

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.297.577

**ХЛОРАЦЕТИЛИРОВАНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ МЕТОКСИФЕНОЛОВ,
СИНТЕЗ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ****Азимжон Уралович Чориев¹, Анвар Кабирович Абдушукуров²**¹ Каршинский государственный университет, химико-биологический факультет, Карши, Узбекистан² Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека, химический факультет, Ташкент, Узбекистан**Автор, ответственный за переписку:** Азимжон Уралович Чориев, azimjon-organik@mail.ru

Аннотация. В статье описаны синтез и реакции перегруппировки 2-метоксифенилхлорацетата в присутствии малых количеств катализаторов, в результате которых образуются *o*- и *n*-гидрокси-3-метоксифенацилхлориды. Проведено изыскание метода получения *мета*-метоксифенилхлорацетата. Найдено, что его можно получать хлорацетилизацией *мета*-метоксифенола в растворе бензола. Впервые проведены реакции перегруппировки *мета*-метоксифенилхлорацетата в присутствии малых количеств FeCl₃, MoCl₅, WCl₆, ZnCl₂, SnCl₄, VCl₃, FeCl₃·6H₂O, Fe₂(SO₄)₃, ААЖ (ацетилацетонат железа), САЖ (салицилат железа). В результате реакции образуются 2-гидрокси-4-метоксифенацилхлориды и 4-гидрокси-2-метоксифенацилхлориды. Процентное соотношение изомеров зависит от условий проведения реакции. Изучен синтез 4-метоксифенилхлорацетата реакцией с дифенилтиокарбазоном в присутствии диметилформаида. Строение полученных веществ установлено методами УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии.

Ключевые слова: 2-метоксифенилхлорацетат, 2-гидрокси-3-метоксифенацилхлорид, хлорацетилизирование, перегруппировка Фриса, кислоты Льюиса, *мета*-метоксифенилхлорацетат, 2-гидрокси-4-метоксифенацилхлорид, 4-метоксифенилхлорацетат, дифенилтиокарбазон, нуклеофильное замещение, диметилформамид, спектроскопия

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2025-66-5-422-433

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Республики Узбекистан «Фундаментальные исследования по хлорацетилизированию фенолов и разработка региоселективного метода получения *O*- и *C*- ацильных продуктов» (проект № 3-116).

Для цитирования: Чориев А.У., Абдушукуров А.К. Хлорацетилизирование замещенных метоксифенолов, синтез и последующие превращения // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2025. Т. 66. № 5. С. 422–433.

ORIGINAL ARTICLE

CHLORACETYLATION OF METHOXYPHENOLS, SYNTHESIS AND SUBSEQUENT TRANSFORMATIONS

Azimjon U. Choriev¹, **Anvar K. Abdushukurov**²

¹ Department of Organic Chemistry of Karshi State university, Karshi, Uzbekistan;

² Department of Organic Chemistry of National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek, Tashkent, Uzbekistan

Corresponding author: Azimjon U. Choriev, azimjon-organik@mail.ru

Abstract. Synthesis and regrouping reaction of 2-methoxyphenylchloracetate in the presence of small quantities of catalysts were investigated. In the result of this reaction *o*- and *p*-hydroxyphenylchlorides were obtained. Method of *meta*-methoxyphenylchloracetate obtain was developed and it was shown that it can be obtain by chloracetylation of *meta*-methoxyphenol in benzol solution. For the first time regrouping of *meta*-methoxyphenylchloracetate in the presence of small quantities of FeCl₃, MoCl₅, WCl₆, ZnCl₂, SnCl₄, VCl₃, FeCl₃·6H₂O, Fe₂(SO₄)₃, FAA (ferrum acetylacetonat), FSA (ferrum salisylat) was carried out. In the result of this reaction 2-hydroxy-4-methoxyphenacylchloride and 4-hydroxy-2-methoxyphenacylchloride were obtained. The percentage ratio of obtained isomers depends on the conditions of carrying out of the reaction. Study of the synthesis 4- methoxyphenylchloroacetate and it's of the reaction diphenyltiokarbazone in presence of dimethylformamide. The structure of the obtained materials are installed by means of UF-, IR- and NMR- spectroscopy.

Keywords: 2-methoxyphenylchloroacetate, 2-hydroxy-3-methoxyphenacylchlorid, Chloracetylation, Fries rearrangement, Lewis acids, *meta*-methoxyphenylchloroacetate, 2-hydroxy-4-methoxyphenacylchlorid, 4-methoxyphenylchloroacetate, diphenyltio-karbazone, nucleophilic substitution, dimethylformamide, spectroscopy

Financial Support. The work was carried out with the financial support of the grant of the Republic of Uzbekistan “Fundamental research on chloroacetylation of phenols and development of a regioselective method for obtaining O- and C- derivatives” (grant 3-116).

For citation: Choriev A.U., Abdushukurov A.K. Chloracetylation of Methoxyphenols, Synthesis and Subsequent Transformations // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. 2025. T. 66. № 5. S. 422–433.

Во всем мире в фармацевтике широко используются антибактериальные и анальгетические вещества, синтезированные на основе ароматических углеводородов, фенолов и их эфиров, производных карбоновых кислот; соединения, содержащие такие активные группы, как галоген, метиламин и гидроксильная, применяются в сельском хозяйстве в качестве фунгицидов [1-4]. Ароматические аминокислоты используются в лакокрасочной, нефтегазовой и химической отраслях [5]. Реакции хлорацетилирования проявляют высокую эффективность при введении в молекулы ароматических соединений таких активных групп, как алкильные и карбонильные, а также аминокислотные [6].

На сегодняшний день в мировой химической промышленности актуальной задачей является проведение направленных исследований по реакциям хлорацетилирования фенолов, ароматических углеводородов и гетероциклических соединений хлорацетилхлоридом, при этом особое внимание уделяется решению следующих задач: получению реагентов для асимметрического синтеза, субстратов и катализаторов, созданию препаратов, проявляющих активность против диабета и рака, иммуностимуляторов, синтезу соединений с бактерицидными свойствами против патогенных микроорганизмов и разработке эффективных механизмов получения этих препаратов, проведению реакций электрофильного замещения неактивированных ароматических

соединений в мягких условиях и повышению их селективности в данных реакциях, определению условий ориентации хлорацетильных групп и их изомеризации [7].

