

Д. Литкей, В. П. Хиля, А. В. Туров,
Л. Силади, С. Бокотей, Ш. Антуш

СИНТЕЗ СПИРОЦИКЛОПРОПАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ИЗ ФЛАВАНОНОВ И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЕ В СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ПИРИДАЗИНОНЫ

Описано превращение флаванонов в производные спироциклопропанкарбон-
овых кислот. Показано, что в результате реакции образуется смесь трех изомерных
соединений. На основании данных ПМР установлены их структура и конфигурация.
Из синтезированных кислот получены замещенные пиридазины.

3(2H)-Пиридазины находят все большее применение в медицинской
химии в качестве положительных инотропиков [1—3] благодаря их
структурной связи с нестероидными и некатохоламинными кардио-
тоническими агентами. Совсем недавно описан синтез 3(2H)-пиридазинов
из тетралонов [4, 5] и хроманов [5]. Это подтолкнуло нас к изучению
путей синтеза этих соединений на основе флаванона. Недавно мы
опубликовали [6] синтез соединений Ia,б из флаванона. В соответствии с
литературными данными [5] эти вещества можно использовать для
получения спироциклопропановых карбоновых кислот. Действительно,

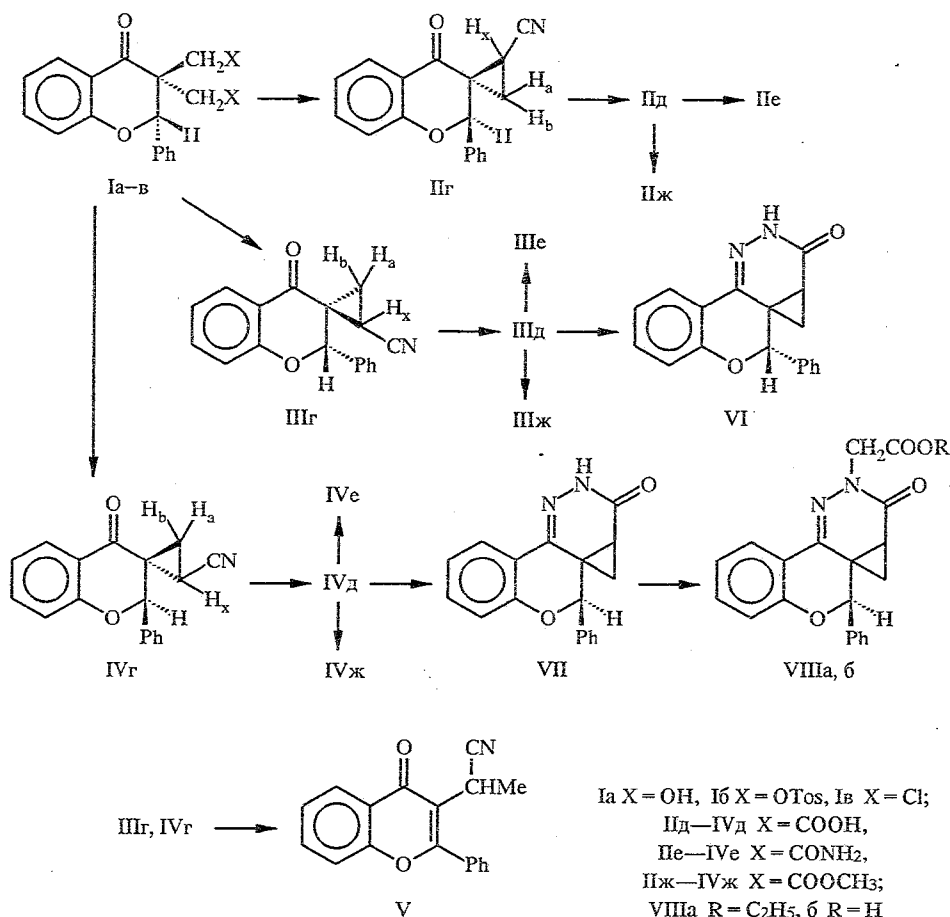


Таблица 1

Физико-химические параметры синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	T _{пл.} , °C (растворитель)	ИК спектр (KBr), ν , см ⁻¹	ПМР спектр, δ , м. д. (CDCl ₃)	Масс-спектр, m/z, %	Выход, %
1	2	3	4	5	6	7
IIr	C ₁₈ H ₁₃ NO ₂ (275,29)	166...168 (EtOH)	2240 (C=N), 1686 (C=O)	1,47, 2,1, 2,56 (3H, д. д.), 5,6 (с, 2-H), 6,9...7,8 (9H, м, ArH)	275 (40), 274 (8), 247 (5), 222 (100), 194 (15), 155 (16), 120 (75), 104 (55)	37
