

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.

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.

Сульфаниамиды 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 сульфаниамидов является актуальной задачей.

В то же время, далеко не все возможности синтеза сульфаниамидов 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 аминфенолы в свободном виде с помощью восстановления нитрозофенолов дитионитом натрия и доказать их строение.
- 2) Изучить кислотность и основность перзамещенных аминфенолов 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 сульфациламидированных 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.

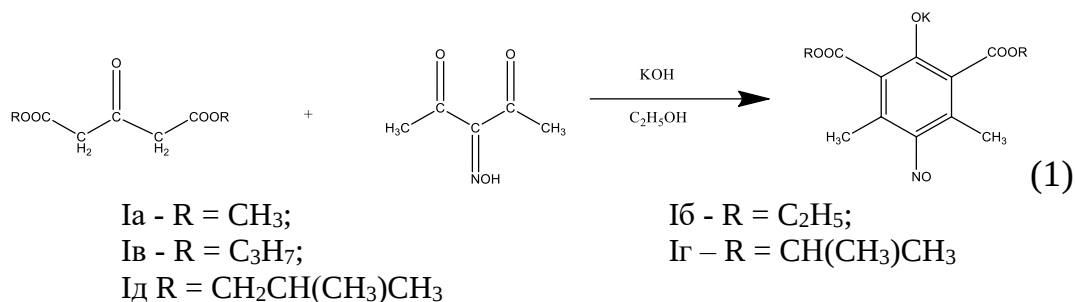
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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.

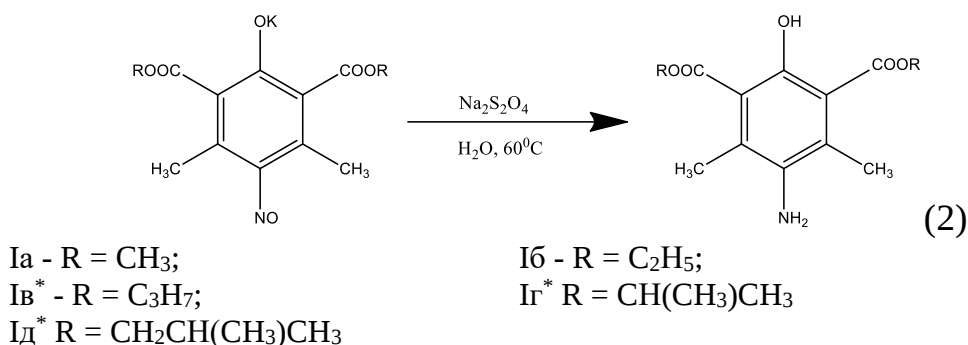
В главе 2 описано получение ранее неизвестных *пара*-толуолсульфонильных производных и ацетамидобензолсульфонированных производных перзамещенных аминофенолов.

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 ¹H в слабом поле присутствовали сигналы протона OH-группы в виде синглета с химсдвигом δ 8.82 – 10.50 м.д., протон NH₂ – группы в виде синглета с химсдвигом δ 4.42-4.53 м.д., 6 протонов CH₃ – 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⁻¹. В области 3200-3455 см⁻¹, наблюдаются 2 полосы колебания свободной аминогруппы.

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

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

Измерения проводили в цитратных буферных растворах в интервале pH от 2 до 7 при температуре $25 \pm 0,1$ °C 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**, $CH(CH_3)CH_3$, $4,03 \pm 0,04$; **Id**, $CH_2CH(CH_3)CH_3$, $4,00 \pm 0,03$.

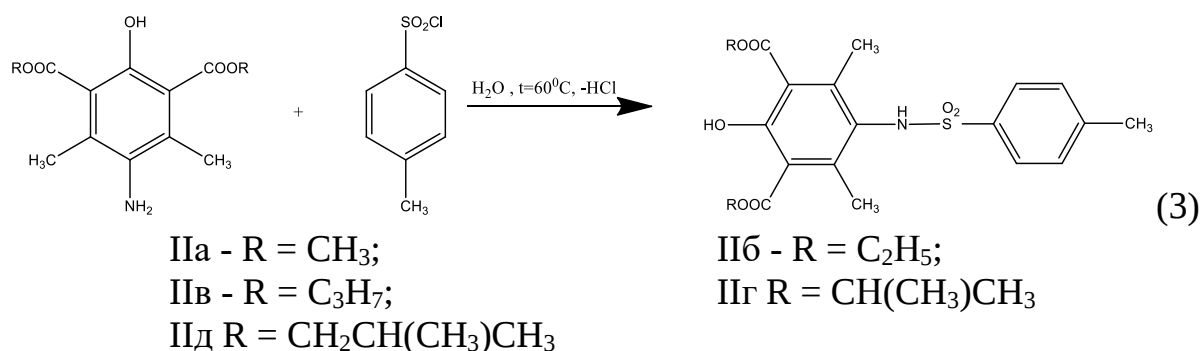
Для определения кислотности перзамещенных *para*-аминофенолов так же, как и при определении основности, использовали спектрофотометрический метод. Константы кислотности определяли в фосфатных буферных растворах на длине волны 335 нм в интервале pH от 7 до 12 при температуре $25 \pm 0,1$ °C.

