

ISSN 2782-1900



**ОТ ХИМИИ
К ТЕХНОЛОГИИ**

**ШАГ
ЗА
ШАГОМ**

**ТОМ 5
ВЫПУСК**

2

2024

ИЗДАНИЕ
ЯРОСЛАВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ТЕХНИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ОТ ХИМИИ К ТЕХНОЛОГИИ ШАГ ЗА ШАГОМ

НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 5
Выпуск 2

Ярославль 2024

НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

«ОТ ХИМИИ К ТЕХНОЛОГИИ ШАГ ЗА ШАГОМ»

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор:	Д.Б. БЕРЕЗИН (акад. РАЕН, д-р хим. наук, проф., г. Иваново)
Заместитель главного редактора:	И.Г. АБРАМОВ (д-р хим. наук, проф., г. Ярославль)
Ответственный секретарь:	О.С. ГОРЯЧЕВА (канд. хим. наук, доц., г. Ярославль)
Редакционная коллегия:	А.Н. БЛАЗНОВ (д-р техн. наук, доц., г. Бийск) Н.А. БРАГИНА (д-р хим. наук, доц., г. Москва) Н.Е. ГАЛАНИН (д-р хим. наук, доц., г. Иваново) Н.В. ДВОРЕЦКИЙ (д-р хим. наук, доц., г. Ярославль) А.А. ИЛЬИН (д-р хим. наук, проф., г. Ярославль) Е.А. ИНДЕЙКИН (канд. хим. наук, проф., г. Ярославль) М.К. ИСЛЯЙКИН (член-корр. РАЕН, д-р хим. наук, проф., г. Иваново) А.Б. КАПРАНОВА (д-р физ.-мат. наук, проф., г. Ярославль), М.В. КЛЮЕВ (д-р хим. наук, проф., г. Иваново) А.В. КОЛОБОВ (д-р хим. наук, доц., г. Ярославль) А.Д. КОТОВ (д-р техн. наук, проф., г. Ярославль) Е.Р. КОФАНОВ (д-р хим. наук, проф., г. Ярославль) Н.Н. КРУК (д-р физ.-мат. наук, доц., г. Минск, Республика Беларусь) Е.А. КУРГАНОВА (д-р хим. наук, доц., г. Ярославль) А.В. КУСТОВ (д-р хим. наук, г. Иваново). А.Е. ЛЕБЕДЕВ (д-р техн. наук, доц., г. Ярославль) В.Е. МАЙЗЛИШ (д-р хим. наук, проф., г. Иваново) Т.Е. НИКИФОРОВА (д-р хим. наук, доц., г. Иваново) Н.А. ПОЛИТАЕВА (академик МАНЭБ, д-р техн. наук, проф., г. Санкт-Петербург) П.Б. РАЗГОВОРОВ (д-р техн. наук, проф., г. Ярославль) С.М. САФАРМАМАДОВ (д-р хим. наук, проф., г. Душанбе, Республика Таджикистан) М.Е. СОЛОВЬЕВ (д-р физ.-мат. наук, проф., г. Ярославль), А.В. ТАРАСОВ (д-р хим. наук, проф., г. Ярославль) М.Ю. ТАРШИС (д-р техн. наук, доц., г. Ярославль) С.И. ФИЛИМОНОВ (д-р хим. наук, доц., г. Ярославль)
Редакторы:	М.А. Канакотина, В.Б. Доронина, О.А. Юрасова
Английский перевод:	Л.А. Тюкина
Компьютерная вёрстка:	А.С. Фролов
Корректор:	О.А. Юрасова
Учредитель и адрес редакции:	ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет» 150023, Россия, г. Ярославль, Московский проспект, 88
http:	chemintech.ru
ISSN	2782-1900
Зарегистрирован:	ЭЛ № ФС 77 – 80088; 31.12.2020
Периодичность:	4 раза в год
Форма:	цифровое издание
Подписка и распространение:	свободный доступ
Представитель редакции:	Абрамов Игорь Геннадьевич Телефон +7 (4852) 443547; abramovig@ystu.ru
Представитель технической поддержки:	Фролов Александр Сергеевич frolovas@ystu.ru

PUBLISHED BY
YAROSLAVL STATE TECHNICAL UNIVERSITY

**FROM CHEMISTRY
TOWARDS TECHNOLOGY
STEP-BY-STEP**

SCIENTIFIC AND TECHNICAL JOURNAL

**Volume 5
Issue 2**

Yaroslavl 2024

SCIENTIFIC AND TECHNICAL JOURNAL FROM CHEMISTRY TOWARDS TECHNOLOGY STEP-BY-STEP

EDITORIAL OFFICE

Editor in chief: D.B. BEREZIN (Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Ivanovo)

Deputy Editor in Chief: I.G. ABRAMOV (Doctor of Chemical Sciences, Professor, Yaroslavl)

Executive Secretary: O.S. GORJACHEVA (Candidate of Chemical Sc., Associate Prof., Yaroslavl)

Editorial Team: A.N. BLAZNOV (Doctor of Technical Sciences, Associate Professor, Biysk)
N.A. BRAGINA (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Moscow)
N.V. DVORETSKY (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl)
S.I. FILIMONOV (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl)
N.E. GALANIN (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Ivanovo)
A.A. ILYIN (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl)
E.A. INDEYKIN (Candidate of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl)
M.K. ISLYAYKIN (Corresponding member of the Russian Academy of Natural Sciences, Doctor of Chemical Sciences, Prof., Ivanovo)
A.B. KAPRANOVA (Doctor of Physics and Mathematics, Prof., Yaroslavl)
M.V. KLYUEV (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Ivanovo)
E.R. KOFANOV (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl)
A.V. KOLOBOV (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl)
A.D. KOTOV (Doctor of Technical Sciences, Prof., Yaroslavl)
N.N. KRUK (Doctor of Physics and Mathematics, Associate Professor, Minsk, Republic of Belarus)
E.A. KURGANOVA (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl)
A.V. KUSTOV (Doctor of Chemical Sciences, Ivanovo)
A.E. LEBEDEV (Doctor of Technical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl)
V.E. MAIZLISH (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Ivanovo)
T.E. NIKIFOROVA (Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Ivanovo)
N.A. POLITAYEVA (Academician of the International Academy of Ecology and Life Protection Sciences (MANEB), Doctor of Technical Sciences, Prof., St. Petersburg)
P.B. RAZGOVOROV (Doctor of Technical Sciences, Prof., Yaroslavl)
S.M. SAFARMAMADOV (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Dushanbe, Republic of Tajikistan)
M.E. SOLOVIEV (Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Prof., Yaroslavl)
A.V. TARASOV (Doctor of Chemical Sciences, Prof., Yaroslavl)
M.Yu. TARSHIS (Doctor of Technical Sciences, Associate Professor, Yaroslavl)

Editors: M.A. Kanakotina, V.B. Doronina, O.A. Yurasova

English translation: L.A. Tyukina

Computer layout: A.S. Frolov

Proofreader: O.A. Yurasova

Founder; editorial office address: Yaroslavl State Technical University
150023, Yaroslavl, Moskovsky ave., 88

http: chemintech.ru
ISSN 2782-1900
Registered: ЭЛ № ФС 77 – 80088; 31.12.2020
Frequency: 4 issues a year
Form: online edition
Subscription and distribution: free access

Editorial Representative: Igor G. Abramov
+7 (4852) 443547; abramovig@ystu.ru

Technical Support Representative: Aleksandr S. Frolov
frolovas@ystu.ru



СОДЕРЖАНИЕ / TABLE OF CONTENTS

- Кабанова В.С., Курганова Е.А., Фролов А.С., Плахтинский В.В., Шакун В.А.*
8 Прогнозирование каталитической активности фталимидных соединений в процессе жидкофазного аэробного окисления алкилароматических углеводов
- В. Л. Баклагин, В. В. Бухалин, К. В. Молчанова, И. Г. Абрамов*
17 Усовершенствованный способ получения 4,5-дихлорфталонитрила и синтез 4-хлор-5-(R-амино)фталонитрилов на его основе
- Бегунов Р.С., Савина Л.И.*
28 Региоселективность реакции галогенирования 9-хлорпиридо[1,2-а]бензимидазола
- Л. А. Комишина, А. Д. Котов, М. В. Блюмина, Е. А. Васильева*
37 Синтез сульфониламидов, содержащих изоксазольный фрагмент
- Е. Л. Никитина, В. А. Смирнова, А. С. Данилова*
55 Возможности спектральных методов анализа в исследовании нефтешламов
- В. К. Леонтьев, О. Н. Кораблева*
61 Измерение крутящего момента при исследовании процесса перемешивания на опытной установке
- А. Н. Дворецкая, Л. Г. Аниканова, Т. Н. Судзиловская, З. Г. Малышева, Н. В. Дворецкий*
69 Электропроводность полиферрита калия, легированного двухзарядными катионами
- Ю. Р. Юсифова, О. С. Горячева*
77 Синтез и анализ (2z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты



СОДЕРЖАНИЕ / TABLE OF CONTENTS

- V. S. Kabanova, E. A. Kurganova, A. S. Frolov, V. V. Plakhtinsky, V. A. Shakun*
82 Forecasting of catalytic activity of phthalimide compounds in the process of liquid-phase aerobic oxidation of alkylaromatic hydrocarbons
- V. L. Baklagin, V. V. Bukhalin, K. V. Molchanova, I. G. Abramov*
91 Improved method for preparation of 4,5 dichlorophthalonitrile and synthesis of 4-chloro-5-(R-amino)phthalonitriles on its basis
- R. S. Begunov, L. I. Savina*
101 Regioselectivity of 9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole halogenation reaction
- L. A. Komshina, A. D. Kotov, M. V. Blumina, E. A. Vasilieva*
109 Synthesis of sulfonylamides containing an isoxazole moiety
- E. L. Nikitina, V. A. Smirnova, A. S. Danilova*
127 Possibilities of spectral analysis methods for the oil sludge research
- V. K. Leontiev, O. N. Korableva*
133 Torque measurement during stirring process research on the pilot plant
- A. N. Dvoretzkaya, L. G. Anikanova, T. N. Sudzilovskaya, Z. G. Malysheva, N. V. Dvoretzky*
140 Electrical conductivity of potassium polyferrite doped with doubly charged cations
- Yu. R. Yusifova, O. S. Goryacheva*
147 Synthesis and analysis of (2z)-4-(4-methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid



Научная статья

УДК 66.094.3

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-8-16

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФТАЛИМИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ПРОЦЕССЕ ЖИДКОФАЗНОГО АЭРОБНОГО ОКИСЛЕНИЯ АЛКИЛАРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ

В. С. Кабанова¹, Е. А. Курганова¹, А. С. Фролов¹, В. В. Плахтинский¹,
В. А. Шакун²

Виктория Сергеевна Кабанова, аспирант; Екатерина Анатольевна Курганова, д-р хим. наук, профессор; Александр Сергеевич Фролов, канд. хим. наук, доцент; Владимир Владимирович Плахтинский, д-р хим. наук, профессор; Владимир Андреевич Шакун, канд. хим. наук, доцент.

¹Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, kabanovavs@ystu.ru

²Самарский государственный технический университет, Самара, Россия, shakyh@mail.ru

Ключевые слова:
изопропилбензол,
втор-бутилбензол,
гидропероксид,
N-гидроксифталимид,
фталимидные
катализаторы,
квантово-химические
расчеты

Аннотация. Рассчитаны энергии однократно занятой молекулярной орбитали радикала субстрата и радикала фталиimidного катализатора квантово-химическим методом Хартри-Фока (PM7). Установлено, что производные N-гидроксифталимида, содержащие в своей структуре электронодонорные заместители, характеризуются низкими численными значениями $\Delta E_{\text{ОЗМО}}$ и обладают высокой каталитической активностью. Применение таких соединений позволяет существенно интенсифицировать процесс аэробного жидкофазного окисления алкилароматических углеводородов с сохранением высоких показателей конверсии исходного сырья и селективности образования его гидропероксида. Расчетные данные хорошо согласуются с экспериментально полученными, на основании чего сделан вывод о возможности применения предлагаемого метода для оценки каталитической активности фталиimidных соединений применительно к широкому спектру ароматических углеводородов.

Для цитирования:

Кабанова В.С., Курганова Е.А., Фролов А.С., Плахтинский В.В., Шакун В.А. Прогнозирование каталитической активности фталиimidных соединений в процессе жидкофазного аэробного окисления алкилароматических углеводородов // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2024. Т. 5, вып. 2. С. 8-16. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5176/view>

Введение

Аэробное жидкофазное окисление алкилароматических углеводородов является ключевой стадией «Кумольной» технологии получения фенола и его алкильных производных совместно с различными кетонами [1, 2], «Халкон-процесса» совместного синтеза оксида пропилена и стирола [3, 4], окислительных превращений циклогексана в



ценные продукты [5, 6], а также ряда других процессов получения кислородсодержащих органических соединений многоцелевого назначения.

В промышленности окисление ароматических углеводородов до соответствующих гидропероксидов или кислот проводится в присутствии солей металлов переменной валентности, таких как кобальт, марганец, медь, никель и др. [7]. Основным недостатком применения таких каталитических систем является их низкая эффективность, связанная прежде всего с незначительным повышением скорости процесса по сравнению с окислением, когда в качестве инициаторов реакции выступают сами гидропероксиды или другие добавки, например, азобисизобутиронитрил (АИБН). Более того, использование солей металлов в больших количествах, как правило, вызывает преждевременный распад целевых продуктов реакции, что в свою очередь снижает селективность процесса [8].

С целью устранения данных недостатков учеными [9-11] предложено использование перспективной в настоящее время технологии «органокатализа». В последние годы большое внимание привлекает к себе *N*-гидроксифталиимид (*N*-ГФИ) по причине его нетоксичности, простоте получения из фталевого ангидрида и гидроксиламина, а также высокой активности по отношению к различным типам органических субстратов [12, 13]. Установлено, что применение данного соединения в качестве катализатора позволяет повысить конверсию окисляемого углеводорода в 2-3 раза при селективности образования его гидропероксида свыше 90% [2, 14].

Интенсификация процесса становится возможной благодаря вовлечению *N*-гидроксифталиимида в цепь свободно-радикальных превращений исходного углеводорода, когда в результате отрыва *H*-атома *O*-*H*-связь в молекуле *N*-ГФИ разрывается с образованием *N*-оксифталиимидного радикала (*N*-ОФИР), который проявляет электрофильный характер и может вновь превращаться в молекулу *N*-ГФИ, образуя при этом углеводородный радикал. Последний при взаимодействии с молекулярным кислородом генерирует гидропероксидный радикал, инициирующий цепную реакцию и завершающий процесс каталитического окисления углеводородов (рис. 1).

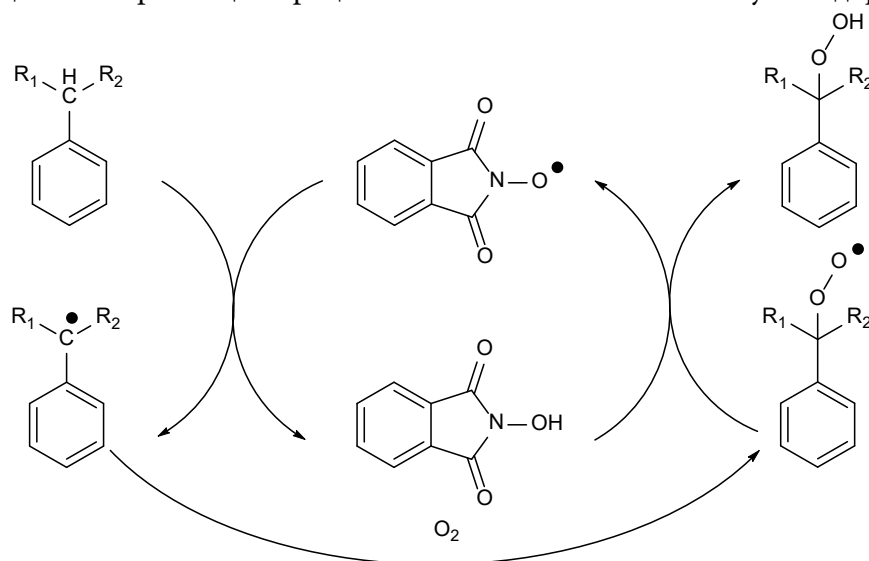


Рис. 1. Схема каталитического окисления ароматических углеводородов в присутствии *N*-гидроксифталиимида



Однако, несмотря на высокую эффективность *N*-гидроксифталимида в реакции окисления алкилароматических углеводородов, препятствием, сдерживающим его применение в данных процессах, является ограниченная растворимость *N*-ГФИ в углеводородах. Для решения этой проблемы внимание ученых уделено вопросам синтеза производных *N*-гидроксифталимида, обладающих по сравнению с ним большей растворимостью.

В настоящей работе рассматриваются перспективы использования *N*-гидроксифталимида и его производных в процессе аэробного жидкофазного окисления алкилароматических углеводородов до их гидропероксидов. На основе имеющейся информации в научно-технической литературе [2, 15] предполагается, что данные соединения обладают определенной эффективностью в отношении окислительных превращений углеводородов. Определение их каталитической активности и целесообразности использования в изучаемых процессах было проведено с помощью квантово-химических расчетов.

Основная часть

В качестве исходных веществ в работе были использованы: изопропилбензол (кумол) фирмы Alfa Aesar; 4-изопропил-*o*-ксилол, чистотой не менее 99% по данным газожидкостной хроматографии, полученный по методике [15]; *n*-трет-бутилкумол, полученный по методике [16] с содержанием основного вещества не менее 99%; втор-бутилбензол с содержанием основного вещества 99,3% [17], а также *N*-гидроксифталимид [18] и его производные, синтезированные на базе Ярославского государственного технического университета.

Аэробное жидкофазное окисление углеводородов проводили на установке проточно-замкнутого типа в стеклянном реакторе объемом 10 см³ при атмосферном давлении (рис. 2), по методике [19].

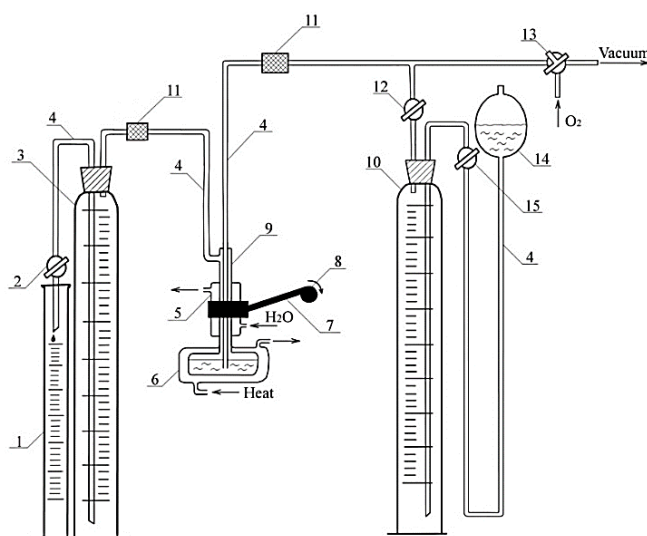


Рис. 2. Схема установки жидкофазного аэробного окисления алкилароматических углеводородов: 1 – мерный цилиндр; 2, 12, 15 – краны; 3, 10 – газовые бюретки; 4 – соединительный шланг; 5 – держатель для реактора; 6 – реактор; 7 – шкив электродвигателя; 8 – шатун; 9 – холодильник; 11 – хлоркальциевая трубка; 13 – трехходовой кран; 14 – напорная склянка

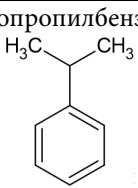
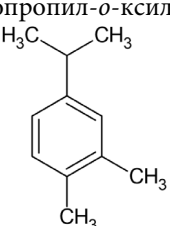


В реактор при заданной температуре загружали рассчитанное количество углеводорода и катализатора, подавали кислород и вели процесс при непрерывном перемешивании. Преимуществами такой установки являются использование малых количеств исходного углеводорода, осуществление процесса в кинетическом режиме, а также возможность проводить замер количества поглощенного в ходе реакции кислорода. По окончании реакции оксидат анализировали методом йодометрического титрования [20] на предмет содержания в нем третичного гидропероксида соответствующего углеводорода.

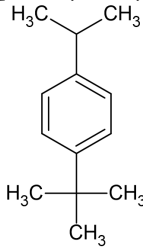
Для определения каталитической эффективности *N*-гидроксифталимида и некоторых его производных (*N,N*-дигидроксипиромеллитимид, *N*-гидроксифталонимид и др.) в процессах окисления углеводородов исследователями предложен расчет свободной энергии Гиббса, энтальпии реагентов, переходных состояний и продуктов реакции [21, 22], а также прочности NO-H-связи в молекуле *N*-ГФИ [23]. Показано, что активность катализатора снижается с увеличением прочности NO-H-связи. В качестве альтернативы в настоящей работе предлагается метод оценки каталитической активности фталимидных соединений посредством расчета энергии однократно занятых молекулярных орбиталей (ОЗМО). Квантово-химические расчеты были выполнены с применением программного комплекса MOPAC 2016 [24]. Оптимизация геометрии молекул и их радикалов проводилась квантово-химическим методом PM7 (полуэмпирический неограниченный метод Хартри-Фока).

Первоначально предлагаемый метод квантово-химического расчета каталитической активности *N*-гидроксифталимида и его производных был применен при изучении окислительной способности кумола, 4-изопропил-*o*-ксилола и *n*-трет-бутилкумола. В результате изучения некоторых технологических параметров на процесс окисления указанных углеводородов были получены следующие экспериментальные данные (табл. 1).

Таблица 1. Результаты изучения закономерностей процесса окисления изопропилбензола, 4-изопропил-*o*-ксилола и *n*-трет-бутилкумола в присутствии *N*-гидроксифталимида и его производных. Температура 120 °С. Содержание катализатора 2 % мас. от загрузки углеводорода

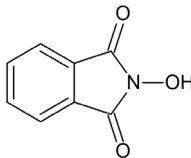
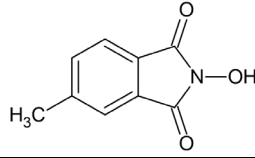
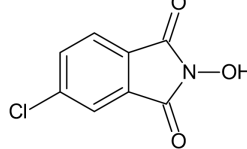
Углеводород и его структура	Катализатор	Время, мин	Содержание ГП в продуктах реакции, % мас.
 Изопропилбензол	<i>N</i> -ГФИ	150	47,9
	4-метил- <i>N</i> -ГФИ	120	48,6
	4-хлор- <i>N</i> -ГФИ	120	20,4
 4-Изопропил- <i>o</i> -ксилол	<i>N</i> -ГФИ	90	14,9
	4-метил- <i>N</i> -ГФИ		21,7
	4-хлор- <i>N</i> -ГФИ		11,0



Углеводород и его структура	Катализатор	Время, мин	Содержание ГП в продуктах реакции, % мас.
<i>n</i> -трет-Бутилкумол 	<i>N</i> -ГФИ	75	31,9
	4-метил- <i>N</i> -ГФИ	30	35,1
	4-хлор- <i>N</i> -ГФИ	40	14,0

Как видно из данных, представленных в табл. 1, наиболее эффективными катализаторами аэробного окисления исследуемых углеводородов являются *N*-гидроксифталиимид и 4-метил-*N*-гидроксифталиимид, позволяющие существенно интенсифицировать данный процесс. С целью обоснования полученных результатов для каждого из исследуемых углеводородов и фталиимидных катализаторов квантово-химическим методом PM7 была рассчитана величина $\Delta E_{\text{ОЗМО}}$, представляющая собой разность энергий однократно занятой молекулярной орбитали радикала субстрата ($E_{\text{ОЗМО}}(\text{R}^\bullet)$) и радикала катализатора ($E_{\text{ОЗМО}}(\text{r}^\bullet)$) (табл. 2).

Таблица 2. Значения $\Delta E_{\text{ОЗМО}}$ в зависимости от структуры фталиимидного катализатора и углеводорода

Катализатор и его структура	$\Delta E_{\text{ОЗМО}}$, эВ		
	Изопропилбензол	4-Изопропил- <i>o</i> -ксилол	<i>n</i> -трет-Бутилкумол
<i>N</i> -ГФИ 	1,45	1,90	2,30
4-метил- <i>N</i> -ГФИ 	1,37	1,83	2,00
4-хлор- <i>N</i> -ГФИ 	1,61	2,08	2,60

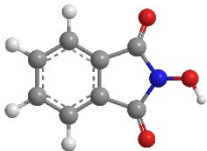
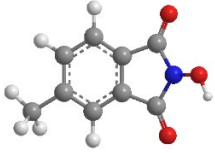
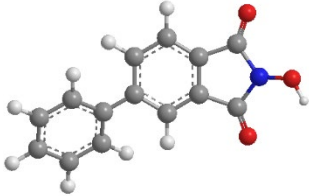
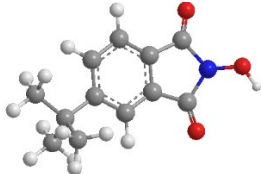
Установлено, что исследуемые фталиимидные соединения обладают каталитической активностью при аэробном жидкофазном окислении изопропилбензола, 4-изопропил-*o*-ксилола и *n*-трет-бутилкумола, поскольку рассчитанные значения $\Delta E_{\text{ОЗМО}}$ находятся в интервале от 0 до 4 эВ [25, 26], при этом чем меньше численное значение величины $\Delta E_{\text{ОЗМО}}$, тем легче происходит захват углеводородного радикала, а следовательно, эффективнее протекает инициирование цепи в ходе окислительных превращений углеводорода [17].

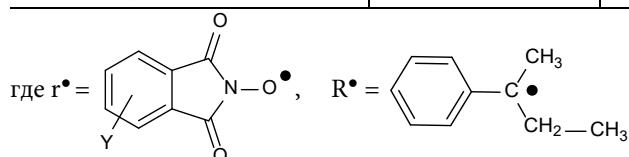


Как видно из данных, представленных в табл. 1 и 2, *N*-гидроксифталимид и его производные, содержащие в бензольном кольце электронодонорные заместители (например, 4-метил-*N*-гидроксифталимид), обладают большей каталитической активностью по сравнению с соединениями, содержащими в своей структуре электроноакцепторные заместители (4-хлор-*N*-гидроксифталимид).

В связи с этим, для интенсификации процесса аэробного жидкофазного окисления *втор*-бутилбензола [17] – ключевой стадии совместного получения фенола и метилэтилкетона – предложено применение производных *N*-гидроксифталимида, содержащих в ароматическом кольце электронодонорные группы, в силу их высокой эффективности в реакции окисления. В качестве таких соединений были синтезированы и использованы 4-метил-*N*-гидроксифталимид, 4-фенил-*N*-гидроксифталимид и 4-*трет*-бутил-*N*-гидроксифталимид (табл. 3).

Таблица 3. Содержание гидропероксида в продуктах реакции и $\Delta E_{\text{ОЗМО}}$ в зависимости от структуры фталимидного соединения для реакции аэробного жидкофазного окисления *втор*-бутилбензола. Температура 140 °С, содержание катализатора 2 % мас. от загрузки углеводорода, время реакции 40 мин

Катализатор	Содержание ГП в продуктах реакции, % мас.	$E_{\text{ОЗМО}}(r^\bullet)$, эВ	$E_{\text{ОЗМО}}(R^\bullet)$, эВ	$\Delta E_{\text{ОЗМО}}$, эВ
<i>N</i> -ГФИ 	32,4	-9,68	-8,00	1,68
4-метил- <i>N</i> -ГФИ 	39,4	-9,61		1,61
4-фенил- <i>N</i> -ГФИ 	35,9	-9,63		1,63
4- <i>трет</i> -бутил- <i>N</i> -ГФИ 	40,1	-9,56		1,56





Очевидно, что метильный и *трет*-бутильный производные *N*-гидроксифталимида, характеризующиеся низкими значениями разности энергий ОЗМО, обладают высокой каталитической активностью по сравнению с *N*-гидроксифталимидом, что хорошо согласуется с экспериментально полученными данными (рис. 3).

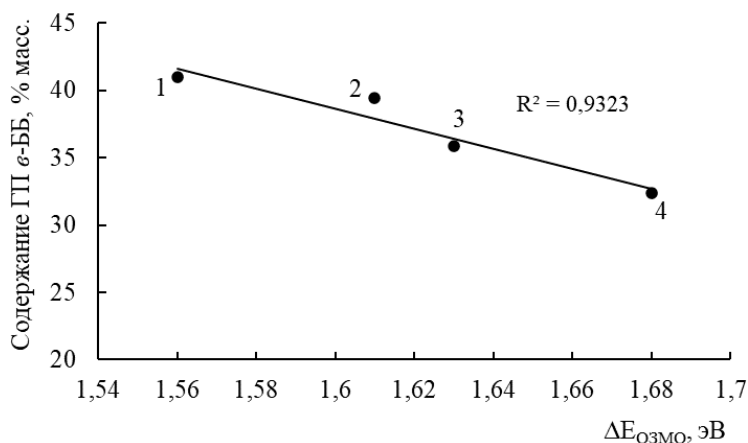
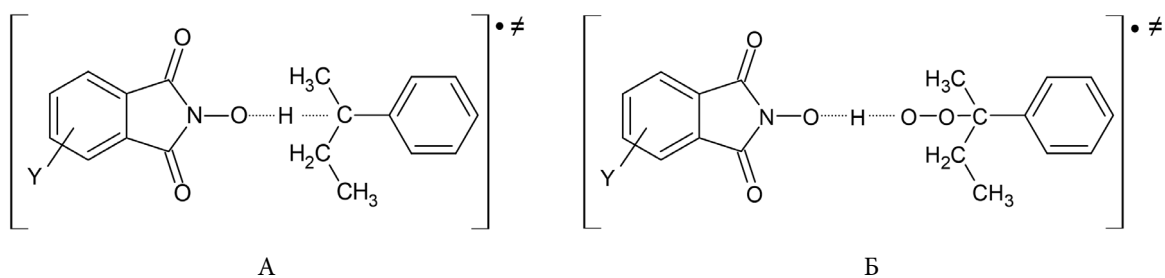


Рис. 3. Корреляционная зависимость между $\Delta E_{\text{ОЗМО}}$ и содержанием гидропероксида в продуктах жидкофазного аэробного окисления *втор*-бутилбензола в присутствии *N*-гидроксифталимида и его электронодонорных производных: 1 – 4-*трет*-бутил-*N*-гидроксифталимид, 2 – 4-метил-*N*-гидроксифталимид, 3 – 4-фенил-*N*-гидроксифталимид, 4 – *N*-гидроксифталимид. Температура 140 °С, содержание катализатора 2 % мас.

Различная реакционная способность *N*-гидроксифталимида и его производных объясняется исходя из возможности образования предреакционных комплексов между молекулой углеводорода и *N*-оксифталиimidного радикала (А), а также между пероксирадикалом углеводорода и молекулой катализатора (Б):



Электронодонорный заместитель, содержащийся в ароматическом ядре *N*-оксифталиimidного радикала, повышает спиновую плотность на атоме кислорода, в результате чего реакционная способность данного радикала и стабильность его комплекса возрастает. В то же время электроноакцепторные заместители в ароматическом кольце снижают спиновую плотность на атоме кислорода и стабильность комплекса.

Однако, несмотря на высокую каталитическую активность производных *N*-гидроксифталимида, содержащих электронодонорные заместители, предпочтительнее проводить окисление алкилароматических углеводородов до их гидропероксидов в присутствии *N*-гидроксифталимида в силу доступности исходного сырья, низкой стоимости и относительно простой технологии его получения.



Выводы

Применение *N*-гидроксифталимида и его производных позволяет существенно интенсифицировать процесс аэробного окисления ароматических углеводородов. Установлено, что фталимидные катализаторы, содержащие в своей структуре электронодонорные заместители, обладают более высокой каталитической активностью по сравнению с электроноакцепторными группами. Изложенные в работе выводы о влиянии строения производных *N*-гидроксифталимида на процесс окисления согласуются с полученными экспериментальными данными. Проведенные квантово-химические расчеты энергий однократно занятых молекулярных орбиталей углеводородного радикала и радикала катализатора могут быть применены для определения каталитической активности фталимидных соединений в процессах жидкофазного аэробного окисления алкилароматических углеводородов.

Список источников

1. Харлампович Г.Д., Чуркин Ю.В. Фенолы. М.: Химия, 1974. 376 с.
2. Курганова Е.А., Кабанова В.С., Фролов А.С., Кошель Г.Н., Смурова А.А., Баёв Е.И. Гидропероксидный способ синтеза фенола и его алкильных производных совместно с кетонами алифатического и алициклического ряда // *Neftegaz.RU*. 2023. Т. 137, № 5. С. 34-40.
3. Курганова Е.А., Баёв Е.И., Фролов А.С., Кабанова В.С., Кошель Г.Н., Петухов А.А. Закономерности аэробного окисления этилбензола до гидропероксида в присутствии фталимидных катализаторов // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2023. Т. 4, вып. 2. С. 8-16. URL: <https://doi.org/10.52957/2782-1900-2024-4-2-8-16>
4. Серебряков Б.Р., Масагутов Р.М., Правдин В.Г. Новые процессы органического синтеза. М.: Химия, 1989. 400 с.
5. Фролов А.С., Курганова Е.А., Яркина Е.М., Лебедева Н.В., Кошель Г.Н., Каленова А.С. Интенсификация процесса жидкофазного окисления циклогексана // *Тонкие химические технологии*. 2018. Т. 13, № 4. С. 50-57. URL: <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-4-50-57>
6. Yun Hong, Dalei Sun, Yanxiong Fang. The highly selective oxidation of cyclohexane to cyclohexanone and cyclohexanol over VAlPO_4 berlinite by oxygen under atmospheric pressure // *Chemistry Central Journal*. 2018. Vol. 36, no. 12. URL: <https://doi.org/10.1186/s13065-018-0405-6>
7. Эмануэль Н.М., Денисов Е.Т., Майзус З.К. Цепные реакции окисления углеводородов в жидкой фазе. М.: Наука, 1965. 375 с.
8. Назимок В.Ф., Овчинников В.И., Потехин В.М. Жидкофазное окисление алкилароматических углеводородов. М.: Химия, 1987. 240 с.
9. Aoki Y., Sakaguchi S., Ishii Y. One-pot synthesis of phenol and cyclohexanone from cyclohexylbenzene catalyzed by *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) // *Tetrahedron*. 2005. Vol. 61, no. 22. P. 5219–5222. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.03.079>
10. Orłinska B., Zawadiak J. Aerobic oxidation of isopropylaromatic hydrocarbons to hydroperoxides catalyzed by *N*-hydroxyphthalimide // *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*. 2013. Vol. 110, no. 1. P. 15–30. URL: <https://doi.org/10.1007/s11144-013-0581-2>
11. Sawatari N., Yokota T., Sakaguchi S., Ishii Y. Alkane oxidation with air catalyzed by lipophilic *N*-hydroxyphthalimides without any solvent // *J. Org. Chem*. 2001. Vol. 66, no. 23. P. 7889–7891. URL: <https://doi.org/10.1021/jo0158276>
12. Recupero, F., Punta C. Free Radical Functionalization of Organic Compounds Catalyzed by *N*-Hydroxyphthalimide // *Chemical Reviews*. 2007. Vol. 107. P. 3800-3842. URL: <https://doi.org/10.1021/cr040170k>



13. Galli C., Gentili P., Lanzalunga O. Hydrogen Abstraction and Electron Transfer with Aminoxyl Radicals: Synthetic and Mechanistic Issues // *Angewandte Chemie International Edition*. 2008. Vol. 47, no. 26. P. 4790-4796. URL: <https://doi.org/10.1002/anie.200704292>
14. Кошель Г.Н., Смирнова Е.В., Курганова Е.А., Екимова И.Д., Лебедева Н.В., Кошель С.Г., Плахтинский В.В. Интенсификация процесса окисления изопропилбензола // *Катализ в промышленности*. 2010. № 3. С. 26-29.
15. Фролов А.С. Гидропероксидный метод получения ксиленолов совместно с ацетоном: дис. ... канд. хим. наук. Ярославль. 2016. 124 с.
16. Яркина Е.М., Курганова Е.А., Фролов А.С., Кошель Г.Н., Нестерова Т.Н., Шакун В.А., Спиридонов С.А. Синтез пара-трет-бутилкумола // *Тонкие химические технологии*. 2020. Т. 16, № 1. С. 26-35. URL: <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-26-35>
17. Кабанова В.С., Фролов А.С., Курганова Е.А., Сапунов В.Н., Кошель Г.Н., Баёв Е.И. Исследование кинетических закономерностей процесса жидкофазного окисления втор-бутилбензола в присутствии N-гидроксифталимида // *Катализ в промышленности*. 2024. Т. 24, № 3. С. 39-49. URL: <https://doi.org/10.18412/1816-0387-2024-3-39-49>
18. Fieser L.F., Fieser M. Reagents for Organic Synthesis. Wiley: New York, 1967. 1457 p.
19. Frolov A.S., Kurganova E.A., Koshel' G.N. Nesterova T.N. Liquid-phase oxidation of isopropyl-meta-xylene to tertiary hydroperoxide // *European Journal of Analytical and Applied Chemistry*. 2015. Vol. 1. P. 16-22. URL: <https://doi.org/10.1134/s1070427214070088>
20. Антоновский В.Л., Бузланова М.М. Аналитическая химия органических пероксидных соединений. М: Химия, 1978. 309 с.
21. Кошель Г.Н., Соловьев М.Е., Курганова Е.А., Румянцева Ю.Б., Фролов А.С. Квантово-химический анализ термодинамики реакции окисления углеводородов в присутствии N-гидроксифталимида // *Вестник Казанского технологического университета*. 2013. Т. 16, № 2. С. 302-304.
22. Yufei Yang, Jieyi Ma, Junyan Wu, Weixia Zhu, Yadong Zhang. Experimental and theoretical study on N-hydroxyphthalimide and its derivatives catalyzed aerobic oxidation of cyclohexylbenzene // *Chinese Journal of Chemical Engineering*. 2022. Vol. 44, no. 1. P. 124-130. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cjche.2021.06.017>
23. Novikova K.V., Kompanets M.O., Kushch O.V., Kobzev S.P. Substituted N-hydroxyphthalimides as oxidation catalysts // *Reaction Kinetics and Catalysis Letters*. 2011. Vol. 103, no. 1. P. 31-40. URL: <https://doi.org/10.1007/s11144-011-0289-0>
24. МОРАС 2016: [сайт]. URL: <http://openmorac.net/МОРАС2016.html> .
25. Пат. № 2186767 РФ. Способ получения гидропероксидов / Мацуи С., Курода Х., Хирокане Н., Макио Х., Такаи Т., Като К., Фудзита Т., Камимура Макото. Оpubл. 2002.
26. Matsui S., Fujita T. New cumene-oxidation systems: O₂ activator effects and radical stabilizer effects // *Catalysis Today*. 2001. Vol. 71. P. 145-152.

Поступила в редакцию 31.05.2024

Одобрена после рецензирования 05.06.2024

Принята к опубликованию 10.06.2024



Научная статья

УДК 547.584:547.552

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-17-27

УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4,5-ДИХЛОРФТАЛОНИТРИЛА И СИНТЕЗ 4-ХЛОР-5-(R-АМИНО)ФТАЛОНИТРИЛОВ НА ЕГО ОСНОВЕ

В. Л. Баклагин, В. В. Бухалин, К. В. Молчанова, И. Г. Абрамов

Вячеслав Леонидович Баклагин, аспирант; Владимир Владимирович Бухалин, студент; Кристина Владимировна Молчанова, студент; Игорь Геннадьевич Абрамов, д-р хим. наук, профессор.
Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, abramovig@ystu.ru

Ключевые слова:

4,5-дихлорфталонитрил,
N-нуклеофилы, амины, S_NAr
реакция, фталоцианины, 4-хлор-
5-(R-амино)фталонитрилы

Аннотация. Исследовано влияние природы N-нуклеофилов на протекание реакции активированного ароматического нуклеофильного замещения атома хлора в 4,5-дихлорфталонитриле. В результате работы были синтезированы не описанные в литературе 4-хлор-5-(R-амино)фталонитрилы – перспективные соединения для синтеза фталоцианинов с повышенной органорастворимостью.

Для цитирования:

Баклагин В.Л., Бухалин В.В., Молчанова К.В., Абрамов И.Г. Усовершенствованный способ получения 4,5-дихлорфталонитрила и синтез 4-хлор-5-(R-амино)фталонитрилов на его основе // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2024. Т. 5, вып. 2. С. 17-27. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5176/view>

Введение

4,5-Дихлорфталонитрил обычно получают по четырехстадийному методу, предложенному Д. Вёрле [1-5] и используют в S_NAr реакциях с O-нуклеофилами в присутствии основания [6], в то же время реакции с N-нуклеофилами встречаются значительно реже. Примеров взаимодействия 4,5-дихлорфталонитрила с вторичными алифатическими аминами в литературе крайне ограничено. В работе [7] был получен 4-хлор-5-(диметиламино)фталонитрил путем взаимодействия 4,5-дихлорфталонитрила с диметиламином, образовывавшимся *in situ* из ДМФА и триэтилфосфита, при 160 °С в течение 3 часов. Авторы отмечают, что в аналогичных условиях эксперимента (без триэтилфосфита) при использовании Na_2CO_3 , K_2CO_3 или Cs_2CO_3 обычно наблюдается образование продукта с очень низкими выходами (от 14 до 26%) при общем времени реакции 24 часа. Согласно проведенным исследованиям, фталоцианин цинка на основе 4-хлор-5-(диметиламино)фталонитрила обладает высокой эффективностью тушения



флуоресценции при добавлении к данной системе раствора тринитрофенола и тринитротолуола, что может найти потенциальное применение в обнаружении взрывчатых веществ.

Также ранее [8] был описан синтез 4-хлор-5-(дигексиламино)фталонитрила, при этом только один атом хлора замещался на дигексиламиновый фрагмент вне зависимости от выбора растворителя (ДМСО, ТГФ, диметиламиноэтанол), избыточного количества *N*-нуклеофила (двукратный, четырехкратный или восьмикратный избыток) и использованного депротонирующего агента (K_2CO_3 или Na_2CO_3).

Авторами работы [9] на основе 4,5-дихлорфталонитрила и морфолина был получен 4-хлор-5-морфолинофталонитрил и соответствующий октазамещенный фталоцианин, обладающий хорошей растворимостью в $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , ТГФ, ДМФА, ДМСО и толуоле, при этом в ТГФ соблюдался закон Бугера-Ламберта-Бера в определенном диапазоне концентраций. В ходе S_NAr реакции авторы использовали не только морфолин, но и *n*-бутиламин в качестве *N*-нуклеофила. Если реакция с морфолином протекала селективно с образованием продукта монозамещения без каких-либо осложнений (в качестве основания и растворителя выступает сам морфолин), то реакция с первичным алифатическим амином приводила к образованию неразделимой смеси из 7 соединений. Следует отметить, что авторам не удалось получить 4,5-диморфолинофталонитрил: ни повышение температуры, ни добавление избытка морфолина не приводило к желаемому результату.

В то же время, согласно [10] в случае использования *n*-гексиламина процесс идет селективно с образованием 4-хлор-5-гексиламинофталонитрила.

Ряд дальнейших исследований [11] показал, что 4-хлор-5-морфолинофталонитрил можно использовать в реакции статистической конденсации с другими фталонитрилами с целью синтеза фталоцианинов типа A_3B , при этом *N*-содержащий заместитель в фрагменте *B* выполняет ауксохромную функцию. Авторы также отмечают, что введение *N*-содержащего заместителя на периферию макроцикла всегда приводит к значительному батохромному сдвигу максимума поглощения и излучения.

В патенте [12] описан синтез перспективных ароматических и гетероароматических карбоксамидов, содержащих пиперидиновый фрагмент. Данные соединения, по мнению авторов, могут применяться при лечении болезни Паркинсона и других неврологических заболеваний. Одно из заявленных соединений было получено с помощью реакции ароматического нуклеофильного замещения между замещенным пиперидином и 4,5-дихлорфталонитрилом. Реакцию проводили в ТГФ, а в качестве депротонирующего агента использовали триэтиламин, при этом происходило образование исключительно продукта монозамещения. Примечательно, что оставшийся атом хлора был успешно замещен с помощью $Pd_2(dba)_3$, фосфорорганического лиганда «Xantphos» и Cs_2CO_3 на 2-метоксиникотинамидный фрагмент (выход катализируемой палладием реакции составил всего 13%). Данный пример иллюстрирует возможность замещения атома хлора в 4-хлор-5-(*R*-амино)фталонитриле, где *R* имеет алициклическую природу.



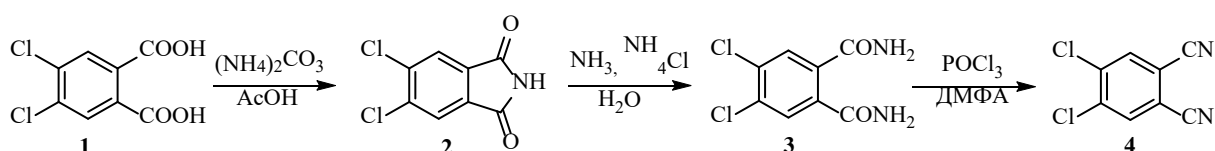
Использование 4,5-дихлорфталонитрила в S_NAr реакции с ароматическими аминами в литературе, по нашим данным, не описано.

Сведения о 4-хлор-5-гетариламинофталонитрилах в литературе также отсутствуют, однако 4,5-дихлорфталонитрил вступает в реакцию дизамещения со следующими соединениями: имидазол [13], 6-октил- и 6-*трет*-бутилпиразол [14] (в качестве основания берут K_2CO_3), карбазол и 3,6-ди-*трет*-бутилкарбазол [15], 3,6-дибромкарбазол [16] (в качестве основания берут CsF).

Все вышеперечисленное свидетельствует о том, что разработка методов синтеза 4-хлор-5-(*R*-амино)фталонитрилов является важной задачей для получения новых замещенных фталонитрилов, обладающих потенциальной биологической активностью, а также фталоцианинов и других соединений, содержащих имидные, изоиндолиновые и тетразольные фрагменты.

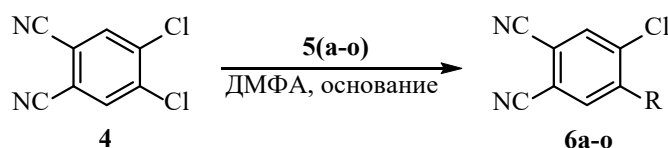
Основная часть

Классический синтез 4,5-дихлорфталонитрила по Вёрле [1] приводит лишь к удовлетворительному выходу целевого продукта (49%), в связи с чем нами была предложена модификация, позволяющая получить 4,5-дихлорфталонитрил **4** в третьей стадии с суммарным выходом 72%. При этом получение 4,5-дихлорфталамида **3** осуществлялось напрямую из 4,5-дихлорфталево́й кислоты **1**, а использование добавки хлорида аммония позволило увеличить выход 4,5-дихлорфталамида **3** на второй стадии до 78%.



В настоящей работе были синтезированы новые 4-хлор-5-(*R*-амино)фталонитрилы. Данные соединения могут быть использованы для получения фталоцианинов, потенциально обладающих рядом интересных с практической точки зрения свойств.

Реакция ароматического нуклеофильного замещения между 4,5-дихлорфталонитрилом **4** и *N*-содержащими нуклеофилами **5(a-o)** была проведена в ДМФА в течение 0,5–19,5 ч при температуре 80–140 °С (в зависимости от природы **5(a-o)**). В качестве депротонирующего агента могут быть использованы как карбонат калия, так и триэтиламин. При этом выбор основания не оказывает существенного влияния на ход реакции.



Целевые соединения **6(a-o)** были получены с выходами до 57,5% (табл. 1).

Таблица 1. Время и условия протекания реакции получения фталонитрилов **6(a-o)**

№	Соединение 6	R	Время, ч	Температура, °C	Основание	Выход, %
1	a		1,5	100	Et ₃ N	57,5
2	b		6	100	Et ₃ N	48
3	c		3	100	Et ₃ N	27
4	d		3	100	Et ₃ N	30
5	e		3	110	K ₂ CO ₃	45
6	f		3	100	K ₂ CO ₃	38
7	g		3	110	K ₂ CO ₃	44
8	h		0,5	130	Et ₃ N	40
9	i		4	90	K ₂ CO ₃	42
10	j		4,5	100	K ₂ CO ₃	32
11	k		1,5	120	K ₂ CO ₃	37
12	l		19,5	80	K ₂ CO ₃	20
13	m		8,5	140	Bu ₄ N	16,5
14	n		11,5	140	Bu ₄ N	36,5
15	o		26	140	Bu ₄ N	20



Следует отметить, что наиболее важным фактором, влияющим на протекание процесса, оказывается природа *N*-нуклеофила. Как и следовало ожидать, в случае ароматических аминов **5(m-o)** реакцию удалось провести только в жестких условиях при 140 °С. В качестве основания был использован более высококипящий трибутиламин, что способствовало непрерывному протеканию процесса в гомогенных условиях. Электронодонорные заместители в ароматическом кольце анилинов способствуют более быстрому протеканию реакции. В то же время, введение электроноакцепторных групп, таких как атом галогена (в случае **5o**), значительно увеличивают длительность реакции.

Строение и индивидуальность всех полученных соединений были подтверждены совокупностью данных ИК- и ЯМР-спектроскопии. Строение соединений **6(a-c, h)** было также доказано с помощью масс-спектрометрии.

В ЯМР ^1H спектрах целевых соединений **6(a-o)** в слабopольной области расположены два синглета (δ_{H} 6.63–8.79 м.д.), которые соответствуют ароматическим протонам С(3,6)Н фталонитрильной системы. Для 4-хлор-5-ариламинофталонитрилов **6(m-o)** характерен уширенный синглет в области δ_{H} 8.66–8.80 м.д. (рис. 1).

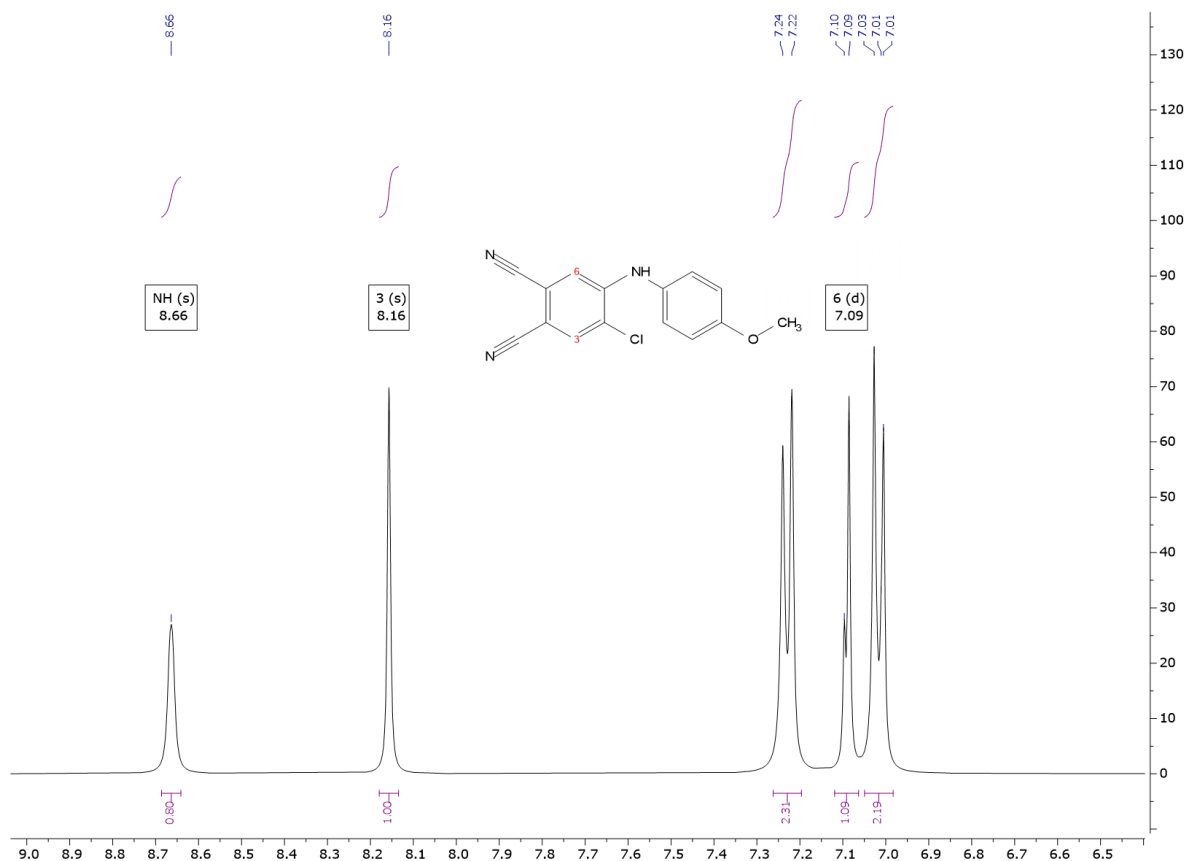


Рис. 1. Фрагмент ЯМР ^1H спектра соединения **6m**

В ЯМР ^{13}C спектрах **6(a-c)** можно наблюдать как сигналы цианогрупп С(1,2)CN в области δ_{C} 115–116 м.д., так и сигнал С(4)Cl в области δ_{C} 131.4–131.8 м.д. (рис. 2).

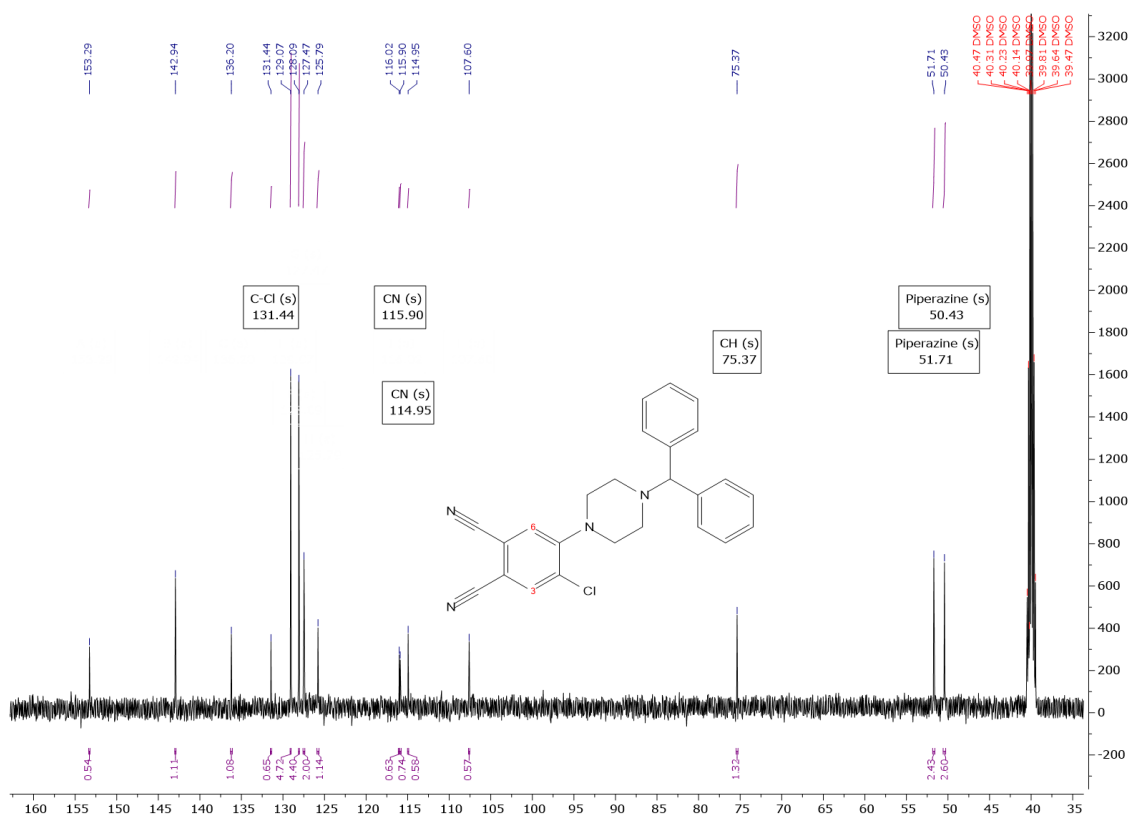


Рис. 2. Фрагмент ЯМР ^{13}C спектра соединения **6a**

В масс-спектрах соединений **6(a-c)** можно наблюдать как пики, соответствующие $[\text{M} + 2]^+$, интенсивность которых составляет примерно 30% от пика $[\text{M}]^+$, так и пики, соответствующие $[\text{M} - ^{35}\text{Cl}]^+$, $[\text{M} - ^{37}\text{Cl}]^+$, что, в совокупности с данными ЯМР спектроскопии, однозначно свидетельствует о наличии в данных соединениях одного атома хлора (рис. 3).

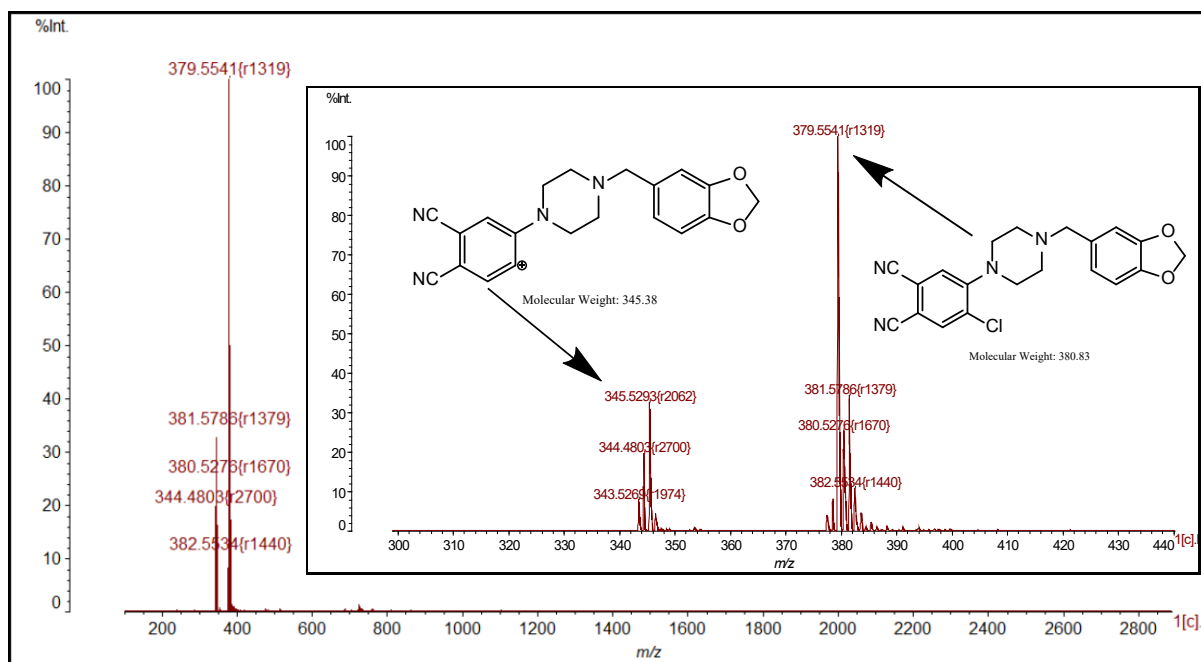


Рис. 3. Масс-спектр соединения **6c**



Контроль за ходом реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol 254 UV». 4,5-Дихлорфталева кислота **1**, амины **5(a-o)**, ДМФА, K_2CO_3 , Et_3N , Bu_3N , $POCl_3$, $AcOH$, $(NH_4)_2CO_3$, 25%-ный водный раствор NH_3 , NH_4Cl являются коммерчески доступными реактивами. ИК-спектры записывали в отраженном свете на ИК-Фурье спектрометре «Spectrum Two Perkin Elmer» с длиной волны 700–4000 cm^{-1} . Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Bruker DRX-400» (ИОХ РАН, г. Москва) для растворов $DMCO-d_6$ при 30 °С. В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в ЯМР 1H ($\delta_H = 2.50$ м.д.) или ЯМР ^{13}C ($\delta_C = 39.5$ м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана. Масс-спектры были зарегистрированы на приборе «Shimadzu Biotech AXIMA Confidence» (ИГХТУ, г. Иваново). Элементный анализ проводился в аналитической лаборатории ИНЭОС РАН г. Москва на приборе «PerkinElmer 2400». Температура плавления определялась на аппарате для определения точки плавления и кипения «Vüchi M-560».

4,5-дихлорфталамид (2). Была собрана установка для перегонки. В колбу на 500 cm^3 засыпали 135 г (1,4 моль) карбоната аммония, затем приливали 300 cm^3 уксусной кислоты, после чего добавляли 150 г (0,64 моль) 4,5-дихлорфталева кислоты **1**. Реакционную смесь нагревали на песчаной бане до температуры кипения и отгоняли 250 cm^3 уксусной кислоты. Далее оставшуюся реакционную смесь вылили в 200 cm^3 воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе при комнатной температуре. Выход 130 г (94%). ИК спектр, ν/cm^{-1} : 3224 (NH), 1711 (C=O), 1533 (NH). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 8.05 (с, 2 H, C(4,7)H).

4,5-дихлорфталамид (3). В колбу на 2000 cm^3 , снабженную магнитной мешалкой и воздушным холодильником, загружали 725 cm^3 25%-го водного раствора аммиака и 41 г (0,77 моль) хлорида аммония, затем 123 г (0,57 моль) 4,5-дихлорфталамида **2**. Реакцию проводили 2 часа при температуре 30 °С. По окончании реакции колбу с образовавшимся осадком **3** охлаждали до температуры 5 °С. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе при комнатной температуре. Выход 106,2 г (78%). ИК спектр, ν/cm^{-1} : 1688 (C = O), 1651 (NH₂), 1120 (C_{Ar}-Cl). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 7.88 (с, 2 H, NH), 7.70 (с, 2 H, C(3,6)H), 7.50 (с, 2 H, NH).

4,5-дихлорфталазонитрил (4). В колбу на 1000 cm^3 , снабженную магнитной мешалкой, загружали 106,2 г (0,46 моль) 4,5-дихлорфталамида **3** и 685 cm^3 ДМФА. Затем при интенсивном перемешивании реакционной массы медленно добавляли 85,6 cm^3 (0,92 моль) $POCl_3$. Колбу с реакционной смесью охлаждали на водяной бане, не допуская нагревания реакционной массы выше 35 °С. Реакционную массу охлаждали до 5 °С и отфильтровывали. Фильтрат выливали в 2800 cm^3 воды. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 87,9 г (98%), $T_{пл.} = 184-186$ °С. ИК спектр, ν/cm^{-1} : 3085 (C_{Ar}-H), 2238 (CN), 1052 (C_{Ar}-Cl). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 8.60 (с, 2 H, C(3,6)H).

4-хлор-5-(R-амино)фталазонитрилы (6a-o) (общая методика). В колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и термометром, загружали 5 ммоль **4**, 6 ммоль **5(a-o)** и 10 cm^3 ДМФА. После растворения реагентов при интенсивном перемешивании к



реакционной смеси прибавляли мелкодисперсный безводный K_2CO_3 (10 ммоль) или триэтиламин (20 ммоль) или трибутиламин (20 ммоль). Реакцию проводили при температуре 80–140 °С в течение 0,5–19,5 часов в зависимости от природы **5(a–o)** (ход реакции контролировали методом ТСХ). По окончании реакции содержимое колбы охлаждали до комнатной температуры и выливали в 60 см³ холодной воды. Выпавший осадок **6(a–o)** отфильтровывали, промывали избытком воды, затем изопропанолом (дважды по 5 см³). Осадок сушили при 60 °С. Целевые продукты **6(a–o)** получали с выходом 16,5–57,5 % после перекристаллизации из подходящего растворителя.

4-хлор-5-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)фталонитрил (6a). Выход 1,19 г (57,5%), $T_{пл.} = 201–203$ °С. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3065 ($C_{Ar}-H$), 2811 (CH), 2236 (CN). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 413.48 (33) $[M + 2]^+$, 411.47 (100) $[M]^+$, 376.47 (34) $[M - ^{35}Cl]$. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, δ , м.д., $J/Гц$): 2.47 (т, 4 H, C(3',5')H, $J = 4.6$), 3.22 (т, 4 H, C(2',6')H, $J = 4.6$), 4.38 (с, 1 H, Ph_2CH), 7.21 (т. д, 2 H, CH_{Ph} , $J = 7.4, 1.4$), 7.30–7.33 (м, 4 H, CH_{Ph}), 7.46 (д. т., 4 H, CH_{Ph} , $J = 8.2, 1.4$), 7.78 (с, 1 H, C(6)H), 8.24 (с, 1 H, C(3)H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, δ , м.д.): 50.43 (2C), 51.71 (2C), 75.37, 107.60, 114.95, 115.90, 116.02, 125.79, 127.47 (2C), 128.09 (4C), 129.07 (4C), 131.44, 136.20, 142.94 (2C), 153.29. Найдено, %: C, 73.00; H, 5.22; N, 13.71. $C_{25}H_{21}ClN_4$. Вычислено, %: C, 72.72; H, 5.13; N, 13.57. $M = 412.92$.

4-хлор-5-(4-(этоксикарбонил)пиперазин-1-ил)фталонитрил (6b). Выход 0,77 г (48%), $T_{пл.} = 163–165$ °С. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3043 ($C_{Ar}-H$), 2985 (CH), 2229 (CN), 1685 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 321 (27) $[M + 2]^+$, 319 (100) $[M]^+$. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, δ , м.д., $J/Гц$): 1.21 (т, 3 H, $COOCH_2CH_3$, $J = 7.2$), 3.16 (т, 4 H, C(2',6')H, $J = 5.0$), 3.54 (т, 4 H, C(3',5')H, $J = 5.0$), 4.07 (кв, 2 H, $COOCH_2CH_3$, $J = 7.2$), 7.82 (с, 1 H, C(6)H), 8.29 (с, 1 H, C(3)H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, δ , м.д.): 15.01, 51.71 (4C), 61.44, 108.20, 114.97, 115.81, 115.97, 126.30, 131.83, 136.21, 153.27, 155.07. Найдено, %: C, 56.40; H, 4.62; N, 17.41. $C_{15}H_{15}ClN_4O_2$. Вычислено, %: C, 56.52; H, 4.74; N, 17.58. $M = 319$.

