

УДК 547. 567

АРИЛНАФТОХІНОНИ. 5. СИНТЕЗ 4-АРИЛ-5-ГІДРОКСИ- 7,8-ДИМЕТИЛНАФТО[2,1-*d*][1,3]ОКСАТІОЛ-2-ОНІВ

Р. Мартяк

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна,
e-mail: martyak@ukr.net*

Досліджено взаємодію 2-арил-7,8-диметил-1,4-нафтохінонів **1–9** з тіокарбамідом у кислому середовищі. З'ясовано, що реакція завершується утворенням конденсованих гетероциклічних сполук – 4-арил-5-гідрокси-7,8-диметилнафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-онів **10–18**. Виконано ацилювання сполуки **11** хлорангідридами карбонових кислот та отримано відповідні 5-арилкарбонілокси похідні **19, 20**.

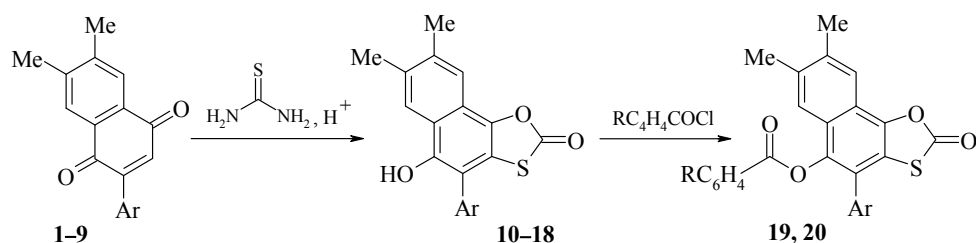
Ключові слова: 1,4-нафтохінон, 2-арил-1,4-нафтохінони, нафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-они, циклізація, ацилювання.

Взаємодія 1,4-хінонів з S-нуклеофілами відбувається зазвичай як 1,4-приєднання SH-групи до C=C-C=O системи хінону, у цьому разі утворюються гідрохінони з сульфуровмісним замісником [1–3]. У тих випадках, коли окисно-відновний потенціал отриманих гідрохінонів є нижчий, ніж у вихідних хінонів, відбувається їхнє подальше окиснення у відповідні хінони [2–5]. Особливий інтерес становлять реакції 1,4-хінонів з біфункційними S-нуклеофілами, оскільки такі реакції, незалежно від утворення проміжних заміщених гідрохінонів чи хінонів, часто завершуються формуванням сульфуровмісних гетероциклічних сполук. Найчастіше таким способом отримують конденсовані гетероцикли – заміщені 1,3-бензоксатіоли [6–10], 1,3-бензодитіоли [11, 12], бензотіазоли [13–15], 1,4-бензоксатіїни [16, 17], 1,4-бензодитіїни [18], бензо[*b*]тіофени [19], бензо[*a*]фенотіазини [20, 21].

Раніше з'ясовано, що доволі перспективною з препаративного погляду є реакція 1,4-хінонів з тіокарбамідом як одностадійний синтез важливого класу сполук – 1,3-бензоксатіолів [6, 7, 22–24]. В одній із попередніх праць ми довели можливість синтезу арилзаміщених 5-гідроксинафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-онів на прикладі взаємодії 6,7-диметил-2-(4-метилфеніл)-1,4-нафтохінону з тіокарбамідом [25]. Для розширення можливостей цієї реакції ми дослідили взаємодію деяких арилнафтохінонів з тіокарбамідом та розробили препаративний метод синтезу важкодоступних нафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-онів.

Для одержання 2-арил-6,7-диметил-1,4-нафтохінонів використали взаємодію 2-арил-1,4-бензохінонів з 2,3-диметил-1,3-бутадієном за реакцією дієнового синтезу [26], оскільки саме цей спосіб дає змогу отримувати цільові продукти з високими виходами.

Доведено, що взаємодія 2-арил-6,7-диметил-1,4-нафтохінонів **1–9** з надлишком тіокарбаміду в середовищі розведеної хлоридної кислоти відбувається із замиканням нафтооксатіоланового циклу й утворенням з виходами 75–90 % 4-арил-5-гідрокси-7,8-диметилнафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-онів **10–18**.



