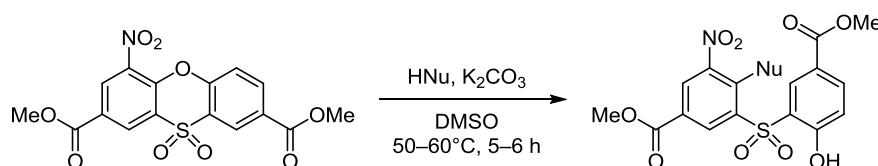


Синтез гетерофункциональных производных 3,3'-сульфонилдibenзойной кислоты

Дмитрий А. Василевский¹, Владимир С. Ященко¹, Вячеслав К. Ольховик^{1*}

¹ Институт химии новых материалов НАН Беларуси,
ул. Ф. Скорины, 36, Минск 220141, Беларусь; e-mail: slavol@ichnm.basnet.by

Поступило 30.12.2015
Принято 5.02.2016



Разработан метод получения ранее труднодоступных гетерофункциональных производных 3,3'-сульфонилдibenзойной кислоты, содержащих amino-, алкиламино-, гидроксид- и алкоксизаместители в вицинальном положении к сульфонильной группе. Показано, что в мягких условиях взаимодействие метилового эфира 4-нитро-10,10-диоксофеноксатин-2,8-дикарбоновой кислоты с аминами и O-нуклеофилами происходит с раскрытием оксатиинового цикла, причем нуклеофильное замещение протекает исключительно по положению 4а феноксатина.

Ключевые слова: ароматические дикарбоновые кислоты, диарилсульфоны, 3,3'-сульфонилдibenзойная кислота, феноксатин, ароматическое нуклеофильное замещение.

Сульфоны, и в частности диарилсульфоны, с различными функциональными группами являются широко распространенным фармакофором и привлекают пристальное внимание исследователей, занятых созданием новых лекарственных препаратов. Среди производных диарилсульфонов исследуются и нашли применение лекарственные препараты для лечения малярии, микробных и грибковых инфекций, обезболивающие и нестероидные противовоспалительные препараты,^{1–5} селективные ингибиторы СОХ-2,⁶ препараты для лечения СПИДа,^{7–10} раковых заболеваний.¹¹ Предложено большое количество методов для формирования диарилсульфонового фрагмента: окисление соответствующих диарилсульфидов или сульфоксидов,^{12–15} классическая реакция Фриделя–Краффта арилсульфохлоридов и аренов в присутствии кислот Льюиса,^{16,17} сочетание солей сульфоновых кислот и арилиодидов с использованием медных и палладиевых катализаторов,^{18,19} а также катализируемое палладием кросс-сочетание арилборных кислот и арилсульфохлоридов.^{20,21} Однако все эти методы имеют ряд ограничений, особенно при необходимости получения гетерофункциональных диарилсульфонов с химически лабильными функциями.

В последние годы гетерофункциональные диарилсульфоны активно исследуются для лечения когнитивных расстройств. Исходя из предложенных фармакофорных моделей антагонистов рецепторов 5-НТ_{2А} и

