

## 脂肪酸 1,1,3,3-四甲基胍離子液體的合成與抗菌性能研究

何文岳<sup>1</sup> 詹凱淇<sup>1</sup> 劉家全<sup>1</sup> 楊朝成<sup>1</sup> 楊彩秀<sup>2</sup> 呂昆霖<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>嘉南藥理大學化粧品應用與管理系

<sup>2</sup>嘉南藥理大學保健營養系

### 摘要

脂肪酸是由脂肪族烴類基團連結羧基所構成的羧酸化合物，也是化粧品中重要的原料之一。部分脂肪酸對細菌或真菌等微生物具有抗菌效能，但因水中溶解度不佳的問題，導致使用上的不方便。本研究利用不同碳鏈長度的脂肪酸與 1,1,3,3-四甲基胍反應，合成高產率之 9 種不同脂肪酸胍離子液體，進而探討其溶解度及抗菌的活性。由實驗結果顯示，本研究中的脂肪酸 1,1,3,3-四甲基胍，對水具有良好的溶解性；而在抗菌性能的探討上，由紙錠擴散試驗結果顯示，十二酸 1,1,3,3-四甲基胍在濃度 20 mg/mL 時，對枯草桿菌(*Bacillus subtilis*)與金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)的抑菌圈可達 22 mm 以上，抗菌效能較相同碳鏈長度的十二酸為佳。

**關鍵詞：**脂肪酸、1,1,3,3-四甲基胍、抗菌

\*通訊作者:嘉南藥理大學化粧品應用與管理系

Tel: +886-6-2664911#2412

Fax: +886-6-2667324

E-mail: kuenlin@mail.chna.edu.tw

### 壹、前言

化粧品的成分中常含有油脂蠟類、醣類、胺基酸及多元醇類等原料，為微生物良好的營養源。為避免當產品遭受污染時，產生變質、變色、變味等現象，進而造成人體的傷害，在中華民國化粧品衛生管理條例公告，嬰兒用、眼部周圍及使用於接觸黏膜部位之化粧品總生菌數為 100 CFU/mL(g)以下，而其他類總生菌數為 1000 CFU/mL(g)以下，此外且不得檢驗出金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、大腸桿菌(*Escherichia coli*)及綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)等微生物。

脂肪酸是由飽和或不飽和的脂肪族烴類基團連結羧基所構成的羧酸化合物，也是化粧品中重要的原料之一。文獻中指出，十二酸在濃度 80 µg/mL

時，對於痤瘡桿菌(*Propionibacterium acnes*)有良好的抗菌效能(Nakatsuji *et al.*, 2009)，己酸、辛酸及十二酸具有抑制白色念珠菌(*Candida albicans*)的效果(Huang *et al.*, 2011)，此外，次亞麻油酸(linolenic acid, C18:3)可降低人類皮膚上金黃色葡萄球菌的數量(Desbois *et al.*, 2010; Lacey and Lord, 1981)。不過碳鏈較長的脂肪酸，在使用過程中常遭遇到水中溶解度不佳的問題，導致使用上的不方便(Yang *et al.*, 2009)。

離子液體(ionic liquids)為熔點低於100°C的有機鹽類物質，其具有極低蒸氣壓、高的熱穩定性、無可燃性、良好導電性與寬廣液態可工作溫度範圍等特色(Seddon *et al.*, 2000)。本研究利用1,1,3,3-四甲基胍與不同脂肪酸反應，合成脂肪酸1,1,3,3-四甲基胍離子液體，進而探討其在不同溶劑中的溶解性

