

**ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
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

ЯКИМЕНКО ІГОР ЮРІЙОВИЧ

УДК 547.567.5+547.567.3 +547.541.52

ДИСЕРТАЦІЯ

**РЕАКЦІЇ АРИЛСУЛЬФОНІЛПОХІДНИХ МОНОХІНОНІМІНІВ З
НУКЛЕОФІЛАМИ**

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 відповідне джерело

І.Ю. Якименко

Науковий керівник: Просяник О.В., д-р хім. наук, професор

Дніпро – 2021

АНОТАЦІЯ

Якименко І.Ю. Реакції арилсульфонілпохідних монохінонімінів з нуклеофілами. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – Органічна хімія. – ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» Міністерства освіти і науки України, 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. Застосування в реакціях приєднання до арилсульфонілпохідних 1,4-бензохінонмоноімінів таких нуклеофільних агентів як гетероциклічні сполуки або аніони N-заміщених похідних амідів карбонових кислот значно впливає на напрямок взаємодії і дозволяє отримати продукти з цінними властивостями. Цей факт доводить значний синтетичний потенціал хіноїдних сполук, як самостійних реагентів, так і як зручних синтонів у більш складних багатостадійних синтезах. Справді, дослідженню хінонімінів присвячено велику кількість робіт, та у зв'язку з їх високою реакційною здатністю, до сьогодні не існує універсальної концепції оцінки останньої, що є актуальною проблемою, рішення якої і присвячено дану дисертаційну роботу.

В дисертаційній роботі проведено дослідження та запропоновано теоретичне обґрунтування поведінки арилсульфонілпохідних хінонмоноімінів, з частково блокованими електрофільними центрами, в реакціях з нуклеофільними агентами різноманітної хімічної будови.

В роботі 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.

Взаємодія *N*-хлорамідів карбонових кислот з *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінами можлива лише за умови відкритості електрофільного центру в *орто*-положенні до карбонільного атома кисню. 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 атома 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 гідразидами 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, в той час як при її повному блокуванні спостерігається реакція утворення ароїлгідрозонів 2,6-диалкіл-1,4-бензохінонів.

Відома висока біологічна активність природних хіноїдних сполук, що часто характеризується впливом на розвиток злостісних новоутворень, спонукає до пошуку синтетичного шляху отримання їх аналогів. В роботі було проведено прогнозування біологічної активності отриманих сполук шляхом комп'ютерного моделювання в програми PASS Online, лабораторне дослідження антибактеріальної та фунгіцидної дії отриманих речовин і вивчення впливу сполук на видільну функцію нирок.

Прогноз біологічної активності в програмі PASS Online показав ймовірність впливу продуктів N-заміщених похідних 1,4-бензохіноніміну з 2,3-диметиліндолом на перетворення *para*-амінобензойної кислоти в фолієву кислоту та на ферменти *Glutamyl endopeptidase II* і інсулін. Для ароїламіно-*N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів було спрогнозовано здатність до пригнічення білка Mcl-1 і ферменту гексокінази. Введення в структуру ароїламіно-*N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів атомів галогену забезпечує активність до фактору росту сполучної тканини CTGF.

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, фенілгідазин, арилсульфонілгідазид, ароїлгідазид.

ABSTRACT

Yakymenko I.Yu. Reactions of arylsulfonyl derivatives of quinonimines with nucleophiles. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of chemical sciences on a specialty 02.00.03 - Organic chemistry. - State higher educational establishment «Ukrainian State University of Chemical Technology» of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 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 initial compounds and the conditions of synthesis on their course. The use in reactions of addition to arylsulfonyl derivatives of 1,4-benzoquinone monoimines of nucleophilic agents, such as heterocyclic compounds or anions of N-substituted carboxylic acid amide derivatives affects on the direction of interaction and makes it possible to obtain reaction products with valuable properties. This once again proves the significant synthetic potential of quinoid compounds, both independent reagents and convenient synthons in more complex multistage syntheses. In fact, a large number of

papers are devoted to the study of quinonimines, but today there is no universal concept for assessing their reactivity, which is an urgent problem to which this dissertation is devoted.

The novelty of the work is the study and theoretical substantiation of the behavior of arylsulfonyl derivatives of quinone monoimines, with partially blocked electrophilic centers, in reactions with nucleophilic agents that can affect the standard course of the nucleophilic addition reaction.

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

The interaction of N-chloramides of carboxylic acids with N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines is possible only if the electrophilic center is open in the ortho position to the carbonyl oxygen atom. The possibility of using of N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines O-acylbenzhydroxamic acids in the presence of a catalytic amount of potassium acetate has been shown in acylation reactions. 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 in the N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines of benzoylamino groups 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 steric blocking of the carbonyl group of the quinonimine, its oxidation and nucleic acid oxidants have a significant effect on substitution of the arylsulfonyloxyimino group in the reactions of aryl (alkyl) sulfonyloxy-1,4-benzoquinone monoimines with phenylhydrazine and hydrazides of aromatic carboxylic

and arylsulfonic acids. With even partial availability of the carbonyl group of aryl (alkyl) sulfonyloxy-1,4-benzoquinone monoimines, their reduction to the corresponding aminophenols is observed, while at its complete blocking is observed the reaction of formation of aroylhydrazones of 2,6-dialkyl-1,4-benzoquinones.

The known high biological activity of natural quinoid compounds, which is often characterized by the influence on the development of malignant neoplasms, encourages the search for a synthetic way to obtain their analogues. In the work, the biological activity of the obtained compounds was predicted by computer simulation in the PASS Online program, laboratory research of antibacterial and fungicidal action of the obtained substances and study of the influence of the compounds on the excretory function of the kidneys.

The prediction of biological activity in PASS Online showed the probability of effects of N-substituted 1,4-benzoquinonyminim derivatives with 2,3-dimethylindole on the conversion of para-aminobenzoic acid to folic acid and on the enzymes Glutamyl endopeptidase II and insulysin. For aroylamino-N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines, the ability to inhibit Mcl-1 protein and hexokinase enzyme was predicted. The introduction of halogen atoms into the structure of aroylamino-N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines provides activity to the growth factor of connective tissue CTGF.

Keywords: N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimine, N-aroyl-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, aroylhydrazide.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Безверхий Н.П. Взаимодействие N-арилсульфонилхинониминов с О-ацилбензгидроксамовыми кислотами. / Н.П. Безверхий, И.Ю. Якименко, О.В. Харченко // Вопросы химии и химической технологии. – 2010. – № 3 – С. 9–12. (*Особистий внесок здобувача: планування та реалізація наукового дослідження, обговорення результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР ^1H та написанні статті*).
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. (*Особистий внесок здобувача: планування та реалізація наукового дослідження, обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР ^1H та написанні статті*)
3. Авдєєнко А.П. Синтез N-[4-гідрокси-3-(2,3-диметил-1H-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. (*Особистий внесок здобувача: участь в плануванні та реалізації наукового дослідження, обговоренні результатів, інтерпретації спектрів ЯМР ^1H та написанні статті*) (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
4. Коновалова С.А. Ациламініування N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів / С.А. Коновалова, А.П. Авдєєнко, І.Ю. Якименко // Вісник Одеського національного університету. Серія: Хімія. – 2020. – Т. 25. – Вип. 4. – № 76. – С. 81–88. (*Особистий внесок здобувача: участь в плануванні та реалізації наукового дослідження, обговоренні результатів, інтерпретації спектрів ЯМР ^1H та написанні статті*)
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. (*Особистий внесок здобувача: участь в плануванні та реалізації наукового дослідження, обговоренні результатів, інтерпретації спектрів ЯМР ^1H та написанні статті*) (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus).

6. Авдєєнко А.П. Взаємодія $\{[(\text{толіл(метан)сульфоніл)окси}]іміно\}$ -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. (*Особистий внесок здобувача: участь в плануванні та реалізації наукового дослідження, обговоренні результатів, інтерпретації спектрів ЯМР ^1H та написанні статті*) (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus).

7. Ациламінування 1,4-бензохінона О-ацилбензгідроксамовими 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. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез сполук, написання тез*).

8. Метод отримання N-арилсульфоніл-1,4-нафтохінонімінів. / 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. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез сполук, написання тез*).

Зміст

ВСТУП.....	11
РОЗДІЛ 1	
ВЗАЄМОДІЯ N-АРИЛСУЛЬФОНІЛ- ТА N-АРОЇЛХІНОНІМІНІВ З	
НУКЛЕОФІЛЬНИМИ АГЕНТАМИ (Літературний огляд).....	14
1.1 Гідрогалогенування п-хінонімінів.....	16
1.2 Взаємодія п-хінонімінів з амінами.....	27
1.3 Амідкування п-хінонімінів.....	35
1.4 Взаємодія п-хінонімінів з роданідом калію і тіосечовиною.....	37
РОЗДІЛ 2	
ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ РЕАКЦІЇ 1,4-ПРИЄД-	
НАННЯ 2,3-ДИМЕТИЛІНДОЛУ ДО N-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 1,4-	
БЕНЗОХІНОНІМІНУ.....	41
2.1 Реакція арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів з 2,3-диметилін-	
ДОЛОМ.....	42
2.2 Реакція N-ароїл-1,4-бензохінонімінів з 2,3-диметиліндолом.....	48
РОЗДІЛ 3	
ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ РЕАКЦІЇ АЦИЛАМІ-	
НУВАННЯ ЗАМІЩЕНИХ N-АРИЛСУЛЬФОНІЛ-1,4-БЕНЗО(НАФТО)-	
ХІНОНІМІНІВ.....	51
3.1 Ациламінування заміщених N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів	
N-хлорамідом 4-метилбензойної кислоти.....	52
3.2 Ациламінування заміщених N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів	
O-ацилгідроксамовими кислотами.....	59
3.3 Ациламінування 1,4-бензохінону.....	69
РОЗДІЛ 4	
РОЗРОБКА МЕТОДУ ВВЕДЕННЯ ГАЛОГЕНІВ ТА РОДАНІДУ ДО	
СТРУКТУРИ 2-АРОЇЛАМІНО-N-АРИЛСУЛЬФОНІЛ-1,4-БЕНЗО-	72
ХІНОНІМІНІВ.....	

4.1 Гідрогалогенування заміщених 2-ароїламіно-N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів.....	73
4.2 Роданування заміщених 2-ароїламіно-N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів.....	77
РОЗДІЛ 5	
ВЗАЄМОДІЯ О-ТОЛІЛ(МЕТИЛ)СУЛЬФОНІЛЗАМІЩЕНИХ-1,4-БЕНЗОХІНОНОКСИМІВ З N-НУКЛЕОФІЛАМИ	81
5.1 Взаємодія О-толil(метил)сульфонілзаміщених 1,4-бензохінон-оксимів з арилгідразинами.....	83
5.2 Взаємодія О-толil(метил)сульфонілзаміщених 1,4-бензохінон-оксимів з арилсульфоногідразидами.....	90
5.3 Реакція О-толil(метил)сульфонілзаміщених 1,4-бензохінон-оксимів з ароїлгідразидами	92
РОЗДІЛ 6	
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	100
6.1 Експериментальна частина до розділу 2.....	100
6.2 Експериментальна частина до розділу 3.....	104
6.3 Експериментальна частина до розділу 4.....	108
6.4 Експериментальна частина до розділу 5.....	112
Висновки.....	118
Література.....	119

ВСТУП

Хінонмоно- та диіміни з різноманітними замісниками біля атома нітрогену є високореакційноздатними синтонами, які дозволяють отримати широку гаму практично важливих сполук, що виявляють широкий спектр біологічної активності. Використання хінонімінів в якості синтонів в реакціях з різноманітними нуклеофільними агентами дозволяє отримати похідні амінофенолів і фенілендіамінів різної будови. Отримання нових N-заміщених хінонімінів та їх похідних збільшує спектр сполук з новими фармакологічними властивостями. Хоча дослідженню хінонімінів присвячено велику кількість робіт, універсальної концепції оцінки їх реакційної здатності не існує. Тому дослідження, пов'язане з вирішенням цього питання, є актуальним.

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 залежності 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 шляхом ациламінування ароїлбензгідроксамовими кислотами;
- 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 та положення таутомерної рівноваги продуктів отриманих продуктів.

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

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

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

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 ацильна група, локалізована на оксигені О-ацилбензгідроксамової кислоти не впливає на перебіг реакції, а каталітична кількість ацетату калію забезпечує перебіг реакції;
- вперше досліджена взаємодія заміщених в хіноїдному циклі 2-ароїламіно-N-арилсульфонілхінонмоноімінів з галогеноводнями та роданистою кислотою;
- на основі вивчення реакцій синтезу ароїлгідразонів хінонів запропоновано і теоретично обґрунтовано метод оцінки швидкості процесу від ОВП хінонімінів;
- показано, що отримані ароїламідиди N-арилсульфонілхінонмоноімінів проявляють бактерицидні, фунгіцидні та сечогінні властивості.

Практичне значення отриманих результатів.

- Ряд вперше синтезованих сполук, згідно даних програми PASS, потенційно є фармацевтичними препаратами і потребують подальшого дослідження.
- Концепція використання окисно-відновних потенціалів в реакціях хінонімінів з О-аройлгідроксамовими 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 щиру 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. Торопіну Н.В. (НДІ ГХ ДВНЗ «УДХТУ»).

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).

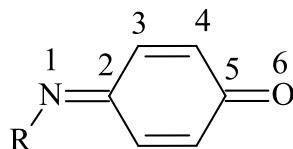
Публікації. За темою дисертації опубліковано 6 статей у наукових фахових виданнях, зокрема 3 статті у журналах, що індексуються міжнародними наукометричними базами Web of Science і Scopus, 2 тез доповідей на національних наукових конференціях.

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.

РОЗДІЛ 1
ВЗАЄМОДІЯ N-АРИЛСУЛЬФОНІЛ- ТА
N-АРОЇЛХІНОНІМІНІВ З НУКЛЕОФІЛЬНИМИ АГЕНТАМИ
(Літературний огляд)

Хінонмоно- та диіміни з різноманітними замісниками біля атома нітрогену є високореакційноздатними сполуками які відносно легко вступають в реакції з нуклеофілами. Причиною таких властивостей є присутність в молекулах хінонмоно- та диімінів електрофільних центрів, поява яких обумовлена наявністю таких сильних електронакцепторних замісників як імінна та карбонільна групи. На відміну від структури хінонів, в хінонмоно- та диімінах, внаслідок присутності імінної групи, атом нітрогену якої може бути зв'язаний з різноманітними замісниками, симетрія хіноїдного циклу порушується, що збільшує кількість можливих напрямків реакції з нуклеофілами. Можливість знаходження біля атома нітрогену різних замісників відображається і на електронакцепторних властивостях імінної групи, що в свою чергу впливає на орієнтацію входження нуклеофіла в молекули хінонмоно- або диімінів. Атака нуклеофілом незаміщеного атома карбону електрофільного центру хіноїдної сполуки приводить до його приєднання з відновленням, і як наслідок - ароматизацією, хіноїдної структури продукту реакції. Можливість окиснення продукту такої реакції до хіноїдної структури і вплив введеного замісника на її окисно-відновні властивості перетворює окисно-відновний потенціал (ОВП) на важливий елемент прогнозування реакційної здатності хіноїдних сполук в реакціях приєднання нуклеофільних агентів. При атаці нуклеофілом атома карбону електрофільного центру, що містить замісник, найчастіше галоген або ацилоксигрупу, спостерігається реакція нуклеофільного приєднання-елімінування і утворені сполуки зберігають хіноїдну структуру. Наведені вище міркування спонукали до пошуку зручного методу класифікації реакцій хінонмоно- та диімінів з нуклеофільними агентами. Найбільш зручною і загально визнаною на сьогодні є класифікація запропонована Бурмістровим К.С. [1], що базується на використанні цифрових індексів. Нумерація атомів хіноїмінового циклу починається з

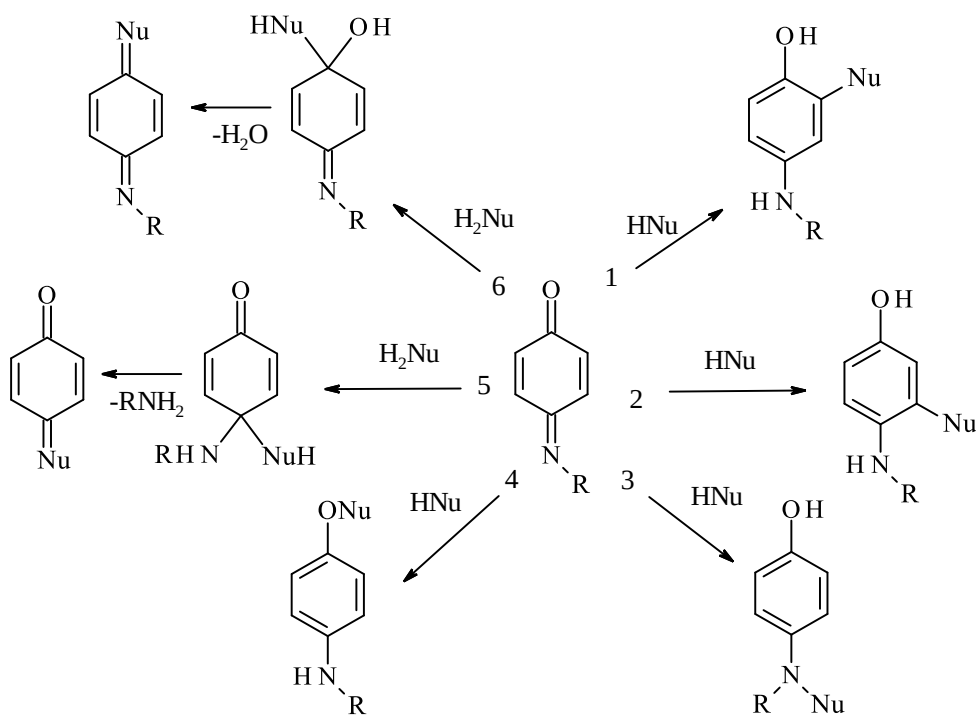
кінцевого атому нітрогену імінної групи і закінчується на атомові оксигену карбонільної групи.



Таким чином цифри в позначенні типу реакції відповідають нумерації атомів. Перша цифра вказує на атом який приєднує протон або електрофіл, а друга – на атом що приєднує аніон кислоти або нуклеофіл. За наведеним вище принципом найбільш розповсюджені для хінонімінів реакції з нуклеофільними агентами можна класифікувати на:

1. Реакції 1,4-приєднання;
2. Реакції 6,3-приєднання;
3. Реакції 6,1-приєднання;
4. Реакції 1,6-приєднання;
5. Реакції 1,2-приєднання-елімінування;
6. Реакції 6,5-приєднання-елімінування.

Схема 1



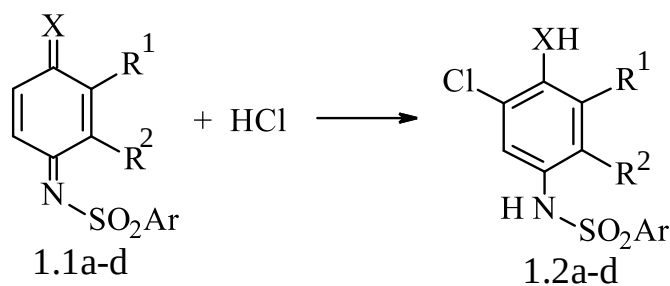
1.1 Гідрогалогенування п-хінонімінів

Найбільш вивченою серед реакцій нуклеофільного приєднання до N-заміщених 1,4-хінонімінів є реакція з галогеноводнями, переважно з гідрогенхлоридом та гідрогенбромідом. Данну реакцію, насправді, не можна вважати справжнім нуклеофільним приєднанням у зв'язку з протонуванням хіноніміна на першій стадії реакції. Гідрогенфторид (HF) не реагує з хінонімінами з причини високого електронного потенціалу ($E=2,87$ В), що робить неможливим перенос електрона з аніона фтора на хіноїдний фрагмент, а йодоводень не може бути використаний у якості реагенту, з огляду на його високу відновлюючу активність ($E=0,54$ В). Йодоводень здатен відновлювати хіноніміни до відповідних амінофенолів або фенілендіамінів.

Гідрогенбромід в реакціях з N-заміщеними 1,4-бензохінондиімінами також відновлює їх до відповідних фенілендіамінів, що пов'язано з їх високими окисно-відновними потенціалами [1], а з 1,4-бензохінонмоноімінами реагує за схемою 1,4-приєднання.

Гідрогенхлорид з N-заміщеними хінонмоно- та діімінами реагує лише за схемою 1,4-приєднання, що було показано на прикладі гідрохлорування N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоно- та діімінів і 1,4-нафтохінонмоно- та діімінів ще в роботах Р.Адамса [2,3,4] :

Схема 2



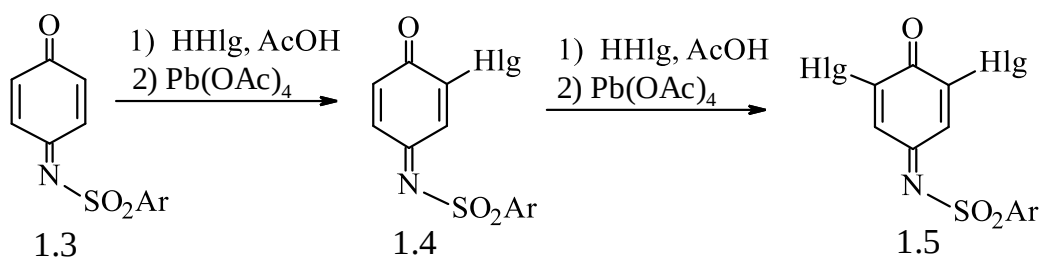
1.1a $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{X}=\text{O}$; **1.1b** $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$, $\text{X}=\text{NSO}_2\text{Ar}$; **1.1c** $\text{R}^1+\text{R}^2=\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, $\text{X}=\text{O}$; **1.1d** $\text{R}^1+\text{R}^2=\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$, $\text{X}=\text{NSO}_2\text{Ar}$.

Аналогічні результати було отримано і у випадку реакції гідрохлорування ароїл-, ацил-, карбоалкоксил- і карбобензоксипохідних 1,4-бензо-(нафто)хінондиімінів [5,6].

Орієнтуючись на отримані дані Р.Адамс сформулював правило орієнтації введення галогену при гідрогалогенуванні в бензохінонмоноімінів. За цим правилом першим етапом взаємодії є протонування нітрогена імінної групи як найбільш основного центру, після чого відбувається атака атома карбону в о-положенні до карбонільної групи хіноїдного ядра аніоном галогену з подальшим прототропним перегрупуванням [2,7].

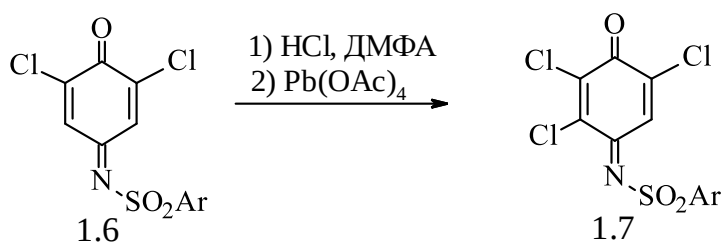
Послідовне гідрогалогенування N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів і окиснення дає змогу ввести два атоми галогену в положення 2 і 6 молекули N-арилсульфоніл-1,4-бензохіноніміну [8, 9]:

Схема 3



Подальша взаємодія можлива лише у випадку гідрохлорування, яке проводили в ДМФА при більш жорстких умовах реакції. Тривале витримання реакційної суміші в хлороформі чи оцтовій кислоті не дає позитивного результату, що вказує на вплив природи розчинника на напрямок гідрохлорування N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів [10]:

Схема 4

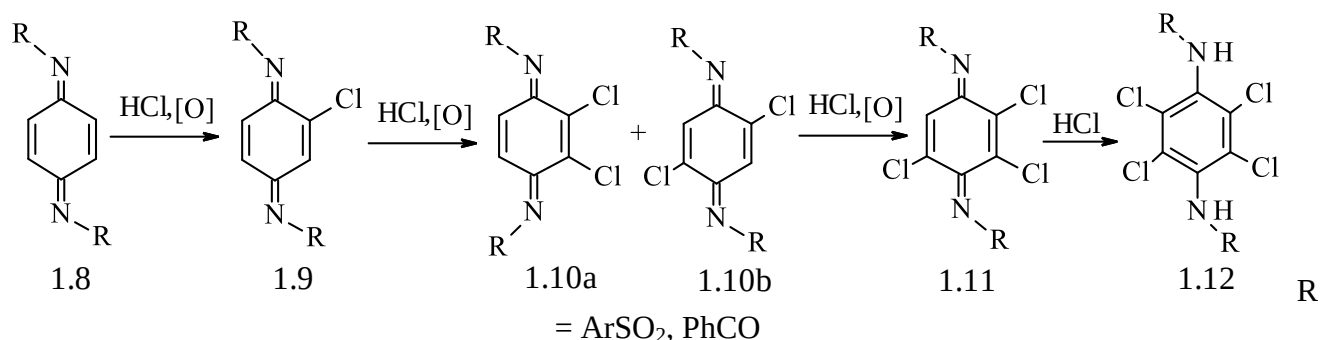


На відміну від 2,6-дихлорпохідних **1.6** 2,6-дибром-N-арилсульфоніл-1,4-бензохінони в ДМФА третю молекулу бромову не приєднують.

Аналогічно в реакціях гідрохлорування ведуть себе і N,N'-дизаміщені 1,4-бензо(нафто)хінондиіміни. Почерговим приєднанням HCl та окисненням отримано тетрахлорпохідні, а у випадку нафтохінондиімінів – дихлорпохідні відповідних хінондиімінів. У випадку приєднання другої молекули HCl і

окиснення продукту утворюється суміш 2,3-дихлор- і 2,5-дихлор-N,N'-дизаміщених 1,4-бензохінондиімінів **1.10a**, **1.10b**, при подальшому приєднанні HCl і окисненні утворюється 2,3,5-трихлорпохідне **1.11** [11-13]:

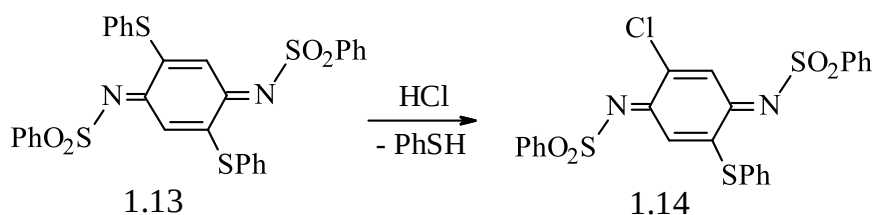
Схема 5



Напрямок введення хлору при гідрохлоруванні 2-заміщених N,N'-дифенілсульфоніл-1,4-бензохінондиімінів залежить від хімічних властивостей замісника – у разі 2-метокси- та 2-фенілмеркаптопохідних переважно утворюються 5-хлорізомери відповідних хінондиімінів [14,15], а у випадку 2-бензолсульфоніл- і 2-ціанопохідних – 3-хлорізомери [16].

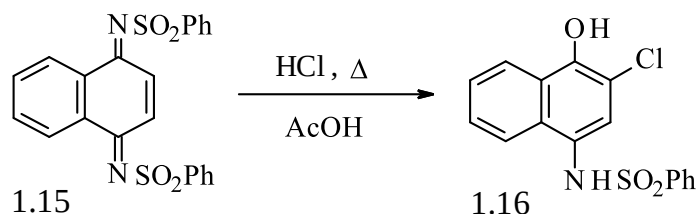
Аномально, з заміною однієї фенілтіогрупи на атом хлору і одночасним відновленням продукту реакції, відбувається гідрохлорування N,N'-дифенілсульфоніл-2,5-дифенілтіо-1,4-бензохінондиіміна **1.13** [17]:

Схема 6



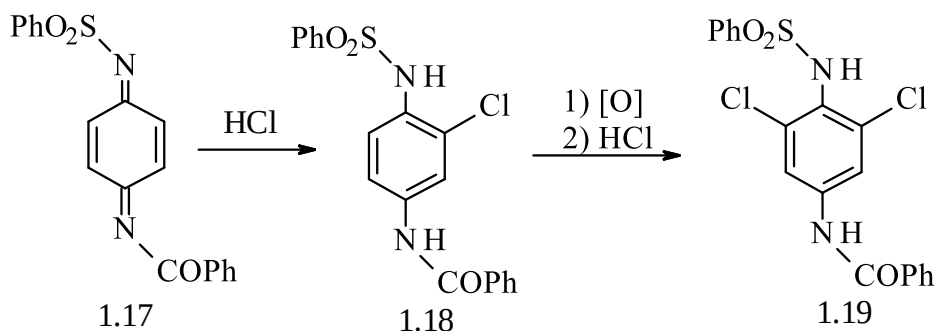
Нагрівання N,N'-дифенілсульфоніл-1,4-нафтохінондиіміна **1.15** в оцтовій кислоті в присутності концентрованої HCl веде до часткового гідролізу з утворенням нафтохінонмоноіміну, що приєднує HCl за схемою 1,4-приєднання [3]:

Схема 7



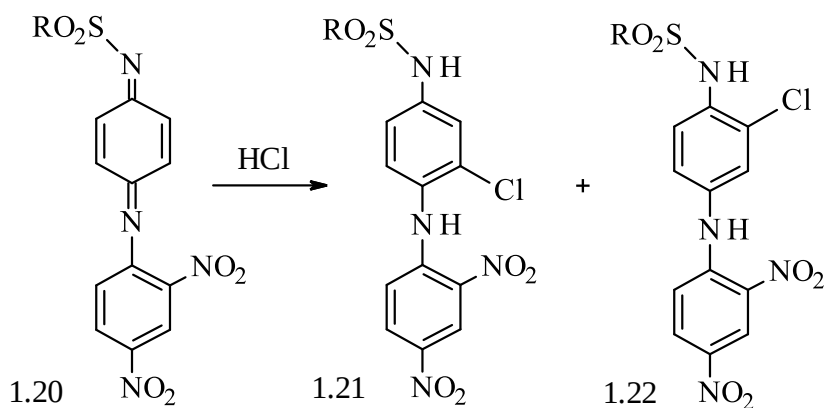
Гідрохлорування несиметричних N,N'-дизаміщених 1,4-бензохінон-диімінів відбувається відповідно правилу, сформульованому Р. Адамсом. Наприклад, в реакції гідрохлорування N-бензоїл-N'-фенілсульфоніл-1,4-бензохінондиіміну **1.17** атом хлору приєднується в *орто*-положення до PhSO₂N-групи [6, 7]:

Схема 8



В роботах [18,19] показано, що у випадку, коли замісником біля одного нітрогену хінондиіміну є 2,4-динітрофенільна група, а біля іншого - метил(феніл)сульфонільна група в реакції з гідрогенхлоридом утворюється суміш двох продуктів гідрохлорування, з переважним приєднанням аніона хлору в *орто*-положення до динітрофенільної групи.

Схема 9

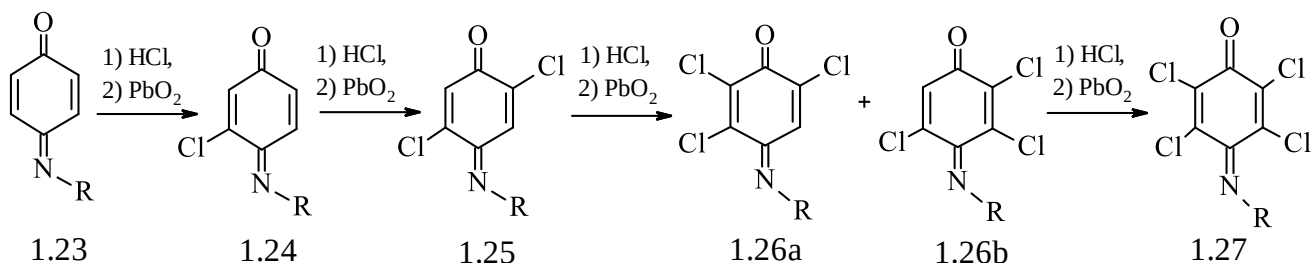


Детально орієнтацію входження атома хлору в реакції гідрохлорування N-заміщених п-хінонмоно- і диімінів було досліджено К.С.Бурмістровим і співробітниками. N-(2,4-динітрофеніл)-1,4-бензохінонмоноімін приєднує HCl за схемою 1,4-приєднання, тобто, аналогічно N-фенілсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінам [20].

При гідрогалогенуванні N-арил-1,4-бензохінонмоноімінів реалізується схема 6,3-приєднання, у відповідності до якої атом хлору вступає в положення 3

хіноїдного ядра, що показано на прикладі реакцій з N-(п-толіл)-, N-(4-метоксифеніл)- і N-феніл-1,4-бензохінонмоноімінами [21, 22]. Шляхом послідовного гідрохлорування і окиснення можливо приєднання чотирьох молекул HCl до N-арил-1,4-бензохінонмоноіміну:

Схема 10



Лише у випадку гідрохлорування N-(п-йодфеніл)-1,4-бензохінонмоноімінів поряд з головним продуктом 6,3-приєднання ідентифіковано близько 5% продукту 1,4-приєднання гідрогенхлориду [23]. Такі несподівані результати приєднання хлористого водню до N-(п-толіл)-, N-(п-метоксифеніл)-, N-феніл-, N-(п-йодфеніл)-1,4-бензохінонмоноімінів [21, 22] пояснити правилом Адамса не вдається, так як не можна припустити, що нітроген N-(п-толіл)-, N-(п-метоксифеніл)-, N-феніл-, N-(п-йодфеніл)-1,4-бензохінонмоноімінів є менш основним, ніж у N-бензолсульфоніл- і N-(2,4-динітрофеніл)-1,4-бензохінонмоноімінів. Крім того за даними роботи [24] у N-арил-1,4-бензохінонмоноімінів протонування відбувається переважно за атомом нітрогену, а не за атомом оксигену. Таким чином у випадку N-арил-1,4-бензохінонмоноімінів правило Р.Адамса не виконується.

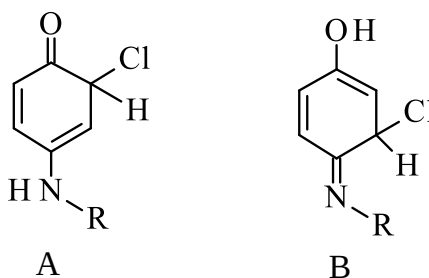
Порівнявши ОВП N-арил-1,4-бензохінонімінів та 1,4-бензохінона можна помітити, що напрямок реакції приєднання HCl корелює з величиною ОВП. Так, для N-(п-метоксифеніл)-, N-(п-толіл)-, N-феніл-1,4-бензохінонмоноімінів, ОВП яких менше ніж у 1,4-бензохінона, і для N-(4-йодфеніл)-1,4-бензохінонмоноіміна, потенціал якого незначно вищий, ніж у 1,4-бензохінона, приєднання HCl відбувається за схемою 6,3-приєднання [20].

Таблиця 1.1

Показник	Арильний фрагмент в N-арил-1,4-хінонмоноіміна						
	2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	2-NO ₂ C ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-IC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
E°, mV	729	677	655	596	578	566	553
ΔE, mV	+146	+94	+72	+13	-5	-17	-30

ΔE – різниця між значеннями ОВП N-арилхінонмоноімінів і 1,4-бензохінона (0,583 В [1]).

Для пояснення місця вступу хлору в N-арил-1,4-бензохінонмоноіміни К.С.Бурмістровим зі співробітниками запропоновано оцінювати відносну енергетичну вигідність інтермедіатів **A** і **B** зіпівставленням ОВП 1,4-бензохінона і відповідного N-арил-1,4-бензохінонмоноіміна.



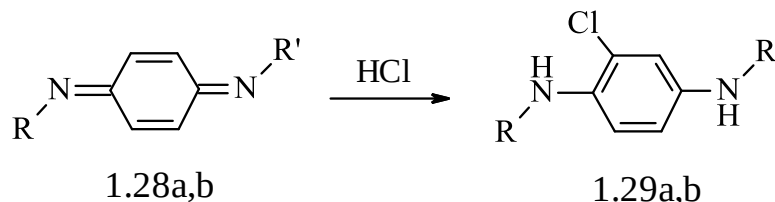
Як видно з наведених даних в таблиці 1.1, заміна в 1,4-бензохіноні одного атома кисню аріламіногрупою з електроноакцепторними замісниками призводить до істотного збільшення ОВП хінонімінів і орієнтує вступ атома хлору в орто-положення до кисню (1,4-приєднання), і, навпаки, введення електронодонорного замісника зменшує ОВП хінонімінів, і орієнтує атом хлору в мета-положення до кисню (6,3-приєднання).

Було зроблено висновок, що структура **B** для: N-(п-метоксифеніл)-, N-(п-толіл)-, N-феніл-, N-(п-йодфеніл)- термодинамічно більш вигідна, ніж структура **A**, що і призводить до меншого енергетичного бар'єра при приєднанні HCl через інтермедіат **B** [22]. Таким чином автор роботи [25] показав, що хлористий водень до N-заміщених п-хінонімінів приєднується не за схемою Адамса (з початковим протонуванням найбільш основного центру молекули), а за іншим механізмом і регіоселективність реакції визначається термодинамічною вигідністю проміжних

сполук. Згідно із запропонованою концепцією хлор повинен вступати в орто-положення до нітрогену, якщо ΔE (мВ)-негативна. Ця тенденція зберігається з точністю до 13 мВ у випадку N-(п-йодфеніл)-1,4-бензохінонмоноімінів, коли крім основного продукту 6,3-приєднання утворюється до 5% продукту 1,4-приєднання.

Універсальність такої концепції продемонстровано авторами роботи [26] на прикладі реакції з хлористим воднем несиметричних N,N'-дизаміщених хінондиімінів, в якості яких було обрано N-феніл-N'-фенілсульфоніл- і N-феніл-N'-(2,4-динітрофеніл)-1,4-бензохінондиіміни. Найбільш основним центром обох сполук є нітроген, пов'язаний з атомом карбону в положенні 1 хіноїдного циклу. Таким чином, якщо визначальним фактором є відносна основність атомів нітрогену, то хлор повинен вступати в положення 3. У той же час, якщо враховувати вигідність проміжних хіноїдних структур, то повинно здійснюватися 6,3-приєднання з вступом хлору в положення 2. Внаслідок реакції були виділені відповідні 2-хлор-N-R-N-R'-1,4-фенілендіаміни [26].

Схема 11

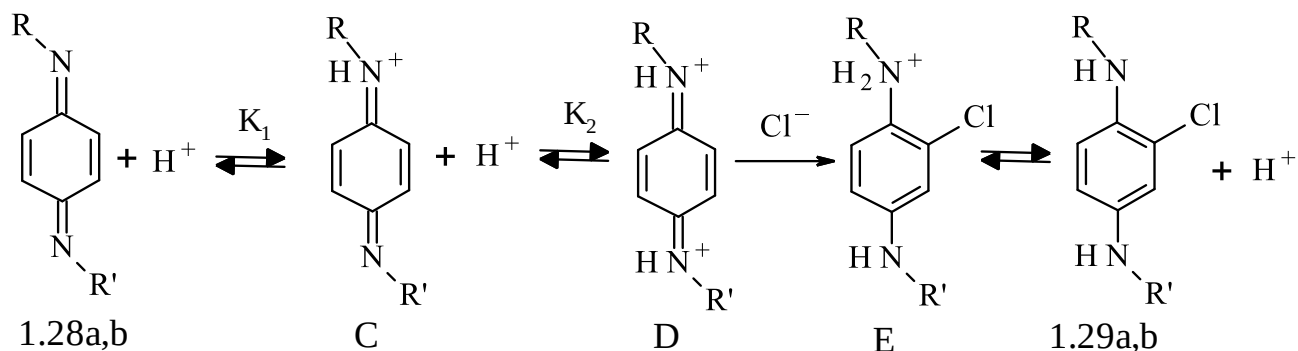


де **1.28a** R=Ph, R'=PhSO₂; **1.28b** R=Ph, R'=2,4-(NO₂)₂C₆H₃.

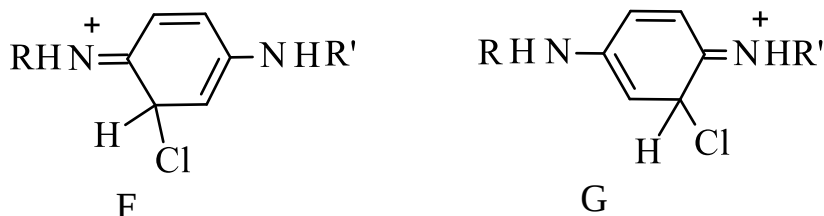
Таким чином, концепція Адамса для цих хінондиімінів не дотримується. При вивченні кінетики приєднання HCl до хінондиімінів було виявлено, що реакція має перший порядок як по хлорид-іону, так і по хінондиіміну.

В ході дослідження залежності швидкості реакції від кислотності реакційного середовища було показано, що швидкість реакції хінондиімінів з гідрогенхлоридом визначається не концентрацією непротонованої форми, а отже вільний хінонімін не є реагуючою частинкою. Для хінондиімінів швидкість реакції визначається концентрацією дипротонованої форми, причому як хіноніміна, так і іонів хлору. Тоді взаємодію хінондиімінів з гідрогенхлоридом можна представити в наступним чином:

Схема 12



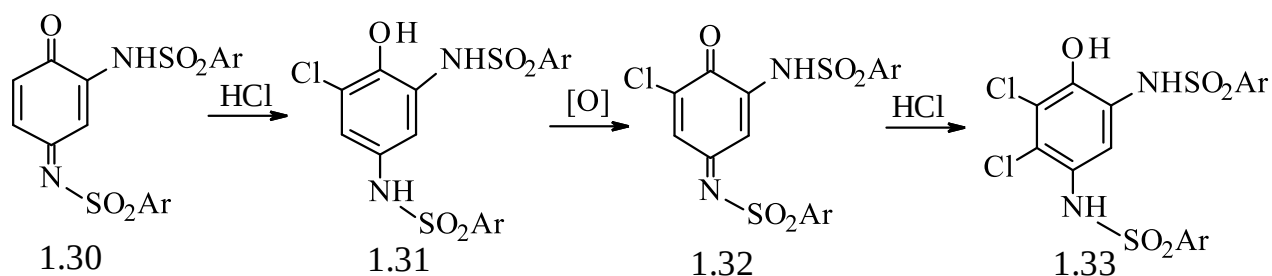
Дипротонування хінонімінів підвищує їх спорідненість до електрону на 1,2 еВ [27]. Авторами запропоновано, що дипротонований хінондиїмін здатний відривати електрон від аніону хлору, як наслідок реакція приєднання хлористого водню до хіноніміну протікає за іон-радикальним механізмом [28]. При цьому місце вступу хлору визначається відносною стабільністю хіноїдних інтермедіатів **F** і **G**. Так як ОВП N-феніл-1,4-бензохінонмоноімінів (0,578 В) істотно нижче, ніж у N-фенілсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміну (0,753 В) і N-(2,4-динітрофеніл)-1,4-бензохінонмоноіміну (0,729 В), то у випадку хінондиімінів **1,28a,b** вигіднішою є структура **F** за участю в утворенні орто-хіноїдної структури феніліміногрупи. При цьому хлор входить виключно в орто-положення до феніліміногрупи.



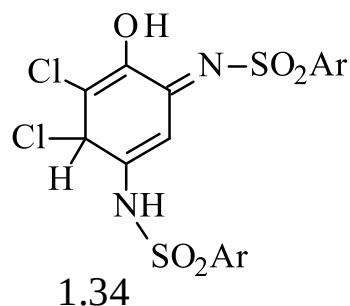
Виходячи з цього, аніон хлору буде приєднуватиметься в орто-положення до більш електронодонорної групи, що повністю узгоджується з концепцією, розробленої на основі приєднання HCl до N-арил-1,4-бензохінонмоноімінів.

Шляхом послідовного гідрохлорування і окиснення N-арилсульфоніл-2-арилсульфоніламід-1,4-бензохінонімінів **1.30** вдається легко ввести два атоми хлору в їх структуру. Причому, на першій стадії відбувається 1,4-приєднання HCl з входженням атома хлору тільки в положення 2, і тільки на другій стадії атом хлору входить в положення 3 [29]:

Схема 13



Пояснити легкість гідрохлорування хіноніміну **1.32** можна як існуванням

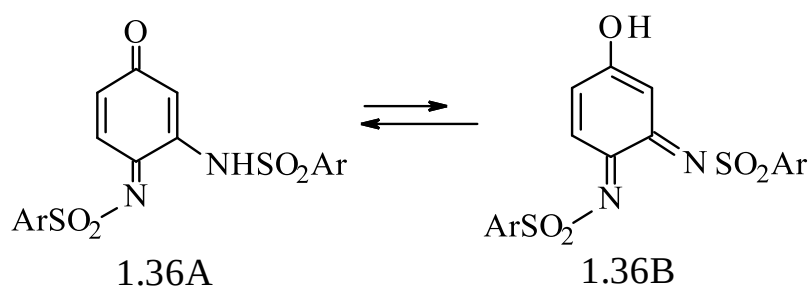


проміжного енергетично вигідного *para*-хіноїдного інтермедіата **1.34** [1], так і можливістю існування хіноніміну **1.30** у вигляді двох таутомерних форм: термодинамічно більш вигідної за рахунок нижчого ОВП *para*-хінонімінової і *ortho*-хінонімінової [30, 1].

