

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Томск – 2020

Работа выполнена на кафедре органической химии и технологии органических веществ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева» (г. Красноярск).

Научный руководитель: д.х.н., профессор **Товбис Михаил Семенович**

Официальные оппоненты: **Клюев Михаил Васильевич**, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры фундаментальной и прикладной химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный университет» (г. Иваново)

**Василевский Сергей Францевич**, доктор химических наук, профессор, руководитель группы спин-меченых и ацетиленовых соединений Института химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН (г. Новосибирск).

Защита состоится 22.12.2020г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.09 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 43а, 2-й корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-технической библиотеке ФГАОУ ВО НИ ТПУ по адресу: 634050, г. Томск, ул. Белинского, 55 и на сайте [dis.tpu.ru](http://dis.tpu.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета ДС.ТПУ.09



Белянин М.Л.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Важным приоритетом для человека является поддержание здоровья. На сегодняшний день известно огромное количество применяемых лекарственных препаратов, однако микробы изменяются с большой скоростью, постоянно приспосабливаясь к действию новых лекарств. Поэтому во всем мире поиск новых веществ с антибактериальной активностью и их синтез не останавливается.

Известно, что сульфаниламидные препараты являются группой химически синтезированных соединений широкого спектра действия в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов.

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, заражению крови и многих других бактериальных инфекций.

К настоящему времени синтезировано множество новых сульфаниламидных лекарственных веществ, однако из-за привыкания микроорганизмов к их действию постоянно приходится применять все новые препараты. По этой причине синтез новых сульфаниламидов является актуальной задачей.

В то же время, далеко не все возможности синтеза сульфаниламидов исчерпаны. Так, до сих пор не были получены сульфонильные производные 4-аминопиразолов и перзамещенных 4-аминофенолов, которые могут обладать различными видами биологической активности.

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

### **Задачи исследования:**

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

2) Изучить кислотность и основность перзамещенных аминифенолов 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.

**Научная новизна.** В работе был впервые получен ряд перзамещенных *n*-аминофенолов по реакции восстановления нитрозофенолов дитионитом натрия и определена их кислотность и основность. Впервые синтезированы сульфонилированные производные аминофенолов и аминопиразолов. Для сульфонилированных 4-аминопиразолов и перзамещенных аминофенолов проведены квантово-химические расчеты методом DFT BP86-D3/def2-SVP в программном пакете ORCA 4.2.2 с использованием RI приближения, которые позволили установить геометрическое строение сульфонилированных соединений.

**Практическая значимость.** Синтезированы новые перзамещенные аминофенолы, разработаны методы получения тозилных и сульфаниламидных производных *n*-аминофенолов и 4-аминопиразолов, что сделало их доступными для широкого круга химиков. Компьютерное прогнозирование с использованием программы PASS позволило предсказать возможные виды биологической активности для сульфациетамидированных производных. Выявлена активность сульфонилированных аминопиразолов и аминофенолов *in vitro* по отношению к бактериальным культурам.

**Личный вклад автора** заключался в планировании и проведении экспериментов по синтезу, выделению и очистке веществ, анализу и интерпретации спектральных данных, подтверждающих структуру соединений. Все разделы диссертационной работы выполнены и проанализированы автором, равно как обработка результатов и оформление их в виде научных публикаций. Некоторые эксперименты в рамках диссертационной работы выполнены в соавторстве, соавторы не возражают против использования соискателем результатов совместных работ.

**Апробация работы.** Результаты работы представлены на следующих конференциях: II Международной научной конференции «Science, society, progress» (Чехия, Карловы Вары, 2017), Межрегиональная научно-практическая конференция «Химическая наука и образование Красноярья» (г. Красноярск, 2017, 2018), Всероссийская научно-практическая конференция «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения». (г. Красноярск, 2019), Всероссийская конференция с международным участием «Молодые ученые в

решении актуальных проблем науки» (г. Красноярск, 2017, 2018, 2019), Международная научно-практическая конференция, посвященная памяти генерального конструктора ракетно-космических систем, академика М.Ф. Решетнева «Решетневские чтения» (г. Красноярск, 2017, 2018), Международная научно-практическая конференция «Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований» (North Charleston, USA, июнь 2019, ноябрь 2019), XXI Международная научно-практическая конференция «Наука в современном информационном обществе» (North Charleston, USA, декабрь 2019). Международная научно-практическая конференция "Академическая наука - проблемы и достижения" (North Charleston, USA, февраль 2020). XXI Международной научно-практической конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 110-летию со дня рождения профессора А.Г. Стромберга (г. Томск, 2020).

**Публикации.** По результатам исследования вышла 22 публикация, в том числе 6 статей в журналах, входящих в базы цитирования Web of Science и перечень ВАК, издана в соавторстве одна монография. Опубликовано 15 статей в сборниках материалов конференций.

**Структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора по теме исследования, трех глав обсуждения результатов, главы описания эксперимента, выводов и списка цитируемой литературы. Материалы диссертации изложены на 138 страницах и включают в себя 25 таблиц, 63 рисунка и 32 схемы. Список литературы содержит 133 наименования.

