

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук

На правах рукописи

ИВАНОВА ЕВГЕНИЯ ЕВГЕНЬЕВНА

**КИСЛОТНО-КАТАЛИТИЧЕСКАЯ РЕЦИКЛИЗАЦИЯ 5-
ГИДРОКСИПИРРОЛИНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ГИДРАЗИНОВ И ИХ
ПРОИЗВОДНЫХ:
СИНТЕЗ 1,4-ДИГИДРОПИРИДАЗИНОВ**

1.4.3. Органическая химия

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Иркутск 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. Методы синтеза 1,4-дигидропиридазинов	8
(литературный обзор)	8
1.1. Синтезы на основе реакций циклоприсоединения	8
1.1.1. Реакции 1,2,4,5-тетразинов с алкенами	8
1.1.2. Реакции диазоалканов с циклоалкенами	13
1.2. Реакции дикарбонильных соединений с гидразинами	16
1.3. Реакции карбонильных соединений с солями арилдиазония	21
1.4. Псевдо реакция Михаэля	22
1.4.1. Реакции присоединения гидразонов к активированным алкенам	22
1.4.2. Реакции 1,2-диаза-1,3-бутадиенов с карбонильными соединениями	28
1.5. Восстановительное присоединение к пиридазинам	30
1.6. Другие синтезы	32
1.7. Заключение	34
Глава 2. Кислотно-каталитическая рециклизация 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов под действием гидразинов и их производных: синтез 1,4-дигидропиридазинов (обсуждение результатов)	35
2.1. Синтез исходных 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов из кетоксимов и ацетилена ..	35
2.2. Синтез 1-алкил(арил)-1,4-дигидропиридазинов	38
2.2.1. Оптимизация условий синтеза на модельной реакции 5-гидрокси-3,3- диметил-2-фенил- Δ^1 -пирролина с фенилгидразином	38
2.2.2. Реакция 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов с алкил-, арил- и гетарилгидразинами: основные особенности и закономерности	40
2.3. Синтез 1-карбоксамидов 1,4-дигидропиридазинов	46
2.3.1. Оптимизация условий синтеза на модельной реакции 5-гидрокси-3,3- диметил-2-фенил- Δ^1 -пирролина с семикарбазидом	46
2.3.2. Реакция 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов с семикарбазидами: основные особенности и закономерности	47
2.4. Синтез 1-ацил-1,4-дигидропиридазинов и 1,4,5,6-тетрагидропиридазинов	50
2.4.1. Оптимизация условий синтеза на модельной реакции 5-гидрокси-3,3- диметил-2-фенил- Δ^1 -пирролина с бензгидразидом	51

2.4.2. Реакция 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов с гидразидами карбоновых кислот: основные особенности и закономерности.....	53
2.5. Предполагаемый механизм рециклизации 5-гидрокси-пирролинов под действием гидразинов и их производных	57
Глава 3. Экспериментальная часть	61
3.1. Физические методы	61
3.2. Исходные реагенты.....	62
3.3. Синтез 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов из кетоксимов и ацетиленна	62
3.4. Синтез 1-алкил(арил)-1,4-дигидропиридазинов из 5-гидрокси- Δ^1 - пирролинов и гидразинов.....	63
3.5. Синтез 1-карбоксамид-1,4-дигидропиридазинов из 5-гидрокси- Δ^1 - пирролинов и семикарбазида.....	74
3.6. Синтез 1-карбоксамидов 1,4-дигидропиридазинов из 5-гидрокси- Δ^1 - пирролинов и фенилсемикарбазида	76
3.7. Синтез 1,4,5,6-тетрагидропиридазинов из 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов и гидразидов карбоновых кислот	78
3.8. Синтез 1-ацил-1,4-дигидропиридазинов из 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов и гидразидов карбоновых кислот	80
ВЫВОДЫ.....	85
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	87

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Производные 1,4-дигидропиридазинов являются *аза*-аналогами 1,4-дигидропиридинов, нашедших широкое применение в качестве сердечно-сосудистых препаратов – блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин, нитрендипин и др.) [1], антигипертензивных и спазмолитических средств [2-4], ингибиторов глазных воспалений [5] и антиоксидантов [6]. Возрастающий интерес к химии 1,4-дигидропиридазинов связан также с появлением новых областей их применения, таких как флуоресцентная маркировка белков и органелл живой клетки, дизайн хемосенсоров [7-15], синтез устойчивых к окислению полимеров [16].

Несмотря на то, что к настоящему моменту предложено несколько синтетических стратегий к построению 1,4-дигидропиридазинового кольца [17], все еще существует потребность в поиске и разработке более селективных и универсальных методов их синтеза, основанных на простых и доступных реагентах и катализаторах. Одно из рациональных направлений такого поиска, многие годы активно и успешно развиваемое в ИрИХ им. А.Е. Фаворского СО РАН, основано на использовании ацетилена (многоатомного продукта переработки углеводородного сырья) в качестве фундаментального и доступного исходного материала. Большинство реакций с его участием – это реакции присоединения, которые являются атом-экономными и протекают с выделением тепла, т.е. являются энергосберегающими и удовлетворяют принципам «зеленой» химии [18-20].

Реакция ацетилена с кетоксимами в суперосновных средах получила мировое признание как удобный метод синтеза *NH*- и *N*-винилпирролов и вошла в литературу как реакция Трофимова [21]. В последние годы интенсивно развивается новый аспект этой реакции – взаимодействие ацетилена с *втор*-алкиларил(гетарил)кетоксимами, позволяющее синтезировать в одну стадию два экзотических (практически не описанных в литературе) класса гетероциклических соединений – 3*H*-пирролы [22, 23] и 5-гидрокси- Δ^1 -пирролины [24, 25]. Значительный запас энергии этих систем

по сравнению с их ароматическими изомерами делает их перспективными строительными блоками для синтеза более сложных гетероциклических систем.

Настоящая работа посвящена изучению реакции 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов с гидразинами и их производными в присутствии кислот и разработке на ее основе синтеза 1,4-дигидропиридазинов.

Исследования проводились в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН по темам: «Развитие методологии органического и элементоорганического синтеза на базе новых атом-экономных, энергосберегающих и экологичных реакций ацетилен и его производных (продуктов газо-, нефте- и углепереработки) с использованием суперосновных реагентов и катализаторов для дизайна прекурсоров лекарственных средств, высокотехнологичных материалов и инновационных продуктов малотоннажной химии» (Регистрационный номер: АААА-А16-116112510005-7) и «Концептуально новые энерго- и ресурсосберегающие, атом-экономные и экобезопасные методы органического синтеза и фундаментальные химические реакции на основе ацетилен и других продуктов газо-, нефте- и углепереработки в интересах фармацевтики, медицинской химии, высоких технологий и оригинальных импорт-замещающих малотоннажных производств» (Регистрационный номер: № 121021000199-6). Отдельные разделы работы выполнялись при государственной поддержке ведущих научных школ (грант № НШ-7145.2016.3) и гранта Российского фонда фундаментальных исследований (№18-33-00089).

Цель работы. Изучение фундаментальных особенностей и закономерностей реакции 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов с гидразинами и их производными в присутствии кислот и создание на ее основе общего метода синтеза 1,4-дигидропиридазинов.

Научная новизна и практическая значимость работы. Разработан общий метод синтеза 1,4-дигидропиридазинов, в том числе,

функционализированных, на основе кислотно-каталитической реакции рециклизации 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов под действием гидразинов и их производных. Преимуществом метода является его эффективность, селективность, толерантность к различным 5-гидрокси-пирролинам, а также к широкому ряду замещенных гидразинов (алкил-, арил-, гетарилгидразины) и их функциональных производных (семикарбазид и его аналоги, гидразиды карбоновых кислот). С использованием реакции 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов и гидразидов карбоновых кислот разработаны селективные синтезы 1,4,5,6-тетрагидропиридазинов и сложных трициклических систем, включающих 1,4-дигидропиридазиновый остов. Полученные результаты вносят существенный вклад в развитие химии ставших доступными, но до сих пор малоизученных 5-гидрокси-пирролинов и обогащают гетероциклический синтез удобными препаративными методами синтеза синтетически и фармацевтически ценных алкил-, арил-, гетарил-, ацил-, карбоксамида-1,4-дигидропиридазинов и тетрагидропиридазинов.

Достоверность и надежность полученных результатов обеспечена использованием современных методов органического синтеза и анализа полученных соединений методами спектроскопии ЯМР [^1H , ^{13}C , ^{15}N], в том числе, двумерными гомо- и гетероядерными методами (COSY, NOESY, HMBC, HSQC), ИК спектроскопии, рентгеноструктурного анализа и хромато-масс-спектрометрии.

Личный вклад автора. Все изложенные в диссертации результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно планировал, выполнял эксперименты, участвовал в интерпретации экспериментальных данных, в подготовке и написании публикаций.

Апробация работы и публикации. Отдельные результаты работы были представлены на Школе-конференции молодых ученых с международным участием «V Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского» (Иркутск, 2017 г.), II Всероссийской школе-

конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного университета и 85-летию химического факультета ИГУ (Иркутск, 2018 г.), Школе-конференции молодых ученых с международным участием «VI Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского» (Иркутск, 2020 г.), Молодежной научной школе-конференции "Актуальные проблемы органической химии" (Новосибирск, Шерегеш, 2018 г.). По материалам диссертации опубликованы 3 статьи и тезисы 4-х докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 101 странице. Первая глава (литературный обзор) посвящена обобщению и анализу существующих подходов к синтезу 1,4-дигидропиридазинов; результаты собственных исследований обсуждаются во второй главе; экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (126 наименований).

Автор искренне признателен своим коллегам и соавторам, к.х.н. Д.А. Шабалину, к.х.н. М.Ю. Дворко, к.х.н. И.А. Ушакову, за интересную совместную работу и повседневную помощь. Особая благодарность моему научному руководителю д. х. н. Е.Ю. Шмидт за любовь к своему делу и всестороннюю поддержку.

Глава 1. Методы синтеза 1,4-дигидропиридазинов

(литературный обзор)

В литературном обзоре мы постарались обобщить и систематизировать наиболее известные методы синтеза 1,4-дигидропиридазинов и их производных, отразить и проанализировать их основные особенности, преимущества и ограничения.

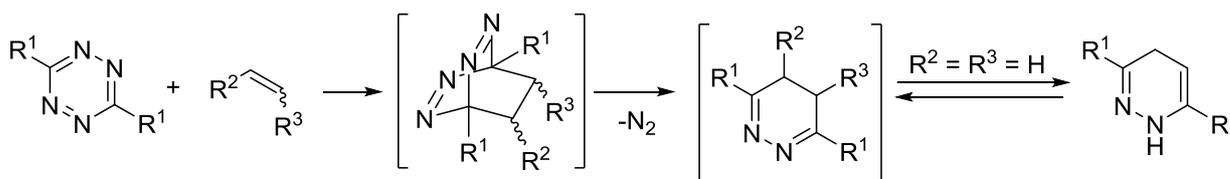
1.1. Синтезы на основе реакций циклоприсоединения

1.1.1. Реакции 1,2,4,5-тетразинов с алкенами

Одним из общих методов получения 1,4-дигидропиридазинов является реакция Дильса-Альдера с использованием 1,2,4,5-тетразинов в качестве диенов. Этот метод достаточно тщательно рассмотрен в обзорах [26- 28]. Остановимся только на наиболее показательных примерах.

В данном случае протекает реакция [4+2] циклоприсоединения, классифицируемая в настоящее время как реакция Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями [29, 30] (Схема 1.1).

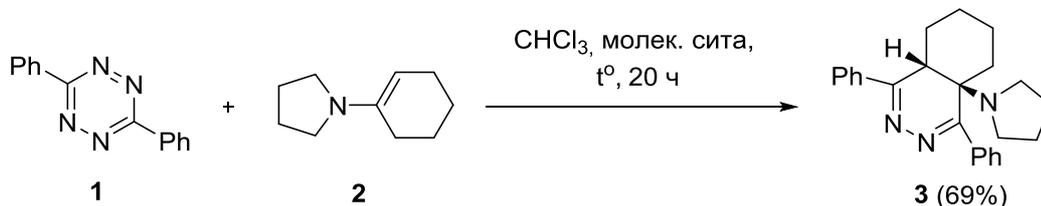
Схема 1.1



Промежуточный бициклический аддукт путем элиминирования молекулы азота образует 4,5-дигидропиридазин, который, в случае 4,5-незамещенных аддуктов, изомеризуется в термодинамически более устойчивый 1,4-дигидропиридазин. Для активации кратных связей диена в молекулу тетразина, как правило, вводят электроноакцепторные заместители, а в молекулу диенофила – электронодонорные заместители.

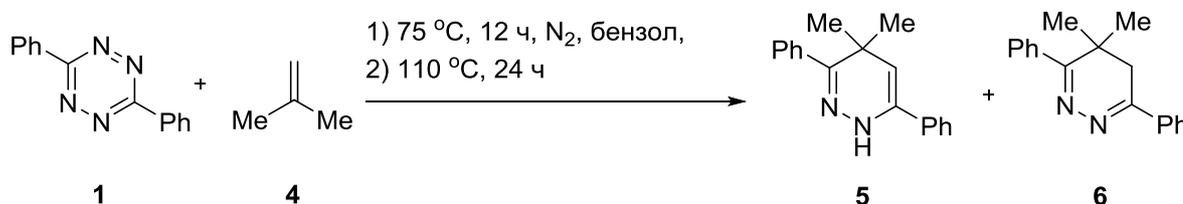
Так, например, показано [31], что реакция 3,6-дифенил-1,2,4,5-тетразинов **1** с енамином **2** приводит к образованию исключительно 4,5-дигидропиридазина **3** (Схема 1.2).

Схема 1.2



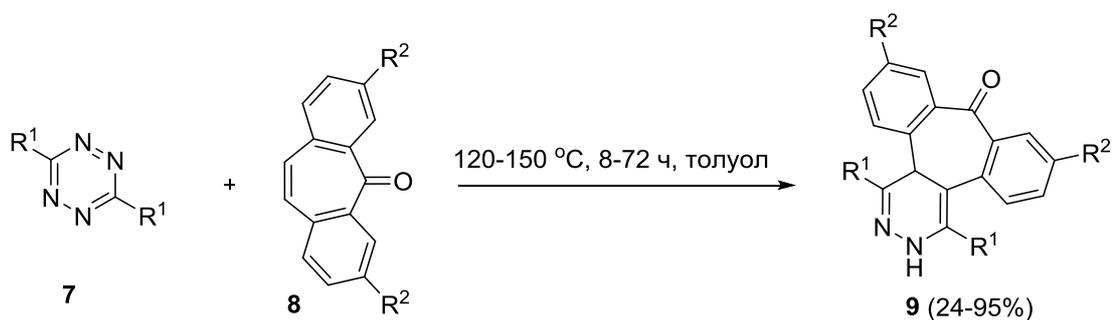
Взаимодействием того же тетразина **1** с изобутиленом **4** получена смесь 1,4-(**5**)- и 4,5-(**6**) дигидропиридазинов в соотношении $\sim 4 : 1$ (Схема 1.3) [32].

Схема 1.3



Новые флуоресцентные красители дибензосуберонового типа **9**, включающие в свой состав 1,4-дигидропиридазиновый фрагмент, были получены из 3,6-дизамещенных тетразинов **7** и дибензосуберенонов **8** (Схема 1.4) [7, 8].

Схема 1.4



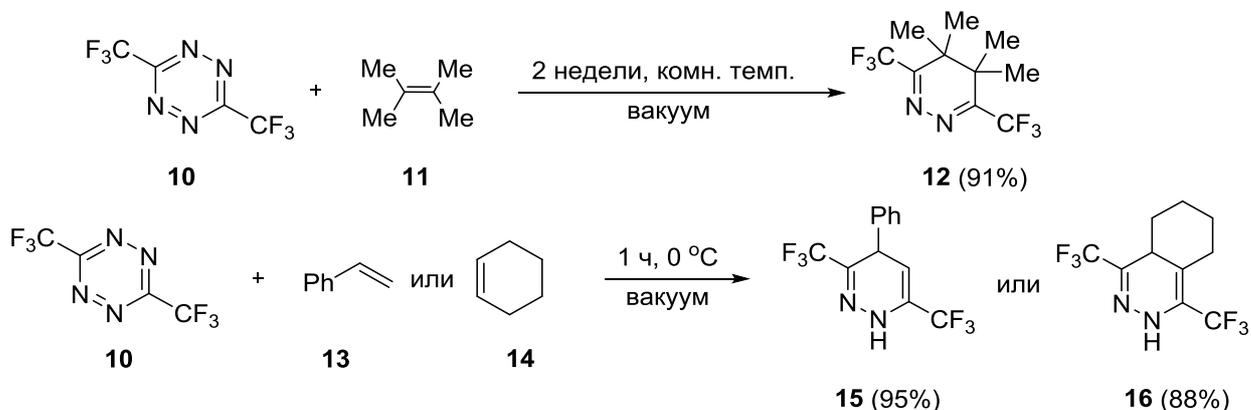
$\text{R}^1 = \text{COOMe}, 2\text{-Py}$;

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{CN}, \text{Ph}, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-N}(\text{Me})_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-N}(\text{Ph})_2\text{C}_6\text{H}_4$

Важную роль в данных реакциях играет стерический фактор. Например, 3,6-бис(трифторметил)-тетразин **10** реагирует с 2,3-диметилбутеном **11** в течение 2 недель, образуя 4,5-дигидропиридазин **12** (Схема 1.5). В то же

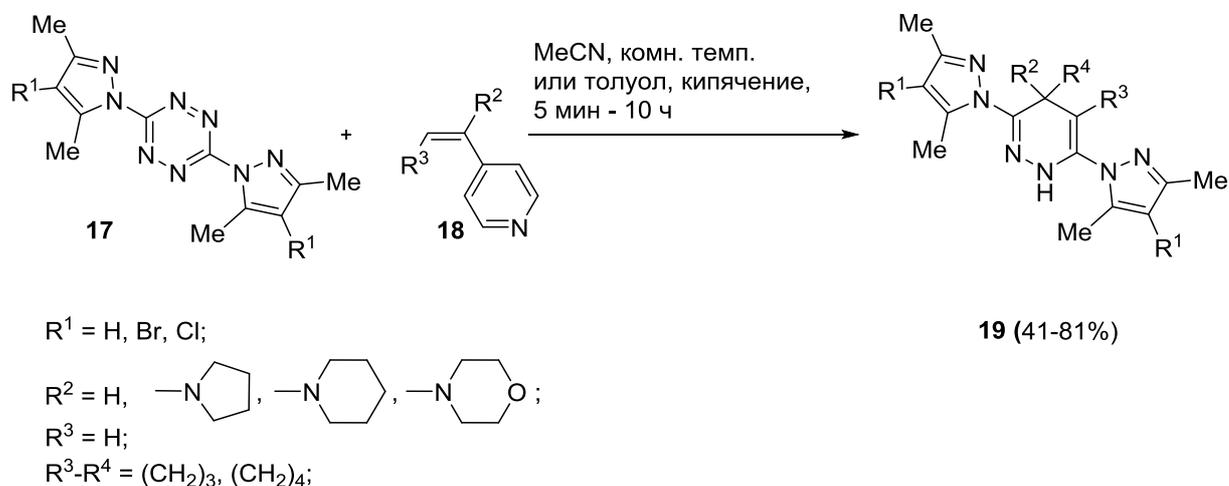
время, реакция этого же тетразина **10** со стерически менее загруженным стиролом **13** или циклогексеном **14** завершается за 1 ч с формированием 1,4-дигидропиридазинов **15** и **16** [33].

Схема 1.5



Реакцией [4+2]-циклоприсоединения 3,6-бис(пиразолил)-тетразинов **17** с енаминами **18** получены пиридазин-пиразольные ансамбли **19** (Схема 1.6) [34].

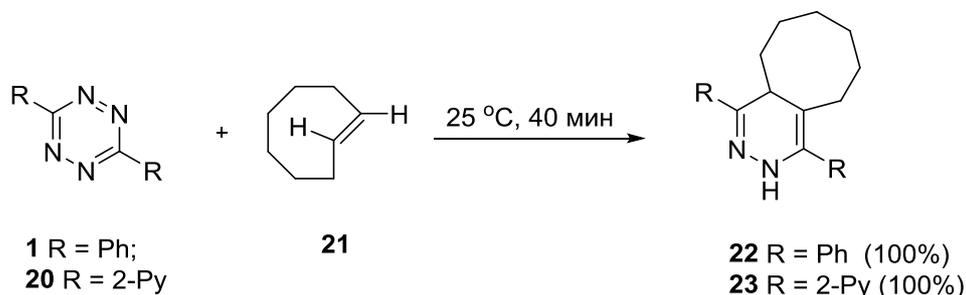
Схема 1.6



Отдельного рассмотрения заслуживает реакция Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями 3,6-дизамещенных-1,2,4,5-тетразинов с различными изомерами *транс*-циклооктена [10 - 15]. Главное ее преимущество – толерантность к широкому ряду функциональных заместителей, обусловленное мягкостью условий проведения. Например, тетразины **1**, **20** реагируют с *транс*-циклооктеном **21** при комнатной температуре в различных растворителях, а также в воде, образуя 1,4-

дигидропиридазины **22**, **23** с практически количественными выходами (Схема 1.7) [14].

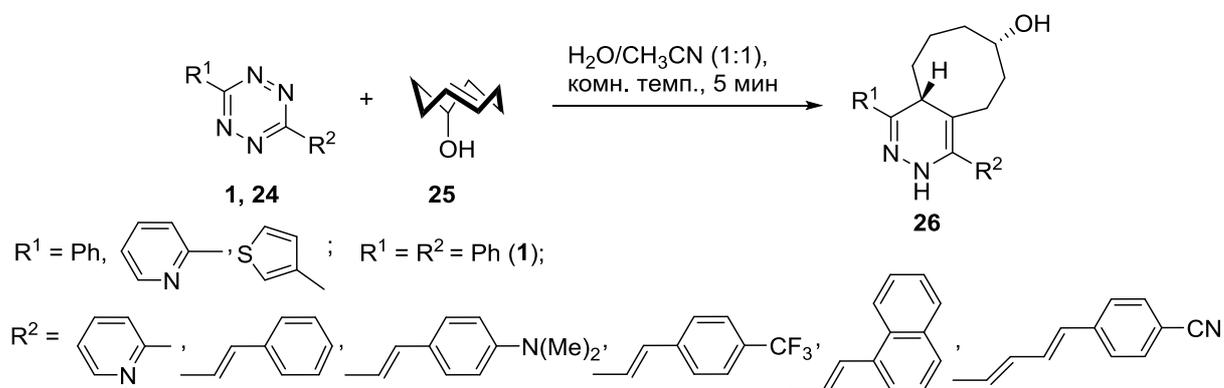
Схема 1.7



Описанная реакция тетразина с ^{18}F -меченным *транс*-циклооктеном может быть использована как метод радиоактивной метки в биологических исследованиях [11].

Реакция функционализированных 1,2,4,5-тетразинов **24** с гидрокси-*транс*-циклооктеном **25** завершается диастереоселективным образованием 1,4-дигидропиридазинов **26** (выходы не приводятся), обладающих флуоресцентными свойствами (Схема 1.8) [15]. Показано, что среди протестированных диенофилов только аксиальный конформер гидрокси-*транс*-циклооктена приводит к образованию флуоресцентных 1,4-дигидропиридазинов. Фотохимические свойства красителей **27** легко изменяются путем вариации заместителей в молекуле исходного тетразина.

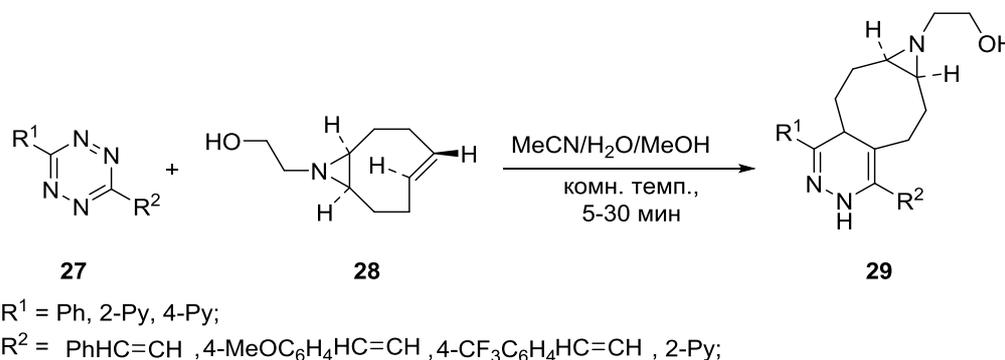
Схема 1.8



Использование в этой реакции *аза*-бициклононеновых диенофилов **28** позволяет получать перспективные пиридазиновые красители **29** с

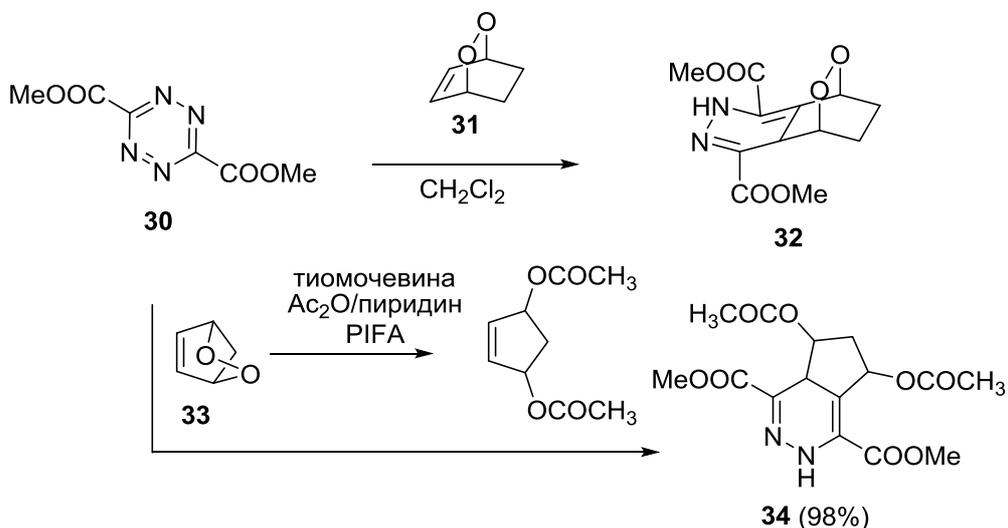
уникальными фотофизическими характеристиками (Схема 1.9, выходы не указаны) [13].

Схема 1.9



Известно, что 1,4-дигидропиридазины **32**, **34** были получены в качестве промежуточных продуктов в реакции 1,2,4,5-тетразин-3,6-диметилдикарбоксилата **30** с ненасыщенными бициклическими эндопероксидами **31**, **33** (Схема 1.10) [35]. К сожалению, подробное описание синтеза 1,4-дигидропиридазинов отсутствует.

Схема 1.10



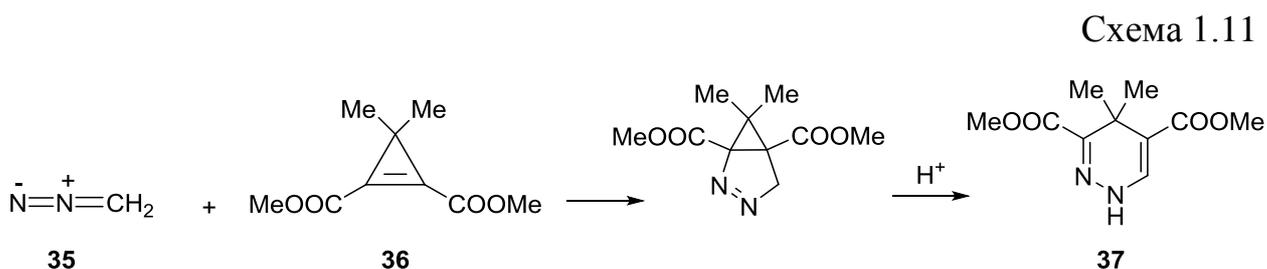
Итак, реакция Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями при использовании 1,2,4,5-тетразинов в качестве диенов обеспечивает одnoreакторное получение 1,4-дигидропиридазинов, однако для ее реализации в молекулу тетразина необходимо вводить электроноакцепторные заместители, а в молекулу диенофила -

электронодонорные группы. Кроме того, этот метод ограничен тем, что заместители в положениях 3 и 6 гетероцикла, как правило, идентичны, поскольку целевые пиридазины получают из симметрично замещенных тетразинов.

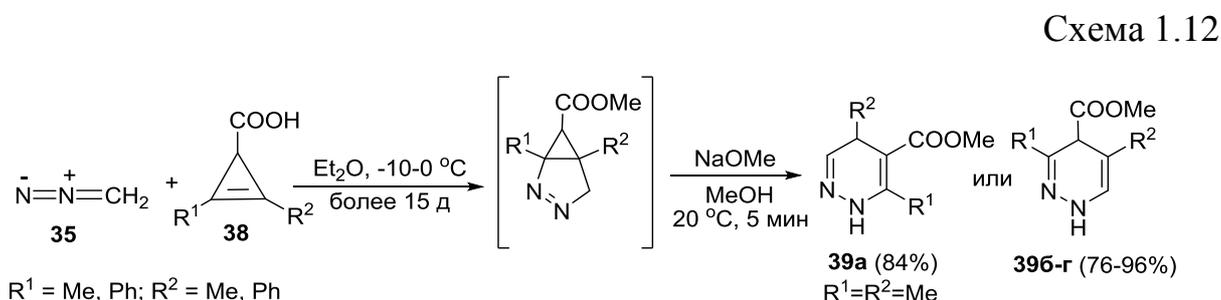
1.1.2. Реакции диазоалканов с циклоалкенами

Синтезу 1,4-дигидропиридазинов на основе циклоприсоединения диазоалканов и их производных к циклоалкенам посвящена одна из глав в обзоре [36]. Проанализируем наиболее показательные примеры.

Так, диазометан **35** реагирует с циклопропен-1,2-дикарбоновой кислотой **36**, образуя бициклический аддукт, который перегруппировывается в кислой среде в функционализированный 1,4-дигидропиридазин **37** (Схема 1.11, выход не указан) [37].



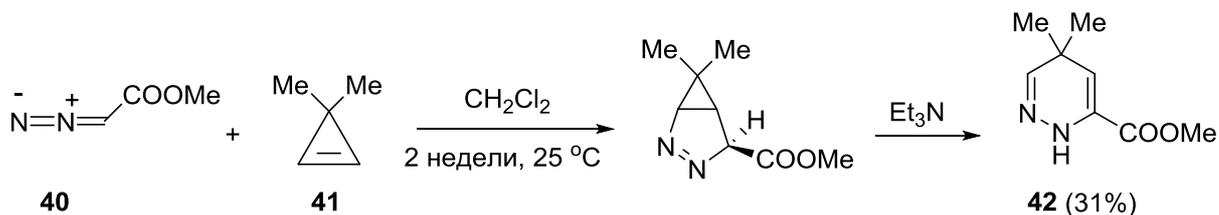
Региоизомерные 1,4-дигидропиридазины **39а,б** синтезированы с высокими выходами реакцией диазометана **35** с циклопропенкарбоновыми кислотами **38** (Схема 1.12) [38].



Реакция метилдиазоацетата **40** с циклопропеном **41** также протекает через образование бициклического аддукта [39], изомеризация которого в

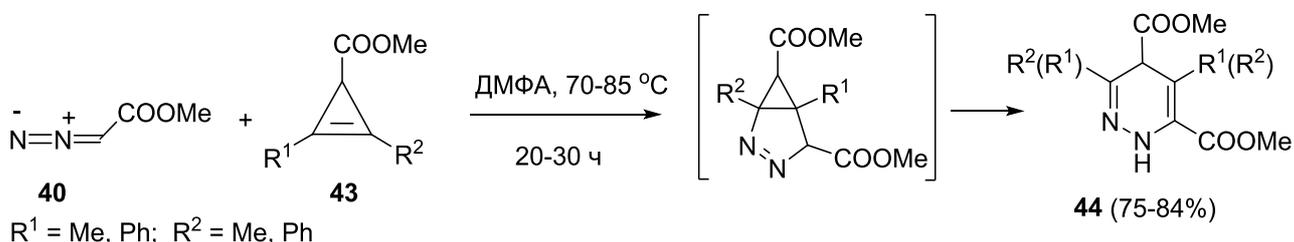
основных условиях завершается формированием 1,4-дигидропиридазина **42** с невысоким выходом (Схема 1.13).

Схема 1.13



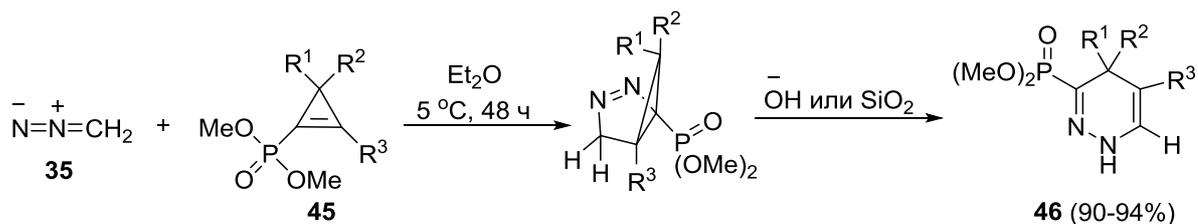
1,4-Дигидропиридазины **44** были синтезированы при взаимодействии диазоацетата **40** с 2,3-дизамещенными циклопропенкарбоксилатами **43** (Схема 1.14) [40]. В случае несимметрично замещенных циклопропенов **43** ($\text{R}^1 \neq \text{R}^2$), реакция завершается образованием изомерных 1,4-дигидропиридазинов, соотношение которых определяется региоселективностью циклоприсоединения метилдиазоацетата по несимметрично замещенной двойной связи циклопропена.

