

## Синтез бисчетвертичных аммонийных соединений (микрообзор)

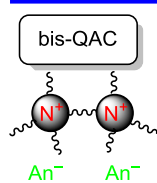
Вячеслав С. Гринёв<sup>1,2\*</sup>, Анастасия А. Лобанкова<sup>1</sup>, Алевтина Ю. Егорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, ул. Астраханская, 83, Саратов 410012, Россия; e-mail: grinevvs@sgu.ru

<sup>2</sup> Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов, Федеральный исследовательский центр "Саратовский научный центр РАН", пр. Энтузиастов, 13, Саратов 410049, Россия; e-mail: grinev@ibppm.ru

Поступило 9.11.2023

Принято 8.12.2023



В наши дни химия четвертичных аммонийных соединений бурно развивается в связи, в том числе, с необходимостью борьбы с периодически возникающими вспышками различных инфекционных заболеваний, которые в отдельных случаях приобретают масштабы пандемии. Данный обзор обобщает новейшие работы, опубликованные главным образом за последние 10 лет, посвященные достижениям синтеза бисчетвертичных аммонийных соединений различного назначения. Методы синтеза включают в себя моноалкилгалогенирование диаминов, диалкилгалогенирование аминов, реакции метилтрифторметансульфонирования и анионного обмена.

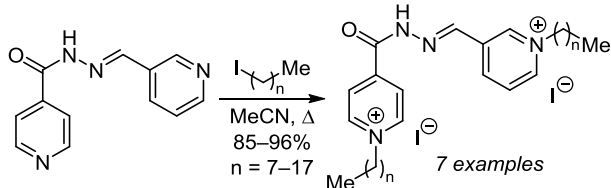
### Введение

Бисчетвертичные аммонийные соединения (бисЧАС) обладают более выраженной биологической активностью в отношении широкого круга микроорганизмов, особенно против некоторых бактерий ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и нескольких видов *Enterobacter*)<sup>1</sup> и вирусов SARS-CoV-2, Эбола и Ласса,<sup>2–4</sup> по сравнению с их моноаналогами, в связи с чем синтезу бисЧАС уделяется значительное внимание химиков.

В данном обзоре приводятся работы, посвященные получению бисЧАС, главным образом за последние 10 лет, не вошедшие в серию обзоров группы А. Н. Верещагина 2021 и 2023 г.,<sup>5a,b</sup> а также новейшие работы, не охваченные зарубежными обзорами,<sup>5c–g</sup> либо опубликованные после их выхода. В отличие от вышедших ранее обзоров, посвященных в основном аспектам применения и другим свойствам бисЧАС, настоящая статья сосредоточивается на методиках их синтеза.

### Алкилгалогенирование диаминов

Кватернизация *N*-(пиридин-3-илметилен)изоникотинида 2 экв. алкилиодидов с 8–18 атомами углерода в алифатической цепи при кипячении в MeCN привела к получению целевых иодидов *N*-метиленди-ацетогидразидов алкилдипиридиния.<sup>6</sup>



**Вячеслав Сергеевич Гринёв** защитил кандидатскую диссертацию (2012 г.) в Саратовском национальном исследовательском государственном университете им. Н. Г. Чернышевского. В настоящее время доцент кафедры органической и биоорганической химии Института химии Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского. Область научных интересов включает синтез, свойства и структурные особенности полигетероциклических и природных соединений.



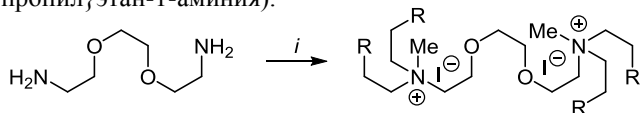
**Анастасия Алексеевна Лобанкова**, магистрант кафедры органической и биоорганической химии Института химии Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского. Область научных интересов: синтез и свойства алкандиилбис(дигидроимидазолонов).



