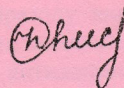


МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

ЛИСЕНКО ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА



УДК 547.567.5

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

02.00.03 – Органічна хімія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Дніпро – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі хімії та охорони праці Донбаської державної машинобудівної академії Міністерства освіти і науки України, м. Краматорськ.

**Науковий керівник:**

кандидат хімічних наук, доцент  
**Коновалова Світлана Олексіївна**  
Донбаська державна машинобудівна академія  
МОН України, м. Краматорськ  
доцент кафедри хімії та охорони праці

**Офіційні опоненти:**

доктор хімічних наук, професор  
**Марков Віктор Іванович**  
ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» МОН України,  
м. Дніпро  
професор кафедри фармації та технології органічних речовин

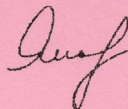
доктор хімічних наук, професор  
**Циганков Олександр Валерійович**  
Національний технічний університет  
«Харківський політехнічний інститут»  
МОН України, м. Харків  
завідувач кафедри органічної хімії, біохімії,  
лакофарбових матеріалів та покриттів

Захист відбудеться «12» листопада 2020 р. о 15<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.078.03 при ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» МОН України за адресою: 49005, м. Дніпро, проспект Гагаріна, 8, к. 220.

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

Автореферат розіслано «2» жовтня 2020 року.

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



К. В. Янова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Серед лікарських препаратів, які найбільше використовуються у світі, понад 60% складають гетероциклічні сполуки. На основі *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів можна отримати похідні бензофурану, 1,3-бензоксатіол-2-ону та піразолу. Серед похідних бензофурану виявлені сполуки, що мають гіпотензивну, антиангінальну та антиаритмічну активності, чинять анальгетичну, спазмолітичну, місцевоанестезуючу, антиалергічну, протимікробну дію, а також препарати, що впливають на центральну нервову систему. Заміщені 1,3-бензоксатіол-2-они проявляють протипухлинну, протигрибкову, противірусну, антимікотичну та протизапальну активність. Серед похідних піразолу виявлено сполуки, що мають протимікробні, противірусні, протипухлинні, антигістамінні властивості, також досліджена можливість їх застосування як антидепресантів, інсектицидів та фунгіцидів. Важливим також є отримання нових сполук, які одночасно є представниками різних класів речовин, синтез нових гетероциклічних продуктів на їх основі та попереднє визначення їх біологічної активності. Раніше були синтезовані *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміни, які з одного боку містять хіноїдне ядро, а з іншого є похідними сечовини. Подальші дослідження в цьому напрямку – синтез нових похідних, що поєднують властивості цих двох класів сполук, встановлення закономірностей перебігу їх реакцій, отримання гетероциклічних сполук на їх основі, є актуальними і досить перспективними.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є складовою частиною наукових досліджень наступних держбюджетних тем: 1) що фінансуються МОН України: Д-01-2012 «Синтез, спектральні і структурні дослідження та дослідження реакційної здатності *N*-фенілацетил(*N*-феноксиацетил-, *N*-бензиліденацетил)-1,4-бензохінонімінів (реєстр. № 0112U001243); Д-06-2015 «Синтез, спектральні і структурні дослідження та дослідження реакційної здатності *N*-алкіл(трифторметил, арил)сульфоніл-1,4-бензохінонімінів» (реєстр. № 0115U003127); Д-02-2019 «Синтез, структура та реакційна здатність *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів. Нові біологічно активні сполуки і присадки для технологічних рідин» (реєстр. № 0119U000243); 2) за планом кафедральних НДР: Дк-10-2010 «*N*-Ароїл(ацетил)- та *N*-арилсульфонілбенз(метил)імідоїл-1,4-бензохіноніміни. Синтез і реакційна здатність» (реєстр. № 0110U006159); Дк-04-2015 «Синтез гетероциклічних сполук на основі *N*-заміщених 1,4-хінонімінів» (реєстр. № 0112U006709).

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

**Задачі дослідження.** Для досягнення поставленої мети необхідно:

- визначити особливості перебігу реакцій [4+2]-циклоприєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну до *N*-арилсульфоніл- та *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів;
- розробити оптимальні методи синтезу похідних піразолу на основі діалкілпохідних *N*-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну, 1,4-бензохінону та 4-аміноантипірину;

- дослідити вплив умов проведення реакцій *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з СН-кислотами та *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів з ариленамінами на утворення похідних бензофурану;
- розробити методи синтезу та встановити структурні особливості *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів;
- розробити методики синтезу *N*-ариламінокарбоніл-, *N*-(*N'*-фенілкарбаміл)карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів, 4-(4-гідроксифеніл)-семикарбазидів;
- розробити прості та ефективні методи синтезу похідних 1,3-бензоксатіол-2-ону на основі *N*-карбамоїл- та *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів;
- вивчити реакції *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів, які містять замісники в обох *орто*-положеннях до імінного атома Карбону хіноїдного ядра, зі спиртами;
- за допомогою ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопії, квантово-хімічних розрахунків, елементного та рентгеноструктурного аналізу (РСА) довести властивості та будову вперше синтезованих сполук.

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

**Предмет дослідження.** Умови та теоретичне обґрунтування реакцій гетероциклізації на основі *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, дослідження взаємозв'язку між структурними особливостями хінонімінів та напрямком реакцій [4+2]-циклоприєднання.

**Методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети використані наступні методи: органічний синтез, тонкошарова хроматографія, ІЧ, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопія, елементний та рентгеноструктурний аналіз, квантово-хімічні розрахунки.

#### **Наукова новизна отриманих результатів.**

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

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

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

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

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

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

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

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

- *N*-(6,7-диметил-4-оксо-4а, 5,8,8а-тетрагідронафтаден-1(4Н)-іліден)-4-метилбензенсульфонаміди, *N*-(4а,6,7,8а-тетраметил-4-оксо-4,4а-дигідронафтаден-1(8аН)-іліден)ациламіди у реакціях відповідних *N*-арилсульфоніл-, *N*-ароїл- та *N*-бензиліденацетил-1,4-бензохінонмоноімінів з 2,3-диметил-1,3-бутадієном;

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

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

- похідні бензофурану при взаємодії *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з СН-кислотами, а *N*-ароїл- та *N*-бензиліденацетил-1,4-бензохінонмоноімінів з енамінами.

В даній роботі синтезовано більше 110 нових сполук.

**Особистий внесок здобувача** полягає в аналізі та систематизації літературних даних за даною тематикою та увесь комплекс робіт експериментальної частини дослідження. Постановка задач, обговорення результатів експериментів та висновки у дисертації зроблені разом із науковим керівником к.х.н. Коноваловою С. О. та проф., зав. каф. хімії та ОП ДДМА, к.х.н. Авдєєнко А. П. Висновки у дисертації базуються на матеріалах, отриманих автором особисто.

Автор висловлює щире подяку к.х.н. Пироженку В. В. (лабораторія спектральних досліджень ІОХ НАНУ, м. Київ) за допомогу у проведенні спектральних досліджень, зокрема, отриманні спектрів ЯМР, та участь в

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

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

Спектри потенційної біологічної активності синтезованих сполук отримані за допомогою програми PASS, розробленої у лабораторії структурно-функціонального конструювання ліків ІБМХ РАМН.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати роботи доповідались на профільних конференціях різного рівня, а саме: VI Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразинські Читання – 2014» (Харків, 2014 р.); IV Науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2014 р.); VII Міжнародній науково-технічній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімія та сучасні технології» (Дніпро, 2015 р.); Міжнародній міждисциплінарній науковій конференції студентів, аспірантів і молодих вчених «Science and Scientists» (Дніпро, 2015 р.); Всеукраїнській науковій конференції «Наукова країна» (Дніпро, 2015); III Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (Суми, 2015); VII Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразинські Читання – 2015» (Харків, 2015 р.); IX Українській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» (Вінниця, 2016 р.); XIV Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпро, 2016 р.); II Всеукраїнській науковій конференції «Наукова країна» (Дніпро, 2016); XXIV Українській конференції з органічної хімії (Полтава, 2016 р.); VIII Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразинські Читання – 2016» (Харків, 2016 р.); XII Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Харків, 2016 р.); X Українській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» (Вінниця, 2017 р.); VI Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції «Теорія і практика сучасного природознавства» (Херсон, 2017 р.).

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

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

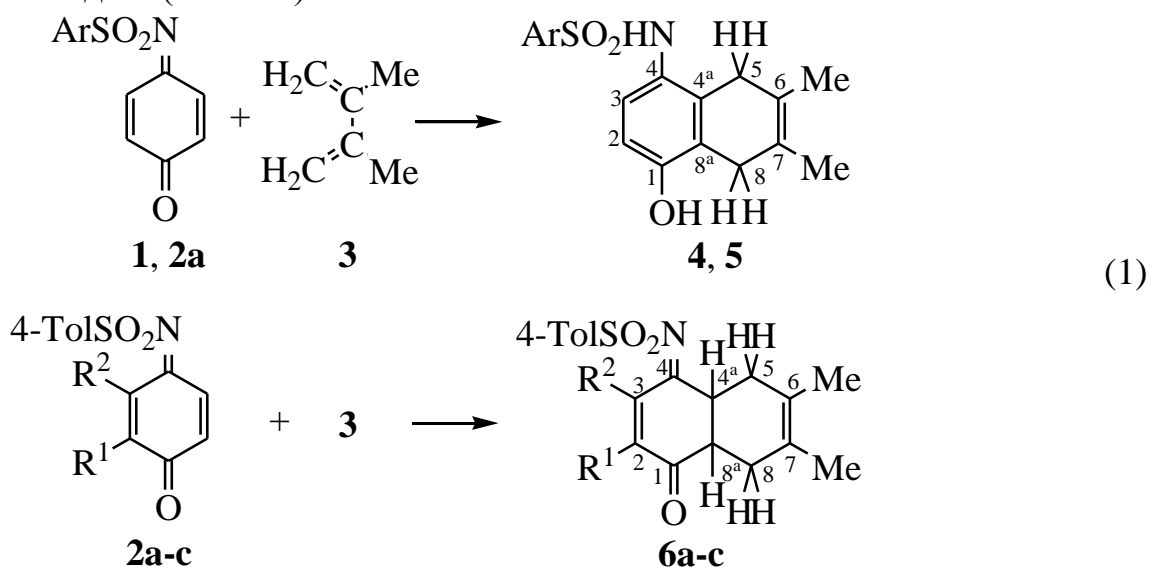
## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та задачі дослідження, відображено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

У **першому розділі** наведено літературний огляд, присвячений синтезу полі- та гетероциклічних похідних на основі *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів. Зокрема, розглянуто синтез поліциклічних похідних на основі *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів та дієнів. Також зроблено літературний огляд робіт, у яких представлений синтез похідних піразолу, 1,3-бензоксатіол-2-ону, бензофурану на основі *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, що дозволяє продовжити пошук оптимальних методів синтезу нових полі- та гетероциклічних сполук із потенційною біологічною активністю.

У **другому розділі** розглянуто реакції *N*-арилсульфоніл-, *N*-феноксиацетил-, *N*-бензилденацетил-1,4-бензохінонмоноімінів з 2,3-диметил-1,3-бутадієном за механізмом Дільса-Альдера.

У результаті реакції незаміщених у хіноїдному ядрі бензохінонмоноімінів **1**, **2a** з 2,3-диметил-1,3-бутадієном **3** за кімнатної температури одержані *N*-(4-гідрокси-6,7-диметил-5,8-дигідронафтален-1-іл)арилсульфонаміди **4**, **5**, а за температури 5-10 °С – *N*-(6,7-диметил-4-оксо-4a,5,8,8a-тетрагідронафтален-1(4H)-іліден)-4-метилбензенсульфонамід **6a** (схема 1).



