

УДК 547.567.5

*А.П. Авдєєнко ^а, С.О. Коновалова ^а, І.Ю. Якименко ^б, В.М. Баумер ^в, С.В. Шишкіна ^в,
В.В. Піроженко ^г*

ВЗАЄМОДІЯ 4-{{(ТОЛІЛ(МЕТАН)СУЛЬФОНІЛ)ОКСИ}ІМІНО}ЦИКЛОГЕКСА-2,5-ДІЄН-1-ОНІВ З N-НУКЛЕОФІЛАМИ

^а Донбаська державна машинобудівна академія, м. Краматорськ, Україна

^б ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», м. Дніпро, Україна

^в ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків, Україна

^г Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ, Україна

Гідразони 1,4-бензохінону, які проявляють широкий спектр біологічних активностей, можуть бути синтезовані в реакціях 4-{{(арилсульфоніл)окси}іміно}циклогекса-2,5-дієн-1-онів або N-(4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)арилсульфонамідів з N-заміщеними гідразинами. В результаті реакції 2,6-дизаміщених 4-{{(толіль(метан)сульфоніл)окси}іміно}циклогекса-2,5-дієн-1-онів з ароїлгідразидами одержано N'-(3,5-діалкіл-4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)ароїлгідразиди, які можуть бути одержані зустрічним синтезом – в результаті реакції N-(3,5-діалкіл-4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)арилсульфонамідів з ароїлгідразидами. В результаті реакції 4-{{(толіль(метан)сульфоніл)окси}іміно}циклогекса-2,5-дієн-1-онів з фенільгідразинном виділено стійки 4-гідроксианілініум толіль(метан)сульфонати, будову яких підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу. Висловлено припущення, що на першому етапі реакції 4-{{(толіль(метан)сульфоніл)окси}іміно}циклогекса-2,5-дієн-1-онів з гідразинами перебігає розрив зв'язку N–O вихідного 4-(оксііміно)циклогекса-2,5-дієн-1-ону з утворенням сульфокислоти і відповідного хіноніміну. Останній в умовах реакції може або відновлюватися до відповідного амінофенолу, або реагувати з надлишком N-заміщеного гідразину з утворенням відповідного гідразиду. Утворенню N'-(4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)ароїлгідразидів сприяє менша основність гідразиду і менший окисно-відновний потенціал хіноніміну.

Ключові слова: фенільгідразин, ароїлгідразид, 4-(гідроксііміно)циклогекса-2,5-дієн-1-он, хіноноксим, гідразон 1,4-бензохінону.

DOI: 10.32434/0321-4095-2021-134-1-3-11

Вступ

Сполуки, що містять в своїй структурі фрагмент 4-іміноциклогекса-2,5-дієн-1-ону, відносяться до великого класу хіноїдних сполук. Вони являються гарними синтонами для синтезу на їх основі нових похідних, які можуть проявляти високу біологічну активність. Вже тривалий час привертає увагу взаємодія хіноїдних сполук із різними N-нуклеофілами, зокрема, заміщеними гідразинами [1–4], в результаті якого можна отримати гідразони, які проявляють різноманітні біологічні властивості, включаючи антибактеріальні, протигрибкові, протитуберкульозні [5,6], фотозахисні [7], антиоксидантні [8], протиракові [7,9,10] та протиракові [11].

Раніше в результаті реакції O-заміщених похідних 4-(гідроксііміно)циклогекса-2,5-дієн-1-ону із ароїлгідразидами одержано продукти, що утворюються шляхом приєднання гідразину за карбонільною групою хіноноксиму [4,10]. Автори роботи [12] одержали продукти приєднання арил- і ароїлгідразидів за зв'язком C=N O-арилсульфонатів монооксимів 9,10-фенантренхінону. Приєднання гідразинів за зв'язком C=N хіноїдного ядра спостерігається також в реакціях з N-заміщеними похідними 1,4-бензохінономоніміну [1,2] або при тривалому кип'ятінні в ізопропанолі ароїлгідразиду і O-заміщених похідних 4-(гідроксііміно)циклогекса-2,5-дієн-1-ону при наявності об'ємних замісників у поло-

женнях 2 і 6 хіноїдного ядра [1]. В останньому випадку було одержано лише сліди продуктів реакції. Докладно взаємодію О-заміщених похідних 4-(гідроксііміно)циклогекса-2,5-дієн-1-ону із заміщеними гідразинами ще не досліджували.

Метою даної роботи являється виявлення закономірностей взаємодії О-заміщених похідних 4-(гідроксііміно)циклогекса-2,5-дієн-1-ону із арил-, ароїл- і арилсульфонілгідразинами.

Експериментальна частина

Спектри ^1H ЯМР отримано на спектрометрі Varian VXR-300 із робочою частотою 300 МГц відносно ТМС: для сполук 3a–h, 4a–g, 9a–e – в DMSO-d_6 , для сполук 1a, i, j – в CDCl_3 . ІЧ спектри сполук отримано на спектрометрі Vertex-70: для сполук 3a–h – в таблетках KBr , для сполук 1a, i, j – в розчині CHCl_3 . Аналіз чистоти вихідних сполук і продуктів реакцій виконували методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254. Як розчинники використовували пропан-2-он, як елюент – систему розчинників метанол–трихлорметан, 10:1. Прояв УФ-світлом.

Кристали сполуки 3g ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}^+$, $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_3\text{S}^-$) ($M=337,42$ г/моль): моноклінна сингонія, просторова група $\text{P2}_1/\text{n}$, $a=6,6768(5)$ Å, $b=17,053(1)$ Å, $c=15,5807(9)$ Å, $\beta=90,719(6)^\circ$, $V=1773,9(2)$ Å³, $Z=4$, $T=294$ К, $\mu(\text{MoK}\alpha)=0,201$ мм⁻¹, $D_{\text{обч}}=1,263$ г/см³, виміряно 11348 відбиттів, 3114 незалежних ($R_{\text{int}}=0,041$). Кінцеві значення для $R_1=0,038$ (для відбиттів з інтенсивністю $I>2\sigma(I)$) та $wR_2=0,101$ (для всіх відбиттів), $S=0,890$.

