

УДК 547.539.15; 547.539.14; 547.539.131

ХЛОРМЕТИЛИРОВАНИЕ ПОЛИФТОРАРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ.

М.Б. Сапоровская¹, В.Э. Бойко^{1,2}, В.Л. Дон^{1,2*}, С.М. Игумнов^{1,2}

¹*Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, 119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, д. 28*

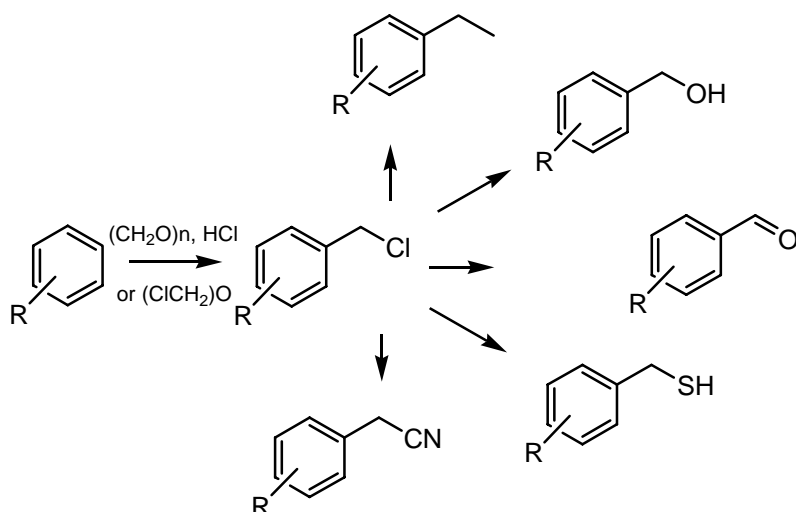
²*ЗАО НПО "Пим-Инвест", 119991, Москва, ул. Вавилова, д.28*

e-mail: veronika.don@gmail.com

Аннотация: Описано хлорметилирование ряда полифторароматических соединений, в том числе 2,3,5,6-тетрафторбензола с получением продуктов как моно- так и бис-хлорметилирования в зависимости от условий реакции, пентафторбензола, 2,4,6-трифтор(трифторметил)бензола, и других, а также хлорметилирование дифторбензола с получением моно- и бис-хлорметилдифторбензола. Описаны дальнейшие превращения полученных хлорметильных производных для получения фторароматических соединений различных классов.

Ключевые слова: хлорметилирование, бис(хлорметиловый) эфир, полифторароматические соединения, хлорметильные производные полифторароматических соединений, пентафторбензилхлорид, тетрафторбензилхлорид, 3,5-бис(хлорметил)-2,4,6-трифторбензотрифторид.

Хлорметилирование ароматических соединений – синтетически важная реакция, открывающая пути синтеза целого ряда ароматических производных – метильных, оксиметильных, формильных и др.



С тех пор как в 1898 году Грассу и Мозели удалось заместить атом водорода в бензоле на хлорметильную группу взаимодействием бензола с параформом в хлористом водороде в присутствии хлористого цинка, эта реакция активно изучалась, хлорметилированию ароматических соединений посвящен ряд обзоров [1,2].

Поскольку хлорметилирование носит электрофильный характер, ароматические углеводороды, содержащие электронодонорные заместители, реагируют в более мягких условиях, как правило в водной среде под действием формальдегида в какой-либо форме, HCl и хлорида алюминия или цинка [1]. Для хлорметилирования дезактивированных ароматических соединений преимущественно используют предварительно приготовленный хлорметилловый или бис(хлорметилловый) эфиры [3], либо готовят хлорметилирующую смесь из параформа, хлорсульфоновой и концентрированной серной кислот [4].

Присутствие галогенов в ароматическом кольце затрудняет введение хлорметильной группы, полигалогенированные ароматические соединения легче вовлечь в эту реакцию, если они содержат наряду с галогенами электронодонорные алкильные, либо оксигруппы [5,6].

Широкое развитие получило хлорметилирование полимеров, в особенности полистиролов и ароматических полиэфиров, полученные продукты используют в частности для приготовления мембран для топливных элементов [7-9].

