

## Эффективный мультиграммовый синтез 4-( $\omega$ -хлоралкокси)фенолов

А. И. Зилин,<sup>a</sup> Е. В. Степанова,<sup>a,b</sup> У. Йост,<sup>a,c</sup> Н. Н. Кондаков,<sup>a</sup> А. М. Шпирт,<sup>a</sup>  
А. О. Чижов,<sup>a</sup> В. И. Торгов,<sup>a</sup> Л. О. Кононов<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,  
Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинский просп., 47.

Факс: (499) 135 5328. E-mail: leonid.kononov@gmail.com, kononov@ioc.ac.ru

<sup>b</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет,  
Российская Федерация, 634050 Томск, просп. Ленина, 30

<sup>c</sup>Институт химии, Университет Росток,

Федеративная Республика Германия, 18059 Росток, Альберт-Айнштайн-Штрассе, 3А\*

Предложен эффективный мультиграммовый двухстадийный синтез 4-(2-хлорэтоксифенола и 4-(3-хлорпропокси)фенола с выходами более 70% на основе 4-гидроксibenзальдегида и реагентов типа Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X (X = Cl, n = 2; X = OTs, n = 3). 4-(2-Хлорэтоксифенол) удобно также получать на основе 4-метоксифенола и 1,2-дихлорэтана. Полученные соединения могут быть использованы в химии углеводов для синтеза гликозидов с «универсальными» 4-( $\omega$ -хлоралкокси)фенильными агликонами.

**Ключевые слова:** аномерные защитные группы, 4-( $\omega$ -хлоралкокси)фенолы, фенолы, селективное деметилирование, гетеробифункциональные строительные блоки.

4-( $\omega$ -Хлоралкокси)фенолы — полезные гетеробифункциональные строительные блоки и интермедиаты в органическом синтезе, имеющие особую ценность в химии углеводов. Например, 4-(2-хлорэтоксифенол)<sup>1–4</sup> (СЕР-ОН (**1a**), схема 1) — прямой предшественник гликозидов<sup>5–10</sup>, содержащих 4-(2-хлорэтоксифенильный (СЕР) агликон. Этот агликон обладает двойственной природой («универсальный» агликон). Во-первых, он является аномерной защитной группой и может быть удален окислением (как и 4-метоксифенильный агликон<sup>11</sup>) с освобождением полуацетальной гидроксильной группы, что открывает путь для введения уходящей группы и получения гликозил-доноров, пригодных для дальнейшего удлинения олигосахаридной цепи. Во-вторых, СЕР-агликон является преспейсерным агликоном и может быть модифицирован путем замены атома хлора на азидогруппу<sup>5,7,8,10,12,13</sup> с последующим (если необходимо) восстановлением до аминоксигруппы<sup>7,8,10</sup> и получением соответствующих функционализированных гликозидов и неогликоконъюгатов<sup>14–16</sup>, полезных в различных областях химии углеводов<sup>17</sup>. Производные с СЕР-агликоном ранее были использованы в синтезе разнообразных олигосахаридов, например, арабиновых фрагментов липоарабиноманнана возбудителя туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis*<sup>5,6,10</sup>, фенольных гликолипидов возбудителя проказы *M. leprae* (PGL-I)<sup>7,8</sup> и O-антигенных полисахаридов азотфиксирующих ризобактерий *Azospirillum brasilense* Sp7.<sup>9</sup> Известны примеры использования СЕР-ОН (**1a**) в качестве строительного блока в синтезе дендримеров<sup>13</sup> и хиральных рецепторов, имитирующих ферменты<sup>1</sup>.

Наш опыт работы с СЕР-гликозидами<sup>5–10</sup> выявил некоторые недостатки использования СЕР-ОН (**1a**), обусловленные его относительно низкой растворимостью в традиционных хлоралкановых растворителях. Мы предположили, что 4-(3-хлорпропокси)фенол (СРР-ОН (**1b**), см. схему 1), триметиленовый аналог **1a**, окажется более растворим в этих растворителях и, таким образом, будет более подходящим для применения в синтезе гликозидов, чем СЕР-ОН (**1a**).

По нашим сведениям, синтез соединения **1b** до настоящего времени не описан. Мы предприняли попытку разработать крупномасштабный синтез СРР-ОН (**1b**). Первоначально представлялось целесообразным использовать методики, применяемые для синтеза СЕР-ОН (**1a**). Несмотря на то, что известно множество методов синтеза 4-алкоксифенолов (см. работу<sup>3</sup> и ссылки в ней), в литературе нами было найдено только два метода синтеза СЕР-ОН (**1a**)<sup>1,3</sup> (см. схему 1). Одностадийный, но малоэффективный синтез был осуществлен<sup>1</sup> путем алкилирования гидрохинона (**2**) избытком 1-бром-2-хлорэтана, что после колоночной хроматографии дает продукт **1a** с выходом 30%. Более эффективный синтез СЕР-ОН (**1a**) (выход 63%), реализованный<sup>3</sup> в небольшом масштабе (1 ммоль), основан на реакции 1,4-бензохинона (**3**) с 2-хлорэтаноном, используемым в качестве реакционной среды (4 мл на 1 ммоль 1,4-бензохинона (**3**)), в присутствии катионита Amberlyst 15 (H<sup>+</sup>). Наша попытка использовать эту методику для получения СРР-ОН (**1b**) из 3-хлорпропан-1-ола и 1,4-бензохинона (**3**) (3 ммоль) дала неудовлетворительный результат: было зафиксировано образование нескольких продуктов и целевой СРР-ОН (**1b**) был выделен с выходом всего лишь 30%. Таким образом, очевидно, что оба метода не позволяют напрямую получать СЕР-ОН (**1a**)

\* Universität Rostock, Institut für Chemie, Albert-Einstein-Str. 3A, 18059 Rostock, Germany.

и СРР-ОН (**1b**) в мультиграммовых количествах и требуется разработка других подходов для получения больших количеств СРР-ОН (**1b**).

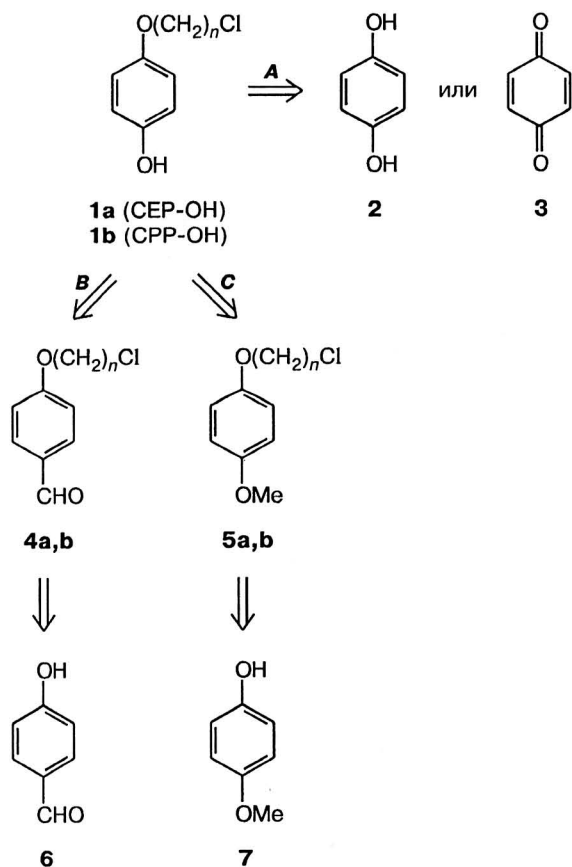
В настоящей работе мы описываем несколько методов, пригодных для эффективного синтеза как СЕР-ОН (**1a**), так и СРР-ОН (**1b**) в больших количествах (0.1–0.2 моля), которые могут быть применимы и для синтеза других 4-(ω-хлоралкокси)фенолов.

### Обсуждение полученных результатов

Описанные методики синтеза СЕР-ОН (**1a**) основаны на селективном монозамещении у атома кислорода гидрохинона (**2**)<sup>1</sup> или 1,4-бензохинона (**3**)<sup>3</sup> (см. схему 1, путь *A*). Мы предположили, что протекающее однозначно алкилирование единственной гидроксигруппы фенолов **6** и **7** позволит получить *para*-замещенные бензальдегиды **4a,b** (путь *B*) или анизолы **5a,b** (путь *C*), которые в дальнейшем могут быть превращены в фенолы **1a,b** более эффективно, чем при селективном замещении.

