

Instytut Chemii UMCS
Pracownia Naukowo-Badawcza Stereo- i Spektrochemii

Marian JANCZEWSKI, Lucjan GOŚ, Kajetan AMANOWICZ

Z badań nad syntezą niektórych siarkowych pochodnych dwubenzofuranu

Из исследований синтеза некоторых серных производных дибензофурана

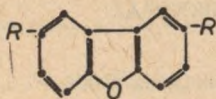
Recherches sur la synthèse de certains dérivés sulfuriques du dibenzofurane

W grupie izomerycznych kwasów α -(dwubenzofurylomerkapto)-propionowych oraz α -(dwubenzofurylometylo)-propionowych interesujące własności fizjologiczne* wykazują połączenia siarkowe z łańcuchem bocznym związanym z pierścieniem heteroarenowym w położeniu 2 [1, 2]. Rozszerzając poszukiwania w zakresie fizjologicznie czynnych pochodnych dwubenzofuranu, zwróciliśmy uwagę na układy o charakterze kwasów dwubenzofuryleno-2,8-bis-merkaptokanokarboksylowych. Położenia 2 i 8 w cząsteczce dwubenzofuranu są strukturalnie równocenne. Nie jest wykluczone, że aktywność fizjologiczna 2,8-dwupodstawionych pochodnych zwiększy się w stosunku do tej, jaką przejawiają związki z jednym podstawnikiem.

Materiałem wyjściowym w podjętych doświadczeniach był opisany w literaturze naukowej [3, 4] chlorek kwasu dwubenzofurano-2,8-dwusulfonowego (1). Otrzymaliśmy go, działając na dwubenzofuran kwasem chlorosulfonowym w środowisku chloroformu [5]. Temperatura topn. otrzymanego przez nas sulfochloru była niższa od temp. topn. preparatu opisanego przez Gilmana i współprac. [3], którzy syntezowali go z kwasu dwusulfonowego, przygotowanego wg Hoffmeistera [4]. Stałe fizyczne pochodnych dwusulfochloru uzyskanych na dwu różnych drogach były identyczne. Proces chlorosulfonowania zachodził z dobrą wydajnością i był znacznie mniej uciążliwy w warunkach laboratoryjnych aniżeli metoda syntezy opracowana przez Gilmana [3].

2,8-Dwubenzofuranodwusulfochlor (1) poddany łagodnej redukcji obojętnym siarczynem sodowym w środowisku wodnym przekształcał się z dobrą wydajnością w kwas dwubenzofuranodwusulfonowy (2), otrzymywany dotychczas na drodze kapryśnej przebiegającej reakcji redukcji dwusulfochloru 1 pyłem cynkowym w rozpuszczalniku

* Wymienione połączenia przejawiają właściwości grzybobójcze na testach z *Fusarium culmorum* i *Roscoetonia solani*.



- | | |
|---|---|
| 1: $R = SO_2Cl$ | 10: $R = S \cdot CH_2 \cdot COOH$ |
| 2: $R = SO_2H$ | 11: $R = SO_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ |
| 3: $R = SO \cdot OCH_3$ | 12: $R = S \cdot CH(CH_3)COOH$ |
| 4: $R = SO_2 \cdot CH_3$ | 13: $R = SO_2 \cdot CH(CH_3)COOH$ |
| 5: $R = SO_2 \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$ | 14: $R = S \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ |
| 6: $R = SO_2 \cdot CH_2 \cdot C_6H_4NO_2$ | 15: $R = SO_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ |
| 7: $R = SO_2 \cdot CH(C_6H_5) \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3$ | 16: $R = CH_2Cl$ |
| 8: $R = SH$ | 17: $R = CH_2SH$ |
| 9: $R = SCH_3$ | 18: $R = CH_2 \cdot S \cdot CH_2 \cdot COOH$ |
| | 19: $R = CH_2 \cdot SO_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ |

obojętnym [3]. Dwusulfonokwas 2 scharakteryzowaliśmy za pomocą estru metylowego 3, który tworzył się z zadowalającą wydajnością w toku działania na kwas 2 eterowym roztworem dwuazometanu.

Celem otrzymania połączeń o charakterze sulfonów przyłączaliśmy kwas dwubenzofuranodwusulfonowy 2 do układów α , β -nienasyconych oraz działaliśmy na jego sole sodowe lub potasowe halogenkami alkilowymi i benzylowymi. W toku tego typu przemian otrzymaliśmy następujące sulfony: metylowy 4, 1'-fenylo-1'-acetonylo-metylowy 7, benzylowy 5 i p-nitrobenzylowy 6.

Budowa nowo zsyntezowanych sulfonów (4, 5, 6 i 7) potwierdzona została w drodze badania widm w podczerwieni (podano je w części doświadczalnej) oraz oznaczeń analitycznych.

Aby utorować drogę do poszukiwanych kwasów dwubenzofuryleno-2,8-bis-merkaptokarboksylowych i ich S-dwutlenopochodnych, dwusulfochlorek 1 poddaliśmy redukcji chlorkiem cynowym w lod. kwasie octowym wysyconym gazowym chlorowodorem. Uzyskany 2,8-bis-merkaptodwubenzofuran (8) reagował w środowisku alkalicznym z kwasami: chlorooctowym, α -bromopropionowym i β -bromopropionowym. Proces sprzężania w każdym przypadku zachodził z dobrą wydajnością. Otrzymane kwasy – dwubenzofuryleno-2,8-bis-merkaptooctowy (10), dwubenzofuryleno-2,8-bis- α -merkaptopropionowy (12, mieszanina stereomerów) i dwubenzofuryleno-2,8-bis- β -merkaptopropionowy (14) – przedstawiały dobrze krystalizujące połączenia o wysokich temp. topn. Merkaptokwasy (10, 12 i 14) poddane działaniu perhydrolu w lod. kwasie octowym w podwyższonej temp. przekształcały się bez trudności w sulfonylozwiązki (11, 13 i 15), wykazujące znacznie wyższe temp. topn. aniżeli połączenia macierzyste.

