ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2021, том 57, № 12, с. 1759–1765

УДК 547.724

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ *N*-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-(БЕНЗИЛИМИНО)-4-СТИРИЛ-2,5-ДИГИДРОФУРАН-3-КАРБОКСАМИДОВ

© 2021 г. Л. В. Карапетян[a], *, Г. Г. Токмаджян[a], Г. М. Степанян[b]

[a] *Ереванский государственный университет, Армения, 0025 Ереван, ул. Алека Манукяна, 1*
[b] *Научно-технологический центр органической и фармацевтический химии НАН Армении, Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26*
**e-mail: lkarapetyan@ysu.am*

Поступила в редакцию 29.06.2021 г.
После доработки 13.07.2021 г.
Принята к публикации 26.07.2021 г.

Взаимодействием функционально замещенных 2-имино-2,5-дигидрофуранов с бензиламином в ледяной уксусной кислоте синтезированы ранее неизвестные *N*-замещенные 2-(бензилимино)-4-стирил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамиды. Показано, что в условиях реакции часть бензиламина реагирует с иминогруппой как нуклеофил, а другая часть в ходе реакции окисляется и в результате последующей дегидратации превращается в бензилимин, который реагирует с метильной группой как альдегиды. Все синтезированные соединения были охарактеризованы с помощью спектроскопии ЯМР, ИК и элементного анализа, а также встречным синтезом, который включает взаимодействие ранее синтезированного 2-имино-4-(2'-фенилвинил)-*N*,5,5-триметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамида с бензиламином в ледяной уксусной кислоте.

Ключевые слова: функционально замещенные 2-имино-2,5-дигидрофураны, бензиламин, 2-бензилимино-4-стирил-2,5-дигидрофураны, ледяная уксусная кислота, встречный синтез

DOI: 10.31857/S0514749221120119

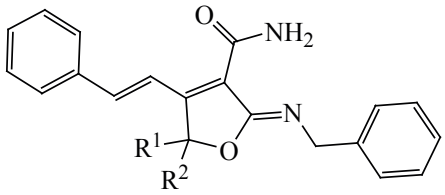
ВВЕДЕНИЕ

Производные 2-оксо-2,5-дигидрофурана представляют собой важный класс гетероциклических соединений. Они обладают широким спектром биологической активности и используются в медицине, фармации, косметологии и сельском хозяйстве. Известно, что не менее ценные свойства часто проявляют *N*-содержащие аналоги различных *O*-содержащих биологически активных соединений. Таким образом, синтез новых производных 2-имино-2,5-дигидрофуранов представляет большой интерес для разработки новых способов их получения и дальнейшего применения [1–8].

Ранее было показано, что как 2-оксо-2,5-дигидрофураны, так и 2-имино-2,5-дигидрофураны, содержащие активную метильную группу в положении 4 кольца, могут участвовать в реакциях конденсации с различными альдегидами при основном катализе [9–11, 1, 12–14].

Взаимодействие функционально замещенных 2-имино-2,5-дигидрофуранов **1** с многочисленными *N*-нуклеофилами привело к образованию большого ряда 2-*N*-замещенных иминодигидрофуранов **3** (схема 1) [2–8]. Был получен ряд 2-*N*-замещенных иминодигидрофуранов **3a–p** с использованием гидрохлоридных солей аминов, соли 2*H*-фурания в этаноле [2] с использованием ледяной уксусной кислоты для образования соответствующих гидроацетатных солей *in situ*, их взаимодействия и последующего удаления выделяющегося аммиака [3–8].

Схема 1



4a–c

$R^1 = R^2 = Me$ (**a**), $R^1 = Me$, $R^2 = Et$ (**b**), $R^1, R^2 = (CH_2)_5$ (**c**).

