



СИНТЕЗ 3-ЦИАНОБЕНЗОЛ-1-СУЛЬФОНИЛХЛОРИДОВ

П. А. Агатъев, Р. М. Шленев, А. В. Тарасов, Г. В. Рыбина

Агатъев П.А.

АО “Химтраст”, Промзона территория, 13Б кор. 3, Нижнекамск, респ. Татарстан, 423570

E-mail: pavelagatyev@yandex.ru

Шленёв Р.М., канд. хим. наук

ООО “Технология лекарств”, Рабочая ул. Д2А, стр. 31, г. Химки, Московская обл., 141400

E-mail: schlenev.roman@yandex.ru

Тарасов А.В., д-р хим. наук, профессор, Рыбина Г.В., канд. хим. наук, доцент

Институт химии и химической технологии, Ярославский государственный технический университет, Московский пр., 88, Ярославль, Российская Федерация, 150023

E-mail: tarasovav@ystu.ru, rybinagv@ystu.ru

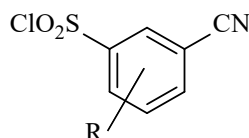
Ключевые слова:

метод получения, 3-цианобензол-1-сульфонилхлоридов, антитромбоцитарные и сельскохозяйственные бактерицидные препараты

Предложен метод получения 3-цианобензол-1-сульфонилхлоридов – ценных реагентов тонкого органического синтеза, используемых при получении антитромбоцитарных и сельскохозяйственных бактерицидных препаратов, фармацевтических композиций и биологически-активных соединений.

Введение

3-Цианобензол-1-сульфонилхлориды являются ценными реагентами для различных областей тонкого органического синтеза.



Известно, что данные соединения находят применение для формирования соответствующей сульфонамидной компоненты в сложно-функциональных соединениях различного назначения. В частности, при получении антитромбоцитарных [1] и сельскохозяйственных бактерицидных препаратов [2], фармацевтических композиций [3, 4], потенциальных противоопухолевых агентов [5, 6], антигельминтных [7] и противовоспалительных [8, 9] средств и др.

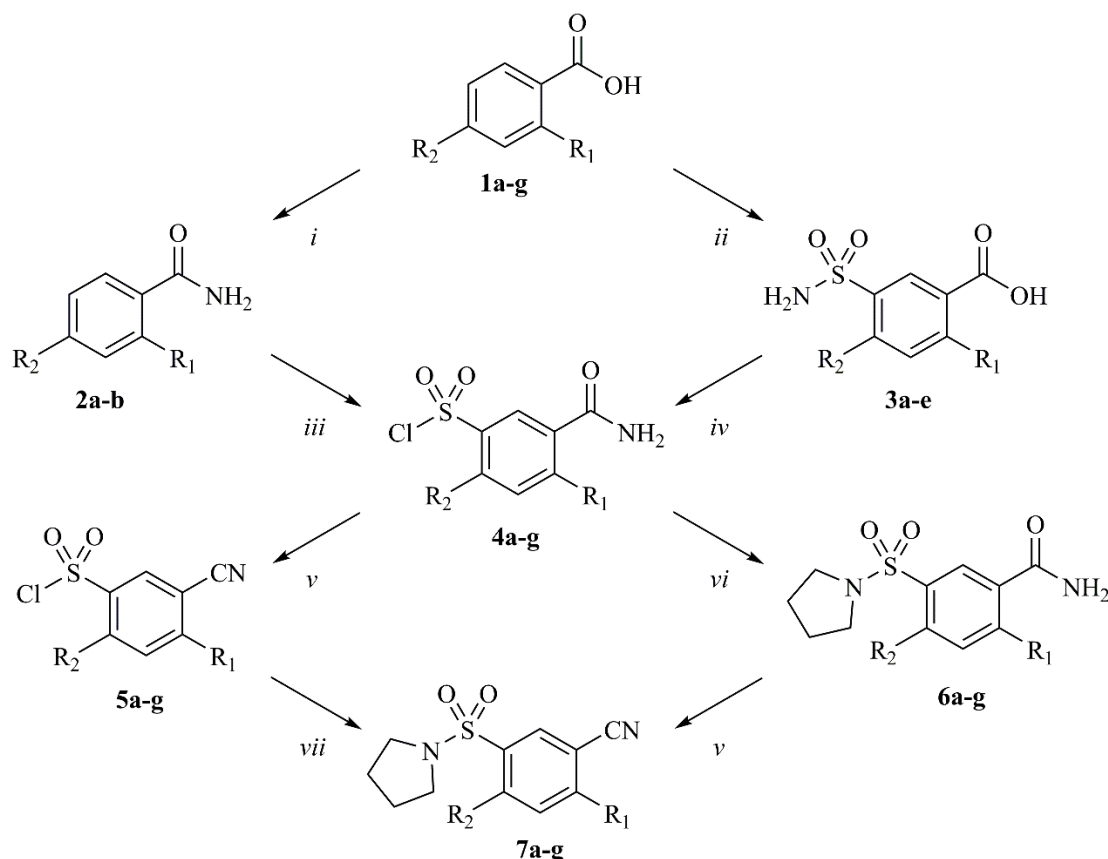
Несмотря на кажущуюся простоту строения, 3-цианобензол-1-сульфонилхлориды не являются широкодоступными реактивами. В каталогах коммерческих препаратов предлагается лишь ограниченный перечень соединений, а их средняя цена составляет 70–100 € за 1 грамм [10]. Целью настоящей работы является разработка универсального метода получения соединений данного ряда, основанного на использовании недорогого сырья и реагентов.



