

УДК 547.792.7

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ БИС-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ, БИС-1,3,4-ТИАДИАЗОЛОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

© 2024 г. С. В. Диланян*, Ж. М. Бунятян, Г. А. Паносян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН
Республики Армения, Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26

*e-mail: nana_dilanyan@mail.ru

Поступила в редакцию 06.02.2024 г.
После доработки 22.02.2024 г.
Принята к публикации 24.02.2024 г.

Синтезированы бис-1,3,4-оксадиазолы и бис-1,3,4-тиадиазолы с ароматическим и алкильным линкерами. С целью повышения их гидрофильности и потенциальной биологической активности в молекулу введены фармакофорные электроотрицательные группы (карбоксильная, карбоксамидная, нитрильная). У функционализированных соединений обнаружен новый тип биологической активности-ингибирование процесса окисления липидов в виде снижения количества МДА.

Ключевые слова: бис-1,3,4-оксадиазол, бис-1,3,4-тиадиазол, бис тиосемикарбазид, линкер, антиоксидантный

DOI: 10.31857/S0514749224100047, EDN: QMNPJZ

ВВЕДЕНИЕ

Использование в стратегии создания макромолекулярных лекарственных средств комбинирования различных фармакофорных групп с гетероциклическим кольцом 1,3,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола приводит к новым структурам с разносторонними биологическими свойствами [1–4]. Введение в различные положения кольца 1,3,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола электроотрицательных групп (карбоксильной, сульфанильной, карбоксамидной, гидроксильной), а также галогенозамещенных ароматических фрагментов, способствует значительному повышению антибактериальной [3] и антиоксидантной [2] активности. Введение в структуру второго кольца 1,3,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола [5], а также различных ароматических [6] или алифатических [7, 8] линкеров приводит к бис-оксадиазолил- и бис-тиадиазолилпроиз-

водным, что открывает новые возможности в рациональном конструировании лекарственных средств.

Нами предпринят синтез новых бис-1,3,4-оксадиазолил- и бис-1,3,4-тиадиазолилпроизводных, в структуре которых функционализированные циклы 1,3,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола связаны ароматическим и алкильным линкерами (схема).

Внедрение различных ароматических групп в структуру бис-производных повышает биологическую активность соединений [9], чем и обусловлен выбор ароматического линкера для синтеза бис-1,3,4-оксадиазола и бис-1,3,4-тиадиазола. Гидрофобная алифатическая группа несколько понижает водорастворимость, поэтому нами выбран также линкер $(CH_2)_8$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

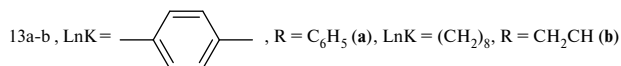
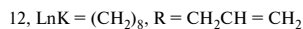
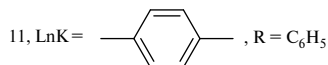
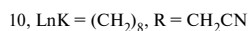
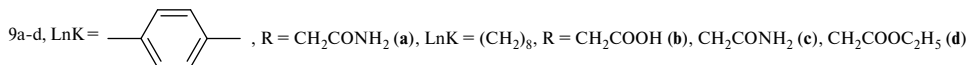
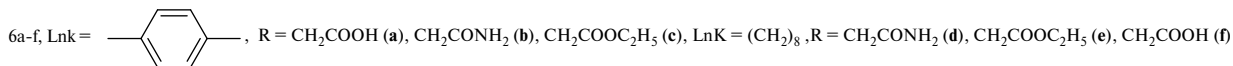
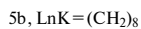
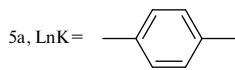
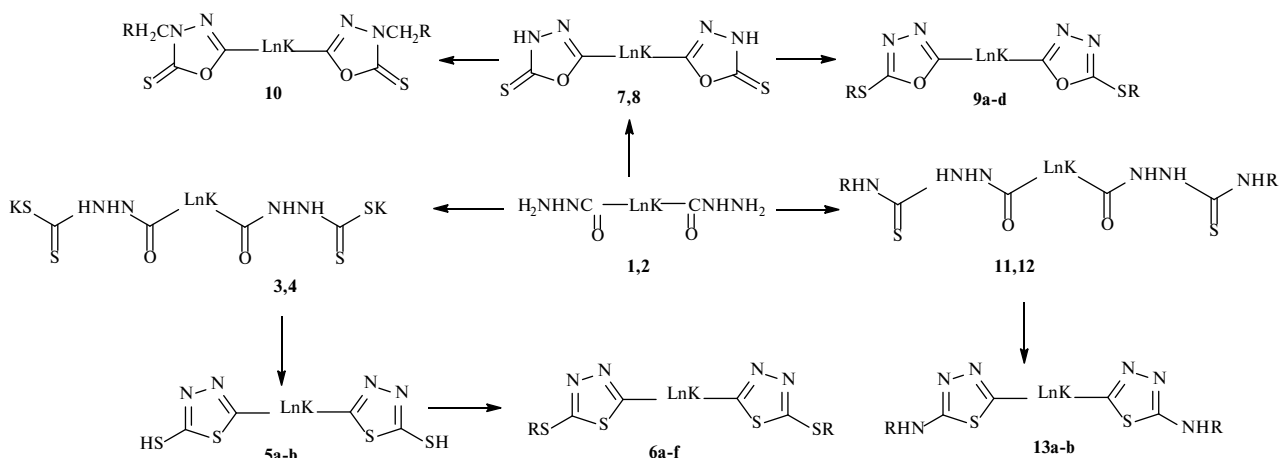
Для синтеза бис-оксадиазолов (**7**, **8**) и бистиадiazолов (**5a–5b**) с ароматическим и алифатическим линкерами, были использованы бис-гидразиды терефталевой и себаценовой кислот. Реакцией бис-гидразидов (**1**, **2**) с сероуглеродом синтезированы бис-1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-тионы (**7**, **8**), представляющие собой кристаллические вещества, труднорастворимые в органических растворителях и в воде. С целью возможного повышения гидрофильности и, следовательно, биодоступности соединений, а также для введения новых фармакофорных групп соединения (**7**, **8**) алкилировали галогенидами с электроотрицательными группами (2-хлорацетамидом, 2-хлоруксусной кислотой, этилхлорацетатом) в водноспиртовом растворе в присутствии избытка КОН (**9a–9d**). С целью

