

## Реакция донорно-акцепторных циклопропанов с фенилгидразином – синтез гексагидропиридазин-3-онов

Алексей О. Чагаровский<sup>1,2</sup>, Ольга А. Иванова<sup>1,3\*</sup>,  
Алексей Н. Шумский<sup>4</sup>, Игорь В. Трушков<sup>1,2\*</sup>

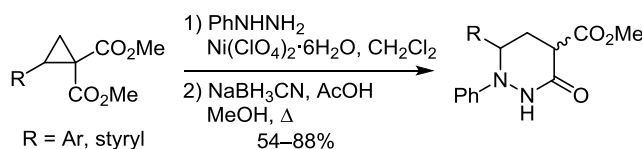
<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ул. Саморы Маишела, 1, Москва 117997, Россия; e-mail: itrushkov@mail.ru

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия

<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия; e-mail: iv@kinet.chem.msu.ru

<sup>4</sup> Институт биохимической физики им. М. Н. Эмануэля РАН, ул. Косыгина, 4, Москва 119334, Россия

Поступило 26.07.2017  
Принято 30.08.2017



Иницируемая перхлоратом никеля реакция диметилвых эфиров 2-арил- и 2-стирилзамещенных циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот с фенилгидразином протекает с раскрытием малого цикла и образованием смеси ациклического и циклического продуктов: [2-(1-фенилгидразинил)алкил]малонатов и 1-фенилгексагидропиридазин-3-онов. Найдены условия препаративного получения полифункциональных гексагидропиридазин-3-онов. В отличие от остальных субстратов, 2-(*para*-метоксистирил)замещенный циклопропан реагирует с терминальной группой NH<sub>2</sub> фенилгидразина, что приводит к образованию 1-(фениламино)пирролидин-2-она.

**Ключевые слова:** гексагидропиридазин-3-оны, донорно-акцепторные циклопропаны, фенилгидразин, нуклеофильное раскрытие.

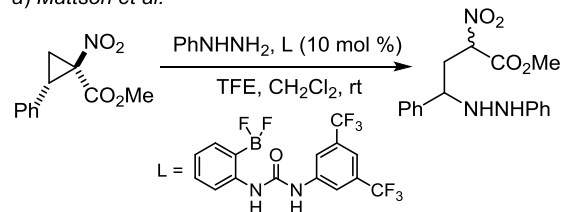
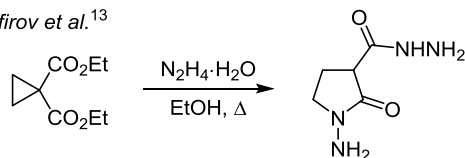
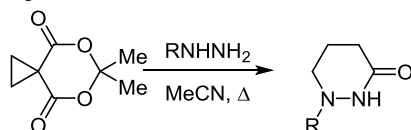
Раскрытие донорно-акцепторных (ДА) циклопропанов,<sup>1</sup> выступающих в роли синтетических эквивалентов 1,3-цвиттер-ионного синтона, нуклеофилами представляет собой короткий путь к различным типам соединений с труднодостижимым другими способами взаимным расположением функциональных групп.<sup>2,3</sup> Образующиеся при этом соединения, благодаря наличию в их структурах одновременно донорного и акцепторного заместителей, СН-кислотной функции, а также введенного нуклеофильного фрагмента, способны вступать в различные типы химических реакций и являются перспективными полифункциональными блоками, используемыми в том числе в синтезе природных соединений и лекарственных средств.<sup>4</sup>

Особое внимание в этом смысле привлекает раскрытие ДА циклопропанов азотсодержащими нуклеофилами, так как получаемые продукты могут быть далее превращены в разнообразные азаетероциклы. За последние годы появился целый ряд работ, в том числе нашей группы, посвященных реакциям ДА цикло-

пропанов с аминами,<sup>5</sup> амидами,<sup>6</sup> азидом натрия,<sup>7</sup> нитрометаном.<sup>8</sup> На основе простой модификации образующихся соединений были предложены эффективные подходы к синтезу производных пиррола, пиридина, триазоло[1,5-*a*]пиридина, тетраоло[1,5-*a*]пиридина, триазоло[1,5-*a*]азепина, тетрагидропирроло-[2',3':3,4]пирроло[1,2-*a*]индола, пирроло[3,2-*c*]хинолина и других полициклических азаетероциклов.<sup>5–9</sup>

В то же время реакции ДА циклопропанов с гидразинами практически не изучены. К настоящему времени описан единственный пример такого взаимодействия – катализируемая кислотой Льюиса реакция фенилгидразина с 1-нитро-2-фенилциклопропан-1-карбоксилатом, приводящая к продукту раскрытия трехчленного цикла в результате атаки группы NH<sub>2</sub> на атом С-2 циклопропана (схема 1, *a*).<sup>10</sup> Напротив, при действии гидразинов на некоторые электрофильные циклопропаны были получены продукты гидразинолиза сложноэфирных<sup>11</sup> или кетогрупп.<sup>12</sup> Было показано, что образование гидразида может также сопровож-

## Схема 1

a) Mattson et al.<sup>10</sup>b) Zefirov et al.<sup>13</sup>c) Hwang and Park<sup>14</sup>

даться раскрытием цикла.<sup>13,14</sup> В зависимости от структуры реагирующих веществ при этом получали либо 1-аминопирролидин-2-оны (схема 1, b),<sup>13</sup> либо пергидропиридазин-3-оны (схема 1, c).<sup>14</sup>

В данной работе мы изучили инициируемое кислотой Льюиса взаимодействие ДА циклопропанов, а именно эфиров 2-арил- и 2-стирилзамещенных циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот, с фенилгидразином и показали, что таким образом можно получить труднодоступные 1-арилгексагидропиридазин-3-оны, являющиеся селективными ингибиторами 5-липоксигеназы.<sup>15</sup>

Вначале на примере взаимодействия диметил-2-(3,4-диметоксифенил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата (**1a**) с фенилгидразином мы изучили влияние условий проведения реакции на ее хемоселективность и выходы образующихся продуктов (схема 2, табл. 1). Оказалось, что в отсутствие кислоты Льюиса реакция не идет, а при использовании Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, ранее показавшего себя эффективным катализатором реакций ДА циклопропанов с аминами,<sup>16</sup> образуется смесь [2-(1-фенилгидразинил)этил]малоната **2a** и продукта его циклизации – тетрагидропиридазин-3(2H)-она **3a**.

Строение продукта **2a** было определено на основании анализа спектра <sup>1</sup>H–<sup>15</sup>N НМВС: для анилинового атома азота (–287 м. д.) наблюдаются кросс-пики с протонами метиленовой группы и с орто-протонами фенильного заместителя, а также кросс-пик малой интенсивности с протоном метиновой группы. Для атома азота группы NH<sub>2</sub> (–321 м. д.) наблюдается единственный кросс-пик с протоном метиновой группы (рис. 1).

Необходимо отметить, что по данным спектроскопии ЯМР реакционной смеси образования изомерного продукта **2'a** (рис. 1) не наблюдается. Такой результат оказался довольно неожиданным, поскольку в работе Мэттсон с соавторами<sup>10</sup> сообщалось об образовании только изомерного гидразина (схема 1, a). Кроме того, для арилгидразинов часто постулируется

## Схема 2

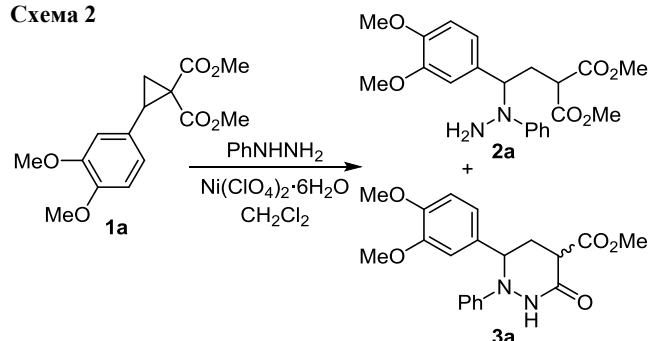


Таблица 1. Условия реакции диэфира **1a** с фенилгидразином и выходы продуктов реакции **2a**, **3a**

Катализатор Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O, экв.	Растворитель (концентрация соединения <b>1a</b> , моль/л)	Темпе- ратура, °C	Время, ч	Выходы соединений*, %	
				<b>2a</b>	<b>3a</b>
0	EtOH (0.10)	76	2.5	—**	—**
<b>0.2</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.05)</b>	<b>40</b>	<b>3</b>	<b>46</b>	<b>36</b>
0.2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05)	40	8	21	11
0.2	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05)	83	2	11	21
0.2	PhCl (0.05)	131	1	—***	—***
0.4	MeNO <sub>2</sub> (0.05)	55–60	2	—***	—***

\* Выходы после хроматографической очистки.