4-хлор-5-(4-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)пиперазин-1-ил)фталонитрил (6c). Выход 0,51 г (27%), $T_{пл.} = 240–242$ °С. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3035 ($C_{Ar}-H$), 2887 (CH), 2226 (CN), 1042 ($C_{Ar}-Cl$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 381.57 (34) $[M + 2]^+$, 379.55 (100) $[M]^+$, 345.55 (33) $[M - ^{35}Cl]$, 343.52 (9) $[M - ^{37}Cl]$. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, δ , м.д., $J/Гц$): 3.04–3.09 (м, 8 H, C(2',3',5',6')H), 4.12 (с, 2 H, CH_2Ph), 6.05 (с, 2 H, OCH_2O), 6.94 (д, 1 H, C(4'')H, $J = 7.7$), 7.01 (д, 1 H, C(5'')H, $J = 7.7$), 7.21 (с, 1 H, C(7'')H), 7.89 (с, 1 H, C(6)H), 8.29 (с, 1 H, C(3)H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, δ , м.д.): 51.09 (4C), 60.31, 101.75 (2C), 108.34, 108.68 (2C), 115.02, 115.78, 115.91, 126.15 (2C), 131.62, 136.22 (2C), 147.81, 150.10. Найдено, %: C, 63.20; H, 4.62; N, 14.49. $C_{20}H_{17}ClN_4O_2$. Вычислено, %: C, 63.08; H, 4.50; N, 14.71. $M = 380$.

4-хлор-5-(4-бензилпиперазин-1-ил)фталонитрил (6d). Выход 0,51 г (30%), $T_{пл.} = 135–140$ °С. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3041 ($C_{Ar}-H$), 2941 (CH), 2229 (CN), 1061 ($C_{Ar}-Cl$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., $J/Гц$): 2.54–2.56 (м, 4 H, C(3',5')H), 3.19 (т, 4 H, C(2',6')H, $J = 4.8$), 3.56 (с, 2 H, CH_2Ph), 7.27 (т, 1 H, C(4'')H, $J = 5.6$), 7.34 (д, 4 H, C(2'',3'',5'',6'')H, $J = 5.6$), 7.77 (с, 1 H, C(6)H), 8.24 (с, 1 H, C(3)H). Найдено, %: C, 67.52; H, 5.13; N, 16.61. $C_{19}H_{17}ClN_4$. Вычислено, %: C, 67.75; H, 5.09; N, 16.63.

4-хлор-5-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)фталонитрил (6e). Выход 0,66 г (45%). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3061 ($C_{Ar}-H$), 2933 (CH), 2227 (CN), 1036 ($C_{Ar}-Cl$). Спектр ЯМР



^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.99 (т, 2H, C(4')H, $J = 5.8$), 3.52 (т, 2H, C(3')H, $J = 5.8$), 4.42 (с, 2H, C(1')H), 7.16 (д,д, 1H, C(7)H, $J = 4.7, 2.4$), 7.17–7.21 (м, 3H, C(5',6',8')H), 7.85 (с, 1H, C(6)H), 8.28 (с, 1H, C(3)H). Найдено, %: C, 69.46; H, 4.14; N, 14.37. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$. Вычислено, %: C, 69.51; H, 4.12; N, 14.30.

4-хлор-5-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)фталонитрил (6f). Выход 0,52 г (38%). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3051 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$), 2925 (CH), 2223 (CN), 1035 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Cl}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.72 (кв, 1H, C(3')H, $J = 12.4$), 0.88 (д, 6H, C(3',5') CH_3 , $J = 6.2$), 1.70–1.84 (м, 3H, C(5')H, C(4')H), 2.34 (т, 2H, C(2')H, $J = 11.5$), 3.45 (д,д, 2H, C(6')H, $J = 11.5$), 7.76 (с, 1H, C(6)H), 8.22 (с, 1H, C(3)H). Найдено, %: C, 65.76; H, 5.84; N, 15.14. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3$. Вычислено, %: C, 65.81; H, 5.89; N, 15.35.

4-хлор-5-(4-метилпиперидин-1-ил)фталонитрил (6g). Выход 0,57 г (44%), $T_{\text{пл.}} = 156\text{--}160$ °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3059 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$), 2982 (CH), 2217 (CN). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.95 (д, 3H, C(4') CH_3 , $J = 6.5$), 1.28 (т,т, 2H, C(3')H, $J = 12.5, J = 6.5$), 1.51–1.59 (м, 1H, C(4')H), 1.72 (д, 2H, C(5')H, $J = 12.5$), 2.8 (т,д, 2H, C(2')H, $J = 12.5, 6.5$), 3.47 (д, 2H, C(6')H, $J = 12.5$), 7.75 (с, 1H, C(6)H), 8.22 (с, 1H, C(3)H). Найдено, %: C, 64.69; H, 5.47; N, 16.21. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C, 64.74; H, 5.43; N, 16.18.

4-хлор-5-(морфолин-4-ил)фталонитрил (6h). Выход 0,50 г (40%), $T_{\text{пл.}} = 171\text{--}176$ °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3079 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$), 2991 (CH), 2218 (CN). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 249 (9) $[\text{M} + 2]^+$, 247 (27) $[\text{M}]^+$, 212 (31) $[\text{M} - ^{35}\text{Cl}]^+$, 189 (100) $[\text{M} - ^{35}\text{Cl} - \text{CN} + 2]^+$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.20 (д,д, 4H, C(3',5')H, $J = 4.2, J = 2.2$), 3.77 (д,д, 4H, C(2',6')H, $J = 4.2, J = 2.2$), 7.76 (с, 1H, C(6)H), 8.11 (с, 1H, C(3)H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, δ , м.д.): 50.39 (2C), 65.91 (2C), 106.75, 114.34, 115.22, 115.48, 125.91, 131.02, 135.82, 152.60. Найдено, %: C, 59.01; H, 4.13; N, 16.29. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C, 58.19; H, 4.07; N, 16.97. $M = 247$. Полученные характеристики соответствуют описанным в литературе [9].

4-хлор-5-(азепан-1-ил)фталонитрил (6i). Выход 0,55 г (42%), $T_{\text{пл.}} = 93,2\text{--}94,5$ °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3059 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$), 2935 (CH), 2216 (CN), 1032 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Cl}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.56–1.59 (м., 4H, C(4',5')H), 1.80 (д., 4H, C(3',6')H, $J = 6.2$), 3.50 (т, 4H, C(2',7')H, $J = 6.2$), 7.63 (с, 1H, C(6)H), 8.09 (с, 1H, C(3)H). Найдено, %: C, 64.83; H, 4.89; N, 16.29. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_3$. Вычислено, %: C, 64.74; H, 5.43; N, 16.18.

4-хлор-5-(диметиламино)фталонитрил (6j). Выход 0,33 г (32%). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3085 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$), 2946 (CH), 2864, 2814 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2220 (CN), 1583 (C = C), 1061 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Cl}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.94 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 7.68 (с, 1H, C(6)H), 8.17 (с, 1H, C(3)H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д.): 42.80 (2C), 106.22, 114.27, 115.34, 115.69, 122.90, 130.62, 135.85, 153.73. Найдено, %: C, 58.44; H, 3.89; N, 19.92. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_3$. Вычислено, %: C, 58.41; H, 3.92; N, 20.43. Полученные характеристики соответствуют описанным в литературе [7].

4-хлор-5-(бензил(метил)амино)фталонитрил (6k). Выход 0,52 г (37%). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3070 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$), 2937 (CH), 2228 (CN). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.82 (с, 3H, NCH_3), 4.49 (с, 2H, NCH_2), 7.26–7.32 (м, 3H, CH_{Ph}), 7.35–7.38 (м, 2H, CH_{Ph}), 7.77 (с, 1H, C(6)H), 8.24 (с, 1H, C(3)H). Найдено, %: C, 68.16; H, 4.24; N, 14.97. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$. Вычислено, %: C, 68.21; H, 4.29; N, 14.91.



4-хлор-5-(6Н-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)фталонитрил (3l). Выход 0,38 г (20%), $T_{пл.} = 257-259$ °С. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 2238 (CN), 1051 ($C_{Ar}-Cl$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., $J/Гц$): 7.40 (д, 1 H, C(8)H, $J = 8.0$), 7.55 (т, 1 H, C(9)H, $J = 8.0$), 7.77 (уш. д, 1 H, C(7)H, $J = 8.0$), 7.83 (м, 2 H, C(2,3)H), 8.03 (д, 1 H, C(1)H, $J = 7.0$), 8.33 (с, 1 H, C(6')H, $J = 7.0$), 8.49 (д, 1 H, C(4)H, $J = 7.0$), 8.79 (уш. с, 1 H, C(3')H), 8.85 (уш. с, 1 H, C(10)H). Найдено (%): С, 69.87; Н, 2.81; N, 19.15. $C_{22}H_{10}ClN_5$. Вычислено (%): С, 69.57; Н, 2.65; N, 18.44.

4-хлор-5-((4-метоксифенил)амино)фталонитрил (6m). Выход 0,23 г (16,5%), $T_{пл.} = 205-207$ °С. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3335 (NH), 3079 ($C_{Ar}-H$), 2969 (CH), 2227 (CN). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., $J/Гц$): 3.79 (с, 3 H, C(4)OCH₃), 7.02 (д, 2 H, C(3',5')H, $J = 8.5$), 7.09 (д, 1 H, C(6)H, $J = 4.4$), 7.23 (д, 2 H, C(2',6')H, $J = 8.5$), 8.16 (с, 1 H, C(3)H), 8.66 (уш. с. 1H, NH). Найдено, %: С, 63.53; Н, 3.47; N, 14.74. $C_{15}H_{10}ClN_3O$. Вычислено, %: С, 63.50; Н, 3.55; N, 14.81.

4-хлор-5-[(4-метилфенил)амино]фталонитрил (6n). Выход 0,49 г (36,5%), $T_{пл.} = 214,5-216$ °С. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3339 (NH), 3072 ($C_{Ar}-H$), 2962 (CH), 2230 (CN). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., $J/Гц$): 2.32 (уш. с, 3H, C(4')CH₃), 7.21 (д, 5H, C(6)H, C(2',3',5',6')H, $J = 16.1$), 8.19 (уш. с, 1H, C(3)H), 8.75 (уш. с, NH). Найдено, %: С, 67.23; Н, 3.62; N, 15.66. $C_{15}H_{10}ClN_3$. Вычислено, %: С, 67.30; Н, 3.77; N, 15.70.

4-хлор-5-[(3-хлор-4-метилфенил)амино]фталонитрил (6o). Выход 0,3 г (20%). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3328 (NH), 3067 ($C_{Ar}-H$), 2959 (CH), 2225 (CN). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., $J/Гц$): 2.32 (с, 3H, C(4')CH₃), 7.21 (с, 1H, C(2')H), 7.37 (уш. с, 2H, C(5',6')H), 7.43 (с, 1H, C(6)H), 8.23 (с, 1H, C(3)H), 8.80 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С, 59.52; Н, 3.04; N, 13.84. $C_{15}H_9Cl_2N_3$. Вычислено, %: С, 59.62; Н, 3.00; N, 13.91.

Список источников

1. **Wöhrle D., Eskes M., Shigehara K., Yamada A.** A simple synthesis of 4,5-disubstituted 1,2-dicyanobenzenes and 2,3,9,10,16,17,23,24-octasubstituted phthalocyanines // *Synthesis*. 1993. Vol. 1993, no 2. P. 194-196. DOI: 10.1055/S-1993-25825.
2. **Matlaba P.M.** Synthesis of zinc phthalocyanine derivatives for possible use in photodynamic therapy: Master's thesis. Grahamstown, 2002. 131 p.
3. **Sabeeha S.M.** Phthalocyanine-based molecules and polymers of intrinsic microporosity: Doctoral dissertation. Cardiff, 2014. 205 p.
4. **Alharbi N.** Synthesis and functionalization of novel meso-substituted tetrabenzotriazaporphyrins: Doctoral dissertation. Norwich, 2014. 168 p.
5. **Matemadombo F., Maree M. D., Ozoemena K. I., Westbroek P., Nyokong T.** Synthesis, electrochemical and spectroelectrochemical studies of octaphenylthio-substituted phthalocyanines // *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*. 2005. Vol. 9, no. 7. P. 484-491. DOI: 10.1142/S1088424605000605.
6. **Abramov I.G., Baklagin V.L., Bukhalin V.V., Maizlish V.E., Rassolova A.E.** Synthesis of substituted aryloxyphthalonitriles based on 4-chlorophthalonitrile and 4,5-dichlorophthalonitrile // *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*. 2022. Vol. 3, no. 4. P. 102-109. DOI: 10.52957/27821900_2022_04_102. URL: <https://ystu.editorum.ru/en/nauka/issue/5030/view>
7. **Venkatramaiah N., Rocha D. M. G. C., Srikanth P., Paz F. A. A., Tomé J. P. C.** Synthesis and photophysical characterization of dimethylamine-derived Zn(ii)phthalocyanines: exploring their potential as selective chemosensors for trinitrophenol // *Journal of Materials Chemistry C*. 2015. Vol. 3. P. 1056-1067. DOI: 10.1039/C4TC02253J.



8. **Gümüş G., Ahsen V.** Synthesis and characterization of di-n-hexylamino-substituted phthalocyanines // *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*. 2002. Vol. 6, no. 7. P. 489-493. DOI: 10.1142/S1088424602000610.
9. **Burat A.K., Koca A., Lewtak J.P., Gryko D.T.** Synthesis, physicochemical properties and electrochemistry of morpholine-substituted phthalocyanines // *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*. 2010. Vol. 14, no. 7. P. 605-614. DOI: 10.1142/S108842461000246X.
10. **Roberts J.M.** Synthesis, spectroscopic studies, and computational analysis of a solvatochromic phthalocyanine derivative: Master's thesis. Tucson, 2016. 84 p.
11. **Burat A.K., Koca A., Lewtak J.P., Gryko D.T.** Preparation, electrochemistry and optical properties of unsymmetrical phthalocyanines bearing morpholine and tert-butylphenoxy substituents // *Synthetic Metals*. 2011. Vol. 161, no. 15-16. P. 1537-1545. DOI: 10.1016/j.synthmet.2011.05.010.
12. Patent US 20200375969 Piperidinyl- and piperazinyl-substituted heteroaromatic carboxamides as modulators of GPR6 / **Green J., Hopkins M., Jones B., Kiryanov A.A., Kuehler J., Monenschein H., Murphy S., Nixey T., Sun H.** Publ. 2020.
13. **Tshivhase M., Williams D.B.G.** Color-Coded Ligands: Tracking the Catalyst using Highly Pigmented Porphyrine Ligands in Biphasic Reactions // *Organometallics*. 2014. Vol. 33, no. 24. P. 7023-7026. DOI: 10.1021/om501094p.
14. **Dehe D., Lothschütz C., Thiel W.R.** Novel pyrazole functionalized phthalocyanines and their first row transition metal complexes // *New Journal of Chemistry*. 2010. Vol. 34. P. 526-532. DOI: 10.1039/B9NJ00485H.
15. **Majeed S.A., Ghazal B., Nevonen D.E., Goff P.C., Blank D.A., Nemykin V.N., Makhseed S.** Evaluation of the Intramolecular Charge-Transfer Properties in Solvatochromic and Electrochromic Zinc Octa(carbazolyl)phthalocyanines // *Inorganic Chemistry*. 2017. Vol. 56, no. 19. P. 11640-11653. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.7b01570.
16. **Majeed S.A., Nwaji N., Mack J., Nyokong T., Makhseed S.** Nonlinear optical responses of carbazole-substituted phthalocyanines conjugated to graphene quantum dots and in thin films // *Journal of Luminescence*. 2019. Vol. 213. P. 88-97. DOI: 10.1016/j.jlumin.2019.04.034.

Поступила в редакцию 22.05.2024

Одобрена после рецензирования 28.05.2024

Принята к опубликованию 31.05.2024



Научная статья

УДК 547.82

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-28-36

РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ РЕАКЦИИ ГАЛОГЕНИРОВАНИЯ 9-ХЛОРПИРИДО[1,2-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛА

Р.С. Бегунов, Л. И. Савина

Роман Сергеевич Бегунов, канд. хим. наук, доцент; Луиза Ильинична Савина, студент
Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, Ярославль, Россия, begunov@bio.ac.ru,
luizasavina2000@mail.ru

Ключевые слова:

9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазол, *N*-галогенсулцинимид, реакция S_EAr , региоселективность, квантово-химическое моделирование, метод DFT B3LYP/6-31G**, программный комплекс PC GAMESS/Firefly и ORCA 5.0.4

Аннотация. Методами экспериментальной и квантовой химии изучена региоселективность реакции S_EAr 9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола. Процесс галогенирования проводили в серной кислоте, используя *N*-бромсулцин- или *N*-хлорсулцинимид. Происходило образование двух изомерных продуктов 8-*Hal*-9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола и 6-*Hal*-9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола. Преимущественно введение электрофильной частицы происходило в 8-е положение гетероцикла. С помощью методов квантовой химии установлено, что реакция электрофильного галогенирования имела орбитальный контроль. Ориентация введения электрофильной частицы определялась распределением граничной электронной плотности в субстрате, что хорошо согласовывалось с экспериментальными данными.

Для цитирования:

Бегунов Р.С., Савина Л.И. Региоселективность реакции галогенирования 9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2024. Т. 5, вып. 2. С. 28-36.
URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5176/view>

Введение

Пиридо[1,2-*a*]бензимидазолы являются перспективными соединениями для создания новых лекарственных средств. Данное гетероциклическое ядро входит в состав веществ, проявляющих различные виды биологической активности: противомаларийную [1], противоопухолевую [2], онкопротекторную [3] и противовирусную [4]. Особый интерес вызывают производные пиридо[1,2-*a*]бензимидазола, обладающие антимикробной активностью [5]. Так, в настоящее время, разработан ряд эффективных антибиотиков на основе рифаксимины, содержащего в своей структуре данный гетероцикл [6].



Многочисленные экспериментальные данные показывают, что введение атомов галогенов в азагетероциклические системы способствует повышению их биологической активности [7-9]. Например, в статье [7] показано, что увеличение количества атомов галогенов в азагетероароматической системе усиливало антимикробный эффект, а также уменьшало значение минимальной ингибирующей концентрации. Также в работе [9] сообщалось об уменьшении необходимой концентрации для ингибирования грибковых культур в два и более раз при наличии галогенов в структуре соединения.

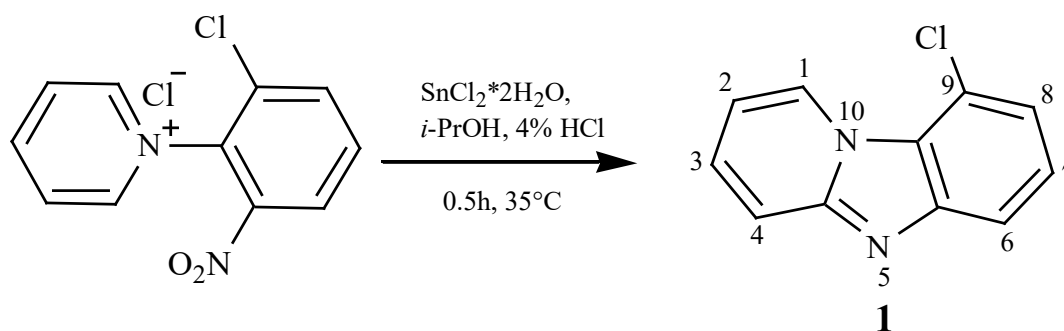
Наиболее простым способом синтеза галогенпроизводных пиридо[1,2-*a*]бензимидазола представляется введение атомов галогенов в условиях реакции электрофильного ароматического замещения. Однако из-за небольшого количества данных о реакционной способности пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов в реакции S_EAr этот метод не нашел пока широкого распространения в органическом синтезе.

Ранее нами была изучена региоселективность реакции нитрования и галогенирования 7-*R*-пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов ($R = Cl$ или электроноакцепторные группы) [10]. Было установлено, что введение электрофильной частицы происходило в 8-е положение гетероцикла. При $R = Cl$ вторым реакционным центром для электрофильной атаки было 6-е положение. 9-Замещенного производного в ходе реакции S_EAr получить не удалось.

С целью дальнейшего изучения закономерностей этого химического процесса и получения полигалогенпроизводного пиридо[1,2-*a*]бензимидазола, содержащего атомы галогена, в том числе и в 9-м положении, в качестве субстрата был использован 9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазол (**1**).

Основная часть

Синтез 9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**1**) проводили по ранее отработанной методике [11, 12] в условиях реакции восстановительной внутримолекулярной гетероциклизации.



Строение **1** было доказано с помощью 1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Отнесение сигналов протонов и атомов углерода сделано на основании данных 2D 1H - 1H NOESY, 2D 1H - ^{13}C HSQC (рис. 1, слева) и 2D 1H - ^{15}N HMBC спектров (рис. 1, справа).

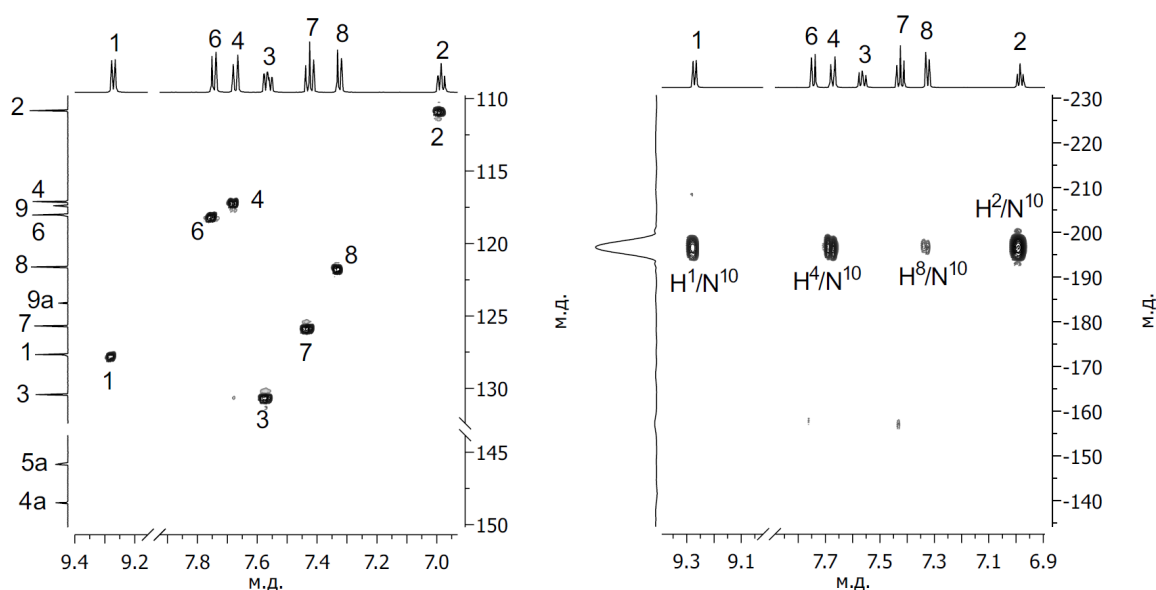
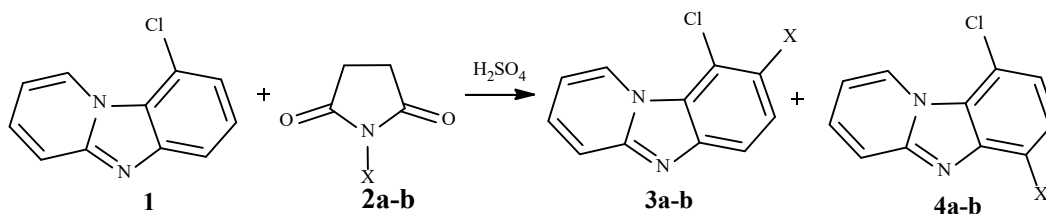


Рис. 1. Фрагменты спектров ^1H - ^{13}C HSQC (слева) и ^1H - ^{15}N HMBSC (справа) 9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (1)

Использование гетероядерной одноквантовой (HSQC) и многосвязной (HMBSC) корреляционной спектроскопии позволило идентифицировать сигнал H^8 , связанного с C^8 - одним из возможных реакционных центров для электрофильной атаки.

Введение атомов брома и хлора в молекулу 9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (1) производилось в конц. H_2SO_4 с использованием *N*-бромсукцинимиды (2а) или *N*-хлорсукцинимиды (2б).



где X = а) Br; б) Cl

Растворы галогенирующего агента **2а** и субстрата **1**, взятых в эквимольных количествах, одновременно вносились в реактор при 30 °С. Реакцию проводили 20 ч. Анализ полученной реакционной массы с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии показал наличие в ней двух продуктов 8-бром-9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**3а**) и 6-бром-9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**4а**) в соотношении **3а** : **4а** = 1 : 0.47. При этом примерно 40% исходного вещества оставалось непрореагировавшим. Схожие результаты были получены при использовании **2б**. Также наблюдалось образование двух изомеров 8,9-дихлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**3б**) и 6,9-дихлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**4б**) в соотношении **3б** : **4б** = 1 : 0.37. Реакция хлорирования протекала медленнее. Конверсия **1** составила всего 22%.

С увеличением времени до 30 ч и температуры реакции $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ до 50 °С количество непрореагировавшего исходного вещества **1** в реакциях бромирования и хлорирования хотя и уменьшалось, но все равно оставалось значительным. В большей степени на



конверсию **1** оказывало увеличение количества галогенирующего агента в реакционной массе. Так 100%-ная конверсия соединения **1** наблюдалась при соотношении **1** : **2a** = 1 : 1.4 и **1** : **2b** = 1 : 3.0.

Для увеличения региоселективности реакции S_EAr раствор галогенирующего агента в H_2SO_4 вносился постепенно в течение 10 ч при 45 °С, после чего реакционная масса перемешивалась при данной температуре еще 10 ч. После перекристаллизации в хлороформе 8,9-дигалогенпиридо[1,2-*a*]бензимидазолы (**3a,b**) были получены с выходом 89 и 87% соответственно.

Строение дигалогенпроизводных **3** было доказано с помощью 1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Отнесение сигналов протонов и атомов углерода сделано на основании данных 2D 1H - 1H NOESY, 2D 1H - ^{13}C HSQC и 2D 1H - ^{15}N HMBC спектров. На рис. 2 представлены фрагменты спектров 1H - ^{13}C HSQC (слева) и 1H - ^{15}N HMBC (справа) 8,9-дихлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**3b**).

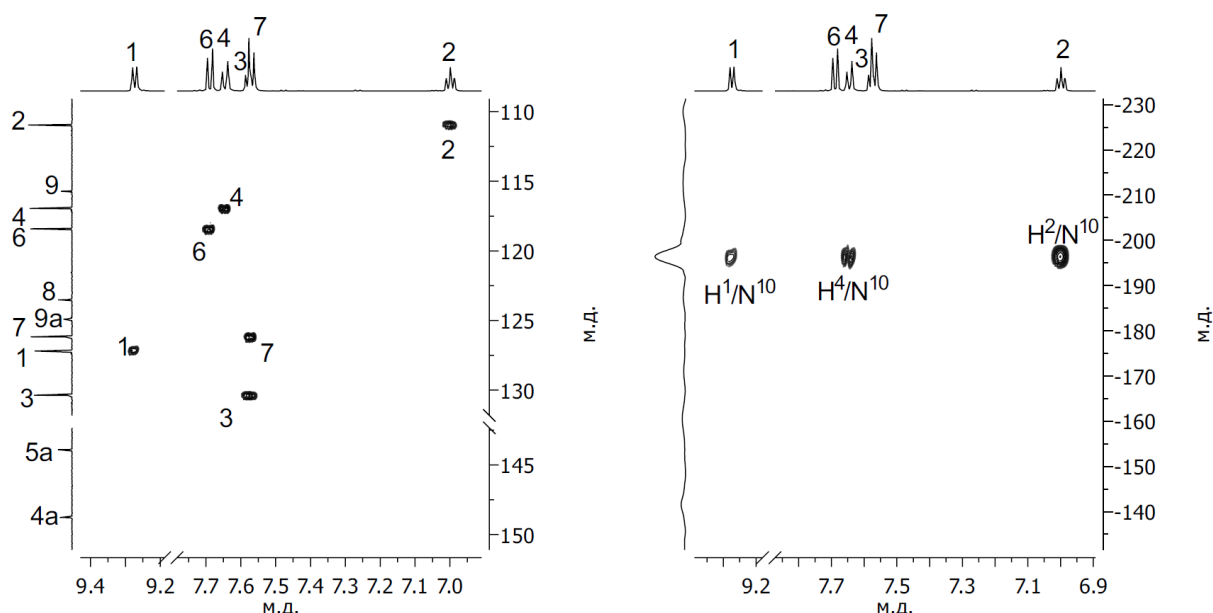


Рис. 2. Фрагменты спектров 1H - ^{13}C HSQC (слева) и 1H - ^{15}N HMBC (справа) 8,9-дихлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**3b**)

В спектрах 1H - ^{13}C HSQC и 1H - ^{15}N HMBC данного соединения отсутствовали кросс-пики взаимодействия H^8/C^8 и H^8/N^{10} , которые наблюдались для субстрата **1**. Это свидетельствовало о замещении атома водорода на галоген в 8-м положении гетероцикла.

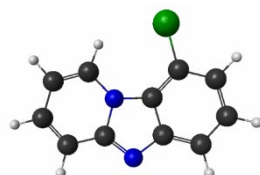
Таким образом, вопреки $-I$ -эффекту атома хлора, введение электрофильной частицы происходило преимущественно в *орто*-, а не *пара*-положение относительно заместителя.

С целью объяснения ориентации реакции S_EAr методом B3LYP/6-31G** были рассчитаны зарядовые и орбитальные характеристики 9-галогенпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**1**) и его протонированного по имидному азоту гетероцикла производного (**1'**). Расчеты проводили в рамках теории функционала плотности с гибридным обменно-корреляционным функционалом [13-15] (метод



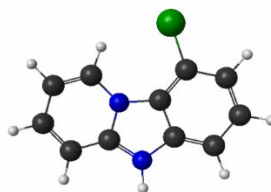
DFT B3LYP/6-31G**) для открытых электронных оболочек [15] с использованием программного комплекса PC GAMESS/Firefly [16], а также программы ORCA 5.0.4 [17]. Оптимизацию геометрий выполняли как в газовой фазе, так и с использованием дискретной сольватационной модели SMD. В качестве сольватной оболочки использовали воду. Результаты расчётов представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Заряды и граничные электронные плотности на атомах С в ВЗМО 9-хлорпиридо[1,2-а]бензимидазола (1)



Номер атома	Заряды на С	Граничные электронные плотности на С в ВЗМО	Заряды на С (с учётом сольватации)	Граничные электронные плотности на С в ВЗМО (с учётом сольватации)
C ¹	0.14079	0.10956	0.05368	0.09143
C ²	-0.15330	0.09383	-0.20670	0.07990
C ³	-0.06353	0.07206	-0.11925	0.05012
C ⁴	-0.12548	0.12162	-0.20686	0.10033
C ⁶	-0.11755	0.15708	-0.21034	0.12035
C ⁷	-0.08905	0.00784	-0.15481	0.00553
C ⁸	-0.10077	0.15710	-0.17739	0.13071

Таблица 2. Заряды и граничные электронные плотности на атомах С в ВЗМО 9-хлорпиридо[1,2-а]бензимидазола (1')



Номер атома	Заряды на С	Граничные электронные плотности на С в ВЗМО	Заряды на С (с учётом сольватации)	Граничные электронные плотности на С в ВЗМО (с учётом сольватации)
C ¹	0.16595	0.05468	0.08589	0.06994
C ²	-0.13602	0.05678	-0.18660	0.06122
C ³	-0.04089	0.01222	-0.09491	0.01984
C ⁴	-0.10482	0.07300	-0.16754	0.08333
C ⁶	-0.09227	0.20653	-0.16762	0.14518
C ⁷	-0.07852	0.00110	-0.14530	0.00127
C ⁸	-0.07950	0.21158	-0.15275	0.15638

Анализ зарядов на атомах С в нейтральной (см. табл. 1) и протонированной по азоту молекуле (см. табл. 2) показал, что наибольший формальный отрицательный заряд находился на атоме С². Согласно зарядовому контролю, вероятность реализации реакции S_EAr по другим реакционным центрам была значительно меньше. Это противоречило полученным экспериментальным данным о протекании реакции в 6-м или 8-м положениях.



В дальнейшем для объяснения ориентации введения электрофильной частицы в пиридо[1,2-*a*]бензимидазол **1** была использована концепция распределения граничной электронной плотности в молекуле субстрата: в реакции S_EAr наиболее предпочтительно для электрофильной атаки то положение в субстрате, которое имеет наиболее высокую электронную плотность в ВЗМО [18]. Эффективность концепции была показана при оценке реакционной способности конденсированных полиазетероциклов в реакции S_EAr [19].

Для сравнения индексов реакционной способности при взаимодействии соединения с электрофильным агентом оценены граничные электронные плотности в ВЗМО на атомах (f_A) с помощью выражения

$$f_A = 2 \sum_{\mu \in A} c_{i\mu}^2 \quad (I)$$

где $c_{i\mu}$ – коэффициенты разложения ВЗМО по АО, центрированным на атомах (A).

Из полученных данных следует, что наибольший вклад в электронную плотность ВЗМО вносили атомы C^6 и C^8 . Значения коэффициентов на данных атомах в нейтральной молекуле **1** практически не отличались. С учётом сольватационного окружения молекулы разница между вкладами атомов C^6 и C^8 возрастала. В сольватированной молекуле катиона **1'** разница вкладов атома C^8 и атома C^6 в электронную плотность ВЗМО еще больше увеличивалась. Поэтому согласно концепции Фукуи [15] положение 8 пиридо[1,2-*a*]бензимидазола должно являться предпочтительным центром для атаки электрофильной частицы в реакции S_EAr , что согласуется с полученными экспериментальными данными (табл. 3).

Таблица 3. Граничные электронные плотности на атомах С в ВЗМО субстрата и процентное содержание в реакционной массе продуктов реакции S_EAr

Положение электрофильной атаки	C^6	C^8
Граничные электронные плотности на С в ВЗМО сольватированной молекулы 1'	0.14518	0.15638
Процентное содержание продуктов реакции бромирования* 3a и 4a	32%	68%
Процентное содержание продуктов реакции хлорирования* 3b и 4b	27%	73%

* - субстрат и реагент вносились в реактор одновременно.

Таким образом, реакционными центрами в 9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазоле для электрофильной атаки в реакции S_EAr являлись положения 6 и 8 гетероцикла. В большей степени происходило образование 8,9-дигалогенпроизводного пиридо[1,2-*a*]бензимидазола. Согласно данным квантово-химического моделирования реакция S_EAr имела орбитальный контроль. Ориентация введения электрофильной частицы определялась распределением граничной электронной плотности в субстрате. Вклад атома C^8 в ВЗМО субстрата был больше, чем C^6 . Это хорошо коррелировало с результатами синтезов.



Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе PolyTherm A со скоростью нагревания 3 °С/мин и не корректировали. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker Avance-II 600 с рабочими частотами 600.13, 150.90 и 60.81 МГц для ядер ^1H , ^{13}C и ^{15}N , соответственно, растворитель – ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – остаточный сигнал протонов растворителя (δ 2.5) для спектра ЯМР ^1H и сигнал ^{13}C ДМСО- d_6 (δ 39.5) для углеродных спектров при температуре 25 °С для **1** и 60 °С для **3a,b**. Нагрев для веществ **3a,b** связан с ограниченной растворимостью соединений. Масс-спектры были записаны на приборе FINNIGAN MAT. INCOS 50, энергия электронного потока 70 эВ.

Методика синтеза 9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**1**)

К раствору 1,00 г (0,00369 моль) хлорида N-(2-нитро-6-хлорфенил)пиридиния в 15 мл изопропанола при 35 °С добавляли раствор 2,50 г (0,00369 моль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 15 мл 4%-ной HCl. Реакцию проводили при 35 °С в течение 0,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и обрабатывали 25%-ным NH_4OH до pH = 7-8 экстрагировали несколькими порциями горячего хлороформа (Σ = 150 мл). Отгоняли растворитель, получая продукт в виде порошка бежевого цвета. Выход: 91%. $T_{\text{пл}}$ 101–103 °С. ^1H NMR (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 9.27 (дт, J = 7.0, 1.2, 1H, H^1), 7.74 (дд, J = 8.2, 0.9, 1H, H^6), 7.67 (дт, J = 9.2, 1.2, 1H, H^4), 7.56 (ддд, J = 9.2, 6.6, 1.3, 1H, H^3), 7.42 (т, J = 7.9, 1H, H^7), 7.32 (дд, J = 7.7, 0.9, 1H, H^8), 6.98 (тд, J = 6.8, 1.3, 1H, H^2). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 148.5 (C^{4a}), 145.8 (C^{5a}), 130.4 (C^3), 127.7 (C^1), 125.7 (C^7), 124.1 (C^{9a}), 121.6 (C^8), 118.0 (C^6), 117.4 (C^9), 117.1 (C^4), 110.8 (C^2). HRMS: m/z вычислено $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_2$ 203.6396 $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 203.6391.

Методика синтеза 8-*Hal*-9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазолов (**3a,b**)

К раствору 2,00 г (0,01 моль) 9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола в 25 мл H_2SO_4 прикапывали раствор 2,5 г (0,014 моль) N-бромсукцинимиды (**2a**) для синтеза **3a** или 4.0 г (0.03 моль) N-хлорсукцинимиды (**2b**) для синтеза **3b** в 50 мл H_2SO_4 при 35 °С в течение 10 ч, после чего перемешивали еще 10 ч при 40–45 °С. Затем смесь выливали в лёд и обрабатывали 25%-ным NH_4OH до pH = 7-8. Выпавший осадок бежевого цвета отфильтровывали, промывали холодной водой и сушили.

8-бром-9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазол (**3a**) Выход: 89%. $T_{\text{пл}}$ 121–124 °С. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 9.35 (д, 1H, H^1 , J = 7.3), 7.76 (д, 1H, H^4 , J = 8.5), 7.69 (м, 2H, $\text{H}^{6,7}$), 7.62 (т, 1H, H^3 , J = 7.9), 7.05 (т, 1H, H^2 , J = 6.9). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 148.8 (C^{4a}), 143.9 (C^{5a}), 130.6 (C^3), 127.4 (C^1), 126.3 (C^7), 124.9 (C^{9a}), 123.6 (C^8), 119.4 (C^6), 117.2 (C^4), 115.8 (C^9), 111.1 (C^2). HRMS: m/z вычислено $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{BrClN}_2$ 282.5357 $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 282.5352.

8,9-дихлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазол (**3b**). Выход: 87%. $T_{\text{пл}}$ 131–135 °С. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 9.27 (дт, J = 7.1, 1.2, 1H, H^1), 7.69 (д, J = 8.7 Hz, 1H, H^6), 7.65 (дт, J = 9.2, 1.2, 1H, H^4), 7.59 – 7.55 (м, 2H, H^3 , H^7), 7.00 (тд, J = 6.9, 1.3, 1H, H^2). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 148.8 (C^{4a}), 143.9 (C^{5a}), 130.4 (C^3), 127.2 (C^1), 126.2 (C^7), 124.9 (C^{9a}), 123.5 (C^8), 118.4 (C^6), 117.0 (C^4), 115.7 (C^9), 111.0 (C^2). HRMS: m/z вычислено $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2$ 238.0847 $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено 238.0841.



Расчётная часть

Квантово-химические расчеты электронного строения проводили с помощью программного комплекса PC GAMESS/Firefly и программы ORCA 5.0.4. Для оптимизации геометрии соединения **1** и его протонированного по имидному азоту гетероцикла производного **1'** в газовой фазе применяли PC GAMESS/Firefly, для оптимизации геометрии **1** и **1'** с учётом сольватной оболочки использовали программу ORCA. Влияние среды учитывали с помощью сольватационной модели с учетом электронной плотности (SMD). Расчеты электронных параметров молекулы проводили в рамках теории функционала плотности с гибридным обменно-корреляционным функционалом (метод DFT B3LYP/6-31G**) для открытых электронных оболочек. Граничные электронные плотности в ВЗМО на атомах углерода (f_A) рассчитывали по формуле (I). Для обработки данных, а также визуализации результатов расчетов использовали программы wxMacMolPlt [20] и ChemCraft [21].

Список источников

1. **Mayoka G., Keiser J., Häberli C., Chibale K.** Structure–Activity Relationship and *in Vitro* Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity (ADMET) Studies of N-aryl 3-Trifluoromethyl Pyrido[1,2-a]benzimidazoles That Are Efficacious in a Mouse Model of Schistosomiasis // *ACS Infect. Dis.* 2019. Vol. 5. P. 418–429. DOI: 10.1021/acsinfecdis.8b00313.
2. **Liu A., Ji R., Shen S., Cao X., Ge, Y.** A ratiometric fluorescent probe for sensing sulfite based on a pyrido [1, 2-a] benzimidazole fluorophore // *New Journal of Chemistry.* 2017. Vol. 41, no. 18. P. 10096-10100. DOI: 10.1039/C7NJ02086D.
3. **Gadde S., Kleynhans A., Holien J.K., Bhadbhade M., Nguyen P.L. D., Mittra R., Yu T.T., Carter D.R., Parker M.W., Marshall G.M., Cheung B.B., Kumar N.** Pyrimido[1,2-a]benzimidazoles as inhibitors of oncoproteins ubiquitin specific protease 5 and MYCN in the childhood cancer neuroblastoma // *Bioorg Chem.* 2023. Vol. 136. No.106462. DOI: 10.1016/j.bioorg.2023.106462.
4. **Котовская С.К., Баскакова З.М., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Беланов Е.Ф., Бормотов Н.И., Балахнин С.М., Серова О.А.** Синтез и противовирусная активность фторсодержащих производных пиридо[1,2-а]бензимидазолов. *Хим.-фарм. журнал.* 2005. Т. 39, № 11. С. 12–16. DOI: 10.30906/0023-1134-2005-39-11-12-16
5. **Арутюнян А.А., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М.** Антибактериальные свойства некоторых полициклических гетероциклов на основе пиримидина и бензимидазола // *Биолог. журнал Армении.* 2016. Vol. 68, iss. 2. С. 88–91. URL: <https://arar.sci.am/dlibra/publication/260297>
6. **Кoo H.L., Dupont H.L.** Rifaximin: A Unique Gastrointestinal-Selective Antibiotic for Enteric Diseases // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 26. P. 17–25. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328333dc8d.
7. **Бегунов Р.С., Егоров Д.О., Четвертакова А.В., Савина Л.И., Зубишина А.А.** Антибактериальная активность галоген- и нитропроизводных бензимидазола в отношении *Bacillus subtilis* // *Антибиотики и химиотерапия.* 2023. Т. 68, № 3-4. С. 19-24. DOI: 10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-19-24.
8. **Andrzejewska M., Yépez-Mulia L., Cedillo-Rivera R., Tapia A., Vilpo L., Vilpo J., Kazmierczuk Z.** Synthesis, antiprotozoal and anticancer activity of substituted 2- trifluoromethyl- and 2-pentafluoroethylbenzimidazoles // *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2002. Vol. 37. P. 973–978. DOI: 10.1016/S0223-5234(02)01421-6.
9. **Ткаченко П.В., Ткаченко Е.В., Журавель И.А., Казмирчук В.В., Дербисбекова У.Б.** Синтез и противомикробная активность 4-арилсульфанилпроизводных 5-аминопиразолов // *Вестник КазНМУ.* 2017. №2. С. 307–311. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sintez-i-protivimikrobnaya-aktivnost-4-arilsulfonilproizvodnyh-5-aminopirazolov>



10. **Begunov R.S., Sokolov A.A., Belova V.O., Fakhruddinov A.N., Shashkov A.S., Fedyanin I.V.** Reaction of substituted pyrido[1,2-a]benzimidazoles with electrophilic agents // *Tetrahedron Letters*. 2015. Vol. 56, iss. 42. P. 5701–5704. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.08.014.
11. **Бегунов Р.С., Рызванович Г.А., Фирганг С.И.** Простой способ синтеза замещенных бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридинов // *Журнал органической химии*. 2004. Т. 40, № 11. С. 1740-1742. DOI: 10.1007/s11178-005-0082-5.
12. **Богданова Д.М., Савина Л.И., Бегунов Р.С.** Синтез и функционализация аминопроизводных пиридо[1,2-а]бензимидазола // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022. Т. 3, № 4. С. 30-38. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5030/view>
13. **Becke A. D.** Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // *J. Chem. Phys.* 1993. Vol. 98, no. 7. P. 5648-5652. DOI: 10.1063/1.464913.
14. **Miehlich B. A., Savin H. S., Stoll H, Preuss H.** Results Obtained with the Correlation Energy Density Functionals of Becke and Lee, Yang and Parr // *Chemical Physics Letters*. Vol. 157, no. 3. 1989. P. 200-206. DOI: 10.1016/0009-2614(89)87234-3.
15. **Mueller M.** Fundamentals of Quantum Chemistry. Molecular Spectroscopy and Modern Electronic Structure Computation // *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 2, no. 6. P. 291-292. DOI: 10.3390/i2060291.
16. **Granovsky A. A.** Firefly version 8.8. URL: <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
17. **Neese F.** The ORCA program system // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*. 2012. Vol. 2, no. 1. P. 73–78. DOI: 10.1002/wcms.81.
18. **Fukui K., Yonezawa T., Nagata C.** MO-Theoretical Approach to the Mechanism of Charge Transfer in the Process of Aromatic Substitutions // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1957. Vol. 27. P. 1247-1256. DOI:10.1063/1.1743986.
19. **Breza M., Milata V.** Quantum-chemical studies of the nitration of benzazoles // *ARKIVOC*. 2005. Vol. 9. P. 80–89. DOI: 10.3998/ark.5550190.0006.909.
20. **Bode B.M., Gordon M.S.** MacMolPlt: a graphical user interface for GAMESS // *J. Mol. Graphics and Modeling*. 1998. Vol. 16, no. 3. P. 133-138. DOI: 10.1016/s1093-3263(99)00002-9).
21. **Zhurko G.A.** Chemcraft. Version 1.6. URL: <http://www.chemcraftprog.com>

Поступила в редакцию 14.05.2024

Одобрена после рецензирования 31.05.2024

Принята к опубликованию 31.05.2024



Научная статья

УДК 547.057-7.8

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-37-54

СИНТЕЗ СУЛЬФОНИЛАМИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ИЗОКСАЗОЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ

Л. А. Комшина, А. Д. Котов, М. В. Блюмина, Е. А. Васильева

Людмила Александровна Комшина, канд. хим. наук, доцент; Александр Дмитриевич Котов, д-р хим. наук, профессор; Мария Владимировна Блюмина, канд. хим. наук, Елена Андреевна Васильева Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Россия, kotad@mail.ru

Ключевые слова:

сульфониламиды,
сульфонилхлорирование,
региоселективность,
изоксазолы

Аннотация. Сульфонилхлорированием бициклических систем, содержащих изоксазольный гетероцикл, и взаимодействием полученных сульфонилхлоридов с аминоксоединениями получен ряд новых сульфоамидов с изоксазольным фрагментом. Сульфонилхлорированием 3-арил-5-N-ациламиноизоксазолов получены производные изоксазола, содержащие сульфогруппу в изоксазольном кольце.

Для цитирования:

Комшина Л.А., Котов А.Д., Блюмина М.В., Васильева Е.А. Синтез сульфоамидов, содержащих изоксазольный фрагмент // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2024. Т. 5, вып. 2. С. 37-54
URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5176/view>

Введение

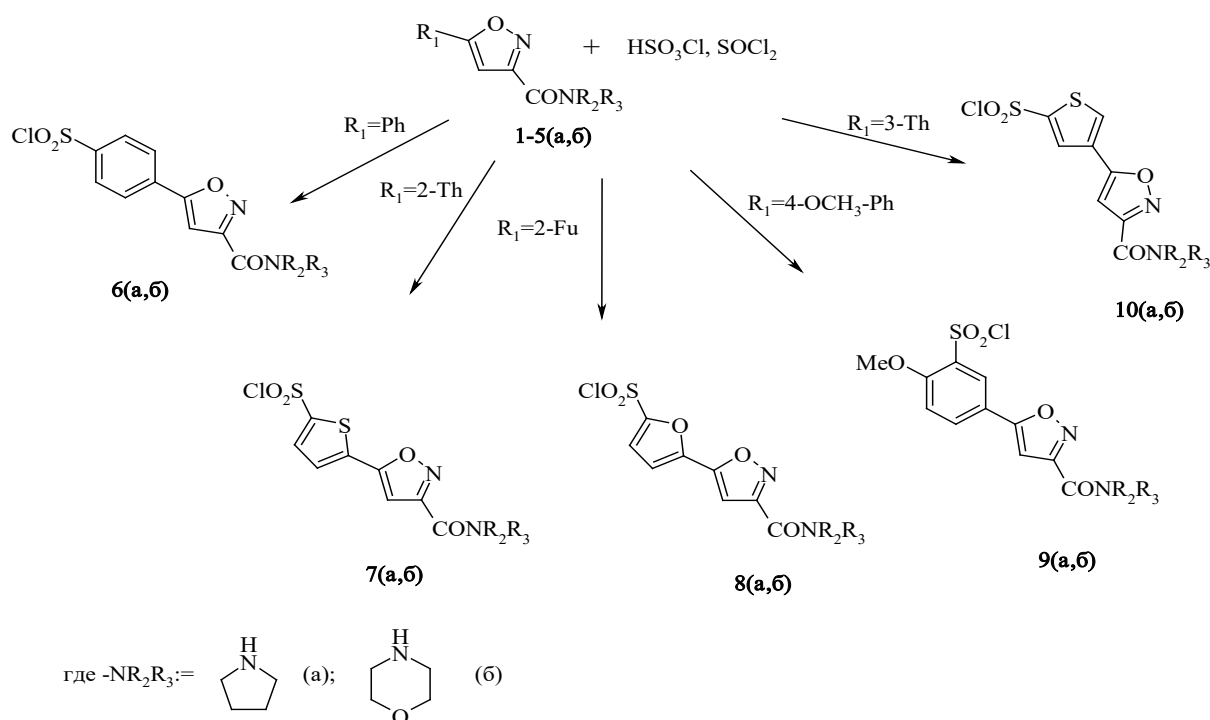
Сульфоамидная группа является важной функциональной группой в органических соединениях и широко присутствует в фармацевтических препаратах, а также в различных природных и синтетических соединениях. Традиционно сульфоамиды рассматриваются как антибактериальные агенты, но среди них можно найти соединения с различной биологической активностью, например гипогликемической [1,2], противоопухолевой [3], противовирусной [4-9], противоэпилептической [10], гипотензивной [11], антипротозоальной [12], противогрибковой [13], противораковой [14-16], противовоспалительной [17], диуретической [18] и др. [19-21]. Кроме того, сульфоамиды являются удобным и эффективным источником азота и используются при построении связей С-N [22], а аддукт сульфоамида и витамина С улучшает оптические свойства поливинилового спирта, что делает возможным его использование в производстве оптических устройств [23].

Сульфоамидные производные гетероароматических систем привлекают особое внимание исследователей из-за их высокой и специфической биологической активности. Литературные данные о сульфоамидных производных изоксазолов немногочисленны, но некоторые из соединений данного класса обладают установленным



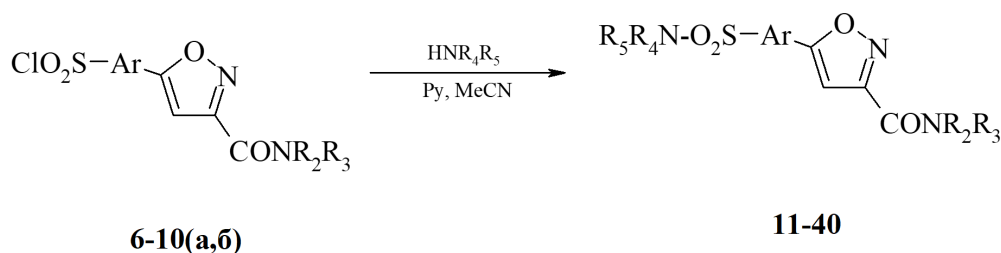
фармакологическим потенциалом [24]. В связи с этим разработка методов получения новых сульфониламидов, содержащих изоксазольный фрагмент, является весьма актуальной задачей.

Основным подходом к синтезу сульфониламидов является сульфонилхлорирование соответствующих субстратов [25] и взаимодействие полученных сульфонилхлоридов с аммиаком или аминсоединениями. Карбоксамидные производные бициклических систем, содержащих изоксазольный гетероцикл, **1-5(a,b)** сульфонилхлорировали в присутствии тионилхлорида избытком хлорсульфоновой кислоты, при этом региоспецифично были получены сульфонилхлориды **6-10(a,b)**.



Следует отметить, что изоксазольный радикал, несмотря на электроноакцепторный характер, проявляет себя как *para*-ориентант в бензольном кольце. Очевидно, это связано со стабилизацией σ -комплекса в *para*-положении к изоксазольному фрагменту, за счет образования резонансной структуры с локализацией положительного заряда на атоме кислорода.

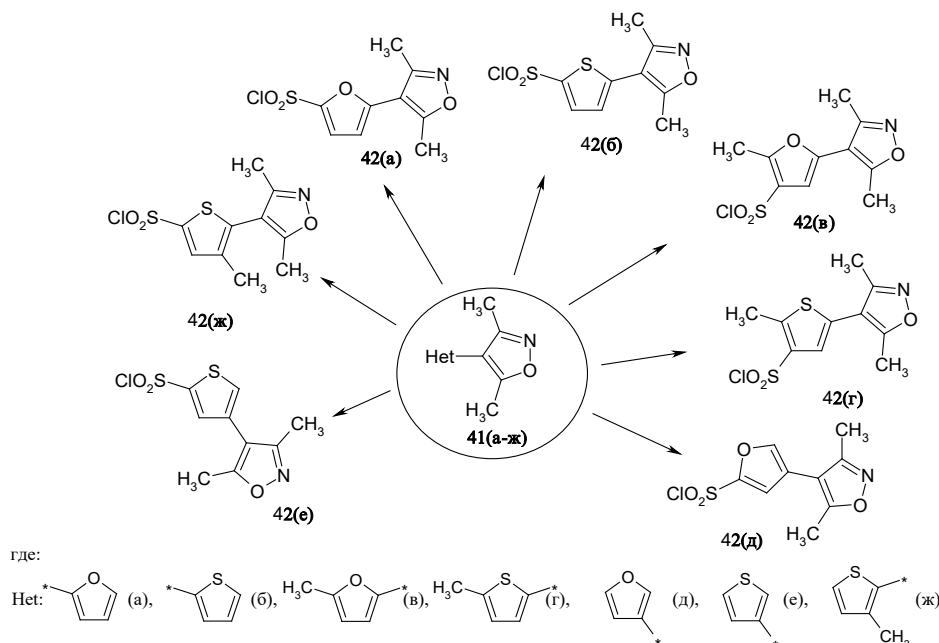
На основе полученных сульфонилхлоридов **6-10(a,b)** взаимодействием их с алифатическими и ароматическими аминами в присутствии пиридина в ацетонитриле была синтезирована библиотека сульфониламидов **11-40**, содержащих изоксазольный фрагмент.



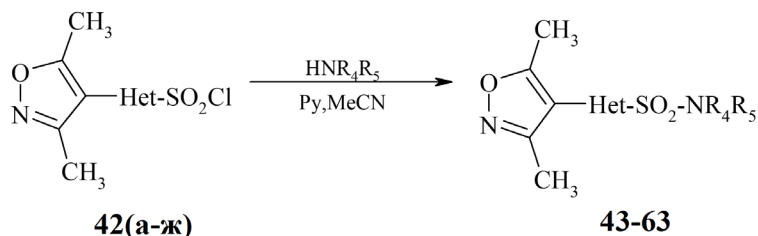
где HNR_4R_5 : пирролидин, морфолин или 4-метоксианилин



Сульфонилхлорированием 4-гетерилзамещенных-3,5-диметилизоксазолов **41(а-ж)**, содержащих фурановый или тиофеновый циклы, были получены сульфонилхлориды **42(а-ж)**.

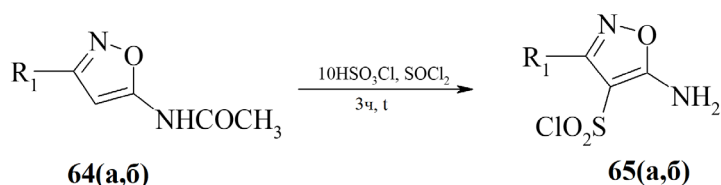


На основе полученных сульфонилхлоридов были получены сульфонамидные производные 4-фуран- и 4-тиофен-3,5-диметилизоксазолов.



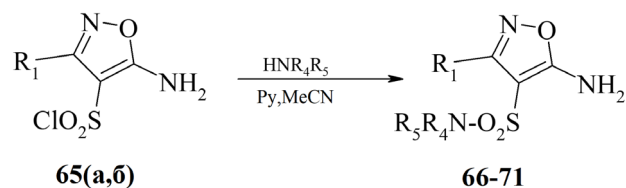
где HNR_4R_5 : пирролидин, морфолин или 4-метоксианилин

Сульфонилхлорированием 3-арил-5-*N*-ациламиноизоксазолов **64(а,б)** были получены производные изоксазола, содержащие сульфогруппу в изоксазольном кольце.



где: R_1 : (а), (б)

При этом одновременно с сульфонилхлорированием протекает реакция деацилирования аминогруппы. Из сульфонилхлоридов **65(а,б)** были синтезированы в ацетонитриле в присутствии пиридина соответствующие сульфонамиды **66-71**.



где: R_1 : (а), (б), HNR_4R_5 : пирролидин, морфолин или 4-метоксианилин

Таким образом, в ходе работы получен ряд новых сульфониамидов с изоксазольным фрагментом. Идентификация синтезированных соединений и общие методики их синтеза представлены в экспериментальной части.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Varian XL – 400» для растворов в $CDCl_3$ или $DMCO-d_6$ при 25 °С. В качестве стандарта использовали сигнал тетраметилсилана. Масс-спектры записывали на хромато-масс-спектрометре Perkin Elmer Clarus 680 (GC) + Clarus SQ 8T (МС) с использованием капиллярной колонки ELITE-5ms 30m×0.25mm×0.25um. Элементный анализ проводился на приборе Perkin Elmer 2400. Температуру плавления определяли на аппарате для определения точки плавления и кипения Büchi M-560.

Общая методика синтеза сульфонилхлоридов. К охлажденной в ледяной бане смеси 0,10 моль хлорсульфоновой кислоты и 0,01 моль тионилхлорида при интенсивном перемешивании порциями прибавляли 0,01 моль соответствующего субстрата. Смесь выдерживали при охлаждении до полного растворения осадка, затем нагревали при 60 °С в течение 1 ч. Смесь выливали в смесь льда с 50 мл хлороформа. Органический слой отделяли, промывали 50 мл 5%-го раствора соды, сушили сульфатом натрия. Раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.

Общая методика синтеза сульфониамидов. К смеси 0,001 моль сульфонилхлорида и 0,002 моль пиридина в 5 мл ацетонитрила прибавляли 0,001 моль соответствующего амина. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Добавляли 5 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью этилацетат-петролейный эфир 50:50. После упаривания растворителя получали кристаллы сульфониамидов.

4-[3-(Пирролидин-1-карбонил)изоксазол-5-ил]-бензолсульфонилхлорид **6(a)**. Выход 78%, белые кристаллы, T пл. 187–189 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 1.98 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.65 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.89 (2H, м, CH_2N пирролидина); 7.13 (1H, с, H-4 изоксазола); 8.00 (2H, д, $J=8.5$, C_6H_4); 8.14 (2H, д, $J=8.5$, C_6H_4). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 340 $[M]^+$ (5), 144 (7), 114 (7), 98 (31), 70 (100), 56 (76). Найдено, %: С 49.30; Н 3.85; N 8.26; S 9.43. $C_{14}H_{13}ClN_2O_4S$. Вычислено, %: С 49.34; Н 3.85; N 8.22; S 9.41.

4-[3-(Морфолин-4-карбонил)изоксазол-5-ил]-бензолсульфонилхлорид **6(б)**. Выход 77%, белые кристаллы, T пл. 195–197 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 3.74 (2H, м, CH_2N морфолина); 3.79 (4H, м, CH_2N , CH_2O морфолина); 3.97 (2H, м, CH_2N



морфолина); 7.05 (1H, с, Н-4 изоксазола); 8.00 (2H, д, $J=8.5$, C_6H_4), 8.13 (2H, д, $J=8.5$, C_6H_4). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 356 $[M]^+$ (7), 326 (13), 270 (15), 115 (15), 114 (29), 86 (55), 56 (100). Найдено, %: С 47.03; Н 3.68; N 7.89; S 9.00. $C_{14}H_{11}ClN_2O_5S$. Вычислено, %: С 47.13; Н 3.85; N 7.85; S 8.99.

5-[3-(Пирролидин-1-карбонил)изоксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфонилхлорид **7(а)**. Выход 80%, белые кристаллы, T пл. 127–129 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 1.98 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.66 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.88 (2H, м, CH_2N пирролидина); 7.02 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.5 (д, $J=4.3$, Н-4 тиофена); 7.86 (1H, д, $J=4.3$, Н-3 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 346 $[M]^+$ (1), 213 (6), 98 (46), 82 (13), 70 (71), 69 (43), 56 (74), 55 (100), 39 (25). Найдено, %: С 41.49; Н 3.20; N 8.12; S 18.53. $C_{12}H_{11}ClN_2O_4S_2$. Вычислено, %: С 41.56; Н 3.20; N 8.08; S 18.49.

5-[3-(Морфолин-4-карбонил)изоксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфонилхлорид **7(б)**. Выход 74%, светло-коричневые кристаллы, T пл. 165–167 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 1.9 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.72 (2H, м, CH_2O морфолина); 3.93 (2H, м, CH_2O морфолина); 6.94 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.51 (1H, д, $J=1.6$, Н-4 тиофена); 7.86 (1H, д, $J=1.6$, Н-3 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 362 $[M]^+$ (3), 334 (3), 276 (12), 114 (31), 86 (27), 70 (100), 56 (85). Найдено, %: С 39.69; Н 3.06; N 7.76; S 17.71. $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S_2$. Вычислено, %: С 39.73; Н 3.06; N 7.72; S 17.67.

5-[3-(Пирролидин-1-карбонил)изоксазол-5-ил]-фуран-2-сульфонилхлорид **8(а)**. Выход 81%, белые кристаллы, T пл. 80–83 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 1.98 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.65 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.86 (2H, м, CH_2N пирролидина); 7.06 (1H, д, $J=3.9$, Н-4 фурана); 7.13 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.38 (1H, д, $J=3.9$, Н-3 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 330 $[M]^+$ (2), 295 (1), 98 (54), 70 (59), 56 (100). Найдено, %: С 43.50; Н 3.36; N 8.51; S 9.71. $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$. Вычислено, %: С 43.58; Н 3.35; N 8.47; S 9.69.

5-[3-(Морфолин-4-карбонил)изоксазол-5-ил]-фуран-2-сульфонилхлорид **8(б)**. Выход 77%, коричневые кристаллы, T пл. 110–112 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 3.67 (2H, м, CH_2N морфолина); 3.74 (4H, м, CH_2N , CH_2O морфолина); 3.84 (2H, м, CH_2O морфолина); 7.05 (1H, д, $J=3.9$, Н-4 фурана); 7.24 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.37 (1H, д, $J=3.9$, Н-3 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 346 $[M]^+$ (6), 318 (3), 316 (7), 260 (14), 114 (34), 86 (26), 70 (100), 56 (88). Найдено, %: С 41.49; Н 3.20; N 8.12; S 9.26. $C_{12}H_{11}ClN_2O_6S$. Вычислено, %: С 41.57; Н 3.20; N 8.08; S 9.25.

2-Метокси-5-[3-(пирролидин-1-карбонил)изоксазол-5-ил]-бензолсульфонилхлорид **9(а)**. Выход 77%, белые кристаллы, T пл. 80–85 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 1.85 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.53 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.75 (2H, м, CH_2N пирролидина); 4.00 (3H, с, OCH_3); 6.81 (1H, с, Н-4 изоксазола), 7.15 (1H, д, $J=8.5$, Н-3 C_6H_3); 7.97 (1H, дд, $J_1=1.1$, $J_2=8.5$, Н-4 C_6H_3); 8.24 (1H, д, $J=1.1$, Н-6 C_6H_3). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 370 $[M]^+$ (7), 335 (2), 237 (15), 115 (16), 98 (45), 70 (100), 56 (68). Найдено, %: С 48.50; Н 4.08; N 7.59; S 8.66. $C_{15}H_{15}ClN_2O_5S$. Вычислено, %: С 48.59; Н 4.08; N 7.55; S 8.65.

2-Метокси-5-[3-(морфолин-4-карбонил)изоксазол-5-ил]-бензолсульфонилхлорид **9(б)**. Выход 76%, белые кристаллы, T пл. 110–112 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 2.58 (2H, м, CH_2N морфолина); 3.61 (4H, м, CH_2N , CH_2O морфолина); 3.74 (2H, м, CH_2O



морфолина); 3.95 (3H, с, OCH₃); 6.71 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.13 (1H, д, $J=8.5$, Н-3 C₆H₃); 7.94 (1H, дд, $J_1=1.1$, $J_2=8.5$, Н-4 C₆H₃); 8.17 (2H, д, $J=1.1$, Н-6 C₆H₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 386 [M]⁺ (2), 351 (1), 237 (6), 115 (24), 114 (40), 86 (38), 56 (100). Найдено, %: С 46.53; Н 3.91; N 7.28; S 8.30. C₁₅H₁₅ClN₂O₆S. Вычислено, %: С 46.58; Н 3.91; N 7.24; S 8.29.

4-[3-(Пирролидин-1-карбонил)изоксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфонилхлорид **10(а)**. Выход 76%, белые кристаллы, T пл. 175–177 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 1.94 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 3.63 (2H, м, CH₂N пирролидина); 3.85 (2H, м, CH₂N пирролидина); 6.9 (1H, с, Н-4 изоксазола); 8.13 (1H, д, $J=1.6$, Н-5 тиофена); 8.20 (1H, д, $J=1.6$, Н-3 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 346 [M]⁺ (2), 247 (17), 150 (5), 98 (39), 70 (82), 69 (44), 56 (100), 39 (28). Найдено, %: С 41.49; Н 3.20; N 8.12; S 18.53. C₁₂H₁₁ClN₂O₄S₂. Вычислено, %: С 41.56; Н 3.20; N 8.08; S 18.49.

4-[3-(Морфолин-4-карбонил)изоксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфонилхлорид **10(б)**. Выход 78%, светло-коричневые кристаллы, T пл. 170–173 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 3.68 (2H, м, CH₂N морфолина); 3.72 (4H, м, CH₂N, CH₂O морфолина); 3.85 (2H, м, CH₂O морфолина); 6.82 (1H, с, Н-4 изоксазола); 8.13 (1H, д, $J=1.6$, Н-5 тиофена); 8.20 (1H, д, $J=1.6$, Н-3 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 362 [M]⁺ (2), 276 (10), 233 (20), 114 (23), 86 (30), 70 (83), 56 (95), 42 (100), 39 (11). Найдено, %: С 39.70; Н 3.06; N 7.76; S 17.71. C₁₂H₁₁ClN₂O₅S₂. Вычислено, %: С 39.73; Н 3.06; N 7.72; S 17.67.

