

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

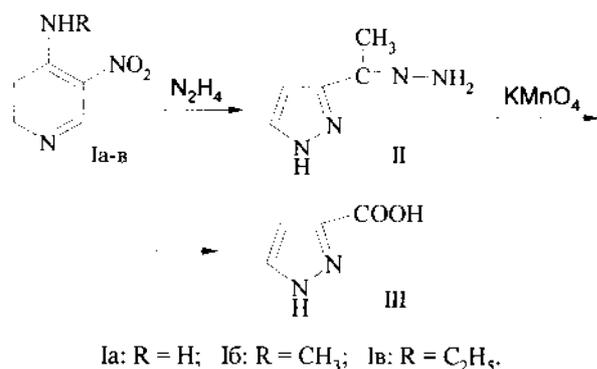
условиях гидразинолиза со структурой данных нитроаминопиридинов.

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

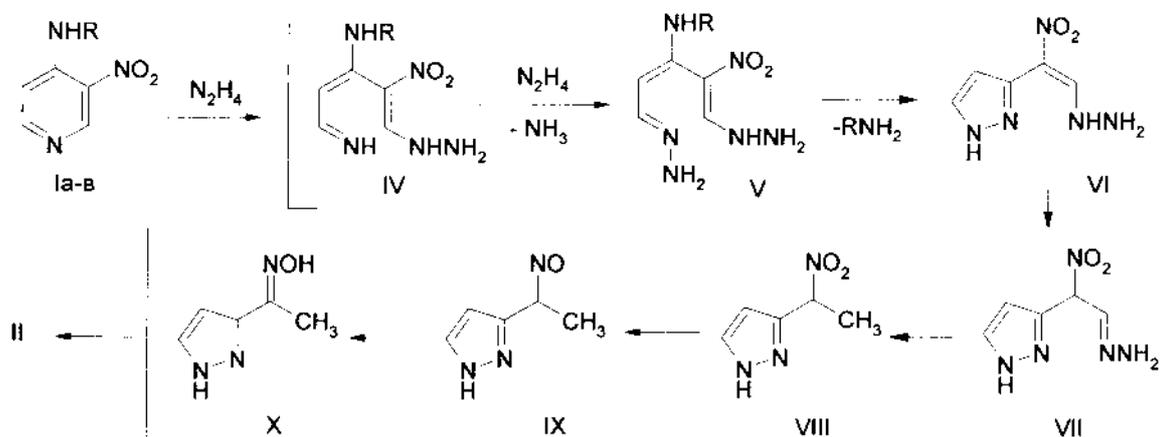
ставляет собой не что иное, как гидразон 3-ацетилпиразола (II). Данное соединение оказалось идентичным гидразону, полученному из 3-ацетилпиразола [4]. При окислении гидразона 3-ацетилпиразола перманганатом калия происходит образование пиразол-3-карбоновой кислоты (III) [5].

Оказалось, что и при нагревании с гидразингидратом 4-алкиламино-3-нитропиридинов (I б,в) в условиях, аналогичных 4-амино-3-нитропиридину (I а), образуется один и тот же продукт — гидразон 3-ацетилпиразола (II).



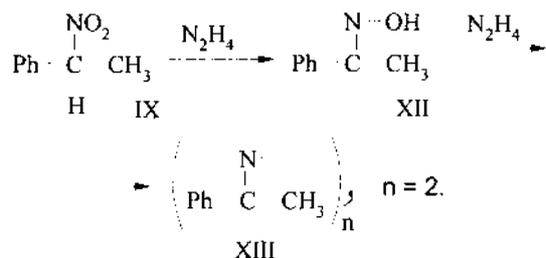
На основании экспериментальных и литературных данных нами предложена схема превращений 3-нитро-4-аминопиридина и его N-алкилзамещенных (I а-в) в условиях гидразинолиза до пиразола (II) (схема ниже).

Первоначально нуклеофильной атаке гидразином подвергается атом углерода в положении 2, приводящей к раскрытию пиридинового цикла до промежуточного продукта IV, последующему замещению енаминовых атомов азота на гидразиновые группы структуры V и циклизации в пиразол VI. Последующая изомеризация в нитроэтиленовом фрагменте промежуточной структуры VI приводит к гидразону VII. Метильная группа появляется в α -нитроэтильном фрагменте структуры VIII благодаря восстановлению концевой гидразонной группы (структура VII). В пользу представления о восстановлении гидразином гидразонового фрагмента до метильной группы свидетельствуют литературные данные по гидразинолизу α -диметиламиноацетофенона [6].