Было изучено также взаимодействие 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **1** с другим *N*-нуклеофилом – бензиламином **2** – в ледяной уксусной кислоте, которое приводит к новым производным 2-имино-2,5-дигидрофуранов – 2-(бензилимино)-4-(2'-фенилвинил)-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидам **4** (схема 1) [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

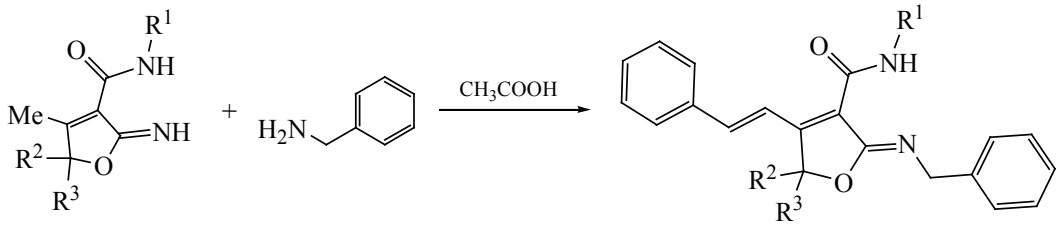
В продолжение проводимых исследований в данной работе осуществлен синтез новых, содержащих ароматические заместители производных 2-имино-2,5-дигидрофуранов – 2-бензилимино-4-стирил-2,5-дигидрофуранов **4d–i** взаимодействием легкодоступных функционально замещенных 2-имино-2,5-дигидрофуранов **1d–i** с бензиламином **2** в ледяной уксусной кислоте.

Взаимодействие (*N*-метил, циклоалкил, *n*-толил, бензил)-2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **1a–i** (1 экв) с бензиламином **2** (3 экв) в ледяной уксусной кислоте в течение 7–8 ч при комнатной температуре [15] приводит к производным 2-имино-2,5-дигидрофуранов – 2-(бензилимино)-4-стирил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидам **4a–i** – с высокими выходами (88–90%) (схема 2).

Подобное протекание реакции было ожидаемым, так как в иминодигидрофурановом кольце есть 2 реакционных центра (активная метильная группа в положении 4 кольца, сопряженная с C=C двойной связью, и иминогруппа C=NH). Бензиламин **2** также имеет определенную особенность. Во время реакции часть бензиламина реагирует с иминогруппой как нуклеофил. Другая его часть в ходе реакции окисляется и в результате последующей дегидратации превращается в бензилимин, который реагирует с метильной группой подобно альдегидам, что становится возможным благодаря присутствию образующегося в ходе реакции ацетата аммония аналогично [14].

Строение синтезированных соединений **4d–i** доказано ИК, ЯМР (^1H и ^{13}C) спектральными методами и данными элементного анализа. В ИК спектрах соединений **4d–i** были обнаружены полосы при 1655–1660 (C=C-стирил) и 1640–1648 (C=C-дигидрофуран) м.д. В спектрах ЯМР ^1H присутствуют 2 дублетных сигнала при δ 7.12 и 8.65 м.д., обусловленные 2 протонами винилового фрагмента, и мультиплетные сигналы 10 ароматических протонов при δ 7.16–7.42 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **4d–i** обнаружены соответственно сигналы 22, 25, 29, 30 м.д.

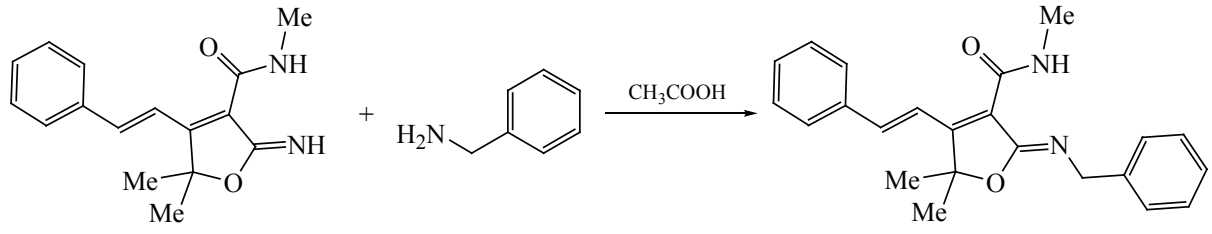
Схема 2



1d–i **2** **4d–i**

$R^1 = R^2 = R^3 = Me$ (**d**), $R^1 = CH_2C_6H_5$, $R^2 = R^3 = Me$ (**g**),
$R^1 = C_6H_{13}$, $R^2 = R^3 = Me$ (**e**), $R^1 = C_6H_{13}$, $R^2, R^3 = (CH_2)_5$ (**h**),
$R^1 = n\text{-}Me\text{-}C_6H_4$, $R^2 = R^3 = Me$ (**f**), $R^1 = CH_2C_6H_5$, $R^2, R^3 = (CH_2)_5$ (**i**).

