

Ю. М. Воловенко, Т. А. Воловненко

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В РЯДУ 1-АЛКИЛ-3-НИТРО-4,5-ДИХЛОРПИРИДАЗИН-6-ОНА

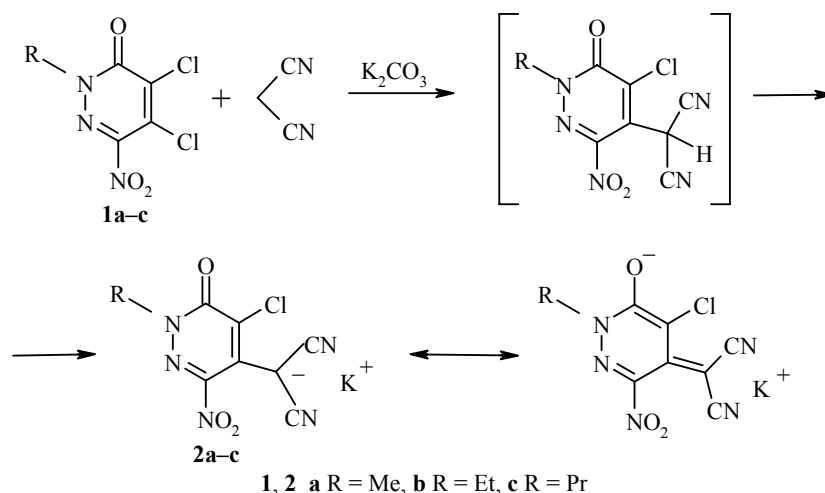
Взаимодействие 1-алкил-3-нитро-4,5-дихлорпиридазин-6-она с С-нуклеофилами и амбидентными С,N-нуклеофилами – 2-азагетарилацетонитрилами приводит к селективному замещению атома хлора при четвертом атоме углерода карбанионом, образованным из замещенного ацетонитрила. Методом потенциометрического титрования измерено pK_a СН-кислот – 2-(1-алкил-3-нитро-6-оксо-5-хлор-1,6-дигидро-4-пиридазинил)малононитрила. Взаимодействие 2-(1-алкил-3-нитро-6-оксо-5-хлор-1,6-дигидро-4-пиридазинил)-2-гетарилацетонитрилов с первичными аминами приводит к образованию производных 6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-7-она.

Ключевые слова: 2-азагетарилацетонитрилы, 1-алкил-3-нитро-4,5-дихлорпиридазин-6-оны, амбидентные нуклеофилы, 6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-7-оны, динитрил малоновой кислоты, СН-кислоты, С-нуклеофилы, нуклеофильное замещение.

Среди соединений пиридазина производные 1-алкил-4,5-дигалогенпиридазин-6-онов занимают важное место благодаря широкому спектру полезных свойств: среди них найдены вещества, которые используют как гербициды, бактерициды, инсектициды [1–4] и красители [5]. За последние годы найден ряд препаратов с высоким уровнем антипролиферирующей и/или противовирусной [6–10], а также кардиотонической активности [11]. Кроме того, полифункциональный характер 1-алкил-3-нитро-4,5-дихлорпиридазин-6-онов открывает возможность дальнейшей целенаправленной модификации их структуры.

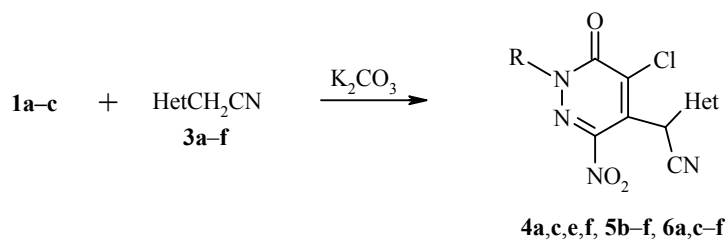
В настоящей работе изучено взаимодействие 1-алкил-3-нитро-4,5-дихлорпиридазин-6-онов с С-нуклеофилом – динитрилом малоновой кислоты и 1,3-амбидентными С,N-нуклеофилами – 2-азагетарилацетонитрилами. Анализ литературных данных показал, что реакции 4,5-дигалогенпиридазин-6-онов с С-нуклеофилами изучены недостаточно [12–14].

