

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНА, СОДЕРЖАЩИХ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛЬНЫЙ ЦИКЛ

© 2024 г. А. А. Агекян*, Г. А. Паносян, Ж. М. Буниатян, Р. Е. Мурадян, Г. Г. Мкрян

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

*e-mail: aaghekyan@mail.ru

Поступила в редакцию 04.07.2023 г.

После доработки 12.07.2023 г.

Принята к публикации 14.07.2023 г.

Реакцией метиловых эфиров 5-аминометилзамещенных фуранкарбоновых кислот с метиламином получены N-метиламидные производные, а гидролизом выделены соответствующие аминокислоты. Взаимодействием эфиров с гидразингидратом синтезированы гидразиды, которые через диацильные производные переведены в бис гетероциклические соединения, содержащие фурановые и оксадиазольные ядра. Целевые бисгетероциклы синтезированы также в одну стадию реакцией гидразидов с хлорангидридами кислот в присутствии хлорокиси фосфора.

Ключевые слова: фуран, гидразид, хлорокись фосфора, циклизация, 1,3,4-оксадиазол

DOI: 10.31857/S0514749224050045 **EDN:** RDHUFK

ВВЕДЕНИЕ

Производные фурана представляют собой важный класс гетероциклических соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности. Структура фурана является основой таких лекарственных средств, как миорелаксант дантролен, противоязвенное средство ранитидин, противомикробное средство фурадонин. В последние несколько десятилетий значительное внимание было уделено синтезу производных фурана, обладающих антибактериальной, противовирусной, противовоспалительной, противогрибковой, противоопухолевой, антигипергликемической, обезболивающей, противосудорожной активностью и другими свойствами [1–6]. С другой стороны, исследования показали, что соединения, в которых, наряду с кольцом фурана, присутствует пятичленный гетероцикл, в частности, кольцо 1,2,4-триазола, обладают также антиоксидантной активностью [7].

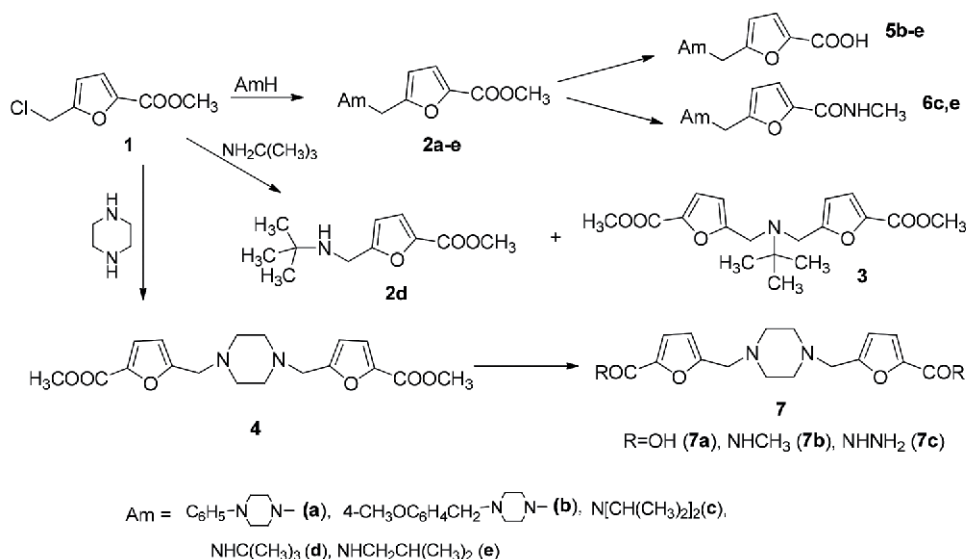
Настоящая работа посвящена синтезу производных фурана, содержащих различные заместители в положениях 2 и 5, а также бисгетероциклических соединений, в которых замещенное фура-

новое кольцо непосредственно связано с ядром 1,3,4-оксадиазола, производные которого, в свою очередь, обладают высокой биологической активностью [8, 9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для синтеза намеченных структур в качестве ключевого соединения нами использован метиловый эфир 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты (**1**), который вводили в реакцию с *втор*-бутил-, *трет*-бутил- и диизопропиламины, а также с пиперазином и замещенными пиперазинами (фенилпиперазин и 4-метоксибензилпиперазин). В результате получены кристаллические аминоэфиры **2a,b** и маслообразные аминоэфиры, охарактеризованные в виде гидрохлоридов **2c–e**. В случае *трет*-бутиламина, наряду с монозамещенным продуктом **2d**, было выделено дизамещенное производное **3**, в ЯМР ^1H спектре которого проявляются сигналы 9 протонов *трет*-бутильной группы в области 1.50 м.д., 6 протонов 2 метоксильных групп при 3.84 м.д. и 4 протонов 2 метиленовых групп при 4.41 м.д. Конденсация хлорметилфурана **1** с пиперазином также приводит к дизамещенному

Схема 1



производному **4**. Далее синтезированные эфиры 5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот **2b–e** и диэфир **4** гидролизом были переведены в кислоты **5b–e** и дикислоту **7a**, а реакцией эфиров **2c,e** и **4** с метиламином (схема 1) – в соответствующие N-метиламиды **6c,e** и диамид **7b**.

С целью получения гетероциклической системы, в которой фурановое кольцо непосредственно связано с ядром 1,3,4-оксадиазола, осуществлен синтез соответствующих гидразидов. Реакцией эфиров **2a–d** и **3** с гидразин-гидратом получены гидразиды **8a–d** и **7c**. Гидразид **8a** взаимодействием с бензоилхлоридом переведен в дибензоилзамещенный гидразин **9**, циклизированный действием хлорокиси

фосфора в 5-пиперазинилметилзамещенный оксадиазолилфуран **10** (схема 2).

Реакцией же диэфира **3** с гидразингидратом выделен дигидразид **11**, который через диамидное производное **12** переведен в тетрагетероциклическую систему **13** (схема 3).