Кристали сполук 5b та 7b ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$) ($M=358,42$ г/моль): моноклінна сингонія, просторова група $\text{P2}_1/\text{c}$, $a=5,2370(8)$ Å, $b=19,732(2)$ Å, $c=15,757(2)$ Å, $\beta=90,717(13)^\circ$, $V=1628,1(4)$ Å³, $Z=4$, $T=294$ К, $\mu(\text{MoK}\alpha)=0,353$ мм⁻¹, $D_{\text{обч}}=1,462$ г/см³, виміряно 11259 відбиттів, 2864 незалежних ($R_{\text{int}}=0,077$). Кінцеві значення для $R_1=0,064$ (для відбиттів з інтенсивністю $I>2\sigma(I)$) та $wR_2=0,175$ (для всіх відбиттів), $S=0,941$.

Рентгеноструктурний аналіз (РСА) виконано за допомогою дифрактометра «Xcalibur-3» ($\text{MoK}\alpha$ випромінювання, ССD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування). Структури розшифровано прямим методом і уточнено по F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів в комплексі програм SHELXTL [13]. Положення атомів водню отримано з карти електронної густини та уточнено з використанням моделі «вершника» $U_{\text{iso}}=1,2U_{\text{eq}}$. Атоми водню протонованої аміногрупи та гідроксильної групи в структурі 3g уто-

чно в ізотропному наближенні. Координати атомів, а також повні таблиці довжин зв'язків і валентних кутів депоновано до Кембриджського банку кристалографічних даних (fax: +44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk) та доступні із зазначенням номеру CCDC 2045113 для структури 3g та CCDC 2045114 для структури 5b–7b.

Сполуки 1b–h, k–m одержано за методикою [14] в результаті реакції відповідного 4-(гідроксііміно)циклогекса-2,5-дієн-1-ону із 4-метилбензен-1-сульфоніл хлоридом за присутності N,N -діетилетанаміну.

Синтез 4-{{(метансульфоніл)окси}іміно}циклогекса-2,5-дієн-1-онів 1a, i, j

5 ммоль відповідного 4-(гідроксііміно)циклогекса-2,5-дієн-1-ону розчиняли у 20 мл етоксіетану, додавали 0,57 г (5 ммоль) метансульфоніл хлориду, охолоджували до -10°C і краплями додавали 0,51 г (5 ммоль) N,N -діетилетанаміну. Осад відфільтровували, промивали водою і перекристалізовували з льодяної етанової кислоти.

4-{{(Метансульфоніл)окси}іміно}-2,3-диметилциклогекса-2,5-дієн-1-он 1a

Вихід 85%, $T_{\text{пл.}}$ 117–119 $^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,05 с (3H, Me^2), 2,24 с (3H, Me^3), 3,28 с (3H, MeSO_2), 6,54 д (1H, H^6 , $J_{6,5}$ 9,9 Гц), 7,61 д (1H, H^5 , $J_{6,5}$ 9,9 Гц). Знайдено, %: N 6,07; S 13,88. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$. Розраховано, %: N 6,11, S 13,99.

4-{{(Метансульфоніл)окси}іміно}-2,6-диметилциклогекса-2,5-дієн-1-он 1i

Вихід 86%, $T_{\text{пл.}}$ 103–104 $^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,05 с (3H, Me^2), 2,08 с (3H, Me^6), 3,24 с (3H, MeSO_2), 6,98 роз.с (1H, H^3), 7,43 роз.с (1H, H^5). Знайдено, %: N 6,05; S 13,92. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$. Розраховано, %: N 6,11, S 13,99.

4-{{(Метансульфоніл)окси}іміно}-2,6-ди(пропан-2-іл)циклогекса-2,5-дієн-1-он 1j

Вихід 80%, $T_{\text{пл.}}$ 92–93 $^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,12 д (6H, i- Pr^2 , J 6,9 Гц), 1,13 д (6H, i- Pr^6 , J 6,0 Гц), 3,26 с (3H, MeSO_2), 3,01–3,13 м (2H, i- $\text{Pr}^{2,6}$), 6,91 роз.с (1H, H^3), 7,31 роз.с (1H, H^5). Знайдено, %: N 4,87; S 11,21. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$. Розраховано, %: N 4,91, S 11,24.

Реакція 4-{{(4-толіл(метан)сульфоніл)окси}іміно}циклогекса-2,5-дієн-1-онів 1a–m із фенілгідразином 2

А) До розчину 2 ммоль 4-(гідроксііміно)циклогекса-2,5-дієн-1-ону 1a–m в 20 мл ацетонітрилу за кімнатної температури додавали краплями 0,43 г (4 ммоль) фенілгідразину 2. Починалося бурхливе виділення газу. Якщо газ не виділявся за кімнатної температури, реакційну

суміш нагрівали до кипіння.

У випадку вихідних сполук 1a–h протягом 1–30 хв утворювався безбарвний осад, який відфільтровували і перекристалізували з ацетонітрилу або гексану.

У випадку вихідних сполук 1i–m газ не виділявся навіть при тривалому кип'ятінні. Через декілька годин осад, що утворювався, відфільтровували і сушили.

Б) Розчин 2 ммоль 4-(гідроксііміно)циклогекса-2,5-дієн-1-ону 1a–m в 20 мл етанової кислоти нагрівали до кипіння, додавали краплями 0,43 г (4 ммоль) фенілгідазину 2.

У випадку вихідних сполук 1a–h починалося бурхливе виділення газу. Через 2 год додавали воду. Через добу відфільтровували світлий осад і перекристалізували його із суміші розчинників бензин–пропан-2-ол. До фільтрату додавали воду. Осад відфільтровували і перекристалізували із етанової кислоти.

У випадку вихідних сполук 1i–m газ не виділявся навіть при тривалому кип'ятінні. Через декілька годин осад, що утворювався, відфільтровували і перекристалізували із ацетонітрилу.

4-Гідрокси-2,3-диметиланілініум метансульфонат 3a

Вихід 48%, $T_{пл}$ 262–264°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1,13 д (6H, i-Pr, J 6,9 Гц), 2,07 с (Me⁵), 2,28 с (3H, Me), 2,89–3,05 м (1H, i-Pr), 6,79 с (1H, H⁶), 6,99 с (1H, H³), 7,11–7,48 д.д (4H, 4-MeC₆H₄, J 8,1 Гц), 9,59 роз.с (3H, NH₃⁺), 9,60 роз.с (1H, OH). Знайдено, %: N 6,03; S 13,78. C₉H₁₅NO₄S. Розраховано, %: N 6,00, S 13,75.

