# ДОНБАСЬКА ДЕРЖАВНА МАШИНОБУДІВНА АКАДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД «УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ» МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Лисенко Олена Миколаївна

УДК 547.567.5

### **ДИСЕРТАЦІЯ**

## СИНТЕЗ ПОЛІ- ТА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА ОСНОВІ N-ЗАМІЩЕНИХ 1,4-БЕНЗОХІНОНМОНОІМІНІВ

02.00.03 – Органічна хімія

02 – Хімічні науки

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідні джерела *Ши* (підпис, ініціали та прізидце здобувача) О. М. Лисенко

Науковий керівник: Коновалова Світлана Олексіївна, кандидат хімічних наук, доцент

Краматорськ – 2020

#### АНОТАЦІЯ

Лисенко О. М. Синтез полі- та гетероциклічних сполук на основі *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – Органічна хімія. – Донбаська державна машинобудівна академія, Краматорськ, 2020. – ДВНЗ Український державний хімікотехнологічний університет, Дніпро, 2020.

#### Зміст анотації.

Останнім часом особливу увагу у світі приділяють пошуку нових лікарських препаратів – це дуже довготривала і трудомістка процедура. Першим етапом цього напряму є визначення основних класів сполук, серед яких потрібно вести пошук ліків з необхідними властивостями. Для кожного класу існують певні межі використання. Важливе значення мають також умови синтезу необхідних сполук, оскільки складні умови синтезу можуть знівелювати їх значну біологічну активність. Слід зазначити, що серед лікарських препаратів, які найбільш використовуються у світі, понад 60% складають гетероциклічні сполуки. Тому пошук простих шляхів синтезу нових полі- та гетероциклічних біологічно активних речовин є актуальним завданням.

Важливим є отримання нових сполук, які одночасно є представниками різних класів речовин, синтез нових гетероциклічних продуктів на їх основі, попереднє визначення їх біологічної активності, тому що це має значний науковий і соціальний ефект. З одного боку, на основі розроблених методик їх синтезу можна визначити основні стратегії синтезу нових біологічно активних сполук, які будуть поєднувати необхідні властивості декількох класів. З іншого боку, можна очікувати наявність значного фармацевтичного ефекту при достатній простоті та ефективності препаративних методик їх синтезу, що робить отримання потенційних препаратів набагато дешевшим. Сучасне спеціалізоване програмне забезпечення дозволяє досить швидко і з мінімальними витратами визначити основні напрями можливого використання нових синтезованих сполук в якості ліків і напрями подальшого експериментального дослідження їх біологічної активності. Це дозволить значно скоротити майбутні витрати на біоскринінг.

Метою даної роботи є синтез нових полі- та гетероциклічних сполук на основі *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, пошук оптимальних методів їх синтезу та встановлення основних закономірностей перебігу реакцій їх отримання.

В даній роботі у результаті реакції 2,3-диметил-1,3-бутадієну 3 *N*-бензиліденацетил-*N*-феноксиацетилпохідними *N*-арилсульфоніл-, та 1,4-бензохінонмоноіміну за механізмом реакції Дільса-Альдера отримано *N*-арилсульфоніл- та *N*-ацилпохідні нафталену, що проявляють широкий спектр бути використані біологічної активності і можуть як протипухлинні, ранозагоюючі, протизапальні, антимікробні та протипаразитарні препарати. Встановлено, що напрямок перебігу даної реакції можна регулювати заміною замісника біля атома Нітрогену вихідного 1,4-бензохінонмоноіміну: зниження акцепторної дії цього замісника на подвійні зв'язки хіноїдного ядра приводить до перерозподілу електронної густини на атомах Карбону хіноїдного ядра і до зміни напряму приєднання дієну.

При взаємодії 4-аміноантипірину 3 2,6-діалкілпохідними *N*-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну та з 2,5(2,6)-діалкілпохідними 1,4-бензохінону синтезовано похідні піразолу, які можуть проявляти досить широкий спектр біологічної активності. Зокрема, такі сполуки можуть чинити протимікробну, противірусну, антигістамінну протипухлинну, дію, можуть використовуватися ЯК антидепресанти, інсектициди та фунгіциди. Встановлено, що реакція перебігає через утворення проміжної хінолідної структури за схемою 1,2-приєднання з подальшим елімінуванням, що дозволяє розширити коло вихідних сполук, які можна використовувати для синтезу похідних піразолу.

В результаті реакції *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів з тіосечовиною одержано похідні 1,3-бензоксатіол-2-ону, які раніше було отримано лише у суміші з іншими сполуками. Проста методика і дешевий реагент тіосечовина дозволяють отримати похідні 1,3-бензоксатіол-2-ону, які мають більш високі виходи та чистоту у порівнянні з запропонованими раніше методами синтезу.

При взаємодії *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з СН-кислотами, зокрема з ацетилацетоном та етиловим естером бензоїлоцтової кислоти, за механізмом реакції Міхаеля отримано похідні бензофурану. Встановлено вплив природи розчинника на перебіг даної реакції: при використанні протонного розчинника переважно утворюються продукти 1,4-приєднання, а у присутності неполярного апротонного – похідні бензофурану, які за даними програми PASS можуть проявляти інгібуючу активність до деяких ендопептидаз.

Похідні бензофурану також було отримано в результаті реакції N-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів з єнамінами, зокрема з 4-(*n*-толуїдино)пент-3-ен-2-оном та етил-3-(феніламіно)бут-2-еноатом, за механізмом реакції Неніцеску. Запропоновано умови проведення синтезу, що дозволяють одержати цільові сполуки з найбільшим виходом.

Об'єктом дослідження даної роботи є також похідні сечовини, які є цікавими білдинг-блоками і досить широко використовуються для синтезу на їх основі нових гетероциклічних сполук, що знаходять широке застосування в якості лікарських препаратів внаслідок активного впливу на біологічні системи. Отримано новий клас хінонімінів – *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни та похідні *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміни, ïχ основі: на *N*-(*N*'-фенілкарбаміл)карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни, 4-(4-гідроксифеніл)-4-(4-гідроксифеніл)-1-ацетил(бензоїл, семикарбазиди, тозил)семикарбазиди. N-Карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни з одного боку мають хіноїдне ядро, а з іншого є похідними сечовини, що дозволяє отримувати на їх основі нові гетероциклічні сполуки. Поєднання властивостей хінонімінів і сечовини в одній

сполуці значно розширює синтетичні можливості отримання нових похідних на їх основі.

В результаті дослідження конфігураційних перетворень в розчинах *N*-ариламінокарбоніл- та *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів встановлено, що крім *Z*,*E*-ізомеризації відносно зв'язку C=N хіноїдного ядра, що перебігає за інверсійним механізмом, в розчинах даних сполук також спостерігається загальмоване обертання навколо зв'язку –NH–C(O)–.

На основі нових *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів отримано похідні 1,3-бензоксатіол-2-ону та бензофурану. В результаті дослідження різних умов синтезу запропоновано найбільш прості та ефективні методи їх отримання.

Встановлено, що поєднання в *N*-ариламінокарбоніл(карбамоїл)-1,4-бензохінонмоноімінах властивостей хінонімінів та сечовини приводить до розширення їх реакційної здатності, що найбільш яскраво можна дослідити на прикладі реакцій зі спиртами. Для цих сполук характерно не тільки приєднання спиртів за схемою 1,2-приєднання, але й подальша циклізація, яка характерна для похідних сечовини, і яка можлива за наявності сильного донорного замісника R у фрагменті R–NH–C(O)– вихідного хіноніміну.

Проведене дослідження дозволить в подальшому отримувати нові сполуки із завчасно відомими властивостями. В подальших дослідження на основі отриманих даних можливо буде вести біоскринінг синтезованих сполук у межах визначених напрямків, що значно спрощує цю процедуру.

Ключові слова: 1,4-бензохінонмоноімін, 1,3-бензоксатіол-2-он, 2,3-диметил-1,3-бутадієн, 4-аміноантипірин, тіосечовина, калій тіоціанат, ацетилацетон, етиловий естер бензоїлоцтової кислоти, єнамін, семикарбазид, циклізація у спирті.

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

 Коновалова С. А. Активированная стерически напряженная связь C=N в N-замещенных *n*-хинонмоно- и дииминах. XV\*. Синтез, структура, реакция со спиртами N-карбамоил производных 1,4-бензохинонмоноиминов /
 С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, М. В. Полищук, Е. Н. Лысенко, В. Н. Баумер,
 И. В. Омельченко, С. А. Гончарова // Журнал органической химии. – 2015. – T. 51. – Вып. 12. – С. 1772–1777.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.

2. Коновалова С. А. Взаимодействие *N*-хлор-1,4-бензохинонмоноиминов с тиолами / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, А. А. Санталова, Е. Н. Лысенко, К. С. Бурмистров // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – Вып. 9. – С. 1300–1308.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.

3. Коновалова С. А. Взаимодействие *N*-карбамоил-1,4-бензохинонмоноиминов с роданидом калия и тиомочевиной / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, М. В. Полищук, Е. Н. Лысенко // Вопросы химии и химической технологии. – 2016. – Т. 1. – Вып. 105. – С. 14–19.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.

4. Коновалова С.А. Взаимодействие *N*-арилсульфонилпроизводных 1,4-бензохинонмоноимина с ацетилацетоном / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко,

Е. Н. Лысенко, В. В. Дьяконенко, С. В. Шишкина // Журнал органической химии.
– 2016. – Т. 52. – Вып. 4. – С. 529–536.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.

5. Коновалова С. О. Синтез похідних *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів / С. О. Коновалова, А. П. Авдєєнко, О. М. Лисенко // Вісник Чернівецького національного університету. – 2016. – Вип. 781. – С. 42–46.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.

6. Коновалова С. А. Синтез галогенсодержащих производных *N*-ариламинокарбонил-1,4-бензохинонмоноиминов / С. А. Коновалова,
А. П. Авдеенко, Е. Н. Лысенко // Вісник Одеського національного університету.
Серія: Хімія. – 2017. – Т. 22. – Вип. 1. – № 61. – С. 103–118.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.

7. Коновалова С. А. Циклоприсоединение к производным 1,4-бензохинонмоноимина / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, Е. Н. Лысенко // Вісник Харківського національного університету. Серія : Хімія. – 2017. – Вип. 28. № 51. – С. 64–72.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.

8. Коновалова С. А. Синтез галогенсодержащих производных *N*-карбамоил-1,4-бензохинонмоноиминов / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, Е. Н. Лысенко // Вопросы химии и хим. технологии. – 2017. – № 4. – С. 21–27.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.

9. Коновалова С. О. Синтез похідних піразолу / С. О. Коновалова,
А. П. Авдєєнко, О. М. Лисенко // Вісник Львівського національного університету.
Серія хімічна. – 2017. – Вип. 58. – Ч. 2. – С. 286–291.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.

10. Коновалова С. А. Взаимодействие *N*-арилсульфонилпроизводных 1,4-бензохинонмоноимина с этиловым эфиром бензоилуксусной кислоты / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, Е. Н. Лысенко, М. Д. Обушак // Вопросы химии и хим. технологии. – 2017. – Т. 3. – Вып. 112. – С. 14–18.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.

 Коновалова С. А. Синтез производных бензофурана на основе *N*-ацил-1,4-бензохинонмоноиминов / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, Е. Н. Лысенко, А. Л. Юсина // Вісник Одеського національного університету. Серія: Хімія. – 2017. – Т. 22. – Вип. 2. – № 62. – С. 42–48.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.

#### Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Коновалова С. А. Синтез производных бензофурана на основе *N*-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, Е. Н. Лысенко [и др.] // Сучасні досягнення фармацевтичної технології. – Харків. – 2014. – С. 153–154. Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

2. Коновалова С. А. Циклоприсоединение к *N*-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминам / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, Е. Н. Лысенко // VII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів. – Харків. – 2015. – С. 222.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

3. Коростиль С. Синтез биологически активных препаратов на основе хиноидных соединений / С. Коростиль, Е. Н. Лысенко, С. А. Гончарова // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини. – Суми. – 2015. – С. 172.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

4. Коновалова С. А. Особенности взаимодействия *N*-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов с ацетилацетоном / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, Е. Н. Лысенко // VII Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених. – Дніпро. – 2015. – С. 43.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

5. Коновалова С. А. Циклоприсоединение к *N*-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминам / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, Е. Н. Лысенко // Всеукраїнська студентська наукова конференція з міжнародною участю. – Дніпро. – 2015. – С. 697–698. Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

6. Лысенко Е. Н. Реакция *N*-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов с этиловым эфиром бензоилуксусной кислоты // Міжнародна міждисциплінарна наукова конференція студентів, аспірантів і молодих вчених. – Дніпро. – 2015. – С. 139–141.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

7. Лысенко Е. Н. Взаимодействие *N*-[арилсульфонилимино(метил)метил]-1,4-бензохинонмоноиминов с тиомочевиной / Е. Н. Лысенко, С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко // IX Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених. – Вінниця. – 2016. – С. 114.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

 Коновалова С. А. Взаимодействие 1,4-бензохинонмоноиминов с енаминами / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, Е. Н. Лысенко // VIII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів. – Харків. – 2016. – С. 110–111.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

9. Лысенко Е. Н. Синтез производных 2-оксонафто-1,3-оксатиола / Е. Н. Лысенко, С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко // XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. – Харків. – 2016. – С. 16.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

10. Лысенко Е. Н. Реакция *N*-ацил-1,4-бензохинонмоноиминов с ацетилацетоном / Е. Н. Лысенко, С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко // II Всеукраїнська наукова конференція (з міжнародною участю) студентів вищих навчальних закладів I-IV рівнів акредитації. – Дніпро. – 2016. – С. 122–123.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

11. Лысенко Е. Н. Взаимодействие *N*-(4-гидроксифенил)семикарбазидов с ацил- и арилсульфонил хлоридами / Е. Н. Лысенко, С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко // XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії. – Дніпро. – 2016. – С. 44.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

12. Авдєєнко А. П. Синтез похідних піразолу на основі 4-аміноантипірину /
А. П. Авдєєнко, С. О. Коновалова, О. М. Лисенко // XXIV Українська конференція з органічної хімії. – Полтава. – 2016. – С. 130.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

13. Авдєєнко А. П. Синтез нових похідних *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів / А. П. Авдєєнко, С. О. Коновалова, О. М. Лисенко // XXIV Українська конференція з органічної хімії. – Полтава. – 2016. – С. 134.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів. 14. Лисенко О. М. Взаємодія *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів з роданідом калію та тіосечовиною / О. М. Лисенко, С. О. Коновалова, А. П. Авдєєнко // X Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю. – Вінниця. – 2017. – С. 129.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

15. Лысенко Е. Н. Реакция *N*-фениламинокарбонил-1,4-бензохинонмоноиминов с этиловым эфиром бензоилуксусной кислоты / Е. Н. Лысенко, С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко [и др.] // Х Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю. – Вінниця. – 2017. – С. 130.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

16. Лисенко О. М. Синтез похідних бензофурану / О. М. Лисенко,
С. О. Коновалова, А. П. Авдєєнко // VI Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція. – Херсон. – 2017. – С. 24–26.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

17. Лисенко О. М. Синтез *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів /
О. М. Лисенко, С. О. Коновалова, А. П. Авдєєнко // ІІ Всеукраїнська наукова конференція. – Житомир. – 2018. – С. 284–285.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

18. Лисенко О. М. Синтез та біологічна активність похідних 1,3-бензоксатіол-2-ону // О. М. Лисенко, С. О. Коновалова, А. П. Авдєєнко //

X Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів. – Харків. – 2018. – С. 112–113.

#### Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

1. Коновалова С. А. Синтез и метилирование метил(4метоксифенил)карбамата / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, Е. Н. Лысенко // VI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів. – Харків. – 2014. – С. 193.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

#### Запатентовані технічні рішення

1. Патент України на корисну модель UA 119768 U, МПК С07D 497/02, С07В 45/00, G01N 31/22. Спосіб отримання 5-карбамоїламінобенз[1,3]оксатіол-2-онів / А. П. Авдєєнко, С. О. Коновалова, О. М. Лисенко ; Донбаська державна машинобудівна академія (UA). – № 2017 03154 ; заявл. 03.04.2017 ; опубл. 10.10.2017. – Бюл. № 19. – 4 с.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

Патент України на корисну модель UA 119921 U, МПК С07С 50/04, G01N
 З1/22. Спосіб отримання N-антипірил-1,4-бензохінонмоноімінів / А. П. Авдєєнко,
 С. О. Коновалова, О. М. Лисенко ; Донбаська державна машинобудівна академія
 (UA). – № 2017 04951 ; заявл. 22.05.2017 ; опубл. 10.10.2017. – Бюл. № 19. – 4 с.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

3. Патент України на корисну модель UA 119924 U, МПК С07С 229/00. Спосіб отримання N-амінокарбоніл-4-амінофенолів / А. П. Авдєєнко, С. О. Коновалова, О. М. Лисенко ; Донбаська державна машинобудівна академія
 (UA). – № 2017 04968 ; заявл. 22.05.2017 ; опубл. 10.10.2017. – Бюл. № 19. – 2 с.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

4. Патент України на корисну модель UA 119771 U, МПК G01N 31/22. Спосіб отримання N-заміщених 1,4-бензо(нафто)хінонмоноімінів / А. П. Авдєєнко, С. О. Коновалова, О. М. Лисенко ; Донбаська державна машинобудівна академія (UA). – № 2017 03165 ; заявл. 03.04.2017 ; опубл. 10.10.2017. – Бюл. № 19. – 4 с.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

5. Патент України на корисну модель UA 119775 U, МПК G01N 31/22. Спосіб отримання N-заміщених 1,4-бензо(нафто)хінонмоноімінів / А. П. Авдєєнко, С. О. Коновалова, О. М. Лисенко ; Донбаська державна машинобудівна академія (UA). – № 2017 03191 ; заявл. 03.04.2017 ; опубл. 10.10.2017. – Бюл. № 19. – 4 с.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

6. Патент України на корисну модель UA 121913 U, МПК С07С 229/00, G01N 31/22. Спосіб отримання N-арил(алкіл)амінокарбоніл-4-амінофенолів / А. П. Авдєєнко, С. О. Коновалова, О. М. Лисенко ; Донбаська державна машинобудівна академія (UA). – № 2017 04944 ; заявл. 22.05.2017 ; опубл. 26.12.2017. – Бюл. № 24. – 4 с.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів. 7. Патент України на корисну модель UA 121914 U, МПК С07В 41/04, G01N 31/22. Спосіб отримання 3-ацетил-5-арилсульфоніламідо-бензофуранів / А. П. Авдєєнко, С. О. Коновалова, О. М. Лисенко ; Донбаська державна машинобудівна академія (UA). – № 2017 04945 ; заявл. 22.05.2017 ; опубл. 26.12.2017. – Бюл. № 24. – 4 с.

Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів.

#### ABSTRACT

Recently, special attention has been given to the search of new drugs in the world – this is a very long and time-consuming procedure. The first step in this area is to identify the main classes of compounds, among which you need to search of drugs with the necessary properties. There are certain confines of use for each class. Synthesis conditions for the required compounds are also important, as complex synthesis conditions can counteract their significant biological activity. It should be noted that more than 60% of drugs in the world are heterocyclic compounds. Therefore, actual task is finding simple ways to synthesize new poly- and heterocyclic biologically active substances.

It is important to obtain new compounds that are simultaneously representatives of different classes of substances, to synthesize of new heterocyclic products based on them, to pre-define of their biological activity, because it has a significant scientific and social effect. On the one hand, based on the developed methods of their synthesis, it is possible to determine the basic strategies for the synthesis of new biologically active compounds, which will combine the required properties of several classes. On the other hand, the presence of a significant pharmaceutical effect can expect with sufficient simplicity and efficiency of their synthesis preparative methods, which makes obtaining possible drugs much cheaper. Modern specialized software allows to determine quickly enough and with minimal expenses basic directions of new synthesized compounds possible use as medicines and directions of further experimental study of their biological activity. This will significantly reduce the future costs of bioscreening.

The purpose of this work is to synthesize of new poly- and heterocyclic compounds based on *N*-substituted 1,4-benzoquinone monoimines, to find the best methods for their synthesis and to establish the basic regularities of the course of their reaction.

In this work, *N*-arylsulfonyl- and *N*-acyl naphthalene derivatives were obtained in the reaction of 2,3-dimethyl-1,3-butadiene with *N*-arylsulfonyl-, *N*-benzylideneacetyland *N*-phenoxyacetyl derivatives of 1,4-benzoquinone monoimine by the mechanism of the Diels-Alder reaction, which have a wide range of biological activity and can be used as antitumor, wound healing, anti-inflammatory, antimicrobial and antiparasitic drugs. It is established that the direction of the reaction can be regulated by the substituent's replacement at the Nitrogen of the initial 1,4-benzoquinone monoimine: the decrease of the substituent's acceptor action on the double bonds of the quinoid nucleus leads to a redistribution of the electron density on the carbon atoms of the quinoid nucleus and to a change of the diene attachment direction.

Pyrazole derivatives have been synthesized by reacting 4-aminoantipyrine with 2,6-dialkyl derivatives of *N*-chloro-1,4-benzoquinone monoimine and 2,5(2,6)-dialkyl derivatives of 1,4-benzoquinone, which can exhibit a fairly wide range of biological activity. In particular, such compounds may have antimicrobial, antiviral, antitumor, antihistamine action, may be used as antidepressants, insecticides and fungicides. It has been found that the reaction proceeds through the formation of an intermediate quinolide structure by the 1,2-addition scheme followed by elimination, which allows to expand the range of initial compounds that can be used for the synthesis of pyrazole derivatives.

1,3-Benzoxathiol-2-one derivatives were obtained by the reaction of *N*-[arylsulfonylimino(methyl)methyl]-1,4-benzoquinone monoimines with thiourea, which previously had been obtained only in admixture with other compounds. A simple procedure and a cheap thiourea reagent make it possible to obtain 1,3-benzoxathiol-2- one derivatives that have higher yields and purity than previously proposed synthesis methods.

Benzofuran derivatives were obtained in reaction of *N*-arylsulfonyl-1,4benzoquinone monoimines with CH-acids, in particular acetylacetone and ethyl ester of benzoyl acetic acid by the Michael reaction mechanism. The influence of the solvent's nature on the course of this reaction has been established: the use of a protic solvent predominantly leads to the formation of the 1,4-addition products, and in the presence of a non-polar aprotic solvent – benzofuran derivatives, which may exhibit inhibitory activity to some endopeptidases according to the PASS program.

Benzofuran derivatives have also been obtained by the reaction of *N*-acyl-1,4benzoquinone monoimines with enamines, in particular 4-(*p*-toluidino)pent-3-en-2-one and ethyl 3-(phenylamino)but-2-enoate, by the mechanism of the Nenitescu reaction. Synthesis conditions are proposed that allows to obtain the target compounds with the highest yield.

The subject of this study is also urea derivatives, which are interesting building blocks and are widely used for the synthesis of novel heterocyclic compounds that are applied as drugs due to their active influence on biological systems. New class of quinone imines – N-carbamoyl-1,4-benzoquinone monoimines and derivatives of them obtained: *N*-arylaminocarbonyl-1,4-benzoquinone monoimines, N-(N'are 4phenylcarbamyl)carbamoyl-1,4-benzoquinone monoimines, hydroxyphenyl)semicarbazides, 4-(4-hydroxyphenyl)-1-acetyl(benzoyl, tosyl)semicarbazides. N-Carbamoyl-1,4-benzoquinone monoimines, on the one hand, have a quinoid nucleus and, on the other, are urea derivatives, which allows them to be derived from new heterocyclic compounds. The combination of the properties of quinone imines and urea in one compound greatly enhances the synthetic possibilities of obtaining new derivatives based on them.

As a result of the study of conformational transformations in solutions of *N*-arylaminocarbonyl- and *N*-carbamoyl-1,4-benzoquinone monoimines, it was found that in addition to *Z*,*E*-isomerization with respect to the C=N bond of the quinoid nucleus flowing through the inversion mechanism, a slow rotation around the -NH-C(O)- bond is also observed in the solutions of these compounds.

Derivatives of 1,3-benzoxathiol-2-one and benzofuran were obtained on the base of new *N*-carbamoyl-1,4-benzoquinone monoimines. As a result of the study of different synthesis conditions, the simplest and most effective methods for their preparation are proposed.

It is established that the combination of quinonimine's and urea's properties in the *N*-arylaminocarbonyl(carbamoyl)-1,4-benzoquinone monoimine leads to the expansion of their reactivity, which can be most clearly studied by the example of reaction with alcohols. These compounds are characterized not only by the attachment of alcohols under the 1,2-addition scheme, but also further cyclization, which is characteristic of urea derivatives, and which is possible in the presence of a strong donor substituent R in the R–NH–C(O) moiety of the initial quinone imine.

The study will allow us to further obtain new compounds with known properties. In successive studies, based on the data obtained, it will be possible to bioscreen of the synthesized compounds within the defined directions, which greatly simplifies this procedure.

**Keywords:** 1,4-benzoquinone monoimine, 1,3-benzoxathiol-2-one, 2,3-dimethyl-1,3-butadiene, 4-aminoantipyrine, thiourea, potassium thiocyanate, acetylacetone, ethyl ester of benzoylacetic acid, enamine, semicarbazide, cyclization in alcohol.

## **3MICT**

ВСТУП
РОЗДІЛ 1
СИНТЕЗ І СТРУКТУРА ПОЛІ- ТА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА
ОСНОВІ N-ЗАМІЩЕНИХ 1,4-БЕНЗОХІНОНМОНОІМІНІВ
(ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)
1.1 Синтез поліциклічних похідних на основі <i>N</i> -заміщених 1,4-
бензохінонмоноімінів
1.2 Синтез гетероциклічних похідних N-заміщених 1,4-
бензохінонмоноімінів
1.2.1 Реакції сполучення з гетероциклічними сполуками із двома
гетероатомами
1.2.2 Реакції з калій тіоціанатом та тіосечовиною
1.2.3 Реакції з СН-кислотами та єнамінами 39
1.3 Синтез та реакційна здатність <i>N</i> -алкіл(арил)амінокарбоніл-1,4-
бензохінонмоноімінів
1.3.1 Синтез та структура <i>N</i> -алкіл(арил)амінокарбоніл-1,4-
бензохінонмоноімінів
1.3.2 Реакції <i>N</i> -алкіл(арил)амінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів
із нуклеофілами
РОЗДІЛ 2
СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНІ ТА СТРУКТУРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
ПОЛІЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ НА ОСНОВІ <i>N</i> -ЗАМІЩЕНИХ 1,4-
БЕНЗОХІНОНМОНОІМІНІВ
РОЗДІЛ З
СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНІ ТА СТРУКТУРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ НА ОСНОВІ <i>N</i> -ЗАМІЩЕНИХ 1,4-
БЕНЗОХІНОНМОНОІМІНІВ75

3.1 Похідні на основі <i>N</i> -заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, 1,4-
бензохінону та 4-аміноантипірину75
3.2 Похідні на основі реакції N-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-
бензохінонмоноімінів з тіосечовиною78
3.3 Похідні на основі реакції <i>N</i> -заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів з
СН-кислотами та єнамінами 80
РОЗДІЛ 4
СИНТЕЗ ТА РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ <i>N</i> -КАРБАМОЇЛ-1,4-
БЕНЗОХІНОНМОНОІМІНІВ І ПОХІДНИХ НА ЇХ ОСНОВІ
4.1 Синтез та спектральні дослідження <i>N</i> -карбамоїл-1,4-
бензохінонмоноімінів та їх похідних
4.2 <i>Z,E</i> -ізомеризація у похідних <i>N</i> -карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміну 102
4.3 Реакційна здатність <i>N</i> -карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів та їх
похідних
4.3.1 Реакції <i>N</i> -карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів з калій
тіоціанатом та тіосечовиною116
4.3.2 Реакції <i>N</i> -ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з
єнамінами120
4.3.3 Реакції <i>N</i> -карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів зі спиртами 122
РОЗДІЛ 5
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА 126
5.1 Експериментальна частина до розділу 2 126
5.2 Експериментальна частина до розділу 3 127
5.3 Експериментальна частина до розділу 4 131
ВИСНОВКИ136
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 138
ДОДАТКИ

#### ВСТУП

**Обгрунтування вибору теми дослідження.** Останнім часом особливу увагу у світі приділяють пошуку нових лікарських препаратів – це дуже довготривала і трудомістка процедура. Першим етапом цього напряму є визначення основних класів сполук, серед яких потрібно вести пошук ліків з необхідними властивостями. Для кожного класу існують певні межі використання. Важливе значення мають також умови синтезу необхідних сполук, оскільки складні умови синтезу можуть знівелювати їх значну біологічну активність. Слід зазначити, що серед лікарських препаратів, які найбільше використовуються у світі, понад 60% складають гетероциклічні сполуки. Тому пошук простих шляхів синтезу нових полі- та гетероциклічних біологічно активних речовин є актуальним завданням.

Хіноніміни мають високу реакційну здатність та широкі синтетичні можливості, що обумовлює постійний інтерес вчених до цього класу сполук. Хіноніміни та їх похідні широко використовуються у різних галузях виробництва – у виробництві фарб [1–6], у кольоровій фотографії [7], у хімічних джерелах струму [8], як вулканізуючі агенти гуми [9, 10], інгібітори корозії [11], високочутливі аналітичні реагенти [12–14], провідники для молекулярних комп'ютерів [15], сильні дегідруючі агенти вибіркової дії [16, 17].

Але найбільш перспективними є дослідження, присвячені синтезу нових біологічно активних сполук на їх основі. Похідні на основі хінонімінів використовуються як гербіцидні, фунгіцидні та фармакологічні препарати [18–21], деякі з них виявляють протипухлинну активність [22, 23], а також використовуються як біохімічні та хімічні сенсори [24]. Похідні хінонімінів знайдені в об'єктах морського походження (губки, водорості) [22, 25, 26]. Похідні нафтохінону використовуються як протипухлинні [27], ранозагоюючі [28], протизапальні, антимікробні та протипаразитарні препарати [29].

На основі хінонімінів можна отримати різні біологічно активні гетероциклічні сполуки – похідні бензофурану, 1,3-бензоксатіол-2-ону та

піразолу. Серед похідних бензофурану виявлені сполуки, що мають гіпотензивну, антиангінальну [30] та антиаритмічну [30, 31] активності, чинять анальгетичну, спазмолітичну [32], місцевоанестезуючу [32, 33], антиалергічну [34], протимікробну [35] дію, а також препарати, що впливають на центральну нервову Заміщені 1,3-бензоксатіол-2-они проявляють протипухлинну систему [36]. [37, 38], протигрибкову [39], противірусну [40], антимікотичну та протизапальну активність [41]. Серед похідних піразолу виявлено сполуки, що мають протимікробні [42], противірусні [43], протипухлинні [44, 45], антигістамінні властивості [46], також досліджена можливість ïχ застосування як антидепресантів [47], інсектицидів та фунгіцидів [48].

Важливим є отримання нових сполук, які одночасно є представниками різних класів речовин, синтез нових гетероциклічних продуктів на їх основі та попереднє визначення їх біологічної активності, тому що це має значний соціальний ефект. Раніше синтезовані *N*-ариламінокарбонілнауковий i 1,4-бензохінонмоноіміни [49], які з одного боку містять хіноїдне ядро, а з іншого  $\epsilon$ похідними сечовини. Подальші дослідження в цьому напрямку – синтез нових похідних, які поєднують властивості цих двох класів сполук, встановлення закономірностей перебігу їх реакцій, отримання гетероциклічних сполук на їх основі, є досить перспективними. З одного боку, на основі розроблених методик їх синтезу можна визначити основні стратегії синтезу нових біологічно активних сполук, які будуть поєднувати необхідні властивості декількох класів. З іншого боку, можна очікувати наявність значного фармацевтичного ефекту при достатній простоті та ефективності препаративних методик їх синтезу, що робить отримання можливих препаратів набагато дешевшим.

Таким чином, напрямок досліджень, пов'язаний з пошуком простих та доступних методів синтезу полі- та гетероциклічних похідних на основі *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів та дослідженням їх реакційної здатності, на сьогодні є надзвичайно актуальним.

Сучасне спеціалізоване програмне забезпечення дозволяє досить швидко і з мінімальними витратами визначити основні напрями можливого використання нових синтезованих сполук в якості ліків і напрями подальшого експериментального дослідження їх біологічної активності. Це дозволить значно скоротити майбутні витрати на біоскринінг.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є складовою частиною наукових досліджень наступних держбюджетних тем:

– що фінансуються МОН України: Д-01-2012 «Синтез, спектральні і структурні дослідження та дослідження реакційної здатності *N*-фенілацетил-(*N*-феноксиацетил-, *N*-бензиліденацетил)-1,4-бензохінонімінів і їх аналогів», реєстраційний номер 0112U001243, з 01.01.2014 по 31.12.2014;

Д-06-2015 «Синтез, спектральні і структурні дослідження та дослідження реакційної здатності *N*-алкіл(трифторметил, арил)сульфоніл-1,4бензохінонімінів», реєстраційний номер 0115U003127, з 01.01.2015 по 31.12.2017;

Д-02-2019 «Синтез, структура та реакційна здатність *N*-ацил-1,4бензохінонмоноімінів. Нові біологічно активні сполуки і присадки для технологічних рідин», реєстраційний номер 0119U000243, з 01.01.2019 по теперішній час;

– за планом кафедральних НДР: Дк-10-2010 «*N*-Ароїл(ацетил)- та *N*-арилсульфонілбенз(метил)імідоїл-1,4-бензохіноніміни. Синтез і реакційна здатність», реєстраційний номер 0110U006159, з 01.12.2013 по 30.06.2015;

Дк-04-2015 «Синтез гетероциклічних сполук на основі *N*-заміщених 1,4-хінонімінів», реєстраційний номер 0112U006709, з 01.09.2015 по 30.11.2016.

**Мета дослідження.** Метою даної роботи є пошук оптимальних методів та встановлення основних закономірностей синтезу полі- та гетероциклічних сполук на основі *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів.

Задачі дослідження. Для досягнення поставленої мети необхідно:

• визначити особливості перебігу реакцій [4+2]-циклоприєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну до *N*-арилсульфоніл- та *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів;

• розробити оптимальні методи синтезу похідних піразолу на основі діалкілпохідних *N*-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну, 1,4-бензохінону та 4-аміноантипірину;

• дослідити вплив умов проведення реакцій *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з СН-кислотами та *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів з арилєнамінами на утворення похідних бензофурану;

• розробити методи синтезу та встановити структурні особливості *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів;

розробити методики синтезу *N*-ариламінокарбоніл-,
 *N*-(*N*'-фенілкарбаміл)карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів,
 4-(4-гідроксифеніл) семикарбазидів;

• розробити прості та ефективні методи синтезу похідних 1,3-бензоксатіол-2-ону на основі *N*-карбамоїл- та *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4бензохінонмоноімінів;

• вивчити реакції *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів, які містять замісники в обох *орто*-положеннях до імінного атома Карбону хіноїдного ядра, зі спиртами;

• за допомогою ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектроскопії, квантово-хімічних розрахунків, елементного та рентгеноструктурного аналізу (РСА) довести властивості та будову вперше синтезованих сполук.

**Об'єкти дослідження:** *N*-арилсульфоніл-, *N*-ароїл-, *N*-бензиліденацетил-, *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-, *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни, їх відновлені форми та похідні.

**Предмет дослідження.** Умови та теоретичне обґрунтування реакцій гетероциклізації на основі *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, дослідження

взаємозв'язку між структурними особливостями хінонімінів та напрямком реакцій [4+2]-циклоприєднання.

**Методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети використані наступні методи: органічний синтез, тонкошарова хроматографія, IЧ, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектроскопія, елементний та рентгеноструктурний аналіз, квантово-хімічні розрахунки.

#### Наукова новизна отриманих результатів.

• Встановлено, що напрямок перебігу реакцій [4+2]-циклоприєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну до *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів залежить від замісника біля атома Нітрогену хіноїдного ядра. Для *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів циклоприєднання перебігає під впливом стеричного фактору за вільним подвійним зв'язком хіноїдного ядра, а для *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів — під контролем електронного фактору за заміщеним подвійним зв'язком.

• Доведено, що при синтезі похідних піразолу приєднання 4-аміноантипірину можливе не лише до 2,6-, але й до 2,5-діалкілзаміщених 1,4-бензохінонмоноімінів за механізмом 1,2-приєднання-елімінування.

• Визначено, що для вперше синтезованих у даній роботі *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів та їх похідних процес *Z*,*E*-ізомеризації імінного атома Нітрогену відбувається за інверсійним механізмом. Присутність карбамоїльної групи обумовлює одночасний процес загальмованого обертання навколо зв'язку NH–C(O).

• Виявлено, що при взаємодії *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з СН-кислотами, зокрема з ацетилацетоном та етиловим естером бензоїлоцтової кислоти, утворюються похідні бензофурану. Некаталітичний гідроліз спричиняє розкриття циклу, а каталітичний – відщеплення молекули ацетату від бензофуранового кільця.

• Встановлено, що у результаті взаємодії *N*-ароїл-, *N*-бензиліденацетил-, *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з арилєнамінами на основі ацетилацетону та ацетооцтового естеру утворюються лише похідні бензофурану. Значний електроноакцепторний вплив замісника біля атома Нітрогену хіноніміну на хіноїдне ядро унеможливлює утворення похідних індолу.

• Розроблено новий метод синтезу похідних 1,3-бензоксатіол-2-ону на основі *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів та тіосечовини, які не можливо отримати на основі калій тіоціанату. Виявлено, що отримання похідних 1,3-бензоксатіол-2-ону на основі реакцій *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів з тіосечовиною є більш ефективним, ніж з калій тіоціанатом.

• Встановлено, що у реакціях між *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінами зі стерично напруженим зв'язком C=N та спиртами утворюються термодинамічно стійкі хінолідні структури, що доведено даними PCA.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблені та вдосконалені препаративні методики синтезу дозволяють отримувати з високими виходами полі- та гетероциклічні сполуки, а саме:

N-(6,7-диметил-4-оксо-4а, 5,8,8а-тетрагідронафтален-1(4Н)-іліден) 4-метилбензенсульфонаміди, N-(4а,6,7,8а-тетраметил-4-оксо 4,4а-дигідронафтален-1(8аН)-іліден)ациламіди в результаті реакцій відповідних
 N-арилсульфоніл-, N-ароїл- та N-бензиліденацетил-1,4-бензохінонмоноімінів з
 2,3-диметил-1,3-бутадієном;

• 4-(3,5-діалкіл-4-оксоциклогекса-2,5-дієніліденаміно)-2,3-диметил-1-феніл-1,2-дигідропіразол-3-они при взаємодії N-хлор-1,4-бензохінонмоноімінів та 1,4-бензохінонів з 4-аміноантипірином;

• похідні 1,3-бензоксатіол-2-ону в результаті реакцій *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]- та *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів з тіосечовиною та калій тіоціанатом;

 похідні бензофурану при взаємодії *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з СН-кислотами, а *N*-ароїл- та *N*-бензиліденацетил-1,4-бензохінонмоноімінів з єнамінами. В даній роботі синтезовано приблизно 110 нових сполук.

За допомогою програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) проаналізована потенційна біологічна активність наступних продуктів:

1) похідні піразолу показали високу ефективність анальгетичної (неопіоїдної), протизапальної, судомної дії, а також антагоніста фактору вивільнення кортикотропіну;

2) похідні бензофурану, отримані в реакціях *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з СН-кислотами показали високу ефективність в інгібуванні ферменту глутамілендопептидази, інсулін-руйнівного ферменту, та отрТ-протеази;

3) похідні 1,3-бензоксатіол-2-ону, синтезовані на основі *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів та тіосечовини показали високу активність в інгібуванні білкової фосфатази та при лікуванні неврологічних розладів.

Особистий внесок здобувача полягає в аналізі та систематизації літературних даних за заданою тематикою та увесь комплекс робіт експериментальної частини дослідження, а саме: розроблення методик синтезу полі- та гетероциклічних сполук на основі раніше синтезованих *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів; синтез нових *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів та підбір оптимальних умов синтезу гетероциклічних сполук на їх основі; встановлення будови синтезованих продуктів. Постановка задач, обговорення результатів експериментів та висновки у дисертації зроблені разом із науковим керівником к.х.н. Коноваловою С. О. та проф., зав. каф. хімії та ОП ДДМА, к.х.н. Авдєєнко А. П. Висновки у дисертації базуються на матеріалах, отриманих автором особисто.

Автор висловлює щиру подяку к.х.н. Пироженку В. В. за допомогу у проведенні спектральних досліджень, зокрема, отриманні спектрів ЯМР, та участь в обговоренні результатів (лабораторія спектральних досліджень ІОХ НАНУ, м. Київ); к.х.н. Шишкіній С. В., к.х.н. Паламарчуку Г. В., к.х.н. Баумеру В. Н.,

к.х.н. Дьяконенко В. В., к.х.н. Омельченко І. В. (ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАНУ, м. Харків) за допомогу у проведенні РСА та участь в обговоренні отриманих результатів.

Квантово-хімічні розрахунки виконані спільно з к.х.н. Шишкіною С. В., к.х.н. Паламарчуком Г. В. у відділі ОРСІКХ ДНУ НТК «ІМК» НАНУ та Українсько-американській лабораторії квантової хімії (м. Харків, Україна-Джексон, США).

Спектри потенційної біологічної активності синтезованих сполук отримані за допомогою програми PASS, розробленої у лабораторії структурнофункціонального конструювання ліків IБМХ РАМН.

результатів Основні Апробація дисертації. результати роботи доповідались профільних конференціях різного рівня, на a саме: VI Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразинські Читання – 2014» (м. Харків, 2014 р.); IV Науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (м. Харків, 2014 р.); VII Міжнародній науково-технічній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології» (м. Дніпро, 2015 р.); Міжнародній міждисциплінарній науковій конференції студентів, аспірантів і молодих вчених «Science and Scientists» (м. Дніпро, 2015 р.); Всеукраїнській науковій конференції «Наукова країна» (м. Дніпро, 2015); III Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Суми, 2015); VII Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразинські Читання – 2015» (м. Харків, 2015 р.); ІХ Українській науковій конференцій студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» (м. Вінниця, 2016 р.); XIV Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (м. Дніпро, 2016 р.); II Всеукраїнській науковій конференції «Наукова країна» (м. Дніпро, 2016); XXIV Українській конференції з органічної хімії (м. Полтава, 2016 р.); VIII Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів

«Хімічні Каразинські Читання – 2016» (м. Харків, 2016 р.); XII Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (м. Харків, 2016 р.); Х Українській науковій конференцій студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» (м. Вінниця, 2017 р.); VI Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції «Теорія і практика сучасного природознавства» (м. Херсон, 2017 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 статей у наукових фахових виданнях, зокрема 5 статей у журналах, що індексуються міжнародними наукометричними базами WoS, Scopus, з яких 3 статті у виданнях іноземних держав, 18 тез доповідей на міжнародних та національних наукових конференціях та 7 патентів України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 205 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається з анотації, вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел (201 найменування), містить 48 схем, 24 рисунки та 8 таблиць.

#### **РОЗДІЛ 1**

# СИНТЕЗ І СТРУКТУРА ПОЛІ- ТА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА ОСНОВІ N-ЗАМІЩЕНИХ 1,4-БЕНЗОХІНОНМОНОІМІНІВ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

### 1.1 Синтез поліциклічних похідних на основі *N*-заміщених 1,4бензохінонмоноімінів

Похідні нафтохінону проявляють широкий спектр біологічної активності – використовуються в якості протипухлинних [27], ранозагоюючих [28], протизапальних, антимікробних і протипаразитарних препаратів [29]. Одним зі зручних способів їх синтезу є реакція Дільса-Альдера [50–52].

1,4-Бензохінон як ефективний дієнофіл у реакції Дільса-Альдера досліджений досить добре, але і на сьогодні ця тема не втратила своєї актуальності [52–57]. Так, у роботі [52] вивчено синтез похідних 1,4-нафтохінону на основі 2-метоксигідрохінону та 2,3-диметил-1,3-бутадієну у присутності каталізаторів біологічної природи – ферментів лакказ (оксидаз). У роботах [53–55] досліджений вплив різноманітних хімічних каталізаторів на характер продуктів реакції циклоприєднання: у роботі [53] – вплив кислот Льюїса, у [54] – дію неорганічних солей Ніобію, у [55] – нуклеофільного триетиламіну. У роботі [56] досліджено синтез та процеси ізомеризації різноманітних біаддуктів реакції Дільса-Альдера на основі 1,4-бензохінону. Автори роботи [57] застосували реакцію Дільса-Альдера з метою отримання флюорофорів.

Серед похідних 1,4-бензохінонмоноіміну досліджено лише декілька представників даного класу [58–62]. У результаті взаємодії незаміщеного *N*-фенілсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміну **1.1** з 1,3-бутадієном **1.2a** отримано похідне дигідронафтохінону **1.3** жовтого кольору, яке на думку авторів, піддається швидкому перегрупуванню з утворенням безбарвного 1:1 аддукту ароматичного типу **1.4a** [58, 61]. Окиснення моноаддукту **1.4a** плюмбум (IV) тетраацетатом приводить до утворення похідного нафтохінону **1.5**, який під впливом цинку у середовищі оцтової кислоти може відновлюватись до сполуки **1.4a**. Проведення реакції між хіноніміном **1.1** та бутадієном **1.2a** у гарячому бензені призводило до утворення біаддукту **1.6** [58, 61].

2.3-Диметил-1.3-бутадієн 1.2 та хлоропрен **1.2c** реагували 3 N-фенілсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміном **1.1** з утворенням лише ароматичних моноаддуктів 1.4b-d. Оскільки для продуктів не проводилися спектральні ЯМР <sup>1</sup>Н дослідження, автори припустили, що несиметрична молекула хлоропрену може приєднуватись до хіноїдного ядра з утворенням двох ізомерів -*N*-(4-гідрокси-6-*N*-(4-гідрокси-7-хлоро-5,8-дигідронафтален-1та іл)бензенсульфонамідів 1.4с, d. Структури усіх вище зазначених продуктів було встановлено на основі інфрачервоних спектрів та елементного аналізу [58, 61] (схема 1.1).



**1.2a**, **1.4a**:  $R^1 = R^2 = H$ ; **1.2b**, **1.4b**:  $R^1 = R^2 = Me$ ; **1.2c**, **1.4c**:  $R^1 = Cl$ ,  $R^2 = H$ ; **1.4d**:  $R^1 = H$ ,  $R^2 = Cl$ .

У деяких роботах реакція Дільса-Альдера досліджена на прикладі *N*феніл(толіл)сульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів та циклопентадієну [58, 61, 62]. Окрім того, у роботі [62] проведено теоретичні дослідження умов перебігу реакції Дільса-Альдера між молекулами незаміщеного в хіноїдному ядрі *N*-(4-толілсульфоніл)-1,4-бензохінонмоноіміну та циклопентадієну. На основі 31 квантово-хімічних розрахунків, зокрема енергій ВЗМО циклопентадієну та НВМО вихідних *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, було спрогнозовано можливі напрямки циклоприєднання у реакції Дільса-Альдера.

Згілно літературними Дільса-Альдера 3 даними реакція € [4+2]-циклоприєднанням між ненасиченою сполукою – дієнофілом та 1,3-дієном [63], при цьому дієн приймає пласку *s-цис*-конформацію, в якій обидва подвійні зв'язки знаходяться по один бік від одинарного С-С зв'язку [62-64]. Дієнофілами можуть виступати різноманітні похідні 1,4-бензохінону або 1,4-бензохінонмоноіміну, що містять у хіноїдному ядрі два подвійні С=С зв'язки. Якщо біля одного зі зв'язків C=C є замісники, або обидва C=C зв'язки є моно/дизаміщеними, то постає питання регіоселективності реакції Дільса-Альдера. Приєднання дієнів до похідних 1,4-бензохінону з різними замісниками у хіноїдному ядрі вивчено досить детально [65-68]. Стеричний фактор у деяких випадках не грає визначальну роль. Наприклад, приєднання нафтопохідного дієну до 2-метокси-1,4-бензохінону [66], циклопентадієну до 2-циано-, 2-ацетил-, 2-алкоксикарбоніл-1,4-бензохінонів [68] перебігає за заміщеним подвійним зв'язком С=С незважаючи на стеричні перешкоди. За думкою авторів [65, 67] напрямок реакції циклоприєднання можна регулювати введенням неорганічних галогеновмісних солей (BF<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>), які утворюють координаційні зв'язки з Оксигену С=О хіноїдного циклу, підвищуючи електрофільність атомом подвійного зв'язку хіноїдного ядра, а, відповідно, і ймовірність реакції циклоприєднання.

