



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ

ВЕДОМСТВО

(12) Описание изобретения

К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

1

(21) 2301782

(22) 17.01.2023

(46) Бюл. 195, 2023

(71) Научно исследовательский институт Таджикского национального университета (ТЖ).

(72) Раджабзода С.И. (ТЖ); Шарипов Ф.Н. (ТЖ); Исмоилзода С.С. (RU); Аловиддинзода Р.А. (ТЖ); Саидова Ш.И. (ТЖ)

(73) Раджабзода С.И. (ТЖ); Шарипов Ф.Н. (ТЖ); Исмоилзода С.С. (RU); Аловиддинзода Р.А. (ТЖ); Саидова Ш.И. (ТЖ)

(54) **1,5-ДИФЕНИЛ-3,7- ДИМЕТИЛЕНПЕРГИДРООЦИН, ОБЛАДАЮЩИЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

(56) 1. Антимикробная активность новых производных эпихлоргидрина с остатками аминокислотами /С.С. Исмоилзода, А.Дж. Юсуфзода, С.И. Раджабов, З. Ашурова// Научный журнал, наука и инновация. Таджикский национальный университет;- Душанбе, 2019. №4-С. 130-133.

2. Исмоилзода С.С. Синтез и изучение 1,3-алкилбензиловых триэфиров глицерина. Вестник Таджикского национального университета ISSN 2413-452X/ №1. Душанбе-2022.С. 275-287.

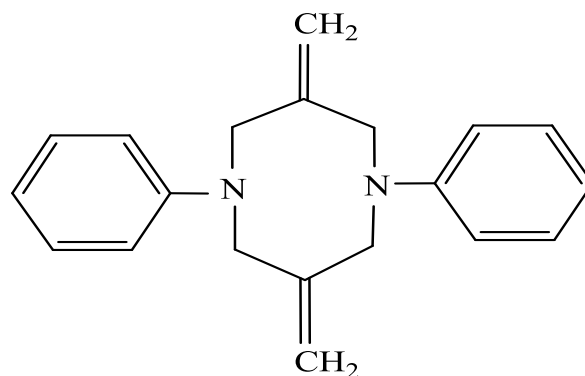
3. Омӯзиши ҳосиятҳои фармакологии носилаҳои нави эпихлоргидрин дар асоси γ-аминокислотаи рағғанӣ / С.С. Исмоилзода., З. Ашурова., С.И. Раджабов., Э.С. Асоев., Р.А. Мустафоқулова// Маводи конференсияи Љумъуриявии илмию назариявии ҷайрати устодону кормандони ДМТ бахшида ба «Солҳои рушди деҳот, сайёҳӣ ва хунарии мардумӣ (Солҳои 2019-2021)» ва «400-солагии Миробид Сайидои Насафӣ» (20-27-уми апрели соли 2019) Љилди I. Душанбе, 2019. С.-387-388.

4. Фармакокинетика конденсированных производных эпихлоргидрина на основе эфиров аминокислот /Р.А.

2

Мустафоқулова, С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, З.Д. Ашурова, М.Б. Каримов //Башкирский химический журнал. –Уфа, 2017. Том 24. № 1– С. 88-91.

(57) Изобретение относится к области синтеза органической химии и биологически активных химических соединений, проявляющих бактерицидным действием в отношении сульфатовосстанавливающих бактерий (100%-ная активность в подавлении роста СВБ при концентрации их в воде 0,05 %), и относится в области синтеза органической химии и биологически активных химических соединений, которые могут найти применение в качестве ингибиторов коррозии металлов, бактерицидных препаратов, стабилизаторов термоокислительной деструкции полимеров и имеет общую формулу:

