

А. С. Зозуля, О. В. Мазова

ПОЛУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ УРЕИДОВ И ХИНОИДНЫХ СТРУКТУР

Цель данной работы – получение некоторых гетероциклов на основе уреидов и хиноидных структур. Производные 1,3-бензоксатиол-2-она, соединения на основе тиоуреидов, относятся к биологически активным соединениям. Они нашли применение в качестве фунгицидов и бактерицидов и как ингибиторы микробиологической коррозии. Авторами предлагаются малостадийные синтезы для получения гетероциклов 4,7-дибром-5-гидрокси-6-фенилбензоксатиол-2-она, 4,7-дибром-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-бензоксатиол-2-она.

The work aims to obtain some heterocycles based on ureides and quinoid structures. Derivatives of 1,3-benzodithiol-2, compounds based on toridol represent biologically active compounds. They can be used as fungicides and bactericides and as microbiological corrosion inhibitors. The authors offer small-stage syntheses for obtaining heterocycles of 4,7-dibrom-5-hydroxy-6-phenylbenzoxytyol-2, 4,7-dibrom-5-hydroxy-6-(4-methoxyphenyl)-benzoxytyol-2.

Ключевые слова: хиноны, уреиды, 1,3-бензоксатиол-2-он, анилин, п-анизидин, фунгицид, бактерицид, ингибитор.

Keywords: quinones, ureides, 1,3-benzoxathiol-2-one, aniline, p-anisidine, fungicide, bactericide, inhibitor.

Введение

Уреиды и тиоуреиды составляют обширный класс азотистых соединений – производных мочевины и тиомочевины. Некоторые из них присутствуют в организме и являются физиологически важными. Данный класс соединений имеет высокую биологическую активность. Уреиды используются как ингибиторы микробиологической коррозии, они входят в состав системных фунгицидов [1]. Их производные сейчас вызывают интерес как эффективные лекарственные средства против некоторых видов бактерий, в том числе *B. subtilis*, *B. megaterium*, *E. aerogenes*, *P. aeruginosa*.

Хиноны – биологически активные вещества, выполняющие важные функции в живых организмах. Производные п-бензохинона участвуют в процессах биологического окисления в качестве коферментов ряда оксидоредуктаз благодаря своей способности к активному восстановлению до двухатомных фенолов. В свою очередь, они являются алкилирующими агентами во многих процессах в клетках. Именно эти свойства позволяют применять хиноны в самых разных сферах. Их используют как антибиотики против таких бактерий, как *Staphylococcus*

aureus и *Enterococcus faecium*, в химиотерапии для борьбы с раковыми клетками. В сельском хозяйстве производные хинонов применяют при борьбе с вредителями сельскохозяйственных культур. Кроме того, эти соединения можно использовать как флуорофоры для визуализации биологических процессов.

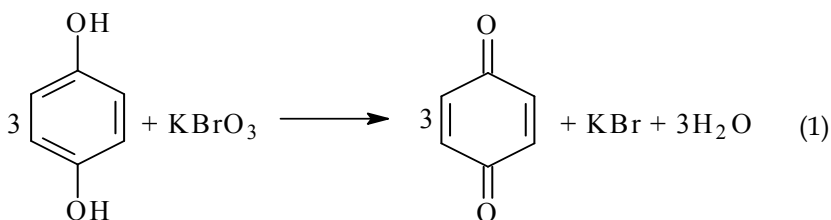
Производные 1,3-бензоксатиол-2-онов, гетероциклов на основе тиоуреидов и хинонов, представляют большой интерес. Это биологически активные вещества. Они могут выступать как антиоксиданты, их можно вводить в многокомпонентные смеси фунгицидов. Биоцидные добавки в композитных материалах, используемых в России и за рубежом, включают 1,2-дибромзамещенные соединения. Способы применения и защитное действие биоцидов определяются растворимостью и рядом физико-химических свойств. Можно предполагать, что синтезированные соединения будут полезны в промышленности и сельском хозяйстве.

