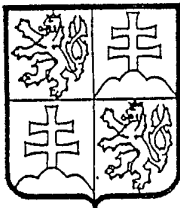


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚRAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu :

277214

(21) Číslo přihlášky : 0226-90

(22) Přihlášeno : 26.09.89

(30) Prioritní data :

(13) Druh dokumentu : B6

(51) Int. Cl.⁵ :

C 07 D 273/01

(40) Zveřejněno : 18.03.92

(47) Uděleno : 26.10.92

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 16.12.92

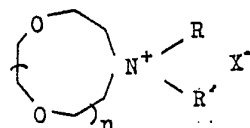
(73) Majitel patentu : Farmaceutická fakulta UK, Bratislava, CS

(72) Původce vynálezu : Devínsky Ferdinand doc. ing. CSc., Bratislava, CS;
Lacko Ivan ing., Bratislava, CS

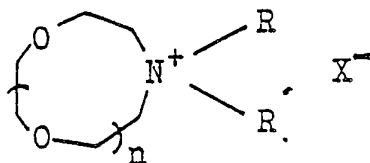
(54) Název vynálezu : N,N-Dialkylmonoazóniumcrownhalogenidy a způsob
ich přípravy

(57) Anotace :

Riešenie sa týka antimikróbne účinných amfifilných monoazacrownéterov typu N,N-dialkylmonoazóniumcrownhalogenidov kde R znamená uhľovodíkový reťazec s počtom atómov uhlíka 8 až 16, R' znamená metyl alebo etyl, n znamená 3 alebo 4, X = Br alebo Cl a spôsobu ich prípravy, ktorý spočíva v reakcii N-alkylovaného monoazacrownéteru s príslušným bróm alebo chlóralkánom pri teplotách 20 až 80 °C počas 24 hodín. Uvedené zlúčeniny sú rozpustné vo vode i organických rozpúšťadlách, majú širokospektrálny antimikróbny účinok a sú preto použiteľné ako viacfunkčné zlúčeniny najmä ako detergenty so súčasným dezinfekčným a chelatačným účinkom všade tam, kde je účelné spojenie solubilizujúcich, detergentných, komplexačných vlastností a antimikróbného účinku, napríklad aj na vylučovanie niektorých (i radioaktívnych) prvkov z priemyselných vôd.



Vynález sa týka antimikróbne účinných amfifilných monoaza-crownéterov typu N,N-dialkylmonoazóniumcrownhalogenidov všeobecného vzorca



kde R znamená lineárny uhľovodíkový reťazec s počtom atómov uhlíka 8 až 16, R znamená metyl alebo etyl, $n = 3$ alebo 4 a $X = \text{Br}$ alebo Cl a spôsobu ich prípravy.

Makrocyclické zlúčeniny predstavujú skupinu látok schopných selektívne tvoriť komplexy s kovovými iónmi, prípadne aniónovými zlúčeninami a tým môžu slúžiť ako model súčasnej predstavy "zámku a kľúča". Jednou z ich nevýhod, najmä dlhoreťazcových derivátov, je ich minimálna rozpustnosť vo vode. Preto sa hľadajú nové skupiny vo vode rozpustných makrocyclov s presne definovanými hydrofóbnymi i hydrofilnými štruktúrnymi prvkami. Organické amóniové soli v kombinácii s lipofilnými dlhými reťazcami sú vhodnými kandidátmi pre takýto druh zlúčenín.

Sú známe makrocyclické amóniové soli (Schmidtchen F.P., Chem. Ber. 117, 1287 (1984) a literatúra tam citovaná; Pettit M. H. a spol. J. Am. Chem. Soc. 110, 6825 (1988); Ikeda a spol. J. Org. Chem. 53, 5964 (1988)), ktoré však vo svojej molekule neobsahujú dlhý alkylový zvyšok. Nie sú tiež známe žiadne údaje o antimikróbnej aktivite jednoduchých amfifilných crownéterov typu amóniových solí.

Zlúčeniny, ktoré sú predmetom vynálezu sú látky nové, doteraz v chemickej literatúre neopísané a zistili sa u nich doteraz neznáme účinky na rozličné typy mikroorganizmov. Spôsob ich prípravy spočíva v reakcii príslušného N-alkylmonoazacrownéteru s 1-halogénalkánom bez prítomnosti rozpúšťadla i v rozpúšťadle.

