

Посвящается академику М. Г. Воронкову в связи с его 90-летием

В. Ю. Серых, И. Б. Розенцвейг*, Г. Н. Розенцвейг, К. А. Чернышев

**НЕОЖИДАННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ
БЕНЗОФУРАНА В РЕАКЦИИ С-АМИДОАЛКИЛИРОВАНИЯ
n-КРЕЗОЛА *N*-(2-ФЕНИЛ-2,2-ДИХЛОРЕТИЛИДЕН)-
4-ХЛОРБЕНЗОЛСУЛЬФОНАМИДОМ**

Впервые изучено С-амидоалкилирование *n*-крезола *N*-(2-фенил-2,2-дихлорэтилиден)-4-хлорбензолсульфонамидом в присутствии H₂SO₄, олеума или смеси H₂SO₄–P₄O₁₀ и показано, что реакция приводит не только к целевому *N*-[1-(2-гидрокси-5-метилфенил)-2-фенил-2,2-дихлорэтил]-4-хлорбензолсульфонамиду, но также сопровождается неожиданным образованием гетероциклических производных – *N*-(5-метил-2-фенил-1-бензофуран-3-ил)-4-хлорбензолсульфонамида и 5-метил-3-фенил-2-бензофуран-2(3*H*)-она.

Ключевые слова: бензофураны, имины, *n*-крезол, сульфонамиды, С-амидоалкилирование, гетероциклизация, кислотный катализ, нуклеофильное присоединение.

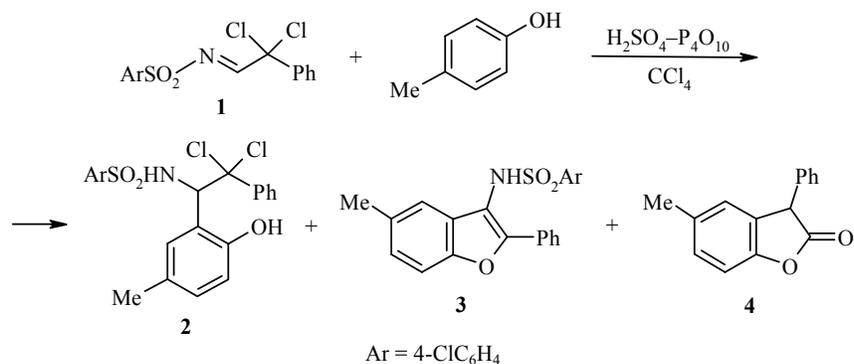
N-Сульфонилимины полихлоральдегидов из-за наличия в структуре сильных электроноакцепторных заместителей обладают повышенной электрофильностью и высокоактивны при взаимодействии с различными нуклеофильными реагентами. Это позволяет эффективно синтезировать разнообразные производные сульфонамидного ряда [1].

Нами систематически изучается амидоалкилирование ароматических и гетероароматических соединений *N*-сульфонилиминами полихлоральдегидов [1–7], поскольку амидополихлорэтилированные производные аренов и гетаренов используются в качестве удобных реагентов при получении функционализированных сульфонамидозамещённых ациклических и *O*-, *N*-, *S*-гетероциклических соединений [8–12].

В продолжение этих работ мы исследовали С-амидоалкилирование *n*-крезола *N*-(2-фенил-2,2-дихлорэтилиден)-4-хлорбензолсульфонамидом (**1**), который является типичным доступным представителем активированных электронодефицитных сульфонилиминов [1].

Установлено, что в присутствии конц. H₂SO₄, олеума или смеси H₂SO₄–P₄O₁₀, наряду с целевым продуктом С-амидоалкилирования – *N*-[1-(2-гидрокси-5-метилфенил)-2-фенил-2,2-дихлорэтил]-4-хлорбензолсульфонамидом (**2**), неожиданно образуются производные бензофуранового ряда – *N*-(5-метил-2-фенил-1-бензофуран-3-ил)-4-хлорбензолсульфонамид (**3**) и 5-метил-3-фенил-2-бензофуран-2(3*H*)-он (**4**).