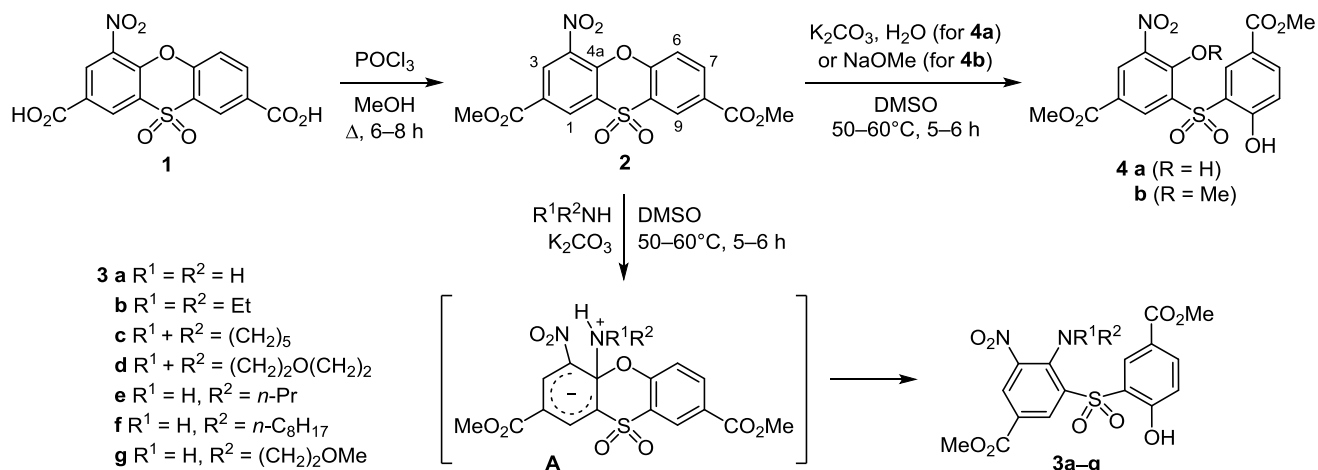
5-НТ₆, наиболее перспективными считаются соединения, в которых ароматические циклы соединены электроноакцепторным сульфоновым мостиком и содержат протонодонорные заместители в вицинальном положении к сульфонильной группе.^{22–24}

В данной статье представлен нетривиальный метод синтеза производных 3,3'-сульфонилдibenзойной кислоты **3a–g** взаимодействием диметилового эфира 4-нитро-10,10-диоксо-10 λ^6 -феноксатин-2,8-дикарбоновой кислоты (**2**) с аминами и O-нуклеофилами. Обнаруженное превращение нитрофеноксатина **2** позволяет, используя простые превращения и доступные исходные соединения и реагенты, получать разнообразные гетерофункциональные диарилсульфоны, содержащие гидроксид-, алкоксид-, amino- и алкиламинозаместители в вицинальном положении к сульфонильной группе. Структура образующихся сульфонов хорошо коррелирует с предложенными фармакофорными моделями серотониновых рецепторов²⁴ и данная серия соединений может представлять интерес для исследования в качестве антагонистов рецепторов 5-НТ_{2А} и 5-НТ₆.

Исходная 4-нитро-10,10-диоксо-10 λ^6 -феноксатин-2,8-дикарбоновая кислота (**1**) может быть получена с высоким выходом по описанной нами ранее методике²⁵ из коммерчески доступной 4,4'-оксидibenзойной кислоты.

Учитывая наличие в молекуле соединения **1** большого количества электроноакцепторных заместителей,

Схема 1



представлялось интересным изучить взаимодействие нуклеофильных реагентов с этим соединением. Ожидалось, что согласованное влияние сразу трех электроноакцепторных групп в одном из ароматических циклов вызовет значительную активацию положения 4а феноксатиина к *inco*-атаке нуклеофилами, а в качестве нуклеофуга вместо нитрогруппы будет выступать фенольная группа. Таким образом, реакция будет протекать с раскрытием оксатиинового цикла, приводя к образованию гетерофункциональных производных 3,3'-сульфонилдibenзойной кислоты. Для удобства работы дикарбоновая кислота **1** была переведена в соответствующий диметилловый эфир **2** обработкой двукратным избытком оксихлорида фосфора в метаноле.²⁶

Было установлено, что взаимодействие диметиллового эфира 4-нитро-10,10-диоксо-10λ⁶-феноксатиин-2,8-дикарбоновой кислоты (**2**) с пиперидином в среде апротонного растворителя (ДМСО) в присутствии карбоната калия при 50–60 °С протекает с раскрытием оксатиинового цикла и образованием производного 3,3'-сульфонилдibenзойной кислоты **3c** (схема 1). Как и предполагалось, разрыв связи Ar–O обусловлен активирующим действием электроноакцепторных групп в *орто*- и *пара*-положениях, в результате нуклеофильная атака протекает исключительно по положению 4а феноксатиина. Вероятно, лимитирующей стадией процесса является депротонирование под действием основания образующегося с амином σ-комплекса **A**, на что указывает существенное замедление реакции в протонных растворителях. Так, при замене ДМСО бутанолом не наблюдалось образования диарилсульфона даже после длительного нагревания. Дополнительным доказательством протекания реакции по механизму S_NAr является необходимость использования основания для катализа этого процесса.²⁷ Отсутствие карбоната калия приводит к образованию целевых продуктов лишь в следовых количествах даже при больших избытках амина. Следует отметить, что наличие сложноэфирных групп явилось необходимым условием протекания нуклеофильного замещения. При проведении реакции в

