

## Kurzmitteilungen:

Wirkung neuer Iminiumverbindungen gegen ausgewählte Bakterien- und Pilzstämmen, 24. Mitt.<sup>1)</sup>:

# Synthese von 1-n-Octyl-2-phenyl-3-(n-alkylthiomethyl)- und 1-n-Octyl-2-phenyl-3-(n-alkoxymethyl)imidazoliumchloriden

Activities of New Iminium Compounds on Selected Strains of Bacteria and Fungi, XXIV: Synthesis of 1-n-Octyl-2-phenyl-3-(n-alkylthiomethyl)- and 1-n-Octyl-2-phenyl-3-(n-alkoxymethyl)imidazolium Chlorides

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

<sup>x</sup> Insitut für Chemische Technologie der Technischen Universität, Pl. M. Skłodowskiej-Curie 2, 60-965 Poznań<sup>†</sup> und

<sup>\*\*</sup> Lehrstuhl für Arzneimitteltechnologie und Biopharmazie der Medizinischen Akademie, ul Grunwaldzka 6, 60-780 Poznan, Polen

Eingegangen am 20. April 1989

Imidazoliumverbindungen mit Alkoxymethyl- und Alkylthiomethylresten zeigen gute antimikrobielle Eigenschaften<sup>1-7)</sup>. Durch die Einführung des Phenylrestes in 2-Stellung des Imidazolringes haben wir 22 neue Verbindungen gewonnen; deren Synthesen und bakteriostatische Wirkung stellen wir in diesem Beitrag dar.

### Synthese der Imidazoliumverbindungen 1-4

Durch Reaktion von Chlormethyl-n-alkylether bzw. Chlormethyl-n-alkylsulfid mit 1-n-Octyl-2-Phenylimidazol haben wir die in Tab. 1 dargestellten Imidazoliumchloride 1-4 synthetisiert.

Chlormethyl-n-alkylether und Chlormethyl-n-alkylsulfid haben wir durch die bekannte Reaktion von Alkohol bzw.

Thiol mit Paraformaldehyd und Chlorwasserstoff gewonnen. Das Produkt dieser Reaktion enthielt 95% Chlormethyl-n-alkylether und 5% Dialkylacetal des Formaldehyds bzw. 80% Chlormethyl-n-alkylsulfid und 20% Merkapthal. Für die Quaternisierung des 1-n-Octyl-2-phenylimidazols haben wir die Rohprodukte der Synthese von Ether bzw. Sulfid benutzt. Acetal und Merkapthal nehmen an der Reaktion nicht teil und wurden vom Endprodukt durch heiße Hexanextraktion getrennt.

1-n-Octyl-2-phenylimidazol haben wir durch Reaktion von 2-Phenyl-1H-imidazol mit Octylbromid gewonnen. 2-Phenyl-1H-imidazol ist ein Produkt der Firma BASF.

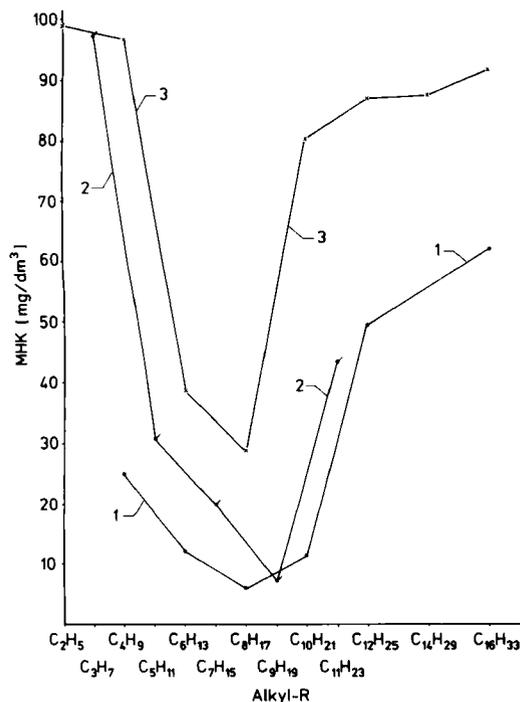


Abb. 1: MHK-Mittelwert in Abhängigkeit von der C-Atomzahl in der Alkylkette für Bacteriaceae