2,8-Bis-chlorometylodwubenzofuran, stosunkowo łatwo dostępny, jak to wykazali badacze radzieccy [6], na drodze bezpośredniego chlorometylowania oksafluorenu, stanowił nasz produkt wyjściowy do syntezy kwasów dwubenzofuryleno-2,8-bis-metylomer-kaptooctowego (18) i jego sulfonylopochodnej (19).

Kwas 18 otrzymaliśmy działając w środowisku alkalicznym dwoma mclami kwasu tioglikolowego na bis-chrometylozwiązek (16). Lepsze wydajności uzyskaliśmy jednak przerabiając najpierw bis-chlorometylodwubenzofuran (16) na 2,8-bis-(merkaptometylo-

-dwubenzofuran (17) i sprzęgając ten ostatni, również w środowisku alkalicznym, z dwoma molami kwasu chlorooctowego. 2,8-Bis-merkaptometylodwubenzofuran (17) otrzymany został w drodze kondensacji 2,8-bis-chlorometylo-dwubenzofuranu (16) z tiomocznikiem i rozkładu w środowisku alkalicznym powstającej w pierwszej fazie reakcji soli tiuroniowej. Mieszanina kwasów otrzymanych na dwu różnych drogach nie wykazywała podczas ogrzewania depresji temp. topn. Zgodnie z przewidywaniami temp. topn. kwasu dwubenzofuryleno-2,8-bis-metylomerkaptooctowego (18) okazała się niższa od temp. topn. izomerycznego kwasu dwubenzofuryleno-2,8-bis- β -merkaptopropionowego (14). Kwas dwubenzofuryleno-2,8-bis-metylomerkaptooctowy (18) utleniono do sulfonu 19 perhydrolem w lod. kwasie octowym.

Doświadczenia związane z kondensacją 2,8-bis-(merkaptometylo)-dwubenzofuranu (17) z 2,8-bis-chlorometylo-dwubenzofuranem (16) i innymi bis-chlorometylozwiązkami, których celem była synteza połączeń poliskondensowanych oraz 2,2-fanów, są w toku.

Nowo otrzymane sulfony oraz bis-merkpto- i bis-sulfonylo-kwasy będą poddane testom biologicznym. Uzyskane wyniki zostaną ogłoszone w odrębnym doniesieniu.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Temperatur topn. nie korygowano. Widma IR określono za pomocą spektrofotometru SP-200. Związki analizowano w postaci zawiesiny w oleju parafinowym.

1. Chlorek kwasu dwubenzofurano-2,8-dwusulfonowego (1)

Do chłodzonego do temp. 0° (łaznia lodowa) i energicznie mieszanego roztworu 84 g (0,5 mola) dwubenzofuranu w 400 ccm chloroformu wkroplono powoli 262 ccm (3,96 mola) kwasu chlorosulfonowego. Po wprowadzeniu całej ilości kwasu chlorosulfonowego, mieszaninę trzymano w temperaturze pokojowej przez 12 godz. Roztwór poreakcyjny zadano 600 ccm chloroformu i wylano ostrożnie na lód. Warstwę chloroformową oddzielono i przemyto najpierw wodą, następnie roztworem Na_2CO_3 i na koniec ponownie wodą. Roztwór chloroformowy suszono bezw. MgSO_4 . Rozpuszczalnik oddestylowano pod zm. ciśn. (12 mm Hg, temp. łaźni 70°). Suchą pozostałość (115 g) krystalizowano najpierw z toluenu (200 ccm), a następnie z lod. kwasu octowego (250 ccm, sztabki o t. t. $213-214^{\circ}$, lit. [3] t. t. 219°). Wyd. 65 g. Związek bardzo łatwo rozpuszcza się w chloroformie i acetonie, miernie w ksylenie i benzenie, trudno w eterze naftowym.

Analiza:

Dla wzoru: $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_5\text{S}_2$ (365,21) – obliczono: 39,46% C, 1,65% H;
otrzymano: 39,74% C, 1,39% H.

2. Kwas dwubenzofurano-2,8-dwusulfonowy (2)

Do ogrzanego (temp 80°) roztworu 30 g (0,28 mola) bezw. Na_2SO_3 w 150 ccm wody zalkalizowanej 20 ccm 5% ługu sodowego dodano 10 g (0,03 mola) sproszkowanego 2,8-dwubenzofuranodwusulfochloru (1). Zawiesinę ogrzewano do wrzenia, energicznie mieszając, do chwili zupełnego rozpuszczenia się dwusulfochloru. Roztwór zadano 25 ccm wody i utrzymywano jeszcze 10 min. w stanie łagodnego wrzenia. Ciecz poreakcyjną wlało do 50 ccm wody, oziębiono do temperatury pokojowej, przesączono i zakwaszono rozc. (9:2 V/V, H_2SO_4 : H_2O) kwasem siarkowym. Niezwołocznie wydzielił się drobnokrystaliczny osad. Związek odsączono, zawieszono w 75 ccm gorącej wody i zobojętniono stałym NaHCO_3 . Roztwór odbarwiono na gorąco węglem kostnym, przesączono i po oziębieniu zakwaszono (kongo) rozc. (1:1 V/V) kwasem solnym. Wydzielony kwas dwubenzofurano-2,8-dwusulfonowy odsączono (6 g) i krystalizowano z wody. Wyd. 4 g. Drobne igiełki mięknięce w temp. 165° , ciemniejące w temp. 178° i ulegające rozkładowi w temp. 184° . Związek bardzo łatwo rozpuszcza się w acetonie, dość łatwo w wodzie i 96% etanolu, trudno w benzenie i toluenie.

Analiza:

Dla wzoru: $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ (305,32) — obliczono: 47,20% C, 2,97% H;
otrzymano: 47,09% C, 3,12% H.

