

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
2-ХИНОЛИЛ-1,3-ДИАЗААДАМАНТАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ
МЕТОКСИГРУППУ В РАЗЛИЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЯХ
ХИНОЛИНОВОГО ЯДРА**

**Г. Л. АРУТЮНЯН, К. А. ГЕВОРКЯН, А. Д. АРУТЮНЯН, Р. В. ПАРОНИКЯН,
Г. М. СТЕПАНЯН и Г. А. ПАНОСЯН**

Научно-технологический центр
органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А.А.Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: gayane_dam@mail.ru

Поступило 17 II 2014

Конденсацией 1,5-диалкил-9-оксо-, 1,5-диметил-9-гидроксид- или 1,5-диметил-3,7-диаза-бицикло[3.3.1]нонанов с 2-оксо-1,2-дигидро-, 2-хлор- или 2-йодхинолил-3-альдегидами, содержащими в различных положениях хинолинового ядра метоксигруппу, синтезирован ряд новых 2-хинолил-1,3-диазаадамантанов. Согласно исследованиям антибактериальной активности, лишь соединения с гидроксильной группой в шестом положении диазаадамантанового ядра обладают умеренной антибактериальной активностью.

Библ. ссылок 7.

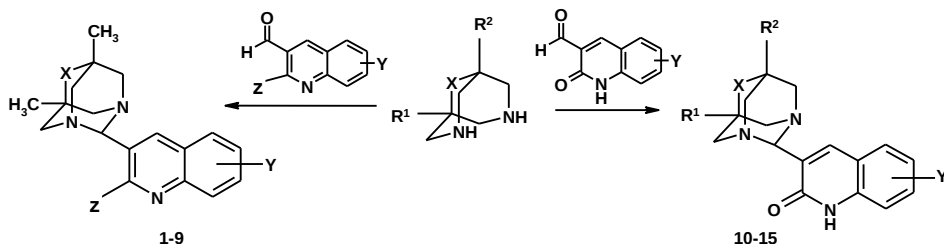
Азотсодержащие производные адамантана широко известны своей биологической активностью, и на их основе были созданы и продолжают создаваться лекарственные средства [1].

Ранее нами сообщалось о синтезе 5,7-диалкил-1,3-диазаадамантанов, содержащих во втором положении 8-гидроксихинолиновую группу [2]. По структуре эти соединения представляют собой 5-НОК (5-нитро-8-гидроксихинолил) [3], в пятом положении которого нитрогруппа заменена на диазаадамантановую. Согласно биологическим исследованиям, все испытываемые соединения проявляют высокую антибактериальную активность. Они угнетают рост как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов в зоне диаметром 25-38 мм. Некоторые

из изученных веществ по активности на отдельных штаммах почти в 1.5 раза превосходят контрольный препарат 5-НОК.

В поисках новых антибактериальных препаратов нами продолжались исследования по синтезу соединений, содержащих как диазаадамантановые, так и хинолиловые группы. Однако дальнейшие исследования показали, что 2-хинолил-1,3-диазаадамантаны, не содержащие гидроксигруппу в восьмом положении хинолинового ядра, по активности значительно уступают 5-НОК. На наш взгляд, определенный интерес представлял синтез 2-хинолил-1,3-диазаадамантанов, содержащих метоксигруппы в различных положениях хинолинового ядра.

2-Хинолил-1,3-диазаадамантаны **1–15** синтезированы нами взаимодействием 1,5-диалкил-9-оксо- [4], 1,5-диметил-9-гидроксид- или 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов [5] с различными хинолиальдегидами. В качестве альдегидов использованы 2-оксо-1,2-дигидро-, 2-хлор- и 2-йодхинолил-3-альдегиды, содержащие метоксигруппы в различных положениях бензольного кольца [6].



