

Л. М. Потиха\*, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА  
1,3,5-ТРИАРИЛПИРИДАЗИНОВ

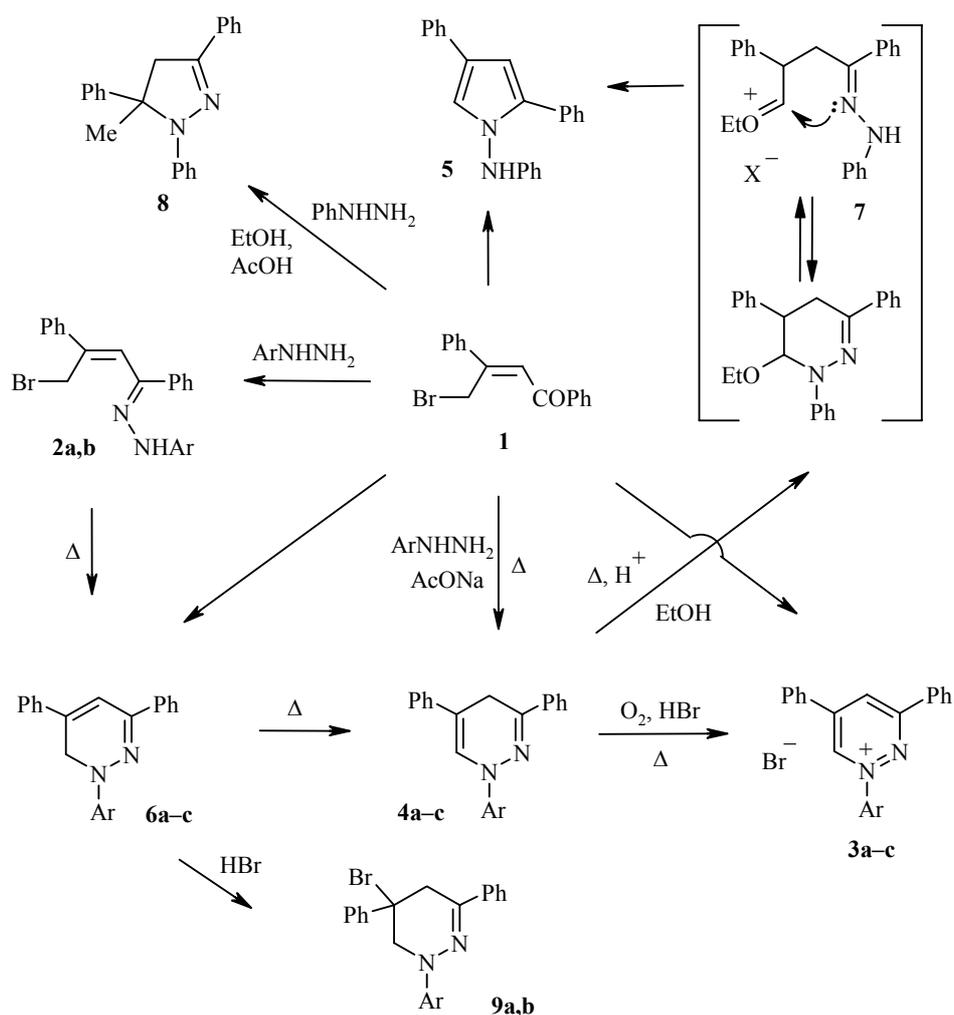
При взаимодействии  $\gamma$ -бромдипнона с арилгидразинами образуются продукты различного строения: гидразоны  $\gamma$ -бромдипнона, 1-арил-3,5-дифенил-1,4-дигидропиридазины, 1-арил-3,5-дифенил-1,6-дигидропиридазины и ароматические соли 1,3,5-триарилпиридазиния. Изучены закономерности образования всех типов продуктов и их свойства. Нагревание спиртового раствора 1,3,5-трифенил-1,4-дигидропиридазина ведет к N,2,4-трифенил-1H-пиррол-1-амину или к соли 1,3,5-три-фенилпиридазиния в зависимости от кислотности среды. Получен продукт присоединения HBr к системе 1,6-дигидропиридазина — 5-бром-1-(4-нитрофенил)-3,5-дифенил-1,4,5,6-тетрагидропиридазин.

**Ключевые слова:**  $\gamma$ -бромдипнон, бромид 1,3,5-триарилпиридазиния, 1,3,5-триарил-1,4-дигидропиридазин, 1,3,5-триарил-1,6-дигидропиридазин, N,2,4-трифенил-1H-пиррол-1-амин.

