

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-БЕНЗОКСАТИОЛ-2-ОНА НА ОСНОВЕ *N*-(4-ОКСОЦИКЛОГЕКСА-2,5-ДИЕН-1-ИЛИДЕН)МОЧЕВИН

© 2020 г. С. А. Коновалова^а, А. П. Авдеев^а, *, В. В. Дьяконенко^б, С. В. Шишкина^б

^а Довбаская государственная машиностроительная академия,
84313, Украина, г. Краматорск-13, ул. Академическая 72

^б ГНУ НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины, 61001, Украина, г. Харьков, пр. Науки 60
*e-mail: chimist@dgma.donetsk.ua

Поступила в редакцию 11 декабря 2019 г.

После доработки 13 февраля 2020 г.

Принята к публикации 18 февраля 2020 г.

Производные 1,3-бензоксатиол-2-она синтезированы в результате реакций *N*-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)мочевин с роданидом калия и тиомочевинной. В большинстве случаев реакции с тиомочевинной в этаноле в присутствии соляной кислоты дают наибольшие выходы. Для *N*-(2,6-диметил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)мочевинной наибольший выход получен в реакции с роданидом калия. В результате реакции *N*-(3,5-диметил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)мочевинной с роданидом калия получен 3-гидрокси-2,4-диметил-6-(карбамоиламино)фенил тиоцианат, с тиомочевинной – 5-гидрокси-4,6-диметил-2*H*-1,3-бензоксатиол-2-он. В реакции *N*-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)мочевин с роданидом калия, фактором, определяющим направление реакции, является энергия интермедиата, образующегося на первой стадии реакции.

Ключевые слова: 1,3-бензоксатиол-2-он, тиомочевина, *N*-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)мочевина, роданид калия, биологическая активность.

DOI: 10.31857/S0514749220040084

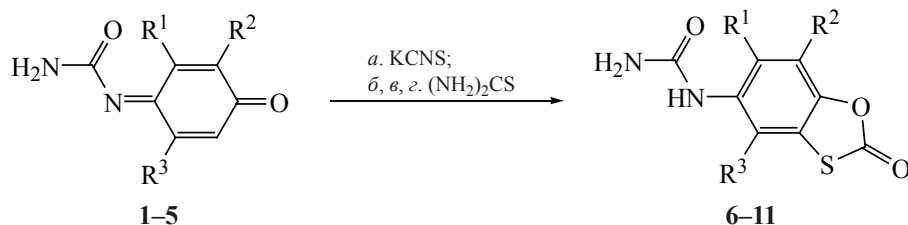
Бензоксатиолы и их производные являются важными фармакофорами с разнообразной фармакологической активностью. В частности, производные 1,3-бензоксатиол-2-она проявляют антиокислительную [1], противовирусную [2], антибактериальную и противогрибковую активности [3]. Актуальным является получение новых производных 1,3-бензоксатиол-2-она и разработка простых методов их синтеза.

Ранее производные 1,3-бензоксатиол-2-она были получены в результате реакции различных *N*-замещенных 4-иминоциклогекса-2,5-диен-1-онов с роданидом калия [4], а также в результате взаимодействия производных циклогекса-2,5-диен-1,4-диона с тиомочевинной [1, 2, 5]. В работе [6] были синтезированы новые *N*-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)мочевинны, которые согласно

данным работы [4] могут служить хорошей основой для синтеза производных 1,3-бензоксатиол-2-она.

Целью данной работы является получение новых производных 1,3-бензоксатиол-2-она на основе *N*-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)мочевин и разработка наиболее оптимального метода их синтеза. Для достижения этой цели были исследованы реакции мочевин **1–5** с роданидом калия и тиомочевинной в различных условиях. Реакцию с роданидом калия проводили в ледяной уксусной кислоте с соотношением реагентов 1:2 (метод *а*), с тиомочевинной – в уксусной кислоте с соотношением реагентов 1:13 (метод *б*), в этаноле с соотношением реагентов 1:6 (метод *в*) и 1:2 (метод *з*). В результате были выделены *N*-(2-оксо-2*H*-1,3-бензоксатиол-5-ил)мочевинны **6–11** (схема 1).

Схема 1.



1, 6, $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$; **2, 7**, $R^2 = \text{Me}$, $R^1 = R^3 = \text{H}$; **3, 8**, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$;
4, 9, $R^2 = \text{H}$, $R^1 = R^3 = \text{Me}$; **5, 10**, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$; **11**, $R^3 = \text{Me}$, $R^1 = R^2 = \text{H}$.