В современной научной литературе имеются данные о реакциях хлорацетилирования ароматических соединений и методах получения хлорсодержащих соединений на основе этих реакций, однако отсутствуют данные о реакциях хлорацетилирования ароматических углеводов и эфиров двухатомных фенолов хлорацетилхлоридом в присутствии малых количеств кислот Льюиса [8].

Настоящая работа посвящена решению проблемы получения соединений, используемых в сельском хозяйстве, химической промышленности и медицине, на основе эфиров двухатомных фенолов и карбоновых кислот с использованием местного сырья, а также проблеме селективного хлорацетилирования ароматических соединений в присутствии малых количеств кислот Льюиса.

Цель исследования – проведение реакций хлорацетилирования замещенных метоксифенолов и проведения синтеза на основе хлорацетил-продуктов; исследование методов получения замещенных метоксифенацетилхлоридов, метоксифенилхлорацетатов и определение ряда относительной активности замещенных метоксифенолов в реакциях хлор-ацетилирования; определение влияния температуры, продолжительности реакций, растворителей, катализаторов, а также природы и соотношения реагентов на ход реакций хлорацетилирования эфиров двухатомных фенолов хлорацетилхлоридом; проведение реакции нуклеофильного замещения метоксифенил-хлорацетата с алкоголями и фенолятами, солями органических и неорганических кислот, а также аминами; установление строения полученных продуктов современными физико-химическими методами и определение новых органических веществ, применяющихся в качестве аналитических реагентов при оптических и электрохимических методах анализа и внедрение в практику.

Экспериментальная часть

Измерение УФ-спектров поглощения проводили на спектрофотометре Shimadzu 1280. ИК-спектры синтезированных соединений снимали в диапазоне частот колебаний $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ на спектрометре Specord-20. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре JNM-ECZ400R

(JEOL, Япония) при рабочей частоте 400 МГц, для ^1H в растворах CDCl_3 . В качестве внутреннего стандарта в спектрах ЯМР ^1H использовали ТМС (0 м.д.). В спектрах ЯМР ^{13}C в качестве внутреннего стандарта использовался химический сдвиг растворителя (CDCl_3 , 77,16 м.д. относительно ТМС). Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Силуфол-254 (Merck, Германия). Для обнаружения пятен при ТСХ использовали нагревание над пламенем спиртовки.

Синтез 2-метоксифенил-2-хлороацетата (1a). Смесь 1,24 г (0,01 моль) 2-метоксифенола, 1,13 г (0,01 моль) хлорацетилхлорида и 30 мл гептана кипятят (16 ч) до прекращения выделения хлористого водорода. Реакционную смесь промывают водой, экстрагируют бензолом и высушивают CaCl_2 . После отгонки бензола продукт перегоняют в вакууме. Получают 1,84 г (92%) 2-метоксифенилхлорацетата с $T_{\text{кип.}} 126\text{ }^\circ\text{C} / 20\text{ мм рт. ст.}$ $R_f = 0,76$ (бензол : метанол = 5:1). ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3030 (Ar C–H), 2999 (C=C–H), 2948 (CH_2), 1770 ($>\text{C}=\text{O}$), 1600 (C=C), 1313 (C–O–), 757 см^{-1} (Cl– CH_2), $1260\text{--}1281\text{ см}^{-1}$ (C–O–C). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.87 (2H, с, Cl– CH_2 –), 4.12 (2H, с, –COO– CH_2 –), 6.85 (1H, т, $J=7.43$, Ar–H– 4), 6.93 (2H, т, $J = 7.89$, Ar–H– 3, 5), 7.24 (2H, д, Ar–H– 2, 6). ^{13}C -ЯМР-спектр (CDCl_3): 40.61, 55.97, 110.87, 114.65, 121.54, 127.57, 139.35, 165.77, 172.63.

Перегруппировка 2-метоксифенил-2-хлороацетата. Смесь 2 г (0,01 моль) 2-метоксифенилхлорацетата и 0,024 г ($1,5 \cdot 10^{-4}$ моль) FeCl_3 нагревают 3 ч при $180\text{--}200\text{ }^\circ\text{C}$ и перегоняют продукт реакции в вакууме. Данные ТСХ и колоночной хроматографического анализа показывают наличие следующих веществ: 19% 2-метоксифенилхлорацетата $R_f = 0,76$ (бензол : метанол = 5:1), 5% 2-гидрокси-3-метоксифенацетилхлорида $R_f = 0,60$, 76% 4-гидроксифенацетилхлорида $R_f = 0,50$.

4-Метоксифенил-2-хлороацетат (1b). К раствору 1,24 г (0,01 моль) 4-метоксифенола в 10 мл гептана при перемешивании на магнитной мешалке прибавляли по каплям при комнатной температуре 1,13 г (0,01 моль) хлор ангидрида хлоруксусной кислоты. После прибавления смесь нагревали при постоянном перемешивании и температуре $55\text{--}60\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 16 ч и оставляли на ночь. Затем раствор выливали в стакан со смесью 50 г воды и 50 г льда, выпавший белый осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили при $50\text{ }^\circ\text{C}$, получили 1,88 г (94%) с $T_{\text{пл.}} 56\text{ }^\circ\text{C}$ (пропанол-2). $R_f = 0,68$

(бензол:метанол = 5:1). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3066 (Ar C–H), 3013 (C=C–H), 2955 (CH_2), 1759 ($>\text{C}=\text{O}$), 1598 (C=C), 1298 (C–O–), 1193 (C–O–C), 734 cm^{-1} (Cl– CH_2), 2835 (C–H), 1509 (Ar), 1147, 1032, 924, 827 (C–Cl). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.79 (2H, с, Cl– CH_2 –), 4.28 (2H, с, –COO– CH_2 –), 6.90 (2H, д, $J = 7.32$, Ar–H– 2, 6), 7.03 (2H, д, $J = 7.64$, Ar–H– 3, 5). ^{13}C -ЯМР-спектр (CDCl_3): 40.99, 55.70, 77.16, 114.66, 116.11, 122.028, 143.88, 157.69, 166.46. УФ-спектр (EtOH, $\lambda_{\text{макс}}$, нм) ($\lg \epsilon$): 244 (5.8), 338 (5.7).

2-метоксифенил-2-тиоцианатоацетат (2).