Первый подход (см. схему 1, путь *B*) в качестве ключевой стадии включает реакцию типа Байера–Виллигера — окислительную перегруппировку<sup>18</sup> *n*-алкоксибензальдегидов в соответствующие *n*-алкоксифенолы. Эта реакция одинаково хорошо протекала

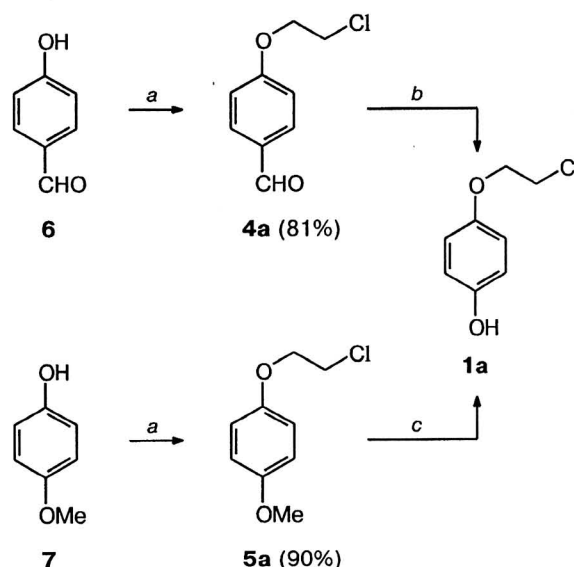
Схема 1



$n = 2$  (**1a**, **4a**, **5a**),  $3$  (**1b**, **4b**, **5b**)

как для **4a**, так и для **4b** (схемы 2 и 3). Альдегид **4a**,<sup>19,20</sup> легко получающийся с выходом 81% при алкилировании 4-гидроксибензальдегида (**6**) 1,2-дихлорэтаном, далее гладко окислялся  $\text{H}_2\text{O}_2$ – $\text{H}_2\text{SO}_4$  в MeOH с образованием СЕР-ОН (**1a**) с общим выходом 69% (см. схему 2). Аналогично, алкилирование соединения **6** (3-хлорпропил)тозилатом (**8**)<sup>21</sup> в MeCN с выходом 91% дало альдегид **4b**,<sup>20,22–25,\*</sup> который далее окисляли с получением СРР-ОН (**1b**) с общим выходом 70% (см. схему 3). В описанных условиях нам удалось без каких-либо затруднений получить СРР-ОН (**1b**) в количестве более 22 г, что делает предложенную схему синтеза (см. схему 1, путь *B*, и схему 3) предпочтительной для получения больших количеств СРР-ОН (**1b**). Следует отметить, что наши ожидания оправдались и СРР-ОН (**1b**) оказался намного лучше растворим в хлоралкановых растворителях (дихлорметане, хлороформе, 1,2-дихлорэтане), чем СЕР-ОН (**1a**). Это делает будущее использование СРР-ОН (**1b**) весьма перспективным.

Схема 2

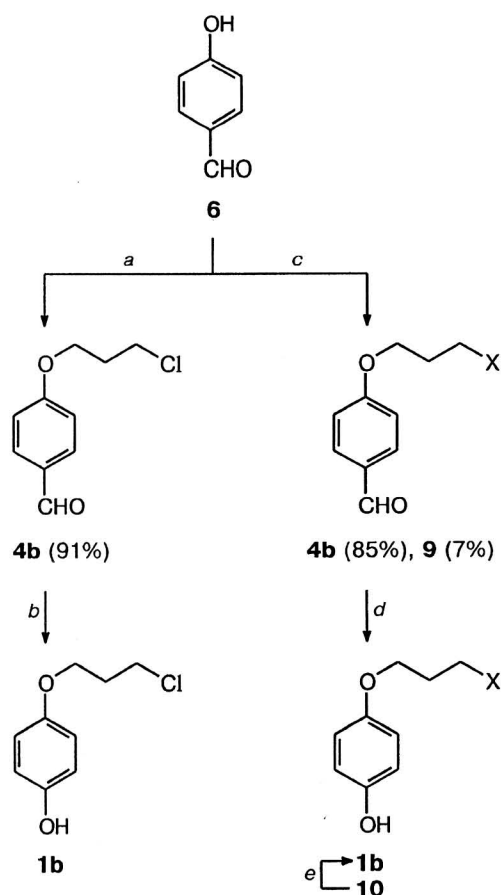


Реагенты, условия и выходы: *a.* 1,2-дихлорэтан,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{HSO}_4$ ,  $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ , кипячение, 30 ч; *b.*  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 44 ч; выход **1a**: 85% из **4a**, 69% из **6**; *c.*  $\text{AlCl}_3$ ,  $[\text{Me}_4\text{N}]\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , кипячение, 30 ч; выход **1a**: 84% из **5a**, 76% из **7**.

Отметим, что при использовании 1-бром-3-хлорпропана для алкилирования 4-гидроксибензальдегида (**6**) (см. схему 3) селективность замещения понижается, в результате чего получается смесь 3-хлор- и 3-бромпропоксипроизводных **4b** (85%) и **9**<sup>26</sup> (7%) (данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ). Аналогичная реакция была проведена ранее<sup>22,24</sup>, однако о побочном образовании бромида **9** не сообщалось (следует заме-

\* Из реакционной смеси был также выделен 1,3-бис(4-формилфенокси)пропан.

Схема 3



X = Cl (**1b**, **4b**), Br (**9**, **10**)

**Реагенты, условия и выходы:** *a.*  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{OTs}$  (**8**),  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeCN, кипячение, 16 ч; *b.*  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 42 ч; выход **1b**: 77% из **4b**, 70% из **6**; *c.*  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeCN, кипячение, 18 ч; *d.*  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 42 ч (была получена смесь **1b** и **10**); *e.* LiCl, DMF,  $70^\circ\text{C}$ , 20 ч; выход **1b**: 54% из **6**.

титель, что образование обоих хлор(бром)замещенных продуктов в подобной реакции алкилирования известно<sup>27</sup>). Нам не удалось разделить вещества **4b** и **9** ни перекристаллизацией, ни перегонкой. Поэтому смесь соединений **4b** и **9** была использована на стадии окисления, в результате которого была получена смесь продуктов **1b** и **10**. Для того чтобы превратить бромсодержащее соединение **10** в **1b**, смесь **1b** и **10** без разделения обрабатывали LiCl в ДМФА и получали СРР-ОН (**1b**) с общим выходом 54% (в расчете на **6**).

Второй подход (см. схему 1, путь С) предполагал использование метильной группы для защиты гидроксильной группы гидрохинона. Поскольку успешность этого подхода определяется возможностью селективного отщепления метильной группы в диэфирах **5a,b**, нами были выбраны наиболее мягкие условия<sup>28,29</sup> расщепления арилметилловых эфиров. 1-Метокси-4-(2-хлорэтокси)бензол (**5a**)<sup>30</sup>, полученный алкилированием 4-метоксифенола (**7**) 1,2-дихлорэтаном, селективно деметилировали в хлоралюминатной

ионной жидкости<sup>28,29</sup> с получением целевого СЕР-ОН (**1a**) с общим выходом 76% в расчете на **7** (см. схему 2). В указанных условиях без каких-либо затруднений было получено до 35 г СЕР-ОН (**1a**), что делает предложенную схему (см. схему 1, путь С, и схему 2) предпочтительной для получения больших количеств этого соединения.