Наибольший выход целевых продуктов получен при взаимодействии соединения **4** с роданидом калия – 75% (метод *a*) и при взаимодействии соединения **3** с тиомочевинной – 85% (метод *e*). Следует отметить, что метод *z* оказался наиболее неудачным – в большинстве случаев образовывались трудно анализируемые многокомпонентные смеси. Только в случае мочевины **2** и **3** были выделены продукты **7** и **8** с выходом 10 и 15%, соответственно.

В результате реакции *N*-(2-метил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)мочевины (**5**) с роданидом калия (метод *a*) и тиомочевинной в среде этанола (метод *e*) была выделена смесь изомеров **10** и **11** с процентным соотношением 80:20. Соединение **11** выделить в индивидуальном виде не удалось, оно было получено только в смеси с продуктом **10**. Ранее подобное региоселективное присоединение нуклеофила в хиноидное ядро наблюдалось при гидрогалогенировании *N*-(2-метил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)ацет(арил)амидов [7], однако, разделение изомеров представляло определенные трудности. Изомер **10** с выходом 50% был выделен в индивидуальном виде в результате реакции мочевины **5** с тиомочевинной в уксусной кислоте (метод *b*). Таким образом, реакция соединения **5** с тиомочевинной в уксусной кислоте становится региоспецифичной – выделен только один из возможных изомеров.

Строение соединений **6–11** доказано на основании данных элементного анализа, ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии. В спектрах ЯМР ^1H продуктов **6–11** присутствуют характерные сигналы протонов ядра и алкильных заместителей, уширенные синглеты протонов группы NH_2 и синглеты протонов группы NH , полностью соответствующие предло-

женным структурам. В спектре ЯМР ^1H соединения **10** присутствуют два синглета протонов H^4 и H^7 при 7.83 и 7.30 м.д., а в спектре соединения **11** – два дублета с орто-константой спин-спинового взаимодействия протонов H^6 и H^7 с химическими сдвигами 7.69 и 7.25 м.д., соответственно. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **8** присутствуют характерные для 1,3-бензоксатиол-2-онов сигналы атомов C^{3a} (120.61 м.д.), C^{7a} (141.55 м.д.) и группы $\text{C}=\text{O}$ (168.36 м.д.) [4].

В ИК спектрах соединений **6–11** присутствует интенсивная полоса поглощения в области 1760–1750 cm^{-1} , соответствующая группе $\text{C}=\text{O}$ 1,3-бензоксатиол-2-онов, в области 3340–3290 cm^{-1} , соответствующая группам NH , NH_2 , и отсутствует поглощение в областях, характерных для групп OH , SCN , NCS .

Согласно литературным данным направление роданирования соединений, содержащих хинониминовое ядро, зависит от энергии НСМО исходного соединения [4, 8]. Для хинонимининов с низким значением энергии НСМО на первой стадии реакции происходит 1,4-присоединение роданид-аниона атомом серы с образованием тиоцианата, затем в результате циклизации образуются 2-имино-1,3-бензоксатиолы, последующий гидролиз которых приводит к образованию *N*-замещенных 5-амино-1,3-бензоксатиол-2-онов [4, 8]. В случае хинонмоноимининов с высоким значением НСМО на первом этапе протекает 1,4-присоединение роданид-аниона атомом азота с образованием изотиоцианата, последующая циклизация которого приводит к образованию 5-амино-1,3-бензоксатиол-2-тиона [8, 9].

Согласно квантово-химическим расчетам энергия НСМО исходной мочевины **1** равна

–363.62 кДж/моль, что близко к энергии НСМО *N*-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)-3-фенилпроп-2-енамида (–356.69 кДж/моль) и *N*-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)-2-фенилацетамида (–366.60 кДж/моль) [8], для которых получены продукты, образующиеся через стадию присоединения роданид-аниона как атомом серы, так и атомом азота. На основании этого можно было бы предположить, что при роданировании мочевины **1–5** могут быть выделены производные 5-амино-1,3-бензоксатиол-2-она **6** и 5-амино-1,3-бензоксазол-2-тиона **12** (схема 2), то есть присоединение роданид-аниона на первой стадии может протекать как атомом серы, так и атомом азота, что противоречит эксперименту.

