

УДК 547.379

СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ ДИХЛОРИДА СЕРЫ С 6-АЛЛИЛ-3-МЕТИЛФЕНОЛОМ

Ишигеев Р.С., Потапов В.А., Амосова С.В.

*Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского Сибирского отделения
Российской академии наук, Иркутск, e-mail: v.a.potapov@mail.ru*

Разработаны эффективные способы получения новых сераорганических конденсированных соединений. Впервые осуществлена и систематически изучена реакция дихлорида серы с 6-аллил-3-метилфенолом, на основе которой разработан метод синтеза бис(6-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)сульфида. Найдено, что для селективного образования продукта требуется добавление в реакционную смесь таких оснований, как NaOH, K₂CO₃, Na₂CO₃ или NaHCO₃. Установлено, что образование продукта более эффективно протекает в среде хлороформа – более полярного растворителя по сравнению с четыреххлористым углеродом. Окислением бис(6-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)сульфида периодатом натрия в метаноле получен ранее неизвестный бис(6-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)сульфоксид с выходом 95%. Полученные соединения являются перспективными полупродуктами для органического синтеза и потенциально биологически активными веществами. Разработанные эффективные способы получения открывают возможности их практического использования.

Ключевые слова: 6-аллил-3-метилфенол, галогениды халькогенов, региоселективная реакция, нуклеофильное замещение, окисление, сульфиды, сульфоксиды

SYNTHESIS OF NOVEL CONDENSED COMPOUNDS BASED ON THE REACTION OF SULFUR DICHLORIDE WITH 6-ALLYL-3-METHYLPHENOL

Ishigeev R.S., Potapov V.A., Amosova S.V.

*A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Division of the Russian Academy of Sciences,
Irkutsk, e-mail: v.a.potapov@mail.ru*

Effective methods for preparation of novel organosulfur compounds have been developed. The reaction of sulfur dichloride with 6-allyl-3-methylphenol has been realized for the first time and systematically studied. Regioselective synthesis of bis(6-methyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-ylmethyl)sulfide has been elaborated based on this reaction. It has been found that an additive of such bases as NaOH, K₂CO₃, Na₂CO₃ or NaHCO₃ is required for selective formation of the product. It has been established that the formation of the product proceeds better in chloroform – more polar solvent in comparison with carbon tetrachloride. Earlier unknown bis(6-methyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-ylmethyl)sulfoxide has been obtained in 95% yield by oxidation of bis(6-methyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-ylmethyl)sulfide with sodium periodate. The obtained compounds are prospective semi-products for organic synthesis and potential biologically active substances. The developed effective methods open possibilities of their practical application.

Keywords: 6-allyl-3-methylphenol, regioselective reaction, nucleophilic substitution, oxidation, chalcogen halides, sulfides, sulfoxides

Для получения практически важных гетероциклических соединений в современном органическом синтезе широко используются реакции циклофункционализации [8, 9]. Для синтеза сераорганических гетероциклических соединений используются реакции гетероциклизации с участием серасодержащих реагентов [7, 8]. Использование дихлорида серы в синтезе гетероциклических соединений в большинстве случаев основано на способности этого реагента присоединяться к двойным связям диеновых соединений [1]. Неорганические галогениды серы и селена в реакциях циклофункционализации практически не использовались [3].

Ранее нами показана возможность проведения реакций гетероциклизации и циклофункционализации с дигалогенидами селенами – новыми электрофильными реагентами, которые в последнее время стали широко применяться в синтезе селеноорганических

соединений [2–6]. Впервые осуществлена реакция дибромиды селена с 2-аллилфенолом, которая приводит к ранее неизвестному бис(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)селениду [3]. Реакция дибромиды селена с 2-аллилфенолом проводится путем смешивания реагентов при температуре – 20 °С в растворе четыреххлористого углерода с последующим кипячением реакционной массы. Выход бис(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)селенида составляет 95% [3].

Сведения о реакции дихлорида серы с 6-аллил-3-метилфенолом в литературе отсутствуют. Нами впервые осуществлена реакция дихлорида серы с 6-аллил-3-метилфенолом с целью разработки эффективного метода синтеза бис(6-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)сульфида.