Якщо у хіноїдному ядрі обидва подвійні зв'язки є монозаміщеними і природа замісників відрізняється, як, наприклад, у молекулі 2-метокси-5-метил-1,4-бензохінону, то циклоприєднання алкілзаміщених дієнів відбувається за монометилзаміщеним подвійним зв'язком [66]. Автори робіт [66, 68] на основі проведених досліджень надали наступний порядок активаційного впливу замісників на подвійні зв'язки хіноїдного ядра у реакції Дільса-Альдера:  $CN > COMe > CO_2Me > CF_3 > H > F > Cl > Me, OAc > NMePh > MeO > SMe.$ 

У випадку похідних 1,4-бензохінонмоноіміну подібні дослідження проводилися тільки на прикладі реакції метилзаміщених *N*-(4-толілсульфоніл)-1,4-бензохінонмоноімінів з циклопентадієном [62]. У результаті отримано продукти приєднання тільки за вільним  $C^5=C^6$  зв'язком, тобто основний вплив здійснював саме стеричний фактор. На відміну від похідних 1,4-бензохінону, у похідних 1,4-бензохінонмоноіміну приєднання дієнів за заміщеним  $C^2=C^3$  зв'язком раніше виявлено не було.

Отже, аналіз літературних даних показав, що серед хіноїдних сполук реакція Дільса-Альдера добре вивчена лише на прикладі 1,4-бензохінонів, а серед 1.4-бензохінонмоноімінів *N*-заміщених досліджено лише *N*-феніл (4-толіл) сульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміни. Слід також зазначити, ЩО В літературі [58, 60, 61] відсутня інформація про дані спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів циклоприєднання 1,3-бутадієну, 2,3-диметил-1,3-бутадієну та хлоропрену до незаміщеного в хіноїдному ядрі *N*-фенілсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміну. У роботі [62] спектри ЯМР <sup>1</sup>Н присутні тільки для продуктів приєднання циклопентадієну до *N*-(4-толілсульфоніл)-1,4-бензохінонмоноімінів.

Слід зазначити, що останнім часом синтезовано *N*-бензиліденацетил-, *N*-феноксиацетил-1,4-бензохінонмоноіміни — похідні *N*-ацетил-1,4-бензохінонмоноіміну, що є метаболітом парацетамолу і чинить гепатотоксичний вплив [69]. Тому дослідження їх реакційної здатності є на сьогодні актуальним завданням.

На основі літературних даних слід очікувати, що заміна замісника біля атома Нітрогену  $ArSO_2$  на XC(O) в молекулі 1,4-бензохінонмоноіміну може призвести до зміни напрямку реакції Дільса-Альдера, що раніше спостерігалося на прикладі реакцій *N*-заміщених 1,4-бензохінонімінів з арилсульфінатами та KCNS [69].

Обмежене коло об'єктів дослідження реакції Дільса-Альдера, а саме *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, на сьогодні не дає можливості вивести закономірності впливу природи замісників біля атома Нітрогену хіноїдного ядра на перебіг даної реакції.

## 1.2 Синтез гетероциклічних похідних N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів

1.2.1 Реакції сполучення з гетероциклічними сполуками із двома гетероатомами

Похідні піразолу проявляють високу біологічну активність. Зокрема встановлено, що ці гетероциклічні сполуки є біологічно активними та чинять протимікробну [42], противірусну [43], протипухлинну [44, 45], антигістамінну [46] дію. Також доведена можливість використання похідних піразолу як антидепресантів [47], інсектицидів та фунгіцидів [48].

Один із відомих напрямків синтезу похідних піразолу є заміна та нарощування функціональних груп на вже отриманий гетероцикл, зокрема, 4-аміноантипірин.

4-Аміноантипірин описаний у роботах [70–77] як чутливий аналітичний реагент для визначення фенолів. В основі методу лежить властивість 4аміноантипірину **1.7** вступати у реакцію конденсації з фенолами **1.8** у присутності окисника з утворенням антипірилхінонімінів **1.9** (схема 1.2). Але продукти реакції не виділялися, а лише фотометричним методом визначалась їх присутність.



Аналіз літературних даних показав, що 1,4-бензохінонмоноіміни можуть вступати у реакцію з амінами за схемами 1,4-приєднання та 1,2-приєднання– елімінування [78, 79]. Для 2,6-дигалогензаміщених 1,4-бензохінонмоноімінів

спостерігається нуклеофільне заміщення атомів галогену [8, 79]. За наявності в *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінах стерично напруженого активованого зв'язку C=N реакція перебігає за схемою 1,2-приєднання з утворенням хінолідної структури [80].

Раніше в результаті реакції *N*-арил(алкіл, трифторметил)сульфоніл-2,6-діалкіл-1,4-бензохінонмоноімінів з 4-аміноантипірином було отримано антипірилхіноніміни. Проте синтез був багатостадійним, довготривалим та дозволяв отримати лише 2,6-діалкілзаміщені похідні [81].

У реакціях між різноманітними гетероциклами **1.10** та *N*-хлор-1,4-бензохінонмоноіміном **1.11** також раніше було отримано гетероциклічні структури **1.12** з потенційною біологічною активністю [82] (схема 1.3).



Bu,  $R^2 = H$ .

На основі наведених літературних даних можна було б очікувати, що при взаємодії 4-аміноантипірину та *N*-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну можливе утворення продуктів конденсації, але дані реакції ще не досліджувались.

#### 1.2.2 Реакції з калій тіоціанатом та тіосечовиною

Тіоціанат-йон SCN<sup>–</sup> – м'який нуклеофіл з двома реакційними центрами, приєднання якого до хіноїдного ядра може відбуватися як атомом Сульфуру, так і атомом Нітрогену. Це дозволяє отримати похідні як 1,3-бензоксатіол-2-ону, так і 1,3-бензоксазол-2-тіону [83].

Напрямок тіоціанування *N*-заміщених 1,4-бензохінонімінів визначається будовою вихідного хіноніміну – для *N*-арилсульфоніл-, *N*-феноксиацетил-, *N*-трифторметилсульфоніл-, *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонімінів, що мають

низьке значення енергії НВМО, на першій стадії реакції відбувається 1,4-приєднання тіоціанат-йону атомом Сульфуру в *орто*-положення до карбонільної групи хіноніміну **1.13** з утворенням тіоціанатів **A**. Далі в результаті циклізації утворюються 2-іміно-1,3-бензоксатіоли **1.14**, подальший гідроліз яких приводить до утворення *N*-заміщених 5-аміно-1,3-бензоксатіол-2-онів **1.15** [69, 84]. Необхідно зазначити, що продукт **1.14** вдалося виділити лише для *N*трифторметилсульфоніл- та *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів [49, 81] (схема 1.4).



 $R=CF_{3}SO_{2}, ArNHC(O), ArSO_{2}, PhOCH_{2}C(O), CH_{3}C(O), ArSO_{2}N=C(Me),$  $PhCH=CHC(O), PhC(O), 4-MeC_{6}H_{4}.$ 

Для *N*-ацетил, *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]- [85] та *N*-бензиліден(феніл)ацетилзаміщених [69] 1,4-бензохінонмоноімінів, що мають проміжне значення енергії НВМО, отримано суміші продуктів, що утворюються за обома схемами. Процес розділення сумішей продуктів був довготривалим, адже потребував декількох перекристалізацій. У деяких випадках ці суміші розділити так і не вдалося.

У випадку N-(n-толіл)-1,4-бензохінонмоноіміну, який має високе значення енергії НВМО, на першому етапі перебігає 1,4-приєднання тіоціанат-йону атомом Нітрогену з утворенням ізотіоціанату **В**, подальша циклізація якого приводить до утворення 5-аміно-1,3-бензоксазол-2-тіону **1.16** [86].

При тіоціануванні 2,6-дизаміщених 1,4-бензохінонмоноімінів спостерігався процес відновлення хінонімінів до відповідних амінофенолів, що свідчить про регіоспецифічну взаємодію тіоціанат-йону з 1,4-бензохінонмоноімінами за схемою 1,4-приєднання [84].
5-Гідрокси-1,3-бензоксатіол-2-они, аналоги продуктів **1.15**, відомі своєю здатністю пригнічувати патогенні грибки [87]. З метою вдосконалення синтезу цих біологічно активних сполук у роботі [88] був розроблений одностадійний синтез на основі тіосечовини та 1,4-бензохінону у присутності мінеральних кислот. Інтермедіатами у подібних реакціях виступають солі похідних ізотіосечовини, які перетворюються в солі 2-аміно-6-гідроксибензотіазолу за кімнатної температури, а в 5-гідрокси-1,3-бензоксатіол-2-они – при нагріванні [89].

Авторами [88] показано, що при взаємодії бензохінону **1.17** з надлишком тіосечовини у присутності водної мінеральної кислоти, в залежності від умов реакції, утворюються різноманітні хлориди 2-(2,5-дигідроксиарил)ізотіосечовин **1.18** і 5-гідрокси-1,3-бензоксатіол-2-они **1.19** (схема 1.5). Реакції тіосечовини з незаміщеними, ди- і тризаміщеними хінонами дають лише один продукт, у той час як із монозаміщеними – цілий комплекс речовин, в залежності від природи замісника [90].



Дослідження показали, що дія на тіосечовину 1-молярним надлишком бензохінону у присутності мінеральної кислоти не приводить до утворення продуктів **1.18** і **1.19** [89]. Замість цього було виділено гетероциклічну сполуку – 2-аміно-6-гідроксибензотіазол **1.20**.

Сполуку **1.20** також отримано в результаті реакції солі ізотіосечовини **1.18** з еквімолярною кількістю бензохінону в середовищі етанолу. Це свідчить про те, що сіль ізотіосечовини виступає проміжним продуктом у цій реакції. Даний інтермедіат приймає участь і в синтезі сполуки **1.19** (схема 1.5).

У роботі [89] висловлено припущення, що реакція між 1,4-бензохіноном та тіосечовиною є окисно-відновною та перебігає через інтермедіати **1.18**, **1.21**, **1.22** з утворенням продукту **1.23** (схема 1.6). Вивчення механізму цієї реакції триває до сьогодні.



Авторами [89, 91] встановлено, що структура продуктів взаємодії хінонів з тіосечовиною безпосередньо залежить від природи та окисно-відновного потенціалу вихідного синтону. Так, для 1,4-нафтохінону із найнижчим ОВП серед розглянутих у роботі [89] хінонів виділено тільки похідні 2-амінобензотіазолу [89], а для 2,5-дихлор-1,4-бензохінону – тільки похідні 1,3-бензоксатіол-2-ону [91].

Для хінонмоноімінів даний тип реакцій досліджений на прикладі взаємодії *N*-феніл(метил, трифторметил)сульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **1.13a**, **c**, **1.24** з тіосечовиною [81]. Згідно з результатами експерименту відбувається відновлення вихідних хінонімінів **1.13a**, **c**, **1.24** до відповідних *N*-заміщених амінофенолів **1.25а–с** (схема 1.7).



X=Me, Ph, CF<sub>3</sub>.

Такі результати можуть бути пов'язані з більш високим ОВП хінонімінів у порівнянні з хінонами [8, 92, 93], що сприяє перебігу окисно-відновного процесу.

Ha сьогодні синтезовано багато класів 1,4-бензохінонмоноімінів 3 різноманітними замісниками біля атома Нітрогену та з різними значеннями ОВП, але їх взаємодії з тіосечовиною не досліджувались. Слід очікувати, що заміна калій тіоціанату на тіосечовину спростить синтез гетероциклічних сполук на основі *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів.

#### 1.2.3 Реакції з СН-кислотами та єнамінами

Похідні бензофурану мають широкий спектр біологічної активності. Серед їх представників виявлені сполуки, що чинять гіпотензивну, антиангінальну [30],

 $\mathbb{R}^1$ X  $-\mathbf{R}^2$ 

антиаритмічну [30, 31], анальгетичну, спазмолітичну [32], місцево анестезуючу [32, 33], антиалергічну [34] та протимікробну [35] дію, а також препарати, що впливають на центральну нервову систему [36].

Похідні бензофурану можуть бути отримані при взаємодії похідних *п*-бензохінону 3 СН-кислотами (ацетилацетоном, етиловим естером бензоїлоцтової кислоти) [94–99]; *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів як з СН-кислотами [58, 100], так і з єнамінами [81, 101–110].

Реакцію 1,4-бензохінону з ацетилацетоном за типом реакції Міхаеля вперше вивчив Іонеску [94, 95]. Однак для синтезованої циклічної сполуки була запропонована хибна структурна формула. Пізніше реакція Міхаеля детально досліджена Смітом і співробітниками [96, 97].

Паркер описав приєднання за Міхаелем для 4,4-диалкокси-2,5-циклогексадієнону 3 використанням органічних основ. таких як NaOMe/MeOH, але дана реакція для неароматичних систем можлива лише в умовах електролізу [98].

При взаємодії активних метиленових сполук, зокрема, естерів ацетооцтової та бензоїлоцтової кислот, ацетилацетону, з похідними *n*-бензохінону в середовищі осушеного діоксану та у присутності метилату натрію незалежно від

співвідношення вихідних сполук, в основному, утворюються похідні бензофурану. Даному факту присвячений ряд публікацій [94–99].

Взаємодія *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **1.13с** з активними метиленовими сполуками, зокрема, з ацетилацетоном, естерами ацетооцтової та бензоїлоцтової кислот, у середовищі діоксану та за каталітичної кількості органічної основи (натрій метилату, триетиламіну) у більшості випадків була багатостадійною.

На першій стадії утворюється продукт 1,4-приєднання **1.26** з високим виходом. Згідно з літературними даними, в інфрачервоному спектрі сполуки **1.26** присутній сигнал в області 3540 см<sup>-1</sup>, що відповідає диацетильній групі в єнольній формі **1.27**. Подальша обробка сполуки типу **1.26** киплячою неорганічною кислотою приводить до утворення циклічного продукту – похідного бензофурану **1.28** (схема 1.8) [58, 100].



Для 2-арил-1,4-бензохінону були підібрані умови одержання похідних бензофурану в одну стадію [99], даних про одностадійний синтез на основі похідних 1,4-бензохіноніміну ми не виявили.

Снаміни, зокрема іміни ацетилацетону та етилові естери 3-арил(алкіл) амінокротонових кислот, є м'якими С-нуклеофілами [111]. Взаємодії *N*-арилсульфоніл-1,4-хінонімінів з імінами ацетилацетону та етиловими естерами 3-ариламінокротонової кислоти присвячено декілька публікацій [81, 101–110].

При взаємодії *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **1.29** з естерами *N*-алкіл(циклоалкіл)-3-амінокротоновою кислотою в органічних розчинниках утворюються продукти 1,4-приєднання – 4-арилсульфоніламіно2-[2-алкіл(циклоалкіл)аміно-1-етоксикарбонілпроп-1-еніл]феноли 1.30, які в концентрованому розчині оцтової кислоти утворюють суміш 4-арилсульфоніламіно-2-[(1-ацетил-1-етоксикарбоніл)метил]-фенолів 1.31 [102–105] та похідних бензофурану 1.32 [81, 102–105] (схема 1.9).



Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; X = H, Cl; R = H, Me, Et,  $\mu$ -Bu,  $\mu$ -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>.

Останні також можуть перетворюватися в похідні бензофурану в більш жорстких умовах – при нагріванні в суміші ацетону з концентрованою хлоридною кислотою або на холоді в середовищі 70%-ної сульфатної кислоти. У середовищі 70%-ної сульфатної кислоти 4-арилсульфоніламіно-2-[2-алкіл(циклоалкіл)аміно-1-етоксикарбонілпроп-1-еніл]феноли **1.30** перетворюються у похідні кумарону **1.33**.

На основі єнамінів та 1,4-бензохінонімінів можна отримати не лише похідні бензофурану. Так, при взаємодії *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів **1.13с** з естерами 3-ариламінокротонової кислоти у дихлоретані [81, 103, 106], ацетоні [103, 107, 108] і хлороформі [109] отримано похідні індолу**1.34** (схема 1.10).



 $R = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-MeOC_6H_4.$ 

41

Утворення різних продуктів у реакції *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з *N*-алкіл(арил)-3-амінокротонатами автор роботи [103] пояснює різною основністю амінів, що утворюють амінокротонати.

Взаємодія *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів **1.29** з іміном ацетилацетону в метанолі [101], ацетоні, етанолі [103] і оцтовій кислоті [108] приводить до утворення бензофурану **1.35**, а в хлороформі та дихлоретані – індолу **1.36** [81, 106, 108] (схема 1.11).



 $Ar = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4; X = H, Cl; R = Ph, 4-MeC_6H_4.$ 

*N*-арилсульфоніл-1,4-нафтохіноніміни **1.37** при взаємодії з *N*-алкіл(арил)-3-амінокротонатами в ацетоні утворюють лише продукти 1,4-приєднання нециклічної будови **1.38**, які в процесі кислотного гідролізу також замикаються у фурановий цикл **1.39** [103, 110] ( схема 1.12).



Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R = H, Me, Et,  $\mu$ -Bu,  $\mu$ -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, Ph.

Таким чином, при взаємодії *N*-арилсульфонілзаміщених хінонімінів з естерами 3-арил(алкіл)амінокротонової кислоти наявність протонів в реакційному середовищі в усіх випадках приводить до утворення похідних бензо(нафто)фурану. У деяких випадках при взаємодії даних хінонімінів з іміном ацетилацетону похідні бензофурану отримані також в апротонних розчинниках. Похідні індолу у реакціях з єнамінами утворювалися тільки в апротонних розчинниках. При цьому в літературі немає систематичного дослідження впливу 42 розчинника, об'єму та акцепторності замісника у сульфогрупі хінонімінів, а також структури єнамінів на напрямок їх взаємодії.

Крім того, раніше встановлено, що при взаємодії 1,4-бензохінону з єнамінами на перебіг даної реакції впливають замісники у хіноїдному ядрі [112-114]. Вплив кількості та положення замісників у хіноїдному ядрі *N*-сульфонілзаміщених 1,4-хінонімінів на напрямок цієї реакції також не досліджувався.

### 1.3 Синтез та реакційна здатність *N*-алкіл(арил)амінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів

1.3.1 Синтез та структура *N*-алкіл(арил)амінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів

*N*-алкіл(арил)амінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміни є структурними аналогами *N*-ацил(ароїл)-1,4-бензохінонмоноімінів, властивості і структурні особливості яких вивчені досить добре [115, 116]. Проте, на відміну від своїх попередників *N*-алкіл(арил)амінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміни є похідними не лише хіноніміну, але й сечовини, що дозволяє цим сполукам проявляти нові властивості. Зокрема, за рахунок додаткової NH-групи вони є досить зручними синтонами у синтезі похідних бензімідазолу [117, 118] – нітрогеновмісних гетероциклів з високою біологічною активністю [119, 120].

*N*-заміщені амінокарбонільні похідні 1,4-бензохінонімінів одержані взаємодією *n*-амінофенолів з відповідними хлорангідридами, сульфохлоридами кислот або ізоціанатами та подальшим окисненням отриманого продукту.

Оскільки *n*-амінофеноли містять дві функціональні групи – NH<sub>2</sub> і OH, то при отриманні *N*-алкіл(арил)амінокарбоніл-4-амінофенолів можна було б очікувати отримання двох продуктів приєднання – за NH<sub>2</sub>- та OH-групою. У літературі є відомості про синтез похідних сечовини на основі *n*-амінофенолів [121], за яким

приєднання перебігає тільки за NH<sub>2</sub>-групою з утворенням *N*-ариламінокарбоніл-4-амінофенолів.

У роботі [49] були проведені дослідження за напрямком синтезу *N*-алкіл(арил)амінокарбоніл-4-амінофенолів **1.42** при взаємодії арил- або алкілізоціанатів **1.40** з різноманітними *n*-амінофенолами **1.41** у середовищі діоксану. Слід зазначити, що ізоціанати є достатньо дорогими та складними у синтезі, що спонукає до пошуку нових більш економічних реагентів.

Подальше окиснення амінофенолів **1.42** приводить до одержання *N*-алкіл(арил)амінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **1.43** (схема 1.13). Подібний *N*-[*N*-(дифеніл)амінокарбоніл]-2,6-диізопропіл-1,4-бензохінонмоноімін, у якого атом Гідрогену групи ArNHC(O) заміщений на феніл, описаний в роботі [8].



X=Ph, 4-Tol, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $\mu$ -Bu, tret-Bu; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>=H, Me, *i*-Pr, Cl.

Як окисники використовували плюмбум (IV) тетраацетат, фенілйодозодіацетат та арґентум (I) оксид, їх підбір проводили з метою отримання максимального виходу продукту реакції і мінімізації трудомісткості процесу виділення отриманих хінонімінів.

Аналіз літературних джерел показав, що *N*,*N*'-дизаміщені похідні сечовини можуть бути одержані при взаємодії:

1) *N*-монозаміщених сечовин з первинними амінами [122, 123];

2) сечовини та її похідних з гідрохлоридами первинних амінів [122, 123];

3) хлорангідридів карбонових кислот з амідами [122, 123];

4) ізоціанатів з первинними амінами та амідами [123, 124, 125].

N-Алкіл(арил)амінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміни1.43єаналогамиN-ароїл-1,4-бензохінонмоноімінів.Встановлено,щоN-ароїл-

1,4-бензохінонмоноіміни мають найнижче значення бар'єру Z, Е-ізомеризації щодо зв'язку C=N серед відомих *n*-хінонмоноімінів [116]. У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н Ї*N*-ароїл-2,6-диметил-1,4-бензохінонмоноімінів атоми Гідрогену хіноїдного ядра вже за кімнатної температури проявляються у вигляді одного розширеного Характерною особливістю *N*-амінокарбонілпохідних синглету [126]. *п*-хінонімінів, роботі [49], наявність синтезованих y € y спектрах *N*-ариламінокарбоніл-2,6-диметил-1,4-бензохінонмоноімінів **1.43** сигналів атомів Гідрогену Н<sup>3</sup> та Н<sup>5</sup> хіноїдного ядра у вигляді двох далеко віддалених один від одного досить вузьких синглетів. На підставі вищезазначеного було припущено, *N*-алкіл(арил)амінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміни 1.43 мають шо вище значення бар'єру Z, E-ізомеризації щодо зв'язку C=N, ніж відповідні ароїлпохідні, яке у попередніх роботах визначено не було.

3 метою додаткового підтвердження будови *N*-алкіл(арил)амінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів 1.43 та виявлення їх структурних особливостей у роботі [49] виконано рентгеноструктурний аналіз *N*-феніламінокарбоніл-3,5-диметил-Як i 1,4-бензохінонмоноіміну. передбачалося, *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміни мають відмінності у будові вузла Ar-NH-C(O)-N= у порівнянні з ароїлпохідними. Кут між зв'язком С=О та площиною хіноїдного ядра складає 63,3 град; це значно менше, ніж для ароїлпохідних, що приводить до значно меншої взаємодії n<sub>оN</sub>-- $\pi^*_{C=O}$ . Слід також зазначити, що для *N*-ароїл-1,4-бензохінонмоноімінів характерне спряження між л-орбіталлю зв'язку С=О та π-системою арильного ядра, завдяки чому зв'язок С=О завжди розташований у *N*-ариламінокарбонілплощині арильного фрагменту. Для 1,4-бензохінонмоноімінів подібне спряження вже стає неможливим внаслідок наявності групи NH між групою С=О та арильним фрагментом.

Отже, на сьогодні актуальним залишається розширення класу *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, що містять біля атома Нітрогену хіноїдного ядра замісник C(O)–NH–X.

45

1.3.2 Реакції *N*-алкіл(арил)амінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів із нуклеофілами

Характерною особливістю різноманітних *N*-заміщених 3,5-диметил-1,4-бензохінонмоноімінів **1.44**, що містять активований стерично напружений зв'язок C=N, є легкий перебіг 1,2-приєднання з утворенням продуктів хінолідної структури **1.45** (схема 1.14) [19, 80, 127–132].



X=ArSO<sub>2</sub>, ArSO<sub>2</sub>NC(Me), ArSO<sub>2</sub>N=C(Ph), Ac; Alk=Me, Et, Pr, *i*-Pr.

Внаслідок просторового впливу замісників у положеннях 3 і 5 хіноїдного ядра 3,5-дизаміщені 1,4-бензохінонмоноіміни мають завищене значення валентного кута C=N–X, що приводить до активації зв'язку C=N [132–135], і приєднання нуклеофілу перебігає за схемою 1,2-приєднання. Природа замісника біля атома Нітрогену *N*-заміщеного *пара*-хіноніміну [ArSO<sub>2</sub>, ArSO<sub>2</sub>N=C(Me), ArSO<sub>2</sub>N=C(Ph), MeCO] та природа замісників у положеннях 3 і 5 хіноїдного ядра (Me, Cl) не впливають на активність зв'язку C=N у реакції зі спиртами [133, 134]. Визначальне значення відіграють просторове розташування замісника біля атома Нітрогену та об'єм групи AlkO, які істотно впливають на швидкість та можливість перебігу цієї реакції [133, 134].

Раніше було висловлене припущення, що активований стерично напружений зв'язок C=N хінонімінів проявляється при значеннях валентного кута C=N–X, вищих за 130 град [134]. У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н 3,5-диметил(3,5-дихлор)-1,4-бензохінонімінів, для яких характерні реакції 1,2-приєднання, сигнали протонів H<sup>2,6</sup> проявляються у вигляді одного синглету. Це обумовлено великою швидкістю інверсії навколо зв'язку C=N у шкалі часу ЯМР <sup>1</sup>Н, а також може бути показником наявності активованого стерично напруженого зв'язку C=N [132, 133, 135].

Згідно з даними РСА 3,5-диметил-*N*-феніламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімін має кут C=N–C 126,26 град [49], що значно менше передбачуваної межі для прояву активованого стерично напруженого зв'язку C=N. Цей кут ближче до значень кутів C=N–X (приблизно 126 град) багатьох *N*-заміщених 1,4-бензохінонімінів, які не мають замісників у положеннях *3* і *5* хіноїдного ядра, а отже не мають активованого стерично напруженого зв'язку C=N [115, 136]. Але у спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н 3,5-диметил-*N*-алкіл(арил)амінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів (на відміну від 2,6-диметилзаміщенних похідних) протони H<sup>2,6</sup> проявляються у вигляді синглету [49], що свідчить про швидкий процес *Z*,*E*-ізомеризації у шкалі часу ЯМР та можливість перебігу реакції 1,2-приєднання зі спиртами.

З метою визначення присутності активованого стерично напруженого зв'язку C=N в *N*-алкіл(арил)амінокарбоніл-3,5-диметил-1,4-бензохінонмоноімінах **1.43** у роботі [137] було досліджено взаємодію хінонімінів **1.43** із замісниками Ме або Cl у положеннях *3* і *5* хіноїдного ядра зі спиртами (схема 1.15).

$$1.43 + AlkOH \rightarrow X - N^{2} \xrightarrow[H]{N^{l}}_{AlkO} \xrightarrow[R]{R^{2}}_{R^{3}} \xrightarrow[R^{4}]{R^{4}} \xrightarrow[O]{N} \xrightarrow[Me]{HN}_{AlkO} \xrightarrow[O]{N} \xrightarrow[Me]{R^{4}} \xrightarrow[AlkOH]{N} \xrightarrow[O]{N} \xrightarrow[Me]{R^{4}} \xrightarrow[AlkOH]{N} \xrightarrow[O]{N} \xrightarrow[Me]{R^{4}} \xrightarrow[AlkOH]{N} \xrightarrow[O]{N} \xrightarrow[Me]{R^{4}} \xrightarrow[AlkOH]{N} \xrightarrow[AlhO]$$

Встановлено, що при взаємодії хінонімінів 1.43 зі спиртами на першій стадії 1,2-приєднання хінолідної будови – 4-алкоксиутворюються продукти **1.46**. 4(ариламінокарбоніл)-3,5-диметил(3,5-дихлор)циклогекса-2,5-дієн-1-они Далі вони легко циклізуються з утворенням 7а-алкокси-3-арил-3а,7-диметил-3а,7а-дигідро-1*H*-бензімідазол-2,5(3*H*,4*H*)-діонів **1.47**. Останні відщеплюють молекулу спирту, остаточно перетворюючись у похідні дигідробензімідазолів *N*-феніламінокарбоніл-3,5-дихлор-**1.48**. Слід зазначити, ЩО для

1,4-бензохінонмоноіміну, як і для алкілпохідних, продукт хінолідної будови **1.46** є кінцевим.

При взаємодії *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **1.43**, у яких вільне хоча б одне вільне *орто*-положення по відношенню до карбонільного атома Карбону хіноїдного ядра, з арилсульфінатами натрію утворюються лише продукти 1,4-приєднання – 4-(ариламінокарбоніл)аміно-2(6)-арилсульфонілфеноли **1.49**, які при окисненні перетворюються у відповідні хіноніміни **1.50** (схема 1.16).



У випадку *N*-ариламінокарбоніл-2,6-діалкіл-1,4-бензохінонмоноімінів більш вигідним є утворення аніон-радикалу із наступним приєднанням радикальної частинки арилсульфінату, що переважно приводить до утворення продуктів 1,6-приєднання **1.51** (схема 1.16) [138].

У результаті реакції *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **1.43**, що мають хоча б одне вільне *орто*-положення по відношенню до карбонільного атома Карбону хіноїдного ядра, з азидом натрію переважно відбувається регіоспецифичне 1,4-приєднання з утворенням 1-(3-азидо-4-гідроксифеніл)-3-арилсечовин **1.52**, що не зазнають внутрішньомолекулярного окисненнявідновлення. З метою додаткового підтвердження будови продуктів реакції сечовини **1.52** було окиснено плюмбум (IV) тетраацетатом в оцтовій кислоті до відповідних 2-азидо-*N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **1.53** (схема 1.17) [139].



Отже, N-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміни одночасно є похідними сечовини та 1,4-бензохінонмоноімінів, що надає їм можливість проявляти у реакціях властивості, характерні для двох класів сполук.

На основі літературного огляду та даних бази Scopus можна зробити висновок, що кількість наукових робіт, присвячених дослідженню хіноїдних сполук невпинно росте (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Кількість наукових робіт, присвячених синтезу, дослідженню властивостей та реакційної здатності хіноїдних сполук згідно даних Scopus за 1998–2018 рр.

Це пов'язано з тим, що *N*-заміщені 1,4-бензохінонмоноіміни є високо реакційними сполуками і можуть бути використані у різноманітних галузях виробництва, зокрема у фармації як синтони для синтезу потенційних біологічно активних гетероциклічних сполук.

Аналіз літературних джерел дає можливість зробити такі висновки:

1. У попередніх роботах реакцію [4+2] циклоприєднання за механізмом Дільса-Альдера було детально досліджено лише для 1,4-бензохінонів, а серед *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів – тільки для *N*-феніл(4-толіл)сульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів. Слід також зазначити, що інформація про дані спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів циклоприєднання різноманітних дієнів до хінонмоноімінів майже відсутня.

2. Сполуки, що поєднують у своїй структурі хінонмоноімін та піразольний цикл, є потенційними біологічно активними речовинами. Раніше вони були отримані при конденсації 4-аміноантипірину і фенолів та на основі *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмонімінів, що є складним і довготривалим синтезом. Синтез на основі 1,4-бензохінонмоноіміну не досліджувався.

3. Синтез і можливість утворення похідних 1,3-бензоксатіол-2-онів та 2-аміно-1,3-бензотіазолів у попередніх роботах були вивчені лише на прикладі *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів та калій тіоціанату, а також на основі 1,4-бензохінонів та тіосечовини. Реакції *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів із тіосечовиною майже не досліджувались.

4. Похідні бензофурану, що є біологічно активними сполуками, раніше були отримані при взаємодії як 1,4-бензохінонів, так і *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з ацетилацетоном, іміном ацетилацетону та етиловими естерами 3-ариламінокротонової кислоти. Дані про реакції *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів з СН-кислотами та єнамінами в літературі відсутні.

5. У попередніх роботах синтезовано *N*-алкіл(арил)амінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміни, які з одного боку є хінонімінами, а з іншого – похідними сечовини. Синтез нових представників даного класу сполук з подвійною реакційною здатністю є досить актуальним.

У зв'язку з цим ми вважаємо за необхідне:

• синтезувати нові представники реакції [4+2]-циклоприєднання на основі *N*-арилсульфоніл-, *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів та 2,3-диметил-1,3-бутадієну, провести спектральні дослідження отриманих циклічних продуктів та пояснити механізм їх утворення;

• синтезувати *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни та похідні на їх основі; встановити механізм *Z*,*E*-ізомеризації, дослідити їх структурні особливості та поведінку у реакціях циклізації на прикладі взаємодії зі спиртами;

• синтезувати біологічно активні гетероциклічні сполуки:

– похілні бензофурану на основі реакції *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів 3 ацетилацетоном та етиловим естером бензоїлоптової іміном кислоти. *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів 3 похідних ацетилацетону *N*-арил-3-амінокротонатами, та а також *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів з іміном ацетилацетону;

похідні 1,3-бензоксатіол-2-ону при взаємодії
 *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]- та *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонімінів з тіосечовиною;

– похідні піразолу на основі *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів та 4-аміноантипірину;

• дослідити вплив розчинників, природи та акцепторних властивостей замісників у структурі вихідних хінонмоноімінів на можливість утворення та будову кінцевих продуктів реакції.

#### **РОЗДІЛ 2**

## СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНІ ТА СТРУКТУРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ НА ОСНОВІ *N*-ЗАМІЩЕНИХ 1,4-БЕНЗОХІНОНМОНОІМІНІВ

Літературний огляд показав, що реакція Дільса-Альдера *N*-заміщених 1,4-бензохінонімінів з дієнами досліджена недостатньо – отримано продукти циклоприєднання 1,3-бутадієну, 2,3-диметил-1,3-бутадієну, хлоропрену та циклопентадієну тільки до *N*-феніл(толіл)сульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів [58, 60–62]; спектри ЯМР <sup>1</sup>Н присутні лише для продуктів приєднання циклопентадієну до *N*-(4-толілсульфоніл)-1,4-бензохінонмоноімінів [62]. Тому нами досліджено реакцію *N*-арилсульфоніл- та *N*-фенокси(бензиліден)ацетил-1,4-бензохінонмоноімінів з 2,3-диметил-1,3-бутадієном.

*N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміни було обрано в якості об'єкту дослідження у зв'язку з відсутністю у літературі спектральних характеристик продуктів їх взаємодії з дієнами, які необхідні для визначення будови і порівняльного аналізу з новими продуктами приєднання. Серед *N*-ацилпохідних *N*-бензиліденацетил-ΜИ віддали перевагу та *N*-феноксиацетил-1,4-бензохінонмоноімінам [69] тому, що ці сполуки є похідними *N*-ацетил-1,4-бензохінонмоноіміну – метаболіту парацетамолу. Відновлені форми цих хінонімінів та продукти їх взаємодії з різними реагентами є потенційними біологічно активними сполуками і серед них можна шукати нові лікарські препарати. Крім того, зміна замісника ArSO<sub>2</sub> біля атома Нітрогену хіноніміну C=N на XC(O) може викликати зміну напрямку реакції, зокрема циклоприєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну до *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, що раніше спостерігалося взаємодії *N*-заміщених 1,4-бензохінонімінів при 3 арилсульфінатами та KCNS [69].

У результаті реакції незаміщених у хіноїдному ядрі бензохінонмоноімінів 2.1, 2.2а з 2,3-диметил-1,3-бутадієном 2.3 за кімнатної температури одержані *N*-(4-гідрокси-6,7-диметил-5,8-дигідронафтален-1-іл)арилсульфонаміди **2.4**, **2.5** (схема 2.1), а за температури 5-10 °C – *N*-(6,7-диметил-4-оксо-4а,5,8,8атетрагідронафтален-1(4H)-іліден)-4-метилбензенсульфонамід **2.6а**. У випадку алкілзаміщених бензохінонмоноімінів **2.2b**, **с** виділені *N*-(6,7-диметил-4-оксо-4а,5,8,8а-тетрагідронафтален-1(4H)-іліден)-4-метилбензенсульфонаміди **2.6b**, **с** (схема 2.1).

Склад та будову продуктів доведено на основі даних елементного аналізу та спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н. У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н сполук **2.4**, **2.5** присутні синглети протонів двох CH<sub>2</sub>-груп в області  $\delta$  2,89–2,97 і 3,00–3,11 м.ч., а також дублети протонів H<sup>2</sup> та H<sup>3</sup> в області  $\delta$  6,53–6,54 і 6,83–6,85 м.ч., відповідно (додатки А.1, Б.1).



 $R^{1}=R^{2}=H(a), R^{1}=H, R^{2}=Me(b), R^{1}=R^{2}=Me(c).$ 

У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н сполук **2.6а–с** зафіксовані дублети дублетів протонів двох СН<sub>2</sub>-груп в області  $\delta$  2,12 і 2,70–2,72 м.ч., розширений синглет протону Н<sup>4a</sup>  $\delta$  3,11–3,15 м.ч., а також мультиплет протону Н<sup>8a</sup> в області  $\delta$  3,23–4,41 м.ч. (додаток Б.1).

Слід зазначити, що у спектрі ЯМР <sup>1</sup>Н продукту **2.6а** присутній подвійний набір сигналів, що свідчить про наявність у розчині даної сполуки *Z*- і *E*-ізомерів у співвідношенні 0,67:0,33. Це обумовлено різним просторовим розташуванням замісника біля атома Нітрогену за рахунок відсутності стеричних перешкод у

положенні 3 для реалізації *Z*,*E*-ізомеризації. Для *E*-ізомеру сполуки **2.6а** характерне значне зміщення хімічного зсуву протону H<sup>3</sup> в слабше поле – 8,04 м.ч. у порівнянні з *Z*-ізомером – 6,75 м.ч. Це обумовлено екрануванням положення 3 *E*-ізомеру об'ємним замісником 4-TolSO<sub>2</sub>.



Раніше подібні ізомери були виявлені при взаємодії *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з 1-метокси-1,3-бутадієном [60]. У сполуках **2.6b**-с у положенні *3* знаходиться метильна група, а отже у спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н даних продуктів присутній тільки *Z*-ізомер.

На основі спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н ми припустили, ЩО при взаємодії *N*-феноксиацетил-1,4-бензохінонмоноіміну 2.7 *N*-бензиліденацетилта 1,4-бензохінонмоноіміну 2.8 з бутадієном 2.3 утворюються N-(4a,6,7,8aтетраметил-4-оксо-4,4а-дигідронафтален-1(8аН)-іліден)ациламіди 2.9, 2.10 2.3 (схема 2.2), тобто приєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну до бензохінонмоноімінів 2.7, 2.8 перебігає за зв'язком С=С, що містить метильні групи, тобто є стерично напруженим, що є нетиповим для даного типу реакцій.



X = PhOCH<sub>2</sub> (2.7, 2.9), X = PhCH=CH (2.8, 2.10)

У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н сполук **2.9**, **2.10** присутні синглети груп  $Me^{4a}$  в області **\delta** 2,01–2,02 м.ч. і  $Me^{8a}$  в області **\delta** 2,14–2,25 м.ч., синглети протонів  $H^5$  та  $H^8$  в 54 області  $\delta$  7,14–8,23 м.ч. і 5,50–5,65 м.ч., відповідно, а також два дублети протонів хіноїдного ядра H<sup>2</sup> та H<sup>3</sup> в області  $\delta$  6,78–6,89 м.ч. і 7,35–7,73 м.ч., відповідно (додаток Б.1).

Для підтвердження будови сполук **2.9**, **2.10** ми спробували отримати їх кристали для проведення рентгеноструктурного аналізу, але нам це не вдалося.

З метою доведення будови синтезованих сполук **2.9**, **2.10** ми використали квантово-хімічні розрахунки, що дають можливість отримати теоретичні спектри та порівняти їх з експериментальними спектрами ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів реакції циклоприєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну **2.3** до хінонмоноімінів **2.7** та **2.8**.

З метою визначення найбільш прийнятного квантово-хімічного методу ми розрахували теоретичні спектри ЯМР <sup>1</sup>Н вихідних сполук та продуктів реакції, будову яких було доведено раніше і для яких є експериментальні спектри ЯМР <sup>1</sup>Н. Для цього на першому етапі було виконано повну оптимізацію основних станів молекул у програмі Gaussian 03 за допомогою методу DFT із застосуванням функціоналу B3LYP [140]. Розрахунки теоретичних спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н проводили за методами DFT B3LYP та mpw1pw [базисний набір функцій 6-31+G(d)]. До отриманих даних, експериментальних і теоретичних, ми застосували регресійний аналіз з метою визначення рівняння лінійної регресії  $\delta_{ekcn} = A \cdot \delta_{Teop} + B$ , що пов'язує їх між собою. Близькість значень хімічних зсувів атомів Гідрогену в теоретичних експериментальних спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н можна оцінити за допомогою та множинного коефіцієнта кореляції R, а також коефіцієнтів кореляції А та В (значення найбільш близькі, коли А→1, В→0). Ми також розрахували середні різниць між експериментально значення отриманими та теоретично розрахованими (відкоректованими за рівнянням лінійної регресії) хімічними зсувами атомів Гідрогену у спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н.

На першому етапі ми виконали оптимізацію основних станів молекул та розрахували теоретичні спектри ЯМР <sup>1</sup>Н для вихідних сполук **2.2с**, **2.8** та їх відновлених форм **2.11**, **2.12**:

1) 2,3-диметил-*N*-(4-толілсульфоніл)-1,4-бензохінонмоноіміну **2.2с** (рис. 2.1);

55

- 2) 2,3-диметил-*N*-бензиліденацетил-1,4-бензохінонмоноіміну 2.8 (рис. 2.2);
- 3) 2,3-диметил-*N*-(4-толілсульфоніл)-4-амінофенолу 2.11 (рис. 2.3);
- 4) 2,3-диметил-*N*-бензиліденацетил-4-амінофенолу 2.12 (рис. 2.4).

В результаті порівняння експериментально одержаних та теоретично розрахованих спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н (табл. 2.2, 2.3) значення параметрів рівняння лінійної регресії R, A, B та середні відхилення хімічних зсувів  $\Delta \delta_{cep}$  складають:

- 1) для 2,3-диметил-*N*-(4-толілсульфоніл)-1,4-бензохінонмоноіміну 2.2с
- за методом B3LYP: R=0,99; A=1,02; B=0,15; Δδ<sub>сер</sub>=0,16;
- − за методом mpw1pw: R=0,99; А=1,00; В=0,13; Δδ<sub>сер</sub>=0,16;
  - 2) для 2,3-диметил-*N*-бензиліденацетил-1,4-бензохінонмоноіміну 2.8
- за методом B3LYP: R=0,99; A=0,95; B=0,35; Δδ<sub>сер</sub>=0,09;
- за методом mpw1pw: R=0,99; A=0,93; B=0,31; Δδ<sub>сер</sub>=0,11;
- 3) для 2,3-диметил-*N*-(4-толілсульфоніл)-4-амінофенолу 2.11
- за методом B3LYP:  $\Delta \delta = R=0,99$ ; A=1,08; B=-0,20;  $\Delta \delta_{cep}=0,16$ ;
- за методом mpw1pw: R=0,99; A=1,06; B=-0,26;  $\Delta \delta_{cep}$ =0,15;
- 4) для 2,3-диметил-*N*-бензиліденацетил-4-амінофенолу 2.12
  за методом B3LYP: R=0,97; A=0,94; B=0,32; Δδ<sub>сер</sub>=0,47;
- за методом mpw1pw: R=0,97; A=0,92; B=0,26; Δδ<sub>сер</sub>=0,44.



Рисунок 2.1 – Структура 2,3-диметил-*N*-(4-толілсульфоніл)-1,4-бензохінонмоноіміну **2.2с** після оптимізації за методом B3LYP



Рисунок 2.2 – Структура 2,3-диметил-*N*-бензиліденацетил-1,4-бензохінонмоноіміну **2.8** після оптимізації за методом B3LYP



Рисунок 2.3 – Структура 2,3-диметил-*N*-(4-толілсульфоніл)-4-амінофенолу **2.11** після оптимізації за методом B3LYP



Рисунок 2.4 – Структура 2,3-диметил-*N*-бензиліденацетил-4-амінофенолу **2.12** після оптимізації за методом B3LYP

Значення експериментальних та теоретичних хімічних зсувів протонів у спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н і параметрів рівняння лінійної регресії δ<sub>експ</sub>=A·δ<sub>теор</sub>+B для вихідних *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів (2.2с, 2.8)



	Атом	Експер.	Метод						
N⁰			b3lyp			mpw1pw			
			Teon	Teop.	Δδ	Teon	Teop.	٨δ	
			reop.	корект.		reop.	корект.		
	Me <sup>2</sup>	2,0380 c	1,8304	2,0263	0,0117	1,9023	2,0281	0,0099	
	Me <sup>3</sup>	2,0530 c	1,7075	1,9004	0,1526	1,7811	1,9069	0,1461	
$^{0}$	$\underline{Me}C_6H_4$	2,4680 c	2,4613	2,6726	0,2046	2,5278	2,6539	0,1859	
$\mathbf{I}_4\mathbf{S}$	$\mathrm{H}^{6}$	6,6240 д	6,2177	6,5206	0,1034	6,4227	6,5502	0,0738	
C <sub>6</sub> F	$\mathrm{H}^{5}$	8,1500 д	7,5805	7,9167	0,2333	7,7724	7,9005	0,2495	
Me 2.	$H^{3',5'}$	7,3725 д.д	7,4108	7,7428	0,3703	7,6032	7,7312	0,3587	
4	$H^{2',6'}$	7,9025 д.д	7,4938	7,8278	0,0747	7,7085	7,8365	0,0660	
×	R		0,9973			0,9974			
	Α		1,0244			1,0004			
	В		0,1512			0,1251			
	Me <sup>2</sup>	2,0727 с	1,8712	2,1374	0,0647	1,9502	2,1324	0,0597	
	Me <sup>3</sup>	2,2252 c	1,9727	2,2340	0,0088	2,0694	2,2432	0,0181	
Õ	$\mathrm{H}^{6}$	6,4992 д	6,1748	6,2338	0,2654	6,3807	6,2538	0,2454	
IC	$H^5$	6,8660 д	6,8037	6,8324	0,0336	6,9669	6,7991	0,0669	
⊑ <b>∞</b>	<u>CH</u> =CH	6,6518 д	6,6498	6,6859	0,0341	6,8306	6,6723	0,0205	
CH⊒	CH= <u>CH</u>	7,4981 д	7,7574	7,7402	0,2421	8,0127	7,7719	0,2738	
X=PhC	$C_6H_5$	7,4689 м	7,4192	7,4183	0,0506	7,6225	7,4089	0,0600	
	R		0,9980			0,9979			
	Α		0,9519			0,9302			
	В		0,3563			0,3183			

Таким чином, при порівнянні двох вище зазначених методів на прикладі молекул вихідних 1,4-хінонмоноімінів **2.2с**, **2.8** та їх відновлених форм **2.11**, **2.12** можна зробити висновок, що різниця між експериментально одержаними та теоретичними спектрами ЯМР <sup>1</sup>Н, розрахованими за методом DFT mpw1pw, значно менша, ніж у випадку методу DFT B3LYP – у теоретичних спектрах відхилення значень хімічних зсувів протонів менші, ніж у експериментальних.