N-арилсульфоніл-2-арилсульфоніламід-5,6-дихлор-1,4-бензохінонімін **1.35**, отриманий окисненням амінофенолу **1.33**, не приєднує третю молекулу HCl навіть за більш жорстких умов проведення реакції [29].

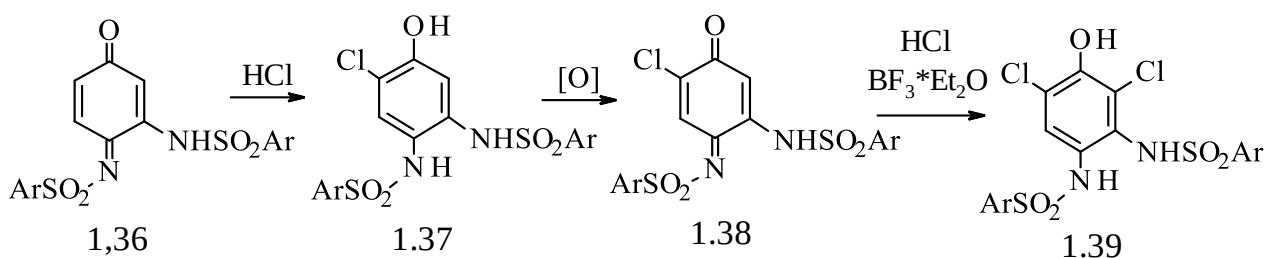
N-арилсульфоніл-3-арилсульфоніламід-1,4-бензохінонімін **1.36** [31, 32] також може існувати у вигляді двох таутомерних форм **1.36A** і **1.36B** [32], з яких *para*-хіноїдна форма є термодинамічно вигіднішою:

Схема 14



Введення першої молекули HCl здійснюється за схемою 1,4-приєднання з входженням хлору в положення 6 N-арилсульфоніл-3-арилсульфоніламід-1,4-бензохіноніміну **1.36**, що узгоджується орієнтацією обох таутомерних форм і більш вигідно стерично у порівнянні з положенням 2. Подальше гідрохлорування хіноніміну **1.38**, отриманого окисненням амінофенолу **1.37**, призводить до введення хлору в положення 2, але можливе лише за присутності каталізатора – етерата трьохфтористого бору [32] :

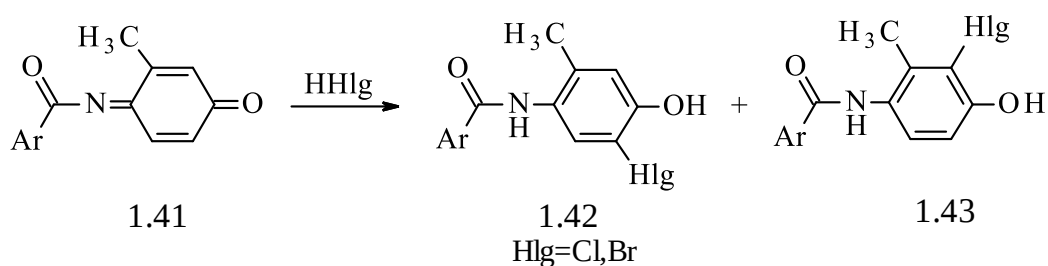
Схема 15



Третя молекула HCl не приєднується до хіноніміну **1.40**, отриманого окисненням амінофенолу **1.39**, навіть в жорстких умовах [32].

У випадку алкілзаміщених N-аройл-1,4-бензохінонмоноімінів реакція гідрогалогенування реалізується тільки за схемою 1,4-приєднання. Якщо в молекулі хіноніміну відкриті обидва *орто*-положення до карбонільної групи, і відсутні значні просторові перешкоди, можливе входження двох атомів галогену в положення 2 і 6 [33]. В реакції гідрогалогенування N-аройл-3-метил-1,4-бензохіноніміну **1.41**, що має два вільні *орто*-положення до карбонільної групи, отримано два ізомерні продукти **1.42**, **1.43** [33]:

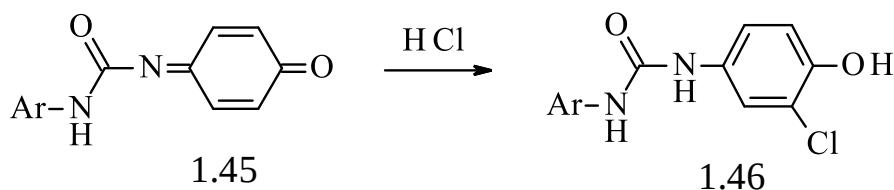
Схема 16



Раніше подібне регіоселективне приєднання галогеноводнів спостерігалось при гідрогалогенуванні N-арилсульфоніл-3-метил-1,4-бензо-хінонімінів **1.44** [34].

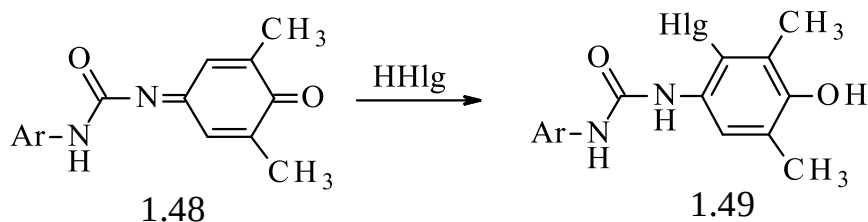
В роботі [35] показано, що схема 1,4-приєднання реалізується і у випадку гідрохлорування N-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **1.45**:

Схема 17



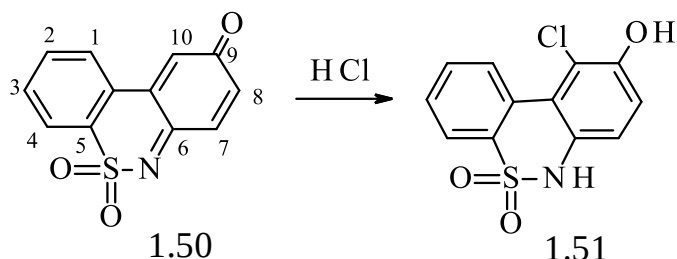
Як і у випадку сполуки **1.41**, гідрогалогенування N-ариламінокарбоніл-3-метил-1,4-бензохіноніміну **1.47**, приводить до суміші двох продуктів 1,4-приєднання [35]. За присутності метильних груп в положеннях 2 і 6 хіноніміну **1.48** гідрогалогенування протікає за схемою 6,3-приєднання, але на відміну від аналогічних N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів, приєднання відбувається в більш м'яких умовах [35]:

Схема 18



Несподівано для авторів робіт [36,37] циклічні 1,4-хінонмоноіміни – біфеніленсульфатами **1.50** з хлористим воднем у всіх випадках реагують за схемою 1,4-приєднання, але хлор входить в стерично більш ускладнене положення 10.

Схема 19

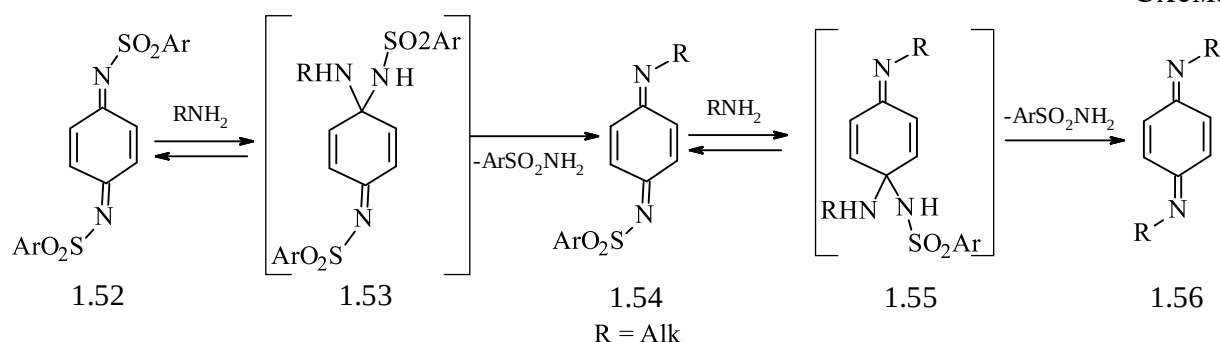


1.2 Взаємодія п-хінонімінів з амінами

Важливим напрямком дослідження реакцій хінонімінів з нуклеофілами є вивчення їх взаємодії з амінами. Велика різноманітність можливих напрямків взаємодії з отриманням продуктів 1,4-, 1,6-, 6,3- і 6,1-приєднання та 1,2-приєднання-елімінування і на сьогодні привертає значний інтерес до цієї реакції. На прикладі реакцій амінів з N,N'-диарилсульфоніл-1,4-бензохінондиімінами **1.52** авторами роботи [38] показано, що первинні аліфатичні аміни вступають з хінондиіміном **1.52** лише в реакцію 1,2-приєднання-елімінування з відщепленням

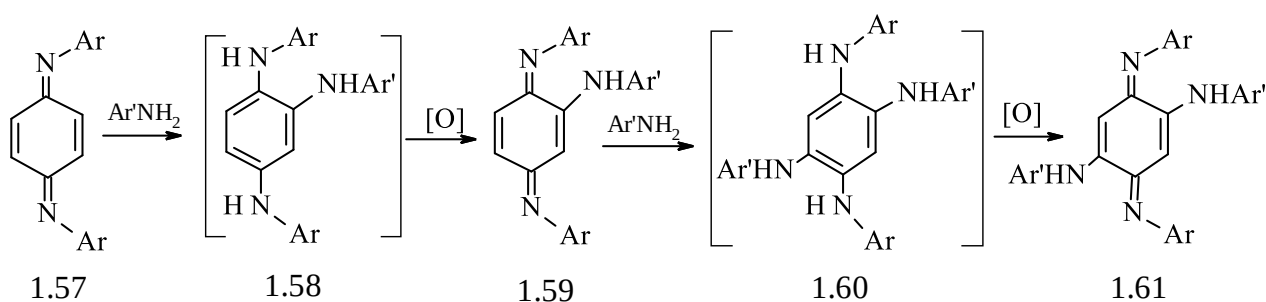
арилсульфоніламід, у випадку ароматичних амінів спостерігається утворення як продуктів 1,2-приєднання-елімінування так і продуктів 1,4-приєднання:

Схема 20



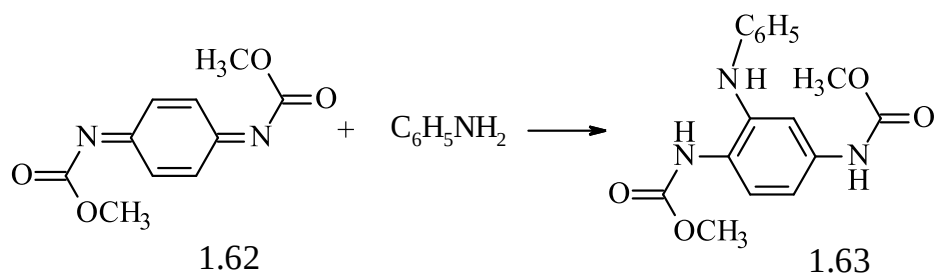
В той же час N,N'-диарил-1,4-бензохінондиіміни **1.57** з первинними ароматичними амінами реагують тільки за схемою 1,4-приєднання:

Схема 21



За схемою 1,4-приєднання реагує також N,N'-диметоксикарбоніл-1,4-бензохінондиімін **1.62** з аніліном:

Схема 22

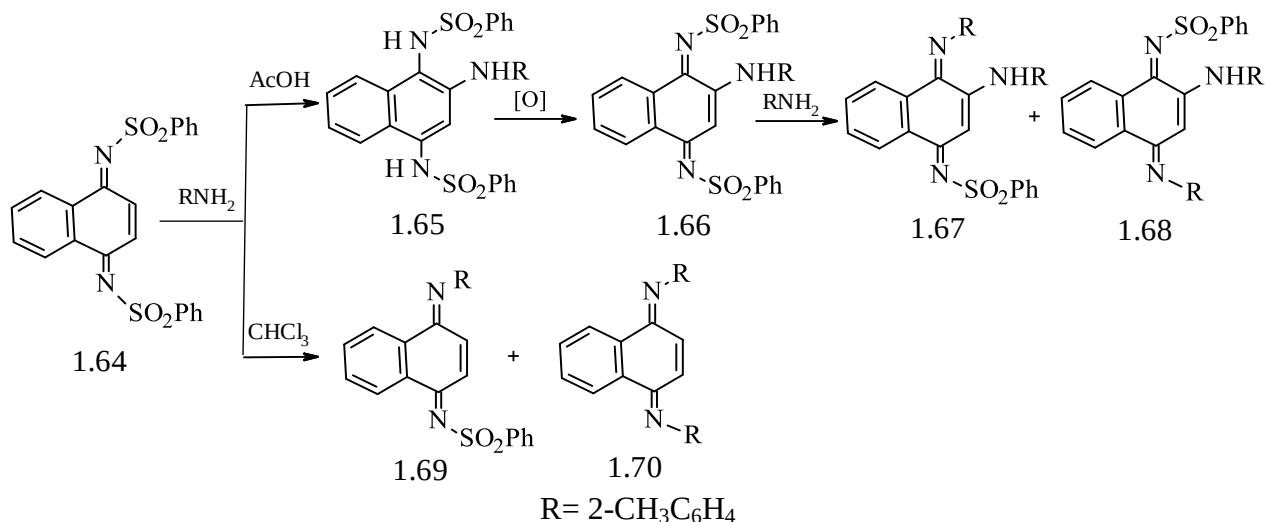


Для N,N'-диарилсульфоніл-1,4-нафтохінондиімінів **1.64** в оцтовій кислоті характерною є взаємодія з ароматичними амінами за схемою 1,4-приєднання з утворенням 2-ариламіно-1,4-диарилсульфоніламідонафталіну **1.65** [39].

Деякою особливістю реакції амінування нафтохінондиіміну **1.64** орто-толуїдином в оцтовій кислоті є протікання, після послідовних реакцій 1,4-приєднання і окиснення, 1,2-приєднання-елімінування другої молекули аміну,

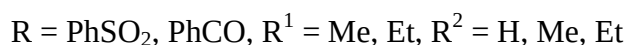
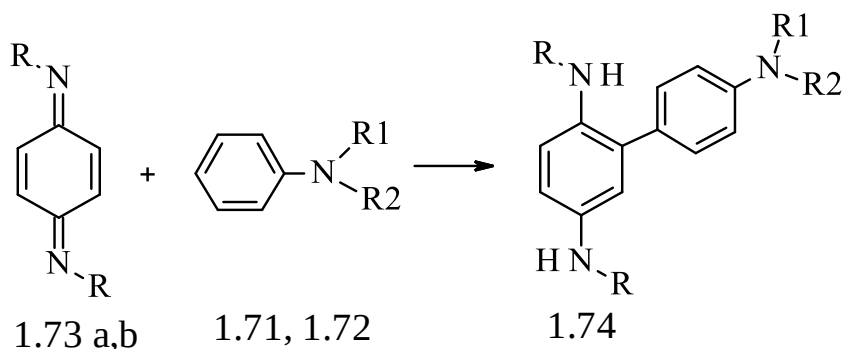
кінцевим результатом якого є продукти **1.67** і **1.68**, тоді як в хлороформі 1,2-приєднання-елімінування є основним напрямком реакції, що призводить до отримання сполук **1.69** і **1.70** [39]:

Схема 23



За присутності в пара-положенні ароматичного кільця до аміногрупи замісника утворюються лише продукти відновлення вихідних хінондиімінів. Ароматичні аміни з замісниками біля атома нітрогену, такі як N-метиланілін **1.71** і третинний N,N'-диалкіланілін **1.72**, реагують з N,N'-диацил-1,4-бензохінондиімінами **1.73a,b** лише за схемою 1,4-приєднання атомом карбону в *пара*-положенні ароматичного кільця [40]:

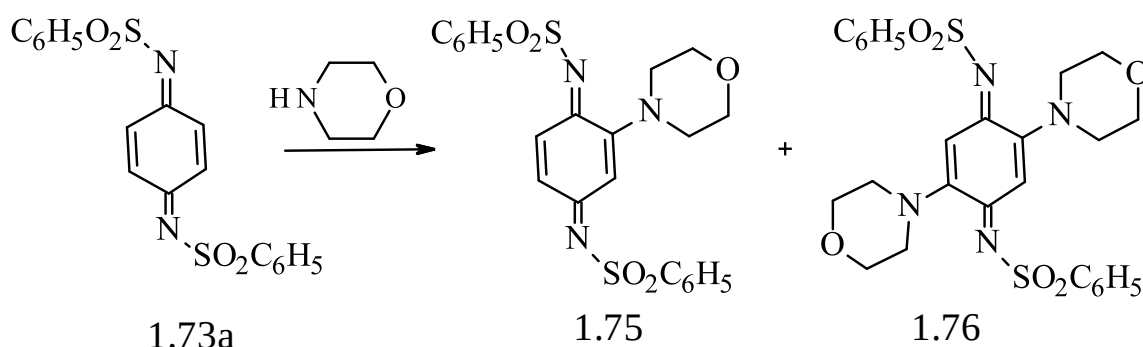
Схема 24



Внаслідок реакції морфоліну з N,N'-біс-бензолсульфоніл-1,4-бензохінондиіміном виділено 2-морфоліно-1,4-бісбензолсульфоніламінобензол **1.75** і 2,5-диморфоліно-1,4-біс-бензолсульфоніламінобензол **1.76** [41], існування

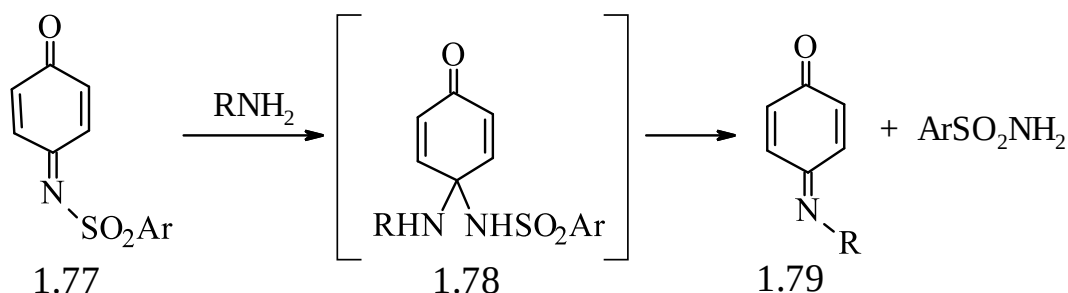
яких пояснюється легкістю окиснення продуктів 1,4-приєднання морфоліну вихідним хінондиїміном.

Схема 25



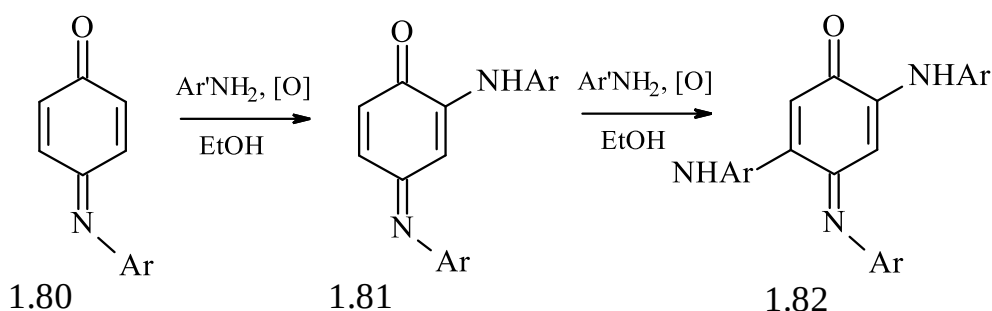
Як і хінондиїміни, N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміни **1.77** реагують з арил(алкіл)амінами в хлороформі лише за схемою 1,2-приєднання-елімінування з утворенням N-арил(алкіл)-1,4-бензохінонімінів **1.79** [42,43]:

Схема 26



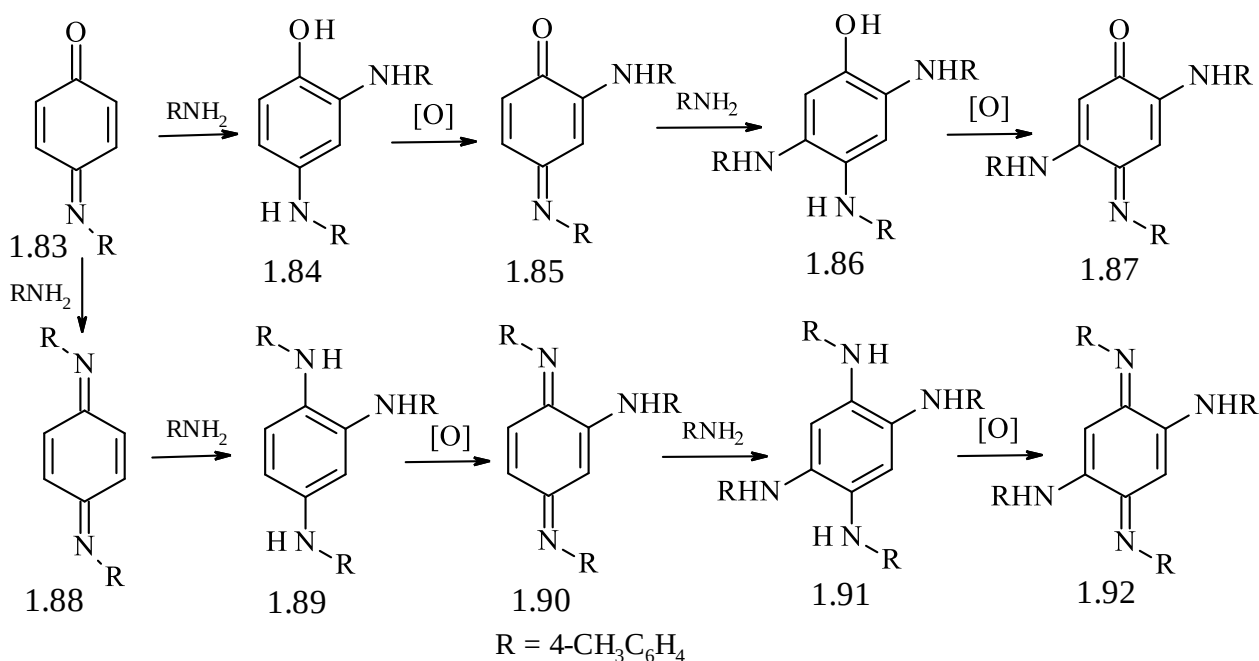
В присутності луку N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміни **1.77** з ароматичними амінами утворюють індоаніліни [44]. Вважається, що реакція реалізується через проміжну стадію 1,2-приєднання з утворенням продуктів хінолідної структури [42].

Доведено, що взаємодія ароматичних амінів з N-арил-1,4-бензохіноніміном **1.80** відбувається послідовним 1,4- і 6,3-приєднанням з окисненням продуктів приєднання вихідним хіноніміном **1.80** та отриманням в якості кінцевого продукту N-арил-2,5-диариламіно-1,4-бензохінонімінів **1.82** [44,45]. Авторами роботи [45] показано, що первинна атака нуклеофіла проходить за механізмом 1,4-приєднання, тобто по 1,4-регіоорієнтації. Причому продукт діамінування **1.82** має *para*-орієнтацію ариламиногруп, так звану *para*-хіногенну структуру.



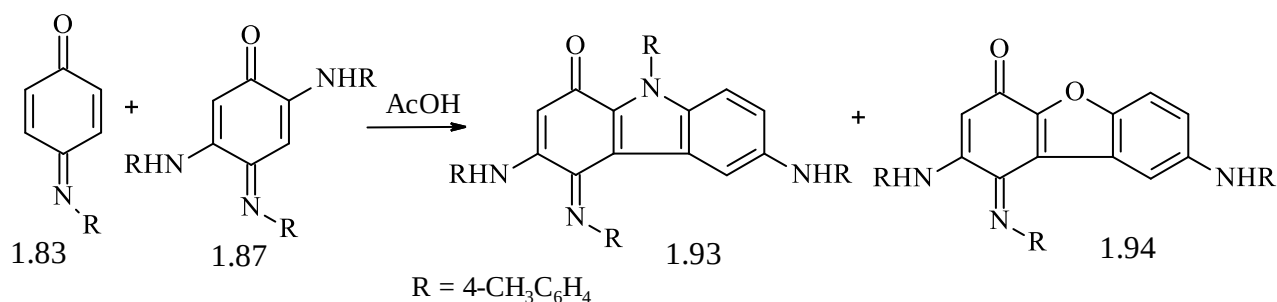
Бурмістровим К.С. зі співавторами було встановлено, що при взаємодії N-(*n*-толіл)-1,4-бензохінонмоноімінів з *n*-толуїдином, поряд з очікуваним N-(*n*-толіл)-2,5-ди(п-толіл)аміно-1,4-бензохінонмоноіміном, утворюється також в невеликих кількостях (до 3%) N,N'-ди(*n*-толіл)-2,5-ди-(*n*-толіл)аміно-1,4-бензохінондиімін [46], що свідчить про процес 6,5-приєднання-елімінування, який не спостерігається в реакціях інших амінів з N-заміщеними *n*-хінонмоноімінами:

Схема 28



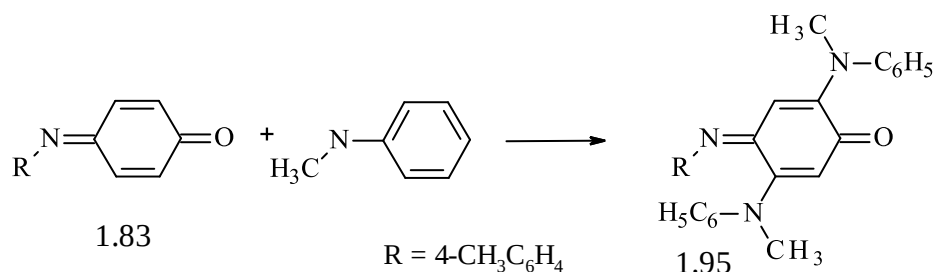
В роботах Бурмістрова К.С. зі співавторами встановлено можливість отримання гетероциклічних хінонімінів при взаємодії N-(п-толіл)-1,4-бензохінонмоноіміна в оцтовій кислоті з 2,5-ди-(п-толіл)аміно-4-(п-толіл)іміно-1,4-бензохиноном [47, 48], що відкриває шлях до препаративного синтезу хінонімінів ряду ариламінокарбазолу і ариламіндибензофурана, потенційних біологічно активних сполук, що володіють цитостатичною активністю [49]:

Схема 29



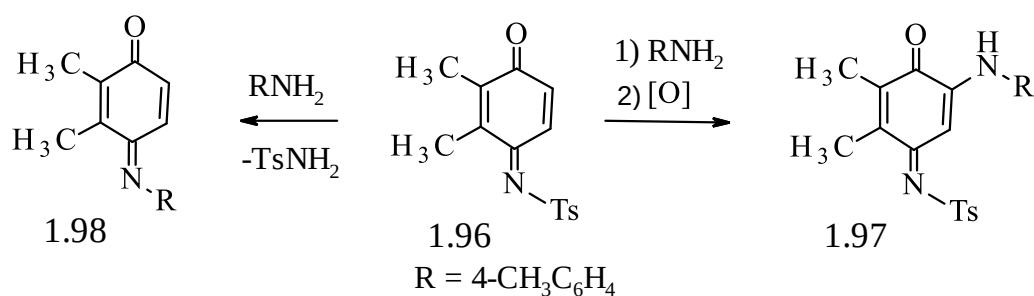
В реакції N-(п-толіл)-1,4-бензохінонмоноіміну з N-метиланіліном утворюється 2,5-ди-(N-метилфеніл)-іміно-4-(п-толіл)-іміно-1,4-бензохінон, але на відміну від хіноніміну **1.87**, він не вступає в реакцію з N-(п-толіл)-1,4-бензохінонмоноіміном з утворенням похідних дибензофурану і карбазолу.

Схема 30



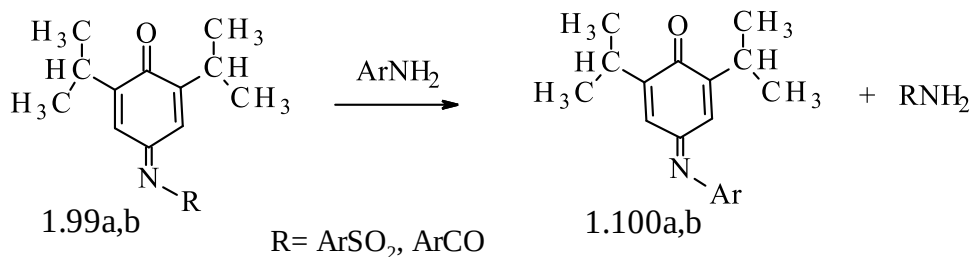
N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміни, які мають хоча б одне вільне і просторово доступне *орто*-положення до карбонільної групи, з первинними амінами реагують по декількох напрямках, в тому числі за схемою 1,4-приєднання з подальшим окисненням та 1,2-приєднанням-елімінуванням. Наприклад 2,3-диметил-N-тозил-1,4-бензохінонімін **1.96** реагує з *n*-толуїдином з виходом продукту 1,4-приєднання та подальшого окиснення **1.97** – 25%, і продукту 1,2-приєднання-елімінування **1.98** – 41% [50]:

Схема 31



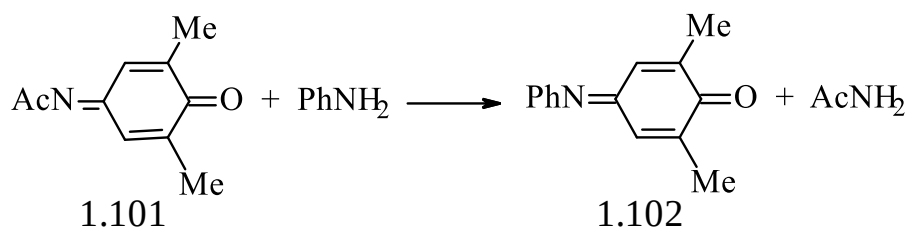
N-ацил-1,4-бензохінонмоноіміни **1.99a,b** з алкільними замісниками в обох *орто*-положеннях до карбонільної групи реагують з ароматичними амінами лише за схемою 1,2-приєднання-елімінування [51].

Схема 32



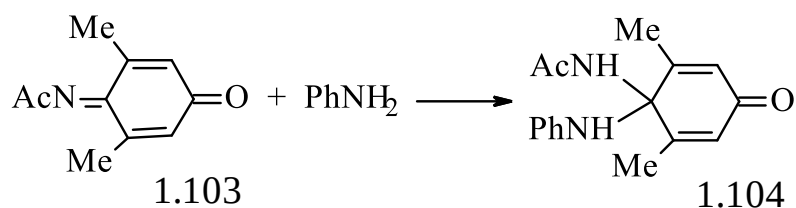
В роботі [52] показано, що у випадку присутності метильних груп в положеннях 2 і 6 N-ацетил-2,6-диметил-1,4-бензохіноніміна **1.101** реакція з аніліном проходить за схемою 1,2-приєднання-елімінування:

Схема 33



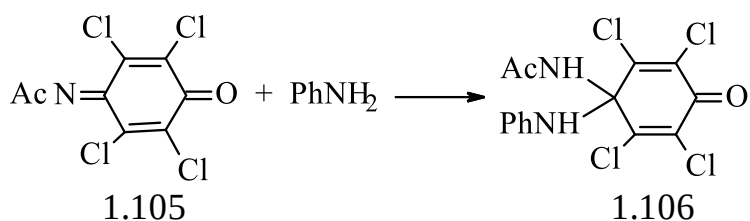
За присутності метильних груп в положеннях 3 і 5, за тих самих умов, N-ацетил-3,5-диметил-1,4-бензохінонімін **1.103** приєднує анілін за схемою 1,2-приєднання з утворенням стійкої сполуки хінолідної структури [52]:

Схема 34



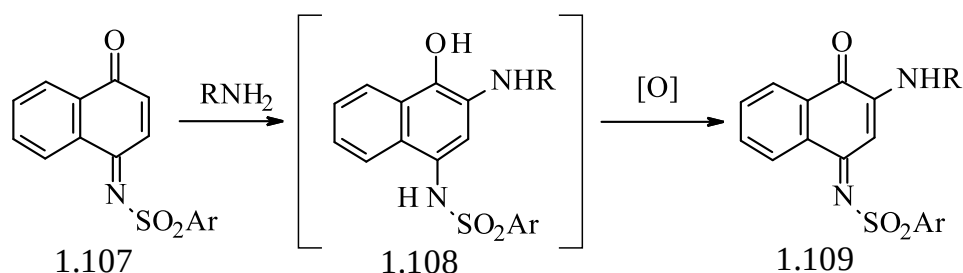
Аналогічно в реакції з аніліном поводить себе і N-ацетил-2,3,5,6-тетрахлор-1,4-бензохінонмоноімін **1.105** [53]:

Схема 35



Дещо відрізняється поведінка N-арилсульфоніл-1,4-нафтохіноніміна **1.107** в реакціях з арил(алкіл)амінами. В роботі [42] показано, що в хлороформі N-арилсульфоніл-1,4-нафтохінонімін **1.107** реагує з арил(алкіл)амінами за схемою 1,4-приєднання з отриманням N-арилсульфоніл-2-арил(алкіл)аміно-1,4-нафтохіноніміну **1.109**, що пояснюється окисненням продукту приєднання вихідним нафтохіноніміном **1.107**:

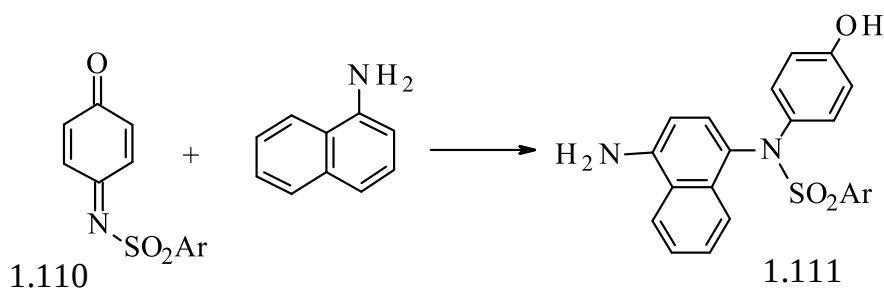
Схема 36



За присутності луку в водному розчині ароматичні аміни вступають з N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінами в аналогічну індофенольній індоанілінову реакцію [54].

Авторами роботи [55] показано можливість 1,4-приєднання N,N'-диметиланіліну до N-фенілсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **1.110** атомом карбону в *пара*-положення до диметиламіногрупи. Атака атомом карбону в *пара*-положенні до аміногрупи спостерігається і в реакції 1-нафтиламіну з незаміщеними N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінами **1.110**, відмінністю є лише реалізація при цьому механізму 6,1-приєднання [56]:

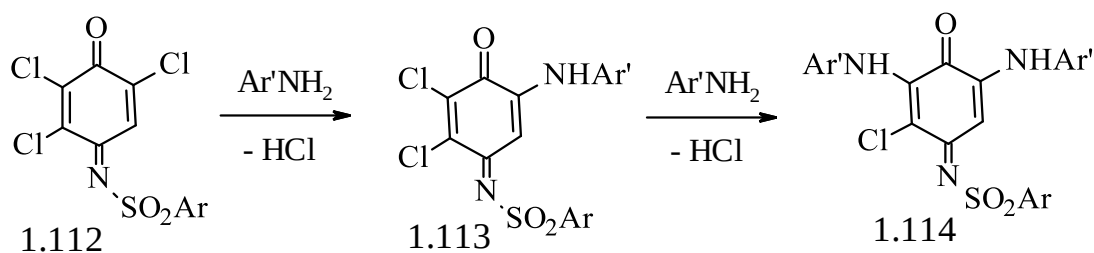
Схема 37



За присутності в *орто*-положеннях до карбонільної групи N-арилсульфоніл-1,4-бензохіноніміна атомів хлору при взаємодії з ароматичними амінами

спостерігається реакція нуклеофільного заміщення хлору, що показано на прикладі 2,3,6-трихлор-N-арилсульфоніл-1,4-бензохіноніміна **1.112** [57].

Схема 38



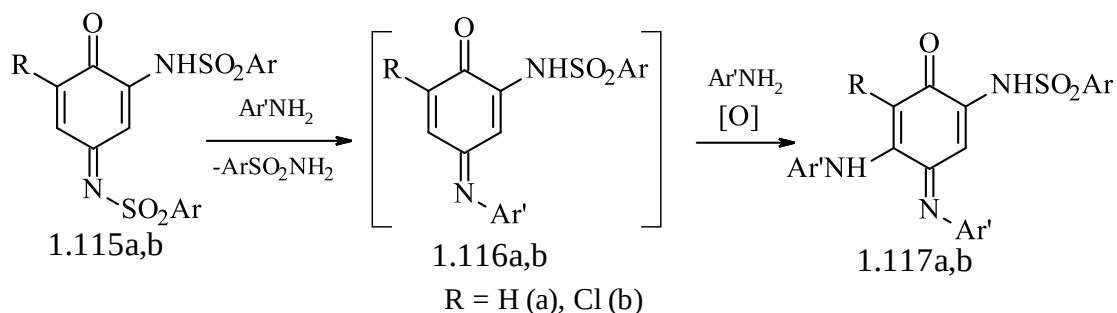
$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$;

$\text{Ar}' = \text{Ph}, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$

Зі зменшенням основності ароматичного аміну зменшується здатність до заміщення хлору в хлорпохідних N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів.

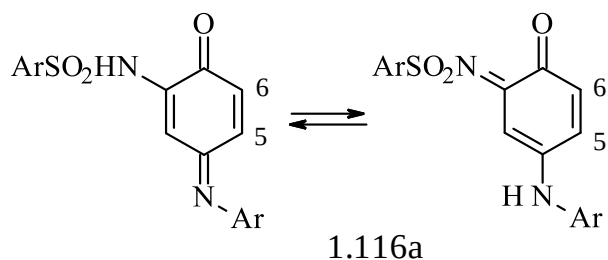
При проведенні реакції N-арилсульфоніл-2-арилсульфоніламід-1,4-бензохінонімінів **1.115a,b** з ароматичними амінами в малополярних розчинниках отримано продукти 6,5-приєднання-елімінування і нуклеофільного 6,3-приєднання з окисненням отриманого продукту до хінонімінової структури [58, 59] :

Схема 39



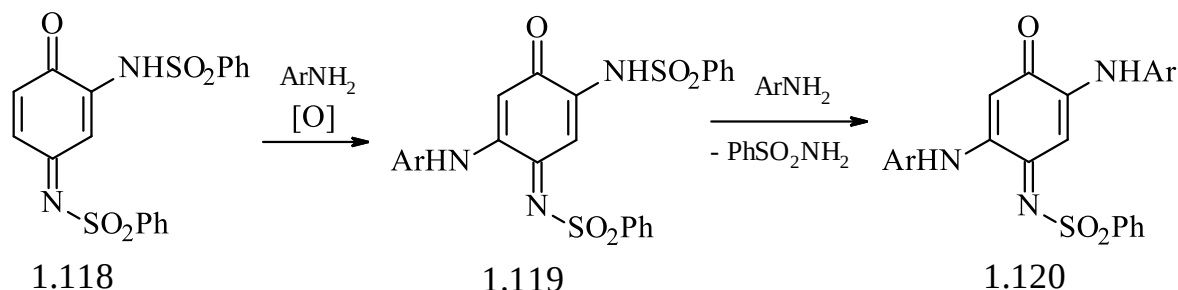
На думку авторів, 6,3-приєднання аміну до хінонімінів **116a,b** стає можливим з причини існування таутомерних *пара*- і *орто*-хіноїдних форм бензохінонімінів **1.116a,b**, що робить більш вигідним для атаки нуклеофілом положення 5 хінонімінового циклу [60]:

Схема 40



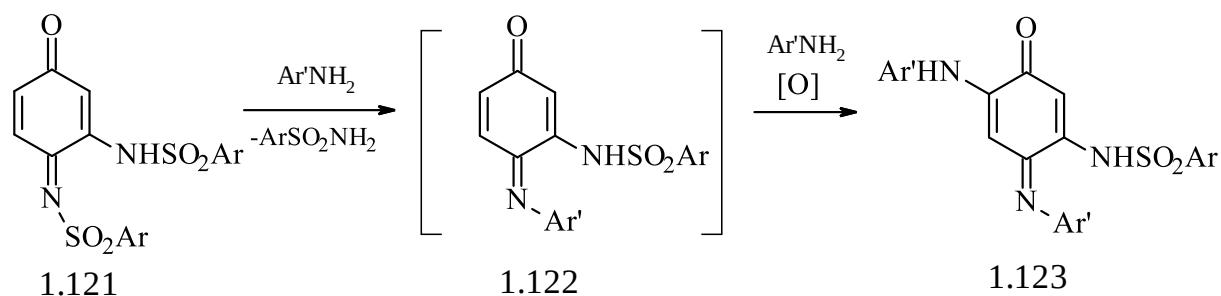
В полярних розчинниках, наприклад, в спиртах, послідовність взаємодії змінюється і після приєднання аміну реалізується схема приєднання-відщеплення групи PhSO_2 в положенні 2 [59]:

Схема 41



В реакціях N-арилсульфоніл-3-арилсульфонамідо-1,4-бензохіноніміну **1.121** з ароматичними амінами авторами роботи [32] спостерігався аналогічний, описаному у випадку амінування в неполярних розчинниках хінонімінів, **1.115a,b** напрямок взаємодії:

Схема 42



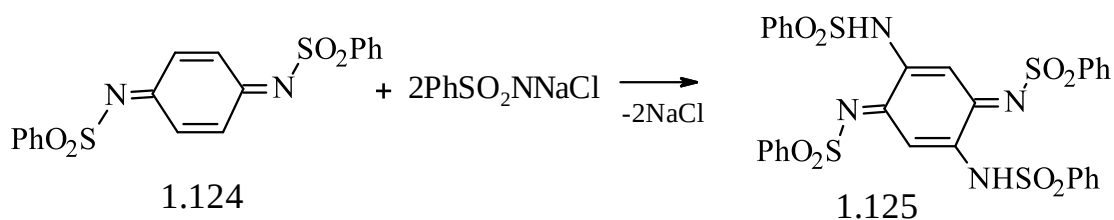
За даними роботи [62], приєднання третинних ароматичних амінів до N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів відбувається через проміжне утворення комплексу з переносом заряду.