Материалы и методы исследования

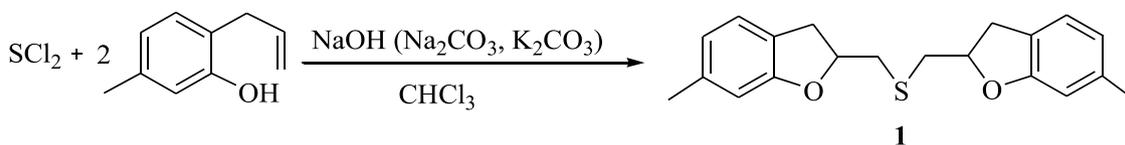
Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе Bruker DPX-400 (рабочие частоты 400.13,

и 100.61 МГц, соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполнен на приборе Thermo Finigan EA 1112.

Бис(6-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)сульфид (1). Охлажденный до -20°C раствор 0,185 г (1,79 ммоль) дихлорида серы в 10 мл хлористого метилена добавили по каплям к охлажденному до -20°C раствору 0,53 г (3,5 ммоль) 6-аллил-3-метилфенола в 10 мл хлористого метилена. Смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре, добавили 0,14 г (3,5 ммоль) предварительно растертого в порошок гидроксида натрия и оставили перемешиваться на ночь (16 ч). Смесь фильтровали, из фильтрата отогнали растворитель. Продукт выдел или колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ/гексан 1: 1). Получили 0,457 г (выход 80%) бис(6-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)сульфида, бесцветную вязкую жидкость.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (CDCl_3): 2.25 с (6H, CH_3), 2.86-3.05 м (6H, CH_2 , CH_2S), 3.27 м (2H, CH_2), 4.95 м (2H, OCH), 6.59-6.61 м (2H, C_6H_4), 6.65-6.67 м (2H, C_6H_4), 6.99-7.03 м (2H, C_6H_4).

ведение реакции в условиях, аналогичных реакции дибромидов селена с 2-аллилфенолом [3], привело к целевому продукту, но с низким выходом. Установлено, что для селективного образования продукта с высоким выходом требуется добавление в реакционную смесь таких оснований, как NaOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 или NaHCO_3 . Следует отметить, что эффект анхимерного содействия атома селена в 2-галогенэтилхалькогенидах значительно превышает аналогичный эффект атома серы, и нуклеофильное замещение галогена в 2-галогенэтилхалькогенидах значительно быстрее протекает в случае атома селена [5]. Также установлено, что образование продукта более эффективно протекает в среде хлороформа – более полярного растворителя по сравнению с четыреххлористым углеродом.



Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (CDCl_3): 21,49 (CH_3), 34,00 (SCH_2), 37,87 (CH_2), 82,08 (OCH), 110,21 (C_6H_4), 121,29 (C_6H_4), 123,12 (C_6H_4), 125,21 (C_6H_4), 138,23 (C_6H_4), 159,40 (CO, C_6H_4).

Найдено, %: С 73,82; Н 6,96; S 10,08, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}$, Вычислено, %: С 73,58; Н 6,79; S 9,82.

Бис(6-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)сульфоксид (2). К смеси 0,185 г (0,9 ммоль) периодата натрия и 10 мл метанола, охлажденной до 0°C , добавили раствор 0,2 г (0,61 ммоль) бис(6-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)сульфида в 10 мл метанола, охлажденный до 0°C . Смесь перемешивали 1 ч при 0°C и 16 ч при комнатной температуре. Смесь отфильтровали от осадка, из фильтрата отогнали растворитель, остаток сушили в вакууме. Получили 0,199 г (выход 95%) бис(6-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)сульфоксида в виде светло-желтого масла.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (CDCl_3): 2,23 с (6H, CH_3), 2,93-3,23 м (6H, CH_2 , CH_2S), 3,30-3,40 м (2H, CH_2S), 5,28 м (2H, OCH), 6,56-6,72 м (4H, C_6H_4), 7,01 м (2H, C_6H_4).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (CDCl_3): 21,57 (CH_3), 34,76 (CH_2), 57,22 (SCH_2), 76,57 (OCH), 110,48 (C_6H_4), 122,10 (C_6H_4), 124,72 (C_6H_4), 128,37 (C_6H_4), 138,58 (C_6H_4), 158,42 (CO, C_6H_4).

