

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»



ЯКИМЕНКО ІГОР ЮРІЙОВИЧ

УДК 547.567.5+547.567.3 +547.541.52

**РЕАКЦІЇ АРИЛСУЛЬФОНІЛПОХІДНИХ МОНОХІНОНІМІНІВ З
НУКЛЕОФІЛАМИ**

02.00.03 – органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Дніпро – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі фармації та технології органічних речовин Державного вищого навчального закладу “Український державний хіміко-технологічний університет” Міністерства освіти і науки України, м. Дніпро.

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
Просяник Олександр Васильович
Державний вищий навчальний заклад
“Український державний хіміко-технологічний
університет” МОН України, м. Дніпро,
завідувач кафедри біотехнології

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Циганков Олександр Валерійович
Національний технічний університет
«Харківський політехнічний інститут»
МОН України, м. Харків,
завідувач кафедри органічної хімії, біохімії,
лакофарбових матеріалів та покриттів

кандидат хімічних наук, доцент
Аніщенко Андрій Олександрович
Дніпровський національний університет
імені Олеся Гончара МОН України, м. Дніпро,
доцент кафедри фізичної, органічної та
неорганічної хімії

Захист відбудеться «13» травня 2021 р. о 15⁰⁰ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.078.03 при ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» МОН України за адресою: Україна, 49005, м. Дніпро, проспект Гагаріна, 8, к. 220.

З дисертацією можна ознайомитись у науково-технічній бібліотеці ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» за адресою: Україна, 49005, м. Дніпро, проспект Гагаріна, 8.

Автореферат розісланий «12» квітня 2021 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 08.078.03
кандидат хімічних наук, доцент



К.В. Янова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Хінонмоно- та дііміни з різноманітними замісниками біля атома нітрогену є високореакційноздатними синтонами, які дозволяють отримати широку гаму практично важливих сполук, що виявляють широкий спектр біологічної активності. Це пов'язано не тільки з тим, що реакційна здатність хінонімінів варіюється в широких межах при зміні замісників біля атома нітрогену, але й також з порушенням симетрії хіноїдного циклу внаслідок присутності атома нітрогену, зв'язаного з замісниками різної природи. Використання в якості синтонів хінонімінів дозволяє отримати похідні амінофенолів і фенілендіамінів різної будови. Уже давно відомо, що хіноніміни та їх похідні, виділені з живих організмів та рослин, виявляють антибіотичну, протиракову і іншу активність. Синтез нових N-заміщених хінонімінів та їх похідних збільшує спектр сполук з новими фармакологічними властивостями. Не дивлячись на те, що дослідженню хінонімінів присвячено велику кількість робіт, універсальної концепції оцінки їх реакційної здатності не існує. Тому дослідження, пов'язане з вирішенням цього питання, є актуальною проблемою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводились у відповідності координаційному плану досліджень НАН України з проблеми “Теорія будови, кінетики і реакційної здатності” за темою А-IV-29 цього координаційного плану: “Дослідження реакційної здатності і механізму реакцій заміщених хінонімінів та їх аналогів”, держбюджетними темами № 0196U015685 «Синтез біологічно активних сполук шляхом іон-радикальних і нуклеофільних реакцій у ряді азотвмісних гетероциклів» та № 0116U001721 «Наукові основи синтезу, реакційної здатності та біологічної активності нітроген-, сульфурвмісних гетероциклів та хінонімінів».

Мета дослідження. Метою даної роботи є синтез і дослідження нових біологічно-активних сполук на основі реакцій N-заміщених хінонмоноімінів з нуклеофільними агентами та встановлення залежностей перебігу реакцій від структури вихідних сполук та умов синтезу.

Задачі дослідження. Для досягнення поставленої мети було заплановано вирішення наступних завдань:

- дослідити напрямок нуклеофільного приєднання 2,3-диметиліндолу до N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів;
- дослідити можливість прямого введення ароїламіногрупи в хіноїдний цикл алкіл- та хлорпохідних N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів;
- дослідити реакційну спроможність ароїлбензгідроксамових кислот в реакції ациламінування алкіл- та хлорпохідних N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів;
- дослідити реакцію гідрогалогенування та роданування моно- та диметилпохідних 2-ароїламіно-N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів;
- дослідити реакцію арилсульфонілоксиіміно-1,4-бензохінонів з похідними гідразину та встановити вплив замісників в хіноїдному циклі на її перебіг;
- встановити вплив структури синтезованих сполук на положення таутомерної рівноваги продуктів реакції похідних хінонімінів з ароїлгідрозидами.

Об'єкти дослідження: N-арилсульфоніл-1,4-бензо(нафто)-хінонмоноіміни, N-ароїл-1,4-бензохінонмоноіміни, N-толіл(метил)-сульфонілоксиіміно-1,4-бензохінони, їх відновлені форми та похідні.

Предмет дослідження. Особливості реакцій нуклеофільного приєднання нітрогеновмісних сполук до N-похідних 1,4-бензохінонмоноімінів за наявності в їх структурі частково екранованих електрофільних центрів.

Методи дослідження. При проведенні досліджень використані наступні методи: органічний синтез, тонкошарова хроматографія, спектроскопія ІЧ, ЯМР ^1H , елементний та рентгеноструктурний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в наступному:

- вперше 1,4-приєднанням 2,3-диметиліндола до N-арилсульфонілхінонмоноімінів синтезовано нові потенційно біологічно-активні сполуки;
- вперше проведено ациламінування N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів та 1,4-бензохінону О-ацилбензгідроксамовими кислотами і доведено, що природа ацильної групи, яка локалізована на атомі кисню О-ацилбензгідроксамової кислоти не впливає на перебіг реакції, а каталітична кількість ацетату калію забезпечує ефективний перебіг реакції;
- вперше досліджена взаємодія заміщених в хіноїдному циклі 2-ароїламіно-N-арилсульфонілхінонмоноімінів з галогеноводнями та роданистою кислотою;
- на основі вивчення реакцій синтезу ароїлгідрозонів хінонів запропоновано і теоретично обґрунтовано метод оцінки швидкості процесу від значень окисно-відновних потенціалів хінонімінів;
- показано, що отримані ароїламіди N-арилсульфонілхінонмоноімінів проявляють бактерицидні, фунгіцидні та сечогінні властивості.

Практичне значення отриманих результатів.

- Ряд вперше синтезованих сполук, згідно даних програми PASS, являють собою потенційно фармацевтичні препарати і будуть використані в подальших дослідженнях у відповідних медичних закладах.
- Концепція використання окисно-відновних потенціалів в реакціях хінонімінів з О-ароїлгідроксамовими кислотами та N-хлорамідами карбонових кислот, продукти яких зберігають хіноїдну структуру, може бути широко використана в органічному синтезі та включена в програму підготовки бакалаврів та магістрів.

Особистий внесок здобувача полягає в детальному аналізі поставлених задач, зборі і компонуванні інформаційного матеріалу за темою дисертації, плануванні і проведенні експериментальних досліджень, інтерпретації отриманих під час дослідження спектральних даних, формулюванні основних положень і висновків дисертаційної роботи. Автор висловлює щирю подяку за постійну увагу, участь в постановці задач та обговоренні отриманих результатів науковому керівнику проф. д.х.н. Просянику О.В., проф. д.х.н. Авдєєнко А.П. (зав. каф. хімії та ОП ДДМА, м. Краматорськ), проф. д.х.н. Бурмістрову К.С., к.х.н. Коноваловій С.О. (доцент каф. хімії та ОП ДДМА, м. Краматорськ), к.х.н. Безверхому М.П. та м.н.с. Торопінку Н.В. (НДІ ГХ ДВНЗ «УДХТУ»). Щиро дякую к.х.н. Піроженку В.В. (лабораторія спектральних досліджень ІОХ НАНУ, м. Київ) за допомогу у проведенні спектральних досліджень; к.х.н. Шишкіній С.В. і к.х.н. Баумеру В.Н. (ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАНУ, м. Харків) за допомогу у проведенні

РСА та участь в обговоренні отриманих результатів; проф. д.х.н. Лубенець В.І. (в.о. зав. каф. технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів), к.х.н. Комаровській-Порохнявець О.З. (доц. каф. технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів) та к.х.н. Лисенко О.М. (ас. каф. загальної та біологічної хімії №1 Донецького національного медичного університету) за допомогу в дослідженні бактерицидної і фунгіцидної активності сполук та обговоренні результатів; проф. д.фарм.н. Коваленко С.І. (зав. каф. органічної та біоорганічної хімії ЗДМУ, м. Запоріжжя) та співробітникам каф. органічної та біоорганічної хімії ЗДМУ за допомогу в дослідженнях біологічної активності синтезованих сполук.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались на профільних конференціях: XXIII Українській конференції з органічної хімії (2013 рік в м. Чернівці), Ювілейна XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії (2019 рік в м. Луцьк).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 6 статей у наукових фахових виданнях, зокрема 3 статті у журналах, що індексуються міжнародними наукометричними базами Web of Science і Scopus, 2 тез доповідей на національних наукових конференціях.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 135 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається з анотації, вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел (157 найменувань), містить 92 схеми, 9 рисунків та 2 таблиці.

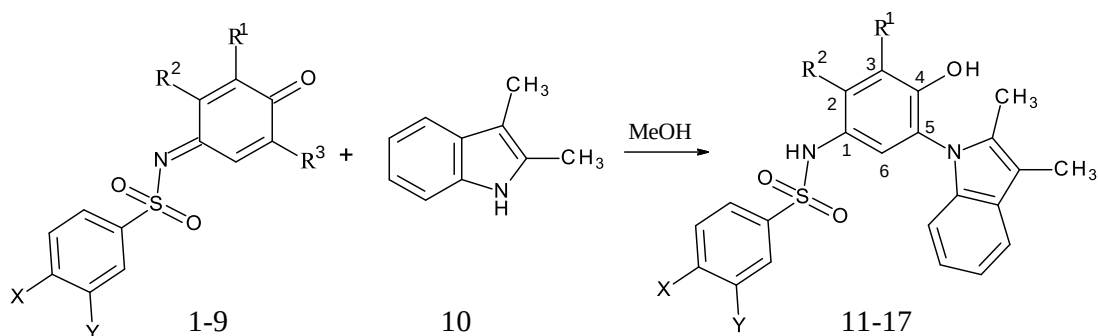
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** проведено обґрунтування актуальності та сформульовано мету дослідження, відображено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

У **першому розділі** наведено літературний огляд, присвячений реакціям N-арилсульфонілхінонімінів з нуклеофільними агентами. Проведено аналіз залежності впливу на напрямок реакції N-арилсульфонілхінонімінів з нуклеофільними агентами хімічної структури та фізико-хімічних умов реалізації процесу. Під час обробки матеріалу встановлено вплив замісника біля імінного атома нітрогену N-арилсульфонілхінонімінів на реакцію з нуклеофілами, просторової доступності електрофільних центрів та окисно-відновної спроможності як самого вихідного хіноніміну, так і утвореного в реакції продукту, яка корелюється з показниками їх окисно-відновних потенціалів (ОВП).