Реакция протекает при перемешивании реагентов в CCl₄ без нагревания и во всех случаях сопровождается образованием 4-хлорбензолсульфонамида, наименьшего выхода (8%) которого удалось добиться при осуществлении процесса в присутствии смеси H₂SO₄–P₄O₁₀.



Структура соединений **2–4**, образующихся в реакции имина **1** с *m*-крезолом, доказана путём исчерпывающего отнесения всех сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C при помощи двумерных корреляционных экспериментов ¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC и NOESY (рис. 1, 2). Так, в спектрах NOESY продукта *S*-амидоалкилирования **2** наблюдаются кросс-пики между протонами метильной группы и протонами H-4 и H-6 крезольного кольца, что свидетельствует об их пространственной близости. Также протон H-4 имеет кросс-пик с протоном H-3, который в свою очередь коррелирует с группой OH, а протон H-6 – с группой NH. Таким образом, полученные данные надёжно подтверждают структуру соединения **2**.

Отнесение атомов углерода C-4 – C-7, а также C-3а и C-7а в соединениях **3** и **4** легко выполняется при совместном использовании данных о прямой и дальней корреляции протонов H-4, H-6 и H-7 с соответствующими атомами углерода при использовании методик ¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC, оптимизированный на значения KCCCB 10 Гц (рис. 2). Общим для данных соединений является вопрос о положении бензольного кольца в бензофурановом цикле. Так, в спектре ¹H–¹³C HMBC соединения **3** присутствуют кросс-пики протонов группы NH и *o*-H бензольного кольца с атомом углерода, резонирующим на 151.0 м. д., для которого другие взаимодействия отсутствуют. В случае если бы этот атом углерода находился в положении 3 бензофуранового цикла, должен был бы наблюдаться кросс-пик с протоном H-4, однако отсутствие его позволяет сделать вывод, что данный атом углерода (151.0 м. д.) находится в положении 2. И действительно, протон H-4 имеет кросс-пик с атомом углерода 112.8 м. д., для которого отсутствуют дополнительные взаимодействия. Следовательно,

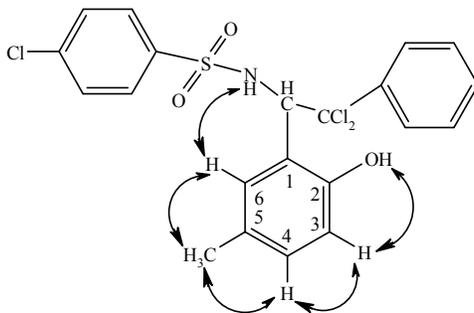


Рис. 1. Кросс-пики в спектре NOESY, подтверждающие структуру соединения **2**

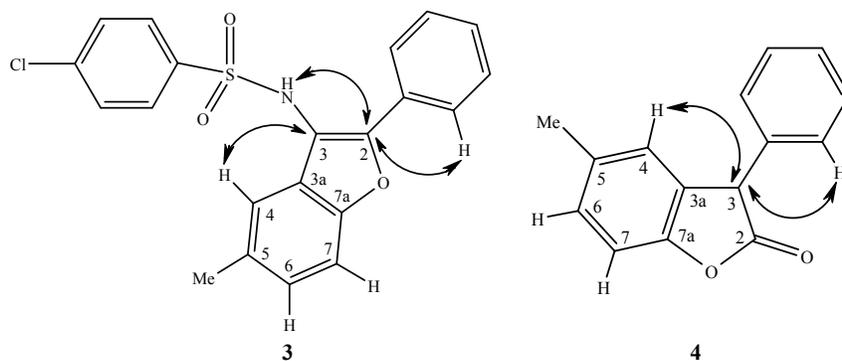


Рис. 2. Кросс-пики в спектрах ^1H - ^{13}C НМВС ($^3J_{\text{C,H}}$), подтверждающие структуру соединений **3**, **4**

данный атом углерода следует отнести как С-3. Аналогично, для бензофуранона **4** можно наблюдать дальнейшее взаимодействие протона Н-4 и *o*-Н бензольного кольца с атомом углерода 50.0 м. д., что соответствует сдвигу атома углерода метинового фрагмента, с другой стороны, для протона Н-4 отсутствует кросс-пик с карбонильным атомом углерода (175.4 м. д.), что свидетельствует о том, что бензольное кольцо располагается при атоме углерода С-3. Таким образом, предложенная структура бензофурана **3** и бензофуранона **4**, полностью подтверждается.