Схема 3



5d **2** **4d**

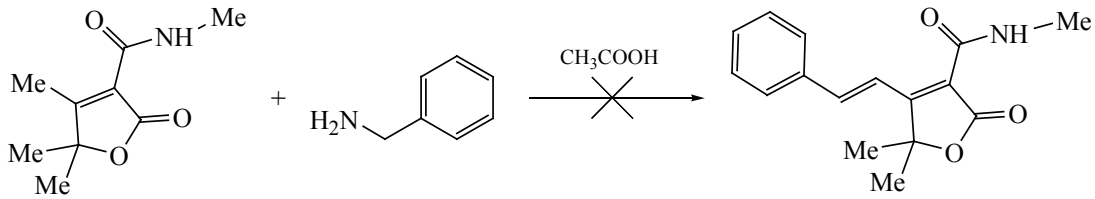
Все синтезированные соединения охарактеризованы не только данными ЯМР, ИК спектров и элементного анализа, но также и встречным синтезом (схема 3). Первая стадия встречного синтеза – осуществленное нами ранее взаимодействие 2-имино-*N*,4,5,5-тетраметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамида (**1d**) с бензальдегидом, приводящее к 2-имино-4-(2'-фенилвинил)-*N*,5,5-триметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамиду (**5d**) [1], который во второй стадии был введен во взаимодействие с бензиламином в среде ледяной уксусной кислоты. В результате проведенного 2 стадийного процесса получено соединение, которое по своим физико-химическим константам, данным спектрального анализа, а также отсутствию депрессии при определении температуры плавления смеси его с образцом вещества **2a**, полученным одностадийным способом, полностью идентично ему (схема 3).

Чтобы обосновать приведенное объяснение указанного выше превращения, нами изучено взаимодействие бензиламина **2** с соответствующим ненасыщенным γ-лактоном – 2-оксо-*N*,4,5,5-тетраметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидом (**6d**) в среде ледяной уксусной кислоты. По нашему мнению, взаимодействие должно было происходить с метильной группой атома C^4. Но наш прогноз не оправдался. Вероятно, CH-кислотность метильной группы при атоме C^4 в 2-оксо-4,5,5-триметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамиде (**6a**) недостаточна для взаимодействия с образующимся в ходе реакции бензилимином (схема 4).

Далее мы изучили взаимодействие 2-имино-*N*,4,5,5-тетраметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамида (**1d**) с бензиламином **2** в муравьиной кислоте (схема 5). В этом случае ожидаемый нами результат также не был достигнут. В условиях реакции произошел гидролиз иминогруппы, и 2-имино-*N*,4,5,5-тетраметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (**1d**) превратился в 2-оксо-*N*,4,5,5-тетраметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (**7d**). Видимо, замена ледяной уксусной кислоты муравьиной кислотой увеличивает кислотность реакционной среды, что и приводит к гидролизу иминогруппы.

