

УДК 547.841, 547.793

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСАДИАЗОЛИЛБЕНЗОДИОКСАНА

© 2020 г. А. С. Авакян, С. О. Вартамян, А. Б. Саргсян, А. А. Агемян*, Г. А. Паносян,
Р. В. Пароникян, Г. М. Степанян, Р. Е. Мурадян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна, 0014, Республика Армения, г. Ереван, пр. Азатуян 26
*e-mail: avagal@mail.ru

Поступила в редакцию 12 сентября 2019 г.
После доработки 20 января 2020 г.
Принята к публикации 20 января 2020 г.

Реакцией 5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола с разнообразными амидами хлоруксусной кислоты синтезирован ряд S-замещенных производных. Исследованы условия присоединения указанного тиола по двойной связи нитрила, амида и этилового эфира акриловой кислоты. Изучена реакция Манниха, в результате которой синтезированы соединения, содержащие у атома азота оксадиазольного кольца пиперидинил- и морфолинилметильные фрагменты. Изучена антибактериальная активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: 1,3,4-оксадиазол, 5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол, амид хлоруксусной кислоты, реакция Манниха, акриламид, акрилонитрил.

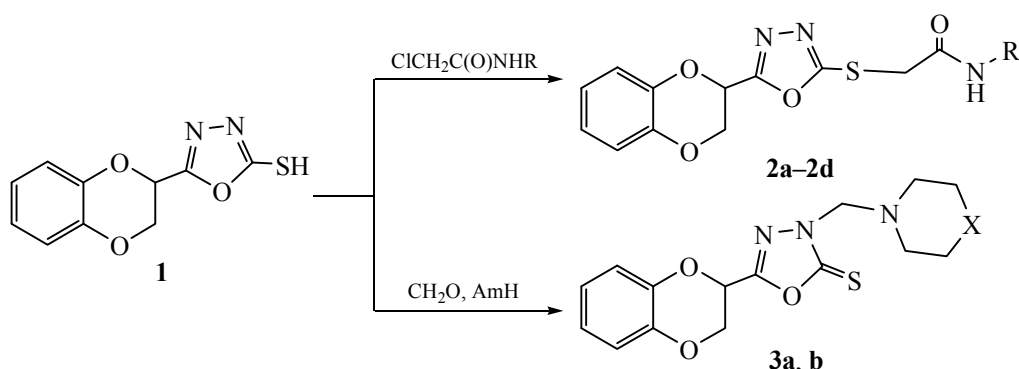
DOI: 10.31857/S0514749220030040

Соединения, содержащие 1,4-бензодиоксановое ядро, как синтетического, так и природного происхождения, такие как силибин А, выделенный из растения *Silybum marianum*, обладающий антигепатотоксической активностью, доксазосин, используемый для лечения гипертензии, флупароксан (антидепрессант), WB 4104, F 17807, пипероксан и многие другие, представляют большой интерес с точки зрения их разнообразной фармакологической активности [1–3]. Среди бигетероциклических производных 1,4-бензодиоксана, включающих в структуру азот-, кислород- и серусодержащие пятичленные кольца, выявлены аденолитики, антиоксиданты, гипогликемические, противоопухолевые и другие лекарственные средства, а также вещества с выраженными антигипоксическими, противоожоговыми, антидотными и радиозащитными свойствами [4–7]. Оксадиазольное кольцо также является фармакофорным фрагментом и входит в структуру многих лекарственных препаратов, в частности, несапидила и тиодазосина (антигипертензивные средства), фурамизола (антибактериальное средство), зиботентана (противоопухолевый препарат) и др. [8].

На основе синтезированного ранее 5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола (**1**) [9] были получены S-арилалкилзамещенные производные. В настоящей работе представлены разнообразные превращения тиола **1**, в результате которых получены новые бигетероциклические производные 1,4-бензодиоксана, представляющие интерес в плане изыскания новых биологически активных веществ в этом ряду соединений.

