

Г.Г. Барашенков, Д.М. Федоряк

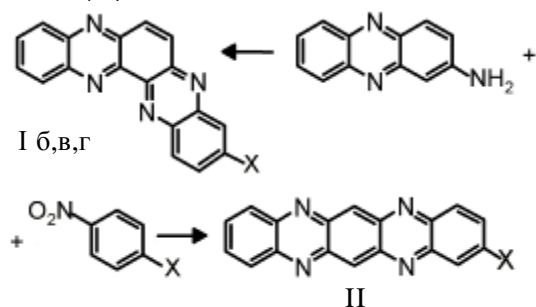
НОВІ ПІДХОДИ ДО СИНТЕЗУ ХІНОКСАЛІНО[2,3-*a*]ФЕНАЗИНІВ

Показано, що реакція Воля–Ауе нітроаренів з амінофеназинами веде до утворення хіноксаліно[2,3-*a*]феназинів (ХФ) і залежить від характеру замісників. Арамінуванням 2-нітрофеназину ариламинами при дії сильних основ отримані 1-ариламіно 2-нітрофеназини, при відновленні яких утворюються 1-ариламіно 2-амінофеназини. При піролізі останніх з оксидом свинцю утворюються ХФ. 1-(2'-Нітроариламіно) 2-нітрофеназини при відновленні металічним натрієм у метанолі перетворюються безпосередньо в ХФ. Розроблено зручний препаративний метод одержання 1-амінофеназину з амідів 1-феназинкарбонової кислоти.

Хіноксаліно[2,3-*a*]феназини (ХФ) — маловивчений клас органічних сполук. Вперше похідне ХФ — бісчетвертинну сіль діоксиду ХФ — синтезував Керманн ще в 1898 р. [1]. Незаміщений ХФ отримав Куксон [2] конденсацією циклогександі-оноксиму з *o*-фенілендіаміном. При вивченні реакції відновлення N-оксидів феназинів ариламинами нами було знайдено, що 2-нітрофеназин та його N-оксид конденсуються з ариламинами за відсутності сильних основ при 180–200 °С з утворенням відповідних похідних ХФ [3, 4]. Цей метод дає можливість отримувати алкіл- та алкоксипохідні ХФ з заданим положенням замісників за одну стадію. Однак ця реакція придатна лише для синтезу ХФ з електронодонорними замісниками, бо у випадку електроноакцепторних замісників мають місце вторинні реакції заміщення з утворенням нероздільної суміші продуктів.

Цікаво було використати для отримання ХФ класичний метод синтезу феназинів — реакцію Воля–Ауе, що дозволило б запобігти веденню реакції при високій температурі.

Взаємодія 2-амінофеназину з нітроаренами в умовах реакції Воля–Ауе може приводити до утворення похідних ХФ (I), або хіноксаліно[2,3-*b*]феназинів (II):



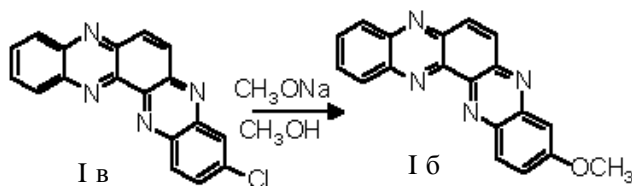
де X = H (I а), OCH₃ (I б), Cl (I в), CH₃ (I г).

Експериментально показано, що реалізується лише перший напрямок реакції. Аналогічно в цих умовах реагує і 1-амінофеназин з утворенням від-

повідного ХФ. Виходи ХФ при цьому незначні і не перевищують 2–5 %. 1-Аміно-2-метоксифеназин у реакції з нітробензолом утворює сполуку I а, причому вихід підвищується порівняно з реакцією 1-амінофеназину від 3.5 до 5.2 %, що, ймовірно, пов'язано з більш легким відходом метоксигрупи, ніж гідрид-йона. Це явище нами було відмічено раніше [5] при синтезі похідних ХФ високотемпературним арамінуванням, де при використанні 2-алкоксиариламіну отримувались виключно ХФ, що не містили алкоксигрупи.

Слід зазначити, що на противагу класичній реакції Воля–Ауе, де основним продуктом є N-оксиди феназинів, використання амінофеназинів у реакції Воля–Ауе веде лише до похідних ХФ, а їх N-оксиди не утворюються.