аналогичных условиях с дикарбоновой кислотой **1** после обработки было выделено только исходное соединение. Это объясняется отсутствием электроноакцепторного эффекта у карбоксилатных групп, образующихся при взаимодействии с поташом.

Диэфир **2** легко вступает во взаимодействие с другими первичными и вторичными алифатическими аминами, а также аммиаком с образованием соответствующих 4-аминопроизводных **3a–g**, выходы которых достигали 70% (схема 1). Реакция оказалась весьма чувствительна к присутствию воды в реакционной смеси. Применение недостаточно осушенных исходных соединений или растворителей приводит к снижению выходов целевых продуктов и образованию значительных количеств метилового эфира 4-гидрокси-3-[[2-гидрокси-5-(метоксикарбонил)фенил]сульфонил]-5-нитробензойной кислоты (**4a**) – продукта конкурирующей реакции с гидроксид-анионом. Непосредственное взаимодействие нитрофеноксатиина **2** с водой в присутствии карбоната калия в ДМСО протекает практически с количественным выходом. Аналогичный продукт **4b** был получен при взаимодействии соединения **2** с метилатом натрия, что показывает его высокую реакционную способность и по отношению к O-анионам, как минимум к алкоксидам.

Таким образом, предложен относительно простой способ получения ранее труднодоступных гетерофункциональных диарилсульфонов, содержащих амино-, алкиламино-, гидрокси- и алкоксизаместители в вицинальном положении к сульфонильной группе.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Specord M-80 в таблетках KBr (рабочая область 400–4000 см⁻¹). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance-500 (500 и 125 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ (соединения **3a,b,d**, **4a**) и в CDCl₃ (остальные соединения), внутренний стандарт – сигналы растворителей (CDCl₃ – 7.26 м. д. для ядер ¹H, 77.0 м. д. для ядер ¹³C; ДМСО-*d*₆ – 2.50 м. д. для ядер ¹H, 39.4 м. д. для ядер ¹³C). Масс-спектры зарегистрированы

стрированы на комплексе ВЭЖХ Accela с масс-детектором LCQ-Fleet (трехмерная ионная ловушка) в режиме электрораспыления, детектирование положительных ионов, CID 35%. Элементный анализ выполнен на элементном CHNS анализаторе vario MICRO cube. Температуры плавления определены на блоке Кофлера с электронным термометром Hanna HI 93530. Контроль за протеканием реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck Chromatofolios AL TLC 20 × 20 см Silica gel 60 F254 (проявление УФ светом), элюент EtOAc либо PhMe–EtOAc, 1:1. Очистку и абсолютирование растворителей и реагентов проводили обычными методами. Чистота реагентов и растворителей соответствовала квалификации "ч" или "ч. д. а."

Диметилловый эфир 4-нитро-10,10-диоксо-10λ⁶-феноксатиин-2,8-дикарбоновой кислоты (2). В одногорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещают 18.25 г (0.05 моль) 4-нитро-10,10-диоксо-10λ⁶-феноксатиин-2,8-дикарбоновой кислоты (1) и 400 мл MeOH. Полученную суспензию нагревают до кипения и добавляют 10 мл (0.10 моль) POCl₃. Реакционную смесь кипятят в течение 6–8 ч, охлаждают до комнатной температуры, разбавляют толуолом и промывают последовательно водой, 10% раствором NaHCO₃ и водой, затем сушат над Na₂SO₄. Растворитель упаривают в вакууме. Выход 17.88 г (91%), белый порошок, т. пл. 179–181 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1729 (CO), 1603 (C–C Ar), 1545 (NO₂), 1475, 1436 (CH₃), 1401, 1319 (SO₂), 1295, 1271, 1153 (SO₂), 1116, 1068, 982. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 4.00 (3H, с, CO₂CH₃); 4.04 (3H, с, CO₂CH₃); 7.61 (1H, д, J = 9.0, H Ar); 8.40 (1H, д, д, J = 9.0, J = 2.0, H Ar); 8.78 (1H, д, J = 2.0, H Ar); 8.85 (1H, д, J = 2.0, H Ar); 8.96 (1H, д, J = 2.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 53.4; 55.9; 120.0; 124.9; 125.9; 127.5; 127.8; 129.0; 129.7; 130.6; 135.9; 139.2; 146.9; 153.1; 162.8; 164.1. Найдено, %: С 48.63; Н 2.92; N 3.60; S 8.19. C₁₆H₁₁NO₉S. Вычислено, %: С 48.86; Н 2.82; N 3.56; S 8.15.

