

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ НАУКИ И  
ТЕХНОЛОГИЙ ИМЕНИ АКАДЕМИКА М.Ф. РЕШЕТНЕВА»

На правах рукописи

ПОВАРОВ ИЛЬЯ ГЕННАДЬЕВИЧ

ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ СУЛЬФОНИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-  
АМИНОФЕНОЛОВ И 4-АМИНОПИРАЗОЛОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ  
СВОЙСТВ

Специальность 02.00.03 — органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
д-р. хим.наук., проф. Товбис  
Михаил Семенович

Красноярск – 2020

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1 Литературный обзор .....	7
1.1 Общие сведения о сульфаниламидах .....	7
1.2 Получение сульфонилированных производных.....	10
1.3 Биологическая активность .....	15
1.4 Методы синтеза нитрозофенолов.....	19
1.5 Способы получения аминифенолов .....	22
1.6 Получение аминопиразолов.....	23
ГЛАВА 2 Получение диалкил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов и их сульфонилирование.....	27
2.1 Получение перзамещенных <i>para</i> -аминифенолов .....	27
2.2 Изучение основности перзамещенных <i>para</i> -аминифенолов .....	31
2.3 Изучение кислотности перзамещенных <i>para</i> -аминифенолов .....	33
2.4 Синтез тозильных производных диалкил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов .....	36
2.5 Получение ранее неизвестных продуктов ацетамидобензолсульфонирования <i>para</i> -аминифенолов .....	39
2.6 Квантово- химические расчеты геометрии сульфонилированных аминифенолов.....	44
ГЛАВА 3 Получение сульфонилированных 4-аминопиразолов с различными заместителями .....	48
3.1 Синтез тозильных производных 4-амино-1H-пиразолов с различными заместителями .....	48
3.2 Синтез тозильных производных 1-алкилзамещенных 4-аминопиразолов с различными заместителями.....	54

3.3 Синтез ацетамидобензолсульфонилированных производных 4-аминопиразолов с различными заместителями .....	57
ГЛАВА 4 Изучение биологической активности сульфонилированных производных аминов .....	63
4.1 Изучение бактериостатической активности на бактериальных тест-культурах .....	63
4.2 Компьютерное прогнозирование биологической активности .....	67
ГЛАВА 5 Экспериментальная часть .....	68
5.1 Очистка органических растворителей .....	68
5.2 Получение изонитрозоацетилацетона .....	70
5.3 Синтез диалкиловых эфиров ацетондикарбоновой кислоты .....	70
5.4 Получение 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенолятов калия .....	71
5.5 Синтез диалкил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов .....	72
5.6 Определение констант диссоциации сопряженных кислот перзамещенных <i>para</i> -аминофенолов .....	74
5.7 Определение констант кислотности диалкил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов .....	79
5.8 Общая методика получения диалкил 5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов .....	84
5.9 Синтез диалкил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов .....	88
5.10 Методика восстановления 3-метоксиметил-4-амино-5-( <i>n</i> -хлорфенил)-1H-пиразола .....	95
5.11 Общая методика синтеза тозилрования 4-амино-1H-пиразола .....	95
5.12 Общая методика синтеза тозильных производных 1-алкилзамещенных 4-аминопиразолов .....	103

5.13 Общая методика получения сульфацидамированных производных 4-амино-1Н-пиразолов .....	106
5.14 Синтез ацетамидных производных 1-алкилзамещенных 4-аминопиразолов.....	109
5.15 Рентгенографическое исследование синтезированных соединений ..	111
5.16 Компьютерное прогнозирование биологической активности сульфацидамированных производных аминов .....	116
5.17 Исследование <i>in vitro</i> на бактериальных культурах.....	120
ВЫВОДЫ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	123

## ВВЕДЕНИЕ

Важным приоритетом для человека является поддержание здоровья. На сегодняшний день в мире существует огромное количество лекарственных препаратов, но микробы прогрессируют с большой скоростью, постоянно приспосабливаясь к действию новых лекарств и поэтому поиск и синтез новых веществ с антибактериальной активностью не останавливается.

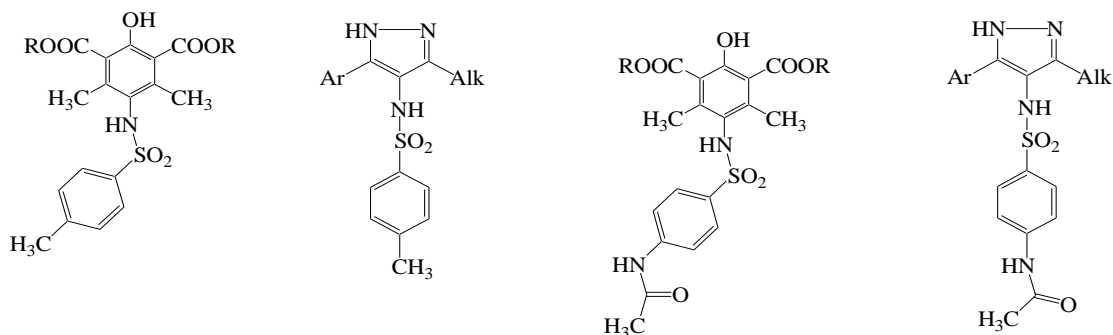
Известно, что среди производных аминов существует ряд известных высокоэффективных лекарственных препаратов, таких, как антипирин, анальгин и другие лекарственные препараты [1-3]. Поэтому новые производные аминов до настоящего времени продолжают привлекать внимание специалистов, занимающихся поиском новых эффективных биологически активных веществ, в том числе химико-фармацевтических препаратов, пестицидов, биопротекторов для различных материалов, антиоксидантов и т.д. [4-6].

Очень часто амины применяются не в свободном виде, а в виде сульфонилированных производных [7-10]. Так, очень широко распространены сульфаниламидные препараты - группа химически синтезированных соединений, используемых для лечения инфекционных болезней, главным образом бактериального происхождения.

Сульфаниламиды стали первыми лекарственными средствами, позволившими проводить успешную профилактику и лечение разнообразных бактериальных инфекций. Благодаря этим препаратам, вошедшим в медицинскую практику с 1930-х годов, удалось значительно снизить смертность от воспаления легких, заражения крови и многих других бактериальных инфекций. Их повсеместное применение во время Второй мировой войны спасло множество жизней [11,12].

Поэтому настоящее исследование посвящено получению новых сульфонильных производных перзамещенных аминофенолов и 4-аминопиразолов.

В данной работе приведено получение новых соединений с сульфамидной группой, включающих в свой состав гетероциклический заместитель – пиразол или заместитель с электронодонорной (гидроксильной) группой. Формулы этих веществ приведены ниже:



Ключевой стадией синтеза стала реакция сульфонилирования аминов, ранее полученных на кафедре ОХТ СибГУ им. академика Решетнева; строение аминов было надежно доказано с помощью современных спектральных методов анализа [13-15].

Более подробно синтез сульфонилированных 4-аминофенолов рассмотрен в главе 2, а сульфонилирование 4-аминопиразолов описано в главе 3.

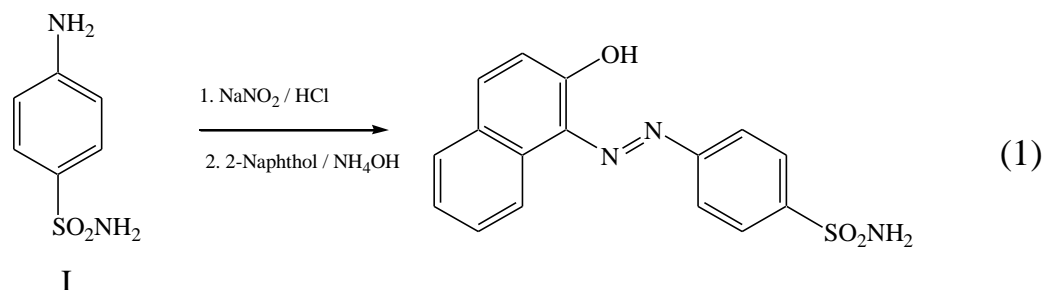
## ГЛАВА 1 Литературный обзор

### 1.1 Общие сведения о сульфаниламидах

В настоящее время существует много противомикробных лекарственных средств. Особое место среди них занимают препараты ряда сульфаниламидов, которые в свое время совершили революцию в лечении различных бактериальных инфекций, дав толчок для синтеза других препаратов и упорное изучение механизма их действия на человека.

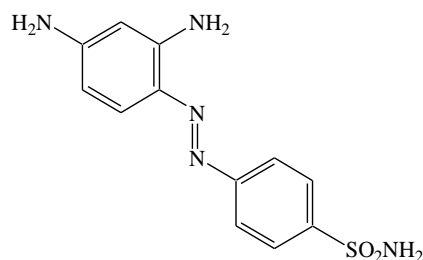
Сульфаниламидные препараты - группа химически синтезированных соединений, предназначенных для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, прежде всего являясь препаратами широкого антибактериального действия [16].

Открытие этой группы соединений произошло случайно, когда французский химик Гельмо искал способ синтеза лучших красителей для текстильной промышленности [17]. Ему удалось получить *p*-аминобензолсульфамид (белый стрептоцид) (I), который в последствие стал основой ряда азокрасителей. Полученный амин обрабатывался нитритом натрия в соляной кислоте, а затем к нему добавляли азосоставляющую – ароматическое соединение с сильным электронодонорным заместителем (схема 1).



При этом потенциальная биологическая активность сульфаниламидов оставалась не раскрыта, до тех пор, пока немецкая корпорация «И.Г.Фарбениндустри» не начала исследование синтезированных

азокросителей, содержащих сульфаниламидное ядро. В 1932 г. химиками был синтезирован пронтозил (красный стрептоцид) и запатентован ряд красителей, включая его. А в 1934 г. руководитель исследовательского отдела Г. Догмагк, проводив исследование с красителями, установил, что 4-сульфамидо-2',4'-диаминоазобензол (пронтозил) оказывает удивительное лечебное действие на мышей. Пронтозил подавлял 10-кратную смертельную дозу гемолитического стрептококка у всех мышей, которым его вводили. В результате все мыши, получившие пронтозил, выживали, а мыши, которые были взяты в качестве контрольного образца – погибали. Такой эффект не остался незамеченным и Догмак продолжил изучение пронтозила и подобных ему соединений и доказал их большую противомикробную эффективность, за что позже был удостоен Нобелевской премией в области физиологии и медицины [18-19].



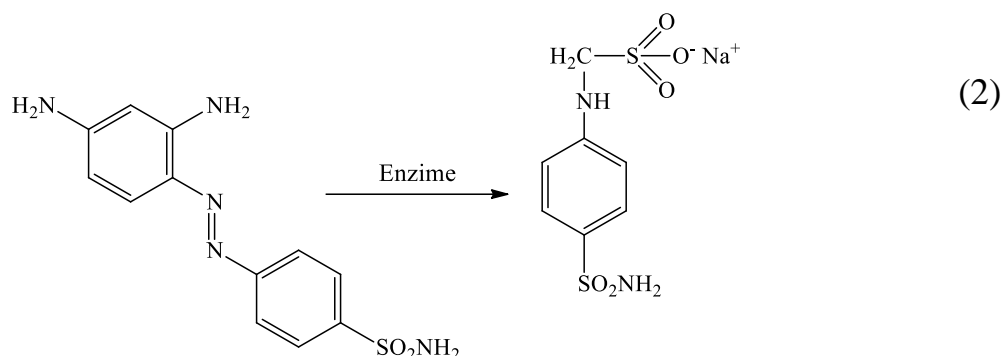
Высокая активность сульфаниламидных препаратов по отношению к заболеваниям с большой вероятностью летального исхода (менингит, рожистое воспаление и др.) привлекало все больший интерес химиков-синтетиков во всем мире.

Первый отечественный сульфаниламидный препарат (красный стрептоцид) был получен в 1935-1936 годы советскими химиками О.Ю. Магидсоном и М.В. Рубцовым. Это вещество по своей химической структуре было схоже с зарубежным аналогом пронтозилом [20].

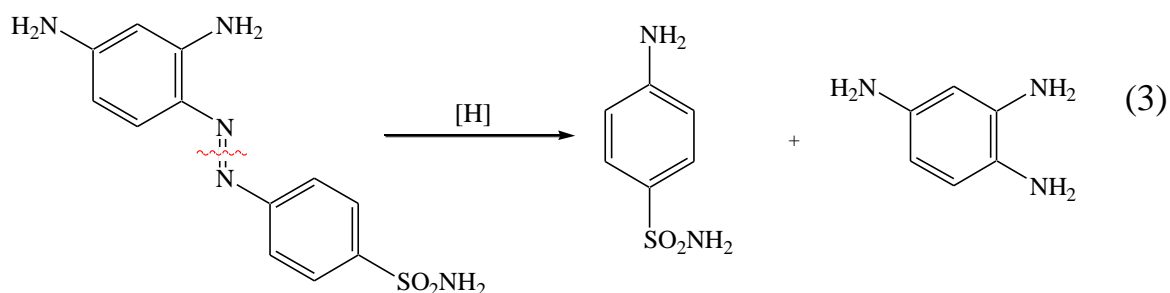
В те же годы во Франции ученые установили, что активным началом, придающим красному стрептоциду высокую эффективность, является



продукт его метаболизма - сульфамоилфениламинометилсульфонат натрия (схема 2).



Одним из способов получения сульфаниламидной основы из красителей является процесс их восстановления (схема 3). Как будет видно далее, основной процесс синтеза этой основы заключается в последовательных синтетических манипуляциях сборки этой молекулы из составных частей [11].



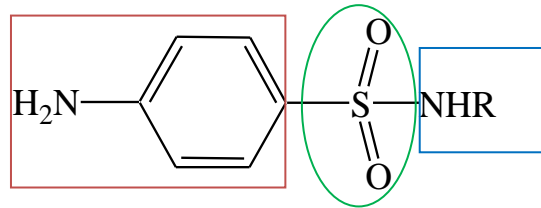
На основе простейшего сульфаниламида было получено свыше тысячи его производных, из которых в лечебную практику вошли лишь 20 наиболее эффективных соединений.

Общеизвестны такие препараты, как стрептоцид и его синтетические производные: сульфатиазол, сульфапиридазин, сульфадиазин, этазол, сульфадоксин, сульфацетамид (сульфацил) [21].

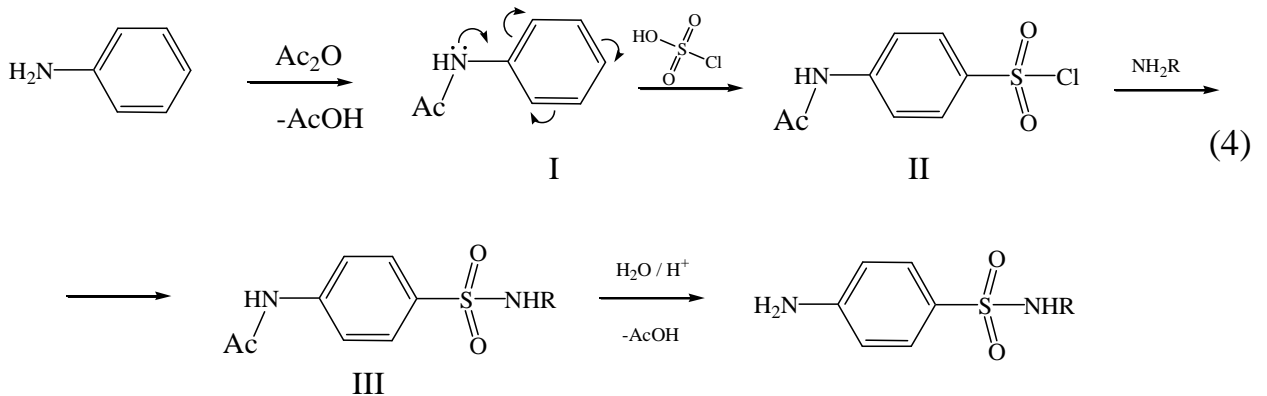
Появление новых антибиотиков, в частности пенициллина, хоть и сократило общее потребление сульфаниламидов, однако они до сих пор успешно применяются в медицинской практике и составляют основу многих эффективных лекарственных препаратов.

## 1.2 Получение сульфонилированных производных

Анализ структурных особенностей большинства сульфаниламидных препаратов позволяет выявить основные составляющие «строительные блоки» из которых состоит молекула и на основании этого предложить общую схему синтетической сборки подобных соединений.



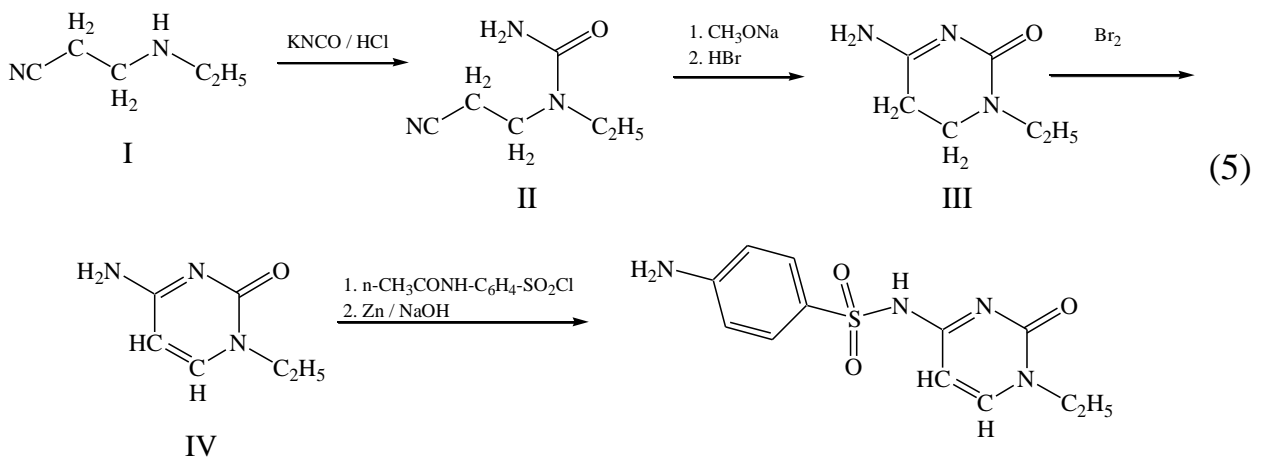
Общую схему синтеза сульфаниламидных препаратов из анилина можно представить следующим образом (схема 4):



На первой стадии, для защиты аминогруппы анилина от окисления или других побочных (нежелательных) процессов, его обрабатывают ацилирующим агентом, в качестве которого часто используют уксусный ангидрид либо ацилоилхлорид (ацильная защита). Для введения сульфонатной группы, к полученному N-ацетамиду (I) добавляют избыток хлорсульфоновой кислоты. В результате электрофильного замещения в ароматическое кольцо с учетом ориентирующей способности атома азота и стерических затруднений обусловленных объёмной хлорсульфоновой группой, преимущественно получается *para*-продукт (II). Атом хлора в

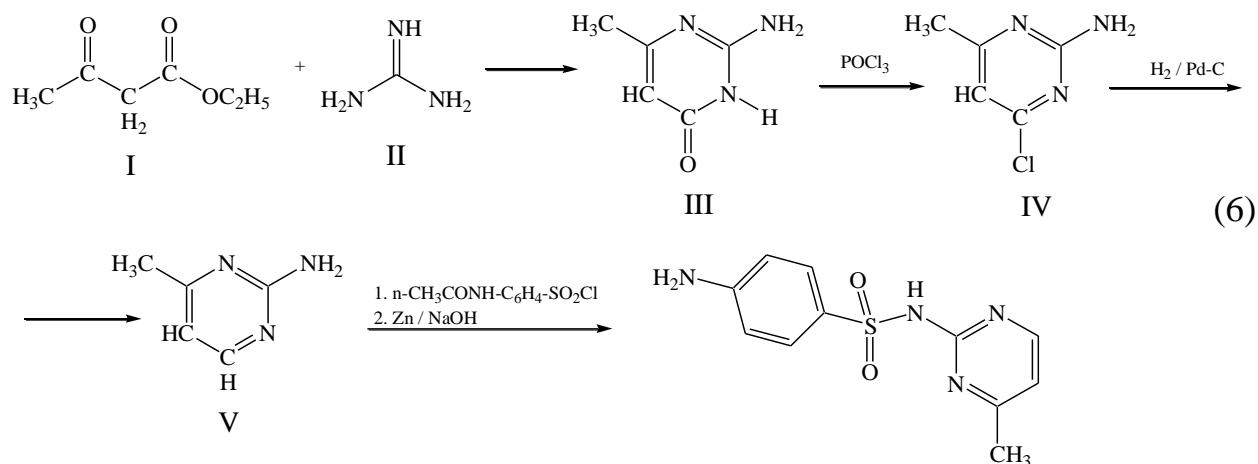
хлорсульфоновой группе способен легко замещаться на различные нуклеофильные частицы, в данном случае ими являются аммиак или его производные - амины. Последующая стадия гидролиза для снятия ацильной защиты приводит к целевому сульфаниламиду [8].

Например, синтез лекарственного препарата **Сульфацитина** (N1-(1-этил-1,2-дигидро-2-оксо-4-пиримидинил)-сульфамид) был осуществлен по реакции между 4-ацетиламинобензолсульфонилхлорида с 1-этилцитозином (IV) (схема 5). Последующая обработка цинком в присутствии гидроксида натрия приводила к желаемому продукту. При этом получение 1-этилцитозина проходила в несколько стадий. Сначала 3-этиламинопропионитрил (I) реагировал с циановой кислотой, получаемой *in situ* из цианата калия в среде соляной кислоты. Образовавшийся 1-(2-цианоэтил)-1-этилуретан (II) при действии на него метилата натрия, легко подвергался циклизации, давая шестичленный аддукт (III). Для мягкого окисления одинарной связи C5-C6 использовали раствор брома в нитробензоле. Подобные условия исключают окисления аминогруппы или дальнейшего окисления с разрывом кратных связей [22–25].

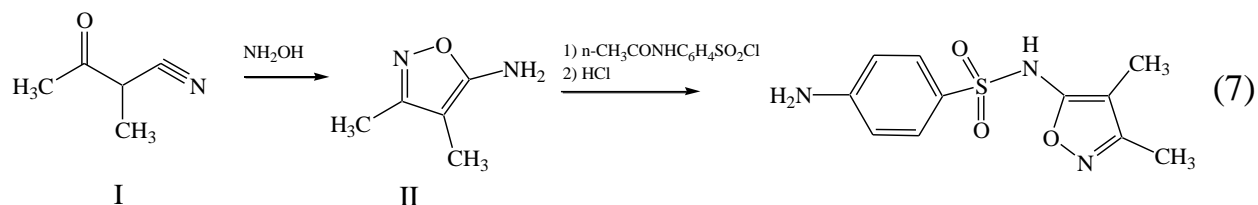


Другой препарат **Сульфамеразин**, (N1-(4-метил-2-пиримидинил)сульфамид) также синтезированный по общей схеме, в главной стадии включал взаимодействие 4-ацетиламинобензолсульфонилхлорида с 2-амино-4-метилпиримидином (V) (схема 6). Последовательность стадий,

приводящих к гетероциклическому амину, заключалась в конденсации гуанидина (II) с ацетоуксусным эфиром (I), в результате чего образовывался 4-метил-2-аминопиримидин-6-он (III). Его обработка хлорокисью фосфора приводила к 4-метил-2-амино-6-хлорпиримидину (IV), восстановление которого водородом на катализаторе Pd-C давало необходимый амин [26–28].

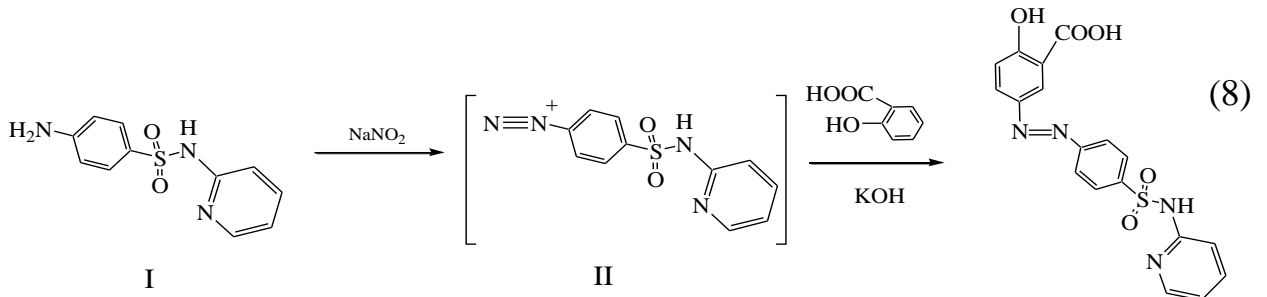


Ещё один гетероцикл, который входит в состав некоторых сульфаниламидных препаратов – изоксазол. Один из таких препаратов – это **Сульфизоксазол** (N<sup>1</sup>-(3,4-диметил-5-изоксазолил)сульфаниламид). Он был синтезирован по реакции между 5-амино-3,4-диметилизоксазолом (II) и 4-ацетиламинобензол-сульфонил хлоридом (схема 7). Амин был получен в ходе реакции гетероциклизации 2-метилацетилацетонитрилом (I) с гидроиламином [29,30].

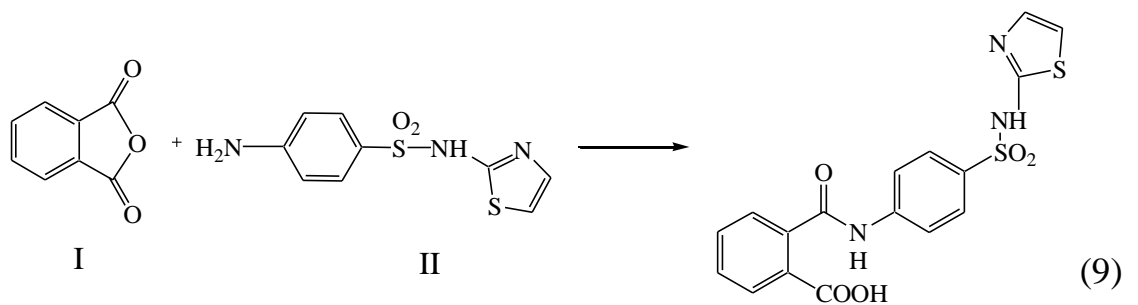


Интересны случаи, когда модификации подвергается не только азот сульфаниamidной группы, но и аминогруппа при фенильном заместителе. Так, например, препарат **Сульфасалазин** (5-[p-[4,6-диметил-2-

пиридинил)сульфа-моил]фенилазо]салициловая кислота) содержит две фармакофорные составляющие (схема 8). Из сульфациазида (I) получают соль диазония (II). Дальнейшее азосочетание с салициловой кислотой в растворе щелочи дает конечный продукт [31,32].

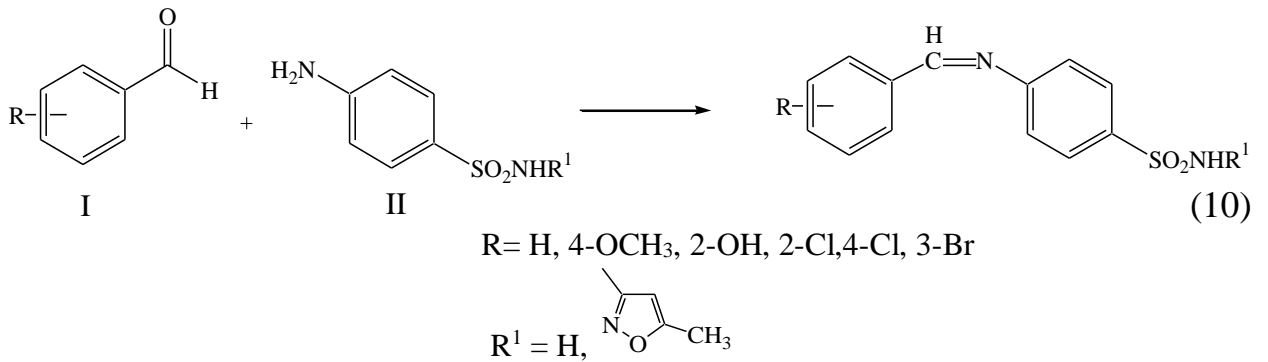


Препарат **Фталилсульфатиазол** ((N-4-фталоилсульфаниламино)-тиазол) ещё один пример сульфаниламидов с двумя замещенными атомами азота. В качестве исходного соединения выступал сульфаниламид – сульфатиазол (II), заранее полученный в результате синтеза между 4-ацетиламинобензолсульфонил-хлоридом и 2-аминотиазолом. Данное соединение содержит в своем составе незамещенную аминогруппу, модификация которой может привести к потенциально активным соединениям. В этом случае его обрабатывали фталевым ангидридом (I) (схема 9) [33,34].



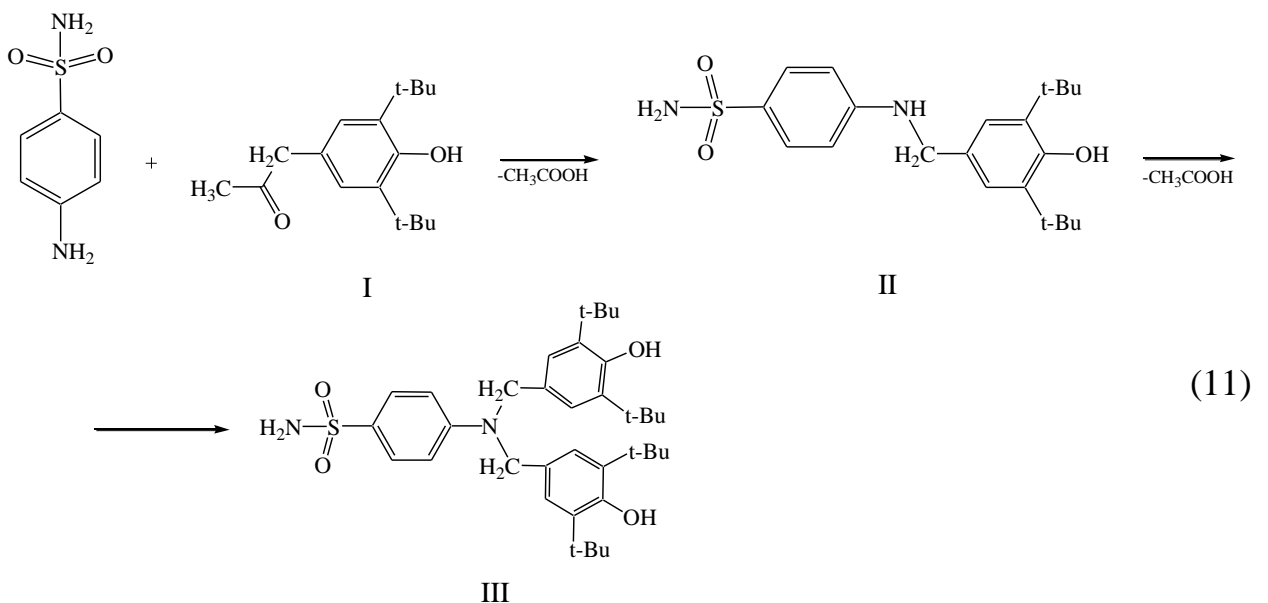
До сих пор во всем мире ведутся поиски эффективных лекарственных препаратов и сульфаниламидная основа часто используется для этих целей в качестве исходного соединения для синтеза [35-53]. В 2010 году группа исследователей из Индии синтезировала и изучила биологическую активность оснований Шиффа, полученных конденсацией различных

ароматических альдегидов (I) с сульфаниламидами (II) (схема 10). Реагенты смешивали в эквимольных количествах в этиловом спирте. К смеси добавляли 2 мл ледяной уксусной кислоты и кипятили в течение 8-12 ч. Содержимое выливали в лед. Кристаллический продукт отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали.



Осуществлен синтез 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензильных производных п-сульфаниламида (схема 11).

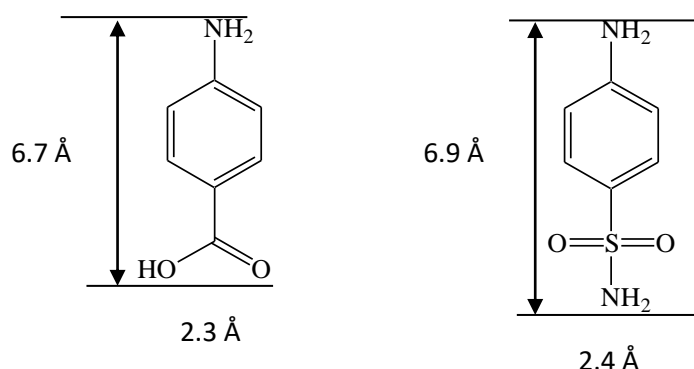
В раствор сульфаниламида в ДМФА добавляли недостаток или избыток 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензилацетата (I) и небольшое количество триэтиламина в качестве катализатора. В результате реакции получали соответственно 4-[(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)-амино]бензол-сульфонамид (II) и 4-[бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)-амино]бензол-сульфонамид (III) [54].



### 1.3 Биологическая активность

Причины высокой биологической активности сульфаниламидных препаратов обусловлены их метаболическим распадом в организме и особенностями строения самого препарата. Основной тип биологической активности большинства сульфаниламидов заключается в том, что сульфаниламидные препараты вызывают бактериостаз.

Механизм действия сульфаниламидов заключается в следующем: схожесть их строения с парааминобензойной кислотой (ПАБК), выполняющей в микроорганизме функцию синтеза фолиевой кислоты, так необходимой для роста микроорганизма, приводит к подмене ПАБК на основу сульфаниламида. В ходе конкуренции двух химически похожих структур за синтез фолиевой кислоты, бактерия ошибочно захватывает и встраивает сульфаниламидную основу, что ведет к прекращению синтеза фолиевой кислоты и как следствие роста самой бактерии.



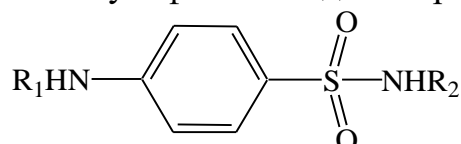
Фолиевая кислота не синтезируется в клетках человека, а поступает в организм с пищей. Этим и объясняется избирательное антимикробное действие сульфаниламидных препаратов. Бактерии, способные к самостоятельному синтезу ПАБК, резистентны по отношению к этому ряду антибиотиков. В присутствии гноя, крови, продуктов разрушения тканей, содержащих большое количество ПАБК, препараты также являются неэффективными. Некоторые лекарства в результате биотрансформации в организме способны образовать ПАБК (новокаин, декаин и др.) (новокаин,

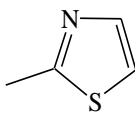
декаин и др.) (новокаин, дикаин), являются антагонистами сульфаниламидов [55].

В таблице 1 приведены наиболее известные сульфаниламидные препараты с описанием их физико-химических характеристик.

Таблица № 1

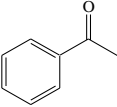
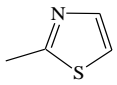
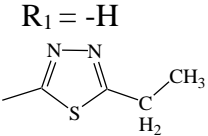
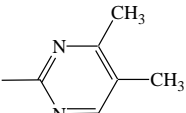
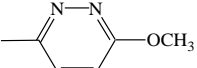
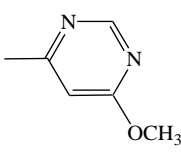
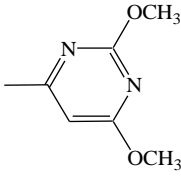
Физико-химические свойства сульфаниламидных препаратов



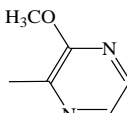
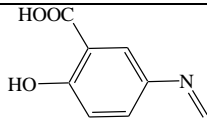
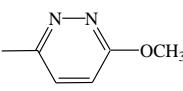
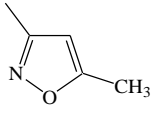
№	Наименование Препарата	Структурная формула Радикала (-R)	Физико-химические свойства
1	Сульфаниламид (Стрептоцид)	$\text{R}_1 = -\text{H}$ $\text{R}_2 = -\text{H}$	Белый кристаллический порошок, без запаха. Мало растворим в воде, трудно в спирте, растворим в растворах едких щелочей.
2	Стрептоцид растворимый	$\text{R}_1 = -\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{Na}$ $\text{R}_2 = -\text{H}$	Белый кристаллический порошок, без запаха. Хорошо растворим в воде. Практически нерастворим в органических растворителях
3	Сульфацил-натрий	$\text{R}_1 = -\text{H}$ $\text{R}_2 = -\text{COCH}_3$ (Na – соль)	Белый кристаллический порошок, без запаха. Хорошо растворим в воде. Практически нерастворим в спирте.
4	Уросульфан	$\text{R}_1 = -\text{H}$ $\text{R}_2 = -\text{CONH}_2$	Белый кристаллический порошок, без запаха. Мало растворим в воде, трудно в спирте, легко в разведённых кислотах и растворах едких щелочей.
5	Сульгин	$\text{R}_1 = -\text{H}$ $\text{R}_2 = -\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$	Белый мелкокристаллический порошок. Очень мало растворим в воде и в растворах едких щелочей, мало в спирте.
6	Норсульфазол (Сульфатазол)	$\text{R}_1 = -\text{H}$ $\text{R}_2 =$ 	Белый (иногда с желтоватым оттенком) кристаллический порошок, без запаха. Очень мало растворим в воде, мало в спирте, растворим в разведённых минеральных кислотах



## Продолжение таблицы 1

7	Фталазол	$R_1 =$  $R_2 =$ 	Белый (иногда с желтоватым оттенком) кристаллический порошок, без запаха. Практически нерастворим в воде, очень мало растворим в спирте, растворим в водном растворе карбоната натрия.
8	Этазол	$R_1 = -H$ $R_2 =$ 	Белый (иногда с желтоватым оттенком) кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте, легко в растворах щелочей, мало – в разведённых кислотах.
9	Сульфадимезин	$R_1 = -H$ $R_2 =$ 	Белый (иногда с желтоватым оттенком) кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, легко в кислотах и щелочах.
Сульфаниламидные лекарственные препараты продолженного действия			
10	Сульфапиридазин	$R_1 = -H$ $R_2 =$ 	Белый (иногда с желтоватым оттенком) кристаллический порошок, без запаха, горьковатый на вкус. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, легко – в разведённых кислотах и щелочах.
11	Сульфамонометоксин	$R_1 = -H$ $R_2 =$ 	Белый (иногда с кремоватым оттенком) кристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте, легко – в растворе соляной кислоты.
12	Сульфадиметоксин	$R_1 = -H$ $R_2 =$ 	Белый (иногда с кремоватым оттенком) кристаллический порошок, без запаха. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, легко – в разбавленной соляной кислоте и растворах едких щелочей.

## Продолжение таблицы 1

13	Сульфален	$R_1 = -H$  $R_2 =$	Белый (иногда с желтоватым оттенком) кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, легко – в разведённых кислотах и щелочах.
14	Саладозин	$R_1 =$  $R_2 =$ 	Мелкокристаллический порошок оранжевого цвета. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, растворим в растворе едкого натра.
15	Ко-тримоксазол (Бисептол) Сульфамидная составляющая препарата	$R_1 = -H$ $R_2 =$ 	Белый кристаллический порошок, без запаха или почти без запаха. Практически нерастворим в воде, трудно в спирте, мало в – в хлороформе и эфире, хорошо в ацетоне, растворим в растворах едких щелочей.

Из таблицы видно, что многие сульфаниламидные препараты содержат в своем составе замещенные пяти и шестичленные гетероциклические радикалы таких циклов, как тиазол, оксазол, пиридин, пиримидин и др. Также, можно отметить, что большинство из соединений имеет незамещенную аминогруппу при фенильном кольце.

Такой анализ уже имеющихся, хорошо зарекомендовавших себя, средств, позволяет сделать некоторые предположения по поводу структуры молекулы с потенциальной биологической активностью:

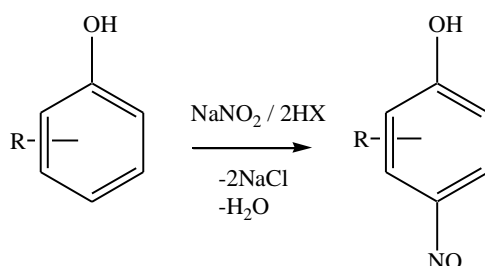
- 1) Гетероциклический фрагмент в молекуле приводит к увеличению биологической активности соединений;
- 2) Заместители, содержащие в своем составе электронодонорные заместители также способствуют усилению фармакологических свойств молекулы;
- 3) Некоторые группы в сульфаниламидных препаратах могут подвергаться дополнительной модификации без разложения основы, что очень важно для поиска и изучения новых препаратов.

Такие заключения, хоть и не носят общий характер, так как активность многих соединений зависит от различных факторов и строение является лишь одним из них, но всё же представляются хорошим подспорьем для моделирования соединений с полезными свойствами.

Ввиду того, что известен широчайший ряд аминопроизводных, на основе которых синтезированы сульфаниламидные препараты, важно было подобрать такие аминосоединения, для которых реакции сульфонилирования не изучались. В качестве таких аминов мы выбрали перзамещенные 4-аминофенолы, получаемые из соответствующих нитрозофенолов и производные 4-аминопиразолов, продуктов восстановления 4-нитрозопиразолов.

#### 1.4 Методы синтеза нитрозофенолов

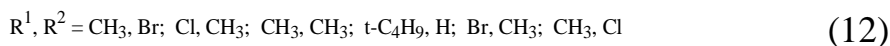
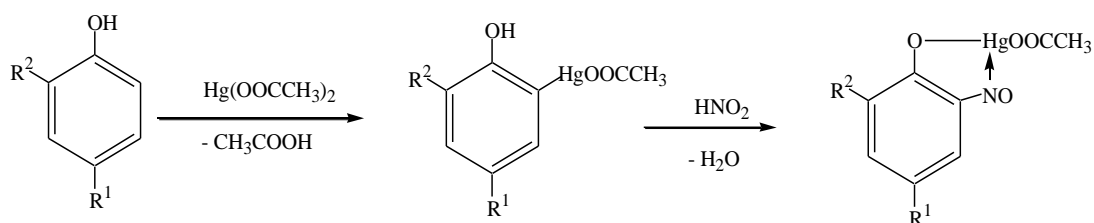
Одним из надежных способов введения нитрозогруппы в молекулу фенола является метод, основанный на прямом нитрозировании, в котором молекулу фенола обрабатывают азотистой кислотой (генерируется *in situ* из  $\text{NaNO}_2$ ) в присутствии минеральной кислоты [56-57]. Несмотря на слабые электрофильные свойства нитрозогруппы, реакцию удается осуществить благодаря сильному электронодонорному влиянию гидраксила на ароматическое кольцо.



В качестве нитрозирующего агента можно также использовать алкилнитрит [58]. Преимущества данного реагента в том, что он позволяет проводить нитрозирование в различных средах и в некоторых органических растворителях.

Для синтеза нитрозосоединений из соединений, не содержащих донорных групп в кольце (бензол, толуол, ксилолы) хорошо подходит метод нитрозодеметаллирования [59]. Для этого проводят нитрозирование предварительно синтезированных элементарганических соединений содержащих Hg, Si, Sn, Pb, Tl, Sb, As, P. Такое поведение, вероятно, связано с разной энергией связей углерод-элемент по отношению к углерод-водородной.

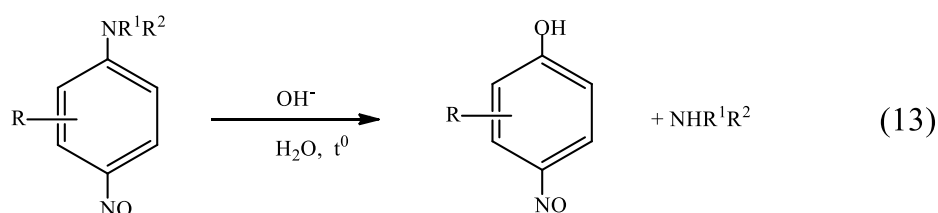
Для фенолов данный подход может быть интересен лишь в случае селективного получения орто-изомера (схема 12):



2,4 – замещенные фенолы обрабатывают ацетатом ртути, получая меркурированное производное. Продукту реакции вводят в синтез с нитритом натрия в уксусной кислоте или с нитрозилхлоридом [60,61].

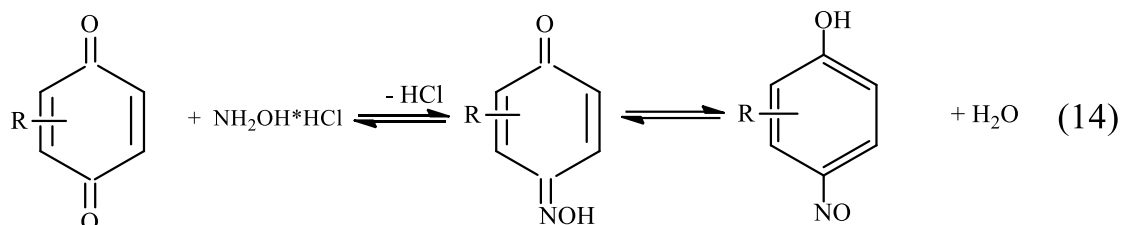
Ранее Баудишем был описан способ окислительного нитрозирования аренов [62]. Особенность метода заключается в одновременном введении нитрозогруппы и гидроксигруппы в орто-положение относительно друг друга. Реакция протекает с бензолом или его производными, при действии гидроксилламингидрохлорида и перекиси водорода в присутствии солей меди.

Описан способ получения с помощью гидролитического отщепления диалкиламиногруппы от *n*-нитрозо-*N,N*-диалкиланилинов (схема 13), которые кипятят в водном растворе щелочи [63], или обрабатывают растворами бисульфита натрия [64]:



В то же время синтез исходных *p*-нитрозодиалкиланилинов не всегда проще провести, чем получить фенол с заданными заместителями, поэтому такой метод широкого распространения не получил.

Другой метод основан на оксимировании замещенных *p*-бензохинонов (схема 14):

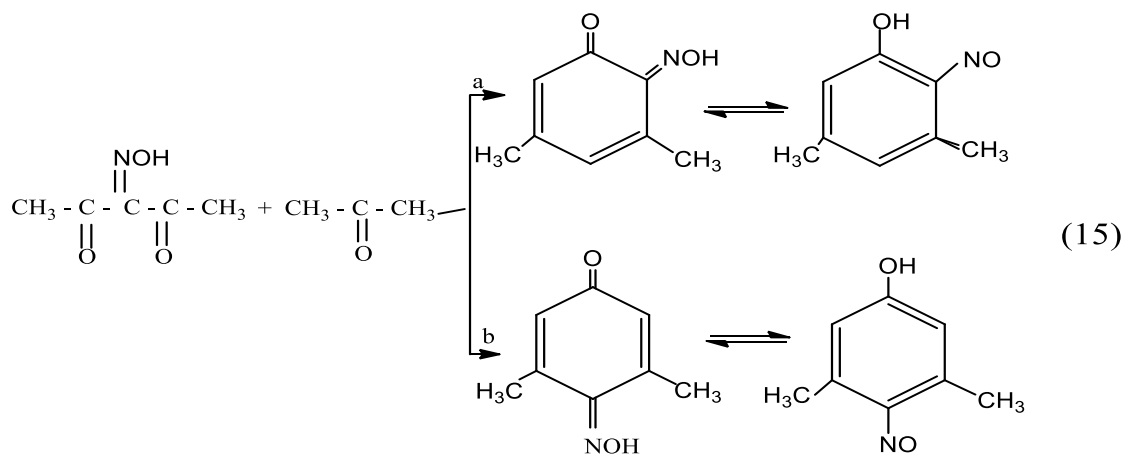


Хиноны растворяют в спирте или воде и добавляют солянокислый гидроксилламин. Выделяющийся в процессе хлороводород способен частично разлагать оксимы, а также присоединяться к исходному хинону [65].

