

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 1-АРИЛ-3-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-3-(4-ФТОРФЕНИЛ)- ПРОПАНАМИДОВ И ПРОПАНОАТОВ

© 2022 г. А. У. Исаханян^{а,*}, Н. З. Акопян^а, З. А. Овасян^а, Н. С. Арутюнян^а, Г. М. Степанян^а,
Дж. А. Авакимян^а, Г. А. Паносян^а

^а Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук
Республики Армения, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения
*e-mail: anush.isakhanyan.51@mail.ru

Поступило в редакцию 11 марта 2022 г.

После доработки 11 марта 2022 г.

Принято к печати 24 марта 2022 г.

N-Ацилированием хлорангидридом 3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропановой кислоты некоторых первичных алкил-, арил- и гетероциклических аминов получены производные пропанамида. При взаимодействии вышеуказанного хлорангидрида с N,N-диметилпропан-1,3-диамином и последующем действии эфирного раствора иодистого метила образуется 3-{[3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропаноил]-амино}-N,N,N-триметилпропан-1-аминийиодид. O-Ацилированные соединения – (1,3-бензотиазол-2-ил)-метил- и 2-диметиламиноалкил-3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропаноаты – получены при нагревании смеси соответствующих соединений с хлорангидридом 3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропионовой кислоты. Их последующее взаимодействие с эфирным раствором иодистого метила приводит к соответствующим N,N,N-триметилалкан-1-аминийиодидам. Изучена антибактериальная активность синтезированных соединений.

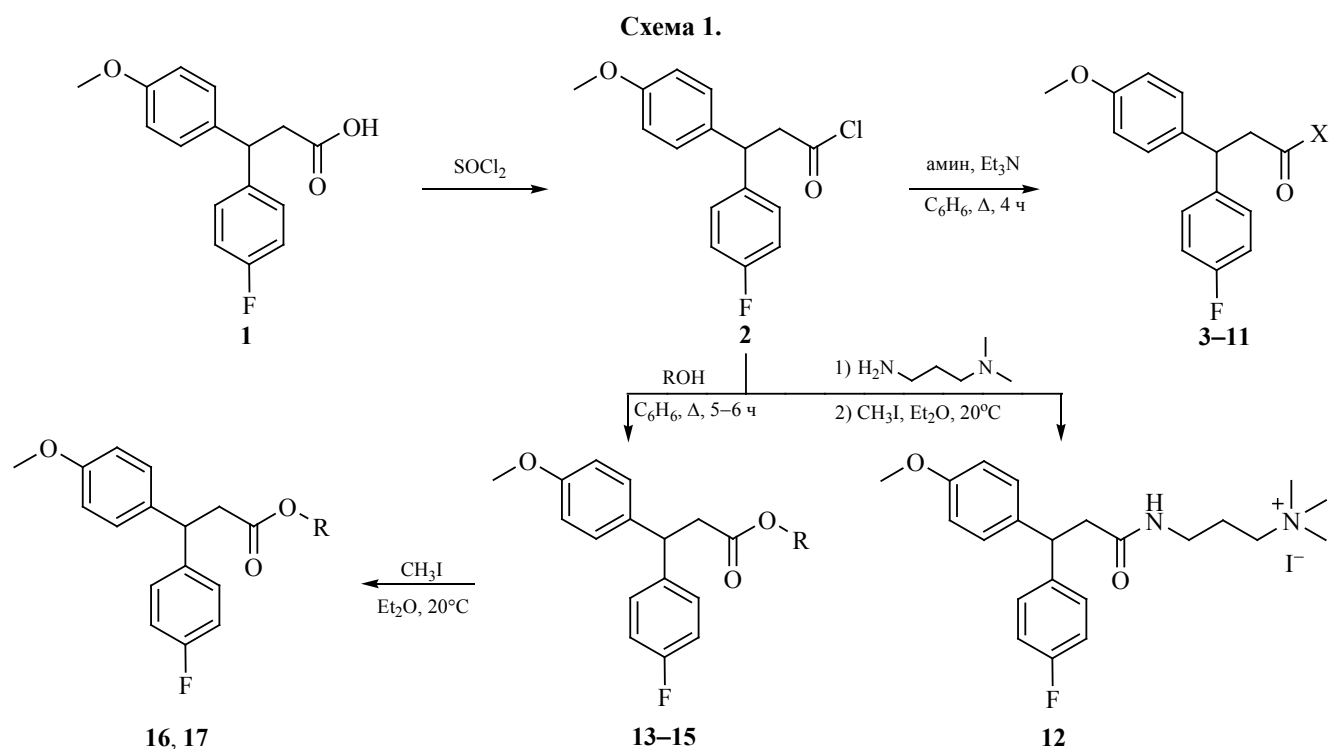
Ключевые слова: алканамиинийиодиды, ариламины, N-ацилирование, пропанамиды, пропаноаты, антибактериальная активность

