



Journal of Chemistry and Technologies

pISSN 2663-2934 (Print), ISSN 2663-2942 (Online).

journal homepage: <http://chemistry.dnu.dp.ua>
editorial e-mail: chem.dnu@gmail.com



UDC 547.724

ALKYLATION OF SUBSTITUTED SULFONAMIDES WITH BENZOTRICHLORIDE AND *IPSO*-SUBSTITUTION OF THE *p*-TOLUENESULFONAMIDE GROUP WITH NUCLEOPHILIC REAGENTS

Larisa V. Dmitrikova¹, Marina F. Seferova^{*1}, Ganna S. Maslak¹, Olena V. Hruzdieva²

¹Dnipro State Medical University, Volodymyr Vernadsky St., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

²The Ukrainian State University of Science and Technologies, Lazaryana Street, 2, Dnipro, 49010, Ukraine

Received 17 June 2025; accepted 5 July 2025; available online 20 October 2025

Abstract

Substituted alkyl and aryl sulfonamides have attracted increasing research interest due to their distinctive chemical reactivity. In particular, the arylsulfonyl moiety functions as an excellent leaving group (hypernucleofuge), making these compounds highly electrophilic and suitable for various aromatic substitution and transfer reactions. In this study, we explored the alkylation of substituted sulfonamides using polyhaloalkanes such as benzotrichloride. This reaction yielded imidoyl chlorides, which are important intermediates in the synthesis of natural products, pharmaceuticals, biologically active compounds, and advanced materials. Additionally, under specific conditions – including the presence of AlCl_3 , 1,2-dichloroethane, and strong amines – we observed the replacement of the sulfonamide group by an amine via *ipso*-substitution. We investigated the synthesized compounds using infrared (IR) and nuclear magnetic resonance (NMR ^1H) spectroscopy, thin-layer chromatography (TLC) and elemental analysis. These techniques confirmed the structures and purity of the reaction products. Alkylation proceeded efficiently only in the presence of benzotrichloride and AlCl_3 ; other polyhalogenated reagents and Lewis's acids exhibited no reactivity under comparable conditions. Furthermore, *ipso*-substitution of the sulfonamide group by strong nucleophilic amines ($\text{pK}_a > 10$), such as dimethylamine and piperidine, occurred even in the absence of benzotrichloride. A nitro group in the *para* position of the arylamine moiety was essential for selective *ipso*-substitution, due to its activating effect on the aromatic system. Both electronic and steric factors were found to significantly influence the reaction pathway. Substituting the nitro group with other electron-withdrawing groups or placing it in *non-para*-positions significantly reduced the rate of the substitution process.

Keywords: sulfonamides; N-alkylation; benzotrichloride; *ipso*-substitution; aluminum chloride (AlCl_3); electrophilic catalysis; amines; pharmaceutical chemistry

АЛКІЛУВАННЯ ЗАМІЩЕНИХ СУЛЬФОНАМІДІВ БЕНЗОТРИХЛОРИДОМ ТА *IPSO*-ЗАМІЩЕННЯ *p*-ТОЛУОЛСУЛЬФОНАМІДНОЇ ГРУПИ НУКЛЕОФІЛЬНИМИ РЕАГЕНТАМИ

Лариса В. Дмитрікова¹, Марина Ф. Сеферова¹, Ганна С. Маслак¹, Олена В. Груздєва²

¹Дніпровський Державний Медичний Університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна

²Український державний університет науки і технологій, вул. Лазаряна, 2, м. Дніпро, 49010, Україна

Анотація

Вивчена реакція алкілювання заміщених сульфонамідів полігалогеналканами в присутності кислот Льюїса, зокрема алюміній хлориду (AlCl_3), з метою синтезу імідоїлхлоридів, які після взаємодії з відповідними нуклеофілами перетворюються на сполуки, перспективні для застосування в фармацевтичній хімії, як самостійні лікарські засоби, так і в якості синтонів в утворенні біоактивних речовин. Встановлено, що реакція можлива тільки під час алкілювання бензотрихлоридом і використання AlCl_3 у якості каталізатору. Застосування інших полігалогеналканів (CCl_4 , CHCl_3 , $\text{CCl}_3\text{-CCl}_3$), як і інших кислот Льюїса (FeCl_3 , ZnCl_2 , SnCl_4), при взаємодії із заміщеними сульфонамідами було не ефективним. В умовах синтезу також відбувається *ipso*-заміщення сульфонамідної групи на високоосновний амін (диметиламін, діетиламін, піперидин, метиламін). Необхідно відмітити, що *ipso*-заміщення в ароматичних сульфонамідах можливе, як самостійна реакція, за відсутності бензотрихлориду. Реакція чутлива до стеричних та електронних факторів. Нітрогрупа активує процес заміщення в *para*-положенні ароматичного ядра в аміній частині сульфонаміду. Заміна нітрогрупи на інші електроноакцепторні замісники або присутність її в інших положеннях ароматичного ядра гальмує процес *ipso*-заміщення сульфонамідної групи.