Значення експериментальних та теоретичних хімічних зсувів протонів у спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н і параметрів рівняння лінійної регресії δ<sub>експ</sub>=A·δ<sub>теор</sub>+B для вихідних *N*-заміщених 4-амінофенолів (2.11, 2.12)



	Атом	Експер.	Метод						
№			b3lyp			mpw1pw			
			Teon	Teop.	٨٥	Teen	Teop.	48	
			reop.	корект.	$\Delta 0$	Teop.	корект.	Δ0	
	Me <sup>2</sup>	1,9980 c	2,0527	2,0181	0,0201	2,1559	2,0276	0,0296	
	Me <sup>3</sup>	2,0730 c	2,3229	2,3103	0,2373	2,4166	2,3042	0,2312	
02	$H^5$	6,5685 д	5,9280	6,2092	0,3593	6,0952	6,2083	0,3602	
$H_4S$	$H^{6}$	6,6260 д	6,2871	6,5976	0,0284	6,4794	6,6161	0,0099	
[]: C <sub>6</sub> I	$\underline{Me}C_6H_4$	2,3940 c	2,2543	2,2361	0,1579	2,3459	2,2292	0,1648	
<b>2.</b> ] Me	$H^{3',5'}$	7,3150 д.д	7,1965	7,5811	0,2661	7,3909	7,5835	0,2685	
-4-N	$H^{2',6'}$	7,5410 д.д	7,1787	7,5619	0,0209	7,3549	7,5453	0,0043	
$\mathbf{X}_{=}$	R		0,9966			0,9966			
	Α		1,0815		0,1557	1,0613		0,1527	
	В		-0,2019			-0,2605			
	Me <sup>3</sup>	2,064 c	2,0553	2,2439	0,1799	2,1512	2,2382	0,1742	
	Me <sup>3</sup>	2,083 c	2,1506	2,3332	0,2502	2,2194	2,3010	0,2180	
0	$\mathrm{H}^{6}$	6,6495 д	6,4149	6,3319	0,3176	6,6083	6,3431	0,3064	
HC	$H^5$	6,9835 д	8,3989	8,1922	1,2087	8,5506	8,1320	1,1485	
<b>1</b> <b>1</b> <b>1</b> <b>1</b> <b>1</b>	<u>CH</u> =CH	6,8885 розш.с	6,33	6,2522	0,6363	6,5074	6,2502	0,6383	
<b>2.1</b> X=PhCH=	CH= <u>CH</u>	7,5255 розш.с	7,2229	7,0895	0,4360	7,4988	7,1633	0,3622	
	$C_6H_5$	7,5183 м	7,4146	7,2693	0,2490	7,6299	7,2840	0,2343	
	R		0,9681			0,9713			
	Α		0,9377		0,4682	0,9210		0,4403	
	B		0,3166			0,2569			

Також за методом DFT mpw1pw спостерігаються «кращі» параметри лінійної регресії, особливо для хінонімінів **2.2с**, **2.8**.

Тому при подальших розрахунках теоретичних спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н ми використовували метод DFT mpw1pw [базисний набір функцій 6-31+G(d)].

Наступним етапом нашого дослідження було проведення аналогічних квантово-хімічних розрахунків для продуктів циклоприєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну до *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів **2.2а**, **с**, а саме для:

- 1) 4-метил-*N*-(4-гідрокси-6,7-диметил-5,8-дигідронафтален-1-іл)бензенсульфонаміду **2.5** (рис. 2.5);
- 2) 4-метил-*N*-[6,7-диметил-4-оксо-4а,5,8,8а-тетрагідронафтален-1(4H)іліден]бензенсульфонаміду **2.6а** (рис. 2.6).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н синтезованого продукту циклоприєднання **2.5** вимірювали у двох розчинниках – диметилсульфоксиді та хлороформі з метою більш детального встановлення характеру розщеплення сигналів протонів. Тому і теоретичні спектри необхідно було розраховувати у двох розчинниках.

У результаті порівняння експериментально одержаних та теоретично розрахованих спектрів продукту **2.5** за методом mpw1pw значення параметрів лінійної регресії та середні відхилення хімічних зсувів склали (табл. 2.4):

- 1) у диметилсульфоксиді: R=0,99; А=0,92; В=0,09; Δδ<sub>сер</sub>=0,17;
- 2) у хлороформі: R=0,99; А=0,94; В=0,12;  $\Delta \delta_{cep}$ =0,16.



Рисунок 2.5 – Структура 4-метил-*N*-(4-гідрокси-6,7-диметил-5,8-дигідронафтален-1-іл)бензенсульфонаміду **2.5** після оптимізації за методом B3LYP





Рисунок 2.6 – Структури *E*-, *Z*-ізомерів 4-метил-*N*-[6,7-диметил-4-оксо-4а,5,8,8а-тетрагідронафтален-1(4H)-іліден]бензенсульфонаміду **2.6а** після оптимізації за методом B3LYP

В експериментально отриманих спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н продукту циклоприєднання **2.6а** подвійний набір сигналів свідчив про наявність у розчині цієї сполуки *Z*-, *E*-ізомерів. Тому для продукту **2.6а** ми проводили оптимізацію двох молекул – *Z*- та *E*-ізомерів. Відповідно, розрахунок теоретичних спектрів також проводили для двох вище зазначених структур.

Значення параметрів рівняння лінійної регресії та середні відхилення між експериментальними хімічними зсувами атомів Гідрогену та теоретичними, розрахованими за методом mpw1pw, продукту **2.6а** становлять (табл. 2.5):

1) *Е*-ізомер: R=0,99; A=1,00; B=0,08; Δδ<sub>сер</sub>=0,22;

2) Z-ізомер: R=0,99; A=0,98; B=0,14; Δδ<sub>сер</sub>=0,14.

### Значення експериментальних та теоретичних хімічних зсувів протонів у спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н і параметрів рівняння лінійної регресії δ<sub>експ</sub>=A·δ<sub>теор</sub>+B для 4-метил-*N*-(4-гідрокси-6,7-диметил-5,8-дигідронафтален-1-

Розчин-	Αποι	Експер.	Метод mpw1pw				
ник	ATOM		Teop.	Теор. корект.	Δδ		
	Me <sup>7</sup>	1,58 c	1,6611	1,6155	0,0355		
	Me <sup>6</sup>	1,67 c	1,7168	1,6668	0,0032		
ц	$\underline{Me}C_6H_4$	2,36 c	2,2969	2,2012	0,1588		
кси	$\mathrm{CH_2}^5$	2,97 c	3,2362	3,0665	0,0965		
юф	${\rm CH_2}^8$	3,00 c	3,2622	3,0904	0,0904		
ЧЛЬ	$H^3$	6,47 розш.с	6,7336	6,2883	0,1817		
LIC.	$H^2$	6,47 розш.с	7,5071	7,0008	0,5308		
eTF	$\mathrm{H}^{3'5'}$	7,35 д	7,4546	6,9525	0,3975		
ии)	$\mathrm{H}^{2'6'}$	7,54 д	8,0807	7,5292	0,0108		
Ц	R		0,9949				
	Α		0,9212				
	В		0,0853				
	Me <sup>7</sup>	1,621 c	1,6367	1,6602	0,0392		
	Me <sup>6</sup>	1,721 c	1,6963	1,7162	0,0048		
	$\underline{Me}C_6H_4$	2,430 c	2,2610	2,2465	0,1835		
	$CH_2^{5}$	2,928 c	3,2173	3,1446	0,2166		
мdо	${\rm CH_2}^8$	3,109 c	3,2335	3,1598	0,0508		
эфс	$H^3$	6,677 д	6,6086	6,3293	0,3477		
obo	$H^2$	6,826 д	7,4816	7,1492	0,3232		
LX.	$\mathrm{H}^{3'5'}$	7,230 д	7,3686	7,0431	0,1869		
	$\mathrm{H}^{2'6'}$	7,610 д	8,0728	7,7044	0,0944		
	R		0,9966				
	Α		0,9391				
	B		0,1232				

#### іл)бензенсульфонаміду 2.5

Слід зазначити, що для атома Гідрогену ароматичного ядра, розташованого в *орто*-положенні до імінного атома Карбону <u>C</u>=N, отримані більш високі, у порівнянні із середніми, відхилення як для відновлених форм вихідних хінонімінів (**2.11**, **2.12**,  $\Delta\delta$ =0,7544 м.ч.), так і для продукту циклоприєднання з нафталеновим циклом (**2.5** у диметилсульфоксиді та хлороформі,  $\Delta\delta$ =0,427 м.ч.).

# Значення експериментальних та теоретичних хімічних зсувів протонів у спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н і параметрів рівняння лінійної регресії $\delta_{eксn} = A \cdot \delta_{Teop} + B$ для 4-метил-*N*-[6,7-диметил-4-оксо-4a,5,8,8aтетрагідронафтален-1(4H)-іліден]бензенсульфонаміду (2.6a)

Ma	Amont	Енонов	Метод mpw1pw				
JNG	Атом	Ekchep.	Teop.	Теор. корект.	Δδ		
	Me <sup>6</sup>	1,53 c	1,4991	1,4306	0,0994		
	Me <sup>7</sup>	1,61 c	1,4238	1,3547	0,2553		
	$\underline{Me}C_6H_4$	2,46 c	2,4001	2,3397	0,1203		
	$CH_2^5$	2,10 д	1,9817	1,9175	0,1825		
	${\rm CH_2}^8$	2,24 д	2,2795	2,2180	0,0220		
	$\mathrm{H}^{8a}$	3,15 розш.с	3,7004	3,6515	0,5015		
<b>2.6a</b>	$\mathrm{H}^{4a}$	3,23 розш. с	3,8341	3,7864	0,5564		
(Е-ізомер)	$\mathrm{H}^2$	6,51 д	6,3861	6,3611	0,1489		
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	$\mathrm{H}^{3}$	8,04 д	7,8227	7,8105	0,2295		
	$\mathrm{H}^{3'5'}$	7,35 д	7,5163	7,5014	0,1514		
	$\mathrm{H}^{2'6'}$	7,87 д	7,7334	7,7204	0,1496		
	R		0,9943				
	Α		1,0089				
	В		-0,0818				
	Me <sup>6</sup>	1,58 c	1,6323	1,7410	0,1610		
	Me <sup>7</sup>	1,68 c	1,6169	1,7259	0,0459		
	$\underline{Me}C_6H_4$	2,46 c	2,2002	2,2985	0,1615		
	${\rm CH_2}^5$	2,10 д	2,2361	2,3338	0,2338		
	${\rm CH_2}^8$	2,59 д	2,3961	2,4909	0,0991		
	$\mathrm{H}^{8a}$	3,15 розш.с	3,1741	3,2546	0,1046		
<b>2.6</b> a	$\mathrm{H}^{4a}$	4,39 розш.с	3,9210	3,9878	0,4022		
(Z-ізомер)	$H^2$	6,56 д	6,5621	6,5806	0,0206		
	$H^3$	6,75 д	6,6162	6,6337	0,1163		
	H <sup>3'5'</sup>	7,35 д	7,5337	7,5344	0,1844		
	$\mathrm{H}^{2'6'}$	7,87 д	7,9031	7,8971	0,0271		
	R		0,9972				
	Α		0,9817				
	В		0,1386				

У результаті порівняльного аналізу спектрів сполук **2.5**, **2.6a**, – продуктів циклоприєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну до незаміщеного у хіноїдному ядрі *N*-(4-толіл)сульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміну, установлено, що теоретичні спектри добре узгоджуються з експериментальними результатами, тобто запропоновані структури **2.5**, **2.6а** відповідають спектральним даним. У випадку приєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну до хіноїдного ядра 2,3-диметилзаміщеного хінонмоноіміну **2.2с** ми припустили, що реакція може перебігати:

1) за подвійним зв'язком  $C^5 = C^6$  з утворенням 4-метил-*N*-[2,3,6,7-тетраметил-4-оксо-4а,5,8,8а-тетрагідронафтален-1(4H)-іліден]бензенсульфонаміду **2.6с**;

2) за подвійним зв'язком  $C^2 = C^3$  з утворенням *N*-[4a,6,7,8a-тетраметил-4-оксо-4a,5,8,8a-тетрагідронафтален-1(4H)-іліден]бензенсульфонаміду **2.13**.

При розрахунку значень параметрів рівняння лінійної регресії та середнього відхилення між значеннями хімічних зсувів у експериментальних і теоретичних ЯМР <sup>1</sup>Н спектрах отримано наступні результати (табл. 2.6):

1) для продукту циклоприєднання **2.6с**: R=0,99; А=0,98; B=0,25;  $\Delta\delta_{cep}$ =0,21;

2) для продукту циклоприєднання **2.13**: R=0,89; А=0,69; В=0,89; ∆δ<sub>сер</sub>=0,72.

середнє Отримані результати свідчать, що відхилення між експериментально отриманими та теоретично розрахованими значеннями хімічних зсувів для продукту 2.6с є значно нижчими, ніж для продукту 2.13. Окрім того, згідно рівняння лінійної регресії, значення хімічних зсувів атомів наближені Гідрогену теоретичного спектру максимально ДО значень експериментального спектру, якщо множинний коефіцієнт кореляції R та коефіцієнт регресії А максимально наближаються до 1, а коефіцієнт В – до 0. Це повністю узгоджується з результатами, отриманими для продукту 2.6с. Для продукту 2.13 коефіцієнт R має менше значення, ніж для 2.6с; коефіцієнт A набагато менший за коефіцієнт В, що свідчить про неузгодженість значень хімічних зсувів атомів Гідрогену теоретичних та експериментальних спектрів. Отже, сполука 2.13 не відповідає запропонованій структурі.

Таким чином, на основі отриманих даних можна зробити висновок, що приєднання бутадієну **2.3** до 2,3-диметил-N-(4-толілсульфоніл)-1,4-бензохінонмоноіміну **2.2с** перебігає за вільним подвійним зв'язком  $C^5 = C^6$  з утворенням продукту **2.6с**.

64



Рисунок 2.7 – Структура 4-метил-*N*-[2,3,6,7-тетраметил-4-оксо-4а,5,8,8атетрагідронафтален-1(4H)-іліден]бензенсульфонаміду **2.6с** після оптимізації за методом B3LYP



Рисунок 2.8 – Структура *N*-[4a,6,7,8a-тетраметил-4-оксо-4a,5,8,8a-тетрагідронафтален-1(4H)-іліден]бензенсульфонаміду **2.13** після оптимізації за методом B3LYP

Значення експериментальних та теоретичних хімічних зсувів протонів

у спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н і параметрів рівняння лінійної регресії

 $\delta_{e\kappacn}$ =A· $\delta_{teop}$ +B для *N*-[4-оксо-4а,5,8,8а-тетрагідронафтален-1(4H)-

іліден]арилсульфонамідів (2.6с, 2.13)



No	Атом	Експер.	Метод mpw1pw			
JNO			Teop.	Теор. корект.	$\Delta\delta$	
	Me <sup>6</sup>	1,56 c	1,6666	1,8756	0,3156	
	Me <sup>3</sup>	1,96 c	1,6894	1,8978	0,0622	
	Me <sup>2</sup>	2,01 c	1,8643	2,0683	0,0583	
	Me <sup>7</sup>	1,68 c	1,7883	1,9942	0,3142	
	<u>Me</u> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,46 c	2,2471	2,4415	0,0185	
260	$CH_2^5$	2,12 розш.с	2,1455	2,3424	0,2224	
2.0C:	CH <sub>2</sub> <sup>8</sup>	2,72 розш.с	2,1824	2,3784	0,3416	
K = K = Me, $P^{3} - P^{4} - H$	$\mathrm{H}^{4a}$	3,11 розш.с	2,8494	3,0287	0,0813	
к =к =п	$H^{8a}$	4,39 розш.с	3,5933	3,7539	0,6361	
	$H^{3'5'}$	7,35 д	7,4372	7,5013	0,1513	
	$\mathrm{H}^{2'6'}$	7,89 д	7,9137	7,9659	0,0759	
	R		0,9919			
	Α		0,9749			
	В		0,2508			
	Me <sup>6</sup>	1,56 c	1,6461	2,0312	0,4712	
	Me <sup>7</sup>	1,68 c	0,2906	1,0907	0,5893	
	$Me^{4a}$	1,96 c	1,0477	1,6160	0,3440	
	Me <sup>8a</sup>	2,01 c	1,5645	1,9746	0,0354	
	$\underline{Me}C_6H_4$	2,46 c	2,2481	2,4488	0,0112	
2.12.	${\rm CH_2}^5$	2,12 розш.с	2,1892	2,4080	0,2880	
2.13	$CH_2^8$	2,72 розш.с	2,1600	2,3877	0,3323	
R = R = H, $P^{3} - P^{4} - M_{2}$	$H^3$	3,11 розш.с	6,4264	5,3477	2,2377	
$\mathbf{K} = \mathbf{K} = \mathbf{M}\mathbf{e}$	$H^2$	4,39 розш.с	6,4586	5,3701	0,9801	
	H <sup>3'5'</sup>	7,35 д	7,5751	6,1447	1,2053	
	$\mathrm{H}^{2.0}$	7,89 д	7,9859	6,4297	1,4603	
	R		0,8899			
	Α		0,6938			
	В		0,8891	]		

З метою визначення напрямку циклоприєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну до *N*-бензиліденацетил-1,4-бензохінонмоноіміну ми оптимізували за методом B3LYP та розрахували теоретичні спектри за методом mpw1pw структури молекул двох можливих продуктів — *N*-[4a,6,7,8a-тетраметил-4-оксо-4,4a-дигідронафтален-1(8aH)-іліден]бензиліденацетаміду **2.10** (рис. 2.9) та *N*-[2,3,6,7-тетраметил-4-оксо-4,4a-дигідронафтален-1(8aH)-іліден]бензиліденацетаміду **2.10** (рис. 2.9) та *N*-[2,3,6,7-тетраметил-4-оксо-4,4a-дигідронафтален-1(8aH)-іліден]бензиліденацетаміду **2.14** (рис. 2.10, табл. 2.7).





Рисунок 2.9 – Структура *N*-[4a,6,7,8а-тетраметил-4-оксо-4,4адигідронафтален-1(8аН)-іліден]бензиліденацетаміду **2.10** після оптимізації за методом B3LYP



Рисунок 2.10 – Структура *N*-[2,3,6,7-тетраметил-4-оксо-4,4а-дигідронафтален-1(8аН)-іліден]бензиліденацетаміду **2.14** після оптимізації за методом B3LYP

Значення експериментальних та теоретичних хімічних зсувів протонів у спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н та параметрів рівняння лінійної регресії δ<sub>експ</sub>=A·δ<sub>теор</sub>+B для *N*-[4-оксо-4,4а-дигідронафтален-1(8аН)-іліден]бензиліденацетамідів 2.10, 2.14



No	Δποι	Еконор	Mетод mpw1pw				
JAG	ATOM	Ekchep.	Teop.	Теор. корект.	Δδ		
	Me <sup>8a</sup>	2,0177 c	1,7487	2,1548	0,1371		
	Me <sup>4a</sup>	2,1184 c	1,7911	2,1956	0,0772		
	Me <sup>7</sup>	2,1547 c	1,6614	2,0709	0,0838		
	Me <sup>6</sup>	2,2460 c	1,7614	2,1670	0,0790		
	$\mathrm{H}^{8}$	5,6488 розш.с	5,3965	5,6618	0,0130		
2 10.	$\mathrm{H}^{5}$	7,1203 розш.с	6,6586	6,8752	0,2451		
<b>2.10</b> : $\mathbf{p}^{1}-\mathbf{p}^{2}-\mathbf{H}$	$H^3$	6,7763 д	6,4037	6,6301	0,1462		
$K - K - \Pi,$ $D^{3} - D^{4} - M_{2}$	$\mathrm{H}^2$	7,5147 д	6,9131	7,1199	0,3948		
K -K -IVIE	CH=	6,4925 д	6,6452	6,8623	0,3698		
	CH=	7,7435 д	7,5186	7,7020	0,0415		
	$C_6H_5$	7,3880 розш.с	7,5976	7,7779	0,3899		
	R		0,9954				
	Α		0,9614				
	В		0,4737				
	Me <sup>3</sup>	2,0177 c	1,7980	3,1294	1,1117		
	Me <sup>2</sup>	2,1184 c	2,0447	3,3376	1,2192		
	Me <sup>7</sup>	2,1547 c	1,6739	3,0247	0,8700		
	Me <sup>6</sup>	2,2460 c	1,8039	3,1344	0,8884		
	$\mathrm{H}^{8}$	5,6488 розш.с	5,6303	6,3635	0,7147		
2.14	$\mathrm{H}^{5}$	7,1203 розш.с	5,8832	6,5769	0,5434		
<b>2.14</b> : $\mathbf{D}^{1} - \mathbf{D}^{2} - \mathbf{M}_{2}$	$\mathrm{H}^{4a}$	6,7763 д	2,9298	4,0846	2,6917		
K = K = Me, $D^{3} - D^{4} - U$	$\mathrm{H}^{8a}$	7,5147 д	3,4954	4,5619	2,9528		
К – К – П	CH=	6,4925 д	6,6452	7,2200	0,7275		
	CH=	7,7435 д	7,2775	7,7536	0,0101		
	$C_6H_5$	7,3880 розш.с	7,6113	8,0353	0,6473		
	R		0,8043				
	Α		0,8439				
	В		1,6121				

Циклоприєднання дієну до хіноніміну може перебігати за подвійним зв'язком  $C^2=C^3$  хіноїдного ядра з утворенням продукту циклоприєднання 2.10, або ж за подвійним зв'язком  $C^5=C^6$  з утворенням 2.14. Ми не розглядали можливість утворення структури, аналогічної до продукту циклоприєднання 2.6, тому що в експериментально отриманих ЯМР <sup>1</sup>Н спектрах відсутні сигнали, характерні для груп CH<sub>2</sub><sup>5,8</sup>.

Віднесення сигналів в експериментальному спектрі продукту циклоприєднання **2.10** було виконане на основі раніше отриманих даних спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н для вихідного хіноніміну **2.8** [69]. Зокрема, для **2.8**, **2.10** хімічні зсуви протонів груп  $Me^{2,3}$  знаходяться в області  $\delta$  2,07–2,11 м.ч. та 2,02–2,22 м.ч. відповідно, атомів Гідрогену  $H^{6,5}$  – в області  $\delta$  6,49–6,77 м.ч. та 6,87–7,51 м.ч. із константою спін-спінової взаємодії *J* 10,2 Гц та 9 Гц відповідно, протонів С<u>Н</u>=С<u>Н</u> – в області  $\delta$  6,49–6,65 м.ч. та 7,49–7,74 м.ч. із константою спін-спінової взаємодії *J* 16,2 Гц та 15,9 Гц відповідно.

За методом mpw1pw значення параметрів лінійної регресії та середні відхилення хімічних зсувів атомів Гідрогену між експериментально одержаними та теоретично розрахованими спектрами ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів циклоприєднання **2.10**, **2.14** склали:

1) **2.10**: R=0,99; A=0,96; B=0,47; Δδ<sub>cep</sub>=0,18;

2) **2.14**: R=0,80; A=0,84; B=1,61; Δδ<sub>cep</sub>=1,12.

На основі аналізу отриманих даних можна зробити висновок, що середнє відхилення хімічних зсувів між експериментально одержаними та теоретично розрахованими ЯМР <sup>1</sup>Н спектрами для продукту циклоприєднання **2.10** є меншим, ніж для продукту **2.14**. Окрім того, параметри лінійної регресії для сполуки **2.10** узгоджуються краще (A>B), ніж для **2.14** (A<B). Тому, на нашу думку, можна вважати, що запропоновані нами структури **2.9**, **2.10** продуктів циклоприєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну до 2,3-диметил-*N*-фенокси(бензиліден)ацетил-1,4-бензохінонмоноімінів **2.7**, **2.8** є найбільш імовірними.

Таким чином, на основі проведеного аналізу отриманих значень хімічних зсувів атомів Гідрогену у теоретичних та експериментальних ЯМР <sup>1</sup>Н спектрах можна зробити висновок, що приєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну до 2,3-диметил заміщених *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів перебігає за вільним подвійним зв'язком хіноїдного ядра  $C^5=C^6$ , а до 2,3-диметилзаміщених *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів – за заміщеним подвійним зв'язком  $C^2=C^3$ .

На основі аналізу будови продуктів приєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну до *N*-сульфонілзаміщених хінонмоноімінів **2.1**, **2.2** можна припустити, що на першій стадії цієї реакції утворюється аддукт **2.6** (схема 2.3), подальше перетворення якого можливе за двома напрямками: 1) ароматизація циклу  $C^{1}-C^{2}-C^{3}-C^{4}-C^{4a}-C^{8a}$  за рахунок прототропного перегрупування і 2) дегідрогенізація циклу  $C^{4a}-C^{5}-C^{6}-C^{7}-C^{8}-C^{8a}$  (схема 2.3).



**2.1**, **2.4**: Ar=Ph,  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ ; **2.2a-c**, **2.5**, **2.6a-c**: Ar=4-Tol;  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ (a),  $R^1 = R^2 = R^4 = H$ ,  $R^3 = Me$  (b),  $R^1 = R^2 = H$ ,  $R^3 = R^4 = Me$  (c).

Слід зазначити, що стабілізації аддукту **2.6** сприяє наявність алкільних замісників у хіноїдному ядрі вихідного хіноніміну.

При взаємодії *N*-ацилпохідних **2.7**, **2.8** з 2,3-диметил-1,3-бутадієном **2.3** на першій стадії відбувається приєднання молекули дієну за алкілзаміщеним зв'язком  $C^2=C^3$  хіноїдного ядра з утворенням продуктів **2.9**, **2.10**. Внутрішньомолекулярна міграція атомів Гідрогену стає неможливою, адже в положеннях  $4^a$ ,  $8^a$  містяться метильні групи, але для даних сполук стає можливою часткова дегідрогенізація циклу  $C^{4a}-C^5-C^6-C^7-C^8-C^{8a}$ . Згідно з літературними даними [141] *N*-ацилпохідні 1,4-бензохінонмоноімінів мають високі значення

окисно-відновного потенціалу, що значно підвищує їх здатність до відновлення. Як результат – в реакції з бутадієном вихідні хінонмоноіміни **2.7**, **2.8** виступають в ролі окисника, а продукти їх взаємодії з бутадієном (схема 2.4) – в ролі відновника, що і приводить до можливості дегідрогенізації циклу  $C^{4a}-C^5-C^6-C^7-C^8-C^{8a}$  за рахунок відновлення вихідного хінонмоноіміну. На користь даного процесу свідчать також невеликі виходи продуктів **2.9**, **2.10** – менше 50%, і присутність серед продуктів відновлених форм хінонмоноімінів **2.7**, **2.8** – *N*-фенокси(бензиліден)ацетил-4-амінофенолів.



X=PhOCH<sub>2</sub> (2.7, 2.9), X=Ph-CH=CH (2.8, 2.10)

Як уже зазначалося, *N*-сульфонілпохідні 2.1, 2.2 приєднують молекулу бутадієну за вільним зв'язком  $C^5 = C^6$ , а *N*-ацилпохідні **2.7**, **2.8** – за алкілзаміщеним зв'язком C<sup>2</sup>=C<sup>3</sup>. Даний факт можна пояснити різним впливом замісника біля атома Нітрогену та групи С<sup>1</sup>=О на подвійні зв'язки С=С хіноїдного ядра. Раніше встановлено, що Mé Me замісник ArSO<sub>2</sub>N  $(X = ArSO_2)$ здійснює сильніший акцепторний вплив на подвійні зв'язки хіноїдного ядра [81], ніж замісник RC(O)N (X=RCO) [69], що можна оцінити за сумою донорно-акцепторних взаємодій у  $N=C^4-C^3=C^2-C^1=O$  ta  $N=C^4-C^5=C^6-C^1=O$ . подвійних зв'язків системах Кон'югаційні та гіперкон'югаційні взаємодії у молекулах 2.2с, 2.7, 2.8 були розраховані у рамках теорії натуральних орбіталей (NBO) [142] із застосуванням програми NBO [143].

Акцепторний вплив замісника біля атома Нітрогену X–N= та групи C=O на подвійні зв'язки C=C хіноїдного ядра оцінювався за сумою донорно-акцепторних взаємодій:

$$\begin{split} E_{1} &= E[\pi (N^{1} = C^{4}) \to \pi^{*} (C^{2} = C^{3})] + E[\pi (C^{2} = C^{3}) \to \pi^{*} (O^{1} = C^{1})] + \\ &+ E[\pi (N^{1} = C^{4}) \to \pi^{*} (C^{5} = C^{6})] + E[\pi (C^{5} = C^{6}) \to \pi^{*} (O^{1} = C^{1})]; \\ E_{2} &= E[\pi (O^{1} = C^{1}) \to \pi^{*} (C^{2} = C^{3})] + E[\pi (C^{2} = C^{3}) \to \pi^{*} (N^{1} = C^{4})] + \\ &+ E[\pi (N^{1} = C^{4}) \to \pi^{*} (C^{5} = C^{6})] + E[\pi (C^{5} = C^{6}) \to \pi^{*} (O^{1} = C^{1})]; \\ \Delta E &= E_{1} - E_{2}. \end{split}$$

Сума донорно-акцепторних взаємодій  $E_1$  дозволяє оцінити акцепторну дію групи  $C^1=O$ , а  $E_2$  – замісника X–N= на подвійні зв'язки  $C^2=C^3$  та  $C^5=C^6$  хіноїдного ядра. Різниця  $\Delta E$  дозволяє оцінити, наскільки акцепторна дія групи  $C^1=O$  на подвійні зв'язки хіноїдного ядра більше, ніж акцепторна дія замісника біля атома Нітрогену. Аналіз представлених даних показує, що зниження акцепторної дії замісника біля атома Нітрогену у сполуках **2.7** і **2.8** у порівнянні з хіноніміном **2.2с** сприяє більшому внеску акцепторної дії групи  $C^1=O$  хіноїдного ядра на подвійні зв'язки  $C^2=C^3$  і  $C^5=C^6$  ( $E_1$  збільшується, а  $E_2$  зменшується).

Розрахунок різниці енергій донорно-акцепторних взаємодій ( $\Delta E$ ) подвійних зв'язків C<sup>2</sup>=C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>=C<sup>6</sup> та груп C<sup>1</sup>=O (E<sub>1</sub>), X–N= (E<sub>2</sub>) хіноїдного ядра у вихідних хінонімінах **2.2c**, **2.7**, **2.8** показав, що для *N*-сульфонілзаміщеного **2.2c** акцепторний вплив C<sup>1</sup>=O та X–N= приблизно однаковий, а отже  $\Delta E$  має невелике значення. Тому для **2.2c** напрямок реакції визначається стеричним фактором. Для *N*-ацил похідних **2.7**, **2.8** акцепторний вплив групи C<sup>1</sup>=O на подвійні зв'язки C<sup>2</sup>=C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>=C<sup>6</sup> набагато переважає вплив замісника біля атома Нітрогену X–N=, що приводить до зміни контролю напрямку реакції зі стеричного ефекту на електронний.

Заміна замісника біля атома Нітрогену з ArSO<sub>2</sub> у сполуки **2.2с** на XC(O) у сполуках **2.7**, **2.8** приводить також до перерозподілу густини локалізації НВМО на атомах C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup> і C<sup>6</sup>. У таблиці 2.8 наведені значення густини локалізації НВМО на атомах C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>, C<sup>6</sup> – відповідні орбітальні коефіцієнти НВМО у квадраті.
Таким чином, за наявності сульфопохідного замісника у структурі вихідного хіноніміну реакція циклоприєднання перебігає за вільним подвійним зв'язком хіноїдного ядра під впливом стеричного фактору. Зниження акцепторного впливу ацильного замісника біля атома Нітрогену на подвійні зв'язки хіноїдного ядра сприяє зсуву електронної густини в бік групи С<sup>1</sup>=О хіноїдного ядра *N*-ацилпохідних **2.7**, **2.8** у порівнянні з *N*-сульфонілпохідним **2.2с**. Це, в свою чергу, приводить до зростання густини локалізації НВМО на атомах Карбону  $C^2$  і  $C^3$  у порівнянні з атомами  $C^5$  і  $C^6 - зв'язок C^2 = C^3$ , що містить метильні групи, стає більш активним по відношенню до дієну, при цьому відбувається зміна фактора, що впливає на хід реакції: стеричного – на електронний, і реакція Дільса-Альдера перебігає за заміщеним зв'язком C<sup>2</sup>=C<sup>3</sup> хіноніміну. Раніше подібне приєднання дієну за заміщеним зв'язком С=С спостерігалось для 1,4-бензохінонів [65-68], антрацен- та тетрацен-тетраонів [144], ди- [145] і три- [146] заміщених хінонімінів.

Таблиця 2.8

$X \xrightarrow{3} \xrightarrow{2} O$ $Me Me$							
Nº	Енергія донорно-акцепторних взаємодій, кДж/моль			Густина локалізації НВМО			
	$E_1$	E <sub>2</sub>	$\Delta E$	$C^2$	$C^3$	$C^5$	$C^{6}$
<b>2.2c</b> : X=4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub>	225,35	217,36	7,99	0,1324	0,1147	0,1262	0,1345
<b>2.7</b> : X=PhOCH <sub>2</sub> C(O)	230,54	207,19	23,35	0,2557	0,1884	0,1333	0,1433
<b>2.8</b> : X=PhCH=CHC(O)	237,07	199,16	37,91	0,5620	0,2897	0,1651	0,1674

Дані квантово-хімічних розрахунків сполук 2.2с, 2.7, 2.8

Таким чином, у результаті проведеного дослідження можна зробити наступні висновки:

метод mpw1pw є досить ефективним для розрахунку теоретичних спектрів
 ЯМР <sup>1</sup>Н вихідних *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, їх відновлених форм та продуктів взаємодії хінонімінів з дієнами;

 напрямок приєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну до *N*-сульфонілзаміщених 1,4-бензохінонмоноімінів контролюється стеричним фактором, в результаті якого приєднання молекули дієну перебігає за вільним подвійним зв'язком C=C хіноїдного ядра;

– заміна замісника біля імінного атома Карбону хіноїдного ядра з NSO<sub>2</sub>Ar на NC(O)X приводить до зниження акцепторного впливу замісника біля атома Нітрогену на подвійні зв'язки хіноїдного ядра, до перерозподілу електронної густини локалізації HBMO і, відповідно, до зміни напрямку реакції приєднання дієнів до хіноніміну;

– напрямок приєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну до N-ацилпохідних 1,4-бензохінонмоноіміну визначається електронним фактором – реакція перебігає за заміщеним зв'язком  $C^2=C^3$  хіноїдного ядра із найбільшою густиною локалізації НВМО.

#### РОЗДІЛ З

## СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНІ ТА СТРУКТУРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ НА ОСНОВІ *N*-ЗАМІЩЕНИХ 1,4-БЕНЗОХІНОНМОНОІМІНІВ

# 3.1 Похідні на основі *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, 1,4-бензохінону та 4-аміноантипірину

4-Аміноантипірин є гетероциклічною сполукою і похідним піразолу, що містить у своїй структурі активну аміногрупу, здатну вступати у різноманітні реакції. Похідні піразолу є біологічно активними речовинами і досить широко використовуються в якості лікарських засобів [42–48, 147]. Тому актуальним завданням є синтез нових сполук на основі 4-аміноантипірину та пошук простих шляхів їх одержання.

3 метою отримання нових похідних піразолу було проведено реакцію 4-аміноантипірину **3.1** з 2,6-діалкілпохідними *N*-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну **3.2а**– с у середовищі диметилформаміду за кімнатної температури. В результаті отримано 4-(3,5-діалкіл-4-оксоциклогекса-2,5-дієніліденаміно)-2,3-диметил-

1-феніл-1,2-дигідропіразол-5-они **3.3а–с** (схема 3.1), які раніше було синтезовано на основі *N*-арил(алкіл, трифторметил)сульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів та 4-аміноантипірину [81].

Після встановлення структури продуктів реакції 3.3а-с поставало завдання вивчити перебіг даної реакції. На основі будови кінцевої речовини 3.3 можна припустити, ЩО на першому етапі реакції 4-аміноантипірину 3.1 3 2,6-діалкілпохідними **3.2а-с** утворюється інтермедіат **A**, що має хінолідну структуру і є дуже нестабільною сполукою (схема 3.1). Подальше відщеплення від цього інтермедіату нестійкої за кімнатної температури молекули хлораміну NH<sub>2</sub>Cl приводить до утворення сполук 3.3а-с (схема 3.1). На основі цього можна припустити, що реакція 4-аміноантипірину 3.1 з 2,6-діалкілпохідними N-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну **3.2а–с** перебігає за схемою 1,2-приєднання–елімінування.



R=Me (**a**); R=*i*-Pr (**b**); R=*tret*-Bu (**c**).

Слід зауважити, що реакції 1,2-приєднання–елімінування можливі також для 1,4-бензохінону, тому ми провели реакцію 4-аміноантипірину **3.1** з 2,6-діалкілпохідними 1,4-бензохінону **3.4а–с** у середовищі діоксану за кімнатної температури. В результаті було одержано сполуки **3.3а–с**. Слід зазначити, що даний метод дозволяє на основі 1,4-бензохінону **3.4d** отримати 2,5-диметилпохідне **3.3d**, яке не вдалося виділити у реакції з похідними 1,4-бензохінонмоноіміну.

Можна припустити, що реакція 4-аміноантипірину **3.1** з похідними 1,4-бензохінону **3.4** також перебігає за схемою 1,2-приєднання–елімінування, але з утворенням проміжних сполук **B** та **C** (схема 3.2).



 $R^{1}=R^{2}=Me$ ,  $R^{3}=H$  (a);  $R^{1}=R^{2}=i-Pr$ ,  $R^{3}=H$  (b);  $R^{1}=R^{2}=tret$ -Bu,  $R^{3}=H$  (c);  $R^{1}=R^{3}=Me$ ,  $R^{2}=H$  (d).

При цьому інтермедіат С утворюється за рахунок міграції атома Гідрогену від менш електронегативного атома Нітрогену 4-аміноантипірину **3.1** до більш електронегативного атома Оксигену хіноїдного ядра, а подальше елімінування молекули води приводить до утворення кінцевих сполук (**3.3а–d**).

Будову сполук **3.3а–d** доведено на основі даних елементного аналізу (додаток А.2), ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопії (додаток Б.2). Температури плавлення продуктів **3.3а–с**, синтезованих в даній роботі, ідентичні продуктам, отриманим у роботі [81].

Для спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів **3.3а–d** характерна наявність хімічних зсувів протонів метильних груп у піразольному циклі  $Me^{2,3}$  в області **\delta** 2,43–2,46 м.ч. та 3,25–3,31 м.ч. відповідно; атомів Гідрогену бензенового фрагменту в області **\delta** 7,44–7,46 м.ч.; протонів  $H^2$  хіноїдного ядра для структур **3.3а–с** в області **\delta** 6,97–7,04 м.ч.; протонів  $H^6$  хіноїдного ядра для структур **3.3а–d** в області **\delta** 7,79–8,08 м.ч.

За допомогою програми PASS [148] виконано аналіз можливої біологічної активності синтезованих у даній роботі сполук **3.3а–d**, які показали високу ефективність анальгетичної (неопіоїдної) – 0,966–0,975, протизапальної – 0,882–0,908, судомної дії – 0,840–0,920, а також антагоніста фактору вивільнення кортикотропіну – 0,899–0,920.

Таким чином, при взаємодії 4-аміноантипірину 3.1 з 2,6-діалкілпохідними N-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну 2,5(2,6)-діалкілпохідними 3.2a-c та 3 1,4-бензохінону **3.4a–d** отримано похідні піразолу \_ 4-(3,5-діалкіл-4-оксоциклогекса-2,5-дієніліденаміно)-2,3-диметил-1-феніл-1,2-дигідропіразол-5они 3.3а-с, які є потенційними біологічно активними речовинами. Вірогідно реакція перебігає за механізмом 1,2-приєднання-елімінування. Даний метод є більш доступним у порівнянні з методом, запропонованим раніше. Крім того, на основі 1,4-бензохінону отримано 2,5-диметилпохідне піразолу 3.3d, яке не можливо отримати на основі 1,4-бензохінонмоноіміну.

# 3.2ПохіднінаосновіреакціїN-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноімінівзтіосечовиною

*N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноіміни є синтонами для синтезу 1,3-бензоксатіол-2-онів [86]. У попередній роботі [86] в основному калій отримано суміші продуктів приєднання тіоціанату ДО *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів **3.5а**–і, що мають проміжне значення енергії НВМО, атомом Сульфуру – 1,3-бензоксатіол-2-они 3.6а-і, та атомом Нітрогену – 1,3-бензоксазол-2-тіони. Але внаслідок декількох перекристалізацій в індивідуальному стані отримано тільки сполуки 3.6а, с, d, g, h [86]. Однак, 1,3-бензоксатіол-2-они 3.6а-і можуть бути одержані не лише при взаємодії *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів [84, 86, 149–151] з калій тіоціанатом. i 3 тіосечовиною. Ми провели серію реакцій але *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонімінів **3.5а**-і з тіосечовиною за різними умовами.

Реакцію хінонімінів **3.5а–і** з тіосечовиною проводили у співвідношенні реагентів 1:2 за каталітичної кількості концентрованої хлоридної кислоти у середовищі концентрованої оцтової кислоти (*метод A*), етанолу (*метод B*), а також за каталітичної кількості концентрованої хлоридної кислоти у середовищі етанолу зі співвідношенням реагентів 2:1 (*метод C*). За усіма методами було виділено тільки відповідні 1,3-бензоксатіол-2-они **3.6b**, **e**, **f**, **i** (схема 3.3). Слід зазначити, що продукти **3.6b**, **e**, **f**, **i** не було виділено в індивідуальному стані при взаємодії відповідних хінонімінів з калій тіоціанатом [86].

При взаємодії хінонімінів **3.5а–і** з тіосечовиною за *методом С* отримано важкороздільні суміші, які не вдалося розділити у процесі декількох перекристалізацій та за допомогою колонкової хроматографії.



X=Cl (**a**, **b**, **d**, **f**, **h**, **i**); X=Me (**c**, **e**, **g**); R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H (**a**); R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, R<sup>3</sup>=H (**b**); R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H (**c**, **d**); R<sup>3</sup>=Me, R<sup>1</sup>=*i*-Pr, R<sup>2</sup>=H (**e**, **f**); R<sup>1</sup>=Me, R<sup>3</sup>=*i*-Pr, R<sup>2</sup>=H (**g**, **h**); R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=Me, R<sup>1</sup>=H (**i**).

На підставі даних у роботах [89, 152] можна було припустити, що в результаті реакції N-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів **3.5а–і** з тіосечовиною можуть бути отримані похідні 2-амінобензотіазолу, утворенню яких сприяє проведення реакції в етанолі у присутності сильної кислоти (*метод B*) [152] або надлишку вихідного бензохінонмоноіміну (*метод C*) [89]. Але були отримані лише похідні 1,3-бензоксатіол-2-ону за методом В (схема 3.3, додаток А.3).

На основі літературних даних [88, 89, 152] можна припустити, що на першому етапі реакції хінонмоноіміну **3.5** з тіосечовиною відбувається утворення гідрохлориду **A** (схема 3.4), який у випадку 1,4-бензохінону та його похідних було виділено в індивідуальному вигляді [88]. Далі, ймовірно, через перехідні стани  $\mathbf{B} \rightarrow \mathbf{C}$  утворюються похідні 1,3-бензоксатіол-2-ону **3.6**.

Будову сполук **3.6b**, **e**, **f**, **i** доведено на підставі даних елементного аналізу (додаток А.3) та ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопії (додаток Б.3).

Для спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів **3.6b**, **e**, **f**, **i** характерна наявність сигналів протонів амінофенольного ядра: для **3.6b** протонів H<sup>4</sup> в області  $\delta$  7,45–7,71 м.ч., для **3.6e**, **f** протонів H<sup>6</sup> в області  $\delta$  7,06–7,33 м.ч., для **3.6i** протону H<sup>7</sup> при  $\delta$  7,33 м.ч. Також у спектрах продуктів **3.6b**, **e**, **f**, **i** зафіксовано синглети протонів метильних груп: для **3.6e**, **f**, **i** протони груп 4-Ме в області  $\delta$  2,08–2,14 м.ч., для **3.6b**, **i** протони 6-Ме при  $\delta$  2,05–2,09 м.ч., для **3.6b** протони 7-Ме в області  $\delta$  2,27–2,30 м.ч.



Таким чином, запропоновано метод отримання похідних 1,3-бензоксатіол-2-ону на основі *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонімінів та тіосечовини, за яким в індивідуальному стані виділено цільові продукти, що не потребували перекристалізації та які не вдалося отримати раніше в індивідуальному стані на основі калій тіоціанату.

# 3.3 Похідні на основі реакції *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів з СН-кислотами та єнамінами

3.3.1 Похідні на основі реакції *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів з СН-кислотами

Одним із методів отримання похідних бензофурану є реакції Міхаеля, що полягає у взаємодії *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів з CH-кислотами, зокрема, з ацетилацетоном та етиловим естером бензоїлоцтової кислоти.

Реакцію 1,4-бензохінонмоноімінів **3.7а–g**, **3.8а–g** з ацетилацетоном проводили у середовищі осушеного діоксану у присутності каталітичної кількості натрій метилату.

Після завершення реакції і видалення розчинника залишок у формі олії обробляли в одному випадку полярним протонним розчинником – водою, а в іншому – неполярним апротонним реагентом (гексаном). У роботах попередніх авторів [153–155] зазначено, що напрямок перебігу реакції Міхаеля, а, відповідно, і будова кінцевих продуктів значною мірою залежить від природи розчинників.

У результаті обробки реакційної маси водою виділені продукти 1,4-приєднання **3.9а–g**, **3.10а**, **с**, **е–g**, для яких можлива кето-єнольна таутомерія **3.9↔3.11**, **3.10↔3.12** (схема 3.5).



Ar=Ph (**3.7**, **3.9**, **3.11**, **3.13**, **3.15**, **3.17**), 4-Tol (**3.8**, **3.10**, **3.12**, **3.14**, **3.16**, **3.18**);  $R^{1}=R^{2}=R^{3}=H$  (**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**);  $R^{1}=H$ ,  $R^{2}=R^{3}=Me$  (**f**);  $R^{1}=Cl$ ,  $R^{2}=R^{3}=H$  (**g**).

Згідно з даними спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н у розчині ацетону ці сполуки існують в єнольних формах **3.11а–g**, **3.12а**, **c**, **e–g**. В індивідуальному стані вдалося виділити продукти **3.11а–f**, **3.12а**, **c**, **f**. При більш тривалому впливі води протягом доби з реакційного середовища були виділені сполуки **3.17b**, **e**, **g**, **3.18а–g**.

Після обробки гексаном олієподібного залишку, що утворився після проведення реакції, були отримані похідні бензофурану 3.13а-d, f, g, 3.14a, c, d, f, g з виходами 40-63%. Сполуки 3.13a-d, f, g, 3.14a, c, d, f, g були також отримані зустрічним синтезом – у результаті обробки продуктів 1,4-приєднання 3.11а-д, 3.12а, с, е-д киплячою концентрованою хлоридною кислотою протягом трьох годин за методикою проведення реакції похідних 1,4-бензохінону з СН-кислотами [95–97, 156]. Більш тривала обробка хлоридною кислотою протягом шести годин у деяких випадках приводила до виділення продуктів 3.15b, е, 3.16е з помірними 51-56%. **3.15b**, виходами Сполуки e, **3.16e** утворювалися внаслідок гідролітичного відщеплення молекули оцтової кислоти у присутності сильної кислоти.

Будову синтезованих сполук доведено на основі даних ЯМР<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>С та елементного аналізу (додатки А.4, Б.4, В.1). У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н сполук **3.11а-***g*, 3.12а, с, е-д присутній синглет протонів двох метильних груп в області  $\delta$  1,66–1,78 м.ч., а також синглет протону ОН-групи при  $\delta$  16,73–16,79 м.ч., що характерно для єнольної форми. Для спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н **3.13а–d**, **f**, **g**, **3.14a**, **c**, **d**, **f**, **g** метильної групи характерна наявність синглету протонів біля атома С<sup>2</sup> фуранового кільця в області **б** 2,38–2,55 м.ч. і протонів метилу ацетильної групи в області  $\delta$  2,58–2,82 м.ч. У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н сполук **3.15b**, е, **3.16е** присутній синглет протонів групи 2-Ме в області **б** 2,40–2,42 м.ч., а також синглет протона  $H^3$  при  $\delta$  6,40–6,50 м.ч. Для сполук **3.17b**, е, g, **3.18a**–g характерна наявність синглету протонів групи CH<sub>2</sub> при **б** 3,45–3,66 м.ч., протонів метильної групи <u>Me</u>COCH<sub>2</sub> в області **б** 2,00–2,07 м.ч. та протонів метильної групи <u>Me</u>COO в області δ 2,21-2,30 м.ч.

