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

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Иркутск – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения РАН

Научный руководитель	**Шмидт Елена Юрьевна** доктор химических наук
Официальные оппоненты:	**Вацадзе Сергей Зурабович** доктор химических наук, профессор РАН, ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, лаборатория супрамолекулярной химии (№2), заведующий
	Волчо Константин Петрович доктор химических наук, профессор РАН, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, отдел медицинской химии, лаборатория физиологически активных веществ, главный научный сотрудник
Ведущая организация	ФГБОУ ВО Иркутский государственный университет

Защита состоится 02 ноября 2021 года в 10 часов на заседании диссертационного совета 24.1.165.01 на базе Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной-технической библиотеке Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН и на сайте http://www.irkinstchem.ru.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1, ученому секретарю диссертационного совета; e-mail: dissovet@irioch.irk.ru.

Автореферат разослан «___» сентября 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.х.н. Арбузова Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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), антигипертензивных (лерканидипин) и спазмолитических средств, ингибиторов глазных воспалений и антиоксидантов. 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, синтез устойчивых к окислению полимеров.

Несмотря на то, что к настоящему моменту предложено несколько синтетических стратегий к построению 1,4-дигидропиридазинового кольца, 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 Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского (ИрИХ) СО РАН, основано на использовании ацетилена (продукта переработки углеводородного сырья) в качестве фундаментального и доступного исходного материала. Большинство реакций с его участием – это реакции присоединения, которые по определению являются атом-экономными и, как правило, протекают с выделением тепла, т.е. являются энергосберегающими и удовлетворяют принципам «зеленой» химии.

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. В последние годы интенсивно развивается новый аспект этой реакции – взаимодействие ацетилена с *втор*-алкиларил(гетарил)кетоксимами, позволяющее синтезировать в одну стадию экзотический (практически не описанный в литературе) класс гетероциклических соединений – 5-гидрокси-Δ^1-пирролины (5-гидрокси-3,4-дигидропирролы). Эндоциклическая связь C=N и дополнительная функциональность (OH группа) в пиррольном ядре делает эти соединения перспективными молекулярными заготовками для синтеза более сложных гетероциклических систем.

Настоящая работа посвящена изучению реакции 5-гидрокси-Δ^1-пирролинов с гидразинами и их производными 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 ацетилена 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 ацетилена 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-гидроксипирролинам, а также к широкому ряду замещенных гидразинов (алкил-, арил-, гетарилгидразины) и их функциональных производных (семикарбазиды, гидразиды карбоновых кислот). С использованием реакции 5-гидрокси-Δ^1-пирролинов с гидразидами 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-гидроксипирролинов и обогащают гетероциклический синтез удобными препаративными методами получения синтетически и фармацевтически ценных алкил-, арил-, гетарил-, ацил-, карбоксамид-1,4-дигидропиридазинов и тетрагидропиридазинов.

Достоверность и надежность полученных результатов обеспечена использованием современных методов органического синтеза и анализа полученных соединений методами спектроскопии ЯМР [(^{1}H, ^{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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** кратко обоснована актуальность работы, ее научная новизна, сформулирована цель исследования, а также практическая значимость полученных результатов.

Первая глава (литературный обзор) посвящена обобщению и анализу существующих методов синтеза 1,4-дигидропиридазинов и их производных.

Вторая глава содержит обсуждение собственных результатов исследования реакции рециклизации 5-гидрокси-Δ^1-пирролинов под действием гидразинов и их производных в присутствии кислот.

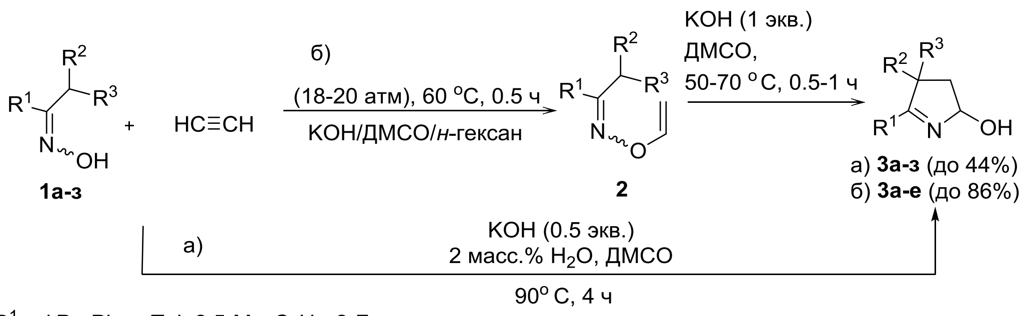
В третьей главе приведены экспериментальные подробности синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений.

1. 5-Гидрокси-Δ^1-пирролины из ацетилена и кетоксимов

5-Гидрокси-Δ^1-пирролины (5-гидрокси-3,4-дигидропирролы) стали легко доступными благодаря разработке двух вариантов их селективного синтеза из ацетилена и кетоксимов **1**, содержащих только одну С-Н связь в α-положении к оксимной функции (Схема 1): а) напрямую из ацетилена и кетоксимов **1** в суперосновной системе КОН/ДМСО/H_2O[1]; б) синтез в двухфазной суперосновной системе КОН/ДМСО/*н*-гексан соответствующих *О*-винилоксимов **2** и их последующая перегруппировка в 5-гидроксипирролины **3** в системе КОН/ДМСО[2]. Двухстадийный подход, который использовался в настоящей работе, оказался более привлекательным, поскольку позволяет легко возвращать непрореагировавшие на первой стадии кетоксимы **1** и полностью исключает взаимодействие образующихся гидроксипирролинов **3** с ацетиленом на второй стадии.

