

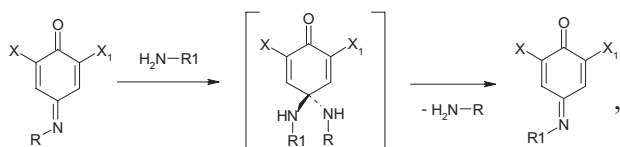
Т.В. Гундрова, К.М. Єрьоменко, В.М. Нічволода

N-ГЕТЕРИЛ-1,4-БЕНЗОХІНОНМОНОІМІНИ

ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», м. Дніпропетровськ

При взаємодії N-арилсульфоніл-2,6-ді-ізо-пропіл-1,4-бензохінонмоноімінів з первинними гетероциклічними амінами утворюються N-гетерил-2,6-ді-ізо-пропіл-1,4-бензохінонмоноіміни, що відновлюються дитіонітом натрію до відповідних N-гетерил амінофенолів та оборотно окиснюються діоксидом свинцю і взаємодіють з натрієвими солями арилсульфінових кислот за схемою термінального 1,6-приєднання з утворенням відповідних O-арилсульфоніл-N-гетерил-2,6-ді-ізо-пропіл-4-амінофенолів.

Відомо, що N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміни взаємодіють з первинними амінами за схемою 1,2-приєднання-відщеплення [1–3]. Якщо позиції 2 і 6 хіноїдного кільця блоковані угрупованнями, що не можуть бути заміщені на амінний фрагмент, найчастіше це об'ємні алкільні радикали, реакція проходить швидко, селективно і з кількісними виходами [4].



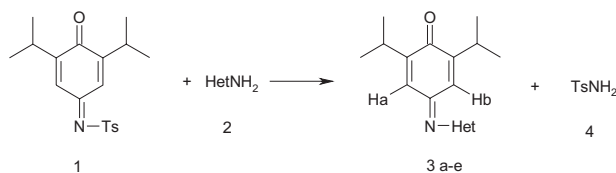
де $X=X_1=CH_3$, i-Pr, t-But; $X_1=Cl$; $R=Ts$; $R_1=Ar$.

За реакцією 1,2-приєднання-відщеплення були одержані N-арилхінонмоноіміни з паразаміщеними ароматичними амінами з $pK_{осн}$ 5,29–3,78 [4]. Питання про межу застосованості методу для синтезу N-арилхінонмоноімінів за реакцією N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з ароматичними і, особливо, гетероциклічними амінами відносно нижньої межі основності останніх залишається відкритим. Самі ж N-гетерил-1,4-бензохінонмоноіміни ще не були одержані. Саме вирішення цих питань і склало мету дослідження.

В якості модельної хіноїдної сполуки було обрано N-арилсульфоніл-2,6-ді-ізо-пропіл-1,4-бензохінонмоноіміни (1), що дозволяло уникнути протікання реакцій по електрофільному кільцю і виключало ефекти, що пов'язані з впливом окисно-відновного потенціалу [2].

Для дослідження реакції 1,2-приєднання-відщеплення нами були використані такі гетероциклічні аміни: 2-, 3- і 4-амінопіридини,

2-амінотіазол (бензтіазол), 3- і 4-аміно-1,2,4-триазоли, 2-аміно-1,3,4-окса(тіа)діазоли та їх 5-алкільзаміщені аналоги, похідні 2-амінотіофену, 5-амінотетразол.



Het=тіазол-2-іл (a); бензтіазол-2-іл (b); 1,2,4-триазол-4-іл (c); 1,2,4-триазол-3-іл (d); пірид-3-іл (e)

На жаль, використання констант іонізації, як кількісної характеристики основності вказаних амінів для прогнозування можливості реагування в цій системі не є можливим як мінімум з двох причин. По-перше, відомі константи іонізації наведені, як правило, для водних розчинів (у нашому випадку це неприпустиме середовище через конкурентну паралельну реакцію гідролізу вихідного хіноніміну) і, по-друге, для нітрогеновмісних гетероциклічних амінів неможливо співвіднести значення констант іонізації з активністю ендоциклічної аміногрупи. Наприклад, 4-нітроанілін ($pK_a=1,02$ [5]) в цій реакції призводить до утворення N-4-нітрофеніл-2,6-ді-ізо-пропіл-1,4-бензохінонмоноіміну, а 4-амінопіридин ($pK_a=9,17$ [5]) в аналогічних умовах не реагує. Або, введення електрондонорної NH_2 -групи в положення С-3 (5) триазольного циклу істотно змінює геометричну і, особливо, електронну конфігурацію молекули симм-триазолу, де ендоциклічний нітроген має найнижчу електронну щільність [6,7]. Між тим, нами було одержано відповідний N-1,2,4-триазол-3-іл-1,4-бен-

зохінонмоноімін (3d).