Производные пиридазина представляют собой важный класс фармакологически интересных структур [1, 2]. Значительным стимулом для интенсификации исследований свойств и методов их получения послужило открытие в 70–80-х гг. биологически активных природных соединений, содержащих пиридазиновый цикл [3, 4]. Наиболее популярные методы синтеза пиридазинов основаны на применении в качестве исходных  $\gamma$ -дикарбонильных соединений [2, 3]. Известны примеры использования  $\gamma$ -галогенкарбонильных соединений [3], в том числе и ненасыщенных [5]. Ранее нами уже сообщалось, что производные 1,3,5-триарилпиридазина легко образуются при взаимодействии 1,3-дифенил-4-бром-2-бутен-1-она ( $\gamma$ -бромдипнона) (**1**) с арилгидразинами [6].

Реакция  $\gamma$ -бромдипнона **1** с арилгидразинами может приводить к различным продуктам в зависимости от условий и строения исходного гидразина [6, 7]. Простейший вариант реакции — образование гидразона **2a** с открытым строением при взаимодействии бромдипнона **1** с 1-(2,4-динитрофенил)гидразином в спирте [7]. В случае арилгидразинов в тех же условиях получены производные пиридазина **3a,b**, **4a** [6] и 1H-пиррол-1-амин **5** [7]. В настоящей работе выяснены закономерности изучаемой реакции и расширен круг как используемых арилгидразинов, так и условий реакции.

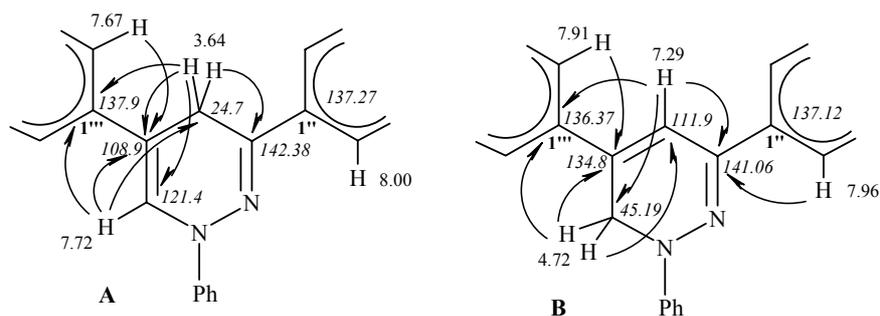
При взаимодействии  $\gamma$ -бромдипнона **1** с толилгидразинами, независимо от условий, образуются бромиды 1,3,5-триарилпиридазиния **3a,b** [6]. В то же время результат реакции с фенилгидразином зависит от применяемых



**2 a** Ar = 2,4-(O<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **b** Ar = Ph; **3 a** Ar = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **b** Ar = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** Ar = Ph;

**4a, 6a** Ar = Ph, **4b, 6b, 9a** Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **4c, 6c, 9b** Ar = 4-HO<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

условий. Основным продуктом взаимодействия  $\gamma$ -бромдипнона **1** с фенилгидразином в спирте является 1,3,5-трифенил-1,4-дигидропиридазин **4a** [6, 7]. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H сырого продукта наблюдались также сигналы (4.72 м. д., 2H, с и 7.29 м. д., 1H, с), относящиеся к отличающемуся от соединения **4a** веществу. Было замечено, что содержание указанного продукта возрастает при понижении температуры и сокращении длительности нагревания реакционной смеси как при проведении реакции в спирте, так и сплавлении в присутствии ацетата натрия. Наибольший эффект (по содержанию неизвестного продукта в смеси) наблюдался при проведении реакции в присутствии уксусной кислоты (AcOH–EtOH, 2 : 3, 25–40 °С).



Структурно-значимые корреляции НМВС для соединений **4a** (A) и **6a** (B)