В продолжение этих исследований и с целью сравнения биологических свойств нами принят синтез соединений, содержащих у атома серы фармакофорный ариламидоалкильный фрагмент. Целевые N-замещенные амидометилтио-производные **2a–d** получены с высокими выходами (65–70%) взаимодействием калиевой соли оксадиазолилтиола **1** с замещенными амидами хлоруксусной кислоты, синтезированными реакцией конденсации хлорангидрида хлоруксусной кислоты с различными первичными арил- и арилалкиламинами. Следует отметить, что существенным фактором в процессе этих синтезов является температура ведения реакции: так, в случае соединений

Схема 1.



2, R = H (a), 2-CH₃C₆H₄ (b), 2-CH₃OC₆H₄ (c), CH₂CH₂C₆H₅ (d); 3, X = O (a), X = CH₂ (b).

2a и **d** реакция проходила при температуре 21–22°C, тогда как соединения **2b** и **c** удалось получить лишь при более низких температурах (10–14°C).

Для синтеза соединений, содержащих фрагменты циклических аминов у атома азота оксадиазольного цикла, исследованы оптимальные условия проведения реакции Манниха [10]. Показано, что наибольший выход соединений **3a** и **b** (66–68%) достигается 12-часовым нагреванием спиртоводного раствора смеси тиола **1**, параформа и морфо-лина (или пиперидина) (схема 1).

Реакцией исходного оксадиазолилтиола **1** с нитрилом, этиловым эфиром и амидом акриловой кислоты в присутствии триэтиламина синтезированы *N*-замещенные производные бензодиазоксан-оксадиазолилтиона **4a–c**, содержащие нитрильную, сложноэфирную и карбамидную группы. На основе этилового эфира 5-(1,4-бензодиазоксан-2-ил)-2-тиоксо-1,3,4-оксадиазол-3(2*H*)-пропионовой кислоты (**4b**) щелочным гидролизом получена кислота **5a**, а реакцией с гидразингидратом – соответствующий гидразид **5b**. Аминированием эфира **4b** метиламином выделен метиламид **5c**. Однако использование в аналогичных условиях этиламина привело к соединению **6**, в котором, наряду с этилкарбамидным фрагментом, присутствует =NC₂H₅ группа в положении С² оксадиазольного кольца. Подобное замещение атома серы под действием довольно сильного основания (этиламина) доказано наличием в ИК спектре, наряду с поглощением амидного карбонила (1640 см⁻¹), поглощения в области 1677 см⁻¹ (C=N) и соответствующих сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C (схема 2).

Чистота и строение всех синтезированных веществ подтверждены физико-химическими методами и тонкослойной хроматографией.

Исследованы антибактериальные свойства синтезированных соединений методом «диффузии в агаре» [11] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В опытах использовали бактерии: грамположительные – стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209 p,1) и грамотрицательные – палочки (*Shigella flexneri* 6858, *E. coli* 0-55). Растворы соединений и контрольного препарата готовили в ДМСО в разведении 1:20.