與對大腸桿菌、綠膿桿菌、金黃色葡萄球菌、白色念珠菌及枯草桿菌(*Bacillus subtilis*)之抗菌性能。

## 貳、材料及方法

### 一、實驗材料

#### (一)合成原料:

1,1,3,3-四甲基胍(1,1,3,3-tetramethylguanidine, Alfa Aesar), 乙酸(acetic acid, J.T.Baker), 丙酸(propanoic acid, Alfa Aesar), 丁酸(butanoic acid, Acros Organics), 辛酸(octanoic acid, Alfa Aesar), 癸酸(decanoic acid, Alfa Aesar), 十二酸(dodecanoic acid, Showa), 十四酸(tetradecanoic acid, Showa), 十六酸(hexadecanoic acid, Showa), 十八酸(octadecanoic acid, Showa), 乙酸乙酯(ethyl acetate, ECHO CHEMICAL), 乙醚(diethyl ether, ECHO CHEMICAL), 正己烷(hexane, ECHO CHEMICAL), 二氯甲烷(dichloromethane, ECHO CHEMICAL), 乙醇(ethanol, ECHO CHEMICAL), 氯化苄二甲銜鉍(benzalkonium chloride, 95%, Alfa Aesar)。

#### (二)菌種培養原料:

酪蛋白酵素水解物(casein enzyme hydrolysate, Himedia), 胰蛋白胍(tryptone type-I, Himedia), 麥芽萃取粉末(malt extract powder, Himedia), 牛肉萃取粉末(beef extract powder, Himedia), 酵母萃取粉末(yeast extract powder, Himedia), 葡萄糖(D+)-glucose anhydrous, Panreac), 胃大豆蛋白胍(soya peptone, Himedia), 洋菜膠粉末(agar powder, Himedia), 氯化鈉(sodium chloride, Showa)。

#### (三)菌種來源:

大腸桿菌(*Escherichia coli*, BCRC11634), 綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*, BCRC 11633), 金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, BCRC 12154), 枯草桿菌(*Bacillus subtilis*, BCRC 10447), 白色念珠菌(*Candida albicans*, BCRC 21538)等菌種皆購自台灣新竹食品工業研究所。

### 二、主要儀器設備

核磁共振光譜儀採用 Bruker Avance DPX-200 或 Bruker Avance III 400 型核磁共振光譜儀測定, 化學位移單位為 ppm, 直立式高壓滅菌釜(Huxley,

HL-343), 無菌操作臺(High Ten, SM-4), 酸鹼測定儀(Suntex), 低溫小型高速離心機(Eppendorf, Model 5415R), 微生物培養箱(Yih Der, Model LM-570R)。

### 三、脂肪酸 1,1,3,3-四甲基胍合成

#### (一)乙酸 1,1,3,3-四甲基胍

##### (1,1,3,3-tetramethylguanidium ethanoate, **3a**)

將乙酸(0.60 g, 10.0 mmole)溶於乙醚(3.0 mL)中, 接著將此溶液於室溫下慢慢滴入含1,1,3,3-四甲基胍(1.15 g, 10.0 mmole)的乙醚溶液(2.0 mL)。加完後於室溫下反應三小時, 接著將反應溶液減壓濃縮, 再經真空乾燥後即可得到白色固體產物1.61 g, 產率92%。<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.18 (br s, 2H), 2.90 (s, 12H), 1.86 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 177.8, 162.8, 39.7, 24.9

#### (二)丙酸 1,1,3,3-四甲基胍

##### (1,1,3,3-tetramethylguanidium propanoate, **3b**)

與製備化合物**3a**相同的合成方法, 以丙酸進行反應製得白色固體產物1.85 g, 產率98%。<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (br s, 2H), 2.93 (s, 12H), 2.15 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 180.5, 162.8, 39.5, 31.2, 10.8

#### (三)丁酸 1,1,3,3-四甲基胍

##### (1,1,3,3-tetramethylguanidium butanoate, **3c**)

與製備化合物**3a**相同的合成方法, 以丁酸進行反應製得濃稠液體產物2.01 g, 產率99%。<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (br s, 2H), 2.90 (s, 12H), 2.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.61-1.49 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 179.6, 162.4, 40.4, 39.4, 19.7, 14.1

