

М. О. Манукян<sup>1, 4</sup>, К. С. Барсесян<sup>1</sup>, А. Х. Гюльназарян<sup>1</sup>, Р. В. Пароникян<sup>2</sup>,  
Г. М. Степанян<sup>2</sup>, Н. С. Минасян<sup>3</sup>, А. В. Бабаханян<sup>4</sup>

## СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ЗАМЕЩЕННУЮ БУТИН-2-ИЛЬНУЮ ГРУППУ

<sup>1</sup> Институт органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА, Армения, 0014, пр. Азатутян 26, Ереван; e-mail: manukyanmeri@gmail.com

<sup>2</sup> Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА, Армения, 0014, пр. Азатутян 26, Ереван, Армения.

<sup>3</sup> Центр исследования строения молекул Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26.

<sup>4</sup> Армянский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна, Армения, 0010, Ереван, пр. Тигран Меци 17.

Взаимодействием 1-диметиламино-4-диэтиламинобутина-2, 1-диметиламино-4-пиперидинобутина-2, 1-диметиламино-4-морфолинобутина-2 с соответствующими алкиловыми эфирами монобром(хлор)уксусной кислоты синтезированы новые моноаммониевые соли. Изучение антимикробной активности полученных соединений показало, что соли, содержащие гидрофобные алкилоксикарбонилметильные радикалы, обладают выраженной антибактериальной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

**Ключевые слова:** диамины; аммониевые соли; антимикробная активность; грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы.

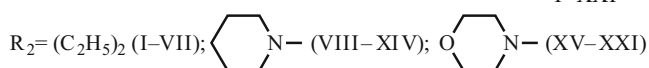
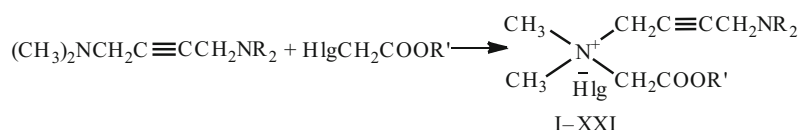
В современной химиотерапии инфекционных заболеваний важную роль играют азотсодержащие соединения, в частности, производные четырехзамещенного аммония [1 – 3]. Структура четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) допускает множество вариантов расположения заместителей, наличие которых в молекуле обуславливает характерное биологическое действие. Химическая природа основной фармакофорной группировки, а также гидрофобные фрагменты молекулы ЧАС определяют потенциальную противомикробную активность. Установлено, что поверхностно-активные ЧАС, содержащие непредельные группы, обладают противомикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Ранее в указанном ряду были выявлены соединения, обладающие широким спектром бактерицидного действия [4 – 6].

В настоящее время весьма важной задачей является устойчивость патогенных микроорганизмов к действию применяемых лекарственных средств, что снижает, а иногда сводит на нет эффективность бактерицидного действия.

С целью получения новых бактерицидных средств взаимодействием 1-диметиламино-4-диэтиламинобутина-2 [7] с алкиловыми эфирами монобром(хлор)уксусной кислоты синтезированы моноаммониевые соли I – VII. Изучена их противомикробная активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Для изучения влияния структурных особенностей аммониевой соли на противомикробную активность интересно было заменить диэтиламиногруппу в молекуле ЧАС на гетероциклическую аминогруппу. С этой целью на основе 1-диметиламино-4-пиперидинобутина-2 и 1-диметиламино-4-морфолинобутина-2 [8] аналогичным образом синтезированы соли VIII – XIV и XV – XXI, содержащие в положении 4 бутин-2-ильного радикала пиперидино- или морфолиногруппу. Целевые моноаммониевые соли в чистом виде получены в абсолютном эфире в мольном соотношении диаминов — галогенид 3:1, а в случае солей VIII – XIV с 4-пиперидинобутин-2-ильной группой — в мольном соотношении 5:1.

Все синтезированные соли представляют собой хорошо растворимые в воде вещества, строение которых



R' = CH<sub>3</sub> (I, VIII, XV); C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (II, IX, XVI); C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (III, X, XVII); C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (IV, XI, XVIII); C<sub>10</sub>H<sub>21</sub> (V, XII, XIX); C<sub>11</sub>H<sub>23</sub> (VI, XIII, XX); C<sub>12</sub>H<sub>25</sub> (VII, XIV, XXI);  
Hlg = Br (I, VIII, XV); Cl (II–VII, IX–XIV, XVI–XXI).