Нами исследована также возможность перехода к бисгетероциклической системе оксадиазолилзамещенного фурана в одну стадию без выделения амидных производных. С этой целью гидразиды **8a–c** введены в реакцию с хлорангидридами бензойной и фуранкарбоновой кислот в среде толуола с одновременным добавлением хлорокиси фосфора. В результате были выделены оксадиазолилза-

Схема 2

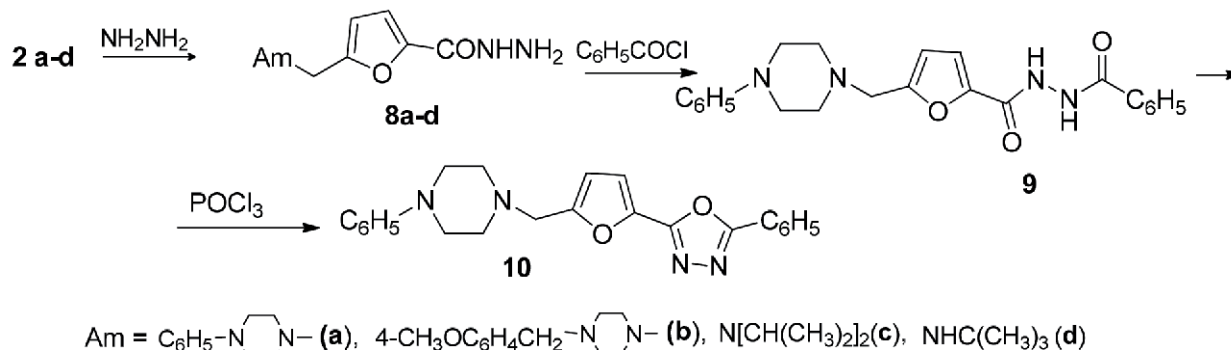


Схема 3

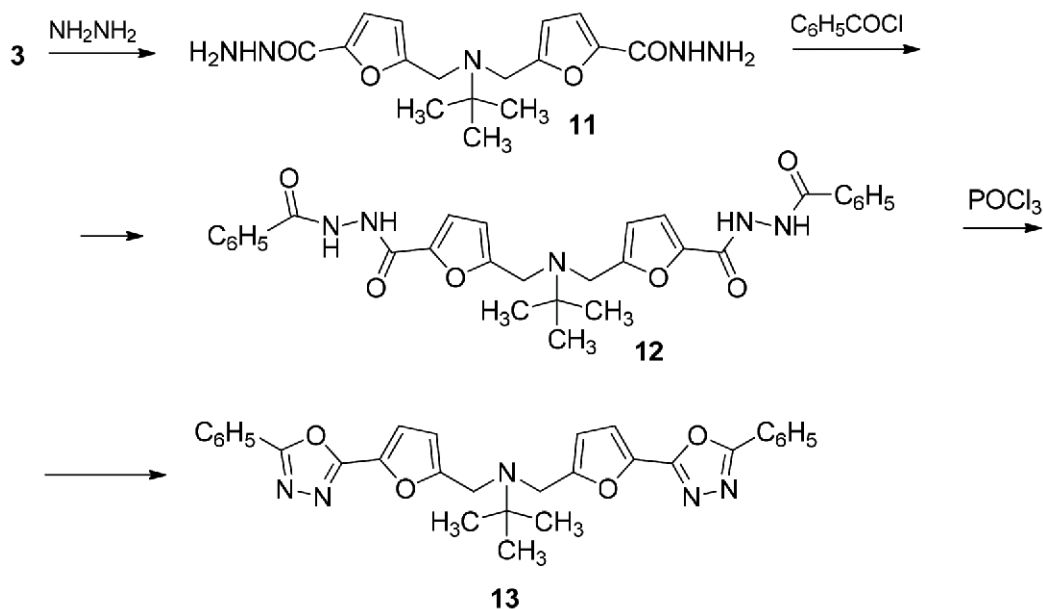
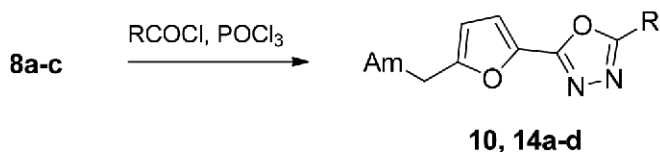
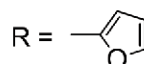


Схема 4



10. R = C₆H₅, Am = C₆H₅-N $\square$ N-

14. R = C₆H₅: Am = N[CH(CH₃)₂]₂ (**a**), 4-CH₃OC₆H₄CH₂-N $\square$ N- (**b**);

R = : Am = N[CH(CH₃)₂]₂ (**c**), C₆H₅-N $\square$ N- (**d**)

мещенные фураны **10** и **14a-d** с выходом 50–60% (схема 4).

Изучена антиоксидантная активность синтезированных соединений в гомогенатах ткани мозга крыс в опытах *in vitro* [10]. Об антиоксидантной активности судили по процентным изменениям количества малонового диальдегида (МДА) в опытных пробах по сравнению с контролем. Соединения изучали в концентрации 10⁻³ М и вносили в инкубационную среду непосредственно перед инкубацией [11]. В качестве контроля выступала проба, в которую вместо соединений вносили растворитель. Наиболее выраженное действие выявлено у соединений **13** и **14b**, под влиянием которых наблюдается ингибирование процесса окисления

липидов в виде снижения количества МДА на 57 и 43% соответственно по сравнению с контролем. Относительно слабое действие обнаружено у соединений **14a** и **2d**, что составляет 28.5 и 24%. Остальные соединения не проявляют антиоксидантной активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры регистрировали на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на спектрометре Varian Mercury-300 (США) в ДМСО-*d*₆, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике “Voettius” (Германия). ТСХ проведена

на пластинах Silufol UV-254, подвижная фаза для аминоэфиров — бензол—ацетон, 5 : 1, проявитель — пары йода. Все использованные реактивы соответствуют стандарту “х.ч.”.