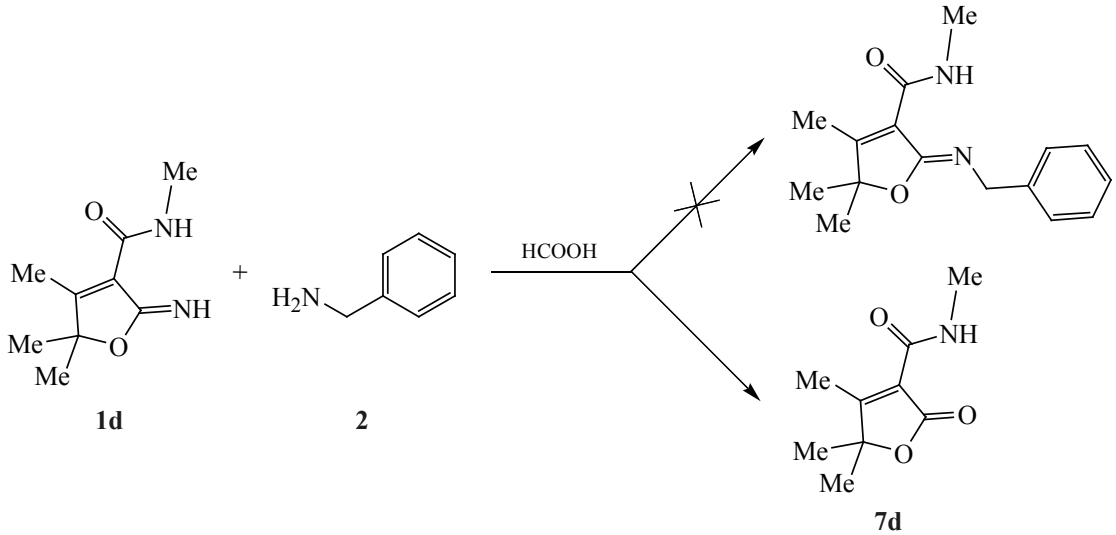
Антибактериальную активность соединений **4a–i** изучали методом «диффузии в агаре» [16] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В экспериментах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, *Bacilus subtilis* 6633) и грамотрицательные палочки (*Shigella Flexneri* 6858, *Esherichia Coli* 0-55), а в качестве положительного контроля – фуразолидон и фурадонин [17]. Растворы соединений и контрольного препарата готовили в ДМСО в разведении 1:20. На чашки Петри с посевами вышеуказанных штаммов микроорганизмов наносили растворы испытуемых веществ по 0.1 мл. Учет

Схема 4



6d **2**

Схема 5



результатов проводили по диаметру (*d*, мм) зон отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения соединений после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37°C. Опыты повторяли не менее 3 раз. Полученные результаты обрабатывали статистически по методу Стьюдента–Фишера. Исследования показали, что соединения **4d**, **e**, **g** проявляют умеренную, а соединения **4a–c**, **f**, **h**, **i** – выраженную антибактериальную активность, подавляя рост как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий в зоне диаметром 10–14 и 16–18 мм, соответственно. Все изученные соединения по активности уступают контрольным препаратам фуразолидону (*d* 24–25 мм) и фурадонину (*d* 23–26 мм).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реагенты приобретены в фирме Sigma Aldrich и использовались без дальнейшей очистки. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C синтезированных соединений сняты на спектрометре Varian Mercury-300 (300 и 75 МГц) (США), внутренний стандарт – ТМС. Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (Чехия) в системе элюентов ацетон–бензол (1.5:2), проявление парами йода. Температуру плавления определяли на приборе Electrothermal 9100 (Великобритания).

Соединения **4d–i** синтезированы по методике [15].

2-(Бензилимино)-*N*,5,5-триметил-4-стирил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (4d). Выход 89%, R_f 0.58, т.пл. 140–142°C (из метанола). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3220 (NH), 1724 (C=O), 1655 (C=C), 1640 (C=C), 1625 (C=N), 1541–1606 (C_6H_4). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.74 с (6H, $2CH_3$), 2.85 д (3H, NHC$\underline{H}_3$, *J* 4.8 Гц), 4.56 с (2H, CH_2), 7.12 д (1H, $\underline{H}$C=CH, *J* 17.4 Гц), 7.16–7.42 м (8H) и 7.60–7.65 м (2H, $2C_6H_5$), 8.65 д (1H, HC=C$\underline{H}$, *J* 17.4 Гц), 9.76 уш.с (1H, NH, *J* 4.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 24.79, 26.94 ($2CH_3$), 49.97 (CH_2), 87.09 (C^5), 118.04 (C^3), 119.19 ($C_{аром}$), 125.79 ($C_{аром}$), 126.78 ($2C_{аром}$), 127.17 ($2C_{аром}$), 127.62 ($2C_{аром}$), 128.21 ($2C_{аром}$), 128.81 ($C_{аром}$), 135.92 (=CH), 137.94 (HC=), 139.91 ($C_{аром}$), 160.25 (C^4), 161.35 (C^2), 162.55 (C=O). Найдено, %: C 76.94; H 6.98; N 8.09. $C_{23}H_{24}N_2O_2$. Вычислено, %: C 76.65; H 6.71; N 7.77.