{5-[4-(Пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-пирролидин-1-ил-метанон **11**. Выход 74%, белые кристаллы, T пл. 190–192 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.66 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 1.89 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 3.18 (4H, м, CH₂N пирролидина); 3.52 (2H, м, CH₂N пирролидина); 3.71 (2H, м, 2CH₂N пирролидина); 7.53 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.96 (2H, д, $J=8.2$, Н-2, Н-6 C₆H₄); 8.18 (2H, д, $J=8.2$, Н-3, Н-5 C₆H₄). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 375 [M]⁺ (10), 240 (13), 115 (8), 76 (11), 70 (100), 42 (93), 39 (19). Найдено, %: С 57.49; Н 5.64; N 11.25; S 8.56. C₁₈H₂₁N₃O₄S. Вычислено, %: С 57.59; Н 5.64; N 11.19; S 8.54.

{5-[4-(Морфолин-4-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-пирролидин-1-ил-метанон **12**. Выход 78%, белые кристаллы, T пл. 187–189 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.90 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 2.92 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.52 (2H, м, CH₂N пирролидина); 3.63 (4H, м, CH₂O морфолина); 3.72 (2H, м, 2CH₂N пирролидина); 7.56 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.90 (2H, д, $J=8.5$, Н-2,6 Ar); 8.22 (2H, д, $J=8.5$, Н-3,5 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 391 [M]⁺ (8), 240 (8), 98 (20), 86 (40), 70 (53), 56 (100), 42 (28). Найдено, %: С 55.20; Н 5.41; N 10.79; S 8.21. C₁₈H₂₁N₃O₅S. Вычислено, %: С 55.23; Н 5.41; N 10.73; S 8.19.

N-(4-метокси-фенил)-4-[3-(пирролидин-1-карбонил)-изоксазол-5-ил]-бензол-сульфониламид **13**. Выход 77%, белые кристаллы, T пл. 167–169 °С. ЯМР ¹H (DMCO- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.88 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 3.51 (2H, м, CH₂N пирролидина); 3.66 (3H, с, OCH₃); 3.69 (2H, м, CH₂N пирролидина); 6.81 (2H, д, $J=8.5$, Н-2,6 Ar²); 6.98 (2H, д, $J=8.5$, Н-3,5 Ar²); 7.45 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.8 (2H, д, $J=8.5$, 2, Н-6 Ar¹); 8.09 (2H, д, $J=8.5$, Н-3,5 Ar¹); 10.04 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 427 [M]⁺ (3), 123 (9), 122 (100), 95 (15), 70 (9), 56 (19), 42 (16). Найдено, %: С 58.89; Н 4.96; N 9.88; S 7.51. C₂₁H₂₁N₃O₅S. Вычислено, %: С 59.00; Н 4.95; N 9.83; S 7.50.



Морфолин-4-ил-{5-[4-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-метанон **14**. Выход 76%, белые кристаллы, $T_{пл}$ 215–217 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 1.66 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 3.18 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ пирролидина); 3.63 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 3.68 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$ морфолина); 7.5 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.96 (2H, д, $J=8.5$, Н-2,6 Ar); 8.17 (2H, д, $J=8.5$, Н-3,5 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 391 $[\text{M}]^+$ (5), 199 (7), 115 (9), 114 (19), 86 (30), 70 (69), 42 (100), 39(10). Найдено, %: С 55.19; Н 5.41; N 10.79; S 8.21. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 55.23; Н 5.41; N 10.73; S 8.19.

{5-[4-(Морфолин-4-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-морфолин-4-ил-метанон **15**. Выход 78%, белые кристаллы, $T_{пл}$ 225–227 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 2.92 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 3.63 (8H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$, $2\text{CH}_2\text{O}$ морфолина); 7.53 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.91 (2H, д, $J=8.5$, Н-2 Ar); 8.21 (2H, д, $J=8.5$, Н-6 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 407 $[\text{M}]^+$ (9), 377 (6), 171 (9), 115 (7), 114 (15), 86 (80), 70 (36), 56 (100), 42 (48). Найдено, %: С 52.90; Н 5.20; N 10.36; S 7.88. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 53.06; Н 5.20; N 10.31; S 7.87.

N-(4-метокси-фенил)-4-[3-(морфолин-4-карбонил)-изоксазол-5-ил]-бензол сульфониламид **16**. Выход 77%, белые кристаллы, $T_{пл}$ 140–143 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 3.61 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 3.66 (4H, м, CH_2N , CH_2O морфолина); 3.67 (3H, с, OCH_3); 6.80 (2H, д, $J=8.5$, Н-2,6 Ar¹); 6.97 (2H, д, $J=8.5$, Н-3,5 Ar¹); 7.42 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.82 (2H, д, $J=8.0$, Н-2,6 Ar²); 8.09 (2H, д, $J=8.0$, Н-3,5 Ar¹); 10.04 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 443 $[\text{M}]^+$ (2), 171 (7), 123 (9), 122 (100), 95 (13), 70 (14), 56 (11). Найдено, %: С 56.79; Н 4.78; N 9.52; S 7.24. $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 56.88; Н 4.77; N 9.48; S 7.23.

{5-[5-(Пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол-3-ил}-пирролидин-1-ил-метанон **17**. Выход 75%, белые кристаллы, $T_{пл}$ 195–197 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 1.71 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 1.89 (4H, м, CH_2 пирролидина); 3.25 (8H, м, CH_2 пирролидина); 3.51 (2H, м, CH_2 пирролидина); 3.69 (2H, м, CH_2 пирролидина); 7.42 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.81 (1H, д, $J=3.6$, Н-3 тиофена); 7.8 (1H, д, $J=3.6$, Н-2 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 381 $[\text{M}]^+$ (6), 98 (53), 70 (87), 69 (21), 56 (64), 55 (100), 42 (86), 39 (11). Найдено, %: С 50.29; Н 5.03; N 11.07; S 16.84. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 50.38; Н 5.02; N 11.02; S 16.81.

{5-[5-(Морфолин-4-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол-3-ил}-пирролидин-1-ил-метанон **18**. Выход 77%, белые кристаллы, $T_{пл}$ 170–173 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 1.89 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 3.0 (4H, м, CH_2N морфолина); 3.51 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.69 (6H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$ морфолина, CH_2 пирролидина); 7.43 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.78 (1H, д, $J=3.9$, Н-3 тиофена); 7.95 (1H, д, $J=3.9$, Н-2 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 397 $[\text{M}]^+$ (2), 98 (36), 86 (28), 70 (42), 69 (12), 56 (100), 55 (65). Найдено, %: С 48.20; Н 4.82; N 10.62; S 16.16. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 48.35; Н 4.82; N 10.57; S 16.13.

5-[3-(Пирролидин-1-карбонил)-изоксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфоновой кислоты 4-метоксифениламид **19**. Выход 78%, белые кристаллы, $T_{пл}$ 215–217 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 1.88 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 3.49 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.65 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.69 (3H, с, OCH_3); 6.87 (2H, д, $J=8.9$, CH_2O Ar); 7.05 (2H,



д, $J=8.9$, Н-4,6 Аг); 7.35 (1Н, с, Н-4 изоксазола); 7.52 (д, 1Н, $J=3.9$, Н-3 тиюфена); 7.75 (1Н, д, $J=3.9$, Н-2 тиюфена); 10.3 (1Н, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 433 $[M]^+$ (4), 123 (10), 122 (100), 98 (10), 95 (15), 70 (8), 56 (20), 55 (29), 42 (11). Найдено, %: С 52.59; Н 4.42; N 9.74; S 14.82. $C_{19}H_{19}N_3O_5S_2$. Вычислено, %: С 52.64; Н 4.42; N 9.69; S 14.79.

Морфолин-4-ил- $\{5-[5-(\text{пирролидин-1-сульфонил})\text{-тиофен-2-ил}]\text{-изоксазол-3-ил}\}$ -метанон **20**. Выход 74%, желтые кристаллы, T пл. 145–147 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/H\alpha$): 1.71 (4Н, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.24 (4Н, м, $2CH_2N$ пирролидина); 3.61 (4Н, м, CH_2N морфолина); 3.67 (4Н, м, $2CH_2O$ морфолина); 7.38 (1Н, с, Н-4 изоксазола); 7.82 (1Н, д, $J=3.3$, Н-3 тиюфена); 7.9 (1Н, д, $J=3.3$, Н-2 тиюфена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 397 $[M]^+$ (6), 150 (8), 114 (31), 86 (22), 70 (84), 69 (10), 56 (41), 55 (17), 42 (100). Найдено, %: С 48.25; Н 4.82; N 10.62; S 16.16. $C_{16}H_{19}N_3O_5S_2$. Вычислено, %: С 48.35; Н 4.82; N 10.57; S 16.13.

$\{5-[5-(\text{Морфолин-4-сульфонил})\text{-тиофен-2-ил}]\text{-изоксазол-3-ил}\}$ -морфолин-4-ил-метанон **21**. Выход 73%, белые кристаллы, T пл. 140–142 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/H\alpha$): 2.99 (4Н, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.61 (4Н, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.67 (4Н, м, $2CH_2O$ морфолина); 7.40 (1Н, с, Н-4 изоксазола); 7.78 (1Н, д, $J=5.3$, Н-4 тиюфена); 7.93 (1Н, д, $J=5.3$, Н-4 тиюфена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 413 $[M]^+$ (6), 114 (23), 86 (50), 70 (49), 56 (100), 42(56). Найдено, %: С 46.40; Н 4.64; N 10.21; S 15.54. $C_{16}H_{19}N_3O_6S_2$. Вычислено, %: С 46.48; Н 4.63; N 10.16; S 15.51.

5- $[3-(\text{Морфолин-4-карбонил})\text{-изоксазол-5-ил}]\text{-тиофен-2-сульфоново́й кислоты 4-метоксифениламид 22}$. Выход 75%, розовые кристаллы, T пл. 130–132 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/H\alpha$): 3.59 (4Н, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.65 (4Н, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.69 (3Н, с, OCH_3); 6.86 (2Н, д, $J=8.5$, Н-2 Аг); 7.04 (2Н, д, $J=8.5$, Н-6 Аг); 7.32 (1Н, с, Н-4 изоксазола); 7.52 (1Н, д, $J=3.0$, Н-3 тиюфена); 7.73 (1Н, д, $J=3.0$, Н-2 тиюфена); 10.29 (1Н, у.с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 449 $[M]^+$ (2), 122 (100), 114 (5), 70 (22), 56 (16), 42 (27). Найдено, %: С 50.69; Н 4.26; N 9.40; S 14.29. $C_{19}H_{19}N_3O_6S_2$. Вычислено, %: С 50.77; Н 4.26; N 9.35; S 14.26.

$\{5-[5-(\text{Пирролидин-1-сульфонил})\text{-фуран-2-ил}]\text{-изоксазол-3-ил}\}$ -пирролидин-1-ил-метанон **23**. Выход 73%, белые кристаллы, T пл. 183–185 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/H\alpha$): 1.75 (4Н, м, $2CH_2$ пирролидина); 1.9 (4Н, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.51 (4Н, м, $2CH_2N$ пирролидина); 3.68 (4Н, м, $2CH_2N$ пирролидина); 7.3 (1Н, с, Н-4 изоксазола); 7.42 (1Н, д, $J=3.9$, Н-2 фурана); 7.44 (1Н, д, $J=3.9$, Н-3 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 365 $[M]^+$ (3), 135 (6), 98 (61), 70 (82), 69 (18), 55 (100), 42 (74), 39 (24). Найдено, %: С 52.49; Н 5.25; N 11.56; S 8.79. $C_{16}H_{19}N_3O_5S$. Вычислено, %: С 52.59; Н 5.24; N 11.50; S 8.77.

$\{5-[5-(\text{Морфолин-4-сульфонил})\text{-фуран-2-ил}]\text{-изоксазол-3-ил}\}$ -пирролидин-1-ил-метанон **24**. Выход 75%, белые кристаллы, T пл. 167–169 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/H\alpha$): 1.89 (4Н, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.13 (4Н, м, $2CH_2N$ пирролидина); 3.52 (2Н, м, CH_2N морфолина); 3.66 (6Н, м, $2CH_2O$ морфолина, CH_2 пирролидина); 7.31 (1Н, д, $J=1.3$, Н-3 фурана); 7.46 (1Н, с, Н-4 изоксазола); 7.47 (1Н, д, $J=1.3$, Н-2 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 381 $[M]^+$ (2), 98 (47), 70 (42), 69 (12), 56 (100), 42 (33). Найдено, %: С 50.29; Н 5.03; N 11.07; S 8.42. $C_{16}H_{19}N_3O_6S$. Вычислено, %: С 50.39; Н 5.02; N 11.02; S 8.41.



5-[3-(Пирролидин-1-карбонил)-изоксазол-5-ил]-фуран-2-сульфоновой кислоты 4-метоксифениламид **25**. Выход 77%, черные кристаллы, T пл. 90–92 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 1.89 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 3.51 (4H, м, CH_2N пирролидина); 6.85 (2H, д, $J=8.5$, CH_2O Ar); 7.05 (2H, д, $J=8.5$, H-2,6 Ar); 7.17 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.23 (1H, д, $J=3.3$, H-3 фурана); 7.33 (1H, д, $J=3.3$, H-2 фурана); 8.0 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 417 $[\text{M}]^+$ (5), 123 (100), 98 (17), 95(20), 70 (18), 69 (12), 56 (25). Найдено, %: С 54.54; Н 4.59; N 10.12; S 7.70. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 54.67; Н 4.59; N 10.07; S 7.68.

Морфолин-4-ил-{5-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-фуран-2-ил]-изоксазол-3-ил}-метанон **26**. Выход 74%, оранжевые кристаллы, T пл. 125–127 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 1.74 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 3.3 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 3.6 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ пирролидина); 3.67 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$ морфолина); 7.29 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.43 (2H, д, $J=0.4$, H-2,3 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 381 $[\text{M}]^+$ (5), 114 (37), 86 (22), 70 (100). Найдено, %: С 50.35; Н 5.03; N 11.07; S 8.42. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 50.39; Н 5.02; N 11.02; S 8.41.

{5-[5-(Морфолин-4-сульфонил)-фуран-2-ил]-изоксазол-3-ил}-морфолин-4-ил-метанон **27**. Выход 79%, белые кристаллы, T пл. 120–123 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 3.12 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 3.6 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 3.67 (8H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$ морфолина); 6.86 (2H, д, $J=8.5$, H-2 Ar); 7.04 (2H, д, $J=8.5$, H-6 Ar); 7.16 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.23 (1H, с, NH); 7.32 (2H, д, $J=2.6$, H-2,3 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 397 $[\text{M}]^+$ (8), 114 (39), 86 (64), 70 (64), 56 (100). Найдено, %: С 48.21; Н 4.82; N 10.63; S 8.08. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 48.36; Н 4.82; N 10.57; S 8.07.

5-[3-(Морфолин-4-карбонил)-изоксазол-5-ил]-фуран-2-сульфоновой кислоты 4-метокси-фениламид **28**. Выход 74%, красные кристаллы, T пл. 165–167 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 3.6 (3H, с, OCH_3); 3.67 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 3.68 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$ морфолина); 6.86 (2H, д, $J=8.5$, H-2 Ar); 7.04 (2H, д, $J=8.5$, H-6 Ar); 7.16 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.23 (1H, с, NH); 7.32 (2H, д, $J=2.6$, H-2,3 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 433 $[\text{M}]^+$ (7), 122 (100), 86 (64), 70 (23), 56 (14). Найдено, %: С 52.59; Н 4.42; N 9.74; S 7.41. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 52.65; Н 4.42; N 9.69; S 7.40.

{5-[4-Метокси-3-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-пирролидин-1-ил-метанон **29**. Выход 78%, белые кристаллы, T пл. 190–195 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 1.76 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 1.89 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 3.27 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.51 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.69 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.99 (3H, с, OCH_3); 7.32 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.45 (1H, д, $J=7.5$, H-6 Ar); 8.2 (1H, д, $J=7.5$, H-5 Ar); 8.22 (1H, с, H-2 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 405 $[\text{M}]^+$ (4), 98 (43), 70 (100), 59 (48). Найдено, %: С 56.19; Н 5.72; N 10.42; S 7.92. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 56.28; Н 5.72; N 10.36; S 7.91.

{5-[4-Метокси-3-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-пирролидин-1-ил-метанон **30**. Выход 79%, белые кристаллы, T пл. 205–208 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 1.89 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 3.13 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ пирролидина), 3.51 (2H, м, CH_2O морфолина); 3.6 (4H, м, CH_2N , CH_2O морфолина); 3.7 (2H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 3.99 (3H, с, OCH_3); 7.34 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.46 (2H, д, $J=8.5$, H-2 Ar); 8.2 (1H, с, H-6



Ar); 8.23 (1H, д, $J=8.5$, H-5 Ar); 9.03 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 421 $[M]^+$ (5), 98 (34), 86 (36), 70 (45), 59 (100). Найдено, %: С 54.07; Н 5.72; N 10.42; S 7.92. $C_{19}H_{23}N_3O_5S$. Вычислено, %: С 56.28; Н 5.72; N 10.36; S 7.91.

2-Метокси-N-(4-метоксифенил)-5-[3-(пирролидин-1-карбонил)-изоксазол-5-ил]-бензолсульфонамид **31**. Выход 76%, розовые кристаллы, T пл. 125–127 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. J/Гц): 1.88 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.49 (4H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 4.38 (6H, с, $2OCH_3$); 3.99 (2H, м, CH_2N пирролидина); 6.77 (2H, д, $J=8.9$, H-2 Ar²); 7.00 (2H, д, $J=8.9$, H-4,5 Ar²); 7.25 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.33 (1H, д, $J=8.5$, 6-H Ar¹); 8.10 (1H, с, H-2 Ar¹); 8.14 (1H, д, $J=8.5$, H-5 Ar¹); 9.8 (с, 1H, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 457 $[M]^+$ (5), 122 (100), 98 (13), 70 (14), 59 (24). Найдено, %: С 57.69; Н 5.07; N 9.23; S 7.02. $C_{22}H_{23}N_3O_6S$. Вычислено, %: С 57.76; Н 5.07; N 9.18; S 7.01.

{5-[4-Метокси-3-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-морфолин-4-ил-метанон **32**. Выход 77%, светло-коричневые кристаллы, T пл. 110–115 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. J/Гц): 1.76 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.26 (4H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 3.62 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.68 (4H, м, $2CH_2O$ морфолина); 3.99 (3H, с, OCH_3); 7.30 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.45 (2H, д, $J=9.0$, H-2,6 Ar); 8.17 (2H, д, $J=9.0$, H-3,5 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 421 $[M]^+$ (8), 114 (28), 86 (29), 70 (100), 59 (9). Найдено, %: С 54.04; Н 4.08; N 7.59; S 8.66. $C_{19}H_{23}N_3O_6S$. Вычислено, %: С 54.15; Н 5.50; N 9.97; S 7.61.

{5-[4-Метокси-3-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-морфолин-4-ил-метанон **33**. Выход 80%, светло-коричневые кристаллы, T пл. 145–150 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. J/Гц): 3.13 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.62 (8H, м, $2CH_2N$, $2CH_2O$ морфолина); 3.67 (4H, м, $2CH_2O$ морфолина); 3.99 (3H, с, OCH_3); 7.3 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.47 (1H, д, $J=7.5$, H-6 Ar); 8.18 (1H, с, H-2 Ar); 8.02 (1H, д, $J=7.5$, H-5 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 437 $[M]^+$ (4), 114 (25), 86 (70), 59 (100). Найдено, %: С 52.10; Н 5.30; N 9.65; S 7.34. $C_{19}H_{23}N_3O_7S$. Вычислено, %: С 52.17; Н 5.30; N 9.61; S 7.33.

2-Метокси-N-(4-метоксифенил)-5-[3-(морфолин-4-карбонил)-изоксазол-5-ил]-бензолсульфонамид **34**. Выход 77%, коричневые кристаллы, T пл. 110–115 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. J/Гц): 3.6 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.62 (3H, с, OCH_3); 3.66 (4H, м, $2CH_2O$ морфолина); 4.00 (с, 3H, OCH_3); 6.77 (2H, д, $J=8.9$, H-2 Ar²); 7.01 (2H, д, $J=8.9$, H-6 Ar²); 7.25 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.38 (1H, д, $J=8.5$, H-6 Ar¹); 8.09 (1H, с, H-2 Ar¹); 8.12 (1H, д, $J=8.5$, H-5 Ar¹). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 473 $[M]^+$ (9), 122 (100), 114 (5), 59 (9). Найдено, %: С 55.74; Н 4.90; N 8.92; S 6.78. $C_{22}H_{23}N_3O_7S$. Вычислено, %: С 55.81; Н 4.90; N 8.87; S 6.77.

{5-[5-(Пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-3-ил]-изоксазол-3-ил}-пирролидин-1-ил-метанон **35**. Выход 77%, светло-коричневые кристаллы, T пл. 190–194 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. J/Гц): 1.94 (4H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 3.0 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.54 (2H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 3.7 (4H, м, $2CH_2O$ морфолина); 3.76 (2H, м, $2CH_2$ пирролидина); 7.31 (1H, с, H-4 изоксазола); 8.15 (1H, д, $J=1.6$, H-4 тиофена); 8.61 (1H, д, $J=1.6$, H-2 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 381 $[M]^+$ (4), 247 (36), 215 (27), 122 (5), 98 (44), 70 (100), 56 (55), 42 (89). Найдено, %: С 50.29; Н 5.03; N 11.07; S 16.84. $C_{16}H_{19}N_3O_4S_2$. Вычислено, %: С 50.38; Н 5.02; N 11.02; S 16.81.



{5-[5-(Морфолин-4-сульфонил)-тиофен-3-ил]-изоксазол-3-ил}-пирролидин-1-ил-метанон **36**. Выход 80%, оранжевые кристаллы, T пл. 185–188 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 1.94 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ пирролидина); 3.0 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 3.54 (2H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ пирролидина); 3.7 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$ морфолина); 3.76 (2H, м, 2CH_2 пирролидина); 7.31 (1H, с, Н-4 изоксазола); 8.15 (1H, д, $J=1.6$, Н-4 тиофена); 8.61 (1H, д, $J=1.6$, Н-2 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 397 $[\text{M}]^+$ (2), 247 (16), 98 (17), 86 (46), 70 (30), 56 (100), 42 (24). Найдено, %: С 48.29; Н 4.82; N 10.62; S 16.16. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 48.35; Н 4.82; N 10.57; S 16.13.

4-[3-(Пирролидин-1-карбонил)-изоксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфоновой кислоты 4-метоксифениламид **37**. Выход 80%, черные кристаллы, T пл. 110–113 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 1.8 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ пирролидина); 3.53 (2H, м, 2CH_2 пирролидина); 3.7 (3H, с, OCH_3); 3.75 (2H, м, 2CH_2 пирролидина); 6.8 (2H, д, $J=8.5$, Н-3,5 Ar); 7.05 (2H, д, $J=8.5$, Н-2,6 Ar); 7.19 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.9 (1H, д, $J=1.1$, Н-4 тиофена); 8.41 (1H, д, $J=1.1$, Н-2 тиофена); 10.13 (с, 1H, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 433 $[\text{M}]^+$ (2), 122 (61), 98 (19), 70 (44), 56 (48), 39 (100). Найдено, %: С 50.59; Н 4.42; N 9.74; S 14.82. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 52.64; Н 4.42; N 9.69; S 14.79.

Морфолин-4-ил-{5-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-3-ил]-изоксазол-3-ил}-метанон **38**. Выход 80%, белые кристаллы, T пл. 170–172 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 1.75 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 3.64 (8H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ пирролидина, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 3.69 (4H, м, CH_2 морфолина); 7.26 (1H, с, Н-4 изоксазола); 8.17 (1H, д, $J=1.0$, Н-4 тиофена); 7.17 (1H, д, $J=1.0$, Н-2 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 397 $[\text{M}]^+$ (2), 114 (19), 86 (31), 70 (81), 56 (40), 42 (100). Найдено, %: С 48.29; Н 4.82; N 10.62; S 16.16. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 48.35; Н 4.82; N 10.57; S 16.13.

{5-[5-(Морфолин-4-сульфонил)-тиофен-3-ил]-изоксазол-3-ил}-морфолин-4-ил-метанон **39**. Выход 83%, белые кристаллы, T пл. 140–143 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 2.99 (4H, м, CH_2N морфолина); 3.65 (4H, м, CH_2N морфолина); 3.69 (8H, м, $4\text{CH}_2\text{O}$ морфолина); 7.27 (1H, с, Н-4 изоксазола); 8.1 (1H, д, $J=1.0$, Н-1 тиофена); 8.15 (1H, д, $J=1.0$, Н-3 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 413 $[\text{M}]^+$ (1), 114 (14), 86 (46), 70 (37), 56 (100), 42 (50). Найдено, %: С 46.40; Н 4.64; N 10.21; S 15.54. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 46.48; Н 4.63; N 10.16; S 15.51.

4-[3-(Морфолин-4-карбонил)-изоксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфоновой кислоты 4-метоксифениламид **40**. Выход 81%, коричневые кристаллы, T пл. 155–157 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 3.63 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 3.69 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$ морфолина); 3.7 (3H, с, OCH_3); 6.81 (2H, д, $J=8.9$, Н-3,5 Ar); 7.05 (2H, д, $J=8.9$, Н-2,6 Ar); 7.18 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.89 (1H, д, $J=1.0$, Н-4 тиофена); 8.45 (1H, д, $J=1.0$, Н-2 тиофена); 10.14 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 449 $[\text{M}]^+$ (2), 122 (100), 95 (15), 70 (17), 56 (14). Найдено, %: С 50.69; Н 4.26; N 9.40; S 14.29. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 50.77; Н 4.26; N 9.35; S 14.26.

5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)фуран-2-сульфонилхлорид **42(a)**. Выход 78%, коричневые кристаллы, T пл. 61–63 °С. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 2.44 (3H, с, CH_3); 2.64 (3H, с, CH_3); 6.53 (1H, д, $J=3.7$, СН фурана); 7.36 (1H, д, $J=3.7$, СН фурана). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 261 $[\text{M}]^+$ (16), 178 (9), 136 (15), 134 (27), 121 (62),



90 (22), 79 (100), 76 (18), 65 (15). Найдено (%): С 41.19; Н 3.08; N 5.38; S 12.28. $C_9H_8ClNO_4S$. Вычислено (%): С 41.31; Н 3.08; N 5.35; S 12.25.

5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)тиофен-2-сульфонилхлорид **42(б)**. Выход 82%, коричневые кристаллы, T пл. 82–84 °С. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д. $J/Гц$): 2.39 (3H, с, CH_3); 2.56 (3H, с, CH_3); 7.04 (1H, д, $J=3.7$, СН тиофена); 7.87 (1H, д, $J=3.7$ СН тиофена). Масс-спектр (ΔY , 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 277 [M] $^+$ (7), 194 (5), 152 (8), 137 (23), 120 (17), 109 (11), 95 (12), 93 (12), 69 (100). Найдено (%): С 38.85; Н 2.91; N 5.07; S 23.13. $C_9H_8ClNO_3S_2$. Вычислено (%): С 38.31; Н 5.06; N 7.81; S 17.89.

5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-метилфуран-3-сульфонилхлорид **42(в)**. Выход 80%, белые кристаллы, T пл. 115–117 °С. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д. $J/Гц$): 2.39 (3H, с, CH_3); 2.56 (3H, с, CH_3); 2.69 (3H, с, CH_3); 6.63 (1H, с, СН фурана). Масс-спектр (ΔY , 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 275 [M] $^+$ (32), 240 (16), 192 (11), 148 (13), 124 (20), 106 (15), 90 (29), 43 (100). Найдено (%): С 43.55; Н 3.66; N 5.11; S 11.65. $C_{10}H_{10}ClNO_4S$. Вычислено (%): С 43.56; Н 3.66; N 5.08; S 11.63.

5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-метилтиофен-3-сульфонилхлорид **42(г)**. Выход 76%, темно-коричневые кристаллы, T пл. 78–80 °С. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д. $J/Гц$): 2.26 (3H, с, CH_3); 2.42 (3H, с, CH_3); 2.75 (3H, с, CH_3); 7.18 (1H, с, СН тиофена). Масс-спектр (ΔY , 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 291 [M] $^+$ (6), 256 (3), 148 (6), 123 (7), 69 (9), 63 (7), 43 (100). Найдено (%): С 41.15; Н 3.46; N 4.82; S 22.02. $C_{10}H_{10}ClNO_3S_2$. Вычислено (%): С 41.17; Н 3.45; N 4.80; S 21.98.

4-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)фуран-2-сульфонилхлорид **42(д)**. Выход 76%, коричневые кристаллы, T пл. 62–65 °С. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д. $J/Гц$): 2.22 (3H, с, CH_3); 2.42 (3H, с, CH_3); 7.04 (1H, с, СН фурана); 7.35 (1H, с, СН фурана). Масс-спектр (ΔY , 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 261 [M] $^+$ (12), 162 (7), 157 (6), 43 (100). Найдено (%): С 41.19; Н 3.08; N 5.38; S 12.28. $C_9H_8ClNO_4S$. Вычислено (%): С 41.31; Н 3.08; N 5.35; S 12.25.

4-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)тиофен-2-сульфонилхлорид **42(е)**. Выход 80%, коричневые кристаллы, T пл. 103–105 °С. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д. $J/Гц$): 2.24 (3H, с, CH_3); 2.41 (3H, с, CH_3); 7.19 (1H, с, СН тиофена); 7.47 (1H, с, СН тиофена). Масс-спектр (ΔY , 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 277 [M] $^+$ (4), 178 (5), 173 (5), 48 (8), 45 (12), 43 (100). Найдено (%): С 38.85; Н 2.91; N 5.07; S 23.13. $C_9H_8ClNO_3S_2$. Вычислено (%): С 38.31; Н 5.06; N 7.81; S 17.89.

5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)4-метилтиофен-2-сульфонилхлорид **42(ж)**. Выход 82%, коричневые кристаллы, T пл. 102–104 °С. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д. $J/Гц$): 2.03 (3H, с, CH_3); 2.10 (3H, с, CH_3); 2.26 (3H, с, CH_3); 7.64 (1H, с, СН тиофена). Масс-спектр (ΔY , 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 291 [M] $^+$ (16), 256 (7), 166 (10), 152 (5), 151 (53), 134 (22), 123 (20), 109 (22), 93 (17), 69 (100). Найдено (%): С 41.15; Н 3.46; N 4.82; S 22.02. $C_{10}H_{10}ClNO_3S_2$. Вычислено (%): С 41.17; Н 3.45; N 4.80; S 21.98.

3,5-Диметил-4-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-фуран-2-ил]-изоксазол **43**. Выход 73%, белые кристаллы, T пл. 103–107 °С. ЯМР 1H ($DMCO-d_6$, δ , м.д. $J/Гц$): 2.38 (3H, с, CH_3); 2.60 (3H, с, CH_3); 3.08 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.66 (4H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 6.89 (1H, д, $J=1.8$, 4-Н фурана); 7.36 (1H, д, $J=1.8$, 3-Н фурана). Масс-спектр (ΔY , 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 296 [M] $^+$ (14), 178 (7), 163 (66), 136 (10), 134 (12), 122 (15), 121 (25), 79 (30),



76 (14), 51 (100). Найдено, %: С 52.63; Н 5.45; N 9.50; S 10.84. $C_{13}H_{16}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 52.69; Н 5.44; N 9.45; S 10.82.

3,5-Диметил-4-[5-(морфолин-1-сульфонил)-фуран-2-ил]-изоксазол **44**. Выход 77%, светло-коричневые кристаллы, $T_{пл}$ 111–113 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. J/Гц): 1.73 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 2.37 (3H, с, CH_3); 2.59 (3H, с, CH_3); 3.27 (4H, м, $2CH_2O$ морфолина); 6.86 (1H, д, $J=1.8$, 4-Н фурана); 7.32 (1H, д, $J=1.8$, 3-Н фурана). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 312 $[M]^+$ (54), 178 (8), 136 (10), 121 (18), 90 (10), 86 (22), 79 (25), 56 (100). Найдено, %: С 49.89; Н 5.17; N 9.01; S 10.28. $C_{13}H_{16}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 49.99; Н 5.16; N 8.97; S 10.26.

5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-фуран-2-сульфоикислоты 4-метоксифениламид **45**. Выход 73%, красные кристаллы, $T_{пл}$ 97–99 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. J/Гц): 2.29 (3H, с, CH_3); 2.51 (3H, с, CH_3); 3.68 (3H, с, OCH_3); 6.73 (1H, д, $J=3.3$, 4-Н фурана); 6.85 (2H, д, $J=8.5$, СН-Ar); 7.05 (2H, д, $J=8.5$, СН-Ar); 7.15 (1H, д, $J=3.3$, 3-Н фурана); 10.36 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 348 $[M]^+$ (3), 122 (100), 95 (21), 80 (9), 79 (20), 65 (11), 52 (16). Найдено, %: С 55.09; Н 4.63; N 8.08; S 9.22. $C_{16}H_{16}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 55.16; Н 4.63; N 8.04; S 9.20.

3,5-Диметил-4-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол **46**. Выход 75%, коричневые кристаллы, $T_{пл}$ 98–100 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. J/Гц): 1.71 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 2.35 (3H, с, CH_3); 2.55 (3H, с, CH_3); 3.23 (4H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 7.37 (1H, д, $J=4.0$, Н-3 -тиофена); 7.73 (1H, д, $J=4.0$, 4-СН тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 312 $[M]^+$ (17), 194 (5), 179 (100), 152 (10), 137 (28), 122 (5), 120 (13), 110 (20), 95 (16), 69 (11). Найдено, %: С 49.88; Н 5.17; N 9.01; S 20.57. $C_{13}H_{16}N_2O_3S_2$. Вычислено, %: С 49.98; Н 5.16; N 8.97; S 20.52.

3,5-Диметил-4-[5-(морфолин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол **47**. Выход 78%, коричневые кристаллы, $T_{пл}$ 103–105 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. J/Гц): 2.36 (3H, с, CH_3); 2.56 (3H, с, CH_3); 2.97 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.69 (4H, м, $2CH_2O$ морфолина); 7.41 (1H, д, $J=4.0$, 3-СН тиофена); 7.71 (1H, д, $J=4.0$, 4-СН тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 328 $[M]^+$ (15), 179 (14), 137 (21), 122 (5), 95 (14), 86 (26), 69 (7), 56 (100). Найдено, %: С 47.45; Н 4.92; N 8.57; S 19.56. $C_{13}H_{16}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: С 47.55; Н 4.91; N 8.53; S 19.52.

5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-тиофен-2-сульфоикислоты 4-метоксифениламид **48**. Выход 83%, коричневые кристаллы, $T_{пл}$ 85–87 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. J/Гц): 2.27 (3H, с, CH_3); 2.47 (3H, с, CH_3); 2.69 (3H, с, OCH_3); 6.86 (2H, д, $J=9.2$, $2CH-Ar$); 7.05 (2H, д, $J=9.2$, $2CH-Ar$); 7.21 (1H, д, $J=3.7$, 3-СН тиофена); (1H, д, $J=3.7$, 4-СН тиофена); 10.12 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 364 $[M]^+$ (24), 137 (26), 122 (100), 121 (23), 120 (14), 109 (13), 95 (23), 93 (11), 80 (11). Найдено, %: С 52.68; Н 4.43; N 7.73; S 17.63. $C_{16}H_{16}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: С 52.73; Н 4.43; N 7.69; S 17.59.

3,5-Диметил-4-[5-метил-4-пирролидин-1-сульфонил)-фуран-2-ил]-изоксазол **49**. Выход 71%, белые кристаллы, $T_{пл}$ 145–147 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. J/Гц): 1.74 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 2.34 (3H, с, CH_3); 2.5 (3H, с, CH_3); 2.57 (3H, с, CH_3); 3.2 (4H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 6.82 (1H, д, $J=1.8$, СН фурана). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 177 $[M]^+$ (9), 176 (10), 175 (9), 148 (9), 124 (24), 106 (9), 70 (90), 42 (100). Найдено, %: С 54.09; Н 5.85; N 9.07; S 10.35. $C_{14}H_{18}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 54.18; Н 5.85; N 9.03; S 10.33.



3,5-Диметил-4-[5-метил-4-(морфолин-1-сульфонил)-фуран-2-ил]-изоксазол **50**. Выход 79%, белые кристаллы, $T_{пл}$ 143–145 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 2.35 (3H, с, CH_3); 2.57 (3H, с, CH_3); 2.99 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 3.31 (3H, с, CH_3); 3.67 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$ морфолина); 6.74 (1H, с, CH фурана). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 326 $[\text{M}]^+$ (18), 177 (15), 176 (9), 175 (14), 148 (19), 124 (20), 106 (15), 86 (22), 56 (100). Найдено, %: С 51.49; Н 5.56; N 8.63; S 9.84. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 51.52; Н 5.56; N 8.58; S 9.82.

4-[4-(4-Метоксибензолсульфонил)-5-метилфуран-2-ил]-3,5-диметилизоксазол **51**. Выход 69%, серые кристаллы, $T_{пл}$ 120–122 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 2.27 (3H, с, CH_3); 2.48 (3H, с, CH_3); 2.5 (3H, с, CH_3); 2.69 (3H, с, OCH_3); 6.55 (1H, с, CH фурана); 6.86 (2H, д, $J=8.9$, 2CH-Ar); 7.04 (2H, д, $J=9.2$, 2CH-Ar); 9.79 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 347 $[\text{M}]^+$ (17), 148 (15), 123 (12), 95 (20), 79 (16), 65 (11), 53 (100). Найдено, %: С 58.60; Н 4.94; N 4.05; S 9.25. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 58.78; Н 4.93; N 4.03; S 9.23.

3,5-Диметил-4-[5-метил-4-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол **52**. Выход 77%, светло-коричневые кристаллы, $T_{пл}$ 115–117 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 1.75 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 2.29 (3H, с, CH_3); 2.7 (3H, с, CH_3); 3.22 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ пирролидина); 3.28 (3H, с, CH_3); 7.25 (1H, с, 3- CH тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 326 $[\text{M}]^+$ (53), 191 (18), 148 (9), 70 (40), 69 (11), 65 (6), 59 (16), 43 (100). Найдено, %: С 51.48; Н 5.56; N 8.62; S 19.68. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 51.51; Н 5.56; N 8.58; S 19.64.

3,5-Диметил-4-[5-метил-4-(морфолин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол **53**. Выход 82%, светло-коричневые кристаллы, $T_{пл}$ 127–129 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 2.3 (3H, с, CH_3); 2.68 (3H, с, CH_3); 3.0 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 3.32 (3H, с, CH_3); 3.66 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$ морфолина); 7.20 (1H, с, 3- CH тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 342 $[\text{M}]^+$ (13), 193 (15), 192 (20), 191 (25), 148 (17), 106 (7), 86 (28), 69 (7), 56 (100). Найдено, %: С 48.96; Н 5.30; N 8.22; S 18.76. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 49.11; Н 5.30; N 8.18; S 18.72.

5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-метилтиофен-3-сульфоиклоты 4-метокифениламид **54**. Выход 75%, красные кристаллы, $T_{пл}$ 120–122 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 2.20 (3H, с, CH_3); 2.4 (3H, с, CH_3); 2.44 (3H, с, CH_3); 2.68 (3H, с, OCH_3); 6.85 (2H, д, $J=8.2$, CH-Ar); 7.02 (2H, д, $J=8.2$, CH-Ar); 7.06 (1H, с, 3- CH тиофена); 9.86 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 378 $[\text{M}]^+$ (23), 148 (12), 123 (14), 122 (100), 95 (25), 79 (8), 65 (9). Найдено, %: С 53.89; Н 4.80; N 7.44; S 16.98. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 53.95; Н 4.79; N 7.40; S 16.94.

3,5-Диметил-4-[5-пирролидин-1-сульфонил)-фуран-3-ил]-изоксазол **55**. Выход 73%, белые кристаллы, $T_{пл}$ 104–106 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 1.72 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 2.35 (3H, с, CH_3); 2.57 (3H, с, CH_3); 3.2 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ пирролидина); 6.94 (1H, с, H-3 фурана); 7.25 (с, 1 H, H-5 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 296 $[\text{M}]^+$ (28), 178 (12), 162 (68), 132 (7), 122 (27), 118 (16), 76 (23), 69 (11), 43 (100). Найдено, %: С 52.63; Н 5.45; N 9.50; S 10.84. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 52.69; Н 5.44; N 9.45; S 10.82.

3,5-Диметил-4-[5-морфолин-1-сульфонил)-фуран-3-ил]-изоксазол **56**. Выход 76%, светло-коричневые кристаллы, $T_{пл}$ 146–148 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 2.35 (3H,



с, CH_3); 2.57 (3H, с, CH_3); 3.0 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 3.59 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$ морфолина); 6.96 (1H, с, Н-3 фурана); 7.28 (с, 1 H, Н-5 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 312 $[\text{M}]^+$ (36), 175 (12), 169 (16), 132 (9), 126 (23), 98 (9), 86 (16), 79 (25), 55 (25), 42 (100). Найдено, %: С 49.89; Н 5.17; N 9.01; S 10.28. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 49.99; Н 5.16; N 8.97; S 10.26.

4-[5-(4-Метоксибензолсульфонил)-фуран-3-ил]-3,5-диметилизоксазол **57**. Выход 72%, красные кристаллы, T пл. 97–99 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 2.27 (3H, с, CH_3); 2.48 (3H, с, CH_3); 2.69 (3H, с, OCH_3); 6.86 (2H, д, $J=8.9$, 2CH-Ar); 6.96 (1H, с, Н-3 фурана); 7.03 (2H, д, $J=9.2$, 2CH-Ar); 7.28 (с, 1 H, Н-5 фурана); 9.76 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 348 $[\text{M}]^+$ (13), 126 (58), 98 (14), 80 (9), 79 (15), 69 (16), 43 (100). Найдено, %: С 55.09; Н 4.63; N 8.08; S 9.22. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 55.16; Н 4.63; N 8.04; S 9.20.

3,5-Диметил-4-[5-пирролидин-1-сульфонил]-тиофен-3-ил]-изоксазол **58**. Выход 79%, светло-коричневые кристаллы, T пл. 90–92 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 1.70 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 2.27 (3H, с, CH_3); 2.45 (3H, с, CH_3); 3.23 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ пирролидина); 7.82 (1H, с, 3-СН тиофена); 8.06 (1H, с, 5-СН тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 312 $[\text{M}]^+$ (14), 179 (14), 178 (12), 137 (10), 110 (11), 109 (11), 95 (11), 70 (15), 69 (10), 43 (100). Найдено, %: С 49.88; Н 5.17; N 9.01; S 20.57. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 49.98; Н 5.16; N 8.97; S 20.52.

3,5-Диметил-4-[5-морфолин-1-сульфонил]-тиофен-3-ил]-изоксазол **59**. Выход 81%, светло-коричневые кристаллы, T пл. 108–110 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 2.29 (3H, с, CH_3); 2.46 (3H, с, CH_3); 2.96 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 3.68 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$ морфолина); 7.78 (1H, с, 3-СН тиофена); 8.13 (1H, с, 5-СН тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 328 $[\text{M}]^+$ (5), 178 (7), 137 (8), 109 (7), 95 (10), 80 (40), 69 (6), 56 (100). Найдено, %: С 47.45; Н 4.92; N 8.57; S 19.56. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 47.55; Н 4.91; N 8.53; S 19.52.

4-3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-тиофен-2-сульфоикислоты 4-метоксифениламид **60**. Выход 73%, красные кристаллы, T пл. 118–120 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 2.16 (3H, с, CH_3); 2.34 (3H, с, OCH_3); 6.87 (2H, д, $J=9.2$, 2CH-Ar); 7.06 (2H, д, $J=9.2$, 2CH-Ar); 7.77 (1H, с, 3-СН тиофена); 8.13 (1H, с, 5-СН тиофена); 10.12 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 364 $[\text{M}]^+$ (29), 137 (71), 123 (16), 122 (100), 109 (7), 95 (39), 80 (12), 69 (6), 65 (12), 53 (12). Найдено, %: С 52.68; Н 4.43; N 7.73; S 17.63. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 52.73; Н 4.43; N 7.69; S 17.59.

3,5-Диметил-4-[3-метил-5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол **61**. Выход 73%, светло-коричневые кристаллы, T пл. 116–118 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 1.72 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 2.08 (3H, с, CH_3); 2.13 (3H, с, CH_3); 2.23 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ пирролидина); 2.33 (3H, с, CH_3); 7.63 (1H, с, 3-СН тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 326 $[\text{M}]^+$ (21), 193 (29), 166 (7), 151 (43), 134 (11), 124 (17), 109 (16), 70 (100), 69 (11). Найдено, %: С 51.48; Н 5.56; N 8.62; S 19.68. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 51.51; Н 5.56; N 8.58; S 19.64.

3,5-Диметил-4-[3-метил-5-(морфолин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол **62**. Выход 81%, оранжевые кристаллы, T пл. 128–130 °С. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 2.10 (3H, с, CH_3); 2.15 (3H, с, CH_3); 2.34 (3H, с, CH_3); 2.97 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 3.69 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$ морфолина); 7.61 (1H, с, 3-СН тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 342 $[\text{M}]^+$ (30), 256 (5), 193 (16), 151 (30), 123 (6), 109 (15), 86 (39), 57 (12), 56 (100).



Найдено, %: С 48.96; Н 5.30; N 8.22; S 18.76. $C_{14}H_{18}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: С 49.11; Н 5.30; N 8.18; S 18.72.

5-(3,5-Дметилизоксазол-4-ил)-4-метилтиофен-2-сульфоикислоты 4-метоксифениламид **63**. Выход 73%, красно-коричневые кристаллы, T пл. 121–123 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/Гц$): 2.00 (3H, с, CH_3); 2.06 (3H, с, CH_3); 2.26 (3H, с, CH_3); 2.61 (3H, с, OCH_3); 3.7 (1H, д, $J=5.6$, 3-CH тиофена); 6.52 (1H, д, $J=8.9$, CH-Ar); 6.65 (1H, д, $J=9.2$, CH-Ar); 6.86 (1H, д, $J=9.2$, CH-Ar); 7.04 (1H, д, $J=8.9$, CH-Ar); 7.39 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 378 $[M]^+$ (16), 151 (20), 122 (100), 109 (15), 95 (39), 79 (13), 69 (9), 65 (17). Найдено, %: С 53.89; Н 4.80; N 7.44; S 16.98. $C_{17}H_{18}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: С 53.95; Н 4.79; N 7.40; S 16.94.

4-(5-Ацетиламиноизоксазол-3-ил)-бензолсульфонилхлорид **65(a)**. Выход 78%, светло-коричневые кристаллы, T пл. 107–109 °С. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д. $J/Гц$): 6.30 (2H, с, NH_2); 7.49 (3H, т, H-3,4,5 Ar); 7.83 (2H, дд, $J_1=4.0$, $J_2=3.7$, H-2,6 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 258 $[M]^+$ (15), 243 (24), 208 (16), 172 (10), 115 (14), 102 (26), 89 (100). Найдено, %: С 43.86; Н 3.02; N 9.36; S 10.68. $C_{11}H_9ClN_2O_4S$. Вычислено, %: С 43.93; Н 3.02; N 9.32; S 10.66.

5-Амино-3-(4-бромфенил)изоксазол-4-сульфонилхлорид **65(б)**. Выход 80%, коричневые кристаллы, T пл. 73–75 °С. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д. $J/Гц$): 6.30 (2H, с, NH_2); 7.67 (4H, м, H-4 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 337 $[M]^+$ (79), 336 (61), 303 (71), 295 (27), 260 (35), 211 (19), 196 (25), 183 (15), 155 (26), 114 (19), 75 (59), 44 (100). Найдено, %: С 34.70; Н 2.13; N 7.42; S 8.46. $C_{11}H_8ClN_2O_4S$. Вычислено, %: С 34.80; Н 2.12; N 7.38; S 8.45.

N -{3-[4-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-изоксазол-5-ил}-ацетамид **66**. Выход 84%, желтые кристаллы, T пл. 95–97 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/Гц$): 1.55 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 2.82 (4H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 7.49 (3H, м, H-5,4,3 Ar); 7.74 (2H, с, NH_2); 7.85 (2H, м, H-2,6 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 335 $[M]^+$ (12), 323 (25), 190 (14), 189 (24), 132 (9), 70 (100), 69 (23), 42 (39). Найдено, %: С 53.56; Н 5.11; N 12.59; S 9.58. $C_{15}H_{17}N_3O_4S$. Вычислено, %: С 53.72; Н 5.11; N 12.53; S 9.56.

N -{3-[4-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-изоксазол-5-ил}-ацетамид **67**. Выход 75%, белые кристаллы, T пл. 138–140 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/Гц$): 2.72 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.37 (4H, м, $2CH_2O$ морфолина); 7.49 (3H, м, H-5,4,3 Ar); 9.87 (2H, с, NH_2); 7.85 (2H, м, H-2,6 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 351 $[M]^+$ (8), 315 (41), 286 (9), 182 (13), 88 (10), 87 (12), 86 (100), 70 (9), 57 (11). Найдено, %: С 51.12; Н 4.88; N 12.02; S 9.14. $C_{15}H_{17}N_3O_5S$. Вычислено, %: С 51.27; Н 4.88; N 11.96; S 9.12.

N -{3-[4-(4-метоксифенилсульфамоил)-фенил]-изоксазол-5-ил}-ацетамид **68**. Выход 73%, светло-коричневые кристаллы, T пл. 110–112 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/Гц$): 3.62 (3H, с, OCH_3); 6.55 (2H, д, $J=8.9$, H-2 Ar₂); 6.75 (2H, д, $J=8.9$, H-2 Ar₂); 7.50 (3H, м, H-5,4,3 Ar); 7.64 (2H, с, NH_2); 7.79 (2H, м, H-2,6 Ar); 9.87 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 372 $[M]^+$ (5), 308 (6), 122 (30), 95 (7), 79 (16), 64 (23), 50 (20), 43 (100). Найдено, %: С 55.64; Н 4.43; N 10.90; S 8.29. $C_{18}H_{17}N_3O_5S$. Вычислено, %: С 55.81; Н 4.42; N 10.85; S 8.28.

3-(4-Бромфенил)-4-(пирролидин-1-сульфонил)-изоксазол-5-иламин **69**. Выход 81%, коричневые кристаллы, T пл. 62–63 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/Гц$): 1.60 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 2.67 (4H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 7.60 (2H, д, $J=8.5$, H-2 Ar);



7.71 (2H, д, $J=8.5$, H-2 Ar); 7.80 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 372 [M]⁺ (3), 240 (14), 238 (14), 202 (12), 185 (10), 79 (18), 75 (13), 52 (20), 45 (17), 43 (100). Найдено, %: С 41.16; Н 3.33; N 11.35; S 8.63. C₁₃H₁₄BrN₃O₃S. Вычислено, %: С 41.95; Н 3.79; N 11.29; S 8.61.

3-(4-Бромфенил)-4-(морфолин-4-сульфонил)-изоксазол-5-иламин **70**. Выход 83%, коричневые кристаллы, T пл. 129–131 °С. ЯМР ¹H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 2.76 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.43 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 7.60 (2H, д, $J=8.5$, H-2 Ar); 7.71 (2H, д, $J=8.5$, H-2 Ar); 7.90 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 388 [M]⁺ (6), 387 (37), 240 (56), 238 (56), 211 (16), 209 (18), 155 (15), 86 (88), 75 (18), 56 (100). Найдено, %: С 40.10; Н 3.64; N 10.88; S 8.27. C₁₃H₁₄BrN₃O₄S. Вычислено, %: С 40.22; Н 3.63; N 10.82; S 8.26.

5-Амино-3-(4-бромфенил)-изоксазол-4-сульфоикислоты 4-метоксифениламид **71**. Выход 75%, темно-коричневые кристаллы, T пл. 77–79 °С. ЯМР ¹H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. $J/\text{Гц}$): 3.69 (3H, с, OCH₃); 6.70 (1H, с, H-4 изоксазола); 6.76 (2H, д, $J=9.2$, H-2 Ar₂); 6.82 (2H, д, $J=9.2$, H-2 Ar₂); 7.40 (2H, д, $J=8.5$, H-2 Ar₁); 7.62 (2H, д, $J=8.5$, H-2 Ar₁); 7.74 (2H, с, NH₂); 9.58 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 424 [M]⁺ (10), 423 (10), 240 (10), 185 (22), 183 (26), 157 (10), 155 (11), 139 (19), 122 (100), 95 (19), 80 (21), 64 (39). Найдено, %: С 45.16; Н 3.33; N 9.95; S 7.57. C₁₆H₁₄BrN₃O₄S. Вычислено, %: С 45.30; Н 3.79; N 9.90; S 7.56.

Список источников

1. Chinthakindi P.K., Naicker T., Thota N., Govender T., Kruger H.G., Arvidsson P.I. Sulfonimidamides in Medicinal and Agricultural Chemistry // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017. Vol. 56. P. 4100–4109. DOI: 10.1002/anie.201610456.
2. Abd El-Karim S.S., Anwar M.M., Syam Y.M., Nael M.A., Ali H.F., Motaleb M.A. Rational design and synthesis of new tetralin-sulfonamide derivatives as potent anti-diabetics and DPP-4 inhibitors: 2D & 3D QSAR, in vivo radiolabeling and bio distribution studies // *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 81. P. 481–493. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.09.021.
3. Said M.A., Eldehna W.M., Nocentini A., Fahim S.H., Bonardi A., Elgazar A.A., Kryštof V., Soliman D.H., Abdel-Aziz H.A., Gratteri P., Abou-Seri S.M., Supuran C.T. Sulfonamide-based ring-fused analogues for CAN508 as novel carbonic anhydrase inhibitors endowed with antitumor activity: Design, synthesis, and in vitro biological evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 189. 112019. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.112019.
4. Moskalik M.Y. Sulfonamides with Heterocyclic Periphery as Antiviral Agents // *Molecules.* 2023. Vol. 28, no. 1. P. 51. DOI: 10.3390/molecules28010051.
5. He F., Shi J., Wang Y., Wang S., Chen J., Gan X., Song B., Hu D. Synthesis, Antiviral Activity, and Mechanisms of Purine Nucleoside Derivatives Containing a Sulfonamide Moiety // *J. Agric. Food Chem.* 2019. Vol. 67. P. 8459–8467. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b02681.
6. Jiang D., Chen J., Zan N., Li C., Hu D., Song B. Discovery of Novel Chromone Derivatives Containing a Sulfonamide Moiety as Anti-ToCV Agents through the Tomato Chlorosis Virus Coat Protein-Oriented Screening Method // *J. Agric. Food Chem.* 2021. Vol. 69. P. 12126–12134. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c02467.
7. Delijewski M., Haneczok J. AI drug discovery screening for COVID-19 reveals zafirlukast as a repurposing candidate // *Med. Drug Discov.* 2021. Vol. 9. P. 100077. DOI: 10.1016/j.medidd.2020.100077.
8. White K., Esparza M., Liang J., Bhat P., Naidoo J., McGovern B.L., Williams M.A.P., Alabi B.R., Shay J., Niederstrasser H., Posner B., García-Sastre A., Ready J., Fontoura B.M.A. Aryl Sulfonamide Inhibits Entry and Replication of Diverse Influenza Viruses via the Hemagglutinin Protein // *J. Med. Chem.* 2021. Vol. 64. P. 10951–10966. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00304.
9. Shetnev A.A., Volobueva A.S., Panova V.A., Zarubaev V.V., Baykov S.V. Design of 4-Substituted Sulfonamidobenzoic Acid Derivatives Targeting Coxsackievirus B3 // *Life.* 2022. Vol. 12. P. 1832. DOI: 10.3390/life12111832.



10. **Van Berkel M.A., Elefritz J.L.** Evaluating off-label uses of acetazolamide // *Am. J. Health-Sys. Pharm.* 2018. Vol. 75. P. 524–531. DOI: 10.2146/ajhp170279.
11. **Masaret G.S.** Synthesis, Docking and Antihypertensive Activity of Pyridone Derivatives // *Chem. Select.* 2020. Vol. 5. P. 13995–14003. DOI: 10.1002/slct.202003959.
12. **Dolensky J., Hinteregger C., Leitner A., Seebacher W., Saf R., Belaj F., Maser P., Kaiser M., Weis R.** Antiprotozoal Activity of Azabicyclo-Nonanes Linked to Tetrazole or Sulfonamide Cores // *Molecules.* 2022. Vol. 27, no. 19. P. 6217. DOI: 10.3390/molecules27196217.
13. **Khan F., Mushtaq S., Naz S., Farooq U., Zaidi A., Bukhari S., Rauf A., Mubarak M.** Sulfonamides as potential bioactive scaffolds // *Curr. Org. Chem.* 2018. Vol. 22. P. 818–830. DOI: 10.2174/1385272822666180122153839.
14. **Wan Y., Fang G., Chen H., Deng X., Tang Z.** Sulfonamide derivatives as potential anti-cancer agents and their SARs elucidation // *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 226. P. 113837. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113837.
15. **Gul H.I., Yamali C., Sakagami H., Angeli A., Leitans J., Kazaks A., Tars K., Ozgun D.O., Supuran C.T.** New anticancer drug candidates sulfonamides as selective hCA IX or hCA XII inhibitors // *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 77. P. 411–419. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.01.021.
16. **Mirzaei S., Eisvand F., Hadizadeh F., Mosaffa F., Ghasemi A., Ghodsi R.** Design, synthesis and biological evaluation of novel 5,6,7-trimethoxy-N-aryl-2-styrylquinolin-4-amines as potential anticancer agents and tubulin polymerization inhibitors // *Bioorg. Chem.* 2020. Vol. 98. P. 103711. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103711.
17. **Abdel-Aziz A.A.M., Angeli A., El-Azab A.S., Hammouda M.E.A., El-Sherbeny M.A., Supuran C.T.** Synthesis and anti-inflammatory activity of sulfonamides and carboxylates incorporating trimellitimidides: Dual cyclooxygenase/carbonic anhydrase inhibitory actions // *Bioorg. Chem.* 2019. Vol. 84. P. 260–268. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.11.033.
18. **Ferraroni M., Angeli A., Pinteala M., Supuran C.T.** Sulfonamide diuretic azosemide as an efficient carbonic anhydrase inhibitor // *J. Mol. Struct.* 2022. Vol. 1268, no. 133672. DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.133672.
19. **Shetnev A., Shlenev R., Efimova J., Ivanovskii S., Tarasov A., Petzer A., Petzer J.P.** 1,3,4-Oxadiazol-2-ylbenzenesulfonamides as privileged structures for the inhibition of monoamine oxidase B // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019. Vol. 29. P. 126677. DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.126677.
20. **Ahmed N.M., Lotfallah A.H., Gaballah M.S., Awad S.M., Soltan M.K.** Novel 2-Thiouracil-5-Sulfonamide Derivatives: Design, Synthesis, Molecular Docking, and Biological Evaluation as Antioxidants with 15-LOX Inhibition // *Molecules.* 2023. Vol. 28, no. 4. P. 1925. DOI: 10.3390/molecules28041925.
21. **Kalinin S., Kovalenko A., Valtari A., Nocentini A., Gureev M., Urtti A., Korsakov M., Supuran C.T., Krasavin M.** 5-(Sulfamoyl)thien-2-yl 1,3-oxazole inhibitors of carbonic anhydrase II with hydrophilic periphery // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* 2022. Vol. 37, no. 1. P. 1005-1011. DOI: 10.1080/14756366.2022.2056733.
22. **Kletskov A.V., Frontera A., Sinelshchikova A.A., Grigoriev M.S., Zaytsev V.P., Grudova M.V., Bunev A.S., Presnukhina S., Shetnev A., Zubkov F.I.** Straightforward Three-Component Synthesis of N',N''-Disubstituted N-Alkyl-1,3,5-Triazinanes // *Synlett.* 2020. Vol. 31. P. 1067-1072. DOI: 10.1055/s-0039-1690900.
23. **Bahez Y.A., Srood O.R.** Synthesis, Characterization, and Application of Metal-free Sulfonamide-Vitamin C Adduct to Improve the Optical Properties of PVA Polymer // *Arabian Journal of Chemistry.* 2022. Vol. 15, no. 10. P. 104096. DOI: 10.1016/j.arabjc.2022.104096.
24. **Sorbera L.A., Leeson P., Castaner J., Castaner R.M.** *Drugs of the Future.* 2001. Vol. 26, no. 2: P. 133-140. DOI: 10.1358/dof.2001.026.02.610299.
25. **Агатъев П.А., Шленев М.Р., Тарасов А.В., Рыбина Г.В.** Синтез 3-цианобензол-1-сульфонилхлоридов // *От химии к технологии шаг за шагом.* 2020. Т. 1, вып. 1. С. 95–103. DOI:10.52957/27821900_2020_01_181. URL: <https://ystu.editorum.ru/ru/nauka/issue/5023/view>

Поступила в редакцию 03.06.2024

Одобрена после рецензирования 07.06.2024

Принята к опубликованию 10.06.2024



Научная статья

УДК 665.6/7:543.48

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-55-60

ВОЗМОЖНОСТИ СПЕКТРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА В ИССЛЕДОВАНИИ НЕФТЕШЛАМОВ

Е. Л. Никитина, В. А. Смирнова, А. С. Данилова

Елена Леонидовна Никитина, канд. техн. наук, доцент; Валерия Александровна Смирнова, студент;
Ангелина Сергеевна Данилова, инженер

Ярославский государственный технический университет, Ярославль
nikitinael@ystu.ru, smirnova.lera-2010@yandex.ru, danilovaas@ystu.ru

Ключевые слова:

кек, трикантер,
нефте содержащий отход,
рентгенофлуоресцентная
спектрометрия,
спектральный анализ

Аннотация. Рассмотрена проблема утилизации и обезвреживания нефтешламов нефтедобывающих и нефтеперерабатывающих предприятий, которые представляют собой сложную гетерогенную смесь, состоящую из высокомолекулярных соединений нефти, минеральных частиц различного состава и воды. Изучен элементный состав нефтяных шламов различных сроков хранения нефтеперерабатывающего производства современными методами анализа: ИК-спектроскопией и рентгенофлуоресцентной спектрометрией. Выяснено, что в основном составе нефтяного остатка, представленного углеводородной частью, содержатся парафино-нафтеневые и тяжелые ароматические углеводороды, а в неуглеводородной части – соединения Si, Al, Ca, Fe, S, Ba.

Для цитирования:

Никитина Е.Л., Смирнова В.А., Данилова А.С. Возможности спектральных методов анализа в исследовании нефтешламов // От химии к технологии шаг за шагом. 2024. Т. 5, вып. 2. С. 55-60.
URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5176/view>

Введение

Российская Федерация является лидером в области добычи и переработки нефти. Нефтяные компании в России ежегодно производят 600 тысяч тонн нефтешлама, а общий объем их по всему миру составляет 6 миллионов тонн. На нефтедобывающие компании приходится более 1 млн т нефтешламов и нефтезагрязненных грунтов; на нефтеперерабатывающие предприятия – 0,7 млн т; на нефтебазы – 0,3 млн т; другие источники (ж/д транспорт, аэропорты, морские порты) – 0,5 млн т [1-3]. Объекты по захоронению нефтесодержащих отходов занимают десятки гектаров территорий, выведенных из хозяйственного использования и характеризуются экологической, пожарной и санитарно-гигиенической опасностью. При попадании нефтешламов в почву происходят глубокие необратимые изменения физических, физико-химических и микробиологических свойств, приводящие к потере плодородия почв [4, 5]. Период восстановления почв, загрязненных нефтью, составляет от 2–15 лет.



Несмотря на значительное количество отходов, рациональные методы их переработки в нашей стране все еще слабо развиты. Чаще всего в России используются недорогие методы утилизации: сжигание и захоронение [6]. Одной из причин ограниченного использования перспективных технологий переработки нефтешламов является слабо изученный компонентный состав шламов, а также практическое отсутствие раздельного сбора нефтезагрязненных грунтов в зависимости от количества нефтепродуктов, что, в свою очередь, дает низкую эффективность принимаемых мер по их переработке. В конечном счете, предпочтение отдается тем технологиям, которые обеспечивают максимальную экономическую эффективность и минимальные затраты на переработку [7, 8]. Нефтешлам является наиболее опасным загрязнителем практически для всех компонентов природной среды – поверхностных и подземных вод, почвы, атмосферного воздуха.

Основная часть

Состав нефтешламов очень разнообразен и представляет собой сложную гетерогенную систему, состоящую из механических примесей, минерализованной воды и нефтепродуктов. Соотношение этих компонентов зависит от источника образования, условий и продолжительности хранения [9, 10]. Свойства нефтешламов, которые годами пролежали в шламонакопителях, существенно различаются. В процессе хранения из шламов испаряются легколетучие углеводороды, фракция жидкого мазута просачивается в почву и дополняется атмосферными осадками, механическими примесями и т.д. [11]. На тонну очищенной нефти приходится 7 кг нефтешлама, что приводит к большому скоплению последнего в земляных амбарах нефтеперерабатывающих заводов [12–14]. Целью работы является анализ нефтешламов различных сроков хранения, образующихся в процессе сепарации на ПАО «Славнефть-ЯНОС». Принцип работы установки сводится к отделению механических примесей от нефтепродуктов в трикантере методом техфазной сепарации. Нефтешламы с нефтепродуктами разделяются на три фазы: нефтепродукт, воду (фугат) и механические примеси (кек). Достоинствами установки являются уменьшение количества отходов и использование очищенной воды в технологическом цикле.

Состав минеральных компонентов шламов различных сроков хранения анализировали в золе, образующейся при сжигании кека при температуре 600 °С, на рентгенофлуоресцентном спектрофотометре EDX6000B с SDD-кремниевым детектором EDX Pocket Series. Установлено, что нефтешламы имеют в своем составе значительное количество минеральных компонентов, представленных соединениями кальция, кремния, железа, алюминия (табл. 1). По-видимому, целесообразным решением является использование шламов в качестве добавки к асфальтобетонным композициям.

Кислотность нефти и нефтепродуктов зависит от содержания в них нафтеновых, карбоновых и оксикарбоновых кислот и других соединений кислотного характера. Из перечисленных соединений нафтеновые кислоты играют доминирующую роль. Кислотность нефтешламов может быть обусловлена присутствием серной кислоты или ее производных (сульфокислот, эфиров серной кислоты).