Карбанион, генерируемый из малонодинитрила при действии основания (карбоната калия), атакует атом $C_{(4)}$ 1-алкил-3-нитро-4,5-дихлорпиридазин-6-она **1a-c** с образованием калиевой соли 2-(1-алкил-3-нитро-6-оксо-5-хлор-1,6-дигидро-4-пиридазинил)малононитрила **2a-c**. Соседство трех электроноакцепторных заместителей у sp^3 -гибризованного атома С обуславливает значительную кислотность оставшегося протона. Попытка выделить СН-кислоты в свободном виде не удалась. Потенциометрическим титрованием соединения **2a** установлено значение $pK_a \sim 2.3$. Солеобразная форма характеризуется глубокой окраской и появлением в ИК спектрах солей **2a-c** очень сильной полосы сопряженных нитрильных групп при 2170 см^{-1} .



Подобные закономерности наблюдались ранее у соединений, имеющих сходные по строению структурные фрагменты [15].

Взаимодействие 1-алкил-3-нитро-4,5-дихлорпиридазин-6-онов **1a-c** с амбидентными C,N-нуклеофилами – 2-азагетарилацетонитрилами **3a-f** – приводит к региоселективной атаке карбанионом, генерированным из замещенного ацетонитрила, атома C₍₄₎ пиридазинона и образованию соединений **4-6**. Известно, что взаимодействие 1-алкил-4,5-дихлорпиридазин-6-онов с N-нуклеофилами всегда происходит неселективно и образуются два изомера: продукты нуклеофильного замещения атома хлора в положениях 4 и 5 молекулы пиридазина в соотношении 4 : 5 [16]. Следует отметить, что и взаимодействие 4,5-дихлорпиридазин-6-онов с хинолил-2-ацетонитрилом проходит неизбирательно и приводит к смеси двух изомеров [13]. Введение нитрогруппы увеличивает подвижность атома Cl₍₄₎, что позволяет получать один изомер. Реакция проходит в апротонных растворителях, таких как ДМФА или ДМСО, при комнатной температуре в течение нескольких часов.



4 R = Me; **5** R = Et; **6** R = Pr; **a** Het = 1-Ме-бензимидазол-2-ил,
b Het = 1-этилбензимидазол-2-ил, **c** Het = бензотиазол-2-ил,
d Het = 5-CF₃-бензотиазол-2-ил, **e** Het = бензоксазол-2-ил,
f Het = 5-NO₂-бензоксазол-2-ил

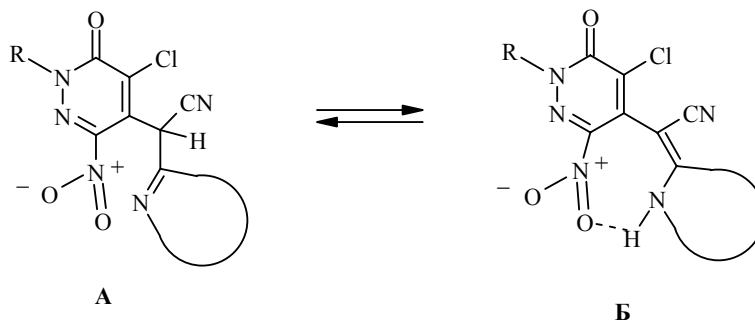
Характеристики синтезированных соединений 4–6, 7–15

