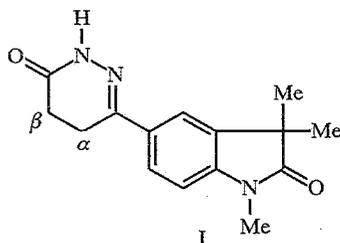


Т. В. Головки, Н. П. Соловьева, О. С. Анисимова,  
В. Г. Граник

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  $^1\text{H}$  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 гидразинометиленипроизводное индолинона-2, реакцией которого с различными карбонильными соединениями синтезирована серия гидразонов оксидольного ряда, взаимодействие их с первичными аминами гладко приводит к переаминированию с образованием енаминов 1,6-дизамещенного индолинона-2.

Среди производных оксидола 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-оксидола в положение 5 с последующим замыканием оксопиридазинильного кольца [4].



Недавно было установлено [5], что в отличие от оксидола и 1-замещенных оксидолов, 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 оксидола, 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.

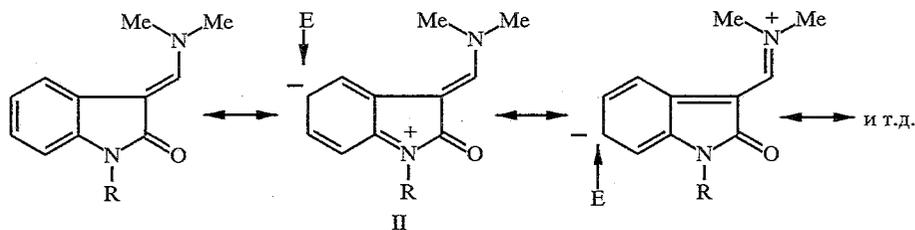
В качестве исходного соединения в настоящей работе выбран полученный нами ранее [6] 1-этил-3-(N,N-диметил)аминометиленоксидол (II). Ацилирование этого соединения янтарным ангидридом в присутствии хлористого алюминия привело к смеси 5- и 6-сукциноилпроизводных III и IV соответственно с преобладанием последнего. 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  $^1\text{H}$  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  $^1\text{H}$  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-

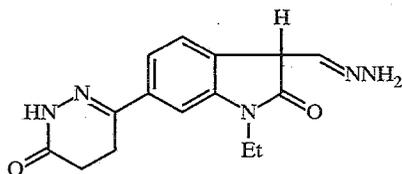
\* Здесь и далее дублет с КССВ  $^4J_{\text{NH}} \sim 1,2 \dots 1,4$  Гц обозначается как дублет ( $J_m$ ), а дублет с КССВ  $^3J_{\text{NH}} = 8,4$  Гц — дублет ( $J_o$ ).

\*\* 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- $\text{D}_6$ : *транс*-изомер 1,09 (3H, т,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,72 (2H, к,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 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,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,75 (2H, к,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ); 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 NR<sub>2</sub> обуславливает преимущественную электрофильную атаку по положению 6.

Реакция соединения IV с гидразингидратом протекает гладко, причем наблюдается не только замыкание пиридазинового цикла, но и переаминирование с образованием гидразинометиленпроизводного V. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H 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-D<sub>6</sub> 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 СН=N (данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H 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 <sup>1</sup>H 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 <sup>1</sup>H 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 <sup>1</sup>H записаны на спектрометре Unity-400 фирмы Varian в ДМСО-D<sub>6</sub>. 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-дигидроиндолинона-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	О	H <sub>2</sub> O			
IV	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<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 <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> · 0,5 <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> 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 <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> · 0,5 <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> 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 <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	<u>66,17</u> 66,17	<u>5,51</u> 5,55	<u>16,74</u> 16,78		266...267	ДМФА	99
VIв	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	<u>68,60</u> 68,81	<u>5,82</u> 5,77	<u>17,50</u> 17,45		275...276	ДМФА	98
VIг	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> · 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 <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	<u>66,30</u> 66,47	<u>6,65</u> 6,64	<u>18,48</u> 18,46		242...244	Метанол	95
VIе	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	<u>66,09</u> 66,12	<u>7,09</u> 7,13	<u>18,35</u> 18,36		228...230	Метанол	79
VIж	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> · 0,5 H <sub>2</sub> 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 <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	<u>64,97</u> 65,37	<u>6,89</u> 6,86	<u>19,07</u> 19,06		254...255	Метанол	70
VIи	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	<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 <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> · 0,25 H <sub>2</sub> 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* <sup>2</sup>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Br · 0,5 H <sub>2</sub> 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 <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<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 <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<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.

\*<sup>2</sup> Найдено, %: Br 17,28. Вычислено, %: Br 16,81.