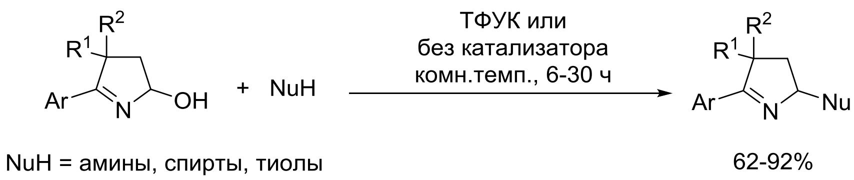
1 Synthesis of 5-hydroxy-Δ1-pyrrolines from aryl isoalkyl ketoximes and acetylene in a tuned superbase medium / D.A. Shabalin, M.Yu. Dvorko, E.Yu. Schmidt, N.I. Protsuk, B.A. Trofimov // Tetrahedron Lett. — 2016. — № 57. — P. 3156-3159.
2 Synthesis of 5-hydroxy-Δ1-pyrrolines from sec-alkyl aryl ketoximes and acetylene / D.A. Shabalin, M.Yu. Dvorko, E.Yu. Schmidt, I.A. Ushakov, B.A. Trofimov // Tetrahedron. — 2016. — № 72. — P. 6661-6667.

Схема 1



Благодаря синтетической и фармацевтической значимости функционализированных пирролинов, в лаборатории непредельных гетероатомных соединений ИрИХ СО РАН были начаты исследования функционализации 5-гидроксипирролинов **3** путем их реакций с различными нуклеофилами (Схема 2)[1]. Не смотря на наличие двух электрофильных центров: атом углерода, связанный с гидроксильной группой, и атом углерода иминогруппы, реакция 5-гидроксипирролинов **3** с N-, O- и S-нуклеофилами протекала селективно с образованием продуктов замещения гидроксильной группы.

Схема 2



В случае использования гидразинов в качестве нуклеофилов, неожиданно была обнаружена рециклизация 5-гидрокси-Δ^1-пирролинов в 1,4-дигидропиридазины. В данном случае нуклеофильная атака оказалась направленной по атому углерода иминогруппы с раскрытием пирролинового цикла. Открытие этой реакции стало отправной точкой представляемой диссертационной работы.

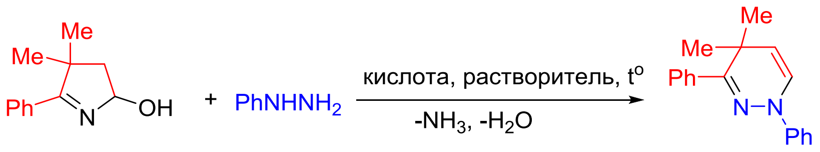
2. Реакция 5-гидрокси-Δ^1-пирролинов с алкил-, арил- и гетарилгидразинами: основные особенности и закономерности. Синтез 1-алкил(арил)-1,4-дигидропиридазинов

На примере реакции 5-гидрокси-Δ^1-пирролина **3a** с фенилгидразином **4a** в присутствии трифторуксусной кислоты (ТФУК) был проведен поиск оптимальных условий синтеза 1,4-дигидропиридазинов (Схема 3), обеспечивающих максимальный выход и селективность. Оптимизировались

1 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.

следующие параметры: природа (ТФУК, TfOH, $TsOH \cdot H_2O$) и количество кислотного катализатора, температура реакции, продолжительность процесса, растворители.

Схема 3

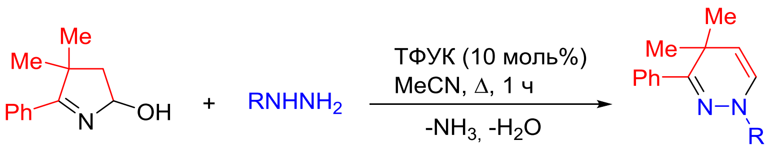


3a **4a** **5aa**

Лучший результат (препаративный выход 1,4-дигидропиридазина **5aa** составил 89%) был достигнут при проведении реакции в ацетонитриле (кипячение, 1 ч) в присутствии 10 моль% ТФУК.

Далее возможности рециклизации были изучены с использованием пирролина **3a** и замещенных гидразинов **4** в найденных оптимальных условиях (Схема 4). Следует отметить, что использование гидразинов в форме гидрохлоридов приводит к успешному протеканию рециклизации без добавления ТФУК (продукты **5аб-5аз** и **5ал**).

Схема 4



3a **4** **5**

4a (R=Ph)	**5aa** (89%)
4б (R=3-MeC_6H_4)	**5аб** (75%)[1]
4в (R=4-MeC_6H_4)	**5ав** (75%)[1]
4г (R=2,5-$Me_2C_6H_3$)	**5аг** (66%[1], 75%[1,2])
4д (R=4-FC_6H_4)	**5ад** (93%)[1]
4е (R=4-ClC_6H_4)	**5ае** (78%)[1]
4ж (R=3-BrC_6H_4)	**5аж** (77%)[1]
4з (R=4-CNC_6H_4)	**5аз** (83%)[1,3]
4и (R=4-$NO_2C_6H_4$)	**5аи** (73%)[4]
4к (R=2,5-$(NO_2)_2C_6H_3$)	**5ак** (следы)[1]
4л (R=Napht)	**5ал** (86%)[1]
4м (R=2-Py)	**5ам** (79%)[1]
4н (R=Et)	**5ан** (следы)[5]
4о (R=CH_2Ph)	**5ао** (79%)
4п (R=Ts)	**5ап** (следы)

Гидразины **4** с алкильными, арильными и гетарильными заместителями вступают в реакцию рециклизации с образованием 1,4-дигидропиридазинов **5** с выходом 73-93%. Природа заместителя в гидразине оказывает существенное влияние на исследуемый процесс. Так, использование арилгидразинов **4б,в** с электронодонорной метильной группой в фенильном кольце в оптимальных условиях реакции приводит к уменьшению выхода соответствующих 1,4-

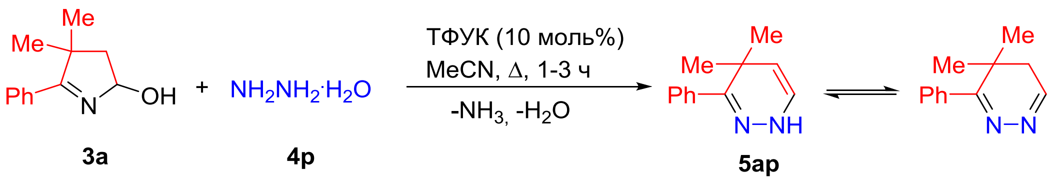
1 Использовался гидрохлорид гидразина без добавления ТФУК
2 Время реакции составляло 30 мин
3 Время реакции составляло 3 часа
4 Время реакции составляло 5 часов
5 Время реакции составляло 15 мин

