

Н. З. Тугушева, С. Ю. Рябова, Н. П. Соловьева^а, В. Г. Граник

СИНТЕЗ 2,10,11-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ ИНДОЛО[3,2-*b*]-ХИНОЛИНОВ

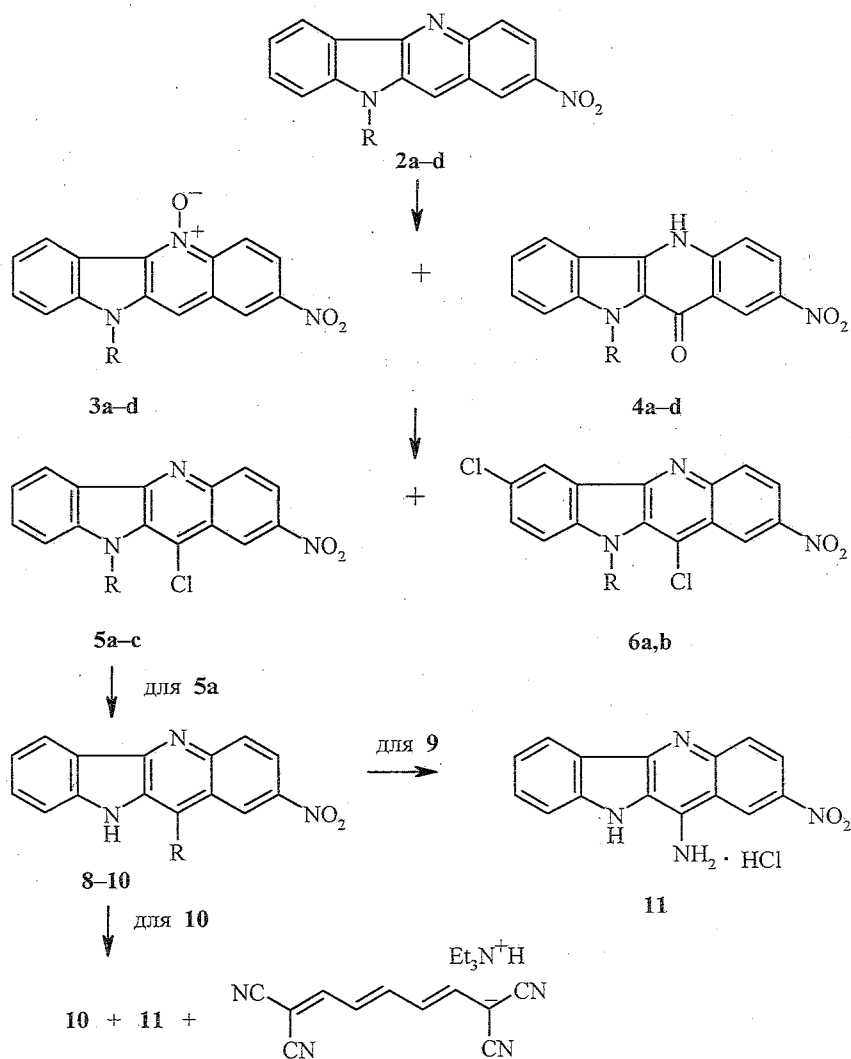
Разработан новый синтез производных индоло[3,2-*b*]хинолинонов-11, основанный на реакции N-окисления 2-нитро-10-замещенных индоло[3,2-*b*]-хинолинов с последующим превращением полученной смеси в 2-нитро-10-замещенные индоло[3,2-*b*]хинолинон-11-ы. Получен ряд 2-нитро-11-замещенных индоло[3,2-*b*]хинолинов.

Ключевые слова: N-ацетилиндоксил, индоло[3,2-*b*]хинолин, комплекс Вильсмайера, N-окисление, реакция Цинке-Кенига.