Что касается фторированных ароматических соединений, кроме хлорметилирования монофторбензола, описано хлорметилирование дифторбензола хлорметилловым эфиром в смеси уксусного ангидрида с серной кислотой с выходом 42-45% [10], хлорметилирование 1,3,5-трифторбензола параформом в смеси уксусной и серной кислот с хлористым цинком и газообразным HCl [11], а также хлорметилирование 2,3,5,6-тетрафтортолуола с выходом 85% [3]. В патенте [4] говорится о хлорметилировании 1,2,5,6-тетрафторбензола с

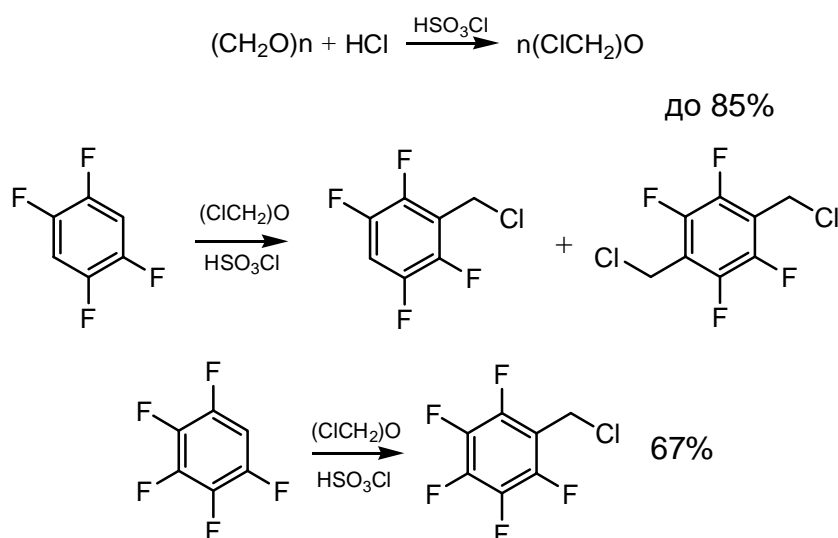
использованием смеси серной и хлорсульфоновой кислот, хлористого цинка и параформа, однако выходы продуктов хлорметилирования не приводятся. В патенте [13] описано хлорметилирование 3,4,5-трифторбромбензола с получением монометилированного продукта с выходом 80%.

Мы провели хлорметилирование некоторых фторсодержащих бензолов.

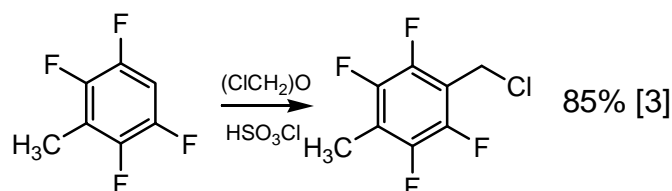
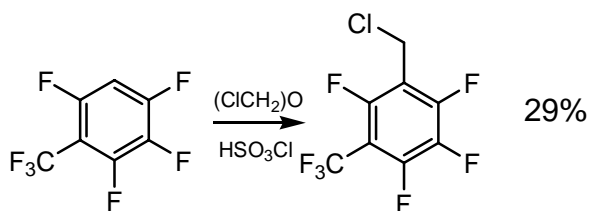
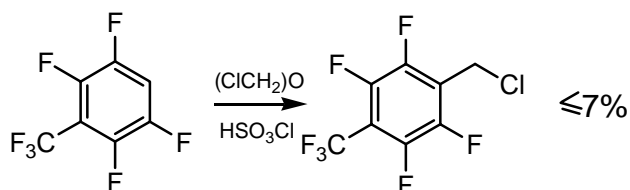
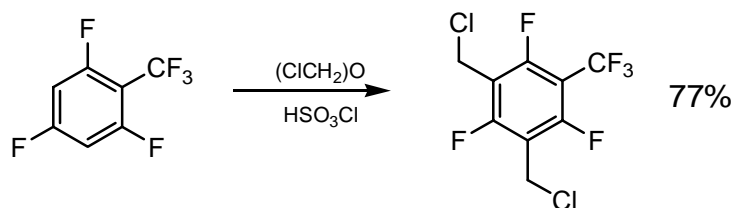
Попытка хлорметилировать 2,3,5,6-тетрафторбензол, пропуская хлористый водород при нагревании в его смесь с параформом в присутствии хлористого цинка, не привела к образованию продукта.

Используя неочищенный бис(хлорметилвый) эфир в хлорсульфоновой кислоте, мы получили продукты как моно-, так и бис-хлорметилирования 2,3,5,6-тетрафторбензола. Чтобы получить продукт моно-хлорметилирования тетрафторбензола, реакцию проводили при более низкой температуре (40°C), однако хлорметилтетрафторбензол удалось получить с только с выходом 27% или 46% при конверсии около 60%, при более высокой температуре (70-100°C) выделили преимущественно продукт бис-хлорметилирования с выходом до 85%.