IIIr	C ₁₈ H ₁₃ NO ₂ (275,29)	192...194 (EtOH)	2246 (C=N), 1688 (C=O)	0,98, 1,70, 2,23 (3H, д. д.), 5,80 (с, 2-H), 7,1...8,1 (9H, м, ArH)	275 (40), 247 (5), 222 (100), 194 (15), 155 (10), 120 (65), 104 (95)	12
IVr	C ₁₈ H ₁₃ NO ₂ (275,29)	178...180 (EtOH)	2236 (C=N), 1680 (C=O)	1,45, 1,90, 2,19 (3H, д. д.), 5,40 (с, 2-H), 7,0...8,0 (9H, м, ArH)	275 (40), 274 (8), 247 (7), 222 (100), 194 (12), 155 (10), 120 (65), 104 (85)	38
IIд	C ₁₈ H ₁₄ O ₄ (294,30)	182...184 (CHCl ₃ , гексан)	3422...3064 (OH), 1698 (COOH), 1680 (C=O)	1,65, 2,17, 2,59 (3H, д. д.), 5,95 (с, 2-H), 6,9...7,8 (9H, м, ArH), 9,6 (1H, COOH)	294 (20), 293 (60), 277 (20), 276 (16), 249 (20), 247 (90), 221 (30), 121 (100), 104 (80)	38
IIIд	C ₁₈ H ₁₄ O ₄ (294,30)	191...193 (CHCl ₃)	3398...3064 (OH), 1714 (COOH), 1686 (C=O)	1,14, 2,08, 2,16 (3H, д. д.), 5,60 (с, 2-H), 7,0...7,9 (9H, м, ArH), 9,35 (1H, COOH)	294 (30), 293 (1), 277 (6), 276 (7), 249 (60), 247 (10), 221 (20), 121 (80), 104 (100)	72
IVд	C ₁₈ H ₁₄ O ₄ (294,30)	196...198 (CHCl ₃)	3200...2500 (OH), 1710 (COOH), 1686 (C=O)	1,55*, 2,22, 2,56 (3H, д. д.), 5,49 (с, 2-H), 7,0...7,6 (9H, м, ArH), 12,2 (1H, COOH)	294 (22), 293 (7), 277 (5), 276 (6), 249 (60), 247 (20), 221 (23), 121 (82), 104 (100)	85
IIe	C ₁₈ H ₁₅ NO ₃ (293,31)	235...237 (CHCl ₃)	3422 (NH), 3222 (NH), 1674 (CONH ₂), 1664 (C=O)	1,71, 1,95, 2,45 (3H, д. д.), 5,68...5,84 (2H, м, NH ₂), 5,95 (с, 2-H), 6,9...7,8 (9H, м, ArH)	293 (5), 292 (15), 249 (75), 247 (100), 222 (15), 129 (40), 120 (55), 104 (15)	43
IVe	C ₁₈ H ₁₅ NO ₃ (293,31)	206...207 (CHCl ₃)	3430 (NH), 3250 (NH), 1654 (CONH ₂), 1660 (C=O)	1,45, 2,30, 2,30 (3H, д. д.), 5,68...5,65 (2H, м, NH ₂), 5,23 (с, 2-H), 6,9...7,8 (9H, м, ArH)	293 (10), 292 (20), 249 (70), 247 (100), 222 (10), 129 (35), 120 (50), 104 (10)	63