Отсутствие возможности их синтеза прямым сульфохлорированием соответствующих бензонитрилов отмечается уже в классических трудах по реакциям сульфирования [11]. В этом случае образование в ходе реакции циклического сульфамата и его разложение при выливании реакционной массы в воду не позволяет сохранить нитрильную группу в конечных продуктах. Альтернативным и широко известным методом прямого введения сульфонилхлоридной группы в ароматические соединения является реакция сульфохлорирования соответствующих диазониевых солей [12]. В работе [13] с использованием данной реакции была продемонстрирована возможность получения различных цианобензолсульфонилхлоридов. Однако недостатками предлагаемого метода являются сложность технологического оформления, необходимость в ряде дополнительных реагентов и наличие в продаже достаточно узкого перечня исходных аминобензонитрилов, что не позволяет рекомендовать его в качестве универсального.

Основная часть

В настоящей работе предлагается метод получения сульфонилхлоридов **5**, основанный на реакции дегидратации соответствующих бензамидов **4**, получение которых базируется на бензойных кислотах **1**, по схеме:



i: (1) SOCl₂, ДМФА; (2) MeCN, NH₂ (25% водный раствор); *ii*: (1) HSO₃Cl, 140°C, 2 ч; (2) NH₂ (25% водный раствор); *iii*: HSO₃Cl, 70°C, 2 ч; *iv*: HSO₃Cl, 90-100°C, 1-1.5 ч; *v*: POCl₃, 90°C, 30 мин; *vi*: (1) MeCN, пирролидин; (2) HCl; *vii*: MeCN, пирролидин.

1-2, 4-7. R₁ = H (**b,c,e**), Me (**a**), F (**d**), Cl (**g**); R₂ = H (**a,c,d,f**), OMe (**b**), F (**e**), Cl (**g**).
3. R₁ = H (**a,c**), F (**b**), Cl (**d,e**); R₂ = H (**a,b,d**), F (**c**), Cl (**e**).



3-Карбамоил-бензол-1-сульфонилхлориды **4** в зависимости от типа заместителей в ядре исходной бензойной кислоты **1** могут быть получены двумя методами: прямым сульфохлорированием бензамидов **2**, содержащих электронодонорные группы [12], либо с использованием реакции внутримолекулярного переамидирования сульфонамидов **3** [14], содержащих электроноакцепторные заместители. Выходы полученных данными методами соединений **4a-g** находятся в пределах 42–78%. В ИК-спектрах бензамидов **4a-g** зафиксированы полосы поглощения, характерные для карбоксамидных и сульфонилхлоридных фрагментов. Для дополнительного подтверждения строения сульфонилхлориды **4a-g** были обработаны пирролидином, а полученные сульфонамиды **6a-g** охарактеризованы методами ЯМР ^1H и ИК-спектроскопии. В ЯМР ^1H спектрах соединений **6a-g** во всех случаях были обнаружены сигналы протонов карбоксамидного и сульфонамидного фрагментов.