Для сполук **3.11b**, **3.11c** у спектрах ЯМР <sup>13</sup>С характерні сигнали в області **\delta** 23,55–23,68 м.ч. для атома Карбону метильної групи в C=C(OH)<u>Me</u>, **\delta** 23,60– 23,75 м.ч. – в <u>Me</u>CO, **\delta** 109,66–110,10 м.ч. – для атома Карбону в <u>C</u>=C(OH)Me, а також в групах C=<u>C</u>(OH)Me та Me<u>C</u>O в області **\delta** 191,42–191,61 м.ч. і 192,19–192,38 м.ч., відповідно.

У спектрі ЯМР <sup>13</sup>С сполуки **3.18f** присутній сигнал атома Карбону метильної групи <u>Me</u>COCH<sub>2</sub> при  $\delta$  21,42 м.ч., <u>Me</u>COO – при  $\delta$  29,17 м.ч., CH<sub>2</sub>-групи – при  $\delta$  43,03 м.ч., атомів Карбону в групах Me<u>C</u>OO і Me<u>C</u>OCH<sub>2</sub> при  $\delta$  186,04 м.ч. і 204,73 м.ч., відповідно.

3 метою підтвердження будови продуктів **3.17**, **3.18** було виконано РСА сполук **3.18с**, **d** (рис. 3.1, 3.2).



Рисунок 3.1 – Молекулярна структура 5-метил-4-(4-метилфенілсульфонамідо)-2-(2-оксопропіл)феніл ацетату **3.18с** за даними РСА.



Рисунок 3.2 – Молекулярна структура 2,3-диметил-4-(4-метилфенілсульфонамідо)-6-(2-оксопропіл)феніл ацетату **3.18d** за даними РСА. За допомогою рентгеноструктурного аналізу встановлено, що у незалежній частині елементарної гратки кристалів сполуки **3.18d** міститься дві молекули сполуки A і B, які відрізняються одна від одної деякими параметрами.

Ароматичний цикл  $C^{14}...C^{19}$  знаходиться в -*sc*-конформації відносно зв'язку  $C^{1}-N^{1}$  [торсійні кути  $C^{1}-N^{1}-S^{1}-C^{12}$  -55,6(3) град. у **3.18с**, -59,9(3) град. і -63,6(3) град. у **3.18d** для молекул A і B, відповідно] і розгорнутий щодо зв'язку  $S^{1}-N^{1}$  таким чином, що торсійний кут  $N^{1}-S^{1}-C^{12}-C^{13}$  у сполуці **3.18c** складає 79,7(4) град., а у сполуці **3.18d** -91,4(2) град. для молекул A і B. Толілсульфонільний замісник знаходиться в -*sc*-конформації відносно зв'язку  $S^{1}-N^{1}$  у сполуці **3.18d** і ортогональний у сполуці **3.18d** [торсійні кути  $S^{1}-N^{1}-C^{1}-C^{6}$  складають -59,2(3) град. у **3.18c**, 92,7(3) град. і 92,9(3) град. у сполуці **3.18d** для молекул A і B, відповідно].

У кристалах молекул сполук **3.18с**, **d** завдяки міжмолекулярним водневим зв'язкам N–H...O [для **3.18с** (-1+х, у, z) H...O 2,02 Å, N–H...O 156,4 град. і для **3.18d** (-1+х, y, z) H...O 2,10 Å, N–H...O 162,0 град. і H...O 2,07 Å, N–H...O 163,8 град. для молекул A і B, відповідно] утворюють стоси вздовж кристалографічних напрямків [100] і [010], відповідно (додаток Г).

У результаті взаємодії *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **3.7b**, **c**, **e**, **3.8d** з етиловим естером бензоїлоцтової кислоти в діоксані у присутності натрій метилату за кімнатної температури (*метод A*) отримані продукти 1,4-приєднання молекули естеру в *орто*-положення до карбонільного атома Карбону хіноїдного ядра – етил 2-[2-гідрокси-5-(арилсульфонамідо)феніл]-3-оксо-3-фенілпропаноати **3.19а–d** (схема 3.6). При кип'ятінні у присутності натрій метилату та у середовищі діоксану (*метод B*) або дихлоретану (*метод C*) в одну стадію отримані похідні бензофурану – *N*-(3-бензоїл-2-етоксибензофуран-5іл)арилсульфонаміди **3.20а–d**. Отримати продукти реакції при кип'ятінні реакційної маси у дихлоретані без натрій метилату (*метод D*) не вдалося – виділено лише вихідні сполуки, що свідчить про ключову роль натрій метилату.



**3.19**, **3.20**: Ar=Ph,  $R^1$ =Me,  $R^2$ = $R^3$ =H (a),  $R^2$ =Me,  $R^1$ = $R^3$ =H (b),  $R^1$ = $R^3$ =Me,  $R^2$ =H (c); Ar=4-Tol,  $R^1$ = $R^2$ =Me,  $R^3$ =H (d).

Сполуки **3.19с**, **3.20с** виділити в індивідуальному стані не вдалося. Вони отримані тільки у суміші з відновленою формою вихідного хінонмоноіміну **3.7е**, отже паралельно з цільовим процесом перебігає відновлення вихідного хінонмоноіміну до відповідного амінофенолу.

Склад сполук **3.19а**, **b**, **d**, **3.20а**, **b**, **d** доведено на основі даних елементного аналізу (додаток А.5), а будову сполук **3.19а–d**, **3.20а–d** – на основі спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н (додаток Б.5). У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів 1,4-приєднання **3.19а–d** присутній синглет протону СН-групи в області **δ** 6,00–6,10 м.ч., триплет метильної групи фрагменту ОЕt в області **б** 1,20–1,25 м.ч., квадруплет метиленової групи при **б** 4,15–4,21 м.ч., а також синглет протону NH-групи при **б** 7,98–8,16 м.ч., ОН-групи – при **б** 8,02–9,05 м.ч.

У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н похідних бензофурану **3.20а–d** присутні триплет метильної групи фрагменту ОЕt в області  $\delta$  1,00–1,06 м.ч., квадруплет метиленової групи при  $\delta$  3,95–3,98 м.ч., а також синглет протону NH-групи в області  $\delta$  8,40–9,03 м.ч.

Таким чином, на основі результатів взаємодії *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з СН-кислотами (ацетилацетоном та етиловим естером бензоїлоцтової кислоти) можна припустити, що на першій стадії у результаті взаємодії вихідних хінонімінів **3.7**, **3.8** та натрій метилату утворюється інтермедіат **A** (схема 3.7).

85

Потім відбувається перенесення протону від молекули СН-кислоти до нуклеофільного центру інтермедіату A – атома Нітрогену та відщеплення групи МеО<sup>-</sup>. У результаті цього в реакційному середовищі утворюються протонована форма хінонмоноіміну **B** та карбаніон СН-кислоти **C**, взаємодія яких приводить до утворення інтермедіатів типу **D** з подальшим перетворенням у продукти 1,4-приєднання **3.9**, **3.10**, **3.19**.



X=Me, Ph; Y=Me, OEt.

Продукти 1,4-приєднання **3.9, 3.10, 3.19** у розчинах можуть існувати у вигляді двох кето-єнольних таутомерів **E** = **F** (схема 3.8).

Підвищення температури, а також вплив неполярних апротонних розчинників (гексану) на реакційне середовище сприяє внутрішньомолекулярній циклізації єнольної форми Е з відщепленням молекули води та утворенням похідних бензофурану **3.13**, **3.14**, **3.20**.

Тривалий вплив полярних протонних розчинників (води) на реакційну суміш приводить до утворення сполук **3.17**, **3.18**, які утворюються в результаті трансформації  $\mathbf{F} \rightarrow 3.17$ , **3.18**. Ланцюжок перетворень  $\mathbf{F} \rightarrow 3.17$ , **3.18** полягає у внутрішньомолекулярній міграції атома Гідрогену від ОН-групи до атома Карбону тетрагідрофурану в інтермедіаті  $\mathbf{F}$  та подальшому розкритті циклу з

утворенням продуктів **3.17**, **3.18**. Раніше подібні продукти були виділені у результаті реакції 2,3,5-триметил-1,4-бензохінону з різними СН-кислотами [97].



X=Me, Ph; Y=Me, OEt.

У випадку вихідного 2,5-диметилзаміщеного **3.7е** метильна група у положенні 5 хіноїдного ядра створює значну стеричну перешкоду для утворення інтермедіату **D**. У результаті цього більш вигідним стає утворення відповідної відновленої форми хіноніміну.

За допомогою програми PASS [148] виконаний аналіз можливої біологічної активності синтезованих сполук **3.13а–d**, **f**, **g**, **3.14a**, **c**, **d**, **f**, **g**, **3.15b**, **e**, **3.16e**, які показали високу ефективність в інгібуванні ферменту глутамілендопептидази 2 (Glutamyl endopeptidase II inhibitor) – 0,640–0,801, інсулін-руйнівного ферменту (Insulysin inhibitor) – 0,635–0,756, та отрТ-протеази (Omptin) – 0,511–0,687. Для сполук **3.17b**, **e**, **g**, **3.18a–g** ефективність інгібування ферменту глюконат-2-дегідрогенази [Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor] становить 0,802–0,823, глутамілендопептидази 2 (Glutamyl endopeptidase II inhibitor) – 0,596–0,714, ефективність прояву властивостей

фібринолітиків (Fibrinolytic) – 0,597–0,715, антипіретиків (Antipyretic) – 0,453– 0,657.

Аналіз спектрів біологічної активності засвідчив, що наявність як донорних, так і акцепторних замісників у структурі продуктів взаємодії 1,4-хінонмоноімінів з ацетилацетоном знижує ефективність прояву біологічної активності **3.13b–d**, **f**, **g**, **3.14c**, **d**, **f**, **g**, **3.15b**, **e**, **3.16e** у порівнянні з незаміщеними в ядрі продуктами **3.13a**, **3.14a**.

Отже структура продуктів взаємодії *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів та СН-кислот залежить від умов проведення реакції. При взаємодії СН-кислот та хіноімінів отримано продукти 1,4-приєднання, для яких характерна кето-єнольна таутомерія.

У полярних протонних розчинниках імовірно переважає кетоформа продуктів 1,4-приєднання, яка при тривалому впливі води перетворюється у стабільні продукти розкриття бензотетрагідрофуранового циклічного інтермедіату.

У середовищі неполярних апротонних розчинників або під впливом температури єнольна форма продуктів 1,4-приєднання, що імовірно переважає у реакційному середовищі, внаслідок дегідратації трансформується у похідні бензофурану.

3.3.2 Похідні на основі реакції *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів з єнамінами

Одним із методів отримання похідних бензофурану є реакція Неніцеску, що полягає у взаємодії *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів з єнамінами, зокрема з 4-(*n*-толуїдино)пент-3-ен-2-оном та етил 3-(феніламіно)бут-2-еноатом.

У результаті взаємодії *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів **2.8**, **3.21** з 4-(*n*-толуїдино)пент-3-ен-2-оном **3.22** в одну стадію за кімнатної температури у кислому середовищі отримані 5-ациламідо-2-метил-3-карбетоксибензофурани

**3.23**, **3.24**, а при взаємодії субстратів **2.8**, **3.25** з етил 3-(феніламіно)бут-2-еноатом **3.26** – 5-ациламідо-2-метил-3-карбетоксибензофурани **3.27а**, **b** (схема 3.9).



**2.8**, **3.27a**: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me; **3.25**, **3.27b**: R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Me.

З метою дослідження впливу розчинників на перебіг реакції циклізації при взаємодії похідних 1,4-бензохінонмоноіміну та єнамінів ми використовували оцтову кислоту (*memod A*) та дихлоретан (*memod B*). У літературі [157] описані умови реакції *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів з єнамінами у середовищі апротонних розчинників (дихлоретан) з утворенням похідних індолу. Однак, для *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів виділити індивідуальні продукти не вдалося – утворювалися важкороздільні суміші.

Склад і будову сполук **3.23**, **3.24**, **3.27а**, **b** доведено на основі даних елементного аналізу (додаток А.6) та спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н (додаток Б.6). Для спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів **3.23**, **3.24** характерна наявність синглету метильної групи у положенні 2 фуранового кільця в області **б** 2,74–2,80 м.ч., протонів метилу ацетильної групи при **б** 2,56–2,58 м.ч., а також синглетів груп 7-Ме, 6-Ме в області **б** 2,20–2,24 м.ч. та 2,42–2,44 м.ч. відповідно. Для сполук **3.27а**, **b** у

спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н характерні сигнали метилу СООЕt-групи при **б** 1,15–1,35 м.ч., а також синглет групи 2-Ме в області **б** 2,75–2,76 м.ч.

Згідно з літературними даними [81, 103, 157–159] утворення похідних бензофурану може відбуватися за двома схемами. На першій стадії в обох випадках шляхом С-С приєднання за Міхаелем за участю електронодефіцитного атома Карбону в *орто*-положенні до C=O групи хіноніміну (I) та  $\beta$ -атома Карбону єнаміну II утворюється інтермедіат A (схема 3.10). За першим напрямком перетворення цього інтермедіату у похідне бензофурану відбувається через проміжну сполуку В, що утворюється внаслідок атаки електронодефіцитного αположення єнамінного фрагменту неподіленою парою електронів атома Оксигену У результаті подальшого відщеплення карбонільної групи. ариламіну утворюється кінцевий бензофуран III, що узгоджується з результатами даної роботи.



За другим механізмом перехідний стан A через проміжний продукт C перетворюється у продукт 1,4-приєднання IV. Продукт IV може легко протонуватися за  $\beta$ -атомом Карбону залишку єнаміну, на якому локалізований

частковий негативний заряд, при цьому утворюється перехідний стан **D**, який переходить у структуру **B** за рахунок атаки  $\alpha$ -положення єнаміну неподільною парою електронів атома Оксигену гідроксильної групи [81].

У результаті проведених досліджень встановлено, що умови проведення реакції *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів з єнамінами – 4-(*n*-толуїдино)пент-3-ен-2-оном та етил 3-(феніламіно)бут-2-еноатом значною мірою впливають на будову кінцевих продуктів. У середовищі протонних розчинників (оцтової кислоти) імовірно утворюється проміжний продукт 1,4-приєднання єнаміну до хіноніміну, подальша внутрішньомолекулярна міграція атомів Гідрогену та циклізація до похідних бензофурану.

Оскільки ацильний замісник біля атома Нітрогену хіноїдного ядра імовірно у подальшому здійснює значний електроноакцепторний вплив ацильного замісника на інтермедіати, похідні індолу, що мали б утворитись в апротонних розчинниках (дихлоретан), виділити не вдалось.

#### **РОЗДІЛ 4**

## СИНТЕЗ ТА РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ *N*-КАРБАМОЇЛ-1,4-БЕНЗОХІНОНМОНОІМІНІВ І ПОХІДНИХ НА ЇХ ОСНОВІ

### 4.1 Синтез та спектральні дослідження *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів та їх похідних

Поєднання у структурі однієї речовини фрагментів сечовини та *N*-заміщеного 1,4-бензохінонмоноіміну розширить можливі напрямки синтезу нових гетероциклічних сполук, адже сечовина є зручним синтоном для синтезу на її основі різноманітних похідних, а 1,4-бензохінонмоноімін є сполукою з підвищеною реакційною здатністю.

Прикладом такого класу сполук є *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни. Першим етапом синтезу *N*-карбамоїлзаміщених хінонімінів та похідних на їх основі було одержання відповідних відновлених форм – 1-(4-гідроксифеніл)сечовин.

1-(4-Гідроксифеніл)сечовини згідно з літературними даними можуть бути отримані при взаємодії ароматичних амінів з натрій ціанатом в оцтовій кислоті [122], при переамідуванні сечовини [124, 160, 161] або нітросечовини [162, 163] з різноманітними алкіл(арил)амінами. Реакцію зазвичай проводять у воді [124, 162], етанолі [163] у присутності оцтової або хлоридної кислот [124].

З метою пошуку найбільш ефективного методу отримання 1-(4-гідроксифеніл)сечовин **4.2** ми провели дослідження наступних напрямків їх синтезу (схема 4.1):

1) реакція амінофенолів **4.1а–** з нітросечовиною у водному середовищі за підвищеної температури за методикою [163] (*метод A*);

2) реакція амінофенолів **4.1а–**g з натрій ціанатом у водно-оцтовому розчині за кімнатної температури за методикою [122] (*метод В*);

92

3) реакція амінофенолів **4.1а–g** із сечовиною у водному середовищі за підвищеної температури за методикою [163] (*метод C*).

Продукти реакції вдалося одержати за методами *A* та *B*. Виділити продукти в індивідуальному стані за методом *C* не вдалося – утворювалися важкороздільні суміші.



 $R^{-}R = R^{-}R = R^{-}H^{-}(a)$ ;  $R^{-}R^{-}R^{-}R^{-}H^{-}(b)$ ;  $R^{-}R^{-}R^{-}R^{-}H^{-}(c)$ ;  $R^{-}R^{-}R^{-}R^{-}H^{-}(c)$ ;  $R^{-}R^{-}R^{-}R^{-}H^{-}(c)$ ;  $R^{-}R^{-}R^{-}R^{-}H^{-}(c)$ ;  $R^{-}R^{-}R^{-}H^{-}(c)$ ;  $R^{-}R^{-}R^{$ 

*Метод А* є найбільш вдалим для синтезу 1-(4-гідроксифеніл)сечовини **4.2а**. *Метод В* є придатним для одержання 1-(4-гідроксифеніл)сечовин **4.2b–d**, тому що для цих продуктів він характеризується більш високим виходом (78–81%) у порівнянні з методом A (50%) та меншою трудомісткістю.

Склад і будову сполук **4.2а–g** доведено на основі даних елементного аналізу (додаток А.7) та спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н (додаток Б.7). У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів **4.2а–g** присутні сигнали протонів груп NH при **б** 7,20–8,17 м.ч., NH<sub>2</sub> – **б** 5,56–5,73 м.ч. та OH – **б** 8,04–9,06 м.ч. Протони метильних груп амінофенольного ядра сполук **4.2b–g** проявляються синглетами в області **б** 2,03–2,09 м.ч., а відповідні сигнали протонів амінофенольного ядра – в області **б** 6,42–7,23 м.ч.

Отримані 1-(4-гідроксифеніл)сечовини **4.2** завдяки наявності NH<sub>2</sub>-групи є зручними синтонами для синтезу на їх основі різноманітних похідних, що в подальшому дозволить значно розширити клас відповідних хінонімінів зі структурним фрагментом –СО–NH–.

1-(4-Гідроксифеніл)сечовини **4.2** також містять у своїй структурі ОН-групу. Тому можна було б очікувати отримання нових похідних внаслідок приєднання як за групою NH<sub>2</sub>, так і за групою OH. Однак, у літературі є відомості лише про синтез похідних сечовини на основі 4-амінофенолів шляхом конденсації за NH<sub>2</sub>-групою [121].

Аналіз літературних даних показав, що приєднання за групою NH<sub>2</sub> фрагменту CONH<sub>2</sub> перебігає за досить специфічних умов: за високих температур, тисків або лише у присутності рідкісних і дорогих каталізаторів. Нашим завданням було знайти прості та доступні методи синтезу похідних сечовин **4.2**.

Раніше похідні 1-(4-гідроксифеніл)сечовин **4.2** – *N*-ариламінокарбоніл-4-амінофеноли були отримані при взаємодії амінофенолів із дорогими та складними у синтезі арилізоціанатами [49]. З метою розвитку альтернативних напрямків та пошуку більш доступних з фінансової точки зору методів отримання цих сполук ми дослідили реакцію *N*-арилзаміщених сечовин **4.3a**, **b** з різноманітними амінофенолами **4.1a**, **e**–**g**, яку проводили:

у середовищі метанолу за каталітичної кількості концентрованої хлоридної/оцтової кислоти при постійному перемішуванні та кімнатній температурі впродовж півтора годин за методикою [164] (*метод A*);

– у середовищі ДМФА:AcOH=1:3 при нагріванні суміші на водяній бані впродовж трьох годин за методикою [165] (*метод В*);

– при сплавленні вихідних речовин за методикою [166] (*метод C*).

Вдалим виявився метод *C*, що ґрунтується на сплавленні сечовин **4.3а**, **b** з амінофенолами **4.1а**, **e**–**g** (схема 4.2). Методи *A*, *B* виявилися неефективними, тому що у результаті проведених реакцій утворювалися важкороздільні суміші.



**4.3**: X=H (a), Me (b); **4.4**: X=H,  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$  (a), X=H,  $R^1 = R^3 = Me$ ,  $R^2 = R^4 = H$  (b), X=H,  $R^1 = R^4 = Me$ ,  $R^2 = R^3 = H$  (c), X=H,  $R^2 = R^3 = Me$ ,  $R^1 = R^4 = H$  (d), X=Me,  $R^1 = R^4 = Me$ ,  $R^2 = R^3 = H$  (e), X=Me,  $R^2 = R^3 = Me$ ,  $R^1 = R^4 = H$  (f).

Ми синтезували ряд *N*-ариламінокарбоніл-4-амінофенолів **4.4а–f** у результаті сплавлення *N*-арилзаміщених сечовин **4.3а**, **b** з відповідними 4-амінофенолами **4.1а**, **e–g**. Склад і будову сполук **4.4а–f** доведено на основі даних елементного аналізу (додаток А.8) та порівнянням спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н отриманих продуктів зі спектрами ЯМР <sup>1</sup>Н у роботі [49].

З метою розвитку напрямків синтезу похідних 1-(4-гідроксифеніл)сечовин 4.2 через приєднання за групою NH<sub>2</sub> фрагменту CONH<sub>2</sub> ми дослідили реакції 1-(4-гідроксифеніл)сечовин 4.2 з:

1. хлорангідридом 4-толілсульфокислоти у лужному водному середовищі при нагріванні на водяній бані за умовами, описаними у роботі [167];

2. фенілізоціанатом у діоксані при кип'ятінні за методиками [123, 125, 168];

3. гідразин гідратом в етанолі при кип'ятінні за умовами [164, 169].

Продукти реакції вдалося виділити лише в результаті взаємодії сечовин **4.2** з фенілізоціанатом та гідразин гідратом.

У результаті взаємодії 1-(4-гідроксифеніл)сечовин **4.2** з фенілізоціанатом отримано *N*-(*N*'-фенілкарбаміл)карбамоїл-4-амінофеноли **4.5**, які з одного боку є *N*-заміщеними сечовинами, а з іншого – амінофенолами, що можуть виступати синтонами для синтезу на їх основі відповідних хінонімінів [123, 125, 168].

Синтез *N*-(*N'*-фенілкарбаміл)карбамоїл-4-амінофенолів **4.5а–с** проводили на основі реакції конденсації сечовин **4.2е–g** з еквівалентною кількістю фенілізоціанату в осушеному діоксані при кип'ятінні впродовж 24 годин. Отримані сполуки **4.5а–с** не потребували додаткової очистки (схема 4.3).



95

Перевагою даного методу синтезу похідних 1-(4-гідроксифеніл)сечовин **4.2** є простота методу та чистота отриманих продуктів. Проте фенілізоціанат є досить дорогим та складним в отриманні реагентом.

Склад і будову продуктів **4.5а–с** доведено на основі даних елементного аналізу (додаток А.9) та спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н (додаток Б.8). У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н сполук **4.5а, с** присутні сигнали протонів метильних груп амінофенольного ядра у положенні 2 в області  $\delta$  2,07–2,10 м.ч., у сполуках **4.5а, b** – у положенні 5 при  $\delta$  2,05–2,14 м.ч. Протони бензенового ядра у продуктах **5а–с** проявляються мультиплетом в області  $\delta$  6,90–7,47 м.ч., а протони двох NH-груп – при  $\delta$  8,65–8,89 м.ч.

У результаті реакції 1-(4-гідроксифеніл)сечовин **4.2b**, **c**, **e**–**g** та гідразин гідрату в етанолі при кип'ятінні за методиками [164, 169] отримано 4-(4-гідроксифеніл)семикарбазиди **4.6а–е** (схема 4.4).



**4.6**:  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = H$  (**a**),  $R^2 = Me$ ,  $R^1 = R^3 = R^4 = H$  (**b**),  $R^1 = R^4 = Me$ ,  $R^2 = R^3 = H$ (**c**),  $R^2 = R^3 = Me$ ,  $R^1 = R^4 = H$  (**d**);  $R^1 = R^3 = Me$ ,  $R^2 = R^4 = H$  (**e**).

Склад і будову сполук **4.6а–е** доведено на основі даних елементного аналізу (додаток А.10) та спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н (додаток Б.9). У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів **4.6а–е** присутні сигнали протонів NH<sub>2</sub>- та NH-груп фрагменту NH<sub>2</sub>–NH–C(O)– в області  $\delta$  4,22–4,45 м.ч. та 7,05–7,26 м.ч. відповідно, NH- та OH-груп амінофенольного ядра при  $\delta$  7,52–8,13 м.ч. та 8,19–8,99 м.ч. відповідно.

Синтезовані семикарбазиди **4.6а–е** є синтонами для синтезу на їх основі різноманітних похідних. Найбільш поширеним способом одержання похідних 4-(4-гідроксифеніл)семикарбазидів є реакції їх ацилювання ангідридами, хлорангідридами, сульфохлоридами та ізоціанатами. При взаємодії семикарбазидів **4.6а–d** з ангідридом (*метод A*) та хлорангідридом (*метод B*) оцтової кислоти отримано 4-(4-гідроксифеніл)-1-ацетилсемикарбазиди **4.7а–d** (схема 4.5).



 $R^{1}=Me, R^{2}=R^{3}=R^{4}=H$  (a),  $R^{2}=Me, R^{1}=R^{3}=R^{4}=H$  (b),  $R^{1}=R^{4}=Me, R^{2}=R^{3}=H$  (c),  $R^{2}=R^{3}=Me, R^{1}=R^{4}=H$  (d).

У процесі експериментального порівняння ацилюючих реагентів для 4-(4-гідроксифеніл)семикарбазидів у синтезі 4-(4-гідроксифеніл)-1-ацетилсемикарбазидів **4.7а–d** ми встановили, що найбільш ефективним є оцтовий ангідрид, адже на відміну від хлорангідриду оцтової кислоти (η=47–65%) він не утворює побічних малорозчинних сполук, а отже продукти утворюються з більшими виходом (η=65–92%) та чистотою.

Для спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів **4.7а**–**d** характерна присутність сигналів протонів СН<sub>3</sub>-груп фрагменту МеСО в області **\delta** 1,83–1,85 м.ч., груп NH при **\delta** 7,61–7,79 м.ч., 7,77–8,30 м.ч., 8,24–9,08 м.ч., а також ОН-групи в області **\delta** 9,54–9,59 м.ч.

При взаємодії відповідних семикарбазидів **4.6с**, **d** із хлорангідридом бензойної кислоти синтезовано 4-(4-гідроксифеніл)-1-бензоїлсемикарбазиди **4.8а**, **b** (схема 4.6).



З метою дослідження впливу розчинників на ефективність взаємодії 4-(4-гідроксифеніл)семикарбазидів **4.6с**, **d** із хлорангідридом бензойної кислоти, а також на вихід продуктів ми проводили реакцію:

у середовищі ацетонітрилу при кип'ятінні зі зворотним холодильником [170];

2) у середовищі ДМФА:AcOH=1:3 у присутності еквівалентної кількості натрій ацетату при постійному перемішуванні та кімнатній температурі [171].

Проведення реакції у середовищі ацетонітрилу виявилося більш ефективним, а у присутності диметилформаміду та оцтової кислоти утворювалися важкороздільні суміші, у яких ідентифікувати продукти не вдалося.

У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів **4.8а**, **b** присутні сигнали протонів фенільного фрагменту в області **б** 7,62–7,63 м.ч., а також NH-груп при **б** 7,76–7,84 м.ч., 7,99– 8,10 м.ч., 8,42–9,08 м.ч., а також OH-груп в області **б** 10,22–10,24 м.ч.

У результаті реакції відповідних семикарбазидів **4.6с**, **d** з хлорангідридом 4толілсульфокислоти одержано 4-(4-гідроксифеніл)-1-тозилсемикарбазиди **4.9а**, **b** (схема 4.7).



Реакцію сульфування 4-(4-гідроксифеніл)семикарбазидів **4.6с**, **d** проводили у лужному водному середовищі на водяній бані впродовж 2,5 годин [167]. Метод проведення подібних реакцій сульфування є добре вивченим і вважається ефективним, тому ми його застосували для синтезу цільових 1-тозилсемикарбазидів **4.9a**, **b**. У результаті реакції семикарбазидів **4.6с**, **d** з фенілізоціанатом при кип'ятінні у середовищі ацетонітрилу впродовж десяти годин одержано  $N^{1}$ -(4-гідроксифеніл)- $N^{2}$ -фенілгідразин-1,2-дикарбоксаміди **4.10а**, **b** (схема 4.8).



**4.10**:  $R^1 = R^4 = Me$ ,  $R^2 = R^3 = H$  (**a**),  $R^2 = R^3 = Me$ ,  $R^1 = R^4 = H$  (**b**).

Таким чином, у даній роботі отримано 1-(4-гідроксифеніл)сечовини при взаємодії відповідних амінофенолів як з нітросечовиною, так і з натрій ціанатом. На основі синтезованих сечовин нами було отримано *N*-ариламінокарбоніл-4-амінофеноли при сплавленні сечовин з відповідними амінофенолами; *N*-(*N*'-фенілкарбаміл)карбамоїл-4-амінофеноли при взаємодії сечовин з феніл ізоціанатом; 4-(4-гідроксифеніл)семикарбазиди у результаті реакції сечовин з гідразин Нами одержано 4-(4-гідроксифеніл)-1-ацетил-, гідратом. 4-(4-гідроксифеніл)-1-бензоїл- та 4-(4-гідроксифеніл)-1-тозилсемикарбазиди та  $N^{1}$ -(4-гідроксифеніл)- $N^{2}$ -фенілгідразин-1,2-дикарбоксаміди при взаємодії синтезованих семикарбазидів з ангідридом оцтової кислоти та хлорангідридами оцтової, бензойної, 4-толілсульфокислот та з феніл ізоціанатом.

На наступному етапі необхідно було провести окиснення отриманих 1-(4-гідроксифеніл)сечовин та похідних на їх основі до відповідних 1,4-бензохінонмоноімінів.

Під час пошуку оптимальних окисників для 1-(4-гідроксифеніл)сечовин 4.2а–g було досліджено плюмбум (IV) тетраацетат, манган (IV) оксид та аргентум (I) оксид. У випадку плюмбум (IV) тетраацетату та манган (IV) оксиду виділити кристалічні продукти реакції не вдалося – утворювалися жовті оліїсті сполуки, що не кристалізувалися та не піддавались очищенню, а утворення хінонмоноімінів можна було зафіксувати тільки за допомогою ТШХ. У кристалічному вигляді *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни **4.11а**–**g** були виділені тільки при окисненні сечовин **4.2а**–**g** арґентум (І) оксидом у хлороформі (схема 4.9).



 $R^{1}=R^{2}=R^{3}=R^{4}=H$  (a);  $R^{1}=Me$ ,  $R^{2}=R^{3}=R^{4}=H$  (b);  $R^{1}=R^{3}=R^{4}=H$ ,  $R^{2}=Me$  (c);  $R^{1}=R^{2}=Me$ ,  $R^{3}=R^{4}=H$  (d);  $R^{1}=R^{3}=Me$ ,  $R^{2}=R^{4}=H$  (e);  $R^{2}=R^{3}=Me$ ,  $R^{1}=R^{4}=H$  (f);  $R^{1}=R^{4}=Me$ ,  $R^{2}=R^{3}=H$  (g).

У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів **4.11а–** д присутній розширений синглет протонів групи NH<sub>2</sub> в області  $\delta$  5,24–5,89 м.ч., сигнали протонів метильних груп в області  $\delta$  2,05–2,23 м.ч. і протонів хіноїдного ядра в області  $\delta$  6,52–7,26 м.ч. Слід зазначити, що у спектрі ЯМР <sup>1</sup>Н сполуки **4.11f** протони хіноїдного ядра H<sup>2,6</sup> проявляються у вигляді розширеного синглету, що свідчить про наявність швидкого у шкалі часу ЯМР процесу *Z*,*E*-ізомеризації.

3 метою одержання окиснених форм 4-(4-гідроксифеніл)- **4.6а–d**, 4-(4-гідроксифеніл)-1-ацетил- **4.7а–d**, 4-(4-гідроксифеніл)-1-бензоїл- **4.8а**, **b**, 4-(4-гідроксифеніл)-1-тозилсемикарбазидів **4.9а**, **b** ми використали такі окисники:

1) плюмбум (IV) тетраацетат в оцтовій кислоті, ацетоні, хлороформі;

2) натрій біхромат у розведеній сульфатній та оцтовій кислотах;

3) нітратну кислоту та натрій нітрит в оцтовій кислоті;

4) фенілйодозодіацетат в оцтовій кислоті, бензені, хлороформі;

5) аргентум (I) оксид у хлороформі.

Під впливом аргентум (І) оксиду в розчині хлороформу утворювалися *N*-заміщені 1,4-бензохінонмоноіміни **4.12а–d**, **4.13а–d**, **4.14а**, **b**, **4.15а**, **b**, що було підтверджено методом ТШХ. Але виділити в кристалічному стані ці сполуки не вдалося. Під час видалення розчинника хінонмоноіміни лише нетривалий час зберігали свої фізико-хімічні властивості (схема 4.10).



X=H (4.6, 4.12), MeCO (4.7, 4.13), PhCO (4.8, 4.14), TolSO<sub>2</sub> (4.9, 4.15); 4.6, 4.7, 4.12, 4.13: R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H (a), R<sup>2</sup>=Me, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H (b), R<sup>1</sup>=R<sup>4</sup>=Me, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H (c), R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=Me, R<sup>1</sup>=R<sup>4</sup>=H (d); 4.8, 4.9, 4.14, 4.15: R<sup>1</sup>=R<sup>4</sup>=Me, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H (a), R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=Me, R<sup>1</sup>=R<sup>4</sup>=H (b).

*N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміни було отримано раніше при окисненні відповідних *N*-ариламінокарбоніл-4-амінофенолів **4.4а**–**f**. Методика синтезу та будова отриманих сполук описана у роботі [49].

*N*-(*N*'-фенілкарбаміл)карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни **4.16а–с** синтезовано при окисненні *N*-(*N*'-фенілкарбаміл)карбамоїл-4-амінофенолів **4.5а–с** (*метод A*, схема 4.11) та при взаємодії *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів **4.11е–g** з фенілізоціанатом (*метод B*, схема 4.11).



**4.16**:  $R^1 = R^3 = Me$ ,  $R^2 = R^4 = H$  (**a**);  $R^1 = R^4 = Me$ ,  $R^2 = R^3 = H$  (**b**);  $R^2 = R^3 = Me$ ,  $R^1 = R^4 = H$  (**c**).

*Метод А* грунтується на взаємодії *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів **4.11е–g** з еквівалентною кількістю фенілізоціанату у середовищі осушеного

метилбензену при кип'ятінні впродовж 2 годин. Отримані цільові хіноніміни **4.16а**-с не потребували додаткового очищення.

*Метод В* полягає в окисненні амінофенолів **4.5а–с** арґентум (І) оксидом у хлороформі за кімнатної температури до цільових хінонімінів **4.16а–с**.

Порівняння методів синтезу сполук **4.16** показало, що напрямок *B* є більш ефективним ( $\eta$ =65–89%), ніж метод *A* ( $\eta$ =42–68%), тому що дозволяє отримати за менший проміжок часу більш чисті продукти з більшими виходами.

Для спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів **4.16а–с** характерна присутність сигналів протонів фенільного замісника в області **б** 6,94-7,11 – 7,47-7,56 м.ч., а також двох NH-груп фрагменту NH–CO–NH при **б** 7,29–7,50 м.ч. та 7,62–8,65 м.ч.

Сліл ЩО синтезовані зазначити, ланій роботі В *N*-(*N*'-фенілкарбаміл)карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни **4.16** з одного боку є сечовини, а \_ похідними 3 іншого новими похідними *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів.

Отже, синтезовані *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни **4.11а– д** та похідні **4.16а–с** є зручними синтонами для синтезу на їх основі нових продуктів, що з одного боку є *N*,*N'*-дизаміщеними похідними сечовини, а з іншого – *N*-заміщеними 1,4-бензохінонмоноімінами. Окрім того, функціональна група NH<sub>2</sub>–C(O)– дозволяє отримати похідні не лише при окисненні похідних 1-(4-гідроксифеніл)сечовин, але й у результаті реакцій заміщення атома Гідрогену у групі NH<sub>2</sub> похідних *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів.

### 4.2 Z, E-ізомеризація у похідних N-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміну

Структурні особливості *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, як представників класу імінових систем, обумовлюють можливість існування у них *Z*,*E*-ізомерії. Вивченню механізму *Z*,*E*-ізомеризації в імінових системах  $R^{I}R^{2}C=NX$  присвячено багато робіт [172–174]. Встановлено, що *Z*,*E*-ізомеризація в імінах може здійснюватись через обертання навколо зв'язку C=N (перехідні стани **А**–**С**) або внаслідок інверсії атома Нітрогену через лінійний перехідний стан, у якому останній *sp*-гібридизований (перехідний стан **D**) (схема 4.12). У випадку R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup> спостерігається вироджена ізомеризація (топомеризація).

Термодинамічні параметри цього процесу залежать від багатьох факторів, що включають просторову будову груп  $R^1$ ,  $R^2$ , X, природу розчинників та внутрішньо молекулярні ефекти замісників [172–177].



Серед синтезованих раніше *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, що Карбону біля Нітрогену хіноїдного атом атома ядра, бар'єр мають *Z*,*E*-ізомеризації було виміряно для *N-*[*N*-арилсульфонілметилімідоїл]- $(\Delta G^{\neq}_{298K})$ 60–69 кДж/моль) [115], *N*-бензиліден(арил)ацетил-= $(\Delta G_{298K}^{\neq} = 41 - 48 \text{ кДж/моль})$  [69], *N*-феноксиацетил-  $(\Delta G_{298K}^{\neq} = 36 \text{ кДж/моль})$  [69] та *N*-ароїл-1,4-бензохінонімінів ( $\Delta G^{\neq}_{298K} = 44-46$  кДж/моль) [116]. На основі залежності величин бар'єрів ізомеризації від природи замісника в арильному фрагменті та від розчинника встановлено, що Z, E-ізомеризація відносно подвійного зв'язку C=N *N*-[*N*-арилсульфоніларил(метил)імідоїл]-, *N*-ароїл-1,4-бензохінонмоноімінів *N*-бензиліден(арил, фенокси)ацетилта перебігає за інверсійним механізмом [69, 115, 116].

У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н 2,6(3,5)-диметилпохідних *N*-ароїл-1,4-бензохінонмоноімінів [116] хіноїдні протони Н<sup>3,5(2,6)</sup> проявляються у вигляді розширеного синглету, що характерно для сполук з величиною бар'єру до 50 кДж/моль. У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н 3,5-диметил-*N*-(карбамоїл)ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **4.11f**, **4.17a** протони хіноїдного ядра H<sup>2,6</sup> проявляються одним розширеним синглетом. Для 2,6-диметил похідних протони H<sup>3,5</sup> проявляються окремими розширеними синглетами. Тому слід очікувати, що ці сполуки мають вищий бар'єр *Z*,*E*-ізомеризації, ніж *N*-ароїл-1,4-бензохінонмоноіміни. Крім того, для даних сполук можливий прояв загальмованого обертання навколо зв'язку –HN–C(O)–.

З метою виявлення можливих динамічних процесів конфігураційних перетворень у розчинах *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів та визначення експериментальних значень відповідних бар'єрів було досліджено спектри ЯМР <sup>1</sup>Н 3,5-диметил-*N*-толіламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміну **4.17а** в інтервалі температур від -50°С до 26°С (рисунок 4.1).

Аналіз спектрів показав, що для сполуки 4.17а можливі два процеси:

1) *Z,E*-ізомеризація відносно зв'язку C=N (хіноїдні протони H<sup>2,6</sup> за кімнатної температури проявляються синглетом, а при -27°C починають розділятися);

2) процес загальмованого обертання навколо зв'язку –NH–C(O)– (за температури -50°C у спектрах присутні два малоінтенсивних *орто*-дублети  $H^{2'6'}$  та  $H^{3'5'}$  другого конформера *пара*-заміщеного бензенового циклу, які з підвищенням температури розширюються і зливаються з більш інтенсивними; при температурі 26°C протони  $H^{3'5'}$  проявляються одним розширеним синглетом).

За допомогою методу аналізу повної форми лінії у спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н нами розраховані константи швидкості цих двох динамічних процесів. Вільні енергії активації двох описаних вище процесів  $\Delta G^{\neq}_{298K}$  розраховані за рівнянням Ейрінга [178]:

$$\Delta G^{\neq}_{298K} = 19,14 \cdot T_3 \cdot [10,32 - \lg (k/T_3)],$$

де Т<sub>3</sub> – температура процесу топомеризації або злиття сигналів,

k – константа швидкості обміну при температурі злиття.



температурах.

Для хіноніміну **4.17а** температура злиття сигналів протонів H<sup>2,6</sup> хіноїдного ядра двох ізомерів становить -27°С (246 К) при константі швидкості 122,5. Таким чином, значення енергії активації  $\Delta G_{298K}^{\neq} Z, E$ -ізомеризації відносно зв'язку C=N складає:

ΔG<sup>≠</sup><sub>298K</sub> = 19,14·246·[10,32 - lg (122,5/246)] = 50,0 кДж/моль

Для процесу загальмованого обертання навколо зв'язку –NH–C(O)–, що починає спостерігатися у спектрах за температури 26°C (299 К) значення енергії активації  $\Delta G^{\neq}_{298K}$  для **4.17а** становить:

 $\Delta G^{\neq}_{298K} = 19,14 \cdot 299 \cdot [10,32 - lg (142/299)] = 66,2 кДж/моль$ 

Таким чином, на основі експериментальних даних ми встановили, що процесу *Z*,*E*-ізомеризації відповідає значення енергії активації  $\Delta G^{\neq}_{298K} = 50,0$  кДж/моль, а для процесу загальмованого обертання навколо зв'язку –NH–C(O)–  $\Delta G^{\neq}_{298K} = 66,2$  кДж/моль. З метою додаткового підтвердження цього, ми дослідили можливі конфігураційні перетворення у молекулі хіноніміну **4.17а** за допомогою квантово-хімічних розрахунків.

З метою визначення теоретичних бар'єрів можливих конфігураційних перетворень у молекулі хіноніміну **4.17а** було виконано оптимізацію основного стану молекули **4.17а** і пошук можливих перехідних станів за допомогою методу DFT із застосуванням функціоналу B3LYP та базисного набору 6-31+G(d).

Розрахунки показали, що в молекулі **4.17а** можливі два основних стани OC<sup>1</sup>, OC<sup>2</sup> (рисунок 4.2).

Основний стан  $OC^1$  має валентний кут  $C^4N^1C^7$  129 град. і торсійний кут  $C^3C^4N^1C^7$  169 град. Зв'язки N–H та C=O мають *анти*-розташування відносно зв'язку –NH–C(O)–, торсійний кут  $HN^2C^7O$  складає 175 град.

Основний стан  $OC^2$  має валентний кут  $C^4N^1C^7$  130 град. та торсійний кут  $C^3C^4N^1C^7$  167 град. Зв'язки N–H та C=O мають *син*-розташування відносно зв'язку –NH–C(O)–, торсійний кут  $HN^2C^7O$  складає 5 град. Отже, основна відмінність станів  $OC^1$  та  $OC^2$  полягає у різному розташуванні замісників H, O у фрагменті –NH–C(O)–.



Рисунок 4.2 – Основні стани  $OC^1$ ,  $OC^2$  3,5-диметил-*N*-толіламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміну **4.17а**.

Розраховане за рівнянням Гіббса [178] співвідношення заселеностей в  $OC^2$  та  $OC^1$  за температури 298К складає 1:98. Така значна різниця не дає можливості зареєструвати сигнал  $OC^2$  у спектрах ЯМР. Тому в подальшому при розрахунках енергетичних бар'єрів процесів ізомеризації, що оцінюються як різниця енергій відповідних основних та перехідних станів, нами буде використовуватися саме основний стан  $OC^1$ , що відповідає глобальному мінімуму енергії.

Для встановлення будови можливих перехідних станів хінонмоноіміну 4.17а, у молекулі якого можливий перебіг одночасно двох процесів, нами побудовано дві поверхні потенціальної енергії (ППЕ): ППЕ, що відповідає процесу *Z,E*-ізомеризації відносно зв'язку C=N, і ППЕ, що відповідає загальмованому обертанню навколо зв'язку –NH–C(O)–. Дані ППЕ необхідні для знаходження усіх можливих глобальних і локальних мінімумів, а також сідлових точок, що відповідають перехідним станам.

Процес *Z,E*-ізомеризації *N*-ариламінокарбонільних похідних 1,4-бензохінонмоноімінів може перебігати через інверсію атома Нітрогену зв'язку  $C^4 = N^1$  або через обертання навколо зв'язку  $C^4 = N^1$ . Тому при побудові першої ППЕ за змінні параметри було обрано значення валентного кута  $C^4 = N^1 - C^7$  (від

120 до 240 град.) та торсійного кута С<sup>3</sup>–С<sup>4</sup>=N<sup>1</sup>–С<sup>7</sup> (від 0 до 360 град.) (рисунок 4.3).



Рисунок 4.3 – ППЕ 3,5-диметил-*N*-толіламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміну **4.17а** для процесу *Z*,*E*-ізомеризації.

Аналіз ППЕ для процесу Z, E-ізомеризації показує, що на ній присутні:

- глобальні мінімуми OC<sup>1</sup>, OC<sup>1'</sup>;
- локальні мінімуми С, С';
- сідлові точки А, В, В'.

*Z,E*-ізомеризація хіноніміну **4.17а** відбувається із  $OC^1$  в  $OC^{1'}$  через перехідний стан, якому відповідає сідлова точка А. Окрім цього можливий також перехід із  $OC^1$  у С через перехідний стан В та рівнозначний йому перехід із  $OC^{1'}$  у С' через точку В' (рисунок 4.3).

В результаті оптимізації перехідних станів, які відповідають сідловим точкам A і B на ППЕ *Z,E*-ізомеризації відносно зв'язку C=N хінонмоноіміну **4.17а** (рисунок 4.3), було отримано єдину структуру ПС<sup>1</sup>, для якої характерні значення валентного кута  $C^4N^1C^7$  162 град. та торсійного кута  $C^3C^4N^1C^7$  90 град.; атоми H,
О фрагменту –NH–C(O)– розміщені перпендикулярно відносно площини хіноїдного ядра хіноніміну **4.17а** (рисунок 4.4).



Рисунок 4.4 – Перехідний стан ПС<sup>1</sup> 3,5-диметил-*N*-толіламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміну **4.17а**.

На основі отриманих даних розраховано теоретичне значення бар'єру *Z,E*-ізомеризації хінонмоноіміну **4.17а**  $\Delta E$  як різниця між енергією основного  $E^{1}$  та перехідного  $E^{2}$  станів. Отримане значення 47,6 кДж/моль добре узгоджується з експериментальним значенням бар'єру  $\Delta G^{\neq}_{298K}$ , розрахованим за рівнянням Ейрінга (таблиця 4.1).