1	2	3	4	5	6	7
IIж	$C_{19}H_{16}O_4$ (308,32)	101...104 (MeOH)	1716 (COOMe), 1684 (C=O)	1,63, 2,14, 2,53 (3H, д. д.), 3,75 (3H, с, COOMe), 5,95 (с, 2-Н), 6,9...7,8 (9H, м, ArH)	308 (12), 307 (28), 293 (23), 275 (10), 249 (95), 244 (100), 221 (25), 121 (90), 104 (95)	95
IIIж	$C_{19}H_{16}O_4$ (308,32)	115...117 (MeOH)	1734 (COOMe), 1682 (C=O)	0,98, 2,09, 2,18 (3H, д. д.), 3,60 (3H, с, COOMe), 5,65 (с, 2-Н), 7,0...8,0 (9H, м, ArH)	308 (20), 293 (5), 277 (10), 249 (80), 221 (20), 121 (60), 221 (25), 121 (90), 104 (100)	81
IVж	$C_{19}H_{16}O_4$ (308,32)	96...98 (гексан)	1740 (COOMe), 1684 (C=O)	1,57*, 2,22, 2,63 (3H, д. д.), 3,25 (3H, с, COOMe), 5,55 (с, 2-Н), 7,0...7,6 (9H, м, ArH)	308 (16), 307 (13), 293 (9), 277 (8), 249 (94), 247 (60), 221 (25), 121 (63), 104 (100)	90
V	$C_{18}H_{13}NO_2$ (275,29)	168...170 (EtOH)	2370 (CN), 1646 (C=O)	1,3 (3H, д, Me), 3,75 (1H, к. CH), 7,5...8,4 (9H, м, ArH)	275 (45), 274 (100), 259 (20), 248 (5), 246 (8), 129 (10)	65
VI	$C_{18}H_{14}N_2O_2$ (290,31)	215...217 (EtOH)	3428, 3214 (NH), 1664 (CONH)	1,15, 2,05, 2,45 (3H, д. д.), 5,10 (с, 2-Н), 7,0...7,7 (9H, м, ArH), 11,10 (1H, NH)	275 (45), 274 (100), 259 (20), 248 (5), 246 (8), 129 (10)	75
VII	$C_{18}H_{14}N_2O_2$ (290,31)	301...303 (EtOH)	3326, 3202 (NH), 1663 (CONH)	0,78, 1,20, 1,40 (3H, д. д.), 5,67 (с, 2-Н), 7,1...7,9 (9H, м, ArH), 11,10 (1H, NH)	290 (100), 261 (35), 247 (100), 186 (20), 131 (40)	88

* Спектр в ДМСО- D_6 .

флаванон Ia при действии хлористого тионила был превращен в бисхлорметильное производное Ib. При обработке соединений Ib и Iv цианидом калия образуются нитрилы IIг, IIIг, IVг в виде смеси трех диастереомеров. Их удастся разделить с помощью колоночной хроматографии. Гидролиз данных нитрилов гидроксидом натрия может протекать по-разному. Нитрилы IIIг и IVг гидролизуются легко и образуют кислоты IIIд и IVд. В тех же условиях гидролиз нитрила IIг протекает медленно, в результате образуется смесь кислоты IIд и амида IIе. При гидролизе нитрилов IIIг и IVг в смеси HCOOH и HCl образуется флаван V. Нитрил IIг в этих условиях дает смесь исходного соединения с неидентифицируемыми продуктами реакции. При действии диазометана кислоты IIд, IIIд, IVд превращаются в метиловые эфиры IIж, IIIж и IVж соответственно.

