

# СИНТЕЗ 3-R-6-R'-ХИНОЛИН-4-КАРБОКСИЛАТОВ И ИХ РЕАКЦИИ С ГИДРАЗИН ГИДРАТОМ

© 2022 г. М. Н. Земцова, А. О. Савостина, М. Р. Баймуратов\*, Ю. Н. Климочкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,  
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244  
\*e-mail: baymuratovmr@yandex.ru

Поступила в редакцию 18.01.2022 г.

После доработки 14.02.2022 г.

Принята к публикации 16.02.2022 г.

Разработан метод синтеза 3-замещенных хинолин-4-карбоксилатов взаимодействием 3-морфолино-1-R-проп-2-ен-1-онов с изатинами в присутствии триметилхлорсилана в водном спирте. Показана возможность циклизации 3-бензоил-6R-4-хинолинкарбоксилатов с гидразин-гидратом с образованием 9-R-4-фенилпиридазино[4,5-с]хинолин-1(2H)-онов.

**Ключевые слова:** хинолин, изатины, кетоны, 4-хинолинкарбоновые кислоты, циклизация, пиридазинохинолины

**DOI:** 10.31857/S0514749222110027, **EDN:** LRILEQ

## ВВЕДЕНИЕ

Производные хинолина чрезвычайно интересны в качестве биологически активных соединений. Фрагмент хинолина – основа многих природных алкалоидов и лекарственных препаратов, обладающих различными видами биологической активности: противовирусной, анальгетической, противомаларийной, противогельминтной, противоопухолевой и другими [1–5]. Одним из примеров служит пентациклический алкалоид кампотецин (рис. 1), выделенный из растения *Camptotheca acuminata* и проявляющий противоопухолевую активность [6].

На сегодняшний день весьма интересны хинолины, аннелированные с другими гетероциклическими соединениями [7–12]. Так, противораковой активностью обладают 6-арилиндено[1,2-с]хинолины и TAS-103 (рис. 2) [13, 14].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения производных хинолина, аннелированных с гетероциклическими фрагментами, могут быть использованы 3-карбонил-4-хинолин-

карбоксилаты [15]. Нами осуществлен синтез новых 3-R-6-R'-4-хинолинкарбоксилатов и предпринята попытка получить на их основе 9-R-4-R'-пиридазино[4,5-с]хинолин-1(2H)-оны в качестве потенциальных биологически активных соединений.

Для синтеза 3-R-6-R'-4-хинолинкарбоксилатов в качестве исходных соединений взяты 3-морфолино-1-R-проп-2-ен-1-оны **1a**, **b**. Соединение **1a** получали реакцией ацетофенона с этилформиатом в присутствии гидрида натрия и последующим добавлением морфолина [16]. 1-(Адамantan-1-ил)-3-морфолинопроп-2-ен-1-он (**1b**) синтезировали реакцией натриевого енолята 1-(адамantan-1-ил)-проп-2-ен-1-она с гидробромидом морфолина в этаноле [17].

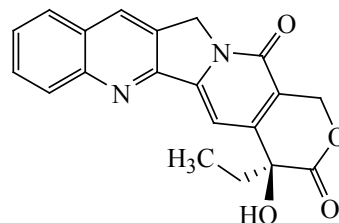
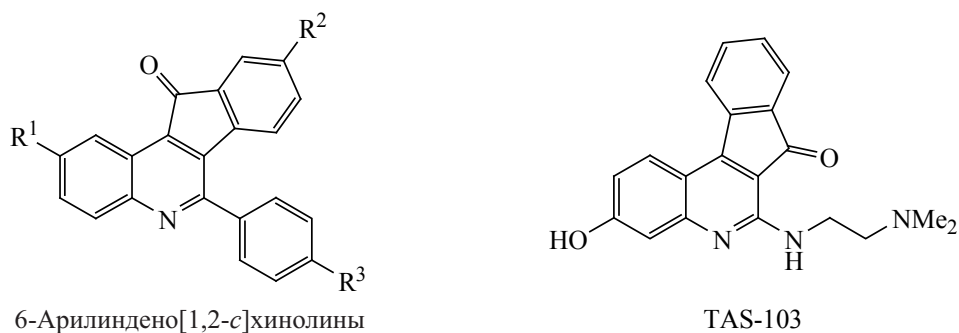