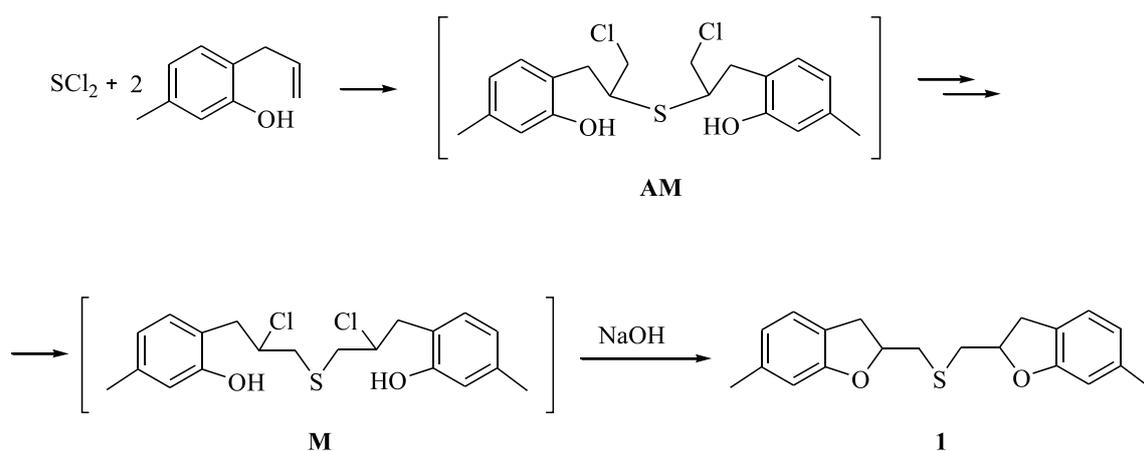
Найдено, %: С 69,86; Н 6,65; S 8,96, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$, Вычислено, %: С 70,15; Н 6,48; S 9,36.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами систематически изучена реакция дихлорида серы с 6-аллил-3-метилфенолом с целью разработки эффективного метода синтеза бис(6-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)сульфида (1). Про-

Установлено, что для достижения высокого выхода продукта **1** (80%) необходимо смешивать реагенты при низкой температуре (-20°C) и после перемешивания реакционной массы при комнатной температуре добавлять основание (NaOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 или NaHCO_3).

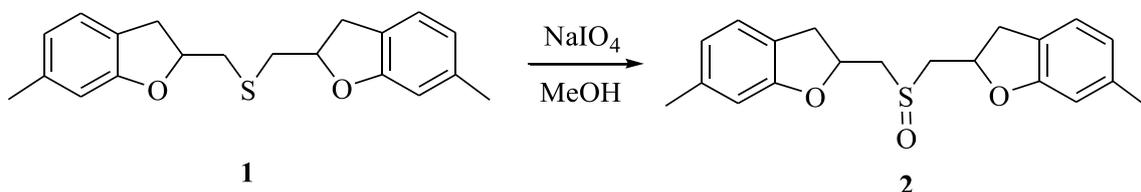
Известно, что реакции присоединения дигалогенидов серы и селена к алкенам, как правило, первоначально приводят к образованию кинетического продукта присоединения против правила Марковникова, который затем превращается в термодинамически более устойчивый продукт присоединения по правилу Марковникова [5], причем изомеризация легче протекает в более полярных растворителях. Можно предполагать, что аналогичным образом протекает и реакция дихлорида серы с 2-аллилфенолом, в которой для образования сульфида **1** требуется изомеризация кинетического продукта присоединения против правила Марковникова (**AM**) в термодинамически более устойчивый продукт присоединения по правилу Марковникова (**M**), и изомеризация быстрее идет в хлороформе, чем в четыреххлористом углероде. После добавления в реакционную смесь основания (NaOH , K_2CO_3 , Na_2CO_3 или NaHCO_3) в продукте присоединения по правилу Марковникова (**M**) реализуется реакция нуклеофильного замещения хлора гидроксильной группой, которая приводит к сульфиду **1**.



