

УДК 547.567.5

С. О. Коновалова¹, А. П. Авдєєнко¹, І. Ю. Якименко²¹ Донбаська державна машинобудівна академія, кафедра хімії і ОП
вул. Академічна, 72, Краматорськ-13, 84313, Україна, e-mail: chimist@dgma.donetsk.ua² ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», кафедра
фармації та технології органічних речовин, пр. Гагаріна, 8, м. Дніпро, 49005, Україна

АЦИЛАМІНУВАННЯ *N*-АРИЛСУЛЬФОНІЛ-1,4-БЕНЗОХІНОНОМОНОІМІНІВ

В результаті реакції *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінономоноімінів з замісниками в хіноїдному ядрі з *N*-хлорамідом 4-метилбензойної кислоти і *O*-(4-метил)-бензоїлбензгідроксамовою кислотою отримано продукти заміщення атому Гідрогену вільного С=C зв'язку хіноїдного ядра вихідного хінономоноіміну на ациламіногрупу. Природа замісника в хіноїдному ядрі хіноніміну не впливає на напрямок реакції, який визначається першою стадією і яку можна розглядати як 1,4-приєднання. Можливість перебігу цієї реакції визначається стеричним фактором.

Ключові слова: *N*-хлорамід, ациламінування, *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінономоноімін, гідроксамова кислота, *O*-бензоїлбензгідроксамова кислота, 1,4-приєднання.

Бензамід та його похідні проявляють широкий спектр біологічної активності, зокрема, протимікробну, знеболюючу, протизапальну, протипухлинну, серцево-судинну [1, 2].

Сполуки, що мають хіноїдне ядро, з одного боку представляють собою клас токсичних проміжних продуктів, які можуть проявляти різні небезпечні ефекти *in vivo*, зокрема, гостру цитотоксичність, імунотоксичність і канцерогенез [3]. З іншого боку, вони, навпаки, можуть викликати цитопротекцію за рахунок індукції ферментів детоксикації, протизапальної активності і модифікації окисно-відновного статусу [3–5]. Тому слід очікувати, що введення ациламіногрупи у хіноїдне ядро хінонімінів може привести до прояву нових «корисних» біологічних активностей даними сполуками.

Ациламінування *N*-заміщених 1,4-бензохінонімінів є доступним одностадійним методом введення ациламіногрупи в хіноїдне ядро [6]. 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 [6], напрям перебігу якого визначається положенням і природою замісників в хіноїдному ядрі.

Також докладно досліджено реакцію 1,4-бензохінондімінів і незаміщеного в хіноїдному ядрі *N*-фенілсульфоніл-1,4-бензохінономоноіміну з різними *N*-хлорамідами карбонових кислот [6], але дані про вплив замісників в хіноїдному ядрі *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінономоноімінів на перебіг даної реакції відсутні.

Тому доцільним є дослідження реакції *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінономоноімінів з різними замісниками у хіноїдному ядрі з *N*-хлорамідами карбонових кислот. Метою даної роботи є встановлення впливу положення і природи замісника

ка в хіноїдному ядрі *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів на напрям перебігу їх реакції з *N*-хлорамідами карбонових кислот і синтез нових продуктів на їх основі, які є потенційними біологічно активними сполуками.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

ІЧ спектри синтезованих сполук отримані на спектрометрі UR-20 в таблетках КВг. Спектри ЯМР ^1H було записано на приладі Varian VXR-300 з робочою частотою 300 МГц відносно ТМС в CDCl_3 . Аналіз чистоти вихідних хінонімінів **1a–j** і продуктів їх реакцій проводили методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254. В якості розчинників використовували хлороформ, елюент – система розчинників бензен-гексан, 10:1. Прояв УФ-світлом.

Сполуки **1a–j** отримані за методикою, описаною в роботі [7]. Характеристики сполук **1a–j** відповідають літературним даним [7], **1f–j** – даним роботи [8].