Высокая чувствительность хинонов к стерическим затруднениям и их нестойкость к действию гидроксилламина накладывает некоторые ограничения на получение нитрозофенолов.

Подход на основе конденсации, который был предложен и успешно реализован на кафедре ОХТ (СибГУ) позволяет получать гексазамещенные *m*-нитрозофенолы. Предшественниками в этом синтезе являются изонитрозо- $\beta$ -дикарбонильные соединения и кетоны (схема 15).

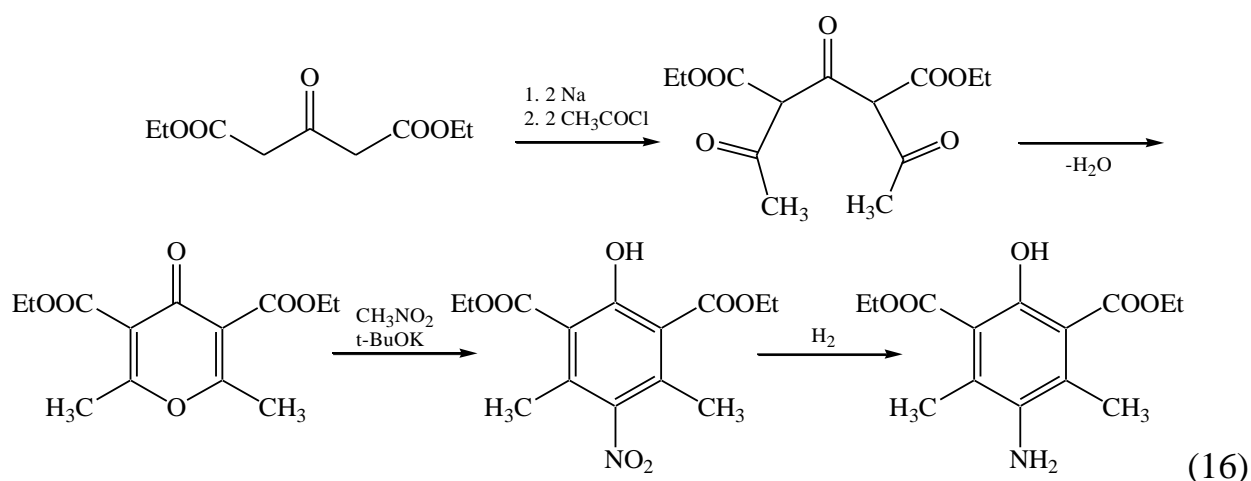
Так, конденсация изонитрозоацетилацетона (ИНАА) с ацетоном в спиртовом растворе этилата натрия приводила к образованию двух изомерных нитрозофенолов [66].



## 1.5 Способы получения аминифенолов

Синтез замещенных аминифенолов основан на восстановлении нитро-, нитрозо-, оксимной- и других азотсодержащих функциональных групп, присутствующих в фенолах, различными восстановителями.

На схеме 16 показан способ получения аминифенола из этилового эфира ацетондикарбоновой кислоты. На первой стадии эфир обрабатывают натрием для образования соли дикетона и добавляют избыток ацетилхлорида. Образованный бис-ацетилзамещенный эфир нагревают и после потери воды молекула приобретает циклическую структуру. Реакция цикла с нитрометаном в среде трет-бутилата калия приводит к нитросоединению, восстановление которого водородом дает нужный продукт [69].



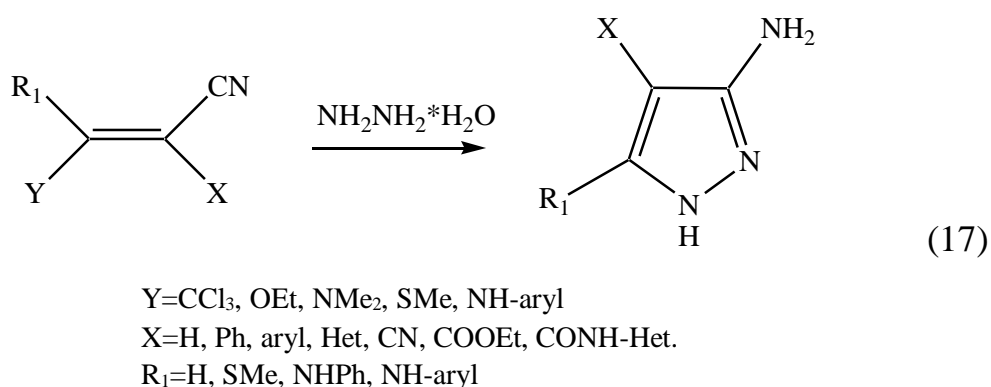
Производные аминифенолов представляют большую ценность в качестве лекарственных препаратов, так как некоторые лекарства включают фрагмент *para*-аминифенола (фенацетин, парацетамол) [67, 68].

Фенолы со свободной аминогруппой впервые были получены в Германии в 1988 году [69], что позволило проводить дополнительные модификации структур и получать алкилированные, ацилированные, тозиллированные и другие замещенные аминифенолы, что имеет большое значение для синтеза лекарственных препаратов нового поколения.

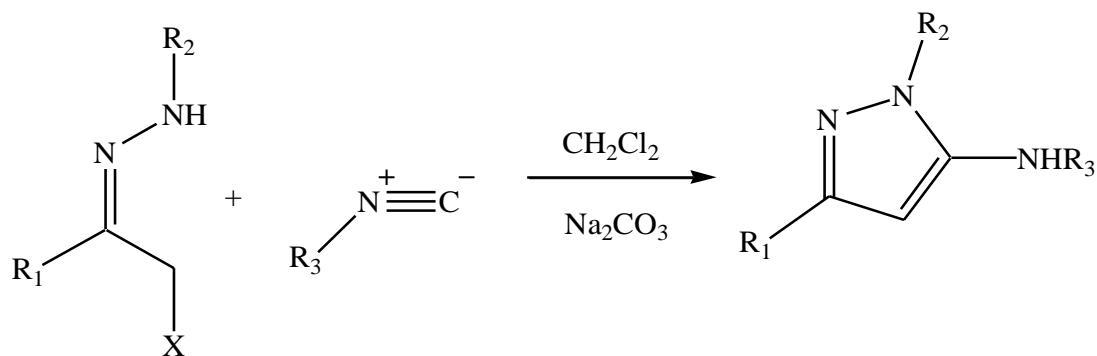
## 1.6 Получение аминопиразолов

Основные подходы, приводящие к наличию аминогруппы в молекуле заключаются в реакциях восстановления предварительно введенных в молекулу нитрозо-, нитро-, -имино и других азотсодержащих функций и всевозможных методов конденсации.

Синтез 3(5)-аминопиразолов в большинстве случаев относится к реакциям конденсации, исходными соединениями в которых часто выступают различные замещенные  $\alpha,\beta$ -непредельных нитрилы, с гидразингидратом либо его производными. Так были получены некоторые замещенные 3(5)-аминопиразолы (Схема 17) [70-72].



Другой тип конденсации, который также приводит к введению аминогруппы в 3(5)-положения ядра пиразола, заключается в использовании гидразонов  $\alpha$ -галогенкетонс. Их реакция с изонитрилами приводит к образованию пятичленного цикла через стадии нуклеофильного замещения галогена в  $\alpha$ -положении гидразона и последующей нуклеофильной атаки атомом азота гидразидного фрагмента по нитрильной группе. Конденсация проходит в среде хлористого метилена с последующей обработкой карбонатом натрия. С помощью этого метода удалось получить аминогруппу с объемными заместителями (*трет*-бутил, *n*-толил) (Схема 18).

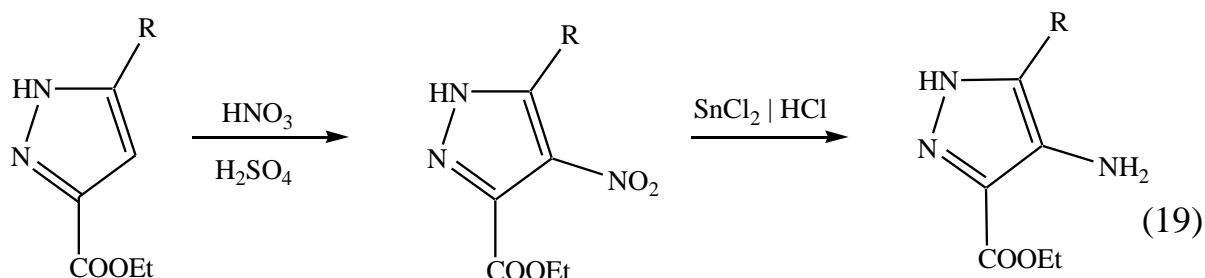


$R_1 = \text{COOEt, Ph; } R_2 = \text{COO-t-Bu, 2,4-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3;$

$R_3 = \text{t-Bu, CH}_2\text{COOEt, CH}_2\text{CH(OMe)}_2, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-(COOMe)C}_6\text{H}_4$

(18)

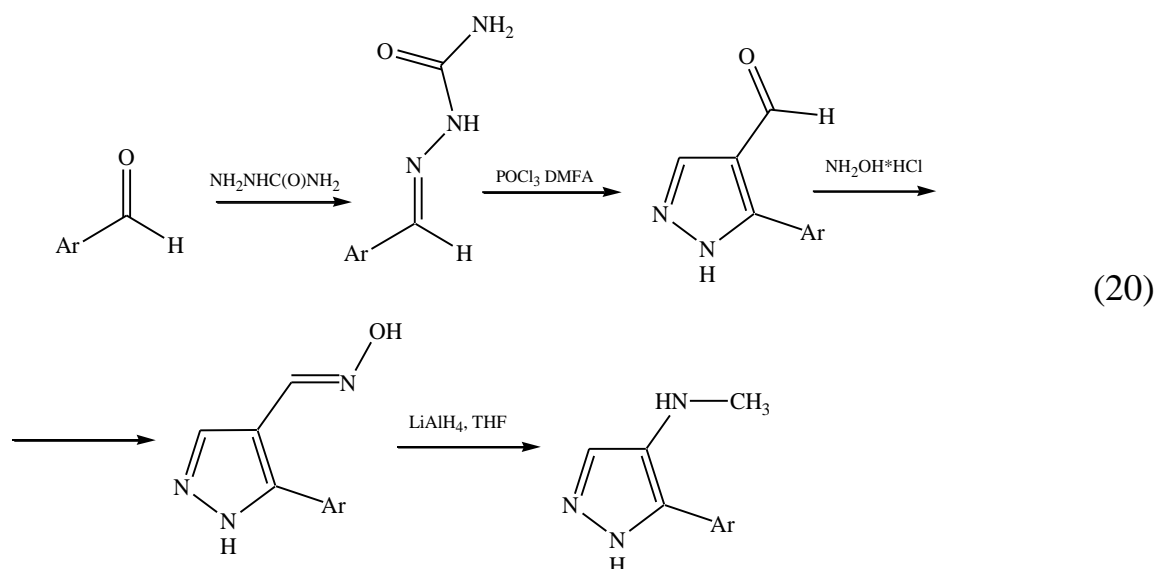
В некоторых случаях удается ввести азотсодержащую функциональную группу с помощью реакции нитрования (реже нитрозирования) молекулы пиразола. Так, например, Этиловый эфир 4-амино-3-пиразолкарбоновой кислоты был получен в ходе последовательного нитрования и восстановления нитрогруппы до аминогруппы (Схема 19). Такой амин используется в качестве прекурсора в синтезе Виагры и ее производных [73,74]



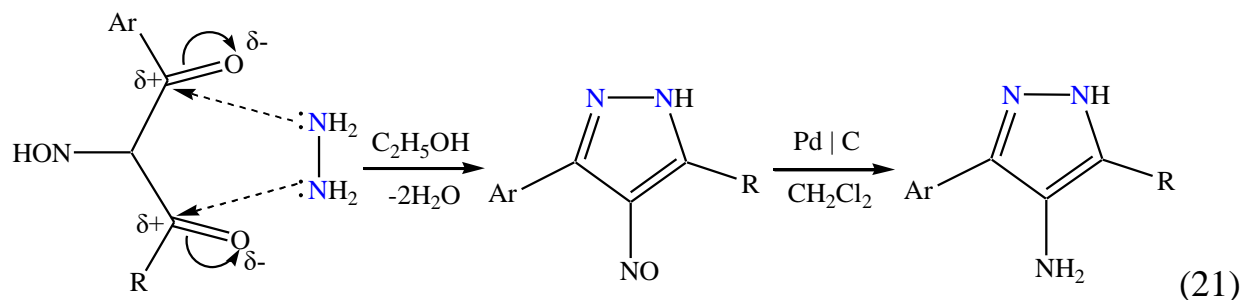
(19)

Новый метод синтеза 3(5)-арил-4-метиламинопиразолов был предложен в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского (Схема 20). На первой стадии обработки ароматических альдегидов семикарбазидом получали соответствующие карбазоны. Их взаимодействие с реактивом Вильсмейера приводило к замыканию пятичленного цикла и образованием 3(5)-арил-4-пиразолкарбальдегида. Реакция последнего с гидросиламином и перегруппировка полученного оксима по Бекману в условиях восстановления ( $\text{LiAlH}_4$ , ТГФ) давало с выходом 50-60 % целевой продукт.





В данной работе все исходные амины, которые подвергались сульфонилированию, были синтезированы согласно приведенной схеме 21 [75-79]. Изонитрозодикетоны обрабатывались гидразингидратом в спирте. В результате последовательного нуклеофильного присоединения атомов азота по карбонильным группам изонитрозо- $\beta$ -дикетонов и последующего отщепления воды получали 4-нитрозопиразолы. Их восстановление на катализаторе Pd – C в хлористом метиле с хорошими выходами давало соответствующие амины.



Данная методика получения аминов вот уже много лет успешно применяется на кафедре ОХТ СибГУ им. М.Ф. Решетнева (бывш. СибГТУ) для синтеза 4-аминопиразолов, содержащих различные заместители не только при 3 и 5 атомах углерода, но и при атоме азота, если в конденсацию вводить алкилгидразины.

Из приведенного литературного обзора видно, что поиск новых лекарственных препаратов всегда является актуальным и приоритетным направлением для химиков-синтетиков. Несмотря на большое число уже

синтезированных соединений, содержащих сульфамидную группу, до сих пор не были синтезированы тозилзамещенные и *n*-(*N*-ацетамидо)бензолсульфонилированные аминопиразолы с алкоксиметильными и арильными заместителями, а также перзамещенные *para*-аминофенолы.

Поэтому, **целью работы стало:** получение ранее неизвестных сульфонильных производных полностью замещенных 4-аминофенолов и 4-аминопиразолов, доказательство их строения и оценка действия на различные бактериальные культуры.

Были поставлены следующие **задачи исследования:**

1) Получить новые перзамещенные аминофенолы в свободном виде с помощью восстановления нитрозофенолов дитионитом натрия и доказать их строение.

2) Изучить кислотность и основность перзамещенных аминофенолов спектрофотометрическим методом, найти значения  $pK_A$  и  $pK_{BH^+}$ .

3) Синтезировать новые сульфонилированные производные перзамещенных 4-аминофенолов при действии *n*-толуолсульфохлорида и *n*-ацетиламинобензолсульфохлорида.

4) Получить новые сульфонилированные производные замещенных 4-аминопиразолов по реакции с *n*-толуолсульфохлоридом и *n*-ацетиламинобензолсульфохлоридом.

5) Провести квантово-химические расчеты для сравнительной оценки энергии и геометрии возможных конформеров сульфонилированных молекул и построить их модели.

6) С использованием порошкового рентгеноструктурного анализа доказать индивидуальность впервые полученных соединений и с помощью современных методов спектрального анализа доказать их строение.

7) Провести исследования для выявления типов антибактериальной активности новых соединений.

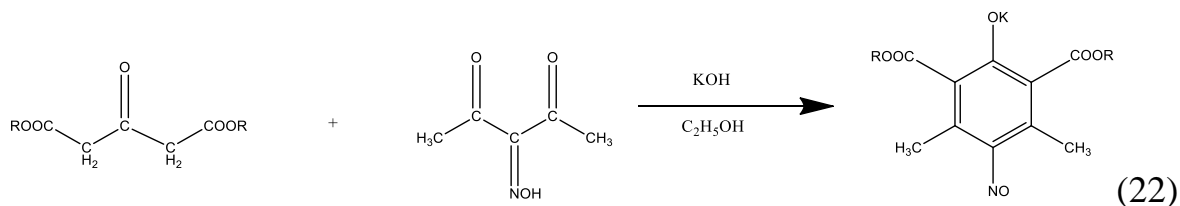
## ГЛАВА 2 Получение диалкил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов и их сульфонилирование

В данной главе рассматривается восстановление перзамещенных *para*-нитрозофенолов, содержащих сложноэфирные группы в 2,6 – положениях по отношению к гидроксилу. После их восстановления дитионитом натрия впервые выделены в свободном виде некоторые диалкил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталаты. При сульфонилировании этих аминоизофталатов *n*-толуолсульфохлоридом либо *n*-ацетамидобензолсульфохлоридом были впервые получены ранее неизвестные сульфонилированные производные. Синтезированные продукты, содержащие сульфаниламидные группировки, представляют интерес, как потенциально биологически активные вещества.

### 2.1 Получение перзамещенных *para*-аминофенолов

Исходными реагентами в приведенном синтезе являются нитрозофенолы. Их синтезировали по известной реакции циклоароматизации изонитрозоацетилацетона с различными эфирами ацетондикарбоновой кислоты [80].

Реакции циклоароматизации проводили в абсолютных спиртах, имеющих алкильные радикалы такой же длины, как и в эфирах, с добавлением калиевой щелочи [81]. В результате получили ряд известных полностью замещенных нитрозофенолов в виде калиевых солей (схема 22).



Ia - R = CH<sub>3</sub>;

Ib - R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

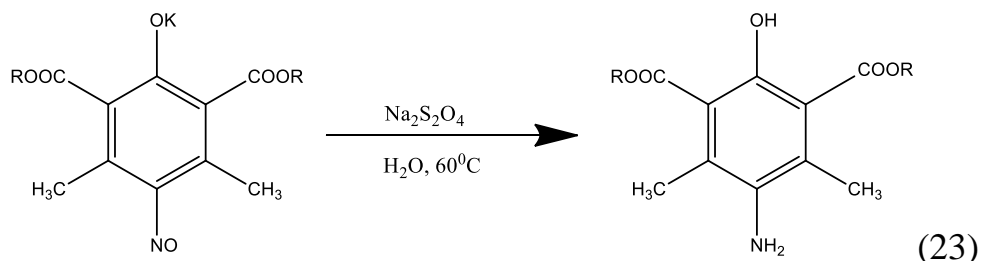
Iд R = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>

Iб - R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

Iг - R = CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>

(22)

Полученные калиевые соли нитрозофенолов восстанавливали в водной среде дитионитом натрия до соответствующих аминофенолов. Ранее большинство таких перзамещенных аминофенолов было получено и охарактеризовано только в виде гидрохлоридов [82]. Нам впервые удалось выделить их в свободном виде (схема 23):



Ia - R = CH<sub>3</sub>;

Iв\* - R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

Iд\* R = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>

Iб - R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

Iг\* R = CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>

\*- получены впервые

Строение впервые полученных диалкил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов было доказано с помощью методов масс-спектрометрии, ИК и ЯМР спектроскопии. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H в слабом поле присутствовали сигналы протона OH-группы в виде синглета с химсдвигом δ 8.82 – 10.50 м.д., протон NH<sub>2</sub> – группы в виде синглета с химсдвигом δ 4.42-4.53 м.д., 6 протонов CH<sub>3</sub> – группы аминофенольного кольца в виде синглетов в области δ 1.02-1.33 м.д. В инфракрасном спектре отчетливо наблюдаются все характерные колебания, в том числе присутствует сильная полоса валентных колебаний карбонильной группы сложноэфирного остатка в области 1717-1754 см<sup>-1</sup>. В области 3200-3455 см<sup>-1</sup>, наблюдаются 2 полосы колебания свободной аминогруппы.

На рисунке 1 приведен ЯМР<sup>1</sup>H спектр дипропил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата.

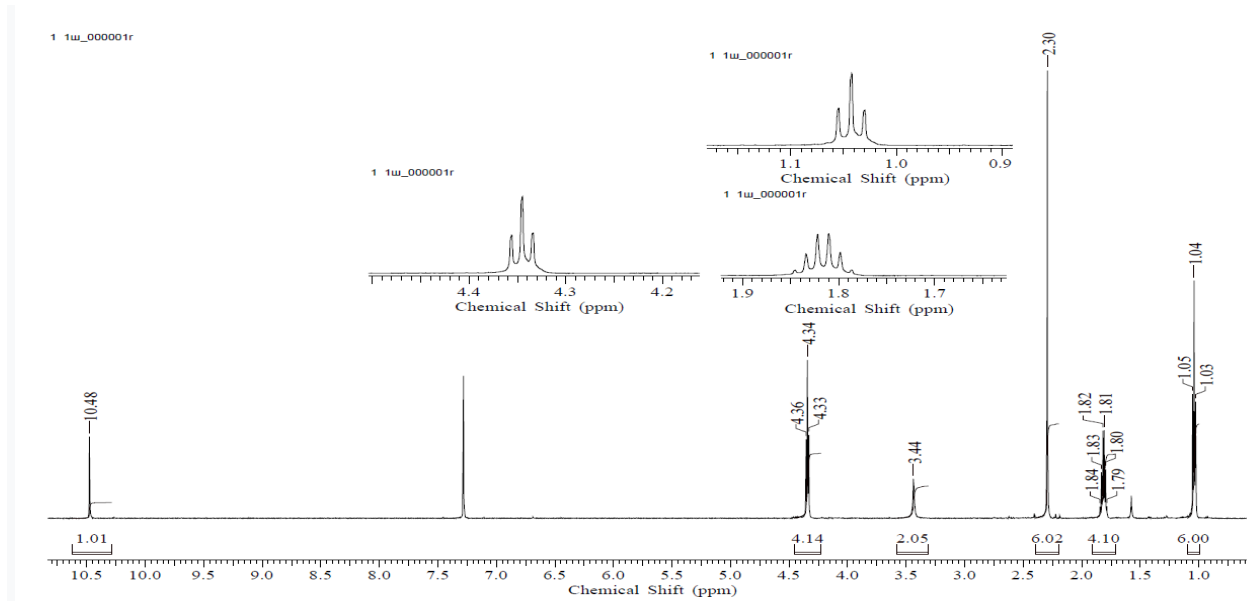


Рисунок 1 – ЯМР<sup>1</sup> Н спектр дипропил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата в CDCl<sub>3</sub>.

В ЯМР спектре в CDCl<sub>3</sub> в слабом поле присутствует сигнал протона OH-группы в виде синглета с химсдвигом 10.48 м.д.; 4 протона CH<sub>2</sub>-групп сложнэфирного остатка в виде триплета 4.33-4.36 м.д.; 6 протонов CH<sub>3</sub>-групп аминифенольного кольца в виде синглета 2.30 м.д.; 4 протона CH<sub>2</sub>-групп сложнэфирного остатка в виде секстета 1.79-1.84 м.д.; 6 протонов CH<sub>3</sub>-групп сложнэфирных остатков в виде триплета 1.03-1.05 м.д..

Все перзамещенные аминифенолы выпадали в виде светло-желтых кристаллов. Выходы, температуры кипения, масс- и ИК спектры соединений приведены в таблице 2.

Физико-химические характеристики *пара*-аминофенолов

№	T <sub>пл.</sub> , °C	η, %	ЯМР-Н1, δ, м.д.	Масс-спектр, m/z (Iотн, %)	ИК ν, см <sup>-1</sup>
Ia	77-79	42	8.82 с (1H, OH), 4.42 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 4.25-4.42 к (4H, COCH <sub>2</sub> ), 1.27-1.29 к (6H, CH <sub>3</sub> сл.эфир.)	253 (24) [M <sup>+</sup> ], 221(93), 189(56), 106(34), 77(18), 15(25)	1754 (C=O), 3373-3455 (NH <sub>2</sub> )
Iб	72-75	40	8.85 с (1H, OH), 4.53 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 4.15-4.39 с (4H, COCH <sub>3</sub> ), 1.19-1.33 к (6H, CH <sub>3</sub> сл.эфир.)	281 (34) [M <sup>+</sup> ], 235(90), 189(65), 106(45), 77(28), 29(94)	1731 (C=O), 3373-3450 (NH <sub>2</sub> )
Iв	86-88	40	10.48 с (1H, OH), 4.33-4.36 т (4H, CH <sub>2</sub> сл.эфир), 3.44 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 2.30 с (6H, CH <sub>3</sub> амин. Кольца), 1.79-1.84 секст. (4H, CH <sub>2</sub> сл.эфир ост.); 1.03-1.05 т (6H, CH <sub>3</sub> сл.эфир.)	309(68) [M <sup>+</sup> ], 250(42), 249(100), 190(28), 189(40)	1717 (C=O), 3200-3300 (NH <sub>2</sub> )
Iг	77-78	45	8.84 с (1H, OH), 5.09-5.13 сеп. (2H, -CH-), 4.25-4.28 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 2.03 с (6H, CH <sub>3</sub> при бензольном кольце), 1.28-1.29 д (12H, CH <sub>3</sub> сл.эфир.).	309 (47) [M <sup>+</sup> ], 252(32), 239(56), 201(68), 189(24)	1718 (C=O), 3200-3300 (NH <sub>2</sub> ).
Iд	92-94	35	8.99 с (1H, OH), 4.41 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 4.02-4.03 д (4H, COCH <sub>2</sub> ), 2.31 с (6H, CH <sub>3</sub> при бензольном кольце), 1.94-2.05 нон (2H, -CH-), 0.93-0.94 д (6H, CH <sub>3</sub> сл.эфир.)	337(89) [M <sup>+</sup> ], 264(46), 263(100), 189(40), 106(10)	1717 (C=O), 3379-3449 (NH <sub>2</sub> )

## 2.2 Изучение основности перзамещенных *para*-аминофенолов

Ароматические амины, в том числе аминофенолы, являются слабыми основаниями, причем их основность зависит от природы заместителей в бензольном кольце и углеводородных радикалов, связанных с атомом азота.

Так как мы синтезировали новые соединения аминофенольного ряда, представлялось важным исследовать кислотно-основные свойства синтезированных перзамещенных *para*-аминофенолов. Знание основности и кислотности *para*-аминофенолов позволяет определить, в какой области pH среды следует проводить реакции сульфонирования данных соединений. Это особенно важно в связи с тем, что в молекулах перзамещенных *para*-аминофенолов есть два нуклеофильных центра: атом азота аминогруппы с неподеленной электронной парой и отрицательно заряженный фенольный атом кислорода в щелочных средах.

Для оценки силы оснований удобнее пользоваться не константой основности  $K_B$ , и, соответственно, отрицательным логарифмом константы  $pK_B$ , а константой диссоциации сопряженной кислоты  $K_{BH^+}$ , и  $pK_{BH^+}$ .

Для определения основности перзамещенных *para*-аминофенолов использовали спектрофотометрический метод [83]. Получили спектры в растворах с pH от 1 до 8, на рис. 2 приведена в качестве примера серия спектров для диметил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата. Видно, что при переходе от сильнокислой среды к нейтральной происходит увеличение оптической плотности  $D$  на длине волны 320 нм, которая и была выбрана в качестве аналитической.

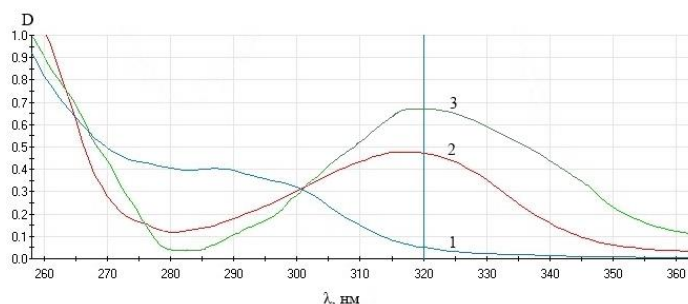


Рисунок 2 – Спектры диметил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата при pH= 2(1) при pH=4 (2) и при pH = 8 (3).

По результатам измерений оптической плотности в цитратных буферных растворах [84] на длине волны 320 нм, были проведены расчеты ионизационного отношения  $I$  и построена зависимость  $\lg I$  от pH растворов, которая оказалась линейной с тангенсом угла наклона, близким к единице (рис.3).

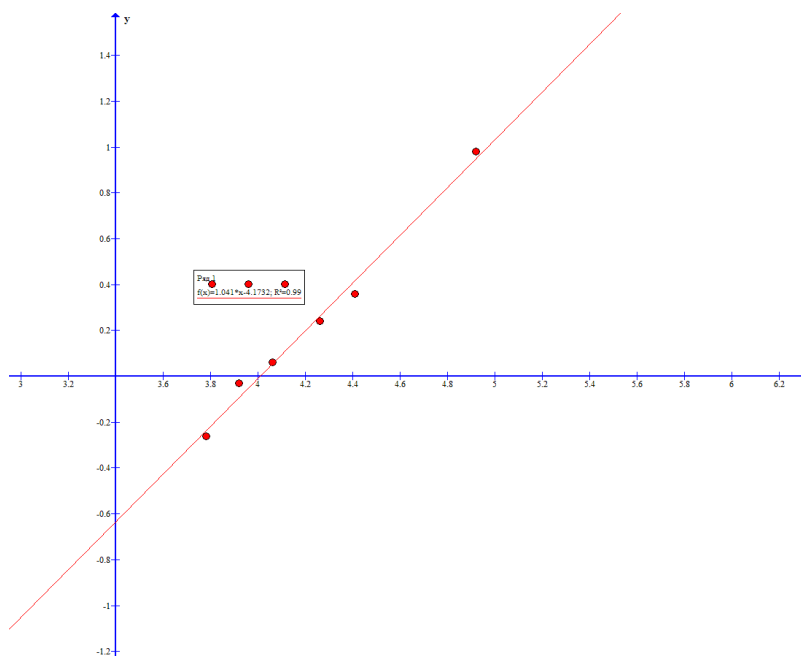


Рисунок 3 – зависимость  $\lg I$  от pH растворов для диметил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

Таблица 3

Обработка полученных результатов для диметил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

№	pH	$D_x$	$D_x - D_k$	$D_{шт} - D_x$	$I$	$\lg I$	$pK_{BH^+}$	$K_{BH^+}$
1	3,78	0,123	0,093	0,171	0,544	-0,26	4,04	$9,0252 \times 10^{-5}$
2	3,92	0,157	0,127	0,137	0,927	-0,03	3,95	$1,11451 \times 10^{-4}$
3	4,06	0,171	0,141	0,123	1,146	0,06	4,00	$9,8422 \times 10^{-5}$
4	4,26	0,198	0,168	0,096	1,750	0,24	4,02	$9,61697 \times 10^{-5}$
5	4,41	0,214	0,184	0,08	2,300	0,36	4,05	$8,94804 \times 10^{-5}$
6	4,92	0,269	0,239	0,025	9,560	0,98	3,94	$1,14936 \times 10^{-4}$

Отсюда  $K_{BH^+} \text{ ср.} = 1,00356 \times 10^{-4}$   $pK_{BH^+} \text{ ср.} = 4,00 \pm 0,04$



Аналогичные измерения были проведены для установления основности всех остальных диалкил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов (Эксп. Часть, гл. 5.6). Получили следующие результаты (Табл. 4)

Таблица 4

Константы  $pK_{BH^+}$  для диалкил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов

№	R	$pK_{BH^+} \pm \Delta pK_{BH^+}$
Ia	CH <sub>3</sub>	4,00±0,04
Iб	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4,05±0,04
Iв	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4,07±0,03
Iг	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>	4,03±0,04
Iд	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>	4,00±0,03

Полученные результаты показывают, что для всех перзамещенных *para*-аминофенолов значения  $pK_{BH^+}$  почти одинаковы и отличаются друг от друга в пределах погрешности. Это означает, что при  $pH \approx 4$  все изучаемые аминофенолы протонированы наполовину, т.е. в нейтральной среде, примерно в области  $pH \approx 7$  аминогруппа находится в форме свободного основания и будет легко сульфонилироваться.

В то же время, при сульфонилировании аминофенолов следует избегать сильно щелочных сред, так как при этом образующийся аминофенолят-ион может стать вторым нуклеофильным центром и подвергаться O-сульфонилированию [85-89].

### 2.3 Изучение кислотности перзамещенных *para*-аминофенолов

Для определения кислотности перзамещенных *para*-аминофенолов так же, как и при определении основности, использовали спектрофотометрический метод [83]. Получили спектры в растворах с  $pH$  от 7 до 12, на рис. 4 приведена в качестве примера серия спектров для диэтил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата. Видно, что при переходе от

нейтральной среды к сильнощелочной наблюдаются существенные изменения в УФ спектре, связанные с образованием аниона; при этом происходит увеличение оптической плотности  $D$  на длине волны 335 нм, которая и была выбрана в качестве аналитической.

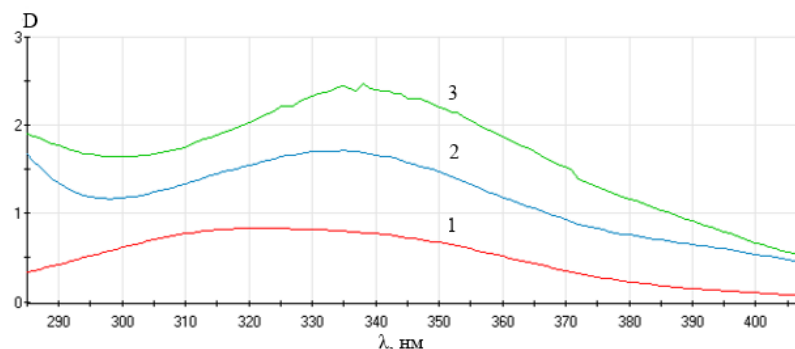


Рисунок 4 – Спектры диэтил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата при рН= 7(1) при рН=9 (2) и при рН = 12 (3).

По результатам измерений оптической плотности в фосфатных буферных растворах [84] на длине волны 335 нм, были проведены расчеты ионизационного отношения  $I$  (таблица 5) и построена зависимость  $\lg I$  от рН растворов, которая оказалась линейной с тангенсом угла наклона, близким к единице (рис.5).

Таблица 5

Результаты и расчетов на аналитической длине волны для диэтил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

№	рН	$D_x$	$D_x - D_K$	$D_{ш} - D_x$	$I$	$\lg I$	рКа	Ка
1	8,49	0,178	0,058	0,178	0,326	-0,49	8,98	$1,05 \times 10^{-9}$
2	8,71	0,201	0,081	0,155	0,523	-0,28	8,99	$1,02 \times 10^{-9}$
3	8,95	0,229	0,109	0,127	0,858	-0,07	9,02	$9,63 \times 10^{-10}$
4	9,08	0,247	0,127	0,109	1,165	0,07	9,01	$9,69 \times 10^{-10}$
5	9,22	0,264	0,144	0,092	1,565	0,19	9,03	$9,43 \times 10^{-10}$
6	9,43	0,288	0,168	0,068	2,471	0,39	9,04	$9,18 \times 10^{-10}$

Отсюда  $K_{a,ср.} = 9,78 \times 10^{-10}$   $pK_{a,ср.} = 9,01 \pm 0,03$

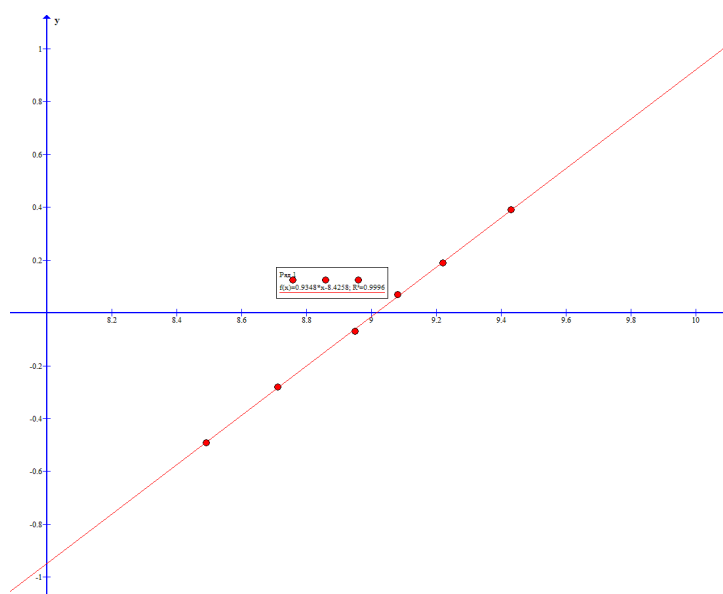


Рисунок 5 – Зависимость логарифма ионизационного отношения от pH для диэтил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

Аналогичные измерения были проведены для установления кислотности всех остальных диалкил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов (Эксп. Часть, гл. 5.7). Получили следующие результаты (Табл. 6)

Таблица 6

Константы  $pK_a$  для диссоциации диалкил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов

№	R	$pK_a$
Ia	$CH_3$	$9,05 \pm 0,04$
Iб	$C_2H_5$	$9,01 \pm 0,03$
Iв	$C_3H_7$	$9,09 \pm 0,03$
Iг	$CH(CH_3)CH_3$	$9,06 \pm 0,04$
Iд	$CH_2CH(CH_3)CH_3$	$9,03 \pm 0,04$

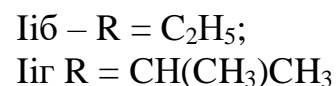
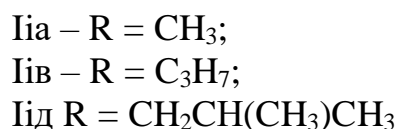
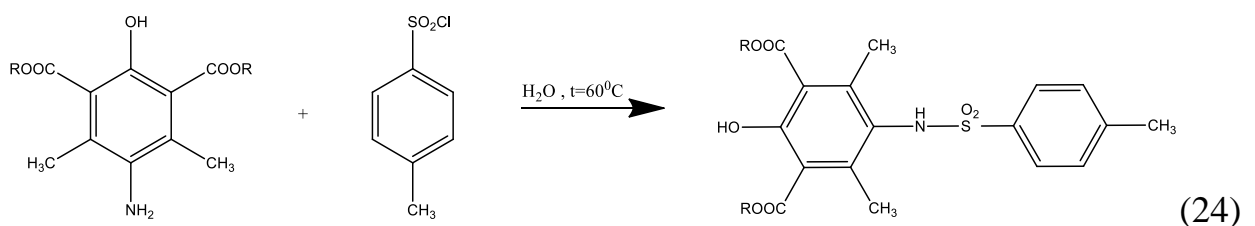
Полученные результаты показывают, что для всех перзамещенных *para*-аминофенолов значения  $pK_a$  практически одинаковы и отличаются друг от друга в пределах погрешности. Это означает, что при  $pH \approx 9$  все изучаемые аминофенолы диссоциированы наполовину, т.е. в нейтральной

среде, примерно в области  $\text{pH} \approx 7$  гидроксигруппа находится в основном в недиссоциированной форме и не будет сульфонилироваться.

Исходя из полученных при изучении кислотно-основных свойств перзамещенных *para*-аминофенолов данных, при осуществлении сульфонилирования хлорангидами арилсульфоновых кислот следует постоянно нейтрализовать выделяющийся в процессе реакции хлороводород порциями основания, например, карбоната натрия, чтобы избежать закисления реакционной массы, но не допуская при этом защелачивания среды, чтобы уменьшить риск диссоциации фенольного гидроксила. Поэтому при проведении реакции необходимо поддерживать  $\text{pH}$  среды  $\approx 6,5-7$ ; в этих условиях не будет происходить ни диссоциации, ни протонирования перзамещенных *para*-аминофенолов.

#### 2.4 Синтез тозилных производных диалкил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов

Для полученных перзамещенных аминофенолов основной задачей являлось получение их сульфонильных производных. Для этого проводили реакцию гексазамещенных *para*-аминофенолов с *n*-толуолсульfoxлоридом в близкой к нейтральной среде, как было показано в гл. 2.2-2.3(схема 24). Строение ранее неизвестных *para*-толуолсульфонильных (тозилных) производных полностью замещенных аминофенолов доказано современными спектральными методами анализа.



Во всех ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах в слабом поле присутствуют сигналы протона ОН-группы в виде синглета с химсдвигом  $\delta$  9.35-12.10 м.д.; синглет протона NH-группы с химсдвигом  $\delta$  8.88-10.13 м.д.; 4 протона тозильного кольца в виде двух дублетов с химсдвигом  $\delta$  7.34-7.96 м.д.; протоны  $\text{CH}_3$ -группы тозильного кольца в виде синглета с химсдвигом  $\delta$  2.34-2.52 м.д.; протоны  $\text{CH}_3$ -групп аминифенольного кольца в виде синглета с химсдвигом  $\delta$  1.24-2.63 м.д.

Во всех ИК спектрах наблюдали полосы валентных колебаний  $\text{SO}_2$ -группы в области 1324-1380  $\text{cm}^{-1}$ . В области 3225-3233  $\text{cm}^{-1}$  колебания свободной NH-группы.

В качестве примера, на рисунке 6 представлен ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-тозиламинофенола в  $\text{DMCO-d}_6$ . В данном спектре наблюдались в слабом поле сигнал протона ОН-группы в виде синглета с химсдвигом 9.93 м.д.; синглет протона NH-группы с химсдвигом 10.13 м.д.; 4 протона тозильного кольца в виде двух дублетов с химсдвигом 7.38-7.54 м.д.; 4 протона  $\text{CH}_2$ -групп сложноэфирного остатка в виде квартета с химсдвигом 4.24-4.28 м.д.; 3 протона  $\text{CH}_3$ -группы тозильного кольца в виде синглета с химсдвигом 2.09 м.д.; 6 протонов  $\text{CH}_3$ -групп аминифенольного кольца в виде синглета с химсдвигом 1.87 м.д.; 6 протонов  $\text{CH}_3$ -группы сложноэфирных остатков в виде триплета с химсдвигом 1.24-1.26 м.д. В ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектре присутствовали сигналы всех атомов углерода.

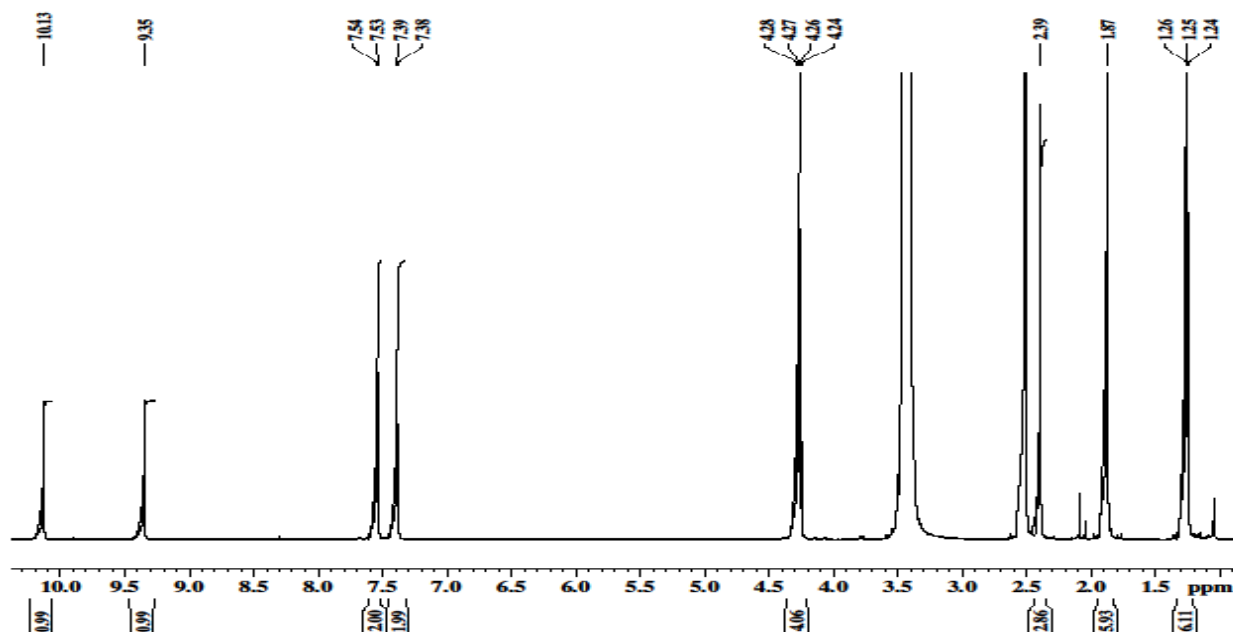


Рисунок 6 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-тозиламинофенола в ДМСО- $d_6$ .

Физико-химические характеристики сульфонилированных аминофенолов с различными заместителями, представлены в таблице 7.

Таблица 7

Физико-химические характеристики *n*-толуолсульфонильных аминофенолов

№	$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	$\eta, \%$	ЯМР- $\text{H}^1$ , $\delta, \text{м.д.}$	Масс-спектр, $m/z$ (Иотн, %)	ИК $\nu, \text{см}^{-1}$
Ia	202-205	75	9.37 с (1H, OH), 10.12 с (1H, NH), 3.78 с (6H, $\text{COCH}_3$ ), 7.38-7.56 д (4H, тозил. Кольца), 2.39 с (3H, $\text{CH}_3$ тозильного кольца), 1.87 с (6H, $\text{CH}_3$ аминофен. Кольца).	407 (74) [ $\text{M}^+$ ], 376(21), 252(76), 220(96), 192(29), 91(49), 65(15).	3225 (NH), 1378 ( $\text{SO}_2$ )
Iб	143-145	66	9.35 с (1H, OH), 10.13 с (1H, NH) 7.38-7.54 д (4H, тозил. Кольца), 4.24-4.28 к (4H, $\text{COCH}_2$ ), 2.39 с (3H, $\text{CH}_3$ тозильного кольца), 1.87 с (6H, $\text{CH}_3$ амин. Кольца). 1.24-1.26 с (6H, $\text{CH}_3$ сл.эфир).	435 (50) [ $\text{M}^+$ ], 390(25), 280(64), 234(88), 206(33), 91(40), 29(31).	3232 (NH), 1380 ( $\text{SO}_2$ )

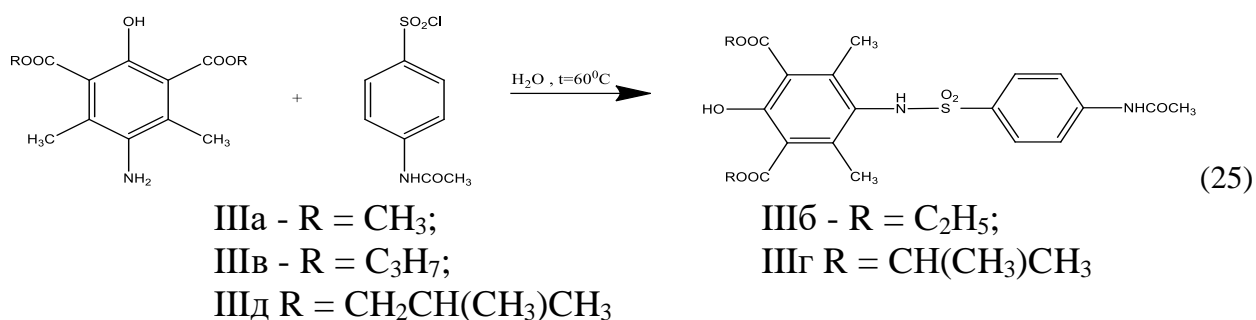
Пв	153-155	85	11.47 с (1Н, ОН), 7.43-7.96 д (4Н, Тоzyl), 4.30-4.33 т (4Н, СН <sub>2</sub> сл.эфир.ост.), 4.12 с (1Н, NH), 2.34 с (3Н, СН <sub>3</sub> тозил. кольца), 2.20 с (6Н, СН <sub>3</sub> аминоизофтал. кольца), 1.75-1.81 секст. (4Н, СН <sub>2</sub> сл.эфир.ост.), 1.00-1.03 т (6Н, СН <sub>3</sub> сл.эфир.ост.)	463 (54) [M <sup>+</sup> ] 392 (20,72), 391(91,39), 236 (90,01), 206(68,67), 204(20,22), 138(14,71), 91(15,82)	3000 (NH), 1377 (SO <sub>2</sub> )
Пг	152-154	83	12.10 с (1Н, ОН), 8.88 с (1Н, NH) 7.34-7.68 д (4Н, Тоzyl), 5.54-5.26 сеп. (2Н, -СН-), 2.43 с (3Н, СН <sub>3</sub> тозил. кольца), 2.23-2,24 с (6Н, СН <sub>3</sub> аминоизофтал. кольца), 1.39-1.40 д (12Н, СН <sub>3</sub> сл.эфир.ост.)	463 (54) [M <sup>+</sup> ] 392 (20,72), 391(91,39), 236 (90,01), 206(68,67), 204(20,22), 138(14,71), 91(15,82)	3000 (NH), 1377 (SO <sub>2</sub> ).
Пд	160-162	80	11.49 с (1Н, ОН), 10.04 с (1Н, NH), 7.43-7.96 д (4Н, Тоzyl), 4.15-4.16 д (4Н, СН <sub>2</sub> сл.эфир.ост.), 2.63 с (6Н, СН <sub>3</sub> аминоизофтал. кольца), 2.52 с (3Н, СН <sub>3</sub> тозил.кольца), 2.03-2.09 нон (2Н, -СН- сл.эфир.ост.), 0.99-1.00 д (12Н, СН <sub>3</sub> сл.эфир.ост.)	491 (47) [M <sup>+</sup> ] 390 (19,52), 236 (67,01), 205(38,67), 190 (19,22), 130(23,61), 91(16,82)	3000 (NH), 1377 (SO <sub>2</sub> )

## 2.5 Получение ранее неизвестных продуктов ацетамидобензолсульфонилирования *пара*-аминофенолов

Сульфаниламидные препараты являются основными лекарственными средствами, позволившими впервые проводить успешную профилактику и лечение разнообразных бактериальных инфекций.

