

СИНТЕЗ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ЗАМЕЩЕННУЮ БУТ-2-ИНИЛЬНУЮ ГРУППУ, И ИХ АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА

Մ. Օ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ^{1,2}, Կ. Տ. ԲԱՐՏԵԳՅԱՆ¹, Ա. Խ. ԵՄԵՆՅԱՆՅԱՆ¹,
Ր. Վ. ՓԱՐՈՆԻԿՅԱՆ¹, Գ. Մ. ՏԵՓԱՆՅԱՆ¹, Ն. Տ. ՄԻՆԱՏՅԱՆ¹ և Ա. Վ. ԲԱԲԱԽԱՆՅԱՆ²

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: manukyanmeri@gmail.com

² Армянский государственный педагогический университет имени Х. Абовяна
Армения, 0010, Ереван, пр. Тиграна Меца, 17

Поступило 10 VII 2017

Взаимодействием 1-диметиламино-4-диэтиламинобут-2-ина, 1-диметиламино-4-пиперидинобут-2-ина, 1-диметиламино-4-морфолинобут-2-ина с алкиловыми эфирами монобром(хлор)уксусной кислоты синтезированы моноаммониевые соли. Изучение антимикробной активности полученных соединений показало, что соли, содержащие гидрофобные алкилокси-карбонилметильные радикалы, обладают выраженной антибактериальной активностью.

Библ. ссылок 8.

Поверхностно-активные четвертичные аммониевые соли, содержащие непредельные группы, обладают антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В указанном ряду были выявлены соединения, обладающие широким спектром бактерицидного действия [1-3]. 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-диэтиламинобут-2-ина [4] с алкиловыми эфирами монобром(хлор)уксусной кислоты синтезированы моноаммониевые соли 1-7. Изучена их антимикробная активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

ными и бутоксиарбонильными радикалами не обладают антимикробной активностью. Исключение составляет диметил(4-диэтиламинобут-2-инил)бутоксикарбонилметиламмоний хлорид (**3**), проявляющий умеренную активность только в отношении грамотрицательных микробов, подавляя их рост на 14 мм.

Соединения **4-6**, **11-13** и **18-20**, содержащие нонильную, децильную и ундецильную группу, обладают выраженной антимикробной активностью ($d = 20-33$ мм) и в этом отношении несколько превосходят контрольный препарат фуразолидон ($d = 23-25$ мм). При дальнейшем удлинении алкильного радикала в соединениях **7**, **14** и **21** с додецилоксикарбонилметильным радикалом антибактериальное действие несколько ослабляется ($d = 17-26$ мм).

В ходе изучения наиболее активных веществ методом "двукратных серийных разведений" нами установлено, что соединения **5**, **11** и **12**, как и фуразолидон, подавляют рост микробов в концентрации 31.2 мкг/мл. Соединение **6** по своей активности превосходит активность 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 **18** — 500-1000 мкг/мл.

Из результатов проведенных исследований следует, что замена алифатической диэтиламиногруппы в структуре ЧАС на пиперидино- или морфолиногруппы слабо влияет на антимикробную активность синтезированных соединений. Однако наличие гидрофобного алкилоксикарбонилметильного радикала приводит, в основном, к увеличению антимикробной 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.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе "Specord IR-75" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре "Varian Mercury-300" (300.075 МГц) в $\text{DMSO-d}_6 / \text{CCl}_4$, 1:3 при 303 К; химические сдвиги приведены относительно внутреннего стандарта — ТМС.

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

Общая методика синтеза аммониевых солей 1-21. К 0.03 моля соответствующего диамина в 10 мл абсолютного эфира по каплям добавляли 0.01 моля алкилового эфира монобром(хлор)уксусной кислоты в 10 мл

абсолютного эфира (в случае солей **8-14** с 4-пиперидинобут-2-инильной группой диамин и галогенид брали в мольном соотношении 5:1). Реакционную смесь выдерживали несколько дней при комнатной температуре, образовавшуюся соль несколько раз промывали абсолютным гексаном (эфиром) и высушивали в эксикаторе над CaCl_2 . Полученные соли представляют собой белые или светло-желтые кристаллические вещества, соли же **9**, **10** и **17** — воскообразны. ИК-спектры, ν , см^{-1} : 1135, 1180, 1730 (COO), 2230-2240 (C C).