Таблиця 4.1

# Енергії основних (E<sup>1</sup>) і перехідних (E<sup>2</sup>) станів бензохінонмоноімінів 4.11g, 4.17а та теоретичні (ΔЕ) і експериментальні (ΔG) бар'єри *Z,E*-ізомеризації та загальмованого обертання навколо зв'язку –NH–C(O)–

Номер сполуки	Е <sup>1</sup> , ат. од.	Е <sup>2</sup> , ат. од.	ΔΕ, кДж/моль	ΔG <sup>≠</sup> <sub>298K</sub> , кДж/моль
4.11g	-608,954151	-608,928178	65,6	66,4
		-608,929505	62,3	62,1
<b>4.17</b> a	-879,3203568	-879,3015071 (ПС <sup>1</sup> )	47,6	50,0
		-879,2952974 (ПС <sup>2</sup> )	63,3	66,2

Слід зазначити, що відхилення валентного кута у перехідному стані A від 180 град., які характерні для ПС при інверсійному механізмі, може бути пов'язане з тим, що молекула має складну конфігурацію внаслідок комплексу електронних, Ван-дер-Ваальсових та інших взаємодій. Порівняльний аналіз геометричних параметрів вузла  $C^4N^1C^7$  хіноніміну **4.17а** в основному та перехідному станах показує, що у перехідному стані довжини зв'язків  $C^7-N^1$  (1,35 Å) та  $C^4=N^1$  (1,27 Å) 109 зменшуються у порівнянні з довжиною зв'язків  $C^7 - N^1$  (1,40 Å) та  $C^4 = N^1$  (1,29 Å) в основному стані. Цей факт обумовлений зміною ефективної гібридизації атома Нітрогену хіноніміну **4.17а** в основному та перехідному станах. На основі всього вищенаведеного можна припустити, що *Z*,*E*-ізомеризація хінонмоноіміну **4.17а** перебігає за інверсійним механізмом.

Для другої ППЕ змінними параметрами були значення торсійного кута  $O=C^7-N^2-H$  (від 0 до 180 град.) та торсійного кута  $H-N^2-C^{1'}-C^{2'}$  (від -40 до 80 град.), що відповідають процесу обертання навколо зв'язку  $C^7-N^2$  (рисунок 4.5).

Аналіз ППЕ для процесу загальмованого обертання навколо зв'язку –NH–C(O)– показує, що на ній присутні:

- глобальні мінімуми OC<sup>1</sup>, OC<sup>2</sup>;

- сідлова точка D (рисунок 4.5).

Загальмоване обертання навколо зв'язку –NH–C(O)– перебігає із  $OC^1 в OC^2$ через перехідний стан, якому відповідає сідлова точка D. В результаті оптимізації структури, що відповідає цій точці, було отримано перехідний стан  $\Pi C^2$ , для якого характерні значення валентного кута  $C^4 N^1 C^7$  137 град. та торсійного кута  $C^3 C^4 N^1 C^7$  172 град.; атом Оксигену фрагменту –NH–C(O)– виступає із площини хіноїдного ядра хіноніміну **4.17а** (рисунок 4.6).

Теоретичне значення бар'єру  $\Delta E$  загальмованого обертання навколо зв'язку –NH–C(O)– хіноніміну **4.17а** розраховано як різниця між енергією основного  $E^1$  та перехідного  $E^2$  станів, дорівнює 63,3 кДж/моль, що добре узгоджується з експериментальним результатом бар'єру  $\Delta G$ , розрахованим за рівнянням Ейрінга (таблиця 4.1).

Для додаткового підтвердження інверсійного механізму *Z*,*E*-ізомеризації відносно зв'язку C=N в *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінах нами проведено теоретичні розрахунки бар'єру *Z*,*E*-ізомеризації  $\Delta E$  для 2,6-диметил-*N*-толіламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміну **4.17b**, який визначено як різницю між енергіями основного та перехідного станів. Введення алкільних замісників у положення 2,6 хіноїдного ядра має сприяти зростанню бар'єру *Z*,*E*-ізомеризації у порівнянні з відповідним 3,5-диметилзаміщеним хіноніміном **4.17а**. У результаті розрахунків ми отримали теоретичне значення бар'єру *Z,E*-ізомеризації для хіноніміну **4.17b**  $\Delta E = 52,5$  кДж/моль. Дане значення вище бар'єру для хіноніміну **4.17a**  $\Delta E = 47,6$  кДж/моль, що є додатковим підтвердженням інверсійного механізму *Z,E*-ізомеризації відносно зв'язку C=N *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів.



Рисунок 4.5 – ППЕ 3,5-диметил-*N*-толіламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміну **4.17а** для процесу загальмованого обертання навколо зв'язку –NH–C(O)–.



Рисунок 4.6 – Перехідний стан ПС<sup>2</sup> 3,5-диметил-*N*-толіламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміну **4.17а**, що відповідає загальмованому обертанню навколо зв'язку –NH–C(O)–. Динамічні процеси ізомеризації в розчинах *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів **4.11** було вивчено на прикладі 2,6-диметилзаміщеного хінонмоноіміну **4.11g** в інтервалі температур від -50°С до 26°С (рисунок 4.7).

Аналіз спектрів показав, що для сполуки 4.11g також можливі два процеси:

1) *Z,E*-ізомеризація відносно зв'язку C=N (хіноїдні протони H<sup>3,5</sup> за кімнатної температури проявляються окремими синглетами, а при 55°C починають зливатися в один розширений синглет);

2) процес загальмованого обертання навколо зв'язку –NH–C(O)– (протони NH<sub>2</sub>-групи за кімнатної та нижчих температур проявляються окремими синглетами, а при температурі 30°C починають зливатися в один розширений синглет, який при подальшому зростанні температури стає все більш вузьким).

Константи швидкості процесів *Z,E*-ізомеризації відносно зв'язку C=N та загальмованого обертання навколо зв'язку -NH-C(O)— було розраховано за допомогою методу аналізу повної форми лінії у спектрах ЯМР <sup>1</sup>H, а вільні енергії активації двох описаних вище процесів  $\Delta G^{\neq}_{298K}$  розраховані за рівнянням Ейрінга [178].

У результаті розрахунків отримано, що вільна енергія активації *Z*,*E*-ізомеризації відносно зв'язку C=N для хінонмоноіміну **4.11g** при температурі злиття сигналів 55°C (328К) та константі швидкості 144,2 склала:

 $\Delta G_{298K}^{\neq} = 19,14.328 \cdot [10,32 - lg (144,2/328)] = 66,4 кДж/моль.$ 

Вільна енергія активації загальмованого обертання навколо зв'язку –NH–C(O)– для **4.11g** при температурі злиття сигналів 30°C (303K) та константі швидкості 83,2 дорівнює:

 $\Delta G^{\neq}_{298K} = 19,14 \cdot 303 \cdot [10,32 - \lg (83,2/303)] = 62,1 кДж/моль.$ 



Рисунок 4.7 – Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н сполуки **4.11g** у CDCl<sub>3</sub> при різних температурах.

Таким чином, на основі експериментальних даних ми встановили, що процесу *Z*,*E*-ізомеризації відносно зв'язку C=N відповідає значення енергії активації  $\Delta G_{298K}^{\neq} = 66,4$  кДж/моль, а процесу загальмованого обертання навколо зв'язку –NH–C(O)–  $\Delta G_{298K}^{\neq} = 62,1$  кДж/моль.

Для більш детального вивчення процесів *Z*,*E*-ізомеризації та загальмованого обертання навколо зв'язку –NH–C(O)– ми виконали повну оптимізацію основного (рисунок 4.8) і можливих перехідних станів (рисунок 4.9) сполуки **4.11g** методом DFT із застосуванням функціоналу B3LYP.



Рисунок 4.8 – Основний стан хінонмоноіміну 4.11g.



Рисунок 4.9 – Перехідні стани ( $\Pi C^1$ ,  $\Pi C^2$ ) хінонмоноіміну 4.11g.

Перехідний стан  $\Pi C^1$  хіноніміну **4.11g** відповідає процесу *Z*,*E*-ізомеризації, а перехідний стан  $\Pi C^2$  – загальмованому обертанню навколо зв'язку –NH–C(O)–.

У перехідному стані ПС<sup>1</sup> молекули **4.11g** у зв'язку зі зміною ефективної гібридизації атома Нітрогену довжини зв'язків N<sup>1</sup>–C<sup>7</sup> (1,35 Å) та C<sup>4</sup>=N<sup>1</sup> (1,27 Å) також мають менші, ніж довжини зв'язків N<sup>1</sup>–C<sup>7</sup> (1,42 Å), C<sup>4</sup>=N<sup>1</sup> (1,30 Å) в основному стані. Кут C<sup>4</sup>=N<sup>1</sup>–C<sup>7</sup> хіноніміну **4.11g** у перехідному стані ПС<sup>1</sup> має значення 163 град., а торсійний кут O=C<sup>7</sup>–N<sup>2</sup>–H дорівнює 160 град.

У перехідному стані ПС<sup>2</sup> хіноніміну **4.11g** значення довжин зв'язків також менші у порівнянні з основним станом. Так, довжина зв'язку N<sup>1</sup>–C<sup>7</sup> складає 1,38 Å (у порівнянні з 1,42 Å), а довжина зв'язку C<sup>4</sup>=N<sup>1</sup> дорівнює 1,29 Å (у порівнянні з 1,30 Å). Кут C<sup>4</sup>=N<sup>1</sup>–C<sup>7</sup> у молекулі **4.11g** має значення 127 град., а торсійний кут  $O=C^7-N^2-H$  складає 60 град.

На основі отриманих результатів знайдено теоретичні значення бар'єрів *Z*,*E*-ізомеризації та загальмованого обертання навколо зв'язку –NH–C(O)– хінонмоноіміну **4.11g**  $\Delta E$  як різницю між енергією основного  $E^{1}$  та перехідного  $E^{2}$ станів. Так, для процесу *Z*,*E*-ізомеризації отримано значення бар'єру 65,6 кДж/моль, яке добре узгоджується з експериментальним значенням  $\Delta G^{\neq}_{298K} =$ 66,4 кДж/моль, розрахованим за рівнянням Ейрінга (таблиця 4.1). Теоретичне значення бар'єру загальмованого обертання навколо зв'язку –NH–C(O)– становить 62,3 кДж/моль, що є близьким до практично отриманого значення  $\Delta G^{\neq}_{298K} = 62,1$  кДж/моль (таблиця 4.1).

Також нами проведено теоретичні розрахунки бар'єру *Z*,*E*-ізомеризації  $\Delta E$ для 3,5-диметил-*N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміну **4.11f** (як різниця між енергіями основного та перехідного станів). Введення алкільних замісників у положення 3,5 хіноїдного ядра має сприяти зниженню бар'єру *Z*,*E*-ізомеризації у порівнянні з відповідним 2,6-диметилзаміщеним хіноніміном **4.11g**. У результаті розрахунків ми отримали теоретичне значення бар'єру *Z*,*E*-ізомеризації для хіноніміну **4.11f**  $\Delta E = 41,6$  кДж/моль. Дане значення нижче бар'єру для хіноніміну **4.11g**  $\Delta E = 65,6$  кДж/моль, що є додатковим підтвердженням інверсійного механізму *Z*,*E*-ізомеризації відносно зв'язку C=N *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів. Таким чином, нами встановлено, що у розчинах *N*-карбамоїл(ариламінокарбоніл)-1,4-бензохінонмоноімінів **4.11**, **4.17** одночасно перебігає два процеси: *Z*,*E*-ізомеризація та загальмоване обертання навколо зв'язку –NH–C(O)–. У результаті проведеного експерименту отримані значення бар'єрів цих двох процесів. На основі розрахунків встановлено, що процес *Z*,*E*-ізомеризації відносно зв'язку C=N для *N*-карбамоїл(ариламінокарбоніл)-1,4-бензохінонмоноімінів **4.11**, **4.17** перебігає за інверсійним механізмом. Теоретичні значення, розраховані за допомогою квантово-хімічних розрахунків, добре узгоджуються з експериментальними даними.

# 4.3 Реакційна здатність *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів та їх похідних

*N*-Карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни з одного боку є похідними 1,4-бензохінонмоноіміну, а з іншого – похідними сечовини. Тобто з одного боку вони повинні проявляти властивості, характерні для хінонімінів: легко піддаватися галогенуванню [179], гідрогенгалогенуванню [180], вступати у реакції з нуклеофільними реагентами [181], виявляти характерні особливості при взаємодії із спиртами [133]. З іншого боку як похідні сечовини вони є вдалими синтонами для синтезу на їх основі нових сполук.

4.3.1 Реакції *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів з калій тіоціанатом та тіосечовиною

Гетероциклічні сполуки на основі *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів можуть бути отримані в результаті реакцій з калій тіоціанатом та тіосечовиною. Реакцію *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів **4.11а–с**, **е**, **f** з калій тіоціанатом проводили у середовищі оцтової кислоти (*метод A*) [86], а з тіосечовиною –

у середовищі оцтової кислоти (*метод B*), етанолу у присутності сильної кислоти (*метод C*) [86], надлишку вихідного хінонмоноіміну (*метод D*) [88].

В результаті отримано 1,3-бензоксатіол-2-они 4.18а-f (схема 4.13).



**4.11a**, **4.18a**:  $R^1 = R^2 = R^3 = H$ ; **4.11b**, **4.18b**:  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = R^3 = H$ ; **4.11e**, **4.18c**:  $R^1 = R^3 = Me$ ,  $R^2 = H$ ; **4.11f**, **4.18d**:  $R^1 = H$ ,  $R^2 = R^3 = Me$ .

При використанні калій тіоціанату найбільші виходи 1,3-бензоксатіол-2-онів (51–75%) отримано для діалкілзаміщених хінонмоноімінів **4.11е**, **f**, а у випадку тіосечовини – для хінонмоноімінів **4.11с**, **e** (*memod B*) (додаток А.11). Слід зазначити, що 3,5-диметил-1,4-бензохінонмоноімін **4.11f** реагує лише з калій тіоціанатом. У результаті реакції хіноніміну **4.11f** з тіосечовиною виділений вихідний хінонмоноімін.

При взаємодії 3-метил-N-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміну **4.11с** з калій тіоціанатом (*метод A*) та тіосечовиною в оцтовій кислоті (*метод B*) утворюється лише один ізомер **4.18е** з виходом 23% і 34%, відповідно. У результаті реакції хінонмоноіміну **4.11с** з тіосечовиною в середовищі етанолу (*метод C*) виділена суміш ізомерів 5-(N-карбамоїл)аміно-6-метил-1,3-бензоксатіол-2-ону (схема 4.14) із відсотковим співвідношенням 84% **4.18е** і 16 % **4.18f** (додаток А.11).



Таким чином, *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни реагують з калій тіоціанатом та тіосечовиною з утворенням лише похідних 1,3-бензоксатіол-2-ону **4.18а–f**. В більшості випадків у результаті реакції з тіосечовиною (крім *методу D*) отримані більш чисті продукти з більш високим виходом (додаток А.11).

Будову сполук **4.18а–f** доведено на основі даних елементного аналізу (додаток А.11), ЯМР <sup>1</sup>Н (додаток Б.10), ЯМР <sup>13</sup>С (додаток В.2) та ІЧ-спектроскопії. У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н 5-(*N*-карбамоїл)аміно-1,3-бензоксатіол-2-онів **4.18а–f** присутні характерні сигнали протонів циклу бензоксатіолу та алкільних замісників, розширені синглети груп NH і NH<sub>2</sub>. У спектрі ЯМР <sup>1</sup>Н продукту **4.18е** присутні два синглети протонів H<sup>4</sup> та H<sup>7</sup> при **б** 7,83 і 7,30 м.ч., а у спектрі сполуки **4.18f** – два дублети з *орто*-константою спін-спінової взаємодії протонів H<sup>6</sup> та H<sup>7</sup> з хімічними зсувами 7,70 і 7,26 м.ч., відповідно. У спектрі ЯМР <sup>13</sup>С сполуки **4.18b** присутні сигнали атомів Карбону групи C<sup>2</sup>=O (168,36 м.ч.), C<sup>3a</sup> (120,61 м.ч.), C<sup>4</sup> (122,16 м.ч.), C<sup>5</sup> (135,01 м.ч.), C<sup>6</sup> (123,02 м.ч.), C<sup>7</sup> (118,93 м.ч.), C<sup>7a</sup> (141,55 м.ч.), C=O (NH<sub>2</sub>–C=O, 156,24 м.ч.).

В ІЧ-спектрах сполук **4.18а–d** присутнє поглинання в області 1760– 1758 см<sup>-1</sup>, що відповідає групі С=О 1,3-бензоксатіол-2-онів, і в області 3325–3295 см<sup>-1</sup>, що відповідає групам NH, NH<sub>2</sub>.

Згідно з літературними даними [84, 85] можна було очікувати, що в результаті реакції хінонмоноімінів **4.11а–с, е, f** з калій тіоціанатом можуть бути отримані похідні 5-аміно-1,3-бензоксазол-2-тіону 4.18 (схема 4.5), оскільки *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів енергія HBMO **4.11a**  $(E_{HBMO})$  $\equiv$ -363,62 кДж/моль) близька енергії HBMO *N*-бензиліденацетилдо (-356,69 *N*-фенілацетил-1,4-бензохінонмоноімінів кДж/моль) та (-366,60 кДж/моль) [69], для яких отримані продукти, що утворюються через стадію приєднання тіоціанат-аніону як атомом Сульфуру, так і атомом Нітрогену. В роботі [69] також було висловлено припущення, що напрямок тіоціанування *N*-заміщених 1,4-бензохіномноноімінів визначається не тільки енергією НВМО,

але й енергією перехідних станів, що виникають у результаті приєднання тіоціанат-іону до молекули хінонмоноіміну.

Згідно з квантово-хімічними розрахунками, виконаними на прикладі хіномоноіміну 4.11а, енергія перехідного стану А (-1021,423857 ат. од.), що відповідає приєднанню тіоціанат-аніону атомом Нітрогену, більша за енергію перехідного стану С (-1021,429758 ат. од.), що відповідає приєднанню тіоціанатаніону атомом Сульфуру, на 15,49 кДж/моль. Це свідчить про те, що для *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів приєднання тіоціанат-аніону атомом Сульфуру є більш вигідним. Це повністю узгоджується з експериментом – результаті тіоціанування хінонмоноімінів **4.11a**–c, отримані в e. f 1,3-бензоксатіол-2-они **4.18а-f**, що утворюються через інтермедіати С→D→E (схема 4.15). На підставі цього можна зробити висновок, що основним чинником, який визначає напрямок тіоціанування *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів, є не енергія НВМО вихідного хінонмоноіміну, а енергія інтермедіату, що утворюється у процесі реакції.



На підставі даних робіт [86, 88] можна було припустити, що в результаті реакції *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів **4.11а–с, е, f** з тіосечовиною можуть бути отримані похідні 2-амінобензотіазолу, утворенню яких сприяє проведення реакції в етанолі. Але в обох випадках були отримані лише похідні

1,3-бензоксатіол-2-ону (*методи C*, *D*, схеми 4.13, 4.14). Тобто взаємодія *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів **4.11а–с**, **e**, **f** з тіосечовиною перебігає за механізмом, аналогічним для *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонімінів (схема 3.4).

Таким чином, при взаємодії *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів як з калій тіоціанатом, так і з тіосечовиною ми отримали похідні 1,3-бензоксатіол-2ону. Слід зазначити, що з тіосечовиною в більшості випадків отримані більш чисті продукти з більшим виходом.

4.3.2 Реакції *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з єнамінами

Одним із напрямків синтезу гетероциклічних сполук є реакції *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів та їх похідних з єнамінами.

В результаті взаємодії *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **4.19а–с** з 4-(*n*-толуїдино)пент-3-ен-2-оном **3.22** синтезовано похідні бензофурану **4.20а–с** (схема 4.16).



**4.19**, **4.20**: X=Me,  $R^1$ =Me,  $R^2$ =H (a); X=Me,  $R^1$ =H,  $R^2$ =Me (b); X=H,  $R^1$ = $R^2$ =Me (c).

Реакцію досліджено у середовищі двох розчинників, адже у попередніх роботах було зазначено, що проведення реакції у полярних розчинниках приводить до утворення похідних бензофурану, а в апротонних неполярних розчинниках (дихлоретан) – до похідних індолу [157].

У *методі А* застосовано оцтову кислоту та виділено похідні бензофурану **4.20а–с**. У *методі В* як розчинник було використано дихлоретан, проте виділити індивідуальні продукти не вдалося – утворювалися важко роздільні суміші. Склад і будову сполук **4.20а–с** доведено на основі даних елементного аналізу (додаток А.12) та спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н (додаток Б.11). Для спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н похідних бензофурану **4.20а–с** характерні сигнали протонів метилу ацетильної групи та метилу у положенні 2 бензофуранового циклу в області **б** 2,56–2,57 м.ч. та 2,74–2,76 м.ч. відповідно, а також двох NH-груп фрагменту –NH–C(O)–NH–при **б** 8,04–8,49 м.ч. та 8,65–8,87 м.ч. відповідно.

На основі літературних даних [81, 103, 158, 159] можна припустити, що на першій стадії синтезу похідних бензофурану **4.20а–с** відбувається С–С приєднання за механізмом Міхаеля за участю електронодефіцитного атома Карбону, розташованого в *орто*-положенні до С=О групи хіноніміну **I**, та  $\beta$ -атома Карбону єнаміну. Утворений інтермедіат **A** перетворюється у проміжну сполуку **B** внаслідок атаки неподіленою парою електронів атома Оксигену карбонільної групи електронодефіцитного  $\alpha$ -положення єнамінного фрагменту. У результаті подальшого відщеплення ариламіну утворюється кінцевий бензофуран **III** (схема 3.10).

Отже, в результаті досліджень встановлено, що умови проведення реакції *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з 4-(*n*-толуїдино)пент-3-ен-2-оном значною мірою впливають на будову кінцевих продуктів. У середовищі оцтової кислоти (протонний розчинник) спочатку утворюється проміжний продукт 1,4-приєднання єнаміну до хіноніміну, який у подальшому зазнає внутрішньо молекулярної циклізації з утворенням похідних бензофурану.

Похідні індолу, що мали б утворитися в дихлоретані (апротонний розчинник), виділено не було. Даний факт може бути пов'язаний зі значним електроноакцепторним впливом ариламінокарбонільного замісника біля атома Нітрогену хіноїдного ядра на *β*-атом Карбону єнамінного фрагменту у проміжному продукті 1,4-приєднання єнаміну до хіноніміну. Подальша внутрішньомолекулярне перегрупування атомів Гідрогену приводить до циклізації та утворенню похідних бензофурану.

121

## 4.3.3 Реакції *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів зі спиртами

Характерною особливістю *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, що містять замісники в обох орто-положеннях по відношенню до імінного атома

$$X \stackrel{7}{\sim} O$$
  
 $N \stackrel{3}{=} 2$   
 $N \stackrel{3}{=} 2$   
 $5 \stackrel{6}{=} 0$ 

Карбону хіноїдного ядра, є легкий перебіг реакцій приєднання за зв'язком C=N з утворенням продуктів хінолідної будови [19, 130-132]. Раніше було висловлено припущення, що

активація зв'язку C=N відбувається за рахунок стеричної напруги у вузлі C=N-X, яка обумовлена наявністю замісників в обох орто-положеннях по відношенню до імінного атома Карбону. Було введено поняття активованого стерично напруженого зв'язку (ACH3) C=N. Встановлено, що ACH3 C=N проявляється для N-арилсульфонілзаміщених 1,4-бензохінонімінів при збільшенні валентного кута C=N-X до значень, що перевищують 130 град. [134, 182]. Для N-ацилпохідних АСНЗ C=N проявляється не тільки збільшенням валентного кута  $C^4 = N - C^7$ , а й збільшенням торсійного кута  $C^3 - C^4 = N - C^7$ , кута між зв'язком  $N - C^7$  та площиною  $C^{1}...C^{6}$ , виходу атома  $C^{7}$  із середньоквадратичної площини хіноїдного ядра  $C^{1}...C^{6}$ , а хіноїдний фрагмент при цьому стає менш плоским [183].

З метою виявлення особливостей будови *N*-карбамоїлпохідних виконано рентгеноструктурний аналіз хінонмоноіміну **4.11f** (додаток Г), молекулярну будову якого наведено на рисунку 4.10.



Структура

3,5-диметил-*N*-карбамоїл-

1.4-бензохінонмоноіміну 4.11f за даними РСА.

Рисунок

Валентний кут  $C^{1}=N^{1}-C^{9}$  у продукті **4.11f** становить 129,3(1) град., що значно вище середнього значення для багатьох хінонмоноімінів 124 град [184], але дещо менше 130 град. У раніше синтезованого 3,5-диметил-*N*феніламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміну **4.21** кут C=N-C становить 126,2 (4) град. (усі дані PCA

 $4.21 \qquad Me \qquad Me$ 

 $^{\rm Kyr}$  С=N=С становить 120,2 (4) град. (уст данг РСА хінонмоноіміну 4.21 наведено на підставі роботи

кут  $C^{2}-C^{1}=N^{1}-C^{9}$ Торсійний [49]). y хінонмоноіміну 4.11f і відповідний йому кут у хінонмоноіміну 4.21 дорівнюють -0,96 і -2,77 град. відповідно, а хіноїдний фрагмент С<sup>1</sup>...С<sup>6</sup> можна вважати плоским з точністю до 0,04 і 0,02 Å, відповідно, що характерно для хінонмоноімінів, які не мають замісників в орто-положеннях по відношенню до імінного атома Карбону [183]. Плоский характер структури хінонмоноіміну 4.11f нижче, ніж хінонмоноіміну 4.21, за рахунок цис-деформації хіноїдного циклу, за якої атоми  $C^2$ ,  $C^3$ ,  $C^5$ ,  $C^6$  розміщені в одній площині з точністю до 0,01 Å, атоми  $C^{1}$  і  $C^{4}$  відхиляються від цієї площини на -0,107(2) і -0,061(2), а  $O^{1}$  та  $N^{1}$  – на -0,147(3) і -0,320(4) Å, відповідно. Кут між площинами хіноїдного циклу С<sup>1</sup>...С<sup>6</sup> та фрагменту сечовини (N<sup>1</sup>, O<sup>2</sup>, N<sup>2</sup>, C<sup>9</sup>) становить 76,92(5) град. у сполуці **4.11f** та 87,0(1) – у продукті **4.21**. Про присутність стеричної напруги у фрагменті C=N-C молекул 4.11f, 4.21 також свідчить наявність укорочених внутрішньомолекулярних контактів  $C^9...C^8$  (2,91 Å у продукті **4.11f** і 2,86 – у сполуці **4.21**, сума Ван-дер-Ваальсових радіусів – 3,42 Å [17]) і С<sup>9</sup>...Н<sup>8C</sup> (2,69 Å – у продукті **4.11f** та 2,56 – у **4.21**, сума Ван-дер-Ваальсових радіусів – 2,87 Å [185]).

На підставі вищезазначеного можна зробити висновок, що у молекулі хінонмоноіміну **4.11f** присутня незначна стерична напруга у фрагменті C=N–X, а отже слід очікувати, що для хінонмоноіміну **4.11f** також можливі реакції приєднання спиртів за зв'язком C=N.

Експеримент показав, що для *N*-карбамоїлпохідного **4.11f** з метильними групами в обох *орто*-положеннях по відношенню до імінного атома Карбону хіноїдного ядра отримано продукти приєднання спиртів за зв'язком C=N

(схема 4.17). Це відповідає результатам подібних реакцій з іншими *N*-заміщеними 1,4-бензохінонмоноімінами [19, 49, 130–132, 134, 182, 183].



4.22: Alk=Me (a), Et (b).

Склад і будову продуктів 4.22а, b доведено на основі даних елементного аналізу (додаток А.13) та спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н (додаток Б.12). У спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н сполук 4.22а, b синглет протонів 3,5-Ме проявляється при б 1,82–1,84 м.ч., протонів  $H^{2,6}$  – при **б** 6,10–6,13 м.ч., синглет протонів групи ОМе продукту **4.22а** – при **б** 2,89 м.ч., а розширений синглет групи NH – при **б** 6,76–6,78 м.ч., що характерно для продуктів приєднання за зв'язком C=N.

Раніше у результаті реакції аналогічних *N*-ариламінокарбонілпохідних 1,4-бензохінонмоноіміну зі спиртами були виявлені не тільки продукти 1,2-приєднання, але й утворені в результаті їх циклізації 7а-алкокси-3-арил-За,7-диметил-За,7а-дигідро-1*Н*-бензімідазол-2,5(3*H*,4*H*)-діони типу 4.23 (рис. 4.11) [137]. Спроби отримати продукти циклізації сполук 4.22а, в виявилися невдалими.

З метою пояснення різної поведінки таких сполук у реакціях циклізації було виконано оптимізацію геометричних параметрів сполуки 4.22а та отриманого у



попередній роботі [137] продукту приєднання за зв'язком C=N 4.24. Згідно з результатами квантовохімічних розрахунків стійкій y конформації молекул 4.22а, b спостерігається просторове зближення групи N<sup>2</sup>H<sub>2</sub> та подвійного зв'язку C<sup>2</sup>=C<sup>3</sup> хіноїдного ядра (рис. 4.11): відстань  $N^2...C^2$  складає 3,340 Å у молекулі **4.22а** і 3,068 Å в молекулі **4.24**. Між орбіталями  $\pi(C^2=C^3) \rightarrow \sigma^*(N^2-H)$  виникає донорно-акцепторна взаємодія, що може

підвищувати ймовірність перебігу реакції циклізації. Для продукту **4.24** енергія такої взаємодії складає 15,36 кДж/моль, що набагато більше, ніж для **4.22а** (2,99 кДж/моль). Ослаблення даної взаємодії у сполуці **4.22а** обумовлене збільшенням енергетичного розриву щілини між відповідними орбіталями за рахунок значно вищої енергії орбіталі  $\sigma^*(N^2-H)$  у сполуці **4.22а**, ніж у **4.24**, що пов'язано з наявністю в останньої фенільного замісника біля атома Нітрогену N<sup>2</sup>.



Рисунок 4.11 – Структура 1-(1-метокси-2,6-диметил-4-оксоциклогекса-2,5-дієніл)сечовини **4.22a** за даними квантово-хімічних розрахунків та молекулярна структура 7а-метокси-3-феніл-3а,7-диметил-3а,7а-дигідро-1*H*бензімідазол-2,5(3*H*,4*H*)-діону **4.23** за даними РСА.

На підставі отриманих результатів можна припустити, що циклізації продуктів приєднання спиртів до *N*-карбамоїлпохідних 1,4-бензохінонмоніміну за зв'язком C=N має сприяти введення в групу CON<sup>2</sup>H арильних замісників, які знижують енергію орбіталі σ\*(N<sup>2</sup>–H).

Таким чином, *N*-ариламінокарбоніл(карбамоїл)-1,4-бензохінонмоніміни та їх похідні можуть проявляти подвійний характер реакційної здатності. Як *N*-заміщені 1,4-бензохінонмоноіміни ці сполуки реагують зі спиртами за схемою 1,2-приєднання, а як похідні сечовини є потенційними синтонами у синтезі нових біологічно активних гетероциклічних сполук.

#### **РОЗДІЛ 5**

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР <sup>1</sup>Н синтезованих продуктів реєстрували на спектрометрах Varian VXR-300 та GEMINI-400 з робочою частотою 300 МГц та 400 МГц, відповідно, а спектри ЯМР <sup>13</sup>С – на приладі Varian VXR-300 з робочою частотою75,4 МГц відносно ТМС (внутрішній стандарт). ІЧ спектри знімали на спектрофотометрі UR-20 у таблетках KBr.

Аналіз чистоти хінонмоноімінів та продуктів їх реакцій проводили методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254. Як розчинники використовували хлороформ, ацетон, елюенти – етанол-хлороформ, 1:10, бензен-гексан, 10:1, проявляли в УФ світлі.

Елементний аналіз виконувався в лабораторії аналітичної хімії відділу фізико-хімічних досліджень ІОХ НАН України ручним способом.

Квантово-хімічні розрахунки проводили із використанням програми Gaussian 03 [140]. Молекулярна структура досліджуваних сполук розрахована в рамках теорії функціоналу густини, із застосуванням функціоналу B3LYP [186–191]. Для розрахунків використовувався стандартний базисний набір 6-31+G(d) [192, 193]. Кон'югаційні та гіперкон'югаційні взаємодії у молекулах досліджувалися в рамках теорії натуральних зв'язуючих орбіталей (NBO) [142] із застосуванням програми NBO 5.0 [143].

5.1 Експериментальна частина до розділу 2

*1,4-Бензохінонмоноіміни* 2.1, 2.2*а*–*с* синтезовані за методиками, наведеними в роботі [167], *1,4-бензохінонмоноіміни* 2.7, 2.8 – у роботі [69].

Взаємодія 1,4-бензохінонмоноімінів 2.1, 2.2а-с, 2.7, 2.8 з 2,3-диметил-1,3-бутадієном 2.3. До розчину 2 ммоль хінонмоноіміну в 5 мл хлороформу додавали 14 ммоль 2,3-диметил-1,3-бутадієну. Витримували реакційну масу протягом 7 днів в закритій посудині до повного знебарвлення розчину при 25 °C (у випадку утворення продукту **2.6a** – при 5–10 °C). Відфільтровували домішки, до прозорого розчину додавали петролейний етер до помутніння. Осад, що випадав протягом доби, перекристалізовували з оцтової кислоти.

Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу отриманих продуктів наведені у додатку А.1, дані спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н – у додатку Б.1.

5.2 Експериментальна частина до розділу 3

2,6-Діалкілпохідні *N*-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну **3.2а–с** синтезовано за методикою [1], 2,5- та 2,6-діалкілпохідні 1,4-бензохінону **3.4а–d** – за методикою [194].

Синтез та характеристики хінонімінів **3.5а–і** відповідають даним, наведеним у роботі [195].

Хінонмоноіміни **3.7а–g**, **3.8а–g** синтезовані за методикою, наведеною в роботі [196]. Характеристики хінонмоноімінів **3.7а–g**, **3.8а–g** відповідають літературним даним: **3.7а –** [167, 179], **3.7b**, c, g, **3.8a –** [179, 197], **3.8b**, c, g – [179], **3.7d**, **3.8d** – [198], **3.7e**, f, **3.8e**, f – [199].

Характеристики вихідних *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів відповідають літературним даним – **3.21** [165] та **3.25** [69].

Взаємодія 4-аміноантипірину 3.1 з 2,6-діалкілпохідними N-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну 3.2а-с. До розчину 2 ммоль хіноніміну 3.2а-с в осушеному диметилформаміді додавали порціями 2 ммоль 4-аміноантипірину 3.1. Постійно перемішували за кімнатної температури впродовж 10–15 хв. Відганяли розчинник при зниженому тиску до мінімального об'єму. Осад, що випадав, відфільтровували, перекристалізовували з етанолу та сушили.

Взаємодія 4-аміноантипірину 3.1 з 2,5- та 2,6-діалкілпохідними 1,4-бензохінону 3.4а-d. До розчину 2 ммоль 4-аміноантипірину 3.1 в осушеному діоксані додавали порціями впродовж 30 хв та при постійному перемішуванні 2 ммоль відповідного хінону 3.4а-d. Постійно перемішували за кімнатної

температури впродовж 30 хв. Продукти **3.3а–с**, що випадали в осад, не потребували додаткової очистки. У випадку сполуки **3.3d** осад не утворювався, тому застосовували додаткові стадії обробки. Відганяли розчинник при зниженому тиску з утворенням маслянистого залишку. Цільовий продукт екстрагували киплячим бензеном. Після видалення розчинника маслянистий залишок кристалізували в гептані при охолодженні.

*Взаємодія хінонмоноімінів 3.5а–і з тіосечовиною.* Реакцію проводили в оцтовій кислоті зі співвідношенням реагентів 1:13,6 (*метод A*), в етанолі зі співвідношенням реагентів 1:6,65 (*метод B*) та 2:1 (*метод C*).

*Метод А.* До розчину 2 ммоль хіноніміну в 40 мл крижаної оцтової кислоти додавали при перемішуванні 27,2 ммоль (2,07 г) тіосечовини в 5 мл концентрованої хлоридної кислоти. Розчин перемішували за кімнатної температури впродовж 30 хв, потім протягом 4 годин при температурі 50–55 °C, охолоджували до кімнатної температури і виливали у 50 мл води. Осад, що випав, відфільтровували, промивали холодною водою та висушували.

*Метод В.* До розчину 2 ммоль хіноніміну, розчиненого в 20 мл етанолу, доливали розчин 13,3 ммоль (1,01 г) тіосечовини в 20 мл етанолу і 2 мл концентрованої хлоридної кислоти та перемішували за кімнатної температури впродовж 24 годин. Видаляли з розчину частину розчинника, а залишок витримували на повітрі. Осад, що випав, відфільтровували, промивали холодною водою та висушували.

*Метод С.* До розчину 1 ммоль тіосечовини та 0,1 мл концентрованої хлоридної кислоти в 2 мл етанолу по краплях додавали розчин 2 ммоль хіноніміну в 4 мл гарячого етанолу та перемішували за кімнатної температури 24 години. Видаляли розчинник при зниженому тиску. Кристалічний залишок обробляли гарячим ацетонітрилом, відфільтровували, промивали холодним етанолом та висушували.

*Взаємодія хінонімінів 3.7а-д, 3.8а-д з ацетилацетоном.* До розчину 2 ммоль хінонмоноіміну і 2,2 ммоль ацетилацетону в 25 мл безводного діоксану

при перемішуванні додавали 20 мг метилату натрію. Розчин знебарвлювався. Діоксан упарювали при зниженому тиску. Маслянистий залишок обробляли декількома методами.

*Метод А.* До маслянистого залишку додавали воду, витримували протягом однієї години. Утворений бежевий кристалічний осад відфільтровували і перекристалізовували з етанолу або водного етанолу. В результаті виділено індивідуальні сполуки **3.11а–f**, **3.12a**, **c**, **f**, а продукти **3.11g**, **3.12e**, **g** виділити в індивідуальному вигляді не вдалося.

*Метод В.* До маслянистого залишку додавали воду, витримували протягом доби. Утворений бежевий кристалічний осад відфільтровували і перекристалізовували з етанолу. В результаті виділено сполуки **3.17b**, **e**, **g**, **3.18а–g**.

*Метод С.* Маслянистий залишок заливали гексаном і залишали на добу. Утворений бежевий кристалічний осад відфільтровували і перекристалізовували з етанолу. В результаті виділено сполуки **3.13b**, **d**, **g**, **3.14a**, **d**, **g**.

*Метод D.* У круглодонну колбу ємністю 10 мл вносили 1 ммоль сполуки **3.11а–g, 3.12а, с, е–g,** 5 мл концентрованої хлоридної кислоти і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом трьох або шести годин. Темно-коричневий кристалічний осад відфільтровували гарячим фільтруванням і перекристалізовували з бензену. Після обробки хлоридною кислотою впродовж трьох годин виділено продукти **3.13а–d, f, g, 3.14a, c, d, f, g,** впродовж шести годин – продукти **3.15b, е, 3.16e**.

Взаємодія N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів (3.7b, c, e, 3.8d) з етиловим естером бензоїлоцтової кислоти. Реакцію проводили за кімнатної температури у середовищі діоксану у присутності метилату натрію (memod A), при кип'ятінні в середовищі дихлоретану (memod B), у присутності метилату натрію при кип'ятінні в середовищі діоксану (memod C) та дихлоретану (memod D).

*Метод А.* До розчину 2 ммоль хіноніміну і 2,2 ммоль етилового естеру бензоїлоцтової кислоти у 20 мл безводного діоксану при перемішуванні додавали

4 ммоль метилату натрію. Розчин знебавлювався. Діоксан упарювали під вакуумом. До маслянистої залишку додавали воду і витримували 1 годину. Осад відфільтровували, промивали теплою водою, перекристалізовували з етанолу або водного етанолу.

*Метод В.* До розчину 2 ммоль хіноніміну і 2,2 ммоль етилового естеру бензоїлоцтової кислоти у 20 мл безводного діоксану при перемішуванні додавали 4 ммоль метилату натрію. Суміш кип'ятили до повного знебарвлення протягом 5–10 хв. Діоксан упарювали під вакуумом. Осад відфільтровували, промивали теплою водою і перекристалізовували з етанолу або водного етанолу.

*Метод С.* Суміш 2 ммоль хіноніміну, 2,2 ммоль етилового естеру бензоїлоцтової кислоти і 4 ммоль метилату натрію у 20 мл безводного дихлоретану кип'ятили 20–30 хв зі зворотним холодильником до повного розчинення вихідних речовин і часткового знебарвлення розчину. Розчинник упарювали під вакуумом. Осад промивали теплою водою, перекристалізовували з етанолу.

#### Взаємодія 1,4-бензохінонмоноімінів 2.8, 3.21, 3.25 з єнамінами 3.22, 3.26.

*Метод А.* До розчину 1,5 ммоль хіноніміну в 10 мл крижаної оцтової кислоти додавали 1,7 ммоль єнаміну. Розчин одразу забарвлювався в темно-коричневий колір. Суміш витримували при постійному перемішуванні протягом 15–30 хв до утворення осаду. Осад відфільтровували. Температури плавлення, виходи, дані елементного аналізу представлені в додатку А.6.

*Метод В.* До суспензії 1,5 ммоль хіноніміну в 40 мл дихлоретану додавали 1,7 ммоль єнаміну, кип'ятили зі зворотним холодильником 1 год. Відганяли розчинник у вакуумі до мінімального об'єму. Маслянистий залишок кристалізували у гексані. Кристалічний продукт перекристалізовували з етанолу. За даними спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н утворювалися важкороздільні суміші.

Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу продуктів 3.3а-d наведено у додатку А.2, 3.6b, e, f, i – у додатку А.3, 3.11а-f, 3.12a, c, f, 3.13a-d, f, g, 3.14a, c, d, f, g, 3.15b, e, 3.16e, 3.17b, e, g, 3.18a-g – у додатку А.4, **3.19а, b, d, 3.20а, b, d** – у додатку А.5, **3.23**, **3.24**, **3.27а**, **b** – у додатку А.6. Дані спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів **3.3а**–**d** представлено у додатку Б.2, **3.6b**, **e**, **f**, **i** – у додатку Б.3, **3.11а**–**f**, **3.12a**, **c**, **f**, **3.13a**–**d**, **f**, **g**, **3.14a**, **c**, **d**, **f**, **g**, **3.15b**, **e**, **3.16e**, **3.17b**, **e**, **g**, **3.18a**–**g** – у додатку Б.4, **3.19a**–**d**, **3.20a**–**d** – у додатку Б.5, **3.23**, **3.24**, **3.27a**, **b** – у додатку Б.6. Дані спектру ЯМР <sup>13</sup>С продукту **3.18f** наведено у додатку В.1. Кристалографічні параметри сполук **3.18c**, **d** представлено у додатку Г.

#### 5.3 Експериментальна частина до розділу 4

Характеристики вихідних *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів відповідають літературним даним [49], а фенілізоціанату – даним [200].

### 1-(4-Гідроксифеніл)сечовини 4.2а-д.

*Метод А.* До 12 ммоль амінофенолу **4.1а–g** в 15–20 мл води додавали 1,53 г (14,6 ммоль) нітросечовини, отриманої за методикою [201]. Суміш нагрівали на водяній бані із зворотним холодильником та лічильником бульбашок газу впродовж 45–60 хв до завершення виділення газу. Осад відфільтровували і перекристалізовували з води.

*Метод В.* До розчину 7,7 ммоль амінофенолу **4.1а–g** у суміші 5 мл концентрованої оцтової кислоти та 10 мл води при 20°С приливали розчин 1 г (15,4 ммоль) натрій ціанату в 10 мл води при 20°С: першу частину розчину (3–4 мл) доливали одразу з утворенням осаду, а другу частину – поступово при інтенсивному перемішуванні. Реакційну масу перемішували протягом 10–15 хв. і залишали стояти за кімнатної температури протягом 2–3 год. Утворений осад відфільтровували, промивали водою і сушили на повітрі.

*N-Ариламінокарбоніл-4-амінофеноли 4.4а–f.* Змішали 2 ммоль *N*-заміщеної сечовини **4.3а**, **b** та 2 ммоль відповідного 4-амінофенолу **4.1а**, **e–g** у фарфоровій чашці. Нагрівали впродовж 30–60 с до повного розплавлення вихідних речовин. Охолоджували, висаджували водою, відфільтровували та перекристалізовували із діоксану.

*N-(N'-Фенілкарбаміл)карбамоїл-4-амінофеноли* 4.5а–с. Суміш 2 ммоль сечовини 4.2е–g та 2 ммоль фенілізоціанату в 5 мл осушеного діоксану кип'ятили без доступу вологи впродовж доби. Осад, що випав при охолодженні, не потребував перекристалізації.

**4-(4-Гідроксифеніл)семикарбазиди 4.6а–е.** У круглодонну колбу ємністю 15 мл внесли 2 ммоль відповідної 1-(4-гідроксифеніл)сечовини **4.2b**, **c**, **e–g**, 4 ммоль 42%-го гідразин гідрату та 5 мл етанолу. Нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 3 годин. Відгяняли розчинник при зниженому тиску до половини вихідного об'єму. Осад, що випав, відфільтровували, промивали теплою водою. Продукт не потребував перекристалізації.

*4-(4-Гідроксифеніл)-1-ацетилсемикарбазиди 4.7а–d*. Семикарбазиди **4.7а–d** отримували при взаємодії відповідних семикарбазидів **4.6а–d** з ангідридом (*метод A*) та хлорангідридом (*метод B*) оцтової кислоти.

*Метод А.* До суспензії 2 ммоль відповідного семикарбазиду **4.6а–d** в 20 мл води додавали 2 ммоль ангідриду оцтової кислоти. Нагрівали при постійному перемішуванні протягом 30 хв. Утворений при охолодженні осад не потребував додаткової очистки.

*Метод В.* До теплого розчину 2 ммоль відповідного семикарбазиду **4.6а–d** в 20 мл ацетонітрилу додавали 2 ммоль хлорангідриду оцтової кислоти. Розчин витримували при постійному перемішуванні протягом 20 хв. Додавали еквівалентну кількість триетиламіну. Продовжували перемішування протягом 40 хв. Фільтрат упарювали. Продукт висаджували водою з мінімального об'єму розчинника. Осад не потребував перекристалізації.

4-(4-Гідроксифеніл)-1-бензоїлсемикарбазиди 4.8а, b. До теплого розчину 2 ммоль семикарбазиду 4.6с, d в 20 мл ацетонітрилу додавали 2 ммоль хлорангідриду бензойної кислоти. Розчин витримували при постійному перемішуванні протягом 20 хв. Додавали еквівалентну кількість триетиламіну. Продовжували перемішування протягом 40 хв. Фільтрат упарювали. Продукт висаджували водою із мінімального об'єму розчинника. Осад не потребував перекристалізації.

**4-(4-Гідроксифеніл)-1-тозилсемикарбазиди 4.9а, b.** У розчин 2 ммоль карбонату натрію в 100мл води внесли 1 ммоль семикарбазиду **4.6с**, **d**. Додавали 1 ммоль хлорангідриду 4-толілсульфокислоти за кімнатної температури. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником на водяній бані. Витримували при постійному перемішуванні 2,5 години до зникнення запаху толілсульфохлориду. Суміш охолоджували, осад толілсульфонільного похідного відфільтрували, промивали водою і висушували. Перекристалізовували з великої об'єму води.

*N<sup>1</sup>-(4-Гідроксифеніл)-N<sup>2</sup>-фенілгідразин-1,2-дикарбоксаміди 4.10а, b.* До 2 ммоль відповідного семикарбазиду **4.6с**, **d** в 10 мл ацетонітрилу додавали 2 ммоль фенілізоціанату. Кип'ятили без доступу вологи впродовж 10 год. Розчинник відганяли при зниженому тиску до мінімального об'єму. Осад, що випав, кип'ятили у воді, відфільтровували та висушивали.

*N-Карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни* 4.11а–g. До 6,2 ммоль 1-(4-гідроксифеніл)сечовин 4.2а–g в 30–35 мл хлороформу додавали 1,54 г (6,8 ммоль) Ag<sub>2</sub>O. Отриману суміш перемішували протягом 1,5 год (сполуки 4.2а, g) або 2–3 год (сполуки 4.2b–e). Реакційну масу відфільтровували від срібла, фільтрат упарювали. Жовтий осад, що виділився, перекристалізовували з бензену.