#### (四)辛酸 1,1,3,3-四甲基胍

##### (1,1,3,3-tetramethylguanidium octanoate, **3d**)

與製備化合物**3a**相同的合成方法, 以辛酸進行反應製得濃稠液體產物2.52 g, 產率97%。<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.31 (br s, 2H), 2.89 (s, 12H), 2.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.58-1.36 (m, 2H), 1.29-1.06 (m, 8H), 0.78 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 179.5, 162.4, 39.5, 38.5, 31.6, 29.7, 29.1, 26.6, 22.4, 13.9

## (五)癸酸 1,1,3,3-四甲基胍

(1,1,3,3-tetramethylguanidium decanoate, **3e**)

與製備化合物**3a**相同的合成方法，以癸酸進行反應製得白色固體產物2.82 g，產率98%。<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.04 (br s, 2H), 2.92 (s, 12H), 2.13 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.62-1.42 (m, 2H), 1.35-1.07 (m, 12H), 0.82 (t,  $J = 6.2$ , 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  180.4, 162.1, 39.5, 38.4, 31.8, 29.8, 29.6, 29.3, 26.6, 22.6, 14.0

## (六)十二酸 1,1,3,3-四甲基胍

(1,1,3,3-tetramethylguanidium dodecanoate, **3f**)

與製備化合物**3a**相同的合成方法，以十二酸進行反應製得白色固體產物3.00g，產率95%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.17 (br s, 2H), 2.97 (s, 12H), 2.17 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.35-1.15 (m, 16H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  180.3, 162.6, 39.5, 38.7, 31.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.2, 26.7, 22.5, 14.0

## (七)十四酸 1,1,3,3-四甲基胍

(1,1,3,3-tetramethylguanidium tetradecanoate, **3g**)

與製備化合物**3a**相同的合成方法，以十四酸進行反應製得白色固體產物3.23 g，產率94%。<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.95 (br s, 2H), 2.92 (s, 12H), 2.14 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.32-1.15 (m, 22H), 0.84 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  180.8, 162.6, 39.6, 38.4, 31.9, 29.9, 29.7, 29.6, 29.4, 26.7, 22.7, 14.1

## (八)十六酸 1,1,3,3-四甲基胍

(1,1,3,3-tetramethylguanidium hexadecanoate, **3h**)

與製備化合物**3a**相同的合成方法，以十六酸進行反應製得白色固體產物3.68g，產率99%。<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.04 (br s, 2H), 2.93 (s, 12H), 2.17 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.68-1.48 (m, 2H), 1.37-1.12 (m, 24H), 0.85 (t,  $J = 6.3$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  180.8, 162.7, 39.7, 38.4, 31.9, 29.9, 29.7, 29.6, 29.4, 26.7, 22.7, 14.1

## (九)十八酸 1,1,3,3-四甲基胍

(1,1,3,3-tetramethylguanidium octadecanoate, **3i**)

與製備化合物**3a**相同的合成方法，以十八酸進行反應製得白色固體產物 3.92 g，產率 98%。<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.83 (br s, 2H), 2.92 (s, 12H), 2.16 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.67-1.48 (m, 2H), 1.38-1.09 (m, 28H), 0.85 (t,  $J = 6.3$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  180.3, 162.7, 39.7, 38.1, 31.9, 29.9, 29.7, 29.4, 29.1, 26.6, 22.7, 14.1