4-(Диметиламино)-N-(2-метокси-2-гидроксиэтил)-N,N-диметилбут-2-ин-1-аммоний бромид (1). Выход 90%, т.пл. 104-105°C, R_f 0.34, $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.05 (т, 6H, $J=7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 2.52 (к, 4H, $J=7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.45 (с, 6H, NCH_3), 3.53 (т, 2H, $J=1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 3.84 (с, 3H, OCH_3), 4.78 (т, 2H, $J=1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.81 (с, 2H, CH_2COO).

4-(Диметиламино)-N-(2-этокси-2-оксиэтил)-N,N-диметилбут-2-ин-1-аммоний хлорид (2). Выход 60%, т.пл. 58-60°C, R_f 0.41, $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.07 (т, 6H, $J=7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.35 (т, 3H, $J=7.1$, OCH_2CH_3), 2.56 (к, 4H, $J=7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.46 (с, 6H, NCH_3), 3.57 (т, 2H, $J=1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 4.29 (к, 2H, $J=7.1$, OCH_2), 4.84 (т, 2H, $J=1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.87 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Бутокси-2-гидроксиэтил)-4-(диметиламино)-N,N-диметилбут-2-ин-1-аммоний хлорид (3). Выход 65%, т.пл. 62-63°C, R_f 0.38, $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.97 (т, 3H, $J=7.3$, CH_2CH_3), 1.04 (т, 6H, $J=7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.36-1.48 (м, 2H, CH_2CH_3), 1.63-1.73 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.49 (к, 4H, $J=7.2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.46 (с, 6H, NCH_3), 3.51 (т, 2H, $J=1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 4.22 (т, 2H, $J=6.7$, OCH_2), 4.84 (т, 2H, $J=1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.89 (с, 2H, CH_2COO).

4-(Диметиламино)-N,N-диметил-N-(2-нонилокси)-2-ин-1-аммоний хлорид (4). Выход 87%, т.пл. 59-60°C, R_f 0.43, $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.89 (т, 3H, $J=6.8$, CH_2CH_3), 1.07 (т, 6H, $J=7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.24-1.40 (м, 12H, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 1.63-1.73 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.51-2.59 (м, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.47 (с, 6H, NCH_3), 3.50-3.55 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 4.20 (т, 2H, $J=6.9$, OCH_2), 4.85 (т, 2H, $J=1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.89 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Додецилокси)-2-оксиэтил)-4-(диметиламино)-N,N-диметилбут-2-ин-1-аммоний хлорид (5). Выход 80%, т.пл. 66-67°C, R_f 0.40, $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.89 (т, 3H, $J=6.7$, CH_2CH_3), 1.04 (т, 6H, $J=7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.23-1.40 (м, 14H, $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1.63-1.73 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.49 (к, 4H, $J=7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.47 (с, 6H, NCH_3), 3.50 (т, 2H, $J=1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 4.20 (т, 2H, $J=6.8$, OCH_2), 4.85 (т, 2H, $J=1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.89 (с, 2H, CH_2COO).

4-(Диэтиламино)-N,N-диметил-N-(2-оксо-2(ундецилокси)этил)диметилбут-2-ин-1-аммоний хлорид (6). Выход 73%, т.пл. 59-60°C, R_f 0.37, $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.89 (т, 3H, $J=6.7$, CH_2CH_3),

1.06 (т, 6H, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.23-1.39 (м, 16H, $(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$), 1.63-1.73 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.53 (уш, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.47 (с, 6H, NCH_3), 3.54 (уш, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 4.20 (т, 2H, $J = 6.9$, OCH_2), 4.84 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.87 (с, 2H, CH_2COO).