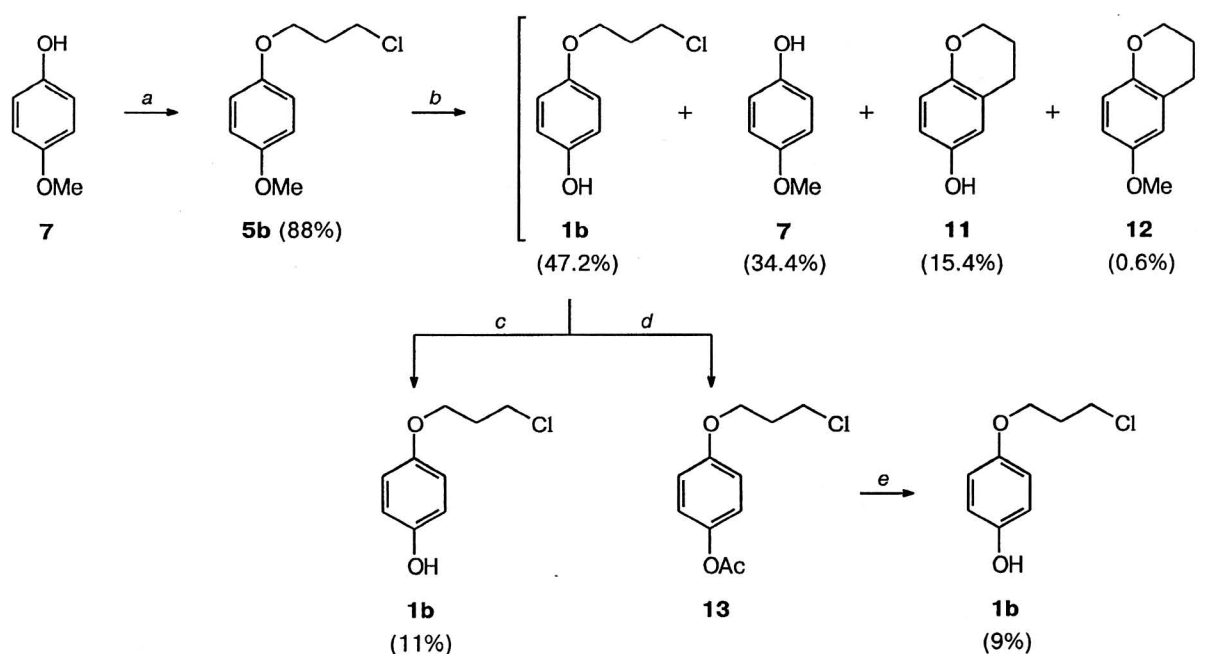
В связи с успешным применением пути С (см. схемы 1 и 2) для синтеза СЕР-ОН (**1a**) мы предприняли попытку синтезировать СРР-ОН (**1b**) по этому пути (схема 4). Алкилированием 4-метоксифенола (**7**) соединением **8** в MeCN ожидаемо с выходом 88% был получен 1-метокси-4-(3-хлорпропокси)бензол (**5b**)<sup>31,\*</sup>. Попытка деметилирования **5b** хлоралюминатной ионной жидкостью<sup>28,29</sup> неожиданно привела к большому количеству продуктов (наряду с образованием черной смолы). Деметилирование оказалось неселективным: хлорпропильная и метильная группы удалялись с сопоставимыми скоростями с образованием практически одинаковых количеств фенолов **1b** и **7** (47.2 и 34.4% соответственно (данные ГХ/МС)) (см. схему 4). Неожиданно были зафиксированы продукты внутримолекулярного алкилирования по Фриделю—Крафтсу **11** и **12**, в то время как в синтезе СЕР-ОН (**1a**) аналогичные продукты не были обнаружены (см. схему 2). При помощи колоночной хроматографии с последующей кристаллизацией части полученной смеси нам удалось выделить СРР-ОН (**1b**) с выходом 11%. В большем масштабе более удобным оказалось осуществлять выделение целевого продукта **1b** путем его ацетилирования при обработке смеси  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{TsOH}$  (см. схему 4, стадия *d*), перегонкой, последующим метанолизом (стадия *e*) и кристаллизацией. Выход целевого СРР-ОН (**1b**) составил 9%.

Наблюдаемая различная реакционная способность соединений **5a** и **5b** в реакции дезалкилирования (а также образование из соединения **5b** продуктов алкилирования по Фриделю—Крафтсу **11** и **12**) может быть объяснена увеличением электронной плотности на атоме кислорода 3-хлорпропокси группы соединения **5b** (а следовательно, и в ароматическом кольце) по сравнению с 2-хлорэтоксигруппой в **5a**. Низкие выходы СРР-ОН (**1b**) при синтезе по пути С (см. схемы 1 и 4) однозначно свидетельствуют, что этот синтетический подход не может быть рекомендован для препаративного получения 4-(ω-хлоралкокси)фенолов с цепочкой из более двух метиленовых групп.

Таким образом, нами разработан эффективный мультиграммовый двухстадийный синтез 4-(2-хлорэтокси)фенола (СЕР-ОН, **1a**) и ранее неизвестного 4-(3-хлорпропокси)фенола (СРР-ОН, **1b**) с выходами более 70% исходя из легкодоступных реагентов. Предложенные нами подходы к синтезу 4-(ω-хлоралкокси)фенолов значительно упрощают получение этих важных соединений, что открывает перспективу для

\* Из реакционной смеси был также выделен 1,3-бис(4-метоксифеноксипропан).

Схема 4\*



**Реагенты и условия:** *a.*  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{OTs}$  (8),  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeCN, кипячение, 16 ч; *b.*  $\text{AlCl}_3$ ,  $[\text{Me}_4\text{N}]\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , кипячение, 28 ч; *c.* 1) препаративная жидкостная хроматография, 2) кристаллизация; *d.* 1)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 2)  $\text{KOAc}$ , 3) перегонка; *e.* 1) MeOH,  $\text{AcCl}$ , 2) кристаллизация. \* Для стадии *b* приведено соотношение продуктов по данным ГХ/МС-анализа черной смолы, полученной при обработке **5b** хлоралюминатной ионной жидкостью.

более широкого использования гликозидов с «универсальными» 4-( $\omega$ -хлоралкокси)фенильными агликонами.

### Экспериментальная часть

Все реакции, чувствительные к воздуху и/или влаге, проводили в безводных растворителях в атмосфере аргона. В реакциях использовали коммерчески доступные реагенты («Aldrich», «Fluka», «Acros Organics») и перегнанные растворители, очищенные и обезвоженные (если необходимо) по стандартным методикам. Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле 60 (40–63 мкм, «Merck»). Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинах с силикагелем 60 на алюминиевой фольге (DC-Alufolien Kieselgel 60  $F_{254}$ , «Merck»). Пятна веществ обнаруживали под УФ-светом, в парах иода, с помощью 0.25%-ного раствора 2,4-динитрофенилгидразина в 10%-ной HCl (для соединений с карбонильной группой) или реагента Ханессана<sup>32</sup>. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали в  $\text{CDCl}_3$  на приборе «Bruker AM 300» (рабочие частоты 300.13 и 75.47 МГц соответственно). Химические сдвиги в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  приведены относительно остаточного сигнала  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta_{\text{H}}$  7.27 м.д.), в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  — относительно центральной линии сигнала  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta_{\text{C}}$  77.0 м.д.). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР проводили с помощью двумерных экспериментов (COSY, HSQC) или путем сравнения со спектрами родственных соединений. Масс-спектры высокого разрешения (ионизация электрораспылением (ESI)) были зарегистрированы для положительных ионов на масс-спектрометре «Bruker micrOTOF II» для  $2 \cdot 10^{-5}$  M растворов в MeCN. Анализ методом ГХ/МС проводили

на приборе «Agilent Tech 7893B/5977A GC/MSD» (ЭУ, 70 эВ), снабженном автоматическим пробоотборником «Agilent 7693» и хроматографической колонкой HP-5MS (30 м, 250 мкм, 0.25 мкм), газ-носитель — гелий, скорость потока 0.8 мл  $\cdot$  мин $^{-1}$ , делитель потока 1 : 10, температура ввода пробы 300 °С. Температурная программа: начальная температура 60 °С, изотерма 4 мин и линейный рост от 60 до 240 °С со скоростью 10 °С  $\cdot$  мин $^{-1}$ .

**Получение 4-(2-хлорэтокс)бензальдегида (4a) и 1-метокси-4-(2-хлорэтокс)бензола (5a) (общая методика).** К смеси фенола **6** (18.32 г, 0.15 моля;  $R_f$  0.27 (петролейный эфир—этилацетат, 7 : 3)) или 4-метоксифенола **7** (18.62 г, 0.15 моля;  $R_f$  0.42 (петролейный эфир—этилацетат, 7 : 3)),  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ <sup>33</sup> (0.2 г, 1.6 ммоль), измельченного  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (35.93 г, 0.26 моля) и гидросульфата тетрабутиламмония (2.55 г, 7.5 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (90 мл, 1.14 моля) прибавляли этиленгликоль (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 30 ч (ТСХ-контроль: петролейный эфир—этилацетат, 7 : 3), охлаждали до комнатной температуры, разбавляли толуолом (70 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу отделяли, водный слой экстрагировали толуолом (2  $\times$  70 мл). Объединенные органические экстракты промывали 10%-ным водным KOH (4  $\times$  25 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Вакуумная перегонка остатка давала соответствующее (2-хлорэтокс)производное.

