

УДК 547.368.2

СИНТЕЗ ДИАЛКИЛ 5-АМИНО-2-ГИДРОКСИ-4,6-ДИМЕТИЛИЗОФТАЛАТОВ И ИХ СУЛЬФОНИЛИРОВАНИЕ

© 2019 г. И. Г. Поваров^{а, *}, Н. А. Шиленков^а, И. В. Петерсон^б, Г. А. Субоч^а, М. С. Товбис^а

^а ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологий им. академика М.Ф. Решетнева», 660037, Россия, г. Красноярск, пр. им. газеты «Красноярский рабочий» 31

^б ФГБУН «Институт химии и химической технологии СО РАН», 660036, Россия, г. Красноярск, Академгородок 50/24
*e-mail: povarov_i@mail.ru

Поступила в редакцию 10 ноября 2018 г.
После доработки 10 февраля 2019 г.
Принята к публикации 17 февраля 2019 г.

Впервые получены в свободном виде диэтил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат и диметил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат. При сульфонилировании этих аминоизофталатов *n*-толуолсульфохлоридом получены ранее неизвестные диалкил 5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталаты, а при сульфонилировании *n*-ацетамидобензолсульфохлоридом выделены диалкил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталаты. Синтезированные продукты, содержащие сульфоламидные группировки, представляют интерес как потенциально биологически активные вещества. Строение всех полученных соединений доказано с помощью ИК, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ключевые слова: синтез, сульфонилирование, *n*-толуолсульфохлорид, *n*-ацетамидобензолсульфохлорид, аминоизофталаты, ИК спектроскопия, ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия.

DOI: 10.1134/S0514749219050227

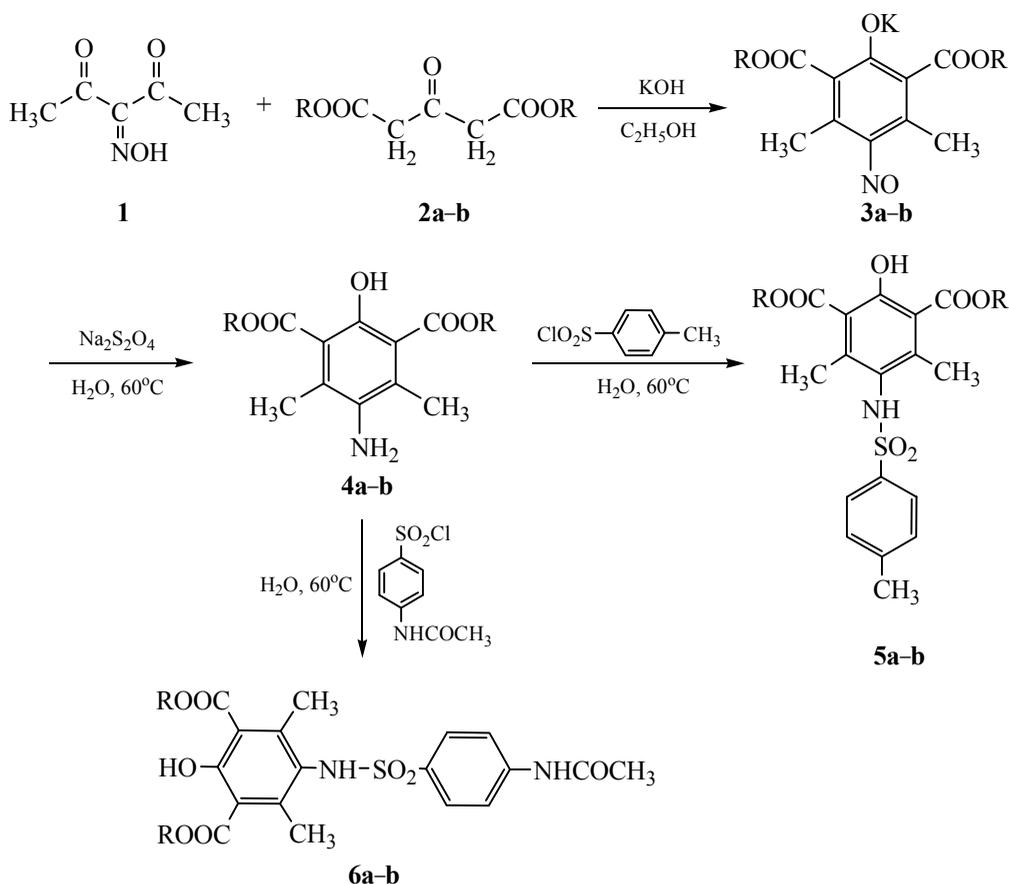
К настоящему времени в мире синтезировано большое количество различных производных аминифенолов. Большое практическое значение имеют *para*-аминифенолы и *para*-ацетамидофенолы, так как их производные применяются в медицине как анальгетики, антипиретики и другие лекарственные препараты [1]. Некоторые перзамещенные аминифенолы, содержащие сложноэфирные группы в бензольном кольце, проявляют анальгетическую, противовоспалительную и антиаритмическую активность [2, 3].

