

THE BASE PRESENCE AT THE ALKYL SULFOCHLORINATION OF β -AMINOPROPIOAMIDOXIMES IN CHLOROFORM AND WATER

Kayukova L.A.^{1*}, Vologzhanina A.V.², Yerlanuly A.¹, Duisenali A.M.¹

¹JSC «A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences», Almaty, Kazakhstan

²A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Moscow, Russia

*E-mail: lkayukova@mail.ru

Abstract. We have studied the regioselectivity of alkylsulfochlorination of β -(4-phenylpiperazin-1-yl)- and β -(benzimidazol-1-yl)-propioamidoximes using AlkSO_2Cl under two conditions: (i) in chloroform in the presence of tributylamine (Bu_3N) as a base at room temperature (r.t.); (ii) in water and acetone (4:1) without Bu_3N at r.t. The reaction under the conditions (i) leads to the return of the original amidoximes, the formation of 2-amino-8-phenyl-1,5,8-triazaspiro[4.5]dec-1-ene-5-ammonium chloride and β -(benzimidazole-1-yl)propioamidoxime hydrochloride. When alkylsulfochlorination occurs under conditions (ii): β -(4-phenylpiperazin-1-yl)propioamidoxime reacts with *iso*-propylsulfonyl chloride and β -(benzimidazol-1-yl)propioamidoxime – with methylsulfonyl chloride, 2-amino-8-phenyl-1,5,8-triazaspiro[4.5]dec-1-ene-5-ammonium hydrochloride, *iso*-propylsulfonate and *O*-methylsulfonyl- β -(benzimidazol-1-yl)propioamidoxime hydrochloride were obtained in quantitative yields. Thus, under conditions (i) Bu_3N binds alkylsulfochlorides into alkylsulfonyltributylammonium chlorides and the alkylsulfochlorination products of β -aminopropioamidoximes were not formed; under conditions (ii) alkylsulfochlorination products were isolated: 2-amino-8-phenyl-1,5,8-triazaspiro[4.5]dec-1-ene-5-ammonium *iso*-hydrochloride, propylsulfonate and *O*-methylsulfonyl- β -(benzimidazole-1-yl)propioamidoxime hydrochloride.

Key words: β -aminopropioamidoximes, alkylsulfochlorination, tributylamine, IR spectroscopy, NMR spectroscopy, X-ray diffraction analysis

Kayukova Lyudmila Alexandrovna Doctor of Chemical Sciences, Professor, Chief Researcher, e-mail: lkayukova@mail.ru

Vologzhanina Anna Vladimirovna Candidate of Chemical Sciences, Chief Researcher, e-mail: vologzhanina@mail.ru

Yerlanuly Azamat Abai Kazakh National Pedagogical University master's student, e-mail: azaraze8575@mail.ru

Duisenali Aidana Maksutovna Al-Farabi Kazakh National University PhD student, Junior researcher, e-mail: duisenali-a@mail.ru

Citation: Kayukova L.A., Yerlanuly A., Duisenali A.M., Vologzhanina A.V., Belyankova Y.O. The base use in the alkylsulfochlorination of β -(4-phenylpiperazin-1-yl)- and β -(benzimidazol-1-yl)-propioamidoximes in the chloroform and in the water. *Chem. J. Kaz.*, **2024**, 2(86), 36-41. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2024-2.2710-1185.19>

