

УДК 547.233; 547.79

# СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ 4-МЕТОКСИФЕНИЛТЕТРАГИДРОПИРАН- ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ

© 2020 г. А. А. Агекян\*, Г. Г. Мкрян, Г. А. Паносян, А. С. Сафарян,  
А. Г. Аракелян, Г. М. Степанян

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,  
0014, Республика Армения, г. Ереван, пр. Азатутян 26*

*\*e-mail: aaghekyan@mail.ru*

Поступила в редакцию 12 сентября 2019 г.

После доработки 14 октября 2019 г.

Принята к публикации 02 декабря 2019 г.

Конденсацией хлорангирида 4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиранкарбоновой кислоты с гидразин гидратом, а также гидразидами фуран- и 4,5-диметилфуранкарбоновых кислот получены дизамещенные гидразиды, циклизацией которых выделены симметрично и несимметрично 2,5-дизамещенные 1,3,4-оксадиазолы. Гидразид 4-[4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксамидо]бензойной кислоты действием ортоэфира муравьиной кислоты переведен в монозамещенный оксадиазол, а реакцией с сероуглеродом – в 5-меркаптопроизводное, алкилированием которого получены *S*-замещенные производные. Изучены антибактериальные свойства синтезированных соединений.

**Ключевые слова:** фуран-2-карбоновая кислота, 4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиранкарбоновая кислота, гидразин гидрат, 1,3,4-оксадиазол, 4-[4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксамидо]бензойная кислота.

**DOI:** 10.31857/S0514749220020172

Кольцо 1,3,4-оксадиазола является важным структурным фрагментом многих биологически активных соединений, обладающих антибактериальными [1], противовоспалительными [2], противосудорожными [3], противоопухолевыми [4], антигипертензивными [5] и др. свойствами. Поэтому интерес к подобным структурам остается в центре внимания химиков-синтетиков [6, 7].

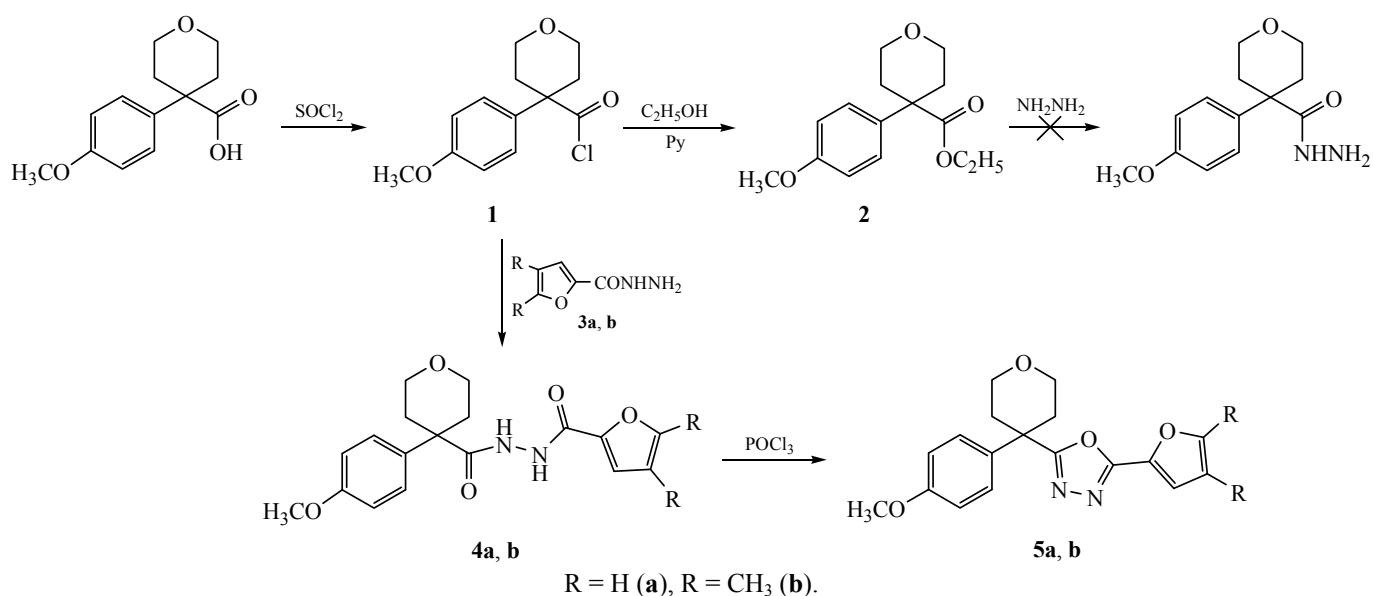
Соединения, содержащие арилтетрагидропирановый фрагмент, также обладают разнообразным спектром биологического действия: среди них обнаружены соединения, действующие на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, а также проявляющие антимоноаминоксидазные, антибактериальные и антигистаминные свойства [8–10].

