

УДК 542. 921 + 547.415+661.185.23

**СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ  
1,4-АМИНОАММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ С ОБЩЕЙ  
2,3-ДИБРОМ-2-БУТЕНИЛЕНОВОЙ ОБЩЕЙ ГРУППОЙ**

<sup>1</sup>Манукян М.О., <sup>1</sup>Петросян А.М., <sup>1</sup>Барсегян К.С.,  
<sup>1</sup>Гюльназарян А.Х., <sup>3</sup>Бабаханян А.В.,  
<sup>2</sup>Степанян Г.М., <sup>2</sup>Пароникян Р.В.

<sup>1</sup>*Институт органической химии научно-технологического центра органической  
и фармацевтической химии НАН РА, Ереван,  
e-mail: ara.gyulnazaryan@gmail.com;*

<sup>2</sup>*Институт тонкой органической химии Научно-технологического центра органической  
и фармацевтической химии НАН РА, Ереван;*

<sup>3</sup>*Армянский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна, Ереван*

Исследовано антибактериальное действие некоторых аминокатионных солей, содержащих 2,3-дибром-2-бутениленовую общую группу в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Показано, что отдельные представители исследуемых веществ обладают выраженной анти-микробной активностью.

**Ключевые слова:** диамины, аммониевые соли, антибактериальная активность, грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы

**SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 1,4-AMINOAMMONIUM SALTS  
CONTAINING 2,3-DIBROMO-2-BUTENILENIC COMMON GROUP**

<sup>1</sup>Manukyan M.O., <sup>1</sup>Petrosyan A.V., <sup>1</sup>Barseghyan K.S.,  
<sup>1</sup>Gyulnazaryan A.K., <sup>3</sup>Babakhanyan A.V.,  
<sup>2</sup>Stepanyan G.M., <sup>2</sup>Paronikyan R.V.

<sup>1</sup>*Institute of Organic Chemistry of the Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical  
Chemistry of NAS RA, Yerevan,  
e-mail: ara.gyulnazaryan@gmail.com;*

<sup>2</sup>*Institute of Fine Organic Chemistry of A.L. Mnjoyan of the Scientific Technological Centre of Organic  
and Pharmaceutical Chemistry of NAS RA, Yerevan;*

<sup>3</sup>*Armenian State Pedagogical University of Kh. Abovyan, Yerevan*

Antibacterial action of some aminoammonium salts containing 2,3-dibromo-2-butenylenic common group in relation of grampositive and gramnegative microorganisms has been studied. It has been shown that some of examined compounds have a strong antibacterial activity.

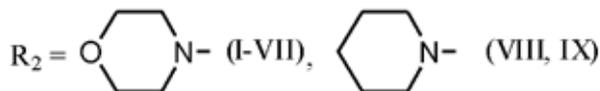
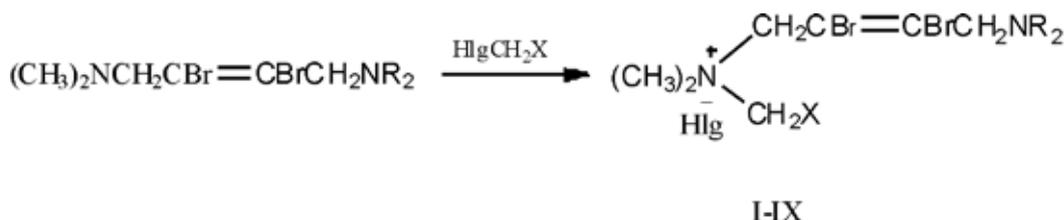
**Keywords:** diamines, ammonium salts, antibacterial activity, gram positive and gram negative microorganisms

Борьба с инфекционными заболеваниями, возбуждаемые грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами была и остается одной из самых острых медицинских и социальных проблем. Надо отметить, что в современной химиотерапии инфекционных заболеваний важную роль играют азотсодержащие соединения, особенно производные четырехзамещенного аммония [1, 2].

Учитывая тот факт, что ненасыщенные четвертичные аммониевые соли, в частности их галогенсодержащие аналоги

с гидрофобными фрагментами в молекуле, обладают выраженной антимикробной активностью [3, 4, 6] мы сочли целесообразным продолжить изыскания новых соединений в ряду ненасыщенных ЧАС, обладающих бактерицидным действием.