Реакция дегидратации бензамидов является наиболее простым и хорошо изученным методом получения бензонитрилов. В классическом варианте исходный бензамид должен нагреваться в среде водоотнимающего агента (SOCl_2 , POCl_3 , COCl_2 , P_2O_5 , др.) в присутствии основания (пиридин, ДМФА, NaHSO_3 , др.) [15, 16]. Однако в случае соединений **4** наличие свободной сульфонилхлоридной группы может неблагоприятно сказываться на ходе реакции с участием основных агентов, которые могут привести к гидролизу этой группы или иному химическому превращению. Поэтому для синтеза целевых цианобензолсульфонилхлоридов **5a-g** нами предлагается отказ от использования дополнительных реагентов. Сравнение реакционной способности бензамидов **4a-g** в среде SOCl_2 и POCl_3 показало, что хлористый тионил даже при температуре кипения и длительном нагревании проявляет слабую дегидратирующую активность. Во всех случаях в продуктах были обнаружены лишь исходные бензамиды **4** (контроль осуществляли методом тонкослойной хроматографии и по температуре плавления). Гораздо лучших результатов удалось достичь с использованием в качестве водоотнимающего агента POCl_3 . В независимости от типа заместителя в исходном соединении **4** при температуре 85–90 °С и времени реакции 30 минут целевые цианобензолсульфонилхлориды **5a-g** удалось получить с выходами 80–94%. В ИК-спектрах полученных продуктов зафиксировано исчезновение полос поглощения карбоксамидных фрагментов и появление соответствующих полос в области 2230 cm^{-1} , свидетельствующих о наличии цианогруппы. Также для дополнительного подтверждения строения сульфонилхлориды **1a-g** были обработаны пирролидином, а полученные сульфонамиды **7a-g** охарактеризованы методами ЯМР ^1H и ИК-спектроскопии. В ЯМР ^1H спектрах соединений **7a-g** во всех случаях не были обнаружены сигналы протонов карбоксамидного фрагмента.

Цианобензолсульфонамиды **7a-g** были также успешно получены встречным синтезом на основе соединений **6a-g**, в аналогичных условиях реакции дегидратации. Выходы продуктов составили 82–92%, а их спектральные и физико-химические характеристики идентичны зафиксированным для соединений **7**, полученных из соединений **5**.



Экспериментальные данные

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Bruker DRX400 (400 МГц). Растворитель: $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт – ТМС. ИК-спектры регистрировали на спектрометре Фурье RX-1 Perkin Elmer с длиной волны 700–4000 cm^{-1} . Анализируемый образец помещали в прибор в виде суспензии в вазелиновом масле между пластинами из KBr. Масс-спектры регистрировались на ВЭЖХ/МС спектрометре Shimadzu Prominence LCMS-2020, оснащенный хроматографической колонкой ($t = 40$ °С, элюент – ацетонитрил) и масс-спектрометром (LCMS-2020, m/z диапазон 0–2000, режимы ионизации: ESI/ACPI).

3-Карбамоил-4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (4a). К 3 г (0.022 моль) бензамида **2a** прибавляли 4.4 мл (0.066 моль) хлорсульфоновой кислоты. Реакционную смесь выдерживали при температуре 70 °С в течение 2 ч. Продукт выделяли выливанием реакционной массы на лед и очищали перекристаллизацией из толуола. Выход 3.899 г (75%), бежевые кристаллы, т.пл. 149.5–151 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3446, 3302, 3259, 3200 (CON–H), 1663 (C=O), 1620 (CON–H), 1592 (C– $\text{C}_{\text{аром.}}$), 1374, 1175 (SO_2).

Соединение **4b** получено аналогично.

5-Карбамоил-2-метоксибензол-1-сульфонилхлорид (4b). Выход 4.120 г (83 %), белые кристаллы, т.пл. 135.5–136.5 °С. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3428, 3414, 3367, 3300 (CON–H), 1682 (C=O), 1625 (CON–H), 1601, 1503 (C– $\text{C}_{\text{аром.}}$), 1556 (CON–H), 1376, 1178 (SO_2).

3-Карбамоилбензол-1-сульфонилхлорид (4c). К 3 г (0.015 моль) сульфонида **3a** прибавляли 4.0 мл (0.060 моль) хлорсульфоновой кислоты. Реакционную смесь после опадения образующейся пены выдерживали при температуре 100 °С в течение 1 ч. Продукт выделяли выливанием реакционной массы на лед и очищали перекристаллизацией из толуола. Выход 2.264 г (69%), белые кристаллы, т.пл. 78–80 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3427, 3290, 3210 (CON–H), 3072 (C– $\text{H}_{\text{аром.}}$), 1654 (C=O), 1635, 1613 (CON–H), 1569 (C– $\text{C}_{\text{аром.}}$), 1556 (CON–H), 1382, 1373, 1184 (SO_2).

