

© Коновалова С.О., Авдєєнко А.П., Лисенко О.М., 2016
Донбаська державна машинобудівна академія, м. Краматорськ

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ *N*-КАРБАМОЇЛ-1,4-БЕНЗОХІНОНМОНОІМІНІВ

Запропоновано два методи синтезу нових похідних *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів на основі 1-(4-гідроксифеніл)карбамідів. *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни синтезовано за двома напрямками: 1) при взаємодії 1-(4-гідроксифеніл)карбамідів з арилізоціанатами з подальшим окисненням отриманих сполук до цільових продуктів, 2) при окисненні 1-(4-гідроксифеніл)карбамідів до *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів з подальшою взаємодією останніх з арилізоціанатами. Другий напрям більш придатний, оскільки дозволяє одержати чисті цільові продукти за менший проміжок часу з більшими виходами. Синтезовані сполуки, з одного боку, є похідними сечовини, а з іншого – *N*-заміщеними 1,4-бензохінонмоноімінами. Поєднання в одній структурі властивостей різних класів сполук значно розширює можливі напрямки синтезу гетероциклічних похідних на їх основі.

Ключові слова: *N,N'*-дизаміщена сечовина, 1-(4-гідроксифеніл)карбамід, *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімін, *N*-(4-гідроксифеніл)-*N'*-фенілкарбамілсечовина, *N*-(4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-ілден)-*N'*-фенілкарбамілсечовина, фенілізоціанат.

Вступ

Похідні сечовини та гетероциклічні сполуки на їх основі знаходять широке застосування як регулятори росту рослин, пестициди [1], лікарські препарати [1–4] внаслідок активного впливу на біологічні системи, тому актуальним є пошук простих методів їх синтезу. Раніше синтезовано нові *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни [5], які, з одного боку, є похідними сечовини з однією вільною аміногрупою, а з іншого – похідними 1,4-бензохінонмоноіміну. Це дозволяє розглядати їх як синтони для синтезу на їх основі нових продуктів за двома напрямками – приєднання за вільною аміногрупою й отримання продуктів реакцій за хіноїдним ядром.

Метою даної роботи є пошук простих, доступних шляхів синтезу нових похідних *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів, які виступають *N,N'*-дизаміщеними похідними сечовини і також відносяться до класу *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів. Запропоновані раніше умови реакцій за аміногрупою фрагмента CONH₂ похідних сечовини для синтезу *N,N'*-дизаміщених сечовин потребували застосування високих температур [1, 6], значних тисків [1], важкодоступних каталізаторів [1, 7, 8] або небезпечного для здоров'я та життя фосгену [1, 9].

Зазначимо, що похідні *N,N'*-дизаміщеної сечовини є досить зручними синтонами для синтезу на їх основі нітрогеновмісних гетероциклів – похідних бензімідазолу [10, 11], що виявляють високу біологічну активність [2–4].

Результати та їх обговорення

Аналіз літературних джерел показує, що *N,N'*-дизаміщені похідні сечовини можуть бути одержані при взаємодії: 1) *N*-монозаміщених сечовин з первинними амінами [1, 12]; 2) сечовини та її похідних з гідрохлоридами первинних амінів [1, 6, 13, 14]; 3) хлорангідридів карбонових кислот з амідами [1, 15]; 4) ізоціанатів з первинними амінами та амідами [1, 2, 16]. З метою виявлення оптимального методу синтезу нових похідних *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів – похідних *N,N'*-дизаміщеної сечовини, ми дослідили ці напрями. Як вихідні сполуки ми використовували 1-(4-гідроксифеніл)карбамід (**Ia–c**), синтезовані раніше [5].

За напрямом 1 ми дослідили реакцію 1-(4-гідроксифеніл)карбамідів (**Ia–c**) з аніліном та *para*-толуїдином, яку проводили: 1) у середовищі метанолу за каталітичної кількості концентрованої хлоридної/оцтової кислоти при постійному перемішуванні за кімнатної температури впродовж 1,5 години; 2) у середовищі ДМФА:AcOH=1:3 при нагріванні суміші на водяній бані впродовж трьох годин за методикою [17]; 3) при сплавленні вихідних речовин за методикою [6], але нам не вдалося отримати цільові продукти з достатніми виходами.