1.3 Амідкування п-хінонімінів

Реакція взаємодії N-арилсульфонілхінонімінів з натрійхлорамідами арилсульфокислот вперше була проведена М.П.Безверхим та співробітниками на прикладі N,N'-біс-(фенілсульфоніл)-1,4-бензохінондиіміну **1.124** [63]. Особливістю даної реакції стало проведення нуклеофільного заміщення атома водню $\text{Csp}^2\text{-H}$ -зв'язку хіноїдного ядра на арилсульфоніламідну групу зі збереженням хінонімінової структури продукта реакції. У разі доступності *para*-

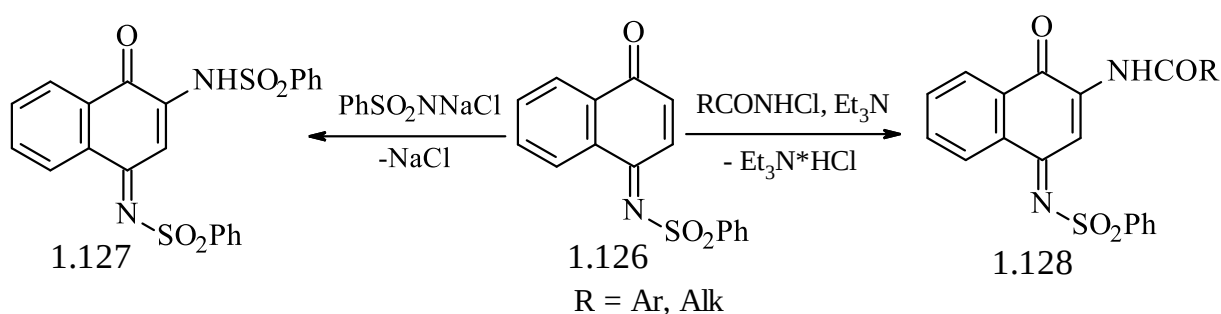
положення для атаки арилсульфоніламідною групою було отримано біс-арилсульфоніламінопохідне відповідного хінондіміну [63]:

Схема 43



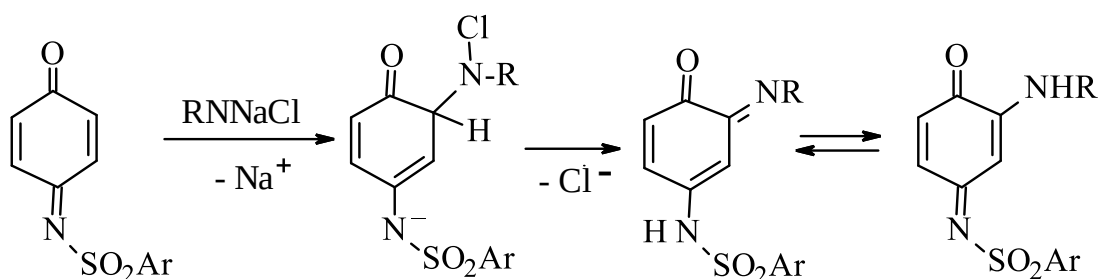
Пізніше встановлено можливість аналогічного перебігу реакції з 1,4-нафтохінонмоноімінами **1.126** не лише хлораміна Б, а і хлорамідів карбонових кислот і хлоруретанів в присутності триетиламіну [64]:

Схема 44



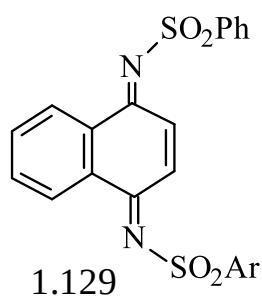
За кінцевим результатом реакція амідування принципово відрізняється від реакції 1,4-нуклеофільного приєднання, хоча при її перебігу і зберігається регіоселективність, характерна для реакцій 1,4-приєднання нуклеофільних реагентів [31,66,67]. Для пояснення механізму зберігання в продуктах амідування хіноїдної структури авторами запропоновано наступну схему:

Схема 45



За допомогою квантово-хімічних розрахунків доведено, що взаємодія хінонімінів з N-хлорамід-аніонами визначається різницею енергій НВМО хіноніміна і ВЗМО аніона N-хлораміда. Експериментально доведено, що

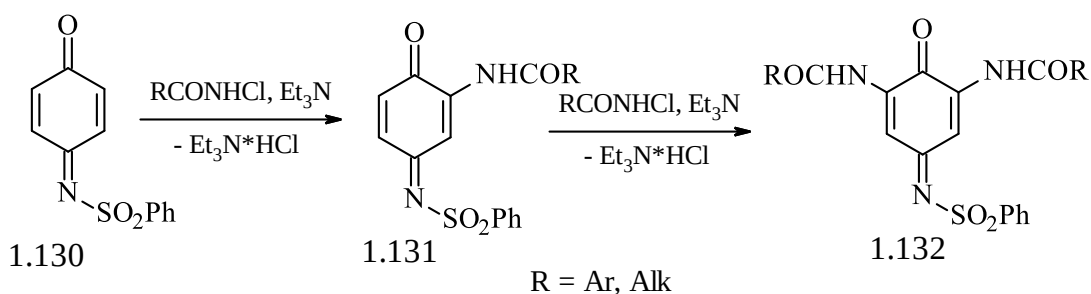
хлораміди з низьким рівнем ВЗМО (хлорамід, трихлорацетамід і ін.) не вступають в реакцію амідуювання, так само як неактивні в цих реакціях і хіноніміни з більш високим, ніж у N-арилсульфонілхінонімінів, рівнем НВМО, такі як N,N'-диароїл-1,4-бензохінондиімін [68]. Авторами роботи також показано, що стеричні перешкоди для атаки електрофільного центру хіноніміну N-хлорамідами кислот також можуть бути причиною відсутності реалізації процесу амідуювання, що



показано на прикладі N,N'-бісфенілсульфоніл-1,4-нафтохінондиіміну **1.129**. Існування хінондиіміну **1.129** у вигляді *син*-ізомера повністю блокує електрофільні центри від атаки N-хлорамідом карбонової кислоти і реакція амідуювання не відбувається [68].

Амідуювання хлорамідами карбонових кислот, за присутності триетиламіна, N-арилсульфонілхінонімінів з хоча б одним просторово доступним вільним *орто*-положенням до карбонільної групи проходить доволі легко. У випадку амідуювання незаміщеного N-арилсульфонілхіноніміна ароїламіногрупа входить в положення 2 і 6 хінонімінового циклу [69].

Схема 46

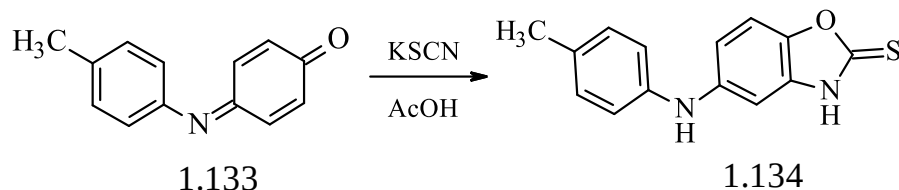


1.4 Взаємодія п-хінонімінів з роданідом калію і тіосечовиною

За своєю природою роданід-аніон SCN^- є м'яким нуклеофільним агентом, що містить нуклеофільні центри на атомах сульфуру і нітрогену. Тому, в залежності від будови N-заміщених-1,4-хінонімінів, реакція з роданідом калію в оцтовій кислоті може протікати за двома напрямками – приєднання роданід-іону атомом сульфуру або атомом нітрогену [70–72] .

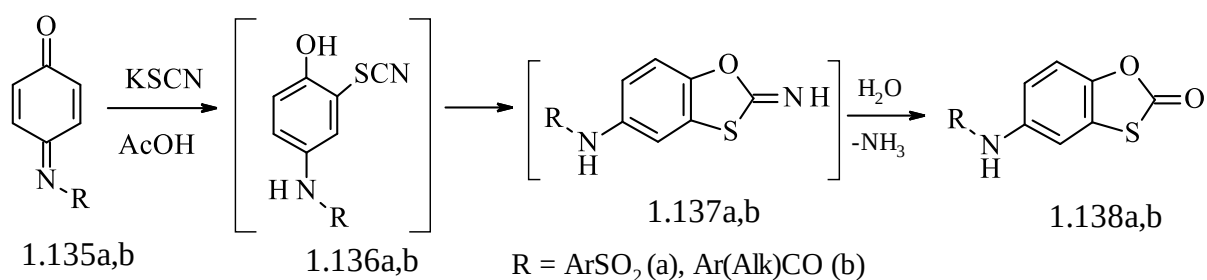
При родануванні N-арил-1,4-бензохінонімінів роданід-іон приєднується атомом нітрогену в *орто*-положення до карбонільної групи хіноніміну, тобто реалізується схема 1,4-приєднання з циклізацією отриманого продукту. Наприклад, роданування N-(4-метилфеніл)-1,4-бензохінонмоноімінів **1.133** зразу приводить до утворення 5-(4-метилфеніл)амінобенз-[1,3]-оксазол-2-тіону **1.134** без виділення проміжного продукту приєднання [73]:

Схема 47



Роданування N-ацетил-, N-арилсульфоніл- і N-[(N-арилсульфоніл)-бензімідоїл]-1,4-бензохінонмоноімінів, які володіють більш високим ОВП, ніж N-арил-1,4-бензохінонмоноіміни **1.133**, приводить до утворення N-заміщених 5-аміно-1,3-бензоксатіол-2-онів **1.138** [28, 70, 74-76]. Взаємодія роданід-аніону з переліченими вище хінонімінами також реалізується за схемою 1,4-приєднання атомом сульфуру з утворенням проміжних тіоціанатів **1.136**, що циклізуються в 2-імінобензоксатіони **1.137** і далі гідролізуються до 5-аміно-1,3-бензоксатіол-2-онів **1.138** [70]:

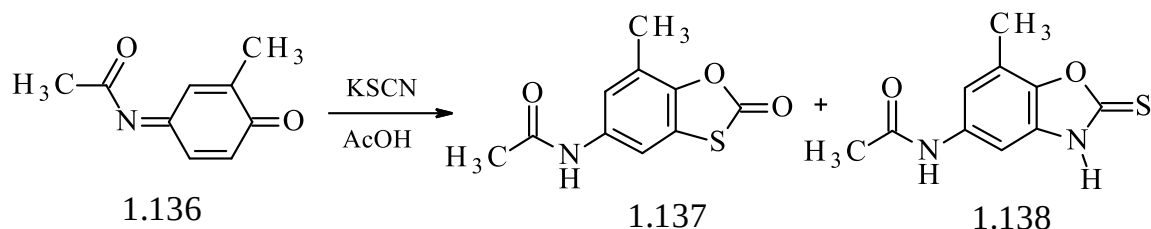
Схема 48



Приєднання роданід-іону атомом нітрогену або атомом сульфуру залежить від енергії НВМО вихідного хіноніміну, яка зменшується в ряду N-арил-, N-ацил-, N-арилсулфоніл-1,4-бензохінонімінів. Так N-(4-метилфеніл)-1,4-бензохінонімін **1.133** приєднує аніон SCN^- атомом нітрогену [73], N-ацетил-1,4-бензохінонмоноімін **1.135b**, енергія НВМО якого має проміжне значення, приєднує аіон SCN^- як атомом нітрогену, так і атомом сульфуру [74, 75], а N-

арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміни **1.135a** приєднують аіон SCN^- лише атомом сульфуру [70]. Продуктами роданування N-ацетил-2-метил-1,4-бензохіноніміна **1.136** в оцтовій кислоті є 5-ацетиламіно-1,3-бензоксатіол-7-метил-2-он **1.137** та 5-ацетиламіно-1,3-бензоксазол-7-метил-2-тіон **1.138** [74, 75]:

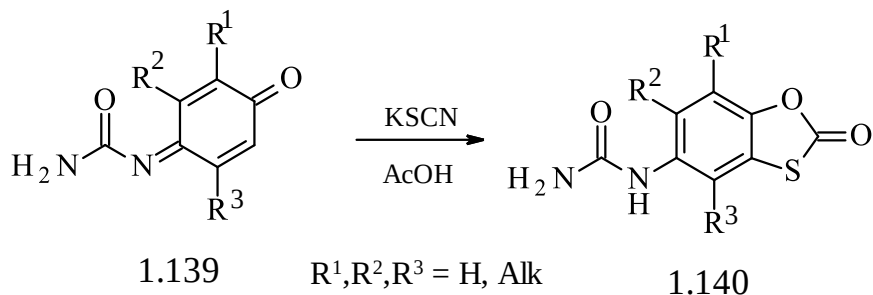
Схема 49



Роданування 2,6-дизаміщених N-арил, N-ароїл- або N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів не відбувається, а спостерігається лише їх відновлення до відповідних амінофенолів, що свідчить про можливість перебігу роданування хінонімінів тільки в положення 2 або 6 хіноїдного ядра [70,74,75,77-79].

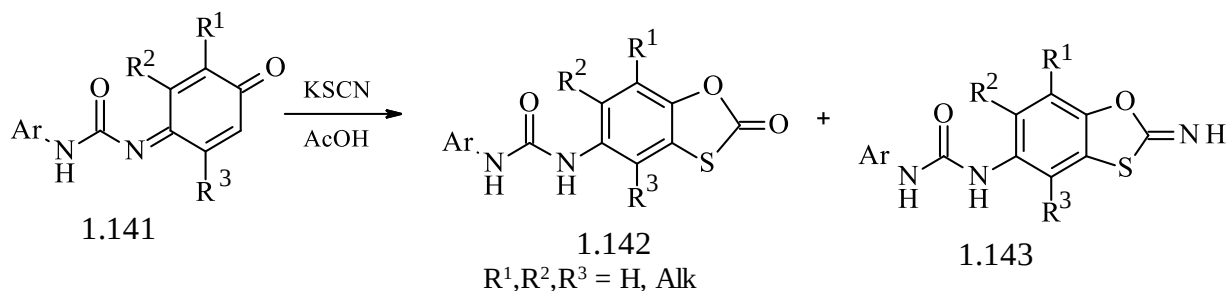
N-Карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни **1.139** реагують з роданідом калію в оцтовій кислоті аналогічно N-ароїл- та N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінам з утворенням відповідних 1,3-бензоксатіол-2-онів **1.140** [80]:

Схема 50



При родануванні N-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **1.141** отримано 5-(ариламінокарбоніл)аміно-1,3-бензоксатіол-2-они **1.142** і 2-іміно-5-(ариламінокарбоніл)аміно-1,3-бензоксатіоли **1.143** [81].

Схема 51



Таким чином можна констатувати, що на сьогоднішній час зібрано значний експериментальний матеріал, який стосується реакційної здатності похідних хінонімінів з різними нуклеофільними агентами. Переважно, основним механізмом взаємодії є нуклеофільне приєднання, яке характеризується схильністю отриманих сполук до ароматизації, та 1,2-приєднання-елімінування, внаслідок якого зберігається хіноїдна структура продуктів реакції, за рахунок заміщення електронакцепторної групи, найчастіше арилсульфонілімінної, нуклеофілом.

Незважаючи на значну кількість матеріалів присвячених нуклеофільному приєднанню за участю хіноімінів, залишається важливим питання пов'язане з прогнозуванням напрямку приєднання нуклеофілу до хіноніміну. Аналіз зібраного матеріалу дозволяє сформулювати загальні закономірності такої реакції нуклеофільного приєднання спираючись на кореляцію показників ОВП хінонімінів та 1,4-бензохінона їх реакційній здатності [22,25]. У випадку більш високого показника ОВП хіноніміна ніж у 1,4-бензохінона, а, відповідно, і більшого електронакцепторного впливу на хіноїдний цикл замісника при імінному атомові нітрогену, в порівнянні з впливом карбонільної групи, реакція з нуклеофілами проходить за механізмом 1,4-приєднання. Коли ж ОВП хіноніміна менше або приблизно рівний ОВП 1,4-бензохінона, переважає механізм 6,3-приєднання нуклеофіла.

Взаємодія хінонімінів з нуклеофілами за механізмом 1,2-приєднання-елімінування доволі чутлива до стеричних факторів та ефекту середовища і стає переважаючим напрямком в неполярних розчинниках, хоч часто і спостерігається як побічний, паралельний нуклеофільному 1,4-приєднанню, процес.

З вище сказаного можна зробити висновок, що взаємодія хінонімінів з нуклеофілами це доволі складний процес і його напрямок залежить від умов реалізації та фізико-хімічних властивостей як самих хінонімінів так і атакуючих нуклеофілів.

РОЗДІЛ 2

ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ РЕАКЦІЇ 1,4-ПРИЄДНАННЯ 2,3-ДИМЕТИЛІНДОЛУ ДО N-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 1,4-БЕНЗОХІНОНІМІНУ

Одним із актуальних напрямків розвитку органічної хімії є пошук нових біологічно-активних сполук. Відомо, що біологічну активність речовини в багатьох випадках визначає її структура і фізико-хімічні властивості, які забезпечують можливість утворення комплексів з активними центрами білкових структур біологічних мішеней (рецепторів, ферментів, генів...). Індукція відповіді на таку взаємодію і є тим біологічним ефектом, який ми спостерігаємо при застосування хімічних речовин в якості лікарських препаратів. Накопичення інформації про функції та будову багатьох значимих для функціонування організму біологічних макромолекул забезпечило можливість прогнозування біологічних властивостей хімічних сполук методом комп'ютерного моделювання. На основі такого методу базується робота сервісу PASS Online, використаного в даній дисертаційній роботі [88].

Вирішення задачі отримання хімічної сполуки з прогнозованими біологічними властивостями з застосуванням метода комп'ютерного моделювання починається з вибору сполуки-лідера серед речовин, що володіють необхідними властивостями. Комп'ютерне моделювання такої сполуки є найпростішим і найвірогіднішим методом отримання нових біологічно-активних сполук з прогнозованим впливом на організм.

Активізація пошуку біологічно-активних сполук серед речовин з хіноїдною та хіноніміною структурою, в тому числі і серед N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонів [82], як і висока реакційна здатність останніх в реакціях з N-нуклеофільними агентами [38,39] сприяла вибору похідних 1,4-хінонмоноімінів в якості основи для модифікації синтезу нових біологічно-активних речовин. В той же час висока біологічна активність похідних індолу як антимікробних та протиракових засобів [83] і можливість їх застосування в якості нуклеофільної

складової в реакціях нуклеофільного приєднання стала основою для застосування останніх в якості нуклеофілів в реакціях з похідними 1,4-хінонмоноімінів.

Вибір 2,3-диметиліндолу як нуклеофільного агенту для дослідження реакції 1,4-приєднання до N-арилсульфоніл- та N-ароїл-1,4-бензохінонмоноімінів обумовлений його хімічними властивостями і виявленою біологічною активністю, що полягає в пригніченні розвитку карциноми легенів і підшлункової залози [84] та запобіганні окисному пошкодженню ДНК [85].

2.1 Реакція арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів з 2,3-диметиліндолом

Реакція похідних 1,4-бензохінонімінів з N-нуклеофільними агентами викликає високу цікавість у зв'язку з можливістю відносно легкого введення заміщених арил- і алкіламінів в ароматичне кільце утвореного в реакції амінофенолу, здатного до подальшого окиснення до хіноніміну та гетероциклізації. Незважаючи на накопичення значного масиву інформації про перебіг реакції похідних 1,4-бензохінонімінів з аліфатичними і ароматичними амінами, спостерігаються суттєві недоліки оцінки їх поведінки в реакціях з гетероциклічними N-нуклеофільними агентами, такими як 2,3-диметиліндол. Тому метою даного розділу дисертаційної роботи було дослідження особливостей поведінки N-арилсульфоніл- та N-ароїл-1,4-бензохінонімінів при взаємодії з 2,3-диметиліндолом.

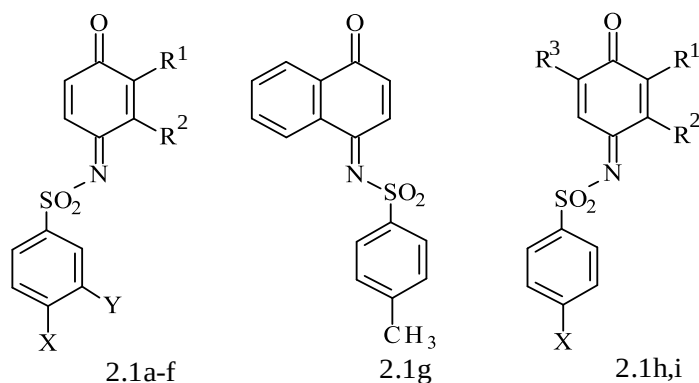
Зазвичай реакційна здатність N-арилсульфоніл- та N-ароїл-1,4-бензохінонімінів в реакціях з N-нуклеофілами визначається можливістю взаємодії нижчої вакантної молекулярної орбіталі хіноніміна з вищою зайнятою молекулярною орбіталлю відповідного N-нуклеофіла та просторовою доступністю активних електрофільних центрів хіноніміна. Для оцінки активності похідних хінонімінів в реакціях з нуклеофілами в літературі широко використовується їх ОВП, який дійсно дуже добре корелює з реакційною здатністю хінонімінів і може слугувати її кількісною характеристикою [1].

Найхарактернішими для N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів реакціями з N-нуклеофільними агентами є 1,4-приєднання і 1,2-приєднання-елімінування, які часто проходять по паралельно-послідовній схемі, що приводить до отримання складної суміші продуктів реакції. Причому у випадку використання неполярних розчинників переважає механізм 1,2-приєднання-елімінування, а у випадку полярних – 1,4-приєднання [44-50]. Процес взаємодії ускладнюється ще й тим, що ОВП отриманого в реакції нуклеофільного 1,4-приєднання до відповідного хіноніміну продукту нижче за ОВП вихідного хіноніміну, що сприяє окисненню останнім продукту реакції і створює можливість до подальшої взаємодії з N-нуклеофільним агентом [39,42]. Характерними для атаки N-нуклеофілом електрофільними центрами молекули N-арил-сульфоніл-1,4-бензохіноніміну є положення 2 і 6, що обумовлено більш сильним електрон-акцепторним впливом на хіноніміновий цикл арилсульфамідної групи в порівнянні з карбонільною [32]. Просторове блокування *орто*-положень до карбонільної групи унеможливорює процес нуклеофільного 1,4-приєднання і атака N-нуклеофільного агенту реалізується за механізмом 1,2-приєднання-елімінування навіть у випадку застосування для проведення реакції полярних розчинників [50,51].

Використовуючи методику [5] синтезовано ряд вихідних N-арил-сульфоніл-1,4-бензохінонімінів з алкільними замісниками або хлором в хіноїдному ядрі та ароматичному кільці арилсульфонільної групи. Вибір досліджуваних N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів здійснювався з огляду на їх ОВП, який змінюється в залежності від присутності в хіноїдному ядрі замісників, і припущення про його кореляцію з реакційною здатністю в реакціях з нуклеофілами. В порівнянні з ОВП незаміщеного N-фенілсульфоніл-1,4-бензохіноніміна **2.1a** (0,753 В) присутність метилу в *мета*-положенні до карбонільної групи N-фенілсульфоніл-1,4-бензохіноніміна **2.1e** (0,693 В) зменшує ОВП на 0,06 В, а у випадку присутності метилу в *орто*-положенні N-фенілсульфоніл-1,4-бензохіноніміна **2.1c** (0,683 В) - на 0,07 В [1]. Введення двох алкільних груп ще більше зменшує ОВП N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів, а присутність хлору незначно збільшує ОВП. Таким чином зроблено спробу

максимально охопити дослідженням N-арилсульфоніл-1,4-бензохіноніміни з широким спектром показників їх ОВП.

Схема 52



2.1: $R^1=R^2=X=Y=H$ (a); $R^1=Cl$, $R^2=Y=H$, $X=CH_3$ (b); $R^1=CH_3$, $R^2=X=Y=H$ (c); $R^1=CH(CH_3)_2$, $R^2=X=H$, $Y=NO_2$ (d); $R^2=CH_3$, $R^1=X=Y=H$ (e); $R^1=R^2=CH_3$, $Y=H$, $X=Cl$ (f); $R^1=R^3=CH_3$, $R^2=H$ (h); $R^1=H$, $R^2=CH_3$, $R^3=CH(CH_3)_2$ (i)

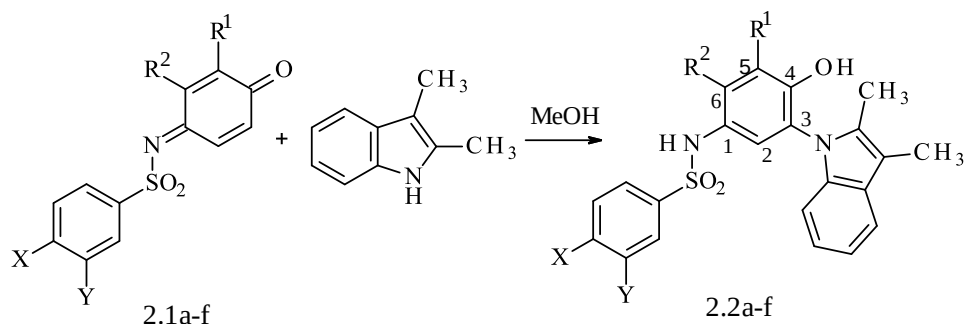
Досліджувані N-арилсульфоніл-1,4-бензо(нафто)хіноніміни **2.1a-f** та **2.1g** мають хоча б один вільний для атаки 2,3-диметиліндолом електрофільний центр в *орто*-положенні до карбонільної групи. Використання в дослідженні хінонімінів **2.1h,i** з просторово блокованими метильними групами положеннями 2 і 6 та з екранованим ізопропільною групою електрофільним центром в *орто*-положенні до карбонільної групи, відповідно, ґрунтувалось на необхідності дослідити взаємодію N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів з 2,3-диметиліндолом в умовах неможливості реалізації реакції нуклеофільного 1,4-приєднання.

З літератури відомо [44-50], що полярні розчинники сприяють процесу нуклеофільного 1,4-приєднання, тому виходячи з поставленої в дослідженні задачі взаємодію хінонімінів **2.1a-g** з 2,3-диметиліндолом було проведено в метанолі. Хоча метанол незначно зменшує реакційну здатність нуклеофілу, він є гарним розчинником для вихідних сполук, що дозволяє провести реакцію в м'яких умовах за кімнатної температури.

У випадку реакції 2,3-диметиліндолу з N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінами **2.1a-f** та N-*пара*-толуолсульфоніл-1,4-нафтохіноніміном **2.1g** реакційна маса доволі швидко знебарвлювалась, що вказувало на проходження

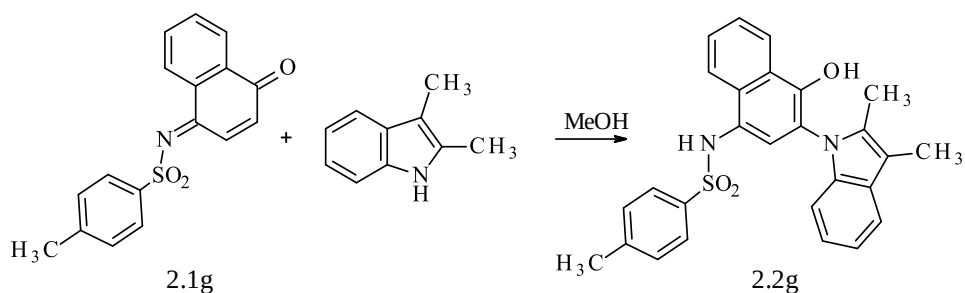
процесу нуклеофільного приєднання, який супроводжується ароматизацією отриманих продуктів (схема 53, 54).

Схема 53



2.2: $R^1=R^2=X=Y=H$ (a); $R^1=Cl$, $R^2=Y=H$, $X=CH_3$ (b); $R^1=CH_3$, $R^2=X=Y=H$ (c); $R^1=CH(CH_3)_2$, $R^2=X=H$, $Y=NO_2$ (d); $R^2=CH_3$, $R^1=X=Y=H$ (e); $R^1=R^2=CH_3$, $Y=H$, $X=Cl$ (f).

Схема 54



Легкість перебігу процесу можна пояснити тим, що всі використані в реакції N-арилсульфоніл-1,4-бензохіноніміни **2.1a-f** і N-*para*-толуолсульфоніл-1,4-нафтохінонімін **2.1g** мають вільний електрофільний центр в хіноновому положенні 2 хінонімінового ядра, не екранований сусідньою групою в положенні 3. По закінченню реакції метанол було видалено, а осад перекристалізовано з етилового спирту. Продукти взаємодії N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів **2.1a-f** і N-*para*-толуолсульфоніл-1,4-нафтохіноніміна **2.1g** з 2,3-диметиліндолом після кристалізації мали світло-сірий колір, а їх вихід становив 52-69%. Отримані сполуки **2.2a-f** і **2.2g** було проаналізовано за допомогою елементного аналізу, ЯМР 1H та ІЧ-спектроскопії.

Присутність в спектрах сполук **2.2b-d** двох дублетів з константами спінової взаємодії J 2,4 Гц, характерних для *meta*-протонів ароматичного кільця, а в спектрі сполуки **2.2e** – двох синглетів протонів амінофенольного ядра, вказують на знаходження N-2,3-диметиліндольного фрагменту в *орто*-положенні

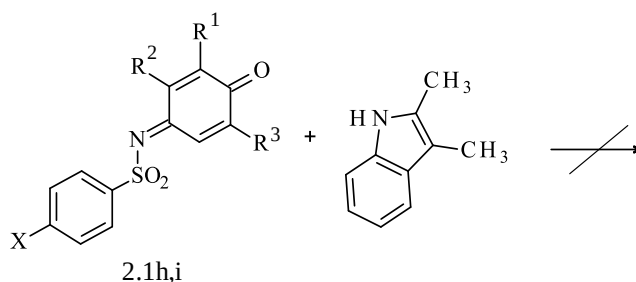
до гідрогеноксигрупи отриманого в реакції амінофенолу [86]. У спектрі ЯМР ^1H сполуки **2.2g** спостерігається синглет протона H^2 при 7,07 м.ч., що вказує на приєднання 2,3-диметиліндолу саме в *орто*-положення до карбонільного атома кисню.

В ІЧ спектрах продуктів приєднання **2.2a-f** присутні ділянки поглинання 3580–3520 і 3510–3450 cm^{-1} , які відповідають групам OH і NH [87].

Таким чином, можна констатувати, що у випадку доступності хоча б одного електрофільного центру в *орто*-положенні до карбонільного атому кисню N-арилсульфоніл-1,4-бензо(нафто)хіноніміну в полярних розчинниках реакція з 2,3-диметиліндолом відбувається за механізмом нуклеофільного 1,4-приєднання а виділені з реакційної маси амінофеноли **2.2a-g** не перетворювались в умовах реакції у хіноніміни окисненням відповідними вихідними сполуками **2.1a-g**.

Дослідження взаємодії N-фенілсульфоніл-2,6-диметил-1,4-бензохіноніміна **2.2h** та N-фенілсульфоніл-2-ізопропіл-5метил-1,4-бензохіноніміна **2.2i** з екранованими електрофільними центрами в *орто*-положеннях до карбонільної групи в реакціях з 2,3-диметиліндолом проводили за тих же умов, що і попередні реакції, тобто в полярному розчинникові при кімнатній температурі (схема 55):

Схема 55



В умовах реакції, навіть при тривалому витримуванні, знебарвлення реакційної суміші не спостерігалось і хроматографічно фіксувалась присутність сполук **2.1h.i**. По закінченню реакції з реакційної маси було виділено хіноніміни **2.1h.i** і підтверджено, хроматографічно та шляхом порівняння точок плавлення, їх тотожність вихідним сполукам **2.1h.i**. Тим самим доведено, що у випадку екранування електрофільних центрів в *орто*-положеннях до карбонільної групи N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів, навіть за достатньої реакційної здатності,

виходячи з показників ОВП (**2.1h** - 0,632 В, а **2.1i** - 0,679 В [1]), вони не вступають у взаємодію з 2,3-диметиліндолом не тільки за механізмом нуклеофільного 1,4-приєднання, а і за іншими характерними для хінонімінів механізмами взаємодії з нуклеофілами. Причиною цього є недоступність електрофільних центрів хіноніміну для атаки об'ємною молекулою 2,3-диметиліндолу.

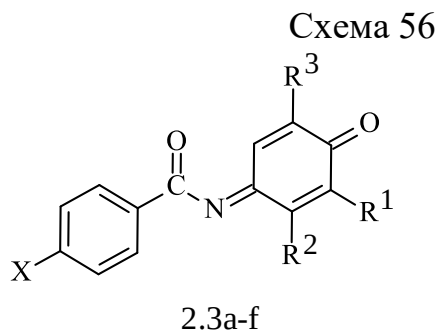
Проведений в програмі PASS Online [88] скринінг біологічної активності отриманих в роботі 2-(2,3-диметил-1H-індол-1-іл)-4-арилсульфоніл-амінофенолів **2.2a**, **2.2b**, **2.2c**, **2.2e**, **2.2f**, **2.2g** виявив ряд характерних активностей, таких як Para amino benzoic acid antagonist, Glutamyl endopeptidase II inhibitor та Insulysin inhibitor. Це дозволяє зробити висновок про вплив отриманих сполук на розвиток патогенних грам-негативних мікроорганізмів через систему пригнічення перетворення пара-амінобензойної кислоти в фолієву кислоту [155], вплив на грам-позитивні мікроорганізми *Streptomyces griseus* та *Streptomyces fradiae* роду *Bacillus subtilis* (або так званої сінної палички) шляхом пригнічення дії ферменту *Glutamyl endopeptidase II* [89] та про можливість використання для контролю рівня інсуліну шляхом інгібування його катаболізму, який забезпечує фермент *Insulysin* [61].

Найвищу прогнозовану активність проявляли синтезовані сполуки як антагоністи пара-амінобензойної кислоти, що проявлялось в пригніченні росту патогенних грам-негативних мікроорганізмів, таких як кишкова паличка *Escherichia coli*. Найактивнішою з синтезованих є сполука **2.2a** ($P_a = 0,624$) з незаміщеними орто- і мета-положеннями до фенольного гідроксилу. Поява однієї метильної групи в орто-положенні **2.2c** ($P_a = 0,54$) або мета-положенні **2.2e** ($P_a = 0,483$) зменшує активність, причому поява групи в орто-положенні впливає менше. Заміщення метильними групами обох положень як в **2.2f** ($P_a = 0,345$) або **2.2g** ($P_a = 0,445$) значно зменшує активність по відношенню до пара-амінобензойної кислоти. Заміна метильної групи в орто-положенні на хлор також призводить до значної втрати в активності **2.2b** ($P_a = 0,419$).

2.2 Реакція N-ароїл-1,4-бензохінонімінів з 2,3-диметиліндолом

Більш високий ОВП N-ароїл-1,4-бензохінонмоноімінів, в порівнянні з N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінами [1], забезпечує більшу реакційну здатність цих сполук в реакціях з нуклеофілами, але, в той же час, зменшує їх стабільність з причини участі в окисно-відновних процесах. Такі властивості N-ароїл-1,4-бензохінонмоноімінів роблять їх незручними для дослідження, що спричиняє брак інформації про поведінку в реакціях з гетероциклічними N-нуклеофільними агентами, такими як 2,3-диметиліндол [28,90].

Шляхом ацилювання моно- і диметилзаміщених пара-амінофенолів ароїлхлоридами з подальшим окисненням отриманих сполук тетраацетатом



2.3: $R^1=X=CH_3$, $R^2=R^3=H$ (a), $R^2=X=CH_3$, $R^1=R^3=H$ (b), $R^2=CH_3$, $X=Cl$, $R^1=R^3=H$ (c), $R^1=R^3=CH_3$, $R^2=X=H$ (d), $R^1=R^3=CH_3$, $R^2=H$, $X=Cl$ (e), $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=H$, $X=Cl$ (f),

плюмбуму в оцтовій кислоті було отримано ряд N-ароїл-1,4-бензохінонмоноімінів, фізико-хімічні характеристики яких співпадають з даними роботи [91].

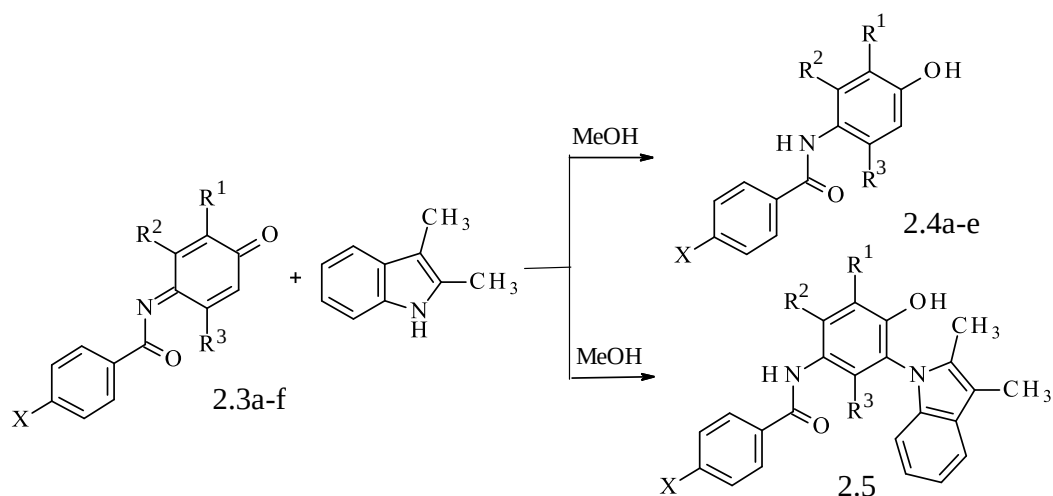
Виходячи з відсутності точної інформації про ОВП обраних для дослідження N-ароїл-1,4-бензохінонімінів **2.3a-f**, при їх виборі користувались припущенням про

однакову з N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінами закономірність впливу алкільних груп в хіноїдному ядрі на показник ОВП. Всі сполуки **2.3a-f** мали вільне *орто*-положення до карбонільного нітрогену, що, як показано вище, є основною умовою можливості взаємодії з 2,3-диметиліндолом за механізмом нуклеофільного 1,4-приєднання.

Базуючись на аналогії з реакцією 2,3-диметиліндола з N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінами **2.1a-f**, в якості середовища використовували полярний розчинник – метанол, і проводили процес в м'яких умовах. Закінчення реакції контролювали за відсутністю на хроматограмі вихідних N-ароїл-1,4-

бензохінонімінів **2.3a-f**. Після випарювання метанолу і кристалізації отриманого осаду з етилового спирту отримано продукти ароматичної будови. Аналіз отриманих сполук вказав на присутність продукту 1,4-приєднання 2,3-диметиліндолу лише у випадку його взаємодії з N-(4-хлорбензоїл)-2,3-диметил-1,4-бензохіноніміном **2.3f**, у всіх інших випадках було отримано амінофеноли **2.4a-e**, які являються продуктами відновлення вихідних N-ароїл-1,4-бензохінонімінів **2.3a-e** (схема 57).

Схема 57



2.4: R¹=X=CH₃, R²=R³=H (a), R²=X=CH₃, R¹=R³=H (b), R²=CH₃, X=Cl, R¹=R³=H (c), R¹=R³=CH₃, R²=X=H (d), R¹=R³=CH₃, R²=H, X=Cl (e), **2.5:** R¹=R²=CH₃, R³=H, X=Cl.

Структуру амінофенолів **2.4a-e** підтверджено хроматографічно та шляхом порівняння їх фізико-хімічних характеристик, таких як температура плавлення, з літературними даними [91]. Всі N-ароїл-4-амінофеноли **2.4a-e** не давали депресії температури плавлення з відповідними N-ароїл-4-амінофенолами, використаними для отримання хінонімінів **2.3a-e**.

Відсутність продуктів взаємодії 2,3-диметиліндолу з N-ароїл-1,4-бензохінонімінами **2.3a-e**, з огляду на їх високу окисно-відновну здатність, свідчить про окиснення хінонімінами самого 2,3-диметиліндолу. Це припущення доводить і те, що продукт 1,4-приєднання 2,3-диметиліндолу було отримано лише у випадку його взаємодії з N-(4-хлорбензоїл)-2,3-диметил-1,4-бензохіноніміном **2.3f**, що має володіє найнижчим серед сполук даного ряду

окисно-відновним потенціалом [28,90]. Будову сполуки **2.5** доведено даними елементного аналізу та спектру ЯМР ^1H .

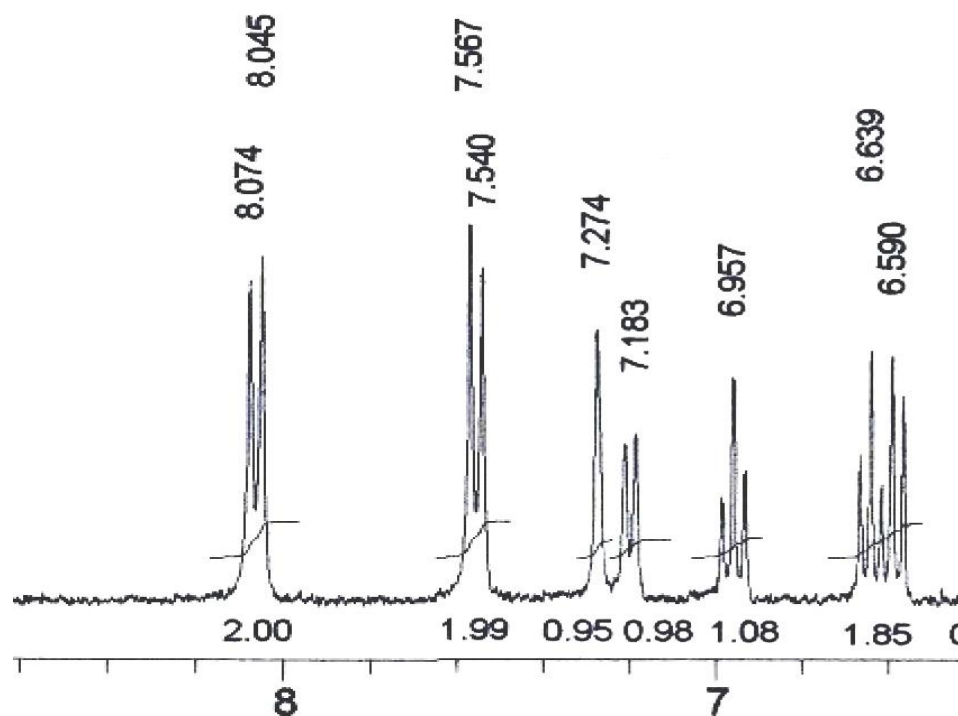
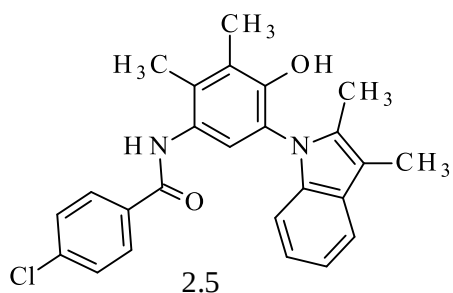


Рис 2.1. Спектр ЯМР ^1H сполуки **2.5**.



На приєднання індолу в *орто*-положення до карбонільного атому карбону N-(4-хлорбензоїл)-2,3-диметил-1,4-бензохінон-мононіміну **2.3f** вказує присутність в спектрах ЯМР ^1H синглету протону H^b в слабкому полі при δ 7,274 м.ч., що обумовлено взаємодією атома оксигену 4-хлорбензоїламіногрупи з гідрогеном біля атома карбону в положенні 6 ароматичного ядра.

Таким чином, встановлено, що реакція 1,4-нуклеофільного приєднання до заміщених арилсульфоніл- та ароїл-1,4-бензохінонімінів обмежена величиною їх окисно-відновного потенціалу [91].

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ РЕАКЦІЇ АЦИЛАМІНУВАННЯ ЗАМІЩЕНИХ N-АРИЛСУЛЬФОНІЛ-1,4- БЕНЗО(НАФТО)ХІНОНІМІНІВ

Дослідження процесу прямого введення ациламіногрупи в у хіноїдне ядро є простим і швидким методом модифікації N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів, що може привести до отримання сполук з новими біологічно-активними властивостями. Позитивним моментом реакції ациламінування N-заміщених 1,4-бензохінонімінів є простота і реалізація процесу введення ациламіногрупи в хіноїдне ядро в одну стадію [66], що потребує подальшого дослідження з метою поширення на інші сполуки з хіноніміновою структурою .

Останнім часом велика увага дослідників приділяється похідним бензаміду, що проявляють широкий спектр біологічної активності і представлені як введеними в лікувальну практику препаратами (Сульпірид, Амісульприд, Метоклопрамід, Цизаприд та ін.), так і потенційно високоактивними в біологічному плані речовинами. Спектр властивостей похідних бензаміду доволі широкий і охоплює протимікробну, знеболюючу, протизапальну, протипухлинну та протисудомну активності, вплив на серцево-судинну систему та на рівень ацетилхоліну в мозку [92,93].

З іншого боку сполуки, що мають хіноїдне ядро, в організмі проявляють двояку функцію. З одного боку це доволі токсичні проміжні продукти, що спричиняють гостру цитотоксичність, імунотоксичність та канцерогенез [94], а з іншого - навпаки, можуть викликати цитопротекцію за рахунок індукції ферментів детоксикації, протизапальної активності і модифікації окисно-відновного статусу [94–96].

Тому дослідження особливостей процесу прямого введення ациламіногрупи в хіноїдне ядро похідних N-арилсульфоніл-1,4-бензо(нафто)-хінонмоноімінів є перспективним напрямком їх подальшої модифікації і отримання нових біологічно-активних сполук [97].

3.1 Ациламінування заміщених N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів N-хлорамідом 4-метилбензойної кислоти

Відкрита в 1976 році на кафедрі органічної хімії Дніпропетровського хіміко-технологічного інституту реакція ациламінування арилсульфонілхінонімінів та диарилсульфонілхінондиімінів дозволяє в м'яких умовах здійснити одностадійне введення ациламіногрупи в ядро хіноніміну [66]. За кінцевим результатом ациламінування являється реакцією нуклеофільного заміщення за атомом карбону хіноїдного циклу, що дозволяє отримати кінцевий продукт зі збереженням хіноїдної структури. Раніше встановлено, що першу стадію цієї реакції, яка визначає орієнтацію ациламіногрупи в продуктах реакції, можна розглядати як нуклеофільне 1,4-приєднання [66], напрям перебігу якого визначається положенням і природою замісників в хіноїдному ядрі. Подальша міграція протону і відщеплення хлорид-аніону забезпечує збереження хінонімінової структури отриманого продукту.

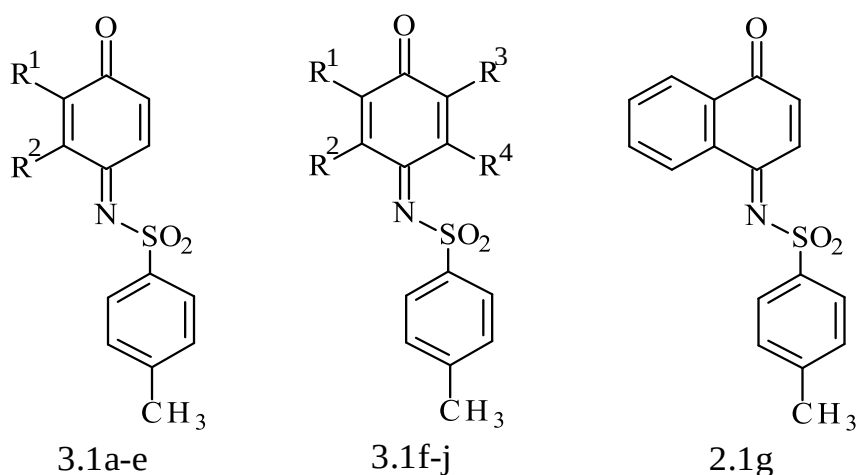
Вплив замісників в хіноїдному ядрі N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів на перебіг реакції ациламінування висвітлено недостатньо, тому дослідження даного питання залишається актуальним.