DOI: 10.31857/S0044460X22060026, **EDN:** CLGESF

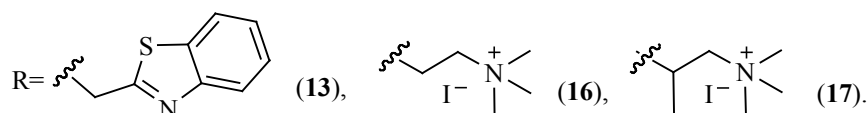
Потребность в высокоэффективных лекарственных препаратах, обладающих минимумом побочных эффектов, постоянно растет. Один из подходов к созданию подобных препаратов – это синтез соединений, имеющих в своем составе несколько различных фармакофорных групп. Ряд аммониевых солей на основе замещенных бензгидрилукусных кислот проявляют нейротропную, антибактериальную, антиоксидантную, противосудорожную активность [1–7]. В связи с этим, актуально получение полифункциональных производных бензгидрилукусных кислот, включающих дополнительные фармакофорные группы. Введение в структуру диалкиламиноалкильного, бензотиазольного и арилалкильных фрагментов позволит объединить их биологически активные

свойства, что может привести к усилению их биологической активности.

Нами исследованы производные 3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропановой кислоты из ряда аммониевых солей диалкиламиноалкиловых эфиров и алкил(арил)амидов данной кислоты. В качестве исходного реагента для получения данных соединений использовали 3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту **1**, которая получена из соответствующего нитрила [8] и переведена в хлорангидрид **2**. N-Ацилированием хлорангидридом 3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропановой кислоты **2** некоторых первичных алкил-, арил- и гетероциклических аминов получены амиды **3–11** (схема 1). Взаимодействие



X = N(C₂H₅)₂ (**3**), NHC₆H₄-4-OCH₃ (**4**), NHC₆H₄-4-OPrⁱ (**5**), пирролидин (**6**), пиперидин (**7**), морфолин (**8**), аминофуран-2-ил (**9**), аминотиазол-2-ил (**10**), амино-2-фенилэтил (**11**);



N,N-диметилпропан-1,3-диамин и соединения **2** с последующим метилированием иодистым метилом приводит к 3-[[3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропаноил]амино]-N,N,N-триметилпропан-1-аминийиодиду **12**.

О-Ацилированные соединения – 1,3-бензотиазол-2-илметил-3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропаноат **13** и 2-диметиламиноалкил-3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропаноаты **14**, **15** – получены при нагревании смеси соответствующих соединений с хлорангидридом **2** в безводном бензоле. При взаимодействии соединений **14**, **15** с эфирным раствором иодистого метила получены N,N,N-триметилалкиламмонийиодиды **16**, **17** (схема 1). Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР ¹H, ¹³C и ИК спектроскопии.

Изучена антибактериальная активность синтезированных соединений **3–17**. Исследования показали, что соединения **3–10** не проявляют антибактериальной активности, только соединения **4** и **8** оказывают слабое действие на грамположительные бактерии, подавляя рост микроорганизмов в зоне диаметром 10–11 мм. При изучении антибактериальной активности соединений **11–13**, **16**, **17** выявлено, что они обладают некоторой активностью в отношении всех использованных штаммов (табл. 1).

