

НЕКОТОРЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕАКЦИИ АЦИЛИРОВАНИЯ ФЕНОЛОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

© Расулов Чингиз Князь оглу (а), Гейдарли Гюнай Заман гызы (b),
Гасанова Гюльшан Джаббар гызы (с), Исмайлова Арзу Сархан гызы (d)

- (a) Лаборатория «Химия и технология циклоалкилфенолов» Института Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования Азербайджана, заведующий, доктор химических наук, rchk49@mail.ru, Баку
- (b) Лаборатория «Химия и технология циклоалкилфенолов» Института Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования Азербайджана, докторант, heyderligunay6@gmail.com, Баку
- (c) Лаборатория «Химия и технология циклоалкилфенолов» Института Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования Азербайджана, ведущий научный сотрудник, кандидат химических наук, gulwen.hesenova@inbox.ru, Баку
- (d) Лаборатория «Химия и технология циклоалкилфенолов» Института Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования Азербайджана, младший научный сотрудник, meh_nur@mail.ru, Баку

Аннотация. Реакция ацилирования фенолов и их функциональнозамещенных производных является одной из классических реакций современной органической химии. Она имеет высокую практическую ценность, поскольку лежит в основе промышленного получения целого ряда важных органических химикатов. В представленной работе показаны основные типы ацилирования фенолов, а также области применения полученных ацилфенолов, указаны основные виды электрофильных реагентов (ангидриды, галогенангидриды, кислоты), условия протекания описанных реакций. Отмечается, что среди основных и наиболее широко используемых ацилирующих реагентов выделяется уксусная кислота и ее ангидрид. В представленной работе рассмотрены основные результаты исследований в области ацилирования фенолов и их производных уксусной кислотой и ее ангидридом, а также показаны результаты собственных исследований авторов работы.

Ключевые слова: ацилирование, фенолы, алкилфенолы, уксусная кислота, ангидрид уксусной кислоты, ацилирующие агенты.

SOME REGULARITIES OF THE ACYLATION REACTION OF PHENOLS AND THEIR DERIVATIVES

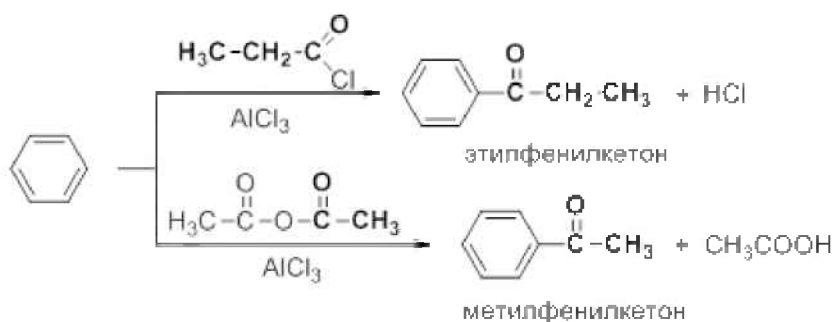
© Rasulov Chingiz Knyaz (a), Heydarli Gunay Zaman (b),
Gasanova Gulshen Jabbar (c), A.S. Ismayilova Arzu Sarhan (d)

- (a) Doctor of Chemical Sciences, Professor, head of Laboratory "Chemistry and Technology of Cycloalkylphenols" of the Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan, Baku, rchk49@mail.ru
- (b) Doctoral student of the laboratory "Chemistry and Technology of Cycloalkylphenols" of the Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan, Baku, heyderligunay6@gmail.com
- (c) Candidate of chemical sciences, leading researcher. Laboratory "Chemistry and Technology of Cycloalkylphenols" of the Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan, Baku, gulwen.hesenova@inbox.ru
- (d) Junior researcher Laboratory "Chemistry and Technology of Cycloalkylphenols" of the Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan, meh_nur@mail.ru, Baku

