

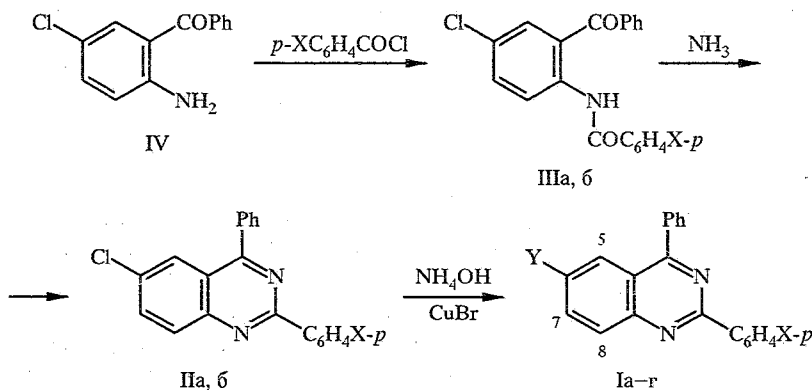
В. Ф. Седова, О. П. Шкурко

СИНТЕЗ 6-АМИНО-2-(*n*-АМИНОФЕНИЛ)-4-ФЕНИЛХИНАЗОЛИНА

Изучена реакция аминирования 6-хлор-2-арилхиназолинов. Показано, что в реакции *n*-хлорфенил- и *n*-нитрофенилпроизводных образуются смеси продуктов моно- и диаминирования с преобладанием моноаминопроизводных. Целевой диамин получен также при восстановлении 6-амино-4-фенил-2-(*n*-нитрофенил)хиназолина.

Гетероароматические диамины представляют значительный интерес в качестве исходных компонентов при создании термостойких и высокопрочных полимерных материалов [1]. Ранее сообщалось о синтезе 6-амино-2-(*n*-аминофенил)-4-фенилхиназолина (Ia) восстановлением соответствующего динитропроизводного [2] и получении на его основе полинафтоиленимидохиназолина, жесткоцепного гетероциклического полимера [3]. В продолжение работ по синтезу диаминовых мономеров в ряду замещенных диазинов и получения на их основе высокопрочных термостойких полиимидов [4] нами был осуществлен альтернативный синтез соединения Ia как аналога известного мономера 5-амино-2-(*n*-аминофенил)бензимидазола [5].

В данной работе с целью синтеза 6-амино-2-арил-4-фенилхиназолинов (Ia,б) было изучено аминирование соответствующих 6-хлор-2-арил-4-фенилхиназолинов (IIa,б) в условиях, при которых ранее эта реакция была осуществлена в ряду производных пиримидина [6]. Аминирование дихлорида IIa в аммиачно-диоксановом растворе в присутствии CuBr при температуре 200 °С в течение 33 ч (см. опыт 1, табл. 1) привело к целевому продукту Ia, наряду с которым из реакционной смеси было выделено исходное соединение, а также смесь двух изомерных аминохлорхиназолинов (Iв,г) в соотношении 2 : 3 (по данным спектров ПМР). Строение изомеров Iв и Iг установлено на основании анализа данных спектров ПМР: сопоставления химических сдвигов сигналов 5-Н и 7-Н соединений Ia—в (Y = NH₂), Iг (Y = Cl), IIa,б и химических сдвигов сигналов *m*-H_{Aг} соединений Ia,г (R = NH₂) и Iв, IIa (R = Cl).



Ia X = Y = NH₂; б X = NO₂, Y = NH₂; в X = Cl, Y = NH₂; г X = NH₂, Y = Cl;
II, III а X = Cl, б X = NO₂

Результаты аминирования хлорпроизводных хиназолинов

Опыт	Исходное соединение	Время реакции, ч	Основные компоненты реакционной смеси, %*			
			исходное соединение	Ia	Iб	Iв + Iг
1	IIa	33	15	25	—	55
2	IIa	48	6	50	—	32
3	IIб	33	28	5	60	—
4	IIб	48	16	7	65	—
5	Iв + Iг	48	—	60	—	25

* После разделения реакционной смеси на колонке с Al_2O_3 .

Более длительное аминирование дихлорхиназолина IIa (48 ч, оп. 2, табл. 1) вдвое увеличивает выход целевого диамина Ia, при этом заметно снижается содержание в смеси моноаминов Iв,г, однако практически не изменяется их соотношение. Последнее свидетельствует о более низкой нуклеофильной подвижности галоида в положении 6 хиназолинового кольца по сравнению с реакционной способностью атомов хлора в арильном заместителе (ср. [7]). Следует также отметить, что аминирование в указанных условиях (оп. 5, табл. 1) смеси аминохлорхиназолинов Iв,г не привело к полному их превращению в диамин Ia.