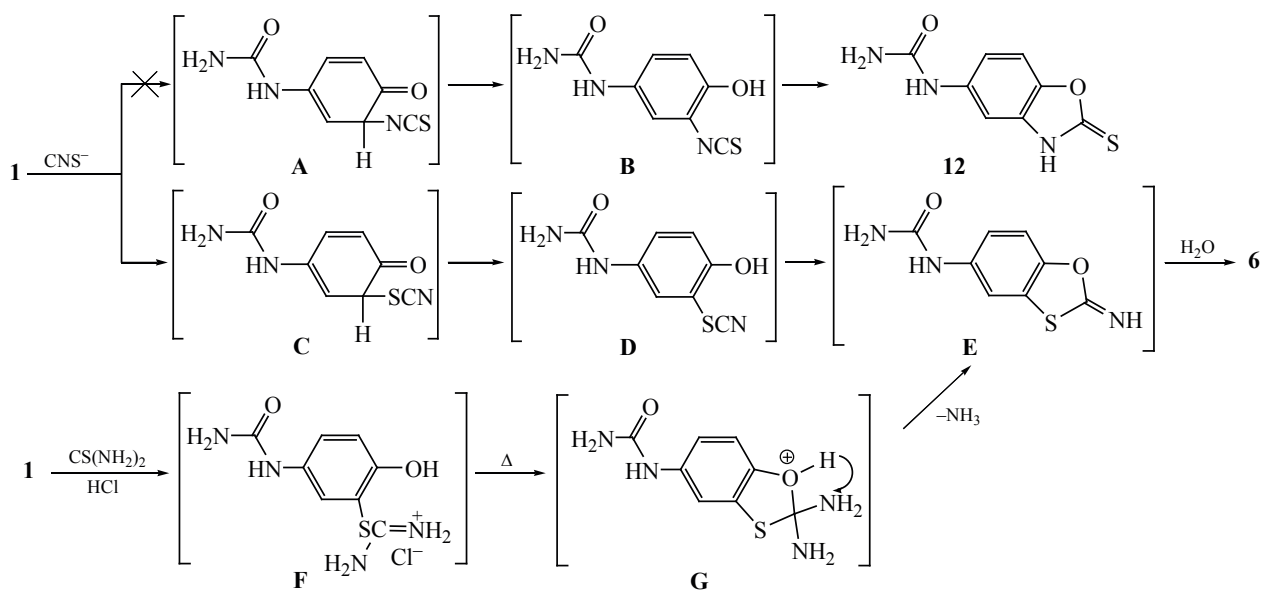
В работе [8] также было высказано предположение, что направление роданирования *N*-замещенных 4-иминоциклогекса-2,5-диен-1-онов определяется не только энергией НСМО, но и энергией переходных состояний, образующихся в результате присоединения роданид-аниона к молекуле 4-иминоциклогекса-2,5-диен-1-она. Согласно квантово-химическим расчетам, выполненным на примере мочевины **1**, энергия переходного состояния **A** (–1021.423857 ат. ед.), соответствующего присоединению роданид-аниона атомом азота, больше энергии переходного состояния **C** (–1021.429758 ат. ед.), соответствующего

присоединению роданид-аниона атомом серы, на 15.49 кДж/моль (схема 2). То есть присоединение роданид-аниона атомом серы является более выгодным, что полностью согласуется с экспериментом – в результате роданирования мочевины **1–5** получены только продукты **6–11**, образующиеся через интермедиаты **C→D→E**. На основании этого можно сделать вывод, что основным фактором, определяющим направление роданирования *N*-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)мочевины **1–5**, является не энергия НСМО исходного соединения, а энергия образующегося в ходе реакции интермедиата **C**.

На основании работ [10, 11] можно было предположить, что в результате реакции мочевины **1–5** с тиомочевинной могут быть получены производные 2-аминобензотиазола, образованию которых способствует проведение реакции в этиловом спирте в присутствии сильной кислоты [10] или избытка исходного бензохинонмоноимина [11], что не нашло экспериментального подтверждения – были выделены только производные 1,3-бензоксатиол-2-она **6–11** (схемы 1, 2).

Согласно литературным данным [5, 10, 11] первый этап реакции *N*-замещенных 4-иминоциклогекса-2,5-диен-1-онов с тиомочевинной включает образование гидрохлорида **F** (схема 2). Затем реакция может протекать по двум направлениям – с

Схема 2.



образованием производных 2-аминобензотиазола и 1,3-бензоксатиол-2-она.