**4-(2-Хлорэтокс)бензальдегид (4a)**, т. кип. 112–120 °С (0.3 Торр), бесцветное масло, затвердевающее при хранении в холодильнике. Выход 22.4 г (81%).  $R_f$  0.42 (петролейный эфир—этилацетат, 7 : 3). Т. пл. 29–30 °С (ср. лит.<sup>19</sup>: т. пл. 31 °С; лит.<sup>20,34</sup>: т. пл. 29–32 °С; лит.<sup>19</sup>: т. кип. 110 °С (0.1 Торр)). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., J/Гц): 3.85 (т, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $J = 5.8$ ); 4.31 (т, 2 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 5.8$ ); 7.02 (д, 2 H, H(3),

H(5),  $J = 8.7$ ); 7.84 (д, 2 H, H(2), H(6),  $J = 8.7$ ); 9.89 (с, 1 H, CHO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.): 41.5 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 68.1 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 114.8 (C(3), C(5)), 130.4 (C(1)), 132.0 (C(2), C(6)), 163.1 (C(4)), 190.6 (CHO). Данные спектров ЯМР хорошо согласуются с данными литературы (ЯМР  $^1\text{H}$ )<sup>20,34</sup>. Масс-спектр (ESI): найдено  $m/z$  185.0364 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>. Вычислено для  $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClO}_2]^+$ : 185.0364.

**1-Метокси-4-(2-хлорэтокси)бензол (5а)**, т.кип. 83–98 °С (0.3 Торр), бесцветное масло, быстро затвердевающее при комнатной температуре. Выход 25.3 г (90%).  $R_f$  0.62 (петролейный эфир—этилацетат, 7 : 3). Т.пл. 50–51 °С (ср. лит.<sup>30</sup>: т.пл. 49–50 °С; т.кип. 286–287 °С). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.): 3.78 (с, 3 H, MeO); 3.79 (т, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $J = 5.9$  Гц); 4.19 (т, 2 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 5.9$  Гц); 6.77–6.98 (м, 4 H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.): 42.0 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 55.7 (MeO), 69.0 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 114.7 (C(3), C(5) или C(2), C(6)), 116.0 (C(2), C(6) или C(3), C(5)), 152.3 (C(1) или C(4)), 154.4 (C(4) или C(1)). Данные спектров ЯМР хорошо согласуются с данными литературы (ЯМР  $^1\text{H}$ )<sup>35</sup>. Масс-спектр (ESI): найдено  $m/z$  186.0448 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>. Вычислено для  $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}_2]^+$ : 186.0442.

**Получение 4-(2-хлорэтокси)фенола (1а) деметилированием 1-метокси-4-(2-хлорэтокси)бензола (5а) (схема 1, путь С).** К перемешиваемой суспензии безводного  $\text{AlCl}_3$  (57.14 г, 0.429 моля) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл), охлажденной до –10 °С, прибавили свежесушенный (60–100 °С, 0.3 Торр, 1 ч) хлорид тетраметиламмония (23.48 г, 0.214 моля). Смесь перемешивали 0.5 ч при периодическом охлаждении, поддерживая температуру ниже 30 °С (некоторое количество  $\text{AlCl}_3$  осталось нерастворенным). Далее порциями при перемешивании прибавили 1-метокси-4-(2-хлорэтокси)бензол (5а) (13.47 г, 0.0722 моля) (**Внимание! Реакция экзотермическая!**) и перемешивали смесь при кипячении с обратным холодильником (температура бани 50 °С) 30 ч при защите от атмосферной влаги хлоркальциевой трубкой. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь при перемешивании вылили на смесь льда (300 г) и концентрированной  $\text{HCl}$  (40 мл). Полученную суспензию перемешивали до тех пор, пока она не нагрелась до комнатной температуры, и экстрагировали смесью толуол—этилацетат (9 : 1, 1 × 250 мл и 3 × 50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (2 × 150 мл), высушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и сконцентрировали при пониженном давлении, что дало сырой продукт в виде бежевого твердого вещества. Его растворили в 95%-ном  $\text{EtOH}$  (75 мл) при нагревании, обработали активированным углем (0.67 г), раствор разбавили горячей (60 °С) водой (150 мл) и профильтровали через слой целита. Фильтрат охладили до комнатной температуры и выдержали 16 ч при 5 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровали и высушили в вакууме, что дало продукт **1а** в виде белых листочков. Выход 10.42 г (84%).  $R_f$  0.39 (петролейный эфир—этилацетат, 7 : 3). Т.пл. 117.5–118.5 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.): 3.79 (т, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $J = 5.9$  Гц); 4.18 (т, 2 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 5.9$  Гц); 4.72 (с, 1 H, OH); 6.70–6.96 (м, 4 H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.): 42.0 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 69.0 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 116.1 (C(2), C(6) или C(3), C(5)), 116.2 (C(3), C(5) или C(2), C(6)), 150.1 (C(1) или C(4)), 152.4 (C(4) или C(1)). Данные спектров ЯМР хорошо согласуются с данными литературы (ЯМР  $^1\text{H}$ )<sup>1–3</sup> и  $^{13}\text{C}$ )<sup>2,3</sup>. Масс-спектр (ESI): найдено  $m/z$  195.0189 [ $\text{M} + \text{Na}$ ]<sup>+</sup>. Вычислено для  $[\text{C}_8\text{H}_9\text{ClNaO}_2]^+$ : 195.0183.

**Получение 4-(2-хлорэтокси)фенола (1а) окислением 4-(2-хлорэтокси)бензальдегида (4а) (схема 1, путь В).** К раствору **4а** (45.213 г, 0.245 моля) в  $\text{MeOH}$  (270 мл) при перемешивании прибавили 37%-ную  $\text{H}_2\text{O}_2$  (25.5 мл, 0.318 моля) и полученную смесь охладили смесью лед—вода (альдегид частично закристаллизовался). При перемешивании

по каплям прибавили концентрированную (95%)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2.75 мл, 0.049 моля) (альдегид растворился, образовался мелкокристаллический осадок пероксидного интермедиа-та) и реакционную смесь перемешивали 44 ч в бане с водой комнатной температуры (для компенсации небольшого экзотермического эффекта) до полного превращения исходного альдегида **4а** (ТСХ-контроль ( $\text{PhMe}-\text{AcOEt}$ , 9 : 1), отрицательная реакция с 2,4-динитрофенилгидразином) (осадок растворился через ~16 ч). Избыток пероксида разложили прибавлением 10%-ного водного раствора  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (100 мл) при перемешивании (после экзотермической реакции иодкрахмальный тест отрицательный) и реакционную смесь сконцентрировали при пониженном давлении. К остатку прибавили водный раствор, содержащий 5%  $\text{KOH}$  и 2%  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (350 мл), затем  $\text{Bu}^t\text{OMe}$  (100 мл). После встряхивания органический слой отделили и экстрагировали 5%-ным водным раствором  $\text{KOH}$  (3 × 50 мл). Растворенный  $\text{Bu}^t\text{OMe}$  удалили из объединенных водно-щелочных экстрактов отгонкой на роторном испарителе (до начала отгонки воды) и к полученному водному раствору порциями прибавили твердый  $\text{CO}_2$  (100 г). Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли ледяной водой (3 × 150 мл) и высушили в вакууме-эксикаторе над  $\text{KOH}$ , что дало 34.988 г продукта **1а** (бесцветные кристаллы), идентичного описанному выше. Дополнительное количество **1а** (0.863 г) было получено из маточного раствора экстракцией  $\text{Bu}^t\text{OMe}$ , рекстракцией 5%-ным водным раствором  $\text{KOH}$  и прибавлением твердого  $\text{CO}_2$  к водной фазе. Общий выход **1а** составил 35.851 г (85%).

**Очистка 4-(2-хлорэтокси)фенола (1а) через О-ацетильное производное.** Дополнительная очистка **1а** от следов примесей может быть осуществлена путем получения 4-(2-хлорэтокси)фенилацетата (**14**) и его выделения перегонкой, последующим кислотнo-катализируемым дезацетилированием и кристаллизацией целевого **1а**. К суспензии подлежащего очистке продукта **1а** (35.9 г, 0.208 моля) в  $\text{Ac}_2\text{O}$  (70 мл, 75.7 г, 0.742 моля) прибавили  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0.35 г, 1.84 ммоль). Смесь перемешивали до полного растворения и выдерживали в течение 16 ч при комнатной температуре. Прибавили ацетат калия (0.77 г, 7.85 ммоль) и смесь перегонили в вакууме, собирая фракцию с т.кип. 114–120 °С (0.3 Торр, температура бани 145–165 °С). Отгон быстро кристаллизуется в приемной колбе. Выход О-ацетильного производного **14** составил 43.8 г (98%). Этот продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитически чистый образец соединения **14** получили перекристаллизацией из смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ —петролейный эфир (1 : 10).  $R_f$  0.50 (петролейный эфир—этилацетат, 7 : 3). Т.пл. 60.5–61 °С. Найдено (%): С, 55.97; Н, 5.08.  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ . Вычислено (%): С, 55.96; Н, 5.17. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.): 2.29 (с, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); 3.81 (т, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $J = 5.9$  Гц); 4.22 (т, 2 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 5.9$  Гц); 6.81–7.11 (м, 4 H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.): 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 41.8 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 68.5 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 115.4 (C(3), C(5)), 122.4 (C(2), C(6)), 144.7 (C(1)), 155.8 (C(4)), 169.7 (CO). Масс-спектр (ESI): найдено  $m/z$  237.0298 [ $\text{M} + \text{Na}$ ]<sup>+</sup>. Вычислено для  $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClNaO}_3]^+$ : 237.0289.