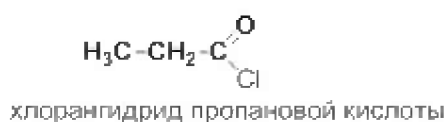
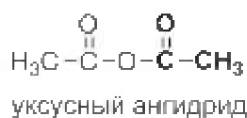
Abstract. The acylation reaction of phenols and their functionally substituted derivatives is one of the classic reactions of modern organic chemistry. It has high practical value because it underlies the industrial production of a number of important organic chemicals. The presented work shows the main types of acylation of phenols, as well as the areas of application of the resulting acylphenols, indicates the main types of electrophilic reagents (anhydrides, acid halides, acids), and the conditions for the occurrence of these reactions. It is noted that among the main and most widely used acylating reagents are acetic acid and its anhydride. The presented work discusses the main results of research in the field of acylation of phenols and their derivatives with acetic acid and its anhydride, and also shows the results of the authors' own research.

Key words: acylation, phenols, alkylphenols, acetic acid, acetic anhydride, acylating agents.

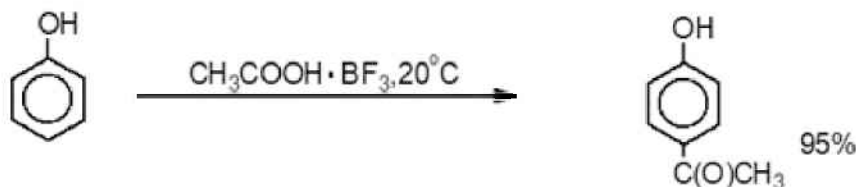
Ацилирование ароматических соединений является одним из важнейших методов синтеза ароматических кетонов. Эту реакцию проводят в присутствии ацилирующих агентов, в качестве которых обычно используют ангидриды и галогенангидриды карбоновых кислот. Реакция проводится в присутствии катализаторов Фриделя-Крафтса по нижеприведенной схеме:



Ацилирующие агенты:



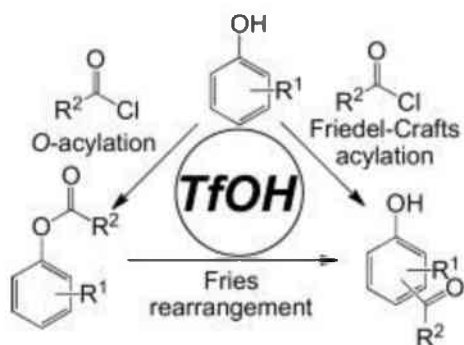
Однако в классическом варианте реакции ацилирования фенолов по Фриделю-Крафтсу с использованием ацилгалогенида в присутствии $AlCl_3$ наблюдаются достаточно неудовлетворительные выходы целевых продуктов. Поскольку в этой реакции также участвует и гидроксильная группа фенола. Поэтому более эффективным вариантом реакции является применение в качестве ацилирующего агента комплекса карбоновой кислоты с трехфтористым бором по схеме:



Механизм реакции ацилирования фенолов, а также некоторые специфичности этой реакции неоднократно обсуждались в работах [1-5]. Однако, исследования в области изучения реакции ацилирования фенолов остаются актуальными и по сегодняшний день. В данной статье нами рассмотрены результаты исследований в области ацилирования фенолов и их функционализированных производных.