Здатність до збереження хіноїдної структури в продуктах реакції ациламінування N-арилсульфоніл-1,4-бензо(нафто)хінонмоноімінів забезпечує меншу чутливість впливу різниці ОВП вихідного N-арилсульфоніл-1,4-бензохіноніміну і продукту на напрямок реакції, але залишає залежність реакційної здатності хінонімінів від просторової доступності електрофільного центру. Використання в реакції ациламінування таких слабких нуклеофілів як аніони N-хлорамідів карбонових кислот обмежує їх взаємодію з N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінами лише електрофільними центрами розташованими на етиленових атомах карбону хінонімінової системи, так як реакції за участі атома карбону арилсульфоніліміногрупи N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінаму з N-хлорамідами карбонових кислот невідомі [69]. Причиною останнього можуть бути стеричні перешкоди пов'язані з низькою доступністю об'ємного нуклеофілу,

яким є аніон N-хлорароїламіду, до екранованого арилсульфоніліміногрупою електрофільного центру. Таким чином, доступність електрофільних центрів на етиленових атомах карбону N-арилсульфоніл-1,4-бензохіноніміну для атаки нуклеофілом стає одним з важливих факторів, що визначають напрямок перебігу реакції.

Використовуючи методики [98,99] синтезовано ряд вихідних N-толуолсульфоніл-1,4-бензохінонімінів з одним або двома алкільними замісниками або атомами хлору біля етиленових атомів карбону хіноїдного ядра. Отримані вихідні N-толуолсульфоніл-1,4-бензохіноніміни мають високу реакційну здатність в реакціях з нуклеофілами і різняться лише здатністю до часткового екранування електрофільних центрів на атомах карбону розташованих в *орто*- або *мета*-положеннях до карбонільної групи.

Схема 58



3.1: R¹=CH₃, R²=H (a); R¹=Cl, R²=H (b); R¹=H, R²=CH₃(c); R¹=H, R²=Cl(d); R¹=R²=CH₃(e); R¹=R³=CH₃, R²=R⁴=H(f); R¹=R³=Cl, R²=R⁴=H(g); R¹=CH(CH₃)₂, R³=CH₃, R²=R⁴=H(h); R²=R³=CH₃, R¹=R⁴=H(i); R¹=R⁴=CH₃, R²=R³=H(j).

Необхідний для проведення реакції N-хлорамід 4-метилбензойної кислоти отримали шляхом хлорування аміду 4-метилбензойної кислоти в хлоридній кислоті.

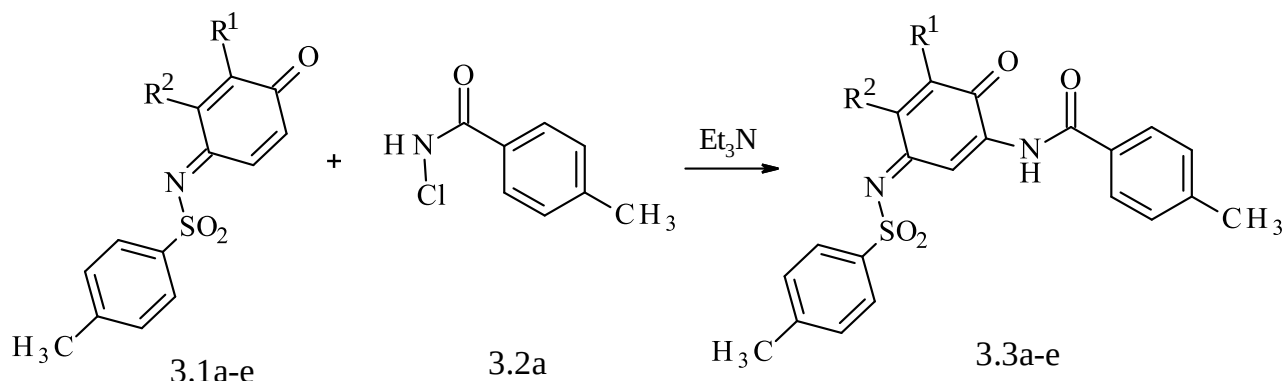
Спираючись на літературні дані [31,66,67], найсприятливішим для проведення реакції ациламінування розчинником є ацетон, але його здатність до розчинення продуктів реакції ациламінування заважає повному виділенню цих

продуктів, хоча з ацетона вони викристалізуються в хроматографічно чистому вигляді. Відомо, що ізопропіловий спирт добре підходить для проведення реакцій N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів з нуклеофілами, а в реакції з незаміщеним N-арилсульфоніл-1,4-бензохіноніміном дозволяє вибірково виділити продукт моноациламінування, що не характерно для ацетону. З огляду на наведені міркування проведення всієї серії реакцій ациламінування в даному дослідженні здійснили в ізопропіловому спиртові.

Нуклеофільним агентом в реакції ациламінування N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів **3.1a-j** виступав N-хлорамід-аніон 4-метилбензойної кислоти **3.2b**, отриманий *in situ* в реакційній масі взаємодією N-хлораміду 4-метилбензойної кислоти **3.2a** з триетиламіном.

Реакцію проводили в м'яких умовах, за співвідношення реагентів 1:1, при температурі 20-25°C для забезпечення максимального виходу продукту моноациламінування і попередження побічних процесів, що ведуть до осмолення отриманих продуктів.

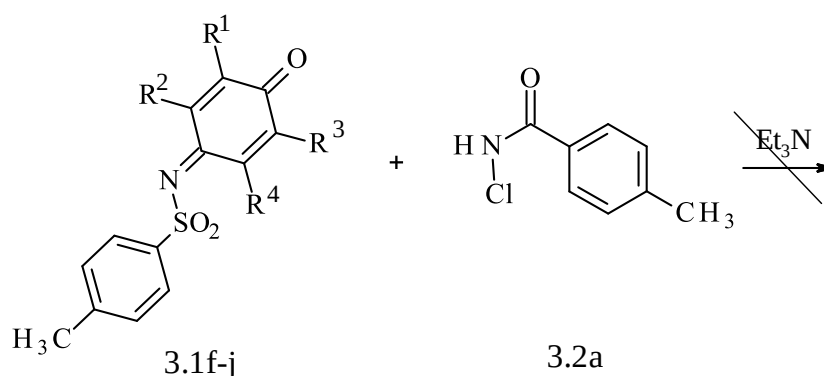
В реакції ациламінування N-хлорамід-аніон 4-метилбензойної кислоти **3.2b** легко атакує N-тозил-1,4-бензохіноніміни **3.1a-e**, що мають в *орто*-положенні до карбонільної групи вільний, не екранований замісником при сусідньому атомі карбону етиленової групи хіноніміну, електрофільний центр з утворенням яскраво забарвлених в жовтий чи помаранчевий колір продуктів. Продукти було отримано з доволі високими виходами від 55 до 85%. Причому, слід відмітити, що найвищі виходи отримано при ациламінуванні N-тозил-1,4-бензохінонімінів **3.1c,e** (75 і 85% відповідно) особливістю будови яких є присутність метильної групи в *пара*-положенні до атакуємого N-хлорамід-аніоном 4-метилбензойної кислоти **3.2b** електрофільного центру молекули хіноніміну. Присутність в тому ж положенні молекули хіноніміну **3.1d** атома хлору не проявляла вказаного ефекту і не сприяла підвищенню виходу продукту реакції ациламінування.



3.3: $R^1=CH_3$, $R^2=H$ (a); $R^1=Cl$, $R^2=H$ (b); $R^1=H$, $R^2=CH_3$ (c); $R^1=H$, $R^2=Cl$ (d); $R^1=R^2=CH_3$ (e).

За аналогічних умов N-тозил-1,4-бензохіноніміни **3.1f-i** з частково блокованим електрофільним центром в *орто*-положенні до карбонільної групи, метальною групою або атомом хлору, розташованими біля сусіднього атома карбону, не вступали в реакцію з N-хлорамід-аніоном 4-метилбензойної кислоти **3.2b**. Ациламініування 2,6-диметил-N-тозил-1,4-бензохіноніміну **3.1j** з відкритими для взаємодії електрофільними центрами в *мета*-положенні до карбонільної групи також не відбувалось. У усіх випадках з реакційної маси було виділено хіноніміни **3.1f-j** у незмінному стані.

Так як всі досліджувані хіноніміни **3.1f-j** мають достатньо високі показники ОВП і, відповідно, реакційну здатність до взаємодії з нуклеофілами, на що вказують данні роботи [1], поясненням причин відсутності взаємодії з N-хлорамід-аніоном 4-метилбензойної кислоти **3.2b** можуть бути лише просторові перешкоди, створювані алкільними групами або атомами хлору на сусідніх з електрофільним центром атомах карбону.

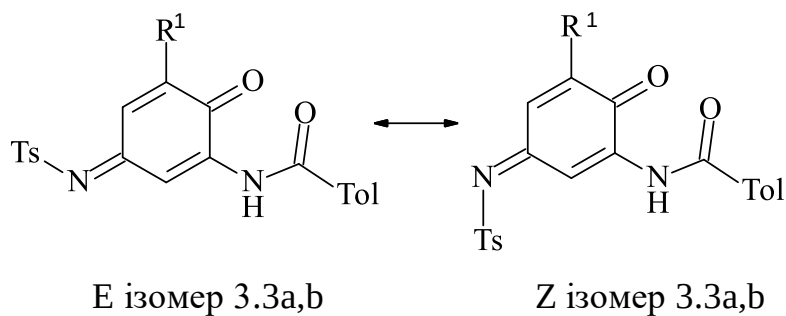


Використання в реакції ациламінування N-толуолсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **3.1a-e** подвійного надлишку N-хлораміду 4-метилбензойної кислоти **3.2a**, при проведенні реакції в описаних вище умовах, не приводить до отримання продуктів введення двох ароїламіногруп, як з-за блокування електрофільних центрів замісниками в положенні 2, так і за наявності просторових ускладнень атаці нуклеофілом. Отримані в цій реакції продукти було ідентифіковано як сполуки моноациламінування **3.3a-e**, отримані в попередніх реакціях, причому присутність надлишку N-толуолсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміну **3.1a-e** не вплинула на виходи продуктів реакції.

Будову сполук **3.3a-e** було доведено даними елементного аналізу та шляхом аналізу спектрів ЯМР ^1H .

Особливістю структури сполук **3.3a** і **3.3b** є присутній в спектрах ЯМР ^1H подвійний набір сигналів, що свідчить про наявність в розчинах *Z*- і *E*-ізомерів. Така поведінка характерна для 2,6-дизаміщених похідних *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів [98].

Схема 61



3.3 : $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ (a), $\text{R}^1 = \text{Cl}$ (b)

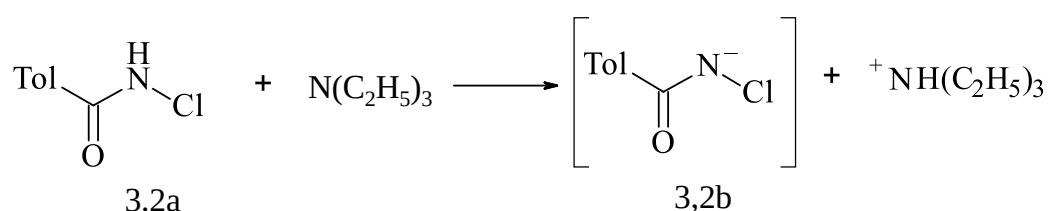
Присутність подвійного набору сигналів в спектрах ЯМР ^1H сполук **3.3a,b** підтверджує орієнтацію входження ароїламіногрупи, оскільки за присутності її в положенні 3 хінонімінового циклу з-за просторових перешкод спостерігався б лише один ізомер. Розширені синглети протонів H^3 та H^5 хіноїдного ядра 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 *мета*-протонів хіноїдного ядра. Дані спектрів ЯМР ^1H сполук **3.3c,d** свідчать про знаходження

ароїламіногрупи в *орто*-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. (**3.3c**) і δ 6,99 і δ 9,23 м.ч. (**3.3d**), 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. Такі ізомери можуть існувати лише за присутності при атомі карбону ароїламіногрупи і її *Z*-розташуванню відносно атома гідрогену H^3 за присутності замісника в 5 положенні *N*-толуолсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміну.

Реакція хінонімінів **3.3c,d** з *N*-хлорамід-аніоном 4-метилбензойної кислоти **3.2b** є регіоспецифічною за рахунок стеричного фактору, незважаючи на наявність у вихідному хіноніміні вільних *орто*-положень по відношенню до карбонільного атому карбону. У спектрі ЯМР 1H сполуки **3.3e** спостерігається синглет протона H^3 при δ 9,08 м.ч., що також вказує на *орто*-розташування ароїламіногрупи до карбонільного атома карбону, так як переміщення синглету протона хіноїдного циклу в слабке поле може спостерігатись лише за рахунок взаємодії гідрогену в положенні 3 хіноніміну **3.3e** та одного з атомів оксигену сульфонільної групи.

Схема перетворень, які спостерігаються під час реакції, на прикладі ациламінування *N*-тозил-1,4-бензохіноніміну **3.1e** виглядає наступним чином. На першій стадії в реакційній суміші спостерігається утворення *in situ*, під час взаємодії *N*-хлор-4-метилбензоїламід з триетиламіном, *N*-хлорамід-аніону 4-метилбензойної кислоти **3.2b**, який являється нуклеофілом в реакції ациламінування.

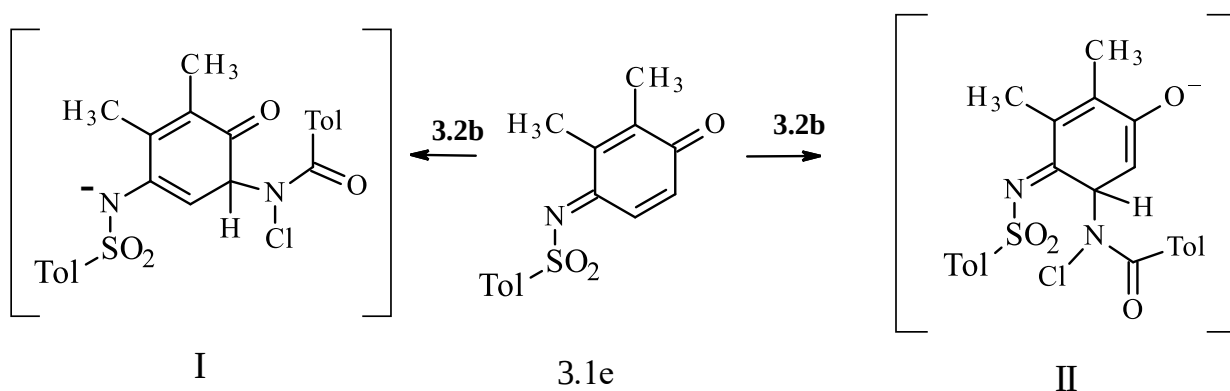
Схема 62



Теоретично атака нуклеофіла може здійснюватись по будь-якому з електрофільних центрів молекули хіноніміну з утворенням аніонів, що

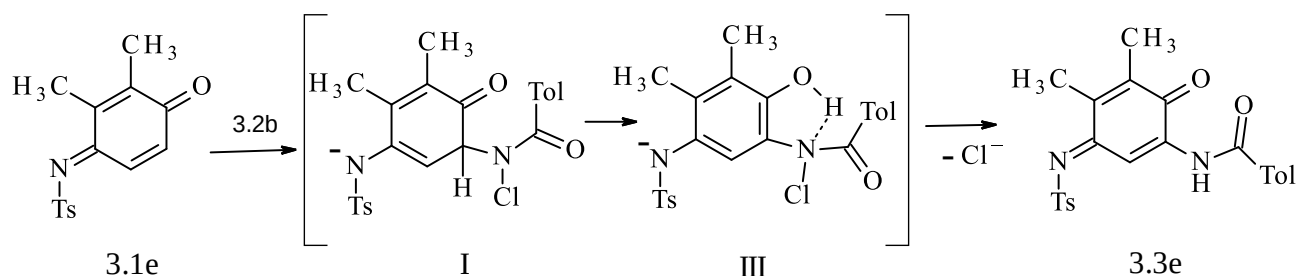
стабілізуються перенесенням негативного заряду на імінний атом нітрогену (**I**) або карбонільний атом оксигену (**II**).

Схема 63



Інтермедіат (**II**), з аніоном делокалізованим на атомі оксигена, є набагато менш вигідним з причини не тільки меншої електронакцепторності оксигена в порівнянні з імінним атомом нітрогену, але і з причини стеричних перешкод створюваних розташуванням толуолсульфонільної групи в єдиній можливій для неї конфігурації Z-ізомера.

Схема 64



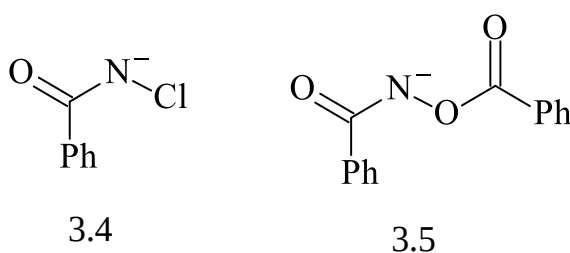
Аніон **I** перетворюється в термодинамічно більш стабільний ароматичний аніон **III** в процесі єнолізації, внаслідок якої гідроген, локалізований біля атома карбону, атакованого N-хлорамід-аніоном 4-метилбензойної кислоти **3.2b**, переміщується до атома оксигену (схема 61). Створення водневого зв'язку в аніоні **III** між гідрогеном гідроксигрупи і атомом нітрогену N-хлор-4-бензоїламідної групи полегшує перенос протона на нітроген, що відбувається паралельно з відтворенням хіноїдної системи за участі електронів, делокалізованих на нітрогені, і сприяє відщепленню хлорид-аніона та стабілізації

хіноїдної структури сполуки, внаслідок чого утворюється N-4-толуолсульфоніл-2-(4-метилбензоїламіно)-5,6-диметил-1,4-бензохінонімін **3.3e**.

3.2 Ациламінування заміщених N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів O-ацилгідроксамовими кислотами

В продовження пошуку зручного метода введення ациламіногрупи в хінонімінове ядро N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів було досліджено застосування в реакції ациламінівання в якості нуклеофільного агенту аніону O-ацилгідроксамової кислоти [100]. Припущення і обґрунтування можливості перебігу даної реакції було висунуто співробітником кафедри органічної хімії ДВНЗ УДХТУ к.х.н. Безверхим М.П. Було помічено подібність аніону N-хлорбензаміду **3.4**, що виступає в якості нуклеофільної складової в реакції ациламінування N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів N-хлорамідами карбонових кислот в присутності основи, та аніону бензоїлбензгідроксамової кислоти **3.5** [101].

Схема 65



Це дало підставу до висунення припущення про можливість використання O-ацилгідроксамових кислот в реакції ациламінування. Присутність ацилоксигрупи в будові аніону O-ацилгідроксамової кислоти шляхом взаємодії неподілених пар електронів кисню з електронами зовнішньої оболонки нітрогену сприяє збільшенню нуклеофільності нітрогену в аніоні [101].

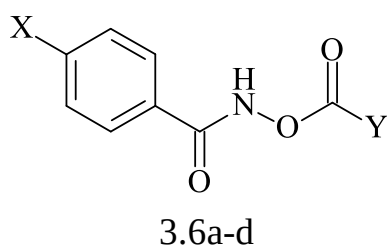
Продовження дослідження цього напрямку є перспективним в зв'язку з деякими особливостями перебігу даної реакції в порівнянні ациламінуванням N-хлорамідами карбонових кислот, пов'язаними в основному з механізмом її

реалізації та відсутністю необхідності використання еквімолярної кількості основи. При дослідженні процесу ациламінування N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів O-ацилгідроксамовими кислотами [97,100], з огляду на просторову структуру останніх і на характер відщеплюваної в процесі реакції групи, що може спричинити зміну pH розчину, було сформульовано задачі дослідження, які полягають в визначенні:

- впливу просторової структури O-ацилгідроксамової кислоти на напрямок реакції ациламінування ;
- впливу ацильної складової O-ацилгідроксамової кислоти на її реакційну здатність в умовах реакції;
- впливу розчинника і умов проведення реакції на вихід продукту.

Для вивчення реакції було синтезовано за описаними в літературі методиками O-ацилгідроксамові кислоти **3.6a-d** [102-105].

Схема 66



3.6: X=Y=H (a), X=H, Y=CH₃ (b), X=H, Y=C₆H₅ (c), X=CH₃, Y=C₆H₅ (d).

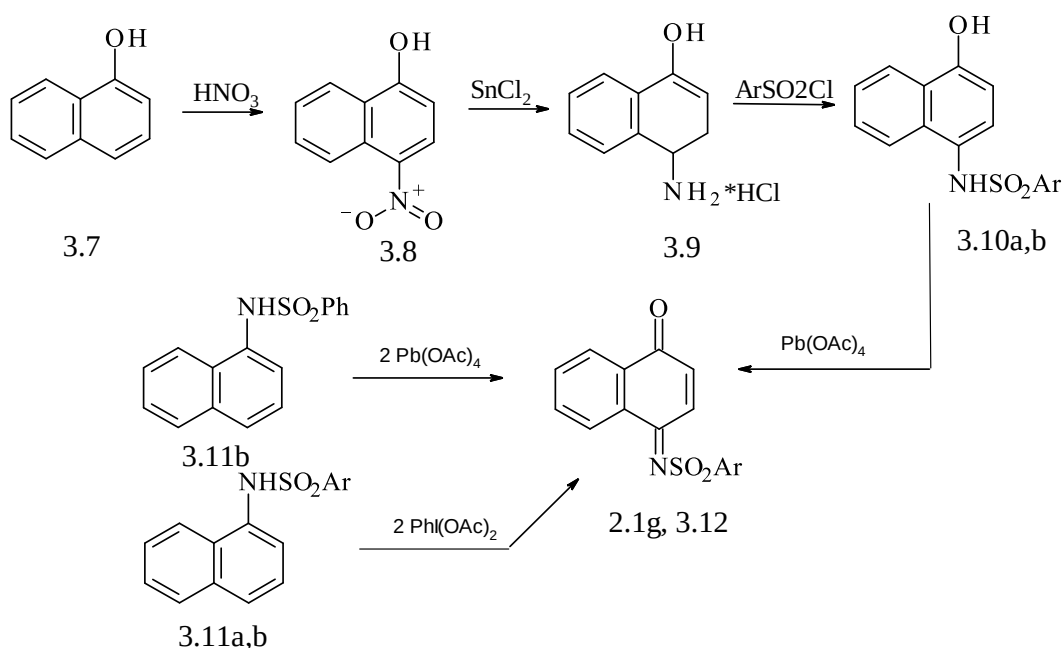
З огляду на чутливість реакції ациламінування до стеричного фактору і на спорідненість з ациламінуванням N-хлорамідами, вибір N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів зупинився лише на сполуках з незаблокованим сусідніми групами електрофільним центром в орто-положенні до карбонільної групи. Таким умовам відповідали N-толуолсульфоніл-1,4-бензохіноніміни **3.1a-d** і N-толуолсульфоніл-1,4-нафтохінонімін **3.1k**.

Для отримання N-арилсульфоніл-1,4-нафтохіноніміну **3.1k** в роботі було розроблено зручний одностадійний метод його синтезу. До сьогодні отримання N-арилсульфоніл-1,4-нафтохінонімінів базувалось на багатостадійному і доволі складному синтезі - з 1-нафтолу **3.7**, через стадії послідовного нітрування і

відновлення утвореного 4-нітро-1-нафтолу **3.8** до 4-аміно-1-нафтолу **3.9**, арилсульфонілюванні по атому нітрогену та окисненні 4-(N-арилсульфоніламіно)-1-нафтолу **3.10** зручним окисником, найчастіше в середовищі оцтової кислоти плюмбум (IV) тетрацетатом [69]. З огляду на багатостадійність, сумарний вихід цільового продукту доволі невисокий. В літературі [106] зустрічається опис іншого методу отримання прямим окисненням N-арилсульфоніл-1-нафтиламіну **3.11** плюмбум (IV) тетрацетатом, розробленого для синтезу лише одного N-фенілсульфоніл-1,4-нафтохіноніміна **3.11**. За цим методом окисненням впродовж 1,5 години в оцтовій кислоті з невисоким виходом було отримано цільовий N-фенілсульфоніл-1,4-нафтохінонімін **3.11** забруднений солями плюмбуму, що потребувало його очищення.

З огляду на високу біологічну активність нафтохінонімінів, і пов'язану з цим цікавість до їх дослідження, в даній роботі було розроблено зручний для лабораторного застосування одностадійний метод синтезу N-арилсульфоніл-1,4-нафтохінонімінів на прикладі отримання сполук **3.1k,l** шляхом прямого окиснення фенілідозодиацетатом відповідних арилсульфоніламіно-1-нафталінів **3.11a,b** в середовищі оцтової кислоти [107].

Схема 67

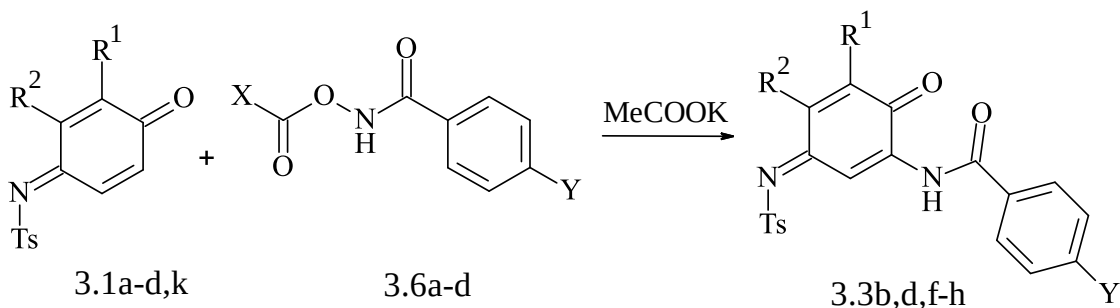


3.10, 3.11: Ar= 4-CH₃C₆H₄ (a), C₆H₅ (b); **2.1g:** Ar= CH₃C₆H₄; **3.12:** Ar= C₆H₅.

За розробленою методикою окиснення проводили в м'яких умовах, в оцтовій кислоті, за співвідношенням N-арилсульфоніл-1-нафтиламін : фенілідозодиацетат - 1:2. Реакція закінчувалась вже за 15 хвилин, нафтохіноніміни **2.1g** і **3.12** викристалізовувались в хроматографічно чистому вигляді з виходом 60-70%. Очищення шляхом кристалізації не змінювало їх температуру плавлення. Отримані за розробленим методом нафтохіноніміни **2.1g** і **3.12** не давали депресії зі сполуками, синтезованими за методиками [69,106]. Структури отриманих N-арилсульфоніл-1,4-нафтохінонімінів **2.1g** і **3.12** доведено за допомогою спектрів ЯМР ^1H .

Реакцію ациламінування N-толуолсульфоніл-1,4-бензохінонімінів **3.1a-d** і N-толуолсульфоніл-1,4-нафтохіноніміна **2.1g** проводили в аналогічних реакції з N-хлорамідами умовах, використовуючи в якості розчинників метанол, пропанол-2 або ацетон за присутності каталітичної кількості плавленого ацетату калію [64, 68, 100].

Схема 68



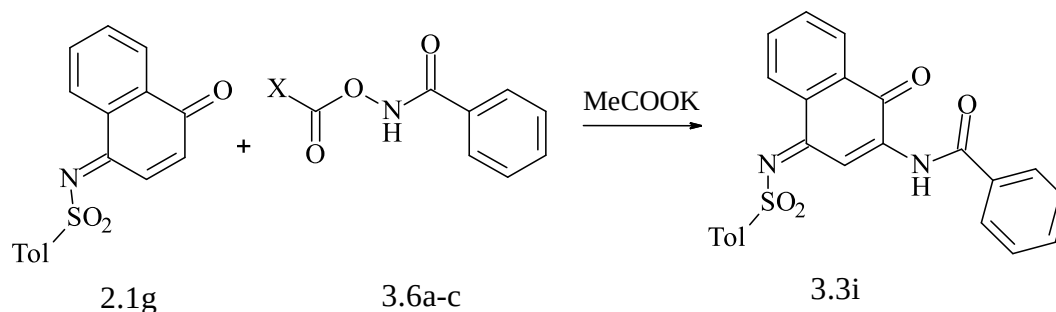
3.1: R¹=R²=H (k); **3.3:** R¹=Cl, R²=H, Y=CH₃ (b); R¹=H, R²=Cl, Y=CH₃ (d); R¹=R²=Y=H (f); R¹=CH₃, R²=Y=H (g); R¹=Y=H, R²=CH₃ (h).

Контроль присутності в реакційній суміші вихідних хінонімінів здійснювався хроматографічно. Продукти реакції ациламінування N-толуолсульфоніл-1,4-бензохінонімінів **3.1a-d,k** O-ароїлбензгідроксамовими кислотами **3.6a-d** викристалізовувались у вигляді кристалів від жовтого до помаранчевого кольору з виходом 55-70%.

Дослідження взаємодії об'ємного аніону O-ацилгідроксамових кислот **3.6a-c** з N-толуолсульфоніл-1,4-нафтохіноніміном **2.1g**, в якому толуолсульфонільна

група знаходиться в *Z*-конфігурації і частково екранує електрофільний центр в *орто*-положенні до іміногрупи, базувалось на необхідності встановлення впливу ацильної групи О-ацилгідроксамової кислоти на хід реакції.

Схема 69

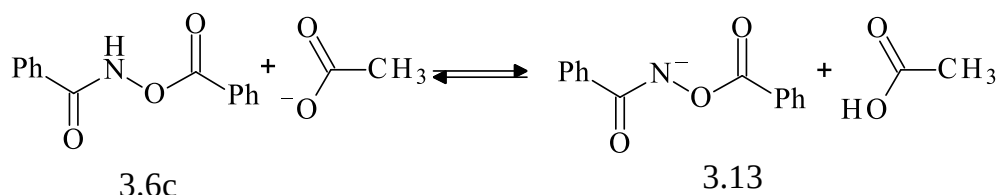


Особливістю реакції з незаміщеним N-толуолсульфоніл-1,4-бензохіноніміном **3.1k** є можливість отримання продукту моноациламінування **3.3f** лише при проведенні реакції в спиртах, при використанні в якості розчинника ацетону утворюється суміш продуктів моно- і диаціламінування. Поясненням такої особливості перебігу реакції може бути тільки виведення утвореного 2-бензоїламіно-N-толуолсульфоніл-1,4-бензохіноніміна **3.3f** з зони реакції завдяки його невисокій розчинності в спиртах.

Аналіз спектрів ЯМР ^1H і фізико-хімічних властивостей сполук отриманих в результаті реакції ациламінування О-ацилбензгідроксамовими кислотами **3.3b,d**, довів їх повну ідентичність продуктам реакції хінонімінів **3.1b,d** з N-хлорамідом **3.2**, що підтверджує атаку на електрофільний центр N-арилсульфоніл-1,4-бензохіноніміну саме аніоном нітрогену О-ацилгідроксамової кислоти. Також можна констатувати, що в реакції ациламінування О-ацилгідроксамовими кислотами **3.6a-d** зберігається той же напрямок орієнтації, що і в реакціях з N-хлорамідом **3.2**. Не вплинула на реакційну здатність і природа ацилоксигрупи, так як при використанні О-форміл-, О-ацетил- і О-бензоїлбензгідроксамових кислот **3.6a-d** не помічено значної різниці в реакційній здатності, часу реакції та виході цільового продукту реакції ациламінування N-толуолсульфоніл-1,4-нафтохіноніміну **2.1g** та N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів **3.1a-d,k**.

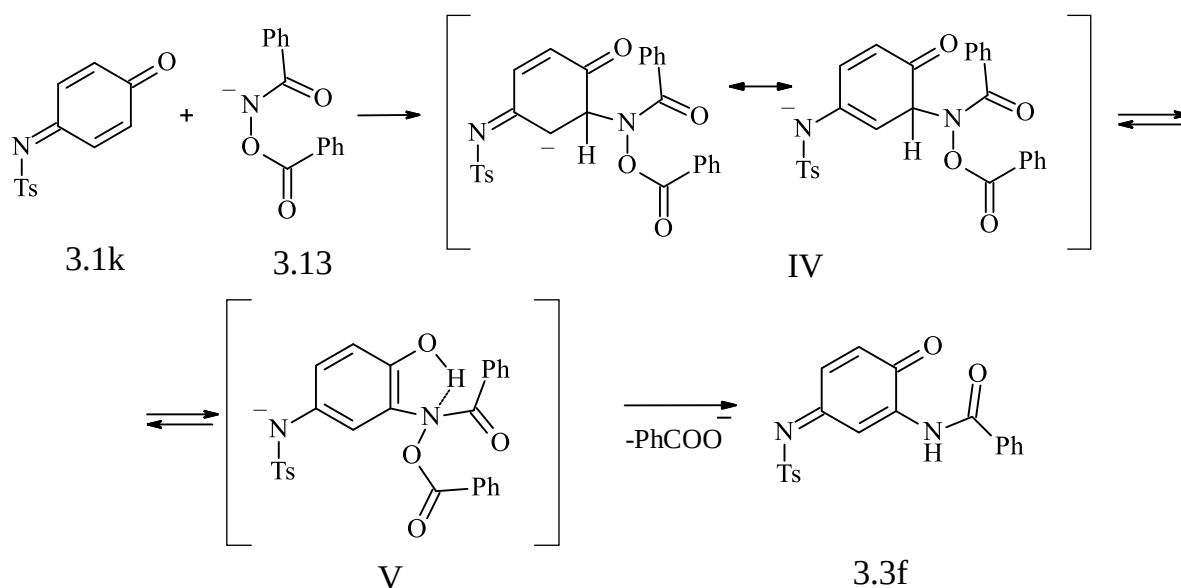
Відмінністю ациламінування О-ацилароїлгідроксамовими кислотами, що відрізняє його від описаних до цього реакцій ациламінування N-хлорамідами карбонових чи арилсульфокислот, є можливість використання лише каталітичної кількості ацетату калію в якості основної компоненти реакції. Необхідною ж умовою перебігу ациламінування з використанням N-хлорамідів є застосування еквімольної кількості основи, найчастіше триетиламіну, яка необхідна для генерування в реакційній масі відповідного аніону, який являється нуклеофілом в даній реакції. Пояснення цього ефекту полягає в здатності карбоксилат-аніона до депротонування молекули О-ацилгідроксамової кислоти, тим самим сприяючи утворенню її аніона **3.13**.

Схема 70



Було доведено, що ця властивість характерна не лише для ацетат-аніону, але і для бензоат- і форміат-аніонів. Така особливість дозволила забезпечити ефективний перебіг процесу ациламінування за мольного співвідношення вихідний хінонімін : ацетат калію 10:1. Для пояснити такого перебігу взаємодії нами запропоновано наступну схему :

Схема 71



Створений під дією ацетат-аніону аніон О-ацилгідроксамової кислоти **3.13** приєднується до електрофільного центру хіноїдного ядра з утворенням проміжної структури **IV**, стабілізованої шляхом розподілення заряду між атомом карбону C^3 хіноїдного циклу та атомом нітрогену толуолсульфоніліміногрупи. Єнолізація і перенесення протону на атом кисню сприяє утворенню термодинамічно більш стабільного ароматичного аніону **V**. Утворення водневого зв'язку між гідрогеном гідроксильної групи та нітрогеном N-бензоїлоксибензамідогрупи в аніоні **V**, сприяє перенесенню протона на атом нітрогену і відщепленню бензоат-аніону, що призводить до збереження хіноїдної структури і отримання стабільного 2-бензоїламіно-N-толуолсульфоніл-1,4-бензохіноніміну **3.3g**. Отриманий бензоат-аніон в подальшому сприяє реакції ациламінування шляхом збільшення концентрації аніонів О-бензоїлбензгідроксамової кислоти в реакційній масі.

Аналіз спектрів ЯМР 1H хінонімінів **3.3f-i** доводить присутність бензоїламіногрупи орто-положенні до карбонільної групи.

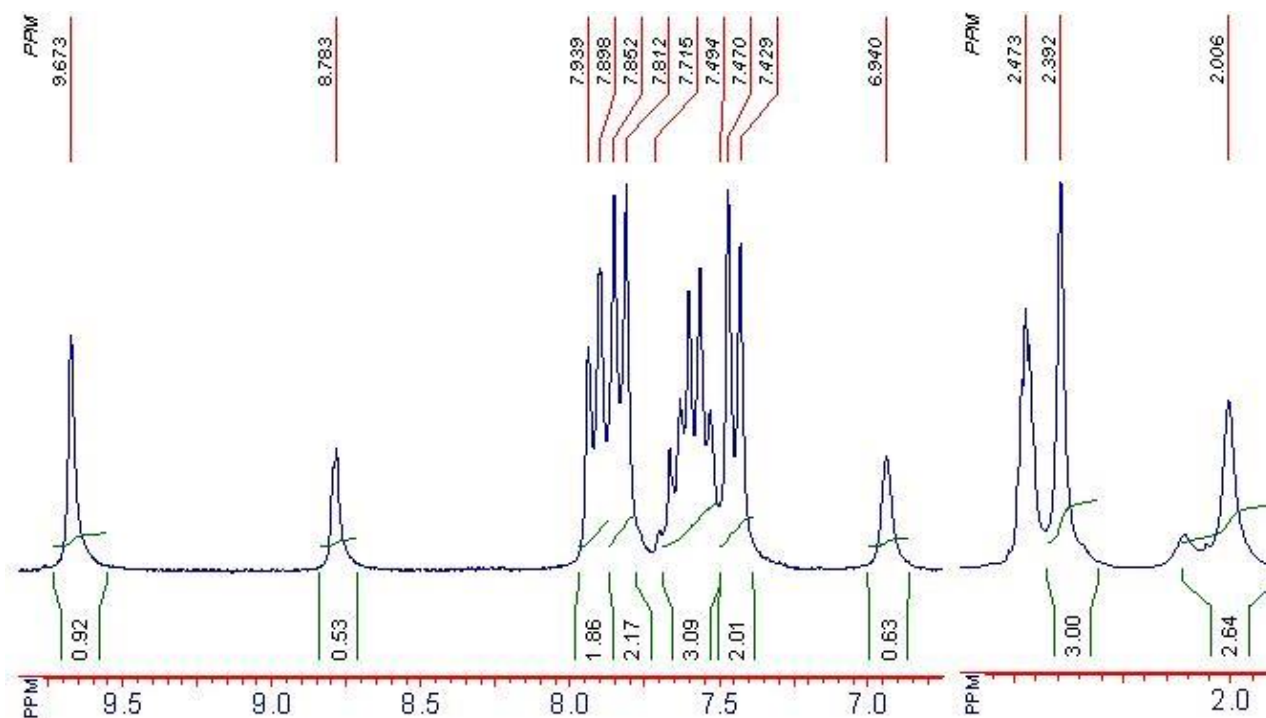
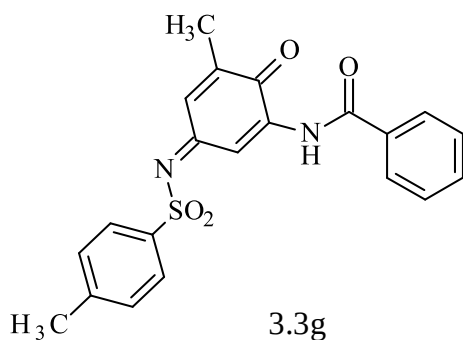


Рис 3.1. Спектр ЯМР 1H сполуки **3.3g**.



Присутність в спектрі ЯМР ^1H сполуки **3.3g** розширених синглетів протонів H^5 та H^3 хіноїдного ядра при δ 6,94 та δ 8,783 м.ч., характерних для *мета*-протонів *Z*-ізомеру сполуки **3.3g**, вказує на знаходження бензоїламіногрупи в єдиному можливому орто-положенні до карбонільного атома карбону.

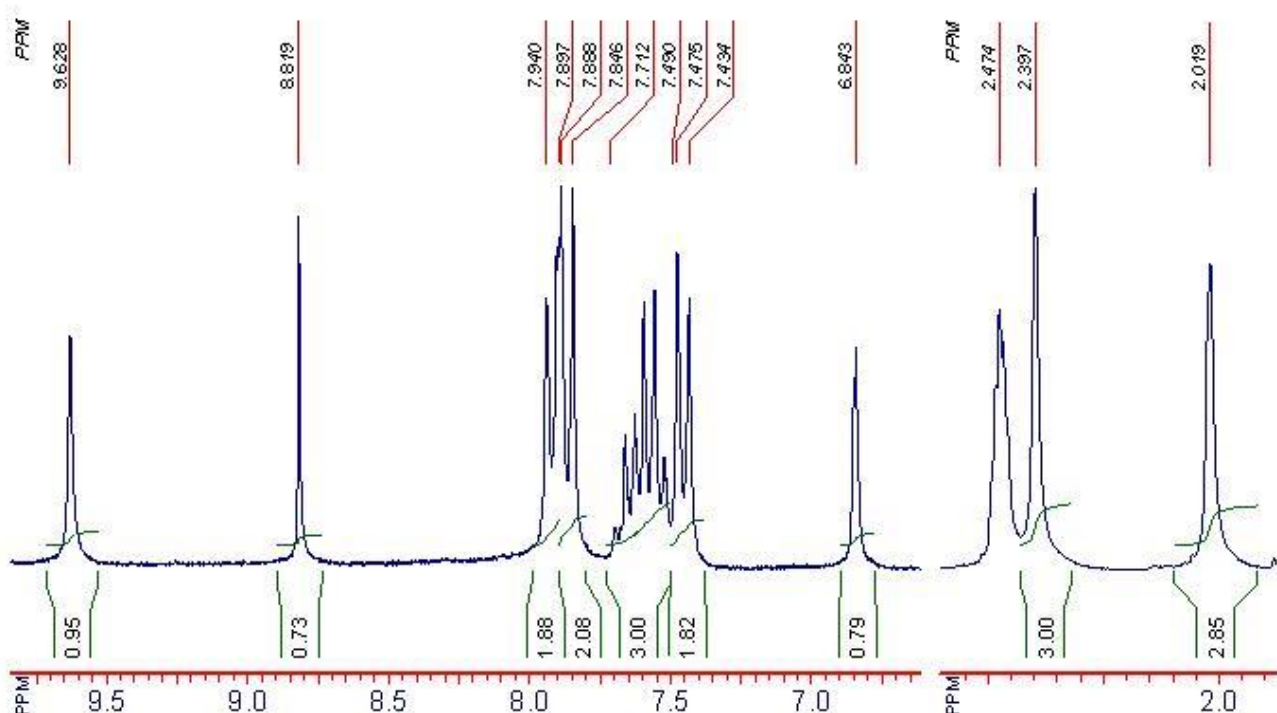
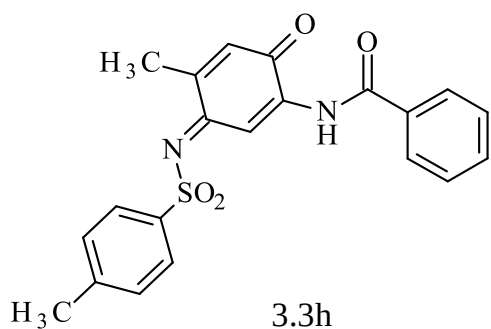


Рис 3.2. Спектр ЯМР ^1H сполуки **3.3h**.



В спектрі ЯМР ^1H сполуки **3.3h** присутні синглети з хімічними зсувами δ 6,843 та δ 8,819 м.ч., характерними для протонів H^6 і H^3 при наявності замісників у положеннях 2 і 5 хіноїдного ядра, що робить можливим існування лише одного ізомеру хіноніміну **3.3h** з розташуванням бензоїламіногрупи в *орто*-положенні до карбонільного атома карбону.