X = CO, Z = Cl, Y = 6'-OCH₃ (**1**); X = CHOH, Z = Cl, Y = 7'-OCH₃ (**2**); X = CH₂, Z = Cl, Y = 7'-OCH₃ (**3**); X = CO, Z = Cl, Y = 8'-OCH₃ (**4**); X = CHOH, Z = Cl, Y = 8'-OCH₃ (**5**); X = CH₂, Z = Cl, Y = 8'-OCH₃ (**6**); X = CO, Z = I, Y = 7'-OCH₃ (**7**); X = CHOH, Z = I, Y = 7'-OCH₃ (**8**); X = CH₂, Z = I, Y = 6'-OCH₃ (**9**); R₁ = R₂ = CH₃, X = CHOH, Y = 7'-OCH₃ (**10**); R₁ = R₂ = CH₃, X = CHOH, Y = 6'-OCH₃ (**11**); R₁ = R₂ = CH₃, X = CH₂, Y = 6'-OCH₃ (**12**); R₁ = R₂ = CH₃, X = CH₂, Y = 7'-OCH₃ (**13**); R₁ = R₂ = C₂H₅, X = CO, Y = 7'-OCH₃ (**14**); R₁ = CH₃, R₂ = n-C₄H₉, X = CO, Y = 7'-OCH₃ (**15**).

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР ¹H спектров.

Антибактериальную активность соединений **1–15** изучали по методике [7], при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В экспериментах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. Flexneri* 6858, *E.coli* 0-55). Растворы соединений готовили в ДМСО, в концентрации 1:20. Учет результатов проводили по диаметру (d, мм) зоны отсутствия роста микробов на месте нанесения 0.1 мл раствора соединений после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37°C.

Исследования показали, что 1,3-диазаадамантан **10**, содержащий в шестом положении гидроксигруппу, проявляет умеренную активность в отношении всех использованных штаммов микроорганизмов, подавляя их рост в зоне диаметром 15-16 мм. Такую же активность проявляют 6-гидрокси-1,3-диазаадамантаны **5** и **8**, но только в отношении грамположительных микроорганизмов ($d = 15-16$ мм). Соединения **9**, **11-13** проявляют слабую активность ($d = 12-13$ мм). Остальные соединения не проявляют активности. Следует отметить, что все испытуемые соединения по активности существенно уступают использованному в качестве положительного контроля 5-НОК, для которого $d = 23-28$ мм.

Таким образом, исследования антибактериальной активности полученных соединений *in vitro* показали, что лишь соединения **5**, **8** и **10** с гидроксигруппой в шестом положении диазаадамантанового ядра обладают умеренной антибактериальной активностью.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на спектрофотометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR", спектры ЯМР ^1H — на приборе "Varian Mercury-300" (300 МГц) в DMSO-d_6 ; внутренний стандарт — ТМС. Ход реакции и чистоту веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинках "Silufol UV-254" в системах пропанол — вода, 7:3 (а); хлороформ — ацетон, 2:1 (б); бутанол, насыщенный NH_3 (в); бутанол — уксусная кислота — вода, 3:1:1 (г), проявитель — нингидрин.

5,7-Диалкил-2-хинолил-1,3-диазаадамантаны (1-15) получены по методике [5].

5,7-Диметил-6-оксо-2-[3'-(2'-хлор-6'-метокси)хинолил]-1,3-диазаадамантан (1). Выход 80%, R_f 0.79 (а), т.пл. 220-222°C (из ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1697 ($\text{C}=\text{O}$), 1625, 1591, 1560 (аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.76 (с, 3H) и 0.94 (с, 3H, 2CH_3); 2.91 (уш.д, 2H, $J = 13.1$), 3.21 (уш.д, 2H, $J = 12.5$), 3.32-3.39 (м, 2H) и 3.57-3.65 (м, 2H, $4\text{CH}_2\text{N}$); 3.94 (с, 3H, OCH_3); 5.27 (с, 1H, NCHN); 7.32-7.37 (м, 2H, C_6H_3); 7.81 (д, 1H, $\text{H}(8')$, $J = 9.9$); 8.42 (с, 1H, $\text{H}(4')$). Найдено, %: С 64.34; Н 6.01; Cl 9.29; N 11.56. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.60; Н 5.96; Cl 9.53; N 11.30.