N-(Бензоїлокси)-4-метилбензамід **4** синтезовано за методикою [9].

Синтез *N*-хлораміду 4-метилбензойної кислоти **2.** До 250 мл 12 % водного розчину хлоридної кислоти додавали 5 г (0,037 моль) амідю 4-метилбензойної кислоти, перемішували і пропускали газоподібний хлор протягом 50 хв. Осад відфільтровували і промивали водою. Вихід 73 %. Тпл. 124–128 °С.

Загальна методика реакції *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **1a–j з *N*-хлорамідом 4-метилбензойної кислоти **2**.** а) До розчину 1 ммоль *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміну **1a–j** в 10 мл пропан-2-ону за кімнатної температури додавали 1 ммоль *N*-хлораміду **2**, потім по краплях додавали 0,14 мл триетиламіну.

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

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

У випадку хінонімінів **1f–j** з реакційних мас було виділено вихідні хіноніміни.

Загальна методика реакції *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **1b, d з *O*-(4-метил)бензоїлбензгідроксамовою кислотою **4**.** Розчин 2,41 г (0,01 моль) *O*-(4-метил)бензоїлбензгідроксамової кислоти **4**, 0,01 моль хіноніміну **1b, d** і 0,1 г плавленого ацетату калію в 50 мл пропан-2-ону перемішували при 25 °С протягом 2 годин. Закінчення реакції визначали методом ТШХ. Осад, що випадав, відфільтровували і промивали пропан-2-оном.

2-(4-Метилбензоїл)аміно-6-метил-*N*-(4-метилфеніл)сульфоніл-1,4-бензохінонмоноімін **3a.** Вихід 55 %. Помаранчеві кристали. Тпл. 210–211 °С. 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). Знайдено, %: N 6,95; S 7,78. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано, %: N 6,86; S 7,85.

2-(4-Метилбензоїл)аміно-6-хлор-*N*-(4-метилфеніл)сульфоніл-1,4-бензохінонмоноімін **3b.** Вихід 57 %. Яскраво-жовті кристали. Тпл. 213–214 °С.

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). Знайдено, %: N 6,45; S 7,55; Cl 8,15. C₂₁H₁₇ClN₂O₄S. Розраховано, %: N 6,53; S 7,48; Cl 8,27.

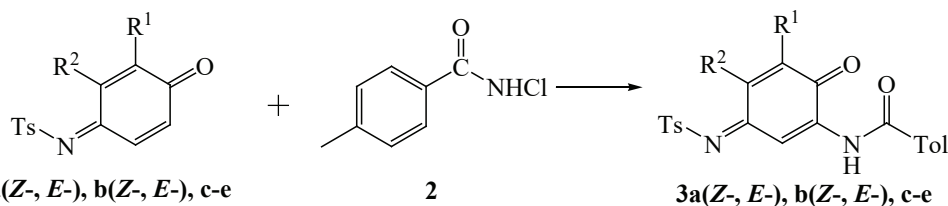
2-(4-Метилбензоїл)аміно-5-метил-*N*-(4-метилфеніл)сульфоніл-1,4-бензохінонмоноімін 3с. Вихід 75 %. Яскраво-жовті кристали. Тпл. 217–218 °С. ЯМР ^1H (м.ч.): 2,14 с (3H, Me⁵), 2,44 с (3H, Me, Ts), 2,45 с (3H, Me, 4-Tol), 6,60 с (1H, H⁶), 7,30–7,33 д (2H, Ts), 7,34–7,37 д (2H, 4-Tol), 7,80–7,83 д (2H, Ts), 7,95–7,98 д (2H, 4-Tol), 8,96 роз.с (1H, NH), 9,11 с (1H, H³). 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-бензохінонмоноімін 3д. Вихід 56 %. Помаранчеві кристали. Тпл. 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). 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 3е. Вихід 85 %. Яскраво-помаранчеві кристали. Тпл. 228–229 °С. ЯМР ^1H (м.ч.): 2,09 с (3H, Me⁶), 2,11 с (3H, Me⁵), 2,44 с (6H, 2Me, Ts, 4-Tol), 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). Знайдено, %: N 6,59; S 7,55. C₂₃H₂₂N₂O₄S. Розраховано, %: N 6,63; S 7,59.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті реакції *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів **1a–e** з *N*-хлорамідом 4-метилбензойної кислоти **2** як при співвідношенні реагентів 1:1, так і при співвідношенні 1:2, отримано 2-(4-метилбензоїл)аміно-*N*-(4-метилфеніл)сульфоніл-1,4-бензохінонмоноіміни **3a–e** (схема 1), будову яких доведено на основі даних спектрів ЯМР ^1H , ІЧ та елементного аналізу.