Соединения **12** и **17** проявляют умеренную активность (*d* 15–16 мм). Остальные соединения выявили выраженную антибактериальную активность, подавляя рост микроорганизмов в зоне диаметром 18–35 мм. Среди них (1,3-бензотиазол-2-ил)метил-3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропаноат

Таблица 1. Антибактериальная активность соединений 11–13, 16, 17^a

Соединение	Диаметр зоны отсутствия роста микроорганизмов, мм			
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209 p	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Sh. flexneri</i> 6858	<i>Esherichia coli</i> 0-55
11	17	20	20	18
12	15	16	15	16
13	25	35	30	20
16	18	35	35	20
17	16	16	16	15
Фуразолидон	25	15	24	24

^a В таблице приведены только данные для активных соединений.

13 и 2-{[3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)-пропаноил]окси}-N,N,N-триметилэтанаминийиодид 16 на двух штаммах (*Sh. flexneri* 6858, *Bacillus subtilis*) по активности (d 30–35 мм) превосходят фуразолидон (контрольный препарат, d 24–25 мм). Остальные соединения по активности значительно уступают контрольному препарату.

Таким образом, ацилированием хлорангидридом 3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропионовой кислоты ряда аминов и аминок спиртов получены 1-арил-3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропанамиды и пропаноаты.

По результатам биологических исследований подтверждена целесообразность поиска новых антибактериальных средств в ряду полученных карбоксилатов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Mercury-300 Varian в смеси ДМСО-*d*₆-CCl₄; внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на приборе Voetius.

3-(4-Метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту (1) получали по методике [2] из соответствующего нитрила [8]. Выход 92.6%, т. кип. 210–212°C (2 мм рт. ст.), т. пл. 89–90°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1700 (COOH), 1604 (C=C_{Ar}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.89 д (2H, CH₂, J 8.0 Гц), 3.74 с (3H, OCH₃), 4.40 т (1H, CH, J 8.0 Гц), 6.74–6.81 м (2H), 7.08–7.16 м (2H, C₆H₄OCH₃), 6.91–7.00 м (2H), 7.19–7.25 м (2H, C₆H₄F), 11.82 ш (1H, COOH). Найдено, %: C 70.14; H 5.62. C₁₆H₁₅FO₃. Вычислено, %: C 70.06; H 5.51.

Амиды 3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропановой кислоты (3–11). К раствору 0.03 моль амина, 3.2 г (0.032 моль) триэтиламина в 30 мл абс. бензола прибавляли эквимолярное количество хлорангидрида 2. Смесь кипятили 4 ч, затем охлаждали, промывали водой, проводили экстракцию бензолом. Экстракт сушили, отгоняли бензол, остаток перегоняли в вакууме. Кристаллические соединения перекристаллизовывали из этанола.

N,N-Диэтил-3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропанамид (3). Выход 62%, т. кип. 205–207°C (2 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1624, 1513 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.99 т (3H, CH₃, J 7.0 Гц), 1.07 т (3H, CH₃, J 7.0 Гц), 2.91 д (2H, CH₂, J 7.3 Гц), 3.24 к (2H, NCH₂, J 7.0 Гц), 3.74 с (3H, OCH₃), 4.57 т (1H, CH, J 7.3 Гц); 6.73–6.79 м (2H), 7.07–7.15 м (2H, C₆H₄OCH₃); 6.90–6.98 м (2H), 7.17–7.24 м (2H, C₆H₄F). Найдено, %: C 72.86; H 7.40; N 4.19. C₂₀H₂₄FNO₂. Вычислено, %: C 72.92; H 7.34; N 4.25.