Ключові слова: сульфонаміди; N-алкілювання; бензотрихлорид; *ipso*-заміщення; алюміній хлорид (AlCl_3); електрофільний каталіз; аміни; фармацевтична хімія.

*Corresponding author: e-mail: mseferova94@gmail.com

© 2025 Oles Honchar Dnipro National University;

doi: 10.15421/jchemtech.v33i3.332919

Вступ

Дослідження останніх десятиліть показали значний інтерес до хімії *N*-алкілзованих сульфонамідів, ариламінів та їх похідних, які активно використовують у фармацевтичній хімії як самостійні лікарські засоби, так і в якості синтонів у разі синтезу речовин з широким спектром біоактивності [1–3]. Цей ряд сполук відомий своєю антимікробною, діуретичною, гіпоглікемічною дією, але останні повідомлення вказують на ширший діапазон їх фармацевтичного застосування – як противірусних, протизапальних, антиконвульсивних, протипухлинних препаратів [4]. *N*-Алкілзовані сульфонаміди та деякі ароматичні аміни припиняють зріст та розповсюдження ракових клітин, ефективно інгібують карбонілангідразу, і тим самим блокують утворення нових кровоносних судин, необхідних для зростання пухлин, застосовуються в якості синергетиків в онкотерапії [5–7]. Отже, пошук нових методів синтезу інноваційних хімічних систем на основі алкілзованих похідних сульфонамідів, заміщених ароматичних амінів та продуктів їх перетворення, що застосовують у боротьбі з небезпечними хворобами, викликають суттєвий інтерес у хіміків.

Результати літературного дослідження показали, що найчастіше добування *N*-алкілзованих речовин відбувається в лужних середовищах або в присутності солей перехідних металів, що має свої недоліки [8–15]. Застосування електрофільного каталізу, особливо кислотами Льюїса, іноді має безперечні переваги в синтезі алкілпохідних сульфонамідів та ароматичних амінів, але інформація щодо використання кислотного каталізу в реакціях алкілювання суттєво обмежена і потребує подальшого вивчення [16–19].

Наші попередні дослідження реакції *N*-алкілювання первинних сульфонамідів дигалогеналкілами у присутності кислот Льюїса показали перспективність застосування електрофільного каталізу в синтезі *N*-алкілзованих продуктів [20] та нові можливості в отриманні *N*-арилсульфонілазиридинів. Використання полігалогенпохідних як алкілюючих агентів може значно розширити можливості методу та відкрити нові шляхи в синтезі біологічно активних сполук, тим більш, що поведінка *N*-арилзаміщених сульфоніламідів з різними замісниками в амінному ядрі в таких реакціях

не вивчалась. Отже, вивчення реакцій алкілювання заміщених сульфонамідів полігалогеналкілами із застосуванням електрофільного каталізу стало предметом нашого дослідження.