4-(Диэтиламино)-N-(2-(додецилоксозтил))-N,N-диметилбут-2-ин-1-аммоний хлорид (7). Выход 75%, т.пл., 60-61 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0.41, $\text{C}_{24}\text{H}_{47}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Γ : 0.89 (т, 3H, $J = 6.7$, CH_2CH_3), 1.05 (т, 6H, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.23-1.39 (м, 18H, $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 1.63-1.73 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.50 (к, 4H, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.47 (с, 6H, NCH_3), 3.52 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$), 4.20 (т, 2H, $J = 6.8$, OCH_2), 4.85 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.89 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Метокси-2-оксоэтил)-N,N-диметил-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний бромид (8). Выход 74%, т.пл. 95-96 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0.40, $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Γ : 1.38-1.46 (м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.53-1.62 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 2.40-2.46 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 3.37 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 3.47 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.85 (с, 3H, OCH_3), 4.81 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.84 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Этоксис-2-оксоэтил)-N,N-диметил-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний хлорид (9). Выход 62%, воскообр., R_f 0.32, $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Γ : 1.34 (т, 3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.43-1.47 (м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.55-1.60 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 2.46-2.51 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 3.40 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 3.46 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.26 (к, 2H, $J = 7.1$, OCH_2), 4.84 (т, 2H, $J = 1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.87 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Бутоксис-2-оксоэтил)-N,N-диметил-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний хлорид (10). Выход 60%, воскообр., R_f 0.44, $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Γ : 0.96 (т, 3H, $J = 7.3$, CH_2CH_3), 1.39-1.42 (м, 2H, CH_2CH_3), 1.43-1.48 (м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.54-1.60 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.67-1.74 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.45-1.51 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 3.44 (т, 2H, $J = 1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 3.47 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.22 (т, 2H, $J = 6.7$, OCH_2), 4.85 (т, 2H, $J = 1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.88 (с, 2H, CH_2COO).

N,N-Диметил-N-(2-нонилокси)-2-оксоэтил-4-пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний хлорид (11). Выход 80%, т.пл., 62-63 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0.38, $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Γ : 0.89 (т, 3H, $J = 6.8$, CH_2CH_3), 1.24-1.37 (м, 12H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$), 1.38-1.46 (м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.53-1.62 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.62-1.70 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.42-2.50 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 3.37 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.41 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 4.19 (т, 2H, $J = 6.8$, OCH_2), 4.66 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.71 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Децилокси)-2-оксоэтил)-N,N-диметил-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний хлорид (12). Выход 96%, т.пл., 56-58 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0.40, $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Γ : 0.89 (т, 3H, $J = 6.7$, CH_2CH_3), 1.23-1.38 (м,

14H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7$), 1.38-1.46 (м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.54-1.62 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.63-1.73 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.42-2.48 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 3.37 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 3.48 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.20 (т, 2H, $J = 6.9$, OCH_2), 4.86 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.89 (с, 2H, CH_2COO).

N,N-Диметил-N-(2-оксо-2-(ундецилокси)этил)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний хлорид (13). Выход 83%, т.пл., 61-62°C, R_f 0.41, $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 0.89 (т, 3H, $J = 6.7$, CH_2CH_3), 1.22-1.47 (м, 18H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$ и $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.54-1.64 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.64-1.73 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.44-2.51 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 3.40 (уш. т, 2H, $J = 2.0$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 3.48 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.20 (т, 2H, $J = 6.9$, OCH_2), 4.87 (уш. т, 2H, $J = 2.0$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.90 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Додецилокси)-2-оксоэтил-N,N-диметил-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний хлорид (14). Выход 75%, т.пл., 59-61°C, R_f 0.36, $\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 0.89 (т, 3H, $J = 6.7$, CH_2CH_3), 1.23-1.40 (м, 18H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9$), 1.38-1.46 (м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.52-1.62 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.663-1.73 (м, 2H, OCH_2CH_2), 2.40-2.47 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 3.36 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 3.46 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.21 (т, 2H, $J = 6.8$, OCH_2), 4.84 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.86 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Метокси-2-оксоэтил)-N,N-диметил-4-морфолинобут-2-ин-1-аммоний бромид (15). Выход 80%, т.пл. 96-97°C, R_f 0.42, $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 2.46-2.51 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3.44 (т, 2H, $J = 1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$), 3.47 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.59-3.64 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3.85 (с, 3H, OCH_3), 4.82 (т, 2H, $J = 1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.83 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Этокси-2-оксоэтил)-N,N-диметил-4-морфолинобут-2-ин-1-аммоний хлорид (16). Выход 90%, т.пл. 48-49°C, R_f 0.39, $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 1.35 (т, 3H, $J = 7.2$, OCH_2CH_3), 2.45-2.50 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3.42 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$), 3.46 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.63-3.70 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 4.29 (к, 2H, $J = 7.1$, OCH_2), 4.83 (т, 2H, $J = 1.8$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.85 (с, 2H, CH_2COO).