Рис. 1. Структура кампотецина

6-Арилиндено[1,2-*c*]хинолины

TAS-103

Рис. 2. Структуры 6-арилиндено[1,2-*c*]хинолинов и TAS-103

Взаимодействием 3-морфолино-1-фенилпроп-2-ен-1-она (**1a**) с 5-*R*-изатинами **2a–c** и обработкой триметилхлорсиланом в смеси спирт–вода, 2:1, при температуре 80°C в течение 6 ч осуществлен синтез этил-3-бензоил-6-*R*-4-хинолинкарбоксилатов **3a–c** (схема 1). В случае 1-(адамантан-1-ил)-3-морфолинопроп-2-ен-1-она (**1b**) реакцию проводили с изатином в аналогичных условиях и выделяли 4-карбокси-3-(1-адамантанойл)хинолин (**3d**) (схема 1).

Данный метод является модификацией реакции Пфитцингера и механизм подобных превращений, включающий стадию этерификации, присоединение по Михаэлю и циклизацию с элиминированием, подробно описан [18, 19].

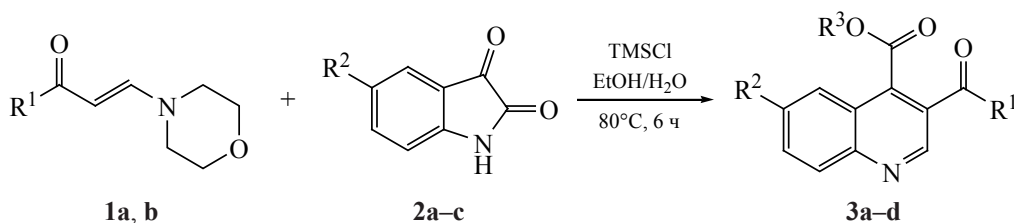
Для изучения свойств полученных этил-3-бензоил-6-*R*-4-хинолинкарбоксилатов **3a–c** был про-

веден гидролиз в присутствии гидроксида натрия и синтезированы 3-бензоил-6-*R*-4-хинолинкарбоновые кислоты **4a–c** (схема 2).

В продолжение изучения химических свойств проведена реакция этил-3-бензоил-6-*R*-4-хинолинкарбоксилатов **3a–c** с гидразин-гидратом в этаноле и выделены 9-*R*-4-фенилпиридино[4,5-*c*]хинолин-1(2*H*)-оны **5a–c** с умеренными выходами (схема 3).

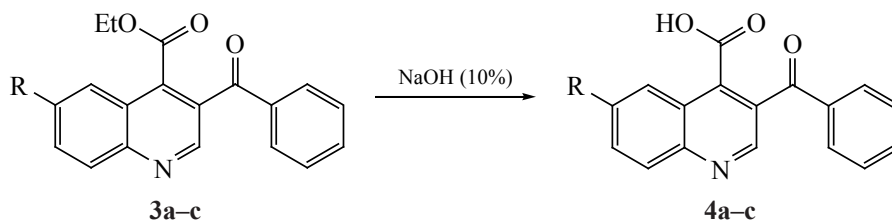
Структуры полученных соединений **5a–c** подтверждены данными ИК и ЯМР спектров. В ИК спектрах наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний NH в области 3093–3130 см<sup>-1</sup> и C=O в области 1643–1670 см<sup>-1</sup>, характерные для данных структур. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **5a–c** сигналы протонов метиновых атомов угле-

Схема 1

**1a, b****2a–c****3a–d**

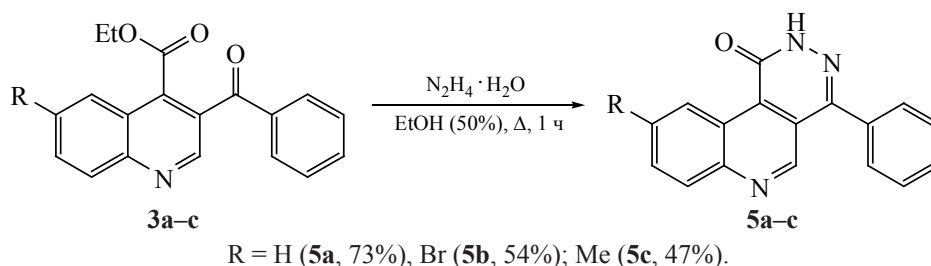
$R^1 = \text{Ph}$  (**1a**), Ad (**1b**);  $R^2 = \text{H}$  (**2a**), Br (**2b**), Me (**2c**);  
 $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{Et}$  (**3a**, 73%);  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Br}$ ,  $R^3 = \text{Et}$  (**3b**, 58%);  
 $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ,  $R^3 = \text{Et}$  (**3c**, 81%);  $R^1 = \text{Ad}$ ,  $R^2 = R^3 = \text{H}$  (**3d**, 57%).