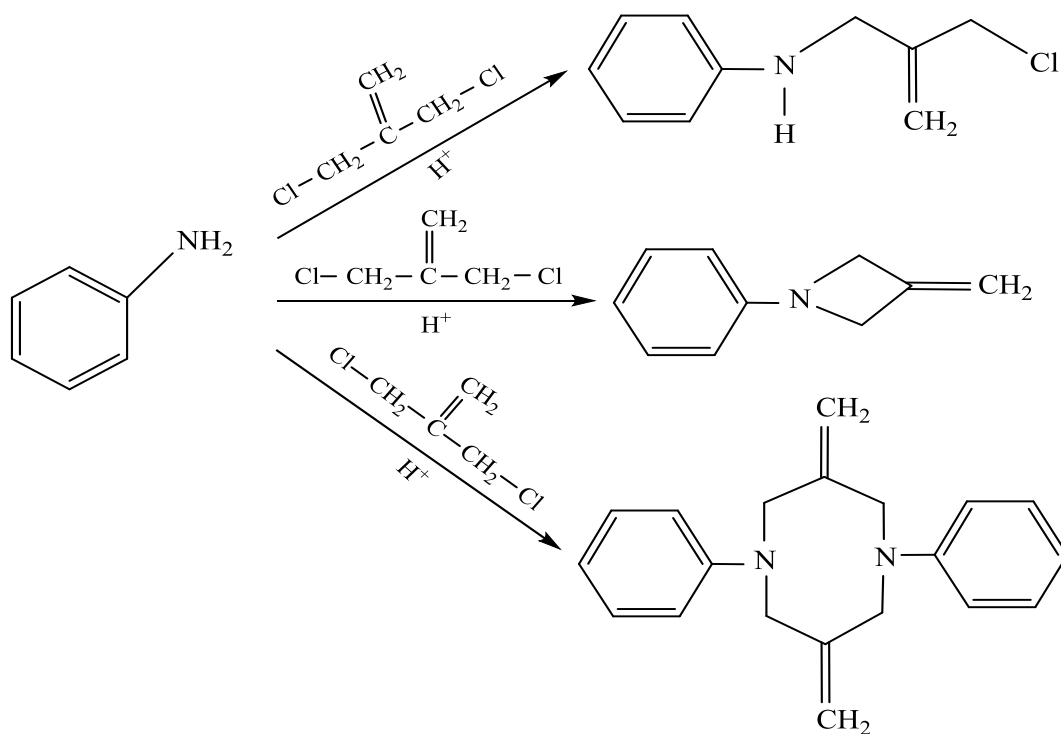


Изобретение относится к области синтеза органической химии и биологически активных химических соединений, которые могут найти применение в качестве ингибиторов коррозии металлов, бактерицидных препаратов, стабилизаторов термоокислительной деструкции полимеров. Алкенилирование аминов привлекает исследователей давно. Повышенный интерес к N- и C- алкенилзамещенным аминам объясняется их высокой реакционной способностью и широким спектром применения. В этой связи представляет практический интерес разработка способов получения N- алкенилзамещенных аминов ароматического и гетероциклического рядов, которые могут найти применение в качестве ингибиторов коррозии металлов, бактерицидных препаратов, стабилизаторов термоокислительной деструкции полимеров и т.д. [1-2].

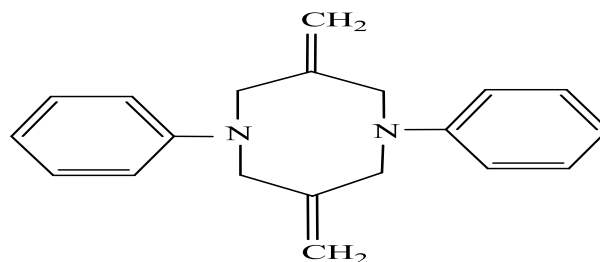
Также в медицинской практике уже давно нашли широкое применение ряд аминокислотосодержащих соединений [3].

Алкенилирование ароматических аминов алкенилгалогенидами приводит к образованию N- или C- аллилизамещенных. Реакции аминов с дихлораллильными соединениями не изучались. На примере анилина нами исследовано взаимодействие первичных ароматических аминов с 3-хлор-2-хлорметил-1-пропеном при этом установлено образование наряду с N-(2-хлорметил-2-пропенил) анилином циклических третичных аминов [4].