Продукт **14** растворили в безводном  $\text{MeOH}$  (220 мл), раствор охладили до 0 °С и прибавили  $\text{AcCl}$  (11 мл). Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего прибавили горячую воду (60 °С, 440 мл). Смеси дали остыть до комнатной температуры, затем выдержали 16 ч при –18 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровали и промыли сначала холодной (–18 °С) смесью  $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$  (1 : 2), затем петролейным эфиром и высушили, что дало 34.98 г (98%) чистого продукта **1а**. Общий выход 96%. Най-

дено (%): С, 55.61; Н, 5.16.  $C_8H_9ClO_2$ . Вычислено (%): С, 55.67; Н, 5.26.

**(3-Хлорпропил)-4-метилбензолсульфонат (8)** был получен по описанной методике<sup>36</sup>. Свежеперегнаный 3-хлорпропан-1-ол (35.80 г, 31.7 мл, 0.379 моля) растворили в безводном пиридине (100 мл) и охладили до 0 °С. Порциями прибавили  $TsCl$  (86.65 г, 0.455 моля), стенки колбы дополнительно обмыли безводным пиридином (30 мл), затем прибавили  $DMAP$  (0.280 г, 0.0023 моля) и перемешивали реакционную смесь 7 ч при 0 °С. Далее прибавили воду (150 мл), реакционную смесь перемешивали 15 мин и экстрагировали  $Bu^iOMe$  ( $3 \times 75$  мл). Экстракты объединили и промыли водой ( $4 \times 100$  мл), 1  $M H_2SO_4$  ( $4 \times 150$  мл), насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (100 мл), сушили  $Na_2SO_4$  и сконцентрировали при пониженном давлении, что дало соединение **8** в виде бесцветного масла. Выход 87.48 г (93%).  $R_f$  0.30 (петролейный эфир—этилацетат, 7 : 3). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 2.10 (т.т ~ квинт, 2 H,  $CH_2$ ,  $J = 6.0$ ); 2.45 (с, 3 H,  $CH_3$ ); 3.57 (т, 2 H,  $CH_2Cl$ ,  $J = 6.2$ ); 4.19 (т, 2 H,  $CH_2O$ ,  $J = 5.9$ ); 7.36 (д, 2 H, H(3), H(5),  $J = 8.2$ ); 7.80 (д, 2 H, H(2), H(6),  $J = 8.2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $\delta$ , м.д.): 21.6 ( $CH_3$ ), 31.7 ( $CH_2$ ), 40.2 ( $CH_2Cl$ ), 66.7 ( $CH_2O$ ), 127.9 ( $C(2)$ ,  $C(6)$ ), 129.9 ( $C(3)$ ,  $C(5)$ ), 132.7 ( $C(1)$ ), 144.9 ( $C(4)$ ). Данные спектров ЯМР хорошо согласуются с данными литературы (ЯМР  $^1H^{21,36,37}$  и  $^{13}C^{36,37}$ ). Масс-спектр (ESI): найдено  $m/z$  271.0169  $[M + Na]^+$ . Вычислено для  $[C_{10}H_{13}ClNaO_3S]^+$ : 271.0166.

**Получение 4-(3-хлорпропокси)бензальдегида (4b) и 1-метокси-4-(3-хлорпропокси)бензола (5b) алкилированием фенолов 6 и 7 (3-хлорпропил)-4-метилбензолсульфонатом (8) (общая методика)**. К смеси тозилата **8** (45.63 г, 0.183 моля) и измельченного  $K_2CO_3$  (36.26 г, 0.262 моля) в атмосфере аргона прибавляли 4-гидроксibenзальдегид (**6**) (24.95 г, 0.201 моля;  $R_f$  0.27 (петролейный эфир—этилацетат, 7 : 3)) или 4-метоксифенол (**7**) (24.62 г, 0.201 моля;  $R_f$  0.42 (петролейный эфир—этилацетат, 7 : 3)) в  $MeCN$  (200 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником 5 мин и далее образовавшийся твердый осадок дополнительно перемешивали вручную каждые 20 мин, пока не стало возможным перемешивание магнитной мешалкой (~1.5 ч). Затем реакционную смесь перемешивали и кипятили с обратным холодильником 16 ч до полной конверсии **8** (ТСХ-анализ (петролейный эфир—этилацетат, 7 : 3)  $R_f$  (**4b**) 0.50;  $R_f$  (**5b**) 0.63). Смесь охлаждали до комнатной температуры и прибавляли толуол (200 мл). К полученной суспензии прибавляли воду (200 мл) до полного растворения твердых веществ. Органическую фазу отделяли, водный слой экстрагировали толуолом ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в толуоле (80 мл), полученный раствор промывали 1  $M KOH$  ( $4 \times 50$  мл), высушивали  $Na_2SO_4$  и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток перегоняли в вакууме, что давало соответствующее 3-(хлорпропокси)производное.

**4-(3-Хлорпропокси)бензальдегид (4b)**, т. кип. 110—117 °С (0.5 Торр), бесцветное масло, кристаллизующееся при стоянии при 5 °С. Выход 33.1 г (91%). Аналитический образец получили кристаллизацией из смеси  $CH_2Cl_2$ —петролейный эфир (1 : 3, комнатная температура  $\rightarrow$  -18 °С) в виде белых листочков.  $R_f$  0.50 (петролейный эфир—этилацетат, 7 : 3). Т.пл. 34—34.5 °С (ср. лит.<sup>20</sup>: т.пл. 28—31 °С; лит.<sup>23</sup>: т.пл. 29 °С; лит.<sup>38</sup>: т. кип. 110—115 °С (1 Торр)). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 2.28 (т.т ~ квинт, 2 H,  $CH_2$ ,  $J = 6.0$ ); 3.76 (т, 2 H,  $CH_2Cl$ ,  $J = 6.2$ ); 4.22 (т, 2 H,  $CH_2O$ ,  $J = 5.8$ ); 7.02 (д, 2 H, H(3), H(5),  $J = 8.6$ ); 7.84 (д, 2 H, H(2), H(6),  $J = 8.6$ ); 9.89 (с, 1 H,  $CHO$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $\delta$ , м.д.): 32.0 ( $CH_2$ ), 41.2 ( $CH_2Cl$ ), 64.6 ( $CH_2O$ ), 114.7 ( $C(3)$ ,  $C(5)$ ), 130.1 ( $C(1)$ ), 132.0 ( $C(2)$ ,

$C(6)$ ), 163.7 ( $C(4)$ ), 190.7 ( $CHO$ ). Данные спектров ЯМР хорошо согласуются с данными литературы (ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ )<sup>22,24,25</sup>. Масс-спектр (ESI): найдено  $m/z$  221.0350  $[M + Na]^+$ . Вычислено для  $C_{10}H_{11}ClNaO_2^+$ : 221.0340.

Остаток после перегонки (3.7 г) преимущественно содержал **1,3-бис(4-формилфенокси)пропан**<sup>39–41</sup>, идентифицированный с помощью спектроскопии ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$ .  $R_f$  0.23 (петролейный эфир—этилацетат, 7 : 3). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 2.35 (квинт, 2 H,  $CH_2$ ,  $J = 6.0$ ); 4.27 (т, 4 H,  $CH_2O$ ,  $J = 6.0$ ); 7.02 (д, 4 H,  $Ar$ ,  $J = 8.6$ ); 7.84 (д, 4 H,  $Ar$ ,  $J = 8.6$ ); 9.89 (с, 2 H,  $CHO$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $\delta$ , м.д.): 28.9 ( $CH_2$ ), 64.5 (2  $CH_2O$ ), 114.7 (4  $C_{Ar}$ ), 130.1 (2  $C_{Ar}$ ), 131.9 (4  $C_{Ar}$ ), 163.7 (2  $C_{Ar}$ ), 190.7 (2  $CHO$ ). Данные спектров ЯМР хорошо согласуются с данными литературы (ЯМР  $^1H^{39–41}$  и  $^{13}C^{40,41}$ ). Масс-спектр (ESI): найдено  $m/z$  285.1122  $[M + H]^+$ . Вычислено для  $[C_{17}H_{17}O_4]^+$ : 285.1121.