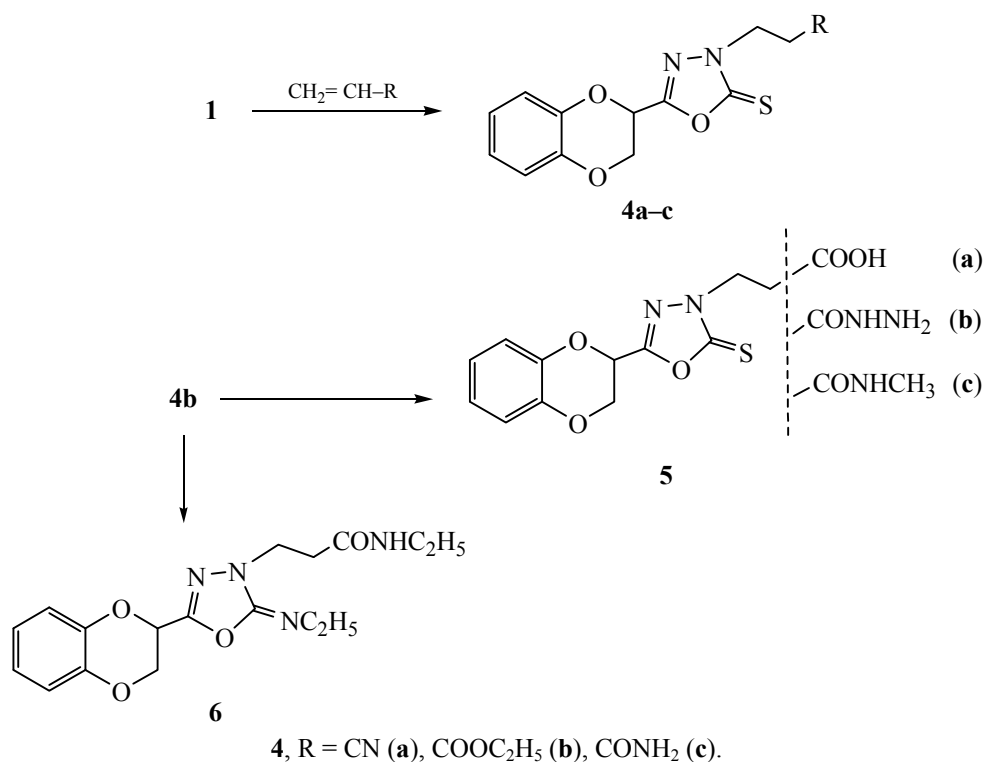
Показано, что все соединения, за исключением **3a** и **b**, проявляют слабую активность в отношении стафилококков дизентерийной палочки, подавляя рост микробов в зоне диаметром 10–14 мм. Соединения, содержащие аминный фрагмент **3a**, **b**, проявили высокую антибактериальную активность (*d* 25–45 мм) в отношении всех использованных штаммов, значительно превосходя препарат сравнения фурадонин (*d* 20–26 мм) [12]. Эти вещества изучали также методом «двукратных серийных разведений» [11].

Установлено, что по величине минимальной ингибирующей концентрации (500 мкг/мл) они существенно уступают препарату сравнения фурадонину (39 мкг/мл).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре «Nicolet Avatar 330 FT-IR» в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H и ¹³C – на «Varian Mercury-300» в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Оба прибора из США Температуры плавления определены на микронагревательном столике «Voëtius» (Германия). ТСХ проведена на пластинках «Silufol UV-254», подвижная фаза бензол–ацетон, 4:1, проявитель – пары йода. Использованные реагенты соответствуют стандарту «хч».

Схема 2.



5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (1) получен по методике [9].

N-Замещенные 2-[5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]ацетамиды 2a–c (общая методика). К 2.36 г (0.01 моль) тиола **1** в 30 мл этанола прибавляли 0.56 г (0.01 моль) едкого кали в 20 мл этанола и через 25–30 мин медленно прибавляли 0.01 моль соответствующего *N*-замещенного амида хлоруксусной кислоты. Выдерживали 4–6 ч при 10–14°C (**2b** и **2c**) и при 21–22°C (**2a** и **2d**), отгоняли растворитель, остаток хорошо растирали водой, сливали воду, кристаллизовали в эфире, перекристаллизовывали из спирта.

2-[5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]ацетамид (2a). Выход 1.55 г (53%), т.пл. 163–164°C, *R_f* 0.38. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3310, 3242 (NH-амидн.), 1653 (C=O), 1591, 1500 (аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.01 с (2H, SCH₂), 4.46 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.8, 6.2 Гц), 4.56 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.8, 2.7 Гц), 5.59 д.д (1H, OCH, *J* 6.2, 2.7 Гц), 6.81–6.93 м (4H, C₆H₄), 7.10 уш.с (1H, CONH₂), 7.57 уш.с (1H, CONH₂). Найдено, %: С 49.35; Н 3.89; N 14.59. C₁₂H₁₁N₃O₄S. Вычислено, %: С 49.14; Н 3.78; N 14.33.

2-[5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]-N-*o*-толилацетамид (2b). Выход 2.26 г (59%), т.пл. 129–130°C, *R_f* 0.43. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3248 (NH-амидн.), 1675 (C=O), 1590, 1495 (аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.25 с (3H, CH₃), 4.29 с (2H, SCH₂), 4.47 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.7, 6.2 Гц), 4.57 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.7, 2.7 Гц), 5.61 д.д (1H, OCH, *J* 6.2, 2.7 Гц), 6.81–6.92 м (4H, C₆H₄), 7.00–7.16 м (3H, C₆H₄Me), 7.50 д (1H, C₆H₄Me, *J* 7.8 Гц), 9.53 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.6, 36.4, 63.9, 65.9, 116.8, 116.8, 121.3, 121.5, 124.0, 124.6, 125.4, 129.8, 130.7, 135.6, 141.5, 142.3, 162.3, 164.0, 164.7. Найдено, %: С 60.04; Н 4.76; N 11.15. C₁₉H₁₇N₃O₄S. Вычислено, %: С 59.52; Н 4.47; N 10.96.