## 四、抗菌效能評估

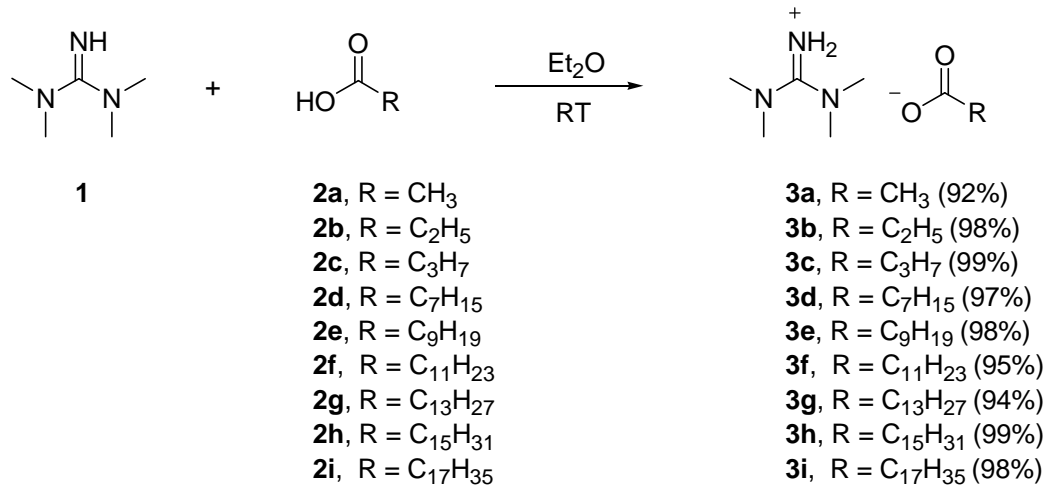
紙錠擴散法(disc diffusion method)(Shin et al., 2005)

修飾 Shin 等人之實驗方法，將三角塗菌棒沾取 95 %酒精後，用酒精燈燒乾放冷，以微量吸管吸取 100  $\mu$ L 的菌液( $1.0 \times 10^8$  CFU/mL)均勻塗佈在固態培養基上，用三角塗菌棒將菌液推勻至半乾，使其滲透到培養基內。將鑷子過火後夾出已滅菌的紙錠(paper disc, 直徑為 8 mm)放入剛塗滿菌液的培養基上，正控制組為用微量吸管吸取 20  $\mu$ L 的市售抗菌劑 benzalkonium chloride (BAC, 10 mg/mL)滴至紙錠圓片上，而負控制組為滴入 50  $\mu$ L 的無菌水，實驗組為將要試驗之樣品(20 mg/mL) 50  $\mu$ L 滴至紙錠圓片後，放入培養箱培養細菌 18~24 小時、真菌 40~48 小時，培養完後觀察並測量抑菌圈的大小，測量時是包括紙錠圓片的直徑大小，若無抑菌圈則以紙錠直徑大小來表示(8 mm)。

## 參、結果與討論

## 一、脂肪酸 1,1,3,3-四甲基胍合成

合成反應如圖一所示。以 1,1,3,3-四甲基胍(**1**)為起始物分別與乙酸(**2a**)、丙酸(**2b**)、丁酸(**2c**)、辛酸(**2d**)、癸酸(**2e**)、十二酸(**2f**)、十四酸(**2g**)、十六酸(**2h**)、或十八酸(**2i**)在乙醚中進行反應，反應完成，經減壓濃縮與真空乾燥後，即可得到九種脂肪酸 1,1,3,3-四甲基胍離子液體 **3a~3i**，反應簡易且產率均可達 90%以上。



圖一、脂肪酸 1,1,3,3-四甲基胍合成反應式

表一、脂肪酸 1,1,3,3-四甲基胍對不同溶劑溶解性測試

樣品	H <sub>2</sub> O	EtOAc	Hexane	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> O	EtOH
<b>3a</b>	+	-	-	+	-	+
<b>3b</b>	+	-	-	+	-	+
<b>3c</b>	+	+	-	+	-	+
<b>3d</b>	+	+	-	+	-	+
<b>3e</b>	+	+	-	+	±	+
<b>3f</b>	+	+	-	+	+	+
<b>3g</b>	+	+	±	+	+	+
<b>3h</b>	+	+	±	+	+	+
<b>3i</b>	±	+	±	+	+	+