Ar = C₆H₅ (1, 10), 4-MeC₆H₄ (2, 11), 4-CHMe₂C₆H₄ (3, 12), 4-FC₆H₄ (4, 13), 3-ClC₆H₄ (5, 14),

4-ClC₆H₄ (6, 15), 4-BrC₆H₄ (7, 16), 3,4-Me₂C₆H₃ (8, 17), 2,5-Cl₂C₆H₃ (9, 18).

Ar = 4-MeC₆H₄; R = H (19), 4-OMe (20).

Виявилось, що незважаючи на можливі стеричні перешкоди арильного ядра для положення 3 нафтохінонового циклу, тіолани **10–18** утворюються порівняно легко і з виходами дещо вищими, ніж у випадку незаміщеного 1,4-нафтохінону [7].

Нафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-они **10–18**, як виявилось, досить легко зазнають ацилювання хлорангідридами карбонових кислот за наявності основ. Зокрема, під час взаємодії сполуки **11** з бензоїлхлоридом та 4-метоксибензоїлхлоридом одержано з добрими виходами відповідні 5-арилкарбонілокси похідні **19, 20**.

Будова сполук **10–20** підтверджена даними ¹H ЯМР-спектроскопії. У спектрах наявні, окрім сигналів протонів арильного замісника, сигнали метильних груп, які перебувають у положенні 7 і 8 нафтооксатіоланового циклу (синглети в інтервалі 2,44–2,47 м.ч.), ароматичних протонів при С-6 та С-9 (синглети в інтервалі 7,70–8,10 м.ч.), а також характерний синглет протона гідроксильної групи (9,30–9,50 м.ч.); у сполуках **19, 20** нема синглету гідроксильної групи і наявні сигнали протонів 5-арилкарбонілоксигрупи.

Отже, унаслідок проведених досліджень запропоновано зручний спосіб синтезу арилзаміщених нафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-онів, які можуть становити інтерес як об'єкти для дослідження біологічної активності.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ¹H записували на приладах Bruker (300 МГц) у ДМСО-D₆ (сполуки **10, 12, 15**), Varian Mercury (400 МГц) у ДМСО-D₆ (сполуки **13, 14, 19, 20**), внутрішній стандарт – ТМС. Хімічні зміщення наведено стосовно сигналу розчинника (ДМСО, 2,50 м.ч.), константи спин-спінової взаємодії зазначено у герцах.

2-Арил-6,7-диметил-1,4-нафтохінони 1–9 отримували реакцією дієнового синтезу за методикою праці [26], константи сполук відповідають наведеним там даним.

*Загальна методика синтезу 4-арил-5-гідрокси-7,8-диметилнафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-онів 10–18.* До розчину 1,14 г (15 ммоль) тіокарбаміду в 40 мл 2 н. хлоридної кислоти за кімнатної температури поступово, під час перемішування, додавали суспензію 10 ммоль відповідного 2-арил-6,7-диметил-1,4-нафтохінону **1–9** в 40 мл крижаної оцтової кислоти. Реакційну суміш нагрівали до кипіння, під час цього вихідні компоненти розчинилися, і кип'ятили 1–2 год. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, утворений осад відфільтровували, промивали на фільтрі водним спиртом і перекристалізували з суміші ЕтОН–ДМФА у різних співвідношеннях.

5-Гідрокси-7,8-диметил-4-фенілнафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-он 10. Вихід 80 %; $T_{\text{пл}}$ 180–181 °С (EtOH–ДМФА, 5:1). ЯМР ^1H δ : 2,45 с (6H, 7,8-(CH₃)₂), 7,40–7,60 м (5H, C₆H₅), 7,72 с (1H, 9-H), 8,10 с (1H, 6-H), 9,44 с (1H, OH). Знайдено, %: C 70,56; H 4,25; S 10,16. C₁₉H₁₄O₃S. Обчислено, %: C 70,79; H 4,38; S 9,95.

5-Гідрокси-7,8-диметил-4-(4-метилфеніл)нафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-он 11. Сполуку отримано за методикою праці [25].