Недавно нами осуществлен новый синтез производных индоло[3,2-*b*]-хинолинов, основанный на взаимодействии N-ацетилиндоксила (1) с ароматическими аминами с последующим замыканием хинолинового цикла в ходе реакции Вильсмайера [1]. Для получения 11-функциональных производных этой системы кетон 1 был введен в реакцию с производными антралиновой кислоты, и циклизация полученных 3-орто-карбоксии(этоксикарбонил)фениламиноиндолов была реализована с участием этоксикарбонильной или карбоксийной групп. В этих случаях синтезированы индоло[3,2-*b*]хинолиноны-11, однако, выходы полученных оксопроизводных весьма невелики, и описанный подход не является препаративно удовлетворительным [1]. Поскольку производные данной гетеротетрациклической системы проявили высокую противоопухолевую активность [2, 3], казалось существенным усовершенствовать синтез соединений этого типа. В настоящей работе изучена возможность получения 11-оксо- и других 11-замещенных индоло[3,2-*b*]хинолинов на основе N-окисления пиридинового атома азота и трансформации полученного N-оксида в соответствующее пиридоновое производное. На первом этапе исследования в качестве исходного соединения избрали 10-ацетилпроизводное **2a**, которое подвергли окислению пероксидом водорода в уксусной кислоте. Оказалось, что уже в ходе окисления образующийся N-оксид **3a** претерпевает перегруппировку, и вторым компонентом полученной смеси является, судя по спектрам ЯМР ¹H, индолохинолон **4a**. Кипячение смеси в уксусном ангидриде приводит к смеси ожидаемого хинолона **4a** с дезацетилированным хинолоном **4b** (образующимся, по-видимому, в процессе обработки реакционной массы) в соотношении 2:1.

Во избежание сложного разделения продуктов реакции смесь была подвергнута щелочному гидролизу, в результате которого с выходом ≈40% (считая на исходный **2a**) получен 2-нитроиндоло[3,2-*b*]хинолинон-11 (**4b**). Некоторые проблемы, возникшие при получении соединения **4b**, связаны с частичным 10-N-дезацетилированием, протекающим в ходе

реакций (относительно невысокая устойчивость N-ацилиндолов хорошо известна). Вследствие этого, в процессы N-окисления и перегруппировки был введен N-незамещенный индолохиолин **2b**. И в этом случае при N-окислении пероксидом водорода в уксусной кислоте получена смесь N-оксида **3b** и хинолона **4b**, которая при непродолжительном нагревании в уксусном ангидриде (длительное кипячение приводит к частичному ацелированию) дает индолохинолон (**4b**) с выходом 85%, считая на исходный **2b**. Таким образом, реализован удобный и препаративный подход к синтезу целевых 11-оксопроизводных индоло[3,2-*b*]хинолинов. Аналогично синтезированы 10-замещенные 11-оксоиндолохинолины, исходя из ранее полученных 10-метил- (**2c**) и 10-бензилпроизводных (**2d**) [4]. Выходы полученных тетрациклов **4c,d** составляют, соответственно, 61 и 41% (по двум стадиям, считая на **2c,d** соответственно). Спектры ЯМР ^1H полученных соединений приведены в таблице.



2-4 a R = Ac, b R = H, c R = Me, d R = CH₂Ph; 5, 6 a R = H, b R = Me, c R = CH₂Ph;
 8 R = морфолино; 9 R = пиперидино; 10 R = пиридиный, Cl