Данные элементного анализа, масс-спектрометрии, спектров ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  неизвестного вещества, выделенного в индивидуальном состоянии, указывали на то, что оно является таутомером соединения **4a** и имеет структуру 1,3,5-трифенил-1,6-дигидропиридазина (**6a**). С целью подтверждения данной гипотезы были изучены двумерные спектры НМРС, НМВС и NOESY соединений **4a** и **6a**. Анализ гетероядерных корреляций в спектрах НМВС (см. табл. 1 и рисунок) однозначно указывает на реализацию циклической структуры 1,3,5-трифенилпиридазина в исследуемых молекулах. Основные различия в спектрах, позволившие надежно отнести структуры таутомеров **4a** и **6a**, состоят в наличии (отсутствии) корреляций между сигналом атома С-3 (в области 142.2–141.1 м. д.) и протонами групп  $-\text{CH}_2-$  и  $=\text{CH}-$ . Для соединения **4a** наблюдается корреляция с сигналом протонов метиленовой группы (3.64 м. д.), а для соединения **6a** с сигналом метинового протона (7.29 м. д.). В УФ спектрах таутомеров **4a** и **6a** также найдены различия. В случае соединения **4a** в области  $\lambda > 300$  нм наблюдаются две полосы с максимумами при 318 ( $\epsilon = 27 \cdot 10^3$ ) и 392 нм ( $\epsilon = 10^4$ ). В спектре соединения **6a** обе полосы (имеющие соизмеримую интенсивность) смещены на 35–36 нм, соответственно, в коротковолновую (282 нм) и длинноволновую области (427 нм). Последнее указывает на увеличение цепи сопряжения в молекуле, что согласуется со структурой 1,6-дигидропроизводного.

Дигидропиридазины **4a**, **6a** не изменяются при длительном хранении и в растворе (в растворителях различной полярности) в нейтральной среде при комнатной температуре. В присутствии кислоты (EtOH–HBr, 25 °С) в растворе 1,6-дигидропиридазина **6a** не происходит заметных изменений (согласно данным ТСХ). В этих же условиях соединение **4a** постепенно превращается в бромид 1,3,5-трифенилпиридазиния (**3c**). Строение продукта окисления **3c** было установлено на основании его спектральных свойств, которые соответствуют данным, полученным ранее для бромидов пиридазиния **3a,b** [6]. Анализ гетероядерных корреляций в спектрах НМРС и НМВС солей **3a**, **3c** (см. табл. 1) и бромида 1-метил-3,5-дифенилпиридазиния [7] полностью подтвердил правильность сделанных о строении солей **3a–c** выводов.

Нагревание растворов 1,6-дигидропиридазина **6a** в протонных растворителях приводит к образованию таутомера **4a** (согласно данным

ТСХ и ЯМР  $^1\text{H}$ ). Однако этот метод не может быть использован как препаративный, так как в этих условиях 1,4-дигидропиридазин **4a** легко ароматизуется или претерпевает более глубокие изменения. Так, при нагревании **4a** в спирте в присутствии кислоты ( $\text{HBr}$ ,  $\text{HClO}_4$ ) нами был выделен с невысоким выходом (17–20%) N,2,4-трифенил-1H-пиррол-1-амин (**5**), ранее полученный из реакционной смеси при взаимодействии  $\gamma$ -бромдипнона **1** с фенилгидразином в спирте [7]. Механизм образования пиррола **5** включает стадию обратимого расщепления связи C(6)–N(1) [8, 9], которое является следствием катализируемого кислотой присоединения  $\text{EtOH}$  к олефиновой связи C(5)=C(6) [8]. Рециклизация промежуточного продукта **7** ведет к 1H-пиррол-1-амину **5**.

С целью нахождения оптимальной методики синтеза соединения **6a** мы попытались свести к минимуму нежелательный процесс превращения **6a** в **4a**. Но оказалось, что проведение реакции  $\gamma$ -бромдипнона **1** с фенилгидразином при комнатной температуре ( $\text{EtOH}$ – $\text{AcOH}$ , 2 : 3) ведет к образованию N-фенилгидразона (Z)-4-бром-1,3-дифенил-2-бутен-1-она (**2b**). Спектральные характеристики полученного продукта полностью соответствуют наблюдавшимся ранее для N-(2,4-динитрофенил)гидразона **2a** [7]. В отличие от производного **2a**, соединение **2b** оказалось менее устойчивым – уже при попытке его перекристаллизации из спирта или  $\text{AcOH}$ , а также при хранении (в течение 3 недель) оно легко превращается в 1,6-дигидропиридазин **6a**.

Снижение выхода продукта **6a** при нагревании реакционной смеси ( $\text{EtOH}$ – $\text{AcOH}$ , 2 : 3) обусловлено, помимо указанного превращения **6a** в **4a**, также протеканием побочного процесса восстановления бромметильной группы гидразином. Из реакционной смеси с выходом менее 10% был выделен продукт внутримолекулярной циклизации N-фенилгидразона 1,3-дифенил-2-бутен-1-она, образующегося при восстановлении гидразона **2b** – 5-метил-1,3,5-трифенил-4,5-дигидро-1H-пирозол (**8**). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и температуры плавления полученного вещества полностью совпали с таковыми образца, синтезированного по описанной ранее методике [10] из дипнона и фенилгидразина.