5-Гідрокси-4-(4-ізопропілфеніл)-7,8-диметилнафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-он 12. Вихід 96 %; $T_{\text{пл}}$ 175–176 °С (EtOH–ДМФА, 2:1). ЯМР ^1H δ : 1,26 д (6H, (CH₃)₂CH), 2,44 с (6H, 7,8-(CH₃)₂), 2,85–3,05 м (1H, (CH₃)₂CH), 7,39 д (2H, $J = 8,4$, C₆H₄), 7,44 д (2H, $J = 7,8$, C₆H₄), 7,73 с (1H, 9-H), 8,09 с (1H, 6-H), 9,37 с (1H, OH). Знайдено, %: C 72,39; H 5,44; S 8,97. C₂₂H₂₀O₃S. Обчислено, %: C 72,50; H 5,53; S 8,80.

5-Гідрокси-7,8-диметил-4-(4-фторфеніл)нафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-он 13. Вихід 95 %; $T_{\text{пл}}$ 213–214 °С (EtOH–ДМФА, 1:1). ЯМР ^1H δ : 2,46 с (6H, 7,8-(CH₃)₂), 7,25 т (2H, $J = 8,6$, C₆H₄), 7,50 д.д (2H, $J = 8,6$, $J_{\text{HF}} = 5,4$, C₆H₄), 7,70 с (1H, 9-H), 8,07 с (1H, 6-H), 9,24 с (1H, OH). Знайдено, %: C 67,29; H 3,94; S 9,59. C₁₉H₁₃FO₃S. Обчислено, %: C 67,05; H 3,85; S 9,42.

5-Гідрокси-7,8-диметил-4-(3-хлорфеніл)нафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-он 14. Вихід 83 %; $T_{\text{пл}}$ 173–174 °С (EtOH–ДМФА, 2:1). ЯМР ^1H δ : 2,47 с (6H, 7,8-(CH₃)₂), 7,35–7,45 м (2H, C₆H₄), 7,45–7,57 м (2H, C₆H₄), 7,71 с (1H, 9-H), 8,08 с (1H, 6-H), 9,39 с (1H, OH). Знайдено, %: C 64,11; H 3,70; S 9,08. C₁₉H₁₃ClNO₃S. Обчислено, %: C 63,96; H 3,67; S 8,99.

5-Гідрокси-7,8-диметил-4-(4-хлорфеніл)нафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-он 15. Вихід 88 %; $T_{\text{пл}}$ 221–221,5 °С (EtOH–ДМФА, 2:1). ЯМР ^1H δ : 2,44 с (6H, 7,8-(CH₃)₂), 7,53 д (2H, $J = 8,4$, C₆H₄), 7,59 д (2H, $J = 8,4$, C₆H₄), 7,73 с (1H, 9-H), 8,09 с (1H, 6-H), 9,53 с (1H, OH). Знайдено, %: C 64,19; H 3,74; S 8,90. C₁₉H₁₃ClNO₃S. Обчислено, %: C 63,96; H 3,67; S 8,99.

4-(4-Бромфеніл)-5-гідрокси-7,8-диметилнафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-он 16. Вихід 73%; $T_{\text{пл}}$ 229–230 °С (EtOH–ДМФА, 3:1). Знайдено, %: C 56,72; H 3,21; S 7,86. C₁₉H₁₃BrO₃S. Обчислено, %: C 56,87; H 3,27; S 7,99.

5-Гідрокси-7,8-диметил-4-(3,4-диметилфеніл)нафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-он 17. Вихід 87 %; $T_{\text{пл}}$ 166–167 °С (EtOH–ДМФА, 4:1). Знайдено, %: C 72,14; H 5,27; S 9,01. C₂₁H₁₈O₃S. Обчислено, %: C 71,98; H 5,18; S 9,15.

5-Гідрокси-7,8-диметил-4-(2,5-дихлорфеніл)нафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-он 18. Вихід 87 %; $T_{\text{пл}}$ 286–287 °С (розкл.) (EtOH–ДМФА, 2:1). Знайдено, %: C 58,22; H 3,01; S 8,10. C₁₉H₁₂Cl₂O₃S. Обчислено, %: C 58,33; H 3,09; S 8,19.