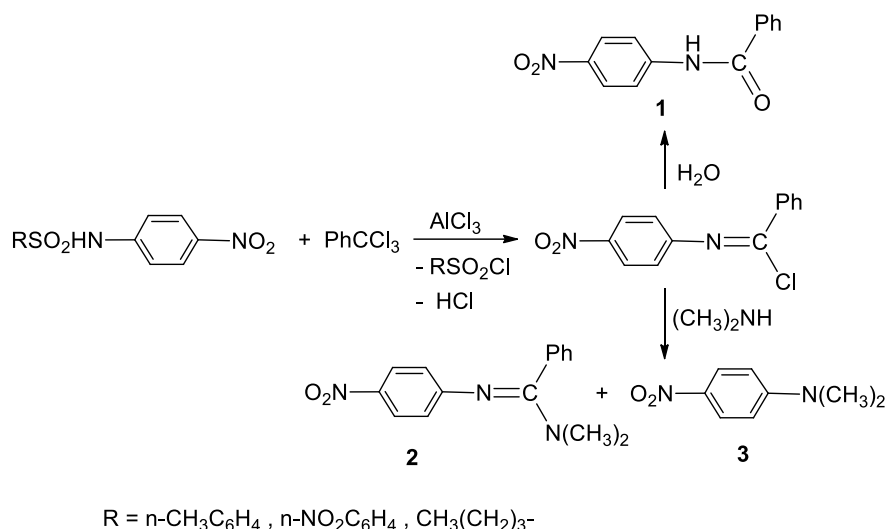
Результати та їх обговорення

Алкілювання *N*-ариламідів ароматичних сульфокислот бензотрихлоридом проводили в 1,2-дихлоретані із застосуванням у якості каталізатору алюміній хлориду. Реакція перебігає за кімнатної температури протягом 12 годин і вимагає захисту від вологи повітря. Має значення порядок додавання вихідних сполук. Спочатку змішували сульфонамід з AlCl_3 , через півгодини додавали бензотрихлорид. За нашим припущенням у реакції міг утворитись відповідний імідоїлхлорид, тому, приймаючи до уваги його високу реакційну здатність до нуклеофілів, використовували різні методи обробки реакційної суміші. Так, додавання води веде до утворення *N*-бензоїл-*n*-нітроаніліну (1), а застосування зневодненого диметиламіну – до 1-*n*-нітрофеніл-2-феніл-*N,N*-диметиламідину (2) та *N,N*-диметил-*n*-нітроаніліну (3). Виділення останнього продукту (3) виявилось несподіваним (схема 1).

Необхідно відмітити, що каталіз реакції іншими кислотами Льюїса (FeCl_3 , ZnCl_2 , SnCl_4), як і алкілювання аліфатичними полігалогеналканами (зокрема, $\text{CCl}_3\text{-CCl}_3$, CHCl_3 , CCl_4), було неефективним, і з реакційної суміші виділяли лише вихідний сульфонамід. Заміна *n*-толіль-групи на *n*-нітрофеніл- або *n*-бутил- не впливає на напрям реакції, але суттєво знижує вихід продуктів (1, 2, 3) реакції.

Ймовірно, що спочатку утворюється комплекс заміщеного аренсульфонаміду з AlCl_3 , який стабілізується в 1,2-дихлоретані. Додавання до комплексу бензотрихлориду супроводжується виділенням HCl та утворенням імідоїлхлориду, який, враховуючи високу реакційну здатність до нуклеофілів, безпосередньо не виділяли, а перетворили в стійкіші продукти, додаючи або воду, або сухий диметиламін, та отримували сполуки (1, 2, 3). Сполука (3) утворилась у результаті *inco*-заміщення сульфонамідної групи. Необхідно відмітити, що інформація відносно реакцій заміщення або перегруповання сульфонамідної групи в умовах електрофільного каталізу відсутня. Існують лише поодинокі свідчення щодо каталізу таких реакцій лугами або комплексами

перехідних металів [21–25], тому певний *inco*-заміщення сульфонамідної групи у інтерес викликало дослідження умов перебігу присутності кислот Льюїса.

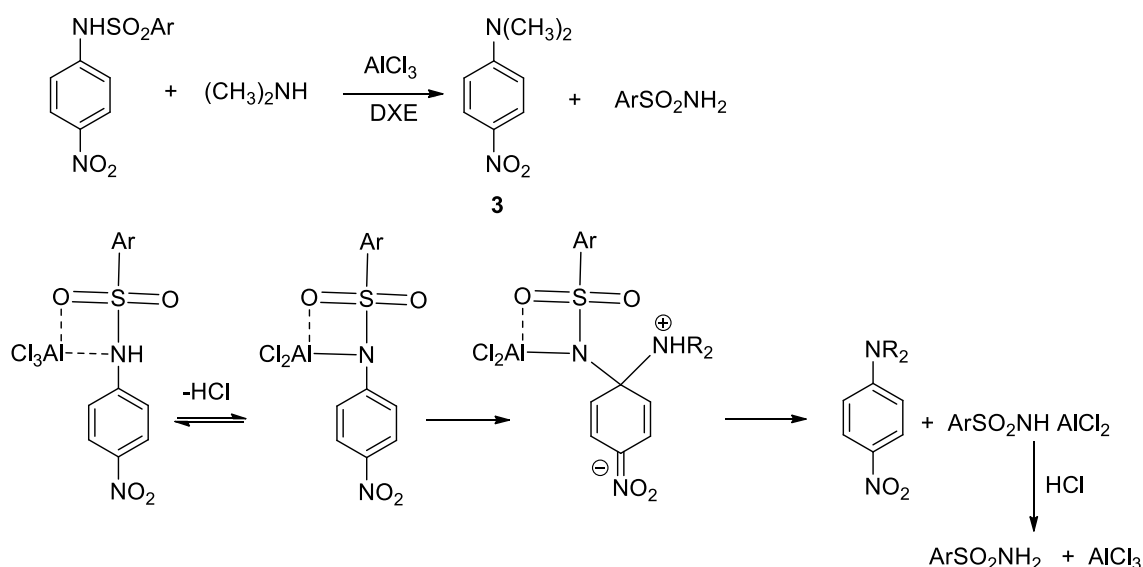


Scheme 1. Alkylation of substituted sulfonamides with benzotrichloride in the presence of AlCl_3
Схема 1. Алкілювання заміщених сульфонамідів бензотрихлоридом у присутності AlCl_3

Як з'ясувалося, AlCl_3 за відсутності бензотрихлориду каталізує *inco*-заміщення сульфонамідної групи на аміни. Синтез проводили за кімнатної температури в 1,2-дихлоретані: змішували 10 ммоль сульфонаміду та 15 ммоль AlCl_3 , після чого починалося виділення HCl . Суміш залишали на добу, після чого додавали надлишок зневодненого диметиламіну (або інші аміни) та отримували *N, N*-диметил-*n*-нітроанілін з виходом 75 %.