дигидропиридазинов **5аб** (75%) и **5ав** (75%) по сравнению с фенилгидразином **4а** (выход **5аа** 89%). При введении второй метильной группы в фенильное кольцо (гидразин **4г**), выход соответствующего продукта **5аг** падает до 66%. Кажущееся 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 **3а** с 2,4-диметилфенилгидразином **4г** проводили в течение 30 мин, выход 1,4-дигидропиридазина **5аг** составил 75%. Напротив, реакция пирролина **3а** с арилгидразинами, содержащими электроноакцепторные заместители в фенильном кольце, требует более длительного времени, например, 3 ч для 4-цианофенилгидразина **4з** и 5 ч для 4-нитрофенилгидразина **4и**.

Можно было ожидать, что использование алкилгидразинов в изучаемой реакции может привести к 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. Этил-(**4н**) и бензил-(**4о**) гидразины были успешно протестированы, и соответствующие 1,4-дигидропиридазины **5ан** и **5ао** были получены с хорошими выходами всего за 15 мин. Несмотря на количественный выход 1-этил-1,4-дигидропиридазина **5ан**, рассчитанный по спектру ЯМР ^{1}H реакционной смеси, препаративный выход **5ан** оказался незначительным (~ 6%) из-за его нестабильности при выделении и хранении.

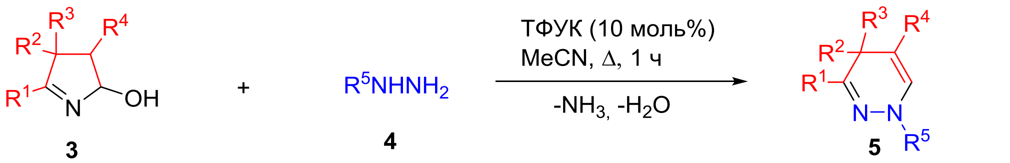
В реакции 5-гидрокси-Δ^{1}-пирролина **3а** с незамещенным гидразином (гидразингидратом) **4р**, 1,4-дигидропиридазин **5ар** образовывался в следовых количествах (ЯМР ^{1}H). Увеличение времени реакции не привело к повышению выхода **5ар**, что, по-видимому, связано с наличием известного таутомерного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

Схема 5



Далее была исследована реакционная способность различных 5-гидрокси-Δ^{1}-пирролинов **3** в реакции с гидразинами **4** (Схема 6).

Схема 6



3б (R^1=Ph, R^2-R^3=$(CH_2)_5$, R^4=H)	**4а** (Ph)	**5ба** (82%)
3б (R^1=Ph, R^2-R^3=$(CH_2)_5$, R^4=H)	**4в** (4-MeC_6H_4)	**5бв** (95%)[1]
3б (R^1=Ph, R^2-R^3=$(CH_2)_5$, R^4=H)	**4д** (4-FC_6H_4)	**5бд** (91%)[1]
3б (R^1=Ph, R^2-R^3=$(CH_2)_5$, R^4=H)	**4е** (4-ClC_6H_4)	**5бе** (95%)[1]
3б (R^1=Ph, R^2-R^3=$(CH_2)_5$, R^4=H)	**4з** (4-CNC_6H_4)	**5бз** (92%)[1,2]
3б (R^1=Ph, R^2-R^3=$(CH_2)_5$, R^4=H)	**4и** (4-$NO_2C_6H_4$)	**5би** (70%)[3]
3б (R^1=Ph, R^2-R^3=$(CH_2)_5$, R^4=H)	**4л** (Napht)	**5би** (88%)[1]
3б (R^1=Ph, R^2-R^3=$(CH_2)_5$, R^4=H)	**4м** (2-Py)	**5бд** (91%)
3в (R^1=4-MeC_6H_4, R^2=R^3=Me, R^4=H)	**4а** (Ph)	**5ва** (78%)
3г (R^1=4-MeC_6H_4 R^2-R^3=$(CH_2)_5$, R^4=H)	**4а** (Ph)	**5га** (100%)
3е (R^1=2,5-$Me_2C_6H_4$, R^2-R^3=$(CH_2)_5$, R^4=H)	**4а** (Ph)	**5еа** (72%)[2]
3ж (R^1=2-Fur, R^2=R^3=Me, R^4=Ph)	**4а** (Ph)	**5жа** (67%)

Как правило, выходы спиросочлененных 1,4-дигидропиридазинов **5ба-5бд**, **5га** (88-100%) несколько выше, чем выходы 4,4-диметил-1,4-дигидропиридазинов **5ва** (78%) и **5жа** (67%). Вероятно, это связано со стерическим влиянием спиросочлененного циклогексанового кольца, что препятствует протеканию побочных процессов, и, как следствие, способствует более легкому выделению целевых продуктов (обработка реакционной смеси диэтиловым эфиром без стадии очистки методом колоночной хроматографии).

В случае пирролина **3е**, имеющего 2,5-диметилфенильный заместитель при связи C=N, приемлемый выход **5еа** (72%) был получен только при увеличении времени реакции до 3 ч. Это, по-видимому, связано как с электронодонорным эффектом 2,5-диметилфенильного заместителя, снижающим электрофильность атома углерода иминогруппы, так и с экранирующим эффектом *орто*-метильной группы, препятствующей взаимодействию с нуклеофилом.

Строение всех синтезированных 1,4-дигидропиридазинов было установлено на основании спектров ЯМР (^{1}H, ^{13}C, COSY, NOESY, HMBC, HSQC), а также подтверждено данными рентгеноструктурного анализа двух представителей полученного ряда 1,4-дигидропиридазинов (**5аи** и **5га**, рисунок 1).