1, 3: R¹=Me, R²= H (**a**), R¹=Cl, R²=H (**b**), R¹=H, R²=Me (**c**), R¹=H, R²=Cl (**d**), R¹=R²=Me (**e**)

Схема 1

Слід зазначити, що в спектрах ЯМР ^1H продуктів **3a, b** присутній подвійний набір сигналів, що свідчить про наявність в розчинах цих сполук двох *Z*- і *E*-ізомерів

(схема 2), що характерно для 2,6-дизаміщених похідних *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів [7]. Розширені синглети протонів H³ та H⁵ хіноїдного ядра проявляються при 7,99–8,06 та 8,90–8,95 м.ч. для *E*-ізомеру і при 8,96–9,02 та 6,83–7,17 м.ч. для *Z*-ізомеру, відповідно, які характерні для «*мета*-протонів» хіноїдного ядра. Наявність *Z*- і *E*-ізомерів в розчинах продуктів **3a**, **b** являється додатковим підтвердженням того, що фрагмент NH(CO)Tol-4 знаходиться у положенні 2 хіноїдного ядра.

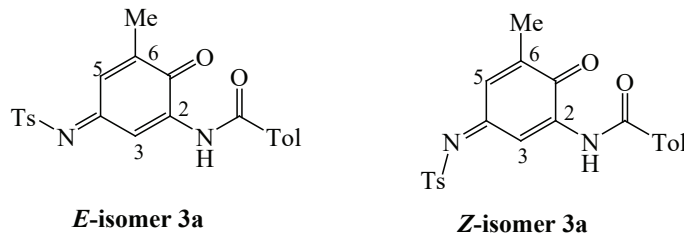
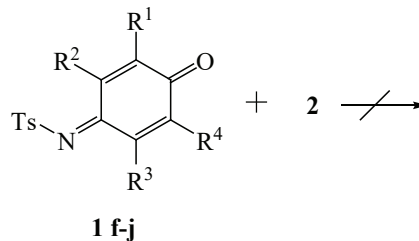


Схема 2

На основі даних спектрів ЯМР ¹H сполук **3a**, **b** можна було б припустити, що це суміш двох продуктів зі входженням фрагменту NH(CO)Tol-4 у положення 2 і 3 хіноїдного ядра. Але в цьому випадку характер сигналів цих двох сполук був би різний – для продукту з фрагментом NH(CO)Tol-4 в положенні 3 хіноїдного ядра протони H² та H⁵ повинні проявлятися вузькими синглетами, при чому сигнал протону H² повинен знаходитися у більш сильному полі.

Дані спектрів ЯМР ¹H сполук **3c**, **d** свідчать про те, що фрагмент NH(CO)Tol-4 знаходиться в положенні 2 хіноїдного ядра. В спектрах ЯМР ¹H присутні 2 синглети з хімічними зсувами 6,60–6,99 і 9,11–9,23 м.ч., що характерно для протонів H³ і H⁶ при наявності замісників у положеннях 2 і 5 хіноїдного ядра. На основі цього можна стверджувати, що реакція хінонімінів **1c**, **d** (R₁=H, R₂=Me, Cl) з *N*-хлорамідом **2** являється регіоспецифічною за рахунок стеричного фактору, незважаючи на наявність у вихідному хінонімініу двох вільних *орто*-положень по відношенню до карбонільного атому Карбону.