Синтез соединений 3a–g, 4a,b (общая методика). В одногорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой и дефлегматором, помещают 0.30 г (0.76 ммоль) метилового эфира 4-нитро-10,10-диоксо-10λ⁶-феноксатиин-2,8-дикарбоновой кислоты (2), 3–4-кратный избыток соответствующего нуклеофила (спирт, амин, H₂O), 0.40 г (2.90 ммоль) K₂CO₃ и 10 мл ДМСО (в синтезе соединения 4b в качестве нуклеофила использовали 0.16 г (3.00 ммоль) MeONa без добавления K₂CO₃). Реакционную смесь перемешивают при 50–60 °С в течение 5–6 ч, контролируя ход реакций методом ТСХ. Затем реакционную смесь выливают в 50 мл 1% раствора HCl, полученный продукт экстрагируют EtOAc (2 × 25 мл). Экстракт последовательно промывают водой и насыщенным раствором NaCl, сушат над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривают, сырой продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюент PhMe–EtOAc (градиент от 5:1 до 1:5).

Метилловый эфир 4-амино-3-{[2-гидрокси-5-(метоксикарбонил)фенил]сульфонил}-5-нитробензойной кис-

лоты (3a). Выход 0.17 г (53%), желто-коричневый порошок, т. пл. 172–173 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1718 (CO), 1688, 1627 (N–H), 1601 (C–C Ar), 1556 (NO₂), 1525, 1469 (CH₃), 1418, 1346, 1290, 1220, 1147 (SO₂), 1112, 1055, 991. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.86 (3H, с, CO₂CH₃), 3.89 (3H, с, CO₂CH₃); 7.01 (1H, д, J = 9.0, H Ar); 7.96 (2H, уш. с, NH₂); 8.10 (1H, д, д, J = 9.0, J = 2.0, H Ar); 8.57 (1H, д, J = 2.0, H Ar); 8.69 (1H, д, J = 2.0, H Ar); 8.75 (1H, д, J = 2.0, H Ar); 12.31 (1H, уш. с, ArOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 52.2; 52.5; 114.8; 118.1; 120.3; 124.4; 124.4; 130.9; 132.9; 133.2; 137.2; 139.2; 144.9; 160.0; 163.8; 164.8. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 433 [M+Na]⁺ (100), 411 [M+H]⁺ (30), 379 [M–OCH₃]⁺ (100). Найдено, %: С 46.82; Н 3.51; N 6.87; S 7.79. C₁₆H₁₄N₂O₉S. Вычислено, %: С 46.83; Н 3.44; N 6.83; S 7.81.