**1-Метокси-4-(3-хлорпропокси)бензол (5b)**, т. кип. 89—102 °С (0.5 Торр) (ср. лит.<sup>42</sup>: т. кип. 105 °С (0.02 Торр)), бесцветное масло. Выход 32.4 г (88%).  $R_f$  0.63 (петролейный эфир—этилацетат, 7 : 3). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 2.22 (т.т ~ квинт, 2 H,  $CH_2$ ,  $J = 6.1$ ); 3.76 (т, 2 H,  $CH_2Cl$ ,  $J = 6.3$ ); 3.78 (с, 3 H,  $MeO$ ); 4.08 (т, 2 H,  $CH_2O$ ,  $J = 5.8$ ); 6.86 (с, 4 H,  $Ar$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $\delta$ , м.д.): 32.4 ( $CH_2$ ), 41.6 ( $CH_2Cl$ ), 55.7 ( $MeO$ ), 65.0 ( $CH_2O$ ), 114.6 (2  $C_{Ar}$ ), 115.5 (2  $C_{Ar}$ ), 152.8 ( $C_{Ar}$ ), 153.9 ( $C_{Ar}$ ). Данные спектров хорошо согласуются с данными литературы (ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ )<sup>31</sup>. Масс-спектр (ESI): найдено  $m/z$  200.0600  $[M]^+$ . Вычислено для  $[C_{10}H_{13}ClO_2]^+$ : 200.0599.

Из кубового остатка (4.4 г) после кристаллизации из 95%-ного  $EtOH$  (комнатная температура  $\rightarrow$  -18 °С) получили 2.7 г (5%) **1,3-бис(4-метоксифенокси)пропана** в виде бесцветных листочков.  $R_f$  0.58 (петролейный эфир—этилацетат, 7 : 3). Т.пл. 89—90 °С (ср. лит.<sup>42</sup>: т.пл. 89 °С). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.д.): 2.23 (квинт, 2 H,  $CH_2$ ,  $J = 6.1$  Гц); 3.78 (с, 6 H,  $MeO$ ); 4.12 (т, 4 H,  $CH_2O$ ,  $J = 6.1$  Гц); 6.72—6.99 (м, 8 H,  $Ar$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $\delta$ , м.д.): 29.5 ( $CH_2$ ), 55.7 ( $MeO$ ), 65.2 ( $CH_2O$ ), 114.6 ( $C_{Ar}$ ), 115.4 ( $C_{Ar}$ ), 153.0 ( $C_{Ar}$ ), 153.8 ( $C_{Ar}$ ). Масс-спектр (ESI): найдено  $m/z$  288.1356  $[M]^+$ . Вычислено для  $[C_{17}H_{20}O_4]^+$ : 288.1356.

**Получение 4-(3-хлорпропокси)бензальдегида (4b) алкилированием соединения 6 1-бром-3-хлорпропаном**. К смеси 4-гидроксibenзальдегида (**6**) ( $R_f$  0.55 ( $CHCl_3$ —ацетон, 9 : 1)) (24.4 г, 0.2 моля) и измельченного  $K_2CO_3$  (41.4 г, 0.3 моля) в атмосфере аргона прибавили раствор 1-бром-3-хлорпропана (30 мл, 0.3 моля) в  $MeCN$  (130 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 18 ч до полной конверсии **6** (ТСХ-анализ ( $CHCl_3$ —ацетон, 9 : 1);  $R_f$  (**4b**) 0.90). Смесь охладили до комнатной температуры и прибавили толуол (200 мл). К полученной суспензии прибавили воду (200 мл) до полного растворения твердых веществ. Органическую фазу отделили, водный слой экстрагировали толуолом ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические экстракты сконцентрировали при пониженном давлении, остаток растворили в толуоле (80 мл) и полученный раствор промыли 1  $M KOH$  ( $2 \times 90$  мл), высушили  $Na_2SO_4$  и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток перегнали в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 110—117 °С (0.5 Торр), бесцветное масло (37.24 г), кристаллизующееся при стоянии при 5 °С. С помощью спектроскопии ЯМР  $^1H$  продукт был идентифицирован как смесь соединений **4b** и **9** (мольное соотношение **4b** : **9** = 92 : 8) (рассчитанный общий выход 92%). Строение продукта **9** было установлено по наличию сигналов при  $\delta_H$  3.61 (т,  $CH_2Br$ ,  $J = 6.4$  Гц) и 2.36 (т.т ~ квинт,  $CH_2$ ,  $J = 6.1$  Гц, частично перекрывающийся с сигналом  $CH_2$ -группы соединения **4b**), что хорошо согласуется с опубликованными значениями<sup>26</sup>, и повышенной интег-

ральной интенсивности остальных сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  смеси. Соотношение **4b** : **9** не изменилось после кристаллизации (петролейный эфир— $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ — $\text{Bu}^t\text{OMe}$  (70 : 26 : 4), комнатная температура  $\rightarrow -18^\circ\text{C}$ , выход 74%).

**Получение 4-(3-хлорпропокси)фенола (1b) деметилированием 1-метокси-4-(3-хлорпропокси)бензола (5b) (схема 1, путь С).** К перемешиваемой суспензии безводного  $\text{AlCl}_3$  (183 г, 1.37 моля) в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (130 мл), охлажденной до  $0^\circ\text{C}$ , прибавили свежесушенный (60— $100^\circ\text{C}$ , 0.3 Торр) хлорид тетраметиламмония (74.88 г, 0.683 моля). Смесь перемешивали 1.5 ч с периодическим охлаждением, поддерживая температуру ниже  $30^\circ\text{C}$ . Полученный раствор охладили до  $5^\circ\text{C}$ , в течение 3 мин при перемешивании прибавили соединение **5b** (45.66 г, 0.228 моля) (*Внимание! Реакция экзотермическая!*), стенки колбы дополнительно обмыли безводным  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником 28 ч при защите от атмосферной влаги хлоркальциевой трубкой (осадок, образовавшийся после прибавления соединения **5b**, растворился через 1.5 ч). Реакционная смесь потемнела и через 28 ч стала черной. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь при перемешивании вылили на смесь льда (1 кг) и концентрированной  $\text{HCl}$  (130 мл). Полученную суспензию перемешивали до тех пор, пока она не нагрелась до комнатной температуры, и экстрагировали смесью толуол—этилацетат (9 : 1,  $1 \times 300$  мл и  $5 \times 100$  мл). Объединенные экстракты промыли водой ( $2 \times 250$  мл), насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл), высушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и сконцентрировали при пониженном давлении, что дало черную густую смолу (26.56 г). Анализ методом ГХ/МС показал, что летучие компоненты этой смеси представляют собой соединения **1b**, **7**, **11**, **12** (47.2 : 34.4 : 15.4 : 0.6). Смолу разделили на две порции, чтобы сравнить эффективность различных методик выделения соединения **1b** (способы *А* и *Б*).

**Выделение соединения 1b. Способ А.** Первую порцию (6.04 г) хроматографировали на колонке с силикагелем (градиент  $\text{PhMe} \rightarrow 25\% \text{AcOEt}$  в  $\text{PhMe}$ ), что дало черное вязкое масло. После кристаллизации из смеси петролейный эфир— $\text{CHCl}_3$  был получен чистый продукт **1b** (1.075 г, 11%) в виде желтоватых листочков.

**Способ Б.** Вторую порцию смолы (20.52 г) очищали путем *O*-ацетилирования, перегонки и последующего кислотно-катализируемого дезацетилирования. Для этого к смеси, содержащей соединение **1b**, последовательно прибавили  $\text{Ac}_2\text{O}$  (20 мл, 0.211 моля) и  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0.1 г, 0.58 ммоль). Реакционную смесь выдержали 17 ч при комнатной температуре, прибавили ацетат калия (0.207 г, 2.1 ммоль) и перегнали в вакууме, собирая фракцию с т.кип.  $113\text{--}120^\circ\text{C}$  (0.5 Торр) (6.05 г), которая содержала главным образом 6-ацетоксихроман и 4-(3-хлорпропокси)фенилацетат (**13**). 6-Ацетоксихроман, спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.): 1.94—2.05 (м, 1 Н, Н(3)); 2.27 (с, 2 Н,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2.78 (м~т, 1 Н, Н(4),  $J = 6.5$  Гц); 4.17 (м, 1 Н, Н(2),  $J = 5.2$  Гц). 4-(3-Хлорпропокси)фенилацетат (**13**), спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.23 (м~квint, 2 Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.1$ ); 2.29 (с, 3 Н,  $\text{CH}_3$ ); 3.75 (т, 2 Н,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $J = 6.3$ ); 4.10 (т, 2 Н,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 5.8$ ); 6.86—6.97 (м, 2 Н, Ar); 6.97—7.06 (м, 2 Н, Ar). Полученную смесь растворили в безводном  $\text{MeOH}$  (30 мл), охладили до  $0^\circ\text{C}$  и прибавили  $\text{AcCl}$  (1.5 мл, 0.021 моля), выдержали 2 ч при комнатной температуре и потемневший раствор сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток растворили в толуоле (40 мл), промыли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 40$  мл), водой (40 мл), высушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и сконцентрировали при пониженном давлении. По данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  темный остаток (4.9 г) содержал ~20% 6-гидроксихромана (**11**) в смеси с соединением **1b**. 6-Гидр-

