

Синтез 2,3-диарил-2,3,4,4а-тетрагидро-5H-индено[1,2-с]пиридазин-5-онов

Алексей О. Чагаровский^{1,2}, Елена Д. Стрельцова², Виктор Б. Рыбаков³,
Ирина И. Левина⁴, Игорь В. Трушков^{1,2*}

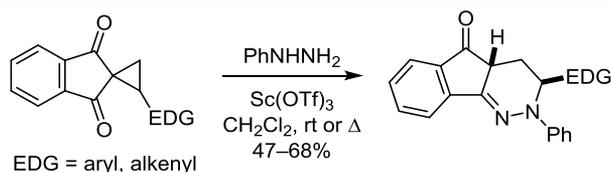
¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ул. Саморы Машела, 1, Москва 117997, Россия; e-mail: alex.chagarovskiy@gmail.com

² Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: itrushkov@mail.ru

³ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия; e-mail: rybakov20021@yandex.ru

⁴ Институт биохимической физики им. М. Н. Эмануэля РАН, ул. Косыгина, 4, Москва 119334, Россия; e-mail: iilevina@inbox.ru

Поступило 22.02.2019
Принято 10.03.2019



Взаимодействие донорно-акцепторных циклопропанов на основе 1,3-индандиона с фенолгидразином в присутствии каталитических количеств трифторметансульфоната скандия приводит к образованию производных индено[1,2-с]пиридазина.

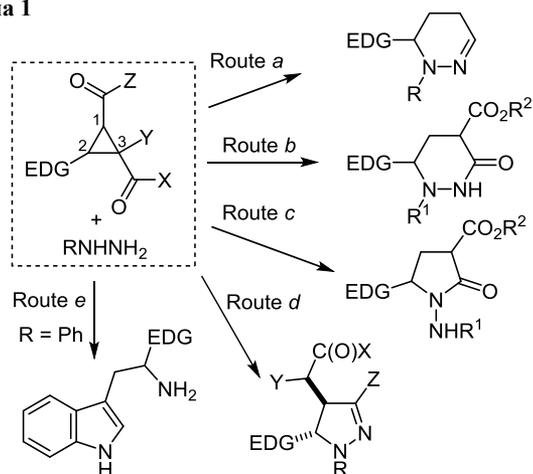
Ключевые слова: 2,3,4,4а-тетрагидро-5H-индено[1,2-с]пиридазин-5-оны, донорно-акцепторные циклопропаны, фенолгидразин, нуклеофильное раскрытие.

Циклопропаны, содержащие в вицинальных положениях донорный и акцепторный заместители, – уникальные соединения, проявляющие высокую реакционную способность по отношению к нуклеофилам, электрофилам, радикалам, диполярфилам, 1,3-диполям, 1,3-диенам и другим типам реагентов, благодаря чему их стали выделять в отдельный подкласс малых циклов, получивший название "донорно-акцепторные циклопропаны".^{1,2} Легкость синтеза, стабильность и одновременно высокая активность при активации кислотами Льюиса делают донорно-акцепторные (ДА) циклопропаны важными строительными блоками в синтезе разнообразных карбо-³ и гетероциклов,^{3d,e,4} включая сложные полициклические системы⁵ и природные соединения.⁶

В частности, при взаимодействии ДА циклопропанов с гидразинами, в зависимости от структуры реагентов и условий проведения реакций, были получены разные гетероциклические соединения (схема 1). Если циклопропан достаточно активирован для атаки нуклеофилом, гидразины атакуют не только

по карбонильной группе акцепторного заместителя, но и по атому С-2 малого цикла с образованием производных пиридазина (схема 1, пути *a*, *b*)⁷ либо 1-аминопирролидин-2-она (схема 1, путь *c*).^{7b} При этом 2-арил-

Схема 1

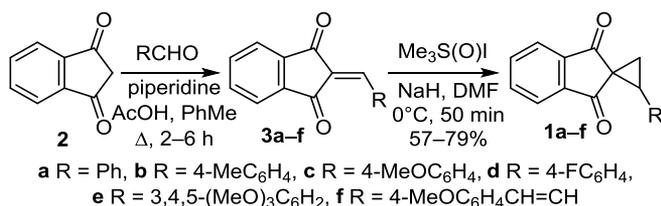


циклопропан-1,1-дикарбоксилаты, содержащие при атоме С-3 дополнительную карбонильную группу, реагировали с гидразинами с участием этой группы, образуя производные пиразола (схема 1, путь *d*).⁸ С другой стороны, если циклопропан недостаточно активен, как в случае алкил-2-арилциклопропил-кетонов, гидразин эффективно реагирует только по карбонильной группе и продуктом реакции является гидразон^{8с,9} либо – в случае фенилгидразина – образующийся в результате его перегруппировки соответствующий индол (схема 1, путь *e*).^{7с,10}