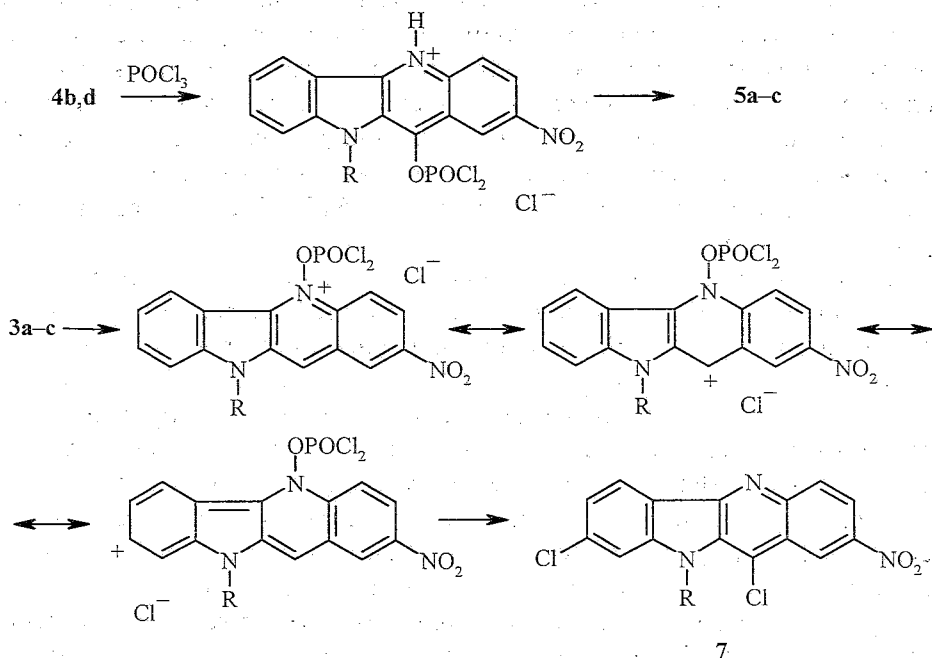
При нагревании индолохинолонов-11 **4b,d** в хлороксиде фосфора в присутствии гидрохлорида триэтиламина гладко и с высокими выходами образуются соответствующие 11-хлорпроизводные **5a,c**. Неожиданные осложнения, однако, возникли при введении в эту реакцию смесей N-оксидов и хинолонов, полученных на стадии окисления исходных тетрациклов **2**. При нагревании смесей **3a** и **4a**, **3b** и **4b**, **3c** и **4c** в POCl_3 наряду с ожидаемыми 11-хлорпроизводными **5a,b** образовались дихлорпроизводные **6a,b**.

Таким образом, если реакции индолохинолонов с POCl_3 протекают однозначно по обычному направлению с образованием соответствующего 11-хлорпроизводного, то наличие в реакционной смеси N-оксида (и H_2O_2) приводит к побочному процессу — введению второго атома хлора в бензольное кольцо индольного фрагмента. Согласно схемам процессов, приведенным ниже, если второй атом хлора вводится в молекулу по механизму нуклеофильного замещения, то следует ожидать образования 8,11-дихлорпроизводного **7**. Однако в ходе реакции образуется соединение, в котором, судя по спектрам ЯМР ^1H , второй атом хлора вошел не в положение 8 цикла, а в положение 7; т. е. образуется соединение типа **6**.

Структуры образовавшихся дихлорпроизводных доказаны данными спектроскопии ЯМР ^1H . Характерной особенностью спектра ЯМР ^1H 11-хлортетрацикла **5a** (растворитель DMSO-d_6) является слабополюное положение дублета протона 6-Н (≈ 8.26 м. д.), который перекрывается с мультиплетом протонов 3- и 4-Н, образующих систему типа AA^1 при ≈ 8.26 м. д. Дублет протона 9-Н наблюдается в более сильном поле (7.56 м. д.). Сигналы при 7.32 (7-Н) и 7.69 м. д. (8-Н) присутствуют в виде триплетов. При сопоставлении химических сдвигов протонов 3-, 4-, 6-, 7-, 8- и 9-Н рассмотренного выше монохлорпроизводного **5a** и производного, не содержащего в положении 11 заместителя*, наблюдается достаточно хорошее совпадение значений химических сдвигов аналогичных протонов. При теоретическом рассмотрении двух возможностей вхождения второго атома хлора в незамещенное бензольное кольцо в положение 7 (**6a**) или 8 (**7**) можно предположить, что в случае дихлорида **6a** в слабом поле в спектре ЯМР ^1H при ≈ 8.30 м. д.** должен находиться дублет 6-Н, взаимодействующий с *мета*-константой с протоном 8-Н; в свою очередь, протон 8-Н образует квинтет за счет взаимодействия с протонами 6- и 9-Н при ≈ 7.70 м. д., а дублет протона 9-Н будет наблюдаться при ≈ 7.60 м. д. Иная ситуация в спектре ЯМР ^1H должна наблюдаться в случае дихлорида **7**. Дублет протона 6-Н практически не должен изменить своего вида и положения по сравнению с монохлорпроизводным **5a** ≈ 8.30 м. д., тогда как вместо триплета при 7.32 м. д. (7-Н) должен примерно в этой области находиться квинтет (ССВ с протонами 6- и 9-Н); дублет протона 9-Н (ССВ с протоном 7-Н) будет наблюдаться при ≈ 7.60 м. д.