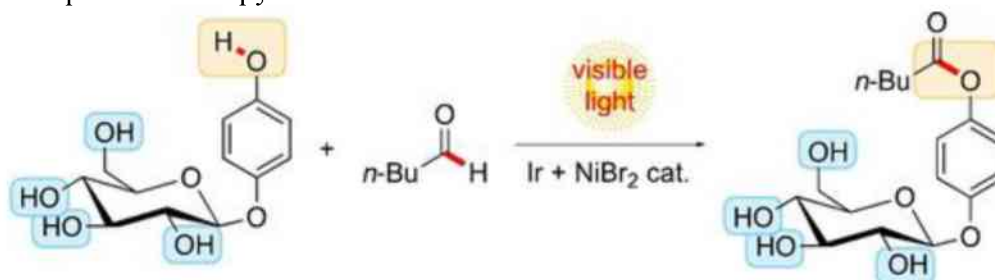
Так, в работе [6] сообщается, что эффективное повышение ценности лигнина для производства дорогостоящих химических продуктов может повысить производительность и прибыльность биоперерабатывающих заводов. Преобразование молекул, полученных из лигнина, таких как фенолы, в дорогостоящие химикаты, является эффективным способом совместить низкое воздействие на окружающую среду со значительными экономическими выгодами. Селективное *O*-ацилирование фенольных соединений с целью получения сложных эфиров фенола, имеющих разнообразное применение, весьма привлекательно. В этой работе авторы сообщают об эффективном и удобном однореакторном методе селективного *O*-ацилирования фенолов при комнатной температуре на воздухе. Впервые в качестве ацилирующих реагентов использованы распространенные, безопасные и стабильные органические соли. Реакцию опосредовал трифторид диэтиламиносеры (ДАСТ), который одновременно действовал как активатор фенолов и реагент дезоксифторирования органических солей. Фенольные эфиры почти количественно производились из широкого спектра фенолов, включая субстраты, полученные из лигнина. Этот новый метод существенно отличается от существующих способов, а научное открытие об активации фенольных гидроксильных групп поучительно для изучения новых химических реакций.

Реакции с участием производных фенола и ацилхлоридов необходимо контролировать на предмет конкурентного *O*-ацилирования и *C*-ацилирования (ацилирования Фриделя-Крафтса и перегруппировок Фриса) в кислой среде. Исследована степень протекания этих реакций в трифторметансульфоновой кислоте (TfOH), которая используется в качестве катализатора и растворителя [7]. Хотя для эффективного *O*-ацилирования был необходим разбавленный TfOH, для эффективного *C*-ацилирования в мягких условиях требовался концентрированный TfOH. Эти результаты были применены к новому синтезу производных гомотирозина. Как перегруппировка Фриса - Asp(OBn)-OMe, так и ацилирование фенола по Фриделю-Крафтсу с помощью *N*-TfA-Asp(Cl)-OMe в TfOH образовали гомотирозиновый скелет с последующим восстановлением и снятием защиты с образованием гомотирозинов, поддерживающих стереохимию Asp. в оптически чистой форме.



Широкий спектр спиртов, фенолов, аминов и тиолов эффективно ацилировали ангидридами и хлоридами карбоновых кислот в присутствии гидротальцита в условиях без растворителей при комнатной температуре с хорошими и высокими выходами. Экологичные условия и возможность повторного использования катализатора являются наиболее важными преимуществами этого протокола [8].

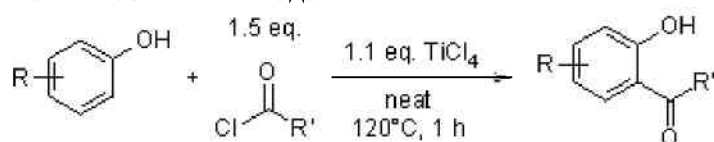
Отмечается [9], что эфиры синтезируются из фенолов и альдегидов путем сочетания фенокисльных и ацильных радикалов, которые временно генерируются. Реакция предлагает удобный метод специфического ацилирования фенольных гидроксильных групп в присутствии алифатических групп.



Сообщается, что существует удобный метод специфического ацилирования фенольных гидроксильных групп радикальным путем. Когда смесь альдегида и фенола в этилацетате облучают синим светом в присутствии катализаторов на основе бромиды иридия и никеля при температуре окружающей среды, фенокисльные и ацильные радикалы временно генерируются *in situ* и перекрестно соединяются с образованием сложного эфира. Алифатические гидроксигруппы остаются нетронутыми в условиях реакции.

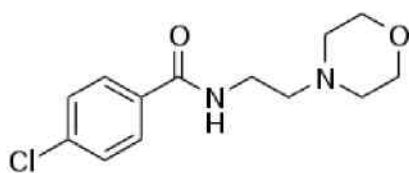
Был разработан высокоэффективный метод без растворителя с использованием экологически чистого гетерогенного многоазового катализатора на основе хлорида кобальта в условиях окружающей среды для O-ацилирования различных спиртов и фенолов ацетилхлоридом с отличным выходом за короткое время реакции. Катализатор многократно перерабатывается без потери каталитической активности [10].