Метил-5-((4-фенилпиперазин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксилат (2а). Смесь 3.5 г (0.02 моль) хлорида **1**, 3.2 г (0.02 моль) 1-фенилпиперазина и 1.6 г (0.02 моль) пиридина в 50 мл смеси спирт—диоксан (1 : 10) кипятили 12 ч. Отгоняли растворители, к остатку прибавляли воду и экстрагировали бензолом, промывали экстракт водой, сушили, отгоняли бензол, остаток кристаллизовали из эфира и перекристаллизовывали из смеси бензол—эфир (5 : 1). Выход 3.8 г (63%), т.пл. 114–115°C, R_f 0.46. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.60–2.65 м (4Н, 2CH_2), 3.13–3.18 м (4Н, 2CH_2), 3.63 уш.с (2Н, CH_2), 3.83 с (3Н, OCH_3), 6.41 д (1Н, Н-4 fur., J 3.4 Гц), 6.70–6.76 м (1Н, Н-4 Ph), 6.80–6.86 м (2Н, Н-2,2'Ph), 7.11 д (1Н, Н-3 fur., J 3.4 Гц), 7.11–7.19 м (2Н, Н-3,3'Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 48.2 (2CH_2), 50.8 (CH_3O), 52.1 (2CH_2), 54.0 (CH_2), 110.2 (СН), 115.3 (2CH), 118.1 (СН), 118.7 (СН), 128.3 (2CH), 143.2, 150.6, 156.0, 157.6. Найдено, %: С 67.72; Н 6.57; N 9.54. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 67.98; Н 6.71; N 9.33.

Метил-5-(((4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)метил)фуран-2-карбоксилат (2b) получали аналогично соединению **2а**, в реакции использовали 3.5 г (0.02 моль) хлорида **1** и 4.0 г (0.02 моль) 4-метоксибензилпиперазина. Выход 3.6 г (52%), т.пл. 120–122°C, R_f 0.54. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.60–2.65 м (4Н, 2CH_2), 3.13–3.18 м (4Н, 2CH_2), 3.63 уш.с (2Н, CH_2), 3.83 с (3Н, OCH_3), 6.41 д (1Н, Н-4 fur., J 3.4 Гц), 6.80–6.86 м (2Н, Н-2,2'Ph), 7.11 д (1Н, Н-3 fur., J 3.4 Гц), 7.11–7.19 м (2Н, Н-3,3'Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 48.2 (2CH_2), 50.8 (CH_3O), 52.1 (2CH_2), 54.0 (CH_2), 110.2 (СН), 115.3 (2CH), 118.1 (СН), 118.7 (СН), 128.3 (2CH), 143.2, 150.6, 156.0, 157.6. Найдено, %: С 66.08; Н 7.19; N 7.98. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.26; Н 7.02; N 8.13. Т.пл. дигидрохлорида 180–182°C.

Гидрохлорид метил-5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-карбоксилата (2с). Смесь 8.8 г (0.05 моль) хлорида **1** и 10.0 г (1.0 моль) диизопропиламина в 50 мл бензола нагревали при 60°C в течение 6 ч. По охлаждении прибавляли разбавленный раствор (1 : 10) HCl, отделяли слои, водный раствор подщелачивали до pH 8.0 и экстрагировали бензолом (2 $\times$ 50 мл). Бензольный раствор сушили, отгоняли растворитель и остаток перегоняли в вакууме. Выход метил-5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-карбоксилата 7.4 г (61.6%), т.кип. 122–125°C (2 мм рт.ст.), R_f 0.55. Действием на эфирный раствор основания эфирным раствором хлористого водорода выделяли 7.3 г (85%) соединения **2с**, т.пл. 180–182°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.38 д (6Н,

2CH_3 , J 6.6 Гц), 1.48 д (6Н, 2CH_3 , J 6.6 Гц), 3.65–3.76 м (2Н, 2CH), 3.85 с (3Н, OCH_3), 4.44 д (2Н, CH_2 , J 4.1 Гц), 7.15 д (1Н, Н-4 fur., J 3.6 Гц), 7.18 д (1Н, Н-3 fur., J 3.6 Гц), 11.99 уш.с (1Н, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.8 (2CH_3), 18.0 (2CH_3), 41.1 (CH_2), 51.2 (CH_3O), 53.3 (2CH), 115.6 (СН), 118.4 (СН), 143.9, 149.1, 157.3. Найдено, %: С 56.39; Н 8.21; N 5.19. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 56.62; Н 8.04; N 5.08.

Реакция метилового эфира 5-хлорметилфуран-2-илкарбоновой кислоты с трет-бутиламинам. Смесь 10.5 г (0.06 моль) хлорида **1** и 8.8 г (0.12 моль) трет-бутиламина в 50 мл эфира оставляли при комнатной температуре в течение 72 ч. Отфильтровывали от гидрохлорида трет-бутиламина, из фильтрата отгоняли эфир и остаток перегоняли в вакууме. Выход: I фракция — 2.5 г (51%), т.кип. 129–134°C (4 мм рт.ст.), R_f 0.53; и II фракция — 3.0 г (39%), т.кип. 225–230°C (4 мм рт.ст.), R_f 0.49. Действием на эфирные растворы каждой фракции эфирным раствором хлористого водорода получали гидрохлориды. Из первой фракции выделяли гидрохлорид метил-5-((трет-бутиламино)метил)фуран-2-карбоксилата (**2d**), т.пл. 210–212°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.42 с (9Н, 3CH_3), 3.85 с (3Н, OCH_3), 4.17 т (2Н, NCH_2 , J 6.2 Гц), 7.06 д (1Н, Н-4 fur., J 3.5 Гц), 7.18 д (1Н, Н-3 fur., J 3.5 Гц), 10.15 уш.с (2Н, NH и HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.0 (3CH_3), 36.8 (CH_2), 51.1 (OCH_3), 56.4 (CH_3), 114.0 (СН), 118.5 (СН), 143.6, 150.5, 157.5. Найдено, %: С 53.12; Н 7.52; N 5.45. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 53.33; Н 7.32; N 5.65.

Из второй фракции выделяли гидрохлорид диметил-5,5'-((трет-бутилазандиил)бис(метилен)бис(фуран-2-карбоксилата) (**3**), т.пл. 170–171°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.50 уш.с (9Н, 3CH_3), 3.84 с (6Н, 2OCH_3), 4.41 уш.с (4Н, 2CH_2), 6.94 уш.с (2Н, $2\text{H}-4$ fur.), 7.09 д (2Н, $2\text{H}-3$ fur., J 3.5 Гц), 12.45 уш.с (1Н, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.7 (3CH_3), 44.2 (2CH_2), 51.1 (2OCH_3), 64.2 (С), 115.5 (2CH), 118.3, 143.9 (2CH), 148.8, 157.3. Найдено, %: С 56.37; Н 6.41; N 3.48. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_6\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 56.03; Н 6.27; N 3.63.

