

УДК 547.544

КУПРОКАТАЛІТИЧНЕ ГІДРОКСИАРИЛСУЛЬФОНІЛЮВАННЯ 2-МЕТИЛПРОПЕНУ СОЛЯМИ АРЕНДІАЗОНІЮ ТА ОКСИДОМ СІРКИ(IV)

Є. Біла

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: ebila@txnet.com*

Розроблено одностадійний метод синтезу 1-арилсульфоніл-2-феніл-2-пропанолів гідроксиарилсульфонілюванням α -метилстирену солями арендіазонію. Сполуки отримали з високими виходами, метод є конкурентним стосовно інших методів одержання подібних структур. Взаємодію α -метилстирену з тетрафлуороборатами арендіазонію проводили за наявності хлориду купруму(II) та оксиду сульфуру(IV) у різних розчинниках. Визначено, що основним продуктом реакції в ацетонітрилі є 3-тозил-2-фенілпропен **4**. Під час проведення реакції у водному (95 %-ному) ацетоні, крім продукту **4**, виділили продукт гідроксиарилсульфонілювання **5**. На прикладі використання толідіазоній тетрафлуороборату знайдено оптимальні умови проведення реакції. З'ясовано, що оптимальним розчинником для утворення продуктів гідроксиарилсульфонілювання **5** є середовище вода–оцтова кислота (1:1). Запропоновано SET механізм реакції. Реакція відбувається через утворення проміжного іон-радикала алкену, стабільність якого залежить від природи замісника біля подвійного зв'язку. Для арилалкенів можливе утворення проміжного циклічного карбокатиону, шляхи перетворення якого залежать від природи розчинника. Наведено дані ЯМР1H та ЯМР13C для одержаних 1-арилсульфоніл-2-феніл-2-пропанолів.

Ключові слова: арилсульфони, арилсульфонілювання, 2-фенілпропен, солі діазонію, купрокатализ, SET механізм.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6002.309>

1. Вступ

Сульфонільна група є однією з важливих попередників природних та синтетичних продуктів [1]. Зокрема, β -гідроксисульфони є фрагментами численних біологічно активних молекул, включаючи кандидати на фармакологічні препарати, а також корисними будівельними блоками в органічному синтезі [2]. Тому значні зусилля хіміків-органіків спрямовані на розробку протоколів ефективного та селективного синтезу гідроксисульфонів.

Серед методів синтезу гідроксиарилсульфонів отримали популярність окиснювальні реакції перехресної взаємодії з різними нуклеофілами за наявності відповідного окиснювача. Одним із методів синтезу гідроксисульфонів є арилсульфонілювання заміщених стиренів та α,β -ненасичених кетонів тіофенолами за наявності кисню. Мультистадійна однореакторна стратегія полягає в аутоокисній дифункціоналізації алкенів арилтіолами, окисненні оксоном до сульфонільної групи та подальшому відновленні арилсульфонілгідропероксиду до спирту [3].

Дещо інший підхід запропоновано у праці [4]. Автори використовують гідразиди арилсульфокислот в реакції з арилалкенами. Реакція відбувається в органічному розчиннику в аеробних умовах за наявності йоду у піридині. Використання атмосферного кисню забезпечує активацію бензильного положення для введення гідроксильної групи. Автори [5] розробили гідроксиарилсульфонілювання алкенів гідразидами сульфокислот, однак використовували як окисну систему солі Fe^{3+} . Металокаталіз використовували і в одностадійному методі синтезу β -гідроксисульфонів, який полягає в утворенні проміжного β -кетосульфону нуклеофільним заміщенням в α -бромокетонах арилсульфінатом натрію за участю Ru-каталізатора за наявності формиату натрію. Цей метод дає змогу проводити енантіоселективний синтез β -гідроксисульфонів [6]. Запропоновано також Ni-каталізоване гідроксиарилсульфонілювання алкенів в аеробних умовах [7].