5аи

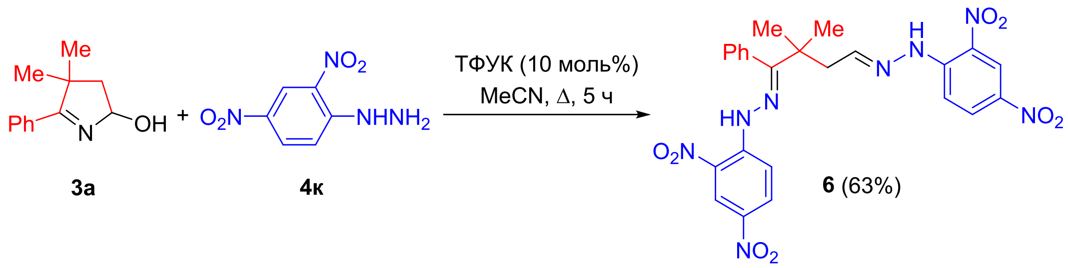
5га

Рисунок 1. Молекулярные структуры 1,4-дигидропиридазинов **5аи** и **5га**

1 Использовали гидрохлорид гидразина без добавления ТФУК
2 Время реакции составляло 3 ч
3 Время реакции составляло 5 ч

При использовании 2,4-динитрофенилгидразина **4к**, в реакционной смеси были обнаружены только следы ожидаемого 1,4-дигидропиридазина (ЯМР ^{1}Н). В качестве основного продукта был выделен дигидразон **6** (выход 63% , Схема 7). По-видимому, наличие двух акцепторных нитрогрупп снижает нуклеофильность интернального атома азота гидразинового фрагмента, что препятствует замыканию цикла.

Схема 7



3a **4к** **6** (63%)

При анализе полученных данных по реакции гидроксипирролинов **3** с алкил-, арил- и гетарилгидразинами **4**, неизбежно возникает вопрос: «Каков диапазон нуклеофильности как терминальной, так и интернальной аминогрупп гидразинового фрагмента, в рамках которого реакция имеет свою синтетическую значимость?».

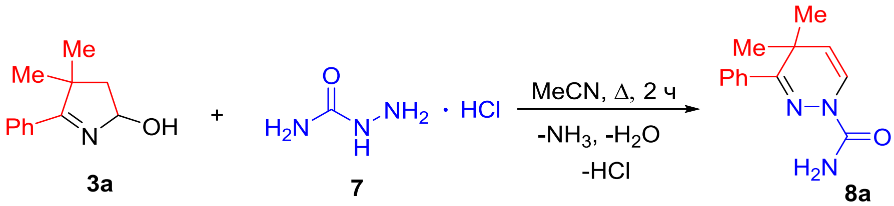
Для ответа на поставленный вопрос были изучены реакции гидроксипирролинов с производными гидразина, содержащими акцепторные функциональные группы, снижающие нуклеофильность гидразинового фрагмента, а именно, с семикарбазидами и гидразидами карбоновых кислот.

3. Реакция 5-гидрокси-Δ^1-пирролинов с семикарбазидами: основные особенности и закономерности. Синтез 1-карбоксамид-1,4-дигидропиридазинов

Семикарбазид можно рассматривать как производное гидразина с карбонильной группой, и, следовательно, обладающего пониженной нуклеофильностью. Однако, сильный электроноакцепторный эффект карбонильной группы частично компенсируется за счет ее сопряжения с аминогруппой в составе амидной функции. Другим важным моментом, стимулирующим дальнейшие исследования, был тот факт, что амидная группа широко представлена в живых системах, а также в медицинской химии (около 25% известных лекарств содержат амидную группу). Следовательно, комбинация 1,4-дигидропиридазинового ядра с карбоксамидным фрагментом может представлять фармакологический интерес. Отметим, что синтезы 1,4-дигидропиридазинов с карбоксамидной функцией у атома *N*-1 до сих пор носят спорадический характер.

Коммерчески доступным и простым в использовании источником семикарбазида является его гидрохлорид. Выше было показано, что гидрохлориды гидразинов являются подходящими реагентами для кислотно-каталитической рециклизации 5-гидрокси-Δ^1-пирролинов. Поэтому, первоначально была изучена реакция 5-гидроксипирролина **3а** с гидрохлоридом семикарбазида **7** (Схема 8).

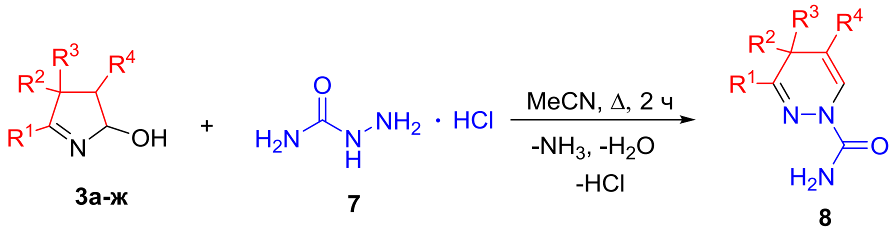
Схема 8



Наилучший выход 1-карбоксамид-1,4-дигидропиридазина **8а** (83%) был получен при проведении реакции в среде кипящего ацетонитрила в течение 2 ч.

Далее были исследованы реакции гидрохлорида семикарбазида **7** с различными 5-гидроксипирролинами **3** (Схема 9).