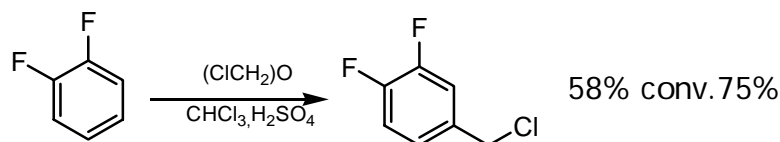
В этих же условиях (70-100°C), хлорметилпентафторбензол получен из пентафторбензола с выходом 67%.



3,5-Бис(хлорметил)-2,4,6-трифторбензотрифтормид был получен из 2,4,6-трифтор(трифторметил)бензола с выходом 77%. Хлорметилирование 2,3,5,6-тетрафторбензотрифтормида в аналогичных условиях привело лишь к следам желаемого продукта (около 7%), атом водорода в мета-положении к трифторметильной группе в 2,4,5,6-тетрафторбензотрифтормиде удалось заместить на хлорметильную группу с выходом 29%, в то время как в аналогичных условиях 2,3,5,6-тетрафтортолуол давал продукт хлорметилирования с выходом 85%, как и было описано ранее Штейнгарцем [3].

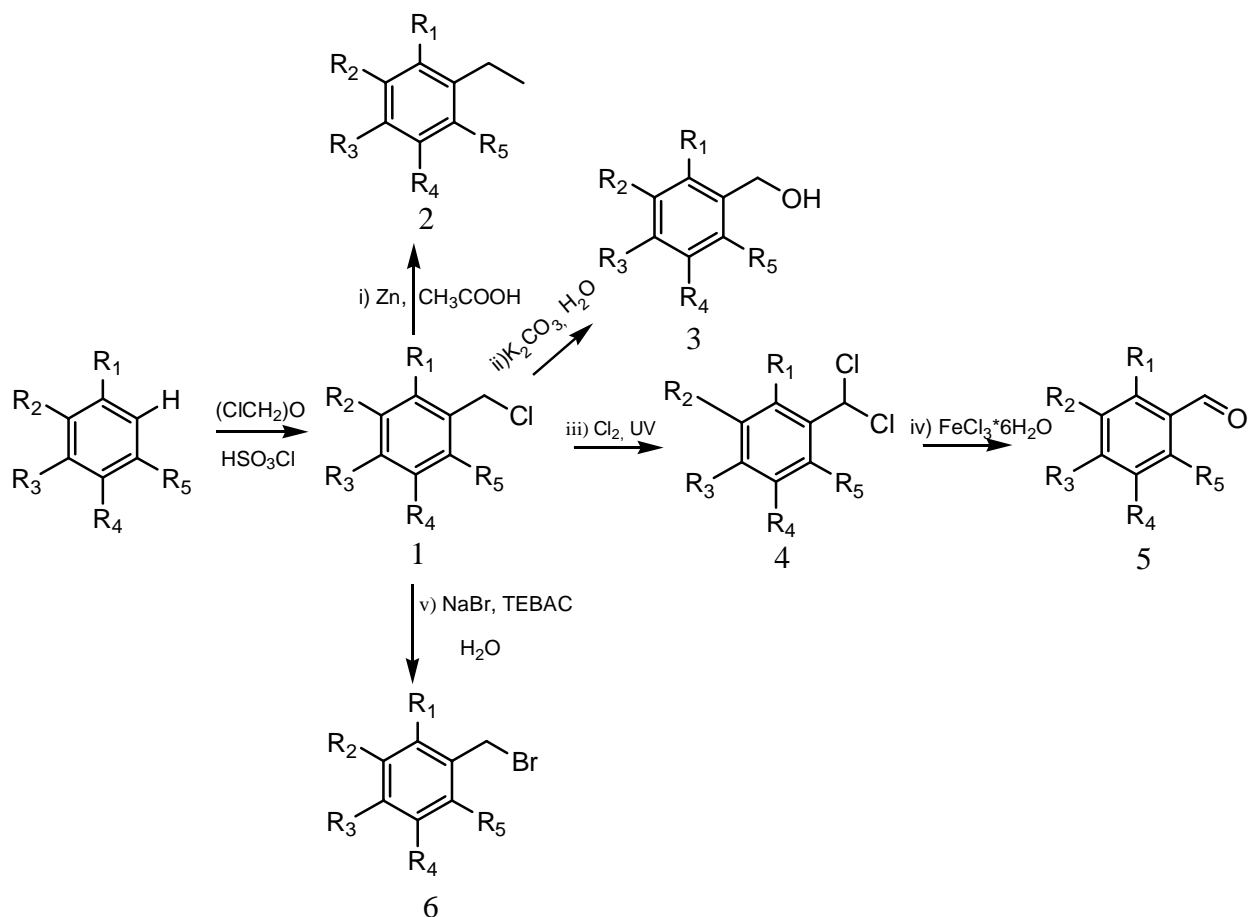


Попытка хлорметилировать дифторбензол в таких же жестких условиях не позволила выделить хлорметильное производное – получили преимущественно полимерные продукты. При взаимодействии дифторбензола с бис(хлорметильным) эфиром без растворителя при охлаждении в серной кислоте получен преимущественно бис-хлорметилованный продукт – 1,2-бис(хлорметил)-4,5-дифторбензол. Моно-продукт – (хлорметил-3,4-дифторбензол) был получен при проведении реакции в хлороформе при температуре не выше комнатной с выходом 58% с учетом 75% конверсии.



Полученные хлорметильные производные были использованы далее в синтезе, их гидролизом карбонатом калия в воде, либо ацетоллизом с последующим гидролизом получены соответствующие спирты, хлорированием хлорметильной группы получены бензальхлориды и трихлорметилбензолы, и далее соответствующие альдегиды и кислоты, а

взаимодействием с водным раствором бромида натрия в присутствии триэтил(бензил)аммоний хлорида (ТЕВАС) – бензилбромиды [14а-с].