Метилловый эфир 3-{[2-гидрокси-5-(метоксикарбонил)фенил]сульфонил}-4-(диэтиламино)-5-нитробензойной кислоты (3b). Выход 0.25 г (71%), желтый порошок, т. пл. 216–217 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1730 (CO), 1693, 1604 (C–C Ar), 1540 (NO₂), 1506 (C–C Ar), 1435 (CH₃), 1364, 1307 (SO₂), 1286, 1200, 1156 (SO₂), 1142, 1112, 1058, 983. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.57 (6H, т, J = 7.0, N(CH₂CH₃)₂); 2.86 (4H, кв, J = 7.0, N(CH₂CH₃)₂); 3.86 (3H, с, CO₂CH₃); 3.94 (3H, с, CO₂CH₃); 6.94 (1H, д, J = 8.5, H Ar); 8.08 (1H, д, д, J = 8.5, J = 2.0, H Ar); 8.53 (1H, д, J = 2.0, H Ar); 8.56 (1H, д, J = 2.0, H Ar); 8.94 (1H, д, J = 2.0, H Ar); 11.86 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 11.9 (2C); 47.3 (2C); 52.2; 53.0; 117.8; 120.2; 124.8; 125.3; 126.0; 130.3; 131.7; 136.0; 136.5; 141.6; 145.8; 149.8; 163.4; 164.8. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 489 [M+Na]⁺ (100), 467 [M+H]⁺ (25). Найдено, %: С 51.60; Н 4.68; N 5.94; S 6.88. C₂₀H₂₂N₂O₉S. Вычислено, %: С 51.50; Н 4.75; N 6.01; S 6.87.

Метилловый эфир 3-{[2-гидрокси-5-(метоксикарбонил)фенил]сульфонил}-5-нитро-4-(пиперидин-1-ил)бензойной кислоты (3c). Выход 0.23 г (63%), желтый порошок, т. пл. 165–166 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1720 (CO), 1612 (C–C Ar), 1535 (NO₂), 1489 (C–C Ar), 1433 (CH₃), 1341, 1306 (SO₂), 1284, 1220, 1204, 1154 (SO₂), 1126, 1057, 982. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.42–1.47 (6H, м, 3,4,5-CH₂ пиперидин); 2.86–2.92 (4H, м, 2,6-CH₂ пиперидин); 3.86 (3H, с, CO₂CH₃); 3.97 (3H, с, CO₂CH₃); 6.85 (1H, д, J = 8.5, H Ar); 8.05 (1H, д, д, J = 8.5, J = 2.0, H Ar); 8.10 (1H, д, J = 2.0, H Ar); 8.36 (1H, д, J = 2.0, H Ar); 8.99 (1H, д, J = 2.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 23.1 (2C); 25.0 (3C); 52.3; 53.1; 119.3; 121.5; 124.1; 127.2; 130.9; 131.4; 135.7; 136.6; 140.8; 148.7; 150.5; 160.8; 163.5; 165.1. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 479 [M+H]⁺ (100%). Найдено, %: С 52.75; Н 4.68; N 5.72; S 6.70. C₂₁H₂₂N₂O₉S. Вычислено, %: С 52.72; Н 4.63; N 5.85; S 6.70.

Метилловый эфир 3-{[2-гидрокси-5-(метоксикарбонил)фенил]сульфонил}-4-(морфолин-4-ил)-5-нитробензойной кислоты (3d). Выход 0.22 г (60%), темно-желтый порошок, т. пл. 215–216 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1730 (CO), 1691, 1604 (C–C Ar), 1540 (NO₂), 1435 (CH₃), 1364, 1306 (SO₂), 1286, 1200, 1157 (SO₂), 1142, 1114, 1058, 1041, 982. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.79

(4H, уш. с, CH₂NCH₂); 3.22 (4H, уш. с, CH₂OCH₂); 3.89 (3H, с, CO₂CH₃); 3.95 (3H, с, CO₂CH₃); 6.95 (1H, д, $J = 8.5$, H Ar); 8.09 (1H, д, д, $J = 8.5$, $J = 2.0$, H Ar); 8.61 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar); 8.63 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar); 8.91 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar); 11.83 (1H, уш. с, ArOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 50.3 (2C); 52.3; 53.1; 64.9 (2C); 117.9; 120.1; 126.3; 127.5; 130.8 (2C); 135.5; 136.3; 141.9; 145.3; 149.4; 158.8; 163.2; 164.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 481 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 50.08; H 4.34; N 5.89; S 6.65. C₂₀H₂₀N₂O₁₀S. Вычислено, %: C 50.00; H 4.20; N 5.83; S 6.67.