НАЛИЧИЕ ОСНОВАНИЯ ПРИ АЛКИЛСУЛЬФОХЛОРИРОВАНИИ β-АМИНОПРОПИОАМИДОКСИМОВ В ХЛОРОФОРМЕ И ВОДЕ

Л.А. Каюкова^{1*}, А.В. Вологжанина², А. Ерланулы¹, А.М. Дуйсенали¹

¹АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова», Алматы, Казахстан

²Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова, Москва, Россия

*E-mail: lkayukova@mail.ru

Резюме: Нами проведено исследование региоселективности алкилсульфохлорирования β-(4-фенилпиперазин-1-ил)- и β-(бензимидазол-1-ил)-пропиоамидоксимов с помощью AlkSO_2Cl в условиях: (i) в хлороформе в присутствии основания трибутиламина (Bu_3N) при комнатной температуре (к.т.); (ii) в воде и ацетоне (4:1) без Bu_3N при к.т. Реакция в условиях (i) приводит к возврату исходных амидоксимов, образованию хлорида 2-амино-8-фенил-1,5,8-триазаспиро[4.5]дек-1-ен-5-аммония и гидрохлорида β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима. Когда алкилсульфохлорирование происходит в условиях (ii), β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксим взаимодействует с *изо*-пропилсульфохлоридом и β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксим с метилсульфохлоридом, с количественными выходами получены гидрохлорид, *изо*-пропилсульфонат 2-амино-8-фенил-1,5,8-триазаспиро[4.5]дек-1-ен-5-аммония и гидрохлорид *О*-метилсульфонил-β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима. Таким образом, в условиях (i) Bu_3N связывает алкилсульфохлориды в хлориды алкилсульфонилтрибутиламмония и продукты алкилсульфохлорирования β-аминопропиоамидоксимов не образуются; в условиях (ii) выделены продукты алкилсульфохлорирования: гидрохлорид, *изо*-пропилсульфонат 2-амино-8-фенил-1,5,8-триазаспиро[4.5]дек-1-ен-5-аммония и гидрохлорид *О*-метилсульфонил-β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима.

Ключевые слова: β-аминопропиоамидоксимы, алкилсульфохлорирование, трибутиламин, ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ

Каюкова Людмила Александровна	Доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник
Вологжанина Анна Владимировна	Кандидат химических наук, главный научный сотрудник
Ерланулы Азамат	магистрант
Дуйсенали Айдана Максutowна	докторант, младший научный сотрудник

1. Введение

Известно, что сульфохлорирование *N*-алкил(арил)амидоксимов, содержащих ароматический заместитель при атоме углерода амидоксима, в соответствии с перегруппировкой Тимана приводит к мочевинам и *N*-замещенным цианамидам [1]. Кроме того, возможно образование *O*-арилсульфониламидоксимов [2].

Мы провели алкилсульфохлорирование β-аминопропиоамидоксимов [β-аминогруппа: 4-фенилпиперазин-1-ил (1) и бензимидазол-1-ил (2)]. Алкильными заместителями в ряду алкилсульфонилхлоридов были: метил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил. Алкилсульфохлорирование проводили в хлороформе при комнатной температуре (к.т.); для связывания HCl , выделяющегося в реакции, в качестве основания использовали трибутиламин (Bu_3N) [условия (i)]. По данным ЯМР ^1H и ^{13}C , данным РСА при взаимодействии β-аминопропиоамидоксимов 1,2 с рядом

алкилсульфонилхлоридов выделены исходные амидоксимы **1,2**, хлорид 2-амино-8-фенил-1,5,8-триазаспиро[4.5]дек-1-ен-5-аммония (**3**), полученный ранее [3], и гидрохлорид β -(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима (**4**) (Схема 1, Рисунок 1).

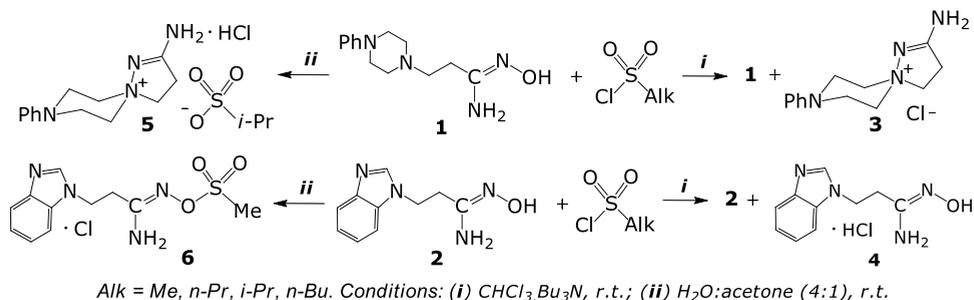


Схема 1 – Алкилсульфохлорирование β -аминопропиоамидоксимов.

Очевидно, Bu_3N из-за конкурентных отношений с нуклеофильными центрами субстратов образует хлориды алкилсульфонилтрибутил-аммония и, в таком случае, продукты алкилсульфохлорирования β -аминопропиоамидоксимов не могут быть получены.

Реакцию β -аминопропиоамидоксимов **1** и **2** с *изо*-пропилсульфохлоридом и метилсульфохлоридом, соответственно, выполнили без Bu_3N в смеси вода:ацетон (4:1) (условия *ii*). В результате с выходом 65% получен гидрохлорид, *изо*-пропилсульфонат 2-амино-8-фенил-1,5,8-триазаспиро[4.5]дек-1-ен-5-аммония (**5**) и с выходом 80% – гидрохлорид *O*-метилсульфонил- β -(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима (**6**).

