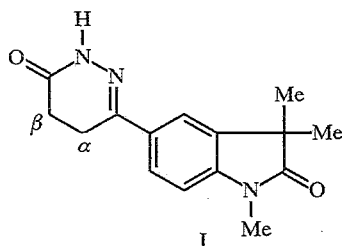


Т. В. Головки, Н. П. Соловьева, О. С. Анисимова,
В. Г. Граник

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ
И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ
6-(1,4,5,6-ТЕТРАГИДРО-6-ОКСОПИРИДАЗИНИЛ-3)-
2,3-ДИГИДРОИНДОЛИНОНА-2

Изучено ацилирование 1-этил-3-(N,N-диметил)аминометилен-1,2-дигидроиндолинона-2 янтарным ангидридом в присутствии хлористого алюминия. Методом спектроскопии ЯМР ^1H установлено, что ацилирование приводит к смеси 5- и 6-сукциноилпроизводных с преобладанием последнего (для обоих соединений характерно наличие *цис*- и *транс*-изомеров). Взаимодействием последнего с гидразингидратом получено гидразинометиленпроизводное индолинона-2, реакцией которого с различными карбонильными соединениями синтезирована серия гидразонов оксиндольного ряда, взаимодействие их с первичными аминами гладко приводит к переаминированию с образованием енаминов 1,6-дизамещенного индолинона-2.

Среди производных оксиндола обнаружено большое количество веществ, обладающих выраженной биологической активностью [1—3]. В частности, к этому ряду принадлежит нестероидный кардиотоник — индолидан (I), синтез которого основан на первоначальном ацилировании 3,3-диметил-оксиндола в положение 5 с последующим замыканием оксопиридазинильного кольца [4].



Недавно было установлено [5], что в отличие от оксиндола и 1-замещенных оксиндолов, нитрование которых протекает по положению 5, производные, имеющие енаминовый фрагмент в положении 3, подвергаются электрофильному замещению в положение 6 индольной молекулы.

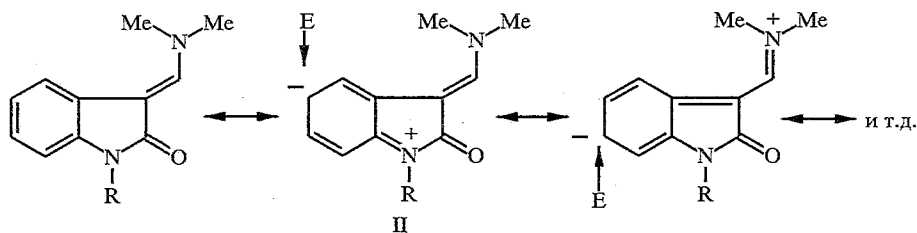
Исходя из рассмотренного выше литературного материала казалось интересным изучить возможность построения пиридазинильного заместителя на основе енаминовых производных оксиндола, выяснить вопрос о преимущественном месте ацилирования этих енаминов и разработать, следовательно, подход к синтезу новых гетариндолинонов-2, представляющих интерес для биологического изучения в качестве потенциальных кардиотоников.

В качестве исходного соединения в настоящей работе выбран полученный нами ранее [6] 1-этил-3-(N,N-диметил)аминометиленоксиндол (II). Ацилирование этого соединения янтарным ангидридом в присутствии хлористого алюминия привело к смеси 5- и 6-сукциноилпроизводных III и IV соответственно с преобладанием последнего. Из дихлорэтанового раствора удалось выделить основное вещество — индивидуальный 6-изомер IV с удовлетворительным выходом (табл. 1, 2, соединение А). Вещество, полученное из маточного дихлорэтанового раствора (табл. 2, соединение Б), является смесью 5- и 6-изомеров III, IV в соотношении 40 : 60%.