Использование хлорида титана (IV) в качестве кислоты Льюиса для прямого *орто*-ацилирования фенолов и нафтолов оказывается удобным, более общим и прямым путем к получению различных гидроксиарилкетонов [11]. Этот путь является региоселективным и в большинстве случаев приводит к получению *орто*-C-ацилированных продуктов с удовлетворительными или высокими выходами.

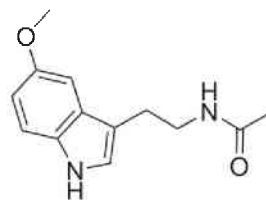


Опасная и токсичная природа многих растворителей, в частности органических растворителей, которые широко используются в крупных масштабах для органических реакций, превратилась в серьезную угрозу для окружающей среды [12]. Поэтому в последнее время в области зеленого синтеза значительное внимание уделяется разработке каталитических реакций без растворителей. Реакция без растворителя или в твердом состоянии может быть осуществлена с использованием реагентов по отдельности или слиянием их с глинами, цеолитами, диоксидом кремния, оксидом алюминия или другими субстратами. Эфиры, тиоэфиры и амиды являются важными и ценными соединениями в области промышленности, медицины, фармацевтики и гетероциклической химии. В этой статье описаны различные системы, не содержащие растворителей, для синтеза сложных эфиров, тиоэфиров и амидов путем ацилирования спиртов, фенолов, тиолов и аминов. В этом обзоре авторы суммировали результаты, представленные в основном за последние годы.

В работе [13] для широкого спектра субстратов был разработан синтетический подход, стимулируемый диоксидом углерода, для прямого амидирования между неактивированными солями тиокислот и аминами в мягких условиях. Этот метод позволял получать амиды с выходами от хороших до превосходных в условиях отсутствия переходных металлов и активирующих реагентов, что резко контрастирует с ранними методологиями синтеза амидов, основанными на катализе переходными металлами. Этот метод предлагает более экологичный протокол, не содержащий переходных металлов, применимый к фармацевтическим препаратам. Также было обнаружено, что фенольные соединения являются подходящими субстратами ацилирования, единственным побочным продуктом которого является тиосульфид калия KHS. Более того, этот подход был применен для амидного синтеза ценных биологически активных молекул, таких как моклобемид, мелатонин и фунгицид. Понимание механизма реакции с участием диоксида углерода было получено с помощью ЯМР-спектроскопии и компьютерных расчетов. Был предложен вероятный механизм, который включает слабые взаимодействия между диоксидом углерода и тиоацетатом калия в состоянии динамического равновесия с образованием шестичленного кольца.



моклобемид



мелатонин

Использование метансульфоновой кислоты в качестве кислоты Бренстеда для прямого *орто*-ацилирования фенолов и нафтолов оказывается удобным, более общим и прямым путем получения различных гидроксиарилкетонов [14]. Этот путь является региоселективным и в большинстве случаев приводит к получению *орто*-С-ацилированных продуктов с удовлетворительными или высокими выходами. Реакции без растворителя, описанные ниже, оказались экологически безопасными с точки зрения более быстрой реакции, благоприятных условий и более высокого выхода желаемых продуктов.

Исследовано ацилирование по Фриделю-Крафтсу трех ароматических соединений хлористым ацетилом, катализируемое двумя видами ионных жидкостей. Ионные жидкости на основе имидазолия показали, как высокую активность, так и высокую селективность в

этой реакции. В частности, каталитический эффект ионных жидкостей на основе имидазолия резко усиливается для ионных жидкостей, содержащих анионы BF_4^- и Bt^- . Влияние различных типов анионов, дозировки ионной жидкости, температуры и времени реакции исследовали с использованием $[\text{Bmim}]\text{BF}_4$ или $[\text{Bmim}]\text{Bt}$ в качестве катализатора. Результаты показывают, что ионные жидкости можно использовать как в качестве катализатора, так и растворителя [15-17].