Целью изобретения является синтез и получение соединения азотсодержащих производных металлилхлорида, которое по сравнению с известными соединениями этого ряда, которые могут найти применение в качестве ингибиторов коррозии металлов, бактерицидных препаратов, стабилизаторов термоокислительной деструкции полимеров, будучи в то же время легкодоступным.



Соединение представляет собой новое, неописанное в литературе, азотсодержащих производные металлилхлорида, относящееся к группе аминокислотосодержащих соединений. Таким соединением является 1,5-дифенил-3,7-диметиленпергидрооцин формулы:



Втрехгорлую колбу, снабженной механической мешалкой, с обратным холодильником и термометром помещали 9,3 г (0,1 моля) анилина (1), растворенного в 50 см³ смеси вода (1:5) и при постоянном перемешивании добавили 27,6 г (0,2 моля) K₂CO₃. Смесь нагрели до 40°C и прилили 25,0 г (0,2 моля) 2-хлорметил-3-хлор-1-пропена. За ходом реакции следили по данным газожидкостной хроматография. По окончании реакции в реакционную массу добавили 50 мл бензола, промыли водой (3:50 мл) для растворения неорганических солей, отделили органический слой от водного. Из органического слоя отогнали растворитель, а остаток разделили на хроматографической колонке (Silicagel L 100/160 мкм, элюент-бензол). Выделили, масс.: 1,28 г (18,6 %) соединения 3-фениламино-2-хлорметил-1-пропен, 4,7 г (71,2 %) соединения 1-фенил-3-метилен-1-азаэтидин и 0,6 г (10,2 %) соединения 1,5-дифенил-3,7-диметиленпергидрооцин.

Выход: 1,5-дифенил-3,7-диметиленпергидрооцин 4,7 г (71,2%); T_{пл}=2100С; R_f=0.54 (А); R_f=0.42 (Б);

R_f=0.39 (В). Найдено, в %: С. 82,98., Н. 7.75. N. 9.82. Вычислено для C₂₀H₂₂N₂ %: С. 82.76., Н. 7.59., N. 9.65.

Для изучения биологической активности синтезированный соединимый мы использовали 1,5-дифенил-3,7-диметиленпергидрооцин.

Состав и строение 1,5-дифенил-3,7-диметиленпергидрооцин доказано данными элементного анализа, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии фиг. 1.

В инфракрасном спектре (ИК) полученного вещества выявлено, что в диапазоне 400-4000 см⁻¹ можно увидеть ряд спектральных линий разной интенсивности, входящих в состав валентных и деформационных полос химических полос. Например, ν: 700-730 см⁻¹ монозамещенного бензольного кольца 1045-1175 см⁻¹ C-H; 2795-2855 см⁻¹ -CH₂-; и обнаружен в полях 1350 см⁻¹ C-N.

Таким образом, используя дихлораллильные соединения, выделенные из отходов производства метилхлорида, впервые синтезированы четырех- и восьмичленные азотсодержащие гетероциклические соединения которых представлены физико-химических константы в табл.1.

№	Название соединения		Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
			C	H	N	Cl		C	H	N	Cl
1	3-фениламино-2-хлорметил-1-пропен	аморф	66,81	6,58	7,88	19,46	C ₁₀ H ₂₂ NCl	66,12	6,62	7,71	19,56
2	1-фенил-3-метилен-1-азаэтидин	65-67	83,03	7,86	10,01	-	C ₁₀ H ₁₁ N	82,76	7,58	9,65	-
3	1,5-дифенил-3,7-диметиленпергидрооцин	210	82,98	7,75	9,82	-	C ₂₀ H ₂₂ N ₂	82,76	7,59	9,65	-

Предложенный способ позволяет увеличить выход целевого продукта при одновременным сниженным себестоимости.

