

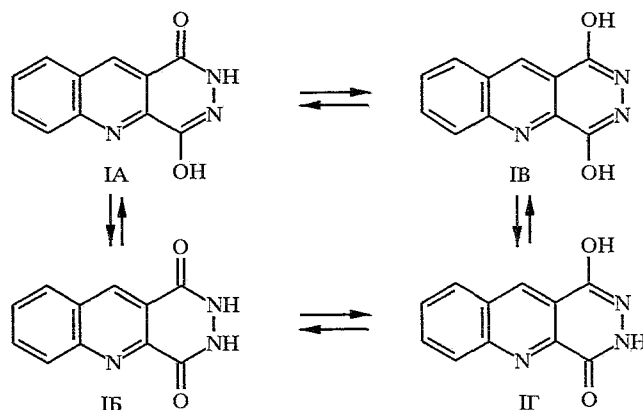
Е. Рожков, И. Пискунова, М. Гольд, И. Калвиныш

ЦИКЛИЧЕСКИЕ ГИДРАЗИДЫ

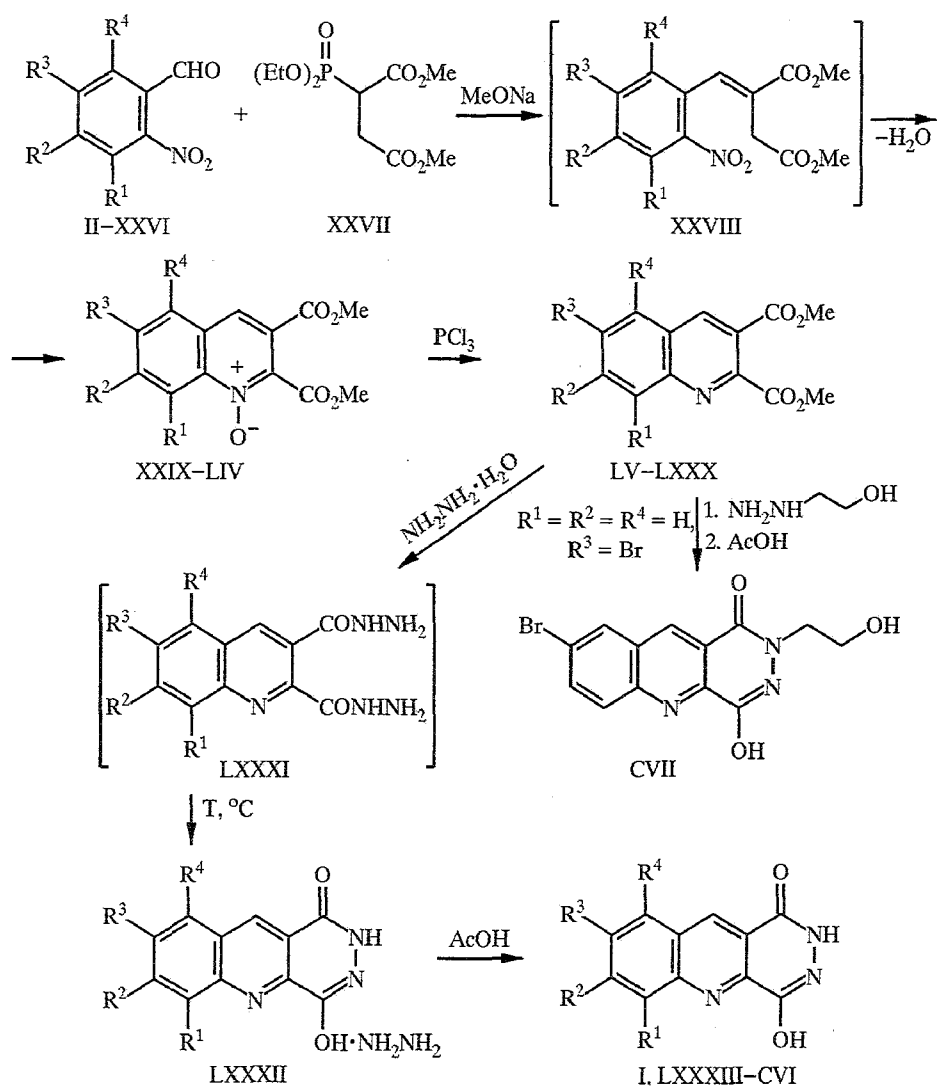
1. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 4-ГИДРОКСИ-1-ОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРИДАЗИНО[4,5-*b*]ХИНОЛИНОВ

Синтезирован ряд диметилowych эфиров и циклических гидразидов хинолин-2,3-дикарбоновых кислот с заместителями в различных положениях бензольного цикла.

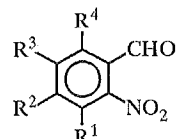
Настоящая работа является началом серии исследований по синтезу циклических гидразидов гетероциклических дикарбоновых кислот и изучению их биологической активности. В качестве первого объекта исследований были выбраны производные хинолин-2,3-дикарбоновых кислот, содержащие заместители в различных положениях бензольного цикла, с целью детального изучения связи структура—активность. Следует отметить, что для этого класса соединений возможно существование четырех таутомерных форм А—Г, которые в растворах должны образовывать равновесные смеси. Сравнение ИК и ПМР спектров соединения I и модельных соединений показало, что преобладающей является форма IA [1], поэтому все синтезированные нами аналогичные производные также изображены в 4-гидрокси-1-оксоформе.



В литературе описаны только незамещенное соединение I [1] и аналогичное 7-хлорпроизводное [2], однако в обоих случаях методы получения промежуточных диметилowych эфиров хинолин-2,3-дикарбоновых кислот мало пригодны для синтеза замещенных производных. Из описанных в литературе методов синтеза подобных диэфиров наиболее универсальным является взаимодействие *o*-нитробензальдегидов с диэтоксифосфинил-сукцинатом и последующее восстановление образующихся N-оксидов треххлористым фосфором [3]. Это обусловлено, во-первых, доступностью и устойчивостью замещенных *o*-нитробензальдегидов, а во-вторых, возможностью получения N-оксидов, которые в хинолиновом ряду труднодоступны. Мы подробно изучили эту реакцию, которая описана только для синтеза диэтиловых эфиров и лишь с несколькими вариантами замещения [3]. Не описанные в литературе *o*-нитробензальдегиды синтезированы традицион-

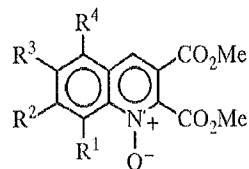


ными методами (см. экспериментальную часть). При взаимодействии альдегидов II—XXVI с сукцинатом XXVII (получен присоединением диэтилфосфита к диметилмалеату по методу [4]) сначала происходит реакция Хорнера (для этого требуется один эквивалент основания), а затем интермедиат XXVIII циклизуется путем присоединения карбаниона к нитрогруппе с отщеплением молекулы воды. Воспроизведение литературной методики с использованием 1,08 эквивалента метилата натрия [3] показало, что образование N-окиси начинается раньше, чем полностью добавлен весь сукцинат (особенно при больших загрузках). Это означает, что образующаяся на второй стадии вода должна частично гидролизовать метилат натрия, необходимый в эквимольном количестве на первой стадии, и тем самым снижать выход продукта. Мы установили, что оптимальным соотношением является 1,5...2 эквивалента метилата натрия относительно альдегида. При этом нам удалось значительно упростить методику обработки реакционной смеси: оказалось, что образующиеся N-окиси XXIX—LIV очень плохо растворимы в метаноле при 0 °C и практически без потерь могут быть выделены фильтрованием реакционной смеси. Выходы N-окисей зависят от количества и характера заместителей в исходных альдегидах II—XXVI. При