Схема 2

**3a–c****4a–c**

$R = \text{H}$  (**4a**, 89%), Br (**4b**, 57%); Me (**4c**, 68%).

Схема 3



рода, связанных с азотом, наблюдаются при 9.10–9.64 м.д. в виде синглетов, а протоны NH групп в виде уширенных синглетов в области 13.17–13.65 м.д.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрофотометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония), оснащенный приставкой НПВО Specac Quest (Великобритания). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (400 и 100 МГц соответственно) зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM EСХ-400 (Япония) в  $\text{DMSO-}d_6$  (внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя 2.50 м.д. для ядер  $^1\text{H}$  и 39.5 м.д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ) и в  $\text{CDCl}_3$  (внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя 7.26 м.д. для ядер  $^1\text{H}$  и 77.2 м.д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ). Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Thermo Finnigan DSQ (США) с масс-селективным детектором в режиме электронной ионизации (70 эВ), кварцевая колонка DB-5MS 30 м×0.32 мм, температура колонки 80–340°C (скорость нагрева 20°C/мин), температура испарителя 250°C, газ-носитель – гелий. Элементный анализ выполнен на CHNS элементом анализаторе Euro Vector EA-3000 (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. Температуры плавления определены на приборе SRS OptiMelt MPA100 (США). Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silicagel 60, проявление в парах йода. Для колоночной хроматографии использован силикагель Merck M-60. Все растворители предварительно высушены и перегнаны согласно стандартным методикам. 3-Морфолино-1-фенилпроп-2-ен-1-он (**1a**) получали по методике [16], 1-(адамantan-1-ил)-3-морфолинопроп-2-ен-1-он (**1b**) синтезировали по методике [17].

**Этиловые эфиры 3-бензоил-6-R-4-хинолин-карбоновых кислот 3a–c (общая методика).**

Смесь изатина **2a–c** и 3-морфолино-1-фенилпроп-2-ен-1-она (**1a**) обрабатывали триметилхлорсиланом в 5 мл смеси спирт–вода в соотношении 2:1. Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали насыщенным раствором карбоната натрия до pH 8.0–9.0, а затем экстрагировали этилацетатом (5×15 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли под вакуумом, а продукт очищали колоночной хроматографией. В качестве элюента использовали смесь хлороформ–метанол в соотношении 10:1.

**Этиловый эфир 3-бензоил-4-хинолинкарбоновой кислоты (3a)** получен из 0.7 г (0.005 моль) изатина (**2a**), 1.1 г (0.005 моль) 3-морфолино-1-фенилпроп-2-ен-1-она (**1a**), 0.3 мл триметилхлорсилана в 7 мл смеси этиловый спирт–вода. Выход 1.1 г (73%), маслообразное вещество желтого цвета. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1728 (C=O), 1662 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.01 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J$  7.1 Гц), 4.06 к (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J$  7.1 Гц), 7.49–7.54 м (2H<sub>аром</sub>), 7.63–7.68 м (1H<sub>аром</sub>), 7.72–7.76 м (3H<sub>аром</sub>), 7.88–7.92 м (1H<sub>аром</sub>), 8.13–8.16 м (2H<sub>аром</sub>), 9.05 с (1H, CHN). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.8 ( $\text{CH}_3$ ), 62.7 ( $\text{CH}_2$ ), 123.1, 126.2 (CH), 129.3 (2CH), 129.4 (CH), 130.1 (CH), 130.2 (2CH), 130.4, 132.2 (CH), 134.4 (CH), 136.8, 138.2, 149.1, 149.4 (CH), 165.8, 194.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 305 (3) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 231 (10), 105 (78), 77 (100). Найдено, %: C 74.68; H 4.89; N 4.53.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C 74.74; H 4.95; N 4.59.