2-[5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]-N-(2-метоксифенил)ацетамид (2c). Выход 2.15 г (54%), т.пл. 76–78°C, *R_f* 0.48. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3258 (NH-амидн.), 1673 (C=O), 1598, 1489 (аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.86 с (3H, OCH₃), 4.29 с (2H, SCH₂), 4.47 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.7, 6.1 Гц), 4.57 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.7, 2.7 Гц), 5.61 д.д (1H, OCH, *J* 6.1, 2.7 Гц), 6.81–6.93 м (6H), 6.98–7.04 м (1H_{аром}), 8.07 д (1H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 9.45 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 36.4, 55.2,

63.9, 65.9, 110.2, 116.8, 120.0, 120.7, 121.3, 121.5, 123.6, 127.1, 141.4, 142.2, 148.6, 162.4, 164.0, 164.6. Найдено, %: С 57.49; Н 4.61; N 10.87. $C_{19}H_{17}N_3O_5S$. Вычислено, %: С 57.13; Н 4.29; N 10.52.

2-[5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]-N-фенэтилацетамид (2d). Выход 2.3 г (57%), т.пл. 91–93°C, R_f 0.50. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3264 (NH-амидн), 1669 (C=O), 1590, 1497 (аром.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.73–2.78 м (2H, CH_2Ph), 3.32–3.39 м (2H, NCH_2), 3.99 с (2H, SCH_2), 4.46 д.д (1H, OCH_2 , J 11.8, 6.1 Гц), 4.56 д.д (1H, OCH_2 , J 11.8, 2.7 Гц), 5.60 д.д (1H, OCH , J 6.1, 2.7 Гц), 6.81–6.92 м (4H, C_6H_4), 7.11–7.27 м (5H, C_6H_5), 8.21 т (1H, NH, J 5.6 Гц). Найдено, %: С 60.75; Н 5.11; N 10.84. $C_{20}H_{19}N_3O_4S$. Вычислено, %: С 60.44; Н 4.82; N 10.57.

5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-3-(морфолино-метил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (3a). К раствору 0.8 г (0.0032 моль) 5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола (**1**) в 20 мл метанола прибавляли 0.3 г (0.0034 моль) морфолина, затем по каплям прибавляли 1.0 мл 30%-го раствора формалина. Перемешивали при комнатной температуре 12 ч. Отгоняли растворитель, добавляли 50 мл воды и экстрагировали бензолом. Сушили сульфатом натрия, отгоняли бензол, к остатку прибавляли 30 мл эфира, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали спиртом, сушили, перекристаллизовывали из спирта. Выход 0.7 г (67%), т.пл. 104–105°C, R_f 0.56. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.66–2.70 м [4H, $N(CH_2)_2$], 3.54–3.58 м [4H, $O(CH_2)_2$], 4.47 д.д (1H, OCH_2 , J 11.8, 5.3 Гц), 4.52 д.д (1H, OCH_2 , J 11.8, 2.8 Гц), 4.91 с (2H, NCH_2), 5.54 д.д (1H, OCH , J 5.3, 2.8 Гц), 6.82–6.95 м (4H, C_6H_4). Найдено, %: С 54.02; Н 4.94; N 12.81. $C_{15}H_{17}N_3O_4S$. Вычислено, %: С 53.72; Н 5.11; N 12.53.

5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-3-(пиперидин-1-ил-метил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (3b). Получен аналогично из тиола **1**, пиперидина и формалина. Выход 0.7 г (68%), т.пл. 106–108°C, R_f 0.51. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.31–1.39 м (2H) и 1.47–1.55 м (4H, $3CH_2$), 2.60–2.65 м [4H, $N(CH_2)_2$], 4.47 д.д (1H, OCH_2 , J 11.8, 5.2 Гц), 4.51 д.д (1H, OCH_2 , J 11.8, 2.9 Гц), 4.89 с (2H, NCH_2), 5.53 д.д (1H, OCH , J 5.2, 2.9 Гц), 6.82–6.95 м (4H, C_6H_4). Найдено, %: С 57.88; Н 5.58; N 12.79. $C_{16}H_{19}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 57.64; Н 5.74; N 12.60.