Вочевидь, у цій реакції електрофільні компоненти (бензотрихлорид та HCl) конкурують між собою за комплекс

$[\text{AlCl}_3 \cdot \text{сульфониламід}]$, тільки *N*-алкілювання супроводжується проміжним утворенням хлор-імінієвих солей $[\text{R}^1\text{C}(\text{Cl})=\text{N}^+\text{R}_2\text{X}^-]$, в яких атом хлору легко замінюється на диметиламін, а при *inco*-заміщенні відбувається протонування Нітрогену з наступним нуклеофільним заміщенням сульфонамідної групи за механізмом приєднання – відщеплення, якому сприяє нітрогрупа в *para*-положенні. В обох випадках на атомі Нітрогену виникає позитивний заряд, що полегшує подальшу атаку нуклеофіла (схема 2).



Scheme 2. Ipso-substitution of the sulfonamide group by strongly basic amines in the presence of AlCl_3
Схема 2. *Inco*-заміщення сульфонамідної групи на високоосновні аміни за каталізу AlCl_3

Виявилося, що перебіг реакції заміщення можливий тільки за умови використання високоосновних амінів ($pK_a > 10.0$). Дія слабкіших нітрогеновмісних основ призводить до гідролізу *N*-арилсульфонамідів

з утворенням *p*-толуолсульфонамідів та *p*-нітроаніліну. Так, з морфоліном, аніліном, бензиламіном та піридином відповідні продукти не утворюються (табл. 1).

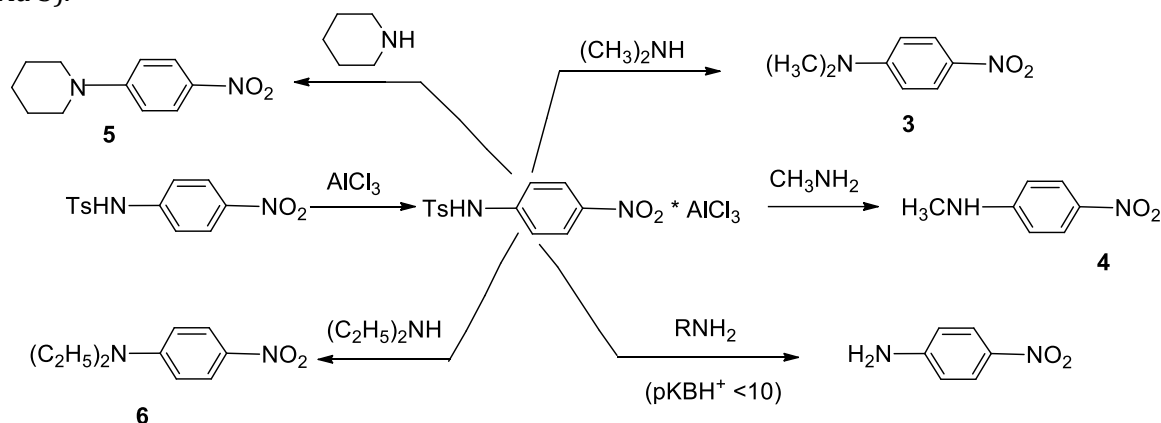
Table 1

Influence of amine pK_a on product formation in the *ipso*-substitution of sulfonamide groups

Таблиця 1

Вплив pK_a амінів на утворення продуктів <i>ipso</i> -заміщення сульфонамідної групи			
№	Amines	pK_a (temperature, 25 °C)	Synthesis results
1	Piperidine	11.123	1-(4-Nitrophenyl)piperidine (5)
2	Diethylamine	11.090	<i>N,N</i> -Diethyl- <i>p</i> -nitroaniline (6)
3	Dimethylamine	10.732	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>p</i> -nitroaniline (3)
4	Methylamine	10.657	<i>N</i> -Methyl- <i>p</i> -nitroaniline (4)
5	Benzylamine	9.330	-
6	Morpholine	8.330	-
7	Pyridine	5.210	-
8	Aniline	4.630	-

Синтез легко відбувається з піперидином, диметиламіном, діетиламіном, метиламіном (схема 3).