4-Гідроксіанілініум 4-метилбензен-1-сульфонат 3b

Вихід 45%, $T_{пл}$ 240–241°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2,92 с (3H, Me), 7,13–7,49 д.д (4H, 4-MeC₆H₄, J 8,1 Гц), 6,84 д (2H, H^{3,5}, J 8,7 Гц), 7,16 д (2H, H^{2,6}, J 8,7 Гц), 9,71 роз.с (3H, NH₃⁺), 9,84 роз.с (1H, OH). Знайдено, %: N 4,91; S 11,36. C₁₃H₁₅NO₄S. Розраховано, %: N 4,98, S 11,40.

4-Гідрокси-3-метиланілініум 4-метилбензен-1-сульфонат 3c

Вихід 53%, $T_{пл}$ 204–206°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2,15 с (3H, Me³), 2,31 с (3H, Me), 6,88 д (1H, H⁵, J_{6,5} 8,4 Гц), 6,99–7,04 д.д (1H, H⁶, J_{6,2} 2,1 Гц), 7,32 роз.с (1H, H²), 7,14–7,50 д.д (4H, 4-MeC₆H₄, J 7,5 Гц), 9,66 роз.с (3H, NH₃⁺), 9,74 роз.с (1H, OH). Знайдено, %: N 4,67; S 10,82. C₁₄H₁₇NO₄S. Розраховано, %: N 4,74, S 10,86.

4-Гідрокси-2-метиланілініум 4-метилбензен-

1-сульфонат 3d

Вихід 55%, $T_{пл}$ 196–197°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2,23 с (3H, Me²), 2,30 с (3H, Me), 6,66–6,69 д.д (1H, H⁵, J_{6,5} 9 Гц, J_{5,3} 2,1 Гц), 6,72 д (1H, H³), 7,17 д (1H, H⁶), 7,13–7,50 д.д (4H, 4-MeC₆H₄, J 8,1 Гц), 9,61 роз.с (3H, NH₃⁺), 9,71 роз.с (1H, OH). Знайдено, %: N 4,69; S 10,91. C₁₄H₁₇NO₄S. Розраховано, %: N 4,74, S 10,86.

4-Гідрокси-2,3-диметиланілініум 4-метилбензен-1-сульфонат 3e

Вихід 68%, $T_{пл}$ 205–207°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2,09 с (3H, Me³), 2,23 с (3H, Me²), 2,30 с (3H, Me), 6,73 д (1H, H⁵, J_{6,5} 9 Гц), 7,03 д (1H, H⁶, J_{6,5} 9 Гц), 7,13–7,50 д.д (4H, 4-MeC₆H₄, J 8,1 Гц), 9,60 роз.с (3H, NH₃⁺), 9,68 роз.с (1H, OH). Знайдено, %: N 4,52; S 10,31. C₁₅H₁₉NO₄S. Розраховано, %: N 4,53, S 10,36.

4-Гідрокси-2,5-диметиланілініум 4-метилбензен-1-сульфонат 3f

Вихід 70%, $T_{пл}$ 275–276°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2,09 с (3H, Me⁵), 2,20 с (3H, Me²), 2,30 с (3H, Me), 6,71 с (1H, H³), 7,04 с (1H, H⁶), 7,13–7,50 д.д (4H, 4-MeC₆H₄, J 8,4 Гц), 9,59 роз.с (3H, NH₃⁺), 9,60 роз.с (1H, OH). Знайдено, %: N 4,56; S 10,28. C₁₅H₁₉NO₄S. Розраховано, %: N 4,53, S 10,36.

4-Гідрокси-5-метил-2-(пропан-2-іл)анілініум 4-метилбензен-1-сульфонат 3g

Вихід 40%, $T_{пл}$ 249–251°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1,13 д (6H, i-Pr, J 6,9 Гц), 2,07 с (Me⁵), 2,28 с (3H, Me), 2,89–3,05 м (1H, i-Pr), 6,79 с (1H, H⁶), 6,99 с (1H, H³), 7,11–7,48 д.д (4H, 4-MeC₆H₄, J 8,1 Гц), 9,59 роз.с (3H, NH₃⁺), 9,60 роз.с (1H, OH). Знайдено, %: N 4,10; S 9,46. C₁₇H₂₃NO₄S. Розраховано, %: N 4,15, S 9,50.

4-Гідрокси-2,6-диметиланілініум 4-метилбензен-1-сульфонат 3h

Вихід 35%, $T_{пл}$ 229–232°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2,29 с (6H, Me^{2,6}), 2,25 с (3H, Me), 6,95 с (1H, H³), 7,29 с (1H, H⁵), 7,13–7,48 д.д (4H, 4-MeC₆H₄, J 8,1 Гц), 9,26 роз.с (3H, NH₃⁺), 9,57 роз.с (1H, OH). Знайдено, %: N 4,57; S 10,32. C₁₅H₁₉NO₄S. Розраховано, %: N 4,53, S 10,36.

Реакція 4-[(4-толіл(метан)сульфоніл)окси]іміно}циклогекса-2,5-дієн-1-онів 1a–h з арилсульфоногідазидами 7a–c

До розчину 2 ммоль 4-(гідроксііміно)циклогекса-2,5-дієн-1-ону 1a–h в 20 мл ацетонітрилу додавали 4 ммоль арилсульфоногідазиду 7a–c. Реакційну суміш кип'ятили до утворення осаду. Осад відфільтровували і перекристалізували із ацетонітрилу.

Реакція 4-[(4-толіл(метан)сульфоніл)окси]-

іміно}циклогекса-2,5-дієн-1-онів 1a–m з ароїлгідразидами 8a–c

До розчину 2 ммоль сполук 1a–m в 20 мл абсолютного етилового спирту додавали 6 ммоль ароїлгідразидів 8a–c і кип'ятили протягом 6–12 год. Після охолодження і упарювання розчинника випадав жовтий осад сполук 9a–e для вихідних сполук 1i–m, безбарвний осад – у випадку сполук 1a–h. Осад відфільтровували і перекристалізували з етилового спирту.