Строение соединений **2–4** подтверждается также данными ИК спектроскопии и элементного анализа (табл. 1, 2).

Мы предположили, что бензофуран **3** образуется в результате внутримолекулярной гетероциклизации продукта *S*-амидоалкилирования **2**. Данное предположение подтвердилось при проведении дополнительного эксперимента: при перемешивании в присутствии $\text{H}_2\text{SO}_4\text{--P}_4\text{O}_{10}$ соединение **2** за 5 ч полностью превращается в бензофуран **3**.

По-видимому, при кислотном катализе происходит протонирование исходного азометина **1** с образованием амидоалкильного карбокатиона **A**, который взаимодействуя с *n*-крезолом, дает продукт амидоалкилирования **2**. При этом замещение реализуется селективно в *орто*-положение к гидроксильной группе *n*-крезола. Соединение **2** вступает в дальнейшую гетероциклизацию за счёт замещения атома хлора дихлорметиленовой группы гидроксильной группой с образованием циклического интермедиата **B**, который дегидрохлорируется в конечный бензофуран **3**.

Таблица 1

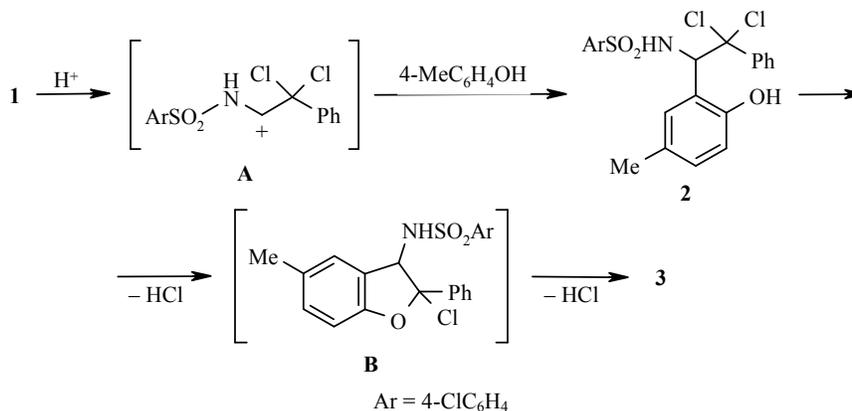
Физико-химические характеристики соединений **2–4**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %					Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	Cl	N	S		
2	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{S}$	<u>53.31</u>	<u>3.90</u>	<u>22.78</u>	<u>2.96</u>	<u>6.90</u>	132–134	68
		53.58	3.85	22.59	2.98	6.81		
3	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3\text{S}$	<u>63.35</u>	<u>4.02</u>	<u>8.84</u>	<u>3.58</u>	<u>7.98</u>	189–191	23
		63.39	4.05	8.91	3.52	8.06		
4	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$	<u>80.12</u>	<u>5.42</u>	–	–	–	65–67	8
		80.34	5.39					