К суспензии 2 г (0,01 моль) 2-метоксифенилхлорацетата в 10 мл диметилформамида добавили 0,97 г (0,01 моль) роданид калия. Нагревали при перемешивании с обратным холодильником 2 ч, ход протекания реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии. Со временем из реакционной смеси начал выпадать желтый осадок. Через 2 ч реакцию остановили и оставили на ночь при комнатной температуре отфильтровывали от осадка хлорида калия, промывали несколько раз горячим этилацетатом. Из объединенных маточных растворов отгоняли растворитель и осадок перекристаллизовали в гексане. Масса полученного продукта 1,8 г, выход 81%. $T_{\text{пл.}} = 74$ °C. $R_f = 0,55$ (система : гексан-этилацетат = 3:1). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2941 (C–H арил), 2842 (CH_2), 1607 (–C–N=), 1765 ($>\text{C}=\text{O}$), 1259–1282 cm^{-1} (C–O–C), 1391 cm^{-1} (CH_3), 2941, 1500, 1464, 780, 753 (аром. кольцо), 2160 (C=N), 1041, 1023, (C–O–C). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.96 (2H, с, – CH_2 –), 3.87 (2H, с, –COO– CH_2 –), 6.85 (2H, д, $J = 7.32$, Ar–H– 2, 6), 7.31 (2H, д, $J = 7.64$, Ar–H– 3, 5). ^{13}C -ЯМР-спектр (CDCl_3): 77.16, 110.92, 121.33, 127.23, 162.81.

2,3-дигидрокси-4-(2-(2-метоксифенокси)-2-оксоэтокси)-4-оксобутан кислота (3). Вышеуказанным способом к 2 г (0,01 моль) 4-метоксифенилхлорацетата в 10 мл диметилформамида добавили 1,72 г (0,01 моль) виннокислый натрий. Продукт выделяли колоночной хроматографией в системе толуол : этилацетат = 1:5 (v/v). $R_f = 0,50$. Получали 2,6 г продукта IV (83%). $T_{\text{пл.}} = 79$ °C. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): ν , cm^{-1} : 3055 (C–H арил), 2970 (CH_2), 1719 ($>\text{C}=\text{O}$), 1590, 1560 (C=C), 3500–3300 (OH). 3100, 1590, 1490, 740, 710 (аром. кольцо), 1090, 1050, 1010 (C–O–C). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.97 (2H, с, –CH–), 3.88 (2H, с, –COO– CH_2 –), 6.84 (2H, д, $J = 7.32$, Ar–H– 2, 6), 6.91 (2H, д, $J = 7.64$, Ar–H– 3, 5). ^{13}C -ЯМР-спектр (CDCl_3): 31.63, 36.73, 55.90, 77.16, 110.88, 114.68, 120.10, 121.40, 145.80, 146.77, 163.00.

Трис (2-(2-метоксифенокси)-2-оксоэтил) 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат (4). К суспензии 2 г (0,01 моль) 2-метоксифенилхлорацетата в 10 мл диметилформамида добавили 2,58 г (0,01 моль) тризамещенный лимоннокислый натрия. Нагревали при перемешивании с обратным холодильником 2 ч, отфильтровывали горячим от осадка хлорида натрия, промывали несколько раз горячим этилацетатом. Из объединенных маточных растворов отгоняли растворитель, получили 5,6 г (82%) продукт с $T_{\text{пл.}} = 66$ °C. $R_f = 0,40$ (бензол : метанол = 5:1). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3052 (C–H арил), 1094 (–C–OH), 2993 (CH_2), 681 (=CH Ar-деформ.), 1580, 1555 (C=C), 3600–3320 (OH). 1730–1735 (C=O). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.72 (2H, с, – CH_2 –), 4.25 (2H, с, –COO– CH_2 –), 6.88 (2H, д, $J = 7.32$, Ar–H– 2, 6), 7.14 (2H, д, $J = 7.64$, Ar–H– 3, 5). ^{13}C -ЯМР-спектр (CDCl_3): 40.71, 55.86, 77.16, 110.76, 112.54, 120.80, 122.43, 127.47, 139.29, 150.83, 165.56.

3-Гидрокси-3-((2-(4-метоксифенокси)-2-оксоэтокси) карбонил) пентан дикислота (5). К суспензии 2 г (0,01 моль) 4-метоксифенилхлорацетата в 10 мл диметилформамида добавили 2,3 г (0,01 моль) монозамещенный лимоннокислый калия. Нагревали при перемешивании с обратным холодильником 2 ч, отфильтровывали горячим от осадка хлорида натрия, промывали несколько раз горячим этилацетатом. Из объединенных маточных растворов отгоняли растворитель, получили 2,88 г (81 %) продукт с $T_{\text{пл.}} = 70$ °C. $R_f = 0,53$ (бензол : метанол = 5:1). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1695 ($>\text{C}=\text{O}$), 3500–3100 (OH), 1585, 1560 (C=C), 1160–1250 (C–O–C), 3090, 3030, 1600, 1495, 740, 710 (аром. кольцо). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.09 (2H, с, – CH_2 –), 3.70 (2H, с, –COO– CH_2 –), 4.20, 6.82 (2H, д, $J = 7.32$, Ar–H– 2, 6), 7.27 (2H, д, $J = 7.64$, Ar–H– 3, 5). ^{13}C -ЯМР-спектр (CDCl_3): 30.93, 40.92, 55.58, 77.16, 114.56, 121.95, 143.77, 157.57, 166.45.

4-Метоксифенил 2-(1-фенил-2-(фенил-дiazин карбонотионил) гидразинил) ацетат (6). К суспензии 2 г (0,01 моль) 4-метоксифенилхлорацетата в 10 мл диметилформамида добавили 0,69 г (0,005 моль) поташа и 2,56 г (0,01 моль) дифенилтиокарбазона. Нагревали при перемешивании с обратным холодильником 3 ч, отфильтровывали горячим от осадка хлорида калия, промывали несколько раз горячим этилацетатом. Из объединенных маточных растворов отгоняли растворитель, получили 3,36 г (80 %) продукт с $T_{\text{пл.}} = 59$ °C. $R_f = 0,60$ (гексан : эти-

Т а б л и ц а 1

Реакции хлорацетилирования фенола и метоксифенолов в присутствии каталитических количеств FeCl_3 и $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (температура реакции 120–130 °С, продолжительность реакции 30 мин, количество хлорацетилхлорида, взятого в реакцию, 5,6 г)