Производные 2-аминобензотиазола и 1,3-бензоксатиол-2-она ранее были получены для циклогекса-2,5-диен-1,4-диона и его алкилзамещенных аналогов [10, 11]. Для нафтален-1,4-диона и его производных были выделены только производные 2-аминобензотиазола, а для 2,5-дихлор-циклогекса-2,5-диен-1,4-диона – только производные 1,3-бензоксатиол-2-она [11]. Наличие атомов хлора в молекуле 2,5-дихлор-циклогекса-2,5-диен-1,4-диона значительно повышает его ОВП по сравнению с незамещенным циклогекса-2,5-диен-1,4-дионом, наличие алкильных заместителей – снижает, а нафтален-1,4-дион и его производные имеют значительно меньший ОВП, чем циклогекса-2,5-диен-1,4-дионы [12]. Авторы работы [11] предположили, что образование производных 2-аминобензотиазола протекает через окислительно-восстановительные процессы и данное направление протекания реакции становится возможным при снижении ОВП исходного соединения. Поэтому для нафтален-1,4-дионов, имеющих самый низкий ОВП среди рассматриваемых соединений, в реакции с тиомочевинной получены исключительно производные 2-аминобензотиазола [11].

N-Замещенные 4-иминоциклогекса-2,5-диен-1-оны имеют более высокий ОВП, чем нафтален-1,4-дион и циклогекса-2,5-диен-1,4-дионы [13, 14], поэтому образование производных 2-аминобензотиазола в результате их реакции с тиомочевинной является маловероятным, что и под-

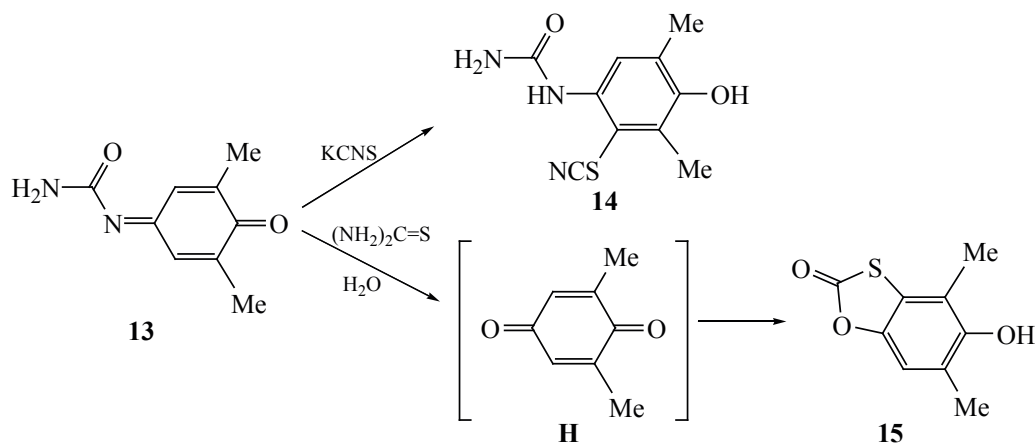
тверждается экспериментом – в результате реакции соединений **1–5** с тиомочевинной получены только производные 1,3-бензоксатиол-2-она **6–11**, образующиеся, вероятно, через переходные состояния **1→F→G→E→6** (схема 2).

В результате реакции мочевины **13** с роданидом калия был получен продукт, который по спектральным характеристикам не соответствовал производным 5-амино-1,3-бензоксатиол-2-она, 5-амино-1,3-бензоксазол-2-тиона и 2-аминобензотиазола. В результате анализа данных элементного анализа, спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК было установлено, что в реакции мочевины **13** с роданидом калия образуется тиоцианат **14**, а с тиомочевинной – 1,3-бензоксатиол-2-он **15** (схема 3).

В спектре ЯМР ^1H соединения **14** присутствует синглет протона H^5 , два синглета протонов метильных групп 2-Ме и 4-Ме и уширенные синглеты групп NH , OH , NH_2 . В спектре ЯМР ^{13}C – характерные сигналы атомов $\text{C}^3\text{–OH}$ (149.89 м.д.), C=O (167.32 м.д.), SCN (118.01 м.д.) [4]. В ИК спектре присутствует поглощение при 1654 см^{-1} , соответствующее фрагменту $\text{C}^6\text{–NH}$, интенсивная полоса поглощения при 2033 см^{-1} , что соответствует группе SCN ($2090\text{–}2020\text{ см}^{-1}$ [15]), 3117 см^{-1} – группе OH , $3330\text{–}3280\text{ см}^{-1}$ – группам NH , NH_2 [15, 16].

В спектре ЯМР ^1H соединения **15** присутствует синглет протона H^7 при 6.93 и два синглета протонов групп 4-Ме и 6-Ме при 2.24 и 2.29 м.д., соответственно. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют характерные для 1,3-бензоксатиол-2-онов сигналы

Схема 3.