Результати та їх обговорення

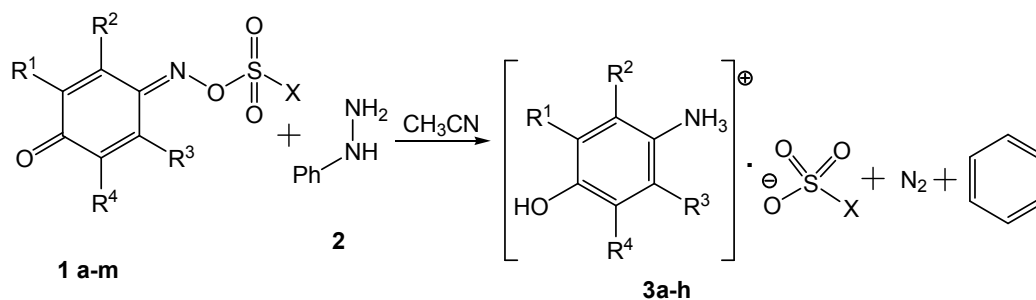
В реакції з фенілгідразином, яку проводили зі співвідношенням вихідних сполук 1:2 в ацетонітрилі і етановій кислоті, як вихідні сполуки використовували 4-[(4-толіл(метан)сульфоніл)окси]іміно}циклогекса-2,5-дієн-1-они 1a–m з різними замісниками у хіноїдному ядрі.

В результаті реакції сполук 1a–h з фенілгідразином 2 в ацетонітрилі (методика А), яка супроводжувалася бурхливим виділенням газу, на відміну від даних роботи [12], нам не вдалося одержати гідрозони 1,4-бензохінону, але були виділені стійки 4-гідроксианілініум метан(4-толіл)сульфонати 3a–h (схема 1). Будову сполук 3a–h було запропоновано на основі даних ¹H

ЯМР спектрів та ІЧ-спектроскопії. В спектрах ¹H ЯМР сполук 3a–h присутні сигнали протонів ароматичного ядра в діапазоні δ 6,66–7,32 м.ч., сигнал протона групи ОН в діапазоні δ 9,57–9,84 м.ч. та розширений синглет в діапазоні δ 9,26–9,71 м.ч., який віднесено до групи NH₃⁺. В ІЧ спектрах присутнє поглинання при 740, 1080, 1230 см⁻¹, яке є характерним для солей арилсульфоокислот, що містять групу SO₃⁻ [15].

З метою доказу запропонованої будови сполук 3a–h, було виконано рентгеноструктурне дослідження 4-гідрокси-5-метил-2-(пропан-2-іл)-анілініум 4-метилбензен-1-сульфонату 3g (рис. 1).

В кристали сполука 3g існує у вигляді органічної солі (рис. 1), де катіоном є протонований за аміногрупою 4-гідрокси-5-метил-2-(пропан-2-іл)анілініум, а катіоном є депротонований 4-метилбензен-1-сульфонат. Катіон та аніон утворюють тетрамер (рис. 2) за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків N¹–H...O² [H...O 1,94(2) Å, N–H...O 160(2)⁰] та N¹–H...O² (1–x, –y, 1–z) [H...O 1,95(3) Å, N–H...O 166(2)⁰]. Тетрамери зв'язані між собою міжмолекулярними водневими зв'язками N¹–H...O⁴ (2–x, –y, 1–z) [H...O 1,93(3) Å, N–H...O 176(2)⁰], утворюючи



1, 3: X=Me; R¹=R²=Me, R³=R⁴=H (a), X=4-MeC₆H₄; R¹=R²=R³=R⁴=H (b), R¹=Me, R²=R³=R⁴=H (c), R¹=R³=R⁴=H, R²=Me (d), R¹=R²=Me, R³=R⁴=H (e), R¹=R³=Me, R²=R⁴=H (f), R¹=Me, R²=R⁴=H, R³=i-Pr (g), R¹=R⁴=H, R²=R³=Me (h), 1: X=Me; R¹=R⁴=Me, R²=R³=H, (i), R²=R³=H, R¹=R⁴=i-Pr (j), X=4-MeC₆H₄; R²=R³=H, R¹=R⁴=Me (k), R²=R³=H, R¹=R⁴=i-Pr (l), R²=R³=H, R¹=R⁴=t-Bu (m)

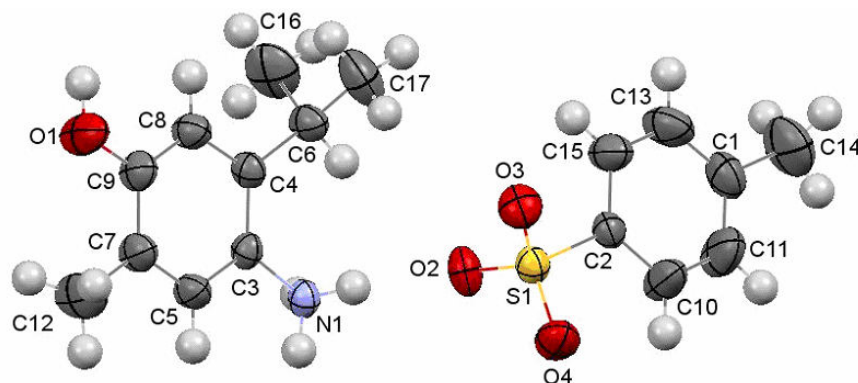


Рис. 1. Структура 4-гідрокси-5-метил-2-(пропан-2-іл)анілініум 4-метилбензен-1-сульфонату 3g за даними РСА

ланцюжки вздовж кристалографічного напрямку а (рис. 2). Між сусідніми ланцюжками виявлено міжмолекулярні водневі зв'язки $O^1-H \cdots O^3$ ($-0,5+x, 0,5-y, 0,5+z$) [$H \cdots O$ 1,81(3) Å, $O-H \cdots O$ 170(3) $^\circ$].

В результаті реакції сполук 1a–h з фенілгідрaziном 2 в етановій кислоті (методика Б), яка також супроводжувалася бурхливим виділенням газу, було отримано суміші відповідних 4-амінофенолів 4a–g, сульфокислот 5a,b та N^2 -фенілацетогідрaziду 6 (схема 2). Будову одержаних сполук було доведено на основі даних спектроскопії ЯМР 1H . N^2 -Фенілацетогідрaziд 6, який утворювався в результаті реакції фенілгідрaziну 2 із етановою кислотою, було виділено в індивідуальному вигляді. Його характеристики повністю відповідають літературним даним.

Слід зазначити, що суміші відповідних 4-амінофенолів 4a–g та сульфокислот 5a,b були також одержані в результаті оброблення водних розчинів сульфонатів 3a–h хлоридною кислотою. На основі цього можна припустити, що перетворення вихідних сполук 1a–h в ацетонітрил і в етановій кислоті перебігають за одним механізмом, а етанова кислота сприяє перетворенню сульфонатів 3a–h у відповідні 4-амінофеноли 4a–g та сульфокислоти 5a,b.