В настоящей работе приведены данные синтеза и антибактериальной активности 1,4-аминоаммониевых солей (I- IX), содержащих наряду с гетероциклической аммониевой группой общую 2,3-дибром-2-бутениленовую группу.



X = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (I), COOCH<sub>3</sub> (II, X), COOC<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (III), COOC<sub>9</sub>H<sub>19</sub> (IV), COOC<sub>10</sub>H<sub>21</sub> (V, VIII), COOC<sub>11</sub>H<sub>23</sub> (VI), COOC<sub>12</sub>H<sub>25</sub> (VII)

Hlg = Br (I, II, IX), Cl (III- VIII)

Аммониевые соли (I-VIII) были синтезированы исходя из соответствующих несимметричных диаминов, получены согласно [8]

#### Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H получены на спектрометре Varian Mercury-300 с рабочей частотой 300.077 в (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO. Химические сдвиги приведены относительно внутреннего стандарта-TMC. Анализ методом ТСХ осуществляли на пластинках Silufol UV-254 в системе н-бутанол-этанол-вода-уксусная кислота (10 : 7 : 6 : 4) по объему. Проявитель – пары йода. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Voetius с наблюдательным устройством РНМК-0.5.

**Синтез солей I-IX.** Соли I-IX получены взаимодействием 1,4-гетероцикличе-

ских диаминов, содержащих 2,3-дибром-2-бутениленовую общую группу [8] с эквимольным количеством бромацетофенона, метилового эфира бромуксусной кислоты или соответствующего алкилового эфира хлоруксусной кислоты в абсолютном эфире при комнатной температуре (амин и галогенид брали в мольном соотношении 1:3). После недельного стояния соли фильтровали, несколько раз промывали абс. эфиром и сушили в эксикаторе над хлоридом кальция.

Строение синтезированных солей подтверждено данными ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии и элементного анализа. Чистота проверена ТСХ.

Физико-химические характеристики солей I- IX приведены в табл. 1, а данные ЯМР <sup>1</sup>H спектров – в табл. 2.

Таблица 1

Физико-химические характеристики солей I-IX

№ соли	Выход, %	Т.пл., °С	R <sub>f</sub>	Найд., %	Брутто формула	Выч., %	M*	
				Cl – (Br ·)		Cl – (Br ·)	Найд.	Выч.
I	74	108-110	0.53	14.83	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> Br <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	14.79	539.5	541.16
II	98	135-136	0.51	16.26	C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> Br <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	16.16	492.0	495.07
III	67	Гигр.	0.50	6.44	C <sub>20</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Br <sub>2</sub> Cl	6.47	551.2	548.80
IV	68	Гигр.	0.60	6.34	C <sub>21</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Br <sub>2</sub> Cl	6.31	560.3	562.82
V	60	108-110	0.56	6.12	C <sub>22</sub> H <sub>41</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Br <sub>2</sub> Cl	6.15	580.2	576.86
VI	68	Гигр.	0.65	5.99	C <sub>23</sub> H <sub>43</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Br <sub>2</sub> Cl	6.00	593.1	590.87
VII	60	97-99	0.45	5.84	C <sub>24</sub> H <sub>45</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Br <sub>2</sub> Cl	5.87	608.3	604.89
VIII	82	Гигр.	0.54	6.64	C <sub>23</sub> H <sub>43</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> Cl	6.68	535.0	531.53
IX	60	150-151	0.67	16.73	C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> Br <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	16.63	478.4	481.09

\*) Определено титрометрически.

