

Н. Д. Обушак, В. С. Матийчук, Р. Л. Мартяк

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ АНИОНАРИЛИРОВАНИЯ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

5*. О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ 2-АРИЛ-1,4-БЕНЗОХИНОНОВ С ТИОМОЧЕВИНОЙ

2-Арил-1,4-бензохиноны, получаемые арилированием хинона арендиазониевыми солями, региоселективно реагируют с тиомочевинной в кислой среде с образованием 7-арил-5-гидрокси-1,3-бензоксатиол-2-онов. В присутствии избытка арилхинонов при комнатной температуре в той же реакции образуются 2-амино-6-гидроксибензотиазолы.

Ключевые слова: 2-арил-1,4-бензохиноны, тиомочевина.

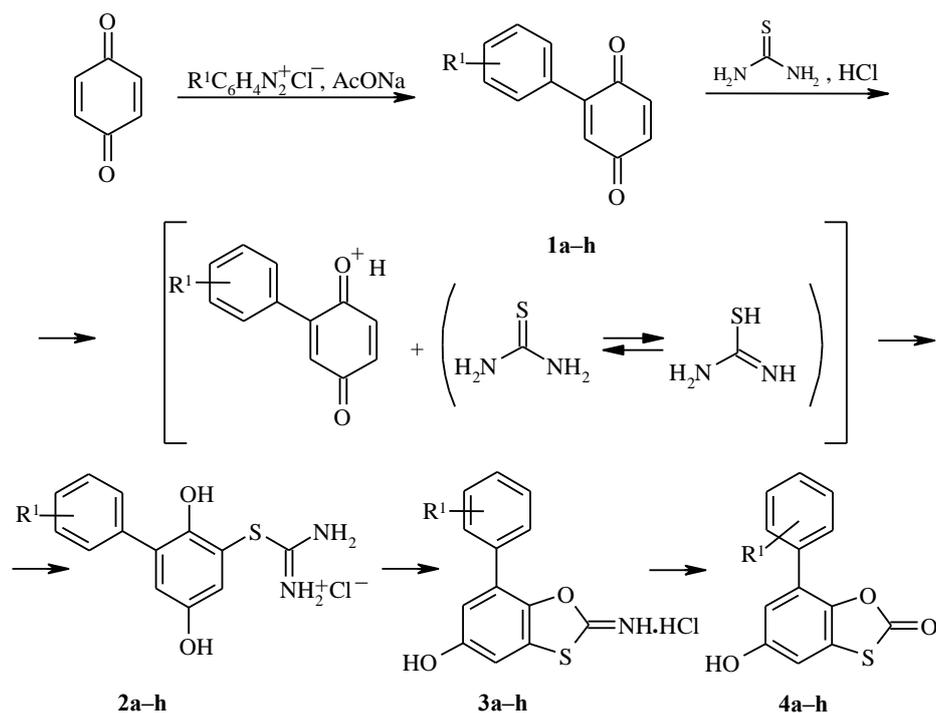
Продукты реакций галогенарилирования [1–4] и тиоцианатоарилирования [5] непредельных соединений арендиазониевыми солями служат удобными реагентами для синтеза гетероциклов. Один из вариантов реакции Меервейна (галогенарилирование или арилирование непредельных соединений) – взаимодействие хинонов с арендиазониевыми солями, в результате которого получают, как правило, моноарилзамещенные хиноны [6, 7].

В настоящей работе исследована возможность синтеза гетероциклов на основе продуктов арилирования *n*-бензохинона **1a–h**. Известно, что хиноны присоединяют соединения с тиольными группами, причем использование в этой реакции полифункциональных реагентов позволяет получать различные конденсированные гетероциклы за счет последующих внутримолекулярных циклоконденсаций [8, 9]. При взаимодействии хинонов с тиомочевинной образуются тиурониевые соли, направление дальнейшей циклизации которых зависит от условий реакции [10, 11]. Нами установлено, что арилхиноны **1a–h** реагируют с тиомочевинной в кислой среде с образованием 7-арил-5-гидрокси-1,3-бензоксатиол-2-онов **4a–h** (табл. 1).