В результаті реакції 2,6-дизаміщених похідних 1i–m з фенілгідрaziном 2 було одержано складні суміші, склад яких ідентифікувати не вдалося.

Нами також досліджено реакцію 4-{{(4-толіл(метан)сульфоніл)окси)іміно}циклогекса-2,5-дієн-1-онів 1a–h з арилсульфоногідрaziдами 7a–c. У результаті було виділено сполуки, які за спектральними даними можна було віднести до продуктів конденсації арилсульфоногідрaziду 7a–c з 4-толіл(метан)сульфонільним фрагментом вихідної сполуки 1a–h. В спектрах ЯМР 1H присутні відповідні арильні фрагменти сполук 1a–h і 7a–c у співвідношенні 1:1 та відсутні сигнали протонів і замісників хіноїдного ядра вихідних сполук 1a–h.

З метою встановлення будови було виконано РСА продукту реакції сполук 1h і 7b. Рентгеноструктурний аналіз показав, що продуктами є 4-метилбензен-1-сульфокислота 5b і 4-метилбензен-1-сульфоногідрaziд 7b, які кристалізуються у вигляді со-кристалу (рис. 3), в якому вони зв'язані сильним міжмолекулярним водневим зв'язком $O^1-H \cdots N^2$ ($H \cdots N$ 1,74 Å, $O-H \cdots N$ 161 $^\circ$).

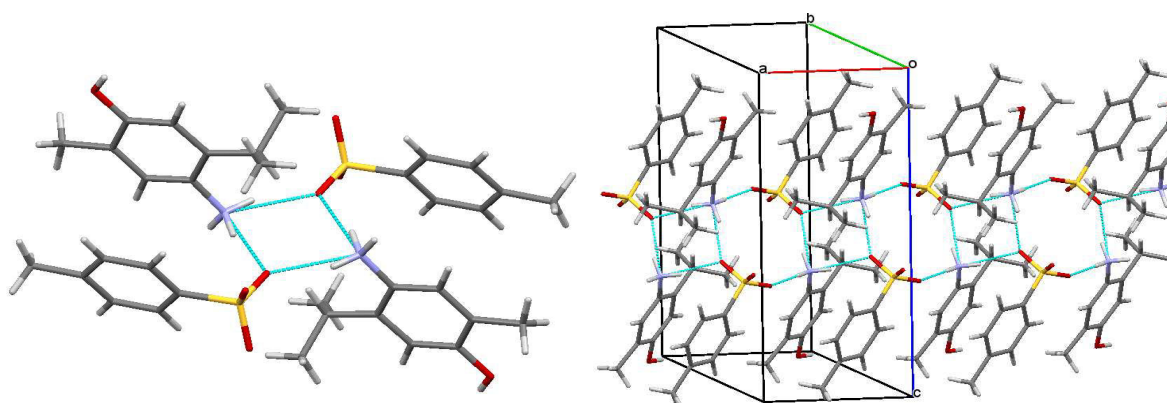


Рис. 2. Упаковка 4-гідрокси-5-метил-2-(пропан-2-іл)анілініум 4-метилбензен-1-сульфонату 3g в кристалі за даними РСА

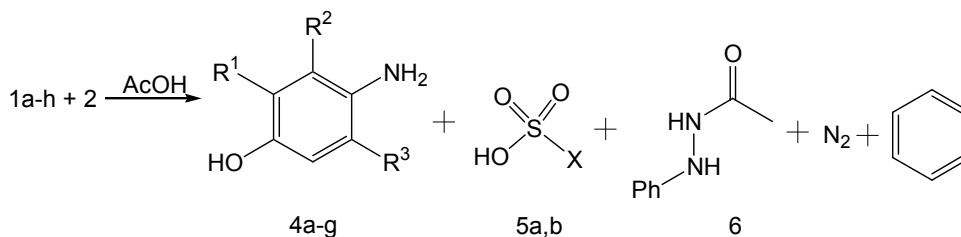


Схема 2.

4: $R^1=R^2=R^3=H$ (a), $R^1=Me, R^2=R^3=H$ (b), $R^1=R^3=H, R^2=Me$ (c), $R^1=R^2=Me, R^3=H$ (d), $R^1=R^3=Me, R^2=H$ (e), $R^1=Me, R^2=H, R^3=i-Pr$ (f), $R^1=H, R^2=R^3=Me$ (g); 5: $X=Me$ (a), 4-Tol (b)

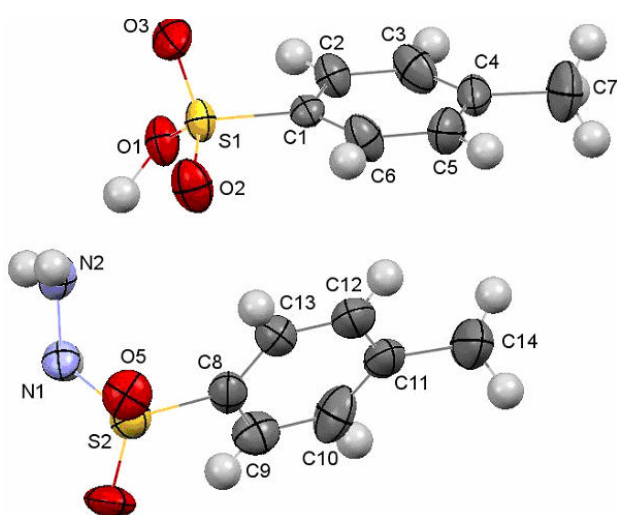


Рис. 3. Структури 4-метилбензен-1-сульфоїкислоти 5b і 4-метилбензен-1-сульфоногідрозиду 7b за даними PCA

В кристалі молекули 4-метилбензен-1-сульфоїкислоти 5b і 4-метилбензен-1-сульфоногідрозиду 7b утворюють ланцюжки вздовж кристалографічного напрямку *a* (рис. 4) за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків $N^2-H \cdots O^2$ ($1+x, y, z$) ($H \cdots O$ 2,54 Å, $N-H \cdots O$ 103°) та $N^2-H \cdots O^3$ ($1-x, -y, -z$) ($H \cdots O$ 2,08 Å, $N-H \cdots O$ 159°).

