

УДК 542.959+547.867

ИССЛЕДОВАНИЕ В РЯДУ АЛЛО- И ИЗОАЛЛОКСАЗИНА

XII*. НОВЫЙ СИНТЕЗ 7-ХЛОРАЛЛОКСАЗИНА

В. М. Березовский, Г. Д. Глебова

Всесоюзный научно-исследовательский витаминный институт, Москва

Поступило 4 X 1963

Осуществлен новый синтез 7-хлораллоксазина конденсацией 4-хлор-*o*-фенилендиамин с виолуровой кислотой в 3 *N* HCl. В 50% уксусной кислоте при конденсации этих же исходных веществ образуется уреид 6-хлор-2-оксихиноксалинкарбонной-3 кислоты.

Синтез 7-хлораллоксазина, обладающего диуретической активностью², впервые осуществлен конденсацией 4-хлор-*o*-фенилендиамин с аллоксаном^{3, 4}.

Представлялось интересным распространить на 7-хлораллоксазин (I) метод синтеза алло- и изоаллоксазин конденсацией ароматических *o*-диаминов с виолуровой кислотой⁵: реакция протекает неоднозначно и в зависимости от кислотности среды образуется аллоксазин или уреид оксихиноксалинкарбонной кислоты.

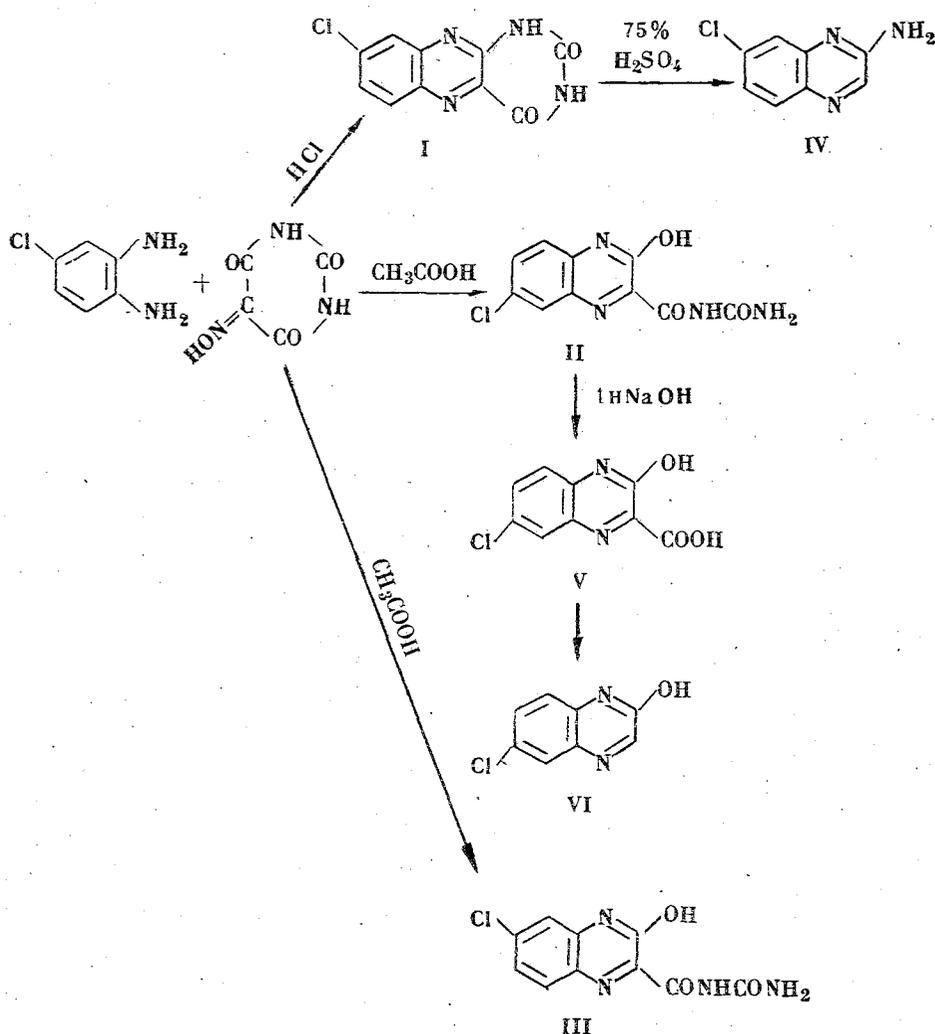
При конденсации 4-хлор-*o*-фенилендиамин и виолуровой кислоты в сильно кислой среде (3 *N* соляная кислота) получен I с выходом 60%. Однако при конденсации в разбавленной уксусной кислоте наряду с 7-хлораллоксaziном (выход 10%) получен не уреид 7-хлор-2-оксихиноксалинкарбонной-3 кислоты (III), а уреид 6-хлор-2-оксихиноксалинкарбонной-3 кислоты II (выход 30%). Это, по-видимому, может быть объяснено изменением нуклеофильности двух атомов азота аминогрупп 4-хлор-*o*-фенилендиамин при конденсации с виолуровой кислотой, зависящим от кислотности среды.