Відомо, що реакція N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміни зі слабо основними ароматичними амінами за схемою 1,2-приєднання-відщеплення значно прискорюється при використанні як розчинника оцтової кислоти, що є також і каталізатором. При цьому, кращі виходи досягаються при кімнатній температурі впродовж 3–5 діб, ніж інтенсифікація процесу через підвищення температури. Між тим, ця закономірність не відтворюється зі слабо основними гетероциклічними амінами: при кімнатній температурі впродовж 10 діб не зафіксовано утворення навіть мінорних кількостей продуктів 1,2-приєднання-відщеплення (за методом ТШХ).

У якості розчинників нами були досліджені протонні сполуки – нижчі спирти, оцтова кислота, апротоннодонорні – ДМСО, ДМФА, діоксан, а також слабо полярні – бензол, толуол, циклогексан. Слід зазначити, що використовувались виключно зневоднені розчинники для запобігання конкурентної реакції утворення бензохінонів.

Якщо розчинність вихідних гетероциклічних амінів у слабо полярних розчинниках була задовільною (2-аміно(бенз)тіазол), то звичайно використовували саме їх, хоча термін реакції і збільшувався, проте процедура видалення цільового продукту значно полегшувалася за рахунок спрощення видалення тозиламіду, а чистота цільового продукту складала не менше 95%.

Зважаючи на суперпозицію таких чинників взаємодії в досліджуваній системі, як: розчинність вихідних сполук, термін реакції, технологічність виділення, чистота і вихід цільового продукту, то, мабуть, зневоднений 1,4-діоксан підходить як найкраще.

Контроль за перебігом реакції здійснювали методом ТШХ, та за критерій припинення реакції вважали наявність 0,5% вихідного хіноніміну у реакційній суміші. Використання надмолярних кількостей ароматичного аміну (навіть двократна) неочікувано слабо впливала на термін протікання реакції, що поки не має задовільного пояснення.

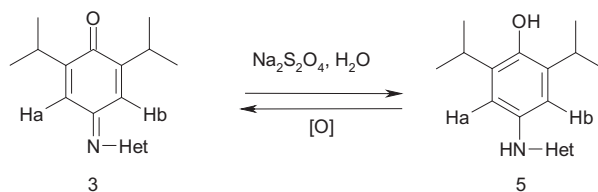
Будова одержаних сполук доведена ІЧ- та ЯМР¹H-спектроскопічними дослідженнями, елементним аналізом на нітроген.

В ЯМР ¹H-спектрах 2,6-ді-ізо-пропіл-N-гетерил-1,4-бензохінонмоноімінів (3) (табл. 1) присутні характеристичні сигнали ізо-пропільних груп, що не є еквівалентними, за рахунок ізомерії навколо C=N-зв'язку [8]. Хімічний зсув ізо-пропільних груп становить, відповідно, 1,07 (6H) та 1,14 (6H) м.д. є дублети з константою J¹⁻³=6,8 гц. Метинові протони мають хімічний зсув відповідно 3,01 (1H) та 3,05 (1H) м.д. і є секстети з константою J¹⁻³=6,8 гц.

Протони хіноїдного кільця у 2,6-ді-ізо-пропіл-N-гетерил-1,4-бензохінонмоноімінах (3) також не є еквівалентними і мають хімічні зсуви відповідно 6,97 та 7,19 м.д. і є дублети з константою J¹⁻⁴=2,0 гц.

Взаємодія галогенвмісних 1,4-бензохінонмоноімінів, наприклад, N-тозил-2-метил-6-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну з первинними гетероциклічними амінами, що мають ендogenous нітроген значно ускладнюється саме завдяки більшій нуклеофільності останнього у реакції нуклеофільного заміщення атому хлору. Між тим, як і очікувалось, N-тозил-2,6-диметил-1,4-бензохінонмоноімін реагує з відповідними амінами як і ді-ізо-пропільні аналоги.