Экспериментальная часть

Чистоту и индивидуальность полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках *Sorbfil* UV-254, элюент толуол-ацетон-гептан 4:1:1 (по объему), детектирование парами йода. В качестве растворителей применяли предварительно перегнанные этанол, анилин. ИК-спектры регистрировались на ИК-Фурье спектрофотометре VERTEX 70 с KBr, область записи спектров $4000-200\text{ см}^{-1}$ (2,5–50 мкм), смесь для приготовления таблетки: 800 мг KBr и 5 мг образца. При флуоресцентном анализе спектры поглощения регистрировали на UV-VIS спектрофотометре UV-2600 (Shimadzu), область записи спектров 250–700 нм; спектры флуоресценции регистрировали на спектрофлуориметре RF-5301рс Shimadzu. В работе использовали стандартную кварцевую кювету с прозрачными стенками. Для измерения готовились растворы исследуемого вещества $0,05 \cdot 10^{-8}$ М в этаноле. Длину возбуждения устанавливали в зависимости от максимумов в спектрах поглощения исследуемых соединений. Спектр флуоресценции записывали в интервале длин волн 300–900 нм. Температуру плавления определяли стандартным капиллярным методом (ГОСТ 18995.4-1973).

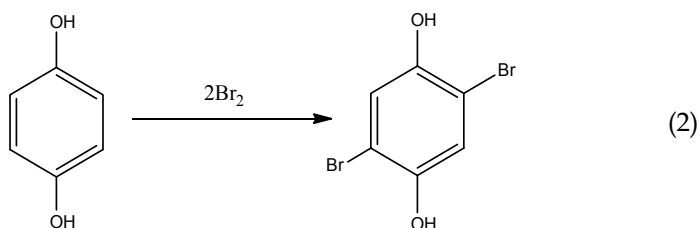
Результаты и обсуждение

п-Бензохинон получали по известной методике с выходом 90%, $T_{\text{пл}} = 116^\circ\text{C}$, что соответствует теоретическому значению (1).

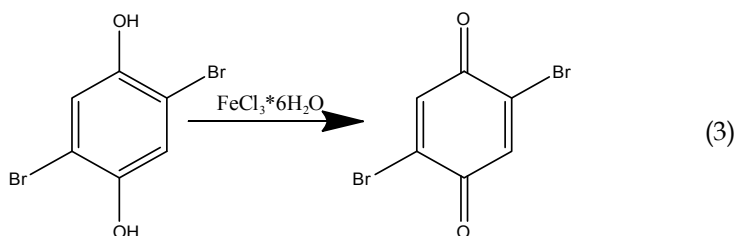




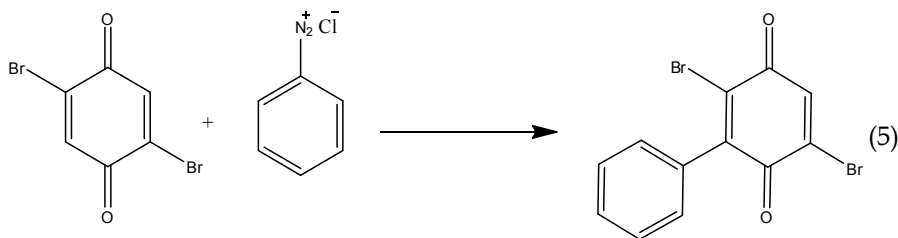
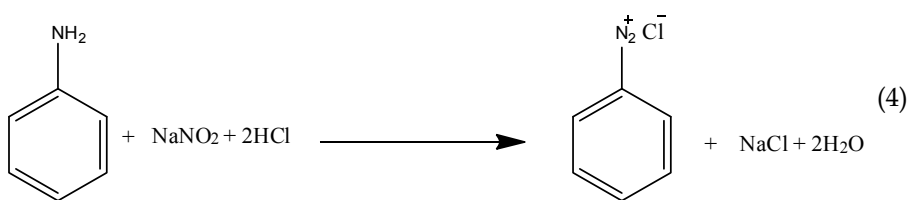
2,5-Дибром-1,4-бензохинон был получен бромированием гидрохинона жидким бромом при н.у. (2) в виде кристаллов белого цвета с $T_{\text{пл}} = 180,6^\circ\text{C}$, что близко к теоретической 181°C . Выход 85,4%.



Бромированный гидрохинон окисляли хлоридом железа (III) при кипячении до 2,5-дибром-1,4-бензохинона, представляющего желтые кристаллы с $T_{\text{пл}} = 187^\circ\text{C}$ при теоретической 188°C (3). Выход 87%.