Спроби провести реакцію сполук **1f–j** з *N*-хлорамідом **2** виявилися невдалими – з реакційної маси було виділено вихідні хіноніміни (схема 3).

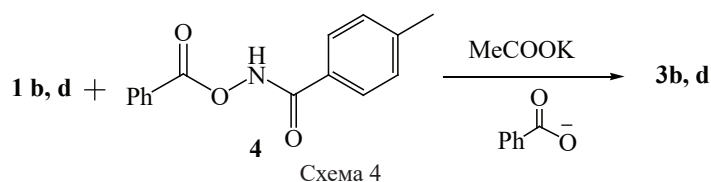


R¹=R³=Me, R²=R⁴=H (f), R¹=R³=Cl, R²=R⁴=H (g), R¹=*i*-Pr, R³=Me, R²=R⁴=H (h), R¹=R⁴=H, R²=R³=Me (i), R¹=R⁴=Me, R²=R³=H (j).

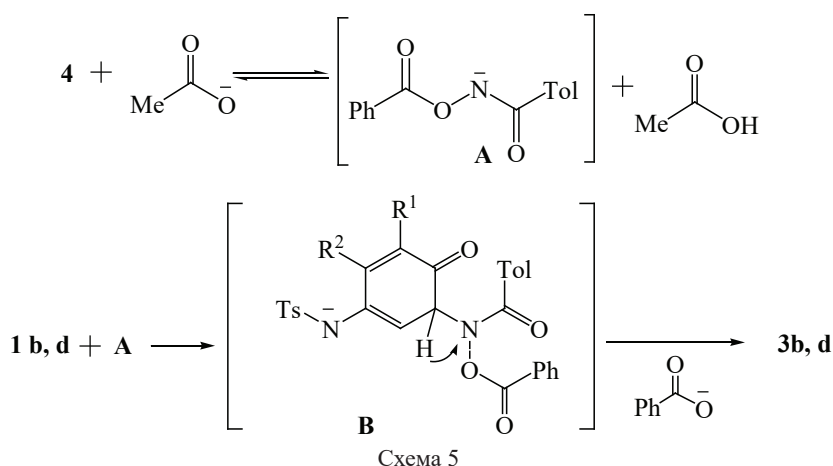
Схема 3

Регіоспецифічність реакції хінонімінів **1c, d** і відсутність продуктів у випадку хінонімінів **1f–j** свідчить про те, що при наявності замісників в хіноїдному ядрі вихідних хінонімінів, стеричний фактор визначає напрям і можливість перебігу даної реакції. При цьому природа замісника в хіноїдному ядрі не впливає на напрям реакції – для 3-метил- **1c** і 3-хлор- **1d** похідних отримано продукти із входженням ациламіногрупи в *para*-положення до даного замісника за вільним C=C зв'язком хіноїдного циклу.

Раніше бензохінонмоноіміни **3** були також отримані за реакцією незаміщеного і алкілзаміснених в хіноїдному ядрі *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з *O*-ацилбензгідроксамовими кислотами [10]. З метою виявлення впливу природи замісника в хіноїдному ядрі на напрям цієї реакції в даній роботі досліджено реакцію хінонімінів **1b, d** з гідроксамовою кислотою **4**. В результаті отримано продукти **3b, d** (схема 4), повністю ідентичні продуктам реакції хінонімінів **1b, d** з *N*-хлорамідом **2** (схема 1). Таким чином, встановлено, що в реакції *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з *O*-ацилбензгідроксамовими кислотами природа замісника в хіноїдному ядрі хіноніміну також не впливає на напрям перебігу даної реакції.