Все последующие превращения связаны с нитрогруппой α -нитроэтилового фрагмента структуры VII. Вполне вероятно, что нитрогруппа восстанавливается гидразином до нитрозогруппы структуры IX, которая затем изомеризуется в оксимную, что приводит к структуре X. Для обоснования данного предположения мы прибегли к моделированию той части (превращение структуры IX и X в II), которая касается трансформации нитрогруппы или оксимной группы при действии гидразина.

Оказалось, что при нагревании до $140^\circ C$ α -нитроэтилбензола (XI) с гидразингидратом происходит восстановление нитрогруппы, вероятно, до оксима XII (нитрозосоединения) и вытеснение гидроксилamina избытком гидразина с образованием азина ацетофенона (XIII):



Нами показано, что и при взаимодействии оксима ацетофенона XII с гидразингидратом в условиях, аналогичных α -нитроэтилбензолу, образуется один и тот же продукт реакции с количественным выходом — азин ацетофенона (XIII).

Приведенные сведения дают обоснованное

объяснение предполагаемого механизма протекающей реакции гидразиолиза нитроаминопиридинов (I а–в).

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Tesla BS-467 С (рабочая частота 80 МГц) в CF_3COOH , а также на спектрометре Gemini-200 с рабочей частотой 200 МГц в ДМФА- d_7 . Внутренний стандарт — ГМДС. ИК-спектры измерены на приборе UR-20 в таблетках КВг. Масс-спектры записаны на приборе DS-55. Контроль чистоты и индивидуальности полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (элюенты — спирт, хлороформ). Анализируемые вещества проявляли в УФ-свете или парами иода. Синтез исходных соединений (I а–в) описан в работах [9, 10].

Гидразон 3-ацетилпиразола (II). А. Смесь 1.4 г (10 ммоль) соединений I а–в и 10 мл гидразингидрата нагревали при 140 °С в течение 5–7 ч, затем отгоняли избыток гидразингидрата в вакууме водоструйного насоса. Остаток экстрагировали бензолом и после отгонки из экстракта растворителя получили соединение II с т.пл. 147–149 °С (бензол) и выходами, соответственно, 45, 36 и 30 %. Спектр ЯМР ^1H (ДМФА- d_7 , δ , м.д.): 2.16 с (3H, CH_3); 6.47 д (1H, H^4 , $J=2.2$ Гц); 7.64 д (1H, H^5 , $J=2.2$ Гц). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3320, 3175, 3125, 3030, 2970–2900, 1645, 1535, 1360, 1045, 800, 770, 700. Масс-спектр, m/z (1 отн., %): 125 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 124 (23) M^+ , 108 (82) $[\text{M}-\text{NH}_3]^+$.

Найдено, %: С 48.22; Н 6.35; N 45.33. $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_4$. Вычислено, %: С 48.37; Н 6.49; N 45.13. М 124.15.

Б. Смесь 1.1 г (10 ммоль) 3-ацетилпиразола и 0.5 г (10 ммоль) гидразингидрата в 3 мл спирта нагревали 0.5 ч при 70–80 °С. Спирт отгоняли в вакууме водоструйного насоса, остаток перекристаллизовывали из бензола. Выход 1.2 г (97 %), т.пл. 148–149 °С. Депрессия температуры плавления пробы смешения с образцами соединения II, приготовленными по методике А, отсутствует. ИК- и ЯМР ^1H спектры данного гидразона совпадают со спектрами продукта гидразиолиза соединений I а–в.

Пиразол-3-карбоновая кислота (III). Растворили 0.8 г (6.4 ммоль) гидразона 3-ацетилпиразола в 45 мл воды и к данному раствору при 85–90 °С частями прибавляли 6.0 г (3.8 ммоль) перманганата калия. После прибавления последней порции перманганата калия нагревание смеси продолжали еще 2 ч. Затем отфильтровали двуокись марганца и промывали несколько раз ее горячей водой. Объединенные фильтрат и промывные воды упаривали до 1/4 объема. Выпавший осадок

отфильтровали и сушили. Выход 0.5 г (70 %), т.пл. 214–216 °С (из спирта). По данным работы [5] т.пл. 216–217 °С. Спектр ЯМР ^1H (CF_3COOH , δ , м.д.): 7.33 д (1H, H^4 , $J=2.0$ Гц); 8.25 д (1H, H^5 , $J=2.0$ Гц).