В данной работе мы изучили взаимодействие фенилгидразина с ДА циклопропанами, полученными из индан-1,3-диона. Учитывая высокую реакционную способность этих субстратов по отношению к нуклеофилам¹¹ и наши предыдущие результаты по изучению реакций фенилгидразина с 2-арилциклопропан-1,1-дикарбоксилатами,^{7б} мы ожидали образование производных индено[1,2-*c*]пиридазина, представляющих значительный интерес с точки зрения медицинской химии. Так, у таутомерных 2,4,4а,5-тетрагидроиндено[1,2-*c*]пиридазин-3-онов была обнаружена антигипертензивная, антитромботическая и инотропная активность,¹² они ингибируют белок STAT3, являющийся одной из перспективных молекулярных мишеней в терапии рака,¹³ и проявляют другие виды биологической активности.¹⁴ Кроме того, соответствующие ароматические производные, 3-арилиндоно[1,2-*c*]пиридазин-5-оны, селективно ингибируют моноаминоксидазу В.¹⁵

На первом этапе работы мы синтезировали серию 2-арил(алкил)спиро[циклопропан-1,2'-индан]-1',3'-дионов **1a–f**, используя последовательность превращений, включающую реакцию индан-1,3-диона (**2**) с соответствующим альдегидом¹⁶ и последующее циклопропанирование аддуктов Кнёвенагеля **3a–f** по реакции Кори–Чайковского¹⁷ (схема 2).

Схема 2



Структура соединения **1a** была доказана методом РСА (рис. 1). Необходимо отметить, что длина связи С(1)–С(2) в трехчленном цикле между атомом углерода, связанным с двумя карбонильными группами, и атомом углерода, несущим фенильный заместитель (1.561 Å), значительно превышает длину связи С–С в незамещенном циклопропане (1.513 Å).¹⁸

В соответствии с нашими ожиданиями при использовании условий, оптимизированных ранее для реакции фенилгидразина с 2-арилциклопропан-1,1-диэфирами (кипячение в CH₂Cl₂ в присутствии 20 моль. % Ni(ClO₄)₂·6H₂O),^{7б} 2-фенилспиро[циклопропан-1,2'-

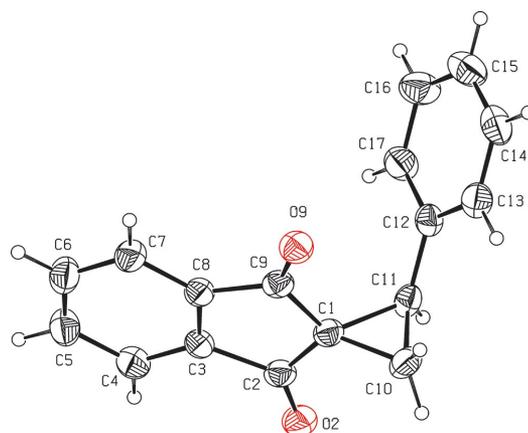
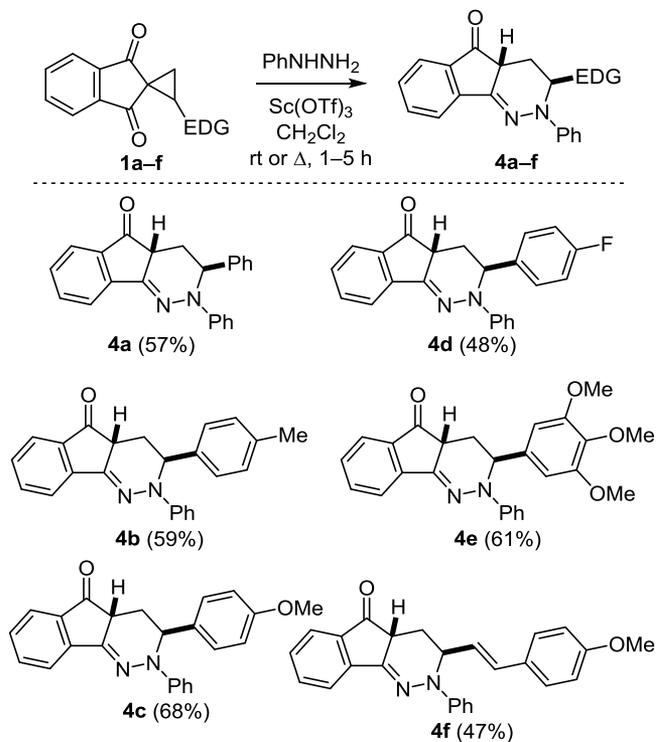


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **1a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

индан]-1',3'-дион **1a** превращался в тетрагидроиндено[1,2-*c*]пиридазин-5-он **4a**, хотя и с низким выходом. Варьирование условий проведения модельной реакции показало, что продукт **4a** может быть получен с умеренным выходом при нагревании циклопропана **1a** с 1.1 экв. фенилгидразина в тетрагидрофуране при 100 °С. Лучшие результаты были получены при проведении реакции в CH₂Cl₂ при комнатной температуре при использовании в качестве катализатора Sc(OTf)₃.