Зазвичай, взаємодія заміщених алкенів з арилсульфохлоридами веде до утворення продуктів хлорарилсульфонілювання [8]. Використання в реакції алкенів з арилсульфохлоридами додатково фотосенсибілізатора $fac[Ir(ppy)_3]$ в ATRA (Atom-Transfer Radical Addition)-реакції веде до утворення β -гідроксисульфонів. Автори [9] запропонували проводити цю реакцію у водному розчині сульфонової кислоти. Описано [10] також метод одержання β -гідроксисульфонів взаємодією заміщених алкенів з арилсульфокислотами в умовах окисної реакції: кисень повітря, піридин, трифенілфосфін у хлороформі при $45^\circ C$. Автори [14] додатково вводили у цю реакцію солі Cu(I) і проводили електрохімічне відновлення, однак одержували суміш гідрокси- та оксоарилсульфонів. Використання як арилсульфонілюючого агента тіосульфонатів з окисненням бензильного положення йодом в аеробних умовах допомогло одержати β -гідроксисульфоні як із заміщених алкенів, так і з арилоксиранів [11].

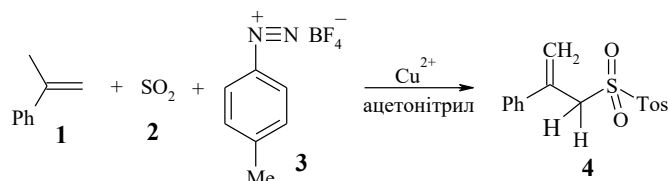
Незважаючи на існування багатьох синтетичних методів одержання β -гідроксисульфонів, найбільш привабливим є пряме гідроксисульфонілювання алкенів. Багатостадійний однореакторний метод синтезу (one-pot multistep) є екологічно та економічно вигідним для конструювання складних сполук і належить до зеленої хімії чи зелених синтетичних процесів. Така стратегія дає змогу отримувати продукти без попереднього розділення й очистки продуктів на проміжних стадіях реакцій, мінімізує робочі цикли, економить ресурси та матеріали.

З огляду на це, найбільш перспективною реакцією одержання гідроксиарилсульфонів є мультикомпонентне арилсульфонілювання ненасичених сполук солями арендіазонію. Для арилетенів описано напрям каталітичної взаємодії з хлоридами арилдіазонію й оксидом сірки(IV) з утворенням мінорних продуктів гідроксиарилсульфонілювання [12, 13]. Цей метод допомагає уникнути стадії одержання вихідних арилсульфінатів лужних металів та гідразидів сульфокислот. Крім того, сьогодні розроблено чимало варіантів проведення реакції ненасичених сполук солями арендіазонію: металокаталіз солями перехідних металів, каталіз комплексними каталізаторами на основі паладію та платини, проведення реакції в умовах УФ опромінення, ініціювання реакції мікрохвильовим опроміненням, а також некаталізовані процеси [15].

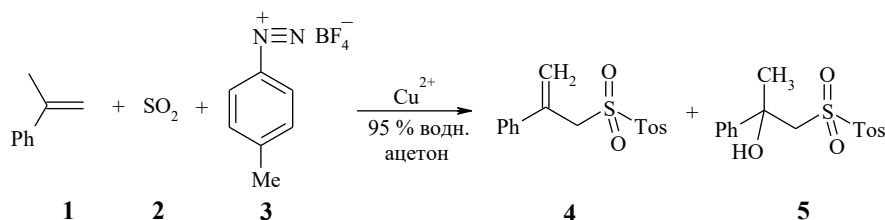
Особливо перспективним є дослідження продуктів гідроксиарилсульфонілювання на основі α -метилстирену, оскільки, як було зазначено в [3], подібні продукти виявляють протиракову дію.

2. Результати досліджень та їх обговорення

Ми запропонували і розробили умови гідроксиарилсульфонілювання α -метилстирену солями арендіазонію. Досліджували взаємодію α -метилстирену з тетрафлуороборатами арендіазонію за наявності хлориду купруму(II) та оксиду сірки(IV) у різних розчинниках. З'ясовано, що проведення реакції з тетрафлуороборатом 4-толідіазонію в ацетонітрилі веде до утворення 3-тозил-2-фенілпропену. Продукт утворюється з виходом 91 %.



Під час проведення реакції у водному (95 %-ному) ацетоні, крім продукту **4**, виділили також продукт гідроксиарилсульфонілювання **5**.



Продукти розділяли методом дробної кристалізації. Будову продукту **5** однозначно доведено спектрами ЯМР¹H.