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**, $CH(CH_3)CH_3$, $9,06 \pm 0,04$; **Id**, $CH_2CH(CH_3)CH_3$, $9,03 \pm 0,04$.

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 pH среды $\approx 6,5 \div 7$; в этих условиях не будет происходить ни значительной диссоциации, ни существенного протонирования перзамещенных *para*-аминофенолов.

2.2 Синтез тозилых 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 *пара*-толуолсульфонильных (тозильных) производных полностью замещенных аминифенолов доказано современными спектральными методами анализа.

Во всех ЯМР ^1H спектрах в слабом поле присутствуют сигналы протона ОН-группы в виде синглета с химсдвигом δ 9.93-12.10 м.д.; синглет протона NH-группы с химсдвигом δ 10.19-10.52 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 7.20-7.85 м.д.; протоны CH_3 -группы ацетамидного кольца в виде синглета с химсдвигом δ 2.03-2.51 м.д.; протоны CH_3 -групп аминифенольного кольца в виде синглета с химсдвигом δ 1.00-2.23 м.д. В ИК спектре наблюдается полоса валентного колебания SO_2 -группы в области 1324-1380 см^{-1} , а в области 3225-3233 см^{-1} колебания свободной NH-группы.

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

Таблица 1

Физико-химические характеристики *n*-толуолсульфонильных аминифенолов

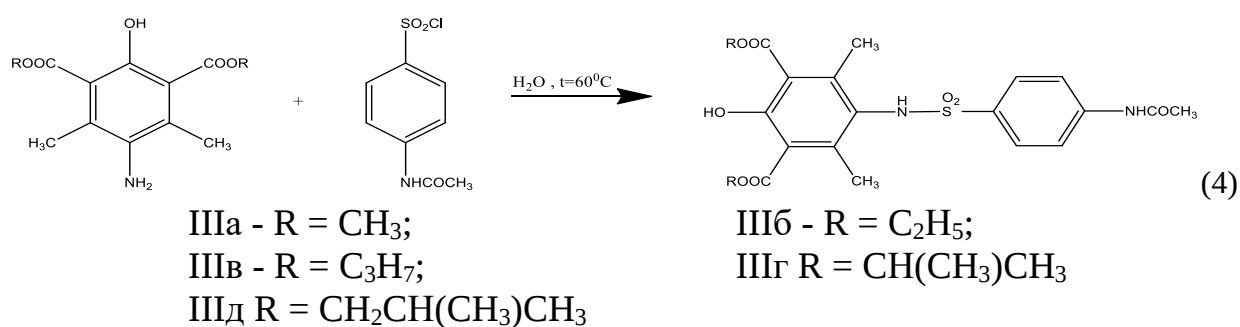
№	$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	η , %	ЯМР ^1H , δ , м.д.	Масс-спектр, m/z (Ютн, %)	ИК ν , см^{-1}
Па	202-205	75	9.37 с (1H, ОН), 10.12 с (1H, NH), 3.78 с (6H, COCH_3), 7.38-7.56 д (4H, тозильного кольца), 2.39 с (3H, CH_3 тозильного кольца), 1.87 с (6H, CH_3 аминифенольного кольца).	407 (74) [M^+], 376(21), 252(76), 220(96), 192(29), 91(49), 65(15).	3225 (NH), 1378 (SO_2)
Пб	143-145	66	9.35 с (1H, ОН), 10.13 с (1H, NH) 7.38-7.54 д (4H, тозильного кольца), 4.24-4.28 к (4H, COCH_2), 2.39 с (3H, CH_3 тозильного кольца), 1.87 с (6H, CH_3 аминифенольного кольца). 1.24-1.26 с (6H, CH_3 сл.эфир).	435 (50) [M^+], 390(25), 280(64), 234(88), 206(33), 91(40), 29(31).	3232 (NH), 1380 (SO_2)
Пв	153-155	50	11.47 с (1H, ОН), 7.43-7.96 д (4H, Tozyl), 4.30-4.33 т (4H, CH_2 сл.эфир.ост.), 4.12 с (1H, NH), 2.34 с (3H, CH_3 тозил. кольца), 2.20 с (6H, CH_3 аминифен. кольца), 1.75-1.81 секст. (4H, CH_2 сл.эфир.ост.), 1.00-1.03 т (6H, CH_3 сл.эфир.ост.)	463 (54) [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 (SO_2)
П г	152-154	83	12.10 с (1H, ОН), 8.88 с (1H, NH) 7.34-7.68 д (4H, Tozyl), 5.54-5.26 сеп. (2H, -CH-), 2.43 с (3H, CH_3 тозил. кольца),	463 (54) [M^+] 392 (20,72), 391(91,39), 236 (90,01), 206(68,67),	3000 (NH), 1377 (SO_2).