Этот раздел посвящен синтезу ранее неизвестных сульфаниламидных производных аминофенолов, содержащих сложноэфирные группы в 2,6 – положениях по отношению к гидроксилу. После обработки *n*-

ацетомидобензолсульfoxлоридом были впервые получены сульфонилированные производные аминифенолов, доказано их строение с использованием методов масс-спектрометрии, ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  спектрометрии. Синтез осуществляли по приведенной ниже схеме. Полученные производные потенциально могут обладать биологической активностью (схема 25).



Во всех ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах в слабом поле присутствуют сигналы протона OH-группы в виде синглета с химсдвигом  $\delta$  9.93-12.10 м.д.; синглет протона NH-группы с химсдвигом  $\delta$  10.19-10.52 м.д.; синглет протона NH-группы ацетомидного кольца с химсдвигом  $\delta$  9.31-9.72 м.д.; 4 протона ацетамидного кольца в виде двух дублетов с химсдвигом  $\delta$  7.20-7.85 м.д.; протоны CH<sub>3</sub>-группы ацетамидного кольца в виде синглета с химсдвигом  $\delta$  2.03-2.51 м.д.; протоны CH<sub>3</sub>-групп аминифенольного кольца в виде синглета с химсдвигом  $\delta$  1.00-2.23 м.д.

Физико-химические характеристики синтезированных продуктов, содержащие сульфониламидные группировки, представлены в таблице 8.

Таблица 8

Физико-химические характеристики сульфациетамидированных производных

№	T <sub>пл.</sub> , °C	$\eta$ , %	ЯМР-Н <sup>1</sup> , $\delta$ , м.д.	Масс-спектр, m/z (Iотн, %) (элементный анализ, %)	ИК $\nu$ , см <sup>-1</sup>
IIIa	200-202	75	10.52 (1H, NH); 10.00 с (1H, OH); 9.72 с (1H, NH ацетамидного кольца);	450 (74) [M <sup>+</sup> ], 372(15), 331(41), 317(100),	3354 (NH), 1086 (SO <sub>2</sub> )



			7.70-7.85 д (4Н, ацетамидного кольца); 3.89 с (6Н, СОСН <sub>3</sub> ); 2.23 с (6Н, СН <sub>3</sub> аминофенольного кольца); 2.03 с (3Н, СН <sub>3</sub> ацетамидного кольца).	295(22), 236(3), 194(10), 135(2), 115(5)	
Шб	150-152	80	10.38 (1Н, NH); 9.93 с (1Н, OH); 9.31 с (1Н, NH ацетамидного кольца); 7.56-7.76 д (4Н, ацетамидного кольца); 4.24-4.28 к (4Н, СН <sub>2</sub> сл.эфир.остатка) 1.24-1.26 т (6Н, СН <sub>3</sub> сл.эфир.остатка); 1.88 с (6Н, СН <sub>3</sub> аминофенольного кольца); 2.09 с (3Н, СН <sub>3</sub> ацетомидн. кольца).	475 (73) [M <sup>+</sup> ], 458(15), 413(6,91), 401(2,52), 359(34), 357(59), 355(29), 264(20), 228(36).	3364 (NH), 1094 (SO <sub>2</sub> )
Шв	143-144	45	12.10 с (1Н, OH); 10.19 с (1Н, NH, ацетамидное); 8.54 с (1Н, NH сульфаниламидное); 7.20-7.68 д (4Н, ацетамидного кольца); 4.28-4.30 т (4Н, О-СН <sub>2</sub> ); 2,20-2,25 с (3Н, СН <sub>3</sub> ); 2.03-2.05 с (6Н, СН <sub>3</sub> аминоизофтал. кольца); 1.90-1.92 сек. (4Н, -СН <sub>2</sub> -сложноэфирного заместителя); 1.00-1.02 т. (6Н, СН <sub>3</sub> сложноэфирного заместителя)	450 (74) [M <sup>+</sup> ], 506 (54) [M <sup>+</sup> ] 392 (20,72), 391(91,39), 236 (90,01), 206(68,67), 204(20,22), 138(14,71), 91(15,82).	3000 (NH), 1377 (SO <sub>2</sub> )
Шг	132-134	55	10.42 (1Н, NH); 10.06 с (1Н, OH); 9.33 с (1Н, NH ацетамидного кольца); 7.38-7.54 д (4Н, ацетамидного кольца);	506 (35) [M <sup>+</sup> ], 423 (20,72), 392(61,39), 235 (52,34), 206(30,67),	3385 (NH), 1067 (SO <sub>2</sub> )

			5.16-5.17 сеп. (2H, -CH-); 2,50-2,51 с (6H, CH <sub>3</sub> аминоизофтал. кольца.); 2.03 с (3H, CH <sub>3</sub> ацетамидное). 1.67-1.68 д (12H, CH <sub>3</sub> сложноэфир. заместителя)	204(10,22), 138(15,71), 91(13,56)	
Шд	107-108	55	9.42 с (1H, NH ацетамидное); 9.01 с (1H, ОН); 7.04-7.27 д (4H, ацетамидного кольца); 4.22 с. (1H, NH сульфаниламидное); 4.02 т (4H, O-CH <sub>2</sub> ); 2.26 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 1.96 с (6H, CH <sub>3</sub> аминоизофтал. кольца), 1.94 нон. (2H, -CH- сложноэфирного заместителя), 0.92-0.93 д (12H, CH <sub>3</sub> сл.эфир.ост)	534 (35) [M <sup>+</sup> ] 444 (10,84), 401(34,39), 390 (32,35), 206(24,67), 204(34,22), 138(45,71), 91(10,43)	3379 (NH), 1130 (SO <sub>2</sub> )

В качестве примера, на рисунке 7 представлен ЯМР <sup>1</sup>H спектр диэтил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата в ДМСО-d<sub>6</sub>. В данном спектре наблюдались в слабом поле сигналы протона ОН-группы в виде синглета с химсдвигом 9.93 м.д.; синглет протона NH-группы ацетамидного заместителя с химсдвигом 10.38 м.д.; синглет протона NH-группы с химсдвигом 9.31 м.д.; 4 протона ароматического кольца с ацетамидной группой в виде двух дублетов с химсдвигом 7.56-7.76 м.д.; 6 протонов CH<sub>2</sub>-групп сложноеэфирного остатка в виде квартета с химсдвигом 4.24-4.28 м.д.; 6 протонов CH<sub>3</sub>-групп аминафенольного кольца в виде синглета с химсдвигом 1.24-1.26 м.д.; 6 протонов CH<sub>3</sub>-группы аминафенольного кольца в виде синглета с химсдвигом 1.88 м.д.; 3 протона CH<sub>3</sub>-группы ацетамидного кольца в виде синглета с химсдвигом 2,09 м.д.

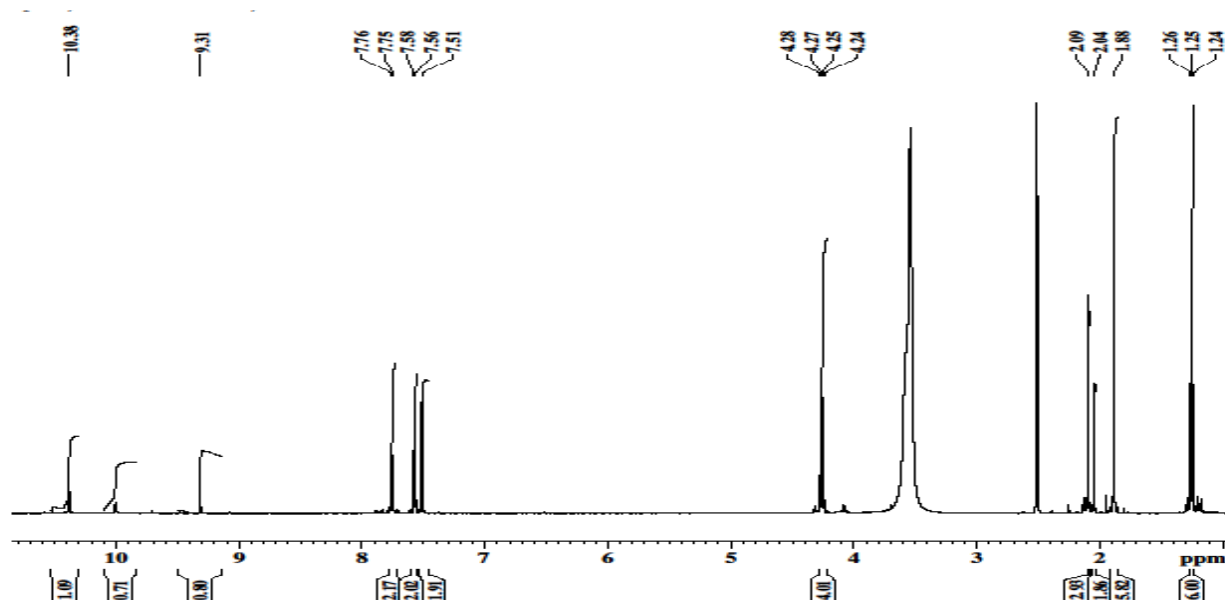


Рисунок 7 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр диэтил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

В ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектре на рисунке 8 в слабом поле присутствует сигнал углерода карбонильной группы сложноэфирного остатка и ацетамидного карбонила с хим.сдвигом 169.3 м.д, и 167.3 м.д. В сильном поле присутствуют сигналы атомов углерода  $\text{CH}_3$  групп в составе сложноэфирного остатка и  $\text{CH}_3$  аминофенольного кольца с хим.сдвигом 14.2 м.д. и 16.5 м.д. Сигналы углерода ароматических колец представлены в области 121.5 – 151.4 м.д. Также присутствуют сигналы всех остальных атомов углерода.

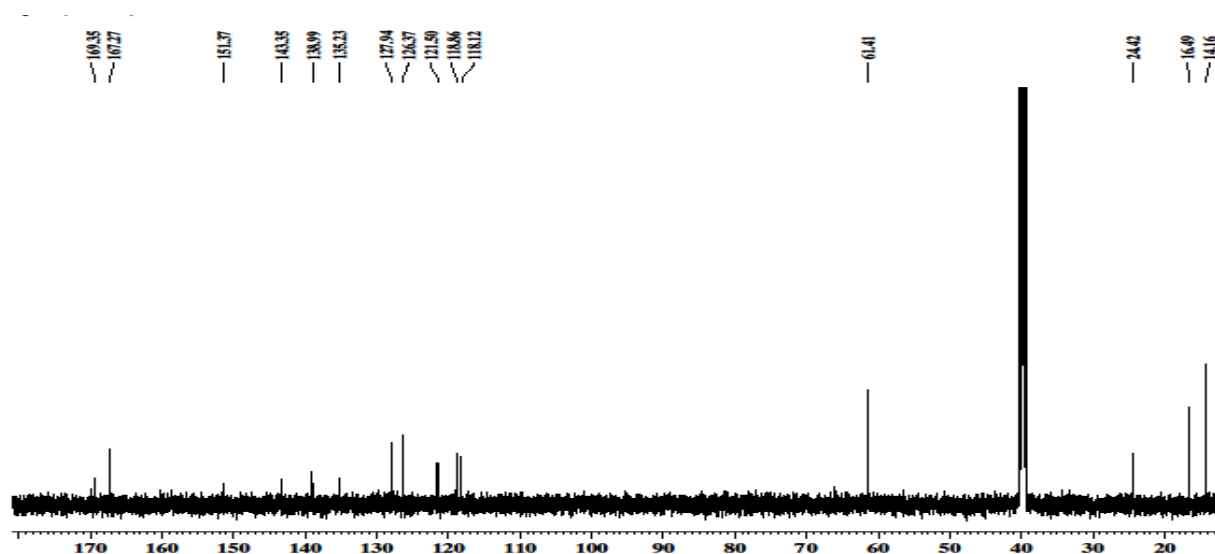


Рисунок 8 – ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр диэтил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

## 2.6 Квантово-химические расчеты геометрии сульфонилированных аминифенолов

Для установления геометрического строения полученных сульфонилированных производных **IIa-d** и **IIIa-d** (рисунок 9) использовали квантово-химические расчеты методом DFT BP86-D3/def2-SVP [90-95] в программном пакете ORCA [96,97] 4.2 с использованием RI приближения [98-103]. При этом для каждого соединения дополнительно выполнялись вычисления колебательного спектра. Отсутствие в нём отрицательных частот являлось критерием достижения равновесного геометрического строения той или другой рассматриваемой структуры наряду с достижением минимума её полной энергии.

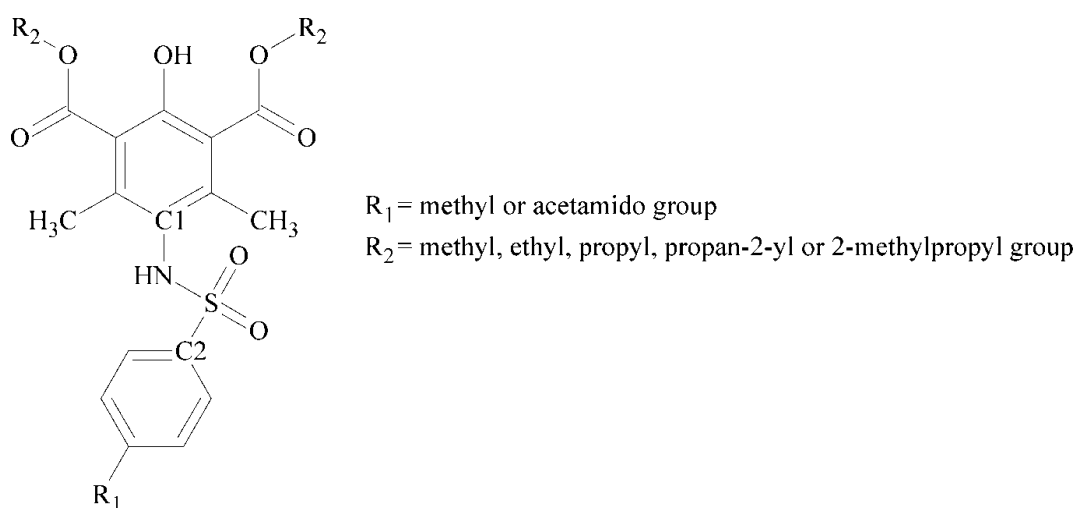


Рисунок 9 – Структурная формула соединений **IIa-d** и **IIIa-d**.

Наиболее стабильные конформеры всех рассматриваемых соединений имеют схожее строение (Рисунки 10 и 11).

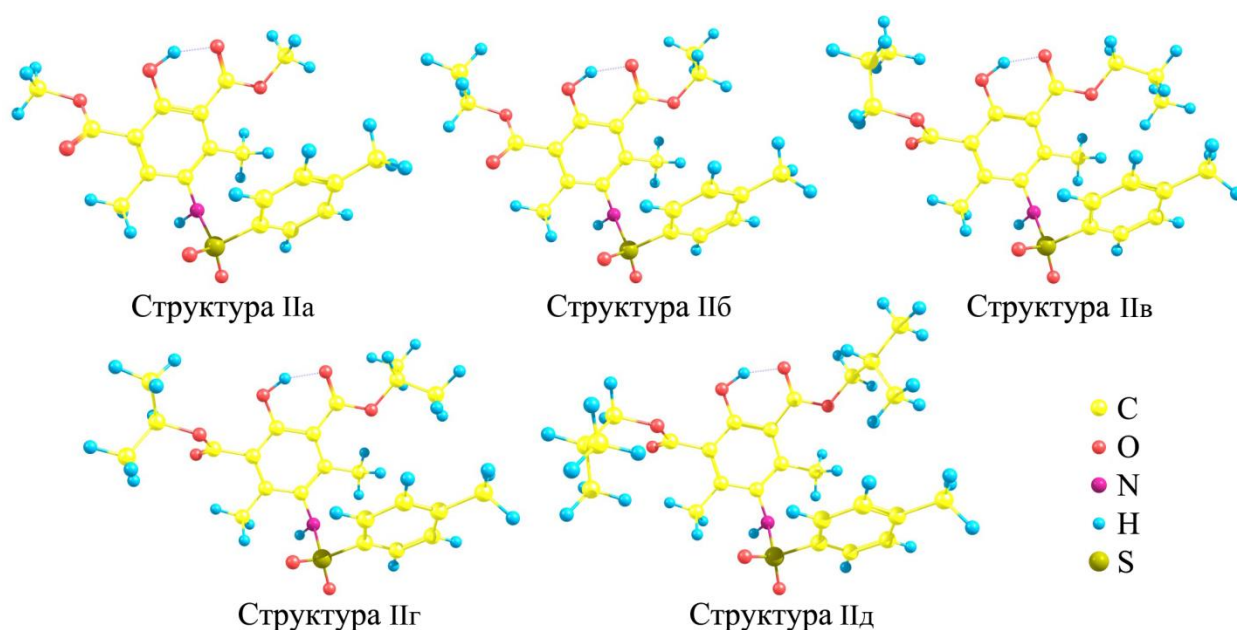


Рисунок 10 – Геометрическое строение структур IIа-д

При этом в случае, когда  $R1 = CH_3$ , можно наблюдать увеличение абсолютного значения торсионного угла  $C1NSC2$  между плоскостями аминоизофталатного и тозилъного колец с увеличением размера сложноэфирного алкила  $R2$  (Таблица 9, Рисунок 10) ввиду возрастающего пространственного отталкивания тозила и сложноэфирной алкильной группы. Остальные геометрические параметры, такие, например, как валентные углы  $C1NS$  и  $NSC2$ , не зависят от данного взаимодействия.

Таблица 9

Значения ряда углов в структурах IIа-д (градусы)

Углы (градусы)	Структура				
	IIа	IIб	IIв	IIг	IIд
$C1NSC2$	-68.74	-69.19	-73.16	-73.26	-75.51
$C1NS$	116.75	116.35	116.20	116.23	117.10
$NSC2$	100.52	100.49	100.79	100.78	101.04

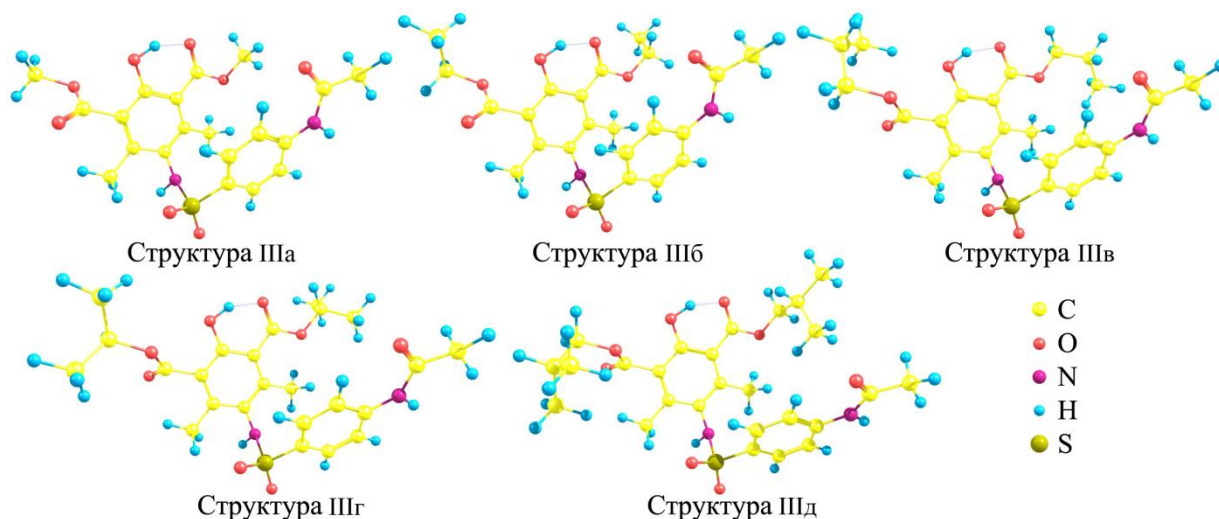


Рисунок 11– Геометрическое строение структур **IIIa-д**.

В случае сульфаниламидов, когда  $R1 = CH_3CONH$ , аналогичной закономерности в изменении угла  $C1NSC2$  между плоскостями ацетамидобензолсульфонильного и аминоизофталатного колец не наблюдали (Таблица 10, Рисунок 11), поскольку в ацетамидном заместителе атомы аминогруппы и карбонильной группы располагаются в одной плоскости, удалённой от  $R2$ . В результате пространственное взаимодействие ацетамидной группы с алкильным заместителем сложного эфира является менее выраженным, чем в случае тозилного остатка.

Таблица 10

Значения ряда углов в структурах **IIIa-д** (градусы)

Углы (градусы)	Структура				
	IIIa	IIIб	IIIв	IIIг	IIIд
$C1NSC2$	-66.95	-61.19	-72.41	-72.19	-74.48
$C1NS$	115.60	115.53	116.47	116.35	117.20
$NSC2$	100.42	100.19	100.89	100.67	101.37

Таким образом, расчеты строения полученных сульфамидов позволяют предположить, что их взаимодействие с пиридином с образованием псевдофолиевой кислоты выглядит вполне реальным и они могут пополнить ряд эффективных антибактериальных препаратов.

В результате исследований, описанных в главе 2, были синтезированы новые, ранее неизвестные 3 перзамещенных аминифенола, 5 тозиллированных производных и 5 сульфамидированных производных перзамещенных аминифенолов; их строение доказано с помощью современных методов анализа.

### ГЛАВА 3 Получение сульфонилированных 4-аминопиразолов с различными заместителями

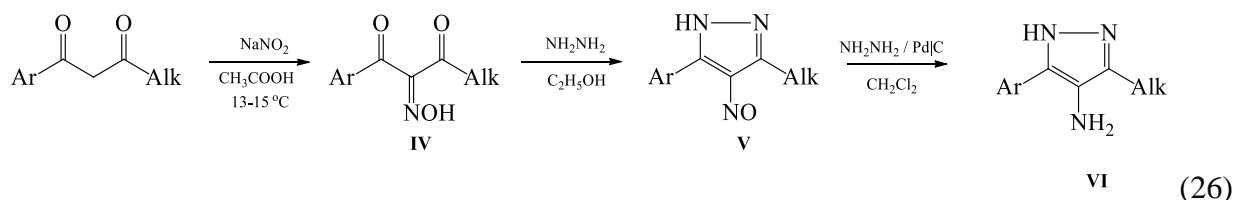
В настоящее время синтезировано множество новых сульфаниламидных лекарственных веществ, однако из-за привыкания микроорганизмов к их действию постоянно приходится применять все новые препараты.

Изучение новых способов синтеза сульфаниламидных производных, содержащих в качестве заместителя при сульфогруппе гетероциклический заместитель, является особенно важным для фармакологии, поскольку большинство гетероциклов и, в частности, производные пиразола проявляют биологическую активность в самых различных областях [104-108].

Следовательно, синтез новых веществ подобного строения является актуальной задачей.

#### 3.1 Синтез тозилных производных 4-амино-1H-пиразолов с различными заместителями

Ранее на кафедре ОХиТОВ СибГУ им. Решетнева были получены и охарактеризованы нитрозопиразолы **V**, которые получают по реакции циклоароматизации изонитрозо- $\beta$ -дикетонов общей формулы **IV** с гидразингидратом в минимальном объеме спиртового раствора; при последующем восстановлении 4-нитрозопиразолов гидразингидратом в хлористом метилена на катализаторе Pd/C были получены соответствующие аминопроизводные **VI** (схема 26). [76-78]



VIa - Ar = 4-ClPh, Alkl = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

VIb - Ar = C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>, Alkl = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

VIд - Ar = C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>, Alkl = CH<sub>3</sub>

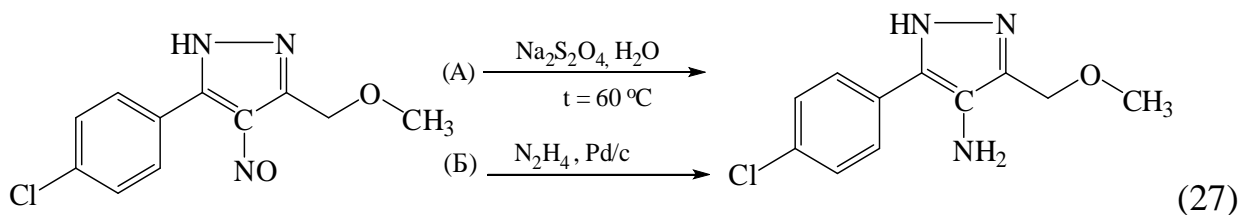
VIб - Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Alkl = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

VIr - Ar = CH<sub>3</sub>, Alk = CH<sub>3</sub>

VIe - Ar = 4-BrPh, Alkl = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>



При восстановлении (схема 27) 3-метокси-4-нитрозо-5-(4-хлорфенил)-1H-пиразола **VIa** использовали два параллельных метода: дитионитом натрия в воде (метод А) и гидразингидратом на палладиевом катализаторе в дихлорметане (метод Б). Получение 4-аминопиразола по методу Б оказалось более эффективным с точки зрения практического выхода, чистоты продукта и времени реакции.



Строение впервые полученного 4-аминопиразола **VIa** было доказано с помощью ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии и масс-спектрометрии.

На рисунке 12 представлен ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 3-метоксиметил-4-нитрозо-5-(4-хлорфенил)-1H пиразола **VIa** в гексадейтеродиметилсульфоксиде. В области 3.25 м.д. присутствует сигнал протонов метильной группы в виде синглета. Сигнал протонов аминогруппы – 3.95 м.д. Протоны метиленовой группы регистрируются в виде синглета в области 4.3 м.д. Протоны ароматического кольца представлены двумя дублетами в области 7.43 м.д. и 7.84 м.д. Протон пиразольного кольца регистрируется в области 12.49 м.д.

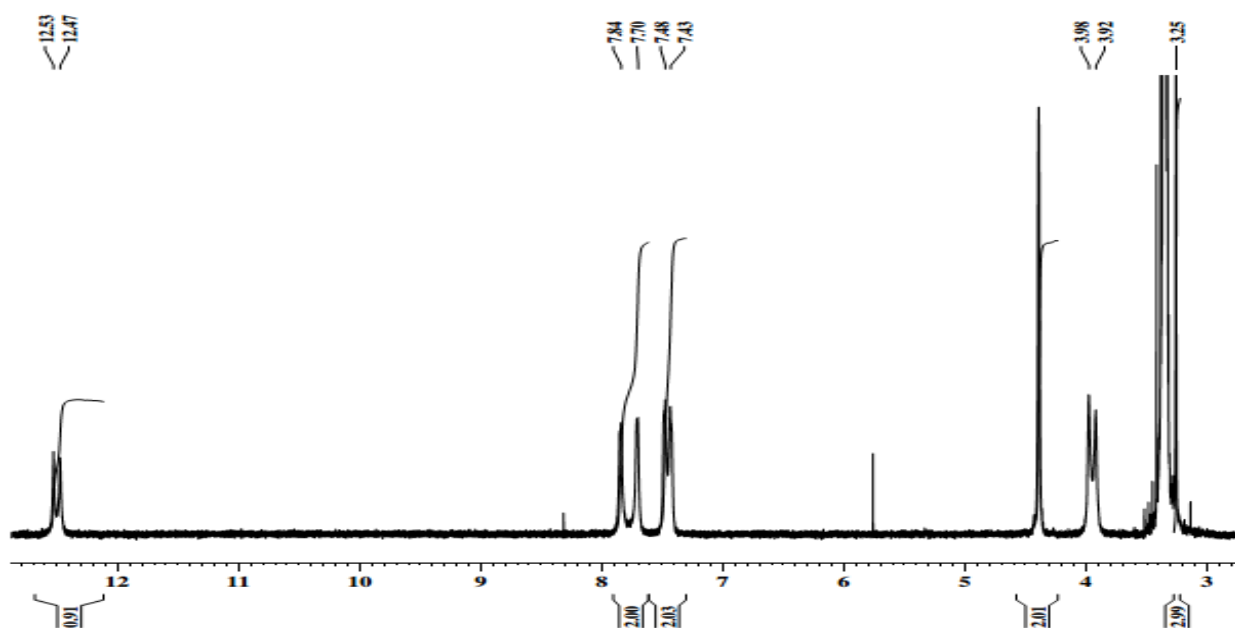


Рисунок 12 – ЯМР  $^1\text{H}$  3-метоксиметил-4-амино-5-(*n*-хлорфенил)-1H-пиразола в ДМСО- $d_6$

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре аминопиразола **VIa** в дейтерохлороформе на рисунке 13 в области 3.45 м.д. присутствует сигнал протонов метильной группы в виде синглета. Протоны метиленовой группы регистрируются в виде синглета в области 4.53 м.д. Протоны ароматического кольца представлены двумя дублетами в области 7.46 м.д. и 7.57 м.д. Протоны аминогруппы дают сигнал в области 7.26 м.д.

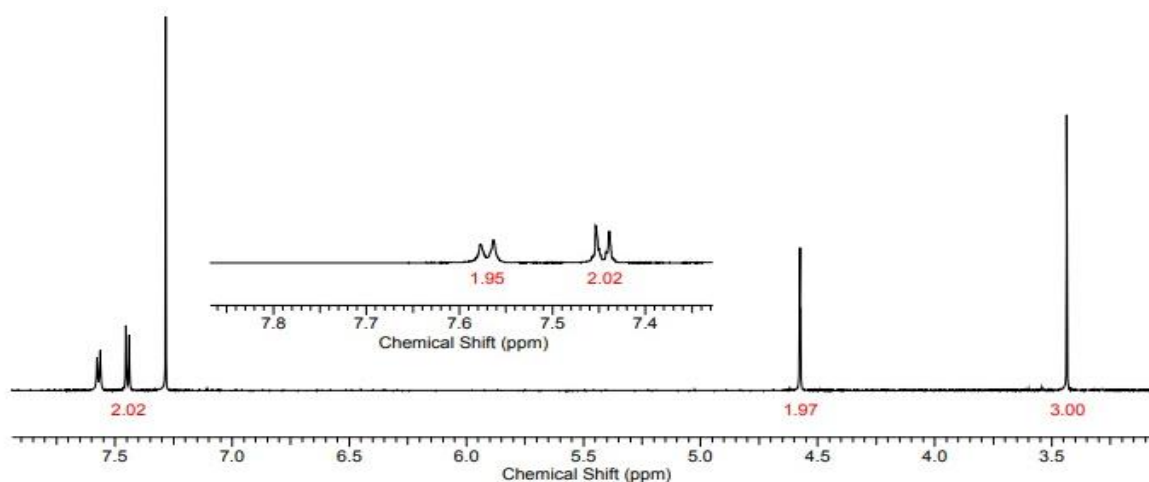
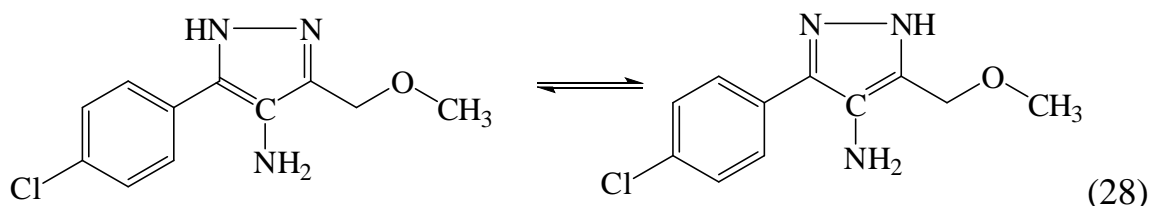
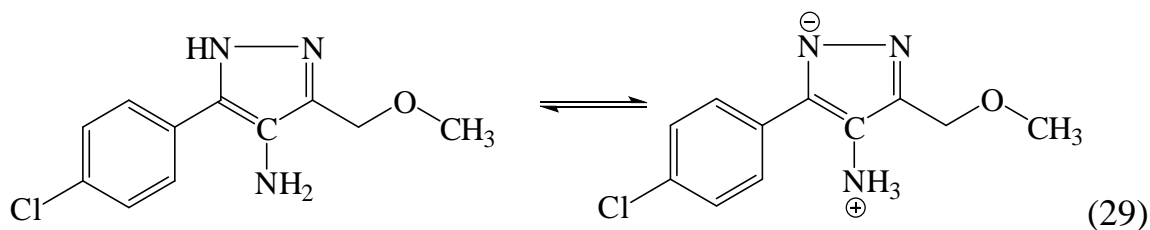


Рисунок 13 – ЯМР  $^1\text{H}$  3-метоксиметил-4-амино-5-(*n*-хлорфенил)-1H-пиразола в  $\text{CDCl}_3$

Как видно, приведенные ЯМР  $^1\text{H}$  спектры существенно различаются. Так, в ДМСО наблюдается сигнал двух протонов аминогруппы и сигнал очень кислого протона NH группы кольца в области 12.49 м.д. При этом сигналы всех групп «двоятся». Это может объясняться таутомерным равновесием с переходом протона от одного атома азота пиразольного кольца к другому (схема 28).

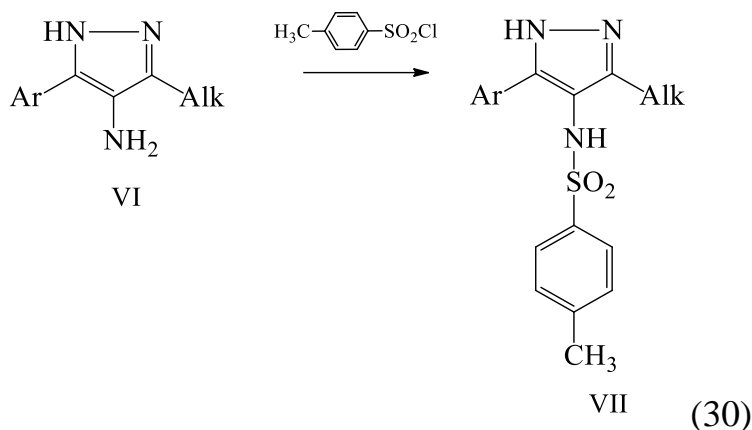


В то же время в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре в хлороформе отсутствует сигнал протона NH группы пиразольного кольца в слабом поле, а число протонов в аминогруппе по интегральной сумме увеличивается до трех, а ее сигнал сдвигается в область более слабого поля. Это явление может объясняться тем, что протон от NH группы пиразольного кольца мог перейти к аминогруппе, как показано на схеме 29.



Образующийся своеобразный цвиттер-ион в полярном растворителе ( $\text{CDCl}_3$ ) хорошо сольватируется, в то время как в ДМСО сольватация аниона не может осуществляться [109], по этой причине такой двойной ион в диметилсульфоксиде не образуется.

В настоящей работе, полученные 4-аминопиразолы (схема 30) мы вводили в реакцию сульфонирования *n*-толуолсульфохлоридом. В результате нами впервые были синтезированы тозилированные производные.



VIIa - Ar = 4-ClPh, Alk1 = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

VIIб - Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Alk1 = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

VIIв - Ar = C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>, Alk1 = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

VIIг - Ar = CH<sub>3</sub>, Alk = CH<sub>3</sub>

VIIд - Ar = C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>, Alk1 = CH<sub>3</sub>

VIIе - Ar = 4-BrPh, Alk1 = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>

Строение этих впервые полученных веществ доказывали с помощью ИК, ЯМР<sup>1</sup>H и масс-спектрометрии.

В ИК спектрах всех соединений присутствовали валентные колебания S=O связей сульфонамидных групп в области 1094-1198 см<sup>-1</sup>, валентные колебания NH группы аминопиразола в области 2359-3400 см<sup>-1</sup>

Основные доказательства строения синтезированных соединения были получены после анализа ЯМР спектров.

Так, во всех ЯМР<sup>1</sup>H спектрах в слабом поле присутствуют сигналы протона NH-группы пиразольного кольца в виде синглета с химсдвигом δ 9.35-9.52 м.д.; 4 протона тозилъного кольца в виде двух дублетов с химсдвигом δ 6.82-8.00 м.д.; протоны CH<sub>3</sub>-группы тозилъного кольца в виде синглета с химсдвигом δ 1.94-3.26 м.д.

Для примера, ЯМР<sup>1</sup>H спектр 3-метил-5-нафтил-4-тозиламино-1H-пиразола в гексадейтеродиметилсульфоксиде, представлен на рисунке 14.

В ЯМР<sup>1</sup>H спектре в слабом поле, присутствует синглет протона NH группы пиразольного кольца δ=9,35 м.д., 7 протонов нафталинового кольца и 4 протона тозилъного кольца с химсдвигом δ= 6,82-8,00 (м) м.д., сигнал 3 протонов CH<sub>3</sub> группы тозилъного кольца δ=1,96 м.д. и 3 протонов CH<sub>3</sub> группы пиразольного кольца δ=1,94 м.д.

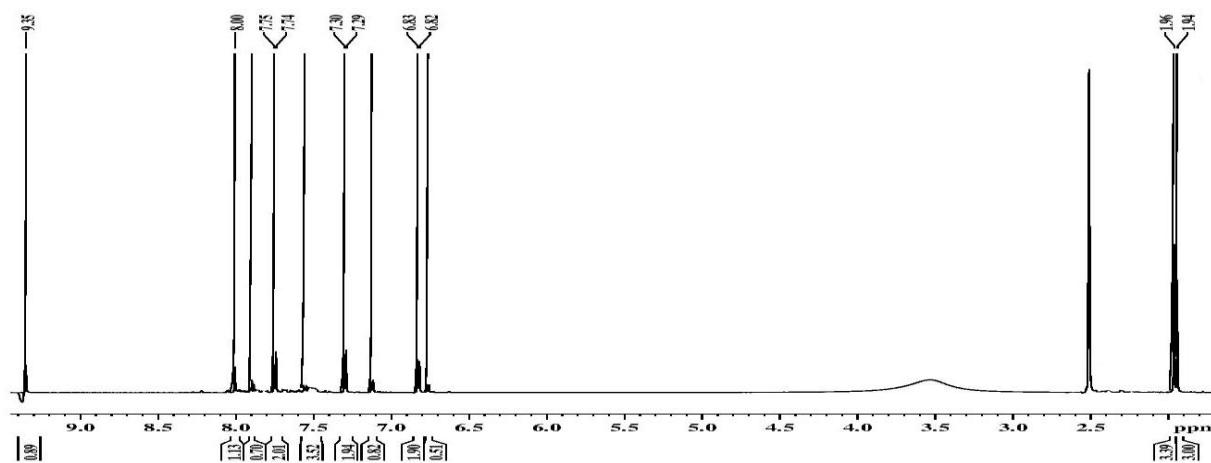


Рисунок 14 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 3-метил-5-нафтил-4-тозиламино-1Н-пиразола в ДМСО- $d_6$

Физико-химические характеристики сульфонилированных 4-аминопиразолов с различными заместителями представлены в таблице 11.

Таблица 11

Физико-химические характеристики тозилированных 4-аминопиразолов

№	$T_{\text{пл.}}$ , °C	$\eta$ , %	ЯМР-Н1, $\delta$ , м.д.	Масс-спектр, $m/z$ (Иотн, %) (элементный анализ, %)	ИК $\nu$ , см $^{-1}$
VIIa	171-172	60	6.29 с (1Н, NH), 7.03-7.40 д (4Н тозильного кольца), 7.18-7.23 д (4Н, хлорфенильного кольца) 2.36 с (3Н, CH <sub>3</sub> тозильного кольца), 3.44 и 4.45 с (6Н, CH <sub>2</sub> и CH <sub>3</sub> групп метоксиметильно замест.)	391 (45) [M <sup>+</sup> ], 377(14), 347(41), 273(15), 185(100), 142(57), 126(34), 115(55), 87(19).	3364 (NH), 1094 (SO <sub>2</sub> )
VIIб	170-172	40	9,41 с (1Н, NH), 7,26-7,73 д (4Н тозильного кольца), 2,38-2,43 с (3Н, CH <sub>3</sub> тозильного кольца), 1,70-1,94 с (6Н, 2CH <sub>3</sub> пиразольного кольца)	357 (64) [M <sup>+</sup> ], 353 (34), 345(31), 271(13), 183(63), 141(37), 123(44), 111(36), 83(23).	3364 (NH), 1094 (SO <sub>2</sub> )

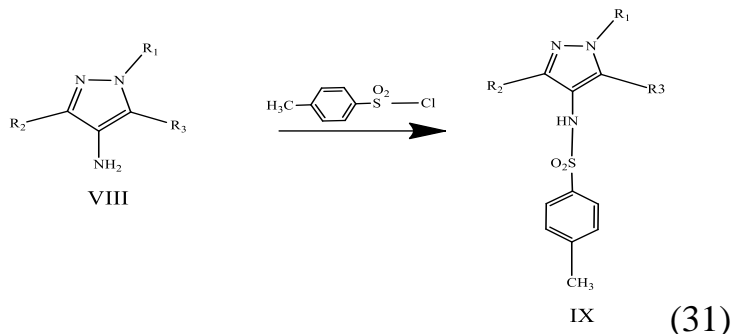
VIIв	141-144	77	9,52 с (1H, NH), 6,74-7,95 м (11H нафталин. и тозильного кольца), 3,26 с (3H, CH <sub>3</sub> тозильного кольца), 1,88 с (2H, CH <sub>3</sub> пиразольного кольца), 4,268с (2H, CH <sub>2</sub> )	407 (12) [M <sup>+</sup> ], 377(23), 347(31), 273(29), 185(23), 142(41), 126(19), 115(38), 87(47).	2995 (NH), 1198 (SO <sub>2</sub> )
VIIг	196-198	68	9,41 с (1H, NH), 7,26-7,73д (4H тозильного кольца), 2,38-2,43 с (3H, CH <sub>3</sub> тозильного кольца), 1,70-1,94 с (6H, 2CH <sub>3</sub> пиразольного кольца)	265 (39) [M <sup>+</sup> ], 235 (36), 185(24), 142(17), 126(54), 115(17), 87(11).	3246 (NH), 1163 (SO <sub>2</sub> )
VIIд	160-163	80	9,35с (1H, NH), 6.82-8.00 м (11H, нафталинового и тозильного колец), 1.96 с (3H, CH <sub>3</sub> тозильного кольца), 1.94 с (3H, CH <sub>3</sub> пиразольного кольца)	377 (12) [M <sup>+</sup> ], 347(13), 273(24), 185(26), 142(53), 126(15), 115(43), 87(27).	3264 (NH), 1162 (SO <sub>2</sub> )
VIIе	174-175	56	9.42 с (1H, NH), 7.04-7.45 м (8H тозильного кольца и бромфенил. колец), 2.26 с (3H, CH <sub>3</sub> тозильного кольца), 3.26 и 4.15 с (6H, CH <sub>2</sub> и CH <sub>3</sub> групп метоксиметильно замест.)	437 (42) [M <sup>+</sup> ], 423(31), 347(29), 191(46), 83(33), 32(17).	3334 (NH), 1162 (SO <sub>2</sub> )

### 3.2 Синтез тозильных производных 1-алкилзамещенных 4-аминопиразолов с различными заместителями

Ранее на кафедре были синтезированы N-алкилированные аминопипразолы с альфа-нафтильными и метоксиметильным, либо

метильным заместителями с помощью восстановления соответствующих нитропиразолов [110,111].

Полученные 1-алкиламещенные-4-аминопиразолы VIII мы вводили в реакцию сульфонилирования *p*-толуолсульфохлоридом (схема 31).



IXа – R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub> = Me, R<sub>3</sub> = α-Naph; IXб - R<sub>1</sub> = *i*-Pr, R<sub>2</sub> = α-Naph, R<sub>3</sub> = Me;  
IXв - R<sub>1</sub> = *i*-Pr, R<sub>2</sub> = Me, R<sub>3</sub> = α-Naph; IXг -R<sub>1</sub> = *i*-Pr, R<sub>2</sub> = α-Naph, R<sub>3</sub> = EtMe

В результате были синтезированы тозилированные производные с выходами от 40 – 80% в виде белых, либо светло-бежевых кристаллов.

Строение полученных веществ доказывали с помощью ИК, ЯМР <sup>1</sup>H спектров. Физико-химические характеристики сульфонилированных 1-алкиламещенных 4-аминопиразолов с различными заместителями представлены в таблице 12.

Таблица 12

Физико-химические характеристики тозилированных 1-алкиламещенных 4-аминопиразолов

№	T <sub>пл.</sub> , °C	η, %	ЯМР-Н1, δ, м.д.	Масс-спектр, m/z (Iотн, %) (элементный анализ, %)	ИК ν, см <sup>-1</sup>
IXа	219- 221	79	9.27 с. (1H, NH), 6.54- 7.86 м. (11H, ароматич.), 3.80 с. (3H, CH <sub>3</sub> (тозил.)), 2.17 с. (3H, N- CH <sub>3</sub> ), 1.94 с. (3H, -CH <sub>3</sub> )	391 (36) [M <sup>+</sup> ], 334 (52), 311(45), 295 (13), 21 (18).	3262 (NH) 1405 (SO <sub>2</sub> )
IXб	220- 222	78	9.22 с. (1H, NH), 6.56 - 7.86 м. (11H, ароматич.), 4.56-4.58 сеп. (1H, -CH-),	419 (23) [M <sup>+</sup> ], 398 (26), 366 (19), 321 (31),	1390 (SO <sub>2</sub> )

			2.16 с. (3H, CH <sub>3</sub> (тозил.)), 1.95 с. (3H, -CH <sub>3</sub> ), 1.40-1.41 д. (6H, -CH <sub>3</sub> (i-Pr))	311,15 (62), 295 (47), 21 (41).	3224 (NH)
IX <sub>В</sub>	223-224	80	9.19 с. (1H, NH), 6.70 - 7.96 м. (11H, ароматич.), 3.64-3.66 сеп. (1H, -CH-), 2.10 с. (3H, CH <sub>3</sub> (тозил.)), 2.04 с. (3H, -CH <sub>3</sub> ), 1.03-1.04 и 1.26-1.27 2 д. (6H, -CH <sub>3</sub> (i-Pr))	419 (34) [M <sup>+</sup> ], 398 (16), 366 (32), 321 (25), 311 (16), 291 (12), 20 (12).	3272 (NH) 1402,03 (SO <sub>2</sub> )
IX <sub>Г</sub>	142-144	39	9.35 с (1H, NH), 6.65-7.96 м (11H <sub>аром.</sub> ), 3.29 с (3H, O-CH <sub>3</sub> ), 4.21 и 4.39 с (2H, CH <sub>2</sub> -O), 1.04-1.05 и 1.30-1.31 д (6H, CH <sub>3</sub> изопропильного заместителя)	448,15 (100) [M <sup>+</sup> ], 435,15 (4,70), 434,15 (15,98), 432,10 (6,34), 311,15 (15,85), 295,10 (12,46), 20,90 (21,91).	3300 (NH), 1322 (SO <sub>2</sub> )

В ИК спектрах всех соединений присутствовали валентные колебания S=O связей сульфонамидных групп в области 1320-1405 см<sup>-1</sup>, валентные колебания NH<sub>2</sub> и NH группы аминопиразола в области 3200-3300 см<sup>-1</sup>.