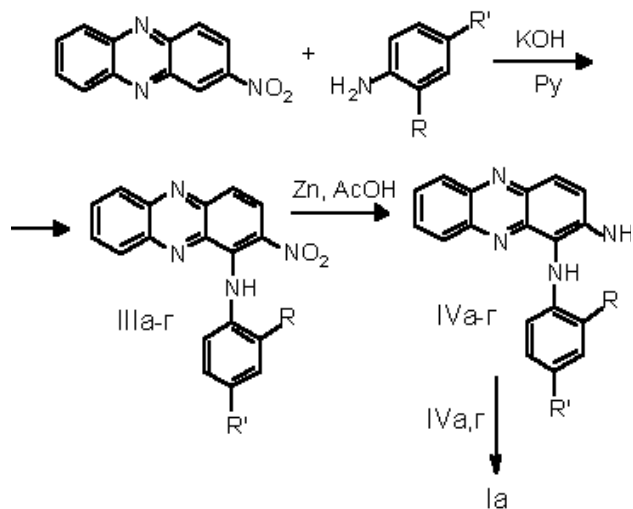
Більш м'які умови реакції Воля–Ауе порівняно з безпосереднім арамінуванням дозволили отримати в результаті взаємодії *m*-нітрохлорбензолу і 2-амінофеназину 3-хлор ХФ (I в) з виходом 2.8 %. Відомо, що атоми галоїду в β-положенні феназину досить рухливі і вступають в реакцію нуклеофільного заміщення з утворенням окси-, алкокси- і амінопохідних. Атом хлору в I в теж реакційноздатний і при кип'ятінні I в у розчині метилату натрію в абсолютному метанолі легко отримується відома сполука I б [5]:



Якщо 1- і 2-амінофеназини добре взаємодіють з нітробензолом з утворенням I а, то вже з *m*-нітрохлорбензолом реагує лише 2-амінофеназин з утворенням I в. Таким чином, реакція Воля–Ауе для амінофеназинів не носить універсального характеру.

Відомий препаративний метод одержання 1-амінофеназину досить трудомісткий, з низьким виходом цільового продукту. Нами розроблено новий шлях одержання 1-амінофеназину виходячи з легкодоступної 1-феназинкарбонової кислоти [6]. Її амід легко розщеплюється гіпобромідом натрію до 1-амінофеназину з високим виходом.

Можна припустити, що розділення процесів араминування і циклізації приведе до збільшення виходу похідних ХФ. Тоді отримання ХФ зведеться до синтезу похідних *o*-нітродіфеніламіну феназинового ряду та наступної їх циклізації в ХФ. Вперше такі сполуки були отримані П'єтра [7] обробкою ариламинами 1-піразоліл 2-нітрофеназину. Нами були підібрані умови безпосереднього введення ариламіногрупи в 2-нітрофеназин при проведенні реакції у розчині піридину при кімнатній температурі:



де III: R=R'=H (а); R=NO₂, R'=H (б); R=NO₂, R'=CH₃ (в); R=H, R'=OCH₃ (г). IV: R=NH₂, R'=H (б); R=NH₂, R'=CH₃ (в).

1-Ариламіно 2-нітрофеназини — червоно-оранжеві кристалічні сполуки, добре розчинні в багатьох органічних розчинниках. Їх розчин у

концентрованій соляній кислоті дає синьо-зелене забарвлення (таблиця).

Відновлення III б,в цинковим пилом в оцтовокислому розчині веде до 1-ариламіно 2-амінофеназинів (IV б,в). Сполуки IV б,в — червоно-фіолетові кристалічні речовини, розчинні в 2 %-й соляній кислоті з жовтим забарвленням.

Циклізація сполук IV а і IV г проводилася за методом Уотермана [8]. При нагріванні з оксидом свинцю отримано незаміщений ХФ (I а) з виходом 1.2 і 2.6 % відповідно. Для сполук III б, III в, що містять дві *o,o'*-нітрогрупи, використовували відомі методи відновлювальної циклізації 2,2'-динітродіфеніламіну [9, 10]. Дія метилату натрію, згідно з роботою [10], веде до невиділюваних дигідропохідних ХФ, які легко окисляються на повітрі відповідно в сполуку I а з виходом 5.1 % і 3-метил ХФ (I г) з виходом 2.7 %.

ПМР-спектри записані на приладі Varian VXR-300 з робочою частотою 300 МГц в розчині DMSO-*d*₆. Для тонкошарової хроматографії використовували пластинки Silufol UV-254.