			2.23-2,24 с (6Н, CH ₃ аминофенол. кольца), 1.39-1.40 д (12Н, CH ₃ сл.эфир.ост.)	204(20,22), 138(14,71), 91(15,82)	
Пд	160-162	40	11.49 с (1Н, ОН), 10.04 с (1Н, NH), 7.43-7.96 д (4Н, Tozyl), 4.15-4.16 д (4Н, CH ₂ сл.эфир.ост.), 2.63 с (6Н, CH ₃ аминофенол. кольца), 2.52 с (3Н, CH ₃ тозил.кольца), 2.03-2.09 нон (2Н, -CH- сл.эфир.ост.), 0.99-1.00 д (12Н, CH ₃ сл.эфир.ост.)	491 (47) [M ⁺] 390 (19,52), 236 (67,01), 205(38,67), 190 (19,22), 130(23,61), 91(16,82)	3000 (NH), 1377 (SO ₂)

2.3 Получение ранее неизвестных продуктов ацетамидобензолсульфонилования *пара*-аминофенолов.

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

Этот раздел посвящен синтезу ранее неизвестных сульфаниламидных производных из 4-аминофенолов, содержащих сложноэфирные группы в 2,6 - положениях по отношению к гидроксиду. После обработки *n*-ацетамидобензолсульфохлоридом были впервые получены сульфаниламидные производные, которые могут обладать биологической активностью; доказано их строение с использованием методов масс-спектрометрии, ИК, ЯМР ¹Н спектроскопии. Синтез осуществляли по приведенной ниже схеме: (схема 4).



Во всех ЯМР ¹Н спектрах в слабом поле присутствуют сигналы протона ОН-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 CH₃-группы ацетамидного кольца в виде синглета с химсдвигом δ 2.03-2.09 м.д.; протоны CH₃-групп аминофенольного кольца в виде синглета с химсдвигом δ 1.88-2.23 м.д.

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

Таблица 2

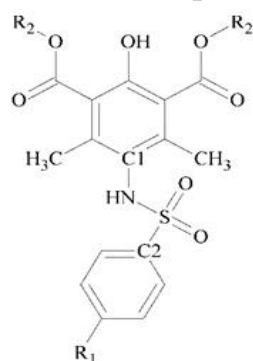
Физико-химические характеристики сульфацидамированных производных