2-(Бензилимино)-*N*-циклогексил-5,5-диметил-4-стирил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (4e). Выход 89%, R_f 0.56, т.пл. 103–105°C (C_6H_6). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3222 (NH), 1726 (C=O), 1658 (C=C), 1644 (C=C), 1630 (C=N), 1545–1605 (C_6H_4). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.23–1.46 м (5H), 1.50–1.59 м (1H), 1.60–1.71 м (2H) и 1.81–1.90 м (2H, C_6H_{11}), 1.75 с (6H, $2CH_3$), 3.75–3.87 м (1H, NHC$\underline{H}$), 4.56 с (2H, CH_2), 7.11 д (1H, $\underline{H}$C=CH, *J* 17.3 Гц), 7.15–7.42 м (8H) и 7.59–7.64 м (2H, $2C_6H_5$), 8.64 д (1H, HC=C$\underline{H}$, *J* 17.3 Гц), 9.97 д (1H, NH, *J* 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C,

δ, м.д.: 26.96 ($2CH_3$), 49.95 (CH_2), 87.09 (C^5), 118.19 (C^3), 119.33 ($C_{аром}$), 125.77 ($C_{аром}$), 126.75 ($2C_{аром}$), 127.08 ($2C_{аром}$), 127.15 ($2C_{аром}$), 128.20 ($2C_{аром}$), 128.77 ($C_{аром}$), 135.98 (=CH), 137.69 (HC=), 140.11 ($C_{аром}$), 159.75 (C^4), 160.09 (C^2), 162.47 (C=O). Найдено, %: C 78.81; H 7.85; N 6.86. $C_{28}H_{32}N_2O_2$. Вычислено, %: C 78.47; H 7.53; N 6.54.

2-(Бензилимино)-5,5-диметил-4-стирил-*N*-(*n*-толил)-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (4f). Выход 88%, R_f 0.54, т.пл. 165–167°C (из гексана). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3222 (NH), 1730 (C=O), 1660 (C=C), 1648 (C=C), 1630 (C=N), 1544–1602 (C_6H_4). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.80 с (6H, $2CH_3$), 2.32 с (3H, $C\underline{H}_3$), 4.64 с (2H, CH_2), 7.04–7.09 м (2H), 7.59–7.64 м (10H) и 7.65–7.70 м (2H, $3C_6H_5$), 7.12 д (1H, $\underline{H}$C=CH, *J* 17.3 Гц), 8.70 д (1H, HC=C$\underline{H}$, *J* 17.3 Гц), 12.24 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.32, 27.00 ($3CH_3$), 49.91 (CH_2), 87.54 (C^5), 117.65 (C^3), 118.85 ($C_{аром}$), 118.93 ($C_{аром}$), 125.97 ($C_{аром}$), 126.82 ($C_{аром}$), 127.32 ($2C_{аром}$), 127.68 ($2C_{аром}$), 128.25 ($2C_{аром}$), 128.66 ($2C_{аром}$), 129.03 ($2C_{аром}$), 132.04 ($2C_{аром}$), 135.68 ($C_{аром}$), 135.92 (=CH), 137.94 (HC=), 139.91 ($C_{аром}$), 158.61 (C^4), 160.17 (C^2), 163.76 (C=O). Найдено, %: C 80.14; H 6.77; N 6.78. $C_{29}H_{28}N_2O_2$. Вычислено, %: C 79.81; H 6.44; N 6.42.