Мольное соотношение реагентов	Выход, %	Остаток, г
Фенол : ХАХ : катализатор		
FeCl_3		
1:1:3 · 10 ⁻³	80	1,1
2:1:3 · 10 ⁻³	73	1,8
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$		
1:1:3 · 10 ⁻³	75	1,1
2:1:3 · 10 ⁻³	67	2,1
<i>o</i> -Метоксифенол : ХАХ : катализатор		
FeCl_3		
1:1:3 · 10 ⁻³	82	1,5
2:1:3 · 10 ⁻³	78	2,2
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$		
1:1:3 · 10 ⁻³	75	1,7
2:1:3 · 10 ⁻³	69	2,5
<i>m</i> -Метоксифенол : ХАХ : катализатор		
FeCl_3		
1:1:3 · 10 ⁻³	96	0,4
2:1:3 · 10 ⁻³	95	0,6
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$		
1:1:3 · 10 ⁻³	90	1
2:1:3 · 10 ⁻³	87	1,8
<i>n</i> -Метоксифенол : ХАХ : катализатор		
FeCl_3		
1:1:3 · 10 ⁻³	88	1,4
2:1:3 · 10 ⁻³	84	2,1
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$		
1:1:3 · 10 ⁻³	86	1,6
2:1:3 · 10 ⁻³	82	2,3

лацетат = 3:1). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1575, 1550 (C=C), 1150–1240 (C–O–C), 3200 (N–H), 1770 (C=O), 1650–1635 (N=N), 1500, 1399 (Ar), 1290–1021 (C–O), 883–617 (CHAr). УФ-спектр (EtOH, $\lambda_{\text{макс}}$, нм) (Ige): 252 (5.5), 353 (5.4).

Обсуждение результатов

Хлорацетилирование замещенных метоксифенолов

Хлорацетилирование *o*-метоксифенола проведено в присутствии вышеуказанных катализаторов в интервале 120–160 °С. Высокий выход продукта реакции получен с FeCl_3 (82%) при молярном соотношении *o*-метоксифенол : хлорацетилхлорид : $\text{FeCl}_3 = 1:1:1,5 \cdot 10^{-3}$, а с применением $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, ZnCl_2 , $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ и ААЖ выход продуктов составляет соответственно 76, 74, 61 и 45%.

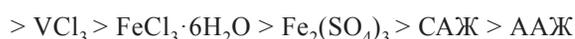
В результате мезомерного эффекта гидроксильной группы в молекуле *o*-метоксифенола электронная плотность повышена в *o*- и *n*-положениях и в реакциях хлорацетилирования образуются *o*-метоксифенилхлорацетат, 2-гидрокси-3-метоксифенацилхлорид и 4-гидрокси-3-метоксифенацилхлорид. В молекуле *o*-метоксифенола метоксильная и гидроксильная группы взаимодействуют несогласованно и это, вероятно, несколько благоприятствует образованию сложного эфира – *o*-метоксифенилхлорацетата. Синтезу *o*-ацилированного продукта – 2-гидрокси-3-метоксифенацилхлорида благоприятствуют высокая температура реакции и устойчивость *o*-изомера, обусловленная образованием внутримолекулярной водородной связи.

В молекуле *m*-метоксифенола за счет индуктивного эффекта (+I) метоксильной группы и мезомерного эффекта (+M) гидроксильной группы в *o*- и *n*-положениях (по отношению к гидроксильной группе) электронная плотность повышена и поэтому реакция электрофильного замещения в этих положениях протекает легко. При хлорацетилировании *m*-метоксифенола в присутствии всех вышеуказанных катализаторов образуются *m*-метоксифенилхлорацетат, 2-гидрокси-4-метоксифенацилхлорид и 4-гидрокси-2-метоксифенацилхлорид, а их количественное соотношение зависит от условий проведения реакции.

Хлорацетилирование *n*-метоксифенола изучено в присутствии каталитических количеств FeCl_3 , MoCl_5 , WCl_6 , ZnCl_2 , SnCl_4 , VCl_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, ААЖ, САЖ и высокий выход кетон-

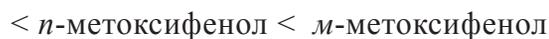
ной фракции (90%) получен с использованием FeCl_3 . Данные тонкослойной и колоночной хроматографии указывают на наличие в катализате *n*-метоксифенилхлорацетата и 2-гидрокси-5-метоксифенацилхлорида. Образование последнего вполне понятно, так как метоксильная группа находится в сопряжении с гидроксильной, что снижает ее донорную способность, т.е. *n*-донорный вклад ОН-группы. Тем не менее электрофильная частица, которая образуется из хлорацетилхлорида и катализатора, прежде всего атакует положение с наибольшей электронной плотностью *n*-метоксифенола с образованием 2-ацил-4-метоксифенола.

Изучена каталитическая активность применяемых катализаторов в реакции хлорацетилирования метоксифенолов. Согласно полученным данным, их можно расположить по активности в следующий ряд:



Установлено, что при хлорацетилировании фенола и изомерных метоксифенолов, несмотря на влияние природы катализаторов на ход реакции, увеличение доли фенола или метоксифенолов приводит к уменьшению выхода кетонной фракции. Для уточнения причины этого проведены специальные опыты с использованием фенола и метоксифенолов с хлорацетилхлоридом в присутствии FeCl_3 и $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в количестве $3 \cdot 10^{-3}$ моль и в соотношении 1:1 и 2:1 при температуре 120–130 °С и продолжительности 30 мин. Полученные данные показывают, что увеличение количества фенола и метоксифенолов приводит к образованию смолообразных высокомолекулярных соединений и понижению выхода кетонной фракции (табл. 1).

В этой реакции FeCl_3 был более активным, чем $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, а по активности фенол и метоксифенолы располагаются согласно следующей последовательности:



Как известно, хлорацетилирование метоксифенолов может протекать по двум направлениям: ацилирование гидроксильной группы фенола, в результате чего получают сложные эфиры монохлоруксусной кислоты и ацилирование бензольного ядра с образованием соответствующих гидроксихлоркетонов. Экспериментально это подтверждено многими учеными. Первые работы по хлорацетилированию фенола