Схема 1.14

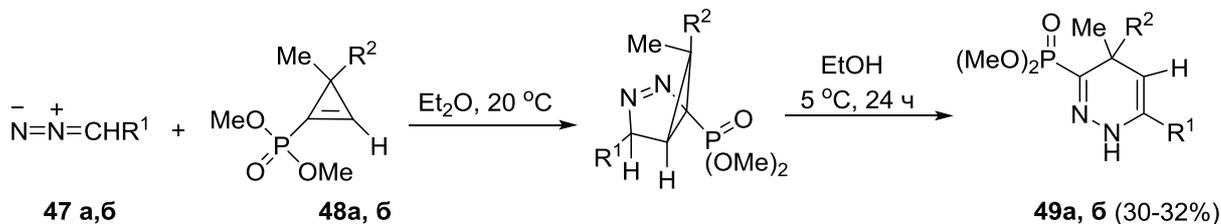


Фосфорсодержащие 1,4-дигидропиридазины **46** могут быть получены циклоприсоединением диазометана **35** к циклопропенфосфонатам **45** также через промежуточный циклоаддукт, который изомеризуется в присутствии оснований или при хроматографировании на силикагеле (Схема 1.15) [41]. В этой же работе с невысокими выходами были синтезированы дигидропиридазиновые карбоксилаты **49a** и бисфосфонаты **49b** реакцией эфиров диазоуксусной (**47a**) или диазофосфоновой (**47b**) кислот с циклопропенами **48** (Схема 1.15).

Схема 1.15



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{Me}, t\text{-Bu}; \text{R}^3 = \text{H}, \text{Me}$

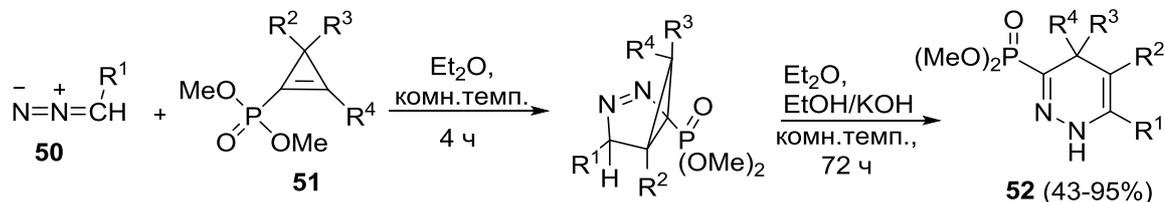


а) $\text{R}^1 = \text{COOEt}; \text{R}^2 = \text{Me}, t\text{-Bu};$

б) $\text{R}^1 = \text{PO}(\text{OMe})_2; \text{R}^2 = \text{Me}, t\text{-Bu}$

Подобно бисфосфонатам **496**, бисфосфонаты 1,4-дигидропиридазина **52** похожего строения получены с хорошими выходами в работе [42] по той же реакции и приблизительно в тех же условиях (Схема 1.16).

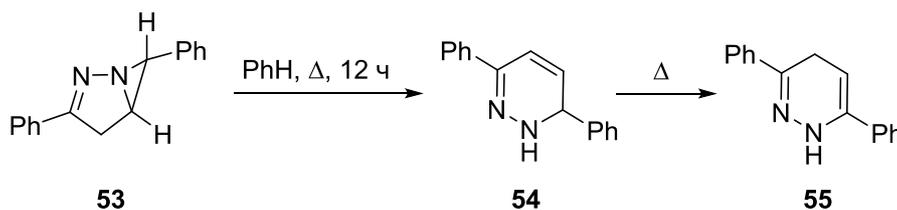
Схема 1.16



$\text{R}^1 = \text{PO}(\text{Ph})_2, \text{CO}_2t\text{-Bu}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^3 = \text{Me}; \text{R}^4 = \text{Me}, t\text{-Bu}$

Показано, что при проведении термоллиза диазобикало[3.1.0]гексена **53** наблюдается образование 1,6-дигидропиридазина **54**, который при дальнейшем нагревании реакционной смеси превращается в 1,4-дигидропиридазин **55** (выход не указан, Схема 1.17) [43].

Схема 1.17



Как было показано выше, реакция диазоалканов с циклопропенами обеспечивает, как правило, двухстадийный (образование циклоаддукта и его рециклизация) синтез 1,4-дигидропиридазинов и их функционализированных производных. Использование гидроксидов/алкоксидов щелочных металлов или кислот необходимо для изомеризации промежуточных циклоаддуктов. Однако реакция подразумевает использование весьма специфических и взрывоопасных реагентов (диазометан и его производные) и обладает узким субстратным охватом.

1.2. Реакции дикарбонильных соединений с гидразинами

Одним из подходов к синтезу 1,4-дигидропиридазинов является конденсация 1,4-дикарбонильных соединений с гидразинами [44]. Первые данные были получены Т. Кертисом [45] на примере реакции диэтил-1,2-диацетилсукцината с гидразин гидратом, после чего началось интенсивное изучение этой реакции.

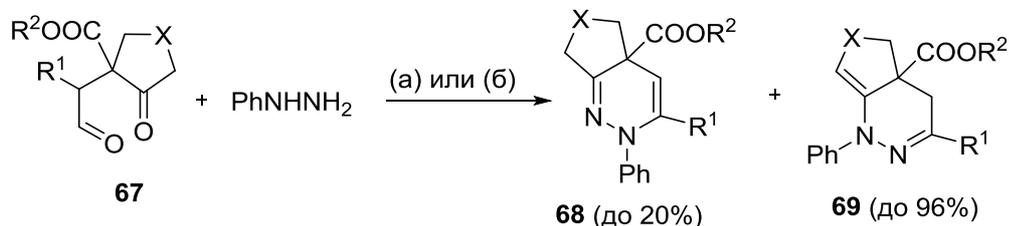
На основе реакции энантиомерно чистых дикетонов **56** с гидразин гидратом предложен синтез хиральных 4,4-дизамещенных 4,5-дигидропиридазинов **57**, которые самопроизвольно изомеризуются в 1,4-дигидропиридазины **58** с высокими выходами (Схема 1. 18) [46].



Разработан метод синтеза цианозамещенных 1,4-дигидропиридазинов **60** из дикетонов **59** и гидразинов (Схема 1.19) [47].

В случае дикетонов **67** была реализована их циклизация с фенилгидразином без выделения промежуточно образующихся гидразонов. В результате были выделены региоизомеры **68** и **69** (Схема 1.22).

Схема 1.22



а) 1.5 экв. PhNHNH₂, 0.5 экв. AcOH, CH₂Cl₂, 23 °С, 3 ч, 0.5 экв. ТФУК, 23 °С, 2.5 ч;

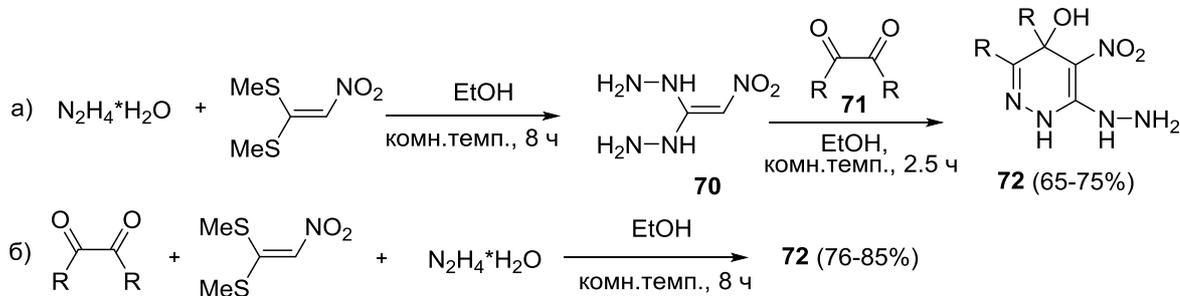
б) 1.1 экв. PhNHNH₂, 0.6 экв. ТФУК, CH₂Cl₂, 23 °С, 3 ч;

X = -CH₂-, -CH₂CH₂-, O, CH₂S, CH₂N(Boc), CH₂N(Cbz);

R¹ = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2,4-(MeO)₂C₆H₃; R² = Me, Et

Осуществлен однореакторный некаталитический синтез замещенных дигидропиридазинов **72** взаимодействием 1,2-дикетонов **71** с бисгидразином **70**, образующимся *in situ* из гидразина и 1,1-бис(метилтио)-2-нитроэтилена (Схема 1.23) [50].

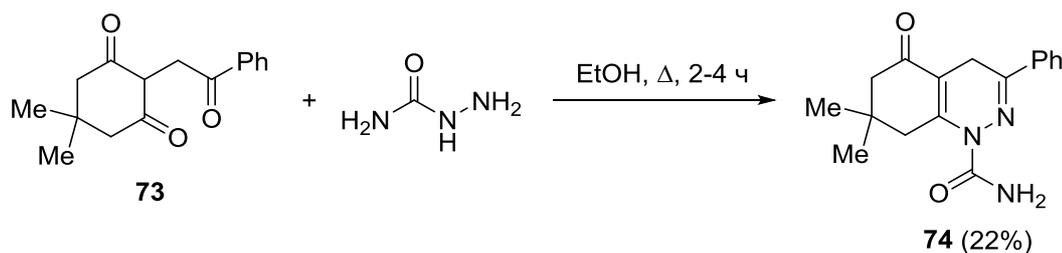
Схема 1.23



R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 3-NO₂-4-ClC₆H₃, 2-Cl-5-NO₂C₆H₃, 3-MeO-4-NO₂C₆H₃, 3-NO₂-4-MeOC₆H₃, 3-NO₂-4-BrC₆H₃

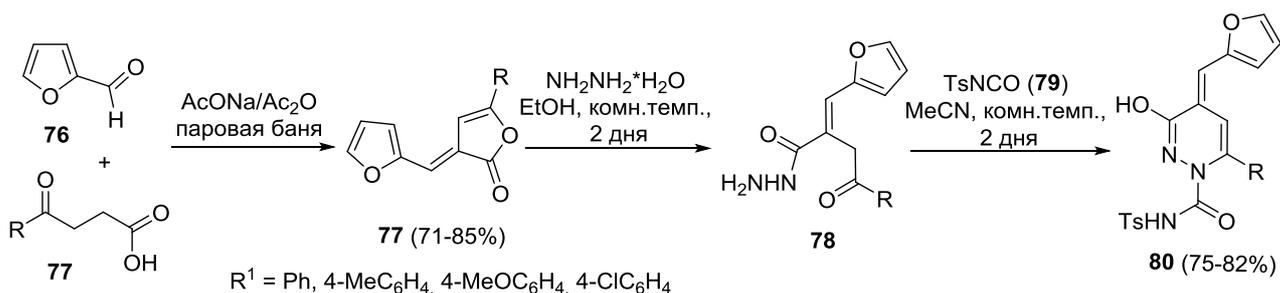
В реакции 1,4-дикетонов **73** с семикарбазидом соответствующий 1-карбоксамидпиридазин **74** был получен с выходом лишь 22% (Схема 1.24) [51].

Схема 1.24



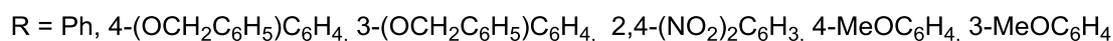
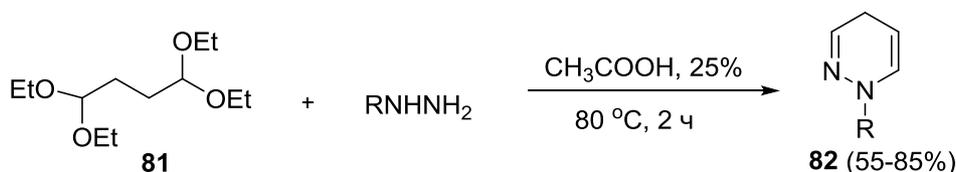
1-Карбоксамиды 1,4-дигидропиридазина **80** были также синтезированы в три стадии из фуран-2-карбальдегида **75** и 3-ароилпропионовой кислоты **76**: конденсация в условиях реакции Перкина, гидразинолиз промежуточных 2-(3*H*)-фуранонон **77** и реакция гидразидов **78** с тозилизоцианатом **79** (Схема 1.25) [52, 53].

Схема 1.25



Описана кислотнo-каталитическая циклизация бис(диэтилацеталей) сукциналдегида **81** с арилгидразинами в 1,4-дигидропиридазины **82** (Схема 1.26) [54].

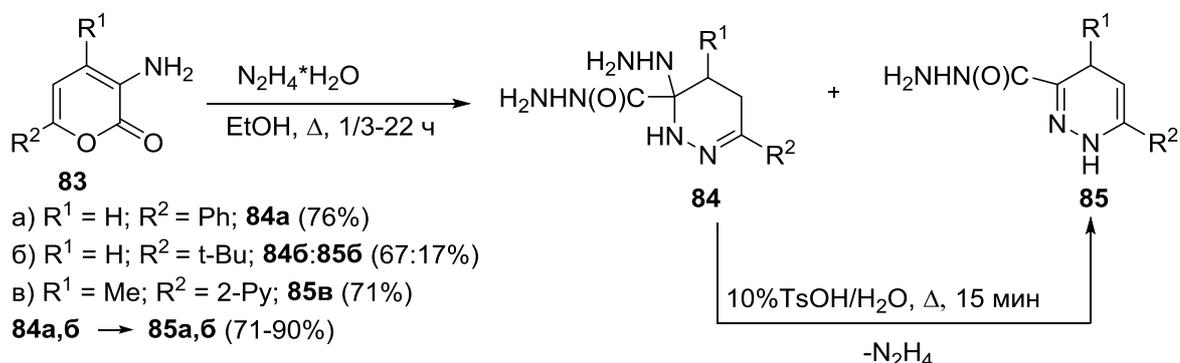
Схема 1.26



Показано, что пираноны **83** реагируют с гидразин гидратом с образованием тетрагидропиридазинов **84** и 1,4-дигидропиридазинов **85**.

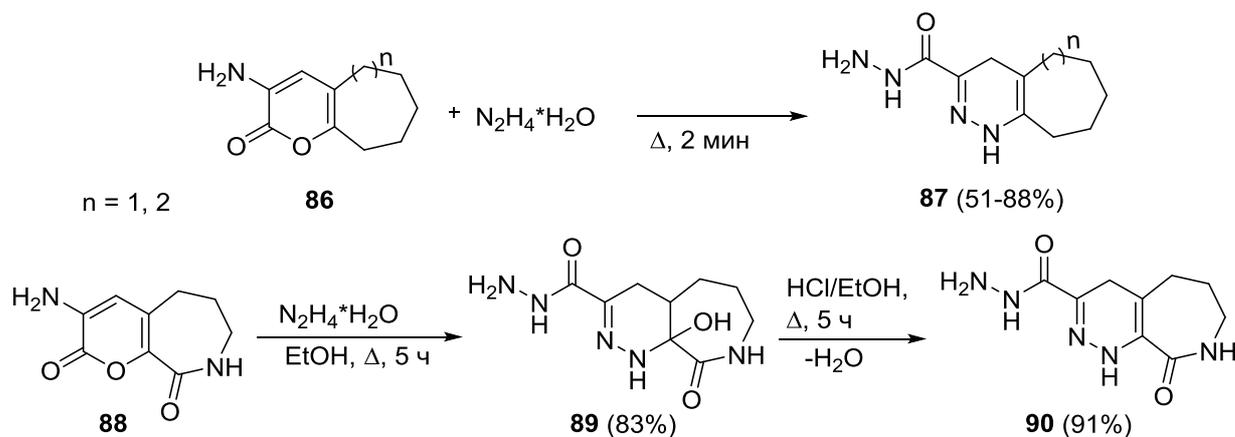
Выделенные тетрагидропиридазины **84a,б** при нагревании с кислотой затем были превращены в 1,4-дигидропиридазины **85a,б** (Схема 1.27) [55].

Схема 1.27



Аннелированные пираноны **86, 88** так же успешно вступают в реакцию с гидразин гидратом, образуя 1,4-дигидропиридазины **87** и **90** (Схема 1.28) [55].

Схема 1.28

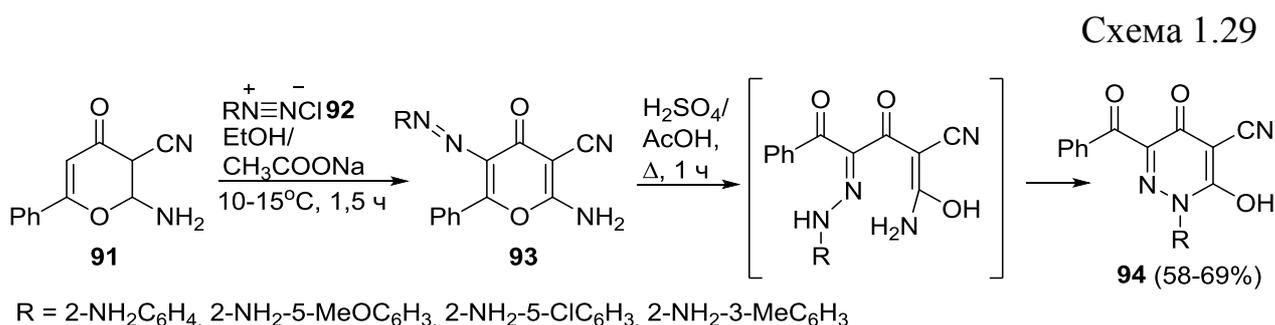


Таким образом, как было показано выше, не все реакции дикарбонильных соединений с гидразинами протекают так просто, как это принято считать. Как подчеркивалось, в обзорах по химии дигидропиридазинов [17, 26] в зависимости от условий реакции и структурных факторов часто возникают проблемы хемо- и региоселективности. Первые связаны с одновременным образованием моно- и бисгидразонов, *N*-аминопирролов и 1,4-дигидропиридазинов, а последние обусловлены различной реакционной способностью карбонильных групп несимметричных 1,4-дикарбонильных соединений.

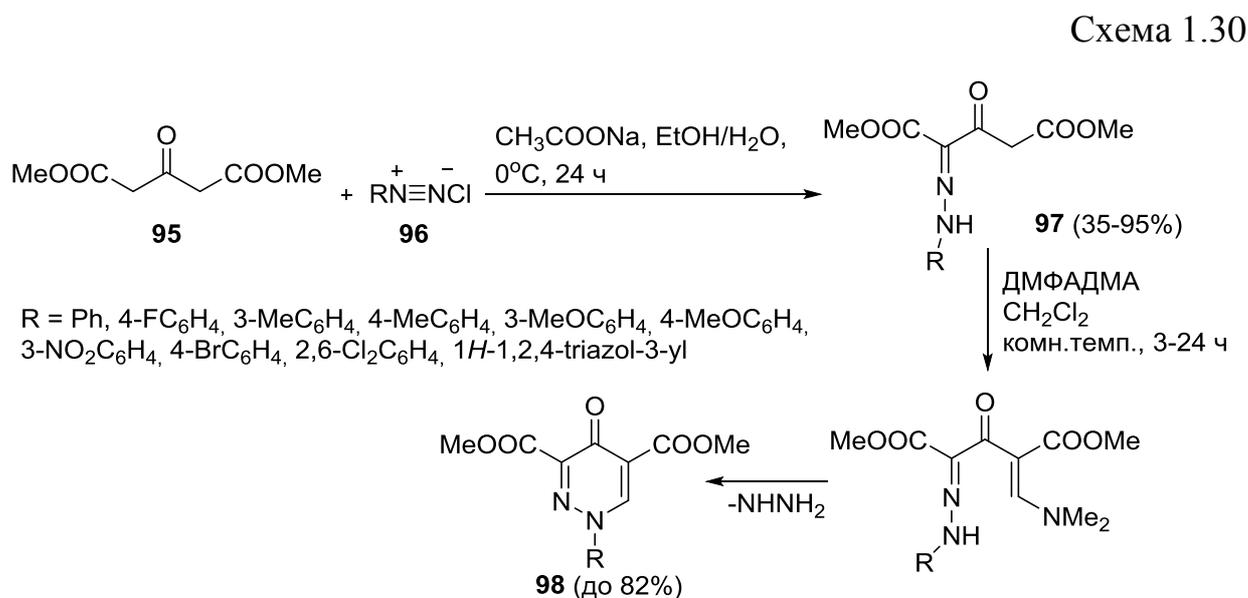
1.3. Реакции карбонильных соединений с солями арилдиазония

Еще одним подходом к производным 1,4-дигидропиридазинов является реакция карбонильных соединений с солями арилдиазония, ключевые стадии механизма которой аналогичны реакции дикарбонильных соединений с замещенными гидразинами: образование аддукта и его циклизация.

Одним из примеров является внутримолекулярная рециклизация 4-оксопиранов **91** в присутствии кислот (Схема 1.29) [56].

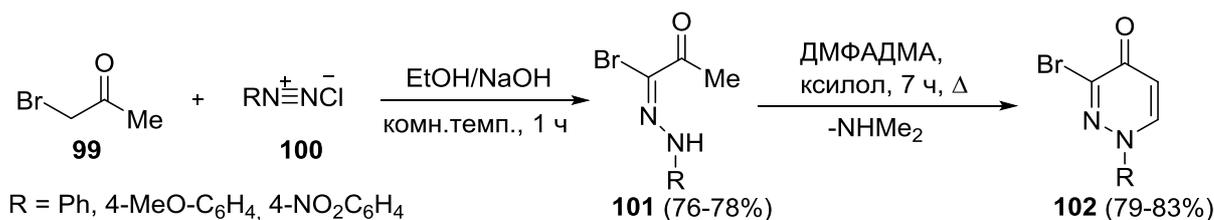


1,4-Дигидропиридазины **98** получены взаимодействием ацетон-1,3-дикарбоксилата **95** с солями арилдиазония **96** в присутствии ДМФАДМА (Схема 1.31) [57].



Из бромацетона **99** и солей арилдиазония **100** получены пиридазины **102**, также через образование первичного аддукта **101** (Схема 1.31) [58].

Схема 1.31



Двухстадийный синтез 1,4-дигидропиридазинов по Схемам 1.29-1.31 сопряжен с использованием взрывоопасных солей арилдиазония, кроме того, в каждом случае необходимо выделение промежуточного гидразона, что, безусловно, усложняет данный подход.

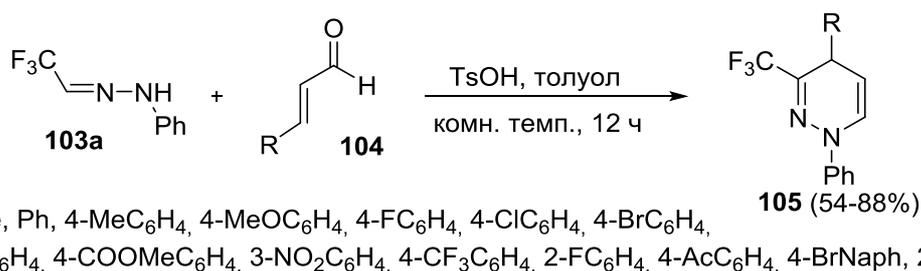
1.4. Псевдо реакция Михаэля

1.4.1. Реакции присоединения гидразонов к активированным алкенам

Одним из подходов к построению пиридазинового кольца является реакция Михаэля, включающая присоединение гидразонов к активированным алкенам.

Так, гидразон **103a** вступает в реакцию с α,β -ненасыщенными альдегидами **104** в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (TsOH) с образованием 1,4-дигидропиридазинов **105** (Схема 1.32) [59].

Схема 1.32



Эта реакция в дальнейшем была применена для асимметрического синтеза 1,4-дигидропиридазинов **106** и **108** с использованием хиральной фосфорной кислоты (Схема 1.33) [60] или хирального амина (Схема 1.34) [61].

Схема 1.33

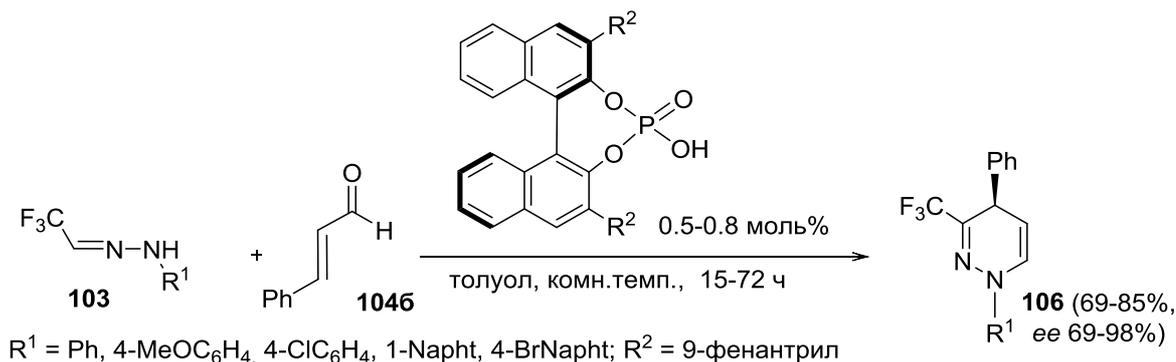
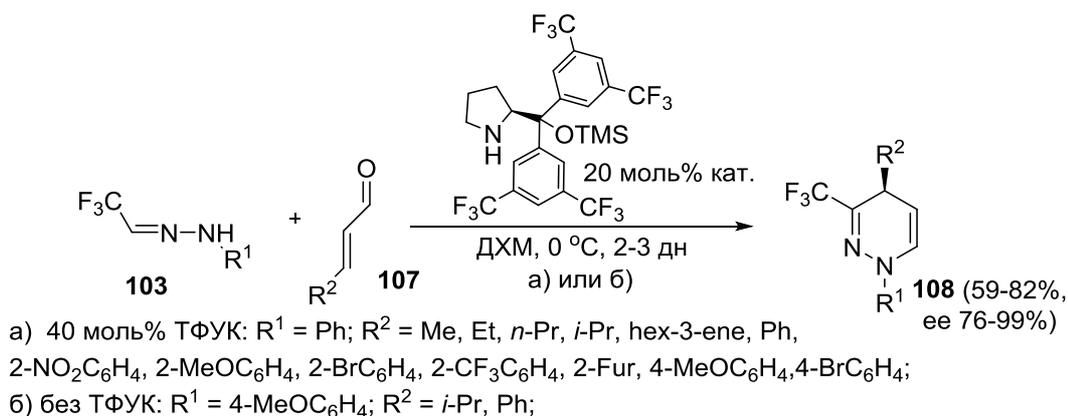
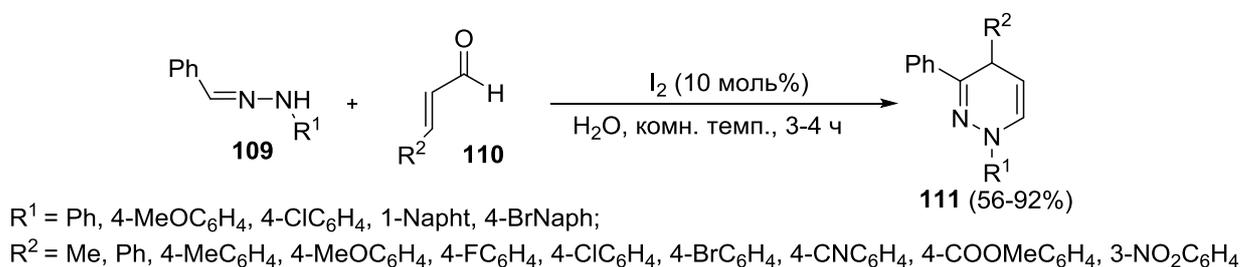


Схема 1.34



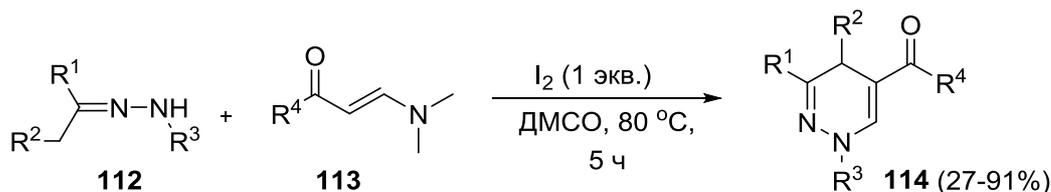
Разработан эффективный и экологически чистый синтез 1,4-дигидропиридазинов **111** из бензилиденгидразинов **109** и α,β -ненасыщенных альдегидов **110**, протекающий в воде в присутствии молекулярного иода (Схема 1.35) [62].

Схема 1.35



Молекулярный иод также использовался как катализатор в синтезе 1,4-дигидропиридазинов **114** путем присоединения гидразинов **112** к енаминонам **113** (Схема 1.36) [63].

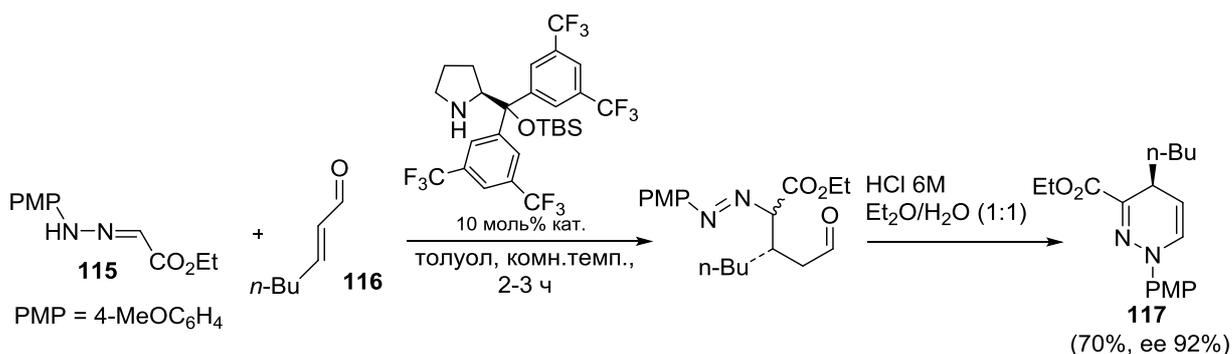
Схема 1.36



$\text{R}^1 = \text{Me, Ph, 4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{4-FC}_6\text{H}_4, \text{4-ClC}_6\text{H}_4, \text{4-BrC}_6\text{H}_4, \text{2-MeC}_6\text{H}_4, \text{3-MeC}_6\text{H}_4, \text{4-MeC}_6\text{H}_4, \text{4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{Napht, Fur, 2-Th};$
 $\text{R}^2 = \text{H, Me, Ph}; \text{R}^3 = \text{Ph, COPh, Ts, 4-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2, \text{4-BrC}_6\text{H}_4\text{SO}_2, \text{4-MeOC}_6\text{H}_4\text{SO}_2;$
 $\text{R}^4 = \text{Me, Ph, Napht, Fur, 2-Th, 4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, \text{4-FC}_6\text{H}_4, \text{3-FC}_6\text{H}_4, \text{2-FC}_6\text{H}_4, \text{4-ClC}_6\text{H}_4, \text{4-BrC}_6\text{H}_4, \text{4-MeC}_6\text{H}_4, \text{4-MeOC}_6\text{H}_4$

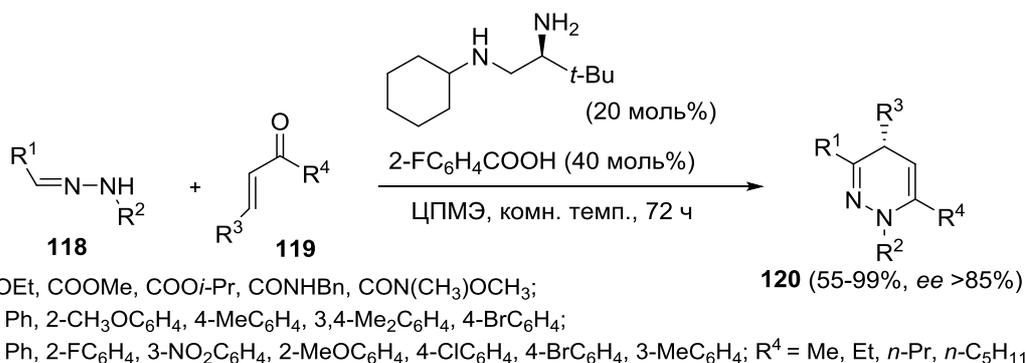
Энантиомерно чистый 1,4-дигидропиридазин **117** получен присоединением гидразона **115** к гептеналу **116** в присутствии хирального амина (Схема 1.37) [64].

Схема 1.37



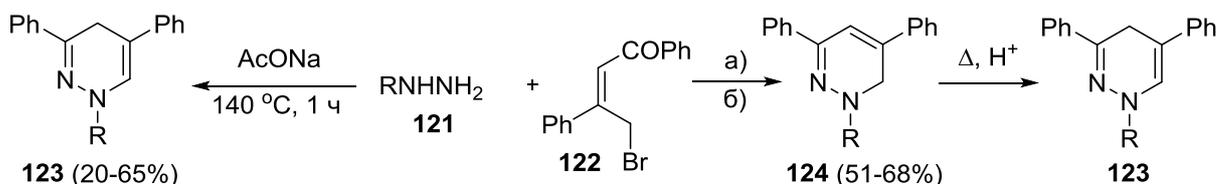
Показано, что гидразоны **118** вступают в реакцию с енонами **119**, катализируемую солью хирального диамина, с образованием 1,4-дигидропиридазинов **120** (Схема 1.38) [65, 66].