Зачастую ароматические амины применяются в медицине не в свободном виде, а виде сульфонилированных производных. Так, известные сульфаниламидные производные относятся к антибактериальным препаратам широкого спектра действия в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, введенные в медицинскую практику еще до открытия пенициллинов [4].

Ранее был синтезирован ряд перзамещенных аминифенолов в виде гидрохлоридов [5]. Тем не менее, свободные аминифенолы до сих пор не были получены и свойства их не изучены.

Настоящая статья посвящена синтезу ранее неизвестных полностью замещенных аминифенолов в свободном виде и их сульфонильных производных, потенциально обладающих биологической активностью. Для этого нами были синтезированы нитрозофенолы, содержащие сложноэфирные группы в 2,6-положениях по отношению к гидроксилу [6]. После их восстановления и обработки *n*-толуолсульфохлоридом, либо *n*-ацетамидобензолсульфохлоридом были впервые выделены сульфонилированные производные перзамещенных аминифенолов, доказано их строение с использованием методов масс-спектрометрии, ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии.

Схема 1.



Синтез диалкил 5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов **5a-b** и 5-(4-ацетидаминобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов **6a-b** (схема 1) осуществляли по реакции циклоароматизации из изонитрозоацетилацетона **1** и диметилового или диэтилового эфиров ацетондикарбоновой **2a-b** кислоты. В результате получили известные перзамещенные нитрозофенолы в виде калиевых солей **3a-b**. Полученные калиевые соли нитрозофенолов восстанавливали дитионитом натрия до соответствующих аминофенолов **4a-b** по методике [7]. После сульфонирования перзамещенных аминофенолов *n*-толуолсульфохлоридом и *n*-ацетиламинобензолсульфохлоридом получили сульфонилированные производные **5a-b** и **6a-b**.

Строение сульфонилированных производных **5a-b** и **6a-b**, которые были получены впервые, доказано методами ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, масс-спектрометрии. Данные по всем спектрам приведены в экспериментальной части.

Диэтил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат (4a). 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°C. 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, 1:1). Затем раствор охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровали и сушили над CaCl₂. Выход 0.2 г (40%). Желтые кристаллы. т.пл. 72–75°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1731 (C=O), 3373–3450 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСO-d₆), δ, м.д.: 8.82 с (1H, OH), 4.42 с (2H, NH₂), 4.25–4.42 к (4H, COCH₂), 1.27–1.29 к (6H, CH₃ сл. эфирн.). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.3, 15.4, 61.1, 121.4, 121.6, 138.2, 143.0, 168.4. Масс-спектр *m/z* (*I*_{отн.}, %): 281 (34) [M]⁺, 235 (90), 189 (65), 106 (45), 77 (28), 29 (94). УФ спектр (этанол): λ_{max} 216 нм, ε 332; λ_{max} 388 нм, ε 86.

Диметил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат (4b). 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°C. К полученному раствору добав-

ляли 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_2 . Выход составил 0.22 г (42%). Желтые кристаллы. т.пл. 77–79°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1754 (C=O), 3373–3455 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 8.85 с (1H, OH), 4.53 с (2H, NH_2), 4.15–4.39 с (4H, COCH_3), 1.19–1.33 к (6H, CH_3 сл. эфирн.). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.5, 52.3, 121.4, 121.5, 138.2, 142.8, 168.8. Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 253 (24) [M] $^+$, 221 (93), 189 (56), 106 (34), 77 (18), 15 (25).

Диэтил 5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизифталат (5a). 0.1 г (0.36 ммоль) диэтокси 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизифталат растворяли в 4 мл воды. Размешивали и нагревали до 60°C. За 1 час попеременно небольшими порциями прибавляли по 0.075 г (0.39 ммоль) *n*-толуолсульфохлорида и по 0.03 г (0.28 ммоль) карбоната натрия, следя за тем, чтобы реакция среды была нейтральной. Затем смесь размешивали в течение 2-х часов при 60°C, контролируя протекание реакции методом ТСХ (толуол–этилацетат, 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. Выход 0.066 г (66%), светло-бежевые кристаллы. т.пл. 143–145°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3232 (NH), 1380 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 9.93 с (1H, OH), 10.13 с (1H, NH) 4.24–4.28 к (4H, COCH_2), 1.24–1.26 т (3H, CH_3 сл. эфирн.). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , 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 ($I_{\text{отн}}$, %): 435 (50) [M] $^+$, 390 (25), 280 (64), 234 (88), 206 (33), 91 (40), 29 (31). УФ спектр (этанол): λ_{max} 218 нм, ϵ 628; λ_{max} 317 нм, ϵ 96.