На рисунке 15 представлен ЯМР <sup>1</sup>H спектр 1-изопропил-3-α-нафтил-5-метоксиметил-4-тозиламино-1H-пиразола, в котором в слабом поле наблюдается синглет в области 9.35 м.д., принадлежащий протону сульфониламидной группы. Сигналы протонов ароматических колец наблюдаются в области 6.65-7.96 м.д. В виде двух синглетов присутствует сигнал протонов метиленовой группы с хим. сдвигами 4.21 и 4.39 м.д. Сигнал протона в виде мультиплета с хим. сдвигом 3.68-3.70 м.д. - CH группы изопропильного заместителя. Синглет с хим. сдвигом 3.29 м.д. принадлежит протонам метильной группы метоксиметильного заместителя. В области 2.09 м.д. присутствует сигнал в виде синглета, соответствующий протонам метильной группы в составе тозильного кольца. Сигнал в виде дублета с хим. сдвигами 1.04 м.д. и 1.31 м.д. - протонам метильных групп. В ЯМР <sup>13</sup>C



спектре присутствуют сигналы всех атомов углерода, соответствующих приведенной формуле.

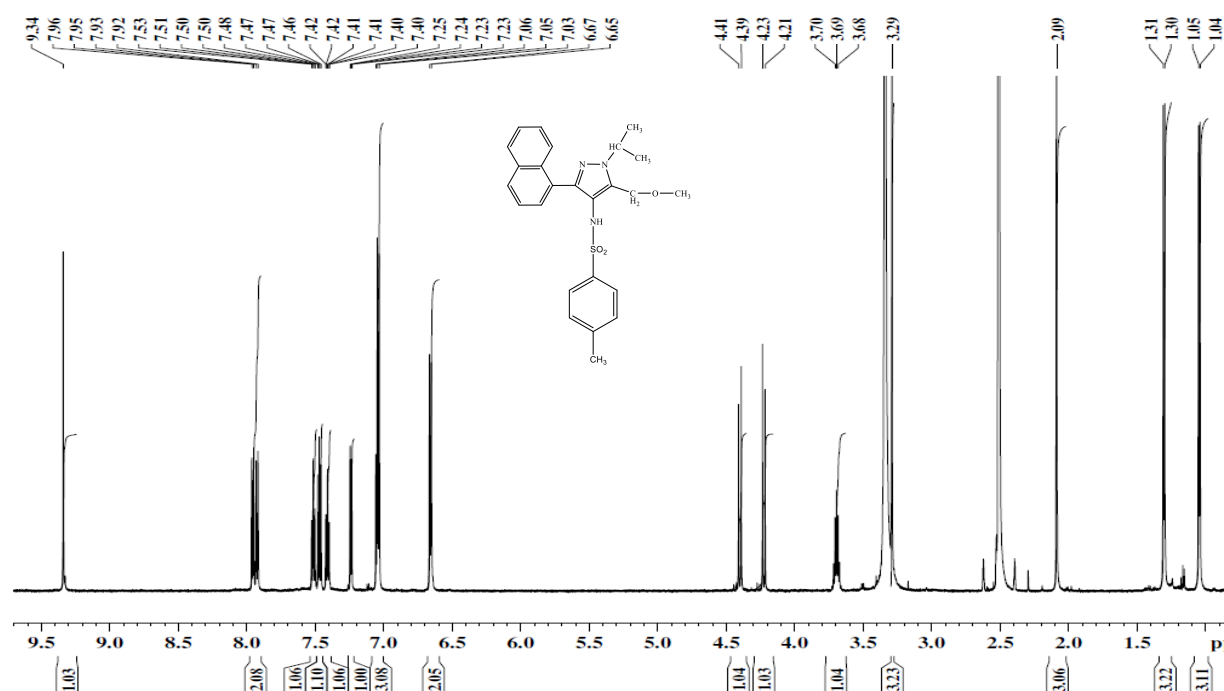
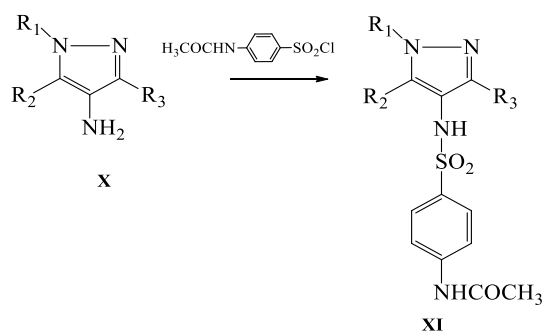


Рисунок 15 - ЯМР <sup>1</sup>H спектр 1-изопропил-3-α-нафтил-5-метоксиметил-4-тозиламино-1H-пиразола в ДМСО-d<sub>6</sub>

### 3.3 Синтез ацетамидобензосульфонилированных производных 4-аминопиразолов с различными заместителями

Как уже указывалось в предисловии к главе 3, несмотря на существование множества сульфаниламидных лекарственных веществ, содержащих гетероциклические фрагменты, приходится применять все новые и новые препараты. Следовательно, синтез сульфаниамидов, содержащих пиразольные заместители, является актуальной задачей. Поэтому следующим шагом в диссертационной работе стал синтез сульфаниламидных производных аминопиразола с арильными, алкоксильными и алкильными заместителями (схема 32).



- XIa -  $R_1 = H, R_2 = 4\text{-ClPh}, R_3 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$ ;    XIб -  $R_1 = H, R_2 = \text{C}_6\text{H}_5, R_3 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$ ;  
 XIв -  $R_1 = H, R_2 = \text{C}_{10}\text{H}_7, R_3 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$ ;    XIг -  $R_1 = H, R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{CH}_3$   
 XIд -  $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{Me}, R_3 = \alpha\text{-Naph}$ ;    XIе -  $R_1 = i\text{-Pr}, R_2 = \alpha\text{-Naph}, R_3 = \text{Me}$ ;  
 XIж -  $R_1 = i\text{-Pr}, R_2 = \text{Me}, R_3 = \alpha\text{-Naph}$ ;    XIз -  $R_1 = i\text{-Pr}, R_2 = \alpha\text{-Naph}, R_3 = \text{EtMe}$

Мы провели реакцию сульфонирования аминопиразолов **X** и получили сульфаниламидные производные **XI** с выходами от 55-79 % в виде белых либо светло-бежевых кристаллов с высокими температурами плавления. Строение синтезированных веществ доказывали с помощью ИК, ЯМР<sup>1</sup>H спектров и масс-спектрометрии.

В ИК спектрах всех соединений присутствовали валентные колебания S=O связей сульфонамидных групп в области 1153-1163 см<sup>-1</sup>.

В масс-спектрах соединений **XIa-г** имелись сигналы, соответствующие молекулярному иону [M]<sup>+</sup> и ионам [M+1]<sup>+</sup>, [M+2]<sup>+</sup>, соотношение которых подтверждает состав, соответствующий рассчитанному. На рисунке 16 приведена вероятная схема фрагментации молекул соединения **XIг**, в результате ионизации электроспреем при применении метода ВЭЖХ-МС. Для соединений **XIa-в** картина выглядела аналогично.

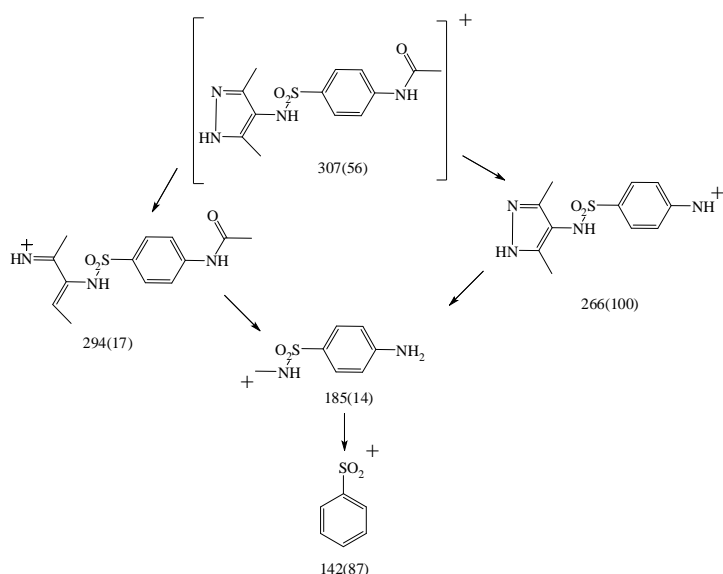


Рисунок 16 – Схема фрагментационного распада N-(4-(N-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил)фенил)ацетамида (XIIIг).

Важнейшая информация была получена по итогам записи и анализа ЯМР<sup>1</sup>H спектров. Физико-химические характеристики синтезированных продуктов, содержащие сульфоиламидные группировки, представлены в таблице 13.

Таблица 13

Физико-химические характеристики

№	T <sub>пл.</sub> , °C	η, %	ЯМР-Н <sup>1</sup> , δ, м.д.	Масс-спектр, m/z (Iотн, %) (элементный анализ, %)	ИК ν, см <sup>-1</sup>
XIa	186-188	69	2.08 с (3H, CH <sub>3</sub> C(O)), 3.19 с (3H, CH <sub>3</sub> O) 4.10 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.23-7.51 м (8H <sub>аром.</sub> ), 9.36 с (1H, NHCO), 10.20 с (1H, NHSO <sub>2</sub> ), 13.17 с (1H, NH)	434 (25) [M <sup>+</sup> ], 425 (9), 374 (61), 349 (25), 273 (100), 194 (96), 152 (14)	1596, 1543 (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 1161 (SO <sub>2</sub> ), 1091 (COC).
XIб	138-140	62	2.08 с (3H, CH <sub>3</sub> C(O)), 3.17 с (3H, CH <sub>3</sub> O) 4.05 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.23-7.53 м (9H <sub>аром.</sub> ), 9.33 с (1H, NHCO), 10.19 с (1H, NHSO <sub>2</sub> ), 13.07 с (1H, NH).	400 (38) [M <sup>+</sup> ], 390 (5), 357(100), 328 (6), 313(12), 297 (14), 183 (13)	1591, 1530 (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 1153 (SO <sub>2</sub> ), 1074 (COC)

XIв	226-228	55	1.99с (3H, CH <sub>3</sub> C(O)), 3.23с (3H, CH <sub>3</sub> O) 4.17с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.4-8.3м (H <sub>аром.</sub> ), 9.45с (1H, NHCO), 9.89 с (1H, NHSO <sub>2</sub> ), 13.19с (1H, NH).	450 (21) [M <sup>+</sup> ], 390 (12), 357(29), 328 (41), 313(26), 297 (24), 183 (37)	1594, 1543 (C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ),11 53 (SO <sub>2</sub> ), 1091 (COС)
XIг	202-204	79	1.86 с (6H, 2 CH <sub>3</sub> ), 2.09 с (CH <sub>3</sub> C(O)), 7.57-7.78 м (4H <sub>аром.</sub> ), 9.46 с (1H, NHCO), 10.74 с (1H, NHSO <sub>2</sub> )	307 (56) [M <sup>+</sup> ], 294(17), 266 (100), 183 (14), 142 (87).	1586, 1526 (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ),11 58 (SO <sub>2</sub> ), 1092 (COС)
XIд	234-235	70	9.81 с. (1H, -NH-SO <sub>2</sub> ), 9.19 с. (1H, NH (ацетамид.)), 7.04-7.83 м. (11H, ароматич.), 3.79 с. (3H, CO-CH <sub>3</sub> ), 2.11 с. (3H, N-CH <sub>3</sub> ), 2.05 с. (3H, -CH <sub>3</sub> )	434 (48) [M <sup>+</sup> ],308(76), 267 (52), 237 (39), 214 (49), 142 (31)	3200- 3100 (NH сульфани ламидное , NH ацетамид ное) 1675 (CO) 1407 (SO <sub>2</sub> )
XIе	236-237	75	9.82 с. (1H, -NH-SO <sub>2</sub> ), 9.15 с. (1H, NH (ацетамид.)), 7.05-7.84 м. (11H, ароматич.), 4.55 сеп. (1H, -CH-), 2.09 с. (3H, CO-CH <sub>3</sub> ), 2.05 с. (3H, -CH <sub>3</sub> ), 1.39-1.40 д. (6H, -CH <sub>3</sub> (изопроп.)).	464 (83) [M <sup>+</sup> ], 420(19), 294 (100), 267 (72), 214 (57), 142 (25)	3234 (NH сульфани ламидное , NH ацетамид ное) 1405 (SO <sub>2</sub> ) 1710 (CO)
XIж	239-240	70	9.95 с. (1H, -NH-SO <sub>2</sub> ), 9.11 с. (1H, NH (ацетамид.)), 7.11-7.94 м. (11H, ароматич.), 3.67 сеп. (1H, -CH-), 2.09 с. (3H, CO-CH <sub>3</sub> ), 1.99 с. (3H, -CH <sub>3</sub> ), 1.05-1.06 и 1.26-1.27 2д. (6H, -CH <sub>3</sub> (изопроп.)).	464 (79) [M <sup>+</sup> ], 420(36), 294 (74), 267 (81), 214 (98), 142 (18)	3490 (NH сульфани ламидное , NH ацетамид ное) 1403,92 (SO <sub>2</sub> ) 1666,67 (CO)

ХІз	218-220	56	9.95 с (1Н, NH ацетамидного заместителя), 9.40 с (1Н, NH амидной группы аминопиразола), 10.12 с (1Н, NH), 3.78 с (6Н, СОСН <sub>3</sub> ), 7.38-7.56 д (4Н тозилъного кольца), 2.39 с (3Н, СН <sub>3</sub> тозилъного кольца), 1.87 с (6Н, СН <sub>3</sub> аминофенольного кольца), 7.1-8.1 с (7Н <sub>аром.</sub> ), 1.15 и 1.30-1.40 с (6Н, изопротильного заместителя), 3.25 с (3Н метильного заместителя)	269,90 (1,03), 267,95 (1,52), 233,95 (0,83), 231,95 (2,47)	3300- 3400 (NH), 1373 (SO <sub>2</sub> )
-----	---------	----	---	---	--

Для примера, на рисунке 17 представлен ЯМР<sup>1</sup>Н спектр N-(4-(N-(5-(4-хлорфенил)-3-(метоксиметил)-1Н-пирозол-4-ил)сульфамоил)-фенил)ацетамида.

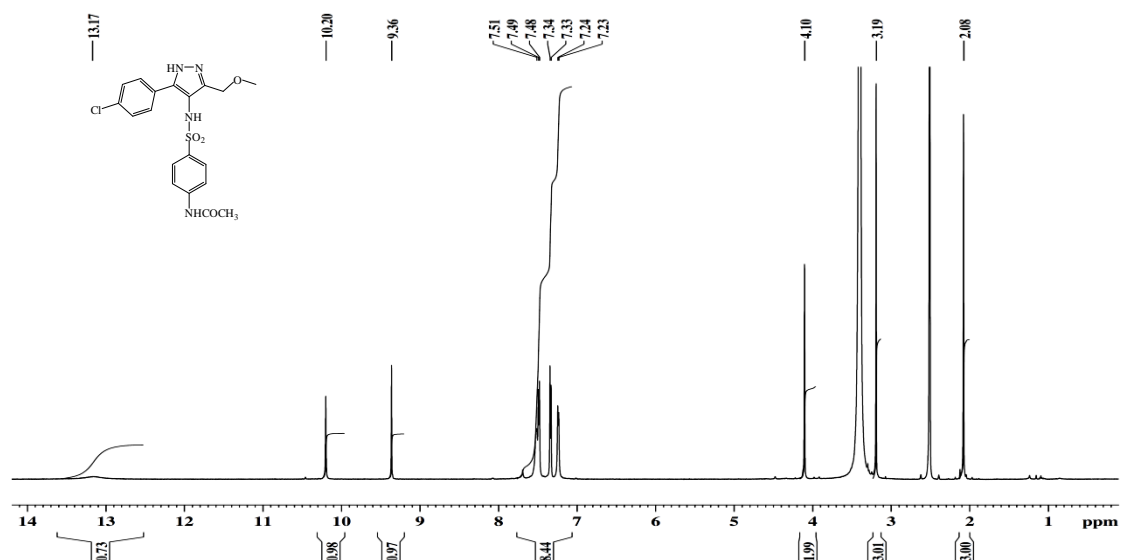


Рисунок 17 – ЯМР <sup>1</sup>Н спектр N-(4-(N-(5-(4-хлорфенил)-3-(метоксиметил)-1Н-пирозол-4-ил)сульфамоил)фенил)ацетамида

В спектре присутствует сигнал в области 2.08 м.д., соответствующий протонам метильной группы в составе ацетильного заместителя. Протоны метоксиметильного заместителя представлены двумя синглетами с хим.

сдвигами 3.19 м.д. для метильной и 4.10 м.д. для метиленовой групп. В области от 7.23 м.д. до 7.51 м.д. регистрируется мультиплет, принадлежащий протонам двух замещенных фенильных колец. Синглет с хим. сдвигом 9.36 м.д. принадлежит атому водорода ацетамидного заместителя, а синглет в области 10.20 м.д. – протону сульфамидной группы. В области слабого поля наблюдается синглет в области 13.17 м.д. – сигнал протона пиразольного кольца.

Для подтверждения индивидуальности и кристаллического строения тозилированных и ацетамидированных производных 4-аминопиразолов использовали РСА в порошке. Результаты поликристалльного рентгеноструктурного анализа, выполненные для четырех сульфонилованных соединений, приведенные в экспериментальной части (гл. 5.15), подтверждают индивидуальность и кристаллическое строение указанных веществ.

По результатам экспериментов, приведенных в главе 3, впервые было синтезировано 10 тозилированных соединений и 8 новых, ранее неизвестных сульфамидированных производных 4-аминопиразолов.

## ГЛАВА 4 Изучение биологической активности сульфонилированных производных аминов

В данной главе представлено экспериментальное исследование сульфацетамидированных производных аминов для выявления их биологической активности. Для определения антибактериальной активности полученных соединений, мы использовали тест-культуры микроорганизмов: *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* 211 (клинический штамм устойчивый к антибиотикам), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, метициллинрезистентный штамм *S. aureus* (MRSA) *K. pneumonia* (Онко 120 R), *K. pneumonia* (гематология).

Для предсказания возможной биологической активности сульфаниламидных производных использовали компьютерную программу PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), гл. 4.2.

### 4.1 Изучение бактериостатической активности на бактериальных тест-культурах

Экспериментальное исследование проводили при поддержке Красноярского медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Яснецкого на кафедре микробиологии имени доц. Б.М. Зельмановича с помощью метода серийных разведений.

Для определения антибактериальной активности полученных соединений использовали тест-культуры микроорганизмов: *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* 211 (клинический штамм устойчивый к антибиотикам), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, метициллинрезистентный штамм *S. aureus* (MRSA). Из полученных соединений готовили двукратные разведения в объеме 1 мл на дистиллированной воде и вносили во все пробирки по 0,1 мл взвеси испытуемых тест-культур, приготовленных из 18-часовых агаровых культур по стандарту мутности 0,5 МакФарланда. Исходная

концентрация изучаемых соединений составила, для сульфанилированного аминапиразола  $5 \cdot 10^{-4}$  моль/л, а для сульфолированного аминофенола  $2,5 \cdot 10^{-4}$  моль/л. Контролем служили пробирки, не содержащие соединений. Пробирки инкубировали при  $37^{\circ}\text{C}$ . Через 24 часа в пробирках визуально роста бактерий не наблюдали (рисунок 18).



Рисунок 18 - отсутствие роста на тест-культурах после инкубирования с растворенными сульфоцетомидированными производными.

Для выявления наличия бактерицидного действия сульфолированных производных из пробирок, производили высев на сектора штрихом в чашки с мясопептонным агаром. Учет результатов производили по наличию и характеру роста культур на питательной среде. На рисунке 19 мы видим бактериостатическое действие сульфолированного аминофенола по отношению тест-культуры *S. aureus* MRSA.



Рисунок 19- Частичное отсутствие роста тест-культуры *S. aureus* MRSA после высева на питательную среду.



В ходе исследований было установлено, что соединение 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-N-(4-ацетамидобензолсульфонил)-4-аминофенол подавляет рост *S. aureus* ATCC 25923, MRSA и *E. coli* 211 при концентрациях от  $1,25 \cdot 10^{-4}$  моль/л до  $2,5 \cdot 10^{-4}$  моль/л. Это соединение также эффективно против *E. coli* ATCC 25922 при концентрации  $2,5 \cdot 10^{-4}$  моль/л. Бактерицидный эффект проявлен в отношении *K. Pneumonia* Онко 120 R, однако по отношению к *K. pneumonia* (гематология) такого действия не наблюдалось.

Метоксиметил-5-*n*-хлорфенил-N-(4-ацетамидобензолсульфонил)-4-амино-1H-пиразол действует на *S. aureus* ATCC 25923 при концентрации  $5 \cdot 10^{-4}$  моль/л и активно по отношению к MRSA при концентрациях от  $1,25 \cdot 10^{-4}$  до  $5 \cdot 10^{-4}$  моль/л. Бактериостатический эффект проявлен в отношении *K. Pneumonia* Онко 120 R при концентрациях от  $1,25 \cdot 10^{-4}$  до  $5 \cdot 10^{-4}$ , а по отношению к *K. pneumonia* (гематология) действует при концентрации  $1,25 \cdot 10^{-4}$  моль/л.

Сульфаниламидный препарат «Сульгин» в качестве препарата сравнения в таких же концентрациях не проявил ни бактерицидного, ни бактериостатического эффекта.

Оценку антибактериальной активности новых сульфаниламидов проводили на примере диэтил-5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата **IIIб** и метоксиметил-5-*n*-хлорфенил-N-(4-ацетамидобензолсульфонил)-4-амино-1H-пиразол **XIa** в отношении различных бактериальных культур (табл. 14,15).

Таким образом, показано, что впервые синтезированные сульфаниламидные производные на основе аминофенола и амиопиразола обладают бактериостатическим и бактерицидным действием.

Таблица 14

Антимикробная активность диэтил-5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата **IIIб**

Концентрация, мг/мл	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	MRSA	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>E. coli</i> 211	<i>K. pneumoniae</i> Онко 120 R	<i>K. pneumoniae</i> гематология
$2,5 \cdot 10^{-4}$	+++	++	++++	+++	++++	–
$1,25 \cdot 10^{-4}$	++	+++	–	+++	–	–

Визуальная оценка интенсивности роста: «++++» – бактерицидный эффект; «+++» или «++» – бактериостатический эффект; «–» – отсутствие эффекта.

Таблица 15

Антимикробная активность метоксиметил-5-*n*-хлорфенил-N-(4-ацетамидобензолсульфонил)-4-амино-1H-пиразол **XIa**

Концентрация, мг/мл	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	MRSA	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>E. coli</i> 211	<i>K. pneumoniae</i> Онко 120 R	<i>K. pneumoniae</i> гематология
$5 \cdot 10^{-4}$	++++	++	-	-	++	-
$1,25 \cdot 10^{-4}$	-	++	-	-	++	++

Визуальная оценка интенсивности роста проводилась по следующим критериям: «++++» - бактерицидный эффект, «+++» или «++» - бактериостатический эффект, «-» - отсутствие эффекта.

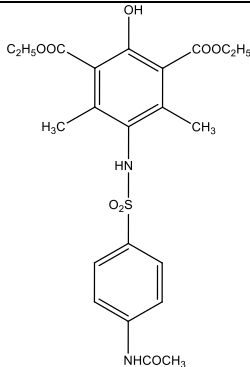
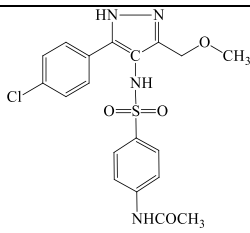
## 4.2 Компьютерное прогнозирование биологической активности

С помощью компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), для сульфонилированных производных аминифенолов и аминопиразолов с различной вероятностью предсказывается целый ряд проявлений биологической активности, например, как ингибитор глутамилэндопептидазы II и как *антипротозойные* средства.

Данные по предсказанию активности некоторых сульфацетамидированных производных приведены в таблице 16 и в экспериментальной части для остальных производных.

Таблица 16

Результаты компьютерного прогнозирования биологической активности сульфонилированных производных

Название	Структура	Активность
диэтил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата		<ul style="list-style-type: none"> <li>- антипиретик;</li> <li>- антипротозойное средство;</li> <li>- инсулиновый ингибитор;</li> <li>- CYP2C8 ингибиор;</li> <li>- ингибитор транскрипционного фактора в онкологии;</li> <li>- ингибитор арилсульфатазо-сульфотрансферазы</li> <li>- противомикробные средства</li> </ul>
N-(4-(N-(5-(4-хлорфенил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил)-фенил) ацетамида		<ul style="list-style-type: none"> <li>- фактор транскрипции STAT3 ингибитор (лечение рака);</li> <li>- CYP2C8 ингибитор;</li> <li>- антипротозойное средство;</li> <li>- ингибиторы щелочной фосфатазы</li> </ul>

## ГЛАВА 5 Экспериментальная часть

Условия записи спектров: регистрация **ИК спектров** выполнена на ИК-Фурье спектрометре Bruker Tensor-27 (ЦКП ФИЦ КНЦ СО РАН); **УФ спектры** записывали на спектрофотометре «Helios» Omega с диапазоном измерения 190-1100 нм, фотометрический диапазон 0,3-3 А, в кварцевых кюветах 1 см, концентрация  $0,5 \times 10^{-4}$  моль/л в среде этанола. **Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$**  регистрировали на приборе «Bruker Avance III 600» ( $^1\text{H}$ - 600.13 МГц,  $^{13}\text{C}$ - 150.9 МГц; ЦКП ФИЦ КНЦ СО РАН).

Запись **масс-спектров** проводилась на приборе Shimadzu LC/MS-2020 с колонкой RAPTORARC-18 (100 × 2,1 мм). Образец концентрацией 0,01 мг/мл в ацетонитриле, хроматографирование проводили в изократическом режиме, при  $t=35^\circ\text{C}$  в термостатируемой колонке. Для регистрации масс-спектров использовали квадрупольный масс-спектрометр с электронапылителем источником ионов (ESI), при прямом вводе образца и элюата, подаваемого хроматографом со скоростью 20 мкл/мин.

**Элементный анализ** проводили на приборе Analytischer Funktionstest vario El II Fab.

**Температуры плавления** определяли в открытых капиллярах на приборе ПТП (ТУ 25-11-1144-76).

### 5.1 Очистка органических растворителей

Обезвоживание растворителей, применяемых в реакциях чрезвычайно важно, поскольку влияет не только на выход продукт, но и на саму возможность протекания процесса.

**Диэтиловый эфир.** Для абсолютизации эфира проводили перегону. Собранную фракцию высушивали при многодневном состоянии над прокаленным хлоридом кальция, взятым в количестве 10% от массы эфира. Спустя несколько дней эфир фильтровали через складчатый фильтр в темную сухую бутылку, куда помещали также тонко нарезанный натрий (0,5-1% от

массы эфира) Бутылку закрывали пробкой, снабженной хлоркальцевой трубкой, и оставляли стоять на несколько дней [112].

**Этиловый спирт.** Технический этиловый спирт содержит примеси такие как уксусный альдегид, ацетон и воду. Существует несколько способов обезвоживания. Абсолютный этиловый спирт получали следующим образом [80]. 99,5%-ный  $C_2H_5OH$  готовили кипячением 95,6 %-ного этанола с 250 г. прокаленного оксида кальция.  $CaO$  предварительно прокаливали 6 часов в муфельной печи при 550 – 600 °С. Затем спирт отгоняли из колбы с дефлегматором и нисходящим холодильником в приемник, защищенный от влаги хлоркальцевой трубкой. Первую порцию спирта (15-20 мл.) отбрасывали. Дальнейшее обезвоживание проводили натрием в присутствии легкоомыляющихся сложных эфиров (диэтилфталата, диэтилоксалата). В одном литре 99,5%-ного этилового спирта растворяли 7 г металлического натрия. После растворения всего натрия к смеси добавляли 30 г сухого диэтилфталата и кипели в течение часа. Отсутствие в колбе осадка – фталевой кислоты перед перегонкой спирта служило показателем, что в дистилляте содержание воды не превысит 0,05 %. Затем спирт отгоняли на водяной бане в защищенном от влаги воздуха приемник. Первые порции спирта (20-25 мл.) отбрасывали.  $T_{кип} = 78,3$  °С.

**Метиловый спирт.** Абсолютный метиловый спирт получали аналогично методике абсолютизации этилового спирта [80].  $T_{кип} = 64,7$  °С.

**Пропиловый спирт.** Абсолютный метиловый спирт получали аналогично методике абсолютизации этилового спирта [80].  $T_{кип} = 97$  °С.

**Изопропиловый спирт.** Абсолютный метиловый спирт получали аналогично методике абсолютизации этилового спирта [80].  $T_{кип} = 82,4$  °С.

**Изобутиловый спирт.** Абсолютный метиловый спирт получали аналогично методике абсолютизации этилового спирта [80].  $T_{кип} = 108$  °С.

## 5.2 Получение изонитрозоацетилацетона

Получали изонитрозоацетилацетон по известной методике [80]. Для нитрозирования ацетилацетона использовали сухой азотокислый натрий в среде соляной кислоты. Температура смеси не должна превышать 3<sup>0</sup>С. Полностью реакция прошла через час, выпавший продукт отфильтровывали. Выход составил 85%.

## 5.3 Синтез диалкиловых эфиров ацетондикарбоновой кислоты

**Диэтиловый эфир ацетондикарбоновой кислоты.** Воспроизводили по аналогии с методикой [113]. В реакцию вступала ацетондикарбоновая кислота с абсолютным этиловым спиртом, который содержал расчетное количество безводного хлористого водорода. Эфир перегоняли при 121-122<sup>0</sup>С при 3-4 мм рт ст. Выход: 21-23%.

**Диметилловый эфир ацетондикарбоновой кислоты.** Воспроизводили по аналогии с методикой [113]. В реакцию вступала ацетондикарбоновая кислота с абсолютным метиловым спиртом, который содержал расчетное количество безводного хлористого водорода. Эфир перегоняли при 114-116<sup>0</sup>С при 3-4 мм рт ст. Выход: 23-25%.

**Дипропиловый эфир ацетондикарбоновой кислоты.** Воспроизводили по аналогии с методикой [113]. В реакцию вступала ацетондикарбоновая кислота с абсолютным пропиловым спиртом, который содержал расчетное количество безводного хлористого водорода. Эфир перегоняли при 160-162<sup>0</sup>С при 2-3 мм рт ст. Выход: 26-28%.

**Диизопропиловый эфир ацетондикарбоновой кислоты.** Воспроизводили по аналогии с методикой [113]. В реакцию вступала ацетондикарбоновая кислота с абсолютным изопропиловым спиртом, который содержал расчетное количество безводного хлористого водорода. Эфир перегоняли при 175-180<sup>0</sup>С при 3-4 мм рт ст. Выход: 39-40%.

**Диизобутиловый эфир ацетондикарбоновой кислоты.**

Воспроизводили по аналогии с методикой [113]. В реакцию вступала ацетондикарбоновая кислота с абсолютным изобутиловым спиртом, который содержал расчетное количество безводного хлористого водорода. Эфир перегоняли при 190-192<sup>0</sup>С при 3-4 мм рт ст. Выход: 40-43%.

**5.4 Получение 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенолятов калия**

**2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенолят калия** получали по реакции циклоароматизации из изонитрозоацетилацетона и диэтилового эфира ацетондикарбоновой кислоты по методике [81]. Выход составил 1,49г (70 %)

**2,6-ди(метоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенолят калия** получали по реакции циклоароматизации из изонитрозоацетилацетона и диметилового эфира ацетондикарбоновой кислоты по методике [81]. Выход составил 1,26г (67 %)

**2,6-ди(пропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенолят калия** получали по реакции циклоароматизации из изонитрозоацетилацетона и дипропилового эфира ацетондикарбоновой кислоты по методике [81]. Выход составил 1,05г (62 %)

**2,6-ди(диизопропилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенолят калия** получали по реакции циклоароматизации из изонитрозоацетилацетона и диизопропилового эфира ацетондикарбоновой кислоты по методике [81]. Выход составил 0,92г (51 %)

**2,6-ди(диизобутилоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенолят калия** получали по реакции циклоароматизации из изонитрозоацетилацетона и диизобутилового эфира ацетондикарбоновой кислоты по методике [81]. Выход составил 1,32г (65 %)

### 5.5 Синтез диалкил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов

**Диметил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат.** Растворяли 0.5 г (1.87 ммоль) калиевой соли 2,6-ди(метоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенола в 10 мл воды при температуре 60 °С. К полученному раствору добавляли небольшими порциями 0.5 г (2.87 ммоль) дитионита натрия и перемешивали в течение 30 мин. Затем раствор остудили до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровали и сушили над CaCl<sub>2</sub>. Выход составил 0.22 г (42%). Желтые кристаллы. T<sub>пл.</sub> = 77-79 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1754 (C=O), 3373-3455 (NH<sub>2</sub>). В ЯМР <sup>1</sup>H спектре в ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.: 8.85 с (1H, OH), 4.53 с (2H, NH<sub>2</sub>), 4.15-4.39 с (4H, COCH<sub>3</sub>), 1.19-1.33 к (6H, CH<sub>3</sub>сл.эфир.) Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 15.5, 52.3, 121.4, 121.5, 138.2, 142.8, 168.8. Масс-спектр m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 253 (24) [M]<sup>+</sup>, 221(93), 189(56), 106(34), 77(18), 15(25).

**Диэтил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат.** 0.5 г (1.69 ммоль) калиевой соли 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенола растворяли в 10 мл воды при температуре 60 °С. К полученному раствору добавляли небольшими порциями 0.5 г (2.87 ммоль) дитионита натрия и перемешивали в течение 60 мин. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (толуол – этилацетат в соотношении 1:1). Затем раствор охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровали и сушили над CaCl<sub>2</sub>. Выход 0,2 г (40%). Желтые кристаллы. T<sub>пл.</sub> = 72-75 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1731 (C=O), 3373-3450 (NH<sub>2</sub>). В ЯМР <sup>1</sup>H спектре в ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.: 8.82 с (1H, OH), 4.42 с (2H, NH<sub>2</sub>), 4.25-4.42 к (4H, COCH<sub>2</sub>), 2.04 (6H, CH<sub>3</sub>аминофенол. кольца), 1.27-1.29 к (6H, CH<sub>3</sub> сл.эфир.) Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 14.3, 15.4, 61.1, 121.4, 121.6, 138.2, 143.0, 168.4. Масс-спектр m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 281 (34) [M]<sup>+</sup>, 235(90), 189(65), 106(45), 77(28), 29(94). УФ спектр (этанол):  $\lambda_{\max}$  = 216 нм,  $\epsilon$  = 332;  $\lambda_{\max}$  = 388 нм,  $\epsilon$  = 86.

**Дипропил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат.** 1 г (3.36 ммоль) калиевой соли 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенола



растворяли в 30 мл воды при температуре 60 °С. К полученному раствору добавляли небольшими порциями 0.4 г (2,29 ммоль) дитионита натрия и перемешивали в течение 60 мин. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (толуол – этилацетат в соотношении 1:1). Затем раствор охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровали и сушили над  $\text{CaCl}_2$ . Выход 0,4 г (40%). Желтые кристаллы.  $T_{\text{пл.}} = 86-88^\circ\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1717 (C=O), 3200-3300 ( $\text{NH}_2$ ). В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре в  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 10.48 с (1H, OH), 4.33-4.36 т (4H,  $\text{CH}_2$  сл.эфир), 3.44 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.30 с (6H,  $\text{CH}_3$  амин. кольца), 1.79-1.84 секст. (4H,  $\text{CH}_2$  сл.эфир ост.); 1.03-1.05 т (6H,  $\text{CH}_3$  сл.эфир.) Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.3, 15.1, 21.7, 67.9, 121.4, 138.1, 143.4, 168.4. Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 309(68)  $[\text{M}]^+$ , 250(42), 249(100), 190(28), 189(40). Найдено, %: C 62.24; H 7.62; N 4.86  $\text{M}^+$  309.  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: C 62.12; H 7.49; N 4.53;

**Диизопропил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат.** 0,5 г (1.61 ммоль) калиевой соли 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенола растворяли в 20 мл воды при температуре 60 °С. К полученному раствору добавляли небольшими порциями 0.5 г (2,87 ммоль) дитионита натрия и перемешивали в течение 60 мин. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (толуол – этилацетат в соотношении 1:1). Затем раствор охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровали и сушили над  $\text{CaCl}_2$ . Выход 0,5 г (45%). Желтые кристаллы.  $T_{\text{пл.}} = 77-78^\circ\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1718 (C=O), 3200-3300 ( $\text{NH}_2$ ). В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре в  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.84 с (1H, OH), 5.09-5.13 сеп. (2H, -CH-), 4.25-4-28 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.03 с (6H,  $\text{CH}_3$  при бензольном кольце), 1.28-1.29 д (12H,  $\text{CH}_3$  сл.эфир.). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.3, 21.8, 68.8, 121.6, 138.2, 143.2, 168.0. Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 309 (47)  $[\text{M}]^+$ , 252(32), 239(56), 201(68), 189(24). Найдено, %: C 61.24; H 7.62; N 4.86  $\text{M}^+$  309.  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: C 62.12; H 7.49; N 4.53

**Диизобутил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат.** 0.5 г (2.4 ммоль) калиевой соли 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенола растворяли в 20 мл воды при температуре 60 °С. К полученному раствору

добавляли небольшими порциями 0.4 г (2,1 ммоль) дитионита натрия и перемешивали в течение 60 мин. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (толуол – этилацетат в соотношении 1:1). Затем раствор охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровали и сушили над  $\text{CaCl}_2$ . Выход 0,4 г (40%). Желтые кристаллы.  $T_{\text{пл.}} = 89-90^\circ\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1716 (C=O), 3199-3260 ( $\text{NH}_2$ ). В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре в  $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.99 с (1H, OH), 4.41 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.02-4.03 д (4H,  $\text{COCH}_2$ ), 2.31 с (6H,  $\text{CH}_3$  при бензольном кольце), 1.94-2.05 нон (2H, -CH-), 0.93-0.94 д (6H,  $\text{CH}_3$  сл.эфир.) Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.1, 18.4, 69.1, 121.4, 138.2, 143.0, 168.4. Масс-спектр  $m/z$  (Иотн., %): 337(89)  $[\text{M}]^+$ , 264(46), 263(100), 189(40), 106(10). Найдено, %: С 64.23; Н 8.14; N 4.32  $\text{M}^+$  337.  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: С 64.07; Н 8.07; N 4.15

## 5.6 Определение констант диссоциации сопряженных кислот перзамещенных *пара*-аминофенолов

Определение  $K_{\text{ВН}^+}$  и  $\text{p}K_{\text{ВН}^+}$  для перзамещенных *пара*-аминофенолов проводили спектрофотометрическим методом [83], термостатирование при температуре  $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ , в цитратных буферных растворах [84].

Готовили исходные растворы *n*-аминофенолов с концентрациями  $0,5 \times 10^{-2}$  моль/л в мерных колбах на 25 мл. Вещества растворяли в 75% этиловом спирте. Для нахождения аналитической длины волны брали аликвоту исходных растворов по 1 мл. и переносили в мерные колбы с объемом 25 мл. и доводили до метки буферными растворами с рН от 1 до 8. Концентрация конечных растворов составляла  $0,5 \times 10^{-4}$  моль/л. Определяли аналитическую длину волны для каждого аминофенола на спектрофотометре «Helios» Omega в кварцевых кюветах 1 см в интервале длин волн от 200 до 600 нм [114].

Затем готовили буферные растворы с различными рН из смеси 0,2 н. лимонной кислоты и 0,2 н. раствора NaOH. Определяли рН приготовленных

буферных растворов с помощью рН-метра. Брали аликвоту из спиртовых растворов с растворенными перзамещенными *para*-аминофенолами по 1 мл и переносили в 7 мерных колб с объемом 50 мл. и доводили до метки каждую колбу разными буферными растворами.

В приготовленных рабочих растворах измеряли оптическую плотность на аналитической длине волны на спектрофотометре. Полученные результаты вносили в таблицы 17-20. Строили графики зависимости  $\lg I$  от рН растворов для всех диалкил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов (рис. 20-23). Во всех таблицах приведены  $D_x$  – текущие значения оптической плотности в буферных растворах;  $D_k$  – оптическая плотность растворов вещества в кислоте;  $D_{щ}$  – оптическая плотность растворов вещества в щелочи.