Спектральные характеристики соединений 2–4

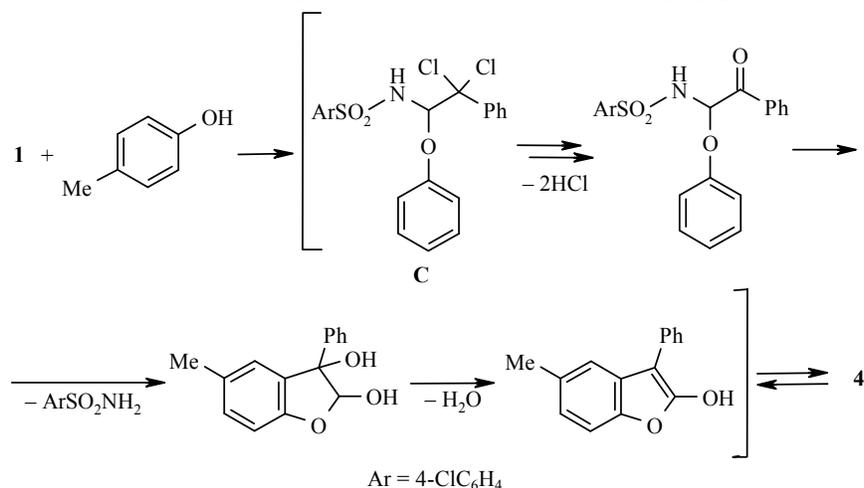
Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.
2	1165, 1360 (SO_2), 3275 (NH)	2.00 (3H, с, CH_3); 5.70 (1H, д, $^3J=10.7$, CHCl_2); 6.32 (1H, д, $^3J=8.2$, H-3); 6.67 (1H, д, $^3J=8.2$, $^4J=1.8$, H-4); 7.03 (1H, д, $^4J=1.8$, H-6); 7.22 (2H, AA'BB', $J_{(AB)}=J_{(A'B')}=8.7$, $J_{(AA')}=4.6$, $J_{(BB')}=4.2$, <i>m</i> -H Ar); 7.32 (1H, м, <i>p</i> -H Ph); 7.34 (2H, м, <i>o</i> -H Ph); 7.40 (2H, AA'BB', $J_{(AB)}=J_{(A'B')}=8.7$, $J_{(AA')}=4.6$, $J_{(BB')}=4.2$, <i>o</i> -H Ar); 7.57 (2H, м, <i>m</i> -H Ph); 8.46 (1H, д, $^3J=10.7$, NH); 9.13 (1H, с, OH)	20.2 (CH_3); 60.9 (CHCl_2); 95.7 (CCl_2); 114.1 (C-3); 120.9 (C-1); 126.3 (C-5); 127.5 (<i>o</i> -C Ph); 127.5 (<i>m</i> -C Ph); 127.9 (<i>o</i> -C Ar); 128.1 (<i>m</i> -C Ar); 129.0 (<i>p</i> -C Ph, C-4); 129.2 (C-6); 136.6 (<i>p</i> -C Ar); 139.3 (<i>i</i> -C C_6H_4); 140.0 (<i>i</i> -C Ph); 152.7 (C-2)
3	1170, 1380 (SO_2), 3300 (NH)	2.24 (3H, с, CH_3); 6.54 (1H, д, $^4J=1.6$, H-4); 7.10 (1H, д, $^3J=8.4$, $^4J=1.6$, H-6); 7.40 (2H, м, <i>o</i> -H Ph); 7.41 (1H, м, <i>p</i> -H Ph); 7.44 (1H, д, $^3J=8.4$, H-7); 7.48 (2H, AA'BB', $J_{(AB)}=J_{(A'B')}=8.7$, $J_{(AA')}=4.6$, $J_{(BB')}=4.2$, <i>m</i> -H Ar); 7.62 (2H, AA'BB', $J_{(AB)}=J_{(A'B')}=8.7$, $J_{(AA')}=4.6$, $J_{(BB')}=4.2$, <i>o</i> -H Ar); 7.91 (2H, м, <i>m</i> -H Ph); 10.12 (1H, с, NH)	20.6 (CH_3); 110.9 (C-7); 112.8 (C-3); 118.9 (C-4); 125.9 (<i>m</i> -C Ph); 126.3 (C-6); 127.1 (C-5); 128.4 (<i>o</i> -C Ph); 128.6 (C-3a); 128.8 (<i>o</i> -C Ar); 128.9 (<i>i</i> -C Ph); 129.2 (<i>m</i> -C Ar); 132.0 (<i>p</i> -C Ph); 137.9 (<i>p</i> -C Ar); 139.2 (<i>i</i> -C C_6H_4); 150.5 (C-7a); 151.0 (C-2).
4	1057 (C–O), 1487, 1802 (C=O)	2.28 (3H, с, CH_3); 4.79 (1H, с, H-3); 6.96 (1H, д, $^4J=1.3$, H-4); 7.10 (1H, д, $^3J=8.3$, $^4J=1.3$, H-6); 7.18 (2H, м, <i>o</i> -H Ph); 7.28 (1H, м, <i>p</i> -H Ph); 7.32 (2H, м, <i>m</i> -H Ph); 7.34 (1H, д, $^3J=8.3$, H-7).	21.1 (CH_3); 50.0 (C-3); 110.5 (C-7); 128.2 (<i>p</i> -C Ph); 128.3 (<i>o</i> -C Ph); 129.2 (<i>m</i> -C Ph); 135.4 (<i>i</i> -C Ph); 125.8 (C-4); 127.1 (C-3a); 129.8 (C-6); 134.2 (C-5); 151.9 (C-7a); 175.4 (C-2)