В спектре ЯМР ^1H основного выделенного соединения А наблюдается удвоение всех сигналов, что обусловлено существованием его в растворе в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров по связи $\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(3')}$ (табл. 2). В области сигналов ароматических протонов наряду с дублетами дублетов (7,58 и 7,56) присутствуют дублеты при 7,42 с КССВ $^4J_{\text{NH}} = 1,2$ Гц (J_m)* и 7,45 м. д. с КССВ $^4J_{\text{NH}} = 1,4$ Гц (J_m)* и дублеты при 7,44 с КССВ $^3J_{\text{NH}} = 8,4$ Гц (J_o)* и 7,50 м. д. с КССВ $^3J_{\text{NH}} = 8,4$ Гц (J_o)*, причем последние два вида сигналов (дублет J_m и дублет J_o) являются принципиальными при определении места ацилирования (в положении 5 или 6). Эксперимент по ядерному эффекту Оверхаузера (ЯЭО) показал, что облучение сигналов метиленовых протонов N-этильного заместителя (3,81 и 3,82 м. д.) приводит к увеличению интенсивности дублетов (J_m) при 7,42 и 7,45 м. д. на ~8% и 7,5% соответственно, в то время как интенсивность дублетов (J_o) при 7,44 и 7,50 м. д. остается без изменений. Это позволяет однозначно отнести дублеты (J_m) при 7,42 и 7,45 м. д. к протону в положении 7 индольного цикла, а сигналы при 7,44 и 7,50 м. д. — к протону 4-Н и, следовательно, однозначно решить вопрос о структуре основного продукта ацилирования как 6-ацилпроизводного IV. Следует отметить, что, судя по спектру ЯМР ^1H смеси Б, для 5-ацильного изомера III характерно слабополюное положение дублетов (J_m) протона 4-Н (8,02 и 8,00) и более сильнополюное положение дублетных сигналов (J_o) протона 7-Н (6,97 и 7,04 м. д.) по сравнению с аналогичными по характеру расщепления сигналами 6-изомера IV.

Как и в случае 6-изомера IV, 5-изомер III в растворе представлен также смесью двух геометрических изомеров. Соотношения *цис-транс*-изомеров** для рассматриваемых соединений приведены в табл. 1, а отнесения сигналов геометрических изомеров сделаны на основе закономерностей для величин химических сдвигов винильного протона и протона 4-Н, полученных нами ранее [6]***.

Таким образом, ацилирование 1-этил-3-(N,N-диметил)аминометил-оксиндола (II) не протекает столь однозначно в положение 6, как нитрование [5].



E = электрофил

Однако можно утверждать, что 6-ацилирование является доминирующим процессом. Рассмотрение структуры исходного енамина II, действительно, показывает возможность как 5-, так и 6-ацилирования, однако более слабый электронодонорный эффект ациламиногруппы по сравнению даже с удален-

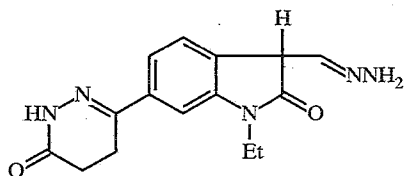
* Здесь и далее дублет с КССВ $^4J_{\text{NH}} \sim 1,2 \dots 1,4$ Гц обозначается как дублет (J_m), а дублет с КССВ $^3J_{\text{NH}} = 8,4$ Гц — дублет (J_o).

** В соответствии с данными работы [6] отнесение к *цис*- или *транс*-изомерам сделано на основании взаимного расположения винильного протона 3'-Н и карбонильной группы $\text{C}_{(2)}=\text{O}$.