оксихроман (**11**), спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.92—2.05 (м, 2 Н, Н(3)); 2.74 (м~т, 2 Н, Н(4),  $J = 6.5$ ); 4.15 (м~т, 2 Н, Н(2),  $J = 5.2$ ); 4.91 (с, 1 Н, OH); 6.54 (д, 1 Н, Н(5),  $J_{5,7} = 2.8$ ); 6.59 (д, 1 Н, Н(7),  $J_{5,7} = 2.8$ ,  $J_{7,8} = 8.6$ ); 6.69 (д, 1 Н, Н(8),  $J_{7,8} = 8.6$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  хорошо согласуется с опубликованным ранее<sup>43</sup>.

Этот остаток растворили в смеси петролейного эфира (60 мл) и  $\text{CHCl}_3$  (42 мл), обработали активированным углем, профильтровали и выдерживали 16 ч при  $-18^\circ\text{C}$ . Выпавшие кристаллы отфильтровали и высушили в вакууме, что дало продукт **1b** (2.806 г, 9%) в виде белых листочков.

**4-(3-Хлорпропокси)фенол (1b)**,  $R_f$  0.44 (петролейный эфир—этилацетат, 7 : 3). Т.пл.  $53.5\text{--}54^\circ\text{C}$ . Найдено (%): С, 57.88; Н, 5.97.  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}_2$ . Вычислено (%): С, 57.92; Н, 5.94. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.22 (т~квint, 2 Н,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.0$ ); 3.75 (т, 2 Н,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $J = 6.3$ ); 4.07 (т, 2 Н,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 5.8$ ); 4.87 (с, 1 Н, OH); 6.69—6.93 (м, 4 Н, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.): 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 41.6 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 65.1 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 115.7 (2  $\text{C}_{Ar}$ ), 116.1 (2  $\text{C}_{Ar}$ ), 149.6 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 152.8 ( $\text{C}_{Ar}$ ). Масс-спектр (ESI): найдено  $m/z$  209.0349 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ . Вычислено для [ $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClNaO}_2$ ] $^+$ : 209.0340. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 188 [ $\text{M} + 2$ ] $^+$  (8), 186 [ $\text{M}$ ] $^+$  (25), 110 (100), 81 (9).

**Окисление 4-(3-хлорпропокси)бензальдегида (4b) в 4-(3-хлорпропокси)фенол (1b) (схема 1, путь В).** К раствору соединения **4b** (31.0 г, 0.156 моля) в  $\text{MeOH}$  (170 мл) при перемешивании прибавили 37%-ную  $\text{H}_2\text{O}_2$  (16.34 мл, 0.2 моля) и полученную смесь охладили до  $\sim 0^\circ\text{C}$  (лед—вода). По каплям при периодическом охлаждении (лед—вода) прибавили концентрированную (95%)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1.83 мл, 0.033 моля). Реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры; через 0.5 ч образовался осадок, который полностью растворился в течение 2 ч. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (42 ч) до полной конверсии **4b** (ТСХ-анализ (петролейный эфир—этилацетат (7 : 3), отрицательный результат пробы с 2,4-динитрофенилгидразином). Смесь разбавили 10%-ным водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (70 мл; после экзотермической реакции иодкрахмальный тест отрицательный) и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток распределили между 5%-ным водным раствором  $\text{KOH}$  (200 мл) и  $\text{Bu}^t\text{OMe}$  (100 мл). Органический слой отделили и экстрагировали 5%-ным водным раствором  $\text{KOH}$  ( $3 \times 50$  мл). К объединенным водно-щелочным экстрактам порциями прибавили твердый  $\text{CO}_2$  ( $\sim 100$  г) и полученную смесь экстрагировали  $\text{Bu}^t\text{OMe}$  ( $3 \times 50$  мл). Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $6 \times 50$  мл), высушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси петролейный эфир— $\text{CHCl}_3$  (3 : 1) в течение 16 ч при  $5^\circ\text{C}$ , кристаллы отфильтровали и высушили на воздухе, что дало продукт **1b** (22.3 г, 77%) в виде белых листочков.

**Окисление смеси 4-(3-хлорпропокси)бензальдегида (4b) и 4-(3-бромпропокси)бензальдегида (9).** К смеси соединений **4b** и **9** (26.56 г; мольное соотношение 92 : 8, 0.131 моля), растворенной в  $\text{MeOH}$  (150 мл), при перемешивании прибавили 37%-ную  $\text{H}_2\text{O}_2$  (14 мл, 0.173 моля) и полученную смесь охладили до  $0^\circ\text{C}$  (лед—вода). По каплям при периодическом охлаждении (лед—вода) прибавили концентрированную (95%)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1.43 мл, 0.026 моля). Смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали (42 ч) до полной конверсии субстратов (ТСХ-анализ (петролейный эфир—этилацетат (7 : 3)). Смесь разбавили 10%-ным водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (155 мл; после экзотермической реакции иодкрахмальный тест отрицательный) и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток распределили между 5%-ным водным раствором  $\text{KOH}$

(150 мл) и Bu<sup>4</sup>OMe (60 мл). Органический слой отделили и экстрагировали 5%-ным водным раствором КОН (3×50 мл). К объединенным щелочным экстрактам порциями прибавили твердый CO<sub>2</sub> (~100 г) и полученную смесь экстрагировали Bu<sup>4</sup>OMe (3×50 мл). Органическую фазу промыли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (6×50 мл), высушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и сконцентрировали при пониженном давлении, что дало смесь **1b** и **10**<sup>44</sup> в виде бесцветного масла (16.30 г; **1b** : **10** = 92 : 8 (данные спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H)), которое закристаллизовалось при комнатной температуре и было использовано на следующей стадии без дополнительной очистки. Строение соединения **10** установлено по наличию в спектре ЯМР <sup>1</sup>H сигналов при δ<sub>H</sub> 3.61 (т, CH<sub>2</sub>Br, J = 6.4 Гц) и 2.30 (т.т ~ квинт, CH<sub>2</sub>, J = 6.1 Гц, частично перекрывающийся с сигналом CH<sub>2</sub>O-группы продукта **1b**), что хорошо согласуется с опубликованными значениями<sup>44</sup>, и по увеличенной интегральной интенсивности остальных сигналов.

**Замещение атома брома на хлор в смеси 1b и 10.** К раствору смеси **1b** и **10** (23.44 г; молярное соотношение 92 : 8, 0.123 моля) в безводном ДМФА (150 мл) прибавили безводный LiCl (23.44 г, 0.553 моля). Реакционную смесь перемешивали 20 ч в атмосфере аргона при 70 °С, затем ДМФА упарили в вакууме. Остаток распределили между Bu<sup>4</sup>OMe (300 мл) и водой (700 мл), органический слой промыли водой (3×300 мл), высушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси петролейный эфир—CHCl<sub>3</sub> ((7 : 3), комнатная температура → -18 °С), что дало чистый продукт **1b** (18.93 г, 54% (в расчете на **6**)).

**Получение 4-(3-хлорпропокси)фенола (1b) из 1,4-бензохинона (3) (схема 1, путь А).** Смесь **3** (0.324 г, 3 ммоль), катионита Amberlyst 15 (H<sup>+</sup>, 0.120 г) и 3-хлорпропан-1-ола (12 мл, 13.6 г, 0.144 моля) нагревали 8 ч при 100 °С до полного расходования **3**. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, профильтровали и промыли твердый остаток этилацетатом (2×10 мл). К объединенному фильтрату прибавили воду (40 мл), водный слой экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические экстракты сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, этилацетат упарили на ротаторном испарителе, а избыток 3-хлорпропан-1-ола удалили отгонкой в вакууме масляного насоса (5 Торр). Остаток (0.856 г, сложная смесь (данные ТСХ)) хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент — градиент 0→20% этилацетата в толуоле), что дало загрязненный продукт **1b**. Чистое соединение **1b** (0.170 г, 30%) получили после дополнительной очистки с помощью колоночной хроматографии (элюент — градиент 0→20% этилацетата в петролейном эфире).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 10-03-01019, № 13-03-00666, № 14-33-50103, № 16-03-00755 и № 16-33-50034).

