

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 67, №2-3, 2014 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.841 547.814.1

**СИНТЕЗ НОВЫХ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
1,4-БЕНЗОДИОКСАНА**

**С. О. ВАРТАНЯН, А. С. АВАКЯН, А. Б. САРԒՏՅԱՆ, Э. А. МАРКАРՅԱՆ,
Դ. Մ. ՏԵՓԱՆՅԱՆ և Բ. Վ. ՓԱՐՈՆԻԿՅԱՆ**

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

Поступило 15 X 2013

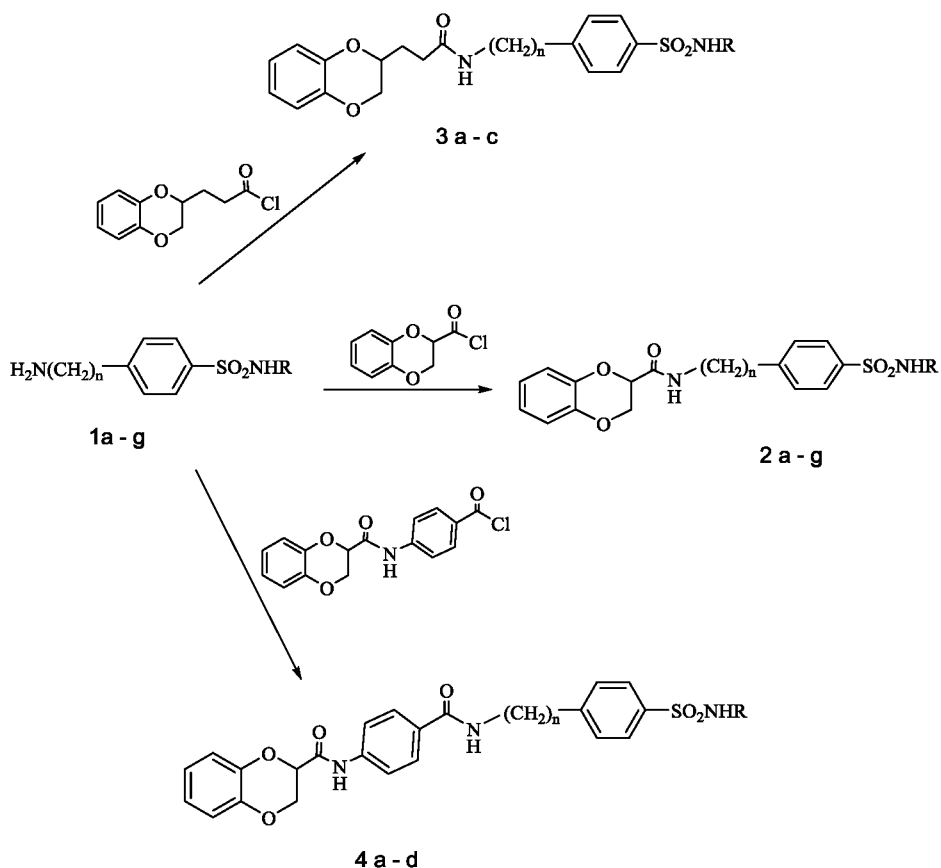
Взаимодействием замещенных 4-амино- или 4-аминоэтилбензолсульфамидов с хлоран-гидридами 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой, 1,4-бензодиоксан-2-пропионовой кислот и N-(4-карбоксифенил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамиды получены три новых ряда сульфаниламидных производных 1,4-бензодиоксана. Исследована антибактериальная активность синтезированных соединений.

Библ. ссылок 7.

Высокая фармакологическая активность производных 1,4-бензодиоксана является достаточным основанием для продолжения исследований в этом ряду [1]. С целью выявления новых биологически активных веществ нами разработан дизайн структур, в которых указанное гетероциклическое ядро сочетается с известными фармакофорными фрагментами. Один из них, в частности, остаток N-замещенного амида 4-амино- или 4-аминоэтилбензолсульфо-кислоты, входит в состав многих применяемых ныне лекарств антибактериального действия [2,3].

В представленной работе описан синтез новых сульфаниламидных производных, в которых вышеуказанные фрагменты (1,4-бензодиоксанный и сульфаниламидный) связаны непосредственно (соединения 2), через этильный мостик (соединения 3), а также посредством аминокбензоильного остатка (соединения 4). Во всех случаях исходили из N-замещенных 4-амино- или 4-аминоэтилбензолсульфамидов (1). Их взаимо-

действием с соответствующими хлорангидридами [1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты, 1,4-бензодиоксан-2-пропионовой кислоты, а также N-(4-карбоксифенил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоксиамида] были синтезированы три ряда целевых соединений. Реакции проводились в абс. диоксане в присутствии пиридина при 70-80°C. Выходы составляют 60-68%.