Характеристики *o*-нитробензальдегидов XVII—XXVI

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл} , °C	Спектр ПМР (CDCl ₃), δ, м. д., J, Гц		Выход, %
						С	Н	Н		ароматические протоны	CHO	
XVII	H	Cl	Br	H	C ₇ H ₃ BrClNO ₃	<u>31,55</u> 31,79	<u>0,98</u> 1,14	<u>5,09</u> 5,29	81...82	8,22 (1H, c); 8,23 (1H, c)	10,39 (1H, c)	51,5
XVIII	H	Br	Cl	H	C ₇ H ₃ BrClNO ₃	<u>31,60</u> 31,79	<u>1,01</u> 1,14	<u>5,11</u> 5,29	95...98	8,02 (1H, c); 8,43 (1H, c)	10,39 (1H, c)	53,0
XIX	H	Br	F	H	C ₇ H ₃ BrFNO ₃	<u>33,62</u> 33,90	<u>1,25</u> 1,22	<u>5,51</u> 5,65	43...45	7,64 (1H, д, J = 8,0); 8,38 (1H, д, J = 6,0)	10,33 (1H, д, J = 2,0)	64,0
XX	Cl	H	H	Br	C ₇ H ₃ BrClNO ₃	<u>31,81</u> 31,79	<u>1,10</u> 1,14	<u>5,17</u> 5,29	145...146	7,58 (1H, д, J = 8,5); 7,72 (1H, д, J = 8,5)	10,20 (1H, c)	35,0
XXI	Br	H	H	Br	C ₇ H ₃ Br ₂ NO ₃	<u>27,00</u> 27,22	<u>1,00</u> 0,98	<u>4,41</u> 4,53	134...135	7,60...7,80 (2H, м)	10,18 (1H, c)	50,0
XXII	F	H	H	Br	C ₇ H ₃ BrFNO ₃	<u>34,00</u> 33,90	<u>1,09</u> 1,22	<u>5,60</u> 5,65	102,5...104	7,37 (1H, д, д, J ₁ = 9,0, J ₂ = 8,5); 7,78 (1H, д, д, J ₁ = 9,0, J ₂ = 4,5)	10,19 (1H, д, J = 2,0)	25,0
XXIII	Cl	H	Cl	Cl	C ₇ H ₂ Cl ₃ NO ₃	<u>33,11</u> 33,04	<u>0,84</u> 0,79	<u>5,34</u> 5,51	119...121	7,86 (1H, c)	10,35 (1H, c)	94,0
XXIV	H	F	Br	H	C ₇ H ₃ BrFNO ₃	<u>33,71</u> 33,90	<u>1,30</u> 1,22	<u>5,48</u> 5,65	56...58	7,86 (1H, д, J = 7,5); 8,19 (1H, д, J = 7,0)	10,33 (1H, c)	60,0
XXV	F	H	F	H	C ₇ H ₃ F ₂ NO ₃	<u>44,61</u> 44,94	<u>1,64</u> 1,62	<u>7,24</u> 7,49	57...59	7,16...7,38 (1H, м); 7,42...7,57 (1H, м)	10,01 (1H, д, J = 2,0)	73,0
XXVI	H	F	Cl	H	C ₇ H ₃ ClFNO ₃	<u>40,80</u> 41,30	<u>1,55</u> 1,49	<u>6,69</u> 6,88	46...49	7,94 (1H, д, J = 7,5); 8,05 (1H, д, J = 7,0)	10,37 (1H, c)	74,5

Характеристики синтезированных диметилowych эфиров N-оксидов хинолин-2,3-дикарбоновых кислот XXIX—LIV

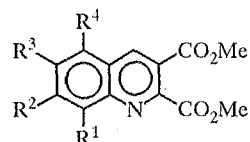


Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл} , °C	Спектр ПМР (CDCl ₃), δ, м. д., J, Гц		Выход, %
						С	Н	Н		алифатические протоны	ароматические протоны	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
XXIX	H	H	H	H	C ₁₃ H ₁₁ NO ₅	<u>59,83</u> 59,77	<u>4,10</u> 4,24	<u>5,28</u> 5,36	173...176	3,98 (3H, c); 4,11 (3H, c)	7,66...8,05 (3H, м); 8,43 (1H, c); 8,75 (1H, д. д., J ₁ = 8,5, J ₂ = 2,0)	61,5
XXX	H	H	Cl	H	C ₁₃ H ₁₀ ClNO ₅	<u>52,80</u> 52,81	<u>3,31</u> 3,41	<u>4,78</u> 4,74	126...127	3,96 (3H, c); 4,08 (3H, c)	7,79 (1H, д. д., J ₁ = 10,0, J ₂ = 2,0); 7,93 (1H, д., J = 2,0); 8,27 (1H, c); 8,67 (1H, д., J = 10,0)	49,0
XXXI	H	H	Br	H	C ₁₃ H ₁₀ BrNO ₅	<u>45,72</u> 45,91	<u>2,85</u> 2,96	<u>3,99</u> 4,12	168...170	3,91 (3H, c); 4,07 (3H, c)	7,93 (1H, д. д., J ₁ = 9,5, J ₂ = 2,0); 8,11 (1H, д., J = 2,0); 8,28 (1H, c); 8,58 (1H, д., J = 9,5)	72,0
XXXII	H	H	F	H	C ₁₃ H ₁₀ FNO ₅	<u>55,83</u> 55,92	<u>3,62</u> 3,61	<u>5,05</u> 5,02	194...196	3,98 (3H, c); 4,11 (3H, c)	7,48...7,72 (2H, м); 8,31 (1H, c); 8,73 (1H, д. д., J ₁ = 10,0, J ₂ = 5,0)	49,0
XXXIII	H	H	OMe	H	C ₁₄ H ₁₃ NO ₆	<u>57,55</u> 57,73	<u>4,38</u> 4,50	<u>4,71</u> 4,81	192...194	3,91 (6H, c); 4,07 (3H, c)	7,13 (1H, д., J = 2,5); 7,44 (1H, д. д., J ₁ = 9,5, J ₂ = 2,5); 8,22 (1H, c); 8,58 д., J = 9,5)	67,0
XXXIV	H	Cl	Cl	H	C ₁₃ H ₉ Cl ₂ NO ₅	<u>47,35</u> 47,30	<u>2,75</u> 2,75	<u>4,17</u> 4,24	183...186	3,97 (3H, c); 4,10 (3H, c)	8,08 (1H, c); 8,28 (1H, c); 8,83 (1H, c)	41,0