При аминировании в тех же условиях нитрохлорхиназолина IIб в реакционной смеси через 33 ч были обнаружены ожидаемый 6-амино-2-(*n*-нитрофенил)-4-фенилхиназолин (Iб), исходное соединение и в небольшом количестве диаминопроизводное Ia. Увеличение времени аминирования существенно не отражается на соотношении продуктов реакции (оп. 3 и 4, табл. 1). Образование соединения Ia указывает на возможность нуклеофильного замещения также и нитрогруппы в ароматическом кольце.

Целевой диаминохиназолин Ia был получен гидрированием нитрофенилхиназолина Iб над катализатором Pd/C. Однако трудность замены атома хлора на аминогруппу в хлорхиназолинах делает малопригодным способ получения диамина Ia исходя из хлорпроизводных II и Iв,г.

Исходные хлорхиназолины IIa,б были получены нами по реакции Бишлера циклизацией соответствующих ароиламинобензофенонов (IIIa,б) в спирте, насыщенном аммиаком, что позволило значительно повысить выход указанных соединений, синтезированных ранее другими путями [8—10].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборах Bruker SF-200 (Iб, Iв, Iг, IIб) и Bruker WP-200 SY (Ia, IIa), растворитель ДМСО- D_6 , внутренний стандарт — сигнал растворителя при 2,50 м. д. ИК спектры соединений в таблетках KBr получены на приборе Spersord M-80. Масс-спектры регистрировали на спектрометре Finnigan MAT-8200. Физико-химические и спектральные характеристики соединений приведены в табл. 2.

Данные элементного анализа на С, Н, Cl, N соответствуют вычисленным значениям.

2-Амино-5-хлорбензофенон (IV) получен гидрированием 3-фенил-5-хлорбензозоксазола в растворе этилацетата над 10% Pd/C с выходом 85%. $T_{пл}$ 97...98 °С (из петролейного эфира). Лит. $T_{пл}$ 98...100 °С [11].

2-(*n*-Хлорбензоил)амино-5-хлорбензофенон (IIIa, $C_{20}H_{13}Cl_2NO_2$). Смесь 3,5 г (0,015 моль) соединения IV, 3,0 г (0,017 моль) *n*-хлорбензоилхлорида и 1,3 г (0,017 моль) пиридина в 15 мл бензола кипятят 4 ч. Бензол упаривают, остаток промывают насыщенным раствором

Характеристики замещенных хиназолинов I—II

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ C$ (лит. $T_{пл}$)	M^+	Спектры ПМР, химические сдвиги, δ , м. д., КССВ (J), Гц							
				Het			Ar		Ph		NH_2^{*3} (2H, c)
				5-Н (1H, д)	7-Н (1H, д. д.)	8-Н (1H, д)	o-Н (2H, д)	m-Н (2H, д)	o-Н (2H, м)	m-Н + p-Н (3H, м)	
				(J_{57})		(J_{78})	(J_{om})				
Ia	$C_{20}H_{16}N_4$	257...259, (250 [2])	312	6,96 (2,0)	7,34 (8,8)	7,73 (8,8)	8,19 (8,8)	6,64 (8,8)	7,75	7,62...7,59	5,74, 5,50
Iб	$C_{20}H_{14}N_4O_2$	253...255	342	7,04 (2,7)	7,24 (9,0)	7,90 (9,0)	8,35 (9,0)	8,70 (9,0)	7,81	7,65...7,61	6,11
Iв	$C_{20}H_{14}ClN_3$	165...170*	331	7,03 (2,5)	7,43 (9,0)	* ² (9,0)	8,49 (8,5)	7,55 (8,5)	* ²	7,70...7,60	5,67
Iг	$C_{20}H_{14}ClN_3$	165...170*	331	* ²	* ² (9,0)	8,02 (9,0)	8,29 (9,0)	6,69 (9,0)	* ²	7,70...7,60	5,90
IIa	$C_{20}H_{12}Cl_2N_2$	205...206, (202...205 [8])	350	8,04 (2,5)	8,09 (9,0)	8,20 (9,0)	8,60 (9,0)	7,65 (9,0)	7,91	7,72...7,68	—
IIб	$C_{20}H_{12}ClN_3O_2$	234...236, (222...224 [9])	361	8,01 (2,5)	8,13 (9,0)	8,26 (9,0)	8,44 (9,0)	8,83 (9,0)	7,96...7,91	7,72...7,68	—

* $T_{пл}$ смеси (2 : 3) Iв и Iг.*² Сигнал перекрывается сигналами *m*- и *p*-H Ph.*³ Сигналы протонов группы NH_2 в Het и (или) Ar.

NaHCO₃ и водой, кристаллизуют из этанола, получают 4,6 г (83%) бензофенона Ша. $T_{пл}$ 146...148 °С. ИК спектр: 1625 (COPh), 1680 (COAr), 3230 см⁻¹ (NH).