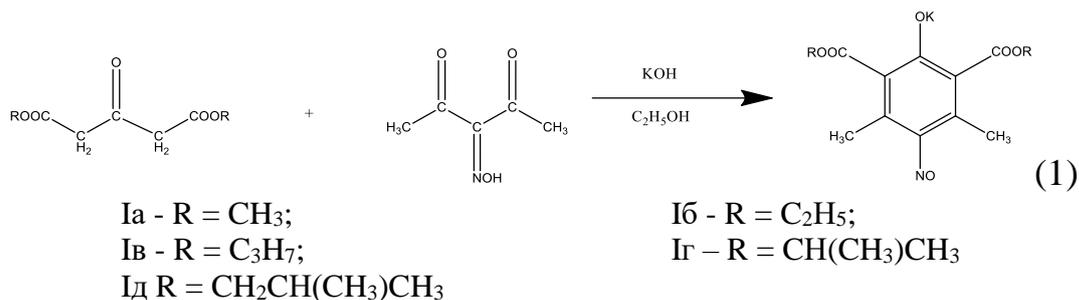
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**В главе 1,** литературный обзор, рассмотрены существующие методы получения, строение, химические свойства известных к настоящему времени перзамещенных 4-аминофенолов и 4-аминопиразолов. Рассмотрены реакции сульфонирования различных аминов и биологическая активность сульфонильных производных.

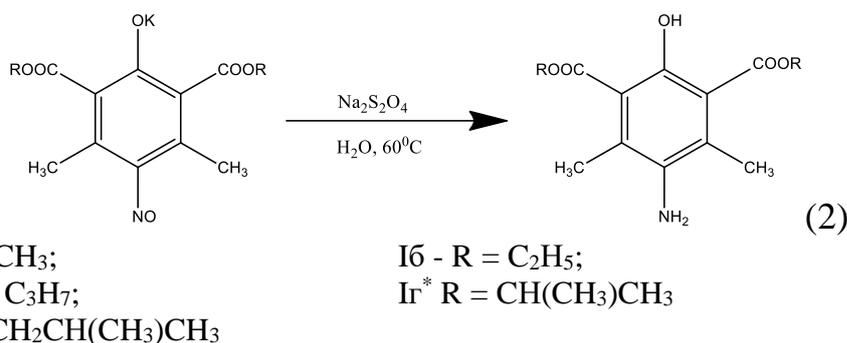
**В главе 2** описано получение ранее неизвестных *пара*-толуолсульфонильных производных и ацетамидобензолсульфонированных производных перзамещенных аминофенолов.

### 2.1 Получение перзамещенных *пара*-аминофенолов

В данном разделе описан синтез новых перзамещенных аминофенолов и изучение их кислотно-основных свойств. По известной реакции циклоароматизации из изонитрозоацетилацетона и диалкиловых эфиров ацетондикарбоновой кислоты получали ряд полностью замещенных нитрозофенолов в виде калиевых солей (схема 1).



Полученные калиевые соли нитрозофенолов впервые восстановили дитионитом натрия до соответствующих аминифенолов (схема 2):



\*- получены впервые

Строение впервые полученных 4-амино-3,5-диметил-2,6-ди(алкоксикарбонил)фенолы 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 аминифенольного 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.

Так как мы синтезировали новые соединения аминифенольного ряда, представлялось важным исследовать кислотно-основные свойства всех синтезированных перзамещенных *para*-аминифенолов. Знание основности и кислотности *para*-аминифенолов 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*-аминифенолов есть два нуклеофильных центра: атом азота аминогруппы с неподеленной электронной парой и отрицательно заряженный фенольный атом кислорода в щелочных средах.

Для определения основности перзамещенных *para*-аминифенолов использовали спектрофотометрический метод.

Измерения проводили в цитратных буферных растворах в интервале рН от 2 до 7 при температуре  $25 \pm 0,1$  °С на аналитической длине волны 320 нм. В результате получили значения констант  $pK_{BH^+}$  для 4-амино-3,5-диметил-2,6-ди(алкоксикарбонил)фенолов. Приведены: номер соединения, R,  $pK_{BH^+} \pm \Delta pK_{BH^+}$ : **Ia**,  $CH_3$ ,  $4,00 \pm 0,04$ ; **Iб**,  $C_2H_5$ ,  $4,05 \pm 0,04$ ; **Iв**,  $C_3H_7$ ,  $4,07 \pm 0,03$ ; **Iг**,  $CH(CH_3)CH_3$ ,  $4,03 \pm 0,04$ ; **Iд**,  $CH_2CH(CH_3)CH_3$ ,  $4,00 \pm 0,03$ .

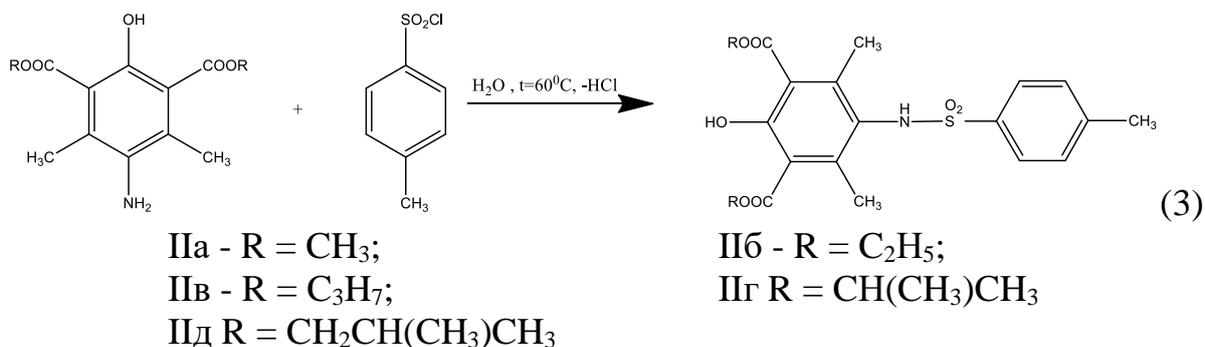
Для определения кислотности перзамещенных *para*-аминофенолов так же, как и при определении основности, использовали спектрофотометрический метод. Константы кислотности определяли в фосфатных буферных растворах на длине волны 335 нм в интервале рН от 7 до 12 при температуре  $25 \pm 0,1$  °С.