Таким образом, присутствие Bu_3N в качестве основания при алкилсульфохлорировании β -аминопропиоамидоксимов не приводит к взаимодействию реагентов с субстратами, поскольку в продуктах содержатся либо исходные амидоксимы, гидрохлорид β -(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима, либо хлорид 2-аминоспиропиразолиламмония. Проведение алкилсульфохлорирования без основания в воде позволило получить гидрохлорид, *изо*-пропилсульфонат 2-амино-8-фенил-1,5,8-триазаспиро[4.5]дек-1-ен-5-аммония и гидрохлорид *O*-метилсульфонил- β -(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима. Наличие внутреннего основного центра, атома азота в β -положении β -аминопропиоамидоксимов, позволяет проводить алкилсульфохлорирование без добавления внешнего основания.

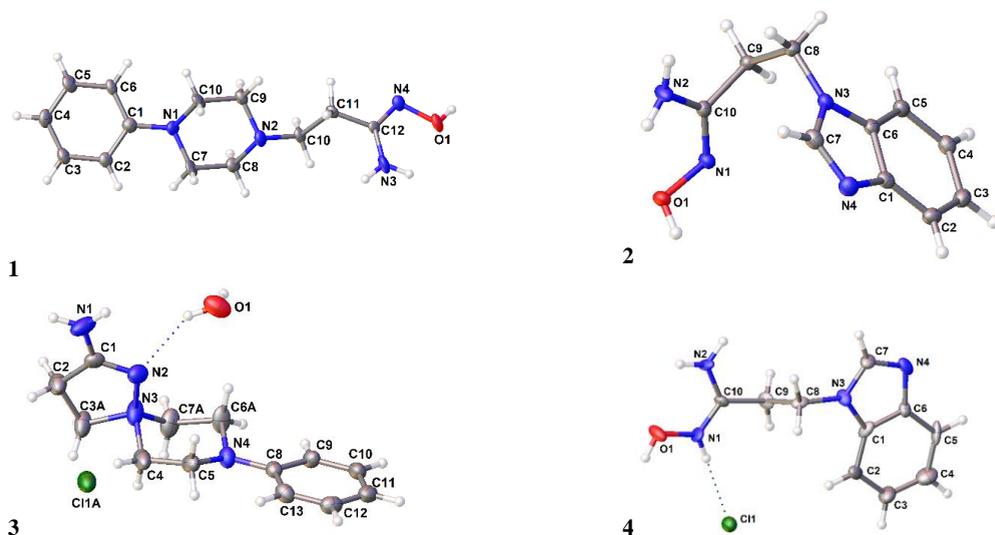


Рисунок 1 – Рентгеноструктурные данные продуктов, выделенных в условиях (i): β -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксим (1); β -(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксим (2); хлорид 2-амино-8-фенил-1,5,8-триазапиро[4.5]дек-1-ен-5-аммония (3); гидроклорид β -(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима (4).

ИК-спектры получены на спектрометре ФСМ2201 (ООО «Инфраспек», Санкт-Петербург, Россия) в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **1–6** записаны на ЯМР-спектрометре Bruker Avance III 500 МГц (Bruker, BioSpin GmbH, Rheinstetten, Германия). Сигналы остаточных недейтерированных растворителей использовали в качестве эталона для спектров ^1H -ЯМР (2.50 м.д.) и ^{13}C -ЯМР (39.5 м.д.). Все рентгеноструктурные исследования монокристаллов проводились на дифрактометре Bruker Quest с использованием координатного детектора Photon-III. Структуры решены с использованием метода двойного пространства и функции минимальной суперпозиции Паттерсона (программа SHELXT [4]). Элементный анализ проводили на элементном анализаторе SE440 (Exeter Analytical, Inc., Шанхай, Китай). Ход реакции и чистоту полученных продуктов контролировали с помощью ТСХ пластинок Sorbfil («Сорбполимер», Краснодар, Россия), покрытых силикагелем СТХ-1А, размер зерен 5–17 мкм, содержащих индикатор УФ-254. Элюент для ТСХ анализа – бензол:EtOH, 1:3.