* δ 8.33 (2H, д, 3-, 4-Н); 8.40 (1H, д, 6-Н); 7.35 (1H, т, 7-Н); 7.68 (1H, т, 8-Н); 7.63 м. д. (1H, д, 9-Н) [5].

** Инкременты для атома хлора при вхождении в бензольное кольцо составляют для *о*-протонов $\Delta\delta = 0.03$, для *м*-протонов $\Delta\delta = -0.02$, для *п*-протонов $\Delta\delta = -0.09$ м. д. [6].



Спектры ЯМР 1H смеси монохлор- **5a** и дихлорпроизводных с относительным содержанием 70 и 30% показывают, что наряду с сигналами соединения **5a**, положения которых практически совпадают с химическими сдвигами рассмотренного выше индивидуального монохлорпродукта, отчетливо идентифицируются сигналы дихлорпродукта при 8.06 (д, $^4J_{6,8} = 2.2$), 7.61 (к, $^4J_{6,8} = 2.2$, $^3J_{8,9} = 8.8$) и 7.50 м. д. (д, $^3J_{8,9} = 8.8$ Гц), положение и мультиплетность которых четко согласуются только с возможной формой **6a**, т. е. второй атом хлора однозначно входит в положение 7 исследуемого тетрацикла. При рассмотрении спектров смеси **5b** и **6b** мы наблюдаем аналогичную картину.

Приведенные данные однозначно свидетельствуют о том, что продуктами второго хлорирования являются 7,11-дихлорпроизводные. Отсюда можно сделать вывод, что второе хлорирование не идет по типу нуклеофильного замещения. Наличие в среде окислительной системы (N-оксид и H_2O_2) и анионов хлора позволяет допустить, что в условиях реакции образуются радикалы хлора, и процесс второго хлорирования протекает по радикальному механизму. Разумеется, требуется специальное исследование для доказательства этого предположения.

Осуществленный и, по-видимому, общий подход к функционализации индолохинолинов с выходом к 11-хлорпроизводным позволил использовать эти соединения для синтеза других 11-замещенных данной гетероциклической системы. Атом хлора в соединении **5a** достаточно активирован и при кипячении этого вещества с морфолином и пиперидином выделены 11-морфолино- и 11-пиперидинопроизводные (**8** и **9**) с выходами 70 и 80% соответственно. Более того, при нагревании хлорпроизводного **5a** с пиридином с хорошим выходом (81%) выделена соответствующая соль **10**.

При кратковременном нагревании последней с пиперидином с выходом, близким к количественному, образуется 2-нитро-11-аминоиндоло[3,2-*b*]хинолин (**11**). Процесс протекает, по-видимому, по типу реакции Цинке-Кенига путем присоединения амина по α -положению пиридиниевого фрагмента с последующим отщеплением производного глюктаконового альдегида по схеме, описанной нами недавно при изучении реакций 1-(2-пиридил)пиридиниевых солей с аминами [7]. Аминопроизводное **11** образуется также при взаимодействии пиридиниевой соли **10** с гидроксидом натрия, метилатом натрия, триэтиламинем в метаноле. В этих случаях, однако, образуется большое количество продуктов полимеризации (по данным спектроскопии ЯМР ^1H и масс-спектрометрии). Взаимодействие соли **10** с малонодинитрилом в пиридине протекает иначе, чем в случае использования в этой реакции 1-(2-пиридил)пиридиниевых солей [7]. Если для их реакции с малонодинитрилом характерно образование аминотриеновой системы типа **12**, то в случае использования соединения **10** образуется смесь исходной пиридиниевой соли **10**, 11-аминопроизводного **11** и триэтиламмониевой соли 1,1,7,7-тетрацианогептатриенида (**12**) в соотношении 10:18:25, по данным спектроскопии ЯМР ^1H . В спектре ЯМР ^1H наблюдаются сигналы протонов, соответствующие соединениям **10**, **11**, а также сигналы протонов, соответствующие соли **12**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединения получали на спектрометре Perkin-Elmer-457 в виде пасты в вазелиновом масле, масс-спектры — на масс-спектрометре Finnigan-MAF SSQ-710 с непосредственным вводом образца в источник ионов, энергия ионизирующих электронов 70 эВ; температура ионизационной камеры 150 °С. Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C соединений записывали на приборе Varian Unity+400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью веществ осуществляли методом ТСХ на пластинке Silufol UV-254 в системе хлороформ-метанол, 1:10. Проявление в УФ свете.