*Загальна методика синтезу 5-арилкарбонілокси-7,8-диметил-4-(4-метилфеніл)-2-оксонафто[2,1-*d*][1,3]оксатіолів 19, 20.* Розчиняли під час нагрівання 1,68 г (5 ммоль) 5-гідрокси-7,8-диметил-4-(4-метилфеніл)нафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-ону **11** в 15 мл сухого бензолу. До отриманого розчину додавали 0,51 г (5 ммоль) *N*-метилморфоліну і, відповідно, 0,7 г (5 ммоль) бензоїлхлориду чи 0,85 г (5 ммоль) 4-метоксибензоїлхлориду. Реакційну суміш кип'ятили 1,5 год, охолоджували, відділяли осад гідрохлориду *N*-метилморфоліну, фільтрат випарювали до утворення твердого залишку, який промивали водним спиртом та перекристалізували з ДМФА.

7,8-Диметил-4-(4-метилфеніл)-2-оксо-5-фенілкарбонілоксинафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол 19. Вихід 60 %; $T_{пл}$ 233–234 °С. ЯМР 1H δ : 2,31 с (3H, $\underline{CH}_3C_6H_4$), 2,39 с (3H, \underline{CH}_3), 2,48 с (3H, \underline{CH}_3), 7,21 д (2H, $J=8,0$, C_6H_4), 7,36 д (2H, $J=8,4$, C_6H_4), 7,50–7,60 м (3H, 9-H, C_6H_5), 7,70 т (1H, $J=7,2$, C_6H_5), 7,86 с (1H, 6-H), 8,05 д (2H, $J=7,6$, C_6H_5). Знайдено, %: С 73,77; Н 4,65; S 7,19. $C_{27}H_{20}O_4S$. Обчислено, %: С 73,62; Н 4,58; S 7,28.

7,8-Диметил-4-(4-метилфеніл)-5-(4-метоксифенілкарбонілокси)-2-оксо-нафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол 20. Вихід 65 %; $T_{пл}$ 206–207 °С. ЯМР 1H δ : 2,32 с (3H, $\underline{CH}_3C_6H_4$), 2,39 с (3H, \underline{CH}_3), 2,48 с (3H, \underline{CH}_3), 3,87 с (3H, \underline{CH}_3O), 7,03 д (2H, $J=8,8$, 4- $\underline{CH}_3OC_6H_4$), 7,21 д (2H, $J=8,4$, $\underline{CH}_3C_6H_4$), 7,35 д (2H, $J=7,6$, $\underline{CH}_3C_6H_4$), 7,51 с (1H, 9-H), 7,86 с (1H, 6-H), 8,00 д (2H, $J=8,8$, 4- $\underline{CH}_3OC_6H_4$). Знайдено, %: С 71,62; Н 4,79; S 6,75. $C_{28}H_{22}O_5S$. Обчислено, %: С 71,47; Н 4,71; S 6,81.