3,N-Бис(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропанамид (4). Выход 68%, т. пл. 166–168°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3329 (NH), 1652, 1525 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.92 д (2H, CH₂, J 7.8 Гц), 3.72 с (3H, OCH₃), 3.73 с (3H, OCH₃), 4.54 т (1H, CH, J 7.8 Гц), 6.68–6.79 м (4H, C₆H₄OCH₃); 7.10–7.18 м (2H), 7.32–7.40 м (2H, C₆H₄OCH₃); 6.90–7.00 м (2H), 7.19–7.29 м (2H, C₆H₄F); 9.47 с (1H, NH). Найдено, %: C 72.76; H 5.96; N 3.73. C₂₃H₂₂FNO₃. Вычислено, %: C 72.81; H 5.84; N 3.69.

N-(4-Изопропилоксифенил)-3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропанамид (5). Выход 72%, т. пл. 122–124°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3266 (NH), 1644, 1566 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.29 д (6H, CH₃, *i*-Pr, J 6.0 Гц), 2.78 д (2H, CH₂, J

8.0 Гц), 3.75 с (3Н, ОСН₃), 4.10 д (2Н, NCH₂, *J* 5.8 Гц), 4.48 т (1Н, СН, *J* 8.0 Гц), 4.48 септет (1Н, ОСН, *J* 6.0 Гц); 6.60–6.68 м (2Н), 6.70–6.80 м (4Н), 7.08–7.16 м (2Н, С₆Н₄О); 6.88–6.98 м (2Н), 7.19–7.24 м (2Н, С₆Н₄Ф); 7.93 т (1Н, NH, *J* 5.8 Гц). Найдено, %: С 74.02; Н 6.60; N 3.38. С₂₆Н₂₈FNO₃. Вычислено, %: С 74.09; Н 6.70; N 3.32.

3-(4-Метоксифенил)-3-(4-фторфенил)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-1-он (6). Выход 65%, т. кип. 205–210°C (2 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1632, 1510 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.71–1.90 м (4Н, β, β' -CH₂, С₄Н₈N), 2.86 д (2Н, СН₂, *J* 7.4 Гц), 3.27 т (2Н, *J* 6.8 Гц) и 3.30 т (2Н, α, α' -CH₂, С₄Н₈N, *J* 6.7 Гц), 3.74 с (3Н, ОСН₃), 4.51 т (1Н, СН, *J* 7.4 Гц), 6.68–6.81 м (2Н), 7.06–7.13 м (2Н, С₆Н₄ОСН₃); 6.89–6.97 м (2Н), 7.17–7.23 м (2Н, С₆Н₄Ф). Найдено, %: С 73.46; Н 6.63; N 4.21. С₂₀Н₂₂FNO₂. Вычислено, %: С 73.37; Н 6.77; N 4.28.

3-(4-Метоксифенил)-3-(4-фторфенил)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-1-он (7). Выход 64%, т. кип. 215–217°C (2 мм рт. ст.), т. пл. 110–112°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1627, 1505 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.32–1.46 м (4Н), 1.53–1.63 м (6Н, β, β' -CH₂, γ -CH₂, С₅Н₁₀N), 2.93 д (2Н, СН₂, *J* 7.4 Гц), 3.32–3.42 м (4Н, α, α' -CH₂, С₅Н₁₀N), 3.74 с (3Н, ОСН₃), 4.49 т (1Н, СН, *J* 7.4 Гц); 6.71–6.79 м (2Н), 7.06–7.14 м (2Н, С₆Н₄ОСН₃); 6.89–6.97 м (2Н), 7.17–7.23 м (2Н, С₆Н₄Ф). Найдено, %: С 73.77; Н 6.98; N 4.02. С₂₁Н₂₄FNO₂. Вычислено, %: С 73.88; Н 7.09; N 4.10.

3-(4-Метоксифенил)-3-(4-фторфенил)-1-(морфолин-4-ил)пропан-1-он (8). Выход 66%, т. кип. 225–227°C (1.5 мм рт. ст.), т. пл. 87–89°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1632, 1515 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.96 д (2Н, СН₂, *J* 7.4 Гц), 3.35–3.49 м (8Н, С₄Н₈NO), 3.74 с (3Н, ОСН₃), 4.47 т (1Н, СН, *J* 7.4 Гц); 6.73–6.79 м (2Н), 7.08–7.16 м (2Н, С₆Н₄ОСН₃); 6.90–6.98 м (2Н), 7.19–7.27 м (2Н, С₆Н₄Ф). Найдено, %: С 69.82; Н 6.44; N 4.12. С₂₀Н₂₂FNO₃. Вычислено, %: С 69.95; Н 6.46; N 4.08.