Гидрохлорид метил-5-((втор-бутиламино)метил)фуран-2-карбоксилата (2е). Смесь 5.2 г (0.03 моль) хлорида **1** и 4.4 г (0.06 моль) втор-бутиламина в 50 мл эфира оставляли при комнатной температуре в течение 72 ч. Отфильтровывали от гидрохлорида втор-бутиламина, из фильтрата отгоняли эфир и остаток перегоняли в вакууме. Выход 4.3 г (68%), т.кип. 118–121°C (2 мм рт.ст.), R_f 0.52. Действием на эфирный раствор основания эфирным раствором хлористого водорода выделяли гидрохлорид **2е**, т.пл. 130–131°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.97 т (3Н, CH_3CH_2 , J 7.5 Гц), 1.34 д (3Н, CH_3CH , J 6.5 Гц),

1.54–1.70 м (1H) и 1.87–2.01 м (1H, CH_3CH_2), 3.01 уш.с (1H, CH), 3.84 с (3H, OCH_3), 4.25 уш.с (2H, NCH_2), 7.00 д (1H, H-4 fur., J 3.5 Гц), 7.16 д (1H, H-3 fur., J 3.5 Гц), 10.00 уш.с (1H, NH), 10.11 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.5 (CH_3), 14.6 (CH_2), 24.8 (CH_2), 39.2 (CH_2N), 51.1 (OCH_3), 54.0 (CH), 114.1 (CH), 118.4 (CH), 143.9, 150.1, 157.5. Найдено, %: C 53.61; H 7.43; N 5.49. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: C 53.33; H 7.32; N 5.65.

Диметил-5,5'-(пиперазин-1,4-диилбис(метилен))бис(фуран-2-карбоксилат) (4). Смесь 3.5 г (0.02 моль) хлорида **1** и 3.5 г (0.04 моль) пиперазина в 50 мл толуола кипятили 5 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.8 г (79%), т.пл. 129–130°C, R_f 0.41. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.52 уш.с (8H, CH_2 , $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$), 3.75 уш.с (4H, CH_2), 3.80 с (6H, OCH_3), 6.35 д (2H, fur., J 3.4 Гц), 7.08 д (2H, fur., J 3.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 50.7 (2CH_2), 50.8 ($2\text{CH}_2\text{O}$), 51.9 (2CH_2), 53.9 (2CH_2), 110.0 (2CH), 118.0 (2CH), 143.0, 156.0, 157.6. Найдено, %: 59.41; H 6.28; N 7.61. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 59.66; H 6.12; N 7.73. Т.пл. дигидрохлорида 219–220°C.

Дигидрохлорид 5-((4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)метил)фуран-2-карбоновой кислоты (5b). Смесь 1.0 г (0.003 моль) аминоэфира **2b** и 10 мл концентрированной соляной кислоты кипятили 5 ч. Отгоняли воду и остаток перекристаллизовывали из спирта. Выход 0.7 г (60%), т.пл. 134–136°C, R_f 0.44 (бутанол–уксусная кислота–вода, 5 : 3 : 3) Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.18 уш.с (8H, 4CH_2 , $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$), 3.83 с (3H, OCH_3), 4.33 уш.с (4H, CH_2), 6.80 д (1H, H-4 fur., J 3.5 Гц), 7.44–7.50 м (2H, H-2,2'Ph), 7.55 д (1H, H-3 fur., J 3.5 Гц), 7.65–7.73 м (2H, H-3,3'Ph), 12.5 уш.с (2H, 2HCl). Найдено, %: C 53.34; H 6.21; N 7.08. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\cdot 2\text{HCl}$. Вычислено, %: C 53.61; H 6.00; N 6.95.

Гидрохлорид 5-((диизопропиламино)метил)фуран-2-карбоновой кислоты (5c) получали аналогично соединению **5b** из 1.4 г (0.005 моль) эфира **2c**. Выход 1.0 г (75%), т.пл. 180–182°C, R_f 0.42 (бутанол–уксусная кислота–вода, 5 : 3 : 3) Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.31–1.53 уш.с (12H, 4CH_2), 3.70 септ. (2H, 2CH , J 6.1 Гц), 4.43 с (2H, CH_2), 7.03 д (1H, H-4 fur., J 3.5 Гц), 7.11 д (1H, H-3 fur., J 3.5 Гц), 11.70 уш.с (1H, HCl), 12.60 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.8 (2CH_2), 18.1 (2CH_2), 41.2 (CH_2), 53.3 (2CH), 115.2 (CH), 117.7 (CH), 145.4, 148.3, 158.5. Найдено, %: C 55.39; H 7.51; N 5.50. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: C 55.06; H 7.70; N 5.35.

Гидрохлорид 5-((втор-бутиламино)метил)фуран-2-карбоновой кислоты (5e) получен аналогично соединению **5b** из 1.2 г эфира **2e**. Выход 0.8 г (70.7%), т.пл. 163–165°C, R_f 0.41 (бутанол–уксусная кислота–вода, 5 : 3 : 3) Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.95

т (3H, CH_3CH_2 , J 7.4 Гц), 1.30 д (3H, CH_3CH , J 6.4 Гц), 1.52–1.68 м (1H) и 1.86–2.00 м (1H, CH_3CH_2), 3.00 уш.с (1H, CH), 4.24 с (2H, NCH_2), 6.97 д (1H, H-4 fur., J 3.5 Гц), 7.12 д (1H, H-3 fur., J 3.5 Гц), 10.88 уш.с (2H, NH, HCl). Найдено, %: C 51.62; H 6.79; N 5.84. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: C 51.40; H 6.90; N 5.99.

Дигидрохлорид 5,5'-(пиперазин-1,4-диилбис(метилен))бис(фуран-2-карбоновой кислоты) (7a). Суспензию 1.8 г диэфира **4** в 30 мл 20%-ного водного раствора NaOH нагревали до образования прозрачного раствора. По охлаждении подкисляли HCl, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из спирта. Выход 1.5 г (75%), т.пл. 198–200°C, R_f 0.38 (бутанол–уксусная кислота–вода, 5 : 3 : 3) Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.12 уш.с (8H, 4CH_2 , $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$), 4.20 уш.с (4H, 2CH_2), 6.78 уш.д (2H, fur., J 3.5 Гц), 7.21 д (2H, fur., J 3.5 Гц), 12.6 уш.с (2H, 2HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 48.9 (4CH_2), 51.1 (2CH_2), 114.6 (2CH), 118.4 (2CH), 145.6 (2C), 150.3 (2C), 159.0 (2C). Найдено, %: C 47.36; H 4.79; N 6.69. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\cdot 2\text{HCl}$. Вычислено, %: C 47.19; H 4.95; N 6.88.