Отримані дані є ще одним доказом того, що приєднання гідроксамових кислот до *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів здійснюється атомом Нітрогену аніону гідроксамової кислоти [10]. Реакцію проводили за присутності ацетату калію. На першому етапі під дією ацетат-аніону утворюється аніон гідроксамової кислоти **A** (схема 5), який приєднується до хіноїдного ядра з утворенням перехідної структури **B**. Подальші перетворення – міграція протону і відщеплення ациллоксигрупи призводять до утворення кінцевого продукту **3**.



Аналіз потенційної біологічної активності синтезованих сполук за допомогою програми PASS [11] показав, що всі продукти взаємодії *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з *N*-хлорамідами карбонових кислот **3a–e** можуть бути інгібіторами ферментів *Glutamyl endopeptidase II*, *Insulysin*, *Hexokinase*, *OmpT*. Слід зазначити, що наявність метильних замісників в хіноїдному ядрі збільшує вірогідність прояву інгібування ферменту *Glutamyl endopeptidase II*, а наявність атомів хлору збільшує вірогідність прояву інгібування ферменту *Insulysin*.

ВИСНОВКИ

Таким чином, в результаті проведеного дослідження встановлено, що в реакції *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з замісниками в хіноїдному ядрі з *N*-хлорамідами карбонових кислот стеричний фактор визначає напрям і можливість перебігу даної реакції. Природа замісника в хіноїдному ядрі не впливає на напрям реакції. Отримані продукти даної реакції являються потенційними біологічно активними сполуками. Аналіз за допомогою програми PASS показав, що вони можуть бути інгібіторами ферментів *Glutamyl endopeptidase II*, *Insulysin*, *Hexokinase*, *OmpT*.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Asif M.* Pharmacological Potential of Benzamide Analogues and their Uses in Medicinal Chemistry // *Mode. Chem. Appl.* – 2016. – Vol. 4, N 4. – ID article 1000194. <https://doi.org/10.4172/2329-6798.1000194>
2. *Gao X.-h., Liu L.-b., Liu H.-r., Tang J.-j., Kang L., Wu H., Cui P., Yan J.* Structure–activity relationship investigation of benzamide and picolinamide derivatives containing dimethylamine side chain as acetylcholinesterase inhibitors // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 33, N 1. – P. 110–114. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1399885>
3. *Bolton J.L., Dunlap T.* Formation and Biological Targets of Quinones: Cytotoxic versus Cytoprotective Effects // *Chem. Res. Toxicol.* – 2017. – Vol. 30, N 1. – P. 13–37. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.6b00256>
4. *Sajjad N., Wani A., Hassan S., Ali R., Hamid R., Akbar S., Ganai B., Bhat E.* Interplay of antioxidants in Alzheimer's disease // *J. Translational Sci.* – 2019. – Vol. 5. – P. 1–11.
5. *Atia A., Alrawaiq N., Abdulla, A.A.* Review of NAD(P)H: Quinone oxidoreductase 1 (NQO1); a multifunctional antioxidant enzyme // *J. Appl. Pharm. Sci.* – 2014. – Vol. 4, N 12. – P. 118–122. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2014.41220>
6. *Безверхий Н.П., Зинухов В.Д., Кремлев М.М., Качанов А.В., Литвинова Т.Н.* Амидирование *N,N'*-бис[арил(алкил)сульфонил]бензохинондииминов // *Журн. орг. химии.* – 1984. – Т. 20, № 5. – С. 1040–1045.
7. *Авдеенко А.П., Коновалова С.А.* Галогенирование *N*-замещенных *para*-хинониминов и эфиров *para*-хинонмонооксимов. IV. Хлорирование и бромирование *N*-арилсульфонил-2(3)-метил(2-хлор)-1,4-бензохинонмоноиминов // *Журн. орг. химии.* – 2006. – Т. 42, № 3. – С. 364–378.
8. *Авдеенко А.П., Коновалова С.А.* Галогенирование *N*-замещенных *para*-хинониминов и эфиров *para*-хинонмонооксимов. V. Хлорирование и бромирование диалкилзамещенных *N*-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов // *Журн. орг. химии.* – 2006. – Т. 42, № 5. – С. 689–701.
9. *Alam M.A.* Methods for Hydroxamic Acid Synthesis // *Curr. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 23, N 9. – P. 978–993. <https://doi.org/10.2174/1385272823666190424142821>
10. *Безверхий Н.П., Якименко И.Ю., Харченко А.В.* Взаимодействие *N*-арилсульфонилхинониминов с *O*-ацилбензгидроксамовыми кислотами // *Вопросы химии и хим. технол.* – 2010. – № 3. – С. 9–12.
11. *Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V.* Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2014. – Vol. 50, N 3. – P. 444–457. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>