подтверждено данными ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектров, а чистота проверена методом ТСХ.

### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на приборе Spесord IR-75 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены на спектрометре Varian Mercury-300 (300,075 МГц) в ДМСО- $d_6$  / $\text{CCl}_4$ , 1:3, при 303 К; химические сдвиги приведены относительно внутреннего стандарта ТМС.

Анализ методом ТСХ проведен на пластинах Silufol UV-254 в системе *n*-бутанол — этанол — вода — уксусная кислота, 10:7:6:4; проявление парама йода.

**Общая методика синтеза аммониевых солей I – XXI.** К 0,03 моль соответствующего диамина в 10 мл абсолютного эфира по каплям прибавляют 0,01 моль алкилового эфира монобром(хлор)уксусной кислоты, в 10 мл абсолютного эфира (в случае солей VIII – XIV с 4-пиперидинобутин-2-ильной группой диамин и галогенид берут в мольном соотношении 5:1). Реакционную смесь выдерживают несколько дней при комнатной температуре, образовавшуюся соль несколько раз промывают абсолютным гексаном (эфиром) и сушат в эксикаторе над  $\text{CaCl}_2$ . Полученные соли представляют собой белые или светло-желтые кристаллические вещества, соли же IX, X и XVII — воскообразны. Данные элементного анализа и физико-химические константы синтезированных соединений приведены в табл. 1. ИК-спектры,  $(\nu)$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1135, 1180, 1730 (COO), 2230 – 2240 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ). Данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  приведены в табл. 2.

### Экспериментальная биологическая часть

Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента — Фишера. Антибактериальную активность соединений I – XXI изучали методами “диффузии в агаре” и “двукратных серийных разведений” на мясопептонном бульоне (pH 7,2 – 7,4) при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [9, 10]. В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. Flexneri* 6858, *E. Coli* 0 – 55). Растворы соединений готовили в 0,9 % водном растворе хлорида натрия в соотношении 1:20. Исследуемые вещества по 0,1 мл наносили на чашку Петри с посевами использованных штаммов микроорганизмов. Учет результатов проводили по диаметру ( $d$ , мм) зоны отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения вещества после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37 °С. Опыты повторяли не менее 3 раз. Данные приведены в табл. 3.

При методе “двукратных серийных разведений” составляли ряды по 7 – 8 пробирок, содержащих питательную среду с различными концентрациями испытуемых веществ. Пробирки засеивали одинаковым количеством бактериальной взвеси, приготовленной из 18-часовой культуры. Результаты опыта учитывали визуально по интенсивности роста микробов после инкубации в течение 20 – 22 ч в термостате при 37 °С. В качестве положительного контроля в аналогичных условиях использовали фуразолидон с учетом количества активного начала в таблетках [11], растворяя в ДМСО (производство ОАО “Борисовский завод медицинских препаратов”, Республика Беларусь, г. Борисово).

Исследования противомикробной активности соединений I – XXI методом “диффузии в агаре” показали, что соединения I, II, VIII – X и XV – XVII с метилоксикарбонилметильным, этилоксикарбонилметильным и бутилоксикарбонилметильным радикалами не обладают противомикробной активностью. Исключение составляет диметил(4-диэтиламинобутин-2-ил)бутилоксикарбонилметиламмоний хлорид (III), проявляющий умеренную активность только в отношении грамотрицательных микробов, подавляя их рост на 14 мм (табл. 3).

Соединения IV – VI, XI – XIII и XVIII – XX, содержащие нонильную, децильную и ундецильную группу, обладают выраженной противомикробной активностью ( $d = 20 – 33$  мм) и в этом отношении несколько превосходят контрольный препарат фуразолидон ( $d = 23 – 25$  мм). При дальнейшем удлинении алкильного радикала у соединений VII, XIV и XXI с додецилоксикарбонилметильным радикалом антибактериальное действие несколько ослабляется ( $d = 17 – 26$  мм).