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Выход, %
		N	Cl	S		
1	2	3	4	5	6	7
4a	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₆ O ₃	<u>23.40</u>	<u>10.01</u>		235	85
		23.42	9.88			
4c	C ₁₄ H ₈ ClN ₅ O ₃ S	<u>19.28</u>	<u>9.94</u>		233	83
		19.36	9.80			
4e	C ₁₄ H ₈ ClN ₅ O ₄	<u>20.22</u>	<u>10.21</u>		220	79
		20.26	10.26			
4f	C ₁₄ H ₇ ClN ₆ O ₆	<u>21.57</u>	<u>9.11</u>		>300	71
		21.51	9.07			
5b	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₆ O ₃	<u>21.68</u>	<u>9.22</u>		202	65
		21.72	9.17			
5c	C ₁₅ H ₁₀ ClN ₅ O ₃ S	<u>18.88</u>	<u>8.59</u>		225	75
		18.64	8.53			
5d	C ₁₆ H ₉ ClF ₃ N ₅ O ₃ S	<u>15.66</u>		<u>7.28</u>	238	71
		15.78		7.22		
5e	C ₁₅ H ₁₀ ClN ₅ O ₄	<u>19.45</u>	<u>10.00</u>		212	70
		19.47	9.86			
5f	C ₁₅ H ₉ ClN ₆ O ₆	<u>20.54</u>	<u>8.89</u>		> 300	68
		20.76	8.76			
6a	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₆ O ₃	<u>21.68</u>	<u>9.11</u>		242	80
		21.73	9.17			
6c	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₅ O ₃ S	<u>18.04</u>		<u>8.19</u>	190	65
		17.96		8.22		
6d	C ₁₇ H ₁₁ F ₃ ClN ₅ O ₃ S	<u>15.51</u>		<u>7.07</u>	220	68
		15.30		7.00		
6e	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₅ O ₄	<u>18.71</u>	<u>9.51</u>		223	75
		18.74	9.49			
6f	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₆ O ₆	<u>20.12</u>	<u>8.44</u>		158	72
		20.07	8.47			
7a	C ₂₂ H ₁₉ N ₇ O ₃	<u>22.89</u>			232	77
		22.83				
7c	C ₂₁ H ₁₆ N ₆ O ₃ S	<u>19.89</u>		<u>7.29</u>	252	77
		19.43		7.41		
7e	C ₂₁ H ₁₆ N ₆ O ₄	<u>20.09</u>			258	75
		20.18				
8c	C ₂₂ H ₁₈ N ₆ O ₃ S	<u>18.89</u>		<u>7.29</u>	250	77
		18.82		7.18		
9a	C ₂₃ H ₂₁ N ₇ O ₃	<u>22.19</u>			131	80
		22.11				
9e	C ₂₂ H ₁₈ N ₆ O ₄	<u>19.55</u>			242	78
		19.53				
10c	C ₂₃ H ₂₀ N ₆ O ₃ S	<u>18.30</u>		<u>7.01</u>	220	82
		18.25		6.96		
10e	C ₂₃ H ₂₀ N ₆ O ₄	<u>18.83</u>			232	70
		18.91				

1	2	3	4	5	6	7
11a	C ₁₉ H ₂₁ N ₇ O ₃	<u>24.73</u> 24.80			228	75
11c	C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O ₃ S	<u>21.13</u> 21.09		<u>8.11</u> 8.05	205	78
12c	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₃ S	<u>20.31</u> 20.38		<u>8.01</u> 7.77	210	83
13c	C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₃ S	<u>19.83</u> 19.71		<u>7.57</u> 7.52	150	68
14a	C ₂₁ H ₂₃ N ₇ O ₃	<u>23.33</u> 23.26			215	65
14c	C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O ₃ S	<u>19.87</u> 19.80		<u>7.52</u> 7.55	201	72
15c	C ₂₁ H ₂₂ N ₆ O ₃ S	<u>19.14</u> 19.17		<u>7.37</u> 7.31	117	71

* Соединения **5c**, **6c** очищены методом колоночной хроматографии – силикагель, CHCl₃; остальные соединения перекристаллизовали из *i*-PrOH.

Строение соединений **4a,c,e,f**, **5b–f**, **6a,c–f** можно представить в виде двух таутомерных форм **A** и **Б**, выбор между которыми был сделан на основании анализа спектральных характеристик:



В ИК спектрах данных соединений присутствует интенсивная полоса поглощения в области 2195–2175 см⁻¹, что характерно для сопряженной нитрильной группы [13], а также полосы валентных колебаний карбонильной группы при 1670–1650 и связи N–H в области 3363–3122 см⁻¹. Широкий диапазон валентных колебаний связи N–H обусловлен образованием внутримолекулярной водородной связи. В спектрах ЯМР ¹H, записанных в ДМСО-d₆, наблюдается однопротонный уширенный синглет в области 12.06–13.20 м. д., исчезающий при добавлении D₂O. Эти данные свидетельствуют в пользу существования соединений **4a,c,e,f**, **5b–f**, **6a,c–f** в виде N–H таутомера **Б**.