В ходе реакции на промежуточной стадии образуются S-(3-арил-2,5-дигидроксифенил)тиуронийхлориды **2a–h**** и 7-арил-5-гидрокси-2-имино-1,3-бензоксатиолы **3a–h** [10]. Последние в условиях реакции быстро гидролизуются с образованием соединений **4a–h** и в индивидуальном виде нами не выделялись. Структура конечных продуктов реакции обусловлена регионаправленностью присоединения тиомочевины к *n*-бензохинону.

* Сообщение 4 см. [1].

** Соли **2a–h** можно выделить в индивидуальном виде. Характеристики соединений **2f, h** приведены в экспериментальной части.



1–4 a R¹ = H, b R¹ = 3-Me, c R¹ = 4-Me, d R¹ = 4-MeO, e R¹ = 2-Cl, f R¹ = 3-Cl,
g R¹ = 4-Cl, h R¹ = 4-NO₂

Т а б л и ц а 1

Характеристики 7-арил-5-гидрокси-1,3-бензоксатиол-2-онов

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	S		
4a*	C ₁₃ H ₈ O ₃ S	<u>63.74</u>	<u>3.19</u>	<u>13.11</u>	176–177	91
		63.92	3.30	13.13		
4b	C ₁₄ H ₁₀ O ₃ S	<u>64.91</u>	<u>3.82</u>	<u>12.30</u>	153–154	51
		65.10	3.90	12.41		
4c	C ₁₄ H ₁₀ O ₃ S	<u>64.95</u>	<u>3.87</u>	<u>12.48</u>	170–171	50
		65.10	3.90	12.41		
4d	C ₁₄ H ₁₀ O ₄ S	<u>61.27</u>	<u>3.53</u>	<u>11.67</u>	165–166	93
		61.30	3.68	11.69		
4e	C ₁₃ H ₇ ClO ₃ S	<u>55.90</u>	<u>2.48</u>	<u>11.39</u>	167–168.5	70
		56.02	2.53	11.50		
4f	C ₁₃ H ₇ ClO ₃ S	<u>55.85</u>	<u>2.42</u>	<u>11.37</u>	204–205	70
		56.02	2.53	11.50		
4g	C ₁₃ H ₇ ClO ₃ S	<u>56.10</u>	<u>2.46</u>	<u>11.56</u>	175–176	72
		56.02	2.53	11.50		
4h	C ₁₃ H ₇ NO ₅ S	<u>54.11</u>	<u>2.40</u>	<u>10.99</u>	>300 (разл.)	81
		53.98	2.44	11.08		

* Константы вещества согласуются с литературными данными [10].

Теоретически кроме соединений **4a–h** возможно образование изомеров типа **5**, **6**. Оказалось, однако, что реакция протекает региоселективно: тиомочевина присоединяется в *мета*-положение к ароматическому

заместителю (соединения **2a–h**). Такой вывод сделан на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H (табл. 2). В спектрах ЯМР ^1H этих соединений наблюдаются два дублета ароматических протонов, находящихся в *орто*-положении к гидроксигруппе (4-Н, 6-Н) с характерными константами дальнего спин-спинового взаимодействия (J_{46}). Сигналы, которые были бы характерны для изомеров **5**, **6** в спектрах отсутствуют. Только при использовании в реакции 2-(4-нитрофенил)-1,4-бензохинона отмечено образование изомеров **4** и **5** в отношении $\sim 5:1$.

