кипятили при 180 °С 20 мин. После охлаждения реакционной смеси кристаллы осаждали ацетоном, дважды перекристаллизовывали из смеси спирт–бензол (1 : 1), промывали эфиром и высушивали. Выход 2.95 г (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 71–72 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3287, 3096, 2953, 2921, 2850, 1637, 1568, 1462, 1381, 1281, 1266, 1251, 1162, 1127, 723. Найдено, %: С 62.87, Н 11.85, N 18.34.  $C_{12}H_{27}N_3O$ . Вычислено, %: С 62.84, Н 11.87, N 18.32.

**N-(2-(2-(2-(Аминоэтиламино)этиламино)этил)октанамида (III)** получен кипячением 3 г (0.02 моль) каприловой кислоты и 3.21 г (0.022 моль) триэтилентетрамина при 180° С 20 мин. После охлаждения реакционную смесь перегоняли в вакууме. Выход 2.80 г (51%), густая маслянистая жидкость, т. кип. 101–103 °С/15 мм рт. ст. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3271, 3133, 3062, 3055, 2950, 2918, 2864, 2796, 1632, 1561, 1477, 1394, 1289, 1276, 1258, 1162, 1135, 1124, 723. Найдено, %: С 61.74, Н 11.85, N 20.55. C<sub>14</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 61.72, Н 11.84, N 20.57.

**N-(2-(2-(4-Арилиденамино)этиламино)этил)октанамида (IVa-г)** и **N-(2-(2-(2-(4-арилденамино)этиламино)этиламино)этил)октанамида (Va-г)** получали по стандартной методике [4] синтеза азометинов нагреванием октанамидов (II и III) в бутанольном растворе в течение 30–40 мин с соответствующими бензальдегидами. После охлаждения реакционной смеси и удаления бутанола продукт подвергали вакуумной перегонке кроме соединения (IV в).

**N-(2-(2-(4-Гидроксibenзилиденамино)этиламино)этил)октанамида (IVa)**. Выход 53%, густая маслянистая жидкость, т. кип. 107–108 °С/10 мм рт. ст. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3427, 3283, 2935, 2927, 2854, 2743, 2613, 1681, 1642, 1601, 1581, 1514, 1454, 1377, 1329, 1287, 1217, 1154, 1103, 838, 605. Найдено, %: С 68.45, Н 9.33, N 12.57. C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 68.43, Н 9.37, N 12.60.

**N-(2-(2-(4-Метоксибензилиденамино)этиламино)этил)октанамида (IVб)**. Выход 55%, густая маслянистая жидкость, т. кип. 113–115 °С/10 мм рт. ст. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3280, 2943, 2912, 2844, 2743, 2618, 1678, 1649, 1600, 1581, 1562, 1509, 1457, 1379, 1323, 1294, 1211, 1154, 1106, 838, 605. Найдено, %: С 69.15, Н 9.55, N 12.07. C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 69.13, Н 9.57, N 12.09.

**N-(2-(2-(4-Диметиламинобензилиденамино)этиламино)этил)октанамида (IVв)** После охлаждения реакционной смеси выпавшие кристаллы отфильтровывали, дважды перекристаллизовывали из смеси спирт–бензол (1:1), промывали эфиром, высушивали. Выход 45%, бесцветные кристаллы, т. пл. 84–86 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3439, 3307, 3243, 3074, 2951, 2928, 2850, 1655, 1604, 1556, 1529, 1482, 1463, 1444, 1428, 1372, 1223, 1166, 813. Найдено, %: С 70.00, Н 10.03, N 15.52. C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 69.96, Н 10.06, N 15.54.

**N-(2-(2-(4-Гидрокси-3-метоксибензилиденамино)этиламино)этил)октанамида (IVг)**. Выход 37%, густая маслянистая жидкость, т. кип. 123–125 °С/10 мм рт. ст. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3425, 3330, 3305, 3248, 2994, 2926, 2877, 1650, 1600, 1561, 1522, 1478, 1461, 1439, 1422, 1368, 1229, 1166, 847, 827. Найдено, %: С 66.10, Н 9.18, N 11.52. C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 66.08, Н 9.15, N 11.56.

**N-(2-(2-(2-(4-Гидроксibenзилиденамино)этиламино)этиламино)этил)октанамида (Va)**. Выход 50%, густая маслянистая жидкость, т. кип. 130–132 °С/15 мм рт. ст. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3430, 3287, 3223, 2942, 2915, 2837, 2758, 2611, 1664, 1678, 1632, 1611, 1592, 1523, 1459, 1372, 1280, 1222, 1157, 1112, 845, 833, 607. Найдено, %: С 66.78, Н 9.91, N 14.82. C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 66.81, Н 9.88, N 14.84.