3-[5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-2-тиоксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]пропионитрил (4a). К 0.8 г

(0.0032 моль) тиола **1** прибавляли 16 мл воды, 10 мл триэтиламина и 7 мл свежеперегнанного акрилонитрила. Кипятили 6 ч, отгоняли растворитель, к остатку прибавляли воду, растирали, 2–3 раза сливали воду, кристаллизовали из смеси гексан–метанол и перекристаллизовывали из метанола. Выход 0.4 г (40%), т.пл. 110–112°C, R_f 0.51. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2248 (CN), 1594, 1637 (аром.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.99 т (2H, CH_2 , J 6.6 Гц), 4.32 т (2H, NCH_2 , J 6.6 Гц), 4.46 д.д (1H, OCH_2 , J 11.8, 5.3 Гц), 4.51 д.д (1H, OCH_2 , J 11.8, 2.9 Гц), 5.58 д.д (1H, OCH , J 5.3, 2.9 Гц), 6.83–6.96 м (4H, C_6H_4). Найдено, %: С 54.16; Н 4.12; N 14.83. $C_{13}H_{11}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 53.97; Н 3.83; N 14.52.

3-[5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-2-тиоксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]этилпропаноат (4b). Смесь 0.7 г (0.003 моль) тиола **1**, 7.0 мл триэтиламина, 7.0 мл этилового эфира акриловой кислоты в 10 мл этанола оставляли при комнатной температуре на 15–17 ч. Отгоняли досуха в вакууме, остаток растворяли в 5 мл бензола и выливали в 30 мл гексана, сливали с образовавшегося масла эту смесь, добавляли 15 мл гексана. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из гексана. Выход 0.6 г (62%), т.пл. 77–78°C, R_f 0.48. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720 (C=O), 1600 (аром.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.24 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.81 т (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.09 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 4.26 т (2H, NCH_2 , J 7.1 Гц), 4.44 д.д (1H, OCH_2 , J 11.8, 5.3 Гц), 4.49 д.д (1H, OCH_2 , J 11.8, 2.9 Гц), 5.53 д.д (1H, OCH , J 5.3, 2.9 Гц), 6.82–6.94 м (4H, C_6H_4). Найдено, %: С 53.79; Н 4.96; N 8.57. $C_{15}H_{16}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 53.56; Н 4.79; N 8.33.

3-[5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-2-тиоксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]пропанамид (4c). К раствору 0.8 г (0.0032 моль) тиола **1** в 25 мл этанола прибавляли 8.0 г (0.011 моль) акрилаида в 10 мл воды и 16 мл триэтиламина. Оставляли при комнатной температуре в течение 18–20 ч. Остаток тщательно растирали водой, сливали воду, прибавляли эфир. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили, перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.45 г (43%), т.пл. 140–141°C, R_f 0.43. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3326, 3442 (NH₂-амидн.), 1659 (C=O), 1608, 1493 (аром.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.61 т (2H, CH_2 , J 7.5 Гц), 4.21 т (2H, NCH_2 , J 7.5 Гц), 4.44 д.д (1H, OCH_2 , J 11.8, 5.6 Гц), 4.51 д.д (1H, OCH_2 , J 11.8, 2.8 Гц), 5.53 д.д (1H, OCH , J 5.6, 2.8 Гц), 6.64 уш.с (1H, $CONH_2$), 6.82–6.95 м (4H, C_6H_4), 7.26

уш.с (1H, CONH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 32.0, 45.0, 63.4, 65.9, 116.8, 116.9, 121.4, 121.6, 141.3, 142.2, 156.5, 170.0, 175.6. Найдено, %: С 51.12; Н 4.55; N 13.90. C₁₃H₁₃N₃O₄S. Вычислено, %: С 50.81; Н 4.26; N 13.67.