Кремнеземсерная кислота использовалась в качестве гетерогенного катализатора ацетилирования различных фенолов, аминов и тиолов в условиях без растворителей при комнатной температуре [18]. Деактивированные субстраты также быстро ацетируются, и метод показал преимущественную эффективность и селективность ацетилирования аминогруппы в присутствии гидроксильной группы, в которой не наблюдалось С-ацелирования.

В нашей работе [19] приведены результаты циклоалкилирования фенола дипреном, дипентеном и их смесью в присутствии катализатора КУ-23, изучены влияния кинетических параметров на выход целевых продуктов. Температуру реакций варьировали в интервале от 80 до 140 °С, продолжительность реакций от 2 до 6 ч, мольное соотношение п-крезола к циклену от 2:1 до 1:2 моль/моль, количество катализатора - 5-15%. Выявлено, что для получения максимального выхода 2[3(4)-метилциклогексен-3-ил-изопропил]-4-метилфенолов необходимы следующие условия: температура 130-140 °С, продолжительность реакции 5-6 ч, мольное отношение п-крезола к метилциклоалкену 1:2 моль/моль и количество катализатора 12-15% в расчете на взятый п-крезол. При этом выход целевых - 2[3(4)-метилциклогексен-3-ил-изопропил]-4-метилфенолов составляет 66,7-70,8% (на взятый п-крезол), а селективность - 87,9-91,3% (по целевому продукту). Хроматографические исследования продуктов реакции циклоалкилирования п-крезола циклодимерами изопрена в присутствии катализатора КУ-23 показали, что в алкилате в основном содержатся 2-циклоалкилзамещенные фенолы (79,4-85,0%). После ректификации алкилата при низком давлении (5 мм рт. ст.) целевые продукты получали с чистотой 90,7-92,3%, структуры синтезированных соединений были подтверждены методами ИК-, ^1H ЯМР-спектроскопией, определены физико-химические показатели. Полученные 2[3(4)-метилциклогексен-3-ил-изопропил]-4-метилфенолы подвергали ацилированию с уксусной кислотой в присутствии нано-структурированного ZnCl_2 . Взаимодействием 2[3(4)-метилциклогексен-3-ил-изопропил]-4-метилфенолов с уксусной кислотой с использованием в качестве катализатора нано-размерного ZnCl_2 были получены циклоалкилацетофеноны с выходом 65,6-68,4% от теории. Структуры синтезированных целевых продуктов подтверждены современными спектроскопическими методами, проведен элементный анализ, найдены физико-химические показатели синтезированных 2-гидрокси-3[3(4)-метилциклогексен-3-ил-изопропил]-5-метилацетофенонов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степачева А.А., Дмитриева А.А. Механизм ацилирования ароматических соединений в реакции Фриделя-Крафтса // Бюллетень науки и практики. 2017. № 2. С. 42-48
2. Нехорошев В.П., Князев А.С., Нифантьев В.И. Ацилирование о-крезола пиромеллитовым диангидридом // Нефтехимия. 2019. Т 59. № 6. С. 690-695
3. Verma S., Dubey A. Ацилирование фенола на полимерных нанокompозитах на основе диоксида кремния, функционализированного винилфосфоновой кислотой // Кинетика и катализ. 2021. Т. 62. № 6. С. 692-694

4. Минкин В.И., Дорофеев Г.Н. Формилирование и ацилирование органических соединений замещенными амидами карбоновых кислот // Успехи химии. 1960. Т. 29. № 11. С. 1301-1335

5. Пат. 2624220С1. Россия. 2016. Способ ацилирования гидроксиариллов винилацетатом / Беляцкий М.К., Наков Д.Д., Исаев А.Ю.