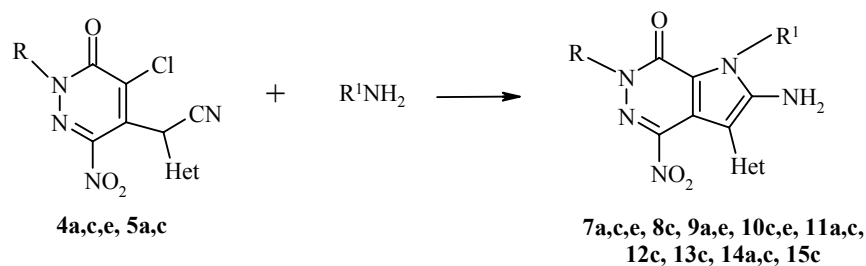
Спектральные характеристики соединений 4–6, 7–15

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}		Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
	C=O	CN	
1	2	3	4
4a	1655	2180	3.57 (3H, с, NCH_3 , бензимидазол); 3.60 (3H, с, NCH_3 , пиридазин); 7.36 (1H, т, $J = 8.4$, H-5); 7.46 (1H, т, $J = 9.2$, H-6); 7.63 (1H, д, $J = 8.8$, H-7); 7.65 (1H, д, $J = 8.8$, H-4); 13.07 (1H, с, NH)
4c	1660	2180	3.74 (3H, с, NCH_3 , пиридазин); 7.23 (1H, т, $J = 7.6$, H-5); 7.30 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 7.39 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 7.84 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 12.06 (1H, с, NH)
4e	1660	2185	3.72 (3H, с, NCH_3 , пиридазин); 7.22 (1H, т, $J = 7.2$, H-5); 7.26 (1H, т, $J = 7.2$, H-6); 7.32 (1H, д, $J = 6.8$, H-4); 7.61 (1H, д, $J = 8.4$, H-7); NH-обмен. с водой
4f	1650	2175	3.60 (3H, с, NCH_3 , пиридазин); 7.58 (1H, д, $J = 8.8$, H-7); 7.95 (1H, д, $J = 9.2$, H-6); 8.10 (1H, с, H-4); NH-обмен. с водой
5b	1660	2190	1.24 (3H, т, $J = 7.2$, NCH_2CH_3 , бензимидазол); 1.37 (3H, т, $J = 7.2$, NCH_2CH_3 , пиридазин); 4.01 (2H, к, $J = 7.2$, NCH_2CH_3 , бензимидазол); 4.35 (2H, к, $J = 7.2$, NCH_2CH_3 , пиридазин); 7.36 (1H, т, $J = 8.0$, H-5); 7.43 (1H, т, $J = 8.8$, H-6); 7.65 (1H, д, $J = 8.8$, H-4); 7.71 (1H, д, $J = 8.8$, H-7); 13.01 (1H, с, NH)
5c	1660	2190	1.32 (3H, т, $J = 7.2$, NCH_2CH_3 , пиридазин); 4.17 (2H, к, $J = 7.2$, NCH_2CH_3 , пиридазин); 7.2 (1H, т, $J = 7.6$, H-5); 7.29 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 7.38 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 7.84 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 12.08 (1H, с, NH)
5d	1660	2190	1.33 (3H, т, $J = 6.8$, NCH_2CH_3 , пиридазин); 4.17 (2H, к, $J = 6.8$, NCH_2CH_3 , пиридазин); 7.46 (1H, с, H-4); 7.56 (1H, д, $J = 8.0$, H-6); 8.04 (1H, д, $J = 8.4$, H-7); 12.30 (1H, с, NH)
5e	1670	2195	1.31 (3H, т, $J = 6.8$, NCH_2CH_3 , пиридазин); 4.15 (2H, к, $J = 6.8$, NCH_2CH_3 , пиридазин); 7.22 (1H, т, $J = 7.2$, H-5); 7.26 (1H, т, $J = 7.2$, H-6); 7.31 (1H, д, $J = 6.8$, H-4); 7.59 (1H, д, $J = 7.6$, H-7); NH-обмен. с водой
5f	1650	2175	1.25 (3H, т, $J = 7.2$, NCH_2CH_3 , пиридазин), 4.04 (2H, к, $J = 7.2$, NCH_2CH_3 , пиридазин), 7.56 (1H, д, $J = 8.0$, H-7), 7.94 (1H, д, $J = 7.2$, H-6), 8.09 (1H, с, H-4), NH-обмен. с водой
6a	1655	2180	0.85 (3H, т, $J = 6.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, пиридазин); 1.67 (2H, к, $J = 7.2$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.56 (3H, с, NCH_3 , бензимидазол); 3.93 (2H, т, $J = 6.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7.36 (1H, т, $J = 8.8$, H-5); 7.45 (1H, т, $J = 8.8$, H-6); 7.63 (1H, д, $J = 8.8$, H-4); 7.65 (1H, д, $J = 8.4$, H-7); 13.12 (1H, с, NH)
6c	1660	2180	0.91 (3H, т, $J = 6.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, пиридазин); 1.75 (2H, к, $J = 7.2$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.06 (2H, т, $J = 6.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7.21 (1H, т, $J = 7.4$, H-5); 7.27 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 7.36 (1H, д, $J = 7.4$, H-6); 7.82 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 12.08 (1H, с, NH)