### *N-(N'-Фенілкарбаміл)карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни 4.16а–с.*

*Метод А.* Суміш 2 ммоль 1,4-бензохінонмоноіміну **4.11е–g** та 2 ммоль фенілізоціанату в 5 мл осушеного метилбензену кип'ятили без доступу вологи впродовж 2 год. Відганяли розчинник при зниженому тиску. Залишок обробляли хлороформом та витримували при 0–2°С до повної його кристалізації. Осад відфільтровували. Продукт не потребував перекристалізації.

*Метод В.* Суспензію 2 ммоль відповідної карбамілсечовини **4.5а-с** та 2,2 ммоль аргентум (І) оксиду в 10 мл хлороформу витримували при постійному перемішуванні та кімнатній температурі 1 год. Відфільтровували срібло,

відганяли розчинник при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з бензену.

Взаємодія хінонмоноімінів 4.11а, b, e, f з калій тіоціанатом та тіосечовиною. Реакцію проводили у концентрованій оцтовій кислоті зі співвідношенням реагентів 1:2 (метод A), з тіосечовиною – в оцтовій кислоті у співвідношенні реагентів 1:13,5 (метод B), в етанолі зі співвідношенням реагентів 1:6,5 (метод C) і 2:1 (метод D).

*Метод А.* До розчину 2 ммоль хіноніміну в 20 мл концентрованої оцтової кислоти додавали 4 ммоль (0,39 г) калій тіоціанату, перемішували і залишали на 12–14 год. Після знебарвлення у реакційну масу додавали воду до повного осадження. Осад відфільтровували, промивали теплою водою і перекристалізовували з оцтової кислоти.

*Метод В.* До розчину 2 ммоль хіноніміну в 40 мл крижаної оцтової кислоти додавали при перемішуванні 27,2 ммоль (2,07 г) тіосечовини в 5 мл концентрованої хлоридної кислоти. Розчин перемішували за кімнатної температури 30 хв, потім ще впродовж 4 год за температури 50–55°С, охолоджували до кімнатної температури і виливали у 50 мл води. Осад, що випадав, відфільтровували, промивали холодною водою і висушували.

*Метод С.* До розчину 2 ммоль хіноніміну, розчиненого в 20 мл етанолу, доливали розчин 13,3 ммоль (1,01 г) тіосечовини в 20 мл етанолу і 2 мл концентрованої хлоридної кислоти, перемішували при кімнатній температурі 24 год. Відганяли розчинник при зниженому тиску до мінімального об'єму. Осад, що випадав, відфільтровували, промивали холодною водою і висушували.

*Метод D.* До розчину 1 ммоль тіосечовини та 0,1 мл концентрованої хлоридної кислоти в 2 мл етанолу по краплях додавали розчин 2 ммоль хіноніміну в 4 мл гарячого етанолу, перемішували за кімнатної температури 24 год. Повністю відганяли розчинник при зниженому тиску. Кристалічний залишок обробляли гарячим ацетонітрилом, відфільтровували, промивали холодним етанолом і висушували.

#### Взаємодія 1,4-бензохінонмоноімінів 4.19а–с з єнаміном 3.22.

*Метод А.* До розчину 1,5 ммоль хіноніміну в 10 мл крижаної оцтової кислоти додавали 1,7 ммоль єнаміну. Розчин одразу забарвлювався в темно-коричневий колір. Суміш витримували при постійному перемішуванні протягом 15–30 хв до утворення осаду. Осад відфільтровували.

*Метод В.* До суспензії 1,5 ммоль хіноніміну в 40 мл дихлоретану додавали 1,7 ммоль єнаміну, кип'ятили зі зворотним холодильником 1 год. Відганяли розчинник у вакуумі до мінімального об'єму. Маслянистий залишок кристалізували у гексані. Кристалічний продукт перекристалізовували з етанолу. За даними спектрів ЯМР <sup>1</sup>Н утворювалися важкороздільні суміші.

**Ввзаємодія хінонмоноіміну 4.11f зі спиртами.** Розчин 2 ммоль хіноніміну **4.11f** у 8 мл відповідного абсолютного спирту кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником, оснащеним хлоркальцієвою трубкою, до знебарвлення розчину. Контроль реакції здійснювали за допомогою ТШХ – до зникнення вихідного хіноніміну. Кристалічний осад, що випадав після охолодження, відфільтровували і промивали відповідним спиртом.

Виходи, температури плавлення, дані елементного аналізу та спектри ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів **4.2а–g** та **4.11а–g** наведено у додатках А.7, Б.7, **4.4а–f** – у додатку А.8, **4.5а–с** та **4.16а–с** – у додатках А.9, Б.8, **4.6а–е**, **4.7а–d**, **4.8a**, **b**, **4.9a**, **b**, **4.10a**, **b** – у додатках А.10, Б.9, **4.18а–f** – у додатках А.11, Б.10, **4.20а–с** – у додатках А.12, Б.11, **4.22a**, **b** – у додатках А.13, Б.12. Дані спектру ЯМР <sup>13</sup>С продукту **4.18b** наведено у додатку В.2. Кристалографічні параметри *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміну **4.11f** представлено у додатку Г.

#### ВИСНОВКИ

Досягнута основна мета дисертаційної роботи – на основі вперше синтезованих *N*-карбамоїл- і відомих *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів розроблені методи синтезу похідних піразолу, бензофурану та 1,3-бензоксатіол-2-ону і встановлені основні закономірності відповідних реакцій.

1. Вперше встановлено, що напрямок [4+2]-циклоприєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну до *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів залежить від електроноакцепторності замісника при атомі Нітрогену – *N*-сульфонілпохідні реагують в умовах стеричного контролю реакції за незаміщеним подвійним зв'язком хіноїдного ядра, тоді як *N*-ацилпохідні в умовах електронного контролю – за стерично завантаженим заміщеним подвійним зв'язком.

похідних 2. Розроблено синтезу піразолу взаємодією метод 2,6-діалкілзаміщених *N*-хлор-1,4-бензохінонмоноімінів та 2,5(2,6)-діалкілзаміщених 1.4-бензохінонів 3 4-аміноантипірином \_ 4-(3,5-діалкіл-4-оксоциклогекса-2,5-дієніліденаміно)-2,3-диметил-1-феніл-1,2-дигідропіразол-5-онів, які € потенційними біологічно активними сполуками.

3. Встановлено, що *N*-арилсульфоніл- та *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноіміни в реакціях з СН-кислотами (ацетилацетоном, бензоїлоцтовим естером та арилєнамінами на основі ацетилацетону та ацетооцтового естеру) утворюють похідні бензофурану; напрямок реакції циклізації визначається відносною електрофільністю атома Карбону карбонільної групи. Вперше встановлено, що некаталітичний гідроліз приводить до продуктів розкриття бензофуранового циклу, а у присутності концентрованої хлоридної кислоти – до похідних бензофурану із відщепленням молекули оцтової кислоти.

4. Розроблено прості зручні методики синтезу нових представників *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів – *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів та похідних на їх основі.

136

5. Вперше встановлено, що в розчинах *N*-карбамоїл- та *N*ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів відбувається інверсія імінного атома Нітрогену ( $\Delta G^{\neq}_{298K}$  66,4 та 50,0 кДж/моль, відповідно) та загальмоване обертання навколо зв'язку –NH–C(O)– ( $\Delta G^{\neq}_{298K}$  62,1 та 66,2 кДж/моль, відповідно).

6. Вперше розроблено методи синтезу похідних 1,3-бензоксатіол-2-ону взаємодією *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонімінів та *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів з тіосечовиною, які не можливо отримати в реакції з калій тіоціанатом.

7. Встановлено, що *N*-карбамоїлпохідні 1,4-бензохінонмоноіміну, які містять замісники в обох *орто*-положеннях до імінного атома Карбону хіноїдного ядра, в реакціях зі спиртами утворюють стабільні хінолідні структури за схемою 1,2-приєднання внаслідок стеричної напруги у фрагменті R–NH–C(O)–, що доведено даними PCA.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Willstätter R. Ueber Chinondiimid / R. Willstätter, E. Mayer // Berichte. – 1904. – Bd. 37. – P. 1494–1507.

2. Порай-Кошиц Б. А. Азокрасители / Б. А. Порай-Кошиц. – Ленинград : Химия, 1972. – 160 с.

3. Tsatsaroni E. G. Structure-stability relationships in some azo disperse dyes /
E. G. Tsatsaroni // Dyes and Pigments. – 1996. – Vol. 31. – № 4. – P. 301–307.

4. Kinetic studies on the proton-catalysed hydrolytic decomposition of quinoneimine dyes / M. Barra, L. M. Croll, A. Tan [et al.] // Dyes and Pigments. -2002. -Vol. 53.  $- N_{2} 2. - P. 137-142.$ 

5. Jesionowski T. Characterisation of pigments obtained by adsorption of C.I. Basic Blue 9 and C.I. Acid Orange 52 dyes onto silica particles precipitated via the emulsion route / T. Jesionowski // Dyes and Pigments.  $-2005. - Vol. 67. - N_{\odot} 2. - P. 81-92.$ 

6. Титов В. В. Хиноны в функциональных красителях / В. В. Титов // Всес. конф. по химии хинонов и хиноидных соединений, 3–5 июля 1991 г. : тезисы докл. – Новосибирск, 1991. – С. 29–32.

7. Редько А. В. Основы фотографических процессов / А. В. Редько – Санкт-Петербург : Лань, 1999. – 512 с.

8. Бурмистров К. С. Синтез и реакционная способность хинониминов и их аналогов : дис. ... доктора хим. наук : 02.00.03 / Бурмистров Константин Сергеевич. – Днепропетровск, 1990. – 444 с.

Вулканизация хлоропренового каучука моноэфирами
 *п*-бензохинондиоксима / И. П. Черенюк, А. В. Ананьин, Е. А. Титов [и др.] //
 Вопросы химии и химической технологии. – 1973. – Вып. 29. – С. 32–35.

Влияние производных *n*-хинондиоксима на когезионную прочность синтетического изопренового каучука / В. Н. Калиниченко, А. П. Авдеенко, Т. П. Лебедина [и др.] // Химия и химическая технология. – 1976. – Т. 19. – № 5. – С. 768–770.

11. Авдєєнко А. П., Коновалова С. О. Хіноніміни: від протиракових препаратів до молекулярних комп'ютерів: монографія. – Краматорськ : ДДМА, 2018. – 516 с.

12. А. с. 428274 СССР. Кислотно-основной индикатор / Е. А. Титов,
А. П. Авдеенко, В. Ф. Рудченко [и др.] (СССР). – № 428274 ; заявл. 31.03.72 ; опубл. 15.05.74, Бюл. № 18.

13. Авдеенко А. П. Кислотно-основные индикаторы / А. П. Авдеенко,
Н. И. Евграфова, Л. В. Семенякова // Вопросы химии и химической технологии. –
1990. – Вып. 92. – С. 33–37.

14. Хинонимины в органическом функциональном анализе. Применение *N*-фенилсульфонил-1,4-бензохинонимина / С. С. Артемченко, В. В. Петренко, А. Г. Юрченко [и др.] // Журнал аналитической химии. – 1991. – Т. 46. – № 5. – С. 926–934.

15. Минкин В. И. Молекулярные компьютеры / В. И. Минкин // Химия и жизнь. – 2004. – № 2. – С. 13–17.

16. О двойственной реакционной способности 1,2-дизамещенных дигидро-*N*-гетероароматических систем / А. К. Шейнкман, Т. С. Чмиленко, Г. Г. Вдовкина [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 1985. – № 6. – С. 806–809.

17. Механизм ароматизации 1-замещенных 2-фенил-1,2-дигидрохинолинов / А. К. Шейнкман, Т. С. Чмиленко, Г. Г. Вдовкина [и др.] // Всесоюзное совещание по химии азинов. – Свердловск, 1985. – С. 103–112.

18. Petersen S. Synthese einfacher chinon-derivate mit fungiziden, bakteriostatischen oder cytostatischen eigenschaften / S. Petersen, W. Gauss, E. Urbschat // Angewandte Chemie. – 1955. – Bd. 67. –  $N_{2}$  8. – S. 217–240.

19. Fernando C. R. Studies on the mechanism of toxicity of acetaminophen. Synthesis and reactions of *N*-acetyl-2,6-dimethyl and *N*-acetyl-3,5-dimethyl*p*-benzoquinone imides / C. R. Fernando, I. C. Calder, K. N. Ham // Journal of Medicinal Chemistry. – 1980. – Vol. 23. –  $\mathbb{N}$  11. – P. 1153–1158.

20. Actinomycine. XXVI. Synthesen von Actinomycinen and actinomycin-

ähnlichen Chromopeptiden. Actinocinyl-bis-L-threonin / H. Brockmann, H. Lackner, R. Mecke [et al.] // Chemische Berichte. – 1966. – Bd. 99. – № 3. – S. 717–1088.

21. Fernando C. R. N-Acetyl-2,3,5,6-tetrachloro-*p*-benzoquinone imine /
C. R. Fernando, I. C. Calder // Australian Journal of Chemistry. – 1980. – Vol. 33. – № 10.
– P. 2299–2305.

22. Hiroshi M. Anticancer molecules. Structure, function and design / M. Hiroshi
// Annals of the New York Academy of Sciences. – 1999. – Vol. 886. – P. 303–311.

23. Поиск противоопухолевых соединений в ряду производных актиноцина / Н. П. Яворская, И. С. Голубева, И. Ю. Кубасова [и др.] // Химикофармацевтический журнал. – 1999. – Т. 30. – № 12. – С. 22–26.

24. Катралл Р. В. Химические сенсоры / Р. В. Катралл. – М.: Научный мир, 2000. – 144 с.

25. Цитотоксическая активность сексвитерпенхинонов из морских губок / А. М. Попов, Н. М. Ребачук, Н. К. Уткина [и др.] // Всес. конф. по химии хинонов и хиноидных соединений, 3–5 июля 1991 г. : тезисы докл. – Новосибирск, 1991. – С. 163–170.

26. A synthetic approach to discorhabdin alkaloids : hypervalent iodine oxidation of *p*-substituted phenol derivatives to azacarbocyclic spirodienones / Y. Kita, T. Yakura, H. Tohma [et al.] // Tetrahedron Letters. – 1989. – Vol. 30. – № 9. – P. 1119–1120.

27. Subramanian S. Structure-Activity Relationship Study of Lapachol and Some Derivatives of 1,4-Naphthoquinones Against Carcinosarcoma Walker 256 / S. Subramanian, M. M. C. Ferreira, M. A. Trsic // Structural Chemistry. – 1998. – Vol. 9. –  $N_{2}$  1. – P. 47–57.

28. The Chemistry and Biology of Alkannin, Shikonin, and Related Naphthazarin Natural Products / V. P. Papageorgiou, A. N. Assimopoulou, E. A. Couladouros [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 1999. – Vol. 38. – № 3. – P. 270–300.

29. Trypanocidal activity and redox potential of heterocyclic- and 2-hydroxynaphthoquinones / M. O. F. Goulart, C. L. Zani, J. Tonholo [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 1997. – Vol. 7. – № 15. – P. 2043–2048. 30. Пат. 2138492 Российская Федерация, МКИ С 07 D 307/80. Способ синтеза производных 3-(5-метилфур-2-ил)бензофурана, обладающих гипотензивной, антиангинальной и антиаритмической активностями / М. Г. Кадиева, Э. Т. Оганесян, В. Т. Абаев [и др.]; заявитель и патентообладатель Пятигорская государственная фармацевтическая академия. – № 97122135/14; заявл. 23.12.97; опубл. 27.09.99. – 6 с.

31. Пат. 2373199 Российская Федерация, МКИ С 07 D 307/81. Производные бензофурана, композиции на их основе и способы лечения аритмии сердца / Друзгала П. ; заявитель и патентообладатель Арикс Терапьютикс (США). – № 2006139649/04 ; заявл. 20.05.2008 ; опубл. 20.11.2009. Бюл. № 32. – 12 с.

32. Машковский М. Д. Лекарства XX века / М. Д. Машковский. – М.: Новая волна, 1998. – 239 с.

33. Синтез и фармакологические свойства 2-аминометильных производных бензофурана / А. Н. Гринев, С. А. Зотова, А. А. Столярчук [и др.] // Химикофармацевтический журнал. – 1979. – Т. 13. – № 1. – С. 51–54.

34. Пат. 4663347 Соединенные Штаты Америки, МКИ A 61 K 31/34. Benzofuran 2-carboxylic acid esters useful as inhibitors of leukotriene biosynthesis / J. G. Atkinson, Y. Guindon, C. K. Lau (США) ; Merck Frosst Canada, Inc. – № 06/725,265 ; заявл. 19.04.85 ; опубл. 05.05.87 ; НКИ 514/467. – 40 с.

35. Синтез и биологическая активность производных 3-арилбензофурана / А. Н. Гринев, С. А. Зотова, И. Н. Михайлова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1979. – Т. 13. – № 8. – С. 39–45.

36. Пат. 2278862 Российская Федерация, МКИ С 07 D 405/06. Производные бензофурана / А. Бате, Б. Хельферт, Х. Бёттхер ; заявитель и патентообладатель Мерк Патент ГМБХ (Германия). – № 2002102234/04 ; заявл. 10.09.2003 ; опубл. 27.06.2006. Бюл. № 18. – 13 с.

37. Мартяк Р. Синтез та протипухлинна активність 7-арил-5-гідрокси-1,3-бензоксатіол-2-онів / Р. Мартяк, В. Матійчук, В. Скробала // Вісник Львівського університету. Серія хімічна. – 2017. – Вип. 58, Ч. 2. – С. 261–269. 38. Acid-catalyzed synthesis of oxathiolone fused chalcones. Comparison of their activity toward various microorganisms and human cancer cells line / M. T. Konieczny,
W. Konieczny, M. Sabisz [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2007. – Vol. 42. – P. 729–733.

39. Terra L. Evaluation of 1,3-benzoxathiol-2-one derivatives as potential antifungal agents / L. Terra, E. de L. Chazin, P. de S. Sanches [et al.] // Medicinal Chemistry.  $-2018. - Vol. 14. - N \ge 3. - P. 304-310.$ 

40. Synthesis and antiviral activity of spatially-screened phenols: 1,3-benzoxathiolan-2-one derivatives / O. I. Shadyro, V. A. Timoshcuk, G. I. Polozov [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 1999. – Vol. 33. –  $\mathbb{N}$  7. – P. 366–369.

41. Vellasco W. T. Chemistry and biological activities of 1,3-benzoxathiol-2-ones / W. T. Vellasco, C. R. B. Gomes, T. R. A. Vasconcelos // Mini-Reviews in Organic Chemistry.  $-2011. - Vol. 8. - N_{\odot} 1. - P. 103-109.$ 

42. Pimerova E. V. Antimicrobial activity of pyrazoles and pyridazine obtained by interaction of 4-aryl-3- arylhydrazono-2,4-dioxobutanoic acids and their esters with hydrazines / E. V. Pimerova, E. V. Voronina // Pharmaceutical Chemistry Journal. –  $2001. - Vol. 35. - N_{2}11. - P. 602-604.$ 

43. Synthesis of Triazenopyrazole Derivativesas Potential Inhibitors of HIV-1 / S. L. Janus, A. Z. Magdif, B. P. Erik [et al.] // Monatshefte fur Chemie – Chemical Monthly. – 1999. – Vol. 130. –  $N_{2}$  9. – P. 1167–1173.

44. Identification of antitumor activity of pyrazole oxime ethers / H. J. Park,
K. Lee, S. Park [et al.] // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2005. –
Vol. 15. – № 13. – P. 3307–3312.

45. Anticancer effect of three pyrazole derivatives / I. Bouabdallah, L. A M'barek, A. Zyad [et al.] // Natural Product Research. – 2006. – Vol. 20. – № 11. – P. 1024–1030.

46. 4-Benzoyl-1,5-diphenyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid methanol solvate /
I. Yildirim, N. Ozdemir, Y.Akçamur [et al.] // Acta Crystallographica. Section E. –
2005. – Vol. 61. – № 2. – P. 256–258.

47. 3,4-Diphenyl-1H-pyrazole-1-propanamine antidepressants / D. M. Bailey,
P. E. Hansen, A. G. Hlavac, [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1985. –
Vol. 28. – № 2. – P. 256–260.

48. Chu C. K. Chemistry and antiviral activities of acyclonucleosides / C. K. Chu,
J. Cutler // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1986. – Vol. 23. – № 2. – P. 289–319.

49. Синтез и структура *N*-алкил(арил)аминокарбонил-1,4-бензохинонмоноиминов / А. П. Авдеенко, С. А. Коновалова, А. Г. Сергеева [и др.] // Журнал органической химии. – 2008. – Т. 44, Вып. 12. – С. 1791–1798.

50. Recent Advances in Lewis Acid Catalyzed Diels–Alder Reactions in Aqueous Media / F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo [et al.] // European Journal of Organic Chemitry. – 2001. – Vol. 2001. – № 3. – P. 439–455.

51. Patai S. The Chemistry of the Quinonoid Compounds. Part 1 / S. Patai. – John Wiley & Sons Ltd. : Bristol, 1974. – P. 149–152.

52. Witayakran S. One-pot synthesis of 1,4-naphthoquinones and related structures with laccase / S. Witayakran, A. J. Ragauskas // Green Chemistry. – 2007. – Vol. 9. – P. 475–480.

53. Corey E. J. Catalytic Enantioselective Diels–Alder Reactions: Methods, Mechanistic Fundamentals, Pathways, and Applications / E. J. Corey // Angewandte Chemie International Edition. – 2002. – Vol. 41. – P. 1650–1667.

54. Core Structure of Eremophilanes and Bakkanes through Niobium Catalyzed Diels–Alder Reaction: Synthesis of ( $\pm$ )-Bakkenolide A / M. G. Constantino, K. T. de Oliveira, E. C. Polo [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 2006. – Vol. 71. – P. 9880–9883.

55. Synthesis of new amphiphilic chlorin derivatives from protoporphyrin-IX dimethyl ester / K. T. de Oliveira, A. M. S. Silva, A. C. Tome [et al.] // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64. – P. 8709–8715.

56. Isomerization and functionalization of 2:1 Diels-Alder adducts of cyclopentadiene and *p*-benzoquinone: Applications to polycycles *via* ring-closing metathesis and ring-opening metathesis as key steps / S. Kotha, N. N. Rao,

O. Ravikumar [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2017. – Vol. 58. – № 13. – P. 1283– 1286.

57. Construction of new fluorophores by Diels-Alder reaction of diacenaphthothiophenes / Y. Yamamoto, Y, Fukuoka, J.-I. Nishida [et al.] // Tetrahedron. – 2017. – Vol. 73. – P. 5725–5730.

58. Adams R. The Synthesis and Reactions of quinone mono- and diimines /
R. Adams, W. Reifschneider // Bulletin De La Societe Chimique De France. – 1958. –
Vol. 25. – P. 23–65.

59. Sunde C. J. The Diels-Alder reactions of quinonimine and quinonediimine hydrochlorides with cyclopentadiene / C. J. Sunde, J. G. Ericksom, E. K. Raunio // The Journal of Organic Chemistry. – 1948. – Vol. 13. – P. 742–748.

60. Diels-Alder Reaction of 1,4-Quinone Monobenzenesulfonimides / D. Rutolo, S. Lee, R. Sheldon [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – Vol. 43. – № 11. – 1978. – P. 2304–2306.

61. Adams R. Quinone Imides. XII. Addition of Dienes to *p*-Quinonemonobenzenesulfonimide / R. Adams, J. D. Edwards // Journal of the American Chemical Society. – 1952. – Vol. 74. – P. 2605–2607.

62. The Diels–Alder reactions of para-benzoquinone nitrogen-derivatives: an experimental and theoretical study / M. P. Uliana, B. M. Servilha, O. Alexopoulos [et al.] // Tetrahedron. – 2014. – Vol. 30. – P. 1–11.

63. Смит В. А. Основы современного органического синтеза: учебное пособие / В. А. Смит, А. Д. Дильман. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 750 с.

64. Mathieu J. Mecanismes reactionnels en chimie organique / J. Mathieu, R. Panico. – Hermann, 1972. – 764 p.

65. A stereospecific synthesis of ring A-aromatic steroids / R. A. Dickinson, R. Kubela, G. A. MacAlpine [et al.] // Canadian Journal of Chemistry. -1972. -Vol. 50. - P. 2377-2380.
66. Tou J. S. Selective catalysis of Diels-Alder reactions of 2-methoxy-5-methyl-1,4-benzoquinon / J. S. Tou, W. Reusch // The Journal of Organic Chemistry. - 1980. - Vol. 45. - № 24. - P. 5012–5014.

67. Soto-Delgado J. Understanding the influence of Lewis acids in the regioselectivity of the Diels-Alder reactions of 2-methoxy-5-methyl-1,4-benzoquinone: A DFT study / J. Soto-Delgado, R. Contreras // Journal of molecular structure: THEOCHEM. – 2009. – Vol. 902. – P. 103–108.

68. Ashnagar A. Synthesis of Diels-Alder mono-adducts of methoxycarbonyl-1,4-benzoquinone / A. Ashnagar, J. M. Bruce // International Journal of ChemTech Research. – 2010. – Vol. 2. –  $N_{2}$  1. – P. 224–232.

69. Михеенко В. М. Синтез, строение и реакционная способность *N*-арил(фенокси, бензилиден)ацетил-1,4-бензохинонмоноиминов : дис. ... кандидата хим. наук : 02.00.03 / Михеенко Виктория Михайловна. – Днепропетровск : УГХТУ, 2014. – 207 с.

70. Moshldes J. S. Enzymic determination of the free cholesterol fraction of highdensity lipoprotein in plasma with use of 2,4,6-tribromo-3-hydroxybenzoic acid / J. S. Moshldes // Clinical Chemistry. – 1988. – Vol. 34. –  $N_{2}$  9. – P. 1799–1804.

71. Ettingen M. B. Sensitive 4-aminoantipyrine method for phenolic compounds /
M. B. Ettingen, C. C. Ruchhoft, R. J. Lishka // Analytical Chemistry. – 1951. –
Vol. 23. – № 12. – P. 1783–1788.

72. Emerson E. The condensation of aminoantipyrine. II. A new color test for phenolic compounds // The Journal of Organic Chemistry. -1943. - Vol. 8. - No 5. - P. 417–428.

73. The condensation of aminoantipyrine. V. A comparison of aminoantipyrine with *p*-aminodimethylaniline, *p*-phenylenediamine, and *p*-aminophenol / E. Emerson, K. Kelly, H. Beacham [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 1944. – Vol. 9. –  $N_{2}$  3. – P. 226–234.

74. Emerson E. The condensation of aminoantipyrine. VI. A study of the effect of excess base on the reaction of aminoantipyrine with phenolic compounds in the

presence of oxidizing agents / E. Emerson, K. Kelly // The Journal of Organic Chemistry. – 1948. – Vol. 13. – № 4. – P. 532–534.

75. Emerson E. The condensation of aminoantipyrine. VII. Hydrolysis in the presence of nitrous acid / E. Emerson, J. Sagal // The Journal of Organic Chemistry. – 1948. – Vol. 13. – No 4. – P. 535–537.

76. Gottlieb S. Quantitative determination of phenolic fungicides / S. Gottlieb, P.
B. Marsh // Industrial & Engineering Chemistry. – 1946. – Vol. 18. – № 1. – P. 16–19.

77. Martin R. W. Rapid colorimetric estimation of phenol // Analytical Chemistry. – 1949. – Vol. 21. – № 11. – P. 1419–1420.

78. Необычная реакция *N*-(*n*-толил)-1,4-бензохинонмоноимина с *n*-толуидином / К. С. Бурмистров, Н. В. Торопин, В. И. Галамай [и др.] // Журнал органической химии. – 1996. – Т. 32. – № 8. – С. 1274–1275.

79. Бурмистров К. С. Реакция *N*-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов с *n*-толуидином / К. С. Бурмистров, А. К. Бурмистрова // Журнал органической химии. – 1998. – Т. 34. – № 6. – С. 907–911.

80. Авдеенко А. П. Активированная стерически напряженная связь C=N в *N*-арилсульфонил-*n*-хинонмоно- и дииминах. VI. Реакция с первичными ароматическими аминами / А. П. Авдеенко, Ю. В. Менафова // Журнал органической химии. – 2000. – Т. 36. – № 2. – С. 267–275.

81. Михайличенко О. Н. Синтез, строение и реакционная способность *N*-сульфонилзамещенных 1,4-хинониминов : дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Михайличенко Оксана Николаевна. – Днепропетровск, 2012. – 273 с.

82. Взаимодействие *N*-хлор-1,4-бензохинонмоноиминов с тиолами / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, А. А. Санталова [и др.] // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – № 9. – С. 1300–1308.

83. Беккер Г. Введение в электронную теорию органических реакций /
 Г. Беккер. – М.: Мир, 1977. – 658 с.

84. Роданирование *N*-арилсульфонил-, *N*-ароил- и *N*-[(*N*-арилсульфонил)бензимидоил]-1,4-бензохинонмоноиминов / А. П. Авдеенко, В. В. Пироженко, С. А. Коновалова [и др.] // Журнал органической химии. – 2009. – Т. 45. – № 3. –
С. 419–426.

 85. Роданирование
 N-арил-,
 N-ацетил и

 N-[арилсульфонилимино(метил)метил]производных
 1,4-бензохинонмоноимина
 /

 C. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, О. П. Леденева [и др.] // Журнал органической
 химии. – 2014. – Т. 50. – № 5. – С. 650–660.

86. Взаимодействие *N*-(*n*-толил)-1,4-бензохинонмоноимина с роданистоводородной кислотой / К. С. Бурмистров, Н. В. Торопин, С. И. Бурмистров [и др.] // Журнал органической химии. – 1992. – Т. 28. – № 9. – С. 1900–1904.

87. Fiedler H. Darstellung von Hydroxy-2-oxo-bzw.-2-thion-1,3-benzoxathiolen /
H. Fiedler // Chemische Berichte. – 1962. – Vol. 95. – № 7. – P. 1771–1785.

88. Lau P. T. S. One-step synthesis of 5-hydroxy-1,3-benzoxathiol-2-ones from quinones and thiourea / P. T. S. Lau, M. Kestner // The Journal of Organic Chemistry. – 1968. – Vol. 33. – № 12. – P. 4426–4431.

89. Lau P. T. S. Reaction of quinones with thiourea. Novel route to 2-amino-6-hydroxybenzothiazoles and 2-amino-5-hydroxynaphtho[1,2-d] thiazoles / P. T. S. Lau, T. E. Gompf // The Journal of Organic Chemistry. – 1970. – Vol. 35. –  $N_{2}$  12. – P. 4103–4108.

90. Synthesis of 5-Hydroxy-1,3-benzoxathiol-2-one and 2-Amino-1,3-benzothiazol-6-ol Derivatives from Chrysenequinonecarboxylic Acid / E. V. Tret'yakova, O. B. Flekhter, F. Z. Galin [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2005. – Vol. 41. –  $N_{\rm D}$  6. – P. 828–831.

91. Реутов О. А. Органическая химия. Часть 3 / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. – М.: БИНОМ, 2004. – 544с.

92. Бурмистров К. С. Синтез и окислительно-восстановительные потенциалы *N*-ароилхинониминов / К. С. Бурмистров, С. И. Бурмистров // Вопросы химии и химической технологии. – 1979. – Вып. 55. – С. 120–122.

147

93. Реакционная способность хинониминов и их аналогов /
К. С. Бурмистров, Н. В. Торопин, А. В. Вакуленко [и др.] // Вопросы химии и химической технологии. – 2000. – № 2. – С. 30–33.

94. Ionescu M. V. A methylene actif sur les quinones / M. V. Ionescu // Bulletin De La Societe Chimique De France. – 1925. – Vol. 37. – P. 913–917.

95. Ionescu M. V. Action des substances a methylene actif sur les quinones /
M. V. Ionescu // Bulletin De La Societe Chimique De France. – 1927. – Vol. 41. –
№ 2. – P. 1094–1096.

96. Smith L. I. The reaction between quinones and metallic enolates. XXV. Trimethylquinone and the enolates of cyanoacetic ester, cyanoacetamide, benzyl cyanide, oxaloacetic ester, and the acetal of diacetyl / L. I. Smith, W. J. Dale // The Journal of Organic Chemistry. – 1950. – Vol. 15. –  $N_{\rm P}$  4. – P. 832–840.

97. Smith L. I. The reaction between quinones and metallic enolates. X. Trimethylquinone and the enolates of  $\beta$ -diketones / L. I. Smith, E. W. Kaiser // Journal of American Chemical Society. – 1940. – Vol. 62. – P. 133–138.

98. Parker K. A. Regiospecific nucleophilic aromatic substitution: conjugate addition of active methylene compounds to quinone monoacetals and aromatization of the adducts / K. A. Parker, S.-K. Kang // The Journal of Organic Chemistry. – 1980. – Vol. 45. – P. 1218–1224.

99. Мартяк Р. Л. Про взаємодію монозаміщених 1,4-бензохінонів з деякими С-нуклеофілами. Конденсація 2-арил-1,4-бензохінонів з ацетилацетоном / Р. Л. Мартяк, М. Д. Обушак // Вісник Львівського університету. – 2008. – Вип. 49. – Ч. 2. – С. 81–89.

100. Adams R. Quinone Imides. XXXIX. Adducts of Quinone Monoimides and Conversion of Active Methylene Adducts to Benzofurans / R. Adams, L. Whitaker // Journal of the American Chemical Society. – 1956. – Vol. 78. – P. 658–663.

101. Титов Е. А. Новый способ получения 2-метил-3-ацетил-5-аренсульфонамидобензофуранов / Е. А. Титов, А. С. Грищенко // Химия и химическая технология. – 1973. – Т. 16. – № 7. – С. 1055–1058. 102. Производные бензофурана / Е. А. Титов, А. С. Грищенко, Л. А. Гура [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 1973. – № 11. – С. 1451–1454.

103. Грищенко А. С. Некоторые реакции *N*-аренсульфонил-1,4-хинонмоноиминов с енаминами : дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Грищенко Александр Сергеевич. – Днепропетровск, 1973. – 136 с.

104. Титов Е. А. Синтез новых замещенных дигидробензофурана /
Е. А. Титов, А. С. Грищенко // Вопросы химии и химической технологии. – 1972.
– Вып. 25. – С. 40–43.

105. Титов Е. А. Реакция *N*-аренсульфонилхинониминов с эфирами *N*-замещенных 2-аминокротоновых кислот / Е. А. Титов, А. С. Грищенко // Химическая технология. – 1971. – Вып. 24. – С. 10–16.

106. Особенности получения фуранов и индолов на основе *N*-арилсульфонил-*n*-бензохинонмоно- и дииминов / А. П. Авдеенко, А. Л. Юсина, С. А. Гончарова [и др.] // Вопросы химии и химической технологии. – 2004. – № 6. – С. 38–41.

107. Титов Е. А. Синтез 1-арил-2-метил-3-карбэтокси-5-аренсульфонамидоиндолов / Е. А. Титов, А. С. Грищенко // Химия и химическая технология. – 1972. – Т. 15. – № 2. – С. 239–242.

108. Хинонимины в реакции Неницеску / В. М. Любчанская, Е. К. Панишева, С. А. Савина [и др.] // Известия АН. Серия химическая. – 2005. – № 7. – С. 1640–1649.

109. Хемилюминесценция в процессе взаимодействия *N*-аренсульфонилбензохинониминов с *N*-ариламинокротонатами / Г. Н. Богданов, Е. А. Титов, В. Н. Штолько [и др.] // Известия АН СССР. Серия химическая. – 1972. – № 12. – С. 2814–2816.

110. Взаимодействие *N*-аренсульфонилнафтохинонмоноиминов с эфирами *N*-алкил(арил)-3-аминокротоновых кислот / Е. А. Титов, А. С. Грищенко, В. И. Приходько [и др.] // Журнал органической химии. – 1974. – Т. 10. – № 3. – С. 583–587.

111. Матье Ж. Курс теоретических основ органической химии / Ж. Матье, Р. Панико. – М.: Мир, 1975. – 556 с.

112. Исследования в области хинонов. LII. Конденсация фенилсульфонил*n*-бензохинона с иминами β-кетоэфиров / Ф. А. Трофимов, Н. Г. Цышкова, В. И. Ноздрич [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1971. – Т. 5. – № 1. – С. 30–32.

113. Littell R. The behavior of 2-halo- and 2-trifluoromethyl-1,4-benzoquinones in the Nenitzescu indole synthesis / R. Littell, G. R. Allen // Journal of Organic Chemistry. – 1968. – Vol. 33. – No 5. – P. 2064–2069.

114. Poletto J. F. Nenitzescu indole synthesis with 2-chloro-5-methylbenzoquinone /
J. F. Poletto, M. J. Weiss // Journal of Organic Chemistry. – 1970. – Vol. 35. – № 4. –
P. 1190–1191.

115. Синтез, рентгеноструктурный анализ и спектры ЯМР <sup>1</sup>Н, ЯМР <sup>13</sup>С *N*-[*N*-арилсульфониларил(метил)имидоил]-1,4-бензохинониминов – производных *N*-ароил(ацетил)-1,4-бензохинониминов / А. П. Авдеенко, В. В. Пироженко, Л. М. Ягупольский [и др.] // Журнал органической химии. – 2001. –Т. 37. – № 7. – С. 1043–1051.

116. Пироженко В. В. Исследование процессов топомеризации *N*-ароил*n*-бензохинонмоноиминов методом ЯМР / В. В. Пироженко, А. П. Авдеенко // Журнал органической химии. – 1995. –Т. 31. – № 11. – С. 1686–1691.

117. Uneyama K. Syntheses of 1-Aryl-2-trifluoromethylbenzimidazoles via electrochemically prepared *p*-benzoquinone imines / K. Uneyama, M. Kobayashi // Tetrahedron Letters. – 1991. – Vol. 32. –  $N_{2}$  42. – P. 5981–5982.

118. Benincori T. New Benzimidazole synthesis / T. Benincori, F. Sannicolo // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1988. – Vol. 25. – № 3. – P. 1029–1033.

119. Wadhawa G. C. Review on antibacterial activity of benzimidazole containing compounds / G. C. Wadhawa, V. S. Shivankar, Y. A. Gaikwad [et al.] // World Journal of Pharmaceutical Research.  $-2018. - Vol. 7. - N_{\odot} 7. - P 483-495$ .

120. Liu H.-B. Novel aminopyrimidinyl benzimidazoles as potentially antimicrobical agents: Design, synthesis and biological evaluation / H.-B. Liu, W.-W. Gao, V. K. R. Tangadanchu [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 143. – P. 66–84.

121. Beaver D. J. The preparation and bacteriostatic activity of substituted *m*-nitrocarbanilides / D. J. Beaver, D. P. Roman, P. J. Stoffel // Journal of Organic Chemistry.  $-1959. - Vol. 24. - N_{2} 11. - P. 1676-1678.$ 

122. Платэ А. Ф. Синтезы органических препаратов / А. Ф. Платэ,
Б. Н. Казанский. – М.: Иностранная литература, 1953. –Т. 4. – 659 с.

123. Вишнякова Т. П. Замещенные мочевины, методы синтеза и области применения / Т. П. Вишнякова, И. А. Голубева, Е. В. Глебова // Успехи химии. – 1985. – Т.54. – № 3. – С. 429–449.

124. Davis T. L. The urea dearrangement. II / T. L. Davis, K. C. Blanchard // Journal of the American Chemical Society. -1923. -Vol. 45.  $-N_{2} 7$ . -P. 1816–1820.

125. 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. - No 1. - P. 1–10.

126. Авдеенко А. П. Галогенирование 2,6- и 3,5-диметил-*N*-ароил-1,4-бензохинонмоноиминов и их восстановленных форм / А. П. Авдеенко, С. А. Коновалова, О. Н. Лудченко // Вопросы химии и химтехнологии. – 2006. – № 6. – С. 36–48.

127. Авдеенко А. П. Активированная стерически напряженная связь С=N в *N*-арилсульфонил-*n*-хинонмоно- и дииминах. II. Реакция 2,3-дихлор-*N*-арилсульфонил-1,4-нафтохинониминов с тозил- и ароилгидразинами / А. П. Авдеенко, Ю. В. Менафова // Журнал органической химии. – 1996. – Т. 32. – № 10. – С. 1540–1544.

128. Авдеенко А. П. Активированная стерически напряженная связь С=N в *N*-арилсульфонил-*n*-хинонмоно- и дииминах. III. Реакция с азотистоводородной кислотой / А. П. Авдеенко, Ю. В. Менафова, С. А. Жукова // Журнал органической химии. – 1998. – Т. 34. – № 2. – С. 237–247.

129. Авдеенко А. П. Исследование реакции со спиртами полигалоидных полухиноидных соединений, содержащих протоны у sp-гибридизованных атомов

углерода, на основе *N*-арилсульфонил-*n*-хинонмоно- и дииминов / А. П. Авдеенко, С. А. Жукова // Журнал органической химии. – 1999. – Т. 35. – № 3. – С. 447–450.

130. Авдеенко А. П. Активированная стерически напряженная связь С=N в *N*-арилсульфонил-*n*-хинонмоно- и дииминах. V. Реакция с диалкилфосфитами / А. П. Авдеенко, Ю. В. Менафова // Журнал органической химии. – 1999. – Т. 35. – № 6. – С. 913–919.

131. Авдеенко А. П. Активированная стерически напряженная связь С=N в *N*-арилсульфонил-*n*-хинонмоно- и дииминах. IX. Синтез и реакции *N*-тозилсульфонил-2,3,5,6-тетраметил-1,4-бензохинонимина / А. П. Авдеенко, А. Л. Юсина, Я. М. Ягупольский // Журнал органической химии. – 2001. – Т. 37. – № 8. – С. 1183–1188.

132. Активированная стерически напряженная связь C=N в *N*-арилсульфонил-*n*-хинонмоно- и дииминах. I. Реакция со спиртами / А. П. Авдеенко, А. Л. Юсина, Ю. В. Менафова [и др.] // Журнал органической химии. – 1995. – Т. 31. – № 10. – С. 1530–1535.

133. Авдеенко А. П. Активированная стерически напряженная связь С=N в *N*-замещенных *пара*-хинонмоно- и дииминах. Х. Реакция *N*-[*N*-арилсульфенил(метил)имидоил]-3,5-диметил-1,4-бензохинониминов со спиртами / А. П. Авдеенко, И. Л. Марченко // Журнал органической химии. – 2001. – Т. 37. – № 11. – С. 1661–1665.

134. Активированная стерически напряженная связь C=N в *N*-арилсульфонил-*n*-хинонмоно- и дииминах. IV. Прогнозирование и некоторые реакции / А. П. Авдеенко, Ю. В. Менафова, А. Л. Юсина [и др.] // Журнал органической химии. – 1999. – Т. 35. – № 6. – С. 902–912.

135. Авдеенко А. П. Активированная стерически напряженная связь С=N в *N*-арилсульфонил-*n*-хинонмоно- и дииминах. VII. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и ЯМР <sup>13</sup>С *N*-арилсульфонил-*n*-хинонмоно- и дииминов / А. П. Авдеенко // Журнал органической химии. – 2000. – Т. 36. – № 4. – С. 547–552. 136. Synthesis and structure investigations of *N*-arylsulfinyl-1,4-benzoquinonemonoimines / A. P. Avdeenko, V. V. Pirozhenko, S. A. Konovalova [et al.] // Arkivoc. Organic chemistry in Ukraine. – 2005. – Part VIII. – P. 57–71.

137. Взаимодействие *N*-алкил(арил)аминокарбонил1,4-бензохинонмоноиминов со спиртами / А. П. Авдеенко, С. А. Коновалова,
А. Г. Сергеева [и др.] // Журнал органической химии. – 2009. – Т. 45. – № 5. –
С. 692–698.

138. Коновалова С. А. Взаимодействие *N*-арилкарбамоилзамещенных
1,4-бензохинонмоноиминов с арилсульфинатами натрия / С. А. Коновалова,
А. П. Авдеенко, А. Г. Сергеева [и др.] // Журнал органической химии. – 2014. –
Т. 50. – № 9. – С. 1309–1317.

139. Коновалова С. А. Взаимодействие *N*-арилкарбамаил-1,4-бензохинонмоноиминов с азидом натрия / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, А. Г. Сергеева [и др.] // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50. – № 3. – С. 357–361.

140. Frisch M. J. Gaussian 03, revision C.01 / M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel. – Wallingford: Gaussian Inc., CT. – 2004.

141. Бурмистров К. С. Природа влияния заместителя при атоме азота на ОВ потенциалы *n*-бензохинонмоноиминов / К. С. Бурмистров, С. И. Бурмистров // Журнал органической химии. – 1980. – Т. 16. – С. 1487–1494.

142. Encyclopedia of computational chemistry / P. V. R. Schleyer, P. R. Schreiner, N. L. Allinger [et al.] // Chichester: J. Wiley & Sons Inc. – 1998. – P. 1792.

143. NBO 5.0 / E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed [et al.] // Madison: Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin. – 2001.

144. Dien-reaktionen mit chinizarinchinon / H. H. Inhoffen, H. Muxfeldt,V. Koppe [et al.] // Chemische Berichte. – 1957. – Vol. 90. – P. 1448–1455.

145. The Diels-Alder reaction in total synthesis / K. C. Nicolaou, S. A. Snyder,
T. Montagnon [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2002. – Vol. 41. –
P. 1668–1698.

146. Ansell M. F. The Diels-Alder reaction of *p*-benzoquinones / M. F. Ansell,B. W. Nash, D. A. Wilson // Journal of Chemical Society. – 1963. – P. 3012–3028.

147. Regioselective synthesis of *N*-formohydrazide and formyl pyrazole analogs as antimicrobial agents / K. R. Raghavendra, Y. R. Girish, K. Kumar [et al.] // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.  $-2015. - Vol. 7. - N \ge 6. - P. 361-366.$ 

148. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource / D. A. Filimonov, A. A. Lagunin, T. A. Gloriozova [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2014. – Vol. 50. –  $N_{2}$  3. – P. 444–457.

149. Rajappa S. Quinon-imides: regiospecificity of nucleophilic attack on *N*-alkanesulphonyl-*N*'-alkanoyl-1,4-benzoquinone imines / S. Rajappa, S. J. Shenoy // Tetrahedron. – 1986. – Vol. 42. –  $\mathbb{N}$  20. – P. 5739–5746.

150. Авдеенко А. П. Роданирование *N*-арилсульфонил-*N*'-ароил-1,4-бензохинондииминов / А. П. Авдеенко, С. А. Коновалова, Д. А. Романьков // Вопросы химии и химической технологии. – 2009. – № 1. – С. 9–13.

151. Синтез и роданирование *N*-алкил(трифторметил)сульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов / А. П. Авдеенко, С. А. Коновалова, О. Н. Михайличенко [и др.] // Журнал органической химии. – 2011. – Т. 47. – № 4. – С. 513–522.

152. Синтез производных 5-гидрокси-1,3-бензоксатиол-2-она и 2-амино1,3-бензотиазол-6-ола на основе хризенхинон-карбоновой кислоты /
Е. В. Третьякова, О. Б. Флехтер, Ф. З. Галин [и др.] // Журнал органической химии. – 2005. – Т.41. – № 6.– С. 849–852.

153. Гринев А. Н. Исследования в области хинонов. XXVI. Конденсация *n*-хинонов с фуроилуксусным эфиром, ацетилацетоном и дибензоилметаном / А. Н. Гринев, Л. А. Бухтенко, А. П. Терентьев // Журнал общей химии. – 1959. – Т. 29. – Вып. 3. – С. 945–949.

154. Bernatek E. The reaction between acetylacetone and *p*-benzoquinone. II. Some new derivatives of benzofuran / E. Bernatek // Acta Chemica Scandinavica. – 1953. – Vol. 7. – No 4. – P. 677–681. 155. Bernatek E. Some new benzodifurans and naphtofurans from quinones and  $\beta$ -diketones / E. Bernatek // Acta Chemica Scandinavica. – 1956. – Vol. 10. – No 2. – P. 273–278.