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

Соединение	Тип изомера	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. (J, Гц)							Содержание изомеров, %	
		3'-H	4-H	5-H	6-H	7-H	NEt	COONCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-		NMe <sub>2</sub>
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 <sub>3</sub> ) 3,81 к (CH <sub>2</sub> )	3,23 ( $\alpha$ -CH <sub>2</sub> ) т 2,56 ( $\beta$ -CH <sub>2</sub> ) 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 <sub>3</sub> ) 3,82 к (CH <sub>2</sub> )	3,23 ( $\alpha$ -CH <sub>2</sub> ) т 2,57 ( $\beta$ -CH <sub>2</sub> ) 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 $^3J_{67} = 8,2$	*	*	* <sup>2</sup>	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 NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub> и  $\beta$ -CH<sub>2</sub> всех форм образуют мультиплеты при ~1,15 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), ~3,20 (N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), ~2,70 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub>) и ~3,20 м. д. ( $\alpha$ -CH<sub>2</sub>).

\*<sup>2</sup> Сигнал N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> маскируется либо сигналами других групп N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, либо интенсивным сигналом H<sub>2</sub>O ( $\delta$  3,38).

Данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединений V, VIa—д, VIa,б

Соединение	Тип изомера	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. (J, Гц)							Содержание изомеров, %
		3'-H	4-H	5-H	7-H	NEt	пиридазиновый фрагмент	R,R <sup>1</sup>	
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 <sub>3</sub> ) 3,79 к (CH <sub>2</sub> )	2,42 т ( $\beta$ -CH <sub>2</sub> ) 2,96 т ( $\alpha$ -CH <sub>2</sub> ) 10,79 с (NH)	5,30 уш. сигн. (NH <sub>2</sub> ); 9,30 уш. с (NH)	60* <sup>2</sup>
	цис	7,58 с	7,68 д $^3J_{45} = 8,0$	7,36 д. д	~7,30	1,13 т (CH <sub>3</sub> ) 3,78 к (CH <sub>2</sub> )	2,43 т ( $\beta$ -CH <sub>2</sub> ) 2,97 т ( $\alpha$ -CH <sub>2</sub> ) 10,82 с (NH)	5,30 (NH <sub>2</sub> ); 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 <sub>3</sub> ) 3,85 к (CH <sub>2</sub> )	2,44 т ( $\beta$ -CH <sub>2</sub> ) 2,97 т ( $\alpha$ -CH <sub>2</sub> ) 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 <sub>3</sub> ) 3,80 к (CH <sub>2</sub> )	2,46 т ( $\beta$ -CH <sub>2</sub> ) 3,00 т ( $\alpha$ -CH <sub>2</sub> ) 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 $^3J_{3'\text{NH}} \sim 12$	7,58 д $^3J_{45} = 7,6$	7,34 д. д	7,38 д $^4J_{57} = 1,2$	1,19 т (CH <sub>3</sub> ) 3,84 к (CH <sub>2</sub> )	2,43 т ( $\beta$ -CH <sub>2</sub> ) 2,97 т ( $\alpha$ -CH <sub>2</sub> )	8,38 с (=CH); 3,80 с (OCH <sub>3</sub> ); 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 <sub>3</sub> ) 3,82 к (CH <sub>2</sub> )	2,46 т ( $\beta$ -CH <sub>2</sub> ) 3,00 т ( $\alpha$ -CH <sub>2</sub> ) 10,90 с (NH)	8,44 с (=CH); 3,81 с (OCH <sub>3</sub> ); 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 <sub>3</sub> ) 3,88 к (CH <sub>2</sub> )	2,44 т (β-CH <sub>2</sub> ) 2,98 т (α-CH <sub>2</sub> ) 10,85 с (NH)	2,35 с (CH <sub>3</sub> ); 11,90 д (NH); 7,42...7,48 м (m,m',p-CH <sub>2</sub> аром.); 7,82...7,86 м (o,o'-CH <sub>2</sub> аром.)	>~95
	цис* <sup>3</sup>			~7,32 сильно уш. сигн.		1,16 т (CH <sub>3</sub> ) 3,80 к (CH <sub>2</sub> )			<~5
VIг	транс	8,47 д $^3J_{3'NH} = 8,0$	7,55 д $^3J_{45} = 8,0$	7,35 д. д	7,39 д $^4J_{57} = 1,2$	1,18 т (CH <sub>3</sub> ) 3,86 к (CH <sub>2</sub> )	2,43 т (β-CH <sub>2</sub> ) 2,97 т (α-CH <sub>2</sub> ) 10,83 с (NH)	1,63...1,88 м (2-CH <sub>2</sub> ); 2,34 м (2-CH <sub>2</sub> ); 11,37 уш. д (NH)	>~95
	цис* <sup>3</sup>			~7,30 сильно уш. сигн.		1,15 (CH <sub>3</sub> ) 3,80 (CH <sub>2</sub> )			<~5
VIд	транс	8,50 д $^3J_{3'NH} = 9,0$	7,54 д $^3J_{45} = 7,8$	7,35 д. д	7,40 д $^4J_{57} = 1,2$	1,17 т (CH <sub>3</sub> ) 3,85 к (CH <sub>2</sub> )	2,43 т (β-CH <sub>2</sub> ) 2,97 т (α-CH <sub>2</sub> ) 10,84 с (NH)	1,54...1,74 м (3-CH <sub>2</sub> ); 2,32 т (CH <sub>2</sub> ); 2,39 т (CH <sub>2</sub> ); 11,80 д (NH)	>~92
	цис* <sup>3</sup>			~7,30 сильно уш. сигн.		1,15 т (CH <sub>3</sub> ) 3,79 к (CH <sub>2</sub> )			<~8