3-[5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-2-тиоксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]пропионовая кислота (5a). К 0.6 г (0.002 моль) 3-[5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-2-тиоксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]этилпропаноата (**4b**) прибавляли 5 мл 10%-го водного раствора едкого натра и нагревали 1 ч. Прибавляли бензол, встряхивали, отделяли водный слой, который подкисляли разбавленным раствором HCl до pH 3. Выделившиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили, перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.4 г (73%), т.пл. 145–146°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2800 – 3000 (ОН), 1706 (C=O), 1595, 1496 (аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.68 т (2H, CH₂, J 7.2 Гц), 4.00–4.15 м (2H, NCH₂), 4.32 д.д (1H, OCH₂, J 11.7, 5.8 Гц), 4.47 д.д (1H, OCH₂, J 11.7, 2.6 Гц), 5.36 д.д (1H, OCH, J 5.8, 2.6 Гц), 6.81–6.90 м (4H, C₆H₄), 12.20 уш.с (1H, COOH). Найдено, %: С 50.88; Н 4.25; N 8.97. C₁₃H₁₂N₂O₅S. Вычислено, %: С 50.64; Н 3.92; N 9.09.

Гидразид 3-[5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-2-тиоксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]пропионовой кислоты (5b). К 0.6 г (0.002 моль) 3-(5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-2-тиоксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил)этилпропаноата (**4b**) прибавляли 5 мл 25%-го гидразин гидрата и нагревали 1 ч. По охлаждению добавляли холодную воду, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой и эфиром, сушили и перекристаллизовывали из смеси этанол–эфир (1:5). Выход 0.5 г (87%), т.пл. 151–152°C, R_f 0.28. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3312, 3199, 3132 (NHNH₂), 1650 (C=O), 1595 (аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.55 т (2H, CH₂, J 7.5 Гц), 3.95 уш.с (2H, NH₂), 4.31 т (2H, NCH₂, J 7.5 Гц), 4.41 д.д (1H, OCH₂, J 11.5, 7.3 Гц), 4.52 д.д (1H, OCH₂, J 11.5, 2.6 Гц), 5.47 д.д (1H, OCH, J 7.3, 2.6 Гц), 6.80–6.92 м (4H, C₆H₄), 8.96 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 48.70; Н 4.61; N 17.58. C₁₃H₁₄N₄O₄S. Вычислено, %: С 48.44; Н 4.38; N 17.38.

3-[5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-2-тиоксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]-N-метилпропанамид (5c). К раствору 0.8 г (0.0032 моль) эфира **4b** в 25 мл этанола прибавляли 10 мл насыщенного спиртового раствора метиламина. Оставляли при комнатной температуре на 20–23 ч. Отгоняли раство-

ритель, к остатку прибавляли эфир, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили, перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.4 г (48%), т.пл. 200–203°C, R_f 0.53. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3260 (NH-амидн.), 1675 (C=O), 1589, 1500 (аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.57 т (2H, CH₂, J 7.7 Гц), 2.63 д (3H, CH₃, J 4.6 Гц), 4.32 т (2H, NCH₂, J 7.7 Гц), 4.44 д.д (1H, OCH₂, J 11.7, 7.7 Гц), 4.60 д.д (1H, OCH₂, J 11.7, 2.6 Гц), 5.49 д.д (1H, OCH, J 7.7, 2.6 Гц), 6.79–6.90 м (4H, C₆H₄), 7.62 к (1H, NH, J 4.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.2, 33.2, 45.1, 63.5, 65.6, 116.7, 116.8, 121.0, 121.5, 141.5, 142.4, 145.6, 166.9, 168.5. Найдено, %: С 52.46; Н 4.93; N 13.31. C₁₄H₁₅N₃O₄S. Вычислено, %: С 52.33; Н 4.70; N 13.08.