Схема 9



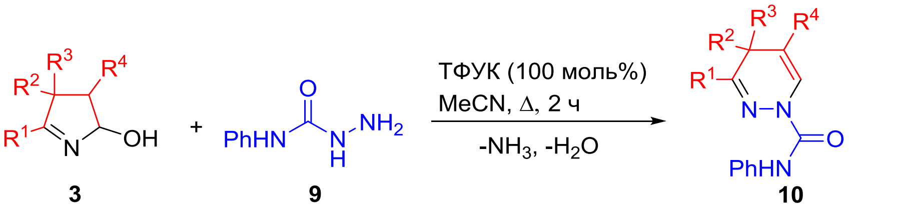
3а (R^1=Ph, R^2=R^3=Me, R^4=H) — **8а** (83%)
3б (R^1=Ph, R^2-R^3=$(CH_2)_5$, R^4=H) — **8б** (73%)
3в (R^1=4-MeC_6H_4, R^2=R^3=Me, R^4=H) — **8в** (72%)
3г (R^1= 4-MeC_6H_4, R^2-R^3=$(CH_2)_5$, R^4=H) — **8г** (86%)
3д (R^1=2,5-$Me_2C_6H_3$, R^2=R^3=Me, R^4=H) — **8д** (18%)[1]
3е (R^1=2,5-$Me_2C_6H_3$, R^2-R^3=$(CH_2)_5$, R^4=H) — **8е** (20%)[1]
3ж (R^1=2-Fur, R^2=R^3=Me, R^4=H) — **8ж** (44%)

1,4-Дигидропиридазины **8** были получены с выходами 44-86%. Исключение составили 2,5-диметилфенилзамещенные пиридазины **8д** и **8е**, которые были выделены с выходами 18 и 20%, соответственно, при проведении реакции в течение 4 ч. Аналогичное влияние 2,5-диметилфенильного заместителя на рециклизацию наблюдалось в реакции 5-гидроксипирролина **3е** с фенилгидразином **4а** (Схема 6). По-видимому, и здесь экранирующий эффект *орто*-метильной группы и электронодонорный эффект 2,5-диметилфенильного заместителя препятствуют взаимодействию с нуклеофилом.

Установлено, что фенилсемикарбазид **9** также оказался хорошим реагентом в изучаемой рециклизации 5-гидроксипирролинов (Схема 10). Поскольку фенилсемикарбазид **9** коммерчески доступен в форме свободного основания, рециклизация пирролинов **3** проводилась в присутствии трифторуксусной кислоты. Наилучшие выходы 1-карбоксамид-1,4-дигидропиридазинов **10** (60-88%) были достигнуты при использовании 100 моль% ТФУК.

1 Время реакции 4 ч

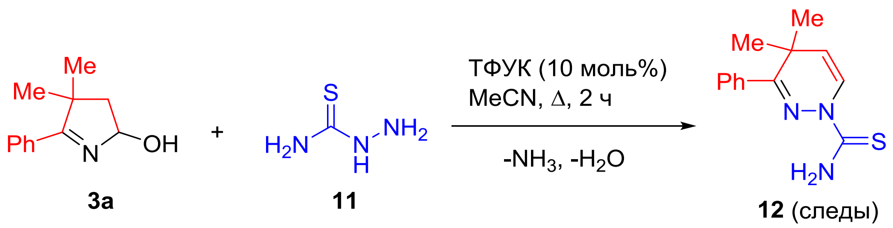
Схема 10



3а (R^1=Ph, R^2=R^3=Me, R^4=H) **10а** (88%)
3б (R^1=Ph, R^2-R^3=$(CH_2)_5$, R^4=H) **10б** (77%)
3в (R^1=4-MeC_6H_4, R^2=R^3=Me, R^4=H) **10в** (75%)
3ж (R^1=2-Fur, R^2=R^3=Me, R^4=H) **10ж** (60%)

Рециклизация гидроксипирролина **3а** с тиосемикарбазидом **11** оказалась неэффективной: в аналогичных условиях образуются сложные реакционные смеси, в которых были обнаружены только следовые количества 1,4-дигидропиридазина **12** (Схема 11). При этом, по данным анализа спектров ЯМР ^{1}H, исходный пирролин **3а** был полностью израсходован. Возможной причиной такого результата является более высокая нуклеофильность атома серы по сравнению с аминогруппами тиосемикарбазида, что осложняет рециклизацию.

Схема 11



При взаимодействии пирролина **3а** с гидрохлоридом аминогуанидина **13** в различных условиях были выделены только исходные соединения (см. обсуждение механизма).

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 функции, синтезированные 1,4-дигидропиридазины могут оказаться новыми лекарственными препаратами, а также ценными интермедиатами для их синтеза.

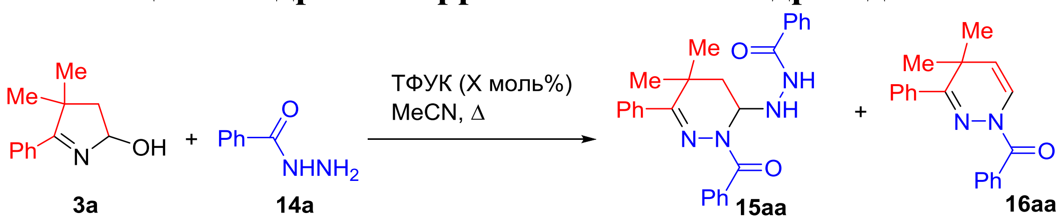
4. Реакция 5-гидрокси-Δ^1-пирролинов с гидразидами карбоновых кислот: основные особенности и закономерности. Синтез 1-ацил-1,4-дигидропиридазинов и 1,4,5,6-тетрагидропиридазинов

Далее была изучена рециклизация 5-гидроксипирролинов 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 значимым ввиду особой роли менее нуклеофильных гидразидов как наиболее широко используемых исходных материалов, содержащих связь N-N, при разработке лекарств.

На примере реакции 5-гидроксипирролина **3a** с эквимольным количеством бензгидразида **14a** (10 моль% ТФУК, кипящий ацетонитрил, 3 ч) было обнаружено неожиданное образование 1-бензоил-1,4,5,6-тетрагидропиридазина **15aa** (выход 46%, таблица 1, опыт 1). Ожидаемый 1,4-дигидропиридазин **16aa** не был зафиксирован в реакционной смеси.