3. Ester dwumetylowy kwasu dwubenzofurano-2,8-dwusulfonowego (3)

1,5 g (0,005 mola) kwasu 2 zawieszono w 30 ccm eteru i przerobiono na ester metodą poprzednio opisaną [7], z tą jedynie różnicą, że czas prowadzenia reakcji przedłużono do 1 godz. Surowy produkt (1,6 g) krystalizowano z 96% etanolu (1 g subst. z 100 ccm rozpuszczal.). Bezbarwne słupki o t. t. $128-130^{\circ}$. Wyd. 0,7 g. Ester łatwo rozpuszcza się w eterze dwuetylowym, tetrahydrofuranie, octanie etylu i acetonie, miernie w 96% etanolu, nie rozpuszcza się w eterze naftowym.

Analiza:

Dla wzoru: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}_2$ (324,36) — obliczono: 51,83% C, 3,73% H;
otrzymano: 51,65% C, 3,81% H.

IR (cm^{-1}): 820, 890, 1020, 1060, 1105, 1190 $\delta\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ (subst. 1,2,4); 1460, 1570, 1585 $\nu\text{C}_{\text{Ar}}=\text{C}_{\text{Ar}}$; 680 $\nu\text{C}-\text{S}$; 1125 $\nu\text{SO}(\text{SO} \cdot \text{OCH}_3)$; 1240 $\nu\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$;

4. 2,8-Bis-(metylosulfonylo)-dwubenzofuran (4)

2,4 g (0,008 mola) sproszkowanego kwasu 2 zawieszono w 2,5 ccm wody i zobojętniono stałym NaHCO_3 . Do roztworu dodano najpierw 7,5 ccm gorącego 96% etanolu, a następnie 2,3 g (0,016 mola) jodku metylu rozpuszczonego w 15 ccm 96% etanolu. Mieszanicę ogrzewano 1 godz. na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną. Wprowadzono jesz-

cze 0,5 g jodku metylu w 2 ccm 96% etanolu i kontynuowano ogrzewanie 1 godz. Z roztworu poreakcyjnego pozostawionego w temperaturze pokojowej wydzielił się niebawem drobno-kryształiczny osad. Związek odsączono (1,8 g), przemyto wodą i krystalizowano z 83,5% etanolu (210 ccm). Kremowe igiełki o t. t. 275–277°. Wyd. 1,2 g. Sulfon łatwo rozpuszcza się w acetonie i chloroformie, niernie w 96% etanolu i lod. kwasie octowym, trudno w eterze etylowym i eterze naftowym.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{14}H_{12}O_5S_2$ (324,36) – obliczono: 51,83% C, 3,72% H;
otrzymano: 52,00% C, 3,50% H.

IR (cm^{-1}): 820, 890, 1020, 1075, 1120, 1145, 1190 $\delta C_{Ar}-H$ (subst. 1,2,4): 1460, 1570, 1585 $\nu C_{Ar}=C_{Ar}$; 690 $\nu C-S$; 1440 νsSO_2 ; 1340 $\nu asSO_2$; 1240 $\nu C_{Ar}-O$.

5. 2,8-Bis-(benzylosulfonylo)-dwubenzofuran (5)

2 g (0,007 mola) kwasu 2 zawieszono w 2,5 ccm wody i zobojętniono stałym $NaHCO_3$. Do roztworu dodano najpierw 4,5 ccm 96% etanolu, a następnie 2,5 g (0,020 mola) chlorku benzyłu w 15 ccm wrzącego 96% etanolu. Mieszanie ogrzewano 1 godz. na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną. Wprowadzono jeszcze 0,75 g chlorku benzyłu w 1,5 ccm 96% etanolu i kontynuowano ogrzewanie 1,5 godz. W miarę postępu reakcji wydzielał się drobno-kryształiczny osad sulfonu. Związek odsączono na zimno, przemyto wodą i krystalizowano z 96% etanolu (1 g subst. z 90 ccm rozpuszczal.). Bezbarwne płytki o t. t. 248–249°. Wyd. 1,2 g. Związek łatwo rozpuszcza się w chloroformie i acetonie, niernie w benzenie, metanolu i 96% etanolu, trudno w eterze dwuetylowym i eterze naftowym.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{26}H_{20}O_5S_2$ (476,55) – obliczono: 65,52% C, 4,23% H;
otrzymano: 65,42% C, 4,32% H.

6. 2,8-Bis-(4'-nitrobenzylosulfonylo)-dwubenzofuran (6)

2,96 g (0,009 mola) kwasu 2 i 2,85 g (0,013 mola) bromku p-nitrobenzylowego przerobiono na sulfon w warunkach podanych w pkt 5. Reakcję prowadzono 1,5 godz. w 96% etanolu (30 ccm). Surowy produkt reakcji krystalizowano z nitrobenzenu (65 ccm). Lekko żółte, drobne, nieregularne kryształy, ulegające rozkładowi w temp. 320°. Wyd. 2,1 g. Związek bardzo trudno rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{26}H_{18}N_2O_9S_2$ (566,55) – obliczono: 4,94% N;
otrzymano: 4,90% N.

7. 2,8-Bis-(1'-fenylo-1'-acetylo-metylosulfonyl)-dwubenzofuran (7)

Do roztworu 1,2 g (0,008 mola) benzylidenoacetonu w 7 ccm 96% etanolu wprowadzono 1,2 g (0,004 mola) sproszkowanego kwasu 2 i ogrzewano 2 godz. na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną. Z cieczy poreakcyjnej pozostawionej w temp. pokojowej wydzielił się niebawem drobnokrystaliczny osad. Związek odsączono (1,3 g) i krystalizowano z 96% etanolu (65 ccm). Bezbarwne płytki o t. t. 143–145°. Wyd. 0,6 g. Związek łatwo rozpuszcza się w chloroformie, acetonie i 96% etanolu, miernie w benzenie i metanolu, trudno w eterze dwuetylowym i eterze naftowym.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{32}H_{28}O_7S_2$ (588,68) — obliczono: 65,28% C, 4,80% H;
otrzymano: 65,26% C, 4,68% H.