Стереохимия диастереомеров II—IV была установлена на основании величин КССВ, описанных в литературе для циклопропанового кольца [5, 7] и экспериментов по гомоядерному эффекту Оверхаузера (ЯЭО). В таблице 1 описаны аналитические и спектроскопические параметры исследованных соединений. Величины КССВ в циклопропановом фрагменте полученных нитрилов составили: $^3J_{\text{транс}} = 6,4 \dots 6,6$, $^3J_{\text{цис}} = 9,3$, $^2J_{\text{гем}} = 4,6 \dots 5,4$ Гц.

При циклизации кислот IIIд, IVд гидразингидратом в кипящем этаноле образуются пиридазин-3(2H)-оны VI, VII. Соединение IIд в тех же условиях дает смесь неидентифицируемых веществ. Структура изомеров VI и VII подтверждается спектрами ЯМР (табл. 1).

Пиридазином VII действием этилбромацетата в присутствии гидрида натрия в тетрагидрофуране превращается в производное VIIIа, из которого при гидролизе LiOH в метаноле образуется кислота VIIIб.

Стереохимию трициклических производных II—IV мы установили с помощью спектроскопии ЯМР. Поскольку протонные КССВ трехспиновой системы циклопропанового цикла оказались для этой цели малоинформативными, то выводы мы основывали на измерении величин ЯЭО отдельных протонов. Рассмотрение молекулярных моделей показывает, что γ -пириновое кольцо может иметь две равновероятные конформации, в которых протон 2-Н имеет квазиаксиальную либо квазиэкваториальную ориентацию. Поскольку расстояния от протона 2-Н до протонов циклопропанового кольца тесно связаны с ориентацией протона 2-Н, то она должна быть установлена в первую очередь. Мы решили эту проблему путем измерения вицинальных КССВ $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ с использованием двумерной J-спектроскопии. Найденные КССВ для соединений IIг—IVг сведены в таблицу 2.

В соединении IIг большие КССВ, наблюдающиеся для атомов C(4) и C(8a), объясняются антиперипланарным расположением партнера по взаимодействию относительно связей C(1)—C(2) и C(2)—C(3) соответственно. Отсюда следует экваториальная ориентация протона 2-Н в соединении IIг. В соединении IIIг описанные выше КССВ значительно меньше, что позволяет сделать вывод об аксиальной ориентации протона 2-Н. В соединении IVг величины вицинальных КССВ имеют промежуточные значения, поэтому точно ориентацию протона 2-Н этим методом установить не удастся. Имея в руках данную информацию, расположение атомов водорода в цик-

Т а б л и ц а 2

Вицинальные КССВ $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ для соединений IIг—IVг

Соединение	$^2J_{2-\text{H},\text{C}(4)}$	$^2J_{2-\text{H},\text{C}(8a)}$	$^2J_{2-\text{H},\text{CN}}$	Ориентация 2-Н
IIг	5,5	7,5	3,6	e
IIIг	1,8	1,0	6,7	a
IVг	3,7	5,0	2,6	?

Величины возрастания интенсивностей сигналов
в экспериментах ЯЭО, %

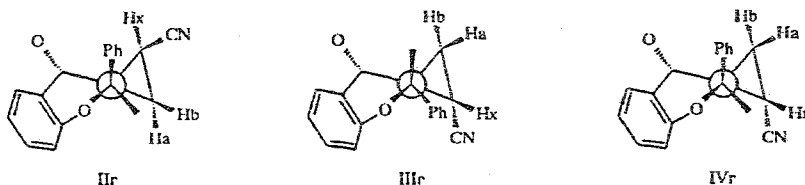
Соединение	Облучаемый протон	Протон, для которого наблюдается ЯЭО			
		A-H*	B-H*	X-H*	2-H
IIr	A-H	×	30,5	12,9	—
	B-H	24,8	×	—	7,2
	X-H	5,6	—	×	2—4
	2-H	—	3,0	0,7	×
IIIr	A-H	×	36,5	10,2	2,7
	B-H	29	×	—	—
	X-H	2,8	—	×	—
	2-H	—	—	—	×
IVr	A-H	×	37,5	13,2	2,2
	B-H	28,1	×	—	—
	X-H	7,4	3,0	×	—
	2-H	—	—	7,1	×

* Символами A и B обозначены геминальные протоны циклопропанового кольца, X — протон возле группы CN.