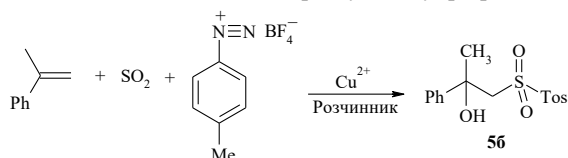
На прикладі використання 4-толідіазоній тетрафлуороборату знайдено оптимальні умови проведення реакції, в якій утворюється переважно сполука **5b**.

Таблиця 1

Оптимізація синтезу 1-тозил-2-феніл-2-пропанолу **5b**

Table 1

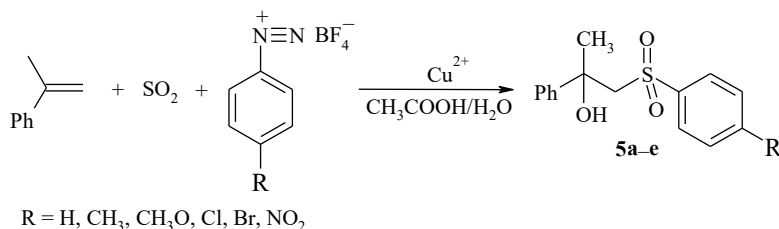
Optimization reaction to obtain 2-phenyl-1-tosyl-propane-2-ol **5b**



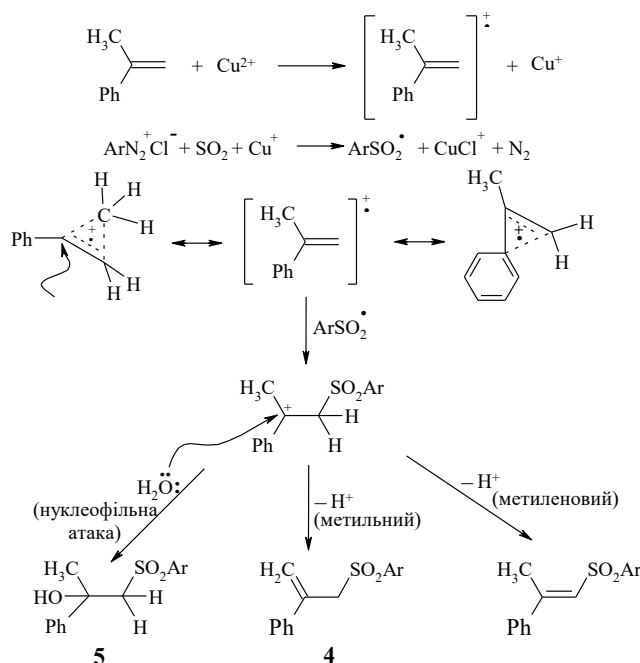
Розчинник	Вихід, %
95 % водн. ацетон	36
Ацетон:вода 1:1	64
Оцтова кислота	72
50 % водн. розчин оцтової кислоти	87

Проведення реакції у середовищі вода–оцтова кислота 1:1 веде до утворення лише продуктів гідроксиарилсульфонілювання **5**.

Використовуючи розроблені оптимальні умови проведення реакції гідроксиарилсульфонілювання, ми одержали й інші заміщені в арилсульфонільній групі 1-арилсульфоніл-2-феніл-2-пропанолі:



Найімовірніше, механізм реакції включає утворення проміжного циклічного карбокатиону, шляхи перетворення якого залежать від природи розчинника [16]. Це є доказом на користь іон-радикального SET механізму реакції:



Основним інтермедіатом у цьому процесі є іон-радикал, стабільність якого залежить від природи замісника у вінільному ланцюгу стирену. Саме від реакційної здатності цього катіон-радикала залежить напрям реакції сульфоарилування. Стабільність його зростає зі збільшенням електронодонорних властивостей замісників (метильної групи) в α -положенні. Атака утвореного катіон-радикала арилсульфонільним радикалом веде до утворення стабільного бензильного катіону, який залежно від природи розчинника може утворювати продукти гідроксиарилсульфонілювання, продукти арилсульфонілювання зі збереженням вуглецевого ланцюга (елімінування протона групи CH₂) або з ізомеризацією вуглецевого скелета (елімінування метильного протона).