В результате измерений были найдены следующие значения констант  $pK_a$  для диссоциации 4-амино-3,5-диметил-2,6-ди(алкоксикарбонил)фенолов. Приведены: номер соединения, 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**,  $CH_2CH(CH_3)CH_3$ ,  $9,03 \pm 0,04$ .

Исходя из полученных данных по кислотно-основным свойствам перзамещенных *para*-аминофенолов, при осуществлении сульфонилирования хлорангидами аренсульфоновых кислот следует постоянно нейтрализовать выделяющийся в процессе реакции хлороводород порциями основания, например, карбоната натрия, избегая закисления реакционной массы и не допуская при этом защелачивания среды, чтобы уменьшить риск диссоциации фенольного гидроксила и сульфонилирования по атому кислорода. Поэтому при проведении реакции необходимо поддерживать рН среды  $\approx 6,5 \div 7$ ; в этих условиях не будет происходить ни значительной диссоциации, ни существенного протонирования перзамещенных *para*-аминофенолов.

## 2.2 Синтез тозилных производных 4-амино-3,5-диметил-2,6-ди(алкоксикарбонил)фенолов.

Для проведения сульфонилирования синтезированных перзамещенных аминофенолов провели реакцию полностью замещенных *para*-аминофенолов с наиболее доступным сульфонилирующим агентом – *n*-толуолсульфохлоридом в нейтральной среде (схема 3):



Строение всех ранее неизвестных *para*-толуолсульфонильных (тозильных) 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  $\delta$  9.93-12.10 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  $\text{CH}_3$ -группы ацетамидного кольца в виде синглета с химсдвигом  $\delta$  2.03-2.51 м.д.; протоны  $\text{CH}_3$ -групп аминофенольного кольца в виде синглета с химсдвигом  $\delta$  1.00-2.23 м.д. В ИК спектре наблюдается полоса валентного колебания  $\text{SO}_2$ -группы в области 1324-1380  $\text{cm}^{-1}$ , а в области 3225-3233  $\text{cm}^{-1}$  колебания свободной NH-группы.

Физико-химические характеристики сульфонилированных аминофенолов с различными заместителями, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Физико-химические характеристики *n*-толуолсульфонильных аминофенолов

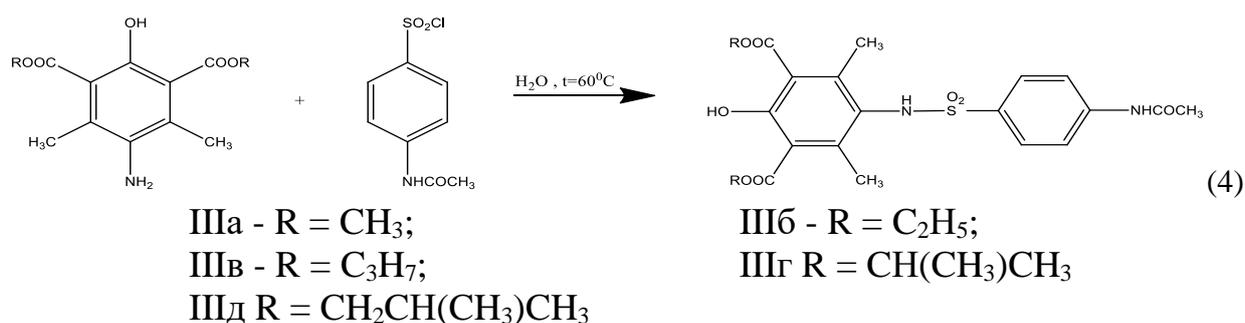
№	$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	$\eta, \%$	ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д.	Масс-спектр, $m/z$ (Ютн, %)	ИК $\nu, \text{cm}^{-1}$
Па	202-205	75	9.37 с (1Н, ОН), 10.12 с (1Н, NH), 3.78 с (6Н, $\text{COCH}_3$ ), 7.38-7.56 д (4Н, тозильного кольца), 2.39 с (3Н, $\text{CH}_3$ тозильного кольца), 1.87 с (6Н, $\text{CH}_3$ аминофенольного кольца).	407 (74) [ $\text{M}^+$ ], 376(21), 252(76), 220(96), 192(29), 91(49), 65(15).	3225 (NH), 1378 ( $\text{SO}_2$ )
Пб	143-145	66	9.35 с (1Н, ОН), 10.13 с (1Н, NH) 7.38-7.54 д (4Н, тозильного кольца), 4.24-4.28 к (4Н, $\text{COCH}_2$ ), 2.39 с (3Н, $\text{CH}_3$ тозильного кольца), 1.87 с (6Н, $\text{CH}_3$ аминофенольного кольца). 1.24-1.26 с (6Н, $\text{CH}_3$ 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	50	11.47 с (1Н, ОН), 7.43-7.96 д (4Н, <i>Tozyl</i> ), 4.30-4.33 т (4Н, $\text{CH}_2$ сл.эфир.ост.), 4.12 с (1Н, NH), 2.34 с (3Н, $\text{CH}_3$ тозил. кольца), 2.20 с (6Н, $\text{CH}_3$ аминофен. кольца), 1.75-1.81 секст. (4Н, $\text{CH}_2$ сл.эфир.ост.), 1.00-1.03 т (6Н, $\text{CH}_3$ сл.эфир.ост.)	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)	3000 (NH), 1377 ( $\text{SO}_2$ )
Пг	152-154	83	12.10 с (1Н, ОН), 8.88 с (1Н, NH) 7.34-7.68 д (4Н, <i>Tozyl</i> ), 5.54-5.26 сеп. (2Н, - $\text{CH}$ -), 2.43 с (3Н, $\text{CH}_3$ тозил. кольца),	463 (54) [ $\text{M}^+$ ] 392 (20,72), 391(91,39), 236 (90,01), 206(68,67),	3000 (NH), 1377 ( $\text{SO}_2$ ).