№	T _{пл.} , °C	η, %	ЯМР ¹ H, δ, м.д.	Масс-спектр, m/z (I _{отн.} , %) (элементный анализ, %)	ИК ν, см ⁻¹
IIIa	200-202	75	10.52 (1H, NH); 10.00 c (1H, OH); 9.72 c (1H, NH ацетамидного кольца); 7.70-7.85 д (4H, ацетамидного кольца); 3.89 c (6H, COCH ₃); 2.23 c (6H, CH ₃ аминофенольного кольца); 2.03 c (3H, CH ₃ ацетамидного кольца).	450 (74) [M ⁺], 372(15), 331(41), 317(100), 295(22), 236(3), 194(10), 135(2), 115(5)	3354 (NH), 1086 (SO ₂)
IIIб	150-152	80	10.38 (1H, NH); 9.93 c (1H, OH); 9.31 c (1H, NH ацетамидного кольца); 7.56-7.76 д (4H, ацетамидного кольца); 4.24-4.28 к (4H, CH ₂ сл.эфир.остатка) 1.24-1.26 т (6H, CH ₃ сл.эфир.остатка); 1.88 c (6H, CH ₃ аминофенольного кольца); 2.09 c (3H, CH ₃ ацетамидного кольца).	475 (73) [M ⁺], 458(15), 413(6,91), 401(2,52), 359(34), 357(59), 355(29), 264(20), 228(36).	3364 (NH), 1094 (SO ₂)
IIIв	143-144	45	12.10 c (1H, OH); 10.19 c (1H, NH, ацетамидное); 8.54 c (1H, NH сульфаниламидное); 7.20-7.68 д (4H, ацетамидного кольца); 4.28-4.30 т (4H, O-CH ₂); 2,20-2,25 c (3H, CH ₃); 2.03-2.05 c (6H, CH ₃ аминофенол. кольца); 1.90-1.92 сек. (4H, -CH ₂ -сложноэфирного заместителя); 1.00-1.02 т. (6H, CH ₃ сложноэфирного заместителя)	450 (74) [M ⁺], 506 (54) [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 (SO ₂)
IIIг	132-134	45	10.42 (1H, NH); 10.06 c (1H, OH); 9.33 c (1H, NH ацетамидного кольца); 7.38-7.54 д (4H, ацетамидного кольца); 5.16-5.17 сеп. (2H, -CH-); 2,50-2,51 c (6H, CH ₃ аминофенол. кольца.); 2.03 c (3H, CH ₃ ацетамидное). 1.67-	506 (35) [M ⁺], 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 ₂)

			1.68 д (12Н, CH ₃ 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, О-CH ₂); 2.26 с (3Н, CH ₃); 1.96 с (6Н, CH ₃ аминофенольного кольца), 1.94 нон. (2Н, -CH- сложноэфирного заместителя), 0.92-0.93 д (12Н, CH ₃ сл.эфир.ост)	534 (35) [M ⁺] 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 ₂)

2.4 Квантово- химические расчеты геометрии сульфонилированных аминифенолов.

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



R₁ = CH₃, NHCOCH₃

R₂ = CH₃, C₂H₅, C₃H₇, CH(CH₃)CH₃, CH₂CH(CH₃)CH₃

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 R₁ = CH₃, можно наблюдать увеличение абсолютного значения торсионного угла C1NSC2 между плоскостями аминоизофталатного и тозилного колец с увеличением размера сложноэфирного алкила R₂ (Таблица 3, Рисунок 2) ввиду возрастающего пространственного отталкивания тозила и сложноэфирной алкильной группы.