Scheme 3. Effect of amine basicity on the outcome of *ipso*-substitutionСхема 3. Вплив основності амінів на перебіг *ipso*-заміщення

Спроби не використовувати каталізатор або замінити $AlCl_3$ на інші кислоти Льюїса, а також застосувати сполуки, в яких замість *p*- NO_2 -групи в амінній частині сульфонамідів знаходяться слабкіші електроноакцепторні замісники, зокрема $-COOH$, $-CH=O$, $-C\equiv N$ та $-CF_3$, не дали очікуваних результатів, були виділені вихідні сполуки. Реакція також не перебігала на разі використання похідних з NO_2 -групою в *meta*-, або *ortho*- положеннях, що цілком підтверджує наші уявлення про механізм реакції. Під час *meta*-заміщення нітрогрупа бере участь у розподіленні зарядів тільки за рахунок індуктивного ефекту, тому продукти *ipso*-заміщення сульфонамідної групи в реакції з *meta*-нітроанілідами не утворюються. Можна очікувати, що нітрогрупа ефективно впливатиме в *ortho*-положенні, але для того, щоб нітрогрупа могла підвищувати

стабільність проміжних структур і тим самим сприяти їх утворенню, *p*-орбіталі атому Нітрогену NO_2 -групи повинні розташовуватись паралельно *p*-орбіталям, які належать сусідньому атому Карбону в кільці. Отже, атоми Оксигену нітрогрупи також повинні лежати приблизно в площині ароматичного кільця. Однак об'ємна сульфонамідна група заважає атомам Оксигену розташовуватись у цій площині, і вплив NO_2 -групи в цьому випадку може проявлятися лише за рахунок індуктивного ефекту. Тому продукти реакції з *ortho*- NO_2 -заміщеними анілідами також не утворюються.

Таким чином, реакція чутлива до електроноакцепторних властивостей замісників у амінній компоненті, які стабілізують ароматичний σ -комплекс під час нуклеофільної атаки, та здатності амідної

групи до протонування, без якого неможливий перебіг реакції. Взагалі, як виявилось, реакційна здатність системи чутливіша до заряду атакуючого реагенту, ніж до змін у сульфонільних компонентах. Очевидно, вирішальним фактором здійснення реакції є додаткова стабілізація комплексу сульфаніламиду з AlCl_3 за рахунок утворення спряженої системи за участю *пара*-нітрогрупи, що веде до підвищення електрофільності С-атома ароматичного кільця та послаблення зв'язку N-C. У результаті полегшується нуклеофільна атака високоосновними амінами, які витісняють арилсульфонамідну (тозилъну) групу.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук знімали на спектрофотометрі «Спекорд-75-JR» в тонкій плівці або в таблетках з KBr. Спектри ЯМР ^1H записані на радіоспектрометрі «Varian VXR-300» з робочою частотою генератора 300 МГц для розчинів сполук в CDCl_3 із застосуванням внутрішнього стандарту (ГМДС). Контроль за перебігом реакції та чистотою отриманих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках «Silufol-UV-254», елюент – хлороформ, проявник – пари йоду. Елементний аналіз виконували на аналізаторі «Carlo Erba».

Алкилювання анілідів сульфокислот (**1–3**) бензотрихлоридом проводили за загальною

методикою. До 20 мл 1,2-дихлоретану додавали 10 ммоль тозиланіліду (або аніліди інших сульфокислот), 10 ммоль сухого алюміній хлориду та 15 ммоль бензотрихлориду. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом години та залишали на ніч, захистивши від вологи повітря хлоркальцієвою трубкою. Наступного дня через реакційну суміш спочатку пропускали сухий диметиламін, а після цього додавали воду. Дихлоретановий шар декілька разів промивали та екстрагували 15 %-вим розчином HCl . Гідрохлоридну витяжку нейтралізували 25 %-вим водним розчином амоніаку до pH 8, екстрагували CHCl_3 . Хлороформ випаровували, залишок, що складається з суміші продуктів (**2, 3**), хроматографічно розділяли з використанням сілікагелю (фракція 110–160 мкм), елюент – CHCl_3 . У випадку, коли замість газуватого диметиламіну додавали воду й дихлорометановий шар промивали водним розчином амоніаку, а потім екстрагували CHCl_3 , після випаровування розчинника залишилася сполука (**1**), яку перекристалізовували з метанолу. Будову синтезованих сполук (**1–3**) встановили за допомогою елементного аналізу, ІЧ- та ЯМР ^1H спектральних методів дослідження (табл. 2).