8. 2,8-Bis-(merkapt)-dwubenzofuran (8)

90 g (0,399 mola) sproszkowanego $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ zawieszono w 400 ccm lod. kwasu octowego i przepuszczano strumień suchego chlorowodoru do chwili zupełnego rozpuszczenia się soli. Ciecz oziębiono do temp. 0°, wrzucono 18 g (0,049 mola) dwusulfochloroku 1 i wstrząsano mechanicznie 5 godz. w temperaturze pokojowej. Mieszaninę poreakcyjną ogrzano na łaźni wodnej do temp. 85°, przesączono i wlało do 450 ccm ciepłego 35% HCl. Wydzielił się niezwłocznie bezpostaciowy osad. Związek odsączono po 2 godz., przemyto 36% HCl oraz wodą i suszono w eksykatorze próżniowym wypełnionym KOH w atm. azotu. Związek krystalizowano z mieszaniny lod. kwasu octowego i stęż. kwasu solnego (4 : 1 V/V). Drobne kryształki o t. t. 147–149° (lit. [8] t. t. 151°). Wyd. 9 g. Merkaptan dobrze rozpuszcza się w chloroformie i acetonie, miernie w lod. kwasie octowym i cykloheksanie, trudno w eterze naftowym.

9. 2,8-Bis-(metylmerkapt)-dwubenzofuran (9)

Do roztworu 2,32 g (0,010 mola) 2,8-bis-merkapt-dwubenzofuranu (8) w 65 ccm 96% etanolu zalkalizowanego 1,12 g KOH, wprowadzono 2,84 g (0,020 mola) jodku metylu i ogrzewano 2 godz. na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną. Gorący roztwór poreakcyjny przesączono i zadano 200 ccm wody. Wydzielił się gęsty olej. Produkt reakcji ekstrahowano benzenem (3X20 ccm). Suszony bezw. $MgSO_4$ ekstrakt benzenowy oczyszczono na kolumnie chromatograficznej (Al_2O_3 wg Brockmanna, wys. kolumny 4 cm, ϕ 2,5 cm). Pozostałość po oddestylowaniu benzenu pod zm. ciśn. stanowił gęsty olej, który niebawem zakrzepł. Igły o t. t. 39–40°. Wyd. 1 g. Związek bardzo łatwo rozpuszcza się w eterze dwuetylowym, benzenie, chloroformie i acetonie, miernie w eterze naftowym.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{14}H_{12}OS_2$ (260,37) — obliczono: 64,58% C, 4,65% H;
otrzymano: 64,82% C, 4,64% H.

10. Kwas dwubenzofuryleno-2,8-bis-tioglikolowy (10)

11,6 g (0,050 mola) 2,8-bis-merkpto-dwubenzofuranu (8) i 9,6 g (0,102 mola) kwasu chlorooctowego przerobiono na 2,8-bis-karboksymetylmerkpto-dwubenzofuran. Reakcję prowadzono w warunkach podanych w lit. [5]. Surowy produkt przemiany (11 g) krystalizowano z lod. kwasu octowego (90 ccm). Blaszki o t. t. 187–188° (lit. [8] t. t. 189°). Wyd. 7 g. Związek bardzo łatwo rozpuszcza się w tetrahydrofuranie i acetonie, łatwo w metanolu i 96% etanolu, trudno w chloroformie, eterze dwuetylowym i eterze naftowym.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{16}H_{12}O_5S_2$ (348,39) – obliczono: 55,16% C, 3,47% H;

otrzymano: 55,43% C, 3,73% H.

IR (cm^{-1}): 820, 890, 1020, 1070, 1115, 1160, 1190 $\delta C_{Ar}-H$ (subst. 1,2,4); 1460, 1580, 1600 $\nu C_{Ar}=C_{Ar}$; 690 $\nu C-S$; 1240 $\nu C_{Ar}-O$; 910 $\delta OH(COOH)$; 1270, 1300, 1425 δOH i $\nu C-O(COOH)$; 1695 $\nu C=O(COOH)$.

11. Kwas dwubenzofuryleno-2,8-bis-sulfonylooctowy (11)

3,48 g (0,010 mola) kwasu 10 rozpuszczono w 60 ccm lod. kwasu octowego. Dodano 15 ccm 30% H_2O_2 i ogrzewano 15 min. na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną. Następnie wprowadzono jeszcze 15 ccm 30% H_2O_2 i kontynuowano ogrzewanie przez dalsze 30 min. W miarę postępu reakcji utleniania z roztworu wydzielał się drobnokrystaliczny osad. Związek odsączono na zimno (3,5 g) i krystalizowano z 48% etanolu (1 g subst. z 80 ccm rozpuszczal.). Lśniące blaszki o t. t. 227° z rozkł. Wyd. 1,9 g. Sulfon bardzo łatwo rozpuszcza się w tetrahydrofuranie i acetonie, łatwo w metanolu 96% etanolu i lod. kwasie octowym, trudno w benzenie, chloroformie, eterze dwuetylowym i eterze naftowym.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{16}H_{12}O_9S_2$ (412,39) – obliczono: 46,59% C, 2,93% H;

otrzymano: 46,53% C, 2,97% H.

IR (cm^{-1}): 825, 880, 1020, 1070, 1120, 1160, 1180, $\delta C_{Ar}-H$ (subst. 1,2,4); 1145, 1580, 1590 $\nu C_{Ar}=C_{Ar}$; 690 $\nu C-S$; 1135 νsSO_2 ; 1350 $\nu asSO_2$; 1250 $\nu C_{Ar}-O$; 900 $\delta OH(COOH)$; 1270, 1300, 1440 δOH i $\nu C-O(COOH)$; 1730 $\nu C=O(COOH)$.