Далее нами было изучено взаимодействие  $\gamma$ -бромдипнона **1** с 4-нитрофенилгидразином и 4-гидразинобензойной кислотой. Реакция протекает при более длительном нагревании (30 мин, ср. с 15 мин в случае фенилгидразина [6]) раствора исходных веществ в спирте и приводит к 1-арил-3,5-дифенил-1,6-дигидропиридазинам **6b,c**. Образование заметных количеств 1,4-дигидропиридазинов **4b,c** наблюдалось только при проведении реакции сплавлением в присутствии  $\text{NaOAc}$ . Содержание соединений **4b,c** в полученных смесях составило 20% в случае реакции с 4-нитрофенилгидразином и 55% – в случае 4-гидразинобензойной кислоты. Общие выходы продуктов реакций (сплавлением) оказались почти в два раза ниже, чем при проведении ее в спирте. 1,6-Дигидропиридазины **6b,c**, в отличие от соединения **6a**, более устойчивы при нагревании в растворителях – в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) наблюдаются лишь следовые количества

таутомеров строения **4** (сигналы H-4 – 3.71 м. д. для **4b** и 3.69 м. д. для **4c**). Только длительное (~1 ч) нагревание их растворов в  $\text{AcOH}$  в присутствии  $\text{HBr}$  приводит к частичному окислению, но при этом преимущественно

происходит разрушение пиридазинового цикла и образуются продукты гидролиза (арилгидразины, согласно данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$ ).

**Протон-углеродные корреляции для соединений 3a, 4a, 6a, 9a**

ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д.	HMBC, $\delta$ , м. д.	ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д.	HMBC, $\delta$ , м. д.
	<b>3a</b>		<b>4a</b>
2.41	127.95, 133.3, 144.2	3.64	108.87, 121.42, 137.89, 142.38
7.59	19.0, 127.05, 127.95, 132.55, 144.2	7.04	116.03, 129.9
7.68	129.0, 130.2, 131.55, 132.9, 133.1, 133.53	7.24	124.74
7.97	132.3, 133.3, 144.2	7.38	116.03, 124.74, 129.1, 129.9, 137.89, 144.82
8.42	129.0, 133.1, 133.53, 147.8, 161.4	7.45	126.38
9.56	131.55, 132.9, 149.0	7.48	129.1, 137.27
10.59	130.05, 131.55, 144.2, 147.8	7.65	116.03, 122.85, 142.38
		7.67	108.87, 126.38, 127.11
		7.72	24.72, 108.87, 137.89
		8.00	126.38, 129.9
	<b>6a</b>		<b>9a</b>
4.72	111.94, 134.76, 136.37	3.55	38.58, 72.56, 141.99, 151.24
7.00	115.33	3.99	38.58, 72.56, 141.99, 151.24
7.29	45.19, 136.37, 141.06	4.61	51.83, 72.56
7.35	125.47	4.75	51.83
7.38	129.63, 147.9	7.08	–
7.43	129.22, 137.12	7.34	126.07
7.49	129.38, 136.37	7.40	72.56, 126.07, 128.85, 130.12, 141.99
7.53	115.33, 121.65, 147.09	7.46	127.02, 129.52, 131.5
7.91	126.11, 129.93, 134.76	7.79	127.02, 130.65, 151.24
7.96	125.47, 128.67, 141.06	7.99	126.12, 139.01, 148.18

В структуре 1,6-дигидропиридазинов **6a–c** присутствует фрагмент родоначального соединения – дипнона, и оказалось, что подобно последнему [14] они способны присоединять полярные молекулы типа Н–Х к олефиновой связи С(4)=С(5). Так, при длительном выдерживании ук-

суснокислых растворов **6b,c** в присутствии НВг образуются 5-бром-1-(4-арил)-3,5-дифенил-1,4,5,6-тетрагидропиридазины **9a,b**. Выход соединений невысокий – 18% для **9a** и <8% для **9b**. При этом нам не удалось получить аналитический образец тетрагидропиридазина **9b**, так как вещество было сильно загрязнено примесями и, очевидно, имеет низкую резистентность к нагреванию в растворителях [3]. Характерной особенностью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **9a,b** является присутствие сигналов двух метиленовых групп в области 4.8–3.5 м. д. в виде АВ-спиновых систем с геминальными КССВ 18.0 и 12.0 Гц. Для подтверждения вывода о структуре 5-бром-1,4,5,6-тетрагидропиридазинов **9a,b** были изучены двумерные спектры НМРС, НМВС и NOESY соединения **9a** (см. таблицу). Анализ молекулярной модели и протон-протонных корреляций в спектре NOESY позволяет также сделать определенный вывод о пространственной структуре **9a,b**: эти соединения имеют структуру *искаженной ванны* с экваториальным расположением всех бензольных циклов. На экваториальное положение бензольного цикла при С-5 указывает наличие пространственной близости между его *o*-протонами и протонами группы  $\text{C}_{(6)}\text{H}_2$ .