**Таблица 1.** Физико-химические показатели нефтешлама различных сроков хранения

Наименование показателя	Нефтешлам ПАО «Славнефть-ЯНОС» длительного хранения	Нефтешлам ПАО «Славнефть-ЯНОС» текущей выработки
Плотность, кг/м ³	1450±73	1382±63
Кислотное число, мг КОН/г	4,33±0,02	3,56±0,02
Массовая доля компонента, %:		
Вода	3,9±0,2	26,8±1,1
Органическая часть	54,6±0,5	27,2±0,09
Минеральная часть (в пересчете на оксиды кремния), % мас.:	41,47±2,3	46,1±2,6
оксид кальция	7,164±0,2	8,872±0,2
оксид железа	7,703±0,2	8,904±0,3
оксид алюминия	6,316±0,6	6,987±0,44
оксид меди	0,091±0,01	0,088±0,01
оксид цинка	0,514±0,13	0,571±0,11
оксид свинца	0,051±0,01	0,057±0,01
оксид магния	0,918±0,08	1,307±0,09
оксид молибдена	0,329±0,07	0,340±0,05
оксид фосфора	0,316±0,01	0,404±0,04
оксид серы	8,015±0,11	8,853±0,12
оксид калия	0,787±0,07	0,894±0,04
оксид титана	0,228±0,06	0,324±0,06
оксид ванадия	0,052±0,01	0,064±0,01
оксид бария	1,873±0,1	1,721±0,09

Анализ органической части нефтешламов проводили из экстрактов в хлороформе после испарения растворителя. Инфракрасные спектры экстрактов получены на ИК Фурье-спектрометре RX (Perkin Elmer) в интервале частот 500–4000 см⁻¹. Установлено, что значительная доля органической части шлама представлена ароматическими нафтеновыми и парафиновыми соединениями (табл. 2).

Таблица 2. Содержание углеводородов в шламе различных сроков хранения

Наименование	Содержание углеводородов в нефтешламе, % мас.		
	ароматические	парафиновые	нафтеновые
Нефтешлам текущей выработки	5,19–5,7	29,13–35,83	58,98–65,68
Нефтешлам длительного хранения	12,96–16,92	18,4–22,36	60,72–64,68

Для определения процентного содержания углерода в ароматических, парафиновых и нафтеновых структурах нефтяных остатков первичного и вторичного происхождения шламов различных сроков хранения использовался спектрофотометрический метод. При исследовании нефтяных остатков выбраны две полосы поглощения: для определения углерода в ароматических структурах полоса – 1600 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям ароматических колец, а для определения углерода в парафиновых структурах полоса – 2850 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям СН-связей алифатических соединений. Поскольку тяжелые нефтяные остатки обладают высокой вязкостью, запись ИК-спектров производили в растворах. Для анализа парафиновой фракции использовали растворитель



четырёххлористый углерод с концентрацией 8 г/л в кювете толщиной 0,04 см, а для ароматической фракции использовался хлористый метилен с концентрацией 30 г/л в кювете с толщиной 0,1 см. Были сопоставлены коэффициенты в максимумах полос поглощения при 1600 и 2850 cm^{-1} с содержанием углерода в ароматических и парафиновых структурах, рассчитанных по денсиметрическому методу.

В области 2850–2950 cm^{-1} имеются сильные полосы поглощения, характерные для симметричных и ассиметричных валентных колебаний CH_2 , а также полосы поглощения в области 1455 и 1380 cm^{-1} , характерные для деформационных колебаний CH_2 -, CH_3 -связей. Причем в шламе длительного хранения интенсивность полос поглощения значительно больше по сравнению с нефтешламом текущей выработки (рис. 1).

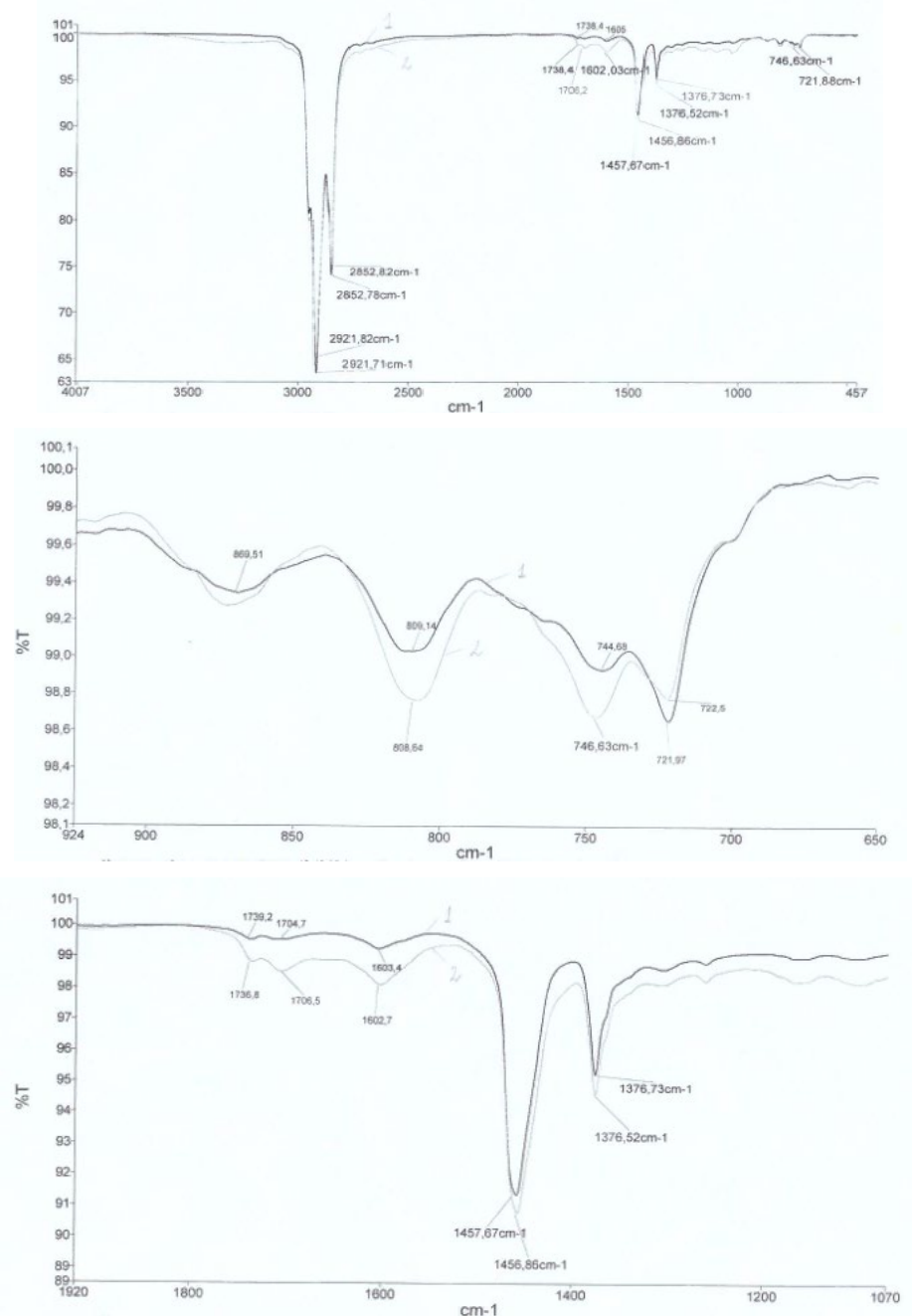


Рис. 1. ИК-спектр экстрактов нефтешламов: 1 - текущей выработки; 2 - длительного хранения



Доля ароматических фракций в нефтешламах текущей выработки незначительна, на что указывают колебания в ароматическом кольце при полосе 1600–1605 см^{-1} . Наибольшая интенсивность полос поглощения в ароматическом кольце существенно выражена в экстракте из шлама длительного хранения, что согласуется с количественным расчетом и большей долей ароматических фракций в образцах шлама длительного хранения (см. табл. 2). Изомеризации подвержены шламы, как текущей выработки, так и длительного хранения, что обусловлено действием атмосферных факторов, о чем свидетельствуют следующие диапазоны частот: разветвление у четвертичного атома при полосе 746 см^{-1} , один атом водорода, соответствующий полосе поглощения 870 см^{-1} с изомерами при двойной связи $(\text{CH}_2)_n \geq 5$, а также 1,4-замещение в ароматическом кольце при полосе поглощения 809 см^{-1} (см. рис. 1). Большая степень разветвленности парафиновых структур выражена в нефтеотходах длительного срока хранения, оцениваемая по интенсивности полос поглощения у четвертичного атома углерода 746,744 см^{-1} . Компоненты нефтешлама под влиянием атмосферных факторов способны преобразовываться в другие соединения за счет процессов конденсации, полимеризации, изомеризации. Наличие большого количества парафинов свидетельствует о хороших антикоррозионных и гидроизоляционных свойствах нефтешламов, которые могут проявляться в материалах длительное время.

Выводы и рекомендации

Таким образом, изучен состав нефтяных шламов разных сроков хранения, образующихся после трехфазной сепарации на нефтеперерабатывающем предприятии методами: ИК-спектроскопии и рентгенофлуоресцентной спектрометрии. Углеводородная часть нефтешламов представлена парафино-нафтеновыми углеводородами (более 80%), на долю ароматической составляющей приходится менее 15%. В состав минеральной части нефтешламов входят преимущественно соединения кремния, железа, кальция, алюминия, серы, бария. Значительное количество минеральных компонентов в совокупности с органическими компонентами в составе нефтешламов могут найти практическое применение в дорожном строительстве. Кроме того, эффективное обезвреживание нефтеотходов и ликвидация амбаров-накопителей по-прежнему остается актуальной задачей нефтехимических предприятий. С одной стороны, это связано с высокой устойчивостью нефтешламов к разрушению, особенностями их состава и свойств, которые постоянно меняются под воздействием погодных условий и процессов, протекающих в них [15-17]. С другой стороны, нефтеперерабатывающие предприятия при обращении с нефтеотходами должны минимизировать их количество, разрабатывать собственные экономически доступные и технически осуществимые технологии для вовлечения отходов в ресурсооборот.



Список источников

1. Хуснутдинов И.Ш., Сафиулина А.Г., Заббаров Р.Р., Хуснутдинов С.И. Методы утилизации нефтяных шламов // *Известия вузов. Химия и химическая технология*. 2015. Т. 58, № 10. С. 3–20.
2. Abdrakhmanov N., Abdrakhmanova K., Vorohobko V., Abdrakhmanova L., Basyirova A. Development of Implementation Chart for Non-Stationary Risks Minimization Management Technology Based on Information-Management Safety System // *Journal of Engineering and Applied Sciences*. 2017. No. 12. P. 7880–7888. DOI: 10.3923/jeasci.2017.7880.7888.
3. Семченкова Д.Н., Растоскуев В.В., Абдрахманов Н.Х., Колобов Н.С. Комплексная экспресс-оценка экологических рисков в промышленности // *Нефтяное хозяйство*. 2008. № 8. С. 104–105.
4. De Quadros P.D., Cerqueira V.S., Cazarolli J.C., Peralba R.M.C., Camargo F.A.O., Giongo A., Bento F.M. Oily sludge stimulates microbial activity and changes microbial structure in a landfarming soil // *Int. J. Biodeterior. Biodegrad.* 2016. Vol. 115. P. 90–101.
5. Koshlaf E., Ball A.S. Soil bioremediation approaches for petroleum hydrocarbon polluted environments // *AIMS Microbiol.* 2017. Vol. 3, no. 1. P. 25–49.
6. Гронь В.А., Коростовенко В.В., Шахрай С.Г., Капличенко Н.М., Галайко А.В. Проблема образования, переработки и утилизации нефтешламов // *Успехи современного естествознания*. 2013. № 9. С. 159–162.
7. Афанасьев С.В., Волков Д.А., Трифонов К.И., Волков В.А. Физико-химические основы природных и антропогенных процессов в техносфере. Самара: Изд-во Сам. науч. центра РАН, 2019. 252 с.
8. Янковой Д.С., Ладыгин К.В., Стомпель С.И. Новая технология утилизации нефтешламов // *Экология производства*. 2014. № 9. С. 47–51.
9. Ivshina I.B., Kuyukina M.S., Krivoruchko A.V., Elkin A.A., Makarov S.O., Cunningham C.J., Peshkur T.A., Atlas R.M., Philp J.C. Oil spill problems and sustainable response strategies through new technologies // *Environ. Sci: Processes & Impacts*. 2015. Vol. 17, no. 7. P. 1201–1219.
10. Lapidus A.L., Gyulmaliev A.M., Poletaeva O.Yu., Kolchina G.Yu., Guseynova S.N., Movsumzade E.M. Dependence of Reactivity on the Structural and Physicochemical Characteristics of Heavy Highly Viscous Oil Components // *Solid Fuel Chem.* 2019. No. 2. С. 23–29. DOI: 10.3103/S0361521919020083.
11. Xu Y., Zhou N.Y. Microbial remediation of aromatics-contaminated soil // *Front. Environ. Sci. Eng.* 2017. Vol. 11, no. 2. P. 1–9.
12. Ivshina I., Kostina L., Krivoruchko A., Kuyukina M., Peshkur T., Anderson P., Cunningham C. Removal of polycyclic aromatic hydrocarbons in soil spiked with model mixtures of petroleum hydrocarbons and heterocycles using biosurfactants from *Rhodococcus ruber* IEGM 231 // *J. Hazard. Mat.* 2016. Vol. 312. P. 8–17.
13. Saikia N.J., Segupta P., Gogoi P.K., Borthakur P.C. Physico-chemical and cementations properties of sludge from oil field effluent treatment plant // *Cement Concrete Res.* 2001. Vol. 31. P. 1221–1225.
14. Morelli I.S., Vecchioli G.I., Del Panno M.T., Garre M.I., Costanza O.R., Paineira M.T. Assessment of the toxic potential of hydrocarbon containing sludges // *Environ. Pollut.* 1995. Vol. 89, no. 2. P. 131–135.
15. Smirnov M.B., Vanyukova N.A. Dependencies between the main structural-group parameters of the composition of oils of the Volga-Ural oil and gas basin according to ¹H and ¹³C NMR // *Neftekhimiya*. 2017. Vol. 57, no. 3. P. 269–277. DOI: 10.7868/S0028242117010130.
16. Orellana R., Cumsille A., Rojas C., Cabrera P., Seeger M., Cárdenas F., Stuardo C., González M. Assessing technical and economic feasibility of complete bioremediation for soils chronically polluted with petroleum hydrocarbons // *J. Bioremed. Biodegrad.* 2017. Vol. 8: 396. DOI: 10.4172/2155-6199.1000396.
17. Ubani O., Atagana H.I., Thantsha M.S. Biological degradation of oil sludge: A review of the current state of development // *African J. Biotechnol.* 2013. Vol. 12, no. 47. P. 6544–6567.

Поступила в редакцию 09.04.2024

Одобрена после рецензирования 30.05.2024

Принята к опубликованию 22.05.2024



Научная статья

УДК 66.023

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-61-68

ИЗМЕРЕНИЕ КРУТЯЩЕГО МОМЕНТА ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ПРОЦЕССА ПЕРЕМЕШИВАНИЯ НА ОПЫТНОЙ УСТАНОВКЕ

В. К. Леонтьев, О. Н. Кораблева

Валерий Константинович Леонтьев, канд. техн. наук, доцент; **Ольга Николаевна Кораблева**, канд. хим. наук, доцент

Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, leontievvk@ystu.ru; korablevaon@yandex.ru

Ключевые слова:

крутящий момент, измерители крутящего момента, механическое перемешивание, мощность, пьезометр

Аннотация. Рассмотрен механизм измерения крутящего момента процесса механического перемешивания. Возникающие напряжения сдвига или деформации служат мерой крутящего момента. Приведена классификация измерителей крутящего момента, а также представлены различные способы измерения крутящего момента, позволяющие точно измерять и контролировать крутящий момент, что является важным параметром при разработке и производстве различных устройств и механизмов. Авторами представлена схема опытной установки по исследованию механического перемешивания с использованием разработанного устройства для измерения крутящего момента без использования стробоскопа. Предложенный авторами способ решает задачу, связанную с упрощением технической реализации измерения крутящего момента. Рассчитан диапазон изменения уровня жидкости в пьезометре при исследовании процесса перемешивания на опытной установке с учетом минимального и максимального значения давления в емкости.

Для цитирования:

Леонтьев В.К., Кораблева О.Н. Измерение крутящего момента при исследовании процесса перемешивания на опытной установке // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2024. Т. 5, вып. 2. С. 61-68. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5176/view>

Введение

Крутящий момент (КМ) – векторная величина, которая характеризует действие силы на физическое тело и вызывает его вращательное движение [1]. Он является наиболее важным показателем, характеризующим силу вращения вала, в связи с чем измерение крутящего момента составляет необходимую часть измерения мощности, передаваемой вращающимися валами. Его можно рассчитать как произведение силы гидродинамического сопротивления вращению на плечо этой силы [2].



Основная часть

В целом измерение крутящего момента можно разделить на две группы: прямое и косвенное.

Прямые методы – измерение крутящего момента с помощью датчиков крутящего момента. Эти методы являются более точными, чем косвенные.

Косвенные методы заключаются в измерении физических величин, с использованием которых рассчитывается крутящий момент. Это может быть, например, измерение силы, действующей на рычаг, длина которого известна, или измерение тока и скорости вращения электрического двигателя. Часто этот вид косвенного измерения крутящего момента может быть более быстрым, простым и достаточно точным **в промышленных условиях** по сравнению с прямыми методами [3].

Важнейшей частью датчика крутящего момента является, как правило, чувствительный цилиндрический элемент, который под действием приложенного к нему момента закручивается (рис. 1) [3].

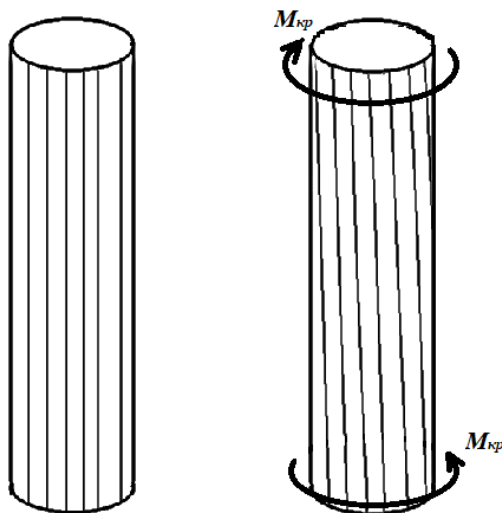


Рис. 1. Цилиндрический элемент датчика измерения крутящего момента

Возникающие при этом напряжения сдвига или деформации служат мерой крутящего момента. Упомянутые напряжения или деформации воспринимаются тензорезисторами, которые приклеивают к чувствительному элементу под углом 45° к его продольной оси и включают в схему моста Уинстона. Для передачи питающего напряжения и измерительного сигнала применяют контактные кольца или передачу сигналов без использования контактных колец [1].

Крутящий момент на валу можно определить по углу скручивания вала между двумя сечениями по его длине. Для сплошного вала угол скручивания ϕ определяется следующей зависимостью [2]:

$$\phi = \frac{M_{кр} \cdot l}{G \cdot \pi \cdot d^4}$$

где $M_{кр}$ – крутящий момент, Н·м; l – расстояние между сечениями, м; G – модуль упругости материала при сдвиге, Па; d – диаметр вала, м.



Из этой формулы видно, что для данного вала на участке длиной l угол скручивания пропорционален передаваемому крутящему моменту $M_{кр}$.

Наиболее простыми и распространенными способами и устройствами для измерения КМ, применяемыми в настоящее время в исследовательских целях, являются:

1) способ измерения крутящего момента и устройство для его реализации [3], включающий измерение угла взаимного разворота концов базового участка упругого вала, на котором установлены оптические отражатели, под действием крутящего момента с помощью оптико-электронного преобразователя, состоящего из источников излучения и фотоприемных устройств;

2) устройство измерения крутящего момента, содержащее вал и неподвижно установленную на валу втулку, которая имеет на наружной боковой поверхности лыску. На втулке смонтирована с возможностью поворота обойма, в которой выполнены радиальные пазы, расположенные напротив лыски с угловым смещением относительно друг друга. А также содержит измерительный датчик, соединенный с измерительной системой, и устройство воздействия на датчик [4].

Важнейшими компонентами в устройствах для измерения КМ являются измерители. Они позволяют точно измерять и контролировать крутящий момент, что является важным параметром при разработке и производстве различных устройств и механизмов [4, 5]. Поэтому такие устройства широко применяются в различных областях промышленности, включая машиностроение, автомобилестроение, электронику и другие.

Измерители крутящих моментов могут быть различных типов и конструкций (рис. 2).



Рис. 2. Классификация измерителей крутящего момента

Каждый тип измерителя крутящего момента имеет свои преимущества и ограничения, и выбор конкретного типа зависит от требований и условий конкретного приложения:

- механические измерители КМ основаны на использовании механических элементов, таких как рычаги, пружины и весы. Они позволяют измерять КМ путем измерения силы, которая возникает при вращении объекта. Примером механического измерителя является динамометрический ключ;

- электрические измерители КМ используют электрические принципы для измерения КМ. Они обычно основаны на эффекте Холла или эффекте пьезоэлектричества. Эти измерители генерируют электрический сигнал, который



пропорционален крутящему моменту. Примерами электрических измерителей являются датчики крутящего момента и тензодатчики;

- оптические измерители КМ используют оптические принципы для измерения КМ. Они обычно основаны на использовании лазеров и оптических датчиков, позволяют получать высокую точность измерений и могут использоваться в сложных и точных приложениях. Примером оптического измерителя является лазерный датчик крутящего момента;

- бесконтактные измерители КМ используют бесконтактные методы для измерения КМ. Они обычно основаны на использовании магнитных полей или радиочастотных сигналов. Бесконтактные измерители позволяют измерять крутящий момент без физического контакта с измеряемым объектом. Примером бесконтактного измерителя является индукционный датчик крутящего момента [2].

Движение жидкости в аппарате с мешалкой можно рассматривать как движение по каналу, имеющему сложную геометрическую форму. Ввиду конечного числа лопаток мешалки течение жидкости в аппарате является нестационарным [6]. Процесс перемешивания механическими мешалками сводится к внешней задаче гидродинамики - обтеканию тел потоком жидкости. Задача внешнего обтекания тел в условиях перемешивания может быть решена с помощью уравнений Навье-Стокса и неразрывности потока. Для решения этой задачи используют теорию подобия [7].

Из литературных источников известно, что процесс перемешивания:

- широко используется в химической технологии для получения гомогенных растворов, различных эмульсий, интенсификации теплообменных и массообменных процессов. Эффективное перемешивание в ряде случаев является одной из важнейших стадий производства и определяет производительность технологического процесса в целом [8];

- представляет собой многократное перемещение частиц текучей среды под действием импульса, передаваемого струей жидкости или газа (гидравлическое, пневматическое перемешивание), мешалкой (механическое перемешивание). Одним из наиболее распространённых способов перемешивания в промышленности является перемешивание с использованием механических мешалок различной конструкции с вращательным, реже поступательным движением [9];

- характеризуется интенсивностью и эффективностью, а также расходом энергии на его проведение. Интенсивность процесса перемешивания определяется временем достижения заданного технологического результата. Повышение интенсивности перемешивания приводит к увеличению эксплуатационных затрат на удельную энергию, подводимую к перемешиваемой среде и уменьшению капитальных затрат за счет повышения производительности оборудования. Выбор оптимального варианта производится по технико-экономической оценке обеспечивающих минимальное значение удельных затрат. Эффективность процесса характеризует его качество и определяется равномерностью распределения или изменением коэффициента теплопередачи, массопередачи в зависимости от цели проведения процесса [10].

При расчете процесса механического перемешивания важнейшей величиной, которую необходимо вычислить является мощность, затрачиваемая на перемешивание.



Она зависит от окружной скорости, площади распределения давления и перепада давления на лобовой и тыльной частях мешалки. Рассматривая работу мешалки как работу насоса, мощность N , потребляемую мешалкой, теоретически можно определить по уравнению [11-13]

$$N = K_N \rho n^3 d_M^5,$$

где K_N – коэффициент мощности; ρ – плотность перемешиваемой среды, кг/м³; n – частота вращения мешалки, об/с; d_M – диаметр мешалки, м.

Определить мощность, развиваемую мешалкой через крутящий момент [Нм], можно по уравнению [9]:

$$N = 2\pi n M_{кр}.$$

На кафедре «Химическая технология органических веществ» Ярославского государственного технического университета была модернизирована лабораторная установка для исследования эффективности работы механических мешалок, в которой используется устройство для измерения КМ [14]. Схема установки приведена на рис. 3.

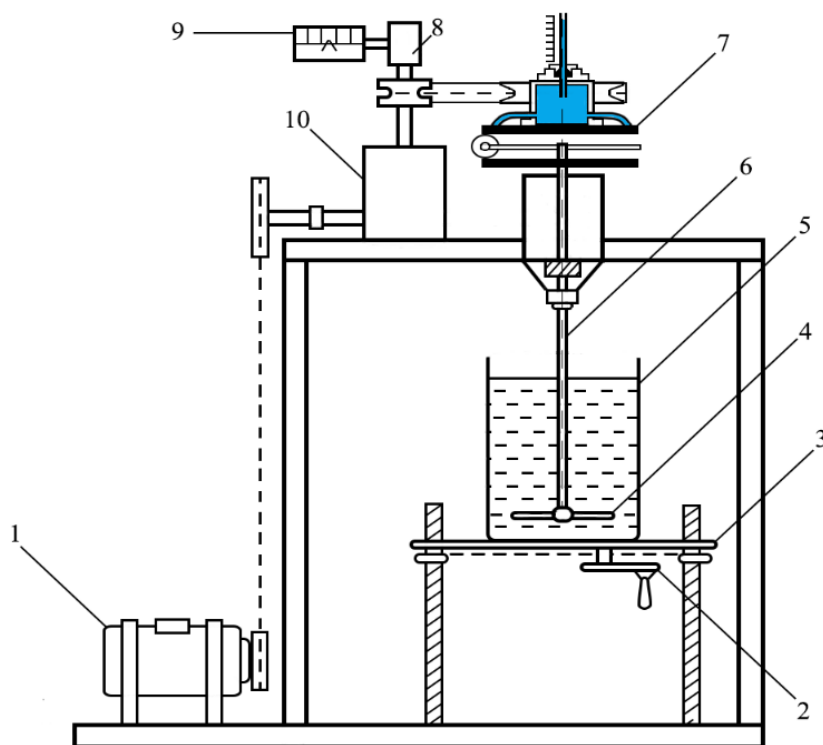


Рис. 3. Схема лабораторной установки для исследования эффективности работы механических мешалок: 1 – электродвигатель постоянного тока; 2 – маховик; 3 – подъемный стол; 4 – мешалка; 5 – сосуд с перемешиваемой жидкостью; 6 – вал; 7 – устройство для измерения крутящего момента; 8 – датчик тахометра; 9 – указатель частоты вращения; 10 – редуктор

Мешалка 4 приводится во вращение электродвигателем постоянного тока 1 через редуктор 10. Сосуд с перемешиваемой жидкостью 5 установлен на подъемном столе 3, перемещение которого в вертикальном направлении достигается вращением маховика 2. Это позволяет проводить смену мешалок и устанавливать необходимую глубину их погружения. Измерение крутящего момента производится устройством 7.



Частота вращения вала мешалки n измеряется электромагнитным тахометром, состоящим из датчика 8 и указателя частоты вращения 9 [15].

Основной элемент установки – устройство для измерения КМ. Ранее для измерения КМ использовалось устройство с применением стробоскопа [9], имеющего достаточно большую стоимость в изготовлении и несущего опасность для здоровья при эксплуатации. И поэтому целью работы, проведенной авторами, явилась разработка упрощенного устройства для измерения КМ без использования стробоскопа, конструкция которого представлена на рис. 4.

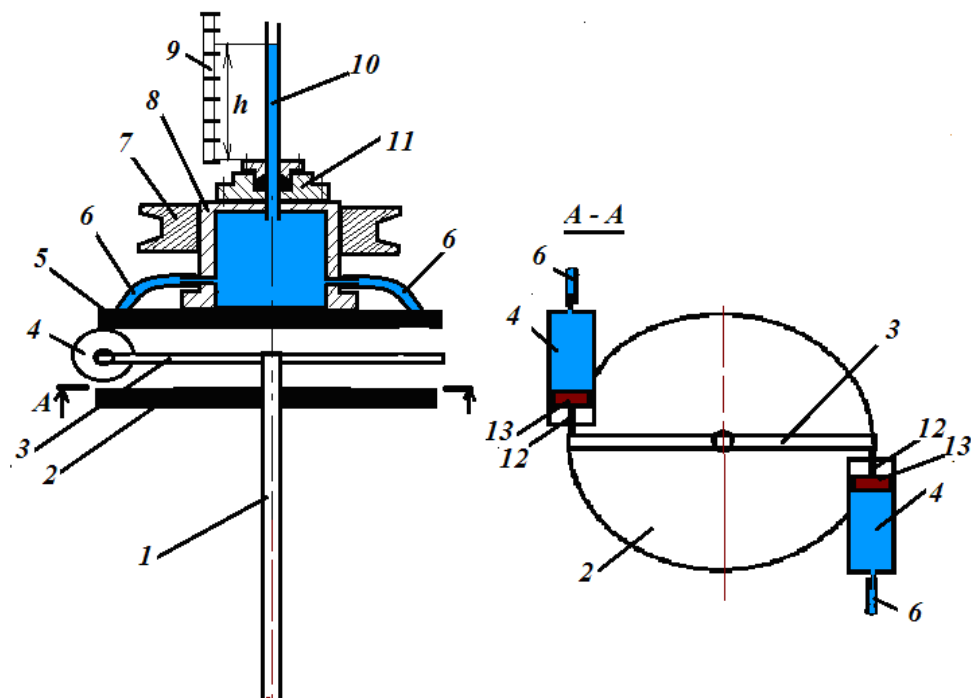


Рис. 4. Устройство для измерения крутящего момента: 1 – вал; 2 – нижняя полумуфта; 3 – рычаг; 4 – гидроцилиндры; 5 – верхняя полумуфта; 6 – гибкие трубки; 7 – шкив; 8 – емкость для подкрашенной жидкости; 9 – неподвижная шкала; 10 – пьезометр; 11 – сальниковое уплотнение; 12 – штоки; 13 – поршни

При передаче крутящего момента от шкива 7 к валу 1 происходит смещение верхней 5 и нижней 2 полумуфт. В результате давления рычага 3 на штоки 12 поршней 13 гидроцилиндров 4 в жидкости образуется избыточное давление. Гидроцилиндры с помощью гибких трубок 6 соединены с емкостью для подкрашенной жидкости 8. Это давление измеряется с помощью пьезометра 10, который закреплен в емкости для подкрашенной жидкости с помощью сальникового уплотнения 11. При этом пьезометр вращается вместе с верхней полумуфтой. Уровень жидкости в пьезометре h фиксируется визуально с помощью неподвижной шкалы 9.

По величине h определяется избыточное давление в емкости устройства $p = \rho gh$, где ρ – плотность подкрашенной жидкости, кг/м^3 . Это давление создается силой давления поршня на жидкость $F = pS$, где S – площадь поперечного сечения поршня, м^2 .

Крутящий момент через величину силы F рассчитывается как $M = Fl$, где l – длина рычага (плечо действующей силы), м [16].

По величине крутящего момента определяется мощность, затрачиваемая на перемешивание: $N = 2\pi nM$.



Для сравнения эффективности работы различных типов мешалок используют зависимость [13]:

$$K_N = f(\text{Re}_m, l_1, l_2, \dots),$$

где $K_N = \frac{N}{\rho n^3 d_m^5}$ – коэффициент мощности мешалки;

$\text{Re}_m = \frac{\rho n d_m^2}{\mu}$ – модифицированный критерий Рейнольдса;

d_m – диаметр мешалки, м;

μ – динамический коэффициент вязкости, Па·с.

По величине крутящего момента можно рассчитать диаметр вала перемешивающего устройства по формуле [16]

$$d = 1,73 \cdot \sqrt[3]{\frac{M_{кр}}{\sigma_{доп}}},$$

где $\sigma_{доп}$ – допустимое напряжение на кручение для выбранного материала вала; Па.

На основании многочисленных экспериментов на лабораторной установке для исследования эффективности работы механических мешалок определен диапазон изменения КМ, который составил от 0,05 до 0,3 Н·м. Приняв диаметр гидроцилиндра 32 мм и длину рычага 10 см, было рассчитано минимальное и максимальные значения давления в емкости устройства, которые составили 625 и 3750 Па соответственно. Тогда уровень жидкости в пьезометре h будет изменяться в пределах от 6,38 до 38,27 см.

Выводы

Разработана упрощенная конструкция устройства для измерения крутящего момента на учебной лабораторной установке для исследования эффективности работы механических мешалок.

Определен диапазон изменения крутящего момента, который составил от 0,05 до 0,3 Н·м.

Выполнен гидравлический расчет высоты уровня жидкости в пьезометре, который изменяется в пределах от 6,38 до 38,27 см.

Список источников

1. **Одинец С.С., Топлин Г.Е.** Средства измерения крутящего момента. М.: Машиностроение, 1977. 160 с.
2. **Гапонов В.Л., Гуринов А.С., Дудник В.В.** Измерение крутящего момента на вращающихся валах // *Вестник Донского государственного технического университета*. 2012. № 1-2 (62). С. 25-32.
3. **Окопный Ю.А., Радин В.П., Чирков В.П.** Механика материалов и конструкций: Учебник для вузов. М.: Машиностроение, 2001. 408 с.
4. Патент № 42312 РФ. Устройство измерения крутящего момента (варианты) / **Васильев В.В., Хохряков Б.Г., Бакалов С.И., Селезнев Г.Н., Писанко Е.Д.** Оpubл. 17.11.2004.
5. Патент № 2152011 РФ. Способ измерения крутящего момента и устройство для его реализации / **Великотный М.А., Кауфельдт А.К.** Оpubл. 27.06.2000.
6. **Касаткин А.Г.** Основные процессы и аппараты химической технологии: учебник для вузов. 12-е изд., стер. и дораб. М.: Альянс, 2005. 750 с.
7. **Брагинский Л.Н., Бегачёв В.И., Барабаш В.М.** Перемешивание в жидких средах. Л.: Химия, 1984. 336 с.



8. **Барабаш В.М., Зеленский В.Е.** Перемешивание суспензий // *Теоретические основы химической технологии*. 1997. Т. 31, № 5. С. 465–473.
9. **Гирба Е.А., Леонтьев В.К.** Гидромеханические процессы: учеб. пособие. Ярославль: Изд-во ЯГТУ, 2009. 91 с.
10. **Гельперин Н.И.** Основные процессы и аппараты химической технологии: в 2 кн. М.: Химия, 1981. 812 с.
11. **Айнштейн В.Г. и др.** Общий курс процессов и аппаратов химической технологии : учебник для студ. вузов, обуч. по хим.-технол. напр. и спец.: в 2 кн. Кн. 2. М.: Логос: Физматкнига, 2006. С. 891-1758.
12. **Плановский А.Н., Рамм В.М., Каган С.З.** Процессы и аппараты химической технологии: учебник для учащихся техникумов. 5-е изд., стер. М.: Химия, 1968. 848 с.
13. **Павлов К.Ф., Романков П.Г., Носков А.А.** Примеры и задачи по курсу процессов и аппаратов химической технологии: Учебное пособие для вузов. 12-е изд., стер. М.: ООО ТИД «Альянс», 2005. 576 с.
14. **Леонтьев В.К., Кораблева О.Н.** Разработка комбинированной мешалки для перемешивания вязких сред // *Химическое и нефтегазовое машиностроение*. 2015. № 5. С. 13-14.
15. **Соломаха Г.П., Тарасова Т.А.** Масштабирование массообмена в системах газ – жидкость в аппаратах с механическим перемешиванием // *Теоретические основы химической технологии*. 1998. Т. 32, № 5. С. 502-506.
16. **Карпушкин С.В., Краснянский М.Н., Борисенко А.Б.** Расчёты и выбор механических перемешивающих устройств вертикальных емкостных аппаратов: учебное пособие. Тамбов: Изд-во Тамб. гос. техн. ун-та, 2009. 168 с.

Поступила в редакцию 26.12.2023

Одобрена после рецензирования 16.04.2024

Принята к опубликованию 22.05.2024



Научная статья

УДК 546.722/723-44

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-69-76

ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТЬ ПОЛИФЕРРИТА КАЛИЯ, ЛЕГИРОВАННОГО ДВУХЗАРЯДНЫМИ КАТИОНАМИ

**А. Н. Дворецкая, Л. Г. Аниканова, Т. Н. Судзиловская, З. Г. Малышева,
Н. В. Дворецкий**

Александра Николаевна Дворецкая, студент; Любовь Германовна Аниканова, канд. хим. наук, доцент; Татьяна Николаевна Судзиловская, канд. хим. наук, доцент; Зоя Геннадьевна Малышева, канд. хим. наук, доцент; Николай Витальевич Дворецкий, д-р хим. наук, профессор.
Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия,
dvoretzkayaaleksandra@mail.ru, anikanoval@mail.ru, sudzilovskayatn@mail.ru, malyshevazg@mail.ru, dvoretскиin@mail.ru

Ключевые слова: полиферрит, промотор, двухзарядный катион, зарядовая компенсация, электронная проводимость, катионная проводимость, железооксидный катализатор

Аннотация. С целью выяснения механизма зарядовой компенсации и способа размещения легирующих добавок были синтезированы образцы β "-полиферритов калия с широким диапазоном мольной доли вводимых двухзарядных катионов. Для данных образцов измеряли электронную проводимость, катионную проводимость, проводили рентгенофазовый анализ (РФА). Выявлен механизм зарядовой компенсации в β "-полиферрите калия при легировании двухзарядными ионами кальция, стронция, магния, цинка. Механизмы зарядовой компенсации различаются в зависимости от радиуса вводимого двухзарядного иона. Результаты измерения катионной проводимости β "-полиферритов калия показали, что крупные катионы кальция и стронция снижают подвижность ионов калия. Такие добавки не только перспективны для повышения механической прочности и термостабильности гранул катализатора, но и увеличивают химическую устойчивость гранул контакта. Коррозионная стойкость гранул является критическим параметром, определяющим срок эффективного функционирования катализатора. Данные по электронной проводимости позволяют заключить, что внедрение катионов Mg^{2+} , Zn^{2+} резко снижает электронный обмен в структуре β "-полиферрита калия, что неизбежно должно привести к дезактивации катализатора, в то время как ионы Ca^{2+} и Str^{2+} не снижают скорость переноса электронов. Использование предлагаемого подхода позволит интенсифицировать исследовательский процесс.

Для цитирования:

Дворецкая А.Н., Аниканова Л.Г., Судзиловская Т.Н., Малышева З.Г., Дворецкий Н.В. Электропроводность полиферрита калия, легированного двухзарядными катионами // От химии к технологии шаг за шагом. 2024. Т. 5, вып. 2. С. 69-76 URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5176/view>



Введение

Полиферрит калия со структурой типа β'' -глинозёма является активной фазой промотированных железооксидных катализаторов дегидрирования алкилароматических и олефиновых углеводородов. На поверхности β'' -полиферрита калия реализуется максимальная концентрация активных центров дегидрирования [1-3]. $K\text{-}\beta''\text{Fe}_2\text{O}_3$ обладает набором уникальных свойств. Он является твёрдым электролитом, высокая электропроводность которого обеспечивается электронной и катионной составляющими. Катионная проводимость обусловлена повышенной подвижностью ионов калия в, так называемых, катионпроводящих слоях. Эти слои характеризуются рыхлой кислородной упаковкой (заполнение составляет $2/3$ от числа доступных позиций), в пределах которой свободно перемещаются катионы щелочного металла [2, 4]. Электронная проводимость обеспечивается интенсивным электронным обменом $\text{Fe}^{2+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{3+}$ в структуре полиферрита. Следует подчеркнуть, что такой обмен свойственен только структуре каталитически активной фазы – β'' -полиферриту калия [3], т.е. $K\text{-}\beta''\text{Fe}_2\text{O}_3$.

Твёрдые электролиты представляют собой класс твердофазных материалов с набором характеристик, которые определяют широкие перспективы их использования в различных отраслях науки и промышленности. Полиферритные системы, как и другие типы твёрдых электролитов, обладающие регулируемой катионной подвижностью, характеризуются высокой термостабильностью и широким диапазоном варьирования электронной проводимости. Выяснение механизма катионной проводимости весьма актуально для разработки теоретических положений массопереноса в каталитически активных полиферритных системах, управления миграцией щелочного промотора по объёму твердофазного катализатора. Наличие электронного обмена является необходимым условием проявления данным материалом каталитических свойств в окислительно-восстановительных процессах, к которым относится реакция дегидрирования. Величина электронной проводимости может служить представительным параметром каталитической активности полиферрита, на основании которого можно предсказать эффективность разрабатываемого катализатора, оптимизировать количество вводимых легирующих добавок. Причём нужную информацию можно получить, не прибегая к трудоёмким и затратным каталитическим испытаниям. Катионная проводимость полиферрита непосредственно связана с миграцией и эмиссией щелочного промотора [5]. Данные по катионной проводимости $K\text{-}\beta''\text{Fe}_2\text{O}_3$ позволяют спрогнозировать коррозионную стойкость каталитически активной фазы и срок службы катализатора.

Добавки, вводимые для улучшения каких-либо свойств катализатора, как правило, обладают двойственным эффектом, то есть могут негативно сказываться на других эксплуатационных характеристиках контакта [6-10].

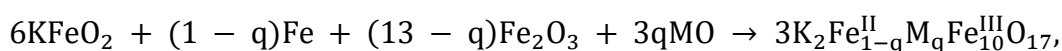
Таким образом, выяснение способа распределения и механизма действия добавок, вводимых в сложную гетерогенную систему, является актуальной проблемой.

Цель работы – выяснение влияния добавок двухзарядных катионов на электронную и катионную проводимость полиферрита калия типа β'' -глинозёма.

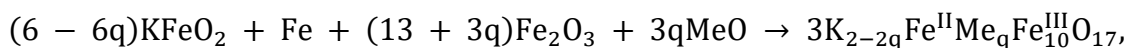


Основная часть

Смеси моноферрита калия, гематита, добавок и металлического железа, полученного карбонильным способом, готовили тщательным перетиранием в агатовой ступке под слоем диэтилового эфира в боксе, заполненном осушенным воздухом. Использовали гематит особой чистоты (массовая доля основного вещества $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ не менее 99,98%), применяемый в микроэлектронике. Полученные смеси, не вынося из бокса, таблетировали с помощью лабораторного пресса. Исходный моноферрит готовили прокалкой смеси карбоната калия с оксидом железа в эквимольном соотношении при температуре 970 К в течение 4 часов. Исходные вещества для приготовления таблеток брали в соотношениях, удовлетворяющих следующим уравнениям:



где М – Mg, Zn;



где Me – Ca, Sr.

Параметр q варьировали в диапазоне 0–0,40.

Магний и цинк вводили в состав исходных смесей в виде оксидов. Кальций и стронций брали в форме карбонатов.

Таблетки помещали в тигель, засыпали сверху порошком того же состава, что и таблетки, и прокаливали при температуре 1070 К в муфельной печи в атмосфере азота в течение 6 часов.

После прокалки образцы переносили в герметичный бокс и охлаждали в токе инертного газа. Рентгенофазовый анализ образцов полиферрита проводили на приборе ДРОН-УМ1; излучение $\text{Co}_{\text{K}\alpha}$ ($\lambda = 179,02$ нм).

РФА подтвердил, что таблетированные образцы после прокалки представляют собой однофазный полиферрит типа β'' -глинозёма. По данным атомно-абсорбционной спектроскопии потерь щелочных металлов не наблюдалось.

Электронную проводимость таблеток измеряли при температуре 570 К на установке комплексного импеданса, созданной по схеме, представленной в работе Нарики [11].

Для выяснения механизма зарядовой компенсации, способа размещения легирующих добавок были синтезированы образцы β'' -полиферритов калия с широким диапазоном мольной доли вводимых двухзарядных катионов. Для данных образцов измеряли электронную проводимость, катионную проводимость, проводили рентгенофазовый анализ.

Установлено, что при увеличении доли легирующих двухзарядных ионов Mg, Zn, происходит падение электронной проводимости полиферрита калия типа β'' -глинозема (рис. 1).

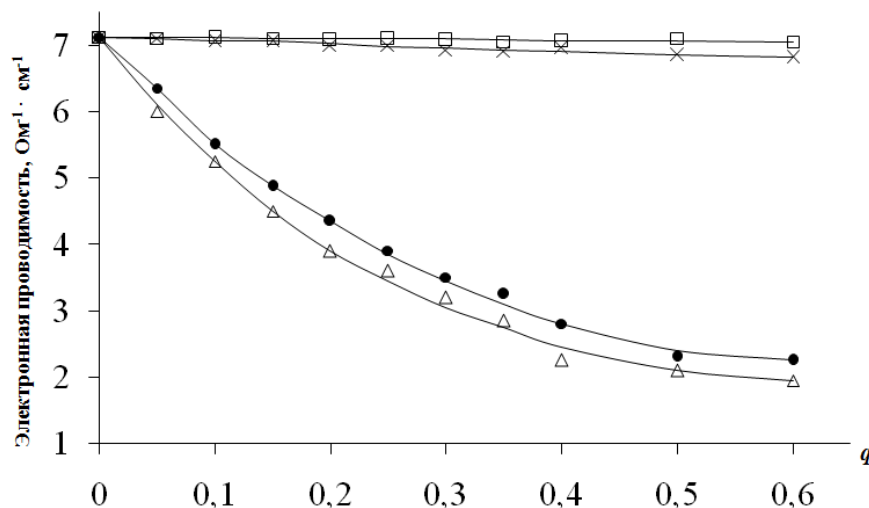


Рис. 1. Электронная проводимость полиферритов в зависимости от содержания легирующего иона: □ – Sr; x – Ca; • – Zn; Δ – Mg

Этот эффект связан со снижением концентрации двухзарядного железа в полиферритной системе, увеличением расстояния между двух- и трехзарядными ионами железа, приводящим к падению интенсивности электронного обмена между $\text{Fe}^{2+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{3+}$.

Полученные данные можно объяснить, учитывая тот факт, что верхний предел изоморфной замещаемости в октаэдрических пустотах кислородной ионной решётки составляет 99 пм [8]. Радиусы легирующих двухзарядных ионов Mg, Zn меньше данного предела и, следовательно, ионы могут входить в шпинелеподобный блок и замещать в нём двухзарядное железо. То есть ионы Mg и Zn, размер которых сопоставим с радиусом Fe^{2+} (табл. 1), могут входить в шпинелеподобный блок и замещать двухзарядное железо в этих позициях.

Таблица 1. Эффективные радиусы двухзарядных ионов, входящих в структуру β'' -полиферрита калия [13]

Ионы	Ca^{2+}	Sr^{2+}	Mg^{2+}	Zn^{2+}	Fe^{2+}	Fe^{3+}
Радиус, пм	104	112	66	74	80	67

Снижение интенсивности электронного обмена в структуре $\text{K-}\beta''\text{Fe}_2\text{O}_3$ в результате легирования катионами магния и цинка негативно сказывается на каталитической активности полиферрита [12]: падает концентрация селективных активных центров на поверхности, уменьшается селективность действия катализатора.

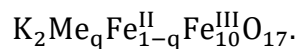
Введение двухзарядных катионов Ca и Sr в структуру полиферрита практически не сказывалось на электронной проводимости (см. рис. 1). Следовательно, данные легирующие ионы не способны замещать двухзарядное железо, вследствие чего было сделано предположение, что ионы Ca^{2+} и Sr^{2+} не входят в шпинельный блок, а размещаются в межблочном пространстве или создают отдельную фазу.

Однофазная система реализуется, если соотношение компонентов удовлетворяет формуле $\text{K}_{2-2q}\text{Me}_q\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}_{10}\text{O}_{17}$.

В связи с этим был предложен другой механизм зарядовой компенсации, который учитывал то предположение, что ионы Ca^{2+} и Sr^{2+} входят в межблочное пространство, замещая ионы калия



Полученные результаты позволяют утверждать, что механизм зарядовой компенсации полиферрита калия, легированного двухзарядными малого радиуса можно представить как



Установленные нами формулы отражают различные механизмы зарядовой компенсации в полиферрите калия, а также различные способы размещения легирующей добавки в структуре $\text{K-}\beta''\text{Fe}_2\text{O}_3$ (рис. 2).

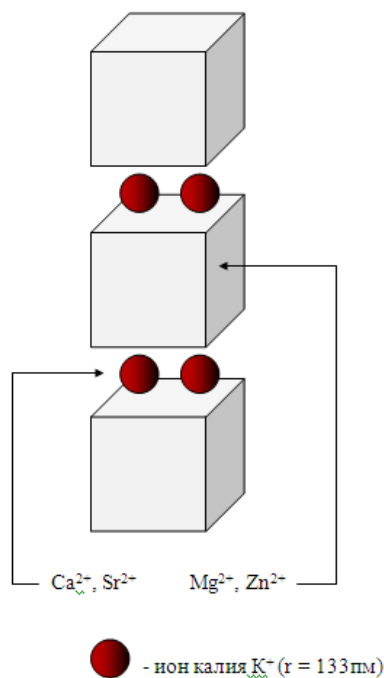


Рис. 2. Размещение легирующих двухзарядных ионов в элементарной ячейке полиферрита калия

Таким образом, размещение данных ионов, при котором будет сохраняться целостность структуры, возможно только в межблочном пространстве (см. табл. 1, рис. 2). Это означает, что в отличие от ионов магния и цинка, катионы кальция и стронция не снижают интенсивности электронного обмена в структуре полиферрита. Легирование катионами Ca^{2+} и Sr^{2+} не должно сказываться на каталитической активности $\text{K-}\beta''\text{Fe}_2\text{O}_3$.

На основании результатов измерения катионной проводимости можно заключить, что образцы, содержавшие ионы кальция и стронция, снижали катионную проводимость, в отличие от образцов с добавками магния и цинка, которые на катионную проводимость не влияли (рис. 3). Наибольшее снижение наблюдается у образцов, содержащих ионы стронция. Полученные данные по катионной проводимости можно объяснить разным размещением ионов в структуре полиферрита (см. рис. 2).

Любые вводимые двухзарядные ионы, радиусы которых не превышают 99 пм, будут размещаться в шпинелеподобном блоке таким же образом, как магний и цинк, замещая двухзарядное железо и не снижая катионную проводимость. Катионы кальция и стронция с радиусом более 99 пм располагаются в межблочном пространстве и снижают катионную проводимость полиферрита (см. рис. 3).

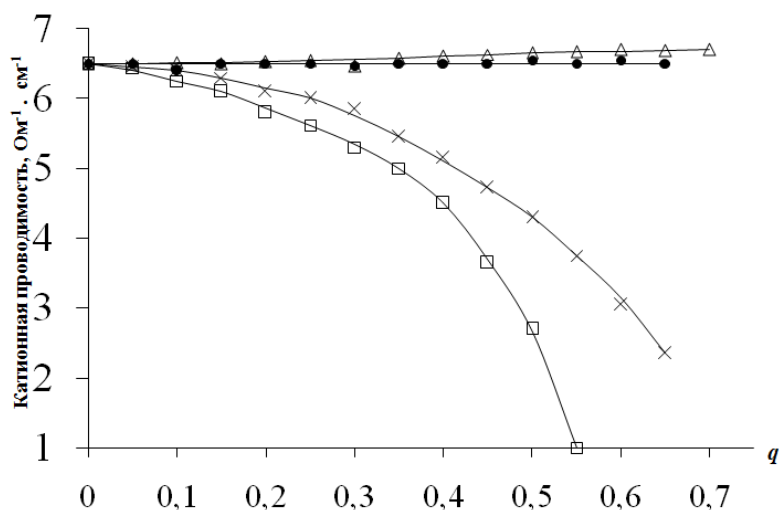


Рис. 3. Катионная проводимость β'' -полиферритов состава $K_2Me_qFe^{II}_{1-q}Fe^{III}_{10}O_{17}$ и $K_{2-2q}Me_qFe^{II}Fe^{III}_{10}O_{17}$ в зависимости от содержания легирующего иона (Me): □ – Sr; x – Ca; • – Zn; Δ – Mg

Для полиферритов, легированных кальцием и стронцием, падение катионной проводимости происходит за счёт двух факторов: снижения числа носителей заряда и уменьшения их подвижности. Из формулы, отражающей механизм зарядовой компенсации $K_{2-2q}Me_qFe^{II}Fe^{III}_{10}O_{17}$, следует, что внедрение ионов кальция или стронция сопровождается быстрым уменьшением количества ионов калия. Количество ионов-носителей заряда падает, замена иона щелочного металла на ион щелочноземельного снижает катионную проводимость.

Вероятно, двухзарядные ионы щелочноземельных металлов не обладают достаточной подвижностью, чтобы компенсировать уменьшение концентрации калия и обеспечить высокий уровень катионной проводимости.

Кроме того, при достижении некоторой критической концентрации щелочноземельных ионов в межблочном пространстве начинается подготовка к перестройке структуры полиферрита типа β'' -глинозёма в гексагональную структуру типа магнетоплюмбита. По-видимому, этот процесс приводит к снижению ширины катионпроводящего слоя и последующему объединению шпинелеподобных блоков. Структурные особенности сформировавшегося магнетоплюмбита не предполагают наличия заметной катионной проводимости. Этим фактом объясняется резкое падение катионной проводимости β'' -полиферритов, легированных кальцием и особенно стронцием, при переходе коэффициентом q отметки 0,4.

Катионная проводимость β'' -полиферрита является представительным параметром для оценки подвижности ионов калия в пределах катионпроводящего слоя. В свою очередь, подвижность катионов калия связана с лёгкостью эмиссии щелочного промотора, а значит с коррозионной устойчивостью β'' -полиферрита – способностью катализатора функционировать, несмотря на неблагоприятное воздействие реакционной среды и присутствие каталитических ядов [5]. Входя в межблочное пространство ионы Ca^{2+} или Sr^{2+} , снижают подвижность ионов щелочного промотора и препятствуют его эмиссии в процессе эксплуатации катализатора. Таким образом, введение в структуру ионов Ca^{2+} или Sr^{2+} целесообразно не только для повышения



механической прочности и термостабильности гранул катализатора [14], но и для увеличения химической устойчивости гранул контакта [12].

Уровень электронной проводимости служит представительным параметром, позволяющим прогнозировать каталитические характеристики синтезируемого материала. Использование таких измерений позволит значительно сократить трудоёмкость экспериментов по оценке эффективности новых промоторов и модифицированию катализаторов, сделает процесс более оперативным за счёт отказа от долгосрочных каталитических испытаний.

Выводы и рекомендации

Выявлен механизм зарядовой компенсации в β'' -полиферрите калия при легировании двухзарядными ионами кальция, стронция, магния, цинка. Механизмы зарядовой компенсации различаются в зависимости от радиуса вводимого двухзарядного иона и описываются формулами $K_2Me_qFe^{II}_{1-q}Fe^{III}_{10}O_{17}$ – для катионов Mg^{2+} , Zn^{2+} , сопоставимых по размеру с ионом Fe^{2+} , и $K_{2-2q}Me_qFe^{II}Fe^{III}_{10}O_{17}$ – для больших ионов Ca^{2+} и Sr^{2+} , чей размер превышает 99 пм – верхний предел изоморфной замещимости в кислородной ионной кристаллической решётке. Указанный эффект связан с различным способом размещения добавок в структуре β'' -полиферрита. Установлено, что крупные легирующие ионы распределяются в межблочном пространстве, а катионы, сопоставимые по размеру с двухзарядным железом, замещают его в шпинелеподобном блоке. Результаты измерения катионной проводимости β'' -полиферритов калия показали, что крупные катионы кальция и стронция снижают подвижность ионов калия. То есть указанные добавки перспективны не только для повышения механической прочности и термостабильности гранул катализатора, но и для увеличения химической устойчивости гранул контакта. Коррозионная стойкость гранул является критическим параметром, определяющим срок эффективного функционирования катализатора.

Данные по электронной проводимости позволяют заключить, что внедрение катионов Mg^{2+} , Zn^{2+} резко снижает электронный обмен в структуре β'' -полиферрита калия, что неизбежно должно привести к дезактивации катализатора, в то время как ионы Ca^{2+} и Sr^{2+} не снижают скорость переноса электронов. Использование предлагаемого подхода позволит интенсифицировать исследовательский процесс, основываясь на том факте, что материалы с низкой электронной проводимостью бесперспективны в качестве катализаторов для окислительно-восстановительных процессов, к которым относится, в частности, дегидрирование.

Список источников

1. **Joseph Y., Ketteler G., Kuhrs C., Ranke W., Weiss W., Schlögl R.** On the Preparation and Composition of Potassium Promoted Iron Oxide Model Catalyst Films // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2001. Vol. 18, no. 3. P. 4141-4153. DOI: 10.1039/B104263G.
2. **Ketteler G., Ranke W., Schlögl R.** Potassium-Promoted Iron Oxide Model Catalyst Films for the Dehydrogenation of Ethylbenzene: An Example for Complex Model Systems // *Journal of Catalysis.* 2002. Vol. 212, no. 1. P. 104-111. URL: <https://doi.org/10.1006/jcat.2002.3785>



3. Дворецкий Н.В., Аниканова Л.Г., Малышева З.Г. Типы активных центров на поверхности промотированного железоксидного катализатора // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2018. Т. 61, № 6. С. 61-68. URL: <http://dx.doi.org/10.6060/tcct.20186106.5658>
4. Kotarba A., Kruk I., Sojka Z. Energetics of Potassium Loss from Styrene Catalyst Model Components: Reassignment of K Storage and Release Phases // *Journal of Catalysis*. 2002. Vol. 211, no. 1. P. 265-272. URL: <https://doi.org/10.1006/jcat.2002.3725>
5. Аниканова Л.Г., Дворецкий Н.В. Стабилизация щелочных промоторов в структуре железоксидных катализаторов дегидрирования // *Катализ в промышленности*. 2016. Т. 16, № 1. С. 29-36. URL: <http://dx.doi.org/10.18412/1816-0387-2016-1-29-36>
6. Kotarba A., Rożek W., Serafin I., Sojka Z. Reverse Effect of Doping on Stability of Principal Components of Styrene Catalyst: $KFeO_2$ and $K_2Fe_{22}O_{34}$ // *Journal of Catalysis*. 2007. Vol. 247, no. 2. P. 238-244. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2007.02.009>
7. Meima G.R., Menon P.G. Catalyst Deactivation Phenomena in Styrene Production // *Applied Catalysis A: General*. 2001. Vol. 212. P. 239-245. URL: <https://ru.scribd.com/document/342010350/Catalyst-Deactivation-Phenomena-in-Styrene>
8. Аниканова Л.Г., Дворецкий Н.В. Распределение щелочных промоторов в структуре железоксидного катализатора дегидрирования // *Катализ в промышленности*. 2012. № 4. С. 18-23. URL: <https://www.catalysis-kalvis.ru/jour/article/view/48/45>
9. Abe K., Ohshima M., Kurokawa H., Miura H. Effect of addition of Ce to Fe-K mixed oxide catalyst in dehydrogenation of ethylbenzene // *Journal of the Japan Petroleum Institute*. 2010. Vol. 53, no. 2. P. 89-94. DOI: 10.1627/jpi.53.89.
10. Abe K., Kano Yu., Ohshima M., Kurokawa H., Miura H. Effect of adding Mo to Fe-Ce-K mixed oxide catalyst on ethylbenzene dehydrogenation // *Journal of the Japan Petroleum Institute*. 2011. Vol. 54, no. 5. P. 338-343. DOI: 10.1627/jpi.54.338.
11. Nariki S., Ito S., Uchinokura K., Yoneda N. Formation of β -, β'' -and β''' -Alumina Type Ferrites in $Rb_2O-Fe_2O_3$ and $Cs_2O-Fe_2O_3$ Systems and Ionic Conduction of β - and β'' - Phases // *Journal of the Ceramic Society of Japan*. 1988. Vol. 96, no. 1110. P. 186-192. URL: <https://doi.org/10.2109/jcersj.96.186>
12. Аниканова Л.Г., Дворецкий Н.В. Влияние добавок двухзарядных ионов на активность и химическую устойчивость каталитически активных ферритов калия // *Катализ в промышленности*. 2020. Т. 20, № 1. С. 33-39. URL: <https://doi.org/10.18412/1816-0387-2020-1-33-39>
13. Бугаенко Л.Т., Рябых С.М., Бугаенко А.Л. Почти полная система средних ионных кристаллографических радиусов и её использование для определения потенциалов ионизации // *Вестник моск. ун-та. Сер. 2. Химия*. 2008. Т. 49, № 6. С. 363-384. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pochti-polnaya-sistema-srednih-ionnyh-kristallograficheskikh-radiusov-i-ee-ispolzovanie-dlya-opredeleniya-potentsialov-ionizatsii/viewer>
14. Дворецкая А.Н., Аниканова Л.Г., Судзиловская Т.Н., Малышева З.Г., Дворецкий Н.В. Формирование керамической структуры промотированного железоксидного катализатора // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2023. Т. 4, № 3. С. 8-16. URL: <https://doi.org/10.52957/2782-1900-2024-4-3-8-16>

Поступила в редакцию 13.05.2024

Одобрена после рецензирования 21.05.2024

Принята к опубликованию 22.05.2024



Научная статья

УДК 547-327:543.42

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-77-81

СИНТЕЗ И АНАЛИЗ

(2Z)-4-(4-МЕТИЛАНИЛИНО)-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

Ю. Р. Юсифова, О. С. Горячева

Юлия Руслановна Юсифова, студент; Ольга Сергеевна Горячева, канд. хим. наук, доцент
Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия,
yuyusifova@yandex.ru; goryachevaos@ystu.ru

Ключевые слова:

n-толуидин, малеиновый ангидрид, (2z)-4-(метиланилино)-4-оксобут-2-еновая кислота, ИК- и ЯМР¹H-спектроскопия, потенциометрическое титрование, метрологические характеристики

Аннотация. Физическими методами анализа идентифицирована структура синтезированного моноамида малеиновой кислоты. Определена растворимость моноамида малеиновой кислоты в органических растворителях, обладающих различными свойствами и значениями диэлектрической проницаемости. Выбрано соотношение растворителей, которое позволяет осуществить анализ с наилучшими метрологическими характеристиками. Подтверждено, что реакция между *n*-толуидином и малеиновым ангидридом с образованием (2z)-4-(метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты протекает с высоким выходом, массовой долей основного вещества 94,23±0,69 %.

Для цитирования:

Юсифова Ю.Р., Горячева О.С. Синтез и анализ (2z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2024. Т. 5, вып. 2. С. 77-81
URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5176/view>

Введение

Ароматические поликарбоновые кислоты с дополнительными кислородсодержащими функциональными группами в молекуле относятся к важнейшему классу химических соединений, необходимых для развития фармацевтической, пищевой, полимерной и других отраслей промышленности в нашей стране.

Соединения, полученные на основе моноамида малеиновой кислоты, способны снижать действие фермента моноглицеридлипазы, который занимает важное место во многих физиологических процессах [1]. Из моноамида малеиновой кислоты можно получить бензилхинолкарбоновую кислоту, блокирующую клетки, которые поражают центральную нервную систему человека. Известно, что производные моноамида малеиновой кислоты могут использоваться для производства активной субстанции противоопухолевого препарата «Карбоплатин». Производные бензотиазина,



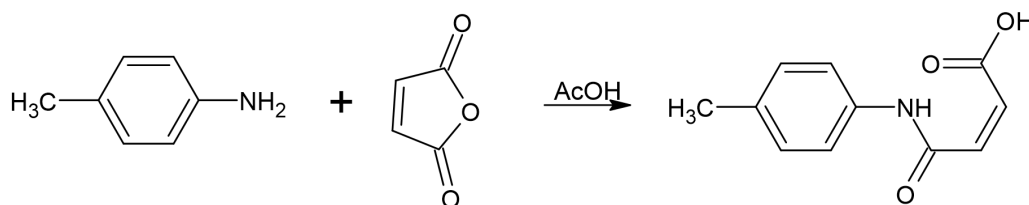
полученные на основе моноамида, применяются в качестве лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета и ожирения [2, 3].

Моноамид малеиновой кислоты также представляет интерес как основа для получения новых гетероциклических соединений, которые вместе с малеинимидами используются в полимерной промышленности страны [4]. Полимеры на их основе обладают хорошей хемо- и термостойкостью, прочностью. Они используются для производства резинотехнических изделий, композиционных материалов и защитной одежды. В настоящее время их производство в Российской Федерации отсутствует, сырье поступает из Китая и Индии, ранее из Германии.

В литературе описаны различные способы синтеза (2Z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты [5, 6], однако данные по количественному анализу целевого соединения отсутствуют, что требует дополнительных исследований.

Основная часть

(2Z)-4-(4-Метиланилино)-4-оксобут-2-еновая кислота была получена в результате взаимодействия *n*-толуидина и малеинового ангидрида по методике, описанной в работе [5].



Для идентификации полученных соединений были использованы обычные физические методы анализа: ИК и ЯМР¹H-спектроскопия, определение температуры плавления.

У полученных образцов была определена температура плавления на приборе «Electrothermal IA» 9300 Series, интервал составляет от 188 до 192 °С.

ИК-спектры снимали с использованием прибора «FT-IR Spectrometer» («SPECTRUM-TWO») фирмы «Perkin Elmer» методом нарушенного полного внутреннего отражения в области от 4000 до 400 см⁻¹ [7]. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3285 (NH); 1696, 1632, 1529 (C=O); 1505 (Ar-H); 970 (транс-CH=CH); 811 (1,4-замещение).

Спектры ЯМР¹H записывали на «Bruker MSL-300» с рабочей частотой 300 МГц. Данные ЯМР¹H: 1H (δ , м.д.; J, Гц): 6.24 (1H, д, J = 12.2), 6.92 (1H, д, J = 12.1), 7.45 (2H, д, J=7.7), 10.25 (1H, с), 13.31 (1H, с).

Проведенные исследования позволяют идентифицировать полученное соединение как (2Z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновую кислоту и полностью согласуются с результатами работы [8]. Теоретический выход продукта по результатам расчетов составил от 93 до 97%.

Основой для разработки новой методики количественного определения является рассмотрение реакционно-аналитических центров в молекуле (2Z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты [9]:

- 1) определение радикала –Ph-CH₃;
- 2) определение C-N – связи;



- 3) определение карбонильной группы (C=O);
- 4) определение сопряженной связи C=C;
- 5) определение –NH–, как группа, несущая неподеленную электронную пару;
- 6) определение карбоксильной группы (COOH).

Из литературных данных нам известно, что константа диссоциации (2Z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты равна $2,81 \pm 0,25$. Следовательно, для количественного химического анализа можно использовать кислотно-основное титрование.

(2Z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновая кислота не растворяется в воде. Поэтому мы провели необходимое исследование, результаты которого представлены в таблице 1.

Таблица 1. Исследование растворимости (2Z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты

Растворитель	Степень растворимости	Диэлектрическая проницаемость при 25 °С
Вода дистиллированная	Не растворимо	78,5
Ацетон	Растворимо	20,9
Изопропиловый спирт	Растворимо	18,3
Триэтиламин	Умеренно растворимо	2,4
1,4-диоксан	Умеренно растворимо	2,2
Хлороформ	Умеренно растворимо	4,8
N,N-диметилформамид	Умеренно растворимо	36,7

На основании полученных данных для титрования предполагается использовать ацетон или изопропиловый спирт. Они оба относятся к амфипротным растворителям с близкими значениями диэлектрической проницаемости и константами автопротолиза [11].