3-(4-Метоксифенил)-3-(4-фторфенил)-N-(фуран-2-илметил)пропанамид (9). Выход 65%, т. пл. 98–99°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3251 (NH), 1644, 1566 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.77 д (2Н, СН₂, *J* 7.9 Гц), 3.74 с (3Н, ОСН₃), 4.16 д (2Н, NCH₂, *J* 5.6 Гц), 4.47 т (1Н, СН, *J* 7.9 Гц), 5.89 д (1Н, Н³, фуран, *J* 3.2 Гц), 6.23 д (1Н, Н⁴, фуран, *J* 3.2,

1.8 Гц); 6.70–6.78 м (2Н), 7.05–7.13 м (2Н, С₆Н₄ОСН₃); 6.88–6.96 м (2Н), 7.15–7.23 м (2Н, С₆Н₄Ф); 7.32 д (1Н, Н⁵, фуран, *J* 1.8 Гц), 8.02 т (1Н, NH, *J* 5.6 Гц). Найдено, %: С 71.28; Н 5.64; N 4.02. С₂₁Н₂₀FNO₃. Вычислено, %: С 71.37; Н 5.70; N 3.96.

3-(4-Метоксифенил)-3-(4-фторфенил)-N-(тиазол-2-ил)пропанамид (10). Выход 69%, т. пл. 148–151°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1686, 1569 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.10 д (2Н, СН₂, *J* 7.9 Гц), 3.73 с (3Н, ОСН₃), 4.58 т (1Н, СН, *J* 7.9 Гц); 6.72–6.80 м (2Н), 7.10–7.20 м (2Н, С₆Н₄ОСН₃); 6.89 д (1Н, SCH, *J* 3.5 Гц); 6.89–6.99 м (2Н), 7.20–7.28 м (2Н, С₆Н₄Ф); 7.31 д (1Н, NCH, *J* 3.5 Гц) 11.97 ш (1Н, NH). Найдено, %: С 64.10; Н 4.74; N 7.92. С₁₉Н₁₇FN₂O₂S. Вычислено, %: С 64.03; Н 4.81; N 7.86.

3-(4-Метоксифенил)-3-(4-фторфенил)-N-(2-фенилэтил)пропанамид (11). Выход 25%, т. пл. 105–106°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3321 (NH), 1633, 1545 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.58 т (2Н, СН₂, *J* 7.3 Гц), 2.72 д (2Н, СН₂СН, *J* 7.9 Гц), 3.21 т.д (2Н, СН₂NH, *J* 7.3, 5.7 Гц), 3.74 с (3Н, ОСН₃), 4.46 т (1Н, СН₂СН, *J* 7.9 Гц), 6.73–6.78 м (2Н, С₆Н₄ОСН₃), 6.89–6.97 м (2Н, С₆Н₄Ф), 7.01–7.23 м (9Н_{Ar}), 7.58 уш.т (1Н, NH, *J* 5.7 Гц). Спектр ¹³C, δ _C, м. д.: 35.1 (СН₂), 40.0 (СН₂), 41.8 (NCH₂), 44.9 (СН), 54.4 (ОСН₃), 113.2 (2СН), 114.2 д (2СН, С₆Н₄Ф, *J*_{C, F} 21.0 Гц), 125.3 (2СН), 127.6 (2СН), 128.1 (2СН), 128.1 (2СН), 128.8 д (2СН, С₆Н₄Ф, *J*_{CF} 7.8 Гц), 135.8, 139.2, 140.2 д (С₆Н₄Ф, *J*_{CF} 3.1 Гц), 157.3, 160.4 д (CF, *J*_{CF} 243.8 Гц), 169.4. Найдено, %: С 76.27; Н 6.55; N 3.62. С₂₄Н₂₄FNO₂. Вычислено, %: С 76.37; Н 6.41; N 3.71.