			2.23-2,24 с (6H, CH <sub>3</sub> аминофенол. кольца), 1.39-1.40 д (12H, CH <sub>3</sub> сл.эфир.ост.)	204(20,22), 138(14,71), 91(15,82)	
Пд	160-162	40	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> аминофенол. 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.)	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> )

### 2.3 Получение ранее неизвестных продуктов ацетамидобензолсульфонирования *para*-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 из 4-аминофенолов, содержащих сложноэфирные группы в 2,6-положениях по отношению к гидроксилу. После обработки *n*-ацетамидобензолсульфохлоридом были впервые получены сульфаниламидные производные, которые могут обладать биологической активностью; доказано их строение с использованием методов масс-спектрометрии, ИК, ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии. Синтез осуществляли по приведенной ниже схеме: (схема 4).



Во всех ЯМР <sup>1</sup>H спектрах в слабом поле присутствуют сигналы протона OH-группы в виде синглета с химсдвигом δ 9.93-10.52 м.д.; синглет протона NH-группы с химсдвигом δ 10.38-10.52 м.д.; синглет протона NH-группы ацетамидного кольца с химсдвигом δ 9.31-9.72 м.д.; 4 протона ацетамидного кольца в виде двух дублетов с химсдвигом δ 7.56-7.85 м.д.; протоны CH<sub>3</sub>-группы ацетамидного кольца в виде синглета с химсдвигом δ 2.03-2.09 м.д.; протоны CH<sub>3</sub>-групп аминофенольного кольца в виде синглета с химсдвигом δ 1.88-2.23 м.д.

Физико-химические характеристики синтезированных продуктов, содержащие сульфониламидные группировки, представлены в таблице 2.

Таблица 2

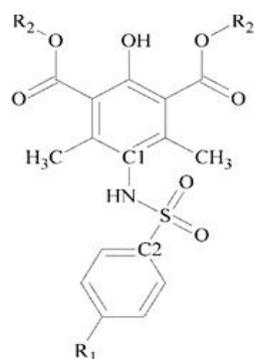
## Физико-химические характеристики сульфацетамидированных производных

№	T <sub>пл.</sub> , °C	η, %	ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д.	Масс-спектр, m/z (Iотн, %) (элементный анализ, %)	ИК ν, см <sup>-1</sup>
IIIa	200-202	75	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, СОСН <sub>3</sub> ); 2.23 с (6H, СН <sub>3</sub> аминофенольного кольца); 2.03 с (3H, СН <sub>3</sub> ацетамидного кольца).	450 (74) [M <sup>+</sup> ], 372(15), 331(41), 317(100), 295(22), 236(3), 194(10), 135(2), 115(5)	3354 (NH), 1086 (SO <sub>2</sub> )
IIIб	150-152	80	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, СН <sub>2</sub> сл.эфир.остатка) 1.24-1.26 т (6H, СН <sub>3</sub> сл.эфир.остатка); 1.88 с (6H, СН <sub>3</sub> аминофенольного кольца); 2.09 с (3H, СН <sub>3</sub> ацетамидного 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> )
IIIв	143-144	45	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, О-СН <sub>2</sub> ); 2,20-2,25 с (3H, СН <sub>3</sub> ); 2.03-2.05 с (6H, СН <sub>3</sub> аминофенол. кольца); 1.90-1.92 сек. (4H, -СН <sub>2</sub> -сложноэфирного заместителя); 1.00-1.02 т. (6H, 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> )
IIIг	132-134	45	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, -СН-); 2,50-2,51 с (6H, СН <sub>3</sub> аминофенол. кольца.); 2.03 с (3H, СН <sub>3</sub> ацетамидное). 1.67-	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)	3385 (NH), 1067 (SO <sub>2</sub> )

			1.68 д (12Н, CH <sub>3</sub> сложноэфирного заместителя)		
Шд	107-108	55	9.42 с (1Н, NH ацетамидное); 9.01 с (1Н, OH); 7.04-7.27 д (4Н, ацетамидного кольца); 4.22 с. (1Н, NH сульфаниламидное); 4.02 т (4Н, O-CH <sub>2</sub> ); 2.26 с (3Н, CH <sub>3</sub> ); 1.96 с (6Н, CH <sub>3</sub> аминофенольного кольца), 1.94 нон. (2Н, -CH- сложноэфирного заместителя), 0.92-0.93 д (12Н, 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> )

## 2.4 Квантово- химические расчеты геометрии сульфонилированных аминофенолов.

Для установления геометрического строения полученных сульфонилированных производных (рисунок 1) использовали квантово-химические расчеты методом DFT BP86-D3/def2-SVP в программном пакете



R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>  
R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>

ORCA 4.2 с использованием RI приближения. 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.