Соединения **4d-g** получены аналогично.

3-Карбамоил-4-фторбензол-1-сульфонилхлорид (4d). Температура реакции 100 °С, продолжительность 2 ч. Выход 1.438 г (44%), белые игольчатые кристаллы, т.пл. 110–113 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3444, 3418, 3283, 3238, 3171 (CON–H), 3098 (C– $\text{H}_{\text{аром.}}$), 1684, 1663 (C=O), 1628 (CON–H), 1608 (C– $\text{C}_{\text{аром.}}$), 1569 (CON–H), 1379, 1178 (SO_2).

5-Карбамоил-2-фторбензол-1-сульфонилхлорид (4e). Температура реакции 90 °С, продолжительность 2 ч. Выход 1.351 г (42%), белые кристаллы, т.пл. 135.5–137 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3471, 3356, 3289, 3150 (CON–H), 3072 (C– $\text{H}_{\text{аром.}}$), 1685 (C=O), 1600, 1494 (C– $\text{C}_{\text{аром.}}$), 1376, 1188 (SO_2).

3-Карбамоил-4-хлорбензол-1-сульфонилхлорид (4f). Температура реакции 100 °С, продолжительность 2 ч. Выход 2.501 г (77%), белые кристаллы, т.пл. 143–145 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3363, 3183 (CON–H), 1658, 1643 (C=O), 1618 (CON–H), 1589 (C– $\text{C}_{\text{аром.}}$), 1377, 1176 (SO_2).

5-Карбамоил-2,4-дихлорбензол-1-сульфонилхлорид (4g). Температура реакции 90 °С, продолжительность 3 ч. Выход 2.504 г (78%), бежевые кристаллы, т.пл. 138–142 °С.



ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3383, 3292, 3223 (CON-H), 3086 (C-H_{аром.}), 1655 (C=O), 1619 (CON-H), 1606, 1585 (C-C_{аром.}), 1535 (CON-H), 1385, 1179 (SO₂).

3-Циано-4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (5a). К 1 г (4.279 ммоль) бензамида **4a** прибавляли 3 мл (32.772 ммоль) хлорокси фосфора. Реакционную смесь нагревали в течение 30 мин при температуре 85–90 °С, затем охлаждали, прибавляли 5 мл ацетонитрила. Продукт выделяли выливанием полученного раствора на 10 г льда и отфильтровывали полученный осадок. Продукт дополнительно может быть очищен перекристаллизацией из толуола. Выход 0.806 г (87%), бежевые кристаллы, т.пл. 70–71 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3056 (C-H_{аром.}), 2236 (C≡N), 1596 (C-C_{аром.}), 1376, 1194, 1168 (SO₂).

Соединения **5b-g** получены аналогично.

5-Циано-2-метоксибензол-1-сульфонилхлорид (5b). Выход 0.867 г (93%), белые кристаллы, т.пл. 129–131 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3079 (C-H_{аром.}), 2233 (C≡N), 1604, 1497 (C-C_{аром.}), 1369, 1167 (SO₂).

3-Цианобензол-1-сульфонилхлорид (5c). Выход 0.747 г (81%), бежевые кристаллы, т.пл. 44–46 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3058 (C-H_{аром.}), 2233 (C≡N), 1596 (C-C_{аром.}), 1378, 1171 (SO₂).

3-Циано-4-фторбензол-1-сульфонилхлорид (5d). Выход 0.741 г (80%), бежевые кристаллы т.пл. 68–70 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3083, 3066 (C-H_{аром.}), 2242 (C≡N), 1610, 1574, 1492 (C-C_{аром.}), 1373, 1192, 1163 (SO₂).

5-Циано-2-фторбензол-1-сульфонилхлорид (5e). Выход 0.759 г (82 %), темно-коричневое масло.

3-Циано-4-хлорбензол-1-сульфонилхлорид (5f). Выход 0.850 г (91%), белые кристаллы, т.пл. 56.5–57 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3088, 3064 (C-H_{аром.}), 2242 (C≡N), 1585 (C-C_{аром.}), 1381, 1180, 1167 (SO₂).