+: 可溶; ±: 微溶; -: 不溶; 測試溫度: 25 ± 1°C

## 二、脂肪酸 1,1,3,3-四甲基胍溶解度測試

將 5 mg 的脂肪酸 1,1,3,3-四甲基胍分別加入水 (H<sub>2</sub>O)、乙酸乙酯 (EtOAc)、己烷 (hexane)、二氯甲烷 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)、乙醚 (Et<sub>2</sub>O) 以及乙醇 (EtOH) 等測試溶劑中，觀察 **3a~3i** 在不同溶劑中的溶解程度，實驗結果整理於表一。溶劑：水、乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚與己烷的介電常數值 (dielectric constant) 分別為：78、25、8.9、6.0、4.3、1.9 (Loudon, 1988)。由實驗結果顯示，脂肪酸 1,1,3,3-四甲基胍離子液體較易溶於水、乙醇與二氯甲烷等極性相對較高的溶劑。此外，在溶劑極性較低的乙酸乙酯以

及乙醚中，脂肪酸 1,1,3,3-四甲基胍則會隨著脂肪酸疏水區碳鏈長度的增長而提升溶解程度；在非極性的己烷溶劑，對脂肪酸 1,1,3,3-四甲基胍溶解性較差。

## 三、抗菌測試

本實驗採用紙錠擴散試驗法來評估脂肪酸 1,1,3,3-四甲基胍 **3a~3i** 對大腸桿菌、綠膿桿菌、金黃色葡萄球菌、枯草桿菌及白色念珠菌的抗菌活性。由實驗結果顯示：癸酸 1,1,3,3-四甲基胍 (**3e**) 與十二酸 1,1,3,3-四甲基胍 (**3f**) 對金黃色葡萄球菌與枯草桿菌等革蘭氏陽性菌有最佳的抗菌活性，其

抑菌圈大小分別為  $21.33 \pm 0.89$  mm、 $23.00 \pm 0.67$  mm 及  $23.50 \pm 0.33$  mm、 $22.33 \pm 0.44$  mm，且在此實驗劑量下，十二酸 1,1,3,3-四甲基胍(**3f**)對金黃色葡萄球菌之抗菌能力優於氯化苳二甲脛銨(BAC)，而癸酸 1,1,3,3-四甲基胍(**3e**)對枯草桿菌之抗菌能力與氯化苳二甲脛銨相當。此外，辛酸 1,1,3,3-四

甲基胍(**3d**)與癸酸 1,1,3,3-四甲基胍(**3e**)對白色念珠菌有最佳抑菌效果，其抑菌圈分別為  $19.33 \pm 0.44$  mm 及  $19.00 \pm 1.33$  mm。不過離子液體 **3a~3i** 對於大腸桿菌及綠膿桿菌等革蘭氏陰性菌的抗菌能力都不理想，抑菌圈都約在 10 mm 左右(表二)。