Взаємодію 1-(4-гідроксифеніл)карбамідів (**Ia–c**) із гідрохлоридами первинних ароматичних амінів при сплавленні за напрямом 2 досліджено раніше [5]. В результаті з невисокими виходами отримано *N*-арил-амінокарбоніл-4-амінофеноли, синтезовані в роботі [18].

Реакцію 1-(4-гідроксифеніл)карбамідів (**Ia–c**) із хлорангідридом бензойної кислоти (напрям 3) проводили: 1) в середовищі ДМФА:AcOH=1:3 у присутності еквівалентної кількості натрій ацетату при постійному перемішуванні та кімнатній температурі [17]; 2) у середовищі ацетонітрилу при кип'ятінні зі зворотним холодильником [15]. Але в результаті було отримано суміші продуктів, які важко розділяються.

Нові похідні *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів в індивідуальному стані нам вдалося отримати тільки при використанні фенілізоціанату (напрям 4). Причому синтез може перебігати за двома напрямками. Перший (**A**) включає реакцію 1-(4-гідроксифеніл)карбамідів (**Ia–c**) з фенілізоціанатом та подальше окиснення сполук (**IIa–c**) до цільових хінонімінів (**IIIa–c**), а другий (**B**) – окиснення 1-(4-гідроксифеніл)карбамідів (**Ia–c**) до відповідних *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів (**IVa–c**) і реакцію останніх з фенілізоціанатом (схема).

За напрямом **A** спочатку за реакцією карбамідів (**Ia–c**) з еквівалентною кількістю фенілізоціанату в осушеному діоксані при кип'ятінні впродовж 24 годин отримано сполуки (**IIa–c**), які не потребували додаткової очистки. На другому етапі проводили окиснення карбамідів (**IIa–c**) Аргентум (I) оксидом у хлороформі при кімнатній температурі до цільових хінонімінів (**IIIa–c**).

За напрямом **B** на першому етапі проводили окиснення карбамідів (**Ia–c**) до хінонімінів (**IVa–c**) Аргентум (I) оксидом в хлороформі при кімнатній температурі. Подальшу реакцію відповідного 1,4-бензо-

хіноніміну (**IVa–c**) з еквівалентною кількістю ізоціанату здійснювали в середовищі осушеного метилбензену при кип'ятінні впродовж 2 год. Отримані в результаті цільові хіноніміни (**IIIa–c**) не потребували додаткового очищення.

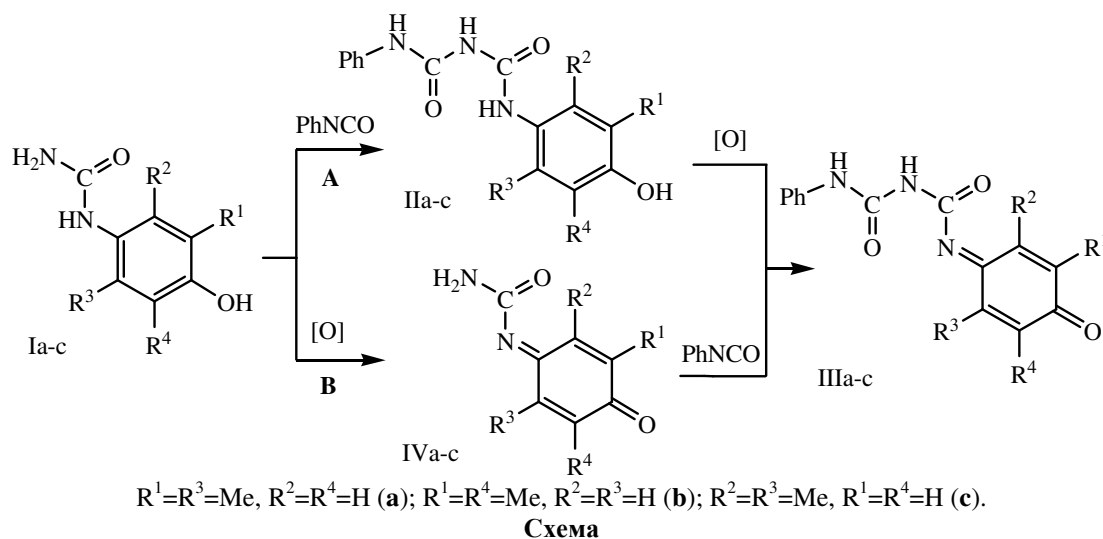
Експеримент показав, що напрям **B** більш ефективний, тому що дозволяє отримати за менший проміжок часу чистіші продукти з більшими виходами.