При відновленні 2,6-ді-ізо-пропіл-N-гетерил-1,4-бензохінонмоноімінів (3) у водно-метанольному середовищі дитіонітом натрію одержані відповідні N-гетерил-4-амінофеноли (5) з кількісними виходами, які при окисненні (фенілйодозодіацетатом, плюмбумдіоксидом) перетворюються на вихідні хіноніміни (3).



Het=тіазол-2-іл (a); бензтіазол-2-іл (b); 1,2,4-триазол-4-іл (c); пірид-3-іл (e)

Таблиця 1

Опис спектрів ЯМР¹H 2,6-ді-ізо-пропіл-N-гетерил-1,4-бензохінонмоноімінів (3a–3e)

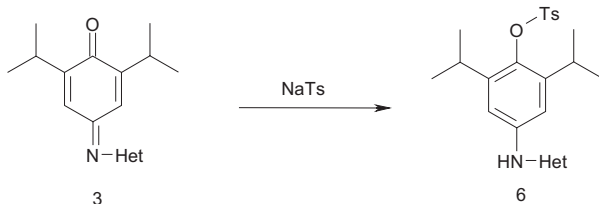
№	Ha,b	-CH(CH ₃) ₂	Het
3a	7,0 дд, 8,04 дд (1H, J ¹⁻⁴ =2,0 гц, 1,5 гц)	1,05 д, 1,15 (6H, J ¹⁻³ =6,8 гц); 3,0 ск, 3,04 ск (1H, J ¹⁻³ =6,8 гц)	7,93 д, 7,96 д (1H, J ¹⁻³ =3,8 гц)
3b	7,04 д, 7,64 д (1H, J ¹⁻⁴ =2,0 гц)	1,05 д, 1,15 д (6H, J ¹⁻³ =6,8 гц); 2,9 ск, 3,05 ск (1H, J ¹⁻³ =6,8 гц)	7,98 д, 8,1 д (1H, J ¹⁻³ =8,0 гц); 7,38–7,58 м (2H)
3c	6,97 д, 7,19 д (1H, J ¹⁻⁴ =2,0 гц)	1,07 д, 1,14 д (6H, J ¹⁻³ =6,8 гц); 3,01 ск, 3,04 ск (1H, J ¹⁻³ =6,8 гц)	8,95 с (2H)
3d	7,02 д, 8,03 д (1H, J ¹⁻⁴ =2,0 гц)	1,07 д, 1,14 д (6H, J ¹⁻³ =6,8 гц); 3,02 ск (2H, J ¹⁻³ =6,8 гц)	8,14 с (1H); 14,5 с (1H)
3e	7,06 д, 8,06 д (1H, J ¹⁻⁴ =2,0 гц)	1,08 д, 1,12 д (6H, J ¹⁻³ =6,8 гц); 3,027 ск (2H, J ¹⁻³ =6,8 гц)	7,07–7,22 м (2H); 7,82–7,87 дд (1H); 8,155 д (1H)

N-Гетерил-4-амінофеноли (5) є безбарвними кристалічними речовинами, добре розчинними у спиртах, бензолі. При зберіганні забарвлюються за рахунок окиснення киснем повітря.

Фізико-хімічні константи N-гетерил-4-амінофенолів (5) наведено у табл. 2–3.

Ізо-пропільні групи N-гетерил-4-амінофенолів (5), як і протони бензольного циклу, у спектрах ЯМР ¹H є еквівалентними і мають хімічні зсуви відповідно 1,1 м.д. (д, 12 H, J¹⁻³=6,8 гц) і 3,1–3,2 м.д. (секстет, 2 H, J¹⁻³=6,8 гц) – для ізо-пропільних груп та 6,5–6,6 м.д. (с, 2H) для протонів бензольного циклу. Виняток становить спектр N-триазол-3-іл-2,6-діізопропіл-4-амінофенолу, де протони бензольного циклу не є еквівалентними і мають хімічні зсуви відповідно 6,84 та 6,89 м.д.

N-гетерил-1,4-бензохінонмоноіміни (3) здатні приєднувати арилсульфіати лужних металів як у оцтовій кислоті при тривалому (5–7 год) кип'ятінні, так і в апротонних розчинниках, наприклад, диметилформ(ацет)амід, диметилсульфоксид.