12. Kwas dwubenzofuryleno-2,8-bis- α -merkpto-propionowy (12)

11,6 g (0,050 mola) 2,8-bis-merkpto-dwubenzofuranu (8) rozpuszczono w 50 ccm 10% NaOH. Alkaliczną ciecz zadano roztworem 15,3 g (0,100 mola) kwasu α -bromopropionowego w 50 ccm wody zobojętnionym uprzednio stałym $NaHCO_3$ i ogrzewano 1 godz. na łaźni wodnej. Przesączony na gorąco roztwór zakwaszono (kongo) rozc. (1:1 V/V) kwasem solnym. Wydzielił się drobnokrystaliczny osad. Związek odsączono, zawieszono w 250 ccm wody i zobojętniono stałym $NaHCO_3$. Roztwór odbarwiono

węgłem kostnym i zakwaszono (kongo) rozc. (1:1 V/V) kwasem solnym. Wydzielony kwas odsączono (12 g), przemyto wodą, suszono na powietrzu i krystalizowano z chlorku etylenu (1 g subst. z 210 ccm rozpuszczal.). Bezbarwne, drobne kryształy o t. t. 176–177°. Wyd. 8 g. Związek bardzo łatwo rozpuszcza się w tetrahydrofuranie i acetonie, łatwo w metanolu, 96% etanolu i lod. kwasie octowym, trudno w eterze dwuetylowym, eterze naftowym i chloroformie.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{18}H_{16}O_5S_2$ (376,44) — obliczono: 57,43% C, 4,28% H;
otrzymano: 57,78% C, 3,96% H.

IR (cm^{-1}): 820, 880, 1020, 1070, 1120, 1150, 1190 $\delta C_{Ar}-H$ (subst. 1,2,4); 1460, 1570, 1590 $\nu C_{Ar}=C_{Ar}$; 725 $\nu C-S$; 1240 $\nu C_{Ar}-O$; 925 $\delta OH(COOH)$; 1280, 1310, 1420 δOH i $\nu C-O(COOH)$; 1685 $\nu C=O(COOH)$.

13. Kwas dwubenzofuryleno-2,8-bis- α -sulfonylo-propionowy (13)

Do roztworu 5,6 g (0,015 mola) kwasu 12 w 60 ccm lod. kwasu octowego dodano 15 ccm 30% H_2O_2 i ogrzewano 30 min. na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną. Następnie wprowadzono jeszcze 8 ccm 30% H_2O_2 i kontynuowano ogrzewanie przez 15 min. Z roztworu pozostawionego w temp. pokojowej wydzielili się drobne kryształy. Związek odsączono (3 g) i krystalizowano z 48% etanolu (200 ccm). Błyszki o t. t. 245° z rozkł. Wyd. 2,1 g. Związek bardzo łatwo rozpuszcza się w tetrahydrofuranie i acetonie, łatwo w metanolu i 96% etanolu, trudno w eterze dwuetylowym, eterze naftowym, benzynie i chloroformie.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{18}H_{16}O_9S_2 \cdot 1/2 H_2O$ (467,46) — obliczono: 46,24% C, 4,09% H;
otrzymano: 46,04% C, 3,83% H.

IR (cm^{-1}): 825, 880, 1020, 1065, 1110, 1190 $\delta C_{Ar}-H$ (subst. 1,2,4); 1460, 1570, 1580 $\nu C_{Ar}=C_{Ar}$; 720 $\nu C-S$; 1138 νSO_2 ; 1350 $\nu asSO_2$; 1240 $\nu C_{Ar}-O$; 890 $\delta OH(COOH)$; 1270, 1310, 1420 δOH i $\nu CO(COOH)$; 1730 $\nu C=O(COOH)$.

14. Kwas dwubenzofuryleno-2,8-bis- β -merkpto-propionowy (14)

Do roztworu metanolanu sodowego (sporządzonego z 1 g sodu i 50 ccm bezw. metanolu), wprowadzono najpierw 2,32 g (0,010 mola) bis-merkpto-dwubenzofuranu (8), a następnie 3,6 g (0,024 mola) kwasu β -bromopropionowego rozpuszczonego w 15 ccm bezw. metanolu. Mieszaninę ogrzewano 6 godz. na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną zamkniętą rurką z $CaCl_2$. Metanol oddestylowano pod zmn. ciśn. Suchą pozostałość rozpuszczono w 50 ccm wody, przesączono i zakwaszono (kongo) rozc. (1:1 V/V) kwasem solnym. Związek odsączono, zawieszono w 50 ccm wody i zobojętniono stałym $NaHCO_3$. Roztwór przesączono i zakwaszono (kongo) rozc. (1:1 V/V) kwasem solnym. Wydzielił się drobnokrystaliczny osad, który odsączono (2,5 g), przemyto wodą, suszono w eksykatorze próżniowym ($CaCl_2$) i krystalizowano z chlorku etylenu (1 g subst. z

240 ccm rozpuszczał.). Drobne, kremowe igiełki o t. t. 179°. Wyd. 1,5 g. Kwas bardzo łatwo rozpuszcza się w tetrahydrofuranie i acetonie, łatwo w metanolu, 96% etanolu i lod. kwasie octowym, trudno w eterze dwuetylowym, eterze naftowym, benzenie i chloroformie.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{18}H_{16}O_5S_2$ (376,44) – obliczono: 57,43% C, 4,28% H;

otrzymano: 57,47% C, 4,02% H.

IR (cm^{-1}): 820, 870, 1020, 1070, 1100, 1140, 1190 $\delta C_{Ar}-H$ (subst. 1,2,4); 1460, 1580 $\nu C_{Ar}=C_{Ar}$; 720 $\nu C-S$; 1250 $\nu C_{Ar}-O$; 910 $\delta OH(COOH)$; 1290, 1300, 1430 δOH i $\nu CO(COOH)$; 1690 $\nu C=O(COOH)$.