*** Сравнение проведено со спектром соединения II в ДМСО- D_6 : *транс*-изомер 1,09 (3H, т, NCH_2CH_3); 3,72 (2H, к, NCH_2CH_3); 3,26; 3,65 (по 3H каждый, уш. с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 6,80...7,10 (3H, м, H аром.); 7,32 (1H, д, 4-Н); 7,59 м. д. (1H, с, 3'-Н). ЯЭО: облучение сигнала при 7,32 м. д. (4-Н) — увеличение интенсивности сигнала протона 3'-Н (7,59 м. д.) на 25%; облучение сигнала протона 3'-Н (7,59 м. д.) — увеличение интенсивности сигнала протона 4-Н (7,32 м. д.) на 13%; облучение сигналов протонов $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ — увеличение интенсивности сигнала протона 3'-Н (7,59 м. д.) на 20%; *цис*-изомер 1,10 (3H, т, NCH_2CH_3); 3,75 (2H, к, NCH_2CH_3); 3,29 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 6,80...7,10 (3H, м, H аром.); 7,42 (1H, д, 4-Н); 7,48 м. д. (1H, с, 3'-Н). ЯЭО: облучение сигнала $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ при 3,29 м. д. — увеличение интенсивности сигнала протона 4-Н (7,42 м. д.) на 20% и сигнала протона 3'-Н (7,48 м. д.) на 28%.

ной группой NR₂ обуславливает преимущественную электрофильную атаку по положению 6.

Реакция соединения IV с гидразингидратом протекает гладко, причем наблюдается не только замыкание пиридинового цикла, но и переаминирование с образованием гидразинометиленпроизводного V. Спектр ЯМР ¹H соединения V содержит в ароматической области уширенные сигналы протонов, что вызвано, по-видимому, обменными процессами. Для достижения термодинамического равновесия было проведено нагревание образца до 60 °С и далее — охлаждение. Судя по спектру, соединение V в растворе ДМСО-D₆ представлено двумя основными геометрическими изомерами — *транс*-изомером, стабилизированным внутримолекулярной водородной связью (~60%), и *цис*-изомером (~35%), причем, в согласии с работой [6], для *транс*-изомера сигнал винильного протона 3'-H наблюдается в существенно более слабом поле ($\Delta\delta_{\text{транс-цис}}$ 0,42 м. д.), а сигнал 4-H — в более сильном ($\Delta\delta_{\text{транс-цис}}$ -0,26 м. д.). Интересно, что в спектре присутствует гидразонная форма (~5%), которая характеризуется двумя дублетами при 5,70 и 6,90 м. д. ($^3J_{\text{HH}}$ ~ 8 Гц), относящимися к протонам 3-H и CH=N (данные спектров ЯМР ¹H для изомерной смеси V, см. табл. 3). Полученное соединение V легко вступает во взаимодействие с различными карбонильными соединениями с образованием гидразонов VIa—д.



Исследование спектров ЯМР ¹H гидразонов VIa—д показывает, что во всех случаях преобладающим изомером является *транс*-изомер, стабилизированный внутримолекулярной водородной связью (табл. 3). Следует отметить, что для соединений VIa,б сигналы ароматических протонов *транс*-изомеров достаточно узкие, с четкой мультиплетностью, в то время как аналогичные сигналы *цис*-изомеров сильно уширены, что приводит к сглаживанию мультиплетности сигналов. Это относится к винильным протонам 3'-H и =CH—Ar и к ароматическим протонам 4-H и 5-H. Съемка спектров растворов при повышенной температуре привела к существенному сужению сигналов, что позволило осуществить их надежное отнесение. Спектры охлажденных образцов идентичны первоначальным спектрам. Из данного факта следует, что уширение сигналов стерически затрудненных *цис*-изомеров вызвано затруднением «вращения» относительно связей C=N и N—N-, которое ускоряется при повышении температуры исследуемых растворов. Данные спектров ЯМР ¹H гидразонов VI приведены в табл. 2.

В заключение настоящей работы: установлена возможность перехода от гидразинометиленпроизводных к аминометиленпроизводным. Взаимодействие гидразонов VIв,д с первичными аминами гладко приводит к переаминированию с образованием енаминов VIIa,б. Спектральные данные для этих соединений (табл. 3) отвечают указанным выше закономерностям.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Unity-400 фирмы Varian в ДМСО-D₆. Внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры сняты на приборе SSQ-710 Finnigan-MAT при непосредственном вводе образца в источник ионов (ионизирующее напряжение 70 эВ, температура ионизационной камеры 150 °С). Температура плавления определена на нагревательном столике Voetius.