N-Оксид 2-нитро-10-ацетилиндоло[3,2-*b*]хинолина (3а) и 2-нитро-5Н-10-ацетилиндоло[3,2-*b*]хинолин-11-он (4а). К суспензии 0.5 г (1.6 ммоль) тетрацикла **2а** в 20 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 1.5 мл 30% пероксида водорода и перемешивают при 90 °С в течение 10 ч, дважды добавляя еще по 1 мл пероксида водорода. Реакционную массу охлаждают до 20 °С, отфильтровывают осадок, промывают смесью метанол-эфир, 1:1. Получают 0.3 г (57%) смеси **3а** и **4а**. Т. пл. >300 °С. M^+ 321.

N-Оксид 2-нитро-10Н-индоло[3,2-*b*]хинолина (3б) и 2-нитро-5,10Н-индоло[3,2-*b*]хинолин-11-он (4б). К суспензии 5 г (19 ммоль) тетрацикла **2б** в 150 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 15 мл 30% пероксида водорода при 30 °С и перемешивают 5 ч при 75–80 °С. Реакционную массу охлаждают до 20 °С, отфильтровывают осадок, промывают смесью метанол-эфир, 1:1. Получают 4.83 г (91%) смеси **3б** и **4б**. Т. пл. >320 °С. M^+ 279.

N-Оксид 2-нитро-10-метилиндоло[3,2-*b*]хинолина (3с) и 2-нитро-5Н-10-метилиндоло[3,2-*b*]хинолин-11-он (4с) получают из 1 г (3.6 ммоль) тетрацикла **2с** [5] в условиях синтеза смеси соединений **3б** и **4б**. Время реакции 1 ч 30 мин. Получают 0.99 г (93%) смеси соединений **3с** и **4с**. Т. пл. 290–295 °С. M^+ 293.

N-Оксид 2-нитро-10-бензилиндоло[3,2-*b*]хинолина (3д) и 2-нитро-5Н-10-бензилиндоло[3,2-*b*]хинолин-11-он (4д) получают из 0.7 г (2 ммоль) тетрацикла **2д** [5] в условиях синтеза смеси соединений **3б** и **4б**. Время реакции 3 ч. Получают 0.59 г (81%) смеси соединений **3д** и **4д**. Т. пл. 265 °С. M^+ 369.

