

СИНТЕЗ, КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА И СУЛЬФОНИЛИРОВАНИЕ ДИАЛКИЛ-5-АМИНО-2-ГИДРОКСИ-4,6-ДИМЕТИЛИЗОФТАЛАТОВ

© 2020 г. И. Г. Поваров^{а, *}, Н. А. Шиленков^а, П. О. Краснов^{а, b}, 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 ФГБОУ ВО «Сибирский федеральный университет», 660041, Россия, г. Красноярск, пр. Свободный 79
*e-mail: povarov_i@mail.ru

Поступила в редакцию 31 марта 2020 г.

После доработки 12 апреля 2020 г.

Принята к публикации 21 апреля 2020 г.

Впервые синтезированы диалкил-5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталаты при восстановлении дитионитом натрия соответствующих нитрозопроизводных. Для полученных соединений определены значения pK_a и pK_{BH^+} . С учетом кислотности и основности найдены условия для сульфонилирования аминокислот *n*-толуолсульфохлоридом и *n*-ацетамидобензолсульфохлоридом. В результате получены ранее неизвестные сульфонилированные производные перзамещенных аминокислот с потенциальными противомикробными свойствами. Состав и строение соединений подтверждены с помощью ИК, УФ, ЯМР 1H спектроскопии и масс-спектрометрии. Посредством квантово-химических вычислений методом DFT BP86-D3/def2-SVP установлено геометрическое строение сульфонилированных соединений. Выявлено антибактериальное действие диэтил-5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата.

Ключевые слова: синтез, сульфонилирование, *n*-толуолсульфохлорид, *n*-ацетамидобензолсульфохлорид, аминокислоты, ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, квантово-химические расчеты, антибактериальное действие.

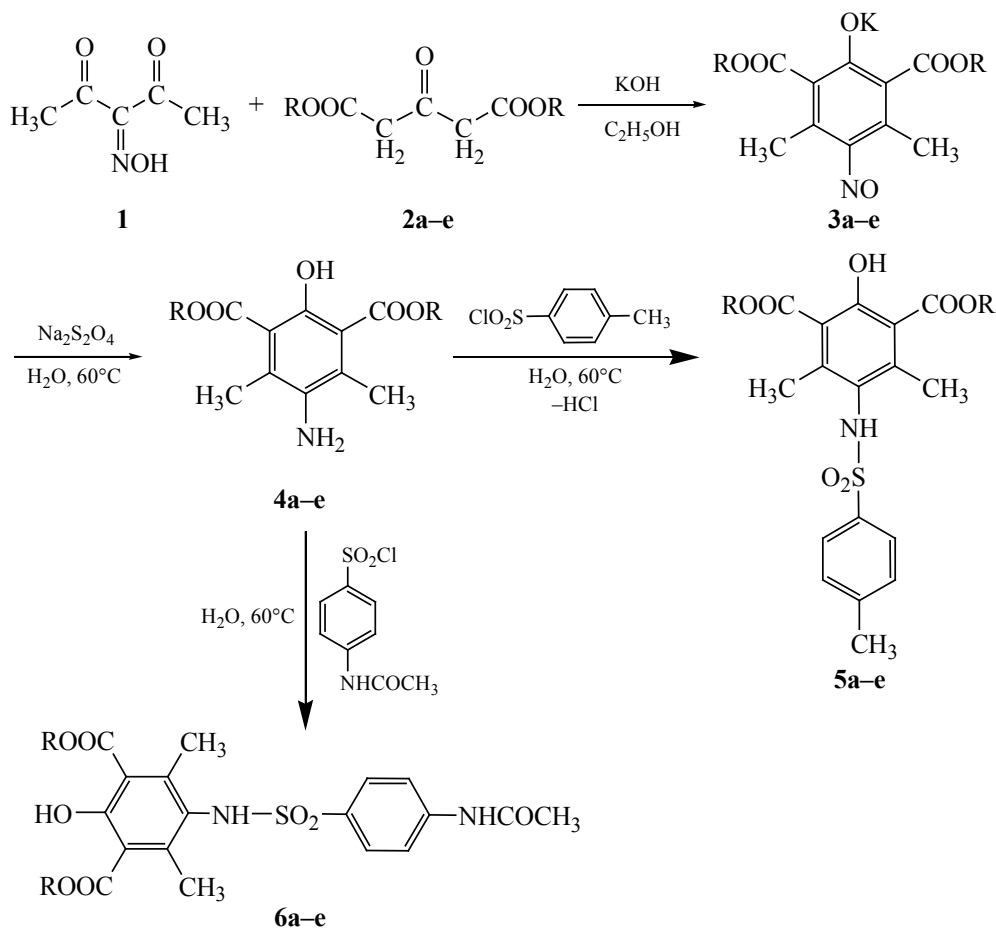
DOI: 10.31857/S0514749220080121

Ранее мы сообщали о синтезе новых сульфонилированных производных для двух перзамещенных диалкиламиноизофталатов [1].

Сульфаниламидные препараты – эффективные химиотерапевтические средства, которые первыми стали систематически использоваться для предупреждения и лечения бактериальных инфекций у человека [2, 3]. Однако микробы имеют свойства постоянно «приспосабливаться» к действию лекарственных средств, из-за этого многие сульфаниламидные препараты перестают на них действовать. Поэтому получение новых более эффективных сульфаниламидных производных различного строения является актуальной задачей.

