

Wirkung neuer Iminiumverbindungen gegen ausgewählte Bakterien- und Pilzstämmen, 20. Mitt.<sup>1)</sup>

## Synthese von 1-Methyl-2-alkyl-3-(n-alkoxymethyl)- und 1-Methyl-3-(n-alkoxymethyl)-5-chlorimidazoliumchloriden

Juliusz Pernak<sup>\*)</sup>, Jerzy Krysiński<sup>xx</sup>, Andrzej Skrzypczak<sup>x</sup>  
und Lucyna Michalak<sup>x</sup>

<sup>x</sup> Institut der Chemischen Technologie der Technischen Universität, Pl. M. Skłodowskiej-Curie 2, 60-965 Poznań und

<sup>xx</sup> Lehrstuhl für Arzneimitteltechnologie und Biopharmazie der Medizinischen Akademie, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polen

Eingegangen am 6. August 1987

Die antimikrobiellen Eigenschaften der neuen Titelverbindungen wurden an 13 Bakterien- und Pilz-Stämmen geprüft: die Verbindungen 1-4 sind am besten antibakteriell wirksam.

**Activities of New Iminium Compounds on Selected Strains of Bacteria and Fungi, XX: Synthesis of 1-Methyl-2-alkyl-3-(n-alkoxymethyl)- and 1-Methyl-3-(n-alkoxymethyl)-5-chloroimidazolium chlorides**

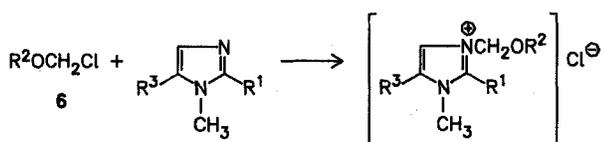
Syntheses of the imidazolium compounds 1-5 were performed by reaction of chloromethyl-n-alkylethers with 1-methyl-2-alkyl- and 1-methyl-5-chloroimidazol. Antimicrobial properties of the products were tested against 13 strains of bacteria and fungi. Compounds 1-4 showed the best antibacterial properties.

In unseren früheren Arbeiten haben wir festgestellt, daß 1-Alkyl-3-(n-alkylthiomethyl)-<sup>2,3,4)</sup> und 1-Alkyl-3-(n-alkoxymethyl)imidazoliumchloride<sup>5,6)</sup> eine hohe antimikrobielle Aktivität aufzeigen, und daß die 1-Alkyl-3-(n-alkylthiomethyl)imidazoliumchloride die größte Wirksamkeit besitzen. Die bakteriostatische Wirkung war von der in 1- und 3-Stellung des Imidazolringes substituierenden Anzahl der C-Atome im Alkylrest abhängig.

In diesem Beitrag berichten wir über den Einfluß des substituierenden Alkylrestes in der 2-Stellung und des Chloratoms in 5-Stellung des Imidazolringes auf die antimikrobiellen Eigenschaften der Alkoxymethylimidazoliumverbindungen.

## Synthese der Imidazoliumverbindungen 1-5

Durch Reaktion von **6** mit 1-Methyl-2-alkyl- bzw. 1-Methyl-5-chlorimidazol haben wir die Imidazoliumverbindungen 1-5 synthetisiert (vgl. Tabelle 1).



- 1: R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = H  
2: R<sup>1</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>3</sup> = H  
3: R<sup>1</sup> = n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sup>3</sup> = H  
4: R<sup>1</sup> = iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sup>3</sup> = H  
5: R<sup>1</sup> = H, R<sup>3</sup> = Cl

Den Chlormethyl-n-alkylether **6** haben wir durch Umsetzung von n-Alkylalkohol mit Paraformaldehyd und Chlorwasserstoff gewonnen<sup>7)</sup>. Das Produkt enthielt nach der Beseitigung von Wasser und Chlorwasserstoff 95 % Chlormethyl-n-alkylether und 5 % Dialkylacetal des Formaldehyds, das

als Nebenprodukt an der Quaternisierung nicht teilgenommen hat.