В этих условиях мы провели реакции фенилгидразина с серией ДА циклопропанов **1a–f** и получили соответствующие производные индено[1,2-*c*]пиридазина **4a–f** (схема 3). Выходы целевых продуктов **4a–f** в целом хорошо коррелируют с донорными свойствами ароматического заместителя; невысокий выход продукта **4f**

Схема 3



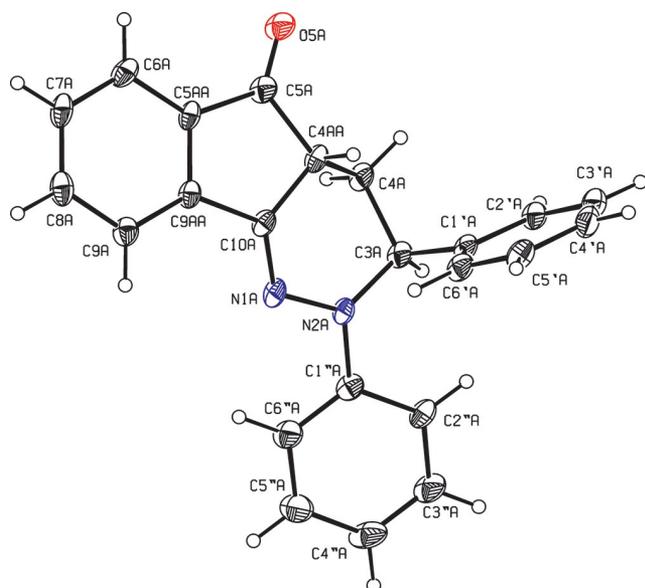


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **4a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

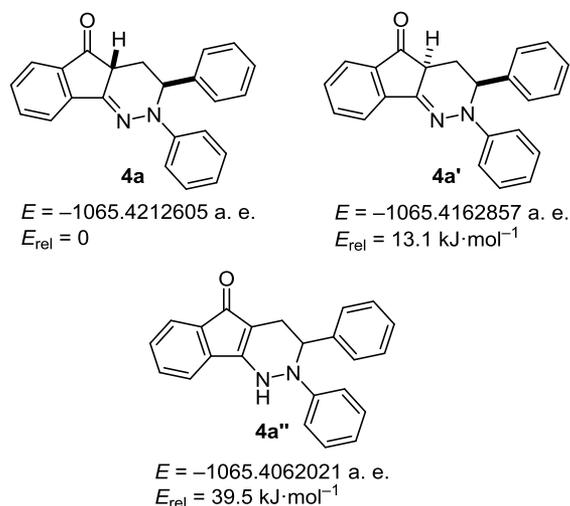


Рисунок 3. Рассчитанные (HF/6-311G**) абсолютные и относительные энергии соединения **4a**, его *cis*-изомера **4a'** и энгидразинокетона **4a''**.

с 4-метоксистирильным заместителем обусловлен, видимо, протеканием побочных реакций для высокоактивного циклопропана **1f**.

Трициклические продукты **4a–f** образуются в виде изомеров с *trans*-расположением заместителей при атомах C-3 и C-4a. Этот вывод был сделан на основании сравнения значений КССВ протонов тетрагидропиридазинового цикла и родственных соединений,¹⁹ а также значений, полученных в результате оптимизации геометрии соединений **4a–f** квантово-химическими методами (файл сопроводительной информации). Кроме того, структура соединения **4a** была однозначно доказана методом РСА (рис. 2).

Соединения **4a–f** не подвергаются эпимеризации или изомеризации в энгидразинокетоны, что говорит о том,

что они являются термодинамически контролируемые продуктами. Действительно, квантово-химические расчеты методом HF/6-311G** показали, что модельное соединение **4a** стабильнее *cis*-изомера **4a'** на 13.1 кДж/моль, а соответствующего энгидразинокетона **4a''** – на 39.5 кДж/моль (рис. 3, файл сопроводительной информации).

Таким образом, при катализе трифлатом скандия реакция спиро[циклопропан-1,2'-индан]-1',3'-дионов, содержащих в трехчленном цикле донорный ароматический или алкенильный заместитель, с фенилгидразином приводит к образованию 2,3-замещенных 2,3,4,4a-тетрагидро-5H-индено[1,2-*c*]пиридазин-5-онов с выходами, варьирующимися от умеренных до хороших.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Инфралом ФТ-801 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C и двумерные спектры NOESY зарегистрированы на приборе Bruker Avance-500 (500 и 126 МГц соответственно) в CDCl₃, используя в качестве стандарта остаточные сигналы растворителя (7.26 м. д. для ядер ¹H, 77.2 м. д. для ядер ¹³C). Масс-спектры высокого разрешения записаны на спектрометре LTQ Orbitrap Elite в растворах MeCN–H₂O, калибровка по HCO₂Na–HCO₂H, ионизация электро-распылением. Элементный анализ выполнен на приборе Fisons EA-1108. Температуры плавления определены на приборе Electrothermal IA9100.