\*\* Конверсия соединения **1a** отсутствует.

\*\*\* Сложная смесь продуктов.

более высокая нуклеофильность терминальной группы NH<sub>2</sub> по сравнению с интернальной группой ArNH.<sup>17</sup> Однако анализ литературных данных показывает, что это справедливо только при атаке арилгидразинов на sp<sup>2</sup>-гибридизованный атом углерода (то есть в реакциях с ацилгалогенидами, кетонами, альдегидами, изотиоцианатами и т. д.). Напротив, в реакциях нуклеофильного замещения при алифатическом (sp<sup>3</sup>-гибридизованном) атоме углерода арилгидразины дают преимущественно или исключительно продукты алкилирования по атому N-1.<sup>18,19</sup> Амбидентное поведение арилгидразинов может быть интерпретировано в рамках теории жестких и мягких кислот и оснований: более "жесткий" карбонильный атом углерода атакует более "жесткая" группа – NH<sub>2</sub>, а более "мягкий" алифатический атом углерода – более поляризуемый анилиновый атом азота.

В ходе оптимизации условий раскрытия циклопропана **1a** фенилгидразином наибольший суммарный

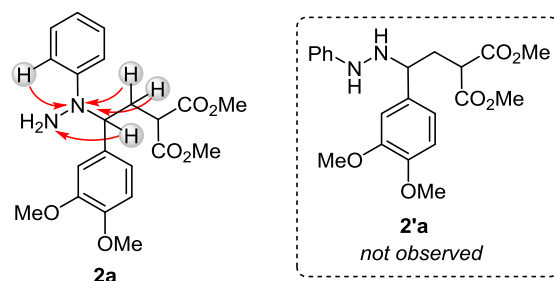


Рисунок 1. Основные корреляции в спектре <sup>1</sup>H–<sup>15</sup>N НМВС соединения **2a**.

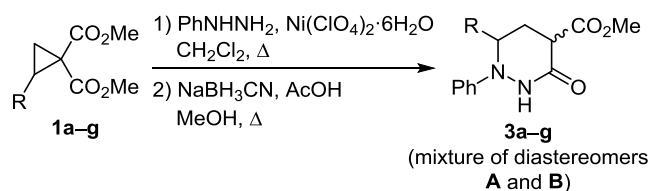
выход соединений **2a** и **3a** был получен при кипячении реагентов в хлористом метиле в течение 3 ч в присутствии 20 моль. %  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ . При этом пиридазинон **3a** образуется в виде смеси диастереомеров в соотношении 56:44. Увеличение продолжительности реакции вызывает образование сложной смеси продуктов в результате протекания побочных процессов. Как следствие, выход гетероцикла **3a** не увеличивается, а понижается. По тем же причинам повышение температуры реакции за счет использования более высококипящих растворителей также приводит к понижению как выхода пиридазинона **3a**, так и суммарного выхода обоих продуктов реакции.

Далее мы приступили к изучению возможности селективного образования гексагидропиридазинона **3a** в реакции ДА циклопропана **1a** с фенилгидразином, для чего необходимо было найти условия циклизации гидразина **2a** в целевой продукт. К нашему удивлению, выяснилось, что образование циклов при внутримолекулярном взаимодействии фрагментов гидразина и малонового эфира ранее не было описано.

Реакции амидирования сложных эфиров обычно катализируются либо основаниями, активирующими нуклеофильный фрагмент, либо кислотами, активирующими карбонильную группу. Однако в данном случае оба этих метода оказались неэффективными. По-видимому, сильные основания депротонируют СН-кислотный фрагмент, тем самым дезактивируя карбонильную группу по отношению к нуклеофилам, а в присутствии кислоты Льюиса или Бренстеда повышение температуры и увеличение времени реакции приводит к образованию сложной смеси продуктов вследствие наличия в [2-(1-фенилгидразинил)этил]-малонатах нескольких нуклеофильных и электрофильных центров.<sup>20</sup> Возможным способом решения этой проблемы является подбор таких условий активации нуклеофила, при которых депротонирование малонового фрагмента не происходит. После ряда попыток нам удалось найти, что циклизация гидразина **2a** эффективно протекает при действии избытка  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  и  $\text{AcOH}$  в метаноле. Более того, мы показали, что пиридазинон **3a** может быть получен напрямую из циклопропана **1a**. Растворение смеси продуктов его раскрытия фенилгидразином в метаноле, добавление  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  и  $\text{AcOH}$  и кипячение полученной смеси дает целевой гетероцикл с высоким выходом. Мы полагаем, что  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  выступает в качестве основания, активирующего нуклеофильный фрагмент, в то время как  $\text{AcOH}$  препятствует депротонированию малонильного атома углерода, обеспечивая таким образом возможность нуклеофильной атаки на карбонильный атом углерода.

Определив оптимальные условия синтеза гексагидропиридазинона **3a**, мы изучили сферу применимости этого процесса. Мы нашли, что разнообразные циклопропаны, содержащие как ароматические ( $\text{Ph}$ , 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ , 3,4-( $\text{MeO}$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ ), так и стирильные ( $\text{PhCH}=\text{CH}$ ,  $\text{PhCH}=\text{CMe}$ ) заместители, в реакции с фенилгидразином образуют смеси ацикли-

Схема 3

Таблица 2. Условия синтеза и выходы гексагидропиридазинонов **3a–g**

Соединение	R	Соотношение диастереомеров A:B	Выход*, %
<b>3a</b>	3,4-( $\text{MeO}$ ) $_2\text{Ph}$	56:44	82
<b>3b</b>	Ph	59:41	85
<b>3c</b>	4- $\text{MeOPh}$	56:44	88
<b>3d</b>	4- $\text{MePh}$	62:38	75
<b>3e</b>	4- $\text{FPh}$	60:40	69
<b>3f</b>	$\text{PhCH}=\text{CH}$	62:38	61
<b>3g</b>	$\text{PhCH}=\text{CMe}$	55:45	54

\* Выходы после хроматографической очистки.

ческого (соединения **2a–g**) и циклического продуктов (соединения **3a–g**), которые после обработки  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  с хорошими выходами дают гексагидропиридазиноны **3a–g** (схема 3, табл. 2).

Строение гексагидропиридазин-3-онов **3** было установлено на основании анализа спектров  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  НМВС полученных соединений (рис. 2) и подтверждено образованием соединения **3a** при циклизации гидразина **2a**, строение которого было установлено независимо (см. выше).