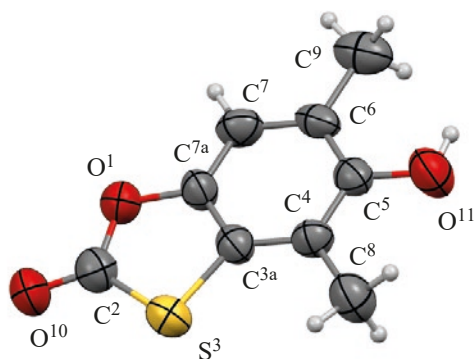


атомов C^{3a} (121.36 м.д.), C^{7a} (141.53 м.д.) и группы C=O (169.45 м.д.) [4]. В ИК спектре присутствует интенсивная полоса поглощения при 1757 см⁻¹, соответствующая группе C=O 1,3-бензоксатиол-2-онов, при 3590 см⁻¹ – группе OH, и отсутствует поглощение в областях, характерных для групп NH, NH₂, SCN, NCS.

С целью подтверждения строения соединения **15** мы выполнили его РСА (см. рисунок).

Следует отметить, что ранее в реакциях *N*-замещенных 4-имино-2,6-диметилциклогекса-2,5-диен-1-онов с роданидом калия были выделены только восстановленные формы исходных 4-иминоциклогекса-2,5-диен-1-онов – соответствующие *N*-замещенные 4-аминофенолы [4, 8]. Продуктов присоединения роданид-аниона получено не было. На основании результатов данного исследования можно предположить, что для мочевины **13** в реакции с роданидом калия более выгодным является присоединение роданид-аниона с образованием устойчивого продукта **14**, а не восстановление до соответствующего 4-аминофенола. В реакции с тиомочевинной вначале происходит гидролиз исходного соединения **13** до соответствующего 2,6-диметилциклогекса-2,5-диен-1,4-диона **Н** (схема 3), а затем – присоединение солянокислой тиомочевины к 1,4-диону **Н** с образованием конечного продукта **15** через интермедиаты, аналогичные интермедиатам **F**, **G**, **E** (схема 2).

Таким образом, в результате данного исследования найдены оптимальные пути синтеза производных 1,3-бензоксатиол-2-она на основе



Молекулярное строение 5-гидрокси-4,6-диметил-2*H*-1,3-бензоксатиол-2-она (**15**) по данным РСА. Эллипсоиды тепловых колебаний показаны с вероятностью 50%.

N-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)мочевин. В большинстве случаев предпочтительными являются реакции *N*-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)мочевин с тиомочевинной в этаноле с соотношением реагентов 1:6 в присутствии соляной кислоты, дающие наибольшие выходы. Преимуществом данного метода является также то, что он не требует дополнительной очистки продуктов реакции перекристаллизацией. Для *N*-(2,6-диметил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)мочевины наибольший выход дает реакция с роданидом калия. В результате реакции *N*-(3,5-диметил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)мочевины с роданидом калия получен 3-гидрокси-2,4-диметил-6-(карбамоиламино)фенил тиоцианат, с тиомочевинной – 5-гидрокси-4,6-диметил-2*H*-1,3-бензоксатиол-2-он.

На основании квантово-химических расчетов показано, что в реакции *N*-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)мочевин с роданидом калия, фактором, определяющим направление реакции, является энергия интермедиата, образующегося на первой стадии реакции.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C измерены на приборе VXR-300 с рабочей частотой 300 МГц относительно ТМС в ДМСО-*d*₆. ИК спектры получены на спектрометре UR-20 в таблетках КВг.

Анализ чистоты исходных соединений **1–5**, **13** и продуктов реакции **6–11**, **14**, **15** проводили методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Для мочевины **1–5**, **13** в качестве растворителя использовали хлороформ, элюент – бензол–гексан, 10:1. Для соединений **6–11**, **14**, **15** в качестве растворителя использовали ацетон, элюент – спирт–хлороформ, 1:10. Проявление УФ светом.

Квантово-химические расчеты выполнены с использованием пакета Firefly QC [17], который частично основан на исходном коде пакета GAMESS (US) [18]. Оптимизации молекул мочевины **1** и интермедиатов выполнены по всем геометрическим параметрам методом DFT (B3LYP) с использованием базисного набора 6-31+G(d).