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
XXXV	H	Cl	Br	H	$C_{13}H_9BrClNO_5$	$\frac{41,36}{41,69}$	$\frac{2,23}{2,42}$	$\frac{3,64}{3,74}$	171...173	3,97 (3H, c); 4,09 (3H, c)	8,26 (2H, c); 8,82 (1H, c)	60,0
XXXVI	H	Br	Cl	H	$C_{13}H_9BrClNO_5$	$\frac{41,68}{41,69}$	$\frac{2,25}{2,42}$	$\frac{3,75}{3,74}$	206...208	3,97 (3H, c); 4,09 (3H, c)	8,06 (1H, c); 8,27 (1H, c); 9,02 (1H, c)	62,5
XXXVII	H	OMe	OMe	H	$C_{15}H_{15}NO_7$	$\frac{55,71}{56,08}$	$\frac{4,52}{4,71}$	$\frac{4,13}{4,36}$	235...237,5	3,95 (3H, c); 4,04 (3H, c); 4,10 (6H, c)	7,16 (1H, c); 8,08 (1H, c); 8,28 (1H, c)	75,5
XXXVIII	H	O-CH ₂ -O		H	$C_{14}H_{11}NO_7$	$\frac{54,55}{55,09}$	$\frac{3,60}{3,63}$	$\frac{4,38}{4,59}$	217...219	3,93 (3H, c); 4,08 (3H, c); 6,21 (2H, c)	7,13 (1H, c); 8,00 (1H, c); 8,18 (1H, c)	47,0
XXXIX	H	Cl	H	H	$C_{13}H_{10}ClNO_5$	$\frac{52,48}{52,81}$	$\frac{3,40}{3,41}$	$\frac{4,59}{4,74}$	187...189	3,98 (3H, c); 4,11 (3H, c)	7,71 (1H, д. д, $J_1 = 9,0$, $J_2 = 2,5$); 7,91 (1H, д, $J = 9,0$); 8,38 (1H, c); 8,74 (1H, д, $J = 2,5$)	53,5
XL	H	F	H	H	$C_{13}H_{10}FNO_5$	$\frac{55,56}{55,92}$	$\frac{3,58}{3,61}$	$\frac{5,00}{5,02}$	164...165	3,98 (3H, c); 4,11 (3H, c)	7,51 (1H, д. д. д, $J_1 = 9,0$, $J_2 = 8,0$, $J_3 = 2,5$); 8,02 (1H, д. д, $J_1 = 9,0$, $J_2 = 5,5$); 8,40 (1H, д. д, $J_1 = 9,5$, $J_2 = 2,5$); 8,42 (1H, c)	33,0
XLI	H	H	H	Cl	$C_{13}H_{10}ClNO_5$	$\frac{52,90}{52,81}$	$\frac{3,42}{3,41}$	$\frac{4,62}{4,74}$	145...148	3,99 (3H, c); 4,09 (3H, c)	7,68...7,87 (2H, м); 8,58...8,76 (2H, м)	35,0
XLII	H	NO ₂	H	H	$C_{13}H_{10}N_2O_7$	$\frac{50,97}{50,99}$	$\frac{3,30}{3,29}$	$\frac{9,40}{9,15}$	191...193,5	4,02 (3H, c); 4,12 (3H, c)	8,17 (1H, д, $J = 9,0$); 8,45 (1H, c); 8,49 (1H, д. д, $J_1 = 9,0$, $J_2 = 2,5$); 9,56 (1H, уш. c)	34,5
XLIII	H	Br	Br	H	$C_{13}H_9Br_2NO_5$	$\frac{36,96}{37,26}$	$\frac{1,99}{2,16}$	$\frac{3,25}{3,34}$	193...195	3,97 (3H, c); 4,09 (3H, c)	8,26 (2H, c); 8,99 (1H, c)	39,0
XLIV	H	Br	F	H	$C_{13}H_9BrFNO_5$	$\frac{42,91}{43,60}$	$\frac{2,50}{2,53}$	$\frac{3,68}{3,91}$	190...192	3,94 (3H, c); 4,07 (3H, c)	7,60 (1H, д, $J = 8,0$); 8,26 (1H, c); 8,97 (1H, д, $J = 7,0$)	48,0

XLV	H	H	Cl	Cl	C ₁₃ H ₉ Cl ₂ NO ₅	<u>46,58</u> 47,30	<u>2,64</u> 2,75	<u>4,14</u> 4,24	132...133	3,98 (3H, c); 4,09 (3H, c)	7,87 (1H, д, J = 9,5); 8,59 (1H, д, J = 9,5); 8,70 (1H, c)	21,0
XLVI	Cl	H	H	Cl	C ₁₃ H ₉ Cl ₂ NO ₅	<u>47,00</u> 47,30	<u>2,59</u> 2,75	<u>4,20</u> 4,24	173...175,5	3,98 (3H, c); 4,06 (3H, c)	7,59 (1H, д, J = 8,0); 7,72 (1H, д, J = 8,0); 8,66 (1H, c)	28,0
XLVII	Cl	H	H	Br	C ₁₃ H ₉ BrClNO ₅	<u>41,23</u> 41,69	<u>2,35</u> 2,42	<u>3,68</u> 3,74	165...166	3,99 (3H, c); 4,07 (3H, c)	7,66 (1H, д, J = 8,0); 7,84 (1H, д, J = 8,0); 8,70 (1H, c)	11,0
XLVIII	Br	H	H	Br	C ₁₃ H ₉ Br ₂ NO ₅	<u>37,00</u> 37,26	<u>2,10</u> 2,16	<u>3,30</u> 3,34	162...164	3,98 (3H, c); 4,07 (3H, c)	7,72 (1H, д, J = 8,0); 7,93 (1H, д, J = 8,0); 8,71 (1H, c)	9,0
XLIX	F	H	H	Br	C ₁₃ H ₉ BrFNO ₅	<u>43,15</u> 43,60	<u>2,40</u> 2,53	<u>3,90</u> 3,91	150...151	4,00 (1H, c); 4,07 (1H, c)	7,36 (1H, д, д, J ₁ = 11,5, J ₂ = 8,5); 7,90 (1H, д, д, J ₁ = 8,5, J ₂ = 4,0); 8,63 (1H, д, J = 1,5)	32,0
L	Cl	H	Cl	Cl	C ₁₃ H ₈ Cl ₃ NO ₅	<u>42,77</u> 42,83	<u>2,20</u> 2,21	<u>3,64</u> 3,84	214...216	4,01 (3H, c); 4,08 (3H, c)	7,90 (1H, c); 8,72 (1H, c)	6,5
LI	H	F	Br	H	C ₁₃ H ₉ BrFNO ₅	<u>43,61</u> 43,60	<u>2,47</u> 2,53	<u>3,80</u> 3,91	192...195	3,99 (3H, c); 4,11 (3H, c)	8,27 (1H, д, J = 7,0); 8,33 (1H, c); 8,45 (1H, д, J = 9,0)	25,0
LII	F	H	F	H	C ₁₃ H ₉ F ₂ NO ₅	<u>52,15</u> 52,54	<u>3,02</u> 3,05	<u>4,60</u> 4,71	199...201	3,98 (3H, c); 4,07 (3H, c)	7,16...7,48 (2H, м); 8,26 (1H, д, J = 1,5)	56,0
LIII	H	F	Cl	H	C ₁₃ H ₉ ClFNO ₅	<u>49,58</u> 49,78	<u>2,94</u> 2,89	<u>4,34</u> 4,47	170...172	3,99 (3H, c); 4,11 (3H, c)	8,07 (1H, д, J = 7,0); 8,31 (1H, c); 8,48 (1H, д, J = 9,5)	31,5
LIV	H	OMe	Cl	H	C ₁₄ H ₁₂ ClNO ₆	<u>51,27</u> 51,63	<u>3,49</u> 3,71	<u>4,08</u> 4,30	166...168	3,97 (3H, c); 4,11 (6H, c)	7,98 (1H, c); 8,14 (1H, c); 8,28 (1H, c)	56,0