Гидрохлорид 5-((диизопропиламино)метил)-N-метилфуран-2-карбоксамид (6c). К раствору 1.1 г (0.004 моль) аминоэфира **2c** в 10 мл спирта прибавляли 10 мл 30%-ного раствора метиламина в спирте и оставляли при комнатной температуре в течение 48 ч. Отгоняли растворитель, остаток растворяли в эфире и действием эфирного раствора хлористого водорода выделяли гидрохлорид. Выход 0.8 г (73%), т.пл. 171–172°C (спирт), R_f 0.51 (бутанол–уксусная кислота–вода, 5 : 3 : 3) Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.39 д (6H, 2CH_3 , J 6.6 Гц), 1.47 д (6H, 2CH_3 , J 6.6 Гц), 2.81 д (3H, NCH_3 , J 4.7 Гц), 3.67–3.77 м (2H, 2CH), 4.44 д (2H, CH_2 , J 4.8 Гц), 6.71 д (1H, H-4 fur., J 3.4 Гц), 6.92 д (1H, H-3 fur., J 3.4 Гц), 8.60 уш.к (1H, NH, J 4.8 Гц), 11.19 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.8 (2CH_3), 18.1 (2CH_3), 24.9 (CH_3), 42.0 (CH_2), 54.3 (CH_3), 112.63 (CH), 112.68 (CH), 146.0, 148.7, 157.4. Найдено, %: C 56.61; H 8.63; N 10.33. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: C 56.82; H 8.44; N 10.19.

Гидрохлорид 5-((втор-бутиламино)метил)-N-метилфуран-2-карбоксамид (6e) получен аналогично соединению **6c** из 1.0 г (0.004 моль) аминоэфира **2e**. Выход 0.7 г (70%), т.пл. 150–152°C (спирт), R_f 0.49 (бутанол–уксусная кислота–вода, 5 : 3 : 3) Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.97 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.5 Гц), 1.35 д (3H, CH_3CH , J 6.5 Гц), 1.55–1.70 м (1H) и 1.91–2.04 м (1H, CH_3CH_2), 2.80 д (3H, CH_3NH , J 4.8 Гц), 2.99–3.12 м (1H, CH_3CH), 4.22 уш.с (2H, CH_2N), 6.69 д (1H, H-4 fur., J 3.4 Гц), 6.95 д (1H, H-3 fur., J 3.4 Гц), 8.41 уш.к (1H, CH_3NH , J 4.8 Гц), 9.85 уш.с (2H, NH и HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.5 (CH_3), 14.6 (CH_2),

24.8 (CH₂), 25.0 (CH₂N), 39.5 (CH₂N), 54.2 (CHN), 112.4 (CH), 112.6 (CH), 146.5, 148.4, 157.5. Найдено, %: C 53.71; H 7.53; N 11.17. C₁₁H₁₈N₂O₂·HCl. Вычислено, %: C 53.55; H 7.76; N 11.35.

5,5'-(Пиперазин-1,4-диилбис(метилен))бис(*N*-метилфуран-2-карбоксамид) (7b) получен аналогично соединению **6с** из 1.1 г (0.003 моль) диэфира **4**. Выход 0.8 г (73%), т.пл. 205–206°C, *R*_f 0.53 (метанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.44 уш.с (8H, 4CH₂, C₄H₈N₂), 2.76 д (6H, 2CH₃, *J* 4.7 Гц), 3.50 с (4H, 2CH₂), 6.28 д (2H, fur., *J* 3.3 Гц), 6.89 д (2H, fur., *J* 3.3 Гц), 7.89 уш.к (2H, 2NH, *J* 4.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.2 (2CH₃), 51.9 (4CH₂), 53.9 (2CH₂), 110.1 (2CH), 113.0 (2CH), 147.5 (2C), 153.1 (2C), 157.8 (2C). Найдено, %: C 59.67; H 6.59; N 15.72. C₁₈H₂₄N₄O₄. Вычислено, %: C 59.99; H 6.71; N 15.55.

Гидразиды 8a–d. Общая методика. Смесь 0.01 моль основания соответствующего аминоксифура и 15 мл гидразингидрата в 10 мл этилового спирта кипятили 4 ч. Отгоняли растворители, кристаллический остаток перекристаллизовывали.

5-((4-Фенилпиперазин-1-ил)метил)фуран-2-карбогидразид (8a) получен из 3.0 г эфира **2a**. Выход 1.8 г (60%), т.пл. 118–120°C (бензол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.58–2.64 м (4H, 2CH₂), 3.11–3.17 м (4H, 2CH₂), 3.60 с (2H, CH₂), 4.16 уш.с (2H, NH₂), 6.31 д (1H, H-4 fur., *J* 3.3 Гц), 6.69–6.76 м (1H, H-4 Ph), 6.80–6.85 м (2H, H-2,2' Ph), 6.98 д (1H, H-3 fur., *J* 3.3 Гц), 7.11–7.18 м (2H, H-3,3' Ph), 9.27 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 48.2 (2CH₂), 52.0 (2CH₂), 54.0 (CH₂), 109.8 (CH), 113.1 (CH), 115.3 (2CH), 118.6 (CH), 128.3 (2CH), 146.2, 150.5, 153.2, 157.6. Найдено, %: C 63.71; H 6.52; N 18.90. C₁₆H₂₀N₄O₂. Вычислено, %: C 63.98; H 6.71; N 18.65.

5-((4-(4-Метоксибензил)пиперазин-1-ил)метил)фуран-2-карбогидразид (8b) получен из 3.5 г эфира **2b**. Выход 2.2 г (63%), т.пл. 141–142°C (бензол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.37 уш.с (4H) и 2.44 уш.с (4H, 4CH₂, C₄H₈N₂), 3.37 с (2H, CH₂), 3.51 с (2H, CH₂), 3.75 с (3H, CH₃), 4.19 уш.с (2H, NH₂), 6.24 д (1H, fur., *J* 3.4 Гц), 6.73–6.78 м (2H, C₆H₄), 6.95 д (1H, fur., *J* 3.4 Гц), 7.11–7.16 м (2H, C₆H₄), 9.20 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 52.0 (2CH₂), 52.2 (2CH₂), 54.0 (CH₂), 54.4 (CH₃), 61.5 (CH₂), 109.5 (CH), 112.9 (2CH), 113.0 (CH), 129.4 (2CH), 129.6, 146.1, 153.4, 157.6, 158.0. Найдено, %: C 62.59; H 7.21; N 16.43. C₁₈H₂₄N₄O₃. Вычислено, %: C 62.77; H 7.02; N 16.27.