1	2	3	4
6d	1660	2185	0.92 (3H, т, $J = 6.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, пиридазин); 1.76 (2H, к, $J = 7.2$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.06 (2H, т, $J = 6.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7.45 (1H, с, H-4); 7.56 (1H, д, $J = 8.4$, H-6); 8.03 (1H, д, $J = 8.8$, H-7); 12.30 (1H, с, NH)
6e	1670	2195	0.91 (3H, т, $J = 6.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, пиридазин); 1.77 (2H, к, $J = 7.2$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.06 (2H, т, $J = 6.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7.22 (1H, т, $J = 6.0$, H-5); 7.25 (1H, т, $J = 6.8$, H-6); 7.30 (1H, д, $J = 6.4$, H-4); 7.59 (1H, д, $J = 7.6$, H-7); NH-обмен. с водой
6f	1655	2175	0.91 (3H, т, $J = 6.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, пиридазин); 1.77 (2H, к, $J = 7.2$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.05 (2H, т, $J = 6.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7.77 (1H, д, $J = 9.2$, H-7); 8.02 (1H, с, H-4); 8.10 (1H, д, $J = 8.0$, H-6); NH-обмен. с водой
7a	1675	3400	3.65 (3H, с, NCH_3 бензимидазол); 3.67 (3H, с, NCH_3 , пиридазин); 5.39 (2H, с, CH_2Ph); 6.87 (2H, с, NH_2); CH_2Ph : 6.95 (2H, д, $J = 6.8$, орто-протоны от $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.33 (3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); бензимидазол: 7.26 (2H, т, $J = 5.6$, H-5,6); 7.56 (1H, д, $J = 7.2$, H-7); 7.66 (1H, д, $J = 7.6$, H-4)
7c	1660	3447	3.70 (3H, с, NCH_3 пиридазин); 5.40 (2H, с, CH_2Ph); $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$: 6.95 (2H, д, $J = 7.2$, орто-протоны $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.30–7.32 (3H, м, от $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); бензотиазол: 7.27 (1H, т, $J = 7.2$, H-5); 7.44 (1H, т, $J = 7.8$, H-6); 7.93 (1H, д, $J = 8.4$, H-4); 8.02 (1H, д, $J = 7.6$, H-7); 8.63 (2H, уш. с, NH_2)
7e	1630	3346	3.73 (3H, с, NCH_3 пиридазин); 5.40 (2H, с, CH_2Ph); бензоксазол: 7.29 (2H, д, $J = 7.6$, H-4,7); 7.71 (2H, т, $J = 5.5$, H-5,6); $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$: 6.94 (2H, д, $J = 6.8$, орто-протоны от $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.26–7.36 (3H, м, от $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 8.06 (2H, с, NH_2)
8c	1665	3340	1.3 (3H, т, $J = 7.2$, NCH_2CH_3); 4.15 (2H, к, $J = 7.2$, NCH_2CH_3); 5.39 (2H, с, CH_2Ph); $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$: 6.97 (2H, д, $J = 7.6$, о-протоны от $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), от 7.31–7.34 (3H, м, от $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); бензотиазол: 7.28 (1H, т, $J = 7.2$, H-5); 7.45 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 7.94 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 8.03 (1H, д, $J = 7.6$, H-7); 8.61 (2H, с, NH_2)
9a	1650	3380	2.97 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 3.63 (3H, с, NCH_3 бензимидазол); 3.66 (3H, с, NCH_3 , пиридазин); 4.27 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 6.82 (2H, с, NH_2); бензимидазол: 7.26 (2H, м, H-5,6); 7.56 (1H, д, $J = 7.2$, H-7); 7.66 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); область 7.20–7.25 (5H, м, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)
9e	1640	3310	2.95 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 3.73 (3H, с, NCH_3 пиридазин); 4.27 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$: 7.16 (2H, д, $J = 7.2$, орто-протоны от $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.21–7.23 (3H, м, от $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); бензоксазол: 7.27 (1H, т, H-5); 7.36 (1H, т, $J = 9.8$, H-6); 7.69 (1H, д, $J = 8$, H-4); 7.73 (1H, д, $J = 8$, H-7); 8.03 (2H, с, NH_2)
10c	1650	3440	1.30 (3H, т, $J = 7.2$, NCH_2CH_3 , пиридазин); 2.96 и 4.25 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 4.16 (2H, к, $J = 7.2$, NCH_2CH_3 пиридазин); $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$: 7.17 (2H, д, $J = 6.4$, орто-протоны от $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.30–7.34 (3H, м, от $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); бензотиазол: 7.27 (1H, т, $J = 6.8$, H-5); 7.45 (1H, т, $J = 7.4$, H-6); 7.96 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 8.01 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 8.58 (2H, с, NH_2)