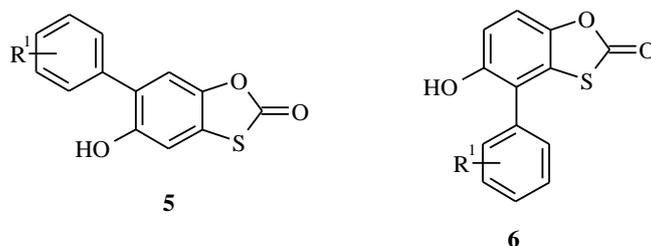


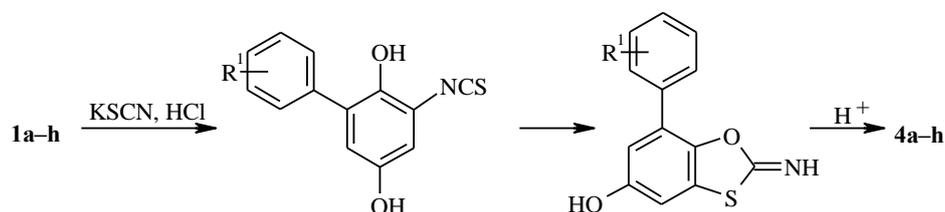
Таблица 2

Спектры ЯМР ^1H 7-арил-5-гидрокси-1,3-бензоксатиол-2-онов **4**, м. д.

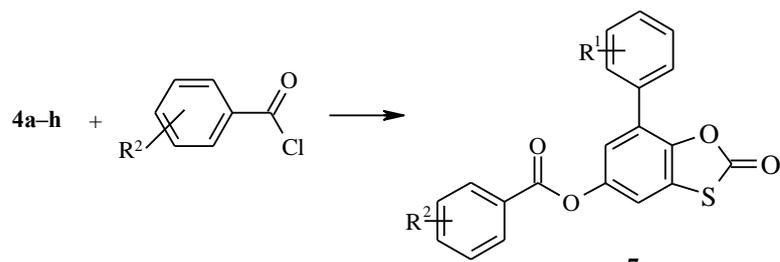
Соединение	Ме или ОМе, 3H, с	4-Н, 1H, д	6-Н, 1H, д	J_{46}	$\text{H}_{\text{аром}}$ в RC_6H_4	ОН, 1H, с
4a	–	6.87	7.15	2.5	7.48 (3H, м*); 7.61 д (2H)	9.94
4b	2.38	6.85	7.14	2.7	7.24 (1H, м*); 7.39 (3H, м*)	9.86
4c	2.36	6.84	7.13	2.4	7.30 (2H, д); 7.50 (2H, д)	9.89
4d	3.82	6.84	7.09	2.4	7.06 (2H, д); 7.56 (2H, д)	9.81
4e	–	6.72	7.21	2.1	7.46 (3H, м*); 7.59 (1H, д)	9.90
4f	–	6.88	7.18	1	7.53 (3H, м*); 7.67 (1H, с)	9.89
4h	–	6.96	7.25	2.1	7.90 (2H, д); 8.34 (2H, д)	10.05

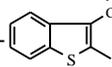
*Указаны центры мультиплетов.

Нами также была предпринята попытка синтезировать соединения **4** взаимодействием арилхинонов с тиоциановой кислотой (такой подход к синтезу подобных соединений описан в работе [12]). Однако данный процесс осложняется побочными реакциями, что затрудняет выделение целевых продуктов **4a–h**.



Соединения **4a–h** довольно легко ацилируются хлорангидридами кислот в бензоле в присутствии оснований. Характеристики 7-арил-5-ароилокси-1,3-бензоксатиол-2-онов **7a–s** приведены в табл. 3, а данные спектров ЯМР ^1H – в табл. 4.