N-(2-Бутокси-2-оксоэтил)-N,N-диметил-4-морфолинобут-2-ин-1-аммоний хлорид (17). Выход 76%, воскообр., R_f 0.43, $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 0.97 (т, 3H, $J = 7.3$, CH_2CH_3), 1.36-1.48 (м, 2H, CH_2CH_3), 1.63-1.73 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.48-2.55 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3.46 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$), 3.48 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.58-3.65 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 4.23 (т, 2H, $J = 6.7$, OCH_2), 4.89 (т, 2H, $J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.90 (с, 2H, CH_2COO).

N,N-Диметил-4-морфолино-N-(2-ноноилокси)-2-оксоэтил)бут-2-ин-1-аммоний хлорид (18). Выход 75%, т.пл. 68-69°C, R_f 0.41, $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\zeta$: 0.89 (т, 3H, $J = 6.7$, CH_2CH_3), 1.24-1.39 (м,

12H, CH₃(CH₂)₆), 1.63-1.73 (м, 2H, OCH₂CH₂), 2.48-2.53 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3.45 (т, 2H, J = 1.8, CH₂N(CH₂)₄O), 3.47 (с, 6H, N(CH₃)₂), 3.60-3.65 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 4.21 (т, 2H, J = 6.9, OCH₂), 4.87 (т, 2H, J = 1.8, CH₂N(CH₃)₂), 4.87 (с, 2H, CH₂COO).

N-(2-Децилокси-2-оксоэтил)-N,N-диметил-4-морфолинобут-2-ин-1-аммоний хлорид (19). Выход 94%, т.пл. 69-71⁰С, R_f 0.38, C₂₂H₄₁ClN₂O₃. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Γγ: 0.89 (т, 3H, J = 6.8, CH₂CH₃), 1.25-1.39 (м, 14H, CH₃(CH₂)₇), 1.64-1.73 (м, 2H, OCH₂CH₂), 2.47-2.52 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3.44 (уш. т, 2H, J = 1.8, CH₂N(CH₂)₄O), 3.47 (с, 6H, N(CH₃)₂), 3.60-3.64 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 4.21 (т, 2H, J = 6.9, OCH₂), 4.88 (уш. т, 2H, J = 1.8, CH₂N(CH₃)₂), 4.89 (с, 2H, CH₂COO).

N,N-Диметил-4-морфолино-N-(2-ундецилокси)-2-оксиэтил)бут-2-ин-1-аммоний хлорид (20). Выход 92%, т.пл. 55-56⁰С, R_f 0.35, C₂₃H₄₃ClN₂O₃. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Γγ: 0.89 (т, 3H, J = 6.7, CH₂CH₃), 1.24-1.39 (м, 16H, CH₃(CH₂)₈), 1.64-1.74 (м, 2H, OCH₂CH₂), 2.48-2.53 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3.45 (т, 2H, J = 1.7, CH₂N(CH₂)₄O), 3.47 (с, 6H, N(CH₃)₂), 3.60-3.65 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 4.21 (т, 2H, J = 6.9, OCH₂), 4.87 (т, 2H, J = 1.7, CH₂N(CH₃)₂), 4.88 (с, 2H, CH₂COO).