3-{3-(4-Метоксифенил)-3-(4-фторфенил)-пропаноил}амино-N,N,N-триметилпропан-1-аминийиодид (12). Выход 61%, т. пл. 49–50°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3298 (NH), 1636, 1569 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.70–1.81 м (2Н, СН₂), 2.83 д (2Н, СН₂СН, *J* 8.0 Гц), 3.01–3.20 м [4Н, 2N(СН₂)], 3.05 с (9Н, NMe₃), 3.74 с (3Н, ОСН₃), 4.48 т (1Н, СН, *J* 8.0 Гц), 6.76–6.81 м (2Н, С₆Н₄ОСН₃), 6.93–7.01 м (2Н, С₆Н₄Ф), 7.15–7.20 м (2Н, С₆Н₄ОСН₃), 7.22–7.29 м (2Н, С₆Н₄Ф), 7.88 уш. т (1Н, NH, *J* 5.8 Гц). Найдено, %: С 52.71; Н 6.11; N 5.56. С₂₂Н₃₀FIN₂O₂. Вычислено, %: С 52.80; Н 6.04; N 5.60.

3-(4-Метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропаноаты (13–15). К раствору 1 г (0.0036 моль) хлорангидрида **2** в 15 мл безводного бензола по каплям прибавляли 0.0036 моль аминпропанола

либо 1,3-бензотиазол-2-илметанола растворенного в 15 мл безводного бензола. Смесь кипятили 5–6 ч, охлаждали, добавляли слабый раствор Na_2CO_3 . Отделяли бензольный слой, изводного слоя продукты реакции экстрагировали бензолом (3×20 мл). Экстракты сушили безводным серноокислым натрием и отгоняли растворитель. Соединение **13** перекристаллизовывали из этанола.

(1,3-Бензотиазол-2-ил)метил-3-(4-метокси-фенил)-3-(4-фторфенил)пропаноат (13). Выход 50%, т. пл. 72–74°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1744 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.14 д (2H, CH_2 , J 8.0 Гц), 3.72 с (3H, OCH_3), 4.48 т (1H, CH , J 8.0 Гц), 5.36 с (2H, OCH_2), 6.72–6.77 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6.89–6.97 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.10–7.15 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.20–7.27 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.36–7.42 м (1H), 7.44–7.50 м (1H) и 7.88–7.96 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 39.9 (CH_2), 44.8 (CH), 54.3 (OCH_3), 62.2 (OCH_2), 113.4 (2CH), 114.6 д (2CH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, J_{CF} 21.2 Гц), 121.2 (CH), 122.6 (CH), 124.7 (CH), 125.5 (CH), 127.9 (2CH), 128.7 д (2CH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, J_{CF} 7.9 Гц), 134.5, 134.7, 139.1 д ($\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, J_{CF} 2.9 Гц), 152.2, 157.6, 160.6 д (CF, J_{CF} 244.7 Гц), 164.8, 169.6. Найдено, %: C 68.28; H 4.74; N 3.38. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FNO}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 68.39; H 4.78; N 3.32.

2-(Диметиламино)этил-3-(4-метокси-фенил)-3-(4-фторфенил)пропаноат (14) и 1-(диметиламино)пропан-2-ил-3-(4-метокси-фенил)-3-(4-фторфенил)пропаноат (15) – густые маслообразные вещества, которые при перегонке разлагаются, поэтому они были без предварительной очистки переведены в соответствующие аминийиодиды **16**, **17**.

N,N,N-Триметилалкиламинийиодиды (16, 17). К эфирному раствору соединения **14** или **15** добавляли по каплям эфирный раствор CH_3I . Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из гексана.