1. *Katritzky A.R., Fedoseyenko D., Mohapatra P.P., Steel P.J.* Reactions of *p*-benzoquinone with sulfur nucleophiles // *Synthesis*. 2008. N 5. P. 777–787.
2. *Kutyrev A.A.* Nucleophilic reactions of quinones // *Tetrahedron*. 1991. Vol. 47. N 38. P. 8043–8065.
3. *The chemistry of quinoid compounds / Ed. S. Patai.* London-New York-Sydney-Toronto, 1974. Vol. 1–2.
4. *Кутырев А.А., Москва В.В.* Нуклеофильные реакции хинонов // *Успехи химии*. 1991. Т. 60. Вып. 1. С. 134–168.
5. *Dimroth O., Kraft L., Aichinger K.* Über die Einwirkung von Thiophenolen auf Chinone // *Liebigs Ann. Chem.* 1940. Bd. 545. S. 124–139.
6. *Lau P.T.S., Kestner M.* A one-step synthesis of 5-hydroxy-1,3-benzoxathiol-2-ones from quinones and thiourea // *J. Org. Chem.* 1968. Vol. 33 N 12. P. 4426–4431.
7. *Thurman D.E., Stollings H.W.* Synthesis of some 5-hydroxynaphtho[2,1-*d*]-1,3-oxathiol-2-ones // *J. Heterocycl. Chem.* 1973. Vol. 10. N 1. P. 117–119.
8. *Fiedler H.* Darstellung von Hydroxy-2-oxo- bzw.-2-thion-1,3-benzoxathiolen // *Chem. Ber.* 1962. Bd. 95. N 7. S. 1771–1785.
9. *Hartmann H., Mohn F.* Kationische Farbstoffe und Vorstufen. VIII. Synthese von kondensierten 1,3-Oxatholium-Salzen durch Umsetzung von Chinonen mit aromatischen Thioamiden // *J. Prakt. Chem.* 1971. Bd. 313. N 4. S. 737–744.
10. *Harris R.L.N., Oswald L.T.* The addition of dithiocarbamic acids to *p*-benzoquinone // *Aust. J. Chem.* 1974. Vol. 27. N 6. P. 1309–1316.
11. *Klemm K., Geiger B.* Addition von Dithiocarbonsäure-Derivaten an *p*-Chinone // *Liebigs Ann. Chem.* 1969. Bd. 726. S. 103–109.
12. *Обушак Н.Д., Мартяк Р.Л., Матийчук В.С.* Синтез гетероциклов на основе продуктов арилирования непредельных соединений XII. Взаимодействие 2-арил-1,4-бензохинонов с дитиольными соединениями // *Журн. орган. химии*. 2005. Т. 41. Вып. 5. С. 762–766.
13. *Lau P.T.S., Gompf T.E.* Reaction of quinones with thiourea. A novel route to 2-amino-6-hydroxybenzothiazoles and 2-amino-5-hydroxynaphtho[1,2-*d*]thiazoles // *J. Org. Chem.* 1970. Vol. 35. N 12. P. 4103–4108.
14. *Horak V., Manning W.B.* Reaction of *p*-quinones with thioamides // *J. Org. Chem.* 1970. Vol. 44. N 1. P. 120–123.

15. Ulrich P., Cerami A. Potential antitrypanosomal agents. 1,N²-Disubstituted 2-amino-5-hydroxy-4-methylnaphtho[1,2-*d*]thiazolium salts and related compounds // *J. Med. Chem.* 1982. Vol. 25. N 6. P. 654–657.
16. Snell J.M., Weissberger A. The reaction of thiol compounds with quinones // *J. Am. Chem. Soc.* 1939. Vol. 61. N 2. P. 450–453.
17. Blackhall A., Thomson R.H. Quinones. Part II. The addition of mercapto-acids to benzoquinones and 1:4-naphthoquinone // *J. Chem. Soc.* 1953. N 4. P. 1138–1143.
18. Fickentscher K. Zur Synthese des 1,4-Benzodithiin- und 1-Benzothiophen-Gerüsts // *Chem. Ber.* 1969. Bd. 102. N 7. S. 2378–2383.
19. Ruiz V.M., Tapia R., Valderrama J., Vega J.C. Studies on quinones. VII. Synthesis of some benzo[*b*]thiophene-4,7-diones // *J. Heterocyclic Chem.* 1981. Vol. 18. N 10. P. 1161–1164.
20. Fandy R.F., Abbas H.H., Al-Hussaini A.S., Hammam A.S. Synthesis of aryl naphthoquinones and their reactions with *o*-substituted primary aromatic amines // *J. Chin. Chem. Soc.* 2001. Vol. 48. N 4. P. 795–800.
21. Akatsuka M., Yoshinaga S. Studies on quinones. IV. On the reaction of naphthoquinone derivatives with 2-aminothiophenol // *Yakugaku Zasshi.* 1970. Vol. 90. N 2. P. 154–159.
22. Mann G., Wilde H., Hauptmann S., et al. Oxydative Kupplung CH-acider Verbindungen mit *p*-Phenylendiaminen. VII. Synthese und oxydative Kupplung von 5-Hydroxy-naphth[2,1-*d*]1,3-oxathiol-2-onen // *J. prakt. Chem.* 1981. Bd. 323. N 5. S. 776–784.
23. Shadyro O.I., Timoshchuk V.A., Polozov G.I., et al. Synthesis and antiviral activity of spatially-screened phenols: 1,3-benzoxathiolan-2-one derivatives // *Pharm. Chem. J.* 1999. Vol. 33. N 7. P. 366–369.
24. Обушак Н.Д., Матійчук В.С., Мартяк Р.Л. Синтез гетероциклоз на основе продуктоз анионарилования непередельных соединений 5. О взаимодействии 2-арил-1,4-бензохинонов с тиомочевинной // *Химия гетероцикл. соединений.* 2001. № 7. С. 986–992.
25. Мартяк Р., Матійчук В., Обушак М., Бойко І. Арилнафтохінони. 1. 2-Арил-1,4-бензохінони в реакції Дільса–Альдера. Синтез 5-гідрокси-7,8-диметил-4-(4-метилфеніл)нафто[2,1-*d*][1,3]оксатіол-2-ону // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* 2003. Вип. 43. С. 148–152.
26. Мартяк Р., Обушак М., Матійчук В. Арилнафтохінони. 2. 2-Арил-1,4-бензохінони в реакції Дільса–Альдера. Синтез 2-бром-6,7-диметил-3-феніл-1,4-нафтохінону та його реакції з основами // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* 2006. Вип. 47. С. 138–146.