Аддукты Кнёвенагеля **3a–f** получены по описанной методике.¹⁶

Синтез спиро[циклопропан-1,2'-индан]-1',3'-дионов 1a–f (общая методика).¹⁶ К перемешиваемой суспензии 1.05 экв. NaH (60% суспензия в масле) в сухом ДМФА (1.25 мл на 1 ммоль NaH) в атмосфере аргона при комнатной температуре одной порцией добавляют 1.05 экв. иодида триметилсульфония. Реакционную смесь перемешивают в течение 45 мин, после чего полученный раствор прикапывают в атмосфере аргона при 0 °С к приготовленному заранее в другой колбе 1.0–1.8 ммоль (1 экв.) 0.33 М раствора алкена **3a–f** в ДМФА. Реакционную смесь перемешивают в течение 50 мин при 0 °С, затем выливают в 10–15 мл водного раствора NH₄Cl со льдом и экстрагируют EtOAc (5 × 5 мл). Объединенные органические слои промывают H₂O (5 × 5 мл), насыщенным раствором NaCl (1 × 5 мл) и сушат над Na₂SO₄. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле.

2-Фенилспиро[циклопропан-1,2'-индан]-1',3'-дион (1a). Выход 285 мг (77%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 130–132 °С (т. пл. 126–128 °С,²⁰ т. пл. 129–131 °С,²¹ т. пл. 133–134 °С²²). Спектральные данные соответствуют литературным.^{20,21}

2-(4-Метилфенил)спиро[циклопропан-1,2'-индан]-1',3'-дион (1b). Выход 224 мг (61%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 120–122 °С (т. пл. 90–92 °С,²⁰ т. пл. 126–128 °С²²). Спектральные данные соответствуют литературным.²¹

2-(4-Метоксифенил)спиро[циклопропан-1,2'-индан]-1',3'-дион (1c). Выход 240 мг (79%), желтые кристаллы, т. пл. 145–147 °С (т. пл. 148–150 °С²⁰). Спектральные данные соответствуют литературным.²⁰

2-(4-Фторфенил)спиро[циклопропан-1,2'-индан]-1',3'-дион (1d). Выход 212 мг (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 147–148 °С (т. пл. 150–151 °С²⁰). Спектральные данные соответствуют литературным.²⁰

2-(3,4,5-Триметоксифенил)спиро[циклопропан-1,2'-индан]-1',3'-дион (1e). Выход 274 мг (75%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 132–134 °С, R_f 0.68 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2990, 2935, 2835, 1740, 1705, 1590, 1510, 1460, 1420, 1385, 1330, 1245, 1130, 1000, 855, 760, 720. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.21–2.25 (1H, м, CH₂); 2.36–2.40 (1H, м, CH₂); 3.27–3.31 (1H, м, CH); 3.77 (3H, с, OCH₃); 3.78 (6H, с, 2OCH₃); 6.51 (2H, с, H Ar); 7.65–7.71 (2H, м, H Ar); 7.72–7.76 (1H, м, H Ar); 7.85–7.90 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 22.6 (CH₂); 41.7 (CH); 42.9 (C); 56.0 (2OCH₃); 60.7 (OCH₃); 106.3 (2CH); 122.3 (2CH); 129.2 (C); 134.6 (CH); 134.8 (CH); 137.6 (C); 141.4 (C); 142.6 (C); 152.7 (2C); 195.6 (CO); 197.8 (CO). Найдено, m/z : 361.1043 [M+Na]⁺. C₂₀H₁₈NaO₅. Вычислено, m/z : 361.1046.

(E)-2-[2-(4-Метоксифенил)этилен]спиро[циклопропан-1,2'-индан]-1',3'-дион (1f). Выход 220 мг (61%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 128–129 °С, R_f 0.77 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2955, 2924, 2855, 1740, 1705, 1605, 1575, 1510, 1465, 1335, 1300, 1250, 1175, 1030, 965, 815, 735. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.10 (1H, д, д, ³J = 8.1, ²J = 4.1, CH₂); 2.23 (1H, д, д, ³J = 8.7, ²J = 4.1, CH₂); 2.94–3.00 (1H, м, CH); 3.79 (3H, с, OCH₃); 6.30 (1H, д, д, ³J = 15.9, ³J = 9.6, CH=); 6.55 (1H, д, ³J = 15.9, CH=); 6.82 (2H, д, ³J = 8.7, H Ar); 7.29 (2H, д, ³J = 8.7, H Ar); 7.75–7.79 (2H, м, H Ar); 7.89–7.96 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 25.1; 41.4; 43.2; 55.4; 114.1 (2C); 122.6 (2C); 122.7; 127.7 (2C); 129.6; 133.3; 134.8; 134.9; 142.0; 142.7; 159.5; 197.3; 198.1 (CO). Найдено, m/z : 305.1171 [M+H]⁺. C₂₀H₁₇O₃. Вычислено, m/z : 305.1172.