Характеристики синтезированных диметилowych эфиров хинолин-2,3-дикарбоновых кислот LV—LXXX

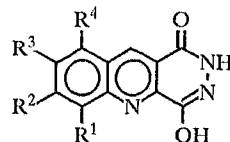


Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл} , °C	Спектр ПМР (CDCl ₃), δ, м. д., J, Гц		Выход, %
						С	Н	Н		алифатические протоны	ароматические протоны	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
LV	H	H	H	H	C ₁₃ H ₁₁ NO ₄	<u>63,48</u> 63,67	<u>4,50</u> 4,52	<u>5,63</u> 5,71	104...106	3,98 (3H, c); 4,06 (3H, c)	7,58...8,00 (3H, м); 8,21 (1H, д, д, J ₁ = 9,5, J ₂ = 2,0); 8,77 (1H, c)	88,0
LVI	H	H	Cl	H	C ₁₃ H ₁₀ ClNO ₄	<u>55,74</u> 55,83	<u>3,59</u> 3,60	<u>5,00</u> 5,01	152...154	3,97 (3H, c); 4,06 (3H, c)	7,76 (1H, д, д, J ₁ = 9,5, J ₂ = 2,0); 7,90 (1H, д, J = 2,0); 8,14 (1H, д, J = 9,5); 8,67 (1H, c)	90,0
LVII	H	H	Br	H	C ₁₃ H ₁₀ BrNO ₄	<u>48,09</u> 48,17	<u>3,05</u> 3,11	<u>4,26</u> 4,32	155...157	3,97 (3H, c); 4,07 (3H, c)	7,90 (1H, д, д, J ₁ = 9,5, J ₂ = 2,0); 8,02...8,16 (2H, м); 8,66 (1H, c)	81,5
LVIII	H	H	F	H	C ₁₃ H ₁₀ FNO ₄	<u>59,23</u> 59,32	<u>3,79</u> 3,83	<u>5,26</u> 5,32	119...121	3,98 (3H, c); 4,07 (3H, c)	7,49...7,72 (2H, м); 8,20 (1H, д, д, J ₁ = 10,0, J ₂ = 5,0); 8,69 (1H, c)	85,0
LIX	H	H	OMe	H	C ₁₄ H ₁₃ NO ₅	<u>59,85</u> 61,09	<u>4,57</u> 4,76	<u>5,01</u> 5,09	120...122	3,94 (6H, c); 4,02 (3H, c)	7,12 (1H, д, J = 2,5); 7,46 (1H, д, д, J ₁ = 9,0, J ₂ = 2,5); 8,09 (1H, д, J = 9,0); 8,56 (1H, c)	99,0
LX	H	Cl	Cl	H	C ₁₃ H ₉ Cl ₂ NO ₄	<u>49,56</u> 49,71	<u>2,87</u> 2,89	<u>4,41</u> 4,46	113...115	3,97 (3H, c); 4,04 (3H, c)	8,02 (1H, c); 8,31 (1H, c); 8,64 (1H, c)	96,0

LXI	H	Cl	Br	H	$C_{13}H_9BrClNO_4$	$\frac{43,60}{43,54}$	$\frac{2,49}{2,53}$	$\frac{3,85}{3,91}$	128...130	3,98 (3H, c); 4,06 (3H, c)	8,24 (1H, c); 8,33 (1H, c); 8,68 (1H, c)	95,0
LXII	H	Br	Cl	H	$C_{13}H_9BrClNO_4$	$\frac{43,65}{43,54}$	$\frac{2,50}{2,53}$	$\frac{3,85}{3,91}$	142...144	3,96 (3H, c); 4,04 (3H, c)	8,03 (1H, c); 8,53 (1H, c); 8,62 (1H, c)	67,0
LXIII	H	OMe	OMe	H	$C_{15}H_{15}NO_6$	$\frac{58,64}{59,02}$	$\frac{4,76}{4,95}$	$\frac{4,41}{4,59}$	185...187	3,99 (3H, c); 4,09 (3H, c); 4,16 (6H, c)	7,25 (1H, c); 8,27 (1H, c); 8,91 (1H, c)	99,0
LXIV	H	O-CH ₂ -O		H	$C_{14}H_{11}NO_6$	$\frac{58,09}{58,14}$	$\frac{3,78}{3,83}$	$\frac{4,90}{4,84}$	174...176	3,94 (3H, c); 4,01 (3H, c); 6,16 (2H, c)	7,10 (1H, c); 7,42 (1H, c); 8,48 (1H, c)	99,0
LXV*	H	Cl	H	H	$C_{13}H_{10}ClNO_4$	$\frac{55,65}{55,83}$	$\frac{3,62}{3,60}$	$\frac{4,89}{5,01}$	100...102	3,98 (3H, c); 4,06 (3H, c)	7,65 (1H, д. д, $J_1 = 9,0, J_2 = 2,5$); 7,86 (1H, д, $J = 9,0$); 8,19 (1H, д, $J = 2,5$); 8,75 (1H, c)	98,0
LXVI	H	F	H	H	$C_{13}H_{10}FNO_4$	$\frac{59,02}{59,32}$	$\frac{3,80}{3,83}$	$\frac{5,35}{5,32}$	108...109	3,96 (3H, c); 4,06 (3H, c)	7,48 (1H, д. д. д, $J_1 = 9,0, J_2 = 8,0,$ $J_3 = 2,5$); 7,76...8,03 (2H, м); 8,79 (1H, c)	89,0
LXVII	H	H	H	Cl	$C_{13}H_{10}ClNO_4$	$\frac{55,65}{55,83}$	$\frac{3,61}{3,60}$	$\frac{4,97}{5,01}$	89...91	4,00 (3H, c); 4,06 (3H, c)	7,67...7,86 (2H, м); 8,02...8,22 (1H, м); 9,13 (1H, c)	88,0
LXVIII	H	NO ₂	H	H	$C_{13}H_{10}N_2O_6$	$\frac{53,57}{53,80}$	$\frac{3,26}{3,47}$	$\frac{9,51}{9,65}$	154...156	4,01 (3H, c); 4,09 (3H, c)	8,12 (1H, д, $J = 9,0$); 8,43 (1H, д, $J_1 = 9,0, J_2 = 2,5$); 8,86 (1H, c); 9,11 (1H, уш. c)	87,0
LXIX	H	Br	Br	H	$C_{13}H_9Br_2NO_4$	$\frac{38,82}{38,74}$	$\frac{2,16}{2,25}$	$\frac{3,57}{3,48}$	147...149	3,97 (3H, c); 4,04 (3H, c)	8,20 (1H, c); 8,49 (1H, c); 8,62 (1H, c)	99,0
LXX	H	Br	F	H	$C_{13}H_9BrFNO_4$	$\frac{45,30}{45,64}$	$\frac{2,52}{2,65}$	$\frac{4,03}{4,09}$	122...123	3,96 (3H, c); 4,03 (3H, c)	7,59 (1H, д, $J = 8,0$); 8,47 (1H, д, $J = 7,0$); 8,66 (1H, c)	91,5
LXXI	H	H	Cl	Cl	$C_{13}H_9Cl_2NO_4$	$\frac{49,31}{49,71}$	$\frac{2,42}{2,89}$	$\frac{4,32}{4,46}$	—	3,99 (3H, c); 4,04 (3H, c)	7,89 (1H, д, $J = 8,5$); 8,07 (1H, д, $J = 8,5$); 9,12 (1H, c)	90,5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
LXXII	Cl	H	H	Cl	$C_{13}H_9Cl_2NO_4$	$\frac{49,38}{49,71}$	$\frac{2,65}{2,89}$	$\frac{4,41}{4,46}$	160...161,5	4,01 (3H, c); 4,06 (3H, c)	7,66 (1H, д, $J = 8,0$); 7,89 (1H, д, $J = 8,0$); 9,16 (1H, c)	70,0
LXXIII	Cl	H	H	Br	$C_{13}H_9BrClNO_4$	$\frac{43,30}{43,54}$	$\frac{2,60}{2,53}$	$\frac{3,80}{3,91}$	149...151	3,99 (3H, c); 4,06 (3H, c)	7,82 (2H, уш. c); 9,10 (1H, c)	99,0
LXXIV	Br	H	H	Br	$C_{13}H_9Br_2NO_4$	$\frac{38,46}{38,74}$	$\frac{2,25}{2,25}$	$\frac{3,31}{3,48}$	250 (разл.)	4,01 (3H, c); 4,07 (3H, c)	7,79 (1H, д, $J = 8,0$); 8,03 (1H, д, $J = 8,0$); 9,10 (1H, c)	91,0
LXXV	F	H	H	Br	$C_{13}H_9BrFNO_4$	$\frac{45,10}{45,64}$	$\frac{2,50}{2,65}$	$\frac{4,00}{4,09}$	116...118,5	3,97 (3H, c); 4,01 (3H, c)	7,42 (1H, д, д, $J_1 = 9,5$, $J_2 = 8,5$); 7,85 (1H, д, д, $J_1 = 8,5$, $J_2 = 4,5$); 9,04 (1H, д, $J = 1,5$)	86,0
LXXVI	Cl	H	Cl	Cl	$C_{13}H_8Cl_3NO_4$	$\frac{44,57}{44,80}$	$\frac{2,34}{2,31}$	$\frac{3,97}{4,02}$	181...183	4,01 (3H, c); 4,06 (3H, c)	8,02 (1H, c); 9,14 (1H, c)	99,0
LXXVII	H	F	Br	H	$C_{13}H_9BrFNO_4$	$\frac{45,52}{45,64}$	$\frac{2,58}{2,65}$	$\frac{4,03}{4,09}$	146...147	3,97 (3H, c); 4,04 (3H, c)	7,88 (1H, д, $J = 9,0$); 8,18 (1H, д, $J = 7,0$); 8,67 (1H, c)	88,5
LXXVIII	F	H	F	H	$C_{13}H_9F_2NO_4$	$\frac{55,66}{55,52}$	$\frac{3,22}{3,23}$	$\frac{5,07}{4,98}$	120...122	3,99 (3H, c); 4,05 (3H, c)	7,28...7,49 (2H, м); 8,71 (1H, д, $J = 1,5$)	73,5
LXXIX	H	F	Cl	H	$C_{13}H_9ClFNO_4$	$\frac{52,17}{52,46}$	$\frac{3,08}{3,05}$	$\frac{4,57}{4,71}$	182...184	3,99 (3H, c); 4,06 (3H, c)	7,94 (1H, д, $J = 9,5$); 8,03 (1H, д, $J = 7,0$); 8,71 (1H, c)	97,5
LXXX	H	OMe	Cl	H	$C_{14}H_{12}ClNO_5$	$\frac{53,92}{54,29}$	$\frac{3,70}{3,91}$	$\frac{4,34}{4,52}$	112...114	3,98 (3H, c); 4,09 (6H, c)	7,72 (1H, c); 7,97 (1H, c); 8,71 (1H, c)	98,0