Лёгкость этих процессов обусловлена, вероятно, влиянием бензольного кольца, которое облегчает замещение атома хлора в бензильном положении, внутримолекулярным характером замещения и выигрышем энергии за счёт образования термодинамически стабильной гетероароматической структуры.



Наиболее вероятный путь образования бензофуранона 4 включает, по-видимому, нуклеофильное присоединение *n*-крезола к азометиновой группе с образованием *O*-аддукта С, который подвергается гидролитическим пре-

вращения с элиминированием 4-хлорбензолсульфонамида, внутри-молекулярной циклизации и дегидратации, предположительно, как показано на схеме. Возможно, что некоторые из этих процессов реализуются при обработке синтеза. Способность сульфонилиминов полихлоральдегидов образовывать *O*-аддукты типа **С** описана в литературе [1].



Таким образом, впервые продемонстрирована возможность синтеза гетероциклических соединений ряда 3-амидобензофурана и бензофуран-3-она при взаимодействии *N*-(2-фенил-2,2-дихлорэтилиден)аренсульфонамида и *p*-крезола. Необходимо отметить, что 3-амино- и 3-амидобензофурановые соединения проявляют биологическую активность [13–16], являются важными реагентами [14–17]. В связи с этим актуальной задачей является дальнейшее совершенствование нового синтетического подхода к 3-сульфонамидобензофуранам типа **3**, основанного на превращениях доступных реагентов, которыми являются активированные электронодефицитные сульфонилимины полихлорацетальдегидов и *para*-замещённые фенолы. Кроме того, фундаментальный интерес представляет изучение механизма образования бензофуранового цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Bruker IFS в таблетках KBr, спектры ЯМР ¹H и ¹³C в ДМСО-*d*₆ – на спектрометре Bruker DPX-400 (400 и 100 МГц), внутренний стандарт ГМДС. Для колоночной хроматографии использовался силикагель фирмы Merck, 0.063–0.200 мм, рН 6.5–7.5.

Имин **1** синтезирован по методу [18] из *N,N*-дихлор-4-хлорбензолсульфонамида и фенилацетилена.

Методика синтеза соединений 2–4. Смесь 0.54 г (5 ммоль) *p*-крезола, 1.82 г (5 ммоль) имина **1**, 0.28 г (1 ммоль) Р₄О₁₀ и 0.55 мл (~10 ммоль) 96% Н₂SO₄ в 10 мл ССl₄ перемешивают 5 ч. Затем реакционную массу смешивают со 100 мл воды, образовавшийся осадок смеси продуктов реакции отделяют, промывают 20 мл 10% аммиака для удаления 4-хлорбензолсульфонамида (образуется с выходом 0.08 г (8%)), далее снова водой и сушат в вакууме. Соединения **2–4** выделяют из смеси колоночной хроматографией (элюэнт – СНCl₃ – петролейный эфир, 1:1). Характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1, 2.