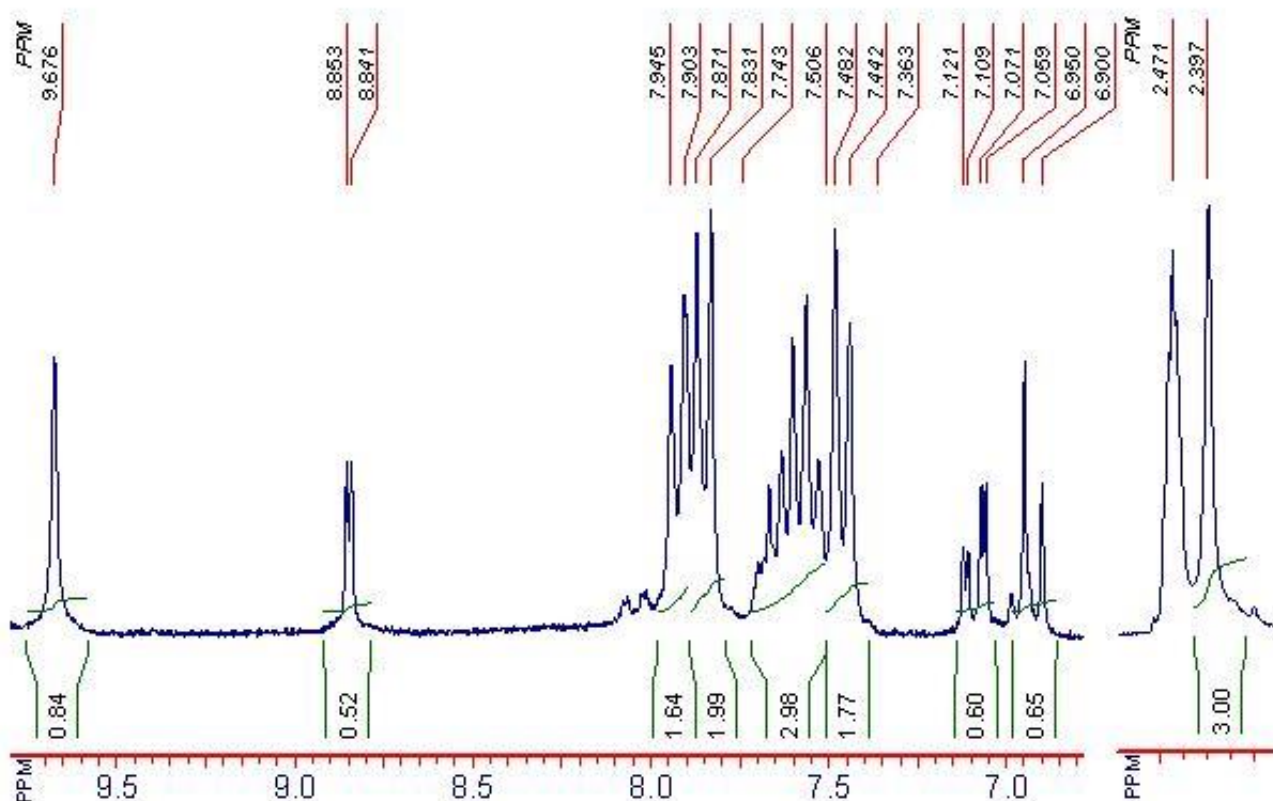
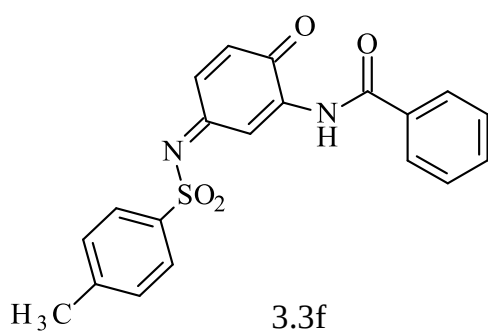


Рис 3.3. Спектр ЯМР ^1H сполуки **3.3f**.



В спектрі ЯМР ^1H сполуки **3.3f** присутні дублет з хімічним зсувом δ 6,90-6,95, характерний для протона H^6 , дублет дублетів з хімічним зсувом δ 7,059-7,121, характерний для протона H^5 та дублет розташований в слабкому полі з хімічним зсувом δ 8,841-8,853 м.ч. характерний для протона H^3 , що можна пояснити взаємодією гідрогена в положенні 3 хінонімінового ядра з киснем *para*-толуолсульфонільної групи. Це робить можливим існування лише однієї структури **3.3f** з розташуванням однієї бензоїламіногрупи в *орто*-положенні до карбонільного атома карбону.

З метою прогнозування біологічної активності отриманих 2-бензоїламіно-N-арилсульфоніл-1,4-бензо(нафто)хінонімінів **3.3a-i** було проведено розрахунки в програмі PASS Online [88]. Проведений аналіз виявив ряд характерних

активностей, таких як *Glutamyl endopeptidase II inhibitor*, *Insulysin inhibitor*, *Mcl-1 antagonist*, *Ompin inhibitor* та *Hexokinase inhibitor*.

Характерними властивостями отриманих сполук є вплив на розвиток патогенних грам-негативних мікроорганізмів *Shigella flexneri*, *Yersinia pestis*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* та *Citrobacter rodentium* через систему пригнічення ферментів омπτинів [65], вплив на грам-позитивні мікроорганізми *Streptomyces griseus* та *Streptomyces fradiae* роду *Bacillus subtilis* шляхом пригнічення дії ферменту *Glutamyl endopeptidase II* [89], можливість використання для контролю рівня інсуліну шляхом інгібування його катаболізму, який забезпечує фермент *Insulysin* [61], вплив на механізм апоптозу ракової клітини шляхом регулювання утворення апоптичного білка Mcl-1 та регулювання функціонування ферменту гексокінази, який забезпечує ракову клітину енергією [138,152].

Найбільший вплив на інгібіторну активність ферменту *Glutamyl endopeptidase II* проявляють сполуки з метильною групою в мета-положенні до оксигену **3.3c** ($P_a=0,737$), **3.3h** ($P_a=0,733$), або з двома метильними групами в орто- і мета-положеннях до оксигену **3.3e** ($P_a=0,737$). Заміна метильної групи, наприклад **3.3a** ($P_a=0,709$) або **3.3c** ($P_a=0,737$), на хлор **3.3b** ($P_a=0,661$) та **3.3d** ($P_a=0,691$) зменшує інгібіторну активність.

Сполуки **3.3h** ($P_a=0,638$), **3.3e** ($P_a=0,63$), **3.3c** ($P_a=0,63$) є найактивнішими з даної групи речовин в здатності ефективно пригнічувати фермент омπτин, і таким чином впливати на патогенні грам-негативні мікроорганізми.

Найвищий потенціал, що до пригнічування білка Mcl-1 і відповідно сприяння апоптозу пухлинної клітини виявляє 2-(4-метилбензоїл)аміно-5,6-диметил-N-(4-метилфеніл)сульфоніл-1,4-бензо-хінонмоноімін **3.3e** ($P_a=0,737$) і 2-бензоїламіно-N-(4-метилфеніл)сульфоніл-1,4-нафтохінонмоноімін **3.3i** ($P_a=0,746$). Крім того за результатами прогнозу сполука **3.3i** ($P_a=0,856$) має доволі високу активність що до пригнічення ферменту гексокінази.

На кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» проведено дослідження

бактерицидної та фунгіцидної активності N-арилсульфоніл-бензо(нафто)-хінонімінів **3.3a,c,e,f-i** методом дифузії речовин в агар. Було встановлено присутність бактерицидної активності сполук **3.3h** і **3.3i** по відношенню до бактерій *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* та фунгіцидної активності у сполуки **3.3f** по відношенню до грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*, що частково збігається з результатами отриманими при моделюванні активності в програмі Pass Online.

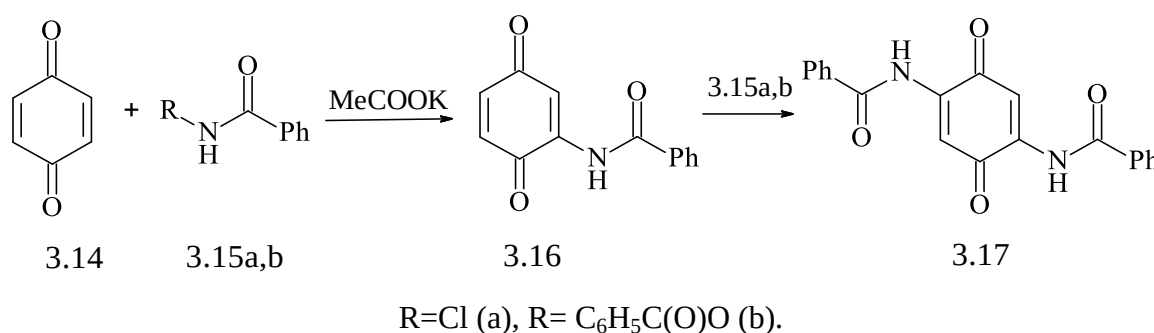
На кафедрі органічної та біоорганічної хімії «Запорізького державного медичного університету» було вивчено вплив N-арилсульфоніл-бензо(нафто)хінонімінів **3.3f-i** на видільну функцію нирок. Дослідження проводили на 126 білих щурах-самцях лінії Вістар вагою 120-170 г., відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.) та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986 р.). При порівнянні активності хінонімінів **3.3f-i** з референс-препаратами «Гіпотіазидом» та «Фуросемідом» взятих в еквівалентних дозах, було встановлено наявність сечогінної активності 2-бензоїламіно-N-толуолсульфоніл-1,4-нафтохіноніміну **3.3f-i**, що також доводить спостерігаєму в результатах комп'ютерного моделювання в програмі Pass Online високу біологічну активність даної сполуки.

3.3 Ациламінування 1,4-бензохінону

Електрофільність хіноїдного циклу обумовлює типовість реакцій його взаємодії з нуклеофільними агентами. Так, для 1,4-бензохінону відома велика кількість реакцій амінування, що проходять за схемою нуклеофільного 1,4-приєднання. Аліфатичні аміни як сильні нуклеофіли легко реагують з різноманітними за структурою і електрофільністю активними центрами 1,4-бензохінонів [109]. Та до сьогодні не відомі випадки ациламінування 1,4-бензохінонів **3.14**, так як вважалося що вони не здатні до взаємодії з аніонами N-хлорамідів карбонових кислот або O-бензоїлбензгідроксамових кислот.

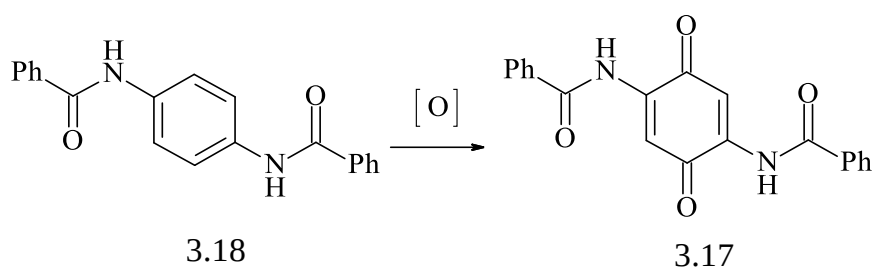
Перевіряючи можливість розповсюдження реакцій ациламінування на інші, відмінні від N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів, класи хіноїдних сполук було встановлено можливість проведення ациламінування 1,4-бензохіноніміну **3.14**, незважаючи на його низький ОВП, причому доведено застосування в реакції ациламінування як N-хлораміду бензойної кислоти, так і O-бензоїл-бензгідроксамової кислоти. [110].

Схема 72



Реакцію проводили в ацетоні, перемішуючи впродовж 2,5 годин в присутності стехіометричної до N-хлорбензаміду **3.15a** чи бензоїлбензгідроксамової кислоти **3.15b** кількості ацетату калію. Єдиним продуктом реакції, навіть при стехіометричному співвідношенні реагентів, був 2,5-біс-(бензоїламіно)-1,4-бензохінон **3.17**, отриманий в обох випадках з невисоким виходом близько 35%. 2-Бензоїламіно-1,4-бензохінон **3.16**, як проміжний продукт виділений не був. Пояснення цьому може полягати в збільшенні ОВП хінону **3.16**, завдяки електронакцепторному впливу бензоїламіногрупи на хіноїдний цикл, а відповідно, зростає і реакційна здатність в реакціях з нуклеофілами. 2,5-Біс-(бензоїламіно)-1,4-бензохінон **3.17** був описаний в літературі [111], тому для доведення структури і орієнтації входження бензоїламіногруп було проведено зустрічний синтез (схема 69).

Схема 73



Внаслідок окиснення отриманого ацилюванням N,N'-біс-бензоїл-п-фенілендіаміну **3.18** біхроматом натрію в оцтовій кислоті було виділено продукт, ідентичний отриманому в реакції ациламініування 1,4-бензохінона **3.14**. Структуру 2,5-біс(бензоїламіно)-1,4-бензохінона **3.17** доказано ЯМР ^1H та ІЧ-спектрами. На ІЧ-спектрах 2,5-біс(бензоїламіно)-1,4-бензохінона **3.17** чітко виражено полоси поглинання валентних коливань груп Н–N (3335 см^{-1}), C=O ($1643, 1599\text{ см}^{-1}$) а також поглинання, характерне для груп N–C=O (1698 см^{-1}), що також відповідає даним роботи [112].

Завдяки збереженню хіноїдної структури продуктів реакції в процесі ациламініування, ця реакція, незаперечно, має широке синтетичне застосування і потребує подальшого дослідження. В наведеній роботі показано основні особливості перебігу ациламініування, які залежать від використовуваного нуклеофільного агента і від особливостей умов проведення реакції, пов'язаних з ним. Вже зараз можна стверджувати, що 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 оксигену.

Показана можливість використання О-ацилбензгідроксамових кислот в реакціях ациламініування N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів та 1,4-бензохінону за присутності каталітичної кількості ацетату калію, значно розширює можливості застосування даної реакції, а використання ацетата калію в каталітичній кількості дозволяє отримати чисті продукти реакції з високими виходами.

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА МЕТОДУ ВВЕДЕННЯ ГАЛОГЕНІВ ТА РОДАНІДУ ДО СТРУКТУРИ 2-АРОЇЛАМІНО-N-АРИЛСУЛЬФОНІЛ-1,4- БЕНЗОХІНОНІМІНІВ

Присутність атомів галогену в органічних сполуках здавна пов'язувалась з канцерогенністю, гено- та цитотоксичністю. Дійсно, останнім часом було виявлено галогенхінони, такі як 2,5-дихлор-1,4-бензохінон та його похідні, утворені як побічні продукти хлорування питної води, які дійсно являються активними канцерогенами та генотоксичними речовинами. Механізм дії галогенхінонів полягає в сприянні розкладу гідропероксидних радикалів ROOH з утворенням реакційноздатних алкоксильних, хінонових, кетокси, ліпідних та алкільних радикалів [113].

В той же час в природі виявлено велику кількість різноманітних галогенвмісних сполук, особливо в морських організмах, які володіють надзвичайно сильною біологічною активністю, являючись гормонами, феромонами, репелентами та природними пестицидами [114]. Частково ці властивості використовуються людиною при лікуванні мікробіологічних та грибкових інфекцій [115]. З цією метою активно застосовуються природні галогенвмісні антибіотики (наприклад, хлорамфенікол, хлортетрациклін або ванкоміцин) або протигрибкові (гризеофульвін) препарати. Присутність галогенів в таких природних речовинах забезпечує їх надзвичайну ефективність, яка може значно відрізнятися від безгалогенових аналогів. Більшість виділених природних органогалогенвмісних речовин містять хлор або бром, менша частина препаратів містить йод або фтор. Кілька сотень морських натуральних продуктів містять і хлор, і бром водночас [116].

Основною ідеєю пошуку нових лікарських речовин шляхом скринінгу є відповідність конформації препарату конформації рецептора-мішені, що, як вважалось до сьогодні, є запорукою ефективності препарату. Це твердження вірне лише частково, на що показують останні дослідження. Останнім часом

популярною в галузі лікарської хімії стала гіпотеза про те, що приєднання об'ємних груп (найчастіше об'ємних флангових груп), таких як атоми галогенів, до біологічно-активних речовин призводить до їх об'ємних та конформаційних змін. Такі об'ємні групи, як правило, займають весь активний центр молекулярних цілей, включаючи глибші кишені, що може спричинити як антагоністичні, так і агоністичні ефекти у порівнянні з вихідними сполуками.

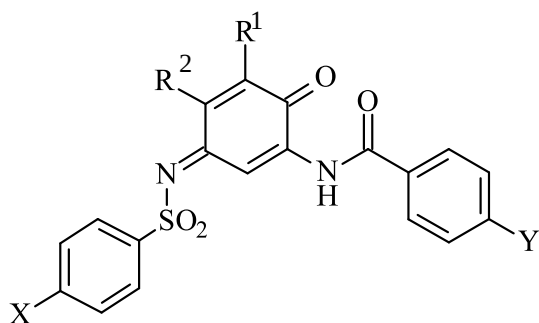
Введення атомів галогену в структуру біологічно-активних сполук часто приводить до збільшення мембранної проникності і поліпшення всмоктування, що не може не вплинути на транспорт і ефективність препарату. Також галогенування підвищує проникність гематоенцефалічного бар'єру, що є необхідною умовою для розробки препаратів, які повинні досягати центральної нервової системи [117].

Як видно з наведених фактів, ставлення до присутності галогенів в потенційно біологічно-активних органічних речовинах є доволі неоднозначним і може привести до підсилення або навіть кардинальної зміни властивостей утворених сполук [118].

4.1 Гідрогалогенування заміщених 2-ароїламіно-N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів

Одним з простих методів введення атомів галогенів в хіноїдний цикл є галогенування [119-121] і гідрогалогенування [119]. Галогенування дозволяє отримати більш широкий спектр продуктів – продукти зі збереженням хіноїдної будови, продукти ароматизації, циклізації, але при цьому досить складно контролювати процеси, що перебігають у реакційному середовищі [119; 121]. Гідрогалогенування дозволяє ввести атоми галогену в чітко визначене положення, при цьому цільові продукти утворюються з високими виходами і практично не потребують перекристалізації [121].

Схема 74



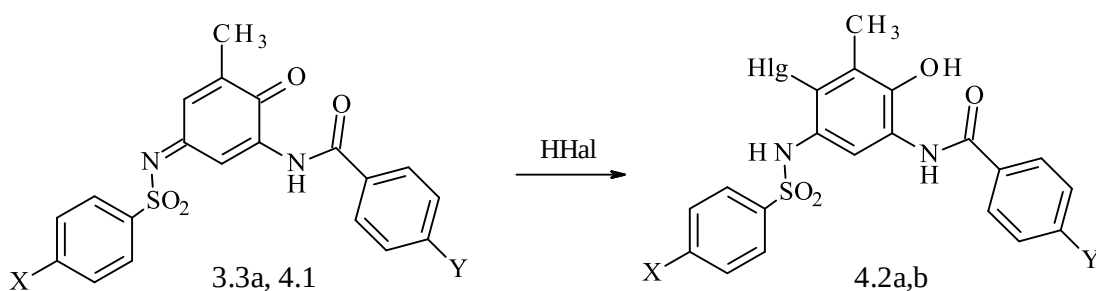
3.3: $R^1=X=Y=CH_3$, $R^2=H$ (a); $R^1=R^2=X=Y=CH_3$ (e); **4.1:** $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $X=Y=Cl$ (a); $R^1=H$, $R^2=X=CH_3$, $Y=Cl$ (b).

Для дослідження реакції гідрохлорування було обрано 2-бензоїламіно-N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімін **3.3a,e** і **4.1a,b** з частково або повністю екранованими електрофільними центрами в *пара*- або *мета*-положеннях до бензоїламіно-групи.

Гідрохлорування 2-бензоїламіно-N-арилсульфоніл-1,4-бензохінон-іміни

3.3a,e і **4.1a,b** проводили газоподібним хлороводнем, а гідробромовування – 47%-ним водним розчином бромоводню. Згідно літературним даним гідрогалогенування N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів приводить до ароматизації хіноїдного циклу з входженням атома галогену в *орто*-положення до карбонільного атома карбону [99, 119], *орто*-положення до імінного атома карбону [123] хіноїдного ядра або до замісника біля атома нітрогену хіноїдного ядра [124], що обумовлено впливом замісників у хіноїдному ядрі і біля атома нітрогену хіноїдного ядра. Внаслідок результаті гідрогалогенування вихідних хінонімінів **4.1a** і **3.3a** отримано продукти **4.2a,b** з входженням атому галогену до положення 4 хіноїдного ядра, що для N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмімінів можливо тільки за присутності в *орто*-положеннях по відношенню до карбонільної групи замісників, що не створюють значних стеричних перешкод і при проведенні реакції в жорстких умовах [119].

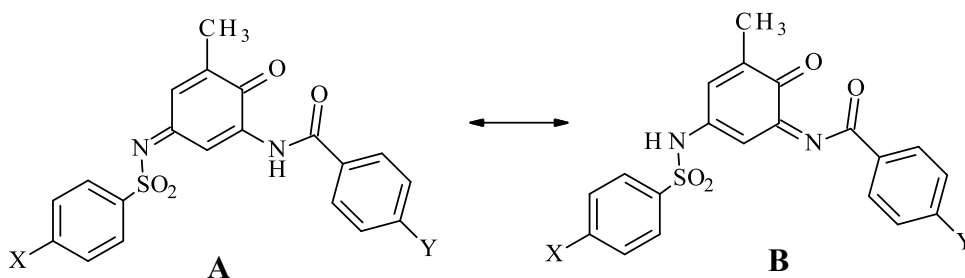
Положення атому галогену встановлено на основі даних спектрів ЯМР 1H . Хімічні зсуви протону H^6 сполук **4.2a,b** (δ 7.31 і 7.33 м.ч., відповідно) відрізняються незначною мірою, а синглет протонів метильної групи амінофенольного ядра Me^3 в спектрі сполуки **4.2b** (δ 2.24 м.ч.) знаходиться в більш слабкому полі у порівнянні зі сполукою **4.2a** (δ 2.18 м.ч.), що обумовлено впливом атому броду, який знаходиться в *орто*-положенні до метильної групи Me^3 в ароматичному ядрі [99,119].



3.3: 4.1: $\text{X}=\text{Y}=\text{Cl}$, 4.2: $\text{X}=\text{Y}=\text{Hlg}=\text{Cl}$ (a), $\text{X}=\text{Y}=\text{CH}_3$, $\text{Hlg}=\text{Br}$ (b)

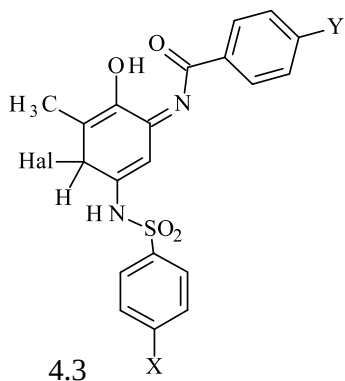
Отримання продуктів **4.2a,b** в результаті гідрогалогенування хінонімінів **4.1a** і **3.3a** без застосування жорстких умов можна пояснити можливістю утворення таутомерних форм вихідних хінонімінів **4.1** і **3.3a** [125] (схема 75).

Для таутомерної форми **B** пара-положення до ароїліміногрупи орто-хіноїдного ядра є найбільш активним для входження атома галогену при гідрогалогенуванні.



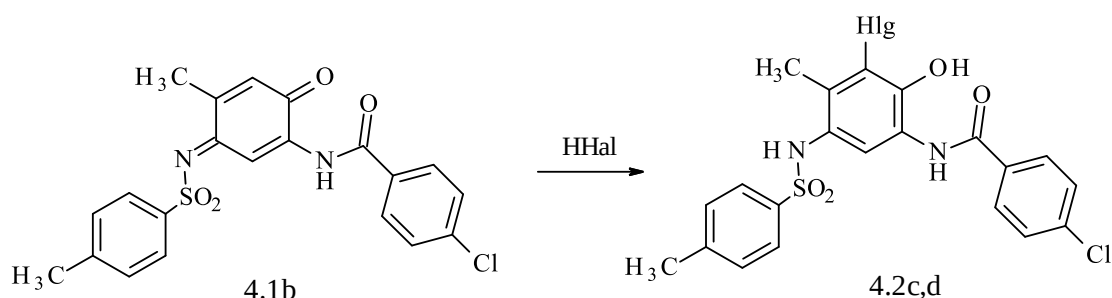
Пояснити легкість гідрохлорування хінонімінів **4.1** і **3.3a** можна також

Схема 77 існуванням проміжного енергетично вигідного *пара*-хіноїдного інтермедіата **4.3**, аналогічного описаному в роботі [1].



Внаслідок гідрогалогенування хіноніміну **4.1b**, в якого вільний електрофільний центр розташований в *орто*-положенні до карбонільної групи, а метильна група в положенні 5, блокує можливість утворення проміжного інтермедіата

аналогічного структури **4.3**, в реакції з HCl і HBr було отримано амінофеноли **4.2 c,d**:



4.2c,d: Hlg = Cl (c), Hlg = Br (d)

Будову сполук **4.2c,d** підтверджено за допомогою даних елементного аналізу і спектрів ЯМР ^1H . Хімічні зсуви протону H^6 сполук **4.2c,d** (δ 7.12 і 7.11 м.ч., відповідно) майже не відрізняються, а синглет протонів метильної групи амінофенольного ядра Me^4 в спектрі сполуки **4.2d** (δ 1.99 м.ч.) знаходиться в більш слабкому полі у порівнянні зі сполукою **4.2c** (δ 1.93 м.ч.), що, як і у випадку сполук **4.2a,b**, обумовлено впливом атома бром, який знаходиться в *орто*-положенні до метильної групи Me^4 в ароматичному ядрі. Крім того, для N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів за наявності хоча б одного вільного *орто*-положення по відношенню до карбонільного атома карбону хіноїдного ядра характерно приєднання галогеноводнів із входженням атома галогену саме до цього положення, що обумовлено електронакцепторним впливом арилсульфоніліміногрупи [99, 119].

При спробах гідрохлорування і гідробромування хіноніміну **3.3e** було отримано одну і ту саму сполуку **4.2e**, структура якої відповідає 2-*пара*-толуїламіно-4-*пара*-толуолсульфоніламіно-5,6-диметилфенолу, що доведено елементним аналізом і спектроскопією ЯМР ^1H .

В спектрі ЯМР ^1H сполуки **4.2e** присутній один синглет протону H^6 при δ 7.02 м.ч. і три синглети за δ 9.06, 9.34, 9.97 м.ч., які відповідають двом групам NH і групі OH, відповідно. Таким чином встановлено, що при дії галогеноводнів на хінонімін **3.3e** перебігає тільки процес ароматизації хіноїдного циклу без приєднання атома галогену, що обумовлено стеричними перешкодами –

положення 2 хіноїдного ядра вихідного хіноніміну **3.3e** екрановано об'ємними замісниками Ts і 4-Tol(CO)NH.

4.2 Роданування заміщених 2-ароїламіно-N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів

З метою отримання продуктів роданування було досліджено реакцію сполук **3.3a,e** і **4.1a,b** з роданідом калію. Роданування N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів є одним із простих методів отримання нових біологічно активних сполук, яке, в залежності від будови вихідного хіноніміну, дозволяє отримати як продукти приєднання тіоціанат-іону, так і продукти циклізації – похідні 5-аміно-1,3-бензоксазол-2-тіону або 5-аміно-1,3-бензоксатіол-2-ону [126]. Останні можуть проявляти імуномодельную [127], антиокисну дію [128], виступати в якості інгібіторів ферментів моноаміноксидази, які вважаються корисними терапевтичними засобами і використовуються в клініці для лікування депресивних захворювань і хвороби Паркінсона [129]. Тіоціанат-іон має велике значення для біохімічних процесів в живих організмах [130]. Раніше були виділені природні сполуки, які містять тіоціанат-групу і проявляють високу біологічну активність [131]. Деякі синтезовані сполуки з тіоціанат-групою мають антимікробні властивості [132], проявляють гербіцидну, гіполіпідемічну, протиракову, протигрибкову, антимікробну активності [133].

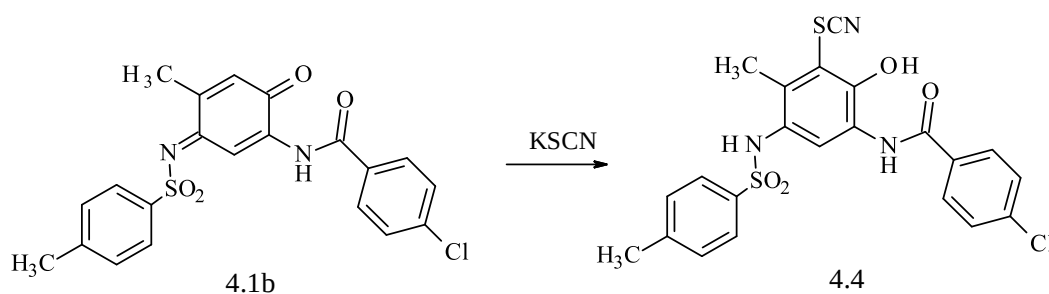
Раніше було синтезовано нові похідні N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів – 2-ароїламіно-N-арилсульфоніл-1,4-бензохіноніміни [100]. Бензамід та його похідні також проявляють широкий спектр біологічної активності, зокрема, протимікробну, знеболюючу, протизапальну, протипухлинну, серцево-судинну [92;93], тому слід очікувати, що введення атомів галогенів або тіоціанат-групи до структури даних сполук може привести до розширення їх біологічної активності.

Слід зазначити, що реакційну здатність 2-ароїламіно-N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів раніше не досліджували. У зв'язку з цим, актуальним є

встановлення особливостей роданування 2-ароїламіно-*N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів і отримання продуктів цих реакцій, які є потенційними біологічно активними сполуками.

Легкість проведення реакції гідрогалогенування дозволила зробити припущення про можливість роданування хінонімінів **3.3a** і **4.1a,b**. Роданування сполук **3.3a** і **4.1a,b** проводили шляхом їх нагрівання з роданідом калію в оцтовій кислоті. По закінченню реакції розчин виливали в воду. Продукт реакції роданування – тіоціанат **4.4** вдалося виділити лише у випадку хіноніміну **4.1b** (схема 73). У випадку хінонімінів **3.3a** і **4.1a**, 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*-хлорбензламиду чи ароїларилгідроксамових кислот.

Схема 79



Будову тіоціанату **4.4** встановлено на основі даних елементного аналізу, спектрів ЯМР ^1H і ІЧ-спектроскопії. У спектрі ЯМР ^1H присутній один синглет протону H^6 за δ 7.08 м.ч. і три синглети за 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 [134; 135], 3120 см^{-1} – групі OH , 3320 см^{-1} – групі NH . Раніше при родануванні *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів у більшості

випадків було отримано похідні 1,3-бензоксатіол-2-онів, які утворюються в результаті циклізації продукту приєднання тіоціанат-іону. Проміжні продукти приєднання тіоціанат-аніону було виділено тільки у процесі роданування N-(*n*-толіл)-1,4-бензохінонмоноіміну, який має низький окисно-відновний потенціал, що грає важливу роль для роданування хіноїдних систем [73]. Введення фрагменту Ar(CO)NH– до хіноїдного ядра має сприяти підвищенню окисно-відновного потенціалу хіноніміну [90], і, в свою чергу, сприяти реакції роданування і полегшення для хіноніміну **4.1b**, який має в своїй структурі групу 4-ClC₆H₄(CO)NH–, приєднання тіоціанат-аніону, але тим самим зменшується і здатність кисню, утвореного амінофенолу **4.4**, до циклізації з тіоціанатом.

Для прогнозування біологічної активності отриманих 2-ароїламіно-4-арилсульфоніламінофенолів **4.2a**, **4.2b**, **4.2c**, **4.2d**, **4.2e** було проведено розрахунки в програмі PASS Online, що здійснює прогноз на основі аналізу зв'язків структура-активність. [88]. Проведений аналіз виявив ряд характерних активностей, таких як *Glutamyl endopeptidase II inhibitor*, *Insulysin inhibitor* та *CTGF expression inhibitor*. Отримані сполуки проявляють активність по пригніченню грам-позитивних мікроорганізмів *Streptomycesgriseus* та *Streptomycesfradiae* роду *Bacillus subtilis* шляхом пригнічення дії ферменту *Glutamyl endopeptidase II* [89]. Введення галогенів сприяє високій активності по відношенню до системи регулювання концентрації інсуліну шляхом пригнічення ферменту *Insulysin* та активності по відношенню до фактору росту сполучної тканини CTGF, який відіграє важливу роль у багатьох біологічних процесах, включаючи відновлення раневого пошкодження тканин і критично впливає на розвиток фіброзної хвороби та декількох форм ракових захворювань [136].

Найактивнішим інгібіторами ферменту глутаміл ендопептидази II виявився 2-*пара*-толуїламіно-4-*пара*-толуолсульфоніламіно-5,6-диметилфенол **4.2e** (P_a=0,722). Всі отримані сполуки **4.2a-e** та **4.3a** показали високу інгібіторну активність по відношенню до ферменту Insulysin. Найвища активність в розглянутій групі спостерігається у сполуки **4.2e** (P_a = 0,739) з заміщеними метильними групами орто- і мета-положеннями до кисню, хоча вона і незначно

перевищує активності інших сполук групи. Сполуки з галогеном в орто-положенні до оксигену **4.2c** ($P_a = 0,721$) і **4.2d** ($P_a = 0,702$) виявились активніше сполук з галогеном в мета-положенні **4.2a** ($P_a = 0,652$) і **4.2b** ($P_a = 0,67$), а великої різниці між хлором і бромом в однакових положеннях не спостерігається. Введення в орто-положення до оксигену тіоціанатної групи **4.4** ($P_a = 0,61$) зменшує дану активність в порівнянні з аналогічними хлор- і бромпохідними.

Всі отримані сполуки ряду 2-ароїламіно-4-арилсульфоніламінофенолів **4.2a**, **4.2b**, **4.2c**, **4.2d**, **4.2e**, **4.4** проявляють високу інгібіторну активність щодо дії на фактор росту сполучної тканини CTGF. Найвища активність в розглянутій групі спостерігається у сполуки **4.2c** ($P_a = 0,648$). Сполуки з галогеном в орто-положенні до оксигену **4.2c** ($P_a = 0,648$) і **4.2d** ($P_a = 0,553$) активніше сполук з галогеном в мета-положенні **4.2a** ($P_a = 0,619$) і **4.2b** ($P_a = 0,371$), причому більш активними інгібіторами CTGF є хлорвмісні сполуки, а сполуки з бромом значно поступаються в активності, також зменшує активність введення двох метильних груп орто- і мета-положення до оксигену **4.2e** ($P_a = 0,544$).

При порівнянні хлорвмісних похідних **4.2a** ($P_a = 0,619$) і **4.2c** ($P_a = 0,648$) більшою активністю володіє сполука **4.2c** ($P_a = 0,648$) з хлором в орто-положенні до оксигену. Введення в орто-положення до оксигену тіоціанатної групи **4.4** ($P_a = 0,447$) зменшує активність в порівнянні з аналогічними хлор- і бромпохідними. Таким чином найбільшу перспективність для подальшого дослідження проявляє 2-пара-хлорбензоїламіно-4-пара-толуолсульфоніламіно-5-метил-6-хлорфенол **4.2c**

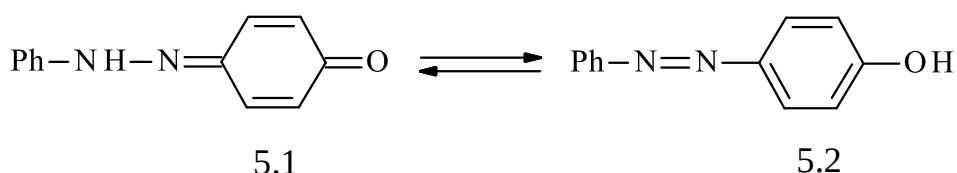
Проведені в даному розділі дослідження доводять значний синтетичний потенціал отриманих ациламінуванням 2-бензоїламіно-N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів. Присутність бензоїламіногрупи в орто-положенні до карбонільного атому оксигену N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів сприяє нуклеофільному приєднанню в пара- або мета-положення до неї, навіть у випадку часткового блокування цих положень суміжною метильною групою, що відкриває значні можливості для їх модифікації з метою отримання біологічно-активних сполук або синтезу конденсованих гетероциклів.

РОЗДІЛ 5

ВЗАЄМОДІЯ О-ТОЛІЛ(МЕТИЛ)СУЛЬФОНІЛЗАМІЩЕНИХ 1,4-БЕНЗОХІНОНОКСИМІВ З N-НУКЛЕОФІЛАМИ

Цікавими реагентами для синтезу біологічно-активних речовин з N-заміщених хінонімінів, що мають амінний фрагмент, є похідні гідразину. Особливістю потенційних продуктів таких реакцій є сполуки, здатні до азохінонгідразинної таутомерії:

Схема 80



Першочерговий інтерес до таких перетворень 100-130 років тому було пов'язано з теорією кольоровості органічних азобарвників. Ці роботи внесли суттєвий вклад в теоретичну органічну хімію і створення барвників для кольорової фотографії. Сьогодні цікавість до подібних процесів пов'язана з появою можливості прогнозування потенційної біологічної активності органічних сполук за допомогою комп'ютерних програм, наприклад, PASS. Оцінка потенційної біологічної активності ряду сполук залежить від представлення їх у вигляді тих чи інших таутомерів. Як приклад можна показати оцінку потенційної біологічної активності сполук 5.1 і 5.2 за допомогою програми PASS (Таблиця 5.1).

Таблиця 5.1

Активність	Показник (Pa)	
	5.1	5.2
APOA1 expression enhancer	0,935	-
Cyclin-dependent kinase 1 inhibitor	-	0,932
Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor	0,927	-
Arylacetonitrilase inhibitor	0,908	0,892
Membrane integrity agonist	0,912	-
Corticosteroid side-chain-isomerase inhibitor	0,901	0,883

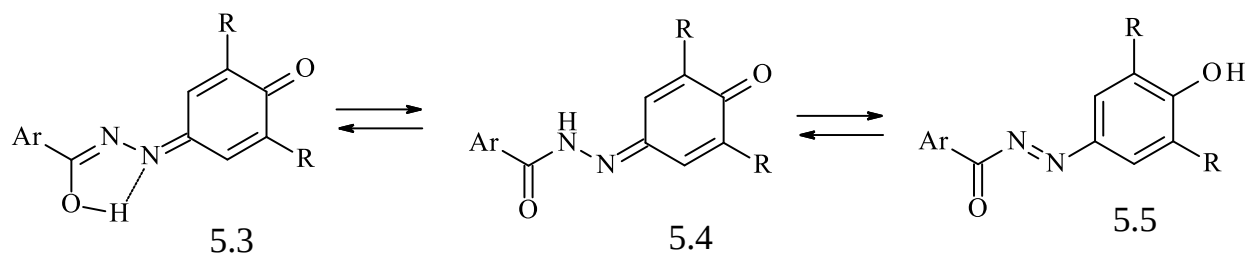
Статистично значима різниця вказує на те, що наявність таутомерної рівноваги іноді може значно впливати на біологічну активність речовин.

Як видно з таблиці 5.1, таутомерна форма **5.1** володіє високою здатністю до впливу на систему обміну ліпідів, підсилюючи експресію білка APOA1 який є основним білковим компонентом ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у плазмі [134], сприяє до уповільнення переносу фосфатів з диметилалілдіфосфату на аспульвіон Н [135] та впливає на цілісність клітинних мембран [141]. В той час як таутомерна форма **5.2** проявляє високу здатність до пригнічення циклінозалежної кінази 1, яка відноситься до сімейства білків, що беруть участь у регуляції прогресування клітинного циклу що може використовуватись при лікуванні карциноми молочної залози [137], і не виявляє характерних для таутомерної форми **5.1** властивостей. В той же час обидва таутомери мають і споріднену активність по відношенню до ферментів Arylacetonitrilase які є дуже специфічними для гідролізу арилаліфатичних нітрilів [156] та Corticosteroid side-chain-isomerase яка каталізує взаємоперетворення кетол-альдолу бічного ланцюга кортикостероїдів [139]. Таким чином, синтез сполук, здатних до таутомерних перетворень, аналіз положення цієї рівноваги та виявлення факторів, які впливають на її зміщення, є актуальною проблемою.

Дослідження реакції заміщених хінонімінів з арил(алкіл)гідразинами і гідрازیдами бензойних кислот свідчать про те, що напрямок реакції залежить від окислювально-відновних властивостей хіноніміну та нуклеофільності амінного фрагмента, і може бути спрямовано в бік заміщення імінної групи або в бік відновлення вихідної речовини до відповідного амінофенола [140,141] З наведеними припущеннями узгоджується й те, що реакції похідних гідразина з незаміщеними в ядрі 1,4-бензохінонімінами, які володіють високим окисно-відновним потенціалом (ОВП N-фенілсульфоніл-1,4-бензохіноніміна 0,753 В [1]), реагують з утворенням продуктів відновлення, а хіноніміни з замісниками в ядрі або нафтохіноніміни (ОВП N-фенілсульфоніл-1,4-нафтохіноніміна 0,613 В [1]) утворюють відповідні гідразони.

В роботі [51] доведено існування ароїлгідразонів 1,4-бензохінонів в трьох таутомерних формах – хінонімідольній **5.3**, хінонгідразонній **5.4** та азоформах **5.5**.

Схема 81

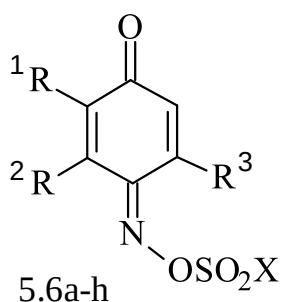


Якщо питання з реакційною здатністю арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів в реакціях з заміщеними гідразинами частково розкрито [51,140], то реакційна здатність О-заміщених похідних бензохіноноксимів в подібних умовах практично не розкрита. Єдина згадка про подібну реакцію зустрічається в роботі [142], де було одержано продукти приєднання арил- і ароїлгідразидів за зв'язком C=N О-арилсульфонатів монооксимів 9,10-фенантренхінону. Автори роботи [51] також показали можливість отримання продуктів реакції гідразинів за зв'язком C=N хіноїдного ядра з невисоким виходом в реакціях О-заміщених похідних бензохіноноксиму за наявності об'ємних замісників у положеннях 2 і 6 хіноїдного ядра.

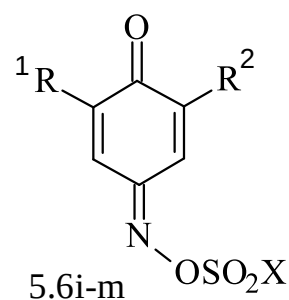
5.1 Взаємодія О-толіл(метил)сульфонілзаміщених 1,4-бензохінон-оксимів з арилгідразинами

Відомо, що N-арилсульфонілхіноніміни, які володіють окисно-відновними потенціалами значно вищими ніж 1,4-бензохінони, вступають в реакцію з арилгідразинами з утворенням виключно продуктів відновлення хіноїдних компонентів [51]. З цієї причини для дослідження було обрано О-арил(алкіл)сульфонілзаміщені хіноноксими **5.6 а-м**.

Вибір О-арил(алкіл)сульфонілзаміщених хіноноксимів було пов'язано з тим, що, не зважаючи на відсутність точних експериментальних даних, вони володіють більш низьким окисно-відновним потенціалом в порівнянні з N-арил(алкіл)сульфонілхінонімінами.

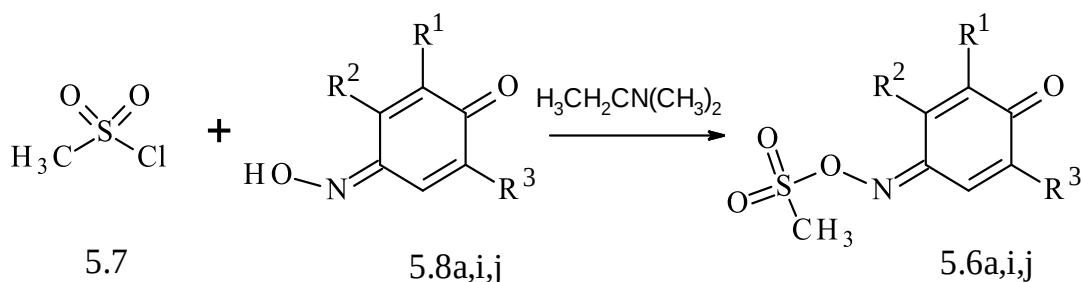


5.6: X=Me: R¹=R²=Me, R³=H (**a**), X=4-MeC₆H₄: R¹=R²=R³=H (**b**), R¹=Me, R²=R³=H (**c**), R¹=R³=H, R²=Me (**d**), R¹=R²=Me, R³=H (**e**), R¹=R³=Me, R²=H (**f**), R¹=Me, R²=H, R³=i-Pr (**g**), R¹=H, R²=R³=Me (**h**),



5.6: X=Me: R¹=R²=Me, (**i**),
R¹=R²=i-Pr (**j**), X=4-MeC₆H₄:
R¹=R²=Me (**k**), R¹=R²=i-Pr (**l**),
R¹=R²=t-Bu (**m**)

Основними замісниками в сполуках **5.6a-m** виступали алкільні групи (переважно метильні), що дає змогу впливати як на окисно-відновний потенціал сполук, який зменшується зі збільшення алкільних замісників по аналогії з фенілсульфоніл-1,4-бензохінонімінами [1]. 4-Метилфенілсульфонільна група є досить об'ємною і часто це впливає на реакційну здатність сполуки, тому для усунення стеричних перешкод було синтезовано сполуки **5.6a,i,j** з метилсульфонільною групою. Реакцію проводили аналогічно методиці, описаній в роботі [143] – при охолодженні до 10°C в диетиловому етері. Отриманий осад після відмивання водою від гідрогенхлориду диметилетиламіну вдалося легко очистити кристалізацією з льодяної оцтової кислоти.