2-n-Propylimidazol wurde durch Reaktion von Glyoxal, Butyraldehyd und Ammoniak synthetisiert. 2-Methyl-, 2-Ethyl- und 2-Isopropylimidazol waren Produkte der Firma BASF.

Tab. 1: Synthetisierte Imidazolium-Chloride

Verb.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1a	CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H
b	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H
c	CH <sub>3</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H
d	CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	H
e	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	H
2a	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H
b	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H
c	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H
d	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	H
e	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	H
3a	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H
b	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H
c	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H
d	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	H
e	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	H
4a	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H
b	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H
c	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H
d	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	H
e	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	H
5a	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Cl
b	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Cl
c	H	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	Cl
d	H	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	Cl
e	H	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	Cl

Tab. 2: Minimale Hemmkonzentration (MHK) [ $\text{mg}/\text{dm}^3$ ] nach 24 h

Stamm	1a	1b	1c	1d	1e	2a	2b	2c	2d	2e	3a	3b	3c	3d	3e
<b>Bacteriaceae</b>															
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 6749	> 500	500	375.0	187.5	93.7	500	500	375.0	93.7	187.5	500	500	375.5	187.5	93.7
<i>Proteus vulgaris</i> NCTC 4635	> 500	500	375.0	187.5	93.7	375	375	93.7	93.7	46.9	500	500	375.0	93.7	46.9
<i>Escherichia coli</i> NCTC 8196	> 500	187.5	46.9	11.7	2.9	375	93.7	11.7	11.7	23.4	500	187.5	93.7	11.7	5.9
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 138	> 500	375	93.4	11.7	2.9	500	93.7	11.7	2.9	1.5	375	187.5	46.9	5.9	5.9
<i>Serratia marcescens</i> 6/46	> 500	500	187.5	93.7	11.7	500	187.5	11.7	5.9	2.9	375	187.5	46.9	5.9	2.9
<b>Coccaceae</b>															
<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC 4163	375	187.5	46.9	5.9	0.75	500	46.9	2.9	0.75	0.75	500	46.9	11.7	1.5	0.75
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	500	375	93.7	11.7	1.5	500	46.9	5.9	0.75	2.9	500	46.9	11.7	2.9	0.75
<i>Gaffkya tetragena</i> PZH 2/49	500	187.5	11.7	1.5	0.19	375	23.4	1.5	0.38	0.75	375	23.4	11.7	0.75	0.38
<i>Staphylococcus albus</i> 614	500	375	46.9	5.9	0.75	500	46.9	2.9	0.75	0.75	375	46.9	11.7	0.75	0.38
<i>Streptococcus pyogenes</i> 101	500	375	46.9	1.5	0.38	375	46.9	1.5	0.75	0.38	375	23.4	5.9	0.38	0.19
<b>Fungi</b>															
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	> 500	> 500	375.0	93.7	11.7	> 500	500	46.9	23.4	5.9	> 500	500	93.7	11.7	5.9
<i>Rhodotorula glutinis</i> 29	> 500	> 500	375.0	46.9	5.9	> 500	375	23.4	11.7	1.5	> 500	500	46.9	11.7	5.9
<b>Bacillaceae</b>															
<i>Bacillus subtilis</i> 32	> 500	375	93.7	2.9	0.38	500	93.7	5.9	0.75	0.75	500	46.9	11.7	1.5	0.75

Inoculum für alle Stämme  $3.2 \cdot 10^3 - 4.8 \cdot 10^4$  Keime.

1-Methyl-2-alkylimidazol wurde durch Umsetzung von 2-Alkylimidazol mit Methyljodid gewonnen. 1-Methyl-5-chlorimidazol wurde durch Reaktion von N,N'-Dimethyloxamid mit Phosphorpentoxid erhalten. Den Reinheitsgrad der Verbindungen 1–5 haben wir durch Flüssigkeitschromatographie geprüft. Wir haben auch IR-Spektren aufgenommen. Die gewonnene Chloride waren hygroskopisch, über Phosphorpentoxid aufbewahrt, hydratisierten sie sich nicht (fehlende breite IR-Absorptionsbande bei  $3500\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ ).