Зазначимо, що синтезовані в даній роботі *N*-(4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)-*N'*-фенілкарбамілсечовини (**III**), з одного боку, є похідними сечовини, а з іншого – новими похідними *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів. Поєднання в одній сполуці властивостей різних класів сполук значно розширює можливі напрями синтезу гетероциклічних похідних на їх основі і може сприяти отриманню нових не відомих раніше сполук.

Експериментальна частина

Сpektри ЯМР ^1H синтезованих сполук вимірювали на спектрометрі Varian VXR-300 (300 МГц) відносно ТМС в ДМСО- d_6 (**IIa–c**) та CDCl_3 (**IIIa–c**). Аналіз чистоти продуктів проводили методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254. Для сполук (**IIa–c**) як розчинник використовували ацетон, а для хінонімінів (**IIIa–c**) – хлороформ, елюент – етанол-хлороформ, 1:10, проявлення УФ світлом.

1-(4-Гідроксифеніл)карбаміди (**Ia–c**) синтезовано за методикою [5]. Окиснення 1-(4-гідроксифеніл)карбамідів (**Ia–c**) до відповідних 1,4-бензохінонмоноімінів (**IVa–c**) проводили за методикою [5]. Характеристики



1-(4-гідроксифеніл)карбамідів (**Ia–c**) та 1,4-бензохінонмоноімінів (**IVa–c**) відповідують літературним даним [5].

Взаємодія 1-(4-гідроксифеніл)карбамідів (Ia–c) з фенілізоціанатом. Суміш 2 ммоль карбаміду (**Ia–c**) та 2 ммоль фенілізоціанату в 5 мл осушеного ацетонітрилу кип'ятили без доступу вологи впродовж доби. Осад, що випадав при охолодженні, не потребував перекристалізації.

Окиснення *N*-(4-гідроксифеніл)-*N'*-фенілкарбамілсечовин (IIa–c). Суспензію 2 ммоль відповідної карбамілсечовини (**IIa–c**) та 2,2 ммоль Аргентум (I) оксиду в 10 мл хлороформу перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Відфільтровували срібло, відганяли розчинник при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з бензену.

Взаємодія *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів (IVa–c) з фенілізоціанатом. Суміш 2 ммоль 1,4-бензохінонмоноіміну (**IVa–c**) та 2 ммоль фенілізоціанату в 5 мл осушеного метилбензену кип'ятили без доступу вологи впродовж 1 год. Відганяли розчинник при зниженому тиску. Залишок обробляли хлороформом і витримували при 0–2 °С до його повної кристалізації. Осад відфільтровували. Продукт не потребував перекристалізації.

***N*-(4-Гідрокси-2,5-диметилфеніл)-*N'*-фенілкарбамілсечовина (IIa).** Вихід 25%, т.пл. 249–250 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2,05 с (3H, Me⁵), 2,10 с (3H, Me²), 6,57 с (1H, H³), 6,90–7,44 м (5H, Ph), 7,22 с (1H, H⁶), 7,24 с (1H, NH), 8,64 с (1H, NH), 8,89 с (1H, NH), 8,94 с (1H, OH). Знайдено, %: N 13,78; 14,26. C₁₆H₁₇N₃O₃. Розраховано, %: N 14,04.

***N*-(4-Гідрокси-3,5-диметилфеніл)-*N'*-фенілкарбамілсечовина (IIb).** Вихід 19%, т.пл. 223–225 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2,10 с (3H, Me³), 2,14 с (3H, Me⁵), 6,96 уш.с (1H, H²), 7,27 уш.с (1H, H⁶), 6,93–7,45 м (5H, Ph), 7,61 с (1H, NH), 8,78 с (1H, NH), 8,85 с (1H, NH), 9,01 с (1H, OH). Знайдено, %: N 14,21; 14,32. C₁₆H₁₇N₃O₃. Розраховано, %: N 14,04.