6-Гидрокси-5,7-диметил-2-[3'-(2'-хлор-7'-метокси)хинолил]-1,3-диазаадамантан (2). Выход 75%, R_f 0.4 (б), т.пл. 207-208°C (из ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3468 (ОН), 1624, 1590, 1560 (аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.56 (с, 3H) и 0.73 (с, 3H, 2CH_3); 2.58 (дд, 1H, $J = 13.5$, $J = 3.0$), 2.60 (уш.д, 1H, $J = 13.2$), 2.82 (уш.д, 1H, $J = 12.8$), 2.89 (дд, 1H, $J = 12.8$, $J = 2.2$), 2.94 (дд, 1H, $J = 13.2$, $J = 3.0$), 3.02 (дд, 1H, $J = 13.2$, $J = 3.0$), 3.19 (дд, 1H, $J = 10.5$, $J = 2.2$) и 3.40 (дд, 1H, $J = 12.8$, $J = 2.9$); 3.22 (уш.с, 1H, ОН); 3.94 (с, 3H, OCH_3), 4.59 (уш.д, 1H, CHON , $J = 5.0$); 4.90 (с, 1H, NCHN); 7.15 (дд, 1H, $\text{H}(6')$, $J = 8.9$, $J = 2.5$); 7.27 (д, 1H, $\text{H}(8')$, $J = 2.5$);

7.78 (д, 1H, H(5'), $J = 8.9$); 8.26 (с, 1H, H(4')). Найдено, %: С 64.01; Н 6.15; Cl 9.71; N 11.47. $C_{20}H_{24}ClN_3O_2$. Вычислено, %: С 64.25; Н 6.47; Cl 9.48; N 11.24.

5,7-Диметил-2-[3'-(2'-хлор-7'-метокси)хинолил]-1,3-диазаадамантан (3). Выход 80%, R_f 0.5 (б), т.пл. 158-159°C (из ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1628, 1590, 1561 (аром.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.55 (с, 3H) и 0.73 (с, 3H, $2CH_3$); 1.52 (уш.с, 2H, CH_2); 2.58 (уш.д, 2H, $J = 12.9$), 2.88-2.99 (м, 4H) и 3.20 (уш.д, 2H, $4CH_2N$, $J = 12.6$); 3.94 (с, 3H, OCH_3); 4.94 (с, 1H, $NCHN$); 7.15 (дд, 1H, H(6'), $J = 8.9$, $J = 2.4$); 7.27 (д, 1H, H(8'), $J = 2.4$); 7.77 (д, 1H, H(5'), $J = 8.9$); 8.25 (с, 1H, H(4')). Найдено, %: С 66.81; Н 6.97; Cl 10.10; N 11.36. $C_{20}H_{24}ClN_3O$. Вычислено, %: С 67.12; Н 6.76; Cl 9.91; N 11.74.

5,7-Диметил-6-оксо-2-[3'-(2'-хлор-8'-метокси)хинолил]-1,3-диазаадамантан (4). Выход 50%, R_f 0.79 (б), т.пл. 240-241°C (из этанола). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1696 (C=O), 1615, 1590, 1561 (аром.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.74 (с, 3H) и 0.94 (с, 3H, $2CH_3$); 2.90 (уш.д, 2H, $J = 13.2$), 3.20 (уш.д, 2H, $J = 12.8$), 3.27-3.35 (м, 2H) и 3.57-3.64 (м, 2H, $4CH_2N$); 4.04 (с, 3H, OCH_3); 5.28 (с, 1H, $NCHN$); 7.10-7.16 (м, 1H, H(6')); 7.45-7.52 (м, 2H, H(5'), H(7')); 8.41 (д, 1H, H(4'), $J = 1.3$). Найдено, %: С 64.85; Н 5.68; Cl 9.19; N 11.04. $C_{20}H_{22}ClN_3O_2$. Вычислено, %: С 64.60; Н 5.96; Cl 9.53; N 11.30.