Строение I доказано расщеплением его нагреванием в серной кислоте в 7-хлор-2-аминоаллоксазин (IV), а уреида 6-хлор-2-оксихиноксалинкарбонной-3 кислоты (II) — расщеплением нагреванием с 1 *N* NaOH в 6-хлор-2-оксихиноксалинкарбонную-3 кислоту (V) с последующим декарбоксилированием в 6-хлор-2-оксихиноксалин (VI) и сравнением свойств соединений IV и VI с литературными данными^{4, 6}. Спектры поглощения I и II представлены на рисунке.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

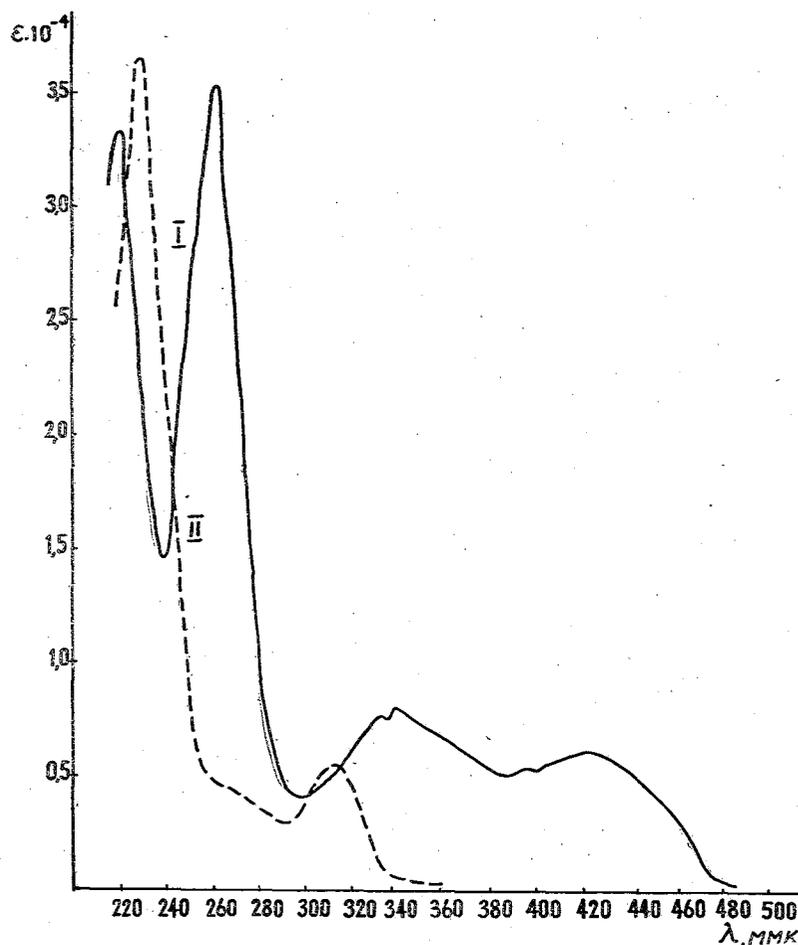
7-Хлораллоксазин (I). Смесь 1,57 г виолуровой кислоты и 1,64 г 4-хлор-*o*-фенилендиамин кипятят в 40 мл 3 *N* соляной кислоты 4 часа. Из охлажденной до комнатной температуры реакционной смеси отфильтровывают 1,5 г (60%) желтого осадка и промывают его кипящей водой и спиртом (2×20 мл). Лимонно-желтые иглы (из ледяной уксусной кислоты), не плавящиеся до 360°. По литературным данным³, т. пл. >360°. Осадок хроматографируют на бумаге марки «М» в восходящем потоке

* Сообщение XI см.¹.



в системе *n*-бутанол — пиридин — вода (6:4:3). Получают пятно с R_f 0,80 (светло-синяя флуоресценция). По литературным данным⁴, R_f 0,81. Спектр поглощения в 0,1 *N* растворе едкого натра: λ_{max} , *ммк*: 220 (ϵ 3,32 · 10⁴), 262 (ϵ 3,52 · 10⁴), 335 (ϵ 0,65 · 10⁴), 340 (ϵ 0,79 · 10⁴), 398 (ϵ 0,53 · 10⁴), 425 (ϵ 0,60 · 10⁴), что соответствует литературным данным⁴. Спектр поглощения в спирте: λ_{max} , *ммк*: 219 (ϵ 3,48 · 10⁴), 245 (ϵ 2,84 · 10⁴), 333 (ϵ 0,64 · 10⁴), 365 (ϵ 0,69 · 10⁴), 374 (ϵ 0,78 · 10⁴). Найдено: С 48,04, 48,27; Н 2,39, 2,26; Cl 14,04, 13,95%. С₁₀Н₅ClN₄O₂. Вычислено: С 48,31; Н 2,03; Cl 14,26%.

