

В. О. Козьминых, Д. Б. Оборин, В. И. Гончаров<sup>a</sup>,  
Е. Н. Козьминых<sup>b</sup>

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-(2-ОКСОЭТИЛИДЕН)ФУРАН-3(2Н)-ОНОВ  
С ИЗОПРОПИЛИДЕНГИДРАЗИДАМИ АРОМАТИЧЕСКИХ  
КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ: СИНТЕЗ 3-ГИДРОКСИ-3-(2-ОКСОЭТИЛ)-2,3-  
ДИГИДРОПИРИДАЗИН-4(1Н)-ОНОВ

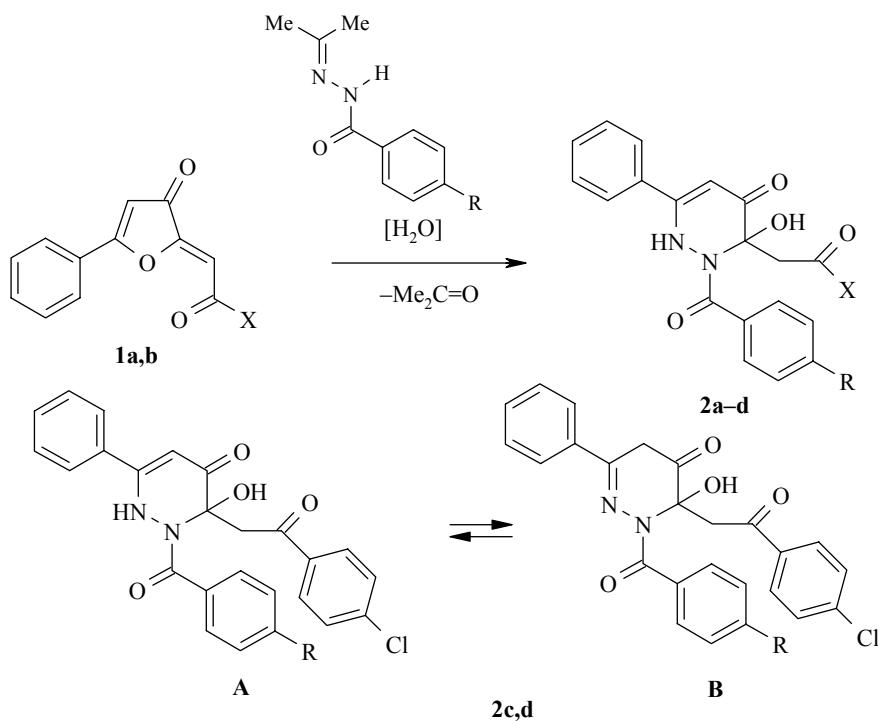
Взаимодействием метилового эфира 3-оксо-5-фенилфуран-2(3Н)-илиденуксусной кислоты или 5-фенил-2-[2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтилиден]фуран-3(2Н)-она с изопропилиденгидразидами бензойной или *n*-нитробензойной кислот получены 3-гидрокси-3-(2-оксоэтил)-6-фенил-2,3-дигидропиридин-4(1Н)-оны. В растворах 4-хлорфенилпроизводных в  $\text{DMSO-d}_6$  обнаружены равновесные  $\text{C}_{(5)}\text{H}_-$  и  $\text{C}_{(5)}\text{H}_2$ -таутомерные формы.

**Ключевые слова:** 3-гидрокси-3-(2-оксоэтил)-2,3-дигидропиридин-4(1Н)-оны, 2-(2-оксоэтилиден)фуран-3(2Н)-оны, реакции с изопропилиденгидразидами бензойной и *n*-нитробензойной кислот.

Реакции 2-илиденфуран-3(2Н)-онов с гидразином или арилгидразинами приводят к образованию гидразинопроизводных 3-оксафурана [1], 3-ацилпиразолов [2–4] или 3-алкил(иden)замещенных пиридин-4(1Н)-онов [4]. Известно, что при действии ароилгидразинов на 3-оксафуран-2(3Н)-илиден-ацетаты образуются эфиры 1-ароиламино-2-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиррол-2-илуксусной кислоты [5]. До наших исследований другие реакции ацил- или илиденпроизводных гидразина с пятичленными 2-илиден-2,3-дигидро-3-оксогетероциклами не изучались.