表二、脂肪酸與脂肪酸胍離子液體之紙錠擴散試驗結果

化合物 <sup>[1]</sup>	抑菌圈 (mm)				
	菌株名稱				
	<i>S.aureus</i>	<i>B.subtilis</i>	<i>C.albicans</i>	<i>E.coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>
<b>2a</b>	-- <sup>[2]</sup>	$9.33 \pm 0.89$	--	--	$8.17 \pm 0.22$
<b>2b</b>	--	$10.33 \pm 0.44$	$8.33 \pm 0.44$	$10.00 \pm 0.00$	$9.33 \pm 0.44$
<b>2c</b>	$8.17 \pm 0.22$	$12.00 \pm 0.00$	$8.33 \pm 0.44$	$10.50 \pm 0.33$	$10.33 \pm 0.44$
<b>2d</b>	$10.17 \pm 0.22$	$20.33 \pm 0.44$	$25.33 \pm 0.44$	$9.83 \pm 0.22$	$9.67 \pm 0.56$
<b>2e</b>	$16.67 \pm 0.44$	$20.17 \pm 0.22$	$18.00 \pm 0.67$	$9.50 \pm 0.00$	$9.33 \pm 0.44$
<b>2f</b>	$15.67 \pm 0.44$	$14.33 \pm 0.44$	$10.00 \pm 0.00$	$8.50 \pm 0.00$	$8.67 \pm 0.22$
<b>2g</b>	$8.17 \pm 0.22$	$11.0 \pm 0.67$	--	$8.67 \pm 0.22$	--
<b>2h</b>	--	--	--	--	--
<b>2i</b>	--	--	$8.67 \pm 0.89$	--	--
<b>3a</b>	--	--	--	$11.17 \pm 0.22$	$10.33 \pm 0.44$
<b>3b</b>	--	--	--	$10.00 \pm 0.00$	$10.00 \pm 0.00$
<b>3c</b>	--	$9.17 \pm 0.78$	--	$10.67 \pm 0.89$	$11.33 \pm 0.44$
<b>3d</b>	--	$11.33 \pm 0.44$	$19.33 \pm 0.44$	$11.17 \pm 0.22$	$9.67 \pm 0.22$
<b>3e</b>	$21.33 \pm 0.89$	$23.50 \pm 0.33$	$19.00 \pm 1.33$	$11.67 \pm 0.44$	$11.33 \pm 0.44$
<b>3f</b>	$23.00 \pm 0.67$	$22.33 \pm 0.44$	$11.00 \pm 0.67$	$11.83 \pm 0.22$	$12.00 \pm 0.00$
<b>3g</b>	$11.00 \pm 0.67$	$12.00 \pm 0.00$	$10.67 \pm 0.44$	--	--
<b>3h</b>	$12.33 \pm 0.44$	$12.00 \pm 0.00$	--	--	--
<b>3i</b>	--	$10.33 \pm 0.44$	--	--	--
<b>BAC</b> <sup>[3]</sup>	$21.33 \pm 0.44$	$23.33 \pm 0.44$	$20.33 \pm 0.44$	$18.33 \pm 0.44$	$18.75 \pm 0.25$
<b>TMG</b> <sup>[4]</sup>	--	$9.67 \pm 0.44$	$11.00 \pm 0.00$	$10.33 \pm 0.44$	$10.67 \pm 0.44$

[1]脂肪酸胍離子液體(3a~3i)與脂肪酸(2a~2i)(濃度均為 20 mg/mL，滴入紙錠體積均為 50  $\mu$ L)

[2]-- 代表無抑菌圈，即為紙錠之直徑大小 8 mm

[3]BAC: benzalkonium chloride (濃度為 10 mg/mL，滴入紙錠體積為 20  $\mu$ L)

[4]TMG: 1,1,3,3-tetramethylguanidine (濃度為 20 mg/mL，滴入紙錠體積為 50  $\mu$ L)

藥物的吸收度與其分子結構的脂水分配係數 (log P) 有直接關聯，若脂溶性過低，則分子無法通過細胞的脂質層，造成不易吸收現象。相反的，脂溶性若過高，則會造成藥物水溶性不足，加上同相吸附而被滯留在脂質層裡或被代謝排除(Fanga and Leu, 2006)。據此，在中等碳鏈長度的脂肪酸 **2d**、**2e** 與 **2f** 或是脂肪酸 1,1,3,3-四甲基胍 **3d**、**3e** 與 **3f** 因有適度的脂水分配係數，所以較其他同系列的測試分子有較明顯的抗菌活性。

## 肆、結論

本研究利用各式脂肪酸與 1,1,3,3-四甲基胍反應，合成 9 種不同的脂肪酸 1,1,3,3-四甲基胍，合成步驟簡易、產率高。脂肪酸 1,1,3,3-四甲基胍類具有良好的水溶性，且經由紙錠擴散試驗，在抗菌性能上顯示，中等碳鏈長度的癸酸 1,1,3,3-四甲基胍與十二酸 1,1,3,3-四甲基胍，對革蘭氏陽性菌有最佳的抗菌性能，且抗菌效能較相同碳鏈長度的脂肪酸佳，未來可將其應用於化粧品抗菌材料開發上。

## 伍、參考文獻

Desbois, A.P., and Smith, V.J. (2010). Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 85, 1629-1642.