**Этиловый эфир 3-бензоил-6-бром-4-хинолинкарбоновой кислоты (3b)** получен из 1.1 г (0.005 моль) 5-бромизатина (**2b**), 1.1 г (0.005 моль) 3-морфолино-1-фенилпроп-2-ен-1-она (**1a**), 0.3 мл триметилхлорсилана в 7 мл смеси этиловый спирт–вода. Выход 1.1 г (58%), маслообразное вещество

темно-желтого цвета. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1726 (C=O), 1660 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.96 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J$  7.1 Гц), 4.02 к (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J$  7.1 Гц), 7.54 т ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $^3J$  7.5 Гц), 7.69 т ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $^3J$  7.5 Гц), 7.75 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $^3J$  7.5 Гц), 8.07 д.д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $^3J$  8.9,  $^4J$  2.0 Гц), 8.12 д (1H,  $\text{H}^8$ ,  $^3J$  8.9 Гц), 8.40 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $^4J$  2.0 Гц), 9.08 с (1H,  $\text{H}^2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.6 ( $\text{CH}_3$ ), 62.9 ( $\text{CH}_2$ ), 122.9 (C-Br), 124.3, 128.2 (CH), 129.5 (2CH), 130.1 (2CH), 131.9, 132.3 (CH), 134.7 (CH), 135.3 (CH), 136.3, 136.6, 147.7, 149.8 (CH), 165.1, 194.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 385 (30) [ $M+2$ ] $^+$ , 383 (29) [ $M$ ] $^+$ , 308 (40), 105 (89), 77 (100). Найдено, %: C 59.43; H 3.73; N 3.68.  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$ . Вычислено, %: C 59.39; H 3.67; N 3.65.

**Этиловый эфир 3-бензоил-6-метил-4-хинолинкарбоновой кислоты (3с)** получен из 0.8 г (0.005 моль) 5-метилизатина (2с), 1.1 г (0.005 моль) 3-морфолино-1-фенилпроп-2-ен-1-она (1а), 0.3 мл триметилхлорсилана в 7 мл смеси этиловый спирт–вода. Выход 1.3 г (81%), маслообразное вещество темно-желтого цвета. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1718 (C=O), 1668 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.15 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J$  7.1 Гц), 2.58 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.16 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^3J$  7.1 Гц), 7.48 т ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $^3J$  7.3 Гц), 7.62 т ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $^3J$  7.3 Гц), 7.68 д.д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $^3J$  8.5,  $^4J$  1.4 Гц), 7.82 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $^3J$  7.3 Гц), 7.98 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $^4J$  1.4 Гц), 8.09 д (1H,  $\text{H}^8$ ,  $^3J$  8.5 Гц), 8.97 с (1H,  $\text{H}^2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.6 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 62.4 ( $\text{CH}_2$ ), 123.6, 124.7 (CH), 128.8 (2CH), 129.6 (CH), 129.9 (2CH), 130.2, 133.8 (CH), 133.9 (CH), 136.8, 137.7, 139.1, 148.0, 148.1 (CH), 166.1, 194.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 319 (40) [ $M$ ] $^+$ , 245 (88), 214 (100). Найдено, %: C 75.30; H 5.43; N 4.32.  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C 75.22; H 5.37; N 4.39.

**4-Карбокси-3-(1-адамантаноил)хинолин (3д)**. Смесь 0.4 г (0.002 моль) изатина (2а) и 0.6 г (0.002 моль) 1-(адамантан-1-ил)-3-морфолинопроп-2-ен-1-она (1б) обрабатывали 0.3 мл триметилхлорсилана в 6 мл смеси спирт–вода в соотношении 2:1. Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Затем реакцию массу охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали насыщенным раствором карбоната натрия до pH 8.0–9.0, а затем экстрагировали этилацетатом (5×15 мл) и сушили сульфатом натрия. Растворить