Настоящая работа посвящена синтезу новых соединений, в которых 1,3,4-оксадиазольное кольцо связано с арилтетрагидропирановым остатком как непосредственно, так и через амидо-бензольный фрагмент. Для решения поставленной задачи необходимо было синтезировать гидразиды

4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиранкарбоновой и 4-[4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксамидо]бензойной кислот из соответствующих эфиров.

В первом случае в качестве исходного соединения использован нитрил 4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиранкарбоновой кислоты [11]. Исследования показали, что попытки получить этиловый эфир указанной кислоты пропусканием через спиртовой раствор соответствующего нитрила сухого хлористого водорода с последующим гидролизом образовавшегося иминоэфира, а также этанолизом самой кислоты в присутствии катализатора (серная кислота) оказались безуспешными. Из хлорангирида 4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиранкарбоновой кислоты (**1**) реакцией с этиловым спиртом в среде пиридина нами был выделен с высоким выходом этиловый эфир **2**. Однако получить гидразид соответствующей кислоты реакцией последнего как с гидразином гидратом, так и с 80% гидразином (в этаноле и

Схема 1.



бутаноле) не удалось. Поэтому синтез оксадиазолов, в которых тетрагидропирановое кольцо связано непосредственно с оксадиазольным циклом, осуществлен на основе гидразидов фуран- и 4,5-диметилфуранкарбоновых кислот (**3a, b**), в свою очередь полученных из их этиловых эфиров. Конденсацией хлорангирида **1** с вышеуказанными гидразидами выделены соответствующие дизамещенные гидразиды **4a, b**, циклизация которых хлорокисью фосфора приводит к целевым несимметричным 2,5-дизамещенным 1,3,4-оксадиазолам **5a, b** (схема 1).

С целью синтеза симметричного 2,5-дизамещенного оксадиазола, в котором тетрагидропирановые кольца непосредственно связаны с пятичленным гетероциклом, нами реакцией хлорангирида **1** с гидразин гидратом получен дизамещенный гидразид **6**. Последний, подвергаясь внутримолекулярной циклизации под действием хлорокиси фосфора, переходит в оксадиазол **7** с 83% выходом (схема 2).

Для синтеза производных 1,3,4-оксадиазола, содержащих 4-(4-метоксифенил)-*N*-фенилтетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксамидный остаток, в качестве исходного соединения использован полученный нами ранее этиловый эфир 4-[4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксамидо]бензойной кислоты (**8**) [11]. Конденсацией последнего с гидразин гидратом выделен гидразид **9**, который реакцией с сероуглеродом переведен в 5-меркаптопроизводное **10**. Полученный тиол **10** использован в дальнейших синтезах, в частности, в реакциях алкилирования. Так, его конденсацией с эфиром хлорметилфуранкарбоновой кислоты получено соединение **11a**, а реакцией с *N*-бензил-2-хлорацетамидом выделено соединение **11b**. Реакцией же гидразида **9** с ортоэфиром муравьиной кислоты получен монозамещенный 1,3,4-оксадиазол **12** с 4-(4-метоксифенил)-*N*-фенилтетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксамидным заместителем во втором положении (схема 3).

Схема 2.