У **другому розділі** розглянуто реакції нуклеофільного приєднання 2,3-диметиліндолу до N-арилсульфоніл-1,4-бензо(нафто)-хінонмоноімінів та N-ароїл-1,4-бензохінонмоноімінів.

Встановлено, що взаємодія 2,3-диметиліндолу **10** з N-арилсульфоніл-1,4-бензо(нафто)хінонмоноімінами **1-7** відбувається за механізмом нуклеофільного 1,4-приєднання з утворенням, відповідно, N-[4-гідрокси-3-(2,3-диметил-1H-індол-1-іл)феніл]арилсульфонамідів **11-16** та N-[4-гідрокси-3-(2,3-диметил-1H-індол-1-іл)нафтіл-1]-4-метилбензен-1-сульфонамиду **17**.



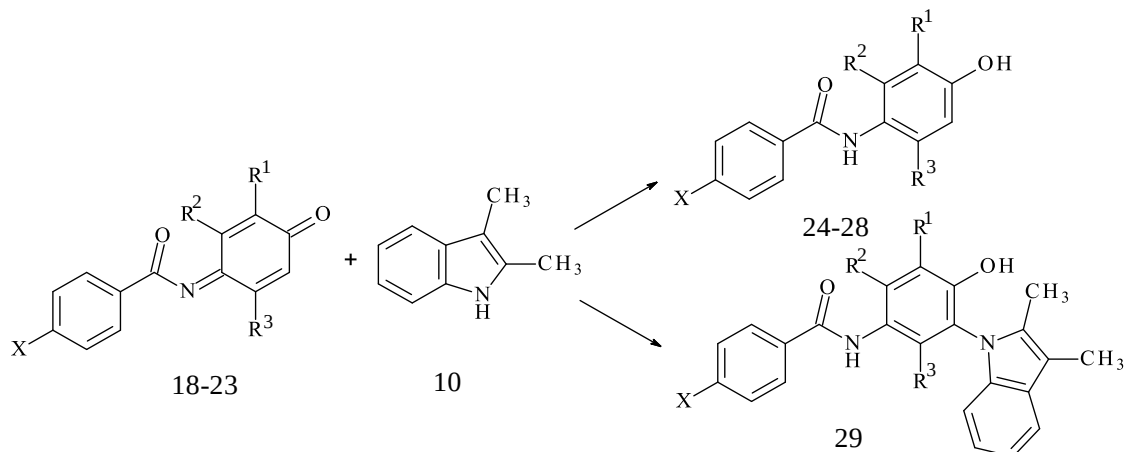
$R^1=R^2=R^3=X=Y=H$ (**1,11**), $R^1=Cl$, $R^2=R^3=Y=H$, $X=CH_3$ (**2,12**), $R^1=CH_3$, $R^2=R^3=X=Y=H$ (**3,13**), $R^1=CH(CH_3)_2$, $R^2=R^3=X=H$, $Y=NO_3$ (**4,14**), $R^2=CH_3$, $R^1=R^3=X=Y=H$ (**5,15**), $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=Y=H$, $X=Cl$ (**6,16**), $R^1=R^2=HC=CH-CH=CH$, $X=CH_3$, $R^3=Y=H$ (**7,17**), $R^1=R^3=CH_3$, $R^2=X=Y=H$ (**8**), $R^1=X=Y=H$, $R^2=CH_3$, $R^3=CH(CH_3)_2$ (**9**).

За наявності повного або часткового просторового блокування електрофільних центрів хінонімінів в положеннях 2 і 6 приєднання не спостерігалось, а сполуки **8** і **9** виділені в незмінному стані.

Будову сполук **11-17** доведено даними елементного аналізу та спектрів ЯМР 1H . Присутність в спектрах сполук **12-14** двох дублетів з константами спінової взаємодії J 2,4 Гц, характерних для *meta*-протонів ароматичного кільця, а в спектрі сполуки **15** двох синглетів протонів амінофенольного ядра вказують на знаходження N-2,3-диметиліндольного фрагменту в *ortho*-положенні до атому C^4 .

В ІЧ спектрах продуктів приєднання **11-17** наявні ділянки поглинання 3580–3520 і 3510–3450 cm^{-1} , які відповідають групам OH і NH.

При спробі введення в реакцію з 2,3-диметиліндолом **10** N-бензоїл-хінонмоноімінів **18-23**, що мають вищі окисно-відновні потенціали порівняно з N-арилсульфонілхінонімінами, переважно виділені лише відновлені форми вихідних хінонімінів **24-28**.



$R^1=X=CH_3$, $R^2=R^3=H$ (**18,24**), $R^2=X=CH_3$, $R^1=R^3=H$ (**19,25**), $R^2=CH_3$, $X=Cl$, $R^1=R^3=H$ (**20,26**), $R^1=R^3=CH_3$, $R^2=X=H$ (**21,27**), $R^1=R^3=CH_3$, $R^2=H$, $X=Cl$ (**22,28**), $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=H$, $X=Cl$ (**23,29**).

При цьому в реакційній суміші відсутні продукти взаємодії індолу **10** з вихідними сполуками, що свідчить про окиснення хінонімінами **18-23** самого індолу. Лише у випадку використання хіноніміну **23**, що має найменшим серед сполук даного ряду окисно-відновний потенціал, виділено продукт 1,4-приєднання.

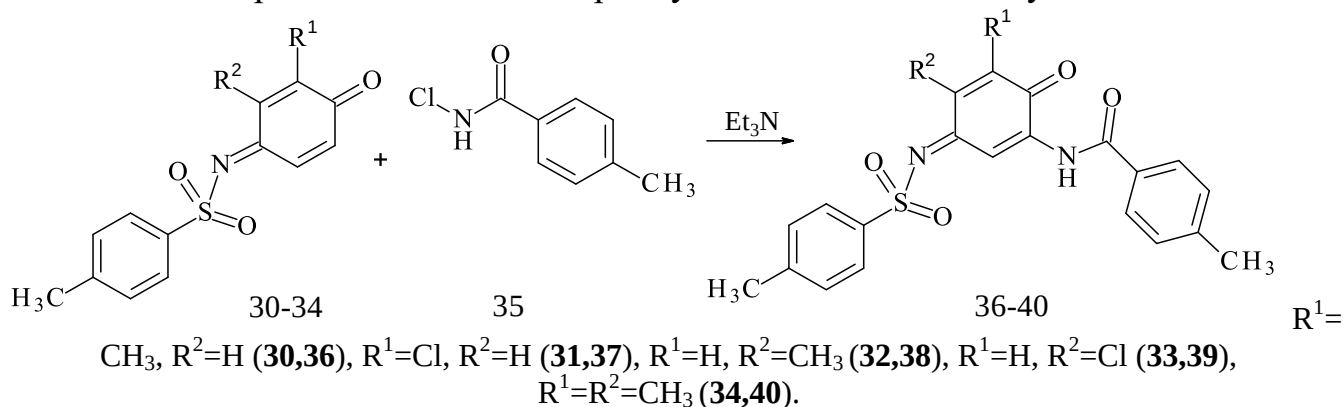
Таким чином встановлено, що реакція 1,4-нуклеофільного приєднання обмежена величиною окисно-відновного потенціалу вихідних хінонімінів.

Будову сполуки **29** доведено даними елементного аналізу та спектру ЯМР ^1H . На приєднання індолу **10** в *орто*-положення до карбонільного атому карбону хіноніміну **23** вказує присутність в спектрах синглету протону H^6 при δ 7,27 м.ч.

Аналіз потенційної біологічної активності в програмі PASS показав, що для продуктів взаємодії N-заміщених похідних 1,4-бензохіноніміну **11-17** з 2,3-диметиліндолом можливе пригнічення розвитку патологічних грам-негативних мікроорганізмів шляхом уповільнення перетворення пара-амінобензойної кислоти в фолієву кислоту (сполуки **11, 13, 15, 17**), сповільнення розвитку грам-позитивних мікроорганізмів шляхом впливу на фермент *Glutamyl endopeptidase II* (сполуки **11-13, 15-17**) та вплив на систему контролю рівня інсуліну шляхом сповільнення його руйнування ферментом інсулізином (сполуки **11-13, 15, 16**).

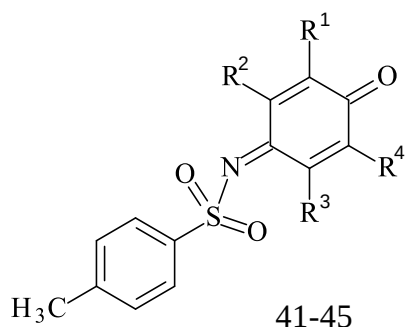
У **третьому розділі** розглянуто реакції ациламінування заміщених N-толуолсульфоніл-1,4-бензо(нафто)хінонмоноімінів N-хлорамідом 4-метилбензойної кислоти та O-ароїларилгідроксамовими кислотами.

Відмінністю реакції ациламінування від інших реакцій N-арилсульфоніл-1,4-бензо(нафто)хінонмоноімінів з нуклеофільними агентами є збереження хінонімінової структури в продуктах реакції. Така особливість робить менш чутливим вплив різниці ОВП вихідного N-арилсульфоніл-1,4-бензохіноніміну і продукту на напрямок реакції, але залишає залежність реакційної здатності хінонімінів від просторової доступності електрофільного центру. Взаємодія N-толуолсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **30-34** з N-хлорамідом 4-метилбензойної кислоти **35** в присутності еквімольної кількості триетиламіну в ізопропанолі за кімнатної температури приводить до продуктів введення ароїламіногрупи в *орто*-положення до карбонільного атома карбону хінонімінового циклу **36-40**.



За аналогічних умов, за присутності повного або часткового блокування електрофільних центрів в 2 і 6 положеннях N-арилсульфоніл-1,4-бензохіноніміну, продукти ациламінування не утворювались, а вихідні хіноніміни **41-45** виділялись в незмінному стані.

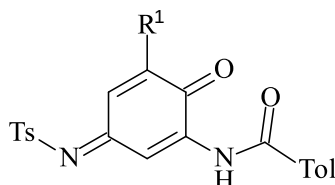
Використання в реакції ациламінування N-толуолсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **30-34** подвійного надлишку N-хлораміду 4-метилбензойної кислоти **35** не приводить до продуктів введення двох ароїламіногруп, як з-за блокування електрофільних центрів замісниками в положенні 2, так і за наявності просторових ускладнень атаці нуклеофілу. Орієнтація введення 4-метилбензоїламіногрупи в *орто*-положення до карбонільної групи продуктів **36, 37** підтверджу-



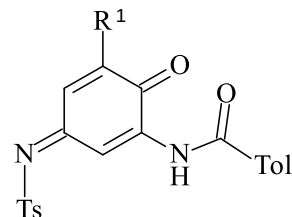
41-45

$R^1=R^3=CH_3$, $R^2=R^4=H$ (**41**), $R^1=R^3=Cl$, $R^2=R^4=H$ (**42**), $R^1=CH(CH_3)_2$, $R^3=CH_3$, $R^2=R^4=H$ (**43**), $R^2=R^3=CH_3$, $R^1=R^4=H$ (**44**), $R^1=R^4=CH_3$, $R^2=R^3=H$ (**45**).