Данная работа посвящена получению новых соединений с сульфамидной группой и изучению их некоторых свойств. Для определения условий сульфонилирования была изучена кислотность и основность диалкил-5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов. Результатом синтеза в найденных условиях стало получение ранее неизвестных сульфонилированных аминов, строение которых доказано с помощью современных спектральных методов анализа; проведение квантово-химических расчетов позволило провести сравнительную оценку энергии возможных образующихся конформеров и построить модели сульфонилированных молекул.

Схема 1. Схема получения сульфонилированных производных перзамещенных аминокислот.



R = CH₃ (a) [1], C₂H₅ (b) [1], C₃H₇ (c), CH(CH₃)CH₃ (d), CH₂CH(CH₃)CH₃ (e).

В качестве исходных соединений для синтеза сульфонилированных аминов использовали перзамещенные нитрозофенолы в виде калиевых солей **3a-e** [4]. При восстановлении дитионитом натрия впервые получили в свободном виде диалкил-5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизифталаты **4c-e** (схема 1).

Поскольку кислотно-основные свойства органических соединений являются фундаментальными, представлялось необходимым исследовать эти свойства для впервые синтезированных перзамещенных соединений аминокислотного ряда. Знание основности и кислотности позволяет определить, в какой области pH среды следует проводить реакции сульфонилирования данных соединений. Это особенно важно в связи с тем, что в молекулах перзамещенных аминокислот есть два нуклеофильных центра: атом азота

аминогруппы с неподеленной электронной парой и отрицательно заряженный фенольный атом кислорода в основных средах.

Для определения кислотности перзамещенных аминокислот использовали спектрофотометрический метод [5]. Получили УФ-спектры в растворах с pH от 7.0 до 12.0, на рис. 1 приведена в качестве примера серия спектров диэтил-5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизифталата (**4b**). 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.

По результатам измерений оптической плотности в фосфатных буферных растворах [6] на длине

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 56 №8 2020

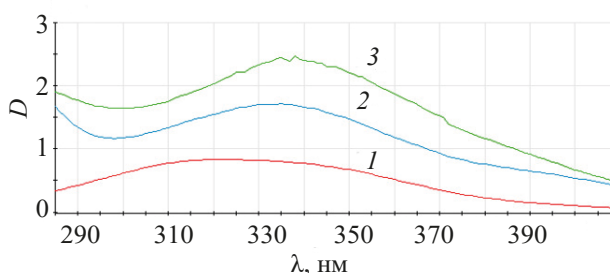


Рис. 1. УФ-спектры диэтил-5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата (**4b**) при pH 7.0 (1) при pH 9.0 (2) и при pH 12.0 (3).

волны 335 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. 2).

По этим данным вычислили значения $pK_a = 9.01 \pm 0.03$. Для остальных замещенных аминокислот значения pK_a определяли аналогично (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для всех перзамещенных аминокислот значения pK_a очень близки и отличаются друг от друга в пределах погрешности. Это означает, что при $pH \approx 9.0$ все изучаемые аминокислоты диссоциированы наполовину, т.е. в нейтральной среде примерно в области $pH \approx 7.0$ гидроксигруппа почти полностью находится в недиссоциированной форме и ее невозможно будет сульфонилировать.

Для определения основности перзамещенных аминокислот также использовали спектрофотометрический метод [5]. Получили спектры в растворах с pH от 1.0 до 8.0. При переходе от сильно кислой среды к нейтральной происходит увеличение оптической плотности D на длине волны

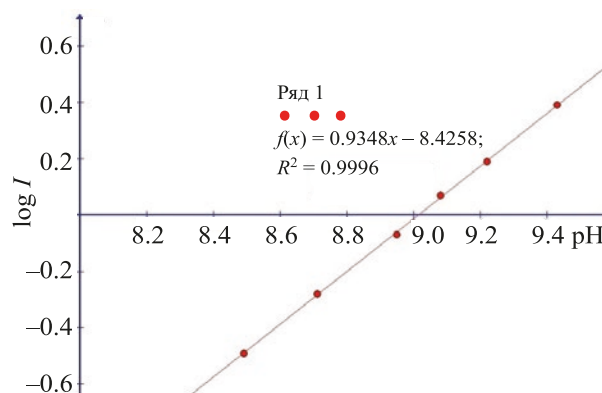


Рис. 2. Зависимость логарифма ионизационного отношения от pH для диэтил-5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата (**4b**).

320 нм, которая и была выбрана в качестве аналитической. По результатам измерений оптической плотности в цитратных буферных растворах [6] на длине волны 320 нм были проведены расчеты и получены значения pK_{BH^+} для всех соединений **4a–e** (табл. 2).

Полученные результаты показывают, что значения pK_{BH^+} всех перзамещенных аминокислот также близки и отличаются друг от друга в пределах погрешности. Это означает, что при $pH \approx 4.0$ все изучаемые соединения протонированы наполовину, т.е. в нейтральной среде примерно в области $pH \approx 7.0$ аминогруппа находится в форме свободного основания и ее будет легко сульфонилировать.