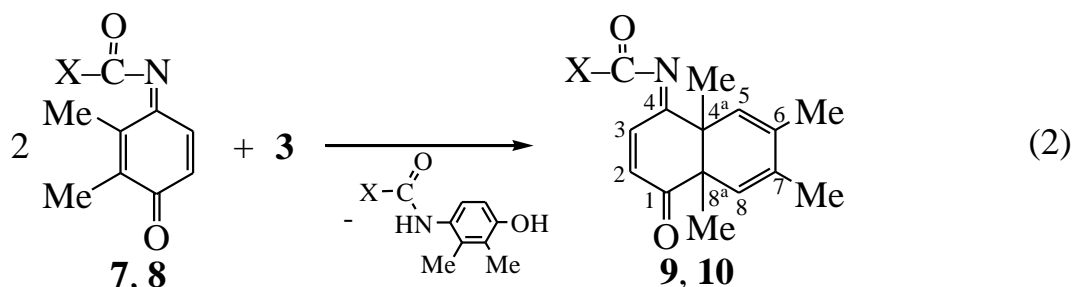
Ar=Ph (**1**, **4**), 4-Tol (**2a**, **5**), R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H (**a**), R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Me (**b**), R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me (**c**).

У випадку алкілзаміщених бензохінонмоноімінів **2b**, **c** виділені *N*-(6,7-диметил-4-оксо-4a,5,8,8a-тетрагідронафтален-1(4H)-іліден)-4-метилбензенсульфонаміди **6b**, **c** (схема 1).

У спектрі ЯМР <sup>1</sup>H продукту **6a** присутній подвійний набір сигналів, що свідчить про наявність *Z*- і *E*-ізомерів у співвідношенні 0,67:0,33. Це обумовлено різним просторовим розташуванням замісника біля атома Нітрогену за рахунок відсутності стеричних перешкод у положенні **3** для реалізації *E*-ізомеру.

Ми припустили, що при взаємодії *N*-феноксиацетил-1,4-бензохінонмоноіміну **7** та *N*-бензилденацетил-1,4-бензохінонмоноіміну **8** з бутадієном **3** утворюються *N*-(4a,6,7,8a-тетраметил-4-оксо-4,4a-дигідронафтален-

1(8аН)-іліден)ациламіди **9**, **10** (схема 2), тобто приєднання бутадієну **3** до хінонмоноімінів **7**, **8** перебігає за зв'язком C=C, що містить метильні групи і є стерично напруженим.



X = PhOCH<sub>2</sub> (**7**, **9**), X = PhCH=CH (**8**, **10**).

Для встановлення будови синтезованих сполук **9**, **10** виконані квантово-хімічні розрахунки з метою отримання теоретичних спектрів та порівняння їх з експериментальними спектрами ЯМР <sup>1</sup>H продуктів реакції.

Для визначення найбільш прийнятної квантово-хімічної методу у програмі Gaussian 03 за методами DFT B3LYP та mpw1pw [базисний набір функцій 6-31+G(d)] розраховані теоретичні спектри ЯМР <sup>1</sup>H вихідних сполук та продуктів реакції, будова яких була доведена раніше. Для порівняння значень хімічних зсувів атомів Гідрогену в експериментальних і теоретичних спектрах ЯМР <sup>1</sup>H застосовано рівняння лінійної регресії  $\delta_{\text{експ}} = A \cdot \delta_{\text{теор}} + B$ .

На першому етапі виконана оптимізація основних станів та розраховані теоретичні спектри ЯМР <sup>1</sup>H вихідних 2,3-диметил-N-(4-толілсульфоніл)- **2c** та 2,3-диметил-N-бензиліденацетил-1,4-бензохінонмоноімінів **8**, а також їх відновлених форм – N-(4-толілсульфоніл)- **11** та N-бензиліденацетил-2,3-диметил-4-амінофенолів **12** за вище зазначеними методами.

Аналогічні квантово-хімічні розрахунки проведені для 4-метил-N-(4-гідрокси-6,7-диметил-5,8-дигідронафтаден-1-іл)бензенсульфонаміду **5** та 4-метил-N-[6,7-диметил-4-оксо-4а,5,8,8а-тетрагідронафтаден-1(4Н)-іліден]бензенсульфонаміду **6a**. У результаті порівняльного аналізу спектрів сполук **5** і **6a** встановлено, що спектральні дані відповідають запропонованим структурам.

У всіх випадках метод DFT mpw1pw виявився більш оптимальним у порівнянні із DFT B3LYP.

У випадку приєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну **3** до хіноїдного ядра 2,3-диметилзаміщеного хінонмоноіміну **2c** ми припустили, що реакція може перебігати:

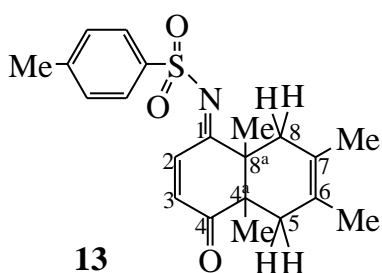
1) за подвійним зв'язком C<sup>5</sup>=C<sup>6</sup> з утворенням 4-метил-N-[2,3,6,7-тетраметил-4-оксо-4а,5,8,8а-тетрагідронафтаден-1(4Н)-іліден]бензенсульфонаміду **6c**;

2) за подвійним зв'язком C<sup>2</sup>=C<sup>3</sup> з утворенням N-[4а,6,7,8а-тетраметил-4-оксо-4а,5,8,8а-тетрагідронафтаден-1(4Н)-іліден]бензенсульфонаміду **13**.

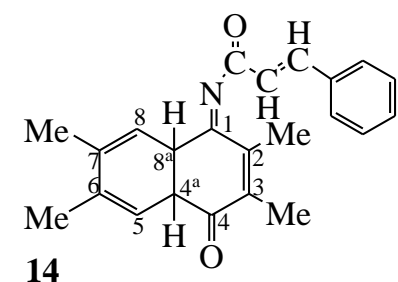
Отримані результати розрахунку значень параметрів рівняння лінійної регресії і середні відхилення між експериментально отриманими та теоретично розрахованими значеннями хімічних зсувів свідчать, що для продукту **6c** вони є значно нижчими, ніж для продукту **13**. Значення хімічних зсувів атомів Гідрогену теоретичного спектру **6c** максимально наближені до значень експериментального



спектру на відміну від продукту **13**, для якого спостерігається їх незгодженість. Отже, сполука **13** не відповідає запропонованій структурі.

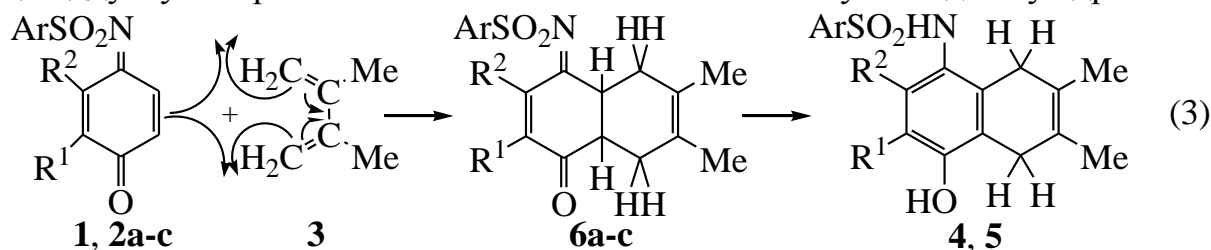


З метою визначення напрямку циклоприєднання бутадієну **3** до *N*-бензиліденацетил-1,4-бензохінонмоноіміну **8** ми оптимізували за методом V3LYP та розраховали теоретичні спектри за методом mpw1pw структури молекул двох можливих продуктів – *N*-[4а,6,7,8а-тетраметил-4-оксо-4,4а-дигідронафтален-1(8аН)-іліден]-бензиліденацетаміду **10** та *N*-[2,3,6,7-тетраметил-4-оксо-4,4а-дигідронафтален-1(8аН)-іліден]бензиліденацетаміду **14**.



Середнє відхилення хімічних зсувів між експериментально одержаними та теоретично розрахованими ЯМР  $^1\text{H}$  спектрами для продукту **10** є меншим, ніж для **14**. Параметри лінійної регресії для сполуки **10** узгоджуються краще, ніж для **14**. Таким чином, можна вважати, що запропоновані структури **9**, **10** є найбільш імовірними.

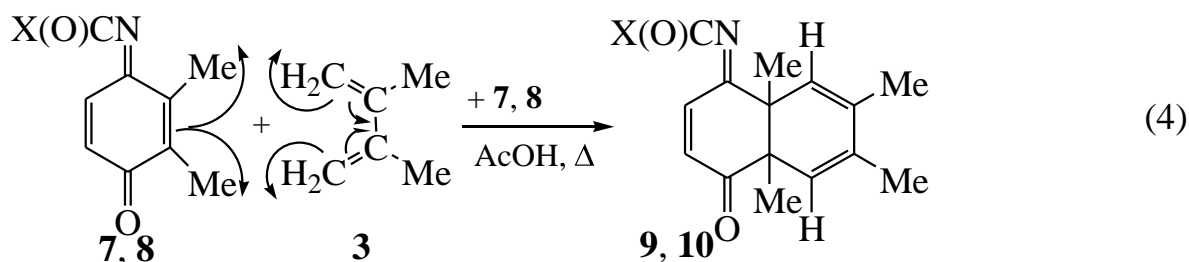
На основі результатів експерименту (схема 1) можна зробити висновок, що на першій стадії приєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну до *N*-сульфонілзаміщених хінонмоноімінів **1**, **2** утворюється аддукт **6** із подальшою: 1) ароматизацією циклу  $\text{C}^1\text{-C}^2\text{-C}^3\text{-C}^4\text{-C}^{4a}\text{-C}^{8a}$  за рахунок прототропного перегрупування і 2) дегідрогенізацією циклу  $\text{C}^{4a}\text{-C}^5\text{-C}^6\text{-C}^7\text{-C}^8\text{-C}^{8a}$  (схема 3). Стабілізації аддукту **6** сприяє наявність алкільних замісників у хіноїдному ядрі.



**1**, **4**: Ar=Ph,  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$ ; **2a-c**, **5**, **6a-c**: Ar=4-Tol;  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$  (a),  $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{Me}$  (b),  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$  (c).

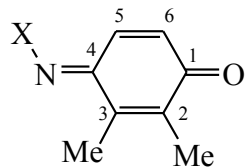
При взаємодії *N*-ацилпохідних **7**, **8** з 2,3-диметил-1,3-бутадієном **3** на першій стадії відбувається приєднання молекули дієну за алкілзаміщеним зв'язком  $\text{C}^2=\text{C}^3$  хіноїдного ядра з утворенням продуктів **9**, **10**. Внутрішньомолекулярна міграція атомів Гідрогену стає неможливою, адже в положеннях  $4^a$ ,  $8^a$  містяться метильні групи, але для даних сполук стає можливою часткова дегідрогенізація циклу  $\text{C}^{4a}\text{-C}^5\text{-C}^6\text{-C}^7\text{-C}^8\text{-C}^{8a}$ . Хінонмоноіміни **7**, **8** мають високі значення окисно-відновного потенціалу і є окисниками, а продукти їх взаємодії з бутадієном є відновниками, що приводить до дегідрогенізації циклу  $\text{C}^{4a}\text{-C}^5\text{-C}^6\text{-C}^7\text{-C}^8\text{-C}^{8a}$  внаслідок відновлення вихідного хінонмоноіміну (схема 4).

Приєднання молекули бутадієну до *N*-сульфонілпохідних **1**, **2** за вільним зв'язком  $\text{C}^5=\text{C}^6$ , а до *N*-ацилпохідних **7**, **8** – за алкілзаміщеним зв'язком  $\text{C}^2=\text{C}^3$ , можна пояснити різним впливом замісника біля атома Нітрогену та групи  $\text{C}^1=\text{O}$  на подвійні зв'язки  $\text{C}=\text{C}$  хіноїдного ядра.



X=PhOCH<sub>2</sub> (**7**, **9**), X=Ph-CH=CH (**8**, **10**).