Fanga, J.Y. and Leu, Y.L. (2006). Prodrug strategy for enhancing drug delivery via skin. *Curr. Drug Discov. Technol.*, 3, 211-224.

Huang, C.B., Alimova, Y., Myers, T.M., and Ebersole, J.L. (2011). Short- and medium-chain fatty acids exhibit antimicrobial activity for oral microorganisms. *Arch. oral biol.*, 56, 650-654.

Lacey, R.W., and Lord, V.L. (1981). Sensitivity of staphylococci to fatty acids: novel inactivation of linolenic acid by serum. *J. Med. Microbiol.*, 14, 41-49.

Loudon, G.M. (1988). Solvents in organic chemistry. *Org. chem.*, 2ed, 289.

Nakatsuji T., Kao M.C., Fang J.Y., Zouboulis C.C., Zhang L., Gallo R.L., and Huang, C.M. (2009). Antimicrobial property of lauric acid against *Propionibacterium acnes*: its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. *J. Invest. Dermatol.*, 129, 2480-2488.

Seddon, K.R., Stark, A., Torres, M.J. (2000). Influence of chloride, water, and organic solvents on the physical properties of ionic liquids. *Pure Appl. Chem.*, 72(12), 2275-2287.

Shin, S.Y., Bajpai, V.K., Hou, C.T., Choi, U.K., Kim, H.R., and Kang, S.C. (2005). Antibacterial activity of bioconverted linoleic acid produced by *Pseudomonas aeruginosa* PR3. *Agric. Chem. Biotechnol.*, 48(4), 167-169.

Yang, D., Pornpattananangkul, D., Nakatsuji, T., Chan, M., Carson, D., Huang, C.M., and Zhang, L. (2009). The antimicrobial activity of liposomal lauric acids against *Propionibacterium acnes*. *Biomaterials*, 30, 6035-6040.

## Synthesis and antimicrobial activity of 1,1,3,3-tetramethylguanidinium aliphates ionic liquid

Wen Yueh Ho<sup>1</sup> Kai Chi Chan<sup>1</sup> Chia Chyuan Liu<sup>1</sup> Chau Chen Yang<sup>1</sup>  
Tsai Hsiu Yang<sup>2</sup> Kuen Lin Leu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Cosmetic Science,

<sup>2</sup>Department of Health and Nutrition,

Chia-Nan University of Pharmacy and Science, Tainan, Taiwan 71710, R.O.C.

### Abstract

Fatty acid is composed of the carboxylic acid with a long saturated or unsaturated aliphatic chain. In general, it was used in cosmetic products as the main ingredient of emollient agents. Part of fatty acids displayed the antimicrobial efficacy in bacteria or fungi, but the problem of solubility led fatty acids into the inconvenient using. This study utilized the 1,1,3,3-tetramethylguanidine to react with the different carbon chain length of fatty acids, and produced nine of 1,1,3,3-tetramethylguanidinium aliphates (TGAs). Antimicrobial activity of the TGAs was evaluated by the disc diffusion method to detect the inhibitory zones. Our experimental results revealed that the different types of TGA could be easily dissolved in water. Furthermore, the 1,1,3,3-tetramethylguanidinium dodecanoate (20 mg/mL) was able to inhibit the growth of *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*, and the sizes of inhibitory zones were above 22 mm. In addition, the antimicrobial efficacy of the 1,1,3,3-tetramethylguanidinium dodecanoate was better than the dodecanoic acid.

**Key words: fatty acid, 1,1,3,3-tetramethylguanidine, antimicrobial activity**

---

\*Correspondence: Department of Cosmetic Science, Chia-Nan University of Pharmacy and Science, Tainan, Taiwan 71710, R.O.C.

Tel: +886-6-2664911#2412

Fax: +886-6-2667324

E-mail: kuenlin@mail.chna.edu.tw