Рис. 1 – Структурная формула соединений.

Наиболее стабильные конформеры всех рассматриваемых соединений имеют схожее строение (Рисунки 2 и 3).

При этом в случае, когда R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, можно наблюдать увеличение абсолютного значения торсионного угла C1NSC2 между плоскостями аминоизофталатного и тозилного колец с увеличением размера сложноэфирного алкила R<sub>2</sub> (Таблица 3, Рисунок 2) ввиду возрастающего пространственного отталкивания тозила и сложноэфирной алкильной группы.

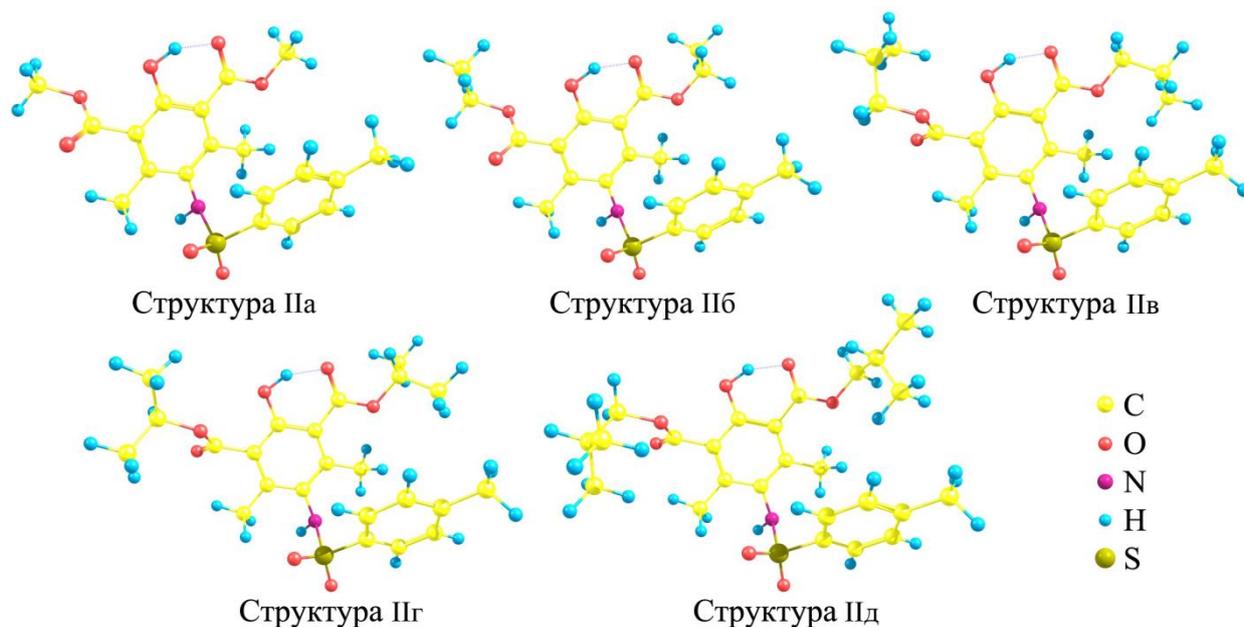


Рис. 2 – Геометрическое строение структур IIa-д

Остальные геометрические параметры, такие, например, как валентные углы C1NS и NSC2, не зависят от данного взаимодействия.

Таблица 3

Значения ряда углов в структурах IIa-д (градусы)

Углы (градусы)	Структура				
	IIa	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