3. Висновки

Розроблений метод синтезу дає змогу одержувати за одну стадію 1-арилсульфоніл-2-феніл-2-пропаноли з високими виходами. Цей метод є конкурентним до інших методів одержання подібних структур.

2. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР¹H записано на приладі “Bruker Avance III” із робочою частотою 400 МГц, внутрішній стандарт – ГМДС, розчинник – CDCl₃. Продукти розділяли та очищали методом кристалізації з етилового, ізопропілового спирту, діоксану, гексану. Індивідуальність речовин визначали методом тонкошарової хроматографії.

Методика гідроксиарилсульфонілювання α -метилстирену. До 5,49 г (0,05 моль) α -метилстирену, 2 г (0,01 моль) CuCl₂·2H₂O та 30 мл 30 %-го розчину SO₂ у відповідному розчиннику поступово за перемішування, підтримуючи температуру в інтервалі 25–30°C, додавали порціями 0,05 моль тетрафлуороборату арендіазонію, виготовленого з відповідного аміну. Через 3 год реакційну суміш розводили подвійним об'ємом води, органічний шар екстрагували тетрахлоридом карбону, сушили безводним MgSO₄. Після випарювання розчинника продукти розділяли методом колонкової хроматографії (гексан–ацетон 5:1). Очищали перекристалізацією з етилового, ізопропілового спиртів або використовували суміш розчинників. Одержували 1-арилсульфоніл-2-феніл-2-пропаноли **5a–e** або **4**.

3-Тозил-2-фенілпропен (4): Вихід 95 %. $T_{пл}$ 88°C. ЯМР¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 6,80–7,62 (м, 9H, Ar), 5,49 (с, 1H, =CH₂), 5,12 (с, 1H, =CH₂), 4,16 (с, 2H, CH₂), 2,30 (с, 3H, CH₃). Одержані результати збігаються з літературними даними [13].

2-Феніл-1-(фенілсульфоніл)-2-пропанол (5a): Вихід 81 %. $T_{пл}$ 100°C. ЯМР¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,62–7,58 (м, 2H); 7,56–7,50 (м, 1H); 7,41–7,33 (м, 2H); 7,31–7,26 (м, 2H); 7,21–7,15 (м, 3H); 4,51 (ш.с, 1H, OH); 3,62 і 3,78 (д, 2H, CH₂, J=16 Гц); 1,70 (с, 3H, CH₃). Одержані результати узгоджуються з літературними даними [8, 13].

2-Феніл-1-(4-метилфенілсульфоніл)-2-пропанол (5b): Вихід 87 %. $T_{пл}$ 104°C. ЯМР¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,52–7,44 (м, 2H); 7,32–7,26 (м, 2H); 7,22–7,15 (м, 5H); 4,59 (ш.с, 1H, OH); 3,73 і 3,58 (д, 2H, CH₂, J=14 Гц); 2,48 (с, 3H); 1,63 (с, 3H, CH₃). Одержані результати узгоджуються з літературними даними [8, 9, 13].

1-(4-Метоксифенілсульфоніл)-2-феніл-2-пропанол (5в): Вихід 91 %. $T_{пл}$ 108°C. ЯМР¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,54–7,42 (м, 2H); 7,28 (д.т, J = 8,4, 2H); 7,24–7,15 (м, 3H); 6,85–6,77 (м, 2H); 4,58 (ш.с, 1H, OH); 3,85 (с, 3H, OCH₃); 3,66 (д, J = 14,6 Гц, 2H, CH₂); 1,66 (с, 3H, CH₃). Одержані результати узгоджуються з літературними даними [8].

2-Феніл-1-(4-хлорофенілсульфоніл)-2-пропанол (5г): Вихід 85 %. $T_{пл}$ 116°C. ЯМР¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,49–7,42 (м, 2H), 7,31–7,27 (м, 2H), 7,26–7,22 (м, 2H), 7,20–7,14 (м, 3H), 4,59 (ш.с, 1H, OH), 3,71 (д, 2H, CH₂, J = 14,4 Гц), 1,68 (с, 3H, CH₃). Одержані результати узгоджуються з літературними даними [8].