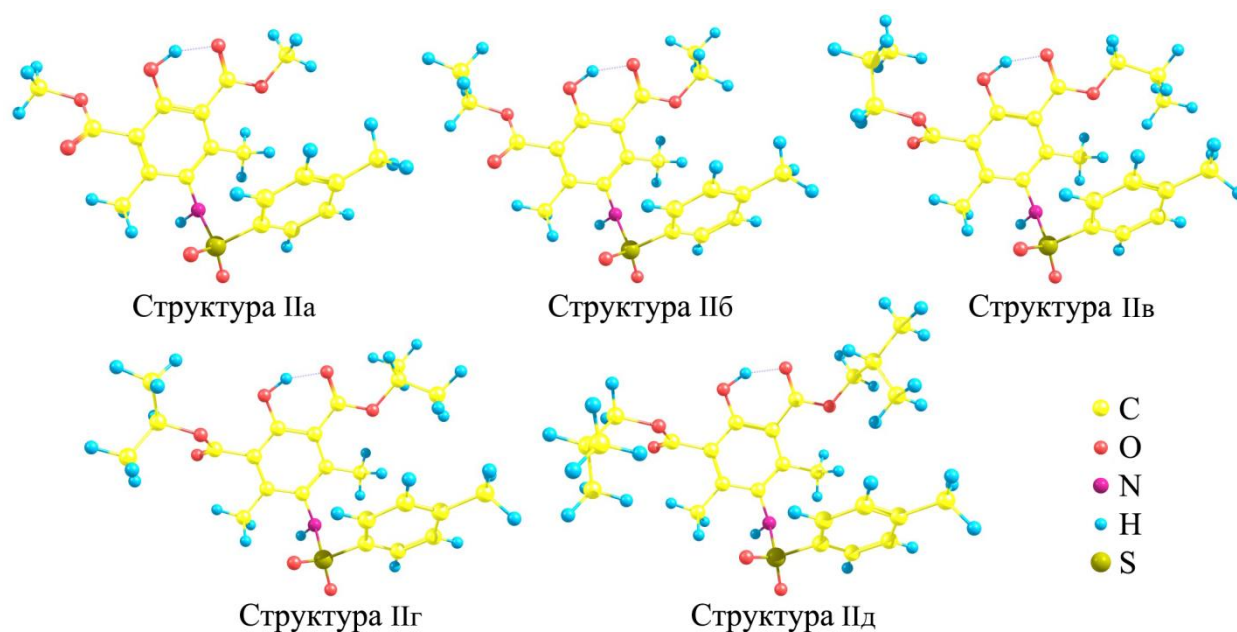


Рис. 2 – Геометрическое строение структур IIa-д

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

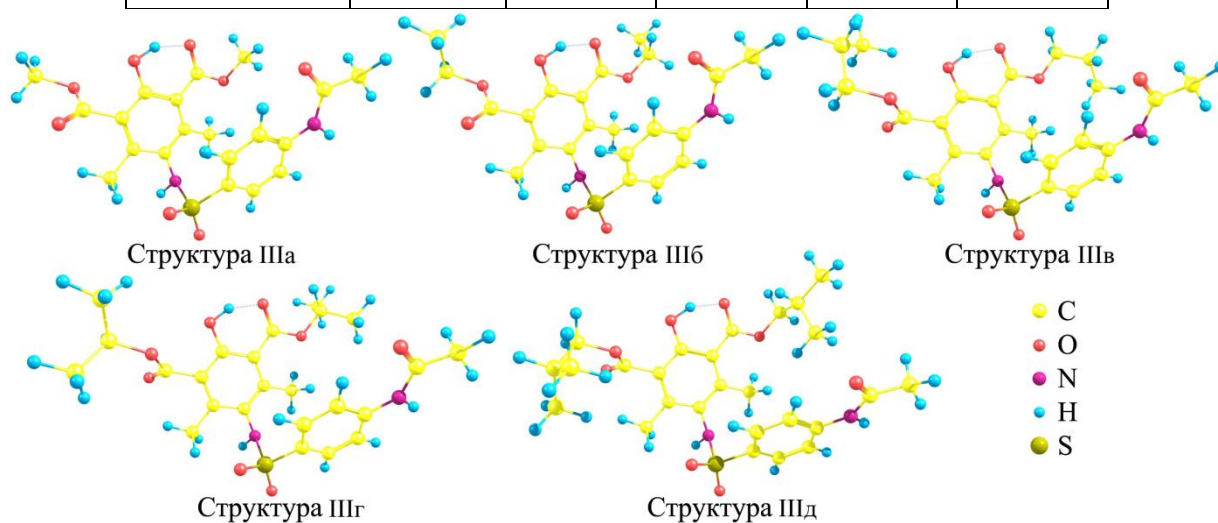


Рис. 3 – Геометрическое строение структур IIIa-д

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 тозилъного остатка.

Таблица 4

Значения ряда углов в структурах IIIа-д (градусы)

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

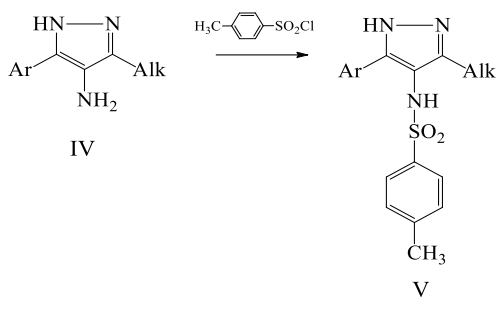
Расчеты строения полученных сульфамидов позволяют предположить, что их взаимодействие с пиридином с образованием псевдофолиевой кислоты выглядит вполне реальным и они в будущем смогут пополнить ряд эффективных антибактериальных препаратов.

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 аминопиразолов, 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 тозилъных 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, ЯМР¹H и масс-спектрометрии (схема 5).



Va - Ar = 4-ClPh, Alkl = CH₂OCH₃;

Vб - Ar = C₆H₅, Alkl = CH₂OCH₃;

Vв - Ar = C₁₀H₇, Alkl = CH₂OCH₃;

Vг - Ar = CH₃, Alkl = CH₃

Vд - Ar = C₁₀H₇, Alkl = CH₃

Ve - Ar = 4-BrPh, Alkl = CH₂OCH₃

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

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

Так, во всех ЯМР¹H 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 CH₃-группы тозилъного кольца в виде синглета с химсдвигом δ 1.94-3.26 м.д.