* Спектр ПМР соединения LXV в DMSO-D₆ идентичен описанному в [2].

Характеристики синтезированных 4-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидропиридаино[4,5-*b*]хинолинов I, LXXXIII—CVI

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл.} °C	Спектр ПМР (DMSO-D ₆), δ, м. д., J, Гц			Выход, %
						С	Н	Н		алифатические протоны	ароматические протоны	NH, OH (обмениваются с D ₂ O)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
I	H	H	H	H	C ₁₁ H ₇ N ₃ O ₂	<u>61,43</u> 61,97	<u>3,36</u> 3,31	<u>19,16</u> 19,71	>300	—	7,76...8,16 (2H, м); 8,22...8,47 (2H, м); 9,30 (1H, c)	11,60 (2H, ш. c)	86,0
LXXXIII	H	H	Cl	H	C ₁₁ H ₆ ClN ₃ O ₂	<u>53,33</u> 53,35	<u>2,42</u> 2,44	<u>16,37</u> 16,97	>300	—	8,02 (1H, д. д, J ₁ = 9,0, J ₂ = 2,5); 8,28 (1H, д, J = 9,0); 8,52 (1H, д, J = 2,5); 9,26 (1H, c)	11,60 (2H, ш. c)	88,5
LXXXIV	H	H	Br	H	C ₁₁ H ₆ BrN ₃ O ₂	<u>44,74</u> 45,23	<u>2,10</u> 2,07	<u>14,09</u> 14,39	>300	—	8,04...8,30 (2H, м); 8,60 (1H, уш. c); 9,25 (1H, c)	11,55 (2H, ш. c)	82,0
LXXXV	H	H	F	H	C ₁₁ H ₆ FN ₃ O ₂	<u>56,73</u> 57,15	<u>2,47</u> 2,62	<u>17,99</u> 18,18	>300	—	7,93 (1H, д. д. д, J ₁ = 9,5, J ₂ = 9,0, J ₃ = 2,5); 8,18 (1H, д. д, J ₁ = 9,5, J ₂ = 2,5); 8,36 (1H, д. д., J ₁ = 9,5, J ₂ = 5,5); 9,24 (1H, c)	11,60 (2H, ш. c)	84,0