1-((4-Бромфенілсульфоніл)-2-феніл-2-пропанол (5д): Вихід 93 %. $T_{пл}$ 125°C. ЯМР¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7,51–7,45 (м, 2H); 7,40–7,35 (м, 2H); 7,24 (д.т, 2H); 7,20–7,15 (м, 5H); 4,54 (ш.с, 1H, OH); 3,69 (д, 2H, CH₂, J = 14,6 Гц); 1,68 (с, 3H). Одержані результати узгоджуються з літературними даними [8].

1-(4-Нітрофенілсульфоніл)-2-феніл-2-пропанол (5е): Вихід 74 %. $T_{пл}$ 131°C. ЯМР¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8,27 (д, 2H, J = 8,6 Гц); 7,96 (д, 2H, J = 8,5 Гц); 7,35 (д, 2H, J = 7,4 Гц); 7,21–7,10 (м, 3H); 5,46 (ш.с, 1H, OH); 4,02 (д, 2H, CH₂, J = 15,0 Гц); 1,58 (с, 3H, CH₃). Одержані результати узгоджуються з літературними даними [8].

1. Jiang X. Sulfur atom transfer (SAT) reaction // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2017. Vol. 192, No. 2. P. 169–171.
DOI: <https://doi.org/10.1080/10426507.2017.1250762>
2. Otocka S., Kwiatkowska M., Madalińska L., Kielbasiński P. Chiral Organosulfur Ligands/Catalysts with a Stereogenic Sulfur Atom: Applications in Asymmetric Synthesis // *Chem. Rev.* 2017. Vol. 117. P. 4147–4181.
DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00517>
3. Wang Y., Jiang W., Huo C. One-Pot Synthesis of β -Hydroxysulfones and Its Application in the Preparation of Anticancer Drug Bicalutamide // *J. Org. Chem.* 2017. Vol. 82. P. 10628–10634. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01371>
4. Choudhuri K., Achar T. K., Mal P. Iodine-Triggered Aerobic Oxysulfonylation of Styrenes // *Adv. Synth. Catal.* 2017. Vol. 359, No. 20. P. 3566–3576.
DOI: <https://doi.org/10.1002/adsc.201700772>
5. Taniguchi T., Idota A., Ishibashi H. Iron-catalyzed sulfonyl radical formations from sulfonylhydrazides and oxidative addition to alkenes // *Org. Biomol. Chem.* 2011. Vol. 9, No. 9. P. 3151–3153. DOI: <https://doi.org/10.1039/c0ob01119c>
6. Zhang D., Cheng T., Zhao Q., Xu J., Liu G. Highly Enantioselective One-Pot Synthesis of Chiral β -Hydroxy Sulfones via Asymmetric Transfer Hydrogenation in an Aqueous Medium // *Org. Lett.* 2014. Vol. 16. P. 5764–5767.
DOI: <https://doi.org/10.1021/ol502832a>
7. Taniguchi N. Aerobic Nickel-Catalyzed Hydroxysulfonylation of Alkenes Using Sodium Sulfonates // *J. Org. Chem.* 2015. Vol. 80, No. 15. P. 7797–7802.
DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01176>
8. Pagire S. K., Paria S., Reiser O. Synthesis of β -hydroxysulfones from sulfonyl chlorides and alkenes utilizing visible light photocatalytic sequences // *Org. Lett.* 2016. Vol. 18. P. 2106–2109. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00734>
9. Xi C., Lai C., Chen C., Wang R. Acid-Promoted Reaction of Sulfonyl Chlorides with Alkenes: New Approach to the Regioselective Synthesis of β -Hydroxyl Sulfone Derivatives // *Synlett.* 2004. No. 9. P. 1595–1597. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2004-829090>
10. Lu Q., Zhang J., Wei F., Qi Y., Wang H., Liu Z., Lei A. Aerobic Oxysulfonylation of Alkenes Leading to Secondary and Tertiary β -Hydroxysulfones // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013. Vol. 125. P. 7297–7300. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201301634>
11. Son S., Shyam P. K., Park H., Jeong I., Jang H. Y. Complementary Strategy for Regioselective Synthesis of Diverse β -Hydroxysulfones from Thiosulfonates // *Eur. J. Org. Chem.* 2018. Vol. 25. P. 3365–3371. DOI: <https://doi.org/10.1080/10426507.2016.1250762>
12. Bilaya E. E., Obushak N. D., Ganushchak N. I., Buchinskii A. N. On the interaction of 1,1-Diphenylethylene with Arenediazonium Chlorides and SO_2 // *Russ. J. Org. Chem.* 1996. Vol. 32, No. 10. P. 1528–1530 (in Russian).
13. Bilaya E. E., Obushak N. D., Ganushchak N. I. Features of arylsulfonylation of 2-phenylpropene // *Russ. J. Org. Chem.* 1999. Vol. 35, No. 4. P. 655–656 (in Russian).
14. Terent'ev A. O., Mulina O. M., Pirgach D. A., Demchuk D. V., Syroeshkin M. A., Nikishin G. I. Copper(i)-mediated synthesis of β -hydroxysulfones from styrenes and sulfonylhydrazides: an electrochemical mechanistic study // *RSC Advances.* 2016. Vol. 6(96). P. 93476–93485. DOI: <https://doi.org/10.1039/c6ra19190h>
15. Heinrich M. R., Blank O., Wetzel A. Oxidative and Reductive Carbodiazenylation of Nonactivated Olefins // *J. Org. Chem.* 2007. Vol. 72(2). P. 476–484.
DOI: <https://doi.org/10.1021/jo061919p>