2,4-Дихлорбензол-5-циано-1-сульфонилхлорид (5g). Выход 0.882 г (94%), белые кристаллы, т.пл. 74–77 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3092, 3068 (C-H_{аром.}), 2240 (C≡N), 1581, 1572 (C-C_{аром.}), 1390, 1379, 1181 (SO₂).

2-метил-5-(пирролидин-1-илсульфонил) бензамид (6a). К раствору 1 г (4.280 ммоль) бензамида **4a** в 5 мл ацетонитрила прибавляли 0.7 мл (8.560 ммоль) пирролидина. Реакционную смесь перемешивали в течение 2–3 мин и продукт выделяли прибавлением 5 мл воды. Дополнительно продукт может быть очищен перекристаллизацией из смеси этанол-вода (1:1 об.). Выход 0.90 г (78%), белые кристаллы, т.пл. 205–207 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3455, 3360, 3327 (CON-H), 1681, 1669 (C=O), 1610 (N-H), 1331, 1171, 1156 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 1.66 (м, 4H, 2CH₂), 2.44 (с, 3H, CH₃), 3.14 (м, 4H, N(CH₂)₂), 7.49 (д, 1H, H-3, ³J 8.0), 7.58 (с, 1H, CONH₂), 7.67 (д, 1H, H-6, ⁴J 1.9), 7.73 (д.д., 1H, H-4, ³J 8.0, ⁴J 1.9), 7.96 (с, 1H, CONH₂). Масс-спектр (ESI): *m/z* 267 [M]⁺ (100.0). *M* 268.33.

Соединения **6b-c**, **e-g** получены аналогично. В синтезе соединения **6d** вместо двукратного молярного избытка пирролидина использовали молярное соотношение реагентов **4d**: пирролидин : триэтиламин = 1 : 1 : 2.

4-метокси-3-(пирролидин-1-илсульфонил) бензамид (6b). Выход 0.975 г (86%), белые кристаллы, т.пл. 218–220.5 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3411, 3367, 3306 (CON-H),



1682 (C=O), 1626 (N–H), 1601, 1504 (C–C_{аром.}), 1320, 1158 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м.д. (J, Гц): 1.74 (м, 4H, 2CH₂), 3.23 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3.96 (с, 3H, OCH₃), 7.31 (д, 1H, H-5, ³J 8.7), 7.38 (с, 1H, CONH₂), 8.08 (с, 1H, CONH₂), 8.13 (д.д., 1H, H-6, ³J 8.7, ⁴J 2.3), 8.30 (д, H-2, ⁴J 2.3). Масс-спектр (ESI): *m/z* 283 [M]⁺ (100.0). *M* 284.33.

3-(пирролидин-1-илсульфонил) бензамид (6с). Выход 0.943 г (81%), бежевые игольчатые кристаллы, т.пл. 226–229 °С. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3431, 3370, 3327 (CON–H), 1690, 1664 (C=O), 1617 (N–H), 1335, 1167 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м.д. (J, Гц): 1.64 (м, 4H, 2CH₂), 3.16 (м, 4H, N(CH₂)₂), 7.62 (с, 1H, CONH₂), 7.72 (т, 1H, H-5, ³J 7.8), 7.95 (д, 1H, H-6, ³J 7.8), 8.18 (д, 1H, H-4, ³J 7.8), 8.25 (м, 1H, H-2), 8.29 (с, 1H, CONH₂). Масс-спектр (ESI): *m/z* 253 [M]⁺ (100.0). *M* 254.31.

2-фтор-5-(пирролидин-1-илсульфонил) бензамид (6d). Выход 0.835 г (73%), белые кристаллы, т.пл. 172–174 °С. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3374 (CON–H), 1695, 1662 (C=O), 1608 (N–H), 1575 (C–C_{аром.}), 1340, 1169 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м.д. (J, Гц): 1.67 (м, 4H, 2CH₂), 3.16 (м, 4H, N(CH₂)₂), 7.55 (т, 1H, H-3, ³J_{H³-H⁴} 9.1, ³J_{H³-F} 9.1), 7.86 (с, 1H, CONH₂), 7.96 (м, 2H, H-4, CONH₂), 8.00 (д.д., 1H, H-6, ⁴J_{H⁶-F} 6.6, ⁴J_{H⁶-H⁴} 2.4). Масс-спектр (ESI): *m/z* 271 [M]⁺ (100.0). *M* 272.30.