R=H, n=0 (**a**); R=H, n=2 (**b**); R= 4,6-диметилпиримидин-2-ил, n=0 (**c**); R= тиазол-2-ил, n=0 (**d**); R= пиридин-2-ил, n=0 (**e**); R= ацетил, n=0 (**f**); R= бензоил, n=0 (**g**) (**1-4**).

Строение и чистота приведенных в статье веществ подтверждены физико-химическими методами и ТСХ.

Изучена антибактериальная активность всех синтезированных сульфаниламидных производных 1,4-бензодиоксана (**2**, **3** и **4**) по методике [4] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209 p,1) и грамотрицательные палочки (*Sh. Dysenteriae* Flexneri 6858, *E.Coli* 0-55). Растворы соединений готовили в ДМСО в разведении 1:20.

Исследования показали, что вышеуказанные вещества проявляют избирательное действие, подавляя рост только грамотрицательных микробов в зоне диаметром (d) 9-12 мм. В отношении грамположительных тест-культур соединения полностью лишены противомикробной активности. В качестве положительного контроля использован лекарственный препарат фуразолидон [2], у которого d = 24-25 мм.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H — на "Varian Mercury-300" в DMSO-d_6 , рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт — ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Бюхиус". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" в системе бензол-ацетон, 3:1, проявитель — пары йода.

Хлорангидриды 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты, 1,4-бензодиоксан-2-пропионовой кислоты и N-(4-карбоксифенил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамида получены по методикам [5-7], соответственно.

N-Замещенные сульфамонилфениламины (2,3,4) (общая методика). Смесь 50 ммоль соответствующего сульфаниламида **1**, 50 ммоль хлорангидрида 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты, 1,4-бензодиоксан-2-пропионовой кислоты или N-(4-карбоксифенил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамида и 4.0 г (50 ммоль) пиридина в 40 мл абс. диоксана кипятят 6-8 ч. Реакционную смесь выливают в 100 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают разбавленным раствором HCl (1:5), водой, сушат и перекристаллизовывают из спирта.

N-(4-Сульфамонилфенил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (2a). Выход 68%, т. пл. 183-184°C, R_f 0.45. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 4.30 (дд, 1H, J = 11.4, 6.7, OCH₂); 4.45 (дд, 1H, J = 11.4, 2.7, OCH₂); 4.86 (дд, 1H, J = 6.7, 2.7, OCH); 6.72-6.88 (м, 4H, C₆H₄); 7.02 (уш. с, 2H, NH₂); 7.70-7.92 (м, 4H, C₆H₄SO₂); 10.19 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 53.49; H 4.04; N 8.14. C₁₅H₁₄N₂O₅S. Вычислено, %: C 53.88; H 4.22; N 8.38.

N-(4-Сульфамонилфенэтил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (2b). Выход 66%, т. пл. 188-189°C, R_f 0.43. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.85(т, 2H, J = 7.0, CH₂); 3.33-3.52 (м, 2H, NCH₂); 4.13 (дд, 1H, J = 11.3, 6.7, OCH₂); 4.32 (дд, 1H, J = 11.3, 2.7, OCH₂); 4.59 (дд, 1H, J = 6.7, 2.7, OCH); 6.81-6.85 (м, 3H) и 6.88-6.95 (м, 1H, C₆H₄); 7.02 (уш. с, 2H, NH₂); 7.25-7.29 (м, 2H) и 7.71-7.75 (м, 2H, C₆H₄SO₂); 7.94 (уш.т, 1H, J = 5.9, NH). Найдено, %: C 56.78; H 4.87; N 8.06. C₁₇H₁₈N₂O₅S. Вычислено, %: C 56.34; H 5.01; N 7.73.

N-{4-[N-(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)сульфамонил]фенил}-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (2c). Выход 64%, т. пл. 230-233°C, R_f 0.40. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 2.30 (с, 6H, 2CH₃); 4.27 (дд, 1H, J = 11.4, 6.7, OCH₂); 4.44 (дд, 1H, J = 11.4, 2.7, OCH₂); 4.83 (дд, 1H, J = 6.7, 2.7, OCH); 6.61 (с, 1H, H-4, пиримидин); 6.77-6.87 (м, 3H) и 6.96-7.01(м, 1H, C₆H₄); 7.79-7.84 (м, 2H)

и 7.94-7.98 (м, 2H, C₆H₄SO₂); 10.17 (с, 1H, NH); 11.12 (ш, 1H, NH). Найдено, %: С 56.98; Н 4.43; N 12.57. C₂₁H₂₀N₄O₅S. Вычислено, %: С 57.26; Н 4.58; N 12.72.