Таким образом, реакция  $\gamma$ -бромдипнона **1** с арилгидразинами является многостадийным процессом, результат которого определяется двумя факторами – условиями его проведения и строением арилгидразина. Образующиеся на первом этапе арилгидразоны строения **2** превращаются в циклические продукты – производные 1,3,5-триарилпиридазина **3**, **4**, **6**. Скорость циклизации и строение пиридазина зависят от природы заместителей в бензольном цикле N-арильного фрагмента молекулы. Увеличение акцепторных свойств заместителя приводит к торможению процесса циклизации, с одной стороны, и к стабилизации таутомерной формы 1,6-дигидропиридазина **6** – с другой. С увеличением донорных свойств заместителя увеличивается скорость циклизации и склонность к образованию таутомерной формы 1,4-дигидропиридазина **4**, который далее может перегруппироваться (при участии нуклеофила – спирта) в N,2,4-триарил-1Н-пиррол-1-амин **5** или окислиться (кислородом воздуха) с образованием ароматической соли пиридазиния **3**. Склонность к образованию солей **3** усиливается с увеличением донорности заместителя в N-арильном фрагменте. Правильность сделанных нами выводов относительно наблюдаемых закономерностей подтверждается данными о свойствах 1-замещенных дигидропиридазинов [3]. В частности ранее [9, 11–13] были отмечены их склонность к окислению кислородом воздуха при нагревании и зависимость устойчивости к окислению от природы заместителя при атоме N(1), а именно – повышение стабильности 1,6-дигидропиридазинов с увеличением электроотрицательности указанного заместителя [11, 13].

Ускорению последовательности превращений **2** → **6** → **4** способствует повышение температуры и основности реакционной среды. Нагревание в присутствии кислоты стимулирует процесс перегруппировки образующегося пиридазина **4** в N-аминопиррол **5**, а также превращение его в соль **3**.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе Varian Mercury 400 (400 и 100 МГц соответственно) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС. УФ спектры получены на приборе UV/VIS Spectrometer Lambda 20 в метаноле. ИК спектры зарегистрированы на приборе Pye Unicam SP3-300 в таблетках КВг. Масс-спектры

получены методом ВЖХ на приборе AGILENT 1200 SL (ХИ, ацетонитрил, 0.05% муравьиной кислоты). Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Данные элементного анализа и спектров ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) бромида 1-(2-метилфенил)-3,5-дифенилпиридазиния (**3a**) и 1,3,5-трифенил-1,4-дигидропиридазина (**4a**) приведены в работе [6], N,2,4-трифенил-1H-пиррол-1-амина **5** – в работе [7]. Отнесения сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  5-метил-1,3,5-трифенил-4,5-дигидро-1H-пиразола **8** сделаны на основании данных экспериментов НМВС, НМРС и NOESY.

**N-Фенилгидразон (Z)-4-бром-1,3-дифенил-2-бутен-1-она (2b)**. Растворяют при нагревании 1 г (3.32 ммоль)  $\gamma$ -бромдипнона **1** в смеси 20 мл спирта и 30 мл уксусной кислоты. К охлажденному раствору добавляют 0.33 мл (3.32 ммоль) фенилгидразина и выдерживают при комнатной температуре 36 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают спиртом. Выход 0.52 г (40%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.32 (1H, с, NH); 8.10 (2H, д,  $^3J = 9.0$ , H-2',6'); 7.78 (4H, д,  $^3J = 7.5$ , H-2'',6'', H-2''',6'''); 7.49 (2H, т,  $^3J = 8.0$ , H-3',5'); 7.45–7.38 (7H, м, H-4', H-3''–H-5'', H-3'''–H-5'''); 6.80 (1H, с, H-2); 4.28 (2H, с, H-4).

**Бромид 1-(2-метилфенил)-3,5-дифенилпиридазиния (3a)**. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3050, 1597 (C=N), 1390, 1260, 1155, 755, 665. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 161.4 (C-3); 149.0 (C-6); 147.8 (C-5); 144.2 (C-1'); 133.5 (C-4''); 133.3 (C-2'); 133.1 (C-4'''); 132.9 (C-1''); 132.6 (C-6'); 132.3 (C-4'); 131.6 (C-1'''); 130.22 (C-3'',5''); 130.18 (C-3''',5'''); 130.05 (C-4); 129.5 (C-2'',6''); 129.0 (C-2''',6'''); 127.9 (C-3'); 127.0 (C-5'); 19.0 (CH<sub>3</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 323 [M–Br]<sup>+</sup> (100), 325 (40).