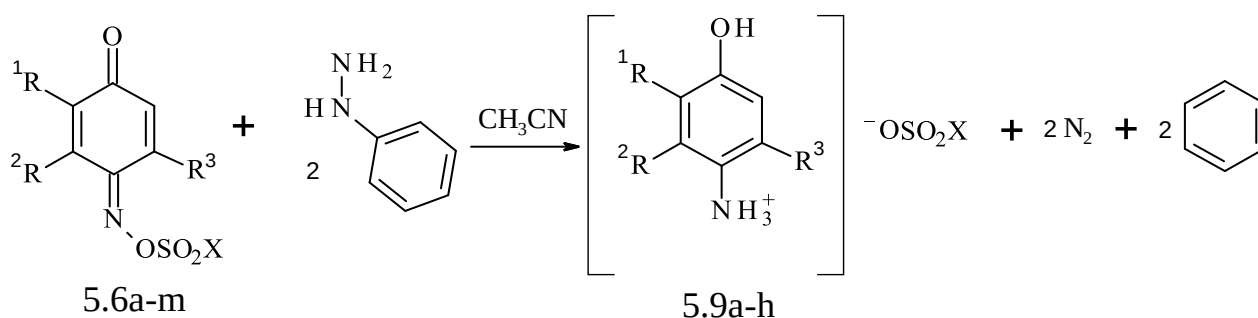
5.6,5.8: $R^1, R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{H}$ (a); $R^1, R^3 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$ (i); $R^1, R^3 = \text{i-Pr}$, $R^2 = \text{H}$ (j).

Реакцію О-арил(метил)сульфонілзаміщені хіноноксимів **5.6a-m** з фенолгідрaziном проводили за співвідношення вихідних сполук 1:2.

Дослідження впливу розчинника проводили, спостерігаючи за реакцією в протонному полярному розчиннику, в якості якого використали оцтову кислоту, та апротонному полярному розчиннику, в якості якого обрано ацетонітрил.

При поступовому внесенні до ацетонітрильного розчину сполук **5.6a–h** фенілгідразину вже за кімнатної температури дуже швидко почалося виділення азоту, для закінчення реакції розчини впродовж нетривалого часу підігрівали. Отримані сполуки відокремлювали від реакційної маси і очищали кристалізацією з ацетонітрилу або гексану. Гідразони похідних 1,4-бензохінонмоноіміну в умовах реакції отримати не вдалося. Безбарвні кристалічні речовини, які отримано внаслідок реакції, було ідентифіковано як солі відповідних амінофенолів та сульфокислот **5.9a–h**.

Схема 84



5.6, 5.9: $X=Me$; $R^1=R^2=Me$, $R^3=R^4=H$ (a), $X=4-MeC_6H_4$; $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ (b), $R^1=Me$, $R^2=R^3=R^4=H$ (c), $R^1=R^3=R^4=H$, $R^2=Me$ (d), $R^1=R^2=Me$, $R^3=R^4=H$ (e), $R^1=R^3=Me$, $R^2=R^4=H$ (f), $R^1=Me$, $R^2=R^4=H$, $R^3=i-Pr$ (g), $R^1=R^4=H$, $R^2=R^3=Me$ (h),

5.6: $X=Me$; $R^1=R^4=Me$, $R^2=R^3=H$, (i), $R^2=R^3=H$, $R^1=R^4=i-Pr$ (j), $X=4-MeC_6H_4$; $R^2=R^3=H$, $R^1=R^4=Me$ (k), $R^2=R^3=H$, $R^1=R^4=i-Pr$ (l), $R^2=R^3=H$, $R^1=R^4=t-Bu$ (m)

Будову сполук **5.9a–h** було доведено на основі даних 1H ЯМР спектрів та ІЧ-спектроскопії. В спектрах 1H ЯМР сполук **5.9a–h** присутні сигнали протонів ароматичного ядра в діапазоні δ 6,66–7,32 м.ч., сигнал протона групи OH в діапазоні δ 9,57–9,84 м.ч. та розширений синглет в діапазоні δ 9,26–9,71 м.ч., який віднесено до групи NH_3^+ . В ІЧ спектрах присутнє поглинання при 740, 1080, 1230 cm^{-1} , яке є характерним для солей арилсульфокислот, що містять групу SO_3^- .

[144]. З метою остаточного доказу запропонованої будови сполук **5.7a–h**, було вирішено виконати рентгеноструктурне дослідження сполуки **5.9g** (рис. 5.1).

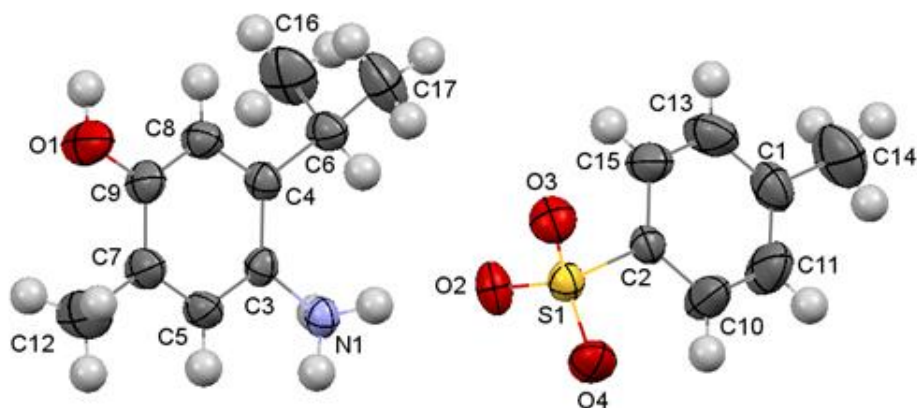


Рис. 5.1 – Структура солі 2-метил-5-ізопропіл-4-амінофенолу та паратолуолсульфокислоти **5.9g** за даними РСА.

В кристалі сполука **5.9g** існує у вигляді органічної солі 2-метил-5-ізопропіл-4-амінофенолу та п-толуолсульфокислоти. Катіон та аніон утворюють тетрамер (рис. 5.2) за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків $N^1-H\cdots O^2$ [$H\cdots O$ 1,94(2) Å, $N-H\cdots O$ 160(2)°] та $N^1-H\cdots O^{2'}$ ($1-x, -y, 1-z$) [$H\cdots O$ 1,95(3) Å, $N-H\cdots O$ 166(2)°]. Тетрамери зв'язані між собою міжмолекулярними водневими зв'язками $N^1-H\cdots O^{4'}$ ($2-x, -y, 1-z$) [$H\cdots O$ 1,93(3) Å, $N-H\cdots O$ 176(2)°] з утворенням ланцюжків вздовж кристалографічного напрямку **a** (рис. 5.2). Між сусідніми ланцюжками виявлено міжмолекулярні водневі зв'язки $O^1-H\cdots O^{3'}$ ($-0,5+x, 0,5-y, 0,5+z$) [$H\cdots O$ 1,81(3) Å, $O-H\cdots O$ 170(3)°].

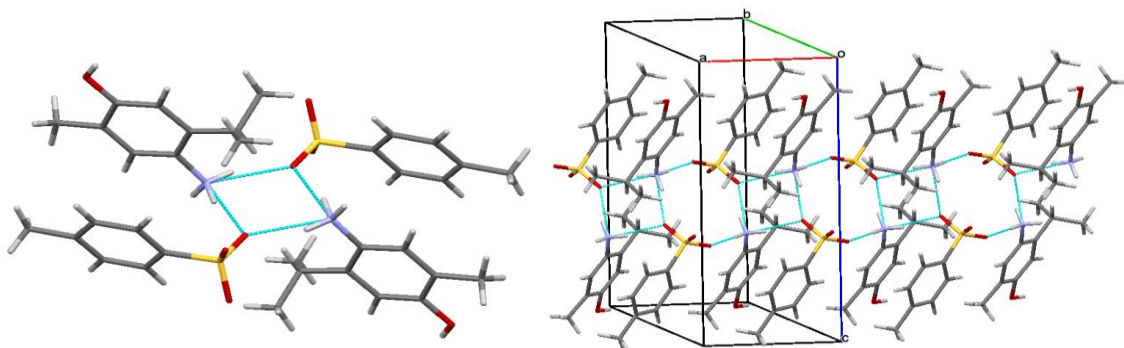
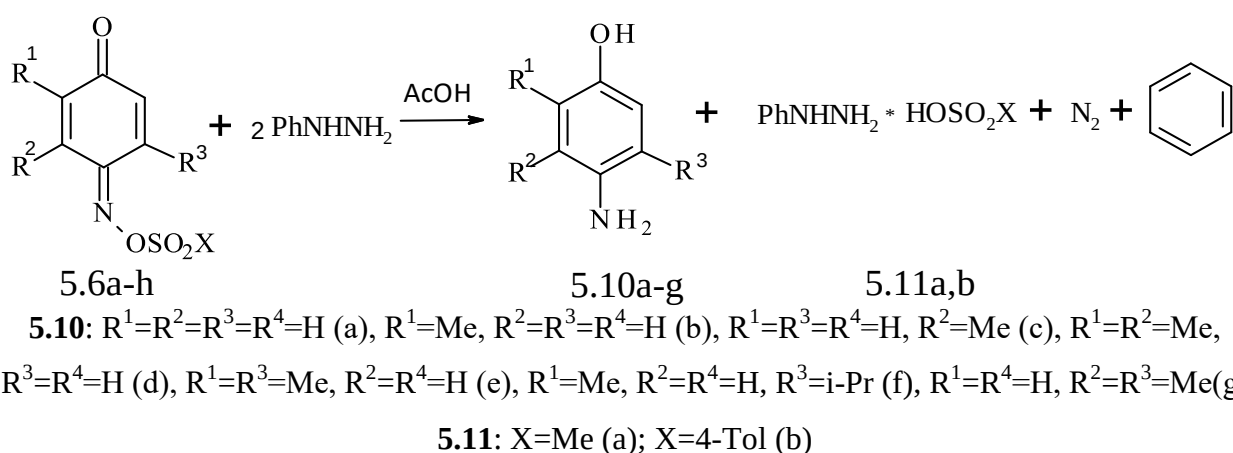


Рис. 5.2. Упаковка солі 2-метил-5-ізопропіл-4-амінофенолу та паратолуолсульфокислоти **5.9g** в кристалі за даними РСА.

В процесі реакції О-арил(метил)сульфонілзаміщені хіноноксимів **5.6i–m** з фенілгідразином в ацетонітрилі не спостерігалось виділення газу навіть при тривалому кип'ятінні впродовж декількох годин. Осад отриманий в даній реакції являв собою складну суміш речовин, які не вдалося ідентифікувати.

Реакція О-арил(метил)сульфонілзаміщені хіноноксимів **5.6a–m** з фенілгідразином в оцтовій кислоті мала схожий з попередньою реакцією характер. Для закінчення перебігу реакційну масу витримували при температурі кипіння впродовж 2-3 годин і залишали для кристалізації продукту на ніч. У випадку сполук **5.6a–h** взаємодія також супроводжувалася бурхливим виділенням азоту. По закінченню, реакційну масу розбавляли невеликою кількістю води і відфільтровували утворений осад, який кристалізували з суміші бензин–пропан-2-ол. Після розбавлення реакційної маси було виділено другу речовину, яку було кристалізовано з оцтової кислоти. Ідентифікувати серед отриманих сполук гідразони 1,4-бензохінонмоноіміну, як і у випадку реакції в ацетонітрилі, не вдалося. Внаслідок реакції було отримано суміші відповідних 4-амінофенолів **5.10a–g**, сульфокислот **5.11a,b** та N'-фенілацетогідразид **5.12**. N'-Фенілацетогідразид **5.12**, що утворився в результаті реакції фенілгідразину із оцтовою кислотою, було виділено в індивідуальному вигляді [122].

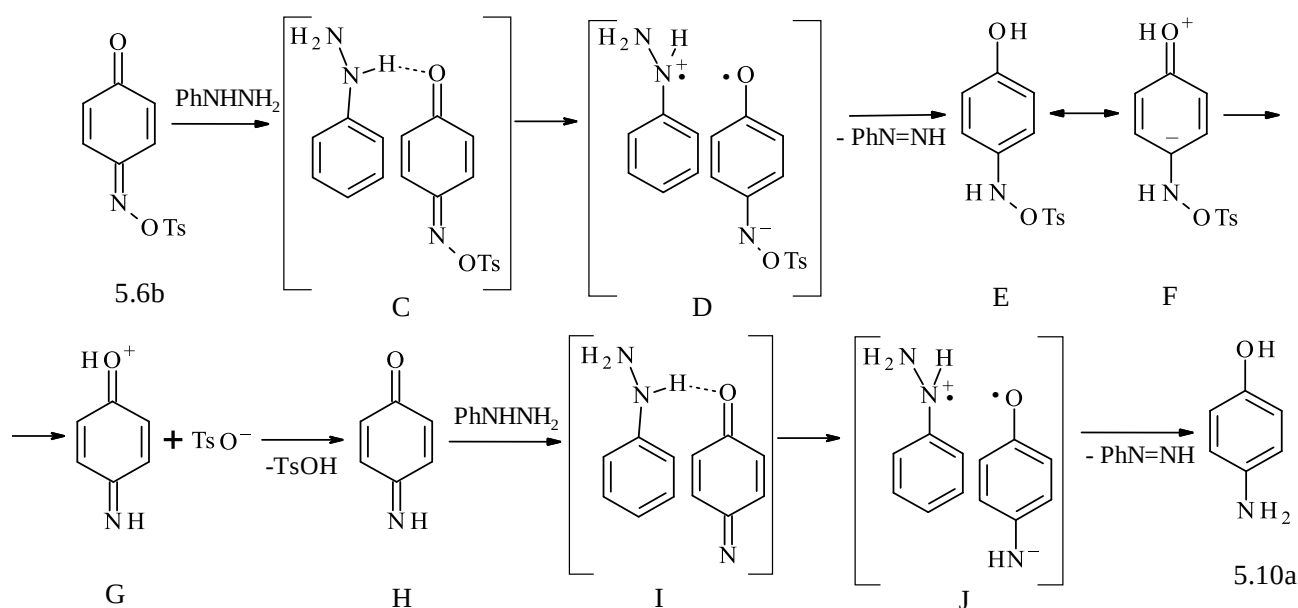
Схема 85



Будову одержаних сполук було доведено на основі даних спектроскопії ЯМР ^1H .

При введенні в реакцію з фенілгідразином хінонімінів **5.6i–m**, 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 **5.6i–m** унеможливорює процес їх відновлення фенілгідразином незалежно від їх окисно-відновного потенціалу. Наприклад, сполуки **5.6e**, **5.6f**, **5.6h** та **5.6k** мають приблизно однаковий окисно-відновний потенціал, але різну реакційну здатність по відношенню до реакцій з фенілгідразином. Для пояснення таких різючих відмінностей нами запропонована схема реакції окиснення фенілгідразину хіноніміном **5.6b**:

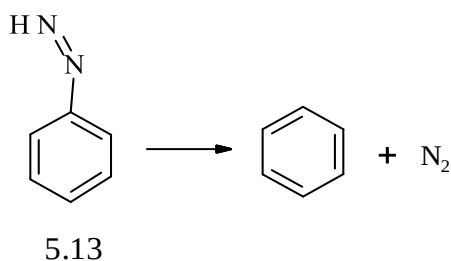
Схема 86



Першою стадією відновлення хіноніміну **5.6b** в ацетонітрилі є утворення комплексу **D** за рахунок перенесення електрону від нітрогену фенілгідразину до карбонільного атома кисню з подальшим перенесенням протону та атома гідрогену і утворенням фенілдііміну та N-(4-толуолсульфонілокси)-*пара*-амінофенолу **E**, який відщеплює аніон толуолсульфокислоти внаслідок взаємодії π -електронів ароматичного кільця з розпушуючою орбіталлю зв'язку NO, обумовленою π -електронодонорним впливом гідроксильної групи. Хінонмоноімін **H** в подальшому відновлюється наступною молекулою фенілгідразину з

утворенням амінофенолу **5.10a**, який утворює сіль з *пара*-толуолсульфокислотою **5.9b**. Фенілдіімін **5.13**, як відомо, в подальшому легко розщеплюється на бензол і азот.

Схема 87



При заміні апротонного розчинника (ацетонітрил) на протонний (оцтова кислота) процес зупиняється на стадії утворення продукту **Е** внаслідок протонування гідроксильної групи фенолу, що унеможлиблює процес його подальшого перетворення в хіномоноімін **Н**. При розведенні реакційної маси водою відбувається гідроліз сполуки **Н** до відповідного амінофенолу та толуолсульфокислоти. Таким чином, на відміну від процесу в ацетонітрилі, що вимагає для відновлення до амінофенолів двох еквівалентів фенілгідазину для кожного з хінонімінів **5.6a-h**, відновлення хінонімінів **5.6a-h** в оцтовій кислоті потребує лише одну молекулу фенілгідазину, а друга, як більш сильна основа, нейтралізує толуолсульфокислоту з утворенням відповідних амінофенолів **5.10a-g**.

Така особливість перебігу реакції О-арил(метил)сульфонілзаміщені хіноноксимів **5.6a-m** з фенілгідазином узгоджується з механізмом, запропонованим для реакції 1,4-бензохінонів з фенілгідазином [145,146].

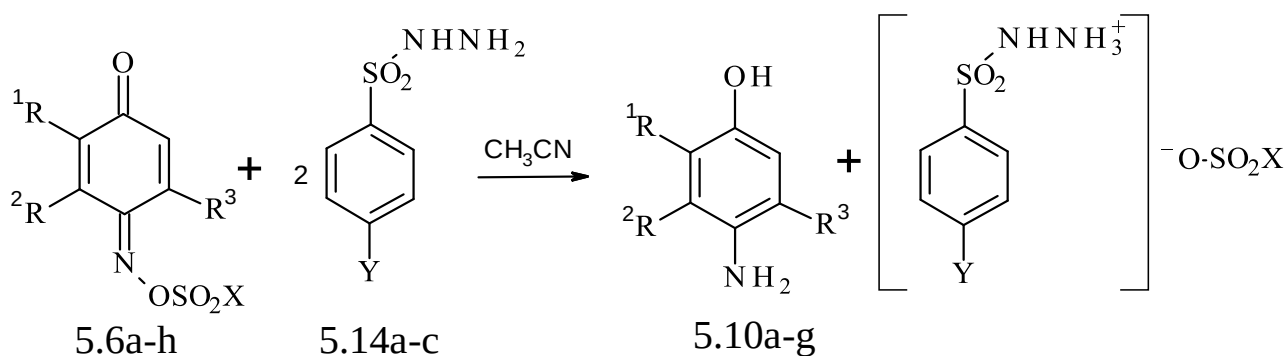
Аналізуючи наведені вище реакції можна зауважити, що було виділено та ідентифіковано лише продукти відновлення О-арил(метил)сульфонілзаміщених хіноноксимів **5.6a-h**; у випадку сполук **5.6i-m**, в яких атом кисню екранований алкільними замісниками в 2 і 6 положеннях хінонімінового циклу, отримано складні суміші сполук, які не вдалося ідентифікувати [122].

5.2 Взаємодія О-толil(метил)сульфонiлзамiщених 1,4-бензохинон-оксимiв з арилсульфоногiдразидами

Важливим етапом роботи було дослідження реакційної здатності О-арил(метил)сульфонiлзамiщених хиноноксимiв **5.6a-h** з вiдмiнними вiд фенiлгiдразину за основнiстю арилсульфоногiдразидами **5.14a-c**. У якостi розчинника для проведення реакцiї було вiрiшено залишити ацетонiтрил, так як було показано, що реакцiя з фенiлгiдразином проходила активнiше за аналогiчну – в оцтовiй кислотi. Мольне спiввiдношення хиноноксим **5.6a-h** – арилсульфоногiдразид **5.14a-c** приймали, як i у випадку з фенiлгiдразином, 1:2, з метою забезпечення максимальної повноти перетворення сполук **5.6a-h**.

При нагрiваннi хиноноксимiв **5.6a-h** з арилсульфоногiдразидами **5.14a-c** за спiввiдношення 1:2 в ацетонiтрилi отримано продукти, iдентифiкованi як вiдповiднi амінофеноли **5.10a-g** та солі вiдповiдних арилсульфоногiдразидiв **5.14a-c** з метан- або *пара*-толуолсульфонокислотами **5.15a,b**, будову яких запропоновано на основi даних спектрiв ^1H ЯМР i доведено рентгеноструктурним дослідженням солі, отриманої в реакцiї хинонiмiну **5.6h** з гiдразидом **5.15b**.

Схема 88



5.14: Y=H (a); Y=Me (b); Y=Cl (c)/

Присутність вільних амінофенолiв **5.10a-g** в продуктах реакцiї можна пояснити виведенням з реакцiї гiдразидiв **5.14a-c** у виглядi солей з сульфокислотами **5.15a,b**, що утворюються при гiдролiзi промiжної сполуки **Н** при нагрiваннi в присутностi домiшок води в ацетонiтрилi. Встановити структуру

продукту окиснення гідрізидів **5.14a-c** не вдалося внаслідок отримання складної суміші продуктів. Досліджена методом рентгеноструктурного аналізу речовина являє собою сіль *пара*-толуолсульфокислоти **5.15b** і *пара*-толілсульфонілгідразиду **5.14b**, що кристалізуються у вигляді співкристалу (рис.5.3), в якому вони зв'язані сильним міжмолекулярним водневим зв'язком $O^1-H\cdots N^2$ ($H\cdots N$ 1,74 Å, $O-H\cdots N$ 161°).

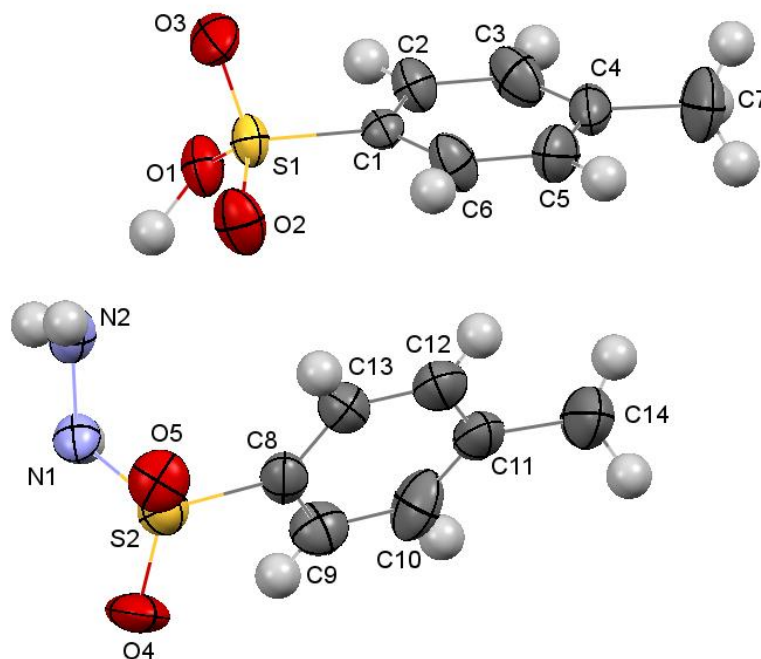


Рис. 5.3 – Структури 4-метилбензен-1-сульфокислоти **5.15b** і 4-метилбензен-1-сульфоногідразиду **5.14b** за даними PCA.

В кристалі молекули 4-метилбензен-1-сульфокислоти **5.15b** і 4-метилбензен-1-сульфоногідразиду **5.14b** утворюють ланцюжки вздовж кристалографічного напрямку (рис. 5.4) за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків $N^2-H\cdots O^{2'}$ ($1+x, y, z$) ($H\cdots O$ 2,54 Å, $N-H\cdots O$ 103°) та $N^2-H\cdots O^{3'}$ ($1-x, -y, -z$) ($H\cdots O$ 2,08 Å, $N-H\cdots O$ 159°).

Таким чином, в результаті реакції сполук **5.6a-h** і **5.14a-c** не вдалося отримати гідразони 1,4-бензохінонмоноіміну, а отримано набір продуктів, аналогічний набору продуктів реакції з фенілгідразином в оцтовій кислоті – суміш 4-амінофенолу **5.10a-g**, арилсульфонової кислоти **5.15a,b** і вихідного

гідразиду **5.14a-c**, які з ацетонітрилу викристалізовувались в вигляді співкристалів.

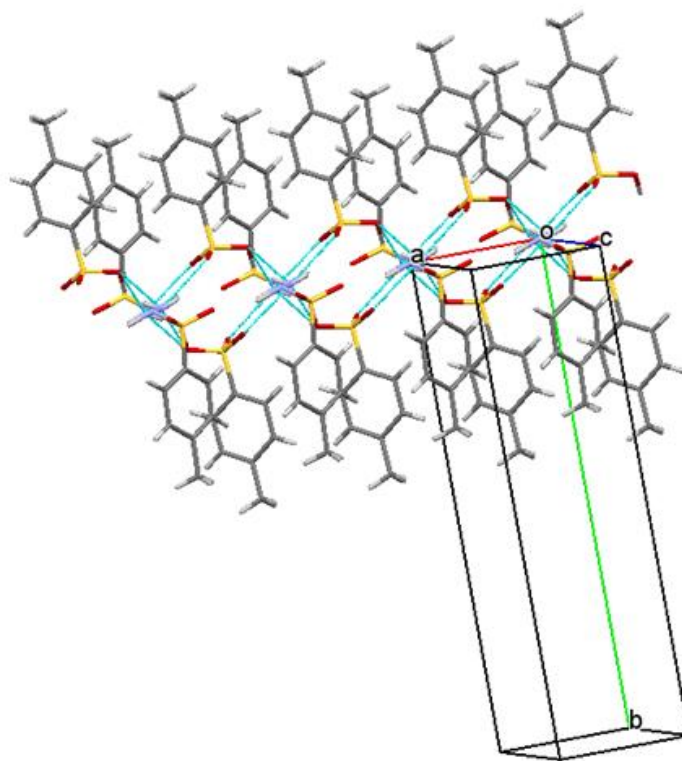


Рис. 5.4 – Упаковка 4-метилбензен-1-сульфо кислоти **5.15b** і 4-метилбензен-1-сульфогідразиду **5.14b** в кристалі за даними РСА.

Доказом достовірності запропонованої схеми є присутність в продуктах непрореагувавшего надлишку гідразиду **5.14a-c**, що свідчить про еквімольне співвідношення реагентів в реакції, на відміну від реакції окиснення фенілгідразину, де останній реагує в мольному співвідношенні фенілгідразин:хінонімін 2:1 націло.

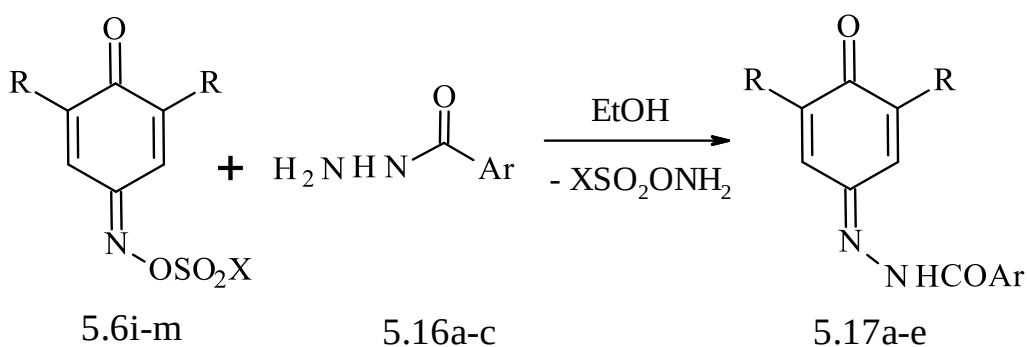
5.3 Реакція О-толil(метил)сульфонілзаміщених 1,4-бензохіноноксимів з ароїлгідразами

Як зазначалося нами раніше (стор. 81), від стану рівноваги таутомерних форм може залежати біологічна активність об'єктів, здатних до таких перетворень. В зв'язку з цим, особливий інтерес в цьому відношенні являють

арилгідразони 1,4-бензохінонів. Виходячи з широкого спектру окислювально-відновної здатності синтезованих для дослідження хіноноксимів **5.6a-m**, було прийнято рішення провести їх дослідження з різноманітними ароїлгідразидами **5.16a-c** з метою встановлення можливості отримання гідразонів відповідних 1,4-бензохінонімінів. В якості ароїлгідразидів було обрано сполуки як без замісників у бензольному кільці **5.16a**, так і з замісниками різної хімічної природи (Cl- і NO₂-групи) **5.16b,c** в пара-положенні ароматичного кільця ароїлгідразиду з метою встановлення залежності реакційної здатності від природи замісника в ароматичному кільці ароїлгідразиду.

Тривале нагрівання в етиловому спирті розчинів хінонімінів **5.6a-h**, що мають хоча б одне вільне *орто*-положення відносно карбонільної групи, з ароїлгідразидами **5.16a-c** при трикратному надлишку останніх приводило до утворення сполук, ідентичних солям відповідних амінофенолів та сульфокислот **5.10a-g**, отриманих раніше. При проведенні за цих же умов реакції хінонімінів **5.6i-m** з екранованою алкільними замісниками карбонільною групою було виділено сполуки, структура яких ідентична відомим ароїлгідразонам 2,6-диалкіл-1,4-бензохінонів.

Схема 89



5.16: Ar=C₆H₅ (**a**), 4-ClC₆H₄ (**b**), 4-NO₂C₆H₄ (**c**);

5.17: Ar=C₆H₅, R=Me (**a**), Ar=4-NO₂C₆H₄, R=Me (**b**), Ar=4-ClC₆H₄, R=i-Pr (**c**), Ar=4-NO₂C₆H₄, R=i-Pr (**d**), Ar=4-NO₂C₆H₄, R=t-Bu (**e**).

При дослідженні структури сполук **5.17a-e** встановлено, що вони, як і структури описані в роботі [51] 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 ароїлгідразонів **5.17a-e** підтверджено даними спектрів ЯМР ^1H і ІЧ-спектроскопії (Рис 5.5).

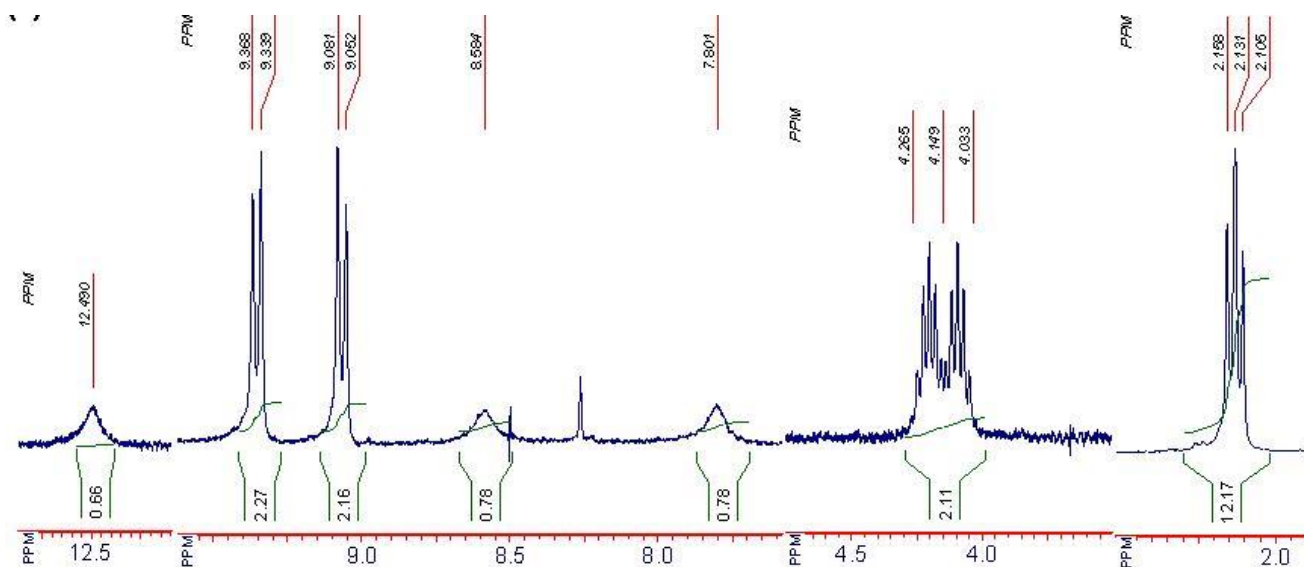
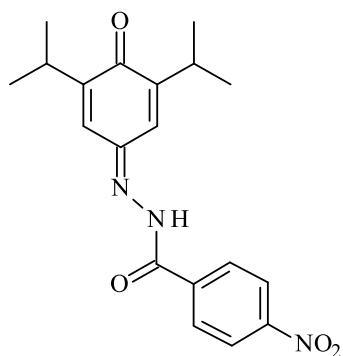


Рис 5.5. Спектр ЯМР ^1H сполуки **5.17d**.



5.17d

За результатами даного дослідження можна зробити висновок, що продукти реакцій заміщення одержані тільки для ароїлгідразидів **5.16a-c** та для 2,6-диалкілзаміщених сполук **5.6i-m**, які, з одного боку, мають об'ємні замісники в ортоположенні до карбонільної групи хіноїдного ядра, а, з іншого - менший окисно-відновний потенціал по відношенню до незаміщених аналогів. В інших випадках, в реакціях незаміщених хіноїдних сполук з арилгідразинами, одержано відповідні 4-амінофеноли **5.10**, які утворюються внаслідок відновлення хінонімінів. Запропонований механізм дозволяє повністю пояснити хід спостерігаємих перетворень, співвідношення використаних реагентів і утворення продуктів реакцій.

Таким чином, можна констатувати, що напрямок реакції алкілпохідних N-толіл(метан)сульфонілокси-1,4-бензохінонімінів **5.6a-m** з фенілгідрaziном та

гідразидами арилсульфокислот і ароїлгідразидами залежить не лише від окисно-відновного потенціалу бензохінонімінів **5.6a–m** 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-Полянї про лінійну залежність константи швидкості процесу від теплового ефекту реакції. Ми спробували знайти відповідь на питання, чи виконуються такого роду залежності у випадках, коли продукти реакції зберігають хіноїдну структуру.

Величина окисно-відновного потенціалу оборотної системи безпосередньо пов'язана з константою рівноваги реакції і зміною вільної енергії [147]:

$$E = (RT/nF)\ln K \quad (5.1)$$

$$-\Delta G = nFE \quad (5.2)$$

де ΔG - зміна вільної енергії системи;

n - число електронів що беруть участь в реакції;

F - число Фарадея; E - електродний потенціал.

Таким чином можна припустити, що потенціал являє собою величину, яка характеризує зміну вільної енергії в реакції ароматизації хіноїдної системи. За принципом Белла-Еванса-Полянї (БЕП) [148] в багатьох реакціях константа швидкості процесу є лінійною функцією теплового ефекту реакції. Тобто в цих реакціях величини ентропійних членів малі або близькі за величиною для всієї реакційної серії. Лінійна залежність між величинами потенціалів і різницею теплот утворення хінонів і гідрохінонів була знайдена Дьюаром [149] для великої кількості хінонів різної будови, крім того, як було зазначено вище, знайдені

залежності між швидкостями гідрування хінонів і їх потенціалами [150]. Однак ці результати є простим підтвердженням застосування принципу БЕП і, до певної міри, тривіальними. У зв'язку з цим потребує відповіді інше питання - чи може потенціал хінонімінов (хінонів) бути універсальною величиною, яка кількісно характеризує їх реакційну здатність. Дійсно, наприклад, внаслідок приєднання нуклеофілу до одного хіноніміна утворюється дигідрополука іншого хіноніміна. Але цікаво розглянути чи виконуються такого роду залежності у випадках, коли продукти реакції зберігають хіноїдну структуру.

Схематично такі реакції можуть бути виражені рівнянням:



В даній реакції зміна вільної енергії дорівнює:

$$\Delta G = \Delta H_{Q_2} + \Delta H_{R'H} - \Delta H_{RH} - \Delta H_{Q_1} - T\Delta S \quad (5,3)$$

З окисно-відновної рівноваги хінонімінів Q_1 і Q_2 з урахуванням рівняння 5.2 отримуємо:

$$\Delta H_{Q_1} = -\Delta H_{Q_1H_2} + \Delta H_{H_2} - nFE_1 + nFT \frac{dE_1}{dT} \quad (5.4)$$

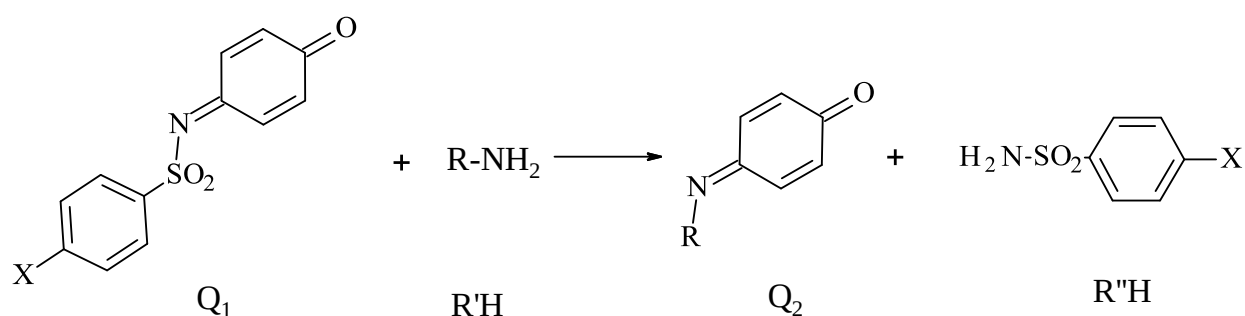
$$\Delta H_{Q_2} = -\Delta H_{Q_2H_2} + \Delta H_{H_2} - nFE_2 + nFT \frac{dE_2}{dT} \quad (5.5)$$

Підставивши ці значення в рівняння (5,3), отримуємо:

$$\begin{aligned} \Delta G = nF(E_1 - E_2 + T \frac{dE_2}{dT} - T \frac{dE_1}{dT}) + \Delta H_{R'H} - \Delta H_{Q_2H_2} - \\ - \Delta H_{RH} - \Delta H_{Q_1H_2} - T\Delta S \end{aligned} \quad (5,6)$$

Розглянемо декілька варіантів.

Варіант А. Реагент $R'H$ в реакційній серії постійний, а змінюється тільки замісник при атомові нітрогену хіноніміна. Це має місце, наприклад, при взаємодії хінонімінів з амінами за схемою 1,2-приєднання – елімінування, як у випадку реакції О-арилсульфонілзаміщених 1,4-бензохіноноксимів з ароїлгідрозидами:



Для цієї реакційної серії реагент RH і кінцевий хінонімін Q_2 постійні для всієї реакційної серії, тому:

$$\Delta G = nFE_1 - nFT \frac{dE_1}{dT} + \Delta H_{R''H} - \Delta H_{Q_1H_2} - T\Delta S + \text{const} \quad (5.7)$$

Для близьких за структурою сполук спостерігається лінійна залежність теплот утворення від деякого параметра Z (аналогічного, наприклад, σ -константам):

$$\Delta H_{Q_1H_2} = \Delta H_1^0 + \rho_1 Z_1 \quad (5.8)$$

$$\Delta H_{Q_2H_2} = \Delta H_2^0 + \rho_2 Z_2 \quad (5.9)$$

де H_1^0 і H_2^0 - 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. Тоді рівняння (5.7) набуває вигляду:

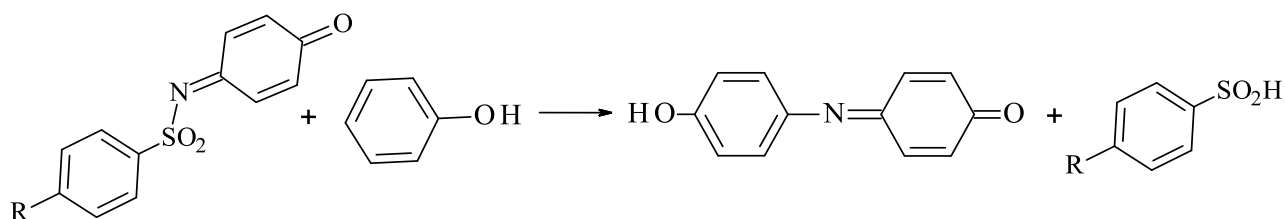
$$\Delta G = nFE_1 + \Delta H_2^0 + \rho_2 Z_2 - \Delta H_1^0 - \rho_1 Z_1 - T\Delta S - nFT \frac{dE_1}{dT} \quad (5.10)$$

Після врахування постійних членів отримуємо:

$$\Delta G = nFE_1 + \text{const} \quad (5.11)$$

Таким чином, і у випадку, коли в реакції зберігається хіноїдна система, потенціал хіноніміна може слугувати мірою його реакційної здатності.

Подивимося як узгоджуються отримані нами результати з відомими фактами. У літературі присутні величини констант початкової швидкості індофенольної реакції N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів [145]:



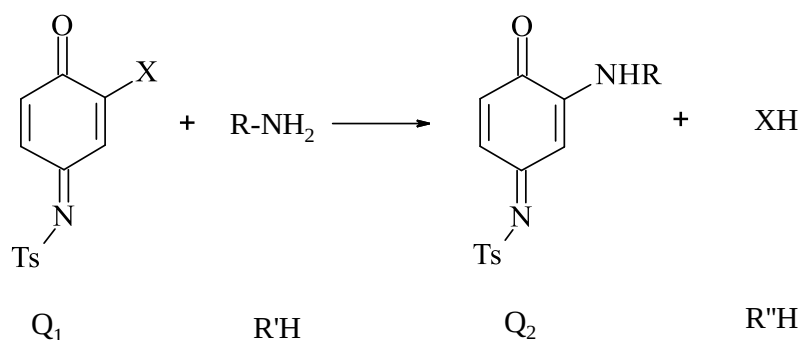
Нами проведена кореляція логарифмів констант швидкостей цієї реакції з потенціалами хінонімінов і отримано наступне рівняння [151] (розмірність коефіцієнта ρ в цьому рівнянні В^{-1}):

$$\lg K = 6,90(\pm 0,41)E - 5,37(\pm 0,63) \quad r = 0,986 \quad (5.12)$$

Отримана кореляція виявилася істотно краще, ніж кореляція потенціалів з σ -константами або швидкості індофенольної реакції з σ -константами. Це стає зрозумілим, так як рівняння типу (5.6) є більш строгими, ніж ті, які покладено в основу застосування σ -констант.

Відсутність в літературі інших кількісних даних з кінетики реакцій заміщених хінонімінів не дозволяє на даному етапі провести більш повний аналіз застосування виведених рівнянь на підставі вже відомих кількісних вимірювань.

Варіант Б. Перемінними є замісники в хіноїдному циклі хіноніміна при незмінності замісника у атома нітрогену. Це може бути, наприклад, та ж реакція з амінами:



Застосовуючи принцип лінійності теплот утворення, можна записати:

$$\Delta H_{Q_1} = \Delta H_1^0 + \rho_1 Z_1 \quad (5.13)$$

$$\Delta H_{Q_2} = \Delta H_2^0 + \rho_2 Z_2 \quad (5.14)$$

З огляду на те, що хіноніміни Q_1 і Q_2 близькі за будовою, то $Z_1 = Z_2 = Z$, але ρ_1 , в загальному випадку не дорівнює ρ_2 . Внаслідок перетворення отримуємо:

$$\Delta G = nF \left(E_1 - E_2 + T \frac{dE_2}{dT} - T \frac{dE_1}{dT} \right) + \Delta H_{R''H} - \Delta H_{R'H} - T\Delta S - \\ - \Delta H_1^o - \rho_1 Z + \Delta H_2^o + \rho_2 Z \quad (5.15)$$

Тобто

$$\Delta G = nF(E_1 - E_2) + (\rho_2 - \rho_1)Z + const \quad (5.16)$$

З розглянутого варіанту впливає один цікавий окремий випадок. Якщо $E_1 - E_2 = const$ (обидві серії хінонімінов 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.

Таким чином, незважаючи на відсутність кінетичних експериментів, можна стверджувати, що швидкість утворення продуктів реакції гідразидів кислот з О-арилсульфонілзаміщеними 1,4-бензохіноноксимами залежить від їх окисно-відновних потенціалів, що доведено результатами експериментальних досліджень.

РОЗДІЛ 6

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР ^1H вимірювали на приладі Varian VXR-300 або Varian VXR 200 з робочою частотою 300 МГц та 200 МГц відповідно, відносно ТМС в ацетон- d_6 , ДМСО- d_6 або CDCl_3 . ІЧ спектри синтезованих сполук отримані на спектрофотометрі UR-20 та Spektrum BX II в таблетках KBr та на спектрофотометрі Bruker ALPHA FT-IR на приставці ATR. Аналіз чистоти вихідних сполук і продуктів реакції проводили методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254 або Silicagel 60 F₂₅₄. В якості розчинника використовували хлороформ або пропан-2-он, елюент – бензен-гексан 1:10, бензен-етилацетат 10:1, хлороформ:ацетон 4:1, хлороформ, прояв УФ світлом.

Рентгеноструктурний аналіз (РСА) виконано за допомогою дифрактометра «Xcalibur-3» (MoK α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування). Структури розшифровано прямим методом і уточнено по F2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів в комплексі програм SHELXTL [153]. Положення атомів водню отримано з карти електронної густини та уточнено з використанням моделі «вершника» Uiso=1,2Ueq. Атоми водню протонованої аміногрупи та гідроксильної групи в структурі **5.9g** уточнено в ізотропному наближенні. Координати атомів, а також повні таблиці довжин зв'язків і валентних кутів депоновано до Кембриджського банку кристалографічних даних (fax: +44-1223- 336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk) та доступні із зазначенням номеру CCDC 2045113 для структури **5.9g** та CCDC 2045114 для структури **5.14b-5.15b**.