Однако в идентичных условиях 4-метоксистирил-замещенный циклопропан **1h** дает метил-5-[(*E*)-2-(4-метоксифенил)этинил]-2-оксо-1-(фениламино)пирролин-3-карбоксилат (**4**) (схема 4), строение которого также было установлено на основе анализа совокупности спектральных данных. Наиболее инфор-

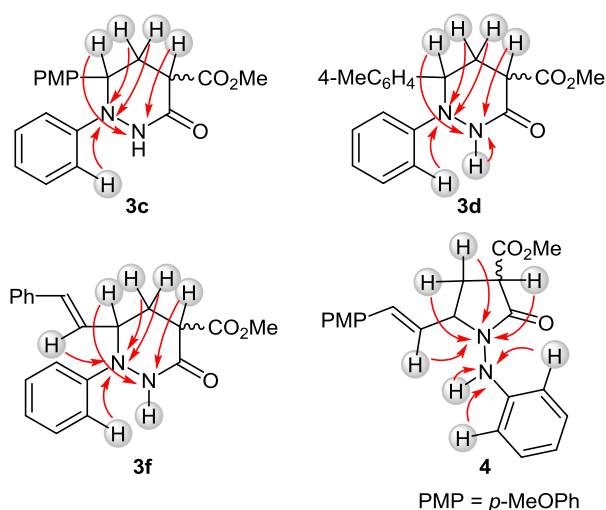
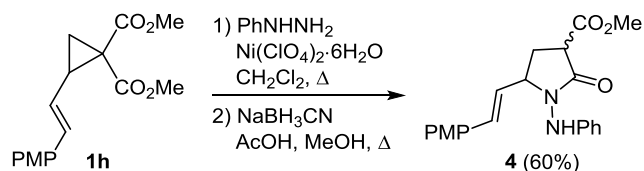
Рисунок 2. Основные корреляции в спектрах  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  НМВС соединений **3c,d,f** и **4**.

Схема 4



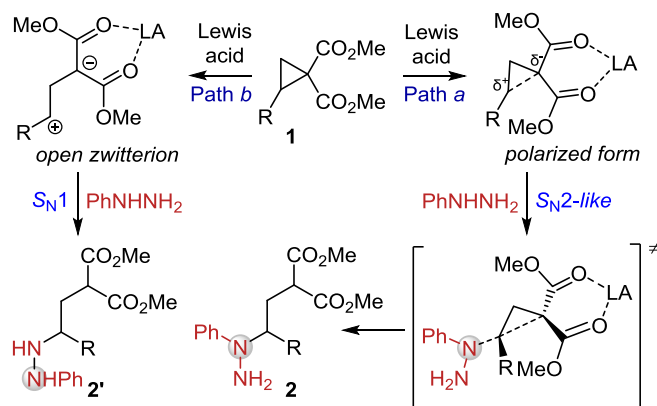
мативным является спектр  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC: для эндциклического атома азота наблюдаются кросс-пики у протонов метиленовой и метиновой (3-CH) групп, а для экзациклического атома азота наблюдаются КССВ через три связи с орто-протоном фенильной группы и прямая константа с протоном группы NH (рис. 2). Кроме упомянутых сигналов для амидного атома азота наблюдаются дополнительные кросс-пики малой интенсивности, не влияющие, однако, на вывод о структуре соединения 4.

Нужно отметить, что в качестве критерия для определения строения образовавшегося циклического продукта можно использовать значения КССВ в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ :  $^3J_{\text{HNH}}$  в спектре пирролидинона 4 имеют значения 5.2 и 9.5 Гц для одного диастереомера и 8.0 и 9.5 Гц для другого, в то время как в спектрах гексагидропиридазин-3-онов 3 значения соответствующих констант  $^3J_{\text{HNH}}$  достигают 12.8 Гц. В то же время мы нашли, что использовавшиеся ранее в качестве критериев, позволяющих дифференцировать циклические пяти- и шестичленные амиды, положение полосы поглощения амидной группы в ИК спектре (1680–1715  $\text{cm}^{-1}$  для пятичленных лактамов, примерно 1650  $\text{cm}^{-1}$  для шестичленных лактамов)<sup>14,21</sup> и значения химических сдвигов в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  (для соединений типа 3 163–172 м. д., для 1-аминопирролидонов 170–177 м. д.)<sup>22</sup> не помогают сделать однозначный вывод о строении полученных соединений.

Изменение хемоселективности реакции для циклопропана 1h, по сравнению с циклопропанами 1a–g, может быть объяснено изменением ее механизма, который зависит от степени поляризации связи C(1)–C(2) в трехчленном цикле. Для циклопропанов 1a–g координация кислоты Льюиса по сложноэфирным группам дополнительно увеличивает поляризацию этой связи, но не приводит к ее разрыву. В результате фенилгидразин реагирует с этими циклопропанами по механизму типа  $\text{S}_{\text{N}}2$ ,<sup>5d,7a,10,16b,23</sup> и в качестве нуклеофила выступает более поляризуемая ("мягкая") группа PhNH (схема 5, путь a). В циклопропане 1h связь C(1)–C(2) более поляризована, чем в циклопропанах 1a–g. В результате координации с кислотой Льюиса происходит разрыв этой связи с образованием открытого цвиттер-иона, электрофильный центр которого атакует более "жесткой" терминальной группой  $\text{NH}_2$  амбидентного фенилгидразина (механизм  $\text{S}_{\text{N}}1$ , схема 5, путь b).

В пользу данного объяснения говорят два факта. Во-первых, недавно было показано, что связь C–C между атомом, несущим две сложноэфирные группы, и атомом, связанным с винильным заместителем, разры-

Схема 5



вается легче, чем аналогичная связь с участием атома, связанного с фенильной группой.<sup>24</sup> Во-вторых, в отличие от других ДА циклопропанов, в том числе соединений 1b–d,f, субстрат 1h в присутствии  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  при попытке ввести его в реакцию аннелирования с акцепторзамещенными 2-винилиндолами подвергался изомеризации в результате винилциклопропан-циклопентеновой перегруппировки, протекавшей через образование открытого цвиттер-иона.<sup>25</sup>

Таким образом, мы разработали простой метод синтеза замещенных гексагидропиридазин-3-онов, основанный на катализируемой  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$  реакции диэфиров 2-арил- и 2-алкенилциклопропан-1,1-дикарбоновых кислот в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с фенилгидразином с последующей обработкой смеси продуктов  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  и  $\text{AcOH}$  в метаноле. Используя эту методику, мы получили целевые гетероциклы с выходами до 88%. В то же время диметил-2-[(E)-2-(4-метоксифенил)этил]циклопропан-1,1-дикарбоксилат в тех же условиях превращается в метил-5-[(E)-2-(4-метоксифенил)этил]-2-оксо-1-(фениламино)пирролидин-3-карбоксилат с выходом 60%.

### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Инфралом ФТ-801 в таблетках КВг. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на приборах Bruker Avance-500 (500 и 126 МГц соответственно), Bruker Avance-400 (400 и 100 МГц соответственно) и Bruker Avance-300 (300 и 75 МГц соответственно). Внутренний стандарт – остаточный сигнал растворителя ( $\text{CDCl}_3$ : 7.26 м. д. для ядер  $^1\text{H}$ , и 77.2 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ;  $\text{DMCO}-d_6$ : 2.50 м. д. для ядер  $^1\text{H}$  и 39.5 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ). Все двумерные спектры и спектры ЯМР  $^{15}\text{N}$  зарегистрированы на приборе Bruker Avance-500 (50.7 МГц для спектров ЯМР  $^{15}\text{N}$ ). Значения химических сдвигов приведены относительно сигнала нитрометана (0 м. д.). Масс-спектры высокого разрешения записаны на спектрометре LTQ Orbitrap Elite в растворах  $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ , калибровка по  $\text{HCO}_2\text{Na}-\text{HCO}_2\text{H}$ , ионизация электрораспылением. Элементный анализ выполнен на приборе Fisons EA-1108.

Циклопропаны 1a–h синтезированы по литературной методике.<sup>11b,26</sup>

**Катализируемое Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> взаимодействие циклопропана **1a** с фенилгидразином.** К суспензии 55 мг (0.15 ммоль, 20 моль. %) Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O в 15 мл хлористого метилена добавляют молекулярные сита 4 Å и перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, после чего добавляют 220 мг (0.75 ммоль) циклопропана **1a** и 120 мг (1.11 ммоль) фенилгидразина. Реакционную смесь кипятят в течение 3 ч, после чего выливают в 15 мл насыщенного водного раствора трилона Б. Органический слой промывают насыщенным водным раствором трилона Б (3 × 8 мл) и водой до тех пор, пока органический слой не станет прозрачным (2 × 4 мл), после чего сушат его безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир – EtOAc, 1:1) и выделяют гидразин **2a** и 1-аминопирролидин-2-он **3a**.