6-Гидрокси-5,7-диметил-2-[3'-(2'-хлор-8'-метокси)хинолил]-1,3-диазаадамантан (5). Выход 43%, R_f 0.7 (а), т.пл. 177-178°C (из этанола). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3400-3200 (ОН), 1653, 1591, 1520 (аром.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.55 (с, 3H) и 0.74 (с, 3H, $2CH_3$); 2.59 (уш.д, 2H, $J = 13.4$), 2.83 (уш.д, 1H, $J = 12.6$), 2.88 (дд, 1H, $J = 13.4$, $J = 2.7$), 2.95 (дд, 1H, $J = 13.2$, $J = 2.7$), 3.03 (дд, 1H, $J = 13.3$, $J = 3.0$), 3.20 (дд, 1H, $J = 12.6$, $J = 2.2$) и 3.41 (дд, 1H, $J = 12.8$, $4CH_2N$, $J = 2.9$); 3.22 (д, 1H, ОН, $J = 5.0$); 4.02 (с, 3H, OCH_3), 4.59 (д, 1H, $CHON$, $J = 5.0$); 4.94 (уш.с, 1H, $NCHN$); 7.05-7.12 (м, 1H) и 7.41-7.48 (м, 2H, C_6H_3); 8.30 (д, 1H, H(4'), $J = 1.3$). Найдено, %: С 64.48; Н 6.69; Cl 9.81; N 11.05. $C_{20}H_{24}ClN_3O_2$. Вычислено, %: С 64.25; Н 6.47; Cl 9.48; N 11.24.

5,7-Диметил-2-[3'-(2'-хлор-8'-метокси)хинолил]-1,3-диазаадамантан (6). Выход 45%, R_f 0.78 (б), т.пл. 201-202°C (из этанола). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620, 1590, 1560 (аром.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.55 (с, 3H) и 0.74 (с, 3H, $2CH_3$); 1.52 (уш.с, 2H, CH_2); 2.59 (уш.д, 2H, $J = 12.9$), 2.87-2.99 (м, 4H) и 3.21 (уш.д, 2H, $4CH_2N$, $J = 12.9$); 4.02 (с, 3H, OCH_3); 4.97 (уш.с, 1H, $NCHN$); 7.05-7.12 (м, 1H) и 7.41-7.48 (м, 2H, C_6H_3); 8.28 (д, 1H, H(4'), $J = 1.3$). Найдено, %: С 66.44; Н 6.38; Cl 9.67; N 11.90. $C_{20}H_{24}ClN_3O$. Вычислено, %: С 67.12; Н 6.76; Cl 9.91; N 11.74.

5,7-Диметил-6-оксо-2-[3'-(2'-йод-7'-метокси)хинолил]-1,3-диазаадамантан (7). Выход 75%, R_f 0.78 (а), т.пл. 229-230°C (из этанола). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O), 1616, 1580 (аром.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.73 (с, 3H) и 0.94 (с, 3H, $2CH_3$); 2.87 (уш.д, 2H, $J = 12.8$), 3.20 (уш.д, 2H, $J = 13.0$),

3.24-3.31 (м, 2H) и 3.55-3.62 (м, 2H, 4CH₂N); 3.96 (с, 3H, OCH₃); 5.03 (уш.с, 1H, NCHN); 7.19 (дд, 1H, H(6')), $J = 8.9$, $J = 2.5$); 7.33 (д, 1H, H(8')), $J = 2.5$); 7.81 (д, 1H, H(5')), $J = 8.9$); 8.17 (уш.с, 1H, H(4')). Найдено, %: C 60.11; H 4.95; N 8.90. C₂₀H₂₂IN₃O₂. Вычислено, %: C 51.85; H 4.79; N 9.07.

6-Гидрокси-5,7-диметил-2-[3'-(2'-йод-7'-метокси)хинолил]-1,3-диазаадамантан (8). Выход 48%, R_f 0.80 (а), т.пл. 241-242°C (из смеси этанол-ДМФА, 1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3326 (ОН), 1618, 1591 (аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.55 (с, 3H) и 0.75 (с, 3H, 2CH₃); 2.55 (уш.д, 2H, $J = 13.4$), 2.82 (уш.д, 1H, $J = 12.9$), 2.84 (дд, 1H, $J = 13.4$, $J = 2.2$), 2.91-3.03 (м, 2H), 3.20 (дд, 1H, $J = 13.4$, $J = 2.1$) и 3.40 (дд, 1H, 4CH₂N, $J = 12.9$, $J = 2.6$); 3.20 (уш.д, 1H, OH, $J = 5.0$); 3.94 (с, 3H, OCH₃), 4.57 (д, 1H, C $\dot{H}$ OH, $J = 5.0$); 4.69 (уш.с, 1H, NCHN); 7.16 (дд, 1H, H(6')), $J = 8.9$, $J = 2.5$); 7.31 (д, 1H, H(8')), $J = 2.5$); 7.76 (д, 1H, H(5')), $J = 8.9$); 8.05 (уш.с, 1H, H(4')). Найдено, %: C 51.27; H 5.51; N 9.21. C₂₀H₂₄IN₃O₂. Вычислено, %: C 51.62; H 5.20; N 9.03.