Таблица 2

ЯМР <sup>1</sup>H спектры солей I-XI

№ соли	Спектры ЯМР <sup>1</sup> H, д, м.д., J Гц
I	2.57-2.75 м (4H, NCH <sub>2</sub> , морфолина), 3.64 с (NCH <sub>3</sub> ), 3.63-3.79 м (6H, NCH <sub>2</sub> , у кольца и OCH <sub>2</sub> , морфолина), 5.10 с и 5.88 с (4H, N <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> ), 7.55-7.61 м (2H, мета СН бензольного кольца), 7.67-7.79 м (1H, пара СН бензольного кольца), 8.07-8.11 м (2H, орто СН бензольного кольца).
II	2.53-2.61 м (4H, NCH <sub>2</sub> , морфолина), 3.57 с (NCH <sub>3</sub> ), 3.60-3.67 м (6H, NCH <sub>2</sub> , у кольца и OCH <sub>2</sub> , морфолина), 3.86 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 5.00 с и 5.02 с (4H, N <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> ).
III	0.91 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=6.7), 1.22-1.45 м [10H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> ], 1.64-1.74 м (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> цепи), 2.50 -2.54 м (4H, NCH <sub>2</sub> , кольца), 3.58 с (NCH <sub>3</sub> ), 3.59-3.67 м (6H, NCH <sub>2</sub> , у кольца и OCH <sub>2</sub> , морфолина), 4.27 т (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=6,8), 5.07 с и 5.14 с (4H, N <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> ).
IV	0.90 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=6.7), 1.23-1.41 м [12H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> ], 1.64-1.74 м (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> цепи), 2.50 -2.64 м (4H, NCH <sub>2</sub> , кольца), 3.59 с (NCH <sub>3</sub> ), 3.59-3.68 м (6H, NCH <sub>2</sub> , у кольца и OCH <sub>2</sub> , морфолина), 4.77 т (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=6,8), 5.09 с и 5.15 с (4H, N <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> ).
V	0.90 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=6.7), 1.25-1.40 м [14H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub> ], 1.65-1.75 м (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> цепи), 2.54 -2.64 м (4H, NCH <sub>2</sub> , кольца), 3.58 с (NCH <sub>3</sub> ), 3.61-3.70 м (6H, NCH <sub>2</sub> , у кольца и OCH <sub>2</sub> , морфолина), 4.73 т (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=6,8), 5.05 с и 5.09 с (4H, N <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> ).
VI	0.89 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=6.7), 1.22-1.40 м [16H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub> ], 1.64-1.74 м (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> цепи), 2.50 -2.62 м (4H, NCH <sub>2</sub> , кольца), 3.59 с (NCH <sub>3</sub> ), 3.59-3.67 м (6H, NCH <sub>2</sub> , у кольца и OCH <sub>2</sub> , морфолина), 4.22 т (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=6,8), 5.06 с и 5.12 с (4H, N <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> ).
VII	0.91 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=6.7), 1.24-1.42 м [18H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub> ], 1.66-1.70 м (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> цепи), 2.52 -2.64 м (4H, NCH <sub>2</sub> , кольца), 3.60 с (NCH <sub>3</sub> ), 3.60-3.67 м (6H, NCH <sub>2</sub> , у кольца и OCH <sub>2</sub> , морфолина), 4.24 т (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=6,8), 5.09 с и 5.14 с (4H, N <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> ).
VIII	0.90 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=6.7), 1.20-1.41 м [14H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub> ], 1.65-1.75 м (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> цепи), 2.54 -2.64 м (4H, NCH <sub>2</sub> , кольца), 3.58 с (NCH <sub>3</sub> ), 3.61-3.70 м (8H, NCH <sub>2</sub> , у кольца и СН, пиперидина), 4.73 т (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> , J=6,8), 5.05 с и 5.09 с (4H, N <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> ).
IX	2.55-2.65 м (6H, NCH <sub>2</sub> , пиперидина), 3.61 с (NCH <sub>3</sub> ), 3.65-3.71 м (6H, NCH <sub>2</sub> , у кольца и СН, пиперидина), 3.90 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 5.07 с и 5.09 с (4H, N <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> ).

**Экспериментальная биологическая часть**

Антибактериальную активность соединений I-IX изучали по методике [7], при бактериальной нагрузке 20 мм микробных тел на 1 мл среды. В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамтрицательные палочки (*Sh.Flexneri* 6858, *E. Coli* 0-55). Соединения испытывали в концентрации 1:20, приготовленной 0.9% раствором хлорида натрия. Контрольный препарат использовали при соответствующей концентрации в ДМСО.

В чашках Петри с посевами вышеуказанных штаммов микроорганизмов наносили испытуемые вещества по 0.1 мл. Учет результатов проводили по диаметру (d, мм) зоны отсутствия роста микробов на месте нанесения соединений после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37°C. В качестве положительного контроля в аналогичных условиях использовали лекарственный препарат фуразолидон [5] (производство ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, г. Борисово).