Схема 1

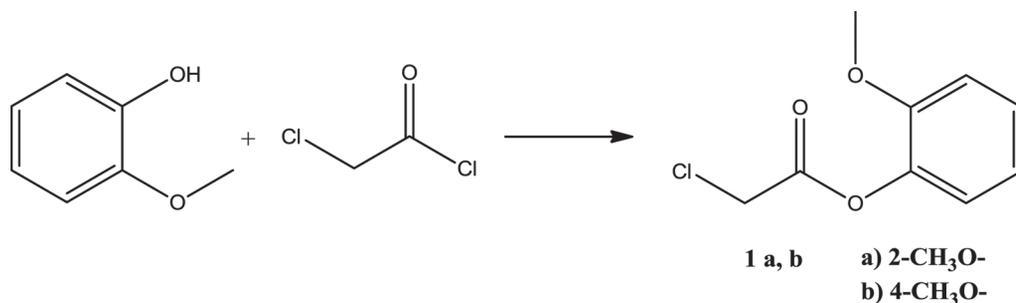


Схема 2

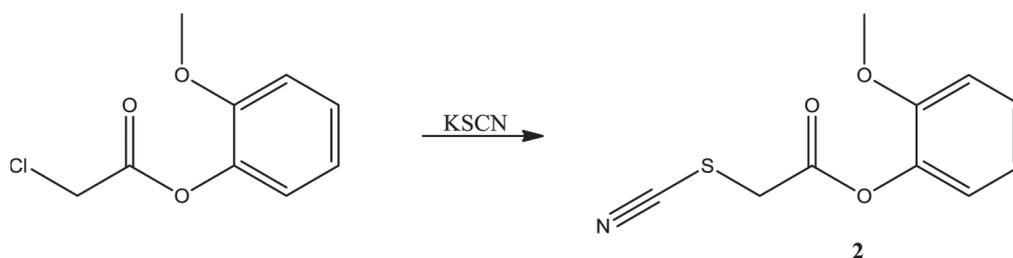
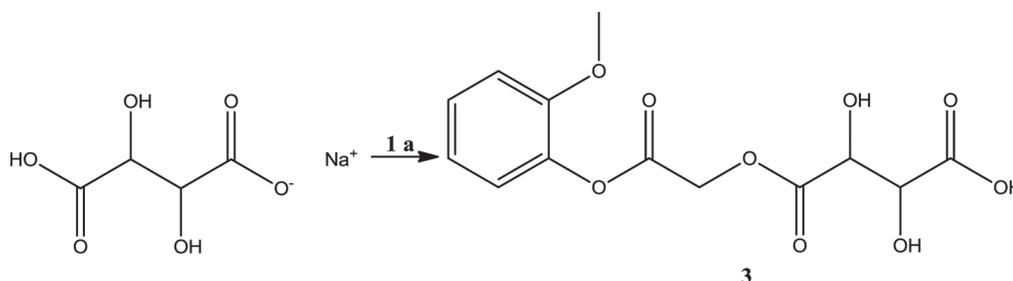


Схема 3



принадлежат Ф. Кункелю и Ф. Иогнсон, которые изучили его взаимодействие с хлорацетилхлоридом при 0 °С и получили фенилхлорацетат [9].

При таком же количестве AlCl_3 в несколько более жестких условиях (10–20 °С) в избытке фенола К. Ауверс установил, что протекает С-ацилирование с образованием 2- и 4-гидроксифенацетилхлоридов [10]. Г.Н. Дорофенко и Е.Н. Садиковым изучено хлорацетилирование фенола, которое они проводили нагреванием смеси эквимольных количеств фенола и хлорацетилхлорида в течение 14 ч. Получен продукт О-хлорацетилирования фенилхлорацетат с 79%-м выходом [11].

В целях нахождения региоселективного метода О-хлорацетилирования метоксифенола проведены его реакции с хлорацетилхлоридом в различных условиях (с катализаторами и без

них в присутствии растворителей). Опыты показали, что при кипячении в течение 10 ч эквимольных количеств метоксифенола и хлорацетилхлорида в растворе хлороформа протекает О-ацилирование и образуется единственный продукт – метоксифенилхлорацетат с 96%-м выходом.

Реакции перегруппировки замещенных метоксифенилхлорацетатов

В литературе отсутствуют данные о реакциях перегруппировки эфиров метоксифенолов в присутствии малых количеств катализатора. Для выяснения механизма их протекания проведены перегруппировки фенилхлорацетата и *o*-, *m*-, *p*-метоксифенилхлорацетатов в присутствии ($7 \cdot 10^{-3}$ – $1,5 \cdot 10^{-2}$ моль) FeCl_3 , MoCl_5 , WCl_6 , ZnCl_2 , SnCl_4 , VCl_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, ААЖ, САЖ при 180–200 и 200–