Table 2

IR and ^1H NMR Spectral Data for Compounds (1–6)

Таблиця 2

Дані ІЧ та ЯМР ^1H спектрів сполук (1–6)

Compounds N Name	IR, v , cm^{-1}	Chemical shift, δ , ppm, CDCl_3						
		4- NO_2 - C_6H_4		X in N-X				
		$\text{H}^2, 6$	$\text{H}^3, 5$	C_6H_5	CH_3	CH_2	NH	
1 <i>N</i> -benzoyl- <i>p</i> -Nitroaniline	3340 (NH); 1680 (C=O)	6.35 d	7.78 d	7.08 m	–	–	5.40 br s	
2 1-(<i>p</i> -nitrobenzene)-2-phenyl- <i>N, N</i> -dimethylamine	2015 (CH); 1560 (C=N)	6.50d	7.84 d	7.14 m	3.00 s	–	–	
3 <i>N, N</i> -Dimethyl- <i>p</i> -nitroaniline	2910 (CH)	6.54 d	8.06 d	–	3.06 s	–	–	
4 <i>N</i> -Methyl- <i>p</i> -nitroaniline	3360 (NH); 2920 (CH)	6.70 d	7.80 d	–	2.95 s	–	4.75 br s	
5 1-(4-nitrophenyl)-piperidine	2915 (CH)	6.75 d	8.07 d	–	–	2.65– 1.63 m	–	
6 <i>N, N</i> -Diethyl- <i>p</i> -nitroaniline	2917 (CH)	6.68 d	7.92 d	–	1.27 t	3.05 q	–	
		$^3J_{\text{HH}} = 8.8 \text{ Hz}$			$^3J_{\text{HH}} = 9.2 \text{ Hz}$			
		$^3J_{\text{HH}} = 9.0 \text{ Hz}$			$^3J_{\text{HH}} = 9.0 \text{ Hz}$			
		$^3J_{\text{HH}} = 9.3 \text{ Hz}$			$^3J_{\text{HH}} = 7.1 \text{ Hz}$			

N-Бензоїл-*p*-нітроанілін (**1**). Вихід 1.7 г (70 %), т. пл. 201–205 °C (метанол), т. пл. 201–201.5 °C (етанол), CAS № 3393-96-2 [26] .

Знайдено, %: С 64.00; Н 4.06; N 11.30. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$. Розраховано, % С 64.50; Н 4.10; N 11.60.

1-n-Нітробензол-2-феніл-N, N-диметиламідін (2). Вихід 1.5 г (54 %), т. пл. 95–97 °C (метанол). Знайдено, %: C 66.30; H 5.90; N 15.10. $C_{15}H_{15}N_3O_2$. Розраховано, % C 66.80; H 5.60; N 15.60

N, N-Диметил-n-нітроанілін (3). Вихід 0.7 г (42 %), т. пл. 162–164 °C (метанол), т. пл. 163–165 °C (етанол) [26]. Знайдено, %: C 57.90; H 6.05; N 16.60. $C_8H_{10}N_2O_2$. Розраховано, %: C 57.80; H 6.02; N 16.90.

Заміщення *n*-толуолсульфонамідної групи на алкіламінну (3–6). Розчиняли 10 ммоль *N*-тозил-*n*-нітроаніліну в 20 мл 1, 2-дихлоретану, додавали 15 ммоль безводного $AlCl_3$ та залишали на добу за кімнатної температури. Після цього до реакційної суміші додавали надлишок зневодненого (сухого) аміну (метиламін, диметиламін, піперидин, діетиламін, бензиламін, морфолін, піридин, анілін) і залишали протягом 2–3 годин за 25 °C. Після цього суміш розбавляли водою, дихлороетановий шар відділяли та двічі промивали водою, потім 5–6 разів екстрагували 15 %-вим розчином хлоридної кислоти. Поєднували солянокислі витяжки, обробляли їх 25 %-вим водним розчином амоніаку до pH 7–8 та знову екстрагували хлороформом. Розчинник випаровували, реакційну суміш розділяли на хроматографічній колонці із силікагелем (фракція 110–160 мкм), елюент – хлороформ. Будову синтезованих сполук (4–6) встановили за допомогою елементного аналізу, ІЧ- та ЯМР 1H спектральних методів дослідження (табл. 2).

N, N-Диметил-n-нітроанілін (3). Вихід 1.2 г (75 %), т. пл. 162–164 °C (метанол), т. пл. 163–165 °C (етанол), CAS No.100-23-2 [26]. Знайдено, %: C 57.70; H 6.04; N 16.80. $C_8H_{10}N_2O_2$. Розраховано, %: C 57.80; H 6.02; N 16.90.

N-Метил-n-нітроанілін (4). Вихід 0.8 г (54 %), т. пл. 150–152 °C (метанол), т. пл. 151–152 °C (етанол), CAS No.100-15-2 [26]. Знайдено, %: C 55.20; H 5.10; N 18.20. $C_7H_8N_2O_2$. Розраховано, %: C 55.30; H 5.30; N 18.40.

1-(4-Нітрофеніл)піперидин (5). Вихід 1.3 г (61 %), т. пл. 103–106 °C (ізопропанол), т. пл. 104–106 °C (ізопропанол), CAS No.6574-15-8 [26]. Знайдено, %: C 63.9.; H 6.50; N 13.40. $C_{11}H_{14}N_2O_2$. Розраховано, %: C 64.10; H 6.80; N 13.60.