15. Kwas dwubenzofuryleno-2,8-bis- β -sulfonylo-propionowy (15)

Do roztworu 0,6 g (0,002 mola) kwasu 14 w 20 ccm lod. kwasu octowego dodano 3 ccm 30% H_2O_2 i ogrzewano 30 min. na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną. Następnie wprowadzono jeszcze 0,5 ccm 30% H_2O_2 i kontynuowano ogrzewanie 30 min. Z roztworu pozostawionego w temperaturze pokojowej wydzielił się drobnokrystaliczny osad. Związek odsączono (0,4 g), przemyto wodą, suszono w eksykatorze próżniowym ($CaCl_2$) i krystalizowano z lod. kwasu octowego (14 ccm). Igły o t. t. 264–265°. Wyd. 0,3 g. Sulfon łatwo rozpuszcza się w tetrahydrofuranie i acetonie, miernie w metanolu i 96% etanolu, trudno w eterze dwuetylowym, eterze naftowym, benzenie i chloroformie.

Analiza:

Dla wzoru: $C_{18}H_{16}O_9S_2$ (440,44) – obliczono: 49,08% C, 3,66% H;

otrzymano: 49,00% C, 3,67% H.

IR (cm^{-1}): 825, 880, 1020, 1060, 1130, 1150, 1190 $\delta C_{Ar}-H$ (subst. 1,2,4); 1470, 1580, 1590 $\nu C_{Ar}=C_{Ar}$; 695 $\nu C-S$; 1130 νsSO_2 ; 1345 $\nu asSO_2$; 1270 $\nu C_{Ar}-O$; 890 $\delta OH(COOH)$; 1275, 1380, 1420 δOH i $\nu CO(COOH)$; 1710 $\nu C=O(COOH)$.

16. 2,8-Bis-(chlorometylo)-dwubenzofuran (16)

Mieszaninę, składającą się z 500 ccm lod. kwasu octowego, 56 ccm kwasu orto-fosforowego ($d = 1,75$), 90 g (3,000 mole) paraformaldehydu i 260 ccm kwasu solnego ($d = 1,19$), ogrzewano mieszając na łaźni wodnej (temp. w przestrzeni reakcyjnej 70–80°) do chwili uzyskania klarownego roztworu. Ciecz chłodzono do temperatury pokojowej, wysycono suchym chlorowodorem (płuczka z H_2SO_4) i wrzucono do niej 33,6 g (0,200 mola) dwubenzofuranu. Zawartość kolby mieszano i, nie przerywając przepuszczania gazowego chlorowodoru, ogrzewano podnosząc co 2 godz. temperaturę wewnątrz reaktora o 12–15°. Proces chlorometylowania prowadzono w tych warunkach ok. 8 godz. Mieszaninę poreakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej. Wydzielony drobnokrystaliczny osad odsączono. Związek zawieszono w 40 ccm lod. kwasu octowego, rozmieszano i odsączono. Produkt reakcji (20 g) krystalizowano z 96% etanolu (300 ccm).

Bezbarwne igły o t. t. 129–130° (lit. [6] t. t. 128–130°). Wyd. 14 g. Bis-chlorometylodwubenzofuran łatwo rozpuszcza się w benzenie, chloroformie i acetonie, miernie w cykloheksanie i metanolu, nie rozpuszcza się w eterze naftowym.

17. 2,8-Bis-(merkaptometylo)-dwubenzofuran (17)

10,5 g (0,040 mola) sproszkowanego chlorometylodwubenzofuranu (16) zmieszano z 6,5 g (0,085 mola) tiomocznika, zawieszono w 25 ccm 96% etanolu i ogrzewano do wrzenia na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną. Niebawem mieszanina rozpuściła się. Roztwór ogrzewano w tych samych warunkach jeszcze 1 godz. Wydzielił się drobnokrystaliczny produkt reakcji. Związek odsączono na zimno, wrzucono do 50 ccm 5 N NaOH i ogrzewano mieszając (temp. wewnątrz mieszaniny 65°) do chwili zupełnego rozpuszczenia się masy krystalicznej. Roztwór oziębiono do temperatury pokojowej i zakwaszono rozc. (1:3 V/V, HCl:H₂O) kwasem solnym. Wydzielił się bezpostaciowy osad. Związek odsączono i rozpuszczono w 3% roztworze wodnym NaOH. Roztwór odbarwiono na zimno węglem kostnym i zakwaszono rozc. (1:2 V/V, HCl:H₂O) kwasem solnym. Wydzielony bis-merkaptometylodwubenzofuran odsączono i krystalizowano z 96% metanolu (385 ccm). Bezbarwne płytki o t. t. 93–95°. Wyd. 4,5 g. Produkt bardzo łatwo rozpuszcza się w benzenie, chloroformie i acetonie, łatwo w metanolu, 96% etanolu, trudno w eterze naftowym.

Analiza:

Dla wzoru: C₁₄H₁₂OS₂ (260,37) — obliczono: 64,57% C, 4,64% H;
otrzymano: 64,32% C, 4,39% H.

18. Kwas dwubenzofuryleno-2,8-bis-metylmerkaptooctowy (18)

a) Do roztworu 2 g (0,008 mola) 2,8-bis-chlorometylodwubenzofuranu (16) w 150 ccm 96% etanolu dodano 1,65 g (0,018 mola) kwasu tioglikolowego rozpuszczonego w 15 ccm 15% NaOH i ogrzewano 5 godz. na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną. Roztwór po reakcji zadano 350 ccm wody i zakwaszono (kongo) rozc. (1:3 V/V, H₂SO₄:H₂O) kwasem siarkowym. Wydzielił się drobnokrystaliczny osad. Związek odsączono (2,5 g) i krystalizowano z 150 ccm 30% etanolu. Bezbarwne igły o t. t. 167–168°. Wyd. 1,0 g. Związek bardzo łatwo rozpuszcza się w acetonie, metanolu, 96% etanolu, łatwo w lod. kwasie octowym, miernie w benzenie, toluenie i chlorku etylenu.

Analiza:

Dla wzoru: C₁₈H₁₆O₅S₂ (376,44) — obliczono: 57,43% C, 4,28% H;
otrzymano: 57,56% C, 4,55% H.