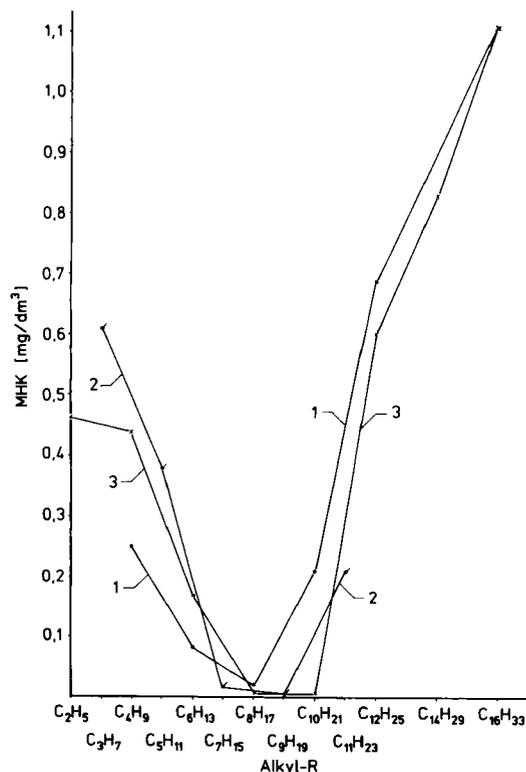
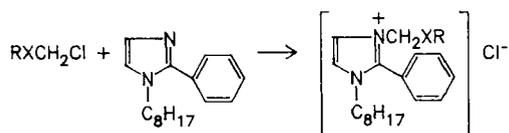


Abb. 2: MHK-Mittelwert in Abhängigkeit von der C-Atomzahl in der Alkylkette für Coccaceae

Tab. 1: Synthetisierte Imidazolium-Chloride<sup>x)</sup>

Verb.	R	X	Summenformel (Molmasse)	Analyse					
				C ber.	gef.	H ber.	gef.	N ber.	gef.
1a	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	S	C <sub>22</sub> H <sub>35</sub> ClN <sub>2</sub> S (395.0)	66.9	66.8	8.93	8.90	7.1	7.1
b	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	S	C <sub>24</sub> H <sub>39</sub> ClN <sub>2</sub> S (423.1)	68.1	67.9	9.29	9.15	6.6	6.5
c	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	S	C <sub>26</sub> H <sub>43</sub> ClN <sub>2</sub> S (451.2)	69.2	69.0	9.61	9.50	6.2	6.1
d	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	S	C <sub>28</sub> H <sub>47</sub> ClN <sub>2</sub> S (479.2)	70.2	70.1	9.89	10.01	5.8	5.7
e	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	S	C <sub>30</sub> H <sub>51</sub> ClN <sub>2</sub> S (507.3)	71.0	69.8	10.13	9.79	5.5	5.5
f	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	S	C <sub>32</sub> H <sub>55</sub> ClN <sub>2</sub> S (535.3)	71.8	71.9	10.36	10.42	5.2	5.2
2a	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	O	C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>2</sub> O (365.0)	69.1	69.0	9.11	8.94	7.7	7.5
b	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	O	C <sub>23</sub> H <sub>37</sub> ClN <sub>2</sub> O (393.0)	70.3	70.0	9.49	9.48	7.1	7.1
c	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	O	C <sub>25</sub> H <sub>41</sub> ClN <sub>2</sub> O (421.1)	71.3	71.1	9.82	9.90	6.6	6.6
d	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	O	C <sub>27</sub> H <sub>49</sub> ClN <sub>2</sub> O (449.1)	72.2	72.0	10.10	10.06	6.2	6.2
e	C <sub>11</sub> H <sub>21</sub>	O	C <sub>29</sub> H <sub>49</sub> ClN <sub>2</sub> O (477.2)	73.0	72.8	10.35	9.95	5.9	5.5
3a	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>2</sub> O (350.9)	68.4	68.0	8.90	8.79	8.0	7.8
b	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	O	C <sub>22</sub> H <sub>35</sub> ClN <sub>2</sub> O (379.0)	69.7	69.8	9.31	9.43	7.4	7.3
c	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	O	C <sub>24</sub> H <sub>39</sub> ClN <sub>2</sub> O (407.0)	70.8	70.7	9.66	9.39	6.9	6.9
d	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	O	C <sub>26</sub> H <sub>43</sub> ClN <sub>2</sub> O (435.1)	71.8	71.5	9.96	9.82	6.4	6.2
e	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	O	C <sub>28</sub> H <sub>47</sub> ClN <sub>2</sub> O (463.1)	72.6	73.0	10.23	10.42	6.1	6.1
f	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	O	C <sub>30</sub> H <sub>51</sub> ClN <sub>2</sub> O (491.2)	73.4	73.2	10.47	10.20	5.7	5.6
g	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	O	C <sub>32</sub> H <sub>55</sub> ClN <sub>2</sub> O (519.3)	74.0	73.9	10.68	10.58	5.4	5.3
h	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	O	C <sub>34</sub> H <sub>59</sub> ClN <sub>2</sub> O (547.3)	74.6	74.3	10.87	10.52	5.1	5.1
4a	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	S	C <sub>23</sub> H <sub>37</sub> ClN <sub>2</sub> O (409.1)	67.5	67.7	9.12	9.02	6.9	6.8
b	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S	C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>2</sub> S (429.1)	70.0	69.7	7.75	7.61	6.5	6.5
c	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O	C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>2</sub> O (413.0)	72.7	72.6	8.05	8.15	6.8	6.8