отгоняли под вакуумом. Выход 0.52 г (57%), бесцветные кристаллы, т.пл. 243–245°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3066 (O–H), 1755 (C=O), 1629 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.49–1.66 м (12H,  $6\text{CH}_{2\text{Ad}}$ ), 1.81–1.99 м (3H,  $3\text{CH}_{\text{Ad}}$ ), 7.84 д.д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $^3J$  8.2, 7.6 Гц), 7.92 д.д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $^3J$  7.6, 7.3 Гц), 8.03 уш.с (1H, OH), 8.21 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $^3J$  8.2 Гц), 8.71 д (1H,  $\text{H}^8$ ,  $^3J$  7.6 Гц), 9.22 с (1H,  $\text{H}^2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 28.0 (3CH), 36.4 (3CH $_2$ ), 36.7 (3CH $_2$ ), 40.7, 112.2, 122.1, 123.5 (CH), 130.1 (CH), 130.3 (CH), 131.5 (CH), 142.8, 146.6 (CH), 148.6, 167.9, 188.0. Найдено, %: C 75.27; H 6.26; N 4.22.  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C 75.20; H 6.31; N 4.18.

**3-Бензоил-6-Р-4-хинолинкарбоновые кислоты 4а–с (общая методика)**. Эфиры 3а–с растворяли в 10 мл 10%-ного раствора NaOH. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К раствору по каплям прибавляли концентрированную соляную кислоту до кислой реакции среды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили.

**3-Бензоил-4-хинолинкарбоновая кислота (4а)** получена из 0.3 г (0.001 моль) этилового эфира 3-бензоил-4-хинолинкарбоновой кислоты (3а). Выход 0.24 г (89%), бесцветные кристаллы, т.пл. 228–230°C [19]. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3061 (O–H), 1708 (C=O), 1666 (C=O). Найдено, %: C 73.69; H 4.03; N 5.02.  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C 73.64; H 4.00; N 5.05.

**3-Бензоил-6-бром-4-хинолинкарбоновая кислота (4б)** получена из 0.39 г (0.001 моль) этилового эфира 3-бензоил-6-бром-4-хинолинкарбоновой кислоты (3б). Выход 0.21 г (57%), бесцветные кристаллы, т.пл. 253–257°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3064 (O–H), 1699 (C=O), 1668 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.50 т ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $^3J$  7.1 Гц), 7.64 т ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $^3J$  7.1 Гц), 7.71 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $^3J$  7.1 Гц), 7.92 уш.с (1H, OH), 8.03 д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $^3J$  8.2 Гц), 8.09 д (1H,  $\text{H}^8$ ,  $^3J$  8.2 Гц), 8.50 с (1H,  $\text{H}^5$ ), 8.98 с (1H,  $\text{H}^2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 102.2 (CH), 122.4, 124.6, 128.5, 129.3 (2CH), 129.4 (2CH), 129.9 (CH), 132.2 (CH), 134.1, 134.7 (CH), 136.9, 147.6 (CH), 149.5, 167.0, 194.9. Найдено, %: C 57.28; H 2.89; N 3.98.  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$ . Вычислено, %: C 57.33; H 2.83; N 3.93.

**3-Бензоил-6-метил-4-хинолинкарбоновая кислота (4с)** получена из 0.32 г (0.001 моль) этилового эфира 3-бензоил-6-метил-4-хинолинкарбоновой кислоты (**3с**). Выход 0.2 г (68%), бесцветные кристаллы, т.пл. 250–252°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3062 (O–H), 1697 (C=O), 1668 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.53 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.47–7.56 м (2H<sub>аром</sub>), 7.63–7.79 м (4H<sub>аром</sub>), 7.97 с (1H, H<sup>5</sup>), 8.06 д (1H, H<sup>8</sup>, <sup>3</sup>J 8.2 Гц), 8.90 с (1H, H<sup>2</sup>), 14.13 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 22.0 (CH<sub>3</sub>), 123.1, 124.9 (CH), 129.3 (2CH), 129.4 (2CH), 129.8 (CH), 130.2 (CH), 130.3, 134.2 (CH), 139.1, 147.7, 148.2 (CH), 156.1, 157.4, 167.7, 180.2. Найдено, %: C 74.25; H 4.41; N 4.86. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 74.22; H 4.50; N 4.81.

**9-R-4-Фенилпиридазино[4,5-с]хинолин-1(2H)-оны 5а–с** (общая методика). Смесь этилового эфира 3-бензоил-6-R-4-хинолинкарбоновой кислоты **3а–с**, 2 мл гидразин-гидрата и 10 мл 50%-ного этанола нагревали при кипении в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили.