В то же время при сульфонилировании диалкил-5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов следует избегать сильно щелочных сред, так как образующийся при этом аминокислот-ион может стать вторым конкурентным нуклеофильным центром и подвергаться *O*-сульфонилированию [7–11].

Таблица 1. Константы pK_a для диалкил-5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов **4a–e**.

Соединение	R	pK_a
4a	CH_3	9.05 ± 0.04
4b	C_2H_5	9.01 ± 0.03
4c	<i>n</i> - C_3H_7	9.09 ± 0.03
4d	<i>изо</i> - C_3H_7	9.06 ± 0.04
4e	<i>втор</i> - C_4H_9	9.03 ± 0.04

Таблица 2. Константы pK_{BH^+} диалкил-5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов **4a–e**.

Соединение	R	$pK_{BH^+} \pm \Delta pK_{BH^+}$
4a	CH ₃	4.00±0.04
4b	C ₂ H ₅	4.05±0.04
4c	<i>n</i> -C ₃ H ₇	4.07±0.03
4d	<i>изо</i> -C ₃ H ₇	4.03±0.04
4e	<i>втор</i> -C ₄ H ₉	4.00±0.03

С учетом полученных данных по кислотности и основности провели сульфонилирование аминоизофталатов **4a–e** в водной среде с добавлением небольших порций *n*-толуолсульфохлорида в соответствии со схемой 1. При этом постоянно нейтрализовали выделяющийся хлороводород для поддержания pH 6.5–7.0. В итоге впервые получены диалкил-5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталаты **5c–e**, которые очищали перекристаллизацией из воды.

По отработанной при тозилровании методике при действии *n*-ацетиаминбензолсульфохлорида получили ранее неизвестные сульфаниламиды – диалкил-5-(4-ацетиаминбензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталаты **6c–e** (схема 1).

Строение сульфонилированных производных **5c–e** и **6c–e**, полученных впервые, доказано с помощью ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, масс-спектрометрии.

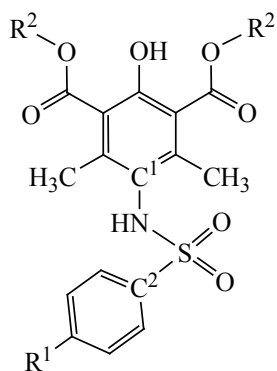
Так как механизм антибактериального действия сульфаниламидных препаратов связан с образованием псевдофолиевой кислоты для нарушения

синтеза РНК патогенной бактерии [12], представлялось важным изучить пространственное строение впервые полученных сульфамидов.

Для установления геометрического строения полученных сульфонилированных производных **5a–e** и **6a–e** (рис. 3) выполняли квантово-химические расчеты методом DFT BP86-D3/def2-SVP [13–18] в программном пакете ORCA 4.2 [19, 20] с использованием RI приближения [21–26]. При этом для каждого соединения дополнительно выполняли 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.

Наиболее стабильные конформеры всех рассматриваемых соединений имеют схожее строение (рис. 4 и 5).

При этом в случае, когда R¹ = Me, можно наблюдать увеличение абсолютного значения торсионного угла C¹NSC² между плоскостями аминоизофталатного и тозилного колец с увеличе-



R¹ = метильная или ацетиамидная группа;
R² = метильная, этильная, пропилильная,
изопропилильная, изобутильная группировки.

Рис. 3. Структурная формула соединений **5c–e** и **6c–e**.

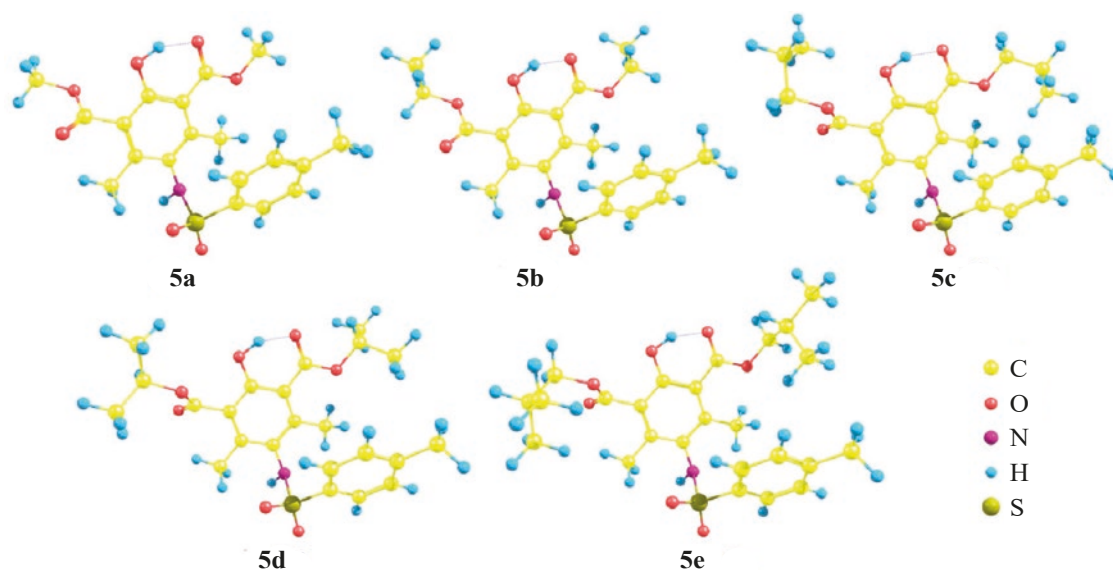


Рис. 4. Геометрическое строение соединений 5а–е.