Азин ацетофенона (XIII). А. Смесь 1.51 г (10 ммоль) α -нитроэтилбензола (XI) и 5.0 мл гидразингидрата нагревали при 130–140 °С 4–5 ч. Избыток гидразингидрата отгоняли в токе азота в вакууме водоструйного насоса. Остаток растирали в 2-пропанол, отфильтровывали и сушили. Выход 1.1 г (93 %), т.пл. 122 °С (из 2-пропанола). По данным [7] т.пл. 124 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМФА- d_7 , δ , м.д.): 2.34 с (6H, 2CH_3); 7.49–7.54 м (5H, C_6H_5); 7.98–8.04 м (5H, C_6H_5).

Найдено, %: С 81.10; Н 6.78; N 11.72. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 81.32; Н 6.82; N 11.85.

Б. Смесь 1.35 г (10 ммоль) оксима ацетофенона (XII) и 5 мл гидразингидрата нагревали при 130–140 °С 4 ч. Затем продукт реакции (XIII) выделяли аналогично вышеприведенному методу А. Выход 1.18 г (~100 %), т.пл. 123 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ^1H (ДМФА- d_7 , δ , м.д.): 2.31 с (6H, 2CH_3); 7.48–7.53 м (5H, C_6H_5); 7.97–8.03 м (5H, C_6H_5). Смешанная проба азина (XIII) с т.пл. 122 °С (метод А) и азина (XIII) с т.пл. 123 °С (метод Б) дает т.пл. 122 °С.

РЕЗЮМЕ. При нагріванні 4-аміно-3-нітропіридину або 4-алкіламіно-3-нітропіридинів з надлишком гідрозингідрату відбувається утворення однієї і тієї ж сполуки гідрозона 3-ацетилпіразолу. Будова останньої підтверджена зустрічним синтезом її з відомого 3-ацетилпіразолу. Окиснення гідрозону 3-ацетилпіразолу приводить до піразол-3-карбонової кислоти. На основі експериментальних та літературних даних запропоновано найбільш імовірний механізм цього циклоперетворення.

SUMMARY. By heating of the 4-amino-3-nitropyridine or 4-alkylamino-3-nitropyridine with excess of the hydrazine hydrate the formation of one and the same compound 3-acetylpyrazole hydrazone take place. The structure of latter was proved by counter synthesis from notorious 3-acetylpyrazole. The oxidation of 3-acetylpyrazole hydrazone leads to pyrazole-3-carboxylic acid. On the basis of experimental and literary data the most probable mechanism of this recyclization was proposed.

1. Ютилов Ю.М., Смоляр Н.Н. // Химия гетероцикл. соединений. -1985. -№ 12. -С. 1686–1687.
2. Ютилов Ю.М., Смоляр Н.Н. // Там же. -1986. -№ 8. -С. 1136–1637.
3. Ютилов Ю.М., Смоляр Н.Н. // Журн. орган. химии. -1990. -27, № 5. -С. 1598–1599.
4. Несмеянов А.Н., Кочетков Н.Н. // Докл. АН СССР.

- Сер. Хим. -1951. -77, № 1. -С. 65—68.
 5. Jones R.G. // J. Amer. Chem. Soc. -1949. -71, № 12. -P. 3394—4000.
 6. Letsinger R.L., Collat I. // Ibid. -1952. -74, № 3. -P. 621—623.
 7. Cohen S.G., Groszos S.J., Sparrov D.B. // Ibid. -1950.

- 72, № 9. -P. 3947—3951.
 8. French C.M., Harrison D. // J. Chem. Soc. -1955. -№ 10. -P. 3513—3517.
 9. Koenigs E., Miels M., Gurlt H. // Ber. -1924. -57. -S. 1179—1187.
 10. Bremer O. // Ann. -1935. -518. -S. 274—289.