ється спектрами ЯМР 1H . Особливістю структури даних сполук є їх існування у вигляді *Z*- і *E*-ізомерів завдяки повільному процесу ізомеризації в шкалі часу ЯМР 1H .



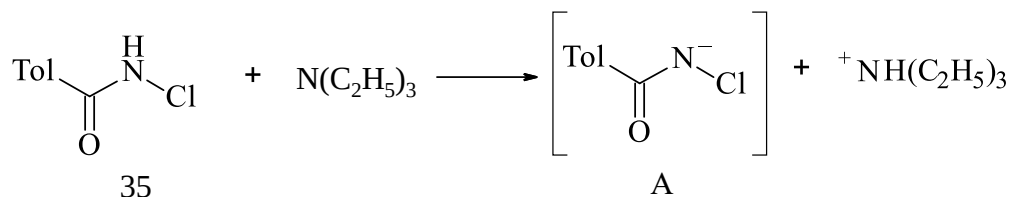
E ізомер 36,37

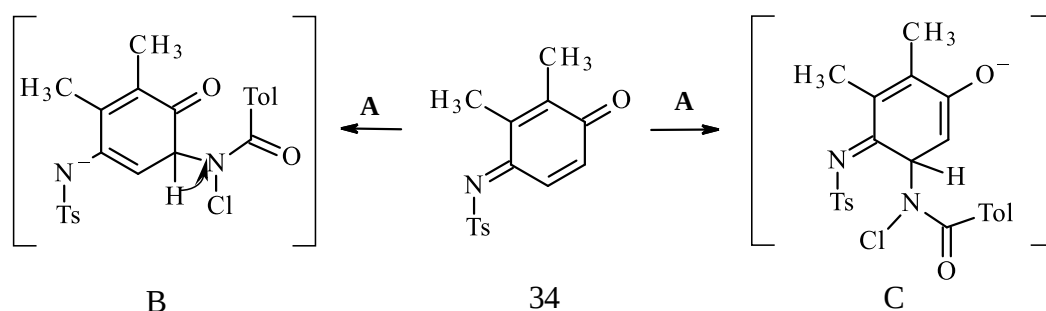


Z ізомер 36,37

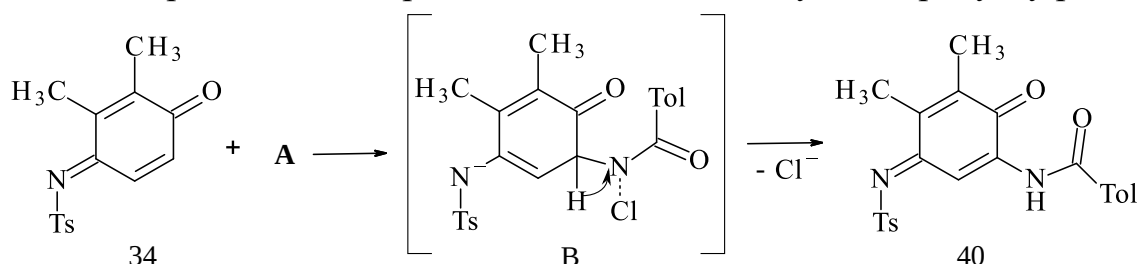
Присутність подвійного набору сигналів в спектрах ЯМР 1H сполук **36**, **37** підтверджує орієнтацію входження ароїламіногрупи, оскільки за присутності її в положенні 3 хінонімінового циклу з-за просторових перешкод спостерігався б лише один ізомер. Розширені синглети протонів H^3 та H^5 хіноїдного ядра проявляються при δ 7,99–8,06 та δ 8,90–8,95 м.ч. для *E*-ізомеру і при δ 8,96–9,02 та δ 6,83–7,17 м.ч. для *Z*-ізомеру, відповідно, що характерно для *meta*-протонів хіноїдного ядра. Дані спектрів ЯМР 1H сполук **38**, **39** відчать про знаходження ароїламіногрупи в *ortho*-положенні до карбонільного атому карбону хіноїдного ядра. Присутність в спектрах двох синглетів з хімічними зсувами при δ 6,60 та δ 9,11 м.ч. (**38**) і δ 6,99 і δ 9,23 м.ч. (**39**), характерних для протонів H^3 і H^6 при наявності замісників у положеннях 2 і 5 хіноїдного ядра, свідчить про присутність лише одного ізомеру відповідних хінонімінів. Ці ізомери можуть бути лише за присутності при атомі карбону ароїламіногрупи і її *Z*-розташування відносно атома гідрогену H^3 за присутності замісника в 5 положенні *N*-толуолсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміну. Реакція хінонімінів **32** і **33** з *N*-хлорамідом **35** є регіоспецифічною за рахунок стеричного фактору, незважаючи на наявність у вихідному хіноніміні вільних *ortho*-положень по відношенню до карбонільного атому карбону. У спектрі ЯМР 1H сполуки **40** спостерігається синглет протона H^3 при δ 9,08 м.ч., що також вказує на *ortho*-розташування ароїламіногрупи до карбонільного атома карбону.

Теоретично атака нуклеофіла, в якості якого виступає утворений в реакційній суміші *in situ* *N*-хлор-4-метилбензоїламід-аніон **A**, може здійснюватись по будь-якому з електрофільних центрів молекули хіноніміну з утворенням аніонів, що стабілізуються перенесенням негативного заряду на імінний атом нітрогену (**B**) або карбонільний атом оксигену (**C**).

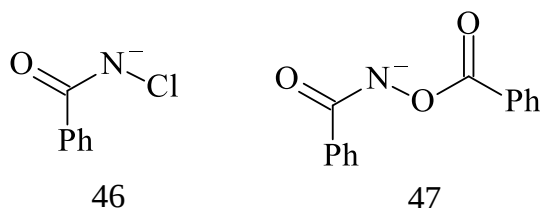




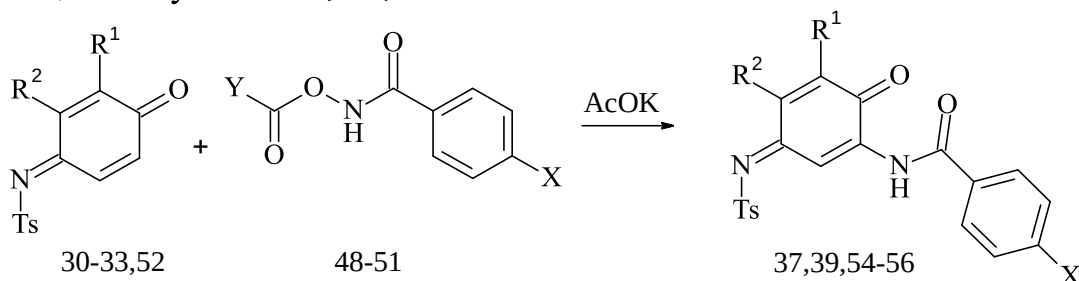
Інтермедіат **С** є менш вигідним не тільки за рахунок меншої електронакцепторності атома кисню в порівнянні з атомом нітрогену толуолсульфоніліміногрупи, але й з-за його просторової структури. Утворенню інтермедіата **С** заважає об'ємна 4-толуолсульфонільна група, що екранує положення 5 хінонімінового кільця. Більш вигідний, аніон **В** стабілізується шляхом відщеплення хлороводню, що призводить до хіноїдної будови продукту реакції.



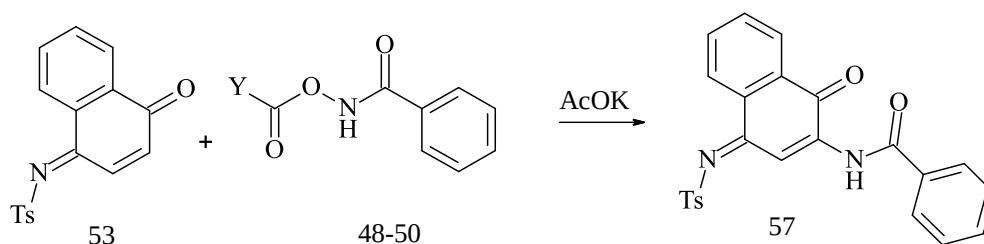
Спорідненість структури аніонів *N*-хлорбензаміду **46** та бензоїл-бензгідроксмової кислоти **47** припустила можливість використання останніх в реакціях ациламінування *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів.



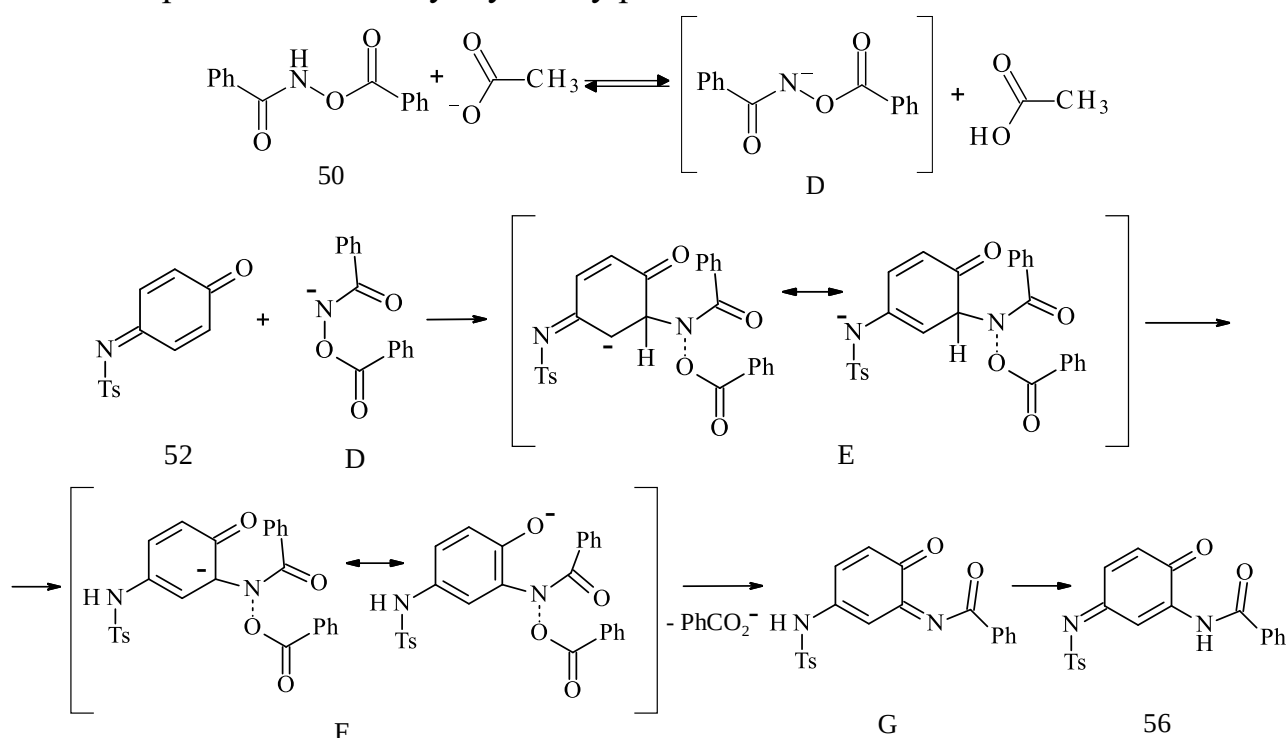
Дійсно, при взаємодії *O*-аройлбензгідроксмових кислот **48-51** з *N*-толуолсульфоніл-1,4-бензохінонімоноімінами **30-33**, **52**, **53** за присутності ацетату калію в метанолі, ізо-пропанолі або ацетоні за кімнатної температури було отримано продукти ациламінування **37**, **39**, **56-57**.