**Диметил-2-[2-(3,4-диметоксифенил)-2-(1-фенилгидразинил)этил]малонат (**2a**).** Выход 138 мг (46%), бледно-желтое стеклующееся масло, *R<sub>f</sub>* 0.64 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.43 (1H, д. д. д., <sup>2</sup>*J* = 14.0, <sup>3</sup>*J* = 6.4, <sup>3</sup>*J* = 4.2, CH<sub>2</sub>); 2.96 (1H, д. д. д., <sup>2</sup>*J* = 14.0, <sup>3</sup>*J* = 11.3, <sup>3</sup>*J* = 7.6, CH<sub>2</sub>); 3.06 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 3.64 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.67 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.74 (1H, д. д., <sup>3</sup>*J* = 7.6, <sup>3</sup>*J* = 6.4, CH(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.75 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.83 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.95 (1H, д. д., <sup>3</sup>*J* = 11.3, <sup>3</sup>*J* = 4.2, NCH); 6.58 (1H, с, H Ar); 6.74 (1H, д., <sup>3</sup>*J* = 8.3, H Ar); 6.77 (1H, д., <sup>3</sup>*J* = 8.3, H Ar); 6.81–6.84 (1H, м, H Ar); 7.02 (2H, д., <sup>3</sup>*J* = 8.2, H Ar); 7.22–7.25 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 30.2 (CH<sub>2</sub>); 49.9 (CH); 52.5 (OCH<sub>3</sub>); 52.7 (OCH<sub>3</sub>); 55.7 (OCH<sub>3</sub>); 55.9 (OCH<sub>3</sub>); 63.9 (CH); 110.8 (CH); 111.3 (CH); 115.5 (2CH); 119.5 (CH); 119.9 (CH); 129.0 (2CH); 129.7 (C); 148.7 (2C); 152.3 (C); 169.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 170.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>15</sup>N (50.7 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: –321 (NH<sub>2</sub>); –287 (NPh). Найдено, *m/z*: 403.1864 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, *m/z*: 403.1864.

**Метил-6-(3,4-диметоксифенил)-3-оксо-1-фенилгексагидропиридазин-4-карбоксилат (**3a**)** (смесь изомеров **A** и **B**, 56:44). Выход 100 мг (36%), желтое стеклующееся масло, *R<sub>f</sub>* 0.29–0.40 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.27 (1H, д. д. д., <sup>2</sup>*J* = 13.7, <sup>3</sup>*J* = 7.2, <sup>3</sup>*J* = 5.1, CH<sub>2</sub> **A**); 2.61 (1H, д. д. д., <sup>2</sup>*J* = 13.7, <sup>3</sup>*J* = 12.3, <sup>3</sup>*J* = 8.1, CH<sub>2</sub> **B**); 2.95 (1H, д. д. д., <sup>2</sup>*J* = 13.7, <sup>3</sup>*J* = 8.3, <sup>3</sup>*J* = 5.5, CH<sub>2</sub> **B**); 3.11 (1H, д. д. д., <sup>2</sup>*J* = 13.7, <sup>3</sup>*J* = 7.6, <sup>3</sup>*J* = 5.3, CH<sub>2</sub> **A**); 3.39 (3H, с, OCH<sub>3</sub> **A**); 3.41 (1H, д. д., <sup>3</sup>*J* = 12.3, <sup>3</sup>*J* = 5.5, CH **B**); 3.51 (1H, д. д., <sup>3</sup>*J* = 5.3, <sup>3</sup>*J* = 5.1, CH **A**); 3.78 (3H, с, OCH<sub>3</sub> **B**); 3.87 (6H, с, 2OCH<sub>3</sub> **A**); 3.88 (6H, с, 2OCH<sub>3</sub> **B**); 5.04 (1H, д. д., <sup>3</sup>*J* = 8.3, <sup>3</sup>*J* = 8.1, CH **B**); 5.09 (1H, д. д., <sup>3</sup>*J* = 7.6, <sup>3</sup>*J* = 7.2, CH **A**); 6.86–6.99 (16H, м, H Ar **A** и **B**); 8.03 (1H, уш. с, NH **B**); 8.20 (1H, уш. с, NH **A**). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 32.8 (CH<sub>2</sub> **A**); 34.2 (CH<sub>2</sub> **B**); 46.0 (CH **B**); 47.0 (CH **A**); 52.4 (OCH<sub>3</sub> **A**); 52.5 (OCH<sub>3</sub> **B**); 55.9 (2OCH<sub>3</sub> **A**); 56.0 (2OCH<sub>3</sub> **B**); 60.0 (CH **A**); 62.4 (CH **B**); 109.2 (CH **A**); 109.4 (CH **B**); 111.4 (CH **B**); 111.5 (CH **A**); 113.4 (2CH **B**); 113.5 (2CH **A**); 117.9 (CH **A**);

118.3 (CH **B**); 120.7 (CH **A**); 120.9 (CH **B**); 129.2 (2CH **A**); 129.6 (2CH **B**); 133.3 (C **A**); 134.0 (C **B**); 148.5 (C **A**); 148.6 (C **B**); 148.7 (C **A**); 149.5 (C **B**); 149.6 (C **A**); 149.9 (C **B**); 168.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> **A**); 169.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> **B**); 171.5 (CON **A**); 173.4 (CON **B**). Найдено, *m/z*: 371.1603 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 371.1601.

**Получение метил-3-оксо-1-фенилгексагидропиридазин-4-карбоксилатов **3**** (общая методика). К суспензии 73 мг (0.20 ммоль, 20 моль. %) Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O в 20 мл хлористого метилена добавляют молекулярные сита 4 Å и перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре, после чего добавляют 1.00 ммоль циклопропана **1b-h** и 152 мг (1.40 ммоль) фенилгидразина. Реакционную смесь кипятят в течение 3 ч, после чего выливают в 20 мл насыщенного водного раствора трилона Б. Органический слой промывают насыщенным водным раствором трилона Б до тех пор, пока органический слой не станет прозрачным (3 × 7 мл), после чего сушат безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в 7 мл метанола, добавляют 189 мг (3.00 ммоль) NaBH<sub>3</sub>CN, 362 мг (6.00 ммоль) AcOH и кипятят в течение 3–5 ч. Полноту протекания реакции контролируют методом ТСХ. После окончания реакции реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, разбавляют 10 мл EtOAc и выливают в насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагируют EtOAc (3 × 10 мл), объединенный органический слой промывают водой (2 × 10 мл) и сушат безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир – EtOAc, 1:1), выделяют соответствующий 3-оксопиридазин **3**.