нием размера сложноэфирного алкила R^2 (табл. 3, рис. 5) ввиду возрастающего пространственного отталкивания тозила и сложноэфирной алкильной группы. Остальные геометрические параметры, такие, например, как валентные углы C^1NS и NSC^2 , не зависят от данного взаимодействия.

В случае сульфаниламидов, когда $R^1 = CH_3CONH$, аналогичной закономерности в изменении угла C^1NSC^2 между плоскостями ацетамидобензолсульфонильного и аминоизофталатного колец не наблюдается (табл. 4, рис. 5), вероятно потому, что в ацетамидном заместителе атомы аминогруппы и карбонильной группы (sp^2 -гибридизация) располагаются в одной плоскости, удаленной от R^2 . В результате пространственное взаимодействие ацетамидной группы с алкильным заместителем сложного эфира является менее выраженным, чем в случае тозилного остатка.

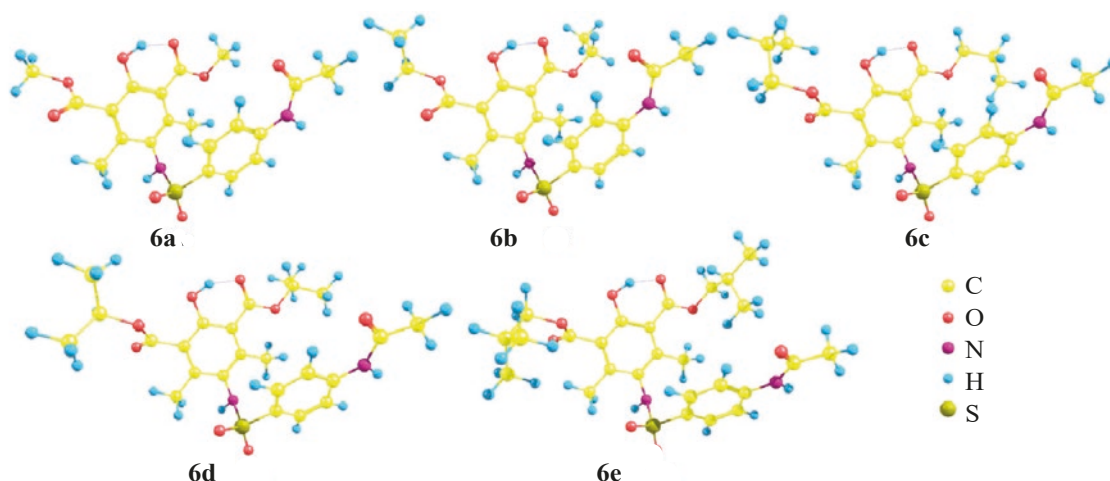
Расчеты строения полученных сульфамидов позволяют предположить их взаимодействие с пиридином с образованием псевдофолиевой кислоты и возможностью получения ряда новых эффективных соединений, обладающих антибактериальными свойствами.

Оценку антибактериальной активности новых сульфаниламидов проводили на примере диэтил-5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата (**6b**) в отношении различных бактериальных культур (табл. 5).

В ходе исследований установлено, что соединение диэтил 5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат (**6b**) подавляет рост *S. aureus* ATCC 25923, MRSA и *E. coli* 211 в концентрациях от 1.25×10^{-4} до 2.5×10^{-4} моль/л. Это соединение также эффективно в отношении *E. coli* ATCC 25922 в concentra-

Таблица 3. Значения ряда углов в структурах соединений 5а–е (град).

Угол	Соединение				
	5a	5b	5c	5d	5e
C^1NSC^2	-68.74	-69.19	-73.16	-73.26	-75.51
C^1NS	116.75	116.35	116.20	116.23	117.10
NSC^2	100.52	100.49	100.79	100.78	101.04

Рис. 5. Геометрическое строение соединений **6a–e**.Таблица 4. Значения ряда углов в структурах соединений **6a–e** (град).

Угол	Соединение				
	6a	6b	6c	6d	6e
C ¹ NSC ²	–66.95	–61.19	–72.41	–72.19	–74.48
C ¹ NS	115.60	115.53	116.47	116.35	117.20
NSC ²	100.42	100.19	100.89	100.67	101.37

ции 2.5×10^{-4} моль/л, проявляет бактерицидный эффект в отношении *K. Pneumonia* Онко 120 R, однако в отношении к *K. pneumonia* (гематология) неактивно. Сульфаниламидный препарат «Сульгин» в качестве препарата сравнения в таких же концентрациях не проявил ни бактерицидного, ни бактериостатического эффекта.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Регистрация ИК спектров выполнена на ИК Фурье-спектрометре Bruker Tensor-27 (Германия); УФ-спектры записывали на спектрофотометре «Helios» Omega (США) с диапазоном измерения

190–1100 нм, фотометрический диапазон 0.3–3 А, в кварцевых кюветах 1 см.

Спектры ЯМР ¹H (600.13 МГц) и ¹³C (150.9 МГц) регистрировали на приборе «Bruker Avance III 600» (Германия).