$X=Y=H$ (**48**), $X=H$, $Y=CH_3$ (**49**), $X=H$, $Y=Ph$ (**50**), $X=CH_3$, $Y=Ph$ (**51**).
 $R^1=R^2=H$ (**52**), $R^1=CH_3$, $R^2=X=H$ (**54**), $R^1=X=H$, $R^2=CH_3$ (**55**), $R^1=R^2=X=H$ (**56**).



Дослідження ациламінування О-ароїларилгідроксамовими кислотами виявило ряд відмінностей в умовах перебігу реакції порівняно з N-хлорамідами карбонових кислот. Найкращі результати отримані при використанні в якості основи ацетату калію. При цьому встановлено, що для проходження реакції достатньо внесення його каталітичної кількості. Для пояснення особливостей взаємодії О-ароїларилгідроксамових кислот з N-толуолсульфоніл-1,4-бензо(нафто)хінонмоноімінами запропоновано наступну схему реакції:



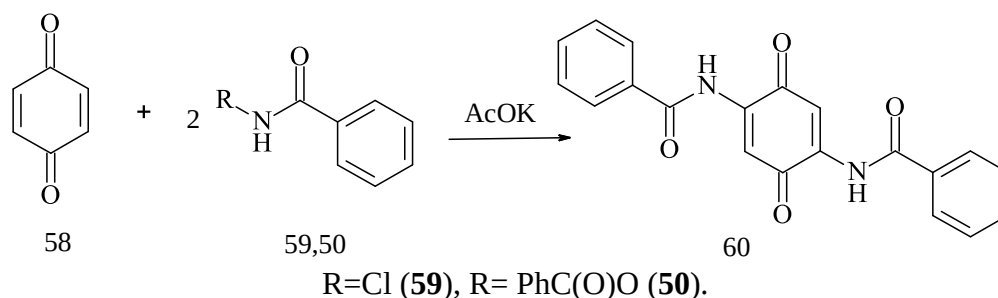
Утворений під дією ацетат-аніону аніон О-ацилгідроксамової кислоти **D** приєднується до електрофільного центру хіноїдного ядра з утворенням проміжної структури **E**, стабілізованої шляхом розподілення заряду між атомом карбону C³ хіноїдного циклу та атомом нітрогену толуолсульфоніліміногрупи. Перенесення протону на атом нітрогену з утворенням структури **F** сприяє відщепленню бензоат-аніону та утворенню *орто*-хінонімінової структури **G**, що перегрупується в більш стабільний 2-бензоїламіно-N-толуолсульфоніл-1,4-бензохінонімін **56**. Утворення бензоат-аніону надалі каталізує подальшу реакцію ациламінування.

Аналіз спектрів ЯМР ¹H і фізико-хімічних властивостей сполук **37**, **39**, отриманих в реакції ациламінування хінонімінів N-хлорамідом 4-метилбензойної кислоти **35** або О-бензоїл-4-метилбензгідроксамовою кислотою **51**, довів ідентичність отриманих сполук та припущення, що атака електрофільного центру N-толуолсульфоніл-1,4-бензохіноніміну здійснюється саме атомом нітрогену аніону О-ацилгідроксамової кислоти. Напрямок реакції ациламінування ацилгідроксамовими

кислотами **48-51** обумовлений наведеними вище міркуваннями стосовно реакції з *N*-хлорамідом **35**. Реакційна здатність *O*-ацилбензгідроксамових кислот не залежить від природи ацильної групи, так як при використанні *O*-форміл-, *O*-ацетил- і *O*-бензоїлбензгідроксамових кислот **48-51** відсутня помітна різниця в реакційній здатності, часу реакції та виході цільового продукту реакції ациламінування.

Присутність в спектрі ЯМР ^1H сполуки **54** розширених синглетів протонів H^3 та H^5 хіноїдного ядра при δ 6,94 та δ 8,783 м.ч., характерних для *мета*-протонів *Z*-ізомеру сполуки **54**, вказує на знаходження бензоїламіногрупи в єдиному можливому орто-положенні до карбонільного атома карбону. В спектрі ЯМР ^1H сполуки **55** присутні синглети з хімічними зсувами δ 6,843 та δ 8,819 м.ч. характерними для протонів H^3 і H^6 при наявності замісників у положеннях 2 і 5 хіноїдного ядра, що робить можливим існування лише одного ізомеру хіноніміну **55** з розташуванням бензоїламіногрупи в *орто*-положенні до карбонільного атома карбону.

Встановлено, що реакція ациламінування *N*-хлорамідом бензойної кислоти **59** і бензоїлбензгідроксамовою кислотою **50** можлива не лише для *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів, що мають високий ОВП, а й для 1,4-бензохіноніміну **58**, ОВП якого значно нижче.



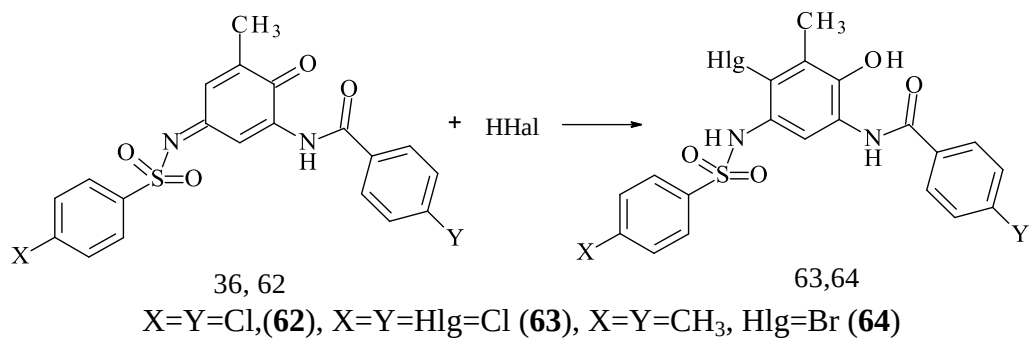
2,5-Дибензоїламіно-1,4-бензохінон **60** є єдиним продуктом реакції навіть при стехіометричному співвідношенні компонентів. Будова сполуки **60** доведена зустрічним синтезом шляхом окиснення *N,N'*-добензоїл-*p*-фенілендіаміну **61**.

Для продуктів ациламінування **36-40** та **54-57** за результатами аналізу потенційної біологічної активності в програмі PASS виявлено здатність пригнічувати білок Mcl-1 (сполуки **40** і **57**), що відповідає за механізм апоптозу ракових клітин, та фермент гексокіназу (сполука **57**), яка забезпечує енергетичний баланс ракової клітини. Також спрогнозовано високу активність отриманих сполук до пригнічення розвитку патогенних грам-негативних мікроорганізмів внаслідок дії на ферменти омїтини та грам-позитивних мікроорганізмів шляхом впливу на фермент *Glutamyl endopeptidase II* (сполуки **38**, **40**, **55**, **57**). Антимікробна активність сполуки **57** по відношенню до культури бактерій *Staphilococcus aureus* доведена при дослідженні методом дифузії в агар. Сполука **56** показала найкращий результат при дослідженні фунгіцидної активності по відношенню до грибів *Aspergillus niger*.

В розділі чотири було досліджено реакцію гідрогалогенування та роданування похідних 2-ароїламіно-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів.

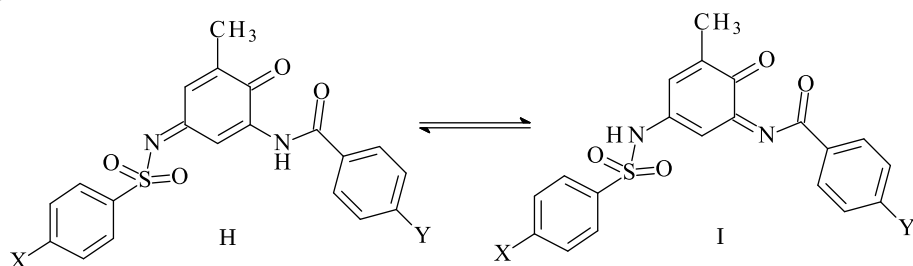
Гідрогалогенування хінонімінів є широко відомим і зручним методом введення галогену в структуру відповідного пара-амінофенолу. При цьому атоми галогену вводяться в строго визначене положення, а цільові продукти утворюються з високими виходами і практично не потребують перекристалізації. В роботі

досліджено вплив ароїламіногрупи в структурі N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів на можливість введення галогену у суміжні з метильною групою положення хінонімінового циклу. Гідрохлорування 2-ароїламіно-N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів проводили газоподібним хлороводнем, гідробромовання – 47%-им водним розчином бромоводню. Гідрогалогенування сполук **36** та **62** показало можливість введення атома галогену в мета-положення до карбонільного атома карбону за присутності метильної групи в орто-положенні до карбонільної групи.