Схема 4

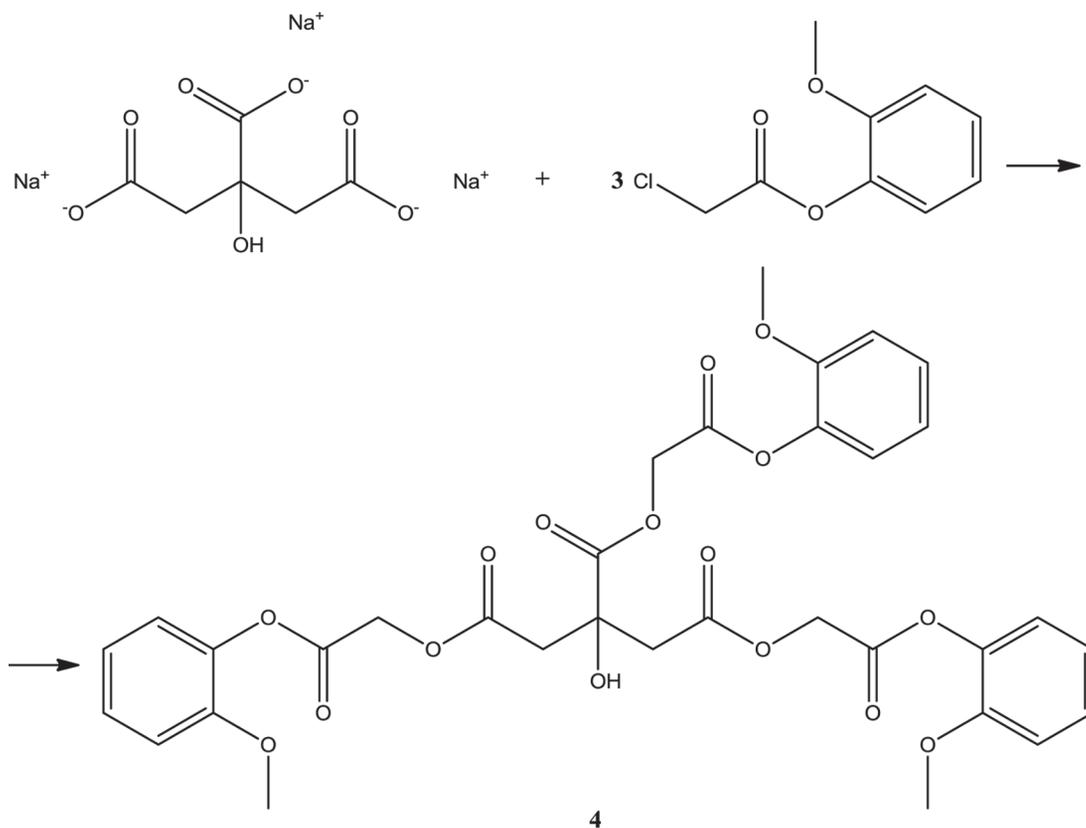
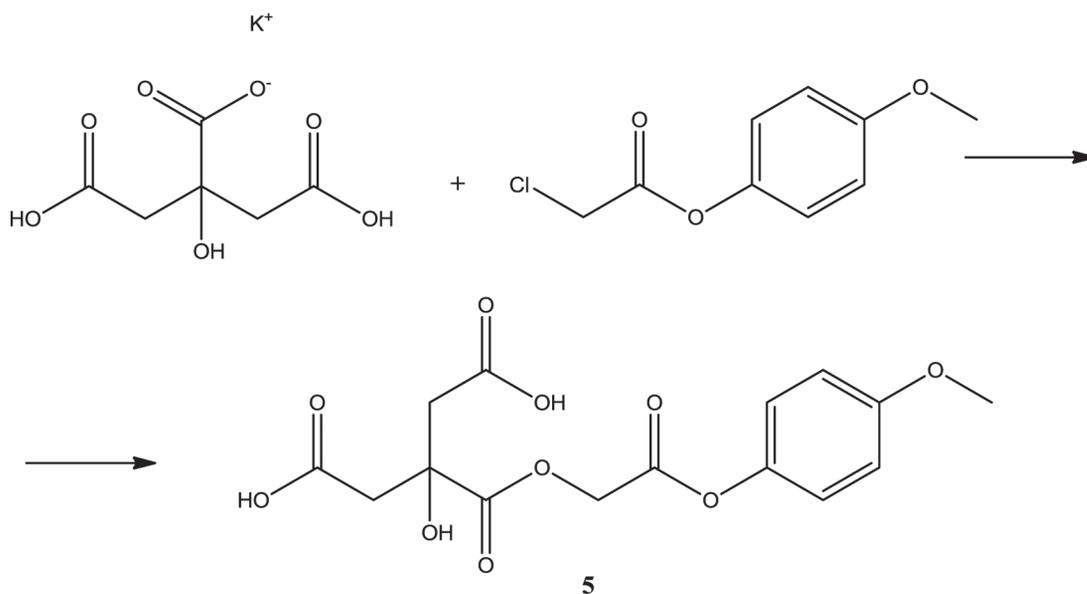


Схема 5

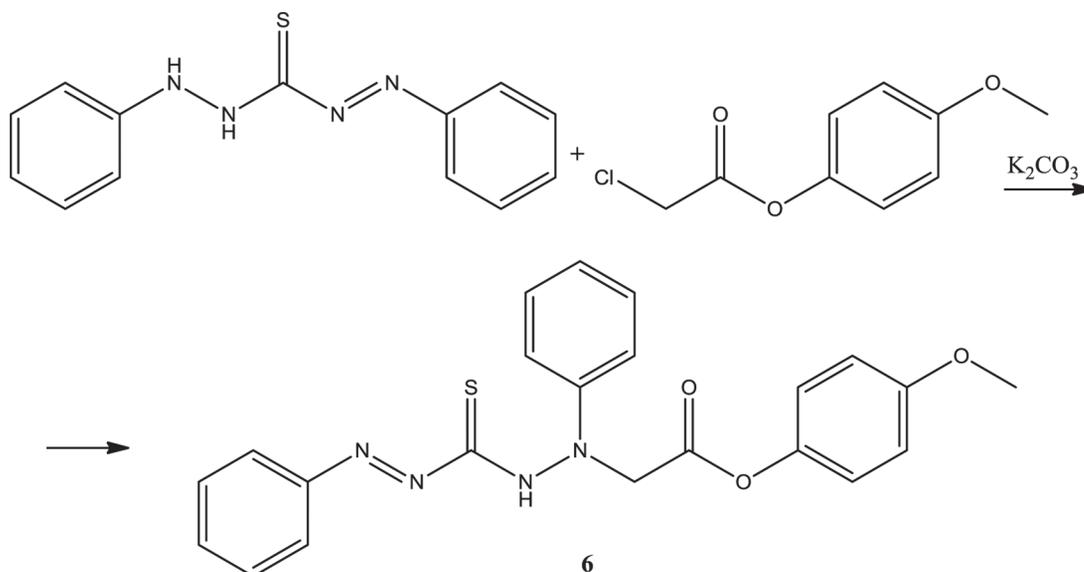


230 °С.

Фенилхлорацетат со всеми катализаторами в вышеуказанных условиях изомеризуется с образованием смеси 2- и 4-гидроксифенил-хлоридов. Высокая температура (200–230 °С) увеличивает количество *o*-изомера 2-ги-

дроксифенилхлорида ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) до 55%. Перегруппировки протекают особенно легко в присутствии FeCl_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и при этом степень конверсии составляет 98%. Для выяснения влияния метоксильной группы на реакцию перегруппировки изучена изомеризация

Схема 6



метоксифенилхлорацетатов в присутствии каталитических количеств солей металлов. Перегруппировка *o*-метоксифенилхлорацетата проведена в вышеуказанных условиях. В результате образуются 2-гидрокси-3-метокси- и 4-гидрокси-3-метоксифенацилхлориды. При 180–200 °С в преобладающем количестве образуется 4-гидрокси-3-метоксифенацилхлорид (до 94%), а при высокой температуре (200–230 °С) количество *o*-изомера увеличивается до 17%. Образование вышеуказанных продуктов показывает, что основное ориентирующее влияние оказывает образующийся во время реакции фенолят анион-III. Согласно литературным данным *m*-метоксифенилхлорацетат в присутствии эквимолекулярных количеств AlCl_3 претерпевает изомеризацию и образуется единственный продукт-2-гидрокси-4-метоксифенацилхлорид. Изомеризация *m*-метоксифенилхлорацетата изучена в присутствии каталитических количеств FeCl_3 , MoCl_5 , WCl_6 , ZnCl_2 , SnCl_4 , VCl_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, ААЖ, САЖ при температуре 180–230 °С. Показано, что образуется не только 2-гидрокси-4-метоксифенацилхлорид, но еще и изомерный продукт – 4-гидрокси-2-метоксифенацилхлорид. При высокой температуре (230 °С) в результате образования внутримолекулярного комплекса количество *o*-изомера-2-гидрокси-4-метоксифенацилхлорида увеличивается и составляет 69% (FeCl_3), 72% ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) и 89% ($\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$).