Замісник ArSO<sub>2</sub>N (X=ArSO<sub>2</sub>) здійснює сильніший акцепторний вплив на подвійні зв'язки хіноїдного ядра, ніж замісник RC(O)N (X=RCO), що можна оцінити за сумою донорно-акцепторних взаємодій у системах подвійних зв'язків N=C<sup>4</sup>-C<sup>3</sup>=C<sup>2</sup>-C<sup>1</sup>=O та N=C<sup>4</sup>-C<sup>5</sup>=C<sup>6</sup>-C<sup>1</sup>=O. Кон'югаційні та гіперкон'югаційні взаємодії у молекулах **2c**, **7**, **8** були розраховані у рамках теорії натуральних орбіталей (NBO) із застосуванням програми NBO.



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

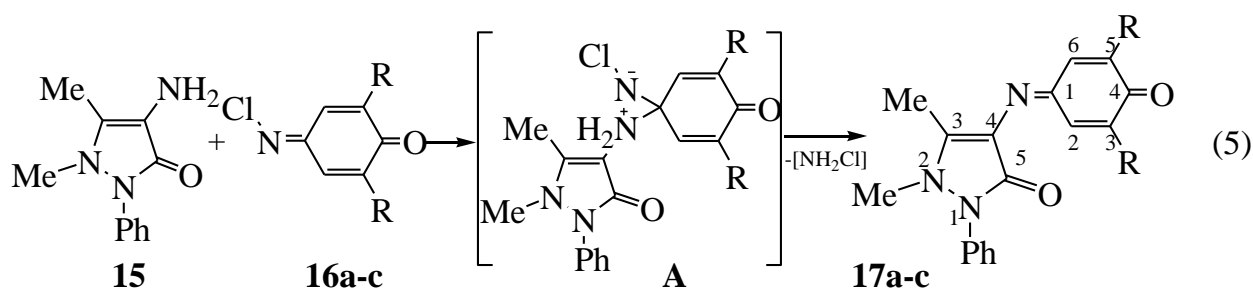
$$\begin{aligned}
 E_1 &= E[\pi(N^1=C^4) \rightarrow \pi^*(C^2=C^3)] + E[\pi(C^2=C^3) \rightarrow \pi^*(O^1=C^1)] + \\
 &\quad + E[\pi(N^1=C^4) \rightarrow \pi^*(C^5=C^6)] + E[\pi(C^5=C^6) \rightarrow \pi^*(O^1=C^1)]; \\
 E_2 &= E[\pi(O^1=C^1) \rightarrow \pi^*(C^2=C^3)] + E[\pi(C^2=C^3) \rightarrow \pi^*(N^1=C^4)] + \\
 &\quad + E[\pi(N^1=C^4) \rightarrow \pi^*(C^5=C^6)] + E[\pi(C^5=C^6) \rightarrow \pi^*(O^1=C^1)]; \\
 \Delta E &= E_1 - E_2.
 \end{aligned}$$

Розрахунок різниці енергій донорно-акцепторних взаємодій  $\Delta E$  та сум донорно-акцепторних взаємодій  $E_1$ ,  $E_2$  у вихідних хінонімінах **2c**, **7**, **8** показав, що для *N*-сульфонілзаміщеного **2c** акцепторний вплив C<sup>1</sup>=O та X-N= приблизно однаковий –  $\Delta E$  становить 7,99 кДж/моль. Тому для **2c** напрямок реакції визначається стеричним фактором, а приєднання молекули дієну перебігає за вільним подвійним зв'язком C=C хіноїдного ядра.

Для *N*-ацил похідних **7**, **8** акцепторний вплив групи C<sup>1</sup>=O на подвійні зв'язки C<sup>2</sup>=C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>=C<sup>6</sup> переважає вплив замісника біля атома Нітрогену X-N= ( $\Delta E=23,35$  та  $37,91$  кДж/моль, відповідно), що приводить до зміни контролю напрямку реакції зі стеричного ефекту на електронний, а тому реакція перебігає за заміщеним зв'язком C<sup>2</sup>=C<sup>3</sup> хіноїдного ядра із найбільшою густиною локалізації НВМО.

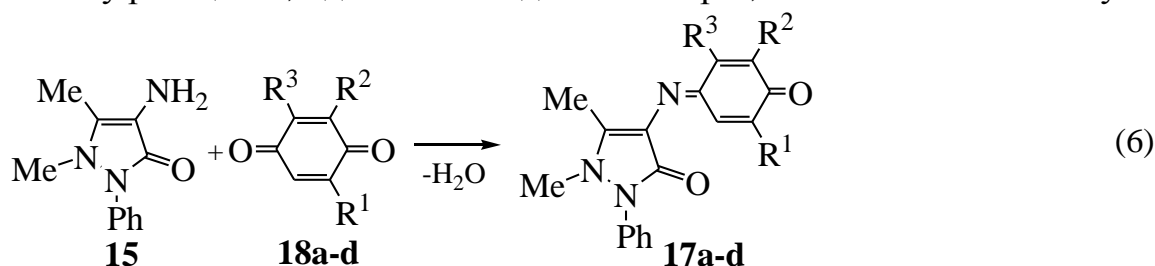
У **третьому розділі** описано синтез похідних піразолу, 1,3-бензоксатіол-2-ону та бензофурану на основі *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів.

З 4-аміноантипірину **15** та 2,6-діалкілпохідних *N*-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну **16a-c** отримано 4-(3,5-діалкіл-4-оксоциклогекса-2,5-дієніліденаміно)-2,3-диметил-1-феніл-1,2-дигідропіразол-5-они **17a-c** (схема 5), які раніше було синтезовано із *N*-арил(алкіл, трифторметил)сульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів та 4-аміноантипірину. Реакція перебігає за схемою 1,2-приєднання-елімінування. На першому етапі утворюється інтермедіат **A**, що має нестабільну хінолідну структуру. Відщеплення хлораміну NH<sub>2</sub>Cl від інтермедіату приводить до утворення сполук **17a-c** (схема 5).



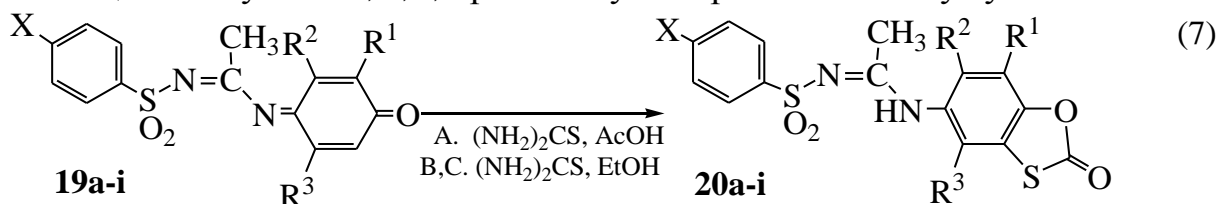
R=Me (**a**); R=*i*-Pr (**b**); R=*tret*-Bu (**c**).

З 4-аміноантипірину **15** та 2,6-діалкілпохідних 1,4-бензохінону **18a–d** одержано сполуки **17a–d** (схема 6). Метод дозволяє отримати 2,5-диметилпохідне **17d**, яке не можливо отримати у реакції з 2,5-диметилпохідним *N*-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну.



R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, R<sup>3</sup>=H (**a**); R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=*i*-Pr, R<sup>3</sup>=H (**b**); R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=*tret*-Bu, R<sup>3</sup>=H (**c**); R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H (**d**).

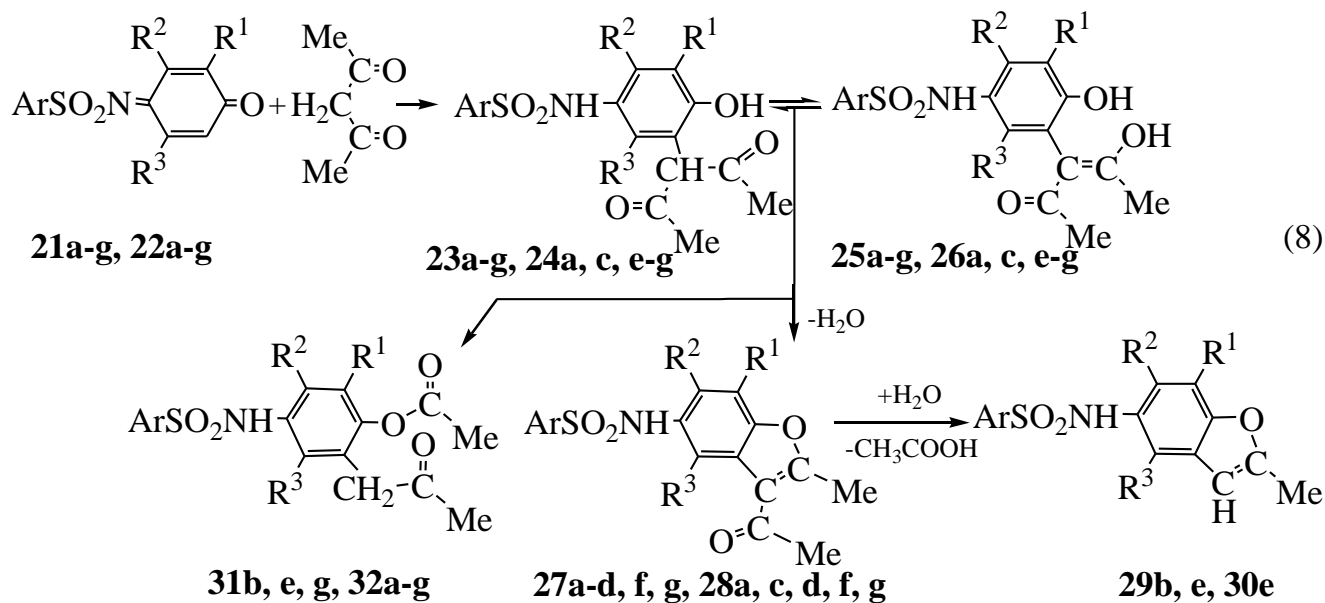
З метою розробки нового методу синтезу 1,3-бензоксатіол-2-онів **20a–i** вивчено реакції *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонімінів **19a–i** з тиосечовиною у співвідношенні 1:2 в концентрованій оцтовій кислоті (*метод А*), етанолі (*метод В*), а також у середовищі етанолу зі співвідношенням реагентів 2:1 (*метод С*). Встановлено, що 1,3-бензоксатіол-2-они **20a–i** утворюються тільки за *методом В* (схема 7). Продукти виділені в індивідуальному стані та не потребували перекристалізації. Сполуки **20b, e, f, i** раніше були отримані тільки у сумішах.



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

Похідні бензофурану отримані у результаті взаємодії *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів з СН-кислотами, зокрема, з ацетилацетоном та етиловим естером бензоілоцтової кислоти.

Після реакції 1,4-бензохінонмоноімінів **21a–g, 22a–g** з ацетилацетоном залишок обробляли водою або гексаном. У результаті обробки водою виділені продукти 1,4-приєднання **23a–g, 24a, c, e–g**, для яких можлива кето-єнольна таутомерія **23↔25, 24↔26**. При більш тривалому впливі води протягом доби з реакційного середовища були виділені сполуки **31b, e, g, 32a–g** (схема 8).



Ar=Ph (**21**, **23**, **25**, **27**, **29**, **31**), 4-Tol (**22**, **24**, **26**, **28**, **30**, **32**);  $R^1=R^2=R^3=H$  (**a**);  $R^1=Me$ ;  $R^2=R^3=H$  (**b**);  $R^1=R^3=H$ ,  $R^2=Me$  (**c**);  $R^1=R^2=Me$ ,  $R^3=H$  (**d**);  $R^1=R^3=Me$ ,  $R^2=H$  (**e**);  $R^1=H$ ,  $R^2=R^3=Me$  (**f**);  $R^1=Cl$ ,  $R^2=R^3=H$  (**g**).