### Mikrobiologische Untersuchungen

Die antimikrobiellen Eigenschaften der gewonnenen Verbindungen haben wir durch die minimale Hemmkonzentration-Bestimmung (MHK) untersucht.

Aus den in den Tab. 2 und 3 und in den Abb. 1–4 dargestellten Ergebnissen der MHK folgt, daß die Imidazoliumverbindungen 1–4 gegenüber Mikroben am besten wirken, wobei sie gegen Kokken und *Bacillus subtilis* aktiver als gegen Stäbchen und Pilze sind. Die Imidazoliumverbindungen 5 sind fast inaktiv. Der verzweigte Propylrest in 2-Stellung des Imidazolringes vermindert die Wirksamkeit der oben genannten Verbindungen. Verbindungen mit dem Ethyl- und Propylrest sind aktiver als die mit Methylrest. Im Vergleich zu den früher veröffentlichten 1-Alkyl-3-(n-alkoxymethyl)imidazoliumchloriden [die MHK-Mittelwerte des aktivsten 1-n-Decyl-3-(n-octyloxymethyl)imidazoliumchlorids betragen gegenüber Bacteriaceae 2.56, gegenüber Coccaceae 0.042, gegenüber Fungi 0.94 und gegenüber *Bacillus subtilis* 0.09 mg/dm<sup>3</sup>]<sup>6</sup> wirken die gewonnenen Verbindungen 1–5 auf die Mikroben schwächer. Die Einführung der kurzen Alkylkette in die 2-Stellung des Imidazols gab keine Verbesserung der antimikrobiellen Eigenschaften. Die Einführung des

Chloratoms in die 5-Stellung des Imidazols gab gegen Mikroben fast inaktive Verbindungen.

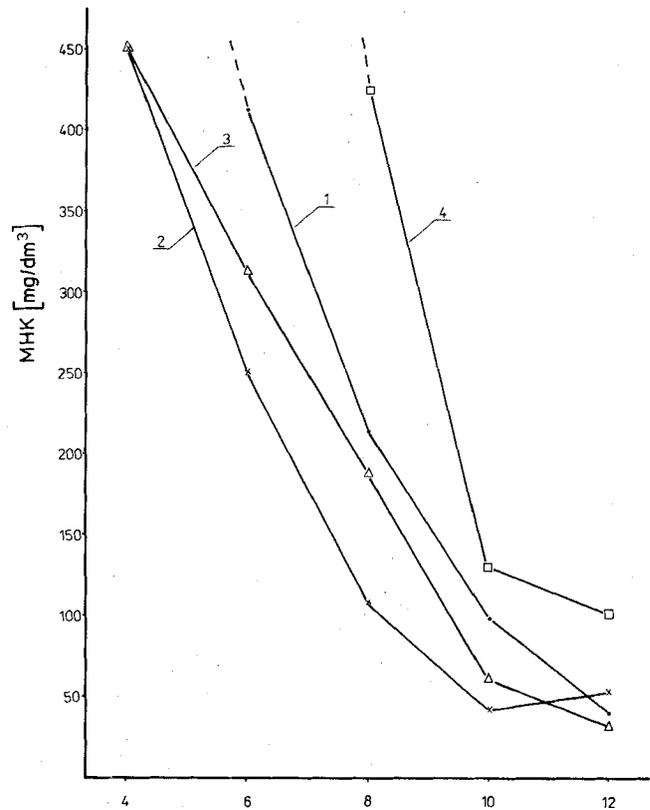


Abb. 1: MHK-Mittelwert in Abhängigkeit von der C-Atomzahl (n) in der Alkylkette für Bacteriaceae