***N*-Бензил-2-(бензилимино)-5,5-диметил-4-стирил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (4g).** Выход 90%, R_f 0.54, т.пл.115–117°C (из бензола). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3220 (NH), 1732 (C=O), 1655 (C=C), 1645 (C=C), 1625 (C=N), 1540–1610 (C_6H_4). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.77 с (6H, $2CH_3$), 4.50 д (2H, NHC$\underline{H}_2$, *J* 5.6 Гц), 4.54 с (2H, =NCH_2), 7.12 д (1H, $\underline{H}$C=CH, *J* 17.3 Гц), 7.12–7.43 м (13H) и 7.62–7.67 м (2H, $3C_6H_5$), 8.64 д (1H, HC=C$\underline{H}$, *J* 17.3 Гц), 10.37 уш.т (1H, NH, *J* 5.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 26.96 ($2CH_3$), 42.08, 49.84 ($2CH_2$), 87.26 (C^5), 117.682 (C^3), 119.09 ($C_{аром}$), 125.65 ($C_{аром}$), 126.37 ($C_{аром}$), 126.65 ($C_{аром}$), 127.13 ($2C_{аром}$), 127.21 ($2C_{аром}$), 127.51 ($2C_{аром}$), 127.54 ($2C_{аром}$), 127.85 ($2C_{аром}$), 128.23 ($2C_{аром}$), 128.88 ($C_{аром}$), 135.88 (=CH), 138.06 (HC=), 138.21 ($C_{аром}$), 139.83 ($C_{аром}$), 160.06 (C^4), 160.67 (C^2), 162.97 (C=O). Найдено, %: C 80.19; H 6.79; N 6.75. $C_{29}H_{28}N_2O_2$. Вычислено, %: C 79.81; H 6.44; N 6.42.

2-(Бензилимино)-*N*-циклогексил-4-стирил-1-оксаспиро[4.5]дек-3-ен-3-карбоксамид (4h). Выход 89%, R_f 0.54, т.пл. 161–162°C (из гексана). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3222 (NH), 1726 (C=O), 1658 (C=C), 1644 (C=C), 1630 (C=N), 1545–1605 (C_6H_4). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.19–1.49 м (6H, $2C_6H_{11}$) и 1.58–1.95 м (14H, $2C_6H_{11}$), 3.75–3.87 м (1H, NHC$\underline{H}$), 4.56 с (2H, CH_2), 7.11 д (1H, $\underline{H}$C=CH, *J* 17.3 Гц), 7.15–7.42 м (8H) и 7.59–7.64 м (2H, $2C_6H_5$), 8.64 д (1H, HC=C$\underline{H}$, *J* 17.3 Гц), 9.97 д (1H, NH, *J* 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.60, 25.18, 26.96, 31.82, 46.24 [$(CH_2)_5$], 49.95 (CH_2), 87.09 (C^5), 118.19 (C^3), 119.33 ($C_{аром}$), 125.77 ($C_{аром}$), 126.75 ($2C_{аром}$), 127.08 ($2C_{аром}$), 127.15 ($2C_{аром}$), 128.20 ($2C_{аром}$), 128.77 ($C_{аром}$), 135.98 (=CH), 137.69 (HC=), 140.11 ($C_{аром}$), 159.75 (C^4), 160.09 (C^2), 162.47 (C=O). Найдено, %: C 74.75; H 7.63; N 5.99. $C_{31}H_{36}N_2O_2$. Вычислено, %: C 74.36; H 7.25; N 5.61.