Для изучения бактериостатической активности синтезированного соединения 1,5-дифенил-3,7-диметиленпергидрооцин эксперимент проводили на базе ЦНИЛ ГОУ Таджикского медицинского университета им. А. Сино. Для изучения антибактериального свойства соединения мы создаём культуру из антибактериальных препаратов.

Посевы инкубировали при 37°C в течение 14 – 48 ч. По истечении срока инкубации учитывали результат. Минимальной бактериостатической концентрацией (МБСК) считали концентрацию, которая вызывала

задержку роста культуры, минимальной бактерицидной (МБЦК) (определили при пересеве на МПА) – гибель микроорганизмов (отсутствие роста). Параллельно ставили контроли на МПБ и МПА.

Установлено, что наибольшую чувствительность (МБСК – 0,14 – 1,04 мкг/мл) к 1,5-дифенил-3,7-диметиленпергидрооцин проявляют *St. aureus*, *Str. pyogenes*, *P. multocida*, *Pr. vulgaris*, *S. enteritidis*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *S. pullorum*, *Kl. pneumoniae* более устойчивы к 1,5-дифенил-3,7-диметиленпергидрооцин в отношении этих культур МБСК препарата составила 0,42 – 4,06 мкг/мл.

Антибактериальная активность 1,5-дифенил-3,7-диметиленпергидрооцин, мкг/мл

Микроорганизм	МБСК	МБЦК
St. aureus	0,15 – 1,05	0,43 – 2,49
Str. Pyogenes	0,30 – 1,23	0,63 – 2,49
E. coli	1,25 – 4,97	2,49 – 9,93
Pr. Vulgaris	0,64 – 2,49	1,25 – 4,98
S. enteritidis	0,63 – 2,49	1,25 – 4,97
S. pullorum	1,25 – 4,97	2,49 – 9,93
P. multocida	0,32 – 1,25	0,63 – 2,49
Ps. Aeruginosa	0,42 – 2,48	1,25 – 4,07
Kl. Pneumonia	1,24 – 4,96	2,49 – 9,93

1,5-дифенил-3,7-диметиленпергидрооцин имеют широкий спектр противомикробного действия в отношении эпизоотических и музейных штаммов исследованных тест-культур. 1,5-дифенил-3,7-диметиленпергидрооцин, вызывает гибель исследованных культур в концентрациях 0,62 – 9,92 мкг/мл.

Антимикробную активность соединений 1,5-дифенил-3,7-диметиленпергидрооцин, определяли *in vitro* методом серийных разведений по отношению к полевым культурам стафилококка, нокардии, пастереллы, каринебактерий, выделенных от больных респираторным заболеванием животных.