Метилловый эфир 3-{{2-гидрокси-5-(метоксикарбонил)фенил}сульфонил}-5-нитро-4-(пропиламино)бензойной кислоты (3e). Выход 0.26 г (66%), желто-коричневый порошок, т. пл. 111–112 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1721 (CO), 1613 (C–C Ar), 1541 (NO₂), 1513 (C–C Ar), 1436, 1340, 1279, 1197, 1150 (SO₂), 1057, 988. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 0.98 (3H, т, $J = 7.0$, CH₃); 1.64–1.72 (2H, м, NCH₂CH₂Me); 2.90 (2H, т, $J = 7.0$, NCH₂CH₂Me); 3.89 (3H, с, CO₂CH₃); 3.90 (3H, с, CO₂CH₃); 7.00 (1H, д, $J = 8.5$, H Ar); 8.13 (1H, д, д, $J = 8.5$, $J = 2.0$, H Ar); 8.38 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar); 8.44 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar); 8.64 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 11.2; 23.3; 48.4; 52.4; 52.6; 116.8; 119.7; 122.7; 123.3; 125.8; 130.9; 133.9; 135.6; 137.5; 137.7; 143.7; 159.6; 164.2; 164.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 453 [M+H]⁺ (100), 435 [M–OH]⁺ (61). Найдено, %: C 50.32; H 4.44; N 6.23; S 7.12. C₁₉H₂₀N₂O₉S. Вычислено, %: C 50.44; H 4.46; N 6.19; S 7.09.

Метилловый эфир 3-{{2-гидрокси-5-(метоксикарбонил)фенил}сульфонил}-5-нитро-4-(октиламино)бензойной кислоты (3f). Выход 0.26 г (66%), желтый порошок, т. пл. 103–104 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1723 (CO), 1612 (C–C Ar), 1541 (NO₂), 1512 (C–C Ar), 1437 (CH₃), 1341, 1278, 1196, 1150 (SO₂), 1057, 987. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 0.84 (3H, т, $J = 7.0$, CH₃); 1.16–1.27 (10H, м, (CH₂)₅); 1.51 (2H, квинтет, $J = 7.0$, NCH₂CH₂CH₂); 2.82 (2H, т, $J = 7.0$, NCH₂CH₂CH₂); 3.85 (3H, с, CO₂CH₃); 3.87 (3H, с, CO₂CH₃); 6.96 (1H, д, $J = 8.5$, H Ar); 7.34 (1H, уш. с, NH); 8.06 (1H, д, д, $J = 8.5$, $J = 2.0$, H Ar); 8.41 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar); 8.61 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar); 8.69 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.0; 22.5; 26.6; 28.9; 29.0; 30.0; 31.6; 46.7; 52.2; 52.3; 115.9; 118.1; 121.3; 125.3; 125.8; 131.3; 133.3; 136.8; 137.1; 137.4; 144.4; 160.2; 164.4; 165.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 523 [M+H]⁺ (56), 505 [M–OH]⁺ (100). Найдено, %: C 55.01; H 5.91; N 5.23; S 6.17. C₂₄H₃₀N₂O₉S. Вычислено, %: C 55.16; H 5.79; N 5.36; S 6.14.

Метилловый эфир 3-{{2-гидрокси-5-(метоксикарбонил)фенил}сульфонил}-4-((2-метоксиэтил)амино)-5-нитробензойной кислоты (3g). Выход 0.21 г (65%), желтый порошок, т. пл. 130–132 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1718 (CO), 1682, 1611 (C–C Ar), 1546 (NO₂), 1509 (C–C Ar), 1437 (CH₃), 1341, 1291, 1191, 1149 (SO₂), 1117, 1057, 991. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 3.12 (2H, т, $J = 5.0$, NCH₂CH₂OMe); 3.48 (3H, с, OCH₃); 3.57 (2H, т, $J = 5.0$, NCH₂CH₂OMe); 3.90 (3H, с, CO₂CH₃); 3.92 (3H, с, CO₂CH₃); 7.08 (1H, д, $J = 8.5$, H Ar); 7.66 (1H, уш. с, NH); 8.16 (1H, д, д, $J = 8.5$, $J = 2.5$, H Ar); 8.35 (1H, д,

$J = 2.0$, H Ar); 8.45 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar); 8.66 (1H, д, $J = 2.5$, H Ar); 9.28 (1H, уш. с, ArOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 45.5; 52.5; 52.7; 58.7; 69.7; 117.3; 119.7; 123.3; 126.2; 130.7; 133.9; 135.5; 137.6; 137.8; 143.7; 159.3; 164.0; 164.9; 167.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 469 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 48.87; H 4.41; N 5.88; S 6.81. C₁₉H₂₀N₂O₁₀S. Вычислено, %: C 48.72; H 4.30; N 5.98; S 6.84.