7 R¹ = H, R² = H (**a**), 4-NO₂ (**b**); R¹ = H, вместо R²C₆H₄- (**c**),
 R¹ = 3-Me, R² = 2-Cl (**d**), 4-Cl (**e**); R¹ = 4-Me, R² = H (**f**), 2-Cl (**g**), 4-Cl (**h**);
 R¹ = 4-OMe, R² = H (**i**), 2-Cl (**j**), 4-Cl (**k**); R¹ = 2-Cl, R² = H (**l**), 2-Cl (**m**),
 4-Cl (**n**), 4-Br (**o**); R¹ = 4-Cl, R² = H (**p**), 2-Cl (**q**), 4-Cl (**r**), 4-Br (**s**)

Т а б л и ц а 3

Характеристики 7-арил-5-арилокси-1,3-бензоксатиол-2-онов

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %		Т. пл., °С	Выход, %
		Вычислено, %			
		С	Н		
7a	C ₂₀ H ₁₂ O ₄ S	<u>68.72</u>	<u>3.40</u>	97–98	51
		68.95	3.47		
7b	C ₂₀ H ₁₁ NO ₆ S	<u>61.20</u>	<u>2.85</u>	190–191	55
		61.07	2.82		
7c	C ₂₂ H ₁₁ ClO ₄ S ₂	<u>60.09</u>	<u>2.47</u>	181–182	65
		60.20	2.53		
7d	C ₂₁ H ₁₃ ClO ₄ S	<u>63.28</u>	<u>3.25</u>	102–103	59
		63.56	3.30		
7e	C ₂₁ H ₁₃ ClO ₄ S	<u>63.62</u>	<u>3.27</u>	134–135	57
		63.56	3.30		
7f	C ₂₁ H ₁₄ O ₄ S	<u>69.41</u>	<u>3.88</u>	135–136	67
		69.60	3.89		
7g	C ₂₁ H ₁₃ ClO ₄ S	<u>63.32</u>	<u>3.18</u>	123–124	50
		63.56	3.30		
7h	C ₂₁ H ₁₃ ClO ₄ S	<u>63.53</u>	<u>3.25</u>	163–164	50
		63.56	3.30		
7i	C ₂₁ H ₁₄ O ₅ S	<u>66.36</u>	<u>3.72</u>	154–155	76
		66.65	3.73		
7j	C ₂₁ H ₁₃ ClO ₅ S	<u>60.89</u>	<u>3.12</u>	176–177	49
		61.10	3.17		
7k	C ₂₁ H ₁₃ ClO ₅ S	<u>61.14</u>	<u>3.08</u>	174–175	53
		61.10	3.17		
7l	C ₂₀ H ₁₁ ClO ₄ S	<u>62.60</u>	<u>2.77</u>	138–139	60
		62.75	2.90		
7m	C ₂₀ H ₁₀ Cl ₂ O ₄ S	<u>57.33</u>	<u>2.34</u>	134–135	55
		57.57	2.42		
7n	C ₂₀ H ₁₀ Cl ₂ O ₄ S	<u>57.67</u>	<u>2.50</u>	141–142	71
		57.57	2.42		
7o	C ₂₀ H ₁₀ BrClO ₄ S	<u>51.84</u>	<u>2.23</u>	168–169	56
		52.03	2.18		
7p	C ₂₀ H ₁₁ ClO ₄ S	<u>62.61</u>	<u>2.85</u>	141–142	61
		62.75	2.90		
7q	C ₂₀ H ₁₀ Cl ₂ O ₄ S	<u>57.38</u>	<u>2.37</u>	152–153	52
		57.57	2.42		
7r	C ₂₀ H ₁₀ Cl ₂ O ₄ S	<u>57.69</u>	<u>2.47</u>	178–179	48
		57.57	2.42		
7s	C ₂₀ H ₁₀ BrClO ₄ S	<u>51.90</u>	<u>2.11</u>	181–182	57
		52.03	2.18		

