

УДК 547.655.1+ 547.652.9

РЕАКЦІЇ АЦИЛЮВАННЯ 1,1-ДИХЛОРЕТИЛЕНУ ХЛОРАНГІДРИДАМИ АРИЛАЛКАНОВИХ КИСЛОТ: СИНТЕЗ 4-ХЛОРО-2-НАФТОЛІВ

Н. Походило

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

Вивчено реакції ацилювання хлорангідридами арилалканових кислот 1,1-дихлоретилену. Обговорено зручний одностадійний підхід до синтезу 4-хлоро-2-нафтолів, що передбачає використання реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації продуктів ацилювання хлорангідридами арилоцтових кислот 1,1-дихлоретилену та ароматизації з елімінуванням хлористого водню. Вивчено вплив замісника на напрям реакції.

Ключові слова: арилоцтові кислоти, 1,1-дихлоретилен, β -нафтол, внутрішньомолекулярна циклізація, реакція Фріделя–Крафтса.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6102.251>

1. Вступ

Реакції ацилювання 1,1-дихлоретилену хлорангідридами кислот за типом реакції Фріделя–Крафтса є зручним шляхом синтезу β -трихлорометилкетонів та їх похідних – дихлоровінілкетонів. Такі β -хлорокетони є попередниками широковживаних в органічному синтезі біфункціональних реагентів, зокрема, β -кетоестерів [1], β -кетоестерів [2, 3] та різноманітних гетероциклічних сполук, таких як хлоропіразоли [4–7], піримідини [8, 9], 1,3-оксазини [10], 1,3-тіазини [11, 12], бензо-1,3-тіоли [13] тощо. В тактиці органічного синтезу β -хлорокетони розглядають як синтетичні еквіваленти діелектрофільного синтону $^+C-C-C^+$ і можуть бути використані для введення в молекулу фрагмента $=C-C=CCl$. Однак потенціал таких реакцій вивчено недостатньо, особливо це стосується реакцій внутрішньомолекулярної циклізації. Варто додати, що для таких реакцій згаданий фрагмент може бути перетворений в однореакторному процесі, що створює нові перспективи його використання.

Привабливими об'єктами для досліджень таких реакцій є ацилювання 1,1-дихлоретилену хлорангідридами арилалканових кислот, що створює можливість для внутрішньомолекулярної атаки на ароматичне ядро з утворенням, приміром, хлоронафтолів або циклічних β -хлорокетонів. Хлоронафтоли залишаються актуальними цілями органічного синтезу, зокрема недавно показано застосування циклізації різновиду Фріделя–Крафтса вінілових хлоридів у синтезі ізомерних 3-хлоро-1-нафтолів [14]. Хлор-функціональна група, що міститься у таких сполуках, дає можливість подальшого перетворення їх за допомогою реакцій крос-каплінгу для збільшення структурного різноманіття.

2. Результати досліджень та їх обговорення

У праці досліджено реакції ацилювання хлорангідридами арилалканових кислот 1,1-дихлоретилену та показано зручний підхід до синтезу 4-хлоро- β -нафтолів. За зручні вихідні реагенти ми обрали доступні арилоцтові кислоти **1**, які легко одержати гідролізом відповідних арилацетонітрилів, синтезованих раніше [15]. З'ясовано, що у випадку реакції хлорангідридів арилоцтових кислот **1d,e** з акцепторними замісниками із 1,1-дихлоретиленом **2** реакція завершувалася утворенням класичних продуктів 4,4,4-трихлорбутан-2-онів **3**, які мали схильність легко відщеплювати HCl і перетворюватися у відповідні 4,4-дихлорбут-3-ен-2-онові похідні, що продемонстровано для сполуки **4**. Потрібно зазначити, що у випадку недотримання температурних умов реакції похідні **4** виявляли як побічні сполуки реакції. На противагу акцепторним замісникам хлорангіди незаміщеної фенілоцтової **1a** або донорних толілоцтових кислот **1b,c** у реакції з 1,1-дихлоретиленом утворювали відповідні 4-хлоро-2-нафтоли **5** з високими виходами. Очевидно, що у випадку донорних замісників утворений карбокатион в інтермедіаті **I^A** легко атакував ароматичне ядро з утворенням інтермедіату **I^B**, який самовільно ароматизувався елімінуванням HCl. Реакція відбувалася з екзотермічним ефектом. Незначні смолоподібні домішки видалено за допомогою перекристалізації сполук **5** з гексану.