Ацилирование 1-этил-3-(N,N-диметил)аминометилен-2,3-дигидроиндолина-2. К смеси 4,97 г (0,032 моль) соединения II и 3,85 г (0,0385 моль) янтарного ангидрида в 115 мл дихлорэтана

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Тпл, °С	Растворитель для перекристаллизации	Выход, %
		С	Н	N	H ₂ O			
IV	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄	<u>64,51</u> 64,54	<u>6,81</u> 6,37	<u>9,03</u> 8,86		239...242 (разл.)	ДМФА—пропанол-2, 1 : 1,5	44
V	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₂ · 0,5 <i>i</i> -C ₃ H ₇ OH	<u>59,97</u> 60,17	<u>6,33</u> 6,43	<u>21,23</u> 21,26		195...200 (разл.)	Пропанол-2	76
VIa	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₂ · 0,5 <i>i</i> -C ₃ H ₇ OH	<u>67,53</u> 67,61	<u>5,71</u> 6,04	<u>17,18</u> 16,77		245...248	Пропанол-2	40*
VIб	C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₃	<u>66,17</u> 66,17	<u>5,51</u> 5,55	<u>16,74</u> 16,78		266...267	ДМФА	99
VIв	C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₂	<u>68,60</u> 68,81	<u>5,82</u> 5,77	<u>17,50</u> 17,45		275...276	ДМФА	98
VIг	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₂ · 0,5 ДМФА	<u>64,26</u> 64,23	<u>6,62</u> 6,64	<u>19,13</u> 19,16		263...264	ДМФА—пропанол-2, 1 : 1	89
VIд	C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₂	<u>66,30</u> 66,47	<u>6,65</u> 6,64	<u>18,48</u> 18,46		242...244	Метанол	95
VIе	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₂	<u>66,09</u> 66,12	<u>7,09</u> 7,13	<u>18,35</u> 18,36		228...230	Метанол	79
VIж	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₃ · 0,5 H ₂ O	<u>64,14</u> 64,06	<u>5,75</u> 5,38	<u>17,26</u> 16,98	<u>1,72</u> 2,18	309...313	65% водный ДМФА	97
VIз	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O ₂	<u>64,97</u> 65,37	<u>6,89</u> 6,86	<u>19,07</u> 19,06		254...255	Метанол	70
VIи	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₃	<u>65,53</u> 65,49	<u>5,66</u> 5,25	<u>16,92</u> 17,36		273...275	50% водный ДМФА	99
VIк	C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₄ · 0,25 H ₂ O	<u>62,89</u> 63,07	<u>5,69</u> 5,41	<u>16,19</u> 15,99	<u>1,13</u> 1,03	>275	50% водный ДМФА	96
VIл* ²	C ₂₂ H ₂₀ N ₅ O ₂ Br · 0,5 H ₂ O	<u>55,46</u> 55,58	<u>4,16</u> 4,45	<u>14,58</u> 14,73	<u>1,46</u> 1,89	263...267	80% водный ДМФА	99
VIа	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂	<u>70,53</u> 70,57	<u>6,05</u> 5,92	<u>14,76</u> 14,96		212,5...214,5	Пропанол-2	75
VIб	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂	<u>70,65</u> 71,11	<u>6,13</u> 6,23	<u>14,86</u> 14,42		189...190	Ацетонитрил	88

* Выход 82% с учетом VIа, полученного упариванием маточного раствора.

*² Найдено, %: Br 17,28. Вычислено, %: Br 16,81.