Т а б л и ц а 4

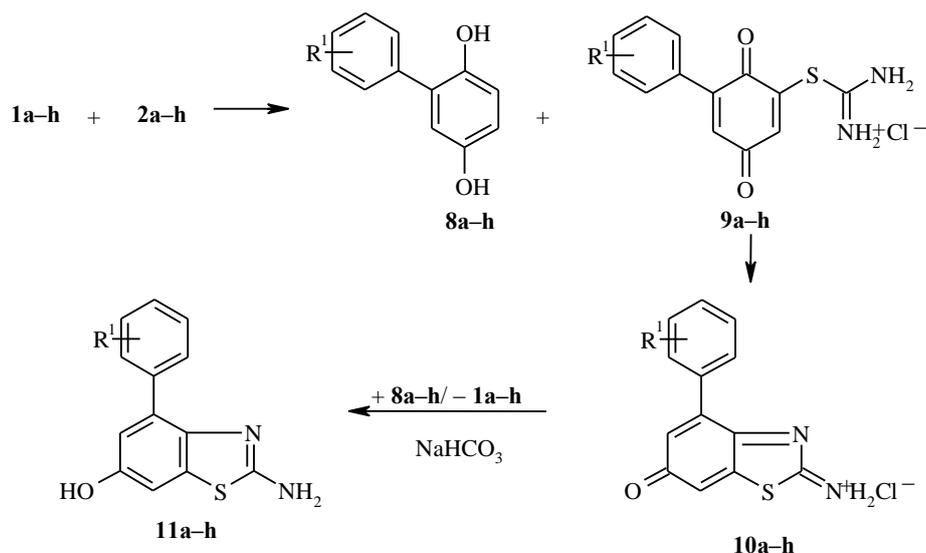
Спектры ЯМР ^1H 7-арил-5-ароилокси-1,3-бензоксатиол-2-онов **7a–s**, δ , м. д.*

Соединение	4-Н, 1Н, д* ²	6-Н, 1Н, д* ²	R ¹ C ₆ H ₄	R ² C ₆ H ₄
7a	7.46	7.78	7.44–7.65 (5Н, м)	7.69–7.77 (3Н, м); 8.16 (2Н, д; <i>o</i> -Н)
7b	7.61	7.83	7.50 (3Н, м); 7.71 (2Н, д)	8.39 (2Н, д); 8.44 (2Н, д)
7c	7.58	7.84	7.50 (3Н, м)	7.70 (4Н, м) 8.03 (1Н, д); 8.19 (1Н, д)
7d	7.39	7.70	2.44 (3Н, с, CH ₃); 7.25 (1Н, д); 7.37–7.50 (3Н, м)	7.52–7.66 (3Н, м); 8.10 (1Н, д, <i>o</i> -Н)
7e	7.38	7.68	2.44 (3Н, с, CH ₃); 7.24 (1Н, д); 7.39–7.50 (3Н, м)	7.62 (2Н, д), 8.16 (2Н, д)
7g	7.39	7.69	2.43 (3Н, с, CH ₃); 7.32 (2Н, д); 7.58 (2Н, д)	7.50–7.65 (3Н, м); 8.10 (1Н, д, <i>o</i> -Н)
7h	7.36	7.64	2.41 (3Н, с, CH ₃); 7.30 (2Н, д); 7.57 (2Н, д)	7.61 (2Н, д); 8.15 (2Н, д)
7i	7.46	7.71	3.81 (3Н, с, CH ₃ O); 7.07 (2Н, д); 7.65 (2Н, д)	7.59–7.80 (3Н, м); 8.14 (2Н, д, <i>o</i> -Н)
7j	7.38	7.65	3.85 (3Н, с, CH ₃ O); 7.05 (2Н, д); 7.63 (2Н, д)	7.50–7.65 (3Н, м); 8.10 (1Н, д, <i>o</i> -Н)
7k	7.35	7.64	3.83 (3Н, CH ₃ O); 7.03 (2Н, д); 7.60 (2Н, д)	7.61 (2Н, д); 8.15 (2Н, д)
7l	7.23	7.77	7.48 (3Н, м)	7.59 (3Н, м) 7.71 (1Н, т); 8.15 (2Н, д, <i>o</i> -Н)
7m	7.27	7.82	7.45–7.68 (7Н, м)	8.09 (1Н, д, <i>o</i> -Н)
7n	7.24	7.79	7.49 (3Н, м); 7.57 (1Н, д)	7.61 (2Н, д); 8.15 (2Н, д)
7o	7.24	7.80	7.49 (3Н, м); 7.59 (1Н, м)	7.77 (2Н, д); 8.07 (2Н, д)
7p	7.41	7.70	7.52 (2Н, д); 7.72 (2Н, д)	7.60 (2Н, м); 7.70 (1Н, м); 8.16 (2Н, д, <i>o</i> -Н)
7q	7.44	7.74	7.53 (2Н, д); 7.72 (2Н, д)	7.50–7.67 (3Н, м); 8.10 (1Н, д, <i>o</i> -Н)
7r	7.43	7.71	7.52 (2Н, д); 7.72 (2Н, д)	7.62 (2Н, д); 8.15 (2Н, д)
7s	7.41	7.70	7.52 (2Н, д); 7.72 (2Н, д)	7.78 (2Н, д); 8.08 (2Н, д)