Príklad 1

K 5,48 g (0,025 mol) N-methylmonoaza 15-crown-5-éteru sa pridá 6,23 g (0,025 mol) 1-brómdodekánu a nechá sa reagovať 12 hodín pri teplote 20 °C. Potom sa pridá suchý etanol a reakčná zmes sa zahrieva pod spätným tokom 12 hodín. Po oddestilovaní rozpúšťadla, vysušení produktu azeotropickou destiláciou sa pridá suchý éter a rekryštalizáciou sa získa biely, voskovitý hygroskopický N-dodecyl-N-methylmonoazónium-15-crown-5-bromid vo výťažku 82 % teórie; t.t. 64 až 65 °C; IR (cm^{-1} , suspenzia parafínového oleja, KBr) pás valenčnej vibrácie C-O-C 1124; ^1H NMR chemický posun (ppm, CDCl_3 , TMS) 0,81 (t, CH_3), 3,50-3,59 (m, $6 \times \text{CH}_2$), 1,06-2,00 (m, $8 \times \text{CH}_2$) 1,46-2,00 (m, CH_2), 3,29 (s, CH_3) 3,77-4,13 (m, $6 \times \text{CH}_2$ susediace s N^+). Prvková analýza pre $\text{C}_{23}\text{H}_{48}\text{BrNO}_4$ (C, H, N v %, vypočítané/zistené) C 57,25/57,59, H 10,03/10,17,

N 2,90/2,93. Antimikróbna aktivita (minimálna inhibičná koncentrácia MIC v $\text{mol/dm}^3 \times 10^4$) S. aureus 0,12, E. coli 4,97, C. albicans 3,73.

Príklad 2

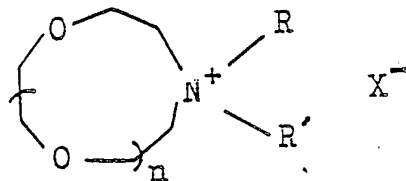
Pracovný postup je zhodný s postupom uvedeným v príklade 1 s tým rozdielom, že do reakcie sa použil 1-brómoktan. Získa sa olejovitý, veľmi hydroskopický N-oktyl-N-metylmonoazónium 15-crown-5-bromid vo výťažku 76 % teórie; IR C-O-C 1121 cm^{-1} . Prvková analýza pre $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{BrNO}_4$ (vypočítané/zistené) C 53,52/53,21 H 9,46/9,82, N 3,29/3,06. Antimikróbna aktivita (MIC v $\text{mol/dm}^3 \times 10^4$) S. aureus 0,70, E. coli 23,45, C. albicans 8,76.

Príklad 3

Pracovný postup je zhodný s postupom uvedeným v príklade 1 s tým rozdielom, že do reakcie sa použil 1-chlórhexadekán. Získa sa biely, voskovitý, mierne hygroskopický N-hexadecyl-N-metylmonoazónium 15-crown-5-chlorid vo výťažku 45 % teórie; IR C-O-C 1127 cm^{-1} . Prvková analýza pre $\text{C}_{27}\text{H}_{56}\text{ClNO}_4$ (vypočítané/zistené) C 65,62/65,44, H 11,42/11,59, N 2,84/2,76. Antimikróbna aktivita (MIC v $\text{mol/dm}^3 \times 10^4$) S. aureus 0,61, E. coli 14,17, C. albicans 8,10.

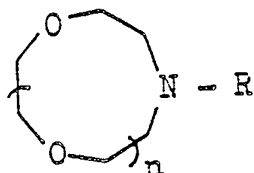
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. N,N-Dialkylmonoazóniumcrownhalogenidy všeobecného vzorca



kde R znamená uhľovodíkový reťazec s počtom atómov uhlíka 8 až 16, R' znamená metyl alebo etyl, n znamená 3 alebo 4 a X znamená Br alebo Cl.

2. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca podľa bodu 1, vyznačený tým, že sa nechá zreagovať N-alkylmonoazacrownéter vzorca



kde R a n znamená to isté ako v bode 1 s halogénmetánom alebo halogénetánom, kde halogén je chlór alebo bróm, alebo sa nechá zreagovať N-alkylmonoazacrownéter vyššie uvedeného vzorca kde R znamená metyl alebo etyl a n znamená to isté ako v bode 1 s 1-bróm- alebo 1-chlóralkánom obsahujúcim 8 až 16 atómov uhlíka v reťazci pri teplotách 20 až 80 °C počas 24 hodín bez alebo za prítomnosti rozpúšťadla.

Konec dokumentu