Данные спектров ЯМР ^1H продуктов ацилирования 3-(N,N-диметил)аминометилен-2,3-дигидроиндолинона-2 (А, Б)

Соединение	Тип изомера	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц)							Содержание изомеров, %	
		3'-H	4-H	5-H	6-H	7-H	NEt	COONCH ₂ CH ₂ CO-		NMe ₂
А	IV-транс	7,82 с	7,44 д $^3J_{45} = 8,4$	7,58 д. д	—	7,42 д $^4J_{57} = 1,2$	1,13 т (CH ₃) 3,81 к (CH ₂)	3,23 (α -CH ₂) т 2,56 (β -CH ₂) т ~12,10 (COOH)	3,33 с	70
	IV-цис	7,65 с	7,50 д $^3J_{45} = 8,4$	7,56 д. д	—	7,45 д $^4J_{57} = 1,4$	1,14 т (CH ₃) 3,82 к (CH ₂)	3,23 (α -CH ₂) т 2,57 (β -CH ₂) т ~8,50 (COOH)	3,36 с	30
Б	$\Delta\delta$ транс-цис	0,17	-0,06						3,33 с	40
	IV-транс	7,82 с	7,43 д	7,58 д. д	—	7,42 д	*	*	3,36 с	20
	IV-цис	7,65 с	7,49 д	7,55 д. д	—	7,45 д				
	$\Delta\delta$ транс-цис	0,17	-0,06							
	III-транс	7,85 с	8,02 д $^4J_{46} = 1,6$	—	7,64 д. д	6,97 д $^3J_{67} = 8,2$	*	*	* ²	29
	III-цис	7,59 с	8,00 д $^4J_{46} = 1,6$	—	7,73 д. д	7,04 д $^3J_{6,7} = 8,3$			3,32 с	11
	$\Delta\delta$ транс-цис	0,26	0,02							

* Для смеси Б протоны групп NCH₂CH₃, α -CH₂ и β -CH₂ всех форм образуют мультиплеты при ~1,15 (NCH₂CH₃), ~3,20 (N-CH₂CH₃), ~2,70 (β -CH₂) и ~3,20 м. д. (α -CH₂).

*² Сигнал N(CH₃)₂ маскируется либо сигналами других групп N(CH₃)₂, либо интенсивным сигналом H₂O (δ 3,38).

Данные спектров ЯМР ^1H соединений V, VIa—д, VIa,б

Соединение	Тип изомера	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц)							Содержание изомеров, %
		3'-H	4-H	5-H	7-H	NEt	пиридазиновый фрагмент	R,R ¹	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
V*	транс	8,00 с	7,42 д $^3J_{45} = 8,0$	7,29 д. д	7,33 д $^4J_{57} = 1,2$	1,14 т (CH ₃) 3,79 к (CH ₂)	2,42 т (β -CH ₂) 2,96 т (α -CH ₂) 10,79 с (NH)	5,30 уш. сигн. (NH ₂); 9,30 уш. с (NH)	60* ²
	цис	7,58 с	7,68 д $^3J_{45} = 8,0$	7,36 д. д	~7,30	1,13 т (CH ₃) 3,78 к (CH ₂)	2,43 т (β -CH ₂) 2,97 т (α -CH ₂) 10,82 с (NH)	5,30 (NH ₂); 9,80 уш. с (NH)	35
	$\Delta\delta$	0,42	-0,26						
VIa*	транс	8,45 уш. с (взаим. с NH)	7,60 д $^3J_{45} = 8,4$	7,34 д. д	7,38 д $^4J_{57} = 1,2$	1,19 т (CH ₃) 3,85 к (CH ₂)	2,44 т (β -CH ₂) 2,97 т (α -CH ₂) 10,57 с (NH)	8,45 с (=CH); 11,57 уш. сигн. (NH); 7,38...7,48 м (m,m,p-CH'аром.); 7,66...7,70 (o,o'-CH'аром.)	67
	цис	7,92 уш. сигн.	7,86 уш. д	7,41 д. д $^3J_{45} = 8,2$	7,35 д $^4J_{57} = 1,1$	1,16 т (CH ₃) 3,80 к (CH ₂)	2,46 т (β -CH ₂) 3,00 т (α -CH ₂) 10,58 с (NH)	8,50 уш. с (=CH); 7,38...7,8 м (CH'аром.); 7,70...7,74 уш. м (CH'аром.); 11,70 уш. д (NH); $^3J_{\text{NH}^3\text{H}} = 12$	33
	$\Delta\delta$	0,53	-0,26						
VIб	транс	8,44 уш. д $^3J_{\text{NH}} \sim 12$	7,58 д $^3J_{45} = 7,6$	7,34 д. д	7,38 д $^4J_{57} = 1,2$	1,19 т (CH ₃) 3,84 к (CH ₂)	2,43 т (β -CH ₂) 2,97 т (α -CH ₂)	8,38 с (=CH); 3,80 с (OCH ₃); 6,99...7,05 м (m,m'-CH'аром.); 7,60...7,64 м (o,o'-CH'аром.); 11,70 уш. д (NH)	65
	цис	7,85 уш. сигн.	7,90 уш. д	7,40 уш. д	~7,36 уш. с	1,17 т (CH ₃) 3,82 к (CH ₂)	2,46 т (β -CH ₂) 3,00 т (α -CH ₂) 10,90 с (NH)	8,44 с (=CH); 3,81 с (OCH ₃); 6,99...7,05 м (m,m'-CH'аром.); 7,64...7,69 м (o,o'-CH'аром.); 11,27 уш. д (NH); $^3J_{\text{NH}^3} = 12$	35
	$\Delta\delta$	0,59	-0,32						