***N*-Бензил-2-(бензилимино)-4-стирил-1-оксаспиро[4.5]дек-3-ен-3-карбоксамид (4i).** Выход 90%, R_f 0.54, т.пл. 120–122°C (из бензола). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3222 (NH), 1732 (C=O), 1656 (C=C), 1646 (C=C), 1624 (C=N), 1540–1612 (C_6H_4). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.27 м (1H), 1.47 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, $(CH_2)_5$], 4.50 д (2H, NHC$\underline{H}_2$, *J* 5.6 Гц), 4.54 с (2H, =NCH_2), 7.12 д (1H, $\underline{H}$C=CH, *J* 17.3 Гц), 7.12–7.43 м (13H) и 7.62–7.67 м (2H, $3C_6H_5$), 8.64 д (1H, HC=C$\underline{H}$, *J* 17.3 Гц), 10.37 уш.т (1H, NH, *J* 5.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.4 ($2CH_2$), 23.8 (CH_2), 32.3 ($2CH_2$), 42.08, 49.84 ($2CH_2$), 87.26 (C^5), 117.68 (C^3), 119.09 ($C_{аром}$), 125.65 ($C_{аром}$), 126.37 ($C_{аром}$), 126.65 ($C_{аром}$), 127.13 ($2C_{аром}$), 127.21 ($2C_{аром}$), 127.506 ($2C_{аром}$), 127.54 ($2C_{аром}$), 127.85 ($2C_{аром}$), 128.23 ($2C_{аром}$), 128.88 ($C_{аром}$), 135.88 (=CH), 138.06 (HC=), 138.21 ($C_{аром}$), 139.83 ($C_{аром}$), 160.06 (C^4), 160.67 (C^2), 162.97 (C=O). Найдено, %: C 80.62; H 6.77; N 5.90. $C_{32}H_{32}N_2O_2$. Вычислено, %: C 80.62; H 6.77; N 5.90.

Встречный синтез соединения 4d. К смеси соединения **5a** (25 ммоль) в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляли (1.05 мл, 50 ммоль) бензиламина **2**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Выпавший в процессе реакции продукт отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали. Продукт был идентичен соединению **4d** (синтезирован одностадийным способом) по температуре плавления.

Взаимодействие соединения 1d с соединением 2 в муравьиной кислоте. К хорошо перемешиваемому раствору соединения **1d** (0.182 г, 10 ммоль) в 5 мл муравьиной кислоты добавляли (0.63 мл, 30 ммоль) бензиламина **2**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Далее экстрагировали эфиром и сушили над сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира. Получен 2-оксо-*N*,4,5,5-тетраметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (**7d**) с выходом 83%, т.пл. 65–66°C {т.пл. 65–66°C (петролейный эфир) [18]}.

ВЫВОДЫ

Взаимодействием функционально замещенных 2-имино-2,5-дигидрофуранов с бензиламином **2** в ледяной уксусной кислоте получены 2-(бензилимино)-4-стирил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамиды. Ключевым преимуществом нашего подхода является способность бензиламина к окислению в ходе реакции и при последующей дегидратации превращению в бензилимин, который далее реагирует с метильной группой как электрофил подобно альдегидам. Все синтезированные соединения охарактеризованы методами ЯМР, ИК и элементного анализа, а также встречным синтезом, который включает взаимодействие ранее синтезированного 2-имино-4-(2'-фенилвинил)-*N*,5,5-триметил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамида **5a**, **d** с бензиламином **2** в уксусной кислоте. Синтезированные соединения проявляют антибактериальную активность от умеренной до выраженной в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus* 209p, *Bacilus subtilis* 6633) и грамотрицательных (*Shigella Flexneri* 6858, *Esherichia coli* 0-55) бактерий, уступая, однако, фуразолидону и фурадонину.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам Центра исследования строения молекул (Ереван, Армения) за проведение спектральных исследований и элементного анализа синтезированных нами соединений.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Карапетян Лусине Владимировна, ORCID: http://doi.org/0000-0002-9765-6131