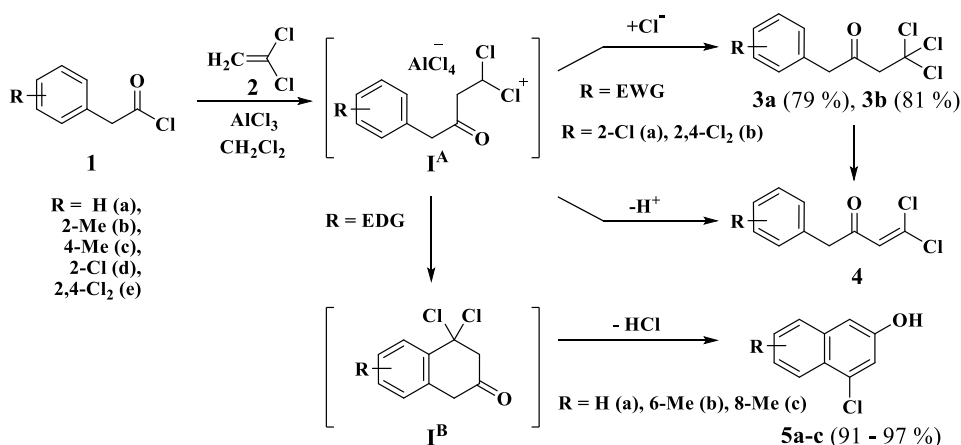


Схема 1. Реакції хлорангідридів арилоцтових кислот з 1,1-дихлоретиленом
Scheme 1. The reactions of arylacetic acid chlorides with 1,1-dichloroethylene

Подовження карбонового ланцюга не привело до утворення бажаних циклічних β -хлоркетонів. Зокрема, у випадку 3-фенілпропанойл хлориду основним продуктом реакції був 2,3-дигідроінден-1-он **7**, що став наслідком внутрішньомолекулярної циклізації ацелоїлового комплексу. Натомість продукт ацилювання 1,1-дихлоретилену **8** виявляли у незначній кількості. Спроби ввести в реакцію хлорангідриди феноксицтової та 4-(4-метоксифенокси)бутанової кислоти привели до осмолення реакційної суміші.

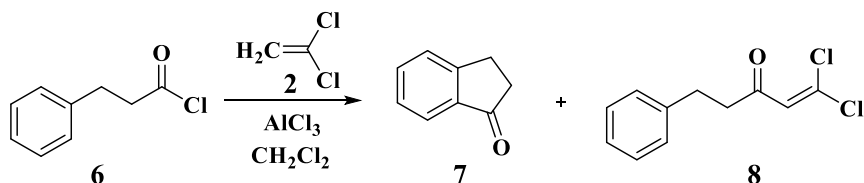


Схема 2. Реакція 3-фенілпропанойл хлориду з 1,1-дихлоретиленом
Scheme 2. Reaction of 3-phenylpropanoyl chloride with 1,1-dichloroethylene

На прикладі арилоцтових кислот продемонстровано зручний шлях синтезу похідних 4-хлоро-2-нафтолів та обговорено деякі перспективи й обмеження використання реакцій хлорангідридів арилалканових кислот з 1,1-дихлоретиленом та можливості внутрішньомолекулярної циклізації для одержання циклічних β -хлорокетонів.

3. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР записували на приладах Bruker з робочою частотою 400 та 500 МГц для ¹H та 126 МГц для ¹³C, розчинники ДМСО-*d*₆ та CDCl₃. Хімічні зміщення (δ , м.ч.) наведено стосовно сигналу ТМС. Мас-спектри записані за допомогою приладу Agilent 1100 серії LC/MSD з режимом іонізації API-ES/APCI. Для всіх сполук отримано задовільні значення елементного аналізу (С, Н, N).

Загальна методика. До хлориду алюмінію (13,5 г, 0,1 моль) у дихлорметані (50 мл) при 0 °С додають по краплях хлорангідрид кислоти (0,1 моль), а тоді 1,1-дихлоретен (9,7 г, 0,1 моль), причому температуру підтримують близько 0 °С. Після закінчення додавання реакційну суміш витримують 30 хв при 0 °С і ще 30 хв за кімнатної температури, тоді виливають у суміш льоду (75 г) і концентрованої соляної кислоти (20 мл). Після перемішування протягом 15 хв суміш екстрагують дихлорметаном. Органічний шар промивають ропою і сушать над безводним сульфатом натрію. Після видалення розчинника залишок дистилують у вакуумі (*Обережно!* Під час перегонки можливе виділення HCl) або кристалізують продукт з гексану.