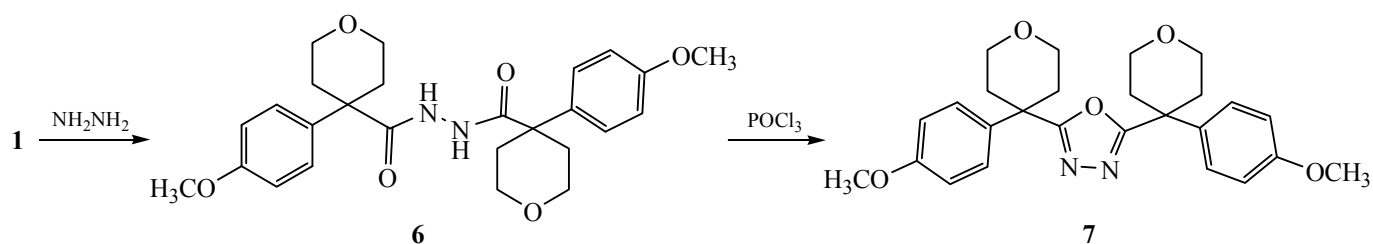
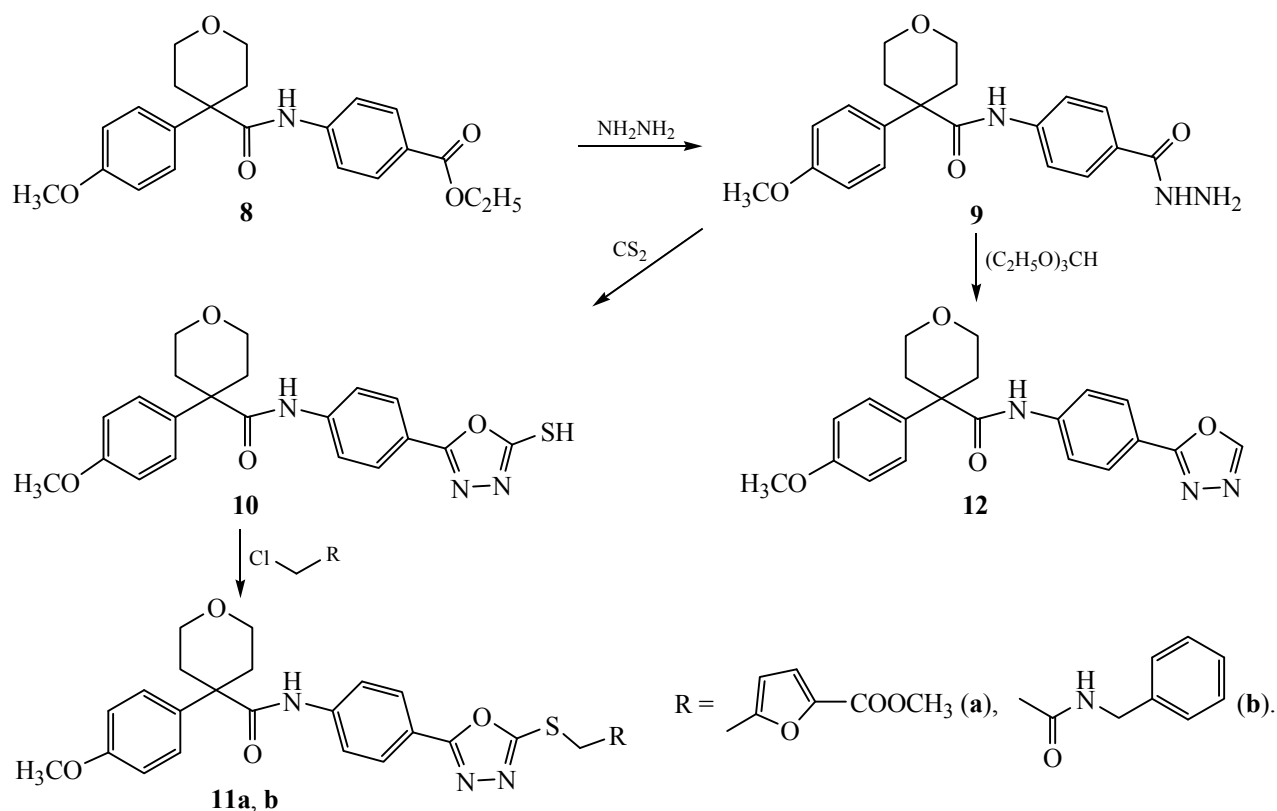