Исследования показали, что испытуемые соединения, кроме (II), обладают антибактериальной активностью. При этом степень проявления активности полностью зависит от характера радикалов у аммонийного азота. Так, соединение (II), содержащее метоксикарбонилметильную группу, как это было уже отмечено, лишено антибактериальной активности, а соединение (IX) с той же группой проявляет слабую активность, подавляя рост микробов в зоне диаметром 10-13 мм (табл 1). Выраженную активность проявляет вещество с феноцильную группой (I) (d=21-23 мм), а соединения, содержащие в метоксикарбонилметильном фрагменте группы от C<sub>8</sub> до C<sub>12</sub> (III-VIII) обладают высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов (d=24-34 мм), а среди них наиболее активным является вещество (V) (d=24-34мм) с децилоксикарбонильной группой у аммонийного азота. Данное соединение по активности к стафилококкам значительно превосходит контрольный препарат фуразолидон. В отношении грамтрицательных микроорганизмов активность исследуемых соединений несколько ниже (d=17-22 мм). Следует отметить, что соединения (III-VIII)

по активности не уступают контрольному препарату фуразолидону ( $d=24-25$ мм). Данные антибактериальной активности синтезированных соединений I-IX приведены в табл. 3.

Таким образом, на основании полученных результатов и выявления связи

между структурой и антибактериальной активностью исследуемых соединений, обосновывается целесообразность поиска новых, более эффективных соединений в ряду аминоаммониевых солей, содержащих 2,3-дибром-2-бутиленовую общую группу.

Таблица 3

Антибактериальная активность аммониевых солей I- IX

№ Соединения	Диаметр зоны угнетения роста микробов (мм)			
	Staphylococcus aureus		Sh. Flexneri 6858	E.Coli. 0-55
	209	1		
I	21	23	12	10
II	0	0	0	0
III	25	24	18	17
IV	29	28	22	22
V	34	33	24	26
VI	27	26	20	18
VII	22	25	15	15
VIII	26	24	22	20
IX	13	12	12	10
Фуразолидон	25	24	24	23

### Список литературы

1. Бабаханян А.В., Манукян М.О., Бабаян Ж.Р., Александриян Ю.Т. и др. // Антимикробная активность новых синтезированных ненасыщенных четвертичных аммониевых солей и копозиции на их основе. Медицинская наука Армении, 2014, т. 54, № 1, с. 46-54.
2. Бабаханян А.В., Овакимян С.А., Бабаян Ж.Р. и др. // Антимикробная активность аммониевых солей, содержащих пропаргилоксикарбонилметильную группу. Биол. ж. Арм., 2002, т. 54, № 3-4, 284-286.
3. Бабаханян А.В. Исследования в области поверхностно-активных четвертичных аммониевых соединений, содержащих ненасыщенные группы // Ученые записки Арм. пед. университета им. Х.Абовяна, Естеств. науки, 2012, № 2(17), с. 14-21.
4. Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Саргсян Г.Т., Григорян Дж.В., Маркарян Н.О., Степанян Г.М., Пароникян Р.В. //

Антибактериальная активность 1,4-бисаммониевых солей, содержащих наряду с гетероциклической аммониевой группой 2-бутиленовую и 2,3-дибром-2-бутиленовую общую группу. Ученые записки Арм. пед. университета им. Х. Абовяна Естеств. науки, 2014, № 1 (20), с. 21-31.

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2010. – С. 851.

6. Овакимян С.А., Бабаханян А.В., Бабаян Ж.Р., Арутюнян Р.С., Кочарян С.Т. Синтез поверхностно-активных хлористых солей алкилоксикарбонилметил(бутин-2-ил)аммония, обладающих антимикробной активностью // Хим. ж. Арм., 2001, т. 54, № 1-2, с. 97-101.

7. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. – М.: Медицина, 1971. – С. 507-522.

8. Саакян Т.А., Гюльназарян А.Х., Манукян М.О. Синтез гетероциклических 1,4-ди-амино-2,3-дибром-2-бутенов // ЖОХ, 2013, т. 83, вып 10, с.1746-1748.