Після обробки гексаном олієподібного залишку, що утворився після проведення реакції, були отримані похідні бензофурану **27a–d, f, g, 28a, c, d, f, g**. Сполуки **27a–d, f, g, 28a, c, d, f, g** були також отримані зустрічним синтезом – у результаті обробки продуктів 1,4-приєднання **25a–g, 26a, c, e–g** киплячою концентрованою хлоридною кислотою протягом трьох годин. Більш тривала обробка хлоридною кислотою протягом шести годин у деяких випадках призводила до виділення продуктів **29b, e, 30e** з помірними виходами 51–56% (схема 8).

З метою підтвердження будови продуктів **31, 32** було виконано РСА 5-метил-4-(4-метилфенілсульфонамідо)-2-(2-оксипропіл)феніл ацетату **32c** та 2,3-диметил-4-(4-метилфенілсульфонамідо)-6-(2-оксипропіл)феніл ацетату **32d** (рисунок 1).

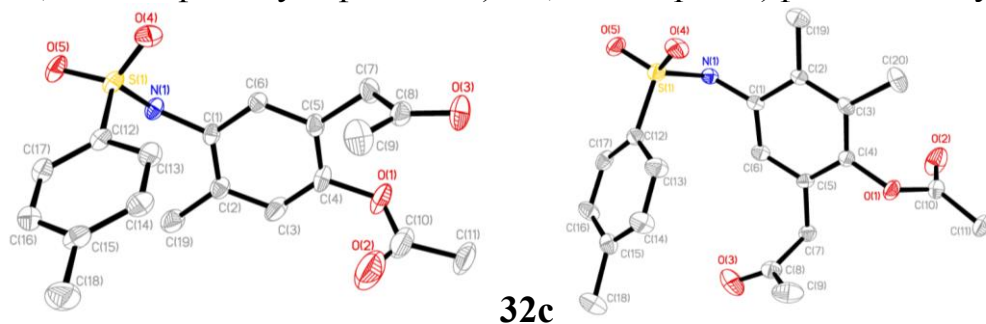
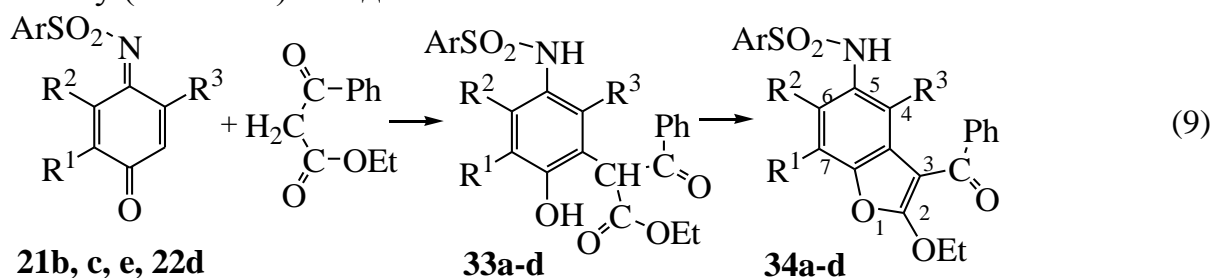


Рисунок 1 – Молекулярна структура сполук **32c** та **32d** за даними РСА.

У результаті взаємодії *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **21b, c, e, 22d** з етиловим естером бензоїлоцтової кислоти в діоксані у присутності натрій метилату (*метод А*) отримані продукти 1,4-приєднання молекули естеру в *орто*-положення до карбонільного атома Карбону хіноїдного ядра – етил 2-[2-гідрокси-5-(арилсульфонамідо)феніл]-3-оксо-3-фенілпропаноати **33a–d** (схема 9) для яких характерна кето-енольна таутомерія. При кип'ятінні в діоксані у присутності натрій метилату (*метод В*) або у середовищі дихлоретану (*метод С*) в одну стадію отримані похідні бензофурану – *N*-(3-бензоїл-2-етоксибензофуран-

5-іл)арилсульфонаміди **34a-d**. Отримати продукти реакції у середовищі діоксану без натрій метилату (*метод D*) не вдалося.

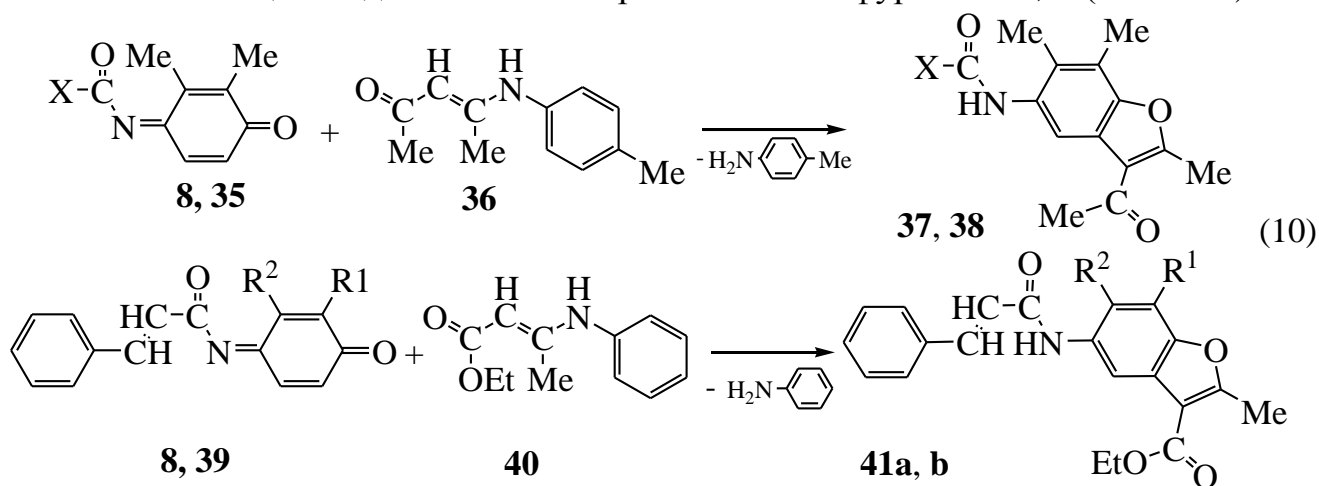


**33, 34:** Ar=Ph, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H (**a**), R<sup>2</sup>=Me, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=H (**b**), R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H (**c**); Ar=4-Tol, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, R<sup>3</sup>=H (**d**).

Встановлення залежності структури продуктів взаємодії *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів та СН-кислот від умов проведення реакції дозволяє визначити необхідний метод для синтезу цільових продуктів.

Похідні бензофурану отримані також в результаті реакції Неніцеску, яка полягає у взаємодії *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів з енамінами, зокрема з 4-(*n*-толуїдино)пент-3-ен-2-оном та етил 3-(феніламіно)бут-2-еноатом.

При взаємодії *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів **8, 35** з 4-(*n*-толуїдино)пент-3-ен-2-оном **36** в одну стадію отримані 5-ациламідо-2-метил-3-карбетоксибензофурани **37, 38**, а при взаємодії **8, 39** з етил 3-(феніламіно)бут-2-еноатом **40** – 5-ациламідо-2-метил-3-карбетоксибензофурани **41a, b** (схема 10).

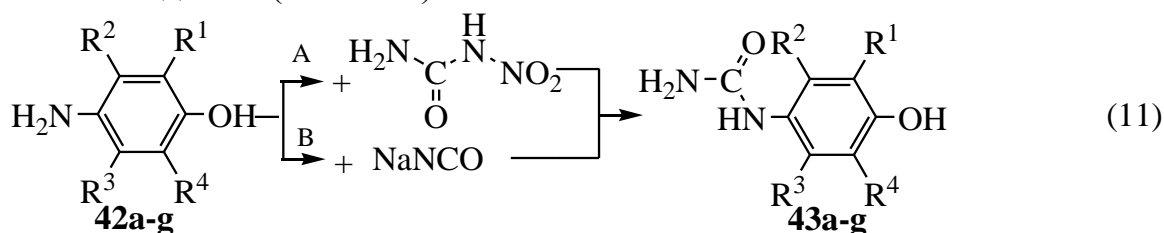


**8, 37:** X=PhCH=CH; **35, 38:** X=Ph; **8, 41a:** R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me; **39, 41b:** R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Me.

Умови проведення реакції *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів з енамінами впливають на будову продуктів. У середовищі протонних розчинників (оцтової кислоти) ймовірно утворюється продукт 1,4-приєднання енаміну до хіноніміну. Подальша внутрішньомолекулярна міграція атомів Гідрогену та циклізація призводять до утворення похідних бензофурану. У середовищі апротонних розчинників (дихлоретан) виділити індивідуальні продукти для вихідних *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів не вдалося.

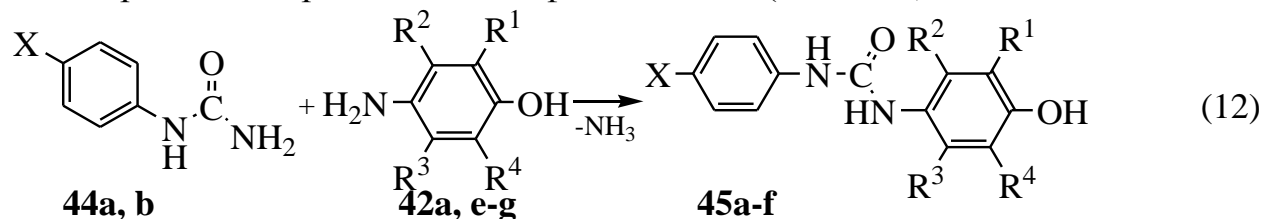
У **четвертому розділі** представлений синтез *N*-карбамоїлзаміщених хінонімінів та похідних на їх основі. Першим етапом було одержання відповідних відновлених форм – 1-(4-гідроксифеніл)сечовин **43**.

3 метою пошуку найбільш ефективного методу отримання 1-(4-гідроксифеніл)сечовин **43a-g** ми провели реакцію амінофенолів **42a-g** з нітросечовиною (*метод А*), з натрій ціанатом (*метод В*), із сечовиною (*метод С*). *Метод А* є найбільш вдалим (схема 11).



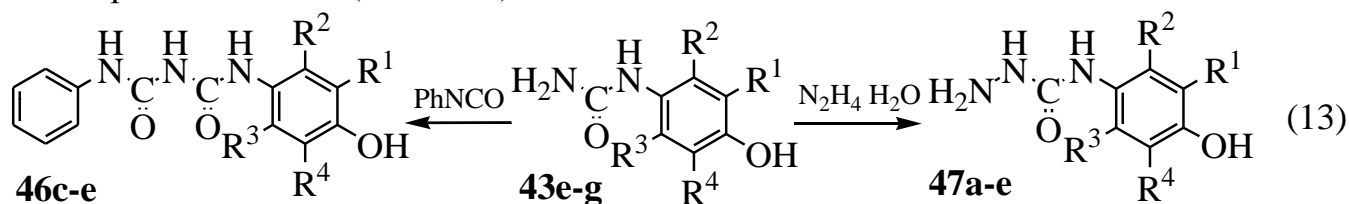
$R^1=R^2=R^3=R^4=H$  (**a**);  $R^1=Me$ ,  $R^2=R^3=R^4=H$  (**b**);  $R^1=R^3=R^4=H$ ,  $R^2=Me$  (**c**);  $R^1=R^2=Me$ ,  $R^3=R^4=H$  (**d**);  $R^1=R^3=Me$ ,  $R^2=R^4=H$  (**e**);  $R^2=R^3=Me$ ,  $R^1=R^4=H$  (**f**);  $R^1=R^4=Me$ ,  $R^2=R^3=H$  (**g**).