156. Smith L. I. The reaction between quinones and sodium enolates. IV. Pseudocumoquinone sodium acetoacetic ester and sodium malonic ester / L. I. Smith, C. W. MacMullen // Journal of the American Chemical Society. – 1936. – Vol.  $58. - N_{\rm P} 4. - P. 629-635.$ 

157. Взаимодействие *N*-арилсульфонил-1,4-хинониминов с енаминами / А. П. Авдеенко, С. А. Коновалова, О. Н. Михайличенко [и др.] // Журнал органической химии. – 2011. – Т. 47. – № 8. – С. 1151–1162.

158. Domschke G. Die 5-Hydroxy-indolsynthese nach C. D. Nenitzescu /
G. Domschke // Zeitschrift f
ür Chemie. – 1966. – Vol. 6. – № 2. – P. 41–51.

159. Граник В. Г. Реакция Неницеску (обзор) / В. Г. Граник,
В. М. Любчанская, Т. И. Муханова // Химико-фармацевтический журнал. – 1993. – Т. 27. – № 6. – С. 37–55.

160. Davis T. L. The urea dearrangement / T. L. Davis, H. W. Underwood // Journal of the American Chemical Society. -1922. -Vol. 44.  $-N_{2} 11$ . -P. 2595-2604.

161. Unsymmetrical alkyl aryl ureas; preparation, physical properties and hypnotic effects / A. M. Hjort, E. J. DeBeer, J. S. Buck [et al.] // Journal of Pharmacology. – 1935. – Vol. 66. – P. 152–172.

162. Davis T. L. The dearrangement of nitrourea and its application in synthesis / T. L. Davis, K. C. Blanchard // Journal of the American Chemical Society. -1929. - Vol. 51.  $- N_{2} 6. - P. 1790-1801.$ 

163. Buck J. S. Notes. The preparation of ureas / J. S. Buck, C. W. Ferry // Journal of the American Chemical Society. – 1936. – Vol. 58. – № 5. – P. 854–857.

164. A new method for the resolution of racemic carbonyl compounds: synthesis and use of 4-(4-carboxyphenyl)-semicarbazide / J. K. Shillington, G. S. Jr. Denning, W. B. Greenough [at el.] // Journal of American Chemical Society. – Vol. 80. – P. 6551–6553.

165. *N*-[*N*-Арен(алкан)сульфонилбензимидоил]производные *n*-хинониминов / А. П. Авдеенко, К. С. Бурмистров, В. Л. Дубина [и др.] // Украинский химический журнал – 1980. – Т.46. – № 10. – С. 1081–1083.

166. 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.  $- N_{2} 8. - P. 1566-1567.$ 

167. Бурмистров К. С. *N*-арилсульфонилхинонимины / К. С. Бурмистров,
Е. А. Титов // Журнал общей химии. – 1952. – Т. 22. – № 5. – С. 999–1004.

168. Wiley P.F. The reaction of amides with isocyanates // Journal of American Chemical Society.  $-1949. - Vol. 71. - N \cdot 4. - P. 1310-1311.$ 

169. Wheeler A.S. 4-Phelylsemicarbazide // Organic Syntheses. – P. 74–76.

170. Мельников Н.Н. Пестициды. Химия, технология и применение. – М.: Химия. – 1987. – 308 с.

171. Физер Л., Физер М. Органическая химия. – М.: Химия. – 1970. – 800 с.

172. Kessler H. Thermal isomerization about double bonds. Rotation and inversion / H. Kessler // Tetrahedron. – 1974. – Vol. 30. – № 13. – P. 1861–1870.

173. Roberts J. D. Nuclear magnetic resonance spectroscopy. Kinetics of isomerization of *p*-substituted hexafluoroacetone N-phenylimines / J. D. Roberts, G. E. Hall, W. J. Middleton // Journal of the American Chemical Society.  $-1971. - Vol. 93. - N_{\odot} 19. - P. 4778-4781.$ 

174. Kerek F. Mechanism of the uncatalysed syn-anti-isomerization of imine systems. Part IV. A theoretical study of the influence of substituents / F. Kerek, G. Ostrogovich, Z. Simon // Journal of the Chemical Society B. – 1971. – P. 541–544.

175. Пироженко В. В. Изучение процессов Z,Е-изомеризации *N*-арилсульфонил- и N-арилтио-1,4-бензохинониминов методом динамического ЯМР / В. В. Пироженко, Ю. П. Егоров // Украинский химический журнал. – 1992. – Т. 58. – № 7. – С. 567–575.

176. Чертихина Ю. А. *N*-Производные формальдиминов: влияние электроотрицательности заместителей и внутримолекулярных взаимодействий на

баръеры инверсии атома азота / Ю. А. Чертихина, Н. В. Куцик-Савченко, А. В. Просяник // Вопросы химии и химической технологии. – 2017. – № 4. – С. 37–45.

177. Термодинамическая *Z*,*E*-изомеризация иминов VII. *N*-арилсульфенилимины ацетона, мезоксалевого эфира и тетраметилмочевины / А. В. Просяник, Н. В. Куцик, Н. Ю. Кольцов [и др.] // Вопросы химии и химической технологии. – 2012. – № 2. – С. 14–24.

178. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. – М.: Мир, 1976. – 220 с.

179. Авдеенко А. П. Галогенирование *N*-замещенных *пара*-хинониминов и эфиров *пара*-хинонмонооксимов. IV. Хлорирование и бромирование *N*-арилсульфонил-2,3-метил(2-хлор)-1,4-бензохинонмоноиминов / А. П. Авдеенко, С. А. Коновалова // Журнал органической химии. – 2006. – Т. 42. – № 3. – С. 364–378.

180. Квантово-химическое исследование строения *N*-замещенных *n*-хинониминов и их реакций с галогеноводородами / А. П. Авдеенко, С. А. Коновалова, К. С. Бурмистров [и др.] // Журнал органической химии. – 2004. – Т. 40. – № 7. – С. 1003–1006.

181. Авдеенко А. П. Реакционная способность *N*-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов. Взаимодействие с азотистоводородной кислотой / А. П. Авдеенко, Ю. В. Менафова // Журнал органической химии. – 2006. – Т. 42. – № 3. – С. 415–417.

182. Активированная стерически напряженная связь C=N в *n*-замещенных *n*-хинонмоно- и дииминах. XIII. Реакции *N*-алкил(арил, трифторметил)сульфонил-, *N*-арилсульфинил- и *N*-арилсульфанил-1,4-бензохинонмоноиминов со спиртами / А. П. Авдеенко, С. А. Коновалова, О. Н. Михайличенко [и др.] // Журнал органической химии. – 2012. – Т. 48. – Вып. 5. – С. 647–654.

183. Активированная стерически напряженная связь C=N в *N*-замещенных *n*-хинонмоно- и дииминах. XIV. Взаимодействие некоторых 3,5-диметил-1,4-бензохинонмоноиминов со спиртами / А. П. Авдеенко, С. А. Коновалова, В. М. Васильева [и др.] // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49. – Вып. 1. – С. 59–68.

184. Allen F. H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising // Acta Crystallographica. Section B. – 2002. – Vol. 58. – P. 380–388.

185. Зефиров Ю. В. Ван-дер-ваальсовы радиусы и их применение / Ю. В. Зефиров, П. М. Зоркий // Успехи химии. – 1989. – Т. 58. – Вып. 5. – С. 713–746.

186. Becke A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior / A. D. Becke // Physical review A. – 1988. – Vol. 38. –  $N_{0}$  6. – P. 3098–3100.

187. Becke A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A. D. Becke // Journal of Chemical Physics. – 1993. – Vol. 98. – №7. – P. 5648–5653.

188. Lee C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R. G. Parr // Physical Review B. – 1988. – Vol. 37. –  $N_{2}$  2. – P. 785–789.

189. Volko S. H. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis / S. H. Volko, L. Wilk, M. Nusair // Canadian Journal of Physics. – 1980. – Vol. 58. –  $N_{2}$  8. – P. 1200–1211.

190. Hohenberg P. Inhomogeneous Electron Gas / P. Hohenberg, W. Kohn // Physical Review B. – 1964. – Vol. 136. – № 3B. – P. 864–871.

191. Parr R. G. Density functional theory of atoms and molecules / R. G. Parr,W. Yang – New York: Oxford University Press, 1989. – 333 p.

192. 6-31G\* basis set for atoms K through Zn / V. A. Rassolov, J. A. Pople,
M. A. Ratner [et al.] // Journal of Chemical Physics. – 1998. – Vol. 109. – №4. –
P. 1223–1230.

193. 6-31G\* basis set for third-row atoms / V. A. Rassolov, M. A. Ratner, J. A. Pople [et al.] // Journal of Computational Chemistry.  $-2001. - Vol. 22. - N_{2} 9. - P. 976-984.$ 

194. Bryce-Smith D. Oxidation of phenols to p-benxoquinones by peracetic acid /
D. Bryce-Smith, A. Gilbert // Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1964. –
P. 873–876.

195. Марченко И. Л. Строение и реакционная способность *N*-ацил-, *N*-[*N*-арилсульфониларил(метил)имидоил]-1,4-бензохинониминов: дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03. – Днепропетровск, 2002. – 174 с.

196. Adams R. Quinone Imides. I. *p*-Quinone Disulfonimides / R. Adams, A. Nagarkatti // Journal of the American Chemical Society. – 1950. – Vol. 72. – № 10. – P. 4601–4606.

197. Adams R. Quinone Imides. IV. *p*-Quinone Monosulfonimides / R. Adams, J.
H. Looker // Journal of the American Chemical Society. – 1951. – Vol. 73. –
P. 1145–1149.

198. Авдеенко A. П. Галогенирование *N*-замещенных *пара*-хинонмоноиминов и эфиров *пара*-хинонмонооксимов. VI. Закономерности бромирования хлорирования И алкилзамещенных В хиноидном ядре *N*-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов / А. П. Авдеенко, С. А. Коновалова, О. Н. Лудченко // Журнал органической химии. - 2006. - Т. 42. - Вып. 5. -C. 702–707.

199. Авдеенко А. П. Галогенирование *N*-замещенных *пара*-хинонмоноиминов и эфиров *пара*-хинонмонооксимов. V. Хлорирование и бромирование диалкилзамещенных в хиноидном ядре *N*-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов / А. П. Авдеенко, С. А. Коновалова // Журнал органической химии. – 2006. – Т. 42. – Вып. 5. – С. 689–721.

200. Методы эксперимента в органической химии / под ред. Н. Н. Суворова // М.: Химия. – 1968. – 944 с.

201. Синтезы органических препаратов: В 10 т. / под ред. Б. А. Казанского. – Т. 1. – М.: Гос. изд-во иностр. литературы. – 1949. – 604 с.

додатки

## Температури плавлення, розчинники для перекристалізації, виходи та дані елементного аналізу продуктів взаємодії хінонімінів з 2,3-диметил-

Номер	Т.пл., <sup>о</sup> С (розчинник для	Вихід, %	Знайдено, %		Формула	Розраховано, %	
Сполуки	перекристалізації)	70	Ν	S		N	S
2.4	203–204	61	4 16 4 38	9 59 9 84	$C_{10}H_{10}NO_2S$	4 25	9.73
2.1	(AcOH)	01	1,10, 1,50	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	01811911035	1,20	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,
2.5	204–205	63	4.24: 4.31	9.43: 9.52	C10H21NO3S	4.08	9.34
	(AcOH)		-,,-,		- 1)21- * - 5	.,	
<b>2.6a</b> 163–165	163–165	59	3.96: 4.19	9.26: 9.47	$C_{20}H_{21}NO_3S$	4.08	9.34
	(AcOH)	57		, , ,	20 21 3	,	,
2.6b	178–179	82	4,04; 4,15	9,07; 9,18	$C_{20}H_{21}NO_3S$	3,94	8,97
	(AcOH)					,	,
2.6c	183–184	86	3,57; 3,62	8,42; 8,53	$C_{21}H_{23}NO_3S$	3,79	8,63
	(AcOH)					,	,
2.9	194–195	45	3,98; 4,25		C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	4,01	
	(AcOH)		, , , -			,	
2.10	230	42	4,13; 4,21		C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	4,05	
	(AcOH)		/ - / /		25 25 - 2	7	

1,3-бутадієном (2.4, 2.5, 2.6а-с, 2.9, 2.10)

Температури плавлення, розчинники для перекристалізації, виходи та дані елементного аналізу 4-(4-оксоциклогекса-2,5-дієніліденаміно)-1,5-диметил-

Номер сполуки	Т.пл., <sup>о</sup> С (розчинник для перекристалізації*)	Вихід*, %	Знайдено N, %	Формула	Розраховано N, %
<b>3.3</b> a	163–165 (EtOH <sup>A</sup> )	71 <sup><i>A</i></sup> , 85 <sup><i>B</i></sup>	13,01; 13,31	$C_{19}H_{19}N_3O_2$	13,08
3.3b	188–190 (EtOH <sup>A</sup> )	68 <sup><i>A</i></sup> , 86 <sup><i>B</i></sup>	11,10; 11,38	$C_{23}H_{27}N_3O_2$	11,13
3.3c	235–237 (EtOH <sup>A</sup> )	74 <sup><i>A</i></sup> , 88 <sup><i>B</i></sup>	10,24; 10,42	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	10,36
3.3d	159–161 (EtOH <sup>A</sup> )	47 <sup><i>B</i></sup>	12,89; 13,05	$C_{19}H_{19}N_3O_2$	13,08

2-феніл-1,2-дигідропіразол-3-онів (3.3а-d)

## Температури плавлення, виходи та дані елементного аналізу продуктів взаємодії *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів з тіосечовиною (3.6b, e, f, i)

Howen	Тлл	Buy	Вихід, %		дено		Розраховано	
помер	°C	Билі			N, % Φο		N,	%
Сполуки	C	A*	B*	N	S		Ν	S
3.6h	180 101	54	68	6,98;	15,79;	CHCIN-O.S.	6,82	15.61
5.00	109-191	54	08	7,14	15,92	$C_{17}\Pi_{15}CIN_{2}O_{4}S_{2}$		15,01
3.60	230_232	70	83	6,35;	15,06;	CasHarNaO	6 69	15 32
5.00	230–232	70	05	6,50	15,22	$C_{20} 1_{22} 1_{2} C_{4} S_{2}$	0,09	15,52
3 6f	224 226	50	64	6,47;	14,87;	C H CIN O S	6 38	1/ 61
5.01	224-220	59	04	6,61	14,93	$C_{19}H_{19}CIN_2O_4S_2$	0,30	14,01
3.6;	266 268	61	70	7,01;	15,74;	CHCINOS	6.82	15.61
3.01	200–208	01	19	7,19	15,81	$C_{17}\Pi_{15}CIN_2O_4S_2$	0,02	15,01

Примітка. \* – Метод отримання.

## Температури плавлення, розчинники для перекристалізації, виходи та дані елементного аналізу продуктів взаємодії *N*-арилсульфоніл-

Номер	Т.пл., <sup>о</sup> С (розчинник для	Вихід,	Знайдено, %		Формула	Розраховано, %		
сполуки	перекристалізації*)	%	N	S		N	S	
1	2	3	4	5	6	7	8	
3.11a	169–170 (EtOH)	83	3,68; 3,93	8,96; 9,04	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> S	4,00	9,21	
3.11b	188–189 (EtOH)	89	4,12; 4,31	9,02; 9,21	$C_{18}H_{19}NO_5S$	3,88	8,86	
3.11c	196 (EtOH)	87	3,65; 3,84	8,75; 8,90	$C_{18}H_{19}NO_5S$	3,88	8,86	
3.11d	174 (EtOH)	91	3,56; 3,90	8,49; 8,76	$C_{19}H_{21}NO_5S$	3,73	8,53	
3.11e	177–179 (EtOH)	83	3,82; 4,01	8,59; 8,87	$C_{19}H_{21}NO_5S$	3,73	8,53	
3.11f	199 (EtOH)	84	3,43; 3,65	8,24; 8,49	$C_{19}H_{21}NO_5S$	3,73	8,53	
3.12a	169–171 (EtOH)	84	3,57; 3,80	8,52; 8,73	$C_{18}H_{19}NO_5S$	3,88	8,86	
3.12c	169–170 (EtOH)	87	3,68; 3,92	8,40; 8,71	$C_{19}H_{21}NO_5S$	3,73	8,53	
3.12f	184 (EtOH)	85	3,34; 3,75	8,01; 8,46	$C_{20}H_{23}NO_5S$	3,59	8,22	
<b>3.13</b> a	191 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	54	4,36; 4,52	9,81; 10,02	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> S	4,25	9,72	

#### 1,4-бензохінонмоноімінів з ацетилацетоном (3.11–3.18)

Продовження додатка А.4

1	2	3	4	5	6	7	8
3.13b	223 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	61	3,79; 3,96	9,07; 9,28	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> S	4,08	9,32
3.13c	200–202 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	58	3,81; 4,26	9,11; 9,57	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> S	4,08	9,32
3.13d	208–210 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	61	3,67; 4,08	8,79; 9,10	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> S	3,92	8,96
3.13f	199 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	56	3,55; 3,86	8,68; 8,92	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> S	3,92	8,96
3.13g	213 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	59	3,77; 4,00	8,63; 8,94	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> SCl	3,85	8,80
<b>3.14</b> a	229 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	57	4,12; 4,45	9,39; 9,53	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> S	4,08	9,32
3.14c	189 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	59	3,98; 4,16	9,02; 9,24	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> S	3,92	8,96
3.14d	181–182 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	63	3,67; 3,92	8,51; 8,73	$C_{20}H_{21}NO_4S$	3,77	8,62
3.14f	134–135 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	40	3,84; 3,95	8,70; 8,89	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> S	3,77	8,62
3.14g	248 (EtOH <sup>C</sup> , $C_6H_6^D$ )	59	3,43; 3,62	8,21; 8,37	$C_{18}H_{16}NO_4SCl$	3,70	8,47
3.15b	112–113 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	56	4,53; 4,86	10,39; 10,97	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> S	4,65	10,62
3.15e	114 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	51	4,12; 4,57	9,97; 10,28	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S	4,44	10,15
3.16e	125 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	54	3,96; 4,13	9,42; 9,65	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> S	4,25	9,72

Завершення додатка А.4

1	2	3	4	5	6	7	8
3.17b	175–176 (EtOH)	86	3,96; 4,04	8,92; 9,13	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> S	3,88	8,86
3.17e	165–166 (EtOH)	84	3,59; 3,87	8,37; 8,82	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> S	3,73	8,53
3.17g	155–156 (EtOH)	87	3,42; 3,58	7,95; 8,25	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>5</sub> SCl	3,67	8,38
3.18a	123 (EtOH)	83	3,65; 3,94	8,71; 9,01	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> S	3,88	8,86
3.18b	131–132 (EtOH)	87	3,85; 3,99	8,61; 8,86	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> S	3,73	8,53
3.18c	127–128 (EtOH)	86	3,49; 3,68	8,29; 8,47	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> S	3,73	8,53
3.18d	158 (EtOH)	92	3,48; 3,75	8,01; 8,39	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> S	3,60	8,22
3.18e	138–139 (EtOH)	84	3,83; 3,94	8,31; 8,57	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> S	3,60	8,22
3.18f	163 (EtOH)	85	3,52; 3,71	7,98; 8,30	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> S	3,60	8,22
3.18g	143–144 (EtOH)	89	3,36; 3,82	7,84; 8,18	$C_{18}H_{18}NO_5SCl$	3,54	8,09

Температури плавлення, розчинники для перекристалізації,

виходи та дані елементного аналізу продуктів взаємодії *N*-арилсульфоніл-

1,4-бензохінонмоноімінів з етиловим естером бензоїлоцтової кислоти (3.19а, b,

u, J.20a, D, u)	d,	3.20a,	b,	d)
-----------------	----	--------	----	----

Номер	Т.пл., °С	Вихід*,	Знайд	ено, %		Розраховано, %	
сполуки	(розчинник для перекристалізації)	%	Ν	S	Формула	N	S
3.19a	137–138 (EtOH)	76 <sup>A</sup>	2,82; 3,39	6,88; 7,25	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub> S	3,09	7,07
3.19b	119–121 (EtOH)	68 <sup>A</sup>	3,25; 3,43	7,23; 7,38	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub> S	3,09	7,07
3.19d	133–135 (EtOH)	85 <sup>A</sup>	2,74; 3,17	6,38; 6,96	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>6</sub> S	2,91	6,66
<b>3.20</b> a	122–123 (EtOH)	$62^{B}, 58^{C}$	3,01; 3,54	7,12; 7,60	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> S	3,22	7,36
3.20b	106–108 (EtOH)	$52^{B}, 49^{C}$	2,96; 3,15	7,03; 7,34	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> S	3,22	7,36
<b>3.20d</b>	118–120 (EtOH)	$65^{B}, 60^{C}$	2,75; 3,00	6,52; 6,89	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> S	3,02	6,92

Температури плавлення, виходи та дані елементного аналізу продуктів взаємодії *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів з єнамінами (3.23, 3.24, 3.27a, b)

Номер	Тлл <sup>о</sup> С	Вихід,	Знайд	ено, %	Формуца	Розраховано, %	
сполуки	1.111., C	%	Ν	Cl	Формула	N	Cl
3.23	252–253	82	3,84; 4,25	_	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	4,03	_
3.24	245–246	69	4,05; 4,29	_	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	4,36	_
3.27a	242–243	70	3,90; 4,04	_	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	3,71	_
3.27b	247–248	62	3,51; 3,96	9,27; 9,81	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>4</sub>	3,77	9,54

Температури плавлення, розчинники для перекристалізації, виходи та дані елементного аналізу *N*-карбамоїлпохідних 4-амінофенолу (4.2а–g) та 1,4-бензохінонмоноіміну (4.11а–g)

Номер сполуки	Т.пл., °С (розчинник для перекристалізації*)	Вихід, %	Знайдено N, %	Формула	Розраховано N, %
1	2	3	4	6	7
4.2a	171–173 (H <sub>2</sub> O <sup>4</sup> )	50	17,32; 18,10	$C_7H_8N_2O_2$	18,41
4.2b	194–195	78	15,86; 17,25	$C_8H_{10}N_2O_2$	16,86
4.2c	223–225	81	16,27; 17,29	$C_8H_{10}N_2O_2$	16,86
4.2d	182–183	78	15,12; 15,23	$C_9H_{12}N_2O_2$	15,55
4.2e	223–224	85	15,12; 15,43	$C_9H_{12}N_2O_2$	15,55
4.2f	245–247	71	14,84; 15,27	$C_9H_{12}N_2O_2$	15,55
4.2g	190–191	64	16,08; 16,47	$C_9H_{12}N_2O_2$	15,55
4.11a	90–91 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	40	17,86; 17,69	$C_7H_6N_2O_2$	18,66
4.11b	121–122 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	45	17,64; 16,35	$C_8H_8N_2O_2$	17,06
4.11c	137–138 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	42	16,49; 16,71	$C_8H_8N_2O_2$	17,06
4.11d	129–130 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	40	15,57; 15,61	$C_9H_{10}N_2O_2$	15,72
4.11e	159–160 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	55	15,23; 15,42	$C_9H_{10}N_2O_2$	15,72

Завершення додатка А.7

1	2	3	4	5	6
4.11f	173–174 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	40	14,87; 14,96	$C_9H_{10}N_2O_2$	15,72
4.11g	139–140 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	45	15,58; 16,37	$C_9H_{10}N_2O_2$	15,72

## Температури плавлення, розчинники для перекристалізації, виходи

та дані елементного аналізу N-ариламінокарбоніл-4-амінофенолів (4.4а-f)

Номер сполуки	Т.пл., °С (розчинник для перекристалізації)	Вихід, %	Знайдено N, %	Формула	Розраховано N, %
<b>4.4</b> a	224–226 (діоксан)	48	11,98; 12,17	$C_{13}H_{12}N_2O_2$	12,27
4.4b	252–254 (діоксан)	64	10,74; 10,42	$C_{15}H_{16}N_2O_2$	10,93
4.4c	234–236 (діоксан)	53	10,95; 11,06	$C_{15}H_{16}N_2O_2$	10,93
4.4d	240–241 (діоксан)	65	10,70; 10,84	$C_{15}H_{16}N_2O_2$	10,93
4.4e	234–236 (діоксан)	50	10,38; 10,48	$C_{16}H_{18}N_2O_2$	10,36
<b>4.4</b> f	255–257 (діоксан)	65	10,32; 10,49	$C_{16}H_{18}N_2O_2$	10,36

Температури плавлення, розчинники для перекристалізації, виходи та дані елементного аналізу *N*-(*N'*-фенілкарбаміл)карбамоїл-4-амінофенолів (4.5а–с) та *N*-(*N'*-фенілкарбаміл)карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів (4.16а–с)

Номер сполуки	Т.пл., °С (розчинник для перекристалізації*)	Вихід*, %	Знайдено N, %	Формула	Розраховано N, %
4.5a	249–250	25	13,78; 14,26	$C_{16}H_{17}N_3O_3$	14,04
4.5b	223–225	19	14,21; 14,32	$C_{16}H_{17}N_3O_3$	14,04
4.5c	207–208	22	13,89; 14,27	$C_{16}H_{17}N_3O_3$	14,04
<b>4.16</b> a	55-56 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> <sup>A</sup> )	$65^{A}, 78^{B}$	13,86; 14,02	$C_{16}H_{15}N_3O_3$	14,13
4.16b	$119-120 \\ (C_6 H_6^{-A})$	68 <sup><i>A</i></sup> , 89 <sup><i>B</i></sup>	13,93; 14,35	$C_{16}H_{15}N_3O_3$	14,13
4.16c	103-105 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> <sup>A</sup> )	$42^{A}, 65^{B}$	14,26; 14,41	$C_{16}H_{15}N_3O_3$	14,13

## Температури плавлення, розчинники для перекристалізації, виходи та дані елементного аналізу 4-(4-гідроксифеніл)семикарбазидів

Номер	Т.пл., °С	Вихід, %		Знайд	ено, %	Формула	Розраховано, %	
сполуки	(розчинник для перекристалізації)	A*	B*	N	S	Формула	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 69	186 188	1	7	22,86;		C.H. N.O.	23 10	
<b>4.</b> 0a	100-100	4		23,31	_	$C_{8}\Pi_{11}\Pi_{3}O_{2}$	23,19	_
1.6h	197 194	5	2	23,20;			22.10	
4.00	162-164	5	3	23,54	_	$C_8\Pi_{11}N_3O_2$	23,19	_
160	101 102	6	า	21,25;			21.52	
4.00	191–195	0	2	21,63	_	$C_9\Pi_{13}N_3O_2$	21,32	_
164	252 255	6	0	21,44;			21.52	
4.00	235-235	00		21,78	_	$C_{9}\Pi_{13}\Pi_{3}O_{2}$	21,32	_
1.60	172_174	5	0	21,60;		C.H. N.O.	21.52	
7.00	172 174	5	)	21,83			21,52	
4 79	173_175	65	47	18,73;	_	CueHuaNaOa	18.82	_
	175 175	05	-17	19,01		C1011311303	10,02	
4 7h	237_238	86	63	18,65;		CuHuNaOa	18.82	
4.70	257 250	00	05	18,93			10,02	
470	220-221	7/	57	17,78;		C.H.N.O.	1771	
4.70	220 221	/ 4	57	17,84		01111511303	17,71	
4 7d	244_245	92	65	17,53;		C. H. N.O.	1771	
т./u			05	17,92			1/,/1	
1 80	257 258	Q	2	13,80;		CHNO	14.04	
<b>4.0</b> a	231-230	0		14,12		$C_{16}I_{17}I_{3}V_{3}$	14,04	

#### (4.6a-e, 4.7a-d, 4.8a, b, 4.9a, b, 4.10a, b)

Завершення додатка А.10

1	2	3	4	5	6	7	8
4.8b	210–211	70	14,19; 14,27	_	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	14,04	_
<b>4.9</b> a	215–216 (CH <sub>3</sub> OH:H <sub>2</sub> O=1:1)	76	12,15; 12,30	8,96; 9,22	$C_{16}H_{19}N_3O_4S$	12,03	9,18
<b>4.9</b> b	220–221 (CH <sub>3</sub> OH:H <sub>2</sub> O=1:1)	57	11,84; 12,19	9,24; 9,31	$C_{16}H_{19}N_3O_4S$	12,03	9,18
<b>4.10</b> a	212–213	63	17,85; 17,98	_	$C_{16}H_{18}N_4O_3$	17,82	
4.10b	204–206	79	17,73; 17,92		$C_{16}H_{18}N_4O_3$	17,82	_

## Температури плавлення, виходи та дані елементного аналізу продуктів взаємодії *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів з калій тіоціанатом та

Номер	Тпп ⁰С	Вихід, %		Вихід, % Знайдено, % Фор		Вихід, %		Формуца	Розраховано, %	
сполуки	1.11011, C	A*	B*	C*	D*	Ν	S	- Fopinyila	N	S
4 189	183-184	_		12	_	13,12;	15,36;	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	13 34	15 24
	105 104			12		13,28	15,08	0.1101 (2030	15,54	15,24
4 18h	216_217	40	25	27	10	12,58;	14,17;	C <sub>0</sub> H <sub>0</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	12 50	14 29
4.100	210 217	-10	23	21	10	12,42	14,33	C91181 12 0 3 0	12,50	17,27
4 18c	228_229	51	68	73	15	11,58;	13,37;	C. H. N.O.S	11 76	13.45
4.100	220-22)	51	00	15	15	11,72	13,51		11,70	13,45
/ 18d	289_290	73				11,82;	13,24;	C. H. N.O.S	11.76	13/15
<b>4.</b> 10u	207-270	15				11,71	13,41		11,70	15,45
1 180	282 283	23	31	16		12,37;	14,08;	CHNOS	12 50	14 20
4.100	202-203	23	54	40	_	12,48	14,22	C91181V2O3S	12,30	14,29
<b>4.18</b> f	286–287	_	—	9	_			$C_9H_8N_2O_3S$	12,50	14,29

тіосечовиною (4.18а-f)

Температури плавлення, виходи та дані елементного аналізу продуктів взаємодії *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з єнаміном (4.20а–с)

Номер сполуки	Т.пл., °С	Вихід, %	Знайдено N, %	Формула	Розраховано N, %
4.20a	230–232	66	8,41; 8,63	$C_{20}H_{20}N_2O_3$	8,33
4.20b	246–248	83	8,12; 8,57	$C_{20}H_{20}N_2O_3$	8,33
4.20c	238–240	75	7,99; 8,28	$C_{20}H_{20}N_2O_3$	8,33

Температури плавлення, виходи та дані елементного аналізу продуктів взаємодії *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів зі спиртами (4.22a, b)

Номер сполуки	Т.пл., °С	Вихід, %	Знайдено N, %	Формула	Розраховано N, %
<b>4.22</b> a	185–186	43	14,86; 15,04	$C_8H_{10}N_2O_3$	15,39
4.22b	156–157	55	12,05; 12,34	$C_{11}H_{16}N_2O_3$	12,49

## Додаток Б.1

# Спектри ЯМР <sup>1</sup>Н сполук (2.4, 2.5, 2.6а-с, 2.9, 2.10)

Номер	Хімічний зсув, δ, м.ч., КССВ, <i>J</i> , Гц						
сполуки (розчинник)	протонів нафталенового циклу	протонів замісника біля атома Нітрогену					
1	2	3					
<b>2.4</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1,61 с (3H, Me <sup>6</sup> ), 1,71 с (3H, Me <sup>7</sup> ), 2,89 с (2H, CH <sub>2</sub> <sup>5</sup> ), 3,11 с (2H, CH <sub>2</sub> <sup>8</sup> ), 6,05 розш.с (1H, NH), 6,54 д (1H, H <sup>2</sup> , <i>J</i> 8,7 Гц), 6,85 д (1H, H <sup>3</sup> , <i>J</i> 8,7 Гц)	7,42–7,49 м (3H, H <sup>3',4',5'</sup> , Ph),7,73 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ph, <i>J</i> 7,5 Гц)					
<b>2.5</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1,62 с (3H, Me <sup>6</sup> ), 1,72 с (3H, Me <sup>7</sup> ), 2,93 с (2H, CH <sub>2</sub> <sup>5</sup> ), 3,11 с (2H, CH <sub>2</sub> <sup>8</sup> ), 5,11 розш.с (1H, OH), 6,16 с (1H, NH), 6,53 д (1H, H <sup>2</sup> , J 8,4 Гц), 6,83 д (1H, H <sup>3</sup> , J 8,4 Гц)	2,40 с (3H, Me), 7,23 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,8 Гц), 7,61 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,8 Гц)					
<b>2.5</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	1,58 c (3H, Me <sup>6</sup> ), 1,67 c (3H, Me <sup>7</sup> ), 2,97 c (2H, $CH_2^{5}$ ), 3,00 c (2H, $CH_2^{8}$ ), 6,47 c (2H, $H^{2,3}$ ), 9,09 c (1H, NH), 9,41 c (1H, OH)	2,36 с (3H, Me), 7,35 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,8 Гц), 7,54 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,8 Гц)					
<b>2.6а</b> (Z-ізомер, CDCl <sub>3</sub> )	1,58 с (3H, Me <sup>6</sup> ), 1,68 с (3H, Me <sup>7</sup> ), 2,12 д (2H, CH <sub>2</sub> <sup>5</sup> , J 18,0         Гц), 2,70 д (2H, CH <sub>2</sub> <sup>8</sup> , J 18,0 Гц),         3,15 розш.с (1H, H <sup>4a</sup> ), 4,39 м         (1H, H <sup>8a</sup> ), 6,56 д (1H, H <sup>2</sup> , J 9,9         Гц), 6,75 д (1H, H <sup>3</sup> , J 9,9 Гц)	2,46 с (3H, CH <sub>3</sub> , Ts), 7,35 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,8 Гц), 7,87 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,8 Гц)					

Завершення додатка Б.1

1	2	3
<b>2.6а</b> ( <i>E</i> -ізомер, CDCl <sub>3</sub> )	1,53 с (3H, Me <sup>6</sup> ), 1,61 с (3H, Me <sup>7</sup> ), 2,12 д (2H, CH <sub>2</sub> <sup>5</sup> , <i>J</i> 18,0 Гц), 2,70 д (2H, CH <sub>2</sub> <sup>8</sup> , <i>J</i> 18,0 Гц), 3,15 розш.с (1H, H <sup>4a</sup> ), 3,23 м (1H, H <sup>8a</sup> ), 6,56 д (1H, H <sup>2</sup> , <i>J</i> 10,2 Гц), 8,04 д (1H, H <sup>3</sup> , <i>J</i> 10,2 Гц)	2,46 с (3H, CH <sub>3</sub> , Ts), 7,35 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,8 Гц), 7,87 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,8 Гц)
<b>2.6b</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1,57 с (3H, Me <sup>6</sup> ), 1,67 с (3H, Me <sup>7</sup> ), 1,97 с (3H, Me <sup>3</sup> ), 2,12 д (2H, CH <sub>2</sub> <sup>5</sup> , <i>J</i> 17,7 Гц), 2,70 д (2H, CH <sub>2</sub> <sup>8</sup> , <i>J</i> 17,7 Гц), 3,12 розш.с (1H, H <sup>4</sup> a), 4,41 м (1H, H <sup>8</sup> a), 6,48 с (1H, H <sup>2</sup> )	2,46 с (3H, CH <sub>3</sub> , Ts), 7,36 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,8 Гц), 7,89 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,8 Гц)
<b>2.6c</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1,56 с (3H, Me <sup>6</sup> ), 1,68 с (3H, Me <sup>7</sup> ), 1,96 с (3H, Me <sup>2</sup> ), 2,01 с (3H, Me <sup>3</sup> ), 2,12 д (2H, CH <sub>2</sub> <sup>-5</sup> , <i>J</i> 18,9 Гц), 2,72 д (2H, CH <sub>2</sub> <sup>-8</sup> , <i>J</i> 18,9 Гц), 3,11 розш.с (1H, H <sup>4a</sup> ), 4,39 м (1H, H <sup>8a</sup> )	2,46 с (3H, CH <sub>3</sub> , Ts), 7,35 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,2 Гц), 7,89 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,2 Гц)
<b>2.9</b> (CDCl <sub>3</sub> )	2,01 с (3H, Me <sup>4a</sup> ), 2,07 с (3H, Me <sup>6</sup> ), 2,09 с (3H, Me <sup>7</sup> ), 2,14 с (3H, Me <sup>8a</sup> ), 5,50 с (1H, H <sup>8</sup> ), 6,89 д (1H, H <sup>2</sup> , <i>J</i> 8,7 Гц), 8,23 розш.с (1H, H <sup>5</sup> ), 7,73 д (1H, H <sup>3</sup> , <i>J</i> 8,7 Гц)	7,01 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ph, J 7,5 Гц), 7,08 т (1H, H <sup>4'</sup> , Ph), 7,37 т (1H, H <sup>3',5'</sup> , Ph), 4,69 с (2H, PhOC <u>H</u> <sub>2</sub> )
<b>2.10</b> (CDCl <sub>3</sub> )	2,02 с (3H, Me <sup>4a</sup> ), 2,12 с (3H, Me <sup>6</sup> ), 2,15 с (3H, Me <sup>7</sup> ), 2,25 с (3H, Me <sup>8a</sup> ), 5,65 с (1H, H <sup>8</sup> ), 6,78 д (1H, H <sup>2</sup> , <i>J</i> 9,0 Гц), 7,35 д (1H, H <sup>3</sup> , <i>J</i> 9,0 Гц), 7,14 розш.с (1H, H <sup>5</sup> )	6,49 д ( <del>IH, C<u>H</u>=CH, <i>J</i> 15,9 Гц), 7,45 т (3H, H<sup>3',4',5'</sup>, Ph), 7,56 д (2H, H<sup>2',6'</sup>, Ph, <i>J</i> 7,5 Гц), 7,74 д (1H, CH=C<u>H</u>, <i>J</i> 15,9 Гц)</del>

## Додаток Б.2

Спектри ЯМР	<sup>1</sup> Н 4-(4-оксоциклогекса-2,5-дієніліденаміно)-1,5-диметил-
	2-феніл-1,2-дигідропіразол-3-онів (3.3а–d)

Номер сполуки	Хімічний зсу	в, δ, м.ч., КССВ, <i>J</i> , Гц	
(розчинник)	протонів ядра піразолу	протонів ядра хіноніміну	
<b>3.3a</b> (CDCl <sub>3</sub> )	2,46 с (3H, Me), 3,30 с (3H, Me–N), 7,45 м (5H, Ph)	2,05 д (3H, Me <sup>3</sup> , J 1,2 Гц), 2,05 д (3H, Me <sup>5</sup> , J 1,2 Гц), 7,04 к (1H, H <sup>2</sup> ), 8,06 к (1H, H <sup>6</sup> )	
<b>3.3b</b> (CDCl <sub>3</sub> )	2,46 с (3H, Me), 3,28 с (3H, Me–N), 7,46 м (5H, Ph)	1,15 д (6H, <i>i</i> -Pr <sup>3</sup> , <i>J</i> 2,4 Гц), 1,17 д (6H, <i>i</i> -Pr <sup>5</sup> , <i>J</i> 2,4 Гц), 3,14 м (2H, <i>i</i> -Pr <sup>3,5</sup> ), 6,97 розш.с (1H, H <sup>2</sup> ), 7,93 розш.с (1H, H <sup>6</sup> )	
<b>3.3c</b> (CDCl <sub>3</sub> )	2,43 с (3H, Me), 3,25 с (3H, Me–N), 7,44 м (5H, Ph)	1,32 д (18H, <i>t</i> -Bu <sup>3,5</sup> , <i>J</i> 4,8 Гц), 7,01 розш.с (1H, H <sup>2</sup> ), 7,79 розш.с (1H, H <sup>6</sup> )	
<b>3.3d</b> (CDCl <sub>3</sub> )	2,46 с (3H, Me), 3,31 с (3H, Me–N), 7,44 м (5H, Ph)	2,04 д (3H, Me <sup>2</sup> , J 1,2 Гц), 2,04 д (3H, Me <sup>5</sup> , J 1,2 Гц), 6,45 розш.с (1H, H <sup>3</sup> ), 8,08 розш.с (1H, H <sup>6</sup> )	
Спектри ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів взаємодії *N*-[арилсульфоніліміно(метил)-метил]-

Номер	Хімічний зсув, δ, м.ч., КССВ, <i>J</i> , Гц		
сполуки	протонів ядра 1,3-бензоксатіол-2-	протонів груп	
(розчинник)	ону	$ArSO_2-C(Me)=N^2-, NH$	
<b>3.6b</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	7,45 розш.с (1Н, Н <sup>4</sup> ), 2,27 розш.с (3Н, 7-Ме), 2,05 с (3Н, 6-Ме)	2,45 розш.с (3H, Me), 7,58–7,70 д.д (4H, 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , <i>J</i> 8,1 Гц), 10,37 розш.с (1H, NH)	
<b>3.6е</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	7,15 с (1H, H <sup>6</sup> ), 3,07–3,16 м (1H, <i>i</i> - Pr), 2,10 с (3H, 4-Me), 1,15 д (6H, <i>i</i> -Pr, <i>J</i> 6,6 Гц)	2,48 с (3H, Me), 7,31–7,60 д.д (4H, 4-Me <u>C<sub>6</sub>H4</u> , <i>J</i> 7,2 Гц), 2,35 с (3H, 4- <u>Me</u> C <sub>6</sub> H4), 10,17 розш.с (1H, NH)	
<b>3.6f</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	7,14 с (1H, H <sup>6</sup> ), 3,06–3,15 м (1H, <i>i</i> - Pr), 2,10 с (3H, 4-Me), 1,13 д (6H, <i>i</i> -Pr, <i>J</i> 6,9 Гц)	2,47 с (3H, Me), 7,58–7,73 д.д (4H, 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , <i>J</i> 8,4 Гц), 10,29 розш.с (1H, NH)	
<b>3.6і</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	7,33 c (1H, H <sup>7</sup> ), 2,14 c (3H, 4-Me), 2,09 c (3H, 6-Me)	2,45 с (3H, Me), 7,59–7,68 д.д (4H, 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , <i>J</i> 7,8 Гц), 10,34 розш.с (1H, NH)	

#### 1,4-бензохінонімінів з тіосечовиною (3.6b, e, f, i)

# Спектри ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів взаємодії *N*-арилсульфоніл-

<b>1 / / / / / / / / / /</b>	(3 11 7	10)
Ι 4-δεμγονιμομωσμοιωιμικ γ αμετυπαμετομοώ	( 1   _ 4	5 IX)
1,4 ochsoxinonwoholwinnb 5 ader hilader ohow		·•••)

Howen	Хімічний зсув, δ, м.ч., КССВ, <i>J</i> , Гц		
сполуки (розчинник)	протонів ядра амінофенолу	протонів фрагменту СН- кислоти	протонів арилсульфонілу
1	2	3	4
<b>3.11a</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	<ul> <li>6,82 д (1H, H<sup>2</sup>, J 3,0</li> <li>Гц), 6,87 д (1H, H<sup>5</sup>, J 6,0 Гц), 7,09 к</li> <li>(1H, H<sup>6</sup>, J 3,0, 6,0</li> <li>Гц), 8,35 розш.с</li> <li>(1H, NH), 8,66 с</li> <li>(1H, OH)</li> </ul>	1,72 c (6H, 2Me), 16,75 c (1H, OH)	7,51–7,73 м (5H, Ph)
<b>3.11b</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	2,19 с (3H, 5-Me), 6,63 д (1H, H <sup>6</sup> , J 2,7 Гц), 7,02 д (1H, H <sup>2</sup> , J 2,7 Гц), 8,58 розш.с (1H, NH)	1,70 c (6H, 2Me), 16,77 c (1H, OH)	7,51–7,73 м (5H, Ph)
<b>3.11c</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	2,09 c (3H, 2-Me), 6,67 c (1H, H <sup>3</sup> ), 6,77 c (1H, H <sup>6</sup> ), 8,31 c (1H, NH) 2,12 c (3H, 3-Me),	1,78 c (6H, 2Me), 16,75 c (1H, OH)	7,52–7,72 м (5H, Ph)
<b>3.11d</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	2,17 с (3H, 2-Me), 6,45 с (1H, H <sup>6</sup> ), 8,25 розш.с (1H, NH)	1,73 c (6H, 2Me), 16,77 c (1H, OH)	7,50–7,71 м (5H, Ph)

Продовження додатка Б.4

1	2	3	4
<b>3.11e</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO) <b>3.11f</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	2 2,11 с (3H, 5-Me), 2,17 с (3H, 2-Me), 6,78 с (1H, H <sup>6</sup> ), 8,10 розш.с (1H, NH) 1,69 с (3H, 6-Me), 2,10 с (3H, 2-Me), 6,71 с (1H, H <sup>3</sup> ), 8,14	1,72 c (6H, 2Me), 16,77 c (1H, OH) 1,74 c (6H, 2Me), 16,74 c (1H, OH)	ч 7,50–7,71 м (5H, Ph) 7,54–7,72 м (5H, Ph)
	розш.с (1H, NH)		
<b>3.11g</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	6,83 д (1H, H <sup>6</sup> , <i>J</i> 2,4 Гц), 7,26 д (1H, H <sup>2</sup> , <i>J</i> 2,7 Гц), 8,85 розш.с (1H, NH)	1,72 c (6H, 2Me), 16,77 c (1H, OH)	7,53–7,79 м (5H, Ph)
<b>3.12a</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	6,79 д (1H, H <sup>2</sup> , J 3,0 Гц), 6,85 д (1H, H <sup>5</sup> , J 6,0 Гц), 7,07 к (1H, H <sup>6</sup> , J 3,0, 6,0 Гц), 8,54 с (1H, NH)	1,70 c (6H, 2Me), 16,73 c (1H, OH)	2,34 с (3H, 4- С <u>H</u> <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,29 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 6,0 Гц), 7,57 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 9,0 Гц)
<b>3.12c</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	2,09 c (3H, 2-Me), 6,68 c (1H, H <sup>3</sup> ), 6,77 c (1H, H <sup>6</sup> ), 8,31 c (1H, NH)	1,77 c (6H, 2Me), 16,76 c (1H, OH)	2,40 с (3H, 4- С <u>H</u> <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,35 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 8,1 Гц), 7,59 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 8,1 Гц)

1	2	3	4
<b>3.12e</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	1,64 с (3H, 5-Me), 2,18 с (3H, 2-Me), 6,77 с (1H, H <sup>6</sup> ), 8,11 розш.с (1H, NH)	1,66 c (6H, 2Me), 16,79 c (1H, OH)	2,39 с (3H, 4- С <u>H</u> <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,33 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 6,0 Гц), 7,53 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 3,0 Гц)
<b>3.12f</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	1,70 с (3H, 6-Me), 2,10 с (3H, 2-Me), 6,69 с (1H, H <sup>3</sup> ), 8,00 розш.с (1H, NH)	1,73 c (6H, 2Me), 16,75 c (1H, OH)	2,41 с (3H, 4- С <u>H</u> <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,35 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,8 Гц), 7,58 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 8,1 Гц)
<b>3.12g</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	6,82 с (1Н, Н <sup>2</sup> , <i>J</i> 2,1 Гц), 7,26 м.д (1Н, Н <sup>6</sup> , <i>J</i> 2,7 Гц), 8,36 розш.с (1Н, NН)	1,71 c (6H, 2Me), 16,77 c (1H, OH)	2,35 с (3H, 4- С <u>H</u> <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,33 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,8 Гц), 7,61 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 8,1 Гц)
<b>3.13a</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	7,19 к (1H, H <sup>6</sup> , J         3,0, 9,0 Гц), 7,39 д         (1H, H <sup>7</sup> , J 9,0 Гц),         7,86 д (1H, H <sup>4</sup> , J 3,0         Гц), 8,98 с (1H, NH)	2,51 c (3H, 2-Me), 2,74 c (3H, MeCO)	7,48–7,78 м (5H, Ph)
<b>3.13b</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	2,38 с (3H, 7-Me), 7,02 д (1H, H <sup>6</sup> , J 0,9 Гц), 7,66 д (1H, H <sup>4</sup> , J 0,9 Гц), 8,89 розш.с (1H, NH)	2,49 c (3H, 2-Me), 2,74 c (3H, MeCO)	7,48–7,78 м (5H, Ph)