Таким чином, в результаті реакції сполук 1a–h і 7a–с не вдалося отримати гідрозони 1,4-бензохінонмоноіміну, а отримано набір продуктів, аналогічний набору продуктів реакції з фенілгідрозином 2 в етановій кислоті (схема 2) – суміш 4-амінофенолу 4, арилсульфонові кислоти 5 і вихідного гідрозиду 7 (схема 3).

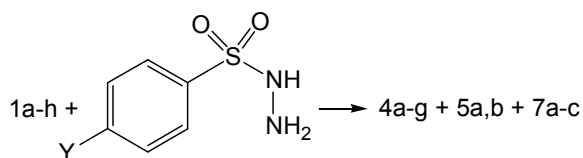


Схема 3. 7: Y=H (a), Me (b), Cl (c)

В результаті дослідження взаємодії сполук 1a–m з ароїлгідрозинами 8a–с продукти реакції

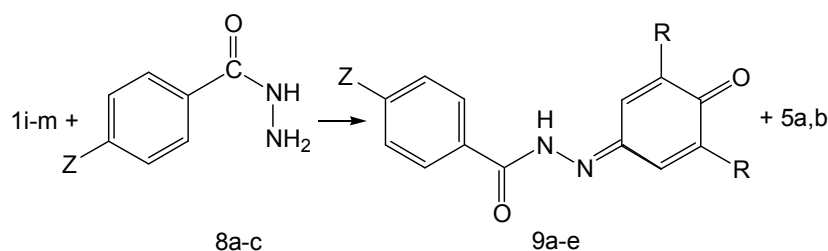


Схема 4.

8: Z=H (a), Cl (b), NO₂(c); 9: Z=H, R=Me (a), Z=NO₂, R=Me (b), Z=Cl, R=i-Pr (c), Z=NO₂, R=i-Pr (d), Z=NO₂, R=t-Bu (e)

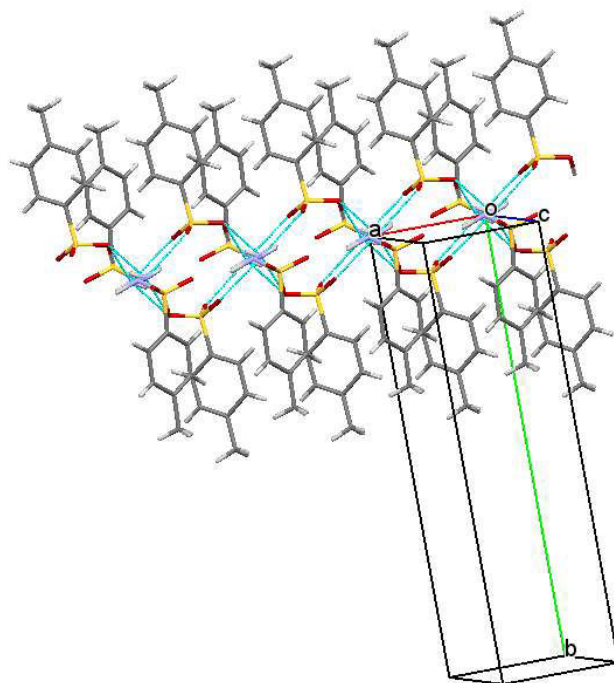


Рис. 4. Упаковка 4-метилбензен-1-сульфоїкислоти 5b і 4-метилбензен-1-сульфоногідрозиду 7b в кристалі за даними PCA

– N'-(3,5-діалкіл-4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)ароїлгідрозиди 9a–e вдалося виділити тільки для 2,6-діалкілзашчених в хіноїдному ядрі похідних 1i–m (схема 4). Для сполук 1a–h з реакційної маси, як і в реакції з фенілгідрозином 2, було виділено суміш відповідного 4-амінофенолу 4a–g і сульфоїкислоти 5a,b (схема 2).

Будову одержаних ароїлгідрозидів 9a–e встановлено на основі даних ЯМР ¹H і ІЧ спектроскопії. Їх характеристики повністю відповідають ароїлгідрозинам, отриманим раніше в результаті реакції N-(3,5-діалкіл-4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)арилсульфонамідів з ароїлгідрозинами [2].

Аналіз отриманих даних дозволяє припустити, що в ході реакції 4-[[{(толіл(метан)сульфоніл)окси]іміно}циклогекса-2,5-дієн-1-онів 1a–m із заміщеними гідрозинами спочатку відбу-

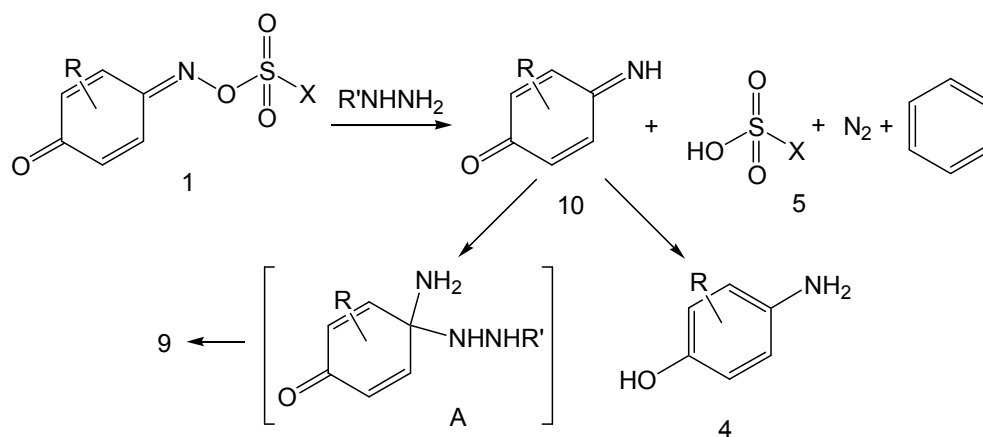


Схема 5

вається розрив зв'язку N–O вихідного 4-(оксіміно)циклогекса-2,5-дієн-1-ону 1 з утворенням сульфокислоти 5 і відповідного хіноніміну 10, який в умовах реакції може відновлюватися до відповідного амінофенолу 4 або реагувати з надлишком N-заміщеного гідрозину з утворенням гідрозиду 9 (схема 5). Слід зазначити, що в реакційній масі можливе також утворення 1,4-бензохінону в результаті гідролізу хіноніміну 10.