<sup>x)</sup> Alle Verbindungen waren zähflüssig.

Alle gewonnen Chloride waren hygroskopisch und wurden i. Vak. bei 90°C getrocknet und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> aufbewahrt.

Die chemische Struktur der Imidazoliumverbindungen 1-4 bestätigte die Elementaranalyse (C, H, N). Den Reinheitsgrad haben wir durch Flüssigkeitschromatographie geprüft.

### Mikrobielle Untersuchungen

Die antimikrobiellen Eigenschaften der gewonnen Imidazoliumverbindungen 1-4 haben wir durch die minimale

Tab. 2: Minimale Hemmkonzentration (MHK) nach 24 h Brutzeit [mg/dm<sup>3</sup>]

Stamm <sup>a</sup>	1a	1b	1c	1d	1e	1f	2a	2b	2c	2d	2e
<i>Bacteriaceae</i>											
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 6749	93.7	46.9	23.4	46.9	187.5	187.5	375.0	93.7	46.9	23.4	187.5
<i>Proteus vulgaris</i> NCTC 4635	23.4	11.7	5.9	5.9	46.9	93.4	93.4	46.9	46.9	11.7	23.4
<i>Escherichia coli</i> NCTC 8196	5.9	1.5	0.75	2.9	5.9	23.4	11.7	11.7	5.9	0.75	5.9
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 138	1.5	0.75	0.19	1.5	5.9	5.9	5.9	0.75	0.38	0.09	0.75
<i>Serratia marcescens</i> 6/46	0.75	0.09	0.012	0.19	0.38	0.75	1.5	0.38	0.05	0.012	0.09
<i>Coccaceae</i>											
<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC 4163	0.38	0.19	0.05	0.38	1.5	1.5	1.5	1.5	0.05	0.012	0.75
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 614	0.38	0.09	0.025	0.19	0.75	2.9	0.75	0.09	0.012	0.006	0.19
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.09	0.025	0.006	0.09	0.38	0.38	0.38	0.19	0.006	0.0015	0.05
<i>Gaffkya tetragena</i> PZH 2/49	0.025	0.003	0.00075	0.003	0.09	0.09	0.025	0.012	0.0015	0.00075	0.012
<i>Streptococcus pyogenes</i> 101	0.38	0.09	0.006	0.38	0.75	0.75	0.38	0.09	0.012	0.003	0.05
<i>Fungi</i>											
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	46.9	5.9	1.5	5.9	11.7	23.4	46.9	23.4	11.7	2.9	5.9
<i>Rhodotorula glutinis</i> 29	5.9	0.19	0.38	1.5	2.9	5.9	23.4	11.7	5.9	0.38	2.9
<i>Bacillaceae</i>											
<i>Bacillus subtilis</i> 32	0.05	0.003	0.0015	0.025	0.05	0.19	0.38	0.025	0.006	0.0015	0.05

<sup>a</sup>Das Inoculum für alle Stämme liegt zwischen  $2.9 \cdot 10^3$  -  $7.5 \cdot 10^4$