лопропановом цикле относительно протона 2-H можно установить с помощью экспериментов по ЯЭО. Будем считать, что в циклопропановом фрагменте протон x-H находится при атоме, связанном с нитрильной группой; a-H — *цис*-протон по отношению к x-H; b-H — *транс*-протон по отношению к x-H.

В соединении IIr интенсивность сигнала b-H при облучении на частоте протона 2-H несколько возрастает, а при {x-H} остается без изменений. Облучение на b-H приводит к заметному ЯЭО (около 8%) на протоне 2-H и не дает эффекта на x-H, а облучение на a-H дает сильный (12,9%) ЯЭО на x-H (табл. 3). Эти эксперименты указывают на пространственную близость между протонами 2-H и b-H с одной стороны и a-H и x-H — с другой. При этом протоны 2-H и x-H в молекуле удалены один от другого. Эти наблюдения согласуются с единственной структурой: нитрильная группа связана с углеродным атомом циклопропана, сближенным с аксиальной 2-фенильной группой. Если использовать другую точку отсчета, нитрильная группа ориентирована в сторону, противоположную хроманоновому карбонилу.

В качестве краткой стереохимической аббревиатуры для соединения IIr мы предлагаем обозначение ЭЦТ (Э — соответствует экваториальной ориентации протона 2-H; Ц — соответствует цисоидной ориентации нитрильной группы и фенильного заместителя; Т — определяется трансоидным расположением нитрильной группы и хроманового карбонила). На рисунке приведена проекция Ньюмена связи C(2)—C(3) пиранового кольца молекулы IIr.



Проекция Ньюмена нитрилов IIr—IVr вдоль связи C(2)—C(3) пиранового цикла.

В соединении IIIг протон 2-Н ориентирован аксиально, а фенильный заместитель — экваториально. В отличие от рассмотренного выше соединения IIг, при облучении на частоте протона *a*-Н для сигнала 2-Н этого соединения наблюдается слабый ЯЭО. Напротив, при облучении сигнала *a*-Н сигнал *x*-Н заметно возрастает по интенсивности. Рассмотрение пространственной модели показывает, что расстояние между протонами *a*-Н и 2-Н существенно возрастает при изменении ориентации протона 2-Н от аксиальной и экваториальной (с 2,3 до 2,9 Å). Учитывая тот факт, что сигнал протона *a*-Н очень эффективно релаксирует на геминальном партнере *b*-Н, легко объяснить малую величину ЯЭО между *a*-Н и 2-Н. В соответствии с обозначениями, принятыми для соединения IIг, стереохимическое расположение заместителей в соединении IIIг можно обозначить АЩЦ (2-Н — аксиальный; CN и фенил имеют цисоидную ориентацию; C=O и CN также направлены в одну сторону). Проекция Ньюмена молекулы IIIг приведена на рисунке.

В соединении IVг заметный ЯЭО наблюдается между протонами 2-Н и *x*-Н. Поэтому группа CN направлена в ту же сторону, что и хроманоновый карбонил. Величина эффекта (7,1%) говорит в пользу экваториальной ориентации протона 2-Н. Большая величина ЯЭО по сравнению с соединением IIг связана, очевидно с отсутствием в данном случае геминального партнера, на котором релаксация происходит весьма эффективно. Расположение заместителей в данном случае можно обозначить ЭТЦ (см. рисунок).