Таблица 17

Обработка полученных результатов для диэтил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

№	рН	$D_x$	$D_x - D_k$	$D_{щ} - D_x$	I	Lg I	$pK_{BH^+}$	$K_{BH^+}$
1	3,78	0,249	0,199	0,374	0,532	-0,27	4,05	0,0000883
2	3,92	0,298	0,248	0,325	0,763	-0,12	4,04	0,0000917
3	4,06	0,334	0,284	0,289	0,983	-0,01	4,07	0,0000856
4	4,26	0,397	0,347	0,226	1,535	0,19	4,07	0,0000844
5	4,41	0,451	0,401	0,172	2,331	0,37	4,04	0,0000907
6	4,96	0,565	0,515	0,058	8,879	0,95	4,01	0,0000974

Отсюда  $K_{BH^+} \text{ ср.} = 0,0000900$   $pK_{BH^+} \text{ ср.} = 4,05 \pm 0,04$

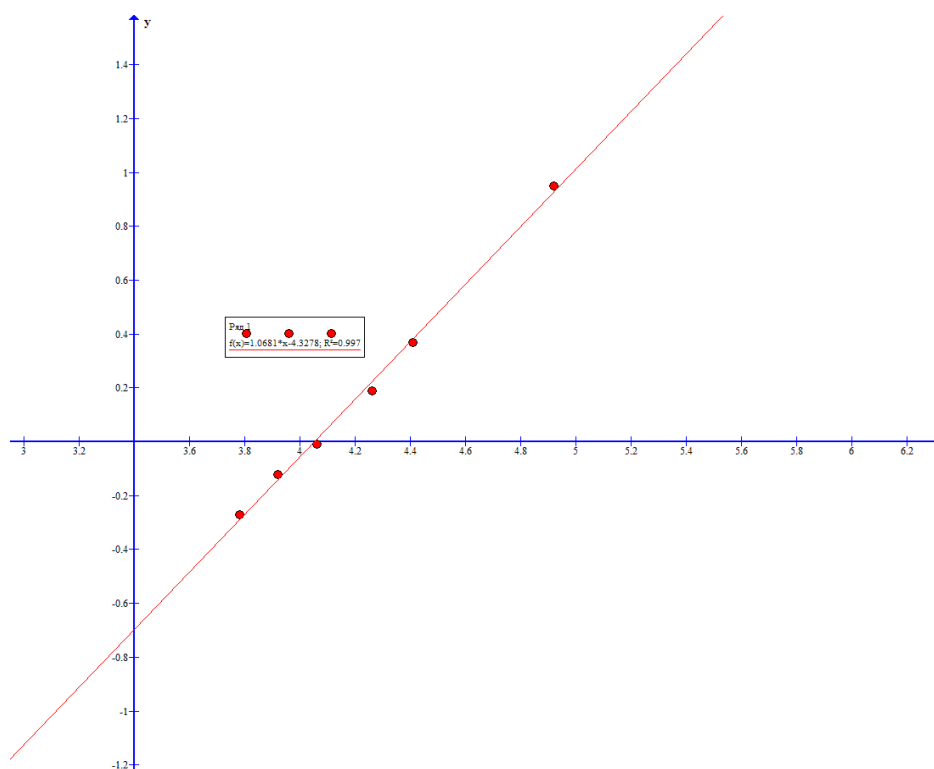


Рисунок 20 – Зависимость логарифма ионизационного отношения от рН для диэтил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

Таблица 18

Обработка полученных результатов для дипропил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

№	рН	$D_x$	$D_x - D_k$	$D_{ш} - D_x$	I	Lg I	$pK_{BH^+}$	$K_{BH^+}$
1	3,78	0,259	0,229	0,442	0,518	-0,29	4,07	0,0000860
2	3,92	0,299	0,269	0,402	0,669	-0,17	4,09	0,0000805
3	4,06	0,356	0,326	0,345	0,945	-0,02	4,08	0,0000823
4	4,26	0,431	0,401	0,27	1,485	0,17	4,09	0,0000816
5	4,41	0,494	0,464	0,207	2,242	0,35	4,06	0,0000872
6	4,99	0,633	0,603	0,068	8,868	0,95	4,04	0,0000907

Отсюда  $K_{BH^+} \text{ ср.} = 0,0000850$   $pK_{BH^+} \text{ ср.} = 4,07 \pm 0,03$

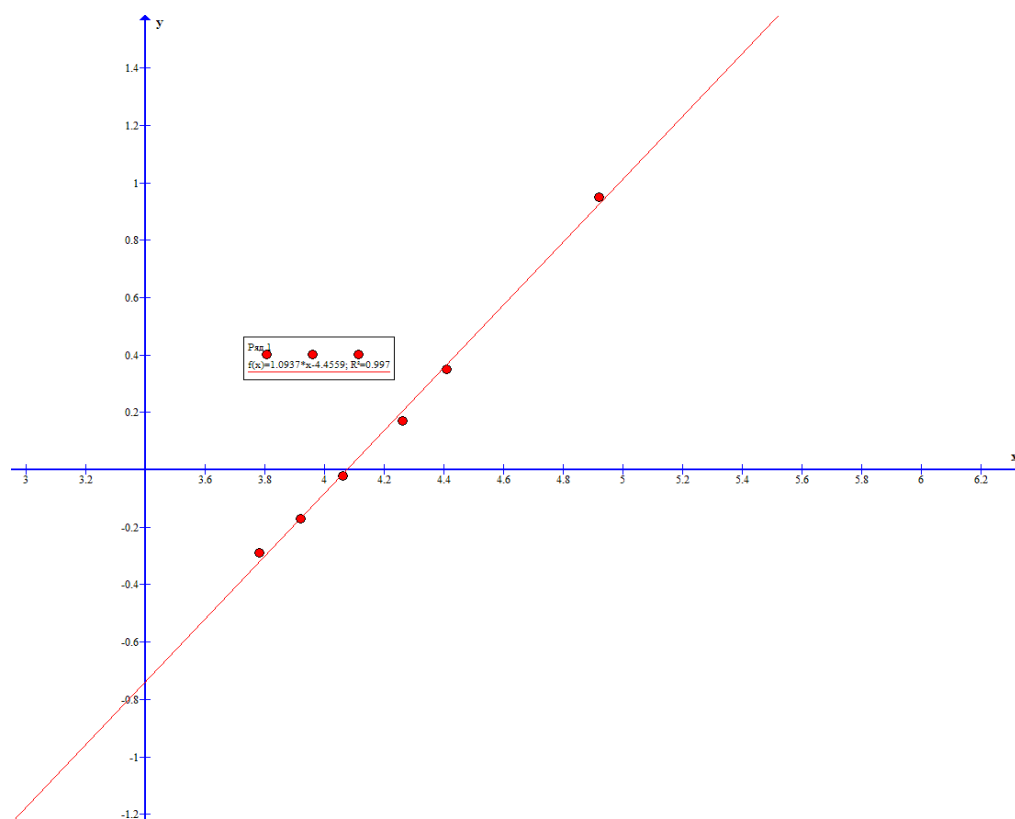


Рисунок 21 – Зависимость логарифма ионизационного отношения от рН для дипропил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

Таблица 19

Обработка полученных результатов для диизопропил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

№	рН	$D_x$	$D_x - D_k$	$D_{щ} - D_x$	I	Lg I	$pK_{BH^+}$	$K_{BH^+}$
1	3,69	0,114	0,074	0,151	0,490	-0,31	4,00	0,000100059
2	3,92	0,141	0,101	0,124	0,815	-0,09	4,01	0,000097926
3	4,03	0,158	0,118	0,107	1,103	0,04	3,99	0,00010292
4	4,28	0,181	0,141	0,084	1,679	0,22	4,06	0,000088092
5	4,47	0,201	0,161	0,064	2,516	0,40	4,07	0,000085240
6	4,88	0,235	0,195	0,03	6,500	0,81	4,07	0,000085686

Отсюда  $K_{BH^+}$  ср. = 0,0000933208  $pK_{BH^+}$  ср. = 4,03±0,04

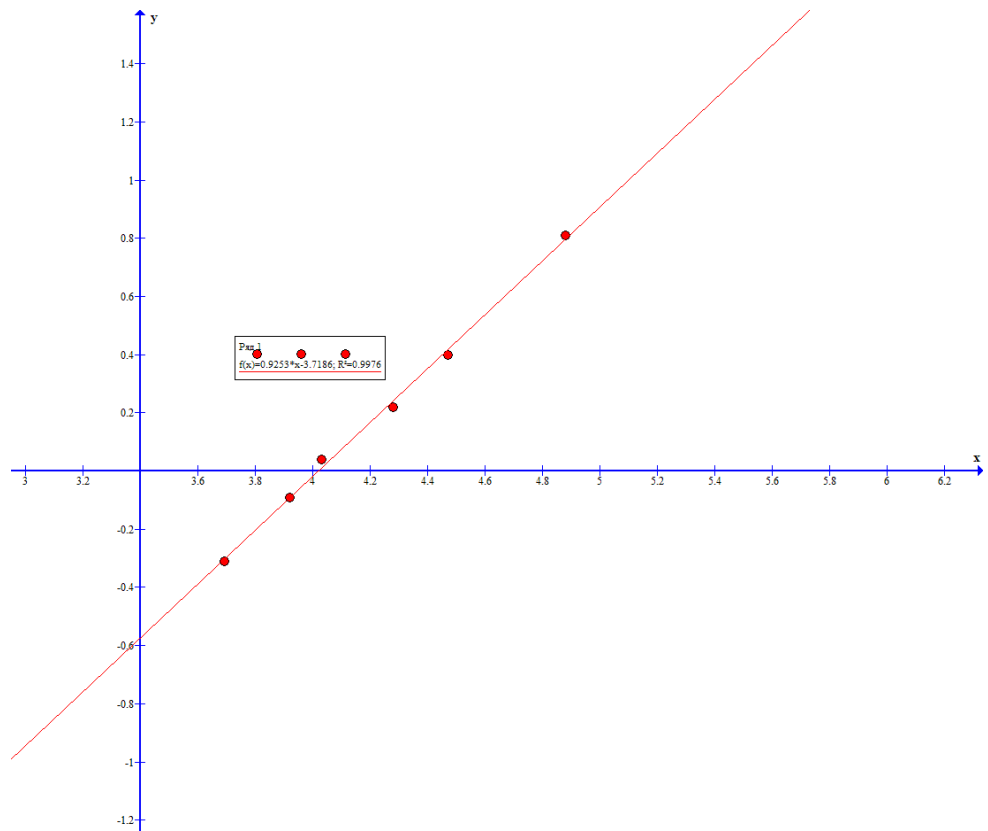


Рисунок 22 – Зависимость логарифма ионизационного отношения от рН для диизопропил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

Таблица 20

Обработка полученных результатов для диизобутил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

№	рН	$D_x$	$D_x - D_K$	$D_{ш} - D_x$	I	Lg I	$pK_{BH^+}$	$K_{BH^+}$
1	3,69	0,353	0,252	0,509	0,495	-0,31	4,00	0,000101
2	3,92	0,456	0,355	0,406	0,874	-0,06	3,98	0,000105
3	4,03	0,501	0,4	0,361	1,108	0,04	3,99	0,000103
4	4,28	0,587	0,486	0,275	1,767	0,25	4,03	0,0000927
5	4,47	0,668	0,567	0,194	2,923	0,47	4,00	0,0000990
6	4,88	0,771	0,67	0,091	7,363	0,87	4,01	0,0000971

Отсюда  $K_{BH^+}$  ср. = 0,0000997  $pK_{BH^+}$  ср. = 4,00±0,03

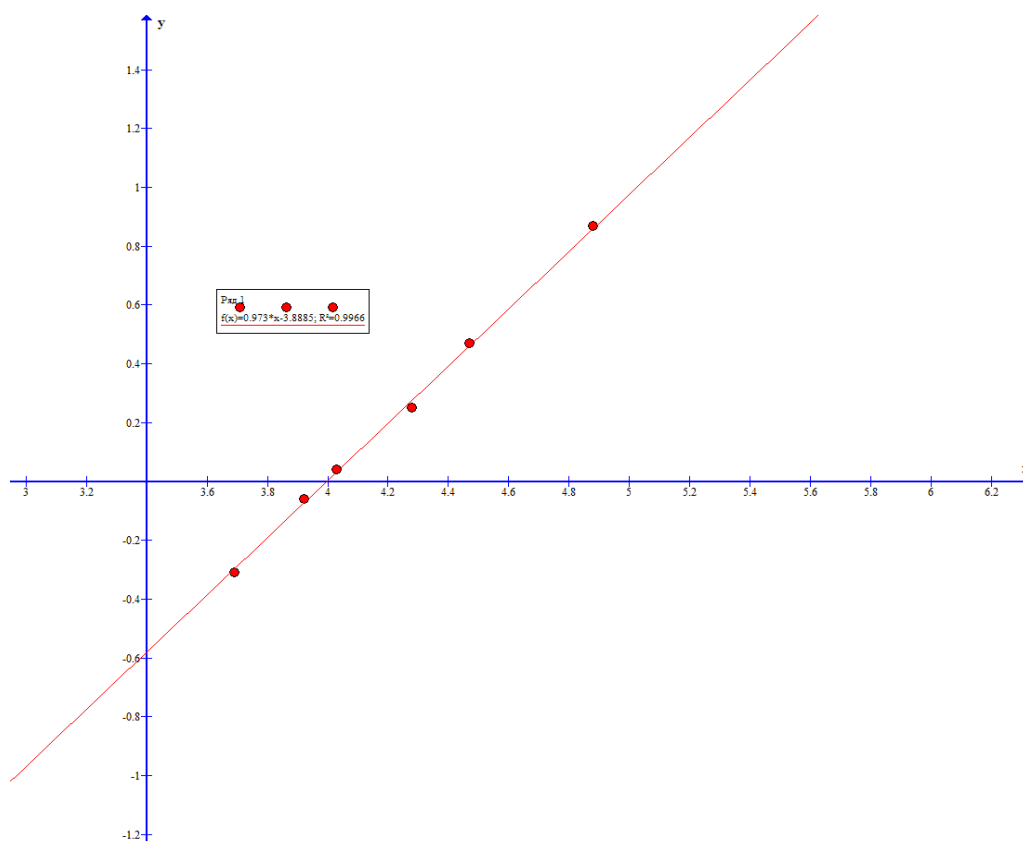


Рисунок 23 – Зависимость логарифма ионизационного отношения от рН для диизобутил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

### 5.7 Определение констант кислотности диалкил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов

Для определения  $pK_a$  с помощью спектрометрического метода [83] готовили фосфатные буферные растворы [84], термостатировали растворы при температуре  $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ . Оптическую плотность определяли на спектрофотометре «Helios» Omega в кварцевых кюветах 1 см в интервале длин волн от 200 до 500 нм.

Готовили исходные спиртовые растворы с рабочей концентрацией  $0,5 \times 10^{-4}$  моль/л в мерных колбах на 25 мл. Брали из растворов аликвоту в объеме 1 мл. и переносили в мерные колбы 25 мл. и доводили до метки буферными растворами с рН от 7 до 12. Полученные растворы измеряли на спектрофотометре и получали график зависимости оптической плотности от длины волны. Затем готовили серию фосфатных буферных растворов, в

которых и проводили определения рКа. При длине волны 335 нм., наблюдали максимальное изменение оптической плотности перзамещенных аминофенолов. По результатам измерений были проведены расчеты ионизационного отношения I пара-аминофенолов и данные занесены в таблицы 21-24. Затем построены графики зависимости lg I от рН растворов (рис. 24-27).

Таблица 21

Результаты и расчетов на аналитической длине волны для диметил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

№	рН	$D_x$	$D_x - D_K$	$D_{ш} - D_x$	I	Lg I	рКа	Ка
1	8,49	0,203	0,06	0,234	0,256	-0,59	9,08	$8,29727 \times 10^{10}$
2	8,71	0,241	0,098	0,196	0,500	-0,30	9,01	$9,74922 \times 10^{10}$
3	8,95	0,269	0,126	0,168	0,750	-0,12	9,07	$8,41514 \times 10^{10}$
4	9,08	0,288	0,145	0,149	0,973	-0,01	9,09	$8,09435 \times 10^{10}$
5	9,22	0,32	0,177	0,117	1,513	0,18	9,04	$9,11565 \times 10^{10}$
6	9,43	0,358	0,215	0,079	2,722	0,43	9,00	$1,01114 \times 10^{10}$

$$pK_{a_{cp.}} = 9,05 \pm 0,04$$

$$K_{a_{cp.}} = 8,96384 \times 10^{10}$$

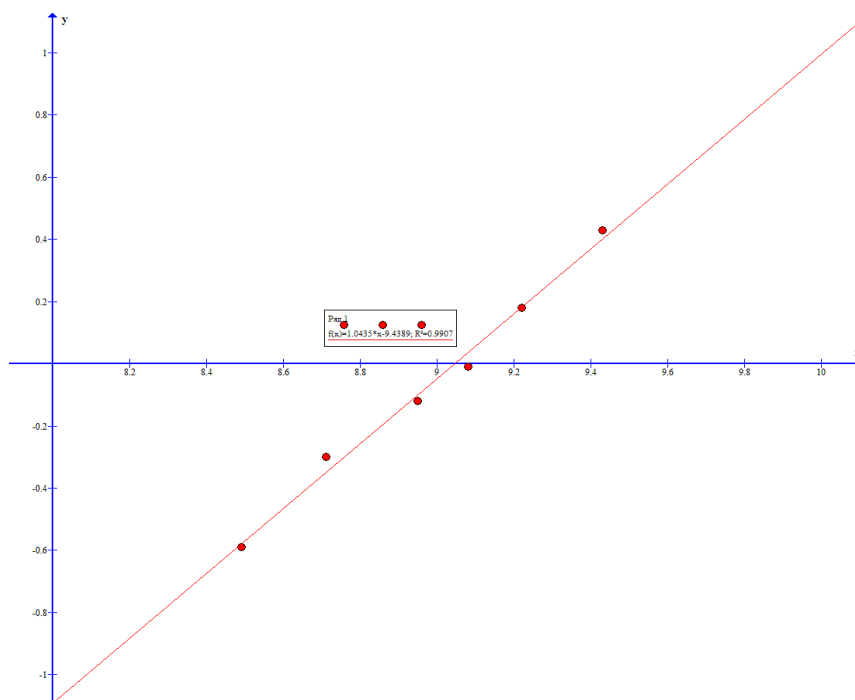


Рисунок 24 – Зависимость логарифма ионизационного отношения от рН для диметил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата



Результаты и расчетов на аналитической длине волны для дипропил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

№	pH	$D_x$	$D_x - D_k$	$D_{ш} - D_x$	I	Lg I	pKa	Ka
1	8,49	0,389	0,121	0,465	0,260	-0,58	9,07	$8,42 \times 10^{10}$
2	8,71	0,441	0,173	0,413	0,419	-0,38	9,09	$8,17 \times 10^{10}$
3	8,95	0,519	0,251	0,335	0,749	-0,13	9,08	$8,41 \times 10^{10}$
4	9,08	0,548	0,28	0,306	0,915	-0,04	9,12	$7,61 \times 10^{10}$
5	9,22	0,598	0,33	0,256	1,289	0,11	9,11	$7,77 \times 10^{10}$
6	9,43	0,668	0,4	0,186	2,151	0,33	9,10	$7,99 \times 10^{10}$

$pK_{a\text{cp.}} = 9,09 \pm 0,03$

$K_{a\text{cp.}} = 8,06 \times 10^{10}$

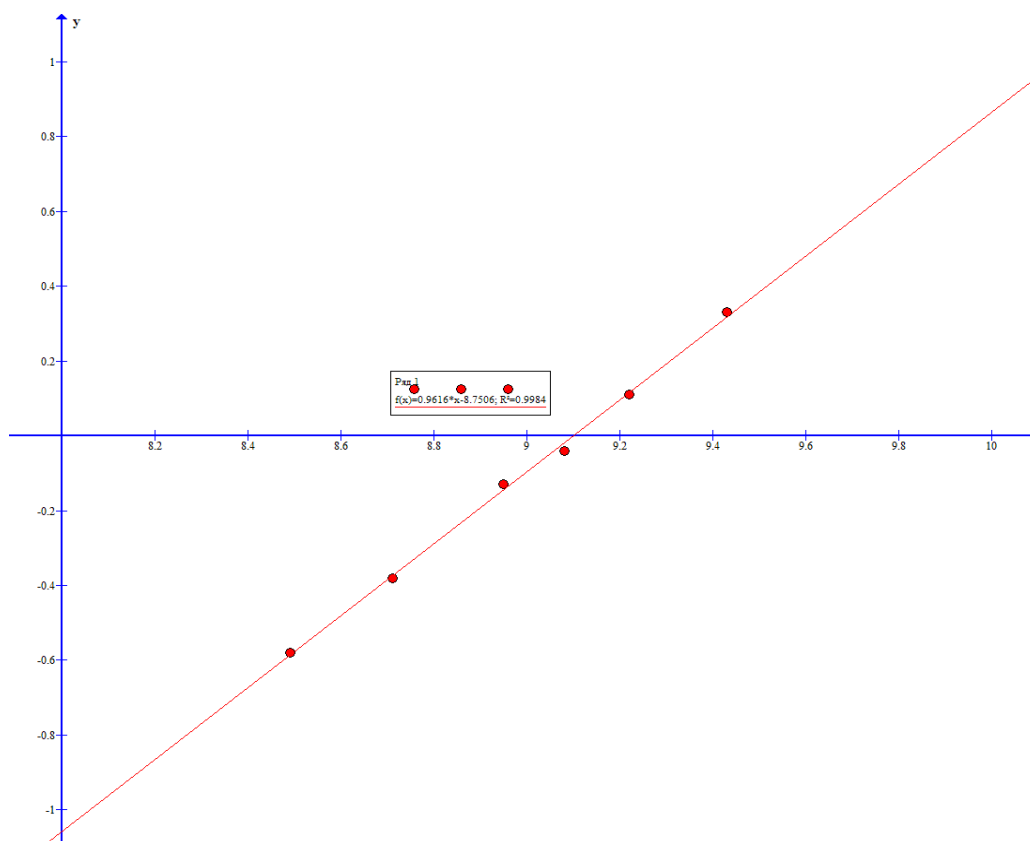


Рисунок 25 – Зависимость логарифма ионизационного отношения от pH для дипропил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

Результаты и расчетов на аналитической длине волны для диизопропил  
5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

№	pH	$D_x$	$D_x - D_K$	$D_{ш} - D_x$	I	Lg I	pKa	Ka
1	8,49	0,176	0,04	0,136	0,294	-0,53	9,02	$9,51746 \times 10^{10}$
2	8,71	0,190	0,054	0,122	0,443	-0,35	9,06	$8,63046 \times 10^{10}$
3	8,95	0,211	0,075	0,101	0,743	-0,13	9,08	$8,33182 \times 10^{10}$
4	9,08	0,223	0,087	0,089	0,978	-0,01	9,09	$8,13072 \times 10^{10}$
5	9,22	0,239	0,103	0,073	1,411	0,15	9,07	$8,50187 \times 10^{10}$
6	9,43	0,262	0,126	0,05	2,520	0,40	9,03	$9,36269 \times 10^{10}$

$pK_{a, \text{ср.}} = 9,06 \pm 0,04$

$K_{a, \text{ср.}} = 8,74584 \times 10^{10}$

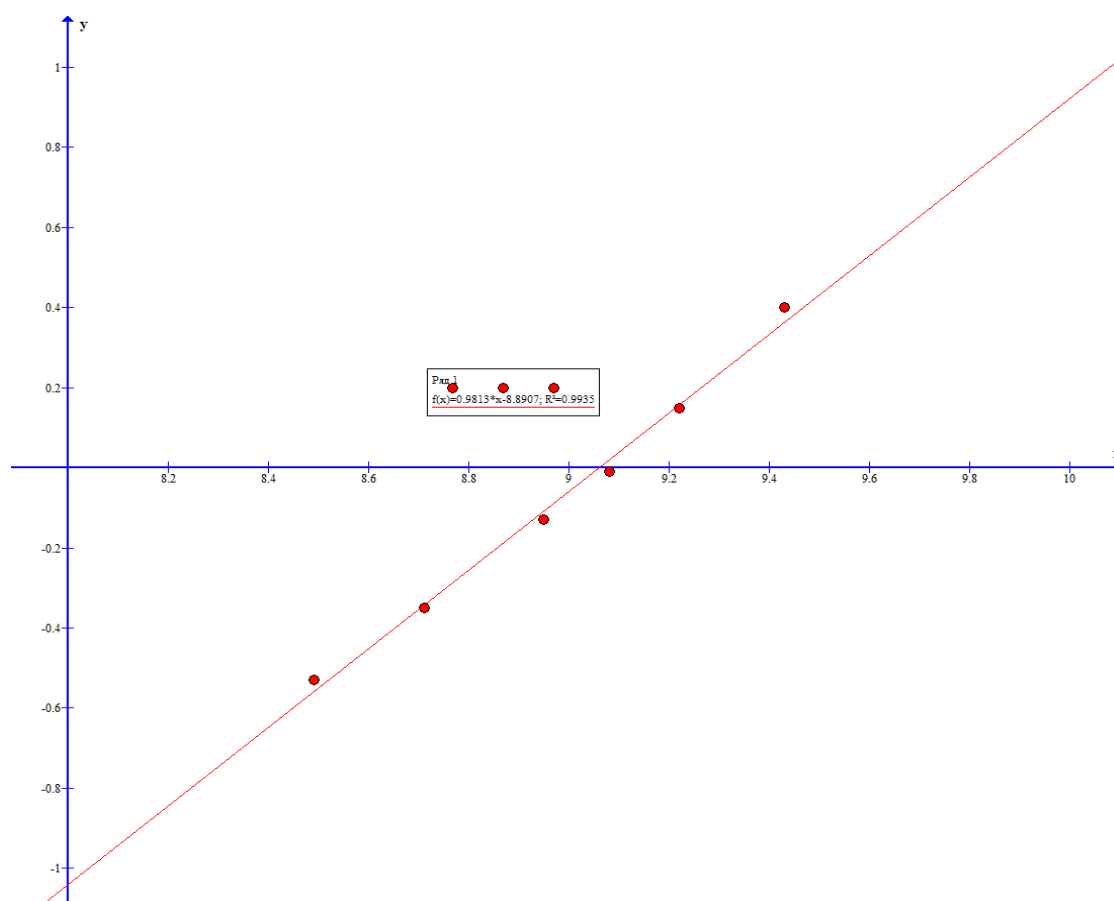


Рисунок 26 – Зависимость логарифма ионизационного отношения от  
pH для диизопропил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

Результаты и расчетов на аналитической длине волны диизобутил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

№	pH	$D_x$	$D_x - D_K$	$D_{ш} - D_x$	J	Lg J	pKa	Ka
1	8,49	0,311	0,102	0,35	0,291	-0,54	9,03	$9,43 \times 10^{10}$
2	8,71	0,358	0,149	0,303	0,492	-0,31	9,02	$9,59 \times 10^{10}$
3	8,95	0,42	0,211	0,241	0,876	-0,06	9,01	$9,82 \times 10^{10}$
4	9,08	0,442	0,233	0,219	1,064	0,03	9,05	$8,85 \times 10^{10}$
5	9,22	0,483	0,274	0,178	1,539	0,19	9,03	$9,28 \times 10^{10}$
6	9,43	0,523	0,314	0,138	2,275	0,36	9,07	$8,45 \times 10^{10}$

$pK_{a_{cp.}} = 9,03 \pm 0,04$

$Ka_{cp.} = 9,24 \times 10^{10}$

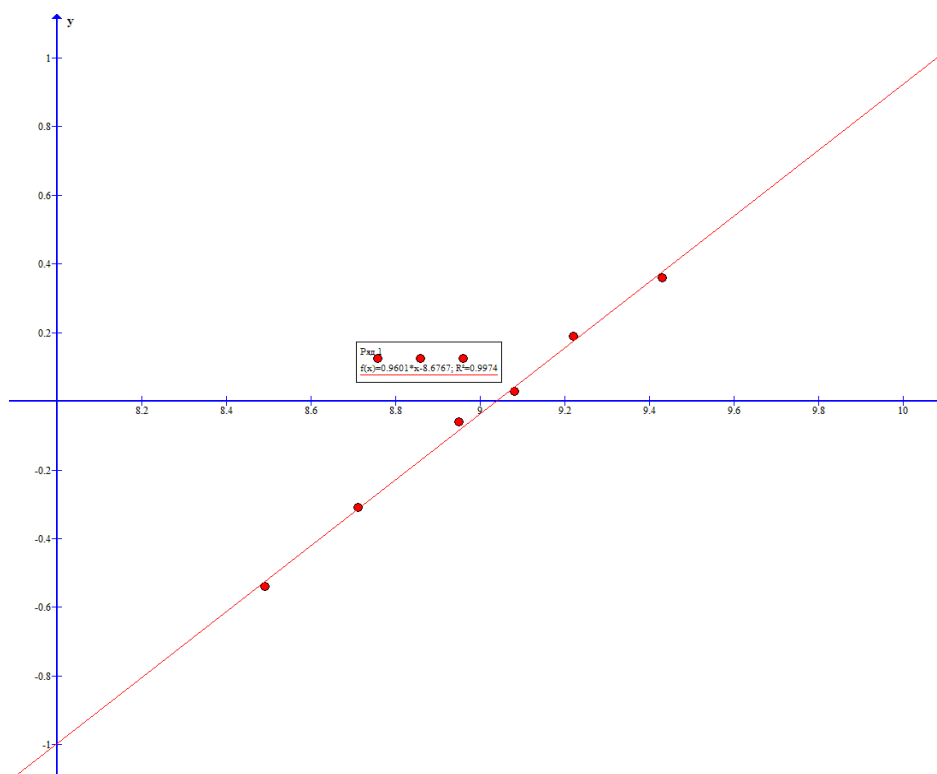


Рисунок 27 – Зависимость логарифма ионизационного отношения от pH для диизобутил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

## 5.8 Общая методика получения диалкил 5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов

0.36 ммоль диалкил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата растворяли в 5 мл воды. Размешивали и нагревали до 60 °С. За 1 час попеременно небольшими порциями прибавляли по 0.39 ммоль *n*-толуолсульфохлорида и по 0.28 ммоль карбоната натрия, следя за тем, чтобы реакция среды была нейтральной. Затем смесь размешивали в течении 2-х часов при T=60°C, контролируя протекание реакции методом ТСХ (толуол – этилацетат в соотношении 1:1), охлаждали до комнатной температуры. Для очистки от исходного аминифенола приливали HCl до кислой реакции по Конго и перемешивали без нагревания 30 мин. Полученный осадок отфильтровывали и промывали водой до отсутствия кислой реакции, затем перекристаллизовывали из водного спирта, выпавший осадок отфильтровывали сушили под вакуумом [115-118].

**Диэтил 5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат.** Выход 0.066 г (66%), светло-бежевые кристаллы.  $T_{пл.} = 143-145^{\circ}C$ . ИК спектр,  $\nu, \text{см}^{-1}$ : 3232 (NH), 1380 (SO<sub>2</sub>). В ЯМР<sup>1</sup>H спектре в ДМСО- d<sub>6</sub>,  $\delta, \text{м.д.}$ : 9.35 с (1H, OH), 10.13 с (1H, NH) 7.38-7.54 д (4H, тозильного кольца), 4.24-4.28 к (4H, СОСН<sub>2</sub>), 2.39 с (3H, СН<sub>3</sub>тозильного кольца), 1.87 с (6H, СН<sub>3</sub> аминифенольного кольца). 1.24-1.26 с (6H, СН<sub>3</sub>сл.эфир). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta, \text{м.д.}$ : 14.2, 16.5, 21.3, 61.4, 121.5, 126.2, 126.8, 130.0, 138.8, 139.0, 143.3, 151.4, 167.27. Масс-спектр  $m/z(I_{отн.}, \%)$ : 435 (50) [M]<sup>+</sup>, 390(25), 280(64), 234(88), 206(33), 91(40), 29(31). УФ спектр (этанол):  $\lambda_{\text{max}} = 218 \text{ нм}, \epsilon = 628; \lambda_{\text{max}} = 317 \text{ нм}, \epsilon = 96$ .

**Диметил 5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат.** Выход составил 0,075 г (75%).  $T_{пл.} = 202-205^{\circ}C$  светло-бежевые кристаллы. ИК спектр,  $\nu, \text{см}^{-1}$ : 3225 (NH), 1378 (SO<sub>2</sub>). В ЯМР <sup>1</sup>H спектре в ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta, \text{м.д.}$ : 9.37 с (1H, OH), 10.12 с (1H, NH), 3.78 с (6H, СОСН<sub>3</sub>), 7.38-7.56 д (4H, тозильного кольца), 2.39 с (3H, СН<sub>3</sub>тозильного

кольца), 1.87 с (6H, CH<sub>3</sub> аминофенольного кольца). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 16.6, 21.3, 52.6, 121.4, 126.3, 126.7, 130.0, 139.0, 139.1, 143.3, 151.2, 167.7. Масс-спектр m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 407 (74) [M]<sup>+</sup>, 376(21), 252(76), 220(96), 192(29), 91(49), 65(15). На рисунке 28 и 29 представлены ЯМР <sup>1</sup>H и ЯМР <sup>13</sup>C спектры, записанные в среде гексадеутеродиметилсульфоксиде:

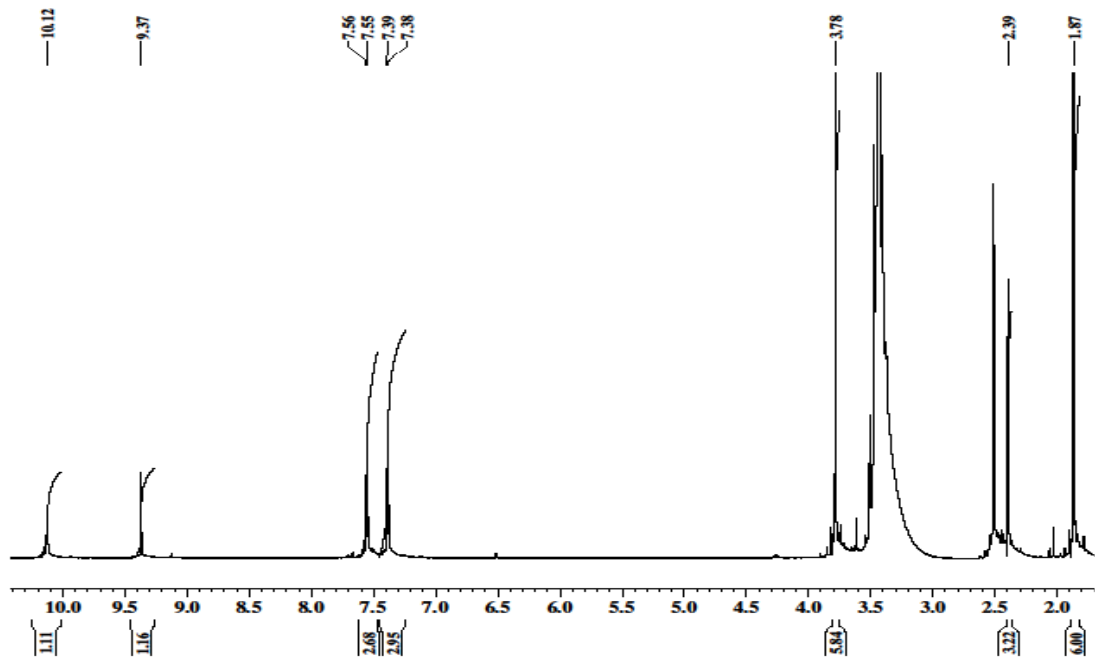


Рисунок 28 – ЯМР <sup>1</sup>H спектр диметил 5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата в ДМСО-d<sub>6</sub>.

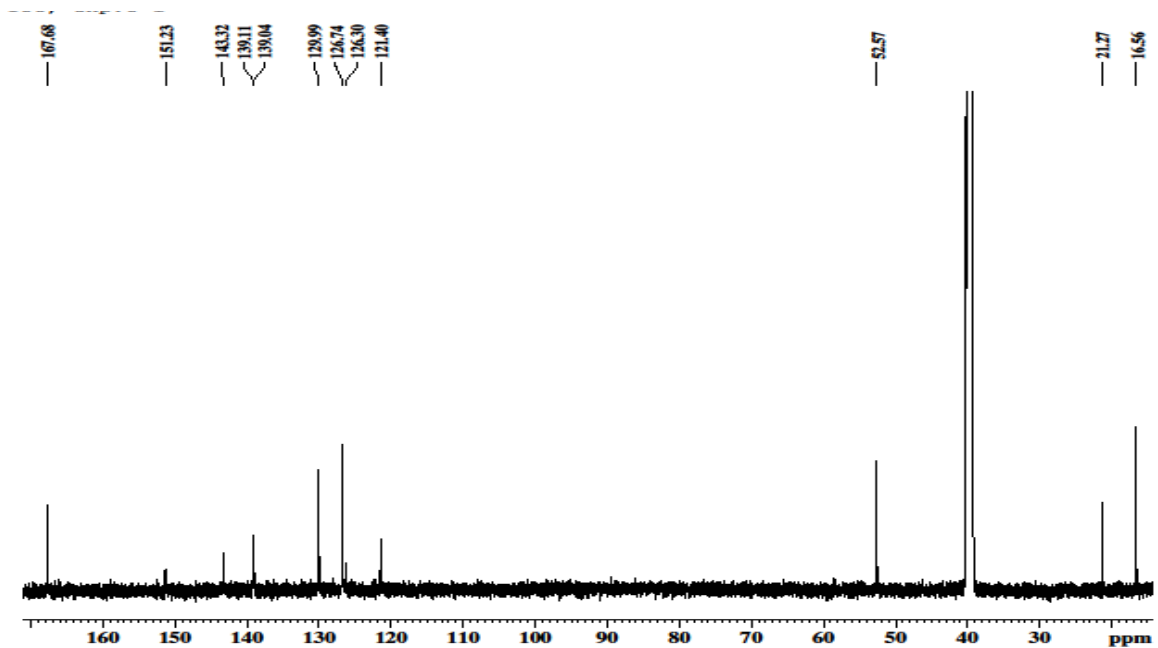


Рисунок 29 – ЯМР <sup>13</sup>C спектр диметил 5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата в ДМСО-d<sub>6</sub>.

## Дипропил

## 5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-

диметилизофталат Выход составил 0,09 г (85%).  $T_{пл.} = 153-155^{\circ}C$  светло-бежевые кристаллы. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3000 (NH), 1377 ( $SO_2$ ). В ЯМР  $^1H$  спектре в  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 11.47 с (1H, OH), 7.43-7.96 д (4H, Tozyl), 4.30-4.33 т (4H,  $CH_2$  сл.эфир.ост.), 4.12 с (1H, NH), 2.34 с (3H,  $CH_3$  тозил. кольца), 2.20 с (6H,  $CH_3$  аминоизофтал. кольца), 1.75-1.81 секст. (4H,  $CH_2$  сл.эфир.ост.), 1.00-1.03 т (6H,  $CH_3$  сл.эфир.ост.). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.3, 14.7, 20.9, 21.7, 68.9, 121.4, 126.7, 130.0, 136.5, 137.3, 139.0, 139.1, 143.3, 167.7. Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 463 (54)  $[M]^+$ , 392 (20,72), 391(91,39), 236 (90,01), 206(68,67), 204(20,22), 138(14,71), 91(15,82). Найдено, %: С 59.42; Н 6.17; N 3.23; S 6.56  $M^+$  463.  $C_{23}H_{29}NO_7S$ . Вычислено, %: С 59.59; Н 6.31; N 3.02; S 6.92. На рисунках 30, 31 и 32 представлены ЯМР  $^1H$ , ИК и ЯМР  $^{13}C$  спектры:

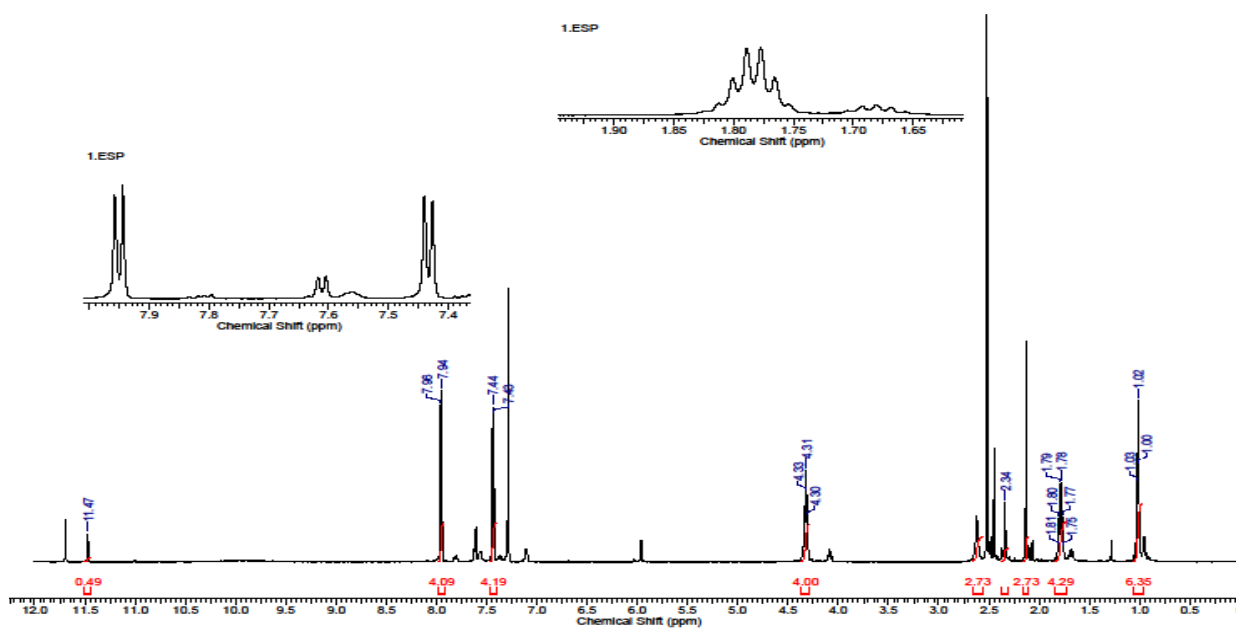


Рисунок 30 – ЯМР  $^1H$  спектр дипропил 5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата в  $DMCO-d_6$ .

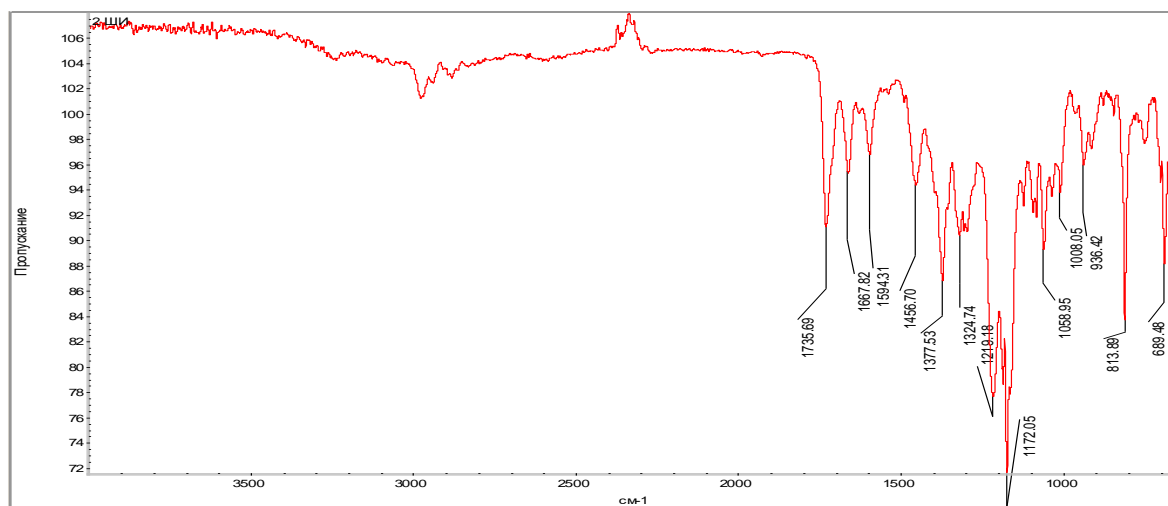


Рисунок 31 – ИК спектр дипропил 5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

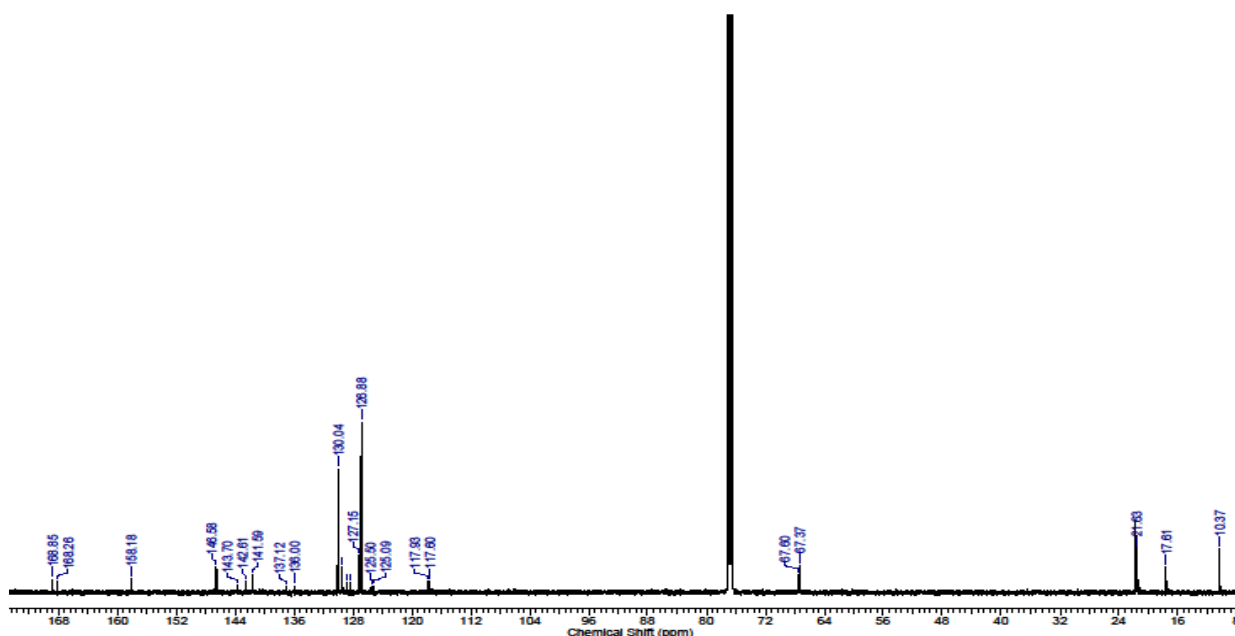


Рисунок 32 – ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр дипропил 5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата в ДМСО- $d_6$ .

**Диизопропил 5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат.** Выход составил 0,085 г (83%).  $T_{\text{пл.}} = 152-154^{\circ}\text{C}$  светло-бежевые кристаллы. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3000 (NH), 1377 ( $\text{SO}_2$ ). В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре в ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 12.10 с (1H, OH), 8.88 с (1H, NH) 7.34-7.68 д (4H,  $\text{Tozyl}$ ), 5.54-5.26 сеп. (2H, -CH-), 2.43 с (3H,  $\text{CH}_3$  тозил. кольца), 2.23-2,24 с (6H,  $\text{CH}_3$  аминоизофтал. кольца), 1.39-1.40 д (12H,  $\text{CH}_3$  сл.эфир.ост.). Спектр

ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.9, 21.3, 21.7, 68.0, 121.1, 126.2, 131.0, 136.1, 137.2, 138.5, 139.1, 143.3, 169.2. Масс-спектр  $m/z$  (I<sub>отн.</sub>, %): 463 (54) [M]<sup>+</sup>, 392 (20,72), 391(91,39), 236 (90,01), 206(68,67), 204(20,22), 138(14,71), 91(15,82). Найдено, %: С 59.23; Н 6.74; N 3.27; S 6.48 M<sup>+</sup> 463. C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>7</sub>S. Вычислено, %: С 59.59; Н 6.31; N 3.02; S 6.92

**Диизобутил 5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат.** Выход составил 0,085 г (80%). T<sub>пл.</sub> = 160-162<sup>0</sup>С светло-бежевые кристаллы. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3224 (NH), 1370 (SO<sub>2</sub>). В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре в CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.: 11.49 с (1H, OH), 10.04 с (1H, NH), 7.43-7.96 д (4H, Tozyl), 4.15-4.16 д (4H, CH<sub>2</sub> сл.эфир.ост.), 2.63 с (6H, CH<sub>3</sub> аминоизофтал. кольца), 2.52 с (3H, CH<sub>3</sub> тозил.кольца), 2.03-2.09 нон (2H, -CH- сл.эфир.ост.), 0.99-1.00 д (12H, CH<sub>3</sub> сл.эфир.ост.). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.0, 19.2, 21.5, 26.7, 70.1, 119.1, 125.2, 127.5, 128.1, 137.8, 138.1, 147.1, 174.2 Масс-спектр  $m/z$  (I<sub>отн.</sub>, %): 491 (47) [M]<sup>+</sup>, 390 (19,52), 236 (67,01), 205(38,67), 190 (19,22), 130(23,61), 91(16,82). Найдено, %: С 61.34; Н 6.61; N 2.57; S 6.86 M<sup>+</sup> 491. C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>7</sub>S. Вычислено, %: С 61.08; Н 6.77; N 2.85; S 6.52

### 5.9 Синтез диалкил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов

0.69 ммоль аминофенола растворяли в 6 мл воды. Смесь размешивали и нагревали до 60 <sup>0</sup>С. В течение 1,5 часа попеременно небольшими порциями прибавляли по 0.86 ммоль 4-ацетиламинобензолсульфохлорида и по 0.56 ммоль карбоната натрия, следя за тем, чтобы реакция среды была нейтральной. Затем смесь размешивали в течении 2-х часов при T=60<sup>0</sup>С, контролируя протекание реакции методом ТСХ (толуол – этилацетат в соотношении 1:1), охлаждали до комнатной температуры. Для очистки от исходного аминофенола приливали HCl до кислой реакции по Конго и перемешивали без нагревания 30 мин. Полученный осадок отфильтровывали и промывали водой до отсутствия кислой реакции, затем



перекристаллизовывали из водного спирта, выпавший осадок отфильтровывали сушили под вакуумом [119-122].

**Диэтил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат.** Выход составил (80%).  $T_{пл.} = 150-152^{\circ}C$ . Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (элюент толуол – этилацетат, 1:1). В ЯМР  $^1H$  спектре в ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 10.38 (1H, NH); 9.93 с (1H, OH); 9.31 с (1H, NH ацетамидного кольца); 7.56-7.76 д (4H, ацетамидного кольца); 4.24-4.28 к (4H,  $CH_2$  сл.эфир.остатка) 1.24-1.26 т (6H,  $CH_3$  сл.эфир.остатка); 1.88 с (6H,  $CH_3$  аминофенольного кольца); 2.09 с (3H,  $CH_3$  ацетамидного кольца). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.2, 16.5, 24.4, 61.4, 118.1, 118.9, 121.5, 126.4, 127.9, 135.2, 139.0, 143.4, 151.4, 167.3, 169.3. Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 475 (73) [ $M^+$ ], 458(15), 413(6,91), 401(2,52), 359(34), 357(59), 355(29), 264(20), 228(36). На рисунке 33 и 34 представлены ЯМР  $^1H$  и ЯМР  $^{13}C$  спектры, записанные в среде гексадегтеродиметилсульфоксиде:

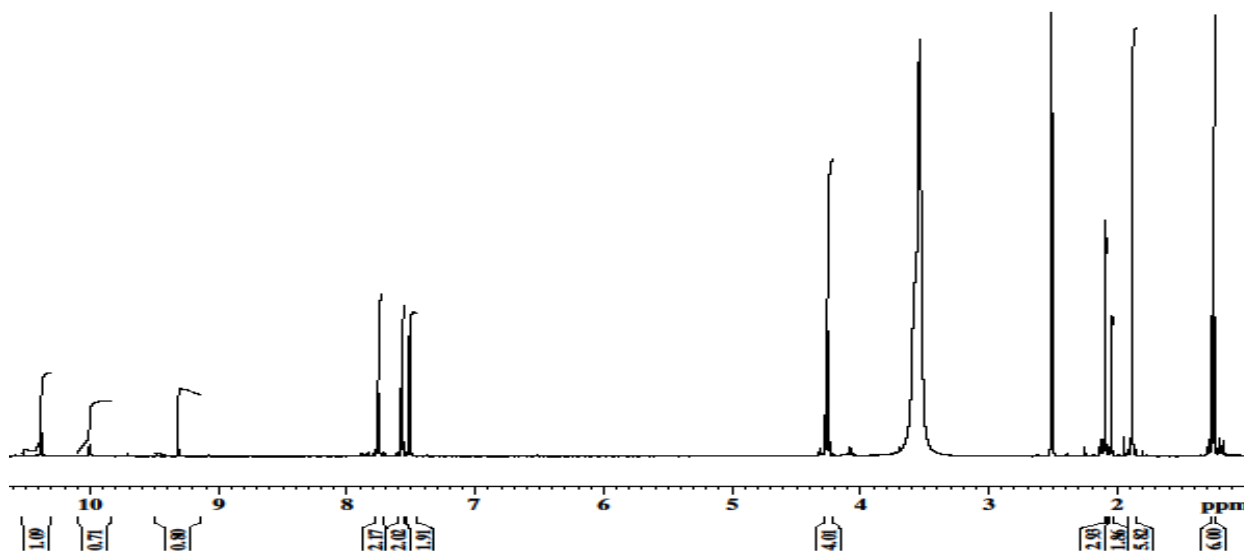


Рисунок 33 – ЯМР  $^1H$  спектр диэтил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата в ДМСО- $d_6$ .