При изучении наиболее активных веществ методом “двукратных серийных разведений” установлено, что соединения V, XI и XII, как и фуразолидон, подавляют рост микробов в концентрации 31,2 мкг/мл. Соединение VI по своей активности превосходит активность

Таблица 1  
Физико-химические константы аммониевых солей I – XXI

Соединение	Выход, %	$T_{пл}$ , °С	$R_f$	Формула
I	90	104 – 105	0,34	$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$
II	60	58 – 60	0,41	$\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$
III	65	62 – 63	0,38	$\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2$
IV	87	59 – 60	0,43	$\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_2$
V	80	66 – 67	0,40	$\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{ClN}_2\text{O}_2$
VI	73	59 – 60	0,37	$\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{ClN}_2\text{O}_2$
VII	75	60 – 61	0,42	$\text{C}_{24}\text{H}_{47}\text{ClN}_2\text{O}_2$
VIII	74	95 – 96	0,40	$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$
IX	62	–	0,39	$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$
X	60	–	0,44	$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2$
XI	80	62 – 63	0,38	$\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_2$
XII	96	56 – 58	0,40	$\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{ClN}_2\text{O}_2$
XIII	83	61 – 62	0,41	$\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{ClN}_2\text{O}_2$
XIV	75	59 – 61	0,36	$\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{ClN}_2\text{O}_2$
XV	80	96 – 97	0,42	$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_3$
XVI	90	48 – 49	0,39	$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$
XVII	76	–	0,43	$\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3$
XVIII	75	68 – 69	0,41	$\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_3$
XIX	94	69 – 71	0,38	$\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_3$
XX	92	55 – 56	0,35	$\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{ClN}_2\text{O}_3$
XXI	71	51 – 52	0,37	$\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{ClN}_2\text{O}_3$

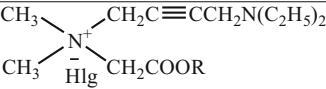
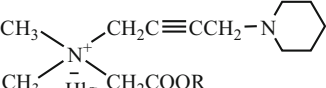
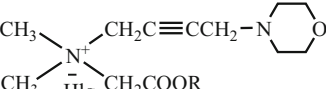
Соли IX, X и XVII — воскообразные вещества.

\* ТСХ проводили в системе растворителей *n*-бутанол — этанол — вода — уксусная кислота, 10:7:6:4.