* В случае узких мультиплетов приведены их центры.

*² $J_{46} \approx 2\text{--}2.5$ Гц.

Тиурониевые соли **2a–h** могут окисляться арилхинонами **1a–h** [11]. Поэтому, если в реакции с тиомочевинной использовать избыток соединений **1a–h** и проводить ее в присутствии минеральной кислоты при комнатной температуре, образуются не соединения **4a–h**, а 2-амино-4-арил-6-гидроксибензотиазолы **11a–h**. Наиболее вероятный механизм такого взаимодействия включает интермедиаты **9**, **10a–h** [11].



Аминотиазолы **11a-h** в индивидуальном виде не выделены, они идентифицированы с помощью спектроскопии ЯМР 1H и хромато-масс-спектрометрии. В небольших количествах при этом образуются также изомеры и продукты побочных реакций, которые нами ближе не исследованы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H соединений **4a-f,h**, **7e**, **11a-h** сняты на приборе Varian VXR-300, соединений **7a-d,f-s** – на приборе Bruker WM-250 в $DMCO-d_6$, внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры снимали на хромато-масс-спектрометре Finnigan MAT INKOS-50.

2-Арил-1,4-бензохиноны (**1a-h**) получены по методике, близкой к описанной в работе [13], с выходами (%): **1a** – 70, **1b** – 84, **1c** – 85, **1d** – 62, **1e** – 82, **1f** – 85, **1g** – 75, **1h** – 91. Константы этих веществ согласуются с литературными данными [13, 14].

5-Гидрокси-7-фенил-1,3-бензоксатиол-2-он (4a). К раствору 2.3 г (0.03 моль) тиомочевины в 40 мл 2н. соляной кислоты добавляют раствор 3.7 г (0.02 моль) 2-фенил-1,4-бензохинона в 20 мл уксусной кислоты. Смесь нагревают 1 ч, охлаждают, образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют из водного спирта. Аналогично получают соединения **4b-h**.

При выдерживании реакционной смеси без нагревания образуется осадок тиурониевой соли (**2a-h**). Выделены и охарактеризованы соединения **2e,h**.

S-[2,5-Дигидроксифенил-3-(3-хлорфенил)]тиуронийхлорид (2f). Выход 72%, т. пл. 133–134 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 6.91 (2H, д, $H_{\text{дигидроксифенил}}$); 7.30–7.57 (4H, м, $H_{\text{аром}}$); 8.62 (2H, уш. с, NH_2); 8.90 (1H, с, OH); 9.35 (2H, уш. с, NH_2^+); 9.40 (1H, с, OH). Найдено, %: С 46.92; Н 3.60; N 8.52. $C_{13}H_{12}Cl_2N_2O_2S$. Вычислено, %: С 47.14; Н 3.65; N 8.46.