Tab. 3: Minimale Hemmkonzentration (MHK) [mg/dm<sup>3</sup>] nach 24 h

Stamm	4a	4b	4c	4d	4e	5a	5b	5c	5d	5e
<b>Bacteriaceae</b>										
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 6749	> 500	> 500	500	375.0	187.5	500	500	500	500	500
<i>Proteus vulgaris</i> NCTC 4635	> 500	> 500	500	187.5	187.5	187.5	187.5	375.0	187.5	187.5
<i>Escherichia coli</i> NCTC 8196	> 500	> 500	375	23.4	46.9	187.5	187.5	187.5	187.5	375.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 138	> 500	> 500	375	46.9	93.7	375.0	375.0	375.0	375.0	187.5
<i>Serratia marcescens</i> 6/46	> 500	> 500	375	11.7	11.7	500	500	375.0	375.0	375.0
<b>Coccaceae</b>										
<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC 4163	> 500	500	375	5.9	11.7	187.5	187.5	187.5	93.7	93.7
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	> 500	500	375	5.9	11.7	> 500	> 500	> 500	375	375
<i>Gaffkya tetragena</i> PZH 2/49	> 500	500	187.5	5.9	2.9	> 500	> 500	> 500	375	187.5
<i>Staphylococcus albus</i> 614	> 500	500	375	11.7	11.7	> 500	> 500	> 500	500	187.5
<i>Streptococcus pyogenes</i> 101	> 500	500	93.7	5.9	2.9	> 500	> 500	> 500	375	187.5
<b>Fungi</b>										
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	> 500	> 500	375	23.4	23.4	> 500	> 500	> 500	> 500	500
<i>Rhodotorula glutinis</i> 29	> 500	> 500	375	11.7	11.7	> 500	> 500	> 500	> 500	375
<b>Bacillaceae</b>										
<i>Bacillus subtilis</i> 32	> 500	> 500	375	5.9	11.7	375	375	375	375	375

Inoculum für alle Stämme  $3.2 \cdot 10^3$ – $4.8 \cdot 10^4$  Keime.

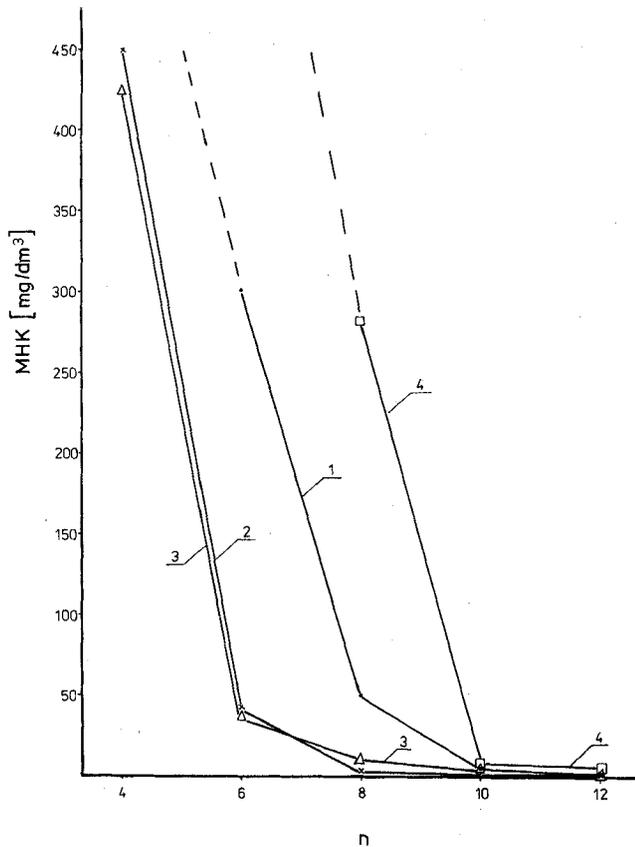


Abb. 2: MHK-Mittelwert in Abhängigkeit von der C-Atomzahl (n) in der Alkylkette für Coccaceae