N-4-[(N-Тиазол-2-илсульфамонил)фенил]-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (2d). Выход 63%, т. пл. 225-226°C, R_f 0.52. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 4.28 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 6.6, OCH₂); 4.44 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 2.7, OCH₂); 4.84 (ΔΔ, 1H, J = 6.6, 2.7, OCH); 6.80-6.87 (м, 3H) и 6.97-7.01 (м, 1H, C₆H₄); 7.01 (Δ, 1H, J = 4.6, NCH); 7.72-7.83 (м, 4H, C₆H₄SO₂); 10.16 (с, 1H, NH); 12.54 (ш, 1H, NH). Найдено, %: С 51.45; Н 3.97; N 10.38. C₁₈H₁₅N₃O₅S₂. Вычислено, %: С 51.79; Н 3.62; N 10.07.

N-4-[(N-Пиридин-2-илсульфамонил)фенил]-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (2e). Выход 67%, т. пл. 222-223°C, R_f 0.58. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 4.27 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 6.7, OCH₂); 4.43 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 2.7, OCH₂); 4.83 (ΔΔ, 1H, J = 6.7, 2.7, OCH); 6.78 (м, 3H) и 6.96-7.00 (м, 1H, C₆H₄); 7.13 (уш. Δ, 1H, J = 8.5, 6-H Py); 6.81 (м, 1H, 4-H Py); 7.57 (ΔΔΔ, 1H, J = 8.5, 7.3, 1.9, 5-H Py); 7.79-7.86 (м, 4H, C₆H₄SO₂); 8.00 (ΔΔ, 1H, J = 5.0, 1.9, 3-H Py); 10.17 (с, 1H, NH); 11.25 (ш, 1H, NH). Найдено, %: С 58.77; Н 4.51; N 10.46. C₂₀H₁₇N₃O₅S. Вычислено, %: С 58.38; Н 4.16; N 10.21.

N-[4-(N-Ацетилсульфамонил)фенил]-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (2f). Выход 68%, т. пл. 198-199°C, R_f 0.47. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3189, 3118 (NH), 1719, 1667 (CO), 1375, 1175 (SO₂), 1592, 1500 (Ar). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.90 (с, 3H, CH₃); 4.30 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 6.7, OCH₂); 4.45 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 2.7, OCH₂); 4.86 (ΔΔ, 1H, J = 6.7, 2.7, OCH); 6.81-6.88 (м, 3H) и 6.97-7.02 (м, 1H, C₆H₄); 7.83-7.91 (м, 4H, C₆H₄SO₂); 10.28 (с, 1H, NH); 11.67 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 54.68; Н 4.67; N 7.81. C₁₇H₁₆N₂O₆S. Вычислено, %: С 54.25; Н 4.28; N 7.44.

N-[4-(N-Бензилсульфамонил)фенил]-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (2g). Выход 64%, т. пл. 215-216°C, R_f 0.53. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3288, 3193, 3129 (NH), 1711, 1675 (CO), 1375, 1175 (SO₂), 1596, 1500 (Ar). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 4.30 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 6.7, OCH₂); 4.44 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 2.7, OCH₂); 4.86 (ΔΔ, 1H, J = 6.7, 2.7, OCH); 6.81-6.87 (м, 3H) и 6.97-7.02 (м, 1H, C₆H₄); 7.38-7.44 (м, 2H, 3,5-H) и 7.49-7.55 (м, 1H, 4-H C₆H₅); 7.87-7.98 (м, 6H, 2,6-H C₆H₅ и C₆H₄SO₂); 10.30 (с, 1H, NH); 12.07 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 60.63; Н 4.42; N 6.77. C₂₂H₁₈N₂O₆S. Вычислено, %: С 60.27; Н 4.14; N 6.39.

3-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-N-(4-сульфамонилфенил)пропанамид (3a). Выход 65%, т. пл. 194-195°C, R_f 0.48. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.89-2.09 (м, 2H, CH₂); 2.53-2.68 (м, 2H, CH₂CO); 3.89 (ΔΔ, 1H, J = 11.2, 7.5, OCH₂); 4.15-4.23 (м, 1H, OCH₂); 4.30 (ΔΔ, 1H, J = 11.2, 2.3, OCH₂); 6.72 -6.80 (м, 4H, C₆H₄); 6.95 (уш. с, 2H, NH₂); 7.73 (с, 4H, C₆H₄SO₂); 10.07 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 56.59; Н 4.33; N 7.48. C₁₇H₁₈N₂O₅S. Вычислено, %: С 56.34; Н 5.01; N 7.73.