получения производных с более активной боковой функцией бис-оксадиазолы (**7**, **8**) подвергали цианоэтилированию при нагревании со свежеперегранным акрилонитрилом в присутствии основного катализатора триэтиламина).

Структура синтезированного соединения подтверждается появлением в спектре ЯМР ^1H триплетных сигналов протонов групп CH_2CN и NCH_2 в интервалах 2.99–4.27 м.д. (**10**). В аналогичных условиях нам не удалось получить *N*-алкилированный продукт с ароматическим линкером.

Взаимодействием исходных бис-гидразидов (**1,2**) с сероуглеродом в присутствии КОН нами синтезированы калиевые соли терефталевой и себаценовой кислот (**3, 4**) [10]. Сернокислот-

Схема 1



ная циклизация последних при температуре 0–3 °С привела к кристаллическим бис-(1,3,4-тиадиазол-2-тиолам).

Алкилирование последних 2-хлорацетамидом, 2-хлоруксусной кислотой, этилхлорацетатом, этиловым эфиром хлоруксусной кислоты проводили аналогично способам получения сульфанилзамещенных бис-оксадиазолов (**9a–9d**).

Бистиосемикарбазиды (**11**, **12**), полученные взаимодействием бис-гидразидов терефталевой и себаценовой кислот с фенил- и аллилизотиоцианатами в этиловом спирте, легко циклизуются в соответствующие бис-*N*-замещенные 1,3,4-тиадиазол-2-амины (**13a–13b**).

Строение и чистота полученных веществ подтверждены физико-химическими методами и ТСХ.

Исследованы антиоксидантные свойства всех синтезированных соединений. Антиоксидантную активность изучали в опытах *in vitro* в ткани мозга беспородных белых крыс массой 180–190 г. Определение уровня перекисного окисления липидов проводили в неферментативной системе по выходу конечного продукта-малонового диальдегида (МДА) [10]. Выход определяли соотношением показателя плотности исследуемых веществ к контролю, выраженный в процентах. Оптическую плотность регистрировали при длине волны 543 нм [11, 12]. В качестве контроля использовали пробу с индуцированным перекисным окислением липидов. Изучаемые соединения растворяли и вносили в инкубационные пробы непосредственно перед инкубацией.

По полученным данным, наиболее выраженную антиоксидантную активность проявляет соединение **13a** в концентрации 10^{-3} М. Степень воздействия последнего приводит к ингибированию процесса перекисного окисления липидов и снижению количества МДА на 43% ($p < 0.05$) по сравнению с контролем. Аналогичное, но менее выраженное действие в той же концентрации обнаружено у соединения **6d**, что составляет 32%. Незначительную активность в пределах 17% проявляет соединение **6a**.