1	2	3	4
10e	1660	3440	1.30 (3H, т, $J = 7.2$, NCH_2CH_3 , пиридазин); 2.95 и 4.26 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 4.17 (2H, к, $J = 7.2$, NCH_2CH_3 , пиридазин); бензоксазол + $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$: 7.14–7.71 (9H, м), 8.03 (2H, с, NH_2)
11a	1660	3400	0.87 (3H, м, $\text{CH}_3\text{C}_3\text{H}_6$); 1.26 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_4$); 1.58 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.62 (3H, с, NCH_3 , бензимидазол); 3.68 (3H, с, NCH_3 , пиридазин); 3.99 (2H, м, $\text{C}_3\text{H}_7\text{CH}_2$); 6.74 (2H, с, NH_2); бензимидазол: 7.24 (2H, т, $J = 8$, H-5,6); 7.55 (1H, д, $J = 7.2$, H-7); 7.65 (1H, д, $J = 7.6$, H-4)
11c	1655	3430	0.86 (3H, м, $\text{CH}_3\text{C}_3\text{H}_6$); 1.24 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_4$); 1.58 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.70 (3H, с, NCH_3 , пиридазин); 3.97 (2H, м, $\text{C}_3\text{H}_7\text{CH}_2$); 7.30 (1H, т, $J = 7.8$, H-5); 7.44 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 7.92 (1H, д, $J = 8.4$, H-4); 7.99 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 8.47 (2H, с, NH_2)
12c	1660	3440	0.87 (3H, м, $\text{CH}_3\text{C}_3\text{H}_6$); 1.24 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_4$); 1.31 (3H, т, $J = 7.2$, NCH_2CH_3 , пиридазин); 1.59 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.97 (2H, м, $\text{C}_3\text{H}_7\text{CH}_2$); 4.18 (2H, к, $J = 7.2$, NCH_2CH_3 , пиридазин); 7.30 (1H, т, $J = 8.0$, H-5); 7.43 (1H, т, $J = 7.2$, H-6); 7.92 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 8.00 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 8.48 (2H, с, NH_2)
13c	1655	3440	0.85 (3H, м, $\text{CH}_3\text{C}_4\text{H}_8$); 1.24 (4H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_4$); 1.31 (3H, т, $J = 7.2$, NCH_2CH_3 , пиридазин); 1.61 (2H, м, $\text{C}_3\text{H}_7\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.96 (2H, м, $\text{C}_4\text{H}_9\text{CH}_2$); 4.18 (2H, к, $J = 7.2$, NCH_2CH_3 , пиридазин); 7.30 (1H, т, $J = 8.0$, H-5); 7.43 (1H, т, $J = 7.2$, H-6); 7.92 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 8.00 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 8.47 (2H, с, NH_2)
14a	1670	3320	область 1.27–2.27 (10H, м, циклогексил); 3.68 (3H, с, NCH_3 , бензимидазол); 3.84 (3H, с, NCH_3 , пиридазин); 7.05 (2H, с, NH_2); бензимидазол: 7.65 (2H, т, $J = 6.8$, H-5,6); 7.85 (1H, д, $J = 6.8$, H-7); 8.02 (1H, д, $J = 7.6$, H-4)
14c	1650	3490	область 1.27–2.32 (10H, м, циклогексил); 3.72 (3H, с, NCH_3 , пиридазин); 7.32 (1H, м, H-5); 7.45 (1H, м, H-6); 7.90 (1H, д, $J = 6.8$, H-4); 8.01 (1H, д, $J = 6.0$, H-7); 8.40 (2H, с, NH_2)
15c	1660	3480	область 1.30–2.32 (10H, м, циклогексил); 1.31 (3H, т, $J = 7.2$, NCH_2CH_3 , пиридазин); 4.19 (2H, к, $J = 7.2$, NCH_2CH_3 , пиридазин); 7.33 (1H, т, $J = 7.6$, H-5); 7.46 (1H, т, $J = 7.2$, H-6); 7.90 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 8.00 (1H, д, $J = 7.2$, H-7); 8.40 (2H, с, NH_2)