Дальнейшее подтверждение сделанных структурных отнесений можно получить путем анализа изменений, которые происходят в спектрах нитрилов IIг—IVг при действии лантаноидного сдвигающего реагента (ЛСР).

Изучение взаимодействия нитрилов с ЛСР показало, что один из них, соединение IIг, реагирует с Eu(ФОД)₃ значительно эффективнее двух других. Об этом свидетельствуют значительно большие величины удельных лантаноидных индуцированных сдвигов (ЛИС), наблюдающихся для сигналов его протонов, по сравнению с соответствующими сигналами соединений IIIг и IVг. Так, для сигнала протонов 2-Н и протона 5-Н хроманового кольца соединения IIг найденные величины ЛИС составили соответственно 4,3 и 8,8, для вещества IVг они составили 2,8 и 3,3, а для соединения IIIг — 1,9 и 2,8 м. д. Наибольшие ЛИС наблюдаются для сигналов протонов, расположенных вблизи хроманового карбонильного атома кислорода. Отсюда следует, что именно этот атом является наиболее эффективным координационным центром изученных молекул. Известно, что на способность молекулы реагировать с ЛСР весьма существенно влияют пространственные помехи возле координационного центра. Единственным фактором в изомерных молекулах IIг—IVг, который может повлиять на координацию с ЛСР, является ориентация группы CN в циклопропановом кольце. Если эта группа и хромановый карбонил имеют цисоидную ориентацию, то взаимодействие молекулы с ЛСР должно быть затруднено. Такая ситуация наблюдается для соединений IIIг и IVг. Напротив, в веществе IIг нитрильная группа имеет трансоидную ориентацию по отношению к карбонилу и не препятствует его координации с ЛСР. Таким образом, легкость взаимодействия молекул IIг—IVг с ЛСР позволяет выяснить взаимную ориентацию нитрильной группы относительно хроманового карбонила.

Доказательством строения соединения IVг служит также анализ величин химических сдвигов сигналов протонов циклопропанового кольца. Если сравнить спектральные параметры молекулы IVг с соответствующими значениями, найденными для соединения IIг, то оказывается, что сигналы метиленовых протонов А-Н и В-Н, особенно в дейтеробензоле, имеют «обращенные» величины химических сдвигов: в соединении IIг сигнал протона, имеющий *транс*-константу 6,5 Гц, располагается при 0,54 м. д., а протон с *цис*-константой 9,3 Гц имеет химический сдвиг 1,92 м. д., напротив,

в соединении IVг протон с *транс*-константой имеет химический сдвиг 1,86 м. д., а протон с *цис*-константой поглощает при 0,51 м. д. Таким образом, соединение IVг отличается от соединения IIIг только ориентацией нитрильной группы. Этот вывод полностью согласуется с приведенными выше рассуждениями о строении этих соединений.

Эксперименты по ЯЭО для эфиров IIIж—IVж показывают, что конфигурация соединений не меняется при проведении гидролиза нитрилов IIIг—IVг в амиды IIIе—IVе или кислоты IIIд—IVд. Эпимеризация при проведении гидразинолиза также не происходит, поскольку соединения IIIд и IVд образуют тетрациклические пиридазиновые производные VI и VII соответственно, а соединение IIIд в эту реакцию не вступает.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены с использованием нагревательного аппарата Кофлера. Спектры ЯМР измерены на спектрометрах WP-200 SY и WP-100 SY фирмы Bruker с ТМС в качестве внутреннего стандарта. ИК спектры измерены на приборе Perkin-Elmer 283. Масс-спектры получены на приборе VG-7035. Ионизация производилась электронным ударом с ускоряющим напряжением 70 эВ. Для хроматографии использован Kieselgel 40 или 60 (Merck, 0,063...0,2 мм).

Данные элементного анализа изученных соединений соответствуют расчетным.