(1-6) (a) R₁=R₂=R₃=R₄=R₅=F, (b) R₁=R₂=R₄=R₅=F, R₃=H, (c) R₁=R₂=R₄=R₅=F, R₃=CH₃,
(d) R₁=R₂=R₄=R₅=F, R₃=CF₃, (e) R₁=R₃=R₄=R₅=F, R₂=CF₃,

i). Zn, CH₃COOH. 2b - выход 75%, Т.кип.125-126°С, 2с-выход 88%, 2d- выход 80%.

При восстановлении 1,4-Бис(хлорметил)тетрафторбензола получают 1,4-бис(метил)тетрафторбензол т.пл.34-35°С, т.к.145-147°С получают с выходом 60%.

ii). K₂CO₃, H₂O 3с-выход 77%, т.пл. 60-62°С, 3d-выход 78%, т.кип.168-169°С, т.пл.45-48°С.

iii). Cl₂, UV, 4a - 57% при конв. 66%, т.кип. 78°С /30 мм рт. ст.

iv). FeCl₃·6H₂O, 5a- выход 96% , т.кип. 68-70°С/15 мм рт.ст.

v).NaBr, ТЕВАС, H₂O, 6a-68%, или 83% при конв. 76%, т.кип.174-175°С.

Экспериментальная часть.

ЯМР ¹H, ¹⁹F спектры записаны на спектрометре "Bruker AVANCE-300" при 300 и 282 МГц, соответственно, внешний стандарт CDCl₃. Химические сдвиги сигналов ¹H спектров определены относительно остаточного сигнала растворителя (CHCl₃ δ: 7,26) и даются в м.д. относительно ТМС. Химические сдвиги сигналов в спектрах ¹⁹F приведены в м.д. относительно CFCl₃. Слабополярные сдвиги имеют положительное значение.

Бис(хлорметиловый) эфир [15]

В четырехгорлую колбу объемом 2 л, снабженную механической мешалкой, термометром, капельной воронкой и обратным холодильником, соединенным на выходе со склянкой Тищенко с конц. H_2SO_4 , помещают 217 г (184 мл) конц. соляной кислоты и 268 г параформа. Колбу охлаждают на бане с ледяной водой и при перемешивании по каплям прибавляют 496 мл хлорсульфоновой кислоты, поддерживая температуру ниже 10°C . Затем реакционной массе дают отогреться до комнатной температуры, перемешивают в течение 4 часов и оставляют на ночь. Верхний слой, 460 г бис(хлорметилового) эфира, отделяют и используют в следующей стадии без дальнейшей очистки.