Синтез 2-арил(алкенил)-3-фенил-2,3,4,4а-тетрагидро-5H-индено[1,2-с]пиридазин-5-онов 4a–f (общая методика). К раствору 0.6 ммоль циклопропана **1a–f** и 0.63 ммоль (1.05 экв.) фенилгидразина в абсолютном CH₂Cl₂ (0.08 М раствор) в присутствии молекулярных сит 4 Å добавляют 36 мг (20 моль. %) Sc(OTf)₃. Реакционную смесь перемешивают до полной конверсии исходного циклопропана (контроль методом ТСХ) при комнатной температуре (если не указано иное) в атмосфере аргона, после чего выливают в 15 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃ и экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 8 мл). Органический слой промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ (3 × 8 мл) и H₂O (2 × 4 мл). Растворитель упаривают при пониженном давлении, продукт очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 10:1 до 4:1.

(3RS,4aSR)-2,3-Дифенил-2,3,4,4а-тетрагидро-5H-индено[1,2-с]пиридазин-5-он (4a). Реакционную смесь

кипятят в течение 3 ч. Выход 115 мг (57%), темно-желтые кристаллы, т. пл. 162–163 °С (с разл.), R_f 0.59 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3060, 3035, 2945, 2870, 1715, 1590, 1495, 1455, 1380, 1285, 1255, 1135, 990, 865, 750, 695. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.08–2.10 (1H, м, CH₂); 2.74 (1H, д, д, д, ²J = 12.6, ³J = 5.7, ³J = 2.0, CH₂); 2.90 (1H, д, д, ³J = 12.8, ³J = 5.6, CH); 5.38 (1H, д, д, ³J = 5.0, ³J = 2.0, CH); 6.89–6.93 (1H, м, H Ar); 7.24–7.29 (5H, м, H Ar); 7.33–7.38 (4H, м, H Ar); 7.44–7.46 (1H, м, H Ar); 7.71–7.74 (1H, м, H Ar); 7.78 (1H, д, ³J = 7.7, H Ar); 8.05 (1H, д, ³J = 7.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 27.2 (CH₂); 39.6 (CH); 57.6 (CH); 114.3 (2CH); 120.9 (CH); 121.2 (CH); 123.6 (CH); 126.3 (2CH); 127.9 (CH); 129.2 (5CH); 135.6 (CH); 137.2 (C); 140.0 (C); 140.7 (2C); 146.4 (C); 146.8 (C); 200.8 (CO). Найдено, m/z : 339.1487 [M+H]⁺. C₂₃H₁₉N₂O. Вычислено, m/z : 339.1492.

(3RS,4aSR)-3-(4-Метилфенил)-2-фенил-2,3,4,4а-тетрагидро-5H-индено[1,2-с]пиридазин-5-он (4b). Реакционную смесь кипятят в течение 3 ч. Выход 125 мг (59%), оранжевая пена, R_f 0.67 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3060, 3030, 2955, 2930, 2835, 1715, 1595, 1510, 1495, 1375, 1290, 1250, 1175, 1130, 1030, 990, 865, 750, 690. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.01–2.08 (1H, м, CH₂); 2.35 (3H, с, CH₃); 2.74 (1H, д, д, д, ²J = 12.8, ³J = 5.6, ³J = 2.0, CH₂); 2.93 (1H, д, д, ³J = 12.8, ³J = 5.7, CH); 5.37 (1H, д, д, ³J = 4.9, ³J = 2.1, CH); 6.91–6.94 (1H, м, H Ar); 7.14–7.19 (4H, м, H Ar); 7.26–7.29 (2H, м, H Ar); 7.34–7.36 (2H, м, H Ar); 7.43–7.47 (1H, м, H Ar); 7.71–7.74 (1H, м, H Ar); 7.79 (1H, д, ³J = 7.7, H Ar); 8.05 (1H, д, ³J = 7.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.2; 27.3; 39.7; 57.5; 114.3 (2C); 120.9; 121.2; 123.7; 126.2 (2C); 129.2 (3C); 129.9 (2C); 135.6; 137.2; 137.6; 137.7; 140.0; 146.5; 146.9; 201.0. Найдено, m/z : 353.1645 [M+H]⁺. C₂₄H₂₁N₂O. Вычислено, m/z : 353.1648.