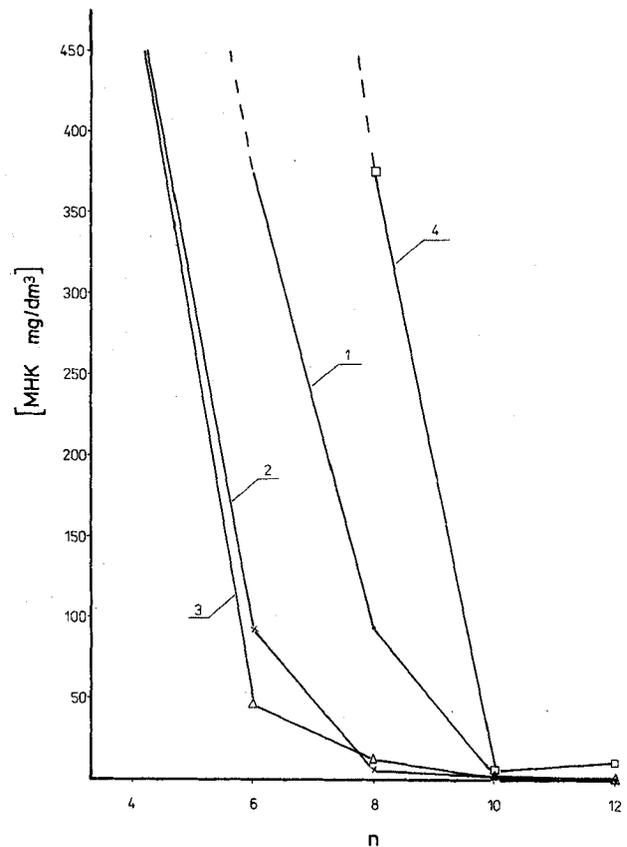


Abb. 4: MHK-Mittelwert in Abhängigkeit von der C-Atomzahl (n) in der Alkylkette für Bacillus subtilis

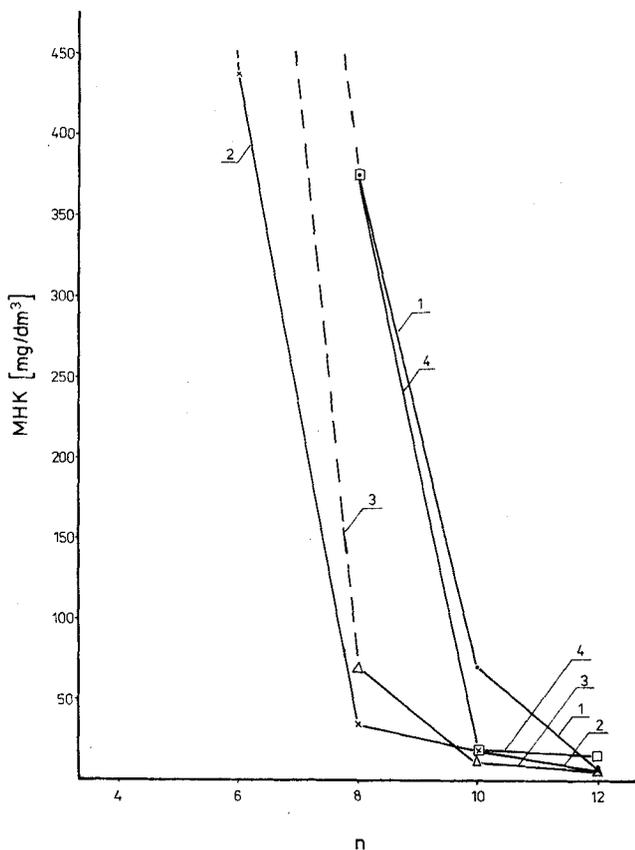


Abb. 3: MHK-Mittelwert in Abhängigkeit von der C-Atomzahl (n) in der Alkylkette für Fungi

Da wir in unseren früheren Untersuchungen feststellten, daß die über zwölf C-Atome enthaltende Alkylkette im Alkoxymethylrest die Herabsetzung der Wirksamkeit verursacht<sup>6)</sup>, haben wir die Homologenreihe der Imidazoliumverbindungen nur bis zu zwölf C-Atomen in der Alkylkette synthetisiert.