Остальные соединения не проявляют антиоксидантных свойств. Использование соединения **13a** в концентрации 10^{-4} М приводит к уменьшению ингибирования процесса перекисного окисления липидов и в среднем составляет 13%. Таким образом выявлено соединение, обладающее умеренной антиоксидантной активностью, которую можно объяснить его структурными особенностями.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители перед использованием очищали перегонкой, кристаллические исходные соединения-перекристаллизацией из соответствующих растворителей. ИК спектры снимали на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (“Thermo”, США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H , C^{13} регистрировали на приборе “Varian Mercury-300 VX, USA”, в смеси растворителей $\text{DMSO}-d_6$ - CCl_4 (1 : 3), рабочая частота — 300 или 75 МГц, внутренний стандарт — ТМС. Элементный анализ осуществляли на автоматическом элементном анализаторе EA 3000, (“Eurovector”, Италия). Температуру плавления определяли на столике Voetius 72/2064 (Германия). Ход реакций и индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silikagel 60 F₂₅₄ (Германия) в системе бензол-диоксан (1 : 1), проявление УФ облучением.

Общая методика синтеза бис-1,3,4-тиадиазол-2-тиолов (5a–5b). Калиевую соль дитиокарбазиновой кислоты (**3**, **4**) (0.02 моль) добавляли постепенно в течение 2 ч при перемешивании к 60 мл концентрированной серной кислоте ($d = 1.836 \text{ г/см}^3$) в условиях охлаждения (0 °С). Перемешивание продолжали еще 15 мин и смесь осторожно выливали на лед. Осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

5,5'-(1,4-Фенилен)бис(1,3,4-тиадиазол-2-тиол) (5a). Выход 5,6 г. (91%), т. пл. $> 260^\circ\text{C}$, $R_f = 0.46$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.05 с (4 $\text{H}_{\text{аром}}$), 14.8 ш. с (2H, SH). Найдено, %: C, 38.58; H 1.85; N 18.2. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_4\text{S}_4$. Вычислено, %: C 38.69; H 1.95; N 18.05.

5, 5'-(Октан-1,8-диил)бис(1,3,4-тиадиазол-2-тиол) (5b). Выход 5.5 г (80 %), т. пл. 125–127°C, $R_f = 0.68$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.20–1.30 м (8H, 4·CH₂); 1.42–1.52 м (4H, 2·CH₂); 2.17 т (4H, 2·CH₂, $J = 7.4$ Гц). Найдено, %: С 41.44; Н 5.32; N 16.09. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}_4$. Вычислено, %: С 41.59; Н 5.23; N 16.17.

Общая методика S-алкилирования бис-1,3,4-тиадиазол-2-тиолов (6a–6f). Раствор 0.01 моль бис-1,3,4-тиадиазола и 0.03 моль КОН в 20 мл этанола кипятили и прибавляли 0.02 моль соответствующего галогенида. Кипячение продолжали 8–10 ч. После охлаждения реакционную смесь подкисляли, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и перекристаллизовывали из этанола.

2,2'-((1,4-Фенилен-бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диуксусная кислота (6a). Выход 0.4 г (47 %), т. пл. 224–226°C, $R_f = 0.58$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.25 с (4H, CH₂); 8.16 с (4H_{аром}); 13.45 ш. с (2H, OH). Найдено, %: С 39.27; Н 2.45; N 13.22. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_4$. Вычислено, %: С 39.42; Н 2.36; N 13.14.

2,2'-((1,4-Фенилен-бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диацетамид (6b). Выход 0.5 г (59 %), т. пл. 249–250°C, $R_f = 0.78$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.13 с (4H, CH₂), 7.35 уш. с (2H, NH₂), 7.77 уш. с (2H, NH₂), 8.16 с (4H_{аром}). Найдено, %: С 39.54; Н 2.79; N 19.91. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_4$. Вычислено, %: С 39.61; Н 2.85; N 19.80.

Диэтил 2,2'-((1,4-фенилен-бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диацетат (6c). Выход 0.6 г (63 %), т. пл. 164–165°C, $R_f = 0.70$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.20 т (6H, CH₂, $J = 7.1$ Гц), 4.17 к (4H, OCH₂, $J = 7.1$ Гц), 4.32 с (4H, SCH₂), 8.16 (4H_{аром}). Найдено, %: С 44.87; Н 3.61; N 11.74. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_4$. Вычислено, %: С 44.79; Н 3.76; N 11.61.