(3RS,4aSR)-3-(4-Метоксифенил)-2-фенил-2,3,4,4а-тетрагидро-5H-индено[1,2-с]пиридазин-5-он (4c). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 50 мин. Выход 150 мг (68%), оранжевая пена, R_f 0.41 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.01–2.08 (1H, м, CH₂); 2.70 (1H, д, д, д, ²J = 12.6, ³J = 5.6, ³J = 2.0, CH₂); 2.93 (1H, д, д, ³J = 12.8, ³J = 5.6, CH); 3.80 (3H, с, OCH₃); 5.34–5.37 (1H, м, CH); 6.91 (2H, д, ³J = 8.7, H Ar); 6.92–6.95 (1H, м, H Ar); 7.18 (2H, д, ³J = 8.7, H Ar); 7.28–7.31 (2H, м, H Ar); 7.35–7.37 (2H, м, H Ar); 7.43–7.47 (1H, м, H Ar); 7.71–7.74 (1H, м, H Ar); 7.80 (1H, д, ³J = 7.7, H Ar); 8.05 (1H, д, ³J = 7.8, H Ar). Спектр ЯМР, δ , м. д.: 27.3; 39.6; 55.4; 57.0; 114.2 (2C); 114.6 (2C); 120.8; 121.1; 123.6; 127.3 (2C); 129.1 (3C); 132.4; 135.5; 137.2; 139.9; 146.4; 146.8; 159.3; 200.9 (CO). Найдено, m/z : 369.1595 [M+H]⁺. C₂₄H₂₁N₂O₂. Вычислено, m/z : 369.1598.

(3RS,4aSR)-2-Фенил-3-(4-фторфенил)-2,3,4,4а-тетрагидро-5H-индено[1,2-с]пиридазин-5-он (4d). Реакционную смесь кипятят в течение 5 ч. Выход 103 мг (48%), оранжевая пена, R_f 0.58 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2995, 2935, 2835, 1715, 1590, 1495, 1455, 1415, 1375, 1330, 1290, 1235, 1125, 1005, 970, 750, 700. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.04–2.11

(1H, м, CH₂); 2.72 (1H, д. д. д., ²J = 12.7, ³J = 5.7, ³J = 1.7, CH₂); 2.87 (1H, д. д., ³J = 12.9, ³J = 5.7, CH); 5.37–5.40 (1H, м, CH); 6.92–6.97 (1H, м, H Ar); 7.04–7.09 (2H, м, H Ar); 7.22–7.34 (5H, м, H Ar); 7.44–7.46 (1H, м, H Ar); 7.71–7.75 (1H, м, H Ar); 7.78–7.81 (1H, м, H Ar); 7.80 (1H, д., ³J = 7.7, H Ar); 8.05 (1H, д., ³J = 7.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 27.2; 39.4; 57.0; 114.2 (2C); 116.2 (2C, д, J_{CF} = 22.0); 121.0; 121.2; 123.7; 127.9 (2C, д, J_{CF} = 8.0); 129.2 (2C); 129.3; 135.7; 136.4; 137.2; 140.0; 146.2; 146.7; 163.3 (C, д, J_{CF} = 254.0); 200.6. Найдено, m/z: 357.1401 [M+H]⁺. C₂₃H₁₈FN₂O. Вычислено, m/z: 357.1398.

3-(3,4,5-Триметоксифенил)-2-фенил-2,3,4,4а-тетрагидро-5H-индено[1,2-с]пиридазин-5-он (4e). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Выход 157 мг (61%), оранжевая пена, R_f 0.36 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3070, 3055, 2950, 1705, 1595, 1510, 1420, 1375, 1335, 1235, 1160, 1040, 990, 835, 735, 670. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.99–2.07 (1H, м, CH₂); 2.74 (1H, д. д. д., ²J = 12.5, ³J = 5.6, ³J = 1.7, CH₂); 2.97 (1H, д. д., ³J = 12.8, ³J = 5.6, CH); 3.82 (6H, с, 2OCH₃); 3.85 (3H, с, OCH₃); 5.31 (1H, д. д., ³J = 5.0, ³J = 1.7, CH); 6.46 (2H, с, H Ar); 6.93–6.97 (1H, м, H Ar); 7.27–7.31 (2H, м, H Ar); 7.33–7.36 (2H, м, H Ar); 7.44–7.48 (1H, м, H Ar); 7.71–7.75 (1H, м, H Ar); 7.81 (1H, д., ³J = 7.7, H Ar); 8.05 (1H, д., ³J = 7.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.3; 39.8; 56.4 (2C); 58.2; 61.0; 103.2 (2C); 114.6 (2C); 121.1; 121.2; 123.7; 129.2 (2C); 129.3; 135.7; 136.4; 137.2; 137.7; 140.2; 146.7 (2C); 154.0 (2C); 200.9. Найдено, m/z: 429.1812 [M+H]⁺. C₂₆H₂₅N₂O₄. Вычислено, m/z: 429.1809.