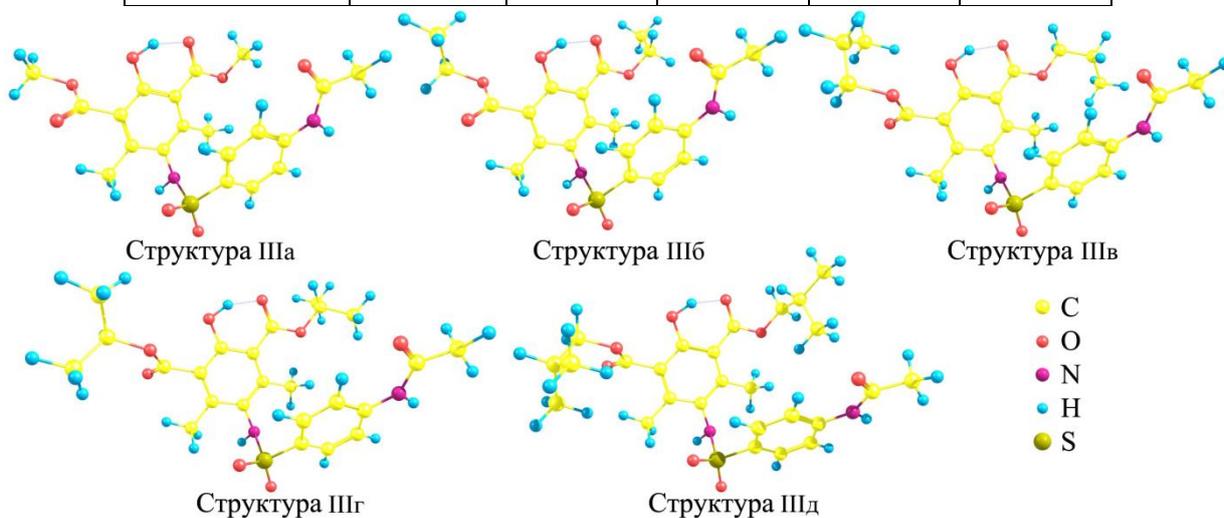


Рис. 3 – Геометрическое строение структур IIIa-д

В случае сульфаниламидов, когда  $R1 = CH_3CONH$ , аналогичной закономерности в изменении угла  $C1NSC2$  между плоскостями ацетамидобензолсульфонильного и аминоизофталатного колец не наблюдается (Таблица 4, Рисунок 3), вероятно, по причине того, что 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 тозильного остатка.

Таблица 4

Значения ряда углов в структурах Ша-д (градусы)

Углы (градусы)	Структура				
	Ша	Шб	Шв	Шг	Шд
$C1NSC2$	-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

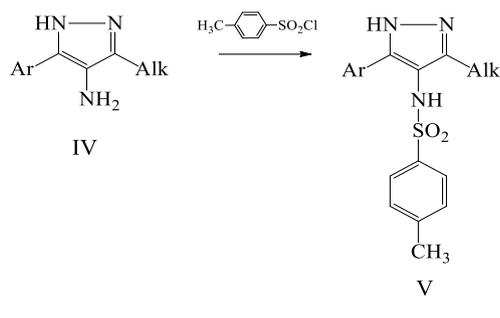
Расчеты строения полученных сульфамидов позволяют предположить, что их взаимодействие с пиридином с образованием псевдофолиевой кислоты выглядит вполне реальным и они в будущем смогут пополнить ряд эффективных антибактериальных препаратов.

Таким образом, в результате синтеза были получены 15 новых, ранее неизвестных перзамещенных производных 4-аминофенолов и доказано их строение с помощью современных методов анализа.

**В главе 3** обсуждения результатов приводятся данные, полученные при сульфонилировании *n*-толуолсульфохлоридом 4-аминопиразолов с различными заместителями в пиразольном цикле. При этом синтезированы ранее неизвестные тозилированные производные аминопипразолов, а при сульфонилировании с помощью другого реагента – *n*-ацетамидобензолсульфохлорида – были успешно выделены ацетамидобензолсульфанилированные производные 4-аминопиразолов. Синтезированные продукты, содержащие сульфаниламидные группировки, представляют интерес в качестве потенциальных антибактериальных средств.

### **3.1 Синтез тозильных производных 4-амино-1H-пиразолов с различными заместителями в пиразольном кольце.**

В настоящей работе 4-аминопиразолы IV вводили в реакцию сульфонилирования *n*-толуолсульфохлоридом. В результате нами впервые были синтезированы тозилированные производные V. Строение полученных веществ доказывали с помощью ИК, ЯМР<sup>1</sup>H и масс-спектрометрии (схема 5).



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

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

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

Vг - Ar = CH<sub>3</sub>, Alkl = CH<sub>3</sub>

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

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

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 соединений 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.

Физико-химические характеристики тозилированных 4-амино-1H-пиразолов с различными заместителями в кольце представлены в таблице 5.

Таблица 5

Физико-химические характеристики тозилированных 4-амино-1H-пиразолов

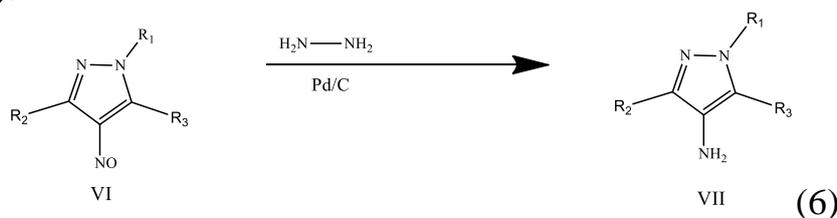
№	Тпл., оС	η, %	ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д.	Масс-спектр, m/z (Iотн, %) (элементный анализ, %)	ИК ν, см <sup>-1</sup>
Va	171-172	60	6.29 с (1H, NH), 7.03-7.40 д (4H тозилъного кольца), 7.18-7.23 д (4H, хлорфенильного кольца) 2.36 с (3H, CH <sub>3</sub> тозилъного кольца), 3.44 и 4.45 с (6H, CH <sub>2</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> )
Vб	170-172	40	9,41 с (1H, NH), 7,26-7,73 д (4H тозилъного кольца), 2,38-2,43 с (3H, CH <sub>3</sub> тозилъного кольца), 1,70-1,94 с (6H, 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> )
Vв	141-144	77	9,52 с (1H, NH), 6,74-7,95	407 (12) [M <sup>+</sup> ],	2995 (NH),