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

Таблица 5

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

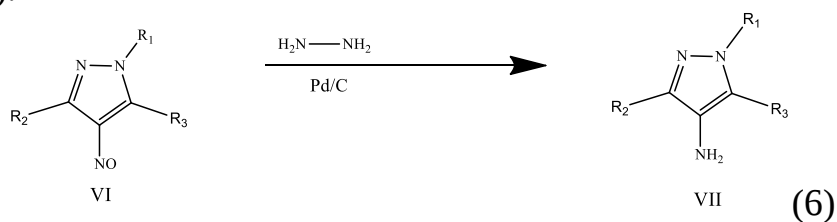
№	Тпл., °C	η, %	ЯМР ¹ H, δ, м.д.	Масс-спектр, m/z (Iотн, %) (элементный анализ, %)	ИК ν, см ⁻¹
Va	171-172	60	6.29 c (1H, NH), 7.03-7.40 д (4H тозилъного кольца), 7.18-7.23 д (4H, хлорфенильного кольца) 2.36 c (3H, CH ₃ тозилъного кольца), 3.44 и 4.45 c (6H, CH ₂ и CH ₃ групп метоксиметильно замест.)	391 (45) [M ⁺], 377(14), 347(41), 273(15), 185(100), 142(57), 126(34), 115(55), 87(19).	3364 (NH), 1094 (SO ₂)
Vб	170-172	40	9,41 c (1H, NH), 7,26-7,73 д (4H тозилъного кольца), 2,38-2,43 c (3H, CH ₃ тозилъного кольца), 1,70-1,94 c (6H, 2CH ₃ пиразольного кольца)	357 (64) [M ⁺], 353 (34), 345(31), 271(13), 183(63), 141(37), 123(44), 111(36), 83(23).	3364 (NH), 1094 (SO ₂)
Vв	141-144	77	9,52 c (1H, NH), 6,74-7,95	407 (12) [M ⁺],	2995 (NH),

			м (11Н нафталин. и тозилъного кольца), 3,26 с (3Н, СН ₃ тозилъного кольца), 1,88 с (2Н, СН ₃ пиразольного кольца), 4,268с (2Н, СН ₂)	377(23), 347(31), 273(29), 185(23), 142(41), 126(19), 115(38), 87(47).	1198 (SO ₂)
V _Г	196-198	68	9,41 с (1Н, NH), 7,26-7,73д (4Н тозилъного кольца), 2,38-2,43 с (3Н, СН ₃ тозилъного кольца), 1,70-1,94 с (6Н, 2СН ₃ пиразольного кольца)	265 (39) [M ⁺], 235 (36), 185(24), 142(17), 126(54), 115(17), 87(11).	3246 (NH), 1163 (SO ₂)
V _Д	160-163	80	9,35с (1Н, NH), 6.82-8.00 м (11Н, нафталинового и тозилъного колец), 1.96 с (3Н, СН ₃ тозилъного кольца), 1.94 с (3Н, СН ₃ пиразольного кольца)	377 (12) [M ⁺], 347(13), 273(24), 185(26), 142(53), 126(15), 115(43), 87(27).	3264 (NH), 1162 (SO ₂)
V _Е	174-175	56	9.42 с (1Н, NH), 7.04-7.45 м (8Н тозилъного кольца и бромфенил.колец), 2.26 с (3Н, СН ₃ тозилъного кольца), 3.26 и 4.15 с (6Н, СН ₂ и СН ₃ групп метоксиметильного заместителя)	437 (42) [M ⁺], 423(31), 347(29), 191(46), 83(33), 32(17).	3334 (NH), 1162 (SO ₂)

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-нитрозопиразола (VI) путем восстановлением гидразингидратом в среде этилацетата на катализаторе Pd/C (схема 6).



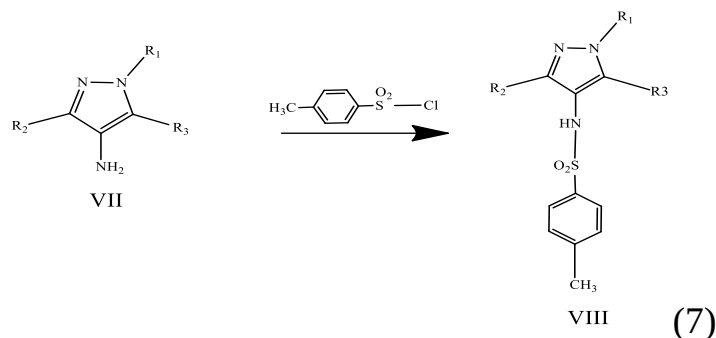
VIIa – R₁ = Me, R₂ = Me, R₃ = α-Naph;