3-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-N-(4-сульфамонилфенэтил)пропанамид (3b). Выход 60%, т. пл. 170-171°C, R_f 0.50. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.79-1.92 (м,

2H, CH₂); 2.19-2.35 (м, 2H, CH₂CO); 2.82 (т, 2H, J = 6.9, CH₂-Ar); 3.31-3.38 (м, 2H, CH₂NH); 3.84 (ΔΔ, 1H, J = 11.2, 7.5, OCH₂); 4.04-4.13 (м, 1H, OCH); 4.25 (ΔΔ, 1H, J = 11.2, 2.2, OCH₂); 6.71 – 6.81 (м, 4H, C₆H₄); 7.02 (уш. с, 2H, NH₂); 7.30-7.35 (м, 2H) и 7.73-7.77 (м, 2H, C₆H₄SO₂); 7.78 (т, 1H, J = 5.8, NH). Найдено, %: С 58.22; Н 5.34; N 6.89. C₁₉H₂₂N₂O₅S. Вычислено, %: С 58.45; Н 5.68; N 7.17.

3-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-N-4-[N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфамонилфенил]пропанамид (3с). Выход 67%, т. пл. 146-148°C, R_f 0.46. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.86-2.08 (м, 2H, CH₂); 2.29 (с, 6H, CH₃); 2.53-2.66 (м, 2H, CH₂CO); 3.88 (ΔΔ, 1H, J = 11.1, 7.3, OCH₂); 4.13-4.23 (м, 1H, OCH); 4.29 (ΔΔ, 1H, J = 11.1, 2.3, OCH₂); 6.60 (с, 1H, Н-пиримидина); 6.70-6.79 (м, 4H, C₆H₄); 7.68-7.75 (м, 2H) и 7.88-7.94 (м, 2H, C₆H₄SO₂); 10.08 (уш. с, 1H, NH); 11.08 (ш, 1H, NH). Найдено, %: С 58.78; Н 4.95; N 11.68. C₂₃H₂₄N₄O₅S. Вычислено, %: С 58.96; Н 5.16; N 11.96.

N-4-[4-(Сульфамонилфенилкарбамоил)фенил]-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (4а). Выход 59%, т. пл. 296-298°C, R_f 0.41. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 4.31 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 6.7, OCH₂); 4.48 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 2.8, OCH₂); 4.86 (ΔΔ, 1H, J = 6.7, 2.8, OCH); 6.82-6.89 (м, 3H) и 6.99-7.03 (м, 1H, C₆H₄); 6.98 (уш. с, 2H, NH₂); 7.76-7.83 (м, 4H) и 7.93-8.00 (м, 4H, Ar); 10.13 (с, 1H, NH); 10.23 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 58.02; Н 4.53; N 9.11. C₂₂H₁₉N₃O₆S. Вычислено, %: С 58.27; Н 4.22; N 9.27.

N-4-[4-(Сульфамонилфенилэтилкарбамоил)фенил]-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (4б). Выход 63%, т. пл. 255-256°C, R_f 0.51. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3320, 3201 (NH), 1671, 1632 (CO), 1375, 1150 (SO₂), 1596, 1500 (Ar). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.96 (т, 2H, J = 6.9, CH₂); 3.53 (тΔ, 2H, J = 6.9, 5.6, NCH₂); 4.30 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 6.7, OCH₂); 4.46 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 2.8, OCH₂); 4.84 (ΔΔ, 1H, J = 6.7, 2.8, OCH); 6.81- 6.88 (м, 3H) и 6.98-7.02 (м, 1H, C₆H₄); 7.02 (уш. с, 2H, NH₂); 7.34-7.39 (м, 2H) и 7.68-7.80 (м, 6H, Ar); 8.26 (уш. т, 1H, J = 5.6, NH); 10.01(с, 1H, NH). Найдено, %: С 59.55; Н 4.67; N 8.54. C₂₄H₂₃N₃O₆S. Вычислено, %: С 59.86; Н 4.81; N 8.73.