Схема 1.38



Реакция арилгидразинов **121** с γ -броменонами **122** завершается, в зависимости от условий, образованием 1,4- (**123**) или 1,6-дигидропиридазинов **124** (Схема 1.39) [67]. Показано, что при нагревании в протонных растворителях 1,6-дигидропиридазин **124** претерпевает таутомерное превращение в 1,4-дигидропиридазин **123**.

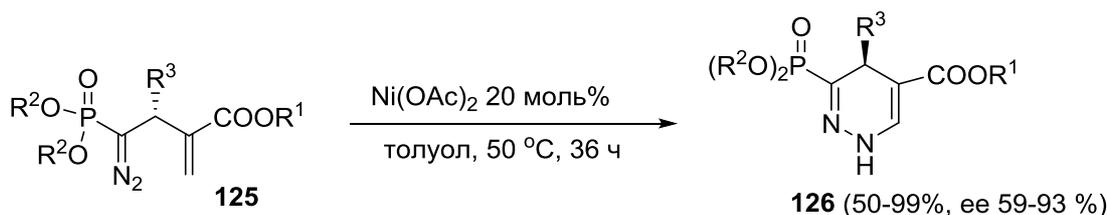
Схема 1.39



R = Ph, 4-NO₂C₆H₄; а) EtOH/AcOH (3:2), 10 ч, комн. темп.; б) CH₃NO₂, 30 мин, Δ

Разработан синтез фосфорильных производных-1,4-дигидропиридазинов **126** путем внутримолекулярной реакции *аза*-Михаэля (Схема 1.40) [68].

Схема 1.40



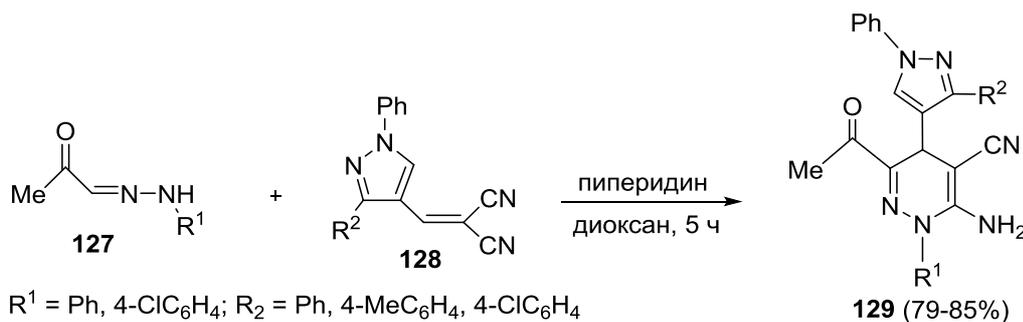
R¹ = Me, Et, *t*-Bu; R² = Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu;

R³ = Ph, 3-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 3-MeOC₆H₄,

4-MeOC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-*i*-PrC₆H₄, 2-Th, 1-Napht, 2-Napht

Показано, что гидразоны **127** при взаимодействии с 4-винилпиразолами **128** образуют 1,4-дигидропиридазин-пиразольные ансамбли **129** (Схема 1.41) [69, 70].

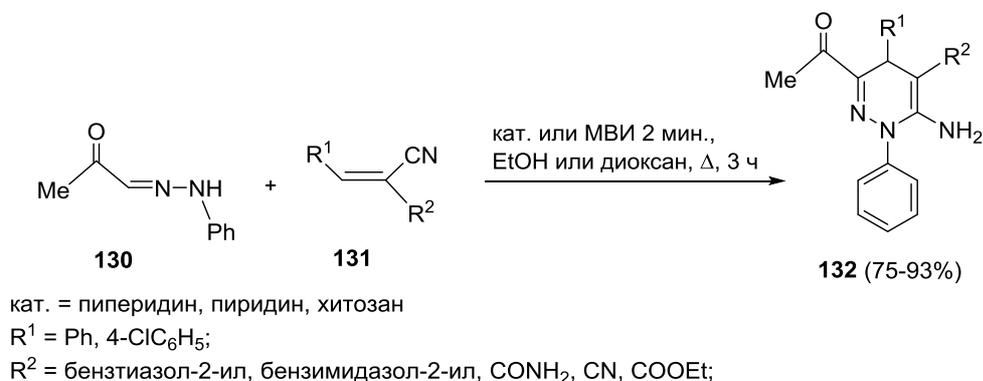
Схема 1.41



R¹ = Ph, 4-ClC₆H₄; R₂ = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄

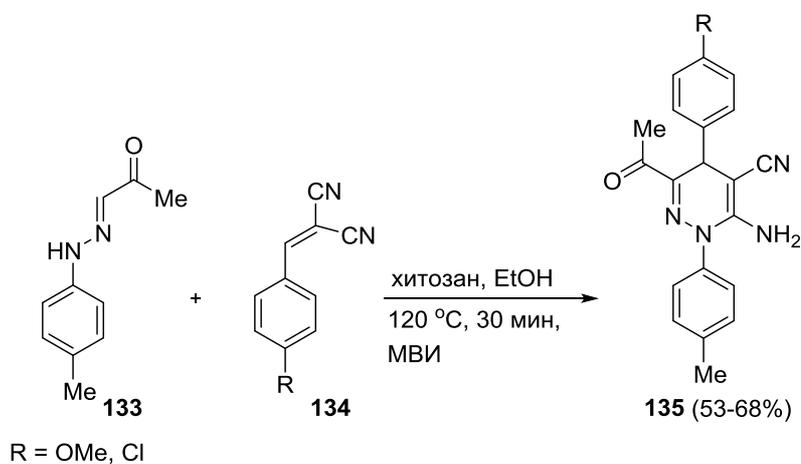
Описан эффективный синтез функционализированных 1,4-дигидропиридазинов **132** из арилгидразонов **130** и алкенонитрилов **131** (Схема 1.42) [71, 72].

Схема 1.42



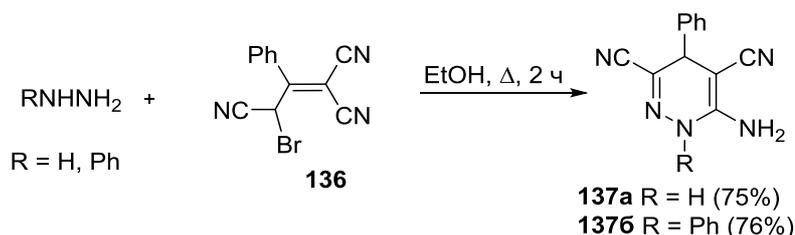
Таким же способом получены 1,4-дигидропиридазины **135** при микроволновом облучении с использованием хитозана в качестве катализатора (Схема 1.43) [73].

Схема 1.43



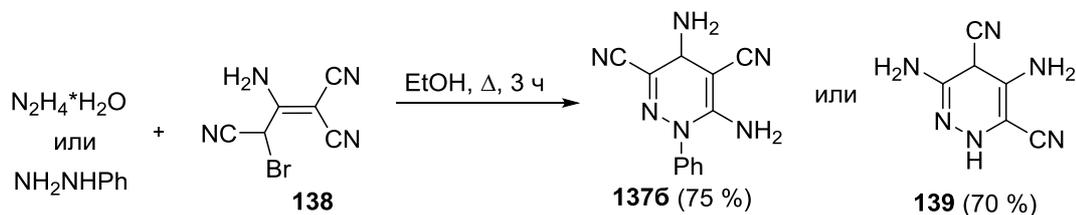
Описан селективный синтез 6-амино-1,4-дигидропиридазин-3,5-дикарбонитрилов **137a,б** [74] (Схема 1.44).

Схема 1.44



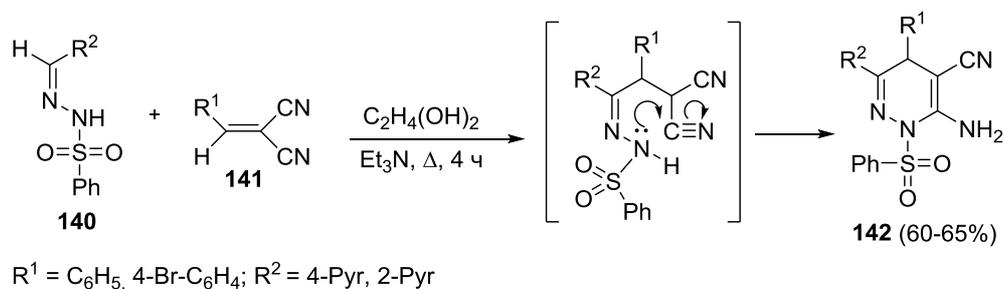
По той же реакции получены 1,4-дигидропиридазины **1376** и **139** (Схема 1.45) [75].

Схема 1.45



Полифункциональные *N*-защищенные 1,4-дигидропиридазины **142** синтезированы из гидразонов **140** и арилиденмалонитрилов **141** по типу реакции Михаэля с последующей циклизацией аддукта (Схема 1.46) [76].

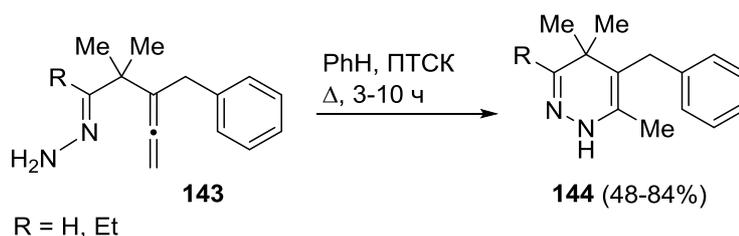
Схема 1.46



$R^1 = C_6H_5, 4-Br-C_6H_4; R^2 = 4-Pyr, 2-Pyr$

Описана термическая циклизация алленовых производных гидразона **143** в 1,4-дигидропиридазины **144** (Схема 1.47) [77].

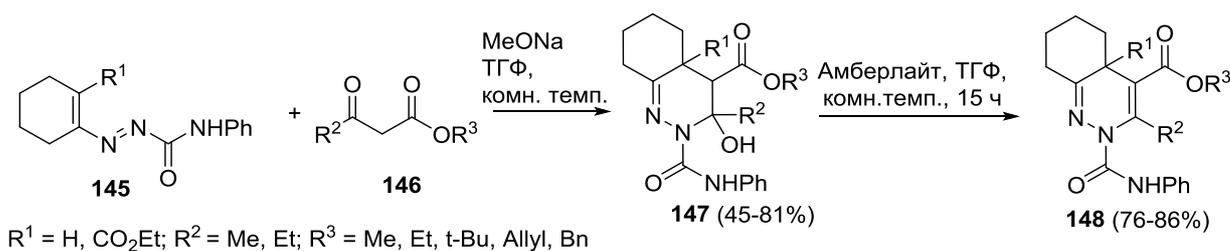
Схема 1.47



$R = H, Et$

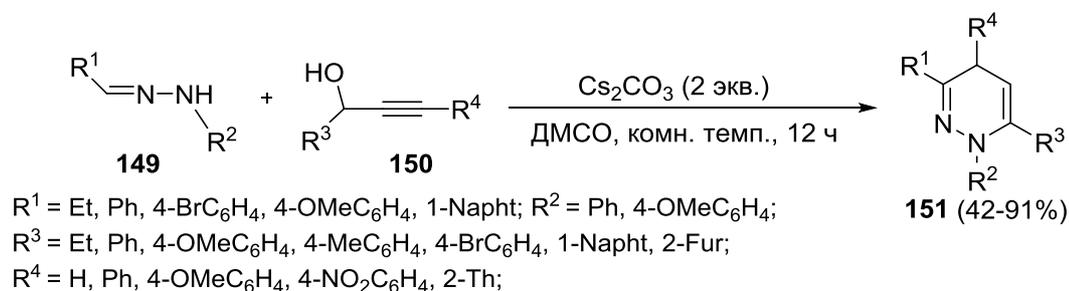
Синтез аннелированных 1-карбоксамидов 1,4-дигидропиридазинов **148** был осуществлен путем дегидратации 6-гидрокси-1,4,5,6-тетрагидропиридазинов **147**, полученных, в свою очередь, из алкил-2-кетозэфиров **146** и циклогексенил-1-диазенов **145** (Схема 1.26) [78].

Схема 1.48



Полиариллированные 1,4-дигидропиридазины **151** синтезированы присоединением гидразонов **149** к вторичным пропаргиловым спиртам **150** в присутствии карбоната цезия (Схема 1.49) [79].

Схема 1.49

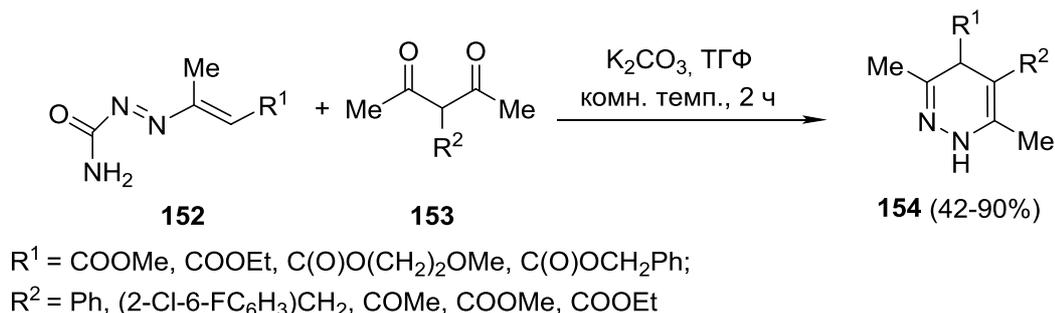


Подход к получению 1,4-дигидропиридазинов с использованием реакции типа Михаэля является одним из наиболее общих и удобных на сегодняшний день. Его единственным существенным ограничением является использование исключительно активированных алкенов, алленов и алкинов.

1.4.2. Реакции 1,2-диаза-1,3-бутадиенов с карбонильными соединениями

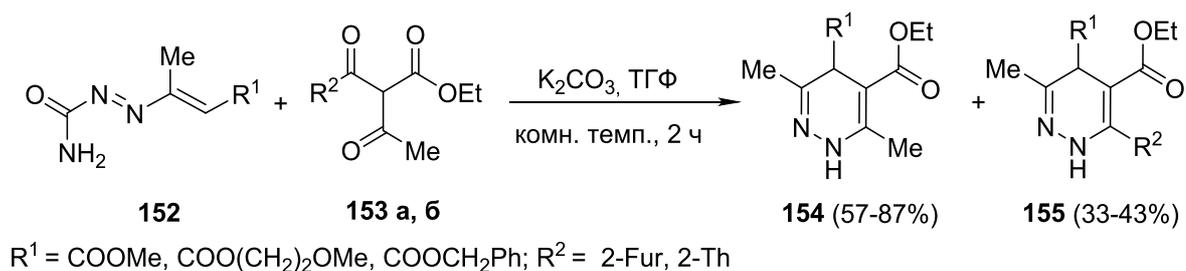
Для конструирования функционализированных дигидропиридазинов **154** использовалась реакция 1-аминокарбонил-1,2-диаза-1,3-бутадиенов **152**, выступающих в качестве гетеродиеновых систем, с ди- и трикарбонильными соединениями **153** (Схема 1.50) [80, 81].

Схема 1.50



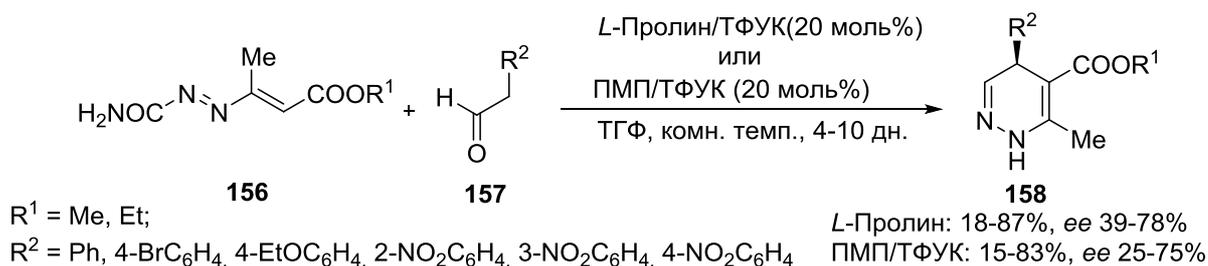
В тех же условиях реакция азабутадиенов **152** с 2-фуроил- (**153a**) или 2-теноил- (**153b**) производными дикетонов протекает с образованием, наряду с ожидаемыми продуктами **154** эквимольного количества пиридазинов **155** (Схема 1.51).

Схема 1.51



Для получения оптически активных 1,4-дигидропиридазинов **158** использована реакция азабутадиенов **156** с альдегидами **157** (Схема 1.52) [82, 83]. В качестве катализатора применялись системы на основе оптически активных аминов [*L*-пролин или (*S*)-(+)-1-(2-пирролидилметил)пирролидин (ПМП)] и трифторуксусной кислоты (ТФУК). В обоих случаях были получены целевые 1,4-дигидропиридазины с хорошими выходами и, в ряде случаев, высокой энантиоселективностью.

Схема 1.52

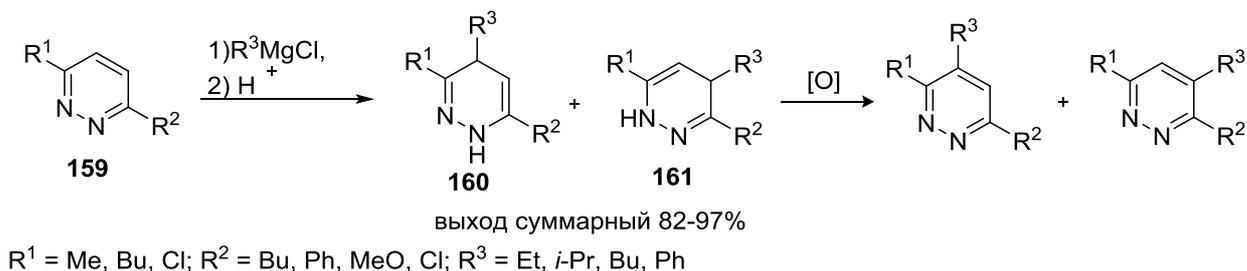


Отметим, что для получения целевых 1,4-дигидропиридазинов на основе реакции 1,2-диаза-1,3-бутадиенов с карбонильными соединениями необходим строгий подбор условий, при этом процесс не всегда эффективен (в ряде случаев, выходы невысокие). Кроме того, как было показано выше, часто наблюдается нарушение селективности (см. Схему 1.51), что связано с равной вероятностью замыкания пиридазинового кольца по двум различным ацильным группам.

1.5. Восстановительное присоединение к пиридазинам

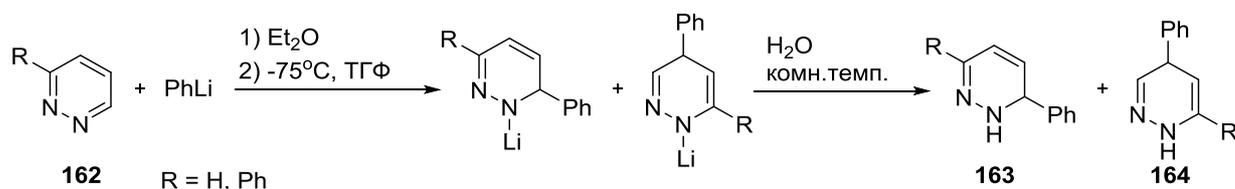
Показано, что присоединение реактивов Гриньяра к 3,6-дизамещенным пиридазинам **159** происходит по положениям 4, 5 и приводит к смеси изомерных 1,4-дигидропиридазинов **160** и **161**, которые затем окисляются до соответствующих пиридазинов (Схема 1.53) [84-87].

Схема 1.53



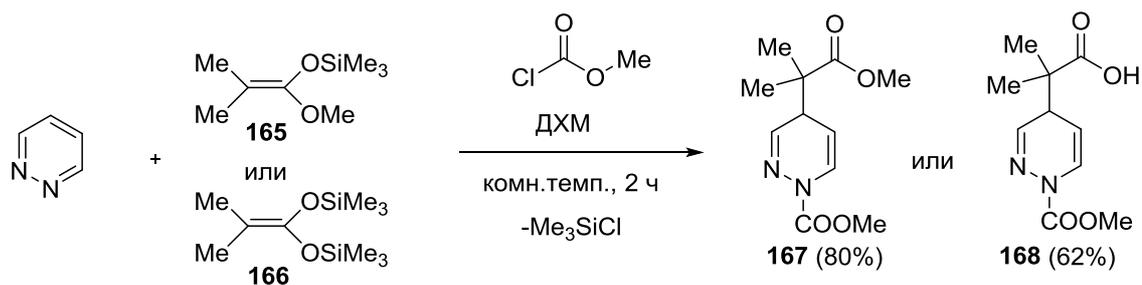
При фенилировании пиридазинов **162** фениллитием образуется изомерная смесь 1,4-(**164**) и 1,6-(**163**) дигидропиридазинов в соотношении 1:4 (Схема 1.54, выходы не указаны) [88].

Схема 1.54



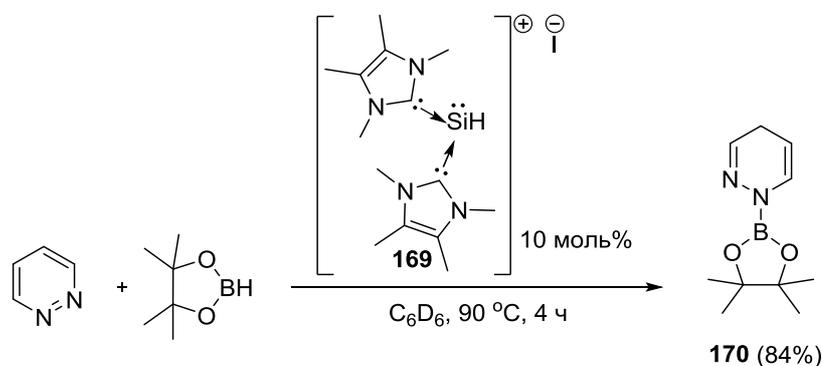
Устойчивые дигидропиридазины **167** и **168** получены обработкой пиридазина (триметилсилил)ацетальями **165** и **166** в присутствии метилхлорформиата (Схема 1.55) [89].

Схема 1.55



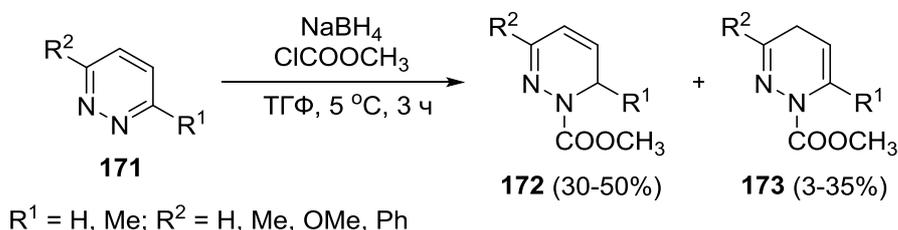
Показано, что 1,4-дигидропиридазин **170** образуется при гидроборировании пиридазина при катализе карбеновым комплексом **169** (Схема 1.56) [90].

Схема 1.56



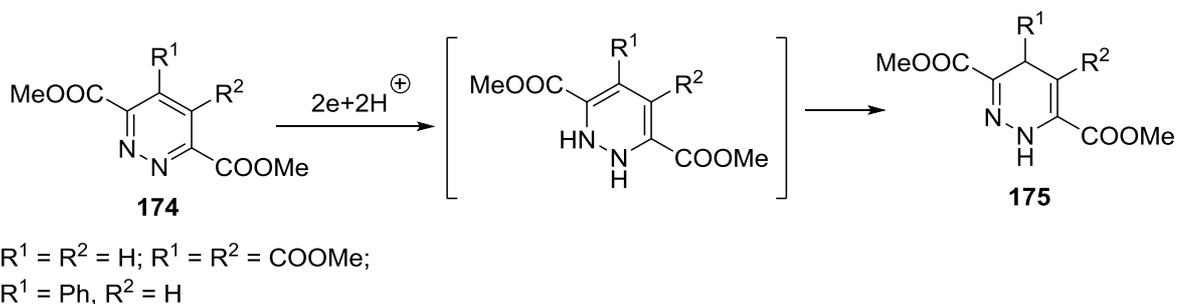
Известно восстановление пиридазинов **171** боргидридом натрия в присутствии метилхлорформиата до 1,6-(**172**) и 1,4-(**173**) дигидропиридазинов (Схема 1.57) [91].

Схема 1.57



Показано, что электрохимическое восстановление пиридазинов **174** приводит к 1,2-дигидропиридазинам, которые затем изомеризуются в 1,4-дигидропроизводные **175** (Схема 1.58) [92].

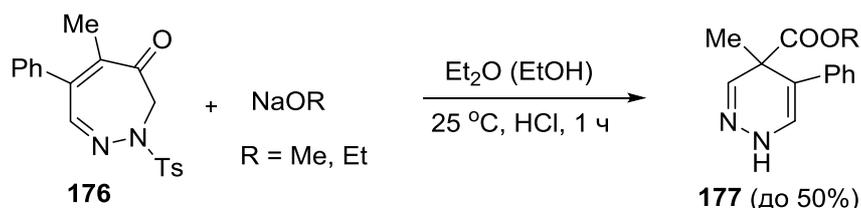
Схема 1.58



1.6. Другие синтезы

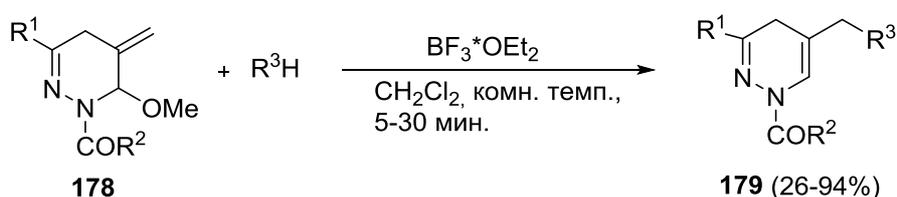
Рециклизация диазепинона **176** в 1,4-дигидропиридазины **177** под действием алкоксидов натрия протекает с уменьшением цикла (Схема 1.59) [93].

Схема 1.59



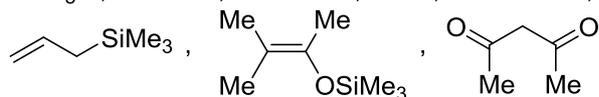
Экзотические 1,4-дигидропиридазины **179** получены присоединением нуклеофилов к 5-метилен-1,4,5,6-тетрагидропиридазинам **178** по типу реакции Манниха (Схема 1.60) [94].

Схема 1.60



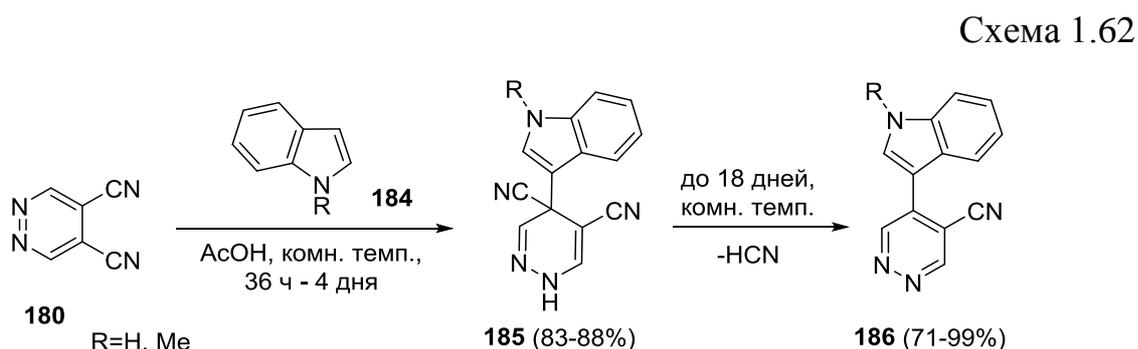
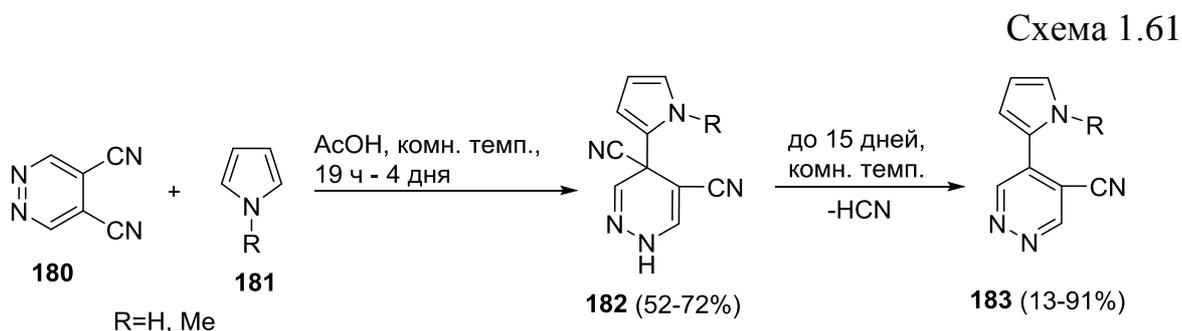
$R^1 = Ph, 4-BrC_6H_4, 4-NO_2C_6H_4, COOEt; R^2 = OMe, OEt, NHPh, OCH_2(4-OMeC_6H_4);$

$R^3 = Et_3Si, NH-indol, NMe-indol, 2-Fur, 5'-Me-2-Fur,$

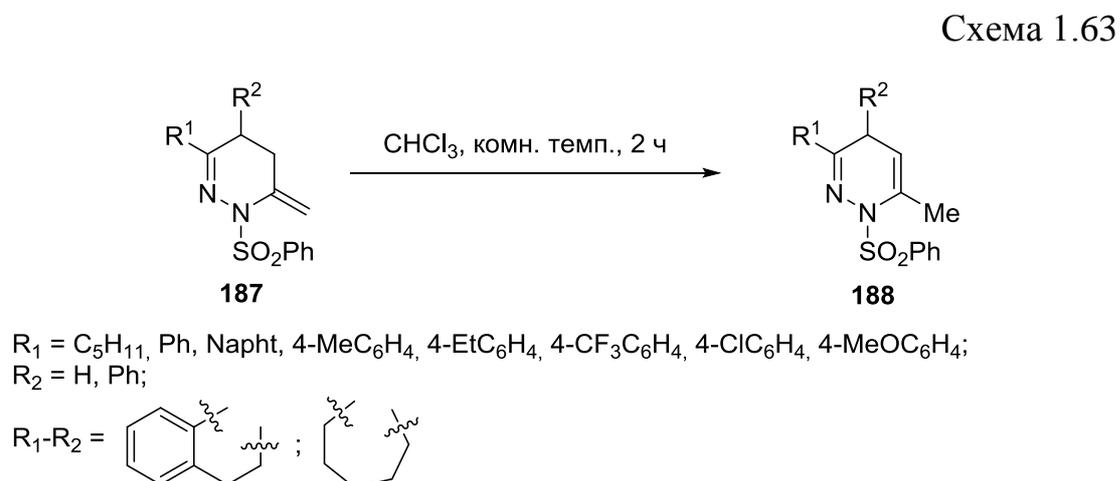


Реакцией 4,5-дицианопиридазинов **180** с пирролами **181** и индолами **184** получены пирролил(**183**)- и индолил(**186**)-пиридазины через

соответствующие 1,4-дигидропиридазиновые интермедиаты **182** (Схема 1.61) и **185** (Схема 1.62) [95].



Описана кислотно-каталитическая изомеризация (следовые количества HCl в растворителе) 6-метилена-1,4,5,6-тетрагидропиридазинов **187** в 1,4-дигидропиридазины **188** с количественным выходом (Схема 1.63) [96].



1.7. Заключение

Из рассмотренных литературных данных следует, что на сегодняшний день разработано много разнообразных синтезов синтетически и фармакологически ценных 1,4-дигидропиридазинов. Некоторые из существующих подходов основаны на использовании труднодоступных (иногда взрывоопасных) исходных реагентов, в ряде случаев требуется активация субстратов функциональными группами или применение катализаторов различной природы. Следует отметить, что зачастую описанные синтезы подразумевают проведение трудоемкого процесса, связанного с необходимостью выделения промежуточных продуктов, часто возникают проблемы хемо- и региоселективности процесса.

Несмотря на успешные усилия, направленные на получение 1,4-дигидропиридазинов и расширение их структурного разнообразия, постоянно развивающаяся химия и появление новых областей применения этого важного класса соединений, все еще требует разработки более селективных и универсальных синтетических подходов, основанных на простых и доступных реагентах и катализаторах.

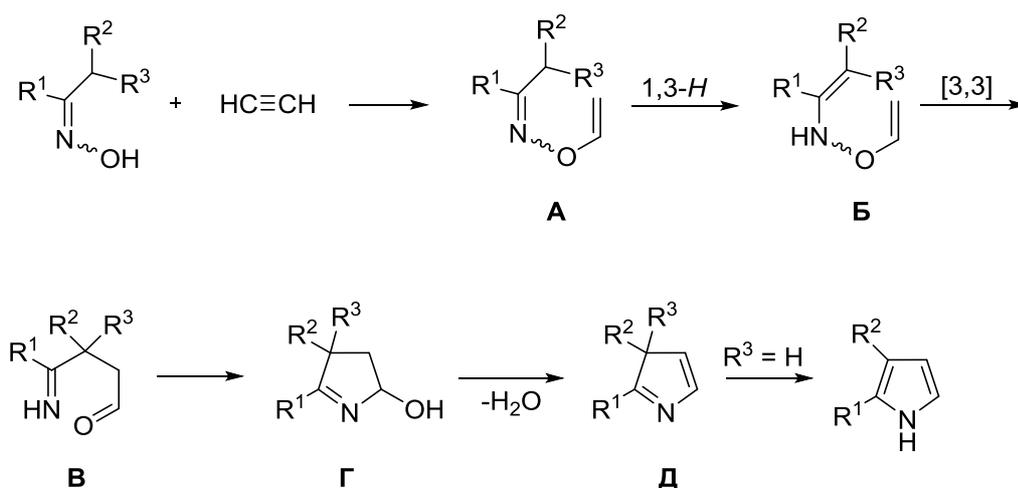
Изучению реакции 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов (аддуктов ацетилен и кетоксимов) с гидразинами и их производными и разработке на ее основе нового общего метода синтеза 1,4-дигидропиридазинов посвящена настоящая диссертация.