**Метил-3-оксо-1,6-дифенилгексагидропиридазин-4-карбоксилат (**3b**)** (смесь изомеров **A** и **B**, 59:41). Выход 238 мг (85%), желтое стеклующееся масло, *R<sub>f</sub>* 0.59–0.71 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3197, 3086, 3027, 2950, 1749, 1684, 1597, 1497, 1450, 1373, 1276, 1225, 1164, 1029, 750. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.21 (1H, д. д. д., <sup>2</sup>*J* = 13.7, <sup>3</sup>*J* = 7.3, <sup>3</sup>*J* = 5.0, CH<sub>2</sub> **A**); 2.52 (1H, д. д. д., <sup>2</sup>*J* = 13.8, <sup>3</sup>*J* = 12.8, <sup>3</sup>*J* = 8.7, CH<sub>2</sub> **B**); 2.94 (1H, д. д. д., <sup>2</sup>*J* = 13.8, <sup>3</sup>*J* = 8.4, <sup>3</sup>*J* = 5.0, CH<sub>2</sub> **B**); 3.13 (1H, д. д. д., <sup>2</sup>*J* = 13.7, <sup>3</sup>*J* = 7.6, <sup>3</sup>*J* = 4.7, CH<sub>2</sub> **A**); 3.34 (3H, с, OCH<sub>3</sub> **A**); 3.39 (1H, д. д., <sup>3</sup>*J* = 12.8, <sup>3</sup>*J* = 5.0, CH **B**); 3.47 (1H, д. д., <sup>3</sup>*J* = 5.0, <sup>3</sup>*J* = 4.7, CH **A**); 3.73 (3H, с, OCH<sub>3</sub> **B**); 5.03 (1H, д. д., <sup>3</sup>*J* = 8.7, <sup>3</sup>*J* = 8.4, CH **B**); 5.13 (1H, д. д., <sup>3</sup>*J* = 7.6, <sup>3</sup>*J* = 7.3, CH **A**); 6.83–6.91 (6H, м, H Ar **A** и **B**); 7.16–7.42 (14H, м, H Ar **A** и **B**); 8.58 (2H, уш. с, NH **A** и **B**). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 32.9 (CH<sub>2</sub> **A**); 34.8 (CH<sub>2</sub> **B**); 46.0 (CH **B**); 47.0 (CH **A**); 52.3 (OCH<sub>3</sub> **A**); 52.4 (OCH<sub>3</sub> **B**); 59.8 (CH **A**); 62.6 (CH **B**); 113.0 (2CH **B**); 113.1 (2CH **A**); 120.4 (CH **A**); 120.7 (CH **B**); 125.8 (2CH **A**); 126.0 (2CH **B**); 127.5 (2CH **B**); 127.6 (CH **B**); 128.8 (2CH **B**); 128.9 (2CH **A**); 129.1 (2CH **A**); 129.5 (CH **A**); 140.8 (C **A**); 141.6 (C **B**); 148.5 (C **A**); 149.8 (C **B**); 168.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> **A**); 168.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> **B**); 171.6 (CON **A**); 173.4 (CON **B**). Найдено, *m/z*: 311.1390 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

Вычислено,  $m/z$ : 311.1390. Найдено, %: С 69.71; Н 5.87; N 9.02.  $C_{18}H_{18}N_2O_3$ . Вычислено, %: С 69.66; Н 5.85; N 9.03.

**Метил-6-(4-метоксифенил)-3-оксо-1-фенилгексагидропиридазин-4-карбоксилат (3с)** (смесь изомеров **A** и **B**, 56:44). Выход 270 мг (88%), бесцветное стеклующееся масло,  $R_f$  0.53–0.64 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3200, 2951, 2837, 1742, 1689, 1610, 1248, 1175, 1032, 830. Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.23 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.8$ ,  $^3J = 7.2$ ,  $^3J = 5.2$ ,  $CH_2$  **A**); 2.54 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.8$ ,  $^3J = 12.7$ ,  $^3J = 8.4$ ,  $CH_2$  **B**); 2.92 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.8$ ,  $^3J = 8.2$ ,  $^3J = 5.3$ ,  $CH_2$  **B**); 3.08 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.8$ ,  $^3J = 7.4$ ,  $^3J = 5.0$ ,  $CH_2$  **A**); 3.37 (3H, с,  $OCH_3$  **A**); 3.40 (1H, д. д.,  $^3J = 12.7$ ,  $^3J = 5.3$ ,  $CH$  **B**); 3.48 (1H, д. д.,  $^3J = 5.2$ ,  $^3J = 5.0$ ,  $CH$  **A**); 3.76 (3H, с,  $OCH_3$  **B**); 3.80 (6H, с,  $OCH_3$  **A** и **B**); 5.02 (1H, д. д.,  $^3J = 8.4$ ,  $^3J = 8.2$ ,  $CH$  **B**); 5.09 (1H, д. д.,  $^3J = 7.4$ ,  $^3J = 7.2$ ,  $CH$  **A**); 6.85–6.94 (10H, м,  $CH$  **A** и **B**); 7.20–7.35 (8H, м,  $H$  **A** и **B**); 8.44 (2H, уш. с,  $NH$  **A** и **B**). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 32.7 ( $CH_2$  **A**); 34.6 ( $CH_2$  **B**); 46.1 ( $CH$  **B**); 47.0 ( $CH$  **A**); 52.4 ( $OCH_3$  **A**); 52.5 ( $OCH_3$  **B**); 55.3 ( $2OCH_3$  **A** и **B**); 59.6 ( $CH$  **A**); 62.1 ( $CH$  **B**); 113.3 ( $2CH$  **B**); 113.5 ( $2CH$  **A**); 114.3 ( $2CH$  **B**); 114.4 ( $2CH$  **A**); 120.6 ( $CH$  **A**); 120.8 ( $CH$  **B**); 127.1 ( $2CH$  **A**); 127.4 ( $2CH$  **A**); 129.2 ( $2CH$  **A**); 129.5 ( $2CH$  **B**); 132.7 ( $C$  **A**); 133.6 ( $C$  **B**); 148.7 ( $C$  **A**); 149.9 ( $C$  **B**); 159.0 ( $C$  **A**); 159.1 ( $C$  **B**); 168.4 ( $CO_2CH_3$  **A**); 169.1 ( $CO_2CH_3$  **B**); 171.4 ( $CON$  **A**); 173.4 ( $CON$  **B**). Спектр ЯМР  $^{15}N$  (50.7 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: –280 ( $NPh$  **A**); –278 ( $NPh$  **B**); –243 ( $NH$  **B**); –242 ( $NH$  **A**). Найдено,  $m/z$ : 341.1495  $[M+H]^+$ .  $C_{19}H_{21}N_2O_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 341.1496. Найдено, %: С 66.72; Н 6.01; N 8.53.  $C_{19}H_{20}N_2O_4$ . Вычислено, %: С 67.05; Н 5.92; N 8.23.

**Метил-6-(4-метилфенил)-3-оксо-1-фенилгексагидропиридазин-4-карбоксилат (3d)** (смесь изомеров **A** и **B**, 62:38). Выход 219 мг (75%), бесцветное стеклующееся масло,  $R_f$  0.73–0.82 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3206, 3095, 3027, 2950, 1742 1689, 1597, 1497, 1435, 1370, 1290, 1222, 1172, 1034, 748. Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.26 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.9$ ,  $^3J = 7.4$ ,  $^3J = 5.2$ ,  $CH_2$  **A**); 2.38 (6H, с,  $CH_3$  **A** и **B**); 2.56 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.8$ ,  $^3J = 12.8$ ,  $^3J = 8.6$ ,  $CH_2$  **B**); 2.96 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.8$ ,  $^3J = 8.3$ ,  $^3J = 5.0$ ,  $CH_2$  **B**); 3.14 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.9$ ,  $^3J = 7.6$ ,  $^3J = 5.0$ ,  $CH_2$  **A**); 3.39 (3H, с,  $OCH_3$  **A**); 3.42 (1H, д. д.,  $^3J = 12.8$ ,  $^3J = 5.0$ ,  $CH$  **B**); 3.51 (1H, д. д.,  $^3J = 5.2$ ,  $^3J = 5.0$ ,  $CH$  **A**); 3.79 (3H, с,  $OCH_3$  **B**); 5.05 (1H, д. д.,  $^3J = 8.6$ ,  $^3J = 8.3$ ,  $CH$  **B**); 5.13 (1H, д. д.,  $^3J = 7.6$ ,  $^3J = 7.4$ ,  $CH$  **A**); 6.87–6.95 (6H, м,  $H$  **A** и **B**); 7.20–7.34 (12H, м,  $H$  **A** и **B**); 8.29 (2H, уш. с,  $NH$  **A** и **B**). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.1 ( $CH_3$  **B**); 32.8 ( $CH_3$  **A**); 34.8 ( $CH_2$  **B**); 46.1 ( $CH$  **B**); 47.1 ( $CH$  **A**); 52.4 ( $OCH_3$  **A**); 52.5 ( $OCH_3$  **B**); 59.9 ( $CH$  **A**); 62.5 ( $CH$  **B**); 113.2 ( $2CH$  **B**); 113.4 ( $2CH$  **A**); 120.6 ( $CH$  **A**); 120.8 ( $CH$  **B**); 125.9 ( $2CH$  **A**); 126.1 ( $2CH$  **B**); 129.2 ( $2CH$  **A**); 129.6 ( $4CH$  **B**); 129.7 ( $2CH$  **A**); 137.3 ( $C$  **A**); 137.4 ( $C$  **B**); 137.8 ( $C$  **A**); 138.6 ( $C$  **B**); 148.7 ( $C$  **A**); 150.0 ( $C$  **B**); 168.3 ( $CO_2CH_3$  **A**); 169.0 ( $CO_2CH_3$  **B**); 171.5 ( $CON$  **A**); 173.4 ( $CON$  **B**). Спектр ЯМР  $^{15}N$  (50.7 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: –280 ( $NPh$  **A** и **B**); –240 ( $NH$  **A** и **B**). Найдено,  $m/z$ : 325.1546  $[M+H]^+$ .