При сравнительно низкой температуре (180–200 °С) со всеми катализаторами количество

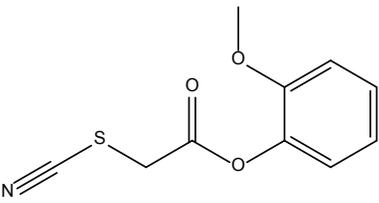
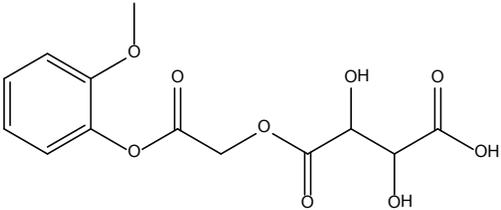
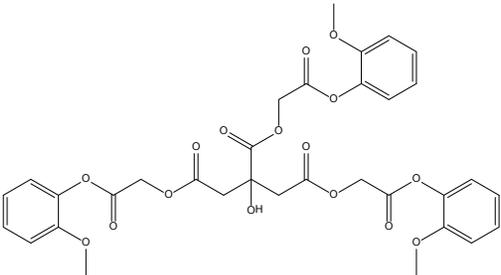
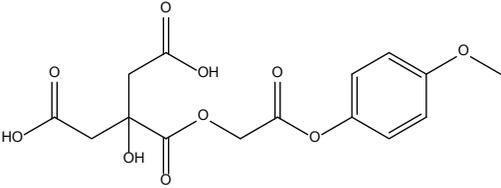
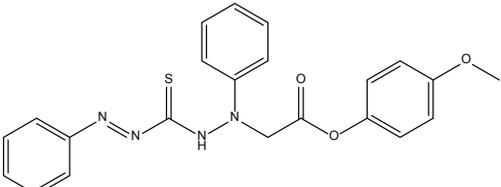
n-изомера-4-гидрокси-2-метоксифенацилхлорида увеличивается до 75–92%. Реакции перегруппировки *n*-метоксифенилхлорацетата при 180–200 °С протекают с низкими выходами (2–36%), а повышение температуры до 200–230 °С приводит к увеличению количества продукта до 98%. В результате перегруппировки *n*-метоксифенилхлорацетата со всеми катализаторами образуется единственный продукт – 2-гидрокси-5-метоксифенацилхлорид. Перегруппировки протекают особенно легко в присутствии FeCl_3 (98%) и $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (96%).

Таким образом, изучены реакции перегруппировки фенол- и изомерных метоксифенилхлорацетатов в присутствии FeCl_3 , MoCl_5 , WCl_6 , ZnCl_2 , SnCl_4 , VCl_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, ААЖ, САЖ. При этом обнаружено, что в основном образуется *n*-хлорацетильный продукт по отношению гидроксильной группы. При высокой температуре увеличивается количество *o*-изомера, что можно объяснить термической устойчивостью *O*-ацилфенолов, стабилизированных внутримолекулярной водородной связью. Увеличение количества *o*-изомера наблюдается в реакции перегруппировки *n*-метоксифенилхлорацетата при высокой температуре (230 °С). Показано, что активность фенол- и метоксифенилхлорацетатов в реакциях перегруппировки понижается в следующей последовательности:

m-метоксифенилхлорацетат > фенолхлорацетат > *o*-метоксифенилхлорацетат > *n*-метоксифенилхлорацетат.

Т а б л и ц а 2

Выход и физико-химические константы продуктов, полученных на основе реакции нуклеофильного замещения метоксифенилхлорацетатов органическими солями

№	Соединение	Выход, %	$T_{пл.}, ^\circ C$	R_f
2		81	74	0,55
3		83	79	0,50
4		82	66	0,40
5		81	70	0,53
6		80	59	0,60

Как известно, эфиры фенолов в присутствии эквивалентного количества $AlCl_3$ изомеризуются с образованием гидроксикетонов. Эти реакции применяются для ацилирования ароматических соединений по Фриделю – Крафтсу.

Однако следует заметить, что в литературе отсутствуют данные о перегруппировках эфиров фенолов в присутствии малого количества катализаторов. Поэтому проведены реакции перегруппировки фенолхлорацетата и метоксифенилхлорацетатов в присутствии всех вышеуказанных катализаторов. Впервые найдено, что

фенил- и метоксифенилхлорацетаты в присутствии катализаторов в малом количестве изомеризуются, а протекание этого процесса зависит от условий его проведения и природы катализатора. Например, при изомеризации фенолхлорацетата образуются изомерные гидроксифенилхлориды.

На основании экспериментальных и имеющихся в литературе данных [12] механизм перегруппировки фенолхлорацетата и образования изомерных хлоркетонов можно представить следующим образом: фенолхлорацетат при вы-

сокой температуре образует с катализатором комплекс I, в котором между катализатором FeCl_3 и кислородом карбонильной группы образуется координационная связь. Затем этот комплекс превращается по схеме ацил-кислородного расщепления, чему способствует образование возникающего при этом энергетически выгодного фенолят-аниона, который по правилам ориентации направляет хлорацетильный катион в *o*- и *n*-положения, при этом образуются изомерные хлорацетилфенольные комплексы IV и V. Образование того или иного изомерных хлорацетилфенолов зависит от устойчивости переходных σ -комплексов в условиях реакции. Комплексы IV и V изомеризуются с образованием комплексов VI, VII, из которых при высокой температуре выделяются ацилфенолы (VIII, IX), а катализатор с фенолхлорацетатом образует комплекс I.

Перегруппировка эфиров фенолов в присутствии малых количеств катализаторов протекает при высокой температуре, так как при низкой температуре между эфиром и катализатором не происходит образования комплекса. Течение реакции перегруппировки также зависит от количества и природы катализатора. Изучено хлорацетилирование фенола и изомерных метоксифенолов, а также разработаны методики получения *o*- и *n*-метоксифенилхлорацетатов (схема 1).