1	2	3	4
	2,22 c (3H, 6-Me),		
3.13c	7,34 c (1H, $H^7$ ), 7,57	2,44 c (3H, 2-Me),	7,52–7,73 м (5Н,
((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	c (1H, H <sup>4</sup> ), 8,40	2,74 c (3H, MeCO)	Ph)
	розш.с (1Н, NH)		
	2,18 c (3H, 6-Me),		
3.13d	2,37 c (3H, 7-Me),	2,38 c (3H, 2-Me),	7,51–7,72 м (5Н,
((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	7,39 c (1H, $H^4$ ), 8,42	2,75 c (3H, MeCO)	Ph)
	розш.с (1Н, NH)		
	2,10 c (3H, 4-Me),		
3.13f	2,14 c (3H, 6-Me),	2,50 c (3H, 2-Me),	7,52–7,72 м (5Н,
((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	7,16 c (1H, $H^7$ ), 8,24	2,58 c (3H, MeCO)	Ph)
	розш.с (1Н, NH)		
	7,29 д (1Н, Н <sup>6</sup> , <i>J</i> 1,8		
3.13g	Гц), 7,85 д (1H, H <sup>4</sup> ,	2,55 c (3H, 2-Me),	7,50–7,82 м (5Н,
((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	<i>J</i> 1,8 Гц), 9,16	2,82 c (3H, MeCO)	Ph)
	розш.с (1Н, NH)		
	7,19 к (1H, H <sup>6</sup> , J		2,33 c (3H, 4-
2.14	3,0, 9,0 Гц), 7,39 д	$2.52 \circ (211, 2, M_{\odot})$	С <u>Н</u> <sub>3</sub> С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> ), 7,28 д
<b>3.14a</b>	(1H, H <sup>7</sup> , <i>J</i> 9,0 Гц),	2,32  c (3H, 2-Me),	(2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 6,0
$((CD_3)_2CO)$	7,86 д (1Н, Н <sup>4</sup> , <i>J</i> 3,0	2,75 c (5H, MeCO)	Гц), 7,65 д (2Н,
	Гц), 8,91 с (1H, NH)		Н <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 9,0 Гц)
	2 22 c (3H 6 Ma)		2,40 c (3H, 4-
2.14-	$7.26 \circ (111 \text{ H}^7) 7.64$	$2.44 \circ (211, 2, M_{\odot})$	С <u>Н</u> <sub>3</sub> С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> ), 7,35 д
<b>3.14C</b>	7,30  c (111, 11), 7,04	2,44  C (311, 2-We),	(2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 6,9
$((UD_3)_2UU)$	(111, 11), 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,	2,74 C (3H, MECO)	Гц), 7,60 д (2Н,
			Н <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 8,1 Гц)

1	2	3	4
<b>3.14d</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	2,18 с (3H, 6-Me), 2,36 с (3H, 7-Me), 7,34 с (1H, H <sup>4</sup> ), 8,31 розш.с (1H, NH)	2,39 c (3H, 2-Me), 2,72 c (3H, MeCO)	2,35 с (3H, 4- С <u>H</u> <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,33 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,5 Гц), 7,57 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 8,1 Гц)
<b>3.14f</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	2,12 c (3H, 4-Me), 2,16 c (3H, 6-Me), 7,16 c (1H, H <sup>7</sup> ), 8,16 c (1H, NH)	2,51 c (3H, 2-Me), 2,59 c (3H, MeCO)	2,42 с (3H, 4- С <u>H</u> <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,36 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 8,1 Гц), 7,59 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 8,1 Гц)
<b>3.14g</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	7,28 д (1H, H <sup>6</sup> , <i>J</i> 2,1 Гц), 7,84 д (1H, H <sup>4</sup> , <i>J</i> 2,1 Гц), 9,09 розш.с (1H, NH)	2,54 c (3H, 2-Me), 2,81 c (3H, MeCO)	2,33 с (3H, 4- С <u>H</u> <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,31 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 8,1 Гц), 7,68 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 8,1 Гц)
<b>3.15b</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	2,34 с (3H, 7-Me), 6,85 розш.с (1H, H <sup>6</sup> ), 7,13 д (1H, H <sup>4</sup> , <i>J</i> 2,1 Гц), 8,79 розш.с (1H, NH)	2,40 c (3H, 2-Me), 6,40 c (1H, H <sup>3</sup> )	7,45–7,75 м (5H, Ph)
<b>3.15e</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	2,17 с (3H, 4-Me), 2,30 с (3H, 7-Me), 6,72 с (1H, H <sup>6</sup> ), 8,34 розш.с (1H, NH)	2,42 c (3H, 2-Me), 6,50 c (1H, H <sup>3</sup> )	7,50–7,69 м (5H, Ph)

1	2	3	4
<b>3.16e</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	2,10 с (3H, 4-Me), 2,30 с (3H, 7-Me), 6,75 с (1H, H <sup>6</sup> ), 8,21 розш.с (1H, NH)	2,42 c (3H, 2-Me), 6,44 c (1H, H <sup>3</sup> )	2,38 с (3H, 4- С <u>H</u> <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,29 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,8 Гц), 7,53 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,5 Гц)
<b>3.17b</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	1,96 с (3H, 2-Me), 7,00 д (1H, H <sup>3</sup> , J 0,6 Гц), 7,17 розш.с (1H, H <sup>5</sup> ), 8,51 розш.с (1H, NH)	2,02 c (3H, <u>Me</u> COCH <sub>2</sub> ), 2,23 c (3H, MeCOO), 3,57 c (2H, CH <sub>2</sub> )	7,49–7,76 м (5H, Ph)
<b>3.17e</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	1,90 с (3H, 3-Me), 2,01 с (3H, 6-Me), 6,94 с (1H, H <sup>5</sup> ), 8,37 розш.с (1H, NH)	2,02 c (3H, <u>Me</u> COCH <sub>2</sub> ), 2,30 c (3H, MeCOO), 3,63 c (2H, CH <sub>2</sub> ) 2,07 c (3H	7,51–7,70 м (5H, Ph)
<b>3.17g</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	б,95 д (III, II, J 2,7 Гц), 7,16 д (1H, H <sup>5</sup> , <i>J</i> 2,7 Гц), 8,80 розш.с (1H, NH)	<u>Ме</u> СОСН <sub>2</sub> ), 2,30 с (3H, MeCOO), 3,66 с (2H, CH <sub>2</sub> )	7,53–7,79 м (5H, Ph)
<b>3.18a</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	6,96 розш.с (2Н, H <sup>3,5</sup> ), 7,02 розш.с (1Н, Н <sup>6</sup> ), 8,64 розш.с (1Н, NH)	2,03 c (3H, <u>Me</u> COCH <sub>2</sub> ), 2,25 c (3H, MeCOO), 3,51 c (2H, CH <sub>2</sub> )	2,37 с (3H, 4- С <u>H</u> <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,22 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 8,1 Гц), 7,65 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,8 Гц)

1	2	3	4
<b>3.18b</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	1,96 с (3H, 2-Me), 7,01 д (2H, H <sup>3,5</sup> , <i>J</i> 6,0 Гц)	2,02 c (3H, <u>Me</u> COCH <sub>2</sub> ), 2,23 c (3H, MeCOO), 3,51 c (2H, CH <sub>2</sub> )	2,34 с (3H, 4- С <u>H</u> <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,31 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 8,1 Гц), 7,69 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 8,4 Гц)
<b>3.18c</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	2,05 с (3H, 5-Me), 6,92 с (1H, H <sup>6</sup> ), 7,10 с (1H, H <sup>3</sup> ), 8,36 розш.с (1H, NH)	2,02 c (3H, <u>Me</u> COCH <sub>2</sub> ), 2,21 c (3H, MeCOO), 3,56 c (2H, CH <sub>2</sub> )	2,39 с (3H, 4- С <u>H</u> <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,33 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,5 Гц), 7,60 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 8,1 Гц)
<b>3.18d</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	1,95 с (3H, 2-Me), 1,99 с (3H, 3-Me), 6,86 с (1H, H <sup>5</sup> ), 8,33 розш.с (1H, NH)	2,06 c (3H, <u>Me</u> COCH <sub>2</sub> ), 2,28 c (3H, MeCOO), 3,45 c (2H, CH <sub>2</sub> )	2,40 с (3H, 4- С <u>H</u> <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,34 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,5 Гц), 7,59 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,8 Гц)
<b>3.18e</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	1,90 с (3H, 3-Me), 2,00 с (3H, 6-Me), 6,94 с (1H, H <sup>5</sup> ), 8,27 розш.с (1H, NH)	2,00 c (3H, <u>Me</u> COCH <sub>2</sub> ), 2,28 c (3H, MeCOO), 3,61 c (2H, CH <sub>2</sub> )	2,37 с (3H, 4- С <u>H</u> <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,32 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 7,8 Гц), 7,55 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 8,7 Гц)
<b>3.18f</b> ((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	1,93 c (3H, 5-Me), 2,04 c (3H, 3-Me), 6,84 c (1H, H <sup>6</sup> ), 8,15 c (1H, NH)	2,06 c (3H, <u>Me</u> COCH <sub>2</sub> ), 2,25 c (3H, MeCOO), 3,65 c (2H, CH <sub>2</sub> )	2,42 с (3H, 4- С <u>H</u> <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,36 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, <i>J</i> 10,2 Гц), 7,59 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , Ts, <i>J</i> 8,1 Гц)

Завершення додатка Б.4

	$6.05 \pi (1H H^3 I)$	2 02 c (3H	2,30 c (3H, 4-
	$0,95 \pm (111, 11, 52, 4)$	2,02 C (511,	С <u>Н</u> <sub>3</sub> С <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> ), 7,33 д
<b>3.18</b> g	1 ц), /,16 д (1Н, Н <sup>-</sup> ,	<u>Me</u> COCH <sub>2</sub> ), 2,27 c	(2H, H <sup>3',5'</sup> , Ts, J 7,8
((CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO)	<i>J</i> 1,8 Гц), 9,32 с	(3H, MeCOO), 3,66	Гп) 761 л (2Н
	(1H, NH)	c (2H, CH <sub>2</sub> )	$H^{2',6'}$ . Ts. J 8.1 $\Gamma$ II)

#### Спектри ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів взаємодії *N*-арилсульфоніл-

#### 1,4-бензохінонмоноімінів з етиловим естером бензоїлоцтової кислоти

#### (**3.19a–d**, **3.20a–d**)

Номер	Хімічні	ий зсув, δ, м.ч., КССВ,	<i>Ј</i> , Гц
	протонів аміно-	протонів фрагменту	протонів
сполуки	фенольного ядра	СН-кислоти	арилсульфонілу
1	2	3	4
<b>3.19а</b> (ДМСО– <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,19 с (3H, 3-Me), 6,89 с (2H, H <sup>4,6</sup> ), 7,98 с (1H, NH), 8,53 розш.с (1H, OH)	1,20 т (3H, Me, OEt), 4,15 к (2H, CH <sub>2</sub> , OEt), 6,08 с (1H, CH)	7,30–7,96 м (10H, 2Ph)
<b>3.19b</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,01 c (3H, 4-Me), 6,74 c (1H, H <sup>3</sup> ), 6,88 c (1H, H <sup>6</sup> ), 8,07 c (1H, NH), 9,05 c (1H, OH)	1,21 т (3H, Me, OEt), 4,15 к (2H, CH <sub>2</sub> , OEt), 6,00 с (1H, CH), 7,32– 7,98 м (5H, Ph)	7,32–7,98 м (5H, Ph)
<b>3.19с</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	1,80 c (3H, 3-Me), 2,14 c (3H, 6-Me), 6,65 c (1H, H <sup>4</sup> ), 8,16 c (1H, NH), 8,19 c (1H, OH)	1,25 т (3H, Me, OEt), 4,21 к (2H, CH <sub>2</sub> , OEt), 6,10 с (1H, CH), 7,34– 7,70 м (5H, Ph)	7,34–7,70 м (5H, Ph)
<b>3.19d</b> (ДМСО– <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,04 с (3H, 3-Me), 2,15 с (3H, 4-Me), 6,73 с (1H, H <sup>6</sup> ), 7,99 с (1H, NH), 8,02 розш.с (1H, OH)	1,20 т (3H, Me, OEt), 4,15 к (2H, CH <sub>2</sub> , OEt), 6,01 с (1H, CH), 7,35– 7,53 м (5H, Ph)	2,37 с (3H, Me, Ts), 7,15 д (2H, H <sup>3'5'</sup> , <i>J</i> 6 Гц), 7,95 д (2H, H <sup>2'6'</sup> , <i>J</i> 6 Гц)
<b>3.20а</b> (ДМСО– <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,04 с (3H, 7-Me), 7,06 розш.с (1H, H <sup>6</sup> ), 7,13 розш.с (1H, H <sup>4</sup> ), 9,03 с (1H, NH)	1,00 т (3H, Me, OEt), 3,95 к (2H, CH <sub>2</sub> , OEt), 7,51–8,16 м (5H, Ph)	7,51–8,16 м (5H, Ph)

Завершення додатка Б.5

1	2	3	4
<b>3.20b</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,06 с (3H, 6-Me), 7,11 с (1H, H <sup>7</sup> ), 7,23 с (1H, H <sup>4</sup> ), 8,43 розш.с (1H, NH)	1,06 т (3H, Me, OEt), 3,98 к (2H, CH <sub>2</sub> , OEt), 7,53–8,17 м (5H, Ph)	7,53–8,17 м (5H, Ph)
<b>3.20с</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	1,71 с (3H, 7-Me), 2,21 с (1H, 4-Me), 6,96 с (1H, H <sup>6</sup> ), 8,40 розш.с (1H, NH)	1,04 т (3H, Me, OEt), 3,97 к (2H, CH <sub>2</sub> , OEt), 7,50–8,19 м (5H, Ph)	7,50–8,19 м (5H, Ph)
<b>3.20d</b> (ДМСО– <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,02 с (3H, 7-Me), 2,08 с (3H, 6-Me), 6,99 с (1H, H <sup>4</sup> ), 8,97 розш.с (1H, NH)	1,05 т (3H, Me, OEt), 3,98 к (2H, CH <sub>2</sub> , OEt), 7,61–7,75 м (5H, Ph)	2,41 с (3H, Me, Ts), 7,35 д (2H, H <sup>3'5'</sup> , <i>J</i> 6 Гц), 8,20 д (2H, H <sup>2'6'</sup> , <i>J</i> 6 Гц)

# Спектри ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів взаємодії *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів з

Homen	Хіміч	ний зсув, δ, м.ч., КССЕ	В, Ј, Гц
сполуки (розчинник)	протонів амінофенольного фрагменту	протонів єнамінного фрагменту	протонів ацильного фрагменту
<b>3.23</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,21 c (3H, 7-Me), 2,42 c (3H, 6-Me), 7,86 c (1H, H <sup>4</sup> ), 9,69 c (1H, NH)	2,57 c (3H, Me, MeCO), 2,79 c (3H, 2- Me)	6,96 д (1Н, С <u>Н</u> =СН, <i>J</i> 12 Гц), 7,41–7,65 м (5Н, Ph), 7,59 д (1Н, С <u>Н</u> =СН, <i>J</i> 12 Гц)
<b>3.24</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,20 c (3H, 7-Me), 2,44 c (3H, 6-Me), 7,73 c (1H, H <sup>4</sup> ), 10,09 c (1H, NH)	2,58 c (3H, Me, MeCO), 2,80 c (3H, 2- Me)	7,51–8,03 м (5H, Ph)
<b>3.27а</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,21 c (3H, 7-Me), 2,42 c (3H, 6-Me), 7,88 c (1H, H <sup>4</sup> ), 9,70 c (1H, NH)	1,35 т (3H, Me, OEt), 2,75 с (3H, 2-Me), 4,35 кв (2H, CH <sub>2</sub> , OEt)	6,96 д (1Н, С <u>Н</u> =СН, <i>J</i> 16,2 Гц), 7,43–7,65 м (5Н, Ph), 7,58 д (1Н, С <u>Н</u> =СН, <i>J</i> 16,2 Гц)
<b>3.27b</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,17 c (3H, 6-Me), 6,84 c (1H, H <sup>7</sup> ), 7,05 c (1H, H <sup>4</sup> ), 9,83 c (1H, NH)	1,15 т (3H, Me, OEt), 2,76 с (3H, 2-Me), 3,97 кв (2H, CH <sub>2</sub> , OEt)	6,96 д (1Н, С <u>Н</u> =СН, <i>J</i> 12 Гц), 7,42–7,65 м (5Н, Ph), 7,59 д (1Н, С <u>Н</u> =СН, <i>J</i> 12 Гц)

#### снамінами (3.23, 3.24, 3.27а, b)

### Спектри ЯМР <sup>1</sup>Н *N*-карбамоїлпохідних 4-амінофенолу (4.2а–g) та

	,		
Номер	Хімічний зсув, δ, м.ч., КССВ, J, Гц		
сполуки	протонів амінофенольного або	протонів групи NH2, NH, OH	
(розчинник)	хіноідного ядра		
1	2	3	
<b>4.2</b> a	6,63 д (2H, H <sup>2,6</sup> , <i>J</i> 9 Гц), 7,15 д (2H,	5,68 розш.с (2H, NH <sub>2</sub> ), 8,17 с	
(ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	Н <sup>3,5</sup> , Ј9Гц)	(1H, NH), 8,96 розш.с (1H, OH)	
<b>4.2b</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,07 с (3H, 3-Me), 6,63 д (1H, H <sup>5</sup> , J 9 Гц), 6,97 д.д (1H, H <sup>6</sup> , J 1,8, 9 Гц), 7,06 д (1H, H <sup>2</sup> , J 1,8 Гц)	5,67 розш.с (2H, NH <sub>2</sub> ), 8,11 с (1H, NH), 8,83 розш.с (1H, OH)	
<b>4.2с</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,09 с (3H, 2-Me), 6,51 д.д (1H, H <sup>5</sup> , J 1,8, 9 Гц), 6,56 д (1H, H <sup>3</sup> , J 1,8 Гц), 7,23 д (1H, H <sup>6</sup> , J 9 Гц)	5,73 розш.с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7,47 с (1H, NH), 8,97 розш.с (1H, OH)	
<b>4.2d</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,03 с (3H, 2-Me), 2,04 с (3H, 3- Me), 6,55 д (1H, H <sup>5</sup> , J 9 Гц), 6,94 д (1H, H <sup>6</sup> , J 9 Гц)	5,62 розш.с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7,47 с (1H, NH), 8,98 розш.с (1H, OH)	
<b>4.2е</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,03 с (3H, 2-Me), 2,05 с (3H, 5- Me), 6,54 д (1H, H <sup>3</sup> , J 9 Гц), 7,13 д (1H, H <sup>6</sup> , J 9 Гц)	5,68 розш.с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7,39 с (1H, NH), 8,83 розш.с (1H, OH)	
<b>4.2</b> f	2,06 c (6H, 2,6-Me), 6,42 c (2H,	5,56 розш.с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7,20 с	
(ДМСОd <sub>6</sub> )	H <sup>3,5</sup> )	(1H, NH), 9,06 розш.с (1H, OH)	
4.2g	2,09 c (6H, 3,5-Me), 6,90 c (2H,	5,64 c (2H, NH <sub>2</sub> ), 7,76 c (1H,	
(ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	H <sup>2,6</sup> )	NH), 8,04 c (1H, OH)	

#### 1,4-бензохінонмоноіміну (4.11а-д)

#### Завершення додатка Б.7

1	2	3
	6,61 д.д (1Н, Н <sup>6</sup> , <i>J</i> 2,4, 12,9 Гц),	
<b>4.11</b> a	6,70 д.д (1Н, Н <sup>2</sup> , <i>J</i> 2,4, 12,9 Гц),	5,41 розш.с (1Н, NH <sub>2</sub> ), 5,83
(CDCl <sub>3</sub> )	7,10 д.д (1Н, Н <sup>5</sup> , <i>J</i> 2,4, 12,9 Гц),	розш.с (1Н, NH <sub>2</sub> )
	7,26 д.д (1Н, Н <sup>3</sup> , <i>J</i> 2,4, 12,9 Гц)	
4.11b	2,05 розш.с (3Н, 2-Ме), 6,67 д (1Н,	5/11 popula (1H NH) 5/80
(Z-ізомер,	Н <sup>6</sup> , <i>J</i> 9,3 Гц), 7,03 д.д (1Н, Н <sup>5</sup> , <i>J</i> 2,1,	$3,41$ positive (111, $NI1_2$ ), $3,69$
CDCl <sub>3</sub> )	9,3 Гц), 7,05 розш.с (1Н, Н <sup>3</sup> )	$po_{3}$ (1H, NH <sub>2</sub> )
4.11b	2,07 розш.с (3Н, 2-Ме), 6,58 д (1Н,	5 41 manue (111 MIL) 5 90
(Е-ізомер,	Н <sup>6</sup> , <i>J</i> 9,3 Гц), 6,90 розш.с (1H, H <sup>3</sup> ),	$3,41 \text{ posule} (111, \text{NH}_2), 3,69$
CDCl <sub>3</sub> )	7,20 д.д (1Н, Н <sup>5</sup> , <i>J</i> 2,1, 9,3 Гц)	розш.с (1H, NH <sub>2</sub> )
4.1.1	2,18 д (3Н, 3-Ме, Ј 1,5 Гц), 6,53 д.д	5.22 mapping (111 NILL) 5.72
4.11C	(1H, H <sup>6</sup> , J 2,1, 9,3 Гц), 6,54 розш.с	3,52 position (111, NH <sub>2</sub> ), $3,73$
(CDCl <sub>3</sub> )	(1H, H <sup>2</sup> ), 7,18 д (1H, H <sup>5</sup> , <i>J</i> 9,3 Гц)	розш.с (1H, NH <sub>2</sub> )
4 1 1 1	2,05 c (3H, 2-Me), 2,16 c (3H, 3-	5.24 popula (111 NIII.) 5.45
4.11d	Ме), 6,53 д (1Н, Н <sup>6</sup> , Ј 9 Гц), 7,13 д	$3,24 \text{ posule} (111, \text{NH}_2), 3,43$
(CDCl <sub>3</sub> )	(1H, H <sup>5</sup> , J 9 Гц)	розш.с (1H, NH <sub>2</sub> )
4.11.	2,01 д (3Н, 2-Ме, Ј 1,8 Гц), 2,15 д	5.22 nonu o (111 NIL) 5.81
4.11e	(3Н, 5-Ме, Ј 1,8 Гц), 6,52 с (1Н,	5,52 positive (111, N11 <sub>2</sub> ), 5,61
(CDCl <sub>3</sub> )	$H^{6}$ ), 6,97 c (1H, $H^{3}$ )	розш.с (1H, NH <sub>2</sub> )
<b>4.11f</b>	2,05 с (6Н, 3,5-Ме), 6,83 розш.с	5,37 розш.с (1Н, NH <sub>2</sub> ), 5,78
(CDCl <sub>3</sub> )	(1H, H <sup>6</sup> ), 7,01 розш.с (1H, H <sup>2</sup> )	розш.с (1H, NH <sub>2</sub> )
4.11g	2,23 с (6Н, 2,6-Ме), 6,40 розш.с	5.54 popule (2H NH)
(CDCl <sub>3</sub> )	$(2H, H^{3,5})$	<i>5,54</i> posm.c (211, 1011 <sub>2</sub> )

# Спектри ЯМР <sup>1</sup>Н *N-(N'-*фенілкарбаміл)карбамоїл-4-амінофенолів (4.5а–с) та

N-(N	′′-фенілка	рбаміл)к	арбамоїл-	1,4-бензохіі	нонмоноімінів	( <b>4.16a–c</b> )
------	------------	----------	-----------	--------------	---------------	--------------------

Номер	Хімічний зсув, δ, м.ч., КССВ, <i>J</i> , Гц		
сполуки	протонів амінофенольного	протонів	протонів фрагменту
(розчинник)	або хіноїдного ядра	бензенового ядра	сечовини
1	2	3	4
<b>4.5а</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,05 c (3H, 5-Me), 2,10 c (3H, 2-Me), 6,57 c (1H, H <sup>3</sup> ), 7,14 c (1H, H <sup>6</sup> ), 7,64 c (1H, NH), 8,94 c (1H, OH)	6,90–7,44 м (5H, Ph)	8,85 c (1H, NH), 8,89 c (1H, NH)
<b>4.5b</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,10 с (3H, 3-Me), 2,14 с (3H, 5-Me), 6,96 розш.с (1H, H <sup>2</sup> ), 7,27 розш.с (1H, H <sup>6</sup> ), 7,61 с (1H, NH), 9,01 с (1H, OH)	6,93–7,45 м (5H, Ph)	8,78 c (1H, NH), 8,85 c (1H, NH)
<b>4.5с</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,07 с (3H, 2-Me), 2,18 с (3H, 6-Me), 6,44 розш.с (1H, H <sup>3</sup> ), 6,90 розш.с (1H, H <sup>5</sup> ), 7,50 с (1H, NH), 9,05 с (1H, OH)	6,94–7,47 м (5H, Ph)	8,65 розш.с (2Н, 2NH)
<b>4.16a</b> (CDCl <sub>3</sub> )	2,07 с (3H, 2-Me), 2,18 с (3H, 6-Me), 6,44 розш.с (1H, H <sup>3</sup> ), 6,90 розш.с (1H, H <sup>5</sup> )	6,94–7,47 м (5H, Ph)	7,50 с (1Н, NН), 8,65 розш.с (1Н, NH)

Завершення додатка Б.8

1	2	3	4
	1,98 д (3H, 3-Me, <i>J</i> 1,2 Гц),		7,29 c (1H, NH),
<b>4.16b</b>	2,01 $\exists$ (3H, 5-Me, $J$ 1,2 I $\parallel$ ), 6 78 posul c (1H H <sup>2</sup> ) 7 09	7,11–7,56 м (5H, Ph)	7,62 розш.с (1Н,
	розш.с (1Н, Н <sup>6</sup> )		NH)
<b>4.16c</b> (CDCl <sub>3</sub> )	1,94 д (3H, 2-Me, <i>J</i> 1,2 Гц), 1,99 д (3H, 6-Me, <i>J</i> 1,2 Гц), 6,83 розш.с (1H, H <sup>3</sup> ), 7,30 розш.с (1H, H <sup>5</sup> )	7,10–7,52 м (5H, Ph)	7,34 c (1H, NH), 7,66 c (1H, NH)

### Спектри ЯМР <sup>1</sup>Н 4-(4-гідроксифеніл)семикарбазидів

#### (4.6a-e, 4.7a-d, 4.8a, b, 4.9a, b, 4.10a, b)

Номер	Хімічний зсув,	δ, м.ч., КССВ, <i>J</i> , Гц
сполуки	протонів групи СО–NH–NH <sub>2</sub>	протонів амінофенольного
(розчинник)	або CO–NH–NHR	фрагменту
1	2	3
<b>4.6а</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,27 розш.с (2Н, NH <sub>2</sub> ), 7,17 розш.с (1Н, NH)	2,07 с (3H, Me <sup>3</sup> ), 6,64 д (1H, H <sup>5</sup> , <i>J</i> 8,7 Гц), 7,07 д.д (1H, H <sup>6</sup> , <i>J</i> 1,2, 8,7 Гц), 7,16 д (1H, H <sup>2</sup> , <i>J</i> 1,2 Гц), 8,22 с (1H, NH), 8,81 с (1H, OH)
<b>4.6b</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,35 розш.с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7,26 с (1H, NH)	2,10 с (3H, Me <sup>2</sup> ), 6,51 д.д (1H, H <sup>5</sup> , J 2,7, 9 Гц), 6,56 д (1H, H <sup>3</sup> , J 2,7 Гц), 7,38 д (1H, H <sup>6</sup> , J 9 Гц), 7,92 розш.с (1H, NH), 8,96 розш.с (1H, OH)
<b>4.6с</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,30 розш.с (2Н, NH <sub>2</sub> ), 7,20 розш.с (1Н, NH)	2,11 с (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 7,02 с (2H, H <sup>2,6</sup> ), 7,78 розш.с (1H, NH), 8,19 розш.с (1H, OH)
<b>4.6d</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,22 розш.с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7,05 розш.с (1H, NH)	2,06 с (6H, Me <sup>2,6</sup> ), 6,43 с (2H, H <sup>3,5</sup> ), 7,52 розш.с (1H, NH), 8,99 розш.с (1H, OH)
<b>4.6е</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	4,45 розш.с (2Н, NH <sub>2</sub> ), 7,25 розш.с (1Н, NH)	2,04 с (3H, Me <sup>5</sup> ), 2,05 с (3H, Me <sup>2</sup> ), 6,55 с (1H, H <sup>3</sup> ), 7,29 с (1H, H <sup>6</sup> ), 7,90 розш.с (1H, NH), 8,83 розш.с (1H, OH)

1	2	3
		2,08 с (3H, Me <sup>3</sup> ), 6,66 д (1H, H <sup>5</sup> , J 9
4 79	1,85 c (3H, Me, MeCO), 7,79	Гц), 7,03 д.д (1Н, Н <sup>6</sup> , <i>J</i> 1,8, 9 Гц),
(ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	c(1H, NH), 8,30c (1H, NH)	7,08 д (1Н, Н <sup>2</sup> , <i>J</i> 1,8 Гц), 8,90 с (1Н,
		NH), 9,56 c (1H, OH)
		2,08 с (3H, Me <sup>2</sup> ), 6,53 д.д (1H, H <sup>5</sup> , J
4 7h	1,85 c (3H, Me, MeCO), 7,78 c	2,4, 9 Гц), 6,57 д (1Н, Н <sup>3</sup> , <i>J</i> 2,4 Гц),
(ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	(1H, NH), 7,94c (1H, NH)	7,12 д (1H, H <sup>6</sup> , J 9 Гц), 9,08 с (1H,
		NH), 9,59 c (1H, OH)
4 7c	1,85 c (3H, Me, MeCO), 7,77	2,11c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 6,96 c (2H, H <sup>2,6</sup> ),
(ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	c(1H, NH), 7,83c (1H, NH)	8,24 c (1H, NH), 9,54 c (1H, OH)
	1.92 a (211 Ma MaCO) 7.61 a	2,05c (6H, Me <sup>2,6</sup> ), 6,43c (2H, H <sup>3,5</sup> ),
<b>4.7d</b>	1,85  C (3H, Me, MeCO), 7,01C	9,06 с (1H, NH), 9,55 розш.с (1H,
(ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	$ (1\Pi, \Pi\Pi), /, / / \text{ розш.с}(1\Pi, \Pi\Pi) $	
		OH)
4.8a	7,47–7,93 м (5Н, Ph), 7,84 с	OH) 2,12 c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 7,00c (2H, H <sup>2,6</sup> ),
<b>4.8а</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	7,47–7,93 м (5H, Ph), 7,84 с (1H, NH), 7,99 с (1H, NH)	OH) 2,12 c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 7,00c (2H, H <sup>2,6</sup> ), 8,42 c (1H, NH), 10,22 c (1H, OH)
<b>4.8а</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <b>4.8b</b>	7,47–7,93 м (5H, Ph), 7,84 с (1H, NH), 7,99 с (1H, NH) 7,45–7,94 м (5H, Ph), 7,76 с	OH) 2,12 c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 7,00c (2H, H <sup>2,6</sup> ), 8,42 c (1H, NH), 10,22 c (1H, OH) 2,09 c (6H, Me <sup>2,6</sup> ), 6,44 c (2H, H <sup>3,5</sup> ),
<b>4.8а</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <b>4.8b</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	7,47–7,93 м (5H, Ph), 7,84 с (1H, NH), 7,99 с (1H, NH) 7,45–7,94 м (5H, Ph), 7,76 с (1H, NH), 7,98 розш.с (1H, NH)	OH) 2,12 c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 7,00c (2H, H <sup>2,6</sup> ), 8,42 c (1H, NH), 10,22 c (1H, OH) 2,09 c (6H, Me <sup>2,6</sup> ), 6,44 c (2H, H <sup>3,5</sup> ), 9,08 c (1H, NH), 10,24 c (1H, OH)
<b>4.8а</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <b>4.8b</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	7,47–7,93 м (5H, Ph), 7,84 с (1H, NH), 7,99 с (1H, NH) 7,45–7,94 м (5H, Ph), 7,76 с (1H, NH), 7,98 розш.с (1H, NH) 2,38 с (3H, Me, Ts), 7,40 д (2H,	OH) 2,12 c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 7,00c (2H, H <sup>2,6</sup> ), 8,42 c (1H, NH), 10,22 c (1H, OH) 2,09 c (6H, Me <sup>2,6</sup> ), 6,44 c (2H, H <sup>3,5</sup> ), 9,08 c (1H, NH), 10,24 c (1H, OH)
<b>4.8а</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <b>4.8b</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <b>4.9a</b>	7,47–7,93 м (5H, Ph), 7,84 с (1H, NH), 7,99 с (1H, NH) 7,45–7,94 м (5H, Ph), 7,76 с (1H, NH), 7,98 розш.с (1H, NH) 2,38 с (3H, Me, Ts), 7,40 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , <i>J</i> 8,1 Гц), 7,73 д (2H,	OH) 2,12 c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 7,00c (2H, H <sup>2,6</sup> ), 8,42 c (1H, NH), 10,22 c (1H, OH) 2,09 c (6H, Me <sup>2,6</sup> ), 6,44 c (2H, H <sup>3,5</sup> ), 9,08 c (1H, NH), 10,24 c (1H, OH) 2,09 c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 6,83 c (2H, H <sup>2,6</sup> ),
<b>4.8а</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <b>4.8b</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <b>4.9а</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	7,47–7,93 м (5H, Ph), 7,84 с (1H, NH), 7,99 с (1H, NH) 7,45–7,94 м (5H, Ph), 7,76 с (1H, NH), 7,98 розш.с (1H, NH) 2,38 с (3H, Me, Ts), 7,40 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , J 8,1 Гц), 7,73 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , J 8,1 Гц), 7,86 с (1H, NH),	OH) 2,12 c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 7,00c (2H, H <sup>2,6</sup> ), 8,42 c (1H, NH), 10,22 c (1H, OH) 2,09 c (6H, Me <sup>2,6</sup> ), 6,44 c (2H, H <sup>3,5</sup> ), 9,08 c (1H, NH), 10,24 c (1H, OH) 2,09 c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 6,83 c (2H, H <sup>2,6</sup> ), 8,12 c (1H, NH), 9,49 c (1H, OH)
<b>4.8а</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <b>4.8b</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <b>4.9а</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	7,47–7,93 м (5H, Ph), 7,84 с (1H, NH), 7,99 с (1H, NH) 7,45–7,94 м (5H, Ph), 7,76 с (1H, NH), 7,98 розш.с (1H, NH) 2,38 с (3H, Me, Ts), 7,40 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , J 8,1 Гц), 7,73 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , J 8,1 Гц), 7,86 с (1H, NH), 8,00 с (1H, NH)	OH) 2,12 c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 7,00c (2H, H <sup>2,6</sup> ), 8,42 c (1H, NH), 10,22 c (1H, OH) 2,09 c (6H, Me <sup>2,6</sup> ), 6,44 c (2H, H <sup>3,5</sup> ), 9,08 c (1H, NH), 10,24 c (1H, OH) 2,09 c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 6,83 c (2H, H <sup>2,6</sup> ), 8,12 c (1H, NH), 9,49 c (1H, OH)
<b>4.8а</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <b>4.8b</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) <b>4.9а</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	7,47–7,93 м (5H, Ph), 7,84 с (1H, NH), 7,99 с (1H, NH) 7,45–7,94 м (5H, Ph), 7,76 с (1H, NH), 7,98 розш.с (1H, NH) 2,38 с (3H, Me, Ts), 7,40 д (2H, H <sup>3',5'</sup> , J 8,1 Гц), 7,73 д (2H, H <sup>2',6'</sup> , J 8,1 Гц), 7,86 с (1H, NH), 8,00 с (1H, NH) 2,38 с (3H, Me, Ts), 7,38 д (2H,	OH) 2,12 c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 7,00c (2H, H <sup>2,6</sup> ), 8,42 c (1H, NH), 10,22 c (1H, OH) 2,09 c (6H, Me <sup>2,6</sup> ), 6,44 c (2H, H <sup>3,5</sup> ), 9,08 c (1H, NH), 10,24 c (1H, OH) 2,09 c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 6,83 c (2H, H <sup>2,6</sup> ), 8,12 c (1H, NH), 9,49 c (1H, OH)
4.8a (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 4.8b (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 4.9a (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	7,47–7,93 м (5H, Ph), 7,84 с (1H, NH), 7,99 с (1H, NH) 7,45–7,94 м (5H, Ph), 7,76 с (1H, NH), 7,98 розш.с (1H, NH) 2,38 с (3H, Me, Ts), 7,40 д (2H, $H^{3',5'}$ , J 8,1 Гц), 7,73 д (2H, $H^{2',6'}$ , J 8,1 Гц), 7,86 с (1H, NH), 8,00 с (1H, NH) 2,38 с (3H, Me, Ts), 7,38 д (2H, $H^{3',5'}$ , J 8,1 Гц), 7,74 д (2H,	OH) 2,12 c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 7,00c (2H, H <sup>2,6</sup> ), 8,42 c (1H, NH), 10,22 c (1H, OH) 2,09 c (6H, Me <sup>2,6</sup> ), 6,44 c (2H, H <sup>3,5</sup> ), 9,08 c (1H, NH), 10,24 c (1H, OH) 2,09 c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 6,83 c (2H, H <sup>2,6</sup> ), 8,12 c (1H, NH), 9,49 c (1H, OH) 1,91 c (6H, Me <sup>2,6</sup> ), 6,39 c (2H, H <sup>3,5</sup> ), 9,05 c (1H, NH), 9,50 pccur c (1H)
4.8a (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 4.8b (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 4.9a (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	7,47–7,93 м (5H, Ph), 7,84 с (1H, NH), 7,99 с (1H, NH) 7,45–7,94 м (5H, Ph), 7,76 с (1H, NH), 7,98 розш.с (1H, NH) 2,38 с (3H, Me, Ts), 7,40 д (2H, $H^{3',5'}$ , J 8,1 Гц), 7,73 д (2H, $H^{2',6'}$ , J 8,1 Гц), 7,86 с (1H, NH), 8,00 с (1H, NH) 2,38 с (3H, Me, Ts), 7,38 д (2H, $H^{3',5'}$ , J 8,1 Гц), 7,74 д (2H, $H^{3',5'}$ , J 8,1 Гц), 7,51 с (1H, NH),	OH) 2,12 c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 7,00c (2H, H <sup>2,6</sup> ), 8,42 c (1H, NH), 10,22 c (1H, OH) 2,09 c (6H, Me <sup>2,6</sup> ), 6,44 c (2H, H <sup>3,5</sup> ), 9,08 c (1H, NH), 10,24 c (1H, OH) 2,09 c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 6,83 c (2H, H <sup>2,6</sup> ), 8,12 c (1H, NH), 9,49 c (1H, OH) 1,91 c (6H, Me <sup>2,6</sup> ), 6,39 c (2H, H <sup>3,5</sup> ), 9,05 c (1H, NH), 9,50 розш.c (1H, OH)

Завершення додатка Б.9

1	2	3
<b>4.10а</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	6,92–7,50 м (5H, Ph), 7,80 с (1H, NH), 7,84 с (1H, NH), 7,91 с (1H, NH)	2,12 c (6H, Me <sup>3,5</sup> ), 7.01 c (2H, H <sup>2,6</sup> ), 8,73 c (1H, NH), 9,49 c (1H, OH)
<b>4.10b</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	6,92–7,48 м (5H, Ph), 7,71 с (1H, NH), 7,84 с (1H, NH), 7,98 с (1H, NH)	2,09 с (6H, Me <sup>2,6</sup> ), 6,44 с (2H, H <sup>3,5</sup> ), 8,65 с (1H, NH), 9,08 розш.с (1H, OH)

### Спектри ЯМР <sup>1</sup>Н сполук (4.18а–f)

Номер	Хімічний зсув, δ, м.ч., КССВ, <i>J</i> , Гц		
сполуки	протонів ядра 1,3-бензоксатіол-2-ону	протонів груп NH, NH <sub>2</sub>	
(розчинник)	$7.20$ (111 $H^{7}$ 10 0 $\Gamma$ ) $7.24$ (111		
<b>4.18</b> a	/,30 д. (1Н, Н' Ј 9,01 ц), /,34 д. (1Н,	5,94 posm.c (2H, NH <sub>2</sub> ),	
(ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	Н <sup>6</sup> Ј 9,0 Гц) 7,89 розш.с (1Н, Н <sup>4</sup> )	8,80 розш.с (1H, NH)	
4.18b	2,29 c (3H, 7-Me), 7,15 c (1H, H <sup>6</sup> ), 7,67	5,88 розш.с (2H, NH <sub>2</sub> ),	
(ДМСО–d <sub>6</sub> )	$c(1H, H^4)$	8,61 c (1H, NH)	
4.18c	2,13 c (3H, 7-Me), 2,26 c (3H, 4-Me),	6,03 розш.с (2H, NH <sub>2</sub> ),	
(ДМСО-d <sub>6</sub> )	7,54 c (1H, $H^6$ )	7,88 c (1H, NH)	
4.18d	2,16 c (3H, 6-Me), 2,22 c (3H, 4-Me),	5,79 розш.с (2H, NH <sub>2</sub> ),	
(ДМСО-d <sub>6</sub> )	7,20 c $(1H, H^7)$	7,71 c (1H, NH)	
4.18e	2,24 c (3H, 6-Me), 7,30 c (1H, H <sup>7</sup> ), 7,83	6,11 розш.с (2H, NH <sub>2</sub> ),	
(ДМСО-d <sub>6</sub> )	$c(1H, H^4)$	8,10 розш.с (1Н, NH)	
4.18f	2,20 с (3H, 4-Me), 7,26 д (1H, H <sup>7</sup> J 9,0	6,04 розш.с (2H, NH <sub>2</sub> ),	
(ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	Гц), 7,70 д (1Н, Н <sup>6</sup> Ј 9,0 Гц)	7,96 розш.с (1H, NH)	

### Спектри ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів взаємодії *N*-ариламінокарбоніл-

Цомор	Хіміч	ний зсув, δ, м.ч., КССЕ	<b>В</b> , <i>Ј</i> , Гц
сполуки (розчинник)	протонів амінофенольного фрагменту	протонів єнамінового фрагменту	протонів ацильного фрагменту
<b>4.20а</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,24 с (3H, 7-Me), 7,25 розш.с (1H, H <sup>6</sup> ), 7,93 розш.с (1H, H <sup>4</sup> ), 8,49 с (1H, NH), 8,65 с (1H, NH)	2,57 c (3H, Me, MeCO), 2,76 c (3H, 2- Me)	2,43 с (3H, Me, 4-Tol), 7,09 д (2H, H <sup>3'5'</sup> , <i>J</i> 7,8 Гц), 7,36 д (2H, H <sup>2'6'</sup> , <i>J</i> 7,8 Гц)
<b>4.20b</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,24 c (3H, 6-Me), 7,43 c (1H, $H^7$ ), 7,89 c (1H, $H^4$ ), 8,34 c (1H, NH), 8,85 c (1H, NH)	2,57 c (3H, Me, MeCO), 2,74 c (3H, 2- Me)	2,33 с (3H, Me, 4-Tol), 7,08 д (2H, H <sup>3'5'</sup> , <i>J</i> 8,1 Гц), 7,36 д (2H, H <sup>2'6'</sup> , <i>J</i> 8,1 Гц)
<b>4.20с</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	2,23 c (3H, 7-Me), 2,40 c (3H, 6-Me), 7,99 c (1H, H <sup>4</sup> ), 8,04 c (1H, NH), 8,87 c (1H, NH)	2,56 c (3H, Me, MeCO), 2,76 c (3H, 2- Me)	6,92–7,48 м (5H, Ph)

#### 1,4-бензохінонмоноімінів з єнаміном (4.20а-с)

# Спектри ЯМР <sup>1</sup>Н продуктів взаємодії *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів

Номер	Хімічний зсув, δ, м.ч., КССВ, <i>J</i> , Гц		
сполуки	протонів хіноїдного	протонів групи NH <sub>2</sub> ,	протонів залишку
(розчинник)	ядра	NH	спирту
<b>4.22а</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	1,82 розш.с (6Н, 3,5- Ме), 6,13 розш.с (2Н, Н <sup>2,6</sup> )	5,62 розш.с (2H, NH <sub>2</sub> ), 6,76 розш.с (1H, NH)	2,89 розш.с (3Н, МеО)
<b>4.22b</b> (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )	1,84 розш.с (6H, 3,5- Me), 6,10 розш.с (2H, H <sup>2,6</sup> )	5,58 розш.с (2H, NH <sub>2</sub> ), 6,78 розш.с (1H, NH)	1,07–1,11 т (3Н, CH <sub>2</sub> C <u>H</u> <sub>3</sub> ), 3,01–3,05 д.д (2Н, C <u>H</u> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )

#### зі спиртами (4.22a, b)

#### Додаток В.1

## Спектр ЯМР <sup>13</sup>С 3,5-диметил-4-(4-метилфенілсульфонамідо)-2-(2-оксопропіл)феніл ацетату (3.18f)

#### [розчинник – (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO]

	Хімічний зсув, δ <sub>C</sub> , м.ч.																	
Номер	Амінофенольне ялро								Фрагмент ацетилацетону				4-TolSO2					
сполуки		лышофенольне ядро				CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub> COO		. 101002								
	5-Me	3-Me	C <sup>6</sup>	$C^5$	$C^4$	$C^2$	$C^3$	$C^{I}$	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	СО	CH <sub>3</sub>	COO	CH <sub>3</sub>	C <sup>2',6'</sup>	C <sup>3',5'</sup>	$C^{I'}$	C <sup>4'</sup>
3.18f	19,09	20,84	122,80	126,33	132,20	138,75	144,18	169,43	21,42	43,03	204,73	29,17	186,04	16,19	127,89	130,45	139,99	149,39

#### Додаток В.2

### Спектр ЯМР <sup>13</sup>С 5-(*N*-карбамоїл)аміно-7-метил-1,3-бензоксатіол-2-ону (4.18b) (розчинник – ДМСО-*d*<sub>6</sub>)

Номер сполуки		Фрагмент NH <sub>2</sub> –С=О							
	3-Me	C <sup>7</sup>	$C^{3a}$	$C^4$	$C^6$	C <sup>5</sup>	$\mathbf{C}^{7a}$	$C^2 = O$	
4.18b	16,38	118,93	120,61	122,16	123,02	135,01	141,55	168,36	156,24

#### Додаток Г

#### Основні кристалографічні параметри сполук (3.18с, d, 4.11f),

Хар	актеристика	3.18c	3.18d	<b>4.11f</b>		
КИ	<i>a</i> , Å	9,7759(8)	20,4599(14)	4,6965(2)		
рат	b, Å	10,3223(10)	5,2412(3)	12,2440(5)		
летр ної і	<i>c</i> , Å	11,0012(9)	36,669(3)	15,6104(6)		
apan	α, град.	65,828(9)	90,00	90,00		
Ш	<i>β</i> , град.	72,329(7)	90,00	96,517(4)		
еле	ү, град.	75,656(8)	90,00			
V, Å <sup>3</sup>		955,23(16)	955,23(16) 3932,2(5)			
Сингонія		Триклинна	Триклинна Ромбічна			
Просторс	ова група	ΡĪ	Pca21	$P2_1/c$		
Ζ		2	8	4		
<i>F</i> (000)		396	1648	376		
$D_{{}_{\mathrm{B}\mathrm{H}\mathrm{H}}}$ (г/см	1 <sup>3</sup> )	1,305 г/см <sup>3</sup>	1,316	1,327		
$\mu$ (MoK <sub><math>\alpha</math></sub> ),	MM <sup>-1</sup>	0,198	0,195	0,096		
$2\boldsymbol{ heta}_{\mathrm{max}}$ , гра	д.	50	50	50		
Виміряні	відображення	8226	34132	11961		
Незалежн	ні відображення	4346	8960	1724		
R <sub>int</sub>		0,0349	0,1217	0,0228		
$wR_2$		0,117	0,1742	0,0972		
$R_1[F>4\sigma(I)]$	F)]	0,066	0,084	0,0344		
S		1,005	0,989	0,995		

#### умови дифракційного експерименту та фактори розбіжності