Стаття надійшла до редакції 28.09.2020

С. А. Коновалова¹, А. П. Авдеенко¹, И. Ю. Якименко²

¹ Донбасская государственная машиностроительная академия, кафедра химии и ОТ, ул. Академическая, 72, Краматорск-13, 84313, Украина, e-mail: chimist@dgma.donetsk.ua

² ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», кафедра фармации и технологии органических веществ, пр. Гагарина, 8, г. Днепр, 49005, Украина

АЦИЛАМИНИРОВАНИЕ *N*-АРИЛСУЛЬФОНИЛ-1,4-БЕНЗОХИНОНМОНОИМИНОВ

В результате реакции *N*-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов с заместителями в хиноидном ядре с *N*-хлорамидом 4-метилбензойной кислоты и *O*-(4-метил)бензоилбензгидроксамовой кислотой получены продукты замещения атома водорода свободной C=C связи хиноидного ядра исходного хинонмоноимина на ациламиногруппу. Природа заместителя в хиноидном ядре хинонмоноимина не влияет на направление реакции, которое определяется первой стадией и которую можно рассматривать как 1,4-присоединения. Возможность протекания этой реакции определяется стерическим фактором.

Ключевые слова: *N*-хлорамид, ациламинирование, *N*-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноимин, гидроксамовая кислота, *O*-бензоилбензгидроксамовая кислота, 1,4-присоединение.

S. A. Konovalova¹, A. P. Avdeenko¹, I. Yu. Yakymenko²

¹ Donbass State Engineering Academy, Akademichna str., 72, Kramatorsk-13, Ukraine, 84313; chimist@dgma.donetsk.ua

² Ukrainian State University of Chemical Technology, Gagarin ave., 8, Dnipro, 49005, Ukraine

ACYLAMINATION OF *N*-ARYLSULPHONYL-1,4-BENZOQUINONE MONOIMINES

The acylation of the *N*-substituted 1,4-benzoquinonimines is a simple method to enter the acylamino group into the quinoid ring. In this way, the final product with the unchangeable quinoid structure can be obtained in one stage. The acylation was carried out as reaction of *N*-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines and *N*-chloramide of 4-methylbenzoic acid. The starting *N*-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines contained both donor and acceptor substituents in the quinoid ring. As a result, 2-(4-methylbenzoyl)amino-*N*-(4-methylphenyl)sulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines were obtained. These monoimines are the products of substitution of the hydrogen atom of the free C=C bond of the quinoid ring of the starting quinone monoimine by the acylamino group. The nature of the substituent in the quinoid ring of the starting *N*-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines does not influence on the reaction direction. The direction of the reaction depends on the first stage, and this reaction can be regarded as a 1,4-addition. The possibility of this reaction is determined by the steric factor. The same 2-(4-methylbenzoyl)amino-*N*-(4-methylphenyl)sulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines were obtained in reaction of *N*-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines with *O*-(4-methyl)benzoylbenzhydroxamic acid in the presence of potassium acetate. The first stage of this reaction is the formation of an anion of hydroxamic acid under the action of acetate anion. Thereafter, the anion is added to the free C=C bond of the quinoid ring.