3,3-Бис(гидроксиетил)флаванон (Ia) получен по описанному в литературе методу [6] исходя из флаванона действием формальдегида в диоксане в присутствии Na_2CO_3 .

3,3-Бис(хлорметил)флаванон (Iв). Смесь 2,8 г (10 ммоль) бис(гидроксиетил)производного Ia, 10 мл тионилхлорида и 1 мл ДМФА нагревают при 100 °С 48 ч. После охлаждения упаривают летучие компоненты в вакууме, а остаток хроматографируют на силикагеле в системе гексан—этилацетат, 4 : 1. Получают соединение Iв (1,4 г, 45%) в виде белого кристаллического вещества, $T_{\text{пл}} 120...122$ °С (из смеси гексан—этилацетат). ИК спектр (KBr): 1698 cm^{-1} (C=O); спектр ПМР (CDCl_3): 8,0...7,1 (9H, м, ArH), 5,9 (1H, с, 2-H), 4,5, 3,3 (2H, д, $J = 10$ Гц, CH_2), 4,0, 3,5 (2H, д, $J = 10$ Гц, CH_2).

2-Циано-(флаванон-3-спиро-1''-циклопропаны) IIIг, IIIг, IVг. А. К раствору 1,3 г (4 ммоль) бис(хлорметил)производного Iв в 20 мл ДМСО при 100 °С при перемешивании по каплям добавляют раствор 0,55 г (8,5 ммоль) KCN в 50 мл ДМСО. Через 20 ч при ~20 °С реакционную смесь выливают в 100 мл воды и экстрагируют эфиром. После упаривания растворителя смесь делят на колонке в системе гексан—этилацетат, 4 : 1. Первым элюируют соединение IIIг, затем IIIг и последним — IVг.

Б. К раствору 20 г (33,7 ммоль) бис(тозилоксиетил)производного Iб в 100 мл ДМСО добавляют 22 г (0,33 моль) KCN, перемешивают при 100 °С 6 ч. Реакционную смесь выливают в воду (1 л), осадок (8,9 г, 96%) отфильтровывают и разделяют, как и в предыдущей методике, получают цианпроизводные, вначале IIIг, затем IIIг и, наконец, IVг (табл. 1).

2''-Карбокси(флаванон-3-спиро-1''-циклопропаны) IIIд, IIIд, IVд и 2''-карбоксамидо(флаванон-3-спиро-1''-циклопропаны) IIIе, IVе. Раствор 0,55 г (2 ммоль) нитрила IIIг в 30 мл этанола нагревают (~100 °С) с 8% раствором гидроксида натрия (6 ммоль) в течение 20 ч. После выливания раствора в воду и фильтрования получают осадок карбоксамида IIIе. Если из этанольного раствора отогнать растворители в вакууме, а к остатку добавить смесь соляной кислоты и воды (1 : 1), то после фильтрования можно выделить карбоксильное соединение IIIд (см. табл. 1).

Аналогичным способом из нитрилов IIIг и IVг можно получить соединения IIIв и IVв (см. табл. 1). Из соединения IVг в присутствии K_2CO_3 и 30% H_2O_2 при 0 °С получают соединение IVе.

Метил(флаванон-3-спиро-1-циклопропан-2-карбоксилаты) IIIж, IIIж, IVж. К растворам соединений IIIд, IIIд или IVд (1 ммоль) в 25 мл хлористого метилена добавляют раствор диазометана в эфире (10 мл), выдерживают 20 ч в холодильнике. После упаривания растворителей и обработки остатка водным раствором NaHCO_3 получают метилкарбоксилаты IIIж, IIIж или IVж (см. табл. 1).

3-(1-Цианоэтил)флаван (V). Кипятят 1 ммоль нитрила IIIг или IVг 10 ч с 10 мл муравьиной кислоты и 5 мл 36% HCl. После упаривания к остатку добавляют раствор NaHCO_3 и отфильтровывают флаван V с выходом 60...65% (см. табл. 1). С нитрилом IIIд аналогичная реакция, как это следует из ТСХ, не идет.