Данные ЯМР <sup>1</sup>H спектров соединений I – XXI

Соединение	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д. (J, Гц)
I	1,05 (т, 6H, J 7,2, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N</u> ), 2,52 (к, 4H, J 7,2, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N</u> ), 3,45 (с, 6H, NCH <sub>3</sub> ), 3,53 (т, 2H, J 1,8, <u>CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub></u> ), 3,84 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4,78 (т, 2H, J 1,8, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,81 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
II	1,07 (т, 6H, J 7,2, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N</u> ), 1,35 (т, 3H, J 7,1, OCH <sub>2</sub> <u>CH<sub>3</sub></u> ), 2,56 (к, 4H, J 7,2, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N</u> ), 3,46 (с, 6H, NCH <sub>3</sub> ), 3,57 (т, 2H, J 1,8, <u>CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,29 (к, 2H, J 7,1, OCH <sub>2</sub> ), 4,84 (т, 2H, J 1,8, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,87 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
III	0,97 (т, 3H, J 7,3, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 1,04 (т, 6H, J 7,2, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N</u> ), 1,36 – 1,48 (м, 2H, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 1,63 – 1,73 (м, 2H, OCH <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 2,49 (к, 4H, J 7,2, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N</u> ), 3,46 (с, 6H, NCH <sub>3</sub> ), 3,51 (т, 2H, J 1,8, <u>CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,22 (т, 2H, J 6,7, OCH <sub>2</sub> ), 4,84 (т, 2H, J 1,8, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,89 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
IV	0,89 (т, 3H, J 6,8, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 1,07 (т, 6H, J 7,1, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N</u> ), 1,24 – 1,40 (м, 12H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> <u>CH<sub>3</sub></u> ), 1,63 – 1,73 (м, 2H, OCH <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 2,51 – 2,59 (м, 4H, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N</u> ), 3,47 (с, 6H, NCH <sub>3</sub> ), 3,50 – 3,55 (м, 2H, <u>CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,20 (т, 2H, J 6,9, OCH <sub>2</sub> ), 4,85 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,89 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
V	0,89 (т, 3H, J 6,7, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 1,04 (т, 6H, J 7,1, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N</u> ), 1,23 – 1,40 (м, 14H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> <u>CH<sub>3</sub></u> ), 1,63 – 1,73 (м, 2H, OCH <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 2,49 (к, 4H, J 7,1, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N</u> ), 3,47 (с, 6H, NCH <sub>3</sub> ), 3,50 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,20 (т, 2H, J 6,8, OCH <sub>2</sub> ), 4,85 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,89 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
VI	0,89 (т, 3H, J 6,7, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 1,06 (т, 6H, J 7,1, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N</u> ), 1,23 – 1,39 (м, 16H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> <u>CH<sub>3</sub></u> ), 1,63 – 1,73 (м, 2H, OCH <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 2,53 (уш, 4H, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N</u> ), 3,47 (с, 6H, NCH <sub>3</sub> ), 3,54 (уш, 2H, <u>CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,20 (т, 2H, J 6,9, OCH <sub>2</sub> ), 4,84 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,87 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
VII	0,89 (т, 3H, J 6,7, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 1,05 (т, 6H, J 7,1, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N</u> ), 1,23 – 1,39 (м, 18H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> <u>CH<sub>3</sub></u> ), 1,63 – 1,73 (м, 2H, OCH <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 2,50 (к, 4H, J 7,1, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N</u> ), 3,47 (с, 6H, NCH <sub>3</sub> ), 3,52 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,20 (т, 2H, J 6,8, OCH <sub>2</sub> ), 4,85 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,89 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
VIII	1,38 – 1,46 (м, 2H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 1,53 – 1,62 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 2,40 – 2,46 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 3,37 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub></u> ), 3,47 (с, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3,85 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4,81 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,84 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
IX	1,34 (т, 3H, J 7,1, OCH <sub>2</sub> <u>CH<sub>3</sub></u> ), 1,43 – 1,47 (м, 2H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 1,55 – 1,60 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 2,46 – 2,51 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 3,40 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub></u> ), 3,46 (с, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4,26 (к, 2H, J 7,1, OCH <sub>2</sub> ), 4,84 (т, 2H, J 1,8, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,87 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
X	0,96 (т, 3H, J 7,3, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 1,39 – 1,42 (м, 2H, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 1,43 – 1,48 (м, 2H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 1,54 – 1,60 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 1,67 – 1,74 (м, 2H, OCH <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 2,45 – 2,51 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 3,44 (т, 2H, J 1,8, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub></u> ), 3,47 (с, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4,22 (т, 2H, J 6,7, OCH <sub>2</sub> ), 4,85 (т, 2H, J 1,8, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,88 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
XI	0,89 (т, 3H, J 6,8, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 1,24 – 1,37 (м, 12H, CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> ), 1,38 – 1,46 (м, 2H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 1,53 – 1,62 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 1,62 – 1,70 (м, 2H, OCH <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 2,42 – 2,50 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 3,37 (с, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3,41 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub></u> ), 4,19 (т, 2H, J 6,8, OCH <sub>2</sub> ), 4,66 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,71 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
XII	0,89 (т, 3H, J 6,7, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 1,23 – 1,38 (м, 14H, CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> ), 1,38 – 1,46 (м, 2H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 1,54 – 1,62 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 1,63 – 1,73 (м, 2H, OCH <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 2,42 – 2,48 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 3,37 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub></u> ), 3,48 (с, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4,20 (т, 2H, J 6,9, OCH <sub>2</sub> ), 4,86 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,89 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
XIII	0,89 (т, 3H, J 6,7, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 1,22 – 1,47 (м, 18H, CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> и N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 1,54 – 1,64 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 1,64 – 1,73 (м, 2H, OCH <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 2,44 – 2,51 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 3,40 (уш. т, 2H, J 2,0, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub></u> ), 3,48 (с, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4,20 (т, 2H, J 6,9, OCH <sub>2</sub> ), 4,87 (уш. т, 2H, J 2,0, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,90 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
XIV	0,89 (т, 3H, J 6,7, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 1,23 – 1,40 (м, 18H, CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> ), 1,38 – 1,46 (м, 2H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 1,52 – 1,62 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 1,663 – 1,73 (м, 2H, OCH <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 2,40 – 2,47 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 3,36 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub></u> ), 3,46 (с, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4,21 (т, 2H, J 6,8, OCH <sub>2</sub> ), 4,84 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,86 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
XV	2,46 – 2,51 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 3,44 (т, 2H, J 1,8, CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O), 3,47 (с, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3,59 – 3,64 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 3,85 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4,82 (т, 2H, J 1,8, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,83 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
XVI	1,35 (т, 3H, J 7,2, OCH <sub>2</sub> <u>CH<sub>3</sub></u> ), 2,45 – 2,50 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 3,42 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O</u> ), 3,46 (с, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3,63 – 3,70 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 4,29 (к, 2H, J 7,1, OCH <sub>2</sub> ), 4,83 (т, 2H, J 1,8, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,85 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
XVII	0,97 (т, 3H, J 7,3, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 1,36 – 1,48 (м, 2H, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 1,63 – 1,73 (м, 2H, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 2,48 – 2,55 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 3,46 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O</u> ), 3,48 (с, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3,58 – 3,65 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 4,23 (т, 2H, J 6,7, OCH <sub>2</sub> ), 4,89 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,90 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
XVIII	0,89 (т, 3H, J 6,7, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 1,24 – 1,39 (м, 12H, CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> ), 1,63 – 1,73 (м, 2H, OCH <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 2,48 – 2,53 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 3,45 (т, 2H, J 1,8, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O</u> ), 3,47 (с, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3,60 – 3,65 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 4,21 (т, 2H, J 6,9, OCH <sub>2</sub> ), 4,87 (т, 2H, J 1,8, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,87 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
XIX	0,89 (т, 3H, J 6,8, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 1,25 – 1,39 (м, 14H, CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> ), 1,64 – 1,73 (м, 2H, OCH <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 2,47 – 2,52 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 3,44 (уш. т, 2H, J 1,8, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O</u> ), 3,47 (с, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3,60 – 3,64 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 4,21 (т, 2H, J 6,9, OCH <sub>2</sub> ), 4,88 (уш. т, 2H, J 1,8, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,89 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
XX	0,89 (т, 3H, J 6,7, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 1,24 – 1,39 (м, 16H, CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> ), 1,64 – 1,74 (м, 2H, OCH <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 2,48 – 2,53 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 3,45 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O</u> ), 3,47 (с, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3,60 – 3,65 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 4,21 (т, 2H, J 6,9, OCH <sub>2</sub> ), 4,87 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,88 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).
XXI	0,89 (т, 3H, J 6,7, <u>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></u> ), 1,23 – 1,39 (м, 18H, CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> ), 1,64 – 1,74 (м, 2H, OCH <sub>2</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> ), 2,48 – 2,52 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 3,44 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O</u> ), 3,48 (с, 6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3,60 – 3,65 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O), 4,21 (т, 2H, J 6,8, OCH <sub>2</sub> ), 4,89 (т, 2H, J 1,7, <u>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></u> ), 4,89 (с, 2H, <u>CH<sub>2</sub>COO</u> ).