Токмаджян Гаяне Геворковна, ORCID: http://doi.org/0000-0002-2561-8494

Степанян Грачья Мовсесович, ORCID: http://doi.org/0000-0001-7236-5947

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисян А.А., Карапетян Л.В., Тадевосян М.Д. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 1044–1048. [Avetisyan A.A., Karapetyan L.V., Tadevosyan M.D. *Russ. J. Org. Chem*. **2009**, *45*, 1031–1035.] doi 10.1134/S1070428009070082
2. Avetisyan A., Karapetyan L. *Heterocycl. Commun*. **2012**, *18*, 263–267. doi 10.1515/hc-2012-0113
3. Tokmajyan G., Karapetyan L. *J. Braz. Chem. Soc*. **2016**, *27*, 967.
4. Tokmajyan G., Karapetyan L. *J. Heterecycl. Chem*. **2017**, *54*, 1630–1639. doi 10.1002/jhet.2713
5. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1287–1291. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2020**, *56*, 1484–1487.] doi 10.1134/S1070428020080217
6. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1616–1619. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2020**, *56*, 1844–1846.] doi 10.1134/S1070428020080217
7. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г., Пароникян Р.В. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 133–137. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G., Paronikyan R.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2021**, *57*, 131–134] doi 10.1134/S1070428021010206
8. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 579–582. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2021**, *57*, 661–663.] doi 10.1134/S1070428021040230
9. Аветсян А.А., Ахназарян А.А., Меликян Г.С. *Арм. хим. ж*. **1988**, *41*, 756–757.
10. Perlessy A., Avetisian A.A., Aknazarian A.A., Melikian G.S. *Collect. Czech. Chem. Commun*. **1989**, *54*, 1666–1674. doi 10.1135/cccc19891666
11. Аветсян А.А., Каграманян А.А., Меликян Г.С. *Арм. хим. ж*. **1989**, *42*, 633–636.
12. Аветсян А.А., Алванджян А.Г., Аветисян К.С. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 273–276. [Avetisyan A.A., Alvandzhyan A.G., Avetisyan K.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2011**, *47*, 265–268.] doi 10.1134/S1070428011020175
13. Аветсян А.А., Алванджян А.Г., Аветисян К.С. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 439–441. [Avetisyan A.A., Al-

vandzhyan A.G., Avetisyan K.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2011**, *47*, 433–436.] doi 10.1134/S1070428011030183

14. Беликов М.Ю., Федосеев С.В., Иевелев М.Ю., Ершов О.В. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1636–1639. [Belikova M.Yu., Fedoseev S.V., Ievlev M.Yu., Ershov O.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2019**, *55*, 1623–1625.] doi 10.1134/S1070428019100270
15. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 801–804. [Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2019**, *55*, 727–729.] doi 10.1134/S1070428019050257
16. *Руководство по проведению исследований доклинических лекарственных средств*. Ред. А.Н. Миронов. М.: Медицина, **2012**.
17. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, **2020**.
18. Avetissyan A., Karapetyan L. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 7–19. doi 10.1080/00397910701739022

Synthesis and Antibacterial Activity of *N*-substituted 2-(Benzylimino)-4-styryl-2,5-dihydrofuran-3-carboxamides

L. V. Karapetyan[a], *, G. G. Tokmajyan[a], and H. M. Stepanyan[b]

[a] *Yerevan State University, ul. A. Manukyana, 1, Yerevan, 0025 Armenia*
[b] *Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, prosp. Azatutyan, 26, Yerevan, 0014 Armenia*
**e-mail: lkarapetyan@ysu.am*

Received June 29, 2021; revised July 13, 2021; accepted July 26, 2021

Previously unknown *N*-substituted 2-(benzylimino)-4-styryl-2,5-dihydrofuran-3-carboxamides have been synthesized by the reaction of functionally substituted 2-imino-2,5-dihydrofurans with benzylamine in glacial acetic acid. It has been shown that, under the reaction conditions, part of the benzylamine reacts with the imino group as a nucleophile, while the other part the benzyl amine is oxidized during the reaction and, as a result of subsequent dehydration, is converted into benzyl imine, which reacts with the methyl group as aldehydes. All new compounds were characterized by NMR, IR and elemental analysis, as well as by alternative synthesis, which involves the reaction of the newly synthesized 2-imino-4-(2'-phenylvinyl)-*N*,5,5-trimethyl-2,5-dihydrofuran-3-carboxamide with benzylamine in acetic acid.

Keywords: functionally substituted 2-imino-2,5-dihydrofurans, benzylamine, 2-(benzylimino)-4-styryl-2,5-dihydrofurans, glacial acetic acid, alternative synthesis