6.1 Експериментальна частина до розділу 2

N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміни **2.1a-f,h,i** і N-арилсульфоніл-1,4-нафтохінонмоноімін **2.1g** синтезовані за методикою [5]. Характеристики

синтезованих сполук відповідають літературним даним: **2.1a**, **2.1g** [154], **2.1b,c,e** [98], **2.1f,h,i** [119].

N-(3-нітроарилсульфоніл)-2-ізопропіл-1,4-бензохінонмоноімін (2.1d).

Вихід 76%, Тпл. 198–199°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: *E*-ізомер, 1,12 д (3H, Me, Pr-*i*), 1,21 д (3H, Me, Pr-*i*), 3,04–3,13 м (1H, CH, Pr-*i*), 6,72– 6,67 д (1H, H5, *J* 10,5 Гц), 6,73 к (1H, H2), 8,13– 8,17 д.д. (1H, H6, *J* 10,5, 3 Гц), 7,80–8,87 м (4H, 3-NO₂C₆H₄); *Z*-ізомер, 1,12 д (3H, Me, Pr-*i*), 1,21 д (3H, Me, Pr-*i*), 3,04–3,13 м (1H, CH, Pr-*i*), 6,72– 6,67 д (1H, H5, *J* 10,5 Гц), 6,89–6,93 д.д. (1H, H6, *J* 10,5, 3 Гц), 7,93 к (1H, H2), 7,80–8,87 м (4H, 3-NO₂C₆H₄).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 8,29, 8,41; S 9,65, 9,73. C₁₅H₁₄N₂O₅S.

Розраховано, %: N 8,38; S 9,59.

Взаємодія N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів (2.1a-f) та N-арилсульфоніл-1,4-нафтохінонмоноіміна (2.1g) з 2,3-диметиліндолом .

До розчину 2 ммоль вихідного хіноніміну в 20 мл метилового спирту додавали 2 ммоль 2,3-диметиліндолу. Розчин знебарвлювався протягом декількох хвилин. Метиловий спирт випаровували досуха. До залишку додавали 5 мл етилового спирту і перемішували. Через декілька хвилин випадав сірий кристалічний осад, який перекристалізовували з етилового спирту.

N-[4-Гідрокси-3-(2,3-диметил-1H-індол-1-іл)феніл]бензенсульфонамід (2.2a).

Вихід 69 %, т. пл. 220-222 °C Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1,48 с (3H, Me, індол), 1,59 с (3H, Me, індол), 6,51 д (1H, H5, *J*_{5,6} 8,4 Гц), 6,56–7,00 м (4H, індол), 6,79–6,82 д.д (1H, H6, *J*_{2,6} 2,1 Гц, *J*_{5,6} 8,4 Гц), 7,13 д (1H, H2, *J*_{2,6} 2,1 Гц), 7,45–7,69 м (5H, Ph), 9,39 с (1H, NH), 10,21 с (1H, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 7,01, 7,10; S 8,20, 8,28. C₂₂H₂₀N₂O₃S.

Розраховано, %: N 7,14; S 8,17.

N-[4-Гідрокси-5-(2,3-диметил-1*H*-індол-1-іл)-3-хлорфеніл]-4-метилбензен-1-сульфонамід (2.2b).

Вихід 58 %, т. пл. 222-224 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1,52 с (3H, Me, індол), 1,64 с (3H, Me, індол), 2,39 с (3H, 4-CH₃C₆H₄SO₂), 6,61–7,03 м (4H, індол), 6,88 д (1H, H₂, *J*_{2,6} 2,4 Гц), 7,15 д (1H, H₆, *J*_{2,6} 2,4 Гц), 7,30 д (2H, 4-MeC₆H₄SO₂, *J* 9 Гц), 7,59 д (2H, 4-MeC₆H₄SO₂, *J* 9 Гц), 9,31 с (1H, NH), 10,16 с (1H, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: Cl 8,10, 8,21; N 6,32, 6,25; S 7,15, 7,28. C₂₃H₂₁ClN₂O₃S. Розраховано, %: Cl 8,04, N 6,35; S 7,27.

N-[4-Гідрокси-5-(2,3-диметил-1*H*-індол-1-іл)-3-метилфеніл]бензенсульфонамід (2.2c).

Вихід 63 %, т. пл. 266-268 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1,45 с (3H, Me, індол), 1,58 с (3H, Me, індол), 1,99 с (1H, 3-Me), 6,56–6,59 м (4H, індол), 6,68 д (1H, H₂, *J*_{2,6} 2,4 Гц), 6,94 д (1H, H₆, *J*_{2,6} 2,4 Гц), 7,45–7,71 м (5H, Ph), 9,44 с (1H, NH), 10,35 с (1H, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 6,77, 6,85; S 7,75; 7,86. C₂₃H₂₂N₂O₃S. Розраховано, %: N 6,89, S 7,89.

N-[4-Гідрокси-5-(2,3-диметил-1*H*-індол-1-іл)-3-(пропан-2-іл)феніл]-3-нітробензол-1-сульфонамід (2.2d).

Вихід 52 %, т. пл. 100-102 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1,51 д (6H, 2Me, 3-Pr-*i*), 1,93 с (3H, Me, індол), 2,06 с (3H, Me, індол), 3,32–3,39 м (1H, CH, 3-Pr-*i*), 7,02–7,47 м (4H, індол), 7,17 д (1H, H₂, *J*_{2,6} 2,4 Гц), 7,46 д (1H, H₆, *J*_{2,6} 2,4 Гц), 8,24–8,94 м (4H, 3-NO₂C₆H₄SO₂), 9,59 с (1H, NH), 10,26 с (1H, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 8,69, 8,75; S 6,55, 6,68. C₂₅H₂₅N₃O₅S. Розраховано, %: N 8,76; S 6,69.

N-[4-Гідрокси-2-метил-5-(2,3-диметил-1*H*-індол-1-іл)феніл]бензенсульфонамід (2.2e).

Вихід 67 %, т. пл. 166-168 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1,41 с (3H, Me, індол), 1,59 с (3H, Me, індол), 2,04 с (3H, 2-Me), 6,47 с (1H, H₆), 6,56–6,99 м (4H, індол), 6,84 с (1H, H₃), 7,52–7,70 м (5H, Ph), 9,64 с (1H, NH), 10,17 с (1H, OH). Елементний

аналіз. Знайдено, %: N 6,85, 6,98; S 7,71, 7,85. C₂₃H₂₂N₂O₃S. Розраховано, %: N 6,89, S 7,89.

N-[4-Гідрокси-2,3-диметил-5-(2,3-диметил-1*H*-індол-1-іл)феніл]-4-хлорбензен-1-сульфонамід (2.2f).

Вихід 59 %, т. пл. 218-220 °C . Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1,39 с (3H, Me, індол), 1,59 с (3H, Me, індол), 2,01 с (3H, 3-Me), 2,15 с (1H, 2-Me), 6,56–6,99 м (4H, індол), 6,61 с (1H, H₆), 7,59 д (2H, 4-ClC₆H₄CO, *J* 8,4 Гц), 7,67 д (2H, 4-ClC₆H₄CO, *J* 8,4 Гц), 9,56 с (1H, NH), 10,28 с (1H, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: Cl 7,61, 7,75; N 6,20, 6,25; S 7,01, 7,15. C₂₄H₂₃ClN₂O₃S. Розраховано, %: Cl 7,79, N 6,16, S 7,05.

N-[4-Гідрокси-3-(2,3-диметил-1*H*-індол-1-іл)нафтіл-1]-4-метилбензен-1-сульфонамід (2.2g).

Вихід 53 %, т. пл. 250-252 °C . Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1,52 с (3H, Me, індол), 1,73 с (3H, Me, індол), 2,44 с (3H, 4-CH₃C₆H₄SO₂), 6,57–6,99 м (4H, індол), 7,07 с (1H, H₂), 7,32 д (2H, 4-MeC₆H₄SO₂, *J* 8,4 Гц), 7,58 д (2H, 4-MeC₆H₄SO₂, *J* 8,4 Гц), 7,35–8,15 м (4H, нафтил), 9,35 с (1H, NH), 10,11 с (1H, OH). Елементний аналіз. Знайдено, %: N 6,05, 6,12; S 7,10, 7,18. C₂₇H₂₄N₂O₃S. Розраховано, %: N 6,14, S 7,02.

N-[4-Гідрокси-2,3-диметил-5-(2,3-диметил-1*H*-індол-1-іл)феніл]-4-хлорбензамід (2.5).

Вихід 60 %, т. пл. 258-260 °C . Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1,57 с (3H, Me, індол), 1,65 с (3H, Me, індол), 2,07 с (3H, 3-Me), 2,08 с (3H, 2-Me), 6,56–7,21 м (4H, індол), 7,27 с (1H, H₆), 7,55 д (2H, 4-ClC₆H₄CO, *J* 8,4 Гц), 8,06 д (2H, 4-ClC₆H₄CO, *J* 8,4 Гц), 9,88 с (1H, NH), 10,46 с (1H, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: Cl 8,32, 8,45; N 6,60, 6,75 C₂₅H₂₃ClN₂O₂. Розраховано, %: Cl 8,46, N 6,69.

6.2 Експериментальна частина до розділу 3

Сполуки (**3.1a-j**) отримані за методикою, описаною в роботі [98]. Характеристики сполук (**3.1a-e**) відповідають літературним даним [98], (**3.1f-j**) – даним роботи [99]. N-(Бензоїлокси)-4-метилбензамід **3.6d** синтезовано за методикою [102].

Синтез N-хлораміду 4-метилбензойної кислоти (**3.2a**).

До 250 мл 12 % водного розчину хлоридної кислоти додавали 5 г (0,037 моль) аміду 4-метилбензойної кислоти, перемішували і пропускали газоподібний хлор протягом 50 хв. Осад відфільтровували і промивали водою. Вихід 73 %. $T_{пл.}=124-128^{\circ}\text{C}$.

О-ацилгідроксамові кислоти **3.6a-d** синтезовано за методиками [103,104,105].

1,4-Бензохінон **3.7** отримано за методикою [157] окисленням гідрохінону KBrO_3 .

Синтез 2,5-бісбензоїл-п-фенілендіаміну **3.16** здійснювався за методикою [112].

Синтез 2-(ароїламіно)-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів (**3.3a-e**).

2-(ароїламіно)-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміни **3.3a-e** синтезовано за реакцією відповідних N-пара-толуолсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з N-хлорамідом пара-метилбензойної кислоти зі співвідношенням реагентів 1:2 у розчині пропан-2-ону за присутності триетиламіну за методикою [66, 97].

Загальна методика реакції N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів (**3.1a-j**) з N-хлорамідом 4-метилбензойної кислоти (**3.2a**).

а) До розчину 1 ммоль N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміну **3.1a-j** в 10 мл пропан-2-ону за кімнатної температури додавали 1 ммоль N-хлораміду **3.2a**, потім по краплях додавали 0,14 мл триетиламіну.

б) До розчину 1 ммоль N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміну **3.1a-j** в 10 мл пропан-2-ону за кімнатної температури додавали 2 ммоль N-хлораміду **3.2a**, потім по краплях додавали 0,14 мл триетиламіну.

У випадку хінонімінів **3.1a-e** протягом 1–5 хвилин випадав яскраво-жовтий або помаранчевий осад, який відфільтровували, промивали водою та пропан-2-оном.

У випадку хінонімінів **3.1f-j** з реакційних мас було виділено вихідні хіноніміни.

2-(4-Метилбензоїл)аміно-6-метил-N-(4-метилфеніл)сульфоніл-1,4-бензо-хінонмоноімін (3.3a).

Вихід 55 %, Помаранчеві кристали, Т. пл. 210–211°C. ЯМР ¹H (м.ч.): E-ізомер, 2,18 с (3H, Me₆), 2,44 с (3H, Me, Ts), 2,46 с (3H, Me, 4-Tol), 7,32–7,36 д (4H, Ts, 4-Tol), 7,80–7,83 д (2H, Ts), 7,89–7,92 д (2H, 4-Tol), 8,06 роз.с (1H, H₃), 8,95 роз.с (1H, H₅), 9,09 роз.с (1H, NH); Z-ізомер, 2,10 с (3H, Me₆), 2,44 с (3H, Me, Ts), 2,46 с (3H, Me, 4-Tol), 6,83 роз.с (1H, H₅), 7,32–7,36 д (4H, Ts, 4-Tol), 7,75–7,77 д (2H, Ts), 7,94–7,97 д (2H, 4-Tol), 9,02 роз.с (1H, H₃), 9,09 роз.с (1H, NH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 6,95; S 7,78. C₂₂H₂₀N₂O₄S.

Розраховано, %: N 6,86; S 7,85

2-(4-Метилбензоїл)аміно-6-хлор-N-(4-метилфеніл)сульфоніл-1,4-бензохінон-моноімін (3.3b).

Вихід 57 %, Яскраво-жовті кристали, Т. пл. 213–214 °C. ЯМР ¹H (м.ч.): E-ізомер, 2,43 роз.с (6H, 2Me, Ts, 4-Tol), 7,31–7,34 д (2H, Ts), 7,33– 7,36 д (2H, 4-Tol), 7,79–7,81 д (2H, Ts), 7,88–7,92 д (2H, 4-Tol), 7,99 роз.с (1H, H₃), 8,90 роз.с (1H, H₅), 9,19 роз.с (1H, NH); Z-ізомер, 2,43 роз.с (6H, 2Me, Ts, 4-Tol), 7,17 роз.с (1H, H₅), 7,31–7,34 д (2H, Ts), 7,33–7,36 д (2H, 4-Tol), 7,73–7,76 д (2H, Ts), 7,92–7,95 д (2H, 4-Tol), 8,96 роз.с (1H, H₃), 9,19 роз.с (1H, NH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 6,45; S 7,55; Cl 8,15. C₂₁H₁₇ClN₂O₄S.

Розраховано, %: N 6,53; S 7,48; Cl 8,27.

2-(4-Метилбензоїл)аміно-5-метил-N-(4-метилфеніл)сульфоніл-1,4-бензо-хінонмоноімін (3.3c).

Вихід 75 %, Яскраво-жовті кристали, Т. пл. 217–218 °C. ЯМР ¹H (м.ч.): 2,14 с (3H, Me₅), 2,44 с (3H, Me, Ts), 2,45 с (3H, Me, 4-Tol), 6,60 с (1H, H₆), 7,30–7,33 д (2H, Ts), 7,34–7,37 д (2H, 4-Tol), 7,80–7,83 д (2H, Ts), 7,95– 7,98 д (2H, 4-Tol), 8,96 роз.с (1H, NH), 9,11 с (1H, H₃).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 6,89; S 7,74. C₂₂H₂₀N₂O₄S.

Розраховано, %: N 6,86; S 7,85.

2-(4-Метилбензоїл)аміно-5-хлор-N-(4-метилфеніл)сульфоніл-1,4-бензохінон-моноімін (3.3d).

Вихід 56 %, Помаранчеві кристали, Т. пл. 215–216 °С. ЯМР ¹H (м.ч.): 2,44 с (3H, Me, Ts), 2,46 с (3H, Me, 4-Tol), 6,99 с (1H, H₆), 7,31–7,34 д (2H, Ts), 7,35–7,38 д (2H, 4-Tol), 7,80–7,83 д (2H, Ts), 7,97–8,00 д (2H, 4-Tol), 8,93 роз.с (1H, NH), 9,23 с (1H, H₃).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 6,49; S 7,38; Cl 8,32. C₂₁H₁₇ClN₂O₄S.

Розраховано, %: N 6,53; S 7,48; Cl 8,27.

2-(4-Метилбензоїл)аміно-5,6-диметил-N-(4-метилфеніл)сульфоніл-1,4-бензохінонмоноімін (3.3e).

Вихід 85 %, Яскраво-помаранчеві кристали, Т. пл. 228–229 °С. ЯМР ¹H (м.ч.): 2,09 с (3H, Me₆), 2,11 с (3H, Me₅), 2,44 (3H, с, Me, Ts), 2,45 (3H, с, Me, 4-TolCO), 7,30–7,33 д (2H, Ts), 7,33–7,36 д (2H, 4-Tol), 7,80–7,83 д (2H, Ts), 7,95–7,98 д (2H, 4-Tol), 9,04 роз.с (1H, NH), 9,08 с (1H, H₃).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 6,59; S 7,55. C₂₃H₂₂N₂O₄S.

Розраховано, %: N 6,63; S 7,59.

Загальна методика отримання 2-бензоїламіно- N-(4-метилфеніл)сульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів (3.3f-h).

Розчин (0,01 моль) О-ацилбензгідроксамової кислоти (**3.6a-d**), 0,01 моль хіноніміну (**3.1a,c** і **3.1k**) і 0,1 г плавленого ацетату калію в 50 мл ацетону перемішували при 25°C протягом 2 годин. Закінчення реакції визначали методом ТШХ. Осад, що випадав, відфільтровували і промивали ацетоном.

2-Бензоїламіно-N-(4-метилфеніл)сульфоніл-1,4-бензохінонмоноімін (3.3f)

Вихід 55 %, Червоно-коричневі кристали, Т. пл. 212–216 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): 2,397с (3H, CH₃ Ts); 6,90–6,95д (1H, H₆); 7,059-7,121дд (1H, H₅); 7,442–7,482д (2H, Ts); 7,508–7,714 м (3H, Ar); 7,830–7,871 д (2H, Ts); 7,925–7,946 д (2H, Ar); 8,841-8,853 д (1H, H₃); 9,673с (1H, NH).

2-Бензоїламіно-6-метил-N-(4-метилфеніл)сульфонал-1,4-бензохінонмоно-імін (3.3g)

Вихід 70 %, Жовті кристали, Т. пл. 196–198 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): 2,006с (3H, Me6); 2,392с (3H, CH_3 Ts); 6,94с (1H, H5); 7,429–7,470 д (2H, Ts); 7,98–7,705 м (3H, Ar); 7,812–7,852 д (2H, Ts); 7,900–7,939 д (2H, Ar); 8,783 с (1H, H3); 9,673с (1H, NH).

2-Бензоїламіно-5-метил-N-(4-метилфеніл)сульфонал-1,4-бензохінонмоно-імін (3.3h)

Вихід 60 %, Помаранчеві кристали, Т. пл. 216–218 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): 2,019с (3H, Me5); 2,397с (3H, CH_3 Ts); 6,843с (1H, H6); 7,434–7,476д (2H, Ts); 7,499–7,712 м (3H, Ar); 7,846–7,888 д (2H, Ts); 7,901–7,940 д (2H, Ar); 8,819 с (1H, H3); 9,628с (1H, NH).

Методика отримання 2-бензоїламіно-N-паратолуолсульфоніл-1,4-нафтохінонмоноіміна (3.3і).

Розчин (0,01 моль) О-ацилбензгідроксамової кислоти (**3.6a-c**), 0,01 моль N-арилсульфоніл -1,4-нафтохіноніміну (**2.1g**) і 0,1 г плавленого ацетату калію в 50 мл ацетону перемішували при 25°C протягом 2 годин. Закінчення реакції визначали методом ТШХ. Осад, що випадав, відфільтровували і промивали ацетоном.

Вихід 58%, Жовті кристали, Т.пл. 246–248 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): 2,428с (3H, CH_3 Ts); 7,463–7,490д (2H, Ts); 7,528–7,782 м (5H, Ar); 7,921–7,948 д (2H, Ts); 7,971–8,093 м (5H, Nf); 10,286с (1H, NH).

Загальна методика отримання 2-(4-Метилбензоїл)аміно-N-(4-метилфеніл)сульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів (3.3b,d) ациламінуванням О-(4-метил)бензоїлбензгідроксамовою кислотою (3.6d).

Розчин 2,41 г (0,01 моль) О-(4-метил)бензоїлбензгідроксамової кислоти (**3.6d**), 0,01 моль хіноніміну (**3.1b,d**) і 0,1 г плавленого ацетату калію в 50 мл пропан-2-ону перемішували при 25°C протягом 2 годин. Закінчення реакції визначали методом ТШХ. Осад, що випадав, відфільтровували і промивали пропан-2-оном.

Загальна методика синтезу N-арилсульфоніл-1,4-нафтохінонімінів (2.1g і 3.12) окисненням N-арилсульфоніл-1-аміноніфталінів (3.11a,b).

Розчин (0,01 моль) N-арилсульфоніл-1-аміноніфталіну (3.11a,b) і 6,45 г (0,02 моль) фенілідозодиацетату в 20 мл оцтової кислоти перемішували при 25°C 0,5 години. Закінчення реакції визначали методом ТШХ. Осад жовтого-гарячого кольору сполук (2.1g і 3.12) відфільтрували і промили 50% оцтовою кислотою.

N-фенілсульфоніл-1,4-нафтохінонмоноімін (3.21)

Вихід 60 %, Жовто-гарячі кристали, Т. пл. 164–165 °C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 7,047–7,073 д (H, H₂); 7,65–7,719 м (2H, Nf); 7,723–7,846 м (3H, Ph); 7,900–7,939 м (2H, Nf); 8,06–8,084 д (2H, Ph); 8,206–8,233 д (H, H₃);.

N-пара-толуолсульфоніл-1,4-нафтохінонмоноімін (2.1g)

Вихід 70 %, Жовто-гарячі кристали, Т. пл. 162–163 °C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): 2.407 с (3H, CH₃ Ts), 7,038–7,064 д (H, H₂); 7,466–7,485 д (2H, Ts); 7,725–7,843 м (2H, Nf); 7,91–7,931 д (2H, Ts); 7,991–8,03 м (2H, Nf); 8,211–8,237 д (H, H₃).

Методика синтезу 2,5-біс(бензоіламіно)-1,4-бензохінона (3.17).

Розчин 1,06 г (0,01 моль) 1,4-бензохінона (3.14), 3,11 г (0,02 моль) N-хлорбензаміда (3.15a,b) і 1,96 г плавленого ацетата калія в 50 мл ацетона перемішували при 25°C 2,5 години. Осад жовтого кольору сполуки (3.17) відфільтрували і промили ацетоном. Вихід 1,13 г (35%), Жовті кристали, Тпл = 256-258°C (оцтова кислота). ЯМР ¹H (м.ч.): 7,494-7,588 м (4H, Ar); 7,606 д (2H, Qin); 7,624-7,686 м (2H, Ar); 7,933 д (4H, Ar); 9,642с (2H, NH).

6.3 Експериментальна частина до розділу 4

Синтез 2-(ароїламіно)-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів (4.1a,b).

2-(ароїламіно)-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміни 4.1a,b синтезовано за реакцією відповідних N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з N-хлорамідом пара-хлорбензойної кислоти зі співвідношенням реагентів 1:2 у розчині пропан-2-ону за присутності триетиламіну за методикою [66, 97].

2-(4-хлорбензоїламіно)-6-метил-N-пара-хлорфенілсульфоніл-1,4-бензо-хінонмоноімін (4.1a).

Вихід 67 %, помаранчеві кристали, т. пл. 175–179°C. ¹H ЯМР-спектр (300 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): *E*-ізомер, 2.17 (3H, с, Me₅), 7.55 (2H, д, H_{3,5}, 4-ClC₆H₄SO₂, J = 9.3), 7.57 (2H, д, H_{3,5}, 4-ClC₆H₄CO, J = 9.0), 7.96 (2H, д, H_{2,6}, 4-ClC₆H₄SO₂, J = 9.3), 7.95 (2H, д, H_{2,6}, 4-ClC₆H₄CO, J = 9.0), 8.05 (1H, роз.с, H₂), 8.94 (1H, роз.с, H₄), 9.15 (1H, роз.с, NH); *Z*-ізомер, 2.11 (3H, с, Me₅), 6.82 (1H, роз.с, H₄), 7.55 (2H, д, H_{3,5}, 4-ClC₆H₄SO₂, J = 9.3), 7.57 (2H, д, H_{3,5}, 4-ClC₆H₄CO, J = 9.0), 7.96 (2H, д, H_{2,6}, 4-ClC₆H₄SO₂, J = 9.3), 7.97 (2H, д, H_{2,6}, 4-ClC₆H₄CO, J = 9.0), 9.02 (1H, роз.с, H₂), 9.09 (1H, роз.с, NH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: C 53.32, H 3.19, Cl 15.85, N 6.15, S 7.10. C₂₀H₁₄Cl₂N₂O₄S. Розраховано, %: C 53.46, H 3.14, Cl 15.78, N 6.23, S 7.14.

2-(4-хлорбензоїламіно)-6-метил-N-пара-толуолсульфоніл-1,4-бензохінон-моноімін (4.1b).

Вихід 65 %, яскраво-жовті кристали, Т. пл. 232–235 °C. ¹H ЯМР-спектр (300 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 2.14 (3H, с, Me₄), 2.44 (3H, с, Me, Ts), 6.60 с (1H, H₅), 7.32 (2H, д, H_{3,5}, Ts, J = 9.3), 7.57 (2H, д, H_{3,5}, 4-ClC₆H₄CO, J = 9.0), 7.82 (2H, д, H_{2,6}, Ts, J = 9.3), 7.95 (2H, д, H_{2,6}, 4-ClC₆H₄CO, J = 9.0), 8.96 (1H, роз.с, NH), 9.11 (1H, с, H₂).

Елементний аналіз. Знайдено, %: C 58.76, H 4.07, Cl 8.19, N 6.62; S 7.55. C₂₁H₁₇ClN₂O₄S. Розраховано, %: C 58.81, H 4.00, Cl 8.27, N 6.53; S 7.48.

Загальна методика гідрохлорування 2-(ароїламіно)-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів (3.3a,e), (4.1a,b).

До розчину 0.6 ммоль вихідного бензаміду в 10 мл хлороформу пропускали осушений газоподібний хлороводень до знебарвлення розчину і залишали на добу за кімнатної температури. Після випаровування хлороформу осад декілька разів промивали водою.

2-(4-хлорбензоїламіно)-5-хлор-6-метил-4-пара-хлорфенілсульфоніламіно-фенол (4.2a).

Вихід 59 %, безбарвні кристали, т. пл. 200–202 °С.

^1H ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч. (J, Гц): 2.18 (3H, с, Me₃), 7.31 (1H, с, H₆), 7.60 (2H, д, H_{3,5}, 4-ClC₆H₄SO₂, J = 8.4), 7.64 (2H, д, H_{3,5}, 4-ClC₆H₄CO, J = 7.8), 7.66 (2H, д, H_{2,6}, 4-ClC₆H₄CO, J = 7.8), 8.00 (2H, д, H_{2,6}, 4-ClC₆H₄SO₂, J = 8.4), 9.49 (1H, с, NH), 9.90 (1H, с, NH), 10.01 (1H, с, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: C 49.53, H 3.16, Cl 21.85, N 5.70, S 6.68. C₂₀H₁₅Cl₃N₂O₄S. Розраховано, %: C 49.45, H 3.11, Cl 21.90, N 5.77, S 6.60.

2-(4-хлорбензоїламіно)-5-метил-6-хлор-4-пара-толуолсульфоніламіно-фенол (4.2c).

Вихід 89 %, безбарвні кристали, т. пл. 220–221 °С. ^1H ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч. (J, Гц): 1.93 (3H, с, Me₄), 2.35 (3H, с, Me, Ts), 7.12 с (1H, H₆), 7.35 (2H, д, H_{3,5}, 4-ClC₆H₄CO, J = 8.1), 7.52 (2H, д, H_{2,6}, 4-ClC₆H₄CO, J = 8.1), 7.62 (2H, д, H_{3,5}, Ts, J = 8.4), 7.99 (2H, д, H_{2,6}, Ts, J = 8.4), 9.56 (1H, с, NH), 9.76 (1H, роз.с, NH), 9.97 (1H, с, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: C 54.27, H 3.95, Cl 15.18, N 5.98, S 6.82. C₂₁H₁₈Cl₂N₂O₄S. Розраховано, %: C 54.20, H 3.90, Cl 15.24, N 6.02, S 6.89.

2-(4-метилбензоїламіно)-5,6-диметил-4-пара-толуолсульфоніламінофенол- (4.2e).

Вихід 52 %, безбарвні кристали, т. пл. 196–198 °С.

^1H ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч. (J, Гц): 1.80 (3H, с, Me₃), 2.05 (3H, с, Me₄), 2.35 (3H, с, Me, Ts), 2.39 (3H, с, Me, 4-TolCO), 7.02 (1H, с, H₆), 7.32 (2H, д, H_{3,5}, Ts, J = 7.8), 7.33 (2H, д, H_{3,5}, 4-TolCO, J = 8.1), 7.51 (2H, д, H_{2,6}, 4-TolCO, J = 8.1), 7.90 (2H, д, H_{2,6}, Ts, J = 7.8), 9.06 (1H, роз.с, NH), 9.34 (1H, роз.с, NH), 9.97 (1H, с, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: C 65.15, H 5.72, N 6.64, S 7.45. C₂₃H₂₄N₂O₄S. Розраховано, %: C 65.07, H 5.70, N 6.60, S 7.55.

Загальна методика гідробромовання 2-(ароїламіно)-N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів (3.3a,e), (4.1a,b).

До розчину 0.6 ммоль вихідного бензаміду в 10 мл етанової кислоти додавали 0.1 мл 47 %-го водного розчину бромоводню. Реакційну суміш перемішували при нагріванні до 80 °C до знебарвлення розчину. Осад, що випадав, відфільтровували і промивали водою.

2-(4-метилбензоїламіно)-5-бром-6-метил-4-пара-толуолсульфоніламіно-фенол (4.2b).

Вихід 66 %, безбарвні кристали, т. пл. 218–220°C. ¹H ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч. (J, Гц): 2.24 (3H, с, Me₃), 2.35 (3H, с, Me, Ts), 2.39 (3H, с, Me, 4-TolCO), 7.33 (1H, с, H₆), 7.35 (2H, д, H_{3,5}, Ts, J = 7.8), 7.55 (2H, д, H_{3,5}, 4-TolCO, J = 7.5), 7.69 (2H, д, H_{2,6}, 4-TolCO, J = 7.5), 7.89 (2H, д, H_{2,6}, Ts, J = 7.8), 9.55 (1H, с, NH), 9.68 (1H, с, NH), 9.95 (1H, с, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: C 53.88, H 4.28, Br 16.45, N 5.78, S 6.49. C₂₂H₂₁BrN₂O₄S. Розраховано, %: C 53.99, H 4.33, Br 16.33, N 5.72, S 6.55.

2-(4-хлорбензоїламіно)-5-метил-6-бром-4-пара-толуолсульфоніламіно-фенол (4.2d).

Вихід 66 %, безбарвні кристали, т. пл. 231–233 °C.

¹H ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч. (J, Гц): 1.99 (3H, с, Me₄), 2.36 (3H, с, Me, Ts), 7.11 с (1H, H₆), 7.34 (2H, д, H_{3,5}, 4-ClC₆H₄CO, J = 8.1), 7.53 (2H, д, H_{2,6}, 4-ClC₆H₄CO, J = 8.1), 7.61 (2H, д, H_{3,5}, Ts, J = 8.4), 7.99 (2H, д, H_{2,6}, Ts, J = 8.4), 9.59 (1H, с, NH), 9.76 (1H, роз.с, NH), 10.03 (1H, с, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: C 49.54, H 3.51, Br+Cl 22.51, N 5.42, S 6.39. C₂₁H₁₈BrClN₂O₄S. Розраховано, %: C 49.48, H 3.56, Br 15.67, Cl 6.95, N 5.49, S 6.29.

Загальна методика роданування 2-(ароїламіно)-N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів (3.3a), (4.1a,b).

До розчину 0.6 ммоль вихідного бензаміду в 10 мл етанової кислоти додавали 1.12 ммоль KCNS. Реакційну суміш перемішували при нагріванні до 80 оC

протягом 30 хв. Потім до розчину додавали воду. Осад, що випадав, відфільтровували і промивали водою.

2-Гідрокси-6-метил-5-(пара-толуолсульфоніл)аміно--3-(4-хлорбензамідо)-феніл тіоціанат (4.4).

Вихід 87 %, кремові кристали, т. пл. 234–235 °С.

¹H ЯМР-спектр (300 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч. (J, Гц): 1.89 (3H, с, Me₄), 2.36 (3H, с, Me, Ts), 7.08 с (1H, H₆), 7.36 (2H, д, H_{3,5}, 4-ClC₆H₄CO, J = 7.5), 7.57 (2H, д, H_{2,6}, 4-ClC₆H₄CO, J = 7.5), 7.62 (2H, д, H_{3,5}, Ts, J = 8.1), 7.99 (2H, д, H_{2,6}, Ts, J = 8.1), 9.74 (1H, с, NH), 9.83 (1H, роз.с, NH), 10,33 (1H, с, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: С 54.08, Н 3.69, Cl 7.35, N 8.72, S 13.07. C₂₂H₁₈ClN₃O₄S₂. Розраховано, %: С 54.15, Н 3.72, Cl 7.27, N 8.61, S 13.14.

6.4 Експериментальна частина до розділу 5

Кристали сполуки **5.9g** (C₁₀H₁₆NO⁺, C₇H₇O₃S⁻) (M=337,42 г/моль): моноклінна сингонія, просторова група P21/n, a=6,6768(5) Е, b=17,053(1) Е, c=15,5807(9) Е, β=90,719(6)°, V=1773,9(2) Е³, Z=4, T=294 К, μ(MoKα)=0,201 мм⁻¹, Добч=1,263 г/см³, виміряно 11348 відбиттів, 3114 незалежних (R_{int}=0,041). Кінцеві значення для R₁=0,038 (для відбиттів з інтенсивністю I>2σ(I)) та wR₂=0,101 (для всіх відбиттів), S=0,890.

Кристали сполук **5.14b** та **5.15b** (C₇H₁₀N₂O₂S, C₇H₈O₃S) (M=358,42 г/моль): моноклінна сингонія, просторова група P21/c, a=5,2370(8) Е, b=19,732(2) Е, c=15,757(2) Е, β=90,717(13)°, V=1628,1(4) Е³, Z=4, T=294 К, μ(MoKα)=0,353 мм⁻¹, Добч=1,462 г/см³, виміряно 11259 відбиттів, 2864 незалежних (R_{int}=0,077). Кінцеві значення для R₁=0,064 (для відбиттів з інтенсивністю I>2σ(I)) та wR₂=0,175 (для всіх відбиттів), S=0,941.

Сполуки **5.6b–h**, **k–m** одержано за методикою [137] в результаті реакції відповідного 1,4-бензохіноноксиму з 4-метилбензен-1-сульфоніл хлоридом за присутності N,N-диетилетанаміну.

Загальна методика синтезу 4-(N-метилсульфонілокси)іміно-1,4-бензохінонів (5.6a, i, j)

5 ммоль відповідного 1,4-бензохіноноксиму розчиняли у 20 мл етоксіетану, додавали 0,57 г (5 ммоль) метансульфоніл хлориду, охолоджували до -10°C і краплями додавали 0,51 г (5 ммоль) N,N-диетилетанаміну. Осад відфільтровували, промивали водою і перекристалізовували з льодяної оцтової кислоти.

4-(N-метилсульфонілокси)іміно -2,3-диметил-1,4-бензохінон(5.6a)

Вихід 85%, Тпл. 117–1190С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,05 с (3H, Me₂), 2,24 с (3H, Me₃), 3,28 с (3H, MeSO₂), 6,54 д (1H, H₆, J_{6,5} 9,9 Гц), 7,61 д (1H, H₅, J_{6,5} 9,9 Гц).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 6,07; S 13,88. C₉H₁₁NO₄S.

Розраховано, %: N 6,11, S 13,99.

4-(N-метилсульфонілокси)іміно-2,6-диметил-1,4-бензохінон (5.6i)

Вихід 86%, Тпл. 103–104⁰С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,05 с (3H, Me₂), 2,08 с (3H, Me₆), 3,24 с (3H, MeSO₂), 6,98 роз.с (1H, H₃), 7,43 роз.с (1H, H₅). Елементний аналіз. Знайдено, %: N 6,05; S 13,92. C₉H₁₁NO₄S.

Розраховано, %: N 6,11, S 13,99.

4-(N-метилсульфонілокси)іміно-2,6-ди(пропан-2-іл)-1,4-бензохінон (5.6j).

Вихід 80%, Тпл. 92–930С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,12 д (6H, i-Pr₂, J 6,9 Гц), 1,13 д (6H, i-Pr₆, J 6,0 Гц), 3,26 с (3H, MeSO₂), 3,01–3,13 м (2H, i-Pr_{2,6}), 6,91 роз.с (1H, H₃), 7,31 роз.с (1H, H₅).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 4,87; S 11,21. C₁₃H₁₉NO₄S.

Розраховано, %: N 4,91, S 11,24.

Реакція 4-(N-пара-толуол(метил)сульфонілокси)іміно-1,4-бензохінонів (5.6a–m) з фенілгідразином

А) До розчину 2 ммоль 4-(гідроксиіміно)- циклогекса-2,5-дієн-1-ону **5.6a–m** в 20 мл ацетонітрилу за кімнатної температури додавали краплями 0,43 г (4 ммоль) фенілгідразину . Починалося бурхливе виділення газу. Якщо газ не виділявся за кімнатної температури, реакційну суміш нагрівали до кипіння. У випадку вихідних сполук **5.6a–h** протягом 1–30 хв утворювався безбарвний осад, який відфільтровували і перекристалізовували з ацетонітрилу або гексану. У випадку

вихідних сполук **5.6i–m** газ не виділявся навіть при тривалому кип'ятінні. Через декілька годин осад, що утворювався, відфільтровували і сушили.

Б) Розчин 2 ммоль 4-(гідроксііміно)циклогекса- 2,5-дієн-1-ону **5.6a–m** в 20 мл оцтової кислоти нагрівали до кипіння, додавали краплями 0,43 г (4 ммоль) фенілгідразину . У випадку вихідних сполук **5.6a–h** починалося бурхливе виділення газу. Через 2 год додавали воду. Через добу відфільтровували світлий осад і перекристалізовували його із суміші розчинник ів бензин–пропан-2-ол. До фільтрату додавали воду. Осад відфільтровували і перекристалізовували із етанової кислоти. У випадку вихідних сполук **5.6i–m** газ не виділявся навіть при тривалому кип'ятінні. Через декілька годин осад, що утворювався, відфільтровували і перекристалізовували із ацетонітрилу.

4-Гідрокси-2,3-диметиланілініум метансульфонат (5.9a)

Вихід 48%, Тпл. 262–2640С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,13 д (6H, i-Pr, J 6,9 Гц), 2,07 с (Me₅), 2,28 с (3H, Me), 2,89–3,05 м (1H, i-Pr), 6,79 с (1H, H₆), 6,99 с (1H, H₃), 7,11–7,48 д.д (4H, 4- MeC₆H₄, J 8,1 Гц), 9,59 роз.с (3H, NH₃ +), 9,60 роз.с (1H, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 6,03; S 13,78. C₉H₁₅NO₄S.

Розраховано, %: N 6,00, S 13,75.

4-Гідроксіанілініум 4-метилбензен-1-сульфонат (5.9b)

Вихід 45%, Тпл. 240–2410С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,92 с (3H, Me), 7,13–7,49 д.д (4H, 4- MeC₆H₄, J 8,1 Гц), 6,84 д (2H, H_{3,5}, J 8,7 Гц), 7,16 д (2H, H_{2,6}, J 8,7 Гц), 9,71 роз.с (3H, NH₃ +), 9,84 роз.с (1H, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 4,91; S 11,36. C₁₃H₁₅NO₄S.

Розраховано, %: N 4,98, S 11,40.

4-Гідрокси-3-метиланілініум 4-метилбензен- 1-сульфонат (5.9c)

Вихід 53%, Тпл. 204–2060С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,15 с (3H, Me₃), 2,31 с (3H, Me), 6,88 д (1H, H₅, J_{6,5} 8,4 Гц), 6,99–7,04 д.д (1H, H₆, J_{6,2} 2,1 Гц), 7,32 роз.с (1H, H₂), 7,14–7,50 д.д (4H, 4- MeC₆H₄, J 7,5 Гц), 9,66 роз.с (3H, NH₃ +), 9,74 роз.с (1H, OH). Елементний аналіз. Знайдено, %: N 4,67; S 10,82. C₁₄H₁₇NO₄S.

Розраховано, %: N 4,74, S 10,86.

4-Гідрокси-2-метиланілініум 4-метилбензен- 1-сульфонат (5.9d)

Вихід 55%, Тпл. 196–1970С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,23 с (3H, Me₂), 2,30 с (3H, Me), 6,66– 6,69 д.д (1H, H₅, J_{6,5} 9 Гц, J_{5,3} 2,1 Гц), 6,72 д (1H, H₃), 7,17 д (1H, H₆), 7,13–7,50 д.д (4H, 4-MeC₆H₄, J 8,1 Гц), 9,61 роз.с (3H, NH₃ +), 9,71 роз.с (1H, OH).
Елементний аналіз. Знайдено, %: N 4,69; S 10,91. C₁₄H₁₇NO₄S.

Розраховано, %: N 4,74, S 10,86.

4-Гідрокси-2,3-диметиланілініум 4-метилбензен- 1-сульфонат (5.9e)

Вихід 68%, Тпл. 205–2070С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,09 с (3H, Me₃), 2,23 с (3H, Me₂), 2,30 с (3H, Me), 6,73 д (1H, H₅, J_{6,5} 9 Гц), 7,03 д (1H, H₆, J_{6,5} 9 Гц), 7,13–7,50 д.д (4H, 4-MeC₆H₄, J 8,1 Гц), 9,60 роз.с (3H, NH₃ +), 9,68 роз.с (1H, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 4,52; S 10,31. C₁₅H₁₉NO₄S.

Розраховано, %: N 4,53, S 10,36.

4-Гідрокси-2,5-диметиланілініум 4-метилбензен- 1-сульфонат (5.9f)

Вихід 70%, Тпл. 275–2760С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,09 с (3H, Me₅), 2,20 с (3H, Me₂), 2,30 с (3H, Me), 6,71 с (1H, H₃), 7,04 с (1H, H₆), 7,13– 7,50 д.д (4H, 4-MeC₆H₄, J 8,4 Гц), 9,59 роз.с (3H, NH₃ +), 9,60 роз.с (1H, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 4,56; S 10,28. C₁₅H₁₉NO₄S.

Розраховано, %: N 4,53, S 10,36.

4-Гідрокси-5-метил-2-(пропан-2-іл)анілініум 4-метилбензен-1-сульфонат (5.9g)

Вихід 40%, Тпл. 249–2510С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,13 д (6H, i-Pr, J 6,9 Гц), 2,07 с (Me₅), 2,28 с (3H, Me), 2,89–3,05 м (1H, i-Pr), 6,79 с (1H, H₆), 6,99 с (1H, H₃), 7,11–7,48 д.д (4H, 4-MeC₆H₄, J 8,1 Гц), 9,59 роз.с (3H, NH₃ +), 9,60 роз.с (1H, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 4,10; S 9,46. C₁₇H₂₃NO₄S.

Розраховано, %: N 4,15, S 9,50.

4-Гідрокси-2,6-диметиланілініум 4-метилбензен-1-сульфонат (5.9h)

Вихід 35%, Тпл. 229–2320С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,29 с (6H, Me_{2,6}), 2,25 с (3H, Me), 6,95 с

(1H, H3), 7,29 с (1H, H5), 7,13–7,48 д.д (4H, 4- MeC₆H₄, J 8,1 Гц), 9,26 роз.с (3H, NH₃ +), 9,57 роз.с (1H, OH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 4,57; S 10,32. C₁₅H₁₉NO₄S.

Розраховано, %: N 4,53, S 10,36.

Реакція 4-(N-пара-толуол(метил)сульфонілокси)іміно-1,4-бензохінонів 5.6a–h з арилсульфоногідразидами (5.14a–c)

До розчину 2 ммоль 4-(гідроксііміно)циклогекса- 2,5-дієн-1-ону **5.6a–h** в 20 мл ацетонітрилу додавали 4 ммоль арилсульфоногідрозиду **5.14a–c**. Реакційну суміш кип'ятили до утворення осаду. Осад відфільтровували і перекристалізовували із ацетонітрилу.

4-(N-пара-толуол(метил)сульфонілокси)іміно-1,4-бензохінонів 5.6a–m з ароїлгідразидами (5.16a–c) До розчину 2 ммоль сполук **5.6a–m** в 20 мл абсолютного етилового спирту додавали 6 ммоль ароїлгідрозидів **5,16a–c** і кип'ятили протягом 6– 12 год. Після охолодження і упарювання розчинника випадав жовтий осад сполук **5,17a–e** для вихідних сполук **5.6i–m**, безбарвний осад – у випадку сполук **5.6a–h**. Осад відфільтровували і перекристалізовували з етилового спирту .

4-Бензоїлгідрозон-2,6-диметил-1,4-бензохінону (5.17a).

Вихід 85%, Тпл. 219–220°C. Спектр ЯМР ¹H, (DMSO-*d*₆) δ, м.ч. : 1.96 с (3H, 3-Me), 2.00 с (3H, 5-Me), 7.18 с (1H, H₂), 7.52–7.93 м (5H, Ph), 8.01 с (1H, H₆), 11.96 роз.с (1H, NH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 10.90, 10.99. C₁₅H₁₄N₂O₂.

Розраховано, %: N 11.02.