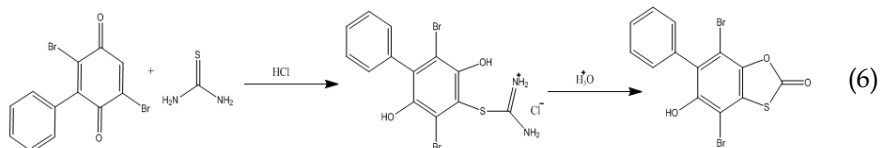


В структуру 2,5-дибром-1,4-бензохинона вводили ароматическое кольцо. С этой целью диазотировали анилин в HCl (конц.) (4), а затем полученный фенилдиазонийхлорид соединяли с 2,5-дибром-1,4-бензохиноном в уксуснокислой среде (5). В результате взаимодействия образовались желтые кристаллы 2,5-дибром-3-фенил-1,4-бензохинона с $T_{\text{пл}} = 190^\circ\text{C}$, соответствующей теоретической. Выход 70,5%.



Затем в соляно-уксусной среде к кристаллам 2,5-дибром-3-фенил-1,4-бензохинона добавляли тиомочевину при постоянном механиче-

ском перемешивании в течение 12 часов. В ходе реакции образовались кристаллы промежуточного гидрохлорида S-(3,6-дибром-4-фенил-2,5-диоксифенил) тиомочевины с $T_{пл} = 188^\circ\text{C}$ (6). Выход 51 %.



78

При дальнейшем нагревании образовались кристаллы серого цвета 4,7-дибром-5-гидрокси-6-фенилбензокситиол-2-она с $T_{пл} = 175^\circ\text{C}$ (рис. 1). Выход 73 %.

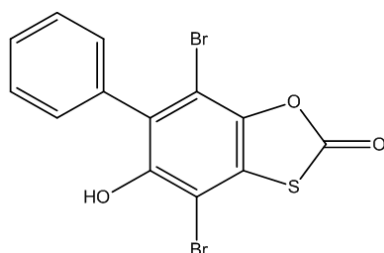


Рис. 1. 4,7-дибром-5-гидрокси-6-фенилбензокситиол-2-он

Данные ИК-спектрометрии не противоречат предполагаемой структуре (рис. 2). Подтверждаются наличие OH и $\text{C}=\text{O}$ групп, колебания ароматического кольца и связь $\text{C}-\text{O}$ с частотами колебаний соответственно 3411 см^{-1} , 1700 см^{-1} , 1635 см^{-1} и 1384 см^{-1} . Количественное наличие серы и брома определяли классическим способом, минерализуя пробы вещества в бомбе Вурцшмитта. Содержание серы составило $7,95 \pm 0,01\%$, а брома – $39,73 \pm 0,01\%$.

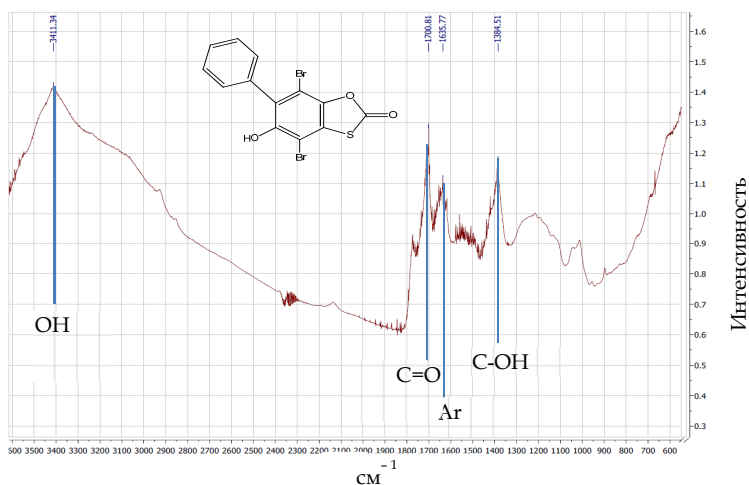
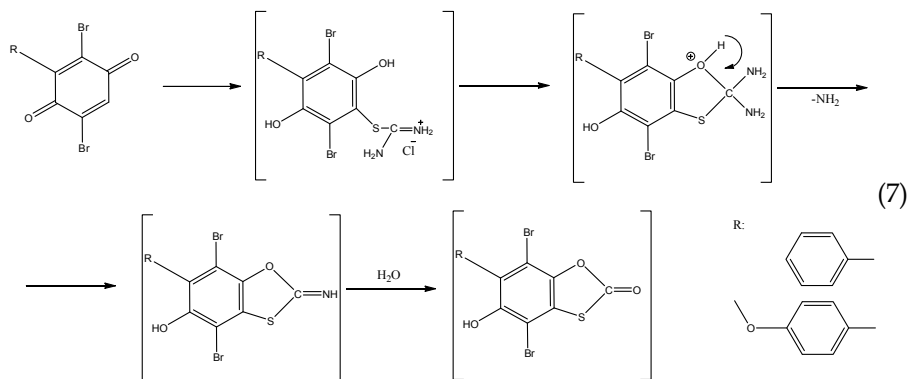