6. Zhang Zh., Zhao Z., Mingyang L. Acylation of phenols to phenolic esters with organic salts // Green Chemistry. 2022. Vol. 24. Pp. 9763-9771

7. Murashige R., Hayashi Y., Ohmori S. Comparisons of O-acylation and Friedel–Crafts acylation of phenols and acyl chlorides and Fries rearrangement of phenyl esters in trifluoromethanesulfonic acid: effective synthesis of optically active homotyrosines // Tetrahedron. 2011. Vol. 67. N 3. Pp. 641-649

8. Massah A., Kalbasi R., Toghiani M. Hydrotalcite as an Efficient and Reusable Catalyst for Acylation of Phenols, Amines and Thiols Under Solvent-free Conditions // E-Journal of Chemistry. 2012. Vol. 9. N 4. Pp. 2501-2517

9. Kawasaki T., Ishida N., Murakami M. Photoinduced Specific Acylation of Phenolic Hydroxy Groups with Aldehydes // Angewandte Chemie International Edition. 2020. Vol. 59. N 41. Pp. 18267-18271

10. Mulla Sh., Inamdar S., Pathan M. Highly Efficient Cobalt (II) Catalyzed O-Acylation of Alcohols and Phenols under Solvent-Free Conditions // Open Journal of Synthesis Theory and Applications. 2012. Vol. 1. N 3. Pp. 31-35

11. Bensari A., Zaveri N. Titanium(IV) Chloride-Mediated Ortho-Acylation of Phenols and Naphthols // ChemInform. 2003. Vol. 34. N 2. Pp. 267-271

12. Kazemi M., Sanchez-Mendoza A., Ghobadi M. Solvent-Free Acylation of Alcohols, Phenols, Thiols and Amines // Journal of Medicinal and Chemical Sciences. 2019. Vol. 2. N 1. Pp. 1-8

13. Wang H., Yudong L., Shaoli L. CO₂-Promoted Direct Acylation of Amines and Phenols by the Activation of Inert Thioacid Salts // ChemSusChem. 2022. Vol. 15. N 10. Pp. 227-234

14. Naeimi H., Raesi A.H., Moradian M. Solvent-free direct ortho C-acylation of phenolic systems by methanesulfonic acid as catalyst // Iranian Journal of Catalysis. 2011. Vol. 1. N 2. Pp. 65-70

15. Mingjian C., Wang X. Activity Investigation of Imidazolium-Based Ionic Liquid as Catalyst for Friedel–Crafts Alkylation of Aromatic Compounds // Asian Journal of Chemistry. 2015. Vol. 27. N 2. Pp. 649-653

16. Surette J., Green L., Singer R. 1-Ethyl-3-methylimidazolium halogenoaluminate melts as reaction media for the Friedel–Crafts acylation of ferrocene // Chemical Communications. 1996. Vol. 24. Pp. 2753-2755

17. Stark A., MacLean B., Singer R. 1-Ethyl-3-methylimidazolium halogenoaluminate ionic liquids as solvents for Friedel–Crafts acylation reactions of ferrocene // Journal of Chemical Society. Dalton Transactions. 1999. N 1. Pp. 63-66

18. Habibi D., Rahman P., Akbaripanah Z. Acetylation of Phenols, Anilines, and Thiols Using Silica Sulfuric Acid under Solvent-Free Conditions // Journal of Chemistry. 2013. N 2. Pp. 1-7

19. Гейдарли Г.З., Нагиева М.В., Агамалиев З.З., Расулов Ч.К. Синтез 2-гидрокси-3-(3(4)-метилциклогексен-3-ил-изопропил)-5-метилацетофенонов // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. 2022. Т 65. № 3. С 100-107