			м (11Н нафталин. и тозилъного кольца), 3,26 с (3Н, СН <sub>3</sub> тозилъного кольца), 1,88 с (2Н, СН <sub>3</sub> пиразольного кольца), 4,268с (2Н, СН <sub>2</sub> )	377(23), 347(31), 273(29), 185(23), 142(41), 126(19), 115(38), 87(47).	1198 (SO <sub>2</sub> )
VГ	196-198	68	9,41 с (1Н, NH), 7,26-7,73д (4Н тозилъного кольца), 2,38-2,43 с (3Н, СН <sub>3</sub> тозилъного кольца), 1,70-1,94 с (6Н, 2СН <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> )
VД	160-163	80	9,35с (1Н, NH), 6.82-8.00 м (11Н, нафталинового и тозилъного колец), 1.96 с (3Н, СН <sub>3</sub> тозилъного кольца), 1.94 с (3Н, СН <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> )
Vе	174-175	56	9.42 с (1Н, NH), 7.04-7.45 м (8Н тозилъного кольца и бромфенил.колец), 2.26 с (3Н, СН <sub>3</sub> тозилъного кольца), 3.26 и 4.15 с (6Н, СН <sub>2</sub> и СН <sub>3</sub> групп метоксиметильного заместителя)	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 тозилных производных N-алкилзамещенных 4-аминопиразолов с различными заместителями.

Выше описан синтез сульфонильных производных 1Н-аминопиразола с арильным и алкильным заместителями. В дальнейшей работе представляло интерес получить сульфонилированные N-алкиламинопиразолы с альфа-нафтильным и метоксиметильным, либо метильным заместителями.

1-Алкилзамещенные-4-аминопиразолы (VII) синтезированные на кафедре ОХиТОВ СибГУ им.Решетнева из соответствующих 4-нитропиразола (VI) путем восстановлением гидразингидратом в среде этилацетата на катализаторе Pd/C (схема 6).



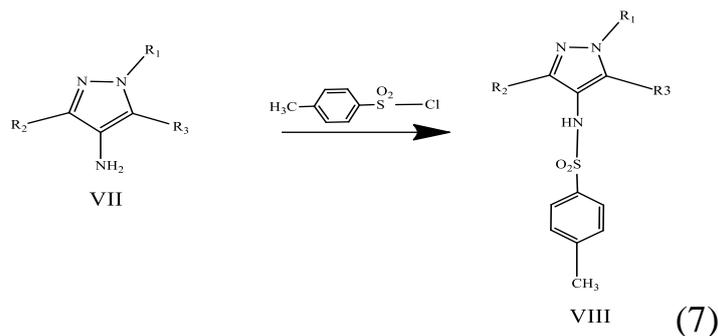
VIIa – R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub> = Me, R<sub>3</sub> = α-Naph;

VIIб - R<sub>1</sub> = i-Pr, R<sub>2</sub> = α-Naph, R<sub>3</sub> = Me;

VIIв - R<sub>1</sub> = i-Pr, R<sub>2</sub> = Me, R<sub>3</sub> = α-Naph;

VIIг -R<sub>1</sub> = i-Pr, R<sub>2</sub> = α-Naph, R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>

Аминопиразолы (VII) вводили в реакцию сульфонилирования *n*-толуолсульфохлоридом (схема 7).



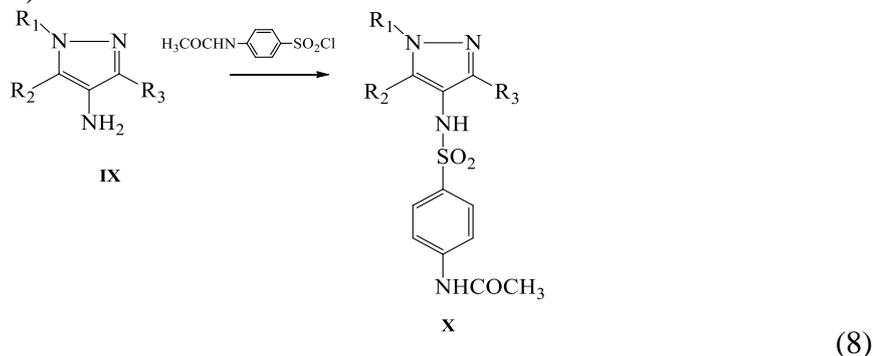
VIIIa – R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub> = Me, R<sub>3</sub> = α-Naph; VIIIб - R<sub>1</sub> = i-Pr, R<sub>2</sub> = α-Naph, R<sub>3</sub> = Me;  
 VIIIв - R<sub>1</sub> = i-Pr, R<sub>2</sub> = Me, R<sub>3</sub> = α-Naph; VIIIг -R<sub>1</sub> = i-Pr, R<sub>2</sub> = α-Naph, R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>

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 спектроскопии.

### 3.3 Синтез ацетамидобензосульфонирированных производных 4-аминопиразолов с различными заместителями.

Мы не ограничились получением тозилных производных и следующим шагом в диссертационной работе стал синтез **сульфаниламидных** производных аминопиразола с арильными, алкоксильными и алкильными заместителями (схема 8).