**Алевтина Юрьевна Егорова** защитила кандидатскую (1992 г.) и докторскую диссертации (2001 г.) в Саратовском национальном исследовательском государственном университете им. Н. Г. Чернышевского. В настоящее время заведующий кафедрой органической и биоорганической химии Института химии Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского. Круг научных интересов: синтез и свойства полигетероциклических соединений на основе замещенных 3*H*-фуранонов.

**Алкилгалогенирование диаминов (окончание)**

Двустадийным взаимодействием *O,O'*-бис(2-аминоэтил)-этиленгликоля и 3,5,5-триметилгексилакрилата в EtOH при 37°C в течение 96 ч с последующим метилированием получен диодид 2,2'-[этан-1,2-диилбис(окси)]бис-(*N*-метил-*N,N*-бис{3-оксо-3-[(3,5,5-триметилгексил)окси]-пропил}этан-1-аминия).<sup>7</sup>

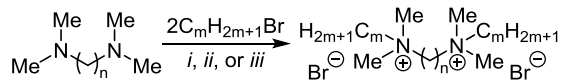


R = *t*-BuCH<sub>2</sub>CH(Me)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC(O)

*i*: 1. RCH=CH<sub>2</sub>, EtOH, 37°C, 96 h; 2. MeI

Для синтеза наночастиц серебра, стабилизированных поверхностно-активными веществами (ПАВ), были получены бисЧАС с размером спейсера 2, 6, 8 и 10 кипячением в MeOH бромдодекана с соответствующими *N,N,N,N'*-тетраметилалкан- $\alpha,\omega$ -диаминами.<sup>8</sup> Кватернизацией *N,N,N,N'*-тетраметилэтилендиамина 1-бромдодеканом в сухом *i*-PrOH при кипячении в колбе с

обратным холодильником и непрерывном перемешивании в течение 48 ч с выходом 98% получен дибромид диметил-1,2-бис(додецилдиметиламиния), который был выбран в качестве стабилизатора для получения высококонцентрированных коллоидов наночастиц серебра.<sup>9</sup> Дибромиды *N,N'*-диалкил-*N,N,N,N'*-тетраметилбутан-1,4-диамина и -гексан-1,6-диамина получены перемешиванием в течение 24 ч при комнатной температуре 1 моль диаминоалканов и 2.2 моль *n*-алкилбромидов в MeCN, затем при 60 и 120°C в колбе с обратным холодильником в течение 2 и 72 ч соответственно.<sup>10</sup>

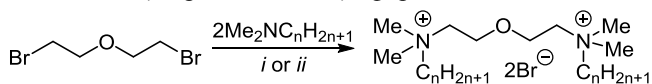


*i*: MeOH,  $\Delta$  ( $n = 2, 6, 8, 10; m = 12$ ). *ii*: *i*-PrOH,  $\Delta$  ( $n = 2, m = 12$ )

*iii*: 1. MeCN, rt, 24 h; 2. MeCN, 60°C, 2 h; 3. MeCN, 120°C, 72 h ( $n = 4, 6; m = 2, 4, 8, 12$ )

**Диалкилдигалогенирование аминов**

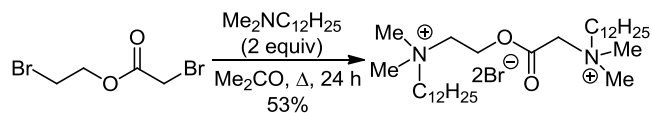
Дибромиды 2,2'-оксисбис(*N*-алкил-*N,N*-диметилэтанаминия) с выходами 95–98% получены без растворителя по реакции алкилирования соответствующих *N,N*-диметиламинов с бис(2-бромэтиловым) эфиром.<sup>11</sup> БисПАВ Gemini-Z (дибромид *N,N'*-(оксидиэтан-2,1-диил)бис-(*N,N*-диметилгексадекан-1-аминия)) получен при кипячении в безводном EtOH в течение 72 ч *N,N*-диметил-аминия с бис(2-бромэтиловым) эфиром.<sup>12</sup>