При кипячении соединений **4a,c,e**, **5a,c,e** с первичными аминами (*n*-бутиловый спирт, 2–4 ч) происходит замещение второго оставшегося атома Cl алкиламиногруппой. Однако в ИК спектрах полученных соединений отсутствует полоса поглощения нитрильной группы. Это свидетельствует о присоединении вторичной аминогруппы к нитрильной, сопровождающемся замыканием пиррольного цикла, с образованием пирроло[2,3-*d*]-пиридазин-7-онов **7a,c,e**, **8c**, **9a,e**, **10c,e**, **11a,c**, **12c**, **13c**, **14a,c**, **15c**.



7, 9, 11, 14 R = Me, 8, 10, 12, 13, 15 R = Et; 7, 8 R¹ = PhCH₂; 9, 10 R¹ = Ph(CH₂)₂;
11, 12 R¹ = *n*-Bu; 13 R¹ = *n*-C₅H₁₁; 14, 15 R¹ = *cyclo*-C₆H₁₁

Подтверждением этого служат две полосы поглощения первичной аминогруппы в области 3450–3300 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H протоны аминогруппы проявляются в виде двух сигналов. Их неэквивалентность обусловлена участием одного из них в образовании внутримолекулярной водородной связи с атомом азота гетероцикла – 8.6, а второй "свободный" протон поглощает при 6.8 м. д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H измерены на спектрометре Varian Mercury-400 (400 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на приборе SP 3-300 Pye-Unicam в таблетках КВг. Температуры плавления измерены на малогабаритном нагревательном столе типа Voetius с наблюдательным устройством РНМК 05 фирмы VEB Analytik. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений проводился методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ–метанол, 9:1.

Физико-химические и спектральные характеристики соединений 4–15 приведены в табл. 1 и 2.

Получение калиевых солей – 2-(1-алкил-3-нитро-6-оксо-5-хлор-1,6-дигидро-4-пиридазинил)малононитрила 2a–c (общая методика). К раствору 5 ммоль 1-алкил-3-нитро-4,5-дихлорпиридазина 1a–c в 10 мл ДМФА добавляют 5 ммоль динитрила малоновой кислоты и 10 ммоль карбоната калия. Смесь выдерживают 10–12 ч при комнатной температуре. Конец реакции определяют с помощью ТСХ. Упаривают растворитель, добавляют 5 мл воды, отфильтровывают осадок и кристаллизуют из *i*-PrOH.