$C_{19}H_{21}N_2O_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 325.1547. Найдено, %: С 70.37; Н 6.24; N 8.61.  $C_{19}H_{20}N_2O_3$ . Вычислено, %: С 70.35; Н 6.21; N 8.64.

**Метил-3-оксо-1-фенил-6-(4-фторфенил)гексагидропиридазин-4-карбоксилат (3е)** (смесь изомеров **A** и **B**, 60:40). Выход 202 мг (69%), бесцветное стеклующееся масло,  $R_f$  0.55–0.62 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3283, 3068, 2952, 2360, 2352, 1742, 1686, 1597, 1508, 1435, 1372, 1297, 1224, 910, 748. Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.22 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.8$ ,  $^3J = 7.7$ ,  $^3J = 5.2$ ,  $CH_2$  **A**); 2.54 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.8$ ,  $^3J = 12.8$ ,  $^3J = 8.5$ ,  $CH_2$  **B**); 2.96 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.8$ ,  $^3J = 8.3$ ,  $^3J = 5.1$ ,  $CH_2$  **B**); 3.13 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.8$ ,  $^3J = 7.5$ ,  $^3J = 4.9$ ,  $CH_2$  **A**); 3.37 (3H, с,  $OCH_3$  **A**); 3.41 (1H, д. д.,  $^3J = 12.8$ ,  $^3J = 5.1$ ,  $CH$  **B**); 3.49 (1H, д. д.,  $^3J = 5.2$ ,  $^3J = 4.9$ ,  $CH$  **A**); 3.76 (3H, с,  $OCH_3$  **B**); 5.05 (1H, д. д.,  $^3J = 8.5$ ,  $^3J = 8.3$ ,  $CH$  **B**); 5.12 (1H, д. д.,  $^3J = 7.7$ ,  $^3J = 7.5$ ,  $CH$  **A**); 6.86–6.92 (6H, м,  $H$  **A** и **B**); 7.02–7.10 (4H, м,  $H$  **A** и **B**); 7.21–7.29 (4H, м,  $H$  **A** и **B**); 7.38–7.42 (4H, м,  $H$  **A** и **B**). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 32.8 ( $CH_2$  **A**); 34.6 ( $CH_2$  **B**); 45.9 ( $CH$  **B**); 46.9 ( $CH$  **A**); 52.4 ( $OCH_3$  **A**); 52.6 ( $OCH_3$  **B**); 59.6 ( $CH$  **A**); 62.1 ( $CH$  **B**); 113.3 ( $2CH$  **B**); 113.4 ( $2CH$  **A**); 115.8 ( $^2J_{CF} = 25$ ,  $2CH$  **B**); 116.0 ( $^2J_{CF} = 25$ ,  $2CH$  **A**); 120.8 ( $CH$  **A**); 121.1 ( $CH$  **B**); 127.6 ( $^3J_{CF} = 8$ ,  $2CH$  **A**); 127.9 ( $^3J_{CF} = 8$ ,  $2CH$  **B**); 129.2 ( $2CH$  **A**); 129.6 ( $2CH$  **B**); 136.6 ( $^4J_{CF} = 3$ ,  $C$  **A**); 137.3 ( $^4J_{CF} = 3$ ,  $C$  **B**); 148.6 ( $C$  **A**); 149.8 ( $C$  **B**); 162.2 ( $^1J_{CF} = 246$ ,  $C$  **A**);  $^1J_{CF} = 245$ ,  $C$  **B**); 168.1 ( $CO_2CH_3$  **A**); 168.9 ( $CO_2CH_3$  **B**); 171.5 ( $CON$  **A**); 173.4 ( $CON$  **B**). Найдено,  $m/z$ : 329.1296  $[M+H]^+$ .  $C_{18}H_{18}FN_2O_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 329.1296. Найдено, %: С 64.71; Н 5.02; N 8.20.  $C_{18}H_{17}FN_2O_3 \cdot 0.33H_2O$ . Вычислено, %: С 64.66; Н 5.33; N 8.38.

**Метил-3-оксо-1-фенил-6-(E)-2-фенилэтинилгексагидропиридазин-4-карбоксилат (3f)** (смесь изомеров **A** и **B**, 62:38). Выход 205 мг (61%), бежевое стеклующееся масло,  $R_f$  0.27–0.33 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.03 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.4$ ,  $^3J = 6.4$ ,  $^3J = 5.5$ ,  $CH_2$  **A**); 2.42 (1H, д. д. д.,  $^2J = 12.8$ ,  $^3J = 11.9$ ,  $^3J = 7.6$ ,  $CH_2$  **B**); 2.74 (1H, д. д. д.,  $^2J = 12.8$ ,  $^3J = 6.7$ ,  $^3J = 6.1$ ,  $CH_2$  **B**); 2.90 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.4$ ,  $^3J = 6.9$ ,  $^3J = 6.1$ ,  $CH_2$  **A**); 3.39 (1H, д. д.,  $^3J = 11.9$ ,  $^3J = 6.1$ ,  $CH$  **B**); 3.55 (1H, д. д.,  $^3J = 6.1$ ,  $^3J = 5.5$ ,  $CH$  **A**); 3.44 (3H, с,  $OCH_3$  **A**); 3.79 (3H, с,  $OCH_3$  **B**); 4.68–4.76 (2H, м,  $CH$  **A** и **B**); 6.30 (1H, д. д.,  $^3J = 15.9$ ,  $^3J = 5.0$ ,  $CH=$  **B**); 6.35 (1H, д. д.,  $^3J = 15.9$ ,  $^3J = 5.3$ ,  $CH=$  **A**); 6.73 (1H, д. д.,  $^3J = 15.9$ ,  $^4J = 1.5$ ,  $CH=$  **A**); 6.74 (1H, д.,  $^3J = 15.9$ ,  $^4J = 1.5$ ,  $CH=$  **B**); 6.92–7.02 (6H, м,  $H$  **A** и **B**); 7.26–7.44 (14H, м,  $H$  **A** и **B**). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 30.5 ( $CH_2$  **A**); 32.2 ( $CH_2$  **B**); 45.6 ( $CH$  **B**); 46.6 ( $CH$  **A**); 52.5 ( $OCH_3$  **A**); 52.6 ( $OCH_3$  **B**); 58.9 ( $CH$  **A**); 60.6 ( $CH$  **B**); 113.9 ( $2CH$  **B**); 114.3 ( $2CH$  **A**); 121.1 ( $CH$  **A**); 121.2 ( $CH$  **B**); 126.6 ( $4CH$  **A** и **B**); 127.2 ( $CH$  **A**), 128.0 ( $2CH$  **A** и **B**); 128.2 ( $CH$  **B**); 128.7 ( $4CH$  **A** и **B**); 129.3 ( $2CH$  **A**); 129.6 ( $2CH$  **B**); 134.1 ( $CH$  **B**); 134.1 ( $CH$  **A**); 136.2 ( $C$  **A**); 136.3 ( $C$  **B**); 148.5 ( $C$  **A**); 149.5 ( $C$  **B**); 168.5 ( $CO_2CH_3$  **A**); 169.1 ( $CO_2CH_3$  **B**); 170.6 ( $CON$  **A**); 172.7 ( $CON$  **B**). Спектр ЯМР  $^{15}N$  (50.7 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: –280 ( $NPh$  **A** и **B**); –242 ( $NH$  **A** и **B**).