Ми дослідили реакцію *N*-арилзаміщених сечовин **44a, b** з амінофенолами **42a, e-g**: у середовищі метанолу (*метод А*); у середовищі ДМФА:АсОН=1:3 (*метод В*); при сплавленні вихідних речовин (*метод С*). Вдалим виявився метод *С*, за яким отримано *N*-ариламінокарбоніл-4-амінофеноли **45a-f** (схема 12).



**44**:  $X=H$  (**a**),  $Me$  (**b**); **45**:  $X=H$ ,  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$  (**a**),  $X=H$ ,  $R^1=R^3=Me$ ,  $R^2=R^4=H$  (**b**),  $X=H$ ,  $R^1=R^4=Me$ ,  $R^2=R^3=H$  (**c**),  $X=H$ ,  $R^2=R^3=Me$ ,  $R^1=R^4=H$  (**d**),  $X=Me$ ,  $R^1=R^4=Me$ ,  $R^2=R^3=H$  (**e**),  $X=Me$ ,  $R^2=R^3=Me$ ,  $R^1=R^4=H$  (**f**).

Похідні сечовин **43e-g** синтезовано за їх реакцією із фенолізоціанатом та гідразин гідратом через приєднання за  $NH_2$ -групою. В результаті отримано *N*-(*N'*-фенілкарбаміл)карбамоїл-4-амінофеноли **46c-e** та 4-(4-гідроксифеніл)-семикарбазиди **47a-e** (схема 13).

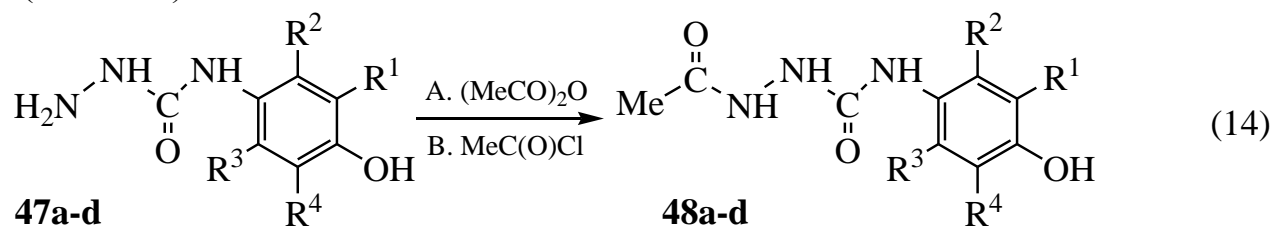


**46, 47**:  $R^1=Me$ ,  $R^2=R^3=R^4=H$  (**a**),  $R^2=Me$ ,  $R^1=R^3=R^4=H$  (**b**),  $R^1=R^4=Me$ ,  $R^2=R^3=H$  (**c**),  $R^2=R^3=Me$ ,  $R^1=R^4=H$  (**d**);  $R^1=R^3=Me$ ,  $R^2=R^4=H$  (**e**).

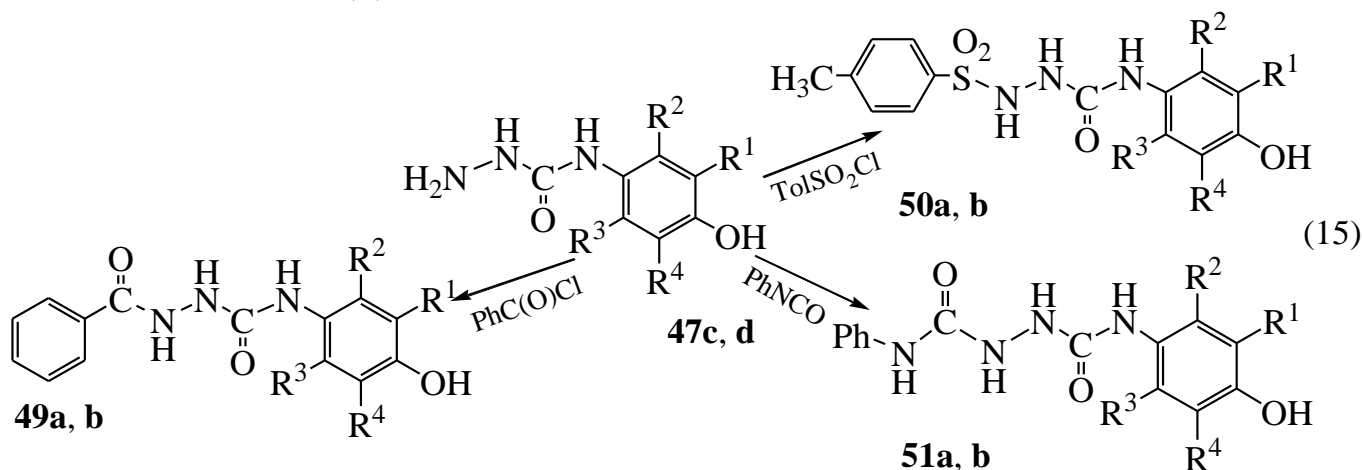
При взаємодії семикарбазидів **47a-d** з ангідридом (*метод А*) та хлорангідридом (*метод В*) оцтової кислоти отримано 4-(4-гідроксифеніл)-1-ацетилсемикарбазиди **48a-d** (схема 14). Використання оцтового ангідриду приводить до більшого виходу продукту.

При взаємодії семикарбазидів **47c, d** із хлорангідридом бензойної кислоти синтезовано 4-(4-гідроксифеніл)-1-бензоїлсемикарбазиди **49a, b**, із хлорангідридом 4-толїлсульфоїкислоти – 4-(4-гідроксифеніл)-1-тозилсемикарбазиди **50a, b**, а з

фенілізоціанатом –  $N^1$ -(4-гідроксифеніл)- $N^2$ -фенілгідазин-1,2-дикарбоксаміди **51a, b** (схема 15).



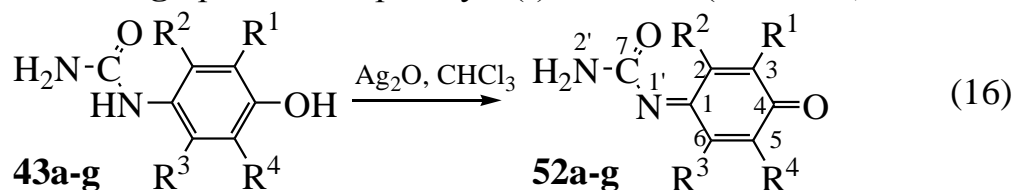
$R^1=\text{Me}$ ,  $R^2=R^3=R^4=\text{H}$  (**a**),  $R^2=\text{Me}$ ,  $R^1=R^3=R^4=\text{H}$  (**b**),  $R^1=R^4=\text{Me}$ ,  $R^2=R^3=\text{H}$  (**c**),  $R^2=R^3=\text{Me}$ ,  $R^1=R^4=\text{H}$  (**d**).



**49, 50, 51**:  $R^1=R^4=\text{Me}$ ,  $R^2=R^3=\text{H}$  (**a**),  $R^2=R^3=\text{Me}$ ,  $R^1=R^4=\text{H}$  (**b**).

На наступному етапі проведено окиснення отриманих сечовин та їх похідних.

Окиснення 1-(4-гідроксифеніл)сечовин **43a-g** до  $N$ -карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів **52a-g** проводили аргентум (I) оксидом (схема 16).

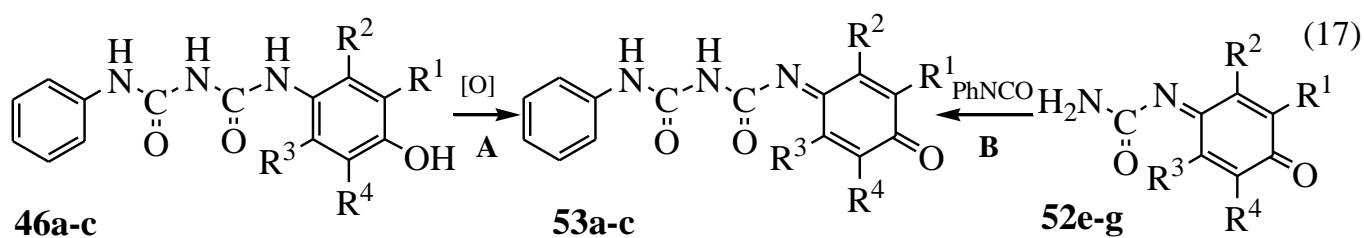


$R^1=R^2=R^3=R^4=\text{H}$  (**a**);  $R^1=\text{Me}$ ,  $R^2=R^3=R^4=\text{H}$  (**b**);  $R^1=R^3=R^4=\text{H}$ ,  $R^2=\text{Me}$  (**c**);  $R^1=R^2=\text{Me}$ ,  $R^3=R^4=\text{H}$  (**d**);  $R^1=R^3=\text{Me}$ ,  $R^2=R^4=\text{H}$  (**e**);  $R^2=R^3=\text{Me}$ ,  $R^1=R^4=\text{H}$  (**f**);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

Окиснення 4-(4-гідроксифеніл)- **47a-d**, 4-(4-гідроксифеніл)-1-ацетил- **48a-d**, 4-(4-гідроксифеніл)-1-бензоїл- **49a, b**, 4-(4-гідроксифеніл)-1-тозилсемикарбазидів **50a, b** також проводили аргентум (I) оксидом, але виділити в кристалічному стані продукти не вдалося. Утворення хінонімінів було підтверджено методом ТШХ.

$N$ -( $N'$ -фенілкарбаміл)карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни **53a-c** синтезовано при окисненні  $N$ -( $N'$ -фенілкарбаміл)карбамоїл-4-амінофенолів **46a-c** (метод А) та при взаємодії  $N$ -карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів **52e-g** з фенілізоціанатом (метод В). Напрямок В є більш ефективним (схема 17).

Отже, синтезовані  $N$ -карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни **52a-g** та похідні **53a-c** є зручними синтонами для синтезу на їх основі нових продуктів, які з одного боку є  $N, N'$ -дизаміщеними похідними сечовини, а з іншого –  $N$ -заміщеними 1,4-бензохінонмоноімінами.



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

Структурні особливості *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, як представників класу імінових систем, обумовлюють можливість існування у них *Z,E*-ізомерії.

З метою виявлення можливих динамічних процесів конфігураційних перетворень у розчинах *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів та визначення експериментальних значень відповідних бар'єрів було досліджено спектри ЯМР  $^1H$  3,5-диметил-*N*-толїламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміну **54a** в інтервалі температур від  $-50^\circ C$  до  $26^\circ C$ .

Для **54a** можливі два процеси: *Z,E*-ізомеризація відносно зв'язку  $C=N$  та загальмоване обертання навколо зв'язку  $-NH-C(O)-$ .

Процесу *Z,E*-ізомеризації відповідає експериментально визначене значення енергії активації  $\Delta G^\ddagger_{298K} = 50,0$  кДж/моль, а процесу загальмованого обертання навколо зв'язку  $-NH-C(O)-$   $\Delta G^\ddagger_{298K} = 66,2$  кДж/моль. З метою додаткового підтвердження цього, ми дослідили можливі конфігураційні перетворення у молекулі хіноніміну **54a** за допомогою квантово-хімічних розрахунків.

З метою визначення теоретичних бар'єрів конфігураційних перетворень у молекулі **54a** виконано оптимізацію основного стану і можливих перехідних станів за допомогою методу DFT та функціоналу B3LYP із базисним набором 6-31+G(d).

Для встановлення будови перехідних станів хінонмоноіміну **54a** було побудовано дві поверхні потенціальної енергії (ППЕ): ППЕ, що відповідає процесу *Z,E*-ізомеризації відносно зв'язку  $C=N$ , і ППЕ, що відповідає загальмованому обертанню навколо зв'язку  $-NH-C(O)-$ .

Після оптимізації перехідних станів, які відповідають сідловим точкам на першій ППЕ *Z,E*-ізомеризації відносно зв'язку  $C=N$  хінонмоноіміну **54a**, було отримано єдину структуру ПС<sup>1</sup> (рисунок 2).