2-{{3-(4-Метоксифенил)-3-(4-фторфенил)-пропаноил}окси}-N,N,N-триметилэтанаминийиодид (16). Выход 30%, т. пл. 63–65°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1738 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.10 д (2H, CH_2CH , J 8.0 Гц), 3.20 с (9H, NMe_3), 3.75 с (3H, OCH_3), 3.73–3.78 м (2H, OCH_2), 4.37–4.43 м (2H, NCH_2), 4.47 т (1H, CH , J 8.0 Гц), 6.77–6.82 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6.94–7.02 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.14–7.19 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.24–7.31 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$). Спектр ^{13}C , δ , м. д.: 40.0 (CH_2), 44.5 (CH), 52.8

(NMe_3), 54.5 (OCH_3), 57.5 (OCH_2), 63.5 (NCH_2), 113.4 (2CH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 114.6 д (2CH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, J_{CF} 21.0 Гц), 128.1 (2CH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 128.8 д (2CH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, J_{CF} 7.8 Гц), 134.8, 139.4 д ($\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, J_{CF} 3.0 Гц), 157.6, 160.5 д (CF, J_{CF} 247.2 Гц), 170.0. Найдено, %: C 51.82; H 5.51; N 2.94. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FINO}_3$. Вычислено, %: C 51.75; H 5.59; N 2.87.

2-{{3-(4-Метоксифенил)-3-(4-фторфенил)-пропаноил}окси}-N,N,N-триметилпропан-1-аминийиодид (17). Выход 53%, т. пл. 139–141°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1732 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.11 д (3H, CH_3 , J 8.0 Гц), 3.06–3.10 м (2H, CH_2), 3.11 с (9H, NMe_3), 3.73–3.77 м (2H, NCH_2), 3.74 с (1.5H), 3.75 с (1.5H, OCH_3), 4.47 т (0.5H) и 4.49 т (0.5H, CH_2CH , J 8.2 Гц), 5.24 к (1H, CHCH_3 , J 6.3 Гц), 6.76–6.81 м (2H), 7.14–7.20 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6.93–7.02 м (2H), 7.24–7.32 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$). Найдено, %: C 52.79; H 5.91; N 2.74. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FINO}_3$. Вычислено, %: C 52.70; H 5.83; N 2.79.

Антибактериальную активность соединений 1–17 изучали методом диффузии в агаре [9] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В опытах использовали грамположительные бактерии – *Staphylococcus aureus* 209p, *Bacillus subtilis*, и грамотрицательные палочки – *Shigella flexneri* 6858, *Escherichia coli* 0-55. Растворы соединений и контрольного препарата (фуразолидона [10]) готовили в ДМСО в разведении 1:20. В чашки Петри с посевами вышеуказанных штаммов наносили растворы исследуемых соединений (0.1 мл). Учет результатов проводили по диаметру (d , мм) зон отсутствия роста микроорганизмов после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37°C. Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента–Фишера. Опыты повторяли не менее трех раз.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Исаханян Ануш Усиковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1713-4908>

Паносян Генрик Агавардович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8311-6276>

Степанян Грация Мовсесович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7236-5947>