3а, 4а-Дигидро(5-фенил)бензопирано[4,3-с]циклопропан[d]пиразин-3-(2H)-оны VI, VII. К раствору соединения IIIд или IVд (10 ммоль) в 50 мл этанола добавляют 10 мл 70% гидразина и нагревают 6 ч при 100 °С. Реакционную смесь охлаждают в холодильнике и отфильтровывают соединение VI либо VII (см. табл. 1). В аналогичных условиях из соединения IIIд образуется смесь неидентифицируемых веществ.

3а, 4а-Дигидро(5-фенил)бензопирано[4,3-с]циклопропан[d](2-N-карботоксиметил)-пиридазин-3-(2H)-он (VIIIа). К раствору 3 г (10,3 ммоль) пиридазина VII в 100 мл абсолютного тетрагидрофурана при 20 °С добавляют 0,6 г (30 ммоль) NaH в масле (88%). Через 1 ч по каплям при перемешивании добавляют 2 г (15 ммоль) этилбромацетата. Смесь перемешивают при ~20 °С 20 ч, выливают в воду (100 мл) и экстрагируют этилацетатом. После упаривания растворителя остаток кристаллизуют из смеси гексан—этилацетат. Получают 2,8 г белых кристаллов пиридазина VIIIа (выход 73%), $T_{пл}$ 126...128 °С. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 0,9, 1,10, 1,85 (3H, д. д.), 1,3 (3H, т, CH_2), 4,6 (2H, м, N— CH_2), 5,5 (1H, с, 5-H), 7,0...8,0 м. д. (9H, м, ArH).

3а, 4-Дигидро(5-фенил)бензопирано[4,3-с]циклопропан [d](2-N-карбоксиметил)-пиридазин-3-(2H)-он (VIIIб). К раствору 2,5 г (6,6 ммоль) эфира VIIIа в 130 мл метанола добавляют 1 г LiOH в 25 мл воды, перемешивают при ~20 °С 16 ч, добавляют воду и HCl и выделяют соединение VIIIб в виде белого осадка (2,2 г, 95%). Спектр ПМР ($DMCO-D_6$): 0,85, 1,25, 1,6 (3H, д. д.), 4,5 (2H, м, N— CH_2), 5,75 (1H, с, 5-H), 7,0...8,0 м. д. (9H, м, ArH).

Авторы выражают благодарность программе INTAS-93 и ГКНТ Украины за финансовую поддержку работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bristol J. A., Sircar I., Moos W. H., Evans D. B., Weishaar R. E. // J. Med. Chem. — 1984. — Vol. 27. — P. 1099.
2. Sircar I., Weishaar R. E., Kobylarz D., Moos W. H., Bristol J. A. // J. Med. Chem. — 1987. — Vol. 30. — P. 1955.
3. Kane J. M., Huber E. W., Miller F. P., Kehne J. H. // Pharmazie. — 1992. — Bd 47. — S. 249.
4. Cignarella G., Barlocco D., Pinna G. A., Loriga M., Curzu M. M., Tofanetti O., Germini M., Cazzulani P., Cavaletti E. // J. Med. Chem. — 1989. — Vol. 32. — P. 2277.
5. Cignarella G., Barlocco D., Rossi G., Rossi E. // Synthesis. — 1990. — N 1. — P. 160.
6. Litkei G., Patonay T., Szilagyi L., Dinya Z. // Org. Prep. Proc. Int. — 1991. — Vol. 23. — P. 741.
7. Patel D. J., Howden M. E. H., Roberts J. D. // J. Amer. Chem. Soc. — 1963. — Vol. 85. — P. 3218.

Киевский университет им. Т. Г. Шевченко,
Киев 252017

Поступило в редакцию 17.03.95