

В. О. Козьминых, Д. Б. Оборин, В. И. Гончаров<sup>а</sup>,  
Е. Н. Козьминых<sup>б</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-дигидропиридазин-4(1Н)-оны. В растворах 4-хлорфенилпроизводных в ДМСО-*d*<sub>6</sub> обнаружены равновесные C<sub>(5)</sub>H- и C<sub>(5)</sub>H<sub>2</sub>-таутомерные формы.

**Ключевые слова:** 3-гидрокси-3-(2-оксоэтил)-2,3-дигидропиридазин-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-оксофурана [1], 3-ацилпиразолов [2–4] или 3-алкил(иден)замещенных пиридазин-4(1Н)-онов [4]. Известно, что при действии ароилгидразинов на 3-оксофуран-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 кольчатые O,N-ацетали – 3-гидрокси-3-(2-оксоэтил)-6-фенил-2,3-дигидропиридазин-4(1Н)-оны **2a–d**. В растворах соединений **2c,d** в ДМСО-*d*<sub>6</sub> обнаружены равновесные C<sub>(5)</sub>H- (**A**) и C<sub>(5)</sub>H<sub>2</sub>- (**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 NH равновесной енаминоформы – NH–CMe=CH<sub>2</sub> реагента по электрофильному центру при атоме C<sub>(5)</sub> цикла субстрата **1** с последующей внутримолекулярной гетероциклизацией энгидразинокарбонильного интермедиата, гидролитическим отщеплением молекулы ацетона и образованием 3-гидрокси-3-(2-оксоэтил)-6-фенил-2,3-дигидропиридазин-4(1Н)-онов **2**. Региоселективность NH-нуклеофильной атаки гидразидов по электронодефицитному центру C<sub>(5)</sub> соединений **1** при



**Метилловый эфир 2-бензоил-3-гидрокси-4-оксо-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридазин-3-илуксусной кислоты (2a).** Выход 1.10 г (60%). Т. пл. 118–119 °С (разл., из EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3350 ( $\text{N}_{(1)}\text{H}$ ), 3265 ( $\text{C}_{(3)}\text{OH}$ ), 1725 ( $\text{CO}_{\text{эфир}}$ ), 1710 ( $\text{C}_{(4)}\text{O}$ ), 1672, 1664, 1648 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CON}$ ,  $\text{C}_{(5)}=\text{C}_{(6)}$ ,  $\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.63 (2H, два д,  $J=8.5$ ,  $\text{C}_{(3)}\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ), 3.73 (3H, с,  $\text{COOCH}_3$ ), 5.37 (1H, с,  $\text{C}_{(5)}\text{H}$ ), 7.33–8.05 (10H, м,  $2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.10 (1H, с,  $\text{N}_{(1)}\text{H}$ ). Найдено, %: С 65.32; Н 5.18; N 7.49.  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 65.57; Н 4.95; N 7.65.

**Метилловый эфир 3-гидрокси-2-(4-нитробензоил)-4-оксо-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридазин-3-илуксусной кислоты (2b).** Выход 1.38 г (67%). Т. пл. 153–154 °С (разл., из EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3385 ( $\text{N}_{(1)}\text{H}$ ), 3280 ( $\text{C}_{(3)}\text{OH}$ ), 1734 ( $\text{CO}_{\text{эфир}}$ ), 1716 ( $\text{C}_{(4)}\text{O}$ ), 1678, 1656, 1635 ( $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CON}$ ,  $\text{C}_{(5)}=\text{C}_{(6)}$ ,  $\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.77 (3H, с,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.82 (2H, два д,  $J=9.8$ ,  $\text{C}_{(3)}\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ), 5.62 (1H, с,  $\text{C}_{(5)}\text{H}$ ), 6.11 (1H, с,  $\text{C}_{(3)}\text{OH}$ ), 7.25–8.08 (9H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.17 (1H, с,  $\text{N}_{(1)}\text{H}$ ). Найдено, %: С 58.70; Н 4.32; N 9.88.  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7$ . Вычислено, %: С 58.39; Н 4.17; N 10.21.

**2-Бензоил-3-гидрокси-3-[2-оксо-2-(4-хлорфенил)этил]-6-фенил-2,5-дигидропиридазин-4(3H)-он (2c).** Выход 1.25 г (56%). Т. пл. 162–163 °С (разл., из MeCN). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3358 ( $\text{N}_{(1)}\text{H}$ ), 3180 ( $\text{C}_{(3)}\text{OH}$ ), 1708 ( $\text{C}_{(4)}\text{O}$ ), 1665, 1647, 1630 ( $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CON}$ ,  $\text{C}_{(5)}=\text{C}_{(6)}$ ,  $\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.55 (2H, два д,  $J=16.4$ ,  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{COCH}_2$ , формы **A** и **B**), 4.95 (2H, с,  $\text{C}_{(5)}\text{H}_2$ , форма **B**, 72%), 7.05 (1H, с,  $\text{C}_{(5)}\text{H}$ , форма **A**, 28%), 7.55–8.10 (15H, м,  $2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{N}_{(1)}\text{H}$ , формы **A** и **B**). Найдено, %: С 67.06; Н 4.45; Cl 7.81; N 6.10.  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 67.19; Н 4.29; Cl 7.93; N 6.27.

**3-Гидрокси-2-(4-нитробензоил)-3-[2-оксо-2-(4-хлорфенил)этил]-6-фенил-2,3-дигидропиридазин-4(1H)-он (2d).** Выход 1.15 г (47%). Т. пл. 199–200 °С (разл., из EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.45 (2H, два д,  $J=15.2$ ,  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{COCH}_2$ , формы **A** и **B**), 4.55 (2H, с,  $\text{C}_{(5)}\text{H}_2$ , форма **B**, 36%), 7.08 (1H, с,  $\text{C}_{(5)}\text{H}$ , форма **A**, 64%), 7.50–8.35 (13H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $2\text{C}_6\text{H}_4$ , формы **A** и **B**), 8.46 (1H, с,  $\text{N}_{(1)}\text{H}$ ). Найдено, %: С 60.88; Н 3.46; Cl 7.03; N 8.69.  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 61.04; Н 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, *ХТС*, 1031 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 861 (1992)].
5. Е. Н. Козьминых, В. О. Козьминых, Ю. С. Андрейчиков, *ХТС*, 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: kvoncstu@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