4,4,4-Трихлоро-1-(2-хлорофеніл)бутан-2-он (3a). Вихід 79%. В'язка рідина. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 4,00 (с, 2H, CH₂), 4,19 (с, 2H, CH₂), 7,24–7,35 (м, 3H, H_{Ar}), 7,37–7,41 (м, 1H, H_{Ar}). Знайдено, %: С 42,14; Н 2,72; Cl 49,74. C₁₀H₈Cl₄O. Обчислено, %: С 42,00; Н 2,82; Cl 49,59.

4,4,4-Трихлоро-1-(2,4-дихлорфеніл)бутан-2-он (3b). Вихід 81%. T_{топл.} = 55–57 °С. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 4,07 (с, 2H, CH₂), 4,39 (с, 2H, CH₂), 7,36 (д, J = 8,20 Hz, 1H, H_{Ar}-6), 7,42 (д.д, J = 8,2, 1,8 Hz 1H, H_{Ar}-5), 7,62 (д, J = 1,66 Hz, 1H, H_{Ar}-3). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 46,94 (CH₂), 62,35 (CH₂), 94,02 (CCl₃), 127,79 (CH), 129,00 (CH), 132,14 (C), 133,07 (C), 134,04 (CH), 135,23 (C), 198,15 (CO). Знайдено, %: С 37,41; Н 2,09; Cl 55,37. C₁₀H₇Cl₅O. Обчислено, %: С 37,48; Н 2,20; Cl 55,32.

4,4-Дихлоро-1-(2-хлорфеніл)-бут-3-ен-2-он (4). В'язка рідина. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 4,07 (с, 2H, CH₂), 7,24 (с, 1H, CH=), 7,28–7,37 (м, 3H, H_{Ar}), 7,38–7,48 (м, 1H, H_{Ar}). Знайдено, %: С 48,11; Н 2,91; Cl 42,74. C₁₀H₇Cl₃O. Обчислено, %: С 48,14; Н 2,83; Cl 42,63.

4-Хлоронафтаген-2-ол (5a) [16]. Вихід 91 %. $T_{\text{топл.}} = 103\text{--}105\text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 7,07 (с, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-3}}$), 7,20 (с, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-1}}$), 7,34 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-6}}$), 7,42 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-7}}$), 7,68 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-8}}$), 8,01 (д, $J = 8,38$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-5}}$), 9,82 (с, 1H, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 109,27 (CH), 119,32 (CH), 123,92 (CH), 124,66 (CH), 125,10 (C), 127,24 (CH), 127,68 (CH), 131,68 (C), 135,82 (C), 155,38 (C-OH). Мас-спектр (CI): m/z (%) = 179 (100 %) [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C 67,19; H 3,99; Cl 19,71. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClO}$. Обчислено, %: C 67,24; H 3,95; Cl 19,85.

4-Хлоро-6-метилнафтаген-2-ол (5b). Вихід 97 %. $T_{\text{топл.}} = 117\text{--}119\text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 2,49 (с, 3H, CH_3), 7,01 (с, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-3}}$), 7,15 (с, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-1}}$), 7,26 (д, $J = 8,40$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-7}}$), 7,57 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-8}}$), 7,77 (с, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-5}}$), 9,65 (с, 1H, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 21,75 (CH_3), 109,18 (CH), 119,21 (CH), 122,74 (CH), 125,2 (C), 127,22 (CH), 129,85 (CH), 130,90 (C), 133,8 (C), 133,94 (C), 154,67 (C-OH). Мас-спектр (CI): m/z (%) = 193 (100 %) [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C 68,43; H 4,54; Cl 18,57. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClO}$. Обчислено, %: C 68,58; H 4,71; Cl 18,40.

4-Хлоро-8-метилнафтаген-2-ол (5c). Вихід 94 %. $T_{\text{топл.}} = 119\text{--}121\text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 2,56 (с, 3H, CH_3), 7,23 (с, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-3}}$), 7,29 (с, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-1}}$), 7,32 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-7}}$), 7,34 (т, $J = 6,71$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-6}}$), 7,91 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-5}}$). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 19,80 (CH_3), 106,13 (CH), 118,88 (CH), 122,31 (CH), 124,17 (CH), 125,13 (C), 128,25 (CH), 132,37 (C), 133,16 (C), 134,96 (C), 155,29 (C-OH). Мас-спектр (CI): m/z (%) = 193 (100 %) [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C 68,51; H 4,79; Cl 18,39. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClO}$. Обчислено, %: C 68,58; H 4,71; Cl 18,40.