Спектры ЯМР ^1H соединений 3-6, 8-11

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (в ДМСО- d_6)						
	1-Н	3-Н	4-Н	6-, 7-, 8-, 9-Н	10-Н	11-Н	N-Н
3a	9.14	8.49	8.80	8.38 д, 7.60 т, 7.83 т, 9.07 д	2.99	9.06 с	-
4a	9.07	8.48	7.89	8.27 д, 7.52 т, 7.70 т, 8.28 д	2.79	-	-
3b	9.27	8.31	8.83	8.84 д, 7.35 т, 7.70 т, 7.60 д	12.08 уз. с	8.30 с	-
4b*	9.13	8.40	7.84	8.16 д, 7.24 т, 7.52 (м, 8-, 9-Н)	12.02	-	13.09
3c	9.16	8.33	8.84	8.87 д, 7.40 т, 7.78 т, 7.74 д	3.96 с	8.41 с	-
4c	9.11	8.47	8.06	8.34 д, 7.26 т, 7.60 т, 7.68 д	4.29	-	-
3d	9.18	8.35	8.85	8.90 д, 7.40 т, 7.75 (м, 8-, 9-Н)	5.74 с (CH_2), 7.15-7.35 (10- CH_2Ph)	8.52 с	-
4d**	9.16 уш. с	8.51 уш. с	8.12 уш. с	8.40 уш. с, 7.30 уш. т, 7.57 уш. т, 7.75 уш. с	6.15 уш. с	-	12.93 уз. с
4a	9.07	8.49	7.90	8.28 д, 7.52 т, 7.61 т, 8.20 д	2.80	-	-
4b	9.15	8.42	7.86	8.18 д, 7.26 т, 7.52 (м, 8-, 9-Н)	12.00	-	13.10
5a	8.88	8.26 (2H, м)		8.25 д, 7.32 т, 7.69 т, 7.56 д	11.01 уз. с	-	-
6a	8.74	8.21	8.16	8.06 д, 7.61 кв, 7.50 д	12.16 уз. с	-	-
5b***	9.11	8.39 (2H, м)		8.38 д, 7.41 т, 7.80 т, 7.77 д	4.24 с	-	-
6b	9.32	8.41	8.33	8.44 д - 7.65 кв, 7.37 д	4.25 с	-	-
5c	9.13	8.44 (2H, м)		8.46 д, 7.45 т, 7.77 (м, 8-, 9-Н)	6.10 (2H, с, CH_2), 7.12-7.30 (4H, м, 10- CH_2Ph)		
8	9.27	8.33	8.30	8.36 д, 7.53 т, 7.69 (м, 8-, 9-Н)	11.28 (с, 10-Н), 3.56 (м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.99 (м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$)		
9	9.17	8.28	8.23	8.31 д, 7.29 т, 7.62-7.68 (м, 8-, 9-Н)	11.00 (с, 10-Н), 1.73-1.94 (м, $(\text{CH}_2)_3$), 3.53 (м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$)		
10	8.33	8.51	8.65	8.53 д, 7.49 т, 7.82 т, 7.65 д	12.33 уш с, 8.62 (2H, м), 9.10 (1H, т), 9.56 (2H, д)		
11	9.59	8.55	8.26	8.47 д, 7.34 т, 7.68 (м, 8-, 9-Н)	12.60 уз с	9.55 (NH_2^+)	-

* Сигнал при 12.86 м. д. принадлежит молекуле H_2O_2 , образующей комплекс с двумя молекулами 4b. В спектре ЯМР ^1H смеси 3b:4b пятикратно разбавленного раствора наблюдается смещение этого сигнала в сильное поле - 12.24 м. д.

** Мультиплетность сигналов маскируется из-за перекрывания с другими сигналами.

*** Растворитель CDCl_3 .

2-Нитро-5Н-10-ацетилиндоло[3,2-*b*]хинолин-11-он (4а) и 2-нитро-5,10Н-индоло[3,2-*b*]хинолин-11-он (4б). Суспензию 0.45 г смеси соединений **3а** и **4а** кипятят в уксусном ангидриде 9 ч 30 мин. Выпавший при кипении осадок отфильтровывают после охлаждения реакционной массы до 20 °С, промывают метанолом. Получают 0.35 г смеси соединений **4а** и **4б** в соотношении 60:30, по данным спектра ЯМР ¹Н. М⁺ 321, М⁺ 279.

2-Нитро-5,10Н-индоло[3,2-*b*]хинолин-11-он (4б). А. Фильтрат реакционной массы из опыта синтеза смеси соединений **4а** и **4б** выливают в 100 мл воды, нейтрализуют Na₂CO₃ до рН 7. Отфильтровывают выпавший осадок, промывают водой. Получают 0.11 г соединения **4б**. Т. пл. >320 °С (из ДМФА). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3380, 1630, 1590, 1575. М⁺ 279. Найдено, %: С 64.24; Н 3.38; N 15.06. C₁₅H₉N₃O₃. Вычислено, %: С 64.52; Н 3.23; N 15.05.