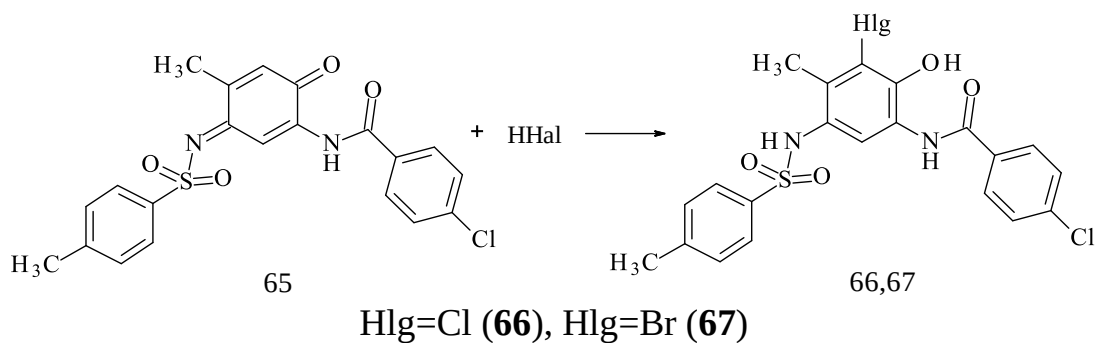
Місце входження атому галогена встановлено на основі даних спектрів ЯМР ¹H. Хімічні зсуви протону Н⁵ сполук **63**, **64** (δ 7.31 і 7.33 м.ч., відповідно) відрізняються незначною мірою, а синглет протонів метильної групи амінофенольного ядра Ме² в спектрі сполуки **64** (δ 2.24 м.ч.) знаходиться в більш слабкому полі у порівнянні зі сполукою **63** (δ 2.18 м.ч.), що обумовлено впливом атому бром, який знаходиться в *орто*-положенні до неї.

Отримання продуктів **63**, **64** в результаті гідрогалогенування хінонімінів **62** і **36** без застосування жорстких умов можна пояснити можливістю утворення таутомерних форм вихідних хінонімінів **62** і **36**.



При гідрогалогенуванні таутомерної форми **I** *пара*-положення до імінної групи хіноїдного ядра є найбільш активним для входження атома галогену.

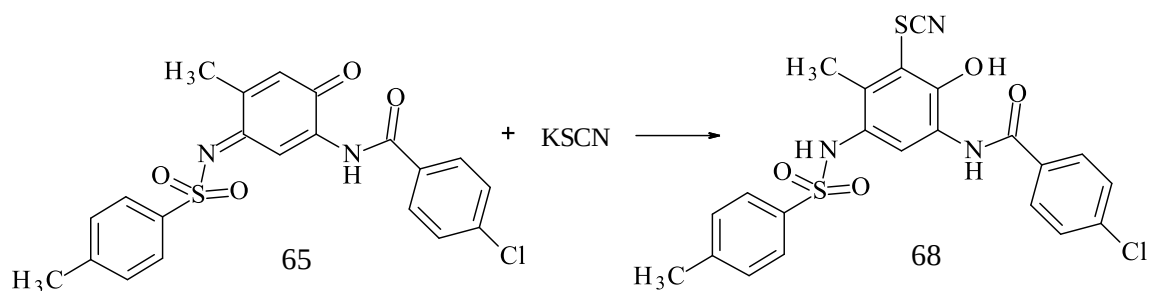
За присутності в положенні 3 хіноніміну **65** метильної групи атом галогену входить в орто-положення до карбонільного атома карбону.



Будову сполук **66**, **67** доведено за допомогою даних елементного аналізу і спектрів ЯМР ¹H. Хімічні зсуви протонів Н⁵ сполук **66**, **67** (δ 7.12 і 7.11 м.ч.,

відповідно) майже не відрізняються, а синглет протонів метильної групи амінофенольного ядра Me^3 в спектрі сполуки **67** (δ 1.99 м.ч.) знаходиться в більш слабкому полі у порівнянні зі сполукою **66** (δ 1.93 м.ч.), що обумовлено впливом атома бром, який знаходиться в *орто*-положенні до метильної групи.

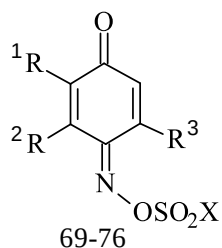
Реакції гідрогалогенування дозволили зробити припущення про можливість роданування сполук **36**, **62** і **65**. Реакцію проводили нагріванням сполук **36**, **62** і **65** з роданідом калію в оцтовій кислоті. Продукт реакції – тіоціанат **68** вдалося виділити лише для хіноніміну **65** з метильною групою в *мета*-положенні до карбонільного атома карбону. У випадку хінонімінів **36** і **62** з реакційної маси виділені вихідні хіноніміни, що узгоджується з напрямком проведених вище реакцій – приєднання нуклеофілу (роданід-аніону) відбувається лише за присутності вільного електрофільного центру в *орто*-положенні до карбонільної групи. Більш того, завдяки лінійності роданід-аніону, реакція відбувається й за присутності метильної групи на сусідньому атомі карбону, що, в свою чергу, підкреслює важливість стеричних затруднень при взаємодії з об'ємними нуклеофілами, такими як 2,3-диметиліндол або аніони N-хлорбензламіду чи ароїларилгідроксамових кислот.



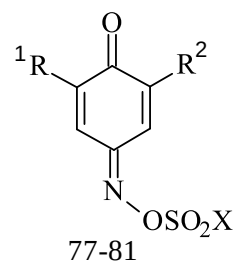
Будову тіоціанату **68** встановлено на основі даних елементного аналізу, спектрів ЯМР ^1H і ІЧ-спектроскопії. У спектрі ЯМР ^1H присутній синглет протону H^5 при δ 7.08 м.ч. і три синглети при δ 9.74, 9.83, 10.33 м.ч., які відповідають двом групам NH і групі OH, відповідно. В ІЧ-спектрі присутнє поглинання при 1656 см^{-1} , що відповідає зв'язку $\text{C}^6\text{--N(H)}$, інтенсивна смуга поглинання при 2035 см^{-1} , що відповідає групі --SCN , 3120 см^{-1} – групі OH, 3320 см^{-1} – групі NH.

За результатами аналізу потенційної біологічної активності в програмі PASS виявлено здатність сполук **63**, **64**, **66**, **67**, **68** через пригнічення фермента *Glutamyl endopeptidase II* регулювати розвиток грам-позитивних мікроорганізмів та впливати на рівень інсуліну шляхом сповільнення його руйнування ферментом інсулізином. Також виявлено індивідуальну для цього класу активність по відношенню до фактору росту сполучної тканини CTGF, який відіграє важливу роль у багатьох біологічних процесах, включаючи відновлення раневого пошкодження тканин, розвиток фіброзної хвороби і розвитку деяких форм ракових захворювань.

У п'ятому розділі розглянуто реакційну здатність алкілпохідних N-толіл(метан)сульфонілокси-1,4-бензохінонімінів **69-81** в реакціях взаємодії з фенілгідазином, арилсульфонілгідазидами та ароїлгідазидами.

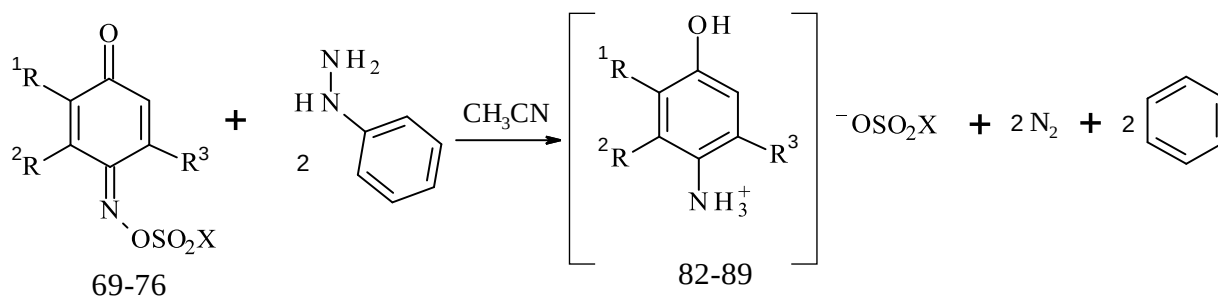


X=Me: $R^1=R^2=Me$, $R^3=H$ (**69**),
 X=4-MeC₆H₄: $R^1=R^2=R^3=H$ (**70**), $R^1=Me$,
 $R^2=R^3=H$ (**71**), $R^1=R^3=H$, $R^2=Me$ (**72**),
 $R^1=R^2=Me$, $R^3=H$ (**73**), $R^1=R^3=Me$, $R^2=H$
 (**74**), $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=i-Pr$ (**75**), $R^1=H$,
 $R^2=R^3=Me$ (**76**),



X=Me: $R^1=R^2=Me$, (**77**), $R^1=R^2=i-Pr$ (**78**),
 X=4-MeC₆H₄: $R^1=R^2=Me$ (**79**),
 $R^1=R^2=i-Pr$ (**80**), $R^1=R^2=t-Bu$ (**81**)

Реакція хінонімінів **69-76**, що мають хоча б одне вільне *орто*-положення до карбонільної групи, з фенілгідрaziном за співвідношенням 1:2 в ацетонітрилі вже за кімнатної температури проходить з бурхливим виділенням азоту. В якості продуктів реакції виділені лише солі відповідних амінофенолів та сульфокислот **82-89**.



X=Me: $R^1=R^2=Me$, $R^3=H$ (**82**), X=4-MeC₆H₄: $R^1=R^2=R^3=H$ (**83**), $R^1=Me$, $R^2=R^3=H$ (**84**), $R^1=R^3=H$,
 $R^2=Me$ (**85**), $R^1=R^2=Me$, $R^3=H$ (**86**), $R^1=R^3=Me$, $R^2=H$ (**87**), $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=i-Pr$ (**88**), $R^1=H$,
 $R^2=R^3=Me$ (**89**).

Будову сполук **82-89** було запропоновано на основі даних спектрів ¹H ЯМР та ІЧ-спектроскопії і доведено рентгеноструктурним дослідженням сполуки **88** (рис. 1).

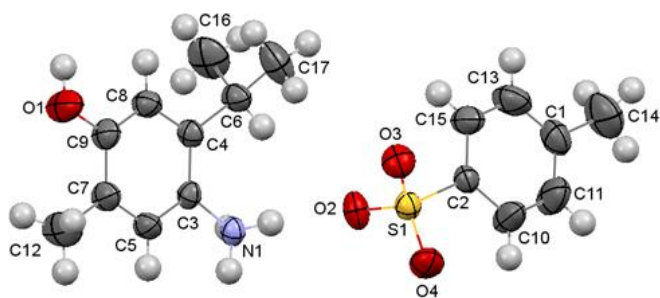


Рис. 1 – Структура солі 2-метил-5-ізопропіл-4-амінофенолу та пара-толуолсульфокислоти **88** за даними РСА.

визначено довжини зв'язків N¹–H¹⋯O² [H¹⋯O 1,94(2) Å, N–H¹⋯O 160(2)°] та N¹–H¹⋯O^{2'} (1–x, –y, 1–z) [H¹⋯O 1,95(3) Å, N–H¹⋯O 166(2)°]. Тетрамери зв'язані між собою міжмолекулярними водневими зв'язками N¹–H¹⋯O^{4'} (2–x, –y, 1–z) [H¹⋯O 1,93(3) Å, N–H¹⋯O 176(2)°] з утворенням ланцюжків вздовж кристалографічного напрямку **a** (рис. 2). Між сусідніми ланцюжками виявлено міжмолекулярні водневі зв'язки O¹–H¹⋯O^{3'} (–0,5+x, 0,5–y, 0,5+z) [H¹⋯O 1,81(3) Å, O–H¹⋯O 170(3)°].