Het=триазол-2-іл (а); пірид-3-іл (е)

Характер одержаних продуктів приєднання тозилату натрію свідчить про реалізацію термінального шляху реагування за схемою 1,6-приєднання. О-тозил-2,6-діізопропіл-N-гетерил-4-амінофеноли, на відміну від N-гетерил-4-амінофенолів (5) є стійкими при зберіганні продуктами і не окиснюються при дії фенілйодозодіацетату.

В ІЧ-спектрах продуктів 1,6-приєднання

(6а, 6е) присутні сигнали валентних коливань N–H 3276 см⁻¹ (6а) 3340 см⁻¹ (6е) [9]. Порівнюючи з ІЧ-спектрами відповідних продуктів 2,6-ді-ізо-пропіл-N-гетерил-4-амінофенолів (5а, 5е), де присутні сигнали валентних коливань N–H (3276 см⁻¹ для 5а 3340 см⁻¹ для 5е) та O–H (3524 см⁻¹ для 5а 3368 см⁻¹ для 5е) є неможливим встановлення місця локалізації тозильного фрагменту, хоча саме такий напрямок реагування є характерним для N-арил-2,6-діалкілзаміщених 1,4-бензохінонмоноіміні [10].

ІЧ-спектри продуктів 1,6-приєднання (6а, 6е) містять характеристичні інтенсивні смуги поглинання сульфонільної групи – 1360–1375 см⁻¹ для асиметричних валентних коливань і 1170–1175 см⁻¹ для симетричних валентних.

Більш інформативним для з'ясування місця локалізації тозильного фрагменту у продуктах 1,6-приєднання (6а, 6е) є аналіз ЯМР ¹H-спектрів.

Так у ЯМР ¹H-спектрі N-триазол-2-іл-2,6-діізо-пропіл-4-амінофенолу (5а) сигнали OH і NH мають хімічні зсуви відповідно 7,76 м.д. та 9,75 м.д. а в спектрі О-тозил-N-триазол-2-іл-2,6-діізопропіл-4-амінофенолу (6а) присутній лише сигнал 10,21 м.д., що свідчить про схему 1,6-приєднання.

Експериментальна частина

ІЧ спектри одержаних сполук знімали на приладі SpectrumVXII в таблетках з KBr, ЯМР ¹H-спектри – на радіоспектрометрі Varian VXR-300 (стандарт – ТМС). Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol UV 254 (елюент – хлороформ). Виходи та фізико-хімічні характеристики одержаних речовин наведені в табл. 1–3.

Синтез хінонмоноімінів 3(а, б, е)

У круглодонній колбі ємкістю 50 мл розчиняють 0,0029 моль 2,6-діізопропіл-N-тозил-1,4-бензохіноніміну при кімнатній температурі у 20–25 мл толуолу, одноразово додають

Таблиця 2

Опис спектрів ЯМР ¹H 2,6-ді-ізо-пропіл-N-гетерил-4-амінофенолів (5) і продуктів термінального приєднання тозилату натрію (6)

№	NH, OH (OTs)	Ha,b	-CH(CH ₃) ₂	Het
5a	7,76 с (1H); 9,75 с (1H)	7,2 с (2H)	1,46 д (12H, J ¹⁻³ =6,8 гц); 3,3 ск (2H, J ¹⁻³ =6,8 гц)	6,75 д, 7,18 д (1H, J ¹⁻³ =3,8 гц)
5b	7,91 с (1H); 9,48 с (1H)	6,57 с (2H)	0,98 д, (12H, J ¹⁻³ =6,8 гц); 3,15 ск (2H, J ¹⁻³ =6,8 гц)	7,98 д, 8,1 д (1H, J ¹⁻³ =8,0 гц); 7,38–7,58 м (2H)
5c	11,66 с (1H)	6,89 с (2H)	1,03 д, (12H, J ¹⁻³ =6,8 гц); 2,93 ск (2H, J ¹⁻³ =6,8 гц)	8,26 с (2H)
5e	7,75 с (1H); 7,91 с (1H)	6,74 с (2H)	1,12 д (12H, J ¹⁻³ =6,8 гц); 3,21 ск (2H, J ¹⁻³ =6,8 гц)	7,08–7,23 м (2H); 7,84–7,83 дд (1H); 8,16 д (1H)
6a	10,21 с (1H); 2,43 с (3H); 7,5 д, 7,83 д (2H, J ¹⁻³ =8,2 гц)	7,45 с (2H)	1,03 д (12H, J ¹⁻³ =6,8 гц); 3,01 ск (2H, J ¹⁻³ =6,8 гц)	6,88 д, 7,26 д (1H, J ¹⁻³ =3,8 гц)
6e	2,38 с (3H) 7,4 д, 7,5 д (2H, J ¹⁻³ =8,2 гц)	6,74 с (2H)	1,01 д (12H, J ¹⁻³ =6,8 гц); 3,2 ск (2H, J ¹⁻³ =6,8 гц)	7,66–7,72 м (2H); 8,43–8,46 дд (1H); 8,51 д (1H)