2,3,4,5,6-Пентафторбензилхлорид (1a)

К 200 г (1,19 моль) пентафторбензола и 76 г (0,66 моль) бис(хлорметилового) эфира при перемешивании и охлаждении до температуры $0-2^\circ\text{C}$ по каплям добавляют 117 г (1,00 моль) хлорсульфоновой кислоты с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 5°C , после чего смесь постепенно, в течение часа, доводят до комнатной температуры, затем в течение двух часов нагревают до 100°C и перемешивают при этой температуре около 1,5 часов до прекращения выделения HCl . Реакционную массу охлаждают, осторожно выливают на лед. Органический слой отделяют, промывают водой до нейтральной реакции, сушат MgSO_4 , перегоняют при пониженном давлении.

Получают 172 г 2,3,4,5,6-пентафторбензилхлорида, чистота 99%, т.кип. $87^\circ\text{C}/60$ мм рт.ст. Выход 67%.

^{19}F ЯМР (d, м.д.): -146,1 (м, 2F), -156,8 (м, 1F), -165,3 (м, 2F).

^1H ЯМР (d, м.д.): 4,4 (с, 2H).

2,3,5,6-Тetraфторбензилхлорид (1b)

К смеси 567 г (3,78 моль) 1,2,4,5-тетрафторбензола и 491 г (4,27 моль) бис(хлорметилового) эфира, охлажденным смесью льда с солью до температуры $0-5^\circ\text{C}$ при перемешивании по каплям прибавляют 432 мл хлорсульфоновой кислоты с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 5°C , а выделение HCl не было слишком бурным. Затем температуру реакционной массы доводят до комнатной, перемешивают не менее часа, после чего медленно нагревают до 40°C , перемешивают при этой температуре* 3 часа и оставляют на ночь. Полученный раствор осторожно выливают на смесь колотого льда и 1,5 л хлористого метилена. Органический слой отделяют, промывают водой до нейтральной

реакции, сушат MgSO₄. Растворитель отгоняют, затем отбирают фракцию 240 г с т.кип. 90-100°C, содержащую преимущественно исходный продукт. Остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т.кип. 56-65°C/10 мм рт.ст.

После повторной перегонки получают 200 г 2,3,5,6-тетрафторбензилхлорида, чистота 97%, т.кип. 60°C/10 мм рт.ст. Выход 27% без учета конверсии или 46% при конверсии около 60%.

¹⁹F ЯМР (d, м.д.): -140,4 (м, 2F), -145,4 (м, 2F).

¹H ЯМР (d, м.д.): 4,3 (с, 2H), 6,7 (м, 1H).

*При более высокой температуре увеличивается выход 1,4-бис-(хлорметил)тетрафторбензола.

1,4-Бис(хлорметил)тетрафторбензол (1c)

Аналогично описанному для 2,3,4,5,6-пентафторбензилхлорида из 249 г (1,66 моль) 1,2,4,5-тетрафторбензола, 380 г (3,30 моль) бис(хлорметилового) эфира и 250 мл хлорсульфоновой кислоты получают 252 г 1,4-бис(хлорметил)тетрафторбензола, чистота 98%+, т.кип. 105-110°C/15 мм рт.ст. (т.пл. 77-78°C). Выход 67%.*

¹⁹F ЯМР (d, м.д.): -140,2 (м, 4F),

¹H ЯМР d, м.д.: 4,3 (с, 2H).

*Если повторно хлорметилировать легкую фракцию перегонки продукта, представляющую собой смесь хлорметилтетрафторбензола с исходным тетрафторбензолом, выход удается повысить до 84%.

3,5-Бис(хлорметил)-2,4,6-трифторбензотрифторид (1g)

Аналогично описанному для 2,3,4,5,6-пентафторбензилхлорида из 22 г (0,11 моль) 2,4,6-трифторбензотрифторида, 30 г (0,26 моль) бис(хлорметилового) эфира и 18 мл хлорсульфоновой кислоты получают 24 г 3,5-бис(хлорметил)-2,4,6-трифторбензотрифторида чистотой 98%, т.кип. 130°C/45 мм рт.ст. Выход 77%.

¹⁹F ЯМР (d, м.д.): -58,0 (м, 3F), -110,5 (м, 1F), -112,6 (м, 2F).

¹H ЯМР (d, м.д.): 4,4 (с, 2H).

2,4,5,6-Тetraфтор-3-(трифторметил)бензилхлорид (1f)

Аналогично описанному для 2,3,4,5,6-пентафторбензилхлорида (1b) из 2,4,5,6-тетрафторбензотрифторида (280 г, 1,28 моль), бис(хлорметилового) эфира (225 г, 1,96 моль)

и хлорсульфоновой кислоты (395 г, 3,39 моль) получают 100 г (0,375 моль) 2,4,5,6-тетрафтор-3-(трифторметил)бензилхлорида, т. кип. 95°C /10 мм рт.ст. Выход 29%.