Раніше встановлено, що на перебіг реакції хінонімінів з гідрозидами впливає основність гідрозину та окисно-відновний потенціал хіноніміну і не впливає природа розчинника і температура проведення реакції [2]. Утворенню гідрозонів 1,4-бензохіноніміну сприяє менша основність гідрозину і менший окисно-відновний потенціал хіноніміну.

З результатів даного дослідження випливає, що продукти приєднання гідрозинів одержані тільки для найменш основних ароїлгідрозидів 8 і для 2,6-діалкілзаміщених сполук 1i–m, які, з одного боку, мають об'ємні замісники в ортоположенні до карбонільної групи хіноїдного ядра, а, з іншого, відповідні хіноніміни 10, мають менший окисно-відновний потенціал і вони менш схильні до відновлення. В інших випадках одержано відповідні 4-амінофеноли 4, які утворюються в результаті відновлення хінонімінів 10 (схема 5). Це є ще одним доказом того, що при утворенні N'-(3,5-діалкіл-4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)ароїлгідрозидів 9a–e в реакції 4-{{(толіл(метан)сульфоніл)окси}іміно}циклогекса-2,5-дієн-1-онів 1i–m з ароїлгідрозидами 8a–c реагує хінонімін 10, який утворюється в ході реакції, а не вихідна сполука 1.

Висновки

В реакції 4-{{(толіл(метан)сульфоніл)окси}іміно}циклогекса-2,5-дієн-1-онів з N-заміщеними гідрозинами на першому етапі відбувається розрив зв'язку N–O вихідного 4-(оксіміно)циклогекса-2,5-дієн-1-ону з утворенням відповідного хіноніміну і сульфокислоти. Далі в залежності від основності гідрозиду і окисно-відновного потенціалу хіноніміну, що утворився, конкурують два процеси: відновлення хіноніміну і реакція хіноніміну з гідрозидом. Утворенню N'-(4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)ароїлгідрозидів сприяє менша основність гідрозиду і менший окисно-відновний потенціал хіноніміну.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бурмистров К.С., Торопин Н.В., Бурмистров С.И. Реакция пространственно-затрудненных *n*-хинониминов с соединениями, содержащими аминный фрагмент // Укр. хим. журн. – 1981. – Т.47. – № 8. – С.853-857.
2. *Взаимодействие* N-сульфонилпроизводных 1,4-бензохинонмоноимина с замещенными гидразинами / Коновалова С.А., Авдеенко А.П., Гончарова С.А. и др. // Журн. орг. хим. – 2016. – Т.52. – № 5. – С.659-664.
3. *Metal-free, air-promoted, radical-mediated arylation of benzoquinone with phenylhydrazines* / Sayahi M.H., Ansari S., Saghanezhad S.J., Mahdavi M. // Z. Naturforsch. B. – 2018. – Vol.73. – No. 10. – P.703-706.
4. *Synthesis and bioactivity of benzohydrazide derivatives* / Konovalova S., Avdeenko A., Lubenets V., Novikov V. // Biointerface Res. Appl. Chem. – 2020. – Vol.10. – No. 4. – P.5797-5802.

5. *Synthesis* and antimicrobial activity of 5[4(morpholin-4-yl)phenyl] oxadiazole 2-yl sulphonyl acetohydrazide derivatives / Somashekhar M., Sonnad B., Tare B., et al. // *Int. J. Med. Pharm. Res.* – 2014. – Vol.2. – No. 2. – P.560-569.

6. Kumari D., Bansal H. Benzohydrazides: as potential bio-active agents // *The Pharma Innovation J.* – 2018. – Vol.7. – No. 8. – P.543-550.

7. *Discovery* of naphthyl-N-acylhydrazone p38 α MAPK inhibitors with in vivo anti-inflammatory and anti-TNF- α activity / Freitas R.H.C.N., Cordeiro N.M., Carvalho P.R., et al. // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2018. – Vol.91. – No. 2. – P.391-397.

8. Alisi I.O., Uzairu A., Abechi S.E. In silico design of hydrazone antioxidants and analysis of their free radical-scavenging mechanism by thermodynamic studies // *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.* – 2019. – Vol.8. – Article No. 11.

9. *Synthesis*, anticancer, molecular docking and QSAR studies of benzoylhydrazone / Taha M., Sultan S., Herizal M., et al. // *J. Saudi Chem. Soc.* – 2019. – Vol.23. – No. 8. – P.1168-1179.

10. *Comparing* hydrazine-derived reactive groups as inhibitors of quinone-dependent amine oxidases / Burke A.A., Severson E.S., Mool S., et al. // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2017. – Vol.32. – No. 1. – P.496-503.

11. *Structural* design, synthesis and substituent effect of hydrazone-N-acylhydrazones reveal potent immunomodulatory agents / Meira C.S., dos Santos Filho J.M., Sousa C.C., et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2018. – Vol.26. – No. 8. – P.1971-1985.

12. Станкявичюс А.П., Янушене Л.Н., Скурюс В.Е. Исследование влияния структуры ароматических аминов на расщепление о-арилсульфонатов монооксидов 9,10-фенантренина // *Журн. орг. хим.* – 2007. – Т.43. – № 12. – С.1868-1869.

13. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallogr. Sect. C: Struct. Chem.* – 2015. – Vol.C71. – P.3-8.

14. Галогенирование N-замещенных n-хинониминов и эфиров n-хинонмонооксидов I. Хлорирование и бромирование замещенных в хиноидном ядре 4-арил(арилсульфонил)оксимино-2,5-циклогексадиен-1-онов / Авдеенко А.П., Шишкина С.В., Шишкин О.В. и др. // *Журн. орг. хим.* – 2002. – Т.38. – № 5. – С.720-728.

15. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. Справочник. – М.: Мир, 1976. – 541 с.