Глава 2. Кислотно-каталитическая рециклизация 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов под действием гидразинов и их производных: синтез 1,4-дигидропиридазинов (обсуждение результатов)

2.1. Синтез исходных 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов из кетоксимов и ацетилена

Как известно, кетоксимы с двумя или тремя С-Н-связями в α -положении к оксимной функции при взаимодействии с ацетиленом в суперосновных системах гидроксид щелочного металла диметисульфоксид образуют 1*H*-пирролы (классическая реакция Трофимова) [21, 97]. Тандемная последовательность сборки пирролов (Схема 2.1) включает прототропный сдвиг в *O*-винилкетоксимах **A** (первичных аддуктах ацетилена и кетоксимов) с образованием *N,O*-диалкенилгидроксиламинов **Б**, которые претерпевают [3,3]-сигматропную перегруппировку в иминоальдегиды **В**. Внутримолекулярная нуклеофильная атака NH-функции на альдегидную группу сопровождается циклизацией в гидроксипирролины **Г**, дегидратация которых приводит к 3*H*-пирролам **Д**, которые далее изомеризуются в 1*H*-пирролы.

Схема 2.1



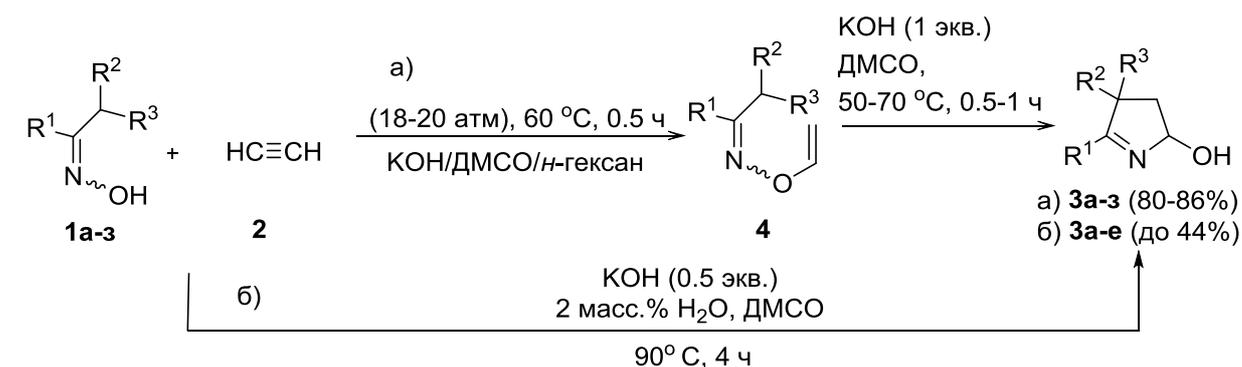
В случае кетоксимов, имеющих только одну С-Н-связь в α -положении к оксимной функции, тандемная последовательность обрывается на стадии

образования 3,3-дизамещенных 3*H*-пирролов **Д** вследствие невозможности их ароматизации без разрыва С-С-связи [98, 99].

Показано, что снижение основности системы МОН/ДМСО (М – щелочной металл) путем добавления воды позволяет предотвратить дальнейшее превращение 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов **Г** в соответствующие 3*H*-пирролы **Д**. На основании этого был разработан метод синтеза 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов **З** из кетоксимов **1**, содержащих только одну С-Н-связь в α -положении к оксимной функции, и ацетилена в системе КОН/ДМСО с добавкой 2 масс.% воды (Схема 2.2, путь б) [25]. Данный метод позволяет получать 5-гидрокси- Δ^1 -пирролины **З** при атмосферном давлении ацетилена в одну препаративную стадию (Схема 2.2, путь б).

Еще более привлекательным оказался двустадийный подход [24], включающий синтез *O*-винилкетоксимов **4** и их последующую перегруппировку в 5-гидрокси- Δ^1 -пирролины **З**. Такой метод позволяет легко возвращать непрореагировавший кетоксим на первой стадии и полностью исключает взаимодействие гидрокси-пирролинов с ацетиленом на второй стадии (Схема 2.2, путь а).

Схема 2.2



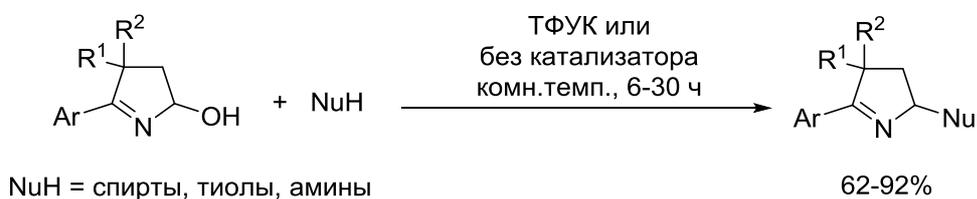
$\text{R}^1 = i\text{-Pr, Ph, } p\text{-Tol, 2,5-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2\text{-Fur};$
 $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me,}$
 $\text{R}^2\text{-R}^3 = (\text{CH}_2)_5$

5-Гидрокси- Δ^1 -пирролины – ценные носители пирролинового ядра, которые благодаря наличию гидроксильной группы могут быть использованы для дальнейшей модификации. Общепринято, что

гидроксипирролины являются нестабильными соединениями, поскольку они легко ароматизируются с выделением воды, давая стабильные 1*H*-пирролы. Стабильность синтезированных 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов **3** обусловлена наличием двух заместителей в положении 3 гетероциклического кольца, что препятствует их превращению в соответствующие 1*H*-пирролы.

Основываясь на синтетической и фармацевтической значимости функционализированных пирролинов [100-107], в лаборатории НГС ИрИХ СО РАН были инициированы исследования их функционализации путем реакций с различными нуклеофилами (Схема 2.3) [108]. Несмотря на наличие двух электрофильных центров: атом углерода, связанный с гидроксильной группой, и атом углерода иминной группы, реакция 5-гидроксипирролинов под действием *N*-, *O*- и *S*-нуклеофилов протекала селективно с образованием продуктов нуклеофильного замещения гидроксильной группы.

Схема 2.3



При изучении реакции 5-гидроксипирролинов с различными 1,3- (мочевина, этилендиамин, моноэтаноламин) и 1,4-бинклеофилов (гуанидин, тиомочевина, моноэтанттиоламин) были обнаружены либо продукты нуклеофильного замещения (для 1,3-бинкулеофилов), либо наблюдалось образование сложных неидентифицированных смесей, либо исходный гидроксипирролин был выделен в неизменном виде.

В случае использования гидразинов в качестве нуклеофилов, неожиданно была обнаружена рециклизация 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов в соответствующие 1,4-дигидропиридазины [109]. В данном случае нуклеофильная атака произошла по иминному атому углерода с раскрытием

пирролинового цикла. Открытие этой реакции стало отправной точкой представляемой диссертационной работы.

2.2. Синтез 1-алкил(арил)-1,4-дигидропиридазинов

2.2.1. Оптимизация условий синтеза на модельной реакции 5-гидрокси-3,3-диметил-2-фенил- Δ^1 -пирролина с фенилгидразином

Для поиска оптимальных условий синтеза 1,4-дигидропиридазинов в качестве модельной была выбрана реакция 5-гидрокси-3,3-диметил-2-фенил- Δ^1 -пирролина (**3a**) с фенилгидразином (**5a**). Как показано в таблице 1, 1,4-дигидропиридазин **6aa** был получен с выходом 34% в ацетонитриле в присутствии трифторуксусной кислоты (ТФУК, 10 моль%) при комнатной температуре (опыт 3) наряду с большим количеством неидентифицированных продуктов.

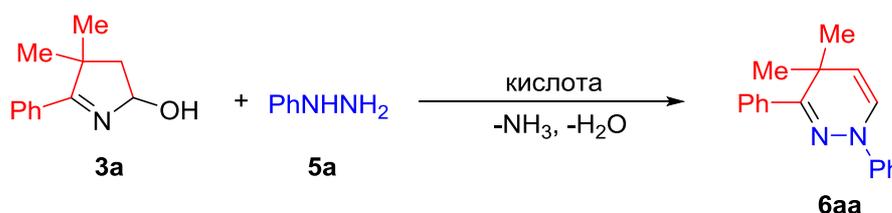
В отсутствие кислоты рециклизация **3a** под действием гидразина **5a** в ацетонитриле при комнатной температуре (опыт 1), а также при кипячении (опыт 2) практически не происходит. Селективность реакции по отношению к целевому продукту была значительно улучшена (выход **6aa** составил 75%) при кипячении с ТФУК (опыт 4). Постепенное уменьшение времени реакции от 3 ч до 0.5 ч позволило достичь наибольшего выхода **6aa** (89% за 1 ч, опыты 4-7), что косвенно указывает на низкую стабильность 1,4-дигидропиридазина при длительном нагревании в изученных условиях реакции. Увеличение концентрации ТФУК с 10 до 20 моль% привело к уменьшению выхода 1,4-дигидропиридазина **6aa** (84% опыт 9). При использовании 5 моль% ТФУК (опыт 8), а также 10 моль% трифторсульфоновой кислоты (опыт 10) или 10 моль% *n*-толуолсульфокислоты (опыт 11), выход **6aa** уменьшался (71, 72 и 56%, соответственно).

Среди протестированных растворителей, наилучшие результаты были получены в ацетонитриле, в то время как в других растворителях (бензол, этанол и диметилсульфоксид) были получены более низкие выходы целевого

продукта (опыты 12-14). Таким образом, в качестве оптимальных были определены следующие условия: эквимольное соотношение пирролина **3a** и фенилгидразина **5a**, ацетонитрил, ТФУК (10 моль%), кипячение в течение 1 ч (опыт 6).

Таблица 1

Оптимизация условий синтеза 1,4-дигидропиридазина **6aa^a**



Опыт	Катализатор (моль%)	Растворитель	Температура (°C)	Время (ч)	Выход 6aa (%) ^b
1	-	MeCN	комн. темп.	8	следы
2	-	MeCN	82	3	следы
3	ТФУК (10)	MeCN	комн. темп.	3	34
4	ТФУК (10)	MeCN	82	3	75
5	ТФУК (10)	MeCN	82	2	80
6	ТФУК (10)	MeCN	82	1	89
7	ТФУК (10)	MeCN	82	0.5	69
8	ТФУК (5)	MeCN	82	1	71
9	ТФУК (20)	MeCN	82	1	84
10	TfOH (10)	MeCN	82	1	72
11	TsOH·H ₂ O (10)	MeCN	82	1	56
12	ТФУК (10)	PhH	80	1	43
13	ТФУК (10)	EtOH	78	1	50
14	ТФУК (10)	DMCO	80	1	5

^a Условия реакции: 5-гидрокси- Δ^1 -пирролин **3a** (0.5 ммоль), фенилгидразин **5a** (0.5 ммоль), ТФУК (10 моль%), растворитель (3 мл).

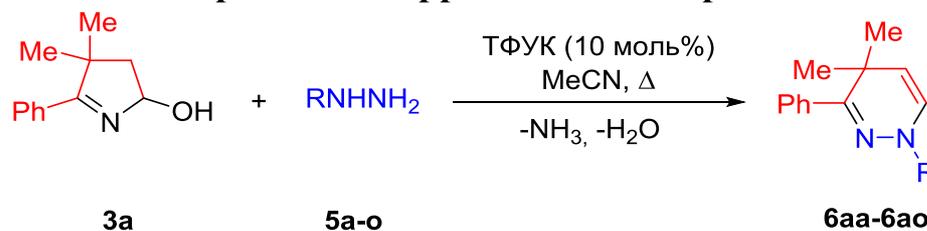
^b Препаративный выход.

2.2.2. Реакция 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов с алкил-, арил- и гетарилгидразинами: основные особенности и закономерности

Далее возможности реакции рециклизации были изучены с использованием модельного пирролина **3a** и замещенных гидразинов **5** в найденных оптимальных условиях (таблица 2). Следует отметить, что использование гидразинов в форме гидрохлоридов приводит к успешному протеканию процесса рециклизации без добавления ТФУК (продукты **6ab-6az** и **6al**).

Как следует из данных таблицы 2, гидразины **5** с алкильными, арильными и гетарильными заместителями вступают в реакцию рециклизации с образованием 1,4-дигидропиридазинов **6** с выходами 73-93%. Природа заместителя оказывает существенное влияние на исследуемый процесс. Так, использование арилгидразинов **5б,в** с электронодонорной метильной группой в фенильном кольце в оптимальных условиях реакции приводит к уменьшению выхода соответствующих 1,4-дигидропиридазинов **6ab** (75%) и **6ав** (75%) по сравнению с незамещенным фенилгидразином **5a** (выход **6aa** 89%). При введении второй метильной группы в фенильное кольцо (гидразин **5г**), выход соответствующего продукта **6ag** падает до 66%. Это противоречие между повышением нуклеофильности гидразина и уменьшением выхода продукта реакции можно объяснить более быстрым образованием 1,4-дигидропиридазина и его дальнейшими быстрыми превращениями в побочные продукты. Действительно, когда реакцию пирролина **3a** с 2,4-диметилфенилгидразином (**5г**) проводили в течение 30 минут, выход 1,4-дигидропиридазина **6ag** составил 75%.

Напротив, реакция пирролина **3a** с арилгидразинами, содержащими электроноакцепторные заместители в фенильном кольце, требует более длительного времени, например, 3 ч для 4-цианофенилгидразина (**5з**) и 5 ч для 4-нитрофенилгидразина (**5и**).

Реакция 5-гидрокси- Δ^1 -пирролина **3a** с гидразинами **5a-o**^{a,b}

3a	5a-o	6a-6o
3a	5a-o	6aa-6ao
6aa (89%)	6ab (75%)^g	6ав (75%)^g
6aa (89%)	6ac (66%^g 75%^{g,c})	6ад (93%)^g
6af (75%)^g	6ag (66%^g 75%^{g,c})	6аг (83%)^{g,d}
6ai (93%)^g	6aj (77%)^g	6ак (следы)^e
6al (86%)^g	6ам (79%)	6ан (см. текст)^{жс}
		6ао (79%)^{жс}

^a Условия реакции: 5-гидрокси- Δ^1 -пирролин **3a** (0.5 ммоль), гидразин или гидразин гидрохлорид **5** (0.5 ммоль), ТФУК (10 моль%), MeCN (3 мл), кипячение с обратным холодильником в течение 1 часа.

^б Приведены препаративные выходы.

^в Использовали гидрохлорид гидразина без добавления ТФУК.

^г Время реакции составляло 30 мин.

^д Время реакции составляло 3 часа.

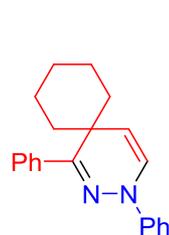
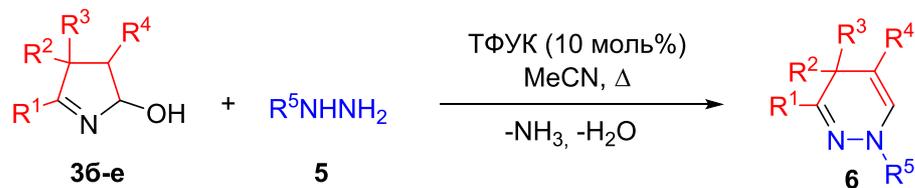
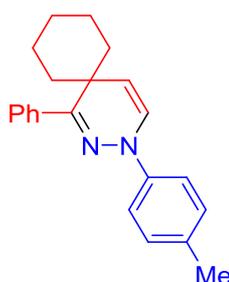
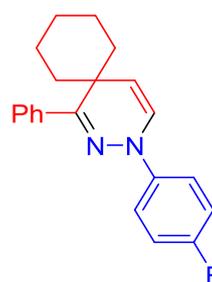
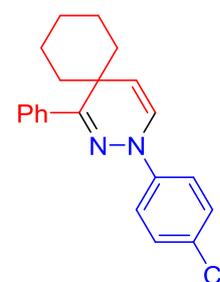
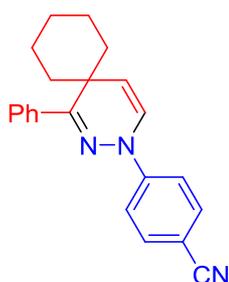
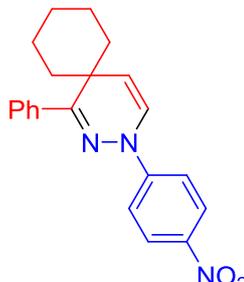
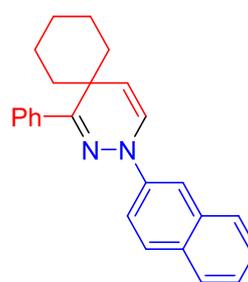
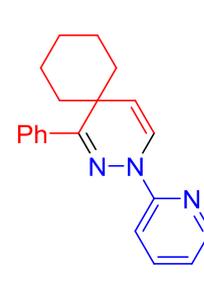
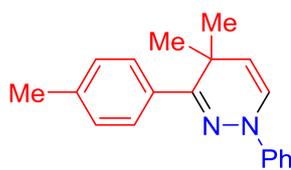
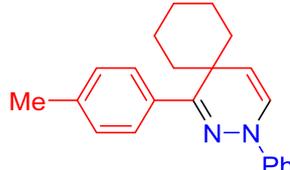
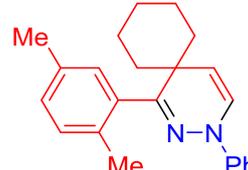
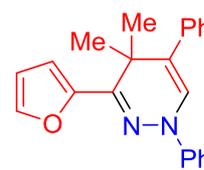
^е Время реакции составляло 5 часов.

^{жс} Время реакции составляло 15 мин.

Можно было ожидать, что использование алкилгидразинов в реакции рециклизации с 5-гидрокси- Δ^1 -пирролином **3a** может привести к некоторой потере региоселективности в результате повышенной нуклеофильности вторичного атома азота (NH), связанного с σ -донорной алкильной группой вместо электроноакцепторного арильного заместителя. Однако нарушения региоселективности не наблюдалось. Так, этилгидразин (**5н**) и бензилгидразин (**5o**) были успешно протестированы в изученной реакции: соответствующие 1,4-дигидропиридазины **6ан** и **6ao** были получены с хорошими выходами в течение 15 минут (таблица 2). Несмотря практически количественный выход 1-этил-1,4-дигидропиридазина **6ан**, рассчитанный по спектру ЯМР ^1H реакционной смеси, препаративный выход **6ан** был незначителен (~ 6%) из-за его нестабильности при выделении и хранении.

Далее была исследована реакционная способность замещенных 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов **3** в реакции с гидразинами **5** (таблица 3).

Как правило, выходы спиросочлененных 1,4-дигидропиридазинов выше, чем выходы 4,4-диметил-1,4-дигидропиридазинов. Вероятно, это можно объяснить стерическим влиянием “жесткого” спиросочлененного циклогексильного кольца, которое препятствует протеканию побочных процессов, и, как следствие, более легким выделением целевых продуктов обработкой реакционной смеси диэтиловым эфиром без стадии очистки методом колоночной хроматографии.

Реакция 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов **3** с гидразинами **5**^{a,б}**6ба** (82%)**6бв** (95%)^б**6бд** (91%)^б**6бе** (95%)^б**6бз** (92%)^{б,з}**6би** (70%)^д**6бл** (88%)^б**6бм** (84%)**6ва** (78%)**6га** (100%)**6еа** (72%)^з**6жа** (67%)

^a Условия реакции: 5-гидрокси- Δ^1 -пирролин **3б-е** (0.5 ммоль), гидразин или гидразин гидрохлорид **5** (0.5 ммоль), ТФУК (10 моль %), MeCN (3 мл), кипячение в течение 1 часа.

^б Приведены препаративные выходы.

^в Использовали гидрохлорид гидразина без добавления ТФУК.

^з Время реакции составляло 3 часа.

^д Время реакции составляло 5 часов.

В случае пирролина **3е**, имеющего 2,5-диметилфенильный заместитель при связи C=N, 1,4-дигидропиридазин **6еа** был получен с выходом 72% только при увеличении времени реакции до 3 ч. Это, по-видимому, связано

как с электронодонорным эффектом 2,5-диметилфенильного заместителя, уменьшающим электрофильность атома углерода иминной функции, так и с экранирующим эффектом *орто*-метильной группы, которая препятствует взаимодействию с кислотным катализатором и нуклеофилом.

Строение всех синтезированных 1,4-дигидропиридазинов было установлено на основании спектров ЯМР (^1H , ^{13}C , COSY, NOESY, HMBC, HSQC), а также подтверждено данными рентгеноструктурного анализа двух представителей полученного ряда 1,4-дигидропиридазинов (**6аи** и **6га**, рисунок 1).

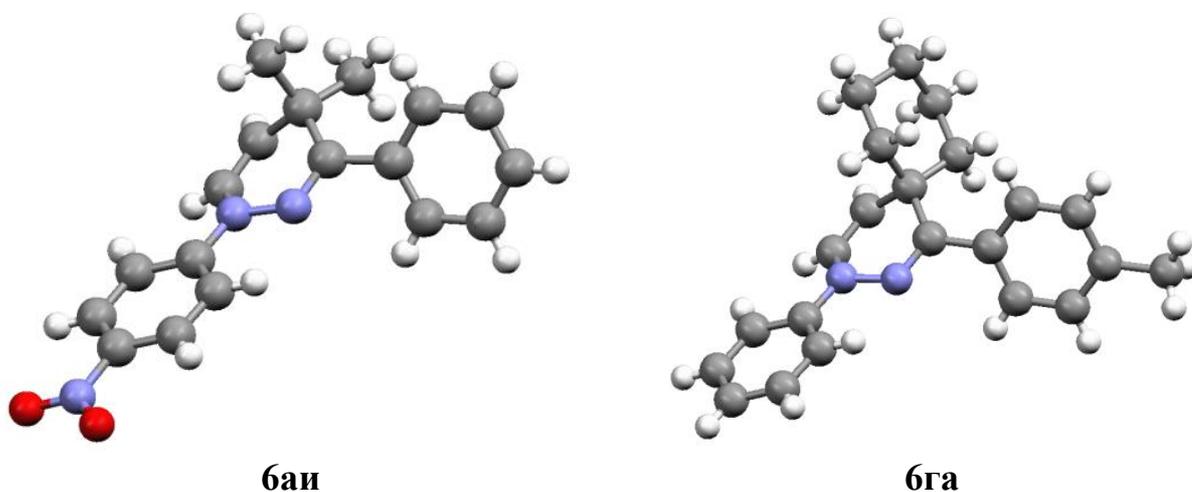
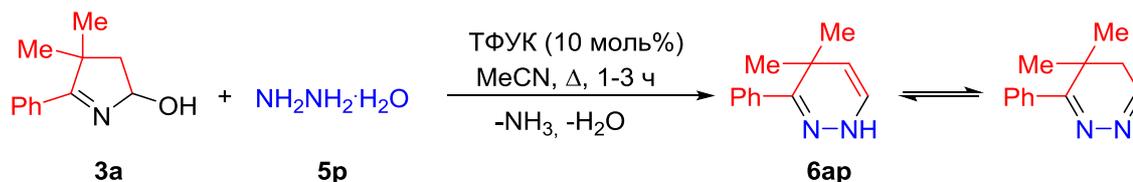


Рисунок 1. Молекулярные структуры 1,4-дигидропиридазинов **6аи** и **6га**

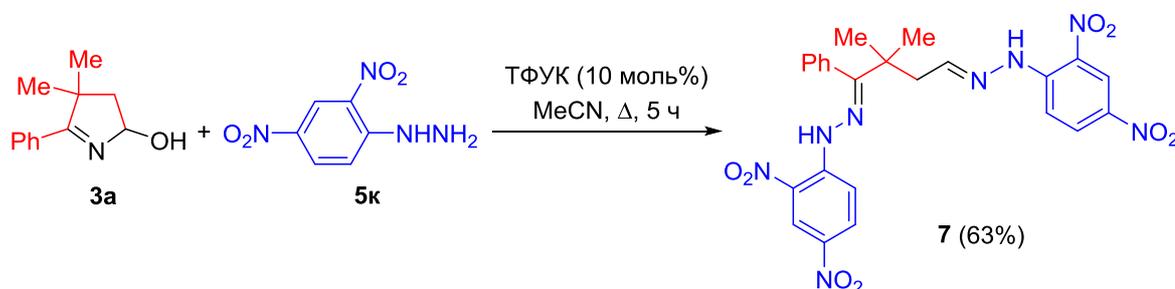
В реакции 5-гидрокси- Δ^1 -пирролина **3а** с гидразингидратом (**5р**) соответствующий 1,4-дигидропиридазин **6ар** образовывался в следовых количествах (ЯМР ^1H). Увеличение времени реакции не привело к повышению выхода **6ар**, что, по-видимому, связано с наличием известного таутомерного равновесия между 1,4- и 4,5-дигидропиридазинами (Схема 2.4) и склонности последнего к превращению в димерные, тримерные и полимерные продукты [110-113].

Схема 2.4



При использовании 2,4-динитрофенилгидразина (**5к**), в реакционной смеси были обнаружены только следы ожидаемого 1,4-дигидропиридазина **6ак** (ЯМР ^1H). В качестве основного продукта был выделен дигидразон **7** (выход 63% , Схема 2.5).

Схема 2.5



По-видимому, наличие двух акцепторных нитрогрупп снижает нуклеофильность интернального атома азота гидразинового фрагмента, что предотвращает замыкание цикла.

При анализе полученных данных по реакции гидроксипирролинов **3** с алкил-, арил- и гетарилгидразинами **5**, неизбежно возникает вопрос: «Каков диапазон нуклеофильности как терминальной, так и интернальной аминогрупп гидразинового фрагмента, при котором возможна его региоселективная атака на связь $\text{C}=\text{N}$ гидроксипирролинов и последующая рециклизация?»

Для ответа на поставленный вопрос были изучены реакции гидроксипирролинов с производными гидразина, содержащими акцепторные функциональные группы, снижающие нуклеофильность гидразинового фрагмента, а именно, семикарбазид и его аналоги [114], а так же гидразиды карбоновых кислот [115].

2.3. Синтез 1-карбоксамидов 1,4-дигидропиридазинов

Семикарбазид можно рассматривать как производное гидразина с карбонильной функцией, и, следовательно, обладающего пониженной нуклеофильностью. Однако, сильный электроноакцепторный эффект карбонильной группы частично компенсируется за счет ее сопряжения с аминогруппой.

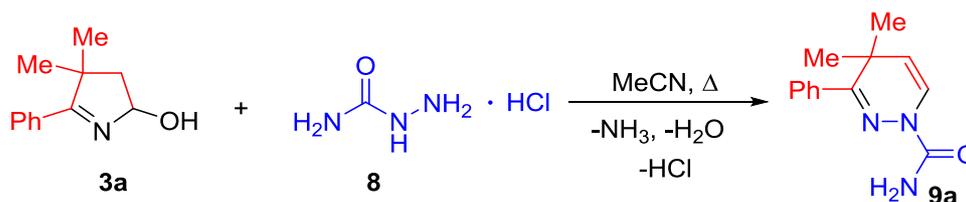
Другим важным моментом, стимулирующим дальнейшие исследования, является тот факт, что амидная функция широко представлена в живых системах, а также в органической [116, 117] и медицинской химии (около 25% известных лекарств содержат амидную группу) [118]. Следовательно, комбинация 1,4-дигидропиридазинового ядра с карбоксамидным фрагментом может представлять особый интерес.

Отметим, что синтезы 1,4-дигидропиридазинов с карбоксамидной функцией у атома *N*-1 являются редкими (см. раздел 1.2, Схемы 1.24-1.26).

2.3.1. Оптимизация условий синтеза на модельной реакции 5-гидрокси-3,3-диметил-2-фенил- Δ^1 -пирролина с семикарбазидом

Коммерчески доступным и простым в использовании источником семикарбазида является его гидрохлорид. Выше было показано (см. раздел 2.2), что гидрохлориды гидразинов являются подходящими реагентами для кислотно-каталитической рециклизации 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов, поскольку хлористый водород, присутствующий в соли гидразина, легко связывается с более основным атомом азота гетероцикла, таким образом активируя пирролин. Следовательно, первоначально была изучена реакция модельного 3,3-диметил-5-гидрокси-2-фенил- Δ^1 -пирролина (**3a**) с гидрохлоридом семикарбазида **8** (таблица 4).

Оптимизация условий синтеза 1-карбоксамид 1,4-дигидропиридазина **9a**^{a, b}



Опыт	Время (ч)	Выход 9a (%) ^b
1	0,5	46
2	1	75
3	2	83
4	3	77
5 ^c	2	34

^a Условия реакции: 5-гидрокси- Δ^1 -пирролин **3a** (0.5 ммоль), гидрохлорид семикарбазида **8** (0.5 ммоль), MeCN (3 мл), кипячение.

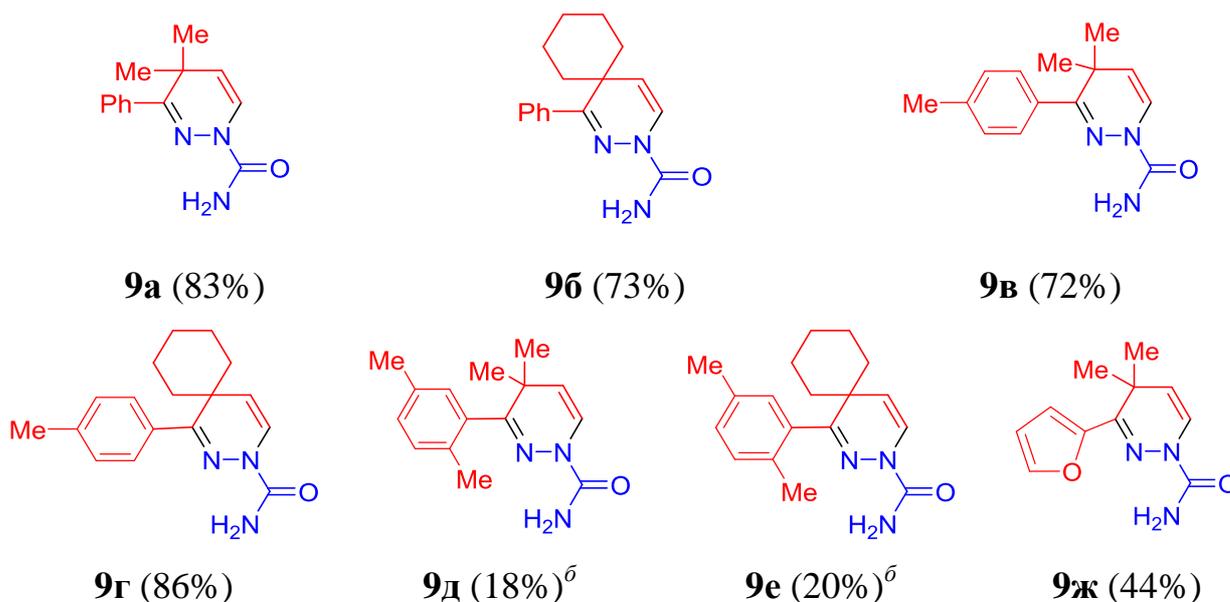
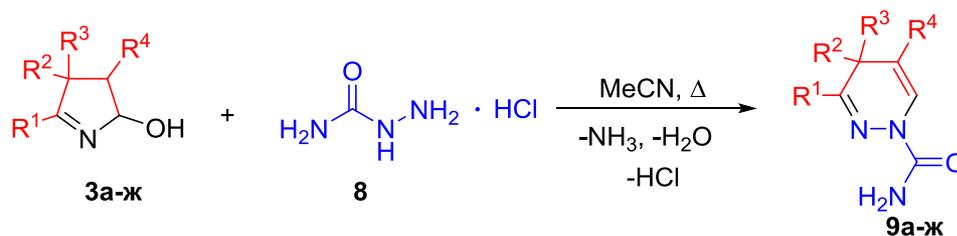
^b Приведены препаративные выходы.

^c Добавление NaOH (0.5 ммоль).

При проведении реакции в ацетонитриле при кипячении с обратным холодильником в течение 0.5 ч, 1,4-дигидропиридазин **9a** был выделен с выходом 46% (опыт 1). Увеличение продолжительности процесса от 1 до 3 ч показало, что оптимальное время реакции составляет 2 ч, и наилучший выход 1,4-дигидропиридазина **9a** составляет 83% (опыт 3). При добавлении эквимольного количества гидроксида натрия для дезактивации хлористого водорода в качестве кислотного катализатора, выход **9a** ожидаемо снижается до 34% (опыт 5).

2.3.2. Реакция 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов с семикарбазидами: основные особенности и закономерности

Далее были исследованы различные 5-гидрокси- Δ^1 -пирролины **3** в реакции с гидрохлоридом семикарбазида **8** (таблица 5).