Запись масс-спектров проводили на приборе Shimadzu LC/MS-2020 с колонкой RAPTORARC-18 100 (США). Использовали образец концентрацией 0.01 мг/мл в ацетонитриле, хроматографирование проводили в изотоническом режиме при *t* 35°C в термостатируемой колонке. Для регистрации масс-спектров использовали квадруполь-

Таблица 5. Антимикробная активность диэтил-5-(4-ацетамидобензолсульфонамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата (**6b**)^a.

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
2.5×10^{-4}	+++	++	++++	+++	++++	–
1.25×10^{-4}	++	+++	–	+++	–	–

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

ный масс-спектрометр с электронапылителем источником ионов (ESI) при прямом вводе образца и элюата, подаваемого хроматографом со скоростью 20 мкл/мин.

Для получения серии спектров готовили исходные спиртовые растворы изучаемых веществ с рабочей концентрацией 2.0×10^{-4} моль/л в мерных колбах на 50 мл. Брали из растворов аликвоту в объеме 1 мл, переносили в мерные колбы 50 мл и доводили до метки фосфатными буферными растворами с pH от 7.0 до 12.0. Записывали серию спектров при различных значениях pH, откуда нашли аналитическую длину волны (335 нм). Затем готовили серию из 7–8 фосфатных буферных растворов, в которых определяли pK_a , измеряя оптическую плотность на длине волны 335 нм. По результатам измерений были проведены расчеты ионизационного отношения I , вычисляли $\lg I$ и $pK_a = \text{pH} - \lg I$.

Для определения K_{BH^+} и pK_{BH^+} для соединений аминоизофталевого ряда готовили исходные растворы с концентрациями 10^{-2} моль/л в мерных колбах на 10 мл. Вещества растворяли в 75% этиловом спирте. Для нахождения аналитической длины волны брали аликвоту исходных растворов по 1 мл, переносили в мерные колбы объемом 50 мл и доводили до метки цитратными буферными растворами с pH от 1.0 до 8.0. Концентрация конечных растворов составляла 2.0×10^{-4} моль/л. Записывали серию спектров, откуда нашли аналитическую длину волны (320 нм). Затем готовили 7 буферных растворов с различными значениями pH из смеси 0.2 н лимонной кислоты и 0.2 н раствора NaOH. Определяли точные значения pH приготовленных буферных растворов с помощью pH-метра. Брали аликвоту из исходных растворов по 1 мл и переносили в 7 мерных колб объемом 50 мл и доводили объем раствора до метки в каждой колбе разными буферными растворами. В приготовленных рабочих растворах измеряли оптическую плотность на аналитической длине волны на спектрофотометре.

Дипропил-5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат (4с). Калиевую соль 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенола (1 г, 3.36 ммоль) растворяли в 30 мл воды при температуре 60°C. 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 (элюент толуол–этилацетат, 1:1). Затем раствор охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровывали и сушили над CaCl_2 . Выход 0.4 г (40%), т.пл. 86–88°C, светло-желтые кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200–3300 (NH_2), 1717 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.04 т (6H, CH_3 сл. эфир, J 6.0 Гц), 1.82 секстет (4H, CH_2 сл. эфир. ост., J 5.0 Гц), 2.30 с (6H, CH_3 амин. кольца), 3.44 с (2H, NH_2), 4.34 т (4H, CH_2 сл. эфир, J 6.0 Гц), 10.48 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , 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) $[M]^+$, 250 (42), 249 (100), 190 (28), 189 (40). Найдено, %: C 62.24; H 7.62; N 4.86; O 25.93. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 62.12; H 7.49; N 4.53; O 25.86.

Диизопропил-5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат (4d). Калиевую соль 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенола (0.5 г, 1.61 ммоль) растворяли в 20 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 (элюент толуол–этилацетат, 1:1). Затем раствор охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровывали и сушили над CaCl_2 . Выход 0.5 г (45%), т.пл. 77–78°C, светло-желтые кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200–3300 (NH_2), 1718 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.29 д (12H, CH_3 сл. эфир, J 6.0 Гц), 2.03 с (6H, CH_3 при бензольном кольце), 4.27 с (2H, NH_2), 5.11 септет (2H, CH , J 4.0 Гц), 8.84 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , 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) $[M]^+$, 252 (32), 239 (56), 201 (68), 189 (24). Найдено, %: C 61.24; H 7.62; N 4.86; O 25.93. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 62.12; H 7.49; N 4.53; O 25.86.

Диизобутил-5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат (4е). Калиевую соль 2,6-ди(этоксикарбонил)-3,5-диметил-4-нитрозофенола (0.5 г, 2.4 ммоль) растворяли в 20 мл воды при температуре 60°C. 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, 1:1). Затем раствор охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровывали и сушили над CaCl_2 . Выход 0.4 г (40%), т.пл. 92–94°C, светло-желтые кристаллы. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3199–3260 (NH_2), 1716 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 0.94 д (6H, CH_3 сл. эфир, J 6.0 Гц), 2.11 нонет (2H, CH , J 4.0 Гц), 2.31 с (6H, CH_3 при бензольном кольце), 4.03 д (4H, COCH_2 , J 6.0 Гц), 4.41 с (2H, NH_2), 8.99 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.1, 18.4, 69.1, 121.4, 138.2, 143.0, 168.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 337 (89) $[\text{M}]^+$, 264 (46), 263 (100), 189 (40), 106 (10). Найдено, %: С 64.23; Н 8.14; N 4.32; O 23.19. $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 64.07; Н 8.07; N 4.15; O 23.71.