## Противомикробная активность соединений I – XXI

Соединение	R	Диаметр зон угнетения, мм				МПК, мкг/мл	
		<i>St. aureus</i>		<i>Sh. flexneri</i> 6858	<i>E. coli</i> 0 – 55	<i>St. aureus</i> 209p	<i>Sh. flexneri</i> 6858
		209p	1				
							
I	CH <sub>3</sub>	0	0	0	0	–	–
II	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	0	0	–	–
III	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	0	0	14 ± 1,0	14,3 ± 0,6	–	–
IV	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	30 ± 1,7	30 ± 1,0	30 ± 1,6	26,6 ± 0,6	62,5	125,0
V	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	30,6 ± 0,6	29,6 ± 0,6	25 ± 1,0	23,3 ± 0,9	31,2	31,2
VI	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	28,6 ± 1,3	28,3 ± 0,6	28,6 ± 1,3	23 ± 0,6	15,6	15,6
VII	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	23,6 ± 0,6	22,3 ± 0,9	21,6 ± 0,6	18,0 ± 1,0	125	125
							
VIII	CH <sub>3</sub>	0	0	0	0	–	–
IX	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	0	0	–	–
X	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	0	0	0	0	–	–
XI	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	33,0 ± 2,6	30,6 ± 0,6	30,0 ± 1,0	26,0 ± 1,0	31,2	31,2
XII	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	32,3 ± 0,6	30,0 ± 1,0	27,3 ± 0,6	24,6 ± 0,6	31,2	31,2
XIII	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	26,0 ± 1,0	25,3 ± 0,6	22,0 ± 1,0	20,0 ± 0	31,2	62,5
XIV	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	23,3 ± 0,6	20,0 ± 0	18,6 ± 0,6	17,6 ± 1,3	125	125
							