Найдено,  $m/z$ : 337.1555  $[M+H]^+$ .  $C_{20}H_{21}N_2O_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 337.1552.

**Метил-3-оксо-1-фенил-6-[(1E)-1-фенилпроп-1-ен-2-ил]гексагидропиридазин-4-карбоксилат (3g)** (смесь изомеров **A** и **B**, 55:45). Выход 178 мг (54%), бежевая паста,  $R_f$  0.42–0.57 (петролейный эфир – EtOAc, 1:2). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.99 (3H, с,  $CH_3$  **A**); 2.00 (3H, с,  $CH_3$  **B**); 2.12 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.2$ ,  $^3J = 8.6$ ,  $^3J = 4.6$ ,  $CH_2$  **A**); 2.46 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.2$ ,  $^3J = 12.8$ ,  $^3J = 9.6$ ,  $CH_2$  **B**); 2.75 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.2$ ,  $^3J = 7.9$ ,  $^3J = 4.6$ ,  $CH_2$  **B**); 2.99 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.2$ ,  $^3J = 7.9$ ,  $^3J = 4.0$ ,  $CH_2$  **A**); 3.36 (1H, д. д.,  $^3J = 12.8$ ,  $^3J = 4.6$ ,  $CH$  **B**); 3.31 (3H, с,  $OCH_3$  **A**); 3.53 (1H, д. д.,  $^3J = 4.6$ ,  $^3J = 4.0$ ,  $CH$  **A**); 3.79 (3H, с,  $OCH_3$  **B**); 4.47 (1H, д. д.,  $^3J = 9.6$ ,  $^3J = 7.9$ ,  $CH$  **B**); 4.59 (1H, д. д.,  $^3J = 8.6$ ,  $^3J = 7.9$ ,  $CH$  **A**); 6.65 (1H, с,  $CH=$  **A**); 6.70 (1H, с,  $CH=$  **B**); 6.87–6.98 (6H, м, H Ar **A** и **B**); 7.25–7.38 (14H, м, H Ar **A** и **B**). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.6 ( $CH_3$  **A**); 14.7 ( $CH_3$  **B**); 31.3 ( $CH_2$  **A**); 32.6 ( $CH_2$  **B**); 46.0 ( $CH$  **B**); 47.2 ( $CH$  **A**); 52.2 ( $OCH_3$  **A**); 52.4 ( $OCH_3$  **B**); 63.3 ( $CH$  **A**); 66.8 ( $CH$  **B**); 112.4 (2CH **A**); 112.9 (2CH **B**); 120.0 ( $CH$  **A**); 120.5 ( $CH$  **B**); 125.4 (2CH **A**); 125.6 (2CH **B**); 126.6 (2CH **A** и **B**); 128.0 (2CH **A** и **B**); 129.0 (4CH **A** и **B**); 129.0 (2CH **A**); 129.5 (2CH **B**); 136.0 (C **A**); 137.0 (2C **A** и **B**); 136.6 (C **B**); 148.5 (C **A**); 150.1 (C **B**); 167.8 ( $CO_2CH_3$  **A**); 168.9 ( $CO_2CH_3$  **B**); 172.0 (CON **A**); 173.3 (CON **B**). Найдено,  $m/z$ : 351.1704  $[M+H]^+$ .  $C_{21}H_{23}N_2O_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 351.1703.

**Метил-5-[(E)-2-(4-метоксифенил)этинил]-2-оксо-1-(фениламино)пирролидин-3-карбоксилат (4)** (смесь изомеров **A** и **B**, 52:48). Выход 199 мг (60%), бесцветное стеклующееся масло,  $R_f$  0.42–0.51 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3284, 3030, 2953, 2837, 2358, 2248, 1739, 1713, 1604, 1512, 1437, 1339, 1247, 1174, 1030, 969, 752. Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.17 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.4$ ,  $^3J = 9.5$ ,  $^3J = 5.7$ ,  $CH_2$  **A**); 2.39 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.5$ ,  $^3J = 8.0$ ,  $^3J = 7.1$ ,  $CH_2$  **B**); 2.59 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.5$ ,  $^3J = 9.5$ ,  $^3J = 7.7$ ,  $CH_2$  **B**); 2.71 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.4$ ,  $^3J = 7.7$ ,  $^3J = 5.2$ ,  $CH_2$  **A**); 3.62 (1H, д. д.,  $^3J = 9.5$ ,  $^3J = 8.0$ ,  $CH$  **B**); 3.67 (1H, д. д.,  $^3J = 9.5$ ,  $^3J = 5.2$ ,  $CH$  **A**); 3.78 (3H, с,  $OCH_3$  **B**); 3.79 (3H, с,  $OCH_3$  **A**); 3.80 (3H, с,  $OCH_3$  **B**); 3.83 (3H, с,  $OCH_3$  **A**); 4.34 (1H, д. д. д.,  $^3J = 8.8$ ,  $^3J = 7.7$ ,  $^3J = 7.1$ ,  $CH$  **B**); 4.58 (1H, д. д. д.,  $^3J = 8.6$ ,  $^3J = 7.7$ ,  $^3J = 5.7$ ,  $CH$  **A**); 5.88 (1H, д. д.,  $^3J = 15.7$ ,  $^3J = 8.6$ ,  $CH=$  **A**); 6.03 (1H, д. д.,  $^3J = 15.7$ ,  $^3J = 8.8$ ,  $CH=$  **B**); 6.21 (1H, с, NH **A**); 6.26 (1H, с, NH **B**); 6.42 (1H, д.,  $^3J = 15.7$ ,  $CH=$  **B**); 6.42 (1H, д.,  $^3J = 15.7$ ,  $CH=$  **A**); 6.74–6.93 (10H, м, H Ar **A** и **B**); 7.19–7.29 (8H, м, H Ar **A** и **B**). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (75 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 28.1 ( $CH_2$  **B**); 28.6 ( $CH_2$  **A**); 45.9 ( $CH$  **A**); 46.0 ( $CH$  **B**); 52.9 (2 $OCH_3$  **A** и **B**); 55.3 (2 $OCH_3$  **A** и **B**); 59.5 ( $CH$  **A**); 60.0 ( $CH$  **B**); 113.9 (2CH **B**); 114.00 (2CH **B**); 114.03 (2CH **A**); 114.10 (2CH **A**); 121.1 ( $CH$  **B**); 121.2 ( $CH$  **A**); 124.3 ( $CH$  **A**); 124.9 ( $CH$  **B**); 128.0 (4CH **A** и **B**); 128.5 (C **A**); 128.6 (C **B**); 129.2 (2CH **B**); 129.3 (2CH **A**); 134.7 (2CH **A** и **B**); 145.6 (C **A**); 146.0 (C **B**); 159.7 (C **B**); 159.8 (C **A**); 168.8 ( $CO_2CH_3$  **A**); 168.9 ( $CO_2CH_3$  **B**); 170.5 (CON **A**); 170.6 (CON **B**). Спектр ЯМР  $^{15}N$  (50.7 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: –291 (NH); –229 (NCO). Найдено,  $m/z$ :

367.1654  $[M+H]^+$ .  $C_{21}H_{23}N_2O_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 367.1652. Найдено, %: C 68.72; H 6.01; N 7.53.  $C_{21}H_{22}N_2O_4$ . Вычислено, %: C 68.84; H 6.05; N 7.65.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  соединений **2a**, **3a–g**, **4a**, а также спектры  $^1H$ – $^1H$  COSY соединений **2a**, **3a,d**,  $^1H$ – $^{13}C$  HSQC соединений **2a**, **3a,d**,  $^1H$ – $^{13}C$  HMBC соединений **3a,d**,  $^1H$ – $^{15}N$  HMBC соединений **2a**, **3c,d,f**, **4a**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 14-13-01178, исследование реакций арилзамещенных циклопропан-1,1-диэфиров) и Минобрнауки России (соглашение 02.а03.21.0008, исследование реакций стирилзамещенных циклопропан-1,1-диэфиров).