5,7-Диметил-2-[3'-(2'-йод-6'-метокси)хинолил]-1,3-диазаадамантан (9). Выход 53%, R_f 0.73 (а), т.пл. 168-169°C (из этанола). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1616, 1581, 1560 (аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.56 (с, 3H) и 0.75 (с, 3H, 2CH₃); 1.52 (с, 2H, CH₂); 2.57 (уш.д, 2H, $J = 12.8$), 2.89 (уш.д, 2H, $J = 12.8$), 2.95 (уш.д, 2H, $J = 12.6$) и 3.21 (уш.д, 2H, 4CH₂N, $J = 12.6$); 3.92 (с, 3H, OCH₃); 4.74 (уш.с, 1H, NCHN); 7.22 (д, 1H, H(5')), $J = 2.8$); 7.29 (дд, 1H, H(7')), $J = 9.1$, $J = 2.8$); 7.81 (д, 1H, H(8')), $J = 9.1$); 8.08 (уш.с, 1H, H(4')). Найдено, %: C 53.84; H 5.50; N 9.08. C₂₀H₂₄IN₃O. Вычислено, %: C 53.46; H 5.38; N 9.35.

6-Гидрокси-5,7-диметил-2-[3'-(7'-метокси-2'-оксо-1',2'-дигидро)хинолил]-1,3-диазаадамантан (10). Выход 70%, R_f 0.45 (в), т.пл. 168-169°C (из ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3270, 3160 (ОН, NH), 1652 (C=O амид), 1620, 1580, 1509 (аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.59 (с, 3H) и 0.75 (с, 3H, 2CH₃); 2.65 (уш.д, 2H, $J = 12.9$), 2.84 (уш.д, 1H, $J = 13.1$), 2.92-3.01 (м, 3H), 3.14-3.20 (м, 2H) и 3.35 (дд, 1H, $J = 12.8$, 4CH₂N, OH, $J = 2.4$); 3.82 (с, 3H, OCH₃); 4.60 (уш.с, 1H, C $\dot{H}$ OH), 4.83 (уш.с, 1H, NCHN); 6.69 (дд, 1H, H(6')), $J = 8.9$, $J = 2.7$); 6.80 (д, 1H, H(8')), $J = 2.7$); 7.43 (д, 1H, H(5')), $J = 8.9$); 7.79 (д, 1H, H(4')), $J = 1.5$); 11.57 (ш, 1H, NH). Найдено, %: C 67.25; H 7.30; N 12.02. C₂₀H₂₅N₃O₃. Вычислено, %: C 67.58; H 7.09; N 11.82.

6-Гидрокси-5,7-диметил-2-[3'-(6'-метокси-2'-оксо-1',2'-дигидро)хинолил]-1,3-диазаадамантан (11). Выход 62%, R_f 0.31 (а), т.пл. 282-283°C (из ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3446, 3420 (ОН, NH), 1611, 1595, 1530 (аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.59 (с, 3H) и 0.75 (с, 3H, 2CH₃); 2.55-2.68 (м, 2H), 2.84 (уш.д, 1H, $J = 13.2$), 2.92-3.04 (м, 3H), 3.16-3.24 (м, 1H) и 3.38 (дд, 1H, 4CH₂N, $J = 12.8$, $J = 2.4$); 3.16-3.24 (м, 1H, OH); 3.83 (с, 3H, OCH₃), 4.69 (ш, 1H, C $\dot{H}$ OH); 4.93 (уш.с, 1H, NCHN); 7.03-7.09 (м, 2H, H(5'), H(7')); 7.36 (д, 1H, H(8')), $J = 8.9$); 7.91 (уш.с, 1H, H(4')); 12.18 (ш, 1H, NH). Найдено,

%, С 67.74; Н 7.00; N 11.43. $C_{20}H_{25}N_3O_3$. Вычислено, %: С 67.58; Н 7.09; N 11.82.