Таблица 1

Реакция 5-гидроксипирролина 3a с бензгидразидом 14a[a]



Опыт	ТФУК (моль%)	Время (ч)	Выход **15aa** (%)[б]	Выход **16aa** (%)[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	**15aa** : **16aa** = 78 : 22[в]	
7	10 + 40	3 + 3	**15aa** : **16aa** = 55 : 45[в]	
8	10 + 90	3 + 3	**15aa** : **16aa** = 28 : 72[в]	
9	10 + 90	3 + 4	**15aa** : **16aa** = 22 : 78[в]	
10	10 + 90	3 + 5	**15aa** : **16aa** = 22 : 78[в]	
11	10 + 140	3 + 3	**15aa** : **16aa** = 3 : 97[в] (74%)[б]	

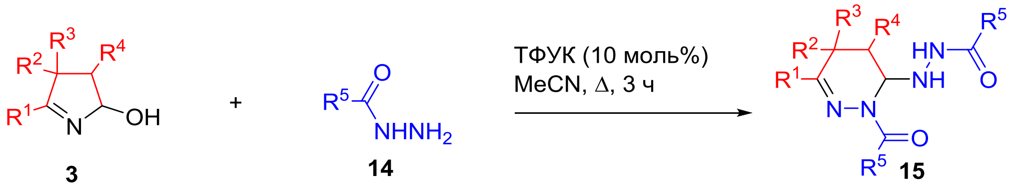
[a]Условия реакции: гидроксипирролин **3a** (0.5 ммоль), бензгидразид **14a** (0.5 ммоль для опытов 1, 2; 1.0 ммоль для опытов 3-11), ТФУК, MeCN (3 мл), кипячение. [б]Препаративные выходы. [в]По данным спектров ЯМР ^{1}H реакционной смеси.

Увеличение времени реакции до 5 ч несколько улучшило выход тетрагидропиридазина **15aa** (53%, опыт 2), однако, более эффективным оказалось использование двукратного избытка бензгидразида **14a**, при этом выход тетрагидропиридазина **15aa** составил 93% (опыт 4).

Далее был проведен поиск условий преобразования тетрагидропиридазина **15aa** в 1,4-дигидропиридазин **16aa**. Длительное кипячение (6 ч, 10 моль% ТФУК, опыт 5), а также использование 100 моль% ТФУК (опыт 6) не привели к превращению **15aa**→**16aa**, 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 **16aa** (74%) был достигнут однореакторно в два этапа. Синтез включал первоначальную рециклизацию гидроксипирролина **3a** с 2 экв. бензгидразида **14a** (кипящий ацетонитрил, 3 ч, 10 моль% ТФУК) с последующим добавлением 140 моль% ТФУК и дополнительным кипячением в течение 3 ч (опыт 11).

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 **3а-ж** и гидразиды **14а-ж** образуют соответствующие тетрагидропиридазины **15** (согласно данным ЯМР ^{1}H реакционных смесей). Однако из-за трудностей, связанных с их выделением и очисткой (из-за их полифункциональности), было получено лишь несколько аналитически чистых соединений с выходами 57-93% (Схема 12).

Схема 12

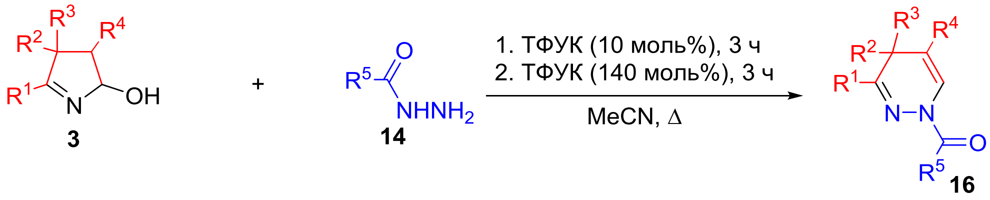


3а (R^1=Ph, R^2=R^3=Me, R^4=H)	**14а** (R^5=Ph)	**15аа** (93%)
3а (R^1=Ph, R^2=R^3=Me, R^4=H)	**14в** (R^5= 4-NO$_2$C$_6$H$_4$)	**15ав** (86%)
3а (R^1=Ph, R^2=R^3=Me, R^4=H)	**14е** (R^5=4-Py)	**15ае** (60%)
3б (R^1=Ph, R^2-R^3=(CH$_2$)$_5$, R^4=H)	**14а** (R^5=Ph)	**15ба** (57%)
3в (R^1=4-MeC$_6$H$_4$, R^2=R^3=Me, R^4=H)	**14а** (R^5=Ph)	**15ва** (58%)

С использованием этой стратегии структурный фрагмент известного антибиотика изониазида **14е** был успешно включен в тетрагидропиридазиновое ядро (выход **15ае** составил 60%).

Тот же набор гидроксипирролинов **3а-ж** и гидразидов карбоновых кислот **14а-ж** далее был подвергнут двухэтапной обработке ТФУК. В итоге, целевые 1-ацил-1,4-дигидропиридазины **16** были получены с выходами 20-74% (Схема 13).

Схема 13



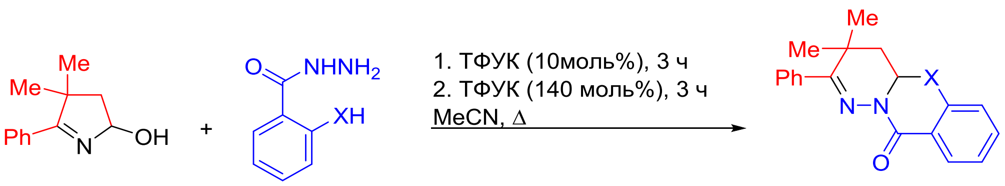
3а (R^1=Ph, R^2=R^3=Me, R^4=H)	**14а** (R^5=Ph)	**16аа** (74%)
3а (R^1=Ph, R^2=R^3=Me, R^4=H)	**14б** (R^5=4-MeC$_6$H$_4$)	**16аб** (69%)
3а (R^1=Ph, R^2=R^3=Me, R^4=H)	**14в** (R^5=4-NO$_2$C$_6$H$_4$)	**16ав** (44%)
3а (R^1=Ph, R^2=R^3=Me, R^4=H)	**14е** (R^5=4-PyC$_6$H$_4$)	**16ае** (следы)
3а (R^1=Ph, R^2=R^3=Me, R^4=H)	**14ж** (R^5=Me)	**16аж** (54%)
3б (R^1=Ph, R^2-R^3=(CH$_2$)$_5$, R^4=H)	**14а** (R^5=Ph)	**16ба** (50%)
3в (R^1=4-MeC$_6$H$_4$, R^2=R^3=Me, R^4=H)	**14а** (R^5=Ph)	**16ва** (51%)
3г (R^1= 4-MeC$_6$H$_4$, R^2-R^3=(CH$_2$)$_5$, R^4=H)	**14а** (R^5=Ph)	**16га** (38%)
3ж (R^1=2-Fur, R^2=R^3=Me, R^4=H)	**14а** (R^5=Ph)	**16жа** (20%)