2,3-Дигідроінден-1-он (7). Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 2,69 (д, $J = 5,6$ Hz, 5H), 3,15 (д, $J = 5,3$ Hz, 4H), 7,49 (д, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,38 (т, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,60 (т, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,77 (д, $J = 7,5$ Hz, 2H).

1,1-Дихлор-5-фенілпен-1-ен-3-он (8). Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2,69 (д, $J = 5,6$ Hz, 5H) 3,15 (д, $J = 5,3$ Hz, 4H), 3,68 (с, 1H), 7,26–7,18 (м, $J = 7,6$ Hz, 3H), 7,29 (д, $J = 5,7$ Hz, 2H). Знайдено, %: C 57,79; H 4,34; Cl 30,91. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}$. Обчислено, %: C 57,67; H 4,40; Cl 30,95.

1. Pokhodylo N. T., Shyyka O. Ya., Matiychuk V. S. et al. A Novel Base-Solvent Controlled Chemoselective Azide Attack on an Ester Group versus Keto in Alkyl 3-Substituted 3-Oxopropanoates: Mechanistic Insights // *ChemistrySelect*. 2017. Vol. 2, No. 21. P. 5871–5876. DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.201700577>
2. Lubbe M., Guetlein J.-P., Reinke H. et al. Regioselective synthesis of polyketide-type phenols by formal [3+3]-cyclocondensations of 1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadienes with 3-oxoorthoesters // *Synlett*. 2008. No. 17. P. 2671–2673. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1083524>
3. Barker D., Brimble M. A., Do P. et al. Addition of silyloxydienes to 2,6-dibromo-1,4-benzoquinone: an approach to highly oxygenated bromonaphthoquinones for the synthesis of thysanone // *Tetrahedron*. 2003. Vol. 59, No. 14. P. 2441–2449. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00291-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00291-6)

4. *Levkovskaya G. G., Bozhenkov G. V., Larina L. I.* et al. Synthesis and properties of 2,2-dichlorovinyl trifluoromethyl ketone // *Russ. J. Org. Chem.* 2001. Vol. 37, No. 5. P. 644–648. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1012483314133>
5. *Levkovskaya G. G., Kobelevskaya V. A., Rudyakova E. V.* et al. 3-Alkenyl-5-chloropyrazoles: expedient synthesis via heterocyclization of 1,1-dichloro-4-halo-1-alken-3-ones with hydrazines // *Tetrahedron.* 2011. Vol. 67, No. 10, P. 1844–1851. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.01.028>
6. *Popov A. V., Rudyakova E. V., Larina L. I., Kobelevskaya V. A.* et al. Ratio of 1,3- and 1,5-dialkyl-substituted pyrazoles obtained from chlorovinyl alkyl ketones and alkylhydrazines, 3(5)-pyrazoles and alkyl bromides // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. Vol. 50, No. 11. P. 1650–1662. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1070428014110190>
7. *Kobelevskaya V. A., D'yachkova S. G., Popov A. V., Levkovskaya G. G.* Sulfonation of unsymmetrically substituted 5-chloropyrazoles // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. Vol. 52, No. 6, P. 911–913. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1070428016060270>
8. *Burkhardt U., Johne S.* Zur Umsetzung acylaktivierter geminaler Dichlorovinylverbindungen mit 1,8-Diaminonaphthalen Perimidines. III. Reaction of acylactivated geminal dichlorovinyl compounds with 1,8-diaminonaphthalene // *J. Prakt. Chem.* 1987. Vol. 329, No. 2. P. 332–336. DOI: <https://doi.org/10.1002/prac.19873290225>
9. *Spitzner R., Freitag S., Schroth W.* Ringschlußreaktionen von 2-Acyl-1-chlor-enaminen mit thioamidfunktionellen Verbindungen: Wahlweiser Zugang in die 1,3-Thiazin- und 1,3-Oxazin-Reihe // *Monatsh. Chem.* 1987. Vol. 118. P. 1383–1394. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00810643>
10. *Schroth W., Spitzner R.* Synthese von 4-(sec-Amino)-1,3-oxazin-2-onen und 4-(sec-Amino)-1,3-oxazin-2-thionen über elektrocyclische Ringschlußreaktion // *Monatsh. Chem.* 1987. Vol. 118, P. 1263–1278. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00816869>
11. *Schroth W., Richter M., Dobner B.* et al. Synthese und Reaktionsverhalten von 6-sec-Amino-1,3-thiazin-2-thionen // *Monatsh. Chem.* 1988. Vol. 119. P. 463–476. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00810427>
12. *Schroth W., Hildebrandt A., Spitzner R.* et al. Synthesen von 1,3-Thiazin-2,6(8H)-dithionen und verwandten Heterocyclen aus Acylketendichloriden // *Z. Chem.* 1985. Vol. 25, No. 1. P. 20–21. DOI: <https://doi.org/10.1002/zfch.19850250108>
13. *Elokhina V. N., Nakhmanovich A. S., Karnaukhova R. V.* et al. Synthesis of 2-acylmethyl- and 2-acylmethylenebenzo-1,3-dithioles from α -alkynyl ketones // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1981. Vol. 17, No. 3. P. 235–239. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00505984>
14. *Linghu X., Mc Laughlin M., Chen C.-Y.* et al. Synthesis of functionalized 3-chloro-1-naphthols via Friedel–Crafts acylation of vinyl chlorides // *Tetrahedron Lett.* 2012. Vol. 53, No. 13. P. 1550–1552. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.01.011>
15. *Pokhodylo N. T., Teslenko Y. O., Matyichuk V.S.* et al. Synthesis of 2,1-benzisoxazoles by nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes activated by theazole ring // *Synthesis.* 2009. No. 17. P. 2741–2748. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216875>
16. *Burton H.* The chlorination of β -naphthol and ethyl 2-hydroxy-3-naphthoate in presence of sodium acetate. 4-Chloro- β -naphthol and its derivatives // *J. Chem. Soc.* 1945. P. 280–283. DOI: <https://doi.org/10.1039/JR9450000280>