VIа	транс	8,14 д $^3J_{3'NH} = 13,5$		7,25...7,41 м* <sup>4</sup>		1,15 т (CH <sub>3</sub> ) 3,80 к (CH <sub>2</sub> )	2,43 т (β-CH <sub>2</sub> ) 2,96 т (α-CH <sub>2</sub> ) 10,80 с (NH)	4,59 д (CH <sub>2</sub> ); $^3J_{2NH} = 6,2, 9,18$ м (NH); 7,25...7,41 м* <sup>4</sup>	100
VIIб	транс	7,97 д $^3J_{3'NH} = 13,6$		7,17...7,35 м* <sup>4</sup>		1,15 т (CH <sub>3</sub> ) 3,80 к (CH <sub>2</sub> )	2,42 т (β-CH <sub>2</sub> ) 2,95 т (α-CH <sub>2</sub> ) 10,80 с (NH)	2,91 т (CH <sub>2</sub> Ph); 3,62 к (NHCH <sub>2</sub> ); 8,91 м (NH); 7,17...7,35 м (Ph)* <sup>4</sup>	77
	цис	7,49 д $^3J_{3'NH} = 14,1$	7,70 д $^3J_{45} = 7,6$	7,17...7,35 м		1,11 т (CH <sub>3</sub> ) 3,75 к (CH <sub>2</sub> )	2,44 т (β-CH <sub>2</sub> ) 2,96 т (α-CH <sub>2</sub> ) 10,85 с (NH)	~2,95 (CH <sub>2</sub> Ph); ~3,60 (NHCH <sub>2</sub> ); 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.\*<sup>2</sup> Для VII наблюдается гидразонная форма (5%), характеризующаяся дублетами при 5,70 (3'-H) и 6,90 м. д. (CH=N) с КССВ  $^3J_{3'CH} = CH = 8$  Гц.\*<sup>3</sup> Малая интенсивность сигналов цис-изомеров и их значительное уширение не позволили надежно определить все величины химических сдвигов протонов данного изомера.\*<sup>4</sup> 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  $\text{AlCl}_3$ . 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.  $\text{HCl}$ . Отфильтровывают 0,7 г смеси 7% 5-изомера III и 93% 6-изомера IV (по данным спектра ЯМР  $^1\text{H}$ ). Дихлорэтан отделяют, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 316  $\text{M}^+$  (100), 301  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$  (32), 288  $[\text{M}-\text{CO}]^+$  (12), 272  $[\text{M}-\text{NMe}_2]^+$  (21), 269  $[\text{M}-\text{H}-\text{COOH}]^+$  (49), 243  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{COOH}]^+$  (59), 214  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{COOH}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$  (36), 199  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{COOH}-\text{NMe}_2]^+$  (19), 176  $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{COOH}-\text{C}_4\text{H}_5\text{N}]^+$  (19), 105  $[\text{PhCO}]^+$  (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  $\text{M}^+$  (13), 284  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$  (27), 269  $[\text{M}-\text{N}_2\text{H}_2]^+$  (25), 257  $[\text{M}-\text{COCH}_2]^+$  (100), 242  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CONH}]^+$  (10), 84  $[\text{CH}_2=\text{CHCON}=\text{NH}]^+$  (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  $\text{M}^+$  (100), 283  $[\text{M}-\text{NCHPh}]^+$  (18), 268  $[\text{M}-\text{NH}-\text{N}=\text{CHPh}]^+$  (8), 256  $[\text{M}-\text{NCHPh}-\text{HCN}]^+$  (10), 211  $[\text{M}-\text{NCHPh}-\text{NH}_2\text{COC}_2\text{H}_4]^+$  (12), 104  $[\text{N}=\text{CHPh}]^+$  (24), 77  $[\text{Ph}^+]^+$  (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  $\text{M}^+$  (82), 357  $[\text{M}-\text{OH}]^+$  (16), 345  $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}]^+$  (16), 283  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph}]^+$  (18), 270  $[\text{M}-\text{N}=\text{CHPh}]^+$  (20), 256  $[\text{M}-\text{CHPh}-\text{HCN}]^+$  (17), 211  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph}-\text{NH}_2\text{COC}_2\text{H}_4]^+$  (10), 91  $[\text{CH}_2\text{Ph}]^+$  (100).

**1-Этил-3-(β-фенил)этиламинометил-6-(1,4,5,6-тетрагидро-6-оксопиридазинил-3)-1,2-дигидроиндолин-2-он (VIIIб).** 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 VIIIб. Масс-спектр: 388  $\text{M}^+$  (40), 297  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph}]^+$  (100), 267  $[\text{M}-\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{Ph}]^+$  (7), 226  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph}-\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_4]^+$  (8), 105  $[\text{PhC}_2\text{H}_4]^+$  (7), 91  $[\text{CH}_2\text{Ph}]^+$  (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. Головки 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. Головки 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