Синтез бензофурана 3 из соединения 2. В течение 5 ч перемешивают 0.47 г (1 ммоль) соединения **2**, 0.28 г (1 ммоль) P_4O_{10} и 0.55 мл (~10 ммоль) 96% H_2SO_4 в 10 мл CCl_4 . Далее реакционную массу смешивают с 50 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат в вакууме и перекристаллизовывают из $CHCl_3$. Выход бензофурана **3** составил 0.36 г (91%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Г. Левковская, Т. И. Дроздова, И. Б. Розенцвейг, А. Н. Мирскова, *Успехи химии*, **68**, 638 (1999).
2. И. Б. Розенцвейг, Г. Г. Левковская, А. И. Албанов, А. Н. Мирскова, *ЖОрХ*, **36**, 698 (2000).
3. Г. Г. Левковская, Е. В. Кривонос, И. Б. Розенцвейг, А. Н. Мирскова, А. И. Албанов, *ЖОрХ*, **36**, 263 (2000).
4. Е. В. Рудякова, Г. Г. Левковская, И. Б. Розенцвейг, А. Н. Мирскова, А. И. Албанов, *ЖОрХ*, **37**, 106 (2001).
5. Г. Н. Розенцвейг, И. Б. Розенцвейг, Г. Г. Левковская, И. Т. Евстафьева, А. Н. Мирскова, *ЖОрХ*, **37**, 1364 (2001).
6. И. Б. Розенцвейг, Б. А. Шаинян, Е. В. Кондрашов, Е. В. Рудякова, Г. Н. Розенцвейг, К. А. Чернышев, Г. Г. Левковская, *ЖОрХ*, **44**, 1332 (2008).
7. Е. В. Кондрашов, Е. В. Рудякова, Г. Н. Розенцвейг, И. Б. Розенцвейг, К. А. Чернышев, Л. Б. Кривдин, Г. Г. Левковская, *ЖОрХ*, **45**, 1379 (2009).
8. I. V. Rozentsveig, G. G. Levkovskaya, G. N. Rozentsveig, A. N. Mirskova, L. B. Krivdin, L. I. Larina, A. I. Albanov, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 8889 (2005).
9. И. Б. Розенцвейг, А. В. Попов, А. В. Бриков, К. А. Чернышев, А. Н. Мирскова, Г. Г. Левковская, *ЖОрХ*, **43**, 927 (2007).
10. И. Б. Розенцвейг, А. В. Попов, А. Н. Мирскова, Г. Г. Левковская, *ЖОрХ*, **43**, 1562 (2007).
11. И. Б. Розенцвейг, А. В. Попов, Г. Н. Розенцвейг, К. А. Чернышев, Г. Г. Левковская, *ХГС*, 1587 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 1295 (2008)].
12. I. V. Rozentsveig, A. V. Popov, G. N. Rozentsveig, V. Yu. Serykh, K. A. Chernyshev, L. B. Krivdin, G. G. Levkovskaya, *Mol. Diversity*, **14**, 533 (2010).
13. R. Romagnoli, P. G. Baraldi, T. Sarkar, M. D. Carrion, O. Cruz-Lopez, C. L. Cara, M. Tolomeo, S. Grimaudo, A. Di Cristina, M. R. Pipitone, J. Balzarini, R. Gambari, L. Ilaria, R. Saletti, A. Brancale, E. Hamel, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 8419 (2008).
14. K. Ando, Y. Kawamura, Y. Akai, J. Kunitomo, T. Yokomizo, M. Yamashita, S. Ohta, T. Ohishi, Y. Ohishi, *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 296 (2008).
15. K. Ando, E. Tsuji, Y. Ando, N. Kuwata, J. Kunitomo, M. Yamashita, S. Ohta, S. Kohno, Y. Ohishi, *Org. Biomol. Chem.*, **2**, 625 (2004).
16. E. Tsuji, K. Ando, J. Kunitomo, M. Yamashita, S. Ohta, S. Kohno, Y. Ohishi, *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 3139 (2003).
17. O. V. Il'chenko, O. V. Zarembo, S. M. Kovalenko, A. A. Sherakov, V. P. Chernykh, *Synth. Commun.*, **37**, 2559 (2007).
18. И. Б. Розенцвейг, Г. Н. Розенцвейг, А. Н. Мирскова, К. А. Чернышев, Л. Б. Кривдин, Г. Г. Левковская, *ЖОХ*, **78**, 1135 (2008).

Иркутский институт химии
им. А. Е. Фаворского СО РАН,
ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033, Россия
e-mail: i_roz@irioch.irk.ru

Поступило 28.04.2011