Рентгеноструктурное исследование соединения 15. Кристаллы соединения **15** моноклинные; C₉H₈O₃S, при 293°C *a* 9.074(1), *b* 13.244(2),

c 7.358(1) Å, β 96.14(1)°, V 879.1(2) Å³, M_r 196.21, Z 4, пространственная группа $P2_1/c$, $d_{\text{выч}}$ 1.483 г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha)$ 0.336 мм⁻¹, $F(000)$ 508. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 5289 отражений (1548 независимых, R_{int} 0.182) измерены на дифрактометре «Xcalibur-3» (MoK_α излучение, CCD-детектор, графитовый монокроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}}$ 50°).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [19]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели «наездника» с $U_{\text{изо}} = nU_{\text{эkv}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным ($n = 1.5$ для метильных и гидроксильной групп и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.141 по 1548 отражениям (R_1 0.071 по 563 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, S 0.802). Координаты атомов, а также полные таблицы длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджский банк структурных данных (e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk) под номером CCDC 1966382.

***N*-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден)мочевина 1–5, 13** получены окислением соответствующих *N*-(4-гидроксифенил)мочевин оксидом серебра в хлороформе по методике, описанной в работе [6]. Характеристики хинониминов **1–5, 13** соответствуют литературным данным [6].

Реакцию мочевины 1–5, 13 с роданидом калия проводили в ледяной уксусной кислоте с соотношением реагентов 1:2 (метод *a*), с тиомочевинной – в уксусной кислоте с соотношением реагентов 1:13 (метод *b*), в этаноле с соотношением реагентов 1:6 (метод *в*) и 2:1 (метод *г*). *a*. К раствору 2 ммоль мочевины в 20 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли 4 ммоль (0.39 г) роданида калия, перемешивали и оставляли на 12–14 ч. После обесцвечивания в реакционную массу добавляли воду до полного осаждения. Осадок отфильтровывали, промывали теплой водой и перекристаллизовывали из уксусной кислоты.

b. К раствору 2 ммоль мочевины в 40 мл ледяной уксусной кислоте, прибавляли при перемешивании 26 ммоль (1.98 г) тиомочевинны в 5 мл концентрированной соляной кислоты. Раствор пе-

ремешивали при комнатной температуре 30 мин, затем в течение 4 ч при температуре 50–55°C, охлаждали до комнатной температуры и приливали к 50 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и высушивали.

в. К раствору 2 ммоль мочевины, растворенной в 20 мл этанола, приливали раствор 12 ммоль (0.91 г) тиомочевинны в 20 мл этанола и 2 мл концентрированной соляной кислоты и перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Затем из раствора удаляли часть растворителя, а оставшийся раствор оставляли на воздухе. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и высушивали.

г. К раствору 1 ммоль тиомочевинны и 0.1 мл концентрированной соляной кислоты в 2 мл этанола по каплям прибавляли раствор 2 ммоль мочевины в 4 мл горячего этанола и перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Затем досуха удаляли растворитель при пониженном давлении. Кристаллический остаток обрабатывали горячим ацетонитрилом, отфильтровывали, промывали холодным этанолом и высушивали.

***N*-(2-Оксо-2*H*-1,3-бензоксатиол-5-ил)мочевина (6)**. Выход 12 (*a*), 10 (*b*), 35% (*в*), т.пл. 216–217°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 5.94 уш.с (2H, NH₂), 7.30 д (1H, H⁷, J 9.0 Гц), 7.34 д (1H, H⁶, J 9.0 Гц), 7.89 с (1H, H⁴), 8.80 с (1H, NH). Найдено, %: N 13.25; S 15.32. C₈H₆N₂O₃S. Вычислено, %: N 13.33; S 15.25.

***N*-(7-Метил-2-оксо-2*H*-1,3-бензоксатиол-5-ил)мочевина (7)**. Выход 20 (*a*), 35 (*b*), 45 (*в*), 10% (*г*), т.пл. 228–229°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.29 с (3H, 7-Me), 5.88 уш.с (2H, NH₂), 7.15 уш.с (1H, H⁶), 7.67 уш.с (1H, H⁴), 8.61 с (1H, NH). Найдено, %: N 12.53; S 14.22. C₉H₈N₂O₃S. Вычислено, %: N 12.49; S 14.30.