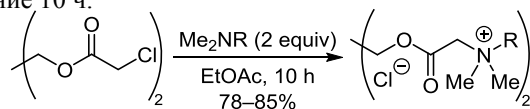
*i*: neat, rt ( $n = 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18$ ) (>95–98%)

*ii*: dry EtOH,  $\Delta$ , 72 h ( $n = 16$ )

Дибромид *N*-{2-[(додецил)диметиламмоний]ацетилоксиэтил}-*N,N*-диметилдодеканаминия получен добавлением по каплям раствора 2-бромэтилбромацетата к раствору 2 экв. *N,N*-додецилдиметиламина при перемешивании в Me<sub>2</sub>CO с кипячением в течение 24 ч.<sup>13</sup>



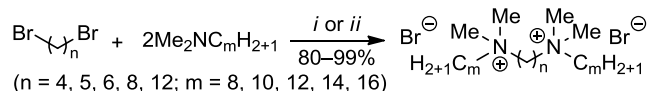
Биодеградируемое катионное бисПАВ (14-E2-14) и его аналоги синтезированы в среде EtOAc по реакции *N,N*-диметилалкаламинов и 1,2-бис(хлорацетоксиэтан) в течение 10 ч.<sup>14–16</sup>



R = C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>, C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>, C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>

Для синтеза дибромидов *N,N'*-диалкил-*N,N,N,N'*-тетраметилбутан-1, $\omega$ -диамина исходя из 1, $\omega$ -дибромалканов и *N,N*-диметилалкан-1-аминов были успешно применены два способа: кипячение в MeCN<sup>17–19</sup> или Me<sub>2</sub>CO<sup>20</sup> либо перемешивание без растворителя в течение 30 мин.<sup>17</sup> Похожие бисПАВ были получены с использованием микроволнового облучения в MeCN.<sup>21</sup> БисПАВ 16-s-16, межфазно катализирующие реакции

метионина и гистидина с нингидрином, для спектрофотометрического определения синтезированы в безводном EtOH.<sup>22,23</sup>



*i*: MeCN, Me<sub>2</sub>CO, or dry EtOH,  $\Delta$ , 9–48 h. *ii*: neat, rt, 30 min

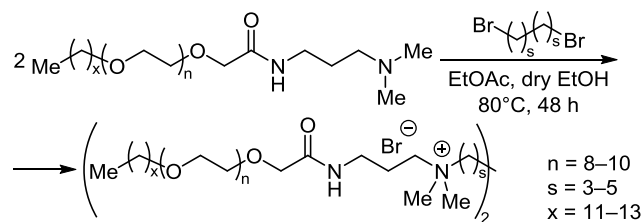
Имидазолиевые бисПАВ с длиной спейсера 2, 5, 6 и 12 метиленовых звеньев получены из их мономерных аналогов и терминальных дибромалканов в безводном EtOH в герметичном сосуде при 80°C в течение 48 ч с выходами 80–85%.<sup>24</sup> Бромиды 3,3'-пропан-1,3-диилбис(1-алкил-1*H*-имидазол-3-ия) синтезированы на основе алкилимидазола и терминальных алкилбромидов в MeCN в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 48 ч.<sup>25</sup>



*i*: Dry EtOH, sealed tube, 80°C, 48 h ( $n = 2, 5, 6, 12; m = 16$ )

*ii*: MeCN, N<sub>2</sub>, 75–80°C, 48 h ( $n = 3; m = 8, 10, 12$ )

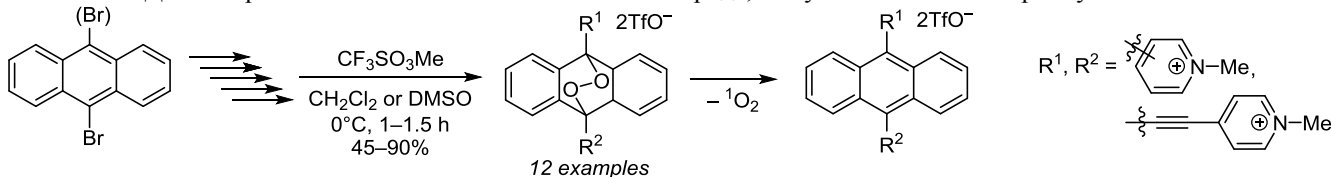
Три бисПАВ на основе четвертичного аммония (GS8, GS10 и GS12), имеющие гибкий протяженный спейсер, синтезированы обработкой лаурилового эфира полиэтиоксилата гликолевой кислоты или его гомологов 3-(диметиламино)-1-пропиламином с использованием катализатора NaF. Образующееся промежуточное соединение подвергали воздействию 1,8-дибромоктана, 1,10-дибромдекана и 1,12-дибромдекана.<sup>26</sup>