**N-(2-(2-(2-(4-Метоксибензилиденамино)этиламино)этиламино)этил)октанамида (Vб)**. Выход 54%, густая маслянистая жидкость, т. кип. 137–138 °С/15 мм рт. ст. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3276, 3258, 2936, 2908, 2842, 2795, 2742, 2625, 1669, 1653, 1642, 1604, 1572, 1565, 1512, 1448, 1374, 1328, 1291, 1273, 1208, 1157, 1113, 837, 609. Найдено, %: С 67.64, Н 9.79, N 14.32. C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 67.66, Н 9.81, N 14.35.

**N-(2-(2-(2-(4-Диметиламинобензилиденамино)этиламино)этиламино)этил)октанамида (Vв)**. Выход 51%, густая маслянистая жидкость, т. кип. 151–153 °С/15 мм рт. ст. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3446, 3312, 3247, 3082, 2954, 2919, 2864, 1658, 1612, 1557, 1532, 1476, 1469, 1447, 1424, 1385, 1361, 1238, 1154, 867, 813. Найдено, %: С 68.49, Н 10.22, N 17.32. C<sub>23</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено, %: С 68.44, Н 10.24, N 17.35.

**N-(2-(2-(2-(4-Гидрокси-3-метоксибензилиденамино)этиламино)этиламино)этил)октанамида (Vг)**. Выход 30%, густая маслянистая жидкость, т. кип. 149–152 °С/15 мм рт. ст. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3433, 3342, 3337, 3315, 3242, 2982, 2934, 2881, 2865, 1663, 1652, 1617, 1582, 1529, 1471, 1465, 1443, 1435, 1370, 1254, 1239, 1180, 1153, 916, 833, 811. Найдено, %: С 65.02, Н 9.39, N 13.75. C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 64.99, Н 9.42, N 13.78.

**2-(2-Гептил-4,5-дигидроимидазол-1-ил)этанамин (VI)** и **N-(2-(2-гептил-4,5-дигидроимидазол-1-ил)этан-1,2-диамин (VII))**. Смесь 3 г (0.02 моль) каприловой кислоты и 0.022 моль диэтилентриамина или триэтилентетрамина нагревали до 280 °С и выдерживали при такой

температуре 20 мин. После охлаждения реакционной смеси застывшую массу растворяли в спирте, хорошо перемешивали, дважды фильтровали через прокаленный слой окиси алюминия и вакуумировали.

**2-(2-Гептил-4,5-дигидроимидазол-1-ил)этанамин (VI).** Выход 42%, густая маслянистая жидкость, т. кип. 160–162 °С/10 мм рт. ст. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3440, 3281, 3057, 2954, 2855, 1650, 1608, 1555, 1490, 1456, 1377, 1364, 1270, 1206, 724, 699. Найдено, %: С 68,24, Н 11,97, N 19,90.  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_3$ . Вычислено, %: С 68,20, Н 11,92, N 19,88.

**N-(2-(2-Гептил-4,5-дигидроимидазол-1-ил)этил)этан-1,2-диамин (VII).** Выход 37%, густая маслянистая жидкость, т. кип. 175–175 °С/15 мм рт. ст. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3442, 3293, 3185, 3062, 2963, 2867, 1642, 1611, 1564, 1499, 1468, 1382, 1369, 1271, 1212, 932, 815, 726, 682. Найдено, %: С 66,12, Н 11,91, N 22,00.  $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{N}_4$ . Вычислено, %: С 66,09, Н 11,89, N 22,02.

## Литература

1. Trivedi S. D., Kubawat H. T., Parekh H. H. // J. Indian Chem. Soc. 2002. N 3. P. 282.
2. Кагарлицкий А. Д., Сидойкин П. Б., Кричевский Л. А. // ЖПХ. 2008. № 2. С. 278.
3. Сидойкин П. Б. Материалы IX Всерос. науч.-практ. конф. студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке». Томск, 2008. С. 129.
4. Козлов Н. С., Сержанина В. А., Шманай Г. С. // Изв. АН БССР. Сер. хим. наук. 1972. № 1. С. 107.
5. Несмеянов А. Н., Несмеянов Н. А. Начала органической химии. М., 1969.
6. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. М., 1963.
7. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. М., 1965.
8. ГОСТ 9085-78. Единая система от коррозии и старения. Жидкости смазочно-охлаждающие. Методы испытания на биостойкость. Гос. ст. СССР, 1989. С. 6.

*V. A. TARASEVICH, L. I. YUZHNIK, L. I. BASALAEVA, L. I. ANTONOVSKAYA, N. A. BELYASOVA*

## SYNTHESIS OF BIOCIDES FROM CAPRYLIC ACID

### Summary

Several new octanamide derivatives intended as prospective biocides, have been prepared from caprylic acid. Their antibacterial and antimicrobial activity has been studied.