5-(Диизопропиламино)метилфуран-2-карбогидразид (8с) получали из 2.4 г аминоксифура **2с**. Выход 1.7 г (71%), т.пл. 68–69°C (гексан). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.02 д (12H, 4CH₃, *J* 6.6 Гц), 3.05 септ (2H, 2CH, *J* 6.6 Гц), 3.63 с (2H, CH₂), 4.06 уш.с (2H,

NH₂), 6.20 д.т (1H, H-4 fur., *J* 3.4 и 1.0 Гц), 6.93 д (1H, H-3 fur., *J* 3.4 Гц), 9.03 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.3 (4CH₃), 41.9 (CH₂), 48.1 (2CH), 107.3 (CH), 113.3 (CH), 145.2, 157.9, 158.5. Найдено, %: C 60.48; H 8.65; N 17.74. C₁₂H₂₁N₃O₂. Вычислено, %: C 60.23; H 8.84; N 17.56.

5-((трет-Бутиламино)метил)фуран-2-карбогидразид (8d) получен из 2.1 г эфира **2d**. Выход 1.4 г (66%), т.пл. 144–145°C (спирт). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.43 уш.с (9H, 3CH₃), 3.52 уш.с (2H, CH₂), 4.17 уш.с (2H, NH₂), 6.75 д (1H, H-4 fur., *J* 3.3 Гц), 7.01 д (1H, H-3 fur., *J* 3.3 Гц), 9.01 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.1 (3CH₃), 37.1 (CH₂), 56.5 (C), 112.5 (CH), 113.2 (CH), 146.9, 147.4, 157.1. Найдено, %: C 57.00; H 7.92; N 19.71. C₁₀H₁₇N₃O₂. Вычислено, %: C 56.85; H 8.11; N 19.89.

5,5'-(Пиперазин-1,4-диилбис(метилен))бис(фуран-2-карбогидразид) (7с) получен из 3.6 г диэфира **4**. Выход 2.5 г (69%), т.пл. 244–245°C (бензол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.40 уш.с (8H, 4CH₂, C₄H₈N₂), 3.49 уш.с (4H, 2CH₂), 4.38 уш.с (4H, 2NH₂), 6.37 уш.д (2H, fur., *J* 3.4 Гц), 7.00 д (2H, fur., *J* 3.4 Гц), 9.51 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 52.1 (4CH₂), 53.8 (2CH₂), 110.2 (2CH), 113.2 (2CH), 146.2 (2C), 154.0 (2C), 157.9 (2C). Найдено, %: C 53.31; H 6.00; N 22.98. C₁₆H₂₂N₆O₄. Вычислено, %: C 53.03; H 6.12; N 23.19.

5,5'-(трет-Бутилазандиил)бис(метилен)бис(фуран-2-карбогидразид) (11) получен из 3.9 г (0.01 моль) эфира **3**. Выход 2.3 г (65%), т.пл. 85–87°C (бензол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.43 уш.с (9H, 3CH₃), 3.52 уш.с (4H, 2CH₂), 4.28 уш.с (4H, 2NH₂), 6.74 д (2H, 2H-4 fur., *J* 3.3 Гц), 7.01 д (2H, 2H-3 fur., *J* 3.3 Гц), 9.01 уш.с (2H, NH). Найдено, %: C 55.23; H 6.41; N 20.19. C₁₆H₂₃N₅O₄. Вычислено, %: C 55.00; H 6.64; N 20.04.

N'-Бензоил-5-((4-фенилпиперазин-1-ил)метил)фуран-2-карбогидразид (9). К смеси 1.2 г (0.004 моль) гидразида **8a** и 0.4 г (0.004 моль) триэтиламина в 30 мл диоксана прибавляли 0.56 г (0.004 моль) бензоилхлорида и нагревали 5 ч. По охлаждении выливали в воду, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали. Выход 1.1 г (69%), т.пл. 97–98°C (эфир). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.61–2.70 м (4H) и 3.13–3.21 м (4H, 4CH₂, C₄H₈N₂), 3.65 с (2H, CH₂), 6.40 д (1H, fur., *J* 3.3 Гц), 6.70–6.76 м (1H, H-4 Ph), 6.82–6.88 м (2H, H-2,2' Ph), 7.12–7.19 м (2H, H-3,3' Ph), 7.16 д (1H, fur., *J* 3.3 Гц), 7.41–7.54 м (3H, H-3,3', 4 C₆H₅), 7.93–7.98 м (2H, H-2,2' C₆H₅), 10.23 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 48.2 (2CH₂), 52.2 (2CH₂), 54.1 (CH₂), 110.0 (CH), 114.6 (CH), 115.3 (2CH), 118.6 (CH), 127.4 (2CH), 127.6 (2CH), 128.3 (2CH), 130.9 (CH), 132.4, 145.8, 150.7, 154.0, 156.8, 165.2. Найдено,

но, %: С 68.57; Н 5.74; 13.71. $C_{23}H_{24}N_4O_3$. Вычислено, %: С 68.30; Н 5.98; N 13.85.

5,5'-((трет-Бутилазандиил)бис(метилен)) бис(*N*'-бензоилфуран-2-карбогидразид) (12) получен аналогично соединению **9** из 2.1 г (0.006 моль) гидразида **11** и 1.7 г (0.012 моль) бензоилхлорида. Выход 2.5 г (75%), т.пл. 242–243°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.19 с (9H, $3CH_3$), 3.90 уш.с (4H, $2CH_2$), 6.30 д (2H, fur., J 3.4 Гц), 7.03 д (2H, fur., J 3.4 Гц), 7.39–7.54 м (6H, H-3,3', 4 Ph), 7.92–7.98 м (4H, H-2,2' Ph), 10.10 уш.с (2H, 2NH), 10.37 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.9 ($3CH_3$), 45.4 (CH_2), 54.6 (C), 108.9 (CH), 114.9 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 130.9, 132.3, 144.9, 156.9, 157.5, 165.4. Найдено, %: С 64.39; Н 5.79; N 12.71. $C_{30}H_{31}N_5O_6$. Вычислено, %: С 64.62; Н 5.60; N 12.56.