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
VIв	транс	8,63 д $^3J_{3H} = 8,8$	7,63 д $^3J_{45} = 8,0$	7,38 д. д	7,43 д $^4J_{57} = 1,6$	1,20 т (CH ₃) 3,88 к (CH ₂)	2,44 т (β-CH ₂) 2,98 т (α-CH ₂) 10,85 с (NH)	2,35 с (CH ₃); 11,90 д (NH); 7,42...7,48 м (m,m',p-CH ₂ аром.); 7,82...7,86 м (o,o'-CH ₂ аром.)	>~95
	цис* ³			~7,32 сильно уш. сигн.		1,16 т (CH ₃) 3,80 к (CH ₂)			<~5
VIг	транс	8,47 д $^3J_{3NH} = 8,0$	7,55 д $^3J_{45} = 8,0$	7,35 д. д	7,39 д $^4J_{57} = 1,2$	1,18 т (CH ₃) 3,86 к (CH ₂)	2,43 т (β-CH ₂) 2,97 т (α-CH ₂) 10,83 с (NH)	1,63...1,88 м (2-CH ₂); 2,34 м (2-CH ₂); 11,37 уш. д (NH)	>~95
	цис* ³			~7,30 сильно уш. сигн.		1,15 (CH ₃) 3,80 (CH ₂)			<~5
VIд	транс	8,50 д $^3J_{3NH} = 9,0$	7,54 д $^3J_{45} = 7,8$	7,35 д. д	7,40 д $^4J_{57} = 1,2$	1,17 т (CH ₃) 3,85 к (CH ₂)	2,43 т (β-CH ₂) 2,97 т (α-CH ₂) 10,84 с (NH)	1,54...1,74 м (3-CH ₂); 2,32 т (CH ₂); 2,39 т (CH ₂); 11,80 д (NH)	>~92
	цис* ³			~7,30 сильно уш. сигн.		1,15 т (CH ₃) 3,79 к (CH ₂)			<~8
VIа	транс	8,14 д $^3J_{3NH} = 13,5$		7,25...7,41 м* ⁴		1,15 т (CH ₃) 3,80 к (CH ₂)	2,43 т (β-CH ₂) 2,96 т (α-CH ₂) 10,80 с (NH)	4,59 д (CH ₂); $^3J_{2NH} = 6,2, 9,18$ м (NH); 7,25...7,41 м* ⁴	100
VIIб	транс	7,97 д $^3J_{3NH} = 13,6$		7,17...7,35 м* ⁴		1,15 т (CH ₃) 3,80 к (CH ₂)	2,42 т (β-CH ₂) 2,95 т (α-CH ₂) 10,80 с (NH)	2,91 т (CH ₂ Ph); 3,62 к (NHCH ₂); 8,91 м (NH); 7,17...7,35 м (Ph)* ⁴	77
	цис	7,49 д $^3J_{3NH} = 14,1$	7,70 д $^3J_{45} = 7,6$	7,17...7,35 м		1,11 т (CH ₃) 3,75 к (CH ₂)	2,44 т (β-CH ₂) 2,96 т (α-CH ₂) 10,85 с (NH)	~2,95 (CH ₂ Ph); ~3,60 (NHCH ₂); 7,89 м (NH); 7,17...7,35 м (Ph)	23
	Δδ	0,48	>-0,35						