$n = 8-10$   
 $s = 3-5$   
 $x = 11-13$

**Реакция метилтрифторметансульфонирования**

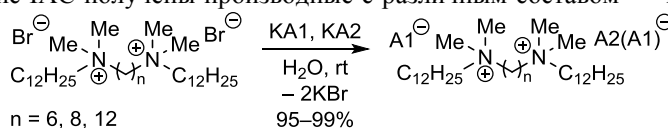
Многостадийная сборка антраценовых бисЧАС с суммарным выходом 45–90% осуществлена исходя из 9-бром-либо 9,10-дибромантрацена с использованием для кватернизации как последней стадии 3–5 экв. TfOMe в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> или ДМСО при 0°C в течение 1–15 ч. На основе



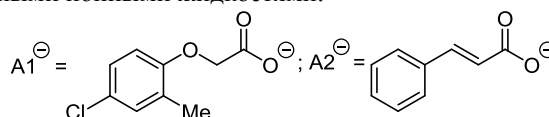
обладающих антимикробной активностью полученных таким способом бисЧАС синтезированы производные, содержащие эндопероксидный мостик в среднем цикле антрацена, способный к генерации синглетного кислорода, что усиливает антимикробную активность.<sup>27</sup>

**Реакция анионного обмена**

В воде при комнатной температуре на основе ряда синтезированных по методике упомянутой выше бисЧАС получены производные с различным составом



органических анионов *транс*-коричной и 2-(2-метил-4-хлорфенокси)уксусной кислот, являющиеся гербицидными ионными жидкостями.<sup>19</sup>



Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ (проект № 22-23-00171).