2-Фенил-5-(5-((4-фенилпиперазин-1-ил)метил)фуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол (10).

Метод А. Смесь 0.8 г (0.002 моль) амида **9** и 7 мл хлорокси фосфора в 20 мл толуола нагревали 2 ч. Отгоняли растворители и к остатку прибавляли холодную воду. Водный кислый раствор подщелачивали аммиачной водой, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали. Выход 0.5 г (65%), т.пл. 170–171°C (бензол), R_f 0.50 (бензол–ацетон, 3 : 1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.64–2.71 м (4H, $2CH_2$), 3.14–3.21 м (4H, $2CH_2$), 3.72 с (2H, CH_2), 6.55 д (1H, fur., J 3.4 Гц), 6.70–6.76 м (1H, H-4 Ph), 6.81–6.87 м (2H, H-2,2' Ph), 7.11–7.19 м (2H, H-3,3' Ph), 7.23 д (1H, fur., J 3.4 Гц), 7.51–7.60 м (3H, H-2,2', 4 Ph), 8.06–8.13 м (2H, H-3,3' Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 48.2 ($2CH_2$), 52.1 ($2CH_2$), 53.9 (CH_2), 110.7 (CH), 114.3 (CH), 115.3 ($2CH$), 118.6 (CH), 123.1, 126.3 ($2CH$), 128.3 ($2CH$), 128.6 ($2CH$), 131.1 (CH), 138.1, 150.6, 155.4, 156.4, 162.7. Найдено, %: С 71.74; Н 5.61; N 14.69. $C_{23}H_{22}N_4O_2$. Вычислено, %: С 71.48; Н 5.74; N 14.50.

Метод Б. Смесь 0.9 г (0.003 моль) гидразида **8a**, 0.4 г (0.003 моль) хлорангидрида бензойной кислоты и 8 мл хлорокси фосфора в 20 мл толуола нагревали 3 ч. Отгоняли растворители, остаток растворяли в воде, экстрагировали бензолом, водный раствор подщелачивали Na_2CO_3 , экстрагировали бензолом, сушили, отгоняли бензол, остаток перекристаллизовывали. Выход 0.6 г (52%), т.пл. 170–171°C (бензол).

2-Метил-*N,N*-бис((5-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуран-2-ил)метил)пропан-2-амин (13) получен аналогично соединению **10** по методу А из 1.2 г (0.002 моль) амида **12**. Выход 0.8 г (71%), т.пл. 103–104°C (эфир), R_f 0.57 (бензол–ацетон, 3:1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.25 с (9H, $3CH_3$), 3.96 уш.с (4H, $2CH_2$), 6.47 уш.д (2H, fur., J 3.4 Гц), 7.10 д (2H, fur., J 3.4 Гц), 7.48–7.58 м (6H) и 7.99–8.06 м (4H,

2 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.8 ($3CH_3$), 45.4 ($2CH_2$), 54.7 (C), 109.6 ($2CH$), 114.4 ($2CH$), 123.1, 126.2 ($4CH$), 128.5 ($4CH$), 131.0 ($2CH$), 137.4, 156.4, 158.3, 162.5. Найдено, %: С 69.28; Н 5.41; N 13.20. $C_{30}H_{27}N_5O_4$. Вычислено, %: С 69.08; Н 5.22; N 13.43.

***N*-Изопропил-*N*-((5-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуран-2-ил)метил)пропан-2-амин (14a)** получен аналогично соединению **10** по методу Б из 0.96 г (0.004 моль) гидразида **8c** и 0.56 г (0.004 моль) бензоилхлорида. Выход 0.7 г (54%), т.пл. 84–85°C (гексан), R_f 0.51 (бензол–ацетон, 3:1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.07 д (12H, $4CH_3$, J 6.6 Гц), 3.10 септ. (2H, $2CH$, J 6.6 Гц), 3.76 уш.с (2H, CH_2), 6.42 д.т (1H, fur., J 3.4 и 0.9 Гц), 7.16 д (1H, fur., J 3.4 Гц), 7.51–7.60 м (3H) и 8.04–8.11 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.3 ($4CH_3$), 42.0 (CH_2), 48.3 ($2CH$), 108.3 (CH), 114.5 (CH), 123.2, 126.2 ($2CH$), 128.6 ($2CH$), 131.0 (CH), 137.1, 156.5, 160.8, 162.5. Найдено, %: С 70.38; Н 7.27; N 12.65. $C_{19}H_{23}N_3O_2$. Вычислено, %: С 70.13; Н 7.12; N 12.91.

2-(5-((4-(4-Метоксибензил)пиперазин-1-ил)метил)фуран-2-ил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазол (14b) получен аналогично соединению **10** по методу Б из 1.0 г (0.003 моль) гидразида **8b** и 0.4 г (0.003 моль) бензоилхлорида. Выход 0.7 г (56%), т.пл. 134–135°C (бензол–эфир, 2 : 1), R_f 0.55 (бензол–ацетон, 3 : 1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.42 уш.с (4H, $2CH_2$), 2.51 уш.с (4H, $2CH_2$), 3.40 уш.с (2H, CH_2), 3.64 уш.с (2H, CH_2), 3.75 с (3H, OCH_3), 6.48 уш.д (1H, fur., J 3.4 Гц), 6.73–6.78 м (2H) и 7.12–7.17 м (2H, C_6H_4), 7.20 д (1H, fur., J 3.4 Гц), 7.51–7.60 м (3H) и 8.04–8.12 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 52.1 ($4CH_2$), 53.9 (CH_2), 54.4 (CH_3), 61.5 (CH_2), 110.5 (CH), 112.9 ($2CH$), 114.3 (CH), 123.1, 126.2 ($2CH$), 128.6 ($2CH$), 129.4 ($2CH$), 131.1 (CH), 138.0, 155.7, 156.5, 158.0, 162.7. Найдено, %: С 70.01; Н 5.82; N 13.25. $C_{25}H_{26}N_4O_3$. Вычислено, %: С 69.75; Н 6.09; N 13.01.