Б. К суспензии 0.3 г смеси соединений **4а** и **4б** в 5 мл диоксана добавляют 1.5 мл 1 н. раствора NaOH. Реакционную массу кипятят 3 ч. Выпавший при кипении осадок отфильтровывают после охлаждения реакционной массы до 20 °С, промывают водой. Получают 0.24 г соединения (**4б**).

В. Суспензию 2 г (7.2 ммоль) смеси соединений **3б** и **4б**, полученной из тетрацикла **2б**, кипятят при перемешивании в 10 мл уксусного ангидрида 15 мин. Реакционную массу охлаждают до 20 °С, добавляют 30 мл этилацетата, отфильтровывают осадок, промывают этилацетатом. Получают 1.86 г (93%) соединения **4б**. Температура плавления смешанной пробы вещества с образцом, полученным по способу А или Б, не показывает депрессии.

2-Нитро-5Н-10-метилиндоло[3,2-*b*]хинолин-11-он (4с) получают из 0.2 г (0.7 ммоль) смеси соединений **3с** и **4с**, полученной из тетрацикла **2с**, в условиях синтеза тетрацикла **4б**, способ В. Время реакции 30 мин. Получают 0.13 г (65%) соединения **4с**. Т. пл. >300 °С (из MeOH-ДМФА, 1:2). М⁺ 293. Найдено, %: N 14.34. C₁₆H₁₁N₃O₃. Вычислено, %: N 14.32.

2-Нитро-5Н-10-бензилиндоло[3,2-*b*]хинолин-11-он (4д) получают из 0.2 г (0.5 ммоль) смеси соединений **3д** и **4д**, полученной из тетрацикла **2д**, в условиях синтеза тетрацикла **4б**, способ В. Время реакции 1 ч. Получают 0.1 г (50%) соединения **4д**. Т. пл. >330 °С (из MeOH-ДМФА, 1:1). М⁺ 369. Найдено, %: N 11.47. C₂₂H₁₅N₃O₃. Вычислено, %: N 11.38.

2-Нитро-10Н-11-хлориндоло[3,2-*b*]хинолин (5а). А. К суспензии 1 г (3.6 ммоль) тетрацикла **4б** в 10 мл хлороксида фосфора добавляют 0.4 г (3 моль) хлоргидрата триэтиламина и кипятят 15 мин. Реакционную массу охлаждают до 20 °С, отфильтровывают осадок, промывают водой. Получают 1.05 г (98%) соединения **5а**. Т. пл. 310–314 °С (из смеси пропанол-2-ДМФА, 2:5). М⁺ 297. Найдено, %: С 60.48; Н 2.64; Cl 11.75; N 14.07. C₁₅H₈ClN₃O₂. Вычислено, %: С 60.50; Н 2.69; Cl 11.93; N 14.12.

2-Нитро-10-бензил-11-хлориндоло[3,2-*b*]хинолин (5с) получают из 0.27 г (0.7 ммоль) смеси N-оксида **3д** и хинолинона **4д**, полученной из тетрацикла **2д**, в условиях синтеза хлорпроизводного **5а** с выходом 0.2 г (71%). Т. пл. 263–265 °С (из ацетонитрила). М⁺ 387. Найдено, %: С 68.43; Н 3.35; Cl 9.45; N 10.54. C₂₂H₁₄ClN₃O₂. Вычислено, %: С 68.13; Н 3.61; Cl 9.16; N 10.84.

2-Нитро-10Н-11-морфолиноиндоло[3,2-*b*]хинолин (8). Суспензию 0.3 г (1 ммоль) хлорпроизводного **5а** кипятят в 3 мл морфолина 1 ч. Отфильтровывают осадок, промывают метанолом, водой. Получают 0.26 г (74%) соединения **8**. Т. пл. >360 °С (из ДМФА). М⁺ 348. Найдено, %: С 64.99; Н 4.58; N 15.63. C₁₉H₁₆N₄O₃. Вычислено, %: С 65.52; Н 4.60; N 16.08.