Общая методика получения соединений 5,6. К раствору 0.72 г (0.0029 моль) и 0.59 г (0.0029 моль) β -аминопропиоамидоксимов (**1,2**), соответственно, в 20 мл H_2O при перемешивании, по каплям прибавляли 0.0029 моль алкилсульфохлоридов в 5 мл ацетона: *изо*-пропилсульфохлорида – 0.41 г; метилсульфохлорида – 0.33 г.

Реакционную смесь перемешивали до завершения реакции при к. т. в течение 5 дней при получении гидрохлорида *изо*-пропилсульфоната **5** и 1 день при получении гидрохлорида **6**.

Гидрохлорид, изо-пропилсульфонат 2-амино-8-фенил-1,5,8-триазаспиро[4.5]дек-1-ен-5-аммония (5). После упаривания реакционной смеси досуха на вакуумном испарителе и перекристаллизации остатка из *изо*-PrOH получили 0.74 г (65%) белого кристаллического осадка гидрохлорида **5**, R_f 0.63, т. пл. 194–5 °С. ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 1693 (C=N); 1639 (C=C); 1233 (SO₂ ac); 1131 (SO₂ сим); 2362 [N(+)-H]; 2570, 2787 (Csp³-H); 3007, 3092 (Csp²-H); 3200, 3350 (H-N-H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 1.00 (д, $J=7.0$ Гц, 6H, CH(CH₃)₂); 2.63 [м, 1H, CH(CH₃)₂]; 3.00 (т, $J=7.0$ Гц, 2H, α -CH₂); 3.40 (т, $J=7.0$ Гц, 2H, β -CH₂); 9.00 [уш. с, 3H, N(+)-H₃]; 6.98 (м, 5H, Csp²H). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆): 16.20, 23.25, 45.33, 49.49, 50.80, 51.65, 115.98, 120.08, 129.10, 149.38, 158.82. Вычислено для C₁₆H₂₇ClN₄O₃S (390.93), %: C, 49.16; H, 6.96. Найдено, %: C, 49.63; H, 7.05.

Гидрохлорид O-метилсульфонил- β -(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима (6). После упаривания реакционной смеси досуха на вакуумном испарителе и перекристаллизации вязкой реакционной смеси из *изо*-PrOH выход гидрохлорида **6** составил 0.74 г (80%), коричневая карамелеобразная масса, R_f 0.71. ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 1680 (C=N); 1656 (C=C); 1361 (SO₂ ac); 1194 (SO₂ сим); 2600 [N(+)-H]; 2990, 2934 (Csp³-H); 3131, 3162 (Csp²-H); 3390, 3404 (H-N-H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 2.22 (т, $J=7.0$ Hz, 2H, α -CH₂); 4.78 (т, $J=7.0$ Hz, 2H, β -CH₂); 3.50 (с, 3H, CH₃); 8.75 (с, 2H, NH₂); 9.35 [с, 1H, N(+)-H]; 7.50–7.80 (м, 4H, Csp²-H); 9.66 (с, 1H, Csp²-H). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆): 39.74, 32.27, 43.26, 113.00, 115.44, 126.05, 131.23, 131.84, 142.06, 167.32. Вычислено для C₁₁H₁₅ClN₄O₃S (318.78), %: C, 41.44; H, 4.74. Найдено, %: C, 41.96; H, 4.43.

Кембриджская база структурных данных содержит кристаллографическую информацию для: β -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (**1**) – Deposition Number 2346469; β -(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима (**2**) – Deposition Number 2346467; хлорида 2-амино-8-фенил-1,5,8-триазаспиро[4.5]дек-1-ен-5-аммония (**3**) – Deposition Number 2346466; гидрохлорида β -(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима (**4**) – Deposition Number 2346468. Файлы с параметрами уточнения и координатами атомов доступны при обращении по ссылке <http://www.ccdc.cam.ac.uk/structures>.

Благодарность: Это исследование профинансировано Комитетом науки Министерства Науки и Высшего образования Республики Казахстан (Грант с ИРН P14870011).