Метилловый эфир 4-гидрокси-3-{{2-гидрокси-5-(метоксикарбонил)фенил}сульфонил}-5-нитробензойной кислоты (4a). Выход 0.3 г (95%), желтый порошок, т. пл. 226–227 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1716 (CO), 1611 (C–C Ar), 1552 (NO₂), 1510 (C–C Ar), 1438 (CH₃), 1328, 1306 (SO₂), 1268, 1149 (SO₂), 1125, 1057, 992. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 3.79 (3H, с, CO₂CH₃); 3.83 (3H, с, CO₂CH₃); 6.95 (1H, д, $J = 8.5$, H Ar); 7.98 (1H, д, д, $J = 8.5$, $J = 2.0$, H Ar); 8.33–8.38 (3H, м, H Ar); 12.87 (1H, уш. с, ArOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 51.6; 51.9; 106.9; 119.4; 119.8; 127.5; 131.9; 132.0; 133.1; 135.3 (2C); 140.6; 161.2; 164.7; 164.9; 165.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 380 [M–OCH₃]⁺ (100). Найдено, %: C 46.92; H 3.29; N 3.38; S 7.73. C₁₆H₁₃NO₁₀S. Вычислено, %: C 46.72; H 3.19; N 3.41; S 7.79.

Метилловый эфир 3-{{2-гидрокси-5-(метоксикарбонил)фенил}сульфонил}-4-метокси-5-нитробензойной кислоты (4b). Выход 0.17 г (53%), желтый порошок, т. пл. 129–130 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1720 (CO), 1612 (C–C Ar), 1534 (NO₂), 1489 (C–C Ar), 1438 (CH₃), 1307 (SO₂), 1284, 1220, 1204, 1154 (SO₂), 1126, 1057, 982. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 3.87 (3H, с, CO₂CH₃); 3.93 (3H, с, CO₂CH₃); 4.02 (3H, с, ArOCH₃); 7.10 (1H, д, $J = 9.0$, H Ar); 8.15 (1H, д, д, $J = 9.0$, $J = 2.0$, H Ar); 8.22 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar); 8.71 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar); 9.01 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar); 9.62 (1H, уш. с, ArOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 52.4; 53.2; 63.2; 119.3; 121.7; 123.0; 125.7; 132.1; 132.9; 134.3; 136.8; 137.7; 142.4; 155.2; 160.6; 163.2; 164.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 448 [M+Na]⁺ (50), 394 [M–OCH₃]⁺ (100). Найдено, %: C 48.12; H 3.57; N 3.21; S 7.47. C₁₇H₁₅NO₁₀S. Вычислено, %: C 48.00; H 3.55; N 3.29; S 7.54.

Список литературы

- Miyamae, T.; Hashizume, H.; Ogawa, T.; Okayama, T.; Nukui, E.; Oshima, K.; Morikawa, T.; Hagiwara, M. *Arzneim. Forsch.* **1997**, *47*, 13.
- Ohkanda, J.; Lockman, J. W.; Kothare, M. A.; Qian, Y.; Blaskovich, M. A.; Sebt, S. M.; Hamilton, A. D. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 177.
- Chakraborty, S.; Sengupta, C.; Roy, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4665.
- Lee, P. J.; Bhonsle, J. B.; Gaona, H. W.; Huddler, D. P.; Heady, T. N.; Kreishman-Deitrick, M.; Bhattacharjee, A.; McCalmont, W. F.; Gerena, L.; Lopez-Sanchez, M.; Roncal, N. E.; Hudson, T. H.; Johnson, J. D.; Prigge, S. T.; Waters, N. C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 952.
- Rosenthal, A. S.; Chen, X.; Liu, J. O.; West, D. C.; Hergenrother, P. J.; Shapiro, T. A.; Posner, G. H. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1198.
- Prasit, P.; Wang, Z.; Brideau, C.; Chan, C.-C.; Charleson, S.; Cromlish, W.; Ethier, D.; Evans, J. F.; Ford-Hutchinson, A. W.;