VIIб - R₁ = i-Pr, R₂ = α-Naph, R₃ = Me;

VIIв - R₁ = i-Pr, R₂ = Me, R₃ = α-Naph;

VIIг -R₁ = i-Pr, R₂ = α-Naph, R₃ = CH₂OCH₃

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



VIIIa – $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \alpha\text{-Naph}$;

VIIIб - $R_1 = i\text{-Pr}$, $R_2 = \alpha\text{-Naph}$, $R_3 = \text{Me}$;

VIIIв - $R_1 = i\text{-Pr}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \alpha\text{-Naph}$;

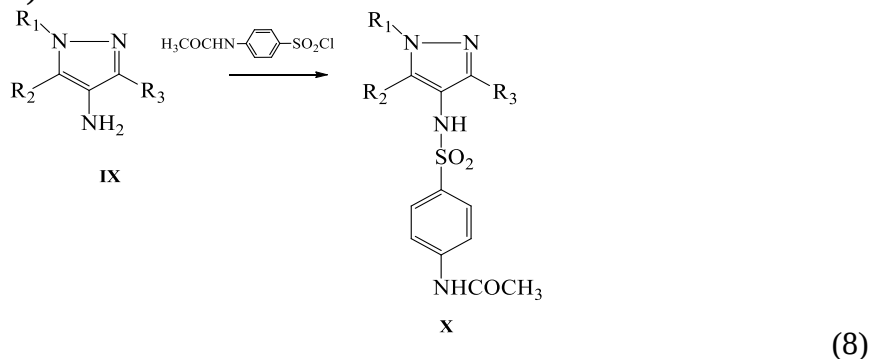
VIIIг - $R_1 = i\text{-Pr}$, $R_2 = \alpha\text{-Naph}$, $R_3 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

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 ^1H спектроскопии.

3.3 Синтез ацетамидобензосульфонилованных 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).



Ха - $R_1 = \text{H}$, $R_2 = 4\text{-ClPh}$, $R_3 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$;

Хб - $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_3 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$;

Хв - $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{C}_{10}\text{H}_7$, $R_3 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$;

Хг - $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{CH}_3$

Хд - $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \alpha\text{-Naph}$;

Хе - $R_1 = i\text{-Pr}$, $R_2 = \alpha\text{-Naph}$, $R_3 = \text{Me}$;

Хж - $R_1 = i\text{-Pr}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \alpha\text{-Naph}$;

Хз - $R_1 = i\text{-Pr}$, $R_2 = \alpha\text{-Naph}$, $R_3 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

Провели реакцию сульфацилирования 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 ^1H спектров и масс-спектрометрии.

В ИК спектрах всех соединений присутствовали валентные колебания $\text{S}=\text{O}$ связей сульфонидамидных групп в области 1153-1163 cm^{-1} .

Важнейшая информация была получена по итогам записи и анализа ЯМР ^1H спектров. Физико-химические характеристики синтезированных

продуктов, содержащие сульфаниламидные группировки, представлены в таблице 6.