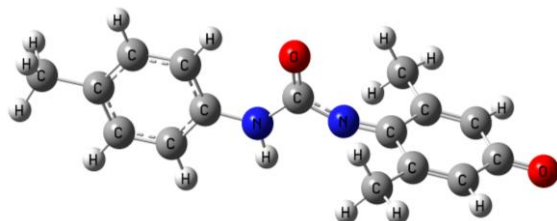


Рисунок 2 – Перехідний стан ПС<sup>1</sup> 3,5-диметил-*N*-толїламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміну **54a**, що відповідає *Z,E*-ізомеризації.

На основі отриманих даних розраховано теоретичне значення бар'єру *Z,E*-ізомеризації хінонмоноіміну **54a**  $\Delta E$  як різницю енергій основного та перехідного станів. Отримане значення 47,6 кДж/моль добре узгоджується з експериментальним значенням бар'єру  $\Delta G^\ddagger_{298K}$ , розрахованим за рівнянням Ейрінга.

За допомогою другої ППЕ було визначено, що загальмоване обертання навколо зв'язку  $-NH-C(O)-$  перебігає через перехідний стан ПС<sup>2</sup> (рисунок 3).



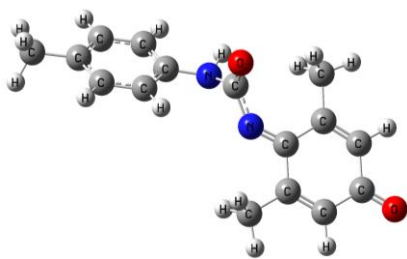


Рисунок 3 – Перехідний стан ПС<sup>2</sup> 3,5-диметил-*N*-толїламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноіміну **54a**, що відповідає загальмованому обертанню навколо зв'язку –NH–C(O)–.

Теоретичне значення бар'єру  $\Delta E$  загальмованого обертання навколо зв'язку –NH–C(O)– хіноніміну **54a** розраховано як різницю між енергією основного  $E^1$  та перехідного  $E^2$  станів, дорівнює 63,3 кДж/моль, що добре узгоджується з експериментальним результатом бар'єру  $\Delta G$ .

Динамічні процеси ізомеризації в розчинах *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів **52** було вивчено на прикладі 2,6-диметилзаміщеного хінонмоноіміну **52g** в інтервалі температур від  $-50^\circ\text{C}$  до  $26^\circ\text{C}$ .

Для сполуки **52g** також можливі два процеси: *Z,E*-ізомеризація відносно зв'язку C=N та процес загальмованого обертання навколо зв'язку –NH–C(O)–.

Для вивчення *Z,E*-ізомеризації та загальмованого обертання навколо зв'язку –NH–C(O)– виконана повна оптимізацію основного і можливих перехідних станів (рисунок 4) сполуки **52g** методом DFT із застосуванням функціоналу B3LYP.

Перехідний стан ПС<sup>1</sup> хіноніміну **52g** відповідає процесу *Z,E*-ізомеризації, а перехідний стан ПС<sup>2</sup> – загальмованому обертанню навколо зв'язку –NH–C(O)–.

Теоретичне значення бар'єру *Z,E*-ізомеризації склало 65,6 кДж/моль, яке узгоджується з експериментальним значенням  $\Delta G^\ddagger_{298\text{K}} = 66,4$  кДж/моль.

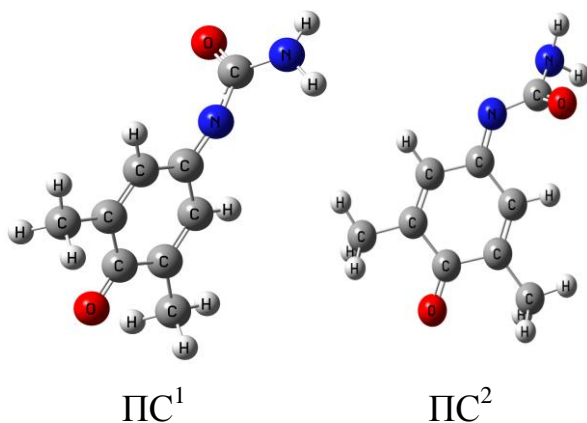


Рисунок 4 – Перехідні стани ПС<sup>1</sup>, ПС<sup>2</sup> хінонмоноіміну **52g**.

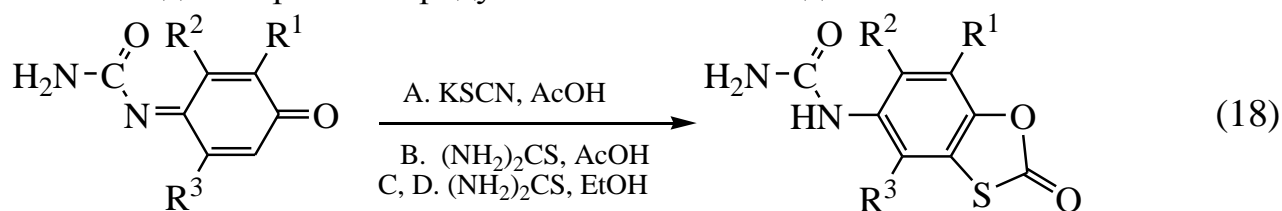
Встановлено, що *Z,E*-ізомеризація відносно зв'язку C=N *N*-ариламінокарбоніл- та *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів перебігає за інверсійним механізмом. Про це свідчить близьке до 180 град. значення валентного кута  $\text{C}^4\text{N}^1\text{C}^7$  у перехідному стані ПС<sup>1</sup> хінонімінів **54a** та **52g** а також значно вище значення бар'єру *Z,E*-ізомеризації для 2,6-диметилзаміщеного хіноніміну **52g** ( $\Delta E = 62,3$  кДж/моль) у порівнянні зі значенням бар'єру для 3,5-диметилпохідного **52f** ( $\Delta E = 41,6$  Дж/моль).

Теоретичне значення бар'єру загальмованого обертання навколо зв'язку –NH–C(O)– становить 62,3 кДж/моль і є близьким до експериментально отриманого  $\Delta G^\ddagger_{298\text{K}} = 62,1$  кДж/моль.

Таким чином, у розчинах *N*-карбамоїл- та *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **52**, **54** відбувається *Z,E*-ізомеризація та загальмоване обертання навколо зв'язку –NH–C(O)–.

З метою отримання похідних 1,3-бензоксатіол-2-онів на основі *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів реакцію хінонмоноімінів **52a–c**, **e**, **f** з калій тїоціанатом проводили у середовищі оцтової кислоти (метод А), а з тїосечовиною – у середовищі оцтової кислоти (метод В), етанолу у присутності сильної кислоти

(метод C), а також за надлишку вихідного хінонмоноіміну (метод D). В результаті отримано 1,3-бензоксатіол-2-они **55a-f** (схема 18), причому з тіосечовиною в більшості випадків отримано продукти з більшим виходом.

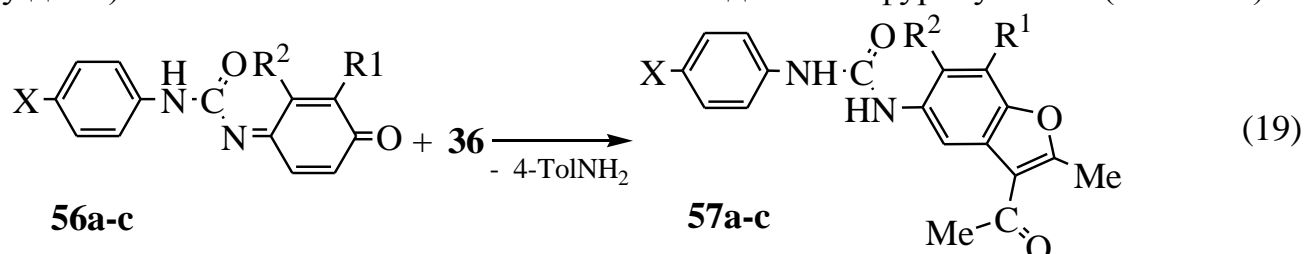


**52a, b, e, f**

**55a-d**

**52a, 55a:**  $R^1=R^2=R^3=H$ ; **52b, 55b:**  $R^1=Me, R^2=R^3=H$ ; **52e, 55c:**  $R^1=R^3=Me, R^2=H$ ; **52f, 55d:**  $R^1=H, R^2=R^3=Me$ .

При взаємодії *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **56a-c** з 4-(*n*-толуїдино)пент-3-ен-2-оном **36** синтезовано похідні бензофурану **57a-c** (схема 19).



**56, 57:** X=Me,  $R^1=Me, R^2=H$  (**a**); X=Me,  $R^1=H, R^2=Me$  (**b**); X=H,  $R^1=R^2=Me$  (**c**).

На основі аналізу результатів експерименту встановлено, що в оцтовій кислоті (протонний розчинник) спочатку утворюється проміжний продукт 1,4-приєднання енаміну до хіноніміну, який у подальшому зазнає внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням похідних бензофурану. Похідні індолу, що мали б утворитися в дихлоретані (апротонний розчинник), виділено не було. Даний факт може бути пов'язаний зі значним електроноакцепторним впливом ариламинокарбонільного замісника біля атома Нітрогену хіноїдного ядра на  $\beta$ -атом Карбону енамінного фрагменту у проміжному продукті 1,4-приєднання енаміну до хіноніміну.

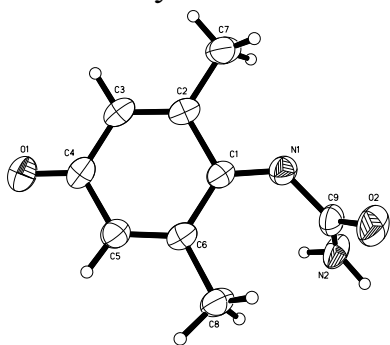


Рисунок 5 –  
Структура **52f**  
за даними PCA.

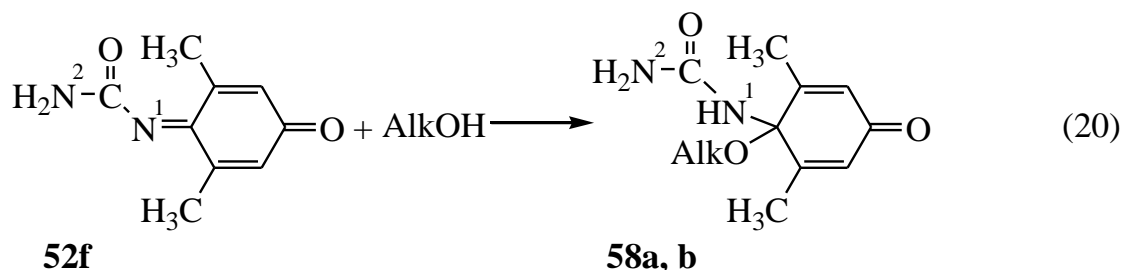
Характерною особливістю *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, що містять замісники в обох *орто*-положеннях до імінного атома Карбону хіноїдного ядра, є легкий перебіг реакцій приєднання за зв'язком C=N з утворенням продуктів хінолідної будови. З метою виявлення особливостей будови *N*-карбамоїлпохідних виконано рентгеноструктурний аналіз хінонмоноіміну **52f** (рисунок 5).

Дані PCA свідчать, що у молекулі хінонмоноіміну **52f** присутня стерична напруга у фрагменті C=N-X, а отже слід очікувати, що для хінонмоноіміну **52f** також можливі реакції приєднання спиртів за зв'язком C=N.

Продукти приєднання спиртів за зв'язком C=N були синтезовані для *N*-карбамоїлпохідного **52f** (схема 20), але продукти подальшої циклізації, які раніше

отримано в реакції *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмонімінів зі спиртами, виділити не вдалося.