3-[2-(4-Метоксифенил)этинил]-2-фенил-2,3,4,4а-тетрагидро-5H-индено[1,2-с]пиридазин-5-он (4f). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Выход 111 мг (47%), желто-зеленая пена, R_f 0.65 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3060, 3030, 2930, 2835, 1710, 1595, 1510, 1495, 1470, 1375, 1285, 1250, 1175, 1135, 1035, 970, 820, 750, 690. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.82–1.90 (1H, м, CH₂); 2.64 (1H, д. д. д., ²J = 12.7, ³J = 5.8, ³J = 1.8, CH₂); 3.28 (1H, д. д., ³J = 12.8, ³J = 5.8, CH); 3.80 (3H, с, OCH₃); 4.93–4.97 (1H, м, CH); 6.12 (1H, д. д., ³J = 15.9, ³J = 3.8, CH=); 6.38 (1H, д. д., ³J = 15.9, ⁴J = 1.3, CH=); 6.84 (2H, д., ³J = 8.8, H Ar); 6.97–7.00 (1H, м, H Ar); 7.29 (2H, д., ³J = 8.8, H Ar); 7.35–7.38 (2H, м, H Ar); 7.44–7.50 (3H, м, H Ar); 7.70–7.73 (1H, м, H Ar); 7.81 (1H, д., ³J = 7.7, H Ar); 8.02 (1H, д., ³J = 7.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.4; 40.1; 55.4; 55.5; 114.1 (2C); 114.3 (2C); 120.8; 121.1; 123.6; 124.2; 127.9 (2C); 128.7; 129.1; 129.2 (2C); 132.1; 135.5; 137.1; 139.7; 146.6; 146.7; 159.6; 201.0. Найдено, m/z: 395.1755 [M+H]⁺. C₂₆H₂₃N₂O₂. Вычислено, m/z: 395.1754.

Рентгеноструктурное исследование соединений 1a и 4a. Кристаллы соединений **1a** и **4a**, пригодные для РСА, получены из растворов в смеси петролейного эфира с EtOAc медленным испарением растворителя при комнатной температуре. Рентгеноструктурное исследование проведено на приборе STOE STADIVARI PILATUS-100K, приобретенном в рамках программы

развития МГУ. Структуры определены прямыми методами. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXT и SHELXL-15.²³ Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных температурных параметров для соединений **1a** и **4a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1581845 и CCDC 1891023 соответственно).

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений **1e,f** и **4a-f**, данные РСА соединений **1a** и **4a**, анализ данных по относительной стереохимии полученных соединений **4a-f**, а также результаты квантово-химических расчетов геометрии соединения **4a** и его изомеров **4a'** и **4a''** методом HF/6-311G**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 18-13-00449).

Список литературы

- Tomilov, Y. V.; Menchikov, L. G.; Novikov, R. A.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 201. [*Успехи химии* **2018**, *87*, 201.]
- (a) *Isr. J. Chem.* **2016**, 6-7, Special Issue: Chemistry of Donor-Acceptor Cyclopropanes and Cyclobutanes. (b) Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5504. (c) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151.
- (a) Grover, H. K.; Emmett, M. R.; Kerr, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 655. (b) Novikov, R. A.; Tomilov, Y. V. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 1. (c) Di Grandi, M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5331. (d) Cavitt, M. A.; Phun, L. H.; France, S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 804. (e) Mel'nikov, M. Ya.; Budynina, E. M.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V. *Mendeleev Commun.* **2011**, *21*, 293.
- (a) Pagenkopf, B. L.; Vemula, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2561. (b) Kumar, I. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 16397. (c) Campbell, M. J.; Johnson, J. S.; Parsons, A. T.; Pohlhaus, P. D.; Sanders, S. D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6317.
- (a) Verma, K.; Banerjee, P. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3687. (b) Qian, S.; Xie, Z.; Liu, J.; Li, M.; Wang, S.; Luo, N.; Wang, C. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14768. (c) Zhang, J.; Jiang, H.; Zhu, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2924. (d) Villemson, E. V.; Budynina, E. M.; Ivanova, O. A.; Skvortsov, D. A.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Ya. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 62014. (e) Xiao, J.-A.; Li, J.; Xia, P.-Y.; Zhou, Z.-F.; Deng, Z.-X.; Xiang, H.-Y.; Chen, X.-Q.; Yang, H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11185. (f) Liu, C.; Zhou, L.; Huang, W.; Wang, M.; Gu, Y. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 563.
- (a) Gharpure, S. J.; Nanda, L. N. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 711. (b) Tang, P.; Qin, Y. *Synthesis* **2012**, 2969. (c) Wang, Z. *Synlett* **2012**, 2311. (d) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051. (e) O'Connor, N. R.; Wood, J. L.; Stolz, B. M. *Isr. J. Chem.* **2016**, *56*, 431.
- (a) Dey, R.; Kumar, P.; Banerjee, P. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5438. (b) Chagarovskiy, A. O.; Ivanova, O. A.; Shumsky, A. N.; Trushkov, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1220. [*Химия гетероцикл. соединений* **2017**, *53*, 1220.] (c) Gladow, D.; Reissig, H.-U. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1818. (d) Reichelt, I.; Reissig, H.-U. *Synthesis* **1984**, 786.
- (a) Sathishkannan, G.; Tamilarasan, V. J.; Srinivasan, K. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1400. (b) Xue, S.; Liu, J.; Qing, X.;