Zusammenfassend muß man betonen, daß die Art des Substituenten und seine Position im Imidazolring über die antimikrobielle Aktivität dieser neuen Verbindungsgruppe entscheiden.

Der Firma BASF AG, Ludwigshafen/Rhein danken wir für die uns kostenlos zur Verfügung gestellten 2-Methyl-, 2-Ethyl- und 2-Isopropylimidazole.

### Experimenteller Teil

#### Synthese der Imidazoliumverbindungen 1-5

Äquivalente Mengen von **6** und 1-Methyl-2-alkyl-, bzw. 1-Methyl-5-chlorimidazol wurden 2 h unter wasserfreien Bedingungen bei 80–110 °C erhitzt. Das Produkt wurde durch heiße Hexanextraktion im Soxhlet gereinigt und i. Vak. bei 80 °C getrocknet.

#### Synthese des 2-n-Propylimidazols

1 mol Glyoxal, 1 mol Butyraldehyd und 2 mol NH<sub>3</sub> wurden 2 h bei 80 °C erhitzt. Das Produkt wurde durch Destillation i. Vak. gewonnen, Ausb. 40 %.

*Synthese der 1-Methyl-2-alkylimidazole*

Äquivalente Mengen von 2-Alkylimidazol und Methyljodid wurden 8 h auf 30 °C erwärmt. Die Produkte wurden durch Destillation i. Vak. gereinigt, Ausb. 70 %.

*Synthese des 1-Methyl-5-chlorimidazols*

N,N'-dimethyloxamid wurde mit P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 24 h bei 100 °C erhitzt. Das Produkt wurde durch Destillation i. Vak. gereinigt, Ausb. 40 %.

*Flüssigkeitschromatographie*

Chromatograph Liquochrom 307 (Ungarn). Analysengang: Säulenlänge 0,2 m, Füllung der Säule: LiChrosorb RP 8 (5 µm), Mobile Phase: Methanol, Druck: 100 at, UV Detektion: 258 nm.

*IR-Spektren:* Spektrometer Spektor IR-72 (VEB Carl Zeiss Jena).

*Prüfung der antimikrobiellen Wirkung*

Die MHK der Imidazoliumverbindungen wurden im Reihenverdünnungstest gegenüber 13 Bakterien und Pilzen bestimmt. Der *Müller-Hinton-Bouillon* und dem *Sabouraud-Nährboden* (Fungi) wurden abnehmende

Konzentrationen der in H<sub>2</sub>O gelösten Substanzen hinzugefügt. Die Ergebnisse wurden nach 24 h bei 37 °C Brutzeit ermittelt.

**Literatur**

19. Mitt.: J. Pernak, J. Jędraszczyk und J. Krysiński, *Pharmazie* **42**, 422 (1987).
- J. Pernak, S. Kucharski und J. Krysiński, *Pharmazie* **38**, 752 (1983).
- J. Pernak, A. Skrzypczak, S. Kucharski und J. Krysiński, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **317**, 430 (1984).
- J. Pernak, J. Krysiński und A. Skrzypczak, *Tenside Detergents* **22**, 259 (1985).
- J. Pernak, J. Krysiński und A. Skrzypczak, *Pharmazie* **40**, 570 (1985).
- J. Pernak, J. Krysiński und A. Skrzypczak, *Tenside Detergents* **24**, 276 (1987).
- J. Broniarz, J. Szymanowski und J. Pernak, *Chem. Stosow.* **17**, 433. (1974); *C. A.* **80**, 145320r (1975).
- S. Kucharski, J. Krysiński, J. Pernak und Z. Kuncewicz, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **317**, 152 (1984).

[Ph 384]