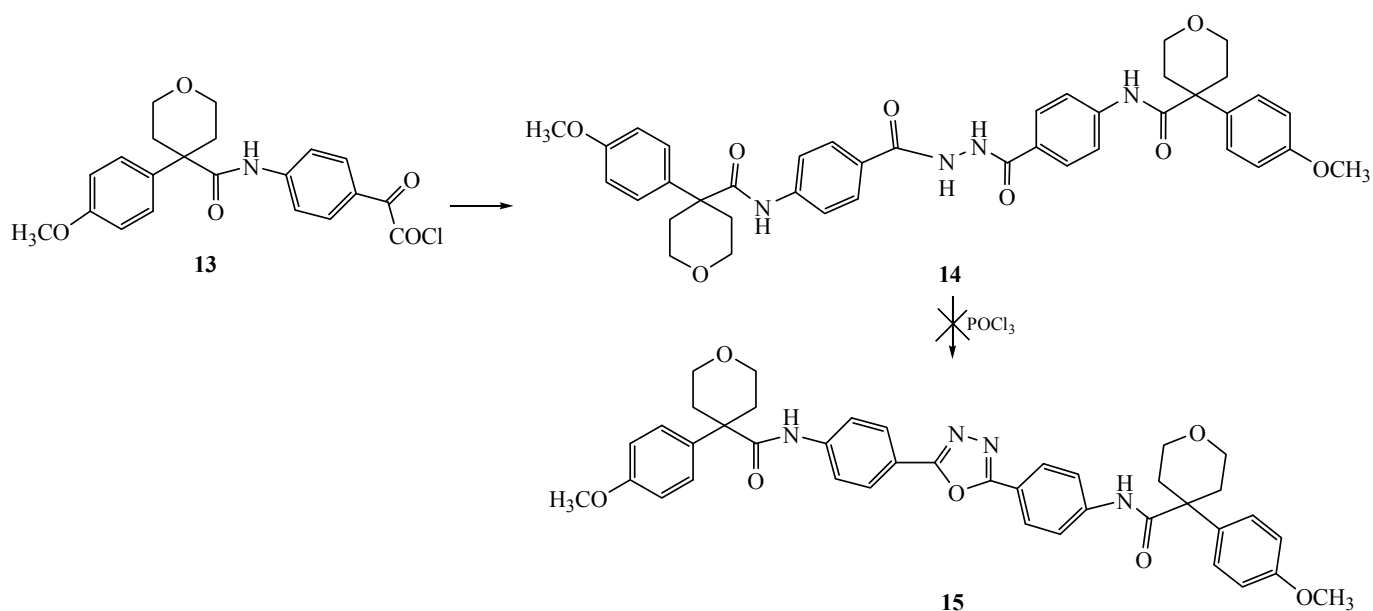
Схема 3.



Попытка получить симметрично дизамещенный 1,3,4-оксадиазол **15** с вышеприведенными заместителями в положениях  $\text{C}^2$  и  $\text{C}^5$  из соответствующего гидразида **14**, полученного конденсацией хлорангидрида 4-(4-метоксифенил)тетра-

гидро-2*H*-пиран-4-карбоксамидо)бензойной кислоты **13** с гидразин гидратом, не увенчалась успехом, так как в процессе циклизации в присутствии хлороксида фосфора происходит расщепление связей (схема 4).

Схема 4.



Строение и чистота всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами и тонкослойной хроматографией.

Антибактериальную активность полученных соединений изучали методом «диффузии в агаре» [13] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В опытах использовали грамположительные *Staphylococcus aureus* 209 p, *Bacillus subtilis* и грамотрицательные палочки (*Shigella flexneri* 6858, *E. coli* 0–55). Растворы соединений готовили в ДМСО в разведении 1:20. Исследования показали, что гидразид **4a** и меркаптоксиадиазол **11** проявляют умеренную антибактериальную активность, подавляя рост всех использованных микроорганизмов в зоне диаметром 15–16 мм. Остальные соединения обладают слабой активностью ( $d$  10–11 мм). Все соединения по активности существенно уступают контрольному препарату фурадонину ( $d$  23–26 мм) [14].

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  – на Varian Mercury-300 в ДМСО- $d_6$ , рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике «Воëtius». ТСХ проведена на пластинах Silufol UV-254, проявитель – пары йода.

**4-(4-Метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-карбоновая кислота, этиловый эфир и хлорангидрид 4-[4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо]бензойной кислоты** получены по методике [11].

**Хлорангидрид 4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (1).** Смесь 14.2 г (0.06 моль) 4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты и 9.0 г (0.75 моль) хлористого тионила в 60 мл бензола кипятили 6 ч, отгоняли растворитель, добавляли 20 мл бензола, отгоняли бензол досуха и остаток перегоняли в вакууме. Выход 12.3 г (80%), т.кип 170–175°C при 2 мм рт.ст.