**Список литературы**

- Jennings, M. C.; Minbiole, K. P. C.; Wuest, W. M. *ACS Infect. Dis.* **2015**, *1*, 288.
- Xiao, S.; Yuan, Z.; Huang, Y. *Viruses* **2022**, *14*, 1721.
- Huang, Y.; Xiao, S.; Song, D.; Yuan, Z. *J. Hosp. Infect.* **2022**, *125*, 67.
- Cutts, T. A.; Nims, R. W.; Rubino, J. R.; McKinney, J.; Kuhn, J. H.; Ijaz, M. K. *Sci. Rep.* **2023**, *13*, 12983.
- (a) Vereshchagin, A. N.; Frolov, N. A.; Egorova, K. S.; Seitkalieva, M. M.; Ananikov, V. P. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 6793. (b) Saverina, E. A.; Frolov, N. A.; Kamanina, O. A.; Arlyapov, V. A.; Vereshchagin, A. N.; Ananikov, V. P. *ACS Infect. Dis.* **2023**, *9*, 394. (c) Ahmady, A. R.; Hosseinzadeh, P.; Solouk, A.; Akbari, S.; Szulc, A. M.; Brycki, B. E. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2022**, *299*, 102581. (d) Ren, J.; Guo, X. *Heliyon* **2023**, *9*, e19078. (e) Li, Y.; Li, B.; Guo, X.; Wang, H.; Cheng, L. *J. Dent. (Oxford, U. K.)* **2023**, *137*, 104678. (f) Pashirova, T. N.; Shaikhutdinova, Z. M.; Mironov, V. F.; Bogdanov, A. V. *Dokl. Chem.* **2023**, *509*, 71. (g) Boyce, J. M. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **2023**, *12*, 32. (h) Okeke, C. A. V.; Khanna, R.; Ehrlich, A. *Clin., Cosmet. Invest. Dermatol.* **2023**, *16*, 1721.
- Al-Sodies, S.; Rezki, N.; Albelwi, F. F.; Messali, M.; Aouad, M. R.; Bardaweel, S. K.; Hagar, M. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 10487.
- Jennings, J.; Aščerić, D.; Malanovic, N.; Pabst, G. S. *Antibiotics* **2023**, *12*, 1300.
- Pisárčik, M.; Jampilek, J.; Lukáč, M.; Horáková, R.; Devínsky, F.; Bukovský, M.; Kalina, M.; Tkacz, J.; Opravil, T. *Molecules* **2017**, *22*, 1794.
- He, S.; Chen, H.; Guo, Z.; Wang, B.; Tang, C.; Feng, Y. *Colloids Surf., A* **2013**, *429*, 98.
- Takács, D.; Péter, T.; Vargáné Árok, Z.; Katana, B.; Papović, S.; Gadzuric, S.; Vraneš, M.; Szilágyi, I. *J. Phys. Chem. B* **2022**, *126*(44), 9095.
- Brycki, B. E.; Szulc, A.; Kowalczyk, I.; Koziróg, A.; Sobolewska, E. *Molecules* **2021**, *26*, 5759.
- Tiwari, A. K.; Gangopadhyay, S.; Chang, C.-H.; Pande, S.; Saha, S. K. *J. Colloid Interface Sci.* **2015**, *445*, 76.
- Tehrani-Bagha, A. R.; Holmberg, K.; Van Ginkel, C. G.; Kean, M. J. *Colloid Interface Sci.* **2015**, *449*, 72.
- Gao, Z.; Tai, S.; Zhang, Q.; Zhao, Y.; Lü, B.; Ge, Y.; Huang, L.; Tang, X. *Wuhan Univ. J. Nat. Sci.* **2008**, *13*, 227.
- Fatma, N.; Panda, M.; Ansari, W. H.; Kabir-ud-Din J. *Mol. Liq.* **2015**, *211*, 247.
- Abdul Rub, M. *PLoS One* **2020**, *15*, e0241300.
- Brycki, B.; Drgas, M.; Bielawska, M.; Zdziennicka, A.; Jańczuk, B. *J. Mol. Liq.* **2016**, *221*, 1086.
- McLachlan, A.; Singh, K.; Piggott, E.; McAlduff, M.; MacLennan, S.; Sandre, V.; Reid, T.; Marangoni, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2019**, *123*(8), 1855.
- Szymaniak, D.; Maćkowiak, A.; Ciarka, K.; Praczyk, T.; Marcinkowska, K.; Pernak, J. *ChemPlusChem* **2020**, *85*, 2281.
- Xu, F.; Zhang, Q.; Gao, Z. *Colloids Surf., A* **2013**, *417*, 201.
- Singer, O. M.; Campbell, J. W.; Hoare, J. G.; Masuda, J. D.; Marangoni, G.; Singer, R. D. *ACS Omega* **2022**, *7*, 35326.
- Kumar, D.; Rub, M. A. *R. Soc. Open Sci.* **2020**, *7*, 191648.
- Alghamdi, Y. G.; Rub, M. A.; Kumar, D. *R. Soc. Open Sci.* **2023**, *10*, 221249.
- Datta, S.; Biswas, J.; Bhattacharya, S. *J. Colloid Interface Sci.* **2014**, *430*, 85.
- Ren, C.; Wang, F.; Zhang, Z.; Nie, H.; Li, N.; Cui, M. *Colloids Surf., A* **2015**, *467*, 1.
- Hussain, S. M. S.; Kamal, M. S.; Murtaza, M. *Energies* **2019**, *12*, 1731.
- Wang, X.; Bittner, T.; Milanov, M.; Kaul, L.; Mundinger, S.; Koch, H.-G.; Jessen-Trefzer, C.; Jessen, H. J. *ACS Infect. Dis.* **2021**, *7*, 2073.