Хіноксаліно[2,3-*a*]феназини (I а,в). У тригорлий реактор 0.5 л зі зворотним холодильником і мішалкою вміщували 5.86 г (0.003 М) 1- або 2-амінофеназину в 100 мл бензолу і при перемішуванні додавали 0.15 М нітроарену та 10 г розтертого гідроксиду калію. Суміш кип'ятили протягом 8—10 год, після чого охолоджували і виливали в 400 мл води. Утворений об'ємистий осад відфільтровували. Бензольний шар відділяли і переганяли з водяною парою до повного видалення надлишку нітроарену. Залишок висушували, розчиняли в хлороформі і хроматографували на колонці з оксидом алюмінію. Нижню червоно-коричневу зону, що містила I а, елюювали. Елюат випарювали, залишок промивали сухим ефіром (2x20 мл) для видалення азосполук та кристалізували з етанолу. У випадку використання *n*-нітрохлорбензолу відгонку з парою не проводили, а бензольний шар упарювали, залишок розчиняли в хлороформі і хроматографували на Al₂O₃. Крис-

1-Ариламіно-2-нітрофеназини (III а-г)

Сполука	R	R'	T _{топл} , °C	Вихід, %	Знайде-но, %	Формула	Обрахо-вано, %	Дані ПМР
III а	H	H	194–195	15.1	17.57	C ₁₈ H ₁₂ N ₅ O ₄	17.71	7.51–8.62 м (11H), 11.21 (1H)
б	NO ₂	H	216–217	12.7	19.97	C ₁₈ H ₁₁ N ₅ O ₄	19.38	7.63–8.87 м (10H), 11.37 с (1H)
в	NO ₂	CH ₃	205–206	10.3	19.08	C ₁₉ H ₁₃ N ₅ O ₄	18.66	7.48–8.56 м (9H), 4.86 с (3H)
г	OCH ₃	H	184–185	16.2	15.27	C ₁₉ H ₁₄ N ₅ O ₃	16.18	7.60–8.42 (10H), 4.21 с (3H)

талізований з дихлоретану I в — жовта кристалічна речовина з $T_{\text{топл}}$ 318—319 °С.

Знайдено, %: Cl 10.92. $C_{18}H_9ClN_4$. Обраховано, %: Cl 11.19.

3-Метоксидіноксаліно[2,3-а]феназин (I б). 210 мг (6.63×10^{-5} М) сполуки I в кип'ятили протягом ~40 год з розчином 0.5 г гідроксиду калію в суміші 20 мл метанолу і 10 мл води, після чого розбавили 100 мл води, охолодили і відфільтрували. Осад промили водою, висушили, розчинили у хлороформі і хроматографували на колонці з Al_2O_3 . Основну жовту зону елюювали. Елюат упарили і перекристалізували з метанолу. Отримано 37 мг (17.9 %) жовтої кристалічної речовини з $T_{\text{топл}}$ 278—279 °С. Не дає депресії $T_{\text{топл}}$ з відомим I б [4].

1-Амінофеназин. 10 г (0.045 М) аміду 1-феназинкарбонової кислоти [6] додавали протягом 20 хв при 20 °С до розчину 9.6 г бромі і 12 г гідроксиду натрію в 100 мл води при перемішуванні. Розчин перемішували ще 30 хв при 65—70 °С, охолоджували, осад 1-амінофеназину відфільтрували, промили водою. Для очистки його двічі переосадили з 2 %-го розчину HCl лугом. Вихід — 5.5 г (63 %) з $T_{\text{топл}}$ 175—176 °С.

1-Ариламино 2-нітрофеназини (III а-г). Суспензію 0.005 М 2-нітрофеназину в 10 мл піридину при перемішуванні нагрівали до утворення прозорого розчину, додавали 5 мл води, охолоджували до 20 °С. До утвореної дрібнодисперсної суспензії додавали 0.015 М відповідного ариламіну. При інтенсивному перемішуванні протягом 30 хв прибавляли краплями розчин 1.0 г гідроксиду калію в 10 мл води. Після потемніння розчин перемішували ще 30 хв. Потім реакційну суміш виливали у 200 мл води, підкислювали до нейтральної реакції. Осад відфільтровували, промивали водою, сушили, розчиняли в хлороформі і хроматографували на колонці з Al_2O_3 . З нижньої червоно-фіолетової зони елюювали цільовий продукт сумішшю хлороформ—етанол. Елюат упарювали і кристалізували з придатного розчинника.