Рис. 2. ИК-спектр 4,7-дибром-5-гидрокси-6-фенилбензокситиол-2-она



Предполагаемый механизм получения производных 1,3-бензокситиол-2-она реакцией хинонов с тиомочевинной представлен на схеме (7) [2].



4,7-Дибром-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-бензокситиол-2-он получали двумя методами (рис. 3).

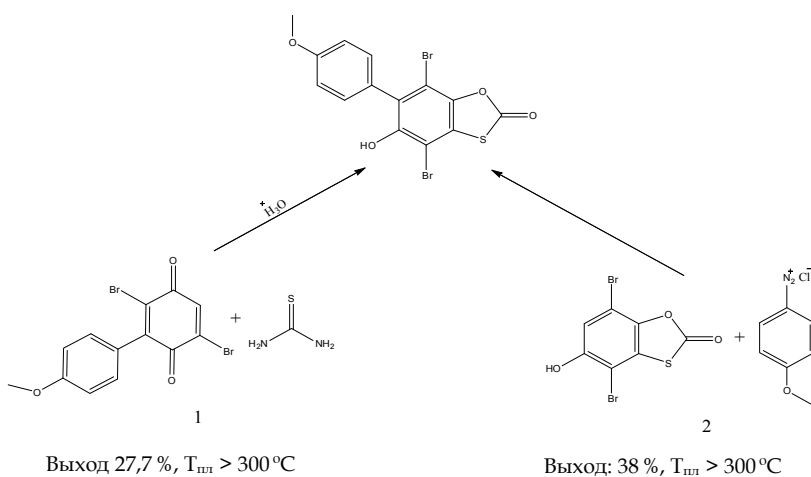


Рис. 3. Синтез 4,7-дибром-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-бензокситиол-2-она

В первом случае (1) был синтезирован 2,5-дибром-3-(4-метоксифенил)-1,4-бензохинон диазотированием *p*-анизидина в HCl (при +5 °C) и введением его 2,5-дибром-1,4-бензохинона. В результате реакции получены кристаллы желтого цвета с $T_{пл} = 192\text{ }^\circ\text{C}$. Выход 75%. Строение вещества по данным ИК-спектроскопии (рис. 4) не противоречит предполагаемой структуре. Были подтверждены наличие СН в ароматическом кольце, С=О группа, колебание ароматического кольца, наличие С-О группы, а также серы и брома с частотой колебаний соответственно 3059 см^{-1} , 1650 см^{-1} , 1589 см^{-1} , 1310 см^{-1} , 675 см^{-1} и 516 см^{-1} .