4-фтор-3-(пирролидин-1-илсульфонил) бензамид (6е). Выход 0.867 г (76%), белые кристаллы, т.пл. 190–192 °С. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3454, 3353, 3297 (CON–H), 1686 (C=O), 1616 (N–H), 1598, 1485 (C–C_{аром.}), 1337, 1156 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м.д. (J, Гц): 1.76 (м, 4H, 2CH₂), 3.25 (м, 4H, N(CH₂)₂), 7.60 (м, 2H, H-5, CONH), 8.27 (м, 3H, H-2, H-6, CONH). Масс-спектр (ESI): *m/z* 271 [M]⁺ (100.0). *M* 272.30.

2-хлор-5-(пирролидин-1-илсульфонил) бензамид (6f). Выход 0.962 г (85%), белые кристаллы, т.пл. 196–198 °С. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3365 (CON–H), 1654 (C=O), 1628 (N–H), 1592 (C–C_{аром.}), 1338, 1150 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м.д. (J, Гц): 1.69 (м, 4H, 2CH₂), 3.17 (м, 4H, N(CH₂)₂), 7.75 (м, 2H, H-3, H-6), 7.80 (с, 1H, CONH), 7.83 (д.д., 1H, H-4, ³J 8.4, ⁴J 2.2), 8.09 (с, 1H, CONH). Масс-спектр (ESI): *m/z* 288 [M]⁺ (100.0). *M* 288.75.

5-(пирролидин-1-илсульфонил)-2,4-дихлорбензамид (6g). Выход 0.920 г (82%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 218–221 °С. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3358 (CON–H), 1657 (C=O), 1631 (N–H), 1586 (C–C_{аром.}), 1352, 1155 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м.д. (J, Гц): 1.84 (м, 4H, 2CH₂), 3.32 (м, 4H, N(CH₂)₂), 7.84 (с, 1H, CONH), 7.90 (с, 1H, H-3), 7.98 (с, 1H, H-6), 8.11 (с, 1H, CONH). Масс-спектр (ESI): *m/z* 322 [M]⁺ (100.0). *M* 323.20.

2-метил-5-(пирролидин-1-илсульфонил) бензонитрил (7а). Метод а. К раствору 0.5 г (2.318 ммоль) соединения **5а** в 3 мл ацетонитрила прибавляли 0.38 мл (4.637 ммоль) пирролидина. Реакционную смесь перемешивали в течение 2–3 мин и продукт выделяли прибавлением 5 мл воды. Дополнительно продукт может быть очищен перекристаллизацией из смеси этанол-вода (1:1 об.). Метод б. К 0.5 г (1.863 ммоль) бензамида **6а** прибавляли 3 мл (16.386 ммоль) хлорокиси фосфора. Реакционную смесь нагревали в течение 30 мин при температуре 85–90 °С, затем охлаждали, прибавляли 5 мл ацетонитрила. Продукт выделяли выливанием полученного раствора на 10 г льда и отфильтровывали полученный осадок. Продукт дополнительно может быть очищен перекристаллизацией из смеси этанол-вода (1:1 об.). Выход 0.419 г (72%) (метод а), 0.427 г (91%) (метод б), белые



кристаллы, т.пл. 113–115 °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3055 (C–H_{аром.}), 2231 (C≡N), 1597 (C–C_{аром.}), 1342, 1154 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.66 (м, 4H, 2CH₂), 2.58 (с, 3H, CH₃), 3.17 (м, 4H, N(CH₂)₂), 7.72 (д, 1H, H-3, ³*J* 8.1), 8.00 (д.д., 1H, H-4, ³*J* 8.1, ⁴*J* 1.9), 8.17 (д, H-6, ⁴*J* 1.9). Масс-спектр (ESI): *m/z* 249 [M]⁺ (100.0). *M* 250.32.

Соединения **7b-g** получены аналогично с использованием обоих методов. В синтезе соединения **7d** по методу *a* вместо двукратного молярного избытка пирролидина использовали молярное соотношение реагентов **5d** : пирролидин : триэтиламин = 1 : 1 : 2.