4-(пара-нітро-бензоїлгідрозон)-2,6-диметил-1,4-бензохінону (5.17b).

Вихід 81%, mp 267–268°C. Спектр ЯМР ¹H, (DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 1.98 с (3H, 3-Me), 2.00 с (3H, 5-Me), 7.15 с (1H, H₂), 7.97 с (1H, H₆), 8.15 д (4H, 4- NO₂C₆H₄, J 7.2 Hz), 8.36 д (4H, 4- NO₂C₆H₄, J 7.2 Hz), 12.20 роз.с (1H, NH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 14.00, 14.09. C₁₅H₁₃N₃O₄.

Розраховано, %: N 14.04.

4-(пара-хлор-бензоїлгідразон)-2,6-диізопропіл-1,4-бензохінону (5.17 c).

Вихід 95%, Тпл. 174–177°C. Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3), δ , м.ч.: 1.12 д (6H, 3-Pr-*i*, J 6.0 Hz), 1.16 д (6H, 5-Pr-*i*, J 6.9 Hz), 3.01–3.13 м (1H, 3-Pr-*i*), 3.13–3.26 м (1H, 5-Pr-*i*), 6.93 роз.с (1H, H2), 7.41 роз.с (1H, H6), 7.48 д (2H, 4-ClC₆H₄, J 7.5 Hz), 7.88 д (2H, 4-ClC₆H₄, J 7.5 Hz), 11.51 роз.с (1H, NH).

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 8.00, 8.15. C₁₉H₂₁ClN₂O₂.

Розраховано, %: N 8.12.

4-(пара-нітро-бензоїлгідразон)-2,6-диізопропіл-1,4-бензохінону (5.17d).

Вихід 89%, Тпл. 199–200°C. Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3), δ , м.ч.: 1.12 д (6H, 3-Pr-*i*, J 8.4 Hz), 1.15 д (6H, 5-Pr-*i*, J 8.4 Hz), 3.05–3.16 м (1H, 3-Pr-*i*), 3.13–3.26 м (1H, 5-Pr-*i*), 6.79 роз.с (1H, H2), 7.59 роз.с (1H, H6), 8.09 д (2H, 4-NO₂C₆H₄, J 8.4 Hz), 8.35 д (2H, 4-NO₂C₆H₄, J 8.4 Hz), 11.48 роз.с

Елементний аналіз. Знайдено, %: N 11.70, 11.80. C₁₉H₂₁N₃O₄.

Розраховано, %: N 11.82.

4-(пара-нітро-бензоїлгідразон)-2,6-дитретбутил-1,4-бензохінону (5.17e).

Вихід 96%, Тпл. 222–224°C. Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3), δ , м.ч.: 1.28 с (9H, 3-*t*-Bu), 1.33 с (9H, 5-*t*-Bu), 6.80 роз.с (1H, H2), 7.42 роз.с (1H, H6), 8.04 д (2H, 4-NO₂C₆H₄, J 9.0 Hz), 8.36 д (2H, 4-NO₂C₆H₄, J 9.0 Hz), 11.03 роз.с (1H, NH). Елементний аналіз. Знайдено, %: N 10.90, 10.93. C₂₁H₂₅N₃O₄.

Розраховано, %: N 10.96.

Висновки

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

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 O-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 O-ацилбензгідроксамової кислоти не впливає на перебіг реакції і її залежність від просторового фактору.
4. Встановлено, що введення бензоїламіногрупи в *орто*-положення до карбонільного атому кисню N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів сприяє введенню нуклеofilів в *пара*- або *мета*-положення до неї, навіть у випадку часткового блокування цих положень суміжною метильною групою.
5. Встановлено, що нуклеофільне заміщення арилсульфоніл-оксиіміногрупи в арил(алкіл)сульфонілокси-1,4-бензохінонмоноімінах в реакції з похідними гідразинів можливе лише за стеричного блокування карбонільної групи хіноніміну, інакше відбувається відновлення арил(алкіл)сульфонілокси-1,4-бензохінонмоноімінів до 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.

Література

1. Бурмистров, К.С. Синтез и реакционная способность хинониминов и их аналогов : дис. докт. хим. наук : 02.00.03 / Бурмистров Константин Сергеевич. – Днепропетровск, 1990. – 444 с.
2. Adams, R. The synthesis and reactions of quinone mono- and di-imides / R.Adams, W.Reifschneider // Bull. Soc. chim. France, 1958. – Vol.25. – P.23–65.
3. Adams, R. Quinone imides. III. 1,4-Naphthoquinone disulfonimides / R.Adams, R.A.Wankel // J. Am. Chem. Soc., 1951. – Vol.73. – № 1. – P.131–134.
4. Adams, R. Quinone imides. IV. p-Quinone monosulfonimides / R.Adams, J.H.Looker // J. Am. Chem. Soc., 1951. – Vol.73. – № 3. – P.1145–1149.
5. Adams, R. Quinone imides. I. p-Quinone disulfonimides / R.Adams, A.Nagarkatti // J. Am. Chem. Soc., 1950. – Vol.72. – № 10. – P.4601–4606.
6. Adams, R. Quinone imides. II. p-Quinone diacyl and diaroylimides / R.Adams, J.Anderson // J. Am. Chem. Soc., 1950. – Vol.72. – № 11. – P.5154–5157.
7. Adams, R. Quinone imides. XXXVI. Orientation of groups in adducts of quinone diimides with different N-substituents / R.Adams, R.S.Colgrove // J. Am. Chem. Soc., 1954. – Vol.76. – № 13. – P.3584–3587.
8. Торопин, Н.В. Реакция бромистого водорода с N-(п-толил)- и N-(п-толилсульфонил)-1,4-бензохинонмоноиминами / Н.В.Торопин, К.С.Бурмистров, С.И.Бурмистров, Н.Л.Зайченко // ЖОрХ, 1986. – Том 22. – Вып.5. – С.999–1005.
9. Авдеенко, А.П. Гидробромирование N-арилсульфонил-1,4-бензо(нафто)хинонмоно- и -дииминов / А.П.Авдеенко, Н.В.Величко // ЖОрХ, 1992. – Том 28. – Вып.6. – С.1257–1263.
10. Авдеенко, А.П. Взаимодействие N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов с хлористым водородом в диметилформамиде // ЖОрХ, 1993. – Т.29. – Вып. 6. – С.1167–1169.

11. Adams, R. Quinone imides. XIII. Orientation of groups in adducts of hydrogen chloride with quinone diimides / R.Adams, E.F.Elslager, K.F.Neumann // J. Am. Chem. Soc., 1952. – Vol.74. – № 10. – P.2608–2612.
12. Adams, R. Quinone imides. XXVI. Adducts of p-quinonebis-(dimethylaminosulfonimides) and their hydrolysis products / R.Adams, P.R.Shafer // J. Am. Chem. Soc., 1953. – Vol.75. – № 3. – P.667–670.
13. Adams, R. Quinone imides. XXXVIII. Adducts of p-quinonedimethanesulfonimide and their hydrolysis products / R.Adams, W.P.Samuels // J. Am. Chem. Soc., 1955. – Vol.77. – № 20. – P.5383–5385.
14. Adams, R. Quinone imides. XXVII. Addition reactions of substituted p-quinonedibenzenesulfonimides / R.Adams, T.E.Young // J. Am. Chem. Soc., 1953. – Vol.75. – № 13. – P.3235–3239.
15. Adams, R. Quinone imides. XXV. Addition of mercaptans to p-quinonedibenzenesulfonimide / R. Adams, E.F. Elslager // J. Am. Chem. Soc., 1953. – Vol.75. – № 3. – P.663–666.
16. Adams, R. Quinone imides. XXXIII. Orientation of adducts from 2-benzenesulfonyl-p-quinonedibenzenesulfonimide / R.Adams, T.E.Young, R.W.P.Short // J. Am. Chem. Soc., 1954. – Vol.76. – № 4. – P.1114–1118.
17. Adams, R. Quinone imides. XLI. Orientation in the addition of thiophenol and benzenesulfinic acid to 2-substituted-p-quinonedibenzimides / R.Adams, M.D.Nair // J. Am. Chem. Soc., 1956. – Vol.78. – № 22. – P.5932–5938.
18. Dunbar J.E. N-Sulfonyl-N-(2,4-dinitrophenyl)-p-benzoquinone-diimines. / J.E Dunbar, J.H Rogers // Journal of Chemical & Engineering Data, 1968. – vol.13. – №2. – p.293-294.
19. Бурмистров К.С. Реакция асимметричных N1,N4-дизамещенных 1,4-бензохинондииминов с хлористым водородом. / К.С.Бурмистров, А.Г. //ЖОрХ, 1990. – Том 26. – Вып. 9. – С.1995-1998
20. Бурмистров К.С. Природа влияния заместителя при атоме азота на окислительно-восстановительные потенциалы пара-бензохинонмоноиминов / К.С.

Бурмистров, С.И. Бурмистров // Журн. орган. химии, 1980. – Том 16. – № 7. – С.1487-1494.

21. Торопин Н.В. Присоединение хлористого водорода к N-(пара-толил)-1,4-бензохинонмоноимину / Н.В. Торопин, К.С. Бурмистров // Журн. орган. химии, 1983. – Том 19. – № 7. – С.1546

22. Бурмистров К.С. Присоединение хлористого водорода к N-(4-толил)-1,4-бензохинонмоноимину и его хлорзамещенных / К.С. Бурмистров, Н.В. Торопин // Журн. орган. химии, 1985. – Том 21. – Вып.7. – С.1544-1550.

23. Бурмистров К.С. Присоединение хлористого водорода к N-арил-1,4-бензохинонмоноиминам / К.С. Бурмистров, А.Г. Юрченко // Журн. орган. химии, 1985. – Том 21. – Вып.3. – С.575-578.

24. Маркава Э.Я. Хиноны и хиноидные макроциклы. III. Протонирование N-арил-1,4-бензохинонмоноиминов / Э.Я. Маркава, Д.В. Канепе, Э.Э. Лиепиньш, Я.Ф. Фрейманис // Журн. орган. химии, 1980. – Том 16. – № 11. – С.2362-2368.

25. Юрченко А.Г. Исследование реакций хинониминов с нуклеофильными агентами: дис. канд. хим. наук: 02.00.03 / Юрченко Александр Григорьевич. – Днепропетровск, 1993. – 127 с.

26. Бурмистров К.С. Механизм взаимодействия хинондииминов с хлористым водородом / К.С.Бурмистров, А.Г.Юрченко // ЖОрХ, 1994. – Том 30. – Вып.5. – С.744–747.

27. Глезер В.Т. Электрохимическое восстановление N-арилхинониминов и их солей в ацетонитриле / В.Т.Глезер, Б.А.Медыня, Я.П.Страдынь, Э.Я.Маркава, Я.Ф.Фрейманис, Д.В.Канепе, В.П.Кадыш // ЖОХ, 1985. – Том 58. – Вып.3. – С.648–656.

28. Бурмистров, К.С. Реакционная способность хинониминов и их аналогов / К.С.Бурмистров, Н.В.Торопин, А.В.Вакуленко, А.Г.Юрченко, В.И.Марков // Вопр. химии и хим. технологии, 2000. – № 2. – С.30–33.

29. Авдеев, А.П. Взаимодействие N-арил(алкил)сульфонил-2-арил(алкил)сульфонамидо-1,4-бензохинон-4-иминов с хлористым водородом /

- А.П.Авдеенко, Н.И.Евграфова, А.И.Мищенко, Беламбри Нур Урида // ЖОрХ, 1987. – Том 23. – Вып. 1. – С.97–100.
30. Титов, Е.А. Синтез N-арилсульфонил-2-аренсульфонамидо-п-хинониминов // Е.А.Титов, А.П.Авдеенко, В.Ф.Рудченко // ЖОрХ, 1972. – Том 8. – Вып. 12. – С.2546–2549.
31. Безверхий, Н.П. Окисление N,N'-бис(арилсульфонил)-1,2-фенилендиаминов / Н.П.Безверхий, В.Д.Зинухов, М.М.Кремлев // ЖОрХ, 1984. – Том 20. – Вып. 2. – С.339–343.
32. Авдеенко, А.П. Синтез и реакции 3-арилсульфониламидо-N-арилсульфонил-1,4-бензохинониминов / А.П.Авдеенко // ЖОрХ, 1998. – Том 34. – Вып. 4. – С.549–558.
33. Авдеенко, А.П. Гидрохлорирование и гидробромирование некоторых N-арил-1,4-бензохинонмоноиминов / А.П.Авдеенко, С.А.Коновалова, О.Н.Лудченко, А.А.Санталова, А.В.Вакуленко // Вопр. химии и хим. технологии, 2007. – № 1. – С.19–24.
34. Авдеенко, А.П. Хлорирование N-арилсульфонил-3-метил-1,4-бензохинониминов и их восстановленных форм / А.П.Авдеенко, С.А.Коновалова // Вопр. химии и хим. технологии, 2001. – № 6. – С.31–35.
35. Коновалова, С.А. Синтез галогенсодержащих производных N-ариламинокарбонил-1,4-бензохинонмоноиминов / С.А.Коновалова, А.П.Авдеенко, Е.Н.Лисенко // Вісник ОНУ. Хімія, 2017. – Том 22. – Вып. 1 (61). – С.103–118.
36. Вакуленко, А.В. Синтез и реакции гетероциклических хинониминов: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03: защищена 21.06.2001 / Вакуленко Анатолий Владимирович. – Днепропетровск, 2001. – 143 с.
37. Бурмистров, К.С. Взаимодействие 4-толуолсульфината натрия с хинонмоноиминами ряда дибензо[C,E][1,2]тиазин-5,5-диоксида / К.С.Бурмистров, А.В.Вакуленко, В.И.Старовойтова // Вопр. химии и хим. технологии, 2000. – № 3. – С.11–13.

38. Adams, R. Quinone imides. X. Additin of amines to quinonedibenzenesulfonimide / R.Adams, K.A.Schowalter // J. Am. Chem. Soc., 1952. – Vol.74. – № 10. – P.2597–2602.
39. Adams, R. Quinone imides. XXX. Addition of primary and secondary aromatic amines / R.Adams, B.H.Braun, S.Pomerantz // J. Am. Chem. Soc., 1953. – Vol.75. – № 19. – P.4642–4644.
40. Adams, R. Quinone imides. XLV. Structures of aromatic amine adducts of p-benzoquinonedibenzimide / R.Adams, L.M.Werbel // J. Org. Chem., 1957. – Vol.22. – № 11. – P.1287–1291.
41. Adams, R. Quinone imides. VII. 1,2- and 2,6-Naphthoquinone Disulfonimides / R.Adams, R.A.Wankel // J. Am. Chem. Soc., 1951. – Vol.73. – № 5. – P.2219–2220.
42. Титов, Е.А. Взаимодействие N-аренсульфонилхинониминов с первичными аминами / Е.А.Титов, С.И.Бурмистров, Г.А.Подобуев // ЖОрХ, 1972. – Том 8. – Вып.4. – С.821–824.
43. Маркава Э.Я. Акцепторы хинониминового ряда / Э.Я.Маркава, Д.В.Канепе, Э.Я.Локмане, Я.Ф.Фрейманис // Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим., 1978. – № 4. – С.470–473.
44. Grunanger, P. Chinonimine: Methoden der organischen chemie (Houben-Weil). Stuttgart: Thime, 1979. – Bd.7/3b. – S.233–349.
45. Цой, Е.В. Исследование в области химии гетероциклических хинониминов. 3. Окислительная циклизация 2,5-диариламинозамещенных 1,4-бензохинон-4-фенилиминов – простой путь получения 2-ариламино-5-арилфеназинов-3 / Е.В.Цой, Г.Б.Афанасьева, О.М.Чупахин // Химия гетероцикл. соедин., 1984. – № 3. – С.330–333.
46. Торопин Н.В. Взаимодействие N-(п-толил)-1,4-бензохинонмоноиминов з п-толуидином / Н.В. Торопин, К.С. Бурмистров // Вопросы химии и химической технологи. – 1990. – №3. – С. 37–39.
47. Бурмістров К.С. Незвичайна реакція N-(п-толіл)-1,4-бензохінонмоноімінів з п-толуїдином / К.С. Бурмістров, Н.В. Торопин, В.І. Галамай, В. Лікуссар,

- А. Міхеліч, І. Райнер, М. Шуберт-Цілавеч / ЖОрХ, 1996. – Том 32. – № 8. – С. 1274-1275.
48. Бурмістров К.С. Реакція N-арил-1,4-бензохінонмоноімінів з 2,5-диариламіно-4-ариліміно-1,4-бензохінона / К.С. Бурмістров, Н.В. Торопин, В.І. Галамай, В. Лікуссар, А. Міхеліч, М. Вургліч, М. Шуберт-Цілавеч / ЖОрХ, 1999, Т.35, №7, С.1068-1072.
49. Molinski T.F. Marine pyridoacridine alkaloids: structure, synthesis, and biological chemistry // Chem.Rev., 1993, Vol.93, p. 1825-1838.
50. Бурмістров К.С. Реакция N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов с п-толуидином / К.С.Бурмістров, А.К.Бурмістрова // ЖОрХ, 1998. – Том 34. – Вып.6. – С.907–910.
51. Бурмістров К.С. Реакция пространственно-затрудненных п-хинониминов с соединениями, содержащими аминный фрагмент / К.С.Бурмістров, В.Н.Торопин, С.И.Бурмістров // Укр. хим. журнал, 1981.–Т.47.–№ 8.– С.853–857.
52. 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 // J. Med. Chem., 1980. – Vol.23. – № 11. – P.1153–1158.
53. Fernando C.R. N-Acetyl-2,3,5,6-tetrachloro-p-benzoquinone imine / C.R.Fernando, I.C.Calder // Austr. J. Chem., 1980. – Vol.23. – № 10. – P.2299–2305.
54. Эктова Л.В. Аминирование N-арил-1,4-нафтохинон-4-иминов / Л.В.Эктова, Р.П.Шишкин, Е.П.Фокин // Конференция «Химия и технология органических красителей и промежуточных продуктов». Тезисы. Ленинград, 1985. – С.70.
55. Титов Е.А. Реакция N-аренсульфонилхинониминов с вторичными и третичными аминами / Е.А.Титов, Г.А.Подобуев // Вопр. химии и хим. технологии. – Харьков, 1972. – Вып 27. – С.22–24.
56. Титов Е.А. Взаимодействие N-аренсульфонилхинониминов с 1-нафтиламином / Е.А.Титов, Г.А.Подобуев // Изв. ВУЗ СССР. Химия и хим. технология, 1972. – Том 15. – № 7. – С.1030–1034.

57. Авдеев А.П. Реакция N-арилсульфонил-2,3,6-трихлор-1,4-бензохинонмоноиминов с аминами / А.П.Авдеев, П.Г.Чердиченко, Ю.В.Менафова // ЖОрХ, 1994. – Том 30. – Вып.7. – С.1046–1049.
58. Авдеев А.П. Реакция N-арилсульфонил-2-аренсульфонамидо-1,4-бензохинониминов с ароматическими аминами / А.П.Авдеев, Н.И.Евграфова, А.А.Толмачев, А.Е.Поляков // ЖОрХ, 1990. – Том 26. – Вып.8. – С.1751–1757.
59. Маркава, Э.Я. Хинонимины и хиноидные макроциклы. XVII. Взаимодействие 2-бензолсульфонамидо-N-бензолсульфонил-1,4-бензохинон-имина с первичными ароматическими аминами / Э.Я.Маркава, Э.Э.Лиеспиныш, Я.Ф.Фрейманис, Д.В.Густыня, Г.М.Лайвиныш // ЖОрХ, 1990. – Том 26. – Вып.9. – С.1987–1995.
60. Adams, R. Quinone imides. XXII. The reaction of primary aromatic amines with 2,3,5,6-tetrachloro-quinonedibenzensulfonimide / R.Adams, B.H.Braun // J. Am. Chem. Soc., 1952. – Vol.74. – P.5869–5871.
61. Leissring MA, Malito E, Hedouin S, et al. Designed inhibitors of insulin-degrading enzyme regulate the catabolism and activity of insulin./ M.A. Leissring, E. Malito, S. Hedouin, et al // PLoS One., 2010. – v.5. – p.5.
62. Маркава, Э.Я. Электронодонорно-акцепторное взаимодействие N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов с третичными ароматическими аминами / Э.Я.Маркава, Д.В.Канепе, Я.Ф.Фрейманис // Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим., 1978. – № 4. – С.480–482.
63. Кремлев, М.М. Реакция N,N'-бис(бензолсульфонил)-1,4-бензохинон-диимина с бензолсульфонилхлоридом натрия / М.М.Кремлев, Н.П.Безверхий, С.И.Бурмистров // ЖОрХ, 1976. – Том 12. – Вып.11. – С.2479–2480.
64. Безверхий, Н.П. Амидирование N-аренсульфонилнафтохинониминов / Н.П.Безверхий, В.Д.Зинухов, А.И.Москаленко, М.М.Кремлев // ЖОрХ, 1982. – Том 18. – Вып.12. – С.2570–2574.
65. Brannon, J.R. Inhibition of outer membrane proteases of the omptin family by aprotinin. / J.R Brannon, D.L.Burk, J.M. Leclerc, J.L. Thomassin, A. Portt,

A.M., Berghuis, S. Gruenheid, H. Le Moual, // *Infection and immunity*, 2015 – v.83 – №6. – p. 2300–2311

66. Безверхий, Н.П. Амидирование N,N'-бис[арил(алкил)сульфонил]бензохинониминов / Н.П.Безверхий, В.Д.Зинухов, М.М.Кремлев, А.В.Качанов, Т.Н.Литвинова // *ЖОрХ*, 1984. – Том 20. – Вып.5. – С.1040–1045.

67. Зинухов, В.Д. Синтез и свойства N-аренсульфонилхинониминов: дис. канд. хим. наук : 02.00.03 : защищена 1984 / Зинухов В.Д. – Днепропетровск, 1984. – 144 с.

68. Безверхий, Н.П. Взаимодействие N-арилсульфонилхинониминов с N-хлорамидами кислот / Н.П.Безверхий, С.И.Протащук, Н.Д.Бородавко // *ЖОрХ*, 1987. – Том 23. – Вып.6. – С.1215–1219.

69. Протащук, С.И. Аминирование N-арилсульфонилхинониминов и хинонов N-хлорамидами и сульфимидами : дис. канд. хим. наук: 02.00.03 : Защищена 04.10.1991 / Протащук Сергей Иванович. – Днепропетровск, 1991. – 184 с.

70. Авдеенко, А.П. Роданирование N-арилсульфонил-, N-ароил- и N-[(N-арилсульфонил)бензимидазил]-1,4-бензохинонмоноиминов / А.П. Авдеенко, В.В.Пироженко, С.А.Коновалова, Д.А.Романьков, Г.В.Паламарчук, О.В.Шишкин // *ЖОрХ*, 2009. – Том 45. – Вып.3. – С.419–426.

71. Rajappa, S. Quinon-imides: regiospecificity of nucleophilic attack on N-alkanesulphonyl-N'-alkanoyl-1,4-benzoquinoneimines / S.Rajappa, S.J.Shenoy // *Tetrahedron*, 1986. – Vol.42. – № 20. – P.5739–5746.

72. Авдеенко, А.П. Синтез и роданирование N-алкил(трифторметилсульфонил)-1,4-бензохинонмоноиминов / А.П.Авдеенко, С.А.Коновалова, О.Н.Михайличенко, С.В.Шеляженко, В.В.Пироженко, Л.М.Ягупольский // *ЖОрХ*, 2011. – Том 47. – Вып.4. – С.513–522.

73. Бурмистров, К.С. Взаимодействие N-(п-толил)-1,4-бензохинонмоноимина с роданистоводородной кислотой / К.С.Бурмистров, Н.В.Торопин, С.И.Бурмистров, В.М.Ничволода // *ЖОрХ*, 1992. – Том 28. – Вып.9. – С.1900–1904.

74. Авдеенко, А.П. Взаимодействие N-ацетил- и N-[арилсульфонилимино-(метил)метил]-1,4-бензохинонмоноиминов с роданидом калия / А.П.Авдеенко, С.А.Коновалова, О.П.Леденева, А.Л.Юсина // Вопр. химии и хим. технологии, 2012. – № 3. – С.9–19.
75. Коновалова, С.А. Роданирование N-арил-, N-ацетил- и N-[арилсульфонилимино(метил)метил]производных 1,4-бензохинонмоно-имина / С.А.Коновалова, А.П.Авдеенко, О.П.Леденева, А.Л.Юсина, В.В.Пироженко, О.В.Шишкин, Г.В.Паламарчук // ЖОрХ, 2014. – Т.50. – Вып.5. – С.650–660.
76. Бурмистров, К.С. Синтез и окислительно-восстановительные потенциалы N-арилхинониминов / К.С.Бурмистров, С.И.Бурмистров // Вопр. химии и хим. технологии, Харьков, 1979. – № 55. – С.120–122.
77. Міхєєнко В.М. Синтез, будова та реакційна здатність N-арил(фенокси, бензіліден)ацетил-1,4-бензохінонмоноімінів: дис. канд. хім. наук: 02.00.03 / Міхєєнко Вікторія Михайлівна. – Краматорськ, 2014. – 207 с.
78. Авдеенко, А.П. Взаимодействие N-фенил(бензилиден, фенокси)ацетил-1,4-бензохинонмоноиминов с роданидом калия и азидом натрия / А.П.Авдеенко, С.А.Коновалова, В.М.Васильева // Вопр. химии и хим. технологии, 2012. – № 6. – С.17–22.
79. Коновалова, С.А. Роданирование N-[фенил(бензилиден, фенокси)ацетил]-замещенных 1,4-бензохинонмоноиминов / С.А.Коновалова, А.П.Авдеенко, В.М.Васильева, С.А.Гончарова // ЖОрХ, 2014.–Том50.–Вып.11. – С.1689–1693.
80. Коновалова, С.А. Взаимодействие N-карбамоил-1,4-бензохинонмоноиминов с роданидом калия и тиомочевинной / С.А.Коновалова, А.П.Авдеенко, М.В.Полищук, Е.Н.Лысенко // Вопр. химии и хим. технологии, 2016. – Том 1 (105). – С.14–19.
81. Коновалова, С.А. Роданирование N-ариламинокарбонил-1,4-бензохинон-моноиминов / С.А.Коновалова, А.П.Авдеенко, А.Г.Сергеева, С.А.Гончарова, М.В.Полищук // Вопр. химии и хим. технологии, 2014.–Том 5–6(98). – С.17–21.

82. Kuz'menko L. Synthesis and study of pesticidal activity of some N-arylthio-1,4-benzoquinone imines. / L.Kuz'menko, A.Avdeenko, S.Konovalova, S. Vasylyuk, O.Fedorova, N. Monka, A. Krychkovska, V. Lubenets // *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 2019. – vol. 9. – no. 5. – pp. 4232-4238.
83. Kaushik N.K. Biomedical importance of indoles. / N.K.Kaushik, N.Kaushik, P.Attri, N.Kumar, C.H.Kim, A.K.Verma, E.Y. Choi // *Molecules*, 2013, vol. 18, pp. 6620-6622.
84. Kumar T.O.S. Synthesis and cytotoxic studies of 2,3-dimethylindoles and tetrahydrocarbazoles. International / T.O.S.Kumar, K.M.Mahadevan, M.N. Kumara // *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 137-140.
85. Zhao F. Indole and its alkyl-substituted derivatives protect erythrocyte and DNA against radical-induced oxidation. / F. Zhao, Z.Q. Liu // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2009. – vol. 23. – pp. 273-279.
86. Lerner L. Identity of a purple dye formed by peroxidic oxidation of p-amino-phenol at low pH // *J. Phys. Chem. A.* – 2011. – Vol.115. – No. 35. – P.9901-9910.
87. Coates J., Interpretation of infrared spectra, a practical approach. In: *Encyclopedia of Analytical Chemistry* (R.A. Meyers, M.L. McKelvy eds.). John Wiley & Sons, 2006.
88. Filimonov D.A. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource / D. A. Filimonov, A. A. Lagunin, T. A. Glorizova, [at al.] // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2014. – Vol. 50, N 3. – P. 444–457.
89. DeWaal, D. Hexokinase-2 depletion inhibits glycolysis and induces oxidative phosphorylation in hepatocellular carcinoma and sensitizes to metformin./ D. DeWaal, V. Nogueira, A.R. Terry *et all.* // *Nat Commun.*, 2018 – v.9, - p.446
90. Huynh M.T.Quinone 1 e⁻ and 2 e⁻/2 H⁺ reduction potentials: identification and analysis of deviations from systematic scaling relationships. / M.T. Huynh, C.W.Anson, A.C.Cavell, S.S.Stahl, S. Hammes-Schiffer // *Journal of the American Chemical Society*, 2016 – vol. 138 – pp. 15903-15910.
91. Авдєєнко А.П. Синтез N-[4-гідрокси-3-(2,3-диметил-1H-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.

92. Asif M. Pharmacological Potential of Benzamide Analogues and their Uses in Medicinal Chemistry // *Mode. Chem. Appl.* – 2016. – Vol. 4, N 4. – ID article 1000194.
93. Gao X.-h. Structure–activity relationship investigation of benzamide and picolinamide derivatives containing dimethylamine side chain as acetylcholinesterase inhibitors / X.-h.Gao, L.-b.Liu, H.-r.Liu, J.-j.Tang, L.Kang, H.Wu, P.Cui, J. Yan // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2018. – Vol. 33, N 1. – P. 110–114.
94. Bolton J.L. Formation and Biological Targets of Quinones: Cytotoxic versus Cytoprotective Effects / J.L. Bolton, T. Dunlap // *Chem. Res. Toxicol.*, 2017.–Vol.30, N 1.–P. 13–37.
95. Sajjad N.. Interplay of antioxidants in Alzheimer’s disease / N.Sajjad, A.Wani, S.Hassan, R.Ali, R.Hamid, S.Akbar, B.Ganai, E.Bhat // *J. Translational Sci.* – 2019. – Vol.5. – P. 1–11.
96. Atia A., Review of NAD(P)H: Quinone oxidoreductase 1 (NQO1); a multifunctional antioxidant enzyme / A. Atia, N. Alrawaiq, A.A. Abdulla // *J. Appl. Pharm. Sci.* – 2014. – Vol. 4, N 12. – P. 118–122.
97. Коновалова С.А. Ациламінування 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.
98. Авдєєнко А.П. Галогенирование N-замещенных пара-хинониминов и эфиров пара-хинонмонооксимов. IV. Хлорирование и бромирование N-арилсульфонил-2(3)-метил(2-хлор)-1,4-бензохинонмоно-иминов / А.П. Авдєєнко, С.А.Коновалова // *Журн. орг. химии.* – 2006. – Т. 42, № 3. – С. 364-378.
99. Avdeenko A.P. Hydrohalogenation of N-acetyl(aroyle)-1,4-benzoquinone monoimines. / A.P.Avdeenko, S.A.Konovalova, O.N.Ludchenko, O.P.Ledeneva, A.V. Vakulenko // *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2011, vol. 47, pp. 214-229.
100. Безверхий Н.П. Взаимодействие N-арилсульфонилхинониминов с О-ацилбензгидроксамовыми кислотами / Н.П. Безверхий, И.Ю. Якименко, А.В. Харченко // *Вопросы химии и хим. технол.* – 2010. – № 3. – С. 9–12.
101. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартока и У.Д. Оллиса. Т. 4. Карбоновые кислоты и их производные. Соединения фосфора. / Под ред.

О.И.Сазерленда. - Пер. с англ. / Под ред. Н.К. Кочеткова, Э.Е Нифантьева и М.А. Членова. - М.: Химия, 1983. - С. 507-508.

102. Alam M.A. Methods for Hydroxamic Acid Synthesis // *Curr. Org. Chem.*, 2019. – Vol. 23, N 9. – P. 978–993.

103. Rowe J.L. Hydroxamic acids I. The oxidations of hydroxamic acids and the O-alkyl derivatives / J.L. Rowe, A.W. Ward // *Austral. J. Chem.*, 1968.–Vol.21.– № 11–P.2761-2767.

104. Пат. 3577458 США, МКИ С 07 С 119/00. Process for the preparation of isocyanates // Brownstein Arthur M., Sibilla John P.; Заявл. 3.02.69; Опубл. 4.05.71.

105. Renfrow W.B. The Relative Rates of Decomposition of the Potassium Salts of Certain Meta and Para Substituted Dibenzhydroxamic Acids. A Study of the Lossen Rearrangement / W.B.Renfrow, C.R.Hauser // *J. Am. Chem. Soc.*, 1937–№ 11.–P.2308-2314.

106. Richter H.I. The lead tetraacetate oxidation of 1- and 2-benzenesulfonamido- and benzamidonaphthalenes. / H.I. Richter, R.L. Dressler // *J.Org. Chem.*, – 1962. – v.27. N11. – p.4066-4068

107. Метод отримання N-арилсульфоніл-1,4-нафтохінонімінів. / 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.

108. Ациламінування 1,4-бензохінона О-ацилбензгідроксамовими 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.

109. Kutyrev A.A. Nucleophilic reactions of quinones,/ A A Kutyrev, V V Moskva // *RUSS CHEM REV*, 1991. – 60 (1). – с.72–88.

110. Безверхий Н.П. Синтез 2,5-бис(бензоиламидо)-1,4-бензохінона ациламинированием 1,4-бензохінона / Н.П. Безверхий, И.Ю. Якименко, О.В. Харченко // *Вопросы химии и химической технологии*. – 2011. – № 3 – С. 161-162.

111. Локмане Е.Я. Хинонимины и хиноидные макроциклы. XIV. Синтез и исследование 2,5-ди(ациламино)-1,4-бензохинонов / Е.Я.Локмане, И.Б.Мажейка, И.И. Дрейбанте, Я.Ф. Фрейманис, Я.П. Страдынь // Изв. АН ЛатвССР. Сер. Хим., - 1986. - №4. – С.479-483.
112. Закатов В.В., Черемисинов И.В. Синтез 2,5-бисациламидопроизводных хинониминов и хинонов // Журн. орган. химии. – 1986. – Т.22. – № 3. – С.675-676.
113. Huang C.-H. Molecular Mechanism of Metal-Independent Decomposition of Organic Hydroperoxides by Halogenated Quinoid Carcinogens and the Potential Biological Implications / C.-H. Huang, F.-R. Ren, G.-Q. Shan [at al.] // Chem. Res. Toxicol. – 2015. – Vol. 28, N5. – P. 831–837.
114. Авдеенко А.П. Хинонимины: от противораковых препаратов до молекулярных компьютеров / А. П. Авдеенко, С. А. Коновалова. – Краматорск: ДГМА, 2018. – 516 с.
115. Konovalova, S. Biological Activity of Halogen-Containing Derivatives of N-Substituted Quinone Imines / S. Konovalova, A. Avdeenko // Biointerface Res. Appl. Chem. 2020 – Vol. 10, N 6. – P. 7070–7076.
116. Gribble G.W. Natural Organohalogens: A New Frontier for Medicinal Agents? / G.W. Gribble // J. Chem. Educ. – 2004. – Vol. 81, N 10. – P. 1441–1449.
117. Hernandez M.Z. Halogen atoms in the modern medicinal chemistry: hints for the drug design / M. Z. Hernandez, S. M. T. Cavalcanti, D. R. M. Moreira [at al.] // Curr. Drug Targets. 2010. – Vol. 11, N 3. – P. 303–3014.
118. Коновалова С.А. Деякі реакції N-{3-[(арил-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамідів / С. А. Коновалова, А. П. Авдеєнко, І.Ю. Якименко // Journal of Chemistry and Technologies – 2020. – Т. 28, N 3. – С. 242–250.
119. Авдеенко А.П. Галогенирование N-замещенных *пара*-хинониминов и эфиров *пара*-хинонмонооксимов. V. Хлорирование и бромирование диалкилзамещенных N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов / А. П. Авдеенко, С. А. Коновалова // Журнал органической химии. – 2006. – Т. 42, N 5. – С. 689–701.

120. Wang Y. Recent Advances in Direct Functionalization of Quinones / Y. Wang, S. Zhu, L.-H. Zou // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 2019, N 12. – P. 2179–2201.
121. Коновалова С. А. Синтез галогенсодержащих производных N-карбамоил-1,4-бензохинон-моноиминов / С. А. Коновалова, А. П. Авдеев, Е. Н. Лысенко // *Вопросы химии и химической технологии.* – 2017. – N 4. – С. 21–27.
122. Авдеев А.П. Взаємодія $\{[(\text{толіл}(\text{метан})\text{сульфоніл})\text{окси}]іміно\}$ -циклогексан-2,5-дієн-1-онів з N-нуклеофілами / А.П. Авдеев, 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.
123. Бурмистров К.С. Реакция бромистого водорода с N-арил-1,4-бензохинонмоноимидами / К. С. Бурмистров, Н. В. Торопин, С. И. Бурмистров // *Журн. орган. химии.* – 1993. – Т. 29. – N 6. – С. 1170–1174.
124. Бурмистров К.С. Необычное присоединение хлористого водорода к N-замещенным хинониминам / К. С. Бурмистров, Б. В. Мурашевич, Н. В. Торопин // *Журн. орган. химии.* – 2011. – Т. 47. – N 1. – С. 140.
125. Пат. 84243 Україна, МПК G01N 31/22. Кислотно-основний індикатор / Авдеев А.П., Коновалова С.О., Безверхий М.П. (Україна); заявник та патентовласник Донбаська державна машинобудівна академія; заявл. 07.05.2013; опубл. 10.10.2013 Бюл. № 11. – 3 с.
126. Коновалова С.А. Синтез производных 1,3-бензоксатиол-2-она на основе N-(4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден) мочевины / С.А. Коновалова, А. П. Авдеев, В. В. Дьяконенко, С. В. Шишкіна // *Журнал органической химии.* – 2020. – Т. 56, N 4. – С. 702–707.
127. Lee H.G. Immunomodulatory Activities of the Benzoxathiole Derivative BOT-4-One Ameliorate Pathogenic Skin Inflammation in Mice / H. G. Lee, N. Cho, A. J. Jeong [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2016. – Vol. 136, N 1. – P. 107–116.
128. 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-Rev. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 8, N 1. – P. 103–109.

129. Mostert S. Inhibition of monoamine oxidase by benzoxathiolone analogues / S. Mostert, A. Petzer, J. P. Petzer // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 26, N 4. – P. 1200–1204.
- 130 Chandler J. D. Thiocyanate: a potentially useful therapeutic agent with host defense and antioxidant properties / J. D. Chandler, B. J. Day // *Biochem. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 84, N 11. – P. 1381–1387.
131. Castanheiro T. Recent advances in the chemistry of organic thiocyanates / T. Castanheiro, J. Suffert, M. Donnard, M. Gulea // *Chem. Soc. Rev.* –2016. –Vol.45,N3.– P. 494–505.
132. Tabong C.D. Synthesis, Crystal Structure, and Antimicrobial Properties of [Diaquabis(hexamethylenetetramine)diisothiocyanato-κN]nickel(II) Complex / C. D. Tabong, D. M. Yufanyi, A. G. Paboudam [et al.] // *Adv. Chem.* – 2016. – Article ID 5049718.
133. Ito Y. Thiocyanation of Aromatic and Heteroaromatic Compounds with 1-Chloro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one and (Trimethylsilyl)isothiocyanate / Y. Ito, A. Touyama, M. Uku [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 2019. – Vol. 67. – N 9. – P. 1015–1018.
134. Ludovico I.D. Understanding the role of apolipoprotein A-I in atherosclerosis. Post-translational modifications synergize dysfunction. / I.D. Ludovico, R.A. Gisonno, M.C. Gonzalez, H.A. Garda, N.A. Ramella, M.A. Tricerri, // *Biochimica et biophysica acta. General subjects*, 2021.- p.1865.
135. Takahashi, I. Purification and characterization of dimethylallyl pyrophosphate: aspulvinone dimethylallyltransferase from *Aspergillus terreus*. / I. Takahashi, N. Ojima, K. Ogura, S. Seto // *Biochemistry*, - 1978- 17(13). – p. 2696–2702.
136. Croci S., Inhibition of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) expression decreases the survival and myogenic differentiation of human rhabdomyosarcoma cells. / S. Croci, L. Landuzzi, A. Astolfi, G. Nicoletti, A. Rosolen, F. Sartori, M. Y. Follo, N. Oliver, C. De Giovanni, P. Nanni, P. L. Lollini, // *Cancer research*, 2004 – 64(5).
137. Wang, Q. Cyclin dependent kinase 1 inhibitors: a review of recent progress. / L. Su, N. Liu, L. Zhang, W. Xu, & H. Fang // *Current medicinal chemistry*, 2011 - 18(13). – p. 2025–2043.

138. W. Hird Alexander. Recent advances in the development of Mcl-1 inhibitors for cancer therapy, / Alexander W. Hird, Adriana E. Tron, // Pharmacology & Therapeutics, 2019 - Volume 198. - Pages 59-67.
139. Monder C, A. Marandici, Corticosteroid side-chain isomerase in the circulatory system / C. Monder, A. Marandici // Steroids – 1991. – Vol. 56. – Issue 1. – P. 12-16.
140. Коновалова С.А. Взаимодействие N-сульфонилпроизводных 1,4-бензохинонмоноимина с замещенными гидразинами / С.А. Коновалова, А.П. Авдееenko, С.А. Гончарова и др. // Журн. орг. хим. – 2016. – Т.52. – № 5. – С.659-664.
141. Chitemerere, T.A. Evaluation of cell membrane integrity as a potential antimicrobial target for plant products. / T.A. Chitemerere, S. Mukanganyama // BMC Complement Altern Med – 2014 - 14, p.278.
142. Станкявичюс А.П. Исследование влияния структуры ароматических аминов на расщепление о-арилсульфонатов монооксимоов 9,10-фенантренихинона/ А.П. Станкявичюс, Л.Н. Янушене, В.Е. Скирюс // Журн. орг. хим. – 2007. – Т.43. – № 12. – С.1868-1869.
143. Авдееenko А.П. Галогенирование N-замещенных *n*-хинониминоов и эфиров *n*-хинонмонооксимоов I. Хлорирование и бромирование замещенных в хиноидном ядре 4-арил(арилсульфонил) оксимино-2,5-циклогексадиен-1-оов / А.П. Авдееenko, С.В. Шишкина, О.В. Шишкин и др. // Журн. орг. хим. – 2002. – Т.38. – № 5. – С.720-728.
144. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. Справочник.– М.: Мир, 1976. – 541 с.
145. Rykova L. The influence of the nature of the solvent and quinone on the kinetics of the oxidation of phenylhydrazine by quinones. / L. Rykova, L.A. Kiprianova, I.P. Gragerov // Theoretical and Experimental Chemistry, 1980. – v.16. – p.106-109.
146. Gragerov I.P. Kinetics and mechanism of the oxidation of phenylhydrazines by quinones. / I.P. Gragerov, A.F. Levit, L.A. Kiprianova, T.G. Sterleva, L. Rykova // Theoretical and Experimental Chemistry, 1982. – v.17. – p.464-471.
147. Шаталов А.Я. Введение в электрохимическую термодинамику. – М.: Высшая школа. 1984. – 215 с.

148. Дьюар М. Теория молекулярных орбиталей в органической химии / Под. ред. М.Е. Дяткиной. – М.: Мир. 1972. – 590 с.
149. Dewar M.J.S., Trinajatic N. Ground state of Conjugated Molecules. 14. Redox potentials of quinones. // *Tetrahedron*, – vol. 25. – p.4529-4534
150. Musso H. Hydriergeschwindigkeit und Redoxpotential bei Chinonen. / H. Musso, K. Figge, D.J. Becker // *Chem. Ber.*, 1961. – Bd.94. – №4. – s.1107-1115
151. Guilbault G.G.. Rapid sensitive kinetic method for detection and determination of phenolic compounds. / G.G. Guilbault, D.N. Kramer, E. Hackley // *Anal. Chem.*, 1966. vol.38. – №13. – p. 1897-1899.
152. Abulwerdi, F.A. Novel small-molecule inhibitor of mcl-1 blocks pancreatic cancer growth in vitro and in vivo./ F. Abulwerdi, C. Liao, M. Liu, A.S. Azmi, and al. // *Molecular cancer therapeutics*, 2014 – v.13 - №3 – p. 565–575.
153. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallogr. Sect. C: Struct. Chem.* – 2015. – Vol.C71. – P.3-8.
154. Burmistrov S.I. N-Arylsulfonylquinoniminy[N-arylsulfonylquinoneimines]. / S.I. Burmistrov, E.A. Titov // *Russian Journal of General Chemistry*, 1952. – vol. 22. – pp. 999-1004. (in Russian).
155. Brown G.M. The biosynthesis of folic acid. II. Inhibition by sulfonamides. // *J Biol Chem.*, 1962. – v.237. – p.536-540.
156. Bhatia, S. K. Optimization of arylacetonitrilase production from *Alcaligenes* sp. MTCC 10675 and its application in mandelic acid synthesis. / S. K.Bhatia, P. K.Mehta, R.K.Bhatia, & T.C. Bhalla // *Applied microbiology and biotechnology*.- 2014 - Vol.98 - №1- p.83–94.
157. Агрономов А.С. Лабораторные работы в органическом практикуме / А.С. Агрономов, Ю.С. Шабаров // М.: Химия, 1974. – с. 375.