* Для указанных соединений в спектрах наблюдаются сигналы i-P гОН.

*² Для VII наблюдается гидразонная форма (5%), характеризующаяся дублетами при 5,70 (3'-H) и 6,90 м. д. (CH=N) с КССВ $^3J_{3'} = CH = 8$ Гц.*³ Малая интенсивность сигналов цис-изомеров и их значительное уширение не позволили надежно определить все величины химических сдвигов протонов данного изомера.*⁴ Ароматические протоны 4-Н, 5-Н, 7-Н и протоны фенильного цикла образуют мультиплет в интервале 7,2...7,4 м. д. интенсивностью 8Н.

при температуре 2...5 °С добавляют порциями 9,2 г (0,069 моль) растертого $AlCl_3$. Реакционную массу перемешивают 1 ч при 5 °С, затем нагревают при 50...55 °С 1 ч. Реакционную массу приливают к смеси колотого льда и 11,5 мл конц. HCl . Отфильтровывают 0,7 г смеси 7% 5-изомера III и 93% 6-изомера IV (по данным спектра ЯМР 1H). Дихлорэтан отделяют, сушат Na_2SO_4 и охлаждают, отфильтровывают 1,77 г соединения IV (A). Фильтрат упаривают, остаток растирают с гексаном, затем с этилацетатом, отфильтровывают 1,23 г вещества Б (смесь соединений III и IV, см. табл. 1). Масс-спектр соединения IV, m/z ($I_{отн}$, %): 316 M^+ (100), 301 $[M-CH_3]^+$ (32), 288 $[M-CO]^+$ (12), 272 $[M-NMe_2]^+$ (21), 269 $[M-N-COOH]^+$ (49), 243 $[M-C_2H_4COOH]^+$ (59), 214 $[M-C_2H_4COOH-C_2H_5]^+$ (36), 199 $[M-C_2H_4COOH-NMe_2]^+$ (19), 176 $[M-C_2H_4COOH-C_4H_5N]^+$ (19), 105 $[PhCO]^+$ (12).

1-Этил-6-(1,4,5,6-тетрагидро-6-оксопиридазинил-3)-2,3-дигидроиндолин-2-он]-3-метиленидгидразин (V). Смесь 1,9 г (6 ммоль) соединения IV, 0,88 г (17,6 ммоль) гидразингидрата и 50 мл пропанола-2 кипятят 2 ч, охлаждают до 3...5 °С и отфильтровывают соединение V. Масс-спектр: 299 M^+ (13), 284 $[M-CH_3]^+$ (27), 269 $[M-N_2H_2]^+$ (25), 257 $[M-COCH_2]^+$ (100), 242 $[M-CH_2CONH]^+$ (10), 84 $[CH_2=CHCON=NH]^+$ (51).