**Этил 4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат (2).** К смеси 20 мл абс. этанола и 10 мл пиридина при охлаждении льдом прибавляли по каплям 2.5 г (0.01 моль) хлорангидрида **1** и оставляли на ночь при комнатной температуре. Раствор выливали в ледяную воду и, охлаждая льдом и солью, подкисляли 10% HCl. Экстраги-

ровали бензолом (2×30мл), промывали экстракт раствором соды, водой, сушили. Отгоняли растворитель, остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход 1.8 г (70%), т.пл. 58–60°C,  $R_f$  0.55 (бензол–эфир, 5:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1720 с (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.18 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц), 1.80–1.90 м (2H) и 2.38–2.45 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.42 д.д.д (2H, OCH<sub>2</sub>,  $J$  11.8, 11.2, 2.2 Гц), 3.77 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77–3.84 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.08 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц), 6.79–6.84 м (2H) и 7.19–7.25 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.6, 33.9; 47.0; 54.4; 59.8; 64.5; 113.3; 126.0; 134.0; 157.9; 172.8. Найдено, %: С 68.34; Н 7.45. C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 68.16; Н 7.63.

**[4-(4-Метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран]-N-(фуран-2-карбонил)-4-карбогидразид (4a).** К раствору 0.5 г (4 ммоль) гидразида фуран-2-карбоновой кислоты (**3a**) и 0.4 г (4 ммоль) триэтиламина в 20 мл диоксана прибавляли раствор 1.0 г (4 ммоль) хлорангидрида **1** в 10 мл диоксана и кипятили 10 ч. Выливали реакционную смесь в воду, отфильтровывали от взвесей и экстрагировали 2 раза бензолом по 50 мл, сушили органический слой сульфатом магния, отгоняли растворитель, кристаллизовали эфиром и перекристаллизовывали из толуола. Выход 0.8 г (59%), т.пл. 162–164°C,  $R_f$  0.55 (бензол–ацетон, 2:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3308 с (NH), 1693 с и 1652 с (NCO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.85 д.д.д (2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  13.3, 11.0, 4.4 Гц), 2.57 уш.д (2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  13.3 Гц), 3.64–3.80 м [4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O], 3.78 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.52 уш.с (1H, H<sub>фуран</sub><sup>4</sup>), 6.81–6.86 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.16 уш.д (1H, H<sub>фуран</sub><sup>3</sup>,  $J$  3.2 Гц), 7.32–7.37 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.66 уш.с (1H, H<sub>фуран</sub><sup>5</sup>), 9.52 уш.с (1H, NH), 9.90 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 62.59; Н 5.94; N 8.25. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 62.78; Н 5.85; N 8.13.

**[4-(4-Метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран]-N-(4,5-диметилфуран-2-карбонил)-4-карбогидразид (4b)** получали аналогично из 1.0 г (4 ммоль) хлорангидрида **1** и 0.6 г (4 ммоль) гидразида 4,5-диметилфуран-2-карбоновой кислоты (**3b**). Выход 0.9 г (61%), т.пл. 168–170°C,  $R_f$  0.52 (бензол–ацетон, 2:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3310 с (NH), 1696 с и 1655 с (NCO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.84 д.д.д (2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  13.4, 10.6, 4.6 Гц), 1.99 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.28 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.56 уш.д (2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  13.4 Гц), 3.63–3.79 м [4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O], 3.78 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.81–6.86 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.90 уш.с (1H, H<sub>фуран</sub><sup>4</sup>), 7.31–7.36 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.47 уш.д (1H, NH,  $J$  1.5 Гц), 9.59 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 64.23; Н 6.70; N 7.67. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 64.50; Н 6.50; N 7.52.

**5-[4-(4-Метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]-2-(фуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол (5a).** Раствор 0.7 г (2 ммоль) *N,N'*-диацилгидразина **4a** и 6 мл хлорокси фосфора в 15 мл абс.толуола кипятили 2 ч. По охлаждении смесь выливали в воду, экстрагировали бензолом, органический слой промывали водой, сушили сульфатом магния, отгоняли растворитель и остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход 0.5 г (75%), т.пл. 90–91°C,  $R_f$  0.52 (бензол–ацетон, 5:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.23 д.д.д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.7, 10.9, 4.2 Гц), 2.58–2.66 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.49–3.58 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.76 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84–3.91 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.62 д.д (1H,  $\text{H}_{\text{фур}}^4$ ,  $J$  3.5, 1.8 Гц), 6.82–6.87 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.13 д.д (1H,  $\text{H}_{\text{фур}}^3$ ,  $J$  3.5, 0.8 Гц), 7.22–7.27 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.76 д.д (1H,  $\text{H}_{\text{фур}}^5$ ,  $J$  1.8, 0.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 34.5, 40.5, 54.4, 63.7, 111.6, 113.4, 113.7, 126.2, 134.2, 138.7, 145.3, 156.8, 158.7, 167.7. Найдено, %: С 66.52; Н 5.43; N 8.44.  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 66.25; Н 5.56; N 8.58.