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
LXXXVI	H	H	OMe	H	$C_{12}H_9N_3O_3 \cdot 1,6H_2O$	$\frac{52,30}{52,98}$	$\frac{4,45}{4,52}$	$\frac{15,73}{15,45}$	>300	3,97 (3H, c)	7,62...7,80 (2H, м); 8,19 (1H, д, $J = 9,0$); 9,08 (1H, c)	11,45 (2H, ш. c)	74,5
LXXXVII	H	Cl	Cl	H	$C_{11}H_5Cl_2N_3O_2$	$\frac{46,62}{46,84}$	$\frac{1,73}{1,79}$	$\frac{14,88}{14,90}$	>300	—	8,47 (1H, c); 8,67 (1H, c); 9,22 (1H, c)	11,60 (2H, ш. c)	82,5
LXXXVIII	H	Cl	Br	H	$C_{11}H_5BrClN_3O_2$	$\frac{40,23}{40,46}$	$\frac{1,41}{1,54}$	$\frac{12,95}{12,87}$	>300	—	8,52 (1H, c); 8,91 (1H, c); 9,28 (1H, c)	11,65 (2H, ш. c)	69,5
LXXXIX	H	Br	Cl	H	$C_{11}H_5BrClN_3O_2$	$\frac{40,14}{40,46}$	$\frac{1,42}{1,54}$	$\frac{12,88}{12,87}$	>300	—	8,68 (1H, c); 8,71 (1H, c); 9,26 (1H, c)	11,70 (2H, ш. c)	88,0
XC	H	OMe	OMe	H	$C_{13}H_{11}N_3O_4 \cdot H_2O$	$\frac{53,05}{53,61}$	$\frac{4,30}{4,50}$	$\frac{14,17}{14,43}$	>300	3,97 (3H, c); 4,01 (3H, c)	7,57 (1H, c); 7,68 (1H, c); 8,94 (1H, c)	11,35 (2H, ш. c)	62,5
XCI	H	O—CH ₂ —O		H	$C_{12}H_7N_3O_4 \cdot 0,5H_2O$	$\frac{54,01}{54,14}$	$\frac{2,92}{3,03}$	$\frac{15,82}{15,78}$	>300	6,31 (2H, c)	7,52 (1H, c); 7,64 (1H, c); 8,92 (1H, c)	11,50 (2H, ш. c)	86,5
XCII*	H	Cl	H	H	$C_{11}H_6ClN_3O_2$	$\frac{53,19}{53,35}$	$\frac{2,34}{2,44}$	$\frac{16,78}{16,97}$	>300	—	7,84 (1H, д. д, $J_1 = 9,0$, $J_2 = 2,0$); 8,31 (1H, уш. c); 8,40 (1H, д, $J = 9,0$); 9,32 (1H, c)	11,65 (2H, ш. c)	50,5
XCIII	H	F	H	H	$C_{11}H_6FN_3O_2$	$\frac{56,73}{57,15}$	$\frac{2,47}{2,62}$	$\frac{18,00}{18,18}$	>300	—	7,78 (1H, д. д. д, $J_1 = 9,5$, $J_2 = 8,5$, $J_3 = 2,5$); 8,00 (1H, д. д, $J_1 = 10,5$, $J_2 = 2,5$); 8,49 (1H, д. д, $J_1 = 9,5$, $J_2 = 6,5$); 9,36 (1H, c)	11,55 (2H, ш. c)	41,5
XCIV	H	H	H	Cl	$C_{11}H_6ClN_3O_2$	$\frac{52,84}{53,35}$	$\frac{2,36}{2,44}$	$\frac{16,76}{16,97}$	>300	—	7,94...8,13 (2H, м); 8,16...8,40 (1H, м); 9,28 (1H, c)	11,70 (2H, ш. c)	58,0
XCV	H	NO ₂	H	H	$C_{11}H_6N_4O_4 \cdot 0,5H_2O$	$\frac{49,62}{49,44}$	$\frac{2,66}{2,64}$	$\frac{20,87}{20,98}$	>300	—	8,44 (1H, д. д, $J_1 = 9,0$, $J_2 = 2,0$); 8,58 (1H, д, $J = 9,0$); 8,97 (1H, д, $J = 2,0$); 9,41 (1H, c)	11,70 (2H, ш. c)	67,5

XCVI	H	Br	Br	H	$C_{11}H_5Br_2N_3O_2$	$\frac{35,34}{35,61}$	$\frac{1,31}{1,36}$	$\frac{11,54}{11,83}$	>300	—	8,63 (1H, c); 8,86 (1H, c); 9,24 (1H, c)	11,50 (2H, ш. c)	66,0
XCVII	H	Br	F	H	$C_{11}H_5BrFN_3O_2$	$\frac{42,20}{42,61}$	$\frac{1,69}{1,63}$	$\frac{13,50}{13,55}$	>300	—	8,33 (1H, д, $J = 9,0$); 8,68 (1H, д, $J = 7,0$); 9,28 (1H, c)	11,60 (2H, ш. c)	65,0
XCVIII	H	H	Cl	Cl	$C_{11}H_5Cl_2N_3O_2$	$\frac{46,46}{46,84}$	$\frac{1,68}{1,79}$	$\frac{14,58}{14,90}$	>300	—	8,07...8,33 (2H, м); 9,28 (1H, c)	11,65 (2H, ш. c)	67,5
XCIX	Cl	H	H	Cl	$C_{11}H_5Cl_2N_3O_2$	$\frac{45,65}{46,84}$	$\frac{1,84}{1,79}$	$\frac{14,20}{14,90}$	>300	—	7,96 (1H, д, $J = 8,0$); 8,18 (1H, д, $J = 8,0$); 9,77 (1H, c)	11,75 (2H, ш. c)	39,0
C	Cl	H	H	Br	$C_{11}H_5BrClN_3O_2$	$\frac{40,04}{40,46}$	$\frac{1,47}{1,54}$	$\frac{12,61}{12,87}$	>300	—	8,17 (2H, ум. c); 9,26 (1H, c)	11,80 (2H, ш. c)	68,0
CI	Br	H	H	Br	$C_{11}H_5Br_2N_3O_2$	$\frac{34,91}{35,61}$	$\frac{1,30}{1,36}$	$\frac{10,81}{11,33}$	>300	—	8,07 (1H, д, $J = 8,0$); 8,30 (1H, д, $J = 8,0$); 9,24 (1H, c)	11,70 (2H, ш. c)	75,5
CII	F	H	H	Br	$C_{11}H_5BrFN_3O_2$	$\frac{42,19}{42,61}$	$\frac{1,61}{1,63}$	$\frac{13,45}{13,55}$	>300	—	7,82 (1H, д, д, $J_1 = 10,0$, $J_2 = 8,5$); 8,16 (1H, д, д, $J_1 = 8,5$, $J_2 = 5,0$); 9,20 (1H, д, $J = 1,5$)	11,80 (2H, ш. c)	35,5
CIII	Cl	H	Cl	Cl	$C_{11}H_4Cl_3N_3O_2$	$\frac{41,49}{41,74}$	$\frac{1,14}{1,27}$	$\frac{13,14}{13,28}$	>300	—	8,51 (1H, c); 9,26 (1H, c)	11,80 (2H, ш. c)	79,5
CIV	H	F	Br	H	$C_{11}H_5BrFN_3O_2$	$\frac{42,14}{42,61}$	$\frac{1,52}{1,63}$	$\frac{13,47}{13,55}$	>300	—	8,23 (1H, д, $J = 10,0$); 8,92 (1H, д, $J = 8,0$); 9,23 (1H, c)	11,60 (2H, ш. c)	39,0
CV	F	H	F	H	$C_{11}H_5F_2N_3O_2$	$\frac{52,91}{53,02}$	$\frac{2,00}{2,02}$	$\frac{17,05}{16,86}$	>300	—	7,87...8,20 (2H, м); 9,31 (1H, д, $J = 1,5$);	11,70 (2H, ш. c)	73,5
CVI	H	F	Cl	H	$C_{11}H_5ClFN_3O_2 \cdot 0,5H_2O$	$\frac{47,72}{48,11}$	$\frac{2,18}{2,20}$	$\frac{15,40}{15,30}$	>300	—	8,22 (1H, д, $J = 10,5$); 8,73 (1H, д, $J = 8,0$); 9,29 (1H, c)	11,65 (2H, ш. c)	40,0

* Спектр ПМР соединения XCII идентичен описанному в [2].