Диметил 5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизифталат (5b). 0.1 г (0.39 ммоль) диметокси 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизифталат растворяли в 4 мл воды. Размешивали и нагревали до 60°C. За 1 час попеременно небольшими порциями прибавляли по 0.075 г (0.39 ммоль) *n*-толуолсульфохлорида и по 0.03 г (0.28 ммоль) карбоната натрия, как в предыдущем примере. Далее обрабатывали аналогично **5a**, выход

составил 0.075 г (75%). т.пл. 202–205°C светло-бежевые кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3225 (NH), 1378 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 9.37 с (1H, OH), 10.12 с (1H, NH), 3.78 с (6H, COCH_3), 7.38–7.56 д (4H, тозильного кольца), 2.39 с (3H, CH_3 тозильного кольца), 1.87 с (6H, CH_3 аминофенольного кольца). Спектр ЯМР ^{13}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 ($I_{\text{отн}}$, %): 407 (74) [M] $^+$, 376 (21), 252 (76), 220 (96), 192 (29), 91 (49), 65 (15).

Диэтил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизифталат (6a). 0.2 г (0.71 ммоль) аминофенола растворяли в 4 мл воды. Смесь размешивали и нагревали до 60°C. В течение 1,5 часа попеременно небольшими порциями прибавляли по 0.2 г (0.86 ммоль) 4-ацетиламинобензолсульфохлорида и по 0.059 г (0.56 ммоль) карбоната натрия, далее обрабатывали аналогично **5a**. Выход составил 80%. т.пл. 150–152°C. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (элюент толуол–этилацетат, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10.38 (1H, NH); 9.93 с (1H, OH); 9.31 с (1H, NH тозильного кольца); 7.56–7.76 д (4H, тозильного кольца); 4.24–4.28 к (4H, CH_2 сл. эфирн. остатка) 1.24–1.26 т (6H, CH_3 сл. эфирн. остатка); 1.88 с (6H, CH_3 аминофенольного кольца); 2.09 с (3H, CH_3 тозильного кольца). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , 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 ($I_{\text{отн}}$, %): 475 (73) [M] $^+$, 458 (15), 413 (6.91), 401 (2.52), 359 (34), 357 (59), 355 (29), 264 (20), 228 (36).

Диметил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизифталат (6b). загружали 0.2 г (0.79 ммоль) замещенного аминофенола и 4 мл воды. Смесь размешивали и нагревали до 30°C. В течение 1 часа попеременно небольшими порциями прибавляли по 0.2 г (0.86 ммоль) 4-ацетиламинобензолсульфохлорида и по 0.059 г (0.56 ммоль) карбоната натрия, далее обрабатывали аналогично **5a**. Выход составил 75%. т.пл. 200–202°C. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (элюент толуол–этилацетат, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10.52 (1H, NH); 10.00 с (1H, OH); 9.72 с (1H, NH тозильного кольца); 7.70–7.85 д (4H, тозильного кольца); 3.89 с (6H, COCH_3); 2.23 с (6H, CH_3 аминофенольного кольца); 2.03 с (3H, CH_3 тозильного кольца). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , 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) [M]⁺, 372 (15), 331 (41), 317 (100), 295 (22), 236 (3), 194 (10), 135 (2), 115 (5).

Условия записи спектров: регистрация ИК спектров выполнена на ИК-Фурье спектрометре Bruker Tensor-27; 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 аминифенола и тозилного производного 0.5×10^{-4} моль/л в среде этанола. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе «Bruker Avance III 600» (рабочая частота 600.13 (¹H) и 150.9 (¹³C) МГц).

Запись масс-спектров проводилась на приборе Shimadzu LC/MS-2020 с колонкой RAPTORARC-18 100. Образец концентрацией 0,01 мг/мл в ацетонитриле, хроматографирование проводили в изократическом режиме, при 35°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.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при использовании оборудования Центра коллективного пользования федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр СО РАН» (ЦКП ФИК КНЦ СО РАН).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Iqbal Z. *Pakistan J. Sci.* **2003**, *55*, 29.