Фізико-хімічні константи отриманих сполук

№	Вихід, %	T _{пл.} , °C, розчинник	Характеристичні частоти ІЧ-спектру, см ⁻¹
3a	73,6	118–120, толуол	1590 (C=N), 1625, 1640 (C=O)
3b	47,9	144–145, толуол	1593 (C=N), 1625, 1643 (C=O)
3c	34,7	132–133, оцтова кислота	1598 (C=N), 1627, 1645 (C=O)
3d	50,7	78–80, толуол	1594 (C=N), 1630, 1648 (C=O), 3148 (NH)
3e	96,5	41–42, бензол	1595 (C=N), 1627, 1645 (C=O)
5a	85,5	124–125, метанол:вода	1595 (C=N), 3275 (NH), 3530 (OH)
5b	81,3	156–157, метанол:вода	1598 (C=N), 3278 (NH), 3524 (OH)
5c	57,7	159–160, метанол:вода	1598 (C=N), 3276 (NH), 3532 (OH)
5e	85,7	187–188, метанол:вода	1578, 1589 (C=N), 3340 (NH), 3368 (OH)
6a	44,0	183–184, оцтова кислота	1578 (C=N), 3382 (NH), 1170 та 1374 (SO ₂)
6e	72,0	186–187, метанол	1574, 1582 (C=N), 3392 (NH), 1170 та 1364 (SO ₂)

0,0032 моль відповідного гетероциклічного аміну і перемішують до повного розчинення впродовж 3–5 хв. Розчин нагрівають до температури кипіння і кип'ячать впродовж 4–6 год та контролюють методом ТШХ, (елюент – хлороформ:ацетон=6:1) наявність хіноніміну (1). Реакцію вважають закінченою, якщо у реакційній масі присутні не більше як 0,5% вихідного хіноніміну. Після охолодження реакційної маси осад тозиламіду відділяють на фільтрі, а фільтрат концентрують у вакуумі на роторному випарювачі до повного видалення толуолу. Для більш повного видалення тозиламіду залишок обробляють 50 мл гексану і знову відділяють на фільтрі осад тозиламіду, а гексан – випаровують. Залишок – в'язка рідина червоного кольору згодом кристалізується. Очищення хінонімінів здійснюють кристалізацією з відповідного розчинника (табл. 3). Виходи, температури плавлення та дані ЯМР ¹H спектрів одержаних сполук 3(a, b, e) наведено в табл. 1 і 3.

Синтез 2,6-ді-ізо-пропіл-N-(1,2,4-триазол-4-іл)-1,4-бензохінонмоноіміну (3c)

У круглодонній колбі ємкістю 50 мл розчиняють 0,0029 моль 2,6-діізопропіл-N-тозил-1,4-бензохіноніміну при кімнатній температурі у 20–25 мл льодяної оцтової кислоти, одноразово додають 0,0035 моль 4-аміно-1,2,4-триазолу і перемішують до повного розчинення впродовж 3–5 хв. Розчин нагрівають до температури кипіння і кип'ячать впродовж 6–8 год та контролюють методом ТШХ, (елюент – хлороформ:ацетон=6:1) наявність хіноніміну (1). Оцтову кислоту видаляють на роторному випарювачі, а залишок тричі по 50 мл промивають теплою водою (40°C) для видалення тозиламіду і надлишку 4-аміно-1,2,4-триазолу. Очищення хіноніміну (3c) проводять кристалізацією з циклогексану або суміші метанолу і води.