Subsequent transformations, proton migration and removal of the acyloxy group, lead to the formation of the final product. The PASS program was used to analyze the potential biological activities of the synthetic compounds. All products were found to be inhibitory to the enzymes *Glutamyl endopeptidase II*, *Insulysin*, *Hexokinase*, and *OmpT*.

Key words: *N*-chloramide, acylation, *N*-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimine, hydroxamic acid, *O*-benzoylbenzhydroxamic acid, 1,4-addition.

REFERENCES

1. Asif M. *Pharmacological Potential of Benzamide Analogues and their Uses in Medicinal Chemistry*. Mod. Chem. Appl., 2016, vol. 4, no 4, ID article 1000194. <https://doi.org/10.4172/2329-6798.1000194>
2. Gao X.-h., Liu L.-b., Liu H.-r., Tang J.-j., Kang L., Wu H., Cui P., Yan J. *Structure–activity relationship investigation of benzamide and picolinamide derivatives containing dimethylamine side chain as acetylcholinesterase inhibitors*. J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 2018, vol. 33, no 1, pp. 110–114. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1399885>
3. Bolton J.L., Dunlap T. *Formation and Biological Targets of Quinones: Cytotoxic versus Cytoprotective Effects* // Chem. Res. Toxicol., 2017, vol. 30, no 1, pp. 13–37. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.6b00256>
4. Sajjad N., Wani A., Hassan S., Ali R., Hamid R., Akbar S., Ganai B., Bhat E. *Interplay of antioxidants in Alzheimer's disease*. J. Translational Sci., 2019, vol. 5, pp. 1–11.
5. Atia A., Alrawaiq N., Abdullah A.A. *Review of NAD(P)H: Quinone oxidoreductase 1 (NQO1); a multifunctional antioxidant enzyme*. J. Appl. Pharm. Sci., 2014, vol. 4, no 12, pp. 118–122, <https://doi.org/10.7324/JAPS.2014.41220>
6. Bezverhij N.P., Zinuhov V.D., Kremlev M.M., Kachanov A.V., Litvinova T.N. *Amidirovanie N,N'-bis[aril(alkil)sul'fonil]benzohinondiiminov* [Amidation of N,N'-bis[aryl(alkyl)sulfonyl]benzoquinone diimines]. Russ. J. Org. Chem., 1984, vol. 20, no 5, pp. 1040–1045. (in Russian)
7. Avdeenko A.P., Konvalova S.A. *Halogenation of N-substituted p-quinone imines and p-quinone oxime esters: IV. Chlorination and bromination of N-arylsulfonyl-2(3)-methyl(2-chloro)-1,4-benzoquinone monoimines*. Russ. J. Org. Chem., 2006, vol. 42, no 3, pp. 349–364. <https://doi.org/10.1134/S1070428006030031>
8. Avdeenko A.P., Konvalova S.A. *Halogenation of N-substituted para-quinone monoimine and para-quinone monooxime esters: V. Chlorination and bromination of N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines dialkyl-substituted in the quinoid ring*. Russ. J. Org. Chem., 2006, vol. 42, no 5, pp. 669–682. <https://doi.org/10.1134/S1070428006050058>
9. Alam M.A. *Methods for Hydroxamic Acid Synthesis*. Current Organic Chemistry, 2019, vol. 23, no 9, pp. 978–993. <https://doi.org/10.2174/1385272823666190424142821>
10. Bezverhij N.P., Jakimenko I.Ju., Harchenko A.V. *Vzaimodejstvie N-arilsul'fonilhinoniminov s O-acilbenzgidroksamovymi kislotami* [Interaction of N-arylsulfonylquinone imines with O-acylbenzhydroxamic acids]. Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii, 2010, no 3, pp. C. 9–12. (in Russian)
11. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. *Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource*. Chem. Heterocycl. Comp., 2014, vol. 50, no 3, pp. 444–457. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>