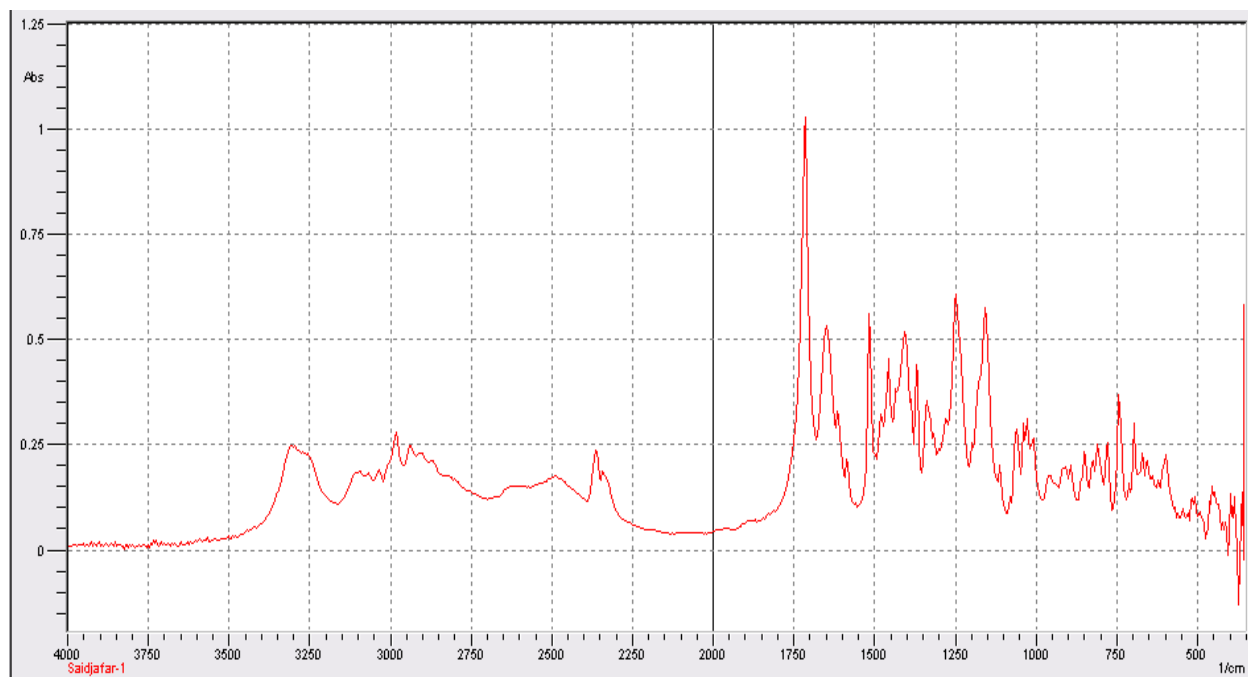
Бактерицидность соединений 1,5-дифенил-3,7-диметиленпергидрооцин изучали в сравнении с этонием. Проводили три параллельных опыта.

Минимальная подавляющая концентрация соединения 1,5-дифенил-3,7-диметиленпергидрооцин по отношению к стафилококку - 72-107 мкг/мл, нокардии - 120-200 мкг/мл, коринбактериям - 90-110 мкг/мл, пастереллам - 70-90 мкг/мл. Что касается соединения 1,5-дифенил-3,7-диметиленпергидрооцин, то по отношению к стафилококку - 80-120 мкг/мл, нокардии - 130-225 мкг/мл; коринбактериям - 115-135 мкг/мл; пастереллам - 90-115 мкг/мл.

Как видно соединение обладает выраженным бактерицидным действием по отношению к полевым штаммам стафилококка, нокардии, коринбактериям и пастереллам и не уступает известному препарату этонию.

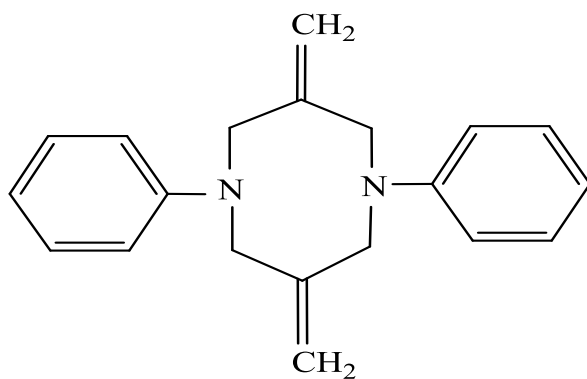
Таким образом, была изучена острая токсичность, а также противомикробная активность некоторых азот содержащих соединений на примере 1,5-дифенил-3,7-диметиленпергидрооцин.

1,5-ДИФЕНИЛ-3,7-ДИМЕТИЛЕНПЕРГИДРООЦИН, ОБЛАДАЮЩИЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ
АКТИВНОСТЬЮ



Формула изображение

1,5-дифенил-3,7-диметиленпергидрооцин, обладающий антибактериальной активностью общей формулы:



Компьютерный набор: Алиева Л.

Заказ	Тираж	Подписное
Национальный патентно-информационный центр РТ 734042, г. Душанбе, ул. Айни, 14а		