Синтез 2,6-ді-ізо-пропіл-N-(1,2,4-триазол-3-іл)-1,4-бензохінонмоноіміну (3d)

Синтез і виділення хінонмоноіміну (3d) виконують аналогічно попередньому, викорис-

товуючи діоксан як розчинник.

Загальна методика синтезу 2,6-ді-ізо-пропіл-N-гетерил-4-амінофенолів 5(a–c, e)

У конічній колбі ємкістю 25–50 мл розчиняють 0,0012 моль 2,6-діізопропіл-N-гетерил-1,4-бензохіноніміну в 5–10 мл метанолу при перемішуванні на магнітній мішалці і температурі 35–40°C. Далі додають заздалегідь приготований насичений розчин дитіоніту натрію у воді (близько 0,0025 моль) та перемішують до знебарвлення розчину. Після охолодження і невеликого витримання відділяють на фільтрі осад цільового продукту, який очищають кристалізацією з водного метанолу або суміші бензолу і гексану.

Виходи, температури плавлення та дані ЯМР ¹H-спектрів одержаних сполук 5(a–d) наведено в табл. 2 і 3.

Синтез O-тозил-2,6-діізопропіл-N-гетерил-4-амінофенолів (6a, 6e)

У круглодонній колбі ємкістю 50 мл розчиняють 0,001 моль 2,6-діізопропіл-N-гетерил-1,4-бензохіноніміну при кімнатній температурі у 10–15 мл льодяної оцтової кислоти, одноразово додають 0,002 моль тозилату натрію, розчин нагрівають до температури кипіння і кип'ячать впродовж декількох годин до повного знебарвлення реакційної маси. Ще до теплового розчину додають певну кількість води (3–5 мл) і залишають до завершення формування осаду. Осад відділяють на фільтрі, промивають водою і кристалізують із водної оцтової кислоти.

Виходи, температури плавлення та дані ЯМР ¹H-спектрів одержаних сполук 6(a, e) наведено в табл. 2 і 3.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Roberts B.M., Saunders B.C. Studies in peroxidase action- XVI. A chemical synthesis of the mesidine peroxidation product // Tetrahedron. –1967. – Vol.23. – P.1335-1339.
2. Тумов Е.А. Изучение процессов взаимодействия аренсульфонилхинониминнов с аминами // Вопр. химии и

хим. технологии. – 1973. – Вып.30. – С.43-46.

3. *Титов Е.А., Бурмистров С.И., Подобуев Г.А.* Взаимодействие N-аренсульфонилхинониминов с первичными аминами // Журн. орган. химии. – 1972. – Т.8. – № 4. – С.821-825.

4. *Бурмистров К.С., Торопин Н.В., Бурмистров С.И.* Реакции пространственно-затрудненных п-хинониминов с соединениями содержащими аминный фрагмент // Укр. хим. журн. – 1981. – Т.47. – №8. – С.853-857.

5. *Альберт А., Сергент Е.* Константы диссоциации кислот и оснований. – М.-Л.: изд-во. Химия, 1964. – 139 с.

6. *Макарский В.В., Старова Г.Л., Франк-Каменецкая О.В.* Молекулярная структура 3-амино-1,2,4-триазола // Химия гетероцикл. соед. – 1977. – № 8. – С.1138-1139.

7. *Бармин М.И., Мельников В.В.* Новые амино-1,2,4-триазолил и тетразолилалканы / Монография. – СПб: СПГУТД. – 2002. – 240 с.

8. *Пироженко В.В.* Спектроскопическое исследование электронного строения и конфигурационной устойчивости некоторых производных бензохинониминов: Дис...канд. хим. наук: 02.00.03. – Киев, 1992. – 174 с.

9. *Смит А.* Прикладная ИК-спектроскопия. – М.: Мир, 1982. – 322 с.

10. *Исследование строения продуктов реакции п-толуолсульфиновой кислоты с N⁴-арил-2,6-диалкил-1,4-бензохинонмоноимидами / В.М. Нічволода, К.С. Бурмистров, В.И. Марков, В.А. Романченко // Журн. орган. химии. – 1986. – Т.22. – № 6. – С.1306-1314.*

Надійшла до редакції 30.09.2013