В результате взаимодействия метилового эфира 3-оксо-5-фенилфуран-2(3Н)-илиденуксусной кислоты (**1a**) или 5-фенил-2-[2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтилиден]фуран-3(2Н)-она (**1b**) с изопропилиденгидразидами бензойной или *n*-нитробензойной кислот нами неожиданно были получены с препаративным выходом ранее не известные устойчивые кольчатье  $\text{O},\text{N}$ -ацетали – 3-гидрокси-3-(2-оксоэтил)-6-фенил-2,3-дигидропиридин-4(1Н)-оны **2a–d**. В растворах соединений **2c,d** в  $\text{DMSO-d}_6$  обнаружены равновесные  $\text{C}_{(5)}\text{H}_-$  (**A**) и  $\text{C}_{(5)}\text{H}_2$ - (**B**) таутомерные формы.

По-видимому, при вовлечении изопропилиденгидразидов карбоновых кислот в реакцию с 2-(2-оксоэтилиден)фуран-3(2Н)-онами **1** осуществляется нуклеофильная атака группы  $\text{NH}$  равновесной енаминоформы –  $\text{NH}-\text{CMe}=\text{CH}_2$  реагента по электрофильному центру при атоме  $\text{C}_{(5)}$  цикла субстрата **1** с последующей внутримолекулярной гетероциклизацией енгидразинокарбонильного интермедиата, гидролитическим отщеплением молекулы ацетона и образованием 3-гидрокси-3-(2-оксоэтил)-6-фенил-2,3-дигидропиридин-4(1Н)-онов **2**. Региоселективность  $\text{NH}$ -нуклеофильной атаки гидразидов по электронодефицитному центру  $\text{C}_{(5)}$  соединений **1** при



**1 a** X = OMe, **b** X = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **2 a** X = OMe, R = H, **b** X = OMe, R = NO<sub>2</sub>,  
**c** X = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = H, **d** X = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = NO<sub>2</sub>

теоретически возможной атаке также и по атомам C<sub>(2)</sub>, C<sub>(2)</sub> или C<sub>(3)</sub> подтверждает вероятный орбитальный контроль протекания реакции [6].

По нашим предварительным данным, реакция фуранонов **1** с моно- и бисизопропилиденгидразинами (гидразоном и азином ацетона) приводит не к ацеталиям, аналогичным соединениям **2**, а к продуктам их дегидратации – 3-[2-оксоэтил(иден)]-6-фенилпиридин-4(1Н)-онам, описанным в работе [4].

Пиридиноны **2a–d** обладают выраженной бактериостатической активностью по отношению к штаммам золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* и кишечной палочки *Escherichia coli*.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H снимали на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) в CDCl<sub>3</sub> (соединения **2a,b**) и DMSO-d<sub>6</sub> (соединения **2c,d**), внутренний стандарт ТМС, ИК спектры – на спектрометре Specord M-80 в тонком слое вазелинового масла. Исходные 2-(2-оксоэтилен)фуран-3(2Н)-оны **1a,b** получали методом, описанным в работах [7, 8].

**Взаимодействие 2-(2-оксоэтилиден)-5-фенилфуран-3(2Н)-онов **1a,b** с изопропилиденгидразидами карбоновых кислот.** К раствору 1.15 г (5 ммоль) метилового эфира 3-оксо-5-фенилфуран-2(3Н)-иленуксусной кислоты (**1a**) [7] или 1.55 г (5 ммоль) 5-фенил-2-[2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтилен]фуран-3(2Н)-она (**1b**) [8] в 70–80 мл EtOH добавляют раствор 0.88 г (5 ммоль) изопропилиденгидразида n-нитробензойной кислоты в 30–40 мл EtOH, смесь кипятят 15–20 мин. Образовавшийся осадок пиридинонов **2a–d** отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH или MeCN.

**Метиловый эфир 2-бензоил-3-гидрокси-4-оксо-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-илуксусной кислоты (2а).** Выход 1.10 г (60%). Т. пл. 118–119 °C (разл., из EtOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3350 (N<sub>(1)</sub>H), 3265 (C<sub>(3)</sub>OH), 1725 (CO<sub>эфир</sub>), 1710 (C<sub>(4)</sub>O), 1672, 1664, 1648 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CON, C<sub>(5)</sub>=C<sub>(6)</sub>, C=C<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 3.63 (2H, два д, J = 8.5, C<sub>(3)</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 3.73 (3H, с, COOCH<sub>3</sub>), 5.37 (1H, с, C<sub>(5)</sub>H), 7.33–8.05 (10H, м, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.10 (1H, с, N<sub>(1)</sub>H). Найдено, %: C 65.32; H 5.18; N 7.49. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 65.57; H 4.95; N 7.65.