Таблица 6

Физико-химические характеристики

№	T _{пл.} , °C	η, %	ЯМР ¹ H, δ, м.д.	Масс-спектр, m/z (I _{отн.} , %) (элементный анализ, %)	ИК ν, см ⁻¹
Ха	186-188	69	2.08 с (3H, CH ₃ C(O)), 3.19 с (3H, CH ₃ O) 4.10 с (2H, CH ₂), 7.23-7.51 м (8H _{аром.}), 9.36 с (1H, NHCO), 10.20 с (1H, NHSO ₂), 13.17 с (1H, NH)	434 (25) [M ⁺], 425 (9), 374 (61), 349 (25), 273 (100), 194 (96), 152 (14)	1596, 1543 (C ₆ H ₄), 1161 (SO ₂), 1091 (COC).
Хб	138-140	62	2.08 с (3H, CH ₃ C(O)), 3.17 с (3H, CH ₃ O) 4.05 с (2H, CH ₂), 7.23-7.53 м (9H _{аром.}), 9.33 с (1H, NHCO), 10.19 с (1H, NHSO ₂), 13.07 с (1H, NH).	400 (38) [M ⁺], 390 (5), 357(100), 328 (6), 313(12), 297 (14), 183 (13)	1591, 1530 (C ₆ H ₅), 1153 (SO ₂), 1074 (COC)
Хв	226-228	55	1.99с (3H, CH ₃ C(O)), 3.23с (3H, CH ₃ O) 4.17с (2H, CH ₂), 7.4-8.3м (H _{аром.}), 9.45с (1H, NHCO), 9.89 с (1H, NHSO ₂), 13.19с (1H, NH).	450 (21) [M ⁺], 390 (12), 357(29), 328 (41), 313(26), 297 (24), 183 (37)	1594, 1543 (C ₁₀ H ₇), 1153 (SO ₂), 1091 (COC)
Хг	202-204	79	1.86 с (6H, 2 CH ₃), 2.09 с (CH ₃ C(O)), 7.57-7.78 м (4H _{аром.}), 9.46 с (1H, NHCO), 10.74 с (1H, NHSO ₂)	307 (56) [M ⁺], 294(17), 266 (100), 183 (14), 142 (87).	1586, 1526 (C ₆ H ₄), 1158 (SO ₂), 1092 (COC)
Хд	234-235	70	9.81 с. (1H, -NH-SO ₂), 9.19 с. (1H, NH (ацетамид.)), 7.04-7.83 м. (11H, ароматич.), 3.79 с. (3H, CO-CH ₃), 2.11 с. (3H, N-CH ₃), 2.05 с. (3H, -CH ₃)	434 (48) [M ⁺], 308(76), 267 (52), 237 (39), 214 (49), 142 (31)	3200-3100 (NH _{сульфанил.} , NH _{ацетамид.}) 1675 (CO) 1407 (SO ₂)
Хе	236-237	75	9.82 с. (1H, -NH-SO ₂), 9.15 с. (1H, NH (ацетамид.)), 7.05-7.84 м. (11H, ароматич.), 4.55 сеп. (1H, -CH-), 2.09 с. (3H, CO-CH ₃), 2.05 с. (3H, -CH ₃), 1.39-1.40 д. (6H, -CH ₃ (изопроп.)).	464 (83) [M ⁺], 420(19), 294 (100), 267 (72), 214 (57), 142 (25)	3234 (NH _{сульфанил.} , NH _{ацетамид.}) 1405 (SO ₂) 1710 (CO)
Хж	239-240	70	9.95 с. (1H, -NH-SO ₂), 9.11 с. (1H, NH (ацетамид.)), 7.11-7.94 м. (11H, ароматич.), 3.67 сеп. (1H, -CH-), 2.09 с. (3H, CO-CH ₃), 1.99 с. (3H, -CH ₃), 1.05-1.06 и 1.26-1.27 2д. (6H, -CH ₃ (изопроп.)).	464 (79) [M ⁺], 420(36), 294 (74), 267 (81), 214 (98), 142 (18)	3490 (NH _{сульфанил.} , NH _{ацетамид.}) 1403,92 (SO ₂) 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 ₃), 7.38-	269,90 (1,03), 267,95 (1,52), 233,95 (0,83), 231,95 (2,47)	3300-3400 (NH), 1373 (SO ₂)

			7.56 д (4Н тозильного кольца), 2.39 с (3Н, CH ₃ тозильного кольца), 1.87 с (6Н, CH ₃ аминифенольного кольца), 7.1-8.1 с (7H _{аром.}), 1.15 и 1.30-1.40 с (6Н, изопропильного 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-1Н-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 аминифенола 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 (ЯМР¹H, ЯМР¹³C, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия, РСА в порошке).
6. Квантово-химические расчеты, проведенные для сульфонилованных 4-аминофенолов, определили их геометрическое строение. Показано, что угол между плоскостями аминфенольного и тозилъного 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 сульфонилованные 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, BAK).

2. Поваров И.Г. Синтез 4-амино-3-метоксиметил-5-(4-хлорфенил)-1Н-пиразола и его сульфонилирование / Д.И. Персидская, И.Г. Поваров, В.В. Ефимов, А.В. Любяткин, 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. Любяткин, 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. Любяткин, 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-α-нафтил-5-метоксиметил-4-аминопиразола и установление их строения/ И.Г. Поваров, Н.А. Шиленков, Е.В. Неупокоева, И.В. Петерсон, Г.А. Субоч, А.В. Любяткин, 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. Любяткин, 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-1Н-пиразолов и доказательство их строения с помощью ЯМР1Н спектроскопии / М.Д. Слепов, И.Г. Поваров, А.С. Косицына, А.В. Любяткин, 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 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 . – 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..