***N*-(5-(5-(Фуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-*N*-изопропилпропан-2-амин (14c)** получен аналогично соединению **10** по методу Б из 0.96 г (0.004 моль) гидразида **8c** и 0.5 г (0.004 моль) хлорангидрида фуранкарбоновой кислоты. Выход 0.65 г (51.7%), т.пл. 105–106°C (бензол–эфир, 2 : 1), R_f 0.54 (бензол–ацетон, 3 : 1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.05 д (12H, $4CH_3$, J 6.7 Гц), 3.08 септ. (2H, $2CH$, J 6.7 Гц), 3.74 уш.с (2H, CH_2), 6.42 д.т (1H, fur., J 3.5 и 1.0 Гц), 7.06 д (1H, fur., J 3.5 Гц), 7.20 д (1H, fur., J 3.5 Гц), 7.25 д.д (1H, fur., J 3.5, 0.6 Гц), 7.81 д.д (1H, fur., J 1.8, 0.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.3 ($4CH_3$), 46.0 (CH_2), 48.3 ($2CH$), 110.8 (CH), 111.6 (CH), 113.5 (CH), 114.3 (CH), 137.8, 138.4, 145.8 (CH), 150.6, 155.6, 155.7. Найдено, %: С 64.52; Н 6.59; N 13.48. $C_{17}H_{21}N_3O_3$. Вычислено, %: С 64.74; Н 6.71; N 13.32.

5-(5-((4-Фенилпиперазин-1-ил)метил)фуран-2-ил)-2-фуран-2-ил-1,3,4-оксадиазол (14d) получен

по методу Б из 0.9 г (0.003 моль) гидразида **8a** и 0.4 г (0.003 моль) хлорангидрида фуранкарбоновой кислоты. Выход 0.6 г (53%), т.пл. 133–135°C (бензол–диэтиловый эфир, 2 : 1), R_f 0.52 (бензол–ацетон, 3 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.64–2.70 м (4H, 2CH_2), 3.15–3.21 м (4H, 2CH_2), 3.72 с (2H, CH_2), 6.55 д (1H, fur., J 3.5 Гц), 6.70 д.д (1H, fur., J 3.5, 1.8 Гц), 6.71–6.76 м (1H, H-4 Ph), 6.81–6.87 м (2H, H-2,2' Ph), 7.12–7.19 м (2H, H-3,3' Ph), 7.22 д (1H, fur., J 3.5 Гц), 7.27 д.д (1H, fur., J 3.5, 0.6 Гц), 7.86 д.д (1H, fur., J 1.8, 0.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 48.2 (2CH_2), 52.1 (2CH_2), 53.9 (CH_2), 110.8 (CH), 111.8 (CH), 113.8 (CH), 114.6 (CH), 115.3 (2CH), 118.7 (CH), 128.3 (2CH), 137.8, 138.4, 145.8 (CH), 150.6, 155.6 (2C), 155.7. Найдено, %: C 67.29; H 5.52; N 14.69. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 67.01; H 5.36; N 14.88.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованы возможности синтеза бисгетероциклической системы, в которой фурановое кольцо непосредственно связано с ядром 1,3,4-оксадиазола. Получены диамиды замещенных гидразидов фуранкарбоновых кислот, которые подвергнуты внутримолекулярной циклизации с образованием целевых соединений. Разработан метод, позволяющий осуществить переход к вышеуказанным бисгетероциклам в одну стадию без выделения амидных производных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Агемян Ася Агековна,
ORCID: 0000-0001-6151-4951

Паносян Генрих Агавардович,
ORCID: 0000-0001-8311-6276

Мурадян Рафаэль Егиазарович,
ORCID: 0000-0002-4110-9454

Буниатян Жанна Мамиконовна,
ORCID: 0000-0002-3152-3176

Мкрян Геворг Гургенович,
ORCID: 0000-0001-9879-9524

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lukevits É., Demicheva L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, 29, 243–267.
doi 10.1007/BF00531499
2. Loğoğlu E., Yilmaz M., Katircioğlu H., Yakut M., Mercan S. *Med. Chem. Res.* **2010**, 19, 490–497.
doi 10.1007/s00044-009-9206-8
3. Dai B., Ma X., Tang Y., Xu L., Chen X., Lu S., Wang G., Liu Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, 29, 115891.
doi 10.1016/j.bmc.2020.115891
4. Alizadeh M., Jalal M., Hamed K., Saber A., Kheirouri S., Pourteymour Fard Tabrizi F., Kamari N. *J. Inflamm. Res.* **2020**, 13, 451–463.
doi 10.2147/JIR.S262132
5. Tomasic T., Masic L. *Curr. Med. Chem.*, **2009**, 16, 1596–1629.
doi 10.2174/092986709788186200
6. Игидов С.Н., Турышев А.Ю., Махмудова Р.Р., Шипиловских Д.А., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ*, **2022**, 92, 1378–1386. [Igidov S.N., Turyshev A.Yu., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, 92, 1629–1636.]
doi 10.1134/S1070363222090067
7. Yusuf Sicak *Med. Chem. Res.* **2021**, 30, 1557–1568.
doi 10.1007/s00044-021-02756-z
8. Karabelyov V., Kondeva-Burdina M., Angelova V.T. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, 29, 115888.
doi 10.1016/j.bmc.2020.115888
9. Rashid M., Husain A., Mishra R. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 54, 855–866.
doi 10.1016/j.ejmech.2012.04.027
10. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.А. *Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма*. СПб, ИКФ “Фолиант”, **2000**, 90–94.
11. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Даев А.И., Козлов А.В. *Свободные радикалы в живых системах*. М: ВИНТИ, **1991**, 29, 126–130.

Synthesis and Antioxidant Activity Furan Derivatives Containing 1,3,4-Oxadiazole Ring

A. A. Aghekyan*, H. A. Panosyan, Zh. M. Buniatyan, R. E. Muradyan, and G. G. Mkryan

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

Received July 4, 2023; revised July 12, 2023; accepted July 14, 2023

N-methylaminoamide derivatives were obtained by the reaction of methyl esters of 5-aminomethyl-substituted furocarboxylic acids with methylamine, and the corresponding amino acids were isolated by hydrolysis. Hydrazides were synthesized by interaction above mention esters with hydrazine hydrate, which were converted via diamide derivatives into biheterocyclic compounds containing furan and 1,3,4-oxadiazole rings. The target biheterocycles were also synthesized by the reaction of hydrazides with acid chlorides in the presence of phosphorus oxychloride in one stage without isolating diamides.

Keywords: furan, hydrazide, phosphorus oxychloride, cyclization, 1,3,4-oxadiazole