Институт физико-органической химии и углекислоты им. Л.М. Литвиненко НАН Украины, Донецк

Поступила 25.07.2005

УДК 547.873 + 547.779.1

В.М. Брицун, А.М. Єсипенко, М.О. Лозинський

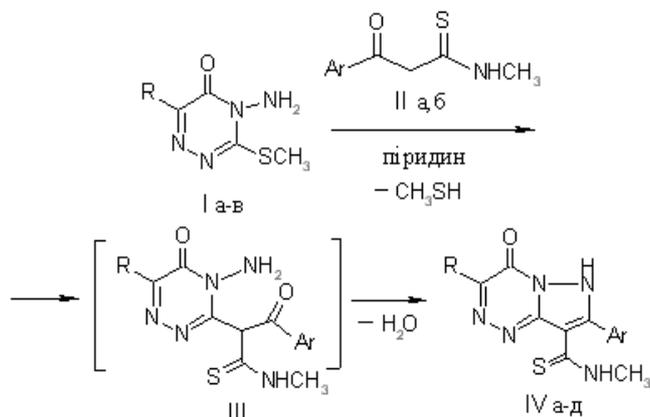
СИНТЕЗ 3-*R*-8-(*N*-МЕТИЛАМІНОТІОКАРБОНІЛ)-7-АРИЛ-1,4-ДИГІДРОПІРАЗОЛО-[5,1-*c*][1,2,4]ТРИАЗИН-4-ОНІВ

4-Аміно-3-метилтіо-6-*R*-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-они в присутності піридину реагують з такими СН-кислотами, як 3-арил-*N*-метил-3-оксопропантіоаміди, утворюючи при цьому 3-*R*-8-(*N*-метиламінотіокарбоніл)-7-арил-4,6-дигідропіразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-они, структуру яких доведено за допомогою ІЧ- та ЯМР ¹Н-спектроскопії.

Похідні 1,2,4-триазину мають велике практичне значення і можуть застосовуватись як пестициди, барвники та лікарські засоби (антибактеріальні, антивірусні, протитуберкульозні), а також для гравиметричного визначення важких металів (талію, паладію, осмію) [1]. Тому пошук нових методів синтезу і функціоналізації 1,2,4-триазинів є важливим напрямком у сучасній органічній хімії.

Раніше [2—4] було показано, що 4-аміно-3-метилтіо-6-*R*-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-они в основному середовищі конденсуються з такими СН-кислотами, як малондинітрил [2], ацетил-ацетон і ацетооцтовий естер [3], арилсульфоніл-ацетонітрили [4] з утворенням дигідропіразоло-[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онів. Продовжуючи дослідження реакцій гетероциклізації в ряду 1,2,4-триазин-5-онів [4, 5] і 3-оксо-3-*R*¹-*N*-*R*²-пропантіоамідів [6—8], ми встановили, що в якості СН-кислот, придатних для циклоконденсацій, можна використовувати також 3-арил-*N*-метил-3-оксопропантіоаміди.

Нами показано, що 4-аміно-3-метилтіо-6-*R*-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-они (I а-в) в киплячому піридині реагують з 3-арил-*N*-метил-3-оксопропантіоамідами (II а,б) з утворенням 3-*R*-8-(*N*-метиламінотіокарбоніл)-7-арил-4,6-дигідропіразоло-[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онів (IV а-д), виходи яких становлять 36—62 %:



I а, IV а,г: R = C(CH₃)₃; I б, IV б,д: R = CH₃; I в, IV в: R = C₆H₅; II а, IV а-в: Ar = C₆H₅; II б, IV г,д: Ar = 4-ClC₆H₄.

Дигідропіразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-они (IV а-д) — високоплавкі забарвлені речовини, які мають колір від жовтого до кремового і дуже погано розчиняються у полярних органічних розчинниках.

Слід відзначити, що в цю реакцію вступають тільки 3-арил-*N*-метил-3-оксопропантіоаміди, але не ізомерні їм *N*-арил-3-оксобутантіоаміди. Ймовірно, цей факт пояснюється більшою кислотністю СН₂-групи 3-арил-*N*-метил-3-оксопропантіоамідів у порівнянні з кислотністю цієї ж групи *N*-арил-3-оксобутантіоамідів [9].

© В.М. Брицун, А.М. Єсипенко, М.О. Лозинський, 2007