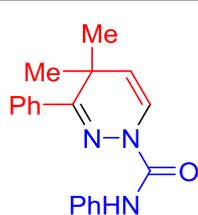
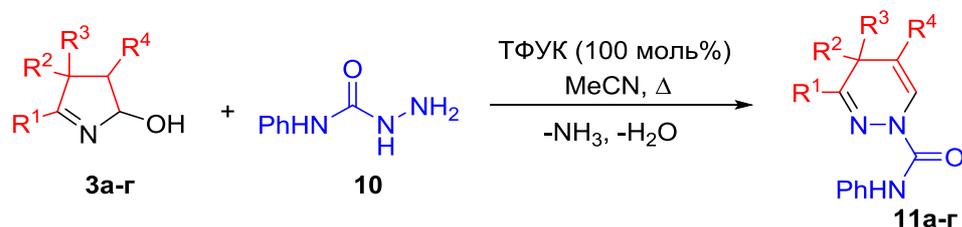
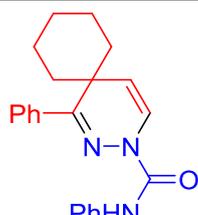
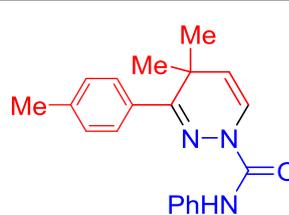
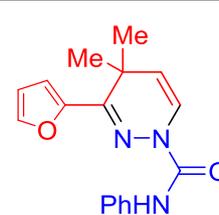
Реакция 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов с гидрохлоридом семикарбазида **8**^a

^a Условия реакции: 5-гидрокси- Δ^1 -пирролин **3** (0.5 ммоль), гидрохлорид семикарбазида **8** (0.5 ммоль), MeCN (3 мл), 2 ч, кипячение;

^б Время реакции 4 ч.

Как следует из данных таблицы 5, 1,4-дигидропиридазины **9** были синтезированы с выходами 44-86%. Исключение составили 2,5-диметилфенилзамещенные пиридазины **9д** и **9е**, которые были получены после длительного кипячения (4 ч) с выходами 18 и 20%, соответственно. Аналогичное влияние 2,5-диметилфенильного заместителя на рециклизацию наблюдалось в реакции 5-гидрокси- Δ^1 -пирролина **3д** с фенилгидразином **5а** (см. раздел 2.2). По-видимому, и здесь экранирующий эффект *орто*-метильной группы и электронодонорный эффект 2,5-диметилфенильного заместителя препятствуют взаимодействию с нуклеофилом.

Было установлено, что фенилсемикарбазид **10** также оказался хорошим реагентом в изучаемой реакции (таблица 6).

Реакция 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов **3а-г** с фенилсемикарбазидом **10а**^a**11a** (88%)**11b** (77%)**11v** (75%)**11z** (60%)

^a Условия реакции: 5-гидрокси- Δ^1 -пирролин **3** (0.5 ммоль), фенилсемикарбазид **10** (0.5 ммоль), MeCN (3 мл), 2 ч, кипячение.

Учитывая, что фенилсемикарбазид **10** коммерчески доступен в форме свободного основания, рециклизация пирролина **3** проводилась в присутствии трифторуксусной кислоты.

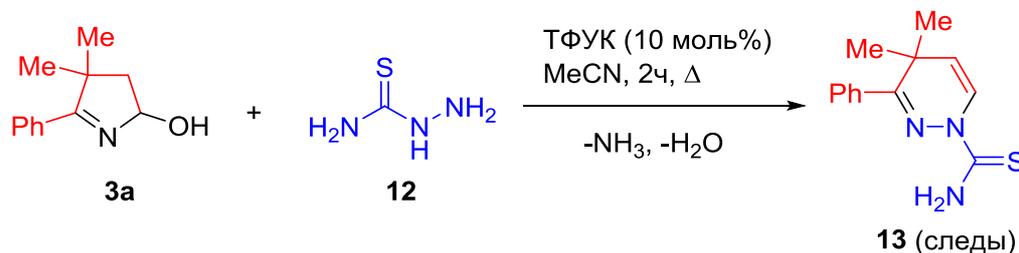
Наилучший выход 1,4-дигидропиридазина **11a** (88%) был достигнут при использовании 100 моль% ТФУК. При использовании 10 и 50 моль% ТФУК, целевой продукт **11a** был выделен с выходом 29 и 45%, соответственно.

В этих же условиях 1-карбоксамиды 1,4-дигидропиридазинов **11b–г** были получены с выходами 60–77% (таблица 6).

К сожалению, рециклизация гидроксипирролина **3a** с тиосемикарбазидом **12** оказалась неэффективной: в аналогичных условиях (с использованием 10 моль% ТФУК в качестве катализатора) образуются сложные реакционные смеси, в которых были обнаружены только следовые количества 1,4-дигидропиридазина **13** (Схема 2.6). При этом, по данным анализа спектров ЯМР ^1H , исходный пирролин **3a** был полностью израсходован. Возможной причиной такого результата является более

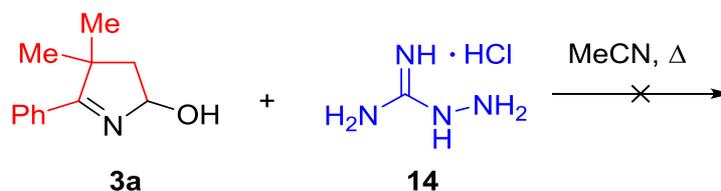
высокая нуклеофильность атома серы по сравнению с аминогруппами тиосемикарбазида, что затрудняет ожидаемую рециклизацию.

Схема 2.6



При взаимодействии пирролина **3a** с гидрохлоридом амингуанидина **14** в различных условиях были выделены только исходные соединения (Схема 2.7), что, по-видимому, связано с более высокой основностью иминной функции амингуанидина, препятствующей переносу хлористого водорода как катализатора на иминогруппу пирролина **3a**.

Схема 2.7



Итак, реакция 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов **3** с семикарбазидами обеспечивает удобный путь к редким 1,4-дигидропиридазинам с карбоксамидной группой у атома N-1. Ввиду важности амидной группы, синтезированные 1,4-дигидропиридазины могут стать ценными интермедиатами для новых фармацевтических препаратов.

2.4. Синтез 1-ацил-1,4-дигидропиридазинов и 1,4,5,6-тетрагидропиридазинов

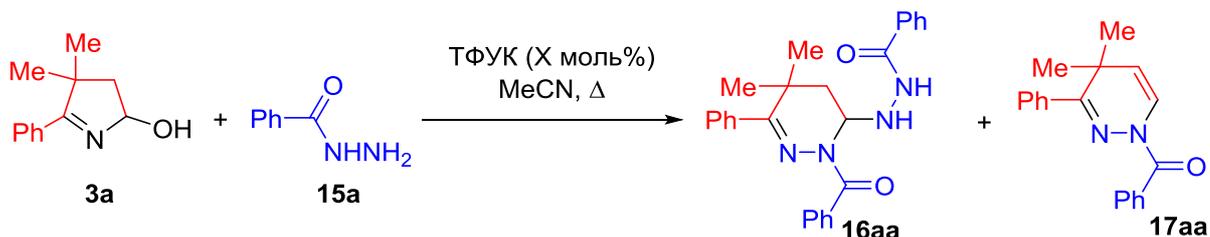
Далее была изучена рециклизация 5-гидрокси-пирролинов под действием еще менее нуклеофильных гидразидов карбоновых кислот, поскольку в них

акцепторное влияние карбонильной группы на гидразиновый фрагмент более выражено по сравнению с семикарбазидами вследствие меньшей донорной способности ароматической системы по сравнению с аминогруппой. Решение этой задачи становится еще более важным ввиду особой значимости менее нуклеофильных гидразидов как наиболее широко используемых исходных материалов, содержащих связь N-N, при разработке лекарств [119-122].

2.4.1. Оптимизация условий синтеза на модельной реакции 5-гидрокси-3,3-диметил-2-фенил- Δ^1 -пирролина с бензгидразидом

На модельной реакции 3,3-диметил-5-гидрокси-2-фенил- Δ^1 -пирролина (**3a**) с эквимольным количеством бензгидразида **15a** (10 моль% ТФУК, кипячение в ацетонитриле, 3 ч) было обнаружено неожиданное образование 1,4,5,6-тетрагидропиридазина **16aa** (выход 46%, таблица 7, опыт 1). Ожидаемый 1,4-дигидропиридазин **17aa** не был обнаружен в реакционной смеси.

Увеличение времени реакции до 5 ч дает небольшой положительный эффект: выход тетрагидропиридазина составил **16aa** 53% (опыт 2). Однако более эффективным оказалось использование двукратного избытка бензгидразида **15a**, выход целевого тетрагидропиридазина **16aa** составил 93% (опыт 4).

Реакция 5-гидроксипирролина **3a** с бензгидразидом **15a**^a

ОПЫТ	ТФАК (моль%)	Время (ч)	Выход 16aa (%) ^б	Выход 17aa (%) ^б
1	10	3	46	0
2	10	5	53	0
3	10	1	33	0
4	10	3	93	0
5	10	6	92	0
6	100	6	16aa : 17aa = 78 : 22^B	
7	10 + 40	3 + 3	16aa : 17aa = 55 : 45^B	
8	10 + 90	3 + 3	16aa : 17aa = 28 : 72^B	
9	10 + 90	3 + 4	16aa : 17aa = 22 : 78^B	
10	10 + 90	3 + 5	16aa : 17aa = 22 : 78^B	
11	10 + 140	3 + 3	16aa : 17aa = 3 : 97^B (74%)^б	

^a Условия реакции: гидроксипирролин **3a** (0.5 ммоль), бензгидразид **15a** (0.5 ммоль для опытов 1, 2; 1.0 ммоль для опытов 3-11), ТФАК, MeCN (3 мл), кипячение.

^б Препаративные выходы.

^в По данным спектроскопии ЯМР ¹N реакционной смеси.

Далее был проведен поиск условий преобразования тетрагидропиридазина **16aa** в 1,4-дигидропиридазин **17aa**. Длительное кипячение (6 ч, 10 моль% ТФАК, опыт 5), а также использование 100 моль% ТФАК (опыт 6) не привели к превращению тетрагидропиридазина **16aa** в 1,4-дигидропиридазин **17aa**, что, по-видимому, вызвано дезактивацией кислотного катализатора аммиаком, выделяющимся на предыдущей стадии

(см. ниже при обсуждении механизма). Для предотвращения этого процесса, было применено поэтапное добавление ТФУК (опыты 7-11). Наилучший препаративный выход 1,4-дигидропиридазина **17aa** (74%) был достигнут однореакторно в два этапа. Синтез включал первоначальную рециклизацию гидроксипирролина **3a** с 2 экв. бензгидразида **15a** (кипящий ацетонитрил, 3 ч, 10 моль% ТФУК) с последующим добавлением 140 моль% ТФУК и дополнительным кипячением в течение 3 ч (опыт 11).

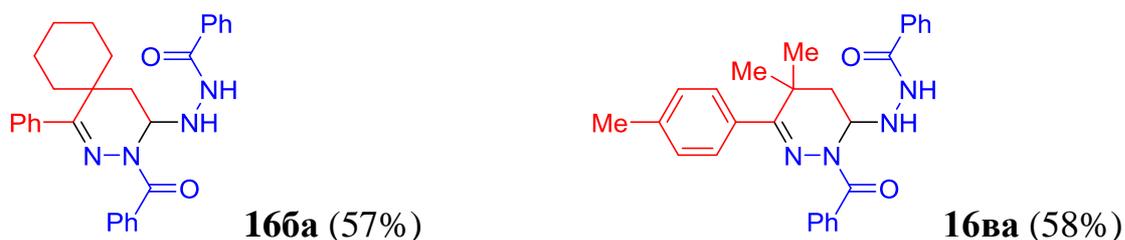
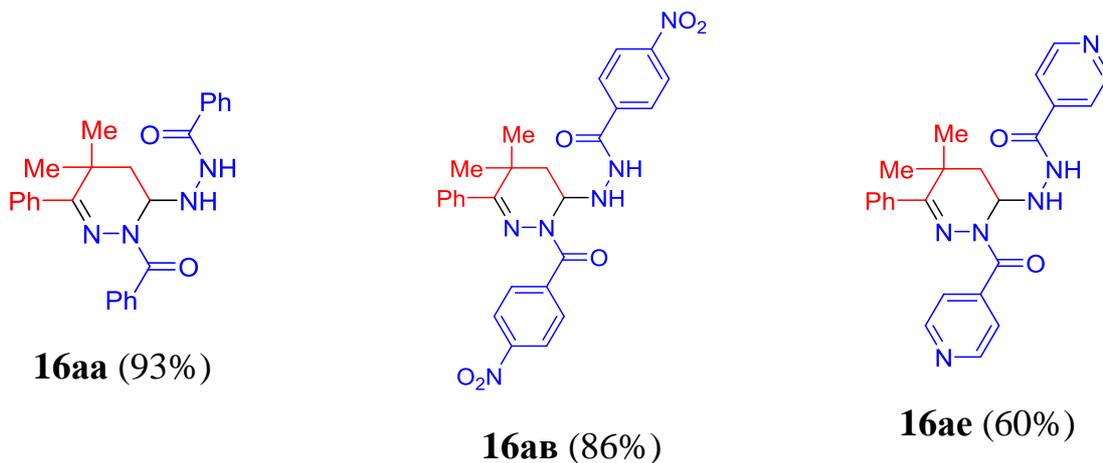
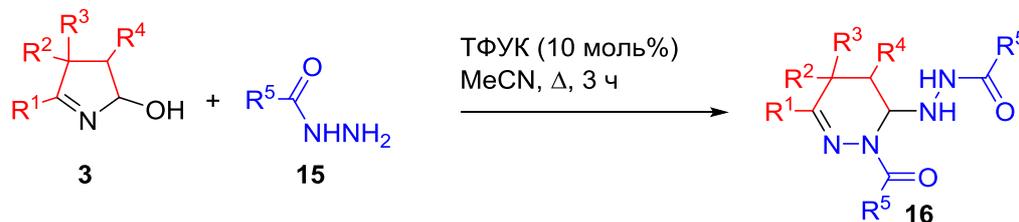
2.4.2. Реакция 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов с гидразидами карбоновых кислот: основные особенности и закономерности

Затем был исследован субстратный охват синтеза ди- и тетрагидропиридазинов по отношению к 5-гидроксипирролинам, а также изучена толерантность функциональных групп гидразидов карбоновых кислот к условиям реакции.

Установлено, что все изученные гидроксипирролины **3a-ж** и гидразиды **15a-ж** образуют соответствующие тетрагидропиридазины **16** (согласно данным ЯМР ^1H реакционных смесей). Однако из-за трудностей, связанных с их выделением и очисткой, было получено лишь несколько аналитически чистых соединений с выходами 57-93% (таблица 8).

Отметим, что структурный фрагмент известного антибиотика изониазида **15e** был успешно включен в тетрагидропиридазиновое ядро (выход **16ae** составил 60%, таблица 8).

Реакция 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов **3** с гидразидами карбоновых кислот
15: синтез 1,4,5,6-тетрагидропиридазинов **16**^a



^a Условия реакции: гидроксипирролин **3** (0.5 ммоль), гидразид карбоновой кислоты **15** (1.0 ммоль), ТФУК (10 моль%), MeCN (3 мл), кипячение.

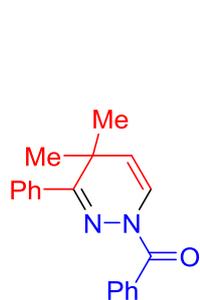
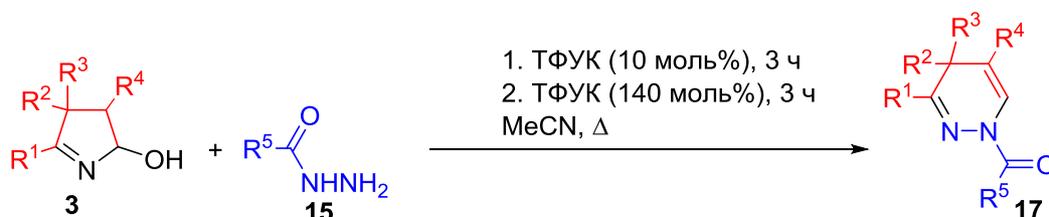
Тот же набор гидроксипирролинов **3а-ж** и гидразидов карбоновых кислот **15а-ж** далее был подвергнут двухэтапному добавлению ТФУК, при этом целевые 1-ацил-1,4-дигидропиридазины **17** были получены с выходами 20-74% (таблица 9).

Выяснилось, что электрононасыщенные гидразиды оказались хорошими реагентами для рециклизации, что было продемонстрировано сборкой 1,4-дигидропиридазинов **17аб** (выход 69%) и **17аж** (выход 54%) из гидроксипирролина **3а** и 4-метилбензгидразида **15б**, а также гидразида уксусной кислоты **15ж**, соответственно. Напротив, рециклизация

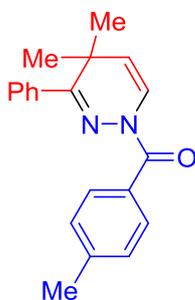
гидроксипирролина **3а** под действием электронодефицитного 4-нитробензгидразида **15в** протекала менее эффективно: выход 1,4-дигидропиридазина **17ав** составил 44%.

Таблица 9

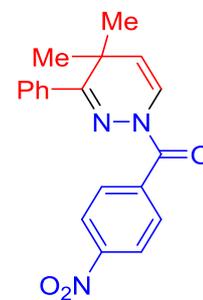
Реакция 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов **3 с гидразидами карбоновых кислот **15**: синтез 1-ацил-1,4-дигидропиридазинов **17^а****



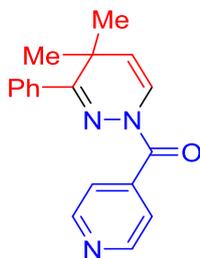
17aa (74%)



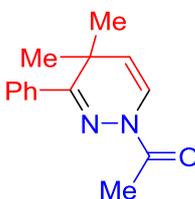
17ab (69%)



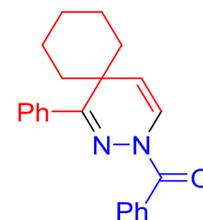
17ав (44%)



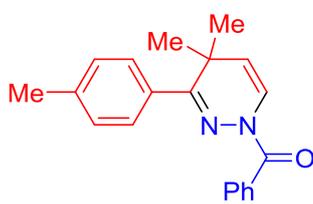
17ae (следы)



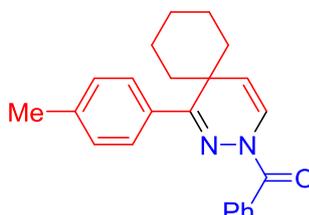
17aj (54%)



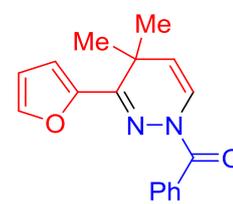
17ба (50%)



17ва (51%)



17га (38%)



17жа (20%)

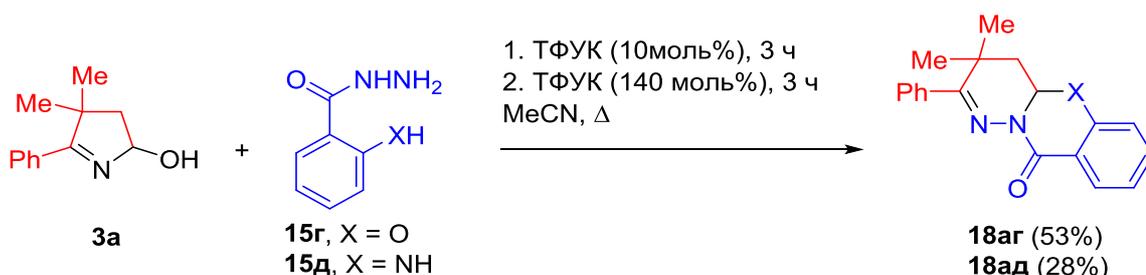
^a Условия реакции: гидроксипирролин **3** (0.5 ммоль), гидразид карбоновой кислоты **15** (1.0 ммоль), ТФУК (10 моль%), MeCN (3 мл), кипячение, затем добавление ТФУК (140 моль%), кипячение.

Если гидразид пиридинкарбоновой кислоты **15e** был успешно включен в тетрагидропиридазиновое ядро (таблица 8), то в случае двухступенчатого синтеза были обнаружены только следы 1,4-дигидропиридазина **17ae** (таблица 9). По-видимому, пиридиновые атомы азота образующегося на первой стадии тетрагидропиридазина **16ae** дезактивируют кислотный катализатор. Использование 3.4 экв. ТФУК вызывает полное протонирование пиридиновых колец, что делает их сильно электронодефицитными заместителями и, в конечном итоге, предотвращает катализируемое кислотой элиминирование гидразида **15e** (см. ниже обсуждение механизма).

Гидроксипирролины **3б-г** и **3ж** также были протестированы в исследуемой реакции: соответствующие 1,4-дигидропиридазины **17ба-га** и **17жа** были получены с выходами 20-51% (таблица 9).

Далее была проведена двухступенчатая реакция гидроксипирролина **3a** с фармацевтически ценными гидрамидами салициловой (**15г**) и антралиновой (**15д**) кислот, имеющих дополнительные нуклеофильные функции (ОН и NH₂, соответственно) в фенильном кольце. Трициклические структуры **18ag** и **18ад** были получены с выходом 53% и 28%, соответственно (Схема 2.8).

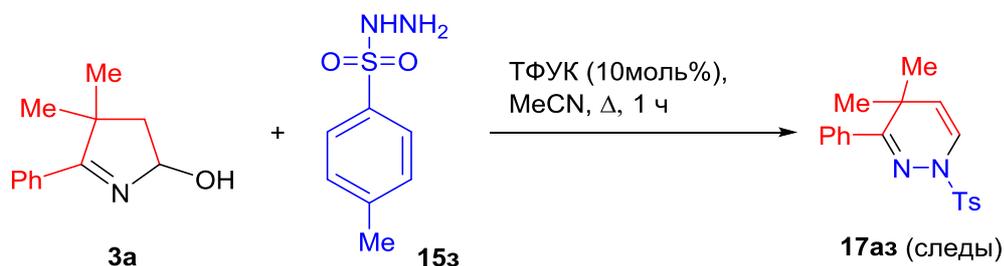
Схема 2.8



В реакции гидразина *n*-толуолсульфокислоты **15з** с 5-гидрокси-Δ¹-пирролином **3a**, последний полностью был израсходован уже через 1 ч после начала реакции, однако, в полученной сложной реакционной смеси были зафиксированы (ЯМР ¹H) только следы 1,4-дигидропиридазина **17ап** (Схема 2.9). По-видимому, еще более электроноакцепторная тозильная функция значительно снижает нуклеофильность обеих аминогрупп, тем самым

предотвращая даже первоначальное раскрытие цикла (дигидразон типа **7** или тетрагидропиридазин не были обнаружены).

Схема 2.9



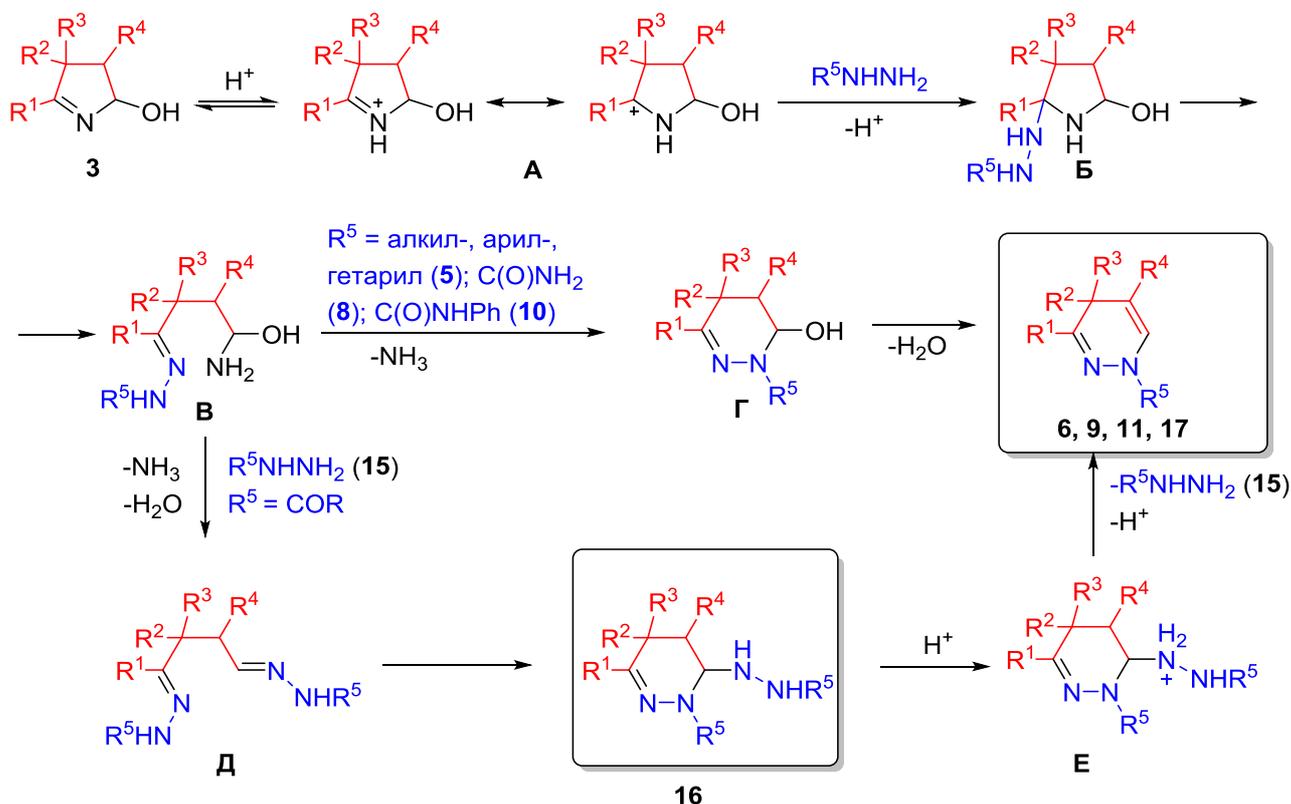
Таким образом, пониженная нуклеофильность гидразидов по сравнению с другими производными гидразина составляет основу удобного селективного синтеза функционализированных азаетероциклических систем (ди- и тетрагидропиридазинов) с ацильной функцией у атома азота, которые тесно связаны с известными биологически активными соединениями пиридазинового ряда [123 - 125]. Более того, присутствие других нуклеофильных функций в гидразидном компоненте позволяет синтезировать более сложные молекулярные архитектуры, что было продемонстрировано синтезом частично насыщенных азатрициклических систем.

2.5. Предполагаемый механизм рециклизации 5-гидроксипирролинов под действием гидразинов и их производных

Рециклизация 5-гидроксипирролинов **3** под действием гидразинов и их производных (Схема 2.10), вероятно, начинается с протонирования исходного пирролина **3** (трифторуксусной кислотой или хлористым водородом в случае использования гидрохлоридов гидразинов) и генерирования катиона **A**, который далее реагирует с гидразином, образуя пирролидин **B**, в котором происходит раскрытие цикла и образование линейного интермедиата **B**. В реакции 5-гидроксипирролинов **3** с алкил-, арил- и гетарилгидразинами **5**, а так же с семикарбазидами **8** и **10**,

интермедиат **В** далее циклизуется в 3-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидропиридазин **Г** путем внутримолекулярного нуклеофильного замещения аминогруппы *NH*-функцией гидразина. Дегидратация интермедиата **Г** завершает образование 1,4-дигидропиридазина **6, 9 и 11**.

Схема 2.10



Эффективно протекающая рециклизация гидроксипирролинов **3** под действием гидразинов **5**, семикарбазидов **9, 10** и их гидрохлоридов подтверждает более высокую основность иминного атома азота в исходных пирролинах **3** по сравнению как с гидразинами и семикарбазидами, так и с выделяющейся в ходе реакции молекулой аммиака.

Однако, нуклеофильность интернального атома азота в гидразидах карбоновых кислот **15** значительно снижена – в результате, происходит перехват линейного интермедиата **В** второй молекулой гидразида **15** и образование дигидразона **Д**, который далее циклизуется в тетрагидропиридазин **16**. В данном случае весь кислотный катализатор

связывается выделяющимся в ходе рециклизации аммиаком, и реакция останавливается на стадии образования тетрагидропиридазина **16**. Поскольку основность аммиака выше по сравнению с интернальным атомом азота гидразидного фрагмента, необходимо добавление избытка ТФУК (140 моль%). Это способствует элиминированию гидразида **15** от тетрагидропиридазина **16** и, в конечном счете, образованию 1,4-дигидропиридазина.

Как отмечалось выше (Схема 2.7), пирролин **3а** в реакции с аминогуанидином **14** был выделен в неизменном виде, что, вероятно, связано с более высокой основностью иминного атома азота аминогуанидина по сравнению с атомом азота пирролинового кольца, связывающего кислотный катализатор, что препятствует активации пирролина. Это подтверждает тот факт, что в ходе реакции также не происходит нуклеофильного замещения гидроксильной группы в исходном пирролине.

Похожий результат (образование дигидразона **7**) был получен при взаимодействии пирролина **3а** с 2,4-динитрофенилгидразином **5к** (см. раздел 2.2., Схема 2.5). В этом случае, вследствие наличия двух акцепторных нитрогрупп в фенильном кольце гидразида **5к**, нуклеофильность интернального атома азота снижена в еще большей степени, что предотвращает дальнейшую циклизацию дигидразона **7** в тетрагидропиридазин типа **16**.

Реакция 5-гидрокси-пирролина **3а** с тозилгидразидом **15з** завершается образованием только следовых количеств 1,4-дигидропиридазина **17аз** (Схема 2.9). Ожидаемо, введение сильной электроноакцепторной тозильной функции снижает нуклеофильность обеих аминогрупп, предотвращая даже начальное раскрытие цикла.

В заключение отметим, что сходство механизма реакции для исследованного набора гидроксипирролинов и широкого ряда гидразинов и их функциональных производных, находящегося в согласии с эффектами заместителей в пирролиновом цикле и влиянием нуклеофильности гидразинов

на исследуемый процесс, является преимуществом, которое демонстрирует универсальность и большую предсказуемость разработанного синтеза 1,4-дигидропиридазинов.

Глава 3. Экспериментальная часть

3.1. Физические методы

ИК-спектры сняты на приборе Bruker Vertex-70 в таблетках KBr или пленке, полученной испарением из раствора CDCl_3 . Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N получены на спектрометрах Bruker DPX-400 и AV-400 [400.1 МГц (^1H), 100.6 МГц (^{13}C) и 40.5 МГц (^{15}N)] в растворах CDCl_3 , $\text{DMCO-}d_6$ или CD_3CN с использованием гексаметилдисилоксана (^1H , ^{13}C) и нитрометана (^{15}N) в качестве внутренних стандартов. Химические сдвиги указаны в миллионных долях (м.д.). Сигналы остаточных протонов растворителя для δ_{H} 7.27 и δ_{C} 77.10 для CDCl_3 , δ_{H} 2.50 и δ_{C} 39.50 для $\text{DMCO-}d_6$. Отнесение сигналов сделано на основании данных 2D экспериментов COSY, NOESY, HMBC и HSQC. Рентгеноструктурное исследование проведено при 100(2) К на дифрактометре Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS (MoK_α излучение). Построение молекулярной структуры соединений **баи** и **бга** проводили с использованием программного пакета Bruker SHELXTL Software Package [126]. Элементный анализ выполнен на анализаторе Flash EA 1112 Series. Фтор определяли спектрофотометрически по ослаблению окраски комплекса тория с арсеназо I, хлор - меркуриметрическим титрованием. В качестве носителя для колоночной хроматографии использовали SiO_2 ("Sigma Aldrich" размер 70-230 меш.). Для проведения ТСХ использовались пластины Silufor ("Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄"). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) записывали из раствора ацетонитрила с 0,1% ГФБК на приборе HPLC Agilent 1200/Agilent 6210 TOF, оборудованном источником ионизации электрораспылением (ESI). Температуры плавления (нескорректированные) измеряли на цифровом приборе для определения точки плавления Electrothermal IA 9200.

3.2. Исходные реагенты

Все реагенты (гидразин и его производные), кислотный катализатор, и растворители являются коммерчески доступными. Для экспериментов использовали ДМСО с содержанием воды 0.1-0.3%. Коммерческий ацетонитрил перед использованием сушили над молекулярными ситами 4Å. Тонкослойную хроматографию проводили на листах из алюминиевой фольги, предварительно покрытых силикагелем Merck 60 F₂₅₄ (элюент: гексан /Et₂O= 1:1) и визуализировали с использованием УФ-света (254 нм). Колоночную флэш-хроматографию проводили, используя силикагель Sigma Aldrich (SiO₂), заполненный суспензией, размер 70-230 меш, размер пор 60 Å, элюируя бензолом. Все остальные реагенты и растворители являются коммерчески доступными и были использованы без предварительной очистки.

3.3. Синтез 5-гидрокси-Δ¹-пирролинов из кетоксимов и ацетилен

Исходные 5-гидрокси-Δ¹-пирролины 3а-ж были получены из соответствующих кетоксимов и ацетилен по разработанному методу [24, 25]. Смесь оксима (12.5 ммоль) и измельченного КОН·0.5H₂O (12.5 ммоль) в ДМСО (25 мл) нагревали до 105-110 °С до гомогенизации щелочно-оксимного раствора. Полученный раствор и *n*-гексан помещали в 0.25 л стальной вращающийся автоклав. Затем газообразный ацетилен из баллона подавали в автоклав для удаления воздуха, после чего в автоклав снова подавали ацетилен при комнатной температуре (начальное давление 18-20 атм). Автоклав нагревали до 60 °С в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры и выгрузки реакционной смеси из автоклава, отделяли гексановый слой, а слой ДМСО экстрагировали *n*-гексаном (4 x 20 мл). Гексановые экстракты объединяли, промывали водой (3 x 20 мл) и сушили над K₂CO₃. Экстракт отфильтровывали от осушителя и после упаривания *n*-гексана получали *O*-винилоксимы **4** (выход 24-39% {52-78% с

учетом конверсии}). Слой ДМСО разбавляли холодной водой (10-12°C, 100 мл), нейтрализовывали NH₄Cl и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 50 мл). Экстракт промывали водой (2 x 50 мл) и сушили над K₂CO₃. Смесь отфильтровывали, упаривали, после чего выделяли исходные кетоксимы.