**Бромид 1,3,5-трифенилпиридазиния (3c)**. К раствору 0.3 г (1 ммоль) соединения **4a** в 20 мл этанола прибавляют 3 мл раствора концентрированной бромоводородной кислоты и выдерживают при комнатной температуре 48 ч. Растворитель упаривают в вакууме без нагревания. Остаток перекристаллизовывают из уксусной кислоты. Выход 0.25 г (65%). Т. пл. 165–168 °С (из AcOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3050, 1595 (C=N), 1390, 1255, 1155, 760, 670. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.59 (1H, д,  $^4J = 1.2$ , H-6); 9.47 (1H, д,  $^4J = 1.2$ , H-4); 8.45 (2H, д,  $^3J = 8.0$ , H-2',6'); 8.38 (2H, м, H-2'',6''); 8.28 (2H, м, H-2''',6'''); 7.79 (3H, м, H-3'–H-5'); 7.70–7.65 (6H, м, H-3''–H-5'', H-3'''–H-5'''). Найдено, %: C 67.97; H 4.51; Br 20.52; N 7.22. C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 67.88; H 4.40; Br 20.53; N 7.20.

**1,3,5-Трифенил-1,4-дигидропиридазин (4a)**. Смесь 1 г (3.32 ммоль)  $\gamma$ -бромдипнона **1**, 0.33 г (4.0 ммоль) AcONa и 0.33 мл (3.32 ммоль) фенилгидразина сплавляют на масляной бане при 140 °С в течение 1 ч. После охлаждения к сплаву добавляют 10 мл воды и тщательно растирают. Отфильтровывают твердый остаток, тщательно промывают водой, 2-пропанолом и перекристаллизовывают. Выход 0.67 г (65%). Т. пл. 131–133 °С (EtOH) (т. пл. 133 °С [6]);  $R_f$  0.59 (Silufol UV-254, гексан–бензол, 2 : 1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3040, 1590 (C=N), 1490, 1335, 1247, 1200, 745, 680. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ ): 202 (50.49), 240 (23.62), 318 (27.23), 392 (10.08). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 144.82 (C-1'); 142.38 (C-3); 137.89 (C-1''); 137.27 (C-1'''); 129.88 (C-3',5',4''); 129.11 (C-3'',5''); 129.08 (C-3''',5'''); 127.11 (C-4''); 126.38 (C-2'',6''); 124.74 (C-2''',6'''); 122.85 (C-4'); 121.42 (C-6); 116.03 (C-2',6'); 108.87 (C-5); 24.72 (C-4). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 311 [M + 1]<sup>+</sup> (20), 310 [M]<sup>+</sup> (40), 309 [M–1]<sup>+</sup> (100).

**N,2,4-Трифенил-1H-пиррол-1-амин (5)**. Растворяют при нагревании 0.3 г (1 ммоль) 1,4-дигидропиридазина **4a** в 5 мл этанола. Добавляют 1 мл 60% раствора HClO<sub>4</sub> и нагревают до кипения. Растворитель упаривают до половины объема и оставляют при комнатной температуре на 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают. Выход 0.06 г (20%). Т. пл. 164–165 °С

(2-PrOH) (т. пл. 165 °С [7]).