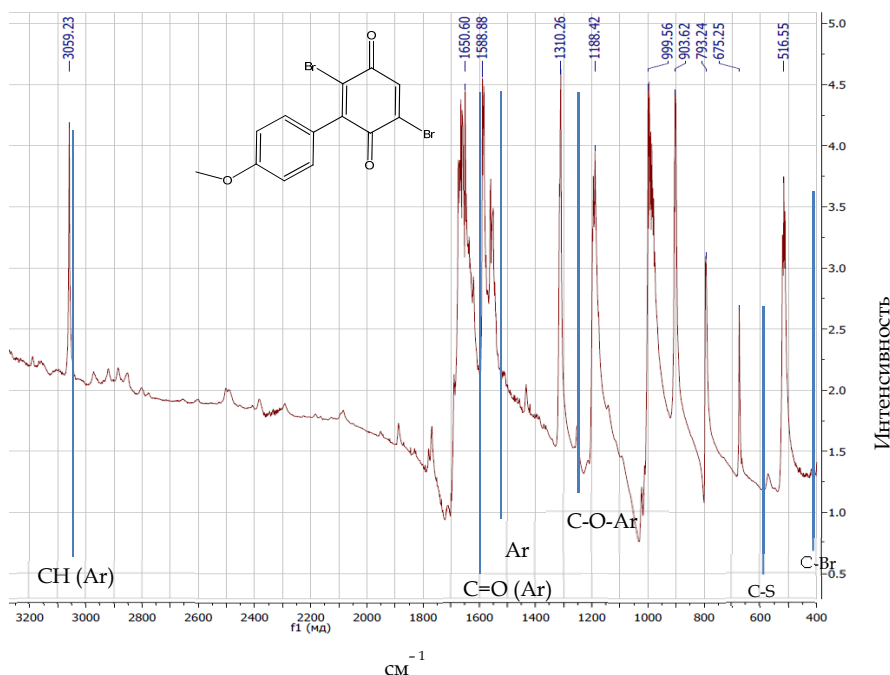


Рис. 4. ИК-спектр 2,5-дибром-3-(4-метоксифенил)-1,4-бензохинона

Затем полученный 2,5-дибром-3-(4-метоксифенил)-1,4-бензохинон соединяли с тиомочевинной. При выпаривании раствора выпали белые кристаллы 4,7-дибром-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-бензокситиол-2-она с $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$. Выход 27,7 %.

По методу (2) первоначально был получен бензокситиол. С этой целью 2,5-дибром-1,4-бензохинон вводили в реакцию с тиомочевинной. Получили кристаллы серого цвета с $T_{\text{пл}} = 170^\circ\text{C}$. Выход 30 %. Данные ИК-спектрометрии (рис. 5) не противоречат предполагаемой структуре 4,7-дибром-5-окси-1,3-бензокситиол-2-она. Подтверждены наличие OH и C=O групп, колебания ароматического кольца, наличие C-O группы с частотой колебаний соответственно 3332 см⁻¹, 1754 см⁻¹, 1623 см⁻¹, 1383 см⁻¹. Количественное содержание серы и брома составило 9,83 ± 0,01 % и 49,00 ± 0,01 соответственно, что близко к расчетным значениям.

4,7-Дибром-5-окси-1,3-бензокситиол-2-он вводили в реакцию с метоксифенилдиазония хлоридом. Были получены кристаллы белого цвета с $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$. Выход 48 %, что выше, чем в первом методе.

Данные ИК-спектрометрии подтверждают предполагаемое строение 4,7-дибром-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-бензокситиол-2-она (рис. 6).