При титровании использовали стандартную пару для кислотно-основного титрования: стеклянный и хлорсеребряный электроды. В качестве рабочего раствора выбран спиртовой раствор гидроксида калия. Исследование влияния растворителя на доверительные границы интервала измерений проводили путем варьирования соотношения выбранных ранее растворителей.

Математическую обработку результатов измерений осуществляли в соответствии с ГОСТ Р 8.736-2011 [12]. Серия титрований состояла из шести опытов. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Влияние растворителя на доверительные границы интервала измерения массовой доли (2Z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты

Растворители	Мас. доля кислоты, %
Ацетон	$95,67 \pm 5,02$
Изопропиловый спирт	$84,78 \pm 2,29$
Изопропиловый спирт:ацетон = 1:4	$96,17 \pm 3,57$
Изопропиловый спирт:ацетон = 4:1	$92,86 \pm 1,97$
Изопропиловый спирт:ацетон = 3:4	$92,09 \pm 3,60$
Изопропиловый спирт:ацетон = 4:3	$94,23 \pm 0,69$
Изопропиловый спирт:ацетон = 1:2	$95,45 \pm 1,58$
Изопропиловый спирт:ацетон = 2:1	$89,47 \pm 3,42$



Как видно из представленных данных, наименьший интервал доверительных границ результатов определения массовой доли (2Z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты наблюдаем у смеси растворителей, изопропиловый спирт и ацетон в соотношении 4:3. Эти данные подтверждают теоретические расчеты выхода продукта. Для сравнения, в ранее указанной работе [5] при титровании использовали растворители в соотношении 1:1, при этом массовая доля кислоты составила только 91,0%, что говорит о заниженных показателях. Оптимальным для титрования является соотношение 4:3, при котором массовая доля кислоты близка к теоретически рассчитанному значению, а доверительные границы интервала измерений имеют самый узкий диапазон. Таким образом, точность количественного анализа повышается.

Чтобы экспериментально определить, какое минимальное количество исследуемого соединения можно обнаружить неводным потенциометрическим титрованием, была исследована серия точных навесок, как в сторону увеличения массы, так и в сторону уменьшения. В качестве растворителя была взята указанная выше смесь растворителей. Результаты проведенного исследования представлены на рис. 1. Предел обнаружения (2Z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты составляет 0,002 моль/дм³.

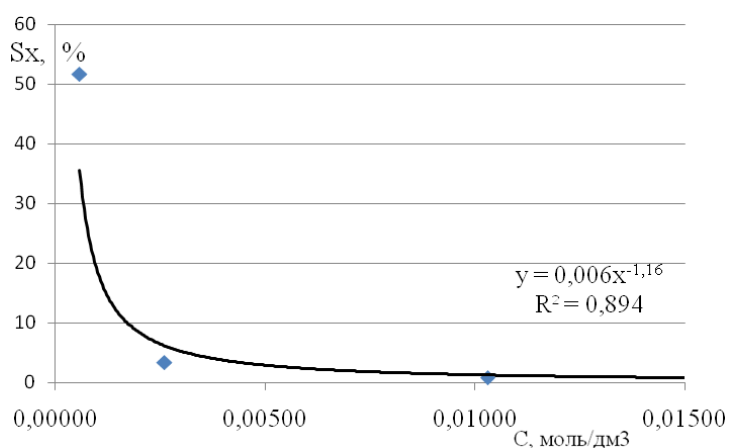


Рис. 1. Зависимость относительного стандартного отклонения от уровня определяемой концентрации

Выводы

По результатам исследования растворимости синтезированной (2z)-4-(метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты в различных органических растворителях определено оптимальное для титрования соотношение изопропилового спирта к ацетону 4:3. Массовая доля (2z)-4-(метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты составляет $(94,23 \pm 0,69)\%$. Данные подтверждают теоретические расчеты выхода продукта. Предел обнаружения объекта исследования при выбранных условиях составляет 0,002 моль/дм³.

Список источников

1. Matuszak N., Muccioli G.G., Labar G. Synthesis and in Vitro Evaluation of N-Substituted Maleimide Derivatives as Selective Monoglyceride Lipase Inhibitors // *J. Med. Chem.* 2009. Vol. 52, no. 23. P. 7410-7420.



2. **Фирстова А.А., Кофанов Е.Р., Закшевская В.М., Ковалева М.И.** Синтез амидов карбоновых кислот с имидным и алициклическим фрагментами и исследование их генотоксической активности в allium-тест-системе // *Биоорганическая химия*. 2019. Т. 45, № 3. С. 204–213. DOI: 10.1134/S0132342319030023.
3. **Fahmy M., Mohamed R., Mohamed N.**, Novel Antimicrobial Organic Thermal Stabilizer and Co-Stabilizer for Rigid PVC // *Molecules*. 2012. Vol. 17, no. 7. P. 7927-7940.
4. **Maréchal E., Wilks E.S.** Generic source-based nomenclature for polymers // *Pure and Applied Chemistry Journal*. 2001. Vol. 73, no. 9. P. 1511-1519. DOI: 10.1351/pac200173091511.
5. **Рожков С.С.** Синтез реакции азотсодержащих производных малеиновой кислоты и гетероциклических соединений на их основе: дис... канд. хим. наук. Ярославль, 2018. 133 с.
6. **Зорина А.В., Фалалеев А.В., Шихалиев Х.С.** Об особенностях взаимодействия N-арилмалеинимидов с 2-аминофенолом // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2008. № 2. С. 29-31.
7. **Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К.** Определение строения органических соединений: таблицы спектральных данных. М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. 438 с.
8. **Юсифова Ю.Р., Груздева Ю.С., Горячева О.С.** Спектральный анализ биологически активных веществ на примере исследования (2z)-4-(4-метиланилино)-4-оксобут-2-еновой кислоты // *77-я всероссийская научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов с междунар. участием: сб. материалов конф. В 3 ч. Ч. 1*. Ярославль: Изд-во ЯГТУ, 2024. С. 183–187. URL: <https://www.ystu.ru/files/2024/НТК-2024.pdf>
9. **Исаев Р. Н.** Вопросы теории и практики современной аналитической химии малеинимидов: дис... д-ра хим. наук. Томск, 2003. 284 с.
10. **Cuijuan Li, Mingquan Lv, Shuying Han, Tanfeng Xu.** 4-[(4-Methylphenyl)amino]-4-oxobut-2-enoic acid: 4-[(4-Methylphenyl)amino]-4-oxobut-2-enoic acid as a biochemical reagent. physical and chemical properties of the reagent // *Guidechem*. 2014. Vol. 20, no. 2. URL: <https://www.guidechem.com/encyclopedia/4-4-ethylphenyl-amino-4-oxobut-dic1640369.html>
11. **Крешков А.П.** Аналитическая химия неводных растворов. М.: Химия, 1982. 256 с.
12. ГОСТ Р 8.736-2011. Государственная система обеспечения единства измерений. Измерения прямые многократные. Методы обработки результатов измерений. Основные положения. М.: Стандартинформ, 2013.

Поступила в редакцию 03.06.2024

Одобрена после рецензирования 10.06.2024

Принята к опубликованию 10.06.2024



Scientific article

UDC 66.094.3

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-82-90

FORECASTING OF CATALYTIC ACTIVITY OF PHTHALIMIDE COMPOUNDS IN THE PROCESS OF LIQUID-PHASE AEROBIC OXIDATION OF ALKYLAROMATIC HYDROCARBONS

V. S. Kabanova¹, E. A. Kurganova¹, A. S. Frolov¹, V. V. Plakhtinsky¹, V. A. Shakun²

Victoria S. Kabanova, Postgraduate Student; Ekaterina A. Kurganova, Doctor of Chemical Sciences, Professor; Alexander S. Frolov, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor; Vladimir V. Plakhtinsky, Doctor of Chemical Sciences, Professor; Vladimir A. Shakun, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor.

¹Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, kabanovavs@ystu.ru

²Samara State Technical University, Samara, Russia, shakyh@mail.ru

Keywords:

isopropylbenzene, sec-butylbenzene, hydroperoxide, N-hydroxyphthalimide, phthalimide catalysts, quantum chemical calculations

Abstract. The authors calculated the single occupied molecular orbital energies of the substrate radical and the phthalimide catalyst radical by the Hartree-Fock quantum chemical method (PM7). According to the research, low numerical values of ΔE_{SOMO} characterise N-hydroxyphthalimide derivatives containing electron-donating substituents in their structure and possess high catalytic activity. Application of such compounds allows ones to intensify essentially the process of alkylaromatic hydrocarbons aerobic liquid-phase oxidation with preservation of feedstock conversion high parameters and selectivity of its hydroperoxide formation. The calculated data are in good agreement with the experimentally obtained data. Hence, the proposed method can be used to evaluate the catalytic activity of phthalimide compounds with respect to a wide range of aromatic hydrocarbons.

For citation:

Kabanova, V.S., Kurganova, E.A., Frolov, A.S., Plakhtinsky, V.V. & Shakun, V.A. (2024) Forecasting of catalytic activity of phthalimide compounds in the process of liquid-phase aerobic oxidation of alkylaromatic hydrocarbons, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 5(2), pp. 82-90 [online]. Available at: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5176/view>

Introduction

Aerobic liquid-phase oxidation of alkylaromatic hydrocarbons is a key stage of "Cumene" technology for the production of phenol and its alkyl derivatives with various ketones [1, 2]: "Halcon-process" for the joint synthesis of propylene oxide and styrene [3, 4], oxidative transformations of cyclohexane into valuable products [5, 6], and a number of other processes for the production of multi-purpose oxygen-containing organic compounds.

The oxidation of aromatic hydrocarbons to the corresponding hydroperoxides or acids in industry is conducted under the presence of metal salts of variable valence such as cobalt, manganese, copper, nickel, etc. [7]. The main disadvantage of these catalytic systems using is their low efficiency. It associated primarily with a slight increase in the process rate compared



to oxidation, when the initiators of the reaction are hydroperoxides or other additives, such as azobisisobutyronitrile (AIBN). Moreover, the use of metal salts in large amounts tends to cause premature decomposition of the target reaction products. It reduces the selectivity of the process [8].

To eliminate these disadvantages, scientists [9-11] proposed the use of the currently promising technology of organic catalysis. In recent years, *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) has attracted much attention because of its nontoxicity, ease of preparation by phthalic anhydride and hydroxylamine, and high activity towards various types of organic substrates [12, 13]. Therefore, the use of this compound as a catalyst allows ones to increase the conversion of oxidised hydrocarbon by 2-3 times with selectivity of its hydroperoxide formation over 90% [2, 14].

Intensification of the process becomes possible due to the involvement of *N*-hydroxyphthalimide in the chain of free-radical transformations of the initial hydrocarbon. As a result of H atom detachment, the O-H bond in the NHPI molecule is cleaved to form *N*-oxyphthalimide radical (PINO). It exhibits electrophilic character and can again transform into the NHPI molecule, forming a hydrocarbon radical. When interacting with molecular oxygen, generates a hydroperoxide radical that initiates a chain reaction and completes the process of hydrocarbons catalytic oxidation (Fig. 1).

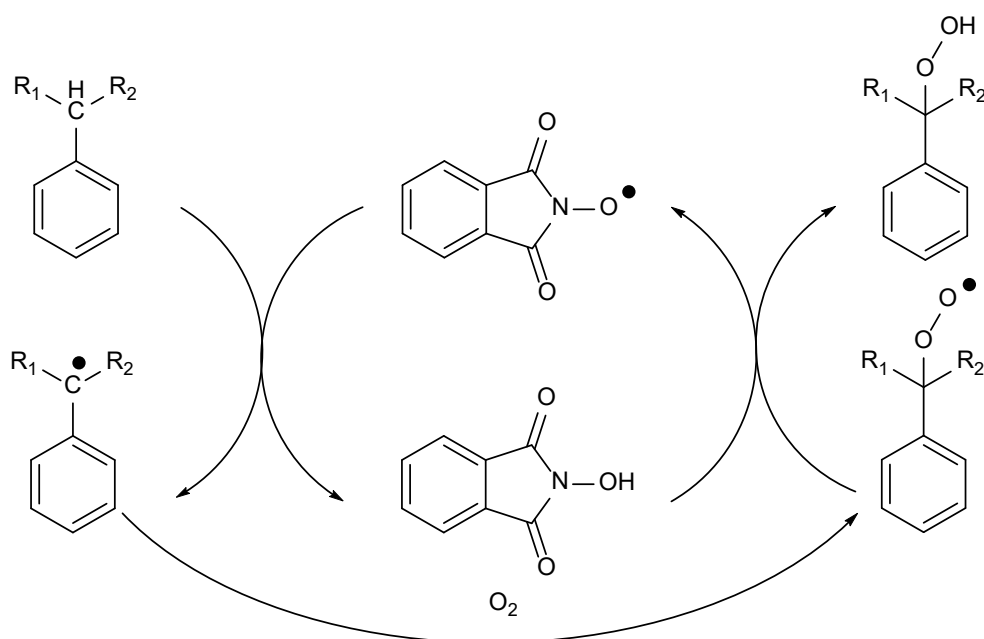


Fig. 1. Scheme of aromatic hydrocarbons catalytic oxidation in the presence of *N*-hydroxyphthalimide

However, the obstacle restraining its application in these processes is the limited solubility of NHPI in hydrocarbons, despite the high efficiency of *N*-hydroxyphthalimide in the oxidation reaction of alkylaromatic hydrocarbons. Therefore, scientists have been synthesising derivatives of *N*-hydroxyphthalimide with greater solubility.

The present paper considers the prospects of using *N*-hydroxyphthalimide and its derivatives in aerobic liquid-phase oxidation of alkylaromatic hydrocarbons to their hydroperoxides. According to available information in the scientific and technical literature [2, 15], these compounds have a certain efficiency with respect to oxidative transformations of



hydrocarbons. Determination of their catalytic activity and feasibility of their use in the studied processes was conducted using quantum-chemical calculations.

Main body

The starting substances used in this work were: isopropylbenzene (cumene) by Alfa Aesar; 4-isopropyl-*o*-xylene, purity not less than 99% according to gas-liquid chromatography, obtained according to the method [15]; *p*-*tert*-butylcumene, purity not less than 99%, obtained according to the method [16]; *sec*-butylbenzene, content of the main substance 99.3% [17], and *N*-hydroxyphthalimide [18] and its derivatives synthesised at the Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia.

According to the method [19], we conducted the aerobic liquid-phase oxidation of hydrocarbons in a flow-closed-type unit in a glass reactor with a volume of 10 cm³ at atmospheric pressure (Fig. 2). We put the calculated amount of hydrocarbon and catalyst into the reactor at a given temperature, supplied oxygen and conducted the process under continuous stirring. The advantages of such an installation are the use of small amounts of initial hydrocarbon, the implementation of the process in kinetic mode, the ability to measure the amount of oxygen absorbed during the reaction. We analysed the oxidate at the end of the reaction by iodometric titration [20] for its tertiary hydroperoxide content of the corresponding hydrocarbon.

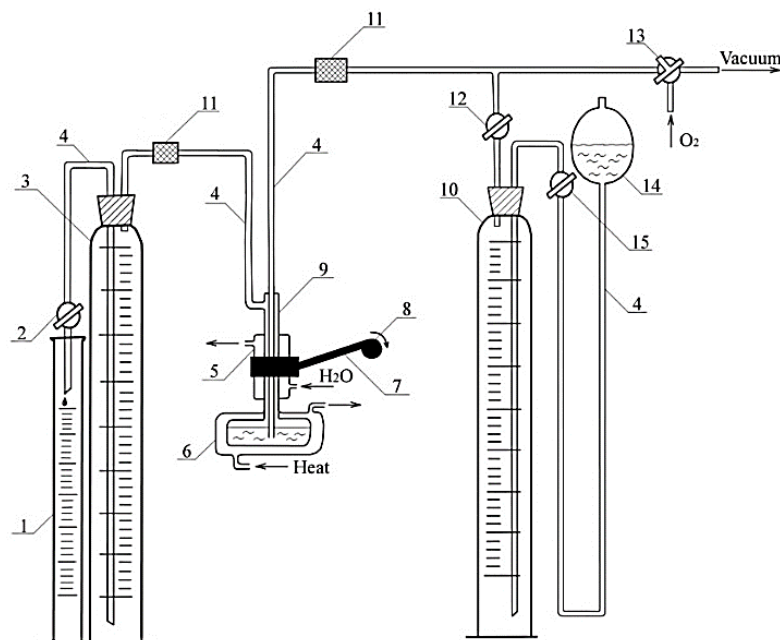


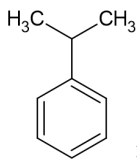
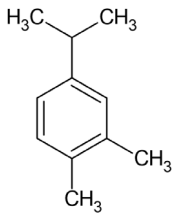
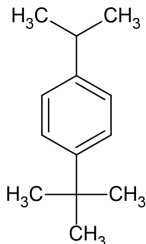
Fig. 2. Schematic diagram of the unit for liquid-phase aerobic oxidation of alkylaromatic hydrocarbons: 1 - measuring cylinder; 2, 12, 15 - taps; 3, 10 - gas burettes; 4 - connecting hose; 5 - reactor holder; 6 - reactor; 7 - electric motor pulley; 8 - connecting rod; 9 - reflux condenser; 11 - chlorocalcium tube; 13 - three-way tap; 14 - pressure vial



However, to determine the catalytic efficiency of *N*-hydroxyphthalimide and some of its derivatives (*N,N*-dihydroxypyromellitimide, *N*-hydroxyphthalonimide, etc.) in hydrocarbon oxidation processes, researchers have proposed the calculation of Gibbs free energy, enthalpy of reactants, transition states and reaction products [21, 22], as well as the strength of the NO-H bond in the NHPI molecule [23]. Moreover, the activity of the catalyst decreases with increasing NO-H bond strength. As an alternative, the present study proposes a method for evaluating the catalytic activity of phthalimide compounds by calculating the energy of singly occupied molecular orbitals (SOMO). We conducted quantum-chemical calculations using the MOPAC 2016 software package [24]. We optimised the geometry of molecules and their radicals using the quantum chemical method PM7 (semi-empirical unconstrained Hartree-Fock method).

Initially, the proposed method of quantum-chemical calculation of the catalytic activity of *N*-hydroxyphthalimide and its derivatives was applied to study the oxidative capacity of cumene, 4-isopropyl-*o*-xylene, and *p*-*tert*-butylcumene. The following experimental data were obtained as a result of studying some technological parameters on the mentioned hydrocarbons oxidation process (Table 1).

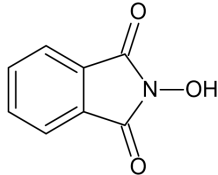
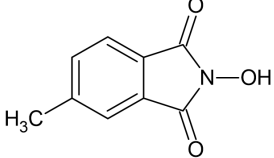
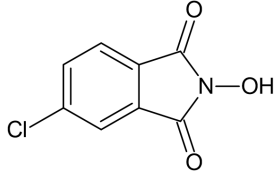
Table 1. Study results of isopropylbenzene, 4-isopropyl-*o*-xylene, and *p*-*tert*-butylcumene regularities of the oxidation process in the presence of *N*-hydroxyphthalimide and its derivatives. Temperature is 120 °C. Catalyst content is 2% wt. of hydrocarbon charge

Hydrocarbon and its structure	Catalyst	Time, min	The HP content in the reaction products, % wt.
Isopropylbenzene 	NHPI	150	47.9
	4-methyl-NHPI	120	48.6
	4-chloro-NHPI	120	20.4
4-Isopropyl- <i>o</i> -xylene 	NHPI	90	14.9
	4-methyl-NHPI		21.7
	4-chloro-NHPI		11.0
<i>p</i> - <i>tert</i> -Butylcumene 	NHPI	75	31.9
	4-methyl-NHPI	30	35.1
	4-chloro-NHPI	40	14.0



By Table 1, *N*-hydroxyphthalimide and 4-methyl-*N*-hydroxyphthalimide are the most effective catalysts for aerobic oxidation of the studied hydrocarbons; it allows us to intensify this process significantly. In order to substantiate the obtained results for each of the studied hydrocarbons and phthalimide catalysts, by the quantum-chemical method PM7 we calculated the value of ΔE_{SOMO} , corresponding to the difference between the energies of the once occupied molecular orbital of the substrate radical ($E_{\text{SOMO}}(\text{R}^\bullet)$) and the catalyst radical ($E_{\text{SOMO}}(\text{r}^\bullet)$).

Table 2. Values of ΔE_{SOMO} depending on the structure of phthalimide catalyst and hydrocarbon

Catalyst and its structure	ΔE_{SOMO} , eV		
	Isopropylbenzene	4-Isopropyl- <i>o</i> -xylene	<i>p</i> - <i>tert</i> -Butylcumene
NHPI 	1.45	1.90	2.30
4-methyl-NHPI 	1.37	1.83	2.00
4-chloro-NHPI 	1.61	2.08	2.60

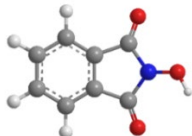
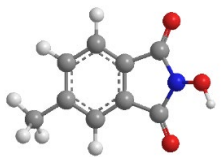
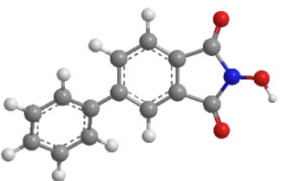
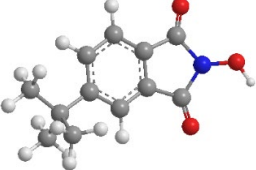
The studied phthalimide compounds were found to be catalytically active in the aerobic liquid-phase oxidation of isopropylbenzene, 4-isopropyl-*o*-xylene, and *p*-*tert*-butylcumene, since the calculated values of ΔE_{SOMO} are in the range from 0 to 4 eV [25, 26]. Moreover, the smaller the numerical value of ΔE_{SOMO} , the easier is the capture of the hydrocarbon radical, and, consequently, the more efficient is the chain initiation in the course of hydrocarbon oxidative transformations [17].

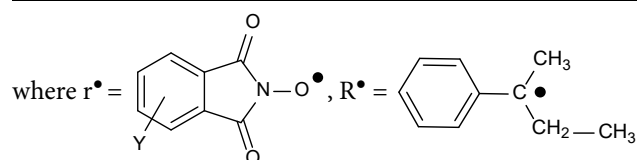
According to Tables 1 and 2, *N*-hydroxyphthalimide and its derivatives containing electron-donor substituents in the benzene ring (e.g., 4-methyl-*N*-hydroxyphthalimide) have higher catalytic activity compared to compounds containing electron-acceptor substituents in their structure (4-chloro-*N*-hydroxyphthalimide).

Therefore, the use of *N*-hydroxyphthalimide derivatives containing electron-donating groups in the aromatic ring due to their high efficiency in the oxidation reaction was proposed to intensify the process of *sec*-butylbenzene aerobic liquid-phase oxidation [17] – a key stage in the co-production of phenol and methyl ethyl ketone. Thus, 4-methyl-*N*-hydroxyphthalimide, 4-phenyl-*N*-hydroxyphthalimide and 4-*tert*-butyl-*N*-hydroxyphthalimide were synthesised and used as such compounds (Table 3).



Table 3. Hydroperoxide content of reaction products and ΔE_{SOMO} as a function of phthalimide compound structure for the reaction of *sec*-butylbenzene aerobic liquid-phase oxidation. Temperature is 140 °C, catalyst content is 2% wt of hydrocarbon charge, reaction time is 40 min

Catalyst	The HP content in the reaction products, % wt.	$E_{\text{SOMO}}(r^\bullet)$, eV	$E_{\text{SOMO}}(R^\bullet)$, eV	ΔE_{SOMO} , eV
NHPI 	32.4	-9.68	-8.00	1.68
4-methyl-NHPI 	39.4	-9.61		1.61
4-phenyl-NHPI 	35.9	-9.63		1.63
4- <i>tert</i> -butyl-NHPI 	40.1	-9.56		1.56



Hence, methyl and *tert*-butyl derivatives of *N*-hydroxyphthalimide, characterised by low values of the SOMO energy difference, have high catalytic activity in comparison with *N*-hydroxyphthalimide. This agrees well with the experimentally obtained data (Fig. 3).

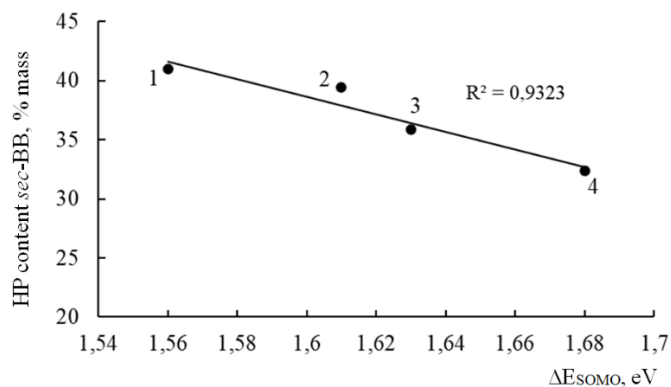
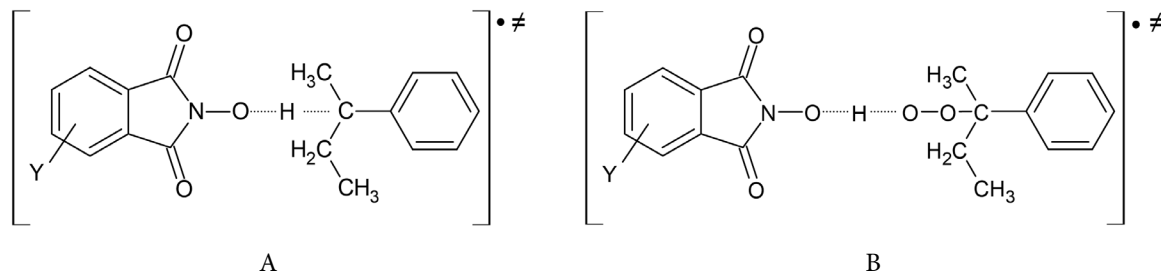


Fig. 3. Correlation dependence between ΔE_{SOMO} and hydroperoxide content in products of *sec*-butylbenzene liquid-phase aerobic oxidation in the presence of *N*-hydroxyphthalimide and its electron-donor derivatives as follows: 1 - 4-*tert*-butyl-*N*-hydroxyphthalimide, 2 - 4-methyl-*N*-hydroxyphthalimide, 3 - 4-phenyl-*N*-hydroxyphthalimide, 4 - *N*-hydroxyphthalimide. Temperature is 140 °C, catalyst content is 2% wt



The different reactivity of *N*-hydroxyphthalimide and its derivatives is explained on the basis of pre-reaction complexes formation between hydrocarbon molecule and *N*-oxyphthalimide radical (A), as well as between hydrocarbon peroxyradical and catalyst molecule (B):



The electron-donating substituent contained in the aromatic core of the *N*-oxyphthalimide radical increases the spin density on the oxygen atom. As a result, the reactivity of this radical and the stability of its complex increase. At the same time, electron acceptor substituents in the aromatic ring reduce the spin density on the oxygen atom and the complex stability.

However, despite the high catalytic activity of *N*-hydroxyphthalimide derivatives containing electron-donor substituents, the oxidation of alkylaromatic hydrocarbons to their hydroperoxides in the presence of *N*-hydroxyphthalimide is preferable due to the availability of feedstock, low cost, and relatively simple technology of its preparation.

Conclusions

The use of *N*-hydroxyphthalimide and its derivatives makes it possible to intensify significantly the process of aromatic hydrocarbons aerobic oxidation. Moreover, phthalimide catalysts containing electron-donor substituents in their structure have higher catalytic activity compared to electron-acceptor groups. The study contains conclusions about the influence of the structure of *N*-hydroxyphthalimide derivatives on the oxidation process. It is in good agreement with the experimental data obtained. The quantum-chemical calculations of single occupied molecular orbitals energies of the hydrocarbon radical and catalyst radical can be applied to determine the catalytic activity of phthalimide compounds in the liquid-phase aerobic oxidation of alkylaromatic hydrocarbons.

References

1. Kharlampovich, G.D. & Churkin, Y.V. (1974) *Phenols*, M.: Khimiya (in Russian).
2. Kurganova, E.A., Kabanova, V.S., Frolov, A.S., Koshel, G.N., Smurova, A.A. & Bajov, E.I. (2023) Hydroperoxide method of phenol and its alkyl derivatives synthesis in combination with ketones of aliphatic and alicyclic series, *Neftegaz.RU*, 137(5), pp. 34-40 (in Russian).
3. Kurganova, E.A., Bayov, E.I., Frolov, A.S., Kabanova, V.S., Koshel, G.N. & Petukhov, A.A. (2023) Principles of aerobic oxidation of ethylbenzene to hydroperoxide under the presence of phthalimide catalysts, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 4(2), pp. 8-16 [online]. Available at: <https://doi.org/10.52957/2782-1900-2024-4-2-8-16> (accessed 10.02.2024) (in Russian).



4. **Serebryakov, B.R., Masagutov, R.M. & Pravdin, V.G.** (1989) *New processes of organic synthesis*, M.: Khimiya (in Russian).
5. **Frolov, A.S., Kurganova, E.A., Yarkina, E.M., Lebedeva, N.V., Koshel, G.N. & Kalenova, A.S.** (2018) Intensification of the cyclohexane liquid phase oxidation process, *Tonkie khimicheskie tekhnologii*, 13(4), pp. 50-57 [online]. Available at: <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-4-50-57> (accessed 12.02.2024) (in Russian).
6. **Yun, Hong, Dalei, Sun & Yanxiong, Fang.** (2018) The highly selective oxidation of cyclohexane to cyclohexanone and cyclohexanol over VAIPO_4 berlinite by oxygen under atmospheric pressure, *Chemistry Central Journal*, 36(12) [online]. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13065-018-0405-6> (accessed 20.02.2024).
7. **Emanuel, N.M., Denisov, E.T. & Mayzus, Z.K.** (1965) *Chain reactions of hydrocarbon oxidation in liquid phase*, M.: Nauka (in Russian).
8. **Nazimok, V.F., Ovchinnikov, V.I. & Potekhin, V.M.** (1987) *Liquid-phase oxidation of alkylaromatic hydrocarbons*. M.: Khimiya (in Russian).
9. **Aoki, Y., Sakaguchi, S. & Ishii, Y.** (2005) One-pot synthesis of phenol and cyclohexanone from cyclohexylbenzene catalyzed by *N*-hydroxyphthalimide (NHPI), *Tetrahedron*, 61(22), pp. 5219-5222 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.03.079> (accessed 10.02.2024).
10. **Orlinska, B. & Zawadiak, J.** (2013) Aerobic oxidation of isopropylaromatic hydrocarbons to hydroperoxides catalyzed by *N*-hydroxyphthalimide, *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*, 110(1), pp. 15-30 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11144-013-0581-2> (accessed 08.02.2024).
11. **Sawatari, N., Yokota, T., Sakaguchi, S. & Ishii, Y.** (2001) Alkane oxidation with air catalyzed by lipophilic *N*-hydroxyphthalimides without any solvent, *J. Org. Chem.*, 66(23), pp. 7889-7891 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1021/jo0158276> (accessed 12.02.2024).
12. **Recupero, F. & Punta, C.** (2007) Free Radical Functionalization of Organic Compounds Catalyzed by *N*-Hydroxyphthalimide, *Chemical Reviews*, (107), pp. 3800-3842 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1021/cr040170k> (accessed 23.01.2024).
13. **Galli, C., Gentili, P. & Lanzalunga, O.** (2008) Hydrogen Abstraction and Electron Transfer with Aminoxyl Radicals: Synthetic and Mechanistic Issues, *Angewandte Chemie International Edition*, 47(26), pp. 4790-4796 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1002/anie.200704292> (accessed 12.02.2024).
14. **Koshel, G.N., Smirnova, E.V., Kurganova, E.A., Ekimova, I.D., Lebedeva, N.V., Koshel, S.G. & Plakhtinsky, V.V.** (2010) Intensifying the oxidation of isopropylbenzene, *Kataliz v promy'shennosti*, (3), pp. 26-29 (in Russian).
15. **Frolov, A.S.** (2016) Hydroperoxide method of xlenols preparation using acetone: Ph.D. Yaroslavl (in Russian).
16. **Yarkina, E.M., Kurganova, E.A., Frolov, A.S., Koshel, G.N., Nesterova, T.N., Shakun, V.A. & Spiridonov, S.A.** (2020) *Para-tret-butylcumene synthesis*, *Tonkie khimicheskie tekhnologii*, 16(1), pp. 26-35 [online]. Available at: <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-26-35> (accessed 10.02.2024) (in Russian).
17. **Kabanova, V.S., Frolov, A.S., Kurganova, E.A., Sapunov, V.N., Koshel, G.N. & Baev, E.I.** (2024) Study of the kinetic regularities of the process of liquid phase oxidation of *sec*-butylbenzene in the presence of *N*-hydroxyphthalimide, *Kataliz v promy'shennosti*, 24(3), pp. 39-49 [online]. Available at: <https://doi.org/10.18412/1816-0387-2024-3-39-49> (accessed 14.02.2024) (In Russian).
18. **Fieser, L.F. & Fieser, M.** (1967) *Reagents for Organic Synthesis*. Wiley: New York.
19. **Frolov, A.S., Kurganova, E.A., Koshel, G.N. & Nesterova, T.N.** (2015) Liquid-phase oxidation of isopropyl-meta-xylene to tertiary hydroperoxide, *European Journal of Analytical and Applied Chemistry*, (1), pp. 16-22 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1134/s1070427214070088> (accessed 22.02.2024).
20. **Antonovsky, V.L. & Buzlanova, M.M.** (1978) *Analytical chemistry of organic peroxide compounds*. M.: Khimiya (in Russian).



21. **Koshel, G.N., Soloviev, M.E., Kurganova, E.A., Rumyantseva, Y.B. & Frolov, A.S.** (2013) Quantum chemical analysis of the reaction thermodynamics of hydrocarbon oxidation in the presence of *N*-hydroxyphthalimide, *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta*, 16(2), pp. 302-304 (in Russian).
22. **Yufei, Yang, Jieyi, Ma, Junyan, Wu, Weixia, Zhu & Yadong, Zhang.** (2022) Experimental and theoretical study on *N*-hydroxyphthalimide and its derivatives catalyzed aerobic oxidation of cyclohexylbenzene, *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 44(1), pp. 124-130 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cjche.2021.06.017> (accessed 12.02.2024).
23. **Novikova, K.V., Kompanets, M.O., Kushch, O.V. & Kobzev, S.P.** (2011) Substituted *N*-hydroxyphthalimides as oxidation catalysts, *Reaction Kinetics and Catalysis Letters*, 103(1), pp. 31-40 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11144-011-0289-0> (accessed 08.02.2024).
24. *MOPAC 2016* [online]. Available at: <http://openmopac.net/MOPAC2016.html> (accessed 10.02.2024).
25. **Matsui S., Kuroda H., Hirokane N., Makio H., Takai T., Kato K., Fujita T. & Kamimura Makoto.** Method for preparation of hydroperoxides. 2186767 RU. Published 2002 (in Russian).
26. **Matsui S. & Fujita T.** (2001) New cumene-oxidation systems: O₂ activator effects and radical stabilizer effects, *Catalysis Today*, (71), pp. 145-152.

Received 31.05.2024

Approved after reviewing 05.06.2024

Accepted 10.06.2024



Scientific article

UDC 547.584:547.552

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-91-100

IMPROVED METHOD FOR PREPARATION OF 4,5-DICHLOROPHTHALONITRILE AND SYNTHESIS OF 4-CHLORO-5-(R-AMINO)PHTHALONITRILES ON ITS BASIS

V. L. Baklagin, V. V. Bukhalin, K. V. Molchanova, I. G. Abramov

Vyacheslav L. Baklagin, Postgraduate Student; Vladimir V. Bukhalin, Student;

Kristina V. Molchanova, Student; Igor G. Abramov, Doctor of Chemical Sciences, Professor.

Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia, abramovig@ystu.ru

Keywords:

4,5-dichlorophthalonitrile,
N-nucleophiles, amines,
S_NAr reaction, phthalocyanines,
4-chloro-5-(R-amino)phthalonitriles

Abstract. The paper investigates the influence of the nature of N-nucleophiles on the reaction of activated aromatic nucleophilic substitution of chlorine atom in 4,5-dichlorophthalonitrile. The authors synthesised 4-chloro-5-(R-amino)phthalonitriles not described in the literature. They are promising compounds for the synthesis of phthalocyanines with increased organosolubility.

For citation:

Baklagin, V.L., Bukhalin, V.V., Molchanova, K.V. & Abramov I.G. Improved method for preparation of 4,5-dichlorophthalonitrile and synthesis of 4-chloro-5-(R-amino)phthalonitriles on its basis, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 5(2), pp. 91-100 [online]. Available at: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5176/view>

Introduction

Usually 4,5-Dichlorophthalonitrile is obtained by the four-step method proposed by D. Wörle [1-5], and used in S_NAr reactions with O-nucleophiles in the presence of base [6], while reactions with N-nucleophiles are much less common. There are few examples of 4,5-dichlorophthalonitrile interaction with secondary aliphatic amines in the literature. In [7], 4-chloro-5-(dimethylamino)phthalonitrile was obtained by interaction of 4,5-dichlorophthalonitrile with dimethylamine formed *in situ* from DMFA and triethylphosphite at 160 °C for 3 hours. However, under similar experimental conditions (without triethyl phosphite) using Na₂CO₃, K₂CO₃ or Cs₂CO₃, product formation with very low yields (14 to 26%) is usually observed with a total reaction time of 24 hours. According to the investigations, zinc phthalocyanine based on 4-chloro-5-(dimethylamino)phthalonitrile has a high fluorescence quenching efficiency when a solution of trinitrophenol and trinitrotoluene is added to this system. This may find potential application for explosives detection.

The synthesis of 4-chloro-5-(dihexylamino)phthalonitrile was also described previously [8]. In this case, only one chlorine atom was substituted for the dihexylamine fragment regardless of the choice of solvent (DMSO, THF, dimethylaminoethanol), the excess amount of N-nucleophile (twofold, fourfold, or eightfold excess), and the deprotonating agent used (K₂CO₃ or Na₂CO₃).



The authors of [9] prepared 4-chloro-5-morpholino-phthalonitrile and the corresponding octasubstituted phthalocyanine on the basis of 4,5-dichlorophthalonitrile and morpholine. They had good solubility in CHCl_3 , CH_2Cl_2 , THF, DMFA, DMSO and toluene, while the Bouguer-Lambert-Bera law was observed in THF in a certain concentration range. During the $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reaction, the authors used morpholine and *n*-butylamine as *N*-nucleophiles. While the reaction with morpholine proceeded selectively with formation of the monosubstitution product without any complications (morpholine itself acts as the base and solvent), the reaction with the primary aliphatic amine resulted in the formation of an inseparable mixture of 7 compounds. Indeed, the authors failed to obtain 4,5-dimorpholinophthalonitrile: neither increasing the temperature nor adding excess morpholine did not lead to the desired result.

At the same time, the process proceeds selectively with the formation of 4-chloro-5-hexylaminophthalonitrile according to [10] in the case of *n*-hexylamine.

According to series of further studies [11], 4-chloro-5-morpholino-phthalonitrile can be used in a statistical condensation reaction with other phthalonitriles to synthesise A_3B -type phthalocyanines, with the *N*-containing substituent in the B fragment performing an auxochromic function. The introduction of an *N*-containing substituent at the periphery of the macrocycle always results in a significant bathochromic shift of the absorption and emission maximum.

Patent [12] describes the synthesis of promising aromatic and heteroaromatic carboxamides containing piperidine fragment. These compounds, according to the authors, can be used in the treatment of Parkinson's disease and other neurological diseases. One of the reported compounds was obtained by an aromatic nucleophilic substitution reaction between substituted piperidine and 4,5-dichlorophthalonitrile. The reaction was conducted in THF; triethylamine was used as a deprotonating agent, with the formation of a monosubstitution product only. Remarkably, the remaining chlorine atom was successfully substituted using $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, the organophosphorus ligand "Xantphos" and Cs_2CO_3 to a 2-methoxynicotinamide moiety (the yield of the palladium-catalysed reaction was only 13%). This example shows the possibility of substituting a chlorine atom in 4-chloro-5-(*R*-amino)phthalonitrile, where *R* is alicyclic one in nature.

The use of 4,5-dichlorophthalonitrile in the $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reaction with aromatic amines has not been described in the literature before.

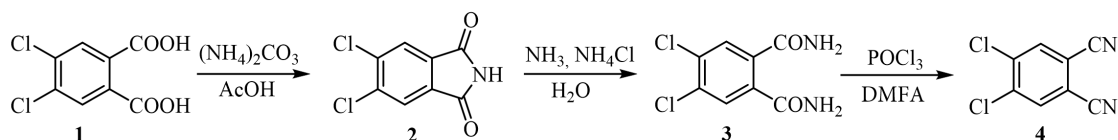
Information about 4-chloro-5-vegetarylamino-phthalonitriles is also absent in the literature. However, 4,5-dichlorophthalonitrile reacts with the following compounds: imidazole [13], 6-octyl- and 6-*tret*-butylpyrazole [14] (K_2CO_3 is taken as a base), carbazole and 3,6-di-*tret*-butylcarbazole [15], 3,6-dibromocarbazole [16] (CsF is taken as a base).

Therefore, development of methods for the synthesis of 4-chloro-5-(*R*-amino)phthalonitriles is an important task for obtaining new substituted phthalonitriles with potential biological activity, as well as phthalocyanines and other compounds containing imide, isoindoline and tetrazole fragments.



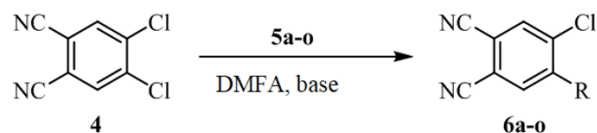
Main body

The classical synthesis of 4,5-dichlorophthalonitrile according to Wöhrle [1] provides only a satisfactory yield of the target product (49%). Therefore, we proposed a modification allows obtaining 4,5-dichlorophthalonitrile **4** in the third stage with a total yield of 72%. At the same time, 4,5-dichlorophthalimide **2** was obtained directly from 4,5-dichlorophthalic acid **1**; the use of ammonium chloride addition increased the yield of 4,5-dichlorophthalamide **3** in the second stage to 78%.



In this study we synthesised new 4-chloro-5-(*R*-amino)phthalonitriles. These compounds can be used for the preparation of phthalocyanines, potentially possessing a number of interesting properties from the practical viewpoint.

The aromatic nucleophilic substitution reaction between 4,5-dichlorophthalonitrile **4** and *N*-containing nucleophiles **5(a-o)** was conducted in DMFA for 0.5-19.5 h at 80-140 °C (depending on the nature of **5(a-o)**). Both potassium carbonate and triethylamine can be used as deprotonating agents. The choice of the base does not significantly affect the flow of the reaction.



The target compounds **6(a-o)** were obtained with yields up to 57.5% (Table 1).

Indeed, the nature of the *N*-nucleophile appears to be the most important factor influencing the process. As might be expected, in the case of aromatic amines **5(m-o)**, the reaction could be conducted only under harsh conditions at 140 °C. The higher boiling tributylamine was used as a base; it favoured the continuous process under homogeneous conditions. Electron-donating substituents in the aromatic ring of anilines contribute to a faster reaction. At the same time, the introduction of electron acceptor groups, such as a halogen atom (in the case of **5o**), significantly increase the reaction time.

The structure and identity of all obtained compounds were confirmed by combined IR and NMR spectroscopy data. The structure of compounds **6(a-c, h)** was also proved by mass spectrometry.

Two singlets (δ^{H} 6.63-8.79 ppm) are located in the ^1H NMR spectra of the target compounds **6(a-o)** in the weak-field band, which correspond to the aromatic C(3,6)H protons of the phthalonitrile system. The **6(m-o)** 4-chloro-5-arylamino-phthalonitriles are characterised by a broadened singlet in the δ_{H} range of 8.66-8.80 ppm (Fig. 1).

**Table 1.** Time and conditions of the reaction of phthalonitrile production **6(a-o)**

No.	Coupling 6	R	Time, h	Temperature, °C	Base	Yield, %
1	a		1.5	100	Et ₃ N	57.5
2	b		6	100	Et ₃ N	48
3	c		3	100	Et ₃ N	27
4	d		3	100	Et ₃ N	30
5	e		3	110	K ₂ CO ₃	45
6	f		3	100	K ₂ CO ₃	38
7	g		3	110	K ₂ CO ₃	44
8	h		0.5	130	Et ₃ N	40
9	i		4	90	K ₂ CO ₃	42
10	j		4.5	100	K ₂ CO ₃	32
11	k		1.5	120	K ₂ CO ₃	37
12	l		19.5	80	K ₂ CO ₃	20
13	m		8.5	140	Bu ₄ N	16.5
14	n		11.5	140	Bu ₄ N	36.5
15	o		26	140	Bu ₄ N	20

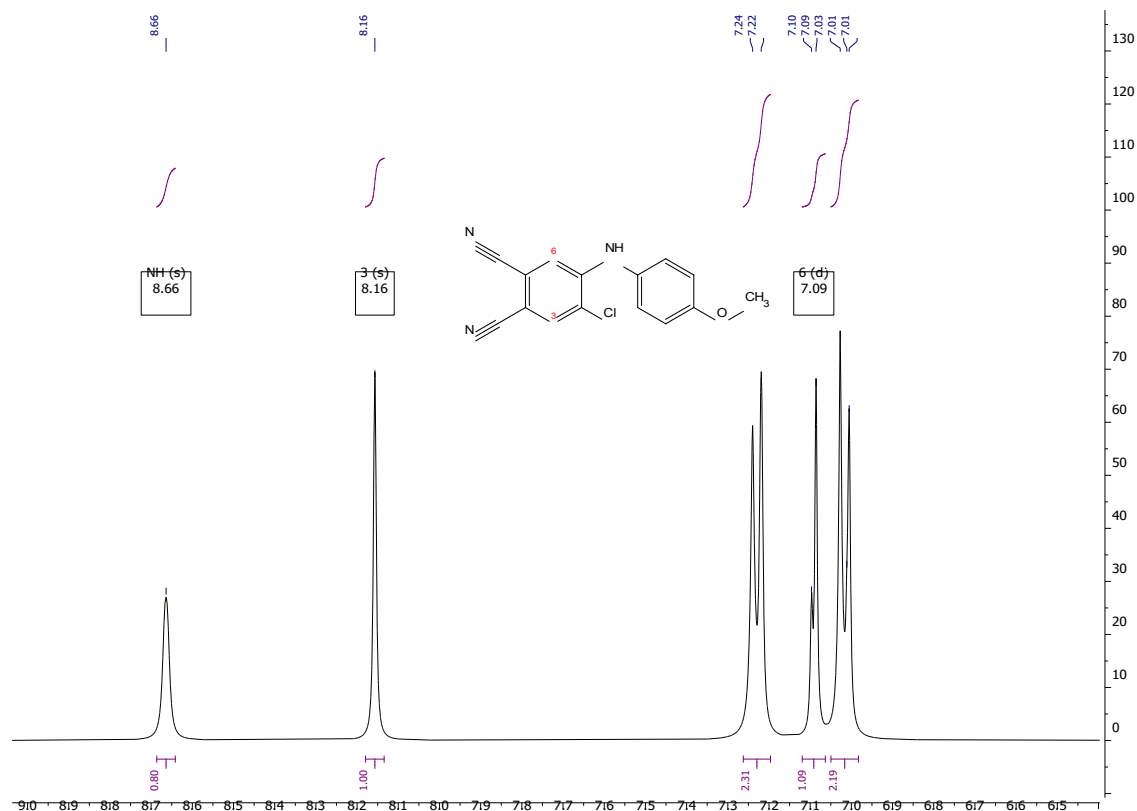


Fig. 1. Fragment of the ^1H NMR spectrum of compound **6m**

Both C(1,2)CN cyanogroup signals in the δ^{C} range of 115-116 ppm and C(4)Cl signal in the δ^{C} range of 131.4-131.8 ppm can be observed in the ^{13}C NMR spectra of **6(a-c)** (Fig. 2).

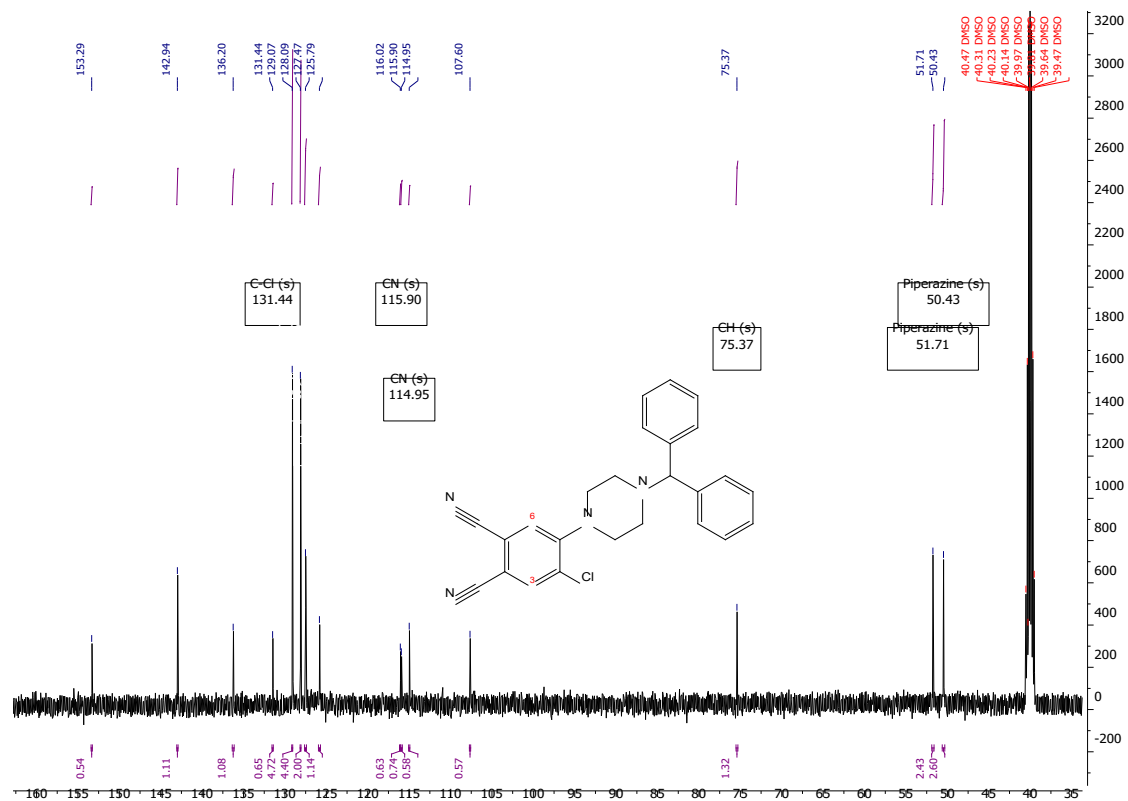


Fig. 2. Fragment of the ^{13}C NMR spectrum of compound **6a**



Both peaks corresponding to $[M + 2]^+$, which intensity is approximately 30% of the $[M]^+$ peak, and peaks corresponding to $[M - ^{35}\text{Cl}]^+$, $[M - ^{37}\text{Cl}]^+$ can be observed in the mass spectra of compounds **6(a-c)**. This, in combination with NMR spectroscopy data, unambiguously indicates the presence of one chlorine atom in these compounds (Fig. 3).

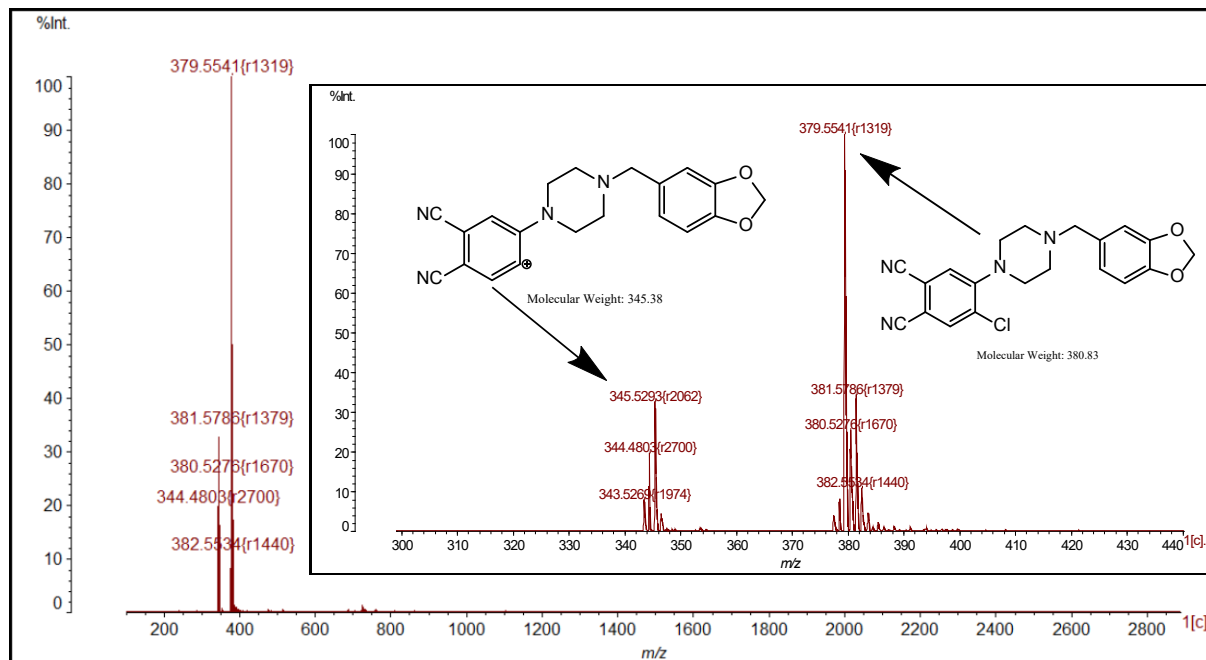


Fig. 3. Mass spectrum of compound **6c**

The reaction was monitored by thin layer chromatography on Silufol 254 UV plates. 4,5-Dichlorophthalic acid **1**, amines **5(a-o)**, DMFA, K_2CO_3 , Et_3N , Bu_3N , POCl_3 , AcOH , $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, 25% aqueous NH_3 solution, NH_4Cl are commercially available reagents. We recorded IR spectra in reflected light on a Spectrum Two PerkinElmer FT-IR spectrometer at $700\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$. We recorded the NMR spectra on a "Bruker DRX-400" (IOCh RAS, Moscow) for DMSO-d_6 solutions at $30\text{ }^\circ\text{C}$. As reference for the chemical shifts we used the signals of the residual solvent protons in ^1H NMR ($\delta_{\text{H}} = 2.50\text{ ppm}$) and ^{13}C NMR ($\delta_{\text{C}} = 39.5\text{ ppm}$). We used tetramethylsilane signal as a marker. Mass spectra were recorded on a Shimadzu Biotech AXIMA Confidence (Ivanovo State Chemical University, Ivanovo). Elemental analysis was conducted in the analytical laboratory of INEOS RAS, Moscow, on a PerkinElmer 2400. We determined the melting temperature using a Büchi M-560 melting point and boiling point apparatus.

4,5-dichlorophthalimide (2). We assembled a distillation apparatus. We poured 135 g (1.4 mol) of ammonium carbonate into a 500 cm^3 flask, then we added 300 cm^3 of acetic acid, after which we added 150 g (0.64 mol) of 4,5-dichlorophthalic acid **1**. We heated the reaction mixture on a sand bath to boiling point and distilled off 250 cm^3 of acetic acid. Then we poured the remaining reaction mixture into 200 cm^3 of water. We filtered the precipitate formed, washed with water, dried in air at room temperature. Yield is 130g (94%). IR spectrum, v/cm^{-1} : 3224 (NH), 1711 (C=O), 1533 (NH). NMR spectrum ^1H (400 MHz, δ , ppm, J/Hz): 8.05 (s, 2 H, C(4,7)H).



4,5-dichlorophthalamide (3). We loaded 725 cm³ of 25% aqueous ammonia solution and 41 g (0.77 mol) of ammonium chloride followed by 123 g (0.57 mol) of 4,5-dichlorophthalamide 2 into a 2000 cm³ flask provided with a magnetic stirrer and air cooler. The reaction was conducted for 2 h at 30 °C. When the reaction was finished, we cooled the flask with the formed precipitate 3 down to 5 °C. The precipitate was filtered off, washed with water, dried in air at room temperature. Yield is 106,2 g (78%). IR spectrum, ν/cm^{-1} : 1688 (C = O), 1651 (NH₂), 1120 (C_{Ar}-Cl). NMR spectrum ¹H (400 MHz, δ , ppm, J/Hz): 7.88 (s, 2 H, NH), 7.70 (s, 2 H, C(3,6)H), 7.50 (s, 2 H, NH).

4,5-dichlorophthalonitrile (4). We loaded 106.2 g (0.46 mol) of 4,5-dichlorophthalamide 3 and 685 cm³ of DMFA into a 1000 cm³ flask fitted with a magnetic stirrer. Then we slowly added 85.6 cm³ (0.92 mol) of POCl₃ while stirring the reaction mass vigorously. We cooled the flask with the reaction mixture on a water bath without allowing the reaction mixture to be heated above 35 °C. We cooled the reaction mixture to 5 °C and filtered it. We poured the filtrate into 2800 cm³ of water. We filtered off the white precipitate and washed it with water. Yield is 87,9 g (98%), *T. melt.* = 184-186 °C. IR spectrum, ν/cm^{-1} : 3085 (C_{Ar}-H), 2238 (CN), 1052 (C_{Ar}-Cl). NMR spectrum ¹H (400 MHz, δ , ppm, J/Hz): 8.60 (s, 2 H, C(3,6)H).

4-Chloro-5-(R-amino)phthalonitriles 6(a-o) (general methodology). We loaded 5 mmol of 4, 6 mmol of 5(a-o) and 10 cm³ of DMFA into a flask equipped with a stirrer, a reflux condenser and a thermometer. After dissolution of the reagents under vigorous stirring, we added fine anhydrous K₂CO₃ (10 mmol) or triethylamine (20 mmol) or tributylamine (20 mmol) to the reaction mixture. We conducted the reaction at 80-140 °C for 0.5-19.5 h depending on the nature of 5(a-o) (the reaction progress was monitored by TLC). When the reaction was complete, we cooled the contents of the flask to room temperature and poured it into 60 cm³ of cold water. We filtered the precipitate 6(a-o), washed with excess water, then with isopropanol (twice 5 cm³ each). We dried the precipitate at 60 °C. We obtained the target products 6(a-o) in 16.5-57.5 % yield after recrystallisation from a suitable solvent.

4-Chloro-5-(4-benzhydrylpiperazin-1-yl)phthalonitrile (6a). Yield is 1.19 g (57.5%), *T melt.* = 201-203 °C. IR spectrum, ν/cm^{-1} : 3065 (C_{Ar}-H), 2811 (CH), 2236 (CN). Mass-spectrum, m/z (*I*_{rel.}, %): 413.48 (33) [M + 2]⁺, 411.47 (100) [M]⁺, 376.47 (34) [M - ³⁵Cl]. NMR spectrum ¹H (500 MHz, δ , ppm, J/Hz): 2.47 (t, 4 H, C(3',5')H, $J = 4.6$), 3.22 (t, 4 H, C(2',6')H, $J = 4.6$), 4.38 (s, 1 H, Ph₂CH), 7.21 (t. d, 2 H, CH_{Ph}, $J = 7.4, 1.4$), 7.30-7.33 (m, 4 H, CH_{Ph}), 7.46 (d. t., 4 H, CH_{Ph}, $J = 8.2, 1.4$), 7.78 (s, 1 H, C(6)H), 8.24 (s, 1 H, C(3)H). NMR spectrum ¹³C (126 MHz, δ , ppm): 50.43 (2C), 51.71 (2C), 75.37, 107.60, 114.95, 115.90, 116.02, 125.79, 127.47 (2C), 128.09 (4C), 129.07 (4C), 131.44, 136.20, 142.94 (2C), 153.29. Found, %: C, 73.00; H, 5.22; N, 13.71. C₂₅H₂₁ClN₄. Calculated, %: C, 72.72; H, 5.13; N, 13.57. *M* = 412.92.

4-Chloro-5-(4-(4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl)phthalonitrile (6b). Yield is 0.77 g (48%), *T melt.* = 163-165 °C. IR spectrum, ν/cm^{-1} : 3043 (C_{Ar}-H), 2985 (CH), 2229 (CN), 1685 (C=O). Mass-spectrum, m/z (*I*_{rel.}, %): 321 (27) [M + 2]⁺, 319 (100) [M]⁺. NMR spectrum ¹H (500 MHz, δ , ppm, J/Hz): 1.21 (t, 3 H, COOCH₂CH₃, $J = 7.2$), 3.16 (t, 4 H, C(2',6')H, $J = 5.0$), 3.54 (t, 4 H, C(3',5')H, $J = 5.0$), 4.07 (qw, 2 H, COOCH₂CH₃, $J = 7.2$), 7.82 (s, 1 H, C(6)H), 8.29 (s, 1 H, C(3)H). NMR spectrum ¹³C (126 MHz, δ , ppm): 15.01, 51.71 (4C), 61.44, 108.20,



114.97, 115.81, 115.97, 126.30, 131.83, 136.21, 153.27, 155.07. Found, %: C, 56.40; H, 4.62; N, 17.41. $C_{15}H_{15}ClN_4O_2$. Calculated, %: C, 56.52; H, 4.74; N, 17.58. $M = 319$.

4-Chloro-5-(4-(4-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)piperazin-1-yl)phthalonitrile (6c). Yield is 0.51 g (27%), T melt. = 240–242 °C. IR spectrum, ν/cm^{-1} : 3035 ($C_{Ar}-H$), 2887 (CH), 2226 (CN), 1042 ($C_{Ar}-Cl$). Mass spectrum, m/z (I_{rel} , %): 381.57 (34) [$M + 2$]⁺, 379.55 (100) [M]⁺, 345.55 (33) [$M - ^{35}Cl$], 343.52 (9) [$M - ^{37}Cl$]. NMR spectrum 1H (500 MHz, δ , ppm, J/Hz): 3.04–3.09 (m, 8 H, C(2',3',5',6')H), 4.12 (s, 2 H, CH_2Ph), 6.05 (s, 2 H, OCH_2O), 6.94 (d, 1 H, C(4'')H, $J = 7.7$), 7.01 (d, 1 H, C(5'')H, $J = 7.7$), 7.21 (s, 1 H, C(7'')H), 7.89 (s, 1 H, C(6)H), 8.29 (s, 1 H, C(3)H). NMR spectrum ^{13}C (126 MHz, δ , ppm): 51.09 (4C), 60.31, 101.75 (2C), 108.34, 108.68 (2C), 115.02, 115.78, 115.91, 126.15 (2C), 131.62, 136.22 (2C), 147.81, 150.10. Found, %: C, 63.20; H, 4.62; N, 14.49. $C_{20}H_{17}ClN_4O_2$. Calculated, %: C, 63.08; H, 4.50; N, 14.71. $M = 380$.

4-Chloro-5-(4-benzylpiperazin-1-yl)phthalonitrile (6d). Yield is 0.51 g (30%), T melt. = 135–140 °C. IR spectrum, ν/cm^{-1} : 3041 ($C_{Ar}-H$), 2941 (CH), 2229 (CN), 1061 ($C_{Ar}-Cl$). NMR spectrum 1H (400 MHz, δ , ppm, J/Hz): 2.54–2.56 (m, 4 H, C(3',5')H), 3.19 (t, 4 H, C(2',6')H, $J = 4.8$), 3.56 (s, 2 H, CH_2Ph), 7.27 (t, 1 H, C(4'')H, $J = 5.6$), 7.34 (d, 4 H, C(2'',3'',5'',6'')H, $J = 5.6$), 7.77 (s, 1 H, C(6)H), 8.24 (s, 1 H, C(3)H). Found, %: C, 67.52; H, 5.13; N, 16.61. $C_{19}H_{17}ClN_4$. Calculated, %: C, 67.75; H, 5.09; N, 16.63.

4-Chloro-5-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)phthalonitrile (6e). Yield is 0.66 g (45%). IR spectrum, ν/cm^{-1} : 3061 ($C_{Ar}-H$), 2933 (CH), 2227 (CN), 1036 ($C_{Ar}-Cl$). NMR spectrum 1H (400 MHz, δ , ppm, J/Hz): 2.99 (t, 2H, C(4')H, $J = 5.8$), 3.52 (t, 2 H, C(3')H, $J = 5.8$), 4.42 (s, 2 H, C(1')H), 7.16 (d.d, 1 H, C(7)H, $J = 4.7, 2.4$), 7.17–7.21 (m, 3H, C(5',6',8')H), 7.85 (s, 1 H, C(6)H), 8.28 (s, 1 H, C(3)H). Found, %: C, 69.46; H, 4.14; N, 14.37. $C_{17}H_{12}ClN_3$. Calculated, %: C, 69.51; H, 4.12; N, 14.30.

4-Chloro-5-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)phthalonitrile (6f). Yield 0.52 g (38%). IR spectrum, ν/cm^{-1} : 3051 ($C_{Ar}-H$), 2925 (CH), 2223 (CN), 1035 ($C_{Ar}-Cl$). NMR spectrum 1H (400 MHz, δ , ppm, J/Hz): 0.72 (qw, 1H, C(3')H, $J = 12.4$), 0.88 (d, 6H, C(3',5') CH_3 , $J = 6.2$), 1.70–1.84 (m, 3 H, C(5')H, C(4')H), 2.34 (t, 2H, C(2')H, $J = 11.5$), 3.45 (d.d, 2H, C(6')H, $J = 11.5$), 7.76 (s, 1 H, C(6)H), 8.22 (s, 1H, C(3)H). Found, %: C, 65.76; H, 5.84; N, 15.14. $C_{15}H_{16}ClN_3$. Calculated, %: C, 65.81; H, 5.89; N, 15.35.

4-Chloro-5-(4-methylpiperidin-1-yl)phthalonitrile (6g). Yield is 0.57 g (44%), T melt. = 156–160 °C. IR spectrum, ν/cm^{-1} : 3059 ($C_{Ar}-H$), 2982 (CH), 2217 (CN). NMR spectrum 1H (400 MHz, δ , ppm, J/Hz): 0.95 (d, 3 H, C(4') CH_3 , $J = 6.5$), 1.28 (t.t., 2 H, C(3')H, $J = 12.5, J = 6.5$), 1.51–1.59 (m, 1 H, C(4')H), 1.72 (d, 2 H, C(5')H, $J = 12.5$), 2.8 (t.d, 2 H, C(2')H, $J = 12.5, 6.5$), 3.47 (d, 2 H, C(6')H, $J = 12.5$), 7.75 (s, 1 H, C(6)H), 8.22 (s, 1 H, C(3)H). Found, %: C, 64.69; H, 5.47; N, 16.21. $C_{12}H_{10}ClN_3O$. Calculated, %: C, 64.74; H, 5.43; N, 16.18.