**2-(4,5-Диметилфуран-2-ил)-5-[4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]-1,3,4-оксадиазол (5b)** получали аналогично из 0.75 г (2 ммоль) *N,N'*-диацилгидразина **4b** и 6 мл хлорокси фосфора. Выход 0.6 г (84%), т.пл. 110–111°C,  $R_f$  0.56 (бензол–ацетон, 5:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.01 уш.с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.21 д.д.д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.8, 11.0, 4.3 Гц), 2.32 уш.с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.56–2.63 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.52 д.д.д (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  11.9, 11.0, 2.0 Гц), 3.76 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83–3.91 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.81–6.86 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.90 уш.с (1H,  $\text{H}_{\text{фур}}^4$ ), 7.19–7.25 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 9.1, 11.0, 34.5, 40.5, 54.4, 63.7, 113.7, 116.3, 116.6, 126.2, 134.4, 135.8, 150.7, 156.9, 158.1, 167.2. Найдено, %: С 67.50; Н 6.41; N 8.03.  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 67.78; Н 6.26; N 7.90.

***N*-[4-(4-Метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил]-[4-(4-метоксифенил)-тетрагидро-2H-пиран]-4-карбогидразид (6).** Смесь 1.5 г (6 ммоль) хлорангидрида **1** и 10 мл гидразин гидрата в 20 мл спирта кипятили 2 ч. По охлаждении образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход 1.2 г (85%), т.пл. 188–190°C,  $R_f$  0.47 (бензол–ацетон, 2:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3280 с (NH) и 1646 с (NCO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.74–1.87 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.58 уш.д (4H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.4 Гц), 3.67–3.78 м [8H,  $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ], 3.77 с (6H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.80–6.85 м (4H) и 7.31–7.36 м (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.24 с (2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 34.1, 46.4, 54.5, 64.3, 113.0, 126.7, 135.7, 157.7, 172.3. Найдено,

%, С 66.89; Н 6.72; N 5.81.  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 66.65; Н 6.88; N 5.98.

**2,5-Бис[4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]-1,3,4-оксадиазол (7).** Смесь 1.2 г (2.6 ммоль) дигидразида **6** и 12 мл хлорокси фосфора в 20 мл толуола кипятили 2 ч. По охлаждении добавляли ледяную воду, образовавшиеся кристаллы, нерастворимые ни в толуоле, ни в воде, отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход 0.96 г (83%), т.пл. 178–180°C,  $R_f$  0.51 (бензол–ацетон, 5:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.14 уш.д.д.д (4H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.3, 11.4, 4.1 Гц), 2.44 уш.д (4H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.3 Гц), 3.37 уш.т (4H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  11.4 Гц), 3.75 с (6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 уш.д.т (4H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  11.8, 4.0 Гц), 6.75–6.80 м (4H) и 7.03–7.08 м (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 34.5, 40.8, 54.4, 63.7, 113.5, 125.9, 134.7, 158.0, 168.6. Найдено, %: С 69.59; Н 6.60; N 6.04.  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 69.31; Н 6.71; N 6.22.

***N*-[4-(Гидразинокарбонил)фенил]-4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (9).** Смесь 3.8 г (0.01 моль) амидоэфира **8** и 15 мл гидразин гидрата в 30 мл этилового спирта кипятили 4 ч. По охлаждении образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из спирта. Выход 2.8 г (77%), т.пл. 190–192°C,  $R_f$  0.56 (метанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3250–3300 с (NH,  $\text{NH}_2$ ), 1674 с и 1638 с (NCO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.89–2.01 м (2H) и 2.53–2.62 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.52–3.62 м (2H) и 3.72–3.81 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.76 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.17 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.82–6.87 м (2H) и 7.29–7.35 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ ), 7.60–7.65 м (2H) и 7.71–7.76 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$ ), 9.05 с (1H, NH), 9.48 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 65.32; Н 6.14; N 11.23.  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 65.03; Н 6.28; N 11.37.

***N*-[4-(5-Меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]-4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (11).** Смесь 1.5 г (4 ммоль) гидразида **9**, 0.3 г (5 ммоль) едкого кали и 4 мл сероуглерода в 5 мл абс. этанола нагревали 30 ч. Отгоняли растворитель, остаток растворяли в воде, отфильтровывали, фильтрат подкисляли разб. HCl (1:1). Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из спирта. Выход 1.1 г (66%), т.пл. 140–142°C,  $R_f$  0.49 (бензол–ацетон, 1:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.90–2.01 м (2H) и 2.53–2.62 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.53–3.62 м (2H) и 3.72–3.81 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.76 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.82–

6.87 м (2H) и 7.29–7.35 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O), 7.75–7.85 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 9.21 с (1H, NH), 14.29 уш.с (1H, SH). Найдено, %: С 61.48; Н 5.38; N 10.35. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 61.30; Н 5.14; N 10.21.