5,7-Диметил-2-[3'-(6'-метокси-2'-оксо-1',2'-дигидро)хинолил]-1,3-диазаадамантан (12). Выход 78%, R_f 0.33 (а), т.пл. 241-242°C (из метанола). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3427 (NH), 1648 (C=O амида), 1620, 1580 (аром.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.59 (с, 3H) и 0.74 (с, 3H, 2CH₃); 1.52 (уш.с, 2H, CH₂); 2.57 (уш.д, 2H, $J = 12.9$), 2.93 (уш.д, 2H, $J = 12.9$) 3.00 (уш.д, 2H, $J = 12.9$) и 3.20 (уш.д, 2H, 4CH₂N, $J = 12.8$); 3.82 (с, 3H, OCH₃); 4.95 (уш.с, 1H, NCHN); 7.03-7.07 (м, 2H, H(5'), H(7')); 7.33 (уш.д, 1H, H(8'), $J = 8.9$); 7.89 (д, 1H, H(4'), $J = 1.4$); 12.00 (ш, 1H, NH). Найдено, %: С 70.45; Н 7.10; N 12.63. $C_{20}H_{25}N_3O_2$. Вычислено, %: С 70.77; Н 7.42; N 12.38.

5,7-Диметил-2-[3'-(7'-метокси-2'-оксо-1',2'-дигидро)хинолил]-1,3-диазаадамантан (13). Выход 70%, R_f 0.55 (в), т.пл. 262-263°C (из ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3642 (NH), 1666 (C=O амида), 1643, 1575 (аром.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.58 (с, 3H) и 0.71 (с, 3H, 2CH₃); 1.49 (уш.с, 2H, CH₂); 2.53 (уш.д, 2H, $J = 12.9$), 2.89 (уш.д, 2H, $J = 12.8$), 2.99 (уш.д, 2H, $J = 13.0$) и 3.15 (уш.д, 2H, 4CH₂N, $J = 12.8$); 3.85 (с, 3H, OCH₃); 4.84 (уш.с, 1H, NCHN); 6.69 (дд, 1H, H(6'), $J = 8.6$, $J = 2.3$); 6.79 (д, 1H, H(8'), $J = 2.3$); 7.42 (д, 1H, H(5'), $J = 8.6$); 7.79 (уш.с, 1H, H(4')); 11.55 (ш, 1H, NH). Найдено, %: С 70.97; Н 7.18; N 12.15. $C_{20}H_{25}N_3O_2$. Вычислено, %: С 70.77; Н 7.42; N 12.38.

5,7-Диэтил-6-оксо-2-[3'-(7'-метокси-2'-оксо-1',2'-дигидро)хинолил]-1,3-диазаадамантан (14). Выход 63%, R_f 0.65 (в), т.пл. 235-236°C (из ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3449 (NH), 1686 (C=O), 1655 (C=O амида), 1634, 1571 (аром.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.81 (т, 3H, $J = 7.5$) и 0.92 (т, 3H, 2CH₂CH₃, $J = 7.5$); 1.27 (к, 2H, $J = 7.5$) и 1.41 (к, 2H, 2CH₂CH₃, $J = 7.5$); 2.84 (уш.д, 2H, $J = 13.1$), 3.12 (уш.д, 2H, $J = 12.7$), 3.35-3.43 (м, 2H) и 3.47-3.54 (м, 2H, 4CH₂N); 3.85 (с, 3H, OCH₃); 5.04 (уш.с, 1H, NCHN); 6.68 (дд, 1H, H(6'), $J = 8.6$, $J = 2.4$); 6.76 (д, 1H, H(8'), $J = 2.4$); 7.45 (д, 1H, H(5'), $J = 8.6$); 7.87 (д, 1H, H(4'), $J = 1.4$); 11.54 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: С 69.05; Н 7.30; N 11.54. $C_{22}H_{27}N_3O_3$. Вычислено, %: С 69.27; Н 7.13; N 11.02.