В случае реакции дибромида селена с 2-аллилфенолом изомеризация легко протекает в CCl_4 за счет высокого анхимерного эффекта атома селена, однако в синтезе сульфида **1** требуется более полярный растворитель. Необходимость использования основания для получения сульфида **1** объясняется не только меньшим эффектом анхимерного содействия атома серы по сравнению

с селеном, но тем, что нуклеофильное замещение атома хлора протекает медленнее, чем атома брома.

На основе реакции окисления сульфида **1** периодатом натрия в метаноле разработан эффективный способ получения ранее неизвестного бис(6-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)сульфоксида (**2**) с выходом 95%.



Строение соединений **1** и **2** доказано методом ЯМР ^1H и ^{13}C и подтверждено данными элементного анализа. Сигнал группы CH_2S в спектре ЯМР ^{13}C бис(6-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)сульфоксида (57,22 м. д.) значительно смещен в область слабого поля по отношению к сигналу группы CH_2S в спектре ЯМР ^{13}C бис(6-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)сульфида (34,00 м. д.), что характерно для спектров ЯМР ^{13}C органических сульфоксидов.

Следует отметить, что ряд соединений, содержащий фурановый фрагмент, обладает высокой биологической активностью [10]. Можно предполагать, что полученные новые соединения **1** и **2**, содержащие дигидрофурановую, сульфидную и сульфоксидную функции, также могут проявить биологическую активность.

Выводы

Таким образом, разработаны удобные эффективные региоселективные способы получения ранее неизвестных бис(6-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)сульфида и -сульфоксида, которые делают эти соединения легкодоступными и открывают возможности их использования в органическом синтезе. Полученные соединения являются перспективными полупродуктами для органического синтеза и потенциально биологически активными веществами.

Работа выполнена в рамках проекта Российского научного фонда (№ 14-13-01085). Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

Список литературы

1. Абрамов А.А., Анисимов А.В., Бобылева А.А. Синтез оксатиакраун-соединений на основе реакций дихлорида серы с ненасыщенными соединениями и их экстракционные характеристики // Химия гетероцикл. соед. – 2002. – С. 291–305.
2. Амосова С.В., Пензик М.В., Албанов А.И., Потапов В.А. Синтез 2,6-дихлор-1,4-тиаселенана из дивинилсульфида и дихлорида селена // ЖОрХ. – 2009. – Т. 45, № 8. – С. 1278–1279.
3. Мусалов М.В., Потапов В.А., Мусалова М.В., Амосова С.В. Региоселективный синтез бис(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)селенида // Журн. орган. химии. – 2014. – Т. 50, № 11. – С. 1712–1713.
4. Потапов В.А., Куркутов Е.О., Амосова С.В. Реакция дигалогенидов селена с аллилбензиловым эфиром // Журн. орган. химии. – 2014. – Т. 50, № 12. – С. 1854–1856.
5. Accurso A.A., Cho S.-H., Amin A., Potapov V.A., Amosova S.V., Finn M.G. Thia-, aza-, and seleno[3.3.1]bicyclonane dichlorides: rates vs. internal nucleophile in anchimeric assistance // J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 76, № 11. – P. 4392–4395.
6. Amosova S.V., Penzik M.V., Albanov A.I., Potapov V.A. Addition of selenium dibromide to divinyl sulfide: spontaneous rearrangement of 2,6-dibromo-1,4-thiaselenane to 5-bromo-2-bromomethyl-1,3-thiaselenolane // Tetrahedron Lett. – 2009. – Vol. 50, № 3. – P. 306–308.
7. Jagodzinski T.S. Thioamides as useful synthons in the synthesis of heterocycles // Chem. Rev. – 2003. – Vol. 103, № 1. – P. 197–228.
8. Mukerjee A.K., Ashare R. Isothiocyanates in the chemistry of heterocycles // Chem. Rev. – 1991. – Vol. 91, № 1. – P. 1–24.
9. Petragnani N., Stefani H.A., Valduga C.J. Recent advances in selenocyclofunctionalization reactions // Tetrahedron. – 2001. – Vol. 57. – P. 1411–1448.
10. Singh P., Mittal A., Kumar S. 2,3,5-Substituted tetrahydrofurans as cancer chemopreventives. Part 1: Synthesis and anti-cancer activities of 5-hydroxymethyl-2,3-diaryl-tetrahydro-furan-3-ols // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15 – P. 3990–3996.