O-винилоксимы **4** (1 ммоль) растворяли в ДМСО (4 мл) и добавляли тонкоизмельченный KOH·0.5H₂O (1 ммоль). Полученную суспензию нагревали (50-70 °C) в течение 0.5-1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в холодную воду (10-12°C, 20 мл), нейтрализовывали NH₄Cl и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 50 мл). Экстракт промывали водой (2 x 50 мл), сушили над K₂CO₃, осушитель отфильтровывали и упаривали растворитель. Полученный осадок смешивали с холодным *n*-гексаном (5-7°C, 2 мл) и оставляли на ночь при -15 °C. Порошкообразные 5-гидрокси-Δ¹-пирролины **3а-ж** были получены с выходами 80-86%. Физико-химические характеристики полученных 5-гидрокси-Δ¹-пирролинов соответствуют описанным в литературе [24, 25].

3.4. Синтез 1-алкил(арил)-1,4-дигидропиридазинов из 5-гидрокси-Δ¹-пирролинов и гидразинов

Смесь 5-гидрокси-Δ¹-пирролина **3** (0.5 ммоль), гидразина или гидрохлорида гидразина **5** (0.5 ммоль), ТФУК (10 моль%, если необходимо) и ацетонитрила (3 мл) кипятили с обратным холодильником в течение соответствующего времени (см. табл. 2 и 3). Остаток после выпаривания растворителя очищали по методу **А** (флэш-хроматография на колонке, SiO₂, элюент - бензол) или по методу **Б** (обработка диэтиловым эфиром и последующее выпаривание маточного раствора).

4,4-Диметил-1,3-дифенил-1,4-дигидропиридазин (6аа). Выход по методу **А**: 0.116 г (89%); желтое масло. R_f 0.87 (гексан/Et₂O, 1:1). ИК (пленка): ν_{max} 2963, 2927, 2868, 1650, 1598, 1495, 1328, 1285, 1243, 1107, 1004 см⁻¹; ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 7.62-7.60 (м, 2H, Ph), 7.46-7.41 (м, 5H, Ph), 7.35-7.33 (м,

2H, Ph), 7.05-7.02 (м, 1H, Ph), 6.83 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, H⁶), 4.81 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, H⁵), δ 1.32 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 150.2, 144.9, 137.8, 129.3, 129.1, 128.2, 127.9, 124.8, 122.1, 115.4, 109.9, 32.7, 28.9 м.д.; ЯМР ¹⁵N (40.5 МГц, CDCl₃): δ -215.4, -64.9 м.д.; Вычислено, %: C, 82.40; H, 6.92; N, 10.68. C₁₈H₁₈N₂. Найдено, %: C, 82.23; H, 6.74; N, 10.74.

4,4-Диметил-1-(3-метилфенил)-3-фенил-1,4-дигидропиридазин (баб).

Выход по методу А: 0.103 г (75%); оранжевое масло. R_f 0.89 (гексан/Et₂O, 1:1). ИК (пленка): ν_{max} 2962, 2924, 2866, 1650, 1598, 1492, 1331, 1289, 1242, 1108, 1004 см⁻¹; ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 7.59.-7.57 (м, 2H, Ph), 7.40-7.38 (м, 3H, Ph), 7.27-7.26 (м, 1H, Ar), 7.21-7.20 (м, 2H, Ar), 6.84-6.82 (м, 1H, Ar), 6.80 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, H⁶), 4.77 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, H⁵), 2.36 (с, 3H, Me), 1.28 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 150.0, 144.9, 138.9, 137.8, 129.2, 128.9, 128.2, 127.9, 124.9, 123.0, 116.1, 112.5, 109.6, 32.7, 28.8, 21.7 м.д.; Вычислено, %: C, 82.57; H, 7.29; N, 10.14. C₁₉H₂₀N₂. Найдено, %: C, 82.69; H, 7.30; N, 10.08.

4,4-Диметил-1-(4-метилфенил)-3-фенил-1,4-дигидропиридазин (бав).

Выход по методу А: 0.103 г, (75%); оранжевое масло. R_f 0.86 (гексан/Et₂O, 1:1). ИК (пленка): ν_{max} 2961, 2924, 2863, 1648, 1612, 1512, 1360, 1283, 1241, 1107, 1005 см⁻¹; ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 7.59-7.57 (м, 2H, Ph), 7.40-7.38 (м, 3H, Ph), 7.31 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, Ar), 7.13 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, Ar), 6.77 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H⁶), 4.75 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H⁵), 2.32 (с, 3H, Me), 1.29 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 149.6, 142.8, 137.9, 131.5, 129.6, 129.2, 128.1, 127.9, 125.1, 115.5, 109.3, 32.6, 28.9, 20.7 м.д.; Вычислено, %: C, 82.57; H, 7.29; N, 10.14. C₁₉H₂₀N₂. Найдено, %: C, 82.43; H, 7.08; N, 10.23.

1-(2,4-Диметилфенил)-4,4-диметил-3-фенил-1,4-дигидропиридазин (баг).

Выход по методу А: 0.109 г (75%); оранжевое масло. R_f 0.87 (гексан/Et₂O, 1:1). ИК (пленка): ν_{max} 2959, 2924, 2865, 1647, 1503, 1458, 1094, 1006 см⁻¹;

ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 7.54-7.52 (м, 2H, Ph), 7.35-7.33 (м, 3H, Ph), 7.30-7.27 (м, 1H, Ar), 7.03-7.01 (м, 2H, Ar), 6.37 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, H^b), 4.62 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, H^5), 2.31 (с, 6H, Me), 1.29 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 148.3, 143.2, 137.8, 135.4, 132.4, 131.7, 129.7, 129.2, 127.9, 127.8, 127.2, 124.2, 106.4, 32.1, 28.2, 20.9, 18.3 м.д.; Вычислено, %: C, 82.72; H, 7.64; N, 9.65. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2$. Найдено, %: C, 82.61; H, 7.87; N, 9.44.

4,4-Диметил-3-фенил-1-(4-фторфенил)-1,4-дигидропиридазин (бад).

Выход по методу Б: 0.130 г (93%); оранжевое масло. ИК (пленка): ν_{max} 2963, 2928, 2867, 1648, 1505, 1327, 1288, 1219, 1104, 1005 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 7.57-7.55 (м, 2H, Ph), 7.40-7.34 (м, 2H, Ar, 3H, Ph), 7.04-7.00 (м, 2H, Ar), 6.72 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H^b), 4.78 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H^5), 1.29 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 158.7 (д, $J = 240.5$ Гц), 150.2, 141.5 (д, $J = 2.3$ Гц), 137.7, 129.2, 128.3, 127.9, 125.1, 116.9 (д, $J = 7.7$ Гц), 115.6 (д, $J = 22.5$ Гц), 109.7, 32.6, 28.8 м.д.; Вычислено, %: C, 77.12; H, 6.11; F, 6.78; N, 9.99. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_2$. Найдено, %: C, 76.92; H, 5.87; F, 7.03; N, 9.74.

4,4-Диметил-3-фенил-1-(4-хлорфенил)-1,4-дигидропиридазин (бае).

Выход по методу А: 0.116 г (78%); оранжевое масло. R_f 0.87 (гексан/ Et_2O , 1:1). ИК (пленка): ν_{max} 2962, 2925, 2861, 1650, 1595, 1491, 1360, 1286, 1103, 1004 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 7.56-7.55 (м, 2H, Ph), 7.41-7.39 (м, 3H, Ph), 7.34 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.27 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 6.75 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, H^b), 4.82 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, H^5), 1.29 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 150.9, 143.4, 137.5, 129.2, 129.0, 128.4, 128.0, 127.0, 124.4, 116.4, 110.5, 32.7, 28.8 м.д.; Вычислено, %: C, 72.84; H, 5.77; Cl, 11.95; N, 9.44. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$. Найдено, %: C, 73.01; H, 5.89; Cl, 11.78; N, 9.23.

1-(3-Бромфенил)-4,4-диметил-3-фенил-1,4-дигидропиридазин (баж).

Выход по методу А: 0.132 г (77%); оранжевое масло. R_f 0.86 (гексан/ Et_2O , 1:1). ИК (пленка): ν_{max} 2963, 2927, 2866, 1653, 1589, 1478, 1331, 1288, 1237,

1102, 1013, 1001 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 7.61-7.59 (м, 1H, Ar), 7.56-7.54 (м, 2H, Ph), 7.41-7.40 (м, 3H, Ph), 7.31-7.29 (м, 1H, Ar), 7.19-7.15 (м, 1H, Ar), 7.12-7.10 (м, 1H, Ar), 6.76 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, H^6), 4.84 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, H^5), 1.29 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 151.4, 145.9, 137.4, 130.3, 129.2, 128.4, 128.0, 124.7, 124.1, 123.1, 118.2, 113.5, 110.9, 32.8, 28.8 м.д.; Вычислено, %: C, 63.35; H, 5.02; Br, 23.42; N, 8.21. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_2$. Найдено, %: C, 63.12; H, 5.14; Br, 23.68; N, 8.20.

4-[4,4-Диметил-3-фенил-1(4H)-пиридинил]бензонитрил (баз). Выход продукта по методу А: 0.119 г (83%); желтое масло. R_f 0.63 (гексан/ Et_2O , 1:1). ИК (пленка): ν_{max} 2966, 2928, 2870, 2219, 1602, 1509, 1393, 1337, 1292, 1174, 1106, 1002 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 7.58 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 7.55-7.53 (м, 2H, Ph), 7.45 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 7.42-7.41 (м, 3H, Ph), 6.82 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H^6), 4.97 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H^5), 1.31 (с, 6H, Me), м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 153.5, 147.2, 137.0, 133.3, 129.0, 128.7, 128.0, 122.8, 119.6, 114.4, 113.0, 103.9, 33.0, 28.8 м.д.; Вычислено, %: C, 79.41; H, 5.96; N, 14.62. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3$. Найдено, %: C, 79.51; H, 5.67; N, 14.92.

4,4-Диметил-1-(4-нитрофенил)-3-фенил-1,4-дигидропиридазин (баи). Выход по методу А 0.112 г (73%), желтый порошок. R_f 0.68 (гексан/ Et_2O , 1:1). $T_{\text{пл}}$ 121-123 °С. ИК (пленка): ν_{max} 2975, 2952, 2934, 1649, 1592, 1501, 1315, 1289, 1106, 1007 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 8.20 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H, Ar), 7.56-7.54 (м, 2H, Ph), 7.45 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H, Ar), 7.45-7.43 (м, 3H, Ph), 6.88 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H^6), 5.04 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H^5), 1.32 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 154.7, 148.7, 141.6, 136.9, 129.0, 128.9, 128.1, 125.6, 122.6, 114.0, 113.6, 33.2, 28.8 м.д.; Вычислено, %: C, 70.34; H, 5.58; N, 13.67. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. Найдено, %: C, 70.53; H, 5.49; N, 13.39.

Монокристалл соединения **баи** выращен из раствора ацетонитрила. Параметры кристаллической решетки $\mathbf{a} = 10.9718(6)$ Å, $\mathbf{b} = 13.2389(7)$ Å, $\mathbf{c} = 11.8805(6)$ Å, $\beta = 117.279(2)^\circ$, $V = 1533.77(14)$ Å³, пространственная группа

$P2_1/c$, $Z = 4$, $C_{18}H_{17}N_3O_2$. Дополнительные кристаллографические данные могут быть найдены в Кембриджской кристаллографической базе данных (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; CCDC 1542500).

4,4-Диметил-1-(2-нафтил)-3-фенил-1,4-дигидропиридазин (бал). Выход по методу А: 0.134 г (86%) бежевый порошок. R_f 0.83 (гексан/ Et_2O , 1:1). $T_{пл}$ 92-94 °С. ИК (пленка): ν_{max} 3056, 2962, 2931, 2870, 1629, 1594, 1510, 1471, 1361, 1327, 1288, 1102, 1008 cm^{-1} ; ЯМР 1H (400.1 МГц, $CDCl_3$): δ 7.81-7.78 (м, 4H, нафтил), 7.71-7.69 (м, 1H, нафтил), 7.66-7.64 (м, 2H, Ph), 7.47-7.43 (м, 1H, нафтил, 3H, Ph), 7.38-7.34 (м, 1H, нафтил), 6.97 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, H^b), 4.88 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, H^5), 1.35 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$): δ 150.7, 142.6, 137.8, 134.3, 129.9, 129.3 (2C), 129.0, 128.3, 128.0, 127.7, 127.3, 126.5, 124.8, 123.9, 117.0, 110.6, 32.8, 29.0 м.д.; Вычислено, %: C, 84.58; H, 6.45; N, 8.97. $C_{22}H_{20}N_2$. Найдено, %: C, 84.35; H, 6.38; N, 8.81.

4,4-Диметил-1-(2-пиридил)-3-фенил-1,4-дигидропиридазин (бам). Выход по методу А: 0.104 г (79%); бледно-желтый порошок. R_f 0.78 (гексан/ Et_2O , 1:1). $T_{пл}$ 61-63 °С. ИК (пленка): ν_{max} 2963, 2924, 2866, 1661, 1589, 1466, 1441, 1327, 1294, 1101, 1000 cm^{-1} ; ЯМР 1H (400.1 МГц, $CDCl_3$): δ 8.27-8.24 (м, 1H, Py), 7.73 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H^b), 7.59-7.56 (м, 2H, Ph, 2H, Py), 7.41-7.39 (м, 3H, Ph), 6.88-6.84 (м, 1H, Py), 4.89 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H^5), 1.32 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$): δ 154.8, 152.3, 147.2, 137.8 (2C), 129.1, 128.3, 127.9, 121.4, 117.0, 110.7, 109.4, 32.9, 29.3 м.д.; Вычислено, %: C, 77.54; H, 6.51; N, 15.96. $C_{17}H_{17}N_3$. Найдено, %: C, 77.54; H, 6.36; N, 15.91.

4,4-Диметил-3-фенил-1-этил-1,4-дигидропиридазин (бан). Соединение бан разрушалось при его выделении по методу А и во время хранения. Структура была определена методом 1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии реакционной смеси, CD_3CN использовался в качестве растворителя. ЯМР 1H (400.1 МГц, CD_3CN): δ 7.45-7.43 (м, 2H, Ph), 7.36-7.33 (м, 3H, Ph), 6.32 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, H^b), 4.50

(д, $J = 7.2$ Гц, 1H, H⁵), 3.47 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, Et), 1.20 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, Et), 1.13 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CD₃CN): δ 148.1, 139.4, 130.3, 130.0, 128.7, 106.8, 51.5, 32.4, 28.3, 14.3 м.д.

1-Бензил-4,4-диметил-3-фенил-1,4-дигидропиридазин (бао). Выход по методу А: 0.109 г (79%); желтое масло. R_f 0.85 (гексан/Et₂O, 1:1). ИК (пленка): ν_{max} 2960, 2925, 2860, 1645, 1545, 1454, 1441, 1355, 1309, 1184, 1091, 1007 см⁻¹; ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 7.49-7.46 (м, 2H, Ph), 7.37-7.29 (м, 3H, Ph, 5H, Бензил), 6.25 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H⁶), 4.72 (с, 2H, CH₂), 4.50 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H⁵), 1.21 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 147.9, 138.7, 138.1, 129.3, 129.2, 128.5, 127.9 (2C), 127.8, 127.3, 106.5, 60.1, 32.0, 28.3 м.д.; Вычислено, %: С, 82.57; Н, 7.29; N, 10.14. C₁₉H₂₀N₂. Найдено, %: С, 82.68; Н, 7.31; N, 10.38.

1,3-Дифенил-2,3-диазаспиро[5.5]ундека-1,4-диен (бба). Выход по методу А: 0.124 г (82%); бежевый порошок. R_f 0.89 (гексан/Et₂O, 1:1). T_{пл} 78-80 °С. ИК (пленка): ν_{max} 2928, 2855, 1642, 1598, 1498, 1328, 1288, 1255 см⁻¹; ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 7.48-7.46 (м, 2H, Ph), 7.44-7.39 (м, 5H, Ph), 7.34-7.30 (м, 2H, Ph), 7.03-6.99 (м, 1H, Ph), 6.87 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H⁴), 5.19 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H⁵), 1.71-1.52 (м, 9H, циклогексил), 1.20-1.17 (м, 1H, циклогексил) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 151.1, 145.0, 137.7, 129.5, 129.1, 128.0, 127.8, 125.6, 122.1, 115.4, 105.4, 37.8, 34.8, 25.9, 21.1 м.д.; Вычислено, %: С, 83.40; Н, 7.33; N, 9.27. C₂₁H₂₂N₂. Найдено, %: С, 83.64; Н, 7.31; N, 9.03.

3-(4-Метилфенил)-1-фенил-2,3-диазаспиро[5.5]ундека-1,4-диен (ббв). Выход по методу Б: 0.150 г (95%); бледно-желтый порошок. T_{пл} 102-104 °С. ИК (пленка): ν_{max} 2927, 2856, 1641, 1612, 1512, 1446, 1327, 1286, 1247 см⁻¹; ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 7.48-7.47 (м, 2H, Ph), 7.40-7.39 (м, 3H, Ph), 7.32 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.13 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 6.83 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H⁴), 5.14 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H⁵), 2.32 (с, 3H, Me), 1.70-1.51 (м, 9H, циклогексил),

1.20-1.17 (м, 1H, циклогексил) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 150.4, 142.9, 137.7, 131.4, 129.5 (2C), 127.9, 127.8, 125.8, 115.4, 104.7, 37.7, 34.7, 25.9, 21.1, 20.6 м.д.; Вычислено, %: С, 83.50; Н, 7.65; N, 8.85. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2$. Найдено, %: С, 83.30; Н, 7.76; N, 8.63.

1-Фенил-3-(4-фторфенил)-2,3-дiazаспиро[5.5]ундека-1,4-диен (66д).

Выход по методу Б: 0.146 г (91%); бежевый порошок. $T_{\text{пл}}$ 67-69 °С. ИК (пленка): ν_{max} 2929, 2856, 1640, 1608, 1506, 1446, 1330, 1288, 1221 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 7.47-7.44 (м, 2H, Ph), 7.40-7.34 (м, 2H, Ar, 3H, Ph), 7.03-6.99 (м, 2H, Ar), 6.78 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H^4), 5.16 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H^5), 1.67-1.52 (м, 9H, циклогексил), 1.22-1.16 (м, 1H, циклогексил) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 158.6 (д, $J = 240.4$ Гц), 151.0, 141.6 (д, $J = 2.3$ Гц), 137.5, 129.4, 128.0, 127.8, 125.9, 116.8 (д, $J = 7.7$ Гц), 115.6 (д, $J = 22.5$ Гц), 105.3, 37.8, 34.6, 25.9, 21.1 м.д.; Вычислено, %: С, 78.72; Н, 6.61; F, 5.93; N, 8.74. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2$. Найдено, %: С, 78.50; Н, 6.61; F, 6.00; N, 8.71.

1-Фенил-3-(4-хлорфенил)-2,3-дiazаспиро[5.5]ундека-1,4-диен (66е).

Выход по методу Б: 0.160 г (95%). $T_{\text{пл}}$ 108-110 °С. ИК (пленка): ν_{max} 2929, 2856, 1643, 1595, 1492, 1447, 1331, 1288, 1249, 1091 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 7.46-7.44 (м, 2H, Ph), 7.40-7.39 (м, 3H, Ph), 7.34 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 7.26 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 6.80 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H^4), 5.21 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H^5), 1.71-1.52 (м, 9H, циклогексил), 1.22-1.16 (м, 1H, циклогексил) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 151.6, 143.4, 137.2, 129.2, 128.8, 127.9, 127.7, 126.8, 125.0, 116.2, 105.9, 37.7, 34.5, 25.7, 20.9 м.д.; Вычислено, %: С, 74.88; Н, 6.28; Cl, 10.52; N, 8.32. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2$. Найдено, %: С, 74.86; Н, 6.45; Cl, 10.58; N, 8.52.

4-(1-Фенил-2,3-дiazаспиро[5.5]ундека-1,4-диен-3-ил)бензокарбонитрил

(66з). Выход по методу Б: 0.150 г (92%); бледно-желтый порошок. $T_{\text{пл}}$ 128-130 °С. ИК (пленка): ν_{max} 2928, 2856, 2219, 1601, 1508, 1340, 1290 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 7.57 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.44 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H,

Ar), 7.43-7.38 (м, 5H, Ph), 6.87 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, H⁴), 5.38 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, H⁵), 1.72-1.57 (м, 9H, циклогексил), 1.23-1.12 (м, 1H, циклогексил) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 154.4, 147.2, 136.8, 133.3, 129.1, 128.3, 127.9, 123.7, 119.7, 114.4, 108.7, 103.8, 38.2, 34.7, 25.6, 21.0 м.д.; Вычислено, %: С, 80.70; Н, 6.47; N, 12.83. C₂₂H₂₁N₃. Найдено, %: С, 80.47; Н, 6.41; N, 12.54.

3-(4-Нитрофенил)-1-фенил-2,3-дiazаспиро[5.5]ундека-1,4-диен (6би).

Выход по методу А: 0.121 г (70%); желтый порошок. R_f 0.66 (гексан/Et₂O, 1:1). T_{пл} 146-148 °С. ИК (пленка): ν_{max} 2928, 2856, 1592, 1502, 1325, 1296, 1113 см⁻¹; ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 8.19 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H, Ar), 7.45 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H, Ar), 7.44-7.40 (м, 5H, Ph), 6.93 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, H⁴), 5.45 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, H⁵), 1.73-1.56 (м, 9H, циклогексил), 1.24-1.12 (м, 1H, циклогексил) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 155.6, 148.7, 141.5, 136.6, 129.1, 128.5, 128.0, 125.5, 123.5, 113.6, 109.9, 38.4, 34.8, 25.6, 21.0 м.д.; Вычислено, %: С, 72.60; Н, 6.09; N, 12.10. C₂₁H₂₁N₃O₂. Найдено, %: С, 72.38; Н, 6.26; N, 11.98.

3-(2-Нафтил)-1-фенил-2,3-дiazаспиро[5.5]ундека-1,4-диен (6бл).

Выход по методу А: 0.154 г (88%); бледно-желтый порошок. R_f 0.84 (гексан/Et₂O, 1:1). T_{пл} 99-101 °С. ИК (пленка): ν_{max} 2929, 2855, 1628, 1599, 1510, 1471, 1449, 1327, 1288, 1227 см⁻¹; ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 7.80-7.75 (м, 4H, нафтил), 7.69-7.67 (м, 1H, нафтил), 7.51-7.50 (м, 2H, Ph), 7.43-7.41 (м, 1H, нафтил, 3H, Ph), 7.35-7.31 (м, 1H, нафтил), 7.00 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H⁴), 5.26 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H⁵), 1.73-1.53 (м, 9H, циклогексил), 1.24-1.15 (м, 1H, циклогексил) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 151.4, 142.6, 137.6, 134.3, 129.8, 129.5, 128.9, 128.1, 127.9, 127.7, 127.3, 126.4, 125.7, 123.9, 116.9, 110.5, 106.0, 38.0, 34.8, 25.9, 21.1 м.д.; Вычислено, %: С, 85.19; Н, 6.86; N, 7.95. C₂₅H₂₄N₂. Найдено, %: С, 85.41; Н, 6.93; N, 7.73.

3-(2-Пиридинил)-1-фенил-2,3-дiazаспиро[5.5]ундека-1,4-диен (6бм).

Выход по методу А: 0.127 г (84%); бледно-желтый порошок. R_f 0.76

(гексан/Et₂O, 1:1). T_{пл} 135-137 °С. ИК (пленка): ν_{max} 2928, 2856, 1647, 1587, 1457, 1440, 1335, 1292 см⁻¹; ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 8.28-8.26 (м, 1H, пиридил), 7.74 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H⁴), 7.58-7.56 (м, 2H, пиридил), 7.48-7.44 (м, 2H, Ph), 7.41-7.39 (м, 3H, пиридил), 6.89-6.84 (м, 1H, пиридил), 5.33 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H⁵), 1.72-1.50 (м, 9H, циклогексил), 1.20-1.11 (м, 1H, циклогексил) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 155.0, 153.4, 147.3, 137.7, 137.5, 129.3, 128.0, 127.8, 122.6, 117.0, 109.5, 106.0, 37.8, 35.0, 25.7, 20.8 м.д.; Вычислено, %: С, 79.17; Н, 6.98; N, 13.85. C₂₀H₁₉N₃. Найдено, %: С, 79.45; Н, 6.95; N, 13.72.

4,4-Диметил-3-(4-метилфенил)-1-фенил-1,4-дигидропиридазин (бва).

Выход по методу А: 0.108 г (78%); желтое масло. R_f 0.89 (гексан/Et₂O, 1:1). ИК (пленка): ν_{max} 2959, 2923, 2859, 1649, 1597, 1496, 1461, 1329, 1285, 1242, 1106, 1006 см⁻¹; ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 7.48 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.43-7.41 (м, 2H, Ph), 7.34-7.30 (м, 2H, Ph), 7.20 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.02-6.98 (м, 1H, Ph), 6.80 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, H⁶), 4.77 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, H⁵), 2.40 (с, 3H, Me), 1.29 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 150.1, 144.9, 138.1, 134.9, 129.1 (2C), 128.6, 124.7, 122.0, 115.2, 109.9, 32.7, 28.9, 21.3 м.д.; Вычислено, %: С, 82.57; Н, 7.29; N, 10.14. C₁₉H₂₀N₂. Найдено, %: С, 82.73; Н, 7.16; N, 9.93.

1-(4-Метилфенил)-3-фенил-2,3-дiazоспиро[5.5]ундека-1,4-диен (бга).

Выход по методу Б: 0.158 г (100%); бежевый порошок. T_{пл} 109-111 °С. ИК (пленка): ν_{max} 2927, 2856, 1643, 1597, 1495, 1448, 1329, 1286, 1250 см⁻¹; ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 7.42 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.37 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.33-7.29 (м, 2H, Ph), 7.21-7.19 (м, 2H, Ph), 7.01-6.97 (м, 1H, Ph), 6.86 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H⁴), 5.17 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H⁵), 2.40 (с, 3H, Me), 1.71-1.52 (м, 9H, циклогексил), 1.24-1.14 (м, 1H, циклогексил) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 151.1, 145.0, 137.8, 134.8, 129.4, 129.1, 128.5, 125.5, 122.0, 115.3,

105.4, 37.9, 34.8, 25.9, 21.3, 21.2 м.д.; Вычислено, %: С, 83.50; Н, 7.65; N, 8.85. $C_{22}H_{24}N_2$. Найдено, %: С, 83.71; Н, 7.44; N, 8.62.

Монокристалл соединения **бга** выращен из раствора ацетонитрила. Параметры кристаллической решетки $a = 10.847(2) \text{ \AA}$, $b = 18.668(4) \text{ \AA}$, $c = 9.247(2) \text{ \AA}$, $\beta = 111.221(5)^\circ$, $V = 1745.5(7) \text{ \AA}^3$, пространственная группа $P2_1/c$, $Z = 4$, $C_{22}H_{24}N_2$. Дополнительные кристаллографические данные могут быть найдены в Кембриджской кристаллографической базе данных (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; CCDC 1542502).

1-(2,5-Диметилфенил)-3-фенил-2,3-дiazоспиро[5.5]ундека-1,4-диен (бда).

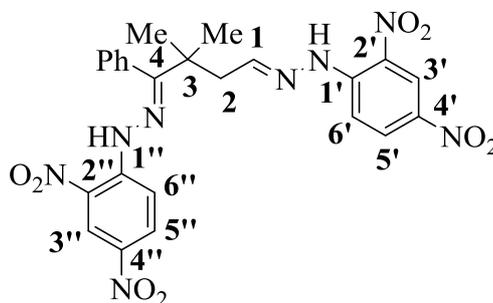
Выход по методу **A**: 0.119 г (72%); оранжевое масло. R_f 0.89 (гексан/ Et_2O , 1:1). ИК (пленка): ν_{max} 2928, 2856, 1597, 1496, 1451, 1326, 1291 cm^{-1} ; ЯМР 1H (400.1 МГц, $CDCl_3$): δ 7.42-7.38 (м, 2H, Ph), 7.33-7.29 (м, 2H, Ph), 7.17-7.09 (м, 3H, Ar), 7.01-6.98 (м, 1H, Ph), 6.89 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, H^4), 5.16 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H, H^5), 2.37 (с, 3H, Me), 2.24 (с, 3H, Me), 1.68-1.48 (м, 7H, циклогексил), 1.39-1.33 (м, 2H, циклогексил), 1.19-1.10 (м, 1H, циклогексил) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$): δ 150.8, 145.1, 136.8, 134.5, 133.6, 130.2, 130.1, 129.1, 128.6, 126.0, 121.9, 115.3, 105.0, 38.7, 34.0, 25.9, 21.2, 21.1, 20.3 м.д.; Вычислено, %: С, 83.59; Н, 7.93; N, 8.48. $C_{23}H_{26}N_2$. Найдено, %: С, 83.71; Н, 7.68; N, 8.28.

4,4-Диметил-1,5-дифенил-3-(2-фурил)-1,4-дигидропиридазин (беа).

Выход по методу **A**: 0.110 г (67%); оранжевое масло. R_f 0.87 (гексан/ Et_2O , 1:1). ИК (пленка): ν_{max} 2969, 2923, 2873, 1645, 1596, 1552, 1496, 1331, 1258, 1224, 1172, 1037, 1010 cm^{-1} ; ЯМР 1H (400.1 МГц, $CDCl_3$): δ 7.85 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, H^5 , фурил), 7.49-7.47 (м, 2H, Ph), 7.40-7.35 (м, 7H, Ph), 7.08-7.05 (м, 1H, Ph), 6.83-6.82 (м, 2H, H^6 , H^3 , фурил), 6.49 (дд, $J = 3.3$ Гц, $J = 1.8$ Гц, 1H, H^4 , фурил), 1.55 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$): δ 152.8, 144.3, 142.4, 141.0, 138.3, 130.3, 129.2, 128.0, 127.1, 123.0, 122.5, 121.3, 115.5, 111.0, 110.5, 35.4,

26.8 м.д.; Вычислено, %: С, 80.46; Н, 6.14; N, 8.53. C₂₂H₂₀N₂O. Найдено, %: С, 80.34; Н, 6.25; N, 8.62.

(2*Z*,2'*E*)-2,2'-(2,2-Диметил-1-фенилбутан-1,4-дилиден)бис[1-(2,4-динитрофенил)гидразин (7). Смесь 5-гидрокси-Δ¹-пирролина (**3а**, 0.095 г, 0.5 ммоль), 2,4-динитрофенилгидразина **5к** (0.099 г, 0.5 ммоль), ТФУК (10 моль%) в ацетонитриле (3 мл) кипятили с обратным холодильником (5 ч). После охлаждения до комнатной температуры реакционную колбу помещали в холодильник (5-7 °С). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным ацетонитрилом (2 × 1 мл) и сушили в вакууме.



Выход 0.087 г (63%); ярко-желтый порошок. T_{пл} 115-117 °С. ИК (пленка): ν_{max} 3438, 3279, 3109, 3066, 2974, 2940, 2875, 1620, 1589, 1516, 1504, 1423, 1338, 1307, 1281, 1264, 1220, 1134, 1078, 1053 см⁻¹; ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 11.11 (уш. с., 1H, NHC^{1'}), 10.62 (уш. с., 1H, NHC^{1''}), 9.12 (д, J = 2.6 Гц, 1H, H^{3'}), 9.02 (д, J = 2.6 Гц, 1H, H^{3''}), 8.31 (дд, J = 9.5 Гц, J = 2.6 Гц, 1H, H^{5'}), 8.27 (дд, J = 9.5 Гц, J = 2.6 Гц, 1H, H^{5''}), 7.96 (д, J = 9.5 Гц, 1H, H^{6'}), 7.96 (д, J = 9.5 Гц, 1H, H^{6''}), 7.70 (т, J = 5.8 Гц, 1H, H¹), 7.64-7.62 (м, 3H, H^m, H^p, Ph), 7.22-7.20 (м, 2H, H^o, Ph), 2.84 (д, J = 5.8 Гц, 2H, H²), 1.40 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 164.3 (C⁴), 149.8 (C¹), 145.0 (C^{2'}), 144.7 (C^{2''}), 138.1 (C^{4'}), 137.9 (C^{4''}), 131.8 (C^u, Ph), 130.3 (Cⁿ, Ph), 130.1 (C^m, Ph), 130.0 (C^{5''}), 130.0 (C^{5'}), 129.4 (C^{1''}), 129.1 (C^{1'}), 127.5 (C^o, Ph), 123.5 (C^{3'}), 123.4 (C^{3''}), 116.5 (C^{6'}), 116.2 (C^{6''}), 42.8 (C²), 42.2 (C³), 26.7 (Me) м.д.; Вычислено, %: С, 52.36; Н, 4.03; N, 20.36. C₂₄H₂₂N₈O₈. Найдено, %: С, 52.64; Н, 3.87; N, 20.26.