**Метиловый эфир 3-гидрокси-2-(4-нитробензоил)-4-оксо-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-илуксусной кислоты (2б).** Выход 1.38 г (67%). Т. пл. 153–154 °C (разл., из EtOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3385 (N<sub>(1)</sub>H), 3280 (C<sub>(3)</sub>OH), 1734 (CO<sub>эфир</sub>), 1716 (C<sub>(4)</sub>O), 1678, 1656, 1635 (4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CON, C<sub>(5)</sub>=C<sub>(6)</sub>, C=C<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 3.77 (3H, с, COOCH<sub>3</sub>), 3.82 (2H, два д, J = 9.8, C<sub>(3)</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 5.62 (1H, с, C<sub>(5)</sub>H), 6.11 (1H, с, C<sub>(3)</sub>OH), 7.25–8.08 (9H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.17 (1H, с, N<sub>(1)</sub>H). Найдено, %: C 58.70; H 4.32; N 9.88. C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 58.39; H 4.17; N 10.21.

**2-Бензоил-3-гидрокси-3-[2-оксо-2-(4-хлорфенил)этил]-6-фенил-2,5-дигидропиридин-4(3Н)-он (2с).** Выход 1.25 г (56%). Т. пл. 162–163 °C (разл., из MeCN). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3358 (N<sub>(1)</sub>H), 3180 (C<sub>(3)</sub>OH), 1708 (C<sub>(4)</sub>O), 1665, 1647, 1630 (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CON, C<sub>(5)</sub>=C<sub>(6)</sub>, C=C<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 3.55 (2H, два д, J = 16.4, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCH<sub>2</sub>, формы А и В), 4.95 (2H, с, C<sub>(5)</sub>H<sub>2</sub>, форма В, 72%), 7.05 (1H, с, C<sub>(5)</sub>H, форма А, 28%), 7.55–8.10 (15H, м, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, N<sub>(1)</sub>H, формы А и В). Найдено, %: C 67.06; H 4.45; Cl 7.81; N 6.10. C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 67.19; H 4.29; Cl 7.93; N 6.27.

**3-Гидрокси-2-(4-нитробензоил)-3-[2-оксо-2-(4-хлорфенил)этил]-6-фенил-2,3-дигидропиридин-4(1Н)-он (2д).** Выход 1.15 г (47%). Т. пл. 199–200 °C (разл., из EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 3.45 (2H, два д, J = 15.2, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCH<sub>2</sub>, формы А и В), 4.55 (2H, с, C<sub>(5)</sub>H<sub>2</sub>, форма В, 36%), 7.08 (1H, с, C<sub>(5)</sub>H, форма А, 64%), 7.50–8.35 (13H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, формы А и В), 8.46 (1H, с, N<sub>(1)</sub>H). Найдено, %: C 60.88; H 3.46; Cl 7.03; N 8.69. C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 61.04; H 3.69; Cl 7.21; N 8.54.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. О. Козьминых, Н. М. Игидов, Е. Н. Козьминых, В. Э. Колла, Л. П. Дровосекова, З. Н. Семёнова, Г. Н. Новосёлова, Ю. С. Андрейчиков, *Хим.-фарм. журн.*, **26**, № 2, 35 (1992).
2. B. Chantegrel, S. Gelin, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 155 (1978).
3. S. Gelin, R. Gelin, D. Hartmann, *J. Org. Chem.*, **43**, 2665 (1978).
4. В. О. Козьминых, Н. М. Игидов, Ю. С. Андрейчиков, *XTC*, 1031 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 861 (1992)].
5. Е. Н. Козьминых, В. О. Козьминых, Ю. С. Андрейчиков, *XTC*, 278 (1990). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **26**, 242 (1990)].
6. Е. Н. Козьминых, Автореф. дис. докт. фарм. наук, Пермь, 1999, 44 с.
7. V. O. Kozminykh, N. M. Igidov, E. N. Kozminykh, Z. G. Aliev, *Pharmazie*, **48**, 99 (1993).
8. Е. Н. Козьминых, Н. М. Игидов, Г. А. Шавкунова, В. О. Козьминых, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1340 (1997).

Пермский государственный  
педагогический университет,  
Пермь 614990, Россия  
e-mail: kvonstu@yahoo.com

Поступило 14.11.2006

<sup>a</sup>Ставропольская государственная  
медицинская академия,  
Ставрополь 355023, Россия

<sup>b</sup>Московский государственный университет  
технологий и управления, Пермский филиал,  
Пермь 614065, Россия