4-Chloro-5-(morpholin-4-yl)phthalonitrile (6h). Yield is 0.50 g (40%), T melt. = 171–176 °C. IR spectrum, ν/cm^{-1} : 3079 ($C_{Ar}-H$), 2991 (CH), 2218 (CN). Mass spectrum (EI, 70 eV), m/z (I_{rel} (%)): 249 (9) [$M + 2$]⁺, 247 (27) [M]⁺, 212 (31) [$M - ^{35}Cl$]⁺, 189 (100) [$M - ^{35}Cl - CN + 2$]⁺. NMR spectrum 1H (400 MHz, δ , ppm, J/Hz): 3.20 (d.d, 4 H, C(3',5')H, $J = 4.2, J = 2.2$), 3.77 (d.d, 4 H, C(2',6')H, $J = 4.2, J = 2.2$), 7.76 (s, 1 H, C(6)H), 8.11 (s, 1 H, C(3)H). NMR spectrum ^{13}C (126 MHz, δ , ppm): 50.39 (2C), 65.91 (2C), 106.75, 114.34, 115.22, 115.48, 125.91, 131.02,



135.82, 152.60. Found, %: C, 59.01; H, 4.13; N, 16.29. $C_{12}H_{10}ClN_3O$. Calculated, %: C, 58.19; H, 4.07; N, 16.97. $M = 247$. The characteristics obtained are consistent with those described in the literature [9].

4-Chloro-5-(azepan-1-yl)phthalonitrile (6i). Yield is 0.55 g (42%), $T_{melt.} = 93.2-94.5$ °C. IR spectrum, ν/cm^{-1} : 3059 ($C_{Ar}-H$), 2935 (CH), 2216 (CN), 1032 ($C_{Ar}-Cl$). NMR spectrum 1H (400 MHz, δ , ppm, J/Hz): 1.56–1.59 (m., 4 H, $C(4',5')$ H), 1.80 (d., 4 H, $C(3',6')$ H, $J = 6.2$), 3.50 (t, 4 H, $C(2',7')$ H, $J = 6.2$), 7.63 (s, 1 H, $C(6)$ H), 8.09 (s, 1 H, $C(3)$ H). Found, %: C, 64.83; H, 4.89; N, 16.29. $C_{14}H_{14}ClN_3$. Calculated, %: C, 64.74; H, 5.43; N, 16.18.

4-Chloro-5-(dimethylamino)phthalonitrile (6j). Yield is 0.33 g (32%). IR spectrum, ν/cm^{-1} : 3085 ($C_{Ar}-H$), 2946 (CH), 2864, 2814 ($N(CH_3)_2$), 2220 (CN), 1583 (C = C), 1061 ($C_{Ar}-Cl$). NMR spectrum 1H (400 MHz, δ , ppm, J/Hz): 2.94 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 7.68 (s, 1 H, $C(6)$ H), 8.17 (s, 1 H, $C(3)$ H). NMR spectrum ^{13}C (100 MHz, δ , ppm.): 42.80 (2C), 106.22, 114.27, 115.34, 115.69, 122.90, 130.62, 135.85, 153.73. Found, %: C, 58.44; H, 3.89; N, 19.92. $C_{10}H_8ClN_3$. Calculated, %: C, 58.41; H, 3.92; N, 20.43. The characteristics obtained are consistent with those described in the literature [7].

4-Chloro-5-(benzyl(methyl)amino)phthalonitrile (6k). Yield 0.52 g (37%). IR spectrum, ν/cm^{-1} : 3070 ($C_{Ar}-H$), 2937 (CH), 2228 (CN). NMR spectrum 1H (400 MHz, δ , ppm, J/Hz): 2.82 (s, 3H, NCH_3), 4.49 (s, 2H, NCH_2), 7.26-7.32 (m, 3H, CH_{Ph}), 7.35-7.38 (m, 2H, CH_{Ph}), 7.77 (s, 1H, $C(6)$ H), 8.24 (s, 1H, $C(3)$ H). Found, %: C, 68.16; H, 4.24; N, 14.97. $C_{16}H_{12}ClN_3$. Calculated, %: C, 68.21; H, 4.29; N, 14.91.

4-Chloro-5-(6H-indolo[2,3-b]quinoxalin-6-yl)phthalonitrile (3l). Yield is 0.38 g (20%), $T_{melt.} = 257-259$ °C. IR spectrum, ν/cm^{-1} : 2238 (CN), 1051 ($C_{Ar}-Cl$). NMR spectrum 1H (400 MHz, δ , ppm, J/Hz): 7.40 (d, 1 H, $C(8)$ H, $J = 8.0$), 7.55 (t, 1 H, $C(9)$ H, $J = 8.0$), 7.77 (br.d., 1 H, $C(7)$ H, $J = 8.0$), 7.83 (m, 2 H, $C(2,3)$ H), 8.03 (d, 1 H, $C(1)$ H, $J = 7.0$), 8.33 (s, 1 H, $C(6')$ H, $J = 7.0$), 8.49 (d, 1 H, $C(4)$ H, $J = 7.0$), 8.79 (br.s., 1 H, $C(3')$ H), 8.85 (br.s., 1 H, $C(10)$ H). Found (%): C, 69.87; H, 2.81; N, 19.15. $C_{22}H_{10}ClN_5$. Calculated (%): C, 69.57; H, 2.65; N, 18.44.

4-Chloro-5-((4-methoxyphenyl)amino)phthalonitrile (6m). Yield is 0.23 g (16.5%), $T_{melt.} = 205-207$ °C. IR spectrum, ν/cm^{-1} : 3335 (NH), 3079 ($C_{Ar}-H$), 2969 (CH), 2227 (CN). NMR spectrum 1H (400 MHz, δ , ppm, J/Hz): 3.79 (s, 3 H, $C(4)OCH_3$), 7.02 (d, 2 H, $C(3',5')$ H, $J = 8.5$), 7.09 (d, 1 H, $C(6)$ H, $J = 4.4$), 7.23 (d, 2 H, $C(2',6')$ H, $J = 8.5$), 8.16 (s, 1 H, $C(3)$ H), 8.66 (br.s. 1H, NH). Found, %: C, 63.53; H, 3.47; N, 14.74. $C_{15}H_{10}ClN_3O$. Calculated, %: C, 63.50; H, 3.55; N, 14.81.

4-Chloro-5-[(4-methylphenyl)amino]phthalonitrile (6n). Yield is 0.49 g (36.5%), $T_{melt.} = 214,5-216$ °C. IR spectrum, ν/cm^{-1} : 3339 (NH), 3072 ($C_{Ar}-H$), 2962 (CH), 2230 (CN). NMR spectrum 1H (400 MHz, δ , ppm, J/Hz): 2.32 (br.s., 3H, $C(4')CH_3$), 7.21 (d, 5H, $C(6)$ H, $C(2',3',5',6')$ H, $J = 16.1$), 8.19 (br.s., 1H, $C(3)$ H), 8.75 (br.s., NH). Found, %: C, 67.23; H, 3.62; N, 15.66. $C_{15}H_{10}ClN_3$. Calculated, %: C, 67.30; H, 3.77; N, 15.70.

4-Chloro-5-[(3-chloro-4-methylphenyl)amino]phthalonitrile (6o). Yield is 0.3 g (20%). IR spectrum, ν/cm^{-1} : 3328 (NH), 3067 ($C_{Ar}-H$), 2959 (CH), 2225 (CN). NMR spectrum 1H (400 MHz, δ , ppm, J/Hz): 2.32 (s, 3H, $C(4')CH_3$), 7.21 (s, 1H, $C(2')$ H), 7.37 (br.s., 2H, $C(5',6')$ H), 7.43 (s, 1H, $C(6)$ H), 8.23 (s, 1H, $C(3)$ H), 8.80 (br.s., 1H, NH). Found, %: C, 59.52; H, 3.04; N, 13.84. $C_{15}H_9Cl_2N_3$. Calculated, %: C, 59.62; H, 3.00; N, 13.91.



References

1. **Wöhrle, D., Eskes, M., Shigehara, K. & Yamada, A.** (1993) A simple synthesis of 4,5-disubstituted 1,2-dicyanobenzenes and 2,3,9,10,16,17,23,24-octasubstituted phthalocyanines, *Synthesis*, 2, pp. 194-196. DOI: 10.1055/S-1993-25825.
2. **Matlaba, P.M.** (2002) *Synthesis of zinc phthalocyanine derivatives for possible use in photodynamic therapy*. MA thesis. Grahamstown.
3. **Sabeeha, S.M.** (2014) *Phthalocyanine-based molecules and polymers of intrinsic microporosity*. PhD. Cardiff.
4. **Alharbi, N.** (2014) *Synthesis and functionalization of novel meso-substituted tetrabenzotriazaporphyrins*. PhD, Norwich.
5. **Matemadombo, F., Maree, M.D., Ozoemena, K.I., Westbroek, P. & Nyokong, T.** (2005) Synthesis, electrochemical and spectroelectrochemical studies of octaphenylthio-substituted phthalocyanines, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 9(7), pp. 484-491. DOI: 10.1142/S1088424605000605.
6. **Abramov, I.G., Baklagin, V.L., Bukhalin, V.V., Maizlish, V.E. & Rassolova, A.E.** (2022) Synthesis of substituted aryloxyphthalonitriles based on 4-chlorophthalonitrile and 4,5-dichlorophthalonitrile, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(4), pp. 102-109 [online]. Available at: <https://ystu.editorum.ru/en/nauka/issue/5030/view> (accessed 10.03.2024). DOI: 10.52957/27821900_2022_04_102. (in Russian).
7. **Venkatramaiah, N., Rocha, D.M.G.C., Srikanth, P., Paz, F.A.A. & Tomé, J.P. C.** (2015) Synthesis and photophysical characterization of dimethylamine-derived Zn(ii)phthalocyanines: exploring their potential as selective chemosensors for trinitrophenol, *Journal of Materials Chemistry C*, 3, pp. 1056-1067. DOI: 10.1039/C4TC02253J.
8. **Gümüş, G. & Ahsen, V.** (2002) Synthesis and characterization of di-n-hexylamino-substituted phthalocyanines, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 6(7), pp. 489-493. DOI: 10.1142/S1088424602000610.
9. **Burat, A.K., Koca, A., Lewtak, J.P. & Gryko, D.T.** (2010) Synthesis, physicochemical properties and electrochemistry of morpholine-substituted phthalocyanines, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 14(7), pp. 605-614. DOI: 10.1142/S108842461000246X.
10. **Roberts, J.M.** (2016) *Synthesis, spectroscopic studies, and computational analysis of a solvatochromic phthalocyanine derivative*. MA thesis. Tucson.
11. **Burat, A.K., Koca, A., Lewtak, J.P. & Gryko, D.T.** (2011) Preparation, electrochemistry and optical properties of unsymmetrical phthalocyanines bearing morpholine and tert-butylphenoxy substituents, *Synthetic Metals*, 161(15-16), pp. 1537-1545. DOI: 10.1016/j.synthmet.2011.05.010.
12. **Green, J., Hopkins, M., Jones, B., Kiryanov, A.A., Kuehler, J., Monenschein, H., Murphy, S., Nixey, T. & Sun, H.** (2020) *Piperidinyl- and piperazinyl-substituted heteroaromatic carboxamides as modulators of GPR6*. 20200375969 US.
13. **Tshivhase, M. & Williams, D.B.G.** (2014) Color-Coded Ligands: Tracking the Catalyst using Highly Pigmented Porphyrazine Ligands in Biphasic Reactions, *Organometallics*, 33(24), pp. 7023-7026. DOI: 10.1021/om501094p.
14. **Dehe, D., Lothschütz, C. & Thiel, W.R.** (2010) Novel pyrazole functionalized phthalocyanines and their first row transition metal complexes, *New Journal of Chemistry*, 34, pp. 526-532. DOI: 10.1039/B9NJ00485H.
15. **Majeed, S.A., Ghazal, B., Nevenon, D.E., Goff, P.C., Blank, D.A., Nemykin, V.N. & Makhseed, S.** (2017) Evaluation of the Intramolecular Charge-Transfer Properties in Solvatochromic and Electrochromic Zinc Octa(carbazolyl)phthalocyanines, *Inorganic Chemistry*, 56(19), pp. 11640-11653. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.7b01570.
16. **Majeed, S.A., Nwaji, N., Mack, J., Nyokong, T. & Makhseed, S.** (2019) Nonlinear optical responses of carbazole-substituted phthalocyanines conjugated to graphene quantum dots and in thin films, *Journal of Luminescence*, 213, pp. 88-97. DOI: 10.1016/j.jlumin.2019.04.034.

Received 22.05.2024

Approved 28.05.2024

Accepted 31.05.2024



Scientific article

UDC 547.82

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-101-108

REGIOSELECTIVITY OF 9-CHLOROPYRIDO[1,2-*a*]BENZIMIDAZOLE HALOGENATION REACTION

R. S. Begunov, L. I. Savina

Roman S. Begunov, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor; Luisa I. Savina, Student
P.G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, Russia
begunov@bio.ac.ru, luizasavina2000@mail.ru

Keywords: 9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole, *N*-halogensuccinimide, S_EAr reaction, regioselectivity, quantum chemical modelling, DFT method B3LYP/6-31G**, PC GAMESS/Firefly and ORCA 5.0.4 software applications

Abstract: This paper describes the S_EAr regioselectivity of the 9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole reaction by experimental and quantum chemistry methods. We conducted the halogenation process in sulfuric acid using *N*-bromosuccin- or *N*-chlorosuccinimide. Two isomeric products 8-Hal-9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole and 6-Hal-9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole occurred. Predominantly, the introduction of the electrophilic particle occurred at the 8th position of the heterocycle. Using quantum chemistry methods, we found the orbital control of the electrophilic halogenation reaction and determined the orientation of the electrophile particle introduction by the distribution of the boundary electron density in the substrate. This corresponded well with the experimental data.

For citation:

Begunov, R.S. & Savina, L.I. (2024) Regioselectivity of 9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole halogenation reaction, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 5(2), pp. 101-108 [online]. Available at: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5176/view>

Introduction

Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles are the prospective compounds for the new drugs production. This heterocyclic nucleus is a part of substances exhibiting various types of biological activity: antimalarial [1], antitumour [2], oncoprotective [3], and antiviral ones [4]. Therefore, pyrido[1,2-*a*]benzimidazole derivatives with antimicrobial activity are of particular interest [5]. Thus, a number of effective antibiotics based on rifaximin containing this heterocycle in its structure have been developed [6].

According to numerous experimental data, introduction of halogen atoms into azaheterocyclic systems show enhancing of their biological activity [7-9]. For example, the paper [7] shows increasing in the number of halogen atoms in an azagetheroaromatic system enhanced the antimicrobial effect and also decreased the value of the minimum inhibitory concentration. Also, [9] reported a two or more fold decrease in the required concentration for inhibition of fungal cultures in the presence of halogens in the compound structure.



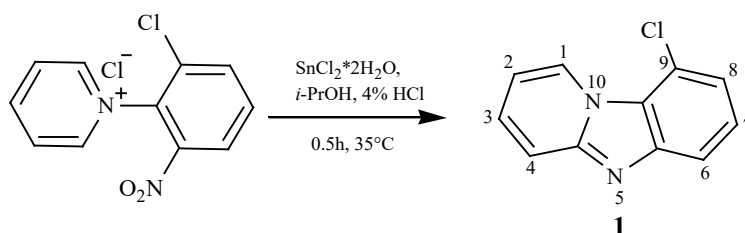
The simplest way to synthesis halogen derivatives of pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles represents the introduction of halogen atoms under the electrophilic aromatic substitution reaction conditions. However, due to the small amount of data on the reactivity of pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles in the S_EAr reaction, this method has not yet been widely used in organic synthesis.

We have previously studied the regioselectivity of the nitration and halogenation reaction of 7-*R*-pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles ($R = Cl$ or electron acceptor groups) [10]. Introduction of the electrophilic particle occurred in the 8th position of the heterocycle. The second reaction centre for electrophilic attack at $R = Cl$ was the 6th position. 9-Substituted derivative was not obtained during the S_EAr reaction.

We used 9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**1**) as a substrate for further studying the regularities of this chemical process and obtaining of a polyhalogen derivative of pyrido[1,2-*a*]benzimidazole. It contains halogen atoms including those at the 9th position.

Main body

We conducted the synthesis of 9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**1**) according to the previously developed methodology [11, 12] under the conditions of reductive intramolecular heterocyclisation reaction.



The structure of **1** was proved by 1H , ^{13}C NMR spectroscopy and high-resolution mass spectrometry. We determined the assignment of proton and carbon atom signals from 2D 1H - 1H NOESY, 2D 1H - ^{13}C HSQC (Fig. 1, left), and 2D 1H - ^{15}N HMBC spectra (Fig. 1, right).

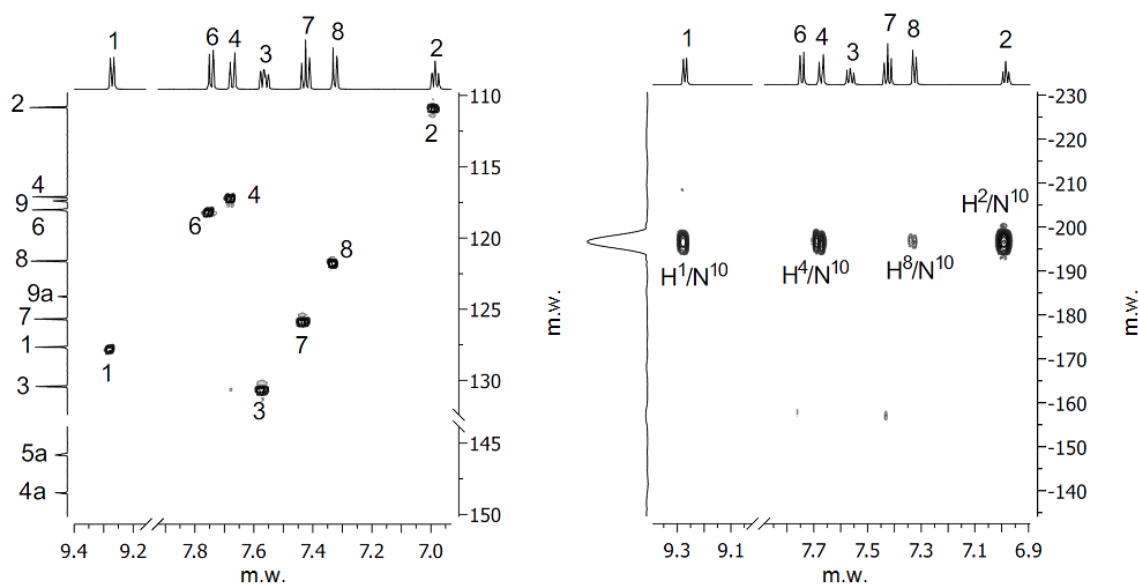
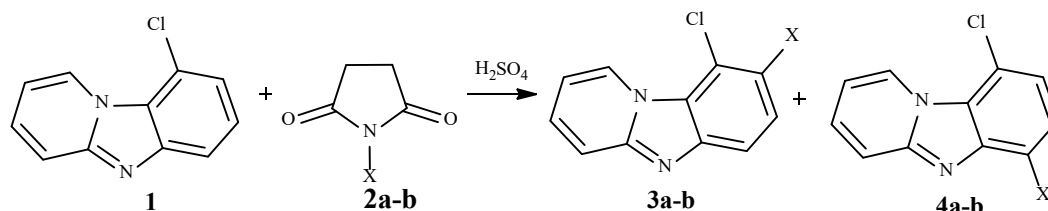


Fig. 1. Fragments of 1H - ^{13}C HSQC (left) and 1H - ^{15}N HMBC (right) spectra of 9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**1**)



The use of heteronuclear single-quantum (HSQC) and multijunction (HMBC) correlation spectroscopy allowed the identification of the H⁸ signal associated with C⁸, which is one of the possible reaction centres for electrophilic attack.

We added bromine and chlorine atoms to the 9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole molecule (**1**) in concentrated H₂SO₄ using N-bromosuccinimide (**2a**) or N-chlorosuccinimide (**2b**).



where X = a) Br; b) Cl

We put solutions of halogenating agent **2a** and substrate **1**, taken in equimolar amounts, simultaneously into the reactor at 30 °C. We conducted the reaction for 20 h. Analysis of the obtained reaction mass by ¹H NMR spectroscopy showed the presence of two products 8-bromo-9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**3a**) and 6-bromo-9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**4a**) in the ratio **3a** : **4a** = 1 : 0.47. Approximately 40 per cent of the starting substance remained unreacted. We obtained similar results using **2b** and observed the formation of two isomers of 8,9-dichloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**3b**) and 6,9-dichloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**4b**) at the ratio **3b** : **4b** = 1 : 0.37. The chlorination reaction was slower. Conversion **1** was only 22 %.

The amount of unreacted starting substance **1** in the bromination and chlorination reactions decreased with increasing the time to 30 h and the reaction temperature *S_EAr* to 50 °C but remained significant. The conversion of **1** was more affected by increasing the amount of halogenating agent in the reaction mass. Thus, 100% conversion of compound **1** was observed at a ratio of **1** : **2a** = 1 : 1.4 and **1** : **2b** = 1 : 3.0.

We added a *S_EAr* solution of the halogenating agent in H₂SO₄ gradually for 10 h at 45 °C to increase the regioselectivity of the reaction. Then we stirred the reaction mixture at this temperature for another 10 h. The 8,9-dihalogenpyrido[1,2-*a*]benzimidazoles (**3a,b**) were obtained with 89 and 87% yield, respectively, after recrystallisation in chloroform.

The structure of dihalogen derivatives **3** was proved by ¹H, ¹³C NMR spectroscopy and high-resolution mass spectrometry. We determined the assignment of proton and carbon atom signals from 2D ¹H-¹H NOESY, 2D ¹H-¹³C HSQC, and 2D ¹H-¹⁵N HMBC spectra. Fig. 2 shows fragments of the ¹H-¹³C HSQC (left) and ¹H-¹⁵N HMBC (right) spectra of 8,9-dichloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**3b**).

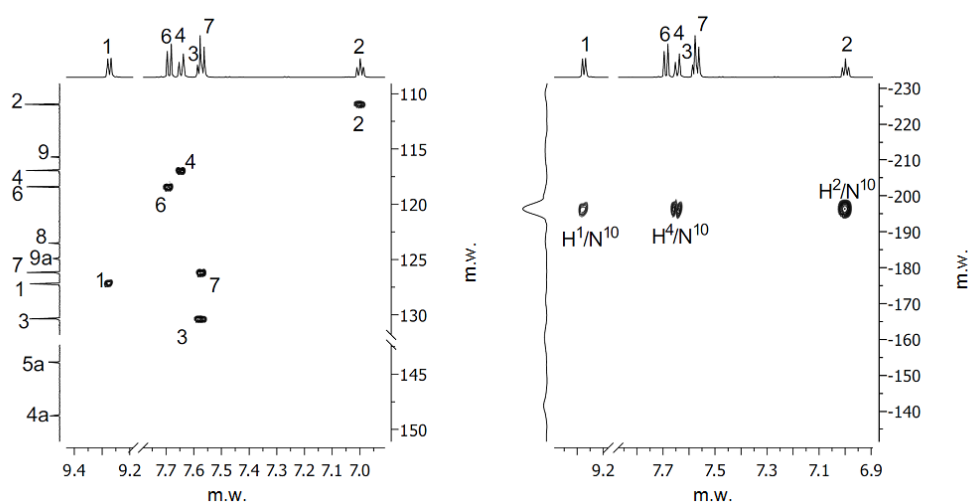


Fig. 2. Fragments of ^1H - ^{13}C HSQC (left) and ^1H - ^{15}N HMBC (right) spectra of 8,9-dichloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**1**)

There were no H^8/C^8 and H^8/N^{10} interaction cross-peaks in the ^1H - ^{13}C HSQC and ^1H - ^{15}N HMBC spectra of this compound, which were observed for substrate **1**. This indicated the substitution of a hydrogen atom for a halogen in the 8th position of the heterocycle.

Thus, the introduction of the electrophilic particle occurred predominantly in the *ortho*-position rather than the *para*-position relative to the substituent, contrary to the *-I*-effect of the chlorine atom.

We calculated the charge and orbital characteristics of 9-halogenpyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**1**) and its imide nitrogen protonated heterocyclic derivative (**1'**) in order to explain the orientation of the $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ reaction using the B3LYP/6-31G** method. We performed the calculations within the density functional theory with hybrid exchange-correlation functions [13-15] (DFT B3LYP/6-31G** method) for open electron shells [15] using the PC GAMESS/Firefly software package [16] and the ORCA 5.0.4 programme [17]. We performed geometry optimisation both in the gas phase and using a discrete SMD solvation model. We used water as a solvating shell. Table 1 and Table 2 present the results of calculations.

Table 1. Charges and boundary electron densities on C atoms in the HOMO of 9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**1**)



Number of atom	Charges on C	Boundary electron densities on C in HOMO	Charges on C (including solvation)	Boundary electron densities on C in HOMO (including solvation)
C ¹	0.14079	0.10956	0.05368	0.09143
C ²	-0.15330	0.09383	-0.20670	0.07990
C ³	-0.06353	0.07206	-0.11925	0.05012
C ⁴	-0.12548	0.12162	-0.20686	0.10033
C ⁶	-0.11755	0.15708	-0.21034	0.12035
C ⁷	-0.08905	0.00784	-0.15481	0.00553
C ⁸	-0.10077	0.15710	-0.17739	0.13071



Table 2. Charges and boundary electron densities on C atoms in the HOMO of 9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**1'**)



Number of atom	Charges on C	Boundary electron densities on C in HOMO	Charges on C (including solvation)	Boundary electron densities on C in HOMO (including solvation)
C ¹	0.16595	0.05468	0.08589	0.06994
C ²	-0.13602	0.05678	-0.18660	0.06122
C ³	-0.04089	0.01222	-0.09491	0.01984
C ⁴	-0.10482	0.07300	-0.16754	0.08333
C ⁶	-0.09227	0.20653	-0.16762	0.14518
C ⁷	-0.07852	0.00110	-0.14530	0.00127
C ⁸	-0.07950	0.21158	-0.15275	0.15638

Analyses of the charges on the C atoms in the neutral (see Table 1) and nitrogen protonated molecule (see Table 2) showed the largest formal negative charge on the C² atom. According to the charge control, the probability of S_EAr reaction implementation by other reaction centres was lower one. This contradicted the experimental data obtained about the reaction proceeding in the 6th or 8th positions.

We further used the concept of electron density boundary distribution in the substrate molecule to explain the orientation of the electrophilic particle introduction into pyrido[1,2-*a*]benzimidazole **1**. The position in the substrate that has the highest electron density in the HOMO is most favoured for electrophilic attack in the S_EAr reaction [18]. The efficiency of the concept was demonstrated by evaluating the reactivity of condensed polyazaheterocycles in the S_EAr reaction [19].

The boundary electron densities in the HOMO on atoms (f_A) were estimated using the expression to compare the reactivity indices when a compound interacts with an electrophilic agent

$$f_A = 2 \sum_{\mu \in A} c_{i\mu}^2 \quad (\text{I})$$

where $c_{i\mu}$ are the decomposition coefficients of the HOMO decomposition by AOs centred on atoms (A).

According to the data obtained, C⁶ and C⁸ atoms made the largest contribution to the electron density of the HOMO. The values of the coefficients on these atoms in neutral molecule **1** did not differ significantly. The differences between the contributions of C⁶ and C⁸ atoms increased considering the solvation environment of the molecule. The contribution difference between C⁸ atom and C⁶ atom to the electron density of the HOMO was further increased in the solvated **1'** cation molecule. Therefore, the position 8 of pyrido[1,2-*a*]benzimidazole should be the preferred centre for the attack of the electrophilic particle in the S_EAr reaction according to the concept of Fukui [15]. It agrees with the experimental data obtained (Table 3).

**Table 3.** Boundary electron densities on C atoms in the substrate HOMO and percentage content in the S_EAr reaction products in the reaction mass

The position of the electrophilic attack	C ⁶	C ⁸
Boundary electron densities on C in HOMO of solvated molecule 1 ⁷	0.14518	0.15638
Percentage content of bromination reaction products* 3a and 4a	32%	68%
Percentage content of chlorination reaction products* 3b and 4b	27%	73%

* - substrate and reagent were introduced into the reactor simultaneously.

Thus, the positions 6 and 8 of the heterocycle were the reaction centres in 9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole for electrophilic attack during the S_EAr reaction. The formation of 8,9-dihalogen derivative of pyrido[1,2-*a*]benzimidazole occurred to greater extent. The S_EAr reaction had orbital control according to quantum-chemical modelling data. The introduction orientation of the electrophilic particle was determined by the electron density boundary distribution in the substrate. The contribution of C⁸ atom to the HOMO of the substrate was greater than the C⁶ one. This correlated with the synthesis results.

Experimental part

We determined the melting points on a PolyTherm A device at a heating rate of 3 °C/min and did not adjust. NMR spectra were recorded on a Bruker Avance-II 600 spectrometer with operating frequencies of 600.13, 150.90 and 60.81 MHz for ¹H, ¹³C and ¹⁵N nuclei, respectively. A solvent was DMSO-*d*₆, internal standard was the residual solvent proton signal (δ 2.5) for the ¹H NMR spectrum and the ¹³C DMSO-*d*₆ signal (δ 39.5) for the carbon spectra at 25 °C for **1** and 60 °C for **3a,b**. Heating for substances **3a,b** is related to the limited solubility of the compounds. Mass spectra were recorded on a FINNIGAN MAT instrument. INCOS 50, electron flux energy 70 eV.

Methodology for the synthesis of 9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**1**)

We added a solution of 2.50 g (0.00369 mol) of SnCl₂·2H₂O in 15 ml of isopropanol at 35 °C to a solution of 1.00 g (0.00369 mol) of *N*-(2-nitro-6-chlorophenyl)pyridinium chloride in 15 ml of 4% HCl. We performed the reaction at 35 °C for 0.5 h. We then cooled the reaction mixture and treated with 25% NH₄OH to pH = 7-8 extracted with several portions of hot chloroform (Σ = 150 ml). We distilled off the solvent, obtaining the product as a beige coloured powder. Yield is 91%. T. melt. 101–103 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 9.27 (dt, *J* = 7.0, 1.2, 1H, H¹), 7.74 (dd, *J* = 8.2, 0.9, 1H, H⁶), 7.67 (dt, *J* = 9.2, 1.2, 1H, H⁴), 7.56 (ddd, *J* = 9.2, 6.6, 1.3, 1H, H³), 7.42 (t, *J* = 7.9, 1H, H⁷), 7.32 (dd, *J* = 7.7, 0.9, 1H, H⁸), 6.98 (td, *J* = 6.8, 1.3, 1H, H²). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ, ppm.): 148.5 (C^{4a}), 145.8 (C^{5a}), 130.4 (C³), 127.7 (C¹), 125.7 (C⁷), 124.1 (C^{9a}), 121.6 (C⁸), 118.0 (C⁶), 117.4 (C⁹), 117.1 (C⁴), 110.8 (C²). HRMS: *m/z* calculated C₁₁H₇ClN₂ 203.6396 [M+H]⁺, found 203.6391.

Methodology for the synthesis of 8-Hal-9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazoles (**3a,b**)

We added a solution of 2.00 g (0.01 mol) of 9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole in 25 ml H₂SO₄ to a solution of 2.5 g (0.014 mol) of *N*-bromosuccinimide (**2a**) for the synthesis of **3a** or 4.0 g (0.03 mol) of *N*-chlorosuccinimide (**2b**) for the synthesis of **3b** in 50 ml of H₂SO₄ at 35 °C for 10 h, followed by stirring for another 10 h at 40-45 °C. Then we poured the mixture into ice and treated it with 25% NH₄OH to pH = 7-8. The beige precipitate was filtered off, washed with cold water and dried.



8-Bromo-9-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**3a**) Yield is 89%. T. melt. 121–124 °C. ¹H NMR spectrum (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 9.35 (d, 1H, H¹, *J* = 7.3), 7.76 (d, 1H, H⁴, *J* = 8.5), 7.69 (m, 2H, H^{6,7}), 7.62 (t, 1H, H³, *J* = 7.9), 7.05 (t, 1H, H², *J* = 6.9). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ, ppm): 148.8 (C^{4a}), 143.9 (C^{5a}), 130.6 (C³), 127.4 (C¹), 126.3 (C⁷), 124.9 (C^{9a}), 123.6 (C⁸), 119.4 (C⁶), 117.2 (C⁴), 115.8 (C⁹), 111.1 (C²). HRMS: *m/z* calculated C₁₁H₆BrClN₂ 282.5357 [M+H]⁺, found 282.5352.

8,9-dichloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (**3b**). Yield is 87%. T. melt. 131–135 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 9.27 (dt, *J* = 7.1, 1.2, 1H, H¹), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H⁶), 7.65 (dt, *J* = 9.2, 1.2, 1H, H⁴), 7.59 – 7.55 (m, 2H, H³, H⁷), 7.00 (td, *J* = 6.9, 1.3, 1H, H²). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ, ppm): 148.8 (C^{4a}), 143.9 (C^{5a}), 130.4 (C³), 127.2 (C¹), 126.2 (C⁷), 124.9 (C^{9a}), 123.5 (C⁸), 118.4 (C⁶), 117.0 (C⁴), 115.7 (C⁹), 111.0 (C²). HRMS: *m/z* calculated C₁₁H₆Cl₂N₂ 238.0847 [M+H]⁺, found 238.0841.

Calculation part

We performed quantum-chemical electronic structure calculations using the PC GAMESS/Firefly software package and the ORCA 5.0.4 programme. We used PC GAMESS/Firefly to optimise the geometry of compound **1** and its imide nitrogen protonated heterocycle derivative **1'** in the gas phase. The ORCA software was used to optimise the geometry of **1** and **1'** taking into account the solvate shell. We considered the impact of the medium using the electron density solvation model (SMD). The electronic parameters of the molecule were calculated in the framework of density functional theory with a hybrid exchange-correlation functional (DFT method B3LYP/6-31G**) for open electron shells. The boundary electron densities in the HOMO on carbon atoms (*f*_A) were calculated according to formula (I). We used the programs wxMacMolPlt [20] and ChemCraft [21] to process the data and visualise the calculation results.

References

1. **Mayoka, G., Keiser, J., Häberli, C. & Chibale K.** (2019) Structure–Activity Relationship and *in Vitro* Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity (ADMET) Studies of N-aryl 3-Trifluoromethyl Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles That Are Efficacious in a Mouse Model of Schistosomiasis, *ACS Infect. Dis.*, 5, pp. 418–429. DOI: 10.1021/acsinfecdis.8b00313.
2. **Liu, A., Ji, R., Shen, S., Cao, X. & Ge, Y.** (2017) A ratiometric fluorescent probe for sensing sulfite based on a pyrido [1, 2-*a*] benzimidazole fluorophore, *New Journal of Chemistry*, 41(18), pp. 10096-10100. DOI: 10.1039/C7NJ02086D.
3. **Gadde, S., Kleynhans, A., Holien, J.K., Bhadbhade, M., Nguyen, P.L.D., Mitra, R., Yu, T.T., Carter, D.R., Parker, M.W., Marshall, G.M., Cheung, B.B. & Kumar, N.** (2023) Pyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles as inhibitors of oncoproteins ubiquitin specific protease 5 and MYCN in the childhood cancer neuroblastoma, *Bioorg Chem.*, 136, 106462. DOI: 10.1016/j.bioorg.2023.106462.
4. **Kotovskaya, S.K., Baskakova, Z.M., Charushin, V.N., Chupakhin, O.N., Belanov, E.F., Bormotov, N.I., Balakhnin, S.M. & Serova, O.A.** (2005) Synthesis and antiviral activity of fluorinated pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles, *Him.-farm. Zhurnal*, 39(11), pp. 12–16. DOI: 10.30906/0023-1134-2005-39-11-12-16 (in Russian).



5. **Arutyunyan, A.A., Avakimyan, J.A. & Stepanyan, G.M.** (2016) Antibacterial properties of some polycyclic heterocycles based on pyrimidine and benzimidazole, *Biologicheskij zhurnal Armenii*, 68(2), pp. 88-91 [online]. Available at: <https://arar.sci.am/dlibra/publication/260297> (accessed 02.02.2024) (in Russian).
6. **Koo, H.L. & Dupont, H.L.** (2010) Rifaximin: A Unique Gastrointestinal-Selective Antibiotic for Enteric Diseases, *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 26, pp. 17–25. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328333dc8d.
7. **Begunov, R.S., Egorov, D.O., Chetvertakova, A.V., Savina, L.I. & Zubishina, A.A.** (2023) Antibacterial Activity of the Halogen- and Nitro Derivatives of Benzimidazole Against *Bacillus Subtilis*, *Antibiotiki i khimioterapiya*, 68(3-4), pp. 19-24. DOI: 10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-19-24 (in Russian).
8. **Andrzejewska, M., Yépez-Mulia, L., Cedillo-Rivera, R., Tapia, A., Vilpo, L., Vilpo, J. & Kazmierczuk, Z.** (2002) Synthesis, antiprotozoal and anticancer activity of substituted 2-trifluoromethyl- and 2-pentafluoroethylbenzimidazoles, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37, pp. 973–978. DOI: 10.1016/S0223-5234(02)01421-6.
9. **Tkachenko, P.V., Tkachenko, E.V., Zhuravel, I.A., Kazmirchuk, V.V. & Derbisbekova, U.B.** (2017) Synthesis and antimicrobial activity 4-arylsulphonyl-derivatives 5-aminopyrazoles, *Vestnik KazNMU*, (2), pp. 307–311 [online]. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sintez-i-protivimikrobnaya-aktivnost-4-arilsulfonilproizvodnyh-5-aminopirazolov> (accessed 12.02.2024) (in Russian).
10. **Begunov, R.S., Sokolov, A.A., Belova, V.O., Fakhrutdinov, A.N., Shashkov, A.S. & Fedyanin, I.V.** (2015) Reaction of substituted pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles with electrophilic agents, *Tetrahedron Letters*, 56(42), pp. 5701–5704. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.08.014.
11. **Begunov, R.S., Ryzvanovich, G.A. & Firgang, S.I.** (2004) Simple method for the synthesis of substituted benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridines, *Zhurnal organicheskoy khimii*, 40(11), pp. 1740-1742. DOI: 10.1007/s11178-005-0082-5 (in Russian).
12. **Bogdanova, D.M., Savina, L.I. & Begunov, R.S.** (2022) Synthesis and functionalization of pyrido[1,2-*a*]benzimidazole amino derivatives, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 3(4), pp. 30-38 [online]. Available at: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022-3-4> (in Russian) (accessed 10.12.2023).
13. **Becke, A. D.** (1993) Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.*, 98(7), pp. 5648-5652. DOI: 10.1063/1.464913.
14. **Miehlich, B.A., Savin, H.S., Stoll, H. & Preuss, H.** (1989) Results Obtained with the Correlation Energy Density Functionals of Becke and Lee, Yang and Parr, *Chemical Physics Letters*, 157(3), pp. 200-206. DOI: 10.1016/0009-2614(89)87234-3.
15. **Mueller, M.** (2001) Fundamentals of Quantum Chemistry. Molecular Spectroscopy and Modern Electronic Structure Computation, *International Journal of Molecular Sciences*, 2(6), pp. 291-292. DOI: 10.3390/i2060291.
16. **Granovsky, A.A.** (2024) Firefly version 8.8 [online]. Available at: <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html> (accessed 20.02.2024).
17. **Neese, F.** (2012) The ORCA program system, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2(1), pp. 73–78. DOI: 10.1002/wcms.81.
18. **Fukui, K., Yonezawa, T. & Nagata, C.** (1957) MO-Theoretical Approach to the Mechanism of Charge Transfer in the Process of Aromatic Substitutions, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 27, pp. 1247–1256. DOI: 10.1063/1.1743986.
19. **Breza, M. & Milata, V.** (2005) Quantum-chemical studies of the nitration of benzazoles, *ARKIVOC*, 9, pp. 80-89. DOI: 10.3998/ark.5550190.0006.909.
20. **Bode, B.M. & Gordon, M.S.** (1998) MacMolPlt: a graphical user interface for GAMESS, *J. Mol. Graphics and Modeling*, 16(3), pp. 133-138. DOI: 10.1016/s1093-3263(99)00002-9).
21. **Zhurko, G.A.** (2024) Chemcraft. Version 1.6 [online]. Available at: <http://www.chemcraftprog.com> (accessed at 12.02.2024).

Received 14.05.2024

Approved 31.05.2024

Accepted 31.05.2024



Scientific article

UDC 547.057-7.8

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-109-126

SYNTHESIS OF SULFONYLAMIDES CONTAINING AN ISOXAZOLE MOIETY

L. A. Komshina, A. D. Kotov, M. V. Blumina, E. A. Vasilieva

Ludmila A. Komshina, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor; Alexander D. Kotov, Doctor of Chemical Sciences, Professor; Maria V. Blumina, Candidate of Chemical Sciences, Elena A. Vasilieva
Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, Yaroslavl, Russia,
kotad@mail.ru

Keywords:
sulfonamides, sulfonyl chlorination, regioselectivity, isoxazoles

Abstract. The authors obtained a number of new sulfonamides with isoxazole moiety by sulfonyl chlorination of bicyclic systems containing isoxazole heterocycle and interaction of the obtained sulfonyl chlorides with amino compounds. The authors also obtained isoxazole derivatives containing a sulfogroup in the isoxazole ring by sulfonyl chlorination of 3-aryl-5-N-acylaminoisoxazoles.

For citation:

Komshina, L.A., Kotov, A.D., Blumina, M.V. & Vasilieva, E.A. (2024) Synthesis of sulfonamides containing an isoxazole moiety, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 5(2), pp. 109-126 [online]. Available at: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5176/view>

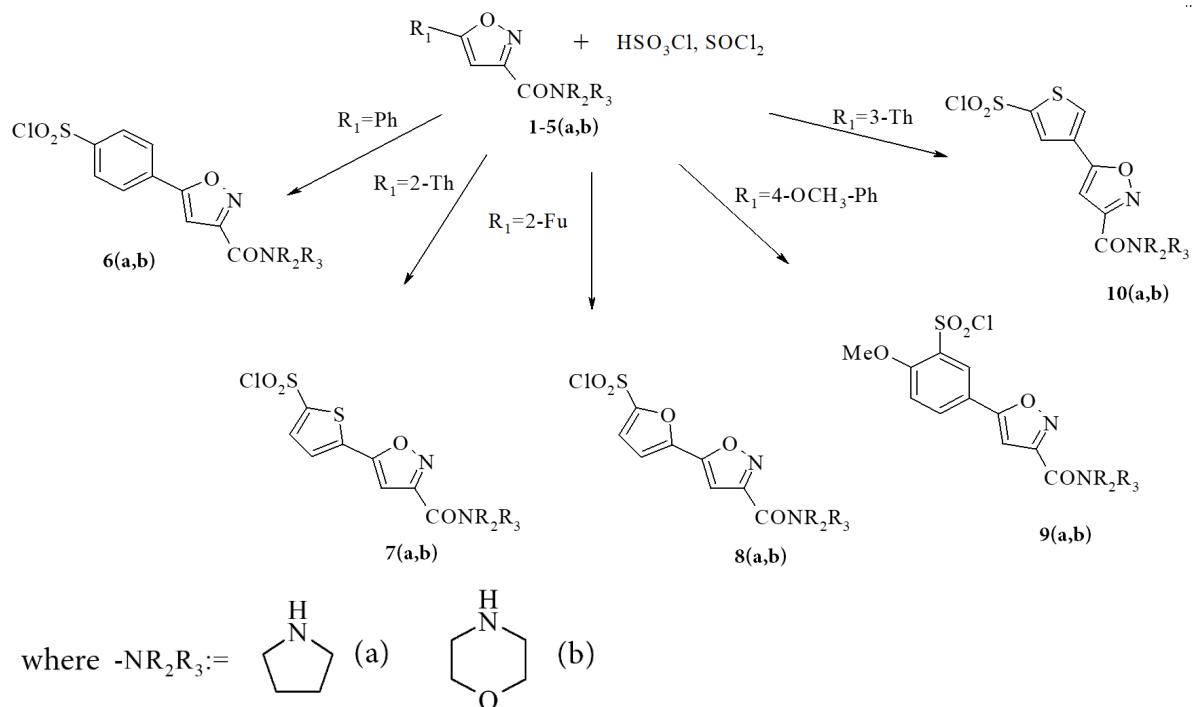
Introduction

Sulfonamide group is an important functional group in organic compounds. It is widely presented in pharmaceutical preparations in forms of various natural and synthetic compounds. Traditionally, sulfonamides are considered as antibacterial agents. However, they include compounds with different biological activities: hypoglycaemic [1, 2], antitumour [3], antiviral [4-9], antiepileptic [10], hypotensive [11], antiprotozoal [12], antifungal [13], anticancer [14-16], anti-inflammatory [17], diuretic [18], etc. [19-21]. Also, sulfonamides are a convenient and efficient source of nitrogen and are used in the construction of C-N bonds [22]. Additionally, an adduct of sulfonamide and vitamin C improves the optical properties of polyvinyl alcohol, which makes its use in the production of optical devices possible [23].

Researchers are focusing on sulfonamide derivatives of heteroaromatic systems because of their high and specific biological activity. There are few literature data on sulfonamide derivatives of isoxazoles. However, some of this class compounds have established pharmacological potential [24]. In this regard, the development of methods for the preparation of new sulfonamides containing the isoxazole fragment is a very urgent task.

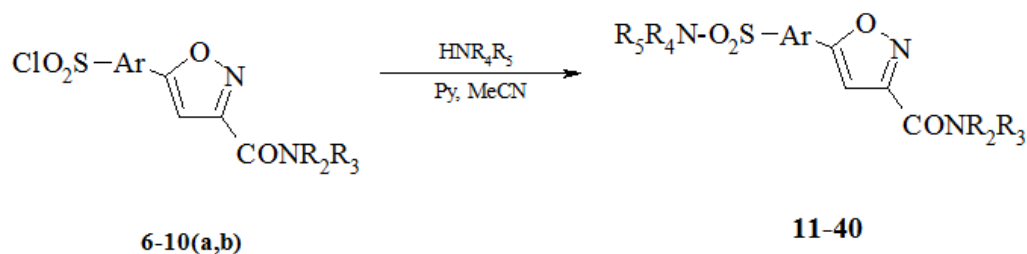


The main approach to the synthesis of sulfonylamides is the sulfonyl chlorination of the corresponding substrates [25] and the interaction of the resulting sulfonyl chlorides with ammonia or amino compounds. Carboxamide derivatives of bicyclic systems containing an isoxazole heterocycle, **1-5(a, b)** were sulfonyl chlorinated in the presence of thionyl chloride with excess chlorosulfonic acid. Therefore, we obtained sulfonyl chlorides **6-10(a, b)** regioselectively.



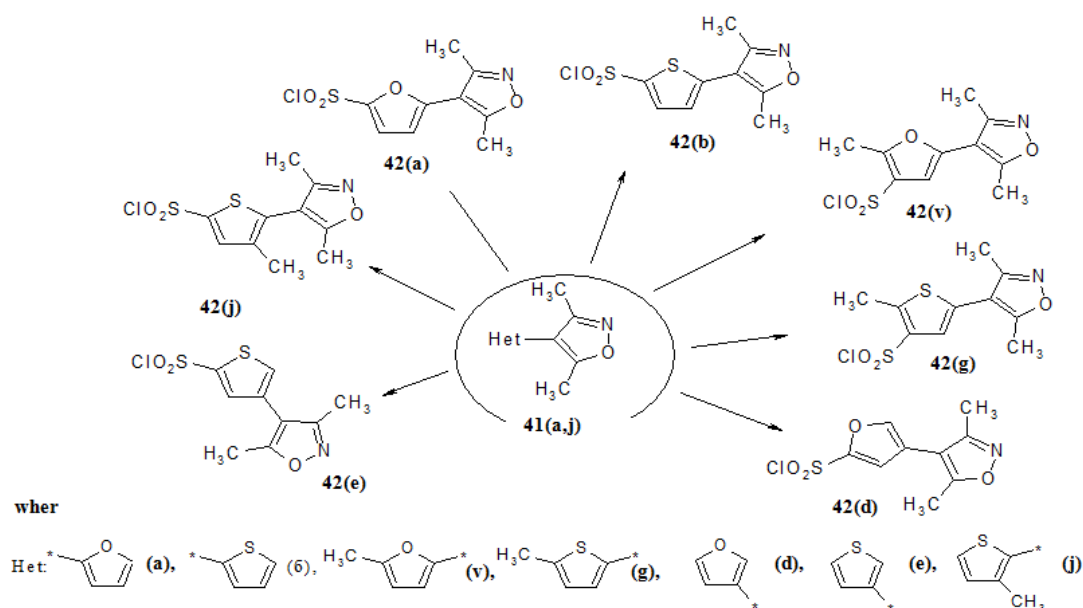
Nevertheless, the isoxazole radical appears as a *para*-orientant in the benzene ring despite its electron acceptor character. Obviously, it concerns with the stabilisation of the σ -complex in the *para*-position to the isoxazole fragment due to the formation of a resonance structure with the localisation of the positive charge on the oxygen atom.

We synthesised a library of sulfonyl chlorides **11-40** containing an isoxazole moiety on the basis of the obtained sulfonyl chlorides **6-10(a, b)** by their interaction with aliphatic and aromatic amines in the presence of pyridine in acetonitrile.

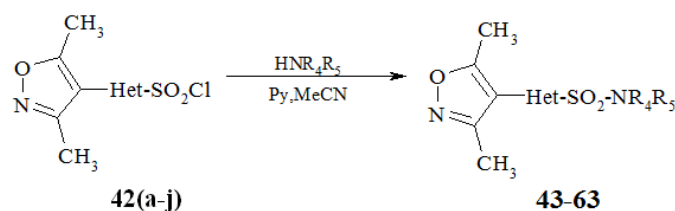


where HNR_4R_5 is pyrrolidin, morpholine and 4-methoxyaniline

We obtained the sulfonyl chlorides **42(a-j)** by sulfonyl chlorides of 4-heteryl-substituted-3,5-dimethylisoxazoles **41(a-j)** containing furan or thiophene cycles.

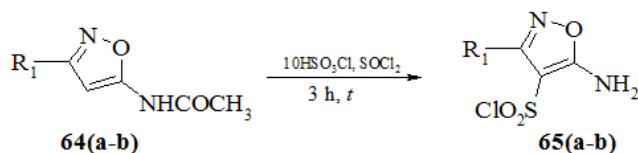


We obtained sulfonamide derivatives of 4-furan- and 4-thiophene-3,5-dimethylisoxazoles from the obtained sulfonyl chlorides.

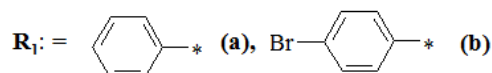


where HNR_4R_5 is pyrrolidin, morpholine and 4-methoxyaniline

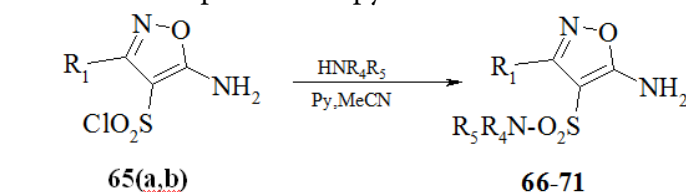
The authors also obtained isoxazole derivatives containing a sulfogroup in the isoxazole ring by sulfonyl chlorination of 3-aryl-5-*N*-acylaminoisoxazoles **64(a,b)**.



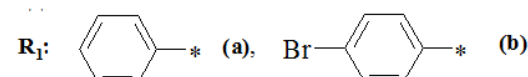
where



The deacylation reaction of the amino group occurs simultaneously with sulfonyl chlorination. The corresponding sulfonyl chlorides **66-71** were synthesised using sulfonyl chlorides **65(a,b)** in acetonitrile in the presence of pyridine.



where



where HNR_4R_5 is pyrrolidin, morpholine and 4-methoxyaniline



Thus, we obtained a number of new sulfonylamides with isoxazole fragment. The identification of the synthesized compounds and general methods of their synthesis are presented in the experimental part.

Experimental part

NMR spectra were recorded on a Varian XL-400 instrument for solutions in CDCl_3 or $\text{DMSO}-d_6$ at 25 °C. The signal of tetramethylsilane was used as a standard one. We recorded mass spectra on a Perkin Elmer Clarus 680 chromatography-mass spectrometer (GC) + Clarus SQ 8T (MS) using an ELITE-5ms 30m \times 0.25mm \times 0.25 μm capillary column. We performed elemental analysis on a Perkin Elmer 2400. We determined the melting temperature using a Büchi M-560 melting point and boiling point apparatus.

General methodology for sulfonyl chlorides synthesis. We added 0.01 mol of the substrate to a mixture of 0.10 mol of chlorosulfonic acid and 0.01 mol of thionyl chloride cooled in an ice bath under intensive stirring in portions. The mixture was kept under refrigeration until the precipitate was completely dissolved, then heated at 60 °C for 1 h. We poured the mixture into a blend of ice with 50 mL of chloroform. We separated the organic layer, washed with 50 ml of 5% soda solution, dried with sodium sulfate. The flash solution was chromatographed on silica gel, the solvent was evaporated.

General methodology for sulphonylamides synthesis. We added 0.001 mol of the appropriate amine to a mixture of 0.001 mol of sulfonyl chloride and 0.002 mol of pyridine in 5 ml acetonitrile. We have stirred the reaction mixture at 60 °C for 1 h. We added 5 ml of water and filtered off the precipitate. The product was purified by silica gel column chromatography by elution with a 50:50 ethyl acetate-petroleum ether mixture. We obtained crystals of sulfonylamides after evaporation of the solvent.

4-[3-(Pyrrolidin-1-carbonyl)isoxazol-5-yl]-benzenesulfonyl chloride **6(a)**. Yield is 78%, white crystals, *T* melt. 187-189 °C. NMR spectrum ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, *J*/Hz): 1.98 (4H, m, 2 CH_2 pyrrolidine); 3.65 (2H, m, CH_2N pyrrolidine); 3.89 (2H, m, CH_2N pyrrolidine); 7.13 (1H, c, H-4 isoxazole); 8.00 (2H, d, *J*=8.5, C_6H_4); 8.14 (2H, d, *J*=8.5, C_6H_4). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 340 [*M*]⁺ (5), 144 (7), 114 (7), 98 (31), 70 (100), 56 (76). Found, %: C 49.30; H 3.85; N 8.26; S 9.43. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Calculated, %: C 49.34; H 3.85; N 8.22; S 9.41.

4-[3-(Morpholine-1-carbonyl)isoxazol-5-yl]-benzenesulfonyl chloride **6(b)**. Yield is 77%, white crystals, *T* melt. 195-197 °C. NMR spectrum ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, *J*/Hz): 3.74 (2H, m, CH_2N morpholine); 3.79 (4H, m, CH_2N , CH_2O morpholine); 3.97 (2H, m, CH_2N morpholine); 7.05 (1H, s, H-4 isoxazole); 8.00 (2H, d, *J*=8.5, C_6H_4), 8.13 (2H, d, *J*=8.5, C_6H_4). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 356 [*M*]⁺ (7), 326 (13), 270 (15), 115 (15), 114 (29), 86 (55), 56 (100). Found, %: C 47.03; H 3.68; N 7.89; S 9.00. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$. Calculated, %: C 47.13; H 3.85; N 7.85; S 8.99.

5-[3-(Pyrrolidin-1-carbonyl)isoxazol-5-yl]-thiophene-2-sulfonyl chloride **7(a)**. Yield is 80%, white crystals, *T* melt. 127-129 °C. NMR spectrum ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, *J*/Hz): 1.98 (4H, m, 2 CH_2 pyrrolidine); 3.66 (2H, m, CH_2N pyrrolidine); 3.88 (2H, m, CH_2N pyrrolidine); 7.02 (1H, s, H-4 isoxazole); 7.5 (d, *J*=4.3, H-4 thiophene); 7.86 (1H, d, *J*=4.3, H-3 thiophene).



Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 346 $[M]^+$ (1), 213 (6), 98 (46), 82 (13), 70 (71), 69 (43), 56 (74), 55 (100), 39 (25). Found, %: C 41.49; H 3.20; N 8.12; S 18.53. $C_{12}H_{11}ClN_2O_4S_2$. Calculated, %: C 41.56; H 3.20; N 8.08; S 18.49.

5-[3-(Morpholine-1-carbonyl)isoxazol-5-yl]-thiophene-2-sulfonyl chloride **7(b)**. Yield is 74%, light-brown crystals, T melt. 165-167 °C. NMR spectrum 1H ($CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 1.9 (4H, m, $2CH_2N$ morpholine); 3.72 (2H, m, CH_2O morpholine); 3.93 (2H, m, CH_2O morpholine); 6.94 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.51 (1H, d, $J=1.6$, H-4 thiophene); 7.86 (1H, d, $J=1.6$, H-3 thiophene). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 362 $[M]^+$ (3), 334 (3), 276 (12), 114 (31), 86 (27), 70 (100), 56 (85). Found, %: C 39.69; H 3.06; N 7.76; S 17.71. $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S_2$. Calculated, %: C 39.73; H 3.06; N 7.72; S 17.67.

5-[3-(Pyrrolidin-1-carbonyl)isoxazol-5-yl]-furan-2-sulfonyl chloride **8(a)**. Yield is 81%, white crystals, T melt. 80-83 °C. NMR spectrum 1H ($CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 1.98 (4H, m, $2CH_2$ pyrrolidine); 3.65 (2H, m, CH_2N pyrrolidine); 3.86 (2H, m, CH_2N pyrrolidine); 7.06 (1H, d, $J=3.9$, H-4 furan); 7.13 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.38 (1H, d, $J=3.9$, H-3 furan). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 330 $[M]^+$ (2), 295 (1), 98 (54), 70 (59), 56 (100). Found, %: C 43.50; H 3.36; N 8.51; S 9.71. $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$. Calculated, %: C 43.58; H 3.35; N 8.47; S 9.69.

5-[3-(Morpholine-1-carbonyl)isoxazol-5-yl]-furan-2-sulfonyl chloride **8(b)**. Yield is 77%, brown crystals, T melt. 110-112 °C. NMR spectrum 1H ($CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 3.67 (2H, m, CH_2N morpholine); 3.74 (4H, m, CH_2N , CH_2O morpholine); 3.84 (2H, m, CH_2O morpholine); 7.05 (1H, d, $J=3.9$, H-4 furan); 7.24 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.37 (1H, d, $J=3.9$, H-3 furan). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 346 $[M]^+$ (6), 318 (3), 316 (7), 260 (14), 114 (34), 86 (26), 70 (100), 56 (88). Found, %: C 41.49; H 3.20; N 8.12; S 9.26. $C_{12}H_{11}ClN_2O_6S$. Calculated, %: C 41.57; H 3.20; N 8.08; S 9.25.

2-Methoxy-5-[3-(pyrrolidin-1-carbonyl)isoxazol-5-yl]-benzolsulfonyl chloride **9(a)**. Yield is 77%, white crystals, T melt. 80-85 °C. NMR spectrum 1H ($CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 1.85 (4H, m, $2CH_2$ pyrrolidine); 3.53 (2H, m, CH_2N pyrrolidine); 3.75 (2H, m, CH_2N pyrrolidine); 4.00 (3H, s, OCH_3); 6.81 (1H, s, H-4 isoxazol), 7.15 (1H, d, $J=8.5$, H-3 C_6H_3); 7.97 (1H, dd, $J_1=1.1$, $J_2=8.5$, H-4 C_6H_3); 8.24 (1H, d, $J=1.1$, H-6 C_6H_3). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 370 $[M]^+$ (7), 335 (2), 237 (15), 115 (16), 98 (45), 70 (100), 56 (68). Found, %: C 48.50; H 4.08; N 7.59; S 8.66. $C_{15}H_{15}ClN_2O_5S$. Calculated, %: C 48.59; H 4.08; N 7.55; S 8.65.

2-Methoxy-5-[3-(morpholin-1-carbonyl)isoxazol-5-yl]-benzolsulfonyl chloride **9(b)**. Yield is 76%, white crystals, T melt. 110-112 °C. NMR spectrum 1H ($CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 2.58 (2H, m, CH_2N morpholine); 3.61 (4H, m, CH_2N , CH_2O morpholine); 3.74 (2H, m, CH_2O morpholine); 3.95 (3H, s, OCH_3); 6.71 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.13 (1H, d, $J=8.5$, H-3 C_6H_3); 7.94 (1H, dd, $J_1=1.1$, $J_2=8.5$, H-4 C_6H_3); 8.17 (2H, d, $J=1.1$, H-6 C_6H_3). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 386 $[M]^+$ (2), 351 (1), 237 (6), 115 (24), 114 (40), 86 (38), 56 (100). Calculated, %: C 46.53; H 3.91; N 7.28; S 8.30. $C_{15}H_{15}ClN_2O_6S$. Calculated, %: C 46.58; H 3.91; N 7.24; S 8.29.

4-[3-(Pyrrolidin-1-carbonyl)isoxazol-5-yl]-thiophene-2-sulfonyl chloride **10(a)**. Yield is 76%, white crystals, T melt. 175-177 °C. NMR spectrum 1H ($CDCl_3$, δ , ppm, J/Hz): 1.94 (4H, m, $2CH_2$ pyrrolidine); 3.63 (2H, m, CH_2N pyrrolidine); 3.85 (2H, m, CH_2N pyrrolidine); 6.9 (1H, s, H-4 isoxazol); 8.13 (1H, d, $J=1.6$, H-4 thiophene); 8.20 (1H, d, $J=1.6$, H-3 thiophene). Mass-



spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 346 [M]⁺ (2), 247 (17), 150 (5), 98 (39), 70 (82), 69 (44), 56 (100), 39 (28). Found, %: C 41.49; H 3.20; N 8.12; S 18.53. $C_{12}H_{11}ClN_2O_4S_2$. Calculated, %: C 41.56; H 3.20; N 8.08; S 18.49.

4-[3-(Morpholine-4-carbonyl)isoxazol-5-yl]-thiophene-2-sulfonyl chloride **10(b)**. Yield is 78%, light-brown crystals, T melt. 170-173 °C. NMR spectrum ¹H (CDCl₃, δ , ppm, J /Hz): 3.68 (2H, m, CH₂N morpholine); 3.72 (4H, m, CH₂N, CH₂O morpholine); 3.85 (2H, m, CH₂O morpholine); 6.82 (1H, s, H-4 isoxazol); 8.13 (1H, d, J =1.6, H-5 thiophene); 8.20 (1H, d, J =1.6, H-3 thiophene). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 362 [M]⁺ (2), 276 (10), 233 (20), 114 (23), 86 (30), 70 (83), 56 (95), 42 (100), 39 (11). Found, %: C 39.70; H 3.06; N 7.76; S 17.71. $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S_2$. Calculated, %: C 39.73; H 3.06; N 7.72; S 17.67.

{5-[4-(Pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-isoxazol-3-yl}-pyrrolidin-1-yl-methanone **11**. Yield is 74%, white crystals, T melt. 190-192 °C. NMR spectrum ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 1.66 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 1.89 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 3.18 (4H, m, CH₂N pyrrolidine); 3.52 (2H, m, CH₂N pyrrolidine); 3.71 (2H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 7.53 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.96 (2H, d, J =8.2, H-2, H-6 C₆H₄); 8.18 (2H, d, J =8.2, H-3, H-5 C₆H₄). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 375 [M]⁺ (10), 240 (13), 115 (8), 76 (11), 70 (100), 42 (93), 39 (19). Found, %: C 57.49; H 5.64; N 11.25; S 8.56. $C_{18}H_{21}N_3O_4S$. Calculated, %: C 57.59; H 5.64; N 11.19; S 8.54.

{5-[4-(Morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-isoxazol-3-yl}-pyrrolidin-1-yl-methanone **12**. Yield is 78%, white crystals, T melt. 187-189 °C. NMR spectrum ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 1.90 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 2.92 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.52 (2H, m, CH₂N pyrrolidine); 3.63 (4H, m, CH₂O morpholine); 3.72 (2H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 7.56 (1H, c, H-4 isoxazol); 7.90 (2H, d, J =8.5, H-2,6 Ar); 8.22 (2H, d, J =8.5, H-3,5 Ar). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 391 [M]⁺ (8), 240 (8), 98 (20), 86 (40), 70 (53), 56 (100), 42 (28). Found, %: C 55.20; H 5.41; N 10.79; S 8.21. $C_{18}H_{21}N_3O_5S$. Calculated, %: C 55.23; H 5.41; N 10.73; S 8.19.

N-(4-methoxy-phenyl)-4-[3-(pyrrolidin-1-carbonyl)-isoxazol-5-yl]-benzene sulphonylamide **13**. Yield is 77%, white crystals, T melt. 167-169 °C. NMR spectrum ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 1.88 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 3.51 (2H, m, CH₂N pyrrolidine); 3.66 (3H, s, OCH₃); 3.69 (2H, m, CH₂N pyrrolidine); 6.81 (2H, d, J =8.5, H-2,6 Ar²); 6.98 (2H, d, J =8.5, H-3,5 Ar²); 7.45 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.8 (2H, d, J =8.5, 2, H-6 Ar¹); 8.09 (2H, d, J =8.5, H-3,5 Ar¹); 10.04 (1H, s, NH). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 427 [M]⁺ (3), 123 (9), 122 (100), 95 (15), 70 (9), 56 (19), 42 (16). Found, %: C 58.89; H 4.96; N 9.88; S 7.51. $C_{21}H_{21}N_3O_5S$. Calculated, %: C 59.00; H 4.95; N 9.83; S 7.50.

Morpholine-4-yl-{5-[4-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenyl]-isoxazol-3-yl}-methanone **14**. Yield is 76%, white crystals, T melt. 215-217 °C. NMR ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 1.66 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 3.18 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 3.63 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.68 (4H, m, 2CH₂O morpholine); 7.5 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.96 (2H, d, J =8.5, H-2,6 Ar); 8.17 (2H, d, J =8.5, H-3,5 Ar). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 391 [M]⁺ (5), 199 (7), 115 (9), 114 (19), 86 (30), 70 (69), 42 (100), 39(10). Found, %: C 55.19; H 5.41; N 10.79; S 8.21. $C_{18}H_{21}N_3O_5S$. Calculated, %: C 55.23; H 5.41; N 10.73; S 8.19.

{5-[4-(Morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-isoxazol-3-yl}-morpholine-4-yl-methanone **15**. Yield is 78%, white crystals, T melt. 225-227 °C. NMR ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 2.92 (4H,



m, 2CH₂N morpholin); 3.63 (8H, m, 2CH₂N, 2CH₂O morpholin); 7.53 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.91 (2H, d, *J*=8.5, H-2 Ar); 8.21 (2H, d, *J*=8.5, H-6 Ar). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 407 [M]⁺ (9), 377 (6), 171 (9), 115 (7), 114 (15), 86 (80), 70 (36), 56 (100), 42 (48). Found, %: C 52.90; H 5.20; N 10.36; S 7.88. C₁₈H₂₁N₃O₆S. Calculated, %: C 53.06; H 5.20; N 10.31; S 7.87.