IR (cm⁻¹): 815, 875, 1020, 1110, 1150, 1190 δC_{Ar}-H (subst. 1,2,4); 1450, 1600 νC_{Ar}=C_{Ar}; 690 νC-S; 1230 νC_{Ar}-O; 910 δOH(COOH); 1290, 1340, 1415 δOH i νC-O(COOH); 1690 νC=O(COOH).

b) Roztwór 1,3 g (0,005 mola) bis-merkaptometylo-dwubenzofuranu (17) w 15 ccm 3% NaOH zadano 1 g (0,011 mola) kwasu chlorooctowego rozpuszczonego w 15 ccm wo-

dy i zobojętnionego stałym NaHCO_3 . Mieszaninę ogrzewano 1 godz. na łaźni wodnej. Przesączony zimny roztwór zakwaszono (kongo) rozc. (1:3 V/V, H_2SO_4 : H_2O) kwasem siarkowym. Wydzielony osad odsączono (2,1 g) i krystalizowano z 150 ccm 30% etanolu. Lekko kremowe igiełki o t. t. 166–168°. Wyd. 1 g. Mieszanina związków uzyskanych sposobem a i b nie wykazywała podczas ogrzewania depresji temp. topn.

19. Kwas dwubenzofuryleno-2,8-bis-metylosulfonylooctowy (19)

Do roztworu 1,2 g (0,003 mola) kwasu 18 w 30 ccm lod. kwasu octowego wprowadzono 7 ccm 30% H_2O_2 i ogrzewano 1 godz. na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną. Roztwór poreakcyjny zadano 60 ccm wody. Wydzielił się drobnokrystaliczny produkt przemiany. Związek odsączono (0,5 g) i krystalizowano z rozc. (1:2 V/V) etanolu. Igły o t. t. 251° z rozkł. Wyd. 0,3 g. Sulfon bardzo łatwo rozpuszcza się w metanolu, 96% etanolu i lod. kwasie octowym, miernie w wodzie, trudno w eterze naftowym i benzenie.

Analiza:

Dla wzoru: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_9\text{S}_2$ (440,44) – obliczono: 49,08% C, 3,66% H;

otrzymano: 48,93% C, 3,82% H.

PIŚMIENNICTWO

1. Janczewski M., Kutyla R.: Pol. J. Chem. 50, 801 (1976); 51, 1043 (1977).
2. Janczewski M., Kutyla R.: Pol. J. Chem., praca w druku.
3. Gilman H., Smith E., Oatfield H.: J. Am. Chem. Soc. 56, 1412 (1934).
4. Hoffmeister W.: Ann. 159, 191 (1871).
5. Janczewski M.: Roczniki Chem. 35, 601 (1961).
6. Огий М. С., Щербаченко В. И., Петунян С. Н., Мощинская Н. К.: Вopr. хим. и хим. технол. 26, 87 (1972).
7. Janczewski M.: Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio AA, 29/30, 127 (1974/1975).
8. Dutta P., Mandal D.: J. Ind. Chem. Soc. 39, 417 (1962).

РЕЗЮМЕ

В группе изомерических кислот α -(дибензофуриломеркапто)-пропионовых, а также α -(дибензофурилометило)-пропионовых, интересные физиологические особенности проявляют серные соединения с боковой цепью, связанной с гетероареновым кольцом в положении 2.

Расширяя поиски в диапазоне физиологически активных производных дибензофурана, обращено внимание на соединения о характере дибензофурило-2,8-бис-меркаптоалканокрбоксилловых кислот. Методами, представленными в опытной части, были синтезированы следующие соединения:

1) дибензофурилено-2,8-бис-тиогликолавая кислота (10 пластинки с льодовой уксусной кислоты с т. пл. 187–188°);

2) дибензофурилено-2,8-бис-сульфонилоуксусная кислота (11 с т. пл. 227° с разл. из разбавл. этанола);

- 3) дибензофурилено-2,8-бис- α -меркаптопропионовая кислота (12, мелкие полиэдры с т. пл. 176—177° из хлористого этила);
- 4) дибензофурилено-2,8-бис- α -сульфоилопропионовая кислота (13, пластинки с т. пл. 245° из разбав. этанола);
- 5) дибензофурилено-2,8-бис- β -меркаптопропионовая кислота (14, иглы с т. пл. 179° из хлористого этилена);
- 6) дибензофурилено-2,8-бис- β -сульфоилопропионовая кислота (15, иглы с т. пл. 264—265° из льодов. уксусной кислоты);
- 7) дибензофурилено-2,8-бис-метиломеркаптоуксусная кислота (18, иглы с т. пл. 167—168° с разбав. этанола);
- 8) дибензофурилено-2,8-бис-метилосульфоилоуксусная кислота (19, иглы с т. пл. 251° с разлож. с разбавл. этанола).

Исходным материалом к синтезу дибензофурилено-2,8-бис-меркаптоалканокрбосиловых кислот являлся вышепредставленный в научной литературе [3, 4] был хлорид дибензофурано-2,8-диасульфоновой кислоты. Синтез дисульфохлаорида 1, представлен Гильмьяном [3] оказался трудоёмким и мало эффективным. Учитывая представленные обстоятельства, обработано самый выгодный способ приготовления дисульфохлаорида 1 заключающийся в непосредственном хлоросульфированию дибензофурана в хлороформном растворе.

Восстановление дибензофурано-2,8-дисульфохлаорида (1) к 2,8-бис-меркаптодибензофурана (8) проведено при помощи хлорида олова в среде льодовой уксусной кислоты (бис-метило-сульфид 9 с т. пл. 39—40°).

2,8-бис-меркаптометилдибензофуран (17) пластинки с т. пл. 93—95° с метанола является исходным материалом к синтезу дибензофурилено-2,8-бис-метиломеркаптоуксусной (18) кислоты был получен в процессе гидролизы в щелочной среде тиуроновой соли приготовленной из 2,8-бис-хлорометилдибензофурана (16) и тиомочевины.