N, N-Діетил-n-нітроанілін (6). Вихід 0.9 г (47 %), т. пл. 76–78 °C (ізопропанол), т. пл. 76 °C (ізопропанол), CAS No.2216-15-1 [26]. Знайдено, %: C 61.50; H 7.60; N 14.50. $C_{10}H_{14}N_2O_2$. Розраховано, %: C 61.9.; H 7.20; N 14.40.

Висновки

Таким чином, алкілювання *N*-ариламідів ароматичних сульфокислот бензотрихлоридом в 1,2-дихлоретані із застосуванням у якості каталізатору $AlCl_3$ дозволяє отримувати імідоїлхлориди, які після обробки зневодненим аміном перетворюються на відповідні амідини. Паралельно в запропонованих умовах спостерігали *inco*-заміщення сульфонамідної групи на відповідну аміногрупу. Було встановлено, що на перебіг реакції заміщення не впливає присутність бензотрихлориду, але необхідними умовами є використання сильних амінів ($pK_a \geq 10$) та присутність нітрогрупи в *para*-положенні амінного фрагменту сульфонамідів. Досліди показали, що реакція *inco*-заміщення сульфонамідної групи чутлива до електронних та стеричних факторів.

References

- [1] Ovung, A., Bhattacharyya, J. (2021). Sulfonamide drugs: Structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. *Biophys. Rev.*, 13(2), 259–272. <https://doi.org/10.1007/s12551-021-00795-9>
- [2] Brzeski, J., Ciesielska, A., Makowski, M. (2023). Theoretical study on the alkylimino-substituted sulfonamides with potential biological activity. *J. Phys. Chem. B*, 127(30), 6620–6627. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.3c01965>
- [3] El-Gaby, M., Ammar, Y. A., El-Qalie, M. I. H., Hussein, M. F., Faraghally, F. A. (2020). Sulfonamides: Synthesis and the recent applications in medicinal chemistry. *Egypt. J. Chem.*, 63(12), 5289–5327. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2020.33860.2707>
- [4] Babalola, I. T., Suleiman, G. (2024). Design, synthesis, and molecular docking studies of N-substituted sulfonamides as potential anticancer therapeutics. *J. Taibah Univ. Med. Sci.*, 19(1), 175–183. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2023.10.006>
- [5] Mussi, S., Rezzola, S., Chiodelli, P., Nocentini, A., Supuran, C. T., Ronca, R. (2022). Antiproliferative effects of sulphonamide carbonic anhydrase inhibitors C18, SLC-0111 and acetazolamide on bladder, glioblastoma and pancreatic cancer cell lines. *J. Enzym. Med. Chem.*, 37(1), 280–286. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.2004592>
- [6] Qu, B., Xu, Y., Lu, Y., Zhuang, W., Jin, X., Shi, Q., Shike, Y., Guo, Y., Shen, Z., Che, J., Wu, Y., Tong, L., Dong, X., Yang, H. (2022). Design, synthesis and biological evaluation of sulfonamides inhibitors of XP01 displaying activity against multiple myeloma cells. *Eur. J. Med. Chem.*, 235,