$R^1 = R^4 = H$ в большинстве случаев выходы составляют 50...75%, за исключением $R^2 = F$ или NO_2 (25...30%). При R^1 и (или) $R^4 = Hal$ выходы снижаются до 10...30%, причем их уменьшение зависит от объема заместителя (F, Cl, Br): при $R^1 = F, Cl, Br$ и $R^4 = Br$ соответственно 32, 11 и 9%; при $R^1 = R^4 = Cl$ и $R^1 = Cl, R^4 = Br$ — 28 и 11%. Это объясняется, очевидно, невыгодным для протекания реакции стерическим взаимодействием R^1 и R^4 с альдегидной и нитрогруппами. В случае $R^4 = NO_2$ альдегид вообще не реагирует с сукцинатом, а единственным продуктом реакции является 1,3-динитробензол (подобное декарбонилирование 2,6-динитробензальдегида под действием оснований описано в литературе [5]). При использовании 4-фтор-5-хлор-2-нитробензальдегида XXVI в обычных условиях основным продуктом является метоксипроизводное LIV; только при изменении порядка смешения реагентов нам удалось получить фторсодержащий продукт LIII. Нуклеофильное замещение фтора на метоксигруппу происходит, очевидно, в диэфире LIII, так как исходный альдегид XXVI не реагирует с метилатом натрия в условиях проведения реакции. Подтверждением замещения именно атома фтора является форма сигналов 5-H и 8-H в спектрах ПМР: в соединении LIII два дублета ($KCCB J_{H,F} = 8,0$ и $10,0$ Гц), в соединении LIV два синглета. Восстановление N-окисей XXIX—LIV легко протекает под действием треххлористого фосфора в кипящем хлороформе и не зависит от характера замещения: выходы продуктов LV—LXXX в большинстве случаев составляют 85...95%.

При переходе от N-окисей XXIX—LIV к соответствующим восстановленным формам LV—LXXX в спектрах ПМР характеристические сигналы 4-H сдвигаются в слабые поля на 0,34...0,50 м. д., а сигналы 8-H сдвигаются в сильные поля на 0,44...0,55 м. д., что находится в полном соответствии с обсуждаемыми структурами. Следует отметить также некоторые особенности спектров ПМР фторсодержащих альдегидов и диэфиров. Помимо обычного взаимодействия протонов с атомом фтора в *орто*- или *мета*-положении для некоторых производных характерно дальнейшее взаимодействие — через пять σ -связей, обусловленное, видимо, возможностью фиксированной *транс*-конформации связей C—H и C—F. Так, в *мета*-фторальдегидах XIX, XXII и XXV сигнал альдегидного протона имеет вид дублета с $KCCB J_{H,F} = 2,0$ Гц, а в диэфирах XLIX, LII, LXXV и LXXVIII сигнал 4-H имеет вид дублета с $KCCB J_{H,F} = 1,5$ Гц (для аналогичного взаимодействия между 4-H и 8-H в хиолинах величина $KCCB$ менее 1,0 Гц [6] и в спектрах полученных нами диэфиров с $R^1 = H$ это проявляется в виде уширения и уменьшения высоты сигналов соответствующих протонов). Кроме того, в ряде случаев наблюдаются отклонения величины $KCCB$ от стандартных значений: $J_{O-H,F} = 6,2...10,1$ и $J_{M-H,F} = 6,2...8,3$ Гц [7]. Так, в диэфире XLIX $J_{7H,8F} = 11,5$, $J_{6H,8F} = 4,0$ Гц, в альдегиде XXII $J_{5H,3F} = 4,5$, в диэфире LXXV $J_{6H,8F} = 4,5$ Гц, в диэфирах XXXII и LVIII $J_{8H,6F} = 5,0$, в диэфире XL $J_{5H,7F} = 5,5$ Гц.

При обработке диэфиров LV—LXXX 4—5-кратным избытком гидразин-гидрата в кипящем этаноле образующиеся вначале дигидразиды LXXXI превращаются затем в циклические гидразиды, которые дают соли с гидразином LXXXII. При нагревании этих солей в уксусной кислоте происходит отщепление гидразина и образование требуемых пиридазино[4,5-*b*]хиолинов I, LXXXIII—CVI. Выходы в большинстве случаев составляют 60...85%, только для производных с R^1 или $R^2 = F$ они снижаются до 40...45% (возможно, это объясняется нуклеофильным замещением фтора на гидразиногруппу, а образующееся при этом гидразинопроизводное остается в растворе при обработке уксусной кислотой). Аналогичная реакция диэфира LVI с гидразином-этанолом протекает значительно труднее, чем с гидразином, и продукт CVII выделен с выходом 40%. В спектрах ПМР соединений I, LXXXIII—CVI наблюдается широкий сигнал в области δ 11,35...11,90 м. д. (2H, обменивается

с D₂O, NH и OH), что указывает на наличие в растворах равновесных смесей нескольких таутомеров типа IA—IG.

Все синтезированные нами пиридазино[4,5-*b*]хинолины I, LXXXIII—CVI, изученные в качестве потенциальных антагонистов NMDA-рецепторов, показали высокую активность *in vitro*. Как и предполагалось, активность сильно зависит от характера замещения в бензольном цикле — наиболее активными оказались производные с R¹ = R² = R⁴ = H и R³ = F, Cl, Br, а также с R¹ = R⁴ = H, R³ = Cl и R² = Cl, Br. Подробные результаты биологических испытаний будут опубликованы позднее.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц), внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном блоке Voetius и не корректированы.

Данные элементного анализа на C, H, N соответствуют расчетным.

o-Нитробензальдегиды II (R¹ = R² = R³ = R⁴ = H), III (R¹ = R² = R⁴ = H; R³ = Cl), IV (R¹ = R⁴ = H; R², R³ = O—CH₂—O), V (R¹ = R² = R³ = H; R⁴ = Cl), VI (R¹ = R³ = R⁴ = H; R² = NO₂) и 2,6-динитробензальдегид получены от фирмы Aldrich и использованы без дополнительной очистки.

o-Нитробензальдегиды VII (R¹ = R² = R⁴ = H; R³ = Br) [8], VIII (R¹ = R² = R³ = H; R⁴ = F) [9], IX (R¹ = R² = R⁴ = H; R³ = OMe) [10], X (R¹ = R⁴ = H; R² = R³ = Cl) [11], XI (R¹ = R⁴ = H; R² = R³ = OMe) [12], XII (R¹ = R³ = R⁴ = H; R² = Cl) [13], XIII (R¹ = R⁴ = H; R² = R³ = Br) [14], XIV (R¹ = R² = H; R³ = R⁴ = Cl) [15], XV (R² = R³ = H; R¹ = R⁴ = Cl) [16] и XVI (R¹ = R³ = R⁴ = H; R² = F) [17] получены по литературным методикам.

o-Нитробензальдегиды XVII (R¹ = R⁴ = H; R² = Cl; R³ = Br) и XVIII (R¹ = R⁴ = H; R² = Br; R³ = Cl) получены соответственно из 3-нитро-4-хлор- и 4-бром-3-нитробензальдегида превращением в 3-бром-4-хлор- и 4-бром-3-хлорбензальдегид по методу [18] и последующим нитрованием по методу [10].

o-Нитробензальдегиды XIX (R¹ = R⁴ = H; R² = Br; R³ = F), XX (R² = R³ = H; R¹ = Cl; R⁴ = Br); XXI (R² = R³ = H; R¹ = R⁴ = Br) и XXII (R² = R³ = H; R¹ = F; R⁴ = Br) получены окислением соответствующих галогенальдегидов по методу [13] и последующим нитрованием по методу [10].

o-Нитробензальдегиды XXIII (R² = H; R¹ = R³ = R⁴ = Cl); XXIV (R¹ = R⁴ = H; R² = F; R³ = Br), XXV (R² = R⁴ = H; R¹ = R³ = F) и XXVI (R¹ = R⁴ = H; R² = F; R³ = Cl) получены нитрованием соответствующих альдегидов по методу [10]. При нитровании по методу [10] во всех случаях образуются смеси изомерных нитропроизводных, из которых необходимый изомер выделяют кристаллизацией из смеси изопропиловый спирт—вода (2 : 1). Физико-химические характеристики синтезированных *o*-нитроальдегидов XVII—XXVI приведены в табл. 1.