**4-Фенилпиридазино[4,5-с]хинолин-1(2H)-он (5а)** получен из 0.6 г (0.002 моль) этилового эфира 3-бензоил-4-хинолинкарбоновой кислоты (**3а**) в 3 мл гидразин-гидрата и 6 мл этанола. Выход 0.39 г (73%), бесцветные кристаллы, т.пл. 293–295°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3130 (N–H), 1653 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 7.49–7.72 м (5H, CH<sub>Ph</sub>), 7.88 т (1H, H<sup>9</sup>, <sup>3</sup>J 8.0 Гц), 7.98 т (1H, H<sup>10</sup>, <sup>3</sup>J 8.0 Гц), 8.18 д (1H, H<sup>11</sup>, <sup>3</sup>J 8.0 Гц), 9.10 с (1H, H<sup>2</sup>), 9.90 д (1H, H<sup>8</sup>, <sup>3</sup>J 8.0 Гц), 13.51 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 122.9, 123.0, 127.8 (CH), 127.9, 129.2 (2CH), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 130.0 (CH), 130.3 (2CH), 131.9 (CH), 134.8, 145.9, 147.6, 149.6 (CH), 160.2. Найдено, %: C 74.77; H 4.12; N 15.32. C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: C 74.71; H 4.06; N 15.38.

**9-Бром-4-фенилпиридазино[4,5-с]хинолин-1(2H)-он (5б)** получен из 0.76 г (1.5 ммоль) этилового эфира 3-бензоил-6-бром-4-хинолинкарбоновой кислоты (**3б**) в 3 мл гидразин-гидрата и 6 мл этанола. Выход 0.3 г (54%), бесцветные кристаллы, т.пл. 285–287°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3093 (N–H), 1670 (C=O), 688 (C–Br). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 7.56–7.68 м (5H, CH<sub>Ph</sub>), 8.14–8.16 м (2H, H<sup>10</sup>, H<sup>11</sup>), 9.14 с (1H, H<sup>2</sup>), 10.14 д (1H,

H<sup>8</sup>, <sup>4</sup>J 1.6 Гц), 13.65 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 123.3, 123.4, 124.1, 126.9, 129.3 (2CH), 129.7 (CH), 129.9 (CH), 130.3 (2CH), 132.0 (CH), 134.6, 134.9 (CH), 145.9, 146.3, 150.2 (CH), 160.0. Найдено, %: C 57.91; H 2.80; N 11.99. C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O. Вычислено, %: C 57.98; H 2.86; N 11.93.

**9-Метил-4-фенилпиридазино[4,5-с]хинолин-1(2H)-он (5с)** получен из 0.63 г (0.002 моль) этилового эфира 3-бензоил-6-метил-4-хинолинкарбоновой кислоты (**3с**) в 3 мл гидразин-гидрата и 6 мл этанола. Выход 0.27 г (47%), бесцветные кристаллы, т.пл. 278–280°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3124 (N–H), 1643 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.56 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.52–7.68 м (5H, CH<sub>Ph</sub>), 7.76 д (1H, H<sup>10</sup>, <sup>3</sup>J 8.5 Гц), 8.01 д (1H, H<sup>11</sup>, <sup>3</sup>J 8.5 Гц), 8.97 с (1H, H<sup>8</sup>), 9.64 с (1H, H<sup>2</sup>), 13.17 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 22.4 (CH<sub>3</sub>), 123.0, 123.1, 126.7 (CH), 127.5, 129.2 (2CH), 129.7 (CH), 129.8 (CH), 130.3 (2CH), 133.8 (CH), 134.8, 139.8, 146.0, 146.3, 148.5 (CH), 160.3. Найдено, %: C 75.18; H 4.61; N 14.70. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: C 75.25; H 4.56; N 14.63.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе реакции 3-морфолино-1-R-проп-2-ен-1-онов с изатинами в присутствии триметилхлорсилана получены неописанные ранее 3-замещенные 4-хинолинкарбоксилаты. Обнаружено, что в случае реакции 1-(адамantan-1-ил)-3-морфолинопроп-2-ен-1-она с изатином в аналогичных условиях образуется 4-карбокси-3-(1-адамantanоил)хинолин. Показана возможность циклизации 3-бензоил-6R-4-хинолинкарбоксилатов с гидразин-гидратом с образованием 9-R-4-фенилпиридазино[4,5-с]хинолин-1(2H)-онов.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научно-го оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов».