Выяснилось, что электрононасыщенные гидразиды оказались хорошими реагентами для рециклизации, что было продемонстрировано синтезом 1,4-дигидропиридазинов **16аб** (выход 69%) и **16аж** (выход 54%) из гидроксипирролина **3а** и 4-метилбензгидразида **14б** и гидразида уксусной кислоты **14ж**, соответственно. Напротив, рециклизация гидроксипирролина **3а** под действием электронодефицитного 4-нитробензгидразида **14в** протекала менее эффективно: выход 1,4-дигидропиридазина **16ав** составил 44%.

Если гидразид 4-пиридинкарбоновой кислоты **14е** был успешно включен в тетрагидропиридазиновое ядро (Схема 12), то в случае двухступенчатого синтеза были обнаружены только следы 1,4-дигидропиридазина **16ае** (Схема 13). По-видимому, пиридиновые атомы азота образующегося на первой стадии тетрагидропиридазина **15ае** 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 **14е** (см. ниже обсуждение механизма).

Далее была проведена двухступенчатая реакция гидроксипирролина **3а** с фармацевтически ценными гидразидами салициловой (**14г**) и антраниловой (**14д**) кислот, имеющих дополнительные нуклеофильные функции (OH и NH_2, соответственно) в фенильном кольце. Трициклические структуры **17аг** и **17ад** были получены с выходом 53% и 28%, соответственно (Схема 14).

Схема 14



3а

14г, X = O
14д, X = NH

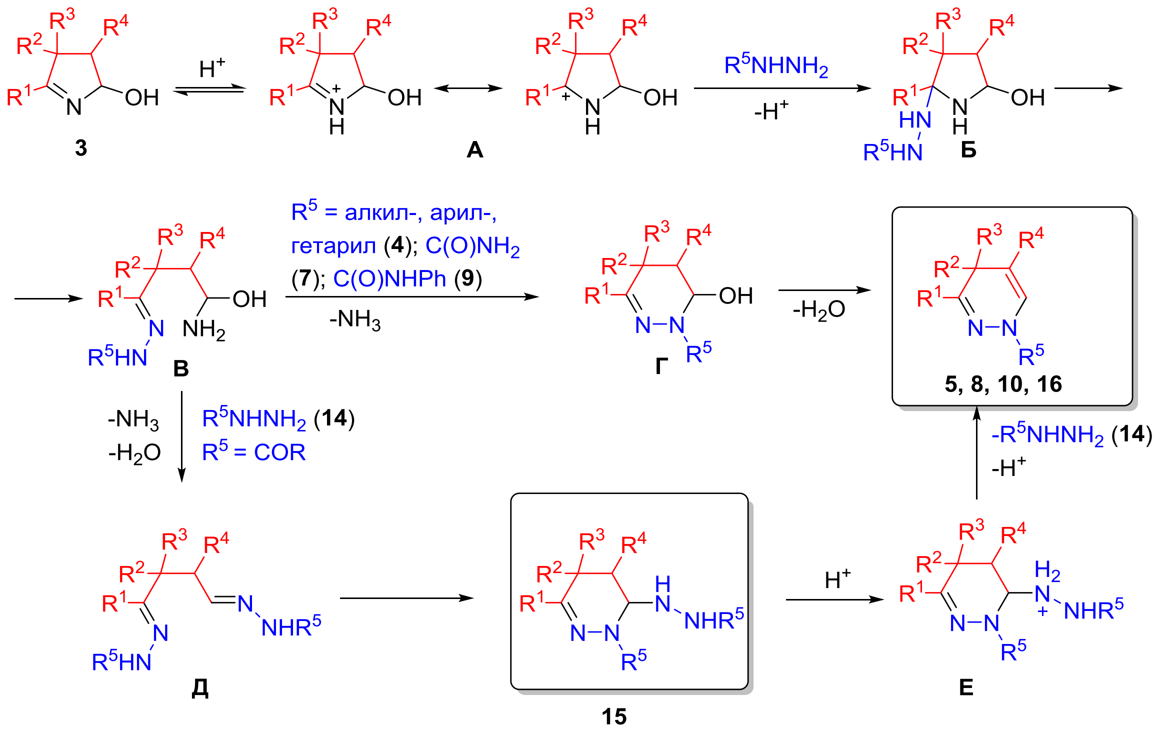
17аг (53%)
17ад (28%)

Таким образом, пониженная нуклеофильность гидразидов карбоновых кислот по сравнению с другими производными гидразина позволила разработать селективные синтезы функционализированных азагетероциклических систем (ди- и тетрагидропиридазинов) с ацильной функцией у атома азота, которые тесно связаны с известными биологически активными соединениями пиридазинового ряда. Более того, присутствие дополнительных нуклеофильных функций в гидразидном компоненте дают возможность синтезировать более сложные молекулярные структуры.

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

Рециклизация 5-гидроксипирролинов **3** под действием гидразинов (Схема 15), вероятно, начинается с протонирования исходного пирролина **3** (ТФУК или хлористым водородом в случае использования гидрохлоридов гидразинов) и генерирования катиона **А**, который реагирует с гидразином, образуя пирролидин **Б**, в котором происходит раскрытие цикла и образование линейного интермедиата **В**. В реакции 5-гидроксипирролинов **3** с алкил-, арил- и гетарилгидразинами **4**, а так же с семикарбазидами **7** и **9**, 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-дигидропиридазинов **5**, **8** и **10**.