3.5. Синтез 1-карбоксамид-1,4-дигидропиридазинов из 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов и семикарбазида

Смесь 5-гидрокси- Δ^1 -пирролина **3** (0.5 ммоль), гидрохлорида семикарбазида **8** (0.5 ммоль) и ацетонитрила (3 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч (см. табл. 5). Остаток после выпаривания растворителя очищали методом колоночной хроматографии (флэш-хроматография на колонке, SiO₂, элюент – Et₂O/гексан = 1:1).

4,4-Диметил-3-фенилпиридазин-1(4H)-карбоксамид (9a). Выход 0.095 г (83%); белый порошок. Температура плавления 179-181 °С. ИК (пленка): ν_{max} 3484, 3299, 3243, 2966, 1701, 1567, 1414, 1308, 1098, 1000, 912 см⁻¹; ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 7.47-7.45 (м, 2H, Ph), 7.41-7.39 (м, 3H, Ph), 7.24 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H⁶), 6.52 (уш. с., 1H, NH₂), 4.90 (уш. с., 1H, NH₂), 4.84 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H⁵), 1.26 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 154.8, 154.7, 137.0, 128.8, 128.8, 128.0, 119.8, 111.6, 32.8, 29.4 м.д.; Вычислено, %: С, 68.10; Н, 6.59; N, 18.33. C₁₃H₁₅N₃O. Найдено, %: С, 68.25; Н, 6.44; N, 18.37.

1-Фенил-2,3-дiazаспиро[5.5]ундека-1,4-диен-3-карбоксамид (9б). Выход 0.098 г (73%); белый порошок. Температура плавления 145-147 °С. ИК (пленка): ν_{max} 3468, 3287, 3220, 2930, 2857, 1706, 1567, 1411, 1375, 1300, 995, 912 см⁻¹; ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 7.41-7.38 (м, 5H, Ph), 7.30 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H⁴), 6.51 (уш. с., 1H, NH₂), 5.32 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H⁵), 4.79 (уш. с., 1H, NH₂), 1.69-1.50 (м, 9H, циклогексил), 1.16-1.08 (м, 1H, циклогексил) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 155.7, 155.1, 136.7, 129.0, 128.4, 127.9, 121.0, 106.8, 37.4, 35.1, 25.5, 20.5 м.д.; Вычислено, %: С, 71.35 Н, 7.11; N, 15.60. C₁₆H₁₉N₃O. Найдено, %: С, 71.13; Н, 6.99; N, 15.44.

4,4-Диметил-3-(4-метилфенил)пиридазин-1(4H)-карбоксамид (9в). Выход 0.088 г (72%); бежевый порошок. Температура плавления 109-111 °С. ИК

(пленка): ν_{max} 3470, 3284, 3219, 2965, 1704, 1570, 1410, 1365, 1091, 1003, 912 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 7.37 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.24 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H^6), 7.20 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, Ar), 6.53 (уш. с., 1H, NH_2), 4.88 (уш. с., 1H, NH_2), 4.83 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H^5), 2.40 (с, 3H, Me, Ar), 1.26 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 154.8, 154.8, 138.8, 134.1, 128.7, 128.7, 119.8, 111.6, 32.8, 29.4, 21.3 м.д.; Вычислено, %: C, 69.11 H, 7.04; N, 17.27. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$. Найдено, %: C, 69.37; H, 6.92; N, 17.10.

1-(4-Метилфенил)-2,3-дiazаспиро[5.5]ундека-1,4-диен-3-карбоксамид

(9г). Выход 0.122 г (86%); белый порошок. Температура плавления 156-157 °С. ИК (пленка): ν_{max} 3467, 3283, 3217, 2929, 2859, 1706, 1571, 1411, 1377, 1302, 995 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 7.30-7.28 (м, 3H, H^4 и Ar), 7.21 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 6.52 (уш. с., 1H, NH_2), 5.31 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H^5), 4.92 (уш. с., 1H, NH_2), 2.40 (с, 3H, Me, Ar), 1.69-1.51 (м, 9H, циклогексил), 1.19-1.06 (м, 1H, циклогексил) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 155.7, 155.1, 138.4, 133.8, 128.9, 128.6, 120.9, 106.8, 37.4, 35.1, 25.5, 21.2, 20.5 м.д.; Вычислено, %: C, 72.06 H, 7.47; N, 14.83. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. Найдено, %: C, 72.17; H, 7.54; N, 14.98.

3-(2,5-диметилфенил)-4,4-диметилпиридазин-1(4H)-карбоксамид (9д).

Выход 0.023 г (18%); белый порошок. Температура плавления 178-180 °С. ИК (пленка): ν_{max} 3470, 3283, 3220, 2966, 1706, 1569, 1415, 1368, 1082, 1024, 916 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 7.26 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H^6), 7.15 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.11 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.06 (с, 1H, Ar), 6.45 (уш. с., 1H, NH_2), 5.02 (уш. с., 1H, NH_2), 4.86 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H^5), 2.35 (с, 3H, Me, Ar), 2.25 (с, 3H, Me, Ar), 1.15 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 154.9, 154.8, 135.9, 134.6, 133.5, 130.5, 129.5, 129.2, 120.2, 111.0, 33.7, 28.6, 21.1, 19.9 м.д.; Вычислено, %: C, 70.01 H, 7.44; N, 16.33. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$. Найдено, %: C, 69.77; H, 7.26; N, 16.04.

1-(2,5-Диметилфенил)-2,3-дiazаспиро[5.5]ундека-1,4-диен-3-карбоксамид (9e). Выход 0.030 г (20%); белый порошок. Температура плавления 173-175 °С. ИК (пленка): ν_{max} 3470, 3287, 3220, 2930, 2858, 1707, 1574, 1414, 1011, 910 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 7.32 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H^4), 7.15 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.11 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.05 (с, 1H, Ar), 6.48 (уш. с., 1H, NH_2), 5.30 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H^5), 5.10 (уш. с., 1H, NH_2), 2.37 (с, 3H, Me, Ar), 2.20 (с, 3H, Me, Ar), 1.67-1.39 (м, 9H, циклогексил), 1.15-1.03 (м, 1H, циклогексил) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 155.7, 155.1, 135.9, 134.7, 133.4, 130.4, 129.6, 129.1, 121.4, 106.7, 38.4, 34.4, 25.5, 21.1, 20.6, 19.9 м.д.; Вычислено, %: C, 72.70 H, 7.80; N, 14.13. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. Найдено, %: C, 72.92; H, 7.67; N, 14.03.

4,4-Диметил-3-(фуран-2-ил)пиридазин-1(4H)-карбоксамид (9ж). Выход 0.048 г (44%); бежевый порошок. Температура плавления 108-110 °С. ИК (пленка): ν_{max} 3469, 3304, 3223, 2963, 2928, 1696, 1568, 1412, 1370, 1304, 1093, 1025, 924 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 7.46 (д, $J = 1.7$ Гц, 1H, H^5 , фурил), 7.16 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, H^6), 6.76 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, H^3 , фурил), 6.51 (уш. с., 1H, NH_2), 6.44 (дд, $J = 3.3$ Гц, $J = 1.7$ Гц, 1H, H^4 , фурил), 5.49 (уш. с., 1H, NH_2), 4.77 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, H^5), 1.41 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 154.3, 151.6, 144.3, 143.0, 118.1, 112.5, 111.2, 111.0, 31.7, 29.8 м.д.; Вычислено, %: C, 60.26 H, 5.98; N, 19.17. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Найдено, %: C, 60.51; H, 6.07; N, 18.98.

3.6. Синтез 1-карбоксамидов 1,4-дигидропиридазинов из 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов и фенилсемикарбазида

Смесь 5-гидрокси- Δ^1 -пирролина **3** (0.5 ммоль), фенилсемикарбазида **10** (0.5 ммоль), ТФУК (100 моль%) и ацетонитрила (3 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов (см. табл. б). Остаток после выпаривания растворителя очищали методом колоночной хроматографии (флэш-хроматография на колонке, SiO_2 , элюент – Et_2O /гексан = 1:1).

4,4-Диметил-*N*,3-дифенилпиридазин-1(4*H*)-карбоксамид (11а). Выход 0.134 (88%); бесцветное вязкое масло. ИК (пленка): ν_{max} 3368, 2967, 2929, 2872, 1703, 1597, 1524, 1446, 1386, 1327, 1285, 1218, 1100, 1001, 912 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 8.68 (уш. с., 1H, NH), 7.47-7.43 (м, 3H, Ph), 7.38 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H^b), 7.34-7.30 (м, 2H, Ph), 7.09-7.06 (м, 1H, Ph), 4.91 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H^c), 1.31 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 155.0, 150.5, 137.9, 136.8, 128.9, 128.9, 128.8, 128.1, 123.5, 119.8, 119.6, 111.8, 33.1, 29.3 м.д.; Вычислено, %: C, 74.73; H, 6.27; N, 13.76. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$. Найдено, %: C, 74.78; H, 6.15; N, 13.58.

***N*,1-(Дифенил)-2,3-диазаспиро[5.5]ундека-1,4-диен-3-карбоксамид (11б).** Выход 0.133 г (77%); белый порошок. Температура плавления 122-124 °С. ИК (пленка): ν_{max} 3365, 2930, 2857, 1703, 1596, 1524, 1445, 1388, 1328, 1285, 1219, 995, 911 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 8.65 (уш. с., 1H, NH), 7.52-7.50 (м, 2H, Ph), 7.46-7.42 (м, 5H, Ph), 7.41 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H^d), 7.32-7.28 (м, 2H, Ph), 7.08-7.04 (м, 1H, Ph), 5.37 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H^e), 1.71-1.66 (м, 3H, циклогексил), 1.61-1.53 (м, 6H, циклогексил), 1.19-1.10 (м, 1H, циклогексил) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 155.8, 150.8, 137.8, 136.6, 129.0, 128.9, 128.6, 128.0, 123.4, 120.9, 119.5, 107.0, 37.7, 35.0, 25.5, 20.5 м.д.; Вычислено, %: C, 76.49; H, 6.71; N, 12.16. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. Найдено, %: C, 76.70; H, 6.57; N, 12.03.

4,4-Диметил-3-(4-диметилфенил)-*N*-фенилпиридазин-1(4*H*)-карбоксамид (11в). Выход 0.119 г (75%); светло-желтое вязкое масло. ИК (пленка): ν_{max} 3367, 2966, 2926, 2870, 1703, 1597, 1523, 1445, 1386, 1327, 1285, 1220, 1100, 1003, 911 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 8.70 (уш. с., 1H, NH), 7.54-7.52 (м, 2H, Ph), 7.43 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.36 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H^f), 7.34-7.30 (м, 2H, Ph), 7.26 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.09-7.06 (м, 1H, Ph), 4.90 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H^g), 2.44 (с, 3H, Me), 1.30 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 155.0, 150.5, 138.9, 137.9, 134.0, 128.9, 128.8, 128.7, 123.4, 119.7,

119.5, 111.8, 33.1, 29.3, 21.3 м.д.; Вычислено, %: С, 75.21; Н, 6.63; N, 13.16. C₂₀H₂₁N₃O. Найдено, %: С, 75.03; Н, 6.42; N, 13.07.

4,4-Диметил-3-(фуран-2-ил)-N-фенилпиридазин-1(4H)-карбоксамид

(11ж). Выход 0.088 г (60%); белый порошок. Температура плавления 94-96 °С. ИК (пленка): ν_{max} 3369, 2965, 2930, 2872, 1701, 1597, 1526, 1446, 1391, 1326, 1291, 1224, 1107, 1029, 1007, 927 см⁻¹; ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 8.72 (уш. с., 1H, NH), 7.55-7.53 (м, 2H, Ph, 1H, H⁵, фурил), 7.36-7.32 (м, 2H, Ph), 7.28 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, H⁶), 7.11-7.09 (м, 1H, Ph), 6.84 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, H³, фурил), 6.50 (дд, $J = 3.3$ Гц, $J = 1.7$ Гц, 1H, H⁴, фурил), 4.85 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, H⁵), 1.46 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 151.3, 150.0, 144.2, 143.2, 137.8, 129.0, 123.5, 119.5, 118.0, 112.7, 111.3, 111.3, 32.0, 29.8 м.д.; Вычислено, %: С, 69.14; Н, 5.80; N, 14.23. C₁₇H₁₇N₃O. Найдено, %: С, 69.28; Н, 5.93; N, 14.56.

3.7. Синтез 1,4,5,6-тетрагидропиридазинов из 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов и гидразидов карбоновых кислот

Смесь 5-гидрокси- Δ^1 -пирролина **3** (0.5 ммоль), гидразида **15** (1.0 ммоль), ацетонитрила (3 мл) и ТФУК (10 моль%) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч (см. табл. 8). Остаток после выпаривания растворителя очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент – Et₂O/гексан = 1:1).

N'-(2-Бензоил-5,5-диметил-6-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-3-

ил)бензгидразид (16аа). Выход 0.199 г (93%); белый порошок. Температура плавления 162-164 °С. ЯМР ¹H (400.1 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10.02 (д, $J = 5.8$ Гц, 1H, NH), 7.80 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph), 7.55-7.52 (м, 3H, Ph), 7.47-7.45 (м, 2H, Ph), 7.35-7.31 (м, 8H, Ph), 5.97-5.95 (м, 1H, NH), 5.86 (дд, $J = 6.2$ Гц, $J = 4.5$ Гц, 1H, CH), 2.29 (дд, $J = 14.4$ Гц, $J = 4.5$ Гц, 1H, CH₂), 2.08 (дд, $J = 14.4$ Гц, $J = 6.2$ Гц, 1H, CH₂), 1.43 (с, 3H, Me), 1.16 (с, 3H, Me) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 172.0, 166.5, 158.4, 137.1, 134.9, 132.7, 131.8, 130.5, 130.0,

128.7, 128.4, 128.1, 128.0, 127.4, 127.1, 66.9, 39.1, 32.0, 28.3, 27.6 м.д.; HRMS (ESI-TOF): Вычислено 427.2134 [C₂₆H₂₆N₄O₂+H]⁺; Найдено 427.2137.

N'-(5,5-Диметил-2-(4-нитробензоил)-6-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-3-ил)-4-нитробензгидразид (16ав). Выход 0.222 г (86%); белый порошок. Температура плавления 201-203 °С. ЯМР ¹H (400.1 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10.44 (д, *J* = 5.7 Гц, 1H, NH), 8.32 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 8.20 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, Ar), 8.06 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 7.80 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, Ar), 7.33-7.29 (м, 5H, Ph), 6.06 (м, 1H, NH), 5.95 (дд, *J* = 5.2 Гц, *J* = 3.8 Гц, 1H, CH), 2.32 (дд, *J* = 14.3 Гц, *J* = 3.8 Гц, 1H, CH₂), 2.12 (дд, *J* = 14.3 Гц, *J* = 5.2 Гц, 1H, CH₂), 1.47 (с, 3H, Me), 1.13 (с, 3H, Me) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 168.6, 165.0, 159.6, 149.0, 147.6, 142.5, 139.1, 137.1, 129.9, 128.8, 128.2, 128.0, 127.9, 123.5, 122.5, 62.8, 36.7, 31.5, 28.2, 27.6 м.д.; HRMS (ESI-TOF): Вычислено: 517.1836 [C₂₆H₂₄N₆O₆+H]⁺; Найдено: 517.1835.

N'-(5,5-Диметил-2-изоникотинил-6-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-3-ил)изоникатиногидразид (16ае). Выход 0.128 г, (60%); белый порошок. Температура плавления 154-156 °С. ЯМР ¹H (400.1 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10.38 (д, *J* = 4.6 Гц, 1H, NH), 8.73 (д, *J* = 5.6 Гц, 2H, Py), 8.58 (д, *J* = 5.1 Гц, 2H, Py), 7.73 (д, *J* = 5.6 Гц, 2H, Py), 7.46 (д, *J* = 5.1 Гц, 2H, Py), 7.33-7.31 (м, 5H, Ph), 6.02 (м, 1H, NH), 5.91 (дд, *J* = 5.2 Гц, *J* = 3.6 Гц, 1H, CH), 2.29 (дд, *J* = 14.3 Гц, *J* = 3.6 Гц, 1H, CH₂), 2.08 (дд, *J* = 14.3 Гц, *J* = 5.2 Гц, 1H, CH₂), 1.47 (с, 3H, Me), 1.11 (с, 3H, Me) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 168.5, 165.0, 159.4, 150.1, 149.0, 143.8, 140.5, 137.1, 128.3, 127.9, 127.9, 122.5, 121.4, 62.6, 36.7, 31.4, 28.3, 27.7 м.д.; HRMS (ESI-TOF): Вычислено: 429.2039 [C₂₄H₂₄N₆O₂+H]⁺; Найдено: 429.2041.

N'-(3-Бензоил-1-фенил-2,3-дiazаспиро[5.5]ундек-1-ен-4-ил)бензгидразид (16ба). Выход 0.132 г (57%); кремовый порошок. Температура плавления 177-178 °С. ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 8.42 (уш. с., 1H, NH), 7.81 (д, *J* =

7.5 Гц, 2H, Ph), 7.71 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, Ph), 7.51-7.49 (м, 1H, Ph), 7.45-7.41 (м, 2H, Ph), 7.32-7.27 (м, 8H, Ph), 5.69 (уш. с., 1H, NH), 5.60 (т, $J = 6.3$ Гц, 1H, CH), 2.47-2.45 (м, 2H, CH₂), 1.86-1.82 (м, 1H, циклогексил), 1.73-1.59 (м, 8H, Cy), 1.21-1.16 (м, 1H, циклогексил) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 171.4, 166.5, 161.2, 136.9, 134.7, 132.7, 131.6, 130.4, 129.9, 128.5, 128.5, 128.1, 127.7, 127.2, 127.1, 66.6, 36.0, 33.6, 33.4, 31.1, 25.4, 21.0, 20.5 м.д.; HRMS (ESI-TOF): Вычислено: 467.2447 [C₂₉H₃₀N₄O₂+H]⁺; Найдено: 467.2452.

***N'*-(2-Бензоил-5,5-диметил-6-(*n*-толил)-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-3-ил)бензогидразид (16ва).** Выход 0.127 г (58 %); кремовый порошок. Температура плавления 134-136 °С. ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 8.55 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H, NH), 7.82 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, Ph), 7.72 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ph), 7.52-7.48 (м, 1H, Ph), 7.44-7.41 (м, 2H, Ph), 7.39-7.36 (м, 1H, Ph), 7.33-7.30 (м, 2H, Ph), 7.26 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.10 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 5.60 (т, $J = 5.8$ Гц, 1H, CH), 2.33 (с, 3H, Me), 2.24-2.22 (м, 2H, CH₂), 1.48 (с, 3H, Me), 1.28 (с, 3H, Me) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 172.0, 166.5, 158.5, 138.3, 135.0, 134.3, 132.8, 131.7, 130.5, 130.0, 128.7, 128.7, 128.1, 127.4, 127.1, 66.9, 39.2, 32.0, 28.3, 27.6, 21.2 м.д.; HRMS (ESI-TOF): Вычислено: 441.2291 [C₂₇H₂₈N₄O₂+H]⁺; Найдено: 441.2291.

3.8. Синтез 1-ацил-1,4-дигидропиридазинов из 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов и гидразидов карбоновых кислот

Смесь 5-гидрокси- Δ^1 -пирролина **3** (0.5 ммоль), гидразида **15** (1.0 ммоль), ацетонитрила (3 мл) и ТФУК (10 моль%) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч (см. табл. 7). Затем к реакционной смеси добавляли ТФУК (140 моль%) и продолжали кипятить с обратным холодильником в течение 3 ч (см. табл. 9). Затем реакционную смесь нейтрализовали Et₃N (210 мкл, 1.5 ммоль). Остаток после выпаривания

растворителя пропускали через хроматографическую колонку (SiO_2 , элюент – Et_2O /гексан = 1:1).

(4,4-Диметил-3-фенилпиридазин-1(4H)-ил)(фенил)метанон (17аа). Выход 0.107 г (74%); белый порошок. Температура плавления 96-98 °С. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 7.83-7.80 (м, 2H, Ph), 7.55 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 7.48-7.46 (м, 2H, Ph), 7.40-7.32 (м, 6H, Ph), 5.13 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 1.35 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 167.9, 156.1, 136.7, 133.9, 130.8, 130.2, 128.7, 128.7, 127.9, 127.4, 120.1, 116.2, 33.2, 29.3 м.д.; HRMS (ESI-TOF): Вычислено: 291.1497 [$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$; Найдено: 291.1499.

(4,4-Диметил-3-фенилпиридазин-1(4H)-ил)(*n*-толил)метанон (17аб). Выход 0.105 г (69%); кремовый порошок. Температура плавления 111-113 °С. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 7.73 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.52 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 7.47-7.45 (м, 2H, Ph), 7.37-7.32 (м, 3H, Ph), 7.14 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, Ar), 5.11 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, CH), 2.34 (с, 3H, Me), 1.33 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 167.8, 156.0, 141.3, 136.9, 130.9, 130.6, 128.8, 128.7, 128.2, 128.0, 120.3, 116.0, 33.2, 29.4, 21.6 м.д.; HRMS (ESI-TOF): Вычислено: 305.1654 [$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$; Найдено: 305.1654.

(4,4-Диметил-3-фенилпиридазин-1(4H)-ил)(4-нитрофенил)метанон (17ав). Выход 0.073 г (44%); желтый порошок. Температура плавления 100-102 °С. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 8.17 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.89 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.50 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 7.40-7.33 (м, 5H, Ph), 5.20 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH), 1.34 (м, 6H, Me) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 166.0, 157.6, 148.8, 140.1, 136.3, 131.0, 129.1, 128.5, 128.2, 122.7, 119.3, 117.4, 33.5, 29.4 м.д.; HRMS (ESI-TOF): Вычислено: 336.1348 [$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}$] $^+$; Найдено: 336.1349.

1-(4,4-Диметил-3-фенилпиридазин-1(4H)-ил)этан-1-он (17аж). Выход 0.062 г (54%); желтый порошок. Температура плавления 42-44 °С. ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 7.51-7.48 (м, 2H, Ph), 7.41-7.38 (м, 3H, Ph), 7.34 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, CH), 4.97 (д, *J* = 8.1, Гц, 1H, CH), 2.36 (с, 3H, Me), 1.28 (с, 6H, Me) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 170.4, 156.0, 137.1, 128.7, 128.7, 128.0, 118.8, 114.9, 33.0, 29.5, 21.2 м.д.; HRMS (ESI-TOF): Вычислено: 229.1341 [C₁₄H₁₆N₂O+H]⁺; Найдено: 229.1340.

Фенил(1-фенил-2,3-дiazаспиро[5.5]ундека-1,4-диен-3-ил)метанон (17ба). Выход 0.083 г (50%); белый порошок. Температура плавления 143-145 °С. ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 7.80 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, Ph), 7.61 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, CH), 7.40-7.32 (м, 8H, Ph), 5.63 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, CH), 1.74-1.56 (м, 9H, циклогексил), 1.17-1.14 (м, 1H, циклогексил) м.д.; ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 168.2, 157.9, 136.5, 133.9, 130.9, 130.3, 128.9, 128.4, 127.9, 127.5, 121.5, 111.6, 38.2, 35.1, 25.5, 20.7 м.д.; HRMS (ESI-TOF): Вычислено: 331.1810 [C₂₂H₂₂N₂O+H]⁺; Найдено: 331.1810.

(4,4-Диметил-3-(*n*-толил)пиридазин-1(4H)-ил)(фенил)метанон (17ва). Выход 0.078 г (51%); белый порошок. Температура плавления 129-131 °С. ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 7.81 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, Ph), 7.53 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, CH), 7.42-7.33 (м, 3H, Ph, 2H, Ar), 7.14 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H, Ar), 5.12 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, CH), 2.35 (с, 3H, Me), 1.35 (с, 6H, Me); ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃): δ 167.9, 156.0, 138.7, 134.0, 133.9, 130.8, 130.3, 128.7, 128.6, 127.4, 120.0, 116.4, 33.2, 29.4, 21.2. HRMS (ESI-TOF): Вычислено: 305.1654 [C₂₀H₂₀N₂O+H]⁺; Найдено: 305.1654.

Фенил(1-(*n*-толил)-2,3-дiazаспиро[5.5]ундека-1,4-диен-3-ил)метанон (17га). Выход 0.065 г (38%); бежевый порошок. Температура плавления 150-152 °С. ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃): δ 7.79-7.77 (м, 2H, Ph), 7.59 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, CH), 7.41-7.31 (м, 3H, Ph), 7.24 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H, Ar), 7.14 (д, *J* = 7.9

Гц, 2H, Ar), 5.61 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, CH), 2.35 (с, 3H, Me), 1.72-1.55 (м, 9H, циклогексил), 1.21-1.10 (м, 1H, циклогексил) м.д.; ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 168.2, 157.9, 138.3, 134.0, 133.6, 130.9, 130.3, 128.9, 128.6, 127.5, 121.5, 111.6, 38.2, 35.1, 25.5, 21.3, 20.8 м.д.; HRMS (ESI-TOF): Вычислено: 345.1967 [$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$; Найдено: 345.1968.

(3-(Фуран-2-ил)-4,4-диметилпиридазин-1(4H)-ил)(фенил)метанон (17жа). Выход 0.028 г (20%); желтое масло. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 7.82-7.80 (м, 2H, Ph), 7.47-7.39 (м, 1H, CH, 1H, фурил, 3H, Ph), 6.60 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, фурил), 6.39 (дд, $J = 3.4$ Гц, $J = 1.7$ Гц, 1H, фурил), 5.08 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, CH), 1.49 (с, 6H, Me); ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 167.5, 152.1, 145.8, 142.9, 133.8, 130.9, 130.4, 127.4, 118.3, 117.1, 111.5, 111.2, 32.0, 29.7 м.д.; HRMS (ESI-TOF) Вычислено: 281.1290 [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}$] $^+$; Найдено: 281.1291.

3,3-Диметил-2-фенил-4,4a-дигидро-3H,10H-бензо[e]пиридазино[6,1-b][1,3]оксазин-10-он (18аг). Выход 0.081 (53%); бежевый порошок. Температура плавления 110-112 °С. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 8.07 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.49-7.45 (м, 1H, Ar), 7.42-7.39 (м, 2H, Ph), 7.33-7.31 (м, 3H, Ph), 7.16-7.13 (м, 1H, Ar), 6.99 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 5.68 (дд, $J = 8.2$ Гц, $J = 6.8$ Гц, 1H, CH), 2.25-2.23 (м, 2H, CH_2), 1.39 (с, 3H, Me), 1.19 (с, 3H, Me); ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 160.8, 158.8, 157.0, 136.4, 134.5, 129.3, 128.7, 128.4, 128.0, 123.2, 118.9, 116.3, 82.1, 39.5, 34.2, 27.6, 27.0 м.д.; HRMS (ESI-TOF): Вычислено: 307.1447 [$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}$] $^+$; Найдено: 307.1446.

3,3-Диметил-2-фенил-3,4,4a,5-тетрагидро-10H-пиридазино[6,1-b]хиназолин-10-он (18ад). Выход 0.043 (28%); бежевый порошок. Температура плавления 242-244 °С. ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3): δ 8.04 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 7.42-7.39 (м, 2H, Ph), 7.33-7.28 (м, 1H, Ar, 3H, Ph), 6.94-6.90 (м, 1H, Ar), 6.72 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 5.16 (дд, $J = 11.0$ Гц, $J = 4.1$ Гц, 1H, CH), 4.73 (уш. с., 1H, NH), 2.13-1.99 (м, 2H, CH_2), 1.38 (с, 3H, Me), 1.12 (с, 3H, Me); ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3): δ 160.5, 159.1, 146.8, 137.1, 133.7, 129.8,

128.7, 128.4, 128.0, 120.2, 117.4, 114.9, 63.6, 40.9, 33.2, 28.2, 28.0 м.д.; HRMS (ESI-TOF): Вычислено: 306.1606 [C₁₉H₁₉N₃O+H]⁺; Найдено: 306.1607.

ВЫВОДЫ

1. Открыта и систематически исследована кислотно-каталитическая реакция рециклизации 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов под действием алкил-, арил- и гетарилгидразинов и на ее основе разработан общий метод синтеза фармакологически ценных 1,4-дигидропиридазинов. Реакция характеризуется высокой селективностью и высокими выходами целевых продуктов и применима к широкому ряду 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов и замещенных гидразинов.
2. Показано, что реакция рециклизации 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов может быть успешно распространена на функциональные производные гидразина (семикарбазид, фенилсемикарбазид и гидразиды карбоновых кислот), обеспечивая кратчайший путь к редким 1,4-дигидропиридазинам с карбоксамидной или ацильной функцией у атома азота.
3. Установлено, что пониженная нуклеофильность гидразидов карбоновых кислот по сравнению с другими производными гидразина может быть положена в основу селективного синтеза 1-ацил-1,4,5,6-тетрагидропиридазинов. Показано, что присутствие дополнительных нуклеофильных функций в гидразидном фрагменте позволяет синтезировать более сложные молекулярные архитектуры, что было продемонстрировано синтезом трициклических систем с 1,4-дигидропиридазиновым остовом.

В результате проведенных исследований расширена химия редкого класса органических синтонов – 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов, в настоящее время легко получаемых из *втор*-алкил(циклоалкил)кетоксимов и ацетилена в суперосновных каталитических системах.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – *N,N*-диметилформаид

ДМФАДМА – диметилформаиддиметилацеталь

ДХМ - дихлорметан

ГФБК – гексафторбутановая кислота

ПМП – (*S*)-(+)-1-(2-пирролидилметил)пирролидин

ПТСК – *n*-толуолсульфокислота

ТФУК – трифторуксусная кислота

ТГФ – тетрагидрофуран

ЦПМЭ – циклопентилметилловый эфир

МВИ – микроволновое излучение

Δ – проведение реакции при температуре кипения растворителя

de – диастереомерный избыток

ee – энантиомерный избыток

Ac – ацетил, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$

Bn – бензил, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$

Boc – *tert*-бутоксикарбонильная группа

Bz – бензоил, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})$

Cbz – карбобензоксигруппа

Cy – циклогексил, C_6H_{11}

Fur – фурил, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$

Naph – нафтил,

Py – пиридинил, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$

Th – тиенил, $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$

p-Tol – *n*-толил

p-Ts – *para*-толуолсульфонил, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Triggler, D.J. 1,4-Dihydropyridines as calcium channel ligands and privileged structures / D.J. Triggler // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 2003. — V. 23, N. 3. — P. 293–303.

2 Пат. 4,348,395 USA. 1,4-Dihydropyridazine compounds / G. Franckowiak, H. Meyer, F. Bosset, A. Heise, S. Kazda, K. Stoepel, R. Toward, E. Wehinger.

3 Пат. 4,435,395 USA. *N*-Substituted 1,4-Dihydropyridazines and Pharmaceutical Compositions / B. Loev, H. Jones, J.R. Shroff.

4 Пат. 4,491,581 USA. 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydropyridazine derivatives, their production and pharmaceutical compositions / A. Vogel.

5 Chiou, G.C.Y. Prevention of ocular inflammation induced by lens protein, endotoxin, and interleukin-1 with synthetic interleukin-1 blockers / G.C.Y. Chiou, Q.S. Yao, T. Okawara // *J. Ocul. Pharm.* — 1994. — V. 10. — P. 577–586.

6 Пат. US 2018/0244820 A1 USA. Dihydropyridazine-Based Antioxidants and Uses Thereof / D.A. Loy, R.E. Bagge.

7 Erdoğan, M. Design, synthesis, and characterization of a new class of efficient dihydropyridazine-dibenzosuberone derived fluorescent dyes and investigation of their some photophysical properties / M. Erdoğan, A. Daştan // *Tetrahedron.* — 2020. — V. 76, N. 26. — P. 131271.

8 Dihydropyridazine-appended dibenzosuberones as a new class of fluorophores: Application to fluoride sensing / R. Koçak, D. Yıldız, U. Bozkaya, A. Daştan, Ö.A. Bozdemir // *Tetrahedron Lett.* — 2017. — V. 58, N. 30. — P. 2981–2985.

9 Highly Reactive *trans* – Cyclooctene Tags with Improved Stability for Diels–Alder Chemistry in Living Systems / R. Rossin, S.M. van den Bosch, W. ten Hoeve, M. Carvelli, R.M. Versteegen, J. Lub, M.S. Robillard // *Bioconjug. Chem.* — 2013. — V. 24, N. 7. — P. 1210–1217.

10 Monochromophoric Design Strategy for Tetrazine-Based Colorful Bioorthogonal Probes with a Single Fluorescent Core Skeleton / Y. Lee, W. Cho, J.

Sung, E. Kim, S.B. Park // *J. Am. Chem. Soc.* — 2018. — V. 140, N. 3. — P. 974–983.

11 Tetrazine–trans-cyclooctene ligation for the rapid construction of ^{18}F labeled probes / Z. Li, H. Cai, M. Hassink, M.L. Blackman, R.C.D. Brown, P.S. Conti, J.M. Fox // *Chem. Commun.* — 2010. — V. 46, N. 42. — P. 8043.

12 Bioorthogonal Tetrazine Carbamate Cleavage by Highly Reactive trans - Cyclooctene / A.H.A.M. van Onzen, R.M. Versteegen, F.J.M. Hoeben, I.A.W. Filot, R. Rossin, T. Zhu, J. Wu, P.J. Hudson, H.M. Janssen, W. ten Hoeve, M.S. Robillard // *J. Am. Chem. Soc.* — 2020. — V. 142, N. 25. — P. 10955–10963.

13 Design and Synthesis of Aza-Bicyclononene Dienophiles for Rapid Fluorogenic Ligations / S.J. Siegl, A. Vázquez, R. Dzajak, M. Dračinský, J. Galeta, R. Rampmaier, B. Klepetářová, M. Vrabel // *Chem. - A Eur. J.* — 2018. — V. 24, N. 10. — P. 2426–2432.