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 0778-2020-0005.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Земцова Маргарита Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6624-1585>

Савостина Анна Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6573-7156>

Баймуратов Марат Рамильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3326-5561>

Климочкин Юрий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-4040>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Matada B.S., Pattanashettar R., Yernale N.G. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, 32, 1–25. doi 10.1016/j.bmc.2020.115973
- Nainwal L.M., Tasneem S., Akhtar W., Verma G., Khan M.F., Parvez S., Shaquiquzzaman M., Akhter M., Alam M.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 164, 121–170. doi 10.1016/j.ejmech.2018.11.026
- Fu H.-G., Li Z.-W., Hu X.-X., Si S.-Y., You X.-F., Tang S., Wang Y.-X., Song D.-Q. *Molecules.* **2019**, 24, 548–558. doi 10.3390/molecules24030548
- Земцова М.Н., Зимичев А.В., Трахтенберг П.Л., Климочкин Ю.Н., Леонова М.В., Балахнин С.М., Бормотов Н.И., Серова О.А., Беланов Е.Ф. *Хим.-фарм. ж.* **2011**, 45, 9–11. [Zemtsova M.N., Zimichev A.V., Trakhtenberg P.L., Klimochkin Yu.N., Leonova M.V., Balakhnin S.M., Vormotov N.I., Serova O.A., Belanov E.F. *Pharm. Chem. J.* **2011**, 45, 267–269.] doi 10.1007/s11094-011-0613-z
- Антипин И.С., Казымова М.А., Кузнецов М.А., Васильев А.В., Ищенко М.А., Кирюшкин А.А., Кузнецова Л.М., Макаренко С.В., Островский В.А., Петров М.Л., Солод О.В., Тришин Ю.Г., Яковлев И.П., Ненайденко В.Г., Белоглазкина Е.К., Белецкая И.П., Устынюк Ю.А., Соловьев П.А., Иванов И.В., Малина Е.В., Сивова Н.В., Негребецкий В.В., Бауков Ю.И., Пожарская Н.А., Травень В.Ф., Щекотихин А.Е., Варламов А.В., Борисова Т.Н., Лесина Ю.А., Краснокутская Е.А., Рогожников С.И., Шуров С.Н., Кустова Т.П., Ключев М.В., Хелевина О.Г., Стужин П.А., Федоров А.Ю., Гушчин А.В., Додонов В.А., Колобов А.В., Плахтинский В.В., Орлов В.Ю., Кривенько А.П., Федотова О.В., Пчелинцева Н.В., Чарушин В.Н., Чупакин О.Н., Климочкин Ю.Н., Климочкина А.Ю., Курятников В.Н., Малиновская Ю.А., Левина А.С., Журавлев О.Е., Ворончихина Л.И., Фисюк А.С., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. *ЖОрХ.* **2017**, 53, 1257–1408. [Antipin I.S., Kazymova M.A., Kuznetsov M.A., Vasilyev A.V., Ishchenko M.A., Kiryushkin A.A., Kuznetsova L.M., Makarenko S.V., Ostrovskii V.A., Petrov M.L., Solod O.V., Trishin Yu.G., Yakovlev I.P., Nenaidenko V.G., Beloglazkina E.K., Beletskaya I.P., Ustynyuk Yu.A., Solov'ev P.A., Ivanov I.V., Malina E.V., Sivova N.V., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Pozharskaya N.A., Traven' V.F., Shchekotikhin A.E., Varlamov A.V., Borisova T.N., Lesina Yu.A., Krasnokutskaya E.A., Rogozhnikov S.I., Shurov S.N., Kustova T.P., Klyuev M.V., Khelevina O.G., Stuzhin P.A., Fedorov A.Yu., Gushchin A.V., Dodonov V.A., Kolobov A.V., Plakhtinskii V.V., Orlov V.Yu., Kriven'ko A.P., Fedotova O.V., Pchelintseva N.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Klimochkina A.Yu., Kuryatnikov V.N., Malinovskaya Yu.A., Levina A.S., Zhuravlev O.E., Voronchikhina L.I., Fisyuk A.S., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Aksenova, I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 1275–1437.] doi 10.1134/S1070428017090019
- Zalkow L.H., Nabors J.B., French K., Bisarya S.C. *J. Chem. Soc. C: Org.* **1971**, 21, 3551–3554. doi 10.1039/J39710003551
- Новичихина Н.П., Шестаков А.С., Скопцова А.А., Ашрафова З.Э., Столповская Н.В., Кошелева Е.А., Шаталов Г.В., Леденева И.В., Шихалиев Х.С. *ЖОрХ.* **2021**, 57, 1393–1402. [Novichikhina N.P., Shestakov A.S., Skoptsova A.A., Ashrafova Z.E., Stolpovskaya N.V., Kosheleva E.A., Shatalov G.V., Ledenyova I.V., Shikhaliev Kh.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1592–1599.] doi 10.1134/S1070428021100043
- Новичихина Н.П., Скопцова А.А., Шестаков А.С., Потапов А.Ю., Кошелева Е.А., Козадеров О.А., Леденева И.В., Подоплелова Н.А., Пантелеев М.А., Шихалиев Х.С. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 1376–1384. [Novichikhina N.P., Skoptsova A.A., Shestakov A.S., Potapov A.Yu., Kosheleva E.A., Kozaderov O.A., Ledenyova I.V., Podoplelova N.A., Panteleev M.A., Shikhaliev Kh.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1550–1556.] doi 10.1134/S1070428020090080
- Wang B., Li Q., Shi W., Chen L., Sun J. *Chem. Biol. Drug Des.* **2018**, 91, 957–961. doi 10.1111/cbdd.13154
- Kumar K.S., Siddaiah V., Lilakar J.D., Sunanda K., Ganesh A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 2014–2021. doi 10.1134/S1070428020110160
- Земцова М.Н., Головкин Ю.А., Грузд Ю.А., Кулемина С.В., Баймуратов М.Р., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2021**, 57, 728–736. [Zemtsova M.N., Golovko Yu.A., Gruzd Yu.A., Kulemina S.V., Baimura-