Схема 15



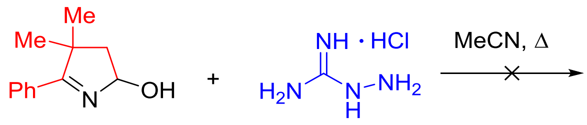
Эффективно протекающая рециклизация гидроксипирролинов **3** под действием гидразинов **5**, семикарбазидов **7**, **9** и их гидрохлоридов подтверждает более высокую основность иминного атома азота в исходных пирролинах **3** по сравнению как с гидразинами и семикарбазидами, так и с выделяющейся в ходе реакции молекулой аммиака.

Однако, в гидразидах карбоновых кислот **14** нуклеофильность интернального атома азота значительно снижена – в результате, происходит перехват линейного интермедиата **В** второй молекулой гидразида **14** и образование дигидразона **Д**, который далее циклизуется в тетрагидропиридазин **15**. В данном случае весь кислотный катализатор связывается выделяющимся в ходе рециклизации аммиаком, и реакция останавливается на стадии образования тетрагидропиридазина **15**. Поскольку основность аммиака выше по сравнению с интернальным атомом азота гидразидного фрагмента, в данном случае необходимо добавление избытка ТФУК. Это способствует элиминированию гидразида **14** от тетрагидропиридазина **15** и, в конечном счете, образованию 1-ацил-1,4-дигидропиридазина **16**.

Похожий результат (образование дигидразона **6**) был получен при взаимодействии пирролина **3а** с 2,4-динитрофенилгидразином **4к** (Схема 7). В этом случае, вследствие наличия двух акцепторных нитрогрупп в фенильном кольце гидразина **4к**, нуклеофильность интернального атома азота снижена в еще большей степени, что предотвращает циклизацию дигидразона **6** в тетрагидропиридазин типа **15**.

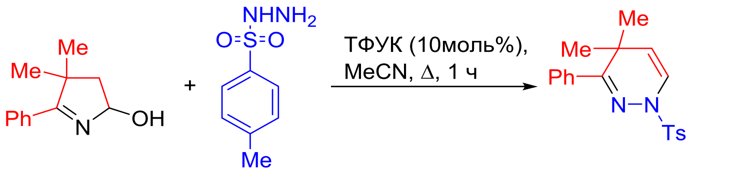
Как отмечалось выше, пирролин **3а** в реакции с аминогуанидином **13** был выделен в неизменном виде (Схема 16), что связано с более высокой основностью аминогуанидина (по сравнению с атомом азота пирролинового кольца), связывающего кислотный катализатор, что препятствует активации пирролина. Это подтверждает тот факт, что в ходе реакции также не происходит нуклеофильного замещения гидроксильной группы в исходном пирролине.

Схема 16



В реакции гидразида *п*-толуолсульфокислоты **14з** с 5-гидроксипирролином **3a**, последний был полностью израсходован уже через 1 ч после начала реакции, однако, в полученной сложной реакционной смеси были зафиксированы (ЯМР ^{1}H) только следы 1,4-дигидропиридазина **16аз** (Схема 17). По-видимому, еще более электроноакцепторная тозильная функция значительно снижает нуклеофильность обеих аминогрупп, тем самым предотвращая даже первоначальное раскрытие цикла (дигидразон типа **6** или тетрагидропиридазин **15** не были обнаружены).

Схема 17



В заключение отметим, что сходство механизма реакции для исследованного набора гидроксипирролинов и широкого ряда гидразинов и их функциональных производных, который согласуется с эффектами заместителей в пирролином цикле и влиянием нуклеофильности гидразинов на исследуемый процесс, является преимуществом, которое демонстрирует универсальность и большую предсказуемость разработанного синтеза 1,4-дигидропиридазинов.

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 (семикарбазиды 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 структуры, что было продемонстрировано синтезом трициклических систем с 1,4-дигидропиридазиновым остовом.

В результате проведенных исследований принципиально дополнена химия редкого класса органических синтонов – 5-гидрокси-Δ^1-пирролинов (5-гидрокси-3,4-дигидропирролов), в настоящее время легко получаемых из *втор*-алкил(циклоалкил)кетоксимов и ацетилена в суперосновных средах.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. 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 // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – V. 2017, N. 27. – P. 4004–4010.

2. Synthesis of 1-Carboxamide-1,4-dihydropyridazines via Recyclization of Hydroxypyrrolines 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.

3. Hydrazides in the reaction with hydroxypyrrolines: less nucleophilicity – more diversity / D.A. Shabalin, **E.E. Ivanova,** I.A. Ushakov, E.Yu. Schmidt, B.A. Trofimov // Beilstein J. Org. Chem. – 2021. – V. 17. – P. 319–324.

4. Рециклизация 5-гидрокси-Δ^1-пирролинов с участием гидразинов: новый путь к замещенным 1,4-дигидропиридазинам. Сборник тезисов докладов Школы-конференции молодых ученых с международным участием «V Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского» / **Е.Е. Золотарева**, Д.А. Шабалин, М. Ю. Дворко, Б.А. Трофимов. – Иркутск, Россия. – 2017. – С.42.

5. Реакция ацетилена с кетоксимами как основа синтеза функционализированных гетероциклов. Сборник тезисов докладов Молодежной научной школы-конференции "Актуальные проблемы органической химии". / Д.А. Шабалин, М.Ю. Дворко, **Е.Е. Золотарева**, Е.Ю. Шмидт, Б.А. Трофимов. – Новосибирск, Шерегеш, Россия. – 2018. – С. 188.

6. **Иванова, Е.Е.** Удобный метод синтеза 1,4-дигидропиридазинов, функционализированных карбоксамидной группой. Сборник тезисов докладов II Всероссийской школы-конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного университета и 85-летию химического факультета ИГУ. / **Е.Е. Иванова**, Д.А. Шабалин. – Иркутск, Россия. – 2018. – С. 26.

7. Кислотно-каталитическая рециклизация гидроксипирролинов под действием бинуклеофилов как новая стратегия синтеза функционализированных гетероциклов. Сборник тезисов докладов Школы-конференции молодых ученых с международным участием «VI Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского» / **Е.Е. Иванова,** М.Ю. Дворко, Д.А. Шабалин, Е.Ю. Шмидт. – Иркутск, Россия. – 2020. – С. 25.

Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.