З метою пояснення різної поведінки *N*-карбамоїлпохідного **52f** і *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмонімінів у реакції подальшої циклізації було виконано оптимізацію геометричних параметрів 1-(1-метокси-2,6-диметил-4-оксоциклогекса-2,5-дієніл)сечовини **58a** та отриманого у попередній роботі продукту приєднання за зв'язком C=N **59**.



**58:** Alk=Me (a), Et (b).

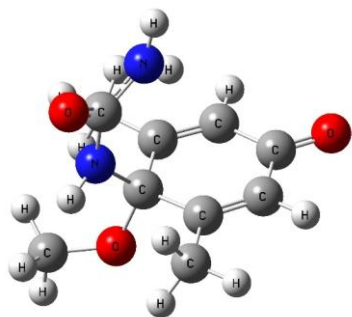
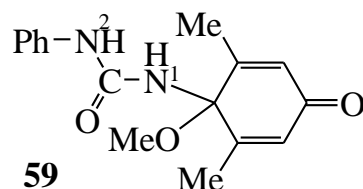


Рисунок 6 – Структура **58a** згідно з даними квантово-хімічних розрахунків.

За результатами квантово-хімічних розрахунків можна припустити, у стійкій конформації молекули **58a** спостерігається просторове зближення групи  $\text{N}^2\text{H}_2$  та подвійного зв'язку  $\text{C}^2=\text{C}^3$  хіноїдного ядра (рисунок 6), виникає донорно-акцепторна взаємодія між орбіталами  $\pi(\text{C}^2=\text{C}^3) \rightarrow \sigma^*(\text{N}^2-\text{H})$ , що може підвищувати ймовірність перебігу реакції циклізації. Для продукту **59** енергія такої взаємодії складає 15,36 кДж/моль, що набагато більше, ніж для **58a** (2,99 кДж/моль). Ослаблення даної взаємодії у сполуці



**58a** обумовлене збільшенням енергетичної щільності між відповідними орбіталами за рахунок значно вищої енергії орбіталі  $\sigma^*(\text{N}^2-\text{H})$  у сполуці **58a**, ніж у **59**, що пов'язано з наявністю в останньої фенільного замісника біля атома Нітрогену  $\text{N}^2$ . Тому циклізації продуктів приєднання спиртів до *N*-карбамоїлпохідних 1,4-бензохінонмоніміну за зв'язком C=N має сприяти введення в групу CONH<sub>2</sub> арильних замісників, які знижують енергію орбіталі  $\sigma^*(\text{N}-\text{H})$ .

Таким чином, *N*-ариламінокарбоніл(карбамоїл)-1,4-бензохінонмоніміни та їх похідні можуть проявляти подвійний характер реакційної здатності. Як *N*-заміщені 1,4-бензохінонмоноіміни ці сполуки реагують зі спиртами за схемою 1,2-приєднання, а як похідні сечовини теоретично можуть утворювати гетероциклічні сполуки за рахунок наявності групи NH-C=O і можуть бути добрими синтонами у синтезі нових біологічно активних сполук на їх основі.

У п'ятому розділі представлено експериментальну частину попередніх трьох розділів: описано методики проведення експериментів, умови отримання спектрів ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C та даних РСА.

У додатках наведено таблиці, які містять основні характеристики отриманих сполук, елементний аналіз, дані спектрів ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, а також дані РСА.

## ВИСНОВКИ

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

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

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

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

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

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

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

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

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Коновалова С. А. Активированная стерически напряженная связь  $C=N$  в *N*-замещенных *n*-хинонмоно- и дииминах. XV\*. Синтез, структура, реакция со спиртами *N*-карбамоил производных 1,4-бензохинонмоноиминов / С. А. Коновалова,

А. П. Авдеенко, М. В. Полищук, Е. Н. Лысенко, В. Н. Баумер, И. В. Омельченко, С. А. Гончарова // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51. – Вып. 12. – С. 1772–1777. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

2. Коновалова С. А. Взаимодействие *N*-хлор-1,4-бензохинонмоноиминов с тиолами / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, А. А. Санталова, Е. Н. Лысенко, К. С. Бурмистров // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – Вып. 9. – С. 1300–1308. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

3. Коновалова С. А. Взаимодействие *N*-карбамоил-1,4-бензохинонмоноиминов с роданидом калия и тиомочевинной / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, М. В. Полищук, Е. Н. Лысенко // Вопросы химии и химической технологии. – 2016. – Т. 1. – Вып. 105. – С. 14–19. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

4. Коновалова С.А. Взаимодействие *N*-арилсульфонилпроизводных 1,4-бензохинонмоноимина с ацетилацетоном / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, Е. Н. Лысенко, В. В. Дьяконенко, С. В. Шишкина // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – Вып. 4. – С. 529–536. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

5. Коновалова С. О. Синтез похідних *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів / С. О. Коновалова, А. П. Авдеєнко, О. М. Лисенко // Вісник Чернівецького національного університету. – 2016. – Вип. 781. – С. 42–46. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

6. Коновалова С. А. Синтез галогенсодержащих производных *N*-ариламинокарбонил-1,4-бензохинонмоноиминов / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, Е. Н. Лысенко // Вісник Одеського національного університету. Серія: Хімія. – 2017. – Т. 22. – Вип. 1. – № 61. – С. 103–118. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

7. Коновалова С. А. Циклоприсоединение к производным 1,4-бензохинонмоноимина / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, Е. Н. Лысенко // Вісник Харківського національного університету. Серія : Хімія. – 2017. – Вип. 28. – № 51. – С. 64–72. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

8. Коновалова С. А. Синтез галогенсодержащих производных *N*-карбамоил-1,4-бензохинонмоноиминов / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, Е. Н. Лысенко //

Вопросы химии и хим. технологии. – 2017. – № 4. – С. 21–27. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

9. Коновалова С. О. Синтез похідних піразолу / С. О. Коновалова, А. П. Авдеєнко, О. М. Лисенко // Вісник Львівського національного університету. Серія хімічна. – 2017. – Вип. 58. – Ч. 2. – С. 286–291. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

10. Коновалова С. А. Взаимодействие *N*-арилсульфонилпроизводных 1,4-бензохинонмоноимина с этиловым эфиром бензоилуксусной кислоты / С. А. Коновалова, А. П. Авдеєнко, Е. Н. Лысенко, М. Д. Обушак // Вопросы химии и хим. технологии. – 2017. – Т. 3. – Вип. 112. – С. 14–18. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

11. Синтез производных бензофурана на основе *N*-ацил-1,4-бензохинонмоноиминов // Вісник Одеського національного університету. Серія: Хімія. – 2017. – Т. 22. – Вип. 2. – № 62. – С. 42–48. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні статті.*

12. Коновалова С. А. Синтез и метилирование метил (4-метоксифенил)карбамата / С. А. Коновалова, А. П. Авдеєнко, Е. Н. Лысенко // VI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів. – Харків. – 2014. – С. 193. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, обговорення результатів та написання тез.*

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

14. Коновалова С. А. Циклоприсоединение к *N*-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминам / С. А. Коновалова, А. П. Авдеєнко, Е. Н. Лысенко // VII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів. – Харків. – 2015. – С. 222. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, обговорення результатів та написання тез.*

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

*внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, обговоренні результатів та написанні тез.*

16. Коновалова С. А. Особенности взаимодействия *N*-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов с ацетилацетоном / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, Е. Н. Лысенко // VII Міжнародна науково-технічна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених. – Дніпро. – 2015. – С. 43. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, обговорення результатів та написання тез.*

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

18. Лысенко Е. Н. Реакция *N*-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов с этиловым эфиром бензоилуксусной кислоты // Міжнародна міждисциплінарна наукова конференція студентів, аспірантів і молодих вчених. – Дніпро. – 2015. – С. 139–141. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, обговорення результатів та написання тез.*

19. Лысенко Е. Н. Взаимодействие *N*-[арилсульфонилимино(метил)метил]-1,4-бензохинонмоноиминов с тиомочевинной / Е. Н. Лысенко, С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко // IX Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених. – Вінниця. – 2016. – С. 114. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, обговорення результатів та написання тез.*

20. Коновалова С. А. Взаимодействие 1,4-бензохинонмоноиминов с енаминами / С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко, Е. Н. Лысенко // VIII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів. – Харків. – 2016. – С. 110–111. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, обговорення результатів та написання тез.*

21. Лысенко Е. Н. Синтез производных 2-оксонафто-1,3-оксатиола / Е. Н. Лысенко, С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко // XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. – Харків. – 2016. – С. 16. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, обговорення результатів та написання тез.*

22. Лысенко Е. Н. Реакция *N*-ацил-1,4-бензохинонмоноиминов с ацетилацетоном / Е. Н. Лысенко, С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко // II Всеукраїнська наукова конференція (з міжнародною участю) студентів вищих навчальних закладів I-IV рівнів акредитації. – Дніпро. – 2016. – С. 122–123. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання*

*експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, обговорення результатів та написання тез.*

23. Лысенко Е. Н. Взаимодействие *N*-(4-гидроксифенил)семикарбазидов с ацил- и арилсульфонил хлоридами / Е. Н. Лысенко, С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко // XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії. – Дніпро. – 2016. – С. 44. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, обговорення результатів та написання тез.*

24. Авдеєнко А. П. Синтез похідних піразолу на основі 4-аміноантипірину / А. П. Авдеєнко, С. О. Коновалова, О. М. Лисенко // XXIV Українська конференція з органічної хімії. – Полтава. – 2016. – С. 130. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, обговорення результатів та написання тез.*

25. Авдеєнко А. П. Синтез нових похідних *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів / А. П. Авдеєнко, С. О. Коновалова, О. М. Лисенко // XXIV Українська конференція з органічної хімії. – Полтава. – 2016. – С. 134. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, обговорення результатів та написання тез.*

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

27. Лысенко Е. Н. Реакция *N*-фениламинокарбонил-1,4-бензохинонмоноиминов с этиловым эфиром бензоилуксусной кислоты / Е. Н. Лысенко, С. А. Коновалова, А. П. Авдеенко [и др.] // X Українська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю. – Вінниця. – 2017. – С. 130. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, обговорення результатів та написання тез.*

28. Лисенко О. М. Синтез похідних бензофурану / О. М. Лисенко, С. О. Коновалова, А. П. Авдеєнко // VI Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція. – Херсон. – 2017. – С. 24–26. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, обговорення результатів та написання тез.*

29. Лисенко О. М. Синтез *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів / О. М. Лисенко, С. О. Коновалова, А. П. Авдеєнко // II Всеукраїнська наукова конференція. – Житомир. – 2018. – С. 284–285. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, обговорення результатів та написання тез.*



30. Лисенко О. М. Синтез та біологічна активність похідних 1,3-бензоксатіол-2-ону // О. М. Лисенко, С. О. Коновалова, А. П. Авдеєнко // X Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів. – Харків. – 2018. – С. 112–113. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, обговорення результатів та написання тез.*

31. Патент України на корисну модель UA 119768 U, МПК C07D 497/02, C07B 45/00, G01N 31/22. Спосіб отримання 5-карбамоїламінобенз[1,3]оксатіол-2-онів / А. П. Авдеєнко, С. О. Коновалова, О. М. Лисенко ; Донбаська державна машинобудівна академія (UA). – № 2017 03154 ; заявл. 03.04.2017 ; опубл. 10.10.2017. – Бюл. № 19. – 4 с. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні патенту.*

32. Патент України на корисну модель UA 119921 U, МПК C07C 50/04, G01N 31/22. Спосіб отримання N-антипірил-1,4-бензохінонмоноімінів / А. П. Авдеєнко, С. О. Коновалова, О. М. Лисенко ; Донбаська державна машинобудівна академія (UA). – № 2017 04951 ; заявл. 22.05.2017 ; опубл. 10.10.2017. – Бюл. № 19. – 4 с. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні патенту.*