Дипропил-5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат (5с). Замещенный аминокислоты 4с (0.1 г, 0.3 ммоль) растворяли в 5 мл воды. Размешивали и нагревали до 60°C. За 1 ч 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 ч при 60°C, контролируя протекание реакции методом ТСХ (толуол–этилацетат, 1:1), охлаждали до комнатной температуры. Для очистки от исходного аминокислоты приливали HCl до кислой реакции по Конго и перемешивали без нагревания 30 мин. Полученный продукт отфильтровывали и промывали водой до отсутствия кислой среды, затем перекристаллизовывали из водного спирта, выпавший осадок отфильтровывали, сушили под вакуумом. Выход 0.09 г (85%). т.пл. 153–155°C, светло-бежевые кристаллы. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3000 (NH), 1377 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 1.02 т (6H, CH_3 сл. эфир. ост., J 6.0 Гц), 1.78 секстет (4H, CH_2 сл. эфир. ост., J 6.0 Гц), 2.20 с (6H, CH_3 аминокислоты кольца), 2.34 с (3H, CH_3 тозил. кольца), 4.12 с (1H, NH), 4.32 т (4H, CH_2 сл. эфир. ост., J 6.0 Гц), 7.69 д.д (4H, $\text{H}_{\text{тозил}}$, J 6.6 Гц), 11.47 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , 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 ($I_{\text{отн}}$, %): 463 (54) $[\text{M}]^+$, 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; O

24.19; S 6.56. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 59.59; Н 6.31; N 3.02; O 24.16; S 6.92.

Диизопропил-5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат (5d). Замещенный аминокислоты 4d (0.1 г, 0.3 ммоль) растворяли в 5 мл воды. Размешивали и нагревали до 60°C. За 1 ч 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 соединению 5с. Выход 0.085 г (83%), т.пл. 152–154°C, светло-бежевые кристаллы. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3000 (NH), 1377 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 1.40 д (12H, CH_3 сл. эфир. ост., J 6.0 Гц), 2.24 с (6H, CH_3 аминокислоты кольца), 2.43 с (3H, CH_3 тозил. кольца), 5.40 септет (2H, CH , J 6.0 Гц), 7.51 д.д (4H, $\text{H}_{\text{тозил}}$, J 6.6 Гц), 8.88 с (1H, NH), 12.10 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , 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 ($I_{\text{отн}}$, %): 463 (54) $[\text{M}]^+$, 392 (20.72), 391 (91.39), 236 (90.01), 206 (68.67), 204 (20.22), 138 (14.71), 91 (15.82). Найдено, %: С 59.23; Н 6.74; N 3.27; O 24.12; S 6.48. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 59.59; Н 6.31; N 3.02; O 24.16; S 6.92.

Диизобутил-5-(4-толуолсульфамидо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат (5е). Замещенный аминокислоты 4е (0.1 г, 0.3 ммоль) растворяли в 4 мл воды. Размешивали и нагревали до 60°C. За 1 ч попеременно небольшими порциями прибавляли по 0.08 г (0.4 ммоль) *n*-толуолсульфохлорида и по 0.035 г (0.3 ммоль) карбоната натрия, как в предыдущем примере. Далее обрабатывали аналогично соединению 5с. Выход 0,085 г (80%). т.пл. 160–162°C, светло-бежевые кристаллы. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3224 (NH), 1370 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.00 д (12H, CH_3 сл. эфир. ост., J 6.0 Гц), 2.06 нонет (2H, CH сл. эфир. ост., J 4.0 Гц), 2.52 с (3H, CH_3 тозил. кольца), 2.63 с (6H, CH_3 аминокислоты кольца), 4.16 д (4H, CH_2 сл. эфир. ост., J 6.0 Гц), 7.69 д.д (4H, $\text{H}_{\text{тозил}}$, J 6.6 Гц), 10.04 с (1H, NH), 11.49 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , 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 ($I_{\text{отн}}$, %): 491 (47) $[\text{M}]^+$, 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; O 22.29; S

6.86. $C_{25}H_{33}NO_7S$. Вычислено, %: С 61.08; Н 6.77; N 2.85; O 22.78; S 6.52.

Дипропил-5-(4-ацетиамидобензолсульфонидамо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат (6с). Замещенный аминокислоты ацетат **4с** (0.1 г, 0.38 ммоль) растворяли в 10 мл воды. Смесь размешивали и нагревали до 60°C. В течение 1 ч попеременно небольшими порциями прибавляли по 0.08 г (0.78 ммоль) 4-ацетиамидобензолсульфохлорида и по 0.049 г (0.49 ммоль) карбоната натрия, далее обрабатывали аналогично соединению **5с**. Выход 0.074 г (45%), т.пл. 143–144°C, светло-бежевые кристаллы. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (элюент толуол–этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3000 (NH), 1377 (SO_2). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.01 т (6H, CH_3 сложноэфирного заместителя, J 6.0 Гц), 1.91 секстет (4H, CH_2 сложноэфирного заместителя, J 6.0 Гц), 2.04 с (6H, CH_3 аминокислоты кольца), 2.23 с (3H, CH_3), 4.29 т (4H, O– CH_2 , J 4.0 Гц), 7.44 д.д (4H, ацетиамидного кольца, J 6.6 Гц), 8.54 с (1H, NH сульфаниламидное), 10.19 с (1H, NH, ацетиамидное), 12.10 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}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 ($I_{отн}$, %): 506 (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 56.39; Н 5.89; N 5.40; O 25.32; S 6.10. $C_{24}H_{30}N_2O_8S$. Вычислено, %: С 56.90; Н 5.97; N 5.53; O 25.27; S 6.33.