**Метил 5-[(5-{4-[4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо]фенил}-1,3,4-оксадиазол-2-илтио)метил]фуран-2-карбоксилат (11a).** К суспензии 0.5 г (1.2 ммоль) тиола **11** в 10 мл воды прибавляли 0.07 г (1.2 ммоль) едкого кали. К раствору образовавшейся калиевой соли прибавляли 0.21 г (1.2 ммоль) метилового эфира хлорметилфуранкарбоновой кислоты и оставляли на ночь при комнатной температуре. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.4 г (60%), т.пл. 130–132°C, R<sub>f</sub> 0.55 (бензол–ацетон, 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.90–2.02 м (2H) и 2.53–2.63 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.53–3.64 м (2H) и 3.74–3.82 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 3.76 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.62 с (2H, SCH<sub>2</sub>), 6.59 д (1H, H<sub>фу</sub><sup>4</sup>, J 3.4 Гц), 6.82–6.87 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O), 7.08 д (1H, H<sub>фу</sub><sup>3</sup>, J 3.4 Гц), 7.30–7.35 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O), 7.83 с (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 9.20 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 61.37; Н 4.78; N 7.52. C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S. Вычислено, %: С 61.19; Н 4.95; N 7.65.

**N-(4-{5-[2-(Бензиламино)-2-оксоэтилтио]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}фенил)-4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (11b).** К 0.5 г (1.2 ммоль) тиола **11** в 10 мл абс. этанола прибавляли 0.07 г (1.2 ммоль) едкого кали в 3 мл абс.этанол. Нагревали 30 мин. при 30–40°C, прибавляли 0.22 г (1.2 ммоль) N-бензил-2-хлор-ацетамида и нагревали еще 4 ч при 45–50°C. Растворитель отгоняли, к остатку прибавляли воду, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, ацетоном и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход 0.4 г (59%), т.пл. 100–102°C, R<sub>f</sub> 0.57 (бензол–ацетон, 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.89–2.02 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.57 уш.д (2H, CH<sub>2</sub>, J 13.5 Гц), 3.52–3.63 м (2H) и 3.73–3.81 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 3.76 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.45 д (2H, NCH<sub>2</sub>, J 5.8 Гц), 4.64 с (2H, SCH<sub>2</sub>), 6.83–6.88 м (2H) и 7.29–7.34 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O), 7.25–7.30 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.70–7.75 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.04 уш.т (1H, NH, J 5.8 Гц), 9.20 с (1H, NH). Найдено, %: С 64.24; Н 5.56; N 10.22. C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 64.50; Н 5.41; N 10.03.

**N-[4-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)фенил]-4-(4-метоксифенил)-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (12).** Раствор 1.1 г (3 ммоль) гидразида **9** в 20 мл ортоэфира муравьиной кислоты кипятили 24 ч.

Отгоняли растворитель, добавляли метиловый спирт и отфильтровывали образовавшиеся кристаллы, перекристаллизовывали из спирта. Выход 0.8 г (70%), т.пл. 132–133°C, R<sub>f</sub> 0.54 (бензол–ацетон, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.91–2.03 м (2H) и 2.53–2.63 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.54–3.64 м (2H) и 3.73–3.82 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 3.77 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.83–6.88 м (2H) и 7.30–7.36 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O), 7.82–7.93 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 8.94 с (1H, N=CH), 9.20 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 66.71; Н 5.39; N 11.20. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 66.48; Н 5.58; N 11.08.