ARYLNAPHTHOQUINONES. 5. SYNTHESIS OF 4-ARYL-5-HYDROXY-7,8-DIMETHYLNAPHTHO[2,1-*d*][1,3]OXATHIOL-2-ONES**R. Martyak**

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine,
e-mail: martyak@ukr.net*

Reaction of 2-aryl-7,8-dimethyl-1,4-naphthoquinones **1-9** (aryl = C₆H₅ (**1**), 4-MeC₆H₄ (**2**), 4-CHMe₂C₆H₄ (**3**), 4-FC₆H₄ (**4**), 3-ClC₆H₄ (**5**), 4-ClC₆H₄ (**6**), 4-BrC₆H₄ (**7**), 3,4-Me₂C₆H₃ (**8**), 2,5-Cl₂C₆H₃ (**9**)) with thiocarbamide in acidic medium was investigated.

It was found that naphthooxathiole ring formation occurs in reactions of compounds **1-9** with excess of thiocarbamide in dilute hydrochloric acid medium. The compounds 4-aryl-5-hydroxy-7,8-dimethylnaphtho[2,1-*d*][1,3]oxathiol-2-ones **10-18** were obtained in the yield of 75–90 %.

5-Hydroxy-7,8-dimethyl-4-(4-methylphenyl)naphtho[2,1-*d*][1,3]oxathiol-2-one **11** was acylated by both of benzoylchloride and 4-methoxybenzoylchloride and appropriate 5-arylcarbonyloxy-derivatives **19, 20** were isolated in good yield.

The structures of the compounds **10–20** were confirmed by the ¹H NMR-spectroscopy and element analysis data.

Key words: 1,4-naphthoquinone, 2-aryl-1,4-naphthoquinones, naphtho[2,1-*d*][1,3]oxathiol-2-ones, cyclization, acylation.

АРИЛНАФТОХИНОНЫ. 5. СИНТЕЗ 4-АРИЛ-5-ГИДРОКСИ-7,8-ДИМЕТИЛНАФТО[2,1-*d*][1,3]ОКСАТИОЛ-2-ОНОВ**Р. Мартяк**

*Львовский национальный университет имени Ивана Франко,
ул. Кирилла и Мефодия, 6, 79005 Львов, Украина,
e-mail: martyak@ukr.net*

Исследовано взаимодействие 2-арил-7,8-диметил-1,4-нафтохинонов **1–9** с тиомочевинной в кислой среде. Установлено, что реакция протекает с образованием конденсированных гетероциклических соединений – 4-арил-5-гидрокси-7,8-диметилнафто[2,1-*d*][1,3]оксатиол-2-онов **10–18**. Проведено ацилирование вещества **11** хлорангидридами карбоновых кислот и получено соответствующие 5-арилкарбонилокси производные **19, 20**.

Ключевые слова: 1,4-нафтохинон, 2-арил-1,4-нафтохиноны, нафто[2,1-*d*][1,3]оксатиол-2-оны, циклизация, ацилирование.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2013

Прийнята до друку 19.12.2013