**1,3,5-Трифенил-1,6-дигидропиридазин (6а).** Растворяют при нагревании 1 г (3.32 ммоль)  $\gamma$ -бромдипнона **1** в смеси 30 мл спирта и 20 мл уксусной кислоты. К теплому раствору добавляют 0.33 мл (3.32 ммоль) фенилгидразина и полученный раствор выдерживают при комнатной температуре 10 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают спиртовым раствором соды (15%) и перекристаллизовывают. Выход 0.52 г (51%). Т. пл. 143–145 °С (EtOH–AcOH, 1 : 1);  $R_f$  0.47 (Silufol UV-254, гексан–бензол, 2 : 1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3040, 1590 (C=N), 1485, 1335, 1273, 1190, 915, 735, 670. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ ): 204 (45.83), 228 (17.58), 256 (27.54), 282 (33.06), 427 (10.37). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.96 (2H, д, <sup>3</sup>J = 8.0, H-2'',6''); 7.91 (2H, д, <sup>3</sup>J = 8.0, H-2''',6'''); 7.53 (2H, д, <sup>3</sup>J = 8.0, H-2',6'); 7.49 (2H, т, <sup>3</sup>J = 8.0, H-3''',5'''); 7.43 (3H, м, H-3'',5'', H-4'''); 7.38 (2H, т, <sup>3</sup>J = 8.0, H-3',5'); 7.35 (1H, т, <sup>3</sup>J = 8.0, H-4''); 7.29 (1H, с, H-4); 7.00 (1H, т, <sup>3</sup>J = 8.0, H-4'); 4.72 (2H, с, H-6). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 147.08 (C-1'); 141.06 (C-3); 137.12 (C-1''); 136.36 (C-1'''); 134.76 (C-5); 129.93 (C-4''); 129.63 (C-3',5'); 129.38 (C-3''',5'''); 129.22 (C-3'',5''); 128.67 (C-4''); 126.11 (C-2''',6'''); 125.47 (C-2'',6''); 122.65 (C-4'); 115.33 (C-2',6'); 11.94 (C-4); 45.19 (C-6). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 311 [M + 1]<sup>+</sup> (100), 309 [M–1]<sup>+</sup> (40). Найдено, %: C 85.40; H 5.90; N 9.09. C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 85.13; H 5.85; N 9.03.

**1-(Арил)-3,5-дифенил-1,6-дигидропиридазины 6b,c** (общая методика). Смесь 1 г (3.32 ммоль)  $\gamma$ -бромдипнона **1** и 3.32 ммоль 4-нитрофенилгидразина или 4-гид-разинобензойной кислоты в 50 мл нитрометана кипятят 30 мин. Раствор охлаждают и выпавший осадок отфильтровывают. Промывают спиртом и перекристаллизовывают из уксусной кислоты.

**Соединение 6b.** Выход 0.79 г (67%). Т. пл. 190–192 °С (из MeNO<sub>2</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3070, 1590 (C=N), 1495 (NO<sub>2</sub><sup>ас</sup>), 1317 (NO<sub>2</sub><sup>д</sup>), 1285, 1185, 1110, 915, 830, 745, 685. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ ): 202 (37.93), 274 (27.13), 450 (24.28). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.18 (2H, д, <sup>3</sup>J = 9.0, H-3',5'); 7.96 (2H, д, <sup>3</sup>J = 7.5, H-2'',6''); 7.88 (2H, д, <sup>3</sup>J = 7.5, H-2''',6'''); 7.63 (2H, д, <sup>3</sup>J = 9.0, H-2',6'); 7.50–7.37 (6H, м, H-3''–H-5'', H-3'''–H-5'''); 7.24 (1H, с, H-4); 4.86 (2H, с, H-6). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 355 [M–Br]<sup>+</sup> (30), 354 [M–Br–1]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 74.48; H 4.93; N 11.81. C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 74.35; H 4.82; N 11.82.

**Соединение 6c.** Выход 0.58 г (68%). Т. пл. 193–195 °С (из AcOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3000 (уш. CH, OH), 1680 (C=O), 1593 (C=N), 1420, 1270 (уш.  $\delta$  OH), 1170, 910, 745, 675. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ ): 202 (53.14), 288 (31.52), 430 (15.64). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 12.23 (1H, уш. с, OH); 7.93 (4H, м, H-3',5',2'',6''); 7.85 (2H, д, <sup>3</sup>J = 8.0, H-2''',6'''); 7.54 (2H, д, <sup>3</sup>J = 8.8, H-2',6'); 7.49–7.41 (5H, м, H-3''–H-5'', H-3'''–H-5'''); 7.35 (1H, т, <sup>3</sup>J = 8.0, H-4'''); 7.21 (1H, с, H-4); 4.80 (2H, с, H-6). Найдено, %: C 78.00; H 5.23; N 7.92. C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 77.95; H 5.12; N 7.90.