**N,N'-[Гидразиндикарбонилбис(4,1-фенилен)]-бис[4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид] (14).** Смесь 0.5 г (1.2 ммоль) хлорангидрида **13** и 5 мл гидразин гидрата в 10 мл спирта кипятили 4 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром и перекристаллизовывали из спирта. Выход 0.35 г (79%), т.пл. 256–258°C. R<sub>f</sub> 0.53 (бензол–ацетон, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.91–2.02 м (4H) и 2.54–2.63 м (4H, CH<sub>2</sub>), 3.53–3.63 м (4H) и 3.73–3.82 м (4H, OCH<sub>2</sub>), 3.77 с (6H, OCH<sub>3</sub>), 6.83–6.88 м (4H) и 7.31–7.36 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O), 7.66–7.71 м (4H) и 7.84–7.89 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 9.13 уш.с (2H, NH), 10.16 уш.с (2H, NH). Найдено, %: С 67.71; Н 5.69; N 7.81. C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 67.97; Н 5.99; N 7.93.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sangshetti J.N., Chabukswar A.R., Shinde D.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 444–448. doi 10.1016/j.bmcl.2010.10.120
2. Husain A., Ahmad A., Alam M.M., Ajmal M., Ahuja P. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3798–3804. doi 10.1016/j.ejmech.2009.04.009
3. Lankau H.-J., Unverferth K., Grunwald C., Hartenhauer H., Heinecke K., Bernoster K., Dost R., Egerland U., Rundfeldt C. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 873–879. doi 10.1016/j.ejmech.2006.12.022
4. Liu K., Lu X., Zhang H.J., Sun J., Zhu H.L. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 473–478. doi 10.1016/j.ejmech.2011.11.015
5. Bankar G.R., Nampurath G.K., Nayak P.G., Bhattacharya S. *Chem. Biol. Interact.* **2010**, *183*, 327–331. doi 10.1016/j.cbi.2009.11.001
6. Friggeri L., Hargrove T.Y., Wawrzak Z., Blobaum A.L., Rachakonda G., Lindsley C.W., Villalta F., Nes W.D.,

- Botta M., Guengerich F.P., Lepesheva G.I. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5679–5691. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b00641
7. Vosátka R., Krátký M., Švarcová M., Janoušek J., Stolaříková J., Madacki J., Huszár S., Mikušová K., Korduláková J., Trejtnar F., Vinšová J. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *151*, 824–835. doi 10.1016/j.ejmech.2018.04.017
8. Агекян А.А., Пирджанов Л.Ш., Маркрян Э.А. *Хим. ж. Арм.* **2004**, *57*, 85–89.
9. Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Цатинян А.С., Норавян О.С., Гаспарян Г.В. *ЖОХ.* **2016**, *52*, 226–230. [Aghekyan A.A., Mkryan G.G., Tsatinyan A.S., Noravyan O.S., Gasparyan G.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 209–213.] doi 10.1134/S1070428016020081
10. Bernadelli P., Cronin A.M., Denis A., Denton S.M., Jacobelli H., Kemp M.I., Lorthiois E., Rousseau F., Serradeil-Civit D., Vergne F. Пат. 15.3679 A1 (**2005**). Европ.
11. Агекян А.А., Мкрян Г.Г. *ЖОХ.* **2015**, *85*, 760–764. [Aghekyan A.A., Mkryan G.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 1057–1062.] doi 10.1134/S1070363215050096
12. Амбарцумян Э.Н., Ворсканян А.С., Енгоян А.П. *Хим. ж. Арм.* **2011**, *64*, 544–550.
13. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* Ред. А.Н. Миронов. М.: Гриф и Ко, **2012**, 509–525.
14. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* М.: Новая волна, **2010**, 850.

## Synthesis and Antibacterial Activity of the New Methoxyphenyltetrahydropyransubstituted 1,3,4-Oxadiazoles

A. A. Aghekyan\*, G. G. Mkryan, H. A. Panosyan, A. S. Safaryan, A. G. Arakelyan, and H. M. Stepanyan

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

Received September 12, 2019; revised October 14, 2019; accepted December 2, 2019

By interaction of 4-(4-methoxyphenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbonyl chloride with hydrazine hydrate, furan-2- and 2,5-dimethylfuran-2-carbohydrazides disubstituted hydrazides have been obtained. The latter were transformed to the symmetric and non symmetric 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles. By condensation of ethyl 4-[4-(4-methoxyphenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamido]benzoate with hydrazine *N*-[4-(hydrazinecarbonyl)phenyl]-4-(4-methoxyphenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide was obtained. The reaction of the latter with ortho-formiate leads to monosubstituted 1,3,4-oxadiazole and with carbon disulphide – to 5-thiosubstituted compound. By intereaction of above-mentioned 1,3,4-oxadiazole-5-thiol with substituted chlorides new *S*-substituted oxadiazole derivatives have been obtained. The antibacterial activity of synthesized compounds was investigated.

**Keywords:** furan-2-carboxylic acid, 4-(4-methoxyphenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxylic acid, hydrazine hydrate, 1,3,4-oxadiazole, 4-[4-(4-methoxyphenyl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamido]benzoic acid