Общая методика синтеза диметилвых эфиров *N*-окисей хинолин-2,3-дикарбоновых кислот XXIX—LIV. Раствор 15 ммоль натрия в 20 мл абсолютного метанола охлаждают до 0 °С, добавляют 10 ммоль *o*-нитробензальдегида II—XXVI, затем в течение 30 мин по каплям добавляют раствор 12 ммоль диэтоксифосфинилсукцината XXVII в 5 мл абсолютного метанола*. Смесь перемешивают еще 1 ч при температуре 0...5 °С, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре метанолом и эфиром. Полученные диэфиры XXIX—LIV могут быть без очистки использованы на следующей стадии, аналитические образцы перекристаллизованы из изопропанола. Физико-химические характеристики *N*-окисей XXIX—LIV приведены в табл. 2.

Общая методика синтеза диметилвых эфиров хинолин-2,3-дикарбоновых кислот LV—LXXX. К раствору 10 ммоль *N*-окиси XXIX—LIV в 100 мл абсолютного хлороформа добавляют 30 ммоль треххлористого фосфора. Смесь кипятят 8 ч, упаривают досуха в вакууме, остаток растворяют в 150 мл этилацетата, промывают 5% раствором бикарбоната натрия и водой, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и упаривают досуха в вакууме. Остаток затирают с петroleйным эфиром, осадок отфильтровывают, полученные диэфиры LV—LXXX могут быть

*Для производных с R¹ и (или) R⁴ = Hal берут 20 ммоль натрия и раствор сукцината XXVII добавляют в течение 1 ч. Для получения *N*-окиси LIV берут 20 ммоль натрия и 10 ммоль альдегида XXVI, для получения *N*-окиси LIII к 10 ммоль альдегида XXVI добавляют одновременно раствор 10 ммоль метилата натрия в метаноле и сукцинат XXVII.

без очистки использованы на следующей стадии, аналитические образцы перекристаллизованы из изопропилового спирта. Физико-химические характеристики диэфиров LV—LXXX приведены в табл. 3.

Общая методика синтеза 4-гидрокси-1-оксо-1,2-дигидропиридазино[4,5-*b*]хинолинов I, LXXXIII—CVI. К раствору (или суспензии) 5 ммоль диэфира LV—LXXX в 25 мл кипящего этанола добавляют 40...50 ммоль гидразингидрата и кипятят при перемешивании 8 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре этанолом и эфиром. Полученную гидразиниевую соль LXXXII без очистки обрабатывают 15 мл уксусной кислоты, смесь перемешивают 3 ч при температуре 70...100°C, затем охлаждают до комнатной температуры. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре этанолом и эфиром, получают пиридазино[4,5-*b*]хинолины I, LXXXIII—CVI, которые в случае необходимости могут быть перекристаллизованы из диметилформамида. Физико-химические характеристики соединений I, LXXXIII—CVI приведены в табл. 4.

8-Бром-4-гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)-1-оксо-1,2-дигидропиридазино [4,5-*b*]хинолин CVII. Получен аналогично предыдущей общей методике из 5 ммоль диэфира LVI и 100 ммоль гидразиноэтанола с выходом 40%, $T_{пл}$ 251...252 °C. Спектр ПМР (DMSO- D_6), δ : 3,77 (2H, т, $J = 6,0$ Гц, CH₂); 4,07 (2H, т, $J = 6,0$ Гц, CH₂); 8,14 (2H, м, 6-Н, 7-Н); 8,69 (1H, с, 9-Н); 9,31 м. д. (1H, с, 10-Н). Найдено, %: С 46,45; Н 3,00; N 12,50. C₁₃H₁₀BrN₃O₃. Вычислено, %: С 46,47; Н 2,91; N 12,53.

Исследования выполнены в рамках гранта Латвийского совета по науке № 714.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Godard A., Quegulner G., Pastour P. // Bull. Soc. chim. Fr. - 1972. — N 4. — P. 1588.
2. Eur. Pat. 0.516.297. A1 / Bare T. M., Sparks R. B. // C. A. — 1993. — Vol. 119. — P. 8821.
3. Kadin S. B., Lamphere C. H. // J. Org. Chem. — 1984. — Vol. 49. — P. 4999.
4. Linke S., Kurz J., Lipinski D., Gau W. // Liebigs Ann. Chem. — 1980. — N 4. — S. 542.
5. Forbes E. J., Gregory M. J. // J. Chem. Soc. B. — 1968. — N 2. — P. 205.
6. Эмсли Д., Финей Д., Сатклиф Л. // Спектроскопия ЯМР высокого разрешения. — М.: Мир, 1968. — Т. 2. — С. 128.
7. Гордон А., Форд Р. // Спутник химика. — М.: Мир, 1976. — С. 318.
8. Behr L. C. // J. Amer. Chem. Soc. — 1954. — Vol. 76. — P. 3673.
9. Pelchowicz Z., Kaluszyner A., Bentov M. // J. Chem. Soc. — 1961. — P. 5418.
10. Alford E. J., Schofield K. // J. Chem. Soc. — 1952. — P. 2102.
11. Ruggli P., Zaeslin H., Lang F. // Helv. chim. acta. — 1938. — Bd 21. — S. 1247.
12. Organic Synthesis. — N. Y.; Chichester; Brisbane; Toronto; Singapore: Wiley and Sons, 1963. — Coll. Vol. 4. — P. 735.
13. Spalding D. P., Moers G. W., Mosher H. S., Whitmore F. C. // J. Amer. Chem. Soc. — 1946. — Vol. 68. — P. 1596.
14. Nodiff E. A., Saggiomo A. J., Shinbo M., Chen E. H., Otomasu H., Kondo Y., Kikuchi T., Verma B. L., Matsuura S., Tanabe K., Tyagi M. P., Morosawa S. // J. Med. Chem. — 1972. — Vol. 15. — P. 775.
15. Lock G. // Monatsh. Chem. — 1959. — Bd 90. — S. 683.
16. Boulton A. J., Ghosh P. B., Katritzky A. R. // J. Chem. Soc. B. — 1966. — N 10. — P. 1011.
17. Bentov M., Kaluszyner A., Pelchowicz Z. // J. Chem. Soc. — 1962. — P. 2825.
18. Синтезы органических препаратов. — М.: Издательство, 1949. — Сб. 2. — С. 551.

Латвийский институт органического синтеза,
Puza LV-1006,
e-mail: kalvins@osi.lanet.lv
Merz+Co, 111353, 60048 Frankfurt am Main,
Germany

Поступило в редакцию 24.09.97