**5-Метил-1,3,5-трифенил-4,5-дигидро-1H-пиразол (8).** Реакцию бромдипнона **1** с фенилгидразином проводят по описанной выше методике синтеза дигидропиридина **6a**. Фильтрат, образовавшийся после отделения твердого продукта **6a**, упаривают при комнатной температуре. Остаток промывают небольшим количеством 2-пропанола и перекристаллизовывают несколько раз из 2-пропанола. Выход 0.1 г (9.5%). Т. пл. 177–179 °С (2-PrOH) (т. пл. 180 °С [10]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.69 (2H, д, <sup>3</sup>J = 8.0, H-2'',6''); 7.48 (2H, д, <sup>3</sup>J = 8.0, H-2''',6'''); 7.38 (4H, т, <sup>3</sup>J = 8.0, H-3'',5'',3''',5'''); 7.30 (1H, т, <sup>3</sup>J = 8.0, H-4'''); 7.28 (1H, т, <sup>3</sup>J = 8.0, H-4''); 7.03 (2H, т, <sup>3</sup>J = 8.0, H-3',5'); 6.91 (2H, д, H-2',6'); 6.69 (1H, т, <sup>3</sup>J = 8.0, H-4'); 3.54 (1H, д, <sup>2</sup>J = 17.2, H<sub>A</sub>-4); 3.33 (1H, д, <sup>2</sup>J = 17.2, H<sub>B</sub>-4); 1.79 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 146.5 (C-3); 146.2 (C-1''); 143.9 (C-1'); 133.2 (C-1'''); 129.6 (C-4''); 129.3 (C-3',5',3''',5'''); 127.9 (C-4'''); 126.3 (C-2'',6''); 126.1 (C-2''',6'''); 119.7 (C-4'); 115.2 (C-2',6'); 70.23 (C-5); 53.5 (C-4); 22.36 (CH<sub>3</sub>).

**5-Бром-1-(4-нитрофенил)-3,5-дифенил-1,4,5,6-тетрагидропиридазин (9a).**

По описанной выше методике синтеза соединений **6b,c** из 1 г (3.32 ммоль)  $\gamma$ -бромдипнона **1** и 1.18 г (3.32 ммоль) 4-нитрофенилгидразина получают продукт **6b**. Уксуснокислый фильтрат, полученный после перекристаллизации соединения **6b**, выдерживают 5 сут, отфильтровывают выпавший осадок соединения **9a**. Выход 0.26 г (18%). Т. пл. 192–194 °С (из AcOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1580 (C=N), 1480, 1295, 1100, 835, 752, 675. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.99 (2H, д,  $^3J = 8.0$ , H-3',5'); 7.79 (2H, м, H-2'',6''); 7.46 (3H, м, H-3''–H-5''); 7.40 (4H, м, H-2''',3''',5''',6'''); 7.34 (1H, т,  $^3J = 7.5$ , H-4'''); 7.09 (2H, уш. м, H-2',6'); 4.75 (1H, д,  $^2J = 12.0$ , H<sub>A</sub>-6); 4.61 (1H, д,  $^2J = 12.0$ , H<sub>B</sub>-6); 3.99 (1H, д,  $^2J = 18.0$ , H<sub>A</sub>-4); 3.55 (1H, д,  $^2J = 18.0$ , H<sub>B</sub>-4). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 151.24 (C-3); 148.18 (C-4'); 141/99 (C-1'''); 139.01 (C-1'); 131.50 (C-1''); 130.65 (C-4''); 130.12 (C-3''',5'''); 129.52 (C-3'',5''); 128.85 (C-4'''); 127.02 (C-2'',6''); 126.12 (C-3',5'); 126.07 (C-2''',6'''); 113.51 (C-2',6'); 72.56 (C-5); 51.83 (C-4); 38.58 (C-6). Найдено, %: C 60.62; H 4.20; Br 18.30; N 9.65.  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 60.56; H 4.16; Br 18.31; N 9.63.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.*, **38**, 4880 (1995).
2. G. Cignarella, D. Barlocco, S. Villa, *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 1161 (1998).
3. M. Tišler, P. Kolar, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **75**, 167 (2000).
4. J. P. Hieble, R. R. Ruffolo, *Progr. Drug Res.*, **47**, 81 (1996).
5. D. Wensbo, S. Gronowitz, *Tetrahedron*, **52**, 14975 (1996).
6. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 626 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 523 (2007)].
7. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, Г. В. Паламарчук, Р. И. Зубатюк, О. В. Шишкин, *XTC*, 404 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 327 (2009)].
8. D. M. Lemal, T. W. Rave, *Tetrahedron*, **19**, 1119 (1963).
9. M. T. Cocco, C. Congiu, A. Maccioni, A. Plumitallo, *Gazz. Chim. Ital.*, **118**, 187 (1988).
10. А. С. Морковник, О. Ю. Охлобыстин, *XTC*, 551 (1985). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **21**, 461 (1985)].
11. M. E. Scott, Y. Bethuel, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 1482 (2007).
12. M. Hartnagel, K. Grimm, H. Mayr, *Liebigs Ann. Chem.*, 71 (1997).
13. B. A. Carson, W. A. Sheppard, O. W. Webster, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5291 (1975).
14. H. H. Wasserman, N. E. Aubrey, H. E. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 96 (1953).

Киевский национальный университет  
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина  
e-mail: potikha\_l@mail.ru

Поступило 23.04.2008