1-Этил-6-(1,4,5,6-тетрагидро-6-оксопиридазинил-3)-1,2-дигидроиндолин-2-он]-3-метиленидгидразоны VI (общая методика). Смесь 0,01 моль соединения V и 0,015 моль (для соединений VIa—в,д—к) или 0,013 моль (для соединения VIг) или 0,0133 моль (для соединения VIл) соответствующего соединения VIII и 150 мл пропанола-2 перемешивают при комнатной температуре или при 60 °С (для соединения VIз) или при кипячении (для соединения VIв) в течение 1...6 ч. Реакционную массу охлаждают, отфильтровывают гидразоны VIa—л. Упариванием маточного раствора получают дополнительное количество соединений VIa—л. Масс-спектр соединения VIa: 387 M^+ (100), 283 $[M-NCHPh]^+$ (18), 268 $[M-NH-N=CHPh]^+$ (8), 256 $[M-NCHPh-HCN]^+$ (10), 211 $[M-NCHPh-NH_2COC_2H_4]^+$ (12), 104 $[N=CHPh]^+$ (24), 77 $[Ph]^+$ (60).

1-Этил-3-бензиламинометил-6-(1,4,5,6-тетрагидро-6-оксопиридазинил-3)-1,2-дигидроиндолин-2-он (VIIa). Смесь 0,5 г (1,25 ммоль) соединения VIв и 4,91 г (5 мл, 45,9 ммоль) бензиламина нагревают 1,5 ч при 95...100 °С с насадкой Дина—Старка. Реакционную массу охлаждают, растирают с эфиром, затем с этилацетатом, получают соединение VIIa. Масс-спектр: 374 M^+ (82), 357 $[M-OH]^+$ (16), 345 $[M-N-CO]^+$ (16), 283 $[M-CH_2Ph]^+$ (18), 270 $[M-N=CHPh]^+$ (20), 256 $[M-CHPh-HCN]^+$ (17), 211 $[M-CH_2Ph-NH_2COC_2H_4]^+$ (10), 91 $[CH_2Ph]^+$ (100).

1-Этил-3-(β-фенил)этиламинометил-6-(1,4,5,6-тетрагидро-6-оксопиридазинил-3)-1,2-дигидроиндолин-2-он (VIIб). Смесь 0,4 г (1,05 ммоль) соединения VIд и 2,7 г (22,3 ммоль) фенилэтиламина нагревают 2 ч при 95...100 °С с насадкой Дина—Старка. Реакционную массу промывают гектаном, затем эфиром, получают соединение VIIб. Масс-спектр: 388 M^+ (40), 297 $[M-CH_2Ph]^+$ (100), 267 $[M-NH_2(CH_2)_2Ph]^+$ (7), 226 $[M-CH_2Ph-NHCO_2C_2H_4]^+$ (8), 105 $[PhC_2H_4]^+$ (7), 91 $[CH_2Ph]^+$ (23).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 97-03-33066а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Drugs of the Future / Ed. J. R. Prous. — 1991. — Vol. 16. — P. 781.
2. Предводителева Г. С., Карцева Т. В., Олешко О. Н., Шведов В. И., Слюбаев Р. Д., Шварц Г. Я., Алексеева Л. М., Анисимова О. С., Чистяков В. В., Шейнкер Ю. Н. // Хим.-фарм. журн. — 1987. — Т. 21, № 4. — С. 441.
3. Головкин Т. В., Микерова Н. И., Алексеева Л. М., Богданова Г. А., Паришин В. А., Аснина В. В., Паримбетова Р. Б., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1994. — Т. 28, № 4. — С. 22.
4. Roberston D. W., Krushinski J. H., Beedle E. E., Wyss V., Don Pollok G., Wilson H., Kauffman r. F., Scott Hayes J. // J. Med. Chem. — 1986. — Vol. 29. — P. 1832.
5. Исакович И. П., Рябова С. Ю., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1995. — Т. 29, № 12. — С. 44.
6. Головкин Т. В., Соловьева Н. П., Богданова Г. А., Шейнкер Ю. Н., Граник В. Г. // ХГС. — 1991. — № 9. — С. 1190.

Государственный научный центр РФ
«НИОПИК», Москва 103787, Россия

Поступило в редакцию 10.06.98

ЦХЛС-ВНИХФИ, Москва 119815, Россия