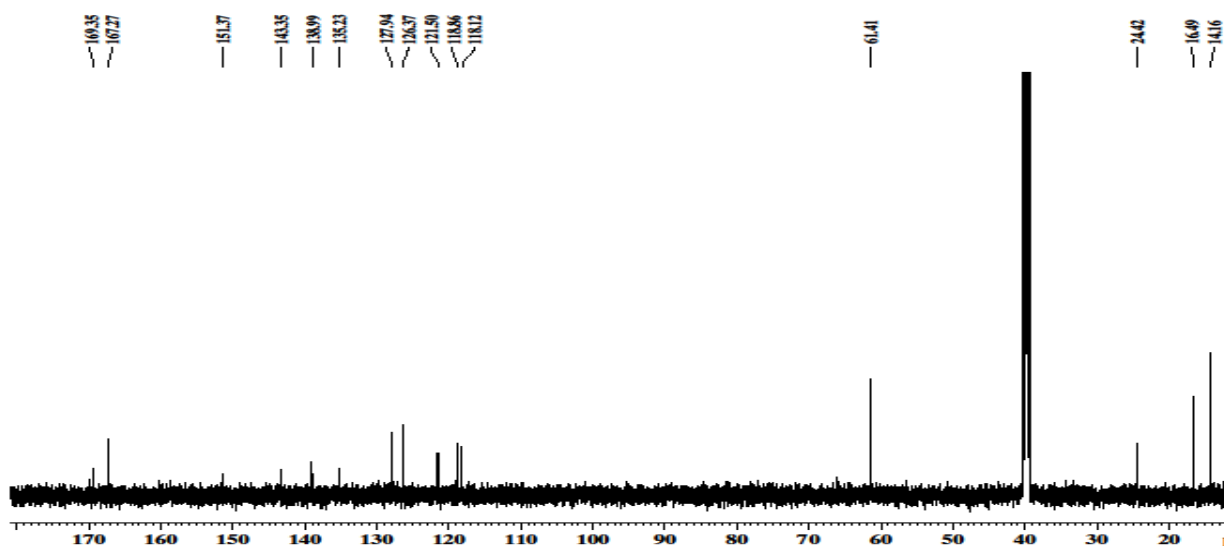


Рисунок 34 – ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр диэтил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата в ДМСО- $d_6$ .

**Диметил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат.** Выход составил 75%.  $T_{\text{пл.}} = 200\text{-}202^{\circ}\text{C}$ . Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (элюент толуол – этилацетат в соотношении 1:1). В ЯМР $^1\text{H}$  спектре в ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 10.52 (1H, NH); 10.00 с (1H, OH); 9.72 с (1H, NH ацетамидного кольца); 7.70-7.85 д (4H, ацетамидного кольца); 3.89 с (6H,  $\text{COCH}_3$ ); 2.23 с (6H,  $\text{CH}_3$  аминофенольного кольца); 2.03 с (3H,  $\text{CH}_3$  ацетамидного кольца). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 16.1, 22.3, 51.4, 118.2, 118.8, 121.3, 125.3, 126.9, 134.3, 138.0, 143.0, 152.3, 166.8, 168.8. Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 450 (74) [ $\text{M}^+$ ], 372(15), 331(41), 317(100), 295(22), 236(3), 194(10), 135(2), 115(5). На рисунках 35 и 36 представлены ЯМР  $^1\text{H}$  и ИК спектры:

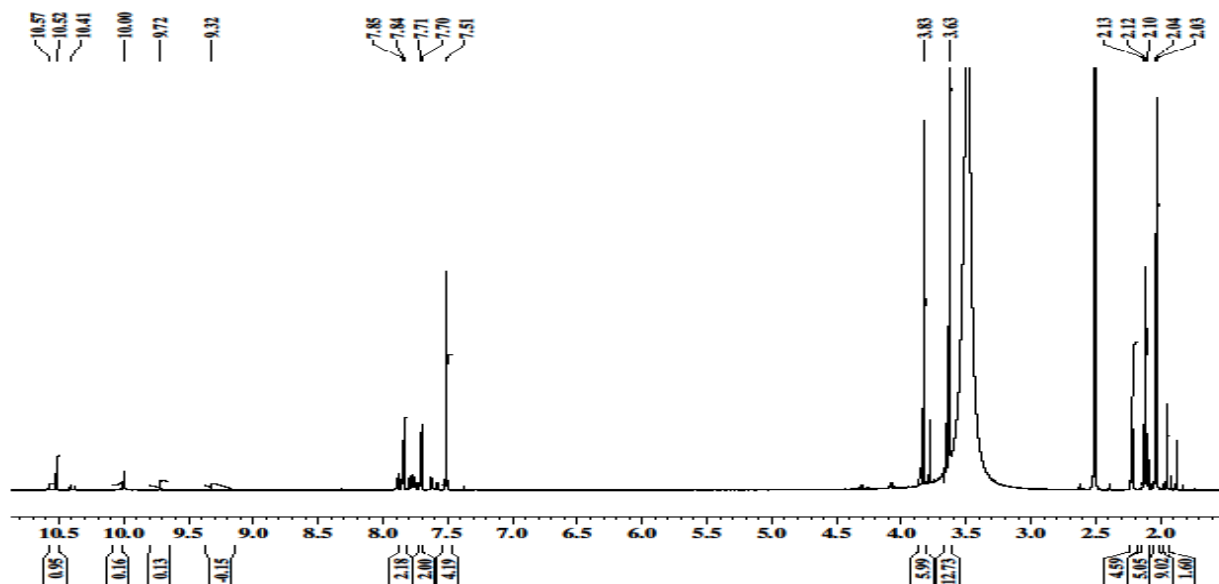


Рисунок 35 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр диметил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата в  $\text{DMSO-d}_6$

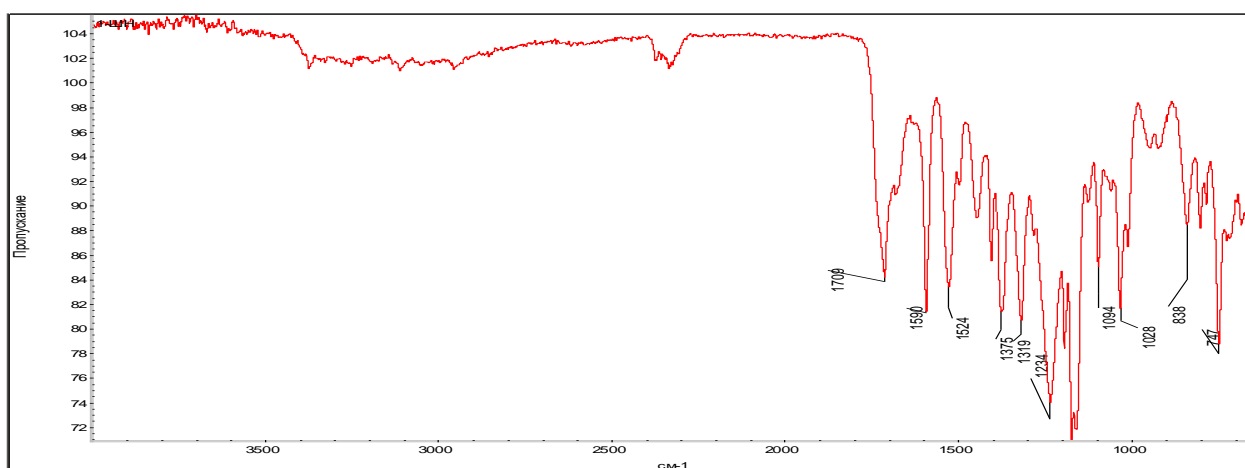


Рисунок 36 – ИК спектр диметил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

**Дипропил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат.** Выход составил 45%.  $T_{\text{пл.}} = 143-144$   $^{\circ}\text{C}$ . Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (элюент толуол – этилацетат в соотношении 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3000 (NH), 1377 ( $\text{SO}_2$ ). В ЯМР $^1\text{H}$  спектре в  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 12.10 с (1H, OH); 10.19 с (1H, NH, ацетамидное); 8.54 с (1H, NH сульфаниламидное); 7.20-7.68 д (4H, ацетамидного кольца); 4.28-4.30 т (4H, O- $\text{CH}_2$ ); 2.20-2.25 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.03-2.05 с (6H,  $\text{CH}_3$  аминоизофтал. кольца); 1.90-1.92 сек. (4H,  $-\text{CH}_2-$  сложноэфирного

заместителя); 1.00-1.02 т. (6H, CH<sub>3</sub> сложноэфирного заместителя). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 12.0, 14.1, 20.1, 23.7, 68.1, 111.4, 116.7, 123.3, 129.8, 131.5, 137.3, 139.1, 143.3, 167.7, 172.5. Масс-спектр m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 450 (74) [M<sup>+</sup>], 506 (54) [M]<sup>+</sup>, 392 (20,72), 391(91,39), 236 (90,01), 206(68,67), 204(20,22), 138(14,71), 91(15,82). Найдено, %: С 56.39; Н 5.89; N 5.40; S 6.10 M<sup>+</sup> 506. C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S. Вычислено, %: С 56.90; Н 5.97; N 5.53; S 6.33.

**Диизопропил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат.** Выход составил 45%. T<sub>пл.</sub> = 132-134 °С. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (элюент толуол – этилацетат в соотношении 1:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3385 (NH), 1067 (SO<sub>2</sub>). В ЯМР<sup>1</sup>H спектре в ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.: 10.42 (1H, NH); 10.06 с (1H, OH); 9.33 с (1H, NH ацетамидного кольца); 7.38-7.54 д (4H, ацетамидного кольца); 5.16-5.17 сеп. (2H, -CH-); 2,50-2,51 с (6H, CH<sub>3</sub> аминоизофтал. кольца.); 2.03 с (3H, CH<sub>3</sub> ацетамидное). 1.67-1.68 д (12H, CH<sub>3</sub> сложноэфирного заместителя). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 14.4, 21.1, 22.7, 67.2, 112.4, 116.2, 122.3, 129.1, 131.9, 137.2, 139.4, 143.1, 167.9, 170.5. Масс-спектр m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 506 (35) [M]<sup>+</sup>, 423 (20,72), 392(61,39), 235 (52,34), 206(30,67), 204(10,22), 138(15,71), 91(13,56). Найдено, %: С 56.28; Н 5.81; N 5.20; S 6.59 M<sup>+</sup> 506. C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S. Вычислено, %: С 56.90; Н 5.97; N 5.53; S 6.33. На рисунке 37 представлен ЯМР <sup>1</sup>H, записанный в среде гексадейтеродиметилсульфоксиде:

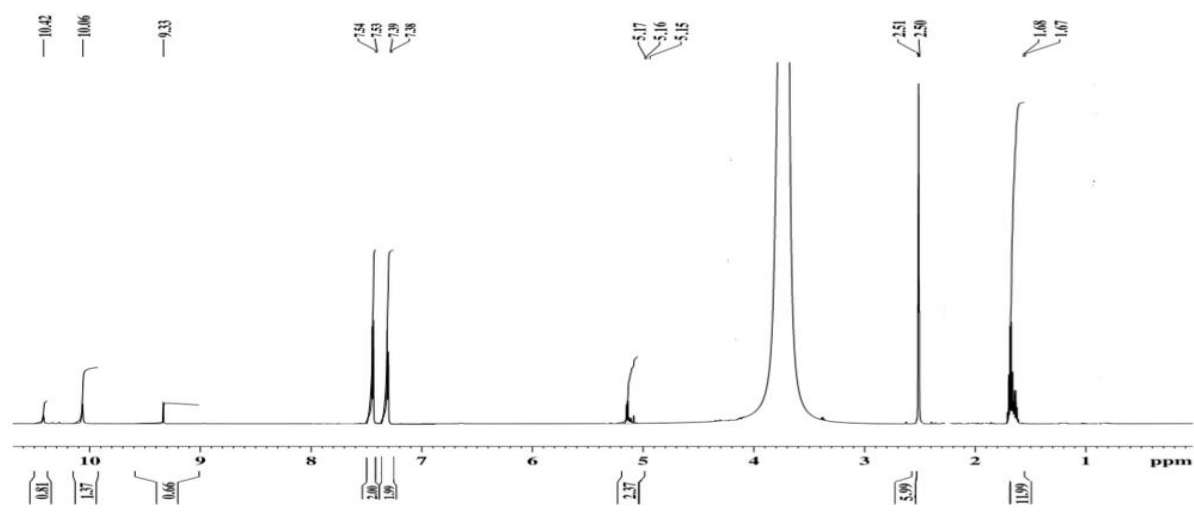


Рисунок 37 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр диизопропил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата в  $\text{DMSO-d}_6$

**Диизобутил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат.** Выход составил 55%.  $T_{\text{пл.}} = 107-108$  °C. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (элюент толуол – этилацетат в соотношении 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3379 (NH), 1130 ( $\text{SO}_2$ ). В ЯМР $^1\text{H}$  спектре в  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 9.42 с (1H, NH ацетамидное); 9.01 с (1H, OH); 7.04-7.27 д (4H, ацетамидного кольца); 4.22 с. (1H, NH сульфаниламидное); 4.02 т (4H, O- $\text{CH}_2$ ); 2.26 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.96 с (6H,  $\text{CH}_3$  аминокислотного кольца), 1.94 нон. (2H, -CH- сложноэфирного заместителя), 0.92-0.93 д (12H,  $\text{CH}_3$  сл.эфир.ост). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 20.5, 24.7, 28.3, 69.3, 112.9, 119.4, 123.3, 129.1, 131.9, 137.3, 139.8, 142.3, 168.7, 171.0. Масс-спектр m/z ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 534 (35)  $[\text{M}]^+$ , 444 (10,84), 401(34,39), 390 (32,35), 206(24,67), 204(34,22), 138(45,71), 91(10,43). Найдено, %: C 58.23; H 6.57; N 5.19; S 6.09  $\text{M}^+$  534.  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ . Вычислено, %: C 58.41; H 6.41; N 5.24; S 6.00. На рисунке 38 и 39 представлены ЯМР  $^1\text{H}$ , записанный в среде гексадегидродиметилсульфоксиде и ИК спектр:

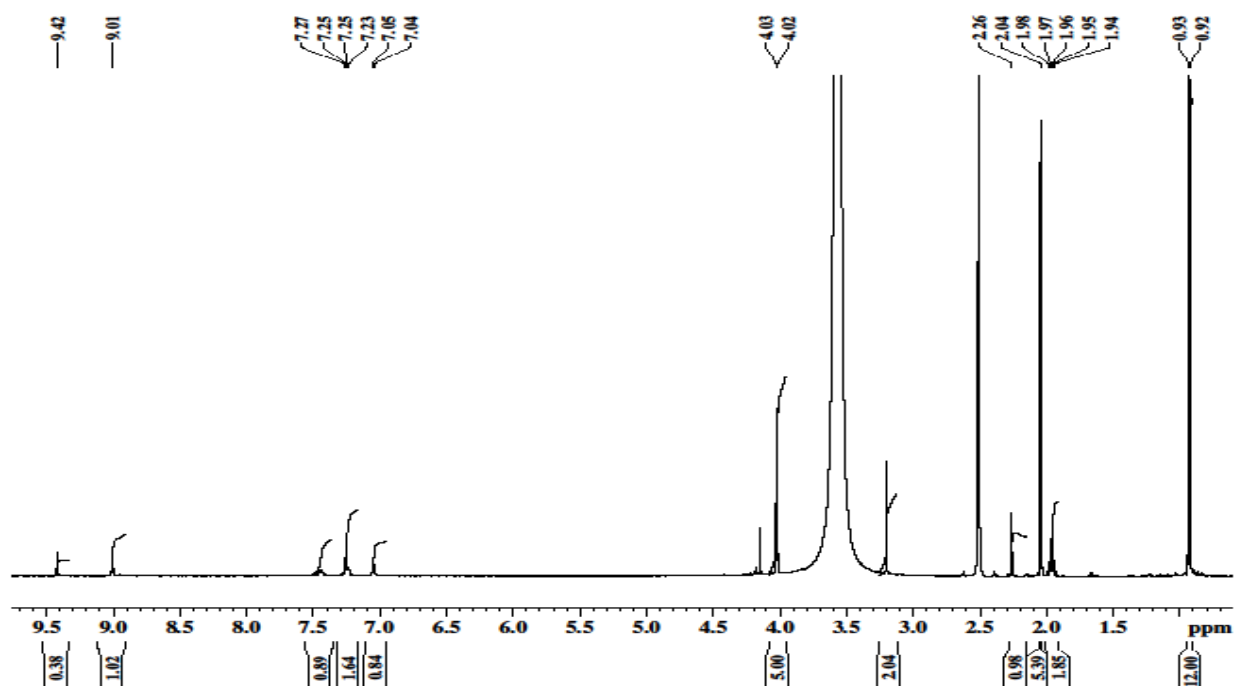


Рисунок 38 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр диизобутил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата в ДМСО- $d_6$

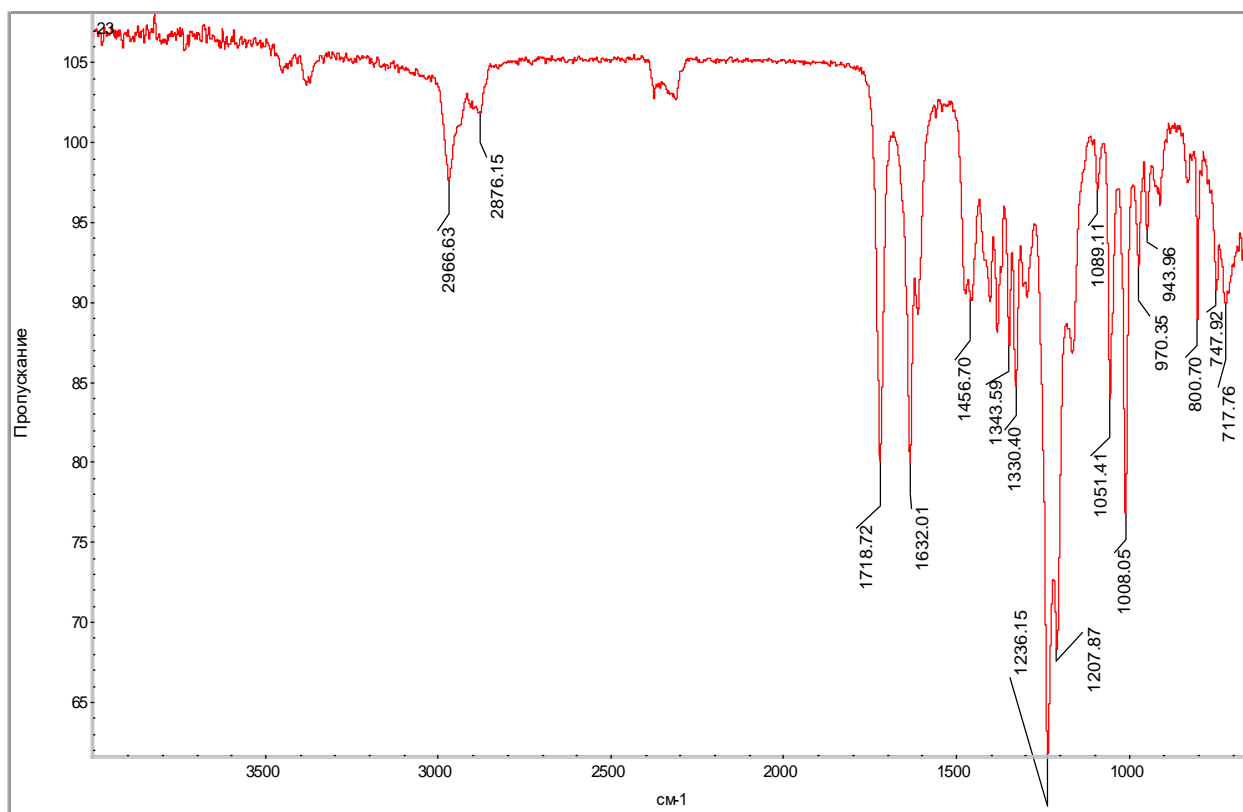


Рисунок 39 – ИК спектр диизобутил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата

### 5.10 Методика восстановления 3-метоксиметил-4-амино-5-(*n*-хлорфенил)-1H-пиразола

**4-амино-3-метоксиметил-5-(4-хлорфенил)-1H-пиразол.** В 10 мл воды растворяли 0,5 г 3-метоксиметил-4-нитрозо-5-(4-хлорфенил)-1H-пиразола при температуре 60 °С. Добавляли порционно 1,5 г дитионита натрия и перемешивали в течение 8 ч при 60 °С. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали и сушили под вакуумом. ТСХ в элюенте толуол-этилацетат (3:1) показала индивидуальность продуктов [123]. Выход продукта 23 %. Кристаллы белого цвета,  $T_{пл.} = 106$  °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3375 (NH<sub>2</sub>), 3150 (NH), 1083 (COC), 832 (C-Cl). Масс спектр:  $m/z$  (Iотн, %): 239(32,63), 237(100), 207(21,72), 206(27,93), 205(29,23), 170(43,04), 138(22,42).

### 5.11 Общая методика синтеза тозилрования 4-амино-1H-пиразола

Для осуществления синтеза в колбу, снабженную магнитной мешалкой, загружали 0.24-0.38 ммоль замещенного аминопиразола и 4 мл воды. Смесь размешивали и нагревали до 60 °С. За 1 час попеременно небольшими порциями прибавляли по 1.57 ммоль г *n*-толуолсульфохлорида и по 0.12 ммоль соды, следя за тем, чтобы реакция среды была нейтральной. Затем смесь размешивали в течении 2-х часов, охлаждали до комнатной температуры. Для очистки от исходного аминопиразола добавляли по каплям в реакционную массу концентрированную соляную кислоту до кислой реакции по Конго и смесь перемешивали ещё 30 минут при комнатной температуре. Полученный осадок отфильтровывали и промывали водой от кислоты до нейтральной реакции, затем сушили под вакуумом. Тонкослойная хроматограмма в элюенте толуол-этилацетат (1:1) показала индивидуальность продуктов [124-129].

**N-(5-(4-хлорфенил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метилбензолсульфамид.** Выход составил 60%,  $T_{пл.} = 171-172\text{ }^{\circ}\text{C}$ . ТСХ в элюенте толуол-этилацетат (1:3) показала индивидуальность продукта. В ИК спектре,  $\nu, \text{см}^{-1}$ : 1094( $\text{SO}_2$ ), 3364(NH).

Отнесение сигналов ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) сульфонилированного аминопиразола к конкретным атомам углерода проводили с использованием  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  COSY и  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  HMBC корреляционной спектроскопии. На рисунке 40 и 41 представлены HMBC и HSQC спектры.

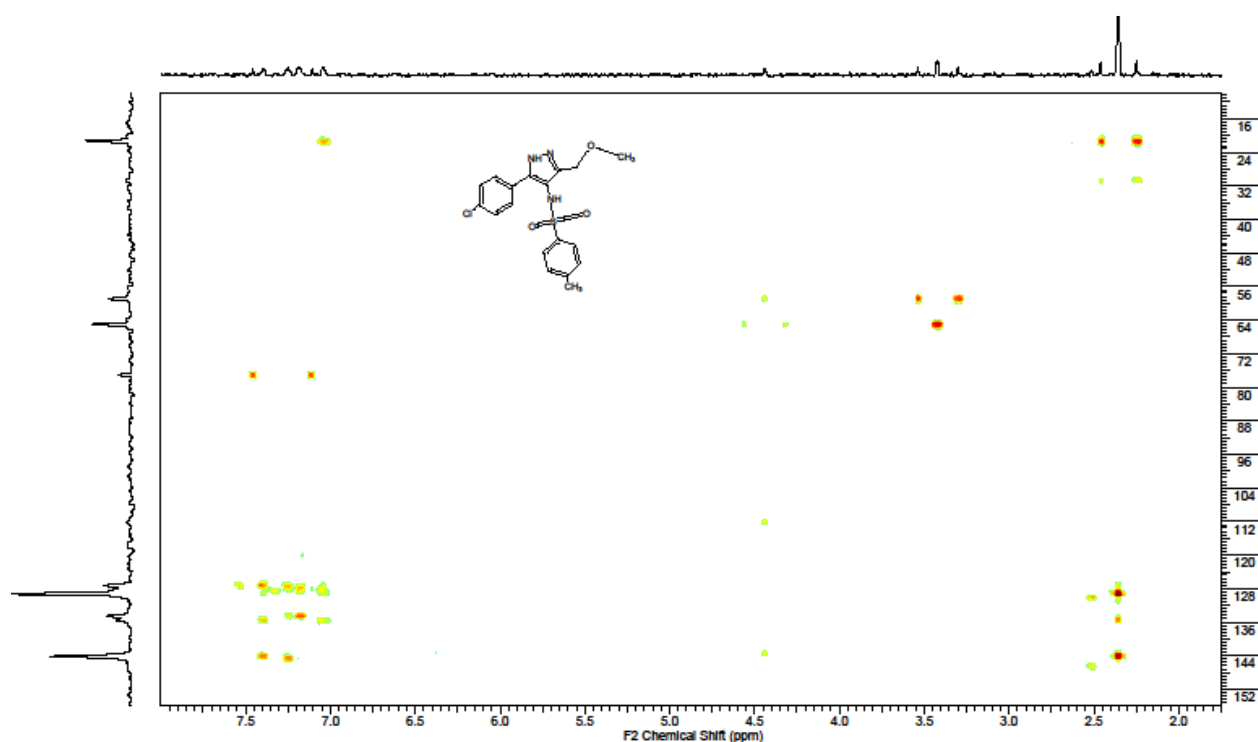


Рисунок 40 – HMBC спектр N-(5-(4-хлорфенил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метилбензолсульфамид в  $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$ .



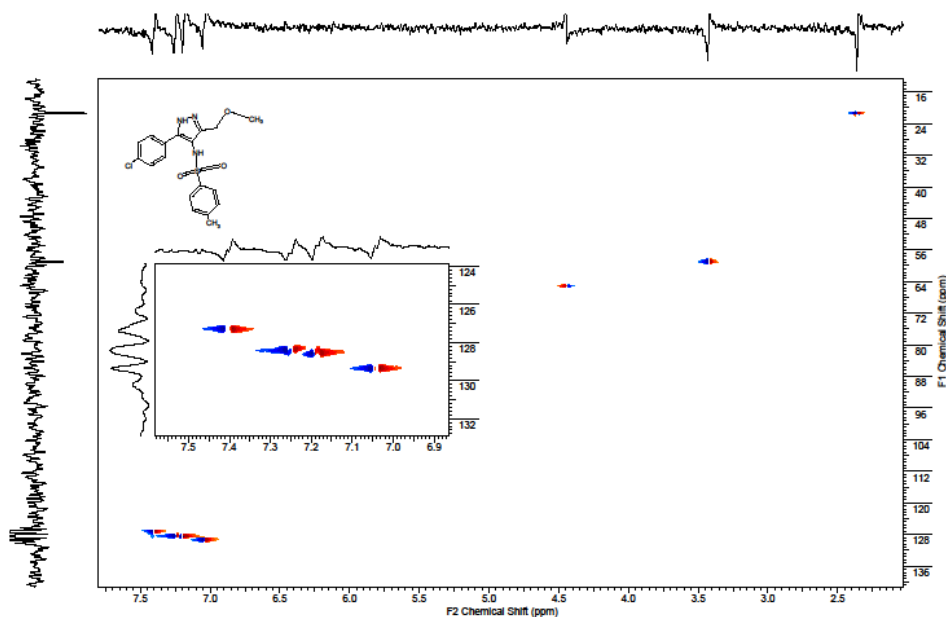


Рисунок 41 – HSQC спектр N-(5-(4-хлорфенил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метилбензолсульфамид в  $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$ .

На рисунке 42 представлен ЯМР  $^1\text{H}$  спектр. В данном спектре наблюдались сигналы протонов метильной группы тозилъного заместителя регистрируется с хим. сдвигом 2,36 м.д. Сигналы метильной и метиленовой групп метоксиметильного заместителя зарегистрированы в виде синглетов с хим. сдвигом 3,44 и 4,45 м.д. соответственно. В области 6,29 м.д. присутствует сигнал протона сульфамидной группы. Протоны 2-го атома углерода 4-хлорфенильного заместителя имеют хим. сдвиг 7,18 м.д., а 4-го атома углерода – 7,23 м.д. Протоны тозилъного заместителя зарегистрированы с хим. сдвигами 7,03 м.д. (орто) и 7,4 м.д. (мета).

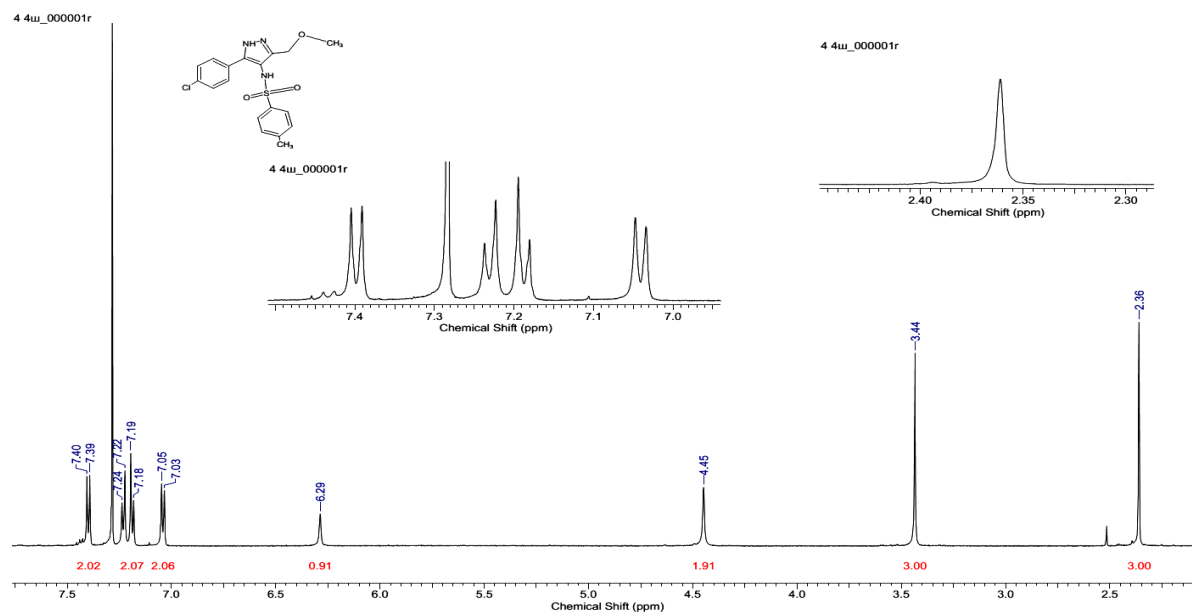


Рисунок 42 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр N-(5-(4-хлорфенил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метилбензолсульфамид в  $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$ .

Так, в ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектре на рисунке 43, наблюдаются сигналы атомов углерода метоксиметильной группы имеют хим. сдвиги 58,82 и 64,98. Сигналы тозилъного заместителя: 127.12, 129.18, 135.42, 143.96. Сигналы *p*-хлорфенильного заместителя: 128.17, 128.40, 134.42, 144.55. Три сигнала пиразольного кольца: 112.07, 135.47, 143.34.

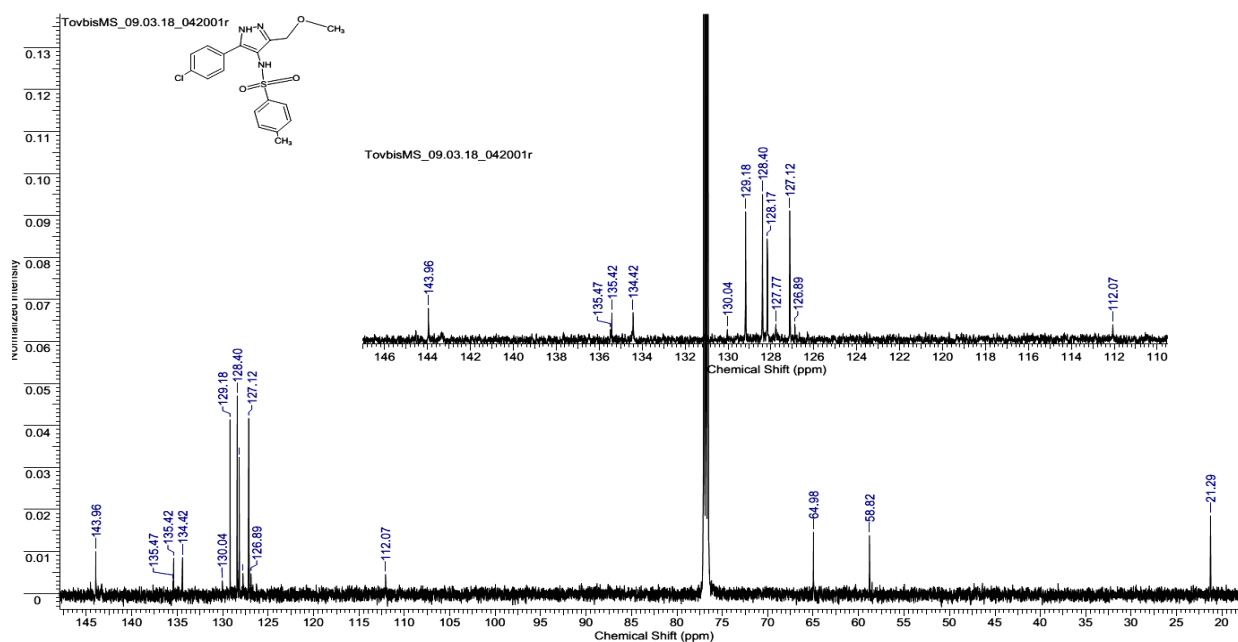


Рисунок 43 – ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр N-(5-(4-хлорфенил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метилбензолсульфамид в  $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$ .

**3-метоксиметил-5-фенил-4-тозиламино-1Н-пиразол.** Выход составил 40%.  $T_{пл.} = 170-172\text{ }^{\circ}\text{C}$ , ТСХ в элюенте толуол-этилацетат (1:1) показала индивидуальность продукта. В УФ спектре присутствовал максимум поглощения на длине волны (этанол):  $\lambda_{max} = 235\text{ нм}$ ,  $\epsilon = 694$ ;  $\lambda_{max} = 352\text{ нм}$ ,  $\epsilon = 117$ . ЯМР<sup>1</sup>Н спектр приведен на рисунке 44.

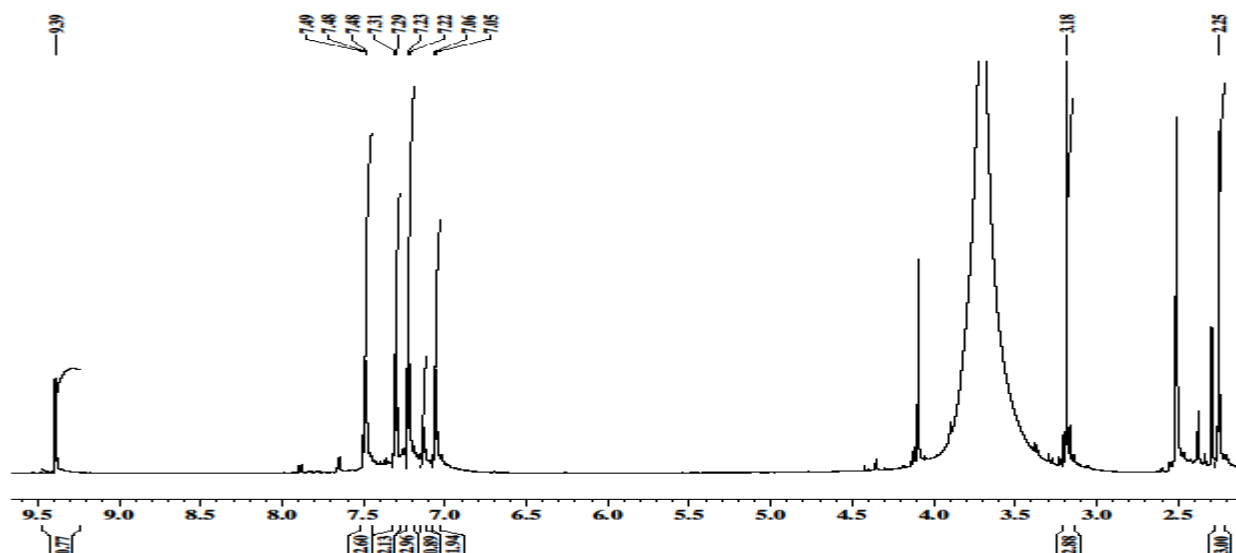


Рисунок 44 – ЯМР спектр 3-метоксиметил-5-фенил-4-тозиламино-1Н-пиразола в ДМСО-d<sub>6</sub>.

В ЯМР спектре в слабом поле присутствуют сигналы м.д.: 9,39 с (1Н, NH), 7,05-7,49 м (11Н, нафталинового и тозильного колец), 3,18 с (2Н, CH<sub>2</sub>), 2,25 с (3Н, CH<sub>3</sub>). В ИК спектре наблюдается полоса валентного колебания SO<sub>2</sub>-группы в области 1157 см<sup>-1</sup>. В области 2359 см<sup>-1</sup> наблюдается колебания свободной NH-группы.

**3-метоксиметил-5-нафтил-4-тозиламино-1Н-пиразол.** Выход составил 77%,  $T_{пл.} = 141-144\text{ }^{\circ}\text{C}$ . ТСХ в элюенте толуол-этилацетат (1:1) показала индивидуальность продукта. В УФ спектре присутствовал максимум поглощения на длине волны:  $\lambda_{max} = 235\text{ нм}$  (этанол)  $\epsilon = 694$  и  $\lambda_{max} = 352\text{ нм}$  и (этанол)  $\epsilon = 108$  ЯМР<sup>1</sup>Н спектр приведен на рисунке 45.

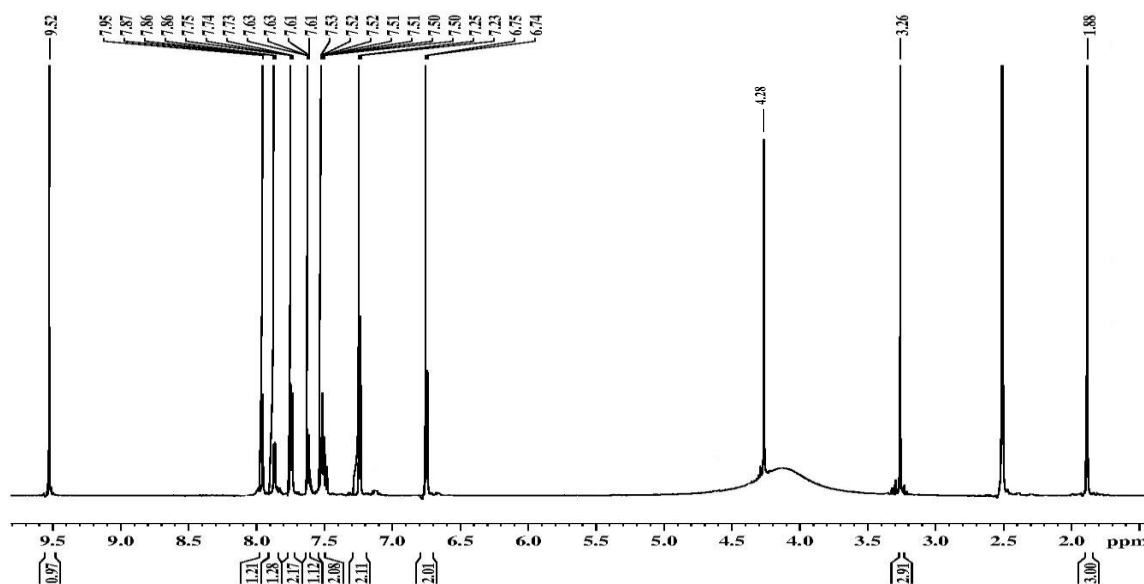


Рисунок 45 - ЯМР спектр 3-метоксиметил-5-нафтил-4-тозиламино-1Н-пиразола в ДМСО- $d_6$ .

В ЯМР спектре в слабом поле, присутствует синглет протона NH группы пиразольного кольца  $\delta=9,52$  м.д., одиннадцать протонов нафталинового и тозильного колец с химсдвигом  $\delta= 6,74-7,95$  (м) м.д., сигнала двух протонов  $CH_2$  группы с химсдвигом  $\delta= 4,28$  м.д., сигнал трех протонов  $CH_3$  группы тозильного кольца  $\delta=3,26$  м.д. и трех протонов  $CH_3$  группы пиразольного кольца  $\delta=1,88$  м.д. В ИК спектре наблюдается полоса валентного колебания  $SO_2$ -группы в области  $1198\text{ см}^{-1}$ . В области  $2995\text{ см}^{-1}$  наблюдаются колебания свободной NH-группы.

**3,5-диметил-4-тозиламино-1Н-пиразол.** Выход составил 68%.  $T_{пл}=196-198\text{ }^{\circ}\text{C}$ , ТСХ в элюенте толуол-этилацетат (1:1) показала индивидуальность продукта. В УФ спектре присутствовал максимум поглощения на длине волны (этанол):  $\lambda_{max}= 224\text{ нм}$ ,  $\epsilon = 632$ ;  $\lambda_{max}= 317\text{ нм}$ ,  $\epsilon = 96$ . Масс-спектр: ЯМР $^1\text{H}$  спектр приведен на рисунке 46.

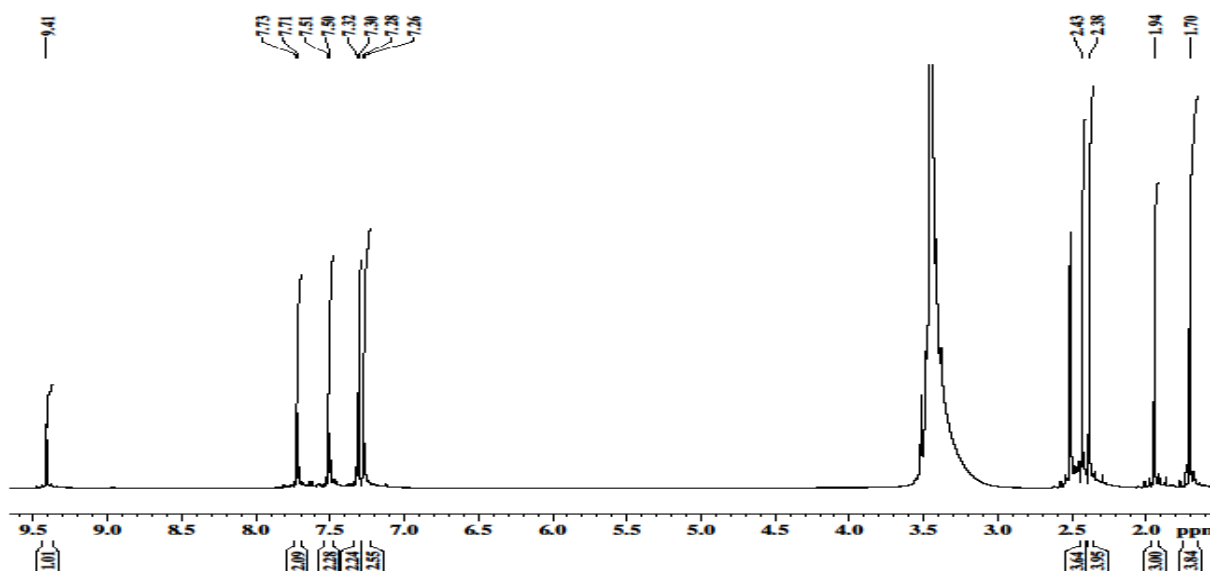


Рисунок 46 – ЯМР спектр 3,5-диметил-4-тозиламино-1Н-пиразола в ДМСО-d<sub>6</sub>

В ЯМР спектре в слабом поле присутствуют сигналы м.д.: 9,41 с (1Н, NH), 7,26-7,73д (4Н тозильного кольца), 2,38-2,43 с (3Н, СН<sub>3</sub> тозильного кольца), 1,70-1,94 с (6Н, 2СН<sub>3</sub> пиразольного кольца) В ИК спектре наблюдается полоса валентного колебания SO<sub>2</sub>-группы в области 1163 см<sup>-1</sup>. В области 3246 см<sup>-1</sup> наблюдается колебания свободной NH-группы.

**3-метил-5-нафтил-4-тозиламино-1Н-пиразол.** Выход составил 80%, T<sub>пл</sub>=160-163<sup>0</sup>С. Тонкослойная хроматограмма в элюенте толуол-этилацетат (1:1) показала индивидуальность продукта. В УФ спектре присутствовал максимум поглощения на длине волны: λ<sub>max</sub>= 232 нм (этанол) с коэффициентом молярной экстинкции ε=351. В ЯМР <sup>1</sup>Н спектре в ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.: 9,35с (1Н, NH), 6.82-8.00 м (11Н, нафталинового и тозильного колец), 1.96 с (3Н, СН<sub>3</sub> тозильного кольца), 1.94 с (3Н, СН<sub>3</sub> пиразольного кольца). В ИК спектре наблюдается полоса валентного колебания SO<sub>2</sub>-группы в области 1162 см-1. В области 3264 см-1 наблюдается колебания свободной NH-группы.

**N-(5-(4-бромфенил)-3-(метоксиметил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-метилбензолсульфамид.** Выход составил 56%. Белый порошок, T<sub>пл.</sub> = 174<sup>0</sup>С. ТСХ в элюенте толуол-этилацетат (1:3) показал индивидуальность продукта. В ЯМР <sup>1</sup>Н спектре в ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.: 9.42 с (1Н, NH), 7.04-7.45 м (8Н

тозильного кольца и бромфенил.колец), 2.26 с (3H, CH<sub>3</sub> тозильного кольца), 3.26 и 4.15 с (6H, CH<sub>2</sub> и CH<sub>3</sub> групп метоксиметильно замест.) Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 57.9; 112.9; 126.8; 128.2; 128.6; 129.4; 132.5; 137.3; 143.2. На рисунке 47 и 48 представлены ЯМР<sup>1</sup>H и ЯМР<sup>13</sup>C спектры.