4-метокси-3-(пирролидин-1-илсульфонил) бензонитрил (7b). Выход 0.435 г (76%) (метод *a*), 0.421 г (90%) (метод *б*), белые кристаллы, т.пл. 145–148 °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3056 (C–H_{аром.}), 2225 (C≡N), 1599, 1487 (C–C_{аром.}), 1336, 1151 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.76 (м, 4H, 2CH₂), 3.25 (м, 4H, N(CH₂)₂), 4.01 (с, 3H, OCH₃), 7.45 (д, 1H, H-5, ³*J* 8.5), 8.11 (м, 2H, H-2, H-6). Масс-спектр (ESI): *m/z* 265 [M]⁺ (100.0). *M* 266.32.

3-(пирролидин-1-илсульфонил) бензонитрил (7c). Выход 0.379 г (65%) (метод *a*), 0.379 г (82%) (метод *б*), белые кристаллы, т.пл. 100–103 °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3056 (C–H_{аром.}), 2234 (C≡N), 1414 (C–C_{аром.}), 1345, 1160 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.66 (м, 4H, 2CH₂), 3.19 (м, 4H, N(CH₂)₂), 7.84 (т, 1H, H-5, ³*J* 7.9), 8.12 (д, 1H, H-4, ³*J* 7.9), 8.17 (д, 1H, H-6, ³*J* 7.9), 8.25 (м, 1H, H-2). Масс-спектр (ESI): *m/z* 235 [M]⁺ (100.0). *M* 236.29.

2-фтор-5-(пирролидин-1-илсульфонил) бензонитрил (7d). Выход 0.337 г (58%) (метод *a*), 0.405 г (87%) (метод *б*), белые кристаллы, т.пл. 142–145 °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3066 (C–H_{аром.}), 2236 (C≡N), 1574, 1490 (C–C_{аром.}), 1348, 1337, 1156 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.68 (м, 4H, 2CH₂), 3.19 (м, 4H, N(CH₂)₂), 7.77 (т, 1H, H-3, ³*J*_{H3-H4} 9.0, ³*J*_{H3-F} 9.0), 8.20 (д.д.д., 1H, H-4, ³*J*_{H4-H3} 9.0, ⁴*J*_{H4-F} 5.0, ⁴*J*_{H4-H6} 2.4), 8.41 (д.д., 1H, H-6, ⁴*J*_{H6-F} 6.1, ⁴*J*_{H6-H4} 2.4). Масс-спектр (ESI): *m/z* 253 [M]⁺ (100.0). *M* 254.28.

4-фтор-3-(пирролидин-1-илсульфонил) бензонитрил (7e). Выход 0.398 г (69%) (метод *a*), 0.390 г (84%) (метод *б*), белые кристаллы, т.пл. 112.5–114.5 °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3061 (C–H_{аром.}), 2235 (C≡N), 1600, 1485 (C–C_{аром.}), 1344, 1154 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.78 (м, 4H, 2CH₂), 3.29 (м, 4H, N(CH₂)₂), 7.74 (т, 1H, H-5, ³*J*_{H5-H6} 9.7, ³*J*_{H5-F} 9.7), 8.26 (м, 2H, H-2, H-6). Масс-спектр (ESI): *m/z* 253 [M]⁺ (100.0). *M* 254.28.

2-хлор-5-(пирролидин-1-илсульфонил) бензонитрил (7f). Выход 0.421 г (73%) (метод *a*), 0.416 г (89%) (метод *б*), белые кристаллы, т.пл. 163–165.5 °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3064 (C–H_{аром.}), 2231 (C≡N), 1582 (C–C_{аром.}), 1358, 1161 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.68 (м, 4H, 2CH₂), 3.20 (м, 4H, N(CH₂)₂), 7.98 (д, 1H, H-3, ³*J* 8.5), 8.10 (д.д., 1H, H-4, ³*J* 8.5, ⁴*J* 2.2), 8.39 (д, H-6, ⁴*J* 2.2). Масс-спектр (ESI): *m/z* 270 [M]⁺ (100.0). *M* 270.74.

5-(пирролидин-1-илсульфонил)-2,4-дихлорбензонитрил (7g). Выход 0.430 г (76%) (метод *a*), 0.436 г (92%) (метод *б*), желтые кристаллы, т.пл. 148–150.5 °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 2230 (C≡N), 1581 (C–C_{аром.}), 1356, 1159 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.84 (м, 4H, 2CH₂), 3.34 (м, 4H, N(CH₂)₂), 8.28 (с, 1H, H-3), 8.39 (с, 1H, H-6). Масс-спектр (ESI): *m/z* 304 [M]⁺ (100.0). *M* 305.18.