S-[2,5-Дигидроксифенил-3-(4-нитрофенил)]тиуронийхлорид (2h). Выход 74%, т. пл. 210–212 °С. Найдено, %: С 45.80; Н 3.49; N 12.11. $C_{13}H_{12}ClN_3O_4S$. Вычислено, %: С 45.68; Н 3.54; N 12.29.

Взаимодействие 2-арил-1,4-бензохинонов 1a-h с HSCN. Смесь 0.01 моль арилхинона **1a-h**, 1.45 г KSCN, 20 мл 2н. соляной кислоты и 15 мл уксусной кислоты нагревают 1.5 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают. Наличие соединений **4a-h** в осадке установлено методами ТСХ и спектроскопии ЯМР 1H .

7-Арил-5-арилокси-1,3-бензоксатиол-2-оны (7a-s) (табл. 3). К раствору 0.01 моль соединения **4a-h** в 30 мл бензола добавляют 1.01 г (0.01 моль) N-метилморфолина и 0.01 моль хлорангирида соответствующей кислоты. Смесь нагревают 1 ч, выпавший осадок N-метилморфолинийхлорида отфильтровывают, фильтрат упаривают до образования осадка соединений **7a-s**, которые кристаллизуют из смеси ацетон–спирт или ДМФА–спирт.

2-Амино-4-арил-6-гидроксибензотиазолы (11a–h). К смеси 0.51 г (6.7 ммоль) тиомочевины и 0.6 мл концентрированной соляной кислоты в 15 мл этанола добавляют раствор 13.4 ммоль арилхинона **1a–h** в 20–30 мл этанола. Смесь выдерживают 24 ч при комнатной температуре, затем этанол упаривают, к остатку добавляют воду и нагревают для растворения гидрохлоридов аминов **11a–h**. Смесь фильтруют, к фильтрату добавляют NaHCO₃. Образуется осадок, состоящий в основном, судя по данным спектров ЯМР ¹H и масс-спектров, из 2-амино-4-арил-6-гидроксибензотиазолов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. Д. Обушак, В. С. Матийчук, Р. Л. Мартяк, Н. И. Ганущак, *ХГС*, 97 (1999).
2. Н. Д. Обушак, В. С. Матийчук, Н. И. Ганущак, *ЖОрХ*, **33**, 1081 (1997).
3. Н. Д. Обушак, В. С. Матийчук, Н. И. Ганущак, *ЖОрХ*, **34**, 266 (1998).
4. Н. Д. Обушак, В. С. Матийчук, Н. И. Ганущак, Ю. Э. Бурлак, *ХГС*, 555 (1998).
5. Н. Д. Обушак, В. С. Матийчук, Н. И. Ганущак, Р. Л. Мартяк, *ХГС*, 1142 (1997).
6. Х. С. Рондестведт, *Органические реакции*, Мир, Москва, 1976, Сб. 11, 199.
7. А. В. Домбровский, *Реакции и методы исследования органических соединений*, Химия, Москва, 1962, Сб. 11, 285.
8. К. Fabian, Н. Hartmann, *J. prakt. Chem.*, **313**, 722 (1971).
9. К. Klemm, В. Geiger, *Lieb. Ann. Chem.*, **726**, 103 (1969).
10. Р. Т. S. Lau, М. Kestner, *J. Org. Chem.*, **33**, 4426 (1968).
11. Р. Т. S. Lau, Т. Е. Gompf, *J. Org. Chem.*, **35**, 4103 (1970).
12. Н. Fiedler, *Chem. Ber.*, **95**, 1771 (1962).
13. Р. Brassard, Р. L'Escuyer, *Can. J. Chem.*, **36**, 700 (1958).
14. D. E. Kvalnes, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 2478 (1934).

Львовский государственный университет
им. Ивана Франко,
Львов 290602, Украина
e-mail: obushak@is.lviv.ua

Поступило в редакцию 22.01.99
После доработки 26.01.2000