- Wang, C. *RSC Adv.* **2016**, 6, 67724. (c) Cao, W.; Zhang, H.; Chen, J.; Deng, H.; Shao, M.; Lei, L.; Qian, J.; Zhu, Y. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6670.
9. (a) Braun, J.; Ariens, M. I.; Matsuo, B. T.; de Vries, S.; van Wordragen, E. D. H.; Ellenbroek, B. D.; Vande Velde, C. M. L.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6611. (b) El-Kholy, I. E.-S.; Fuid-Alla, H. M.; Mishrikey, M. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 541. (c) Sasaki, T.; Eguchi, S.; Ohno, M.; Umemura, T. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4095.
10. (a) Salikov, R. F.; Trainov, K. P.; Belousova, I. K.; Belyy, A. Yu.; Fatkullina, Y. Sh.; Mulyukova, R. V.; Zainullina, L. F.; Vakhitova, Y. V.; Tomilov, Y. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 144, 211. (b) Salikov, R. F.; Trainov, K. P.; Levina, A. A.; Belousova, I. K.; Medvedev, M. G.; Tomilov, Y. V. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 790.
11. Ivanov, K. L.; Villemson, E. V.; Budynina, E. M.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Ya. *Chem.–Eur. J.* **2015**, 21, 4975.
12. (a) Toma, L.; Cignarella, G.; Barlocco, D.; Ronchetti, F. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1591. (b) Cignarella, G.; Barlocco, D.; Pinna, G. A.; Loriga, M.; Tofanetti, O.; Germini, M.; Sala, F. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2191. (c) Sircar, I.; Duell, B. L.; Cain, M. H.; Burke, S. E.; Bristol, J. A. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2142.
13. Masciocchi, D.; Gelain, A.; Porta, F.; Meneghetti, F.; Pedretti, A.; Celentano, G.; Barlocco, D.; Legnani, L.; Toma, L.; Kwon, B.-M.; Asai, A.; Villa, S. *MedChemComm* **2013**, 4, 1181.
14. (a) Niculescu-Duvaz, D.; Niculescu-Duvaz, I.; Suijkerbuijk, B. M. J. M.; Menard, D.; Zambon, A.; Nourry, A.; Davies, L.; Manne, H. A.; Friedlos, F.; Ogilvie, L.; Hedley, D.; Takle, A. K.; Wilson, D. M.; Pons, J.-F.; Coulter, T.; Kirk, R.; Cantarino, N.; Whittaker, S.; Marais, R.; Springer, C. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 6934. (b) Campagna, F.; Palluotto, F.; Carotti, A.; Casini, G.; Genchi, G. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1533. (c) Barlocco, D.; Bergomi, M.; Menta, E.; Palumbo, M.; Cignarella, G. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, 115, 25. (d) Bakewell, S. J.; Coates, W. J.; Comer, M. B.; Reeves, M. L.; Warrington, B. H. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, 25, 765. (e) Moos, W. H.; Humblet, C. C.; Sircar, I.; Rithner, C.; Weishaar, R. E.; Bristol, J. A.; McPhail, A. T. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1963.
15. (a) Carotti, A.; Catto, M.; Leonetti, F.; Campagna, F.; Soto-Otero, R.; Mendez-Alvarez, E.; Thull, U.; Testa, B.; Altomare, C. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 5364. (b) Novaroli, L.; Daina, A.; Favre, E.; Bravo, J.; Carotti, A.; Leonetti, F.; Catto, M.; Carrupt, P.-A.; Reist, M. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6264. (c) Frederick, R.; Dumont, W.; Ooms, F.; Aschenbach, L.; Van der Schyff, C. J.; Castagnoli, N.; Wouters, J.; Krief, A. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3743. (d) Altomare, C.; Cellamare, S.; Summo, L.; Catto, M.; Carotti, A.; Thull, U.; Carrupt, P.-A.; Testa, B.; Stoeckli-Evans, H. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3812.
16. Ivanova, O. A.; Chagarovskiy, A. O.; Shumsky, A. N.; Krasnobrov, V. D.; Levina, I. I.; Trushkov, I. V. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 543.
17. Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353.
18. Bastiansen, O.; Fritsch, F. N.; Hedberg, K. *Acta Crystallogr.* **1964**, 17, 538.
19. (a) Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Filippone, P.; Fringuelli, F.; Mantellini, F.; Matteucci, M.; Piematti, O.; Pizzo, F. *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 513. (b) Sucrow, W.; Ellermann, K.-H.; Flörke, U.; Haupt, H.-J. *Chem. Ber.* **1988**, 121, 2007. (c) Sommer, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 117. (d) Tomilov, Yu. V.; Platonov, D. N.; Averkiev, B. B.; Shulishov, E. V.; Nefedov, O. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, 52, 187. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2003**, 176.]
20. Qian, P.; Du, B.; Song, R.; Wu, X.; Mei, H.; Han, J.; Pan, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6546.
21. Nambu, H.; Fukumoto, M.; Hirota, W.; Ono, N.; Yakura, T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4312.
22. Rosenfeld, M. J.; Ravi Shankar, B. K.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2699.
23. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found Crystallogr.* **2015**, 71, 3.