2-(*п*-Нитробензоил)амино-5-хлорбензофенон (Шб, C₂₀H₁₃ClN₂O₄) получают аналогично соединению Ша из бензофенона IV и *п*-нитробензоилхлорида. По окончании реакции к реакционной смеси добавляют 20 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают бензолом, насыщенным раствором NaHCO₃ и водой, кристаллизуют из смеси этанол—ДМФА, получают 3,8 г (67%) бензофенона Шб. $T_{пл}$ 158...159 °С. ИК спектр: 1345, 1525 (NO₂), 1620 (COPh), 1680 (COAr), 3230 см⁻¹ (NH).

4-Фенил-6-хлор-2-(*п*-хлорфенил)хиназолин (Ша). Выдерживают 0,4 г (1,08 ммоль) бензофенона Ша в 4 мл этанола, содержащего 0,2 г аммиака, в запаянной ампуле 4,5 ч при 150 °С. Осадок отфильтровывают, кристаллизуют из диоксана, получают 0,37 г (98%) соединения Па.

2-(*п*-Нитрофенил)-4-фенил-6-хлорхиназолин (Шб) получают из бензофенона Шб аналогично соединению Па. Выход 93%.

Аминирование хлорхиназолинов. Смесь 0,018 моль хлорхиназолина, 80 мл диоксана, 80 мл конц. NH₄OH и 0,7 г CuBr выдерживают в автоклаве при 200 °С несколько часов. После охлаждения добавляют 3-кратный объем воды, осадок отфильтровывают и хроматографируют на колонке Al₂O₃ (20 × 500 мм), элюируя петролейным эфиром, затем последовательно смесями петролейный эфир—эфир (1 : 1, 1 : 4, 1 : 8) и диоксаном. Выделенные продукты кристаллизуют из смеси диоксан—петролейный эфир (Ia) или из водного этанола (Iб—г), возгоняют в вакууме. Результаты отдельных опытов приведены в табл. 1.

6-Амино-2-(*п*-аминофенил)-4-фенилхиназолин (Ia). Аминированием соединения Па по описанной выше методике получают продукт Ia, идентичный (по ТСХ, $T_{пл}$ и ИК спектру) образцу Ia, синтезированному нами восстановлением 6-нитро-2-(*п*-нитрофенил)-4-фенилхиназолина, имеющего $T_{пл}$ 294...296 °С по методике работы [2].

Б. Гидрируют 0,2 г (0,6 ммоль) соединения Iб в 40 мл диоксана при атмосферном давлении в присутствии 50 мг 4% Pd/C до прекращения поглощения водорода. Катализатор отделяют, фильтрат упаривают, получают 0,17 г (92%) соединения Ia, $T_{пл}$ 247...253 °С. Вещество кристаллизуют из смеси диоксан—петролейный эфир, получают 0,11 г (61%) хиназолина Ia, $T_{пл}$ 257...259 °С, идентичного (по ТСХ, $T_{пл}$, ИК и масс-спектру) продукту, синтезированному по методике А.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коршак В. В. Разнозвенность полимеров. — М.: Наука, 1979.
2. Линдман С. В., Пономарев И. И., Стручков Ю. Т., Виноградова С. В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1990. — № 2. — С. 412.
3. Мельников А. Б., Русанов А. Л., Пономарев И. И. // Высокомолекул. соед. — 1992. — Т. 34(А). — С. 89.
4. Артемьева В. Н., Кудрявцев В. В., Котон М. М., Некрасова Е. М., Склизкова В. П., Баклагина Ю. Г., Лукашева Н. В., Шкурко О. П., Боровик В. П. // Изв. РАН. Сер. хим. — 1992. — № 10. — С. 2288.
5. Лавренко П. Н., Окатова О. В., Коршак В. В., Виноградова С. В., Русанов А. Л., Пономарев И. И. // Высокомолекул. соед. — 1990. — Т. 32(А). — С. 1209.
6. Боровик В. П., Барам С. Г., Козлова Е. Ю., Мамаев В. П. // Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук. — 1985. — Вып. 5. — С. 97.
7. Armarego W. L. F. Quinazolines. In Fused Pyrimidines. Part 1. / Ed. D. J. Brown. — New York: Intersci. Publ., 1967. — P. 227.
8. Kohl H., de Souza N. J., Desai P. D. // J. Med. Chem. — 1973. — Vol. 16. — P. 1045.
9. Kempfer G., Lehm H. U., Plesse M., Barth A. // J. prakt. Chem. — 1982. — Bd 324. — S. 841.
10. Пат. 70988 Румыния / Anghel C. // РЖХим. — 1983. — 2Н181.
11. Walker G. N. // J. Org. Chem. — 1962. — Vol. 27. — P. 1929.