2,2'-((Октан-1,8-диил-бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диацетамид (6d). Выход 0.24 г (52 %), т. пл. 171–173°C, $R_f = 0.57$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.24–1.36 м (8H, 4·CH₂), 1.62–1.72 м (4H,

2·CH₂), 3.02 т (4H, 2·CH₂, $J = 7.5$ Гц), 4.00 с (4H, 2·SCH₂), 7.25 уш. с (2H, NH₂), 7.67 уш. с (2H, NH₂). Найдено, %: С 41.84; Н 5.38; N 18.44. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_4$. Вычислено, %: С 41.72; Н 5.25; N 18.24.

Диэтил 2,2'-((октан-1,8-диил-бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диацетат (6e). Выход 0.25 г (47 %), т. пл. 135–137°C, $R_f = 0.65$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.18 т (6H 2·CH₃, $J = 7.1$ Гц), 1.24–1.35 м (8H, CH₂), 1.62–1.72 м (4H, 2·CH₂), 3.02 т (4H 2·CH₂, $J = 7.5$ Гц), 4.13 к (4H, 2·OCH₂, $J = 7.1$ Гц), 4.20 с (4H, 2·SCH₂). Найдено, %: С 46.42; Н 5.60; N 10.71. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_4$. Вычислено, %: С 46.30; Н 5.83; N 10.80.

2,2'-((Октан-1,8-диил-бис(1,3,4-тиадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диуксусная кислота (6f). Выход 0.22 г (48 %), т. пл. 103–105°C, $R_f = 0.70$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.23–1.35 м (8H, 4·CH₂), 1.62–1.72 м (4H, 2·CH₂), 3.02 т (4H, 2·CH₂, $J = 7.5$ Гц), 4.14 с (4H, 2·SCH₂), 12.90 ш. с (2H, 2·COOH). Найдено, %: С 41.39; Н 4.83; N 12.32. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_4$. Вычислено, %: С 41.54; Н 4.79; N 12.11.

Общая методика синтеза бис-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов (7, 8). Смесь 0.005 моль гидразидов кислот с ароматическим или алифатическим линкерами, 0.015 моль КОН и 0.01 моль сероуглерода кипятили в 30 мл этанола в течение 5 ч. После охлаждения подкисляли, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из ацетона.

5,5'-(1,4-Фенилен)бис(1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион) (7). Выход 3.8 г (73 %), т. пл. > 260°C, $R_f = 0.73$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.86 с (4H_{аром}), 9.85 ш. с (2H, NH), сигнал NHCS группы не проявляется из-за сильного уширения. Найдено, %: С 43.29; Н 2.31; N 20.09. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 43.16; Н 2.17; N 20.13.

5,5'-(Октан-1,8-диил)бис(1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион) (8). Выход 0.9 г (57 %), т. пл. 113–114°C, $R_f = 0.75$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29–1.45 м (8H, 4·CH₂), 1.66–1.77 м (4H, 2·CH₂), 2.67 т (4H, 2·CH₂, $J = 7.4$), 13.97 ш. с (2H, 2·NH). Найдено, %:

C 45.74; H 5.64; N 17.91. $C_{12}H_{18}N_4O_2S_2$. Вычислено, %: C 45.84; H 5.77; N 17.82.

Общая методика S-алкилирования бис-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов (9a–9d). Раствор 0.0005 моль бис-1,3,4-оксадиазола и 0.001 моль КОН в 10 мл этанола кипятили 15 мин и добавляли 0.001 моль соответствующего галогенида. Кипятили 8 ч. После охлаждения реакционную смесь подкисляли, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

2,2'-((1,4-Фенилен-бис(2-дигидро-1,3,4-оксадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диацетамид (9a). Выход 0.2 г (26%), т. пл. 252–254°C, $R_f = 0.80$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 4.13 с (4H, CH_2), 7.35 ш. с (2H, NH_2), 7.76 ш. с (2H, NH_2), 8.16 с (4H_{аром}). Найдено, %: C 42.70; H 3.23; N 21.31. $C_{14}H_{12}N_6O_4S_2$. Вычислено, %: C 42.85; H 3.08; N 21.42.