12. Журавлева Ю.А., Зимичев А.В., Земцова М.Н., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 610–611. [Zhuravleva Yu.A., Zimichev A.V., Zemtsova M.N., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 617–618.] doi 10.1134/S1070428011040270
13. Yu F., Yan S., Hu L., Wang Y., Lin J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4782–4785. doi 10.1021/ol201783d
14. Padget K., Stewart A., Charlton P., Tilby M.J., Austin C.A. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *60*, 817–821. doi 10.1016/S0006-2952(00)00402-0
15. Godard A., Quéguiner G. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 27–32. doi 10.1002/jhet.5570210107
16. Mestres R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1972**, *6*, 805–809. doi 10.1039/p19720000805
17. Макарова Н.В., Пименов А.А., Земцова М.Н., Моисеев И.К. *ЖОрХ*. **2001**, *37*, 1158–1160. [Makarova N.V., Pimenov A.A., Zemtsova M.N., Moiseev I.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 1158–1160.] doi 10.1023/A:1013128027975
18. Zhou P., Hu B., Zhao S., Zhang Q., Wang Y., Li X., Yu F. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3116–3119. doi 10.1016/j.tetlet.2018.07.006
19. Elghamry I., Al-Faiyz Y. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 110–112. doi 10.1016/j.tetlet.2015.11.070

## Synthesis of 3-R-6-R'-Quinoline-4-carboxylates and their Reactions with Hydrazine Hydrate

M. N. Zemtsova, A. O. Savostina, M. R. Baimuratov\*, and Yu. N. Klimochkin

*Samara State Technical University, ul. Molodogvardeiskaya, 244, Samara, 443100 Russia*

*\*e-mail: baimuratovmr@yandex.ru*

Received January 18, 2022; revised February 14, 2022; accepted February 16, 2022

A method has been developed for the synthesis of 3-substituted quinoline-4-carboxylates by the reaction of 3-morpholino-1-R-prop-2-en-1-ones with isatins in the presence of trimethylchlorosilane in aqueous alcohol. The possibility of cyclization of 3-benzoyl-6R-quinoline-4-carboxylates with hydrazine hydrate with the formation of 9-R-4-phenylpyridazino[4,5-c]quinolin-1(2H)-ones has been shown.

**Keywords:** quinoline, isatins, ketones, 4-quinolinecarboxylic acids, cyclization, pyridazinoquinolines