REFERENCES

1. Stepacheva A.A., Dmitrieva A.A. The mechanism of acylation of aromatic compounds in the Friedel-Crafts reaction // *Bulletin of Science and Practice*. 2017. No. 2. P. 42-48
2. Nekhoroshev V.P., Knyazev A.S., Nifantiev V.I. Acylation of o-cresol with pyromellitic dianhydride // *Petrochemistry*. 2019. T 59. No. 6. P. 690-695
3. Verma S., Dubey A. Ацилирование фенола на полимерных нанокompозитах на основе диоксида кремния, функционализированного винилфосфоновой кислотой // *Кинетика и катализ*. 2021. Т. 62. № 6. С. 692-694
4. Minkin V.I., Dorofeenko G.N. Formylation and acylation of organic compounds with substituted amides of carboxylic acids // *Advances in Chemistry*. 1960. Vol. 29. No. 11. P. 1301-1335
5. Pat. 2624220C1. Russia. 2016. Method of acylation of hydroxyaryls with vinyl acetate / Belyatsky M.K., Nakov D.D., Isaev A.Yu. /
6. Zhang Zh., Zhao Z., Mingyang L. Acylation of phenols to phenolic esters with organic salts // *Green Chemistry*. 2022. Vol. 24. Pp. 9763-9771
7. Murashige R., Hayashi Y., Ohmori S. Comparisons of O-acylation and Friedel-Crafts acylation of phenols and acyl chlorides and Fries rearrangement of phenyl esters in trifluoromethanesulfonic acid: effective synthesis of optically active homotyrosines // *Tetrahedron*. 2011. Vol. 67. N 3. Pp. 641-649
8. Massah A., Kalbasi R., Toghiani M. Hydrotalcite as an Efficient and Reusable Catalyst for Acylation of Phenols, Amines and Thiols Under Solvent-free Conditions // *E-Journal of Chemistry*. 2012. Vol. 9. N 4. Pp. 2501-2517
9. Kawasaki T., Ishida N., Murakami M. Photoinduced Specific Acylation of Phenolic Hydroxy Groups with Aldehydes // *Angewandte Chemie International Edition*. 2020. Vol. 59. N 41. Pp. 18267-18271
10. Mulla Sh., Inamdar S., Pathan M. Highly Efficient Cobalt (II) Catalyzed O-Acylation of Alcohols and Phenols under Solvent-Free Conditions // *Open Journal of Synthesis Theory and Applications*. 2012. Vol. 1. N 3. Pp. 31-35
11. Bensari A., Zaveri N. Titanium(IV) Chloride-Mediated Ortho-Acylation of Phenols and Naphthols // *ChemInform*. 2003. Vol. 34. N 2. Pp. 267-271
12. Kazemi M., Sanchez-Mendoza A., Ghobadi M. Solvent-Free Acylation of Alcohols, Phenols, Thiols and Amines // *Journal of Medicinal and Chemical Sciences*. 2019. Vol. 2. N 1. Pp. 1-8
13. Wang H., Yudong L., Shaoli L. CO₂-Promoted Direct Acylation of Amines and Phenols by the Activation of Inert Thioacid Salts // *ChemSusChem*. 2022. Vol. 15. N 10. Pp. 227-234
14. Naeimi H., Raesi A.H., Moradian M. Solvent-free direct ortho C-acylation of phenolic systems by methanesulfonic acid as catalyst // *Iranian Journal of Catalysis*. 2011. Vol. 1. N 2. Pp. 65-70
15. Mingjian C., Wang X. Activity Investigation of Imidazolium-Based Ionic Liquid as Catalyst for Friedel-Crafts Alkylation of Aromatic Compounds // *Asian Journal of Chemistry*. 2015. Vol. 27. N 2. Pp. 649-653
16. Surette J., Green L., Singer R. 1-Ethyl-3-methylimidazolium halogenoaluminate melts as reaction media for the Friedel-Crafts acylation of ferrocene // *Chemical Communications*. 1996. Vol. 24. Pp. 2753-2755

17. Stark A., MacLean B., Singer R. 1-Ethyl-3-methylimidazolium halogenoaluminate ionic liquids as solvents for Friedel–Crafts acylation reactions of ferrocene // *Journal of Chemical Society. Dalton Transactions*. 1999. N 1. Pp. 63-66

18. Habibi D., Rahman P., Akbaripناه Z. Acetylation of Phenols, Anilines, and Thiols Using Silica Sulfuric Acid under Solvent-Free Conditions // *Journal of Chemistry*. 2013. N 2. Pp. 1-7

19. Heydarli G.Z., Nagiyeva M.V., Agamaliyev Z.Z., Rasulov Ch.K. Synthesis of 2-hydroxy-3-(3(4)-methylcyclohexen-3-yl-isopropyl)-5-methylacetophenones // *News of higher educational institutions. Chemistry and chemical technology*. 2022. Vol. 65. No. 3. Pp 100-107