3-[5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-2-(этилимино)-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]-N-этилпропанамид (6). Получен аналогично из этилового эфира **4b** и этиламина. Смесь двух изомеров, 90:10. Выход 0.6 г (53%), т.пл. 115–117°C, R_f 0.52. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3312 (NH-амидн.), 1677 (C=N), 1640 (C=O), 1596 (аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.07 т (3H, CH₃, J 7.2 Гц), 1.42 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 2.57 т (2H, CH₂, J 7.7 Гц), 3.11 к.д (2H, NHCH₂, J 7.2, 5.6 Гц), 4.13–4.26 м (2H, CH₂CH₂N), 4.26–4.36 м (2H, CH₂CH₂N), 4.44 д.д (1H, OCH₂, J 11.6, 7.6 Гц), 4.63 д.д (1H, OCH₂, J 11.6, 2.6 Гц), 5.47 д.д (1H, OCH, J 7.6, 2.6 Гц), 6.78–6.90 м (4H, C₆H₄), 7.65 т (1H, NH, J 5.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.1, 14.4, 33.2, 33.3, 39.8, 45.0, 63.7, 65.4, 116.6, 116.8, 121.0, 121.6, 141.6, 142.4, 145.3, 166.2, 167.8. Найдено, %: С 59.13; Н 6.71; N 16.38. C₁₇H₂₂N₄O₄. Вычислено, %: С 58.95; Н 6.40; N 16.17.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Achari B.M., Mandal S.B., Dutta P.K., Chowdhury Ch. *Synlett*. **2004**, *14*, 2449–2467. doi 10.1055/s-2004-834816
2. Rouf A., Gupta P., Aga M.A., Kumar B., Chaubey A., Parshad R., Taneja S.C. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2012**, *23*, 1615–1623. doi 10.1016/j.tetasy.2012.10.018
3. Straniero V., Casiraghi A., Fumagalli L. Valoti E. *Chirality*. **2018**, *30*, 943–950. doi 10.1002/chir.22968

4. Khalilullah H., Khan S., Ahsan M., Ahmed B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 575–582. doi 10.5012/bkcs.2012.33.2.575
5. Вартанян С.О., Авакян А.С., Саргсян А.Б., Арутюнян С.А., Норавян О.С., Цатинян А.С. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 261–265. [Vartanyan S.O., Avakyan A.S., Sargsyan A.B., Arutyunyan S.A., Noravyan O.S., Tsatinyan A.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 244–248.] doi 10.1134/S107042801602
6. Al-Omair M. A., Sayed A.R., Youssef M.M. *Molecules.* **2015**, *20*, 2591–2610. doi 10.3390/molecules20022591
7. Maddila S., Pagadala R., Jonnalagadda S.B. *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 693–714. doi 10.2174/157017861010131126115448
8. Verma G., Khan M.F., Akhtar W., Alam M.M., Shaquiquzzaman M. *Int. J. Pharm. Chem. Analysis.* **2017**, *4*, 37–42. doi 10.18231/2394-2797.2017.0010
9. Авакян А.С., Вартанян С.О., Саркисян А.Б., Маркарян Э.А. *Хим. ж. Арм.* **2006**, *59*, 130–136.
10. Roman G., Agache C., Manciu I., Comaniță E., Dumitrescu L. *Rev. Roum. Chim.* **2007**, *52*, 1103–1110. doi 10.1002/chin.200901136
11. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* Ред. А.Н. Миронов. М.: Медицина, **2012**, 509.
12. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* М.: Новая волна, **2010**, 850.

Synthesis and Antibacterial Properties of the New Derivatives of Oxadiazolybenzodioxanes

A. S. Avagyan, S. O. Vardanyan, A. B. Sargsyan, A. A. Aghekyan*, H. A. Panosyan, R. V. Paronikyan, H. M. Stepanyan, and R. E. Muradyan

*Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
0014, Republic of Armenia, Yerevan, ul. Azatutiana 26
e-mail: avagal@mail.ru

Received September 12, 2019; revised January 20, 2020; accepted January 20, 2020

By interaction of the 5-(1,4-benzodioxane-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiole with different chloracetamides the S-substituted derivatives have been synthesized. The condition of reaction of the above-mentioned thiole with derivatives of acrylic acid (ethylate, amide and nitrile) were investigated. The Mannich reaction was also studied, the compounds with aminomethyl fragments by nitrogen atoms of the oxadiazole ring have been obtained. The antibacterial properties of synthesized compounds have been investigated.

Keywords: 1,3,4-oxadiazole, 5-(1,4-benzodioxan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol, chloracetamide, Mannich, acrylamide, acrylonitrile