Диизопропил-5-(4-ацетиамидобензолсульфонидамо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат (6д). Загружали 0.1 г (0.38 ммоль) замещенного аминокислоты ацетата **4д** и 10 мл воды. Смесь размешивали и нагревали до 60°C. В течение 1 ч попеременно небольшими порциями прибавляли по 0.08 г (0.78 ммоль) 4-ацетиамидобензолсульфохлорида и по 0.049 г (0.49 ммоль) карбоната натрия, далее обрабатывали аналогично соединению **5с**. Выход 0.089 г (55%), т.пл. 132–134°C. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (элюент толуол–этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3385 (NH), 1067 (SO_2). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.68 д (12H, CH_3 сложноэфирного заместителя, J 6.0 Гц), 2.03 с (3H, CH_3 ацетиамидное), 2.51 с (6H, CH_3 аминокислоты кольца.), 5.17 септет (2H, CH, J 5.0 Гц), 7.46 д.д (4H, ацетиамидного кольца

J 6.6 Гц), 9.33 с (1H, NH ацетиамидного кольца), 10.06 с (1H, OH), 10.42 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}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 ($I_{отн}$, %): 506 (35) $[M]^+$, 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; O 25.18; S 6.59. $C_{24}H_{30}N_2O_8S$. Вычислено, %: С 56.90; Н 5.97; N 5.53; O 25.27; S 6.33.

Диизобутил-5-(4-ацетиамидобензолсульфонидамо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталат (6е). Загружали 0.1 г (0.4 ммоль) замещенного аминокислоты ацетата **4е** и 10 мл воды. Смесь размешивали и нагревали до 60°C. В течение 1 ч попеременно небольшими порциями прибавляли по 0.09 г (0.70 ммоль) 4-ацетиамидобензолсульфохлорида и по 0.059 г (0.56 ммоль) карбоната натрия, далее обрабатывали аналогично соединению **5с**. Выход 0.087 г (55%), т.пл. 107–108°C, светло-бежевые кристаллы. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ (элюент толуол–этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3379 (NH), 1130 (SO_2). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.93 д (12H, CH_3 сл. эфир. ост., J 6.0 Гц), 1.94 нонет (2H, CH сложноэфирного заместителя, J 6.0 Гц), 1.96 с (6H, CH_3 аминокислоты кольца), 2.26 с (3H, CH_3), 4.02 т (4H, O– CH_2 , J 6.0 Гц), 4.22 с (1H, NH сульфаниламидное), 7.15 д.д (4H, ацетиамидного кольца, J 6.6 Гц), 9.42 с (1H, NH ацетиамидное), 9.01 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , 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 ($I_{отн}$, %): 534 (35) $[M]^+$, 444 (10.84), 401 (34.39), 390 (32.35), 206 (24.67), 204 (34.22), 138 (45.71), 91 (10.43). Найдено, %: С 58.23; Н 6.57; N 5.19; O 23.61; S 6.09. $C_{26}H_{34}N_2O_8S$. Вычислено, %: С 58.41; Н 6.41; N 5.24; O 23.94; S 6.00.

Методика определения биологической активности диэтил-5-(4-ацетиамидобензолсульфонидамо)-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата (6б) в отношении бактериальных культур. 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 разведенным в 1 мл дистиллированной воды сульфонилированным производным аминокислоты кислоты. Пробирки инкубировали при 37°C в

течение 24 ч. Затем проводили высеив на сектора штрихом в чашки с мясопептонным агаром. Учет результатов производили по наличию и характеру роста культур на питательной среде.