14 Blackman, M.L. Tetrazine Ligation: Fast Bioconjugation Based on Inverse-Electron-Demand Diels-Alder Reactivity / M.L. Blackman, M. Royzen, J.M. Fox // *J. Am. Chem. Soc.* — 2008. — V. 130, N. 41. — P. 13518–13519.

15 Mechanism-Based Fluorogenic trans - Cyclooctene-Tetrazine Cycloaddition / A. Vázquez, R. Dzajak, M. Dračinský, R. Rampmaier, S.J. Siegl, M. Vrabel // *Angew. Chemie Int. Ed.* — 2017. — V. 56, N. 5. — P. 1334–1337.

16 Transforming Polybutadiene with Tetrazine Click Chemistry into Antioxidant Foams That Fluoresce with Oxidation / R.E. Bagge, T.C. Mauldin, D.J. Boday, B.M. Kobilka, D.A. Loy // *Chem. Mater.* — 2017. — V. 29, N. 18. — P. 7953–7960.

17 Abdelmoniem, A.M. Synthetic Routes to Spirocyclic Pyridazines, Partially-Saturated Pyridazines and Their Condensed Derivatives / A.M. Abdelmoniem, I.A. Abdelhamid // *Curr. Org. Chem.* — 2016. — V. 20. — P. 1512–1546.

18 Трофимов, Б. А. Реакции ацетиленов в суперосновных средах — итоги последних лет / Б. А. Трофимов, Е. Ю. Шмидт // Усп. хим. — 2014. — № 83. — С. 600–619.

19 Schobert, H. Production of acetylene and acetylene-based chemicals from coal / H. Schobert // Chem. Rev. — 2014. — № 114. — P. 1743–1760.

20 Catalytic Reactions of Acetylene: A Feedstock for the Chemical Industry Revisited / I.-T. Trotus, T. Zimmermann, F. Schuth // Chem. Rev. — 2014. — № 114. — P. 1761-1782.

21 Химия пиррола. Новые страницы, Б.А. Трофимов, А.И. Михалева, Е.Ю. Шмидт, Л.Н. Собенина. — Новосибирск: Наука, 2012. — 383 с.

22 3*H*-Pyrroles from ketoximes and acetylene: synthesis, stability and quantum-chemical insight / D.A. Shabalin, M.Yu. Dvorko, E.Yu. Schmidt, I.A. Ushakov, N.I. Protsuk, V.B. Kobychhev, D.Yu. Soshnikov, A.B. Trofimov, N.M. Vitkovskaya, A.I. Mikhaleva, B.A. Trofimov, // Tetrahedron. — 2015. — № 71. — P. 3273-3281.

23 Toward accessible 3*H*-pyrroles / B.A. Trofimov, M. Yu. Dvorko, D. A. Shabalin, E. Yu. Schmidt // ARKIVOC. — 2016. — № iv. — P. 161-171.

24 Synthesis of 5-hydroxy- Δ^1 -pyrrolines from sec-alkyl aryl ketoximes and acetylene / D.A. Shabalin, M.Yu. Dvorko, E.Yu. Schmidt, I.A. Ushakov, B.A. Trofimov // Tetrahedron. — 2016. — № 72. — P. 6661-6667.

25 Synthesis of 5-hydroxy- Δ^1 -pyrrolines from aryl isoalkyl ketoximes and acetylene in a tuned superbases medium / D. A. Shabalin, M. Yu. Dvorko, E. Yu. Schmidt, N. I. Protsuk, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. — 2016. — № 57. — P. 3156-3159.

26 Weis, A.L. Recent Advances in the Chemistry of Dihydroazines / A.L. Weis // Advances of Heterocyclic Chemistry. — 1985. — V. 38 — P. 1–103.

27 Cycloaddition to sym-Tetrazines (the Carboni-Lindsey reaction) (review) / E.G. Kovalev, I.Y. Postovskii, G.L. Rusinov, I.L. Shegal // Chem. Heterocycl. Compd. — 1981. — V. 17. — P. 1063–1076.

28 Prokhorov, A.M. Reactions of Triazines and Tetrazines with Dienophiles (review) / A.M. Prokhorov, D.N. Kozhevnikov // *Chem. Heterocycl. Compd.* — 2012. — V. 48, N. 8. — P. 1153–1176.

29 Carboni, R.A. Reactions of Tetrazines with Unsaturated Compounds. A New Synthesis of Pyridazines / R.A. Carboni, R. V. Lindsey // *J. Am. Chem. Soc.* — 1959. — V. 81. — P. 4342–4346.

30 Umsetzungen von 1,2,4,5-Tetrazinen mit Olefinen. Zur Struktur von Dihydropyridazinen / J. Sauer, A. Mielert, D. Lang, D. Peter // *Chem. Ber.* — 1965. — P. 1435–1445.

31 Geyelin, P.H. The Preparation of Highly Substituted Pyridazines via a Tethered Imine-Enamine (TIE) Procedure / P.H. Geyelin, S.A. Raw, R.J.K. Taylor // *Arkivoc.* — 2007. — V. xi. — P. 37–45.

32 Baker, J. Dihydropyridazines. III [1,2]. Reactions with Oxygen / J. Baker, W. Hedges, J.W. Timberlake // *J. Heterocycl. Chem.* — 1983. — V. 20. — P. 855–859.

33 Barlow, M.G. Heterocyclic polyfluoro-compounds. Part 26. Synthesis of 3,6-bis-trifluoromethyl-pyridazines and -dihydropyridazines / M.G. Barlow, R.N. Haszeldine, J.A. Pickett // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1978. — N. 4. — P. 378.

34 [4+2]-Cycloaddition of 3,6-bis(3,5-dimethyl-4-R-pyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tetrazines with alkenes / G.L. Rusinov, R.I. Ishmetova, N.I. Latosh, I.N. Ganebnych, O.N. Chupakhin, V.A. Potemkin // *Russ. Chem. Bull.* — 2000. — V. 49, N. 2. — P. 355–362.

35 Balci, M. Unusual Bicyclic Endoperoxides Containing Pyridazine Ring: Reaction of Unsaturated Bicyclic Endoperoxides with Dimethyl 1,2,4,5-tetrazine-3,6-dicarboxylate / M. Balci, N. Saracoglu, A. Menzek // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — V. 37, N. 6. — P. 921–924.

36 Ravasco, J.M.J.M. Cyclopropenes: a new tool for the study of biological systems / J.M.J.M. Ravasco, C.M. Monteiro, A.F. Trindade // *Org. Chem. Front.* — 2017. — V. 4, N. 6. — P. 1167–1198.

37 Franck-Neumm, M. Cyclopropènes électrophiles II (1). Réactions de cycloaddition 1,3 dipolaires. / M. Franck-Neumm, C. Buchecker // *Tetrahedron Lett.* — 1969. — V. 10, N. 31. — P. 2659–2662.

38 Synthesis of Substituted Methyl Pyridazine-4-carboxylates via Cycloaddition of Diazomethane to 2,3-Disubstituted 2-Cyclopropenecarboxylic Acids / V. V. Razin, M.E. Yakovlev, K. V. Shataev, S.I. Selivanov // *Russ. J. Org. Chem.* — 2004. — V. 40, N. 7. — P. 1027–1032.

39 Aue, D.H. 1,3-Dipolar Additions to Cyclopropenes and Methylene-cyclopropane / D.H. Aue, R.B. Lorens, G.S. Helwing // *J. Org. Chem.* — 1979. — V. 44, N. 8. — P. 1202–1207.

40 Yakovlev, M.E. Synthesis of 4,6-Disubstituted Dimethyl Pyridazine-3,5-dicarboxylates / M.E. Yakovlev, V. V. Razin // *Russ. J. Org. Chem.* — 2004. — V. 40, N. 7. — P. 1033–1036.

41 Regitz, M. Synthese und Isomerisierung von 2,3-Diazabicyclo[3.1.0]hex-2-enen - eine neue Variante der Diazogruppen-Übertragung / M. Regitz, W. Welter, A. Hartmann // *Chem. Ber.* — 1979. — V. 112. — P. 2509–2527.

42 Diazoverbindungen, 65 [1] Isomerisierungen im System 4-Diazo-1-buten/2,3-Diazabicyclo[3.1.0]hex-2-en/1,4-Dihydropyridazin / H. Heydt, H.-W. Breiner, V. Hell, M. Regitz // *Z. Naturforsch.* — 1987. — V. 42b. — P. 210–216.

43 Padwa, A. An Unusual Examples of a 1,1-Cycloaddition Reaction of a Diazoalkane / A. Padwa, H. Ku // *Tetrahedron Lett.* — 1980. — V. 21. — P. 1009–1012.

44 Bosset, F. 4-Aryldihydropyridines, a New Class of Highly Active Calcium Antagonists / F. Bosset, H. Meyer, E. Wehinger // *Angew. Chemie Int. Ed.* — 1981. — V. 20. — P. 762–769.

45 Curtius, T. Hydrazide und Azide organischer Säuren I. Abhandlung / T. Curtius // J. Prakt. Chem. — 1894. — V. 50, N. 1. — P. 275–294.

46 Synthesis of chiral 4,4-disubstituted-dihydropyridazines / P.T. Buonora, Q. Zhang, J. Sawko, L.J. Westrum // Tetrahedron: Asymmetry. — 2008. — V. 19, N. 1. — P. 27–30.

47 One-Pot Synthesis of 2-Cyano-1,4-diketones: Applications to Synthesis of Cyanosubstituted Furans, Pyrroles, and Dihydropyridazines / C.-K. Chan, Y.-L. Chan, Y.-L. Tsai, M.-Y. Chang // J. Org. Chem. — 2016. — V. 81, N. 17. — P. 8112–8120.

48 Zelenin, K.N. 1-Alkyl-3,6-dimethyl-1,4-dihydropyridazines from Acetylaceton and Alkylhydrazines / K.N. Zelenin, Y.Y. Dumpis // Chem. Heterocycl. Compd. — 1971. — V. 7. — P. 1456–1459.

49 Penning, M. Dihydropyridazine Derivatives with Cyclopenta-, Benzo-, Furo-, Thiopyrano- and Pyrido-Annulation / M. Penning, J. Christoffers // European J. Org. Chem. — 2013. — V. 2013, N. 2. — P. 389–400.

50 Zohreh, N. Uncatalyzed One-Pot Synthesis of Highly Substituted Pyridazines and Pyrazoline-Spirooxindoles via Domino SN/Condensation/Aza-ene Addition Cyclization Reaction Sequence / N. Zohreh, A. Alizadeh // ACS Comb. Sci. — 2013. — V. 15, N. 6. — P. 278–286.

51 Nagarajan, K. Central nervous system active 5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrocinnolines / K. Nagarajan, J. David, R.K. Shah // J. Med. Chem. — 1976. — V. 19, N. 4. — P. 508–511.

52 Hamad, A.-S.S. Synthetic Approaches to 6-Aryl-4-[(2-furyl)methylidene]-1-(tosylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridazine-3-ones and 5-[1-Aroylmethyl-2-(2-furyl)-1-ethenyl]-2-(tosylamino)-1,3,4-oxadiazoles / A.-S.S. Hamad, A.I. Hashem // Acta Chim. Slov. — 2001. — V. 48. — P. 431–437.

53 Hamad, A.-S.S. Novel synthesis of *N*-{6-aryl-4-[(*E*)-2-furylmethylene]-1,2,3,4-tetrahydro-3-oxopyridazin-1-ylcarbonyl}-*p*-toluenesulfonamides and *N*-{5-[(*E*)-1-arylmethyl-2-(2-furyl)vinyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}-*p*-toluenesulfonamides

/ A.-S.S. Hamad, A.I. Hashem // J. Heterocycl. Chem. — 2002. — V. 39, N. 6. — P. 1325–1328.

54 Desaty, D. The Formation of Dihydropyridazines from Succinaldehyde bis(diethyl acetal) and Phenylhydrazines / D. Desaty, O. Hadzija, D. Keglevic // Croat. Chem. Acta. — 1965. — V. 37. — P. 227–231.

55 Požgan, F. The synthesis of heterocyclic derivatives from pyran-2-ones and hydrazine hydrate. Ammonium cerium(IV) nitrate as an efficient oxidant in pyridazine chemistry / F. Požgan, S. Polanc, M. Kočevar // Tetrahedron. — 2006. — V. 62, N. 41. — P. 9718–9725.

56 Abdelrazek, F.M. Further studies on the reaction of ethyl benzoylacetate with malononitrile: synthesis of some novel pyridine and pyridazine derivatives / F.M. Abdelrazek, A.M.S. El-Din, A.E. Mekky // Tetrahedron. — 2001. — V. 57. — P. 6787–6791.

57 Synthesis of Dimethyl 1-(Hetero)aryl-4-oxo-1,4-dihydropyridazine-3,5-dicarboxylates from Dimethyl 3-Oxopentane-1,5-dioates / D. Pahovnik, U. Ursic, U. Groselj, A. Meden, J. Svete, B. Stanovnik // Z. Naturforsch. — 2008. — V. 63b. — P. 407–414.

58 New Routes to 1-Functionally Substituted Arylbenzotriazoles: 3-Benzotriazol-1-yl-pyridazine-4-ones, 5-Benzotriazol-1-yl-pyridazine-6-ones and 5-Benzotriazol-1-yl-pyridazine-6-imines / F. Al-Omran, N. Al-Awadi, O. Yousef, M.H. Elnagdi // J. Heterocycl. Chem. — 2000. — V. 37. — P. 167–170.

59 Synthesis of 3-Trifluoromethyl-1,4-dihydropyridazines by the PTSA-Catalyzed Reaction of α,β -Unsaturated Aldehydes with (E)-1-Phenyl-2-(2,2,2-trifluoroethylidene) / H. Xie, J. Zhu, Z. Chen, S. Li, Y. Wu // Synlett. — 2012. — V. 23, N. 06. — P. 935–937.

60 Asymmetric Ion Pair Catalysis of 6π Electrocyclizations: Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Synthesis of Optically Active 1,4-Dihydropyridazines / A. Das, C.M.R. Volla, I. Atodiresei, W. Bettray, M. Rueping // Angew. Chemie Int. Ed. — 2013. — V. 52, N. 31. — P. 8008–8011.

61 Fluorine effects in organocatalysis – asymmetric Brønsted acid assisted Lewis base catalysis for the synthesis of trifluoromethylated heterocycles exploiting the negative hyperconjugation of the CF₃-group / C.M.R. Volla, A. Das, I. Atodiresei, M. Rueping // *Chem. Commun.* — 2014. — V. 50, N. 58. — P. 7889–7892.

62 Molecular iodine catalysed domino cyclization in aqueous medium: a simple and efficient synthetic route to 1,4-dihydropyridazines / I.R. Siddiqui, R. Rahila, P. Rai, H. Sagir, M.A. Waseem // *RSC Adv.* — 2015. — V. 5, N. 65. — P. 52355–52360.

63 I₂ -Promoted [4 + 2] cycloaddition of in situ generated azoalkenes with enamines: facile and efficient synthesis of 1,4-dihydropyridazines and pyridazines / J. Feng, T. He, Y. Xie, Y. Yu, J.B. Baell, F. Huang // *Org. Biomol. Chem.* — 2020. — V. 18, N. 46. — P. 9483–9493.

64 Enantioselective Conjugate Addition of Donor–Acceptor Hydrazones to α,β -Unsaturated Aldehydes through Formal Diaza–Ene Reaction: Access to 1,4-Dicarbonyl Compounds / M. Fernández, U. Uria, J.L. Vicario, E. Reyes, L. Carrillo // *J. Am. Chem. Soc.* — 2012. — V. 134, N. 29. — P. 11872–11875.

65 Catalytic Asymmetric Construction of Chiral Hydropyridazines via Conjugate Addition of *N*-Monosubstituted Hydrazones to Enones / W. Wu, X. Yuan, J. Hu, X. Wu, Y. Wei, Z. Liu, J. Lu, J. Ye // *Org. Lett.* — 2013. — V. 15, N. 17. — P. 4524–4527.

66 Hydrazones as Singular Reagents in Asymmetric Organocatalysis / M. de Gracia Retamosa, E. Matador, D. Monge, J.M. Lassaletta, R. Fernández // *Chem. Eur. J.* — 2016. — V. 22, N. 38. — P. 13430–13445.

67 Potikha, L.M. Synthesis, structure and properties of 1,3,5-triarilpyridazines / L.M. Potikha, V.A. Kovtunencko, A. V. Turov // *Chem. Heterocycl. Compd.* — 2009. — V. 45, N. 7. — P. 815–822.

68 Catalytic Asymmetric Synthesis of Phosphoryl-1,4-dihydropyridazines via an Enantioselective Allylic Alkylation/1,3-Dipolar Cycloaddition/Rearrangement

Reaction Sequence / F. Du, L. Yin, Y. Ning, Y. Peng // *Adv. Synth. Catal.* — 2016. — V. 358, N. 14. — P. 2280–2285.

69 Facile Synthesis of 3-Amino-2,5-dihydropyridazines and 4-Deazatoxoflavin Analogues via [3 + 3] Atom Combination: Approaches to Pyridazine Incorporating Pyrazole Moiety / A.M. Abdelmoniem, S.A.S. Ghozlan, H. Butenschön, I.A. Abdelhamid // *J. Heterocycl. Chem.* — 2017. — V. 54, N. 1. — P. 473–479.

70 Rinderspacher, K.A. Six-Membered Ring Systems / K.A. Rinderspacher // *Prog. Heterocycl. Chem.* — 2018. — V. 30. — P. 357–398.

71 Chitosan as a green catalyst for synthesis of pyridazines and fused pyridazines via [3+3] atom combination with arylhydrazones as 3 atom components / S.A.S. Ghozlan, M.H. Mohamed, A.M. Abdelmoniem, I.A. Abdelhamid // *Arkivoc.* — 2009. — V. 2009, N. 10. — P. 302–311.

72 Studies with Enamines and Azaenamines: A Novel Efficient Route to 6-Amino-1,4-dihydropyridazines and their Condensed Derivatives / S.A.S. Ghozlan, I.A. Abdelhamid, H.M. Hassaneen, M.H. Elnagdi // *J. Heterocycl. Chem.* — 2007. — V. 44, N. 105. — P. 105–108.

73 Novel Routes to Biologically Active Enaminones, Dienoic Acid Amides, Arylazonicotinates and Dihydropyridazines under Microwave Irradiation / M.A. El-Asasery, S.M. Al-Mousawi, H. Machmoud, M.H. Elnagdi // *Int. Res. J. Pure Appl. Chem.* — 2011. — V. 1, N. 3. — P. 69–83.

74 Abdelrazek, F.M. Heterocyclic Synthesis with Nitriles: Synthesis of Some New Thiophene, Pyridazine, Oxazine, Thiopyran, Pyrrole, and Pyrrolo[1,2-*b*]pyridazine Derivatives / F.M. Abdelrazek // *Synth. Commun.* — 2005. — V. 35, N. 17. — P. 2251–2258.

75 Eldin, A.M.S. Pyridazine, Oxazine, Pyrrole, and Pyrrolo[1,2-*a*]quinazoline Derivatives from Malononitrile Dimer / A.M.S. Eldin // *Heteroat. Chem.* — 2003. — V. 14, N. 7. — P. 612–616.

76 Mashaly, M.M. New Simple and One-Pot Synthetic Routes to Polyfunctionally Substituted Pyridines; 1,4-Dihydropyridazines and 4*H*-1,2-Oxazine / M.M. Mashaly, M. Hammouda // *Z. Naturforsch.* — 1999. — V. 54b. — P. 1205–1209.

77 Radek Marek Thermal Cyclization of Homoallenylhydrazones / Radek Marek, Milan Potaek, Miroslav Sapik // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — V. 36, N. 44. — P. 8101–8102.

78 Divergent base-induced reactivity of cycloalkenyl-1-diazenes / O.A. Attanasi, S. Berretta, L. De Crescentini, G. Favi, P. Filippone, G. Giorgi, F. Mantellini // *Tetrahedron.* — 2010. — V. 66, N. 34. — P. 6832–6841.

79 Synthesis of 1,4-Dihydropyridazines from Propargylic Alcohols and Hydrazones via a Cs₂CO₃-mediated Process / Z.-C. Ding, Y. Yang, S.-N. Cai, J.-J. Wen, Z.-P. Zhan // *Chem. Lett.* — 2016. — V. 45, N. 8. — P. 925–927.

80 Novel and Convenient Synthesis of 1,4-Dihydropyridazines and Pyridazines from Aminocarbonylazoalkenes / O. Attanasi, P. Filippone, C. Fiorucci, F. Mantellini // *Synlett.* — 1997. — V. 12, N. 12. — P. 1361–1362.

81 Reaction of Some 1,2-Diaza-1,3-butadienes with Activated Methine Compounds. A Straightforward Entry to 1,4-Dihydropyridazine, Pyridazine, and 4,5(4*H*, 5*H*)-Cyclopropylpyrazole Derivatives / O.A. Attanasi, P. Filippone, C. Fiorucci, E. Foresti, F. Mantellini // *J. Org. Chem.* — 1998. — V. 63, N. 26. — P. 9880–9887.

82 Organocatalyzed synthesis of chiral non-racemic 1,4-dihydropyridazines / G. Pitacco, O.A. Attanasi, L. De Crescentini, G. Favi, F. Felluga, C. Forzato, F. Mantellini, P. Nitti, E. Valentin, E. Zangrando // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2010. — V. 21, N. 5. — P. 617–622.

83 On the Absolute Configuration of Chiral 1,4-Dihydropyridazines Synthesized by Organocatalysed Reactions / N. Lin, C. Forzato, F. Berti, F. Felluga, P. Nitti, G. Pitacco, S. Coriani // *J. Org. Chem.* — 2013. — V. 78, N. 23. — P. 11670–11679.

84 Crossland, I. The Conjugate Addition of *tert*-Butilmagnesium Chloride to 3,6-Disubstituted Pyridazines / I. Crossland // *Acte Chem. Scand.* — 1962. — V. 16. — P. 1877–1881.

85 Crossland, I. Addition of Grignard reagents to pyridazines. IX. Addition of *t*-butilmagnesium chloride to alkyl-, aryl-, and chloropyridazines / I. Crossland, L. Avellen // *Acta. Chem. Scand.* — 1969. — V. 23. — P. 1887–1895.

86 Crossland, I. Addition of Grignard reagents to pyridazines. X. 3-Chloro-6-dimetilaminopyridazine / I. Crossland, H. Kofod // *Acte Chem. Scand.* — 1970. — V. 24. — P. 751–754.

87 Crossland, I. Pyridazines and Grignard reagents. XI. Prototropy, stereochemistry and conformation stability of 4,5-di-*t*-butyl-3,6-dimethoxydihydropyridazines / I. Crossland // *Acte Chem. Scand.* — 1972. — V. 26. — P. 3257–3260.

88 Stoel, R.E. van der A ¹³C-NMR study on the phenyllithium-diazine adducts and the corresponding dihydrodiazines / R.E. van der Stoel, H.C. van der Plas // *J. of the R. Netherlands Chem. Society*— 1978. — V. 97, N. 4. — P. 116–120.

89 Synthesis of New Polycyclic γ - and δ -Lactones upon Activation of, and Nucleophilic Additions to, Diazines: Influence of the Activating Agents / A. Garduno-Alva, Y. Xu, N. Gualo-Soberanes, J. Lopez-Cortes, H. Rudler, A. Parlier, M.C. Ortega-Alfaro, C. Alvarez-Toledano, R.A. Toscano // *European J. Org. Chem.* — 2008. — V. 2008, N. 21. — P. 3714–3723.

90 A Versatile NHC-Parent Silyliumylidene Cation for Catalytic Chemo- and Regioselective Hydroboration / B.-X. Leong, J. Lee, Y. Li, M.-C. Yang, C.-K. Siu, M.-D. Su, C.-W. So // *J. Am. Chem. Soc.* — 2019. — V. 141, N. 44. — P. 17629–17636.

91 Kaneko, C. Studies on Pyridazines. XXIII. Synthesis of *N*-Substituted 1,4-Dihydropyridazines / C. Kaneko, T. Tsuchiya, H. Igeta // *Chem. Pharm. Bull.* — 1974. — V. 22, N. 12. — P. 2894–2897.

92 Activated pyrroles from pyridazines: nitrogen extrusion by electroreduction / G.T. Manh, R. Hazard, J.P. Pradere, A. Tallec, E. Raoult, D. Dubreuil // *Tetrahedron Lett.* — 2000. — V. 41. — P. 647–650.

93 Moore, J.A. Toluenesulfonyl Derivatives of 2,3-Dihydro-5-methyl-6-phenyl-1,2-diazepin-4-one. Rearrangement to a 1,4-Dihydropyridazine / J.A. Moore, E.J. Volker, C.M. Kopay // *J. Org. Chem.* — 1971. — V. 36, N. 18. — P. 2676–2680.

94 5-Methylene *N*-acyldihydropyridazinium ions as novel Mannich-type acceptors in 1,4 additions of nucleophiles / G. Mari, L. De Crescentini, F. Mantellini, S. Santeusano, G. Favi // *Org. Chem. Front.* — 2018. — V. 5, N. 8. — P. 1308–1311.

95 Cecchi, M. Nucleophilic aromatic substitutions on 4,5-dicyanopyridazine. Pyrrole and indole systems as carbon nucleophiles / M. Cecchi, A. Micoli, D. Giomi // *Tetrahedron.* — 2006. — V. 62, N. 52. — P. 12281–12287.

96. From *N*-sulfonyl,*C*-homoallyl-hydrazones to pyrazole and pyridazine (N_2)-heterocycles: the ultimate aromatization process / C.D. Mboyi, C. Duhayon, Y. Canac, R. Chauvin // *Tetrahedron.* — 2014. — V. 70, N. 33. — P. 4957–4968.

97 Химия ацетилен: Новые главы, Н.К. Гусарова, А.И. Михалева, Е.Ю. Шмидт, А.Г. Малькина. — Новосибирск: Наука, 2013. — 368 с.

98 Трофимов, Б. А. Новый путь к 3*H*-пирролам / Б. А. Трофимов, С.Г. Шевченко, С.Е. Коростова, А.И. Михалева, В.В. Щербаков // *ХГС.* — 1985. — Т. 21, № 11. — С. 1573–1574.

99 Коростова, С. Е. Новый синтез 3*H*-пирролов / С.Е. Коростова, С.Г. Шевченко, М. В. Сигалов // *ХГС.* — 1991. — Т. 27, № 10. — С. 1371–1374.

100 Dannhardt, G. 1-Pyrrolines (3,4-Dihydro-2*H*-pyrroles) as a Template for New Drugs / G. Dannhardt, W. Kiefer // *Arch Pharm.* — 2001. — V 334, I. 6. — P.183-188.

101 Design and photochemical characterization of a biomimetic light-driven Z/E switcher / D. Sampedro, A. Migani, A. Pepi, E. Busi, R. Basosi, L. Latterini ,

F. Elisei, S. Fusi, F. Ponticelli, V. Zanirato, M. Olivucci // JACS. — 2004. — V. 126, I. 30. — P. 9349-9359.

102 Asymmetric Synthesis of the Azabicyclic Core of the Stemona Alkaloids / R. Alibés, P. Blanco, E. Casas, M. Closa, P. March, M. Figueredo, J. Font, E. Sanfeliu, Á. Álvarez-Larena // J. Org. Chem. — 2005. — V.70, N. 8. — P. 3157–3167.

103 Lygo, B. Stereocontrolled synthesis of lepadiformine A / B. Lygo, Eir. H. M. Kirtona, C. Lumleya // Org. Biomol. Chem. — 2008. — V. 6. — P. 3085-3090.

104 Mild and efficient desymmetrization of diynes via hydroamination: Application to the synthesis of (±)-monomorphine I / V.B. R.Iska, V. Verdolino, O.Wiest, P.Helquist // J. Org. Chem. — 2010. — V. 75. — P. 1325-1328.

105 Snider, B. Syntheses of Ficuseptine, Juliprosine, and Juliprosopine by Biomimetic Intramolecular Chichibabin Pyridine Syntheses / B. Snider, B.J. Neubert // Org. Lett. — 2005. — V. 7, N. 13. — P. 2715–2718.

106 Davis, F.A. Asymmetric Total Synthesis of (*S*)-(+)-Cocaine and the First Synthesis of Cocaine C-1 Analogs from N-Sulfinyl β-Amino Ester Ketals / F.A. Davis, N. Theddu, R. Edupuganti // Org. Lett. — 2010. — V. 12, N. 18 — P. 4118–4121.

107 Δ¹-pyrroline based boranyls: Synthesis, crystal structures and luminescent properties / Fr. Cardona, J. Rocha, A.M.S. Silva, S. Guieu // Dyes Pigments. — 2014. — V. 111. — P. 16-20.

108 Synthesis of Uniquely Functionalized Pyrrolines from Hydroxypyrrolines / M.Y. Dvorko, D.A. Shabalin, E.Y. Schmidt, I.A. Ushakov, B.A. Trofimov // European J. Org. Chem. — 2017. — V. 2017, N. 31. — P. 4609–4616.

109 Metal-Free Selective Synthesis of 1,4-Dihydropyridazines from Hydroxypyrrolines and Hydrazines / D.A. Shabalin, M.Y. Dvorko, E.E. Zolotareva, I.A. Ushakov, A.V. Vashchenko, E.Y. Schmidt, B.A. Trofimov // European J. Org. Chem. — 2017. — V. 2017, N. 27. — P. 4004–4010.

110 Synthesis and structure of a trimer of 4,5-dihydropyridazine / B.K. Bandlish, J. N. Brown, J.W. Timberlake, L.M. Trefonas // *J. Org. Chem.* — 1973. — V. 38, N 6. — P. 1102–1105.

111 4,5-Dihydropyridazines: x-ray structure of a dimer / J. Dodge, W. Hedges, J.W. Timberlake, L.M. Trefonas, R. J. Majeste // *J. Org. Chem.* . — 1978. — V. 43, N 18. — P. 3615–3617.

112 Laatsch, H. Marine Bakterien, I. Synthese von Pentabrompseudilin, einem cytotoxischen Phenylpyrrol aus *Alteromonas luteo-violaceus* / H. Laatsch, H. Pudleiner // *Liebigs Ann. Chem.* — 1989. — I. 9. — P. 863–881.

113 1,2,4,5-Tetrazine: Synthesis and Reactivity in [4+2] Cycloadditions / J. Sauer, D.K. Heldmann, J. Hetzenegger, J. Krauthan, H. Sichert, J. Schuster // *Eur. J. Org. Chem.* — 1998. — I. 12. — P. 2885–2896.

114 Synthesis of 1-Carboxamide-1,4-dihydropyridazines via Recyclization of Hydroxypyrrrolines with Semicarbazides / D.A. Shabalin, E.E. Ivanova, A.V. Kuzmin, M.Yu. Dvorko, E.Yu. Schmidt, B.A. Trofimov // *Synthesis* — 2018. — V. 50, N. 24. — P. 4982–4988.

115 Hydrazides in the reaction with hydroxypyrrrolines: less nucleophilicity – more diversity / D.A. Shabalin, E.E. Ivanova, I.A. Ushakov, E.Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // *BJOC* — 2021. — V. 17. — P. 319-324.

116 *Amides (1970)* / ed. J. Zabicky. — Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. — 1970.

117 Pace, V. Increasing the Reactivity of Amides towards Organometallic Reagents: An Overview / V. Pace, W. Holzer, B. Olofsson // *Adv. Synth. Catal.* — 2014. — V. 356, N. 18. — P. 3697–3736.

118 Ghose, A.K. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases / A.K. Ghose, V.N. Viswanadhan, J.J. Wendoloski // *J. Comb. Chem.* — 1999. — V. 1, N. 1. — P. 55–68.

119 Narang, R. A Review on Biological Activities and Chemical Synthesis of Hydrazide Derivatives / R. Narang, B. Narasimhan, S. Sharma // *Curr. Med. Chem.* — 2012. — V. 19. — P. 569-612.

120 A review exploring biological activities of hydrazones / G. Verma, A. Marella, M. Shaquiquzzaman, M. Akhtar, M.R. Ali, M.M. Alam // *J. Pharm. BioAllied Sci.* — 2014. — V. 6(2) — P. 69-80.

121 Popiołek, Ł. Hydrazide–hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010 / Ł. Popiołek // *Med. Chem. Res.* — 2017. — V. 26. — P. 287-301.

122 Wahbeh, J. The Use of Hydrazones for Biomedical Applications / J. Wahbeh, S. Milkovski // *SLAS Technol.* — 2019. — V. 24, I. 2. — P. 1-8.

123 Combs, D. W. Nonsteroidal progesterone receptor ligands. 1. 3-Aryl-1-benzoyl-1,4,5,6- tetrahydropyridazines / D.W. Combs, K. Reese, A. Phillips // *J. Med. Chem.* - 1995. — V. 38, N. 25. — P. 4878-4879.

124 Synthesis and evaluation of 1,4,5,6-tetrahydropyridazine derivatives as influenza neuraminidase inhibitors / L. Zhang, M.A. Williams, D.B. Mendel, P.A. Escarpe, X. Chen, Ke-Yu Wang, Br.J. Graves, G. Lawton, Ch.U. Kim // *Bioorg. Med. Chem. Let.* — 1999. — V. 9, I. 13. — P. 1751-1756.

125 Nonsteroidal Progesterone Receptor Ligands. 2. High-Affinity Ligands with Selectivity for Bone Cell Progesterone Receptors / D.W. Combs, K. Reese, L.A.M. Cornelius, J.W. Gunnet, E.V. Cryan, K.S. Granger, J.J. Jordan, K.T. Demarest // *J. Med. Chem.* — 1995. — V. 38, N. 25. — P. 4880–4884.

126 Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallogr.* — 2008. — V. 64. — P. 112–122.