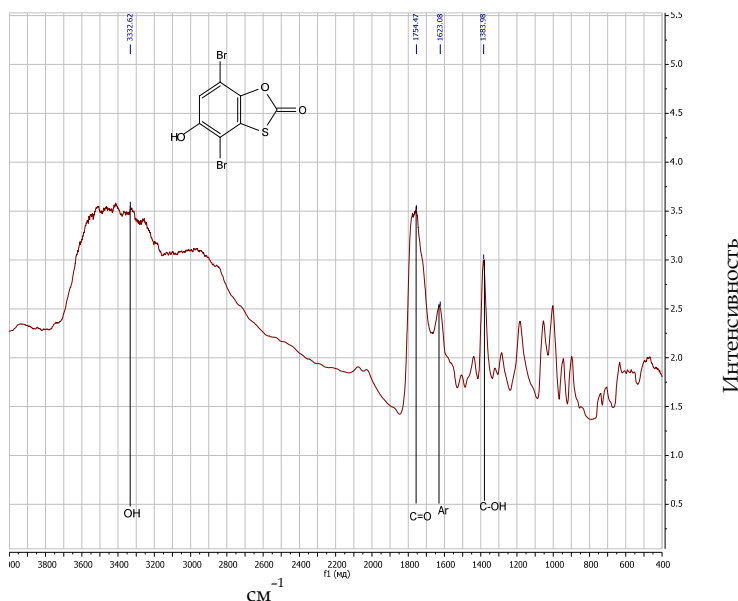


Рис. 5. ИК-спектр 4,7-дибром-5-окси-1,3-бензоксатиол-2-она

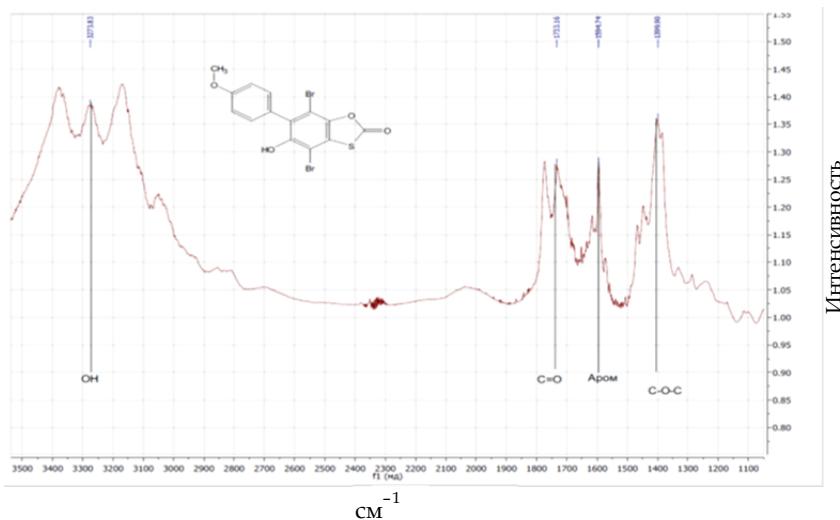


Рис. 6. ИК-спектр 4,7-дибром-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-бензоксатиол-2-она

Подтвердилось наличие OH и $\text{C}=\text{O}$ групп, $\text{C}-\text{C}$ колебания ароматического кольца, $\text{C}-\text{O}$ в фенолах с частотой колебаний соответственно 3273 см^{-1} , 1733 см^{-1} , 1594 см^{-1} , 1399 см^{-1} . Содержание серы составило $7,41 \pm 0,01 \%$, а брома – $36,90 \pm 0,01 \%$.

Исходя из аналитического обзора литературных данных можно предположить, что целевые вещества обладают биологической активностью.

Для подтверждения была проверена активность соединения 4,7-дибром-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-бензокситиол-2-она на сульфат-редуцирующих бактериях. Эксперимент показал, что данное соединение значительно снижает скорость коррозии и проявляет степень защиты 71 % при концентрации вещества 4 ммоль/л (рис. 7).

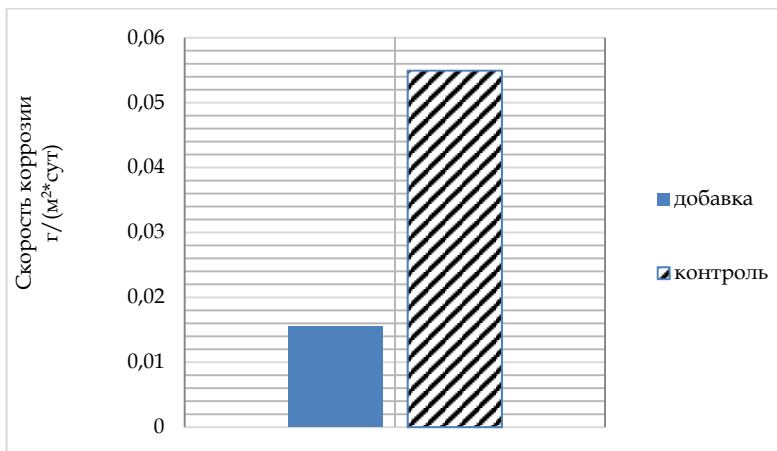


Рис. 7. Скорость коррозии 4,7-дибром-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)бензокситиол-2-она

Соединения 4,7-дибром-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-бензокситиол-2-она обладают флуоресценцией. Возбуждение приходилось на длину волны в 535,30 нм, а флуоресценция происходила при длине волны в 580 нм (рис. 8, 9). Это свойство можно использовать для изучения влияния соединения на биологические объекты.