N-(4-methoxy-phenyl)-4-[3-(morpholine-4-carbonyl)-isoxazol-5-yl]-benzene sulphonylamide **16**. Yield is 77%, white crystals, *T* melt. 140-143 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 3.61 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.66 (4H, m, CH₂N, CH₂O morpholine); 3.67 (3H, s, OCH₃); 6.80 (2H, d, *J*=8.5, H-2,6 Ar¹); 6.97 (2H, d, *J*=8.5, H-3,5 Ar¹); 7.42 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.82 (2H, d, *J*=8.0, H-2,6 Ar²); 8.09 (2H, d, *J*=8.0, H-3,5 Ar¹); 10.04 (1H, s, NH). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 443 [M]⁺ (2), 171 (7), 123 (9), 122 (100), 95 (13), 70 (14), 56 (11). Found, %: C 56.79; H 4.78; N 9.52; S 7.24. C₂₁H₁₁N₃O₆S. Calculated, %: C 56.88; H 4.77; N 9.48; S 7.23.

{5-[5-(Pyrrolidin-1-sulfonyl)-thiophen-2-yl]-isoxazol-3-yl}-pyrrolidin-1-yl-methanone **17**. Yield is 75%, white crystals, *T* melt. 195-197 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 1.71 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 1.89 (4H, m, CH₂ pyrrolidine); 3.25 (8H, m, CH₂ pyrrolidine); 3.51 (2H, m, CH₂ pyrrolidine); 3.69 (2H, m, CH₂ pyrrolidine); 7.42 (1H, c, H-4 isoxazol); 7.81 (1H, d, *J*=3.6, H-3 thiophen); 7.8 (1H, d, *J*=3.6, H-2 thiophen). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 381 [M]⁺ (6), 98 (53), 70 (87), 69 (21), 56 (64), 55 (100), 42 (86), 39 (11). Found, %: C 50.29; H 5.03; N 11.07; S 16.84. C₁₆H₁₉N₃O₄S₂. Calculated, %: C 50.38; H 5.02; N 11.02; S 16.81.

{5-[5-(Morpholine-4-sulfonyl)-thiophen-2-yl]-isoxazol-3-yl}-pyrrolidin-1-yl-methanone **18**. Yield is 77%, white crystals, *T* melt. 170-173 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 1.89 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 3.0 (4H, m, CH₂N morpholine); 3.51 (2H, m, CH₂N pyrrolidine); 3.69 (6H, m, 2CH₂O morpholine, CH₂ pyrrolidine); 7.43 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.78 (1H, d, *J*=3.9, H-3 thiophen); 7.95 (1H, d, *J*=3.9, H-2 thiophen). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 397 [M]⁺ (2), 98 (36), 86 (28), 70 (42), 69 (12), 56 (100), 55 (65). Found, %: C 48.20; H 4.82; N 10.62; S 16.16. C₁₆H₁₉N₃O₅S₂. Calculated, %: C 48.35; H 4.82; N 10.57; S 16.13.

5-[3-(Pyrrolidine-1-carbonyl)-isoxazol-5-yl]-thiophene-2-sulphonic acid 4-methoxyphenylamide **19**. Yield is 78%, white crystals, *T* melt. 215-217 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 1.88 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 3.49 (2H, m, CH₂N pyrrolidine); 3.65 (2H, m, CH₂N pyrrolidine); 3.69 (3H, s, OCH₃); 6.87 (2H, d, *J*=8.9, CH₂O Ar); 7.05 (2H, d, *J*=8.9, H-4,6 Ar); 7.35 (1H, sc, H-4 isoxazol); 7.52 (d, 1H, *J*=3.9, H-3 thiophen); 7.75 (1H, d, *J*=3.9, H-2 thiophen); 10.3 (1H, s, NH). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 433 [M]⁺ (4), 123 (10), 122 (100), 98 (10), 95 (15), 70 (8), 56 (20), 55 (29), 42 (11). Found, %: C 52.59; H 4.42; N 9.74; S 14.82. C₁₉H₁₉N₃O₅S₂. Calculated, %: C 52.64; H 4.42; N 9.69; S 14.79.

Morpholine-4-yl-{5-[5-(pyrrolidin-1-sulfonyl)-thiophen-2-yl]-isoxazol-3-yl}-methanone **20**. Yield is 74%, yellow crystals, *T* melt. 145-147 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 1.71 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 3.24 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 3.61 (4H, m, CH₂N morpholine); 3.67 (4H, m, 2CH₂O morpholine); 7.38 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.82 (1H, d, *J*=3.3, H-3 thiophen); 7.9 (1H, d, *J*=3.3, H-2 thiophen). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 397 [M]⁺ (6), 150 (8), 114 (31), 86 (22), 70 (84), 69 (10), 56 (41), 55 (17), 42 (100). Found, %: C 48.25; H 4.82; N 10.62; S 16.16. C₁₆H₁₉N₃O₅S₂. Calculated, %: C 48.35; H 4.82; N 10.57; S 16.13.



{5-[5-(Morpholine-4-sulfonyl)-thiophen-2-yl]-isoxazol-3-yl}-morpholine-4-yl-methanone **21**. Yield is 73%, white crystals, *T* melt. 140-142 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 2.99 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.61 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.67 (4H, m, 2CH₂O morpholine); 7.40 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.78 (1H, d, *J*=5.3, H-4 thiophen); 7.93 (1H, d, *J*=5.3, H-4 thiophen). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 413 [M]⁺ (6), 114 (23), 86 (50), 70 (49), 56 (100), 42(56). Found, %: C 46.40; H 4.64; N 10.21; S 15.54. C₁₆H₁₉N₃O₆S₂. Calculated, %: C 46.48; H 4.63; N 10.16; S 15.51.

5-[3-(Morpholine-4-carbonyl)-isoxazol-5-yl]-thiophene-2-sulphonic acid 4-methoxyphenylamide **22**. Yield is 75%, pink crystals, *T* melt. 130-132 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 3.59 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.65 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.69 (3H, s, OCH₃); 6.86 (2H, d, *J*=8.5, H-2 Ar); 7.04 (2H, d, *J*=8.5, H-6 Ar); 7.32 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.52 (1H, d, *J*=3.0, H-3 thiophen); 7.73 (1H, d, *J*=3.0, H-2 thiophen); 10.29 (1H, ex.s., NH). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 449 [M]⁺ (2), 122 (100), 114 (5), 70 (22), 56 (16), 42 (27). Found, %: C 50.69; H 4.26; N 9.40; S 14.29. C₁₉H₁₉N₃O₆S₂. Calculated, %: C 50.77; H 4.26; N 9.35; S 14.26.

{5-[5-(Pyrrolidin-1-sulfonyl)-furan-2-yl]-isoxazol-3-yl}-pyrrolidin-1-yl-methanone **23**. Yield is 73%, white crystals, *T* melt. 183-185 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 1.75 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 1.9 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 3.51 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 3.68 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 7.3 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.42 (1H, d, *J*=3.9, H-2 furan); 7.44 (1H, d, *J*=3.9, H-3 furan). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 365 [M]⁺ (3), 135 (6), 98 (61), 70 (82), 69 (18), 55 (100), 42 (74), 39 (24). Found, %: C 52.49; H 5.25; N 11.56; S 8.79. C₁₆H₁₉N₃O₅S. Calculated, %: C 52.59; H 5.24; N 11.50; S 8.77.

{5-[5-(Morpholine-4-sulfonyl)-furan-2-yl]-isoxazol-3-yl}-pyrrolidin-1-yl-methanone **24**. Yield is 75%, white crystals, *T* melt. 167-169 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 1.89 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 3.13 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 3.52 (2H, m, CH₂N morpholine); 3.66 (6H, m, 2CH₂O morpholine, CH₂ pyrrolidine); 7.31 (1H, d, *J*=1.3, H-3 furan); 7.46 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.47 (1H, d, *J*=1.3, H-2 furan). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 381 [M]⁺ (2), 98 (47), 70 (42), 69 (12), 56 (100), 42 (33). Found, %: C 50.29; H 5.03; N 11.07; S 8.42. C₁₆H₁₉N₃O₆S. Calculated, %: C 50.39; H 5.02; N 11.02; S 8.41.

5-[3-(Pyrrolidine-1-carbonyl)-isoxazol-5-yl]-furan-2-sulphonic acid 4-methoxyphenylamide **25**. Yield is 77%, black crystals, *T* melt. 90-92 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 1.89 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 3.51 (4H, m, CH₂N pyrrolidine); 6.85 (2H, d, *J*=8.5, CH₂O Ar); 7.05 (2H, d, *J*=8.5, H-2,6 Ar); 7.17 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.23 (1H, d, *J*=3.3, H-3 furan); 7.33 (1H, d, *J*=3.3, H-2 furan); 8.0 (1H, s, NH). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 417 [M]⁺ (5), 123 (100), 98 (17), 95(20), 70 (18), 69 (12), 56 (25). Found, %: C 54.54; H 4.59; N 10.12; S 7.70. C₁₉H₁₉N₃O₆S. Calculated, %: C 54.67; H 4.59; N 10.07; S 7.68.

Morpholine-4-yl-{5-[5-(pyrrolidin-1-sulfonyl)-furan-2-yl]-isoxazol-3-yl}-methanone **26**. Yield is 74%, orange crystals, *T* melt. 125-127 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 1.74 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 3.3 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.6 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 3.67 (4H, m, 2CH₂O morpholine); 7.29 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.43 (2H, d, *J*=0.4, H-2,3 furan). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 381 [M]⁺ (5), 114 (37), 86 (22), 70 (100). Found, %: C 50.35; H 5.03; N 11.07; S 8.42. C₁₆H₁₉N₃O₆S. Calculated, %: C 50.39; H 5.02; N 11.02; S 8.41.



{5-[5-(Morpholine-4-sulfonyl)-furan-2-yl]-isoxazol-3-yl}-morpholine-4-yl-methanone **27**. Yield is 79%, white crystals, *T* melt. 120-123 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 3.12 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.6 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.67 (8H, m, 2CH₂O morpholine); 6.86 (2H, d, *J*=8.5, H-2 Ar); 7.04 (2H, d, *J*=8.5, H-6 Ar); 7.16 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.23 (1H, s, NH); 7.32 (2H, d, *J*=2.6, H-2,3 furan). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 397 [M]⁺ (8), 114 (39), 86 (64), 70 (64), 56 (100). Found, %: C 48.21; H 4.82; N 10.63; S 8.08. C₁₆H₁₉N₃O₇S. Calculated, %: C 48.36; H 4.82; N 10.57; S 8.07.

5-[3-(Morpholine-4-carbonyl)-isoxazol-5-yl]-furan-2-sulphonic acid 4-methoxyphenylamide **28**. Yield is 74%, red crystals, *T* melt. 165-167 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 3.6 (3H, s, COCH₃); 3.67 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.68 (4H, m, 2CH₂O morpholine); 6.86 (2H, d, *J*=8.5, H-2 Ar); 7.04 (2H, d, *J*=8.5, H-6 Ar); 7.16 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.23 (1H, s, NH); 7.32 (2H, d, *J*=2.6, H-2,3 furan). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 433 [M]⁺ (7), 122 (100), 86 (64), 70 (23), 56 (14). Found, %: C 52.59; H 4.42; N 9.74; S 7.41. C₁₉H₁₉N₃O₇S. Calculated, %: C 52.65; H 4.42; N 9.69; S 7.40.

{5-[4-Methoxy-3-(pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-isoxazol-3-yl}-pyrrolidin-1-yl-methanone **29**. Yield is 78%, white crystals, *T* melt. 190-195 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 1.76 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 1.89 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 3.27 (2H, m, CH₂N pyrrolidine); 3.51 (2H, m, CH₂N pyrrolidine); 3.69 (2H, m, CH₂N pyrrolidine); 3.99 (3H, s, OCH₃); 7.32 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.45 (1H, d, *J*=7.5, H-6 Ar); 8.2 (1H, d, *J*=7.5, H-5 Ar); 8.22 (1H, s, H-2 Ar). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 405 [M]⁺ (4), 98 (43), 70 (100), 59 (48). Found, %: C 56.19; H 5.72; N 10.42; S 7.92. C₁₉H₂₃N₃O₅S. Calculated, %: C 56.28; H 5.72; N 10.36; S 7.91.

{5-[4-Methoxy-3-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-isoxazol-3-yl}-pyrrolidin-1-yl-methanone **30**. Yield is 79%, white crystals, *T* melt. 205-208 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 1.89 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 3.13 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidine), 3.51 (2H, m, CH₂O morpholine); 3.6 (4H, m, CH₂N, CH₂O morpholine); 3.7 (2H, m, 2CH₂N morpholine); 3.99 (3H, s, OCH₃); 7.34 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.46 (2H, d, *J*=8.5, H-2 Ar); 8.2 (1H, s, H-6 Ar); 8.23 (1H, d, *J*=8.5, H-5 Ar); 9.03 (1H, s, NH). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 421 [M]⁺ (5), 98 (34), 86 (36), 70 (45), 59 (100). Found, %: C 54.07; H 5.72; N 10.42; S 7.92. C₁₉H₂₃N₃O₅S. Calculated, %: C 56.28; H 5.72; N 10.36; S 7.91.

2-Methoxy-N-(4-methoxyphenyl)-5-[3-(pyrrolidine-1-carbonyl)-isoxazol-5-yl]-benzene sulfonamide **31**. Yield is 76%, pink crystals, *T* melt. 125-127 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 1.88 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 3.49 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 4.38 (6H, s, 2OCH₃); 3.99 (2H, m, CH₂N pyrrolidin); 6.77 (2H, d, *J*=8.9, H-2 Ar²); 7.00 (2H, d, *J*=8.9, H-4,5 Ar²); 7.25 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.33 (1H, d, *J*=8.5, 6-H Ar¹); 8.10 (1H, s, H-2 Ar¹); 8.14 (1H, d, *J*=8.5, H-5 Ar¹); 9.8 (s, 1H, NH). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 457 [M]⁺ (5), 122 (100), 98 (13), 70 (14), 59 (24). Found, %: C 57.69; H 5.07; N 9.23; S 7.02. C₂₂H₂₃N₃O₆S. Calculated, %: C 57.76; H 5.07; N 9.18; S 7.01.

{5-[4-Methoxy-3-(pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-isoxazol-3-yl}-morpholine-4-yl-methanone **32**. Yield is 77%, light-brown crystals, *T* melt. 110-115 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 1.76 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 3.26 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 3.62 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.68 (4H, m, 2CH₂O morpholine); 3.99 (3H, s, OCH₃); 7.30 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.45 (2H, d, *J*=9.0, H-2,6 Ar); 8.17 (2H, d, *J*=9.0, H-3,5 Ar). Mass-spectrum (EI,



70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 421 [M]⁺ (8), 114 (28), 86 (29), 70 (100), 59 (9). Found, %: C 54.04; H 4.08; N 7.59; S 8.66. $C_{19}H_{23}N_3O_6S$. Calculated, %: C 54.15; H 5.50; N 9.97; S 7.61.

{5-[4-Methoxy-3-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-isoxazol-3-yl}-morpholine-4-yl-methanone **33**. Yield is 80%, light-brown crystals, T melt. 145-150 °C. NMR ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 3.13 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.62 (8H, m, 2CH₂N, 2CH₂O morpholine); 3.67 (4H, m, 2CH₂O morpholine); 3.99 (3H, s, OCH₃); 7.3 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.47 (1H, d, J =7.5, H-6 Ar); 8.18 (1H, s, H-2 Ar); 8.02 (1H, d, J =7.5, H-5 Ar). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 437 [M]⁺ (4), 114 (25), 86 (70), 59 (100). Found, %: C 52.10; H 5.30; N 9.65; S 7.34. $C_{19}H_{23}N_3O_7S$. Calculated, %: C 52.17; H 5.30; N 9.61; S 7.33.

2-Methoxy-N-(4-methoxyphenyl)-5-[3-(morpholine-4-carbonyl)-isoxazol-5-yl]-benzene sulfonamide **34**. Yield is 77%, brown crystals, T melt. 110-115 °C. NMR ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 3.6 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.62 (3H, s, OCH₃); 3.66 (4H, m, 2CH₂O morpholine); 4.00 (s, 3H, OCH₃); 6.77 (2H, d, J =8.9, H-2 Ar²); 7.01 (2H, d, J =8.9, H-6 Ar²); 7.25 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.38 (1H, d, J =8.5, H-6 Ar¹); 8.09 (1H, s, H-2 Ar¹); 8.12 (1H, d, J =8.5, H-5 Ar¹). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 473 [M]⁺ (9), 122 (100), 114 (5), 59 (9). Found, %: C 55.74; H 4.90; N 8.92; S 6.78. $C_{22}H_{23}N_3O_7S$. Calculated, %: C 55.81; H 4.90; N 8.87; S 6.77.

{5-[5-(Pyrrolidin-1-sulfonyl)-thiophen-3-yl]-thiophene-3-yl}-pyrrolidin-1-yl-methanone **35**. Yield is 77%, light-brown crystals, T melt. 190-194 °C. NMR ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 1.94 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 3.0 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.54 (2H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 3.7 (4H, m, 2CH₂O morpholine); 3.76 (2H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 7.31 (1H, s, H-4 isoxazol); 8.15 (1H, d, J =1.6, H-4 thiophene); 8.61 (1H, d, J =1.6, H-2 thiophene). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 381 [M]⁺ (4), 247 (36), 215 (27), 122 (5), 98 (44), 70 (100), 56 (55), 42 (89). Found, %: C 50.29; H 5.03; N 11.07; S 16.84. $C_{16}H_{19}N_3O_4S_2$. Calculated, %: C 50.38; H 5.02; N 11.02; S 16.81.

{5-[5-(Morpholine-4-sulfonyl)-thiophen-3-yl]-isoxazol-3-yl}-pyrrolidin-1-yl-methanone **36**. Yield is 80%, orange crystals, T melt. 185-188 °C. NMR ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 1.94 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 3.0 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.54 (2H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 3.7 (4H, m, 2CH₂O morpholine); 3.76 (2H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 7.31 (1H, s, H-4 isoxazol); 8.15 (1H, d, J =1.6, H-4 thiophene); 8.61 (1H, d, J =1.6, H-2 thiophene). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 397 [M]⁺ (2), 247 (16), 98 (17), 86 (46), 70 (30), 56 (100), 42 (24). Found, %: C 48.29; H 4.82; N 10.62; S 16.16. $C_{16}H_{19}N_3O_5S_2$. Calculated, %: C 48.35; H 4.82; N 10.57; S 16.13.

4-[3-(Pyrrolidine-1-carbonyl)-isoxazol-5-yl]-thiophene-2-sulphonic acid 4-methoxyphenylamide **37**. Yield is 80%, black crystals, T melt. 110-113 °C. NMR ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 1.8 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 3.53 (2H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 3.7 (3H, s, OCH₃); 3.75 (2H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 6.8 (2H, d, J =8.5, H-3,5 Ar); 7.05 (2H, d, J =8.5, H-2,6 Ar); 7.19 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.9 (1H, d, J =1.1, H-4 thiophene); 8.41 (1H, d, J =1.1, H-2 thiophene); 10.13 (s, 1H, NH). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 433 [M]⁺ (2), 122 (61), 98 (19), 70 (44), 56 (48), 39 (100). Found, %: C 50.59; H 4.42; N 9.74; S 14.82. $C_{19}H_{19}N_3O_5S_2$. Calculated, %: C 52.64; H 4.42; N 9.69; S 14.79.

Morpholine-4-yl-{5-[5-(pyrrolidin-1-sulfonyl)-thiophen-3-yl]-isoxazol-3-yl}-methanone **38**. Yield is 80%, white crystals, T melt. 170-172 °C. NMR ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz):



1.75 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 3.64 (8H, m, 2CH₂N pyrrolidine, 2CH₂N morpholine); 3.69 (4H, m, CH₂ morpholine); 7.26 (1H, s, H-4 isoxazol); 8.17 (1H, d, *J*=1.0, H-4 thiophene); 7.17 (1H, d, *J*=1.0, H-2 thiophene). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 397 [M]⁺ (2), 114 (19), 86 (31), 70 (81), 56 (40), 42 (100). Found, %: C 48.29; H 4.82; N 10.62; S 16.16. C₁₆H₁₉N₃O₅S₂. Calculated, %: C 48.35; H 4.82; N 10.57; S 16.13.

{5-[5-(Morpholine-4-sulfonyl)-thiophen-3-yl]-isoxazol-3-yl}-morpholine-4-yl-methanone **39**. Yield is 83%, white crystals, *T* melt. 140-143 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 2.99 (4H, m, CH₂N morpholine); 3.65 (4H, m, CH₂N morpholine); 3.69 (8H, m, 4CH₂O morpholine); 7.27 (1H, s, H-4 isoxazol); 8.1 (1H, d, *J*=1.0, H-1 thiophene); 8.15 (1H, d, *J*=1.0, H-3 thiophene). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 413 [M]⁺ (1), 114 (14), 86 (46), 70 (37), 56 (100), 42 (50). Found, %: C 46.40; H 4.64; N 10.21; S 15.54. C₁₆H₁₉N₃O₆S₂. Calculated, %: C 46.48; H 4.63; N 10.16; S 15.51.

4-[3-(Morpholine-4-carbonyl)-isoxazol-5-yl]-thiophene-2-sulphonic acid 4-methoxyphenylamide **40**. Yield is 81%, brown crystals, *T* melt. 155-157 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 3.63 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.69 (4H, m, 2CH₂O morpholine); 3.7 (3H, s, OCH₃); 6.81 (2H, d, *J*=8.9, H-3,5 Ar); 7.05 (2H, d, *J*=8.9, H-2,6 Ar); 7.18 (1H, s, H-4 isoxazol); 7.89 (1H, d, *J*=1.0, H-4 thiophene); 8.45 (1H, d, *J*=1.0, H-2 thiophene); 10.14 (1H, s, NH). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 449 [M]⁺ (2), 122 (100), 95 (15), 70 (17), 56 (14). Found, %: C 50.69; H 4.26; N 9.40; S 14.29. C₁₉H₁₉N₃O₆S₂. Calculated, %: C 50.77; H 4.26; N 9.35; S 14.26.

5-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)furan-2-sulfonyl chloride **42(a)**. Yield is 78%, brown crystals, *T* melt. 61-63 °C. NMR ¹H (CDCl₃, δ, ppm, *J*/Hz): 2.44 (3H, s, CH₃); 2.64 (3H, s, CH₃); 6.53 (1H, d, *J*=3.7, CH furan); 7.36 (1H, d, *J*=3.7, CH furan). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 261 [M]⁺ (16), 178 (9), 136 (15), 134 (27), 121 (62), 90 (22), 79 (100), 76 (18), 65 (15). Found (%): C 41.19; H 3.08; N 5.38; S 12.28. C₉H₈ClNO₄S. Calculated (%): C 41.31; H 3.08; N 5.35; S 12.25.

5-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride **42(b)**. Yield is 82%, brown crystals, *T* melt. 82-84 °C. NMR ¹H (CDCl₃, δ, ppm, *J*/Hz): 2.39 (3H, s, CH₃); 2.56 (3H, s, CH₃); 7.04 (1H, d, *J*=3.7, CH thiophene); 7.87 (1H, d, *J*=3.7, CH thiophene). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 277 [M]⁺ (7), 194 (5), 152 (8), 137 (23), 120 (17), 109 (11), 95 (12), 93 (12), 69 (100). Found (%): C 38.85; H 2.91; N 5.07; S 23.13. C₉H₈ClNO₃S₂. Calculated (%): C 38.31; H 5.06; N 7.81; S 17.89.

5-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-2-methylfuran-3-sulfonyl chloride **42(c)**. Yield is 80%, white crystals, *T* melt. 115-117 °C. NMR ¹H (CDCl₃, δ, ppm, *J*/Hz): 2.39 (3H, s, CH₃); 2.56 (3H, s, CH₃); 2.69 (3H, s, CH₃); 6.63 (1H, s, CH furan). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 275 [M]⁺ (32), 240 (16), 192 (11), 148 (13), 124 (20), 106 (15), 90 (29), 43 (100). Found (%): C 43.55; H 3.66; N 5.11; S 11.65. C₁₀H₁₀ClNO₄S. Calculated (%): C 43.56; H 3.66; N 5.08; S 11.63.

5-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-2-methylfuran-3-sulfonyl chloride **42(d)**. Yield is 76%, dark brown crystals, *T* melt. 78-80 °C. NMR ¹H (CDCl₃, δ, ppm, *J*/Hz): 2.26 (3H, s, CH₃); 2.42 (3H, s, CH₃); 2.75 (3H, s, CH₃); 7.18 (1H, s, CH thiophene). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 291 [M]⁺ (6), 256 (3), 148 (6), 123 (7), 69 (9), 63 (7), 43 (100). Found (%): C 41.15; H 3.46; N 4.82; S 22.02. C₁₀H₁₀ClNO₃S₂. Calculated (%): C 41.17; H 3.45; N 4.80; S 21.98.



4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)furan-2-sulfonyl chloride **42(e)**. Yield is 76%, brown crystals, *T* melt. 62-65 °C. NMR ¹H (CDCl₃, δ, ppm, *J*/Hz): 2.22 (3H, s, CH₃); 2.42 (3H, s, CH₃); 7.04 (1H, s, CH furan); 7.35 (1H, s, CH furan). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 261 [M]⁺ (12), 162 (7), 157 (6), 43 (100). Found (%): C 41.19; H 3.08; N 5.38; S 12.28. C₉H₈ClNO₄S. Calculated (%): C 41.31; H 3.08; N 5.35; S 12.25.

4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)thiophene-2-sulfonyl chloride **42(f)**. Yield is 80%, brown crystals, *T* melt. 103-105 °C. NMR ¹H (CDCl₃, δ, ppm, *J*/Hz): 2.24 (3H, s, CH₃); 2.41 (3H, s, CH₃); 7.19 (1H, s, CH thiophene); 7.47 (1H, s, CH thiophene). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 277 [M]⁺ (4), 178 (5), 173 (5), 48 (8), 45 (12), 43 (100). Found (%): C 38.85; H 2.91; N 5.07; S 23.13. C₉H₈ClNO₃S₂. Calculated (%): C 38.31; H 5.06; N 7.81; S 17.89.

5-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)4-methylthiophene-2-sulfonyl chloride **42(g)**. Yield is 82%, brown crystals, *T* melt. 102-104 °C. NMR ¹H (CDCl₃, δ, ppm, *J*/Hz): 2.03 (3H, s, CH₃); 2.10 (3H, s, CH₃); 2.26 (3H, s, CH₃); 7.64 (1H, s, CH thiophene). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 291 [M]⁺ (16), 256 (7), 166 (10), 152 (5), 151 (53), 134 (22), 123 (20), 109 (22), 93 (17), 69 (100). Found (%): C 41.15; H 3.46; N 4.82; S 22.02. C₁₀H₁₀ClNO₃S₂. Calculated (%): C 41.17; H 3.45; N 4.80; S 21.98.

3,5-Dimethyl-4-[5-pyrrolidin-1-sulfonyl]-furan-2-yl]-isoxazole **43**. Yield is 73%, white crystals, *T* melt. 103-107 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 2.38 (3H, s, CH₃); 2.60 (3H, s, CH₃); 3.08 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 3.66 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 6.89 (1H, d, *J*=1.8, 4-H furan); 7.36 (1H, d, *J*=1.8, 3-H furan). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 296 [M]⁺ (14), 178 (7), 163 (66), 136 (10), 134 (12), 122 (15), 121 (25), 79 (30), 76 (14), 51 (100). Found, %: C 52.63; H 5.45; N 9.50; S 10.84. C₁₃H₁₆N₂O₄S. Calculated, %: C 52.69; H 5.44; N 9.45; S 10.82.

3,5-Dimethyl-4-[5-morpholine-1-sulfonyl]-furan-2-yl]-isoxazole **44**. Yield is 77%, light-brown crystals, *T* melt. 111-113 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 1.73 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 2.37 (3H, s, CH₃); 2.59 (3H, s, CH₃); 3.27 (4H, m, 2CH₂O morpholine); 6.86 (1H, d, *J*=1.8, 4-H furan); 7.32 (1H, d, *J*=1.8, 3-H furan). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 312 [M]⁺ (54), 178 (8), 136 (10), 121 (18), 90 (10), 86 (22), 79 (25), 56 (100). Found, %: C 49.89; H 5.17; N 9.01; S 10.28. C₁₃H₁₆N₂O₅S. Calculated, %: C 49.99; H 5.16; N 8.97; S 10.26.

5-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-furan-2-sulphonic acid 4-methoxyphenylamide **45**. Yield is 73%, red crystals, *T* melt. 97-99 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 2.29 (3H, s, CH₃); 2.51 (3H, s, CH₃); 3.68 (3H, s, OCH₃); 6.73 (1H, d, *J*=3.3, 4-H furan); 6.85 (2H, d, *J*=8.5, CH-Ar); 7.05 (2H, d, *J*=8.5, CH-Ar); 7.15 (1H, d, *J*=3.3, 3-H furan); 10.36 (1H, s, NH). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 348 [M]⁺ (3), 122 (100), 95 (21), 80 (9), 79 (20), 65 (11), 52 (16). Found, %: C 55.09; H 4.63; N 8.08; S 9.22. C₁₆H₁₆N₂O₅S. Calculated, %: C 55.16; H 4.63; N 8.04; S 9.20.

3,5-Dimethyl-4-[5-pyrrolidin-1-sulfonyl]-thiophene-2-yl]-isoxazole **46**. Yield is 75%, brown crystals, *T* melt. 98-100 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 1.71 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 2.35 (3H, s, CH₃); 2.55 (3H, s, CH₃); 3.23 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 7.37 (1H, d, *J*=4.0, H-3 -thiophene); 7.73 (1H, d, *J*=4.0, 4-CH thiophene). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 312 [M]⁺ (17), 194 (5), 179 (100), 152 (10), 137 (28), 122 (5), 120 (13), 110 (20), 95 (16), 69 (11). Found, %: C 49.88; H 5.17; N 9.01; S 20.57. C₁₃H₁₆N₂O₃S₂. Calculated, %: C 49.98; H 5.16; N 8.97; S 20.52.



3,5-Dimethyl-4-[5-morpholine-1-sulfonyl]-thiophene-2-yl]-isoxazole **47**. Yield is 78%, brown crystals, *T* melt. 103-105 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 2.36 (3H, s, CH₃); 2.56 (3H, s, CH₃); 2.97 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.69 (4H, m, 2CH₂O morpholine); 7.41 (1H, d, *J*=4.0, 3-CH thiophene); 7.71 (1H, d, *J*=4.0, 4-CH thiophene). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 328 [M]⁺ (15), 179 (14), 137 (21), 122 (5), 95 (14), 86 (26), 69 (7), 56 (100). Found, %: C 47.45; H 4.92; N 8.57; S 19.56. C₁₃H₁₆N₂O₄S₂. Calculated, %: C 47.55; H 4.91; N 8.53; S 19.52.

5-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-thiophene-2-sulphonic acid 4-methoxyphenylamide **48**. Yield is 83%, brown crystals, *T* melt. 85-87 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 2.27 (3H, s, CH₃); 2.47 (3H, s, CH₃); 2.69 (3H, s, OCH₃); 6.86 (2H, d, *J*=9.2, 2CH-Ar); 7.05 (2H, d, *J*=9.2, 2CH-Ar); 7.21 (1H, d, *J*=3.7, 3-CH thiophene); (1H, d, *J*=3.7, 4-CH thiophene); 10.12 (1H, s, NH). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 364 [M]⁺ (24), 137 (26), 122 (100), 121 (23), 120 (14), 109 (13), 95 (23), 93 (11), 80 (11). Found, %: C 52.68; H 4.43; N 7.73; S 17.63. C₁₆H₁₆N₂O₄S₂. Calculated, %: C 52.73; H 4.43; N 7.69; S 17.59.

3,5-Dimethyl-4-[5-methyl-4-pyrrolidin-1-sulfonyl]-furan-2-yl]-isoxazole **43**. Yield is 71%, white crystals, *T* melt. 145-147 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 1.74 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 2.34 (3H, s, CH₃); 2.5 (3H, s, CH₃); 2.57 (3H, s, CH₃); 3.2 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 6.82 (1H, d, *J*=1.8, CH furan). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 177 [M]⁺ (9), 176 (10), 175 (9), 148 (9), 124 (24), 106 (9), 70 (90), 42 (100). Found, %: C 54.09; H 5.85; N 9.07; S 10.35. C₁₄H₁₈N₂O₄S. Calculated, %: C 54.18; H 5.85; N 9.03; S 10.33.

3,5-Dimethyl-4-[5-methyl-4-(morpholine-1-sulfonyl)-furan-2-yl]-isoxazole **50**. Yield is 79%, white crystals, *T* melt. 143-145 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 2.35 (3H, s, CH₃); 2.57 (3H, s, CH₃); 2.99 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.31 (3H, s, CH₃); 3.67 (4H, m, 2CH₂O morpholine); 6.74 (1H, s, CH furan). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 326 [M]⁺ (18), 177 (15), 176 (9), 175 (14), 148 (19), 124 (20), 106 (15), 86 (22), 56 (100). Found, %: C 51.49; H 5.56; N 8.63; S 9.84. C₁₄H₁₈N₂O₅S. Calculated, %: C 51.52; H 5.56; N 8.58; S 9.82.

4-[4-(4-Methoxybenzolsulfonyl)-5-methylfuran-2-yl]-3,5-dimethylisoxazole **51**. Yield is 69%, grey crystals, *T* melt. 120-122 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 2.27 (3H, s, CH₃); 2.48 (3H, s, CH₃); 2.5 (3H, s, CH₃); 2.69 (3H, s, OCH₃); 6.55 (1H, s, CH furan); 6.86 (2H, d, *J*=8.9, 2CH-Ar); 7.04 (2H, d, *J*=9.2, 2CH-Ar); 9.79 (1H, s, NH). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 347 [M]⁺ (17), 148 (15), 123 (12), 95 (20), 79 (16), 65 (11), 53 (100). Found, %: C 58.60; H 4.94; N 4.05; S 9.25. C₁₇H₁₇NO₅S. Calculated, %: C 58.78; H 4.93; N 4.03; S 9.23.

3,5-Dimethyl-4-[5-methyl-4-(pyrrolidin-1-sulfonyl)-thiophene-2-yl]-isoxazole **52**. Yield is 77%, light-brown crystals, *T* melt. 115-117 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 1.75 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 2.29 (3H, s, CH₃); 2.7 (3H, s, CH₃); 3.22 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 3.28 (3H, s, CH₃); 7.25 (1H, s, 3-CH thiophene). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 326 [M]⁺ (53), 191 (18), 148 (9), 70 (40), 69 (11), 65 (6), 59 (16), 43 (100). Found, %: C 51.48; H 5.56; N 8.62; S 19.68. C₁₄H₁₈N₂O₃S₂. Calculated, %: C 51.51; H 5.56; N 8.58; S 19.64.

3,5-Dimethyl-4-[5-methyl-4-(morpholine-1-sulfonyl)-thiophene-2-yl]-isoxazole **53**. Yield is 82%, light-brown crystals, *T* melt. 127-129 °C. NMR ¹H (DMSO-*d*₆, δ, ppm, *J*/Hz): 2.3 (3H, s, CH₃); 2.68 (3H, s, CH₃); 3.0 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.32 (3H, s, CH₃); 3.66 (4H, m, 2CH₂O morpholine); 7.20 (1H, s, 3-CH thiophene). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 342 [M]⁺



(13), 193 (15), 192 (20), 191 (25), 148 (17), 106 (7), 86 (28), 69 (7), 56 (100). Found, %: C 48.96; H 5.30; N 8.22; S 18.76. $C_{14}H_{18}N_2O_4S_2$. Calculated, %: C 49.11; H 5.30; N 8.18; S 18.72.

5-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-2-methylthiophene-3-sulfonic acid 4-methoxyphenylamide **54**. Yield is 75%, red crystals, *T* melt. 120-122 °C. NMR 1H (DMSO- d_6 , δ , ppm, *J*/Hz): 2.20 (3H, s, CH_3); 2.4 (3H, s, CH_3); 2.44 (3H, s, CH_3); 2.68 (3H, s, OCH_3); 6.85 (2H, d, *J*=8.2, CH-Ar); 7.02 (2H, d, *J*=8.2, CH-Ar); 7.06 (1H, s, 3-CH thiophene); 9.86 (1H, s, NH). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 378 [M]⁺ (23), 148 (12), 123 (14), 122 (100), 95 (25), 79 (8), 65 (9). Found, %: C 53.89; H 4.80; N 7.44; S 16.98. $C_{17}H_{18}N_2O_4S_2$. Calculated, %: C 53.95; H 4.79; N 7.40; S 16.94.

3,5-Dimethyl-4-[5-pyrrolidin-1-sulfonyl]-furan-3-yl]-isoxazole **55**. Yield is 73%, white crystals, *T* melt. 104-106 °C. NMR 1H (DMSO- d_6 , δ , ppm, *J*/Hz): 1.72 (4H, m, 2 CH_2 pyrrolidine); 2.35 (3H, s, CH_3); 2.57 (3H, s, CH_3); 3.2 (4H, m, 2 CH_2 N pyrrolidine); 6.94 (1H, s, H-3 furan); 7.25 (s, 1 H, H-5 furan). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 296 [M]⁺ (28), 178 (12), 162 (68), 132 (7), 122 (27), 118 (16), 76 (23), 69 (11), 43 (100). Found, %: C 52.63; H 5.45; N 9.50; S 10.84. $C_{13}H_{16}N_2O_4S$. Calculated, %: C 52.69; H 5.44; N 9.45; S 10.82.

3,5-Dimethyl-4-[5-morpholine-1-sulfonyl]-furan-3-yl]-isoxazole **56**. Yield is 76%, light-brown crystals, *T* melt. 146-148 °C. NMR 1H (DMSO- d_6 , δ , ppm, *J*/Hz): 2.35 (3H, s, CH_3); 2.57 (3H, s, CH_3); 3.0 (4H, m, 2 CH_2 N morpholine); 3.59 (4H, m, 2 CH_2 O morpholine); 6.96 (1H, s, H-3 furan); 7.28 (s, 1 H, H-5 furan). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 312 [M]⁺ (36), 175 (12), 169 (16), 132 (9), 126 (23), 98 (9), 86 (16), 79 (25), 55 (25), 42 (100). Found, %: C 49.89; H 5.17; N 9.01; S 10.28. $C_{13}H_{16}N_2O_5S$. Calculated, %: C 49.99; H 5.16; N 8.97; S 10.26.

4-[5-(4-Methoxybenzoylsulfonyl)-furan-3-yl]-3,5-dimethylisoxazole **57**. Yield is 72%, red crystals, *T* melt. 97-99 °C. NMR 1H (DMSO- d_6 , δ , ppm, *J*/Hz): 2.27 (3H, s, CH_3); 2.48 (3H, s, CH_3); 2.69 (3H, s, OCH_3); 6.86 (2H, d, *J*=8.9, 2CH-Ar); 6.96 (1H, s, H-3 furan); 7.03 (2H, d, *J*=9.2, 2CH-Ar); 7.28 (s, 1 H, H-5 furan); 9.76 (1H, s, NH). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 348 [M]⁺ (13), 126 (58), 98 (14), 80 (9), 79 (15), 69 (16), 43 (100). Found, %: C 55.09; H 4.63; N 8.08; S 9.22. $C_{16}H_{16}N_2O_5S$. Calculated, %: C 55.16; H 4.63; N 8.04; S 9.20.

3,5-Dimethyl-4-[5-pyrrolidin-1-sulfonyl]-thiophen-3-yl]-isoxazole **58**. Yield is 79%, light-brown crystals, *T* melt. 90-92 °C. NMR 1H (DMSO- d_6 , δ , ppm, *J*/Hz): 1.70 (4H, m, 2 CH_2 pyrrolidin); 2.27 (3H, s, CH_3); 2.45 (3H, s, CH_3); 3.23 (4H, m, 2 CH_2 N pyrrolidin); 7.82 (1H, s, 3-CH thiophen); 8.06 (1H, s, 5-CH thiophen). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 312 [M]⁺ (14), 179 (14), 178 (12), 137 (10), 110 (11), 109 (11), 95 (11), 70 (15), 69 (10), 43 (100). Found, %: C 49.88; H 5.17; N 9.01; S 20.57. $C_{13}H_{16}N_2O_3S_2$. Calculated, %: C 49.98; H 5.16; N 8.97; S 20.52.

3,5-Dimethyl-4-[5-morpholine-1-sulfonyl]-thiophen-3-yl]-isoxazole **59**. Yield is 81%, light-brown crystals, *T* melt. 108-110 °C. NMR 1H (DMSO- d_6 , δ , ppm, *J*/Hz): 2.29 (3H, s, CH_3); 2.46 (3H, s, CH_3); 2.96 (4H, m, 2 CH_2 N morpholine); 3.68 (4H, m, 2 CH_2 O morpholine); 7.78 (1H, s, 3-CH thiophen); 8.13 (1H, s, 5-CH thiophen). Mass-spectrum (EI, 70 eV), *m/z* (*I*_{rel.} %): 328 [M]⁺ (5), 178 (7), 137 (8), 109 (7), 95 (10), 80 (40), 69 (6), 56 (100). Found, %: C 47.45; H 4.92; N 8.57; S 19.56. $C_{13}H_{16}N_2O_4S_2$. Calculated, %: C 47.55; H 4.91; N 8.53; S 19.52.

4-3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-thiophene-2-sulphonic acid 4-methoxyphenylamide **60**. Yield is 73%, red crystals, *T* melt. 118-120 °C. NMR 1H (DMSO- d_6 , δ , ppm, *J*/Hz): 2.16 (3H, s, CH_3); 2.34 (3H, s, OCH_3); 6.87 (2H, d, *J*=9.2, 2CH-Ar); 7.06 (2H, d, *J*=9.2, 2CH-Ar); 7.77 (1H,



s, 3-CH thiophen); 8.13 (1H, s, 5-CH thiophen); 10.12 (1H, s, NH). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 364 [M]⁺ (29), 137 (71), 123 (16), 122 (100), 109 (7), 95 (39), 80 (12), 69 (6), 65 (12), 53 (12). Found, %: C 52.68; H 4.43; N 7.73; S 17.63. $C_{16}H_{16}N_2O_4S_2$. Calculated, %: C 52.73; H 4.43; N 7.69; S 17.59.

3,5-Dimethyl-4-[3-methyl-5-(pyrrolidin-1-sulfonyl)-thiophen-2-yl]-isoxazole **61**. Yield is 73%, light-brown crystals, T melt. 116-118 °C. NMR ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 1.72 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidin); 2.08 (3H, s, CH₃); 2.13 (3H, s, CH₃); 2.23 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidin); 2.33 (3H, s, CH₃); 7.63 (1H, s, 3-CH thiophen). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 326 [M]⁺ (21), 193 (29), 166 (7), 151 (43), 134 (11), 124 (17), 109 (16), 70 (100), 69 (11). Found, %: C 51.48; H 5.56; N 8.62; S 19.68. $C_{14}H_{18}N_2O_3S_2$. Calculated, %: C 51.51; H 5.56; N 8.58; S 19.64.

3,5-Dimethyl-4-[3-methyl-5-(morpholine-1-sulfonyl)-thiophen-2-yl]-isoxazole **62**. Yield is 81%, orange crystals, T melt. 128-130 °C. NMR ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 2.10 (3H, s, CH₃); 2.15 (3H, s, CH₃); 2.34 (3H, s, CH₃); 2.97 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.69 (4H, m, 2CH₂O morpholine); 7.61 (1H, s, 3-CH thiophen). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 342 [M]⁺ (30), 256 (5), 193 (16), 151 (30), 123 (6), 109 (15), 86 (39), 57 (12), 56 (100). Found, %: C 48.96; H 5.30; N 8.22; S 18.76. $C_{14}H_{18}N_2O_4S_2$. Calculated, %: C 49.11; H 5.30; N 8.18; S 18.72.

5-(3,5-Dmethylisoxazol-4-yl)-4-methylthiophene-2-sulphonic acid 4-methoxyphenylamide **63**. Yield is 73%, red-brown crystals, T melt. 121-123 °C. NMR ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 2.00 (3H, s, CH₃); 2.06 (3H, s, CH₃); 2.26 (3H, s, CH₃); 2.61 (3H, s, OCH₃); 3.7 (1H, d, J =5.6, 3-CH thiophene); 6.52 (1H, d, J =8.9, CH-Ar); 6.65 (1H, d, J =9.2, CH-Ar); 6.86 (1H, d, J =9.2, CH-Ar); 7.04 (1H, d, J =8.9, CH-Ar); 7.39 (1H, s, NH). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 378 [M]⁺ (16), 151 (20), 122 (100), 109 (15), 95 (39), 79 (13), 69 (9), 65 (17). Found, %: C 53.89; H 4.80; N 7.44; S 16.98. $C_{17}H_{18}N_2O_4S_2$. Calculated, %: C 53.95; H 4.79; N 7.40; S 16.94.

4-(5-Acetylaminoisoxazol-3-yl)-benzenesulfonyl chloride **65(a)**. Yield is 78%, light-brown crystals, T melt. 107-109 °C. NMR ¹H (CDCl₃, δ , ppm, J /Hz): 6.30 (2H, s, NH₂); 7.49 (3H, t, H-3,4,5 Ar); 7.83 (2H, dd, J_1 =4.0, J_2 =3.7, H-2,6 Ar). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 258 [M]⁺ (15), 243 (24), 208 (16), 172 (10), 115 (14), 102 (26), 89 (100). Found, %: C 43.86; H 3.02; N 9.36; S 10.68. $C_{11}H_9ClN_2O_4S$. Calculated, %: C 43.93; H 3.02; N 9.32; S 10.66.

5-Amino-3-(4-bromophenyl)isoxazole-4-sulfonyl chloride **65(b)**. Yield is 80%, brown crystals, T melt. 73-75 °C. NMR ¹H (CDCl₃, δ , ppm, J /Hz): 6.30 (2H, s, NH₂); 7.67 (4H, m, H-4 Ar). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 337 [M]⁺ (79), 336 (61), 303 (71), 295 (27), 260 (35), 211 (19), 196 (25), 183 (15), 155 (26), 114 (19), 75 (59), 44 (100). Found, %: C 34.70; H 2.13; N 7.42; S 8.46. $C_{11}H_8ClN_2O_4S$. Calculated, %: C 34.80; H 2.12; N 7.38; S 8.45.

N-{3-[4-(pyrrolidin-1-sulfonyl)-phenyl]-isoxazol-5-yl}-acetamide **66**. Yield is 84%, yellow crystals, T melt. 95-97 °C. NMR ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 1.55 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 2.82 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 7.49 (3H, m, H-5,4,3 Ar); 7.74 (2H, s, NH₂); 7.85 (2H, m, H-2,6 Ar). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 335 [M]⁺ (12), 323 (25), 190 (14), 189 (24), 132 (9), 70 (100), 69 (23), 42 (39). Found, %: C 53.56; H 5.11; N 12.59; S 9.58. $C_{15}H_{17}N_3O_4S$. Calculated, %: C 53.72; H 5.11; N 12.53; S 9.56.

N-{3-[4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl]-isoxazol-5-yl}-acetamide **67**. Yield is 75%, white crystals, T melt. 138-140 °C. NMR ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 2.72 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.37 (4H, m, 2CH₂O morpholine); 7.49 (3H, m, H-5,4,3 Ar); 9.87 (2H, s, NH₂);



7.85 (2H, m, H-2,6 Ar). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 351 [M]⁺ (8), 315 (41), 286 (9), 182 (13), 88 (10), 87 (12), 86 (100), 70 (9), 57 (11). Found, %: C 51.12; H 4.88; N 12.02; S 9.14. $C_{15}H_{17}N_3O_5S$. Calculated, %: C 51.27; H 4.88; N 11.96; S 9.12.

N-{3-[4-(4-methoxyphenylsulphamoyl)-phenyl]-isoxazol-5-yl}-acetamide **68**. Yield is 73%, light-brown crystals, T melt. 110 -112 °C. NMR ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 3.62 (3H, s, OCH₃); 6.55 (2H, d, J =8.9, H-2 Ar₂); 6.75 (2H, d, J =8.9, H-2 Ar₂); 7.50 (3H, m, H-5,4,3 Ar); 7.64 (2H, s, NH₂); 7.79 (2H, m, H-2,6 Ar); 9.87 (1H, s, NH). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 372 [M]⁺ (5), 308 (6), 122 (30), 95 (7), 79 (16), 64 (23), 50 (20), 43 (100). Found, %: C 55.64; H 4.43; N 10.90; S 8.29. $C_{18}H_{17}N_3O_5S$. Calculated, %: C 55.81; H 4.42; N 10.85; S 8.28.

3-(4-Bromophenyl)-4-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-isoxazole-5-ylamine **69**. Yield is 81%, brown crystals, T melt. 62-63 °C. NMR ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 1.60 (4H, m, 2CH₂ pyrrolidine); 2.67 (4H, m, 2CH₂N pyrrolidine); 7.60 (2H, d, J =8.5, H-2 Ar); 7.71 (2H, d, J =8.5, H-2 Ar); 7.80 (2H, s, NH₂). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 372 [M]⁺ (3), 240 (14), 238 (14), 202 (12), 185 (10), 79 (18), 75 (13), 52 (20), 45 (17), 43 (100). Found, %: C 41.16; H 3.33; N 11.35; S 8.63. $C_{13}H_{14}BrN_3O_3S$. Calculated, %: C 41.95; H 3.79; N 11.29; S 8.61.

3-(4-Bromophenyl)-4-(morpholine-4-sulfonyl)-isoxazole-5-ylamine **70**. Yield is 83%, brown crystals, T melt. 129-131 °C. NMR ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 2.76 (4H, m, 2CH₂N morpholine); 3.43 (4H, m, 2CH₂O morpholine); 7.60 (2H, d, J =8.5, H-2 Ar); 7.71 (2H, d, J =8.5, H-2 Ar); 7.90 (2H, s, NH₂). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 388 [M]⁺ (6), 387 (37), 240 (56), 238 (56), 211 (16), 209 (18), 155 (15), 86 (88), 75 (18), 56 (100). Found, %: C 40.10; H 3.64; N 10.88; S 8.27. $C_{13}H_{14}BrN_3O_4S$. Calculated, %: C 40.22; H 3.63; N 10.82; S 8.26.

5-Amino-3-(4-bromophenyl)-isoxazole-4-sulphonic acid 4-methoxyphenylamide **71**. Yield is 75%, dark brown crystals, T melt. 77-79 °C. NMR ¹H (DMSO- d_6 , δ , ppm, J /Hz): 3.69 (3H, s, J =OSN₃); 6.70 (1H, s, H-4 isoxazole); 6.76 (2H, d, J =9.2, H-2 Ar₂); 6.82 (2H, d, J =9.2, H-2 Ar₂); 7.40 (2H, d, J =8.5, H-2 Ar₁); 7.62 (2H, d, J =8.5, H-2 Ar₁); 7.74 (2H, s, NH₂); 9.58 (1H, s, NH). Mass-spectrum (EI, 70 eV), m/z ($I_{rel.}$ %): 424 [M]⁺ (10), 423 (10), 240 (10), 185 (22), 183 (26), 157 (10), 155 (11), 139 (19), 122 (100), 95 (19), 80 (21), 64 (39). Found, %: C 45.16; H 3.33; N 9.95; S 7.57. $C_{16}H_{14}BrN_3O_4S$. Calculated, %: C 45.30; H 3.79; N 9.90; S 7.56.

References

1. Chinthakindi, P.K., Naicker, T., Thota, N., Govender, T., Kruger, H.G. & Arvidsson, P.I. (2017) Sulfonimidamides in Medicinal and Agricultural Chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, pp. 4100–4109. DOI: 10.1002/anie.201610456.
2. Abd El-Karim, S.S., Anwar, M.M., Syam, Y.M., Nael, M.A., Ali, H.F. & Motaleb M.A. (2018) Rational design and synthesis of new tetralin-sulfonamide derivatives as potent anti-diabetics and DPP-4 inhibitors: 2D & 3D QSAR, in vivo radiolabeling and bio distribution studies, *Bioorg. Chem.*, 81, pp. 481–493. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.09.021.
3. Said, M.A., Eldehna, W.M., Nocentini, A., Fahim, S.H., Bonardi, A., Elgazar, A.A., Kryštof, V., Soliman, D.H., Abdel-Aziz, H.A., Gratteri, P., Abou-Seri, S.M. & Supuran, C.T. (2020) Sulfonamide-based ring-fused analogues for CAN508 as novel carbonic anhydrase inhibitors endowed with antitumor activity: Design, synthesis, and in vitro biological evaluation, *Eur. J. Med. Chem.*, 189, 112019. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.112019.



4. **Moskalik, M.Y.** (2023) Sulfonamides with Heterocyclic Periphery as Antiviral Agents, *Molecules*, 28(1), pp. 51. DOI: 10.3390/molecules28010051.
5. **He F., Shi J., Wang Y., Wang S., Chen J., Gan X., Song B. & Hu D.** (2019) Synthesis, Antiviral Activity, and Mechanisms of Purine Nucleoside Derivatives Containing a Sulfonamide Moiety, *J. Agric. Food Chem.*, 67, pp. 8459–8467. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b02681.
6. **Jiang, D., Chen, J., Zan, N., Li, C., Hu, D. & Song, B.** (2021) Discovery of Novel Chromone Derivatives Containing a Sulfonamide Moiety as Anti-ToCV Agents through the Tomato Chlorosis Virus Coat Protein-Oriented Screening Method, *J. Agric. Food Chem.*, 69, pp. 12126–12134. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c02467.
7. **Delijewski, M. & Haneczok, J.** (2021) AI drug discovery screening for COVID-19 reveals zafirlukast as a repurposing candidate, *Med. Drug Discov.*, 9, pp. 100077. DOI: 10.1016/j.medidd.2020.100077.
8. **White, K., Esparza, M., Liang, J., Bhat, P., Naidoo, J., McGovern, B.L., Williams, M.A.P., Alabi, B.R., Shay, J., Niederstrasser, H., Posner, B., García-Sastre, A., Ready, J. & Fontoura, B.M.A.** (2021) Aryl Sulfonamide Inhibits Entry and Replication of Diverse Influenza Viruses via the Hemagglutinin Protein, *J. Med. Chem.*, 64, pp. 10951–10966. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00304.
9. **Shetnev, A.A., Volobueva, A.S., Panova, V.A., Zarubaev, V.V. & Baykov, S.V.** (2022) Design of 4-Substituted Sulfonamidobenzoic Acid Derivatives Targeting Coxsackievirus B3, *Life*, 12, pp. 1832. DOI: 10.3390/life12111832.
10. **Van Berkel, M.A. & Elefritz, J.L.** (2018) Evaluating off-label uses of acetazolamide, *Am. J. Health-Sys. Pharm.*, 75, pp. 524–531. DOI: 10.2146/ajhp170279.
11. **Masaret, G.S.** (2020) Synthesis, Docking and Antihypertensive Activity of Pyridone Derivatives, *Chem. Select.*, 5, pp. 13995–14003. DOI: 10.1002/slct.202003959.
12. **Dolensky, J., Hinteregger, C., Leitner, A., Seebacher, W., Saf, R., Belaj, F., Maser, P., Kaiser, M. & Weis, R.** (2022) Antiprotozoal Activity of Azabicyclo-Nonanes Linked to Tetrazole or Sulfonamide Cores, *Molecules*, 27(19), pp. 6217. DOI: 10.3390/molecules27196217.
13. **Khan, F., Mushtaq, S., Naz, S., Farooq, U., Zaidi, A., Bukhari, S., Rauf, A. & Mubarak, M.** (2018) Sulfonamides as potential bioactive scaffolds, *Curr. Org. Chem.*, 22, pp. 818–830. DOI: 10.2174/1385272822666180122153839.
14. **Wan, Y., Fang, G., Chen, H., Deng, X. & Tang, Z.** (2021) Sulfonamide derivatives as potential anti-cancer agents and their SARs elucidation, *Eur. J. Med. Chem.*, 226, pp. 113837. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113837.
15. **Gul, H.I., Yamali, C., Sakagami, H., Angeli, A., Leitans, J., Kazaks, A., Tars, K., Ozgun, D.O. & Supuran, C.T.** (2018) New anticancer drug candidates sulfonamides as selective hCA IX or hCA XII inhibitors, *Bioorg. Chem.*, 77, pp. 411–419. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.01.021.
16. **Mirzaei, S., Eisvand, F., Hadizadeh, F., Mosaffa, F., Ghasemi, A. & Ghodsi, R.** (2020) Design, synthesis and biological evaluation of novel 5,6,7-trimethoxy-N-aryl-2-styrylquinolin-4-amines as potential anticancer agents and tubulin polymerization inhibitors, *Bioorg. Chem.*, 98, pp. 103711. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103711.
17. **Abdel-Aziz, A.A.M., Angeli, A., El-Azab, A.S., Hammouda, M.E.A., El-Sherbeny, M.A. & Supuran, C.T.** (2019) Synthesis and anti-inflammatory activity of sulfonamides and carboxylates incorporating trimellitimidates: Dual cyclooxygenase/carbonic anhydrase inhibitory actions, *Bioorg. Chem.*, 84, pp. 260–268. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.11.033.
18. **Ferraroni, M., Angeli, A., Pinteala, M. & Supuran, C.T.** (2022) Sulfonamide diuretic azosemide as an efficient carbonic anhydrase inhibitor, *J. Mol. Struct.*, 1268(133672). DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.133672.
19. **Shetnev, A., Shlenev, R., Efimova, J., Ivanovskii, S., Tarasov, A., Petzer, A. & Petzer, J.P.** (2019) 1,3,4-Oxadiazol-2-ylbenzenesulfonamides as privileged structures for the inhibition of monoamine oxidase B, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 29, pp. 126677. DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.126677.
20. **Ahmed, N.M., Lotfallah, A.H., Gaballah, M.S., Awad, S.M. & Soltan, M.K.** (2023) Novel 2 Thiouracil 5-Sulfonamide Derivatives: Design, Synthesis, Molecular Docking, and Biological Evaluation as Antioxidants with 15-LOX Inhibition, *Molecules*, 28(4), pp. 1925. DOI: 10.3390/molecules28041925.
21. **Kalinin, S., Kovalenko, A., Valtari, A., Nocentini, A., Gureev, M., Urtti, A., Korsakov, M., Supuran, C.T. & Krasavin, M.** (2022) 5-(Sulfamoyl)thien-2-yl 1,3-oxazole inhibitors of carbonic anhydrase II with



- hydrophilic periphery, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 37(1), pp. 1005-1011. DOI: 10.1080/14756366.2022.2056733.
22. **Kletskov, A.V., Frontera, A., Sinelshchikova, A.A., Grigoriev, M.S., Zaytsev, V.P., Grudova, M.V., Bunev, A.S., Presnukhina, S., Shetnev, A. & Zubkov, F.I.** 2020 Straightforward Three-Component Synthesis of N',N''-Disubstituted N-Alkyl-1,3,5-Triazinanes, *Synlett*, 31, pp. 1067-1072. DOI: 10.1055/s-0039-1690900.
23. **Bahez, Y.A. & Srood, O.R.** (2022) Synthesis, Characterization, and Application of Metal-free Sulfonamide-Vitamin C Adduct to Improve the Optical Properties of PVA Polymer, *Arabian Journal of Chemistry*, 15(10), pp. 104096. DOI: 10.1016/j.arabjc.2022.104096.
24. **Sorbera, L.A., Leeson, P., Castaner, J. & Castaner, R.M.** (2001) *Drugs of the Future*, 26(2), pp. 133-140. DOI: 10.1358/dof.2001.026.02.610299.
25. **Agatayev, P.A., Shlenev, M.R., Tarasov, A.V. & Rybina, G.V.** (2020) Synthesis of 3-Cyanobenzen-1-Sulfonyl Chlorides, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 1(1), pp. 95-103. DOI:10.52957/27821900_2020_01_181 [online]. Available at: <https://ystu.editorum.ru/ru/nauka/issue/5023/view> (accessed 20.02.2024) (in Russian).

Received 03.06.2024

Approved 07.06.2024

Accepted 10.06.2024



Scientific article

UDC 665.6/.7:543.48

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-127-132

POSSIBILITIES OF SPECTRAL ANALYSIS METHODS FOR THE OIL SLUDGE RESEARCH

E. L. Nikitina, V. A. Smirnova, A. S. Danilova

Elena L. Nikitina, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor; Valeria A. Smirnova, Student; Angelina S. Danilova, Engineer
Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia
nikitinael@ystu.ru, smirnova.lera-2010@yandex.ru, danilovaas@ystu.ru

Keywords:
cake, tricanter, oily waste,
X-ray fluorescence
spectrometry, spectral
analysis

Abstract. The paper considers the problem of utilisation and neutralisation of oil sludge at oil producing and refining enterprises. Oil sludge is a complex heterogeneous mixture consisting of high-molecular oil compounds, mineral particles of different composition, and water. The authors studied the elemental composition of oil sludge of different storage periods for oil refinery production by modern analytical methods: IR spectroscopy and X-ray fluorescence spectrometry. According to the research, the main composition of the oil residue, represented by the hydrocarbon component, contains paraffin-naphthenic and heavy aromatic hydrocarbons. Moreover, its non-hydrocarbon component contains compounds Si, Al, Ca, Fe, S, Ba.

For citation:

Nikitina, E.L., Smirnova, V.A. & Danilova, A.S. (2024) Possibilities of spectral analysis methods for the oil sludge research, From Chemistry Towards Technology Step-By-Step, 5(2), pp. 127-132 [online]. Available at: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5176/view>

Introduction

The Russian Federation is a leader in oil production and refining. Oil companies in Russia produce 600 thousand tonnes of oil sludge annually; the total volume worldwide is 6 million tonnes. Oil producing companies account for more than 1 million tonnes of oil sludge and oil-contaminated soils; oil refineries – 0.7 million tonnes; oil depots – 0.3 million tonnes; other sources (railway transport, airports, seaports) – 0.5 million tonnes [1-3]. Oily waste disposal facilities occupy dozens of hectares of territories separated out of economic use and are characterised by ecological, fire, and sanitary-hygienic danger. When oil sludge penetrates into the soil, deep irreversible changes of physical, physicochemical, and microbiological properties occur. It causes the loss of soil fertility [4, 5]. The recovery period of oil-contaminated soils is 2-15 years.

Notwithstanding the significant amount of waste, rational methods of its recycling in our country are still underdeveloped. Most often inexpensive methods of disposal are used in Russia. They are incineration and landfilling [6]. One of the reasons for limited use of promising



oil sludge processing technologies is poorly studied component composition of sludge, and practical absence of separate collection of oil-contaminated soils. Separate collection depends on the amount of oil products. They provide low efficiency of measures taken for their processing. Eventually, the companies use those technologies ensuring maximum economic efficiency and minimum processing costs [7, 8]. Oil sludge is the most dangerous pollutant practically for all components of the natural environment – surface and ground waters, soil, atmospheric air.

Main body

The composition of oil sludge is very diverse. It represents a complex heterogeneous system consisting of mechanical impurities, mineralised water, and oil products. The ratio of these components depends on the source of formation, conditions, and duration of storage [9, 10]. The properties of oil sludge, which have been stored in sludge reservoirs for years, differ significantly. Light volatile hydrocarbons evaporate out of the sludge during storage, the liquid fuel oil fraction penetrates into the soil and is supplemented by atmospheric precipitation, mechanical impurities, etc. [11]. There is 7 kg of oil sludge per tonne of refined oil. It causes its large accumulation in the earth pits of oil refineries [12-14]. The purpose of the research is to analyse oil sludge of different storage periods generated in the process of separation at PAO "Slavneft-YaNOS", Yaroslavl, Russia. The principle of the unit operation is reduced to separation of mechanical impurities of oil products in the tricanter by the method of technophase separation. Oil sludge with oil products is separated into three phases: oil product, water (fugate), and mechanical impurities (cake). The advantages of the unit are reduction of waste and utilisation of treated water in the technological cycle.

The composition of mineral components of different storage periods slurries was analysed in the ash formed by burning the cake at 600 °C on X-ray fluorescence spectrophotometer EDX6000B with SDD-silicon detector EDX Pocket Series. We have found that oil sludge has a significant amount of mineral components represented by calcium, silicon, iron, aluminium compounds (Table 1). Apparently, it is reasonable to use sludge as an additive to asphalt concrete compositions.

Table 1. Physico-chemical parameters of oil sludge of different storage periods

Name of parameter	Oil sludge of PAO "Slavneft-YaNOS" for long-term storage	Oil sludge of PAO "Slavneft-YaNOS" for current production
Density, kg/m ³	1,450±73	1,382±63
Acid number, mgKOH/g	4.33±0.02	3.56±0.02
Mass fraction of the component, %:		
Water	3.9±0.2	26.8±1.1
Organic content	54.6±0.5	27.2±0.09
Mineral content	41.47±2.3	46.1±2.6
(in terms of silicon oxides), % wt.:	5.342±1.3	6.714±1.1
calcium oxide	7.164±0.2	8.872±0.2
ferrum oxide	7.703±0.2	8.904±0.3
aluminium oxide	6.316±0.6	6.987±0.44
copper oxide	0.091±0.01	0.088±0.01



Name of parameter	Oil sludge of PAO "Slavneft-YaNOS" for long-term storage	Oil sludge of PAO "Slavneft-YaNOS" for current production
zinc oxide	0.514±0.13	0.571±0.11
plumbum oxide	0.051±0.01	0.057±0.01
magnesium oxide	0.918±0.08	1.307±0.09
molybdenum oxide	0.329±0.07	0.340±0.05
phosphorus oxide	0.316±0.01	0.404±0.04
sulphur oxide	8.015±0.11	8.853±0.12
potassium oxide	0.787±0.07	0.894±0.04
titanium oxide	0.228±0.06	0.324±0.06
vanadium oxide	0.052±0.01	0.064±0.01
barium oxide	1.873±0.1	1.721±0.09

The oil and oil products acidity depends on the content of naphthenic, carboxylic, and oxycarboxylic acids and acidic compounds. The naphthenic acids are the dominant of these compounds. Acidity of oil sludge can be caused by the presence of sulphuric acid or its derivatives (sulphonic acids, sulphuric acid esters).

We analysed the organic content of oil sludge obtained by extracting it in chloroform after evaporation of the solvent. IR spectra of the extracts we obtained on an RX FT-IR spectrometer (Perkin Elmer) at the frequency range of 500-4000 cm^{-1} . We found that a significant proportion of the organic content of the sludge is represented by aromatic naphthenic and paraffinic compounds (Table 2).