1-Ариламино 2-амінофеназини (IV б, в). Суспензію 0.005 М сполук III б чи III в у 20 мл оцтової кислоти і 20 мл води нагрівали до 35—40 °С. При енергійному перемішуванні додавали чотирма—п'ятьма порціями надлишок порошку цинку (1.2—1.5 г). Після того як розчин став прозорим з червоно-фіолетовим забарвленням і за даними ТШХ встановлено відсутність вихідного продукту, надлишок цинку відфільтровували. До фільтрату додавали NH_4OH до рН 8—9. Колір розчину змінювався на фіолетово-коричневий, випадав темний осад, який відфільтровували, про-

мивали водою, сушили і кристалізували з придатного розчинника.

1-(2'-Амінофеніламіно) 2-амінофеназин (IV б). Темно-фіолетові голки з $T_{\text{топл}}$ 286—287 °С, вихід — 38.2 %.

Знайдено, %: N 22.85. $C_{18}H_{15}N_5$. Обраховано, %: N 23.24.

1-(2'-Аміно-4'-метилфеніламіно)-2-амінофеназин (IV в). Темно-фіолетові голки з $T_{\text{топл}}$ 279—280 °С, вихід — 49.2 %.

Знайдено, %: N 21.93. $C_{19}H_{17}N_5$. Обраховано, %: N 22.21.

Хіноксаліно[2,3-а]феназин (I а). Ретельно розтерту суміш сухих 0.005 М сполук IV а або IV г і 10 г оксиду свинцю нагрівали 4 год при 250—280 °С. Після охолодження чорно-коричневу пористу масу подрібнювали і екстрагували 200 мл хлороформу в приладі Сокслета. Екстракт упарювали до об'єму 50 мл і пропускали через колонку з Al_2O_3 . Нижню жовто-коричневу зону елюювали сумішшю хлороформ—етанол. Елюат упарювали досуха, залишок кристалізували з метанолу. Виходячи з IV а отримано 17 мг (1.2 %) сполуки I а, а з IV г — 37 мг (2.6 %) I а.

Хіноксаліно[2,3-а]феназини (I а, I г). 0.005 М сполук III б або III в розчиняли в 100 мл метанолу, при енергійному перемішуванні додавали порціями 10 г (5×2 г) металічного натрію протягом 2 год. Потім нагрівали 2.5 год зі зворотним холодильником. Після охолодження реакційну суміш виливали в 400 мл води, червоно-коричневий осад відфільтровували, промивали водою, 2 %-ю соляною кислотою, водою і висушували. Сухий осад розчиняли хлороформом і хроматографували на колонці з Al_2O_3 . Нижню жовту зону елюювали сумішшю хлороформ—метанол. Елюат упарювали досуха, залишок кристалізували. Виходячи з III б отримано 72 мг (5.1 %) I а (метанол), а з III в — 40 мг (2.7 %) I г (бензол—етил-ацетат) [3].

РЕЗЮМЕ. Показано, что реакция Воля-Ауэ нитроаренов с аминафеназинами приводит к образованию хиноксалино[2,3-а]феназинов (ХФ) и зависит от характера заместителей. Араминированием 2-нитрофеназина ариламинами под действием сильных оснований получены 1-ариламино 2-нитрофеназины, при восстановлении которых образуются 1-ариламино 2-амінофеназини. При пиролизе последних с окисью свинца образуются ХФ. 1-(2'-Нитроариламино) 2-нитрофеназини при восстановлении металлическим натрием в метаноле превращаются непосредственно в ХФ. Разработан удобный препаративный метод получения 1-амінофеназина из амида 1-феназинкарбонової кислоти.

SUMMARY. It was shown that Wohl-Aue reaction of nitroarenes with aminophenazines results in formation of quinoxalino[2,3-*a*]phenazines (QP) and depends on character of substituents. Amination of 2-nitrophenazine by arylamines under action of the strong bases are received 1-arylamino 2-nitrophenazines, which reduction 1-arylamino 2-aminophenazines. QP are formed under pyrolysis with lead oxide 1-(2'-Nitroarylamino) 2-nitrophenazines are reduced by metallic sodium in methanole directly to QP. Convenient preparative method of synthesis of 1-aminophenazine from amide 1-phenazincarbonic acid is proposed.