16. *Bila E. E., Obushak M. D., Ganushchak M. I.* Reaction of α - and β -Halogenostyrenes with Arenediazonium Tetrafluoroborates and Potassium Thiocyanate // *Polish J. Chem.* 2000. Vol. 74, No. 11. P.1567–1573.

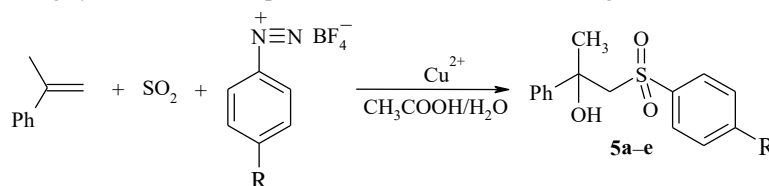
COPPER-CATALYZED HYDROXYARYLSULFONYLATION OF 2-METHYLPROPENE USING ARYLDIAZONIUM SALTS AND SULFUR DIOXIDE

E. Bila

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: bila.evgenia@gmail.com*

One-pot multistep synthesis is environmentally and economically advantageous for the construction of complex compounds and belongs to green chemistry or green synthetic processes. Especially promising is the study of hydroxyaryl sulfonylation products on the basis of α -methylstyrene, since such products exhibit antitumor activity.

Here we report the developed one-step method of synthesis 1-arylsulfonyl-2-phenyl-2-propanol resulting with high yields, which is competitive to other methods for obtaining similar structures.



Conditions of hydroxyarylsulfonylation of α -methylstyrene with aryldiazonium salts were proposed and experimentally proved. The interaction of α -methylstyrene with aryldiazonium tetrafluoroborates in the presence of copper chloride(II) and sulfur dioxide(IV) in various solvents was investigated. It was found that the main reaction product in acetonitrile is 3-tosyl-2-phenylpropene **4**. In the reaction in an aqueous (95 %) acetone in addition to product **4**, a product of hydroxyarylsulfonylation **5** was isolated. Using tolyldiazonium tetrafluoroborate as example, optimum conditions for the reaction were found. It has been established that the optimum solvent for formation of hydroxyarylsulfonylation products **5** is a 1:1 water–acetic acid medium. The SET reaction mechanism was proposed. The reaction takes place through the formation of an intermediate alkene ion-radical, the stability of which depends on the nature of the substituent near the double bond. For arylalkenes, intermediate cyclic carbocation can be formed, the transformation paths of which depend on the nature of the solvent. NMR¹H and NMR¹³C data for 1-arylsulfonyl-2-phenyl-2-propanol were obtained.

Keywords: β -hydroxyarylsulfones, arylsulfonylation, 2-methylpropene, aryldiazonium salts, copper-catalysis, SET mechanism.

Стаття надійшла до редколегії 01.11.2018
Прийнята до друку 23.01.2019