В целях синтеза новых соединений изучены реакции метоксифенилхлорацетатов с неорганическими и органическими солями. Разработаны методы их проведения и синтезированы соответствующие фенолиловые эфиры метоксифенолов. Реакции протекают по схеме 2. Полученные эфиры 1 а, б под действием диметилформамидного раствора оксикислоты образуют сложных эфиры соответствующих карбоновых кислот. Показано, что соединения 1 легко взаимодействуют и с органическими солями с образованием ожидаемых сложных эфиров 3, 4 (схема 3, 4).

В целях получения новых производных дифенилтиокарбазонов в качестве биологически активных веществ [5] синтезированы эфиры и производные оксикислот взаимодействием 4-метоксифенилхлорацетата с солями лимонной кислоты и дифенилтиокарбазоном (схема 5, 6). Сведения о продуктах, полученных на основе метоксифенилхлорацетатов, приведены в табл. 2.

Реакции метоксифенилхлорацетатов с нуклеофильными реагентами (амины, неорганические и органические соли) проведены в раство-

ре диметилформамида. Разработаны методы их проведения и синтезированы соответствующие сложные эфиры метоксифенолов.

Практическое применение метоксифенилхлорацетатов и их производных

В результате экспериментальной работы разработаны препаративные методы синтеза метоксифенилхлорацетатов и их производных. Предложенные методы синтеза ацилароматических соединений в присутствии малых количеств катализаторов являются новыми, имеют ряд преимуществ и внедрены в общий практикум по органической химии.

Синтезированные соединения испытаны на биологическую активность и в качестве комплексонов на благородные металлы. Среди них найдены вещества, имеющие высокую селективность, которые рекомендованы для применения в химической промышленности.

Выводы

Установлено, что в реакциях хлорацетилирования замещенных хлорацетилхлоридом метоксифенолов в присутствии кислот Льюиса активность метоксифенолов увеличивается в следующем ряду:



Рекомендовано селективное хлорацетилирование метоксифенолов хлорацетилхлоридом в присутствии малых количеств FeCl_3 , MoCl_5 , WCl_6 , ZnCl_2 , SnCl_4 , VCl_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, ААЖ, САЖ и предложена методика получения монозамещенных хлорацетилпродуктов с высоким выходом (92–94%) независимо от реакционной способности субстрата. Впервые применены малые количества FeCl_3 , $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, ААЖ и САЖ в реакциях хлорацетилирования ароматических соединений. Показано образование, помимо основного продукта, 2-гидрокси-5-метоксифенацилхлорида и 5-гидрокси-2-метоксифенацилхлорида при хлорацетилировании *para*-метоксифенола хлорацетилхлоридом. Показано образование малых количеств *ortho*-замещенных производных вместе с *para*-замещенными продуктами. При использовании MoCl_5 в качестве катализатора при хлорацетилировании *meta*-метоксифенола наблюдается образование изомерных гидроксихлоркетонов. Рекомендованы препаративные методы синтеза замещенных производных дити-

зона в результате реакций О-хлорацетилирования монометилового эфира гваякола и гидрохинона хлорацетилхлоридом. Показано, что при синтезе соответствующих сложных эфиров в результате

реакции нуклеофильного замещения карбоновых окси кислот (винной, лимонной) образуются сложные эфиры монохлоруксусной кислоты с выходом 80–83%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Esanov R.S., Matchanov A.D., Gafurov M.B., Yuldashev Kh.A. // World Journal of Pharmaceutical and Medical Research. 2020. 6 (2): 115-120.
2. Sadikova S.B., Abdushukurov A.K., Choriyev A.U., Takhiriyev Yu.R. // International Journal of Pharmaceutical Research. 2020. Vol. 12. N 4. P. 648.
3. Filatova S.M., Denieva Z.G., Budanova U.A., Sebyakin Yu.L. // Moscow Univ. Chem. Bull. (Engl. Transl.). 2020. Vol. 75. N 6. P. 320 (<https://doi.org/10.3103/S0027131420060048>).
4. Sapayev F.A., Okmanov R.Ya., Kholikov T.S., Tadjimukhamedov Kh.S., Tashkhodjaev B. // Acta Cryst. 2020. E76, 1805–1809.
5. Yusufov M.S., Abdushukurov A.K., Sadikova S.B. // Electronic journal of actual problems of modern science, education and training. 2020. N 6. P. 1–4.
6. Sokhraneva V.A., Yusupova D.A., Boriskin V.S., Groza N.V. // Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol. 2022;17(3):210–230 (Russ., Eng.) (<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-210-230>).
7. Abdushukurov A.K., Yusufov M.S., Khurramov E.N., Shakhriev H. // Tekhnicheskie nauki = Universum: Eng. Sci. 2018; 5 (50) (URL: <http://7universum.com/ru/tech/archive/item/5915>).
8. Sadikova S.B., Abdushukurov A.K., Choriyev A.U. // Journal of actual problems of modern science, education and training, 2020, pp. 137-142.
9. Li J.J. Name Reactions. A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications. Berlin-Heidelberg, 2009. 704 p.
10. Smith M.B., March J. Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure. New-York, Wiley, 2013. 1200 p.
11. Esanov R.S., Gafurov M.B., Babaev B.N., Tilyabayev Z., Turabov N.T., Yuldashev Kh.A. // Journal of Critical Reviews. 2020. 7(6): 1242–1248.
12. Yusufov M.S., Abdushukurov A.K., Kholikov T.S., Sasmakov S.A., Eshboev F.B., Abdurakhmanov J.M., Azimova Sh.S. // Proceedings of Multidisciplinary International Scientific-Practical Conference “Current Issues of Science, Education and Industry in Modern Research” 10–12th December, India. 2020. P. 486-491.

Информация об авторах

Азимжон Уралович Чориев – доцент кафедры органической химии, химико-биологического факультета Каршинского государственного университета, канд. хим. наук (azimjon-organik@mail.ru);

Анвар Кабирович Абдушукуров – профессор кафедра органической химии, химического факультета Национального университета Узбекистана имени Мирзо Улугбека, докт. хим. наук (azimjon-organik@mail.ru).

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов

В данной работе отсутствуют исследования человека и животных.

Статья поступила в редакцию 04.10.2023;
одобрена после рецензирования 11.03.2024;
принята к публикации 25.12.2024.