Авакимян Джульетта Ашотовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8470-5176>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Исаханиян А.У., Геворгян Г.А., Арутюнян Н.С., Токмаджян Г.Г., Пароникян Р.В., Татевосян А.А., Шахатуни А.А. // Хим.-фарм. ж. 2013. Т. 47. № 9. С. 97; *Isakhanyan A.U., Gevorgyan G.A., Arutyunyan N.S., Tokmajyan G.G., Paronikyan R.V., Tatevosyan A.A., Shakhatuni A.A.* // Pharm. Chem. J. 2013. Vol. 47. N 9. P. 481. doi 10.1007/s11094-013-0985-3
2. Арутюнян Н.С., Акопян Л.А., Акопян Н.З., Геворгян Г.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В., Малакян М.Г., Агджоян Р.Л., Баджиян С.А., Шахатуни А.А. // Хим.-фарм. ж. 2012. Т. 46. № 6. С. 27; *Arutyunyan N.S., Akopyan L.A., Akopyan N.Z., Gevorgyan G.A., Stepanyan G.M., Paronikyan R.V., Malakyan M.H., Agdzhoyan R.L., Badzhinyan S.A., Shakhatuni A.A.* // Pharm. Chem. J. 2012. Vol. 46. P. 351. doi 10.1007/s11094-012-0796-y
3. Богатырев К.В., Кудрявцева Т.Н., Бушина Л.Г., Климова Л.Г. // Ученые записки. Электронный научный журнал Курского государственного университета. 2013. Т. 2. № 3 (27).
4. Кудрявцева Т.Н., Сысоев П.И., Попков С.В., Назаров Г.В., Климова Л.Г. // Auditorium. 2015. № 4 (08).
5. Мнджоян О.Л., Гамбурян А.А., Исаханиян А.У., Кочаров С.А., Папоян Л.С., Богдасарян А.Л., Мелконян Д.А., Азливян А.С., Акопян Н.Е., Герасимян Д.А., Власенко Э.В. // Хим.-фарм. ж. 1990. Т. 24. № 3. С. 17; *Mndzhoyan, O.L., Gamburyan, A.A., Isakhanyan, A.U., Kocharov S.L., Papoyan L.S., Bogdasaryan A.L., Melkonyan D.A., Azliviyan A.S., Akopyan N.E., Gerasimyan D.A., Vlasenko V.* // Pharm. Chem. J. 1990. Vol. 24. P. 170. doi 10.1007/BF00771694
6. Исаханиян А.У., Геворгян Г.А., Пароникян Р.В., Мхитарян Р.П., Паносян Г.А. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. Вып. 10. С. 1520; *Isakhanyan, A.U., Gevorgyan, G.A., Ovasyan Z.A., Stepanyan G.M., Paronikyan R.V., Mkhitaryan R.P., Panosyan G.A.* // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. P. 1514. doi 10.1134/S1070428016100249
7. *Isakhanyan A.U., Stepanyan G.M., Paronikyan R.V., Shakhatuni A.A.* // Chem. J. Armenia. 2020. Vol. 73. N 4. P. 359.
8. Арутюнян Н.С., Акопян Л.А., Акопян Р.А., Степанян Г.М., Паносян Г.А., Геворгян Г.А. // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 6. С. 1028; *Arutyunyan N.S., Akopyan L.A., Akopyan R.A., Stepanyan G.M., Panosyan G.A., Gevorgyan G.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. P. 1300. doi 10.1134/S1070363217060275
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Медицина, 2012. С. 509.
10. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010. С. 851.

Synthesis and Antibacterial Activity of 1-Aryl-3-(4-methoxyphenyl)-3-(4-fluorophenyl)propanamides and Propanoates

A. U. Isakhanyan^{a,*}, N. Z. Akopyan^a, Z. A. Ovasyan^a, N. S. Arutyunyan^a, G. M. Stepanyan^a, J. A. Avakimyan^a, and G. A. Panosyan^a

^a *Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia*

**e-mail: anush.isakhanyan.51@mail.ru*

Received March 11, 2022; revised March 11, 2022; accepted March 24, 2022

N-Acylation of some primary alkyl-, aryl-, and heterocyclic amines with 3-(4-methoxyphenyl)-3-(4-fluorophenyl)propanoic acid chloride gave propanamide derivatives. The reaction of the above acid chloride with *N,N*-dimethylpropane-1,3-diamine and the subsequent action of an ethereal solution of methyl iodide affords 3-{[3-(4-methoxyphenyl)-3-(4-fluorophenyl)propanoyl]amino}-*N,N,N*-trimethylpropane-1-aminium iodide. *O*-Acylated compounds – (1,3-benzothiazol-2-yl)methyl and 2-dimethylaminoalkyl 3-(4-methoxyphenyl)-3-(4-fluorophenyl)propanoates – were obtained by heating a mixture of the corresponding compounds with 3-(4-methoxyphenyl)-3-(4-fluorophenyl)propionic acid anhydride. Their subsequent treatment with an ethereal solution of methyl iodide leads to the corresponding *N,N,N*-trimethylalkane-1-aminium iodides. Antibacterial activity of the synthesized compounds was studied.

Keywords: alkanaminium iodides, arylamines, *N*-acylation, propanamides, propanoates, antibacterial activity