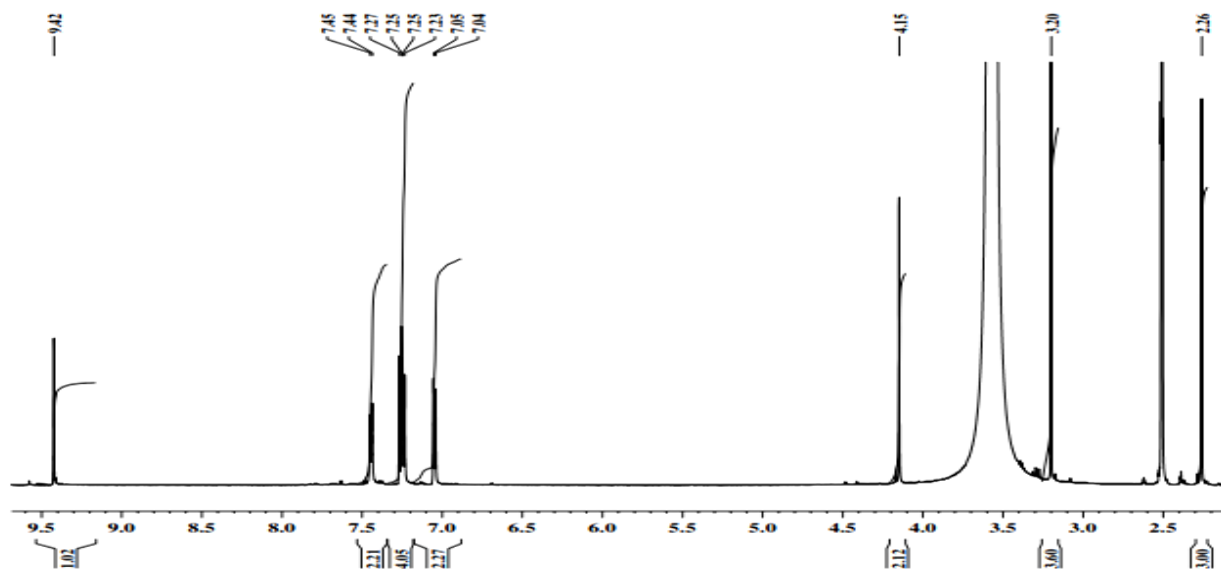


Рисунок 47 – ЯМР <sup>1</sup>H спектр N-(5-(4-бромфенил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метилбензолсульфида

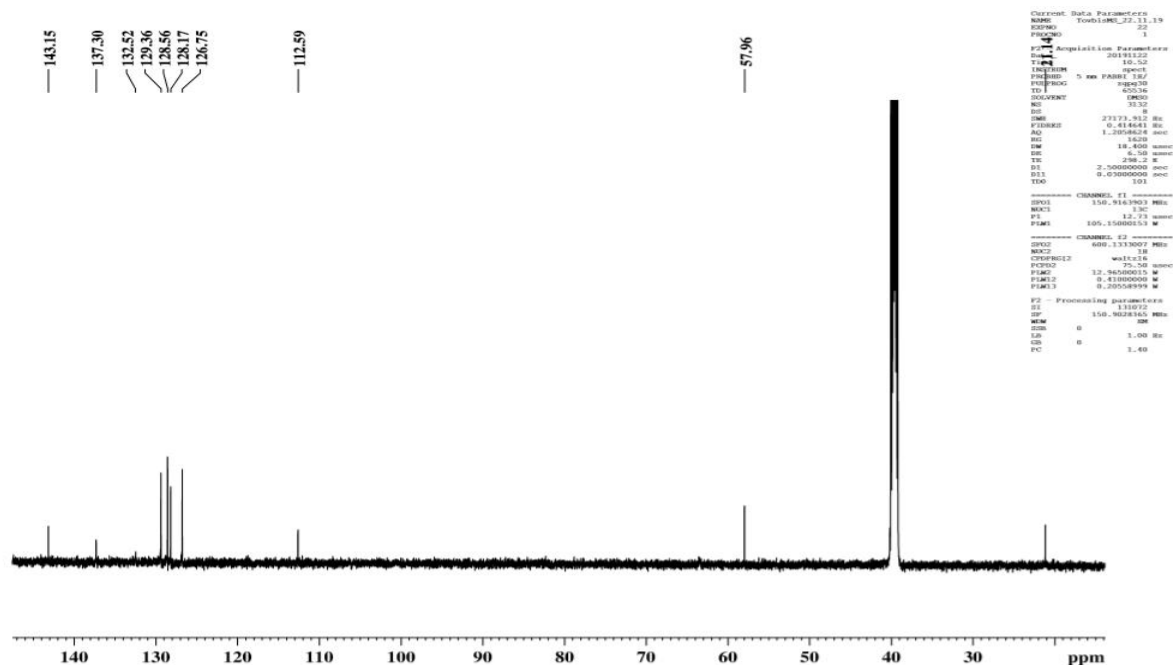


Рисунок 48 – ЯМР <sup>13</sup>C спектр N-(5-(4-бромфенил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)-4-метилбензолсульфида

## 5.12 Общая методика синтеза тозилных производных 1-алкилзамещенных 4-аминопиразолов

0,35 ммоль аминопиразола растворяли в 10 мл диэтилового эфира. Затем вводили 0,5 ммоль триэтиламина и 0,6 ммоль *n*-толуолсульфохлорида. Раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и оставляли на сутки. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ в элюенте толуол-этилацетат (3:1). После, реакционную массу сливали в выпарную чашку. Образовавшийся на стенках осадок затирали в 20 % соляной кислоте, затем фильтровали, промывали водой до нейтральной реакции. Перекристаллизацию полученных продуктов проводили из водного спирта [130].

**1,5-диметил-3- $\alpha$ -нафтил-4-тозиламино-1H-пиразол.** Выход составил 79%.  $T_{пл.} = 219-221^{\circ}C$ . Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (элюент толуол – этилацетат в соотношении 3:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3000 ( $NH_2$ ), 1507 ( $C_{10}H_7$ ), 1092 ( $CO_2$ ) 3262 ( $NH$ )1405 ( $SO_2$ ). В ЯМР<sup>1</sup>H спектре в ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 9.27 с. (1H, NH), 6.54-7.86 м. (11H, ароматич.), 3.80 с. (3H,  $CH_3$  (тозил.)), 2.17 с. (3H, N- $CH_3$ ), 1.94 с. (3H, - $CH_3$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 113.72-146.30 (19C, аромат.), 37.12 (C,  $CH_3$  (тозил.)), 21.05 (C, - $CH_3$ (при азоте)), 9.27 (C, - $CH_3$ ). Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 391 (36) [ $M^+$ ], 334 (52), 311(45), 295 (13), 21 (18). На рисунках 49, 50 и 51 представлены ЯМР <sup>1</sup>H, ЯМР <sup>13</sup>C и ИК спектры:

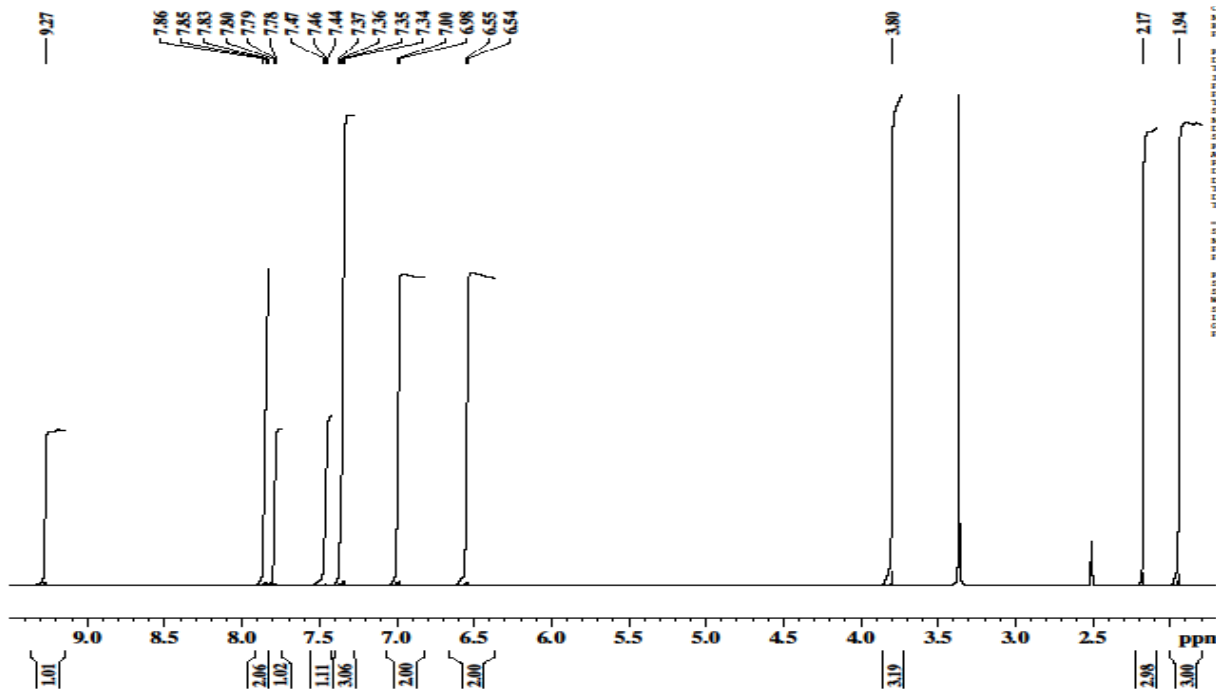


Рисунок 49 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 1,5-диметил-3- $\alpha$ -нафтил-4-тозиламино-1H-пиразола

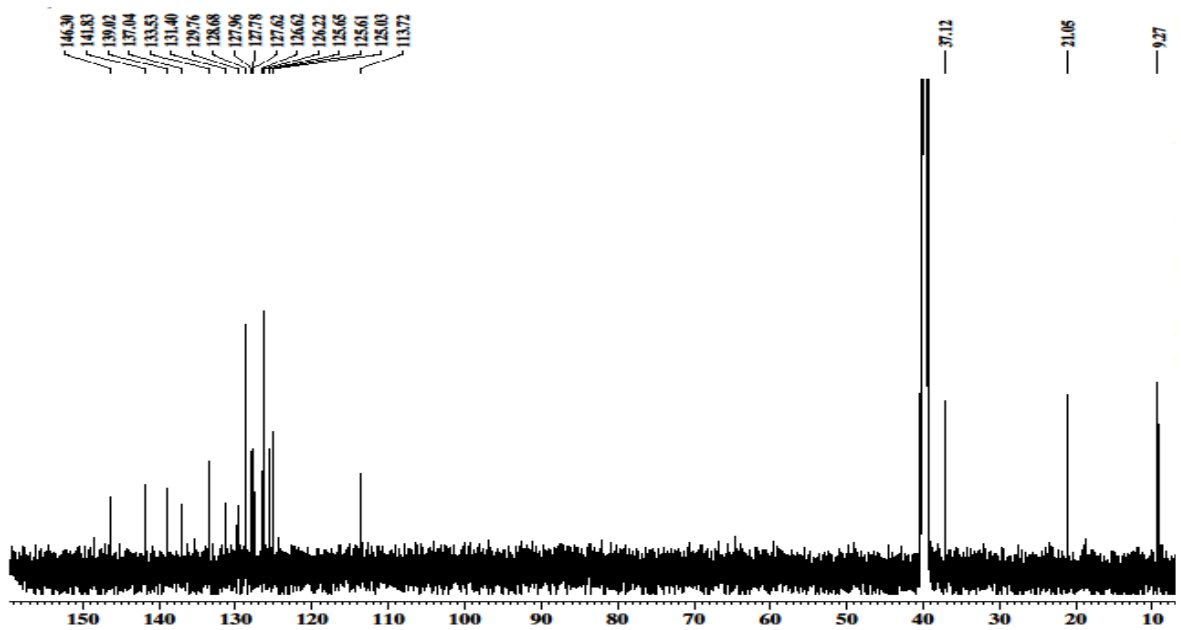


Рисунок 50 – ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр 1,5-диметил-3- $\alpha$ -нафтил-4-тозиламино-1H-пиразола



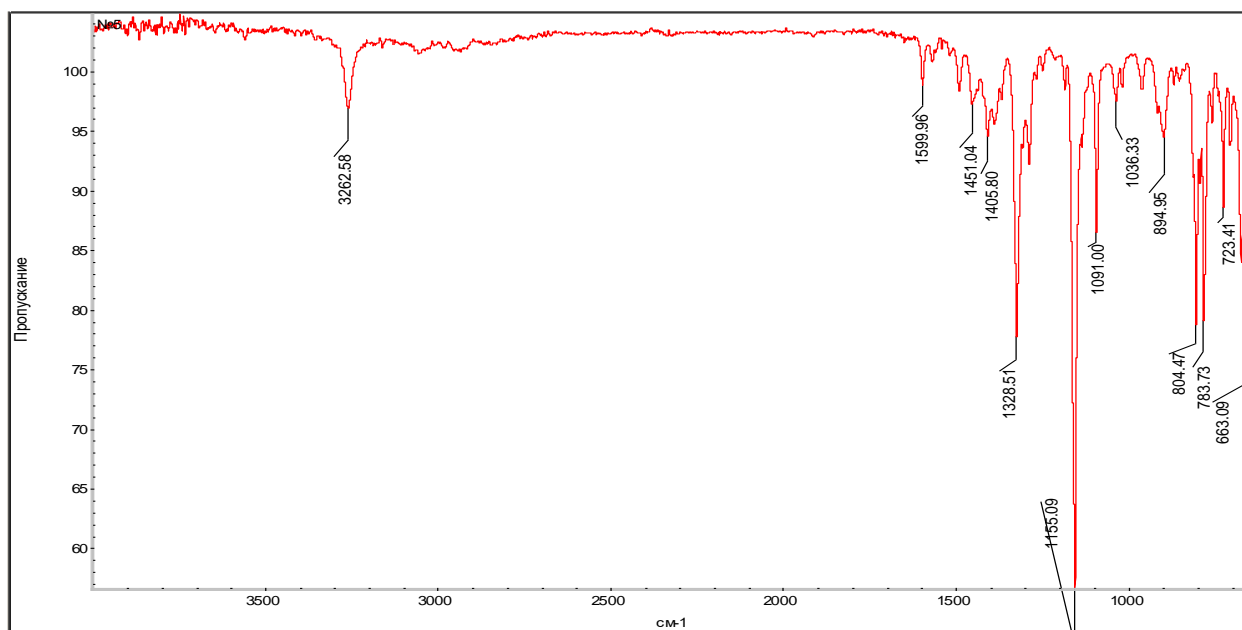


Рисунок 51 – ИК спектр 1,5-диметил-3- $\alpha$ -нафтил-4-тозиламино-1H-пиразола

**1-изопропил-5-метил-3- $\alpha$ -нафтил-4-тозиламино-1H-пиразол.** Выход составил 78%.  $T_{пл.} = 220-222^{\circ}C$ . Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (элюент толуол – этилацетат в соотношении 4:2). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2928 (-CH-) 3224 (NH). В ЯМР<sup>1</sup>H спектре в ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.: 9.22 с. (1H, NH), 6.56 -7.86 м. (11H, ароматич.), 4.56-4.58 сеп. (1H, -CH-), 2.16 с. (3H, CH<sub>3</sub> (тозил.)), 1.95 с. (3H, -CH<sub>3</sub>), 1.40-1.41 д. (6H, -CH<sub>3</sub> (i-Pr)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 126.22-146.27 (19C, аромат.), 49.95 (C, -CH-), 22.46 (C, -CH<sub>3</sub>(при азоте)), 21.04 (C, -CH<sub>3</sub> (тозил.)), 8.93 (2 C, -CH<sub>3</sub>). Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{отн.},\%$ ): 419 (23)[M<sup>+</sup>], 398 (26), 366 (19), 321 (31), 311,15 (62), 295 (47), 21 (41)..

**1-изопропил-3-метил-5- $\alpha$ -нафтил-4-тозиламино-1H-пиразол.** Выход составил 80%.  $T_{пл.} = 223-224^{\circ}C$ . Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (элюент толуол – этилацетат в соотношении 4:2). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3272 (NH) 1402,03 (SO<sub>2</sub>). В ЯМР<sup>1</sup>H спектре в ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.: 9.19 с. (1H, NH), 6.70 -7.96 м. (11H, ароматич.), 3.64-3.66 сеп. (1H, -CH-), 2.10 с. (3H, CH<sub>3</sub> (тозил.)), 2.04 с. (3H, -CH<sub>3</sub>), 1.03-1.04 и 1.26-1.27 2 д. (6H, -CH<sub>3</sub> (i-Pr)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 114.54-146.28 (19C, аромат.), 50.32 (C, -CH-), 23.37 (C, -CH<sub>3</sub>(при азоте)), 21.17-21.32 (C, -CH<sub>3</sub> (тозил.)), 11.56 (2 C, -CH<sub>3</sub>). Масс-спектр

$m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 419 (34) [ $M^-$ ], 398 (16), 366 (32), 321 (25), 311 (16), 291 (12), 20 (12).

**1-изопропил-3- $\alpha$ -нафтил-5-метоксиметил-4-тозиламино-1H-пиразол.** 0.1 г (0.39 ммоль) 1-изопропил-3- $\alpha$ -нафтил-5-метоксиметил-4-амино-1H-пиразола растворяли в 6 мл воды. Затем, при температуре 30 °С прибавляли поочередно 0,025 г (0,22 ммоль) соды и 0,07 г (0,22 ммоль) *n*-толуолсульфохлорида, следя за тем, чтобы реакция среды оставалась нейтральной. После окончания прибавления реагентов температуру поднимали до 60 °С и перемешивали еще два часа. По окончании процесса раствор охлаждали, а после, при перемешивании, прибавляли концентрированную соляную кислоту до кислой реакции по Конго. Перемешивание проводили в течение 30 минут. После, к полученному раствору прибавляли воду. Выпавший осадок фильтровали, промывали водой до нейтральной реакции, сушили. Выход составил 0,058 г. (39%). Мелкие кристаллы светло-бежевого цвета.  $T_{\text{пл.}} = 142-144^{\circ}\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3300 (NH), 1322 ( $\text{SO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 9.35 с (1H, NH), 6.65-7.96 м (11H<sub>аром.</sub>), 3.29 с (3H, O-CH<sub>3</sub>), 4.21 и 4.39 с (2H, CH<sub>2</sub>-O), 1.04-1.05 и 1.30-1.31 д (6H, CH<sub>3</sub> изопропильного заместителя). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 21.2, 21.2, 23.3, 50.7, 57.8, 62.3, 114.9, 124.9, 125.4, 125.6, 126.1, 126.2, 126.9, 124.4, 128.8, 129.3, 129.6, 131.7, 133.2, 137.9, 138.5, 141.8, 146.9. Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 448,15 (100) [ $M^-$ ], 435,15 (4,70), 434,15 (15,98), 432,10 (6,34), 311,15 (15,85), 295,10 (12,46), 20,90 (21,91).

### 5.13 Общая методика получения сульфациетамидированных производных 4-амино-1H-пиразолов

0.4 ммоль амина растворяли в 6 мл воды. После растворения небольшими порциями попеременно добавляли 0.6 ммоль хлорангидрида *n*-ацетаминобензолсульфокислоты и 0.038 ммоль г соды при непрерывном перемешивании и поддержании температуры 30 °С. Добавив расчетное количество хлорангидрида и соды, увеличивали температуру до 60 °С и

перемешивали смесь в течение двух часов. Затем охлаждали и добавляли соляную кислоту при комнатной температуре. Перемешивали в течение 30 мин, отфильтровывали и промывали водой до нейтральной среды [131].

**N-(4-(N-(5-(4-хлорфенил)-3-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил)фен-ил)ацетамид.** Выход: 0,17 г. (69 %)  $T_{пл.} = 186-188^{\circ}C$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1596, 1543 ( $C_6H_4$ ), 1161 ( $SO_2$ ), 1091 ( $COC$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.08 с (3H,  $CH_3C(O)$ ), 3.19 с (3H,  $CH_3O$ ) 4.10 с (2H,  $CH_2$ ), 7.23-7.51 м (8H<sub>аром.</sub>), 9.36 с (1H,  $NHCO$ ), 10.20 с (1H,  $NHSO_2$ ), 13.17 с (1H,  $NH$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 24.38, 57.93, 112.73, 118.42, 127.86, 128.43, 133.90, 143.27, 169.09. Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 438 (25) [ $M^+$ ], 422(30), 391 (25), 361(45), 348(25), 185 (96).

**N-(4-(N-(3-(метоксиметил)-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.** Выход: 0,13 г. (62 %)  $T_{пл.} = 138-140^{\circ}C$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1591, 1530 ( $C_6H_5$ ), 1153 ( $SO_2$ ), 1074 ( $COC$ ). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.08 с (3H,  $CH_3C(O)$ ), 3.17 с (3H,  $CH_3O$ ) 4.05 с (2H,  $CH_2$ ), 7.23-7.53 м (9H<sub>аром.</sub>), 9.33 с (1H,  $NHCO$ ), 10.19 с (1H,  $NHSO_2$ ), 13.07 с (1H,  $NH$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 24.37, 57.87, 112.56, 118.48, 126.89, 127.87, 128.20, 134.03, 143.11, 169.12. Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 400 (38) [ $M^+$ ], 357(100), 328 (6), 313(12), 297 (10), 185 (38). На рисунке 52 представлены ЯМР  $^1H$ , записанный в среде гексадегтеродиметилсульфоксиде:

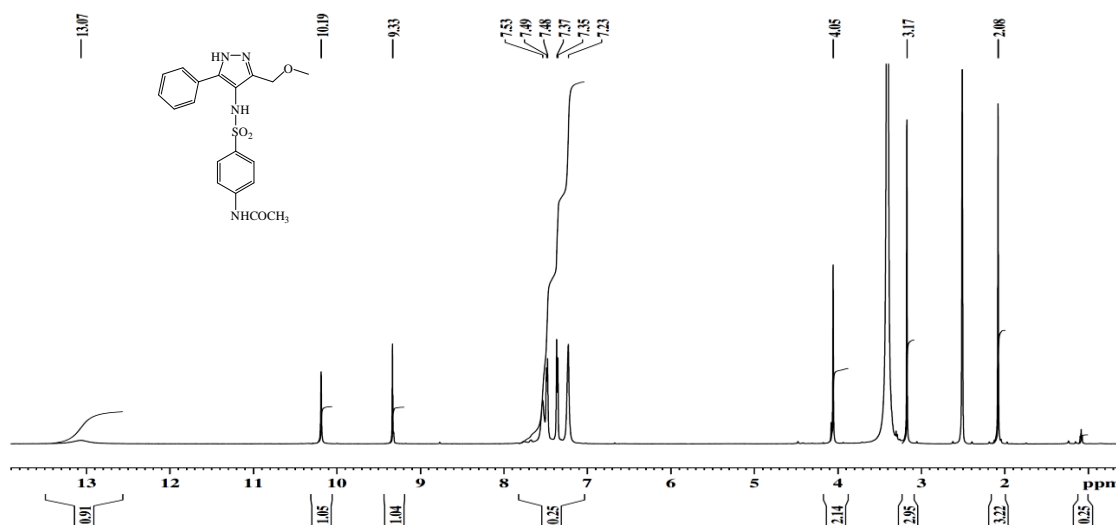
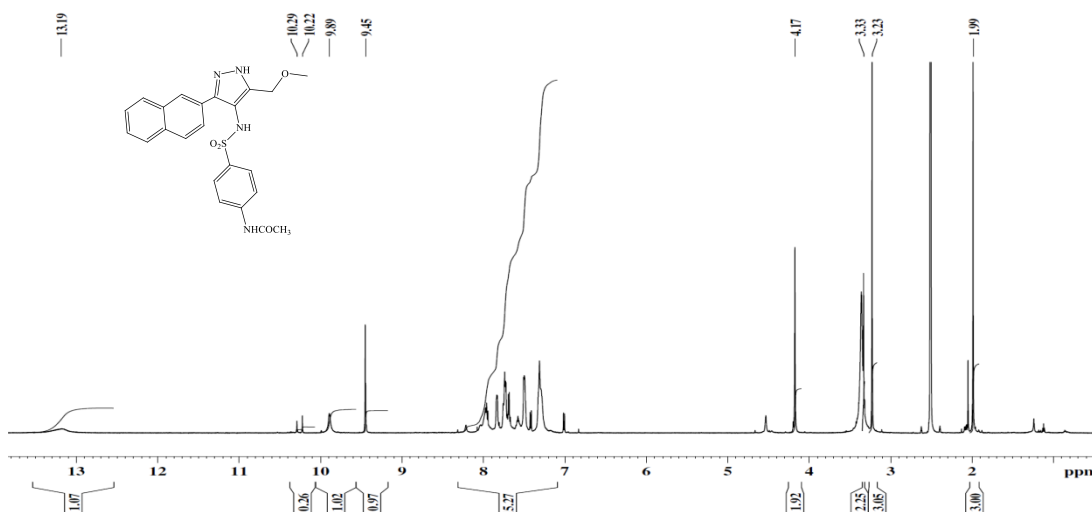


Рисунок 52 – ЯМР  $^1H$  спектр N-(4-(N-(3-(метоксиметил)-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил)фенил)ацетамида

**N-(4-(N-3-(метоксиметил)-5-(нафталин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.** Выход: 0,11 г. (55 %)  $T_{пл.} = 226-228^{\circ}C$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1594, 1543 ( $C_{10}H_7$ ), 1153 ( $SO_2$ ), 1091 (COC). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.99с (3H,  $CH_3C(O)$ ), 3.23с (3H,  $CH_3O$ ) 4.17с (2H,  $CH_2$ ), 7.4-8.3м ( $H_{аром.}$ ), 9.45с (1H,  $NHCO$ ), 9.89 с (1H,  $NHSO_2$ ), 13.19с (1H,  $NH$ ). Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 450 (21) [ $M^+$ ], 390 (12), 357(29), 328 (41), 313(26), 297 (24), 183 (37). На рисунке 53 представлены ЯМР  $^1H$ , записанный в среде гексадейтеродиметилсульфоксиде:



Рисунке 53 - ЯМР  $^1H$  спектр N-(4-(N-3-(метоксиметил)-5-(нафталин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил)фенил)ацетамида

**N-(4-(N-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид.** Выход: 0,89 г. (79 %)  $T_{пл.} = 202-204^{\circ}C$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1586, 1526 ( $C_6H_4$ ), 1158 ( $SO_2$ ), 1092 (COC). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.86 с (6H, 2  $CH_3$ ), 2.09 с ( $CH_3C(O)$ ), 7.57-7.78 м ( $4H_{аром.}$ ), 9.46 с (1H,  $NHCO$ ), 10.74 с (1H,  $NHSO_2$ ). Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 308 (56) [ $M^+$ ], 293(17), 266 (100), 185 (14), 142 (87). На рисунке 54 представлены ЯМР  $^1H$ , записанный в среде гексадейтеродиметилсульфоксиде:

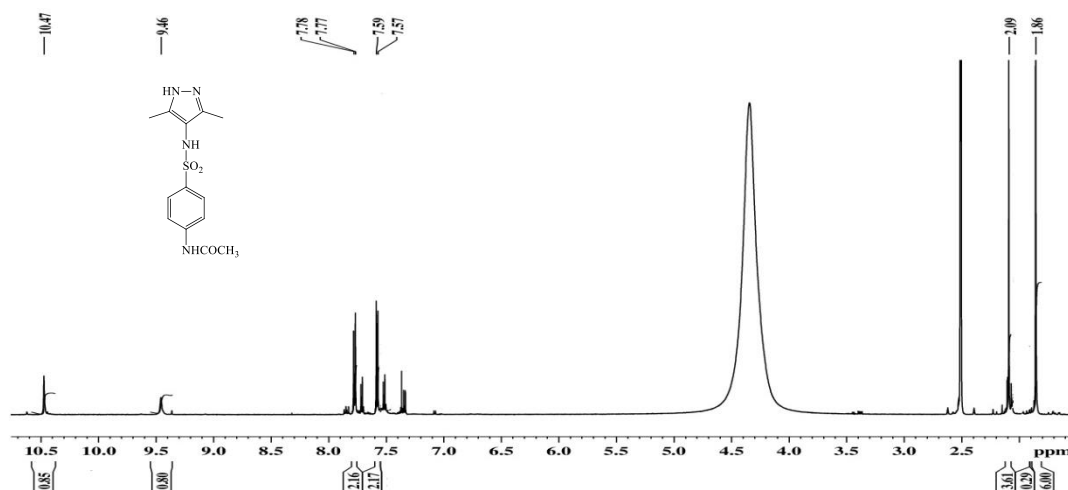


Рисунок 54 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр N-(4-(N-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)сульфамоил)фенил)ацетамида

#### 5.14 Синтез ацетамидных производных 1-алкилзамещенных 4-аминопиразолов

0,4 ммоль аминопиразола растворяли в 10 мл. диэтилового эфира. После при перемешивании прибавляли 0,5 ммоль *n*-ацетамидобензолсульфонилхлорида и 0,4 ммоль триэтиламина. Реакцию проводили в течение 2 часов. Контроль процесса осуществляли методом ТСХ в элюенте толуол-этилацетат (3:1). По окончании процесса полученный осадок выливали в выпарную чашку, а остатки смывали водным спиртом и сливали в ту же чашку. Оставшийся на стенках продукт затирали в концентрированной соляной кислоте. Затем фильтровали, промывали водой до нейтральной реакции [132].

**1,5-диметил-3- $\alpha$ -нафтил-4-амино-N-(ацетамидобензолсульфонил)-1Н-пиразол.** Выход составил 70%.  $T_{\text{пл.}} = 234\text{-}235^{\circ}\text{C}$ . Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (элюент толуол – этилацетат в соотношении 3:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3200-3100 (NH сульфаниламидное, NH ацетамидное), 1675 (CO), 1407 ( $\text{SO}_2$ ). В ЯМР $^1\text{H}$  спектре в ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 9.81 с. (1H, -NH- $\text{SO}_2$ ), 9.19 с. (1H, NH (ацетамид.)), 7.04-7.83 м. (11H, ароматич.), 3.79 с. (3H, CO- $\text{CH}_3$ ), 2.11 с. (3H, N- $\text{CH}_3$ ), 2.05 с. (3H, - $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.:

171.26 (C, -CO), 113.83-168.77 (19C, аромат.), 37.09 (C, CO-CH<sub>3</sub>), 24.40 (C, -CH<sub>3</sub> (при азоте)), 9.21 (C, -CH<sub>3</sub>). Масс-спектр m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 434 (48) [M<sup>+</sup>], 308(76), 267 (52), 237 (39), 214 (49), 142 (31).

**1-изопропил-5-метил-3-α-нафтил-4-амино-N-(ацетамидобензолсульфонил)-1H-пиразол.** Выход составил 75%. T<sub>пл.</sub> = 236-237<sup>0</sup>C. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (элюент толуол – этилацетат в соотношении 3:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3234 (NH сульфаниламидное, NH ацетамидное), 1405 (SO<sub>2</sub>), 1710 (CO). В ЯМР<sup>1</sup>H спектре в ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.: 9.82 с. (1H, -NH-SO<sub>2</sub>), 9.15 с. (1H, NH (ацетамид.)), 7.05-7.84 м. (11H, ароматич.), 4.55 сеп. (1H, -CH-), 2.09 с. (3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2.05 с. (3H, -CH<sub>3</sub>), 1.39-1.40 д. (6H, -CH<sub>3</sub> (изопроп.)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 168.79 (C, -CO), 113.54-146.38 (19C, аромат.), 49.91 (C, -CH-), 37.09 (C, CO-CH<sub>3</sub>), 24.40 (C, CO-CH<sub>3</sub>), 22.45 (C, -CH<sub>3</sub>), 8.84 (2C, CH<sub>3</sub> (изопроп.)). Масс-спектр m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 464 (83) [M<sup>+</sup>], 420(19), 294 (100), 267 (72), 214 (57), 142 (25).

**1-изопропил-3-метил-5-α-нафтил-4-амино-N-(ацетамидобензолсульфонил)-1H-пиразол.** Выход составил 70%. T<sub>пл.</sub> = 239-240<sup>0</sup>C. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (элюент толуол – этилацетат в соотношении 3:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3490 (NH сульфаниламидное, NH ацетамидное), 1403,92 (SO<sub>2</sub>), 1666,67 (CO). В ЯМР<sup>1</sup>H спектре в ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.: 9.95 с. (1H, -NH-SO<sub>2</sub>), 9.11 с. (1H, NH (ацетамид.)), 7.11-7.94 м. (11H, ароматич.), 3.67 сеп. (1H, -CH-), 2.09 с. (3H, CO-CH<sub>3</sub>), 1.99 с. (3H, -CH<sub>3</sub>), 1.05-1.06 и 1.26-1.27 2д. (6H, -CH<sub>3</sub> (изопроп.)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 168.94 (C, -CO), 114.60-146.07 (19C, аромат.), 50.31 (C, -CH-), 24.12 (C, CO-CH<sub>3</sub>), 23.35 (C, CO-CH<sub>3</sub>), 21.41 (C, -CH<sub>3</sub>), 11.53 (2C, CH<sub>3</sub> (изопроп.)). Масс-спектр m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 464 (79) [M<sup>+</sup>], 420(36), 294 (74), 267 (81), 214 (98), 142 (18).

## 5.15 Рентгенографическое исследование синтезированных соединений

Для определения структуры, получали порошковые дифракционные данные с использованием Cu K $\alpha$  излучения на дифрактометре X'Pert PRO с детектором PIXcel (Panalytical), снабженным графитовым монохроматором. Образец растирался в агатовой ступке и подготавливался методом прямой набивки кюветы. Условия съемки: диапазон от 3 до 90° по 2 $\theta$ , шагом 0,013°,  $\Delta t$  – 50 с.

Моделирование структур осуществлено в прямом пространстве методом Монте Карло в программе FOX с применением «жестких» и «мягких» ограничений на структурные фрагменты молекулы, что дало возможность определить структуры по порошковым рентгеновским данным. Уточнение координат выполнено методом Ритвельда – в программе FullProf.

На рисунках 55-58 представлены рентгенограммы, строение молекулы, элементарная ячейка и «ORTEP»-граф структуры 3,5-диметил-4-тозиламино-1H-пиразола. Кристаллографические параметры:  $a = 11.3010(5) \text{ \AA}$ ,  $b = 11.0250(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 12.7492(6) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 120.793(3)$ ,  $\beta = 128.831(2)$ ,  $\gamma = 59.657(3)^\circ$ ,  $V = 1021.91 \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ . Вещество является индивидуальным и образует кристаллическую фазу.

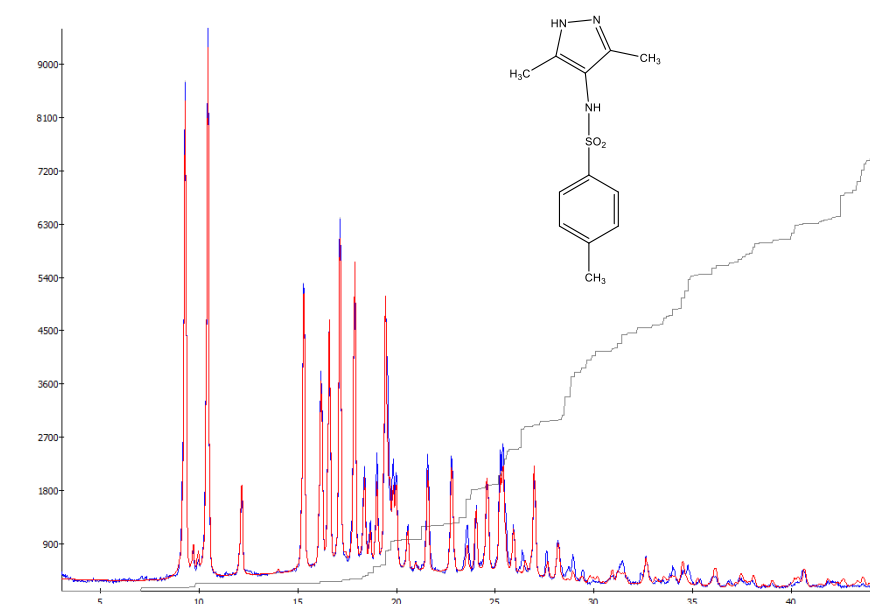


Рисунок 55 – Рассчитанная и экспериментальная рентгенограммы Рентгенограмма 3,5-диметил-4-тозиламино-1H-пиразола в сравнении.

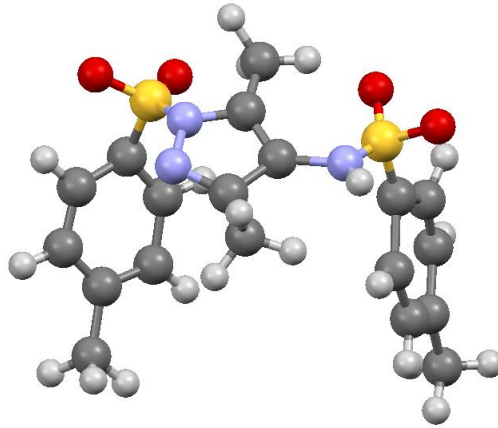


Рисунок 56 – Строение молекулы 3,5-диметил-4-тозиламино-1Н-пиразола.

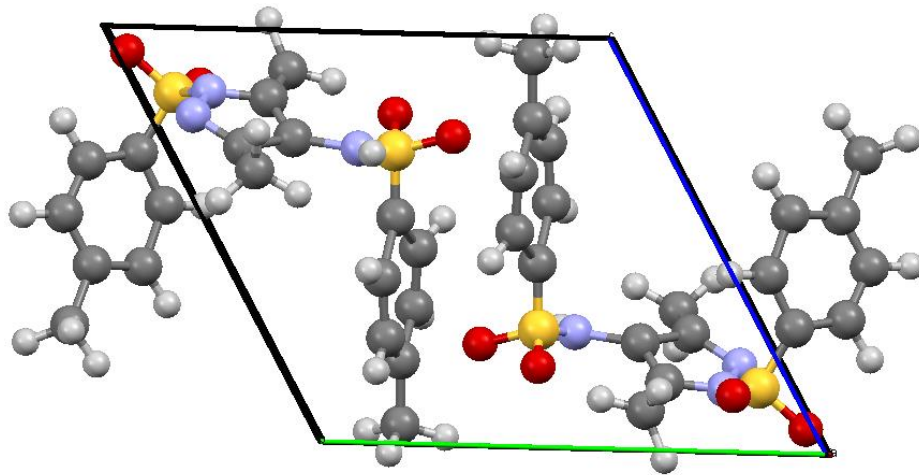


Рисунок 57 – Элементарная ячейка 3,5-диметил-4-тозиламино-1Н-пиразола.

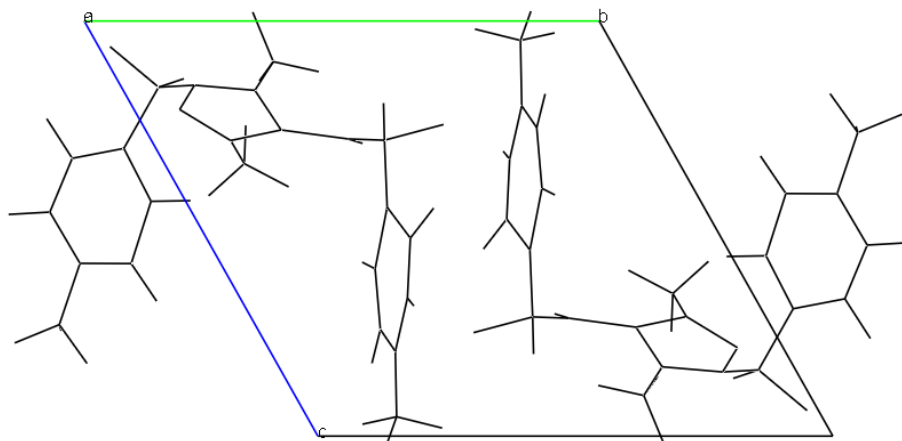


Рисунок 58 – «ORTEP»-граф структуры 3,5-диметил-4-тозиламино-1Н-пиразола. Представлена укладка молекул в элементарную ячейку и их взаимная ориентация.



На рисунках 59-61 представлены рентгенограммы, строение молекулы и «ORTEP»-граф структуры 3-метоксиметил-5-фенил-4-тозиламино-1H-пиразола. Кристаллографические параметры:  $a = 15.614(1) \text{ \AA}$ ,  $b = 22.557(1) \text{ \AA}$ ,  $c = 5.0957(3) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.000000$ ,  $\beta = 90.000000$ ,  $\gamma = 90.000000$   $V = 1794.769 \text{ \AA}^3$   $Z = 4$ . Вещество является индивидуальным и образует кристаллическую фазу.

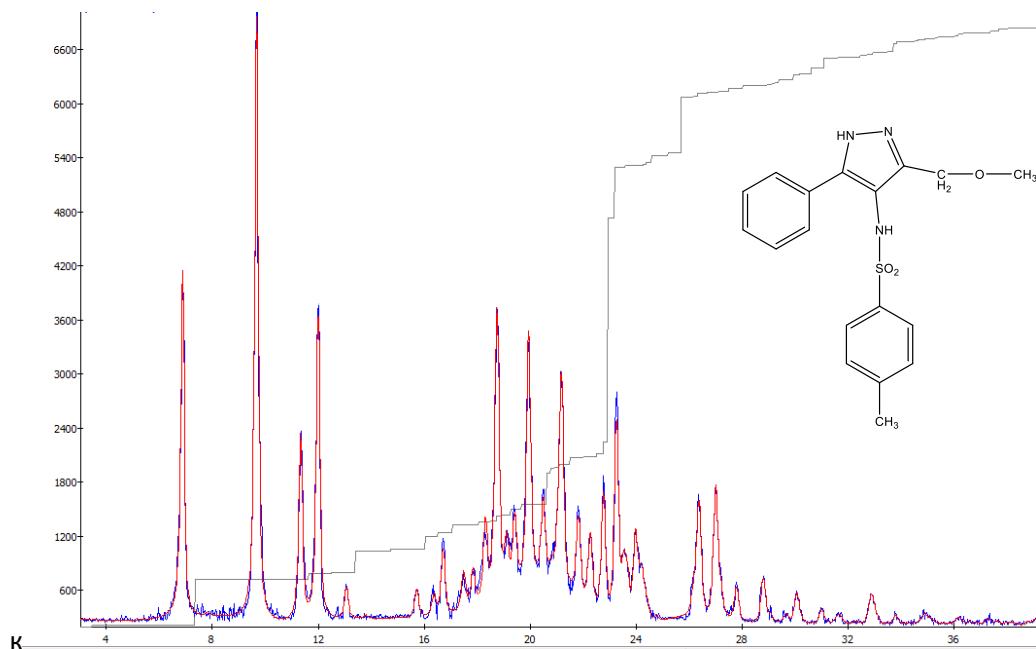


Рисунок 59 – Рассчитанная и экспериментальная рентгенограммы Рентгенограмма 3-метоксиметил-5-фенил-4-тозиламино-1H-пиразола.

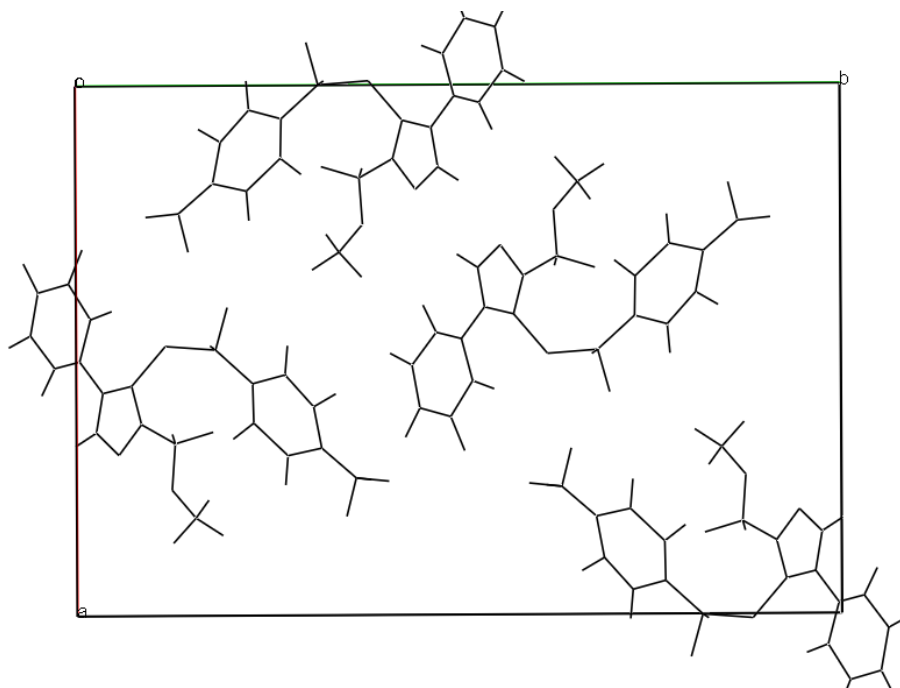


Рисунок 60 – «ORTEP»-граф структуры 3-метоксиметил-5-фенил-4-тозиламино-1H-пиразола. Представлена укладка молекул в элементарную ячейку и их взаимная ориентация.

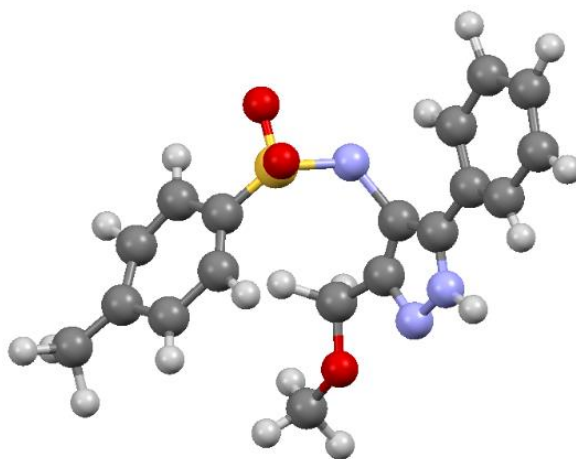


Рисунок 61 – Строение молекулы 3-метоксиметил-5-фенил-4-тозиламино-1H-пиразола.

На рисунке 62 представлена рентгенограмма 1-изопропил-3-метил-5- $\alpha$ -нафтил-4-тозиламино-1H-пиразола. Кристаллографические параметры:  $a = 16.6360 (7) \text{ \AA}$ ,  $b = 10.0020(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 13.8470(5) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.0000$ ,  $\beta = 111.014(3)$ ,  $\gamma = 90.0000$ ,  $V = 2150.81 \text{ \AA}^3$   $Z = 4$ . Вещество является индивидуальным и образует кристаллическую фазу.

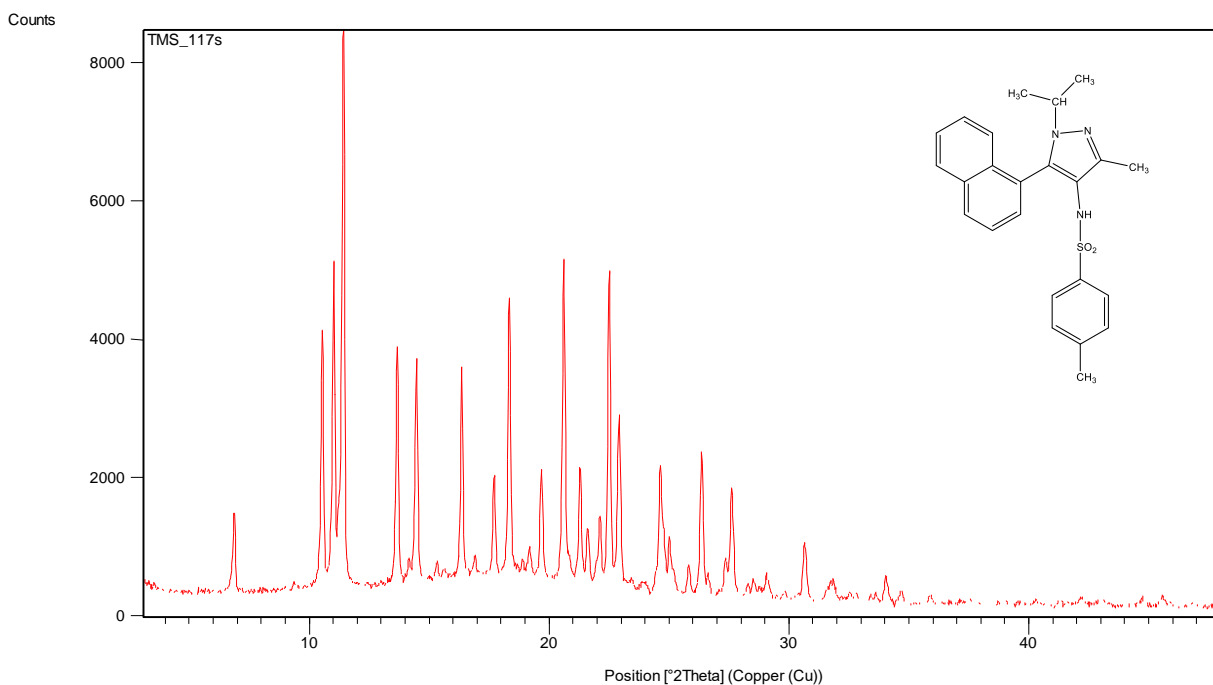


Рисунок 62 – Рентгенограмма 1-изопропил-3-метил-5- $\alpha$ -нафтил-4-тозиламино-1H-пиразола.