114257.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114257>
- [7] Butt, A. F., Ahmed, M. N., Bhatti, M. H., Choudhary, M. A., Ayub, K., Tahir, M. N., Mahmood, T. (2019). Synthesis, structural properties, DFT studies, antimicrobial activities and DNA binding interactions of two newly synthesized organotin (IV) carboxylates. *J. Mol. Struct.*, 1191, 291–300.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.04.066>
- [8] Martinez-Asencio, A., Ramon, D. J., Yus, M. (2011). N-Alkylation of poor nucleophilic amines and derivatives with alcohols by a hydrogen autotransfer process catalyzed by copper (II) acetate: scope and mechanistic considerations. *Tetrahedron*, 67(17), 3140–3149.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.02.075>
- [9] Yun, X. J., Ling, C., Deng, W., Liu, Z. J., Yao, Z. J. (2020). Half-sandwich Ru (II) complexes with N, O-chelate ligands: diverse catalytic activity for amine synthesis in water. *Organometallics*, 39(21), 3830–3838.
<https://doi.org/10.1021/acs.organomet.0c00554>
- [10] Yiğit, B., Karaca, E. Ö., Yiğit, M., Gürbüz, N., Arslan, H., Özdemir, İ. (2020). Active ruthenium (II)-NHC complexes for alkylation of amines with alcohols using solvent-free conditions. *Polyhedron*, 175, 114234.
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.114234>
- [11] Balamurugan, G., Ramesh, R., Malecki, J. G. (2020). Nickel (II)-NANAO pincer type complex-catalyzed N-alkylation of amines with alcohols via the hydrogen autotransfer reaction. *J. Org. Chem.*, 85(11), 7125–7135.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00530>
- [12] Niu, F., Wang, Q., Yan, Z., Kusema, B. T., Khodakov, A. Y., Ordonsky, V. V. (2020). Highly efficient and selective N-Alkylation of amines with alcohols catalyzed by in situ rehydrated titanium hydroxide. *ACS Catal.*, 10(5), 3404–3414.
<https://doi.org/10.1021/acscatal.9b05525>
- [13] Wu, W., Rao, W., Er, Y. Q., Loh, J. K., Poh, C. Y., Chan, P.W.H. (2008). Iodine-catalyzed allylic alkylation of sulfonamides and carbamates with allylic alcohols at room temperature. *Tetrahedron Lett.*, 49(16), 2620–2624.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.02.079>
- [14] Bhatt, S., Rana, M., Sharma, A. K., Joshi, H. (2023). Ruthenium Complexes of Bidentate N, N-Ligand as Catalyst for Selective N-Alkylation of Amines with Alcohols. *Asian J. Org. Chem.*, 12(6), e202300158.
<https://doi.org/10.1002/ajoc.202300158>
- [15] Echeverry-Gonzalez, C. A., Kouznetsov, V. V. (2021). Pursuit for simple and efficient ligands promoting copper-catalyzed Ullmann type reactions for N-aryl heterocycles and aromatic amines. In *Copper in N-Heterocyclic Chemistry. Elsevier, India*, (Chapter 11), 399–430.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821263-9.00011-4>
- [16] Murali, A., Puppala, M., Varghese, B., Baskaran, S. (2011). A lewis acid mediated schmidt reaction of benzylic azide: synthesis of sterically crowded aromatic tertiary amines. *Eur. J. Org. Chem.*, 2011(27), 5297–5302
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201100674>
- [17] Shi, W., Bai, C. M., Zhu, K., Cui, D. M., Zhang, C. (2014). Brønsted acid-assisted N-alkylation of sulfonamides using ethers as the alkylation reagents. *Tetrahedron*, 70(2), 434–438.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.11.036>
- [18] Li, Y. Q., Chen, Y. B., Huang, Z. Z. (2014). Direct N-alkylation of amines with alcohols using AlCl₃ as a Lewis acid. *Chin. Chem. Lett.*, 25(12), 1540–1544.
<http://doi.org/10.1016/j.cclet.2014.07.006>
- [19] Benali, N., Bougheloum, C., Alioua, S., Belghiche, R., Messalhi, A. (2018). Efficient N-acylation of sulfonamides using cesium salt of Wells–Dawson heteropolyacid as catalyst: Synthesis of new N-acyl sulfonamides and cyclic imides. *Synthetic Communications*, 48(24), 3099–3112.
<https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1535077>
- [20] Дмітрікова, Л. В., Коптєва, С. Д., Марков, В. І. (2016). N-алкілювання сульфонамідів дигалоїдалкілами в умовах електрофільного каталізу та перетворення алкілованих сполук. *Bulletin of Dnipropetrovsk University. Series Chemistry*, 24(2), 73–80.
<https://doi.org/10.15421/081610>
- [21] da Mata, M. L. E., Motherwell, W. B., Ujjainwalla, F. (1997). Steric and electronic effects in the synthesis of biaryls and their heterocyclic congeners using intramolecular free radical [1, 5] ipso substitution reactions. *Tetrahedron Lett.*, 38(1), 137–140.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(96\)02236-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(96)02236-8)
- [22] Müller, P., Phuong, N. T. M. (1979). ipso-Substitution with sodium-N-alkyl-(p-nitrobenzene) sulfonamide. A novel anionic rearrangement. *Helv. Chim. Acta*, 62(2), 494–496.
<https://doi.org/10.1002/hlca.19790620215>
- [23] Ryokawa, A., Togo, H. (2001). Synthetic use of 1, 1, 2, 2-tetraphenyldisilane for the preparation of biaryls through the intramolecular free radical ipso-substitution of N-(2-bromoaryl)arenesulfonamides. *Tetrahedron*, 57(28), 5915–5921.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00560-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00560-9)
- [24] Chen, H., Wang, L., Han, J. (2020). Aryl radical-induced desulfonylative ipso-substitution of diaryliodonium salts: an efficient route to sterically hindered biaryl amines. *Chem. Commun.*, 56(42), 5697–5700.
<https://doi.org/10.1039/D0CC01766C>
- [25] Mondal, S., Roy, S., Sikdar, A., Bodar, A., Paul, A., Mandal, B. (2024). Intermolecular Ipso Aromatic Nucleophilic Substitution of Electron-Deficient Aryl Sulfonyl Chlorides. *Chemistry Select*, 9(42), e202403634.
<https://doi.org/10.1002/slct.202403634>
- [26] ChemicalBook. CAS DataBase List
<https://www.chemicalbook.com>