Хлорид дисульфоновой кислоты 1 восстановлен в инертной среде при помощи сернистокислого натрия в условиях представленных одним из нее [7], преобразовывался в дисульфиновую кислоту 2, получаемую до сих пор в небольшой производительностью другим методом восстановления [3].

Дибензофурано-2,8-дисульфиновая кислота (2) была исходным материалом к синтезу следующих диасульфонов:

- 1) 2,8-бис-метилосульфоилодибензофурана (4, иглы с т. пл. 275—277° из разбавл. этанола);
- 2) 2,8-бис-бензилосульфоилодибензофурана (5, пластинки с т. пл. 248—249° из 96% этанола);
- 3) 2,8-бис-*p*-нитробензилосульфоилодибензофурана (6, полиэдры с т. пл. 320° из нитробензена);
- 4) 2,8-бис-1-фенило-1-ацетонило-метилосульфоилодибензофурана (7, пластинки с т. пл. 143—145° из 96% этанола);

Дибензофурано-2,8-дисульфиновая кислота (2) была охарактеризована при помощи метилового эфира (3, столбики с т. пл. 128—130° из 96% этанола).

Новополученные сульфоны и дибензофурилено-2,8-бис-меркаптоалканокрбосиловые кислоты будут подданы биологическим тестам, результаты которых будут опубликованы в отдельной работе.

RÉSUMÉ

Dans le groupe d'acides isomériques α -(dibenzofurylmercapto)-propioniques et α -(dibenzofurylméthyl)-propioniques, ce sont les composés sulfoniques ayant la chaîne latérale liée avec le noyau hétéroarénique en position 2 qui démontrent les propriétés physiologiques intéressantes. Elargissant nos recherches sur les dérivés du dibenzofuranne physiologiquement actifs, nous avons attiré l'attention sur les composés au caractère des acides dibenzofurylène-2,8-bis-mercaptoalcanocarboxyliques. Par les méthodes décrites dans la partie expérimentale, nous avons synthétisé les composés suivants:

1) acide dibenzofurylène-2,8-bis-thioglycolique (10, lamelles de l'acide acétique glacial, f. à 187–188°);

2) acide dibenzofurylène-2,8-bis-sulfonylacétique (11, lamelles f. à 227° avec déc. de l'éthanol dilué);

3) acide dibenzofurylène-2,8-bis- α -mercaptopropionique (12, fins polyèdres, f. à 176–177° du chlorure d'éthylène);

4) acide dibenzofurylène-2,8-bis- α -sulfonylpropionique (13, lamelles f. à 245° de l'éthanol dilué);

5) acide dibenzofurylène-2,8-bis- β -mercaptopropionique (14, aiguilles f. à 179° du chlorure d'éthylène);

6) acide dibenzofurylène-2,8-bis- β -sulfonylpropionique (15, aiguilles f. à 264–265° de l'acide acétique glacial);

7) acide dibenzofurylène-2,8-bis-méthylmercaptoacétique (18, aiguilles f. à 167–168° de l'éthanol dilué);

8) acide dibenzofurylène-2,8-bis-méthylsulfonylacétique (19, aiguilles f. à 251° avec déc. de l'éthanol dilué).

Comme matériel initial à la synthèse des acides dibenzofurylène-2,8-bis-mercaptoalcanocarboxyliques, nous avons utilisé le chlorure de l'acide dibenzofuranne-2,8-disulfonique, précédemment décrit dans la littérature scientifique (3, 4). La synthèse du disulfochlorure 1, signalée par Gilman (3), nous a paru trop incommode et peu efficace. Vu ces circonstances, nous avons élaboré un mode de préparation du sulfochlorure 1, plus avantageux, consistant à la chlorosulfonation du dibenzofuranne dans la solution du chloroforme.

La réduction du dibenzofuranne-2,8-disulfochlorure (1) au 2,8-bis-mercaptodibenzofuranne (8) a été réalisée avec l'usage du chlorure de l'étain dans le milieu de l'acide acétique glacial (bis-méthylsulfure 9 – aiguilles f. à 39–40°).

Le 2,8-bis-mercaptométhylidibenzofuranne (17) (lamelles du méthanol, f. à 93–95°), étant le matériel initial à la synthèse de l'acide dibenzofurylène-2,8-bis-méthylmercaptoacétique (18), a été obtenu au cours de l'hydrolyse, dans le milieu alcalin, du sel thiouronique obtenu du 2,8-bis-chlorométhylidibenzofuranne (16) et la thiourée.

Le chlorure de l'acide disulfonique 1, réduit dans le milieu neutre par le sulfite du sodium dans les conditions décrites par un des auteurs de cet article (7), se transformait en acide disulfinique 2, jusqu'à présent obtenu avec un faible rendement par une autre méthode de réduction (3).

L'acide dibenzofuranne-2,8-disulfinique (2) formait le matériel initial à la synthèse des disulfones suivants:

1) 2,8-bis-méthylsulfonyldibenzofuranne (4, aiguilles f. à 275–277° de l'éthanol dilué);

2) 2,8-bis-benzylsulfonyldibenzofuranne (5, lamelles f. à 248–249° de l'éthanol 96 %);

3) 2,8-bis-p-nitrobenzylsulfonyldibenzofuranne (6, polyèdres f. à 320° du nitrobenzène);

4) 2,8-bis-1-phényl-1-acétylméthylsulfonyldibenzofuranne (7, lamelles f. à 143–145° de l'éthanol 96 %).

L'acide dibenzofuranne-2,8-disulfinique (2) a été caractérisé par son ester méthylique (3, prismes f. à 128–130° de l'éthanol 96 %).

Les sulfones et les acides dibenzofurylène-2,8-bis-mercaptoalcanocarboxyliques nouvellement reçus, seront soumis aux tests biologiques dont les résultats seront publiés dans une communication à part.