Выводы и рекомендации

Таким образом, несмотря на простоту, предлагаемый метод является универсальным и позволяет получать широкую номенклатуру производных 3-цианобензол-1-сульфонидхлоридов **5** с высокой степенью чистоты на основе доступного сырья и реагентов. Также он позволяет значительно упростить возможное технологическое оформление процесса по сравнению с ранее предложенным [13] и уменьшить стоимость конечных соединений.

Литература

1. **Perzborn E., Seuter F., Fruchtmann R., Kohlsdorfer C.** Substituted phenyl-sulphon amides: пат. DE3632329(A1) Германия. N 19863632329. опубли. 31.03.1988.
2. **Igarashi K., Enomoto Y., Yanagida H., Gohara M., Iida N., Ozawa S., Kuwazuka T.** Sulfonamide based compound and agricultural germicide: пат. JPН0655708 (B2) Япония. N 19850099595. опубли. 27.07.1994.
3. **Witte E.-C., Stegmeier K., Doerge L.** Sulfonamidoalkyl cycloalkane compounds, processes for their production and pharmaceutical preparations: пат. DE3829455(A1) Германия. N 19883829455. опубли. 15.03.1990.
4. **Witte E.-C., Stegmeier K., Dorge L., Doerge, L.** Sulfonamidoalkyl cycloalkane compounds, processes for their production and pharmaceutical preparations: пат. EP0361113 (B1) Европа. N 19890115912. опубли. 07.07.1993.
5. **Owa T., Yoshino H., Okauchi T., et al.** *J. Med. Chem.* 1999. V. 42. N. 19. P. 3789-3799.
6. **Wakabayashi T., Ono N., Semba T., Haneda T.** Antitumor agent comprising combination of sulfonamide-containing heterocyclic compound with an angiogenesis inhibitor: пат. US2005119303 (A1) США. N 20040504676. опубли. 02.06.2005.
7. **Mrozik H.** Anthelmintic substituted sulfonamide derivatives: заявка US3953492 (A) США. N 19750562712. опубли. 27.04.1976.
8. **Hagmann W., Lin L., Liu P., Mumford R., Reger T., Smith N., Stock N., Zunic J.** Vla-4 antagonists: пат. US2007179190 (A1) США. N 20050591820. опубли. 02.08.2007.
9. **Reger T.S., Zunic J., Stock N., et al.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. V. 20. N. 3. P. 1173-1176.
10. Aldrich Chemistry 2012-2014: Handbook of Fine Chemicals. **Sigma-Aldrich**, 2011. P. 3216.
11. **Джилберт Э.Е.** Сульфирование органических соединений. Пер. с англ. под ред. А.И. Гершеновича. М.: Химия, 1969. 416 с. Gilbert E.E. Sulfonation and related reactions. New York: Interscience Publishers, 1965. 529 p.
12. **Cremlyn R.J.** Chlorosulfonic acid: A versatile reagent. RSC Publishing, 2002. 322 p.
13. **Malet-Sanz L., Ley S.V., Baxendale I.R., Madrzak J.** Preparation of arylsulfonyl chlorides by chlorosulfonylation of in situ generated diazonium salts using a continuous flow reactor. *Org. Biomol. Chem.* 2010. N. 8. P. 5324-5332.
14. **Тарасов А.В., Москвичев Ю.А., Писарев П.К., Никифорова А.А.** Способ получения арилхлорсульфонилбензамидов из бензойных кислот: пат. РФ № 2298548 С1. 10.05.2007.
15. Общая органическая химия. В 12 кн. Под ред. Д. Баротна, У.Д. Оллиса. Кн. 3. Азотсодержащие соединения. М.: Химия. 1982. 736 с. Comprehensive organic chemistry: The synthesis and reactions of organic compounds. A series of 6 volumes. Edited by D.Barton and W.D.Ollis. Volume 2. Nitrogen Compounds. Pergamon Press. 1979.
16. **Harrison I.T., Harrison S.** Compendium of Organic Synthetic Methods. John Wiley & Sons, Inc. 1971. 529 p.

Поступила в редакцию 15.09.2020

Принята к опубликованию 20.10.2020