- Eiden F., Leister H. P., Mayer D. *Arzneimittel-Forschung.* **1983**, *33*, 101.
- Комар Н.А., Слащинин Д.Г., Субоч Г.А., Товбис М.С. *Хим.-фарм. ж.* **2014**, *48*, 33. [Komar N.A., Slashchin D.G., Suboch G.A., Tovbis M.S. *Pharm. Chem. J.* **2014**, *48*, 534.] doi 10.1007/s11094-014-1145-0
- Краснюка И.И., Михайловой Г.В. Практикум по технологии лекарственных форм. Учебное пособие. М.: Издательский центр «Академия», **2006**. 432 с.
- Слащинин Д.Г., Товбис М.С., Рот Е.В., Задов В.Е., Соколенко В.А. *ЖОрХ.* **2010**, *46*, 527. [Slashchin D.G., Tovbis M.S. Root E.V., Zadov V.E., Sokolenko W.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 517.] doi 10.1134/S1070428010040111
- Коновалов А.И., Антипин, И.С., Бурилов, В.А., Маджидов Т.И., Курбангалиева А.Р., Немтарев А.В., Соловьева С.Е., Стоиков И.И., Мамедов В.А., Захарова Л.Я., Гаврилова Е.Л., Синяшин О.Г., Балова И.А., Васильев А.В., Зенкевич И.Г., Красавин М.Ю., Кузнецов М.А., Молчанов А.П., Новиков М.С., Николаев В.А., Родина Л.Л., Хлебников А.Ф., Белецкая И.П., Вацадзе С.З., Громов С.П., Зык Н.В., Лебедев А.Т., Леменовский Д.А., Петросян В.С., Ненайденко В.Г., Негребцкий В.В., Бауков Ю.И., Шмиголь Т.А., Корлюков А.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Травень В.Ф., Воскресенский Л.Г., Зубков Ф.И., Голубчиков О.А., Семейкин А.С., Березин Д.Б., Стужин П.А., Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Федеров А.Ю., Нючев А.В., Орлов В.Ю., Бегунов Р.С., Русаков А.И., Колобов А.В., Кофанов Е.Р., Федотова О.В., Егорова А.Ю., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климочкин Ю.Н., Осянин В.А., Резников А.Н., Фисюк А.С., Сагитуллина Г.П., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Грачев В.И., Масленникова В.И., Коротеев М.П., Брель А.К., Лисина С.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Субоч Г.А., Товбис М.С., Миронович Л.М., Иванов С.М., Курбатов С.В., Клецкий М.Е., Буров О.Н., Кобраков К.И., Кузнецов Д.Н., *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 161. doi 10.1134/S107042801802001X
- Персидская Д.И., Поваров И.Г., Ефимов В.В., Любяшкин А.В., Субоч Г.А., Товбис М.С. *Ж. СФУ, Сер. хим.*, **2018**, *11*, 369. doi 10.17516/1998-2836-0083

Synthesis of Dialkyl 5-Amino-2-hydroxy-4,6-dimethylisophthalates and Their Sulphonylation

I. G. Povarov^{a,*}, N. A. Shilenkov^a, I. V. Peterson^b, G. A. Suboch^a, and M. S. Tovbis^a

^a Siberian State University Science and Technology named after academician M.F. Reshetnev, 660037, Russia, Krasnoyarsk, pr. imeni gazety "Krasnoyarskij rabochij" 31

^b Institute of Chemistry and Chemical Technology of the SB, RAS, 660037, Russia, Krasnoyarsk, Akademgorodok 50/24
*e-mail: povarov_i@mail.ru

Received November 10, 2018; revised February 10, 2019; accepted February 17, 2019

Dimethyl 5-amino-2-hydroxy-4,6-dimethylisophthalate, dimethyl 5-amino-2-hydroxy-4,6-dimethylisophthalate was obtained in free form for the first time. When aminoisophthalates was sulfonylated by *p*-toluenesulfonyl chloride previously unknown dialkyl 5-(4-toluolsulfamido)-2-hydroxy-4,6-dimethyl isophthalates was prepared. When aminoisophthalates was sulfonylated by *p*-acetamidobenzenesulfochloride dialkyl 5-(4-acetamidobenzenesulfonamido)-2-hydroxy-4,6-dimethyl isophthalates. Synthesized products containing sulfonylamide groups are of interest as potentially biologically active substances. The structure of all the compounds obtained was proved using IR, NMR spectroscopy and mass spectrometry.

Keywords: synthesis, sulfonylation, *p*-toluenesulfonyl chloride, *p*-acetamidobenzenesulfonyl chloride, aminoisophthalates, IR spectroscopy, NMR spectroscopy, mass spectrometry