### Список литературы

- (a) Менчиков, Л. Г.; Новиков, Р. А.; Томилов, Ю. В. *Донорно-акцепторные циклопропаны. Синтез и реакции димеризации*; Григорьева, Е. Э., Ред.; ИОХ РАН: Москва, 2016. (b) *Isr. J. Chem.* **2016**, *56*(6–7), 365 (специальный выпуск по химии ДА циклопропанов). (c) Grover, H. K.; Emmett, M. R.; Kerr, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 655. (d) Novikov, R. A.; Tomilov, Yu. V. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 1. (e) de Nanteuil, F.; De Simone, F.; Frei, R.; Benfatti, F.; Serrano, E.; Waser, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10912. (f) Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5504. (g) Cavitt, M. A.; Phun, K. H.; France, S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 804.
- (a) Kaicharla, T.; Roy, T.; Thangaraj, M.; Gonnade, R. G.; Biju, A. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 10061. (b) Gopinath, P.; Chandrasekaran, S. *Synthesis* **2016**, *48*, 3087. (c) Takada, S.; Sato, T.; Iwata, K.; Nishii, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 1225. (d) Takada, S.; Iwata, K.; Yubane, T.; Nishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2422. (e) Xia, Y.; Lin, L.; Chang, F.; Fu, X.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 13748.
- (a) Xia, Y.; Lin, L.; Chang, F.; Liao, Y.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 12228. (b) Das, S.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5576. (c) Han, J.-Q.; Zhang, H.-H.; Xu, P.-F.; Luo, Y.-C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5212. (d) Sin, S.; Kim, S.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2701. (e) Karmakar, R.; Suneja, A.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2636. (f) Liu, C.; Zhou, L.; Huang, W.; Wang, M.; Gu, Y. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 563. (g) Garve, L. K. B.; Pawliczek, M.; Wallbaum, J.; Jones, P. G.; Werz, D. B. *Chem.–Eur. J.* **2016**, *22*, 521.
- Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051.
- (a) Curiel Tejada, J. E.; Landschoot, B. K.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2142. (b) Shen, M.-H.; Han, M.; Xu, H.-D. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 889. (c) Niu, H.-Y.; Du, C.; Xie, M.-S.; Wang, Y.; Zhang, Q.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3328. (d) Xia, Y.; Liu, X.; Zheng, H.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 227.
- Tran, T. Q.; Savinkov, R. S.; Diev, V. V.; Starova, G. L.; Molchanov, A. P. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5173.
- (a) Ivanov, K. L.; Villemson, E. V.; Budynina, E. M.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Ya. *Chem.–Eur. J.* **2015**, *21*, 4975. (b) Emmett, M. R.; Grover, H. K.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6634.

8. Budynina, E. M.; Ivanov, K. L.; Chagarovskiy, A. O.; Rybakov, V. B.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Ya. *Chem.–Eur. J.* **2016**, 22, 3692.
9. (a) Pavlova, A. S.; Ivanova, O. A.; Chagarovskiy, A. O.; Stebunov, N. S.; Orlov, N. V.; Shumsky, A. N.; Budynina, E. M.; Rybakov, V. B.; Trushkov, I. V. *Chem.–Eur. J.* **2016**, 22, 17967. (b) Villemson, E. V.; Budynina, E. M.; Ivanova, O. A.; Skvortsov, D. A.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Ya. *RSC Adv.* **2016**, 6, 62014.
10. So, S. S.; Auvil, T. J.; Garza, V. J.; Mattson, A. E. *Org. Lett.* **2012**, 14, 444.
11. (a) Zhu, X.; Gan, P. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 3159. (b) Fraser, W.; Suckling, C. J.; Wood, H. C. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 3137.
12. (a) Qian, D.; Hu, H.; Liu, F.; Tang, B.; Ye, W.; Wang, Y.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 13751. (b) Bendrath, F.; Falodun, A.; Abilov, Z. A.; Villinger, A.; Langer, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 835. (c) Pyne, S. G.; Spellmeyer, D. C.; Chen, S.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5728. (d) Zefirov, N. S.; Kozhushkov, S. I.; Kuznetsova, T. S. *Tetrahedron* **1982**, 38, 1693.
13. Budynina E. M.; Yashin, N. V.; Ivanova, O. A.; Averina, E. B.; Kuznetsova, T. S.; Shpanchenko, R. V.; Zefirov, N. S. C. *Dokl. Chem.* **2001**, 381, 307. [Докл. АН **2001**, 381(1), 63.]
14. Hwang, K.-J.; Park, K.-H. *Heterocycles* **1993**, 36, 219.
15. (a) Kim, K. H.; Martin, Y. C.; Brooks, D. W.; Dyer, R. D.; Carter, G. W. *J. Pharm. Sci.* **1994**, 83, 433. (b) Brooks, D. W.; Basha, A.; Kerdesky, F. A. J.; Holms, J. H.; Ratajczyk, J. D.; Bhatia, P.; Moore, J. L.; Martin, J. G.; Schmidt, S. P.; Albert, D. H.; Dyer, R. D.; Young, P.; Carter, G. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 1357. (c) Brooks, D. W.; Albert, D. H.; Dyer, R. D.; Bouska, J. B.; Young, P.; Rotert, G.; Machinist, J. M.; Carter, G. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 1353. (d) Hlasta, D. J.; Casey, F. B.; Ferguson, E. W.; Gangell, S. J.; Heimann, M. R.; Jaeger, E. P.; Kullnig, R. K.; Gordon, R. J. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1560.
16. (a) Martin, M. C.; Patil, D. V.; France, S. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3030. (b) Zhou, Y.-Y.; Wang, L.-J.; Li, J.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9066. (c) Lindsay, V. N. G.; Nicolas, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8972. (d) Lifchits, O.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2809.
17. (a) Chebanov, V. A.; Desenko, S. M.; Gurley, T. W. *Azaheterocycles Based on  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyls*; Springer-Verlag: Berlin, 2008, p. 45. (b) Coxon, J. M.; Gerrard, J. A. *Worked Solutions in Organic Chemistry*; Blackie Academic & Professional: London, 1998, p. 420.
18. Smith, P. A. S.; DeWall, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5751.
19. (a) Neochoritis, C. G.; Wang, K.; Estrada-Ortiz, N.; Herdtweck, E.; Kubica, K.; Twarda, A.; Zak, K. M.; Holak, T. A.; Dömling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 5661. (b) Kötzner, L.; Webber, M. J.; Martinez, A.; De Fusco, C.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 5202. (c) Yeo, S. J.; Liu, Y.; Wang, X. *Tetrahedron* **2012**, 68, 813.
20. Xue, Z.-Y.; Song, Z.-M.; Wang, C.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 5460.
21. Blokhina, A. V.; Voronin, V. G.; Druzhinina, V. V.; Zhestkov, V. P.; Portnov, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1987**, 23, 395. [Химия гетероцикл. соединений **1987**, 474.]
22. (a) Alvarez-Ibarra, C.; Csaky, A. G.; Gomez de la Oliva, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4190. (b) Dinsmore, A.; Doyle, P. M.; Steger, M.; Young, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 613.
23. Wang, C.; Ma, X.; Zhang, J.; Tang, Q.; Jiao, W.; Shao, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4592.
24. Ahmed, A.; Christie, S. D. R.; Pritchard, G. J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 3028.
25. Talukdar, R.; Tiwari, D. P.; Saha, A.; Ghorai, M. K. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3954.
26. Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353.