2,2'-((Октан-1,8-диил-бис(1,3,4-оксадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диуксусная кислота (9b). Выход 0.1 г (50 %), т. пл. 166–168°C, $R_f = 0.80$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.27–1.42 м (8H, 4· CH_2), 1.52–1.68 м (4H, 2· CH_2), 2.26 т (4H, 2· CH_2 , $J = 7.3$ Гц), 4.15 д (2H, S· CH_2 , $J = 17.4$), 4.21 д (2H, S· CH_2), 10.37 с (2H, 2·ОН). Найдено, %: C 44.49; H 5.36; N 13.23. $C_{16}H_{22}N_4O_6S_2$. Вычислено, %: C 44.64; H 5.15; N 13.02.

2,2'-((Октан-1,8-диил-бис(1,3,4-оксадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диацетамид (9c). Выход 0.1 г (48 %), т. пл. 225–226°C, $R_f = 0.59$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.27–1.41 м (8H, 4· CH_2), 1.63–1.76 м (4H, 2· CH_2), 2.80 т (4H, 2· CH_2 , $J = 7.4$ Гц), 3.96 с (4H, 2· SCH_2), 7.21 уш. с (2H, NH_2), 7.62 уш. с (2H, NH_2). Найдено, %: C 44.59; H 5.71; N 19.55. $C_{16}H_{24}N_6O_4S_2$. Вычислено, %: C 44.84; H 5.65; N 19.61.

Диэтил 2,2'-((октан-1,8-диил-бис(1,3,4-оксадиазол-5,2-диил))бис(сульфанилдиил))диацетат (9d). Выход 0.17 г (71 %), т. пл. 49–51°C, $R_f = 0.70$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.29 т (6H, 2· CH_3 , $J = 7.1$ Гц), 1.34–1.42 м (8H, 4· CH_2), 1.69–1.80 м (4H, 2· CH_2), 2.80 т (4H, 2· CH_2 , $J = 7.5$ Гц), 4.05 с (4H, 2· SCH_2), 4.19

к (4H, 2· OCH_2 , $J = 7.1$ Гц). Найдено, %: C 49.48; H 6.41; N 11.32. $C_{20}H_{30}N_4O_6S_2$. Вычислено, %: C 49.36; H 6.21; N 11.51.

3,3'-(Октан-1,8-диил-бис(2-тиоксооксазол-5,3(2H)-диил))дипропаннитрил (10). Смесь 0.16 г (0.0005 моль) бис-1,3,4-оксадиазола **8**, 2 мл свежеперегнанного акрилонитрила в присутствии 4 мл основного катализатора триэтиламина в 4 мл воде кипятили 12 ч. После охлаждения добавляли воду, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом. Выход 0.11 г (52 %), т. пл. 69–71°C, $R_f = 0.65$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.32–1.46 м (8H, 4· CH_2), 1.69–1.80 м (4H, 2· CH_2), 2.74 т (4H, 2· CH_2 , $J = 7.4$ Гц), 2.99 т (4H, 2· CH_2CN , $J = 6.5$ Гц), 4.27 т (4H, 2· NCH_2 , $J = 6.5$ Гц). Найдено, %: C 51.54; H 5.61; N 19.82. $C_{18}H_{24}N_6O_2S_2$. Вычислено, %: C 51.41; H 5.75; N 19.98.

Общая методика синтеза N-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-аминов (13a–13b). К 14 мл концентрированной серной кислоты ($d = 1.836$) при перемешивании и в комнатной температуре небольшими порциями добавляли 0.01 моль тиосемикарбазида. Затем смесь по каплям добавляли к 100 г колотого льда, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

5,5'-(Фенилен)бис(N-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-амин) (13a). Выход 1.5 г (63 %), т. пл. > 260°C, $R_f = 0.69$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.01–7.07 м (2H, H-4 Ph), 7.94–7.41 м (4H, H-3,3' Ph), 7.64–7.69 м (4H, H-2,2' Ph), 7.98 с (4H_{аром}), 10.60 уш. с (2H, NH). Найдено, %: C 66.52; H 4.19; N 21.31. $C_{22}H_{16}N_6S$. Вычислено, %: C 66.65; H 4.07; N 21.20.