В кристалі сполука **88** існує у вигляді органічної солі 2-метил-5-ізопропіл-4-амінофенолу та *p*-толуолсульфокислоти. Катіон та аніон утворюють тетрамер (рис. 2) за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків.

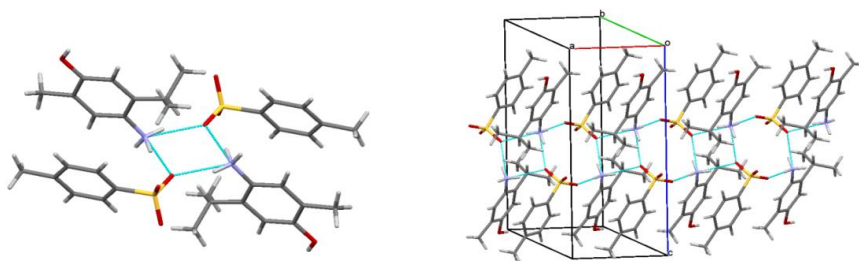
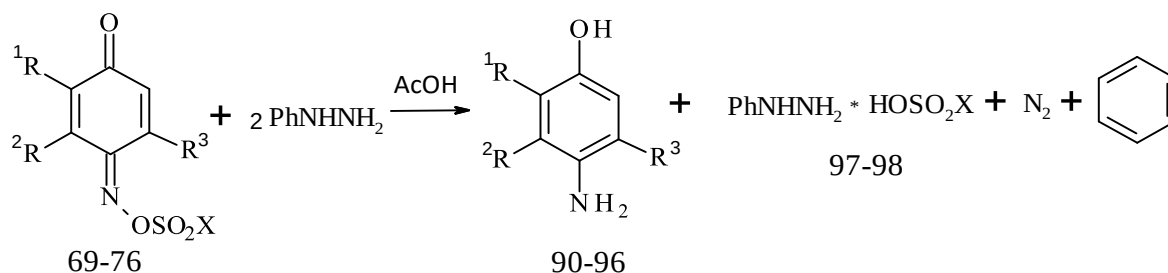


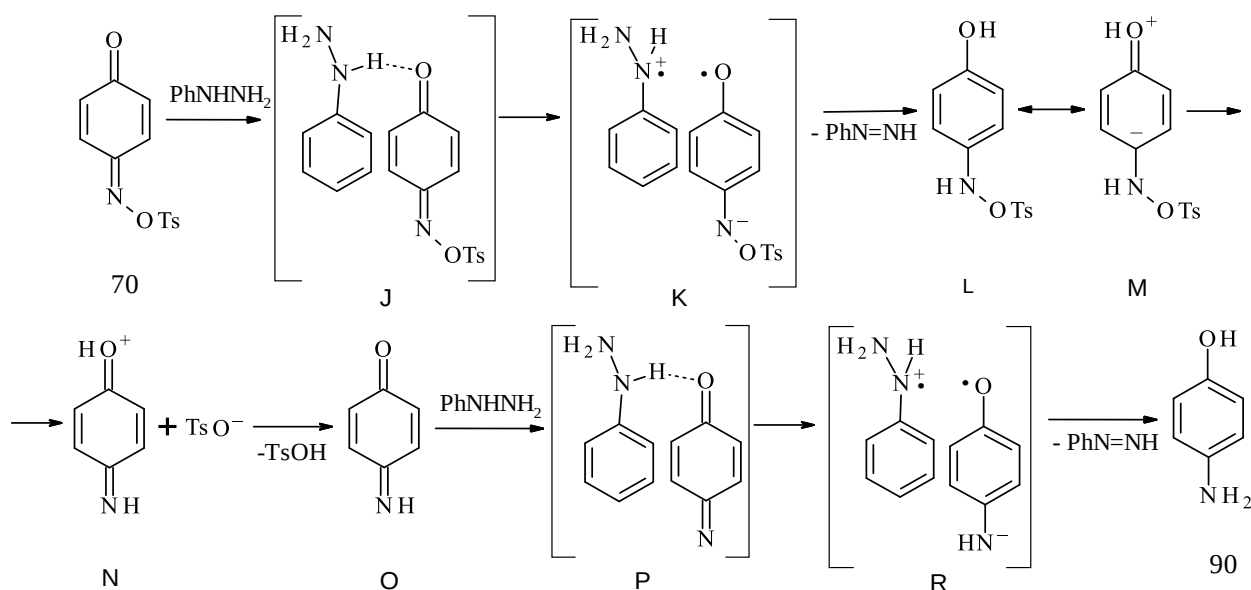
Рис. 2 – Упаковка солі 2-метил-5-ізопропіл-4-амінофенолу та пара-толуолсульфокислоти **88** в кристалі за даними РСА

Проведення цієї ж реакції в оцтовій кислоті за аналогічних умов також відбувається з бурхливим виділенням азоту з утворенням відповідних вільних амінофенолів, а не їх солей з сульфокислотами, внаслідок зв'язування останніх надлишком фенілгідазину.



$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ (**90**), $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$ (**91**), $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Me}$ (**92**), $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{H}$ (**93**), $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{H}$ (**94**), $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=i\text{-Pr}$ (**95**), $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{Me}$ (**96**), $\text{X}=\text{Me}$ (**97**); $\text{X}=4\text{-Tol}$ (**98**).

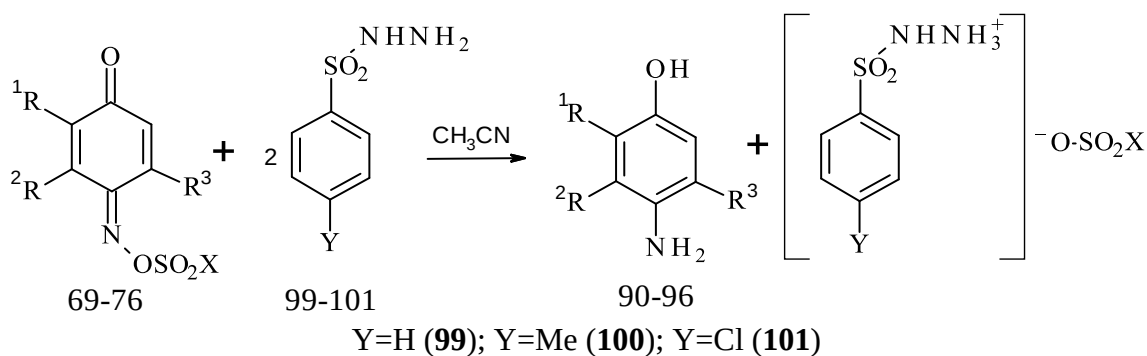
При введенні в реакцію з фенілгідазином хінонімінів **77-81**, що мають замісники в обох *орто*-положеннях до карбонільної групи, за аналогічних умов незалежно від розчинника виділення азоту не спостерігалось навіть при кип'ятінні впродовж декількох годин. Отриманий осад являє собою складну суміш речовин, які не вдалося ідентифікувати. Вочевидь стеричне блокування карбонільної групи хіноніміну **77-81** унеможливорює процес їх відновлення фенілгідазином незалежно від їх окисно-відновного потенціалу, наприклад, сполуки **73**, **74**, **76** та **79** мають приблизно однаковий окисно-відновний потенціал, але різну реакційну здатність по відношенню до реакцій з фенілгідазином. Для пояснення таких різючих відмінностей нами запропонована схема реакції окиснення фенілгідазину хіноніміном **70**:



Першою стадією відновлення хіноніміну **70** в ацетонітрилі є утворення комплексу **K** за рахунок перенесення електрону від нітрогену фенілгідазину до карбонільного атома кисню з подальшим перенесенням протону та атома гідрогену і утворенням фенілдііміну та N-(4-толуолсульфонілокси)-*para*-амінофенолу **L**, який відщеплює аніон толуолсульфоїкислоти внаслідок взаємодії π -електронів ароматичного кільця з розпушуючою орбіталлю зв'язку NO, обумовленою π -електронодонорним впливом гідроксильної групи. Хінонмоноімін **O** в подальшому відновлюється наступною молекулою фенілгідазину з утворенням амінофенолу **90**, який утворює сіль з *para*-толуолсульфоїкислотою **83**. Фенілдіімін, як відомо, в подальшому легко розщеплюється на бензол і азот.

При заміні апротонного розчинника (ацетонітрил) на протонний (оцтова кислота) процес зупиняється на стадії утворення продукту **L** внаслідок протонування гідроксильної групи фенолу, що унеможлиблює процес його подальшого перетворення в хінонмоноімін **O**. При розведенні реакційної маси водою відбувається гідроліз сполуки **O** до відповідного амінофенолу та толуолсульфоїкислоти. Таким чином, на відміну від процесу в ацетонітрилі, що вимагає для відновлення до амінофенолів двох еквівалентів фенілгідазину для кожного з хінонімінів **69-76**, відновлення хінонімінів **69-76** в оцтовій кислоті потребує лише одну молекулу фенілгідазину, а друга, як більш сильна основа, нейтралізує толуолсульфоїкислоту з утворенням відповідних амінофенолів **90-96**.

При нагріванні хінонімінів **69-76** з арилсульфонілгідазидами **99-101** за співвідношення 1:2 в ацетонітрилі отримано продукти ідентифіковані як відповідні амінофеноли **90-96** та солі відповідних арилсульфонілгідазидів **99-101** з метан- або *para*-толуолсульфоїкислотами **102**, **103**, будову яких запропоновано на основі даних спектрів ^1H ЯМР і доведено рентгеноструктурним дослідженням солі, отриманої в реакції хіноніміну **76** з гідазидом **100**.



Присутність вільних амінофенолів **90-96** в продуктах реакції можна пояснити виведенням з реакції гідазидів **99-101** у вигляді солей з сульфоїкислотами **102**, **103**, що утворюються при гідролізі проміжної сполуки **O** при нагріванні в присутності домішок води в ацетонітрилі. Встановити структуру продукту окиснення гідрізидів **99-101** не вдалося внаслідок отримання складної суміші продуктів. Досліджена методом рентгеноструктурного аналізу речовина являє собою сіль *para*-толуолсульфоїкислоти **103** і *para*-толїлсульфонілгідазиду **100**, що кристалізуються у вигляді співкристалу (рис.3), в якому вони зв'язані сильним міжмолекулярним водневим зв'язком $\text{O}^1-\text{H}\cdots\text{N}^2$ ($\text{H}\cdots\text{N}$ 1,74 Å, $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ 161°).