Конфликты интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

β-АМИНОПРОПИОАМИДОКСИМДЕРДІ ХЛОРОФОРМ ЖӘНЕ СУДА АЛКИЛСУЛЬФОХЛОРЛАУ КЕЗІНДЕ НЕГІЗДІҢ БОЛУЫ

Л.А. Каюкова^{1*}, А.В. Вологжанина², А. Ерланулы¹, А.М. Дүйсенали¹

¹ АҚ «А.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты», Алматы, Қазақстан

² А.Н. Несмеянова атындағы Органикалық элементтер қосылыстары институты, Мәскеу, Ресей

*E-mail: lkayukova@mail.ru

Түйіндемe. AlkSO₂Cl көмегімен β-(4-фенилпиперазин-1-ил)- және β-(бензимидазол-1-ил)-пропиоамидоксимдердің алкилсульфохлорлануының региоселективтілігін зерттеуді жүргіздік: бірінші (i) хлороформда бөлме температурасында (б.т.) трибутиламин негізінің (Bu₃N) қатысуымен; екінші (ii) ацетон және суда бөлме температурасында Bu₃N негізінің қатысуынсыз (4:1). (i) Реакция жағдайындағы бастапқы амидоксимдердің қайтарылуына, 2-амин-8-фенил-1,5,8-триазаспиро хлоридінің[4.5]дек-1-ен-5-аммоний хлоридінің және β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксим гидрохлоридінің түзілуіне әкеледі. Алкилсульфохлорлау (ii) жағдайы кезінде β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксим *изо*-пропил сульфонилхлоридпен және β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксим метилсульфонилхлоридпен әрекеттеседі, сандық шығым нәтижелерімен 2-амино-8-фенил-1,5,8-триазаспиро[4.5]дек-1-ен-5-аммоний гидрохлориді, *изо*-пропилсульфонат және О-метилсульфонил-β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксим гидрохлориді алынады. Осылайша, (i) Bu₃N жағдайында алкилсульфонилхлоридтерді алкилсульфонилтрибутиламмоний хлоридтеріне байланыстырады және β-аминопропиоамидоксимдердің алкилсульфохлорлау өнімдері түзілмейді; (ii) осы орайда: 2-амино-8-фенил-1,5,8-триазаспиро[4.5]дек-1-ен-5-аммоний гидрохлориді, *изо*-пропилсульфонат және О-метилсульфонил-β-(бензимидазол) -1-ил)пропиоамидоксим гидрохлориді алкилсульфохлорлау өнімдері бөлініп алынды.

Түйін сөздер: β-аминопропиоамидоксимдер, алкилсульфохлорлау, трибутиламин, ИҚ-спектроскопия, ЯМР спектроскопиясы, рентгендік дифракциялық алдау

Каюкова Людмила Александровна	<i>Химия ғылымдарының докторы, профессор, бас ғылыми қызметкер</i>
Вологжанина Анна Владимировна	<i>Химия ғылымдарының кандидаты, бас ғылыми қызметкер</i>
Ерланулы Азамат	<i>магистрант</i>
Дүйсенали Айдана Максұтовна	<i>докторант, кіші ғылыми қызметкер</i>

References

1. Bakunov S.A., Rukavishnikov A.V., Tkachev A.V. Modification of the Tiemann Rearrangement: One-Pot Synthesis of *N,N*-Disubstituted Cyanamides from Amidoximes. *Synthesis* **2000**, 8, 1148–1159. DOI: [10.1055/s-2000-6317](https://doi.org/10.1055/s-2000-6317)
2. Doulou I., Kontogiorgis C., Koumbis A.E., Evgenidou E., Hadjipavlou-Litina D., Fylaktakidou C. Synthesis of stable aromatic and heteroaromatic sulfonylamidoximes and evaluation of their antioxidant and lipid peroxidation activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 80, 145–153. DOI: [10.1016/j.ejmech.2014.04.040](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.04.040)
3. Kayukova L., Vologzhanina A., Dorovatovskii P., Yergaliyeva E., Uzakova A., Duisenali A., Shulgau Z., Sergazy S. N-N(+) Bond-forming intramolecular cyclization of O-tosyloxy-β-aminopropioamidoximes and ion exchange reaction for the synthesis of 2-aminopropylpyrazolilammonium chlorides and hexafluorophosphates. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 11315. DOI: [10.3390/ijms241411315](https://doi.org/10.3390/ijms241411315)
4. Sheldrick G.M. SHELXT – Integrated space-group and crystal structure determination. *Acta Crystallogr. A71*, **2015**, (1), 3–8. DOI: [10.1107/S2053273314026370](https://doi.org/10.1107/S2053273314026370)