ACYLATION OF 1,1-DICHLOROETHYLENE BY THE ARYLALKANOIC ACID CHLORIDES: SYNTHESIS OF 4-CHLORO-2-NAPHTHOLS**N. Pokhodylo**

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

The acylation reactions of 1,1-dichloroethylene by the arylalkanoic acid chlorides were studied and a convenient approach to the synthesis of 4-chloro-2-naphthols was demonstrated. As starting materials for naphthols' preparation, the available arylacetic acids, which are readily obtained by hydrolysis of the corresponding arylacetonitriles, were selected. It was found that the acylation reaction of 1,1-dichloroethylene by the arylacetic acid chlorides with acceptor substituents was completed by the formation of classical products of 4,4,4-trichloro-1-arylbutan-2-ones. The last ones had a tendency to readily cleave HCl and to convert into the corresponding 4,4-dichlorobut-3-ene-2-one derivatives. It should be noted that in the case of non-compliance with the reaction temperature conditions, the 4,4-dichlorobut-3-ene-2-one derivatives were found to be side products of the reaction. In contrast to the acceptor substituents, the corresponding 4-chloro-2-naphthols in high yields were formed in the reaction of unsubstituted phenylacetic or tolylacetic acid chlorides with 1,1-dichloroethylene. Obviously, in the case of donor substituents, the formed carbocation easily attacked the aromatic ring with the formation of an intermediate which was aromatized by the elimination of HCl. The reaction was exothermic. Minor resinous impurities were removed by recrystallization of naphthols from hexane.

The lengthening of the carbon chain did not lead to the formation of the desired cyclic β -chloroketones. In particular, in the case of 3-phenylpropanoyl chloride, the main reaction product was 2,3-dihydroinden-1-one, which was a consequence of the intramolecular cyclization of the acylium ion. The product of 1,1-dichloroethylene acylation of 1,1-dichloro-5-phenylpent-1-en-3-one was found in a small amount. Attempts to use phenoxyacetic acid chlorides and 4-(4-methoxyphenoxy)butanoic acid chlorides as reagents led to the formation of the resinous products.

In summary, a convenient way of synthesis of 4-chloro-2-naphthol derivatives from arylacetic acids was demonstrated and the general perspectives and limitations of the use of arylalkanoic acid chlorides in Friedel–Crafts acylation of 1,1-dichloroethylene for intramolecular cyclization to obtain cyclic β -chloroketones was discussed.

Key words: arylacetic acids, 1,1-dichloroethylene, β -naphthol, intramolecular cyclization, Friedel–Crafts reaction.

Стаття надійшла до редколегії 21.10.2019

Прийнята до друку 14.01.2020