- Gauthier, J. Y.; Gordon, R.; Guay, J.; Gresser, M.; Kargman, S.; Kennedy, B.; Leblanc, Y.; Leger, S.; Mancini, J.; O'Neill, G. P.; Ouellet, M.; Percival, M. D.; Perrier, H.; Riendeau, D.; Rodger, I.; Tagari, P.; Therien, M.; Vickers, P.; Wong, E.; Xu, L.-J.; Young, R. N.; Zamboni, R.; Boyce, S.; Rupniak, N.; Forrest, M.; Visco, D.; Patrick, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1773.
7. Artico, M.; Silvestri, R.; Pagnozzi, E.; Bruno, B.; Novellino, E.; Greco, G.; Massa, S.; Ettore, A.; Loi, A. G.; Scintu, F.; La Colla, P. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1886.
8. Artico, M.; Silvestri, R.; Massa, S.; Loi, A. G.; Corrias, S.; Piras, G.; La Colla, P. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 522.
9. McMahon, J. B.; Gulakowski, R. J.; Weislow, O. S.; Schultz, R. J.; Narayanan, V. L.; Clanton, D. J.; Pedemonte, R.; Wassmundt, F. W.; Buckheit, R. W., Jr.; Decker, W. D.; White, E. L.; Bader, J. P.; Boyd, M. R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, 37, 754.
10. Neamati, N.; Mazumder, A.; Zhao, H.; Sunder, S.; Burke, T. R.; Schultz, R. J.; Pommier, Y. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 385.
11. Dinsmore, C. J.; Williams, T. M.; O'Neill, T. J.; Liu, D.; Rands, E.; Culberson, J. C.; Lobell, R. B.; Koblan, K. S.; Kohl, N. E.; Gibbs, J. B.; Oliff, A. I.; Graham, S. L.; Hartman, G. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 3301.
12. Simpkins, N. S. *Sulphones in Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, 1993, p. 5.
13. Hudlicky, T. In *Oxidation in Organic Chemistry*; ACS Monograph Ser. 186; American Society: Washington, 1999, p. 250.
14. Alonso, D. A.; Najera, C.; Varea, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3459.
15. Sato, K.; Hyodo, M.; Aoki, M.; Zheng, X.-Q.; Noyori, R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2469.
16. Choudary, B. M.; Chowdari, N. S.; Kantam, M. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2689.
17. Singh, R. P.; Kamble, R. M.; Chandra, K. L.; Saravanan, P.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2001**, 57, 241.
18. Baskin, J. M.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4423.
19. Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Parisi, L. M. *J. Org. Lett.* **2002**, 4, 4719.
20. Dubbaka, S. R.; Vogel, P. *Org. Lett.* **2004**, 6, 95.
21. Bandger, B. P.; Bettigeri, S. V.; Phopase, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2105.
22. Ivachtchenko, A.; Golovina, E.; Kadieva, M.; Mitkin, O.; Tkachenko, S.; Okun, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 4614.
23. Ladduwahetty, T.; Gilligan, M.; Humphries, A.; Merchant, K. J.; Fish, R.; McAlister, G.; Ivarsson, M.; Dominguez, M.; O'Connor, D.; MacLeod, A. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3708.
24. Ivachtchenko, A. V.; Ivanenkov, Y. A. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2012**, 22, 917.
25. Yashchenko, V. S.; Pap, A. A.; Kalechits, G. V.; Makey, A. V.; Ol'khovik, V. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 50, 1471. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1596.]
26. Klosa, J. *Arch. Pharm.* **1956**, 289, 125.
27. Bamfold, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics. Volume 18. Reactions of Aromatic Compounds*; Elsevier Publishing Company, 1972, p. 410.