1. *Kehrmann F., Duret A.* // *Ber.* -1898. -**31**. -P. 2437.
2. *Cookson G.H.* // *J. Chem. Soc.* -1953. -**31**. -P. 1328—1331.

3. *Барашенков Г.Г., Серебряный С.Б., Федоряк Д.М.* // Докл. АН Украины. -1992. -№ 11. -С. 120—122.
4. *Барашенков Г.Г., Серебряный С.Б., Федоряк Д.М.* // Укр. хим. журн. -1996. -**62**, № 5. -С. 49—52.
5. *Барашенков Г.Г., Серебряный С.Б., Федоряк Д.М.* // Там же. -1996. -**62**, № 11. -С. 66—70.
6. *Мокрушин В.С., Пушкарева З.В., Пашкевич Т.К., Рысакова Е.Н.* // Хим. фарм. журн. -1969. -№ 5. -С. 32—35.
7. *Pietra S., Casiraghi G.* // *Gazz. Chim. Ital.* -1970. -**100**, № 2. -P. 119—121.
8. *Campbell G.M., Le Fevre C.G., Le Fevre R.G.W., Turner E.E.* // *J. Chem. Soc.* -1938. -P. 404—409.
9. *Tomlinson N.L.* // *Ibid.* -1938. -P. 158—163.
10. *Розум Ю.С.* // Укр. хим. журн. -1950. -**16**, № 4. -С. 434—440.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Київ

Надійшла 13.07.2005

УДК 547.82 + 546.171

Н.Н. Смоляр, Ю.М. Ютилов

РЕЦИКЛИЗАЦИЯ 4-(R-АМИНО)-3-НИТРОПИРИДИНОВ В ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА В УСЛОВИЯХ ГИДРАЗИНОЛИЗА

При нагревании 4-амино-3-нитропиридина или 4-алкиламино-3-нитропиридинов с избытком гидразингидрата происходит образование одного и того же соединения — гидразона 3-ацетилпиразола. Строение последнего доказано встречным синтезом из заведомого 3-ацетилпиразола. Окисление гидразона 3-ацетилпиразола перманганатом калия приводит к пиразол-3-карбоновой кислоте. На основании экспериментальных и литературных данных предложена схема превращений 4-(R-амино)-3-нитропиридинов в условиях гидразинолиза.

Ранее [1] на примере 5-нитро-2-пиридона было установлено, что это соединение при нагревании с избытком гидразингидрата превращается в гидразид пиразолил-3-уксусной кислоты. В ходе дальнейшей работы было обнаружено, что 3-нитро-2-пиридон, в отличие от 5-нитро-2-пиридона, в аналогичных условиях превращается в незамещенный пиразол [2]. Возможность протекания аналогичного превращения в ряду 5-нитро- и 3-нитропроизводных 2-аминопиридина побудила нас изучить взаимодействие этих веществ с гидразингидратом. Исследования показали, что данные нитроаминопиридины в условиях, аналогичных рециклизации 3-нитро- и 5-нитро-2-пиридона, образуют один и тот же продукт реакции 3-аминопиридин [3].

В связи с этим представлялось целесообразным подвергнуть гидразинолизу 4-амино- (I а), 4-метиламино- (I б) и 4-этиламино-3-нитропиридин (I в) и проследить, что будет происходить в

условиях гидразинолиза со структурой данных нитроаминопиридинов.

Мы обнаружили, что при нагревании 4-амино-3-нитропиридина (I а) с гидразингидратом образуется основание, данные элементного анализа которого соответствуют брутто-формуле $C_5H_8N_4$. В ИК-спектре этого соединения имеется полоса поглощения в области 1645 см^{-1} , обусловленная колебаниями $C=N$ группы. Масса молекулярного иона данного соединения, определенная масс-спектрометрическим измерением, соответствует M^+124 . Спектр ЯМР 1H полученного основания характеризуется наличием синглетного сигнала метильной группы при 2.16 м.д. и сигналов двух протонов в виде дублетов с химическими сдвигами 6.47 и 7.62 м.д., константы спин-спинового взаимодействия которых равны 2.2 Гц. Последнее обстоятельство, а также данные ИК- и ЯМР 1H спектров свидетельствуют о том, что продукт рециклизации 4-амино-3-нитропиридина (I а) пред-

© Н.Н. Смоляр, Ю.М. Ютилов, 2007