#### Список литературы

1. H. K. A. C. Coolen, H. Engelkamp, J. N. H. Reek, A. H. Priem, P. W. N. M. van Leeuwen, R. J. M. Nolte, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1995, **114**, 65.
2. V. Batanero, R. Saez, F. Barba, *Electrochim. Acta*, 2009, **54**, 4872.
3. R. Mondal, C. Guha, A. K. Mallik, *Tetrahedron Lett.*, 2014, **55**, 86.
4. E. Blume, E. Winkelmann, W. Schaper, W. Raether, W. Dittmar, *1-(2-Aryl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-azole, ihre Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Zubereitungen und ihre Verwendung*, Pat. DE 3410070; *Chem. Abstr.*, 1985, **104**, 68865g.
5. P. I. Abronina, K. G. Fedina, N. M. Podvalnyy, A. I. Zinin, A. O. Chizhov, N. N. Kondakov, V. I. Torgov, L. O. Kononov, *Carbohydr. Res.*, 2014, **396**, 25.
6. Н. М. Подвальный, П. И. Абронина, Э. Л. Здорovenko, А. О. Чижов, А. И. Зинин, В. И. Торгов, Л. О. Кононов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2014, 497 [N. M. Podvalnyy, P. I. Abronina, E. L. Zdorovenko, A. O. Chizhov, A. I. Zinin, V. I. Torgov, L. O. Kononov, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2014, **63**, 497].
7. Н. Н. Кондаков, Т. М. Мельникова, А. И. Зинин, В. И. Торгов, А. О. Чижов, Е. А. Гордеева, Н. В. Бовин, Л. О. Кононов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2014, 501 [N. N. Kondakov, T. M. Melnikova, A. I. Zinin, V. I. Torgov, A. O. Chizhov, E. A. Gordeeva, N. V. Bovin, L. O. Kononov, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2014, **63**, 501].
8. Н. Н. Кондаков, Т. М. Мельникова, Т. В. Чекрыжова, М. В. Мельникова, А. И. Зинин, В. И. Торгов, А. О. Чижов, Л. О. Кононов, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2015, 1142 [N. N. Kondakov, T. M. Melnikova, T. V. Chekryzhova, M. V. Melnikova, A. I. Zinin, V. I. Torgov, A. O. Chizhov, L. O. Kononov, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2015, **64**, 1142].
9. P. I. Abronina, A. I. Zinin, D. A. Romashin, N. N. Malysheva, A. O. Chizhov, L. O. Kononov, *Synlett*, 2015, **26**, 2267.
10. N. M. Podvalnyy, A. O. Chizhov, A. I. Zinin, L. O. Kononov, *Carbohydr. Res.*, 2016, **431**, 25.
11. Z. Zhang, G. Magnusson, *Carbohydr. Res.*, 1996, **295**, 41.
12. A. Ya. Chernyak, G. V. M. Sharma, L. O. Kononov, P. Radha Krishna, A. B. Levinsky, N. K. Kochetkov, A. V. Rama Rao, *Carbohydr. Res.*, 1992, **223**, 303.
13. E. Cavero, M. Zablocka, A.-M. Caminade, J. P. Majoral, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 2759.
14. G. Magnusson, A. Ya. Chernyak, J. Kihlberg, L. O. Kononov, in *Neoglycoconjugates: Preparation and Application*, Eds Y. C. Lee, R. T. Lee, Acad. Press, San Diego, 1994, p. 53.
15. T. K. Lindhorst, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2014, **10**, 2345—2347 (and references cited therein).
16. *Multivalent glycosystems for nanoscience*, *Beilstein J. Org. Chem.*, Ed. T. K. Lindhorst, 2014, **10**, 2345—2376.
17. D. Solís, N. V. Bovin, A. P. Davis, J. Jiménez-Barbero, A. Romero, R. Roy, K. Smetana, Jr., H.-J. Gabius, *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.*, 2015, **1850**, 186.
18. M. Matsumoto, K. Kobayashi, Y. Hotta, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 4740.
19. L. Katz, L. S. Karger, W. Schroeder, M. S. Cohen, *J. Org. Chem.*, 1953, **18**, 1380.
20. M. R. Patel, A. Bhatt, J. D. Steffen, A. Chergui, J. Murai, Y. Pommier, J. M. Pascal, L. D. Trombetta, F. R. Fronczek, T. T. Talele, *J. Med. Chem.*, 2014, **57**, 5579.
21. J. White, C. G. Whiteley, *Synthesis*, 1993, 1141.
22. A. Ouach, S. Gmouh, M. Pucheault, M. Vaultier, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 1962.
23. M. Schmidt, J. Ungvári, J. Glöde, B. Dobner, A. Langner, *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, **15**, 2283.
24. A. N. Kursunlu, E. Guler, H. I. Ucan, R. W. Boyle, *Dyes Pigm.*, 2012, **94**, 496.
25. G. M. O. Amombo, T. Kramer, F. L. Monte, S. Göring, M. Fach, S. Smith, S. Kolb, R. Schubene, K. Baumann, B. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 7634.
26. S. Manohar, S. I. Khan, S. K. Kandi, K. Raj, G. Sun, X. Yang, A. D. C. Molina, N. Ni, B. Wang, D. S. Rawat, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**, 112.
27. E. Reinholz, A. Becker, B. Hagenbruch, S. Schäfer, A. Schmitt, *Synthesis*, 1990, 1069.



28. G. J. Kemperman, T. A. Roeters, P. W. Hilberink, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 1681.
29. K.-S. Yeung, M. E. Farkas, Z. Qiu, Z. Yang, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 5793.
30. G. R. Harris, R. Stewart, *Can. J. Res., Sect. B*, 1949, **27**, 739.
31. D. Enders, G. Geibel, S. Osborne, *Chem. Eur. J.*, 2000, **6**, 1302.
32. J. J. Li, C. Limberakis, D. A. Pflum, *Modern Organic Synthesis in the Laboratory*, Oxford Univ. Press, New York, 2007, p. 19.
33. R. J. Alabaster, I. F. Cottrell, H. Marley, S. H. B. Wright, *Synthesis*, 1988, 950.
34. M. Le Naour, V. Leclerc, A. Farce, D.-H. Caignard, N. Hennuyer, B. Staels, V. Audinot-Bouchez, J.-A. Boutin, M. Lonchamp, C. Dacquet, A. Ktorza, P. Berthelot, N. Lebegue, *ChemMedChem*, 2012, **7**, 2179.
35. S. Corsano, G. Strappaghetti, A. Codagnone, R. Scapicchi, G. Marucci, *Eur. J. Med. Chem.*, 1992, **27**, 545.
36. T. Taguri, R. Yamakawa, Y. Adachi, K. Mori, T. Ando, *Biosci., Biotechnol., Biochem.*, 2010, **74**, 119.
37. S. C. Suri, J. C. Marcischak, *Org. Prep. Proced. Int.*, 2013, **45**, 154.
38. W. H. Edgerton, R. L. Hull, J. R. Fisher, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1959, **48**, 320.
39. А. В. Громько, К. В. Попов, А. П. Мозолева, С. А. Стрельцов, С. Л. Гроховский, В. А. Олейников, А. Л. Жузе, *Биоорг. химия*, 2005, **31**, 385 [A. V. Gromyko, K. V. Popov, A. P. Mosoleva, S. A. Streltsov, S. L. Grokhovsky, V. A. Oleinikov, A. L. Zhuze, *Russ. J. Bioorg. Chem. (Engl. Transl.)*, 2005, **31**, 344].
40. W. Jiang, K. Nowosinski, N. L. Löw, E. V. Dzyuba, F. Klautzsch, A. Schäfer, J. Huuskonen, K. Rissanen, C. A. Schalley, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 1860.
41. M. Kueny-Stotz, R. Brouillard, S. Chassaing, *Synlett*, 2012, **23**, 2053.
42. B. Willhalm, A. F. Thomas, F. Gautschi, *Tetrahedron*, 1964, **20**, 1185.
43. С. Е. Ягунов, С. В. Хольшин, Н. В. Кандалинцева, А. Е. Просенко, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2013, 1395 [S. E. Yagunov, S. V. Khol'shin, N. V. Kandalintseva, A. E. Prosenko, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2013, **62**, 1395].
44. T. R. Bell-Horwath, A. K. Vadukoot, F. S. Thowfeik, G. Li, M. Wunderlich, J. C. Mulloy, E. J. Merino, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**, 2951.

Поступила в редакцию 9 ноября 2016