ВЫВОДЫ

Определены константы кислотности и основности диалкил-5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов, что позволило успешно провести сульфонилирование этих соединений по аминогруппе. Квантово-химических расчеты дали возможность сравнить энергии возможных образующихся при сульфонилировании конформеров и построить модели сульфонилированных молекул. Исследование биологической активности позволяет утверждать, что впервые синтезированные сульфаниламидные производные на основе диалкил-5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталата обладают бактериостатическим и бактерицидным действием.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП ФИЦ КНЦ СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Поваров И.Г., Шиленков Н.А., Петерсон И.В., Субоч Г.А., Товбис М.С. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 804–808. [Povarov I.G., Shilenkov N.A., Peterson I.V., Suboch G.A., Tovbis M.S. *Russ J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 730–733.] doi 10.1134/S0514749219050227
2. Abu Sheikha G., Abu Khalaf R., Melhem A., Albadawi G. *Molecules*. **2010**, *15*, 5721–5733. doi 10.3390/molecules15085721
3. Abu Khalaf R., Abu Sheikha G., Al-Sha'er M., Albadawi G., Taha M. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 3669–3680. doi 10.1007/s00044-011-9917-5
4. Слащинин Д.Г., Товбис М.С., Роот Е.В., Задов В.Е., Соколенко В.А. *ЖОрХ*. **2010**, *46*, 527–529. [Slashchinin D.G., Root E.V., Zadov V.E., Sokolenko W.A., Tovbis M.S. *Russ J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 517–519.] doi 10.1134/S1070428010040111
5. Альберт А., Сергент Е. *Константы ионизации кислот и оснований*. М.: Химия, **1964**. [Albert A., Serjeant E.P. *Ionization Constants of Acids and Bases. Auflage I*. New York: Methuen & Co., London: John Wiley & Sons, **1962**.]
6. Швабе К. *Основы техники измерения pH*. М.: Издательство, **1962**. [Schwabe K. *Fortschritte der pH-Messtechnik Auflage 2*, Berlin: Technik, **1958**.]
7. Jackson S.K., Banfield, S.C., Kerr, M.A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1215–1218. doi 10.1021/ol047498k
8. Wang X., Ahn Y.-M., Lentscher A.G., Lister J.S., Brothers R.C., Kneen M.M., Gerratana B., Boshoff H.I., Dowd C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 4426–4430. doi 10.1016/j.bmcl.2017.08.012
9. Liu H., Xie Y., Gu Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4324–4326. doi 10.1021/ol070941h
10. Bahrami K., Khodaei M.M., Abbasi J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *25*, 5095–5101. doi 10.1016/j.tet.2012.04.040
11. Meshram G.A., Patil V.D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1117–1121. doi 10.1016/j.tetlet.2008.12.085
12. Lahtinen M., Kudva J.H. Poornima B.K., Kolehmainen E.N., Venkatesh N.D. *J. Mol. Struct.* **2014**, *1060*, 280–290. doi 10.1016/j.molstruc.2013.12.063
13. Becke A.D. *Phys. Rev.* **1988**, *38*, 3098–3100. doi 10.1103/PhysRevA.38.3098
14. Perdew J.P. *Phys. Rev.* **1986**, *33*, 8822–8824. doi 10.1103/PhysRevB.33.8822
15. Schaefer A., Horn H., Ahlrichs R. *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571–2577. doi 10.1063/1.463096
16. Schaefer A., Huber C., Ahlrichs R. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829–5835. doi 10.1063/1.467146
17. Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456–1465. doi 10.1002/jcc.21759
18. Grimme S., Antony J., Ehrlich S., Krieg H. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104. doi 10.1063/1.3382344
19. Neese F. *Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 73–78. doi 10.1002/wcms.81
20. Neese F. *Comput. Mol. Sci.* **2017**, *8*, 1327. doi 10.1002/wcms.1327
21. Baerends E.J., Ellis D.E., Ros P. *Chem. Phys.* **1973**, *2*, 41–51. doi 10.1016/0301-0104(73)80059-X
22. Dunlap B.I., Connolly J.W.D., Sabin J.R. *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 3396–3402. doi 10.1063/1.438728
23. Van Alsenoy C. *J. Comp. Chem.* **1988**, *9*, 620–626. doi 10.1002/jcc.540090607
24. Kendall R.A., Früchtl H.A. *Theor. Chem. Acc.* **1997**, *97*, 158–163. doi 10.1007/s002140050249
25. Eichkorn K., Treutler O., Öhm H., Häser M., Ahlrichs R. *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *240*, 283–290. doi 10.1016/0009-2614(95)00621-A
26. Eichkorn K., Weigend F., Treutler O., Ahlrichs R. *Theor. Chem. Acc.* **1997**, *97*, 119–124. doi 10.1007/s002140050244

Synthesis, Acid-Basic Properties and Sulfonylation of Dialkyl-5-amino-2-hydroxy-4,6-dimethylisophthalates

I. G. Povarov^{a,*}, N. A. Shilenkov^a, P. O. Krasnov^{a,b}, G. A. Suboch^a, and M. S. Tovbis^a

^a Reshetnev Siberian State University of Science and Technology,
660037, Russia, Krasnoyarsk, pr. imeni gazety «Krasnoyarskij rabochij» 31
^b Siberian Federal University, 660041, Russia, Krasnoyarsk, pr. Svobodnyi 79
*e-mail: povarov_i@mail.ru

Received March 31, 2020; revised April 12, 2020; accepted April 21, 2020

Dialkyl 5-amino-2-hydroxy-4,6-dimethylisophthalates were synthesized for the first time upon reduction of the corresponding nitroso derivatives with sodium dithionite. For the obtained compounds pK_a and pK_{BH^+} values were determined. Given acidity and basicity, conditions were found for sulfonylation with *p*-toluenesulfonyl chloride and *p*-acetamidobenzenesulfonyl chloride. As a result, previously unknown sulfonylated derivatives of substituted aminoisophthalates with potential antimicrobial properties were obtained. The composition and structure of the compounds were confirmed by IR, UV, ¹H NMR spectroscopy and mass spectrometry. By means of quantum chemical calculations by the DFT method BP86-D3/def2-SVP, the geometric structure of sulfonylated compounds was established. The antibacterial effect of 5-(4-acetamidobenzenesulfonamido)-2-hydroxy-4,6-dimethylisophthalate was revealed.

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