^{19}F ЯМР (d, м.д.): -59,2 (м, 3F), -121,2(м, 1F), -131,4 (м, 1F), -134,4 (м, 1F), -165,1(м, 1F).

^1H ЯМР (d, м.д.): 4,2 (с, 2H).

2,3,5,6-Тetraфтор-4-(трифторметил)бензилхлорид (1e)

Получен аналогично 2,4,5,6-тетрафтор-3-(трифторметил)бензилхлориду с выходом около 7%. Т. кип. 96-98°C /20 мм рт.ст.

^{19}F ЯМР (d, м.д. от CFCl_3): -143,3 (м,4F), -58,0 (м, 3F).

^1H ЯМР (d, м.д.): 4,1 (с, 2H).

3,4-Дифторбензилхлорид

К 540 мл хлороформа, 270 г (2,37 моль) 1,2-дифторбензола при перемешивании добавляют 580 мл конц. H_2SO_4 . Раствор охлаждают до температуры 5°C и при интенсивном перемешивании в течение 1,5 часов по каплям прибавляют 273 г (2,37 моль) свежеприготовленного бис(хлорметилового) эфира, поддерживая температуру в интервале 3-7°C. После прибавления эфира реакцию перемешивают в течение 1 часа при той же температуре. Затем температуру реакционной массы доводят до комнатной, и смесь выливают на колотый лед. Органический слой отделяют, промывают водой до нейтральной реакции, сушат CaCl_2 и отгоняют основную часть хлороформа. Остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т.кип. 80°C/15 мм рт.ст. Низкокипящие соединения собирают в ловушку, охлаждаемую смесью сухого льда с ацетоном. Содержимое ловушки ректифицируют, получают 70 г исходного 1,2-дифторбензола. После ректификации основной фракции получают 168 г 3,4-дифторбензилхлорида, чистота 97%, т.кип. 80°C/15 мм рт.ст. Выход 59% (с учетом 74%-ной конверсии).

^{19}F ЯМР (d, м.д. от CFCl_3): -136,3 (м, 1F), -135,2 (м, 1F).

^1H ЯМР (d, м.д.): 4,3 (с, 2H), 6,8-7,2 (м, 3H).

1,2-бис(хлорметил)-4,5-дифторбензол

1,2-бис(хлорметил)-4,5-дифторбензол получен без растворителя добавлением бис(хлорметилового) эфира к дифторбензолу в серной кислоте при охлаждении.

^{19}F ЯМР (d, м.д. от CFCl_3): -136,2 (м, 2F)

^1H ЯМР (d, м.д.): 4,22 (с, 4H), 6,75 (т, 2H).

Благодарности

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН.

Список литературы

1. Л.И. Беленький, Ю.Б. Волькенштейн, И.Б. Карманова, Успехи химии, **1977**, 46, 1698-1719.
2. C. Fuson, C.H. McKeever, "Chloromethylation of Aromatic Compounds", Organic Reactions, American Cancer Society, **2011**, 63–90.
3. Штарк А.А., Штейнгарц В.Д., Изв. СО АН СССР. Сер.хим, **1976**, 4, 123-127.
4. CN101973850, **2011**.
5. DE1221234, **1966**.
6. DE1226116, **1966**.
7. GB1065041, **1967**.
8. M. Camps, M. Chatzopoulos, J.-M. Camps and J.-P. Montheard, J. Macromol. Sci. Part C: Polym. Rev. **1987**, 27, 505.
9. H. Zhang and Z. Zhou, J. Appl. Polym. Sci. **2008**, 110, 1756.
10. C. Yan, S. Zhang, D. Yang and X. Jian, J. Appl. Polym. Sci. 2008, 107, 1809.
11. CN106349006, **2017**.
12. R. Baltzly, L. W. Sheehan, A. Stone, J. Org. Chem. **1961**, 26(7), 2353-2355.
13. CN109761743, **2019**.
14. а). «Синтезы фторорганических соединений», под ред. Игумнов С.М., Игумнова Э.В., Москва, **2011**, том 2.
б). «Синтезы фторорганических соединений», под ред. Игумнов С.М., Игумнова Э.В., Москва, **2015**, том 3.
с). «Синтезы фторорганических соединений», под ред. Игумнов С.М., Игумнова Э.В., Москва, **2018**, том 4.
15. «Синтезы органических препаратов», **1958**, 8, 73.