***N*-(4,7-Диметил-2-оксо-2*H*-1,3-бензоксатиол-5-ил)мочевина (8)**. Выход 45 (*a*), 65 (*b*), 85 (*в*), 15% (*г*), т.пл. 282–283°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.13 с (3H, 7-Me), 2.26 с (3H, 4-Me), 6.03 уш.с (2H, NH₂), 7.54 с (1H, H⁶), 7.88 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 15.26 (7-Me), 16.38 (4-Me), 118.93 (C⁷), 120.61 (C^{3a}), 122.16 (C⁶), 123.02 (C⁵), 135.01 (C⁴), 141.55 (C^{7a}), 156.24 (C=O_{карб}), 168.36 (C²). Найдено, %: N 11.84; S 13.38. C₁₀H₁₀N₂O₃S. Вычислено, %: N 11.76; S 13.46.

***N*-(4,6-Диметил-2-оксо-2*H*-1,3-бензоксатиол-5-ил)мочевина (9).** Выход 75 (а), 35 (б), 45% (в), т.пл. 286–287°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.16 с (3H, 4-Me), 2.22 с (3H, 6-Me), 5.79 уш.с (2H, NH₂), 7.20 с (1H, H⁷), 7.71 с (1H, NH). Найдено, %: N 11.71; S 13.51. C₁₀H₁₀N₂O₃S. Вычислено, %: N 11.76; S 13.46.

***N*-(6-Метил-2-оксо-2*H*-1,3-бензоксатиол-5-ил)мочевина (10).** Выход 20 (а), 50 (б), 60% (в), т.пл. 309–310°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.24 с (3H, 6-Me), 6.11 уш.с (2H, NH₂), 7.30 с (1H, H⁷), 7.83 с (1H, H⁴), 8.09 с (1H, NH). Найдено, %: N 12.40; S 14.35. C₉H₈N₂O₃S. Вычислено, %: N 12.49; S 14.30.

***N*-(4-Метил-2-оксо-2*H*-1,3-бензоксатиол-5-ил)мочевина (11).** Выход 5 (а), 0 (б), 15% (в). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.20 с (3H, 4-Me), 6.04 уш.с (2H, NH₂), 7.25 д (1H, H⁷, *J* 9.0 Гц), 7.69 д (1H, H⁶, *J* 9.0 Гц), 7.96 с (1H, NH).

3-Гидрокси-2,4-диметил-6-(карбамоил-амино)фенил тиоцианат (14). Выход 55% (а), т.пл. 194–195°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.25 с (3H, 2-Me), 2.26 с (3H, 4-Me), 7.11 с (1H, H⁵), 8.68 уш.с (1H, NH), 9.44 уш.с (2H, NH₂), 10.11 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.86 (2-Me), 16.98 (4-Me), 113.02 (C⁵), 118.01 (C_{SCN}), 121.91 (C¹), 125.87 (C²), 130.82 (C⁴), 129.73 (C⁶), 149.89 (C³), 167.32 (C=O_{карб}). Найдено, %: N 17.90; S 13.39. C₁₀H₁₁N₃O₂S. Вычислено, %: N 17.71; S 13.51.