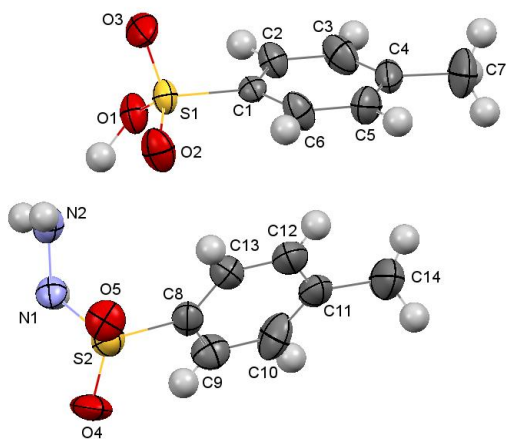
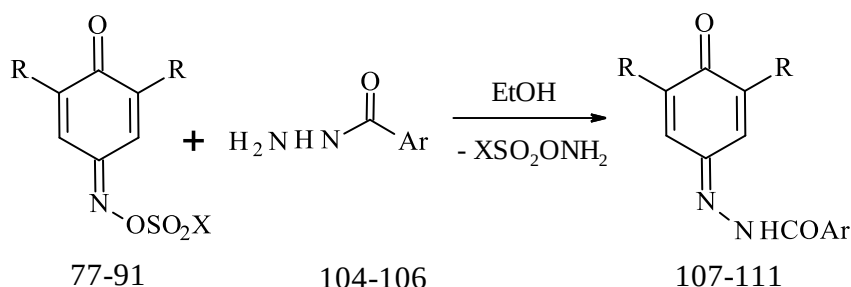


Рис. 3 – Структури *para*-толуолсульфокислоти **103** і *para*-толілсульфонілгідрозиду **100** за даними PCA

аройлгідрозонам 2,6-диалкіл-1,4-бензохінонів.



Ar=C₆H₅ (**104**), 4-ClC₆H₄ (**105**), 4-NO₂C₆H₄ (**106**); Ar=C₆H₅, R=Me (**107**),
 Ar=4-NO₂C₆H₄, R=Me (**108**), Ar=4-ClC₆H₄, R=i-Pr (**109**), Ar=4-NO₂C₆H₄, R=i-Pr (**110**),
 Ar=4-NO₂C₆H₄, R=t-Bu (**111**)

При дослідженні структури сполук **107-111** встановлено, що вони можуть існувати у вигляді хінонгідразонної і хінонімідольної таутомерних форм. На наш погляд, присутність хінонімідольної форми пояснюється наявністю в сполуках системи спряжених зв'язків та утворенням водневого зв'язку між атомом нітрогену імінної групи та гідрогеном імідольної групи. Будову отриманих аройлгідрозонів **107-111** підтверджено даними спектрів ЯМР ¹H і ІЧ-спектроскопії.

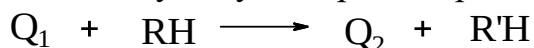
Таким чином, можна констатувати, що напрямок реакції алкілпохідних N-толіл(метан)сульфонілокси-1,4-бензохінонімінів **69-81** з фенілгідразидом та гідрозидом арилсульфокислот і аройлгідрозидом залежить не лише від окисно-відновного потенціалу бензохінонімінів **69-81** і основності похідних гідразину, а, в значній мірі, і від доступності карбонільної групи для взаємодії з ними.

Питання про вплив окисно-відновного потенціалу хінонімінів на перебіг реакцій хінонімінів, що проходять без ароматизації хіноїдного циклу, до сьогодні залишається мало вивченим. У випадку реакцій, що супроводжуються ароматизацією хіноїдної системи, окисно-відновний потенціал являє собою величину, яка характеризує зміну вільної енергії, тому що величини ентропійних членів реакції малі або близькі за величиною. Залежність між величинами потенціалів і різницею теплот утворення була знайдена Дьюаром для великої кількості хінонів і гідрохінонів, що узгоджується з принципом Белла-Еванса-Поляні про лінійну залежність константи швидкості процесу від теплового ефекту реакції.

Тривале нагрівання в етиловому спирті розчинів хінонімінів **69-76**, що мають хоча б одне вільне *орто*-положення відносно карбонільної групи, з аройлгідрозидом **104-106** при трикратному надлишку останніх приводило до утворення сполук, ідентичних солям відповідних амінофенолів та сульфокислот **82-89**, отриманих раніше. При проведенні за цих же умов реакції хінонімінів **77-91** з екранованою алкільними замісниками карбонільною групою виділено сполуки, структура яких ідентична відомим

Ми спробували знайти відповідь на питання, чи виконуються такого роду залежності у випадках, коли продукти реакції зберігають хіноїдну структуру.

Схематично подібні реакції можуть бути виражені рівнянням:



У цій реакції зміна вільної енергії дорівнює:

$$\Delta G = \Delta H_{Q_2} + \Delta H_{R'H} - \Delta H_{RH} - \Delta H_{Q_1} - T\Delta S$$

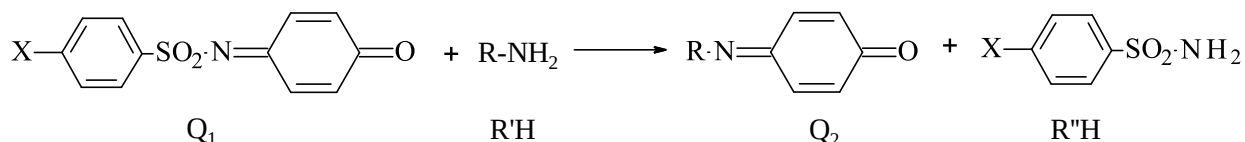
З редокс рівноваги хінонімінов Q_1 і Q_2 отримуємо:

$$\Delta H_{Q_1} = -\Delta H_{Q_1H_2} + \Delta H_{H_2} - nFE_1 + nFT \frac{dE_1}{dT}$$

$$\Delta H_{Q_2} = -\Delta H_{Q_2H_2} + \Delta H_{H_2} - nFE_2 + nFT \frac{dE_2}{dT}$$

В літературі описано декілька варіантів подібних реакцій:

Варіант I. В реакційній серії реагент $R'H$ постійний, а замісник при атомі нітрогену хіноніміна змінюється. Такий випадок має місце, наприклад, при взаємодії хінонімінів з амінами (в нашому випадку з гідразинами) за схемою 1,2-приєднання - елімінування:



Реагент $R'H$ і кінцевий хінонімін Q_2 постійні для всієї реакційної серії. Для близьких за структурою сполук спостерігається лінійна залежність теплот утворення від деякого параметра Z (аналогічного, наприклад, σ -константам), що можна відобразити рівнянням:

$$\Delta H_{Q_1H_2} = \Delta H_1^\circ + \rho_1 Z_1$$

$$\Delta H_{Q_2H_2} = \Delta H_2^\circ + \rho_2 Z_2$$

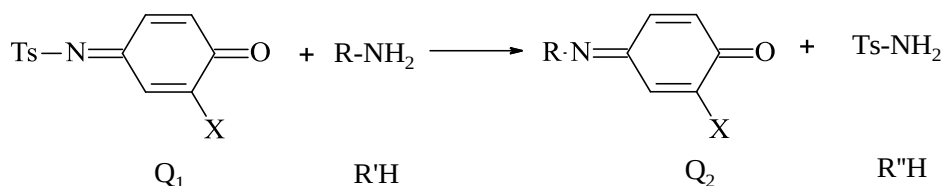
де H_1° і H_2° - теплоти утворення початкових членів ряду (постійні для даного ряду). Причому в даному випадку $\rho_1 = \rho_2 = \rho$ і $Z_1 = Z_2 = Z$, так як угруповання, безпосередньо пов'язане з замісником Q , не зазнає змін під час реакції. Після врахування постійних членів отримуємо:

$$\Delta G = nFE_1 + \text{const}$$

де ΔG - зміна вільної енергії системи; n - число електронів що приймають участь в реакції; F - число Фарадея; E - електродний потенціал.

Таким чином доведено, що якщо в реакції зберігається хіноїдна система, потенціал хіноніміна може слугувати мірою його реакційної здатності.

Варіант II. В хіноїдному циклі хіноніміна замісники змінні (як у випадку реакції ациламінування), а біля атома нітрогену – залишаються незмінними:



Застосувавши принцип лінійності теплот утворення, можна записати:

$$\Delta H_{Q_1} = \Delta H_1^{\circ} + \rho_1 Z_1$$

$$\Delta H_{Q_2} = \Delta H_2^{\circ} + \rho_2 Z_2$$

З огляду на близькість будови хінонімінів Q_1 і Q_2 $Z_1=Z_2=Z$, але ρ_1 , в загальному випадку не дорівнює ρ_2 . Внаслідок перетворення отримуємо:

$$\Delta G = nF(E_1 - E_2) + (\rho_2 - \rho_1)Z + const$$

З розглянутого варіанту випливає, що якщо $E_1-E_2=const$ (обидві серії хінонімінів Q_1 і Q_2 однаково реагують на зміну природи замісників в циклі, а також $\rho_1 = \rho_2$), то швидкість реакцій в такому ряду буде постійною.

У **шостому розділі** представлено експериментальну частину попередніх чотирьох розділів: описано методики проведення експериментів, умови отримання спектрів ЯМР 1H , ІЧ та даних РСА.

Висновки

Досягнута основна мета дисертаційної роботи – встановлені залежності перебігу реакції N-заміщених хінонімінів з нуклеофільними реагентами від структур вихідних сполук та умов проведення синтезів; отримано нові біологічно-активні сполуки.

1. Встановлена можливість перебігу і напрямок реакцій N-арилсульфоніл- та бензоїлхінонмоноімінів з 2,3-диметиліндолом, що визначаються окисно-відновними потенціалами вихідних хінонмоноімінів і просторовими факторами.

2. Взаємодія N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з N-хлорамідами карбонових кислот критично залежить від стеричного навантаження хінонімінового циклу і реалізується лише за умови доступності *орто*-положення до карбонільного атома кисню.

3. Доведена можливість використання О-ацилбензгідроксамових кислот в реакціях ациламінування N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів та 1,4-бензохінону за присутності каталітичної кількості ацетату калію. Встановлено, що природа ацильної групи на атомі кисню О-ацилбензгідроксамової кислоти не впливає на перебіг реакції та залежність останньої від просторового фактору.

4. Встановлено, що введення бензоїламіногрупи в *орто*-положення до карбонільного атому кисню N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів сприяє введенню нуклеофілів в *пара*- або *мета*-положення до неї, навіть у випадку часткового блокування цих положень суміжною метильною групою.

5. Встановлено, що нуклеофільне заміщення арилсульфонілоксиіміногрупи в арил(алкіл)сульфонілокси-1,4-бензохінонмоноімінах в реакції з похідними гідразинів можливе лише за стеричного блокування карбонільної групи хіноніміну, за відсутності останнього відбувається відновлення арил(алкіл)сульфонілокси-1,4-бензохінонмоноімінів до відповідних амінофенолів; запропоновано схему перетворень.