***N*-(4-Гідрокси-2,6-диметилфеніл)-*N'*-фенілкарбамілсечовина (IIc).** Вихід 22%, т.пл.

207–208 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2,07 с (3H, Me²), 2,18 с (3H, Me⁶), 6,44 уш.с (1H, H³), 6,90 уш.с (1H, H⁵), 6,94–7,47 м (5H, Ph), 7,50 с (1H, NH), 8,65 уш.с (2H, 2NH), 9,05 с (1H, OH). Знайдено, %: N 13,89; 14,27. C₁₆H₁₇N₃O₃. Розраховано, %: N 14,04.

***N*-(2,5-Диметил-4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)-*N'*-фенілкарбамілсечовина (IIIa).** Вихід 65% (метод А), 78% (метод В), т.пл. 55–56 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1,95 с (3H, Me⁵), 2,13 с (3H, Me²), 6,47 уш.с (1H, H³), 7,01 уш.с (1H, H⁶), 7,11–7,58 м (5H, Ph), 7,36 с (1H, NH), 7,58 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: N 13,86; 14,02. C₁₆H₁₅N₃O₃. Розраховано, %: N 14,13.

***N*-(3,5-Диметил-4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)-*N'*-фенілкарбамілсечовина (IIIb).** Вихід 68% (метод А), 89% (метод В), т.пл. 119–120 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1,98 д (3H, Me³, *J* 1,2 Гц), 2,01 д (3H, Me⁵, *J* 1,2 Гц), 6,78 уш.с (1H, H²), 7,09 уш.с (1H, H⁶), 7,11–7,56 м (5H, Ph), 7,29 с (1H, NH), 7,62 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: N 13,93; 14,35. C₁₆H₁₅N₃O₃. Розраховано, %: N 14,13.

***N*-(2,6-Диметил-4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)-*N'*-фенілкарбамілсечовина (IIIc).** Вихід 42% (метод А), 65% (метод В), т.пл. 103–105 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1,94 д (3H, Me², *J* 1,2 Гц), 1,99 д (3H, Me⁶, *J* 1,2 Гц), 6,53 уш.с (1H, H³), 7,10–7,52 м (5H, Ph), 7,30 уш.с (1H, H⁵), 7,34 с (1H, NH), 7,66 с (1H, NH). Знайдено, %: N 14,26; 14,41. C₁₆H₁₅N₃O₃. Розраховано, %: N 14,13.

Висновки

У результаті проведеного експерименту підбрано оптимальні умови синтезу *N*-(4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)-*N'*-фенілкарбамілсечовин – при окисненні *N*-карбамоїл-4-амінофенолів до *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів із подальшою взаємодією останніх з фенілізоціанатом. Цей напрям синтезу досить простий і доступний, тому що не потребує високих температур, тисків і рідкісних каталізаторів. Синтезовані сполуки, з одного боку, є похідними сечовини, а з іншого – *N*-заміщеними 1,4-бензохінонмоноімінами. Поєднання в одній структурі властивостей різних класів сполук дозволяє розглядати як перспективні реагенти для синтезу нових гетероциклічних похідних на їх основі.