N-{4-[4-(N-(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)сульфамонил)фенилкарбамоил]фенил}-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (4с). Выход 66%, т. пл. 221-222°C, R_f 0.42. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.31 (с, 6H, 2 CH₃); 4.30 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 6.7, OCH₂); 4.47 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 2.8, OCH₂); 4.86 (ΔΔ, 1H, J = 6.7, 2.8, OCH); 6.61 (с, 1H, Н-пиримидина); 6.79-6.88 (м, 3H) и 6.99-7.03 (м, 1H, C₆H₄); 7.78-7.82 (м, 2H) и 7.92-7.97 (м, 6H, Ar); 10.12 (с, 1H, NH); 10.23 (с, 1H, NH); 11.06 (ш, 1H, NH). Найдено, %: С 60.37; Н 4.24; N 12.28. C₂₈H₂₅N₅O₆S. Вычислено, %: С 60.10; Н 4.50; N 12.52.

N-{4-[4-(N-Тиазол-2-илсульфамонил)фенилкарбамоил]фенил}-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (4д). Выход 63%, т. пл. 250-251°C, R_f 0.47. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 4.31 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 6.7, OCH₂); 4.48 (ΔΔ, 1H, J = 11.4, 2.7, OCH₂); 4.86 (ΔΔ, 1H, J = 6.7, 2.7, OCH); 6.60 (Δ, 1H, J = 4.6, CHS); 6.82-6.88 (м, 3H) и 6.99-7.03 (м, 1H, C₆H₄); 7.01(Δ, 1H, J = 4.6, CHN); 7.73-7.78 (м, 2H), 7.78-7.82 (м, 2H) и 7.91-7.98 (м, 4H, Ar); 10.12 (с, 1H, NH);

10.21 (с, 1H, NH); 12.53(уш. с, 1H, NH). Найденно, %: С 55.48; Н 4.00; N 10.15. $C_{25}H_{20}N_4O_6S_2$. Вычислено, %: С 55.96; Н 3.76; N 10.44.

1,4-ԲԵՆԶԴԻՔՍԱՆԻՆՈՐ ՍՈՒԲՏԱՆԻԼԱՄԻԴԱՅԻՆ ԱԾԱՆՅՅԱՆՆԵՐԻ ՄԻՆՈՒՅԶ

Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ա. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ,
Ն. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ և Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

Տեղակալված 4-ամինա- և 4-ամինաէթիլբենզոսուլֆամիդների և 1,4-բենզոդիօքսան-2-կարբոնաթթվի, 1,4-բենզոդիօքսան-2-պրոպիոնաթթվի, ինչպես նաև N-(4-կարբօքսիֆենիլ)-1,4-բենզոդիօքսան-2-կարբօքսամիդի քլորանհիդրիդների փոխազդեցությամբ սինթեզվել են 1,4-բենզոդիօքսանի համապատասխան սուլֆանիլամիդային ածանցյալների երեք նոր շարքեր: Ուսումնասիրվել է ստացված միացությունների հակաբակտերիալ ակտիվությունը:

SYNTHESIS OF NEW SULFANYLAMIDE DERIVATIVES OF 1,4-BENZODIOXANE

S. O. VARDANYAN, A. S. AVAGYAN, A. B. SARGSYAN, E. A. MARGARYAN,
H. M. STEPANYAN and R. V. PARONIKYAN

The Scientific Technological Centre of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: avagal@mail.ru

By interaction of substituted 4-amino- and 4-aminoethylbenzolsulfamides with chlorides of 1,4-benzodioxan-2-carboxylic acid, 1,4-benzodioxan-2-propionic acid and N-(4-carboxyphenyl)-1,4-benzodioxan-2-carboxamide appropriate three rows of new sulfanylamide derivatives of 1,4-benzodioxanes have been obtained. The condensation reactions were realized in the presence of pyridine in dry dioxane. The antibacterial properties of the new sulfanylamides have been investigated. All synthesized compounds showed selective antibacterial activity against Gram-negative bacteria.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Cumulative List №10, WHO, Geneva, 2002.
- [2] Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010.
- [3] Alafeefy A.M., Isik S., Abdel-Aziz H.A., Ashour A.E., Wullo D., Al-Jaber N.A., Supuran C.T. // Bioorg. Med. Chem., 2013, v. 21(6), p. 1396.
- [4] Перишин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 507.
- [5] Koo I., Avakian S., Martin G. // J. Am.Chem.Soc., 1955, v. 77, p. 5373.
- [6] Marini-Bettolo G.B., Landi-Vittory R., Carvalho-Ferreria P. // Gazz. Chim. Ital., 1959, v. 89, p. 2280.
- [7] Вартанян С.О., Саргсян А.Б., Авакян А.С., Маркарян Э.А., Асатрян Т.О. // ЖОрХ, 2012, т. 48 (7), с. 976.