2-Нитро-10Н-11-пиперидиноиндоло[3,2-*b*]хинолин (9). Суспензию 0.3 г (1 ммоль) хлорпроизводного **5а** кипятят в 3 мл пиперидина 1 ч. Реакционную массу выливают в воду, отфильтровывают выпавший осадок, промывают водой. Получают 0.28 г (80%) соединения **9**. Т. пл. 295–299 °С (из пропанола-2). М⁺ 346. Найдено, %: С 69.36; Н 5.50; N 15.92. C₂₀H₁₈N₄O₂. Вычислено, %: С 69.33; Н 5.24; N 16.18.

1-(2-Нитро-10Н-индоло[3,2-*b*]хинолинил-11)пиридинийхлорид (10). Суспензию 2 г (6.7 ммоль) соединения **5а** кипятят в 30 мл пиридина 9 ч. Реакционную массу охлаждают до 20 °С, отфильтровывают выпавший осадок, промывают ацетонитрилом. Получают 2.1 г (81%) соединения **10**. Т. пл. >350 °С (разл). М⁺ 346. Найдено, %: С 64.11; Н 3.41; Cl 9.35; N 14.40. C₂₀H₁₃ClN₄O₂. Вычислено, %: С 63.73; Н 3.48; Cl 9.41; N 14.88.

Хлоргидрат 2-нитро-10Н-11-аминоиндоло[3,2-*b*]хинолина (11). Суспензию 0.2 г (5 ммоль) соединения **10** в 1 мл пиперидина нагревают до растворения осадка. Затем раствор выдерживают при 20 °С в течение 3 ч. К раствору добавляют 10 мл метанола и 2–3 мл соляной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают метанолом.

Получают 0.17 г (99%) соединения 11. Т. пл. >340 °С (из ДМФА). M^+ 278. Найдено, %: С 54.29; Н 3.87; Cl 10.84; N 16.72. $C_{15}H_{11}N_4O_2 \times HCl \times 1$ моль H_2O . Вычислено, %: С 54.14; Н 3.91; Cl 10.68; N 16.84. Найдено, %: 5.49. H_2O . Вычислено, %: 5.41.

Реакция пиридиниевой соли 10 с малондинитрилом. К смеси 0.4 г (1.1 ммоль) соединения 10, 0.07 г (1 ммоль) малондинитрила в 10 мл пиридина добавляют 0.15 мл триэтиламина. Осадок постепенно растворяется. Реакционную массу выдерживают 48 ч при 20 °С. Пиридин упаривают досуха. К остатку добавляют толуол, упаривают досуха растворитель. Получают 0.45 г смеси соединений 10–12. Спектр ЯМР 1H (соединение 12), δ , м. д.: 5.91 (2H, т, 3-, 5-H); 7.15 (1H, т, 4-H); 7.26 (2H, д, 1-, 6-H); 9.42 (1H, уш. с, N^+H); 1.18 (9H, т (CH_3CH_2) $_3N^+$); 3.05 (6H, к (CH_3CH_2) $_3N^+$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. З. Тугушева, С. Ю. Рябова, Н. П. Соловьева, О. С. Анисимова, В. Г. Граник, *ХГС*, 962 (2001).
2. Y. Takeuchi, T. Oda, M.-r. Chang, Y. Okamoto, J. Ono, Y. Oda, K. Harada, K. Hashigaki, M. Yamato, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 406 (1997).
3. Y. Takeuchi, M. Kitaomo, M.-r. Chang, S. Shirasaka, C. Shimamura, Y. Okuno, M. Yamato, T. Nagayama, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 2096 (1997).
4. Н. З. Тугушева, С. Ю. Рябова, Н. П. Соловьева, В. Г. Граник, *ХГС*, 241 (1998).
5. С. Ю. Рябова, Н. З. Тугушева, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **31**, № 7, 42 (1996).
6. А. Гордон, Р. Форд, *Стутник химика*, Изд-во Мир, Москва, 1976, 288.
7. M. Yu. Yakovlev, A. V. Kadushkin, N. P. Solov'eva, V. G. Granik, *Tetrahedron*, **54**, 5775 (1998).

Государственный научный центр РФ
"НИОПИК", Москва 103787, Россия
e-mail: makar-cl@ropnet.ru

Поступило в редакцию 21.03.2000

^aГУП ЦХЛС (ВНИХФИ),
Москва 119021, Россия