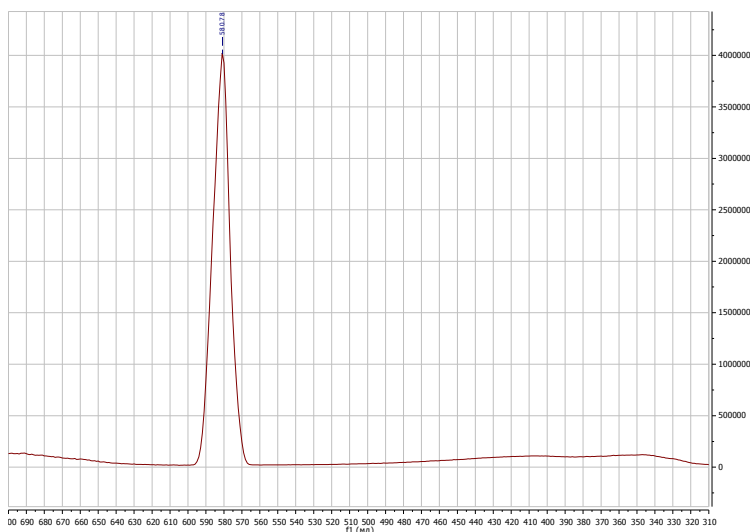


Рис. 8. Флуоресценция 4,7-дибром-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)бензокситиол-2-она

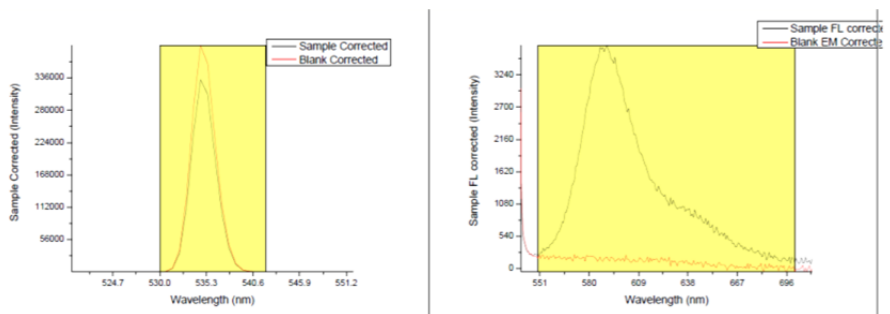


Рис. 9. Пики возбуждения и флуоресценции
4,7-дибром-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)бензокситиол-2-она

Полученные соединения хорошо растворяются в кислотах, органических растворителях (этиловом спирте, ацетоне) и не растворяются в воде, щелочи, обесцвечивают раствор окислителя перманганата калия, что свидетельствует о присутствии в этих молекулах ненасыщенных связей amino- и бензогрупп. Функционально-групповой анализ был проведен с помощью характеристических полос поглощения в ИК-спектрах. Данные спектрального анализа не противоречат предполагаемому строению.

Заключение

Мы предлагаем малостадийные синтезы с небольшой затратой энергии для получения гетероциклов на основе хиноидных структур и уреидов: 4,7-дибром-5-гидрокси-6-фенилбензокситиол-2-она, $T_{пл} = 175^\circ\text{C}$, выход 73 %; 4,7-дибром-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-бензокситиол-2-она, $T_{пл} > 300^\circ\text{C}$, выход 48 %.

4,7-Дибром-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-бензокситиол-2-он снижает скорость биоцидной коррозии в 3,5 раза относительно сульфат-редуцирующих бактерий, степень защиты 71 %, и проявляет свойства флуоресцирующего соединения. Пик возбуждения приходится на 535,30 нм, а излучения — на 580,78 нм.

Полученные гетероциклы на основе уреидов и хинонов могут быть рекомендованы для решения некоторых биохимических проблем, например для испытания их фунгицидных свойств.

Список литературы

1. Сухаревич В.И., Кузикова И.Л., Медведева Н.Г. Защита от биоповреждений, вызываемых грибами. СПб., 2009.
2. Коновалова С.А., Авденко А.П., Полищук М.В., Лысенко Е.Н. Взаимодействие N-карбомоил-1,4-бензохинонминоиминов с роданидом калия и тиомочевинной // Вопросы химии и химической технологии. 2016. Т. 1, №105. С. 14 – 19.



Об авторах

Александр Сергеевич Зозуля – магистрант, Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: AZozulya@stud.kantiana.ru

Ольга Владимировна Мазова – канд. хим. наук, доц., Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: o_mazova@inbox.ru

The authors

Alexander S. Zozulya, Master's Student, I. Kant Baltic Federal University, Russia.

E-mail: AZozulya@stud.kantiana.ru

Dr Olga V. Mazova, Associate Professor, I. Kant Baltic Federal University, Russia.

E-mail: o_mazova@inbox.ru