33. Патент України на корисну модель UA 119924 U, МПК C07C 229/00. Спосіб отримання N-амінокарбоніл-4-амінофенолів / А. П. Авдеєнко, С. О. Коновалова, О. М. Лисенко ; Донбаська державна машинобудівна академія (UA). – № 2017 04968 ; заявл. 22.05.2017 ; опубл. 10.10.2017. – Бюл. № 19. – 2 с. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні патенту.*

34. Патент України на корисну модель UA 119771 U, МПК G01N 31/22. Спосіб отримання N-заміщених 1,4-бензо(нафто)хінонмоноімінів / А. П. Авдеєнко, С. О. Коновалова, О. М. Лисенко ; Донбаська державна машинобудівна академія (UA). – № 2017 03165 ; заявл. 03.04.2017 ; опубл. 10.10.2017. – Бюл. № 19. – 4 с. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні патенту.*

35. Патент України на корисну модель UA 119775 U, МПК G01N 31/22. Спосіб отримання N-заміщених 1,4-бензо(нафто)хінонмоноімінів / А. П. Авдеєнко, С. О. Коновалова, О. М. Лисенко ; Донбаська державна машинобудівна академія (UA). – № 2017 03191 ; заявл. 03.04.2017 ; опубл. 10.10.2017. – Бюл. № 19. – 4 с. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні патенту.*

36. Патент України на корисну модель UA 121913 U, МПК C07C 229/00, G01N 31/22. Спосіб отримання N-арил(алкіл)амінокарбоніл-4-амінофенолів / А. П. Авдеєнко, С. О. Коновалова, О. М. Лисенко ; Донбаська державна

машинобудівна академія (UA). – № 2017 04944 ; заявл. 22.05.2017 ; опубл. 26.12.2017. – Бюл. № 24. – 4 с. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні патенту.*

37. Патент України на корисну модель UA 121914 U, МПК C07B 41/04, G01N 31/22. Спосіб отримання 3-ацетил-5-арилсульфоніламідобензофуранів / А. П. Авдеєнко, С. О. Коновалова, О. М. Лисенко ; Донбаська державна машинобудівна академія (UA). – № 2017 04945 ; заявл. 22.05.2017 ; опубл. 26.12.2017. – Бюл. № 24. – 4 с. *Основний внесок здобувача: участь в плануванні експерименту, виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів та написанні патенту.*

### АНОТАЦІЯ

**Лисенко О. М. Синтез полі- та гетероциклічних сполук на основі N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Державний вищий навчальний заклад «Український державний хіміко-технологічний університет», Дніпро, 2020.

#### **Зміст анотації.**

В реакції N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів з 2,3-диметил-1,3-бутадієном заміна замісника  $\text{NSO}_2\text{Ar}$  на  $\text{NC(O)X}$  біля імінного атома Карбону хіноїдного ядра приводить до зниження акцепторного впливу замісника на подвійні зв'язки хіноїдного ядра, до перерозподілу електронної густини локалізації НВМО та до зміни напрямку приєднання дієну.

При взаємодії 4-аміноантипірину з N-хлор-1,4-бензохінонмоноімінами та 1,4-бензохінонами синтезовано похідні піразолу, які утворюються за механізмом 1,2-приєднання–елімінування.

Встановлено, що синтез похідних 1,3-бензоксатіол-2-ону на основі N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів є більш ефективним з тіосечовиною, ніж з калій тіоціанатом.

Встановлено, що напрям реакції N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів з активними метиленовими сполуками залежить від умов проведення реакцій, що дозволило розробити методики синтезу похідних бензофурану на їх основі.

Отримано N-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноіміни та їх похідні, в розчинах яких спостерігається Z,E-ізомеризація відносно зв'язку  $\text{C=N}$  за інверсійним механізмом та загальмоване обертання навколо зв'язку  $\text{NH-C(O)}$ . Дані хіноніміни проявляють подвійний характер реакційної здатності: в реакції зі спиртами як хіноніміни утворюють продукти за схемою 1,2-приєднання, які внаслідок циклізації перетворюються у гетероциклічні сполуки як похідні сечовини.

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

## АННОТАЦИЯ

**Лысенко Е. Н. Синтез поли- и гетероциклических соединений на основе *N*-замещенных 1,4-бензохинонмоноиминов.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Государственное высшее учебное заведение «Украинский государственный химико-технологический университет», Днепр, 2020.

### **Содержание аннотации.**

В последнее время особое внимание в мире уделяется поиску новых лекарственных препаратов. Первым этапом этого направления является определение основных классов соединений, среди которых нужно вести поиск лекарств с необходимыми свойствами. Важное значение имеют также условия синтеза необходимых соединений, поскольку сложные условия синтеза могут нивелировать их значительную биологическую активность. Следует отметить, что среди лекарственных препаратов, наиболее используемых в мире, более 60% составляют гетероциклические соединения. Поэтому поиск простых путей синтеза новых поли- и гетероциклических биологически активных веществ является актуальной задачей. Важным является получение новых соединений, которые одновременно являются представителями различных классов веществ, синтез новых гетероциклических продуктов на их основе, предварительное определение их биологической активности.

Целью данной работы является синтез новых поли- и гетероциклических соединений на основе *N*-замещенных 1,4-бензохинонмоноиминов, поиск оптимальных методов их синтеза и установление основных закономерностей протекания реакций их получения.

В данной работе в результате реакции 2,3-диметил-1,3-бутадиена с *N*-арилсульфонил-, *N*-бензилиденацетил- и *N*-феноксацетил производными 1,4-бензохинонмоноиминов по механизму реакции Дильса-Альдера получены *N*-арилсульфонил- и *N*-ацилпроизводные нафталина, которые проявляют широкий спектр биологической активности и могут быть использованы в качестве противоопухолевых, ранозаживляющих, противовоспалительных, антимикробных и противопаразитарных препаратов. Установлено, что направление протекания данной реакции можно регулировать заменой заместителя у атома азота исходного 1,4-бензохинонмоноимина: снижение акцепторного действия этого заместителя на двойные связи хиноидного ядра приводит к перераспределению электронной плотности на атомах углерода хиноидного ядра и к изменению направления присоединения диена.

При взаимодействии 4-аминоантипирина с 2,6-диалкилпроизводными *N*-хлор-1,4-бензохинонмоноимина и с 2,5(2,6)-диалкилпроизводными 1,4-бензохинона синтезировано производные пиразола, которые могут проявлять достаточно широкий спектр биологической активности. Установлено, что реакция протекает через образование промежуточной хинолидной структуры по схеме 1,2-присоединения с последующим элиминированием, что позволяет расширить

круг исходных соединений, которые можно использовать для синтеза производных пиразола.

В результате реакции *N*-[арилсульфонилимино(метил)метил]-1,4-бензохинонмоноиминов с тиомочевинной получено производные 1,3-бензоксатиол-2-она, которые ранее было получено только в смеси с другими соединениями. Простая методика и дешевый реагент тиомочевина позволяют получить производные 1,3-бензоксатиол-2-она, которые имеют более высокие выходы и чистоту по сравнению с предложенными ранее методами синтеза.

При взаимодействии *N*-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов с СН-кислотами, в частности с ацетилацетоном и этиловым эфиром бензоилуксусной кислоты, по механизму реакции Михаэля получено производные бензофурана. Установлено влияние природы растворителя на протекание данной реакции: при использовании протонного растворителя преимущественно образуются продукты 1,4-присоединения, а в присутствии неполярного апротонного – производные бензофурана.

Производные бензофурана также были получены в результате реакции *N*-ацил-1,4-бензохинонмоноиминов с енаминами, в частности с 4-(*n*-толуидино)пент-3-ен-2-оном и этил 3-(фениламино)бут-2-еноатом, по механизму реакции Неницеску. Предложены условия проведения синтеза, позволяющие получить целевые соединения с наиболее высоким выходом.

Объектом исследования данной работы являются также производные мочевины, которые достаточно широко используются для синтеза на их основе новых гетероциклических соединений, которые находят широкое применение в качестве лекарственных препаратов вследствие активного воздействия на биологические системы. Получен новый класс хинониминов – *N*-карбамоил-1,4-бензохинонмоноимины и производные на их основе: *N*-ариламинокарбонил-1,4-бензохинонмоноимины, *N*-(*N'*-фенилкарбамил)карбамоил-1,4-бензохинонмоноимины, 4(4-гидроксифенил)семикарбазиды, 4(4-гидроксифенил)-1-ацетил (бензоил, тозил)семикарбазиды. *N*-карбамоил-1,4-бензохинонмоноимины с одной стороны имеют хиноидном ядро, а с другой являются производными мочевины, что позволяет получать на их основе новые гетероциклические соединения.

В результате исследования конформационных преобразований в растворах *N*-ариламинокарбонил- и *N*-карбамоил-1,4-бензохинонмоноиминов установлено, что кроме *Z,E*-изомеризации относительно связи С=N хиноидного ядра, которая протекает по инверсионному механизму, в растворах данных соединений также наблюдается заторможенное вращение вокруг связи –NH–C(O)–.

На основе новых *N*-карбамоил-1,4-бензохинонмоноиминов получены производные 1,3-бензоксатиол-2-она и бензофурана. В результате исследования различных условий синтеза предложены наиболее простые и эффективные методы их получения.

Установлено, что сочетание в *N*-ариламинокарбонил(карбамоил)-1,4-бензохинонмоноиминах свойств хинониминов и мочевины приводит к расширению их реакционной способности, что можно исследовать на примере

реакции со спиртами. Для этих соединений характерно не только присоединение спиртов по схеме 1,2-присоединения, но и дальнейшая циклизация, которая характерна для производных мочевины, и которая возможна при наличии сильного донорного заместителя R в фрагменте R–NH–C(O)– исходного хинонимина.

Проведенные исследования позволят в дальнейшем получать новые соединения с заранее известными свойствами. В дальнейших исследованиях на основе полученных данных можно будет проводить биоскрининг синтезированных соединений в пределах определенных направлений, что значительно упростит данную процедуру.

**Ключевые слова:** 1,4-бензохинонмоноимин, 1,3-бензоксатиол-2-он, 2,3-диметил-1,3-бутадиен, 4-аминоантипирин, тиомочевина, калий тиоцианат, ацетилацетон, этиловый эфир бензоилуксусной кислоты, енамин, семикарбазид, циклизация в спирте.

### ABSTRACT

**Lusenko O. M. Synthesis of poly- and heterocyclic compounds based on N-substituted 1,4-benzoquinone monoimines.** – The manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of Candidates Degree in Chemistry on specialty of 02.00.03 – organic chemistry. State higher educational establishment Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipro, 2020.

#### **The content of the abstract.**

Change of NSO<sub>2</sub>Ar substituent by NC(O)X at the carbon atom of the quinoid nucleus leads to a decrease in the acceptor effect of the substituent on the double bonds of the quinoid nucleus, to the redistribution of the electronic density of the NBMO localization, and to the change of the diene attachment direction in the reaction of N-substituted 1,4-benzoquinone monoimines with 2,3-dimethyl-1,3-butadiene.

Pyrazole derivatives forming in the reaction of 4-aminoantipyrine with N-chloro-1,4-benzoquinone monoimines and 1,4-benzoquinones by the 1,2-attachment–elimination mechanism.

It is established that the synthesis of 1,3-benzoxathiol-2-one derivatives from N-substituted 1,4-benzoquinone monoimines is more effective with thiourea than with potassium thiocyanate.

It is established that the direction of the reaction of N-substituted 1,4-benzoquinone monoimines with active methylene compounds depends from the reaction conditions, which allowed to develop methods of the benzofuran derivatives synthesis.

We obtained N-carbamoyl-1,4-benzoquinone monoimines and their derivatives, for which Z,E-isomerization regarding to the C=N bond by inversion mechanism and the slow rotation around the NH–C(O) bond are observed. These quinone imines exhibit a dual character of reactivity: quinone imines form products by the 1,2-addition scheme, which, as a result of cyclization, are converted into heterocyclic compounds as urea derivatives in reaction with alcohols.

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