Table 2. Hydrocarbon content in sludge of different storage periods

Name	Hydrocarbon content in oil sludge, % wt.		
	aromatic	paraffinic	naphthenic
Oil sludge of current production	5.19–5.7	29.13–35.83	58.98–65.68
Oil sludge of long-term storage	12.96–16.92	18.4–22.36	60.72–64.68

We used the spectrophotometric method to determine the percentage of carbon in aromatic, paraffinic and naphthenic structures of oil residues of primary and secondary sludge origin of different storage periods. We chose two absorption bands for the study of oil residues: one for the determination of carbon in aromatic structures the band – 1600 cm^{-1} , corresponding to the valence vibrations of aromatic rings, and another for the determination of carbon in paraffinic structures the band – 2850 cm^{-1} , corresponding to the valence vibrations of CH-bonds of aliphatic compounds. We recorded IR spectra in solutions because heavy oil residues are highly viscous. We used the solvent carbon dichloride with a concentration of 8 g/l in a 0.04 cm cuvette to analyse the paraffin fraction; for the aromatic fraction we used methylene chloride with a concentration of 30 g/l in a 0.1 cm cuvette. We compared the ratios in the maxima of the absorption bands at 1600 and 2850 cm^{-1} with the carbon content of the aromatic and paraffinic structures calculated using the densimetric method.

There are strong absorption bands in the range 2850-2950 cm^{-1} , characteristic for symmetric and asymmetric valence vibrations of CH_2 ; the absorption bands in the range 1455 and 1380 cm^{-1} , characteristic for deformation vibrations of CH_2 -, CH_3 -bonds. Moreover, the intensity of absorption bands in the sludge of long-term storage is more significant compared to the oil sludge of current production (Fig. 1).

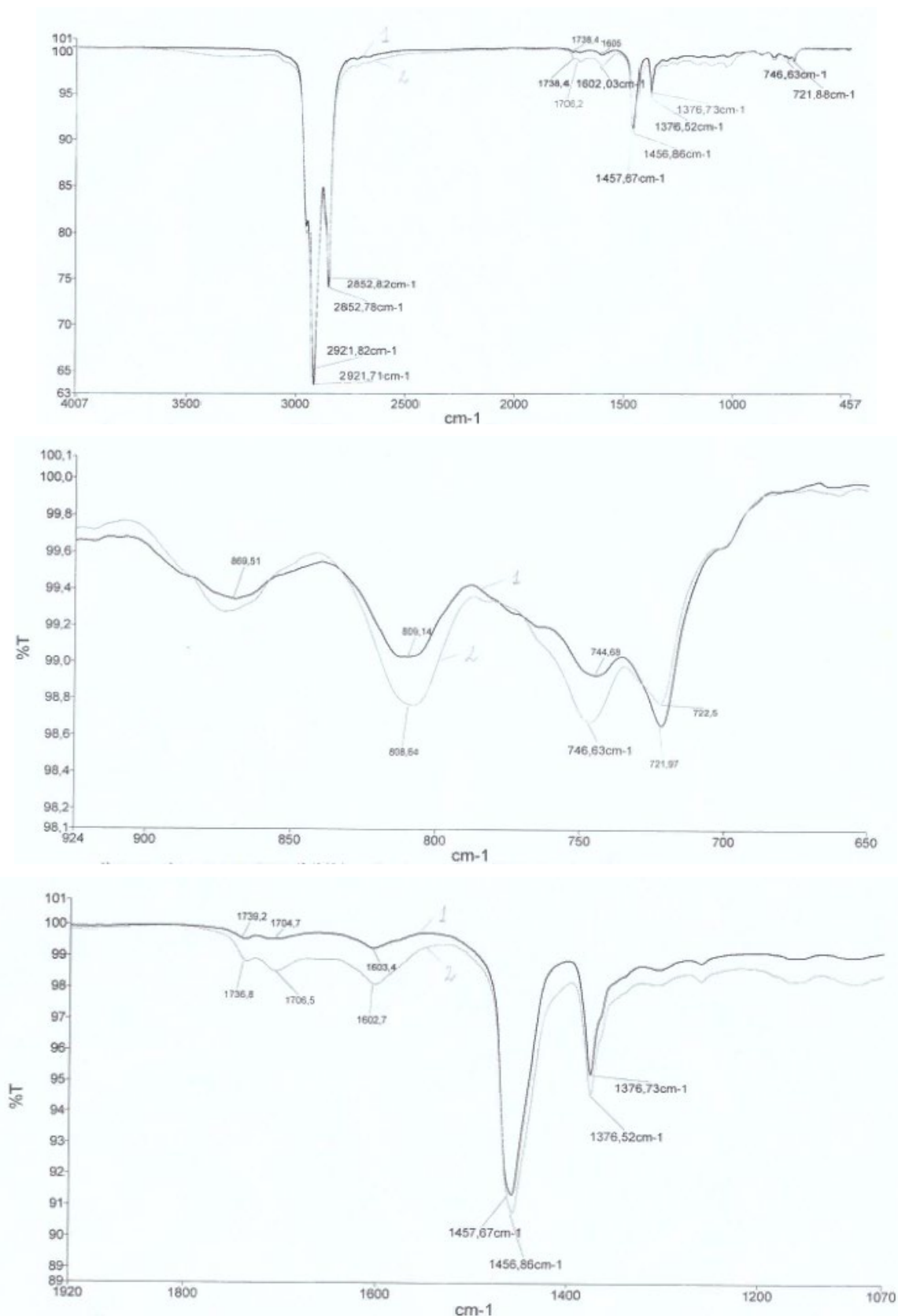


Fig. 1. IR spectrum of oil sludge extracts: 1 – current production; 2 – long-term storage

The amount of aromatic fractions in oil sludge of the current production is insignificant. This is indicated by oscillations in the aromatic ring at the band 1600-1605 cm⁻¹. The highest intensity of absorption bands in the aromatic ring is significantly observed in the extract



obtained using long-term storage sludge. This is in correspondence with the quantitative calculation and the larger fraction of aromatic fractions in the samples of long storage sludge (see Table 2). Slurries of both current production and long-term storage are susceptible to isomerisation. This is due to the action of atmospheric factors, as evidenced by the following frequency bands: branching at the quaternary atom at the 746 cm^{-1} band, one hydrogen atom corresponding to the 870 cm^{-1} absorption band with isomers at the double bond $(\text{CH}_2)_{n \geq 5}$, as well as 1,4-substitution in the aromatic ring at the 809 cm^{-1} absorption band (see Fig. 1). A greater degree of paraffinic structures branching is observed in oil wastes of long storage period. It is assessed by the intensity of absorption bands at the quaternary carbon atom 746.744 cm^{-1} . Under the influence of atmospheric factors, components of oil sludge are able to transform into other compounds due to condensation, polymerisation, isomerisation processes. The presence of a large amount of paraffins indicates good anti-corrosion and waterproofing properties of oil sludge. These properties can be manifested in the materials for a long period of time.

Conclusions and recommendations

Thus, we have studied the composition of oil sludge of different storage periods, formed after three-phase separation at the refinery by methods of IR spectroscopy and X-ray fluorescence spectrometry. The hydrocarbon component of oil sludge is represented by paraffin-naphthenic hydrocarbons (more than 80%), the aromatic component accounts for less than 15%. The mineral component of oil sludge includes mainly silicon, iron, calcium, aluminium, sulphur, and barium compounds. Significant amount of mineral components together with organic components in oil sludge composition can find practical application in road construction. Moreover, effective neutralisation of oil waste and elimination of storage pits remains an urgent task for petrochemical enterprises. On the one hand, this is due to the high resistance of oil sludge to destruction, their composition and properties. Those are constantly changing under the influence of weather conditions and processes occurring in them [15-17]. On the other hand, oil refineries, when handling oil waste, should minimise its quantity and develop their own economically available and technically feasible technologies to involve waste into resource turnover.

References

1. **Khusnutdinov, I.Sh., Safiulina, A.G., Zabbarov, R.R. & Khusnutdinov, S.I.** (2015) Methods of utilisation of oil sludge, *Izvestiya vuzov. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*, 58(10), pp. 3-20 (in Russian).
2. **Abdrakhmanov, N., Abdrakhmanova, K., Vorohobko, V., Abdrakhmanova, L. & Basyirova, A.** (2017) Development of Implementation Chart for Non-Stationary Risks Minimization Management Technology Based on Information-Management Safety System, *Journal of Engineering and Applied Sciences*, (12), pp. 7880-7888. DOI: 10.3923/jeasci.2017.7880.7888.
3. **Semchenkova, D.N., Rastoskuev, V.V., Abdrakhmanov, N.Kh. & Kolobov, N.S.** (2008) Complex express-evaluation of ecological risks in industry, *Neftyanoe hozyajstvo*, (8), pp. 104-105 (in Russian).
4. **De Quadros, P.D., Cerqueira, V.S., Cazarolli, J.C., Peralba, R.M.C., Camargo, F.A.O., Giongo, A. & Bento F.M.** (2016) Oily sludge stimulates microbial activity and changes microbial structure in a landfarming soil, *Int. J. Biodeterior. Biodegrad*, 115, pp. 90-101.



5. **Koshlaf, E. & Ball, A.S.** (2017) Soil bioremediation approaches for petroleum hydrocarbon polluted environments, *AIMS Microbiol.*, 3(1), pp. 25–49.
6. **Gron, V.A., Korostovenko, V.V., Shakhrai, S.G., Kaplichenko, N.M. & Galaiko, A.V.** (2013) Problem of formation, processing and disposal of oil sludge, *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, (9), pp. 159-162 (in Russian).
7. **Afanasyev, S.V., Volkov, D.A., Trifonov, K.I. & Volkov, V.A.** (2019) *Physico-chemical bases of natural and anthropogenic processes in the technosphere*. Samara: Izd-vo Sam. nauch. centra RAN (in Russian).
8. **Yankovoy, D.S., Ladygin, K.V. & Stoppel, S.I.** (2014) New technology of oil sludge recycling, *Ekologiya proizvodstva*, (9), pp. 47-51 (in Russian).
9. **Ivshina, I.B., Kuyukina, M.S., Krivoruchko, A.V., Elkin, A.A., Makarov, S.O., Cunningham, C.J., Peshkur, T.A., Atlas, R.M. & Philp, J.C.** (2015) Oil spill problems and sustainable response strategies through new technologies, *Environ. Sci: Processes & Impacts*, 17(7), pp. 1201–1219.
10. **Lapidus, A.L., Gyulmaliev, A.M., Poletaeva, O.Yu., Kolchina, G.Yu., Guseynova, S.N. & Movsumzade E.M.** (2019) Dependence of Reactivity on the Structural and Physicochemical Characteristics of Heavy Highly Viscous Oil Components, *Solid Fuel Chem.*, (2), pp. 23-29. DOI: 10.3103/S0361521919020083.
11. **Xu, Y. & Zhou, N.Y.** (2017) Microbial remediation of aromatics-contaminated soil, *Front. Environ. Sci. Eng.*, 11(2), pp. 1–9.
12. **Ivshina, I., Kostina, L., Krivoruchko, A., Kuyukina, M., Peshkur, T., Anderson, P. & Cunningham, C.** (2016) Removal of polycyclic aromatic hydrocarbons in soil spiked with model mixtures of petroleum hydrocarbons and heterocycles using biosurfactants from *Rhodococcus ruber* IEGM 231, *J. Hazard. Mat.*, 312, pp. 8–17.
13. **Saikia, N.J., Segupta, P., Gogoi, P.K. & Borthakur, P.C.** (2001) Physico-chemical and cementations properties of sludge from oil field effluent treatment plant, *Cement Concrete Res.*, 31, pp. 1221–1225.
14. **Morelli, I.S., Vecchioli, G.I., Del Panno, M.T., Garre, M.I., Costanza, O.R. & Paineira, M.T.** (1995) Assessment of the toxic potential of hydrocarbon containing sludges, *Environ. Pollut.*, 89(2), pp. 131–135.
15. **Smirnov, M.B. & Vanyukova, N.A.** (2017) Dependencies between the main structural-group parameters of the composition of oils of the Volga-Ural oil and gas basin according to ¹H and ¹³C NMR, *Neftekhimiya*, 57(3), pp. 269–277. DOI: 10.7868/S0028242117010130.
16. **Orellana, R., Cumsille, A., Rojas, C., Cabrera, P., Seeger, M., Cárdenas, F., Stuardo, C. & González, M.** (2017) Assessing technical and economic feasibility of complete bioremediation for soils chronically polluted with petroleum hydrocarbons, *J. Bioremed. Biodegrad.*, 8: 396. DOI: 10.4172/2155-6199.1000396.
17. **Ubani, O., Atagana, H.I. & Thantsha, M.S.** (2013) Biological degradation of oil sludge: A review of the current state of development, *African J. Biotechnol.*, 12(47), pp. 6544–6567.

Received 09.04.2024

Approved 30.05.2024

Accepted 22.05.2024



Scientific article

UDC 66.023

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-133-139

TORQUE MEASUREMENT DURING STIRRING PROCESS RESEARCH ON THE PILOT PLANT

V. K. Leontiev, O. N. Korableva

Valery K. Leontiev, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor; Olga N. Korableva, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor

Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia

leontievvk@ystu.ru; korablevaon@yandex.ru

Keywords:
torque, torque meters,
mechanical stirring,
power, piezometer

Abstract. This article deals with the torque measurement mechanism of the mechanical stirring process. The resulting shear stresses or strains measure the torque. The authors provide a torque meter classification and various methods of torque measurement to accurately measure and control torque. They are important parameters in the design and manufacture of various devices and mechanisms. The paper presents a schematic diagram of a pilot plant to investigate mechanical stirring using the developed torque measurement device without the use of a stroboscope. The method proposed by the authors solves the problem related to simplification of technical torque measurement. The authors calculated the range of liquid level change in the piezometer during the study of the stirring process at the pilot plant, taking into account the minimum and maximum values of pressure in the vessel.

For citation:

Leontiev, V.K. & Korableva, O.N. (2024) Torque measurement during stirring process research on the pilot plant, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 5(1), pp. 133-139 [online]. Available at: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5176/view>

Introduction

Torque (TM) is a vector quantity characterising the action of a force on a physical body and causes its rotational motion [1]. It is the most important parameter in terms of the rotational force of a shaft. Therefore, the torque measurement is a necessary part of measuring the power transmitted by rotating shafts. It can be calculated as the quotient of the hydrodynamic rotational resistance force by the shoulder of this force [2].

Main body

In general, there are two types of torque measurements: direct and indirect one.

Direct methods are torque measurements using torque sensors. These methods are more accurate than indirect ones.

Indirect methods include measuring the physical quantities that are used to calculate the torque. This could be, for example, measuring the force acting on a lever of known length,



or measuring the current and rotational speed of an electric motor, etc. This type of indirect torque measurement can often be faster, easier, and reasonably accurate *in industrial environments* compared to direct methods [3].

The most important part of a torque sensor is usually a cylindrical sensing element, which is twisted under the action of a torque applied to it (Fig. 1) [3].

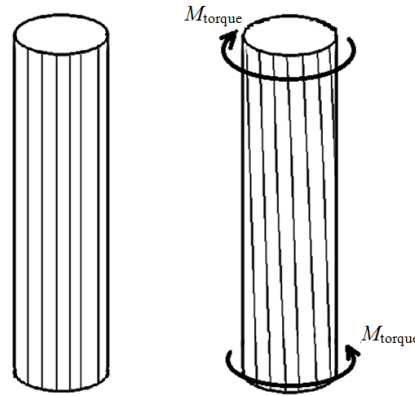


Fig. 1. Cylindrical torque sensor element

The resulting shear stresses or strains are the measure of torque. These stresses or strains are sensed by strain gauges, which are glued to the sensing element at an angle of 45° to its longitudinal axis and integrated into the Wheatstone bridge circuit. Slip rings or signal transmission without slip rings are usually used to transmit the supply voltage and the measuring signal [1].

The torque on the shaft can be determined from the torsion angle of the shaft between two sections along its length. For a solid shaft, the torsion angle ϕ is determined by the following dependency [2]:

$$\phi = \frac{M_{\text{torque}} \cdot l}{G \cdot \pi \cdot d^4},$$

where M_{torque} - torque, H·m; l - distance between sections, m; G - shear modulus of elasticity of material, Pa; d - shaft diameter, m.

According to this formula, for a given shaft in a section of length l , the torsional angle is proportional to the transmitted torque M_{torque} .

The simplest and most common methods and devices for measuring TM currently used for research purposes are:

1) a method of torque measurement and a device for its implementation [3]. It includes measuring the mutual rotation angle of the base section ends of the elastic shaft, on which optical reflectors are installed; under the action of torque using an optoelectronic transducer consisting of radiation sources and photodetectors;

(2) a torque measuring device containing a shaft and a sleeve fixedly mounted on the shaft. It has a bald area on an outer lateral surface. The sleeve on the bushing is mounted with the option to rotate, in which radial grooves are made, located opposite to the bald spot with angular displacement relative to each other. It also contains a measuring sensor connected to the measuring system and a device for influencing the sensor [4].



The most important components in TM measurement devices are the torque meters. They allow ones to provide accurate measurement and control of torque. It is an important parameter in the design and manufacture of various devices and mechanisms [4, 5]. Therefore, such devices are widely used in various industrial fields, including mechanical engineering, automotive, electronics, etc.

Torque meters can be of various types and designs (Fig. 2).

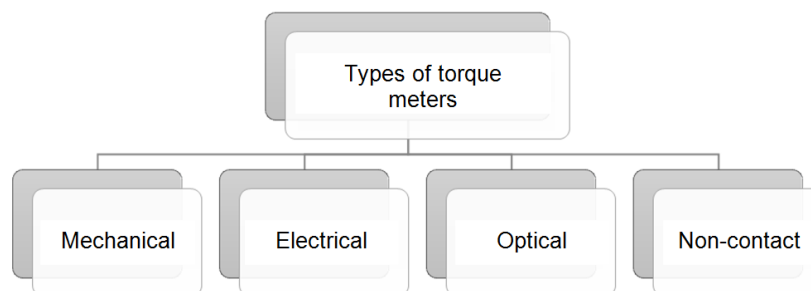


Fig. 2. Classification of torque measuring devices

Each type of torque meter has its own advantages and limitations. The choice of a particular type depends on the requirements and conditions of a particular end use application:

- mechanical TM meters are based on the use of mechanical elements such as levers, springs, and scales. They allow ones to assess TM by measuring the force that occurs during the rotation of an object. An example of a mechanical meter is a torque wrench;
- electrical TM meters use electrical principles to measure TM. They are usually based on the Hall effect or piezoelectricity effect. These meters generate an electrical signal that is proportional to the torque itself. Examples of electrical meters are torque sensors and load cells;
- optical TM meters use optical principles to measure the torque. They are usually based on the use of lasers and optical sensors, provide high measurement accuracy, and can be used in complex and precise applications. An example of an optical meter is a laser torque sensor;
- non-contact TM meters use non-contact methods for measuring the torque. They are usually based on the use of magnetic fields or radio frequency signals. Non-contact meters allow torque to be measured without physical contact with the object being measured. An example of a non-contact meter is an induction torque sensor [2].

The fluid flow in an apparatus with a stirrer can be considered as a flow through a channel having a complex geometrical shape. Due to the finite number of stirrer blades, the fluid flow in the apparatus is transient one [6]. The process of stirring by mechanical stirrers is reduced to an external problem of hydrodynamics - streamline of bodies by the flow of liquid. The problem of external flowing of bodies under stirring conditions can be solved with the help of Navier-Stokes equations and continuity of flow. To solve this problem, the similarity theory is used [7].

According to scientific and others papers and articles, the stirring processes are as follows:

- they are widely used in chemical technology to obtain homogeneous solutions, various emulsions, intensification of heat, and mass exchange processes. Effective stirring in some cases is one of the most important stages of production, and determines the productivity of the technological process as a whole [8];
- they are repeated movements of fluid particles under the action of an impulse transmitted by a liquid or gas jet (hydraulic, pneumatic mixing), stirrer (mechanical mixing).



One of the most common industrial methods is mixing with the use of mechanical stirrers of various designs with rotary, less often translational motion [9];

- they are characterized by intensity, efficiency, and energy consumption. The intensity of the stirring process is determined by the time to achieve a given technological result. Intensity of stirring leads to increase of operating costs for specific energy supplied to the stirred medium and reduction of capital costs due to increase of equipment productivity. The optimal variant is selected according to the technical and economic evaluation of the specific costs minimum value. The efficiency of the process characterizes its quality. It is also determined by the uniformity of distribution or change in the heat transfer coefficient, mass transfer coefficient depending on the purpose of the process [10].

When calculating the mechanical stirring process, the most important quantity to be calculated is the stirring power. It depends on the circumferential velocity, the pressure distribution area, and the pressure drop across the front and back of the stirrer. Considering the operation of the stirrer as a pump, the power N consumed by the stirrer can be theoretically determined by the equation [11-13]

$$N = K_N \rho n^3 d_m^5,$$

where K_N is the power factor; ρ is the density of the stirred medium, kg/m^3 ; n is the stirrer rotation speed, r/s ; d_m is the stirrer diameter, m .

The power developed by the stirrer through the torque $[\text{N}\cdot\text{m}]$ can be determined by equation [9]:

$$N = 2\pi n M_{\text{torque}}.$$

Researchers from the Department of Chemical Technology of Organic Substances, Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia have modernized a laboratory setup for investigating the efficiency of mechanical stirrers, which uses a TM measurement device [14]. The scheme of the device is shown in Fig. 3.

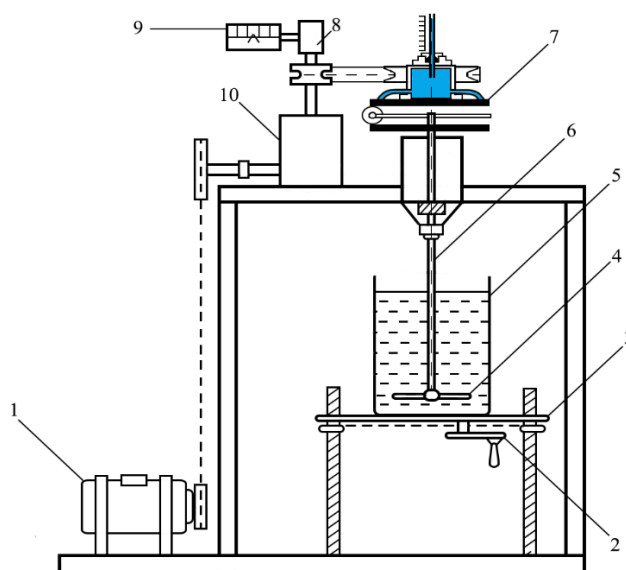


Fig. 3. Scheme of laboratory installation for research of mechanical stirrer's operation efficiency: 1 - DC electric motor; 2 - flywheel; 3 - lifting table; 4 - stirrer; 5 - vessel with stirred liquid; 6 - shaft; 7 - torque measuring device; 8 - tachometer sensor; 9 - speed indicator; 10 - reducer



The stirrer 4 is driven by the DC motor 1 through the gearbox 10. The vessel with the stirring liquid 5 is mounted on the lifting table 3, the movement of which in the vertical direction is achieved by rotation of the flywheel 2. This allows us to change stirrers and set the required depth of their immersion. Torque measurement is performed by device 7. The stirrer shaft speed n is measured by an electromagnetic tachometer consisting of a sensor 8 and a speed indicator 9 [15].

The main element of the unit is a device for TM measurement. Previously, a device using a stroboscope was used to measure TM [9]. It has higher manufacturing, operational costs, and health hazards. Therefore, the purpose of the study was to develop a simplified device for measuring TM without using a stroboscope. The design of the device is shown in Fig. 4.

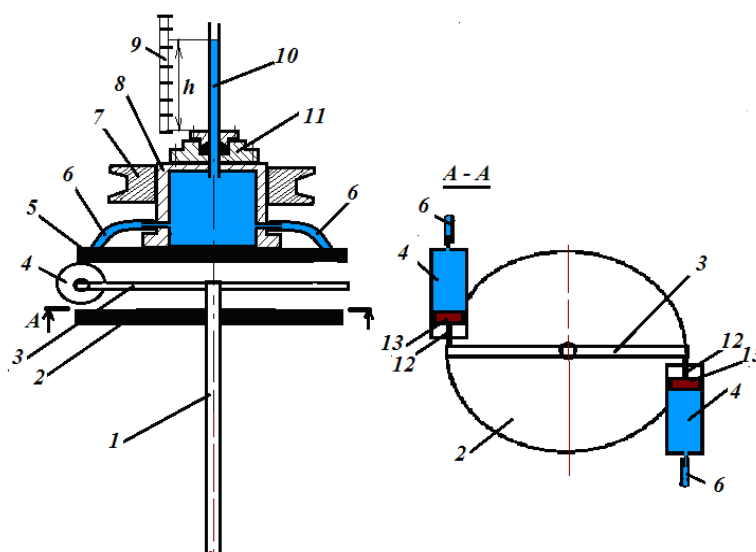


Fig. 4. Torque measuring device: 1 - shaft; 2 - lower half-coupling; 3 - lever; 4 - hydraulic cylinders; 5 - upper half-coupling; 6 - flexible tubes; 7 - pulley; 8 - container for coloured liquid; 9 - fixed scale; 10 - piezometer; 11 - gland seal; 12 - rods; 13 - pistons

When torque is transmitted from pulley 7 to shaft 1, the upper 5 and lower 2 coupling halves are displaced. As a result of lever 3 pressure on the curtains 12 of pistons 13 of hydraulic cylinders 4, an excess pressure in the fluid is formed. The hydraulic cylinders are connected to the container for the coloured liquid 8 by means of flexible tubes 6. This pressure is measured by piezometer 10, which is fixed in the container for the coloured liquid by means of a gland seal 11. The piezometer rotates together with the upper coupling half. The liquid level in the piezometer h is fixed visually through the fixed scale 9.

The overpressure in the device vessel is determined by the value of $h p = \rho g h$, where ρ is the density of the coloured liquid, kg/m^3 . This pressure is created by the force of the piston pressure on the liquid $F = pS$, where S is the cross-sectional area of the piston, m^2 .

The torque through the magnitude of the force F is calculated as $M = Fl$, where l is the length of the lever (shoulder of the acting force), m [16].

The torque value determines the power required for stirring: $N = 2\pi nM$.

The dependence [13] is used to compare the efficiency of different types of stirrers:

$$K_N = f(\text{Re}_m, l_1, l_2, \dots),$$



where $K_N = \frac{N}{\rho n^3 d_m^5}$ is the stirrer power factor;

$Re_m = \frac{\rho n d_m^2}{\mu}$ – modified Reynolds criterion;

d_m – stirrer diameter, m;

μ – dynamic viscosity coefficient, Pa·s.

From the torque value, the shaft diameter of the agitator can be calculated according to the formula [16]:

$$d = 1,73 \cdot \sqrt[3]{\frac{M_{\text{torque}}}{\sigma_{\text{per}}}}$$

where σ_{per} is the permissible torsional stress for the selected shaft material; Pa.

The TM variation range, which was from 0.05 to 0.3 N·m, was determined on the basis of numerous experiments on a laboratory unit for investigating the efficiency of mechanical stirrers. Taking the diameter of the hydraulic cylinder 32 mm and the length of the lever 10 cm, the minimum and maximum values of pressure in the device vessel were calculated; they were 625 and 3750 Pa, respectively. The liquid level in the piezometer h will then vary between 6.38 and 38.27 cm.

Conclusions

The authors have developed a simplified design of a torque measurement device on a teaching laboratory set-up to investigate the performance of mechanical stirrers.

The range of torque variation was determined as 0.05 to 0.3 N·m.

A hydraulic calculation of the liquid level height in the piezometer was also performed. It varies from 6.38 to 38.27 cm.

References

1. **Odinets, S.S. & Toplin, G.E.** (1977) *Means of torque measurement*. M.: Mashinostroenie (in Russian).
2. **Gaponov, V.L., Gurinov, A.S. & Dudnik, V.V.** (2012) Measurement of torque on rotating shafts, *Vestnik Donskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*, (1-2), pp. 25-32 (in Russian).
3. **Okopny, Y.A., Radin, V.P. & Chirkov V.P.** (2001) *Mechanics of Materials and Structures*. Moscow: Mashinostroenie (in Russian).
4. **Vasiliev, V.V., Khokhryakov, B.G., Bakalov, S.I., Seleznev, G.N. & Pisanko, E.D.** (2004) *Torque measurement device (variants)*. 42312 RF (in Russian).
5. **Velikotny, M.A. & Kaufeldt, A.K.** (2000) *Method of torque measurement and device for its implementation*. 2152011 RF (in Russian).
6. **Kasatkin, A.G.** (2005) *Basic processes and apparatuses of chemical technology: textbook for universities*. Moscow: Al'yans (in Russian).
7. **Braginsky, L.N., Begachev, V.I. & Barabash, V.M.** (1984) *Stirring in liquid media*. L.: Khimiya (in Russian).
8. **Barabash, V.M. & Zelensky, V.E.** (1997) Stirring of suspensions, *Teoreticheskie osnovy khimicheskoy tekhnologii*, 31(5), pp. 465-473 (in Russian).
9. **Girba, E.A. & Leontiev, V.K.** (2009) *Hydromechanical processes*. Yaroslavl: Izd-vo YSTU (in Russian).
10. **Gelperin, N.I.** (1981) *Basic processes and apparatus of chemical technology*. In 2 books. Moscow: Khimiya (in Russian).



11. **Einstein, V.G. et al.** (2006) *General course of processes and apparatuses of chemical technology. In 2 books, Book 2.* Moscow: Logos: Fizmatkniga, pp. 891-1758 (in Russian).
12. **Planovskiy, A.N., Ramm, V.M. & Kagan, S.Z.** (1968) *Processes and apparatuses of chemical technology: textbook for students of technical schools.* Moscow: Khimiya (in Russian).
13. **Pavlov, K.F., Romankov, P.G. & Noskov, A.A.** (2005) *Cases and Tasks on the Course of Processes and Apparatuses of Chemical Technology.* Moscow: OOO TID "Al'yans" (in Russian).
14. **Leontiev, V.K. & Korableva, O.N.** (2015) Development of a combined stirrer for mixing viscous media, *Khimicheskoe i neftegazovoe mashinostroenie*, (5), pp. 13-14 (in Russian).
15. **Solomakha, G.P. & Tarasova, T.A.** (1998) Mass transfer scaling in gas-liquid systems in apparatuses with mechanical stirring, *Teoreticheskie osnovy khimicheskoy tekhnologii*, 32(5), pp. 502-506 (in Russian).
16. **Karpushkin, S.V., Krasnyansky, M.N. & Borisenko, A.B.** (2009) *Calculations and selection of mechanical stirring devices of vertical tank apparatuses.* Tambov: Izd-vo Tamb. gos. tekhn. un-ta (in Russian).

Received 26.12.2023

Approved 16.04.2024

Accepted 22.05.2024



Scientific article

UDC 546.722/723-44

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-140-146

ELECTRICAL CONDUCTIVITY OF POTASSIUM POLYFERRITE DOPED WITH DOUBLY CHARGED CATIONS

A. N. Dvoretzkaya, L. G. Anikanova, T. N. Sudzilovskaya, Z. G. Malysheva, N. V. Dvoretzky

Alexandra N. Dvoretzkaya, Student; Lyubov G. Anikanova, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor; Tatiana N. Sudzilovskaya, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor; Zoya G. Malysheva, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor; Nikolay V. Dvoretzky, Doctor of Chemical Sciences, Professor. Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia
dvoretzkayaaleksandra@mail.ru, anikanoval@mail.ru, sudzilovskayatn@mail.ru, malyshevazg@mail.ru, dvoretzkiin@mail.ru

Keywords: polyferrite, promoter, doubly charged cation, charge compensation, electronic conductivity, cationic conductivity, iron oxide catalyst

Abstract. To clarify the charge compensation mechanism and the way of alloying additives placement, the authors synthesised samples of potassium β'' -polyferrites with a wide range of mole fraction of introduced doubly charged cations. For these samples, the authors measured the electronic conductivity, cationic conductivity, and performed X-ray diffraction (XRD) analysis. The authors identified the charge compensation mechanism in potassium β'' -polyferrite when doped with divalent ions of calcium, strontium, magnesium, and zinc. The charge compensation mechanisms differ depending on the radius of the introduced doubly charged ion. The results of cationic conductivity measurements of potassium β'' -polyferrites show the mobility reduction of large calcium and strontium cations of potassium ions. Such additives are quite promising for improving the mechanical strength and thermal stability of the catalyst granules. They also increase the chemical stability of the contact granules. Corrosion resistance of pellets is a critical parameter. It determines the period of effective functioning of the catalyst. The data on electronic conductivity allow one to conclude that the introduction of Mg^{2+} , Zn^{2+} cations sharply reduces the electron exchange in the structure of potassium β'' -polyferrite. This should inevitably cause deactivation of the catalyst, while Ca^{2+} and Sr^{2+} ions do not reduce the electron transfer rate. Moreover, using the proposed approach will intensify the research process.

For citation:

Dvoretzkaya, A.N., Anikanova, L.G., Sudzilovskaya, T.N., Malysheva, Z.G. & Dvoretzky, N.V. (2024) Electrical conductivity of potassium polyferrite doped with doubly charged cations, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 5(2), pp. 140-146 [online]. available at: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5176/view>

Introduction

Potassium polyferrite with β'' -alumina type structure is the active phase of promoted iron oxide catalysts for dehydrogenation of alkylaromatic and olefinic hydrocarbons. The maximum concentration of active dehydrogenation centres is activated on the surface of potassium



β'' -polyferrite [1-3]. $K\text{-}\beta''\text{Fe}_2\text{O}_3$ has a set of unique properties. It is a solid electrolyte with high conductivity due to its electronic and cationic components. Cationic conductivity is due to the increased mobility of potassium ions in the so-called cationic conducting layers. These layers are characterised by loose oxygen packing (filling is 2/3 of the number of available positions) with free movement of alkali metal cations among them [2, 4]. Electronic conductivity is provided by the intense $\text{Fe}^{2+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{3+}$ electron exchange of the polyferrite structure. Moreover, this exchange is characteristic only for the structure of the catalytically active phase - potassium β'' -polyferrite [3], i.e. $K\text{-}\beta''\text{Fe}_2\text{O}_3$.

Solid electrolytes are a class of solid-phase materials with a set of characteristics determining broad prospects for their use in science and industry. Polyferrite systems, as well as other types of solid electrolytes possessing adjustable cation mobility, are characterised by high thermostability and a wide range of variation of electronic conductivity. The mechanism of cationic conductivity is of great importance for the development of mass transfer theoretical provisions in catalytically active polyferritic systems and for the control of alkaline promoter migration through the volume of solid-phase catalyst. The presence of electron exchange is a necessary condition for this material to exhibit catalytic properties in redox processes. It also includes the dehydrogenation reaction. The value of electronic conductivity can be used as a representative parameter of polyferrite catalytic activity. This can be used to predict the efficiency of the developed catalyst and optimise the amount of alloying additives. Moreover, the required information can be obtained without labour-intensive and costly catalytic tests. The cationic conductivity of polyferrite is directly related to the migration and emission of the alkaline promoter [5]. The cationic conductivity data of $K\text{-}\beta''\text{Fe}_2\text{O}_3$ can predict the corrosion resistance of the catalytically active phase and catalyst lifetime.

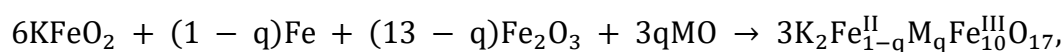
Additives introduced to improve any of the catalyst properties usually have a dual effect, i.e., they can adversely affect other contact performance characteristics [6-10].

Thus, defining of the distribution method and mechanism of the additives action introduced into a complex heterogeneous system is a relevant issue.

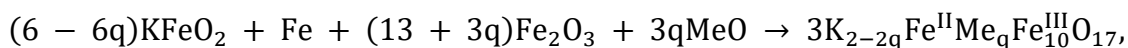
The purpose of this research is to determine the effect of doubly charged cations addition on the electronic and cationic conductivity of potassium polyferrite of the β'' -alumina type.

Main body

We prepared mixtures of potassium monoferrite, haematite, additives, and metallic iron obtained by the carbonyl method by careful grinding in an agate mortar under a layer of diethyl ether in a box filled with dried air. We used hematite of special purity (mass fraction of the main substance $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ at least 99.98%) applied in microelectronics. We tableted the obtained mixtures without taking them out of the box using a laboratory press. We prepared initial monoferrite by calcination of a mixture of potassium carbonate with iron oxide in equimolar ratio at a temperature of 970 K for 4 hours. Then we took the starting substances for the preparation of tablets in ratios satisfying the following equations:



where M is Mg, Zn;



where Me is Ca, Sr.

The parameter q was varied in the range of 0-0.40.

We added magnesium and zinc to the initial mixtures in the form of oxides. We used calcium and strontium in the form of carbonates.

We placed the tablets in a crucible, filled the top with powder of the same composition as the tablets, and calcined at 1070 K in a muffle furnace in a nitrogen atmosphere for 6 hours.

After calcination, we transferred the samples to a sealed box and cooled them in an inert gas current. We performed X-ray phase analysis of polyferrite samples on a DRON-UM1 instrument; emission $\text{Co}_{K\alpha}$ ($\lambda = 179.02$ pm).

X-ray phase analysis confirmed that the tablet samples after calcination are single-phase polyferrite of β'' -alumina type. No loss of alkali metals was observed according to atomic absorption spectroscopy.

We measured the electronic conductivity of the pellets at 570 K using a complex impedance setup based on the scheme presented in Nariki [11].

We synthesised samples of β'' -polyferrites of potassium with a wide range of mole fraction of introduced doubly charged cations to elucidate the mechanism of charge compensation, the way of placement of alloying additives. We measured the electronic conductivity, cationic conductivity, and performed X-ray diffraction analysis for these samples.

As a result, with increasing the proportion of doping doubly charged ions Mg, Zn, there is a drop in the electronic conductivity of potassium polyferrite of the β'' -alumina type (Fig. 1).

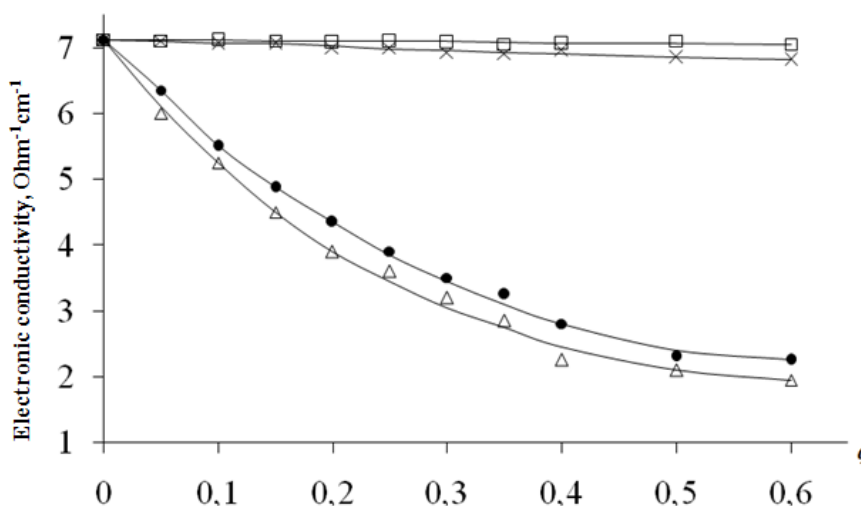


Fig. 1. Electronic conductivity of polyferrites depending on the content of doping ion as follows: □ – Sr; x – Ca; • – Zn; Δ – Mg

This effect is related to a decrease in the concentration of doubly charged iron in the polyferritic system. It increases the distance between the doubly and triply charged iron ions, and leads to a fall in the intensity of electron exchange between $\text{Fe}^{2+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{3+}$.

The obtained data can be explained considering the upper limit of isomorphic substitutability in the octahedral voids of the oxygen ion lattice is 99 pm [8]. The radii of doping doubly charged ions Mg, Zn are smaller than this limit. Therefore, the ions can enter the spinel-



like block and replace doubly charged iron in it. Indeed, Mg and Zn ions, which are comparable in size to the Fe^{2+} radius (Table 1), can enter the spinel-like block and substitute doubly charged iron at these positions.

Table 1. Effective radii of doubly charged ions included in the structure of potassium β'' -polyferrite [13]

Ions	Ca^{2+}	Sr^{2+}	Mg^{2+}	Zn^{2+}	Fe^{2+}	Fe^{3+}
Radius, pm	104	112	66	74	80	67

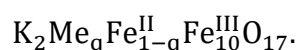
The decrease in the intensity of electron exchange in the $\text{K-}\beta''\text{Fe}_2\text{O}_3$ structure as a result of doping with magnesium and zinc cations negatively affects the catalytic activity of polyferrite [12]: the concentration of selective active centres on the surface decreases, and the selectivity of the catalyst action decreases as well.

The introduction of doubly charged Ca and Sr cations into the polyferrite structure had almost no effect on the electronic conductivity (see Fig. 1). Consequently, these doping ions are not able to replace the doubly charged iron. Hence, we assumed that Ca^{2+} and Sr^{2+} ions are not included in the spinel block, but are located in the interblock space or create a separate phase.

A single-phase system is implemented if the ratio of components satisfies the formula $\text{K}_{2-2q}\text{Me}_q\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}_{10}\text{O}_{17}$.

Therefore, another mechanism of charge compensation was proposed. This mechanism considered the assumption that Ca^{2+} and Sr^{2+} ions enter the interblock space replacing potassium ions.

According to the obtained results, the charge compensation mechanism of potassium polyferrite doped with small-radius divalent charges can be represented as follows:



The formulae we have established reflect the different charge compensation mechanisms in potassium polyferrite, as well as the different ways in which the dopant is placed in the $\text{K-}\beta''\text{Fe}_2\text{O}_3$ structure (Fig. 2).

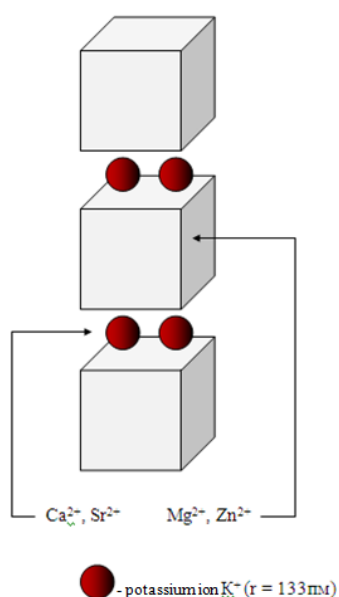


Fig. 2. Placement of doping doubly charged ions in the unit cell of potassium polyferrite



Thus, the placement of these ions, at which the integrity of the structure will be preserved, is possible only in the interblock space (see Table 1, Fig. 2). In contrast to magnesium and zinc ions, calcium and strontium cations do not reduce the intensity of electron exchange in the polyferrite structure. The doping with Ca^{2+} and Sr^{2+} cations should not affect the catalytic activity of $\text{K-}\beta''\text{Fe}_2\text{O}_3$.

Based on the results of cationic conductivity measurements, the samples containing calcium and strontium ions decreased the cationic conductivity, in contrast to the samples with magnesium and zinc additives, with no effect on the cationic conductivity (Fig. 3). The greatest decrease is observed in samples containing strontium ions. The obtained data on cationic conductivity can be explained by different placement of ions in the structure of polyferrite (see Fig. 2).

Any introduced doubly charged ions with radii less than 99 pm will be accommodated in the spinel-like block in the same manner as magnesium and zinc, replacing doubly charged iron and not reducing the cationic conductivity. Calcium and strontium cations with radii greater than 99 pm are located in the interblock space and reduce the cationic conductivity of polyferrite (see Fig. 3).

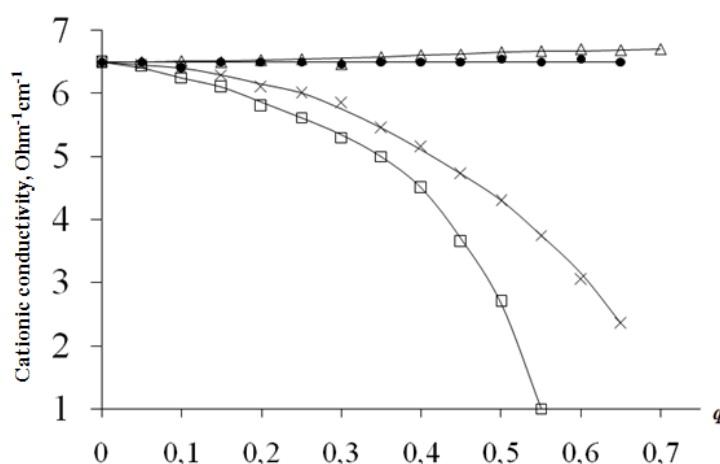


Fig. 3. Cationic conductivity of β'' -polyferrites of composition $\text{K}_2\text{Me}_q\text{Fe}^{\text{II}}_{1-q}\text{Fe}^{\text{III}}_{10}\text{O}_{17}$ and $\text{K}_{2-2q}\text{Me}_q\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}_{10}\text{O}_{17}$ depending on the content of the alloying ion (Me): □ – Sr; x – Ca; ● – Zn; △ – Mg

The decrease of cationic conductivity for polyferrites doped with calcium and strontium is due to decrease in the number of charge carriers and decrease in their mobility. Formula representing the charge compensation mechanism of $\text{K}_{2-2q}\text{Me}_q\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}_{10}\text{O}_{17}$ provides the introduction of calcium or strontium ions accompanied by a rapid decrease in the amount of potassium ions. The number of charge transferring ions drops, replacing an alkali metal ion with an alkaline earth ion, reduces the cationic conductivity.

Apparently, the doubly charged alkaline earth metal ions do not have sufficient mobility to compensate decrease in potassium concentration and provide a high level of cationic conductivity.

Moreover, when some critical concentration of alkaline-earth ions in the interblock space is reached, there begin the preparation for the rearrangement of the β'' -alumina-type polyferrite structure into a hexagonal structure of the magnetoplumbite type. This process apparently leads to a decrease in the width of the cation-conducting layer and the subsequent unification of



spinel-like blocks. The structural features of the formed magnetoplumbite do not suggest the presence of appreciable cationic conductivity. This explains the acute drop in the cationic conductivity of β'' -polyferrites doped with calcium and especially strontium when the q coefficient passes the 0.4 mark.

The cationic conductivity of β'' -polyferrite is a representative parameter to estimate the mobility of potassium ions within the cation-conducting layer. Moreover, the mobility of potassium cations is related to the ease of alkaline promoter emission. It also concerns with the corrosion resistance of β'' -polyferrite - the ability of the catalyst to function despite unfavourable effects of the reaction medium and the presence of catalytic poisons [5]. Ca^{2+} or Sr^{2+} ions entering the interblock space reduce the mobility of alkali promoter ions and prevent its emission during catalyst operation. Thus, the introduction of Ca^{2+} or Sr^{2+} ions into the structure is useful not only for increasing the mechanical strength and thermal stability of the catalyst granules [14]. Nevertheless, it also increases the chemical stability of the contact granules [12].

The level of electronic conductivity is used as a representative parameter to predict the catalytic performance of the synthesised material. The use of such measurements will significantly reduce the labour intensity of experiments to evaluate the efficiency of new promoters and modify catalysts. It makes the process more operative by eliminating long-term catalytic tests.

Conclusions and recommendations

We have identified a charge compensation mechanism in potassium β'' -polyferrite upon doping with doubly charged calcium, strontium, magnesium, and zinc ions. The charge compensation mechanisms differ depending on the radius of the introduced doubly charged ion and are described by the following formulas: $\text{K}_2\text{Me}_q\text{Fe}^{\text{II}}_{1-q}\text{Fe}^{\text{III}}_{10}\text{O}_{17}$ – for cations Mg^{2+} , Zn^{2+} , comparable in size to the Fe^{2+} ion, and $\text{K}_{2-2q}\text{Me}_q\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}_{10}\text{O}_{17}$ – for large Ca^{2+} and Sr^{2+} ions, which size exceeds 99 pm – the upper limit of isomorphic substitutability in the oxygen ion crystal lattice. The above effect is related to the different way of placing additives in the β'' -polyferrite structure. We found that large doping ions are distributed in the interblock space, while cations comparable in size to the doubly charged iron replace it in the spinel-like block. The results of cationic conductivity measurements of potassium β'' -polyferrites showed the mobility reduction of large calcium and strontium cations of potassium ions. Therefore, the above additives are promising for increasing the mechanical strength and thermal stability of the catalyst granules. Hence, they increase the chemical stability of the contact granules. Corrosion resistance of pellets is a critical parameter. It determines the period of catalyst effective functioning.

The data on electronic conductivity allow one to conclude that the introduction of Mg^{2+} , Zn^{2+} cations sharply reduces the electron exchange in the structure of potassium β'' -polyferrite. This should inevitably lead to deactivation of the catalyst, while Ca^{2+} and Sr^{2+} ions do not reduce the electron transfer rate. The use of the proposed approach will intensify the research process because materials with low electronic conductivity are unpromising as catalysts for redox processes, i.e., dehydrogenation.



References

1. Joseph, Y., Ketteler, G., Kuhrs, C., Ranke, W., Weiss, W. & Schlögl, R. (2001) On the Preparation and Composition of Potassium Promoted Iron Oxide Model Catalyst Films, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 18(3), pp. 4141-4153. DOI: 10.1039/B104263G.
2. Ketteler, G., Ranke, W. & Schlögl, R. (2002) Potassium-Promoted Iron Oxide Model Catalyst Films for the Dehydrogenation of Ethylbenzene: An Example for Complex Model Systems, *Journal of Catalysis*, 212(1), pp. 104-111 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1006/jcat.2002.3785>
3. Dvoretckii, N.V., Anikanova, L.G. & Malysheva, Z.G. (2018) Types of active centers on surface of promoted iron oxide catalyst, *Izv. vuzov. Khimiya i khim. tekhnologiya*, 61(6), pp. 61-68 [online]. Available at: <http://dx.doi.org/10.6060/tcct.20186106.5658> (in Russian).
4. Kotarba, A., Kruk, I. & Sojka, Z. (2002) Energetics of Potassium Loss from Styrene Catalyst Model Components: Reassignment of K Storage and Release Phases, *Journal of Catalysis*, 211(1), pp. 265-272 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1006/jcat.2002.3725>
5. Anikanova, L.G. & Dvoretckii, N.V. (2016) Stabilization of Alkali Promoters in Structure of the Iron Oxide Dehydrogenation Catalysts, *Kataliz v promyshlennosti*, 8(2), pp. 145-151 [online]. Available at: <http://dx.doi.org/10.18412/1816-0387-2016-1-29-36> (in Russian).
6. Kotarba, A., Rožek, W., Serafin, I. & Sojka, Z. (2007) Reverse Effect of Doping on Stability of Principal Components of Styrene Catalyst: KFeO_2 and $\text{K}_2\text{Fe}_{22}\text{O}_{34}$, *Journal of Catalysis*, 247(2), pp. 238-244 [online]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2007.02.009> (accessed 11.02.2024).
7. Meima, G.R. & Menon, P.G. (2001) Catalyst Deactivation Phenomena in Styrene Production, *Applied Catalysis A: General*, 212, pp. 239-245 [online]. Available at: <https://ru.scribd.com/document/342010350/Catalyst-Deactivation-Phenomena-in-Styrene> (accessed 11.02.2024).
8. Anikanova, L.G. & Dvoretckii, N.V. (2012) Distribution of Alkaline Promoters within the Structure of Iron Oxide Catalyst for Dehydrogenation, *Kataliz v promyshlennosti*, 4(4), pp. 307-312. DOI: 10.1134/S2070050412040022 (in Russian).
9. Abe, K., Ohshima, M., Kurokawa, H. & Miura, H. (2010) Effect of addition of Ce to Fe-K mixed oxide catalyst in dehydrogenation of ethylbenzene, *Journal of the Japan Petroleum Institute*, 53(2), pp. 89-94. DOI: 10.1627/jpi.53.89.
10. Abe, K., Kano, Yu., Ohshima, M., Kurokawa, H. & Miura, H. (2011) Effect of adding Mo to Fe-Ce-K mixed oxide catalyst on ethylbenzene dehydrogenation, *Journal of the Japan Petroleum Institute*, 54(5), pp. 338-343. DOI: 10.1627/jpi.54.338.
11. Nariki, S., Ito, S., Uchinokura, K. & Yoneda, N. (1988) Formation of β -, β' - and β'' -Alumina Type Ferrites in $\text{Rb}_2\text{O}-\text{Fe}_2\text{O}_3$ and $\text{Cs}_2\text{O}-\text{Fe}_2\text{O}_3$ Systems and Ionic Conduction of β - and β'' - Phases, *Journal of the Ceramic Society of Japan*, 96(1110), pp. 186-192 [online]. Available at: <https://doi.org/10.2109/jcersj.96.186> (accessed 10.02.2024).
12. Anikanova, L.G. & Dvoretckii, N.V. (2020) Effect of Doubly Charged Ion Additives on the Activity and Chemical Stability of Catalytically Active Potassium Ferrites, *Kataliz v promyshlennosti*, 12(3), pp. 201-206. DOI: 10.1134/s2070050420030022 (in Russian).
13. Bugaenko, L.T., Ryabykh, S.M. & Bugaenko, A.L. (2008) Almost complete system of average ionic crystallographic radii and its use for determining ionization potentials, *Vestn. mosk. un-ta. Ser. 2. Khimiya*, 49(6), pp. 363-384 [online]. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pochti-polnaya-sistema-srednih-ionnyh-kristallograficheskikh-radiusov-i-ee-ispolzovanie-dlya-opredeleniya-potentsialov-ionizatsii/viewer> (accessed 12.02.2024) (in Russian).
14. Dvoretckaya, A.N., Anikanova, L.G., Sudzilovskaya, T.N., Malysheva, Z.G. & Dvoretckiy, N.V. (2023) Formation of a ceramic structure of promoted iron oxide catalyst, *From Chemistry Toward Technology Step-By-Step*, 4(3), pp. 60-68 [online]. Available at: <https://doi.org/10.52957/2782-1900-2024-4-3-60-68> (accessed 21.02.2024) (in Russian).

Received 13.05.2024

Approved 21.05.2024

Accepted 22.05.2024



Scientific article

UDC 547-327:543.42

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-147-151

SYNTHESIS AND ANALYSIS OF (2Z)-4-(4-METHYLANILINO)-4-OXOBUT-2-ENOIC ACID

Yu. R. Yusifova, O. S. Goryacheva

Yulia R. Yusifova, Student; Olga S. Goryacheva, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor
Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia,
yuyusifova@yandex.ru; goryachevaos@ystu.ru

Keywords:

p-toluidine, maleic anhydride,
(2z)-4-(methylanilino)-4-oxobut-2-enoic
acid, IR and NMR¹H- spectroscopy,
potentiometric titration, metrological
characteristics

Abstract. The paper identified the structure of synthesised maleic acid monoamide by physical methods of analysis. The authors have determined the solubility of maleic acid monoamide in organic solvents with different properties and dielectric constant values. The paper describes the solvent ratio allowing the analysis with the best metrological properties. The reaction between *p*-toluidine and maleic anhydride to form (2z)-4-(methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid proceeds with high yield; mass fraction of the main substance is 94.23±0.69 %.

For citation:

Yusifova, Yu.R. & Goryacheva, O.S. (2024) Synthesis and analysis of (2z)-4-(4-methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid, *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*, 5(2), pp. 147-151 [online]. Available at: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5176/view>

Introduction

Aromatic polycarboxylic acids with additional oxygen-containing functional groups in the molecule are the most important class of chemical compounds necessary for the development of pharmaceutical, food, polymer, and other industries in Russia.

Compounds derived from maleic acid monoamide are able to reduce the action of the enzyme monoglyceridlipase. They are of great importance in many physiological processes [1]. It is possible to obtain benzylquinolcarboxylic acid from maleic acid monoamide. It blocks cells affecting the human central nervous system. Indeed, maleic acid monoamide derivatives can be used for the production of anticancer drug Carboplatin active substance. Benzothiazine derivatives obtained on the basis of monoamide are used as drugs for the treatment of diabetes mellitus and obesity [2, 3].

Maleic acid monoamide is also of interest as a basis for new heterocyclic compounds preparation. In combination with maleinimides they are used in the domestic polymer industry [4]. Those polymers have good chemo- and heat resistance and strength. They are used for the

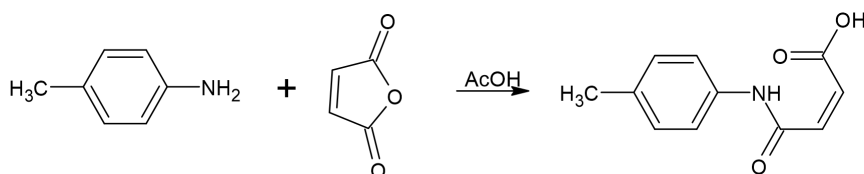


production of rubber products, composite materials, and protective clothing. Currently, there is no such production in the Russian Federation; raw materials previously were supplied from Germany; nowadays they are imported from China and India.

Various methods for the synthesis of (2Z)-4-(4-methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid have been described in the literature [5, 6]. However, there are no data on the quantitative analysis of the target compound. Moreover, it requires additional studies.

Main body

We obtained (2Z)-4-(4-Methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid from the interaction of *p*-toluidine and maleic anhydride according to the procedure described in [5].



To identify the obtained compounds we used conventional physical methods of analysis: IR and ¹H NMR spectroscopy, melting point determination.

We determined the melting point of the obtained samples on the "Electrothermal IA" 9300 Series; the range is 188-192 °C.

We took IR spectra using a Perkin Elmer FT-IR Spectrometer ("SPECTRUM-TWO") by disturbed total internal reflection in the range 4000-400 cm⁻¹ [7]. IR spectrum, ν , cm⁻¹: 3285 (NH); 1696, 1632, 1529 (C=O); 1505 (Ar-H); 970 (trans-CH=CH); 811 (1,4-substitution).

We recorded the ¹H NMR spectra on a Bruker MSL-300 with an operating frequency of 300 MHz. NMR data ¹H: 1H (δ , ppm; J, Hz): 6.24 (1H, d, J = 12.2), 6.92 (1H, d, J = 12.1), 7.45 (2H, d, J=7.7), 10.25 (1H, s), 13.31 (1H, s).

The performed research allows us to identify the obtained compound as (2Z)-4-(4-methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid. It is in full agreement with the results of [8]. The theoretical yield of the product according to the results of calculations was 93-97%.

The basis for the development of a new quantification technique is the consideration of reaction-analytical centres in the molecule of (2Z)-4-(4-methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid [9] are as follows:

- 1) determination of the -Ph-CH₃ radical;
- 2) definition of the C-N bond;
- 3) determination of the carbonyl group (C=O);
- 4) determination of the conjugated C=C bond;
- 5) definition of -NH- as a group containing an unshared electron pair;
- 6) determination of the carboxyl group (UNS).

According to literature data, dissociation constant of (2Z)-4-(4-methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid is 2.81±0.25. Hence, acid-base titration can be used for quantitative chemical analysis.

(2Z)-4-(4-methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid is insoluble in water. Therefore, we conducted the necessary study. The results are presented in Table 1.

**Table 1.** (2Z)-4-(4-methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid solubility study

Solvent	Degree of solubility	Dielectric permittivity at 25 °C
Distilled water	Not soluble	78.5
Acetone	Soluble	20.9
Isopropyl alcohol	Soluble	18.3
Triethylamine	Slightly soluble	2.4
1,4-dioxane	Slightly soluble	2.2
Chloroform	Slightly soluble	4.8
N,N-dimethylformamide	Slightly soluble	36.7

Based on the obtained data, we assume to use acetone or isopropyl alcohol for titration. They are amphiprotic solvents with close values of dielectric permittivity and autoprotolysis constants [11].

We used a standard pair for acid-base titration: glass and silver chloride electrodes. As a working solution we chose alcoholic solution of potassium hydroxide. We investigated the effect of the solvent on the confidence limits of the measurement interval by varying the ratio of the solvents chosen previously.

We performed mathematical processing of the measurement results in accordance with GOST R 8.736-2011 [12]. The series of titrations consisted of six experiments. The results are presented in Table 2.

Table 2. Effect of solvent on the confidence limits of the mass fraction measurement interval of (2Z)-4-(4-methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid

Solvents	Mass fraction of acid, %
Acetone	95.67±5.02
Isopropyl alcohol	84.78±2.29
Isopropyl alcohol : acetone = 1:4	96.17±3.57
Isopropyl alcohol : acetone = 4:1	92.86±1.97
Isopropyl alcohol : acetone = 3:4	92.09±3.60
Isopropyl alcohol : acetone = 4:3	94.23±0.69
Isopropyl alcohol : acetone = 1:2	95.45±1.58
Isopropyl alcohol : acetone = 2:1	89.47±3.42

According to the presented data, the smallest confidence interval of mass fraction determination results of (2Z)-4-(4-methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid is obtained with a mixture of solvents, isopropyl alcohol, and acetone in the ratio 4:3. These data confirm the theoretical calculations on the product yield. For comparison, in the earlier mentioned paper [5] solvents were used in the titration in the ratio 1:1; the mass fraction of acid was only 91.0%, which indicates its underestimation. The optimum ratio for titration is 4:3; the mass fraction of acid is close to the theoretically calculated value and the confidence limits of the measurement interval have the narrowest range. Thus, the accuracy of the quantitative analysis is improved.

To determine experimentally the minimum amount of the compound under study by non-aqueous potentiometric titration, a series of exact suspensions were examined, both upward and downward in mass. The solvent used was the above solvent mixture. Fig. 1 shows the experimental results. The detection limit of (2Z)-4-(4-methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid is 0.002 mol/dm³.

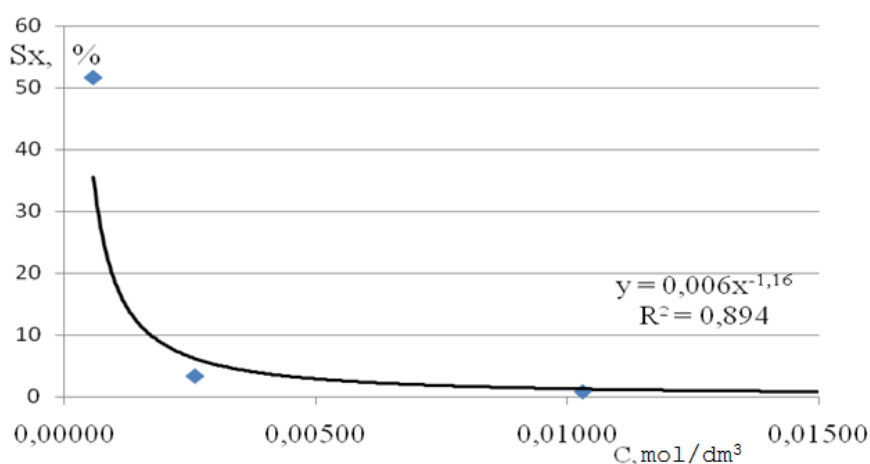


Fig. 1. Dependence of the relative standard deviation on the level of determined concentration

Conclusions

We determined the optimum isopropyl alcohol to acetone ratio of 4:3 for titration by studying the solubility of the synthesised (2z)-4-(methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid in various organic solvents. The mass fraction of (2z)-4-(methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid is $(94.23 \pm 0.69)\%$. The data confirm the theoretical calculations on the product yield. The detection limit of the test object under the selected conditions is 0.002 mol/dm^3 .

References

1. Matuszak, N., Muccioli, G.G. & Labar, G. (2009) Synthesis and in Vitro Evaluation of N-Substituted Maleimide Derivatives as Selective Monoglyceride Lipase Inhibitors, *J. Med. Chem.*, 52(23), pp. 7410-7420.
2. Firstova, A.A., Kofanov, E.R., Zakshevskaya, V.M. & Kovaleva, M.I. (2019) Synthesis amides of carbonic acids with imides and cyclicaliphatic fragments and the study of genotoxic activity using the allium test method, *Biorganicheskaya khimiya*, 45(3), pp. 204-213. DOI: 10.1134/S0132342319030023 (in Russian).
3. Fahmy, M., Mohamed, R. & Mohamed, N. (2012) Novel Antimicrobial Organic Thermal Stabilizer and Co-Stabilizer for Rigid PVC, *Molecules*, 17(7), pp. 7927-7940.
4. Maréchal, E. & Wilks, E.S. (2001) Generic source-based nomenclature for polymers // *Pure and Applied Chemistry Journal*, 73(9), pp. 1511-1519. DOI: 10.1351/pac200173091511.
5. Rozhkov, S.S. (2018) *Synthesis of the reaction of nitrogen-containing derivatives of maleic acid and heterocyclic compounds on their basis*. PhD. Yaroslavl. (in Russian).
6. Zorina, A.V., Falaleev, A.V. & Shikhaliev, H.S. (2008) About the peculiarity of interactions of N-arylmaleinimides with 2-aminophenol, *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmaciya*, (2), pp. 29-31 (in Russian).
7. Pretsch, E., Bühlmann, F. & Affolter, K. (2009) *Structure determination of organic compounds: spectral data tables*. Moscow: Mir; BINOM. Laboratory of Knowledge (in Russian).
8. Yusifova, Yu.R., Gruzdeva, Y.S. & Goryacheva, O.S. (2024) Spectral analysis of biologically active substances using the example of (2z)-4-(4-methylanilino)-4-oxobut-2-enoic acid, *77-ya vsrossijskaya nauchno-tekhnicheskaya konferenciya studentov, magistrantov i aspirantov s mezhdunar. uchastiem: sb. materialov konf.* In 3 parts. Part. 1. Yaroslavl: Izd-vo YaSTU, pp. 183-187 [online]. Available at: <https://www.ystu.ru/files/2024/HTK-2024.pdf> (accessed 19.04.2024) (in Russian).
9. Isaev, R.N. (2003) *Questions of theory and practice of modern analytical chemistry of maleinimides*. PhD. Tomsk. (in Russian).

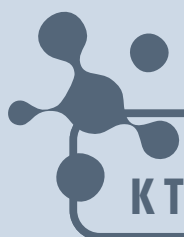


10. Cuijuan, Li, Mingquan, Lv, Shuying, Han & Tanfeng, Xu. (2014) 4-[(4-Methylphenyl)amino]-4-oxobut-2-enoic acid: 4-[(4-Methylphenyl)amino]-4-oxobut-2-enoic acid as a biochemical reagent. physical and chemical properties of the reagent, *Guiechem.*, 20(2) [online]. Available at: <https://www.guidechem.com/encyclopedia/4-4-ethylphenyl-amino-4-oxobut-dic1640369.html> (accessed 10.02.2024).
11. Kreshkov, A.P. (1982) *Analytical chemistry of non-aqueous solutions*. Moscow: Khimiya (in Russian).
12. GOST R 8.736-2011. (2013) *State system for ensuring the uniformity of measurements. Direct multiple measurements. Methods of measurement results processing. Basic provisions*. Moscow: Standardinform (in Russian).

Received 13.05.2024

Approved 21.05.2024

Accepted 22.05.2024



**ОТ ХИМИИ
К ТЕХНОЛОГИИ**

**ШАГ
ЗА
ШАГОМ**

ТОМ 5, ВЫПУСК 2, 2024