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

Stamm <sup>a</sup>	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	4a	4b	4c
<i>Bacteriaceae</i>											
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 6749	375.0	375.0	93.7	93.7	375.0	375.0	375.0	375.0	46.9	187.5	187.5
<i>Proteus vulgaris</i> NCTC 4635	93.7	93.7	93.7	46.9	23.4	46.9	46.9	46.9	23.4	93.7	46.9
<i>Escherichia coli</i> NCTC 8196	23.4	11.7	5.9	2.9	2.9	11.7	11.7	23.4	2.9	5.9	11.7
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 138	2.9	2.9	0.38	0.19	0.75	1.5	2.9	11.7	0.75	1.5	2.9
<i>Serratia marcescens</i> 6/46	1.5	2.9	0.09	0.05	0.19	0.09	0.75	1.5	0.19	0.38	1.5
<i>Coccaceae</i>											
<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC 4163	1.5	1.5	0.75	0.012	0.05	1.5	1.5	2.9	0.19	0.38	1.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 614	0.38	0.38	0.05	0.012	0.05	0.75	1.5	1.5	0.19	0.75	0.75
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.19	0.19	0.012	0.006	0.05	0.38	0.38	0.38	0.025	0.09	0.38
<i>Gaffkya tetragena</i> PZH 2/49	0.025	0.05	0.006	0.003	0.006	0.19	0.38	0.38	0.006	0.025	0.19
<i>Streptococcus pyogenes</i> 101	0.19	0.09	0.025	0.006	0.012	0.19	0.38	0.38	0.19	0.19	0.19
<i>Fungi</i>											
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	93.7	46.9	11.7	5.9	11.7	11.7	23.4	23.4	11.7	46.9	46.9
<i>Rhodotorula glutinis</i> 29	46.9	23.4	11.7	2.9	1.5	2.9	5.9	23.4	2.9	46.9	46.9
<i>Bacillaceae</i>											
<i>Bacillus subtilis</i> 32	0.19	0.025	0.025	0.003	0.025	0.75	1.5	2.9	0.006	0.19	2.9

<sup>a</sup>Das Inoculum für alle Stämme liegt zwischen  $2.9 \cdot 10^3$  -  $7.5 \cdot 10^4$

Hemmkonzentration-Bestimmung (MHK) untersucht und die Ergebnisse in den Tab. 2 und 3 und in den Abb. 1-4 dargestellt.

Die Imidazoliumverbindungen 1-4 wirken auf Kokken und Bazilli am besten. Die Aktivität gegenüber Stäbchen und Pilzen ist schwächer. Die Wirksamkeit der Imidazoli-

umchloride ist von der Länge des Alkyls und von der Anwesenheit des Schwefel- bzw. Sauerstoffatoms im Alkylrest abhängig. Von den Verbindungen mit dem Alkylthiomethyl-[1] und dem Alkoxyethylrest mit einer geraden Zahl C-Atome [3] zeigen die mit dem Octylrest 1c und 3d die größte antimikrobielle Wirkung. Von den Verbindungen mit

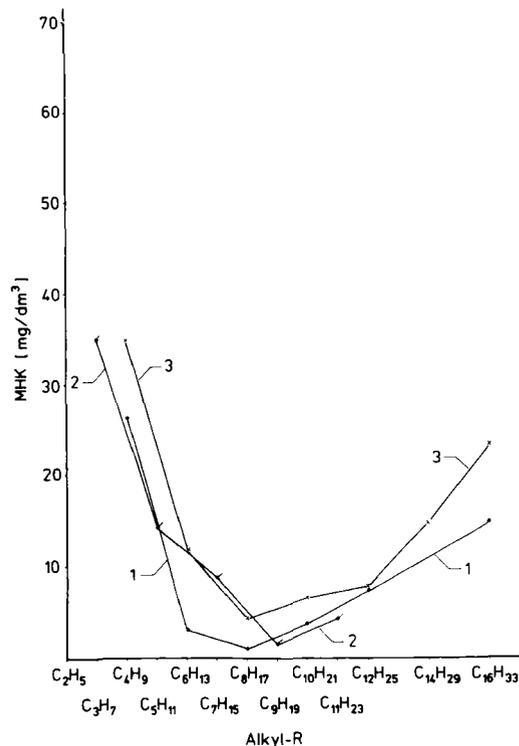


Abb. 3: MHK-Mittelwert in Abhängigkeit von der C-Atomzahl in der Alkylkette für Fungi

ungerader Zahl C-Atome im Alkoxyrest [2] hat die höchste Aktivität diejenige mit dem Nonylrest [2d]. Der Benzyloxymethyl- und Benzylthiomethylrest in 3-Stellung des Imidazolringes setzten die Wirksamkeit herab [4b und 4c].