5-Метил-6-оксо-7-бутил-2-[3'-(7'-метокси-2'-оксо-1',2'-дигидро)хинолил]-1,3-диазаадамантан (15). Выход 71%, R_f 0.29 (г), т.пл. 237-238°C (из ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3501 (NH), 1690 (C=O), 1665 (C=O амида), 1634, 1575 (аром.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.88 (т, 3H, CH₂CH₃, $J = 6.8$); 0.88 (с, 3H, CH₃); 1.17-1.37 (м, 6H, 3CH₂); 2.85 (уш.д, 2H, $J = 13.1$), 3.09 (уш.д, 2H, $J = 12.9$), 3.35-3.43 (м, 2H) и 3.45-3.53 (м, 2H, 4CH₂N); 3.85 (с, 3H, OCH₃); 5.06 (уш.с, 1H, NCHN); 6.68 (дд, 1H, $J = 8.6$, H(6'), $J = 2.3$); 6.77 (д, 1H, H(8'), $J = 2.3$); 7.45 (д, 1H, H(5'), $J = 8.6$); 7.86 (д, 1H, H(4'), $J = 1.4$); 11.54 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: С 70.10; Н 7.56; N 10.90. $C_{23}H_{29}N_3O_3$. Вычислено, %: С 69.85; Н 7.39; N 10.62.

**ԽԻՆՈՒՆԱՅԻՆ ՕՂԱԿԻ ՏԱՐԲԵՐ ԴԻՐՔԵՐՈՒՄ ՄԵԹՕ-ՔՄԻՍՈՒՄԲ
ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ 2-ԽԻՆՈՒՆ-1,3-ԴԻԱԶԱԴԱՄԱՆՏԱՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ
ԵՎ ՆԱԿԱՄԱՐԷԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Գ. Լ. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Զ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ա. Դ. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ,
Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ն. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ և Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ**

1,5-Դիալկիլ-9-օքսո-, 1,5-դիմեթիլ-9-հիդրօքսի- և 1,5-դիմեթիլ-3,7-դիազաբիցլի-լո/3.3.1/նոնանների և խինոլինային օղակի տարբեր դիրքերում մեթօքսի խումբ պարունակող, 2-օքսո-1,2-դիհիդրո-, 2-քլոր- և 2-յոդխինոլին-3-ալդեհիդների կոնդենսամբ սինթեզվել են մի շարք նոր 2-խինոլին-1,3-դիազաադամանտաններ: Ստացված միացությունների հակամանրէային ակտիվության ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ միայն դիազաադամանտանային օղակի 6-րդ դիրքում հիդրօքսիլ խումբ պարունակող միացություններն են ցուցաբերում հակամանրէային ակտիվություն:

**SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 2-
QUINOLINE-1,3-DIAZAADAMANTANES, CONTAINING METHOXYGROUP
IN VARIOUS POSITIONS OF QUINOLINE NUCLEUS**

**G. L. HARUTYUNYAN, K. A. GEVORKYAN, A. D. HARUTYUNYAN,
R. V. PARONIKYAN, H. M. STEPANYAN and H. A. PANOSYAN**

The Scientific and Technological Centre of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA

A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

26, Azatutyan Str., 0014, Yerevan, Armenia

E-mail: gayane_dam@mail.ru

A series of new 2-quinoline-1,3-diazaadamantanes, containing methoxygroup in various positions of quinoline nucleus was synthesized by the condensation of 1,5-dialkyl-9-oxo-, 1,5-dimethyl-9-hydroxy- and 1,5-dimethyl-3,7-diazabicyclo/3.3.1/nonanes with 2-oxo-1,2-dihydro-, 2-chloro- and 2-iodoquinoline-3-aldehydes. Study of antibacterial activity of synthesized compounds showed that only compounds with hydroxyl group in 6-th position of 1,3-diazaadamantanes nucleus displayed moderate antibacterial activity.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. Фармакология адамантанов. Волгоград, Волгоградская медицинская Академия, 2001, 320 с.
- [2] Пат. 2477 А Республики Армения, 2011, Арутюнян Г.Л., Геворкян К.А., Арутюнян А.Д., Гаспарян С.П., Пароникян Р.В., Степанян Г.М.
- [3] Машковский Д.М. Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010, 1216 с.
- [4] Арутюнян Г.Л., Геворкян К.А., Манукян М.А. // ХГС, 2007, №10, т. 43, с. 1548.
- [5] Минасян Г.Г., Арутюнян А.Д., Адамян Г.Г., Агаджанян Ц.Е. // ХГС, 1994, №3, т. 30, с. 401.
- [6] Meth-Cohn. O., Narine B., Tarnowski B. // J. Chem. Soc., Perkin Trans.1, 1981, p. 1537.
- [7] Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 507.