6. Доведено, що ароїлгідразони 1,4-бензохінонів існують у хінонгідразонній та хінонімідольній таутомерних формах.

7. Запропоновано нову концепцію оцінки залежності швидкості реакції хінонімінів від їх окисно-відновного потенціалу в реакціях, які не супроводжуються ароматизацією хіноїдного циклу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Безверхий Н.П. Взаимодействие N-арилсульфонилхинониминов с O-ацилбензгидроксамовыми кислотами. / Н.П. Безверхий, И.Ю. Якименко, О.В. Харченко // Вопросы химии и химической технологии. – 2010. – № 3 – С. 9–12.
2. Безверхий Н.П. Синтез 2,5-бис(бензоиламидо)-1,4-бензохинона ациламинированием 1,4-бензохинона / Н.П. Безверхий, И.Ю. Якименко, О.В. Харченко // Вопросы химии и химической технологии. – 2011. – № 3 – С. 161-162.
3. Авдєєнко А.П. Синтез N-[4-гідрокси-3-(2,3-диметил-1Н-індол-1-іл)феніл]-арилсульфоніл(ароїл)амідів / А.П. Авдєєнко, С.А. Коновалова, І.Ю. Якименко // Питання хімії та хімічної технології. – 2020. – Т. 6. – С. 20–25.
4. Коновалова С.А. Ациламінінування N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоно-імінів / С.А. Коновалова, А. П. Авдєєнко, І.Ю. Якименко // Вісник Одеського національного університету. Серія: Хімія. – 2020. – Т. 25. – Вип. 4. – № 76. – С. 81–88.
5. Коновалова С.А. Деякі реакції N-{3-[(арил-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамідів / С.А. Коновалова, А.П. Авдєєнко, І.Ю. Якименко // Journal of Chemistry and Technologies – 2020. – Т. 28, N 3. – С. 242–250.
6. Авдєєнко А.П. Взаємодія {[(толіл(метан)сульфоніл)окси]іміно}циклогексан-2,5-дієн-1-онів з N-нуклеофілами / А.П. Авдєєнко, С.А. Коновалова, І.Ю. Якименко, В.М. Баумер, С.В. Шишкіна, В.В. Піроженко // Питання хімії та хімічної технології. – 2021 – Т.1. – С. 3–11.
7. Ациламінінування 1,4-бензохінона O-ацилбензгидроксамовими кислотами. / І.Ю. Якименко, М.П. Безверхий, К.В. Янова, О.В. Крищик // XXIII Українська конференція з органічної хімії. (Чернівці, 16-20 вересня 2013 р.) – Чернівці. – 2013. – С.240.
8. Метод отримання N-арилсульфоніл-1,4-нафто-хінонімінів. / В.Р. Райна, І.Ю. Якименко // Ювілейна XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії. (Луцьк, 16-20 вересня 2019 р.) – Луцьк. – 2019. – С.120.

АНОТАЦІЯ

Якименко І.Ю. Реакції арилсульфонілпохідних хінонімінів з нуклеофілами. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Державний вищий навчальний заклад «Український державний хіміко-технологічний університет», Дніпро, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вивченню реакцій N-заміщених хінонмоноімінів з нуклеофільними агентами і дослідженню впливу на їх перебіг структури вихідних сполук та умов синтезу.

Встановлено, що нуклеофільне приєднання 2,3-диметиліндолу можливе лише за доступності електрофільного центру в *орто*-положенні до карбонільної групи N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів. Зі зростанням окисно-відновного потенціалу N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів спостерігається зміна напрямку реакції з нуклеофільного приєднання 2,3-диметиліндолу на відновлення хіноніміну до відповідного амінофенолу.

Встановлено, що взаємодія *N*-хлорамідів карбонових кислот з *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінами можлива лише за умови повної відкритості електрофільного центру в *орто*-положенні до карбонільного атома кисню. В роботі показано можливість використання в реакціях ациламінування *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів *O*-ацилбензгідроксамових кислот, за присутності каталітичної кількості ацетату калію. Доведено, що природа ацильної групи *O*-ацилбензгідроксамових кислот не відіграє значного впливу на перебіг реакції. Вперше показано можливість ациламінування 1,4-бензохінона, що володіє невисоким, в порівнянні з *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінами, окисно-відновним потенціалом. Присутність в *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінах бензоїламіногрупи в *орто*-положенні до карбонільного атому кисню сприяє введенню нуклеofilів в *пара*- або *мета*-положення до неї, навіть у випадку часткового блокування цих положень суміжною метильною групою.

На заміщення арилсульфонілоксиіміногрупи в реакціях арил(алкіл)сульфонілокси-1,4-бензохінонмоноімінів з фенілгідразином та гідрамидами ароматичних карбонових і арилсульфонових кислот значний вплив має стеричне блокування карбонільної групи хіноніміну, його окисно-відновний потенціал та основність нуклеofilу. За, навіть часткової, доступності карбонільної групи арил(алкіл)сульфонілокси-1,4-бензохінонмоноімінів спостерігається їх відновлення до відповідних амінофенолів.

Ключові слова: *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімін, *N*-ароїл-1,4-бензохінонмоноімін, *N*-арил(алкіл)сульфонілоксиіміно-1,4-бензохінон, 2,3-диметиліндол, *N*-хлорамід карбонової кислоти, *O*-ацилбензгідроксамова кислота, 1,4-бензохінон, фенілгідразин, арилсульфонілгідразид, ароїлгідразид.

АННОТАЦИЯ

Якименко И.Ю. Реакции арилсульфонилпроизводных хинониминов с нуклеофилами. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия. - Государственное высшее учебное заведение «Украинский государственный химико-технологический университет», Днепр, 2021.

Диссертация посвящена изучению реакций *N*-замещенных хинонмоноиминов с нуклеофильными агентами и исследованию влияния на их протекание структуры исходных соединений и условий синтеза.

Установлено, что нуклеофильное присоединение 2,3-диметилиндола возможно лишь при доступности электрофильного центра в *орто*-положении к карбонильной группы *N*-замещенных 1,4-бензохинонмоноиминов. С ростом окислительно-восстановительного потенциала *N*-замещенных 1,4-бензохинонмоноиминов наблюдается изменение направления реакции с нуклеофильного присоединения 2,3-диметилиндола на восстановление хинонимина в соответствующий аминофенол.

Установлено, что взаимодействие *N*-хлорамидов карбоновых кислот с *N*-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминами возможно только при условии полной открытости электрофильного центра в *орто*-положении к карбонильному атому

кислорода. В работе показана возможность использования О-ацилбензгидроксамовых кислот в реакциях ациламинирования N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов в присутствии каталитического количества ацетата калия. Доказано, что природа ацильной группы О-ацилбензгидроксамовых кислот не оказывает значительного влияния на ход реакции. Впервые показана возможность ациламинирования 1,4-бензохинона, который обладает невысоким, по сравнению с N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминами, окислительно-восстановительным потенциалом. Нахождение в N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминах бензоиламиногруппы в *орто*-положении к карбонильному атому кислорода способствует введению нуклеофила в *пара*- или *мета*-положение к ней, даже в случае частичного блокирования этих положений соседней метильной группой.

На замещение арилсульфонилоксииминогруппы в реакциях арил(алкил)сульфонилокси-1,4-бензохинонмоноиминов с фенилгидразином и гидразидами ароматических карбоновых и арилсульфоновых кислот большое влияние оказывает стерическое блокирование карбонильной группы хинонимина, его окислительно-восстановительный потенциал и основность нуклеофила. В случае, даже частичной, доступности карбонильной группы арил(алкил)сульфонилокси-1,4-бензохинонмоноиминов наблюдается их восстановление в соответствующие аминифенолы.

Ключевые слова: N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноимин, N-арил-1,4-бензохинонмоноимин, N-арил(алкил)сульфонилоксиимино-1,4-бензохинон, 2,3-диметилиндо́л, N-хлорамид карбоновой кислоты, О-ацилбензгидроксамовая кислота, 1,4-бензохинон, фенилгидразин, арилсульфонилгидразид, арилгидразид.

ABSTRACT

Yakymenko I.Yu. Reactions of arylsulfonyl derivatives of quinonimines with nucleophiles. - The manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of Candidates Degree in Chemistry on specialty of 02.00.03 – organic chemistry. State higher educational establishment Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipro, 2021.

The dissertation is devoted to the study of reactions of N-substituted quinone monoimines with nucleophilic agents and to the study of the influence of the structure of the starting compounds and the conditions of synthesis on their course.

It was found that the nucleophilic attachment of 2,3-dimethylindole is possible only if the electrophilic center is available in the ortho position to the carbonyl group of N-substituted 1,4-benzoquinone monoimines. As the redox potential of N-substituted 1,4-benzoquinone monoimines increases, the direction of the reaction from the nucleophilic addition of 2,3-dimethylindole to the reduction of quinonimine to the corresponding aminophenol is changed.

It is established that the interaction of N-chloramides of carboxylic acids with N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines is possible only under the condition of full openness of the electrophilic center in the ortho position to the carbonyl oxygen atom. The paper shows the possibility of using O-acylbenzhydroxamic acids in the acylamination reactions of N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines in the presence of a catalytic amount of potassium acetate. It is proved that the nature of the acyl group of

O-acylbenzhydroxamic acids does not have a significant effect on the course of the reaction. For the first time, the possibility of acylation of 1,4-benzoquinone with a low redox potential compared to N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines has been shown. The presence of benzoylamino groups in the N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines in the ortho position to the carbonyl oxygen atom promotes the introduction of nucleophiles into the para- or meta-position to it, even in the case of partial blocking of these positions by an adjacent methyl group.

The substitution of arylsulfonyloxyimino group in the reactions of aryl (alkyl) sulfonyloxy-1,4-benzoquinone monoimines with phenylhydrazine and hydrazides of aromatic carboxylic and arylsulfonic acids is greatly influenced by steric blocking of the carbonyl group of quinoneimine, its redox potential and nucleophile basicity. With even partial availability of the carbonyl group of aryl(alkyl)sulfonyloxy-1,4-benzoquinone monoimines, their reduction to the corresponding aminophenols is observed.

Keywords: N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimine, N-aryloxy-1,4-benzoquinone monoimine, N-aryl(alkyl)sulfonyloxyimino-1,4-benzoquinone, 2,3-dimethylindole, N-chloramide carboxylic acid, O-acylbenzhydroxamic acid, 1,4-benzoquinone, phenylhydrazine, arylsulfonylhydrazide, aryloxyhydrazide.

Підписано до друку 08.04.2021. Формат 60×84 1/16. Папір ксерокс. Друк різнограф.

Умов. друк. арк. 1,16. Тираж 100 прим. Замовлення №6

Свідоцтво ДК № 5026 від 16.12.2015

ДВНЗ УДХТУ, просп. Гагаріна, 8, м. Дніпро, 49005

Редакційно-видавничий відділ