Список літератури

1. Вишнякова Т.П. Замещенные мочевины, методы синтеза и области применения / Т.П. Вишнякова, И.А. Голубева, Е.В. Глебова // Успехи химии. – 1985. – Т. 54. – Вып. 3. – С. 429–449.
2. Mustafa S. Synthesis, enzyme inhibition and anticancer investigations of unsymmetrical 1,3-disubstituted ureas / S. Mustafa, S. Perveen, A. Khan // Journal of the Serbian Chemical Society. – 2014. – Vol. 79. – № 1. – P. 1–10.
3. Identification of (R)-1-(5-tert-Butyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-(1H-indazol-4-yl)urea (ABT-102) as a potent TRPV1 antagonist for pain management / A. Gomtsyan, E.K. Bayburt, R.G. Schmidt [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2008. – Vol. 51. – № 3. – P. 392–395.
4. Camden J.B., Quada J.C., Agyin J.K. Compounds and methods for use there of in the treatment of viral infections. Pat. US 6930121B2 (2005).
5. Синтез *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів / С.А. Коновалова, А.П. Авдеєнко, М.В. Полищук [и др.] // Вопросы химии и химической технологии. – 2013. – № 4. – С. 9–12.
6. Galat A. The interaction of amides with amines: A general method of acylation / A. Galat, G. Elio // Journal of American Chemical Society. – 1943. – Vol. 65. – № 8. – P. 1566–1567.
7. Gabriele B. A novel and efficient method for the Pd-catalysed oxidative carbonylation of amines to symmetrically and unsymmetrically substituted ureas / B. Gabriele, R. Mancuso, G. Salerno [et al.] // Chemical Communications. – 2003. – P. 486–487.
8. Kotecki B.J. A general method for the synthesis of unsymmetrically substituted ureas via palladium-catalyzed amidation / B.J. Kotecki, D.P. Fernando, A.R. Haight [et al.] // Organic Letters. – 2009. – Vol. 11. – № 4. – P. 947–950.
9. Majer P. A safe and efficient method for preparation of *N,N'*-unsymmetrically disubstituted ureas utilizing triphosgene / P. Majer, B.S. Randad // Journal of Organic Chemistry. – 1994. – Vol. 59. – P. 1937–1938.
10. Savel'ev V.A. Alkylation of *N*-(1-anthraquinonyl)ureas and their cyclization to anthra[1,2-d]imidazolinones / V.A. Savel'ev, V.A. Loskutov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1989. – Vol. 25. – № 6. – P. 642–646.
11. Cooley J.H. Oxidative ring closure of 1-benzyloxy-3-arylureas to 1-benzyloxybenzimidazolones / J.H. Cooley, P.T. Jacobs // Journal of Organic Chemistry. – 1975. – Vol. 40. – № 5. – P. 552–557.
12. Davis T.L. The urea dearrangement / T.L. Davis, H.W. Underwood // Journal of American Chemical Society. – 1922. – Vol. 44. – № 11. – P. 2595–2604.
13. Arndt F. Verbesserte Darstellung von Nitrosomethylharnstoff / F. Arndt, L. Loewe, S. Avan // Berichte. – 1940. – Vol. 43. – P. 606–608.
14. Davis T.L. Phenylurea / T.L. Davis, K.C. Blanchard // Organic Syntheses. – 1923. – Vol.3. – P. 95–97.
15. Thompson Q.E. The diacylation of amides by acyl chloride-pyridine compounds // Journal of American Chemical Society. – 1951. – Vol. 73. – № 12. – P. 5841–5846.
16. Wiley P.F. The reaction of amides with isocyanates // Journal of American Chemical Society. – 1949. – Vol. 71. – № 4. – P. 1310–1311.
17. *N*-[*N*-Арен(алкан)сульфонилбензимидаил]-производные *n*-хинониминов / А. П. Авдеєнко, К. С. Бурмистров, В. Л. Дубина [и др.] // Украинский химический журнал – 1980. – Т. 46. – № 10. – С. 1081–1083.
18. Синтез и структура *N*-алкил(арил)аминокарбонил-1,4-бензохінонмоноімінів / А.П. Авдеєнко, С.А. Коновалова, А.Г. Сергеева [и др.] // Журнал органической химии. – 2008. – Т. 44. – Вып. 12. – С. 1791–1798.

Summary

Konovalova S.O., Avdeenko A.P., Lysenko O.M.

SYNTHESIS OF DERIVATIVES OF *N*-CARBAMOYL-1,4-BENZOQUINONE MONOIMINES

Two methods of synthesis of new derivatives of *N*-carbamoyl-1,4-benzoquinone monoimines from 1-(4-hydroxyphenyl)ureas were proposed. *N*-Carbamoyl-1,4-benzoquinone monoimines were synthesized in two ways: 1) the interaction of 1-(4-hydroxyphenyl)ureas with arylisocyanates and oxidation of compounds obtained to final products, 2) the oxidation of 1-(4-hydroxyphenyl)ureas to *N*-carbamoyl-1,4-benzoquinone monoimines and reaction of products with arylisocyanates. The second way is more suitable because it allows obtaining of pure final products in a shorter period with higher yields. The synthesized compounds are derivatives of urea and on the other hand they are *N*-substituted 1,4-benzoquinone monoimines. The combination of properties of different compounds in one structure significantly expands the possible directions of synthesis of heterocyclic derivatives of these compounds.

Keywords: *N,N'*-disubstituted urea, 1-(4-hydroxyphenyl)carbamide, *N*-carbamoyl-1,4-benzoquinone imine, *N*-(4-hydroxyphenyl)-*N'*-phenylcarbamyurea, *N*-(4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)-*N'*-phenylcarbamyurea, phenylisocyanate.