Xa - R<sub>1</sub> =H, R<sub>2</sub> =4-ClPh, R<sub>3</sub> =CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; Xб - R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>3</sub>=CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;  
 Xв - R<sub>1</sub> =H, R<sub>2</sub>= C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; Xг - R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>  
 Xд - R<sub>1</sub> =Me, R<sub>2</sub> =Me, R<sub>3</sub> =α-Naph; Xе - R<sub>1</sub> =i-Pr, R<sub>2</sub> =α-Naph, R<sub>3</sub> =Me;  
 Xж - R<sub>1</sub> =i-Pr, R<sub>2</sub> =Me, R<sub>3</sub> =α-Naph; Xз -R<sub>1</sub> =i-Pr, R<sub>2</sub> =α-Naph, R<sub>3</sub> =CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>

Провели реакцию сульфацидирования аминопиразолов IX и получили сульфаниламидные производные X 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 сульфониамидных групп в области 1153-1163 см<sup>-1</sup>.

Важнейшая информация была получена по итогам записи и анализа ЯМР<sup>1</sup>H спектров. Физико-химические характеристики синтезированных

продуктов, содержащие сульфаниламидные группировки, представлены в таблице 6.

Таблица 6

## Физико-химические характеристики

№	T <sub>пл.</sub> , °C	η, %	ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д.	Масс-спектр, m/z (I <sub>отн.</sub> , %) (элементный анализ, %)	ИК ν, см <sup>-1</sup>
Ха	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 (CO).
Хб	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 (CO)
Хв	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> ), 1153 (SO <sub>2</sub> ), 1091 (CO)
Хг	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> ), 1158 (SO <sub>2</sub> ), 1092 (CO)
Хд	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 <sub>сульфанил.</sub> , NH <sub>ацетамид.</sub> ) 1675 (CO) 1407 (SO <sub>2</sub> )
Хе	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 <sub>сульфанил.</sub> , NH <sub>ацетамид.</sub> ) 1405 (SO <sub>2</sub> ) 1710 (CO)
Хж	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 <sub>сульфанил.</sub> , NH <sub>ацетамид.</sub> ) 1403,92 (SO <sub>2</sub> ) 1666,67 (CO)
Хз	218-220	56	9.95 с (1H, NH ацетамидного заместителя), 9.40 с (1H, NH амидной группы аминопиразола), 10.12 с (1H, NH), 3.78 с (6H, COCH <sub>3</sub> ), 7.38-	269,90 (1,03), 267,95 (1,52), 233,95 (0,83), 231,95 (2,47)	3300-3400 (NH), 1373 (SO <sub>2</sub> )

			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)		
--	--	--	---	--	--

По результатам экспериментов, описанных в главе 3, впервые было синтезировано 22 новых производных 4-аминопиразолов.

В главе 4 представлены данные по изучению биологической активности синтезированных сульфаниламидных производных. С помощью компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), для этих соединений с высокой вероятностью предсказывается целый ряд проявлений биологической активности.

Экспериментальные исследования биологической активности *in vitro* проводили на кафедре микробиологии Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. 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), *K. pneumonia* (Онко 120 R), *K. pneumonia* (гематология).

В ходе исследований 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  $5 \cdot 10^{-4}$ . 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.

Известный сульфаниламидный препарат Сульгин в качестве стандарта в таких же концентрациях не проявил ни бактерицидного, ни бактериостатического эффекта.

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

## 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*-ацетамидобензолсульфонилирования 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 аминофенольного 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).

### Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах

1. 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 (Web of Science, ВАК).

2. Поваров И.Г. Синтез 4-амино-3-метоксиметил-5-(4-хлорфенил)-1H-пиразола и его сульфонилирование / 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 (Web of Science, ВАК).

3. Поваров И.Г. Ацилирование и сульфонилирование некоторых азотсодержащих соединений / А.В. Любяшкин, И.Г. Поваров, Г.А. Субоч, М.С. Товбис // Монография Красноярск, 2018. Редакционно-издательский отдел СибГУ им. М.Ф. Решетнева. Ред. И.Д. Бочарова.-184 с.

4. Поваров И.Г. Синтез диалкил 5-амино-2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов и их сульфонилирование / 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] (Web of Science, Scopus, ВАК).

5. 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 (Web of Science, ВАК).

6. 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 (Web of Science, ВАК).

7. Поваров И.Г. Синтез, кислотно-основные свойства и сульфонилирование диалкил-5-амино- 2-гидрокси-4,6-диметилизофталатов / 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).

8. Поваров И.Г. Синтез сульфонилированных 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

9. 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.

10. 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.

11. 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. – Красноярск, 2017. – с. 110-114.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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

16. Поваров И.Г. Получение новых сульфаниламидных производных аминофенолов 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.

17. 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.

18. 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.

19. Povarov I.G. Synthesis of 2,6-diisopropylloxycarbonil-3,5-dimethyl-4-(n-acetamidobenzenesulfonil)-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

20. 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

21. 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

22. Поваров И. Г. Синтез и установления строения ранее неизвестных сульфонилированных аминов. / И.Г. Поваров, М.С. Товбис // XXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 110-летию со дня рождения профессора А.Г. Стромберга. – Томск, 2020. – с. 221-222

Автор выражает искреннюю благодарность за помощь в исследованиях методами ЯМР спектроскопии к.х.н., с.н.с. ИХХТ ФИЦ КНЦ СО РАН Петерсону И.В.; за помощь в квантовохимических расчетах к.ф-м.н., доценту кафедры физики СибГУ им. М.Ф. Решетнева Краснову П.О.; за исследования методом поликристалльного рентгеноструктурного анализа д.х.н., профессору СФУ Кирику С.Д.; за организацию экспериментальных исследований антибактериальной активности *in vitro* зав. кафедрой микробиологии КГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого к.б.н., доценту Перьяновой О.В..