N-(2-Додэцилокси-2-оксоэтил)-N,N-диметил-4-морфолинобут-2-ин-1-аммоний хлорид (21). Выход 71%, т.пл. 51-52⁰С, R_f 0.37, C₂₄H₄₅ClN₂O₃. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Γγ: 0.89 (т, 3H, J = 6.7, CH₂CH₃), 1.23-1.39 (м, 18H, CH₃(CH₂)₉), 1.64-1.74 (м, 2H, OCH₂CH₂), 2.48-2.52 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3.44 (т, 2H, J = 1.7, CH₂N(CH₂)₄O), 3.48 (с, 6H, N(CH₃)₂), 3.60-3.65 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 4.21 (т, 2H, J = 6.8, OCH₂), 4.89 (т, 2H, J = 1.7, CH₂N(CH₃)₂), 4.89 (с, 2H, CH₂COO).

**ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ ԲՈՒՏ-2-ԻՆԻԼ ԽՈՒՄԲ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ
ԱՂԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՅ ՆԱԿԱՄԻԿՐՈՒՄԱՅԻՆ
ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

**Մ. Օ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Կ. Ս. ԲԱՐՍԵՂՅԱՆ, Ա. Խ. ԳՅՈՒՆԱԶԱՐՅԱՆ,
Ռ. Վ. ՊԱՐՈՒՆԻԿՅԱՆ, Ն. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ,
Ն. Ս. ՄԻՆԱՍՅԱՆ և Ա. Վ. ԲԱԲԱԽԱՆՅԱՆ**

1-Դիմեթիլամինո-4-էթիլամինոբուտ-2-ինի, 1-դիմեթիլամինո-4-պիպերիդինոբուտ-2-ինի, 1-դիմեթիլամինո-4-մորֆոլինոբուտ-2-ինի փոխազդեցությամբ մոնոբրոմ(քլոր)քացախաթթվի ալկիլէսթերների հետ սինթեզվել են մոնոամոնիումային աղեր: Ստացված միացությունների հակամիկրոբային հատկությունների ուսումնասիրման արդյունքում պարզվել է, որ հիդրոֆոբ ալիօքսիկարբոնիլմեթիլ խումբ պարունակող աղերը օժտված են բարձր հակաբակտերիալ ակտիվությամբ:

SYNTHESIS OF AMMONIUM SALTS CONTAINING SUBSTITUTED BUT-2-YNYL GROUP AND THEIR ANTIMICROBIAL PROPERTIES

M. O. MANUKYAN^{1,2}, K. S. BARSEGHYAN¹, A. Kh. GYULNAZARYAN¹,
R. V. PARONIKYAN¹, H. M. STEPANYAN¹,
N. S. MINASYAN¹ and A. V. BABAKHANYAN²

¹The Scientific Technological Centre of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: manukyanmeri@gmail.com

² Kh. Abovyan Armenian State Pedagogical University
17, Tigran Mets Ave., Yerevan, 0010, Armenia

By interaction of 1-dimethylamino-4-diethylaminobut-2-yn, 1-dimethylamino-4-piperidinobut-2-yn, 1-dimethylamino-4-morpholinobut-2-yn with corresponding alkyl esters of monobromo(chloro)acetic acid new monoammonium salts have been synthesized.

The study of antimicrobial activity of the obtained compounds has shown that salts, containing hydrophobic alkoхуcarbonylmethyl radical reveal expressed antibacterial activity against gram positive and gram negative microorganisms.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Бабаханян А.В., Манукян М.О., Бабаян Ж.Р. // ЖПХ, 2008, т. 81, №3, с. 467.
- [2] Бабаханян А.В., Овакимян С.А., Бабаян Ж.Р. // Биол. ж. Армении, 2002. т.54, №3-4, с. 284.
- [3] Овакимян С.А., Бабаханян А.В., Бабаян Ж.Р. // Хим. ж. Армении, 2001, т. 54, №1-2, с. 97.
- [4] Манукян М.О., Барсегян К.С., Бабаханян А.В. // ЖОХ, 2012, т. 82, №11, с. 1807.
- [5] Саакян Т.А., Гюльназарян А.Х., Манукян М.О. // ЖОХ, 2013, т. 83, №10, с. 1746.
- [6] Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. М., Высшая школа, 1979, с. 171.
- [7] Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей ред. чл.-корр. РАМН, Р.У.Хабриева, 2-е изд., М., Медицина, 2005, 826 с.
- [8] Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010, с. 851.