Уреид 6-хлор-2-оксихинокалинкарбоновой-3 кислоты (II). Смесь 1,57 г виолуровой кислоты, 1,64 г 4-хлор-*o*-фенилендиамин и 30 мл 50% уксусной кислоты кипятят 5 часов. Из охлажденной реакционной смеси отфильтровывают 0,80 г (30,0%) уреида II, содержащего примесь I (около 10%). Светло-желтые иглы (из 50% уксусной кислоты) с т. пл. 248—250° (с разл.). По литературным данным⁴, т. пл. 249—251° (с разл.). В системе *n*-бутанол — пиридин — вода (6:4:3) R_f 0,67 (желто-зеленая флуоресценция). По литературным данным⁴, R_f 0,65. Спектр поглощения



Спектр поглощения (в 0,1 N NaOH):

I — 7-хлораллоксазин; II — уреид 6-хлор-2-оксихиноксалинкарбоновой-3 кислоты.

в 0,1 N растворе едкого натра: λ_{max} 230 мμ (ϵ $3,66 \cdot 10^4$) и 315 мμ (ϵ $0,54 \cdot 10^4$), что соответствует литературным данным⁴. Спектр поглощения в спирте: λ_{max} , мμ: 225 (ϵ $3,69 \cdot 10^4$), 307 (ϵ $0,82 \cdot 10^4$), 368 (ϵ $0,19 \cdot 10^4$). Найдено: С 44,98, 44,97; Н 3,00, 3,08; Cl 13,81, 13,70%. $C_{10}H_7ClN_4O_3$. Вычислено: С 45,04; Н 2,65; Cl 13,30%.

Для определения примеси 7-хлораллоксазина образец уреида хроматографируют со свидетелями в той же системе. Пятна, полученные на хроматограмме, элюируют спиртом и количественно анализируют методом флуорометрии.

7-Хлор-2-аминохиноксалин (IV). 3,0 г I и 20 мл 75% серной кислоты нагревают при 200—205° 1 час и по охлаждении реакцию смесь выливают на измельченный лед. Отделяют коричнево-зеленый осадок — 1,4 г (неизменившийся 7-хлораллоксазин). К маточному раствору прибавляют 10% раствор едкого натра до pH 10, отделяют выделившийся осадок — 0,4 г (20%) и очищают возгонкой в вакууме при 150—160° (10 мм). Лимонно-желтые кристаллы с т. пл. 194—196°. По литератур-

ным данным, т. пл. 185—190°⁶, 199—200°⁴. Найдено: С 53,43, 53,36; Н 3,40, 3,65; Cl 20,04, 20,13%. $C_8H_6ClN_3$. Вычислено: С 53,50; Н 3,37; Cl 19,74%.

6-Хлор-2-оксихиноксалин (VI). 1,0 г уреида кислоты II и 20 мл 1 N NaOH кипятят 3 часа. Реакционную смесь подкисляют соляной кислотой (до кислой реакции по конго) и отфильтровывают 0,6 г кислоты. Фильтрат кипятят с 5 мл нитробензола 10—15 минут. После охлаждения отделяют 0,2 г осадка, который очищают возгонкой в вакууме при 160—170° (10 мм). Лимонно-желтые кристаллы, т. пл. 301—302°. По литературным данным⁴, т. пл. 300—303°. Найдено: С 53,38, 53,42; Н 2,85, 3,01; Cl 19,21, 19,52%. $C_8H_5ClN_2O$. Вычислено: С 53,20; Н 2,79; Cl 19,52%.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. М. Березовский, Г. Д. Глебова, ЖОХ, 1964, 34, 1014.
2. Пат. США 2973359 (1962); РЖХ, 1962, 3Л313.
3. F. J. Wolf, R. H. Beutel, J. K. Stevens, J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 2572.
4. H. G. Petering, G. J. Van Giessen, J. Org. Chem., 1961, 26, 2818.
5. В. М. Березовский, Г. Д. Глебова, ДАН, 1962, 146, 355.
6. Пат. США 2650221 (1954); С. А., 1954, 48, 11502.

INVESTIGATIONS IN THE ALLOXAZINE AND ISOALLOXAZINE SERIES

XII. NEW SYNTHESIS OF 7-CHLOROALLOXAZINE

V. M. Berezovski, G. D. Glebova

All-Union Scientific Research Vitamin Institute, Moscow

Received October 4, 1963

A new procedure for the synthesis of 7-chloroalloxazine by condensation of 4-chloro-*o*-phenylenediamine with violuric acid in 3 N hydrochloric acid has been evolved. At condensation of the same substances in 50% acetic acid ureide of 6-chloro-2-hydroxyquinoxaline carboxylic-3-acid is formed.