XV	CH <sub>3</sub>	0	0	0	0	–	–
XVI	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	0	0	0	–	–
XVII	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	0	0	0	0	–	–
XVIII	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	28,6 ± 1,3	20,0 ± 1,0	21,0 ± 1,0	20,6 ± 1,3	500	1000
XIX	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	31,0 ± 1,0	28,6 ± 0,6	25,0 ± 2,3	21,3 ± 0,6	62,5	125
XX	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	28,3 ± 0,9	30,3 ± 0,9	24,6 ± 0,6	18,0 ± 1,0	62,5	250
XXI	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	26,0 ± 1,0	24,6 ± 1,3	19,6 ± 1,3	17,0 ± 0	31,2	31,2
Фуразолидон		25 ± 0	25,0 ± 0	24,0 ± 1,0	24,3 ± 0,6	31,2	31,2

фуразолидона, подавляя рост бактерий в концентрации 15,6 мкг/мл, а минимальная подавляющая концентрация (МПК) остальных ЧАС в основном составляет 62,5 – 125 мкг/мл, а в случае соли XVIII — 500 – 1000 мкг/мл.

Из полученных данных следует, что замена алифатической диэтиламиногруппы в структуре ЧАС на гетероциклическую пиперидино- или морфолиногруппы слабо влияет на противомикробную активность синтезированных соединений.

Однако наличие гидрофобного алкилоксикарбонилметильного радикала приводит, в основном, к увеличению противомикробной активности исследуемых соединений.

Таким образом, полученные результаты и выявленные связи между химической структурой и биологической активностью указывают на целесообразность поиска новых высокоэффективных соединений в данном ряду.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного комитета по науке Армении в рамках научной темы 11В-1d024.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Kaurai, Т. Yabuhara, А. Shirai, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **41**, 437 – 444 (2006).
2. Т. Siatra-Papastaikoudi, А. Papadaki-Valizaki, А. Tsantili-Kakoulidou, et al., *Chem. Pharm. Bul.*, **40**(2), 392 – 394 (1994).
3. В. И. Валиков, *Антимикробные средства и методы дезинфекции*, Медицина, Москва (1977), с. 296.
4. А. В. Бабаханян, М. О. Манукян, Ж. Р. Бабаян и др., *Ж. приклад. химии*, **81**(3), 467 – 469 (2008).
5. А. В. Бабаханян, С. А. Овакимян, Ж. Р. Бабаян и др., *Биол. ж. Армении*, **54**(3 – 4), 284 – 286 (2002).
6. С. А. Овакимян, А. В. Бабаханян, Ж. Р. Бабаян и др., *Хим. ж. Армении*, **54**(1 – 2), 97 – 101 (2001).
7. М. О. Манукян, К. С. Барсебян, А. В. Бабаханян и др., *Ж. общей химии*, **82**(11), 1807 – 1809 (2012).
8. Т. А. Саакян, А. Х. Гюльназарян, М. О. Манукян, *Ж. общей химии*, **83**(10), 1746 – 1748 (2013).

9. Н. С. Егоров, *Основы учения об антибиотиках*, Высшая школа, Москва (1979), с. 171.
10. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), ОАО "Издательство "Медицина", Москва (2005).
11. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2010), с. 851.

Поступила 12.03.14

## SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF AMMONIUM SALTS CONTAINING SUBSTITUTED BUTYN-2-YL GROUPS

M. O. Manukyan<sup>1,4\*</sup>, K. S. Barsegyan<sup>1</sup>, A. Kh. Gyulnazaryan<sup>1</sup>, R. V. Paronikyan<sup>2</sup>, G. M. Stepanyan<sup>2</sup>, N. S. Minasyan<sup>3</sup>, and A. V. Babakhanyan<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institute of Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, 0014 Yerevan, Armenia

<sup>2</sup> A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, 0014 Yerevan, Armenia

<sup>3</sup> Molecular Structure Research Center, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, 0014 Yerevan, Armenia

<sup>4</sup> Kh. Abovyan Armenian State Pedagogical University, 0010 Yerevan, Armenia;

\* e-mail: manukyanmeri@gmail.com

A series of new monoammonium salts have been synthesized via interaction of 1-dimethylamino-4-diethylaminobutyn-2, 1-dimethylamino-4-piperidinobutyn-2, 1-dimethylamino-4-morpholinobutyn-2 with corresponding alkyl esters of monobromo(chloro)acetic acids. The study of antimicrobial activity of the obtained compounds showed that salts containing hydrophobic alkoxy-carbonylmethyl radical exhibited pronounced antibacterial activity against Gram positive and Gram negative microorganisms.

**Keywords:** diamines; ammonium salts; antimicrobial activity; Gram positive microbes; Gram negative microbes.