Bemerkenswert ist, daß die gegenüber Mikroben aktivsten 1-n-Octyl-2-phenyl-3-(octylthiomethyl)-, 1-n-Octyl-2-phenyl-3-(octyloxymethyl)- und 1-n-Octyl-2-phenyl-3-(n-nonyloxymethyl)imidazoliumchloride in 1- und 3-Stellung des Imidazolringes die Alkylreste mit fast derselben Anzahl der C-Atome haben.

Der Firma BASF AG, Ludwigshafen/Rh., danken wir für das uns kostenlos zur Verfügung gestellte 2-Phenyl-1H-imidazol.

## Experimenteller Teil

### Synthese des 1-Octyl-2-phenylimidazols

1 mol 2-Phenyl-1H-imidazol wurde in 10 proz. EtONa in Ethanol gelöst und tropfenweise mit 1 mol Octylbromid bei 70°C versetzt. Nach 6 h wurden NaBr und Ethanol beseitigt. Das Produkt wurde mit Wasser bei ca. 100°C extrahiert und getrocknet, Ausb. 67%.

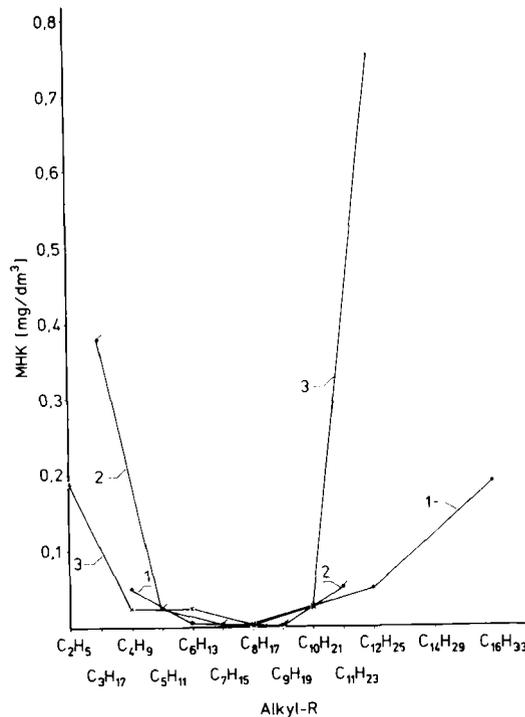


Abb. 4: MHK-Mittelwert in Abhängigkeit von der C-Atomzahl in der Alkylkette für *Bacillus subtilis*

### Synthese der Imidazoliumverbindungen 1-4

Äquivalente Mengen von 1-Octyl-2-phenylimidazol und Chlormethyl-n-alkylsulfid bzw. Chlormethyl-n-alkylether werden 5 h bei 90°C erhitzt. Die Produkte wurden durch Hexanextraktion in einer Soxhlet-Apparatur gereinigt, Ausb. 90%.

Die mikrobiologischen Untersuchungen wurden bereits beschrieben<sup>7)</sup>.

## Literatur

23. Mitt.: J. Pernak, J. Jedraszczyc, A. Skrzypczak, J. Krysinski und A. Weclas, Tenside Detergents, eingereicht.
- J. Pernak, S. Kucharski und J. Krysinski, Pharmazie 38, 752 (1983).
- J. Pernak, J. Krysinski und A. Skrzypczak, Tenside Detergents 22, 259 (1985); C.A. 104, 207201c (1986).
- J. Pernak, A. Skrzypczak, S. Kucharski und J. Krysinski, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 430 (1984).
- J. Pernak, A. Skrzypczak, I. Michalak und J. Krysinski, Pharmazie 43, 654 (1988).
- J. Pernak, J. Krysinski und A. Skrzypczak, Tenside Detergents 24, 276 (1987); C.A. 108, 3292f (1988).
- J. Pernak, J. Krysinski, A. Skrzypczak und I. Michalak, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 193 (1988).

[KPh517]