5-Гидрокси-4,6-диметил-2*H*-1,3-бензоксатиол-2-он (15). Выход 30 (б), 35% (в), т.пл. 146–147°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.24 с (3H, 6-Me), 2.29 с (3H, 4-Me), 4.79 с (1H, OH), 6.93 с (1H, H⁷). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.69 (4-Me), 16.25 (6-Me), 111.16 (C⁷), 117.73 (C⁴), 121.36 (C^{3a}), 122.85 (C⁶), 141.53 (C^{7a}), 149.21 (C⁵), 169.45 (C=O). Найдено, %: C 55.15; S 16.25. C₉H₈O₃S. Вычислено, %: C 55.09; S 16.34.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Vellasco W.T., Gomes C.R.B., Vasconcelos T.R.A. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2011**, *8*, 103–109. doi 10.2174/157019311793979882
- Шадуро О.И., Тимошук В.А., Повалишев В.Н., Андреева О.Т., Желобкович В.Е. *Хим.-фарм. ж.* **1999**, *33*, 25–27. [Shadyro O.I., Timoshchuk V.A., Polozov G.I., Povalishev V.N., Andreeva O.T., Zhelobkovich V.E. *Pharm. Chem. J.* **1999**, *33*, 366–369.] doi 10.1007/BF02508708
- Konieczny M. T., Konieczny W., Sabisz M., Skladanowski A., Wakieć R., Augustynowicz-Kopeć E., Zwolska Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 729–733. doi 10.1016/j.ejmech.2006.12.014
- Авдеенко А.П., Пироженко В.В., Коновалова С.А., Романьков Д.А., Паламарчук Г.В., Шишкин О.В. *ЖОрХ.* **2009**, *45*, 419–426. [Avdeenko A.P., Pirozhenko V.V., Konovalova S.A., Roman'kov D.A., Palamarchuk G.V., Shishkin O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 408–416.] doi 10.1134/S1070428009030105
- Lau P.T.S., Kestner M. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4426–4431. doi 10.1021/jo01276a025
- Коновалова С.А., Авдеенко А.П., Полищук М.В., Лысенко Е.Н., Баумер В.Н., Омельченко И.В., Гончарова С.А. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 1772–1777. [Konovalova S.A., Avdeenko A.P., Polishchuk M.V., Lysenko E.N., Baumer V.N., Omel'chenko I.V., Goncharova S.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1739–1744.] doi 10.1134/S1070428015120131
- Авдеенко А.П., Коновалова С.А., Лудченко О.Н., Леденева О.П., Вакуленко А.В. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 223–237. [Avdeenko A.P., Konovalova S.A., Ludchenko O.N., Ledeneva O.P., Vakulenko A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 214–229.] doi 10.1134/S1070428011020102
- Коновалова С.А., Авдеенко А.П., Васильева В.М., Гончарова С.А. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1689–1693. [Konovalova S.A., Avdeenko A.P., Vasil'eva V.M., Goncharova S.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1677–1682.] doi 10.1134/S1070428014110220
- Бурмистров К.С., Торопин Н.В., Бурмистров С.И., Ничволода В.М. *ЖОрХ.* **1992**, *28*, 1900–1904.
- Третьякова Е.В., Флехтер О.Б., Галин Ф.З., Шульц Е.Е., Толстиков Г.А. *ЖОрХ.* **2005**, *41*, 849–852. [Tret'yakova E.V., Flekhter O.B., Galin F.Z., Shul'ts E.E., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 828–831.] doi 10.1007/s11178-005-0252-5
- Lau P.T.S., Gompf T.E. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4103–4108. doi 10.1021/jo00837a003
- Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. *Органическая химия.* 3. М.: БИНОМ, **2004**.

13. Бурмистров К.С., Бурмистров С.И. *Вопр. хим. химтехнол.* **1979**, 120–122.
14. Бурмистров К.С., Торопин Н.В., Вакуленко А.В., Юрченко А.Г., Марков В.И. *Вопр. хим. химтехнол.* **2000**, 30–33.
15. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир. **1976**, 200. [Gordon A.J., Ford R.A. *The Chemist's Companion: A Handbook of Practical Data, Techniques, and References*. New York: Wiley. **1973**, 184.]
16. Day E.W., Jr. *PhD (Chem.) Dissertation*. Iowa, **1963**. doi 10.31274/rtd-180813-1456
17. Granovsky A.A. *Firefly*, version 8, <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>
18. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1347–1363. doi 10.1002/jcc.540141112
19. Sheldrick G.M. *Acta Cryst. A.* **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930

Synthesis of 1,3-Benzoxathiol-2-one Derivatives Based on *N*-(4-Oxocyclohex-2,5-dien-1-ylidene)ureas

S. A. Konovalova^a, A. P. Avdeenko^a*, V. V. D'yakonenko^b, and S. V. Shishkina^b

^a Donbass State Engineering Academy, 84313, Ukraine, Kramatorsk, ul. Akademichna 72

^b Institute of Single Crystals, National Academy of Sciences of Ukraine, 61001, Ukraine, Kharkiv, pr. Nauki 60

*e-mail: chimiŝt@dgma.donetsk.ua

Received December 11, 2019; revised February 13, 2020; accepted February 18, 2020

Derivatives of 1,3-benzoxathiol-2-one were synthesized in reactions of *N*-(4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)ureas with potassium thiocyanate and thiourea. In the most cases, the reactions with thiourea in ethanol in the presence of hydrochloric acid gave the highest yields. For *N*-(2,6-dimethyl-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)urea the highest yield was obtained in reaction with potassium thiocyanate. The reaction of *N*-(3,5-dimethyl-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)urea with potassium thiocyanate gave 3-hydroxy-2,4-dimethyl-6-(carbamoylamino)phenyl thiocyanate, but in reaction with thiourea the 5-hydroxy-4,6-dimethyl-2*H*-1,3-benzoxathiol-2-one was obtained. In reaction of *N*-(4-oxocyclohexa-2,5-diene-1-ylidene)urea with potassium thiocyanate the energy of intermediate in the first stage defines the way of reaction.

Keywords: 1,3-benzoxathiol-2-one, thiourea, *N*-(4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)urea, potassium thiocyanate, bioactivity