5,5'-(Октан-1,8-диил)бис(N-аллил-1,3,4-тиадиазол-2-амин) (13b). Выход 0.29 г (76%), т. пл. 101–102°C, $R_f = 0.54$ (диоксан-бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.31–1.43 м (8H, α , δ — CH_2), 1.62–1.72 м (4H, β — CH_2), 2.79 т (4H, α — CH_2 , $J = 7.4$ Гц), 3.88 уш. т (4H, NCH_2 , $J = 5.5$ Гц), 5.11 дк (2H, $=CH_2$, $J = 10.3$, 1.5 Гц), 5.25 дк (2H, $=CH_2$, $J = 17.1$, 1.5 Гц), 5.91 ддт (2H, $=CH$, $J = 17.1$, 10.3, 5.5 Гц), 7.46 уш. т (2H, NH, $J = 5.5$ Гц). Найдено, %: C 55.28; H 7.08; N 21.21. $C_{18}H_{28}N_6S_2$. Вычислено, %: C 55.07; H 7.19; N 21.41.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны оптимальные условия синтеза производных бис-1,3,4-тиадиазола и бис-1,3,4-оксадиазола с ароматическим и алкильным линкерами. С целью повышения их гидрофильности и потенциальной биологической активности в молекулу введены фармакофорные электроотрицательные группы (карбоксильная, карбоксамидная, нитрильная). Синтезированные функционализированные соединения проявляют антиоксидантную активность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Диланян Сирануш Володяевна — ORCID ID 0000-0003-1786-5548

Бунятян Жанна Мамиконовна — ORCID ID 0000-0002-3152-3176

Паносян Генрих Агавардович — ORCID ID 0000-0001-8311-6276

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bala S., Kamboj S., Kajal A., Saini V., Prasad D.N. *BioMed Res. Int.* **2014**, 2014, 1–18. doi 10.1155/2014/172791
2. Neelottama K., Swatantra K.S., Kushwaha, A.K., *Int. J. Chem. Tech. Res. Coden (USA)*. **2012**, 4, 517–531. IJCRGG ISSN: 0974-4290

3. Clomb T., Swiatek P. *Int. J. Molecular Sci.* **2021**, 22, 6979. doi:10.3390/ijms 22136979
4. Datoussaid Y., Othman A.A., Kirsch G. *South African J. Chem.* **2012**, 65, 30–35.
5. Dilanyan S.V., Hovsepyan T.R., Nersesyan L.E., Agaronyan A.S., Danielyan I.S., Minasyan N.S., Harutyunyan A.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, 90, 681–689. doi 10.1134/S1070363220050047
6. Holla B.S., Poojary K.N., Rao B.S., Shivavada M.K. *Eur. J. Med Chem.*, **2002**, 37, 511. doi 10.1016/S02235234(02)01358-2
7. Wang Q.P., Zhang J.Q., Damu G.L.Y., Wan Kun, Zhang Huizen, Zhou Cheng He, *Sci. China Chem.* **2012**, 55, 2134. doi 10.1007/S11426-012-4602-1
8. Parameshwara C.J., Allam V., Perugu S., Rajeswar R.V. *J. Heterocycl. Chem.*, **2019**, 56, 1012. doi 10.1002/jhot.3484
9. Liu, P., Zhu, S. L., Li, P., Xie, W.J., Jin, Y.S., Sen, Q.Y., Sun, P., Zhani, Y.J., Yang, X.H., Jiang, Y.Y., and Zhang, D.Z., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 3261. doi 10.16/j.bmci.2008.04.056
10. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Доев А.И., Козлов А.В.//Свободные радикалы в живых системах. ВИНТИ, **1991**, 29, 126–130.
11. Арутюнян Д.В., Дубинина Е., Зыбина Н.Н.// Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб, **2000**, 91–94.
12. Гринеева О.В. Определение АОА соединений растительного и синтетического происхождения. М.Акад.мед.наук, **2017**, 4, 180–197.

The Sintesis and Antioxidant Activity of New bis-1,3,4-Oxadiazoles, bis-1,3,4-Thiadiazoles, and Their Derivatives

S. V. Dilanyan*, Zh. M. Buniatyan, and H. A. Panosyan

The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA, prosp. Azatutyan, 26, Yerevan, 0014 Armenia

Received February 6, 2023; revised February 22, 2024; accepted February 24, 2023

Bis-1,3,4-oxadiazoles and bis-1,3,4-thiadiazoles with aryl and alkyl linkers were synthesized. In order to increase their hydrophilicity and potential biological activity, pharmacophore electron-deficient groups (carboxylic, nitrile) were introduced into the molecule. Functionalized compounds revealed a new type of biological activity such as inhibition of lipid oxidation in the form of a decrease in the amount of MDA.

Keywords: bis-1,3,4-oxadiazole, bis-1,3,4-thiadiazole, bis thiosemicarbazide, linker, antioxidant