Надійшла до редакції 06.10.2020

INTERACTION OF 4- {[(TOLYL(METHANE)SULPHONYL)OXY]IMINO}CYCLOHEXA- 2,5-DIEN-1-ONES WITH N-NUCLEOPHILES

A.P. Avdeenko ^{a, *}, S.A. Konovalova ^a, I.Yu. Yakymenko ^b,
V.M. Baumer ^c, S.V. Shishkina ^c, V.V. Pirozhenko ^d

^a Donbass State Engineering Academy, Kramatorsk, Ukraine

^b Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipro, Ukraine

^c Institute for Single Crystals of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

^d Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

* e-mail: chimist@dgma.donetsk.ua

Hydrazones of 1,4-benzoquinone, which have a wide range of biological activities, can be synthesized in the reactions of 4-{{(arylsulfonyl)oxy}imino}cyclohexa-2,5-diene-1-ones or N-(4-oxocyclohexa-2,5-diene-1-ylidene)arylsulfonamides with N-substituted hydrazines. In this study, the reaction of 2,6-disubstituted 4-{{(tolyl(methane)sulfonyl)oxy}imino}-cyclohexa-2,5-diene-1-ones with aroylhydrazides gave N'-(3,5-dialkyl-4-oxocyclohexa-2,5-diene-1-ylidene)aroylhydrazides, which can be obtained by cross-synthesis in the reaction of N-(3,5-dialkyl-4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)arylsulfonamides with aroylhydrazides. As a result of the reaction of 4-{{(tolyl(methane)sulfonyl)oxy}imino}cyclohexa-2,5-dien-1-ones with phenylhydrazine, stable 4-hydroxyanilinium tolyl(methane)sulfates were isolated. Their structures were confirmed by X-ray diffraction data. We suggested that at the first stage of the reaction between 4-{{(tolyl(methane)sulfonyl)oxy}imino}cyclohexa-2,5-diene-1-ones and hydrazines, the N-O bond of starting 4-(oxymino)cyclohexa-2,5-diene-1-one was broken forming sulfonic acid and corresponding quinoneimine. The latter either can be reduced to corresponding aminophenol under reaction conditions or can react with an excess of N-substituted hydrazine yielding corresponding hydrazide. The formation of N'-(4-oxocyclohexa-2,5-diene-1-ylidene)aroylhydrazides is facilitated by a lower basicity of hydrazide and a lower redox potential of quinoneimine.

Keywords: phenylhydrazine; aroylhydrazide; 4-(hydroxyimino)cyclohexa-2,5-dien-1-one; quinoneoxime; hydrazone of 1,4-benzoquinone.

REFERENCES

1. Burmistrov KS, Toropin NV, Burmistrov SI. Reaktsiya prostranstvenno-zatrudnennykh p-khinoniminov s soedineniyami, soderzhashchimi aminnyi fragment [Reaction of hindered p-quinone imines with compounds containing an amine moiety]. *Ukr Chem J.* 1981; 47(8): 853-857. (in Russian).

2. Konovalova SA, Avdeenko AP, Goncharova SA, D'yakonenko VV, Shishkina SV. Reaction of N-sulfonyl derivatives of 1,4-benzoquinone monoimine with substituted hydrazines. *Russ J Org Chem.* 2016; 52: 644-649. doi: 10.1134/S1070428016050055.

3. Sayahi MH, Ansari S, Saghanezhad SJ, Mahdavi M. Metal-free, air-promoted, radical-mediated arylation of benzoquinone with phenylhydrazines. *Z Naturforsch B*. 2018; 73: 703-706. doi: 10.1515/znb-2018-0081.
4. Konovalova S, Avdeenko A, Lubenets V, Novikov V. Synthesis and bioactivity of benzohydrazide derivatives. *Biointerface Res Appl Chem*. 2020; 10: 5797-5802. doi: 10.33263/BRIAC104.797802.
5. Somashekhar M, Sonnad B, Tare B, Heralagi RV, Lokapure S. Synthesis and antimicrobial activity of 5[4(morpholin-4-yl)phenyl] oxadiazole 2-yl sulphonyl acetohydrazide derivatives. *Int J Med Pharm Res*. 2014; 2(2): 560-569.
6. Kumari D, Bansal H. Benzohydrazides: as potential bio-active agents. *The Pharma Innovation J*. 2018; 7(8): 543-550.
7. Freitas RH, Cordeiro NM, Carvalho PR, Alves MA, Guedes IA, Valerio TS, et al. Discovery of naphthyl-N-acylhydrazones p38 α MAPK inhibitors with in vivo anti-inflammatory and anti-TNF- α activity. *Chem Biol Drug Des*. 2018; 91(2): 391-397. doi: 10.1111/cbdd.13085.
8. Alisi IO, Uzairu A, Abechi SE. In silico design of hydrazone antioxidants and analysis of their free radical-scavenging mechanism by thermodynamic studies. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2019; 8: 11. doi: 10.1186/s43088-019-0011-2.
9. Taha M, Sultan S, Herizal M, Fatmi MQ, Selvaraj M, Ramasamy K, et al. Synthesis, anticancer, molecular docking and QSAR studies of benzoylhydrazone. *J Saudi Chem Soc*. 2019; 23: 1168-1179. doi: 10.1016/j.jscs.2019.07.007.
10. Burke AA, Severson ES, Mool S, Solares Bucaro MJ, Greenaway FT, Jakobsche CE. Comparing hydrazine-derived reactive groups as inhibitors of quinone-dependent amine oxidases. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2017; 32: 496-503. doi: 10.1080/14756366.2016.1265518.
11. Meira CS, dos Santos Filho JM, Sousa CC, Anjos PS, Cerqueira JV, Neto HA, et al. Structural design, synthesis and substituent effect of hydrazone-N-acylhydrazones reveal potent immunomodulatory agents. *Bioorg Med Chem*. 2018; 26: 1971-1985. doi: 10.1016/j.bmc.2018.02.047.
12. Stankyavichyus AP, Yanushene LN, Skiryus VE. Reaction of 10-(4-tolylsulfonyloxyimino)phenanthren-9-one with aromatic amines, hydrazines, and hydrazides. *Russ J Org Chem*. 2007; 43: 1876-1877. doi: 10.1134/S107042800712024X.
13. Sheldrick GM. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr Sect C Struct Chem*. 2015; 71: 3-8. doi: 10.1107/S2053229614024218.
14. Avdeenko AP, Shishkina SV, Shishkin OV, Glinyanaya NM, Konovalova SA, Goncharova SA. Halogenation of N-substituted p-quinonimines and p-quinone oxime esters: I. Chlorination and bromination of 4-aryloxyimino- and arylsulfonyloxyimino-2,5-cyclohexadienones. *Russ J Org Chem*. 2002; 38: 683-691. doi: 10.1023/A:1019611105962.
15. Gordon AJ, Ford RA. *The chemist's companion: a handbook of practical data, techniques, and references*. New York: Wiley; 1972. 560 p.