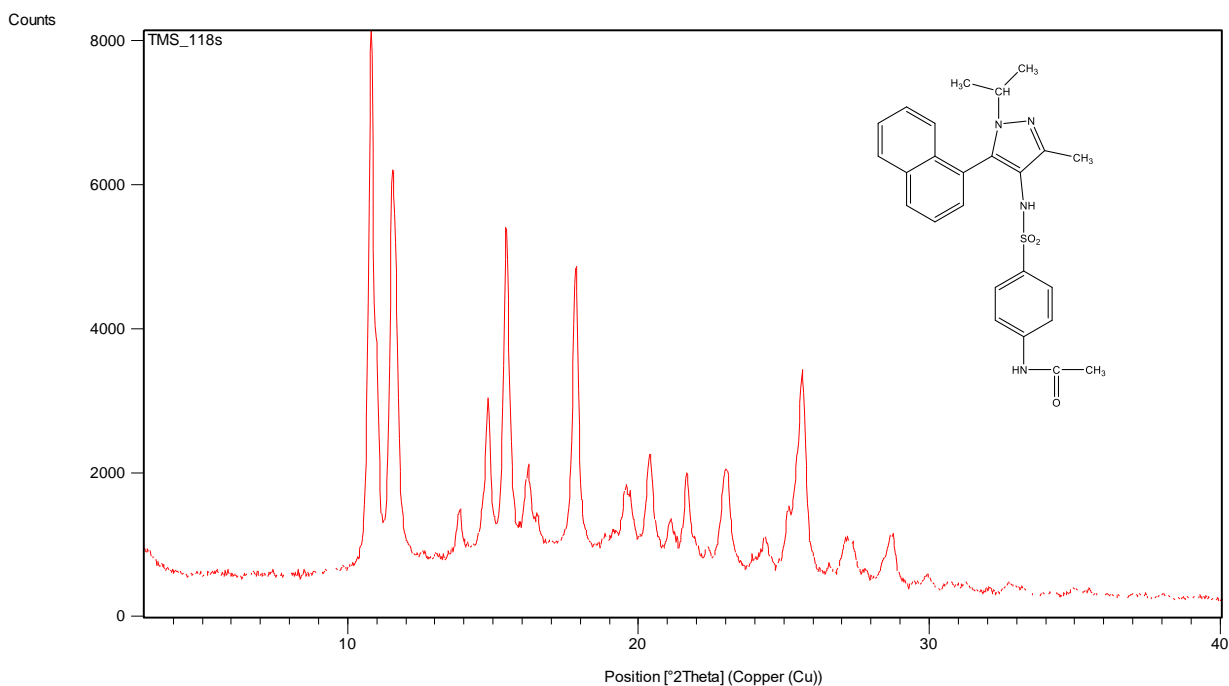


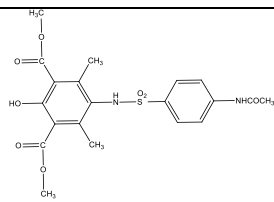
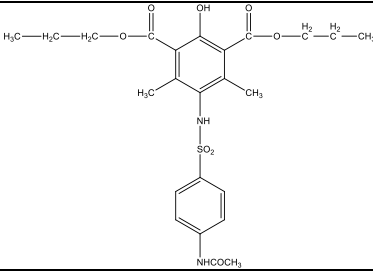
Рисунок 63 – Рентгенограмма 1-изопропил-3-метил-5- $\alpha$ -нафтил-4-амино-N-(ацетамидобензолсульфонил)-1H-пиразола.

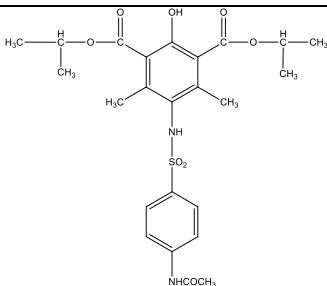
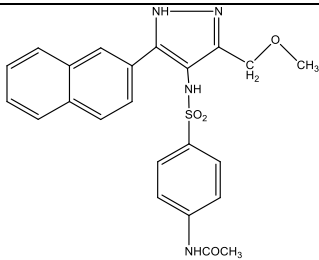
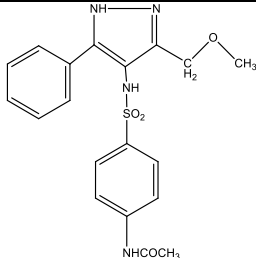
На рисунке 63 представлена рентгенограмма 1-изопропил-3-метил-5- $\alpha$ -нафтил-4-амино-N-(ацетамидобензолсульфонил)-1H-пиразола, где мы видим что, вещество является индивидуальным и образует кристаллическую фазу Кристаллографические параметры:  $a = 17.400(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 8.705(1) \text{ \AA}$ ,  $c = 16.443(2) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.0000$ ,  $\beta = 112.360(7)$ ,  $\gamma = 90.0000$ ,  $V = 2303.31 \text{ \AA}^3$   $Z = 4$ .

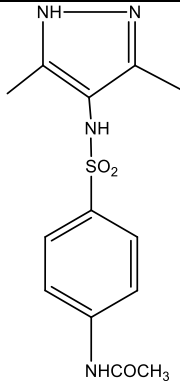
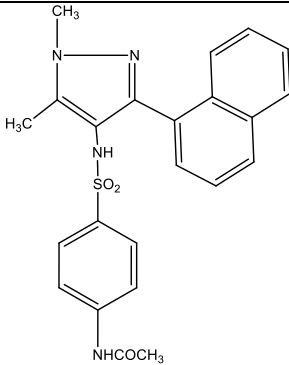
## 5.16 Компьютерное прогнозирование биологической активности сульфацидамированных производных аминов

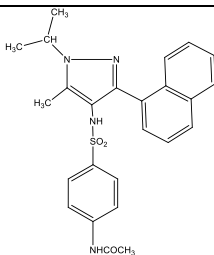
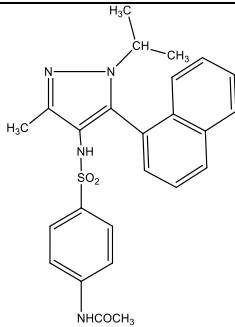
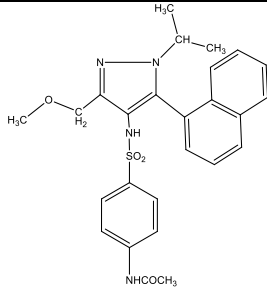
Таблица 25

Потенциальная биологическая активность, выявленная программой PASS

Name	dimethyl 5-(4-acetamidophenylsulfonamido)-2-hydroxy-4,6-dimethylisophthalate		
Structure			
Mol. mechanisms	Possible Mechanisms of Action at Pa > 0.500		
	0,772	0,002	Antiprotozoal (Coccidial)
	0,717	0,007	Insulysin inhibitor
	0,710	0,005	Antipyretic
	0,614	0,018	CYP2C8 inhibitor
	0,605	0,027	CYP3A2 substrate
	0,553	0,003	Hexokinase inhibitor
	0,539	0,013	Transcription factor STAT3 inhibitor
	0,580	0,076	Polyporopepsin inhibitor
	0,500	0,009	Para amino benzoic acid antagonist
	0,551	0,071	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
Name	dipropyl 5-(4-acetamidophenylsulfonamido)-2-hydroxy-4,6-dimethylisophthalate		
Structure			
Mol. mechanisms	Possible Mechanisms of Action at Pa > 0.500		
	0,732	0,003	Antiprotozoal (Coccidial)
	0,726	0,004	Antipyretic
	0,609	0,019	CYP2C8 inhibitor
	0,611	0,023	Insulysin inhibitor
	0,560	0,084	Polyporopepsin inhibitor
	0,478	0,015	Transcription factor inhibitor
	0,477	0,021	Laccase inhibitor
	0,517	0,066	CYP3A2 substrate

Name	diisopropyl 5-(4-acetamidophenylsulfonamido)-2-hydroxy-4,6-dimethylisophthalate		
Structure			
Mol. mechanisms	0,734	0,003	Antiprotozoal (Coccidial)
	0,697	0,028	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
	0,632	0,020	CYP3A2 substrate
	0,599	0,022	CYP2C8 inhibitor
	0,529	0,021	APOA1 expression enhancer
	0,510	0,012	Antipyretic
	0,530	0,041	Insulysin inhibitor
Name	N-(4-(N-(3-(methoxymethyl)-5-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide		
Structure			
Mol. mechanisms	0,30	0,014	Transcription factor STAT3 inhibitor
	0,508	0,019	Transcription factor STAT inhibitor
	0,516	0,055	CYP2C8 inhibitor
	0,519	0,104	Polyporoepsin inhibitor
Name	N-(4-(N-(3-(methoxymethyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide		
Structure			
Mol. mechanisms	0,572	0,009	Transcription factor STAT3 inhibitor
	0,533	0,014	Transcription factor STAT inhibitor
	0,590	0,072	Polyporoepsin inhibitor
	0,549	0,041	CYP2C8 inhibitor
	0,517	0,045	Insulysin inhibitor

Name	N-(4-(N-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide		
Structure			
Mol. mechanisms	0,779	0,008	Cl--transporting ATPase inhibitor
	0,660	0,014	Insulysin inhibitor
	0,586	0,026	CYP2C8 inhibitor
	0,564	0,010	Transcription factor STAT3 inhibitor
	0,616	0,063	Polyporopepsin inhibitor
	0,585	0,034	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
	0,600	0,054	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
	0,527	0,003	Antileprosy
	0,524	0,005	Antiprotozoal (Coccidial)
	0,521	0,009	PfA-M1 aminopeptidase inhibitor
	0,510	0,019	Transcription factor STAT inhibitor
Name	N-(4-(N-(1,5-dimethyl-3-(naphthalen-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide		
Structure			
Mol. mechanisms	0,865	0,003	Antipyretic
	0,706	0,008	Insulysin inhibitor
	0,627	0,022	CYP3A2 substrate
	0,595	0,002	NAT2 substrate
	0,597	0,007	Transcription factor STAT3 inhibitor
	0,565	0,010	Transcription factor STAT inhibitor
	0,567	0,017	Analgesic, non-opioid
	0,547	0,028	Analgesic

Name	N-(4-(N-(1-isopropyl-5-methyl-3-(naphthalen-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide		
Structure			
Mol. mechanisms	0,509	0,012	Antipyretic
	0,530	0,041	Insulysin inhibitor
	0,509	0,058	CYP2C8 inhibitor
	0,478	0,027	Antidiabetic
	0,510	0,070	CYP3A2 substrate
Name	N-(4-(N-(1-isopropyl-3-methyl-5-(naphthalen-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide		
Structure			
Mol. mechanisms	0,509	0,058	CYP2C8 inhibitor
	0,454	0,015	PfA-M1 aminopeptidase inhibitor
	0,400	0,024	Transcription factor inhibitor
	0,406	0,042	CDK9/cyclin T1 inhibitor
Name	N-(4-(N-(1-isopropyl-3-(methoxymethyl)-5-(naphthalen-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide		
Structure			
Mol. mechanisms	0,527	0,050	CYP2C8 inhibitor
	0,482	0,014	Transcription factor inhibitor
	0,406	0,032	Transcription factor STAT3 inhibitor
	0,374	0,008	Hexokinase inhibitor

### **5.17 Исследование *in vitro* на бактериальных культурах**

Испытуемые тест-культуры предварительно готовили из 18-часовых агаровых культур по стандарту мутности 0,5 макфарланда, и далее вносили в виде взвеси по 0,1 мл в пробирки с двукратно разведенными в 1 мл дистиллированной воды аминопиразолами. Пробирки инкубировали в течение 24 часов при 37 °С. Затем проводили высеv на сектора штрихом в чашки с мясопептонным агаром. Учет результатов производили по наличию и характеру роста культур на питательной среде [133].



## ВЫВОДЫ

1. В результате восстановления дитионитом натрия перзамещенных нитрозофенолов получен ряд новых перзамещенных 4-аминофенолов в свободном виде.
2. Впервые определена кислотность и основность ранее неизвестных перзамещенных 4-аминофенолов спектрофотометрическим методом, найдены значения  $pK_A$  и  $pK_{BH^+}$ .
3. Впервые осуществлено сульфонилирование перзамещенных 4-аминофенолов и 4-аминопиразолов *n*-толуолсульфохлоридом, получено 15 новых сульфонильных производных.
4. Изучена реакция *n*-ацетамидобензолсульфонирования перзамещенных 4-аминофенолов и 4-аминопиразолов, в результате получено 13 новых сульфацетамидированных производных.
5. Всего в итоге проделанной работы было синтезировано и охарактеризовано 31 новое, ранее неизвестное соединение, строение которых подтверждено спектральными методами анализа (ЯМР<sup>1</sup>H, ЯМР<sup>13</sup>C, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия, РСА в порошке).
6. Квантово-химические расчеты, проведенные для сульфонилированных 4-аминофенолов, определили их геометрическое строение. Показано, что угол между плоскостями аминфенольного и тозилного колец увеличивается при увеличении объема алкильных групп в сложноэфирном заместителе. Для сульфаниламидных производных 4-аминофенолов изменения межплоскостного угла не наблюдаются, очевидно, из-за плоского строения ацетамидной группы.
7. С помощью поликристалльного рентгеноструктурного анализа установлено, что сульфонилированные аминопиразолы являются индивидуальными и образуют кристаллическую фазу.
8. Установлено, что впервые синтезированные сульфаниламидные производные на основе 4-аминофенола и 4-аминопиразола обладают

бактериостатическим и бактерицидным действием по отношению к *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* 211 (клинический штамм, устойчивый к антибиотикам), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, метициллинрезистентный штамм *S. aureus* (MRSA), *K. pneumonia* (Онко 120 R), *K. pneumonia* (гематология).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Iqbal Z. Different practical approaches to synthesis of paracetamol from indigenous sources // Pakistan Journal of Science. 2003. Vol. 55. №1-2. P. 29-33.
2. Данилов, Е.А. Введение в химию и технологию химико-фармацевтических препаратов / Е.А. Данилов, под ред. Г.П. Шапошникова. – Иваново: 2002.-284 с
3. Мелентьева, Г.А. Фармацевтическая химия [Текст] / Г.А. Мелентьева. - 2-е изд. – М.: Медицина, 1976. – Т.1. – 826с.
4. Вартамян, Р. С. / Синтез основных лекарственных средств [текст] / Р. С. Вартамян – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 845 с.
5. Краснюка, И. И. Практикум по технологии лекарственных форм [текст] Учебное пособие / И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. - М.: Издательский центр «Ака- демия», 2006. - 432 с
6. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия [текст] Учебное пособие по фармацевтической химии / В. Г. Беликов – М.: МЕДпресс-информ, 2007 – 216 с.
7. Крицман, В. А. Лекарственные вещества [текст] Энциклопедический словарь юного химика. 2-е изд. / В. А. Крицман, В. В. Станцо. — М.: Педагогика, 1990. — с. 134—136.
8. Рубцов, М. В. Синтетические химико-фармацевтические препараты [текст] / М. В Рубцов, А.Г. Байчиков М. .: Медицина, 1971
9. Рабинович, М. С. / Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром [текст]/ М. С Рабинович, О.П. Ваничкина. М., 1957
10. Засосов, В. А. О путях интенсификации производства норсульфазола [текст] / В.А.Засосов // Медицинская промышленность СССР. – 1957 - № 4 – с. 6-13
11. Солдунова Г.Н. Сульфаниламидные препараты / учебно-методическое пособие – Волгоград, 2012. – 56с

12. Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия: в 2 ч.: учеб. для вузов / В.Г. Беликов. — М.: МЕДпресс-информ, 2008.— 613 с.
13. Гексазамещенные *пара*-аминофенолы со сложноэфирными группами в 2,6-положениях по отношению к гидроксилу [текст]. / Д. Г. Слащинин, Е. В. Роот, В. Е. Задов, В. А. Соколенко, М. С. Товбис Оpubл. Б.И.2011. № 3.- Патент РФ № 2410371
14. Любяшкин, А.В. Ацилирование и сульфонилирование некоторых азотсодержащих соединений: Монография. [текст] / А. В. Любяшкин, И. Г. Поваров, Г. А. Субоч, М. С. Товбис / СибГУ им. М.Ф. Решетнева. – Красноярск, 2018. – 184 с.
15. Коновалов А.И. и др. «Современные тенденции органической химии в университетах России, "Журнал органической химии"» //Журнал Органической Химии . 2018 - Т 54. – 323с
16. Ханашвили Л.М. / Технология элементоорганических мономеров и полимеров [текст] / Л.М. Ханашвили, К.А. Андрианов. – 2-е изд. – М. Химия, 1983 г. – 416 с.
17. Крицман, В. А. / Лекарственные вещества [текст] Энциклопедический словарь юного химика. 2-е изд. / В. А. Крицман, В. В. Станцо. — М.: Педагогика, 1990. — с. 134—136.
18. Петрище Т.Л. / История медицины и фармации [текст] / Т.Л. Петрище. Под ред. д.м.н., проф. В.С.Глушанко. – Витебск: ВГМУ, 2010. – 567 с.
19. Полинг Л. / Химия [текст] / Л. Полинг, П. Полинг перевод с англ. Сахарова В.М., под ред.: М.Л. Карапетьянц – М: Мир., 1978.-674 с.
20. Чекман И.С. / Фармакология: учебник для студентов высших учебных заведений: перевод с укр. языка / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, Л.И. Казак и др.[текст] / под ред. проф. И.С. Чекмана. – Винница: Новая книга, 2013. – 792 с.

21. Рабинович, М. С. / Материалы по обмену перед. опытом и научн. достиж. в химико-фарм. пром [текст]/ М. С Рабинович, О.П. Ваничкина. М., 1957
22. Doub L. / Heterocyclic and methods for their production / L. Doub, U. Krolls // U.S. Pat. 3.375.247 (1968).
23. Doub L. / Heterocyclic compounds and methods for their production / L. Doub, U. Krolls // Ger. Pat. 1.620.140 (1966).
24. Parke, Davis & Co., Neth Pat. Appl. 6.610.815 (1967).
25. L. Doub, U. Krolls, J.M. Vandenbelt, M.W. Fisher, J. Med. Chem., 13, 242 (1970).
26. R.O. Roblin, J.H. Williams, Ph.S. Winnek, J.P. English, J. Am. Chem. Soc., 62, 2002 (1940).
27. E.H. Northey U.S. Pat. 2.378.813 (1945)
28. J.M. Sprague, L.W. Kissinger, R.M. Lincoln, J. Am. Chem. Soc., 63, 3028 (1941).
29. H.M. Wuest, M. Hoffer, U.S. Pat. 2.430.094 (1947)
30. Hoffmann-La Roche, Br. Pat. 595.775 (1947).
31. E.A.E. Anders, N. Svartz, H.W. Carlo, U.S. Pat. 2.396.145 (1946).
32. K.R. Doraswamy, P.C. Guha, J. Ind. Chem. Soc., 23, 278 (1946).
33. M.L. Moore, U.S. Pat. 2.324.013 (1943).
34. Олудина Ю.Н. / Синтез 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензильных производных пара-сульфаниамида / Ю.Н. Олудина, Е.Ф. Ахметов и др.// Вестник казанского технологического университета. 2014
35. Abu Sheikha G/ Design, synthesis, and biological evaluation of benzylamino-methanone based cholesteryl ester transfer protein inhibitors. / Abu Sheikha G, Abu Khalaf R, Melhem A, Albadawi G.//Molecules (2010) 15:5721–5733 DOI: 10.3390/molecules15085721
36. Abu Khalaf R / Design, Synthesis, and biological evaluation of sulfonic acid ester and benzenesulfonamide derivatives as potential CETP inhibitors. / Abu Khalaf R, Abu Sheikha G, Al-Sha'er M., Albadawi G, Taha M.

//Medicinal Chemistry Research (2012) V. 12, P. 3669-3680 DOI: 10.1007/s00044-011-9917-5

37. Zhou, Zhongshi / Synthesis of sulfonamides promoted by alkyl iodide via a hypervalent iodine intermediate Phosphorus / Zhou, Zhongshi; He, Xuehan// Sulfur and Silicon and the Related Elements, 2020, vol. 195, # 4, p. 280 - 284

38. Chen, Kai / Sequential C-S and S-N Coupling Approach to Sulfonamides / Chen, Kai; Chen, Wei; Han, Bing; Chen, Wanzhi; Liu, Miaochang; Wu, Huayue Chen, Kai; Chen, Wei; Han, Bing; Chen, Wanzhi; Liu, Miaochang; Wu, Huayue // Organic Letters, 2020

39. Alizadeh / Straightforward synthesis, spectroscopic characterizations and comprehensive DFT calculations of novel 1-ester 4-sulfonamide-1,2,3-triazole scaffolds / Alizadeh, Maryam; Mirjafary, Zohreh; Saeidian, Hamid // Journal of Molecular Structure, 2020, vol. 1203, art. no. 127405

40. Alavinia / Copper iodide nanoparticles-decorated porous polysulfonamide gel: As effective catalyst for decarboxylative synthesis of N-Arylsulfonamides /Alavinia, Sedigheh; Ghorbani-Vaghei, Ramin; Rakhtshah, Jamshid; Yousefi Seyf, Jaber; Ali Arabian, Iman // Applied Organometallic Chemistry, 2020, vol. 34, # 3, art. no. E5449

41. Sohrabnezhad / High yielding protocol for direct conversion of thiols to sulfonyl chlorides and sulfonamides/ Sohrabnezhad, Samira; Bahrami, Kiumars; Hakimpoor, Farahman // Journal of Sulfur Chemistry, 2019, vol. 40, # 3, p. 256 - 264

42. Żołnowska / Synthesis, molecular structure, anticancer activity, and QSAR study of N-(Aryl/heteroaryl)-4-(1h-pyrrol-1-yl)benzenesulfonamide derivatives / Żołnowska, Beata; Sławiński, Jarosław; Brzozowski, Zdzisław; Kawiak, Anna; Belka, Mariusz; Zielińska, Joanna; Baczek, Tomasz; Chojnacki, Jarosław // International Journal of Molecular Sciences, 2018, vol. 19, # 5, art. no. 1482

43. Navarrete-Vázquez / Synthesis of 2-{2-[( $\alpha/\beta$ -naphthalen-1-ylsulfonyl)amino]-1,3-thiazol-4-yl} acetamides with 11 $\beta$ -hydroxysteroid

dehydrogenase inhibition and in combo antidiabetic activities/Navarrete-Vázquez, Gabriel; Morales-Vilchis, Maria Guadalupe; Estrada-Soto, Samuel; Ramírez-Espinosa, Juan José; Hidalgo-Figueroa, Sergio; Nava-Zuazo, Carlos; Tlahuext, Hugo; Ortiz-Andrade, Rolffy; Moreno-Diaz, Hermenegilda // *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, vol. 74, p. 179 – 186

44. Chen / Sulfonyl group-containing compounds in the design of potential drugs for the treatment of diabetes and its complications / Chen; Hussain; Parveen; Zhang; Yang; Zhu // *Current Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 19, # 21, p. 3578 - 3604

45. Ham / Divergent Late-Stage (Hetero)aryl C–H Amination by the Pyridinium Radical Cation /Ham, Won Seok; Hillenbrand, Julius; Jacq, Jérôme; Genicot, Christophe; Ritter, Tobias // *Angewandte Chemie - International Edition*, 2019, vol. 58, # 2, p. 532 – 536 *Angew. Chem.*, 2019, vol. 131, p. 542 - 546,5

46. Laudadio / Sulfonamide Synthesis through Electrochemical Oxidative Coupling of Amines and Thiols / Gabriele; Barmopoulos, Efstathios; Schotten, Christiane; Struik, Lisa; Govaerts, Sebastian; Browne, Duncan L.; Noël, Timothy // *Journal of the American Chemical Society*, 2019

47. Naaz, Farha; Srivastava, Ritika; Singh, Anuradha; Singh, Nidhi; Verma, Rajesh; Singh, Vishal K.; Singh, Ramendra K. / Molecular modeling, synthesis, antibacterial and cytotoxicity evaluation of sulfonamide derivatives of benzimidazole, indazole, benzothiazole and thiazole // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2018, vol. 26, # 12, p. 3414 - 3428]

48. Lu, Lin; Chen, Chuwei; Jiang, Huanfeng; Yin, Biaolin / Three-Component Ring-Opening Reactions of Cyclic Ethers,  $\alpha$ -Diazo Esters, and Weak Nucleophiles under Metal-Free Conditions // *Journal of Organic Chemistry*, 2018, vol. 83, # 23, p. 14385 - 14395

49. Chen, Yantao; Gibson, James A / Convenient synthetic route to sulfonimidamides from sulfonamides // *RSC Advances*, 2015, vol. 5, # 6, p. 4171 - 4174

50. Perlovich, German L.; Ryzhakov, Alex M.; Tkachev, Valery V.; Hansen, Lars Kr.; Raevsky, Oleg A. / Sulfonamide molecular crystals: Structure, sublimation thermodynamic characteristics, molecular packing, hydrogen bonds networks // *Crystal Growth and Design*, 2013, vol. 13, # 9, p. 4002 - 4016
51. Cabaleiro, Santiago; Calvo, Rafael; Castro, Jesus; Garcia-Vazquez, J. Arturo; Napolitano, Lia M. B.; Nascimento, Otaciro R.; Perez-Lourido, Paulo; Romero, Jaime; Sousa, Antonio / Synthesis and structure of the dimeric copper(II) complex tetrakis[N-thiazol-2-yl-(4-methylphenyl)sulfonamidate]dicopper(II) // *Journal of Chemical Crystallography*, 2008, vol. 38, # 1, p. 71 - 75
52. McKeown, Stephen C.; Hall, Adrian; Blunt, Richard; Brown, Susan H.; Chessell, Iain P.; Chowdhury, Anita; Giblin, Gerard M.P. Winchester, Wendy J.; Wilson, Richard J. / Identification of novel glycine sulfonamide antagonists for the EP1 receptor // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2007, vol. 17, # 6, p. 1750 - 1754
53. Sunduru, Naresh; Salin, Olli; Gylfe, Åsa; Elofsson, Mikael / Design / Synthesis and evaluation of novel polypharmacological antichlamydial agents // *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 101, art. no. 8003, p. 595 - 603
54. Крылов Ю.Ф. / Фармакология [Текст]: учебник / Ю. Ф. Крылов, В. М. Бобырев. - М. : ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. - 352 с.
55. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия. 1968. 944 с.
56. Orndorff W. R., Nichols M. L. Dinitrosoresorcinol // *J. Amer. Chem. Soc.* 1923. Vol. 45. №5. P. 1536-1539.
57. Freund H. E. Explosion bei der Herstellung von Trinitrosophloroglucin // *Angew. Chem.* 1961. Bd. 73. №1. S. 433.
58. Henrich F. Ueber die Constitution des Mononitrosoresorcins // *Chem. Ber.* 1902. Bd. 35. S. 4191-4195.
59. Беляев Е. Ю., Гидаспов Б. В. Ароматические нитрозосоединения. СПб. : Теза. 1996. 208 с.



60. Беляев Е. Ю., Горностаев Л. М., Петрова С. В. Структура и свойства нитрозосоединений. Синтез солей о-нитрозофенолов и нитрозоариламинов // ЖОрХ. 1975. Т. 11. Вып. 9. С. 1931-1934.
61. Grdenic D., Vrdoljak V., Korpar-Colig B. Nitrosocompounds by reaction of organomercurials with nitrosylchloride // Croat. Chem. Acta. 1996. Vol. 69. № 4. P. 1361-1366.
62. Baudisch O. Simple formation of o-nitrosophenol from benzene and hydroxylamine by air oxidation. Preparation of o-nitrosophenol and nitrosocresol from benzene or toluene by hydrogen peroxide oxidation // Naturwissenschaften. 1939. Vol. 27. № 2. P. 768-769.
63. Baeyer A., Caro H. Ueber die Einwirkung der salpetrigen Säure auf Dimethylanilin und über Nitrosophenol // Chem. Ber. 1874. Bd. 7. S. 963-968.
64. Boon W. R. Respiratory stimulants. Part 1. Fully-substituted ureas derived from  $\alpha\omega$ -alkylenediamines // J. Chem. Soc. 1947. P. 307-318.
65. Woskressensky A. Ueber die Zusammensetzung der Chinasäure // Lieb. Ann. 1838. Bd. 27. S. 257-269.
66. Беляев Е. Ю., Горностаев Л. М., Еськин А. П., Субоч Г. А., Ельцов А. В., Товбис М. С. Исследование реакции образования нитрозофенолов путем ароматизации изонитрозо- $\beta$ -дикарбонильных соединений с кетонами под действием алколюатов металлов // ЖОрХ. 1977. Т. 13. Вып. 11. С. 2307-2311.
67. Машковский М.Д. Лекарственные вещества. Пособие по фармакологии для врачей. М.: Медицина, 1985. 620 с.
68. Данилов Е. А. Введение в химию и технологию химико-фармацевтических препаратов. Иваново: под ред. Г.П. Шапошникова, 2002. 284 с.
69. Eiden F., Leister H. P., Mayer D. 5-Aminoacetamido-4,6-dimethyl-2-hydroxy-isophthalic acid diethyl ester: synthesis investigation of antiarrhythmic properties // Arzneimittel-Forschung. 1983. № 33. P. 101-105.

70. El-Agamey, A.G.A. Activated nitriles in heterocyclic synthesis: studies on the chemistry of antipyrin-4-ylacetonitrile / A.G.A. El-Agamey, I. El-Sakka, Z. El-Shahat, M. H. Elnagdi // *Arch. Pharm.* – 1984. – V. 317. – P. 289-293.
71. Salman, H. M. A.; Mohamed, A. A.; Ibrahim, S. A.; Ahmed, A. A. *Bull. Fac. Sci., Assiut Univ. B* 2000, 29, 25.
72. Abunada, N.M. Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrazole, fused pyrazolo[3,4-d]-pyrimidine and pyrazolo[4,3-e][1, 2, 4]-triazolo[1,5-c]pyrimidine derivatives / N.M. Abunada, H.M. Hassaneen, N.G. Kandile, O.A. Miqdad // *Molecules.* – 2008. – V. 13. – P. 1501-1517.
73. Ryckmans, T. 5-Aminopyrazoles from enolisable ketones and 1-cyano-1-alkylhydrazines / T.Ryckmans, H.-G. Viehe, J. Feneau-Dupont, B. Tinant, J.-P. Declercq // *Tetrahedron.* – 1997. – V. 53. – P. 1729-1734.
74. Han, Y.T. Pyrazole-5-carboxamides, novel inhibitors of receptor for advanced glycation end products (RAGE) / Y.T. Han, K. Kim, G.-I. Choi, H. An, D. Son, H. Kim, H.-J. Na, J.-H. Son, S.-J. Chung, H.-J. Park // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 79. – P. 128–142.
75. Мельников, Н. Н. Пестициды и регуляторы роста растений: справочник / Н. Н. Мельников, К. В. Новожилов, С. Р. Белан. – М. : Химия, 1995. – 575 с.
76. Любяшкин, А. В. Синтез нафтилзамещенных аминопиразолов [текст] / А. В. Любяшкин, В. Ф. Задов, М. С. Товбис // *Известия вузов, Химия и химическая технология.* - 2010 – Т.53 - №4 - с 3-5,
77. Любяшкин, А.В. Синтез нового 3-метоксиметил-4-нитрозо-5-фенил-1Н-пиразола и его восстановление. [текст] / А. В. Любяшкин, В. В. Ефимов, Г. А. Субоч, М. С. Товбис // *Успехи современного естествознания.* – 2015. №12 – с. 42-46.
78. Любяшкин, А. В. Синтез этоксиметилнитрозопиразолов [текст] / А. В. Любяшкин, И. В. Петерсон, Г. А. Субоч, М. С. Товбис // *ЖОрХ.* – 2015 - №51 – с. 607

79. Пат. № 2642060 Российская Федерация, МПК С 07D 231/38; А 61К 31/415; А 61Р 31/04. 4-Амино-3-метоксиметил-5-фенил-1Н-пиразол / А.В. Любяшкин, М.С. Товбис, Г.А. Субоч, В.В. Ефимов заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева» опубл. БИ, 2018, N 3.
80. Синтезы органических препаратов. М.: Издательство. 1952. Т. 3. 581 с.
81. Вейганд К. Методы эксперимента в органической химии Т. 2. М.: Издательство. 1952. 736 с.
82. Слащинин Д.Г., Товбис М.С., Роот Е.В., Задов В.Е., Соколенко В.А. Каталитическое гидрирование перзамещенных пара-нитрозофенолов // Журнал органической химии 2010. Т. 46. Вып. 4. с. 527-529.
83. Альберт А., Сергент Е. Константы ионизации кислот и оснований. М.: Химия, 1964, 180 с.
84. Швабе К. Основы техники измерения рН. М.: Издательство, 1962. С. 472.
85. Jackson, Stephen K.; Banfield, Scott C.; Kerr, Michael A.; Total Synthesis of (±)-Herbindole B and (±)-cis-Trikentrin B Organic Letters; vol. 7; nb. 7; (2005); p. 1215 – 1218 DOI: [org/10.1021/ol047498k](https://doi.org/10.1021/ol047498k)
86. Wang, Xu; Ahn, Yong-Mo; Lentscher, Adam G.; Lister, Julia S.; Brothers, Robert C.; Kneen, Malea M.; Gerratana, Barbara; Boshoff, Helena I.; Dowd, Cynthia S.; Design, synthesis, and evaluation of substituted nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) synthetase inhibitors as potential antitubercular agents. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters; vol. 27; nb. 18; (2017); p. 4426 – 4430 DOI: [10.1016/j.bmcl.2017.08.012](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.08.012)
87. Liu Huan, Xie Yuanzhen, Gu Yonghong: A novel method for tosyloxylation of anilides using phenyliodine bistrifluoroacetate, Tetrahedron Lett., 52 (2011) N 33, 4324-4326 DOI:[org/10.1021/ol070941h](https://doi.org/10.1021/ol070941h)
88. Bahrami K, Khodaei Mohammad M., Abbasi J.: Synthesis of sulfonamides and sulfonic esters via reaction of amines and phenols with thiols

using H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-POCl<sub>3</sub> system, 2012, N 25, 5095-5101, DOI: 10.1016/j.tet.2012.04.040

89. Meshram G. A., Patil Vishvanath D., A Simple and efficient method for sulfonylation of amines, alcohols and phenols with cupric oxide under mild conditions, *Tetrahedron Lett.*, 50 (2009) N 10, 1117-1121, DOI: 10.1016/j.tetlet.2008.12.085

90. A.D. Becke, Density-functional exchange energy approximation with correct asymptotic behavior, *Phys. Rev. A* 38 (1988) 3098-3100, DOI: 10.1103/PhysRevA.38.3098.

91. J.P. Perdew, Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas, *Phys. Rev. B* 33 (1986) 8822-8824, DOI: 10.1103/PhysRevB.33.8822.

92. A. Schaefer, H. Horn, R. Ahlrichs, Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr, *J. Chem. Phys.* 97 (1992) 2571-2577, DOI: 10.1063/1.463096.

93. A. Schaefer, C. Huber, R. Ahlrichs, Fully optimized contracted Gaussian basis sets of triple zeta valence quality for atoms Li to Kr, *J. Chem. Phys.* 100 (1994) 5829-5835, DOI: 10.1063/1.467146.

94. S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory, *J. Comput. Chem.* 32 (2011) 1456-1465, DOI: 10.1002/jcc.21759.

95. S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu, *J. Chem. Phys.* 132 (2010) 154104, DOI: 10.1063/1.3382344.

96. F. Neese, The ORCA program system, *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2 (2012) 73-78, DOI: 10.1002/wcms.81.

97. F. Neese, Software update: the ORCA program system, version 4.0, *WIREs Comput. Mol. Sci.* 8 (2017) e1327, DOI: 10.1002/wcms.1327.

98. E.J. Baerends, D.E. Ellis, P. Ros, Self-consistent molecular Hartree-Fock-Slater calculations I. The computational procedure, *Chem. Phys.* 2 (1973) 41-51, DOI: 10.1016/0301-0104(73)80059-X.
99. B.I. Dunlap, J.W.D. Connolly, J.R. Sabin, On some approximations in applications of  $X\alpha$  theory, *J. Chem. Phys.* 71 (1979) 3396-3402, DOI: 10.1063/1.438728.
100. C. Van Alsenoy, Ab initio calculations on large molecules: The multiplicative integral approximation, *J. Comp. Chem.* 9 (1988) 620-626, DOI: 10.1002/jcc.540090607.
101. R.A. Kendall, H.A. Früchtl, The impact of the resolution of the identity approximate integral method on modern ab initio algorithm development, *Theor. Chem. Acc.* 97 (1997) 158-163, DOI: 10.1007/s002140050249.
102. K. Eichkorn, O. Treutler, H. Öhm, M. Häser, R. Ahlrichs. Auxiliary basis sets to approximate Coulomb potentials, *Chem. Phys. Lett.* 240 (1995) 283-290, DOI: 10.1016/0009-2614(95)00621-A.
103. K. Eichkorn, F. Weigend, O. Treutler, R. Ahlrichs. Auxiliary basis sets for main row atoms and transition metals and their use to approximate Coulomb potentials, *Theor. Chem. Acc.* 97 (1997) 119-124, DOI: 10.1007/s002140050244.
104. Graul, A.M. Martel, J. Castaner. Cele-coxib. // *Drugs Fut* 1997, 22, 7, p.711.
105. Пат. № EP 0941994, JP 2000186090. (F. Hoffmann-La Roche AG). Pyrazolopyrimidines and pyrazolotriazines with 5-HT<sub>6</sub> receptor affinity. / H. Stadler, M. Boes, C. Riemer. // 2000.
106. Пат. № EP 0946508, WO 9828269. (DuPont Pharmaceuticals Co.) Nitrogen containing heteroaromatics as factor Xa inhibitors. / M.J. Orwat, J. Cacciola, Q. Han, J.M. Fevig, et al. // 2001.
107. T.D. Penning, J.J. Talley, S.R. Bertenshaw, et al. Synthesis and biological evaluation of the 1, 5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: Identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-

1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, cele-coxib). // J. Med. Chem. 1997, 40, 9, p.1347.

108. A.R. Katritzky, C.W. Rees. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Pyrazoles and their Benzo Derivatives*, Pergamon, 1997.

109. Персидская Д.И., Ефимов В. В., Товбис М. С.. Синтез ранее неизвестного 1-(п-хлорфенил)-4-метокси-1,2,3-бутантриона-2-оксима и нитрозопиразола на его основе Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения». - 2017.- Т.1.– С. 467-469.

110. Pavel S. Bobrov Cyclocondensation of 2-Hydroxyimino-1-(naphthalen-1-yl)butane-1,3-dione with Alkyl Hydrazines Leading to Substituted 4-Nitrosopyrazoles / Pavel S. Bobrov, Sergei D. Kirik, Pavel O. Krasnov , Aleksey V. Lyubyashkin, Georgiy A. Suboch, Mikhail S. Tovbis // *Organic & Supramolecular Chemistry* – 2020. – V. 5, I. 27 – p. 8289-8294

111. Боброва А.С. Доказательство строения ранее синтезированных 1-н-пропил и 1-изопропилзамещенных 4-аминопиперазолов методами ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии и хромато-масс спектрометрии/ А.С. Боброва, П.С. Бобров А.В. Любяшкин, М.С. Товбис//Решетневские чтения: материалы XXIII Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти генерального конструктора ракетно-космических систем академика М. Ф. Решетнева. СибГУ им. М. Ф. Решетнева. – Красноярск, 11-15.11.2019, С. 624-626

112. Васильева Н.В. органический синтез: Учеб. пособие для студентов пед. ин-тов по хим. и биол. спец. / Н.В. Васильева, Т.А. Смолина, В.К. Тимофеева и др. – М. : Просвещение, 1986. – 367 с.

113. Синтезы органических препаратов. Сб. 1. М.: Госиздатинлит. 1949. 604 с.

114. Povarov I.G. Study of the basicity of 2,6-dimethoxycarbonil-3,5-dimethyl-4-aminophenol by spectrophotometric method / N.A. Shilenkov, I.G. Povarov, G.A. Suboch, M.S. Tovbis // *Academic science - problems and*

achievements XXII: Proceedings of the Conference. North Charleston, 17-18.02.2020, Vol.1 — Morrisville, NC, USA: Lulu Press, 2020, p. 52-54

115. Поваров И. Г. Получение сульфонилированных производных 4-амино-3,5-диметил- 2,6-ди(алкоксикарбонил)фенолов / И.Г. Поваров, Н.П. Шиленков, А.С. Косицына, М.С. Товбис // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки [Электронный ресурс] : сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых с междунар. участием – Электрон. текстовые дан. СибГУ им. М. Ф. Решетнева. – Красноярск, 2017. – с. 404-406.

116. Поваров И.Г. Синтез нового 4-амино-3,5-диметил-2,6-ди(этоксикарбонил) фенола и его сульфонилирование /И. Г. Поваров, В.А. Тетерина, Н.А, Шиленков, И.И. Назаренко, А.С. Косицына, М.С. Товбис // Химическая наука и образование Красноярья: материалы X юбилейной Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию КГПУ им. В.П. Астафьева. Красноярск, 18–19 мая 2017 г. ред.кол.; Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. – Красно- ярск, 2017. – с. 110-114.

117. Поваров И.Г. Получение новых сульфонилированных производных перзамещенных пара-аминофенолов / И.Г. Поваров, Н.А. Шиленков, М.С. Товбис // Статья в сборнике материалов XI межрегиональной научно-практической конференции «Химическая наука и образование Красноярья», посвященной 150-летию РХО им. Д.И. Менделеева. Красноярск, 2018, КГПУ им. В.П. Астафьева. С. 109-113.

118. Поваров И.Г. Синтез новых 4-амино-3,5-диметил-2,6-ди(пропилоксикарбонил)фенола и 4-амино-3,5-диметил-2,6-ди(изобутилоксикарбонил) фенола / И.Г. Поваров, Н.А, Шиленков, М.С. товбис // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Красноярск. - 2018. - Т. 2. - С. 308-310.

119. Поваров И.Г. Синтез диалкил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизифталатов и их сульфонирование / И.Г. Поваров, Н.А. Шиленков, И.В. Петерсон, Г.А. Субоч, М.С. Товбис // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55 №5. – С. 805-809. [I. G. Povarov, N. A. Shilenkov, I. V. Peterson, G. A. Suboch, M. S. Tovbis. Synthesis of Dialkyl 5-Amino-2-hydroxy-4,6dimethylisophthalates and Their Sulfonylation / Russian Journal of Organic Chemistry, 2019. V. 55.- N5.- P.730-733].

120. Поваров И.Г. Синтез, кислотно-основные свойства и сульфонирование диалкил-5-амино- 2-гидрокси-4,6-диметилизифталатов / И.Г. Поваров, Н.А. Шиленков, П.О. Краснов, Г.А. Субоч, М.С. Товбис // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56 №8. – С. 1257-1267. [I. G. Povarov, N. A. Shilenkov, P.O. Krasnov, G. A. Suboch, M. S. Tovbis. Synthesis, Acid-Basic Properties and Sulfonylation of Dialkyl-5-amino-2-hydroxy-4,6-dimethylisophthalates / Russian Journal of Organic Chemistry, 2020. V. 56.- N8.] (Web of Science, Scopus, ВАК).

121. Поваров И.Г. Получение новых сульфаниламидных производных аминифенолов и установление их строения / И.Г. Поваров, Н.А. Шиленков, М.С. Товбис // Материалы XXI Международной научно-практической конференции «Решетневские чтения», посвященной памяти генерального конструктора ракетно-космических систем академика М. Ф. Решетнева. - 2018. – Т. 1. с. 614 - 616.

122. Povarov I.G. Synthesis of 2,6-diisopropylloxycarbonyl-3,5-dimethyl-4-(n-acetamidobenzenesulfonyl)-4-aminophenol and the evidence of its structure / N.A. Shilenkov, I.G. Povarov, G.A. Suboch, M.S. Tovbis //Topical areas of fundamental and applied research XXI: Proceedings of the Conference. North Charleston, 26-27.11.2019, Vol. 2 — Morrisville, NC, USA: Lulu Press, 2019, p.74-76

123. Поваров И.Г. Синтез 4-амино-3-метоксиметил-5-(4-хлорфенил)-1Н-пиразола / Д.И. Персидская, И.Г. Поваров, А.В. Любяшкин, М.С. Товбис // Сборник материалов XI межрегиональной научно-практической



конференции «Химическая наука и образование Красноярья», посвященной 150-летию РХО им. Д.И. Менделеева. Красноярск, 2018, КГПУ им. В.П. Астафьева. С.104-108.

124. Povarov I.G. Synthesis of Sulfonylated 4-Amino-1H-Pyrazoles with Aryl and Methoxymethyl Substituents / I.G. Povarov, A. V.Lyubyashkin, A.S. Kositsyna, G.A. Suboch, M.S. Tovbis // Журнал СФУ, серия «Химия». – 2017. – Т.10. N.3. – С. 298-303.

125. Поваров И.Г. Синтез 4-амино-3-метоксиметил-5-(4-хлорфенил)-1H-пиразола и его сульфонирование / Д.И. Персидская, И.Г. Поваров, В.В. Ефимов, А.В. Любяшкин, Г.А. Субоч, М.С. Товбис // Журнал СФУ, серия «Химия». – 2018. – Т.11. N.3. – С. 369-376.

126. Поваров И.Г. Синтез сульфонированных аминопиразолов с нафталиновыми заместителями / И.Г. Поваров, Н.А. Шиленков, А.В. Любяшкин, Л.Р. Мукина, А.С. Косицына, М.С. Товбис // Science: discoveries and progress: Proceedings of articles II International scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary - Russia, Moscow, April 28-29, 2017

127. Поваров И.Г. Получение новых алкилированных 4-тозиламино-1H-пиразолов и доказательство их строения с помощью ЯМР1H спектроскопии / М.Д. Слепов, И.Г. Поваров, А.С. Косицына, А.В. Любяшкин, М.С. Товбис // Материалы XXI Международной научно-практической конференции «Решетневские чтения», посвященной памяти генерального конструктора ракетно-космических систем академика М. Ф. Решетнева. - 2017. – Т. 2. с. 54 - 56.

128. Povarov I.G. Synthesis of 1-isopropyl-substituted-4-tozylaminopyrazole / N.A. Shilenkov, A.V. Andreeva, I.G. Povarov, G.A. Suboch, M.S. Tovbis // Fundamental science and technology – promising developments XIX. International conference, North Charleston, USA, 10-11 June, 2019.-V. 2.-P. 105-107

129. Povarov I.G. Synthesis of a new compound based on sulfonylated aminopyrazole and proof of its structure/ A.E. Chelyadko, A.V. Bobrova, I.G.

Povarov, A.V. Lyubyashkin, G.A. Suboch, M.S. Tovbis // Science in the modern information society XXI: Proceedings of the Conference. North Charleston, 10-11.12.2019, Vol.1— Morrisville, NC, USA: Lulu Press, 2019, p. 163-166

130. Поваров И.Г. Новые сульфамиды на основе 1-изопропил-3- $\alpha$ -нафтил5-метоксиметил-4-аминопиразола и установление их строения/ И.Г. Поваров, Н.А. Шиленков, Е.В. Неупокоева, И.В. Петерсон, Г.А. Субоч, А.В. Любяшкин, М.С. Товбис // Журнал СФУ, серия «Химия». – 2019. – Т.12. N.3. – С. 405-412.

131. Поваров И.Г. Получение сульфаниламидов на основе новых производных аминопиразолов/ И.Г. Поваров, В.В. Ефимов, А.В. Любяшкин, А.С. Косицына, Г.А. Субоч, М.С. Товбис // Журнал СФУ, серия «Химия». – 2019. – Т.12. N.2. – С. 240-247.

132. Поваров И. Г. Синтез 1-изопропил-3-[нафталин-1-ил]-5-метоксиметил-п-(4-ацетамидобензолсульфонил)-4-амино-1Н-пиразола и доказательство его строения с помощью ЯМР спектроскопии / И.Г. Поваров, Н.П. Шиленков, А.В. Любяшкин, М.С. Товбис // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки [Электронный ресурс] : сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых с междунар. участием – Электрон. текстовые дан. СибГУ им. М. Ф. Решетнева. – Красноярск, 2019. – с. 445-447.

133. Поваров И.Г. Изучение биологической активности ацетамидных производных п-аминофенола и 4-аминопиразола / И. Г. Поваров, Н. А. Шиленков, О. В. Перьянова, Н. К. Поткина, М. С. Товбис // Всероссийская научно-практическая конференция «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения». Красноярск. – 2019.- Т.1. - С. 364-366.