Синтез 2-(1-алкил-3-нитро-6-оксо-5-хлор-1,6-дигидро-4-пиридазинил)-2-гетарилацетонитрилов 4a,c,e,f, 5b–f, 6a,c–f (общая методика). К раствору 5 ммоль 1-алкил-3-нитро-4,5-дихлорпиридазин-6-она [14] в 10 мл ДМФА добавляют 5 ммоль гетарилацетонитрила и 10 ммоль карбоната калия. Смесь оставляют на 10–15 ч при 25 °С. Окончание реакции контролируют с помощью ТСХ. Затем добавляют 100 мл воды, нейтрализуют уксусной кислотой до pH 7, отфильтровывают выпавший осадок и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

Синтез производных 6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-*d*]пиридазин-7-она 7a,c,e, 8c, 9a,e, 10c,e, 11a,c, 12c, 13c, 14a,c, 15c (общая методика). К раствору 5 ммоль соответствующего 2-(1-алкил-3-нитро-6-оксо-5-хлор-1,6-дигидро-4-пиридазинил)-2-гетарилацетонитрила в 30 мл *i*-PrOH добавляют 10 ммоль первичного амина и кипятят 2–5 ч. Контроль за ходом реакции осуществляют с помощью ТСХ. Затем упаривают растворитель, добавляют 50 мл воды, отфильтровывают осадок и перекристаллизовывают из *i*-PrOH.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tomio Terai, Hikaru Azuma, Ryoji Hatori, Jpn. Pat. 1300 (67); *Chem. Abstr.*, **66**, 65497 (1967).
2. Tomio Terai, Hikaru Azuma, Ryoji Hatori, Jpn. Pat. 1299 (67); *Chem. Abstr.*, **66**, 65499 (1967).
3. Terai Tomio, Iizuka Masao, Inokari Norio, Maeda Shigeo, Jpn. Pat. 6905398; *Chem. Abstr.*, **70**, 115167 (1969).
4. T. Kappe, *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 1111 (1998).
5. Iizuka Masao, Igari Norio, Ito Shinya, US Pat. 3496160; *Chem. Abstr.*, **73**, 16258 (1970).
6. M. Takaya, M. Sato, K. Terashima, H. Tanizawa, Y. Maki, *J. Med. Chem.*, **22**, 53 (1979).
7. S. H. Krawczyk, T. E. Renau, M. R. Nassiri, A. C. Westerman, L. L. Wotring, J. C. Drach, L. B. Townsend, *J. Med. Chem.*, **38**, 4115 (1995).
8. T. E. Renau, L. L. Wotring, J. C. Drach, L. B. Townsend, *J. Med. Chem.*, **39**, 873 (1996).
9. T. E. Renau, C. Kennedy, R. G. Ptak, J. M. Breitenbach, J. C. Drach, L. B. Townsend, *J. Med. Chem.*, **39**, 3470 (1996).
10. A. Holy, J. Gunter, H. Dvorakova, M. Masojidkova, G. Andrei, R. Snoeck, J. Balzarini, E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, **42**, 2064 (1999).
11. I. Estevez, E. Ravina, E. Sotelo, *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 1421 (1998).
12. Ю. М. Воловенко, И. П. Купчевская, С. В. Литвиненко, Ф. С. Бабичев, *ДАН УССР*, Сер. Б, № 6, 36 (1988).
13. Ю. М. Воловенко, И. П. Купчевская, С. В. Литвиненко, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **57**, 419 (1991).
14. J. W. Park, D. H. Kweon, Y. J. Kang, W. S. Lee, S. D. Cho, Y. J. Yoon, *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 5 (2000).
15. А. Г. Немазаний, Ю. М. Воловенко, Т. А. Силаева, Ф. С. Бабичев, *ДАН УССР*, Сер. Б, № 12, 36 (1989).
16. P. Matyus, *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 1075 (1998).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
Киев 01033, Украина
e-mail: tavolov@mail.univ.kiev.ua

Поступило в редакцию 11.07.2003
После доработки 15.02.2006